202342013

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 202342013 A

(43)公開日： 中華民國 112 (2023) 年 11 月 01 日

(21)申請案號：112104509 (22)申請日： 中華民國 112 (2023) 年 02 月 09 日

(51)Int. Cl.： *A61K31/435 (2006.01)* *A61K31/41 (2006.01)*
A61K31/337 (2006.01) *A61K31/535 (2006.01)*
A61K31/495 (2006.01) *A61K31/40 (2006.01)*
A61K31/34 (2006.01) *A61K31/381 (2006.01)*
A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2022/02/10 世界智慧財產權組織 PCT/CN2022/075794
2022/04/28 世界智慧財產權組織 PCT/CN2022/090094
2022/10/20 世界智慧財產權組織 PCT/CN2022/126380
2023/01/10 世界智慧財產權組織 PCT/CN2023/071744

(71)申請人：英屬開曼群島商百濟神州有限公司 (開曼群島) BEIGENE, LTD. (KY)
開曼群島

(72)發明人：張國良 ZHANG, GUOLIANG (CN) ；苗建壯 MIAO, JIANZHUANG (CN) ；孫漢資 SUN, HANZI (CN) ；倪志坤 NI, ZHIKUN (CN) ；張智 ZHANG, ZHI (CN) ；王策 WANG, CE (CN)

(74)代理人：葉璟宗；卓俊傑

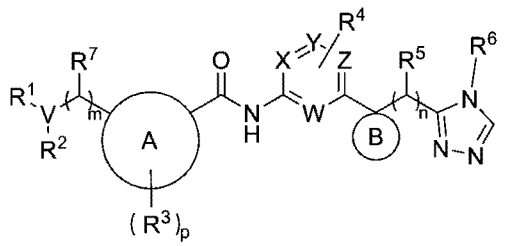
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：55 項 圖式數：0 共 514 頁

(54)名稱

雜環化合物、其組成物及用其進行治療之方法

(57)摘要

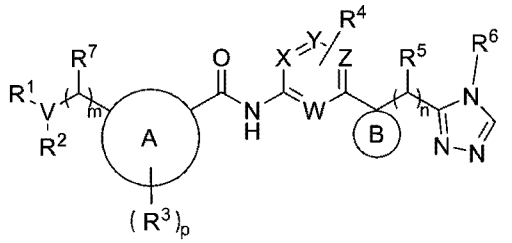
本文提供了具有以下結構的化合物：



(I)

其中該等取代基如本文中所定義，包含有效量的化合物的組成物，以及用於調節免疫細胞活性之方法。

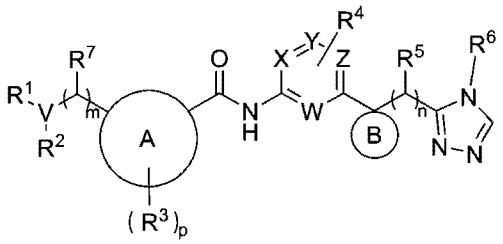
Provided herein are compounds having the following structure:



(I)

wherein the substituents are as defined herein, compositions comprising an effective amount of a compound, and methods for modulating activity of an immune cell.

特徵化學式：



(I)

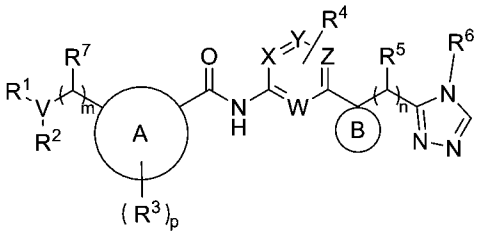
【發明摘要】

【中文發明名稱】雜環化合物、其組成物及用其進行治療之方法

【英文發明名稱】HETEROCYCLIC COMPOUNDS, COMPOSITIONS THEREOF, AND METHODS OF TREATMENT THEREWITH

【中文】

本文提供了具有以下結構的化合物：

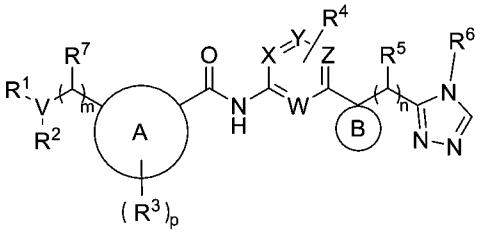


(I)

其中該等取代基如本文中所定義，包含有效量的化合物的組成物，以及用於調節免疫細胞活性之方法。

【英文】

Provided herein are compounds having the following structure:



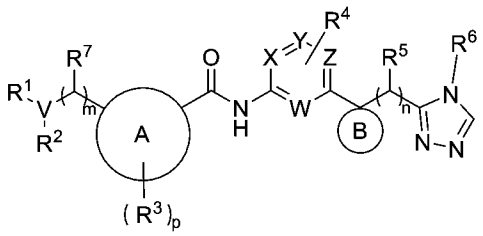
(I)

wherein the substituents are as defined herein, compositions comprising an effective amount of a compound, and methods for modulating activity of an immune cell.

【指定代表圖】無

【代表圖之符號簡單說明】無

【特徵化學式】



(I)

【發明說明書】

【中文發明名稱】雜環化合物、其組成物及用其進行治療之方法

【英文發明名稱】HETEROCYCLIC COMPOUNDS, COMPOSITIONS THEREOF, AND METHODS OF TREATMENT THEREWITH

【技術領域】

【0001】 本文提供了活化T細胞、NK細胞和/或表現出抗腫瘤活性的具有式 (I) 的化合物，使用本文揭露的化合物治療癌症之方法，以及包含該化合物的藥物組成物。

【先前技術】

【0002】 Casitas B系淋巴瘤原癌基因b（Cbl-b）係Cbl家族泛素連接酶的成員之一。Cbl家族蛋白具有相似的結構特徵：高度保守的酪胺酸激酶結合（TKB）結構域（其識別底物）和負責E3泛素連接酶活性的C3HC4 RING（非常有趣的新基因）指結構域（Tsygankov, A., Cbl proteins.[Cbl蛋白] 2008, 紐約: Nova Science Publishers [諾瓦科學出版社], vi, 第210頁）。哺乳動物細胞中Cbl家族的第一個成員c-Cbl（Cbl或RNF55）於1989年被確定為原癌基因蛋白（Langdon, W.Y., 等人, Proc Natl Acad Sci U S A [美國國家科學院院刊], 1989.86(4): 第1168-72頁），Cbl-b（RNF56）和Cbl-c（Cbl-3或RNF57）隨後被選殖並且表徵為與c-Cbl在N末端具有高度序列同源性（Keane, M. M.,等人, Oncogene [致癌基因], 1995.10(12): 第2367-77頁；Kim, M.,等人, Gene [基因], 1999.239(1): 第145-54頁）。在Cbl家族中，c-Cbl和Cbl-b都得到了很好的研究並在哺乳動物組織中普遍表現。

在另一方面，具有較弱E3活性的Cbl-c鮮為人知，並且其在上皮細胞中表現受限（Swaminathan, G.和A.Y.Tsygankov, Journal of Cellular Physiology [細胞生理學雜誌], 2006.209(1): 第21-43頁）。

【0003】 Cbl家族成員表現出相似的自抑制和磷酸化誘導的活化機制。結構和生化研究表明，無活性的c-Cbl和Cbl-b具有自抑制構象，在該構象中，RING結構域處於與E2泛素軛合酶（UbcH5B）具有較低結合親和力的位置。酪胺酸磷酸化（c-Cbl的Y371和Cbl-b的Y363）誘導較大的構象變化，以從TKB結構域上去除RING結構域的遮蔽，從而形成一個表面，以增強c-Cbl和Cbl-b對E2的結合親和力（Kobashigawa, Y.等人, Proc Natl Acad Sci U S A [美國國家科學院院刊], 2011.108(51): 第20579-84頁；Dou, H.等人, Nat Struct Mol Biol [自然結構與分子生物學], 2012.19(2): 第184-92頁）。活化後，c-Cbl和Cbl-b的結構重排將E2朝著底物定位，並促進多泛素或單泛素轉移到離胺酸殘基。泛素化的膜蛋白能夠進一步與內化到內體的ESCRT複合物結合，並減弱受體介導的細胞信號傳導（Ma, K.等人, 2013. 第219-244頁）。

【0004】 在這三個Cbl家族成員中，Cbl-b被廣泛研究並成為了抗腫瘤免疫中重要的細胞內檢查點調節因子。Cbl-b敲除的小鼠對EL4、EG7、TC-1、B16F10同基因移植瘤以及ATM敲除腫瘤或UVB誘導的自發性腫瘤均表現出強烈的排斥反應（Loeser, S.等人, J Exp Med [實驗醫學雜誌], 2007.204(4): 第879-91頁；Chiang, J.Y.等人, J Clin Invest [臨床研究雜誌], 2007.117(4): 第1029-36頁；Paolino, M.等人, Nature [自然], 2014.507(7493): 第508-12頁）。發現CD8+ T細胞和NK細胞在Cbl-b敲除的小鼠中在消除腫瘤方面發揮關鍵作用，因為這兩種細胞群中任一種的耗竭都能消除Cbl-b敲除誘導的腫瘤排斥反應（Loeser, S等人, J Exp Med [實

驗醫學雜誌], 2007.204(4): 第879-91頁；Paolino, M.等人, Nature [自然], 2014.507(7493): 第508-12頁）。Cbl-b缺乏降低T細胞活化閾值並調節共刺激途徑以增強TCR信號傳導（Fang, D.和Y.C.Liu, Nat Immunol [自然·免疫學], 2001.2(9): 第870-5頁；Bachmaier, K.等人, Nature [自然], 2000.403(6766): 第211-6頁；Braun, M.等人, 2020.53(4): 第805-823頁e15；Zhang, J.等人, 2002.169(5): 第2236-40頁）。Cbl-b缺失或E3失活突變可藉由阻斷配位基誘導的TAM受體內化來增強NK細胞功能（Paolino, M.等人, Nature [自然], 2014.507(7493): 第508-12頁）。小鼠中不表現Cbl-b的骨髓源性樹突狀細胞（BMDC）和巨噬細胞在刺激後也表現出更強的活化作用，這可能也促成Cbl-b缺乏誘導的腫瘤消退（Abe, T.等人, Diabetes [糖尿病], 2013.62(6): 第1957-69頁；Wallner, S.等人, PLoS One [公共科學圖書館·綜合], 2013.8(6): 第e65178頁）。總之，靶向Cbl-b係一種有潛力的新型抗癌免疫療法。

【0005】 儘管一些文獻表明，敲除c-Cbl和Cbl-b兩者能夠比單獨敲除c-Cbl或Cbl-b誘導更強的T細胞活化，但c-Cbl可能不是最佳的免疫腫瘤學靶點，因為它藉由下調活化的受體酪胺酸激酶（RTK）而發揮腫瘤抑制因子的作用。在臨床上，CBL中的雜合胚系突變（LOF）與努南氏症候群、RAS蛋白病以及急性髓系白血病、骨髓增生性腫瘤和幼年型粒單核細胞白血病的風險增加有關（Grand, F.H.等人, Blood [血液], 2009.113(24): 第6182-92頁；Becker, H.等人, Blood [血液], 2014.123(12): 第1883-6頁；Loh, M.L.等人, Blood [血液], 2009.114(9): 第1859-63頁；Martinelli, S.等人, Am J Hum Genet [美國人類遺傳學雜誌], 2010.87(2): 第250-7頁）。與Cbl-b敲除相比，c-Cbl敲除改變B16F10和MC38同基因模型中的腫瘤微環境並促進腫瘤生長（Meyer, R.D., D. Husain和N. Rahimi, Oncogene [致癌基

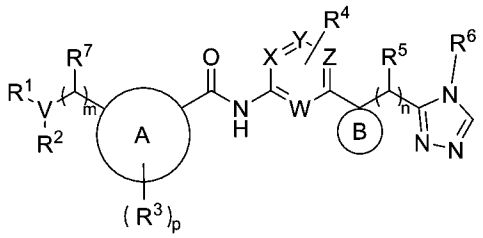
因], 2011.30(19): 第2198-206頁；Lyle, C.等人, Sci Rep [科學報告], 2019.9(1): 第20257頁）。敲除c-Cbl和Cbl-b兩者導致小鼠胚胎死亡。造血性c-Cbl和Cbl-b雙敲除誘發強自體免疫性疾病和早發型致死性骨髓增生性疾病（Naramura, M.等人, Nat Immunol [自然·免疫學], 2002.3(12): 第1192-9頁；Naramura, M.等人, Proc Natl Acad Sci U S A [美國國家科學院院刊], 2010.107(37): 第16274-9頁）。因此，應實現優於c-Cbl的Cbl-b選擇性抑制，以避免潛在的促瘤作用和安全風險。

【0006】 儘管現有的抗CTLA-4和抗PD-1療法已在患有各種腫瘤類型的患者的亞組中顯示出明顯的臨床益處，但是對於開發新的免疫療法來實現穩健且持久的臨床抗腫瘤功效，仍然存在未滿足的醫學需求。臨床前數據強烈表明，開發選擇性Cbl-b靶向療法來提高抗腫瘤免疫力的潛力很大。

【0007】 對本章節中任何參考文獻的引用或識別不應被解釋為承認該參考文獻係本申請之先前技術。

【發明內容】

【0008】 本文提供了具有式 (I) 的化合物：



(I)

或其藥學上可接受的鹽、互變異構物、立體異構物、同位素體、或鏡像異構物，

其中：

V、W、X、Y和Z各自獨立地是CH或N；

R^1和R^2各自獨立地是氫、取代的或未取代的C_{1-8}烷基、取代的或未取代的環烷基、取代的或未取代的非芳族雜環基、取代的或未取代的飽和環烷基烷基、取代的或未取代的非芳族雜環基烷基，或者R^1和R^2與R^1和R^2所連接的原子一起形成取代的或未取代的環烷基或非芳族雜環基；

R^3係氫、鹵素、-CN、羥基、取代的或未取代的C_{1-8}烷基、或取代的或未取代的飽和環烷基；

R^4係氫、鹵素、取代的或未取代的C_{1-8}烷基、或取代的或未取代的飽和環烷基；

R^5係氫、鹵素、取代的或未取代的C_{1-8}烷基、或取代的或未取代的飽和環烷基；

R^6係氫、或取代的或未取代的C_{1-8}烷基；

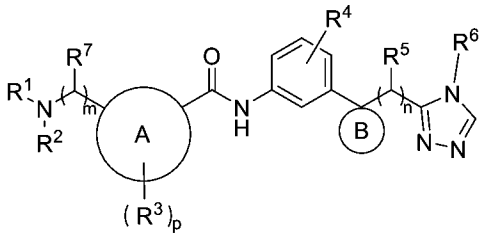
R^7係氫、氘、鹵素、或取代的或未取代的C_{1-8}烷基或取代的或未取代的飽和環烷基；

環A係取代的或未取代的芳基、或取代的或未取代的雜芳基；

基團B係取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的環烷基、取代的或未取代的環烷基烷基、取代的或未取代的飽和螺雙環、或取代的或未取代的非芳族雜環基；並且

m、n和p各自獨立地是0、1、或2。

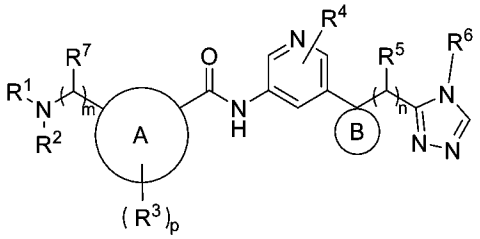
【0009】 在一個實施方式中，具有式 (I) 的化合物係具有式 (IIa) 的化合物：



(IIa)，

或其藥學上可接受的鹽、互變異構物、立體異構物、鏡像異構物、同位素體、或前驅藥。

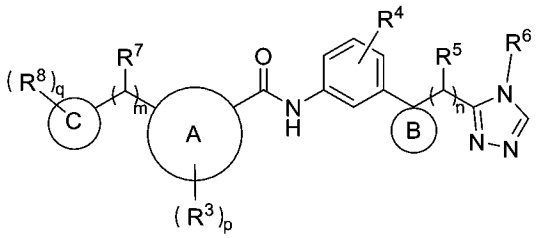
【0010】 在一個實施方式中，具有式 (I) 的化合物係具有式 (IIb) 的化合物：



(IIb)，

或其藥學上可接受的鹽、互變異構物、立體異構物、鏡像異構物、同位素體、或前驅藥。

【0011】 在一個實施方式中，具有式 (I) 的化合物係具有式 (IIIa) 的化合物：



(IIIa)，

或其藥學上可接受的鹽、互變異構物、立體異構物、鏡像異構物、同位素體、或前驅藥，

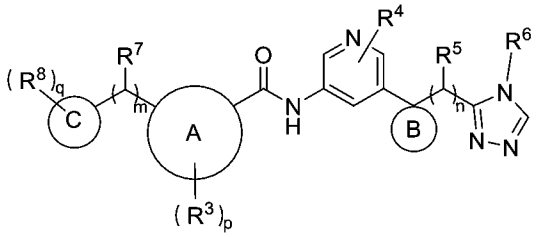
其中基團C係取代的或未取代的飽和螺雙環、取代的或未取代的非芳族雜環基、或取代的或未取代的胺基；

R^8係氫、鹵素、取代的或未取代的C_{1-8}烷基、取代的或未取代的C_{1-8}烷氧基、取代的或未取代的飽和環烷基、或取代的或未取代的飽和環烷基烷

基；或者兩個R^8與它們所連接的一個或多個原子一起形成取代的或未取代的飽和環烷基或取代的或未取代的飽和螺環；並且

q係0、1、2、或3。

【0012】 在一個實施方式中，具有式 (I) 的化合物係具有式 (IIIb) 的化合物：



(IIIb)，

或其藥學上可接受的鹽、互變異構物、立體異構物、鏡像異構物、同位素體、或前驅藥，

其中基團C係取代的或未取代的飽和螺雙環、取代的或未取代的非芳族雜環基、或取代的或未取代的胺基；

R^8係氫、鹵素、取代的或未取代的C_{1-8}烷基、取代的或未取代的C_{1-8}烷氧基、取代的或未取代的飽和環烷基、或取代的或未取代的飽和環烷基烷基；或者兩個R^8與它們所連接的一個或多個原子一起形成取代的或未取代的飽和環烷基或取代的或未取代的飽和螺環；並且

q係0、1、2、或3，

其他變數R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、環A、基團B、p和n如式 (I) 中所定義。

【0013】 本文提供了藥物組成物，該藥物組成物包含有效量的本文提供的化合物或其藥學上可接受的鹽、互變異構物、同位素體、立體異構物或前驅藥，以及藥學上可接受的載體、賦形劑或媒介物。

【0014】 本文提供了調節免疫細胞的活性之方法，該方法包括使所述細胞與有效量的本文提供的化合物或其藥學上可接受的鹽、互變異構物、同位

素體、立體異構物或前驅藥接觸。

【0015】 本文提供了用於治療或預防回應於Cbl-b活性的癌症之方法，該方法包括向有需要的受試者施用有效量的本文提供的化合物。在一個實施方式中，該癌症係血液癌症。在一個實施方式中，該血液癌症係淋巴瘤、白血病、骨髓瘤、或膠質母細胞瘤。

【圖式簡單說明】

【0016】

無

【實施方式】

【0017】 定義

【0018】 如本文所用的術語「Cbl-b」係指Cbl-b蛋白。該術語還包括Cbl-b的天然存在的變體，包括剪接變體或等位基因變體。該術語還包括Cbl-b的非天然存在的變體，如重組Cbl-b蛋白或其截短的變體，該等變體通常保留天然存在的Cbl-b或天然存在的Cbl-b變體的結合能力（例如，與E2酶結合的能力）。

【0019】 如本文以及在說明書和所附申請專利範圍中所用，不定冠詞「一個/種（a和an）」以及定冠詞「該（the）」包括複數以及單數指代物，除非上下文另有明確指示。

【0020】 如本文所用，除非另有說明，術語「約（about）」和「大約（approximately）」，當與組成物或劑型的成分的劑量、量或重量百分數連接使用時，意指由熟悉該項技術者識別的劑量、量或重量百分數，以提

供與從指定劑量、量或重量百分數獲得的藥理作用等效的藥理作用。在某些實施方式中，術語「約」和「大約」，當在此上下文中使用時，考慮係在指定劑量、量或重量百分數的30%以內、20%以內、15%以內、10%以內、或5%以內的劑量、量或重量百分數。

【0021】 如本文所用，除非另有說明，術語「約」和「大約」，當與數值或值的範圍連接使用時，該數值或值的範圍被提供以表徵特定的實體形式，例如具體溫度或溫度範圍，例如像描述熔化、脫水、去溶劑化或玻璃化轉變的溫度；質量變化，例如像作為溫度或濕度的函數的質量變化；溶劑或水含量，例如就質量或百分數而言；或峰位置，例如像在分析中，例如藉由IR或拉曼光譜或XRPD；其指示值或值的範圍可以偏離熟悉該項技術者認為合理的程度，同時仍描述該實體形式。用於表徵晶體形式和非晶形固體的技術包括但不限於熱重分析（TGA）、差示掃描量熱法（DSC）、X射線粉末繞射法（XRPD）、單晶X射線繞射法、振動光譜（例如紅外（IR）和拉曼光譜）、固態和溶液核磁共振（NMR）光譜、光學顯微鏡、高溫熱台光學顯微鏡、掃描電子顯微鏡（SEM）、電子晶體學和定量分析、粒度分析（PSA）、表面積分析、溶解度研究和溶出度研究。在某些實施方式中，術語「約」和「大約」，當在此上下文中使用時，指示數值或值的範圍可以在所述值或值的範圍的30%、20%、15%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1.5%、1%、0.5%或0.25%以內變化。例如，在一些實施方式中，XRPD峰位置的值可變化最多 ± 0.2° 2θ（或 ± 0.2度2θ），同時仍描述特定的XRPD峰。

【0022】 「烷基」基團係飽和、部分飽和或不飽和直鏈或支鏈非環狀烴，具有1至10個碳原子，通常為1至8個碳原子，或在一些實施方式中為1至6個、1至4個或2至6個碳原子。代表性烷基基團包括-甲基、-乙基、-正丙基、

-正丁基、-正戊基和-正己基；而飽和支鏈烷基包括-異丙基、-二級丁基、-異丁基、-三級丁基、-異戊基、-新戊基、三級戊基、-2-甲基戊基、-3-甲基戊基、-4-甲基戊基、-2,3-二甲基丁基等。不飽和烷基基團的例子尤其包括但不限於乙烯基、烯丙基、$-CH=CH(CH_3)$、$-CH=C(CH_3)_2$、$-C(CH_3)=CH_2$、$-C(CH_3)=CH(CH_3)$、$-C(CH_2CH_3)=CH_2$、-C≡CH、$-C\equiv C(CH_3)$、$-C\equiv C(CH_2CH_3)$、$-CH_2C\equiv CH$、$-CH_2C\equiv C(CH_3)$和$-CH_2C\equiv C(CH_7CH_3)$。烷基基團可以是取代的或未取代的。當本文描述的烷基基團被說成係「取代的」時，它們可以被本文揭露的示例性化合物和實施方式中發現的任何一個或多個取代基以及以下取代：鹵素（氯、碘、溴、或氟）；烷基；羥基；烷氧基；烷氧基烷基；胺基；烷基胺基；羧基；硝基；氰基；硫醇；硫醚；亞胺；醯亞胺；脒；胍；烯胺；胺基羰基；醯胺基；膦酸基；膦；硫代羰基；磺醯基；碸；磺醯胺；酮；醛；酯；脲；尿烷；肟；羥基胺基；烷氧基胺；芳烷氧基胺；N-氧化物；肼；醯肼；腙；疊氮化物；異氰酸酯；異硫氰酸酯；氰酸酯；硫氰酸酯；$B(OH)_2$；或O(烷基)胺基羰基。

【0023】「環烷基」基團係具有3至10個碳原子的飽和、部分飽和、或不飽和環狀烷基基團，其具有可視需要被1至3個烷基基團取代的單個環或多個縮合環或橋接環。在一些實施方式中，環烷基基團具有3至8個環成員，而在其他實施方式中，環碳原子的數量範圍為3至5、3至6、或3至7。包含超過一個環的環烷基可以是稠合的、螺環的或橋接的、或其組合。舉例來說，此類環烷基基團包括單環結構，如環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、1-甲基環丙基、2-甲基環戊基、2-甲基環辛基等，或包括多環或橋接環結構，如1-雙環[1.1.1]戊基、雙環[2.1.1]己基、雙環[2.2.1]庚基、雙環[2.2.2]辛基、金剛烷基等。不飽和環烷基基團的例子尤其包括環己烯基、環戊烯基、環己二烯基、丁二烯基、戊二烯基、己二烯基。環烷

基基團可以是取代的或未取代的。舉例來說，此類取代的環烷基基團包括環己醇等。

【0024】「芳基」基團係具有6至14個碳原子的芳族碳環基團，其具有單個環（例如苯基）或多個縮合環（例如萘基或蒽基）。在一些實施方式中，芳基基團含有6-14個碳原子，在其他實施方式中，其含有在基團的環部分中的6至12或甚至6至10個碳原子。具體的芳基包括苯基、聯苯基、萘基等。芳基基團可以是取代的或未取代的。短語「芳基基團」還包括含有稠合環的基團，如稠合芳族-脂肪族環系（例如，二氫茚基、四氫萘基等）。

【0025】「雜環基」係芳族（也稱為雜芳基）或非芳族環烷基，其中一至四個環碳原子獨立地被來自由O、S和N組成的群組的雜原子替代。在一些實施方式中，雜環基基團包括3至10個環成員，而其他此類基團具有3至5個、3至6個、或3至8個環成員。雜環基也可以與任何環原子（即，雜環的任何碳原子或雜原子）上的其他基團鍵合。雜環基基團可以是取代的或未取代的。雜環基基團可以包括多個縮合環，包括但不限於雙環、三環和四環、以及橋接環系或螺環系。雜環基基團包括不飽和、部分飽和和飽和環系，例如，咪唑基、咪唑啉基和咪唑啶基（例如，咪唑啶-4-酮或咪唑啶-2,4-二酮基）基團。短語雜環基包括稠合環種類，包括包含稠合芳族和非芳族基團的那些種類，例如像1-和2-胺基四氫化萘、苯并三唑基（例如，1H-苯并[d][1,2,3]三唑基）、苯并咪唑基（例如，1H-苯并[d]咪唑基）、2,3-二氫苯并[1,4]二噁呯基和苯并[1,3]二氧雜環戊烯基。該短語還包括含有雜原子的橋接多環系，例如但不限於口昆啶基。雜環基基團的代表性例子包括但不限於吖環丙烷基、氮雜環丁烷基、氮雜環庚烷基、氧雜環丁烷基、吡咯啶基、咪唑啶基（例如，咪唑啶-4-酮基或咪唑啶-2,4-二酮基）、吡唑啶基、四氫噻唑基、四氫噻吩基、四氫呋喃基、二氧雜環戊烯基、呋喃基、噻吩

基、吡咯基、吡咯啉基、咪唑基、咪唑啉基、吡唑基、吡唑啉基、三唑基、四唑基、噁唑基、異噁唑基、苯并異噁唑基（例如，苯并[d]異噁唑基）、噻唑基、噻唑啉基、異噻唑基、噻二唑基、噁二唑基、哌啶基、哌啡基（例如，哌啡-2-酮基）、味啉基、硫代味啉基、四氫哌喃基（例如、四氫-2H-哌喃基）、四氫硫代哌喃基、噻噁烊基、二氧基、二噻烊基、哌喃基、吡啶基、嘧啶基、嗒啡基、吡啡基、三啡基、二氫吡啶基、二氫二噻吩基（dihydrodithiinyl）、二氫二亞硫醯基、1,4-二氧雜螺[4.5]癸烷基、高哌啡基、口昆啶基、吲哚基（例如，吲哚基-2-酮基或異吲哚啉-1-酮基）、吲哚啉基、異吲哚基、異吲哚啉基、氮雜吲哚基（吡咯并吡啶基或1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基）、吲唑基、吲口巾基、苯并三唑基（例如，1H-苯并[d][1,2,3]三唑基）、苯并咪唑基（例如，1H-苯并[d]咪唑基或1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮基）、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噻唑基、苯并噁二唑基、苯并噁二唑基、苯并二噻吩基（benzodithiinyl）、苯并氧雜噻吩基（benzoxathiinyl）、苯并噻啡基、苯并噁唑基（即，苯并[d]噁唑基）、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、苯并[1,3]二氧雜環戊烯基、吡唑并吡啶基（例如，1H-吡唑并[3,4-b]吡啶基、1H-吡唑并[4,3-b]吡啶基）、咪唑并吡啶基（例如，氮雜苯并咪唑基或1H-咪唑并[4,5-b]吡啶基）、三唑并吡啶基、異噁唑並吡啶基、嘌呤基、黃嘌呤基、腺嘌呤基、鳥嘌呤基、喹啉基、異喹啉基（例如，3,4-二氫異喹啉-1(2H)-酮基）、喹啡基、喹噁啉基、喹唑啉基、口辛啉基、酞啡基、口奈啶基、喋啶基、硫雜萘基、二氫苯并噻啡基、二氫苯并呋喃基、二氫吲哚基、二氫苯并二噁啡基、四氫吲哚基、四氫吲唑基、四氫苯并咪唑基、四氫苯并三唑基、四氫吡咯并吡啶基、四氫吡唑并吡啶基、四氫咪唑并吡啶基、四氫三唑并吡啶基、四氫嘧啶-2(1H)-酮和四氫喹啉基基團。代表性非芳族雜環基基團不包括包含稠合芳族基團的稠

合環種類。非芳族雜環基基團的例子包括吖環丙烷基、氮雜環丁烷基、氮雜環庚烷基、吡咯啶基、咪唑啶基（例如，咪唑啶-4-酮基或咪唑啶-2,4-二酮基）、吡唑啶基、四氫噻唑基、四氫噻吩基、四氫呋喃基、哌啶基、哌啡基（例如，哌啡-2-酮基）、味啉基、硫代味啉基、四氫哌喃基（例如，四氫-2H-哌喃基）、四氫硫代哌喃基、噻噁唏基、二噻唏基、1,4-二氧雜螺[4.5]癸烷基、高哌啡基、奎寧基、或四氫嘧啶-2(1H)-酮。代表性的取代的雜環基基團可以被各種取代基（如下文列出的那些）單取代，或取代多於一次（例如但不限於吡啶基或味啉基基團，2次、3次、4次、5次、或6次），或雙取代。

【0026】「雜芳基」基團係在雜芳環系中具有一至四個雜原子作為環原子的芳基環系統，其中其餘的原子係碳原子。在一些實施方式中，雜芳基基團含有3至6個環原子，在其他實施方式中，其含有在基團的環部分中的6至9個或甚至6至10個原子。合適的雜原子包括氧、硫和氮。在某些實施方式中，雜芳基環系係單環或雙環的。非限制性例子包括但不限於以下基團，例如吡咯基、吡唑基、咪唑基、三唑基、四唑基、噁唑基、異噁唑基、苯并異噁唑基（例如，苯并[d]異噁唑基）、噻唑基、吡咯基、嗒啡基、嘧啶基、吡啡基、噻吩基、苯并噻吩基、呋喃基、苯并呋喃基、吲哚基（例如，吲哚基-2-酮基或異吲哚啉-1-酮基）、氮雜吲哚基（吡咯并吡啶基或1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基）、吲唑基、苯并咪唑基（例如，1H-苯并[d]咪唑基）、咪唑并吡啶基（例如，氮雜苯并咪唑基或1H-咪唑并[4,5-b]吡啶基）、吡唑并吡啶基、三唑并吡啶基、苯并三唑基（例如，1H-苯并[d][1,2,3]三唑基）、苯并噁唑基（例如，苯并[d]噁唑基）、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、異噁唑並吡啶基、硫雜萘基、噁唭基、黃噁唭基、腺噁唭基、鳥噁唭基、喹啉基、異喹啉基（例如，3,4-二氫異喹啉-1(2H)-酮基）、四氫喹啉基、喹噁啉基

和喹唑啉基基團。

【0027】 如本文所用，「螺環」係指其中相鄰的環藉由單個原子附接的兩個或更多個環。螺環中的各個環可以是相同或不同的。螺環中的各個環可以是取代的或未取代的，並且可以與一組螺環中的其他各個環具有不同的取代基。

【0028】 「環烷基烷基」基團係具有以下式的基團：-烷基-環烷基，其中烷基和環烷基如上文所定義。取代的環烷基烷基基團可以在該基團的烷基、環烷基、或烷基和環烷基部分這兩者處係取代的。代表性環烷基烷基基團包括但不限於甲基環丙基、甲基環丁基、甲基環戊基、甲基環己基、乙基環丙基、乙基環丁基、乙基環戊基、乙基環己基、丙基環戊基、丙基環己基等。

【0029】 「芳烷基」基團係具有以下式的基團：-烷基-芳基，其中烷基和芳基如上文所定義。取代的芳烷基基團可以在該基團的烷基、芳基、或烷基和芳基部分這兩者處係取代的。代表性芳烷基基團包括但不限於苄基和苯乙基基團以及稠合(環烷基芳基)烷基基團，如4-乙基-二氫茚基。

【0030】 「雜環基烷基」基團係具有以下式的基團：-烷基-雜環基，其中烷基和雜環基如上文所定義。取代的雜環基烷基基團可以在該基團的烷基、雜環基、或烷基和雜環基部分這兩者處係取代的。代表性雜環基烷基基團包括但不限於4-乙基味啉基、4-丙基味啉基、呋喃-2-基甲基、呋喃-3-基甲基、吡啶-3-基甲基、四氫呋喃-2-基乙基和吲哚-2-基丙基。

【0031】 「鹵素」係氟、氯、溴或碘。

【0032】 「羥基烷基」基團係被一個或多個羥基基團取代的上述烷基基團。

【0033】 「烷氧基（alkoxy或alkoxyl）」基團係-O-(烷基)，其中烷基如上

文所定義。

【0034】「烷氧基烷基」基團係-(烷基)-O-(烷基)，其中烷基如上文所定義。

【0035】「胺基」基團係具有以下式的基團：$-NH_2$。

【0036】「烷基胺基」基團係具有以下式的基團：-NH-烷基或$-N(烷基)_2$，其中每個烷基獨立地如上文所定義。

【0037】「羧基」基團係具有以下式的基團：-C(O)OH。

【0038】「胺基羰基」基團係具有以下式的基團：$-C(O)N(R^{\#})_2$、$-C(O)NH(R^{\#})$或$-C(O)NH_2$，其中每個$R^{\#}$獨立地是取代的或未取代的如上文所定義的烷基、環烷基、芳基、芳烷基、雜環基或雜環基基團。

【0039】「醯胺基」基團係具有以下式的基團：$-NHC(O)(R^{\#})$或$-N(烷基)C(O)(R^{\#})$，其中每個烷基和$R^{\#}$獨立地如上文所定義。

【0040】「磺醯基胺基」基團係具有以下式的基團：$-NHSO_2(R^{\#})$或$-N(烷基)SO_2(R^{\#})$，其中每個烷基和$R^{\#}$如上文所定義。

【0041】「脲」基團係具有以下式的基團：$-N(烷基)C(O)N(R^{\#})_2$、$-N(烷基)C(O)NH(R^{\#})$、$-N(烷基)C(O)NH_2$、$-NHC(O)N(R^{\#})_2$、$-NHC(O)NH(R^{\#})$、或$-NH(CO)NHR^{\#}$，其中每個烷基和$R^{\#}$獨立地如上文所定義。

【0042】當本文所述之基團（除烷基基團外）被稱為「取代的」時，它們可以被任何適當的一個或多個取代基取代。取代基的說明性例子係在本文揭露的示例性化合物和實施方式中發現的那些，以及鹵素（氯、碘、溴、或氟）；烷基；羥基；烷氧基；烷氧基烷基；胺基；烷基胺基；羧基；硝基；氰基；硫醇；硫醚；亞胺；醯亞胺；脒；胍；烯胺；胺基羰基；醯胺基；膦酸基；膦；硫代羰基；磺醯基；碸；磺醯胺；酮；醛；酯；脲；尿烷；肟；羥基胺基；烷氧基胺；芳烷氧基胺；N-氧化物；肼；醯肼；腙；

疊氮化物；異氰酸酯；異硫氰酸酯；氰酸酯；硫氰酸酯；oxo(=O)；$B(OH)_2$，O(烷基)胺基羰基；環烷基，其可以是單環的或者稠合或非稠合多環的（例如，環丙基、環丁基、環戊基、或環己基），或雜環基，其可以是單環的或者稠合或非稠合多環的（例如，吡咯啶基、哌啶基、哌啡基、味啉基、或噻啡基）；單環或者稠合或非稠合多環芳基或雜芳基（例如，苯基、萘基、吡咯基、吲哚基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、三唑基、四唑基、吡唑基、吡啶基、喹啉基、異喹啉基、吖啶基、吡啡基、嗒啡基、嘧啶基、苯并咪唑基、苯并噻吩基、或苯并呋喃基）；芳基氧基；芳烷基氧基；雜環基氧基；以及雜環基烷氧基。

【0043】 如本文所用，術語「藥學上可接受的鹽」係指由藥學上可接受的無毒酸或鹼（包括無機酸和鹼以及有機酸和鹼）製備的鹽。具有式 (I) 的化合物的合適的藥學上可接受的鹼加成鹽包括但不限於本領域熟知的那些，參見例如，*Remington's Pharmaceutical Sciences* [雷明頓藥物科學], 第18版, Mack Publishing [麥克出版社], 賓夕法尼亞州伊斯頓 (1990)，*或* *Remington: The Science and Practice of Pharmacy* [雷明頓：藥物科學與實踐], 第19版, Mack Publishing [麥克出版社], 賓夕法尼亞州伊斯頓 (1995)。

【0044】 如本文所用並且除非另有指示，術語「立體異構物」或「立體異構純的」意指化合物的一種立體異構物，其基本上不含該化合物的其他立體異構物。例如，具有一個手性中心的立體異構純化合物將基本上不含該化合物的相反鏡像異構物。具有兩個手性中心的立體異構純化合物將基本上不含該化合物的其他非鏡像異構物。典型的立體異構純化合物包含按重量計大於約80%的該化合物的一種立體異構物和按重量計小於約20%的該化合物的其他立體異構物，按重量計大於約90%的該化合物的一種立體異

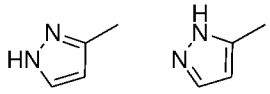
構物和按重量計小於約10%的該化合物的其他立體異構物，按重量計大於約95%的該化合物的一種立體異構物和按重量計小於約5%的該化合物的其他立體異構物，或按重量計大於約97%的該化合物的一種立體異構物和按重量計小於約3%的該化合物的其他立體異構物。該等化合物可以有手性中心，並且可以以外消旋物、單獨的鏡像異構物或非鏡像異構物、以及其混合物的形式存在。所有該等異構形式（包括其混合物）都包括在本文揭露的實施方式中。

【0045】 該等化合物的立體異構純形式的用途以及該等形式的混合物的用途都涵蓋在本文揭露的實施方式中。例如，包含特定化合物的等量或不等量鏡像異構物的混合物可以用於本文揭露之方法和組成物中。可以使用標準技術（如手性柱或手性拆分劑）來不對稱地合成或拆分該等異構物。參見例如，Jacques, J.等人, *Enantiomers, Racemates and Resolutions* [鏡像異構物、外消旋物及拆分](Wiley-Interscience [威利國際科學出版社], 紐約, 1981)；Wilen, S. H.等人, *Tetrahedron* [四面體] 33:2725 (1977)；Eliel, E. L., *Stereochemistry of Carbon Compounds* [碳化合物的立體化學](McGraw-Hill [麥格勞希爾出版社], 紐約州, 1962)；以及Wilen, S. H., *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* [拆分劑和光學解析度表] 第268頁 (E.L.Eliel編輯, Univ. of Notre Dame Press [聖母大學出版社], 聖母大學, 印第安那州, 1972)。

【0046】 還應注意的是，化合物可以包括E和Z異構物或其混合物，以及順式和反式異構物或其混合物。在某些實施方式中，化合物被分離為E或Z異構物。在其他實施方式中，化合物係E和Z異構物的混合物。

【0047】 「互變異構物」係指化合物的彼此處於平衡狀態的異構形式。該等異構形式的濃度將取決於該化合物所處的環境，並可能根據例如該化合

物是否為固體或處於有機溶液或水溶液中而有所不同。例如，在水溶液中，吡唑可以表現出以下異構形式，它們被稱為彼此的互變異構物：



。

【0048】 如熟悉該項技術者容易理解的，很多官能基和其他結構都可能表現出互變異構，並且具有式 (I) 的化合物的所有互變異構物都在本發明的範圍內。

【0049】 還應注意的是，化合物可以在一個或多個原子處含有非天然比例的原子同位素。例如，化合物可以用放射性同位素進行放射性標記，例如用氚（^{3}H）、碘-125（^{125}I）、硫-35（^{35}S）或碳-14（^{14}C）標記，或者可以是同位素富集的，例如富集氘（^{2}H）、碳-13（^{13}C）或氮-15（^{15}N）。如本文所用，「同位素體」係同位素富集的化合物。術語「同位素富集的」係指具有不同於原子的天然同位素組成的同位素組成的原子。「同位素富集的」也可指如下化合物，該化合物含有具有不同於原子的天然同位素組成的同位素組成的至少一個原子。術語「同位素組成」係指給定原子的每種同位素的量。放射性標記的和同位素富集的化合物可用作治療劑（例如，癌症和炎症治療劑）、研究試劑（例如，結合測定試劑）和診斷試劑（例如，體內顯像劑）。本文所述之化合物的所有同位素變化（無論是否具有放射性）都應涵蓋在本文所提供的實施方式的範圍內。在一些實施方式中，提供了化合物的同位素體，例如，該等同位素體係氘、碳-13或氮-15富集的化合物。

【0050】 如本文所用的「治療」意指障礙、疾病或病症或與障礙、疾病或病症相關的一個或多個症狀的整體或部分緩解，或減緩或停止該等症狀的進一步進展或惡化，或減弱或根除障礙、疾病或症狀本身的一個或多個病

因。在一些實施方式中，「治療」意指障礙、疾病或病症的整體或部分緩解，或減緩或停止該等症狀的進一步進展或惡化。在另一個實施方式中，「治療」意指障礙、疾病或病症或與病症相關的症狀的整體或部分緩解，其中該病症係可藉由抑制Cbl-b來治療或預防的。

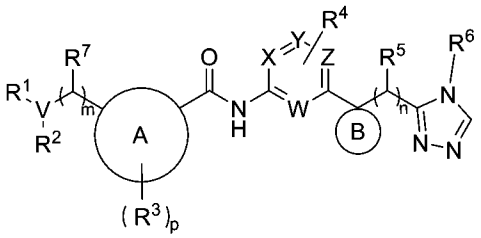
【0051】 如本文所用的「預防」意指如下方法，該方法延遲和/或阻止障礙、疾病或病症的整體或部分發病、復發或傳播；阻攔受試者患上障礙、疾病或病症；或降低受試者患障礙、疾病或病症的風險。在一個實施方式中，該病症係可藉由抑制Cbl-b來治療或預防的病症。

【0052】 與化合物連接使用的術語「有效量」意指能夠治療或預防本文揭露的障礙、疾病或病症或其症狀的量。

【0053】 術語「受試者」包括動物，包括但不限於諸如牛、猴、馬、綿羊、豬、雞、火雞、鵪鶉、貓、狗、小鼠、大鼠、兔或豚鼠等動物，在一個實施方式中是哺乳動物，在另一個實施方式中是人類。

【0054】 化合物

【0055】 **方面1**：本文提供了具有以下式 (I) 的化合物：



(I)

及其藥學上可接受的鹽、互變異構物、立體異構物、鏡像異構物、同位素體和前驅藥，

其中：

V、W、X、Y和Z各自獨立地是CH或N；

R^1和R^2各自獨立地是氫、取代的或未取代的C_{1-8}烷基、取代的或未取

代的環烷基、取代的或未取代的非芳族雜環基、取代的或未取代的飽和環烷基烷基、取代的或未取代的非芳族雜環基烷基，或者R^1和R^2與R^1和R^2所連接的原子一起形成取代的或未取代的環烷基或非芳族雜環基；

R^3係氫、鹵素、-CN、羥基、取代的或未取代的C_{1-8}烷基、或取代的或未取代的飽和環烷基；

R^4係氫、鹵素、取代的或未取代的C_{1-8}烷基、或取代的或未取代的飽和環烷基；

R^5係氫、鹵素、取代的或未取代的C_{1-8}烷基、或取代的或未取代的飽和環烷基；

R^6係氫、或取代的或未取代的C_{1-8}烷基；

R^7係氫、氘、鹵素、或取代的或未取代的C_{1-8}烷基或取代的或未取代的飽和環烷基；

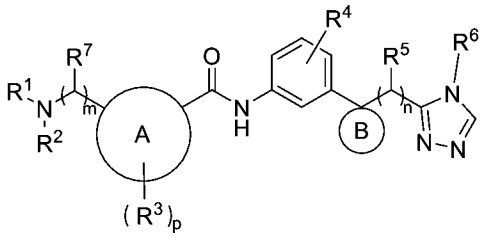
環A係取代的或未取代的芳基、或取代的或未取代的雜芳基；

基團B係取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的環烷基、取代的或未取代的環烷基烷基、取代的或未取代的飽和螺雙環、或取代的或未取代的非芳族雜環基；並且

m、n和p各自獨立地是0、1、或2。

【0056】 在一個實施方式中，R^7係氫、鹵素、或取代的或未取代的C_{1-8}烷基或取代的或未取代的飽和環烷基。

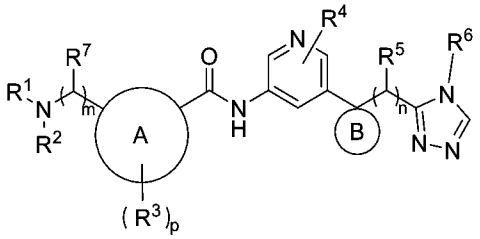
【0057】 **方面2**：在一個實施方式中，具有式 (I) 的化合物係具有式 (IIa) 的化合物：



(IIa)，

或其藥學上可接受的鹽、互變異構物、立體異構物、鏡像異構物、同位素體、或前驅藥。

【0058】 在一個實施方式中，具有式 (I) 的化合物係具有式 (IIb) 的化合物：



(IIb)，

或其藥學上可接受的鹽、互變異構物、立體異構物、鏡像異構物、同位素體、或前驅藥。

【0059】 在一個實施方式中，R^1係取代的或未取代的C_{1-8}烷基、取代的或未取代的環烷基、或取代的或未取代的飽和環烷基烷基。

【0060】 在一個實施方式中，R^1係2,2,2-三氟乙基、環丙基甲基、環丁基、環戊基、3,3-二氟環戊基、環己基、3,3-二氟-環己基、3-三氟甲基環己基、或1-甲基雙環[1.1.1]戊基；較佳的是2,2,2-三氟乙基、環丙基甲基、環丁基、環戊基、3,3-二氟-環戊基、環己基、3,3-二氟-環己基、3-三氟甲基環己基、或1-甲基雙環[1.1.1]戊基。

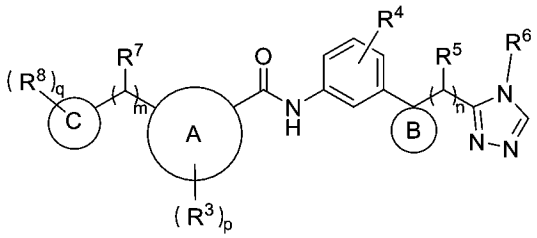
【0061】 在一個實施方式中，R^1係取代的或未取代的C_{2-8}烷基、取代的或未取代的環丙基、取代的或未取代的環丁基、取代的或未取代的環戊基、取代的或未取代的環己基、取代的或未取代的環丙基甲基、取代的或未取代的環丁基甲基、取代的或未取代的環戊基甲基、取代的或未取代的環己基甲基；

更較佳的是2-甲基丙基、新戊基、(R)-(二級丁基)、1-甲基環丙基、1-

甲基環丁基、(1S,3S)-3-甲基環丁基、3-甲基環丁基、(R)-3,3-二氟環戊基、環丙基甲基、(S)-3,3-二氟環戊基、(S)-1-環丙基乙基、(1-甲基環丙基)甲基、(1-氟環丙基)甲基、環丁基甲基、1-環丁基乙基、(S)-1-環丁基乙基、(1-甲基環丁基)甲基、(1-氟環丁基)甲基、環戊基甲基、(1-甲基環戊基)甲基、(1-氟環戊基)甲基、1-環戊基乙基、(S)-1-環戊基乙基、(1-甲基環戊基)甲基、環己基甲基、1-環己基乙基、(1-甲基環己基)甲基、(4,4-二氟環己基)甲基、(3,3-二氟環己基)甲基、(3,3-二氟環戊基)甲基、環己基、環庚基。

【0062】 在一個實施方式中，R^2係氫。

【0063】 **方面3**：在一個實施方式中，具有式 (I) 的化合物係具有式 (IIIa) 的化合物：



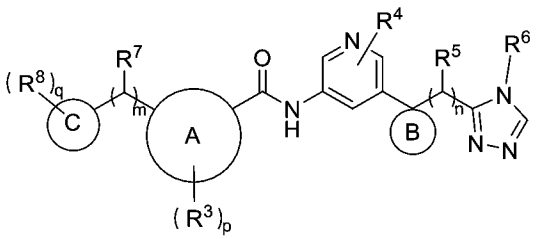
(IIIa)，

其中基團C係取代的或未取代的飽和螺雙環、取代的或未取代的非芳族雜環基、或取代的或未取代的胺基；

R^8係氫、鹵素、取代的或未取代的C_{1-8}烷基、取代的或未取代的C_{1-8}烷氧基、取代的或未取代的飽和環烷基、或取代的或未取代的飽和環烷基烷基；或者兩個R^8與它們所連接的一個或多個原子一起形成取代的或未取代的飽和環烷基或取代的或未取代的飽和螺環；並且

q係0、1、2、或3。

【0064】 在一個實施方式中，具有式 (I) 的化合物係具有式 (IIIb) 的化合物：



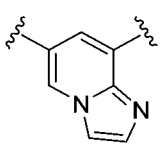
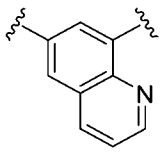
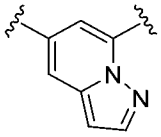
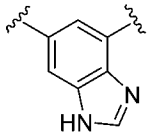
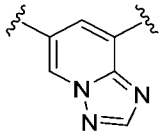
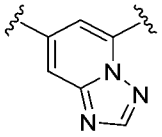
(IIIb)，

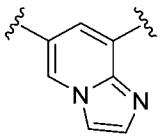
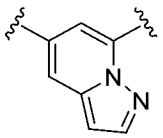
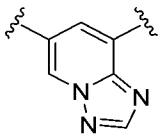
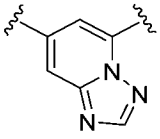
其中基團C係取代的或未取代的飽和螺雙環、取代的或未取代的非芳族雜環基、或取代的或未取代的胺基；

R^8係氫、鹵素、取代的或未取代的C_{1-8}烷基、取代的或未取代的C_{1-8}烷氧基、取代的或未取代的飽和環烷基、或取代的或未取代的飽和環烷基烷基；或者兩個R^8與它們所連接的一個或多個原子一起形成取代的或未取代的飽和環烷基或取代的或未取代的飽和螺環；並且

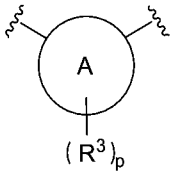
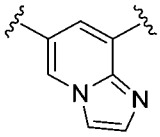
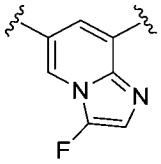
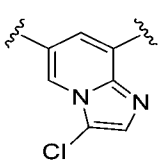
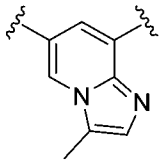
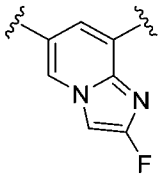
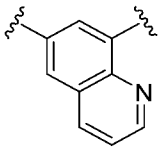
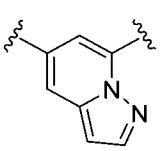
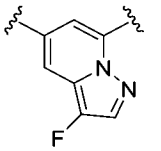
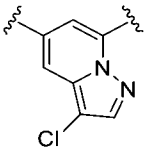
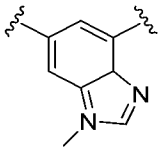
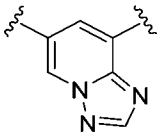
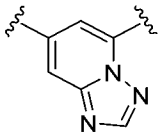
q係0、1、2、或3。

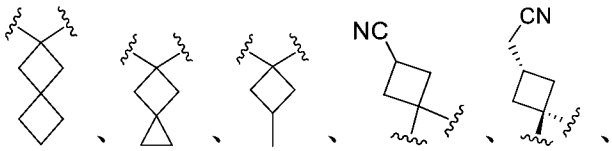
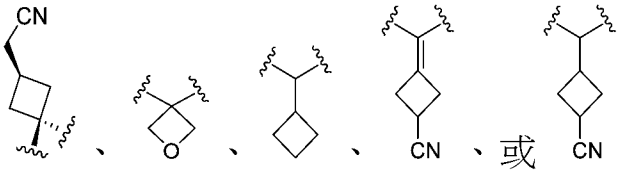
【0065】 **方面4**：在一個實施方式中，環A係取代的或未取代的雙環雜芳基。

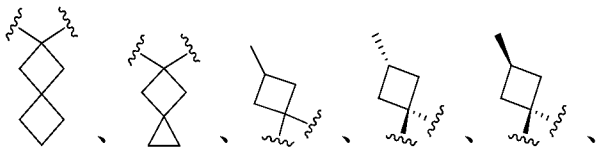
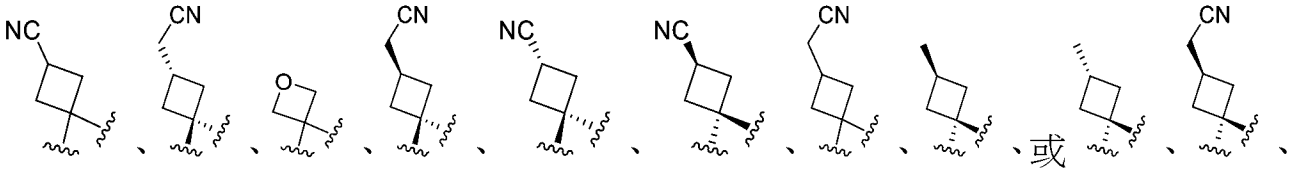
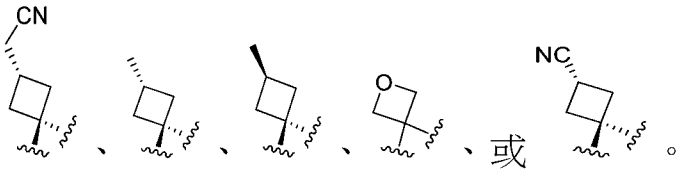
【0066】 **方面5**：在一個實施方式中，環A係  、  、  、  、  、或  。

【0067】 在一個實施方式中，其中環A係  、  、  、  或 。

【0068】 在一個實施方式中，R^3係氫、鹵素、或取代的或未取代的C_{1-8}烷基；較佳的是氫、F、Cl、或甲基。

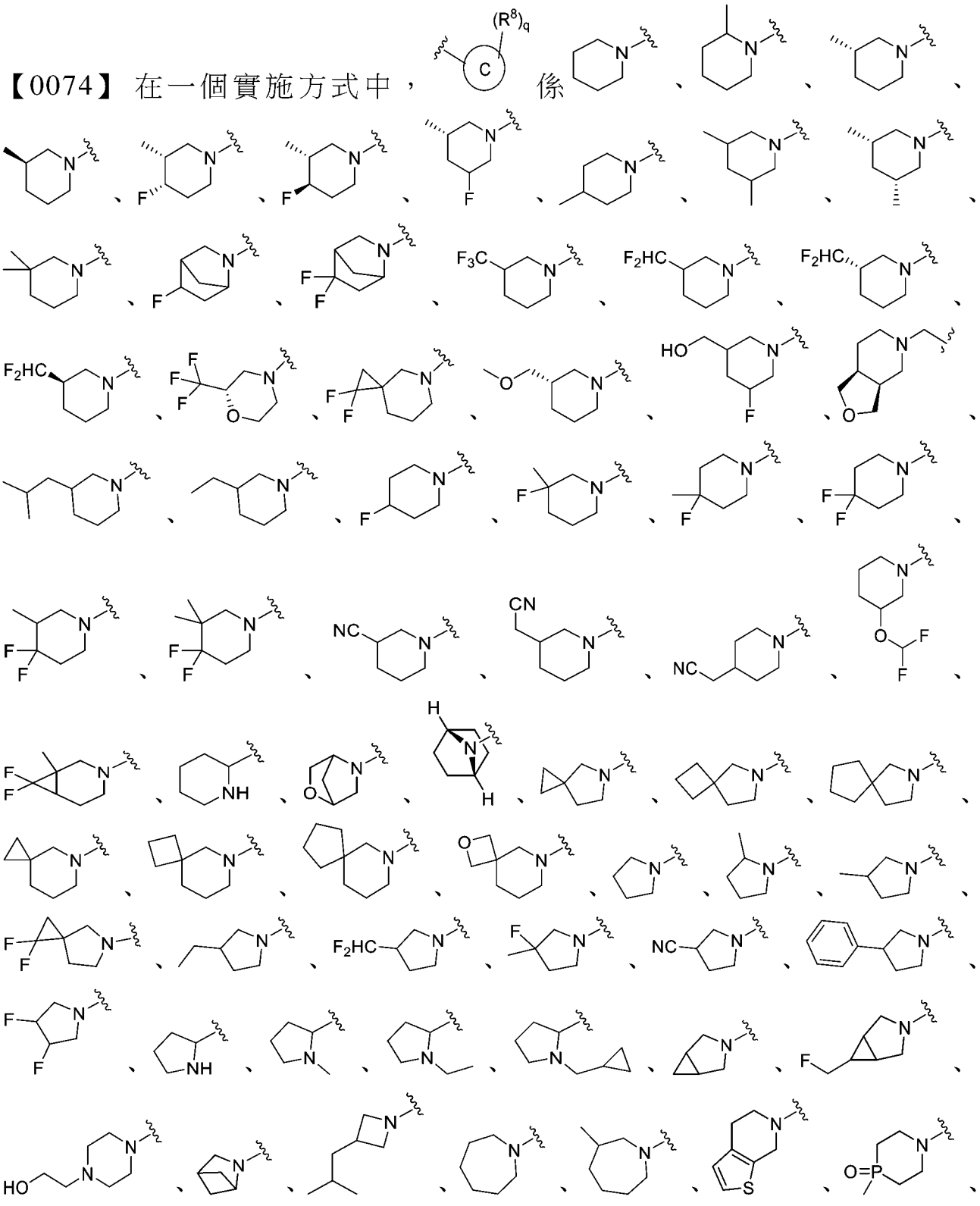
【0069】在一個實施方式中，  係  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、或。

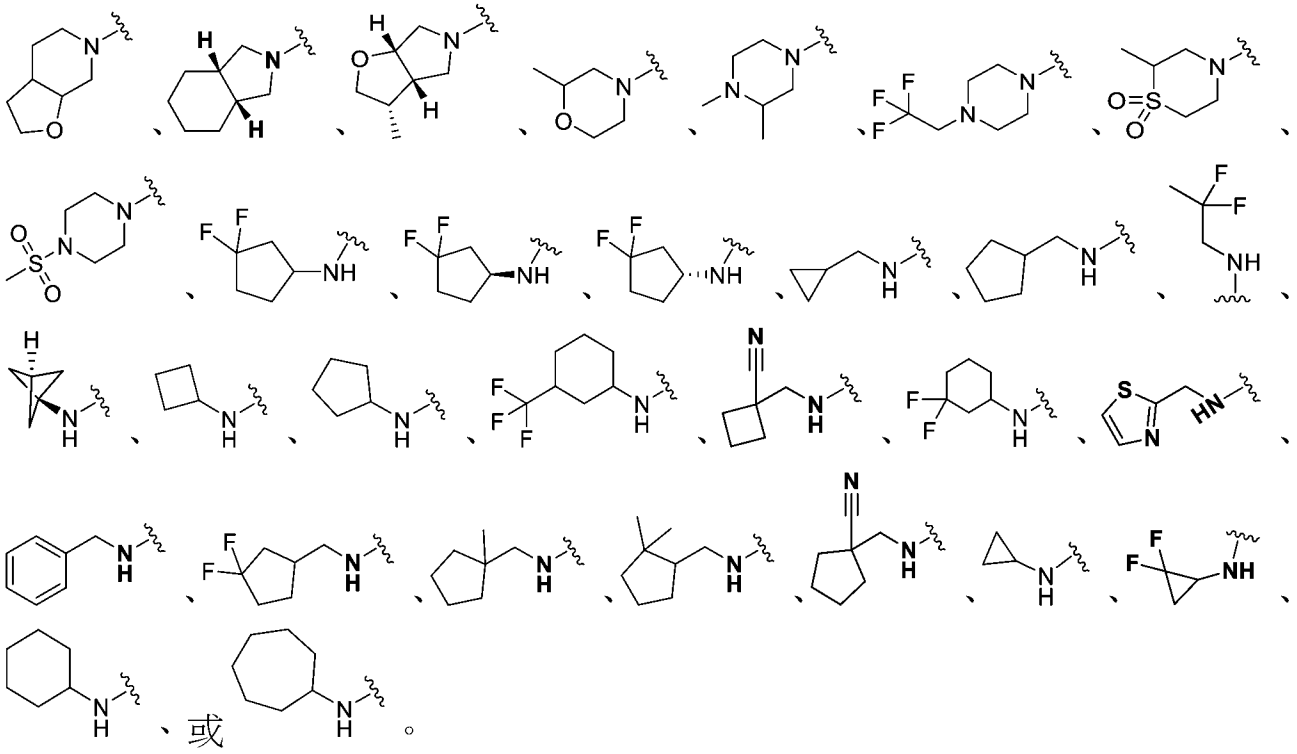
【0070】在一個實施方式中，基團B係  、  、或。

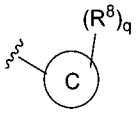
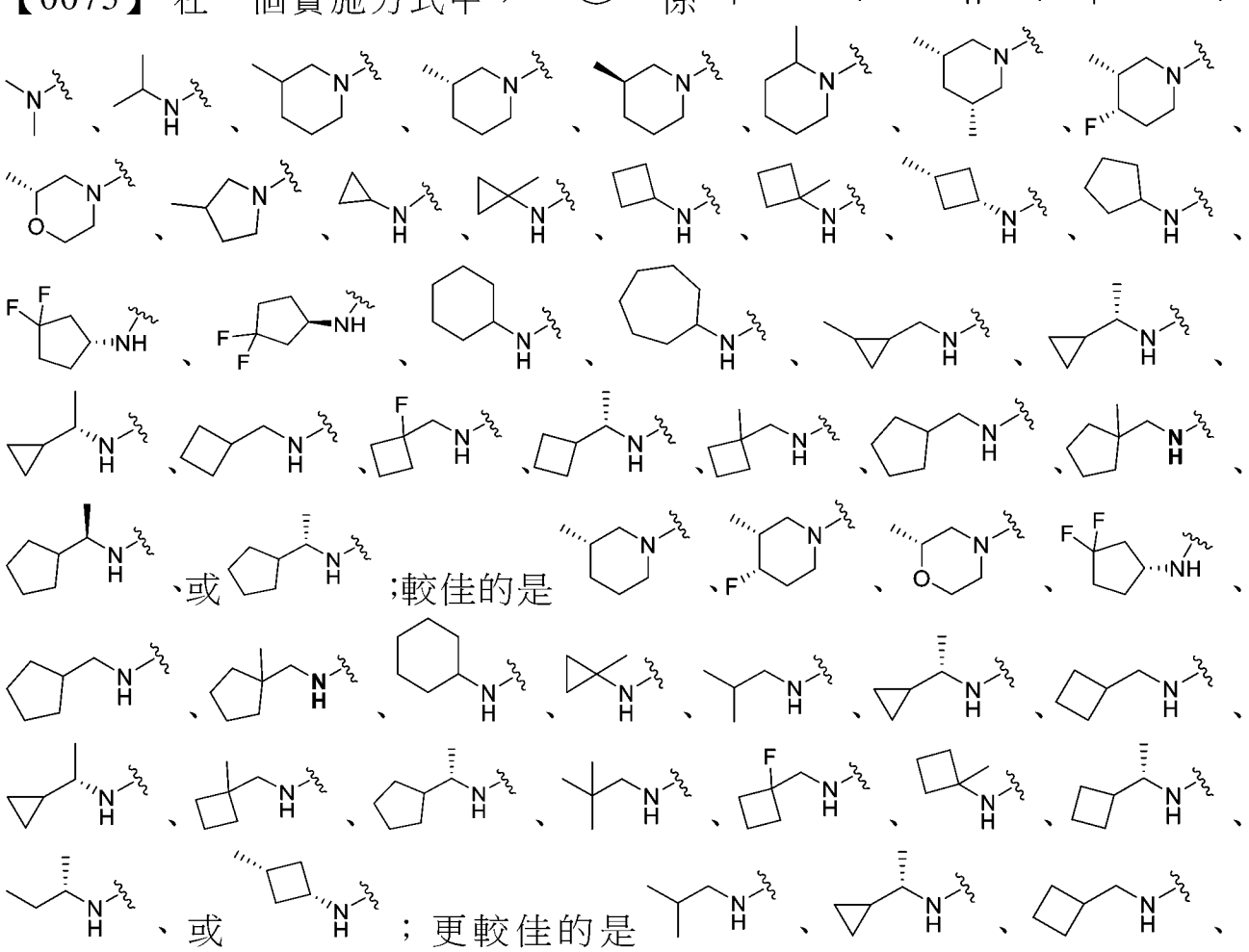
【0071】在一個實施方式中，基團B係  、  、或；較佳的是  、或。

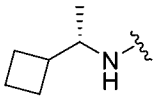
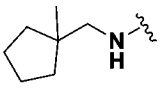
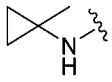
【0072】在一個實施方式中，基團C係取代的或未取代的哌啶基、取代的或未取代的吡咯啶基、取代的或未取代的氮雜環丁烷基、取代的或未取代的氮雜環庚烷基、或取代的或未取代的飽和螺雙環，其中該螺雙環中的一個環係取代的或未取代的哌啶基、取代的或未取代的吡咯啶基、取代的或未取代的氮雜環丁烷基、取代的或未取代的氮雜環庚烷基，並且該螺雙環中的另一個環係環丙基、環丁基、環戊基、或環己基。

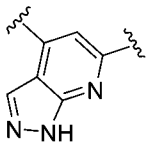
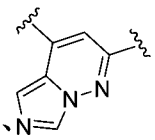
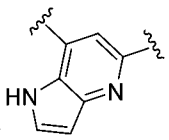
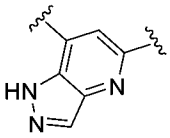
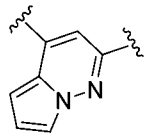
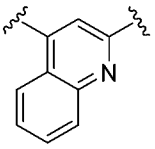
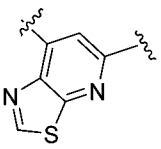
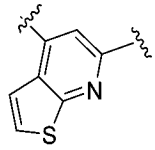
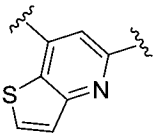
【0073】 在一個實施方式中，基團C係取代的或未取代的胺基烷基、取代的或未取代的環己基甲基胺基、取代的或未取代的環戊基甲基胺基、取代的或未取代的環丁基甲基胺基、或取代的或未取代的飽和環丙基甲基胺基。

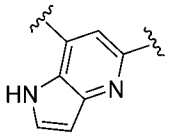
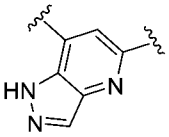
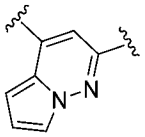
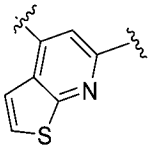
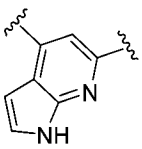
【0074】 在一個實施方式中，係 



【0075】在一個實施方式中，  係  ；較佳的是；更較佳的是。

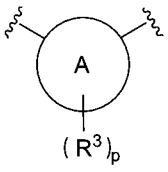
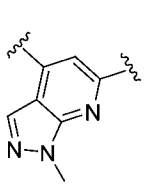
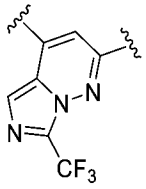
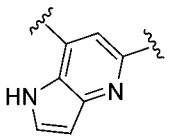
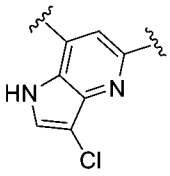
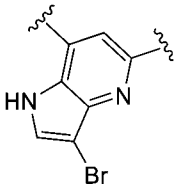
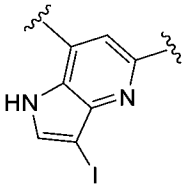
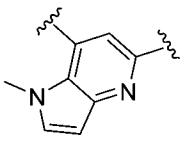
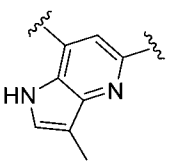
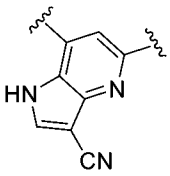
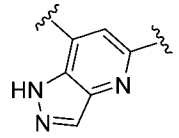
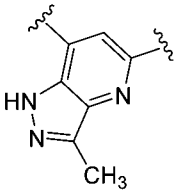
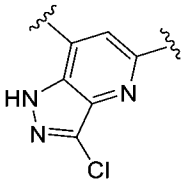
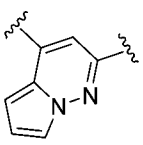
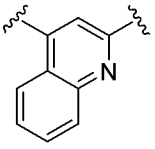
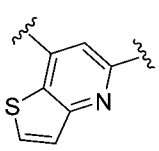
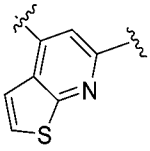
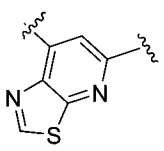
 、  、或  。

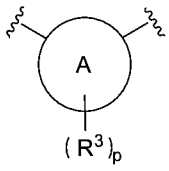
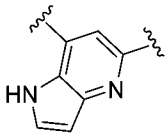
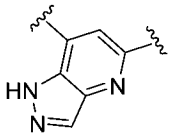
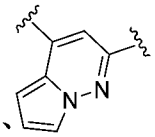
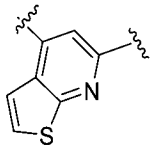
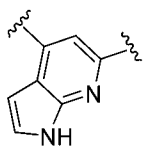
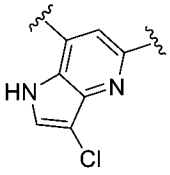
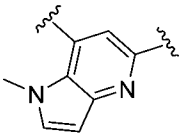
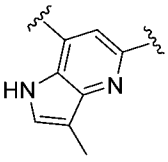
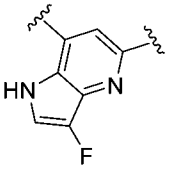
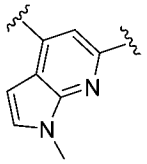
【0076】 **方面6**：在一個實施方式中，環A係  、  、  、  、  、  、  、  、  、或。

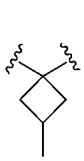
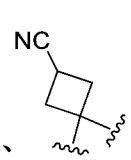
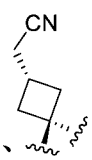
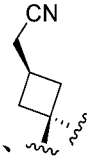
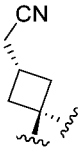
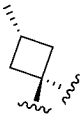
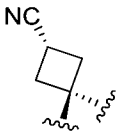
【0077】 在一個實施方式中，環A係  、  、  、  、  。

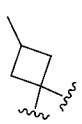
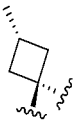
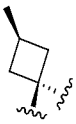
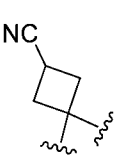
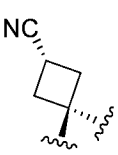
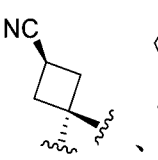
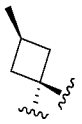
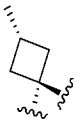
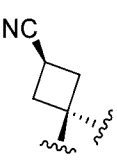
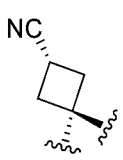
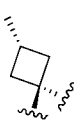
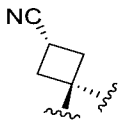
【0078】 在一個實施方式中，R^3係氫、鹵素、-CN、$-CF_3$、取代的或未取代的C_{1-4}烷基、或取代的或未取代的環烷基。

【0079】 在一個實施方式中，R^3係H、F、Cl、Br或甲基。

【0080】 在一個實施方式中，  係  、  、  、  、  、  、  、  、 、  、  、  、  、  、  、  、  、  。

【0081】 在一個實施方式中，  係  、  、  、  、  、  、  、  、  、  。

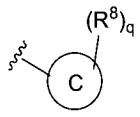
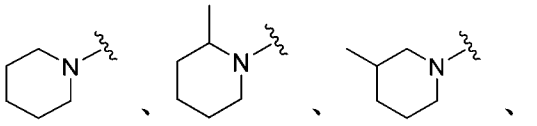
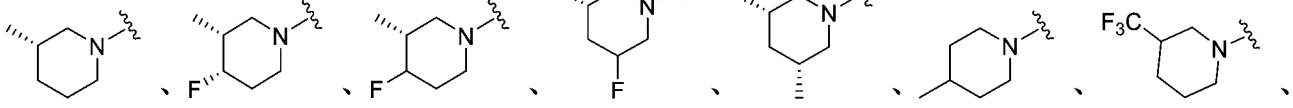
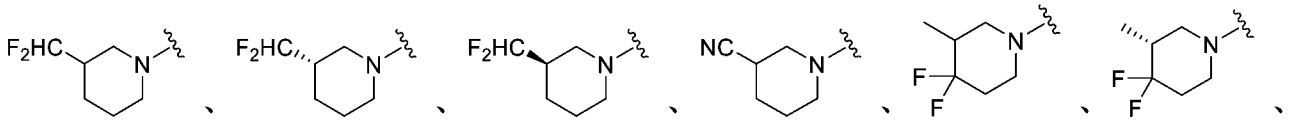
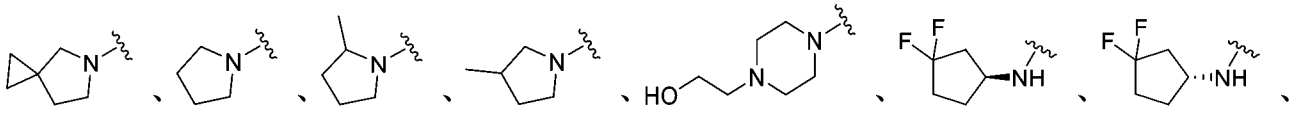
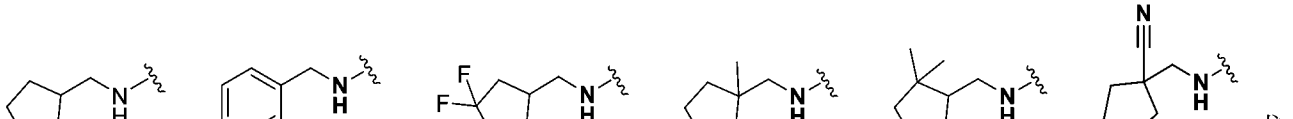
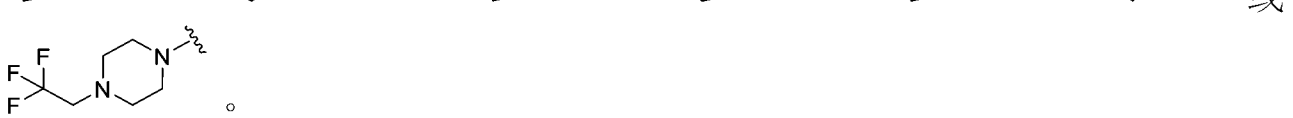
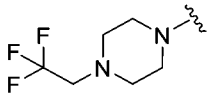
【0082】 在一個實施方式中，基團B係  、  、  、  、或 ；較佳的是  、  、 、或  。

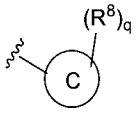
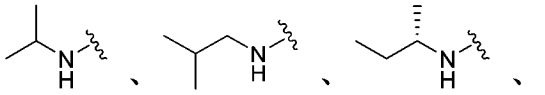
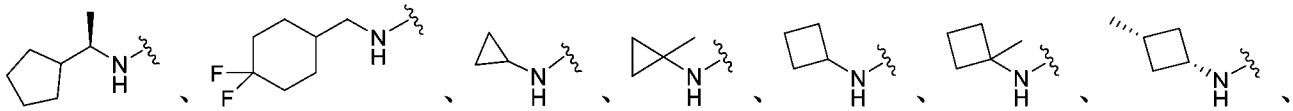
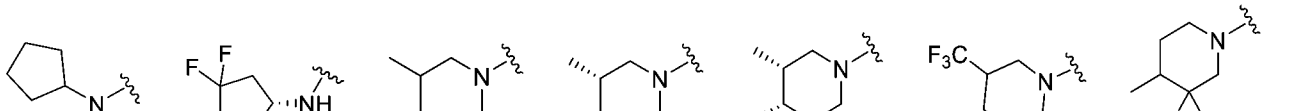
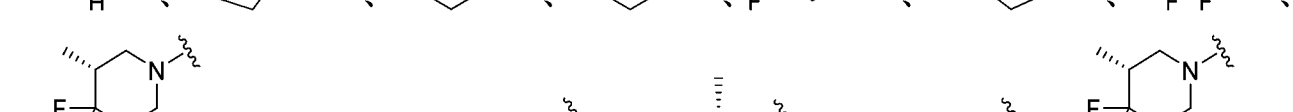
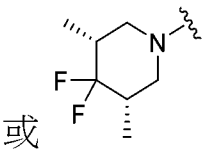
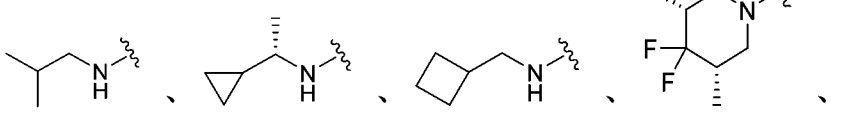
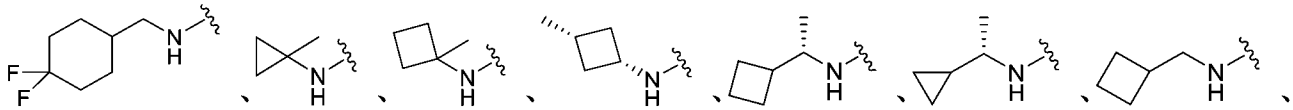
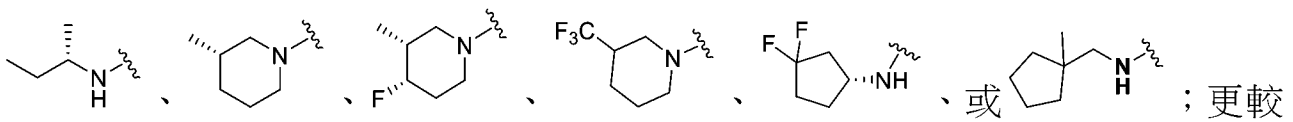
【0083】 在一個實施方式中，基團B係  、  、  、  、 、 、  、  、 、  、或  、 、 、  、  ；較佳的是 、  、或  。

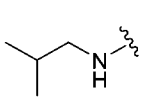
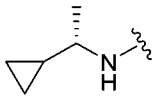
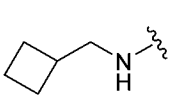
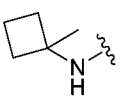
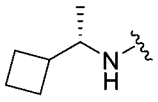
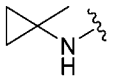
【0084】 在一個實施方式中，基團C係取代的或未取代的哌啶基、取代的或未取代的吡咯啶基、取代的或未取代的氮雜環丁烷基、或取代的或未取代的5-氮雜螺[2.4]庚基。

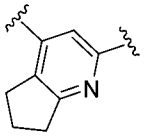
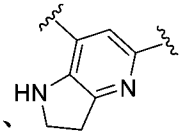
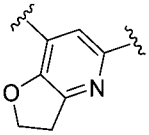
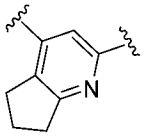
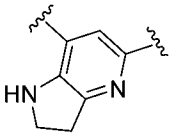
【0085】 在一個實施方式中，基團C係取代的或未取代的烷基胺基、取代的或未取代的環己基甲基胺基、取代的或未取代的環戊基甲基胺基、取代的或未取代的環丁基甲基胺基、或取代的或未取代的飽和環丙基甲基胺基、

取代的或未取代的氮雜環丁烷基、取代的或未取代的氮雜環庚烷基。

【0086】在一個實施方式中，  係  、  、  、  、  、  或  。

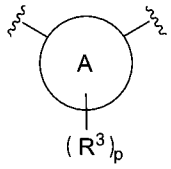
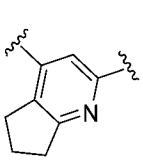
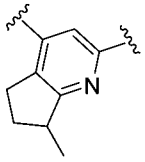
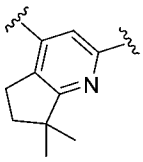
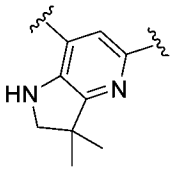
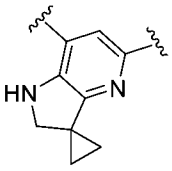
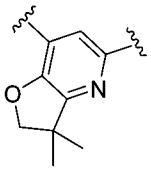
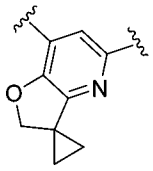
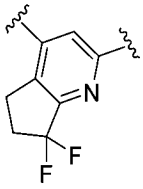
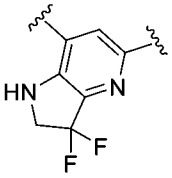
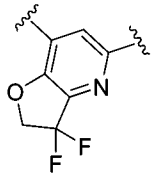
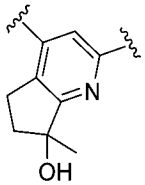
【0087】在一個實施方式中，  係  、 、  、  、  或  ；較佳的是  、  、  、或；更較

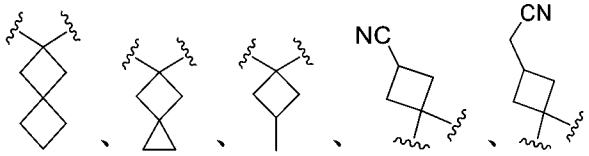
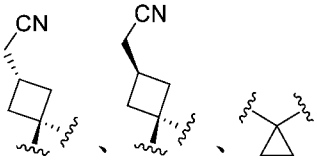
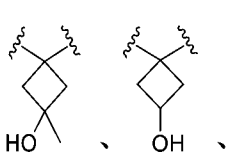
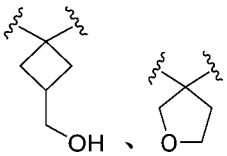
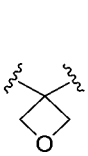
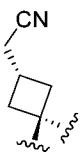
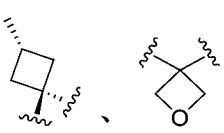
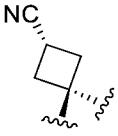
佳的是  、  、  、  、  、或  。

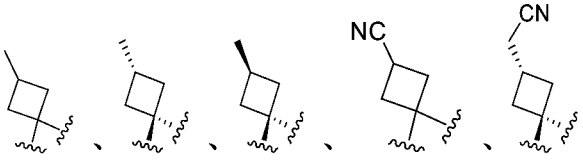
【0088】 **方面7**：在一個實施方式中，環A係  、  、  ；較佳的是  或  。

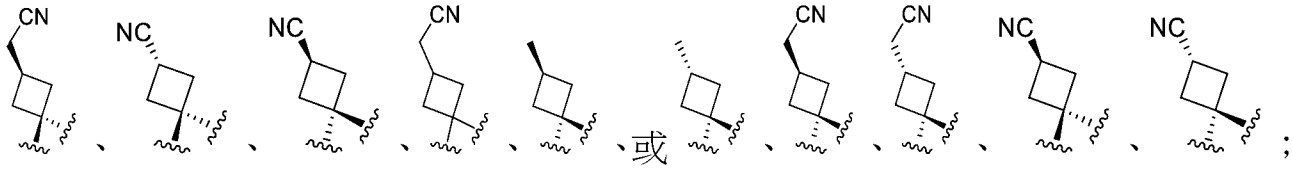
【0089】 在一個實施方式中，R^3係氫、鹵素、羥基、或取代的或未取代的C_{1-4}烷基；較佳的是甲基、F、或螺-環丙基。

【0090】 在一個實施方式中，p係0、1或2；或較佳的是2。

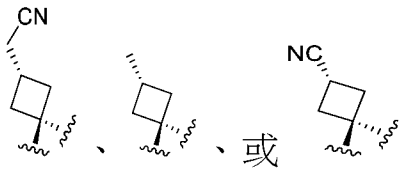
【0091】 在一個實施方式中，  係  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  或 OH 。

【0092】 在一個實施方式中，基團B係  、  、  、  、 、  ；較佳的是  、  、或  。

【0093】 在一個實施方式中，基團B係  、

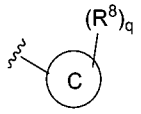


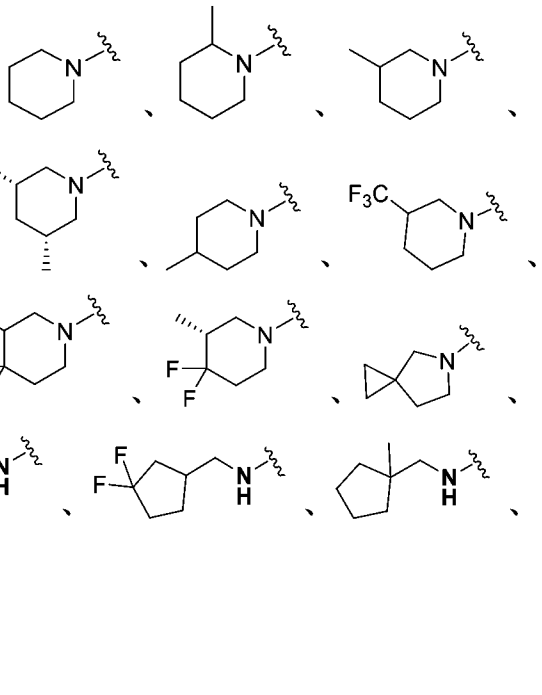
或



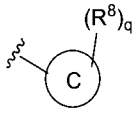
較佳的是 、 、或 。

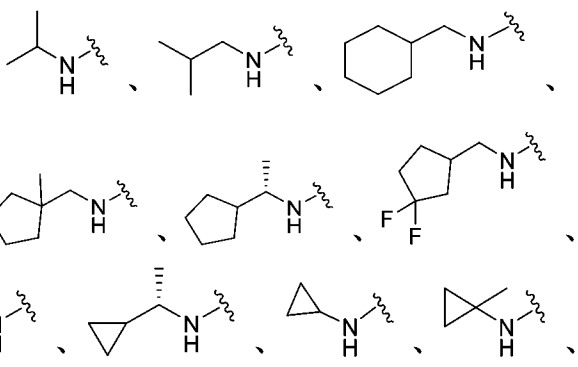
【0094】 在一個實施方式中，基團C係取代的或未取代的烷基胺基、取代的或未取代的環己基甲基胺基、取代的或未取代的環戊基甲基胺基、取代的或未取代的環丁基甲基胺基、或取代的或未取代的飽和環丙基甲基胺基、取代的或未取代的氮雜環丁烷基、取代的或未取代的氮雜環庚烷基、取代的或未取代的哌啶基、取代的或未取代的吡咯啶基。

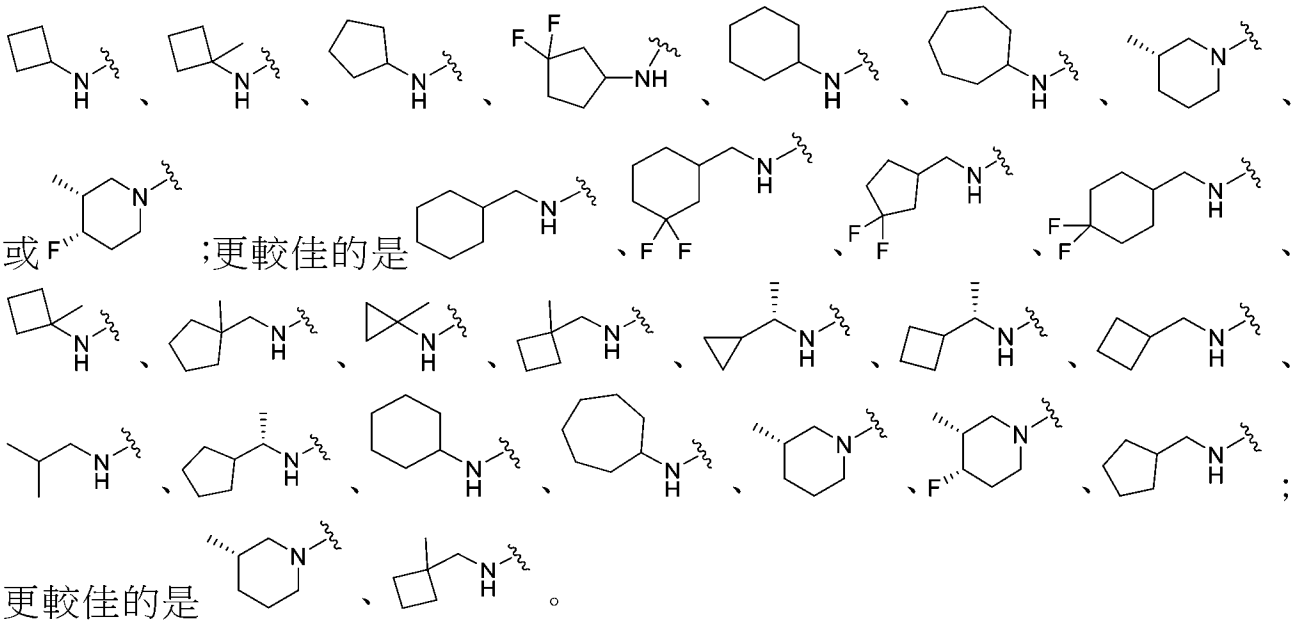
【0095】 在一個實施方式中， 

係 

或 。

【0096】 在一個實施方式中， 

係 



更較佳的是。

【0097】 在一個實施方式中，R^5係氫、取代的或未取代的C_{1-8}烷基、或取代的或未取代的飽和環烷基；較佳的是氫或甲基。

【0098】 在一個實施方式中，R^6係甲基或乙基。

【0099】 在一個實施方式中，R^6係甲基-d3。

【0100】 在一個實施方式中，n和p各自獨立地是0或1。

【0101】 在一個實施方式中，m係1。

【0102】 在一個實施方式中，R^7係氫、取代的或未取代的C_{1-4}烷基、或取代的或未取代的環烷基。

【0103】 在一個實施方式中，R^7係氫、氘、甲基、乙基、異丙基或2-羥基乙基；較佳的是，R^7係氫或甲基。

【0104】 **方面8**：在一個實施方式中，該化合物選自表1、表2和表3。在一個實施方式中，該具有式 (I) 的化合物係選自表1、表2和表3的化合物。

【0105】 **方面9**：本文提供了藥物組成物，該藥物組成物包含有效量的本文提供的化合物或其藥學上可接受的鹽、互變異構物、同位素體、立體異構物或前驅藥，以及藥學上可接受的載體、賦形劑或媒介物。

【0106】 **方面10**：本文提供了調節免疫細胞的活性之方法，該方法包括使

所述細胞與有效量的本文提供的化合物或其藥學上可接受的鹽、互變異構物、同位素體、立體異構物或前驅藥接觸。在一個實施方式中，該活性係Cbl-b活性。在一個實施方式中，該免疫細胞係T細胞。在一個實施方式中，該免疫細胞係B細胞。在一個實施方式中，該免疫細胞係NK細胞。

【0107】 **方面11**：本文提供了用於治療或預防回應於Cbl-b活性的癌症之方法，該方法包括向有需要的受試者施用有效量的本文提供的化合物。在一個實施方式中，該癌症係血液癌症。在一個實施方式中，該血液癌症係淋巴瘤、白血病、骨髓瘤、或膠質母細胞瘤。

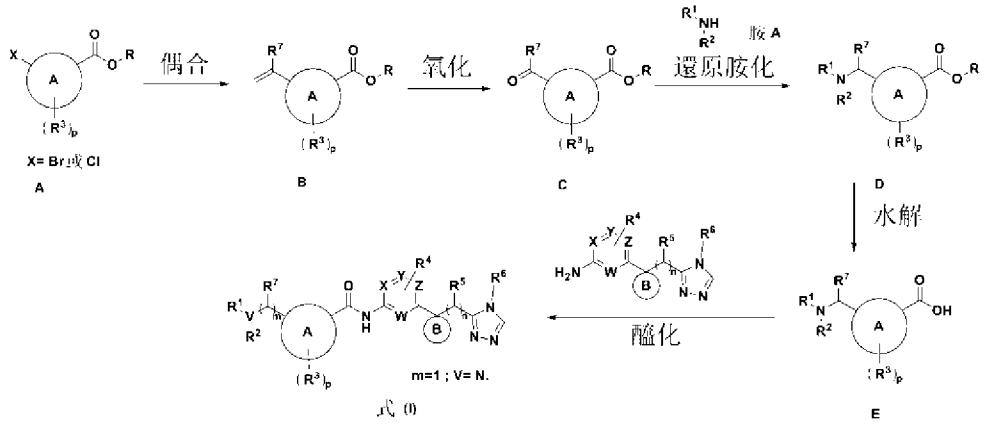
【0108】 **方面12**：本文提供了用於治療癌症的套組（kit），該套組包含 (a) 包含本文提供的化合物的藥物組成物；和 (b) 用於施用有效量的包含Cbl-b抑制劑的藥物組成物以治療個體中的癌症的說明書。

【0109】 藉由參考旨在舉例說明非限制性實施方式的具體實施方式和實例，可以更充分地理解本發明實施方式。

製備化合物之方法

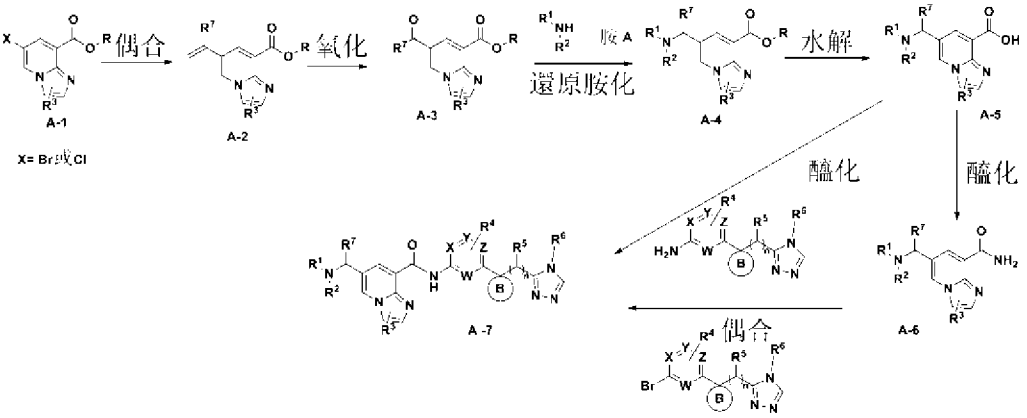
【0110】 可以使用常規有機合成和市售起始材料來製備化合物。舉例來說而不是限制，具有式 (I) 的化合物可以按下文所示的方案1-12以及本文所述之實例中所概述地製備。應注意的是，熟悉該項技術者知曉如何修改說明性方案和實例中所述之程序以得到所需產物。

【0111】 方案1



【0112】 方案1概述了合成如式I（m係1；V係氮原子）所定義的化合物之方法。在鈴木偶合條件（例如，K_2CO_3、$Pd(dppf)Cl_2$）下，將鹵素取代的化合物A轉化為化合物B；然後在氧化劑（例如，K_2OsO_4、$NaIO_4$）作用下，將化合物B氧化為化合物C；在還原劑（例如，STAB）作用下，化合物C進一步與胺A進行還原胺化反應，以獲得化合物D；在鹼性條件（例如，KOH、NaOH或LiOH）或酸性條件（例如，HCl）下，藉由水解化合物D來製備化合物E；在標準醯胺鍵形成條件（例如，活性酯形成（HATU或EDCI、DIPEA））下，將化合物E用取代的芳族胺進行醯化，以產生式I（m係1；V係氮原子）。

【0113】 方案2

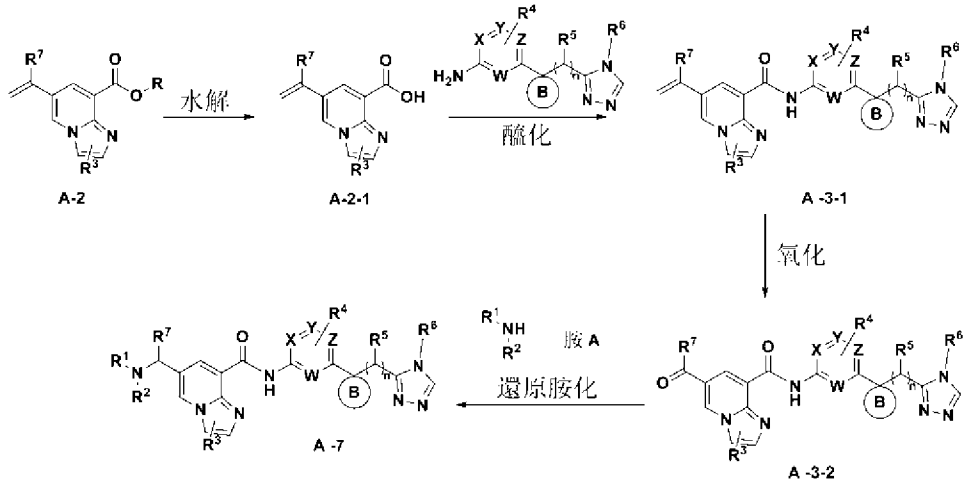


【0114】 方案2說明了合成化合物A-7之方法。在鈴木偶合條件（例如，K_2CO_3、$Pd(dppf)Cl_2$）下，將鹵素取代的化合物A-1轉化為化合物A-2；然後將化合物A-2氧化為化合物A-3（例如，K_2OsO_4、$NaIO_4$）；在還原劑（例

如，STAB）作用下，化合物A-3進一步與胺A進行還原胺化反應，以獲得化合物A-4；在鹼性條件（例如，KOH、NaOH或LiOH）或酸性條件（例如，HCl）下，藉由水解化合物A-4來製備化合物A-5；在標準醯胺鍵形成條件（例如，活性酯形成，HATU或EDCI、DIPEA）下，將化合物A-5用取代的芳族胺進行醯化，以產生化合物A-7。

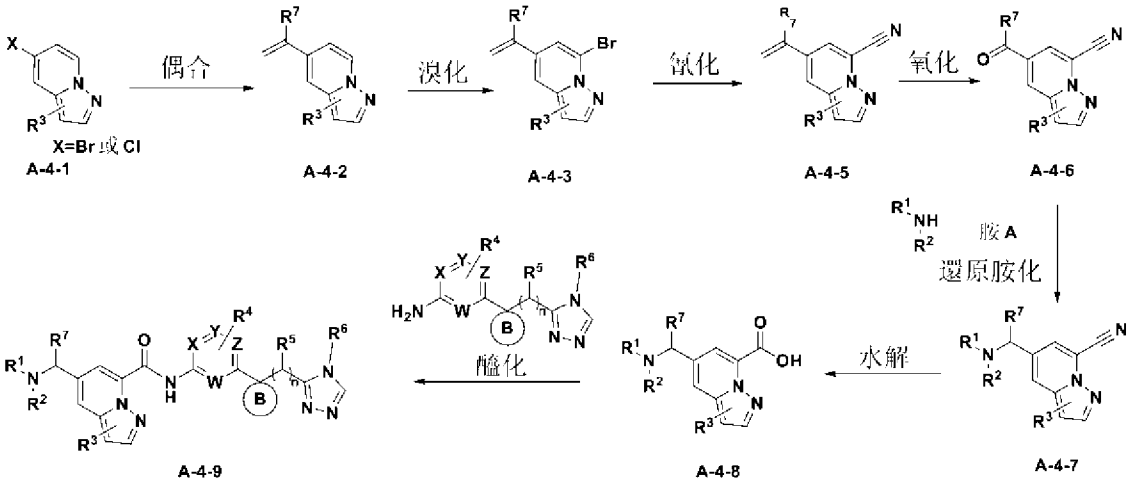
【0115】 在標準醯胺鍵形成條件（例如，活性酯形成，HATU或EDCI、DIPEA）下，將化合物A-5醯化為化合物A-6；然後在標準碳-氮鍵形成條件下，在適當的Pd催化劑（例如，tBuXPhospd-G3）和配位基（例如，tBuXPhos）作用下，在鹼性條件（例如，t-BuONa）下，使A-6與取代的鹵代芳烴反應，以產生化合物A-7。

【0116】 方案3



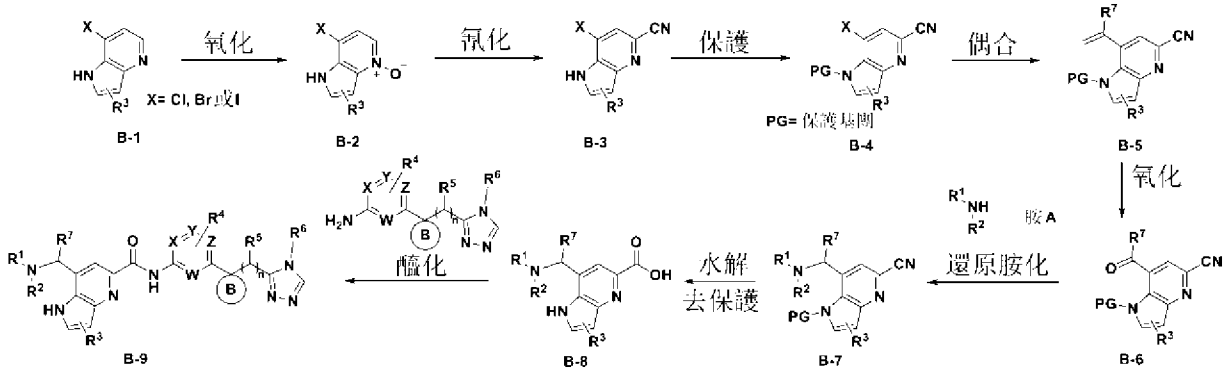
【0117】 方案3概述了化合物A-7的替代製備。藉由在鹼性溶液（例如，KOH、NaOH或LiOH）中水解化合物A-2來製備化合物A-2-1；然後，在標準醯胺鍵形成條件（例如，活性酯形成，HATU或EDCI、DIPEA）下，將化合物A-2-1用取代的芳族胺進行醯化，以產生化合物A-3-1；然後將化合物A-3-1氧化（例如，K_2OsO_4、$NaIO_4$），以給出化合物A-3-2；化合物A-3-2進一步與胺A進行還原胺化反應（例如，STAB），以獲得化合物A-7。

【0118】 方案4



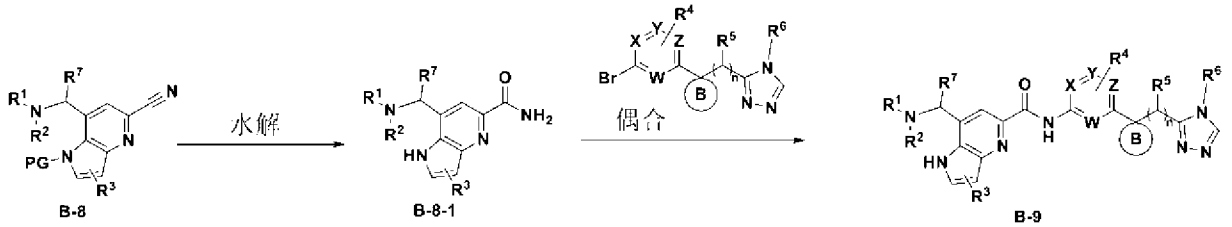
【0119】 方案4說明了合成化合物A-4-9之方法。在鈴木偶合條件（例如，K_2CO_3、$Pd(dppf)Cl_2$）下，將鹵素取代的化合物A-4-1轉化為化合物A-4-2；然後在鹼性條件（例如，TMPMgCl.LiCl，1,2-二溴-1,1,2,2-四氯乙烷）下，將化合物A-4-2溴化，以獲得化合物A-4-3；在適當的Pd催化劑（例如，$Pd(OAc)_2$）和配位基（例如，XantPhos）作用下，將化合物A-4-3用氰化劑（ZnCN）處理，以形成化合物A-4-5；然後將化合物A-4-5氧化（例如，K_2OsO_4、$NaIO_4$），以給出化合物A-4-6；化合物A-4-6與胺A進行還原胺化反應（例如，STAB），給出化合物A-4-7；在鹼性溶液（例如，KOH、NaOH或LiOH）或酸性溶液（例如，HCl）中，藉由水解化合物A-4-7來製備化合物A-4-8；在標準醯胺鍵形成條件（例如，活性酯形成，HATU或EDCI、DIPEA）下，將化合物A-4-8用取代的芳族胺進行醯化，以產生化合物A-4-9。

方案 5



【0120】 方案5示出了合成化合物B-9之方法。在適當的氧化條件（例如，m-PCBA或H_2O_2）下，將鹵素取代的化合物B-1轉化為化合物B-2；在鹼性條件（例如，Et_3N）下，藉由用氰化劑（如TMSCN）處理，將化合物B-2轉化為相應的化合物B-3；在鹼性條件（例如，NaH、DIPEA、Cs_2CO_3）下，使化合物B-3與適當的保護基團（例如，SEM-、Boc-）反應，以給出化合物B-4；藉由對化合物B-4進行鈴木偶合條件（例如，K_2CO_3、Pd(dppf)Cl_2）來獲得化合物B-5；然後將化合物B-5氧化（例如，K_2OsO_4、$NaIO_4$），以給出化合物B-6；化合物B-6進一步與胺A進行還原胺化反應（例如，STAB），以獲得化合物B-7。在鹼性條件（例如，KOH、NaOH或LiOH）或酸性條件（例如，HCl或TFA）下，藉由水解並去保護化合物B-7來製備化合物B-8；在標準醯胺鍵形成條件（例如，活性酯形成，HATU或EDCI、DIPEA）下，將化合物B-8用取代的芳族胺進行醯化，以產生化合物B-9。

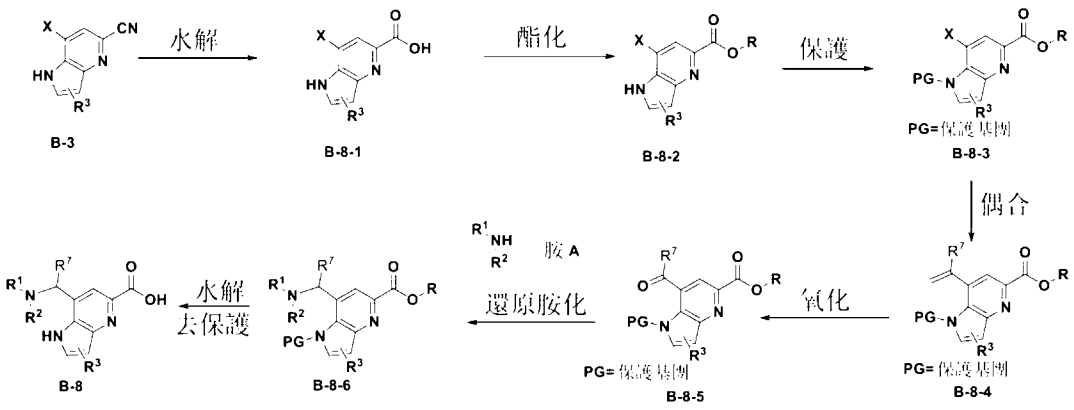
【0121】 方案6



【0122】 方案6概述了化合物B-9的替代製備，在鹼性條件（例如，NaOH）下水解化合物B-8，以給出化合物B-8-1；然後在標準碳-氮鍵形成條件下，

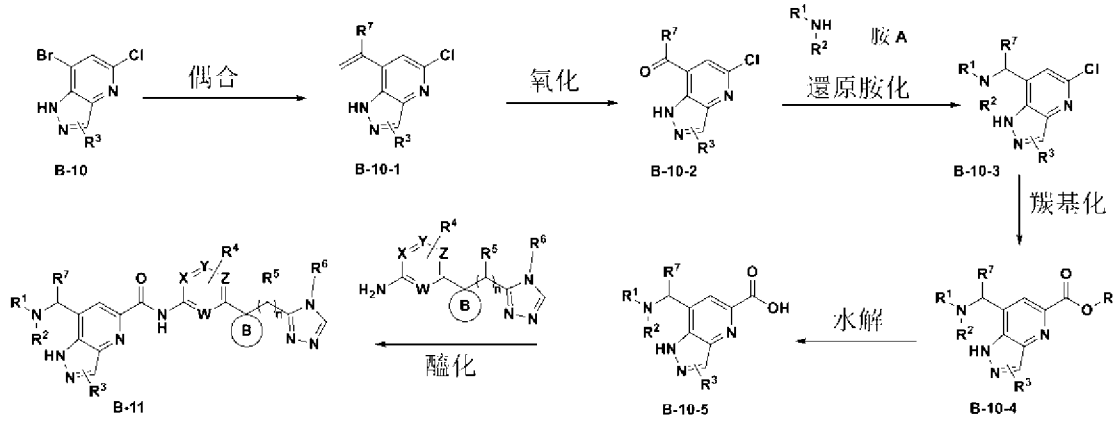
在適當的Pd催化劑（例如，tBuXPhospd-G3）和配位基（例如，tBuXPhos）作用下，在鹼性條件（例如，t-BuONa）下，使化合物B-8-1與取代的鹵代芳烴反應，以產生化合物B-9。

【0123】 方案7



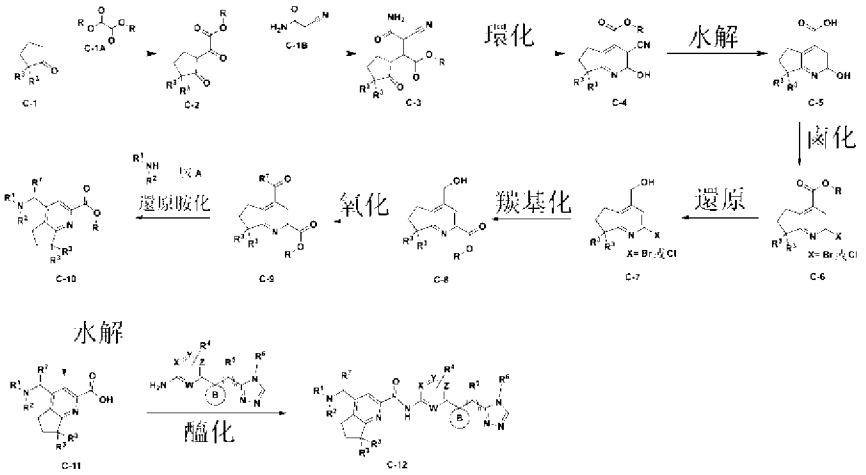
【0124】 方案7概述了化合物B-8的替代製備。在鹼性條件（例如，KOH、NaOH或LiOH）或酸性條件（例如，HCl、TFA）下，藉由水解化合物B-3來製備化合物B-8-1；然後在酸性條件（例如，H_2SO_4）下，將化合物B-8-1酯化，給出化合物B-8-2；在鹼性條件（例如，NaH、DIPEA、Cs_2CO_3）下，使化合物B-8-2與適當的保護基團（例如，SEM-、Boc-）反應，以給出化合物B-8-3；藉由對化合物B-8-3進行鈴木偶合條件（例如，K_2CO_3、$Pd(dppf)Cl_2$）來獲得化合物B-8-4；然後將化合物B-8-4氧化（例如，K_2OsO_4、$NaIO_4$），以給出化合物B-8-5；化合物B-8-5進一步與胺A進行還原胺化反應（例如，STAB），以給出化合物B-8-6。在鹼性條件（例如，KOH、NaOH或LiOH）或酸性條件（例如，HCl或TFA）下，藉由水解並去保護化合物B-8-6來製備化合物B-8。

【0125】 方案8



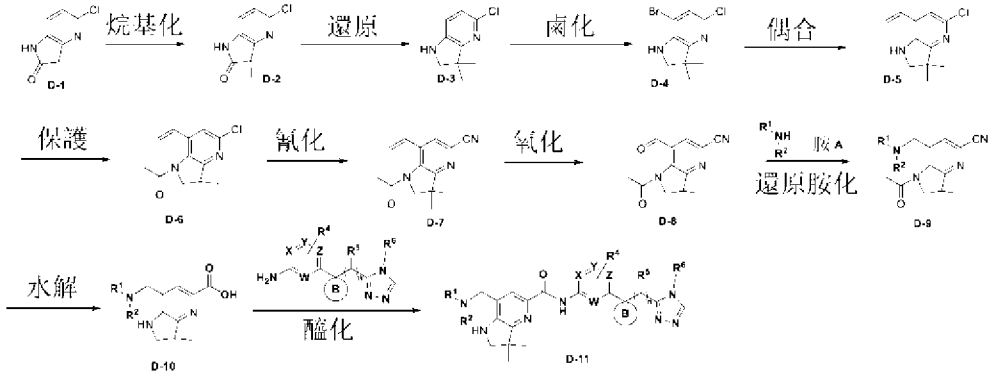
【0126】 方案8說明了合成化合物B-11之方法。藉由對化合物B-10進行鈴木偶合條件（例如，K_2CO_3、$Pd(dppf)Cl_2$）來獲得化合物B-10-1；然後將化合物B-10-1氧化（例如，K_2OsO_4、$NaIO_4$），以給出化合物B-10-2；化合物B-10-2進一步與胺A進行還原胺化反應（例如，STAB），以給出化合物B-10-3。然後在適當的Pd催化劑（例如，$Pd(dppf)Cl_2$）作用下，在鹼性條件（例如，Et_3N）下，在溶液（例如，甲醇、乙醇）中，使化合物B-10-3與一氧化碳反應，以產生化合物B-10-4；在鹼性條件（例如，KOH、NaOH或LiOH）或酸性條件（例如，HCl、TFA）下，藉由水解化合物B-10-4來製備化合物B-10-5；在標準醯胺鍵形成條件（例如，活性酯形成，HATU或EDCI、DIPEA）下，將化合物B-10-5用取代的芳族胺進行醯化，以產生化合物B-11。

【0127】 方案9



【0128】 方案9概述了化合物C-12的製備。在鹼性條件（例如，C_2H_5ONa或CH_3ONa）下，用化合物C-1A處理化合物C-1給出化合物C-2。使化合物C-2與化合物C-1B反應以提供化合物C-3，然後經由環化反應給出化合物C-4；在鹼性條件（例如，KOH、NaOH或LiOH）或酸性條件（例如，HCl、TFA）下，藉由水解化合物C-4來製備化合物C-5；將化合物C-5的羥基基團藉由用鹵化劑（例如，$POCl_3$或$POBr_3$）處理來鹵化，以給出化合物C-6；使用還原劑（如NaBH4）還原化合物C-6，給出作為醇的化合物C-7；然後在適當的Pd催化劑（例如，$Pd(dppf)Cl_2$）作用下，在鹼性條件（例如，Et_3N）下，在溶液（例如，甲醇或乙醇）中，使化合物C-7與一氧化碳反應，以產生化合物C-8；將化合物C-8用氧化劑（例如MnO_2或DMP）氧化，以給出化合物C-9；化合物C-9進一步與胺A進行還原胺化反應（例如，STAB），以給出化合物C-10；在鹼性條件（例如，KOH、NaOH或LiOH）或酸性條件（例如，HCl、TFA）下，藉由水解化合物C-10來製備化合物C-11；在標準醯胺鍵形成條件（例如，活性酯形成，HATU或EDCI、DIPEA）下，將化合物C-11用取代的芳族胺進行醯化，以產生化合物C-12。

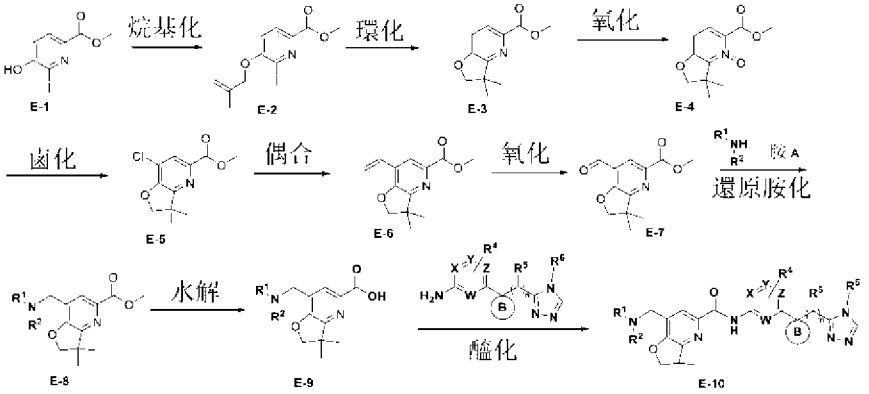
【0129】 方案10



【0130】 方案10說明了合成化合物D-11之方法。藉由與鹵代烷進行烷基化條件（例如，TMEDA/n-BuLi、NaH或LDA）來獲得化合物D-2；將化合物D-2還原（條件例如BH3、LAH），以給出化合物D-3；化合物D-3進一

步經受鹵化反應條件（例如NBS、Br2），以獲得化合物D-4，然後在鈴木偶合條件（例如，K_2CO_3、Pd(dppf)Cl_2）下，將化合物D-4轉化為化合物D-5；在鹼性條件（例如，TEA、DMAP、NaH、DIPEA、Cs_2CO_3）下，使化合物D-5與適當的保護基團（例如，乙醯基-、SEM-、Boc-）反應，以得到化合物D-6，在適當的Pd催化劑（例如，t-BuXphos G3、Zn、Pd$(OAc)_2$）和配位基（例如，XantPhos）作用下，將化合物D-6用氰化劑（ZnCN）處理，以形成化合物D-7；然後將化合物D-7氧化（條件：例如，K_2OsO_4，$NaIO_4$，NMO），以給出化合物D-8；化合物D-8進一步與胺A進行還原胺化反應（例如，STAB、NaCNBH3），以給出化合物D-9；在鹼性溶液（例如，KOH、NaOH或LiOH）或酸性溶液（例如，HCl、H2SO4）中，藉由水解化合物D-9來製備化合物D-10；在標準醯胺鍵形成條件（例如，活性酯形成，HATU或EDCI、DIPEA）下，將化合物D-10用取代的芳族胺進行醯化，以產生化合物D-11。

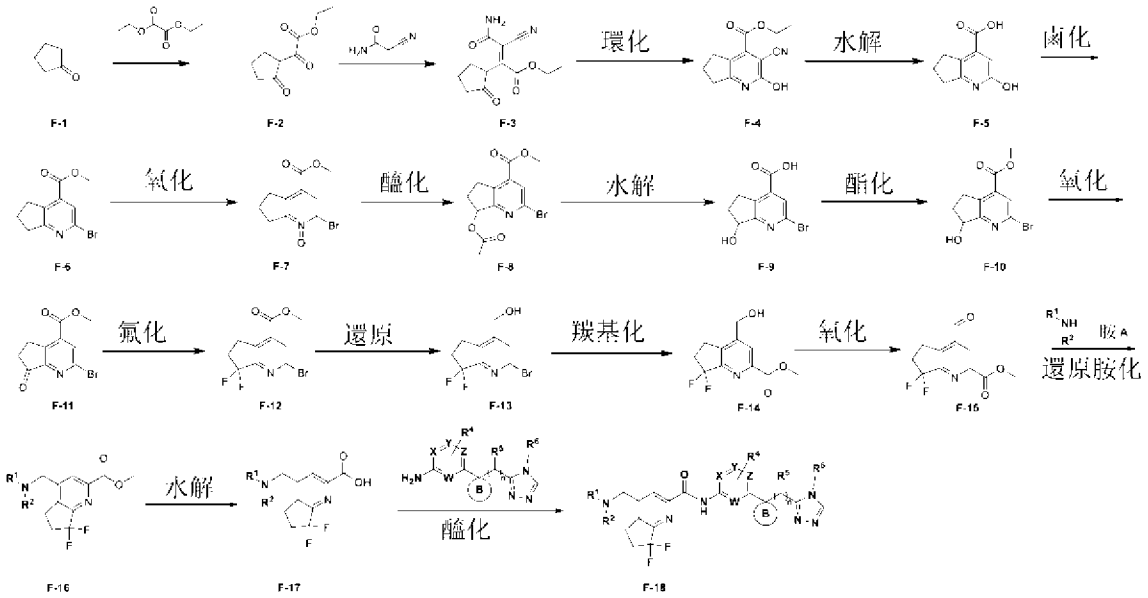
【0131】 方案11



方案11概述了化合物E-10的製備。藉由在烷基化條件（例如，NaH或LDA）下用鹵代烷處理E-1來獲得化合物E-2；然後使E-2經受自由基環化條件（例如Bu3SnH、AIBN），以獲得化合物E-3；在適當的氧化條件（例如，m-PCBA或H_2O_2）下，將化合物E-3轉化為化合物E-4；將化合物E-4藉由用

鹵化劑（例如，$POCl_3$或$POBr_3$）處理來鹵化，以給出化合物E-5；藉由鈴木偶合條件（例如，K_2CO_3、$Pd(dppf)Cl_2$）來獲得化合物E-6；然後將化合物E-6氧化（例如，K_2OsO_4、$NaIO_4$），以給出化合物E-7；化合物E-7進一步與胺A進行還原胺化反應（例如，STAB），以給出化合物E-8；在鹼性條件（例如，KOH、NaOH或LiOH）或酸性條件（例如，HCl、TFA）下，藉由水解化合物E-8來製備化合物E-9；在標準醯胺鍵形成條件（例如，活性酯形成，HATU或EDCI、DIPEA）下，將化合物E-9用取代的芳族胺進行醯化，以產生化合物E-10。

【0132】 方案12



方案12概述了化合物F-18的製備。在三個連續步驟條件下獲得化合物F-4，用水解條件（例如HCl）處理F-4，以獲得化合物F-5；然後使F-5經受鹵化條件（例如，$POCl_3$或$POBr_3$），以獲得化合物F-6；在適當的氧化條件（例如，m-PCBA或H_2O_2）下，將化合物F-6轉化為化合物F-7；將化合物F-7藉由用乙酸酐處理來醯化，以給出化合物F-8；藉由水解化合物F-8（條件：例如NaOH、LiOH）來獲得化合物F-9；使F-9經受酯化，以給出F-10；然後將化合物F-10氧化（例如，DMP、MnO_2），以給出化合物F-11；然後

藉由氟化、還原、羰基化和氧化給出化合物F-15；化合物F-15進一步與胺A進行還原胺化反應（例如，STAB），以給出化合物F-16；在鹼性條件（例如，KOH、NaOH或LiOH）或酸性條件（例如，HCl、TFA）下，藉由水解化合物F-16來製備化合物F-17；在標準醯胺鍵形成條件（例如，活性酯形成，HATU或EDCI、DIPEA）下，將化合物F-17用取代的芳族胺進行醯化，以產生化合物F-18。

【0133】 藉由參考旨在舉例說明非限制性實施方式的具體實施方式和實例，可以更充分地理解本發明實施方式。

實例

【0134】 以下實例旨在純示例性的，並且不應當視為以任何方式限制。除非另有說明，否則下文所述實例中的實驗方法為常規方法。除非另有說明，否則試劑和材料皆為可商購的。使用的所有溶劑和化學品均為分析級或化學純度。使用前將溶劑全部再蒸餾。無水溶劑均根據標準方法或參考方法製備。用於柱層析法的矽膠（100-200目）和用於薄層層析法（TLC）的矽膠（GF254）係可從中國的青島海洋化工有限公司（Tsingdao Haiyang Chemical Co., Ltd.）或煙臺化工有限公司（Yantai Chemical Co., Ltd.）商購的；除非另有說明，否則這兩者均用石油醚（60°C-90°C）/乙酸乙酯（v/v）洗脫，並用碘或者磷鉬酸在乙醇中的溶液目測觀察。除非另有說明，否則所有萃取溶劑均經無水Na_2SO_4乾燥。以TMS（四甲基矽烷）為內標，在Bruck-400、Varian 400MR核磁共振波譜儀上記錄^{1}H NMR譜。耦合常數以赫茲為單位給出。峰報告為單峰（s）、雙重峰（d）、三重峰（t）、四重峰（q）、五重峰（p）、六重峰（h）、七重峰（hept）、多重峰（m）或其組合；br代表寬峰。藉由使用配備有在214 nm和254 nm處檢測的二極

體陣列檢測器（DAD）和離子阱（ESI源）的Agilent1100,1200高效液相層析-離子阱質譜儀（LC-MSD Trap）記錄LC/MS數據。除試劑以外的所有化合物名稱均藉由ChemDraw® 18.0 或Chemaxon-Marvin JS產生。製備型HPLC的所有流動相比率均表示為B%（有機相），相應的水相為A% = 100%-B%。

【0135】 在以下實例中，使用以下縮寫：

AcOH	乙酸
Aq.	水性
BINAP	2,2'-雙(二苯基膦基)-1,1'-聯萘
鹽水	飽和氯化鈉水溶液
Bn	苄基
BnBr	苄基溴
Boc	三級丁氧基羰基
CH_2Cl_2或DCM	二氯甲烷
CAN	硝酸鈰(IV)銨（硝酸鈰銨）
DAST	二乙基胺基三氟化硫
DMF	N,N-二甲基甲醯胺
Dppf	1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵
DBU	1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯
DHP	3,4-二氫-2H-哌喃
DIEA或DIPEA	N,N-二異丙基乙胺
DMAP	4-N,N-二甲基胺基吡啶
DMB	(2,4-二甲氧基苯基)甲胺
Dess-Martin/DMP	戴斯-馬丁高碘烷

DMF	N,N-二甲基甲醯胺
DMF-DMA	N,N-二甲基甲醯胺 二甲基縮醛 purum
DMSO	二甲基亞碸
DMEDA	二甲基乙二胺
EDCI	1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳二亞胺鹽酸鹽
EtOAc或EA	乙酸乙酯
EtOH	乙醇
Et_3SiH	三乙基矽烷
Et_2O或醚	乙醚
g	克
h或hr	小時
HATU	O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸鹽
Hex	己烷
HCl	鹽酸
HMDS	六甲基二矽氮烷
HOBT	1-羥基苯并三唑
HPLC	高效液相層析法
IBX	2-碘醯基苯甲酸
i-PrOH	異丙醇

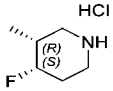
LCMS	液相層析-質譜法
LDA	二異丙基胺基鋰
LiHMDS	雙(三甲基矽基)胺基鋰
K_2OsO_4•H2O	鋨酸鉀(VI)二水合物
mg	毫克
mL	毫升
mmol	毫莫耳
MeCN	乙腈
MeOH	甲醇
Min	分鐘
ms或MS	質譜
m-CPBA	2-氯過氧苯甲酸
MPLC	中壓液相層析法
Na_2SO_4	硫酸鈉
$NaBH(OAc)_3$/STA	三乙醯基硼氫化鈉
B	雙(三甲基矽基)胺基鈉
NaHMDS	
NBS	N-溴代琥珀醯亞胺
NCS	N-氯代琥珀醯亞胺
NMO	4-甲基味啉N-氧化物
NMP	N-甲基吡咯啶酮
PE	石油醚

PMB	(4-甲氧基苯基)甲胺
$POCl_3$	三氯氧磷
PyBOP	六氟磷酸苯并三唑-1-基-氧基三吡咯啶基磷
$PddppfCl_2$	[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈀(II)
$Pd_2(dba)_3$	三(二亞苄基丙酮)二鈀
Prep	製備型
PTSA	4-甲基苯磺酸
Rt或rt	室溫
sat.	飽和
SEMCl	(2-(氯甲氧基)乙基)三甲基矽烷
TBSCl	三級丁基二甲基矽基氯
TEA/Et3N	三乙胺
t-BuOK	三級丁醇鉀
t-BuONa	三級丁醇鈉
T_3P	正丙基膦酸環酐
TMSCN	三甲基矽氰
TFA	三氟乙酸
TFAA	三氟乙酸酐
THF	四氫呋喃

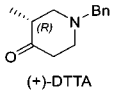
TLC	薄層層析法
tBuXPhospd-G3	甲磺酸(2-二-三級丁基膦基-2',4',6'-三-異丙基-1,1'-聯苯基)(2'-胺基-1,1'-聯苯基-2-基)鈀(II)
tBuXPhos	
UHP	2-二-三級丁基膦基-2',4',6'-三異丙基聯苯基過氧化脲
Ml	微升
XantPhos	4,5-雙(二苯基膦基)-9,9-二甲基吅口星
XPhos	2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基聯苯基
4CzIPN	(4r,6r)-2,4,5,6-四(9H-咔唑-9-基)間苯二甲腈

【0136】 **中間體化合物的合成**

【0137】 **化合物INT1**：(3R,4S)-4-氟-3-甲基哌啶，HCl



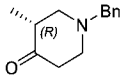
【0138】 步驟1：(R)-1-苄基-3-甲基哌啶-4-酮 DTTA。



(+)-DTTA

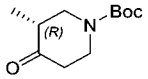
【0139】 在20°C-25°C在N_2下，將1-苄基-3-甲基-哌啶-4-酮（600 g，2.95 mol，1.00當量）和ACN（3.00 L）裝入反應器R-1中。將反應混合物加溫至40°C-45°C。在40°C-45°C，將(2S,3S)-2,3-雙[(4-甲基苯甲醯基)氧基]丁二酸（1.37 kg，3.54 mol，1.20當量）裝入反應器R-1中。將反應混合物在40°C-45°C攪拌18小時。將反應混合物過濾並收集濾餅。將濾餅用MeCN（1.00 L）洗滌，以給出(3R)-1-苄基-3-甲基-哌啶-4-酮 DTTA（1.20 kg，粗品）。

【0140】 步驟2：(R)-1-苄基-3-甲基哌啶-4-酮



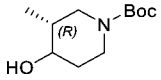
【0141】 在20°C-25°C，將1-苄基-3-甲基-哌啶-4-酮 DTTA（1.20 kg，1.00當量）和DCM（8.40 L）裝入反應器R-1中。在20°C-25°C，將H_2O（2.40 L）裝入反應器R-1中。將反應混合物在20°C-25°C攪拌0.5小時。填充NH_3H_2O（500 mL）並將反應混合物調節至pH = 10。用DCM（500 ml）萃取並收集有機相。將有機相在真空中濃縮。以給出(3R)-1-苄基-3-甲基-哌啶-4-酮（410 g，2.02 mol，68.3%產率）。

【0142】 步驟3：三級丁基 (R)-3-甲基-4-側氧基哌啶-1-甲酸酯



【0143】 準備反應瓶R-1（250 ml）。在15°C-20°C在氬氣（Ar）下，將Pd/C（6.5 g，639 mmol，10%純度，1.00當量）和EtOAc（910 mL）裝入反應器R-1中。在15°C-25°C，將(3R)-1-苄基-3-甲基-哌啶-4-酮（130 g，639 mmol，1.00當量）裝入反應器R-1中。在15°C-25°C，將Boc_2O（167 g，767 mmol，176 mL，1.20當量）裝入反應器R-1中。將懸浮液在真空下脫氣並用H_2吹掃三次。將混合物在H_2（50 psi）下在15°C-25°C攪拌6小時。LCMS顯示反應物被完全消耗。將3個反應放在一起以進行後處理。將反應混合物過濾並收集濾液。將濾液在真空中濃縮。將粗產物用正庚烷（200 mL）完全溶解。冷卻至0°C-5°C，將反應混合物攪拌2小時。將反應混合物過濾，收集濾餅並在真空中濃縮。以給出三級丁基 (3R)-3-甲基-4-側氧基-哌啶-1-甲酸酯（200 g，937 mmol，48.8%產率，100%純度）。

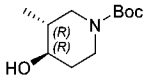
【0144】 步驟4：三級丁基 (3R)-4-羥基-3-甲基哌啶-1-甲酸酯



【0145】 準備反應器R-1（2.00 L）（2個批次）。在15°C-20°C在N_2下，

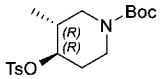
將三級丁基 (3R)-3-甲基-4-側氧基-哌啶-1-甲酸酯（100 g，468 mmol，1.00當量）和MeOH（700 mL）裝入反應器R-1中。冷卻至0°C-5°C，在N_2下，將$NaBH_4$（26.6 g，703 mmol，1.50當量）裝入反應器R-1中。將反應混合物在0°C-5°C攪拌1小時。將反應混合物在20°C-25°C攪拌2小時。LCMS顯示反應物被完全消耗。將反應混合物用飽和NH_4Cl（100 ml）淬滅。將反應混合物在真空中濃縮。用DCM（200 mL）萃取並收集有機相。將有機相在真空中濃縮。給出三級丁基 (3R)-4-羥基-3-甲基哌啶-1-甲酸酯（184 g，93.5%純度）。

【0146】 步驟5：三級丁基 (3R,4R)-4-羥基-3-甲基哌啶-1-甲酸酯



【0147】 將粗產物（184 g，93.5%純度）藉由SFC分離（柱：DAICELCHIRALPAKAD（250 mm*50 mm，10 um）；流動相：[0.1%NH_3H_2O ETOH]；B%：13%-13%，3.5 min）而純化。給出三級丁基 (3R,4S)-4-羥基-3-甲基-哌啶-1-甲酸酯（85.0 g，394 mmol，46.2%產率，100%純度）。

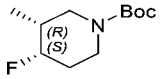
【0148】 步驟6：三級丁基 (3R,4R)-3-甲基-4-(甲苯磺醯基氧基)哌啶-1-甲酸酯



【0149】 準備反應器R-1（1.00 L）。在20°C-25°C，將三級丁基 (3R,4R)-4-羥基-3-甲基-哌啶-1-甲酸酯（80.0 g，371mmol，1.00當量）和吡啶（560 mL）裝入反應器R-1中。在N_2下，將TsCl（92.1 g，483 mmol，1.30當量）裝入反應器R-1中。將反應混合物在20°C-25°C攪拌12小時。LCMS顯示反應物被完全消耗。在15°C-20°C，將反應混合物用H_2O（200 ml）淬滅。用DCM（300 mL）萃取並收集有機相。將有機相用HCl（0.5 M水溶液，500

mL x 2）洗滌，調節至pH = 6。用DCM（200 mL）萃取並收集有機相。將有機相在真空中濃縮。在15°C-20°C，將粗產物用正庚烷（100 mL）研磨1小時。將反應混合物過濾並收集濾餅。將濾餅在40°C-45°C乾燥4小時。給出三級丁基 (3R,4R)-3-甲基-4-(對甲苯基磺醯基氧基)哌啶-1-甲酸酯（100 g，270 mmol，72.8%產率）。

【0150】 步驟7：三級丁基 (3R,4S)-4-氟-3-甲基哌啶-1-甲酸酯



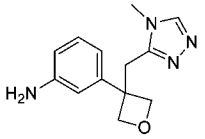
【0151】 準備反應器R-1（2.00 L）。在15°C-20°C，將三級丁基 (3R,4R)-3-甲基-4-(對甲苯基磺醯基氧基)哌啶-1-甲酸酯（100 g，270 mmol，1.00當量）裝入反應器R-1中。在15°C-20°C，將四丁基氟化銨三水合物（1 M，1.35 L，5.00當量）裝入反應器R-1中。將反應混合物在60°C-65°C攪拌8小時。HPLC和TLC（石油醚：EtOAc = 8：1，Rf = 0.65）顯示反應物被完全消耗，並且檢測到產物。冷卻至15°C-20°C，將反應混合物用H_2O（100 mL）淬滅。用DCM（200 mL）萃取並收集有機相。將有機相在真空中濃縮。將粗產物藉由柱層析法（SiO_2，石油醚/乙酸乙酯 = 60/1至20/1）純化。給出三級丁基 (3R,4S)-4-氟-3-甲基-哌啶-1-甲酸酯（20.0 g，92.0 mmol，34.0%產率）。

【0152】 步驟8：(3R,4S)-4-氟-3-甲基哌啶，HCl

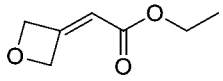
【0153】 準備反應器R-1（100 mL）。在20°C-25°C，將三級丁基 (3R,4S)-4-氟-3-甲基-哌啶-1-甲酸酯（20.0 g，92.0 mmol，1.00當量）和HCl/EtOAc（4 M solution，140 mL）裝入反應器R-1中。將反應混合物在20°C-25°C攪拌1小時。LCMS和TLC（石油醚：EtOAc = 8：1）顯示反應物被完全消

耗，並且檢測到產物。將反應混合物在真空中濃縮。在25°C，將粗產物用正庚烷（40.0 mL）研磨1小時。將反應混合物過濾並收集濾餅。將濾餅在40°C-45°C乾燥2小時。給出(3R,4S)-4-氟-3-甲基-哌啶（11.0 g，71.60 mmol，77.79%產率，100%純度，HCl）。

【0154】 化合物**INT2**：3-[3-[(4-甲基-1,2,4-三唑-3-基)甲基]氧雜環丁烷-3-基]苯胺

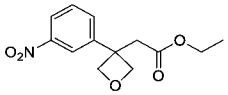


【0155】 步驟1：乙基 2-(氧雜環丁烷-3-亞基)乙酸酯



【0156】 在0°C-10°C，向乙基 2-(三苯基-λ^5-膦亞基)乙酸酯（406 g，1.17 mol，1.05當量）在DCM（400 mL）中的溶液中添加氧雜環丁-3-酮（80.0 g，1.11 mol，1.00當量）在DCM（200 mL）中的溶液。將混合物在20°C攪拌2小時。將混合物在減壓下濃縮，以給出殘餘物。在25°C，將殘餘物用石油醚（500 mL）研磨2小時。獲得乙基 2-(氧雜環丁烷-3-亞基)乙酸酯（250 g，1.76 mol，79.2%產率）。

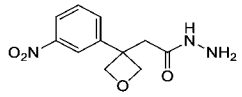
【0157】 步驟2：乙基 2-(3-(3-硝基苯基)氧雜環丁烷-3-基)乙酸酯



【0158】 向乙基 2-(氧雜環丁烷-3-亞基)乙酸酯（20.0 g，140 mmol，1.00當量）在二噁烷（80.0 mL）中的溶液中添加在H_2O（20.0 mL）中的氯化銠(1Z,5Z)-環辛-1,5-二烯（6.74 g，14.03 mmol，0.1當量）和KOH（1.50 M，140 mL，1.50當量），然後分小批次添加(3-硝基苯基)硼酸（30.5 g，182 mmol，1.30當量）。將混合物在15°C攪拌4小時。將混合物在EtOAc（200 mL x 3）和H_2O（300 mL）兩相之間萃取，在經矽藻土過濾後，分

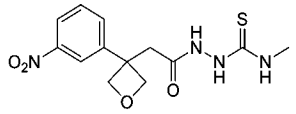
離並用鹽水（100 mL）洗滌有機層。將有機層經Na_2SO_4乾燥並過濾，在真空中濃縮至乾。將粗品藉由矽膠柱層析法（石油醚/乙酸乙酯 = 10/1至1/1）純化。獲得乙基 2-[3-(3-硝基苯基)氧雜環丁烷-3-基]乙酸酯（10 g）；^{1}H NMR：(400 MHz, $CDCl_3$-*d*) δ ppm 8.15 (m, 1H), 8.10 - 8.03 (m, 1H), 7.67 - 7.50 (m, 2H), 5.02 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 4.91 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 4.04 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.20 (s, 2H), 1.16 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)ppm; MS：M/e 266 $(M+1)^+$。

【0159】 步驟3：2-(3-(3-硝基苯基)氧雜環丁烷-3-基)乙醯肼



【0160】 向乙基 2-[3-(3-硝基苯基)氧雜環丁烷-3-基]乙酸酯（40.0 g，150 mmol，1.00當量）在EtOH（200 mL）中的溶液中添加$N_2H_4{\cdot}H_2O$（49.1 g，961 mmol，47.6 mL，98.0%純度，6.38當量）。將混合物在80°C攪拌16小時。TLC（二氯甲烷/甲醇 = 10/1，R_f（2-(3-(3-硝基苯基)氧雜環丁烷-3-基)乙醯肼）= 0.20，I_2）指示60%的反應物1未被消耗。然後在25°C，向混合物中添加$N_2H_4{\cdot}H_2O$（24.3 g，477 mmol，23.6 mL，98%純度，3.16當量）。將混合物在80°C攪拌16小時。TLC（二氯甲烷/甲醇 = 10/1，R_f（2-(3-(3-硝基苯基)氧雜環丁烷-3-基) 乙醯肼）= 0.20，I_2）指示全部反應物被消耗。將混合物在減壓下濃縮，以給出2-[3-(3-硝基苯基)氧雜環丁烷-3-基]乙醯肼（32.0 g）。

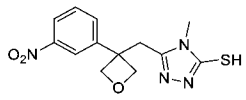
【0161】 步驟4：1-甲基-3-[[2-[3-(3-硝基苯基)氧雜環丁烷-3-基]乙醯基]胺基]硫脲



【0162】 向2-[3-(3-硝基苯基)氧雜環丁烷-3-基]乙醯肼（75.0 g，298

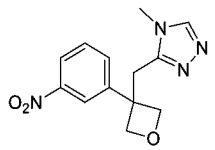
mmol，1.00當量）在THF（450 mL）中的溶液中添加異硫氰酸甲酯（43.6 g，597 mmol，40.8 mL，2.00當量）。將混合物在70°C攪拌5小時。將混合物濃縮，以得到粗產物。獲得粗產物（80.0 g），並將其不經進一步純化而用於下一步驟。

【0163】 步驟5 :4-甲基-5-[[3-(3-硝基苯基)氧雜環丁烷-3-基]甲基]-1,2,4-三唑-3-硫醇



【0164】 向1-甲基-3-[[2-[3-(3-硝基苯基)氧雜環丁烷-3-基]乙醯基]胺基]硫脲（80.0 g，246 mmol，1.00當量）在NaOH（1 M，2.47 L，10.0當量）中的溶液中。將混合物在25°C攪拌8小時。將反應用水稀釋，然後將溶液的pH值用HCl（1 N，2.00 L）調節至5並用EtOAc（1.00 L x 3）萃取。將合併的有機層用鹽水（800 mL）洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾並在減壓下濃縮，以給出殘餘物。獲得4-甲基-5-[[3-(3-硝基苯基)氧雜環丁烷-3-基]甲基]-1,2,4-三唑-3-硫醇（90.0 g，粗品）。

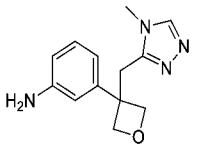
【0165】 步驟6 :4-甲基-3-[[3-(3-硝基苯基)氧雜環丁烷-3-基]甲基]-1,2,4-三唑



【0166】 在0°C，向4-甲基-5-[[3-(3-硝基苯基)氧雜環丁烷-3-基]甲基]-1,2,4-三唑-3-硫醇（30.0 g，97.9 mmol，1.00當量）在THF（450 mL）和H_2O（450 mL）中的溶液中添加$NaNO_2$（67.5 g，979 mmol，4.90 mL，10.0當量）和HNO_3（94.9 g，979 mmol，67.8 mL，65%純度，10.0當量）。將混合物用飽和$NaHCO_3$水溶液（0.5 L）鹼化，藉由添加水稀釋並用EtOAc（200 mL x 4）萃取，將有機相合併並濃縮，以給出殘餘物。將殘餘物藉

由柱層析法（SiO_2，二氯甲烷/甲醇 = 100/1至0/1）純化。獲得4-甲基-3-[[3-(3-硝基苯基)氧雜環丁烷-3-基]甲基]-1,2,4-三唑（20 g）。^{1}HNMR：(400 MHz, $CDCl_3$-*d*) δ ppm 8.18 - 8.05 (m, 1H), 7.98 - 7.85 (m, 2H), 7.46 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.35 (m, 1H), 5.18 - 4.99 (m, 4H), 3.58 (s, 2H), 3.11 (s, 3H)ppm; MS：M/e 275 $(M+1)^+$。

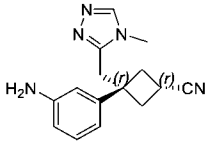
【0167】 步驟7：3-[3-[(4-甲基-1,2,4-三唑-3-基)甲基]氧雜環丁烷-3-基]苯胺



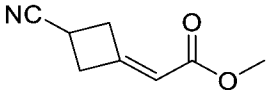
【0168】 向4-甲基-3-[[3-(3-硝基苯基)氧雜環丁烷-3-基]甲基]-1,2,4-三唑（10.0 g，36.4 mmol，1.00當量）在EtOH（100 mL）和H_2O（30.0 mL）中的溶液中添加NH_4Cl（9.75 g，182 mmol，5.00當量）。然後在80°C，向混合物中添加Fe（6.11 g，109 mmol，3.00當量）。將混合物在80°C攪拌2小時。將四個批次合併以進行後處理。將混合物過濾並將濾液在減壓下濃縮，以給出殘餘物。將反應用水（100 mL）稀釋，然後將溶液的pH值用$NaHCO_3$（150 mL）調節至8並用二氯甲烷/甲醇 = 10/1（200 mL x 3）萃取。將合併的有機層用鹽水100 mL洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾並在減壓下濃縮，以給出殘餘物。將粗產物藉由柱層析法（SiO_2，二氯甲烷/甲醇 = 100/1至0/1）純化，以獲得3-[3-[(4-甲基-1,2,4-三唑-3-基)甲基]氧雜環丁烷-3-基]苯胺（31.4 g）；^{1}H NMR：(400 MHz, $CDCl_3$-*d*) δ ppm 8.20 (s, 1H), 6.89 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.40 (br d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.04 (s, 1H), 5.94 (br d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.02 (br s, 2H), 4.84 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 4.75 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.39 (s, 2H), 2.83 (s, 3H)ppm; MS：M/e 245 $(M+1)^+$。

【0169】 **化合物INT3：**(1r,3r)-3-(3-胺基苯基)-3-((4-甲基-4H-1,2,4-三唑

-3-基)甲基)環丁烷-1-甲腈

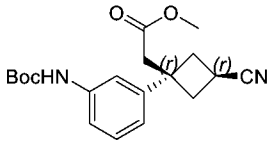


【0170】 步驟1：甲基 2-(3-氰基環亞丁基)乙酸酯



【0171】 在0°C在N_2下，向NaH（13.9 g*6，347 mmol，60%）在THF（900 mL）中的溶液中添加甲基 2-(二甲氧基磷醯基)乙酸酯（57.5 g*6，315.5 mmol）。將混合物在25°C攪拌1小時，然後在0°C在N_2下，添加在THF（90 mL）中的3-側氧基環丁烷-1-甲腈（30 g*6，315.5 mmol）。將混合物在25°C攪拌13小時。將混合物倒入飽和NH_4Cl水溶液(1000 ml)中並用EtOAc（1000 mL、500 mL）萃取。將合併的有機相用鹽水（100 ml）洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮，以給出殘餘物，將其藉由柱層析法（SiO_2，PE：EA = 100/1，0/1）純化，以給出產物（192.0 g，67%產率）。MS：M/e 152 $(M+1)^+$。

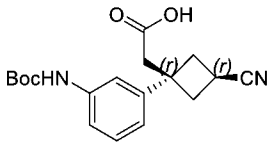
【0172】 步驟2：甲基 2-((1r,3r)-1-(3-((三級丁氧基羰基)胺基)苯基)-3-氰基環丁基)乙酸酯



【0173】 在25°C在N_2下，向甲基 2-(3-氰基環亞丁基)乙酸酯（75.0*2 g，496 mmol）在二噁烷（750 mL）中的溶液中添加(3-((三級丁氧基羰基)胺基)苯基)硼酸（176 g*2，744 mmol）、KOH（430*2 ml，545 mmol，1.5 M）和氯(1,5-環辛二烯)銥(I)二聚體（CAS：12092-47-6）（24.5 g*2，49.6 mmol）。將混合物在25°C在N_2下攪拌15 h。將混合物倒入水（800 mL）中並用EtOAc（1000 mL、500 mL）萃取。將合併的有機相用鹽水（500

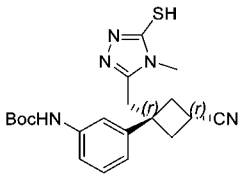
mL）洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮，以給出殘餘物，將其藉由柱層析法（SiO_2，PE：EA = 100/1、0/1）純化，以給出甲基 2-((1r,3r)-1-(3-((三級丁氧基羰基)胺基)苯基)-3-氰基環丁基)乙酸酯（50 g，14.6%產率）和甲基 2-(1-(3-((三級丁氧基羰基)胺基)苯基)-3-氰基環丁基)乙酸酯（98 g，順式：反式 = 1：1）。MS：M/e 345 $(M+1)^+$。

【0174】 步驟3：2-((1r,3r)-1-(3-((三級丁氧基羰基)胺基)苯基)-3-氰基環丁基)乙酸



【0175】 在20°C，向甲基 2-((1r,3r)-1-(3-((三級丁氧基羰基)胺基)苯基)-3-氰基環丁基)乙酸酯（46.0 g，133.6 mmol）在THF/MeOH/H_2O（450 ml，1：1：1）中的溶液中添加$LiOH.H_2O$（16.8 g，400.7 mmol）。將混合物在20°C在N_2下攪拌12小時。將混合物藉由HCl（1 M）調節至pH = 6.0並用EtOAc（900 mL、500 mL）萃取。將合併的有機相用鹽水（200 mL）洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮，以給出殘餘物，將其藉由柱層析法（SiO_2，PE：EA = 100/1、0/1）純化，以給出產物（35 g，80%產率）。MS：M/e 329 $(M-1)^-$。^1H NMR：(400 MHz, $CDCl_3$-*d*) δ 7.24-7.27 (m, 4H) 6.89-6.91 (m, 1H) 2.89-2.30 (m, 5H) 2.65-2.78 (m, 2H) 1.51 (s, 9H)。

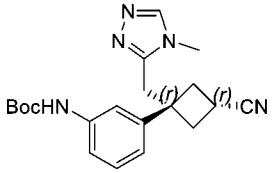
【0176】 步驟4：三級丁基 (3-((1r,3r)-3-氰基-1-((5-巰基-4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)環丁基)苯基)胺基甲酸酯



【0177】 在20°C，向2-((1r,3r)-1-(3-((三級丁氧基羰基)胺基)苯基)-3-氰基環丁基)乙酸（35 g，106 mmol）在DMF（350 mL）中的溶液中添加DIEA

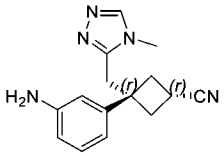
（15.1 g，116.5 mmol）、HATU（52.4 g，137.7 mmol）和N-甲基胼硫代甲醯胺（16.7 g，159.0 mmol）。將混合物在25°C攪拌13小時，然後添加NaOH（222.5 mL，222.5 mmol，1 M）。將混合物在60°C攪拌12小時。將混合物倒入水（500 mL）中，藉由HCl（1 M）調節至pH = 6.0並用EtOAc（500 mL、300 mL）萃取。將合併的有機相用鹽水（200*2 mL）洗滌並經Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮，以給出殘餘物，將其藉由柱層析法（SiO_2，PE : EA = 100/1、0/1）純化，以給出產物（36 g，86%產率）。MS：M/e 400 $(M+1)^+$。

【0178】 步驟5：三級丁基 (3-((1r,3r)-3-氰基-1-((4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)環丁基)苯基)胺基甲酸酯



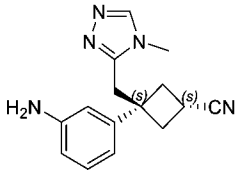
【0179】 在0°C，向三級丁基 (3-((1r,3r)-3-氰基-1-((5-巰基-4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)環丁基)苯基)胺基甲酸酯（36 g，90.1 mmol）在DCM（720 ml）中的溶液中添加AcOH（72 ml）和H_2O_2（40.8 g，360.1 mmol，30%）。將混合物在20°C攪拌6小時。將混合物倒入水（500 mL）中，藉由NaOH（1 M）調節至pH = 8.0並用DCM（500 mL、300 mL）萃取。將合併的有機相用鹽水（300 mL）洗滌並經Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮，以給出殘餘物，將其藉由柱層析法（SiO_2，PE: EA = 100/1、0/1）純化，以給出產物（30 g，91%產率）。MS：M/e 368 $(M+1)^+$。

【0180】 步驟6：(1r,3r)-3-(3-胺基苯基)-3-((4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)環丁烷-1-甲腈

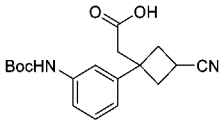


【0181】 在0°C，向三級丁基 (3-((1r,3r)-3-氰基-1-((4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)環丁基)苯基)胺基甲酸酯（30 g，81.6 mmol）在DCM（600 ml）中的溶液中添加TMSI（32.7 g，163.3 mmol）。將混合物在0°C攪拌30 min。將混合物藉由$NaHCO_3$調節至pH = 8.0並用DCM（800 mL、500 mL）萃取。將合併的有機相用鹽水（200 mL）洗滌並經Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮，以給出殘餘物，將其藉由製備型HPLC（柱 = Xtimate C18 10 u 250 mm*80 mm）；流動相 = 水（NH_4HCO_3）-ACN，B% = 0%-40%；25 min）純化，以給出產物（16 g，73%產率）。MS：M/e 268 $(M+1)^+$。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.20 (s, 1H) 6.87-6.91 (t, *J*=7.6 Hz, 1H) 6.38-6.40 (d, *J*=7.6 Hz, 1H) 6.15 (s, 1H) 6.04-6.06 (d, *J*=7.6 Hz, 1H) 5.14 (s, 2H) 3.18 (s, 3H) 2.67-2.79 (m, 7H)。

【0182】 **化合物INT4**：(1s,3s)-3-(3-胺基苯基)-3-((4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)環丁烷-1-甲腈



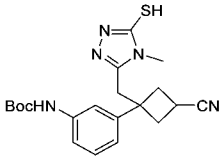
【0183】 步驟1：2-(1-(3-((三級丁氧基羰基)胺基)苯基)-3-氰基環丁基)乙酸



【0184】 在20°C，向甲基 2-(1-(3-((三級丁氧基羰基)胺基)苯基)-3-氰基環丁基)乙酸酯（80 g，232.3 mmol）在THF/MeOH/H_2O（800 ml，1 : 1 : 1）中的溶液中添加$LiOH.H_2O$（29.2 g，696.2 mmol）。將混合物在20°C在N_2

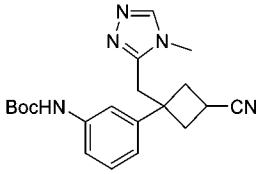
下攪拌12小時。將混合物藉由HCl（1 M）調節至pH = 6.0並用EtOAc（1.5 L、1.0 L）萃取。將合併的有機相用鹽水（500 mL）洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮，以給出殘餘物，將其藉由柱層析法（SiO_2，PE : EA = 100/1、0/1）純化，以給出產物（70 g，84%產率）。MS：M/e 329 $(M-1)^-$。

【0185】 步驟2：三級丁基 (3-(3-氰基-1-((5-巰基-4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)環丁基)苯基)胺基甲酸酯



【0186】 在20°C，向2-(1-(3-((三級丁氧基羰基)胺基)苯基)-3-氰基環丁基)乙酸（35 g*2，106 mmol）在DMF（350 mL）中的溶液中添加DIEA（15.1 g，116.5 mmol）、HATU（52.4 g，137.7 mmol）和N-甲基肼硫代甲醯胺（16.7 g，159.0 mmol）。將混合物在25°C攪拌13小時，然後添加NaOH（222.5 mL，222.5 mmol，1 M）。將混合物在60°C攪拌12小時。將混合物倒入水（500 mL）中，藉由HCl（1 M）調節至pH = 6.0並用EtOAc（1.0 L、500 mL）萃取。將合併的有機相用鹽水（300*2 mL）洗滌並經Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮，以給出殘餘物，將其藉由柱層析法（SiO_2，PE : EA = 100/1、0/1）純化，以給出產物（80 g，81%產率）。MS：M/e 400 $(M+1)^+$。

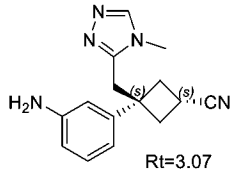
【0187】 步驟3：三級丁基 (3-(3-氰基-1-((4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)環丁基)苯基)胺基甲酸酯



【0188】 在0°C，向三級丁基 (3-(3-氰基-1-((5-巰基-4-甲基-4H-1,2,4-三

唑-3-基)甲基)環丁基)苯基)胺基甲酸酯（40 g，100 mmol）在DCM（800 ml）中的溶液中添加AcOH（80 ml）和H_2O_2（45.4 g，400 mmol，30%）。將混合物在20°C攪拌6小時。將混合物倒入水（500 mL）中，藉由NaOH（1 M）調節至pH = 8.0並用DCM（800 mL、500 mL）萃取。將合併的有機相用鹽水（300 mL）洗滌並經Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮，以給出殘餘物，將其藉由柱層析法（SiO_2，PE : EA = 100/1、0/1）純化，以給出產物（60 g，82%產率）。MS：M/e 368 $(M+1)^+$。

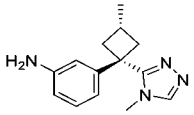
【0189】 步驟6：(1s,3s)-3-(3-胺基苯基)-3-((4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)環丁烷-1-甲腈



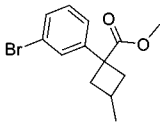
【0190】 在0°C，向三級丁基 (3-(3-氰基-1-((4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)環丁基)苯基)胺基甲酸酯（20 g*3，54.4 mmol）在DCM（400 ml）中的溶液中添加TMSI（21.8 g，108.8 mmol）。將混合物在0°C攪拌30 min。將混合物藉由飽和$NaHCO_3$調節至pH = 8.0並用DCM（1500 mL，1000 mL）萃取。將合併的有機相用鹽水（500 mL）洗滌並經Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮，以給出殘餘物，將其藉由製備型HPLC（柱 = Welch Xtimate C18 250*70 mm#10 um；流動相 = 水（NH_4HCO_3）-ACN，B% = 0%-30%；20 min）純化，以給出產物（32 g，73%）。將產物藉由SFC（柱 = DAICEL CHIRALPAK IC（250 mm*50 mm，10 um）；流動相 = 0.1%NH_3H_2O ETOH，B% = 60%-60%；5 min）純化，以給出(1s,3s)-3-(3-胺基苯基)-3-((4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)環丁烷-1-甲腈（P1：14.5 g，45%）；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.17 (s, 1H), 6.86-6.90 (t, *J*=7.6 Hz, 1H) 6.38-

6.40 (d, *J*=7.6 Hz, 1H) 6.02 (s, 1H) 5.91-5.93 (d, *J*=7.6 Hz, 1H) 5.01 (s, 2H), 3.17-3.18 (m, 1H), 3.11 (s, 2H) 2.90-2.95 (m, 2H) 2.68 (s, 3H) 2.43-2.46 (m, 2H);

【0191】 **化合物INT5**：3-((1s,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯胺

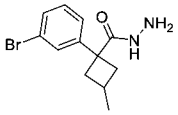


【0192】 步驟1：甲基 1-(3-溴苯基)-3-甲基環丁烷-1-甲酸酯



【0193】 在0°C在N_2下，向甲基 2-(3-溴苯基)乙酸酯（100 g，436 mmol）在DMF（2000 mL）中的溶液中添加1,3-二溴-2-甲基丙烷（94.2 g，436 mmol）和NaH（38.4 g，960 mmol，60%）。將混合物在25°C在N_2下攪拌12小時。將混合物倒入飽和NH_4Cl水溶液（2.0 L）中 並用EtOAc（1000 mL，500 mL）萃取。將合併的有機相用鹽水（2.0 L*2）洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮，以給出殘餘物，將其藉由柱層析法（SiO_2，PE : EA = 100/1、0/1）純化，以給出產物（80 g，65%產率）。MS：M/e 283 $(M+1)^+$。

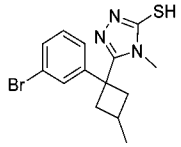
【0194】 步驟2：1-(3-溴苯基)-3-甲基環丁烷-1-甲醯肼



【0195】 在25°C，向甲基 1-(3-溴苯基)-3-甲基環丁烷-1-甲酸酯（80 g，282 mmol）在EtOH（800 mL）中的溶液中添加$NH_2NH_2H_2O$（70.7 g，1.4 mol）。將混合物在80°C在N_2下攪拌48小時。將混合物倒入水（1000 mL）中並用EtOAc（1000 mL、500 mL）萃取。將合併的有機相用鹽水（300 mL）洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮，以給出殘餘物，將其藉由柱層析

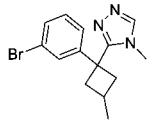
法（SiO_2，PE : EA = 100/1、0/1）純化，以給出產物（60 g，75%產率）。MS：M/e 283 $(M+1)^+$。

【0196】 步驟3：5-(1-(3-溴苯基)-3-甲基環丁基)-4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-硫醇



【0197】 在20°C在N_2下，向1-(3-溴苯基)-3-甲基環丁烷-1-甲醯肼（60 g，212 mmol）在THF（600 mL）中的溶液中添加異硫氰酸甲酯（46.5 g，635 mmol）。將混合物在65°C在N_2下攪拌1小時，然後在20°C，添加在H_2O中的KOH（594 g，1.1 mol，10%）。將混合物加熱直至65°C並在65°C在N_2下攪拌12小時。將混合物倒入水（600 mL）中，藉由HCl（1 M）調節至pH = 5.0並用EtOAc（800 mL、500 mL）萃取。將合併的有機相用鹽水（500 mL）洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮，以給出殘餘物，將其藉由柱層析法（SiO_2，PE : EA = 100/1、0/1）純化，以給出產物（50 g，70%產率）。MS：M/e 338 $(M+1)^+$

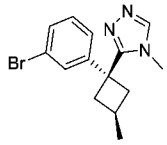
【0198】 步驟4：3-(1-(3-溴苯基)-3-甲基環丁基)-4-甲基-4H-1,2,4-三唑



【0199】 在0°C ,向5-(1-(3-溴苯基)-3-甲基環丁基)-4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-硫醇（50 g，148 mmol）在DCM（500 mL）中的溶液中添加H_2O_2（50 g，443 mmol，30%）和AcOH（50 mL）。將混合物在25°C攪拌3小時。將混合物倒入水（500 mL）中，藉由NaOH（2 M）調節至pH = 8.0並用DCM（1000 mL、500 mL）萃取。將合併的有機相用Na_2SO_3（500 mL）洗滌並經Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮，以給出殘餘物，將其藉由柱層析法

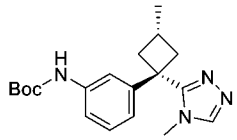
（SiO_2，PE：EA = 100/1、0/1）純化，以給出產物（35 g，78%產率）。MS：M/e 306 $(M+1)^+$。

【0200】 步驟5：3-((1s,3s)-1-(3-溴苯基)-3-甲基環丁基)-4-甲基-4H-1,2,4-三唑



【0201】 將化合物3-(1-(3-溴苯基)-3-甲基環丁基)-4-甲基-4H-1,2,4-三唑（35 g，114 mmol）藉由製備型SFC-2（DAICEL CHIRALPAK AD（250 mm*30 mm，10 um，0.1% NH_3H_2O ETOH））純化，以給出產物（13 g，37%產率）。MS：M/e 306 $(M+1)^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) 8.31 (m, 1H) δ 7.45-7.48 (m, 2H) 7.34-7.35 (m, 2H) 3.17 (s, 3H) 2.79-2.82 (m, 2H) 2.47-2.52 (m, 3H) 1.04-1.07 (m, 3H)ppm。

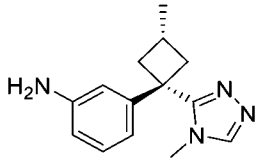
【0202】 步驟6：三級丁基 (3-((1s,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)胺基甲酸酯



【0203】 在N_2下，向3-((1s,3s)-1-(3-溴苯基)-3-甲基環丁基)-4-甲基-4H-1,2,4-三唑（4 g，13.07 mmol）、胺基甲酸三級丁基酯（1.5 g，12.82 mmol）在二噁烷（50 mL）中的溶液中添加$Pd(OAc)_2$（300 mg，1.34 mmol）和Xantphos（1.5 g，2.59 mmol）、Cs_2CO_3（8.5 g，26.07 mmol）。將反應混合物在110°C攪拌12小時。完成後，將混合物過濾，收集濾液並在真空下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法純化，其中用在二氯甲烷中的甲醇（10%）洗脫，以提供標題化合物（3.7 g，83%）。MS：M/e 343。$(M+H)^+$。

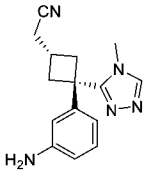
【0204】 步驟7：3-((1s,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁

基)苯胺

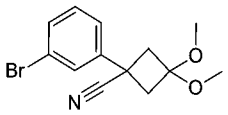


【0205】 將三級丁基 (3-((1s,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)胺基甲酸酯（3.7 g，10.82 mmol）溶解於HCl（60 mL，4 M，在二噁烷中）中。將反應混合物在25°C攪拌5小時。完成後，將溶劑在真空中濃縮。將殘餘物用DCM（50 mL）稀釋，用$NaHCO_3$水溶液（30 mL）淬滅並用DCM/MeOH（10/1，3 x 80 mL）萃取，經Na_2SO_4乾燥並在真空下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法純化，其中用在二氯甲烷中的甲醇（10%）洗脫，以提供標題化合物（1.9 g，73%）。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.26 (s, 1H), 7.09 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.69-6.65 (m, 2H), 6.61 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.24 (s, 3H), 2.89-2.79 (m, 2H), 2.69-2.56 (m, 1H), 2.53-2.44 (m, 2H), 1.12 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H)ppm。MS：M/e 243$(M+H)^+$。

【0206】 **化合物INT6**：2-((1s,3s)-3-(3-胺基苯基)-3-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)乙腈



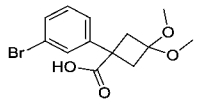
【0207】 步驟1：1-(3-溴苯基)-3,3-二甲氧基環丁烷甲腈



【0208】 在0°C在N_2下，向NaH（9.0 g，224 mmol，60%）在DMF（200 mL）中的溶液中添加2-(3-溴苯基)乙腈（20 g，102 mmol）。將混合物攪拌10 min，然後在0°C在N_2下，添加1,3-二溴-2,2-二甲氧基丙烷（29.4 g，112 mmol）。將混合物在60°C在N_2下攪拌12小時。將混合物倒入飽和NH_4Cl

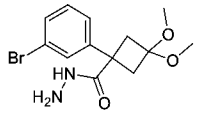
水溶液（200 mL）中並用EtOAc（200 mL、100 mL）萃取。將合併的有機相用鹽水（100 mL）洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮，以給出殘餘物，將其藉由柱層析法（SiO_2，PE : EA = 100/1、0/1）純化，以給出產物（14 g，48%產率）。^{1}H NMR：(400 MHz, $CDCl_3$-*d*) δ 7.55-7.56 (t, *J* = 2 Hz, 1H) 7.39-7.41 (d, *J* = 8 Hz, 1H) 7.33-7.35 (d, *J* = 8 Hz, 1H) 7.21-7.23 (m, 1H) 3.21 (s, 3H) 3.11 (s, 3H) 3.01-3.05 (m, 2H) 2.61-2.65 (m, 2H)ppm。

【0209】 步驟2：1-(3-溴苯基)-3,3-二甲氧基環丁烷甲酸



【0210】 向1-(3-溴苯基)-3,3-二甲氧基環丁烷甲腈（14 g，47 mmol）在EtOH（60 mL）中的溶液中添加NaOH（56.7 g，142 mmol，10%）並在85°C在N_2下攪拌15小時。將混合物倒入水（20 mL）中，藉由HCl（2 M）調節至pH = 3.0並用EtOAc（100 mL、50 mL）萃取。將合併的有機相用鹽水（20 mL）洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮，以給出殘餘物，將其藉由柱層析法（SiO_2，PE : EA = 100/1、0/1）純化，以給出產物（9.0 g，60%產率）。^{1}H NMR：(400 MHz, $CDCl_3$-*d*) δ 7.46(s, 1H) 7.39-7.42 (m, 1H) 7.21-7.26 (m, 2H) 3.20 (s, 3H) 3.11-3.16 (m, 5H) 2.54-2.57 (m, 2H); MS：M/e 313 $(M-1)^-$

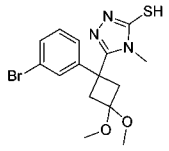
【0211】 步驟3：1-(3-溴苯基)-3,3-二甲氧基環丁烷甲醯肼



【0212】 將1-(3-溴苯基)-3,3-二甲氧基環丁烷甲酸（9.0 g，28.6mmol）在DCM（100 ml）中的溶液冷卻至0°C並在0°C在N_2下，向其中逐滴添加Et_3N（5.8 g，57 mmol）和氯甲酸異丁酯（5.8 g，42.8 mmol）。將混合物在0°C攪拌40 min，然後在-30°C，逐滴添加$NH_2NH_2.H_2O$（5.7 g，114 mmol）。

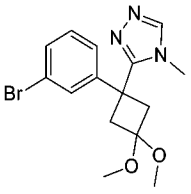
將混合物在20°C在N_2下攪拌3小時。將混合物倒入水（100 mL）中並用EtOAc（100 mL、50 mL）萃取。將合併的有機相用鹽水（50 mL）洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮，以給出殘餘物，將其藉由柱層析法（SiO_2，PE : EA = 100/1、0/1）純化，以給出產物（6.0 g，68%產率）。^{1}H NMR：(400 MHz, $CDCl_3$-*d*) δ 7.40-7.43 (m, 2H) 7.21-7.23 (m, 2H) 6.87 (s, 1H) 3.69 (s, 2H) 3.21 (s, 3H) 3.10 (s, 3H) 3.05-3.08 (m, 2H) 2.61-2.64 (m, 2H)ppm。

【0213】 步驟4：5-(1-(3-溴苯基)-3,3-二甲氧基環丁基)-4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-硫醇



【0214】 在20°C在N_2下，向1-(3-溴苯基)-3,3-二甲氧基環丁烷甲醯肼（6.0 g，19.2 mmol）在THF（120 mL）中的溶液中添加異硫氰酸甲酯（4.2 g，57.4 mmol）。將混合物在65°C在N_2下攪拌1小時，然後在20°C，添加在H_2O（12 mL）中的KOH（5.4 g，95.7 mmol）。將混合物加熱直至65°C並在65°C在N_2下攪拌12小時。將混合物倒入水（50 mL）中，藉由HCl（1 M）調節至pH = 5.0並用EtOAc（100 mL、50 mL）萃取。將合併的有機相用鹽水（50 mL）洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮，以給出殘餘物，將其藉由柱層析法（SiO_2，PE : EA = 100/1、0/1）純化，以給出產物（5.5 g，79%產率）；^{1}H NMR：(400 MHz, $CDCl_3$-*d*) 11.20 (s, 1H) δ 7.42-7.44 (m, 2H) 7.21-7.25 (t, *J* = 8 Hz, 1H) 7.12-7.14 (d, *J* = 8 Hz, 1H) 3.18-3.22 (m, 11H) 2.81-2.84 (m, 2H)ppm。

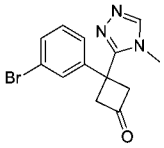
【0215】 步驟5：3-(1-(3-溴苯基)-3,3-二甲氧基環丁基)-4-甲基-4H-1,2,4-三唑



【0216】

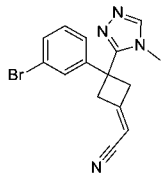
【0217】 在15°C，向5-(1-(3-溴苯基)-3,3-二甲氧基環丁基)-4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-硫醇（2.0 g，5.2 mmol）在DCM（40 mL）中的溶液中添加H_2O_2（2.9 g，26 mmol，30%）和AcOH（4 mL）。將混合物在15°C攪拌3小時。將混合物倒入水（10 mL）中，藉由NaOH（1 M）調節至pH = 8.0並用DCM（20 mL、10 mL）萃取。將合併的有機相用Na_2SO_3（10 mL）和鹽水（10 mL）洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮，以給出殘餘物，將其藉由柱層析法（SiO_2，PE：EA = 100/1、0/1）純化，以給出產物（1.4 g，77%產率）；

【0218】 步驟6：3-(3-溴苯基)-3-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁酮



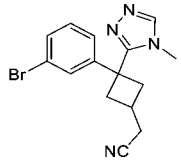
【0219】 在15°C，向3-(1-(3-溴苯基)-3,3-二甲氧基環丁基)-4-甲基-4H-1,2,4-三唑（1.4 g，4.0 mmol）在丙酮（20 mL）中的溶液中添加HCl（10 ml，6 M）。將混合物在15°C攪拌12小時。將混合物倒入水（10 mL）中，藉由NaOH（2 M）調節至pH = 8.0並用EtOAc（50 mL、20 mL）萃取。將合併的有機相用鹽水（30 mL）洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮，以給出殘餘物，將其藉由柱層析法（SiO_2，PE : EA = 100/1、0/1）純化，以給出產物（1.0 g，83%產率）；

【0220】 步驟7：2-(3-(3-溴苯基)-3-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環亞丁基)乙腈



【0221】 在0°C，向3-(3-溴苯基)-3-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁酮（800 mg，2.6 mmol）在THF（16 mL）中的溶液中添加二乙基 (氰基甲基)膦酸酯（509 mg，2.87 mmol）和t-BuOK（322 mg，2.87 mmol），並在15°C在N_2下攪拌6小時。將混合物倒入飽和NH_4Cl水溶液（10 ml）中並用EtOAc（20 mL、10 mL）萃取。將合併的有機相用鹽水（10 mL）洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮，以給出殘餘物，將其藉由柱層析法（SiO_2，PE：EA = 100/1、0/1）純化，以給出產物（600 mg，70%產率）。MS：M/e 329 $(M+1)^+$

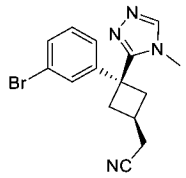
【0222】 步驟8：2-(3-(3-溴苯基)-3-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)乙腈

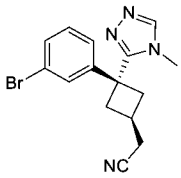


【0223】 在15°C，向2-(3-(3-溴苯基)-3-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環亞丁基)乙腈（2.6 g，8.0 mmol）在EtOH（25 mL）和iPrOH（25 mL）中的溶液中添加$NaBH_4$（896 mg，23.7 mmol）。將混合物在60°C攪拌6小時。將混合物倒入飽和NH_4Cl水溶液（50 ml）中並用EtOAc（50 mL、30 mL）萃取。將合併的有機相用鹽水（20 mL）洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮，以給出殘餘物，將其藉由柱層析法（SiO_2，EA：MeOH = 100/1、1/1）純化，以給出產物（2.0 g，75%產率）。MS：M/e 331 $(M+1)^+$；

【0224】 將2-(3-(3-溴苯基)-3-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)乙腈（360 mg）藉由SFC（柱 = ChiralPak IH，250*30 mm，10 um；流動相 =

Neu-IPA，B% = 45%-45%；4 min）純化，以給出兩種異構物P1和P2；



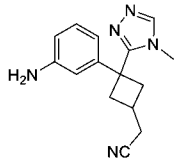


P_1, Rt = 2.516　　P_2, Rt = 2.676

【0225】 2-((1s,3s)-3-(3-溴苯基)-3-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)乙腈（P1，Rt = 2.516，103 mg，28.7%）；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.32 (s, 1H), 7.47-7.50 (m, 2H), 7.34-7.36 (m, 2H), 3.18 (s, 3H), 2.82-2.88 (m, 2H), 2.71-2.73 (m, 5H) ppm; MS：M/e 331 $(M+1)^+$。

【0226】 2-((1r,3r)-3-(3-溴苯基)-3-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)乙腈（P2，Rt = 2.676；125 mg，34.8%）；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.41 (s, 1H), 7.45-7.47 (m, 1H), 7.32-7.36 (m, 2H), 7.16-7.20 (m, 1H), 3.20 (s, 3H), 3.06-3.11 (m, 2H), 2.71-2.73 (m, 2H). 2.40-2.50 (m，3H) ppm。MS：M/e 331 $(M+1)^+$。

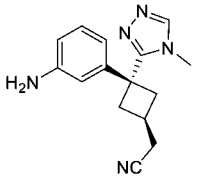
【0227】 步驟9：2-(3-(3-胺基苯基)-3-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)乙腈



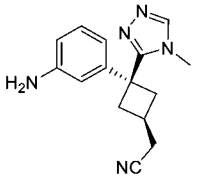
【0228】 在25°C在N_2下，向2-(3-(3-溴苯基)-3-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)乙腈（1.0 g，3 mmol）在環丁碸（10 mL）中的溶液中添加二甲基乙二胺（DMEDA，53 mg，604 umol）、CuI（115 mg，604 umol）和NH_3 H_2O（20 ml）。將混合物加熱直至100°C並在100°C在密封裝置中攪拌16小時。將混合物過濾，以給出濾液，將其藉由製備型HPLC（柱 = Welch Xtimate C18 250*70 mm#10 um；流動相 = 水（NH_4HCO_3）-ACN，

B% = 5%-35%；20 min）純化，以給出產物（480 mg，60%），MS：M/e 268 $(M+1)^+$。

【0229】 將2-(3-(3-胺基苯基)-3-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)乙腈藉由SFC（柱 = DAICEL CHIRALPAK AD（250 mm*30 mm，10 um）；流動相 = 0.1% NH_3H_2O ETOH，B% = 24%-24%；9 min）純化，以給出兩種異構物P1和P2。



P_1, Rt = 3.399

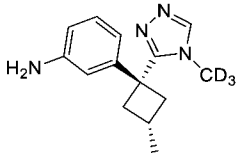


P_2, Rt = 3.641

【0230】 2-((1r,3r)-3-(3-胺基苯基)-3-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)乙腈（P1，Rt = 3.399，122 mg，30%）；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.36 (s, 1H), 6.97-7.01 (t, J =8.0 Hz, 1H) 6.37-6.42 (m, 2H) 6.26 (s, 1H) 5.09 (s, 2H) 3.19 (s, 3H), 2.95-3.00 (m, 2H), 2.67-2.69 (m, 2H) 2.51-2.52 (m, 1H) 2.32-2.35 (m, 2H)ppm。MS：M/e 268 $(M+1)^+$。

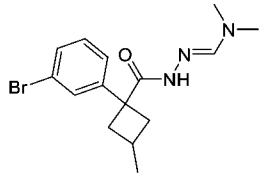
【0231】 2-((1s,3s)-3-(3-胺基苯基)-3-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)乙腈（P2，Rt = 3.641，105 mg，25%）：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.28 (s, 1H), 6.96-7.01 (t, J =7.6 Hz, 1H), 6.43-6.50 (m, 3H) 5.09 (s, 2H) 3.16-3.17 (m, 4H), 2.65-2.73 (m, 5H), 2.51-2.52 (m, 1H) ppm; MS：M/e 268 $(M+1)^+$。

【0232】 **化合物INT7**：3-((1s,3s)-3-甲基-1-(4-(甲基-d3)-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯胺



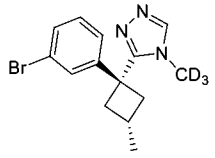
【0233】 步驟1 :(E)-N'-(1-(3-溴苯基)-3-甲基環丁烷-1-羰基)-N,N-二甲基

甲脒醯胺



【0234】 在20°C，向1-(3-溴苯基)-3-甲基-環丁烷甲醯肼（4 g，14.13 mmol，1當量）在DCM（80 mL）中的溶液中添加DMFDMA（8.42 g，70.63 mmol，9.38 mL，5當量）。將混合物在50°C攪拌16小時。將混合物過濾並在減壓下濃縮，以給出殘餘物。將殘餘物藉由柱層析法（SiO2，PE/EA = 10/1至DCM：MEOH = 10：1）純化，以給出呈黃色固體的化合物1-(3-溴苯基)-N-[(E)-二甲基胺基亞甲基胺基]-3-甲基-環丁烷甲醯胺（4.6 g，13.60 mmol）。MS [M+41]340。

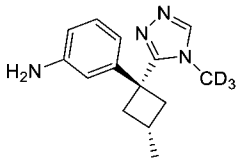
【0235】 步驟2：3-((1s,3s)-1-(3-溴苯基)-3-甲基環丁基)-4-(甲基-d3)-4H-1,2,4-三唑



【0236】 向1-(3-溴苯基)-N-[(E)-二甲基胺基亞甲基胺基]-3-甲基-環丁烷甲醯胺（5 g，14.78 mmol，1當量）在THF（100 mL）中的溶液中添加三氘代甲胺鹽酸鹽（4.99 g，73.91 mmol，5當量）和CH3COOH（887.68 mg，14.78 mmol，846.21 µL，1當量）以及TEA（7.48 g，73.91 mmol，10.29 mL，5當量）。將混合物在90°C攪拌48小時。將反應混合物用H2O 100 mL稀釋並用EA 150 mL（50 mL * 3）萃取，經[Na2SO4]乾燥，過濾並在減壓下濃縮，以給出殘餘物。將殘餘物藉由製備型HPLC（柱：Welch Xtimate C18 180*70 mm#10 um；流動相：[H2O（10 mM NH4HCO3）-ACN]；梯度：經20.0 min，17%-47% B）純化。將殘餘物藉由製備型HPLC（柱：

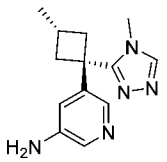
Welch Xtimate C18 180*70 mm#10 um；流動相：[H2O（10 mM NH4HCO3）-ACN]；梯度：經20.0 min，17%-47% B），以給出呈棕色固體的化合物3-[1-(3-溴苯基)-3-甲基-環丁基]-4-(三氘代甲基)-1,2,4-三唑（1.1 g，3.56 mmol，24.06%產率）。MS [M+1]311; ^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ = 7.97 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.44 - 7.31 (m, 1H), 7.26 - 7.06 (m, 2H), 2.88 - 2.74 (m, 2H), 2.72 - 2.57 (m, 3H), 1.14 (d, *J* = 5.4 Hz, 3H)。

【0237】 步驟5：3-((1s,3s)-3-甲基-1-(4-(甲基-d3)-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯胺

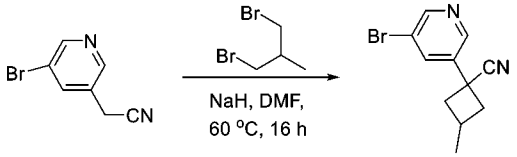


【0238】 向3-[1-(3-溴苯基)-3-甲基-環丁基]-4-(三氘代甲基)-1,2,4-三唑（400.00 mg，1.29 mmol，1當量）在環丁碸（3 mL）和NH3.H2O（9 mL）中的溶液中添加CuI（246.36 mg，1.29 mmol，1當量）和DMEDA（114.03 mg，1.29 mmol，139.23 μL，1當量）。將混合物在100°C攪拌6小時。將反應混合物用DCM 30 mL（15 mL * 2）萃取，經Na2SO4乾燥，過濾並在減壓下濃縮，以給出殘餘物。將殘餘物藉由製備型HPLC（柱：Phenomenex luna C18 100*40 mm*3 um；流動相：[水（0.04% HCl）-ACN]；梯度：經8.0 min，1%-20% B）純化。MS [M+1]246; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.10 (s, 1H), 7.48 - 7.38 (m, 1H), 7.30 (br d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.26 - 7.14 (m, 2H), 2.88 - 2.74 (m, 2H), 2.64 - 2.52 (m, 3H), 1.08 (br d, *J* = 5.8 Hz, 3H)。

【0239】 **化合物INT8**：5-((1s,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)吡啶-3-胺

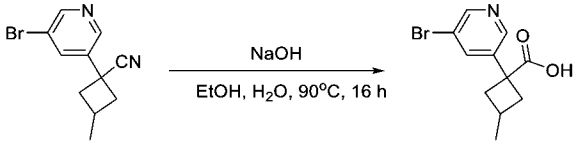


【0240】 步驟1：1-(5-溴吡啶-3-基)-3-甲基環丁烷-1-甲腈



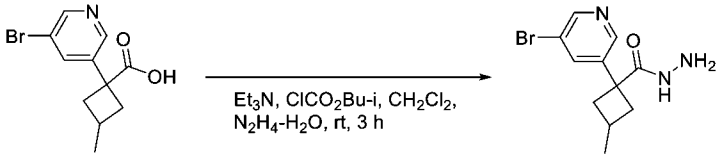
【0241】 在0°C在氮氣氣氛下，向NaH（2.19 g，86.786 mmol，2當量，95%）在DMF（300 ml）中的攪拌溶液中逐滴添加2-(5-溴吡啶-3-基)乙腈（9 g，43.393 mmol，1當量，95%）。將所得混合物在0°C再攪拌15 min。在0°C，向以上混合物中添加1,3-二溴-2-甲基丙烷（14.79 g，65.090 mmol，1.5當量，95%）。將所得混合物在60°C再攪拌16 h。將反應藉由添加0°C的飽和NH_4Cl（水溶液）（200 mL）淬滅。將水層用EtOAc（2 x 200 mL）萃取。將所得混合物在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法純化，其中用PE/EA（1：1）洗脫，以提供呈灰白色固體的1-(5-溴吡啶-3-基)-3-甲基環丁烷-1-甲腈（9.0 g，74.33%）。LC-MS $(M+H)^+$：=251。

【0242】 步驟2：1-(5-溴吡啶-3-基)-3-甲基環丁烷-1-甲酸



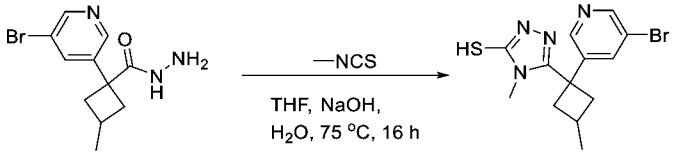
【0243】 將1-(5-溴吡啶-3-基)-3-甲基環丁烷-1-甲腈（9 g，34.047 mmol，1當量，95%）和NaOH（5.73 g，136.188 mmol，4當量，95%）在EtOH（150 ml）/H_2O（50 ml）中的溶液在90°C在氮氣氣氛下攪拌過夜。將所得混合物在減壓下濃縮。將混合物用HCl（水溶液）酸化至pH 2。將所得混合物在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法純化，其中用CH_2Cl_2/MeOH（10：1）洗脫，以提供呈灰白色固體的1-(5-溴吡啶-3-基)-3-甲基環丁烷-1-甲酸（8.2 g，89.16%）。LC-MS $(M+H)^+$：=270。

【0244】 步驟3：1-(5-溴吡啶-3-基)-3-甲基環丁烷-1-甲醯肼



【0245】 在0°C在氮氣氣氛下，向1-(5-溴吡啶-3-基)-3-甲基環丁烷-1-甲酸（8.2 g，28.838 mmol，1當量，95%）和Et_3N（7.07 g，66.327 mmol，2.3當量，95%）在DCM（200 ml）中的攪拌溶液中逐滴添加2-甲基丙基氯甲酸酯（4.56 g，31.722 mmol，1.1當量，95%）。將所得混合物在室溫再攪拌1 h。在0°C，向以上混合物中逐滴添加$NH_2NH_2.H_2O$（6.08 g，115.352 mmol，4當量，95%）。將所得混合物在室溫再攪拌1 h。將所得混合物在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法純化，其中用CH_2Cl_2/MeOH（10：1）洗脫，以提供呈灰白色油狀物的1-(5-溴吡啶-3-基)-3-甲基環丁烷-1-甲醯肼（6.42 g，70.51%）。LC-MS $(M+H)^+$：=284。

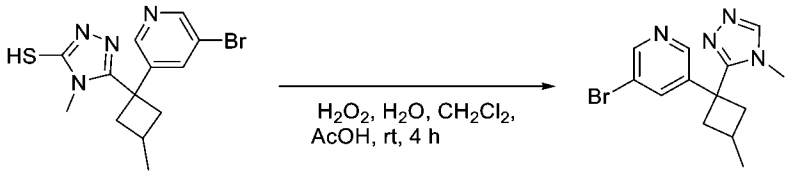
【0246】 步驟4：5-(1-(5-溴吡啶-3-基)-3-甲基環丁基)-4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-硫醇



【0247】 將1-(5-溴吡啶-3-基)-3-甲基環丁烷-1-甲醯肼（6.42 g，21.463 mmol，1當量，95%）和異硫氰酸甲酯（4.96 g，64.389 mmol，3當量，95%）在THF（200 ml）/H_2O（100 ml）中的溶液在65°C在氮氣氣氛下攪拌1 h。在室溫，向以上混合物中添加NaOH（6.33 g，150.241 mmol，7當量，95%）。將所得混合物在75°C再攪拌過夜。將混合物用HCl（水溶液）酸化至pH 2。將所得混合物在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法純化，其中用CH_2Cl_2/MeOH（10：1）洗脫，以提供呈灰白色油狀物的5-[1-(5-溴吡啶-3-基)-3-甲基環丁基]-4-甲基-1,2,4-三唑-3-硫醇（6.03 g，

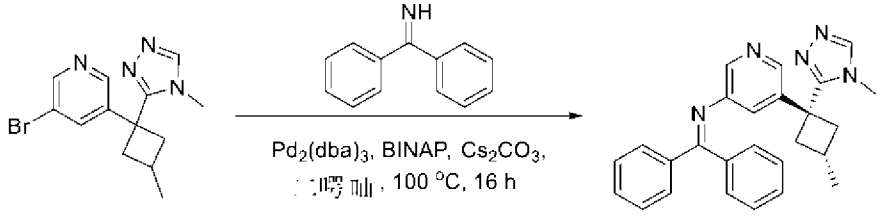
82.81%）。LC-MS (M+H)⁺：=339。

【0248】 步驟5：3-溴-5-(3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)吡啶



【0249】 將5-[1-(5-溴吡啶-3-基)-3-甲基環丁基]-4-甲基-1,2,4-三唑-3-硫醇（6.03 g，16.885 mmol，1當量，95%）和H_2O_2（30%）（8.23 g，72.606 mmol，4.3當量，30%）在DCM（150 ml）/AcOH（20 ml）中的溶液在0°C在氮氣氣氛下攪拌3 h。將混合物用NaOH鹼化至pH 8。將所得混合物用EtOAc（2 x 30 mL）萃取。將所得混合物在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法純化，其中用CH_2Cl_2/MeOH（10：1）洗脫，以提供呈灰白色油狀物的3-溴-5-[3-甲基-1-(4-甲基-1,2,4-三唑-3-基)環丁基]吡啶（5.0 g，86.75%）。LC-MS (M+H)⁺：=307。

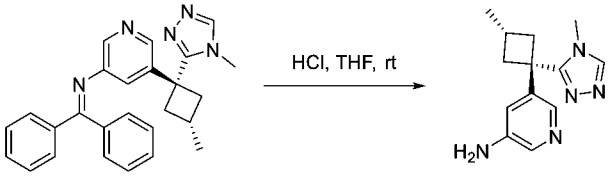
【0250】 步驟6：N-(5-((1s,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)吡啶-3-基)-1,1-二苯基甲亞胺



【0251】 在100°C在氮氣氣氛下，向3-溴-5-[3-甲基-1-(4-甲基-1,2,4-三唑-3-基)環丁基]吡啶（5.0 g，15.462 mmol，1當量，95%）和α-苯基-苯甲亞胺（5.90 g，30.924 mmol，2當量，95%）在二噁烷（250 ml）中的攪拌溶液中添加$Pd_2(dba)_3$（0.75 g，0.773 mmol，0.05當量，95%）、BINAP（1.01 g，1.546 mmol，0.1當量，95%）和Cs_2CO_3（15.91 g，46.386 mmol，3當

量，95%）。將粗產物藉由手性製備型HPLC在以下條件下進行純化（2#SHIMADZU（HPLC-01））：柱，Kinetex EVO C18，21.2*250 mm，5 um；流動相，10 mmol NH_4HCO_3+0.05% NH_3H_2O和ACN（15% ACN，在8 min內直至45%）；檢測器，UV；獲得呈α型的產物。這產生呈灰白色固體的N-{5-[3-甲基-1-(4-甲基-1,2,4-三唑-3-基)環丁基]吡啶-3-基}-1,1-二苯基甲亞胺（4.9 g，69.99%）。LC-MS $(M+H)^+$：=408。CHIRALPAK IC-3 4.6*50 mm 3 um，流動相：Hex（0.1% DEA）：EtOH = 50：50，流速：1.0 mL/min，RT = 6.27min。

【0252】 步驟7：5-((1s,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)吡啶-3-胺

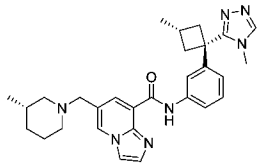


【0253】 將1,1-二苯基-N-{5-[(1r,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-1,2,4-三唑-3-基)環丁基]吡啶-3-基}甲亞胺（400 mg，0.932 mmol，1當量，95%）和HCl（3399.78 mg，2.796 mmol，3當量，3%）在THF（10 ml）中的溶液在室溫在氮氣氣氛下攪拌3 h。將混合物用NaOH鹼化至pH 8。將殘餘物藉由反相快速層析法在以下條件下進行純化：柱，C18矽膠；流動相，在水中的MeCN（10 mmol/L NH4HCO3），在30 min內0%至100%梯度；檢測器，UV 254 nm。這產生呈灰白色固體的5-[(1r,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-1,2,4-三唑-3-基)環丁基]吡啶-3-胺（210 mg，83.30%）。LC-MS $(M+H)^+$：=244。

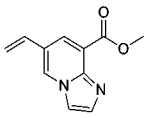
【0254】 **化合物合成**

【0255】 **化合物A1**：N-(3-((1s,3R)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-6-(((S)-3-甲基哌啶-1-基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲醯

胺

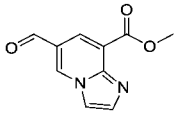


【0256】 步驟1：甲基 6-乙烯基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸酯



【0257】 在15°C，向甲基 6-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸酯（10 g，39.21 mmol）在二噁烷（90 mL）/H_2O（30 mL）中的溶液中添加乙烯基(三氟)硼酸鉀（13.1 g，98.01 mmol）、K_2CO_3（16.3 g，117.6 mmol）和$Pd(dppf)Cl_2$（2.87 g，3.92 mmol）。將混合物在100°C攪拌16小時。將反應物過濾並濃縮。將粗品藉由柱層析法（SiO_2，石油醚/EtOAc = 5：1至0：1）純化，以給出產物（6.3 g，79%產率）。MS：M/e 203 $(M+H)^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$-*d*) δ = 8.24 (s, 1H), 8.21 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 6.67 (dd, *J* = 12.0, 16.0 Hz, 1H), 5.85 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 5.42 (d, *J* = 12.0Hz, 1H), 4.09 (s, 3H)ppm。

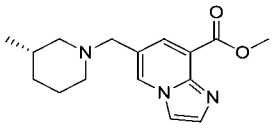
【0258】 步驟2：甲基 6-甲醯基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸酯



【0259】 向甲基 6-乙烯基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸酯（6.3 g，31.1 mmol）在二噁烷（125 mL）/H_2O（25 mL）中的溶液中分批添加$K_2OsO_4\ 2H_2O$（1.15 g，3.1 mmol）、$NaIO_4$（26.6 g，124.6 mmol）。將混合物在25°C攪拌16小時。將反應倒入H_2O（100 mL）中，用EA（25 mL*3）萃取。將合併的有機相濃縮，以給出粗產物。將其藉由柱層析法（SiO_2，石油醚/EtOAc = 5：1至0：1）純化，以給出產物（4 g，62%產率）。MS：M/e 205 $(M+H)^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.99 (s, 1H), 9.54 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H),

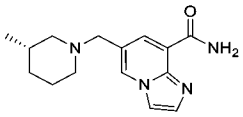
8.26 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 8.14 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H)ppm。

【0260】 步驟3：(S)-甲基 6-((3-甲基哌啶-1-基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸酯



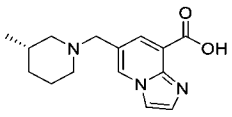
【0261】 向甲基 6-甲醯基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸酯（1 g，4.9 mmol）、(S)-3-甲基哌啶鹽酸鹽（1.3 g，9.8 mmol）、Et_3N（495 mg，4.9 mmol）在DCM（10 mL）中的溶液中一次性添加$NaBH(OAc)_3$（2.1 g，9.8 mmol）。將混合物在25°C攪拌16小時。將反應物濃縮。將粗品藉由柱層析法（SiO_2，石油醚/EtOAc = 1：1至0：1）純化，以給出產物（700 mg，49%產率）。MS：M/e 288 $(M+H)^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.70 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 3.90 (s, 3H) 3.51 - 3.43 (m, 2H), 1.96 - 1.87 (m, 1H), 1.96 - 1.86 (m, 1H), 1.71 - 1.40 (m, 6H), 0.92 - 0.78 (m, 4H)ppm。

【0262】 步驟4：(S)-6-((3-甲基哌啶-1-基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲醯胺



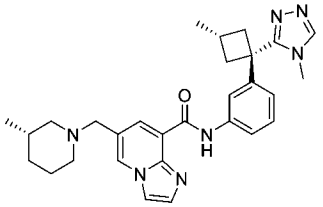
【0263】 在密封管中，將(S)-乙基 6-((3-甲基哌啶-1-基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸酯（1.3 g，4.3 mmol）在NH_3/MeOH（15 mL，3 M）中的溶液加熱直至70°C。將混合物在70°C攪拌15小時。將混合物濃縮，以給出粗產物（650 mg，粗品），將其不經純化而用於下一步驟。MS：M/e 273 $(M+H)^+$。

【0264】 步驟5：(S)-6-((3-甲基哌啶-1-基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸



【0265】 將LiOH.H_2O溶液（105 mg，2.5 mmol，在1 mL水中）添加至甲基 (S)-6-((3-甲基哌啶-1-基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸酯（150 mg，0.52 mmol）在MeOH（5 mL）中的溶液中並在室溫攪拌過夜。將反應混合物蒸發，溶解於水（3 mL）中，用1 M HCl溶液酸化至pH = 5-6並凍乾，以得到產物（142 mg，粗品）。MS：M/e 274 $(M+1)^+$

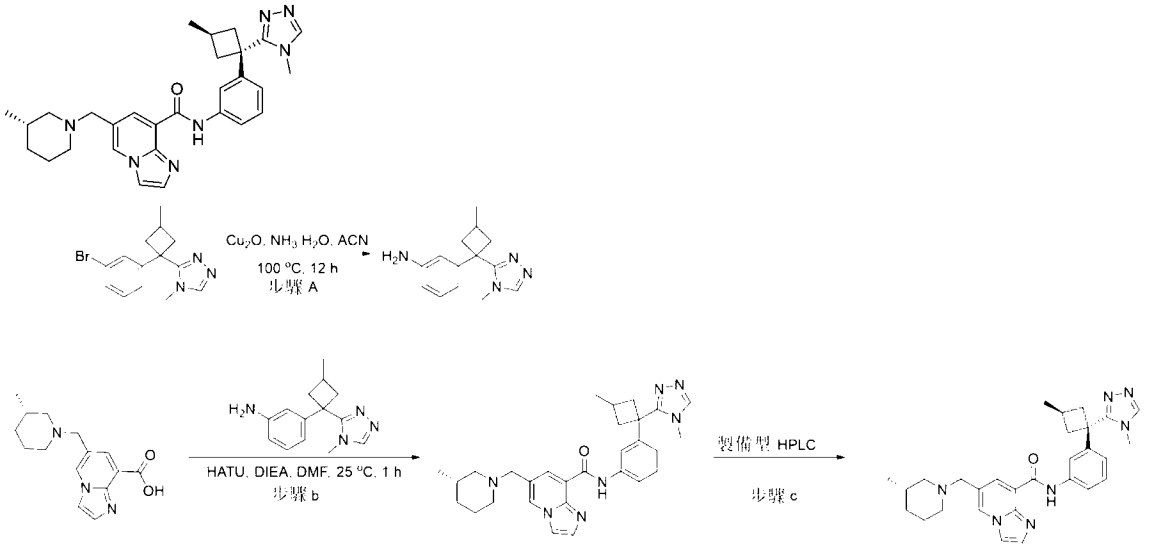
【0266】 步驟6：N-(3-((1s,3R)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-6-(((S)-3-甲基哌啶-1-基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲醯胺



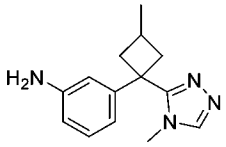
【0267】 向(S)-6-((3-甲基哌啶-1-基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸（140 mg，0.51 mmol）和3-((1s,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯胺（123 mg，0.51 mmol）在DMF（12 mL）中的溶液添加HATU（233 mg，0.61 mmol）和DIEA（129 mg，1.0 mmol）。將混合物在室溫攪拌2小時，然後將其用水（5 mL）淬滅，用DCM（15 mL）萃取，並用鹽水（15 mL）洗滌。將有機層乾燥，濃縮並藉由CombiFlash（DCM：MeOH = 7%）純化，以得到產物（98 mg，39%）。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.76 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.65 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.41 (t, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.20 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.41-3.35 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.97-2.93 (m, 2H), 2.78-2.57 (m, 4H), 2.48 (t, *J*=12.0 Hz, 1H), 1.97-1.73 (m, 4H), 1.15 (d, *J*=4.0 Hz, 4H), 0.97 (d, *J*=8.0 Hz, 3H) ppm; MS：M/e 498 $(M+1)^+$

【0268】 **化合物A2**：N-(3-((1r,3S)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-

基)環丁基)苯基)-6-(((S)-3-甲基哌啶-1-基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲醯胺

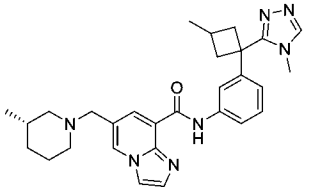


【0269】 **步驟A**：3-(3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯胺



【0270】 在N_2下，向3-(1-(3-溴苯基)-3-甲基環丁基)-4-甲基-4H-1,2,4-三唑（500 mg，1.63 mmol）在ACN（10 mL）/NH_3 H_2O（20 mL）中的溶液中添加Cu_2O（117 mg，0.818 mmol）。將反應混合物在100°C攪拌12小時。完成後，將混合物過濾，收集濾液並在真空下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法純化，其中用在二氯甲烷中的甲醇（20%）洗脫，以提供標題化合物（400 mg，粗品）。MS：M/e 243 $(M+H)^+$。

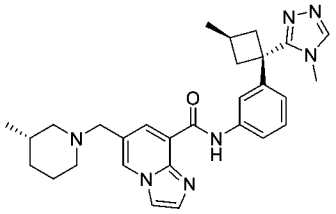
【0271】 **步驟B**：(S)-N-(3-(3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-6-((3-甲基哌啶-1-基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲醯胺



【0272】 向(S)-6-((3-甲基哌啶-1-基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸（30

mg，0.109 mmol）、3-(3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯胺（70 mg，粗品）、DIEA（28 mg，0.217 mmol）在DMF（2 mL）中的溶液中添加HATU（50 mg，0.132 mmol）。將反應混合物在25°C攪拌1 h。完成後，將反應混合物用水（10 mL）淬滅並用DCM/MeOH（10/1，3 x 30 mL）萃取。將合併的有機層經Na_2SO_4乾燥並在真空下濃縮，以得到殘餘物。將殘餘物藉由製備型TLC（DCM/MeOH = 15/1至10/1）純化，以提供標題化合物（40 mg，不純的）。MS：M/e 498 $(M+H)^+$。

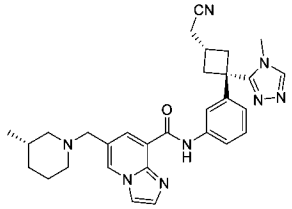
【0273】 **步驟C**：N-(3-((1r,3S)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-6-(((S)-3-甲基哌啶-1-基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲醯胺



【0274】 將(S)-N-(3-(3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-6-((3-甲基哌啶-1-基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲醯胺再次藉由製備型HPLC（NH_3 H_2O條件）純化，以提供N-(3-((1r,3S)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-6-(((S)-3-甲基哌啶-1-基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲醯胺（3 mg）。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.60 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.66 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.40 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.99 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.60 (s, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.13 (t, *J* = 9.4 Hz, 2H), 2.93-2.83 (m, 2H), 2.55-2.48 (m, 1H), 2.38 (t, *J* = 10.2 Hz, 2H), 2.00 (t, *J* = 10.0 Hz, 1H), 1.77-1.56 (m, 5H), 1.17 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.97-0.84 (m, 4H); MS：M/e 498 $(M+H)^+$。

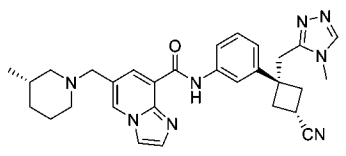
【0275】 **化合物A3**：N-(3-((1s,3R)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三

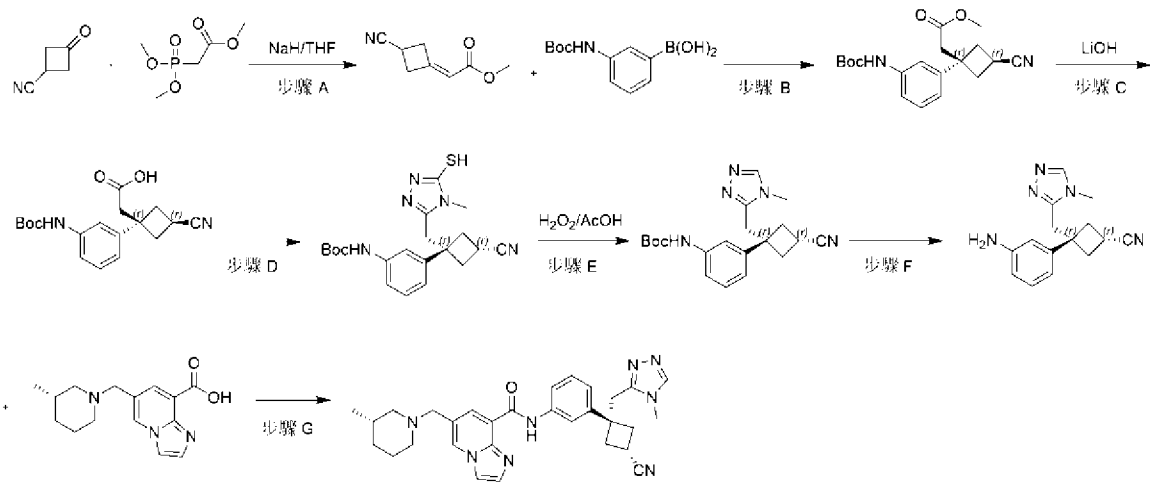
唑-3-基)環丁基)苯基)-6-(((S)-3-甲基哌啶-1-基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲醯胺



【0276】 在15°C在N_2下，向2-((1s,3s)-3-(3-溴苯基)-3-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)乙腈（30 mg，91 umol）在二噁烷（3 mL）中的溶液中添加(S)-6-((3-甲基哌啶-1-基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲醯胺（25 mg，91 umol）、tBuXPhospd-G3（7.9 mg，9.1 umol）、tBuXPhos（3.8 mg，9.1 umol）和t-BuONa（18 mg，182 umol）。將混合物在80°C在N_2下攪拌12小時。將混合物濃縮，以給出殘餘物，將其藉由製備型HPLC（水（NH_4HCO_3）-ACN，C18 100*25 mm*5 um）純化，以給出標題化合物（3.7 mg）；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$-*d*) δ 12.5 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.99-8.02 (m, 2H) 7.94 (s, 1H) 7.76 (s, 1H) 7.67-7.69 (d, *J* = 8 Hz, 1H) 7.37-7.41 (t, *J* = 8 Hz, 1H) 7.04-7.06 (d, *J* = 8 Hz, 1H) 4.27 (br s, 2H) 3.39 (s, 2H) 3.23-2.26 (m, 3H) 3.00-3.10 (m, 3H) 2.82-2.90 (m, 3H) 2.57-2.58 (m, 3H) 2.49 (m, 1H) 1.85-1.90 (m, 3H) 0.94-0.95 (m, 4H)ppm; MS：M/e 523 $(M+H)^+$。

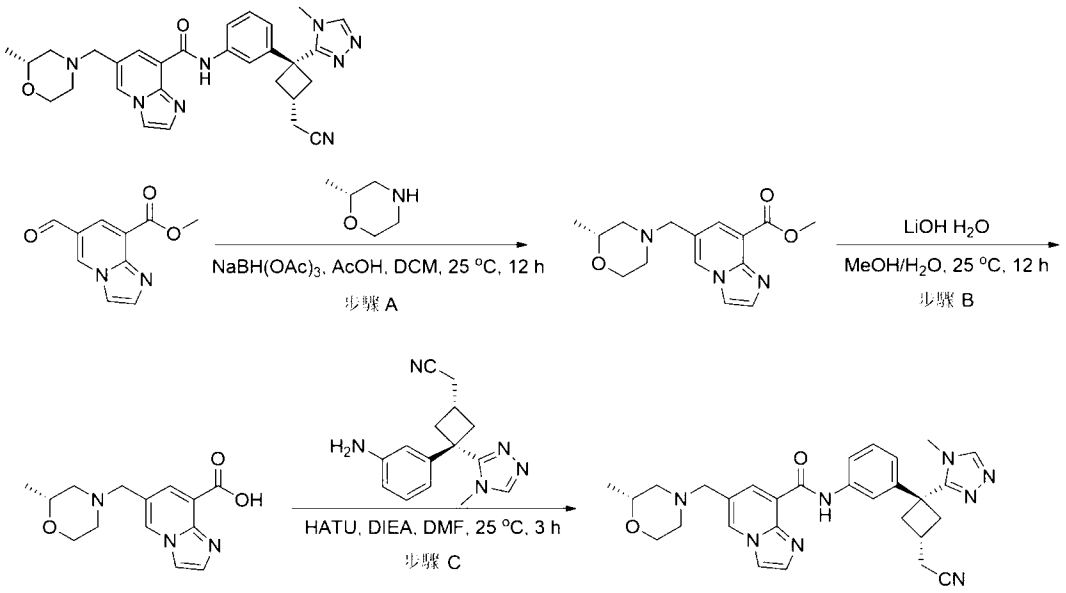
【0277】 **化合物A4**：N-(3-((1r,3S)-3-氰基-1-((4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)環丁基)苯基)-6-(((S)-3-甲基哌啶-1-基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲醯胺



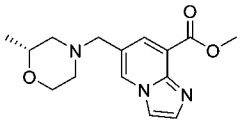


【0278】 向(1r,3r)-3-(3-胺基苯基)-3-((4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)環丁烷-1-甲腈（10 mg，0.04 mmol）和(S)-6-((3-甲基哌啶-1-基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸（12 mg，0.04 mmol）在DMF（2 mL）中的溶液中添加HATU（23 mg，0.06 mmol）和DIEA（26 mg，0.2 mmol）。將混合物在室溫攪拌1小時，然後將其用水（3 mL）淬滅，用DCM（10 mL）萃取。將有機層乾燥，濃縮並藉由製備型HPLC（流動相A：0.1% FA-H_2O，流動相B：0.1% FA-ACN）純化，以得到產物（5 mg，24%）。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.68 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.68 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.34 (t, *J*=8.0 Hz, 1H), 6.83 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 3.85 (s, 2H), 3.42 (s, 2H), 3.23-3.15 (m, 1H), 3.10-3.05 (m, 1H), 3.01 (s, 3H), 2.99 (s, 2H), 2.81 (s, 3H), 2.29 (t, *J*=12.0 Hz, 1H), 2.00 (t, *J*=12.0 Hz, 1H), 1.79-1.62 (m, 4H), 1.05-0.96 (m, 1H), 0.91 (d, *J*=8.0 Hz, 3H) ppm。MS：M/e 523 $(M+1)^+$

【0279】 **化合物A5**：N-(3-((1s,3S)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-6-(((R)-2-甲基味啉代)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲醯胺

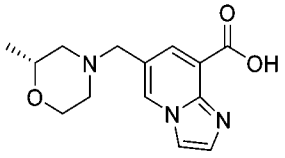


【0280】 **步驟A**：甲基 (R)-6-((2-甲基味啉代)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸酯



【0281】 向甲基 6-甲醯基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸酯（100 mg，0.49 mmol）、(R)-2-甲基味啉（98 mg，0.97 mmol）、AcOH（40 uL）在DCM（10 mL）中的溶液中添加$NaBH(OAc)_3$（207 mg，0.976 mmol）。將反應混合物在25°C攪拌12小時。完成後，將反應用$NaHCO_3$水溶液（20 mL）淬滅並用DCM/MeOH（10/1，3 x 30 mL）萃取，經Na_2SO_4乾燥並在真空下濃縮。將殘餘物藉由製備型TLC（DCM/MeOH = 15/1），以提供標題化合物（85 mg，63%）。MS：M/e 290 $(M+H)^+$。

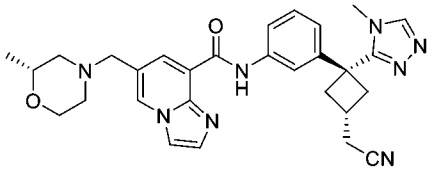
【0282】 **步驟B**：(R)-6-((2-甲基味啉代)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸



【0283】 向甲基 (R)-6-((2-甲基味啉代)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸酯（20 mg，0.069 mmol）在MeOH（5 mL）/H_2O（0.5 mL）中的溶液中添

加LiOH H_2O（15 mg，0.357 mmol）。將反應混合物在25°C攪拌12小時。完成後，將溶劑在真空下濃縮。將殘餘物用水稀釋，用2 N HCl中和並晾乾，以提供標題化合物（20 mg，粗品）。MS：M/e 276 $(M+H)^+$。

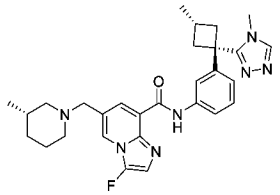
【0284】 **步驟C**：N-(3-((1s,3S)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-6-(((R)-2-甲基味啉代)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲醯胺



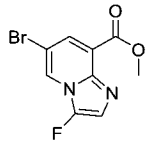
【0285】 向(R)-6-((2-甲基味啉代)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸（20 mg，粗品）、2-((1s,3s)-3-(3-胺基苯基)-3-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)乙腈（19 mg，0.071 mmol）、DIEA（18 mg，0.139 mmol）在DMF（3 mL）中的溶液中添加HATU（40 mg，0.105 mmol）。將反應混合物在25°C攪拌1 h。完成後，將反應用NH_4Cl水溶液（10 mL）淬滅並用DCM/MeOH（10/1，3 x 30 mL）萃取，經Na_2SO_4乾燥並在真空下濃縮。將殘餘物藉由製備型HPLC純化，以提供標題化合物（15 mg，36%）。^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.62 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.96 (s, 2H), 7.72 (s, 2H), 7.45 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.84 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 3.72-3.64 (m, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.09-3.00 (m, 2H), 3.00-2.90 (m, 1H), 2.90-2.72 (m, 4H), 2.67 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 2.29-2.19 (m, 1H), 1.93 (t, *J* = 10.8 Hz, 1H), 1.11 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H) ppm。MS：M/e 525 $(M+H)^+$。

【0286】 **化合物A6**：3-氟-6-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}-N-{3-[(1r,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-1,2,4-三唑-3-基)環丁基]苯基}咪唑并[1,2-a]吡

啶-8-甲醯胺

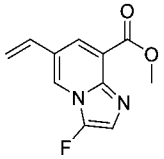


步驟 1：6-溴-3-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸酯



【0287】 在0攝氏度，向甲基 6-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸酯（5 g，18.622 mmol，1當量）在THF中的溶液中添加氫化鈉（60%，在油中，1.2 g）。將混合物攪拌15 min。在0攝氏度，分批添加Selectfluor（20 g，53.633 mmol，2.88當量），使混合物加溫至室溫並攪拌10 min。將所得混合物在60°C在氮氣氣氛下攪拌40 h。將反應混合物藉由0攝氏度的水（40 mL）淬滅並用EA（3*130 mL）萃取。將有機層在真空下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法純化，其中用PE/EA（100：0-0：100）洗脫，以提供甲基 6-溴-3-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸酯（3.8 g）。MS：M/e 273 $(M+1)^+$。

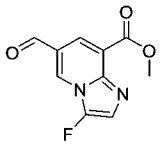
【0288】 步驟2：6-乙烯基-3-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸酯



【0289】 向甲基 6-溴-3-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸酯（3.7 g，12.710 mmol，1當量）和2-乙烯基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷（4.2 g，25.906 mmol，2.04當量）在二噁烷（40 mL）和H2O（4 mL）中的溶液中添加K2CO3（3.70 g，25.420 mmol，2.00當量）和Pd(dppf)Cl2CH2Cl2（1 g，1.166 mmol，0.09當量）。將所得混合物在100°C在氮氣氣氛下攪拌3 h。允許混合物冷卻至室溫。將所得混合物在真空下濃縮。將殘餘物溶解於

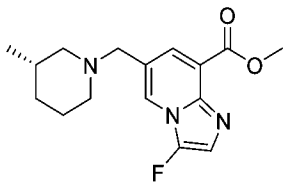
DCM（30 mL）中。將所得混合物過濾，將濾餅用DCM（4 x 5 mL）洗滌。將濾液在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法純化，其中用PE/EA（1：9）洗脫，以提供甲基 6-乙烯基-3-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸酯（1.9 g）。MS：M/e 221 $(M+1)^+$。

【0290】 步驟3：甲基 3-氟-6-甲醯基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸酯



【0291】 在0°C，向甲基 6-乙烯基-3-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸酯（1.8 g，7.823 mmol，1當量）在二噁烷和H2O（12 mL）中的攪拌混合物中分批添加K2OsO4.2H2O（303 mg，0.781 mmol，0.10當量）和NaIO4（3.6 g，15.99 mmol，2.04當量）。將所得混合物在室溫攪拌3 h。將反應用在室溫下的水（8 mL）淬滅。將沈澱出的固體藉由過濾收集並用水（3 x 1 mL）洗滌。將水層用EtOAc（3 x 80 mL）萃取。將合併的有機層用鹽水（1 x 50 mL）洗滌，經無水Na2SO4乾燥。過濾後，將濾液在減壓下濃縮。這產生甲基 3-氟-6-甲醯基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸酯（1.2 g）。MS：M/e 241 $(M+1)^+$

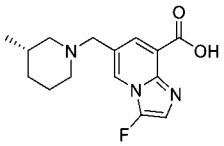
【0292】 步驟4：甲基 3-氟-6-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸酯



向甲基 3-氟-6-甲醯基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸酯（800 mg，3.266 mmol，1 當量）和(3S)-3-甲基哌啶鹽酸鹽（932 mg，6.528 mmol，2.00 當量，95%）在 DCE 中的攪拌混合物中。將所得混合物在 70°C 攪拌 4 h。允

許混合物冷卻至室溫。在室溫，向以上混合物中分批添加 STAB（1.1 g，4.931 mmol，1.51 當量）。將所得混合物在 40°C 再攪拌 3 h。將所得混合物在真空下濃縮。將殘餘物藉由反向快速層析法在以下條件下進行純化：柱，C18 矽膠；流動相，在水中的 MeCN（0.1% NH3.H2O），在 30 min 內 30%至 60%梯度；檢測器，UV 220 nm。這產生甲基 3-氟-6-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸酯和甲基 (S)-2-氟-6-((3-甲基哌啶-1-基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸酯（670 mg，61.00%）。MS：M/e 306 $(M+1)^+$。

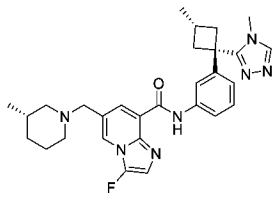
【0293】 步驟5：3-氟-6-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸



【0294】 向甲基 3-氟-6-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸酯和甲基 (S)-2-氟-6-((3-甲基哌啶-1-基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸酯（630 mg，1.873 mmol，1當量，90.8%）在THF和H2O（1.5 mL，99%）中的攪拌溶液中添加LiOH（142 mg，5.633 mmol，3.01當量，95%）。將所得混合物在室溫攪拌15 h。將所得混合物在真空下濃縮。將殘餘物用HCl（1 M）酸化至pH = 3。將殘餘物藉由反向快速層析法在以下條件下進行純化：柱，C18矽膠；流動相，在水中的MeCN（0.1% FA），0%；檢測器，UV 220 nm。這產生3-氟-6-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸（350 mg，59.45%）。MS：M/e 292 $(M+1)^+$，以及(S)-2-氟-6-((3-甲基哌啶-1-基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸（170 mg，26.94%）。MS：M/e 292 $(M+1)^+$。

【0295】 步驟6：3-氟-6-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}-N-{3-[(1r,3s)-3-

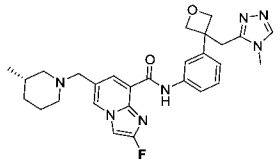
甲基-1-(4-甲基-1,2,4-三唑-3-基)環丁基]苯基}咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲醯胺



【0296】 將3-氟-6-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸（39 mg，0.124 mmol，1.23當量）和EDC.HCl（31 mg，0.154 mmol，1.52當量）和HOBT（22 mg，0.155 mmol，1.53當量）和Et3N（44 mg，0.413 mmol，4.08當量）在DMF中的攪拌混合物攪拌5 min。在室溫，向以上混合物中逐滴添加在DMF中的3-[(1r,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-1,2,4-三唑-3-基)環丁基]苯胺（30 mg，0.101 mmol，1.00當量）。將所得混合物在40°C再攪拌3 h。將殘餘物藉由反向快速層析法在以下條件下進行純化：柱，C18矽膠；流動相，在水中的MeCN（0.1% NH3.H2O），在20 min內0%至80%梯度；檢測器，UV 220 nm。將粗產物（50 mg）藉由製備型HPLC在以下條件下進行純化（2#SHIMADZU（HPLC-01））：柱，XBridge Prep OBD C18柱，30*150 mm，5 μm；流動相，水（10 mmol/L NH4HCO3 + 0.1% NH3.H2O）和ACN（49% ACN，在8 min內直至79%）；這產生3-氟-6-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}-N-{3-[(1r,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-1,2,4-三唑-3-基)環丁基]苯基}咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲醯胺（22.1 mg，41.56%）。MS：M/e 516 $(M+1)^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.95 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.10 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.68 - 7.59 (m, 2H), 7.46 - 7.38 (m, 1H), 7.17 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.55 (s, 2H), 3.20 (s, 3H), 2.87 - 2.73 (m, 4H), 2.55 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.98 - 1.88 (m, 1H), 1.68 - 1.56 (m, 4H), 1.47 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 1.09 (d, J = 5.0 Hz, 3H),

0.82 (d, *J* = 5.9 Hz, 4H)ppm。

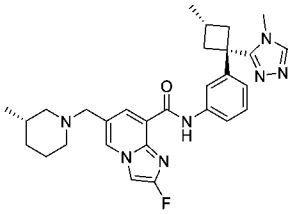
【0297】 **化合物A7**：(S)-2-氟-N-(3-(3-((4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)氧雜環丁烷-3-基)苯基)-6-((3-甲基哌啶-1-基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲醯胺



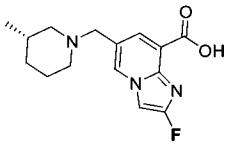
【0298】 在室溫，向(S)-2-氟-6-((3-甲基哌啶-1-基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸（42 mg，0.125 mmol，1.22當量）和HOBT（22 mg，0.155 mmol，1.51當量）和EDC.HCl（31 mg，0.154 mmol，1.50當量）在DMF中的攪拌混合物中逐滴添加Et3N（44 mg，0.413 mmol，4.04當量）。5 min後，在室溫，向以上混合物中逐滴添加3-{3-[(4-甲基-1,2,4-三唑-3-基)甲基]氧雜環丁烷-3-基}苯胺（25 mg，0.102 mmol，1.00當量）。將所得混合物在40°C再攪拌3 h。將殘餘物藉由反向快速層析法在以下條件下進行純化：柱，C18矽膠；流動相，在水中的MeCN（0.1% NH3.H2O），在25 min內0%至95%梯度；檢測器，UV 220 nm。將粗產物（50 mg）藉由製備型HPLC在以下條件下進行純化（2#SHIMADZU（HPLC-01））：柱，XBridge Shield RP18 OBD柱，30*150 mm，5 μm；流動相，水（10 mmol/L NH4HCO3+0.1% NH3.H2O）和ACN（31% ACN，在8 min內直至61%）；這產生(S)-2-氟-N-(3-(3-((4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)氧雜環丁烷-3-基)苯基)-6-((3-甲基哌啶-1-基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲醯胺（24 mg，44.95%）。MS：M/e 518 $(M+H)^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.27 (s, 1H), 8.69 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.11 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.67 - 7.60 (m, 1H), 7.40 - 7.35 (m, 1H), 7.35 - 7.28 (m, 1H), 6.74 - 6.67 (m, 1H), 4.96 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.87 (d, J = 6.0 Hz, 2H),

3.59 - 3.47 (m, 4H), 2.94 (s, 3H), 2.76 (t, J = 10.1 Hz, 2H), 1.97 - 1.87 (m, 1H), 1.70 - 1.55 (m, 4H), 1.54 - 1.40 (m, 1H), 0.92 - 0.78 (m, 4H)ppm。

【0299】 **化合物A8**：2-氟-N-(3-((1s,3R)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-6-(((S)-3-甲基哌啶-1-基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲醯胺



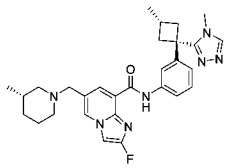
步驟 1：(S)-2-氟-6-((3-甲基哌啶-1-基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸



【0300】 向甲基 3-氟-6-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸酯和甲基 (S)-2-氟-6-((3-甲基哌啶-1-基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸酯（630 mg，1.873 mmol，1當量，90.8%）在THF和H2O（1.5 mL，99%）中的攪拌溶液中添加LiOH（142 mg，5.633 mmol，3.01當量，95%）。將所得混合物在室溫攪拌15 h。將所得混合物在真空下濃縮。將殘餘物用HCl（1 M）酸化至pH 3。將殘餘物藉由反向快速層析法在以下條件下進行純化：柱，C18矽膠；流動相，在水中的MeCN（0.1% FA），0%；檢測器，UV 220 nm。這產生3-氟-6-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸（350 mg，59.45%）。MS：M/e 292 $(M+H)^+$，以及(S)-2-氟-6-((3-甲基哌啶-1-基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸（170 mg，26.94%）。MS：M/e 292 $(M+H)^+$。

【0301】 步驟2：2-氟-N-(3-((1s,3R)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-

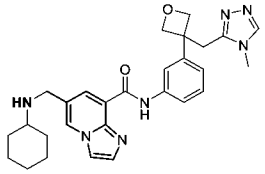
基)環丁基)苯基)-6-(((S)-3-甲基哌啶-1-基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲醯胺



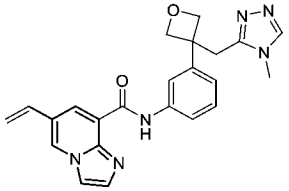
【0302】 在室溫，向(S)-2-氟-6-((3-甲基哌啶-1-基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸（38 mg，0.113 mmol，1.19當量）和HOBT（21 mg，0.148 mmol，1.56當量）和EDC.HCl（29 mg，0.144 mmol，1.52當量）在DMF中的攪拌混合物中逐滴添加Et3N（41 mg，0.385 mmol，4.07當量）。5 min後，在室溫，向以上混合物中逐滴添加3-[(1r,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-1,2,4-三唑-3-基)環丁基]苯胺（28 mg，0.095 mmol，1.00當量）。將所得混合物在40°C再攪拌3 h。將殘餘物藉由反向快速層析法在以下條件下進行純化：柱，C18矽膠；流動相，在水中的MeCN（0.1% NH3.H2O），在25 min內0%至95%梯度；檢測器，UV 220 nm。將粗產物（45 mg）藉由製備型HPLC在以下條件下進行純化（2#SHIMADZU（HPLC-01））：柱，XBridge Prep OBD C18柱，30*150 mm，5 μm；流動相，水（10 mmol/L NH4HCO3 + 0.1% NH3.H2O）和ACN（49% ACN，在8 min內直至79%）；這產生2-氟-N-(3-((1s,3R)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-6-(((S)-3-甲基哌啶-1-基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲醯胺（18.9 mg）。MS：M/e 516 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.28 (s, 1H), 8.68 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.09 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.76 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.64 - 7.57 (m, 1H), 7.42 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.19 - 7.12 (m, 1H), 3.52 (d, J = 3.1 Hz, 2H), 3.20 (s, 3H), 2.89 - 2.71 (m, 4H), 2.55 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.92 (t, J = 10.9 Hz, 1H), 1.63 - 1.58 (m, 4H), 1.48 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 1.09 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 0.82 (d,

J = 5.7 Hz, 4H)ppm。

【0303】 **化合物A9**：6-((環己基胺基)甲基)-N-(3-(3-((4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)氧雜環丁烷-3-基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲醯胺

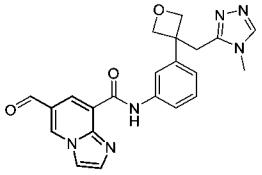


【0304】 步驟1：N-(3-(3-((4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)氧雜環丁烷-3-基)苯基)-6-乙烯基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲醯胺



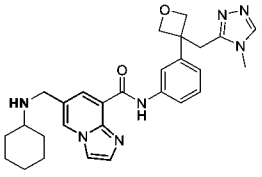
【0305】 向6-乙烯基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸鋰（2.12 g，8.19 mmol）在DMF（20 mL）中的溶液中添加DIEA（2.12 g，16.37 mmol）和HATU（3.74 g，9.82 mmol）。將混合物在室溫攪拌5 min，然後添加3-(3-((4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)氧雜環丁烷-3-基)苯胺（2 g，8.19 mmol）。將混合物在室溫攪拌12小時。將混合物倒入水（10 mL）中並用DCM（30 mL、10 mL）萃取。將合併的有機相過濾並濃縮，以給出殘餘物，將其藉由柱層析法（SiO_2，EA/MeOH = 100/1至0/1）純化，以給出產物（2.1 mg，61.89%產率）。MS：M/e 415 $(M+1)^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12.31 (s, 1H), 8.91 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.33 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.14 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.69 (dd, *J* = 4.0, 8.0 Hz, 1H), 7.38 (t, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.32 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.84 (dd, *J* = 8.0, 16.0 Hz, 1H), 6.70 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.96 (d, *J* = 20.0 Hz, 1H), 5.43 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.96 (d, *J* = 4.0 Hz, 2H), 4.88 (d, *J* = 4.0 Hz, 2H), 3.52 (s, 2H), 2.94 (s, 3H)ppm。

【0306】 步驟2：6-甲醯基-N-(3-(3-((4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)氧雜環丁烷-3-基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲醯胺



【0307】 在20°C在N_2下，向N-(3-(3-((4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)氧雜環丁烷-3-基)苯基)-6-乙烯基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲醯胺（2.10 g，5.07 mmol）和$K_2OsO_4·H_2O$（186.68 mg，506.67 μmol）在二噁烷（40 mL）和H_2O（8 mL）中的混合物中一次性添加$NaIO_4$（4.33 g，20.27 mmol）。將混合物在20°C攪拌並攪拌16小時。將反應混合物藉由添加20°C的H_2O 30 mL淬滅，然後用DCM（60 mL、20 mL）萃取。將合併的有機層用鹽水（60 mL、20 mL）洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾並在減壓下濃縮，以給出粗產物（1.7 g，粗品），將其不經純化而用於下一步驟。MS：M/e 417 $(M+1)^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12.15 (s, 1H), 10.06 (s, 1H), 9.58 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.96 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.78 - 7.67 (m, 1H), 7.41 - 7.24 (m, 2H), 6.72 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.96 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.88 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 3.57 (s, 2H), 2.95 (s, 3H)ppm。

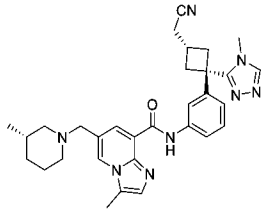
【0308】 步驟3：6-((環己基胺基)甲基)-N-(3-(3-((4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)氧雜環丁烷-3-基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲醯胺



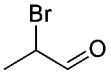
【0309】 向6-甲醯基-N-(3-(3-((4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)氧雜環丁烷-3-基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲醯胺（20 mg，48.03 μmol）和環

己胺（4.76 mg，48.03 μmol）在DCM（1 mL）中的溶液中，添加$NaBH(OAc)_3$（20.36 mg，96.05 μmol）。將混合物在室溫在N_2下攪拌16小時。將混合物倒入水（1 mL）中並用DCM（2 mL、1 mL）萃取。將合併的有機相用鹽水（1 mL）洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮，以給出殘餘物，將其藉由製備型HPLC（柱 = Waters Xbridge BEH C18（100*30 mm*10 um）；流動相 = 水（NH_4HCO_3）-ACN，B% = 20%-50%；10 min）純化，以給出產物（4.42 mg，34.6%產率）。MS：M/e 500 $(M+1)^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12.40 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.24 - 8.10 (m, 3H), 7.78 (s, 1H), 7.75 - 7.67 (m, 1H), 7.40 - 7.27 (m, 2H), 6.69 (br d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.96 (br d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.87 (br d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.52 (s, 3H), 2.94 (s, 3H), 2.40 (br s, 1H), 1.87 (br d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 1.66 (br s, 2H), 1.61 - 1.39 (m, 1H), 1.28 - 0.98 (m, 5H)ppm。

【0310】 **化合物A10**：3-甲基-6-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}-N-{3-[(1s,3s)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-1,2,4-三唑-3-基)環丁基]苯基}咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲醯胺



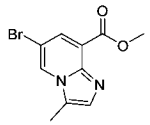
【0311】 步驟1：2-溴丙醛



【0312】 在0°C在氮氣氣氛下，向丙醛（18 g，294.421 mmol，1當量）在1,4-二噁烷和DCM（3 mL）中的攪拌溶液中逐滴添加Br2（15.88 mL，294.421 mmol，1當量）。將所得混合物在0°C在氮氣氣氛下攪拌1 h。將反應藉由添加0°C的飽和NaHCO3（水溶液）（50 mL）淬滅。將水層用CH2Cl2

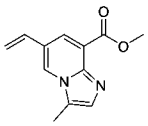
（2 x 50 mL）萃取。將所得混合物在減壓下濃縮。這產生呈黃色油狀物的2-溴丙醛（30 g，44.63%）。將粗產物不經進一步純化而直接用於下一步驟。

【0313】 步驟2：甲基 6-溴-3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸酯



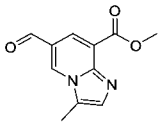
【0314】 在室溫，向甲基 2-胺基-5-溴吡啶-3-甲酸酯（2 g，8.223 mmol，1當量）在EtOH中的攪拌溶液中添加2-溴丙醛（7.51 g，32.892 mmol，4當量）。將所得混合物在85°C在氮氣氣氛下攪拌過夜。允許混合物冷卻至室溫。將所得混合物在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法純化，其中用CH2Cl2/MeOH（10 : 1）洗脫，以提供甲基 6-溴-3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸酯（2 g）。MS：M/e 269 $(M+H)^+$。

【0315】 步驟3：甲基 6-乙烯基-3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸酯



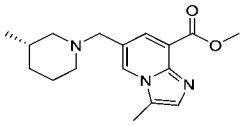
【0316】 在室溫，向甲基 6-溴-3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸酯（2 g，6.927 mmol，1當量）和2-乙烯基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷（2.25 g，13.854 mmol，2當量）在1,4-二噁烷和H2O（1 mL，55.509 mmol，8.01當量，100%）中的攪拌混合物中添加K2CO3（2.02 g，13.854 mmol，2當量）和Pd(dppf)Cl2CH2Cl2（0.59 g，0.693 mmol，0.1當量）。將所得混合物在100°C在氮氣氣氛下攪拌2 h。允許混合物冷卻至室溫。將所得混合物在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法純化，其中用CH2Cl2/MeOH（10 : 1）洗脫，以提供甲基 6-乙烯基-3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸酯（1.3 g）。MS：M/e 217 $(M+H)^+$。

【0317】 步驟 4：甲基 6-甲醯基-3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸酯



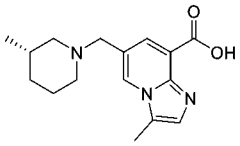
【0318】 在室溫，向甲基 6-乙烯基-3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸酯（1.3 g，5.609 mmol，1當量）在二噁烷和H2O（5 mL，277.546 mmol，49.48當量）中的攪拌溶液中添加K2OsO4.2H2O（217.54 mg，0.561 mmol，0.1當量）和NaIO4（2525.72 g，11218.075 mmol，2000.00當量）。將所得混合物在室溫攪拌3 h。將所得混合物用MeOH（10 mL）稀釋。將所得混合物過濾，將濾餅用MeOH（2 x 5 mL）洗滌。將濾液在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法純化，其中用CH2Cl2/MeOH（9：1）洗脫，以提供甲基 6-甲醯基-3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸酯（400 mg，31.24%）。MS：M/e 219 $(M+H)^+$。

【0319】 步驟5：甲基 3-甲基-6-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸酯



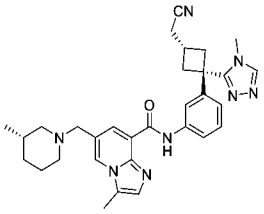
【0320】 向甲基 6-甲醯基-3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸酯（400 mg，1.752 mmol，1當量）和(3S)-3-甲基哌啶鹽酸鹽（500.42 mg，3.505 mmol，2.00當量）在DCE中的攪拌混合物中。將所得混合物在70°C攪拌3 h。允許混合物冷卻至室溫。在室溫，向以上混合物中分批添加STAB（586.43 mg，2.628 mmol，1.5當量）。將所得混合物在40°C再攪拌3 h。將所得混合物在真空下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法純化，其中用CH2Cl2/MeOH（9：1）洗脫，以提供甲基 3-甲基-6-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸酯（200 mg）。MS：M/e 302 $(M+H)^+$。

【0321】 步驟6：3-甲基-6-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸



【0322】 在室溫，向甲基 3-甲基-6-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸酯（200 mg，0.516 mmol，1當量，77.7%）在THF和H2O（2 mL，111.019 mmol，215.31當量，100%）中的攪拌溶液中添加LiOH（52.00 mg，2.064 mmol，4當量，95%）。將所得混合物在室溫攪拌1 h。將混合物用HCl（水溶液）酸化至pH 6。將所得混合物在減壓下濃縮。將殘餘物藉由反向快速層析法在以下條件下進行純化：柱，C18矽膠；流動相，在水中的MeOH（10 mmol/L NH4HCO3），在10 min內30%至40%梯度；檢測器，UV 254 nm。這產生3-甲基-6-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸（90 mg，60.68%）。MS：M/e 288 $(M+H)^+$。

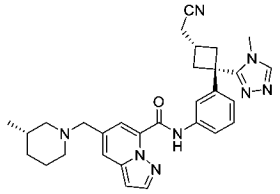
【0323】 步驟7：3-甲基-6-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}-N-{3-[(1s,3s)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-1,2,4-三唑-3-基)環丁基]苯基}咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲醯胺



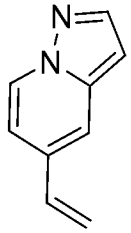
【0324】 將3-甲基-6-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸（20.66 mg，0.072 mmol，1.2當量，99.9%）和EDCI（20.53 mg，0.102 mmol，1.7當量，95%）和HOBT（13.62 mg，0.096 mmol，1.6當量，95%）和TEA（27.41 mg，0.258 mmol，4.3當量，95%）在DMF中的攪拌混合物攪拌5 min。在室溫，向以上混合物中添加在DMF中的2-

[(1s,3s)-3-(3-胺基苯基)-3-(4-甲基-1,2,4-三唑-3-基)環丁基]乙腈（20 mg，0.060 mmol，1.00當量，80%）。將所得混合物在40°C再攪拌3 h。允許混合物冷卻至室溫。將粗產物藉由手性製備型HPLC在以下條件下進行純化（2#SHIMADZU(HPLC-01)）:柱，XBridge Shield RP18 OBD柱，30*150 mm，5 μm；流動相，水（10 mmol/L NH4HCO3）和ACN（35% ACN，在8 min內直至65%）；這產生3-甲基-6-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}-N-{3-[(1s,3s)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-1,2,4-三唑-3-基)環丁基]苯基}咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲醯胺（13.7 mg，42.27%）。MS：M/e 537 $(M+H)^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.45 (s, 1H), 8.44 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.11 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.80 - 7.75 (m, 1H), 7.66 (d, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.48 - 7.40 (m, 1H), 7.20 (d, J = 7.6, 1.9 Hz, 1H), 3.56 (s, 2H), 3.22 (s, 3H), 2.94 - 2.66 (m, 9H), 2.53 (s, 3H), 1.98 - 1.87 (m, 1H), 1.70 - 1.54 (m, 4H), 1.54 - 1.41 (m, 1H), 0.93 - 0.79 (m, 4H)ppm。

【0325】 **化合物A11**：5-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}-N-{3-[(1s,3s)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-1,2,4-三唑-3-基)環丁基]苯基}吡唑并[1,5-a]吡啶-7-甲醯胺



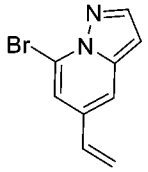
【0326】 步驟1：5-乙烯基吡唑并[1,5-a]吡啶



【0327】 向5-溴吡唑并[1,5-a]吡啶（4 g，19.286 mmol，1當量）和2-乙烯

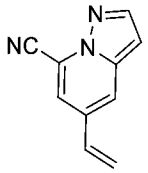
基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷（3.64 g，23.143 mmol，1.20當量）在二噁烷（40 mL）和H2O（4 mL）中的溶液中添加K2CO3（5.61 g，38.572 mmol，2.00當量）和Pd(dppf)Cl2.CH2Cl2（1.98 g，2.314 mmol，0.12當量）。在100°C在氮氣氣氛下攪拌5 h後，將所得混合物在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法純化，其中用CH2Cl2/PE（1：3）洗脫，以提供5-乙烯基吡唑并[1,5-a]吡啶（1.6 g，35.45%）。MS：M/e 145 $(M+H)^+$。

【0328】 步驟2：7-溴-5-乙烯基吡唑并[1,5-a]吡啶



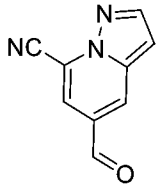
【0329】 在-78°C在氮氣氣氛下，向5-乙烯基吡唑并[1,5-a]吡啶（150 mg，0.678 mmol，1當量）在THF中的攪拌溶液中逐滴添加在（1 M）THF中的2,2,6,6-四甲基哌啶基氯化鎂氯化鋰複合物溶液（0.81 mL，0.814 mmol，1.2當量）。將混合物在-78°C在氮氣氣氛下攪拌30 min。在-78°C，向混合物中逐滴添加在20 mL THF中的1,2-二溴-1,1,2,2-四氯乙烷（349 mg，1.018 mmol，1.50當量）。將所得混合物在室溫再攪拌4 h。將反應藉由添加0°C的飽和NH4Cl（水溶液）（20 mL）淬滅。向所得混合物中添加水（100 mL）。將所得混合物用EtOAc（3 x 150 mL）萃取。將合併的有機層經無水Na2SO4乾燥。過濾後，將濾液在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法純化，其中用PE/EA（4：1）洗脫，以提供7-溴-5-乙烯基吡唑并[1,5-a]吡啶（1.5 g，89.71%）。MS：M/e 223 $(M+H)^+$。

【0330】 步驟3：5-乙烯基吡唑并[1,5-a]吡啶-7-甲腈



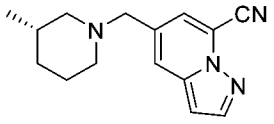
【0331】 將7-溴-5-乙烯基吡唑并[1,5-a]吡啶（1.5 g，6.133 mmol，1當量，91.2%）、Zn（42 mg，0.610 mmol，0.10當量，95%）、Zn(CN)2（1.21 g，9.813 mmol，1.6當量，95%）、XantPhos（1.49 g，2.453 mmol，0.40當量，95%）和Pd(OAc)2（290 mg，1.227 mmol，0.20當量，95%）在DMA中的溶液在110°C在氮氣氣氛下攪拌1 h。將所得混合物在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法純化，其中用PE/EA（5：1）洗脫，以提供5-乙烯基吡唑并[1,5-a]吡啶-7-甲腈（650 mg，61.90%）。MS：M/e 170 $(M+H)^+$。

【0332】 步驟4：5-甲醯基吡唑并[1,5-a]吡啶-7-甲腈



【0333】 在0°C，向5-乙烯基吡唑并[1,5-a]吡啶-7-甲腈（650 mg，3.796 mmol，1當量）在二噁烷（6 mL，69.407 mmol，18.29當量）和H2O（6 mL，326.395 mmol，85.99當量）中的攪拌溶液中分批添加K2OsO4.2H2O（147 mg，0.379 mmol，0.10當量）和NaIO4（1.70 g，7.551 mmol，1.99當量）。將所得混合物在室溫攪拌3 h。向混合物中添加H2O（20 mL）。將所得混合物用EtOAc（3 x 50 mL）萃取。將合併的有機層經無水Na2SO4乾燥。過濾後，將濾液在減壓下濃縮。將粗產物不經進一步純化而直接用於下一步驟。這產生5-甲醯基吡唑并[1,5-a]吡啶-7-甲腈（600 mg，85.70%）。MS：M/e 172 $(M+H)^+$。

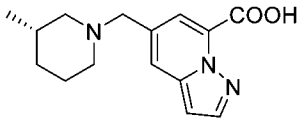
【0334】 步驟5：5-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}吡唑并[1,5-a]吡啶-7-甲腈



【0335】 將5-甲醯基吡唑并[1,5-a]吡啶-7-甲腈（600 mg，3.253 mmol，

1當量，92.8%）和(3S)-3-甲基哌啶鹽酸鹽（687 mg，4.812 mmol，1.48當量）在DCE中的溶液在70°C在氮氣氣氛下攪拌2 h。允許混合物冷卻至室溫。在室溫，向反應混合物中分批添加STAB（1.08 g，4.847 mmol，1.49當量，95%）。將所得混合物在40°C再攪拌2 h。允許混合物冷卻至室溫。將所得混合物在減壓下濃縮。將殘餘物藉由反向快速層析法在以下條件下進行純化：柱，C18矽膠；流動相，在水中的MeCN（0.1% TFA），在5 min內40%至50%梯度；檢測器，UV 220 nm。這產生5-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}吡唑并[1,5-a]吡啶-7-甲腈（600 mg，64.98%）。MS：M/e 255 $(M+H)^+$。

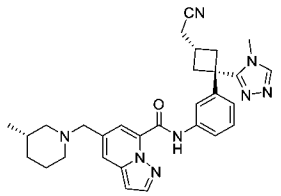
【0336】 步驟6：5-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}吡唑并[1,5-a]吡啶-7-甲酸



【0337】 在0°C，向5-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}吡唑并[1,5-a]吡啶-7-甲腈（600 mg，2.114 mmol，1當量，89.6%）在EtOH（5 mL，84.345 mmol，39.90當量，98%）和H2O（5 mL，271.996 mmol，128.68當量，98%）中的攪拌溶液中分批添加NaOH（359 mg，8.527 mmol，4.03當量，95%）。將所得混合物在85°C在氮氣氣氛下攪拌過夜。允許混合物冷卻至室溫。將所得混合物在減壓下濃縮。將殘餘物藉由反向快速層析法在以下條件下進行純化：柱，C18矽膠；流動相，在水中的MeCN（0.1% HCl），在5 min內15%至30%梯度；檢測器，UV 220 nm。這產生5-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}吡唑并[1,5-a]吡啶-7-甲酸（400 mg，67.36%）。MS：M/e 274 $(M+H)^+$。

【0338】 步驟7：5-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}-N-{3-[(1s,3s)-3-(氰基

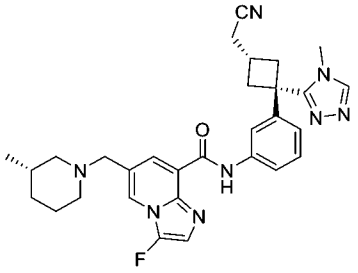
甲基)-1-(4-甲基-1,2,4-三唑-3-基)環丁基]苯基}吡唑并[1,5-a]吡啶-7-甲醯胺



【0339】 將5-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}吡唑并[1,5-a]吡啶-7-甲酸（28 mg，0.100 mmol，1.11當量，97.3%）、EDCI（27 mg，0.134 mmol，1.49當量，95%）、HOBT（19 mg，0.134 mmol，1.49當量，95%）和TEA（0.06 mL，0.450 mmol，5當量，98%）在DMF中的溶液在室溫攪拌5 min。在室溫，向混合物中逐滴添加在DMF中的2-[(1s,3s)-3-(3-胺基苯基)-3-(4-甲基-1,2,4-三唑-3-基)環丁基]乙腈（30 mg，0.090 mmol，1.00當量，80%）。將所得混合物在40°C再攪拌過夜。允許混合物冷卻至室溫。將反應混合物藉由反向快速層析法在以下條件下進行純化：柱，C18矽膠；流動相，在水中的MeCN（0.1% TFA），在2 min內45%至50%梯度；檢測器，UV 220 nm。將粗產物藉由製備型HPLC在以下條件下進行純化（2#SHIMADZU（HPLC-01））：柱，YMC-Actus Triart C18 ExRS，30*150 mm，5 μm；流動相，水（10 mmol/L NH4HCO3 + 0.1% NH3.H2O）和ACN（42% ACN，在8 min內直至72%）；這產生5-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}-N-{3-[(1s,3s)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-1,2,4-三唑-3-基)環丁基]苯基}吡唑并[1,5-a]吡啶-7-甲醯胺（12.9 mg，27.16%）。MS：M/e 523 $(M+H)^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.49 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.25 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.81 - 7.73 (m, 2H), 7.73 - 7.65 (m, 1H), 7.45 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 3.55 (s, 2H), 3.22 (s, 3H), 2.94 - 2.68 (m, 9H), 1.94 (t, J = 11.0 Hz, 1H), 1.75 -

1.39 (m, 5H), 1.73-1.41 (m, 4H)ppm。

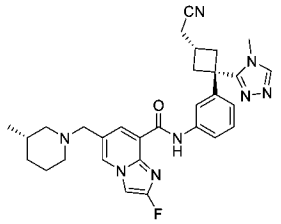
【0340】 **化合物A12**：3-氟-6-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}-N-{3-[(1s,3s)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-1,2,4-三唑-3-基)環丁基]苯基}咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲醯胺



【0341】 在室溫，向3-氟-6-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸（23 mg，0.073 mmol，1.11當量）和HOBT（15 mg，0.105 mmol，1.60當量）、EDCI（20 mg，0.099 mmol，1.51當量）、Et3N（29 mg，0.272 mmol，4.14當量）在DMF中的攪拌混合物（攪拌5 min）中逐滴添加2-[(1s,3s)-3-(3-胺基苯基)-3-(4-甲基-1,2,4-三唑-3-基)環丁基]乙腈（22 mg，0.066 mmol，1.00當量）。將所得混合物在40°C攪拌14 h。將殘餘物藉由反向快速層析法在以下條件下進行純化：柱，C18矽膠；流動相，在水中的MeCN（0.1% NH3.H2O），在15 min內0%至95%梯度；檢測器，UV 254 nm。將粗產物（55 mg）藉由製備型HPLC在以下條件下進行純化（2#SHIMADZU（HPLC-01））：柱，XBridge Prep OBD C18柱，30*150 mm，5 μm；流動相，水（10 mmol/L NH4HCO3 + 0.1% NH3.H2O）和ACN（40% ACN，在68 min內直至70%）；這產生3-氟-6-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}-N-{3-[(1s,3s)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-1,2,4-三唑-3-基)環丁基]苯基}咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲醯胺（21.6 mg，58.56%）。MS：M/e 541 $(M+H)^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.29 (s, 1H), 8.68 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.09 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 7.6 Hz,

1H), 7.77 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.50 - 7.39 (m, 1H), 7.20 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 3.52 (s, 2H), 3.22 (s, 3H), 2.95 - 2.66 (m, 9H), 1.98 - 1.85 (m, 1H), 1.72 - 1.41 (m, 5H), 0.94 - 0.77 (m, 4H)ppm。

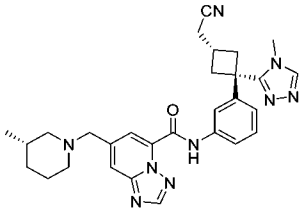
【0342】 **化合物A13**：N-(3-((1s,3R)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-2-氟-6-(((S)-3-甲基哌啶-1-基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲醯胺

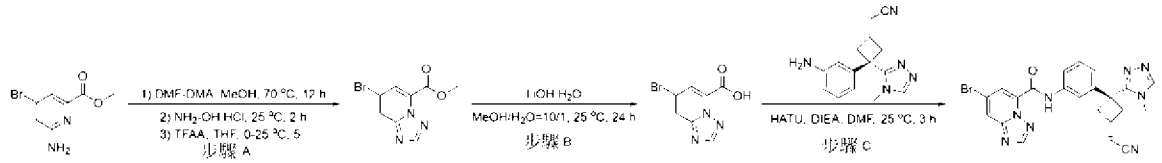


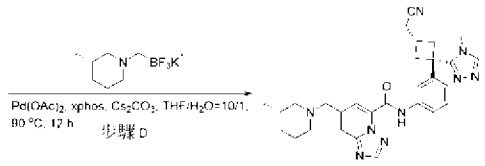
【0343】 在室溫，向(S)-2-氟-6-((3-甲基哌啶-1-基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸（22 mg，0.065 mmol，1.09當量，86.5%）和HOBT（13 mg，0.091 mmol，1.53當量，95%）、EDCI（19 mg，0.094 mmol，1.57當量，95%）、Et3N（26 mg，0.244 mmol，4.08當量，95%）在DMF中的攪拌混合物（攪拌5 min）中逐滴添加2-[(1s,3s)-3-(3-胺基苯基)-3-(4-甲基-1,2,4-三唑-3-基)環丁基]乙腈（20 mg，0.060 mmol，1.00當量，80%）。將所得混合物在室溫攪拌12 h。將殘餘物藉由反向快速層析法在以下條件下進行純化：柱，C18矽膠；流動相，在水中的MeCN（0.1% NH3.H2O），在15 min內0%至95%梯度；檢測器，UV 254 nm。將粗產物（30 mg）藉由手性製備型HPLC在以下條件下進行純化(2#SHIMADZU(HPLC-01))：柱，YMC-Actus Triart C18 ExRS，30*150 mm，5 μm；流動相，水（10 mmol/L NH4HCO3 + 0.1% NH3.H2O）和ACN（42% ACN，在8 min內直至72%）；這產生N-(3-((1s,3R)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-2-氟-6-(((S)-3-甲基哌啶-1-基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲醯胺（7.6 mg，23.30%）。MS：M/e 541 $(M+H)^+$; ^{1}H NMR (400 MHz,

DMSO-d_6) δ 11.29 (s, 1H), 8.68 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.09 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.50 - 7.39 (m, 1H), 7.20 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 3.52 (s, 2H), 3.22 (s, 3H), 2.95 - 2.66 (m, 9H), 1.98 - 1.85 (m, 1H), 1.72 - 1.41 (m, 5H), 0.94 - 0.77 (m, 4H)ppm。

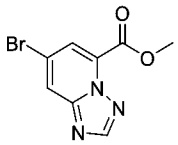
【0344】 **化合物A14**：N-(3-((1s,3R)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-7-(((S)-3-甲基哌啶-1-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-甲醯胺







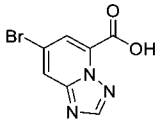
【0345】 **步驟A**：甲基 7-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-甲酸酯



【0346】 向甲基 6-胺基-4-溴吡啶甲酸酯（200 mg，0.87 mmol）在MeOH（4 mL）中的溶液中添加DMF-DMA（0.23 mL，1.73 mmol）。將反應混合物在70°C攪拌12 h。將反應冷卻至室溫，並添加羥胺鹽酸鹽（120 mg，1.73 mmol）。將反應混合物在25°C攪拌2 h。將溶劑在真空中除去。將殘餘物溶解於THF（5 mL）中並在0°C逐滴添加TFAA（0.36 mL，2.60 mmol）。

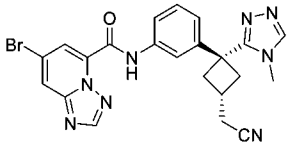
將反應混合物在25°C攪拌12 h。完成後，將反應用$NaHCO_3$水溶液（30 mL）淬滅並用DCM/MeOH（10/1，3 x 50 mL）萃取，經Na_2SO_4乾燥並在真空下濃縮。將殘餘物藉由製備型HPLC純化，以提供標題化合物（130 mg，58%）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$-*d*) δ 8.48 (s, 1H), 8.17 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 4.10 (s, 3H)。MS：M/e 256, 258 $(M+H)^+$。

【0347】 **步驟B**：7-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-甲酸



【0348】 向甲基 7-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-甲酸酯（50 mg，0.195 mmol）在MeOH（5 mL）/H_2O（0.5 mL）中的溶液中添加LiOH H_2O（41 mg，0.976 mmol）。將反應混合物在25°C攪拌12 h。完成後，將溶劑在真空下濃縮。將殘餘物用水稀釋，用2 N HCl中和並晾乾，以提供標題化合物（50 mg，粗品）。MS：M/e 242, 244 $(M+H)^+$。

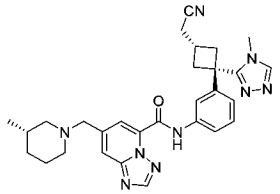
【0349】 **步驟C**：7-溴-N-(3-((1s,3s)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-甲醯胺



【0350】 向7-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-甲酸（50 mg，粗品）、2-((1s,3s)-3-(3-胺基苯基)-3-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)乙腈（52 mg，0.195 mmol）、DIEA（50 mg，0.387 mmol）在DMF（2 mL）中的溶液中添加HATU（110 mg，0.289 mmol）。將反應混合物在25°C攪拌1 h。完成後，將反應用NH_4Cl水溶液（10 mL）淬滅並用DCM（3 x 30 mL）萃取，經Na_2SO_4乾燥並在真空下濃縮。將殘餘物藉由製備型TLC（DCM/MeOH = 15/1）純化，以提供標題化合物（80 mg，83%）。MS：

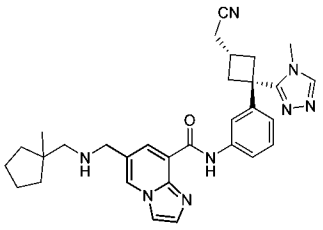
M/e 491, 493 $(M+H)^+$。

【0351】 **步驟D**：N-(3-((1s,3R)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-7-(((S)-3-甲基哌啶-1-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-甲醯胺

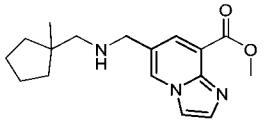


【0352】 在N_2下，向7-溴-N-(3-((1s,3s)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-甲醯胺（80 mg，0.163 mmol）、(S)-三氟((3-甲基哌啶-1-基)甲基)硼酸鉀（55 mg，0.252 mmol）在THF/H_2O（2 mL）/H_2O（0.2 mL）中的溶液中添加$Pd(OAc)_2$（4 mg，0.017 mmol）和Xphos（16 mg，0.034 mmol）、Cs_2CO_3（106 mg，0.325 mmol）。將反應混合物在100°C攪拌12 h。完成後，將反應用水（10 mL）淬滅並用EtOAc（3 x 20 mL）萃取，經Na_2SO_4乾燥並在真空下濃縮。將殘餘物藉由製備型HPLC純化，以提供標題化合物（25 mg，29%）。^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.64 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.97 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 7.70 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.48 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.72 (s, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.08-3.00 (m, 2H), 2.99-2.78 (m, 5H), 2.67 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 2.05 (t, *J* = 9.6 Hz, 1H), 1.80-1.57 (m, 5H), 1.00-0.90 (m, 1H), 0.88 (d, *J* = 5.2 Hz, 3H)ppm。MS：M/e 524 $(M+H)^+$。

【0353】 **化合物A15**：N-(3-((1s,3s)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-6-((((1-甲基環戊基)甲基)胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲醯胺

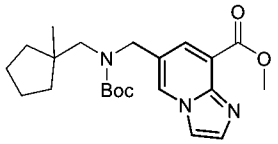


【0354】 步驟1：甲基 6-((((1-甲基環戊基)甲基)胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸酯



【0355】 在20°C，向甲基 6-甲醯基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸酯（227.38 mg，1.11 mmol）和(1-甲基環戊基)甲胺鹽酸鹽（250 mg，1.67 mmol）在DCM（3 mL）中的混合物中一次性添加TEA（169.04 mg，1.67 mmol）和$NaBH(OAc)_3$（472.04 mg，2.23 mmol）。將混合物在20°C攪拌12 h。將混合物倒入水（5 mL）中並用DCM（15 mL）萃取。將合併的有機相用鹽水（5 mL）洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮，以給出殘餘物，將其藉由柱層析法（SiO_2，石油醚/乙酸乙酯 = 100/1至0/1）純化，以給出產物（245 mg，73%產率）。MS：M/e 302 $(M+1)^+$

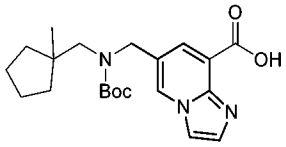
【0356】 步驟2：甲基 6-(((三級丁氧基羰基)((1-甲基環戊基)甲基)胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸酯



【0357】 向甲基 6-((((1-甲基環戊基)甲基)胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸酯（245 mg，812.90 μmol）和$(Boc)_2O$（354.83 mg，1.63 mmol）在DCM（3 mL）中的溶液中添加TEA（246.78 mg，2.44 mmol）。將混合物在室溫攪拌2小時。將混合物倒入水（5 mL）中並用DCM（10 mL、5 mL）萃取。將合併的有機相用鹽水（5 mL）洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮，

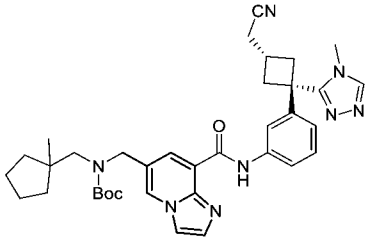
以給出殘餘物，將其藉由柱層析法（SiO_2，石油醚/乙酸乙酯 = 100/1至0/1）純化，以給出產物（290 mg，88.85%產率）。MS：M/e 402 $(M+1)^+$。

【0358】 步驟3：6-(((三級丁氧基羰基)((1-甲基環戊基)甲基)胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸



【0359】 向甲基 6-(((三級丁氧基羰基)((1-甲基環戊基)甲基)胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸酯（290 mg，722 μmol）在MeOH/THF/H_2O（1 mL/1 mL/1 mL）中的溶液中添加LiOH.H_2O（36.37 mg，867 μmol）。將混合物在室溫攪拌12小時。將混合物過濾並濃縮，以給出粗產物（280 mg，粗品），將其不經純化而用於下一步驟。MS：M/e 388 $(M+1)^+$。

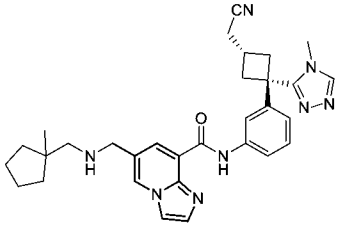
【0360】 步驟4：三級丁基 ((8-((3-((1s,3s)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)胺基甲醯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)甲基)((1-甲基環戊基)甲基)胺基甲酸酯



【0361】 向6-(((三級丁氧基羰基)((1-甲基環戊基)甲基)胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸（200 mg，438.74 μmol）在DMF（2 mL）中的溶液中添加DIEA（113.41 mg，877.48 μmol）和HATU（200.19 mg，526.49 μmol）。將混合物在室溫攪拌5 min，然後添加2-((1s,3s)-3-(3-胺基苯基)-3-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)乙腈（117.29 mg，438.74 μmol）。將混合物在室溫攪拌12小時。將混合物倒入水（2 mL）中並用DCM（4 mL、2 mL）萃取。將合併的有機相過濾並濃縮，以給出殘餘物，將其藉由製備型HPLC

（柱 = Waters Xbridge Prep OBD C18（150*40 mm*10 um）；流動相 = 水（NH4HCO3）-ACN，B% = 25%-55%；8 min）純化，以給出產物（150 mg，53.69%產率）。MS：M/e 637 $(M+1)^+$。

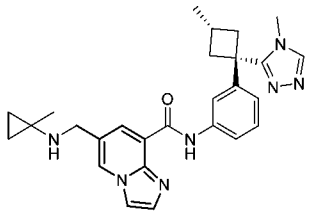
【0362】 步驟5：N-(3-((1s,3s)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-6-((((1-甲基環戊基)甲基)胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲醯胺



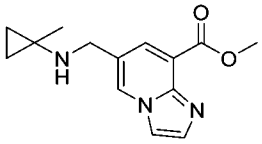
【0363】 在0°C，向三級丁基 ((8-((3-((1s,3s)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)胺基甲醯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)甲基)((1-甲基環戊基)甲基)胺基甲酸酯（70 mg，109.9 μmol）在DCM（1 mL）中的溶液中添加TMSI（109.98 mg，549.63 μmol）。將混合物倒入水（2 mL）中並用DCM（6 mL）萃取。將合併的有機相過濾並濃縮，以給出殘餘物，將其藉由製備型HPLC（柱 = Waters Xbridge Prep OBD C18（150*40 mm*10 um）；流動相 = 水（NH4HCO3）-ACN，B% = 25%-55%；8 min）純化，以給出產物（15.73 mg，26.7%產率）。MS：M/e 537 $(M+1)^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12.43 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.16 - 8.13 (m, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.76 - 7.73 (m, 1H), 7.72 - 7.67 (m, 1H), 7.44 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.20 (br d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.79 (s, 2H), 3.22 (s, 3H), 2.89 (br s, 2H), 2.76 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 2.73 - 2.69 (m, 2H), 2.35 (s, 2H), 2.17 (br s, 1H), 1.60 - 1.43 (m, 6H), 1.28 - 1.19 (m, 2H), 0.96 (s, 3H)。

【0364】 **化合物A16**：N-(3-((1s,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-

基)環丁基)苯基)-6-(((1-甲基環丙基)胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲醯胺

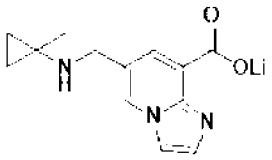


【0365】 步驟1：甲基 6-(((1-甲基環丙基)胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸酯



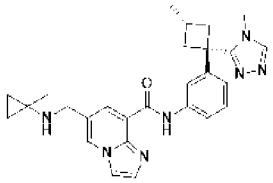
【0366】 向1-甲基環丙-1-胺鹽酸鹽（1.58 g，14.69 mmol）在DCE（6 mL）中的溶液中添加TEA（743.37 mg，7.35 mmol）、AcOH（882.33 mg，14.69 mmol）和甲基 6-甲醯基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸酯（1 g，4.90 mmol）。將混合物在25°C攪拌5 min。然後在25°C，添加NaBH(OAc)3（3.11 g，14.69 mmol）。將所得混合物在25°C攪拌16小時。將水相用飽和Na2CO3水溶液調節至pH 9-10，然後用EtOAc 30 mL（10 mL * 3）萃取。將合併的有機層用鹽水30 mL（10 mL * 3）洗滌，經Na2SO4乾燥，過濾並在減壓下濃縮，以給出殘餘物。將殘餘物藉由柱層析法（SiO2，石油醚/乙酸乙酯 = 100/1至0/1）純化，以給出產物（520 mg，37.67%產率）。MS：M/e 260 $(M+1)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.68 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.76 (s, 2H), 1.25 (s, 3H), 0.50 (br s, 2H), 0.31 (br s, 2H) ppm。

【0367】 步驟2：6-(((1-甲基環丙基)胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸鋰



【0368】 向甲基 6-(((1-甲基環丙基)胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸酯（280 mg，1.08 mmol）在H2O（1 mL）、THF（1 mL）、MeOH（1 mL）中的溶液中添加LiOH.H2O（54.38 mg，1.30 mmol）。將混合物在40°C攪拌1小時。將反應混合物在減壓下濃縮，以給出產物（150 mg，粗品）。MS：M/e 246 $(M+1)^+$。

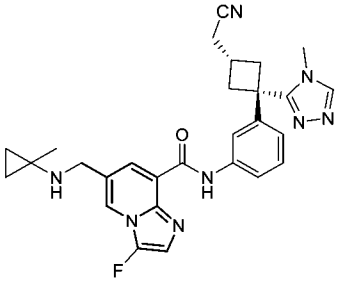
【0369】 步驟3：N-(3-((1s,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-6-(((1-甲基環丙基)胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲醯胺



【0370】 在25°C，向3-((1s,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯胺（151.93 mg，626.97 umol）和6-(((1-甲基環丙基)胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸鋰（210 mg，626.97 umol）在吡啶（5 mL）中的攪拌溶液中添加T3P（1.20 g，1.88 mmol，50 wt.%，在乙酸乙酯中）。將所得混合物在25°C攪拌3 h。將反應混合物藉由添加20°C的H2O 10 mL淬滅，然後用EtOAc 30 mL（10 mL * 3）萃取。將合併的有機層用鹽水30 mL（10 mL * 3）洗滌，經Na2SO4乾燥，過濾並在減壓下濃縮，以給出殘餘物，將其藉由製備型HPLC（柱：Waters Xbridge BEH C18 100*30 mm*10 um；流動相：[水（NH4HCO3）-ACN]；B%：30%-60%，8 min）純化，以給出產物（182.57 mg，31.01%產率）。MS：M/e 470 $(M+1)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12.40 (br s, 1H), 8.70 (br s, 1H), 8.30 (br s, 1H), 8.11 (br d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.75 (br d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.66 (br d, J

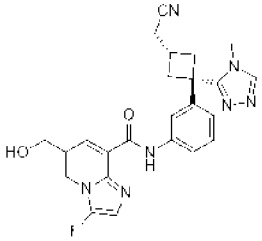
= 4.0 Hz, 1H), 7.41 (br s, 1H), 7.15 (br s, 1H), 3.81 (br s, 2H), 3.19 (br s, 3H), 2.83 (br s, 2H), 2.54 (br s, 3H), 1.26 (br s, 3H), 1.08 (br s, 3H), 0.51 (br s, 2H), 0.32 (br s, 2H) ppm。

化合物 A17：N-(3-((1s,3s)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-3-氟-6-(((1-甲基環丙基)胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲醯胺



。

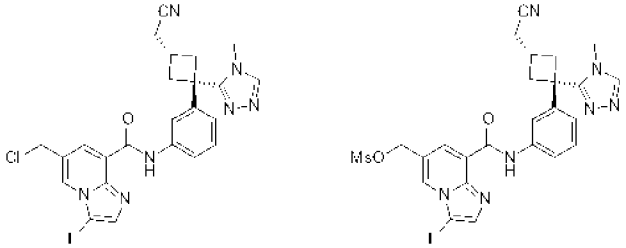
【0371】 步驟1：N-(3-((1s,3s)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-3-氟-6-(羥基甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲醯胺



【0372】 將3-氟-6-(羥基甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸鋰（0.2 g，740.42 umol）、2-((1s,3s)-3-(3-胺基苯基)-3-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)乙腈（197.93 mg，740.42 umol）、HATU（337.84 mg，888.50 umol）、DIEA（287.08 mg，2.22 mmol）、DMF（4 mL）的混合物在25°C攪拌2 h。將混合物倒入50 ml H2O中，用二氯甲烷（30 mL * 2）萃取，用鹽水（20 mL * 2）洗滌，將合併的有機層經Na2SO4乾燥，過濾並在減壓下濃縮，以給出殘餘物，將其藉由製備型HPLC（柱：Waters Xbridge BEH C18 100*30 mm*10 um；流動相：[水（NH4HCO3）-ACN]；B%：20%-50%，8 min）純化，以給出產物（0.045 g，13.23%產率）。MS：M/e 460 (M

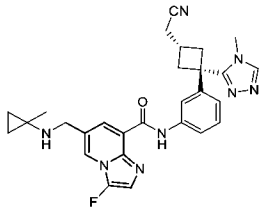
+1)$^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 11.94 (s, 1H), 8.45 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.13 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.46 - 7.42 (m, 1H), 7.22 (br d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.59 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 4.63 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 3.22 (s, 3H), 2.91 - 2.85 (m, 2H), 2.80 -2.65(m, 6H)。

【0373】 步驟2：6-(氯甲基)-N-(3-((1s,3s)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-3-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲醯胺和(8-((3-((1s,3s)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)胺基甲醯基)-3-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)甲基甲磺酸酯



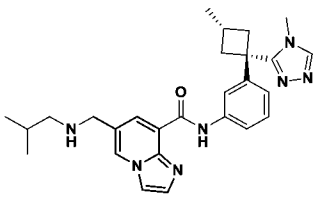
【0374】 在0°C，向N-(3-((1s,3s)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-3-氟-6-(羥基甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲醯胺（60 mg，130.58 umol）和TEA（105.71 mg，1.04 mmol）、DMF（2 mL）的混合物中添加MsCl（74.79 mg，652.92 umol）。將所得混合物在25°C攪拌12小時。將混合物倒入5 ml H_2O中，用二氯甲烷（5 mL * 5）萃取，用鹽水（5 mL * 2）洗滌，將合併的有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾並在減壓下濃縮，以給出6-(氯甲基)-N-(3-((1s,3s)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-3-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲醯胺和(8-((3-((1s,3s)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)胺基甲醯基)-3-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)甲基甲磺酸酯（60 mg，粗品），將其不經純化而用於下一步驟。MS：M/e 478 (M +1)$^+$

【0375】 步驟3：N-(3-((1s,3s)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-3-氟-6-(((1-甲基環丙基)胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲醯胺



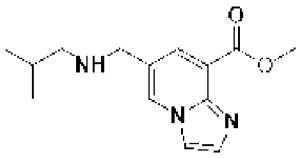
【0376】 向1-甲基環丙-1-胺鹽酸鹽（54.02 mg，502.18 umol）在DMF（2 mL）中的溶液中添加TEA（76.22 mg，753.26 umol）。將混合物在25°C攪拌5 min。然後在25°C，添加吡啶（步驟2的產物）（60 mg）和Cs_2CO_3（81.81 mg，251.09 umol）。將所得混合物在25°C攪拌16小時。將混合物過濾，將濾液在真空中濃縮，將其藉由製備型HPLC（柱：Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40 mm*10 um；流動相：[水（NH_4HCO_3）-ACN]；B%：30%-50%，8 min）純化，以給出產物（13.53 mg，21.03%產率）。MS：M/e 513 $(M+1)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 11.94 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.11 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.68 (br d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.44 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.20 (br d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.85 (s, 2H), 3.21 (s, 3H), 2.94 - 2.82 (m, 2H), 2.82 - 2.66 (m, 5H), 2.55 (br d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 1.27 (s, 3H), 0.59 - 0.46 (m, 2H), 0.38 - 0.27 (m, 2H) ppm。

【0377】 **化合物A18**：6-((異丁基胺基)甲基)-N-(3-((1s,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲醯胺



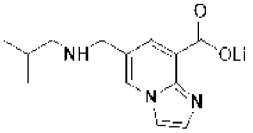
。

【0378】 步驟1：甲基 6-((異丁基胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸酯



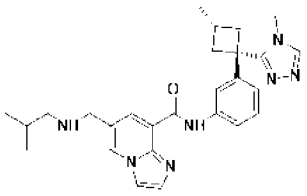
【0379】 向2-甲基丙-1-胺（214.92 mg，2.94 mmol）和甲基 6-甲醯基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸酯（200 mg，979.52 umol）在DCE（3 mL）中的溶液中添加NaBH(OAc)3（622.80 mg，2.94 mmol）和CH3COOH（176.46 mg，2.94 mmol）。將混合物在25°C攪拌16小時。然後在25°C，逐滴添加NaBH(OAc)3（415.20 mg，1.96 mmol）和CH3COOH（58.82 mg，979.52 umol）。將所得混合物在25°C攪拌12小時。將水相用飽和Na2CO3水溶液調節至pH 9-10，然後用EtOAc 30 mL（10 mL * 3）萃取。將合併的有機層用鹽水30 mL（10 mL * 3）洗滌，經Na2SO4乾燥，過濾並在減壓下濃縮，以給出殘餘物，將其藉由製備型TLC（SiO2，乙酸乙酯：甲醇 = 4：1，Rf = 0.5）純化，以給出產物（110 mg，42.97%產率）。MS：M/e 262 $(M+1)^+$。

【0380】 步驟2：6-((異丁基胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸鋰



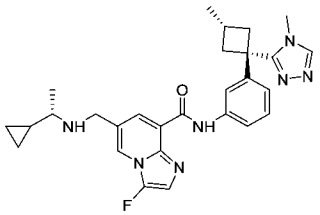
【0381】 向甲基 6-((異丁基胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸酯（110 mg，420.94 umol）在H2O（1 mL）、MeOH（1 mL）和THF（1 mL）中的溶液中添加LiOH.H2O（21.20 mg，505.13 umol）。將混合物在25°C攪拌2小時。將混合物過濾並濃縮，以給出粗產物（120 mg，粗品），將其不經純化而用於下一步驟。MS：M/e 248 $(M+1)^+$。

【0382】 步驟3：6-((異丁基胺基)甲基)-N-(3-((1s,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲醯胺

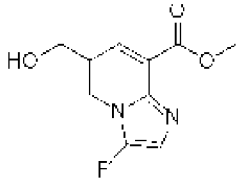


【0383】 在25°C，向3-((1s,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯胺（91.87 mg，379.11 umol）和6-((異丁基胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸鋰（120 mg，379.11 umol）在吡啶（5 mL）中的攪拌溶液中添加T3P（723.75 mg，1.14 mmol，50%純度）。將所得混合物在25°C攪拌3 h。將反應混合物藉由添加20°C的H2O 10 mL淬滅，然後用EtOAc 30 mL（10 mL * 3）萃取。將合併的有機層用鹽水30 mL（10 mL * 3）洗滌，經Na2SO4乾燥，過濾並在減壓下濃縮，以給出殘餘物，將其藉由製備型HPLC（柱：Waters Xbridge BEH C18 100*25 mm*5 um；流動相：[水（NH4HCO3）-ACN]；B%：20%-50%，8 min）純化，以給出產物（34.13 mg，19.09%產率）。MS：M/e 472 $(M+1)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12.41 (s, 1H), 8.72 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.16 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.74 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.67 (dd, *J* = 1.2, 8.0 Hz, 1H), 7.42 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.19 - 7.12 (m, 1H), 3.76 (s, 2H), 3.20 (s, 3H), 2.84 (br d, *J* = 4.0 Hz, 2H), 2.55 (br d, *J* = 8.0 Hz, 3H), 2.32 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 1.69 (quind, *J* = 8.0, 12.0 Hz, 1H), 1.09 (d, *J* = 4.0 Hz, 3H), 0.87 (d, *J* = 8.0 Hz, 6H);

【0384】 **化合物A19**：6-((((S)-1-環丙基乙基)胺基)甲基)-3-氟-N-(3-((1s,3R)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲醯胺

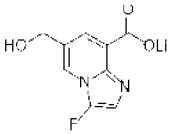


【0385】 步驟1：甲基 3-氟-6-(羥基甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸酯



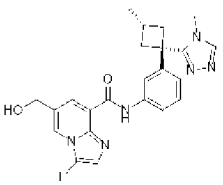
【0386】 在0°C，向甲基 3-氟-6-甲醯基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸酯（2 g，9.00 mmol）在EtOH（20 mL）中的溶液中添加NaBH4（374.62 mg，9.90 mmol）。將混合物在0°C-20°C攪拌2小時。將反應混合物藉由添加25°C的H2O 20 mL淬滅，並用EA 60 mL（20 mL * 3）萃取。將合併的有機層用NaCl水溶液10 mL（5 mL * 2）洗滌，經Na2SO4乾燥，過濾並在減壓下濃縮，以給出殘餘物，將其藉由柱層析法（SiO2，石油醚/乙酸乙酯/二氯甲烷 = 5/1/1至1/1/1）純化，以給出產物（800 mg，33.69%產率）。MS：M/e 225 $(M+1)^+$。

【0387】 步驟2：3-氟-6-(羥基甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸鋰



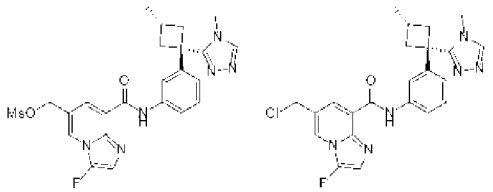
【0388】 向甲基 3-氟-6-(羥基甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸酯(800 mg，3.57 mmol）在THF（3 mL）和MeOH（3 mL）和H2O（3 mL）中的溶液中添加LiOH.H2O（179.69 mg，4.28 mmol）。將混合物在20°C攪拌2小時。使黃色固體從水中重結晶，藉由凍乾法乾燥，以給出黃色固體（800 mg，粗品），將其不經純化而用於下一步驟。MS：M/e 211 $(M+1)^+$。

【0389】 步驟3：3-氟-6-(羥基甲基)-N-(3-((1s,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲醯胺



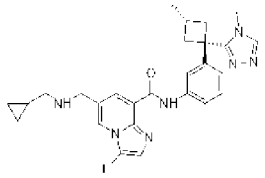
【0390】 向3-氟-6-(羥基甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸鋰（1.2 g，5.00 mmol，90%純度）和3-((1s,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯胺（1.21 g，5.00 mmol）在DMF（15 mL）中的溶液中添加HATU（2.09 g，5.50 mmol）和DIEA（1.29 g，10.00 mmol）。將混合物在25°C攪拌12小時。將反應混合物藉由添加25°C的H_2O 10 mL淬滅，然後用EtOAc 20 mL稀釋並用EtOAc（30 mL * 3）萃取。將合併的有機層用飽和鹽水2 mL洗滌，經無水Na2SO4乾燥，過濾並在減壓下濃縮，以給出殘餘物，將其藉由製備型HPLC（柱：Waters Xbridge BEH C18 250*70 mm*10 um；流動相：[水（NH4HCO3）-ACN]；B%：25%-55%，18 min）純化，以給出產物（0.333 g，15.34%產率）。MS：M/e 435 $(M+1)^+$。

【0391】 步驟4：(3-氟-8-((3-((1s,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)胺基甲醯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)甲基甲磺酸酯和6-(氯甲基)-3-氟-N-(3-((1s,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲醯胺



【0392】 在0°C，向步驟3的產物（333 mg，766.46 umol）、DMF（3 mL）和TEA（620.46 mg，6.13 mmol）的混合物中添加MsCl（438.99 mg，3.83 mmol）。將所得混合物在25°C攪拌2小時。將混合物倒入20 ml H2O中，用二氯甲烷（20 mL * 2）萃取，用鹽水（10 mL * 2）洗滌，將合併的有機層經Na2SO4乾燥，過濾並在減壓下濃縮，以給出6-(氯甲基)-3-氟-N-(3-((1s,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲醯胺（300 mg，粗品）。MS：M/e 453 $(M+1)^+$。

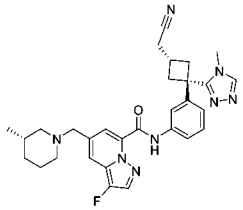
【0393】 步驟5：6-((((S)-1-環丙基乙基)胺基)甲基)-3-氟-N-(3-((1s,3R)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲醯胺



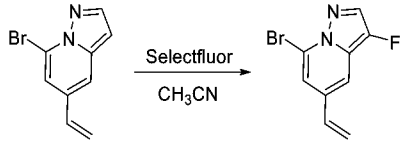
【0394】 向(S)-1-環丙基乙-1-胺鹽酸鹽（107.40 mg，883.16 umol）在DMF（1 mL）中的溶液中添加TEA（134.05 mg，1.32 mmol）。將混合物在25°C攪拌5 min。然後在25°C，添加6-(氯甲基)-3-氟-N-(3-((1s,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲醯胺（100 mg，220.79 umol）和Cs2CO3（143.88 mg，441.58 umol）。將所得混合物在25°C攪拌2小時。將混合物過濾，將濾液在真空中濃縮，將其藉由製備型HPLC（柱：Waters Xbridge BEH C18 100*30 mm*10 um；流動相：[水（NH4HCO3）-ACN]；B%：30%-50%，8 min）純化，以給出產物（21.25 mg，19.19%產率）。MS：M/e 502 $(M+1)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 11.94 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.18 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.66 (br d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.42 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.16 (br d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.97 - 3.79 (m, 2H), 3.19 (s, 3H), 2.84 (br d, *J* = 4.0 Hz, 2H), 2.55 (br d, *J* = 8.0 Hz, 3H), 1.91 (br dd, *J* = 4.0, 8.0 Hz, 1H), 1.17 - 1.03 (m, 6H), 0.78 - 0.59 (m, 1H), 0.50 - 0.40 (m, 1H), 0.34 (tt, *J* = 4.0, 8.7 Hz, 1H), 0.20 (qd, *J* = 4.0, 8.0 Hz, 1H), 0.02 (qd, *J* = 4.0, 8.0 Hz, 1H)。

【0395】 **化合物A20**：3-氟-5-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}-N-{3-[(1s,3s)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-1,2,4-三唑-3-基)環丁基]苯基}吡唑并

[1,5-a]吡啶-7-甲醯胺

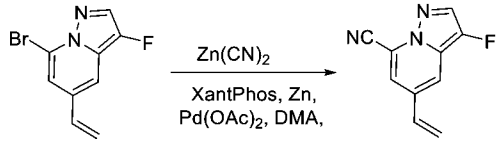


【0396】 步驟1：7-溴-5-乙烯基-3-氟吡唑并[1,5-a]吡啶



【0397】 在0°C，向7-溴-5-乙烯基吡唑并[1,5-a]吡啶（700 mg，3.078 mmol，1當量，98.1%）在MeCN中的攪拌溶液中分批添加Selectfluor（2.4 g，6.436 mmol，2.09當量，95%）。將所得混合物在室溫在氮氣氣氛下攪拌1.2 h。將反應用0°C的水淬滅。將所得混合物用EtOAc（3 x 50 mL）萃取。將合併的有機層用鹽水（1 x 50 mL）洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。過濾後，將濾液在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法純化，其中用PE/EA（12：1）洗脫，以提供7-溴-5-乙烯基-3-氟吡唑并[1,5-a]吡啶（290 mg，38.10%）。MS：M/e 241 $(M+1)^+$。

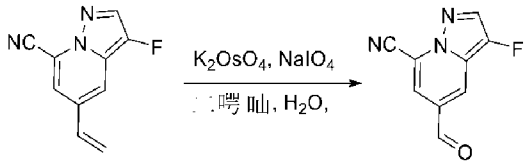
步驟2：5-乙烯基-3-氟吡唑并[1,5-a]吡啶-7-甲腈



【0398】 在室溫，向10 mL密封管中添加7-溴-5-乙烯基-3-氟吡唑并[1,5-a]吡啶（280 mg，1.132 mmol，1當量，97.5%）、$Zn(CN)_2$（224 mg，1.812 mmol，1.60當量，95%）、Zn（8 mg，0.116 mmol，0.10當量，95%）、XantPhos（276 mg，0.453 mmol，0.40當量，95%）、$Pd(OAc)_2$（54 mg，0.228 mmol，0.20當量，95%）和DMA（2 mL，99%）。將所得混合物在110°C在氮氣氣氛下攪拌2小時。允許混合物冷卻至室溫。將所得混合物在

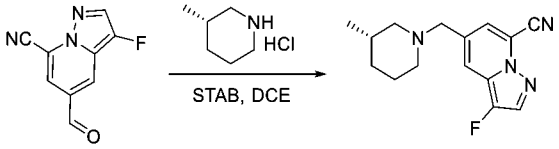
真空下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法純化，其中用PE/EA（9：1）洗脫，以提供5-乙烯基-3-氟吡唑并[1,5-a]吡啶-7-甲腈（185 mg，87.19%）。MS：M/e 188 $(M+1)^+$。

【0399】 步驟3：3-氟-5-甲醯基吡唑并[1,5-a]吡啶-7-甲腈



【0400】 向5-乙烯基-3-氟吡唑并[1,5-a]吡啶-7-甲腈（180 mg，0.961 mmol，1當量，99.9%）在二噁烷（3 mL，99%）和H_2O（3 mL，99%）中的攪拌溶液中添加$K_2OsO_4.2H_2O$（38 mg，0.098 mmol，0.10當量，95%）和$NaIO_4$（433 mg，1.923 mmol，2.00當量，95%）。將所得混合物在室溫攪拌4小時。將反應用水淬滅。將所得混合物用EtOAc（3 x 15 mL）萃取。將合併的有機層用鹽水（1x15 mL）洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。過濾後，將濾液在減壓下濃縮。這產生3-氟-5-甲醯基吡唑并[1,5-a]吡啶-7-甲腈(170 mg，90.09%）。MS：M/e 190 $(M+1)^+$。

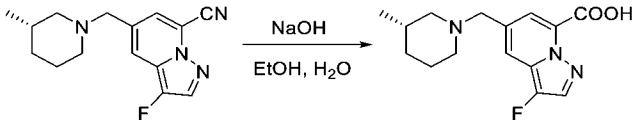
【0401】 步驟4：3-氟-5-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}吡唑并[1,5-a]吡啶-7-甲腈



【0402】 在室溫，向20 mL密封管中添加3-氟-5-甲醯基吡唑并[1,5-a]吡啶-7-甲腈（160 mg，0.815 mmol，1當量，96.3%）和(3S)-3-甲基哌啶鹽酸鹽（233 mg，1.632 mmol，2.00當量，95%）和DCE（5 mL，99%）。將所得混合物在70°C在氮氣氣氛下攪拌4小時。允許混合物冷卻至室溫。在室溫，向以上混合物中分批添加STAB（275 mg，1.233 mmol，1.51當量，

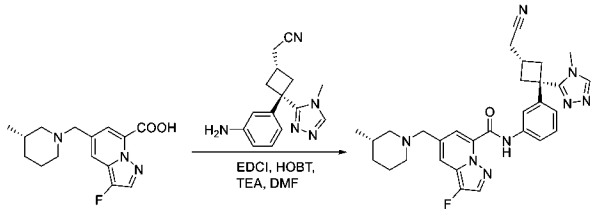
95%）。將所得混合物在40°C再攪拌3小時。允許混合物冷卻至室溫。將所得混合物在真空下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法純化，其中用CH_2Cl_2/MeOH（97 : 3）洗脫，以提供3-氟-5-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}吡唑并[1,5-a]吡啶-7-甲腈（145 mg，63.79%）。MS：M/e 273 $(M+1)^+$。

【0403】 步驟5：3-氟-5-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}吡唑并[1,5-a]吡啶-7-甲酸



【0404】 向3-氟-5-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}吡唑并[1,5-a]吡啶-7-甲腈（130 mg，0.466 mmol，1當量，97.6%）在EtOH和H_2O中的攪拌溶液中分批添加NaOH（60 mg，1.425 mmol，3.06當量，95%）。將所得混合物在80°C攪拌3小時。允許混合物冷卻至室溫。將所得混合物在真空下濃縮。將混合物用HCl（1 M）酸化至pH 3。將殘餘物藉由反向快速層析法在以下條件下進行純化：柱，C18矽膠；流動相，在水中的MeCN（0.1% $NH_3.H_2O$），在20 min內10%至40%梯度；檢測器，UV 220 nm。這產生3-氟-5-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}吡唑并[1,5-a]吡啶-7-甲酸（115 mg，83.88%）。MS：M/e 292 $(M+1)^+$。

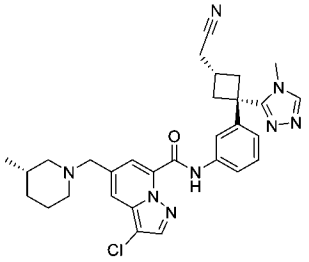
【0405】 步驟6：3-氟-5-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}-N-{3-[(1s,3s)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-1,2,4-三唑-3-基)環丁基]苯基}吡唑并[1,5-a]吡啶-7-甲醯胺



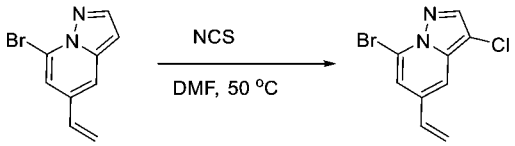
【0406】 向3-氟-5-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}吡唑并[1,5-a]吡啶-7-

甲酸（35 mg，0.119 mmol，1當量，99.0%）和HOBT（26 mg，0.183 mmol，1.54當量，95%）、EDCI（36.00 mg，0.178 mmol，1.5當量，95%）、Et_3N（38 mg，0.357 mmol，3.00當量，95%）在DMF中的攪拌混合物中添加2-[(1s,3s)-3-(3-胺基苯基)-3-(4-甲基-1,2,4-三唑-3-基)環丁基]乙腈（22 mg，0.081 mmol，0.68當量，98.3%）。將所得混合物在40°C攪拌8小時。將殘餘物藉由反向快速層析法在以下條件下進行純化：柱，C18矽膠；流動相，在水中的MeCN（0.1% $NH_3.H_2O$），在15 min內10%至95%梯度；檢測器，UV 254 nm。將粗產物（45 mg）藉由製備型HPLC在以下條件下進行純化（2#SHIMADZU）：柱，XBridge Prep OBD C18柱，30*150 mm，5 μm；流動相，水（10 mmol/L NH_4HCO_3 + 0.1% $NH_3.H_2O$）和ACN（45% ACN，在8 min內直至75%）；這產生3-氟-5-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}-N-{3-[(1s,3s)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-1,2,4-三唑-3-基)環丁基]苯基}吡唑并[1,5-a]吡啶-7-甲醯胺（20.6 mg，30.63%）。MS：M/e 541 $(M+1)^+$。^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.93 (s, 1H), 8.37 - 8.29 (m, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.74 - 7.62 (m, 3H), 7.48 - 7.41 (m, 1H), 7.21 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.55 (s, 2H), 3.22 (s, 3H), 2.95 - 2.65 (m, 9H), 2.02 - 1.87 (m, 1H), 1.75 - 1.39 (m, 5H), 0.98 - 0.70 (m, 4H)。

【0407】 化合物A21： 3-氯-N-(3-((1s,3R)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-5-(((S)-3-甲基哌啶-1-基)甲基)吡唑并[1,5-a]吡啶-7-甲醯胺

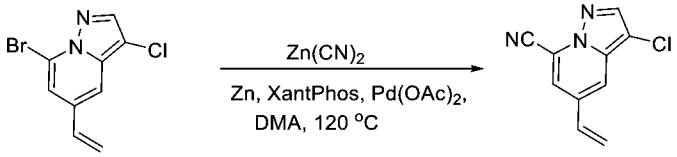


【0408】 步驟1：7-溴-3-氯-5-乙烯基吡唑并[1,5-a]吡啶



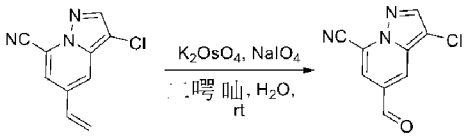
【0409】 將7-溴-5-乙烯基吡唑并[1,5-a]吡啶（900 mg，3.833 mmol，1當量，95%）和NCS（1077.47 mg，7.666 mmol，2當量，95%）在DMF中的溶液在50°C在氮氣氣氛下攪拌2小時。將所得混合物在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法純化，其中用PE/EA（5：1）洗脫，以提供7-溴-3-氯-5-乙烯基吡唑并[1,5-a]吡啶（820 mg，78.92%）。MS：M/e 257 $(M+1)^+$。

【0410】 步驟2：3-氯-5-乙烯基吡唑并[1,5-a]吡啶-7-甲腈



【0411】 在室溫在氮氣氣氛下，向7-溴-3-氯-5-乙烯基吡唑并[1,5-a]吡啶（800 mg，2.951 mmol，1當量，95%）和$Zn(CN)_2$（583.63 mg，4.722 mmol，1.6當量，95%）在1,4-二噁烷中的攪拌溶液中添加Zn（223.42 mg，3.246 mmol，1.1當量，95%）、XantPhos（719.02 mg，1.180 mmol，0.4當量，95%）和$Pd(OAc)_2$（139.49 mg，0.590 mmol，0.2當量，95%）。將所得混合物在110°C再攪拌1 h。將所得混合物在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法純化，其中用PE/EA（5：1）洗脫，以提供3-氯-5-乙烯基吡唑并[1,5-a]吡啶-7-甲腈（490 mg，77.46%）。MS：M/e 204 $(M+1)^+$。

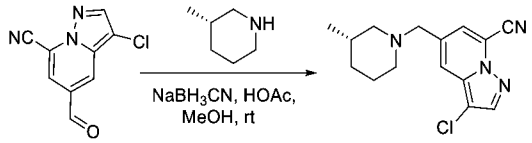
步驟3：3-氯-5-甲醯基吡唑并[1,5-a]吡啶-7-甲腈



【0412】 在室溫在氮氣氣氛下，向3-氯-5-乙烯基吡唑并[1,5-a]吡啶-7-甲腈（440 mg，2.053 mmol，1當量，95%）和$K_2OsO_4.2H_2O$（79.61 mg，

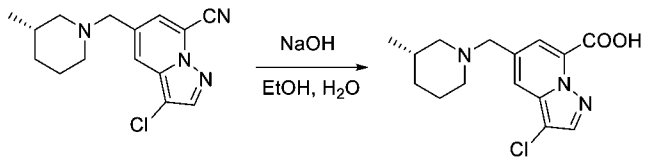
0.205 mmol，0.1當量，95%）在1,4-二噁烷/H_2O中的攪拌溶液中添加$NaIO_4$（924.34 mg，4.106 mmol，2當量，95%）。將所得混合物在室溫再攪拌2小時。將水層用EtOAc（2 x 50 mL）萃取。將所得混合物在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法純化，其中用PE/EA（3：1）洗脫，以提供3-氯-5-甲醯基吡唑并[1,5-a]吡啶-7-甲腈（330 mg，74.28%）。MS：M/e 206 $(M+1)^+$。

【0413】 步驟4：(S)-3-氯-5-((3-甲基哌啶-1-基)甲基)吡唑并[1,5-a]吡啶-7-甲腈



【0414】 將3-氯-5-甲醯基吡唑并[1,5-a]吡啶-7-甲腈（310 mg，1.432 mmol，1當量，95%）和(3S)-3-甲基哌啶（299.07 mg，2.864 mmol，2當量，95%）在DCE中的溶液在70°C在氮氣氣氛下攪拌2小時。在室溫，向以上混合物中添加STAB（479.34 mg，2.148 mmol，1.5當量，95%）。將所得混合物在40°C再攪拌3小時。將所得混合物在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法純化，其中用PE/EA（1：1）洗脫，以提供3-氯-5-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}吡唑并[1,5-a]吡啶-7-甲腈（280 mg，64.31%）。MS：M/e 289 $(M+1)^+$。

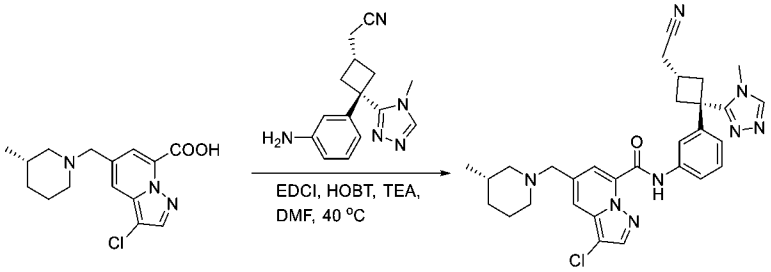
【0415】 步驟5：(S)-3-氯-5-((3-甲基哌啶-1-基)甲基)吡唑并[1,5-a]吡啶-7-甲酸



【0416】 將3-氯-5-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}吡唑并[1,5-a]吡啶-7-甲腈（260 mg，0.855 mmol，1當量，95%）和NaOH（108.03 mg，2.565

mmol，3當量，95%）在EtOH/H_2O中的溶液在80°C在氮氣氣氛下攪拌2小時。將所得混合物在減壓下濃縮。將殘餘物藉由反向快速層析法在以下條件下進行純化：柱，C18矽膠；流動相，在水中的MeCN（0.1% TFA），在30 min內0%至100%梯度；檢測器，UV 254 nm。這產生3-氯-5-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}吡唑并[1,5-a]吡啶-7-甲酸（170 mg，58.12%）。MS：M/e 308 $(M+1)^+$。

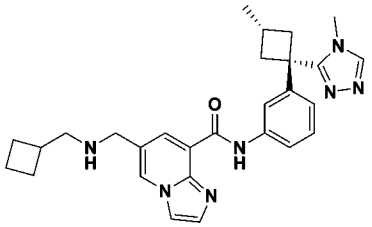
【0417】 步驟6：3-氯-N-(3-((1s,3R)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-5-(((S)-3-甲基哌啶-1-基)甲基)吡唑并[1,5-a]吡啶-7-甲醯胺



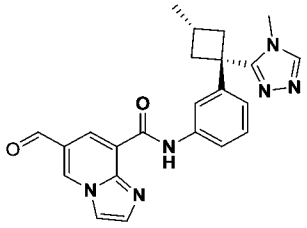
【0418】 在室溫在氮氣氣氛下，向3-氯-5-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}吡唑并[1,5-a]吡啶-7-甲酸（34.54 mg，0.106 mmol，1.5當量，95%）和Et_3N（22.71 mg，0.213 mmol，3當量，95%）在DMF中的攪拌溶液中添加EDCI（21.51 mg，0.106 mmol，1.5當量，95%）和HOBT（15.16 mg，0.106 mmol，1.5當量，95%）。將所得混合物在室溫再攪拌20 min。在室溫，向以上混合物中添加2-[(1s,3s)-3-(3-胺基苯基)-3-(4-甲基-1,2,4-三唑-3-基)環丁基]乙腈（20 mg，0.071 mmol，1.00當量，95%）。將所得混合物在40°C再攪拌2小時。將所得混合物在減壓下濃縮。將粗產物藉由手性製備型HPLC在以下條件下進行純化（2#SHIMADZU（HPLC-01））：柱，XBridge Prep OBD C18柱，30*150 mm，5 μm；流動相，水（10 mmol/L NH_4HCO_3+0.1% $NH_3.H_2O$）和ACN（55% ACN，在8 min內直至70%）。

這產生3-氯-5-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}-N-{3-[(1s,3s)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-1,2,4-三唑-3-基)環丁基]苯基}吡唑并[1,5-a]吡啶-7-甲醯胺（7 mg，17.22%）。MS：M/e 557 $(M+1)^+$。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.82 (s, 1H), 8.34 (m, 2H), 7.76 - 7.64 (m, 4H), 7.43 (m, 1H), 7.26 - 7.16 (m, 1H), 3.57 (s, 2H), 3.20 (s, 3H), 2.90 - 2.66 (m, 9H), 1.94 (m, 1H), 1.70 - 1.39 (m, 5H), 0.81 (m, 4H)。

【0419】 **化合物A22**：6-(((環丁基甲基)胺基)甲基)-N-(3-((1s,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲醯胺



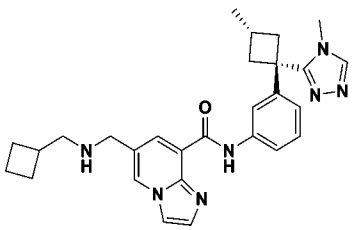
【0420】 步驟1：6-甲醯基-N-(3-((1s,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲醯胺



【0421】 向6-甲醯基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸（250 mg，1.31 mmol）在DMF（1 mL）中的溶液中添加HATU（599.87 mg，1.58 mmol）、DIEA（339.84 mg，2.63 mmol）。添加後，將混合物在該溫度攪拌5 min，然後在25°C，逐滴添加3-((1s,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯胺（318.58 mg，1.31 mmol）。將所得混合物在25°C攪拌2小時。將反應混合物藉由添加20°C的H_2O 5 mL淬滅，然後用DCM 30 mL（10 mL * 3）萃取。將合併的有機層用鹽水30 mL（10 mL * 3）洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾並在減壓下濃縮，以給出殘餘物，將其藉由製備型HPLC（柱：

Waters Xbridge BEH C18 100*30 mm*10 um；流動相：[水（NH_4HCO_3）-ACN]；B%：25%-55%，8 min）純化，以給出產物（350 mg，64.23%產率）。MS：M/e 415 $(M+1)^+$。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12.15 (s, 1H), 10.05 (s, 1H), 9.56 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.41 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.37 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.96 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.75 - 7.70 (m, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.43 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.20 (s, 3H), 2.84 (br d, *J* = 4.0 Hz, 2H), 2.55 (br d, *J* = 8.0 Hz, 3H), 1.09 (br d, *J* = 8.0 Hz, 3H)。

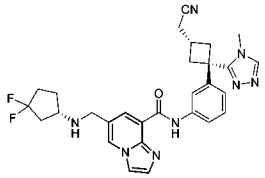
【0422】 步驟2：6-(((環丁基甲基)胺基)甲基)-N-(3-((1s,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲醯胺



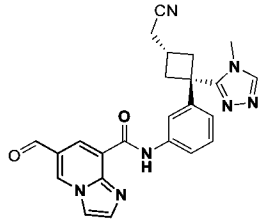
【0423】 向環丁基甲胺鹽酸鹽（88.02 mg，723.84 umol）在DCE（2 mL）中的溶液中添加TEA（73.24 mg，723.84 umol）。添加後，將混合物在該溫度攪拌5 min，然後在25°C，逐滴添加6-甲醯基-N-(3-((1s,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲醯胺（150 mg，361.92 umol）和$NaBH(OAc)_3$（191.76 mg，904.79 umol）。將混合物在25°C攪拌12小時。將反應混合物過濾並將濾液濃縮，將其藉由製備型HPLC（柱：Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40 mm*10 um；流動相：[水（NH_4HCO_3）-ACN]；B%：35%-65%，8 min）純化，以給出產物（85.53 mg，48.87%產率）。MS：M/e 484 $(M+1)^+$。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12.41 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.14 (dd, *J* = 1.2, 4.0 Hz, 2H), 7.78 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.70 - 7.62 (m,

1H), 7.42 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.15 (br d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.76 (s, 2H), 3.25 - 3.15 (m, 4H), 2.84 (br d, *J* = 4.0 Hz, 2H), 2.61 - 2.52 (m, 5H), 2.41 (td, *J* = 8.0, 16.0 Hz, 1H), 2.05 - 1.91 (m, 2H), 1.86 - 1.72 (m, 2H), 1.71 - 1.58 (m, 2H), 1.09 (br d, *J* = 8.0 Hz, 3H)。

【0424】 **化合物A23**：N-(3-((1s,3R)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-6-((((S)-3,3-二氟環戊基)胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲醯胺



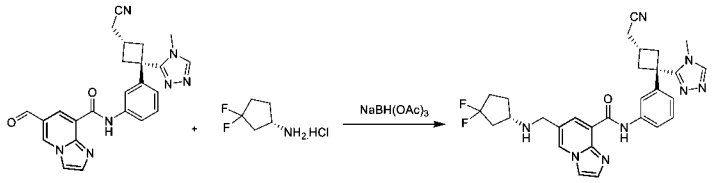
【0425】 步驟1：N-(3-((1s,3s)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-6-甲醯基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲醯胺



【0426】 向6-甲醯基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸（88.91 mg，467.59 μmol）在DMF（2 mL）中的溶液中添加HATU（213.35 mg，561.11 μmol）、DIEA（120.86 mg，935.18 μmol）和2-((1s,3s)-3-(3-胺基苯基)-3-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)乙腈（100 mg，374.07 μmol）。將混合物在25°C攪拌2小時。將反應混合物藉由添加20°C的H_2O（5 mL）淬滅，然後用DCM 30 mL（10 mL * 3）萃取。將合併的有機層用鹽水30 mL（10 mL * 3）洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾並在減壓下濃縮，以給出殘餘物，將其藉由製備型HPLC（柱：Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40 mm*10 um；流動相：[水（NH_4HCO_3）-ACN]；B%：20%-50%，8 min）純化，以給出產物（50 mg，24.33%產率）。MS：M/e 440 $(M+1)^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-

d_6) δ = 12.16 (s, 1H), 10.06 (s, 1H), 9.57 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.42 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.38 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.97 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.76 - 7.68 (m, 2H), 7.46 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.22 (s, 3H), 2.90 (br d, *J* = 4.0 Hz, 2H), 2.76 (br d, *J* = 8.0 Hz, 3H), 2.71 (br s, 2H)。

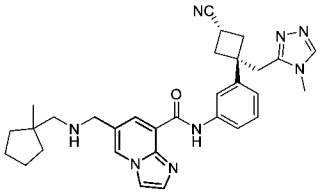
【0427】 **步驟2**：N-(3-((1s,3R)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-6-((((S)-3,3-二氟環戊基)胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲醯胺



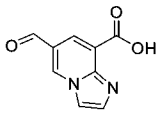
【0428】 將N-(3-((1s,3s)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-6-甲醯基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲醯胺（60 mg，0.14 mmol）、(S)-3,3-二氟環戊-1-胺鹽酸鹽（43 mg，0.28 mmol）和TEA（28mg，0.28 mmol）在DCM（3 mL）中的溶液在室溫攪拌30 min。然後使其在冰浴下冷卻，並添加$NaBH(OAc)_3$（57 mg，0.28 mmol）。將反應混合物在室溫攪拌3小時，然後添加更多的$NaBH(OAc)_3$（57 mg，0.28 mmol）並繼續攪拌過夜。向反應混合物中添加水（3 mL），用$NaHCO_3$溶液鹼化至pH = 7-8並用DCM（6 mL）萃取。將有機層乾燥，濃縮並藉由製備型TLC（DCM : MeOH = 8 : 1）純化，以得到產物（25 mg，34%）。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.65 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.96 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.71 (d, *J*=4.0 Hz, 1H), 7.46 (t, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.19 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.40-3.35 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.05-3.02 (m, 2H), 2.96-2.86 (m, 3H), 2.67 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 2.53-2.42 (m, 1H), 2.26-2.16

(m, 2H), 2.06-1.92 (m, 2H), 1.75-1.68 (m, 1H). ppm。MS：M/e 545 $(M+1)^+$

【0429】 **化合物A24**：N-(3-((1r,3r)-3-氰基-1-((4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)環丁基)苯基)-6-((((1-甲基環戊基)甲基)胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲醯胺

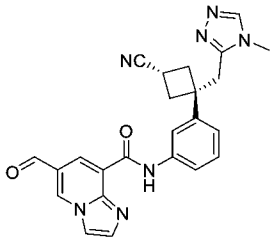


【0430】 **步驟A**：6-甲醯基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸



【0431】 向甲基 6-甲醯基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸酯（300 mg，1.47 mmol）在MeOH（10 mL）/H_2O（1 mL）中的溶液中添加LiOH H_2O（312 mg，7.43 mmol）。將反應混合物在25°C攪拌12 h。完成後，將混合物過濾，收集固體並用MeOH（10 mL）洗滌，乾燥，以提供標題化合物（240 mg，86%）。MS：M/e 191 $(M+H)^+$。

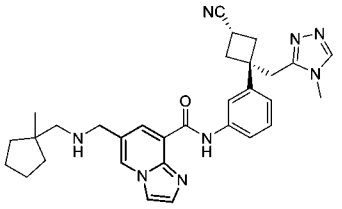
【0432】 **步驟B**：N-(3-((1r,3r)-3-氰基-1-((4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)環丁基)苯基)-6-甲醯基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲醯胺



【0433】 向6-甲醯基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸（240 mg，1.26 mmol）、(1r,3r)-3-(3-胺基苯基)-3-((4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)環丁烷-1-甲腈（330 mg，1.23 mmol）、DIEA（320 mg，2.48 mmol）在DMF（5 mL）中的溶液中添加HATU（720 mg，1.89 mmol）。將反應混合物在25°C攪拌2 h。完成後，將反應用NH_4Cl水溶液（20 mL）淬滅並用DCM（3 x 30

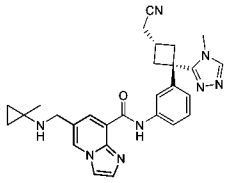
mL）萃取，經Na_2SO_4乾燥並在真空下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法純化，其中用在二氯甲烷中的甲醇（5%）洗脫，以提供標題化合物（300 mg，54%）。MS：M/e 440。$(M+H)^+$。

【0434】 步驟C：N-(3-((1r,3r)-3-氰基-1-((4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)環丁基)苯基)-6-((((1-甲基環戊基)甲基)胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲醯胺



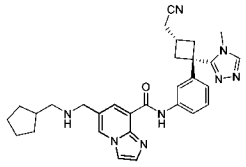
【0435】 向(1-甲基環戊基)甲胺鹽酸鹽（51.08 mg，341.31 μmol）在DCE（2 mL）中的溶液中添加TEA（34.54 mg，341.31 μmol）。添加後，將混合物在該溫度攪拌5 min，然後在25°C，逐滴添加N-(3-((1r,3r)-3-氰基-1-((4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)環丁基)苯基)-6-甲醯基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲醯胺（100 mg，227.54 μmol）和$NaBH(OAc)_3$（144.68 mg，682.63 μmol）。將混合物在25°C攪拌16小時。將反應混合物過濾並將濾液濃縮，將其藉由製備型HPLC（柱 = Waters Xbridge Prep OBD C18（150*40 mm*10 um）；流動相 = 水（NH_4HCO_3）-ACN，B% = 40%-70%；8 min）純化，以給出產物（32.13 mg，26.31%產率）。MS：M/e 537 $(M+1)^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.41 (s, 1H), 8.72 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 8.21 - 8.16 (m, 2H), 8.15 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.69 (dd, *J* = 1.2, 8.1 Hz, 1H), 7.41 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.31 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.73 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.31 (s, 2H), 3.29 - 3.21 (m, 1H), 2.93 - 2.83 (m, 4H), 2.80 (s, 3H), 2.36 (s, 2H), 2.30 - 2.14 (m, 1H), 1.63 - 1.41 (m, 6H), 1.31 - 1.18 (m, 2H), 0.97 (s, 3H) ppm。

【0436】 **化合物A25**：N-(3-((1s,3s)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-6-(((1-甲基環丙基)胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲醯胺



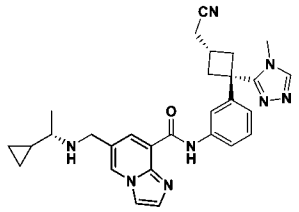
【0437】 向N-(3-((1s,3s)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-6-甲醯基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲醯胺（30 mg，68.26 umol）、1-甲基環丙-1-胺鹽酸鹽（10.36 mg，102.39 umol）和三甲胺（7.28 mg,102.39 umol）在DCM（1 mL）中的溶液中，添加$NaBH(OAc)_3$（43.40 mg，204.79 umol）。將混合物在室溫在N_2下攪拌16小時。將混合物倒入水（1 mL）中並用DCM（2 mL、1 mL）萃取。將合併的有機相用鹽水（1 mL）洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮，以給出殘餘物，將其藉由製備型HPLC（水（NH_4HCO_3）-CAN，Waters Xbridge BEH C18 100*30 mm*10 um，B% = 50%-80%；8 min）純化，以給出產物（14.55 mg）。MS：M/e 495 $(M+1)^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12.42 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.13 (m, 2H), 7.78 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.76 - 7.75 (m, 1H), 7.69 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.45 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.23 (s, 3H), 2.96 - 2.82 (m, 2H), 2.80 - 2.69 (m, 5H), 1.28 (s, 3H), 0.55 - 0.49 (m, 2H), 0.36 - 0.31 (m, 2H) ppm。

【0438】 **化合物A26**：N-(3-((1s,3s)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-6-(((環戊基甲基)胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲醯胺



【0439】 從相應的起始材料開始，根據與**化合物A23**相似的程序合成**化合物A26**，以給出產物（14.68 mg）。MS：M/e 523 $(M+1)^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12.42 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.16 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.79 (d, *J* = 4 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.70 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.45 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.79 (s, 2H), 3.40 - 3.35 (m, 1H), 3.30 - 3.25 (m, 1H), 3.23 (s, 3H), 2.96 - 2.82 (m, 2H), 2.80 - 2.69 (m, 5H), 2.45 - 2.43 (m, 1H), 2.05 - 1.94 (m, 1H), 1.76 - 1.65 (m, 2H), 1.59 - 1.43 (m, 4H), 1.23 - 1.12 (m, 2H) ppm。

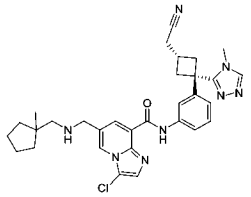
【0440】 **化合物A27**：N-(3-((1s,3R)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-6-((((S)-1-環丙基乙基)胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲醯胺



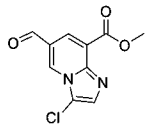
【0441】 從相應的起始材料開始，根據與**化合物A23**相似的程序合成**化合物A27**，以給出產物（2.79 mg，12.05%產率）。MS：M/e 509 $(M+1)^+$; ^{1}H NMR (400 MHz,DMSO-d_6) δ 12.42 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.16 - 8.13 (m, 1H), 7.79 - 7.78 (m, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.72 - 7.67 (m, 1H), 7.44 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.92 - 3.81 (m, 2H), 3.22 (s, 3H), 2.93 - 2.85 (m, 2H), 2.82 - 2.67 (m, 5H), 2.40 - 2.25 (m, 1H), 1.96 - 1.86 (m, 1H), 1.13 - 1.08 (m, 3H), 0.75 - 0.64 (m, 1H), 0.53 - 0.39 (m, 1H), 0.39 - 0.30 (m, 1H), 0.25 - 0.19 (m, 1H), 0.08 -

-0.03 (m, 1H) ppm。

【0442】 **化合物A28**：3-氯-N-(3-((1s,3s)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-6-((((1-甲基環戊基)甲基)胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲醯胺

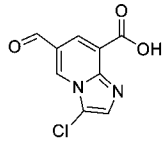


【0443】 步驟A：甲基 3-氯-6-甲醯基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸酯



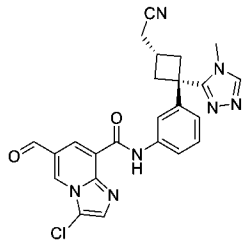
向甲基 6-甲醯基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸酯（500 mg，2.45 mmol）在DMF（5 mL）中的溶液中添加NCS（330 mg，2.48 mmol）。將反應混合物在80°C攪拌4 h。完成後，將反應用水（10 mL）淬滅並用DCM（3 x 30 mL）萃取，經Na_2SO_4乾燥並在真空下濃縮。獲得粗產物（600 mg），並將其不經純化而用於下一步驟。MS：M/e 239. 241 $(M+H)^+$。

【0444】 **步驟B**：3-氯-6-甲醯基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸



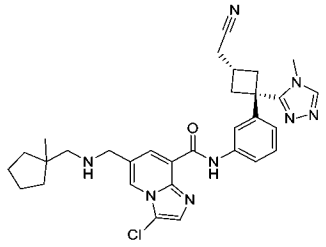
【0445】 向甲基 3-氯-6-甲醯基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸酯（600 mg，粗品）在MeOH（20 mL）中的溶液中添加LiOH H_2O（510 mg，12.14 mmol）。將反應混合物在25°C攪拌12 h。完成後，將反應混合物過濾，收集固體並在真空下濃縮。獲得產物（480 mg），並將其不經純化而用於下一步驟。MS：M/e 225, 227 $(M+H)^+$。

【0446】 **步驟C**：3-氯-N-(3-((1s,3s)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-6-甲醯基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲醯胺



【0447】向3-氯-6-甲醯基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸（480 mg，2.14 mmol）和2-((1s,3s)-3-(3-胺基苯基)-3-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)乙腈（570 mg，2.13 mmol）在DMF（5 mL）中的溶液中添加HATU（1.2 g，3.15 mmol）和DIEA（550 mg，4.26 mmol）。將反應混合物在25°C攪拌1 h。完成後，將反應用NH_4Cl水溶液（20 mL）淬滅並用DCM（3 x 30 mL）萃取，經Na_2SO_4乾燥並在真空下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法純化，其中用在二氯甲烷中的甲醇（10%）洗脫，以提供標題化合物（600 mg，59%）。MS：M/e 474, 476$(M+H)^+$; ^1H NMR (400 MHz,DMSO-d_6) δ 11.78 - 11.72 (m, 1H), 10.18 (s, 1H), 9.47 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.42 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.74 - 7.68 (m, 2H), 7.46 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.22 (s, 3H), 2.93 - 2.86 (m, 2H), 2.76 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 2.70 (s, 2H) ppm。

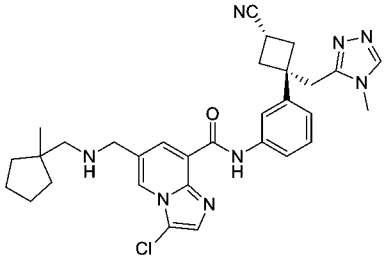
【0448】步驟D：3-氯-N-(3-((1s,3s)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-6-((((1-甲基環戊基)甲基)胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲醯胺



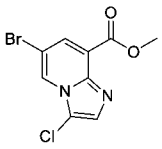
【0449】在20°C，向3-氯-N-(3-((1s,3s)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-6-甲醯基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲醯胺（15 mg，31.65 μmol）、(1-甲基環戊基)甲胺鹽酸鹽（7.11 mg，48.48 μmol）

和TEA（4.8 mg，47.48 μmol）在DCM（1 mL）中的混合物中一次性添加$NaBH(OAc)_3$（16.77 mg，79.13 μmol）。將混合物在20°C攪拌12小時。將混合物倒入水（2 mL）中並用DCM（9 mL、3 mL）萃取。將合併的有機相用鹽水（5 mL）洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮，以給出殘餘物，將其藉由製備型HPLC（柱 = Waters Xbridge Prep OBD C18（150*40 mm*10 um）；流動相 = 水（NH_4HCO_3）-ACN，B% = 25%-55%；8 min）純化，以給出產物（5.19 mg，28.71%產率）。MS：M/e 571 $(M+1)^+$; ^1H NMR (400 MHz,DMSO-d_6) δ 11.97 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.26 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.69 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.44 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.24 - 7.18 (m, 1H), 3.88 (s, 2H), 3.29 (s, 2H), 3.22 (s, 3H), 2.94 - 2.83 (m, 2H), 2.76 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.70 (s, 2H), 2.36 (s, 2H), 1.62 - 1.43 (m, 6H), 1.29 - 1.20 (m, 2H), 0.97 (s, 3H) ppm。

【0450】 **化合物A29**：3-氯-N-(3-((1r,3r)-3-氰基-1-((4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)環丁基)苯基)-6-((((1-甲基環戊基)甲基)胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲醯胺



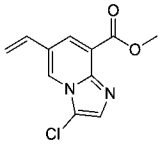
【0451】 步驟1：甲基 6-溴-3-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸酯



【0452】 向甲基 6-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸酯（10 g，39.21 mmol）在CH_3CN（100 mL）中的溶液中添加NCS（6.28 g，47.05 mmol）。將所

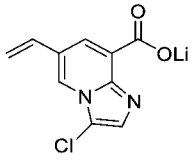
得混合物在60°C攪拌16小時，然後用H_2O淬滅並用DCM（300 mL、100 mL）萃取。將合併的有機層用鹽水（100 mL）洗滌，並經Na_2SO_4乾燥。過濾並濃縮後，將所得殘餘物藉由柱層析法（SiO_2，PE: EA =50/1，1/1）純化，以給出產物（11g，96.91%產率）。MS：M/e 291 $(M+1)^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.00 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.12 - 8.08 (m, 1H), 7.99 (s, 1H), 3.94 (s, 3H) ppm。

【0453】 步驟2：甲基 3-氯-6-乙烯基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸酯



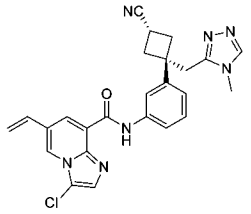
【0454】 將甲基 6-溴-3-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸酯（11 g，37.99 mmol）、三氟(乙烯基)硼酸鉀（15.27 g，113.98 mmol）、$Pd(dppf)Cl_2$（2.78 g，3.8 mmol）和K_2CO_3（15.75 g，113.98 mmol）在二噁烷（90 mL）和H_2O（30 mL）中的混合物脫氣並用N_2吹掃3次，然後將混合物在100°C在N_2氣氛下攪拌12小時。在20°C，向反應混合物中添加H_2O（50 mL），然後用DCM（120 mL、40 mL）萃取。將合併的有機層用鹽水（60 mL、30 mL）洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾並在減壓下濃縮，以給出殘餘物。將所得殘餘物藉由柱層析法（SiO_2，石油醚/乙酸乙酯 = 100/1至0/1）純化，以給出產物（5.5 g，產率61.18%）。MS：M/e 237 $(M+1)^+$;^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.64 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 6.99 - 6.85 (m, 1H), 6.00 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 5.43 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 4.01 - 3.87 (m, 3H) ppm。

【0455】 步驟3：3-氯-6-乙烯基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸鋰



【0456】 向甲基 3-氯-6-乙烯基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸酯（1 g，4.23 mmol）在MeOH/THF/H_2O（5 mL/5 mL/5 mL）中的溶液中添加LiOH.H_2O（212.78 mg，5.07 mmol）。將混合物在30°C攪拌1小時。將混合物過濾並濃縮，以給出粗產物（1 g，粗品），將其不經純化而用於下一步驟。MS：M/e 223 $(M+1)^+$; ^{1}H NMR (400 MHz,DMSO-d_6) δ 8.48 - 8.44 (m, 1H), 8.23 - 8.16 (m, 1H), 7.68 (s, 1H), 6.98 - 6.87 (m, 1H), 5.93 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 5.41 (d, J = 10.8 Hz, 1H) ppm

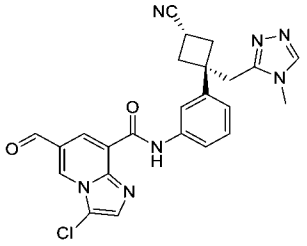
【0457】 步驟4：3-氯-N-(3-((1r,3r)-3-氰基-1-((4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)環丁基)苯基)-6-乙烯基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲醯胺



【0458】 向3-氯-6-乙烯基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸鋰（250 mg，929.73 μmol）在DMF（3 mL）中的溶液中添加DIEA（240.23 mg，1.86 mmol）和HATU（424.21 mg，1.12 mmol）。將混合物在室溫攪拌5 min，然後添加(1r,3r)-3-(3-胺基苯基)-3-((4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)環丁烷甲腈（248.54 mg，929.73 μmol）。將混合物在室溫攪拌12小時。將混合物倒入水（1 mL）中並用DCM（2 mL、1 mL）萃取。將合併的有機相過濾並濃縮，以給出殘餘物，將所得殘餘物藉由柱層析法（SiO_2，石油醚/乙酸乙酯 = 100/1至0/1）純化，以給出產物（230 mg，產率52.41%）。MS：M/e 472 $(M+1)^+$ ^{1}H NMR (400 MHz,DMSO-d_6) δ 11.90 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.70 - 7.63 (m, 1H), 7.47 - 7.42 (m, 1H), 7.32 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.05 - 6.93 (m, 1H), 6.76 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.07 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 5.49 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.30 -

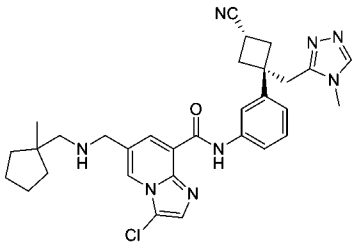
3.20 (m, 2H), 2.93 - 2.82 (m, 4H), 2.81 (s, 3H), 1.75 (s, 1H) ppm。

【0459】 步驟5：3-氯-N-(3-((1r,3r)-3-氰基-1-((4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)環丁基)苯基)-6-甲醯基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲醯胺



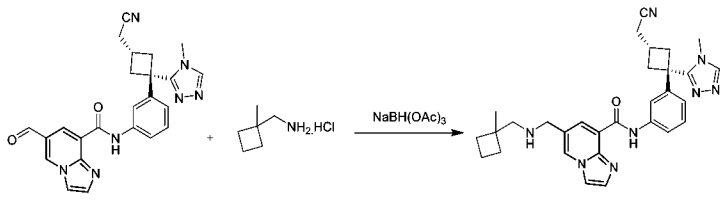
【0460】 在20°C，向3-氯-N-(3-((1r,3r)-3-氰基-1-((4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)環丁基)苯基)-6-乙烯基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲醯胺（230 mg，478.35 μmol）和$K_2OsO_4·H_2O$（17.96 mg，48.73 μmol）在二噁烷（10 mL）和H_2O（2 mL）中的混合物中一次性添加$NaIO_4$（416.96 mg，1.95 mmol）。將混合物在20°C攪拌並攪拌16小時。將反應混合物藉由添加20°C的H_2O 10 mL淬滅，然後用DCM（30 mL、10 mL）萃取。將合併的有機層用鹽水（30 mL，10 mL）洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾並在減壓下濃縮，以給出粗產物，將合併的有機相過濾並濃縮，以給出殘餘物，將其藉由製備型HPLC（柱 = Waters Xbridge Prep OBD C18（150*40 mm*10 um）；流動相 = 水（NH_4HCO_3）-ACN，B% = 25%-55%；8 min）純化，以給出產物（20 mg，8.65%產率）。MS：M/e 474 $(M+1)^+$; ^{1}H NMR (400 MHz,DMSO-d_6) δ 11.79 - 11.73 (m, 1H), 10.18 (s, 1H), 9.49 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.43 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.75 - 7.68 (m, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.77 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.31 (s, 2H), 3.29 - 3.24 (m, 1H), 2.92 - 2.79 (m, 7H) ppm。

【0461】 步驟6：3-氯-N-(3-((1r,3r)-3-氰基-1-((4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)環丁基)苯基)-6-((((1-甲基環戊基)甲基)胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲醯胺



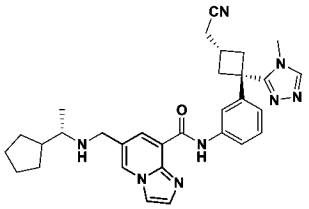
【0462】 在20°C，向3-氯-N-(3-((1r,3r)-3-氰基-1-((4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)環丁基)苯基)-6-甲醯基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲醯胺（20 mg，42.2 μmol）、(1-甲基環戊基)甲胺鹽酸鹽（9.47 mg，63.3 μmol）和TEA（6.41 mg，63.3 μmol）在DCM（1 mL）中的混合物中一次性添加$NaBH(OAc)_3$（22.36 mg，105.5 μmol）。將混合物在20°C攪拌12小時。將混合物倒入水（2 mL）中並用DCM（9 mL、3 mL）萃取。將合併的有機相用鹽水（5 mL）洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮，以給出殘餘物，將其藉由製備型HPLC（柱 = Waters Xbridge Prep OBD C18（150*40 mm*10 um）；流動相 = 水（NH_4HCO_3）-ACN，B% = 25%-55%；8 min）純化，以給出產物（4.45 mg，18.46%產率）。MS：M/e 571 $(M+1)^+$; ^1H NMR (400 MHz,DMSO-d_6) δ 11.97 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.27 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.31 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.78 - 6.72 (m, 1H), 3.88 (s, 2H), 3.29 (s, 2H), 3.27 - 3.22 (m, 1H), 2.93 - 2.83 (m, 4H), 2.81 (s, 3H), 2.36 (s, 2H), 1.63 - 1.45 (m, 6H), 1.30 - 1.20 (m, 3H), 0.98 (s, 3H) ppm。

【0463】 **化合物A30**：N-(3-((1s,3s)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-4H -1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-6-((((1-甲基環丁基)甲基)胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲醯胺



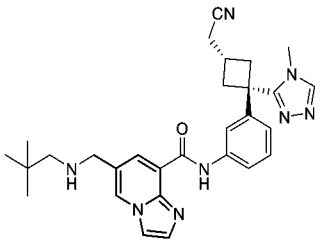
【0464】 從相應的起始材料開始，根據與**化合物A23**相似的程序合成**化合物A30**，以得到產物（23 mg，26%）。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.82 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.71 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.47 (t, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.25 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 4.27 (s, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.07-3.01 (m, 2H), 3.00 (s, 2H), 2.97-2.84 (m, 3H), 2.67 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 2.00-1.95 (m, 3H), 1.91-1.76 (m, 3H), 1.26 (s, 3H) ppm。MS：M/e 523 $(M+1)^+$

【0465】 **化合物A31**：N-(3-((1s,3R)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-6-((((S)-1-環戊基乙基)胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲醯胺



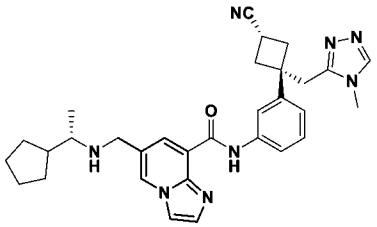
【0466】 從相應的起始材料開始，根據與**化合物A23**相似的程序合成**化合物A31**，以給出產物（20.50 mg，33.57%產率）。MS：M/e 537 $(M+1)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12.42 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.18 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.14 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.72 - 7.65 (m, 1H), 7.44 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.93 - 3.80 (m, 1H), 3.78 - 3.68 (m, 1H), 3.22 (s, 3H), 2.89 (br d, *J* = 2.8 Hz, 2H), 2.81 - 2.67 (m, 5H), 2.44 - 2.36 (m, 1H), 2.04 (br d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 1.87 - 1.70 (m, 2H), 1.69 - 1.36 (m, 5H), 1.30 - 1.11 (m, 2H), 1.01 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H) ppm。

【0467】 **化合物A32**：N-(3-((1s,3s)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-6-((新戊基胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲醯胺



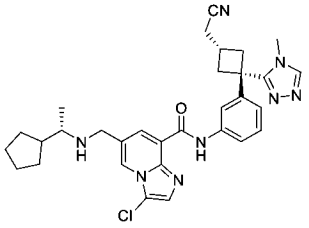
【0468】 從相應的起始材料開始，根據與**化合物A23**相似的程序合成**化合物A32**，以給出產物（6.13 mg）。MS：M/e 511 $(M+1)^+$; H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12.44 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.20 (d, *J* =4 Hz, 1H), 8.15 (d, *J* = 4 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 4 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.70 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.45 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.23 (s, 3H), 2.90 (m, 2H), 2.81 - 2.69 (m, 5H), 2.54 - 2.53 (m, 1H), 2.27 (s, 2H), 0.88 (s, 9H) ppm。

【0469】 **化合物A33**：N-(3-((1r,3S)-3-氰基-1-((4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)環丁基)苯基)-6-((((S)-1-環戊基乙基)胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲醯胺



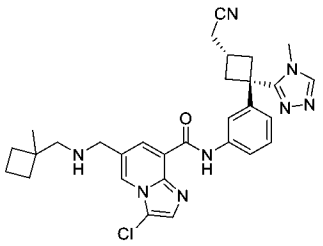
【0470】 從相應的起始材料開始，根據與**化合物A24**相似的程序合成**化合物A33**，以給出產物（7.12 mg，23.32%產率）。MS：M/e 537 $(M+1)^+$; H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12.43 - 12.38 (m, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.20 - 8.15 (m, 2H), 8.15 - 8.14 (m, 1H), 7.78 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.71 - 7.67 (m, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 6.73 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 3.92 - 3.84 (m, 1H), 3.78 - 3.69 (m, 1H), 3.32 - 3.23 (m, 4H), 2.94 - 2.83 (m, 4H), 2.80 (s, 3H), 2.44 - 2.36 (m, 1H), 1.84 - 1.73 (m, 2H), 1.67 - 1.58 (m, 1H), 1.56 - 1.42 (m, 4H), 1.27 - 1.13 (m, 2H), 1.04 - 0.98 (m, 3H) ppm。

【0471】 **化合物A34**：3-氯-N-(3-((1s,3R)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-6-((((S)-1-環戊基乙基)胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲醯胺



【0472】 從相應的起始材料開始，根據與**化合物A28**相似的程序合成**化合物A34**，以提供標題化合物（45 mg，54%）。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.54 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.99-7.92 (m, 2H), 7.61 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.46 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 3.93 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H), 3.79 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.08-2.82 (m, 5H), 2.67 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.53-2.42 (m, 1H), 1.92-1.68 (m, 3H), 1.65-1.48 (m, 4H), 1.29-1.14 (m, 2H), 1.11 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H) ppm。MS：M/e 571/573 $(M+H)^+$。

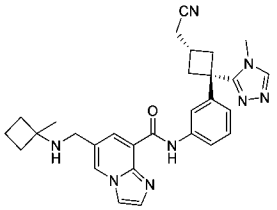
【0473】 **化合物A35**：3-氯-N-(3-((1s,3s)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-6-((((1-甲基環丁基)甲基)胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲醯胺



【0474】 從相應的起始材料開始，根據與**化合物A28**相似的程序合成**化合物A35**，以提供標題化合物（35 mg，59%）。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.52 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.26 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.98-7.90 (m, 2H), 7.60 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.45 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H),

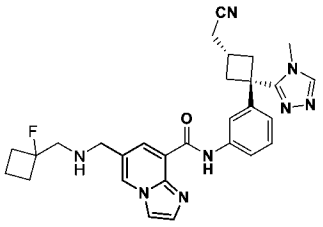
3.86 (d, *J* = 2.0 Hz, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.08-2.82 (m, 5H), 2.67 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.56 (s, 2H), 1.97-1.76 (m, 4H), 1.76-1.64 (m, 2H), 1.17 (s, 3H) ppm。MS：M/e 557, 559 $(M+H)^+$。

【0475】 **化合物A36**：N-(3-((1s,3s)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-6-(((1-甲基環丁基)胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲醯胺化合物與N-(3-((1s,3s)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-6-甲醯基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲醯胺（1：1）



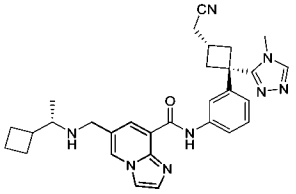
【0476】 從相應的起始材料開始，根據與**化合物A23**相似的程序合成**化合物A36**，以給出產物（59.62 mg，117.22 umol，51.51%產率）。MS：M/e 509 $(M+1)^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.42 (s, 1 H), 8.75 (d, *J*=1.38 Hz, 1 H), 8.32 (s, 1 H), 8.15 (dd, *J*=6.50, 1.38 Hz, 2 H), 7.73 - 7.80 (m, 2 H), 7.69 (dd, *J*=8.07, 1.19 Hz, 1 H), 7.44 (t, *J*=7.88 Hz, 1 H), 7.20 (d, *J*=8.50 Hz, 1 H), 3.71 (s, 2 H), 3.22 (s, 3 H), 2.84 - 2.98 (m, 2 H), 2.62 - 2.83 (m, 5 H), 2.35 - 2.46 (m, 1 H), 1.92 - 2.05 (m, 2 H), 1.59 - 1.79 (m, 4 H), 1.25 (s, 3 H) ppm。

【0477】 **化合物A37**：N-(3-((1s,3s)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-6-((((1-氟環丁基)甲基)胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲醯胺



【0478】 從相應的起始材料開始，根據與**化合物A23**相似的程序合成**化合物A37**，以給出產物（26.58 mg，產率：31.4%）。MS：M/e 527 $(M+1)^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12.42 (s, 1 H), 8.73 (s, 1 H), 8.32 (s, 1 H), 8.19 (s, 1 H), 8.15 (s, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 7.75 (s, 1 H), 7.70 (br d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.44 (t, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 7.20 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 3.85 (br s, 2 H), 3.22 (s, 3 H), 2.94 - 2.84 (m, 2 H), 2.84 - 2.72 (m, 5 H), 2.71 (br s, 2 H), 2.23 - 2.09 (m, 4 H), 1.80 - 1.66 (m, 1 H), 1.50 - 1.35 (m, 1 H) ppm。

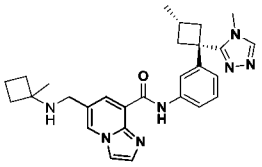
【0479】 **化合物A38**：N-(3-((1s,3R)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-6-((((S)-1-環丁基乙基)胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲醯胺



【0480】 從相應的起始材料開始，根據與**化合物A23**相似的程序合成**化合物A38**，以給出產物（88.6 mg，產率：62.1%）。MS：M/e 523 $(M+1)^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12.42 (s, 1 H), 8.72 (s, 1 H), 8.32 (s, 1 H), 8.16 (dd, *J* = 1.4, 11.8 Hz, 2 H), 7.78 (d, *J* = 1.2 Hz, 1 H), 7.74 (s, 1 H), 7.70 (br d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.44 (t, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 7.20 (br d, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 3.81 (s, 1 H), 3.77 - 3.69 (m, 1 H), 3.22 (s, 3 H), 2.89 (br d, *J* = 2.6 Hz, 2 H), 2.76 (br d, *J* = 6.0 Hz, 3 H), 2.71 (br s, 2 H), 2.24 - 2.14 (m, 1 H), 2.05 - 1.93 (m, 2 H), 1.92 - 1.84 (m, 1 H), 1.82 - 1.60 (m, 4 H), 0.91 (d, *J* = 6.0 Hz, 3 H) ppm。

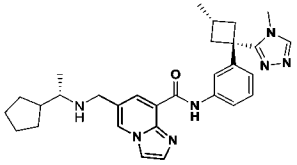
【0481】 **化合物A39**：N-(3-((1s,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-

基)環丁基)苯基)-6-(((1-甲基環丁基)胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲醯胺



【0482】 從相應的起始材料開始，根據與**化合物A22**相似的程序合成**化合物A39**，以給出產物（11.36 mg，24.34%產率）。MS：M/e 484 $(M+1)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12.44 - 12.36 (m, 1H), 8.77 - 8.69 (m, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.17 - 8.10 (m, 2H), 7.81 - 7.73 (m, 2H), 7.69 - 7.62 (m, 1H), 7.48 - 7.36 (m, 1H), 7.15 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.73 - 3.67 (m, 2H), 3.20 (s, 3H), 2.91 - 2.78 (m, 2H), 2.54 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 2.06 - 1.93 (m, 2H), 1.78 - 1.63 (m, 4H), 1.29 - 1.21 (m, 3H), 1.12 - 1.05 (m, 3H) ppm。

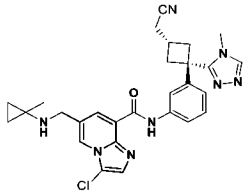
【0483】 **化合物A40**：6-((((S)-1-環戊基乙基)胺基)甲基)-N-(3-((1s,3R)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲醯胺



【0484】 從相應的起始材料開始，根據與**化合物A22**相似的程序合成**化合物A40**，以給出產物（2.58 mg，5.22%產率）。MS：M/e 512 $(M+1)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12.41 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.17 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 8.13 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.75 - 7.72 (m, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.45 - 7.39 (m, 1H), 7.39 - 7.38 (m, 1H), 7.15 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.90 - 3.82 (m, 1H), 3.77 - 3.69 (m, 1H), 3.20 (s, 3H), 2.84 (d, *J* = 3.2 Hz, 2H), 2.60 - 2.52 (m, 3H),

2.45 - 2.35 (m, 1H), 1.82 - 1.72 (m, 2H), 1.69 - 1.56 (m, 1H), 1.56 - 1.41 (m, 4H), 1.29 - 1.13 (m, 2H), 1.11 - 1.06 (m, 3H), 1.00 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H) ppm。

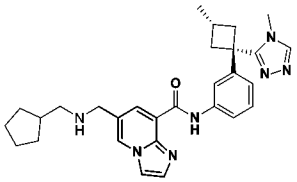
【0485】 **化合物A41**：3-氯-N-(3-((1s,3s)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-6-(((1-甲基環丙基)胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲醯胺



【0486】 向1-甲基環丙-1-胺鹽酸鹽（17.03 mg，158.26 umol）在DCE（4 mL）中的溶液中添加TEA（16.01 mg，158.26 umol）、3-氯-N-(3-((1s,3s)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-6-甲醯基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲醯胺（50 mg，105.50 umol）和$NaBH(OAc)_3$（67.08 mg，316.51 umol）。將混合物在25°C攪拌16小時。將反應混合物用水H_2O（1 mL）稀釋，過濾並在減壓下濃縮，以給出殘餘物，將其藉由製備型HPLC（柱：Waters Xbridge BEH C18 100*30 mm*10 um；流動相：[水（NH_4HCO_3）-ACN]；B%：35%-55%，8 min）純化，以給出產物（7.13 mg，12.77%產率）。MS：M/e 529 $(M+1)^+$; H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 11.96 (s, 1H), 8.51 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.19 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.70 - 7.62 (m, 1H), 7.44 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.21 (s, 3H), 2.95 - 2.82 (m, 2H), 2.76 (br d, *J* = 8.0 Hz, 3H), 2.70 (br s, 2H), 2.61 (br s, 1H), 1.27 (s, 3H), 0.60 - 0.47 (m, 2H), 0.38 - 0.27 (m, 2H) ppm。

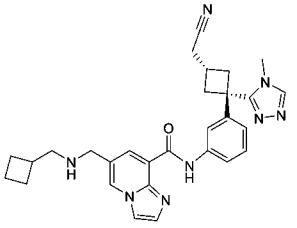
【0487】 **化合物A42**：6-(((環戊基甲基)胺基)甲基)-N-(3-((1s,3s)-3-甲基-

1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲醯胺



【0488】 從相應的起始材料開始，根據與**化合物A22**相似的程序合成**化合物A42**，以給出產物（13.91 mg，28.96%產率）。MS：M/e 498 $(M+1)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12.44 - 12.39 (m, 1H), 8.71 (d, *J* = 0.4 Hz, 1H), 8.33 - 8.27 (m, 1H), 8.18 - 8.11 (m, 2H), 7.79 - 7.76 (m, 1H), 7.75 - 7.72 (m, 1H), 7.69 - 7.65 (m, 1H), 7.42 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.20 (s, 3H), 2.90 - 2.78 (m, 2H), 2.55 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 2.43 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.03 - 1.93 (m, 1H), 1.75 - 1.64 (m, 2H), 1.59 - 1.41 (m, 4H), 1.23 - 1.12 (m, 2H), 1.12 - 1.06 (m, 3H) ppm。

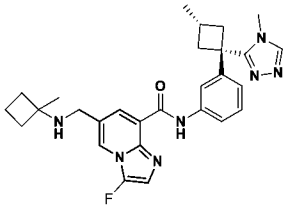
【0489】 **化合物A43**：N-(3-((1s,3s)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-6-(((環丁基甲基)胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲醯胺



【0490】 從相應的起始材料開始，根據與**化合物A23**相似的程序合成**化合物A43**，以給出產物（30.83 mg）。MS：M/e 509 $(M+1)^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12.42 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.14 (d, *J* = 1.4, 4.0 Hz, 2H), 7.78 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.69 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.44 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.76 (s, 2H), 3.22 (s, 3H), 2.91 - 2.86 (m, 2H), 2.76 (d, *J* = 8.0 Hz, 3H), 2.73 - 2.68 (m,

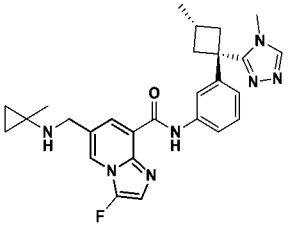
2H), 2.54 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.46 - 2.37 (m, 1H), 2.03 - 1.93 (m, 2H), 1.87 - 1.75 (m, 2H), 1.70 - 1.57 (m, 2H) ppm。

【0491】 **化合物A44**：3-氟-N-(3-((1s,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-6-(((1-甲基環丁基)胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲醯胺



【0492】 從相應的起始材料開始，根據與**化合物A19**相似的程序合成**化合物A44**，獲得（5.23 mg，10.43 umol，23.61%產率）。MS：M/e 502 $(M+1)^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.94 (s, 1 H), 8.49 (s, 1 H), 8.29 (s, 1 H), 8.17 (d, *J*=0.88 Hz, 1 H), 7.71 (s, 1 H), 7.59 - 7.68 (m, 2 H), 7.42 (t, *J*=7.88 Hz, 1 H), 7.16 (d, *J*=7.88 Hz, 1 H), 3.75 (s, 2 H), 3.19 (s, 3 H), 2.78 - 2.91 (m, 2 H), 2.54 - 2.54 (m, 1 H), 2.54 (d, *J*=6.50 Hz, 3 H), 1.92 - 2.05 (m, 2 H), 1.63 - 1.79 (m, 4 H), 1.26 (s, 3 H), 1.08 (d, *J*=5.12 Hz, 3 H) ppm。

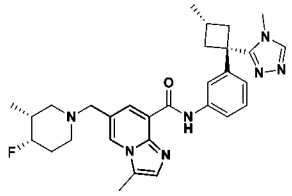
【0493】 **化合物A45**：3-氟-N-(3-((1s,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-6-(((1-甲基環丙基)胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲醯胺



【0494】 從相應的起始材料開始，根據與**化合物A19**相似的程序合成**化合物A45**，獲得（4.10 mg，8.41 μmol，19.04%產率）。MS：M/e 488 $(M+1)^+$;

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.93 (s, 1 H), 8.46 (s, 1 H), 8.29 (s, 1 H), 8.12 (d, *J*=1.38 Hz, 1 H), 7.67 - 7.74 (m, 1 H), 7.59 - 7.67 (m, 2 H), 7.42 (t, *J*=7.94 Hz, 1 H), 7.16 (d, *J*=8.38 Hz, 1 H), 3.86 (s, 2 H), 3.19 (s, 3 H), 2.75 - 2.91 (m, 2 H), 2.50 - 2.61 (m, 3 H), 1.27 (s, 3 H), 1.09 (d, *J*=5.38 Hz, 3 H), 0.53 (s, 2 H), 0.29 - 0.40 (m, 2 H) ppm。

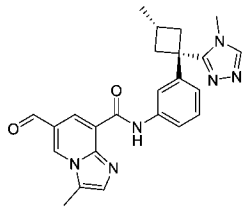
【0495】 **化合物A46**：6-(((3R,4S)-4-氟-3-甲基哌啶-1-基)甲基)-3-甲基-N-(3-((1s,3S)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲醯胺



【0496】 步驟1：6-甲醯基-3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸

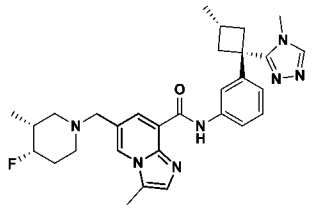
【0497】 將甲基 6-甲醯基-3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸酯（100 mg，0.435 mmol，1當量，95%）在HCl（5.00 mL，59.195 mmol，136.08當量，36%）和H_2O（5.00 mL，277.321 mmol，637.52當量，100%）中的溶液在90°C攪拌2小時。允許混合物冷卻至室溫。將所得混合物在真空下濃縮。將殘餘物藉由反相快速層析法在以下條件下進行純化：柱，C18矽膠；流動相，在水中的MeCN（0.1% FA），在10 min內0%至10%梯度；檢測器，UV 254 nm。這產生6-甲醯基-3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸（50 mg，50.57%）。MS：M/e 205 $(M+1)^+$。

【0498】 步驟2：6-甲醯基-3-甲基-N-(3-((1s,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲醯胺



【0499】 向6-甲醯基-3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸（279 mg，1.37 mmol）在DMF（3 mL）中的溶液中添加HATU（623.47 mg，1.64 mmol）、DIEA（353.19 mg，2.73 mmol）和3-((1s,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯胺（298.00 mg，1.23 mmol）。將混合物在25°C攪拌2小時。將反應混合物過濾並在減壓下濃縮，以給出殘餘物，將其藉由製備型HPLC（柱：Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40 mm*10 um；流動相：[水（NH_4HCO_3）-ACN]；B%：30%-60%，8 min）純化，以給出產物（230 mg，39.28%產率）。MS：M/e 429 $(M+1)^+$。

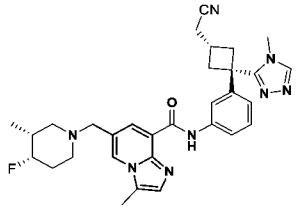
【0500】 步驟3：6-(((3R,4S)-4-氟-3-甲基哌啶-1-基)甲基)-3-甲基-N-(3-((1s,3S)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲醯胺



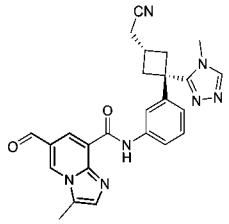
【0501】 在20°C，向6-甲醯基-3-甲基-N-(3-((1s,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲醯胺（0.02 g，46.68 μmol，1當量）、(3R,4S)-4-氟-3-甲基-哌啶（14.34 mg，93.35 μmol，2當量，HCl）、TEA（9.45 mg，93.35 μmol，12.99 μL，2當量）、DCE（2 mL）的混合物中添加$NaBH(OAc)_3$（39.57 mg，186.70 μmol，4當量）。將混合物在20°C攪拌12小時。將混合物用DCM（30 ml）稀釋，用飽和$NaHCO_3$水溶液調節至pH = 8，用DCM（50 mL * 2）萃取。將合併的有機

層經Na_2SO_4乾燥，過濾並在減壓下濃縮，以給出殘餘物。將殘餘物藉由製備型HPLC（柱：Waters Xbridge BEH C18 100*30 mm*10 um；流動相：[水（NH_4HCO_3）-ACN]；B%：35%-65%，8 min）純化。獲得化合物6-(((3R,4S)-4-氟-3-甲基哌啶-1-基)甲基)-3-甲基-N-(3-((1s,3S)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲醯胺（9.89 mg，18.67 μmol，40.00%產率）。MS：M/e 530 $(M+1)^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.44 (s, 1 H), 8.45 (s, 1 H), 8.30 (s, 1 H), 8.12 (d, *J*=1.14 Hz, 1 H), 7.77 (s, 1 H), 7.61 - 7.66 (m, 1 H), 7.59 (s, 1 H), 7.41 (t, *J*=7.88 Hz, 1 H), 7.15 (d, *J*=7.88 Hz, 1 H), 4.71 (s, 1 H), 3.60 (s, 2 H), 3.19 (s, 3 H), 2.78 - 2.90 (m, 2 H), 2.52 - 2.69 (m, 8 H), 2.20 - 2.35 (m, 1 H), 2.04 (t, *J*=11.32 Hz, 1 H), 1.65 - 1.93 (m, 3 H), 1.09 (d, *J*=5.24Hz, 3 H), 0.90 (d, *J*=6.88 Hz, 3 H) ppm。

【0502】 **化合物A47**：N-(3-((1s,3S)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-6-(((3R,4S)-4-氟-3-甲基哌啶-1-基)甲基)-3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲醯胺



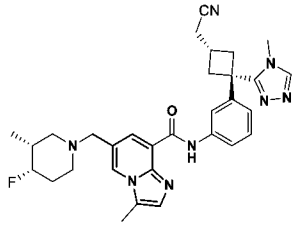
【0503】 步驟1：N-(3-((1s,3s)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-6-甲醯基-3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲醯胺



【0504】 將6-甲醯基-3-甲基-咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸（0.2 g，979.52

umol，1當量）、2-((1s,3s)-3-(3-胺基苯基)-3-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)乙腈（237.36 mg，979.52 umol，1當量）、HATU（484.18 mg，1.27 mmol，1.3當量）、DIEA（253.19 mg，1.96 mmol，341.22 uL，2當量）、DMF（2 mL）的混合物在30°C攪拌2小時。將混合物倒入60 mL H_2O中，用二氯甲烷（60 mL * 2）萃取，用鹽水（30 mL * 2）洗滌，將合併的有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾並在減壓下濃縮，以給出殘餘物。將殘餘物藉由柱層析法（SiO_2，石油醚/乙酸乙酯 = 5/1至1/1）純化。獲得化合物N-(3-((1s,3s)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-6-甲醯基-3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲醯胺（0.08 g，186.70 umol，19.06%產率）。

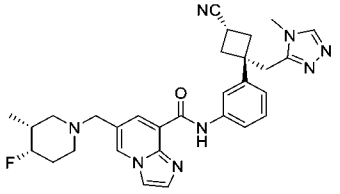
【0505】 步驟2：N-(3-((1s,3S)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-6-(((3R,4S)-4-氟-3-甲基哌啶-1-基)甲基)-3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲醯胺



【0506】 在20°C，向N-(3-((1s,3s)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-6-甲醯基-3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲醯胺（0.02 g，44.10 μmol，1當量）、(3R,4S)-4-氟-3-甲基-哌啶（13.55 mg，88.20 μmol，2當量，HCl）、TEA（8.93 mg，88.20 μmol，12.28 μL，2當量）、DCE（1 mL）中的混合物中添加$NaBH(OAc)_3$（37.39 mg，176.41 μmol，4當量）。將混合物在20°C攪拌12小時。將混合物用DCM（30 ml）稀釋，用飽和$NaHCO_3$水溶液調節至pH = 8，用DCM（50 ml*2）萃取。將合併的有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾並在減壓下濃縮，以給出殘餘物。將殘餘物藉

由製備型HPLC（柱：Waters Xbridge BEH C18 100*30 mm*10 um；流動相：[水（NH_4HCO_3）-ACN]；B%：25%-55%，8 min）純化。獲得化合物N-(3-((1s,3S)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-6-(((3R,4S)-4-氟-3-甲基哌啶-1-基)甲基)-3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲醯胺（10.50 mg，18.93 μmol，42.92%產率）。MS：M/e 555 $(M+1)^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.45 (s, 1 H), 8.46 (s, 1 H), 8.32 (s, 1 H), 8.12 (d, *J*=1.38 Hz, 1 H), 7.76 - 7.79 (m, 1 H), 7.65 (dd, *J*=1.24 Hz, 1 H), 7.59 (d, *J*=0.88 Hz, 1 H), 7.44 (t, *J*=7.94 Hz, 1 H), 7.17 - 7.25 (m, 1 H), 4.52 - 4.74 (m, 1 H), 3.60 (s, 2 H), 3.22 (s, 3 H), 2.84 - 2.93 (m, 2 H), 2.68 - 2.81 (m, 5 H), 2.54 - 2.66 (m, 5 H), 2.22 - 2.35 (m, 1 H), 2.00 - 2.11 (m, 1 H), 1.65 - 1.96 (m, 3 H), 0.90 (d, *J*=6.88 Hz, 3 H) ppm。

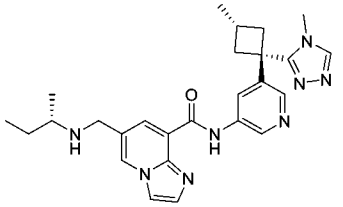
【0507】 **化合物A48**：N-(3-((1r,3R)-3-氰基-1-((4-甲基-4H-1,2,4- 三唑-3-基)甲基)環丁基)苯基)-6-(((3R,4S)-4-氟-3-甲基哌啶-1-基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲醯胺



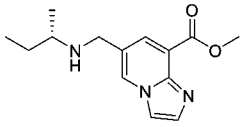
【0508】 從相應的起始材料開始，根據與**化合物A5**相似的程序合成**化合物A48**，以得到產物（11 mg，31%）。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.64 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.69 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.34 (t, *J*=8.0 Hz, 1H), 6.81 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 4.70 - 4.57 (m, 1H), 3.71 (s, 2H), 3.42 (s, 2H), 3.21-3.17 (m, 1H), 3.00 (d, *J*=8.0 Hz, 4H), 2.81 (s, 3H), 2.77-2.70 (m, 2H), 2.46 (t, *J*=12.0 Hz, 1H), 2.24 (t, *J*=12.0 Hz, 1H), 2.02-1.81 (m, 3H), 0.98 (d, *J*=4.0 Hz,

3H) ppm。MS：M/e 541 $(M+1)^+$

【0509】 **化合物A49**：6-((((S)-二級丁基)胺基)甲基)-N-(5-((1s,3R)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲醯胺

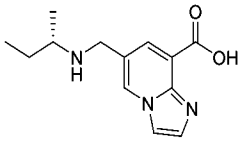


【0510】 步驟1：甲基 (S)-6-((二級丁基胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸酯



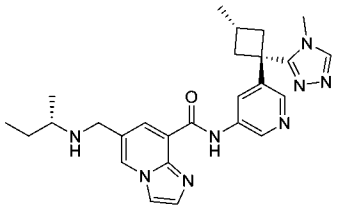
【0511】 將甲基 6-甲醯基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸酯（0.2 g，489.76 μmol）、(2S)-丁-2-胺（107.35 mg，979.52 μmol）、CH_3COOH（44.12 mg，734.64 μmol）、$NaBH_3CN$（92.33 mg，1.47 mmol）和TEA（99.12 mg，979.52 μmol）在MeOH（2 mL）中的混合物脫氣並用N_2吹掃3次，然後將混合物在20°C在N_2氣氛下攪拌16小時。將反應混合物藉由添加20°C的H_2O 10 mL淬滅，然後用EtOAc 30 mL（10 mL * 3）萃取。將合併的有機層用鹽水30 mL（10 mL * 3）洗滌，經Na2SO4乾燥，過濾並在減壓下濃縮，以給出殘餘物。將所得殘餘物提供製備型TLC（SiO2，DCM : MeOH = 3 : 1）純化，以給出產物（0.06 g，46.88%產率）。MS：M/e 262 $(M+1)^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.71 (s, 1H), 8.10 - 7.96 (m, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.83 - 3.65 (m, 2H), 1.47 (d, J = 4.32 Hz, 1H), 1.36 - 1.17 (m, 2H), 1.06 - 0.96 (m, 3H), 0.84 (t, J = 7.52 Hz, 3H) ppm。

【0512】 步驟2：(S)-6-((二級丁基胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸



【0513】 將甲基 (S)-6-((二級丁基胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸酯（0.06 g，229.60 μmol，1當量）、LiOH.H2O（9.64 mg，229.60 μmol，1當量）在THF（1 mL）和MeOH（1 mL）和H_2O（1 mL）中的混合物脫氣並用N_2吹掃3次，然後將混合物在25°C在N2氣氛下攪拌1小時。將反應混合物在減壓下濃縮，以給出殘餘物。將粗產物不經進一步純化而用於下一步驟，以給出產物（47 mg，80.84%產率）。MS：M/e 248 $(M+1)^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.48 (s, 1H), 7.94 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 3.78 - 3.63 (m, 2H), 1.97 - 1.90 (m, 1H), 1.55 - 1.40 (m, 1H), 1.34 - 1.22 (m, 1H), 1.00 (d, *J* = 6.32 Hz, 3H), 0.85 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H) ppm。

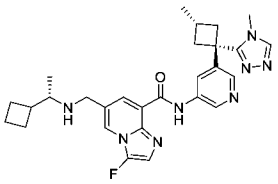
【0514】 步驟3：6-((((S)-二級丁基)胺基)甲基)-N-(5-((1s,3R)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲醯胺



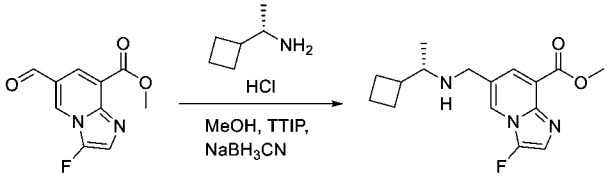
【0515】 在20°C，向(S)-6-((二級丁基胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸（47 mg，148.48 μmol）和5-[3-甲基-1-(4-甲基-1,2,4-三唑-3-基)環丁基]吡啶-3-胺（36.13 mg，148.48 μmol）在吡啶（1 mL）中的攪拌溶液中添加T3P（283.47 mg，445.45 μmol）。將所得混合物在20°C攪拌3 h。將反應混合物藉由添加20°C的H_2O 10 mL淬滅，然後用EtOAc 30 mL（10 mL

* 3）萃取。將合併的有機層用鹽水30 mL（10 mL * 3）洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾並在減壓下濃縮，以給出殘餘物。將殘餘物藉由製備型HPLC（柱：Waters Xbridge BEH C18 100*30 mm*10 um；流動相：[H2O（10 mM NH_4HCO_3）-ACN]；梯度：經8.0 min，20%-50% B）純化，以給出產物（11.19 mg，23.68 μmol，15.95%產率）。MS：M/e 472 $(M+1)^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12.63 - 12.36 (m, 1H), 8.86 (d, *J* = 2.32 Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.41 (d, *J* = 1.92 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.19 - 8.12 (m, 3H), 7.81 - 7.78 (m, 1H), 3.85 - 3.73 (m, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.94 - 2.88 (m, 2H), 2.62 - 2.56 (m, 4H), 1.53 - 1.41 (m, 1H), 1.36 - 1.20 (m, 1H), 1.12 - 1.06 (m, 3H), 1.01 (d, *J* = 6.32 Hz, 3H), 0.88 - 0.82 (m, 3H) ppm。

【0516】 **化合物A50**：6-({[(1S)-1-環丁基乙基]胺基}甲基)-3-氟-N-{5-[(1r,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-1,2,4-三唑-3-基)環丁基]吡啶-3-基}咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲醯胺



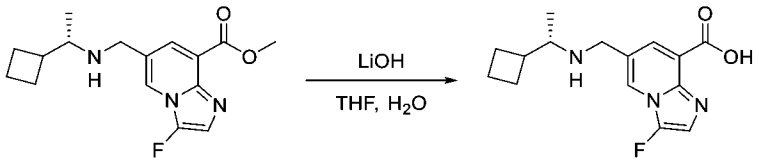
【0517】 步驟1：甲基 6-({[(1S)-1-環丁基乙基]胺基}甲基)-3-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸酯



【0518】 在室溫，向甲基 3-氟-6-甲醯基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸酯（150 mg，0.596 mmol，1當量，88.3%）和(1S)-1-環丁基乙胺鹽酸鹽（128 mg，0.896 mmol，1.50當量，95%）在MeOH（5 mL，99%）中的攪拌混合物中逐滴添加四(丙烷-2-基氧基)鈦（714 mg，2.387 mmol，4.00當量，95%）。

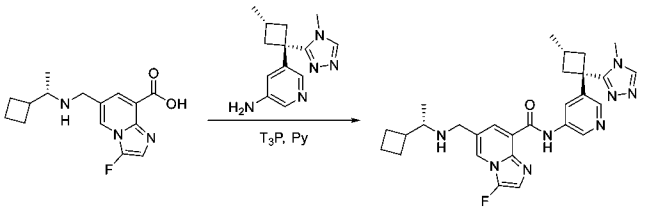
將所得混合物在室溫攪拌3小時。在室溫，向以上混合物中分批添加$NaBH_3CN$（79 mg，1.194 mmol，2.00當量，95%）。將所得混合物在室溫再攪拌3小時。將所得混合物在真空下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法純化，其中用CH_2Cl_2/MeOH（7：1）洗脫，以提供甲基 6-({[(1S)-1-環丁基乙基]胺基}甲基)-3-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸酯（110 mg，50.64%）。MS：M/e 306 $(M+1)^+$。

步驟2：6-({[(1S)-1-環丁基乙基]胺基}甲基)-3-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸



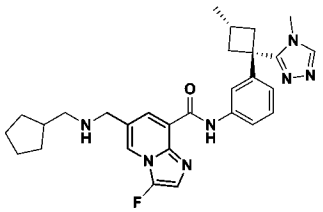
【0519】 在室溫，向甲基 6-({[(1S)-1-環丁基乙基]胺基}甲基)-3-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸酯（110 mg，0.302 mmol，1當量，83.8%）在THF（2 mL，99%）和H_2O（1 mL，99%）中的攪拌溶液中分批添加LiOH（16 mg，0.635 mmol，2.10當量，95%）。將所得混合物在室溫攪拌2小時。將混合物用HCl（1 M）酸化至pH = 4。將所得混合物在真空下濃縮。將殘餘物藉由反相快速層析法在以下條件下進行純化：柱，C18矽膠；流動相，在水中的MeCN（0.1% FA），0%；檢測器，UV 254 nm。這產生6-({[(1S)-1-環丁基乙基]胺基}甲基)-3-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸（33 mg，31.74%）。MS：M/e 292 $(M+1)^+$。

【0520】 步驟3：6-({[(1S)-1-環丁基乙基]胺基}甲基)-3-氟-N-{5-[(1r,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-1,2,4-三唑-3-基)環丁基]吡啶-3-基}咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲醯胺



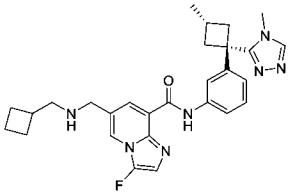
【0521】 在室溫，向6-({[(1S)-1-環丁基乙基]胺基}甲基)-3-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸（30 mg，0.087 mmol，1當量，84.6%）和5-[(1r,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-1,2,4-三唑-3-基)環丁基]吡啶-3-胺（23 mg，0.090 mmol，1.03當量，95.0%）在吡啶（1.5 mL，95%）中的攪拌混合物中逐滴添加T_3P（555 mg，0.872 mmol，10.01當量，50%）。將所得混合物在室溫攪拌30 min。將所得混合物在真空下濃縮。將粗產物（100 mg）藉由製備型HPLC在以下條件下進行純化（2#SHIMADZU（HPLC-01））：柱，YMC-Actus Triart C18 ExRS，30*150 mm，5 μm；流動相，10 mmol NH_4HCO_3+0.05% NH_3H_2O和ACN（12% ACN，在8 min內直至42%）；這產生6-({[(1S)-1-環丁基乙基]胺基}甲基)-3-氟-N-{5-[(1r,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-1,2,4-三唑-3-基)環丁基]吡啶-3-基}咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲醯胺（9.8 mg，21.43%）。MS：M/e 517 $(M+1)^+$; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.02 (s, 1H), 8.85 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.41 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.18 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.14 - 8.07 (m, 1H), 7.62 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 3.91 - 3.72 (m, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.91 (d, *J* = 3.6 Hz, 2H), 2.59 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 2.51 - 2.40 (m, 1H), 2.23 - 2.12 (m, 1H), 2.06 - 1.94 (m, 1H), 1.93 - 1.82 (m, 1H), 1.82 - 1.56 (m, 4H), 1.10 (d, *J* = 4.8 Hz, 3H), 0.91 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H) ppm。

【0522】 **化合物A51**：6-(((環戊基甲基)胺基)甲基)-3-氟-N-(3-((1s,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲醯胺



【0523】 從相應的起始材料開始，根據與**化合物A19**相似的程序合成**化合物A51**，獲得（12.97 mg，25.15 μmol，11.39%產率）。MS：M/e 516 $(M+1)^+$；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.94 (s, 1 H), 8.45 (s, 1 H), 8.30 (s, 1 H), 8.16 (s, 1 H), 7.71 (s, 1 H), 7.66 (d, *J*=8.00 Hz, 1 H), 7.61 (d, *J*=6.88 Hz, 1 H), 7.42 (t, *J*=7.94 Hz, 1 H), 7.16 (d, *J*=7.74 Hz, 1 H), 3.80 (s, 2 H), 3.19 (s, 3 H), 2.78 - 2.89 (m, 2 H), 2.55 (q, *J*=6.74 Hz, 3 H), 2.42 (d, *J*=7.12 Hz, 2 H), 1.98 (d, *J*=14.88 Hz, 1 H), 1.62 - 1.76 (m, 2 H), 1.39 - 1.56 (m, 4 H), 1.13 - 1.24 (m, 2 H), 1.09 (d, *J*=5.12 Hz, 3 H) ppm。

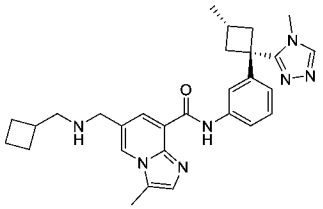
【0524】 **化合物A52**：6-(((環丁基甲基)胺基)甲基)-3-氟-N-(3-((1s,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲醯胺



【0525】 從相應的起始材料開始，根據與**化合物A19**相似的程序合成**化合物A52**，以給出標題產物（16.94 mg，33.77 umol，15.30%產率）。MS：M/e 502 $(M+1)^+$; H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.94 (s, 1 H), 8.46 (s, 1 H), 8.29 (s, 1 H), 8.16 (d, *J*=1.00 Hz, 1 H), 7.71 (s, 1 H), 7.66 (d, *J*=8.00 Hz, 1 H), 7.62 (d, *J*=6.88 Hz, 1 H), 7.42 (t, *J*=7.88 Hz, 1 H), 7.16 (d, *J*=7.63 Hz, 1 H), 3.79 (s, 2 H), 3.19 (s, 3 H), 2.84 (d, *J*=3.25 Hz, 2 H), 2.48 - 2.59 (m, 6 H), 2.41 (dt, *J*=14.82, 7.47 Hz, 1 H), 1.93 - 2.05 (m, 2 H), 1.74 - 1.89 (m, 2 H), 1.56 - 1.69 (m, 2 H), 1.09 (d, *J*=5.00 Hz, 3 H)

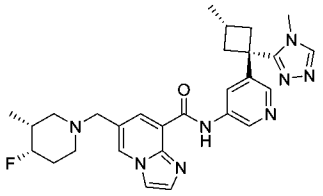
ppm。

【0526】 **化合物A53**：6-(((環丁基甲基)胺基)甲基)-3-甲基-N-(3-((1s,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲醯胺

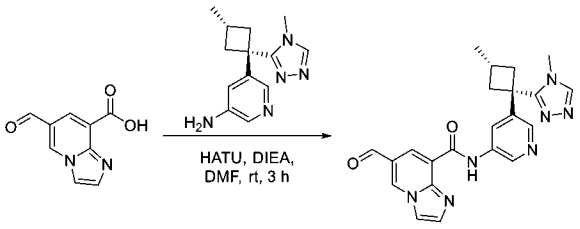


【0527】 從相應的起始材料開始，根據與**化合物A46**相似的程序合成**化合物A53**，以給出產物（85.32 mg，48.98%產率）。MS：M/e 498 $(M+1)^+$; H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12.45 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.65 (br d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.41 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.79 (s, 2H), 3.20 (s, 3H), 2.84 (br d, J = 4.0 Hz, 2H), 2.65 - 2.51 (m, 7H), 2.48 - 2.22 (m, 2H), 2.04 - 1.93 (m, 2H), 1.88 - 1.72 (m, 2H), 1.70 - 1.57 (m, 2H), 1.09 (br d, J = 4.0 Hz, 3H) ppm。

【0528】 **化合物A54**：6-(((3R,4S)-4-氟-3-甲基哌啶-1-基)甲基)-N-(5-((1s,3S)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲醯胺

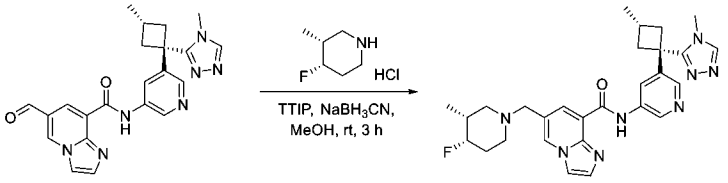


【0529】 步驟1 :6-甲醯基-N-(5-((1s,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲醯胺



【0530】 在室溫在氮氣氣氛下，向6-甲醯基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸（40 mg，0.200 mmol，1當量，95%）和DIEA（108.75 mg，0.800 mmol，4當量，95%）在DMF（3 ml）中的攪拌溶液中添加HATU（119.97 mg，0.300 mmol，1.5當量，95%）和5-[(1r,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-1,2,4-三唑-3-基)環丁基]吡啶-3-胺（51.18 mg，0.200 mmol，1當量，95%）。將所得混合物在室溫再攪拌3小時。將所得混合物在真空下濃縮。將殘餘物藉由反相快速層析法在以下條件下進行純化：柱，C18矽膠；流動相，在水中的MeCN（10 mmol/L NH_4HCO_3），在30 min內0%至100%梯度；檢測器，UV 254 nm。這產生6-甲醯基-N-{5-[(1r,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-1,2,4-三唑-3-基)環丁基]吡啶-3-基}咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲醯胺（71 mg，85.52%）。MS：M/e 416 $(M+1)^+$。

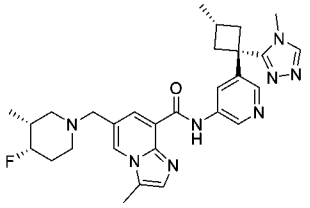
【0531】 步驟2：6-(((3R,4S)-4-氟-3-甲基哌啶-1-基)甲基)-N-(5-((1s,3S)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲醯胺



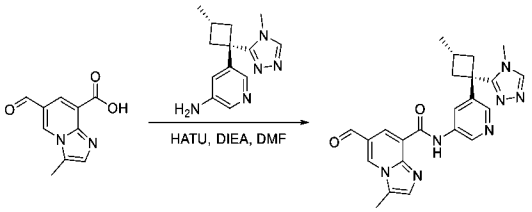
【0532】 在室溫在氮氣氣氛下，向6-甲醯基-N-{5-[(1r,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-1,2,4-三唑-3-基)環丁基]吡啶-3-基}咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲醯胺（25 mg，0.057 mmol，1當量，95%）和(3R,4S)-4-氟-3-甲基哌啶鹽酸鹽（18.49 mg，0.114 mmol，2當量，95%）在MeOH（2 mL）中的攪拌溶液中添加四(丙烷-2-基氧基)鈦（68.41 mg，0.228 mmol，4當量，95%）。將所得混

合物在室溫再攪拌1 h。向以上混合物中添加$NaBH_3CN$（7.56 mg，0.114 mmol，2當量，95%）。將所得混合物在室溫再攪拌1 h。將粗產物藉由手性製備型HPLC在以下條件下進行純化（2#SHIMADZU（HPLC-01））：柱，XBridge Prep OBD C18柱，30*150 mm，5 μm；流動相，10 mmol NH_4HCO_3 + 0.05% NH_3H_2O和ACN（25% ACN，在8 min內直至55%）；這產生6-{[(3R,4S)-4-氟-3-甲基哌啶-1-基]甲基}-N-{5-[(1r,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-1,2,4-三唑-3-基)環丁基]吡啶-3-基}咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲醯胺（9.0 mg，29.62%）。MS：M/e 517 $(M+1)^+$。^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.49 (s, 1H), 8.81 (m, 2H), 8.45 - 8.33 (m, 2H), 8.18 - 8.08 (m, 3H), 7.81 (m, 1H), 4.65 (m, 1H), 3.65 - 3.49 (m, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.92 (s, 2H), 2.59 (m, 5H), 2.25 (m, 1H), 2.03 (m, 1H), 1.93 - 1.66 (m, 3H), 1.10 (m, 3H), 0.90 (m, 3H) ppm。

【0533】 **化合物A55**：6-{[(3R,4S)-4-氟-3-甲基哌啶-1-基]甲基}-3-甲基-N-{5-[(1r,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-1,2,4-三唑-3-基)環丁基]吡啶-3-基}咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲醯胺



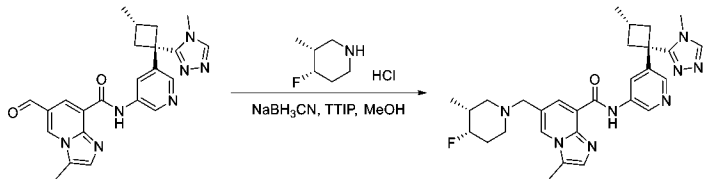
【0534】 步驟1：6-甲醯基-3-甲基-N-{5-[(1r,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-1,2,4-三唑-3-基)環丁基]吡啶-3-基}咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲醯胺



【0535】 在室溫，向6-甲醯基-3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸（45 mg，

0.198 mmol，1當量，89.9%）在DMF（3 mL，100%）中的攪拌溶液中添加HATU（118.95 mg，0.297 mmol，1.5當量，95%）和DIEA（8.99 mg，0.066 mmol，3當量，95%）。將所得混合物在室溫攪拌10 min。在室溫，向以上混合物中添加5-[(1r,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-1,2,4-三唑-3-基)環丁基]吡啶-3-胺（50.74 mg，0.198 mmol，1當量，95%）。將所得混合物在室溫再攪拌2小時。將所得混合物在真空下濃縮。將殘餘物藉由反相快速層析法在以下條件下進行純化：柱，C18矽膠；流動相，在水中的MeCN（0.1% $NH_3.H_2O$），在10 min內20%至50%梯度；檢測器，UV 254 nm。這產生6-甲醯基-3-甲基-N-{5-[(1r,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-1,2,4-三唑-3-基)環丁基]吡啶-3-基}咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲醯胺（30 mg，33.49%）。MS：M/e 430 $(M+1)^+$。

【0536】 步驟2：6-{[(3R,4S)-4-氟-3-甲基哌啶-1-基]甲基}-3-甲基-N-{5-[(1r,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-1,2,4-三唑-3-基)環丁基]吡啶-3-基}咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲醯胺

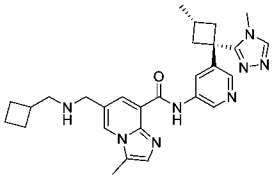


【0537】 在室溫，向6-甲醯基-3-甲基-N-{5-[(1r,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-1,2,4-三唑-3-基)環丁基]吡啶-3-基}咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲醯胺（10 mg，0.022 mmol，1當量，95%）和(3R,4S)-4-氟-3-甲基哌啶鹽酸鹽（7.15 mg，0.044 mmol，2當量，95%）在MeOH（2 mL，100%）中的攪拌溶液中添加四(丙烷-2-基氧基)鈦（26.47 mg，0.088 mmol，4當量，95%）。將所得混合物在室溫攪拌1 h。在室溫，向以上混合物中添加$NaBH_3CN$（2.93 mg，0.044 mmol，2當量，95%）。將所得混合物在室溫再攪拌16小時。將所得

混合物在減壓下濃縮。將粗產物藉由手性製備型HPLC在以下條件下進行純化（2#SHIMADZU（HPLC-01））：柱，XBridge Prep OBD C18柱，30*150 mm，5 μm；流動相，10 mmol NH_4HCO_3+0.05% NH_3H_2O和ACN（30% ACN，在8 min內直至60%）；這產生6-{[(3R,4S)-4-氟-3-甲基哌啶-1-基]甲基}-3-甲基-N-{5-[(1r,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-1,2,4-三唑-3-基)環丁基]吡啶-3-基}咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲醯胺（2 mg，16.58%）。MS：M/e 531 $(M+1)^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.55 (s, 1H), 8.84 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.49 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.41 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.18 - 8.11 (m, 2H), 7.60 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 4.65 (d, *J* = 50.1 Hz, 1H), 3.61 (s, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.91 (d, *J* = 3.8 Hz, 2H), 2.62 - 2.52 (m, 8H), 2.32 - 2.21 (m, 1H), 2.10 - 1.99 (m, 1H), 1.92 - 1.80 (m, 3H), 1.10 (d, *J* = 4.7 Hz, 3H), 0.90 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H) ppm。

【0538】 **化合物A56**：6-{[(環丁基甲基)胺基]甲基}-3-甲基-N-{5-[(1r,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-1,2,4-三唑-3-基)環丁基]吡啶-3-基}咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲醯胺

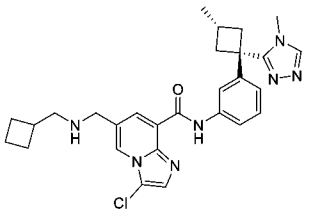
【0539】



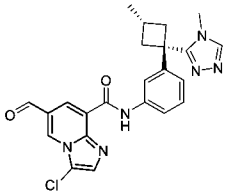
【0540】 從相應的起始材料開始，根據與**化合物A55**相似的程序合成**化合物A56**，以給出產物（12.3 mg，35.54%）。MS：M/e 499 $(M+1)^+$; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.56 (s, 1H), 8.84 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.47 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.40 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.20 - 8.10 (m, 2H), 7.59 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.91 (d, *J* = 3.9

Hz, 2H), 2.64 - 2.55 (m, 4H), 2.53 (d, *J* = 1.2 Hz, 4H), 2.49 - 2.33 (m, 2H), 2.07 - 1.92 (m, 2H), 1.91 - 1.75 (m, 2H), 1.75 - 1.54 (m, 2H), 1.10 (d, *J* = 4.9 Hz, 3H) ppm。

【0541】 **化合物A57**：3-氯-6-(((環丁基甲基)胺基)甲基)-N-(3-((1s,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲醯胺

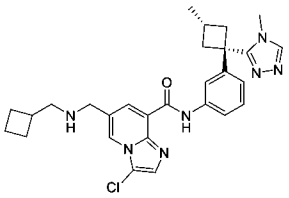


【0542】 步驟1：3-氯-6-甲醯基-N-(3-((1s,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲醯胺



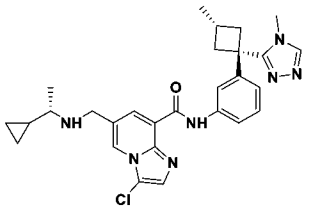
【0543】 將3-氯-6-甲醯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸（72.10 mg，320.99 umol）、3-((1s,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯胺（77.78 mg，320.99 umol）、HATU（146.46 mg，385.19 umol）、DIEA（124.46 mg，962.98 umol，167.73 uL）、DMF（1 mL）中的混合物在25°C攪拌2小時。將混合物倒入20 ml H_2O中，將固體過濾出，將固體在真空中濃縮。獲得化合物3-氯-6-甲醯基-N-(3-((1s,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲醯胺（0.08 g，178.21 umol，55.52%產率）。MS：M/e 449 $(M+1)^+$。

【0544】 步驟2：3-氯-6-(((環丁基甲基)胺基)甲基)-N-(3-((1s,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲醯胺



【0545】 將3-氯-6-甲醯基-N-(3-((1s,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲醯胺（0.04 g，89.11 umol，1當量）、環丁基甲胺（43.34 mg，356.42 umol，HCl）、TEA（36.07 mg，356.42 umol，49.61 uL）、$NaBH(OAc)_3$（56.66 mg，267.32 umol）、DCE（2 mL）的混合物在20°C攪拌12小時。將殘餘物藉由製備型HPLC（柱：Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40 mm*10 um；流動相：[水（NH_4HCO_3）-ACN]；B%：45%-75%，8 min）純化。獲得化合物3-氯-6-(((環丁基甲基)胺基)甲基)-N-(3-((1s,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲醯胺（11.37 mg，21.95 umol，24.63%產率）。MS：M/e 518 $(M+1)^+$。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.96 (s, 1 H), 8.51 (s, 1 H), 8.30 (s, 1 H), 8.22 (s, 1 H), 7.95 (s, 1 H), 7.72 (s, 1 H), 7.66 (d, *J*=8.00 Hz, 1 H), 7.42 (t, *J*=7.94 Hz, 1 H), 7.17 (d, *J*=7.88 Hz, 1 H), 3.83 (s, 2 H), 3.19 (s, 3 H), 2.83 (s, 2 H), 2.54 (d, *J*=7.00 Hz, 5 H), 2.41 (d, *J*=14.88 Hz, 2H), 1.93 - 2.05 (m, 2 H), 1.74 - 1.88 (m, 2 H), 1.57 - 1.69 (m, 2 H), 1.09 (d, *J*=4.88 Hz, 3 H) ppm。

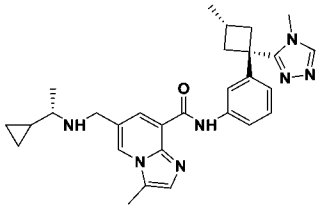
【0546】 **化合物A58**：3-氯-6-((((S)-1-環丙基乙基)胺基)甲基)-N-(3-((1s,3R)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲醯胺



【0547】 從相應的起始材料開始，根據與**化合物A57**相似的程序合成**化合**

物A58，獲得（14.59 mg，28.16 umol，31.61%產率）。MS：M/e 518 $(M+1)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.95 (s, 1 H), 8.52 (s, 1 H), 8.30 (s, 1 H), 8.24 (s, 1 H), 7.94 (s, 1 H), 7.73 (s, 1 H), 7.66 (d, *J*=8.12 Hz, 1 H), 7.42 (t, *J*=7.88 Hz, 1 H), 7.16 (d, *J*=7.74 Hz, 1 H), 3.84 - 4.03 (m, 2 H), 3.20 (s, 3 H), 2.84 (d, *J*=3.38 Hz, 2 H), 2.52 - 2.61 (m, 3 H), 2.33 - 2.43 (m, 1 H), 1.91 (dd, *J*=8.00, 6.50 Hz, 1 H), 1.05 - 1.12 (m, 6 H), 0.64 - 0.74 (m, 1 H), 0.40 - 0.50 (m, 1 H), 0.29 - 0.37 (m, 1 H), 0.20 (d, *J*=9.20, 4.73 Hz, 1 H), 0.03 (m, 1 H) ppm。

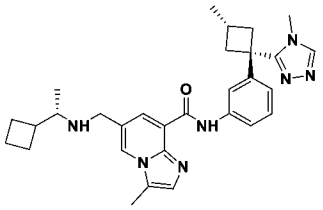
【0548】 **化合物A59**：6-((((S)-1-環丙基乙基)胺基)甲基)-3-甲基-N-(3-((1s,3R)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲醯胺



【0549】 從相應的起始材料開始，根據與**化合物A46**相似的程序合成**化合物A59**，以給出產物（33.69 mg，29.01%產率）。MS：M/e 484 $(M+1)^+$; H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12.45 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.33 - 8.28 (m, 1H), 8.22 - 8.14 (m, 1H), 7.77 - 7.73 (m, 1H), 7.70 - 7.62 (m, 1H), 7.58 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.46 - 7.38 (m, 1H), 7.18 - 7.10 (m, 1H), 3.98 - 3.79 (m, 2H), 3.20 (s, 3H), 2.90 - 2.77 (m, 2H), 2.55 (br d, *J* = 8.0 Hz, 3H), 2.53 (s, 3H), 1.98 - 1.85 (m, 1H), 1.13 - 1.08 (m, 6H), 0.77 - 0.65 (m, 1H), 0.51 - 0.41 (m, 1H), 0.39 - 0.29 (m, 1H), 0.26 - 0.16 (m, 1H), 0.08 - 0.01 (m, 1H) ppm。

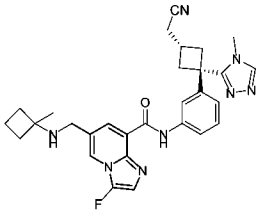
【0550】 **化合物A60**：6-((((S)-1-環丁基乙基)胺基)甲基)-3-甲基-N-(3-

((1s,3R)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲醯胺

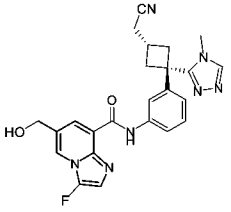


【0551】 從相應的起始材料開始，根據與**化合物A46**相似的程序合成**化合物A60**，以給出產物（2.40 mg，13.40%產率）。MS：M/e 512 $(M+1)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12.46 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.18 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.65 (br d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.41 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.03 - 3.66 (m, 2H), 3.20 (s, 3H), 2.84 (br d, *J* = 4.0 Hz, 2H), 2.62 - 2.51 (m, 6H), 2.48 - 2.39 (m, 1H), 2.27 - 2.12 (m, 1H), 2.10 - 1.57 (m, 7H), 1.09 (br d, *J* = 8.0 Hz, 3H), 0.92 (d, *J* = 8.0 Hz, 3H) ppm。

【0552】 **化合物A61**：N-(3-((1s,3s)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑3基)環丁基)苯基)3氟6(((1甲基環丁基)胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲醯胺



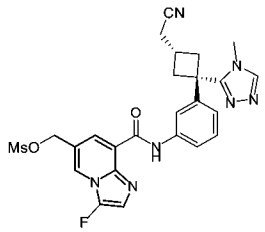
【0553】 步驟1：N-(3-((1s,3s)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-3-氟-6-(羥基甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲醯胺



【0554】 將[3-氟-6-(羥基甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-羰基]氧基鋰（0.2 g，

740.42 umol，80%純度，1當量）、2-((1s,3s)-3-(3-胺基苯基)-3-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)乙腈（197.93 mg，740.42 umol，1當量）、HATU（337.84 mg，888.50 umol，1.2當量）、DIEA（287.08 mg，2.22 mmol，386.89 uL，3當量）、DMF（4 mL）的混合物在25°C攪拌2小時。將混合物倒入50 ml H_2O中，用二氯甲烷（30 mL * 2）萃取，用鹽水（20 mL * 2）洗滌，將合併的有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾並在減壓下濃縮，以給出殘餘物。將殘餘物藉由製備型HPLC（柱：Waters Xbridge BEH C18 100*30 mm*10 um；流動相：[水（NH_4HCO_3）-ACN]；B%：20%-50%，8 min）純化。獲得化合物N-(3-((1s,3s)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-3-氟-6-(羥基甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲醯胺（0.045 g，97.94 umol，13.23%產率）。MS：M/e 460 $(M+1)^+$

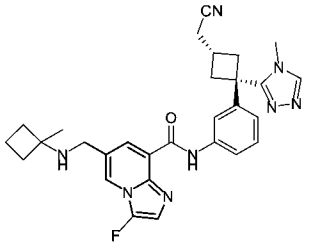
【0555】 步驟2：(8-((3-((1s,3s)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)胺基甲醯基)-3-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)甲基甲磺酸酯



【0556】 在0°C，向N-(3-((1s,3s)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-3-氟-6-(羥基甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲醯胺（0.045 g，97.94 umol，1當量）、TEA（99.10 mg，979.38 umol，136.32 uL，10當量）、DMF（2 mL）的混合物中添加MsCl（53.85 mg，470.10 umol，36.39 uL，4.8當量），然後將混合物加溫至25°C，持續2小時。將混合物用二氯甲烷（20 mL）稀釋，用H_2O（15 mL * 3）洗滌，將合併的有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾並在減壓下濃縮，以給出殘餘物。獲得化合物(8-((3-

((1s,3s)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)胺基甲醯基)-3-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)甲基甲磺酸酯（0.045 g，粗品）。MS：M/e 538 $(M+1)^+$

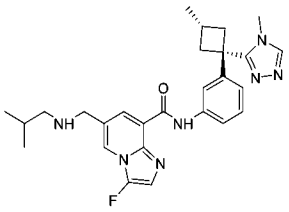
【0557】 步驟3：N-(3-((1s,3s)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-3-氟-6-(((1-甲基環丁基)胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲醯胺



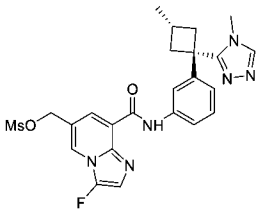
【0558】 向1-甲基環丁胺（57.25 mg，470.79 umol，5當量，HCl）、DMF（2 mL）、TEA（47.64 mg，470.79 umol，65.53 uL，5當量）的混合物中添加(8-((3-((1s,3s)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)胺基甲醯基)-3-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)甲基甲磺酸酯（0.045 g，94.16 umol，1當量）、Cs_2CO_3（61.36 mg，188.32 umol，2當量）。將混合物在25°C攪拌2小時。將溶液藉由製備型HPLC（柱：Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40 mm*10 um；流動相：[水（NH_4HCO_3）-ACN]；B%：30%-60%，8 min）純化。獲得化合物N-(3-((1s,3s)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-3-氟-6-(((1-甲基環丁基)胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲醯胺（14.18 mg，26.93 umol，28.60%產率）。MS：M/e 527 $(M+1)^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.95 (s, 1 H), 8.49 (d, *J*=0.88 Hz, 1 H), 8.32 (s, 1 H), 8.17 (d, *J*=1.50 Hz, 1 H), 7.72 (d, *J*=1.63 Hz, 1 H), 7.66 - 7.71 (m, 1 H), 7.62 (d, *J*=6.88 Hz, 1 H), 7.44 (t, *J*=7.94 Hz, 1 H), 7.21 (d, *J*=7.75 Hz, 1 H), 3.74 (s, 2 H), 3.22 (s, 3 H), 2.84 - 2.94 (m, 2 H), 2.66 - 2.81 (m, 5 H), 2.44 (s, 1 H), 1.94 - 2.05 (m, 2

H), 1.63 - 1.80 (m, 4 H), 1.26 (s, 3 H) ppm。

【0559】 **化合物A62**：3-氟-6-((異丁基胺基)甲基)-N-(3-((1s,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲醯胺



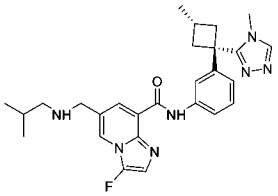
【0560】 步驟1：(3-氟-8-((3-((1s,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)胺基甲醯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)甲基甲磺酸酯



【0561】 在0°C，向3-氟-6-(羥基甲基)-N-(3-((1s,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲醯胺（0.077 g，177.23 umol）和TEA（143.47 mg，1.42 mmol）在DMF（3 mL）中的溶液中添加MsCl（101.51 mg，886.15 umol）。將混合物在0°C-25°C攪拌2小時。LCMS顯示3-氟-6-(羥基甲基)-N-(3-((1s,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲醯胺剩餘。然後在0°C，將TEA（143.47 mg，1.42 mmol）和MsCl（101.51 mg，886.15 umol）添加至反應中。將混合物在25°C攪拌1 h。將混合物用DCM（5 mL）稀釋，然後倒入H_2O（2 mL）中，用DCM（5 mL × 3）萃取並經Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮，以給出粗產物。將化合物(3-氟-8-((3-((1s,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)胺基甲醯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)甲基甲磺酸酯（90 mg，粗品）直接用於下一步驟。MS：M/e 453 $(M+1)^+$。

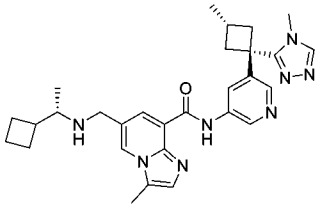
【0562】 步驟2：3-氟-6-((異丁基胺基)甲基)-N-(3-((1s,3s)-3-甲基-1-(4-

甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲醯胺



【0563】 向(3-氟-8-((3-((1s,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)胺基甲醯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)甲基甲磺酸酯（0.09 g，175.59 umol）和2-甲基丙-1-胺（64.21 mg，877.95 umol）在DMF（2 mL）中的溶液中添加Cs_2CO_3（114.42 mg，351.18 umol）。將混合物在25°C攪拌12小時。將混合物過濾並藉由製備型HPLC（柱 = Waters Xbridge Prep OBD C^{18} 150*40 mm*10 um；流動相 = 水（NH_4HCO_3）-ACN，B% = 35%-65%；8 min）純化，以給出產物（13.47 mg，15.4%產率）。MS：M/e 490 $(M+1)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 11.95 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.17 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.68 - 7.64 (m, 1H), 7.62 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.42 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.19 (s, 3H), 2.87 - 2.80 (m, 2H), 2.55 (br d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 2.32 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.68 (td, *J* = 6.4, 13.3 Hz, 1H), 1.09 (d, *J* = 5.2 Hz, 3H), 0.87 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H) ppm。

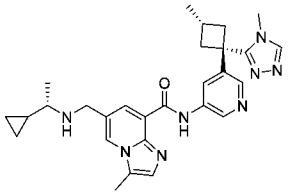
【0564】 **化合物A63**：6-({[(1S)-1-環丁基乙基]胺基}甲基)-3-甲基-N-{5-[(1r,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-1,2,4-三唑-3-基)環丁基]吡啶-3-基}咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲醯胺



【0565】 從相應的起始材料開始，根據與**化合物A55**相似的程序合成**化合物A63**，以給出產物（4.6 mg，18.51%）。MS：M/e 513 $(M+1)^+$。^{1}H NMR

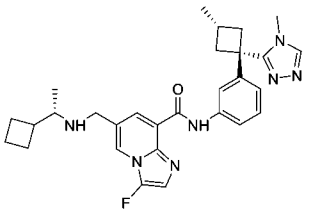
(300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.56 (s, 1H), 8.85 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.19 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.17 - 8.12 (m, 1H), 7.59 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 3.93 - 3.73 (m, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.91 (d, J = 3.5 Hz, 2H), 2.59 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 2.56 - 2.51 (m, 4H), 2.48 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 2.21 (s, 1H), 2.07 - 1.95 (m, 1H), 1.95 - 1.82 (m, 1H), 1.82 - 1.61 (m, 4H), 1.10 (d, J = 5.0 Hz, 3H), 0.93 (d, J = 6.2 Hz, 3H) ppm。

【0566】 **化合物A64**：6-((((S)-1-環丙基乙基)胺基)甲基)-3-甲基-N-(5-((1s,3R)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲醯胺



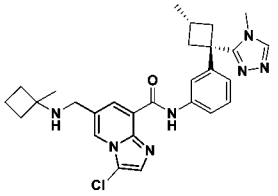
【0567】 從相應的起始材料開始，根據與**化合物A55**相似的程序合成**化合物A64**，以給出產物（3.0 mg，8.72%）。MS：M/e 499 $(M+1)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.56 (s, 1H), 8.85 (m, 1H), 8.49 (m, 1H), 8.41 (m, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.19 (m, 1H), 8.15 (m, 1H), 7.59 (s, 1H), 3.90 (m, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.92 (m, 2H), 2.59 (m, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.48 - 2.32 (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 1.11 (m, 6H), 0.71 (m, 1H), 0.46 (m, 1H), 0.35 (m, 1H), 0.21 (m, 1H), 0.04 (m, 1H) ppm。

【0568】 **化合物A65**：6-((((S)-1-環丁基乙基)胺基)甲基)-3-氟-N-(3-((1s,3R)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲醯胺



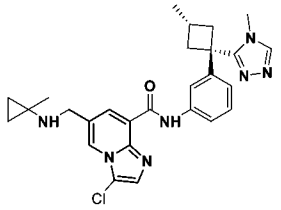
【0569】 從相應的起始材料開始，根據與**化合物A19**相似的程序合成**化合物A65**，獲得（6.04 mg，11.71 umol，15.01%產率）。MS(ESI) m/e [M+1] 516; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.84 - 11.94 (m, 1 H) 8.50 (s, 1 H) 8.26 (s, 1 H) 8.15 - 8.19 (m, 1 H) 7.58 - 7.67 (m, 3 H) 7.35 - 7.41 (m, 1 H) 7.14 (d, *J*=7.74 Hz, 1 H) 3.74 - 3.95 (m, 2 H) 3.15 (s, 3 H) 2.80 (d, *J*=3.00 Hz, 2 H) 2.56 - 2.50 (m, 4 H), 2.20 (d, *J*=2.50 Hz, 1 H) 1.93 - 2.02 (m, 1 H) 1.81 - 1.89 (m, 1 H) 1.59 - 1.79 (m, 5 H) 1.05 (d, *J*=5.00 Hz, 3 H) 0.92 (s, 3 H) ppm。

【0570】 **化合物A66**：3-氯-N-(3-((1s,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-6-(((1-甲基環丁基)胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲醯胺



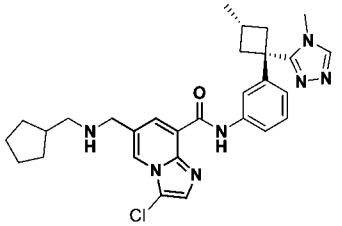
【0571】 從相應的起始材料開始，根據與**化合物A57**相似的程序合成**化合物A66**，以給出產物（6.82 mg，13.16 μmol，14.77%產率）。MS：M/e 518 $(M+1)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.97 (s, 1 H)，8.55 (d, *J*=1.13 Hz, 1 H)，8.30 (s, 1 H)，8.25 (d, *J*=1.50 Hz, 1 H)，7.96 (s, 1 H)，7.73 (s, 1 H)，7.67 (d, *J*=7.88 Hz, 1 H)，7.42 (t, *J*=7.94 Hz, 1 H)，7.17 (d, *J*=7.88 Hz, 1 H)，3.79 (s, 2 H)，3.20 (s, 3 H)，2.52 - 2.90 (m, 6 H)，1.93 - 2.11 (m, 2 H)，1.61 - 1.81 (m, 4 H)，1.26 (s, 3 H)，1.09 (d, *J*=5.38 Hz, 3 H) ppm。

【0572】 **化合物A67**：3-氯-N-(3-((1s,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-6-(((1-甲基環丙基)胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲醯胺



【0573】 從相應的起始材料開始，根據與**化合物A57**相似的程序合成**化合物A67**，以給出產物（17.27 mg，34.26 umol，38.45%產率）。MS：M/e 504 $(M+1)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.96 (s, 1 H)，8.48 - 8.61 (m, 1 H), 8.29 (s, 1 H), 8.19 (d, *J*=0.88 Hz, 1 H), 7.96 (s, 1 H), 7.57 - 7.77 (m, 2 H), 7.34 - 7.48 (m, 1 H), 7.11 - 7.21 (m, 1 H), 3.90 (s, 2 H), 3.19 (s, 3 H), 2.80 - 2.87 (m, 2 H), 2.55 (d, *J*=6.00 Hz, 3 H), 1.28 (s, 3 H), 1.09 (d, *J*=5.00 Hz, 3H), 0.53 (s, 2H)，0.33 (d, *J*=1.74 Hz, 2H) ppm。

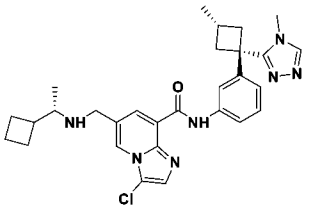
【0574】 **化合物A68**：3-氯-6-(((環戊基甲基)胺基)甲基)-N-(3-((1s,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲醯胺



【0575】 從相應的起始材料開始，根據與**化合物A57**相似的程序合成**化合物A68**，以給出產物（10.14 mg，19.06 umol，14.26%產率）。MS：M/e 532 $(M+1)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 11.96 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.27 - 8.19 (m, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.77 - 7.69 (m, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.42 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.22 - 7.13 (m, 1H),

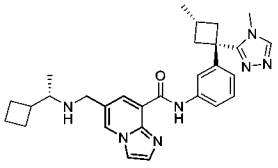
3.92 - 3.82 (m, 2H), 3.19 (s, 3H), 2.84 (d, *J* = 3.2 Hz, 2H), 2.55 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 2.45 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.05 - 1.88 (m, 1H), 1.77 - 1.64 (m, 2H), 1.59 - 1.49 (m, 2H), 1.49 - 1.40 (m, 2H), 1.27 - 1.12 (m, 2H), 1.09 (d, *J* = 5.2 Hz, 3H) ppm。

【0576】 **化合物A69**：3-氯-6-((((S)-1-環丁基乙基)胺基)甲基)-N-(3-((1s,3R)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲醯胺

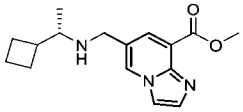


【0577】 從相應的起始材料開始，根據與**化合物A57**相似的程序合成**化合物A69**，以給出產物（12.7 mg，23.87 umol，17.86%產率）。MS：M/e 532 $(M+1)^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12.01 - 11.92 (m, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.24 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.75 - 7.69 (m, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.47 - 7.35 (m, 1H), 7.22 - 7.12 (m, 1H), 3.94 - 3.78 (m, 2H), 3.19 (s, 3H), 2.84 (d, *J* = 3.2 Hz, 2H), 2.60 - 2.52 (m, 3H), 2.49 - 2.44 (m, 1H), 2.25 - 2.12 (m, 1H), 2.06 - 1.93 (m, 1H), 1.92 - 1.82 (m, 2H), 1.81 - 1.71 (m, 2H), 1.71 - 1.59 (m, 2H), 1.09 (d, *J* = 4.8 Hz, 3H), 0.92 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H) ppm。

【0578】 **化合物A70**：6-((((S)-1-環丁基乙基)胺基)甲基)-N-(3-((1s,3R)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲醯胺

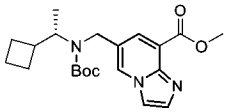


【0579】 步驟A：甲基 (S)-6-(((1-環丁基乙基)胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸酯



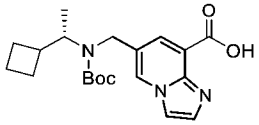
【0580】 將甲基 6-甲醯基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸酯（50 mg，0.25 mmol）、(S)-1-環丁基乙-1-胺鹽酸鹽（51 mg，0.38 mmol）和TEA（38 mg，0.38 mmol）在DCM（2 mL）中的溶液在室溫攪拌30 min。在冰浴下冷卻後，添加$NaBH(OAc)_3$（81 mg，0.38 mmol），隨後添加AcOH（0.1 mL）。將混合物在室溫攪拌過夜。向其中添加水（2 mL），用$NaHCO_3$溶液鹼化並用DCM（8 mL）萃取。將有機層乾燥，濃縮並藉由製備型TLC（DCM : MeOH = 10 : 1）純化，以得到產物（34 mg，49%）。MS：M/e 288 $(M+1)^+$

【0581】 步驟B：甲基 (S)-6-(((三級丁氧基羰基)(1-環丁基乙基)胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸酯



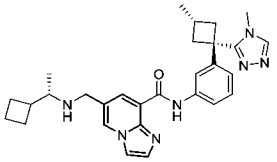
【0582】 向甲基 (S)-6-(((1-環丁基乙基)胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸酯（34 mg，0.12 mmol）在DCM（2 mL）中的溶液中添加$(Boc)_2O$（39 mg，0.18 mmol），隨後添加TEA（19 mg，0.18 mmol）和DMAP（2 mg，0.01 mmol）。將溶液在室溫攪拌過夜。將其濃縮並藉由製備型TLC（EA）純化，以得到產物（11 mg，24%）。MS：M/e 388 $(M+1)^+$

【0583】 步驟C：(S)-6-(((三級丁氧基羰基)(1-環丁基乙基)胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸



【0584】 將$LiOH.H_2O$溶液（5 mg，0.1 mmol，在1 mL水中）添加至甲基(S)-6-(((三級丁氧基羰基)(1-環丁基乙基)胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸酯（11 mg，0.03 mmol）在MeOH（2 mL）中的溶液中並將其在室溫攪拌4小時。將反應混合物蒸發，溶解於水（2 mL）中並凍乾，以得到產物（11 mg，粗品）。MS：M/e 374 $(M+1)^+$

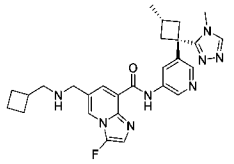
【0585】 步驟D：6-((((S)-1-環丁基乙基)胺基)甲基)-N-(3-((1s,3R)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲醯胺



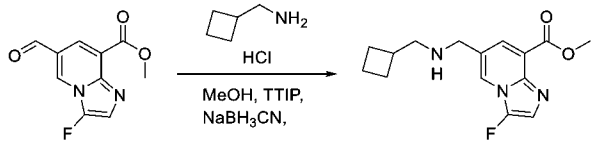
【0586】 向(S)-6-(((三級丁氧基羰基)(1-環丁基乙基)胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸（11 mg，0.03 mmol）和3-((1s,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯胺（8 mg，0.03 mmol）在DMF（1 mL）中的溶液中添加HATU（19 mg，0.05 mmol）和DIEA（8 mg，0.06 mmol）。將反應混合物在室溫攪拌1小時，然後添加水（3 mL），用DCM（5 mL）萃取並用鹽水（5 mL）洗滌。將有機層乾燥，濃縮，以得到中間體。將其溶解於DCM（3 mL）中並添加HCl/二噁烷（2 M，0.5 mL）。攪拌2小時後，將溶液濃縮並藉由製備型HPLC（流動相A：0.1% FA-H_2O，流動相B：0.1% FA-ACN）純化，以得到產物（7 mg，48%）。^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.70 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.68 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.42 (t, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.17 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 4.11-3.98 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.96-2.92 (m, 3H), 2.67-2.64 (m, 1H), 2.61-2.56 (m, 2H), 2.44-2.38 (m, 1H), 2.16-2.13 (m, 1H), 2.05-2.01 (m, 1H), 1.94-1.77 (m, 4H), 1.14 (t, *J*=4.0 Hz, 6H) ppm。

MS：M/e 498 $(M+1)^+$

【0587】 **化合物A71**：6-{[(環丁基甲基)胺基]甲基}-3-氟-N-{5-[(1r,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-1,2,4-三唑-3-基)環丁基]吡啶-3-基}咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲醯胺

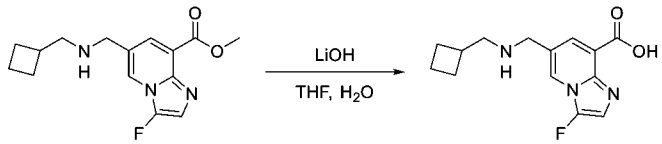


【0588】 步驟1：甲基 6-{[(環丁基甲基)胺基]甲基}-3-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸酯



【0589】 在室溫，向甲基 3-氟-6-甲醯基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸酯（250 mg，0.994 mmol，1當量，88.3%）和1-環丁基甲胺鹽酸鹽（255 mg，1.992 mmol，2.00當量，95%）在MeOH（10 mL，99%）中的攪拌混合物中逐滴添加異丙醇鈦(IV)（1.2 g，4.011 mmol，4.04當量，95%）。將所得混合物在室溫攪拌3小時。在室溫，向以上混合物中分批添加$NaBH_3CN$（132 mg，1.996 mmol，2.01當量，95%）。將所得混合物在室溫再攪拌3小時。將所得混合物在真空下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法純化，其中用CH_2Cl_2/MeOH（8：1）洗脫，以提供甲基 6-{[(環丁基甲基)胺基]甲基}-3-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸酯（160 mg，44.00%）。MS：M/e 292 $(M+1)^+$。

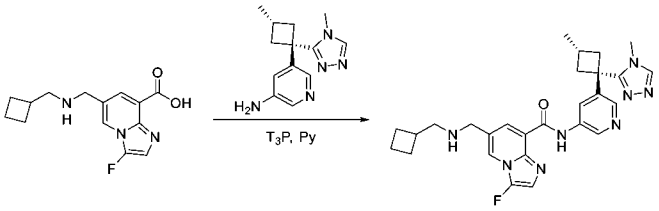
步驟2：6-{[(環丁基甲基)胺基]甲基}-3-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸



【0590】 向甲基 6-{[(環丁基甲基)胺基]甲基}-3-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸酯（145 mg，0.396 mmol，1當量，79.6%）在THF（3 mL，99%）和

H_2O（1.5 mL，99%）中的攪拌溶液中分批添加LiOH（20 mg，0.793 mmol，2.00當量，95%）。將所得混合物在室溫攪拌3小時。將混合物用HCl（1 M）酸化至pH = 3。將所得混合物在真空下濃縮。將殘餘物藉由反相快速層析法在以下條件下進行純化：柱，C18矽膠；流動相，在水中的MeCN（0.1% FA），0%；檢測器，UV 254 nm。這產生6-{[(環丁基甲基)胺基]甲基}-3-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸（40 mg，36.05%）。MS：M/e 278 $(M+1)^+$。

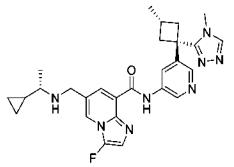
【0591】 步驟3：6-{[(環丁基甲基)胺基]甲基}-3-氟-N-{5-[(1r,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-1,2,4-三唑-3-基)環丁基]吡啶-3-基}咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲醯胺



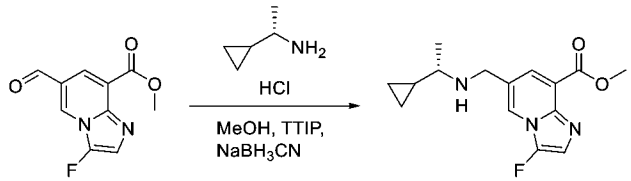
【0592】 在室溫，向6-{[(環丁基甲基)胺基]甲基}-3-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸（25 mg，0.089 mmol，1當量，99.0%）和5-[(1r,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-1,2,4-三唑-3-基)環丁基]吡啶-3-胺（23 mg，0.090 mmol，1.01當量，95.0%）在吡啶（1.5 mL，95%）中的攪拌混合物中逐滴添加T_3P（568 mg，0.893 mmol，10.00當量，50%）。將所得混合物在室溫攪拌30 min。將所得混合物在真空下濃縮。將粗產物（100 mg）藉由製備型HPLC在以下條件下進行純化（2#SHIMADZU（HPLC-01））：柱，YMC-Actus Triart C18 ExRS，30*150 mm，5 μm；流動相，10 mmol NH_4HCO_3+0.05% NH_3H_2O和ACN（15% ACN，在8 min內直至45%）；這產生6-{[(環丁基甲基)胺基]甲基}-3-氟-N-{5-[(1r,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-1,2,4-三唑-3-基)環丁基]吡啶-3-基}咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲醯胺（12.4 mg，26.45%）。MS：M/e 503 $(M+1)^+$。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.02 (s, 1H), 8.85 (d, J = 2.3

Hz, 1H), 8.48 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.42 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.16 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.13 - 8.08 (m, 1H), 7.62 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 3.79 (s, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.95 - 2.85 (m, 2H), 2.64 - 2.56 (m, 3H), 2.54 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.48 - 2.36 (m, 1H), 2.05 - 1.93 (m, 2H), 1.91 - 1.71 (m, 2H), 1.70 - 1.56 (m, 2H), 1.10 (d, *J* = 5.0 Hz, 3H) ppm。

【0593】 **化合物A72**：6-({[(1S)-1-環丙基乙基]胺基}甲基)-3-氟-N-{5-[(1r,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-1,2,4-三唑-3-基)環丁基]吡啶-3-基}咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲醯胺



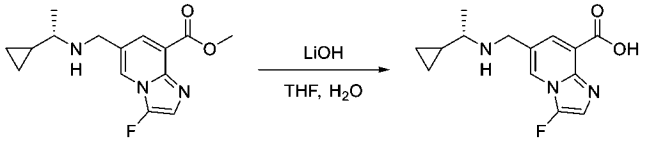
【0594】 步驟1：甲基 6-({[(1S)-1-環丙基乙基]胺基}甲基)-3-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸酯



【0595】 向甲基 3-氟-6-甲醯基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸酯（220 mg，0.874 mmol，1當量，88.3%）和(1S)-1-環丙基乙胺鹽酸鹽（224 mg，1.750 mmol，2.00當量，95%）在MeOH（10 mL，99%）中的攪拌混合物中逐滴添加四(丙烷-2-基氧基)鈦（1.1 g，3.677 mmol，4.21當量，95%）。將所得混合物在室溫攪拌3小時。向以上混合物中分批添加$NaBH_3CN$（116 mg，1.754 mmol，2.01當量，95%）。將所得混合物在室溫再攪拌3小時。將所得混合物在真空下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法純化，其中用CH_2Cl_2/MeOH（8：1）洗脫，以提供甲基 6-({[(1S)-1-環丙基乙基]胺基}甲基)-3-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸酯（150 mg，45.52%）。MS：M/e 292

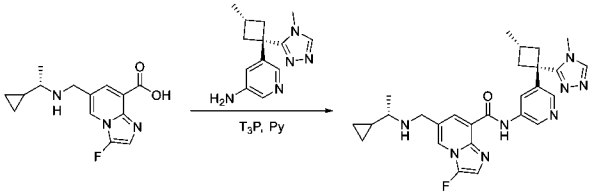
$(M+1)^+$。

【0596】 步驟2：6-({[(1S)-1-環丙基乙基]胺基}甲基)-3-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸



【0597】 向甲基 6-({[(1S)-1-環丙基乙基]胺基}甲基)-3-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸酯（145 mg，0.385 mmol，1當量，77.3%）在THF（2 mL，99%）和H_2O（1 mL，99%）中的攪拌溶液中分批添加LiOH（20 mg，0.793 mmol，2.06當量，95%）。將所得混合物在室溫攪拌3小時。將混合物用HCl（1 M）酸化至pH = 4。將所得混合物在真空下濃縮。將殘餘物藉由反相快速層析法在以下條件下進行純化：柱，C18矽膠；流動相，在水中的MeCN（0.1% FA），0%；檢測器，UV 254 nm。這產生6-({[(1S)-1-環丙基乙基]胺基}甲基)-3-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸（45 mg，37.75%）。MS：M/e 278 $(M+1)^+$。

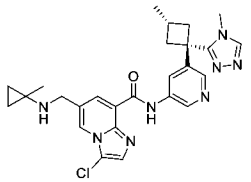
【0598】 步驟3：6-({[(1S)-1-環丙基乙基]胺基}甲基)-3-氟-N-{5-[(1r,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-1,2,4-三唑-3-基)環丁基]吡啶-3-基}咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲醯胺



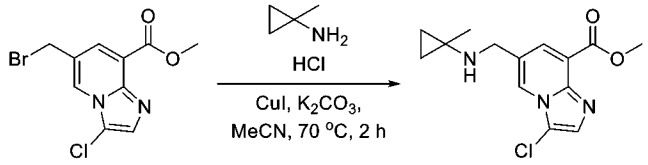
【0599】 在室溫，向6-({[(1S)-1-環丙基乙基]胺基}甲基)-3-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸（20 mg，0.065 mmol，1當量，89.5%）和5-[(1r,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-1,2,4-三唑-3-基)環丁基]吡啶-3-胺（17 mg，0.066 mmol，1.03當量，95.0%）在吡啶（1.5 mL，95%）中的攪拌混合物中逐滴添加T_3P（411

mg，0.646 mmol，10.01當量，50%）。將所得混合物在室溫攪拌30 min。將所得混合物在真空下濃縮。將粗產物（100 mg）藉由製備型HPLC在以下條件下進行純化（2#SHIMADZU（HPLC-01））：柱，XBridge Prep OBD C18柱，30*150 mm，5 μm；流動相，水（10 mmol/L NH_4HCO_3+0.1% $NH_3.H_2O$）和ACN（25% ACN，在8 min內直至55%）；這產生6-({[(1S)-1-環丙基乙基]胺基}甲基)-3-氟-N-{5-[(1r,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-1,2,4-三唑-3-基)環丁基]吡啶-3-基}咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲醯胺（7.6 mg，22.86%）。MS：M/e 503 $(M+1)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.02 (s, 1H), 8.85 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.50 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.42 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.18 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.14 - 8.08 (m, 1H), 7.62 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 3.96 - 3.82 (m, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.95 - 2.85 (m, 2H), 2.64 - 2.53 (m, 3H), 1.96 - 1.85 (m, 1H), 1.15 - 1.07 (m, 6H), 0.76 - 0.63 (m, 1H), 0.50 - 0.39 (m, 1H), 0.39 - 0.29 (m, 1H), 0.25 - 0.15 (m, 1H), 0.06 - 0.00 (m, 1H) ppm。

【0600】 **化合物A73**：3-氯-N-(5-((1s,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)吡啶-3-基)-6-(((1-甲基環丙基)胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲醯胺

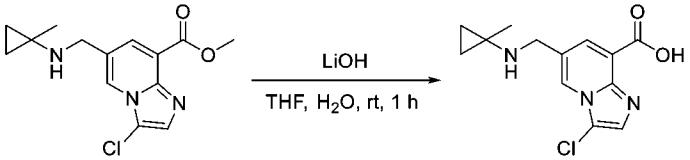


【0601】 **步驟1**：甲基 3-氯-6-(((1-甲基環丙基)胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸酯



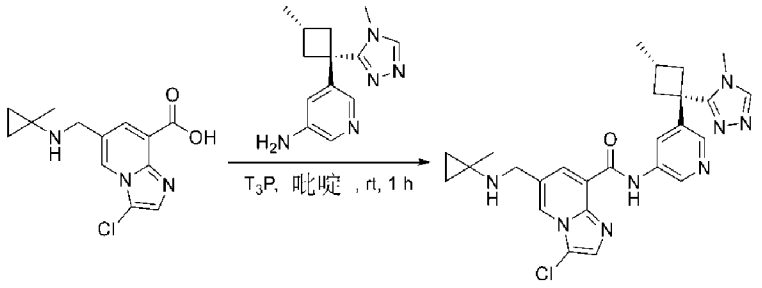
【0602】 將甲基 6-(溴甲基)-3-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸酯（200 mg，0.652 mmol，1當量，98.9%）、1-甲基環丙-1-胺鹽酸鹽（150 mg，1.325 mmol，2.03當量，95%）、NaI（100 mg，0.634 mmol，0.97當量，95%）和K_2CO_3（190 mg，1.306 mmol，2.00當量，95%）在MeCN（10 mL，95%）中的溶液在70°C在氮氣氣氛下攪拌2 h。允許混合物冷卻至室溫。將所得混合物在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法純化，其中用DCM/MeOH（10 : 1）洗脫，以提供甲基 3-氯-6-([(1-甲基環丙基)胺基]甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸酯（106 mg，43.69%）。MS：M/e 294 $(M+1)^+$

【0603】 **步驟2**：3-氯-6-(((1-甲基環丙基)胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸



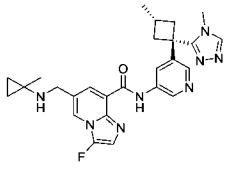
【0604】 在0°C，向甲基 3-氯-6-([(1-甲基環丙基)胺基]甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸酯（106 mg，0.285 mmol，1當量，78.9%）在THF（1.5 mL，95%）和H_2O（0.5 mL，26.367 mmol，92.61當量，95%）中的攪拌溶液中分批添加LiOH（14 mg，0.555 mmol，1.95當量，95%）。將所得混合物在室溫攪拌1 h。將混合物用HCl（3 N）酸化至pH 4。將所得混合物在減壓下濃縮。將殘餘物藉由反相快速層析法在以下條件下進行純化：柱，C18矽膠；流動相，在水中的MeCN（0.1% TFA），在4 min內5%至10%梯度；檢測器，UV 220 nm。這產生3-氯-6-([(1-甲基環丙基)胺基]甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸（75 mg，94.08%）。

【0605】 **步驟3**：3-氯-N-(5-((1s,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)吡啶-3-基)-6-(((1-甲基環丙基)胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲醯胺

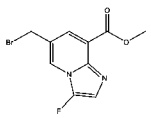


【0606】 在室溫，向3-氯-6-([(1-甲基環丙基)胺基]甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸（75 mg，0.268 mmol，1當量，99.9%）和5-[(1r,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-1,2,4-三唑-3-基)環丁基]吡啶-3-胺（69 mg，0.269 mmol，1.01當量，95%）在吡啶（2 mL，95%）中的攪拌溶液中逐滴添加T_3P（1.70 g，2.680 mmol，10當量，50%）。將所得混合物在室溫攪拌30 min。將所得混合物在減壓下濃縮。將粗產物藉由製備型HPLC在以下條件下進行純化：柱，XBridge Prep OBD C18柱，30 x 150 mm，5 μm；流動相，10 mmol NH_4HCO_3 + 0.05% $NH_3.H_2O$和ACN（56% ACN，在9 min內直至86%）；檢測器，254 nm。這產生3-氯-6-([(1-甲基環丙基)胺基]甲基-N-(5-[(1r,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-1,2,4-三唑-3-基)環丁基]吡啶-3-基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲醯胺（53.3 mg，37.51）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.02 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.96-2.86 (m, 2H), 2.64-2.56 (m, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.15-1.05 (m, 3H), 0.58-0.50 (m, 2H), 0.37-0.30 (m, 2H) ppm。MS：M/e 505 $(M+1)^+$

【0607】 **化合物A74**：3-氟-N-(5-((1s,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)吡啶-3-基)-6-(((1-甲基環丙基)胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲醯胺

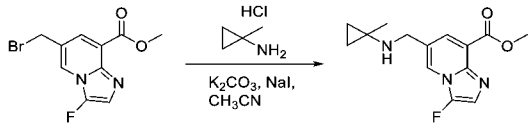


【0608】 步驟1：甲基 6-(溴甲基)-3-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸酯



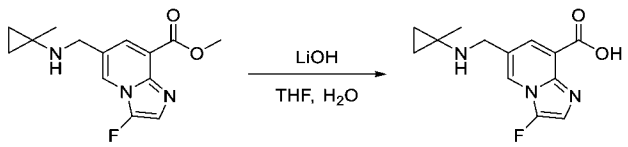
【0609】 在0°C，向甲基 3-氟-6-(羥基甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸酯（200 mg）在CHCl3（5 mL，99%）中的攪拌溶液中分批添加PBr_3（64 mg）。將所得混合物在室溫攪拌3 h。將所得混合物在真空下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法純化，其中用CH_2Cl_2/MeOH（7：1）洗脫，以提供產物（140 mg）。MS：M/e 287 $(M+1)^+$。

【0610】 步驟2：甲基 3-氟-6-(((1-甲基環丙基)胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸酯



【0611】 向10 mL密封管中添加甲基 6-(溴甲基)-3-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸酯（30 mg，0.103 mmol，1當量，98.6%）和1-甲基環丙-1-胺鹽酸鹽（24 mg，0.212 mmol，2.06當量，95%）、NaI（17 mg，0.108 mmol，1.05當量，95%）、K_2CO_3（30 mg，0.206 mmol，2.00當量，95%）、CH_3CN（1 mL，99%）。將所得混合物在70°C攪拌3 h。允許混合物冷卻至室溫。將所得混合物在真空下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法純化，其中用CH_2Cl_2/MeOH（7：1）洗脫，以提供甲基 3-氟-6-([(1-甲基環丙基)胺基]甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸酯（28 mg，85.75%）。MS：M/e 278 $(M+1)^+$。

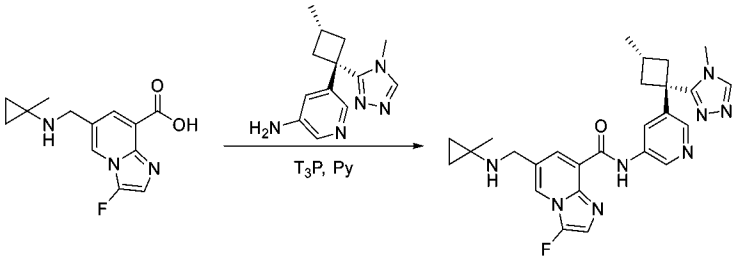
【0612】 步驟3：3-氟-6-(((1-甲基環丙基)胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸



【0613】 向甲基 3-氟-6-([(1-甲基環丙基)胺基]甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-

甲酸酯（28 mg，0.088 mmol，1當量，87.5%）在THF（1.5 mg，99%）和H_2O（0.5 mL，99%）中的攪拌溶液中分批添加LiOH（5 mg，0.198 mmol，2.24當量，95%）。將所得混合物在室溫攪拌1 h。將混合物用HCl（1 M）酸化至pH 3。將所得混合物在真空下濃縮。將殘餘物藉由反相快速層析法在以下條件下進行純化：柱，C18矽膠；流動相，在水中的MeCN（0.1% TFA），0%；這產生3-氟-6-([(1-甲基環丙基)胺基]甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸（22 mg，82.28%）。MS：M/e 264 $(M+1)^+$。

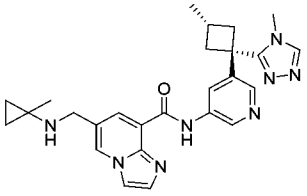
【0614】 步驟4：3-氟-N-(5-((1s,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)吡啶-3-基)-6-(((1-甲基環丙基)胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲醯胺



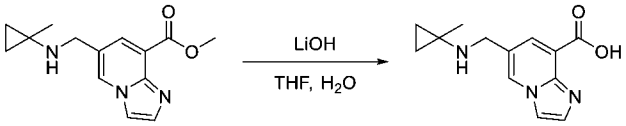
【0615】 向3-氟-6-(((1-甲基環丙基)胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸（19 mg，0.063 mmol，1當量，87.0%）和5-[(1r,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-1,2,4-三唑-3-基)環丁基]吡啶-3-胺（16 mg，0.062 mmol，0.99當量，95.0%）在吡啶（2 mL，95%）中的攪拌混合物中逐滴添加T_3P（400 mg，0.629 mmol，10.01當量，50%）。將所得混合物在室溫攪拌30 min。將所得混合物在真空下濃縮。將粗產物（200 mg）藉由製備型HPLC在以下條件下進行純化（2#SHIMADZU（HPLC-01））：柱，XBridge Prep OBD C18柱，30*150 mm，5 μm；流動相，10 mmol NH_4HCO_3+0.05% NH_3H_2O和ACN（5% ACN，在8 min內直至35%）；這產生3-氟-6-([(1-甲基環丙基)胺基]甲基-N-(5-[(1r,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-1,2,4-三唑-3-基)環丁基]吡啶-3-基咪唑并[1,2-

a]吡啶-8-甲醯胺（9.7 mg，31.05%）。MS：M/e 489 $(M+1)^+$。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.01 (s, 1H), 8.85 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.42 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.15 - 8.08 (m, 2H), 7.63 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 3.91 (s, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.91 (d, J = 3.8 Hz, 2H), 2.59 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.13 (m, 3H), 0.62 - 0.54 (m, 2H), 0.41 - 0.33 (m, 2H) ppm。

【0616】 **化合物A75**：N-(5-((1s,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)吡啶-3-基)-6-(((1-甲基環丙基)胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲醯胺



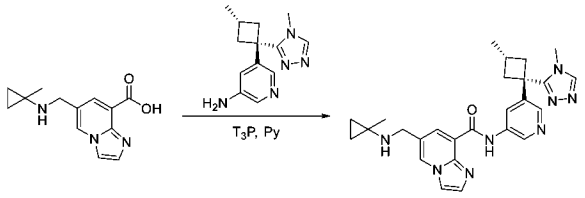
【0617】 步驟1：6-(((1-甲基環丙基)胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸



【0618】 在0°C，向甲基 6-(((1-甲基環丙基)胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸酯（90 mg，0.330 mmol，1當量，95%）在THF（1.5 mL，95%）和H_2O（0.5 mL，26.367 mmol，79.97當量，95%）中的攪拌溶液中分批添加LiOH（17 mg，0.674 mmol，2.05當量，95%）。將所得混合物在室溫攪拌1 h。將混合物用HCl（水溶液）酸化至pH 5。將所得混合物在減壓下濃縮。將殘餘物藉由反相快速層析法在以下條件下進行純化：柱，C18矽膠；流動相，在水中的MeCN（0.1% TFA），在4 min內0%梯度；以給出產物（80 mg，71.12%）。MS：M/e 246 $(M+1)^+$。

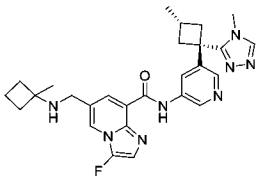
【0619】 步驟2：N-(5-((1s,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)吡啶-3-基)-6-(((1-甲基環丙基)胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲醯

胺

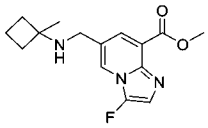


【0620】 在室溫，向甲基 6-(((1-甲基環丙基)胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸酯（88 mg，0.258 mmol，1當量，71.9%）和5-[(1r,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-1,2,4-三唑-3-基)環丁基]吡啶-3-胺（65 mg，0.254 mmol，0.98當量，95.0%）在吡啶（3 mL，95%）中的攪拌溶液中逐滴添加T_3P（1.64 g，2.580 mmol，10當量，50%）。將所得混合物在室溫攪拌30 min。將所得混合物在減壓下濃縮。將粗產物藉由製備型HPLC在以下條件下進行純化（2#SHIMADZU（HPLC-01））：柱，XBridge Prep OBD C18柱，19*250 mm，5 μm；流動相，10 mmol NH_4HCO_3+0.05% NH_3H_2O和ACN（25% ACN，在8 min內直至50%）；這產生6-([(1-甲基環丙基)胺基]甲基-N-(5-[(1r,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-1,2,4-三唑-3-基)環丁基]吡啶-3-基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲醯胺（45.6 mg，36.63%）。MS：M/e 471 $(M+1)^+$。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.50 (s, 1H), 8.85 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.77 - 8.70 (m, 1H), 8.43 - 8.31 (m, 2H), 8.17 - 8.08 (m, 3H), 7.78 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.97 - 2.85 (m, 2H), 2.65 - 2.54 (m, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.10 (d, J = 5.1 Hz, 3H), 0.56 - 0.47 (m, 2H), 0.37 - 0.28 (m, 2H) ppm。

【0621】 **化合物A76**：3-氟-N-(5-((1s,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)吡啶-3-基)-6-(((1-甲基環丁基)胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲醯胺

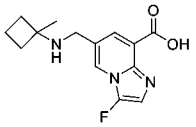


【0622】 **步驟A**：甲基 3-氟-6-(((1-甲基環丁基)胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸酯



【0623】 將甲基 6-(溴甲基)-3-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸酯（100 mg，0.350 mmol）、1-甲基環丁-1-胺鹽酸鹽（64 mg，0.524 mmol）、K_2CO_3（145 mg，1.050 mmol）和NaI（53 mg，0.350 mmol）在CH_3CN（3 mL）中的溶液在室溫攪拌6小時。完成後，將反應用NH_4Cl水溶液（3 mL）淬滅並用EA（2 x 15 mL）萃取，經Na_2SO_4乾燥並在真空下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法純化，其中用DCM/MeOH（20：1）洗脫，以提供標題化合物（80 mg，79%）MS：M/e 292 $(M+1)^+$。

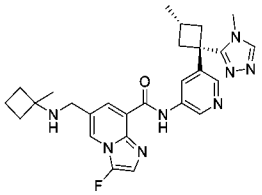
【0624】 **步驟B**：3-氟-6-(((1-甲基環丁基)胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸



【0625】 向甲基 3-氟-6-(((1-甲基環丁基)胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸酯（80 mg，0.275 mmol）在MeOH（3 ml）和H_2O（1 ml）中的溶液中添加LiOH H_2O（35 mg，0.825 mmol）。將混合物溶液在室溫攪拌4小時。將反應混合物在減壓下濃縮。添加HCl（2 N）來調節至PH-6並晾乾，以給出粗產物（80 mg，粗品）。MS：M/e 278 $(M+1)^+$。

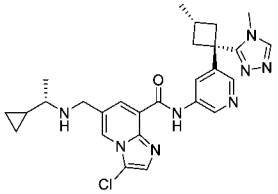
【0626】 **步驟C**：3-氟-N-(5-((1s,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)吡啶-3-基)-6-(((1-甲基環丁基)胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-

8-甲醯胺

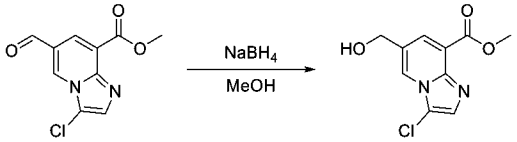


【0627】 向3-氟-6-(((1-甲基環丁基)胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸（60 mg，0.217 mmol）、5-((1s,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)吡啶-3-胺（53 mg，0.217 mmol）在吡啶（3 mL）中的溶液中添加T_3P（414 mg，0.651 mmol，50%，在EA中）。將混合物溶液在室溫攪拌2 h。然後將反應溶液用NH_4Cl水溶液（2 mL）淬滅並用EA（2 x 10 mL）萃取，經Na_2SO_4乾燥並在真空下濃縮，將其藉由製備型HPLC純化，以給出標題化合物（48 mg，44%）。MS：M/e 503 $(M+1)^+$。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.00 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.63 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.23 (s, 3H), 2.90 (d, *J* = 3.1 Hz, 2H), 2.57 (t, *J* = 9.7 Hz, 3H), 2.07 - 1.96 (m, 2H), 1.70 (dt, *J* = 8.7, 5.0 Hz, 4H), 1.28 (s, 3H), 1.09 (d, *J* = 4.8 Hz, 3H) ppm。

【0628】 **化合物A77**：3-氯-6-((((S)-1-環丙基乙基)胺基)甲基)-N-(5-((1s,3R)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲醯胺

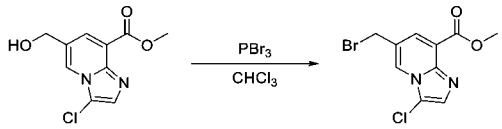


【0629】 **步驟1**：甲基 3-氯-6-(羥基甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸酯



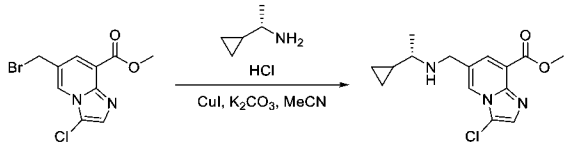
【0630】 在0°C，向甲基 3-氯-6-甲醯基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸酯（800 mg，3.282 mmol，1當量，97.9%）在MeOH中的攪拌溶液中分批添加$NaBH_4$（261 mg，6.554 mmol，2.00當量，95%）。將所得混合物在室溫攪拌1 h。將所得混合物在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法純化，其中用$CH2Cl_2$/MeOH（10 : 1）洗脫，以提供甲基 3-氯-6-(羥基甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸酯（550 mg，55.71%）。MS：M/e 241 $(M+1)^+$。

【0631】 **步驟2**：甲基 6-(溴甲基)-3-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸酯



【0632】 在室溫，向甲基 3-氯-6-(羥基甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸酯（550 mg，1.828 mmol，1當量，80.0%）在$CHCl_3$（10 mL，95%）中的攪拌溶液中逐滴添加PBr_3（0.27 mL，2.742 mmol，1.5當量，95%）。將所得混合物在70°C在氮氣氣氛下攪拌2 h。將所得混合物在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法純化，其中用CH_2Cl_2/MeOH（10 : 1）洗脫，以提供甲基 6-(溴甲基)-3-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸酯（550 mg，98.01%）。MS：M/e 303 $(M+1)^+$。

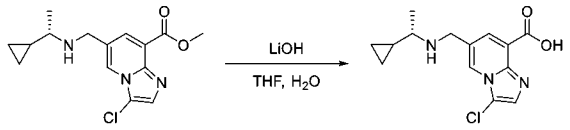
【0633】 **步驟3**：甲基 (S)-3-氯-6-(((1-環丙基乙基)胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸酯



【0634】 將甲基 6-(溴甲基)-3-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸酯（200 mg，0.652 mmol，1當量，98.9%）、(1S)-1-環丙基乙胺鹽酸鹽（170 mg，1.328 mmol，2.04當量，95%）、NaI（100 mg，0.634 mmol，0.97當量，95%）和K_2CO_3（190 mg，1.306 mmol，2.00當量，95%）在MeCN（10 mL，

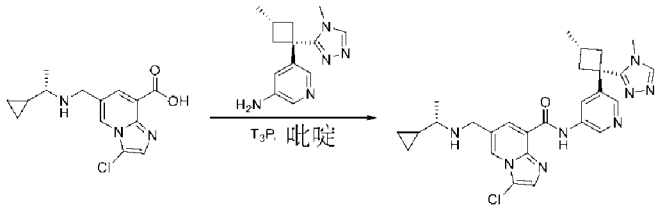
95%）中的溶液在70°C在氮氣氣氛下攪拌2 h。將所得混合物在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法純化，其中用CH_2Cl_2/MeOH（19 : 1）洗脫，以提供甲基 甲基 (S)-3-氯-6-(((1-環丙基乙基)胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸酯（150 mg，61.93%）。MS：M/e 308 $(M+1)^+$。

【0635】 **步驟4**：(S)-3-氯-6-(((1-環丙基乙基)胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸



【0636】 在0°C，向甲基 3-氯-6-(([(1S)-1-環丙基乙基]胺基甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸酯（150 mg，0.404 mmol，1當量，82.8%）在THF（3 mL，95%）和H_2O（1 mL，52.734 mmol，130.68當量，95%）中的攪拌溶液中分批添加LiOH（20 mg，0.793 mmol，1.97當量，95%）。將所得混合物在室溫攪拌1 h。將混合物用HCl（水溶液）酸化至pH 4。將所得混合物在減壓下濃縮。將殘餘物藉由反相快速層析法在以下條件下進行純化：柱，C18矽膠；流動相，在水中的MeCN（0.1% TFA），在4 min內5%至10%梯度；檢測器，UV 220 nm。這產生(S)-3-氯-6-(((1-環丙基乙基)胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸（100 mg，83.10%）。MS：M/e 294 $(M+1)^+$。

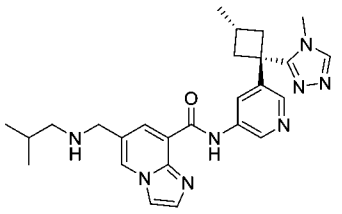
【0637】 **步驟5**：3-氯-6-((((S)-1-環丙基乙基)胺基)甲基)-N-(5-((1s,3R)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲醯胺



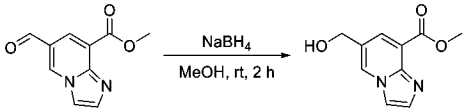
【0638】 在室溫，向3-氯-6-([(1-甲基環丙基)胺基]甲基咪唑并[1,2-a]吡啶

-8-甲酸（75 mg，0.268 mmol，1當量，99.9%）和5-[(1r,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-1,2,4-三唑-3-基)環丁基]吡啶-3-胺（43 mg，0.168 mmol，1.00當量，95%）在吡啶（2 mL，95%）中的攪拌溶液中逐滴添加T_3P（1.07 g，1.680 mmol，10當量，50%）。將所得混合物在室溫攪拌30 min。將所得混合物在減壓下濃縮。將粗產物藉由製備型HPLC在以下條件下進行純化（2#SHIMADZU（HPLC-01））：柱，XBridge Prep OBD C18柱，30*150 mm，5 μm；流動相，10 mmol NH_4HCO_3+0.05% NH_3H_2O和ACN（56% ACN，在9 min內直至86%）；這產生3-氯-6-(([(1S)-1-環丙基乙基]胺基甲基)-N-(5-[(1r,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-1,2,4-三唑-3-基)環丁基]吡啶-3-基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲醯胺（14.2 mg，15.88%）。MS：M/e 294 $(M+1)^+$。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.03 (s, 1H), 8.86 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.15 - 8.08 (m, 1H), 7.96 (s, 1H), 4.04 - 3.86 (m, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.97 - 2.83 (m, 2H), 2.69 - 2.52 (m, 4H), 2.00 - 1.85 (m, 1H), 1.15 - 1.06 (m, 6H), 0.77 - 0.61 (m, 1H), 0.52 - 0.16 (m, 3H) ppm。

【0639】 **化合物A78**：6-((異丁基胺基)甲基)-N-(5-((1s,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲醯胺



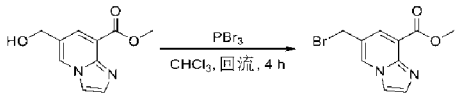
【0640】 步驟1：甲基 6-(羥基甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸酯



【0641】 在0°C，向甲基 6-甲醯基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸酯（2.4 g，7.099 mmol，1當量，60.4%）在MeOH中的攪拌溶液中分批添加$NaBH_4$（566

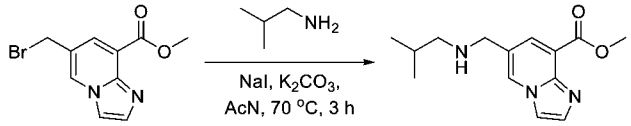
mg，14.214 mmol，2.00當量，95%）。將所得混合物在室溫再攪拌3 h。將所得混合物在真空下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法純化，其中用CH_2Cl_2/MeOH（8：1）洗脫，以提供甲基 6-(羥基甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸酯（575 mg，37.31%）。MS：M/e 207 $(M+1)^+$。

【0642】 步驟2：甲基 6-(溴甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸酯



【0643】 在0°C，向甲基 6-(羥基甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸酯（550 mg，2.534 mmol，1當量，95.0%）在$CHCl_3$（3 mL，99%）中的攪拌溶液中逐滴添加PBr_3（722.00 mg，2.534 mmol，1當量，95%）。將所得混合物在70°C在氮氣氣氛下攪拌3 h。允許混合物冷卻至室溫。將所得混合物在真空下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法純化，其中用CH_2Cl_2/MeOH（8：1）洗脫，以提供甲基 6-(溴甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸酯（410 mg，57.18%）。MS：M/e 269 $(M+1)^+$。

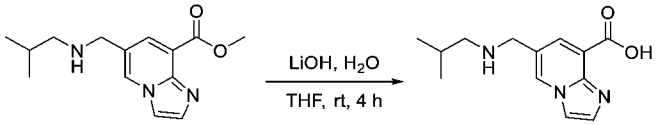
【0644】 步驟3：甲基 6-((異丁基胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸酯



【0645】 在室溫在氮氣氣氛下，向甲基 6-(溴甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸酯（65 mg，0.229 mmol，1當量，95%）和異丁胺（35.33 mg，0.458 mmol，2當量，95%）在乙腈中的攪拌溶液中添加K_2CO_3（66.77 mg，0.458 mmol，2當量，95%）和NaI（36.21 mg，0.229 mmol，1當量，95%）。將所得混合物在70°C再攪拌3 h。將所得混合物在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法純化，其中用CH_2Cl_2/MeOH（10：1）洗脫，以提供甲基 6-([(2-甲基丙基)胺基]甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸酯（50 mg，75.04%）。

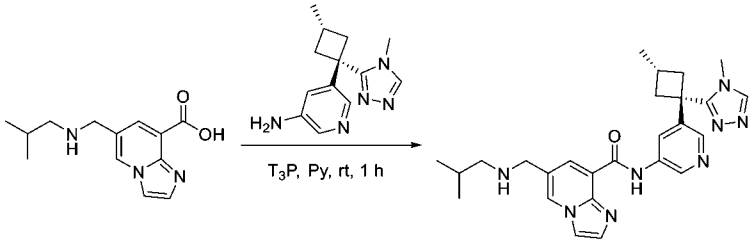
MS：M/e 262 $(M+1)^+$。

【0646】 步驟4：6-((異丁基胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸



【0647】 將甲基 6-([(2-甲基丙基)胺基]甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸酯（45 mg，0.164 mmol，1當量，95%）和LiOH（16.50 mg，0.656 mmol，4當量，95%）在THF/H_2O中的溶液在室溫在氮氣氣氛下攪拌2 h。將混合物用HCl（水溶液）酸化至pH 2。將殘餘物藉由反相快速層析法在以下條件下進行純化：柱，C18矽膠；流動相，在水中的MeCN（0.1% TFA），在30 min內0%至100%梯度；檢測器，UV 254 nm。這產生6-([(2-甲基丙基)胺基]甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸（35 mg，82.19%）。MS：M/e 248 $(M+1)^+$。

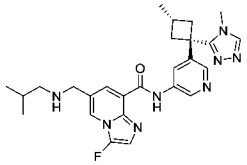
【0648】 步驟5：6-((異丁基胺基)甲基)-N-(5-((1s,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲醯胺



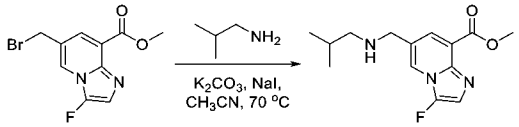
【0649】 在0°C在氮氣氣氛下，向6-([(2-甲基丙基)胺基]甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸（30 mg，0.115 mmol，1當量，95%）和5-[(1r,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-1,2,4-三唑-3-基)環丁基]吡啶-3-胺（35.42 mg，0.138 mmol，1.2當量，95%）在吡啶中的攪拌溶液中添加三丙基-1,3,5,2λ5,4λ5,6λ5-三氧雜三膦烷-2,4,6-三酮（733.38 mg，1.150 mmol，10當量，50%）。將所得混合物在室溫再攪拌1 h。將粗產物藉由手性製備型HPLC在以下條件下進行純化（2#SHIMADZU（HPLC-01））：柱：XBridge Prep OBD C18柱，

30*150 mm，5 μm；流動相，10 mmol NH4HCO3+0.05% NH3H2O和ACN（25% ACN，在8 min內直至55%）；這產生6-([(2-甲基丙基)胺基]甲基-N-(5-[(1r,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-1,2,4-三唑-3-基)環丁基]吡啶-3-基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲醯胺（19.6 mg，34.37%）。MS：M/e 473 $(M+1)^+$。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.52 (s, 1H), 8.86 (m, 1H), 8.75 (m, 1H), 8.41 (m, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.16 (m, 2H), 8.13 (m, 1H), 7.80 (m, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.91 (m, 2H), 2.59 (m, 3H), 2.32 (m, 2H), 1.69 (m, 1H), 1.10 (m, 3H), 0.88 (m, 6H)。

【0650】 **化合物A79**：3-氟-6-((異丁基胺基)甲基)-N-(5-((1s,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲醯胺



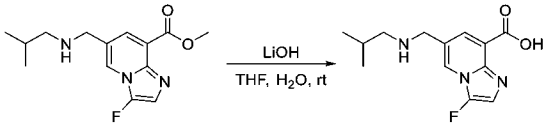
【0651】 步驟1：甲基 3-氟-6-((異丁基胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸酯



【0652】 在室溫在氮氣氣氛下，向甲基 6-(溴甲基)-3-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸酯（160 mg，0.529 mmol，1當量，95%）和異丁胺（81.52 mg，1.058 mmol，2當量，95%）在乙腈中的攪拌溶液中添加K2CO3（154.05 mg，1.058 mmol，2當量，95%）和NaI（83.54 mg，0.529 mmol，1當量，95%）。將所得混合物在70°C再攪拌3 h。將所得混合物在真空下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法純化，其中用CH2Cl2/MeOH（10：1）洗脫，以提供甲基 3-氟-6-([(2-甲基丙基)胺基]甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸酯(75

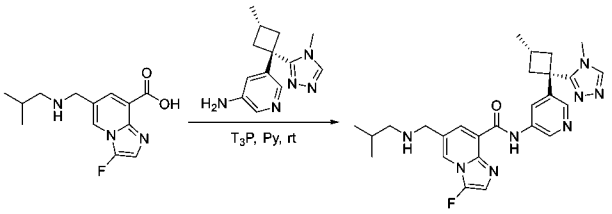
mg，45.64%）。MS：M/e 280 $(M+1)^+$。

【0653】 步驟2：3-氟-6-((異丁基胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸



【0654】 將甲基 3-氟-6-([(2-甲基丙基)胺基]甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸酯（65 mg，0.221 mmol，1當量，95%）和LiOH（22.29 mg，0.884 mmol，4當量，95%）在THF/H2O中的溶液在室溫在氮氣氣氛下攪拌2 h。將混合物用HCl（水溶液）酸化至pH 2。將殘餘物藉由反相快速層析法在以下條件下進行純化：柱，C18矽膠；流動相，在水中的MeOH（0.1% TFA），在30 min內0%至100%梯度；檢測器，UV 254 nm。這產生3-氟-6-([(2-甲基丙基)胺基]甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸（55 mg，84.40%）。MS：M/e 266 $(M+1)^+$。

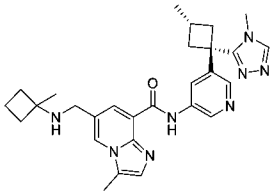
【0655】 步驟3：3-氟-6-((異丁基胺基)甲基)-N-(5-((1s,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲醯胺



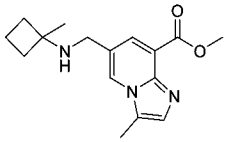
【0656】 在0°C在氮氣氣氛下，向3-氟-6-([(2-甲基丙基)胺基]甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸（50 mg，0.179 mmol，1當量，95%）和5-[(1r,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-1,2,4-三唑-3-基)環丁基]吡啶-3-胺（55.03 mg，0.215 mmol，1.2當量，95%）在吡啶中的攪拌溶液中逐滴添加T3P（1139.41 mg，1.790 mmol，10當量，50%）。將所得混合物在室溫再攪拌1 h。將粗產物藉由製備型HPLC在以下條件下進行純化（2#SHIMADZU（HPLC-01））：柱：XBridge Prep OBD C18柱，30*150 mm，5 μm；流動相，10 mmol

NH4HCO3 + 0.05% NH3H2O和ACN（15% ACN，在8 min內直至45%）。這產生3-氟-6-([(2-甲基丙基)胺基]甲基-N-(5-[(1r,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-1,2,4-三唑-3-基)環丁基]吡啶-3-基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲醯胺（22.0 mg，24.32%）。MS：M/e 491 $(M+1)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.02 (s, 1H), 8.85 (m, 1H), 8.49 (m, 1H), 8.42 (m, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.18 (m, 1H), 8.11 (m, 1H), 7.63 (m, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.91 (m, 2H), 2.59 (m, 3H), 2.32 (m, 2H), 1.68 (m, 1H), 1.10 (m, 3H), 0.87 (m, 6H) ppm。

【0657】 **化合物A80**：3-甲基-N-(5-((1s,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)吡啶-3-基)-6-(((1-甲基環丁基)胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲醯胺



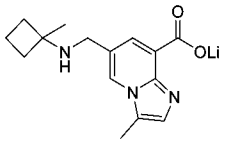
【0658】 步驟1：甲基 3-甲基-6-(((1-甲基環丁基)胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸酯



【0659】 向1-甲基環丁-1-胺鹽酸鹽（83.60 mg，687.42 μmol）在MeOH（2 mL）中的溶液中添加TEA（69.56 mg，687.42 μmol）、甲基 6-甲醯基-3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸酯（200 mg，458.28 μmol）和CH3COOH（27.52 mg，458.28 μmol）。將混合物在20°C攪拌2小時。然後在20°C，添加NaBH3CN（57.60 mg，916.56 μmol）。將所得混合物在20°C攪拌14小時。將混合物用飽和Na2CO3水溶液調節至pH 10，然後用

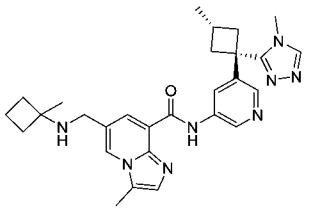
EtOAc 30 mL（10 mL * 3）萃取。將合併的有機層用鹽水30 mL（10 mL * 3）洗滌，經Na2SO4乾燥，過濾並在減壓下濃縮，以給出殘餘物，將其藉由製備型HPLC（柱：Waters Xbridge C18 150*50 mm* 10 um；流動相：[H2O（10 mM NH4HCO3）-ACN]；梯度：經8.0 min，20%-50% B）純化，以給出產物（40 mg，30.37%產率）。MS：M/e 288 $(M+1)^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.40 (s, 1H), 7.87 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.69 (s, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.05 - 1.94 (m, 2H), 1.78 - 1.65 (m, 4H), 1.25 (s, 3H) ppm。

【0660】 步驟2：3-甲基-6-(((1-甲基環丁基)胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸鋰



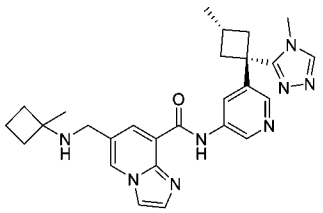
【0661】 將甲基 3-甲基-6-(((1-甲基環丁基)胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸酯（40 mg，139.20 μmol）、LiOH.H2O（7.01 mg，167.04 μmol）在H2O（1 mL）、MeOH（1 mL）、THF（1 mL）中的混合物脫氣並用N2吹掃3次，然後將混合物在20°C在N2氣氛下攪拌1小時。將反應混合物在減壓下濃縮，以給出殘餘物，將其不經進一步純化而用於下一步驟，以給出產物（40 mg，粗品）。MS：M/e 274 $(M+1)^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.18 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 3.67 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.17 (br t, J = 7.6 Hz, 1H), 2.06 - 1.94 (m, 2H), 1.81 - 1.62 (m, 4H), 1.27 (s, 3H) ppm。

【0662】 步驟3：3-甲基-N-(5-((1s,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)吡啶-3-基)-6-(((1-甲基環丁基)胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲醯胺

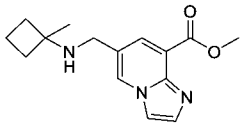


【0663】 在20°C，向3-甲基-6-(((1-甲基環丁基)胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸鋰（40 mg，114.59 μmol）和5-((1s,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)吡啶-3-胺（27.88 mg，114.59 μmol）在吡啶（2 mL）中的攪拌溶液中添加T3P（218.76 mg，343.76 μmol）。將所得混合物在20°C攪拌2 h。將反應混合物藉由添加20°C的H2O 10 mL淬滅，然後用EtOAc 30 mL（10 mL * 3）萃取。將合併的有機層用鹽水30 mL（10 mL * 3）洗滌，經Na2SO4乾燥，過濾並在減壓下濃縮，以給出殘餘物，將其藉由製備型HPLC（柱：Waters Xbridge BEH C18 100*30 mm*10 um；流動相：[H2O（10 mM NH4HCO3）-ACN]；梯度：經8.0 min，25%-55% B）純化，以給出產物（6.85 mg，11.99%產率）。MS：M/e 499 $(M+1)^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12.55 (s, 1H), 8.85 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.43 - 8.31 (m, 2H), 8.21 - 8.11 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 3.76 (s, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.95 - 2.86 (m, 2H), 2.64 - 2.55 (m, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.06 - 1.93 (m, 2H), 1.79 - 1.63 (m, 4H), 1.27 (s, 3H), 1.10 (br d, J = 5.2 Hz, 3H) ppm。

【0664】 **化合物A81**：N-(5-((1s,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)吡啶-3-基)-6-(((1-甲基環丁基)胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲醯胺

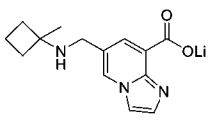


【0665】 步驟1：甲基 6-(((1-甲基環丁基)胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸酯



【0666】 向1-甲基環丁胺（89.34 mg，734.64 μmol HCl）在MeOH（10 mL）中的溶液中添加TEA（74.34 mg，734.64 μmol，102.25 μL）、甲基6-甲醯基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸酯（200 mg，489.76 μmol）和乙酸（29.41 mg，489.76 μmol，28.04 μL）。將混合物在20°C攪拌2小時。然後在20°C，添加$NaBH_3CN$（61.55 mg，979.52 μmol）。將所得混合物在20°C攪拌14小時。將混合物用飽和Na2CO3水溶液調節至pH 10，然後用EtOAc 30 mL（10 mL * 3）萃取。將合併的有機層用鹽水30 mL（10 mL * 3）洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾並在減壓下濃縮，以給出殘餘物。將粗產物藉由製備型-HPLC（柱：Waters Xbridge BEH C18 100*30 mm*10 um；流動相：[H_2O（10 mM NH_4HCO_3）-ACN]；梯度：經8.0 min，15%-45% B）純化。獲得化合物甲基 6-[[(1-甲基環丁基)胺基]甲基]咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸酯（25.8 mg，94.39 μmol，19.27%產率）。MS：M/e 272 $(M+1)^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.77 - 8.69 (m, 1H), 8.08 - 7.99 (m, 1H), 7.87 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.67 - 7.52 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.65 (s, 2H), 2.02 - 1.90 (m, 2H), 1.78 - 1.60 (m, 4H), 1.35 - 1.17 (m, 3H) ppm。

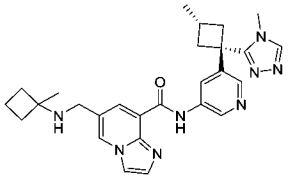
【0667】 步驟2：6-(((1-甲基環丁基)胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸鋰



【0668】 向甲基 6-[[(1-甲基環丁基)胺基]甲基]咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸酯（25.8 mg，94.39 μmol）在MeOH（1 mL）、H2O（1 mL）、THF（1

mL）中的溶液中添加$LiOH.H_2O$（4.75 mg，113.27 μmol）。將混合物在20°C攪拌2小時。將反應混合物在減壓下濃縮，以給出殘餘物。未進行純化。獲得化合物[6-[[(1-甲基環丁基)胺基]甲基]咪唑并[1,2-a]吡啶-8-羰基]氧基鋰（19.8 mg，粗品）。MS：M/e 260 $(M+1)^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.48 (s, 1H), 7.93 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.48 - 7.43 (m, 1H), 3.72 - 3.58 (m, 2H), 2.26 - 2.18 (m, 1H), 2.05 - 1.94 (m, 2H), 1.79 - 1.64 (m, 4H), 1.28 - 1.22 (m, 3H) ppm。

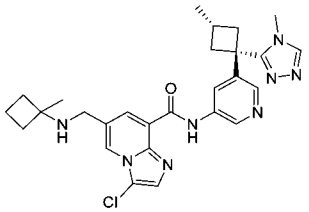
【0669】 步驟3：N-(5-((1s,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)吡啶-3-基)-6-(((1-甲基環丁基)胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲醯胺



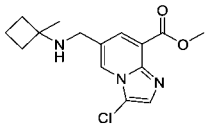
【0670】 在20°C，向6-(((1-甲基環丁基)胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸鋰（19.8 mg，59.72 μmol）和5-[3-甲基-1-(4-甲基-1,2,4-三唑-3-基)環丁基]吡啶-3-胺（14.53 mg，59.72 μmol）在吡啶（1 mL）中的攪拌溶液中添加T_3P（114.01 mg，179.16 μmol）。將所得混合物在20°C攪拌2 h。將反應混合物藉由添加20°C的H_2O 10 mL淬滅，然後用EtOAc 30 mL（10 mL * 3）萃取。將合併的有機層用鹽水30 mL（10 mL * 3）洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾並在減壓下濃縮，以給出殘餘物。將粗產物藉由製備型-HPLC（柱：Waters Xbridge BEH C18 100*30 mm*10 um；流動相：[H2O（10 mM NH4HCO3）-ACN]；梯度：經8.0 min，20%-50% B），以給出產物（4.24 mg，14.65%產率）。MS：M/e 485 $(M+1)^+$;^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12.51 (s, 1H), 8.86 (d, J = 2.12 Hz, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.41

(d, *J* = 1.92 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.20 - 8.09 (m, 3H), 7.79 (d, *J* = 1.12 Hz, 1H), 3.72 (s, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.95 - 2.86 (m, 2H), 2.59 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 2.04 - 1.94 (m, 2H), 1.78 - 1.65 (m, 4H), 1.26 (s, 3H), 1.10 (d, *J* = 5.32 Hz, 3H) ppm。

【0671】 **化合物A82**：3-氯-N-(5-((1s,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)吡啶-3-基)-6-(((1-甲基環丁基)胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲醯胺



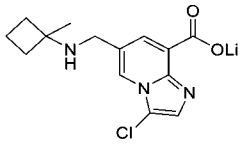
【0672】 步驟1 :甲基 3-氯-6-(((1-甲基環丁基)胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸酯



【0673】 向1-甲基環丁胺（110.08 mg，905.18 μmol）在MeOH（10 mL）中的溶液中添加TEA（91.60 mg，905.18 μmol）、甲基 3-氯-6-甲醯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸酯（200 mg，603.45 μmol）和乙酸（36.24 mg，603.45 μmol）。將混合物在20°C攪拌2小時。然後在20°C，添加$NaBH_3CN$（75.84 mg，1.21 mmol）。將所得混合物在20°C攪拌16小時。在25°C，向反應混合物中添加Na_2SO_4，以調節至pH 10-11，將水相用EA 40 mL（10 mL x 4）萃取。將混合物過濾並在35°C在減壓下濃縮，以給出粗產物。將所得殘餘物藉由製備型HPLC（柱：Waters Xbridge C18 150*50 mm* 10 um；流動相：[H_2O（10 mM NH_4HCO_3）-ACN]；梯度：經8.0 min，25%-55% B）純化，以給出產物（0.0455 g，24.50%產率）。MS :M/e 308 $(M+1)^+$;

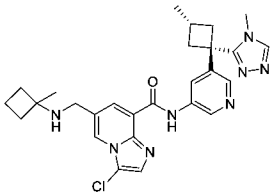
1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.51 (s, 1H), 7.99 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.74 (s, 2H), 2.11 - 1.88 (m, 2H), 1.81 - 1.60 (m, 4H), 1.25 (s, 3H) ppm。

【0674】 步驟2：3-氯-6-(((1-甲基環丁基)胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸鋰



【0675】 將甲基 3-氯-6-(((1-甲基環丁基)胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸酯（45.5 mg，147.84 μmol）、$LiOH.H_2O$（7.44 mg，177.40 μmol）在THF（1 mL）和MeOH（1 mL）和H2O（1 mL）中的混合物脫氣並用N_2吹掃3次，然後將混合物在25°C在N_2氣氛下攪拌1小時。將反應混合物在減壓下濃縮，以給出殘餘物。將粗產物不經進一步純化而用於下一步驟，以給出產物（0.028 g，63.20%產率）。MS：M/e 294 $(M+1)^+$。

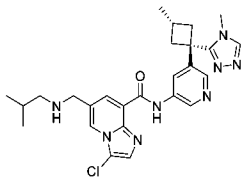
【0676】 步驟3：3-氯-N-(5-((1s,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)吡啶-3-基)-6-(((1-甲基環丁基)胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲醯胺



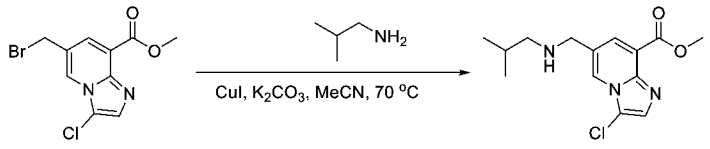
【0677】 在20°C，向3-氯-6-(((1-甲基環丁基)胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸鋰（28 mg，74.75 μmol）和5-[3-甲基-1-(4-甲基-1,2,4-三唑-3-基)環丁基]吡啶-3-胺（18.19 mg，74.75 μmol）在吡啶（1 mL）中的攪拌溶液中添加T_3P（142.70 mg，224.24 μmol，133.49 μL）。將所得混合物在20°C攪拌3 h。將反應混合物藉由添加20°C的H_2O 10 mL淬滅，然後用

EtOAc 30 mL（10 mL * 3）萃取。將合併的有機層用鹽水30 mL（10 mL * 3）洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾並在減壓下濃縮，以給出殘餘物。將殘餘物藉由製備型HPLC（柱：Waters Xbridge BEH C18 100*30 mm*10 um；流動相：[H_2O（10 mM NH_4HCO_3）-ACN]；梯度：經8.0 min，30%-60% B），以給出產物（0.00294 g，7.58%產率）。MS：M/e 519 $(M+1)^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12.02 (s, 1H), 8.86 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.41 (d, *J* = 1.92 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.24 (d, *J* = 1.32 Hz, 1H), 8.11 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 3.79 (s, 2H), 3.23 (s, 3H), 2.98 - 2.83 (m, 2H), 2.64 - 2.54 (m, 3H), 2.07 - 1.93 (m, 2H), 1.80 - 1.62 (m, 4H), 1.26 (s, 3H), 1.10 (d, *J* = 5.12 Hz, 3H) ppm。

【0678】 **化合物A83**：3-氯-6-((異丁基胺基)甲基)-N-(5-((1s,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲醯胺



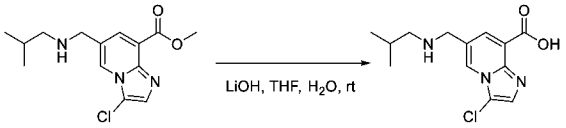
【0679】 **步驟1**：甲基 3-氯-6-((異丁基胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸酯



【0680】 在室溫，向甲基 6-(溴甲基)-3-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸酯（100 mg，0.326 mmol，1.0當量，98.9%）和異丁胺（50 mg，0.649 mmol，2.0當量，95%）在MeCN（2 mL）中的攪拌混合物中分批添加NaI（51 mg，0.323 mmol，1.0當量，95%）和K_2CO_3（95 mg，0.653 mmol，2.0當量，95%）。將所得混合物在70°C在氮氣氣氛下攪拌2 h。將所得混合物在減壓

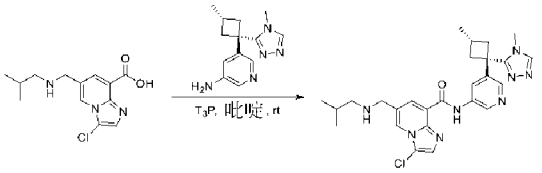
下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法純化，其中用CH_2Cl_2/MeOH（10：1）洗脫，以提供甲基 3-氯-6-((異丁基胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸酯（75 mg，62.26%）。MS：M/e 296 $(M+1)^+$。

【0681】 **步驟2**：3-氯-6-((異丁基胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸



【0682】 在0°C，向甲基 3-氯-6-([(2-甲基丙基)胺基]甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸酯（75 mg，0.203 mmol，1.0當量，80%）在THF（1.5 mL，95%）和H_2O（0.5 mL，95%）中的攪拌溶液中分批添加LiOH（11 mg，0.436 mmol，2.0當量，95%）。將所得混合物在室溫在氮氣氣氛下攪拌1 h。將混合物用HCl（水溶液）酸化至pH = 5。將所得混合物在真空下濃縮。將所得混合物不經進一步純化而直接用於下一步驟。MS：M/e 282 $(M+1)^+$。

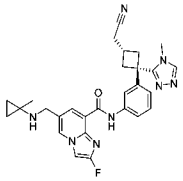
【0683】 **步驟3**：3-氯-6-((異丁基胺基)甲基)-N-(5-((1s,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲醯胺



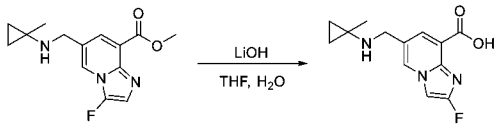
【0684】 在室溫，向3-氯-6-([(2-甲基丙基)胺基]甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸（60 mg，0.170 mmol，2.0當量，80%）和5-[(1r,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-1,2,4-三唑-3-基)環丁基]吡啶-3-胺（22 mg，0.086 mmol，1.0當量，95%）在吡啶（1.5 mL）中的攪拌混合物中逐滴添加T3P（288 mg，0.860 mmol，10.0當量，95%）。將所得混合物在室溫在氮氣氣氛下攪拌30 min。將所得混合物在減壓下濃縮。將粗產物藉由製備型HPLC在以下條件下進行純化（柱：XBridge Prep OBD C18柱，30*150 mm，5 μm；流動相A：水（10 mmol/L NH_4HCO_3+0.05% $NH_3.H_2O$），流動相B：ACN；流速：

60 mL/min mL/min；梯度：在8 min內32% B至62% B；波長：254 nm；RT1（min）：7），以提供3-氯-6-((異丁基胺基)甲基)-N-(5-((1s,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲醯胺（3.5 mg，7.96%）。MS：M/e 507 $(M+1)^+$。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.04 (s, 1H), 8.86 (m = 2.3 Hz, 1H), 8.55 (m = 1.5 Hz, 1H), 8.42 (m = 2.1 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.25 (m = 1.6 Hz, 1H), 8.12 (m = 2.2 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 3.85 (s, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.91 (s, 2H), 2.59 (m = 6.7 Hz, 3H), 2.33 (m = 6.7 Hz, 2H), 1.69 (m = 13.1, 6.6 Hz, 1H), 1.10 (m = 4.8 Hz, 3H), 0.88 (m = 6.6 Hz, 6H) ppm。

【0685】 **化合物A84**：N-(3-((1s,3s)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-2-氟-6-(((1-甲基環丙基)胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲醯胺



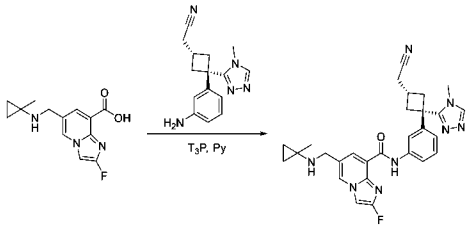
【0686】 步驟1：2-氟-6-(((1-甲基環丙基)胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸



【0687】 向甲基 3-氟-6-(((1-甲基環丙基)胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸酯（5 g，11.594 mmol，1當量，64.3%）在THF（15 mL，99%）和H_2O（5 mL，99%）中的攪拌溶液中分批添加LiOH（585 mg，23.205 mmol，2.00當量，95%）。將所得混合物在室溫攪拌1 h。將混合物用HCl（1 M）酸化至pH 6。將所得混合物在真空下濃縮。將殘餘物藉由反相快速層析法在以下條件下進行純化：柱，C18矽膠；流動相，在水中的MeCN（0.1%

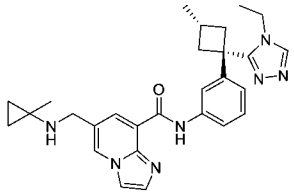
HCl），在30 min內0%-95%；這產生2-氟-6-([(1-甲基環丙基)胺基]甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸（300 mg，9.11%）。MS：M/e 264 $(M+1)^+$。

【0688】 步驟2：N-(3-((1s,3s)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-2-氟-6-(((1-甲基環丙基)胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲醯胺

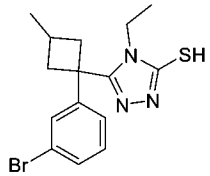


【0689】 在室溫，向2-氟-6-([(1-甲基環丙基)胺基]甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸（90 mg，0.317 mmol，1當量，92.7%）和2-[(1s,3s)-3-(3-胺基苯基)-3-(4-甲基-1,2,4-三唑-3-基)環丁基]乙腈（87 mg，0.320 mmol，1.01當量，98.3%）在吡啶（6 mL，95%）中的攪拌混合物中逐滴添加T_3P（1.7 g，2.671 mmol，8.43當量，50%）。將所得混合物在室溫攪拌2 h。將所得混合物在真空下濃縮。將粗產物（500 mg）藉由製備型HPLC在以下條件下進行純化（2#SHIMADZU（HPLC-01））：柱，YMC-Actus Triart C18 ExRS30*150 mm，5 m；流動相，10 mmol NH_4HCO_3+0.05% NH_3H_2O和ACN（35% ACN，在9 min內直至65%）；這產生2-氟-6-([(1-甲基環丙基)胺基]甲基-N-(3-[(1s,3s)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-1,2,4-三唑-3-基)環丁基]苯基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲醯胺（76.1 mg，46.01%）。MS：M/e 513 $(M+1)^+$。^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.28 (s, 1H), 8.71 - 8.64 (m, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.15 - 8.08 (m, 1H), 7.93 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.79 - 7.72 (m, 1H), 7.68 - 7.59 (m, 1H), 7.49 - 7.38 (m, 1H), 7.23 - 7.15 (m, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.22 (s, 3H), 2.94 - 2.66 (m, 8H), 1.27 (s, 3H), 0.57 - 0.47 (m, 2H), 0.38 - 0.28 (m, 2H) ppm。

【0690】 **化合物A85**：N-(3-((1s,3s)-1-(4-乙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-3-甲基環丁基)苯基)-6-(((1-甲基環丙基)胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲醯胺

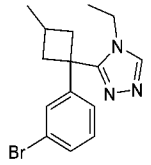


【0691】 步驟1：5-(1-(3-溴苯基)-3-甲基環丁基)-4-乙基-4H-1,2,4-三唑-3-硫醇



【0692】 1-(3-溴苯基)-3-甲基環丁烷-1-甲醯肼（2.6 g，9.18 mmol）和S=C=NCC（960.18 mg，11.02 mmol）在THF（30 mL）中的混合物，將混合物在65°C攪拌1.5 h，然後向混合物中添加KOH（51.52 g，91.82 mmol，10%純度），將混合物在65°C在N_2氣氛下攪拌12小時。將混合物倒入水（80 ml）中並用DCM（200 ml，100 ml）萃取。將合併的有機相用鹽水（40 ml）洗滌並濃縮，以給出殘餘物。將殘餘物藉由柱層析法（SiO_2，石油醚/乙酸乙酯 = 100/1至10/1）純化，以給出產物（2.3 g，71.10%產率）。MS：M/e 354 $(M+1)^+$;

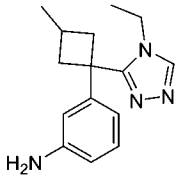
【0693】 步驟4：3-(1-(3-溴苯基)-3-甲基環丁基)-4-乙基-4H-1,2,4-三唑



【0694】 在25°C，向5-(1-(3-溴苯基)-3-甲基環丁基)-4-乙基-4H-1,2,4-三唑-3-硫醇（2.5 g，7.10 mmol）在DCM（50 mL）和AcOH（5 mL）中的溶液中添加H_2O_2（2.41 g，21.29 mmol，2.05 mL，30%純度）。將混合物

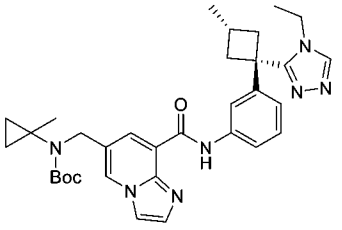
倒入水（100 ml）中，藉由NaOH（1 M）調節至pH 8.0並用DCM（200 ml，100 ml）萃取。將合併的有機相用Na_2SO_3（100 ml）洗滌並濃縮，以給出殘餘物。將殘餘物藉由柱層析法（SiO_2，石油醚/乙酸乙酯 = 100/1至0/1）純化，以給出產物（2 g，6.25 mmol，88.01%產率）。MS：M/e 320 $(M+1)^+$

【0695】 步驟5：3-(1-(4-乙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-3-甲基環丁基)苯胺



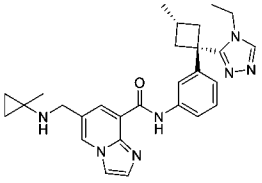
【0696】 將3-(1-(3-溴苯基)-3-甲基環丁基)-4-乙基-4H-1,2,4-三唑（1.5 g，4.68 mmol）、CuI（892.10 mg，4.68 mmol）、DMEDA（412.92 mg，4.68 mmol）在$NH_3.H_2O$（8 mL）和環丁碸（4 mL）中的混合物脫氣並用N_2吹掃3次，然後將混合物在100°C在N_2氣氛下攪拌16小時。將混合物在20°C攪拌12 h。將混合物倒入水（2 ml）中並用DCM（10 ml、5 ml）萃取。將混合物濃縮。將粗產物藉由製備型HPLC（柱：Waters Xbridge C18 150*50 mm* 10 um；流動相：[H2O（10 mM NH4HCO3）-ACN]；梯度：經8.0 min，20%-40% B）純化，以給出產物（0.225 g，18.74%產率）。MS：M/e 257 $(M+1)^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.45 (s, 1H), 6.99 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.50 - 6.40 (m, 3H), 5.05 (s, 2H), 3.54 - 3.45 (m, 2H), 2.76 - 2.65 (m, 2H), 2.45 (q, J = 8.0 Hz, 2H), 1.10 - 1.02 (m, 3H), 0.96 - 0.85 (m, 3H)。

【0697】 步驟6：三級丁基 ((8-((3-((1s,3s)-1-(4-乙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-3-甲基環丁基)苯基)胺基甲醯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)甲基)(1-甲基環丙基)胺基甲酸酯



【0698】 在25°C，向3-(1-(4-乙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-3-甲基環丁基)苯胺（50 mg，195.05 μmol）和6-(((三級丁氧基羰基)(1-甲基環丙基)胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸鋰（67.37 mg，195.05 μmol）在吡啶（1 mL）中的溶液中添加T_3P（372.37 mg，585.15 μmol，348.33 μL，50%純度）。將反應混合物藉由添加20°C的H_2O 10 mL淬滅，然後用EtOAc 30 mL（10 mL * 3）萃取。將合併的有機層用鹽水30 mL（10 mL * 3）洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾並在減壓下濃縮，以給出殘餘物，將殘餘物藉由製備型HPLC（柱：Waters Xbridge BEH C18 100*30 mm*10 um；流動相：[A：H2O（10 mM NH_4HCO_3）；B：ACN]；B%：45.00%-75.00%，8.00 min）純化，以給出產物（0.067 g，114.78 μmol，58.85%產率）。MS：M/e 585 $(M+1)^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12.35 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.19 (d, *J* = 1.32 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.80 - 7.74 (m, 1H), 7.74 - 7.60 (m, 2H), 7.40 (t, *J* = 7.92 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 7.62 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.51 (q, *J* = 7.32 Hz, 2H), 2.86 - 2.77 (m, 2H), 1.41 (s, 8H), 1.24 - 1.18 (m, 1H), 1.14 - 1.05 (m, 6H), 0.90 (t, *J* = 7.32 Hz, 3H), 0.82 (s, 2H), 0.67 - 0.52 (m, 2H);

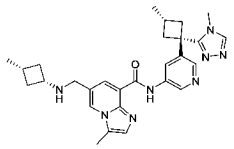
【0699】 步驟7：N-(3-((1s,3s)-1-(4-乙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-3-甲基環丁基)苯基)-6-(((1-甲基環丙基)胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲醯胺



【0700】 將三級丁基 ((8-((3-((1s,3s)-1-(4-乙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-3-

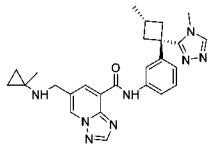
甲基環丁基)苯基)胺基甲醯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)甲基)(1-甲基環丙基)胺基甲酸酯（0.067 g，114.78 μmol）在DCM（2 mL）和TFA（1 mL）中的混合物脫氣並用N_2吹掃3次，然後將混合物在20°C在N_2氣氛下攪拌1小時。將混合物藉由$NaHCO_3$調節至pH = 7.0- 8.0並用DCM（10 ml、5 ml）萃取。將合併的有機相濃縮，以給出殘餘物，將其藉由製備型HPLC（柱：Waters Xbridge BEH C18 100*30 mm*10 um；流動相：[H2O（10 mM NH_4HCO_3）-ACN]；梯度：經8.0 min，25%-65% B）純化，以給出產物（35.49 mg，63.94%產率）。MS：M/e 484 $(M+1)^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12.41 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.16 - 8.08 (m, 2H), 7.84 - 7.62 (m, 3H), 7.42 (t, *J* = 7.92 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.53 (q, *J* = 7.12 Hz, 2H), 2.83 (d, *J* = 3.0 Hz, 2H), 2.55 (d, *J* = 6.42 Hz, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.09 (d, *J* = 4.92 Hz, 3H), 0.92 (t, *J* = 7.32 Hz, 3H), 0.55 - 0.47 (m, 2H), 0.36 - 0.29 (m, 2H)。

【0701】 **化合物A86**：3-甲基-N-(5-((1s,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)吡啶-3-基)-6-((((1s,3s)-3-甲基環丁基)胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲醯胺

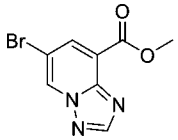


【0702】 從相應的起始材料開始，根據與化合物A76相似的程序合成化合物A86，以提供標題化合物（21.3 mg）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.54 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.40(s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.15-8.13 (m, 2H), 7.58 (s, 1H), 3.73 (s, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.99-2.91 (m, 3H), 2.58-2.48 (m, 7H), 2.35-2.27 (m, 2H), 1.92-1.83 (m, 1H), 1.33-0.99(m, 8H) ppm。MS：M/e 499(M+1)。

【0703】 **化合物A87**：N-(3-((1s,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-6-(((1-甲基環丙基)胺基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-甲醯胺

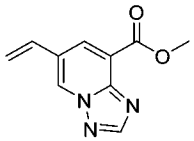


【0704】 **步驟A**：甲基 6-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-甲酸酯



【0705】 向甲基 2-胺基-5-溴菸酸酯（5 g，21.64 mmol）在MeOH（70 mL）中的溶液中添加DMF-DMA（5.8 mL，43.72 mmol）。將反應混合物在70°C攪拌12 h。將反應冷卻至室溫，並添加羥胺鹽酸鹽（3 g，43.48 mmol）。將反應混合物在25°C攪拌2 h。將溶劑在真空中除去。將殘餘物溶解於THF（50 mL）中並在0°C逐滴添加TFAA（9 mL，63.86 mmol）。將反應混合物在25°C攪拌12 h。完成後，將反應用$NaHCO_3$水溶液（50 mL）淬滅並用DCM/MeOH（10/1，3 x 50 mL）萃取，經Na_2SO_4乾燥並在真空下濃縮。將殘餘物用DMF（25 mL）研磨，將混合物過濾並將固體用MeOH（2 x 3 mL）洗滌，乾燥，以提供標題化合物（2.4 g）。收集濾液並在真空下濃縮。將殘餘物藉由製備型HPLC純化，以提供標題化合物（2.6 g）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.71 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.31 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H) ppm。MS：M/e 256, 258$(M+H)^+$。

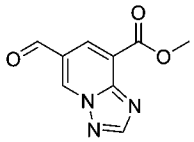
【0706】 **步驟B**：甲基 6-乙烯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-甲酸酯



【0707】 在N_2下，向甲基 6-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-甲酸酯（2.4

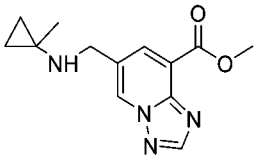
g，9.37 mmol）、三氟(乙烯基)硼酸鉀（1.6 g，11.94 mmol）在二噁烷（25 mL）/H_2O（2.5 mL）中的溶液中添加Xphos G2 Pd（370 mg，0.47 mmol）和Cs_2CO_3（6.1 g，18.71 mmol）。將反應混合物在85°C攪拌12 h。完成後，將混合物過濾，收集濾液並在真空下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法純化，其中用在二氯甲烷中的甲醇（6%）洗脫，以提供標題化合物（1.7 g，89%）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.37 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 6.88 (dd, J = 17.6, 11.2 Hz, 1H), 6.10 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 5.48 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H) ppm。MS：M/e 204 $(M+H)^+$。

【0708】 **步驟C**：甲基 6-甲醯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-甲酸酯



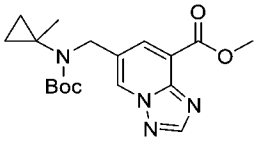
【0709】 向甲基 6-乙烯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-甲酸酯（1.7 g，8.37 mmol）、K_2OsO_4 $2H_2O$（180 mg，0.49 mmol）在二噁烷（60 mL）/H_2O（20 mL）中的溶液中添加$NaIO_4$（5.4 g，25.23 mmol）。將反應混合物在25°C攪拌3 h。將反應混合物用THF（100 mL）稀釋並過濾。收集濾液並在真空下濃縮。將殘餘物用水（40 mL）研磨（在25°C攪拌12 h），將混合物過濾並將固體用水（2 x 10 mL）洗滌，乾燥，以提供標題化合物（1.2 g）。收集濾液並用DCM/MeOH（10/1，3 x 50 mL）萃取，經Na_2SO_4乾燥並在真空下濃縮，以提供標題化合物（500 mg）。獲得產物（1.7 g，不純的）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.09 (s, 1H), 9.99 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.52 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H) ppm。MS：M/e 206 $(M+H)^+$。

【0710】 **步驟D**：甲基 6-(((1-甲基環丙基)胺基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-甲酸酯



【0711】 在0°C，向甲基 6-甲醯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-甲酸酯（1 g，不純的）和1-甲基環丙-1-胺鹽酸鹽（790 mg，7.31 mmol）、Et_3N（740 mg，7.32 mmol）在DCM（30 mL）中的溶液中添加AcOH（590 mg，9.83 mmol）。攪拌10 min後，添加$NaBH(OAc)_3$（2.1 g，9.91 mmol）。將反應混合物在25°C攪拌2 h。添加$NaBH(OAc)_3$（1 g，4.72 mmol）。將反應混合物在25°C攪拌14 h。完成後，將反應用0°C的$NaHCO_3$水溶液淬滅以調節至PH = 8-9並用DCM（3 x 50 mL）萃取。將有機相用$NaHCO_3$水溶液（2 x 50 mL）、鹽水（2 x 50 mL）洗滌，經Na_2SO_4乾燥並在真空下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法純化，其中用在二氯甲烷中的甲醇（6%）洗脫，以提供標題化合物（940 mg，74%）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.08 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.85 (s, 2H), 2.64 (s, 1H), 1.25 (s, 3H), 0.55-0.43 (m, 2H), 0.36-0.26 (m, 2H) ppm。MS：M/e 261 $(M+H)^+$。

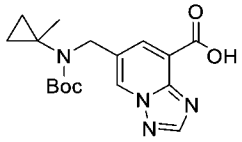
【0712】 **步驟E：**甲基 6-(((三級丁氧基羰基)(1-甲基環丙基)胺基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-甲酸酯



【0713】 在0°C，向甲基 6-(((1-甲基環丙基)胺基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-甲酸酯（900 mg，3.46 mmol）、Et_3N（700 mg，6.93 mmol）在DCM（15 mL）中的溶液中逐滴添加在DCM（5 mL）中的Boc_2O（1.1 g，5.05 mmol）。將反應混合物在25°C攪拌12 h。完成後，將反應用水淬滅並用DCM（3 x 30 mL）萃取。將有機相用檸檬酸（飽和，10 mL）、鹽

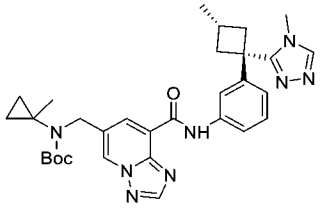
水（2 x 30 mL）洗滌，經Na_2SO_4乾燥並在真空下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法純化，其中用在二氯甲烷中的甲醇（6%）洗脫，以提供標題化合物（1.3 g，不純的）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.07 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 1.44 (s, 9H), 1.12 (s, 3H), 0.85-0.76 (m, 2H), 0.64-0.56 (m, 2H) ppm。MS：M/e 361。$(M+H)^+$。

【0714】 **步驟F**：6-(((三級丁氧基羰基)(1-甲基環丙基)胺基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-甲酸



【0715】 向甲基 6-(((三級丁氧基羰基)(1-甲基環丙基)胺基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-甲酸酯（150 mg，不純的）在MeOH（5 mL）中的溶液中添加在H_2O（0.5 mL）中的LiOH H_2O（35 mg，0.833 mmol）。將反應混合物在25°C攪拌2 h。完成後，將溶劑在真空下濃縮。將殘餘物用水（10 mL）稀釋並在0°C用6N HCl中和以調節至PH = 7，並將混合物冷凍乾燥。獲得粗產物（150 mg，鋰鹽）。MS：M/e 347 $(M+H)^+$。

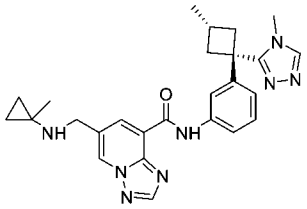
【0716】 **步驟G**：三級丁基 ((8-((3-((1s,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)胺基甲醯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲基)(1-甲基環丙基)胺基甲酸酯



向6-(((三級丁氧基羰基)(1-甲基環丙基)胺基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-甲酸（150 mg，粗品）和3-((1s,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯胺（100 mg，0.413 mmol）在DMF（2 mL）中

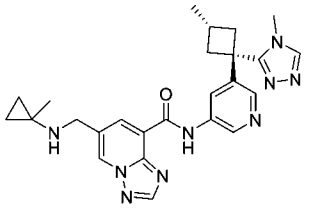
的溶液中添加DIEA（110 mg，0.853 mmol）和HATU（235 mg，0.618 mmol）。將反應混合物在25°C攪拌1 h。完成後，將反應用水（10 mL）淬滅並用DCM（2 x 20 mL）萃取。將有機相用$NaHCO_3$水溶液（20 mL）、鹽水（2 x 20 mL）洗滌，經Na_2SO_4乾燥並在真空下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法純化，其中用在二氯甲烷中的甲醇（6%）洗脫，以提供標題化合物（210 mg，不純的）。MS：M/e 571。$(M+H)^+$。

步驟H：N-(3-((1s,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-6-(((1-甲基環丙基)胺基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-甲醯胺

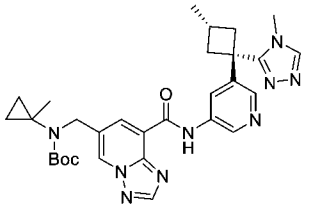


向三級丁基 ((8-((3-((1s,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)胺基甲醯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲基)(1-甲基環丙基)胺基甲酸酯（210 mg）在DCM（0.5 mL）中的溶液中添加HCl（5 mL，4 M，在二噁烷中）。將反應混合物在25°C攪拌2 h。在反應期間形成了固體。完成後，將反應混合物過濾並將固體用EtOAc（2 x 5 mL）洗滌。將固體用DCM（20 mL）稀釋，用$NaHCO_3$水溶液淬滅以調節至PH = 8-9並用DCM（2 x 20 mL）萃取，經Na_2SO_4乾燥並在真空下濃縮。將固體用MeOH/水稀釋，以給出標題化合物（110 mg，57%，經兩個步驟）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.41 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.71-7.64 (m, 2H), 7.40 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.89 (s, 2H), 3.17 (s, 3H), 2.87-2.75 (m, 2H), 2.58-2.48 (m, 4H), 1.25 (s, 3H), 1.06 (d, J = 5.2 Hz, 3H), 0.54-0.46 (m, 2H), 0.35-0.27 (m, 2H) ppm。MS：M/e 471 $(M+H)^+$。

【0717】 **化合物A88**：N-(5-((1s,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)吡啶-3-基)-6-(((1-甲基環丙基)胺基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-甲醯胺

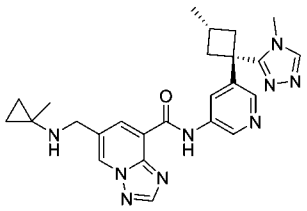


【0718】 **步驟A**：三級丁基 ((8-((5-((1s,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)吡啶-3-基)胺基甲醯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲基)(1-甲基環丙基)胺基甲酸酯



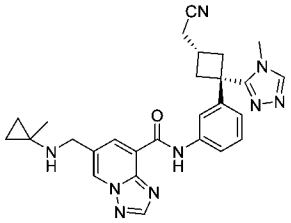
【0719】 向6-(((三級丁氧基羰基)(1-甲基環丙基)胺基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-甲酸（150 mg，粗品）和5-((1s,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)吡啶-3-胺（100 mg，0.411 mmol）在DMF（2 mL）中的溶液中添加DIEA（110 mg，0.853 mmol）和HATU（235 mg，0.618 mmol）。將反應混合物在25°C攪拌1 h。完成後，將反應用水（10 mL）淬滅並用DCM（2 x 20 mL）萃取。將有機相用$NaHCO_3$水溶液（20 mL）、鹽水（2 x 20 mL）洗滌，經Na_2SO_4乾燥並在真空下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法純化，其中用在二氯甲烷中的甲醇（6%）洗脫，以提供標題化合物（196 mg，不純的）。MS：M/e 572 $(M+H)^+$。

【0720】 **步驟B**：N-(5-((1s,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)吡啶-3-基)-6-(((1-甲基環丙基)胺基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-甲醯胺

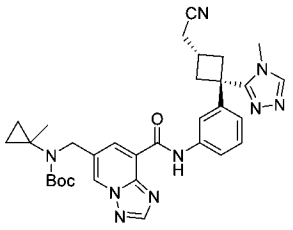


向三級丁基 ((8-((5-((1s,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)吡啶-3-基)胺基甲醯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲基)(1-甲基環丙基)胺基甲酸酯（196 mg）在DCM（0.5 mL）中的溶液中添加HCl（5 mL，4 M，在二噁烷中）。將反應混合物在25°C攪拌2 h。完成後，將反應用$NaHCO_3$水溶液（20 mL）淬滅並用DCM（2 x 20 mL）萃取，經Na_2SO_4乾燥並在真空下濃縮。將殘餘物藉由製備型HPLC純化，以提供標題化合物（60 mg，31%，經兩個步驟）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.46 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.87 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.43 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.23 (s, 3H), 2.96-2.84 (m, 2H), 2.71 (s, 1H), 2.65-2.53 (m, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.09 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 0.51 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 0.32 (q, J = 4.0 Hz, 2H) ppm。MS：M/e 472 $(M+H)^+$。

【0721】 **化合物A89**：N-(3-((1s,3s)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-6-(((1-甲基環丙基)胺基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-甲醯胺

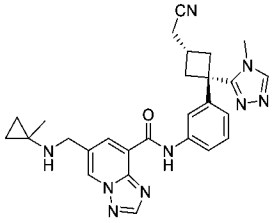


【0722】 **步驟A**：三級丁基 ((8-((3-((1s,3s)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)胺基甲醯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲基)(1-甲基環丙基)胺基甲酸酯



【0723】 向6-(((三級丁氧基羰基)(1-甲基環丙基)胺基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-甲酸（150 mg，粗品）和2-((1s,3s)-3-(3-胺基苯基)-3-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)乙腈（111 mg，0.415 mmol）在DMF（2 mL）中的溶液中添加DIEA（110 mg，0.853 mmol）和HATU（235 mg，0.618 mmol）。將反應混合物在25°C攪拌1 h。完成後，將反應用水（10 mL）淬滅並用DCM（2 x 20 mL）萃取。將有機相用$NaHCO_3$水溶液（20 mL）、鹽水（2 x 20 mL）洗滌，經Na_2SO_4乾燥並在真空下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法純化，其中用在二氯甲烷中的甲醇（6%）洗脫，以提供標題化合物（230 mg，不純的）。MS：M/e 596 $(M+H)^+$。

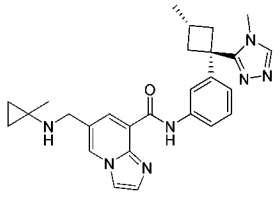
【0724】 **步驟B**：N-(3-((1s,3s)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-6-(((1-甲基環丙基)胺基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-甲醯胺



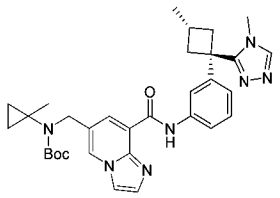
【0725】 向三級丁基 ((8-((3-((1s,3s)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)胺基甲醯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲基)(1-甲基環丙基)胺基甲酸酯（230 mg）在DCM（0.5 mL）中的溶液中添加HCl（5 mL，4 M，在二噁烷中）。將反應混合物在25°C攪拌2 h。完成後，將反應用$NaHCO_3$水溶液（20 mL）淬滅並用DCM（2 x 20 mL）萃取，經Na_2SO_4乾燥並在真空下濃縮。將殘餘物藉由製備型HPLC純化，以提供

標題化合物（60 mg，29%，經兩個步驟）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.44 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.39 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.72 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.45 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.22 (s, 3H), 2.94-2.83 (m, 2H), 2.82-2.62 (m, 6H), 1.27 (s, 3H), 0.51 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 0.32 (q, J = 4.0 Hz, 2H)。MS：M/e 496. $(M+H)^+$。

【0726】 **化合物A90**：N-(3-((1r,3r)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-6-(((1-甲基環丙基)胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲醯胺



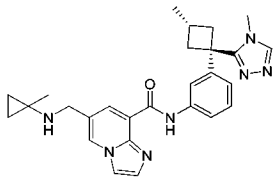
【0727】 步驟1：三級丁基 ((8-((3-((1r,3r)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)胺基甲醯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)甲基)(1-甲基環丙基)胺基甲酸酯



【0728】 向6-(((三級丁氧基羰基)(1-甲基環丙基)胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸（35.63 mg，103.17 μmol）在DMF（1 mL）中的溶液中添加DIEA（26.67 mg，206.34 μmol）和HATU（47.07 mg，123.80 μmol）。將混合物在20°C攪拌5 min，然後添加3-((1r,3r)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯胺（25 mg，103.17 μmol）。將混合物在20°C攪拌2小時。在20°C，向反應混合物中添加H2O 1 mL，然後用DCM（1 mL * 3）mL萃取。將合併的有機層經Na2SO4乾燥，過濾並在減壓下濃縮，以

給出殘餘物，將其藉由製備型HPLC（柱：Waters Xbridge C18 150*50 mm* 10 um；流動相：[H2O（10 mM NH4HCO3）-ACN]；梯度：經8.0 min，40%-70% B）純化，以給出產物（25 mg，42.53%產率）。MS：M/e 570 (M+1)。

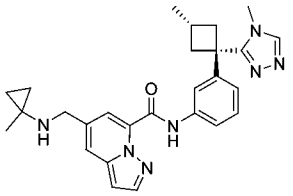
【0729】 步驟2：N-(3-((1r,3r)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-6-(((1-甲基環丙基)胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲醯胺



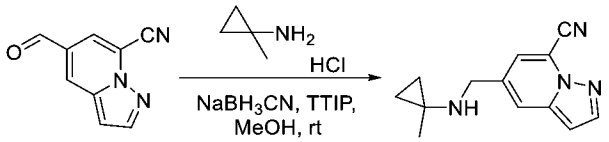
【0730】 將三級丁基 ((8-((3-((1r,3r)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)胺基甲醯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)甲基)(1-甲基環丙基)胺基甲酸酯（20 mg，35.11 μmol）在DCM（1 mL）和TFA（0.5 mL）中的混合物脫氣並用N2吹掃3次，然後將混合物在20°C在N2氣氛下攪拌3小時。將反應混合物濃縮。然後將水相用飽和Na2CO3水溶液調節至pH 8，然後用DCM 3 mL（1 mL * 3）萃取。將合併的有機層用鹽水2 mL（1 mL *2）洗滌，經Na2SO4乾燥，過濾並在減壓下濃縮，以給出殘餘物，將其藉由製備型HPLC（柱：Waters Xbridge BEH C18 100*30 mm*10 um；流動相：[H2O（10 mM NH4HCO3）-ACN]；梯度：經8.0 min，25%-65% B）純化，以給出產物（10.19 mg，61.81%產率）。MS：M/e 470 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12.40 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.12 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.65 - 7.57 (m, 2H), 7.39 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.81 (s, 2H), 3.23 (s, 3H), 3.16 - 3.06 (m, 2H), 2.41 - 2.30 (m, 1H), 2.29 - 2.19 (m, 2H), 1.26 (s, 3H), 1.10 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.55 - 0.46 (m,

2H), 0.38 - 0.28 (m, 2H)。

【0731】 **化合物A91**：N-(3-((1s,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-5-(((1-甲基環丙基)胺基)甲基)吡唑并[1,5-a]吡啶-7-甲醯胺

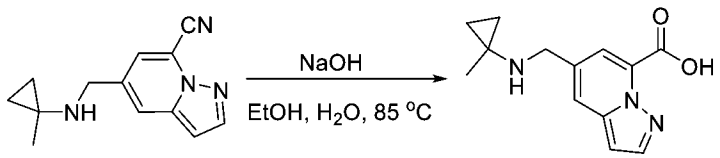


【0732】 **步驟1**：5-(((1-甲基環丙基)胺基)甲基)吡唑并[1,5-a]吡啶-7-甲腈



【0733】 在室溫在氮氣氣氛下，將5-甲醯基吡唑并[1,5-a]吡啶-7-甲腈（430 mg，2.236 mmol，1.0當量，89%）和1-甲基環丙-1-胺鹽酸鹽（506 mg，4.468 mmol，2.0當量，95%）在MeOH（10 mL）中的混合物用四(丙烷-2-基氧基)鈦（2.68 g，8.944 mmol，4.0當量，95%）處理3 h，隨後在室溫逐滴添加$NaBH_3CN$（192 mg，2.903 mmol，1.3當量，95%）。將所得混合物在室溫在氮氣氣氛下攪拌1 h。將所得混合物在真空下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法純化，其中用CH_2Cl_2/MeOH（10 : 1）洗脫，以提供5-(((1-甲基環丙基)胺基)甲基)吡唑并[1,5-a]吡啶-7-甲腈（230 mg，40.91%）。MS：M/e 227 (M+1)。

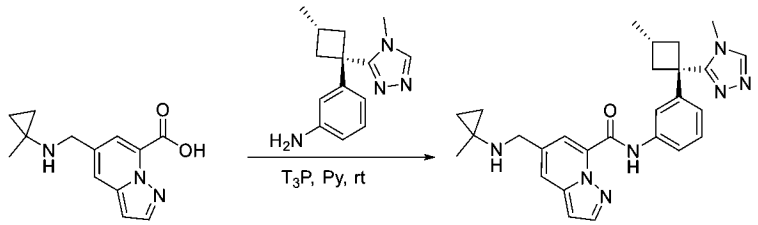
【0734】 步驟2：5-(((1-甲基環丙基)胺基)甲基)吡唑并[1,5-a]吡啶-7-甲酸



【0735】 在室溫，向5-([(1-甲基環丙基)胺基]甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-7-甲腈（200 mg，0.795 mmol，1.0當量，90%）在H_2O（2 mL）/EtOH（2 mL）

中的攪拌溶液中分批添加NaOH（134 mg，3.183 mmol，4.0當量，95%）。將所得混合物在85°C在氮氣氣氛下攪拌16 h。將所得混合物在真空下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法純化，其中用CH_2Cl_2/MeOH（10 : 1）洗脫，以提供5-(((1-甲基環丙基)胺基)甲基)吡唑并[1,5-a]吡啶-7-甲酸（120 mg，60.89%）。MS：M/e 246 (M+1)。

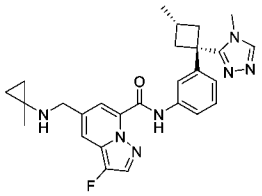
【0736】 **步驟3**：N-(3-((1s,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-5-(((1-甲基環丙基)胺基)甲基)吡唑并[1,5-a]吡啶-7-甲醯胺



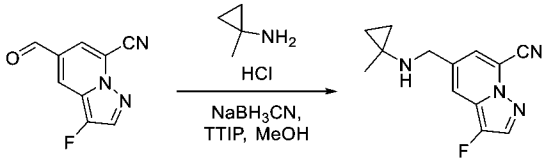
【0737】 在室溫，向5-(((1-甲基環丙基)胺基)甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-7-甲酸（100 mg，0.404 mmol，1.0當量，99%）和3-[(1r,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-1,2,4-三唑-3-基)環丁基]苯胺（103 mg，0.404 mmol，1.0當量，95%）在吡啶（3 mL）中的攪拌混合物中逐滴添加T_3P（1.35 g，4.031 mmol，10.0當量，95%）。將所得混合物在室溫在氮氣氣氛下攪拌1 h。將所得混合物在真空下濃縮。將粗產物藉由製備型HPLC在以下條件下進行純化（柱：XBridge Prep OBD C18柱，30*150 mm，5 μm；流動相A：水（10 mmol/L NH_4HCO_3 + 0.05% $NH_3.H_2O$），流動相B：ACN；流速：60 mL/min mL/min；梯度：在8 min內35% B至65% B；波長：254 nm nm；RT1（min）：7），以提供5-([(1-甲基環丙基)胺基]甲基-N-(3-[(1r,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-1,2,4-三唑-3-基)環丁基]苯基吡唑并[1,5-a]吡啶-7-甲醯胺（11.6 mg，5.99%）。MS：M/e 470 (M+1); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.51 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.23 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.77 (m, 2H), 7.67 (m, J = 7.9, 2.0 Hz, 1H), 7.43 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.16

(d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 3.85 (s, 2H), 3.20 (s, 3H), 2.88 - 2.78 (m, 2H), 2.55 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.25 (d, J = 9.3 Hz, 3H), 1.09 (d, J = 5.0 Hz, 3H), 0.53 (q, J = 3.9 Hz, 2H), 0.32 (q, J = 3.9 Hz, 2H)。

【0738】 **化合物A92**：3-氟-N-(3-((1s,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-5-(((1-甲基環丙基)胺基)甲基)吡唑并[1,5-a]吡啶-7-甲醯胺



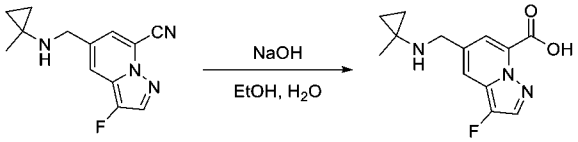
【0739】 步驟1：3-氟-5-(((1-甲基環丙基)胺基)甲基)吡唑并[1,5-a]吡啶-7-甲腈



【0740】 向3-氟-5-甲醯基吡唑并[1,5-a]吡啶-7-甲腈（600 mg，3.004 mmol，1當量，94.7%）和1-甲基環丙-1-胺鹽酸鹽（681 mg，6.014 mmol，2.00當量，95%）在MeOH（15 mg，99%）中的攪拌混合物中逐滴添加四(丙烷-2-基氧基)鈦（3.6 g，12.033 mmol，4.01當量，95%）。將所得混合物在室溫攪拌3 h。在室溫，向以上混合物中分批添加$NaBH_3CN$（398 mg，6.017 mmol，2.00當量，95%）。將所得混合物在室溫再攪拌1 h。將所得混合物在真空下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法純化，其中用CH_2Cl_2/MeOH（12：1）洗脫，以提供3-氟-5-(((1-甲基環丙基)胺基)甲基)吡唑并[1,5-a]吡啶-7-甲腈（600 mg，69.75%）。MS：M/e 245 (M+1)。

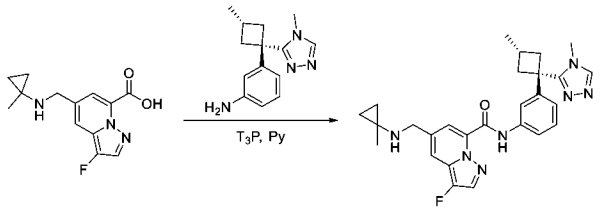
【0741】 步驟2：3-氟-5-(((1-甲基環丙基)胺基)甲基)吡唑并[1,5-a]吡啶-

7-甲酸



【0742】 向3-氟-5-([(1-甲基環丙基)胺基]甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-7-甲腈（500 mg，1.746 mmol，1當量，85.3%）在EtOH（10 mL，99%）和H_2O（8 mL，99%）中的攪拌溶液中分批添加NaOH（221 mg，5.249 mmol，3.01當量，95%）。將所得混合物在80°C攪拌3 h。允許混合物冷卻至室溫。將所得混合物在真空下濃縮。將殘餘物用HCl（1 M）酸化至pH 4。將沈澱出的固體藉由過濾收集並用水（2 x 2 mL）洗滌。這產生3-氟-5-(((1-甲基環丙基)胺基)甲基)吡唑并[1,5-a]吡啶-7-甲酸（350 mg，73.63%）。MS：M/e 264 (M+1)。

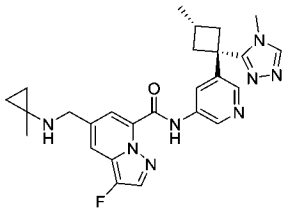
【0743】 步驟3：3-氟-N-(3-((1s,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-5-(((1-甲基環丙基)胺基)甲基)吡唑并[1,5-a]吡啶-7-甲醯胺



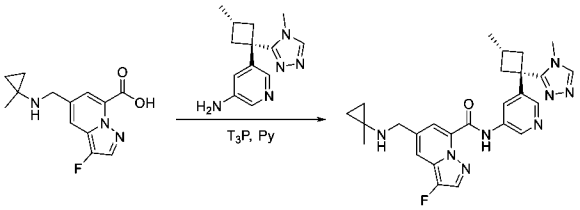
【0744】 在室溫，向3-氟-5-([(1-甲基環丙基)胺基]甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-7-甲酸（100 mg，0.367 mmol，1當量，96.7%）和3-[(1r,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-1,2,4-三唑-3-基)環丁基]苯胺（109 mg，0.368 mmol，1.00當量，81.8%）在吡啶（3 mL，95%）中的攪拌混合物中逐滴添加T_3P（1.9 g，2.986 mmol，8.13當量，50%）。將所得混合物在室溫攪拌1 h。將所得混合物在真空下濃縮。將粗產物（200 mg）藉由製備型HPLC在以下條件下進行純化（2#SHIMADZU（HPLC-01））：柱，YMC-Actus Triart C18

ExRS，30*150 mm，5 μm；流動相，10 mmol NH_4HCO_3 + 0.1% NH_3H_2O 和ACN（45% ACN，在9 min內直至75%）；這產生3-氟-5-([(1-甲基環丙基)胺基]甲基-N-(3-[(1r,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-1,2,4-三唑-3-基)環丁基]苯基吡唑并[1,5-a]吡啶-7-甲醯胺（26.6 mg，14.64%）。MS：M/e 488 (M+1)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.93 (s, 1H), 8.36 - 8.27 (m, 2H), 7.84 - 7.77 (m, 1H), 7.75 - 7.63 (m, 3H), 7.47 - 7.36 (m, 1H), 7.17 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 3.85 (s, 2H), 3.19 (s, 3H), 2.85 - 2.79 (m, 3H), 2.59 - 2.51 (m, 2H), 1.26 (s, 3H), 1.09 (d, J = 5.1 Hz, 3H), 0.58 - 0.48 (m, 2H), 0.37 - 0.28 (m, 2H)。

【0745】 **化合物A93**：3-氟-N-(5-((1s,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)吡啶-3-基)-5-(((1-甲基環丙基)胺基)甲基)吡唑并[1,5-a]吡啶-7-甲醯胺



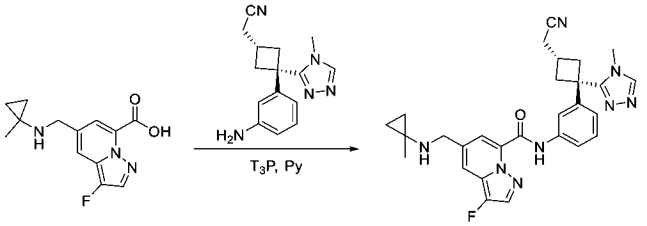
【0746】 步驟1：3-氟-N-(5-((1s,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)吡啶-3-基)-5-(((1-甲基環丙基)胺基)甲基)吡唑并[1,5-a]吡啶-7-甲醯胺



【0747】 在室溫，向3-氟-5-([(1-甲基環丙基)胺基]甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-7-甲酸（80 mg，0.294 mmol，1當量，96.7%）和5-[(1r,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-1,2,4-三唑-3-基)環丁基]吡啶-3-胺（80 mg，0.296 mmol，1.01當量，

90%）在吡啶（3 mL，0.036 mmol，95%）中的攪拌混合物中逐滴添加T_3P（1.50 g，2.352 mmol，8當量，50%）。將所得混合物在室溫攪拌1 h。將所得混合物在真空下濃縮。將粗產物（200 mg）藉由製備型HPLC在以下條件下進行純化（2#SHIMADZU（HPLC-01））：柱，YMC-Actus Triart C18 ExRS，30*150 mm，5 μm；流動相，10 mmol NH_4HCO_3 + 0.05% NH_3H_2O和ACN（40% ACN，在9 min內直至70%）；這產生3-氟-N-(5-((1s,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)吡啶-3-基)-5-(((1-甲基環丙基)胺基)甲基)吡唑并[1,5-a]吡啶-7-甲醯胺（50.8 mg，35.21%）。MS：M/e 489 (M+1)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.04 (s, 1H), 8.87 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.38 - 8.29 (m, 2H), 8.14 - 8.07 (m, 1H), 7.87 - 7.80 (m, 1H), 7.68 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 3.87 (s, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.94 - 2.86 (m, 2H), 2.63 - 2.55 (m, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.10 (d, J = 5.1 Hz, 3H), 0.59 - 0.50 (m, 2H), 0.39 - 0.29 (m, 2H)。

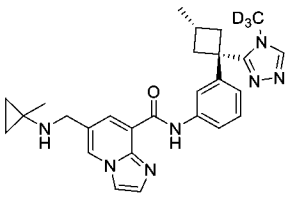
【0748】 **化合物A94**：N-(3-((1s,3s)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-3-氟-5-(((1-甲基環丙基)胺基)甲基)吡唑并[1,5-a]吡啶-7-甲醯胺



【0749】 在室溫，向3-氟-5-([(1-甲基環丙基)胺基]甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-7-甲酸（80 mg，0.294 mmol，1當量，96.7%）和2-[(1s,3s)-3-(3-胺基苯基)-3-(4-甲基-1,2,4-三唑-3-基)環丁基]乙腈（80 mg，0.294 mmol，1.00當量，98.3%）在吡啶（3 mL，95%）中的攪拌混合物中逐滴添加T_3P（1.50 g，2.352 mmol，8當量，50%）。將所得混合物在室溫攪拌1 h。將所得混

合物在真空下濃縮。將粗產物（200 mg）藉由製備型HPLC在以下條件下進行純化（2#SHIMADZU（HPLC-01））：柱，YMC-Actus Triart C18 ExRS，30*150 mm，5 μm；流動相，10 mmol NH_4HCO_3 + 0.1% NH_3H_2O 和ACN（35% ACN，在9 min內直至65%）；這產生N-(3-((1s,3s)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-3-氟-5-(((1-甲基環丙基)胺基)甲基)吡唑并[1,5-a]吡啶-7-甲醯胺（16.9 mg，11.05%）。MS：M/e 513 (M+1)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.93 (s, 1H), 8.36 - 8.29 (m, 2H), 7.84 - 7.77 (m, 1H), 7.75 - 7.63 (m, 3H), 7.50 - 7.38 (m, 1H), 7.21 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.85 (s, 2H), 3.21 (s, 3H), 2.91 - 2.67 (m, 7H), 1.26 (s, 3H), 0.57 - 0.48 (m, 2H), 0.37 - 0.28 (m, 2H)。

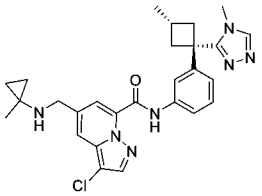
【0750】 **化合物A95**：N-(3-((1s,3s)-3-甲基-1-(4-(甲基-d3)-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-6-(((1-甲基環丙基)胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲醯胺



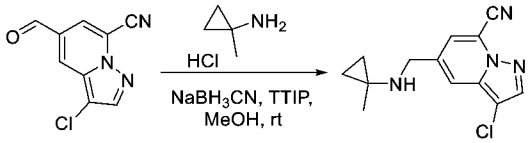
【0751】 向6-(((1-甲基環丙基)胺基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸（93 mg，0.380 mmol）、3-((1s,3s)-3-甲基-1-(4-(甲基-d3)-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯胺（93 mg，0.380 mmol）在吡啶（3 mL）中的溶液中添加T_3P（725 mg，1.140 mmol，50%，在EA中）。將混合物溶液在25°C攪拌2 h。完成後，將反應用NH_4Cl水溶液（2 mL）淬滅並用EA（2 x 10 mL）萃取，經Na_2SO_4乾燥並在真空下濃縮。將粗產物藉由製備型HPLC純化，以給出標題化合物（30 mg，17%）。MS：M/e 473 $(M+1)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.41 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.11

(s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.42 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 3.83 (s, 2H), 2.90-2.80 (m, 2H), 2.54 (d, *J* = 5.8 Hz, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.08 (d, *J* = 4.4 Hz, 3H), 0.52 (s, 2H), 0.33 (s, 2H) ppm。

【0752】 **化合物A96**：3-氯-N-(3-((1s,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-5-(((1-甲基環丙基)胺基)甲基)吡唑并[1,5-a]吡啶-7-甲醯胺

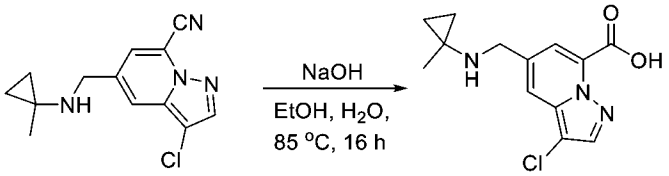


【0753】 步驟1：7-(((1-甲基環丙基)胺基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲腈



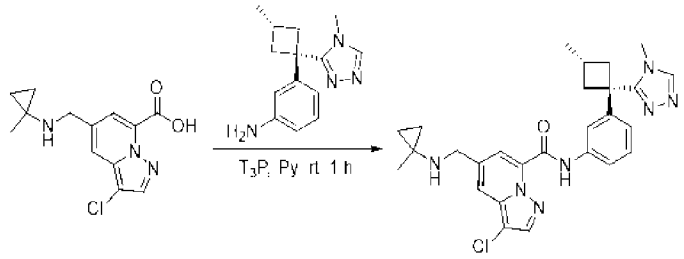
【0754】 在0°C在氮氣氣氛下，向3-氯-5-甲醯基吡唑并[1,5-a]吡啶-7-甲腈（700 mg，3.064 mmol，1當量，90%）和1-甲基環丙-1-胺鹽酸鹽（693.99 mg，6.128 mmol，2當量，95%）在MeOH中的攪拌溶液中添加四(丙烷-2-基氧基)鈦（3666.91 mg，12.256 mmol，4當量，95%）。將所得混合物在室溫再攪拌1 h。在室溫，向以上混合物中添加$NaBH_3CN$（405.38 mg，6.128 mmol，2當量，95%）。將所得混合物在室溫再攪拌1 h。將所得混合物在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法純化，其中用CH2Cl2/MeOH（10：1）洗脫，以提供呈灰白色固體的3-氯-5-([(1-甲基環丙基)胺基]甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-7-甲腈（510 mg，52.35%）。LC-MS $(M+H)^+$：= 261。

步驟2：3-氯-5-(((1-甲基環丙基)胺基)甲基)吡唑并[1,5-a]吡啶-7-甲酸



【0755】 將3-氯-5-([(1-甲基環丙基)胺基]甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-7-甲腈（460 mg，1.447 mmol，1當量，82%）和NaOH（182.73 mg，4.341 mmol，3當量，95%）在EtOH/H_2O中的溶液在80°C在氮氣氣氛下攪拌3 h。將混合物用HCl（水溶液）酸化至pH 4。將殘餘物藉由反相快速層析法在以下條件下進行純化：柱，C18矽膠；流動相，在水中的MeCN（0.1% TFA），在30 min內0%至100%梯度；檢測器，UV 254 nm。這產生呈灰白色固體的3-氯-5-([(1-甲基環丙基)胺基]甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-7-甲酸（210 mg，46.70%）。LC-MS $(M+H)^+$：=280。

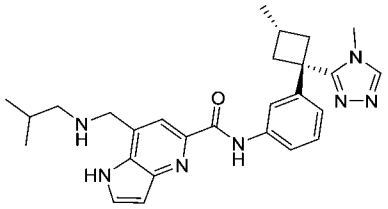
步驟3：3-氯-N-(3-((1s,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-5-(((1-甲基環丙基)胺基)甲基)吡唑并[1,5-a]吡啶-7-甲醯胺



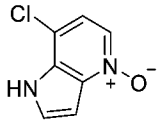
【0756】 在0°C在氮氣氣氛下，向3-氯-5-([(1-甲基環丙基)胺基]甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-7-甲酸（80 mg，0.272 mmol，1當量，95%）和3-[(1r,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-1,2,4-三唑-3-基)環丁基]苯胺（83.17 mg，0.326 mmol，1.2當量，95%）在吡啶中的攪拌溶液中逐滴添加T3P（1729.00 mg，2.720 mmol，10當量，50%）。將所得混合物在室溫再攪拌1 h。將粗產物藉由手性製備型HPLC在以下條件下進行純化（2#SHIMADZU（HPLC-01））：柱：XBridge Prep OBD C18柱，30*150 mm，5 μm；流動相，10 mmol NH4HCO3 + 0.05% NH3H2O和ACN（45% ACN，在8 min內直至75%）；

這產生3-氯-5-([(1-甲基環丙基)胺基]甲基-N-(3-[(1r,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-1,2,4-三唑-3-基)環丁基]苯基吡唑并[1,5-a]吡啶-7-甲醯胺（45.3 mg，32.09%）。LC-MS (M+H)$^+$：= 504.20。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 11.81 (s, 1H), 8.33 (m, 2H), 7.78 - 7.64 (m, 4H), 7.42 (m, 1H), 7.17 (m, 1H), 3.88 (s, 2H), 3.19 (s, 3H), 2.82 (s, 3H), 2.55 (m, 2H), 1.26 (s, 3H), 1.09 (m, 3H), 0.54 (m, 2H), 0.33 (m, 2H)。

【0757】 **化合物B1**：7-((異丁基胺基)甲基)-N-(3-((1s,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺

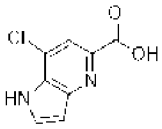


【0758】 **步驟A**：7-氯-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶 4-氧化物



【0759】 在0°C，向7-氯-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶（5 g，32.89 mmol）在DCM（100 mL）中的溶液中添加m-CPBA（9 g，52.32 mmol）。將反應混合物在25°C攪拌12 h。完成後，將混合物過濾並將固體用DCM（3 x 30 mL）洗滌。將固體藉由矽膠柱層析法純化，其中用在二氯甲烷中的甲醇（10%）洗脫，以提供標題化合物（4.8 g，87%）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.40 (s, 1H), 8.10 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.30 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H)ppm。MS：M/e 169, 171 (M+H)$^+$。

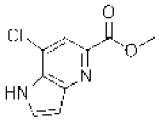
【0760】 步驟B：7-氯-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲酸



【0761】 將7-氯-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲腈（10 g，56 mmol）和NaOH

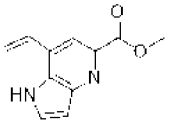
溶液（10 M，56 mL，0.56 mol）在EtOH（112 mL）中的溶液在100°C在玻璃密封管中加熱過夜。將反應混合物濃縮。將殘餘物溶解於水（50 mL）中並用5 N HCl溶液酸化至pH = 5-6。濃縮後，使粗產物在MeOH（100 mL）中漿化2小時。將懸浮液過濾並將濾液濃縮，以得到產物（11g，100%）。MS：M/e 197 $(M+1)^+$

【0762】 步驟C：甲基 7-氯-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲酸酯



【0763】 將濃H_2SO_4（10 mL）添加至7-氯-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲酸（11 g，56 mmol）在MeOH（100 mL）中的溶液中，並將其在90°C加熱過夜。將有機層乾燥，濃縮並藉由CombiFlash（DCM：MeOH = 3%）純化，以得到產物（10 g，85%）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 12.30 (br.s, 1H), 7.92 (d, *J*=4.0 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 6.82 (d, *J*=4.0 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H). ppm。MS：M/e 211 $(M+1)^+$

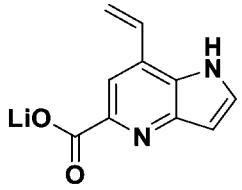
【0764】 步驟D：甲基 7-乙烯基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲酸酯



【0765】 將甲基 7-氯-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲酸酯（5.4 g，25.7 mmol）、三氟(乙烯基)硼酸鉀（6.9 g，51.4 mmol）、XPhosPdG2（1 g，1.3 mmol）和Cs_2CO_3（16.7 g，51.4 mmol）在二噁烷（100 mL）和水（10 mL）中的溶液在90°C在N_2氣球下加熱過夜。然後將溶劑蒸發。將殘餘物溶解於DCM（20 mL）中，漿化並過濾。向濾液中添加水（20 mL）並用DCM（40 mL）萃取。將有機層乾燥，濃縮並藉由CombiFlash（DCM：MeOH = 5%）純化，以得到產物（4 g，77%）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6)

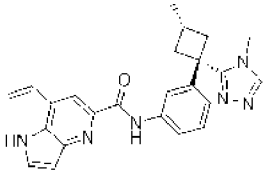
δ 11.91 (br.s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.86 (t, *J*=4.0 Hz, 1H), 7.28-7.21 (m, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.27 (d, *J*=16.0 Hz, 1H), 5.72 (d, *J*=12.0 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H). ppm。MS：M/e 203 $(M+1)^+$

【0766】 步驟E：7-乙烯基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲酸鋰



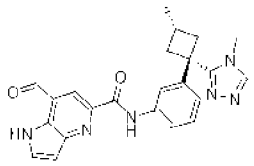
【0767】 將LiOH.H_2O溶液（504 mg，12 mmol，在2 mL水中）添加至甲基 7-乙烯基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲酸酯（800 mg，4 mmol）在MeOH（10 mL）中的溶液中，並將其在室溫攪拌過夜。將反應混合物蒸發，溶解於水（3 mL）中並凍乾，以得到呈鹽的產物（740 mg，粗品）。MS：M/e 189 $(M+1)^+$

【0768】 步驟F：N-(3-((1s,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-7-乙烯基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺



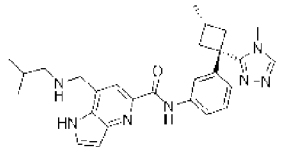
【0769】 向步驟D的產物（740 mg，4 mmol）和3-((1s,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯胺（968 mg，4 mmol）在DMF（15 mL）中的溶液中添加HATU（2.3 g，6 mmol）和DIEA（1 g，8 mmol）。將反應混合物在室溫攪拌2小時，然後添加水（15 mL），用DCM（20 mL）萃取並用鹽水（20 mL）洗滌。將有機層乾燥，濃縮並藉由CombiFlash（DCM：MeOH = 8%）純化，以得到產物（900 mg，56%）。MS：M/e 413 $(M+1)^+$

【0770】 步驟G：7-甲醯基-N-(3-((1s,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺



【0771】 使N-(3-((1s,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-7-乙烯基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺（900 mg，2.2 mmol）和$K_2Os_4.2H_2O$（81 mg，0.22 mmol）在二噁烷（20 mL）和水（4 mL）中的溶液在冰浴下冷卻。分批添加$NaIO_4$（1.4 g，6.6 mmol）。然後將其在室溫攪拌2小時。將濃懸浮液過濾並用甲醇（5 mL）洗滌。將濾液濃縮，以得到粗產物，將其藉由CombiFlash（DCM：MeOH = 5%）純化，以得到純的產物（520 mg，58%）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 12.23 (s, 1H), 10.69 (s, 1H), 10.40 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.96-7.91 (m, 3H), 7.34 (t, *J*=8.0 Hz, 1H), 6.97 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 3.18 (s, 3H), 2.83-2.80 (m, 2H), 2.59-2.51 (m, 3H), 1.07 (d, *J*=8.0 Hz, 3H). ppm。MS：M/e 415 $(M+1)^+$

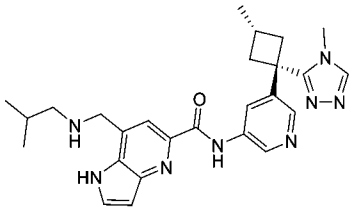
【0772】 步驟H：7-((異丁基胺基)甲基)-N-(3-((1s,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺



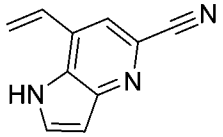
【0773】 將7-甲醯基-N-(3-((1s,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺（30 mg，0.07 mmol）和2-甲基丙-1-胺（11 mg，0.14 mmol）在DCM（1 mL）中的溶液在室溫攪拌30 min。然後使其在冰浴下冷卻，並添加$NaBH(OAc)_3$（30 mg，0.14 mmol）。將反應混合物在室溫攪拌6小時，添加更多的$NaBH(OAc)_3$（15 mg，0.07 mmol）並攪拌過夜。向反應混合物中添加水（3 mL），用$NaHCO_3$溶液鹼化至pH = 7-8並用DCM（8 mL）萃取。將有機層乾燥，濃縮並藉由製

備型HPLC純化，以得到產物（17 mg，50%）。^{1}H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.30 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.75 (s, 2H), 7.41 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.12 (t, *J*=8.0 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 4.30 (s, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.95 (s, 2H), 2.72-2.62 (m, 5H), 1.88-1.94 (m, 1H), 1.17 (d, *J*=4.0 Hz, 3H), 0.98 (d, *J*=8.0 Hz, 6H). ppm。MS：M/e 472 $(M+1)^+$

【0774】 **化合物B2**：7-((異丁基胺基)甲基)-N-(5-((1s,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)吡啶-3-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺

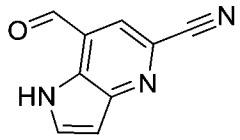


【0775】 步驟1：7-乙烯基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲腈



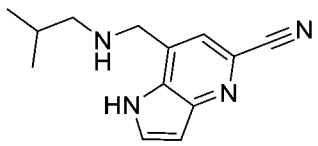
【0776】 在室溫，向7-氯-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲腈（1 g，5.349 mmol，1當量，95%）和乙烯基三氟硼酸鉀（1.13 g，8.024 mmol，1.5當量，95%）在二噁烷（20 mL，100%）和H_2O（2 mL，100%）中的攪拌溶液中添加K_3PO_4（2.39 g，10.698 mmol，2當量，95%）和二-三級丁基({二氯[二-三級丁基(苯基)-λ5-磷烷基]鈀})苯基-λ5-磷烷（0.35 g，0.535 mmol，0.1當量，95%）。將所得混合物在100°C在氮氣氣氛下攪拌4 h。允許混合物冷卻至室溫。將所得混合物在真空下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法純化，其中用CH_2Cl_2/MeOH（10 : 1）洗脫，以提供呈黃色固體的7-乙烯基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲腈（800 mg，83.53%）。LC-MS $(M+H)^+$：= 170。

【0777】 步驟2：7-甲醯基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲腈



【0778】 在室溫，向7-乙烯基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲腈（800 mg，4.681 mmol，1當量，99.0%）在丙酮（60 mL，100%）和H_2O（12 mL，100%）中的攪拌溶液中添加NMO（865.89 mg，7.021 mmol，1.5當量，95%）和$K_2OsO_4.2H_2O$（181.56 mg，0.468 mmol，0.1當量，95%）。將所得混合物在室溫攪拌2 h。在室溫，向以上混合物中添加$NaIO_4$（3161.89 mg，14.043 mmol，3當量，95%）。將所得混合物在室溫再攪拌過夜。將所得混合物用MeOH（10 mL）稀釋。將所得混合物過濾，將濾餅用MeOH（2 x 2 mL）洗滌。將濾液在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法純化，其中用PE/EA（1：1）洗脫，以提供呈黃色固體的7-甲醯基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲腈（500 mg，57.41%）。LC-MS $(M+H)^+$：= 172。

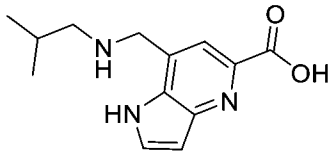
【0779】 步驟3：7-{[(2-甲基丙基)胺基]甲基}-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲腈



【0780】 在室溫，向7-甲醯基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲腈（100 mg，0.538 mmol，1當量，92.0%）和異丁胺（82.76 mg，1.076 mmol，2當量，95%）在MeOH（3 mL，100%）中的攪拌溶液中添加AcOH（67.96 mg，1.076 mmol，2當量，95%）。將所得混合物在室溫攪拌1 h。在室溫，向以上混合物中添加$NaBH_3CN$（71.11 mg，1.076 mmol，2當量，95%）。將所得混合物在室溫再攪拌2 h。將所得混合物在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法純化，其中用PE/EA（1：1）洗脫，以提供呈黃色固體的7-{[(2-甲基丙基)胺基]甲基}-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲腈（80 mg，

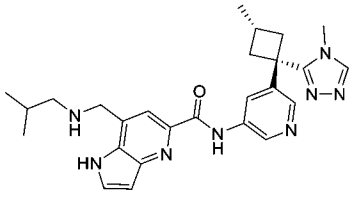
58.67%）。LC-MS (M+H)$^+$：= 229。

【0781】 步驟4：7-{[(2-甲基丙基)胺基]甲基}-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲酸



【0782】 將7-{[(2-甲基丙基)胺基]甲基}-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲腈（80 mg，0.315 mmol，1當量，90%）在H_2SO_4（3 mL，33.772 mmol，107.08當量，60%）中的溶液在100°C攪拌1 h。允許混合物冷卻至0°C。將混合物用NaOH（2 N）中和至pH 3。將所得混合物在真空下濃縮。將所得混合物用MeOH（5 mL）稀釋。將所得混合物過濾，將濾餅用MeOH（3 x 5 mL）洗滌。將濾液在減壓下濃縮。將殘餘物藉由反向快速層析法在以下條件下進行純化：柱，C18矽膠；流動相，在水中的MeCN（0.1% TFA），在10 min內0%至10%梯度；檢測器，UV 220 m。這產生呈黃色固體的7-{[(2-甲基丙基)胺基]甲基}-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲酸（50 mg，57.70%）。LC-MS (M+H)$^+$：= 248。

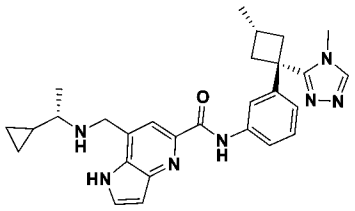
【0783】 步驟5：7-{[(2-甲基丙基)胺基]甲基}-N-{5-[(1r,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-1,2,4-三唑-3-基)環丁基]吡啶-3-基}-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺



【0784】 在室溫，向7-{[(2-甲基丙基)胺基]甲基}-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲酸（20 mg，0.073 mmol，1當量，90%）和5-[(1r,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-1,2,4-三唑-3-基)環丁基]吡啶-3-胺（18.64 mg，0.073 mmol，1當量，

95%）在吡啶（3 mL，100%）中的攪拌溶液中添加T_3P（73.13 mg，0.219 mmol，3當量，95%）。將所得混合物在室溫攪拌3 h。將所得混合物在真空下濃縮。將粗產物藉由手性製備型HPLC在以下條件下進行純化（2#SHIMADZU（HPLC-01））：柱，XBridge Prep OBD C18柱，30*150 mm，5 μm；流動相，10 mmol NH_4HCO_3 + 0.05% NH_3H_2O和ACN（25% ACN，在8 min內直至55%）；檢測器，UV；獲得呈α型的產物。這產生7-{[(2-甲基丙基)胺基]甲基}-N-{5-[(1r,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-1,2,4-三唑-3-基)環丁基]吡啶-3-基}-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺（12.1 mg，34.09%）。LC-MS $(M+H)^+$：= 473。^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.81 (s, 1H), 9.11 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.33 (s, 2H), 8.23 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 6.74 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.09 (s, 2H), 3.23 (s, 3H), 2.88 (q, *J* = 6.1 Hz, 2H), 2.59 (d, *J* = 7.6 Hz, 3H), 2.35 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 1.72 (dq, *J* = 13.3, 6.7 Hz, 1H), 1.10 (d, *J* = 5.4 Hz, 3H), 0.89 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H) ppm。

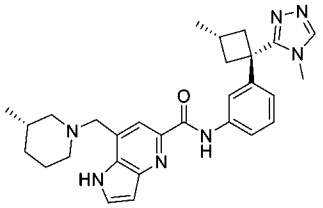
【0785】 **化合物B3**：7-((((S)-1-環丙基乙基)胺基)甲基)-N-(3-((1s,3R)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺



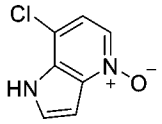
【0786】 將7-甲醯基-N-(3-((1s,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺（30 mg，0.07 mmol）和(S)-1-環丙基乙-1-胺鹽酸鹽（17 mg，0.14 mmol）在DCM（1 mL）中的溶液在室溫攪拌30 min。然後使其在冰浴下冷卻，並添加$NaBH(OAc)_3$（30

mg，0.14 mmol）。將反應混合物在室溫攪拌6小時，添加更多的$NaBH(OAc)_3$（15 mg，0.07 mmol）並攪拌過夜。向反應混合物中添加43水（3 mL），用$NaHCO_3$溶液鹼化至pH = 7-8並用DCM（8 mL）萃取。將有機層乾燥，濃縮並藉由製備型HPLC（FA）純化，以得到產物（18 mg，51%）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 10.57 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.91 (d, *J*=4.0 Hz, 1H), 7.80 (t, *J*=4.0 Hz, 1H), 7.34 (t, *J*=4.0 Hz, 1H), 6.95 (d, *J*=4.0 Hz, 1H), 6.74 (d, *J*=4.0 Hz, 1H), 4.23-1.16(q, 2H), 3.20 (s, 3H), 2.84 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 2.64-2.53 (m, 4H), 1.95-1.89 (m, 1H), 1.14 (d, *J*=4.0 Hz, 3H), 1.10 (d, *J*=4.0 Hz, 3H), 0.76-0.71 (m, 1H), 0.47-0.41 (m, 1H), 0.37-0.32 (m, 1H), 0.20-0.15 (m, 1H), 0.04-0.01 (m, 1H). ppm。MS：M/e 484 $(M+1)^+$

【0787】 **化合物B4**：N-(3-((1s,3R)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-7-(((S)-3-甲基哌啶-1-基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺



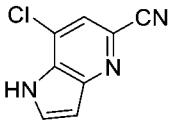
【0788】 **步驟A**：7-氯-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶 4-氧化物



【0789】 在0°C，向7-氯-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶（5 g，32.89 mmol）在DCM（100 mL）中的溶液中添加m-CPBA（9 g，52.32 mmol）。將反應混合物在25°C攪拌12 h。完成後，將混合物過濾並將固體用DCM（3 x 30 mL）洗滌。將固體藉由矽膠柱層析法純化，其中用在二氯甲烷中的甲醇（10%）

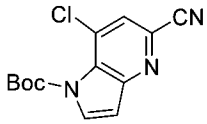
洗脫，以提供標題化合物（4.8 g，87%）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.40 (s, 1H), 8.10 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.30 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H)ppm。MS：M/e 169, 171 $(M+H)^+$。

【0790】 **步驟B**：7-氯-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲腈



【0791】 在0°C在N_2下，向7-氯-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶 4-氧化物（5.3 g，31.55 mmol）、Et_3N（4.8 g，47.52 mmol）在ACN（150 mL）中的溶液中添加TMSCN（15.6 g，157.57 mmol）。將反應混合物在85°C攪拌60 h。完成後，將溶劑在真空中除去。將混合物用水（50 mL）和DCM（50 mL）稀釋並用DCM/MeOH（10/1，3 x 200 mL）萃取，經Na_2SO_4乾燥並在真空下濃縮。獲得粗標題化合物（5.6 g）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.51 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 6.84 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H)ppm。MS：M/e 178, 180 $(M+H)^+$。

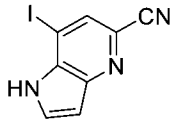
【0792】 **步驟C**：三級丁基 7-氯-5-氰基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-甲酸酯



【0793】 在0°C，向7-氯-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲腈（5.6 g，不純的）、Et_3N（4.8 g，47.52 mmol）和DMAP（380 mg，3.11 mmol）在DCM（10 mL）中的溶液中添加Boc_2O（7.6 g，34.86 mmol）。將反應混合物在25°C攪拌12 h。完成後，將反應用水（50 mL）淬滅並用DCM（3 x 200 mL）萃取，經Na_2SO_4乾燥並在真空下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法純化，其中用在石油醚中的乙酸乙酯（30%）洗脫，以提供標題化合物（7.8 g，89%）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) 8.30 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 8.19 (s,

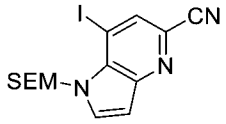
1H), 7.02 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 1.63 (s, 9H)ppm。MS：M/e 278, 280 $(M+H)^+$。

【0794】 **步驟D**：7-碘-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲腈



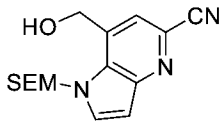
【0795】 在0°C在N_2下，向三級丁基 7-氯-5-氰基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-甲酸酯（500 mg，1.78 mmol）、NaI（1.3 g，8.66 mmol）在ACN（15 mL）中的溶液中添加AcCl（280 mg，3.59 mmol）。將反應混合物在80°C攪拌2 h。完成後，將反應用$NaHCO_3$水溶液（20 mL）淬滅並用EtOAc（3 x 30 mL）萃取，經Na_2SO_4乾燥並在真空下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法純化，其中用在二氯甲烷中的甲醇（6%）洗脫，以提供標題化合物（280 mg，43%）。MS：M/e 270 $(M+H)^+$。

【0796】 **步驟E**：7-碘-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲腈



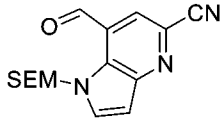
【0797】 在0°C，向7-碘-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲腈（280 mg，1.04 mmol）在THF（10 mL）中的溶液中添加NaH（50 mg，1.25 mmol）。在0°C攪拌0.5 h後，逐滴添加SEMCl（226 mg，1.35 mmol）。將反應混合物在25°C攪拌12 h。完成後，將反應用NH_4Cl水溶液（20 mL）淬滅並用DCM（3 x 50 mL）萃取，經Na_2SO_4乾燥並在真空下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法純化，其中用在石油醚中的乙酸乙酯（20%）洗脫，以提供標題化合物（290 mg，粗品）。MS：M/e 400 $(M+H)^+$。

【0798】 **步驟F**：7-(羥基甲基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲腈



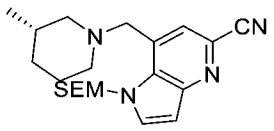
【0799】 在N_2下，向7-碘-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲腈（150 mg，0.376 mmol）、(三丁基矽基)甲醇（370 mg，1.15 mmol）在PhMe（5 mL）中的溶液中添加$PdCl_2(PPh_3)_2$（30 mg，0.043 mmol）和KF（131 mg，2.26 mmol）。將反應混合物在105°C攪拌12 h。完成後，將溶劑在真空中除去。將殘餘物藉由矽膠柱層析法純化，其中用在石油醚中的乙酸乙酯（50%）洗脫，以提供標題化合物（40 mg，35%）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) 8.05 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 6.76 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 5.72 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 5.66 (s, 2H), 5.02 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.49-3.41 (m, 2H), 0.83-0.77 (m, 2H), -0.10 (s, 9H)。MS：M/e 304 $(M+H)^+$。

【0800】 **步驟G：**7-甲醯基-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲腈



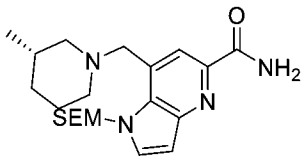
【0801】 在0°C，向7-(羥基甲基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲腈（30 mg，1.78 mmol）在DCM（15 mL）中的溶液中添加戴斯-馬丁高碘烷（63 mg，0.148 mmol）。將反應混合物在25°C攪拌2 h。完成後，將混合物過濾，收集濾液並在真空下濃縮。將殘餘物藉由製備型TLC（PE/EtOAc = 4/1）純化，以提供標題化合物（40 mg，不純的）。MS：M/e 302 $(M+H)^+$。

【0802】 **步驟H：**(S)-7-((3-甲基哌啶-1-基)甲基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲腈



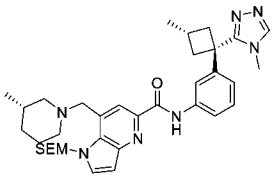
【0803】 向7-甲醯基-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲腈（40 mg，不純的）、(S)-3-甲基哌啶鹽酸鹽（27 mg，0.198 mmol）、Et_3N（27 mg，0.267 mmol）在DCM（3 mL）中的溶液中添加$NaBH(OAc)_3$（56 mg，0.264 mmol）。將反應混合物在25°C攪拌12 h。完成後，將反應用$NaHCO_3$水溶液（20 mL）淬滅並用DCM（3 x 20 mL）萃取，經Na_2SO_4乾燥並在真空下濃縮。將殘餘物藉由製備型TLC（PE/EtOAc = 3/1）純化，以提供標題化合物（40 mg，79%）。MS：M/e 385 $(M+H)^+$。

【0804】 **步驟I**：(S)-7-((3-甲基哌啶-1-基)甲基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺



【0805】 向(S)-7-((3-甲基哌啶-1-基)甲基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲腈（40 mg，0.104 mmol）在EtOH（5 mL）/H_2O（2 mL）中的溶液中添加NaOH（21 mg，0.525 mmol）。將反應混合物在90°C攪拌12 h。完成後，將溶劑在真空中除去。獲得粗標題化合物（45 mg，不純的）。MS：M/e 403 $(M+H)^+$。

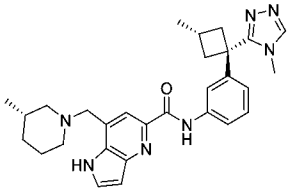
【0806】 **步驟J**：N-(3-((1s,3R)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-7-(((S)-3-甲基哌啶-1-基)甲基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺



【0807】 在N_2下，向(S)-7-((3-甲基哌啶-1-基)甲基)-1-((2-(三甲基矽基)乙

氧基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺（45 mg，不純的）、3-((1s,3s)-1-(3-溴苯基)-3-甲基環丁基)-4-甲基-4H-1,2,4-三唑（38 mg，0.124 mmol）在二噁烷（1 mL）中的溶液中添加t-BuXphos G3 Pd（9 mg，0.011 mmol）、t-BuXphos（5 mg，0.011 mmol）和t-BuONa（20 mg，0.208 mmol）。將反應混合物在100°C攪拌12 h。完成後，將反應用NH_4Cl水溶液（10 mL）淬滅並用EtOAc（3 x 30 mL）萃取，經Na_2SO_4乾燥並在真空下濃縮。將殘餘物藉由製備型TLC（DCM/MeOH = 15/1）純化，以提供標題化合物（30 mg，不純的）。MS：M/e 628 $(M+H)^+$。

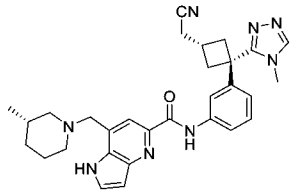
【0808】 **步驟K**：N-(3-((1s,3R)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-7-(((S)-3-甲基哌啶-1-基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺

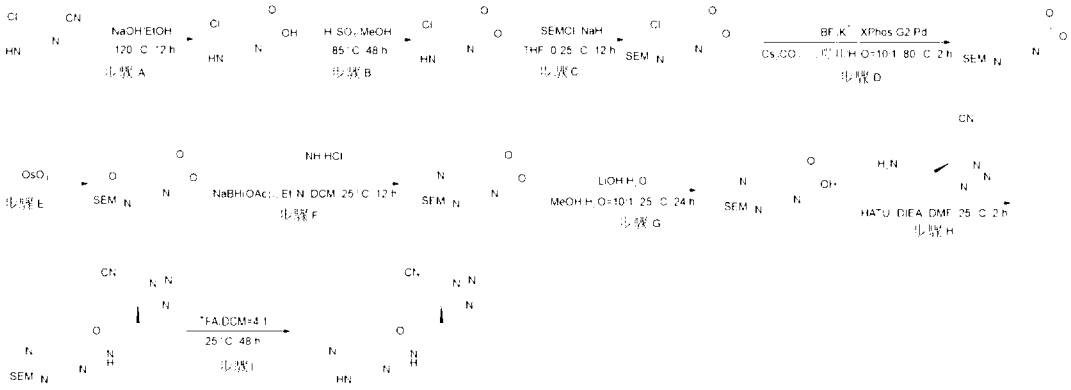


【0809】 向N-(3-((1s,3R)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-7-(((S)-3-甲基哌啶-1-基)甲基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺（30 mg，不純的）在DCM（5 mL）中的溶液中添加TFA（1 mL）。將反應混合物在25°C攪拌24 h。完成後，將溶劑在真空中除去。將殘餘物溶解於MeOH（5 mL）中並添加乙二胺（60 uL）。將反應混合物在25°C攪拌12 h。完成後，將溶劑在真空中除去。將殘餘物藉由製備型HPLC純化，以提供標題化合物（2 mg，8%）。^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.30 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.75 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.40 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.77 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.00-2.88 (m, 4H),

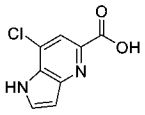
2.87-2.53 (m, 6H), 2.19-2.10 (m, 1H), 1.89-1.65 (m, 5H), 1.16 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.03-0.92 (m, 1H), 0.87 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H)ppm。MS：M/e 498 $(M+H)^+$。

【0810】 **化合物B5**：N-(3-((1s,3R)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-7-(((S)-3-甲基哌啶-1-基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺



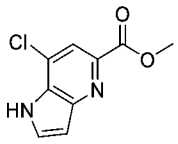


【0811】 **步驟A**：7-氯-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲酸



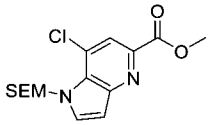
【0812】 向7-氯-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲腈（10 g，不純的）在EtOH（80 mL）中的溶液中添加NaOH（50 mL，500.0 mmol，10 N）。將反應混合物在120°C在密封管中攪拌12 h。完成後，將溶劑在真空中除去。將殘餘物用MeOH（100 mL）稀釋並用濃H_2SO_4酸化以調節至PH = 5-6。將混合物過濾，收集濾液並在真空下濃縮。獲得粗標題化合物（12 g）。MS：M/e 197, 199 $(M+H)^+$。

【0813】 **步驟B**：甲基 7-氯-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲酸酯



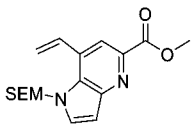
【0814】 向7-氯-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲酸（12 g，不純的）在MeOH（150 mL）中的溶液中添加濃H_2SO_4（10 mL）。將反應混合物在80°C攪拌48 h。完成後，將混合物用K_2CO_3和Na_2CO_3鹼化以調節至PH = 8。將混合物過濾，收集濾液並在真空下濃縮。將殘餘物用水（100 mL）稀釋並用EtOAc（3 x 100 mL）萃取，經Na_2SO_4乾燥並在真空下濃縮。獲得粗標題化合物（8 g）。MS：M/e 211, 213 $(M+H)^+$。

【0815】 **步驟C：**甲基 7-氯-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲酸酯



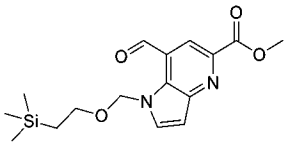
【0816】 在0°C，向甲基 7-氯-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲酸酯（7 g，33.1 mmol）在THF（150 mL）中的溶液中添加NaH（1.6 g，40.0 mmol）。在0°C攪拌10 min後，逐滴添加SEMCl（8.3 g，49.7 mmol）。將反應混合物在25°C攪拌12 h。完成後，將反應用NH_4Cl水溶液（50 mL）淬滅並用DCM（3 x 80 mL）萃取，經Na_2SO_4乾燥並在真空下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法純化，其中用在石油醚中的乙酸乙酯（40%）洗脫，以提供標題化合物（8 g，71%）。^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.03 (s, 1H), 7.89 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 6.83 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 5.85 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.57 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 0.86 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), -0.09 (s, 9H)。MS：M/e 341, 343 $(M+H)^+$。

【0817】 **步驟D：**甲基 1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-7-乙烯基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲酸酯



【0818】 在N_2下，向甲基 7-氯-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲酸酯（8 g，23.46 mmol）、三氟(乙烯基)硼酸鉀（4.7 g，35.07 mmol）在二噁烷（100 mL）/H_2O（10 mL）中的溶液中添加Xphos G2 Pd（930 mg，1.18 mmol）和Cs_2CO_3（15.3 g，46.93 mmol）。將反應混合物在80°C攪拌2 h。完成後，將混合物過濾，收集濾液並在真空下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法純化，其中用在石油醚中的乙酸乙酯（40%）洗脫，以提供標題化合物（7.4 g，95%）。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.08 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.63 (dd, *J* = 17.4, 11.0 Hz, 1H), 6.75 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 6.04 (d, *J* = 17.3 Hz, 1H), 5.67 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 5.63 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.58 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 0.88 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), -0.07 (s, 9H)。MS：M/e 333 $(M+H)^+$。

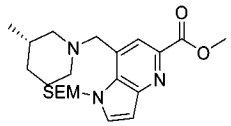
【0819】 **步驟E：**1-(三級丁基) 5-甲基7-甲醯基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-1,5-二甲酸酯



【0820】 向甲基 1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-7-乙烯基-2,3-二氫-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲酸酯（3.2 g，9.6 mmol）在二噁烷（30 mL）/H_2O（6 mL）中的溶液中一次性添加K_2OsO_4 $2H_2O$（352 mg，960 umol）和$NaIO_4$（8 g，30.7 umol）。將反應在15°C攪拌16 h。將反應倒入H_2O（100 mL）中，用EtOAc（20 mL*3）萃取。將合併的有機相濃縮，以給出粗產物。將粗品藉由柱層析法（SiO_2，石油醚/EtOAc = 50：1至10：1）純化，以給出呈黃色固體的產物（1.8 g，56%產率）。MS(ESI) m/e [M+1] 335;

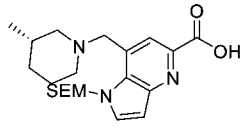
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.57 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.17 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 5.88 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.42 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 0.77 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), -0.15 (s, 9H)ppm。

【0821】 **步驟F**：甲基 (S)-7-((3-甲基哌啶-1-基)甲基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲酸酯



【0822】 向1-(三級丁基) 5-甲基 7-甲醯基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-1,5-二甲酸酯（400 mg，1.19 mmol）、(S)-3-甲基哌啶鹽酸鹽（245 mg，1.8 mmol）、Et_3N（180 mg，1.78 mmol）在DCM（8 mL）中的溶液中添加$NaBH(OAc)_3$（504 mg，2.37 mmol）。將反應混合物在25°C攪拌12 h。完成後，將反應用$NaHCO_3$水溶液（20 mL）淬滅並用DCM（3 x 50 mL）萃取，經Na_2SO_4乾燥並在真空下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法純化，其中用在二氯甲烷中的甲醇（5%）洗脫，以提供標題化合物（380 mg，不純的）。MS：M/e 418 $(M+H)^+$。

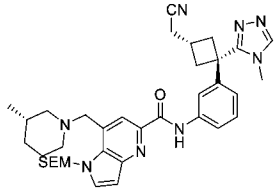
【0823】 步驟G：(S)-7-((3-甲基哌啶-1-基)甲基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲酸



【0824】 向甲基 (S)-7-((3-甲基哌啶-1-基)甲基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲酸酯（100 mg，0.239 mmol）在MeOH（5 mL）/H_2O（0.5 mL）中的溶液中添加LiOH H_2O（50 mg，1.19 mmol）。將反應混合物在25°C攪拌12 h。完成後，將溶劑在真空下濃縮。將殘餘物用水稀釋，用2 N HCl中和並晾乾，以提供標題化合物（100 mg，粗品）。

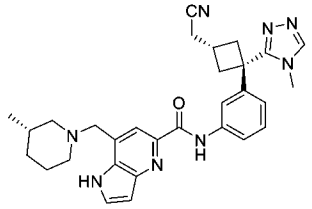
MS：M/e 404 $(M+H)^+$

【0825】 **步驟H**：N-(3-((1s,3R)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-7-(((S)-3-甲基哌啶-1-基)甲基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺



【0826】 向(S)-7-((3-甲基哌啶-1-基)甲基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲酸（100 mg，粗品）、2-((1s,3s)-3-(3-胺基苯基)-3-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)乙腈（70 mg，0.262 mmol）、DIEA（62 mg，0.480 mmol）在DMF（3 mL）中的溶液中添加HATU（140 mg，0.368 mmol）。將反應混合物在25°C攪拌1 h。完成後，將反應用NH_4Cl水溶液（10 mL）淬滅並用DCM（3 x 20 mL）萃取，經Na_2SO_4乾燥並在真空下濃縮。將殘餘物藉由製備型TLC（DCM/MeOH = 20/1）純化，以提供標題化合物（150 mg，不純的）。MS：M/e 653 $(M+H)^+$。

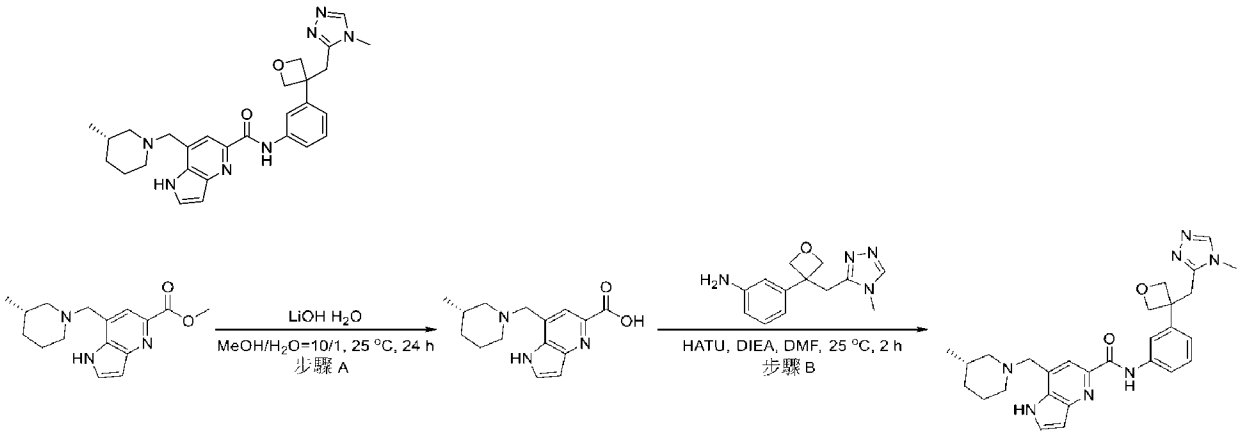
【0827】 **步驟I**：N-(3-((1s,3R)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-7-(((S)-3-甲基哌啶-1-基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺



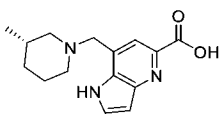
【0828】 向N-(3-((1s,3R)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-7-(((S)-3-甲基哌啶-1-基)甲基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺（150 mg，不純的）在DCM（2 mL）中的溶液中添加TFA（6 mL）。將反應混合物在25°C攪拌24 h。完成後，

將溶劑在真空中除去。將殘餘物溶解於MeOH（5 mL）中並添加乙二胺（0.2 mL）。將反應混合物在25°C攪拌24 h。完成後，將溶劑在真空中除去。將混合物用水（10 mL）稀釋並用DCM（3 x 50 mL）萃取，經Na_2SO_4乾燥並在真空下濃縮。將殘餘物藉由製備型HPLC純化，以提供標題化合物（50 mg，42%）；^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.33 (s, 1H), 7.98 (s, 2H), 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.42 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.75 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.88 (s, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.08-3.00 (m, 2H), 3.00-2.90 (m, 1H), 2.89-2.81 (m, 4H), 2.67 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.07-1.96 (m, 1H), 1.80-1.69 (m, 3H), 1.69-1.62 (m, 2H), 0.99-0.88 (m, 1H), 0.85 (d, *J* = 5.6 Hz, 3H)ppm; MS：M/e 523 $(M+H)^+$。

【0829】 **化合物B6**：(S)-N-(3-(3-((4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)氧雜環丁烷-3-基)苯基)-7-((3-甲基哌啶-1-基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺



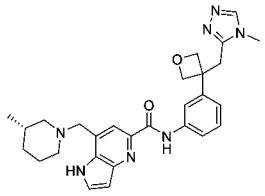
【0830】 **步驟A**：(S)-7-((3-甲基哌啶-1-基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲酸



【0831】 向甲基 (S)-7-((3-甲基哌啶-1-基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲酸酯（40 mg，0.139 mmol）在MeOH（5 mL）/H_2O（0.5 mL）中的

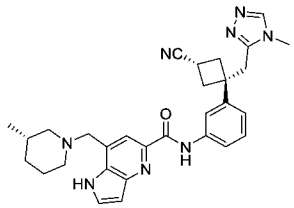
溶液中添加LiOH H_2O（30 mg，0.714 mmol）。將反應混合物在25°C攪拌12 h。完成後，將溶劑在真空下濃縮。將殘餘物用水稀釋，用2 N HCl中和並晾乾，以提供標題化合物（40 mg，粗品）。MS：M/e 274 $(M+H)^+$

【0832】 **步驟B**：(S)-N-(3-(3-((4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)氧雜環丁烷-3-基)苯基)-7-((3-甲基哌啶-1-基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺



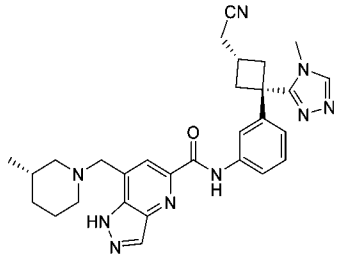
【0833】 向(S)-7-((3-甲基哌啶-1-基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲酸（20 mg，粗品）、3-(3-((4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)氧雜環丁烷-3-基)苯胺（17 mg，0.069 mmol）、DIEA（20 mg，0.155 mmol）在DMF（2 mL）中的溶液中添加HATU（40 mg，0.15 mmol）。將反應混合物在25°C攪拌1 h。完成後，將反應用NH_4Cl水溶液（10 mL）淬滅並用DCM（3 x 20 mL）萃取，經Na_2SO_4乾燥並在真空下濃縮。將殘餘物藉由製備型HPLC純化，以提供標題化合物（15 mg，43%）。^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.19 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.73 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.31 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.73 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 6.57 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.09-5.03 (m, 4H), 3.87 (s, 2H), 3.64 (s, 2H), 2.90-2.83 (m, 5H), 2.06-1.95 (m, 1H), 1.77-1.64 (m, 5H), 0.98-0.88 (m, 1H), 0.85 (d, *J* = 5.8 Hz, 3H)ppm。MS：M/e 500 $(M+H)^+$。

【0834】 **化合物B1**：N-(3-((1r,3S)-3-氰基-1-((4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)環丁基)苯基)-7-(((S)-3-甲基哌啶-1-基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺

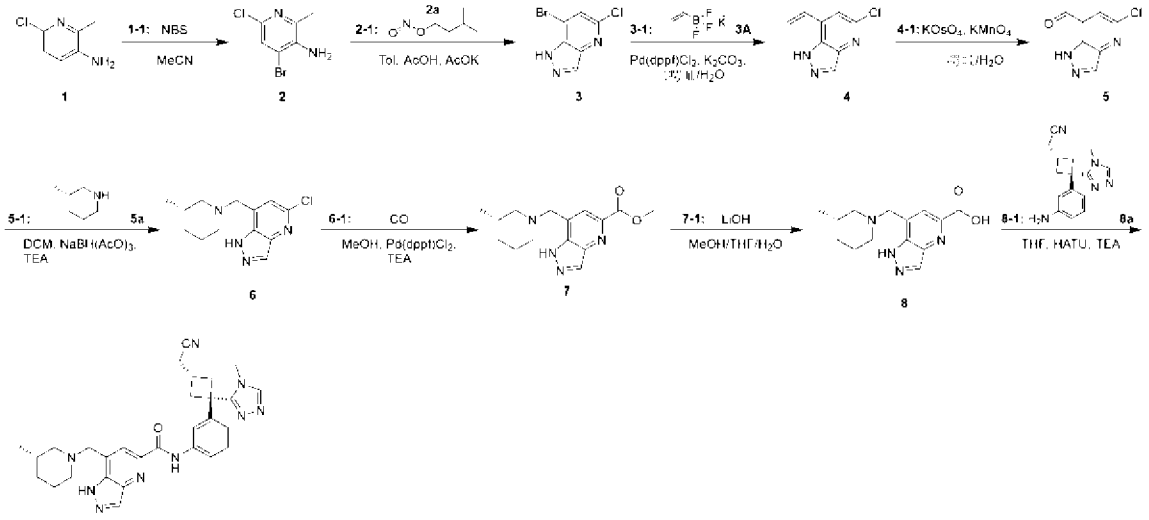


【0835】 從相應的起始材料開始，根據與化合物B6相似的程序合成化合物B7，以提供標題化合物（15 mg，42%）。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.17 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.73 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.31 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.77-6.72 (m, 2H), 3.89 (s, 2H), 3.41 (s, 2H), 3.24-3.12 (m, 1H), 3.05-2.93 (m, 4H), 2.92-2.82 (m, 2H), 2.81 (s, 3H), 2.08-1.96 (m, 1H), 1.79-1.63 (m, 5H), 0.99-0.88 (m, 1H), 0.85 (d, *J* = 5.6 Hz, 3H)ppm。MS：M/e 523 $(M+H)^+$。

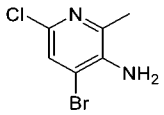
【0836】 **化合物B2**：N-(3-((1s,3R)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-7-(((S)-3-甲基哌啶-1-基)甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-甲醯胺



合成方案2:

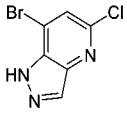


【0837】 步驟1：4-溴-6-氯-2-甲基吡啶-3-胺



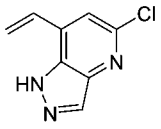
【0838】 在0°C，向6-氯-2-甲基吡啶-3-胺（15 g，105.20 mmol）在CH3CN（150 mL）中的溶液中添加NBS（22.47 g，126.24 mmol）。將所得混合物在20°C攪拌16 h，然後用H_2O淬滅並用EtOAc（300 mL、100 mL）萃取。將合併的有機層用鹽水（200 mL）洗滌，並經Na_2SO_4乾燥。過濾並濃縮後，將所得殘餘物藉由柱層析法（SiO_2，PE : EA = 100/1、1/1）純化，以給出呈灰白色固體的產物（6 g，25.75%產率）。MS(ESI) m/e [M+1] 221.4; 1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ = 7.28 (s, 1H), 4.24 - 3.82 (m, 2H), 2.44 (s, 3H)ppm。

【0839】 步驟2：7-溴-5-氯-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶



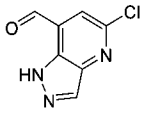
【0840】 在N_2氣氛下，將亞硝酸異戊酯（4.76 g，40.64 mmol）逐滴添加至4-溴-6-氯-2-甲基吡啶-3-胺（6 g，27.09 mmol）、KOAc（5.32 g，54.18 mmol）和AcOH（52.06 g，866.89 mmol）在甲苯（125 mL）中的冰冷懸浮液中。插入回流冷凝器並將反應混合物在30°C加熱4 h。這之後，大部分溶劑在真空下除去。將獲得的殘餘物溶解於乙酸乙酯中並小心地用飽和$NaHCO_3$水溶液洗滌，確保達到pH 8-9。將有機層用鹽水洗滌，乾燥（Na_2SO_4）並濃縮，以得到粗物質，將其藉由柱層析法（SiO_2，石油醚/乙酸乙酯 = 100/1至0/1）純化，以給出呈灰白色固體的產物（1.8 g，28.58%產率）。MS(ESI) m/e [M+1] 232; 1H NMR (400 MHz, CDCl3-d) δ = 12.99 (br s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.47 (s, 1H)ppm。

【0841】 步驟3：5-氯-7-乙烯基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶



【0842】 將7-溴-5-氯-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶（1.3 g，5.59mmol）、三氟(乙烯基)硼酸鉀（823.99 mg，6.15 mmol）、$Pd(dppf)Cl_2$（409.19 mg，559.22 μmol）和K_2CO_3（2.32 g，16.78 mmol）在二噁烷（90 mL）和H_2O（30 mL）中的混合物脫氣並用N_2吹掃3次，然後將混合物在100°C在N_2氣氛下攪拌5 h。在20°C，向反應混合物中添加H_2O 20 mL，然後用EtOAc（120 mL、40 mL）萃取。將合併的有機層用鹽水（60 mL、30 mL）洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾並在減壓下濃縮，以給出殘餘物。將殘餘物藉由柱層析法（SiO_2，石油醚/乙酸乙酯 = 100/1至0/1）純化，以給出產物（330 mg，產率32.86%）。MS(ESI) m/e [M+1] 180; 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 13.84 (br s, 1H), 8.31 (br s, 1H), 7.61 (br s, 1H), 7.10 (br dd, *J* = 11.2, 17.6 Hz, 1H), 6.46 (br d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 5.86 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H)ppm。

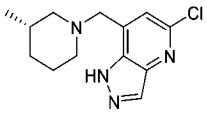
【0843】 步驟4：5-氯-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-甲醛



【0844】 在20°C在N_2下，向5-氯-7-乙烯基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶（400 mg，2.23 mmol）和$K_2OsO_4·H_2O$（82.06 mg，222.71 μmol）在二噁烷（10 mL）和H_2O（2 mL）中的混合物中一次性添加$NaIO_4$（1.91 g，8.91 mmol）。將混合物在20°C攪拌並攪拌16小時。將反應混合物藉由添加20°C的H_2O 10 mL淬滅，然後用DCM（30 mL、10 mL）萃取。將合併的有機層用鹽水（30 mL、10 mL）洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾並在減壓下濃縮，以給出粗產物（400 mg，粗品），將其不經純化而用於下一步驟。MS(ESI) m/e [M+1] 182.5

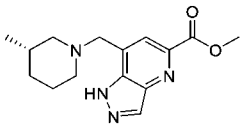
【0845】 步驟5：(S)-5-氯-7-((3-甲基哌啶-1-基)甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]

吡啶



【0846】 在20°C，向5-氯-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-甲醛（430 mg，2.37 mmol）、(S)-3-甲基哌啶鹽酸鹽（642.40 mg，4.74 mmol）和TEA（479.26 mg，4.74 mmol）在DCM（5 mL）中的混合物中一次性添加$NaBH(OAc)_3$（1 g，4.74 mmol）。將混合物在20°C攪拌12 h。將混合物倒入水（2 mL）中並用DCM（9 mL、3 mL）萃取。將合併的有機相用鹽水（5 mL）洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮，以給出殘餘物，將其藉由柱層析法（SiO_2，石油醚/乙酸乙酯 = 100/1至0/1）純化，以給出呈黃色固體的產物（300 mg，47.85%產率）。MS(ESI) m/e [M+1]265; 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 13.48 (br s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 3.79 (s, 2H), 2.81 - 2.69 (m, 2H), 2.02 - 1.90 (m, 1H), 1.75 - 1.46 (m, 5H), 0.90 - 0.77 (m, 4H)ppm。

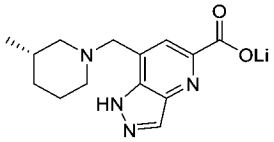
【0847】 步驟6：(S)-5-氯-7-((3-甲基哌啶-1-基)甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶



【0848】 將(2-溴-7,7-二甲基-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-4-基)甲醇（100 mg，377.71 μmol）、Pd(dppf)Cl2（55.27 mg，75.54 μmol）和TEA（76.44 mg，755.42 μmol）在MeOH（5 mL）中的混合物脫氣並用CO吹掃3次，將混合物在CO（50 psi）下在80°C攪拌5小時。將反應混合物過濾並將濾液濃縮。將粗產物藉由柱層析法（SiO_2，石油醚/乙酸乙酯 = 100/1至0/1）純化，以給出產物（90 mg，82.64%產率）。MS(ESI) m/e [M+1] 289; 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 13.57 (br s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.84 (s, 2H), 2.82 - 2.70 (m, 2H), 1.98 - 1.91 (m, 1H), 1.75

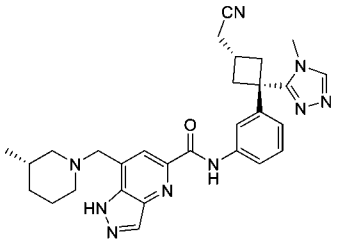
- 1.47 (m, 5H), 0.94 - 0.74 (m, 4H)ppm。

【0849】 步驟7：(S)-7-((3-甲基哌啶-1-基)甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-甲酸鋰



【0850】 向甲基 (S)-7,7-二甲基-4-((3-甲基哌啶-1-基)甲基)-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-2-甲酸酯（100 mg，346.81 μmol）在MeOH/THF/H_2O（0.5 mL/0.5 mL/0.5 mL）中的溶液中添加LiOH.H_2O（21.83 mg，520.21 μmol）。將混合物在室溫攪拌12小時。將混合物過濾並濃縮，以給出粗產物（70 mg，粗品），將其不經純化而用於下一步驟。MS(ESI) m/e [M+1] 275; 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 7.98 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 3.85 (s, 2H), 2.93 - 2.76 (m, 2H), 1.95 - 1.85 (m, 1H), 1.72 - 1.52 (m, 8H), 0.90 - 0.75 (m, 4H)ppm。

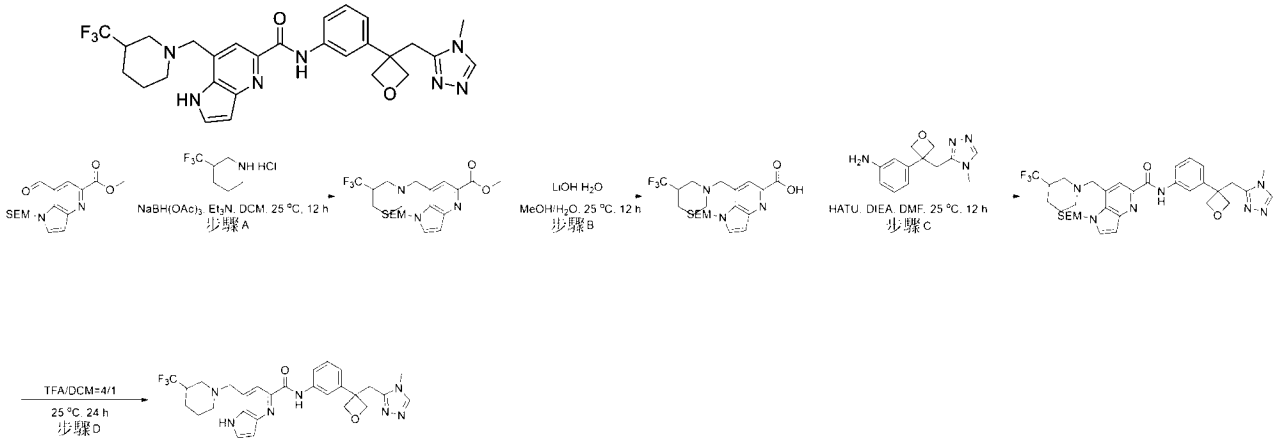
【0851】 步驟8 :N-(3-((1s,3R)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-7-(((S)-3-甲基哌啶-1-基)甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-甲醯胺



【0852】 向(S)-7-((3-甲基哌啶-1-基)甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-甲酸鋰（10 mg，20.57 μmol）在DMF（1 mL）中的溶液中添加DIEA（4.83 mg，37.41 μmol）和HATU（9.25 mg，24.31 μmol）。將混合物在室溫攪拌5 min，然後添加2-((1s,3s)-3-(3-胺基苯基)-3-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)乙腈（5 mg，18.70 μmol）。將混合物在室溫攪拌12小時。將

混合物倒入水（1 mL）中並用DCM（2 mL、1 mL）萃取。將合併的有機相過濾並濃縮，以給出殘餘物，將其藉由製備型HPLC(柱 = Waters Xbridge Prep OBD C18（150*40 mm*10 um）；流動相 = 水（NH4HCO3）-ACN，B% = 25%-55%；8 min）純化，以給出產物（2.75 mg，28.08%產率）。MS(ESI) m/e [M+1]524; 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 13.75 - 13.41 (m, 1H), 10.74 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.01 - 7.89 (m, 2H), 7.36 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.00 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.88 (s, 2H), 3.21 (s, 3H), 2.93 - 2.68 (m, 9H), 1.99 (br d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 1.76 - 1.50 (m, 5H), 0.81 (d, *J* = 5.6 Hz, 4H)ppm。

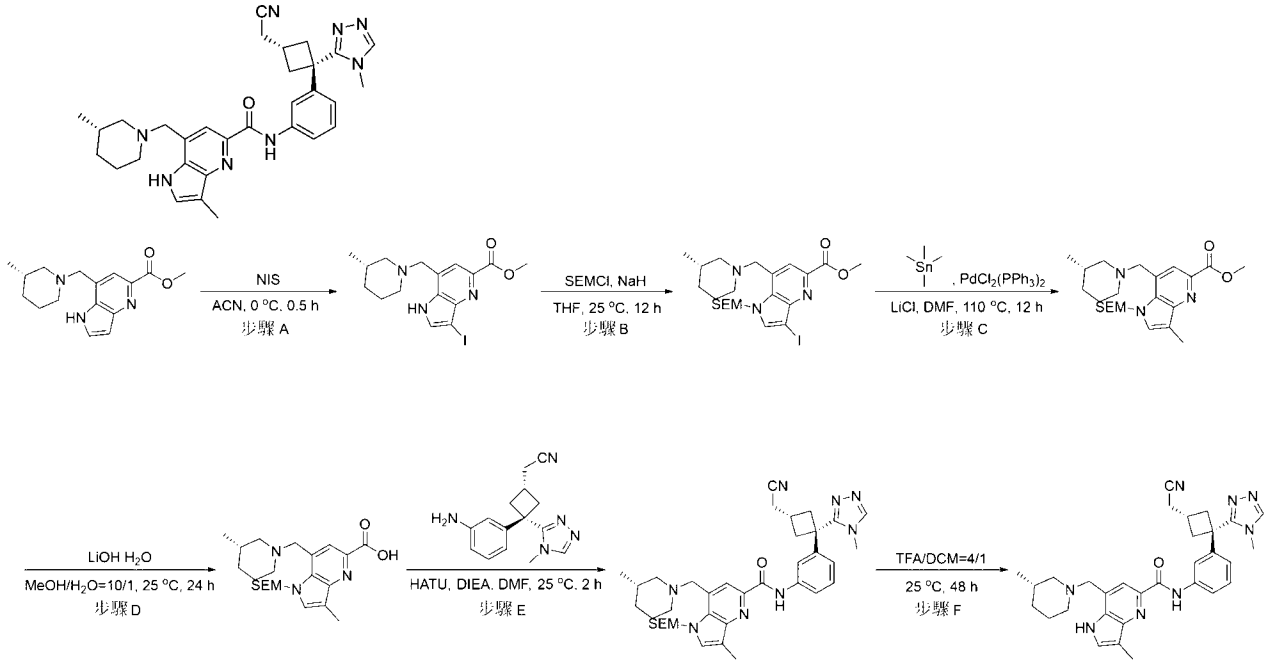
【0853】 **化合物B3**：N-(3-(3-((4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)氧雜環丁烷-3-基)苯基)-7-((3-(三氟甲基)哌啶-1-基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺



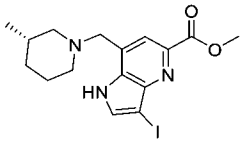
【0854】 從相應的起始材料開始，根據與化合物B5相似的程序合成化合物B9，以提供標題化合物（15 mg，38%）。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.19 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.74 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.31 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.74 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 6.59 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.10-5.02 (m, 4H), 4.03-3.86 (m, 2H), 3.64 (s, 2H), 3.10 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 2.89-2.81 (m, 4H), 2.63-2.51 (m, 1H), 2.16-

1.93 (m, 3H), 1.80-1.63 (m, 2H), 1.41-1.27 (m, 1H)。MS：M/e 554 $(M+H)^+$。

【0855】 **化合物B4**：N-(3-((1s,3R)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-3-甲基-7-(((S)-3-甲基哌啶-1-基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺



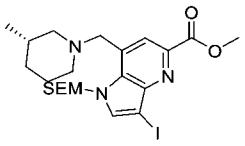
【0856】 **步驟A**：甲基 (S)-3-碘-7-((3-甲基哌啶-1-基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲酸酯



【0857】 向甲基 (S)-7-((3-甲基哌啶-1-基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲酸酯（40 mg，0.139 mmol）在ACN（5 mL）中的溶液中添加NIS（35 mg，0.156 mmol）。將反應混合物在25°C攪拌0.5 h。完成後，將溶劑在真空中除去。將殘餘物藉由製備型TLC（DCM/MeOH = 15/1）純化，以提供標題化合物（70 mg，粗品）。MS：M/e 413.9 $(M+H)^+$。

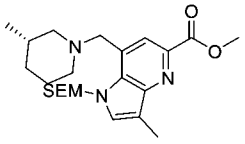
【0858】 **步驟B**：甲基 (S)-3-碘-7-((3-甲基哌啶-1-基)甲基)-1-((2-(三甲基

矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲酸酯



【0859】 向甲基 (S)-3-碘-7-((3-甲基哌啶-1-基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲酸酯（70 mg，粗品）在THF（5 mL）中的溶液中添加NaH（9 mg，0.225 mmol）。攪拌10 min後，逐滴添加SEMCl（43 mg，0.257）。將反應混合物在25°C攪拌12 h。完成後，將反應用NH_4Cl水溶液（20 mL）淬滅並用DCM/MeOH（10/1，3 x 50 mL）萃取，經Na_2SO_4乾燥並在真空下濃縮。將殘餘物藉由製備型TLC（DCM/MeOH = 15/1）純化，以提供標題化合物（45 mg，60%）。MS：M/e 543.9 $(M+H)^+$。

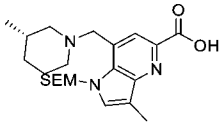
【0860】 **步驟C：**甲基 (S)-3-甲基-7-((3-甲基哌啶-1-基)甲基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲酸酯



【0861】 在N_2下，向甲基 (S)-3-碘-7-((3-甲基哌啶-1-基)甲基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲酸酯（35 mg，0.064 mmol）、四甲基錫（23 mg，0.128 mmol）在DMF（5 mL）中的溶液中添加LiCl（6 mg，0.143 mmol）和$PdCl_2(PPh_3)_2$（5 mg，0.007 mmol）。將反應混合物在110°C攪拌12 h。完成後，將反應用NH_4Cl水溶液（20 mL）淬滅並用EtOAc（3 x 50 mL）萃取，經Na_2SO_4乾燥並在真空下濃縮。將殘餘物藉由製備型TLC（PE/EtOAc = 4/1）純化，以提供標題化合物（14 mg，不純的）和(S)-3-甲基-7-((3-甲基哌啶-1-基)甲基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲酸（35 mg，粗品）。^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.02 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 5.86 (s, 2H), 4.16 (s, 2H), 4.07

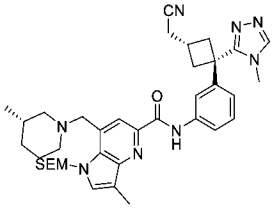
(s, 3H), 3.70-3.65 (m, 1H), 3.59 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 3.10-2.91 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.40 -2.24 (m, 1H), 2.14-1.97 (m, 1H), 1.85-1.60 (m, 5H), 1.14-1.03 (m, 1H), 1.00-0.88 (m, 3H), -0.00 (s, 9H)ppm。MS：M/e 432 $(M+H)^+$。

【0862】 **步驟D**：(S)-3-甲基-7-((3-甲基哌啶-1-基)甲基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲酸



【0863】 向甲基 (S)-3-甲基-7-((3-甲基哌啶-1-基)甲基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲酸酯（14 mg，不純的）在MeOH（5 mL）/H_2O（0.5 mL）中的溶液中添加LiOH H_2O（8 mg，0.190 mmol）。將反應混合物在25°C攪拌12 h。完成後，將溶劑在真空下濃縮。將殘餘物用水稀釋，用2 N HCl中和並晾乾，以提供標題化合物（15 mg，粗品）。MS：M/e 418 $(M+H)^+$。

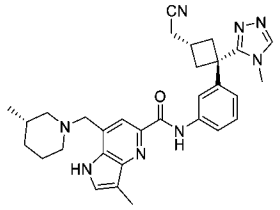
【0864】 步驟E：N-(3-((1s,3R)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-3-甲基-7-(((S)-3-甲基哌啶-1-基)甲基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺



【0865】 向(S)-3-甲基-7-((3-甲基哌啶-1-基)甲基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲酸（90 mg，0.215 mmol）、2-((1s,3s)-3-(3-胺基苯基)-3-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)乙腈（60 mg，0.224 mmol）、DIEA（56 mg，0.434 mmol）在DMF（2 mL）中的

溶液中添加HATU（125 mg，0.328 mmol）。將反應混合物在25°C攪拌1 h。完成後，將反應用NH4Cl水溶液（20 mL）淬滅並用DCM（3 x 30 mL）萃取，經Na2SO4乾燥並在真空下濃縮。將殘餘物藉由製備型TLC（DCM/MeOH = 15/1）純化，以提供標題化合物（140 mg，97%）。MS：M/e 667 (M+H)+。

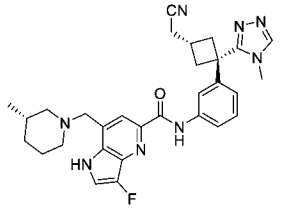
【0866】 步驟F :N-(3-((1s,3R)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-3-甲基-7-(((S)-3-甲基哌啶-1-基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺

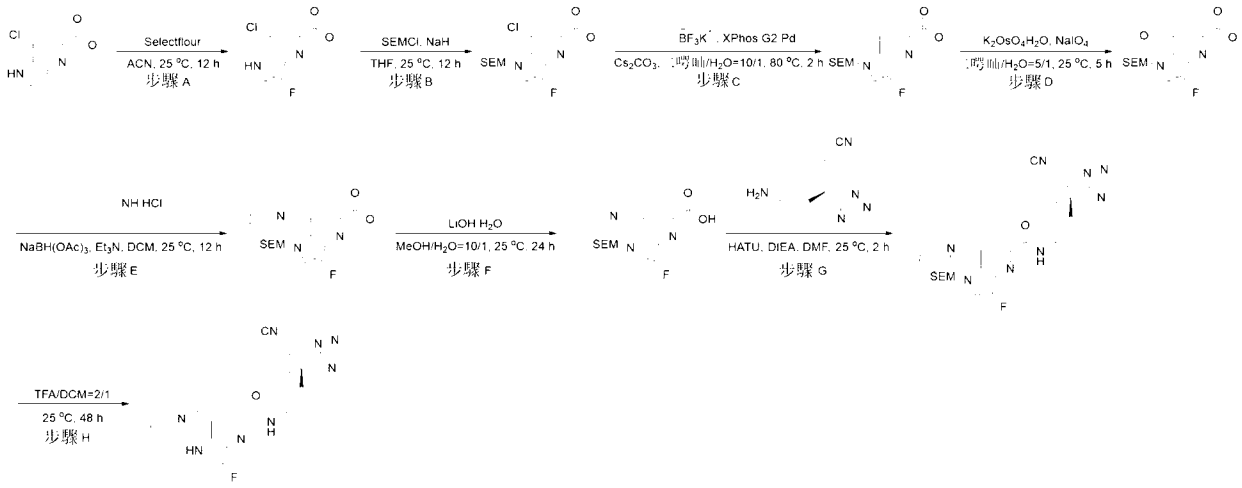


【0867】 向N-(3-((1s,3R)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-3-甲基-7-(((S)-3-甲基哌啶-1-基)甲基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺（140 mg，0.209 mmol）在DCM（2 mL）中的溶液中添加TFA（8 mL）。將反應混合物在25°C攪拌36 h。完成後，將溶劑在真空中除去。將殘餘物溶解於MeOH（10 mL）中並添加乙二胺（0.5 mL）。將反應混合物在25°C攪拌12 h。完成後，將溶劑在真空中除去。將殘餘物藉由製備型HPLC純化，以提供標題化合物（60 mg，53%）。1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.32 (s, 1H), 7.96 (d, J = 4.6 Hz, 2H), 7.77 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.47-7.39 (m, 2H), 7.11 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.84 (s, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.08-2.98 (m, 2H), 2.96-2.78 (m, 5H), 2.65 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.05-1.92 (m, 1H), 1.76-1.60 (m, 5H), 0.96-0.87 (m, 1H), 0.83 (d, J = 5.8 Hz, 3H)。MS：M/e 537 (M+H)+。

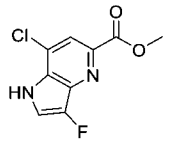
【0868】 **化合物B11** :N-(3-((1s,3R)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三

唑-3-基)環丁基)苯基)-3-氟-7-(((S)-3-甲基哌啶-1-基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺



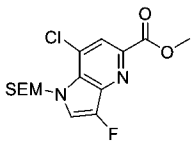


【0869】步驟A：甲基 7-氯-3-氟-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲酸酯



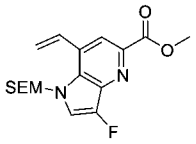
【0870】向甲基 7-氯-3-氟-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲酸酯（1.5 g，7.1 mmol）和NaHCO3（1.2 g，14.28 mmol）在DMF（15 mL）中的溶液中添加selectfluor（3.6 g，10.17 mmol）。將反應混合物在60°C攪拌12 h。完成後，將反應用NH4Cl水溶液（30 mL）淬滅並用EtOAc（3 x 80 mL）萃取，經Na2SO4乾燥並在真空下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法純化，其中用在石油醚中的乙酸乙酯（70%）洗脫，以提供標題化合物（850 mg，不純的）。MS：M/e 229, 231 (M+H)+。

【0871】步驟B：甲基 7-氯-3-氟-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲酸酯



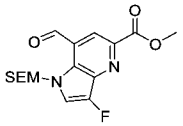
【0872】 在0°C，向甲基 7-氯-3-氟-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲酸酯（1 g，不純的）在THF（20 mL）中的溶液中添加NaH（210 mg，5.25 mmol）。在0°C攪拌10 min後，逐滴添加SEMCl（1.1 g，6.58 mmol）。將反應混合物在25°C攪拌12 h。完成後，將反應用NH4Cl水溶液（20 mL）淬滅並用DCM（3 x 50 mL）萃取，經Na2SO4乾燥並在真空下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法純化，其中用在石油醚中的乙酸乙酯（25%）洗脫，以提供標題化合物（980 mg，不純的）。MS：M/e 359, 361 (M+H)+。

【0873】 步驟C：甲基 3-氟-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-7-乙烯基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲酸酯



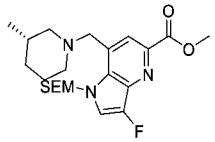
【0874】 在N2下，向甲基 7-氯-3-氟-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲酸酯（980 mg，不純的）、三氟(乙烯基)硼酸鉀（550 mg，4.1 mmol）在二噁烷（20 mL）/H2O（2 mL）中的溶液中添加Xphos G2 Pd（110 mg，0.139 mmol）和Cs2CO3（1.8 g，5.5 mmol）。將反應混合物在80°C攪拌2 h。完成後，將混合物過濾，收集濾液並在真空下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法純化，其中用在石油醚中的乙酸乙酯（20%）洗脫，以提供標題化合物（580 mg，不純的）。MS：M/e 351 (M+H)+。

【0875】 步驟D：甲基 3-氟-7-甲醯基-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲酸酯



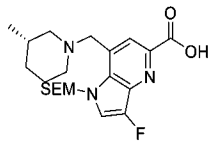
【0876】 向甲基 3-氟-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-7-乙烯基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲酸酯（580 mg，不純的）、NaIO4（1.4 g，6.54 mmol）在二噁烷（15 mL）/H2O（3 mL）中的溶液中添加K2OsO4 2H2O（60 mg，0.163 mmol）。將反應混合物在25°C攪拌2 h。完成後，將反應用水（20 mL）淬滅並用EtOAc（3 x 50 mL）萃取，經Na2SO4乾燥並在真空下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法純化，其中用在石油醚中的乙酸乙酯（25%）洗脫，以提供標題化合物（340 mg，不純的）。MS：M/e 353 (M+H)+。

【0877】 步驟E：甲基 (S)-3-氟-7-((3-甲基哌啶-1-基)甲基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲酸酯



【0878】 向甲基 3-氟-7-甲醯基-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲酸酯（340 mg，不純的）、(S)-3-甲基哌啶鹽酸鹽（190 mg，1.39 mmol）、Et3N（150 mg，1.48 mmol）在DCM（10 mL）中的溶液中添加NaBH(OAc)3（400 mg，1.88 mmol）。將反應混合物在25°C攪拌12 h。完成後，將反應用NaHCO3水溶液（20 mL）淬滅並用DCM（3 x 50 mL）萃取，經Na2SO4乾燥並在真空下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法純化，其中用在石油醚中的乙酸乙酯（25%）洗脫，以提供標題化合物（290 mg，69%）。MS：M/e 436 (M+H)+。

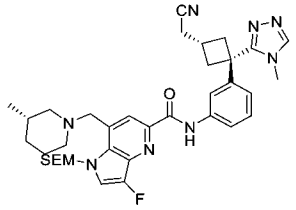
【0879】 步驟F：(S)-3-氟-7-((3-甲基哌啶-1-基)甲基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲酸



【0880】 向甲基 (S)-3-氟-7-((3-甲基哌啶-1-基)甲基)-1-((2-(三甲基矽基)

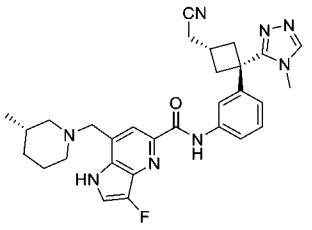
乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲酸酯（60 mg，0.138 mmol）在EtOH（5 mL）/H2O（0.5 mL）中的溶液中添加LiOH H2O（30 mg，0.714 mmol）。將反應混合物在25°C攪拌12 h。完成後，將溶劑在真空下濃縮。將殘餘物用水稀釋，用2 N HCl中和並晾乾，以提供標題化合物（60 mg，粗品）。MS：M/e 422 (M+H)+。

【0881】 步驟G：N-(3-((1s,3R)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-3-氟-7-(((S)-3-甲基哌啶-1-基)甲基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺



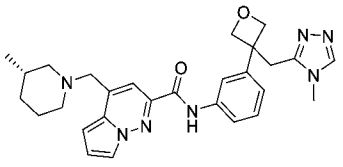
【0882】 向(S)-3-氟-7-((3-甲基哌啶-1-基)甲基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲酸（100 mg，粗品）、2-((1s,3s)-3-(3-胺基苯基)-3-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)乙腈（70 mg，0.262 mmol）、DIEA（65 mg，0.503 mmol）在DMF（3 mL）中的溶液中添加HATU（140 mg，0.368 mmol）。將反應混合物在25°C攪拌1 h。完成後，將反應用NH4Cl水溶液（20 mL）淬滅並用DCM（3 x 30 mL）萃取，經Na2SO4乾燥並在真空下濃縮。將殘餘物藉由製備型TLC（DCM/MeOH = 15/1）純化，以提供標題化合物（110 mg，70%）。MS：M/e 671 (M+H)+。

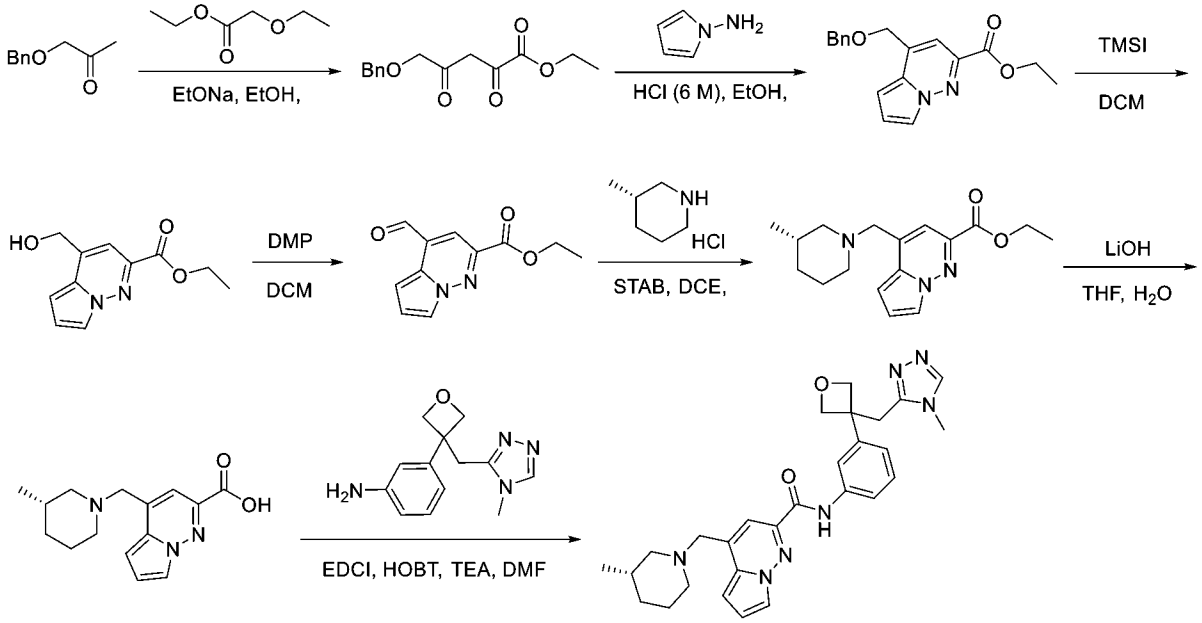
【0883】 步驟H：N-(3-((1s,3R)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-3-氟-7-(((S)-3-甲基哌啶-1-基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺



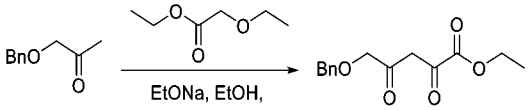
【0884】向N-(3-((1s,3R)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-3-氟-7-(((S)-3-甲基哌啶-1-基)甲基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺（110 mg，0.164 mmol）在DCM（2 mL）中的溶液中添加TFA（8 mL）。將反應混合物在25°C攪拌36 h。完成後，將溶劑在真空中除去。將殘餘物溶解於MeOH（10 mL）中並添加乙二胺（0.4 mL）。將反應混合物在25°C攪拌12 h。完成後，將溶劑在真空中除去。將殘餘物藉由製備型HPLC純化，以提供標題化合物（50 mg，56%）。1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.33 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.82 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.87 (s, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.08-3.00 (m, 2H), 2.99-2.89 (m, 1H), 2.88-2.77 (m, 4H), 2.66 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.05-1.96 (m, 1H), 1.79-1.62 (m, 5H), 0.99-0.88 (m, 1H), 0.85 (d, J = 5.8 Hz, 3H)。MS：M/e 541 (M+H)+。

【0885】**化合物B12**：N-(3-{3-[(4-甲基-1,2,4-三唑-3-基)甲基]氧雜環丁烷-3-基}苯基)-4-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}吡咯并[1,2-b]嗒啡-2-甲醯胺



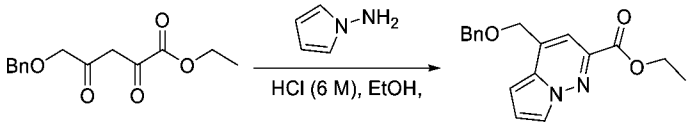


【0886】 步驟1：乙基 5-(苄氧基)-2,4-二側氧基戊酸酯



【0887】 在 0°C，向 1-(苄氧基)丙-2-酮（5 g，28.927 mmol，1 當量，95%）和草酸乙酯（5 g，32.503 mmol，1.12 當量，95%）在乙醇中的攪拌混合物中逐滴添加 EtONa（13 g，40.117 mmol，1.39 當量，21%）。將所得混合物在室溫攪拌 15 h。將所得混合物在真空下濃縮。將反應用 0°C 的 HCl（1 M）淬滅。將所得混合物用水稀釋。將所得混合物用 EtOAc（3 x 100 mL）萃取。將合併的有機層用鹽水（1 x 80 mL）洗滌，經無水 Na2SO4 乾燥。過濾後，將濾液在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法純化，其中用 CH2Cl2/PE（1：1）洗脫，以提供呈黃色油狀物的乙基 5-(苄氧基)-2,4-二側氧基戊酸酯（3.5 g，33.56%）。LC-MS $(M+H)^+$：= 265。

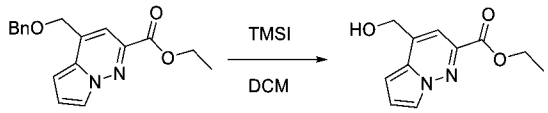
【0888】 步驟2：乙基 4-[(苄氧基)甲基]吡咯并[1,2-b]嗒啡-2-甲酸酯



【0889】 在0°C，向乙基 5-(苄氧基)-2,4-二側氧基戊酸酯（2.3 g，6.379 mmol，1.00當量，73.3%）和吡咯-1-胺（550 mg，6.364 mmol，1.00當量，

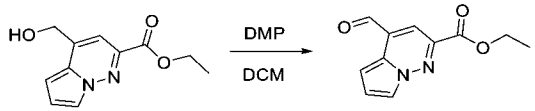
95%）在乙醇中的攪拌混合物中逐滴添加HCl（6 M）（10 mL，312.671 mmol，49.13當量，95%）。將所得混合物在0°C攪拌1 h。將反應用0°C的水淬滅。將所得混合物用EtOAc（3 x 50 mL）萃取。將合併的有機層用鹽水（1 x 30 mL）洗滌，經無水Na2SO4乾燥。過濾後，將濾液在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法純化，其中用PE/EA（9：1）洗脫，以提供呈黃色油狀物的乙基 4-[(苄氧基)甲基]吡咯并[1,2-b]嗒啡-2-甲酸酯（1.4 g，67.63%）。LC-MS (M+H)$^+$：= 311。

【0890】 步驟3：乙基 4-(羥基甲基)吡咯并[1,2-b]嗒啡-2-甲酸酯



【0891】 在0°C在氮氣氣氛下，向乙基 4-[(苄氧基)甲基]吡咯并[1,2-b]嗒啡-2-甲酸酯（1.4 g，4.303 mmol，1當量，95.4%）在DCM中的攪拌溶液中逐滴添加TMSI（9.1 g，43.205 mmol，10.04當量，95%）。將所得混合物在室溫在氮氣氣氛下攪拌14 h。將反應用0°C的水淬滅。將所得混合物用CH2Cl2（3 x 50 mL）萃取。將合併的有機層用鹽水（1 x 50 mL）洗滌，經無水Na2SO4乾燥。過濾後，將濾液在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法純化，其中用PE/EA（3：1）洗脫，以提供呈黃色固體的乙基 4-(羥基甲基)吡咯并[1,2-b]嗒啡-2-甲酸酯（630 mg，64.94%）。LC-MS (M+H)$^+$：= 221。

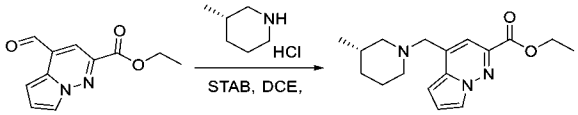
【0892】 步驟4：乙基 4-甲醯基吡咯并[1,2-b]嗒啡-2-甲酸酯



【0893】 在0°C，向乙基 4-(羥基甲基)吡咯并[1,2-b]嗒啡-2-甲酸酯（550 mg，2.440 mmol，1當量，97.7%）在DCM中的攪拌溶液中分批添加戴斯-馬丁試劑（1.7 g，3.808 mmol，1.56當量，95%）。將所得混合物在室溫

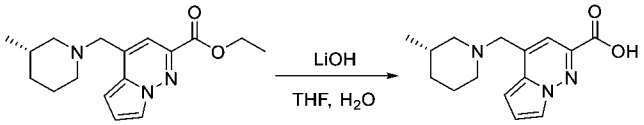
攪拌4 h。將所得混合物在真空下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法純化，其中用PE/EA（9：1）洗脫，以提供呈紅色固體的乙基 4-甲醯基吡咯并[1,2-b]嗒啡-2-甲酸酯（505 mg，84.60%）。LC-MS (M+H)⁺：= 219.0。

【0894】 步驟5：乙基 4-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}吡咯并[1,2-b]嗒啡-2-甲酸酯



【0895】 將乙基 4-甲醯基吡咯并[1,2-b]嗒啡-2-甲酸酯（480 mg，1.962 mmol，1當量，89.2%）和(3S)-3-甲基哌啶鹽酸鹽（421 mg，2.949 mmol，1.50當量，95%）在DCE中的混合物在40°C在氮氣氣氛下攪拌2 h。允許混合物冷卻至室溫。在室溫，向以上混合物中分批添加STAB（657 mg，2.945 mmol，1.50當量，95%）。將所得混合物在40°C再攪拌3 h。將所得混合物在真空下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法純化，其中用PE/EA（6：4）洗脫，以提供呈黃色油狀物的乙基 4-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}吡咯并[1,2-b]嗒啡-2-甲酸酯（460 mg，71.49%）。LC-MS (M+H)⁺：= 302。

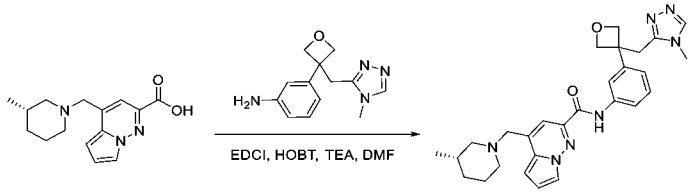
【0896】 步驟6：4-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}吡咯并[1,2-b]嗒啡-2-甲酸



【0897】 向乙基 4-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}吡咯并[1,2-b]嗒啡-2-甲酸酯（430 mg，1.311 mmol，1當量，91.9%）在THF和H2O（2.5 mL，137.386 mmol，104.78當量，99%）中的攪拌溶液中添加LiOH（66 mg，2.618 mmol，2.00當量，95%）。將所得混合物在室溫攪拌12 h。將殘餘物用HCl（1 M）酸化至pH 6。將所得混合物在真空下濃縮。將殘餘物藉由反向快速層析法在以下條件下進行純化：柱，C18矽膠；流動相，在水中的

MeCN（0.1% FA），在30 min內10%至30%梯度；檢測器，UV 254 nm。這產生呈黃色油狀物的4-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}吡咯并[1,2-b]嗒啡-2-甲酸（325 mg，85.97%）。LC-MS (M+H)$^+$：= 274.1。

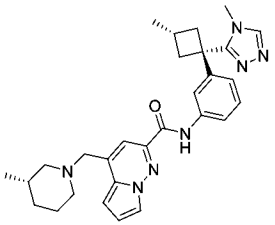
【0898】 步驟7：N-(3-{3-[(4-甲基-1,2,4-三唑-3-基)甲基]氧雜環丁烷-3-基}苯基)-4-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}吡咯并[1,2-b]嗒啡-2-甲醯胺



【0899】 在室溫，向4-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}吡咯并[1,2-b]嗒啡-2-甲酸（32 mg，0.111 mmol，1.09當量，94.8%）和HOBT（22 mg，0.155 mmol，1.51當量，95%）、EDCI（31 mg，0.154 mmol，1.50當量，95%）、Et3N（44 mg，0.413 mmol，4.04當量，95%）在DMF中的攪拌混合物（攪拌5 min）逐滴添加3-{3-[(4-甲基-1,2,4-三唑-3-基)甲基]氧雜環丁烷-3-基}苯胺（25 mg，0.102 mmol，1.00當量，99.9%）。將所得混合物在40°C攪拌12 h。將殘餘物藉由反向快速層析法在以下條件下進行純化：柱，C18矽膠；流動相，在水中的MeCN（0.1% NH3.H2O），在15 min內0%至95%梯度；檢測器，UV 254 nm。將粗產物（55 mg）藉由製備型HPLC在以下條件下進行純化（2#SHIMADZU（HPLC-01））：柱，XBridge Prep OBD C18柱，30*150 mm，5 μm；流動相，水（10 mmol/L NH4HCO3+0.1% NH3.H2O）和ACN（42% ACN，在8 min內直至72%）；這產生N-(3-{3-[(4-甲基-1,2,4-三唑-3-基)甲基]氧雜環丁烷-3-基}苯基)-4-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}吡咯并[1,2-b]嗒啡-2-甲醯胺（22.6 mg，43.41%）。LC-MS (M+H)$^+$：= 500; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 10.49 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.02 - 7.97 (m, 1H), 7.85 - 7.76 (m, 1H), 7.53 - 7.47 (m, 1H), 7.32

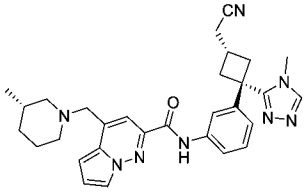
- 7.23 (m, 2H), 7.10 - 7.03 (m, 1H), 6.88 - 6.80 (m, 1H), 6.72 - 6.62 (m, 1H), 4.95 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.86 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.74 (s, 2H), 3.50 (s, 2H), 2.93 (s, 3H), 2.87 - 2.74 (m, 2H), 2.09 - 1.96 (m, 1H), 1.81 - 1.42 (m, 5H), 0.99 - 0.78 (m, 4H)ppm。

【0900】 **化合物B13**：4-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}-N-{3-[(1r,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-1,2,4-三唑-3-基)環丁基]苯基}吡咯并[1,2-b]嗒啡-2-甲醯胺



【0901】 從相應的起始材料開始，根據與化合物B12相似的程序合成化合物B13（23 mg，54.00%）。LC-MS (M+H)$^+$：= 498。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 10.58 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.05 - 7.98 (m, 1H), 7.91 - 7.83 (m, 2H), 7.42 - 7.26 (m, 2H), 7.10 - 7.01 (m, 2H), 6.87 - 6.80 (m, 1H), 3.74 (s, 2H), 3.19 (s, 3H), 2.89 - 2.73 (m, 4H), 2.55 (d, J = 7.4 Hz, 3H), 2.07 - 1.96 (m, 1H), 1.80 - 1.47 (m, 5H), 1.10 (d, J = 5.3 Hz, 3H), 0.97 - 0.79 (m, 4H)ppm。

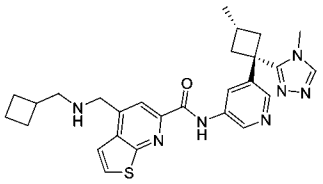
【0902】 **化合物B14**：4-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}-N-{3-[(1s,3s)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-1,2,4-三唑-3-基)環丁基]苯基}吡咯并[1,2-b]嗒啡-2-甲醯胺



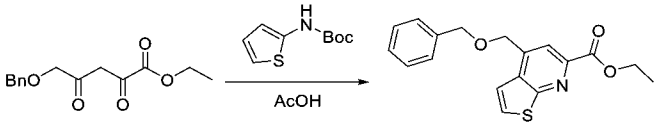
【0903】

【0904】 在室溫，向4-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}吡咯并[1,2-b]嗒咔-2-甲酸（21 mg，0.073 mmol，1.11當量，94.8%）和HOBT（15 mg，0.105 mmol，1.60當量，95%）、EDCI（20 mg，0.099 mmol，1.51當量，95%）、NEt3（21 mg，0.197 mmol，2.99當量，95%）在DMF中的攪拌混合物（攪拌5 min）中逐滴添加2-[(1s,3s)-3-(3-胺基苯基)-3-(4-甲基-1,2,4-三唑-3-基)環丁基]乙腈（22 mg，0.066 mmol，1.00當量，80%）。將所得混合物在40°C攪拌12 h。將殘餘物藉由反向快速層析法在以下條件下進行純化：柱，C18矽膠；流動相，在水中的MeCN（0.1% NH3.H2O），在15 min內0%至95%梯度；檢測器，UV 254 nm。將粗產物（40 mg）藉由製備型HPLC在以下條件下進行純化（2#SHIMADZU（HPLC-01））：柱，XBridge Shield RP18 OBD柱，30*150 mm，5 μm；流動相，水（10 mmol/L NH4HCO3+0.1% NH3.H2O）和ACN（42% ACN，在8 min內直至72%）；這產生呈黃色固體的4-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}-N-{3-[(1s,3s)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-1,2,4-三唑-3-基)環丁基]苯基}吡咯并[1,2-b]嗒咔-2-甲醯胺（27.3 mg，77.44%）。LC-MS (M+H)$^+$：= 523; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.61 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.04 - 7.99 (m, 1H), 7.95 - 7.88 (m, 1H), 7.90 - 7.83 (m, 1H), 7.43 - 7.34 (m, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.11 - 7.02 (m, 2H), 6.86 - 6.80 (m, 1H), 3.74 (s, 2H), 3.21 (s, 3H), 2.91 - 2.67 (m, 9H), 2.06 - 1.96 (m, 1H), 1.77 - 1.58 (m, 4H), 1.52 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 0.95 - 0.79 (m, 4H)ppm。

【0905】 **化合物B15**：4-(((環丁基甲基)胺基)甲基)-N-(5-((1s,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)吡啶-3-基)噻吩并[2,3-b]吡啶-6-甲醯胺

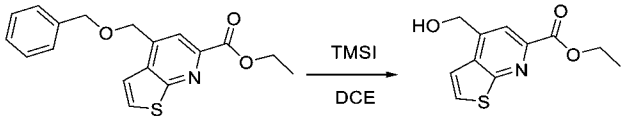
【0906】 

【0907】 步驟1：乙基 4-[(苄氧基)甲基]噻吩并[2,3-b]吡啶-6-甲酸酯

【0908】 

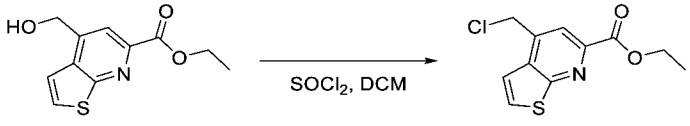
【0909】 在室溫，向100 mL密封管中添加三級丁基 N-(噻吩-2-基)胺基甲酸酯（3 g，14.302 mmol，1當量，95%）和乙基 5-(苄氧基)-2,4-二側氧基戊酸酯（3.9 g，14.329 mmol，1.00當量，97.1%）和HOAc（20 mL，691.073 mmol，48.32當量，99%）。將所得混合物在100°C在氮氣氣氛下攪拌15 h。允許混合物冷卻至室溫。將所得混合物在真空下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法純化，其中用PE/EA（8：1）洗脫，以提供乙基 4-[(苄氧基)甲基]噻吩并[2,3-b]吡啶-6-甲酸酯（350 mg，6.70%）。MS：M/e 328 $(M+1)^+$。

【0910】 步驟2：乙基 4-(羥基甲基)噻吩并[2,3-b]吡啶-6-甲酸酯

【0911】 

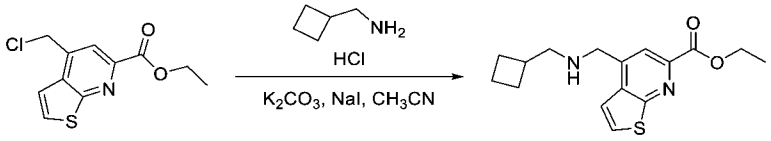
【0912】 在0°C在氮氣氣氛下，向乙基 4-[(苄氧基)甲基]噻吩并[2,3-b]吡啶-6-甲酸酯（280 mg，0.767 mmol，1當量，89.7%）在DCE中的攪拌溶液中逐滴添加TMSI（1.7 g，8.071 mmol，10.52當量，95%）。將所得混合物在40°C在氮氣氣氛下攪拌15 h。將所得混合物在真空下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法純化，其中用PE/EA（5：1）洗脫，以提供乙基 4-(羥基甲基)噻吩并[2,3-b]吡啶-6-甲酸酯（80 mg，29.67%）。MS：M/e 238 $(M+1)^+$。

【0913】 步驟3：乙基 4-(氯甲基)噻吩并[2,3-b]吡啶-6-甲酸酯

【0914】 

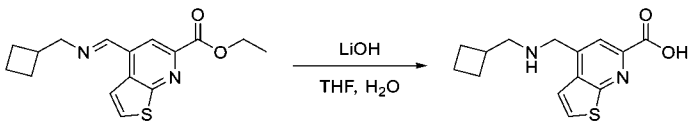
【0915】 在0°C，向乙基 4-(羥基甲基)噻吩并[2,3-b]吡啶-6-甲酸酯（500 mg，1.937 mmol，1當量，91.9%）在DCM（15 mL）中的攪拌溶液中逐滴添加$SOCl_2$（2.5 g，19.965 mmol，10.31當量，95%）。將所得混合物在45°C在氮氣氣氛下攪拌3 h。允許混合物冷卻至室溫。將所得混合物在真空下濃縮。將混合物用在MeOH中的NH3（7 M）中和至pH 7。將殘餘物藉由矽膠柱層析法純化，其中用PE/EA（5：1）洗脫，以提供呈淺黃色固體的乙基 4-(氯甲基)噻吩并[2,3-b]吡啶-6-甲酸酯（380 mg，73.20%）。LC-MS $(M+H)^+$：= 256。

【0916】 步驟4：乙基 4-{[(環丁基甲基)胺基]甲基}噻吩并[2,3-b]吡啶-6-甲酸酯

【0917】 

【0918】 向10 mL密封管中添加乙基 4-(氯甲基)噻吩并[2,3-b]吡啶-6-甲酸酯（70 mg，0.261 mmol，1當量，95.4%）、NaI（42 mg，0.266 mmol，1.02當量，95%）、NaI（42 mg，0.266 mmol，1.02當量，95%）、K_2CO_3（76 mg，0.522 mmol，2.00當量，95%）和CH_3CN（2 mL，99%）。將所得混合物在70°C在氮氣氣氛下攪拌3 h。允許混合物冷卻至室溫。將所得混合物在真空下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法純化，其中用PE/EA（1：1）洗脫，以提供呈淺黃色固體的乙基 4-{[(環丁基甲基)胺基]甲基}噻吩并[2,3-b]吡啶-6-甲酸酯（73 mg，90.91%）。LC-MS $(M+H)^+$：= 305。

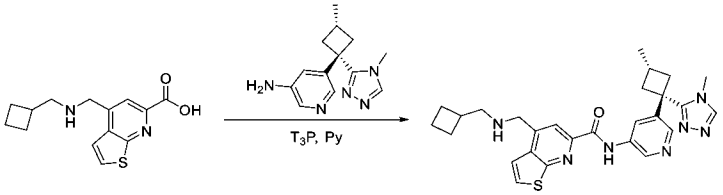
【0919】 步驟5：4-{[(環丁基甲基)胺基]甲基}噻吩并[2,3-b]吡啶-6-甲酸

【0920】 

【0921】 向乙基 4-{[(環丁基甲基)胺基]甲基}噻吩并[2,3-b]吡啶-6-甲酸

酯（72 mg，0.234 mmol，1當量，99.0%）在THF（1 mL，99%）和H_2O（0.5 mL，99%）中的攪拌溶液中添加LiOH（12 mg，0.476 mmol，2.03當量，95%）。將所得混合物在室溫攪拌4 h。將混合物用HCl（1 M）酸化至pH 4。將所得混合物在真空下濃縮。將殘餘物藉由反相快速層析法在以下條件下進行純化：柱，C18矽膠；流動相，在水中的MeCN（0.1% FA），在30 min內0%至95%梯度；檢測器，UV 254 nm。這產生呈淺黃色固體的4-{[(環丁基甲基)胺基]甲基}噻吩并[2,3-b]吡啶-6-甲酸（60 mg，91.79%）。LC-MS $(M+H)^+$：= 277。

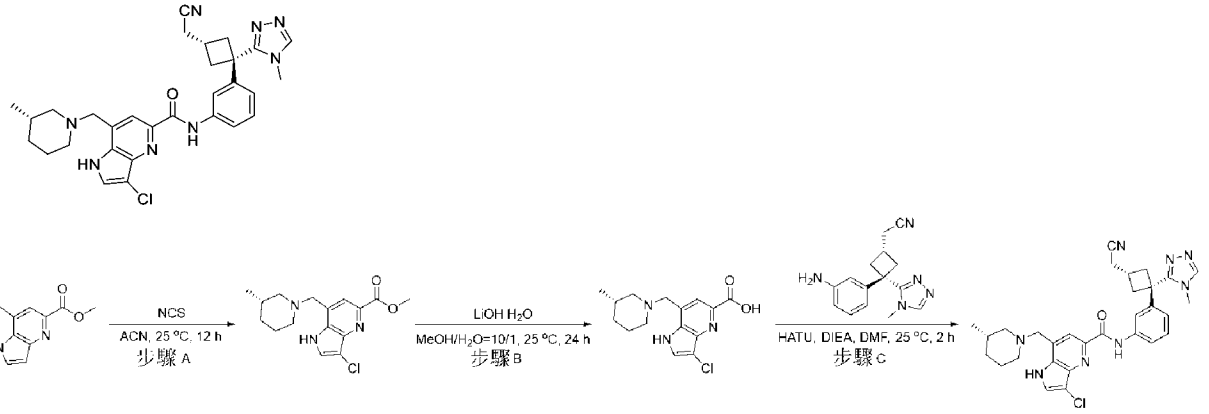
【0922】 步驟6：4-{[(環丁基甲基)胺基]甲基}-N-{5-[(1r,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-1,2,4-三唑-3-基)環丁基]吡啶-3-基}噻吩并[2,3-b]吡啶-6-甲醯胺



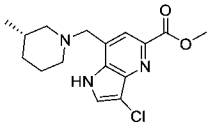
【0923】 向10 mL密封管中添加4-{[(環丁基甲基)胺基]甲基}噻吩并[2,3-b]吡啶-6-甲酸（25 mg，0.090 mmol，1當量，99.0%）和5-[(1r,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-1,2,4-三唑-3-基)環丁基]吡啶-3-胺（23 mg，0.090 mmol，1.00當量，95.0%）和吡啶（1 mL，95%）。將所得混合物在室溫攪拌5 min。向以上混合物中逐滴添加T_3P（285 mg，0.448 mmol，5.00當量，50%）。將所得混合物在室溫再攪拌3 h。將所得混合物在真空下濃縮。將粗產物（100 mg）藉由製備型HPLC在以下條件下進行純化（2#SHIMADZU（HPLC-01））：柱，XBridge Prep OBD C18柱，30*150 mm，5 μm；流動相，水（10 mmol/L NH_4HCO_3 + 0.1% $NH_3.H_2O$）和ACN（30% ACN，在8 min內直至60%）；檢測器，uv；獲得呈α型的產物。這產生4-{[(環丁基甲基)胺基]甲基}-N-{5-[(1r,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-1,2,4-三唑-3-基)環丁

基]吡啶-3-基}噻吩并[2,3-b]吡啶-6-甲醯胺（14.1 mg，30.50%）。LC-MS (M+H)$^+$：= 502。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.97 (s, 1H), 9.13 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.32 - 8.29 (m, 1H), 8.28 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.11 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 4.15 (s, 2H), 3.23 (s, 3H), 2.88 (d, J = 4.1 Hz, 2H), 2.68 - 2.54 (m, 5H), 2.47 - 2.37 (m, 1H), 2.07 - 1.92 (m, 2H), 1.90 - 1.73 (m, 2H), 1.73 - 1.57 (m, 2H), 1.10 (d, J = 5.6 Hz, 3H) ppm。

【0924】 **化合物B16**：3-氯-N-(3-((1s,3R)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-7-(((S)-3-甲基哌啶-1-基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺



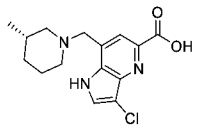
【0925】 **步驟A**：甲基 (S)-3-氯-7-((3-甲基哌啶-1-基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲酸酯



【0926】 向甲基 (S)-7-((3-甲基哌啶-1-基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲酸酯（20 mg，0.069 mmol）在ACN（3 mL）中的溶液中添加NCS（10 mg，0.075 mmol）。將反應混合物在25°C攪拌12 h。完成後，將反應用NH_4Cl水溶液（10 mL）淬滅並用DCM（3 x 20 mL）萃取，經Na_2SO_4乾燥並在真空下濃縮。將殘餘物藉由製備型TLC（DCM/MeOH = 20/1）純化，

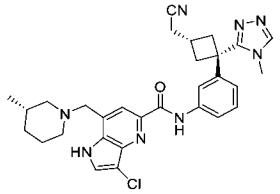
以提供標題化合物（20 mg，91%）。MS：M/e 322, 324.$(M+H)^+$。

【0927】 **步驟B**：(S)-3-氯-7-((3-甲基哌啶-1-基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲酸



【0928】 向甲基 (S)-3-氯-7-((3-甲基哌啶-1-基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲酸酯（20 mg，0.062）在MeOH（5 mL）/H_2O（0.5 mL）中的溶液中添加LiOH H_2O（13 mg，0.309 mmol）。將反應混合物在25°C攪拌12 h。完成後，將溶劑在真空下濃縮。將殘餘物用水稀釋，用2 N HCl中和並晾乾，以提供標題化合物（20 mg，粗品）。MS：M/e 308, 310 $(M+H)^+$。

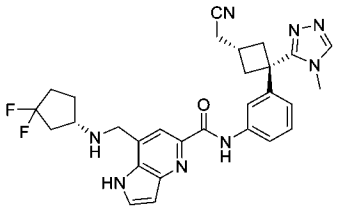
【0929】 **步驟C**：3-氯-N-(3-((1s,3R)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-7-(((S)-3-甲基哌啶-1-基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺



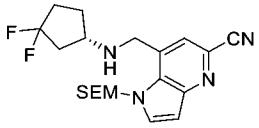
【0930】 向(S)-3-氯-7-((3-甲基哌啶-1-基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲酸（20 mg，粗品）、2-((1s,3s)-3-(3-胺基苯基)-3-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)乙腈（17 mg，0.063 mmol）、DIEA（16 mg，0.124 mmol）在DMF（2 mL）中的溶液中添加HATU（35 mg，0.092 mmol）。將反應混合物在25°C攪拌1 h。完成後，將反應用NH_4Cl水溶液（10 mL）淬滅並用DCM（3 x 30 mL）萃取，經Na_2SO_4乾燥並在真空下濃縮。將殘餘物藉由製備型HPLC純化，以提供標題化合物（15 mg，43%）。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.33 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.43 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 8.0 Hz,

1H), 3.88 (s, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.08-3.00 (m, 2H), 3.00-2.90 (m, 1H), 2.89-2.76 (m, 4H), 2.66 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.07-1.95 (m, 1H), 1.79-1.61 (m, 5H), 0.99-0.87 (m, 1H), 0.85 (d, *J* = 5.2 Hz, 3H)ppm。MS：M/e 557, 559 $(M+H)^+$。

【0931】 **化合物B17**：N-(3-((1s,3S)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-7-((((R)-3,3-二氟環戊基)胺基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺

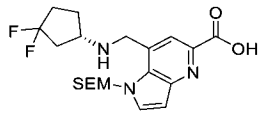


【0932】 **步驟A**：(S)-7-(((3,3-二氟環戊基)胺基)甲基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲腈



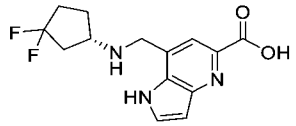
【0933】 向7-甲醯基-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲腈（50 mg，0.166 mmol）、(S)-3,3-二氟環戊-1-胺鹽酸鹽（40 mg，0.253 mmol）、Et_3N（25 mg，0.247 mmol）在DCM（3 mL）中的溶液中添加$NaBH(OAc)_3$（70 mg，0.330 mmol）。將反應混合物在25°C攪拌12小時。完成後，將反應用$NaHCO_3$水溶液（20 mL）淬滅並用DCM（3 x 20 mL）萃取，經Na_2SO_4乾燥並在真空下濃縮。將殘餘物藉由製備型TLC（DCM/MeOH = 20/1）純化，以提供標題化合物（60 mg，89%）。MS：M/e 407$(M+H)^+$。

【0934】 **步驟B**：(S)-7-(((3,3-二氟環戊基)胺基)甲基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲酸



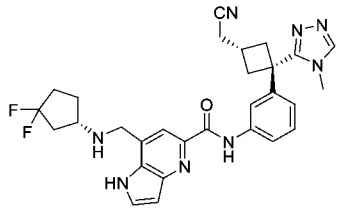
【0935】 向(S)-7-(((3,3-二氟環戊基)胺基)甲基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲腈（60 mg，0.147 mmol）在EtOH（1 mL）中的溶液中添加NaOH（0.15 mL，10 M）。將反應混合物在110°C攪拌12小時。完成後，將溶劑在真空下濃縮。將殘餘物用水稀釋，用2N HCl中和並用DCM/MeOH（10/1，3 x 30 mL）萃取，經Na_2SO_4乾燥並在真空下濃縮。獲得呈黃色固體的粗產物（70 mg）。MS：M/e 426 $(M+H)^+$。

【0936】 **步驟C：**(S)-7-(((3,3-二氟環戊基)胺基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲酸



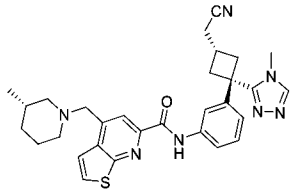
【0937】 向(S)-7-(((3,3-二氟環戊基)胺基)甲基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲酸（70 mg，粗品）在DCM（1 mL）中的溶液中添加TFA（7 mL）。將反應混合物在25°C攪拌12小時。完成後，將溶劑在真空中除去。將殘餘物溶解於MeOH（3 mL）中並添加NH_3 H_2O（0.1 mL）。將反應混合物在25°C攪拌2小時。完成後，將溶劑在真空中除去。將殘餘物藉由製備型HPLC純化，以提供標題化合物（45 mg，不純的）。MS：M/e 296 $(M+H)^+$。

【0938】 **步驟D：**N-(3-((1s,3S)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-7-((((R)-3,3-二氟環戊基)胺基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺

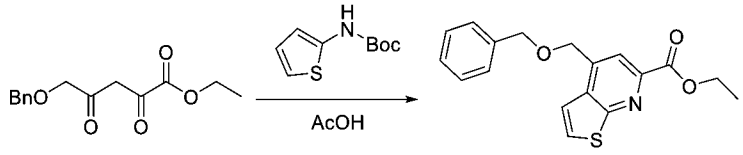


【0939】 向(S)-7-(((3,3-二氟環戊基)胺基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲酸（45 mg，粗品）、2-((1s,3s)-3-(3-胺基苯基)-3-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)乙腈（40 mg，0.149 mmol）、DIEA（40 mg，0.310 mmol）在DMF（2 mL）中的溶液中添加HATU（85 mg，0.223 mmol）。將反應混合物在25°C攪拌1 h。完成後，將反應用NH_4Cl水溶液（10 mL）淬滅並用DCM（3 x 20 mL）萃取，經Na_2SO_4乾燥並在真空下濃縮。將殘餘物藉由製備型HPLC純化，以提供標題化合物（25 mg，31%）。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.33 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.83-7.74 (m, 2H), 7.43 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 4.34 (s, 2H), 3.63-3.51 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.08-2.80 (m, 5H), 2.70-2.63 (m, 3H), 2.62-2.46 (m, 1H), 2.36-2.20 (m, 2H), 2.18-2.02 (m, 2H), 1.89-1.75 (m, 1H) ppm。MS：M/e 545 $(M+H)^+$。

【0940】 **化合物B18**：4-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}-N-{3-[(1s,3s)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-1,2,4-三唑-3-基)環丁基]苯基}噻吩并[2,3-b]吡啶-6-甲醯胺



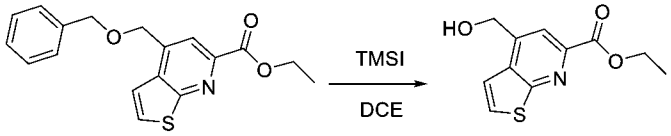
【0941】 步驟1：乙基 4-[(苄氧基)甲基]噻吩并[2,3-b]吡啶-6-甲酸酯



【0942】 在室溫，向100 mL密封管中添加三級丁基 N-(噻吩-2-基)胺基甲酸酯（3 g，14.302 mmol，1當量，95%）和乙基 5-(苄氧基)-2,4-二側氧基戊酸酯（3.9 g，14.329 mmol，1.00當量，97.1%）和HOAc（20 mL，691.073

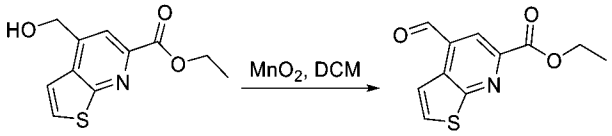
mmol，48.32當量，99%）。將所得混合物在100°C在氮氣氣氛下攪拌15小時。允許混合物冷卻至室溫。將所得混合物在真空下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法純化，其中用PE/EA（8：1）洗脫，以提供乙基 4-[(苄氧基)甲基]噻吩并[2,3-b]吡啶-6-甲酸酯（350 mg，6.70%）。

【0943】 步驟2：乙基 4-(羥基甲基)噻吩并[2,3-b]吡啶-6-甲酸酯



【0944】 在0°C在氮氣氣氛下，向乙基 4-[(苄氧基)甲基]噻吩并[2,3-b]吡啶-6-甲酸酯（280 mg，0.767 mmol，1當量，89.7%）在DCE中的攪拌溶液中逐滴添加TMSI（1.7 g，8.071 mmol，10.52當量，95%）。將所得混合物在40°C在氮氣氣氛下攪拌15小時。將所得混合物在真空下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法純化，其中用PE/EA（5：1）洗脫，以提供乙基 4-(羥基甲基)噻吩并[2,3-b]吡啶-6-甲酸酯（80 mg，29.67%）。MS：M/e 238 $(M+1)^+$。

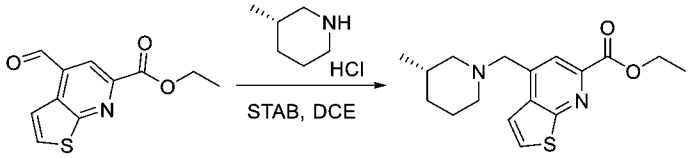
【0945】 步驟3：乙基 4-甲醯基噻吩并[2,3-b]吡啶-6-甲酸酯



【0946】 在室溫，向乙基 4-(羥基甲基)噻吩并[2,3-b]吡啶-6-甲酸酯（60 mg，0.171 mmol，1當量，67.5%）在DCM中的攪拌溶液中分批添加MnO_2（125 mg，1.366 mmol，8.00當量，95%）。將所得混合物在40°C攪拌14小時。將殘餘物藉由矽膠柱層析法純化，其中用PE/EA（4：1）洗脫，以提供乙基 4-甲醯基噻吩并[2,3-b]吡啶-6-甲酸酯（24 mg，43.75%）。MS：M/e 236 $(M+1)^+$

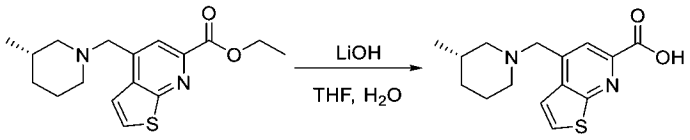
【0947】 步驟4：乙基 4-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}噻吩并[2,3-b]吡啶

-6-甲酸酯



【0948】 在室溫，向10 mL密封管中添加乙基 4-甲醯基噻吩并[2,3-b]吡啶-6-甲酸酯（20 mg，0.062 mmol，1當量，73.2%）和(3S)-3-甲基哌啶鹽酸鹽（20 mg，0.140 mmol，2.25當量，95%）。將所得混合物在60°C在氮氣氣氛下攪拌4小時。允許混合物冷卻至室溫。在室溫，向以上混合物中分批添加STAB（20 mg，0.090 mmol，1.44當量，95%）。將所得混合物在40°C再攪拌3小時。將所得混合物在真空下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法純化，其中用PE/EA（3：7）洗脫，以提供乙基 4-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}噻吩并[2,3-b]吡啶-6-甲酸酯（16 mg，60.39%）。MS：M/e 319 $(M+1)^+$

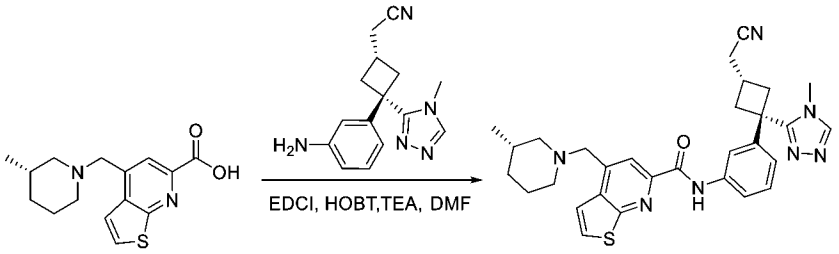
【0949】 步驟5：4-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}噻吩并[2,3-b]吡啶-6-甲酸



【0950】 向乙基 4-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}噻吩并[2,3-b]吡啶-6-甲酸酯（16 mg，0.037 mmol，1當量，73.2%）在THF和H_2O（0.5 mL，99%）中的攪拌溶液中添加LiOH（2 mg，0.079 mmol，2.16當量，95%）。將所得混合物在室溫攪拌4小時。將所得混合物在真空下濃縮。將殘餘物藉由反向快速層析法在以下條件下進行純化：柱，C18矽膠；流動相，在水中的MeCN（0.1% $NH_3.H_2O$），在15 min內0%至50%梯度；檢測器，UV 220 nm。這產生4-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}噻吩并[2,3-b]吡啶-6-甲酸（7 mg，65.48%）。MS：M/e 291 $(M+1)^+$

【0951】 步驟6：4-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}-N-{3-[(1s,3s)-3-(氰基

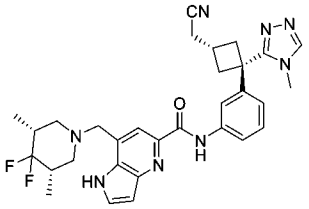
甲基)-1-(4-甲基-1,2,4-三唑-3-基)環丁基]苯基}噻吩并[2,3-b]吡啶-6-甲醯胺



【0952】 向4-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}噻吩并[2,3-b]吡啶-6-甲酸（7 mg，0.024 mmol，1當量，99.9%）和HOBT（6 mg，0.042 mmol，1.75當量，95%）和EDC.HCl（8 mg，0.040 mmol，1.65當量，95%）在DMF中的攪拌混合物中添加Et_3N（8 mg，0.075 mmol，3.12當量，95%）。攪拌10 min，向以上混合物中逐滴添加在DMF中的2-[(1s,3s)-3-(3-胺基苯基)-3-(4-甲基-1,2,4-三唑-3-基)環丁基]乙腈（8 mg，0.024 mmol，0.99當量，80.0%）。將所得混合物在40°C再攪拌12小時。將粗產物（15 mg）藉由製備型HPLC在以下條件下進行純化（2#SHIMADZU（HPLC-01））：柱，XBridge Prep OBD C18柱，30*150 mm，5 μm；流動相，水（10 mmol/L NH_4HCO_3 + 0.1% NH3.H2O）和ACN（40% ACN，在68 min內直至70%）；檢測器；這產生4-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}-N-{3-[(1s,3s)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-1,2,4-三唑-3-基)環丁基]苯基}噻吩并[2,3-b]吡啶-6-甲醯胺（7.2 mg，55.01%）。MS：M/e 540 $(M+1)^+$。^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.72 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.12 - 8.00 (m, 2H), 7.95 - 7.87 (m, 2H), 7.74 - 7.66 (m, 1H), 7.36 - 7.25 (m, 1H), 6.95 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.15 (s, 3H), 2.87 - 2.60 (m, 9H), 2.00 - 1.87 (m, 1H), 1.73 - 1.35 (m, 5H), 0.86 - 0.71 (m, 4H) ppm。

【0953】 **化合物B19**：N-(3-((1s,3S)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三

唑-3-基)環丁基)苯基)-7-(((3R,5S)-4,4-二氟-3,5-二甲基哌啶-1-基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺



【0954】 **步驟A**：甲基 7-(((3R,5S)-4,4-二氟-3,5-二甲基哌啶-1-基)甲基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲酸酯

【0955】 向甲基 7-甲醯基-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲酸酯（50 mg，0.15 mmol）、(3S,5R)-4,4-二氟-3,5-二甲基哌啶（34 mg，0.228 mmol）、AcOH（20 uL）在DCM（3 mL）中的溶液中添加$NaBH(OAc)_3$（64 mg，0.301 mmol）。將反應混合物在25°C攪拌12 h。完成後，將反應用$NaHCO_3$水溶液（20 mL）淬滅並用DCM（3 x 20 mL）萃取，經Na_2SO_4乾燥並在真空下濃縮。將殘餘物藉由製備型TLC（DCM/MeOH = 20/1）純化，以提供標題化合物（60 mg，不純的）。MS：M/e 468. $(M+H)^+$。

【0956】 **步驟B**：甲基 7-(((3R,5S)-4,4-二氟-3,5-二甲基哌啶-1-基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲酸酯

【0957】 向甲基 7-(((3R,5S)-4,4-二氟-3,5-二甲基哌啶-1-基)甲基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲酸酯（60 mg，不純的）在DCM（0.5 mL）中的溶液中添加TFA（2.5 mL）。將反應混合物在25°C攪拌24 h。完成後，將溶劑在真空中除去。將殘餘物溶解於MeOH（3 mL）中並添加Et_3N（0.2 mL）。將反應混合物在25°C攪拌12 h。完成後，將溶劑在真空中除去。將殘餘物藉由製備型TLC（DCM/MeOH = 15/1）純化，以提供標題化合物（32 mg，不純的）。MS：M/e 338. $(M+H)^+$。

【0958】 **步驟C**：7-(((3R,5S)-4,4-二氟-3,5-二甲基哌啶-1-基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲酸

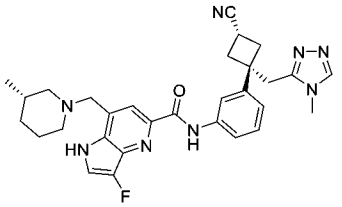
【0959】 向甲基 7-(((3R,5S)-4,4-二氟-3,5-二甲基哌啶-1-基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲酸酯（32 mg，不純的）在MeOH（5 mL）/H_2O（0.5 mL）中的溶液中添加LiOH H_2O（20 mg，0.476 mmol）。將反應混合物在25°C攪拌12 h。完成後，將溶劑在真空下濃縮。將殘餘物用水稀釋，用2 N HCl中和並晾乾，以提供標題化合物(30 mg，粗品)。MS：M/e 324. $(M+H)^+$。

【0960】 **步驟D**：N-(3-((1s,3S)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-7-(((3R,5S)-4,4-二氟-3,5-二甲基哌啶-1-基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺

【0961】 向7-(((3R,5S)-4,4-二氟-3,5-二甲基哌啶-1-基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲酸（30 mg，粗品）、2-((1s,3s)-3-(3-胺基苯基)-3-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)乙腈（25 mg，0.093 mmol）、DIEA（24 mg，0.186 mmol)在DMF(2 mL)中的溶液中添加HATU(53 mg，0.139 mmol)。將反應混合物在25°C攪拌1 h。完成後，將反應用NH_4Cl水溶液（10 mL）淬滅並用DCM（3 x 20 mL）萃取，經Na_2SO_4乾燥並在真空下濃縮。將殘餘物藉由製備型HPLC純化，以提供標題化合物（25 mg，46%）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.50 (s, 1H), 10.62 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.96 (s, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.36 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 3.92 (s, 2H), 3.22 (s, 3H), 2.90-2.81 (m, 4H), 2.80-2.68 (m, 5H), 2.34-2.14 (m, 2H), 2.02 (t, J = 11.4 Hz, 2H), 0.90 (d, J = 6.8 Hz, 6H) ppm。MS：M/e 573 $(M+H)^+$。

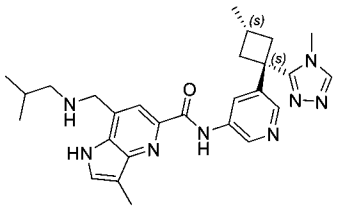
【0962】 **化合物B20**：N-(3-((1r,3S)-3-氰基-1-((4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)環丁基)苯基)-3-氟-7-(((S)-3-甲基哌啶-1-基)甲基)-1H-吡咯并

[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺

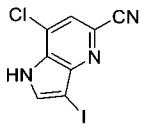


【0963】 向(S)-3-氟-7-((3-甲基哌啶-1-基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲酸(60 mg，0.206 mmol)、(1r,3r)-3-(3-胺基苯基)-3-((4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)環丁烷-1-甲腈（55 mg，0.206 mmol）、DIPEA（53 mg，0.412 mmol)在DMF(5 mL)中的溶液中添加HATU(117 mg，0.309 mmol)。將反應混合物在25°C攪拌4小時。完成後，將反應用NH_4Cl水溶液（10 mL）淬滅並用DCM（3 x 30 mL）萃取，經Na_2SO_4乾燥並在真空下濃縮。將殘餘物藉由製備型HPLC純化，以提供標題化合物（29 mg，26%）。MS：M/e 541 $(M+H)^+$。^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.17 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.74 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.31 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.77 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.41 (s, 2H), 3.22-3.16 (m, 1H), 3.03-2.91 (m, 6H), 2.81 (s, 3H), 2.23-2.17 (m, 1H), 1.90 (t, *J* = 10.6 Hz, 1H), 1.83-1.65 (m, 4H), 1.03-0.97 (m, 1H), 0.88 (d, *J* = 5.6 Hz, 3H) ppm。

【0964】 **化合物B21**：7-((異丁基胺基)甲基)-3-甲基-N-(5-((1s,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)吡啶-3-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺

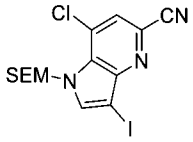


【0965】 **步驟A**：7-氯-3-碘-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲腈



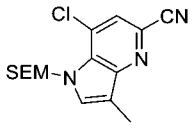
【0966】 在0°C，向 7-氯-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲腈（2.0 g，11.23 mmol）在CH_3CN（40 mL）中的溶液中添加NIS（2.78 g，12.36 mmol）。將反應混合物在室溫攪拌6小時。完成後，將反應溶液在真空下濃縮。將殘餘物用H_2O（30 mL x 2）洗滌並晾乾，以給出標題化合物（3.25 g，95%）。MS：M/e 304 $(M+1)^+$

【0967】 **步驟B**：7-氯-3-碘-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲腈



【0968】 在0°C，向7-氯-3-碘-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲腈（3.25 g，10.726 mmol）在THF（50 mL）中的溶液中添加NaH（644 mg，16.089 mmol，60%）。將混合物在0°C攪拌15 min，然後添加SEMCl（2.69 g，16.089 mmol）。將反應混合物在室溫攪拌12小時。完成後，將反應溶液用飽和NH_4Cl水溶液（30 mL）淬滅，用EA（50 mL x 2）萃取，合併，用鹽水（30 mL x 2）洗滌，乾燥並濃縮至乾。將所得殘餘物藉由快速柱層析法（PE：EA = 3：1）純化，以給出標題化合物（4.3 g，93%）。MS：M/e 434 $(M+1)^+$

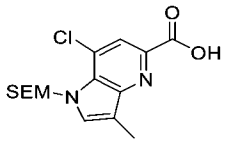
【0969】 **步驟C**：7-氯-3-甲基-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲腈



【0970】 將7-氯-3-碘-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲腈（4.21 g，9.723 mmol）、四甲基錫烷（2.263 g，12.640 mmol）、

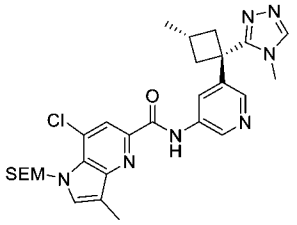
$PdCl_2(PPh_3)_2$（682 mg，0.972 mmol）和LiCl（1.225 g，2.9.17 mmol）在DMF（50 mL）中的溶液在N_2氣氛下脫氣3次。將混合物在105°C攪拌12小時。將反應混合物用飽和NaCl水溶液（20 mL）淬滅，用EA（50 mL x 2）萃取，合併，用鹽水（30 mL x 2）洗滌，乾燥並濃縮至乾。將所得殘餘物藉由快速柱層析法（PE：EA = 4：1）純化，以給出標題化合物（2.05 g，65%）。MS：M/e 322 $(M+1)^+$

【0971】 **步驟D**：7-氯-3-甲基-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲酸



【0972】 向7-氯-3-甲基-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲腈（500 mg，1.558 mmol）在MeOH（2 mL）中的溶液中添加NaOH（1.6 mL，15.58 mmol，10 N）。將反應混合物在105°C攪拌16小時。完成後，將溶劑在真空下濃縮，以給出粗產物。添加2N HCl以調節至PH-7並用DCM/MeOH 10：1（30 mL x 2）萃取。將有機層經Na_2SO_4乾燥並在真空下濃縮，以給出標題化合物（450 mg，85%）。MS：M/e 341 $(M+1)^+$

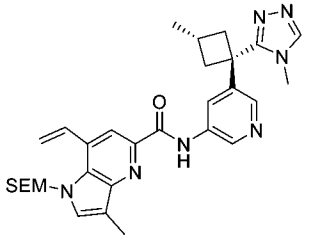
【0973】 **步驟E**：7-氯-3-甲基-N-(5-((1s,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)吡啶-3-基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺



【0974】 向7-氯-3-甲基-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并

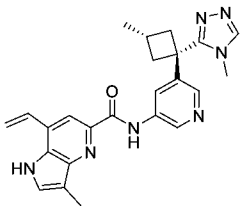
[3,2-b]吡啶-5-甲酸（280 mg，0.823 mmol）、5-((1s,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)吡啶-3-胺（200 mg，0.823 mmol）、DIPEA（319 mg，2.469 mmol）在DMF（30 mL）中的溶液中添加HATU（626 mg，1.646 mmol）。將反應混合物在25°C攪拌6 h。完成後，將反應用NH_4Cl水溶液（10 mL）淬滅並用EA（2 x 45 mL）萃取，經Na_2SO_4乾燥並在真空下濃縮。將殘餘物藉由快速柱層析法（DCM：MeOH = 20：1）純化，以給出標題化合物（440 mg，95%）。MS：M/e 566 $(M+1)^+$

【0975】 **步驟F**：3-甲基-N-(5-((1s,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)吡啶-3-基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-7-乙烯基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺



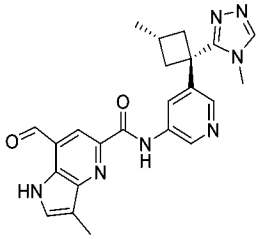
【0976】 將7-氯-3-甲基-N-(5-((1s,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)吡啶-3-基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺（440 mg，0.779 mmol）、三氟(乙烯基)硼酸鉀（136 mg，1.012 mmol）、XPhos G2 Pd（61 mg，0.078 mmol）和Cs_2CO_3（508 mg，1.558 mmol）在二噁烷（35 mL）和H_2O（3 mL）中的溶液在80°C在N_2下攪拌12小時。將反應混合物用飽和NaCl水溶液（20 mL）淬滅，用EA（45 mL x 2）萃取，合併，用鹽水（30 mL x 2）洗滌，乾燥並濃縮至乾。將所得殘餘物藉由快速柱層析法（DCM：MeOH = 20：1）純化，以給出標題化合物（380 mg，88%）。MS：M/e 558 $(M+1)^+$

【0977】 **步驟G**：3-甲基-N-(5-((1s,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)吡啶-3-基)-7-乙烯基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺



【0978】 向3-甲基-N-(5-((1s,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)吡啶-3-基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-7-乙烯基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺（380 mg，0.682 mmol）在DCM（2 mL）中的溶液中添加TFA（5 mL）。將反應混合物在室溫攪拌16小時。完成後，將溶劑在真空下濃縮，以給出中間體。將中間體在NH_3 H_2O（5 mL）和MeOH（3 mL）中在室溫攪拌2小時。然後將反應溶液在真空下濃縮，以給出粗產物，將其藉由快速柱層析法（DCM：MeOH = 15：1）純化，以給出標題化合物（290 mg，粗品）。MS：M/e 428 $(M+1)^+$

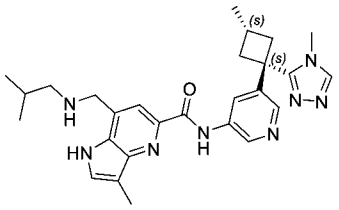
【0979】 **步驟H：**7-甲醯基-3-甲基-N-(5-((1s,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)吡啶-3-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺



【0980】 在0°C，向3-甲基-N-(5-((1s,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)吡啶-3-基)-7-乙烯基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺（290 mg，0.679 mmol）、K_2OsO_4 $2H_2O$（25 mg，0.068 mmol）在二噁烷（30 mL）和H_2O（4 mL）中的溶液中添加$NaIO_4$（436 mg，2.037 mmol）。將混合物在室溫攪拌6小時。過濾後，將溶液濃縮至乾。將所得殘餘物藉由快速柱層析法（DCM：MeOH = 15：1）純化，以給出標題化合物（100 mg，34%）。MS：M/e 430 $(M+1)^+$

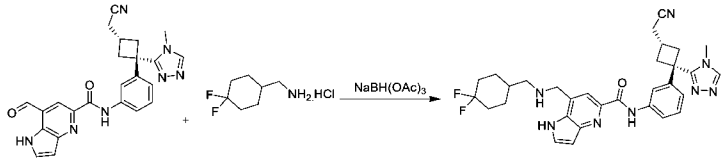
【0981】 **步驟I：**7-((異丁基胺基)甲基)-3-甲基-N-(5-((1s,3s)-3-甲基-1-(4-

甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)吡啶-3-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺

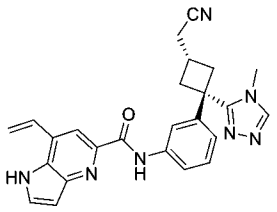


【0982】 將7-甲醯基-3-甲基-N-(5-((1s,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)吡啶-3-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺（30 mg，0.070 mmol）和2-甲基丙-1-胺（10 mg，0.140 mmol）在DCM（1 ml）中的溶液在室溫攪拌1小時，然後添加$NaBH(OAc)_3$（59 mg，0.280 mmol）。將混合物溶液在25°C攪拌24小時。將反應混合物在減壓下濃縮。將粗產物藉由製備型HPLC純化，以給出標題化合物（11 mg，32%）。MS：M/e 487 $(M+1)^+$。^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.64 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.26 (s, 2H), 7.99 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 4.06 (s, 2H), 3.22 (s, 3H), 2.88 (d, *J* = 3.9 Hz, 2H), 2.63 - 2.52 (m, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.33 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 1.71 (dt, *J* = 13.3, 6.7 Hz, 1H), 1.08 (d, *J* = 5.4 Hz, 3H), 0.86 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H) ppm。

【0983】 **化合物B22**：N-(3-((1s,3s)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-7-((((4,4-二氟環己基)甲基)胺基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺

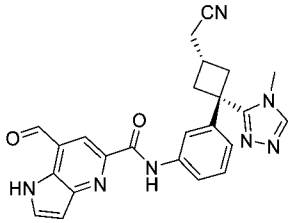


【0984】 步驟A：N-(3-((1s,3s)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-7-乙烯基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺



【0985】 向7-乙烯基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲酸（2 g，8 mmol）和2-((1s,3s)-3-(3-胺基苯基)-3-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)乙腈（2.1 g，8 mmol）在DMF（25 mL）中的溶液中添加HATU（4.5 g，12 mmol）和DIEA（2.1 g，16 mmol）。將反應混合物在室溫攪拌2小時，然後添加水（15 mL），用DCM（20 mL）萃取並用鹽水（20 mL）洗滌。將有機層乾燥，濃縮並藉由CombiFlash（DCM：MeOH = 6%）純化，以得到產物（2.4 g，69%）。MS：M/e 438 $(M+1)^+$

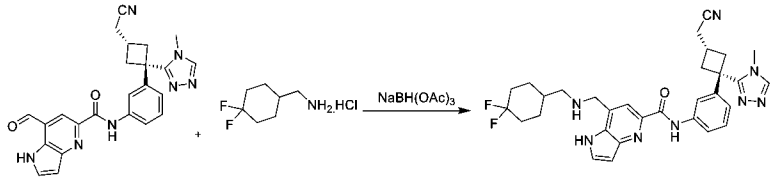
【0986】 步驟B：N-(3-((1s,3s)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-7-甲醯基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺



【0987】 將N-(3-((1s,3s)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-7-乙烯基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺（2.4 g，5.5 mmol）和$K_2Os_4.2H_2O$（202 mg，0.55 mmol）在二噁烷（40 mL）和水（8 mL）中的溶液在冰浴下冷卻。分批添加$NaIO_4$（3.5 g，16.5 mmol）。然後將其在室溫攪拌3小時。將濃懸浮液過濾並用甲醇（5 mL）洗滌。將濾液濃縮，以得到粗產物，將其藉由CombiFlash（DCM：MeOH = 5%）純化，以得到純的產物（1.4 g，58%）。MS：M/e 440 (M+1)+

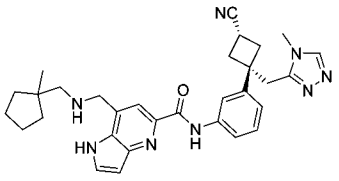
【0988】 步驟C：N-(3-((1s,3s)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-7-((((4,4-二氟環己基)甲基)胺基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-

b]吡啶-5-甲醯胺



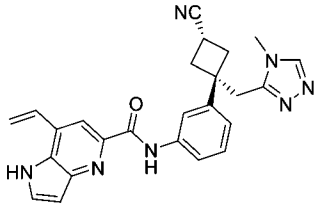
【0989】 將N-(3-((1s,3s)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-7-甲醯基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺（50 mg，0.11 mmol）、(4,4-二氟環己基)甲胺鹽酸鹽（41 mg，0.22 mmol）和TEA（22 mg，0.22 mmol）在DCM（2 mL）中的溶液在室溫攪拌10 min。然後使其在冰浴下冷卻，並添加$NaBH(OAc)_3$（47 mg，0.22 mmol）。將反應混合物在室溫攪拌6小時。添加更多的$NaBH(OAc)_3$（47 mg，0.22 mmol）並繼續攪拌過夜。向反應混合物中添加水（3 mL），用$NaHCO_3$溶液鹼化至pH = 7-8並用DCM(6 mL)萃取，將有機層乾燥，濃縮並藉由製備型TLC(DCM : MeOH = 8 : 1）純化，以得到產物（32 mg，49%）。^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.34 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.79 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.43 (t, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.15 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.02 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 2.93 (s, 3H), 2.89-2.84 (m, 2H), 2.66 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 2.06 (s, 2H), 1.93-1.72 (m, 5H), 1.39-1.29 (m, 2H) ppm。MS：M/e 573 $(M+1)^+$

【0990】 **化合物B23**：N-(3-((1r,3r)-3-氰基-1-((4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)環丁基)苯基)-7-((((1-甲基環戊基)甲基)胺基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺



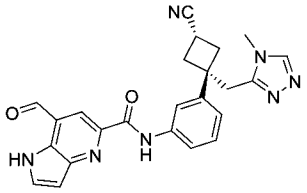
【0991】 步驟A：N-(3-((1r,3r)-3-氰基-1-((4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)甲

基)環丁基)苯基)-7-乙烯基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺



【0992】 向7-乙烯基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲酸（0.75 g，4 mmol）和(1r,3r)-3-(3-胺基苯基)-3-((4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)環丁烷-1-甲腈（1 g，4 mmol）在DMF（20 mL）中的溶液中添加HATU（2.2 g，6 mmol）和DIEA（1 g，8 mmol）。將反應混合物在室溫攪拌2小時，然後添加水（15 mL），用DCM（20 mL）萃取並用鹽水（20 mL）洗滌。將有機層乾燥，濃縮並藉由CombiFlash（DCM：MeOH = 7%）純化，以得到產物（1 g，63%）。MS：M/e 438 $(M+1)^+$

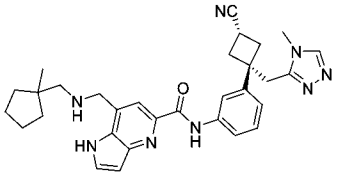
【0993】 步驟B：N-(3-((1r,3r)-3-氰基-1-((4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)環丁基)苯基)-7-甲醯基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺



【0994】 將N-(3-((1r,3r)-3-氰基-1-((4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)環丁基)苯基)-7-乙烯基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺（1 g，2.3 mmol）和$K_2Os_4.2H_2O$（62 mg，0.23 mmol）在二噁烷（20 mL）和水（4 mL）中的溶液在冰浴下冷卻。分批添加$NaIO_4$（1.5 g，6.9 mmol）。然後將其在室溫攪拌3小時。將濃懸浮液過濾並用甲醇（5 mL）洗滌。將濾液濃縮，以得到殘餘物，向其中添加水（10 mL）並用DCM（15 mL）萃取。將粗產物藉由CombiFlash（DCM：MeOH = 7%）純化，以得到純的產物（750 mg，75%）。MS：M/e 440 $(M+1)^+$

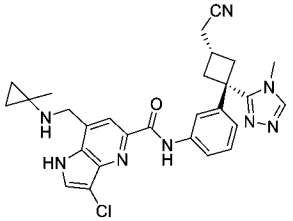
【0995】 步驟C：N-(3-((1r,3r)-3-氰基-1-((4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)甲

基)環丁基)苯基)-7-((((1-甲基環戊基)甲基)胺基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺

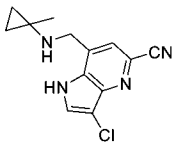


【0996】 將N-(3-((1r,3r)-3-氰基-1-((4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)環丁基)苯基)-7-甲醯基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺（50 mg，0.11 mmol）、(1-甲基環戊基)甲胺鹽酸鹽（33 mg，0.22 mmol）和TEA（22 mg，0.22 mmol）在DCM（2 mL）中的溶液在室溫攪拌10 min。然後使其在冰浴下冷卻，並添加$NaBH(OAc)_3$（47 mg，0.22 mmol）。將反應混合物在室溫攪拌6小時，添加更多的$NaBH(OAc)_3$（47 mg，0.22 mmol）並攪拌過夜。向反應混合物中添加水（5 mL），用$NaHCO_3$溶液鹼化至pH = 7-8並用DCM（10 mL）萃取。將有機層乾燥，濃縮並藉由製備型TLC（DCM：MeOH = 8：1）純化，以得到產物（25 mg，41%）。^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.17 (s, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.73 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.33 (t, *J*=4.0 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.81 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 4.55 (s, 2H), 3.41 (s, 2H), 3.18-3.15 (m, 1H), 3.03-2.97 (m, 4H), 2.91 (s, 2H), 2.82 (s, 3H), 1.70-1.66 (m, 4H), 1.49 (s, 4H), 1.10 (s, 3H). ppm。MS：M/e 537 $(M+1)^+$

【0997】 **化合物B24**：3-氯-N-(3-((1s,3s)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-7-(((1-甲基環丙基)胺基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺

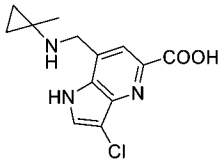


【0998】 **步驟A**：3-氯-7-(((1-甲基環丙基)胺基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲腈



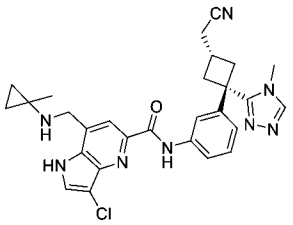
【0999】 將3-氯-7-甲醯基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲腈（65 mg，0.317 mmol）、1-甲基環丙-1-胺鹽酸鹽（68 mg，0.634 mmol）和Et_3N（64 mg，0.634 mmol）在DCM（2 ml）中的溶液在室溫攪拌1小時，然後添加$NaBH(OAc)_3$（269 mg，1.268 mmol）。將混合物溶液在25°C攪拌36小時。將反應混合物在減壓下濃縮，以給出粗產物。將粗產物藉由快速柱層析法（DCM : MeOH = 20 : 1）純化，以給出標題化合物（80 mg，92%）。MS：M/e 261 $(M+1)^+$

【1000】 **步驟B**：3-氯-7-(((1-甲基環丙基)胺基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲酸



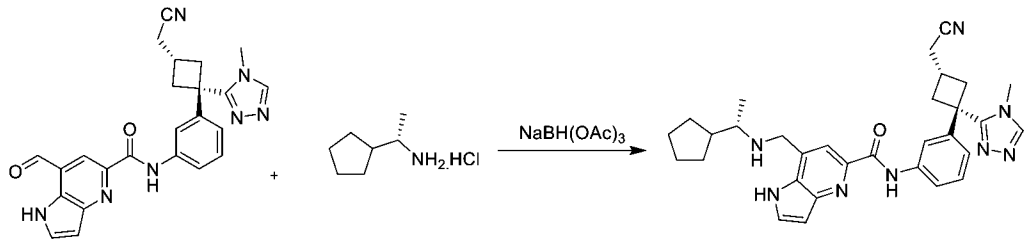
【1001】 將3-氯-7-(((1-甲基環丙基)胺基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲腈（80 mg，0.308 mmol）在H_2SO_4（1 mL，6 N）中的溶液在100°C攪拌16小時。完成後，添加NH_3/MeOH（6 N）以調節至PH-8。過濾後，將溶液在真空下濃縮並晾乾，以給出粗產物（80 mg，粗品）。MS：M/e 280 $(M+1)^+$

【1002】 步驟C：3-氯-N-(3-((1s,3s)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-7-(((1-甲基環丙基)胺基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺



【1003】 向3-氯-7-(((1-甲基環丙基)胺基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲酸（40 mg，0.143 mmol）、2-((1s,3s)-3-(3-胺基苯基)-3-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)乙腈（38 mg，0.143 mmol）在吡啶（1 mL）中的溶液中添加T_3P（274 mg，0.430 mmol，50%，在EA中）。將混合物溶液在25°C攪拌2 h。完成後，將反應用NH_4Cl水溶液（2 mL）淬滅並用EA（2 x 10 mL）萃取，經Na_2SO_4乾燥並在真空下濃縮。將粗產物藉由製備型HPLC純化，以給出標題化合物（27 mg，36%）。MS：M/e 529 $(M+1)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.40 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.89 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.37 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.20 (s, 3H), 2.86 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H), 2.80 - 2.65 (m, 5H), 1.27 (s, 3H), 0.57 (s, 2H), 0.32 (s, 2H) ppm。

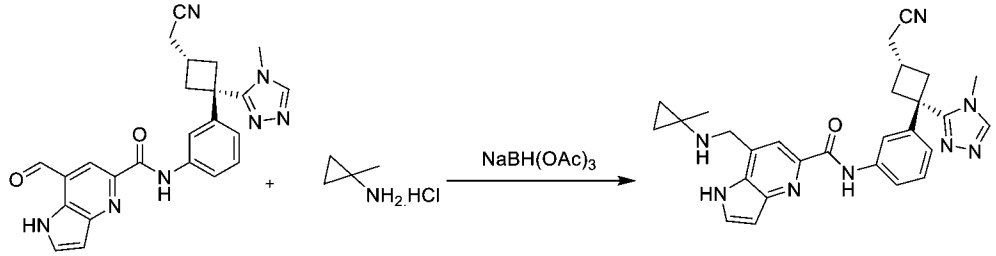
【1004】 **化合物B25**：N-(3-((1s,3R)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-7-((((S)-1-環戊基乙基)胺基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺



【1005】 從相應的起始材料開始，根據與化合物B22相似的程序合成化合物B25，以得到產物（95 mg，65%）。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.33 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.79 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.44 (t, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.16 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.68-4.58 (m,

2H), 3.33 (s, 3H), 3.29-3.27 (m, 1H), 3.02 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 2.94-2.85 (m, 3H), 2.66 (d, *J*=4.0 Hz, 2H), 2.25-2.21 (m, 1H), 1.96-1.94 (m, 1H), 1.83 (s, 1H), 1.73-1.65 (m, 4H), 1.41 (d, *J*=4.0 Hz, 3H), 1.35 (s, 2H). ppm。MS：M/e 537 $(M+1)^+$

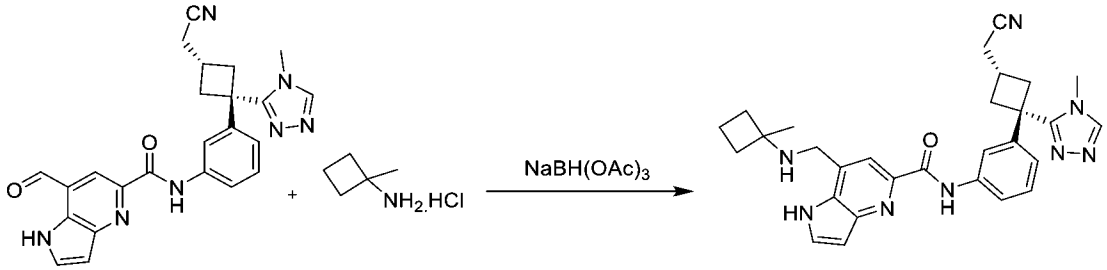
【1006】 **化合物B26**：N-(3-((1s,3s)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-7-(((1-甲基環丙基)胺基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺



【1007】 將N-(3-((1s,3s)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-7-甲醯基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺（50 mg，0.11 mmol）、1-甲基環丙-1-胺鹽酸鹽（24 mg，0.22 mmol）和TEA（22 mg，0.22 mmol）在DCM（2 mL）中的溶液在室溫攪拌30 min。然後使其在冰浴下冷卻，並添加$NaBH(OAc)_3$（47 mg，0.22 mmol）。將反應混合物在室溫攪拌過夜。添加更多的$NaBH(OAc)_3$（47 mg，0.22 mmol）並繼續在室溫攪拌過夜。向反應混合物中添加水（5 mL），用$NaHCO_3$溶液鹼化至pH = 7-8並用DCM（10 mL）萃取。將有機層乾燥，濃縮並藉由製備型TLC（DCM：MeOH = 9：1）純化，以得到產物（18 mg，32%）。^1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.33 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.79 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.44 (t, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.16 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 6.82 (d, *J*=4.0 Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.05-3.01 (m, 2H), 2.96-2.83 (m, 3H), 2.66 (d, *J*=4.0 Hz, 2H), 1.58 (s, 3H), 1.03 (s, 2H), 0.78-

0.75 (m, 2H). ppm。MS：M/e 495 $(M+1)^+$

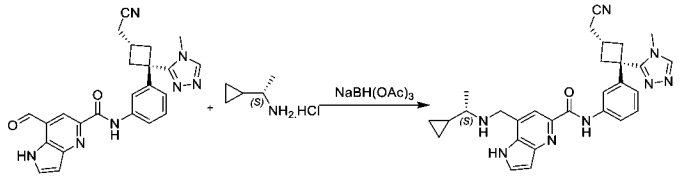
【1008】 **化合物B27**：N-(3-((1s,3s)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-7-(((1-甲基環丁基)胺基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺



【1009】 將N-(3-((1s,3s)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-7-甲醯基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺（20 mg，0.05 mmol）、1-甲基環丁-1-胺鹽酸鹽（12 mg，0.1 mmol）和TEA（10 mg，0.1 mmol）在DCM（2 mL）中的溶液在室溫攪拌30 min。然後使其在冰浴下冷卻，並添加$NaBH(OAc)_3$（21 mg，0.1 mmol）。將反應混合物在室溫攪拌過夜。添加更多的$NaBH(OAc)_3$（21 mg，0.1 mmol）並繼續在室溫攪拌過夜。向反應混合物中添加水（3 mL），用$NaHCO_3$溶液鹼化至pH = 7-8並用DCM（8 mL）萃取。將有機層乾燥，濃縮並藉由製備型HPLC（流動相A：0.1% FA-H2O，流動相B：0.1% FA-ACN）純化，以得到產物（11 mg，48%）。^{1}H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.33 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.79 (d, *J*=4.0 Hz, 1H), 7.44 (t, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.16 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 6.84 (d, *J*=4.0 Hz, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.06-3.01 (m, 2H), 2.96-2.83 (m, 3H), 2.66 (d, *J*=4.0 Hz, 2H), 2.43-2.35 (m, 2H), 2.09-2.03 (m, 2H), 1.98-1.92 (m, 2H), 1.62 (s, 3H). ppm。MS：M/e 509 $(M+1)^+$

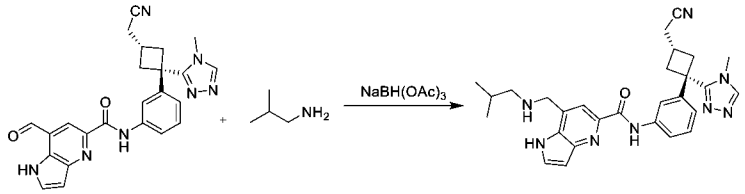
【1010】 **化合物B28**：N-(3-((1s,3R)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三

唑-3-基)環丁基)苯基)-7-((((S)-1-環丙基乙基)胺基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺



【1011】 從相應的起始材料開始，根據與化合物B22相似的程序合成化合物B137，以得到產物（28 mg，30%）。^{1}H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.33 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.82 (d, *J*=4.0 Hz, 1H), 7.79 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.44 (t, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.15 (d, *J*=4.0 Hz, 1H), 6.84 (d, *J*=4.0 Hz, 1H), 4.71-4.58 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.05-3.01 (m, 2H), 2.97-2.83 (m, 3H), 2.66 (d, *J*=4.0 Hz, 3H), 1.47 (d, *J*=4.0 Hz, 3H), 1.07-1.03 (m, 1H), 0.84-0.80 (m, 1H), 0.71-0.67 (m, 1H), 0.58-0.54 (m, 1H), 0.36-0.30 (m, 1H) ppm。MS：M/e 509 (M+1)+

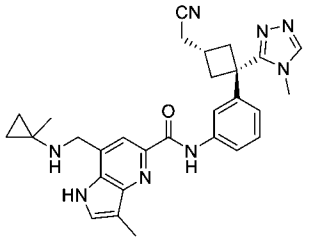
【1012】 **化合物B29**：N-(3-((1s,3s)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-7-((異丁基胺基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺



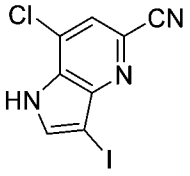
【1013】 從相應的起始材料開始，根據與化合物B22相似的程序合成化合物B140，以得到產物（29 mg，42%）。^{1}H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.33 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.81 (d, *J*=4.0 Hz, 1H), 7.79 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.44 (t, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.16 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 6.83 (d, *J*=4.0 Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.05-3.01 (m, 2H), 2.95-2.83 (m, 5H), 2.66 (d, *J*=4.0 Hz, 2H), 2.07-2.01 (m, 1H),1.03 (d, *J*=4.0 Hz, 6H)

ppm。MS：M/e 497 (M+1)+

【1014】 **化合物B30**：N-(3-((1s,3s)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-3-甲基-7-(((1-甲基環丙基)胺基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺

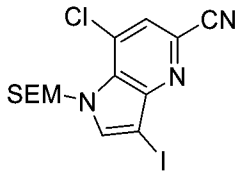


【1015】 **步驟A**：7-氯-3-碘-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲腈



【1016】 向7-氯-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲腈（1 g，5.6 mmol）在ACN（20 mL）中的溶液中添加NIS（1.4 g，6.1 mmol）。將反應混合物在0°C攪拌0.5 h。完成後，將溶劑在真空中除去。將殘餘物在水中稀釋並將混合物過濾，將固體用水（3 x 20 mL）洗滌，乾燥，以提供標題化合物（1.8 g，不純的）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.97 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.10 (d, J = 1.6 Hz, 1H)。MS：M/e 303.9, 305.9 $(M+H)^+$。

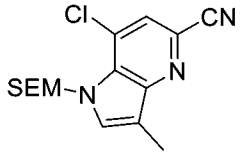
【1017】 **步驟B**：7-氯-3-碘-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲腈



【1018】 向7-氯-3-碘-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲腈（1.8 g，不純的）在THF（30 mL）中的溶液中添加NaH（270 mg，6.75 mmol）。攪拌10 min後，逐滴添加SEMCl（1.4 g，8.38 mmol）。將反應混合物在25°C攪拌12

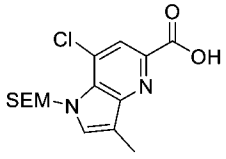
h。完成後，將反應用NH_4Cl水溶液（20 mL）淬滅並用DCM（3 x 50 mL）萃取，經Na_2SO_4乾燥並在真空下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法純化，其中用在石油醚中的乙酸乙酯（15%）洗脫，以提供標題化合物（2.4 g，99%，經兩個步驟）。^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.13 (s, 1H), 7.85 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 5.83 (s, 2H), 3.57 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 0.86 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), -0.08 (s, 9H)。MS：M/e 434, 436 $(M+H)^+$。

【1019】 **步驟C**：7-氯-3-甲基-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲腈



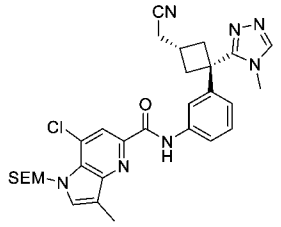
【1020】 在N_2下，向7-氯-3-碘-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲腈（2.3 g，5.29 mmol）、四甲基錫（1.9 g，10.61 mmol）在DMF（10 mL）中的溶液中添加LiCl（670 mg，15.95 mmol）和$PdCl_2(PPh_3)_2$（370 mg，0.52 mmol）。將反應混合物在105°C攪拌12 h。完成後，將反應用NH_4Cl水溶液（20 mL）淬滅並用DCM（3 x 50 mL）萃取，經Na_2SO_4乾燥並在真空下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法純化，其中用在石油醚中的乙酸乙酯(20%)洗脫，以提供標題化合物(1.2 g，71%)。^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.75-7.69 (m, 2H), 5.79 (s, 2H), 3.55 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 0.85 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), -0.08 (s, 9H)。MS：M/e 322., 324. $(M+H)^+$。

【1021】 **步驟D**：7-氯-3-甲基-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲酸



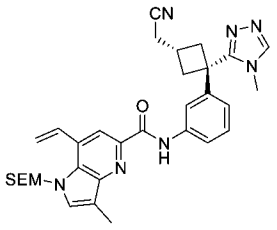
【1022】 向7-氯-3-甲基-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲腈（1.1 g，3.4 mmol）在EtOH（20 mL）中的溶液中添加NaOH（3.5 mL，35 mmol，10 N）。將反應混合物在110°C在密封管中攪拌12 h。將反應混合物在110°C攪拌12 h。完成後，將溶劑在真空下濃縮。將殘餘物用水稀釋，用2N HCl中和並用DCM/MeOH（10/1，3 x 100 mL）萃取，經Na_2SO_4乾燥並在真空下濃縮。獲得呈黃色固體的粗產物（1.1 g）。MS：M/e 341., 343.$(M+H)^+$。

【1023】 **步驟E**：7-氯-N-(3-((1s,3s)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-3-甲基-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺



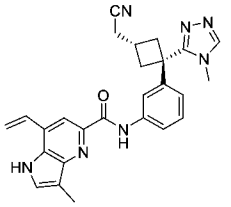
【1024】 向7-氯-3-甲基-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲酸（1.1 g，不純的）、2-((1s,3s)-3-(3-胺基苯基)-3-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)乙腈（860 mg，3.22 mmol）、DIEA（830 mg，6.43 mmol）在DMF（10 mL）中的溶液中添加HATU（1.8 g，4.73 mmol）。將反應混合物在25°C攪拌0.5 h。完成後，將反應用NH_4Cl水溶液（20 mL）淬滅並用DCM（3 x 50 mL）萃取，經Na_2SO_4乾燥並在真空下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法純化，其中用在二氯甲烷中的甲醇（10%）洗脫，以提供標題化合物（1.9 g，不純的）。MS：M/e 590, 592 $(M+H)^+$。

【1025】 **步驟F**：N-(3-((1s,3s)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-3-甲基-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-7-乙烯基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺



【1026】 在N_2下，向7-氯-N-(3-((1s,3s)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-3-甲基-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺（1.8 g，不純的）、三氟(乙烯基)硼酸鉀（530 mg，3.96 mmol）在二噁烷（20 mL）/H_2O（2 mL）中的溶液中添加Xphos G2 Pd（120 mg，0.152 mmol）和Cs_2CO_3（2 g，6.13 mmol）。將反應混合物在80°C攪拌8 h。完成後，將混合物過濾，收集濾液並在真空下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法純化，其中用在二氯甲烷中的甲醇（10%）洗脫，以提供標題化合物（1.7 g，96%）。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.33 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.67-7.56 (m, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.44 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.04 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 5.63 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 5.56 (s, 2H), 3.57 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.09-3.01 (m, 2H), 3.00-2.86 (m, 3H), 2.67 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 0.88 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), -0.07 (s, 9H)。MS：M/e 582. $(M+H)^+$。

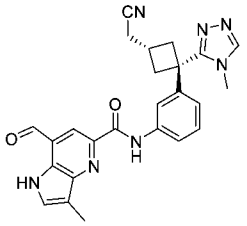
【1027】 **步驟G**：N-(3-((1s,3s)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-3-甲基-7-乙烯基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺



【1028】 向N-(3-((1s,3s)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-3-甲基-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-7-乙烯基-1H-吡咯并

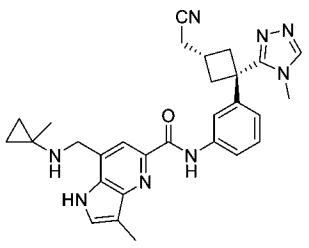
[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺（1.5 g，2.57 mmol）在DCM（2 mL）中的溶液中添加TFA（18 mL）。將反應混合物在25°C攪拌12 h。完成後，將溶劑在真空中除去。將殘餘物溶解於MeOH（20 mL）中並添加乙二胺（4 mL）。將反應混合物在25°C攪拌12 h。完成後，將溶劑在真空中除去。將殘餘物藉由矽膠柱層析法純化，其中用在二氯甲烷中的甲醇（10%）洗脫，以提供標題化合物（1.2 g，粗品）。MS：M/e 452.$(M+H)^+$。

【1029】 **步驟H**：N-(3-((1s,3s)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-7-甲醯基-3-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺



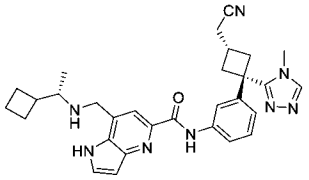
【1030】 在0°C，向N-(3-((1s,3s)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-3-甲基-7-乙烯基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺（1.2 g，粗品）和$K_2OsO_4\,H_2O$（100 mg，0.272 mmol）在二噁烷（30 mL）/H_2O（6 mL）中的溶液中添加$NaIO_4$（1.1 g，5.14 mmol）。將反應混合物在25°C攪拌3 h。完成後，將混合物過濾，收集濾液並在真空下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法純化，其中用在二氯甲烷中的甲醇（6%）洗脫，以提供標題化合物（1.5 g，粗品）。MS：M/e 454 $(M+H)^+$。

【1031】 **步驟I**：N-(3-((1s,3s)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-3-甲基-7-(((1-甲基環丙基)胺基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺



【1032】 向N-(3-((1s,3s)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-7-甲醯基-3-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺（50 mg，不純的）和1-甲基環丙-1-胺鹽酸鹽（18 mg，0.167 mmol）在DCM（5 mL）中的溶液中添加$NaBH(OAc)_3$（50 mg，0.235 mmol）。將反應混合物在25°C攪拌12 h。完成後，將反應用$NaHCO_3$水溶液（10 mL）淬滅並用DCM（3 x 30 mL）萃取，經Na_2SO_4乾燥並在真空下濃縮。將殘餘物藉由製備型HPLC純化，以提供標題化合物（10 mg）。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.32 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.77 (dd, *J* = 8.2, 1.0 Hz, 1H), 7.46-7.40 (m, 2H), 7.12 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.20 (s, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.08-3.01 (m, 2H), 3.01-2.90 (m, 1H), 2.89-2.81 (m, 2H), 2.65 (d, *J* = 5.0 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 0.66 (t, *J* = 4.5 Hz, 2H), 0.41 (q, *J* = 4.5 Hz, 2H)。MS：M/e 509 $(M+H)^+$。

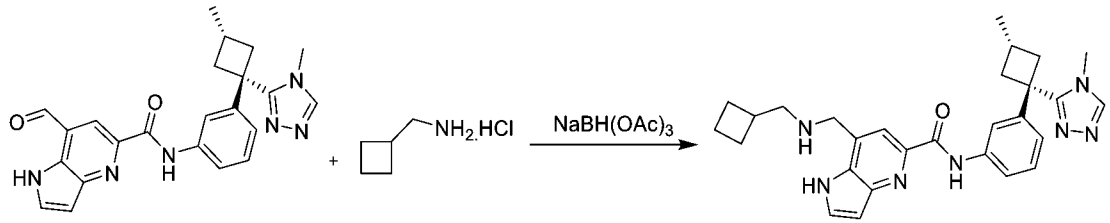
【1033】 **化合物B31**：N-(3-((1s,3R)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-7-((((S)-1-環丁基乙基)胺基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺



【1034】 將N-(3-((1s,3s)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-7-甲醯基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺（100 mg，0.23 mmol）、(S)-1-環丁基乙-1-胺鹽酸鹽（62 mg，0.46 mmol）和TEA（47 mg，0.46 mmol）在DCM（5 mL）中的溶液在室溫攪拌30 min。然後使其在冰浴下冷卻，並添加$NaBH(OAc)_3$（98 mg，0.46 mmol）。將反應混合物在室溫攪拌6小時，添加更多的$NaBH(OAc)_3$（49 mg，0.23 mmol）並攪

拌過夜。向反應混合物中添加水（6 mL），用$NaHCO_3$溶液鹼化至pH = 7-8並用DCM（15 mL）萃取。將有機層乾燥，濃縮並藉由製備型TLC（DCM : MeOH = 10 : 1）純化，以得到產物（65 mg，55%）。^{1}H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.33 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.83 (d, *J*=4.0 Hz, 1H), 7.79 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.45 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.18 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 6.86 (d, *J*=4.0 Hz, 1H), 4.60-4.51 (q, 2H), 3.33-3.10 (m, 4H), 3.04 (t, *J*=4.0 Hz, 2H), 2.97-2.91 (m, 1H), 2.85 (t, *J*=4.0 Hz, 2H), 2.66 (d, *J*=4.0 Hz, 2H), 2.65-2.60 (m, 1H), 2.24-2.20 (m, 1H), 2.14-2.09 (m, 1H), 1.99-1.93 (m, 2H), 1.92-1.83 (m, 2H), 1.31 (d, *J*=8.0 Hz, 3H). ppm。MS：M/e 523 (M+1)+

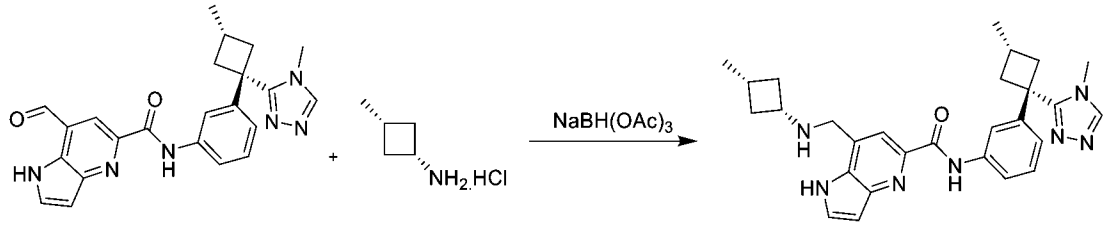
【1035】 **化合物B32**：7-(((環丁基甲基)胺基)甲基)-N-(3- ((1s,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺



【1036】 將7-甲醯基-N-(3-((1s,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺（30 mg，0.07 mmol）、環丁基甲胺鹽酸鹽（17 mg，0.14 mmol）和TEA（14 mg，0.14 mmol）在DCM（1 mL）中的溶液在室溫攪拌30 min。然後使其在冰浴下冷卻，並添加$NaBH(OAc)_3$（30 mg，0.14 mmol）。將反應混合物在室溫攪拌6小時，添加更多的$NaBH(OAc)_3$（15 mg，0.07 mmol）並攪拌過夜。向反應混合物中添加水（3 mL），用$NaHCO_3$溶液鹼化至pH = 7-8並用DCM（8 mL）萃取。將有機層乾燥，濃縮並藉由製備型TLC（DCM : MeOH = 10 : 1）純

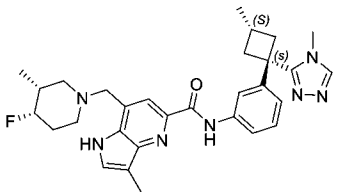
化，以得到產物（15 mg，43%）。^{1}H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.31 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.83 (d, *J*=4.0 Hz, 1H), 7.75 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.41 (t, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.15 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 6.85 (d, *J*=4.0 Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.18 (d, *J*=4.0 Hz, 2H), 2.97-2.93 (m, 2H), 2.77-2.66 (m, 2H), 2.61-2.57 (m, 2H), 2.23-2.17 (m, 2H), 2.05-1.98 (m, 1H), 1.93-1.83 (m, 3H), 1.16 (d, *J*=8.0 Hz, 3H). ppm。MS：M/e 484 (M+1)+

【1037】 **化合物B33**：N-(3-((1s,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-7-((((1s,3s)-3-甲基環丁基)胺基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺

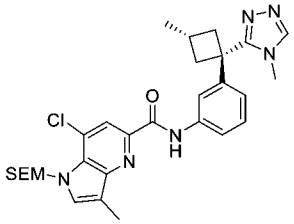


【1038】 從相應的起始材料開始，根據與化合物B1相似的程序合成化合物B33，以得到產物（13 mg，37%）。^{1}H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.31 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.82 (d, *J*=4.0 Hz, 1H), 7.75 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.41 (t, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.14 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 6.84 (d, *J*=4.0 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.70-3.64 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 2.97-2.93 (m, 2H), 2.72-2.66 (m, 1H), 2.61-2.57 (m, 2H), 2.52-2.48 (m, 2H), 2.24-2.19 (m, 1H), 1.80-1.74 (m, 2H), 1.16 (d, *J*=4.0 Hz, 3H), 1.14 (d, *J*=8.0 Hz, 3H) ppm。MS：M/e 484 (M+1)+

【1039】 **化合物B34**：7-(((3R,4S)-4-氟-3-甲基哌啶-1-基)甲基)-3-甲基-N-(3-((1s,3S)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺

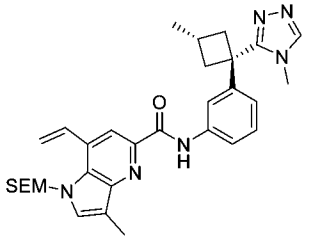


【1040】 **步驟A**：7-氯-3-甲基-N-(3-((1s,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺



【1041】 向7-氯-3-甲基-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲酸（510 mg，1.5 mmol）、3-((1s,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯胺（363 mg，1.5 mmol）、DIPEA（387 mg，3.0 mmol）在DMF（35 mL）中的溶液中添加HATU（856 mg，2.25 mmol）。將反應混合物在25°C攪拌6 h。完成後，將反應用NH_4Cl水溶液（10 mL）淬滅並用EA（3 x 45 mL）萃取，經Na_2SO_4乾燥並在真空下濃縮。將殘餘物藉由快速柱層析法（DCM：MeOH = 20：1）純化，以給出標題化合物（760 mg，90%）。MS：M/e 565 $(M+1)^+$

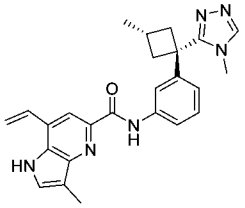
【1042】 **步驟B**：3-甲基-N-(3-((1s,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-7-乙烯基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺



【1043】 將7-氯-3-甲基-N-(3-((1s,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-

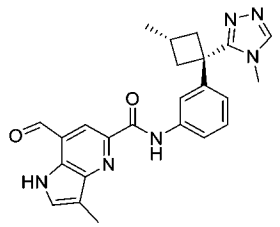
3-基)環丁基)苯基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺（715 mg，1.267 mmol）、三氟(乙烯基)硼酸鉀（221 mg，1.647 mmol）、XPhos G2 Pd（50 mg，0.063 mmol）和Cs_2CO_3（826 mg，2.534 mmol）在二噁烷（30 mL）和H_2O（3 mL）中的溶液在80°C在N_2下攪拌12小時。將反應混合物用飽和NaCl水溶液（20 mL）淬滅，用EA（50 mL x 2）萃取，合併，用鹽水（30 mL x 2）洗滌，乾燥並濃縮至乾。將所得殘餘物藉由快速柱層析法（DCM：MeOH = 20：1）純化，以給出標題化合物（620 mg，88%）。MS：M/e 557 $(M+1)^+$

【1044】 **步驟C：**3-甲基-N-(3-((1s,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-7-乙烯基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺



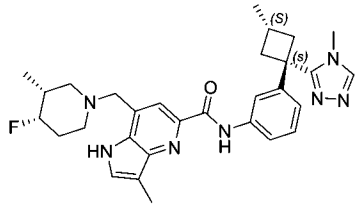
【1045】 向3-甲基-N-(3-((1s,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-7-乙烯基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺（620 mg，1.115 mmol）在DCM（2 mL）中的溶液中添加TFA（10 mL）。將反應混合物在室溫攪拌16小時。完成後，將溶劑在真空下濃縮，以給出中間體。將中間體在NH_3 H_2O（5 mL）和MeOH（3 mL）中在室溫攪拌2小時。然後將反應溶液在真空下濃縮，以給出粗產物，將其藉由快速柱層析法（DCM：MeOH = 15：1）純化，以給出標題化合物（700 mg，粗品）。MS：M/e 427 $(M+1)^+$

【1046】 **步驟D：**7-甲醯基-3-甲基-N-(3-((1s,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺



【1047】 在0°C，向3-甲基-N-(3-((1s,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-7-乙烯基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺（475 mg，1.115 mmol）、$K_2OsO_4\ 2H_2O$（41 mg，0.1115 mmol）在二噁烷（30 mL）和H_2O（5 mL）中的溶液中添加$NaIO_4$（477 mg，2.23 mmol）。將混合物在室溫攪拌4小時。過濾後，將溶液濃縮至乾。將所得殘餘物藉由快速柱層析法（DCM：MeOH = 15：1）純化，以給出標題化合物（260 mg，55%）。MS：M/e 429 $(M+1)^+$

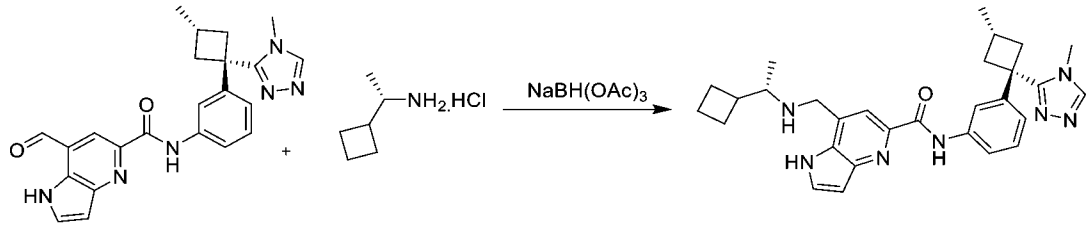
【1048】 **步驟E：**7-(((3R,4S)-4-氟-3-甲基哌啶-1-基)甲基)-3-甲基-N-(3-((1s,3S)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺



【1049】 將7-甲醯基-3-甲基-N-(3-((1s,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺（20 mg，0.047 mmol）、(3R,4S)-4-氟-3-甲基哌啶鹽酸鹽（14 mg，0.093 mmol）和Et_3N（9 mg，0.093 mmol）在DCM（1 ml）中的溶液在室溫攪拌1小時，然後添加$NaBH(OAc)_3$（20 mg，0.093 mmol）。將混合物溶液在25°C攪拌36小時。將反應混合物在減壓下濃縮。將粗產物藉由製備型HPLC純化，以給出標題化合物（12 mg，48%）。MS：M/e 530 $(M+1)^+$。^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.19 (s, 1H), 10.46 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.89 (s,

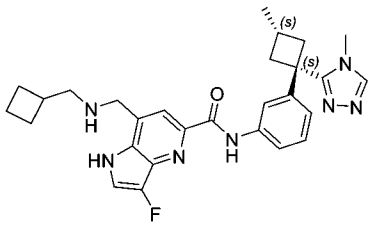
1H), 7.81 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.36 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.66 (d, *J* = 50.3 Hz, 1H), 3.85 (s, 2H), 3.20 (s, 3H), 2.85 (dd, *J* = 9.4, 5.3 Hz, 2H), 2.64-2.53 (m, 5H), 2.43 (s, 3H), 2.28 (t, *J* = 10.8 Hz, 1H), 2.12-2.03 (m, 1H), 2.00-1.77 (m, 3H), 1.09 (d, *J* = 5.8 Hz, 3H), 0.88 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H) ppm。

【1050】 **化合物B35**：7-((((S)-1-環丁基乙基)胺基)甲基)-N-(3-((1s,3R)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺

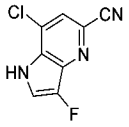


【1051】 從相應的起始材料開始，根據與化合物B1相似的程序合成化合物B35，以得到產物（18 mg，50%）。^{1}H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.30 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.76 (d, *J*=4.0 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.41 (t, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.11 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 6.83 (d, *J*=4.0 Hz, 1H), 4.38-4.26 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 2.95 (t, *J*=8.0 Hz, 2H), 2.84-2.81 (m, 1H), 2.73-3.68 (m, 1H), 2.59 (t, *J*=8.0 Hz, 2H), 2.43-2.38 (m, 1H), 2.15-2.11 (m, 1H), 2.03-2.00 (m, 1H), 1.94-1.87 (m, 1H), 1.85-1.76 (m, 3H), 1.16 (d, *J*=8.0 Hz, 3H), 1.12 (d, *J*=8.0 Hz, 3H) ppm。MS：M/e 498 (M+1)+

【1052】 **化合物B36**：7-(((環丁基甲基)胺基)甲基)-3-氟-N-(3-((1s,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺

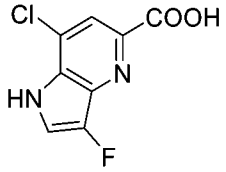


【1053】 **步驟A**：7-氯-3-氟-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲腈



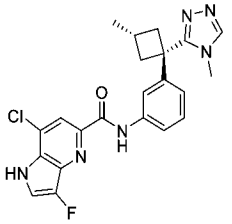
【1054】 向7-氯-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲腈（5.0 g，28.25 mmol）、$NaHCO_3$（4.75 g，56.5 mmol）在DMF（60 mL）中的溶液中添加selectflour（15.0 g，42.37 mmol）。將反應混合物在60°C攪拌12小時。完成後，將反應溶液用NaCl水溶液（20 mL）淬滅並用EA（3 x 60 mL）萃取，經Na_2SO_4乾燥並在真空下濃縮。將殘餘物藉由快速柱層析法（DCM：EA = 20：1）純化，以給出標題化合物（1.2 g，80%純度）。MS：M/e 196 $(M+1)^+$

【1055】 **步驟B**：7-氯-3-氟-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲酸



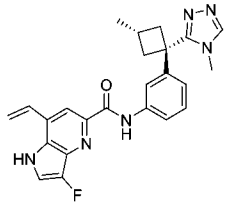
【1056】 將7-氯-3-氟-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲腈（300 mg，1.538 mmol）在HCl（6 N）中的溶液在100°C攪拌16小時。完成後，將反應溶液在真空下濃縮，以給出粗產物。添加2N NaOH以調節至PH-7並晾乾，以給出粗產物（300 mg，粗品）。MS：M/e 215 $(M+1)^+$

【1057】 **步驟C**：7-氯-3-氟-N-(3-((1s,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺



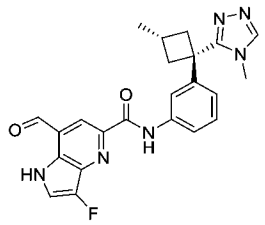
【1058】 將7-氯-3-氟-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲酸（280 mg，1.308 mmol）、3-((1s,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯胺（317 mg，1.308 mmol）和EDCI（500 mg，2.616 mmol）在DCM（35 mL）中的溶液在25°C攪拌4小時。完成後，將反應用NH_4Cl水溶液（10 mL）淬滅並用DCM（3 x 45 mL）萃取，經Na_2SO_4乾燥並在真空下濃縮。將殘餘物藉由快速柱層析法（DCM：MeOH = 20：1）純化，以給出標題化合物（210 mg，37%）。MS：M/e 439 $(M+1)^+$

【1059】 **步驟D：** 3-氟-N-(3-((1s,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-7-乙烯基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺



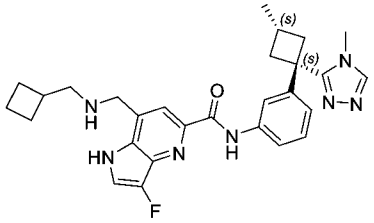
【1060】 將7-氯-3-氟-N-(3-((1s,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺（205 mg，0.468 mmol）、三氟(乙烯基)硼酸鉀（82 mg，0.608 mmol）、XPhos G2 Pd（18 mg，0.023 mmol）和Cs_2CO_3（305 mg，0.936 mmol）在二噁烷（10 mL）和H_2O（2 mL）中的溶液在80°C在N_2下攪拌12小時。將反應混合物用飽和NaCl水溶液（10 mL）淬滅，用EA（30 mL x 2）萃取，合併，用鹽水（30 mL x 2）洗滌，乾燥並濃縮至乾。將所得殘餘物藉由快速柱層析法（DCM：MeOH = 20：1）純化，以給出標題化合物（125 mg，62%）。MS：M/e 431 $(M+1)^+$

【1061】 **步驟E：** 3-氟-7-甲醯基-N-(3-((1s,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺



【1062】 在0°C，向3-氟-N-(3-((1s,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-7-乙烯基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺（125 mg，0.291 mmol）、$K_2OsO_4\ 2H_2O$（11 mg，0.0291 mmol）在二噁烷（5 mL）和H_2O（1 mL）中的溶液中添加$NaIO_4$（125 mg，0.582 mmol）。將混合物在室溫攪拌4小時。過濾後，將溶液濃縮至乾。將所得殘餘物藉由快速柱層析法（DCM : MeOH = 15 : 1）純化，以給出標題化合物（80 mg，63%）。MS：M/e 433 $(M+1)^+$

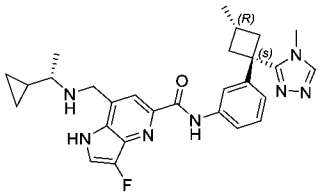
【1063】 **步驟E：** 7-(((環丁基甲基)胺基)甲基)-3-氟-N-(3-((1s,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺



【1064】 將3-氟-7-甲醯基-N-(3-((1s,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺（20 mg，0.046 mmol）、環丁基甲胺鹽酸鹽（11 mg，0.093 mmol）和Et_3N（9 mg，0.093 mmol）在DCM（1 ml）中的溶液在室溫攪拌1小時，然後添加$NaBH(OAc)_3$（40 mg，0.186 mmol）。將混合物溶液在25°C攪拌36小時。將反應混合物在減壓下濃縮。將粗產物藉由製備型HPLC純化，以給出標題化合物（10 mg，43%）。MS：M/e 502 $(M+1)^+$。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.49 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.89 (d, J = 8.3 Hz, 1H),

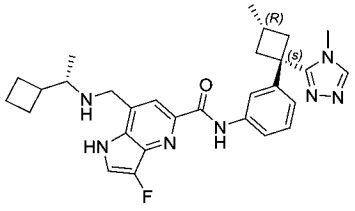
7.82 (s, 1H), 7.34 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.97 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.19 (s, 3H), 2.82 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.56 (dd, *J* = 18.4, 7.9 Hz, 5H), 2.44 (dd, *J* = 14.9, 7.4 Hz, 1H), 1.99 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 1.87-1.73 (m, 2H), 1.71-1.59 (m, 2H), 1.09 (d, *J* = 5.3 Hz, 3H) ppm。

【1065】 **化合物B37**：7-((((S)-1-環丙基乙基)胺基)甲基)-3-氟-N-(3-((1s,3R)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺



【1066】 從相應的起始材料開始，根據與化合物B37相似的程序合成化合物B38，以給出標題化合物（9 mg，35%）。MS：M/e 502 $(M+1)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.49 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.89 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.34 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.97 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.19 (s, 3H), 2.84 (s, 2H), 2.55 (t, *J* = 11.9 Hz, 3H), 1.97-1.87 (m, 1H), 1.13 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H), 1.09 (d, *J* = 4.2 Hz, 3H), 0.73 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 0.43 (s, 1H), 0.34 (s, 1H), 0.17 (s, 1H), 0.02 (s, 1H) ppm。

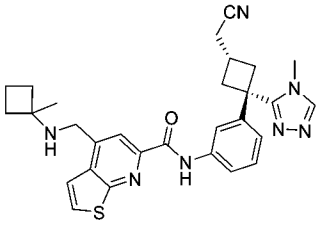
【1067】 **化合物B38**：7-((((S)-1-環丁基乙基)胺基)甲基)-3-氟-N-(3-((1s,3R)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺



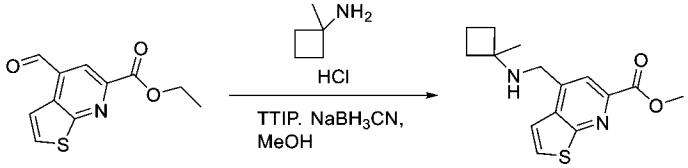
【1068】 從相應的起始材料開始，根據與化合物B37相似的程序合成化合

物B39，以給出標題化合物（8 mg，33%）。MS：M/e 516 $(M+1)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.49 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.95 - 7.87 (m, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.34 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.97 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.07 (t, *J* = 14.1 Hz, 2H), 3.19 (s, 3H), 2.84 (s, 2H), 2.55 (t, *J* = 12.0 Hz, 3H), 2.46 (s, 1H), 2.26 - 2.16 (m, 1H), 1.99 (s, 1H), 1.87 (s, 1H), 1.80 - 1.60 (m, 4H), 1.09 (d, *J* = 4.6 Hz, 3H), 0.92 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H) ppm。

【1069】 **化合物B39**：4-{[(1-甲基環丁基)胺基]甲基}-N-{3-[(1s,3s)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-1,2,4-三唑-3-基)環丁基]苯基}噻吩并[2,3-b]吡啶-6-甲醯胺



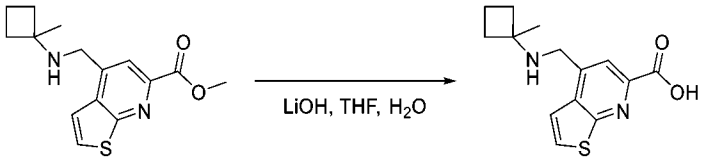
【1070】 步驟1：甲基 4-{[(1-甲基環丁基)胺基]甲基}噻吩并[2,3-b]吡啶-6-甲酸酯



【1071】 在室溫，向乙基 4-甲醯基噻吩并[2,3-b]吡啶-6-甲酸酯（25 mg，0.091 mmol，1當量，85.5%）和1-甲基環丁-1-胺鹽酸鹽（35 mg，0.273 mmol，3.01當量，95%）在MeOH（2 mL）中的攪拌混合物中逐滴添加四(丙烷-2-基氧基)鈦（109 mg，0.364 mmol，4.01當量，95%）。將所得混合物在室溫攪拌3小時。向以上混合物中分批添加$NaBH_3CN$（13 mg，0.197 mmol，2.16當量，95%）。將所得混合物在室溫再攪拌3小時。將所得混合物在真空下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法純化，其中用PE/EA（1：1）洗脫，以提供甲基 4-{[(1-甲基環丁基)胺基]甲基}噻吩并[2,3-b]吡啶-6-甲

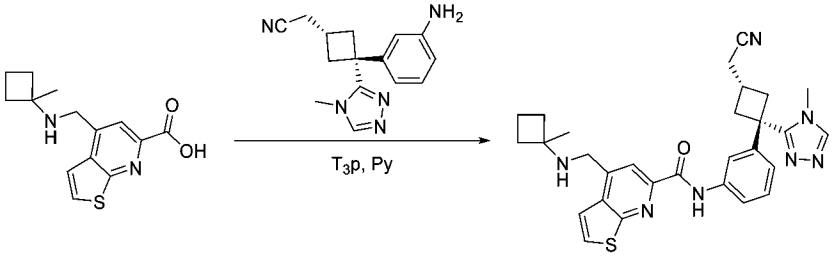
酸酯（19 mg，50.77%）。MS：M/e 291 $(M+1)^+$

【1072】 步驟2：4-{[(1-甲基環丁基)胺基]甲基}噻吩并[2,3-b]吡啶-6-甲酸



【1073】 向甲基 4-{[(1-甲基環丁基)胺基]甲基}噻吩并[2,3-b]吡啶-6-甲酸酯（19 mg，0.046 mmol，1當量，70.5%）在THF（1.5 mL，99%）和H_2O（0.5 mL，99%）中的攪拌溶液中分批添加LiOH（3 mg，0.119 mmol，2.58當量，95%）。將所得混合物在室溫攪拌4小時。將混合物/殘餘物用HCl（1 M）酸化至pH = 4。將所得混合物在真空下濃縮。將殘餘物藉由反相快速層析法在以下條件下進行純化：柱，C18矽膠；流動相，在水中的MeCN（0.1% FA），在25 min內0%至95%梯度；檢測器，UV 254 nm。這產生4-{[(1-甲基環丁基)胺基]甲基}噻吩并[2,3-b]吡啶-6-甲酸（11 mg，85.43%）。MS：M/e 277 $(M+1)^+$。

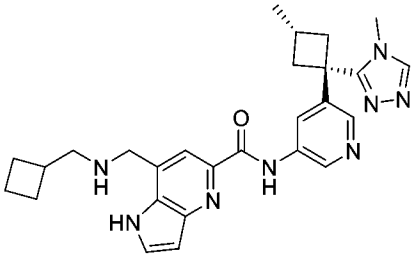
步驟3：4-{[(1-甲基環丁基)胺基]甲基}-N-{3-[(1s,3s)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-1,2,4-三唑-3-基)環丁基]苯基}噻吩并[2,3-b]吡啶-6-甲醯胺



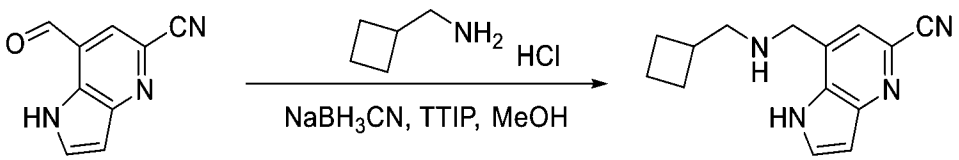
【1074】 向10 mL密封管中添加4-{[(1-甲基環丁基)胺基]甲基}噻吩并[2,3-b]吡啶-6-甲酸（10 mg，0.036 mmol，1當量，99.0%）和2-[(1s,3s)-3-(3-胺基苯基)-3-(4-甲基-1,2,4-三唑-3-基)環丁基]乙腈（10 mg，0.037 mmol，1.03當量，98.3%）和吡啶（1 mL，95%）。將所得混合物在室溫

攪拌5 min。在室溫，向以上混合物中逐滴添加T_3P（114 mg，0.179 mmol，5.00當量，50%）。將所得混合物在室溫再攪拌12小時。將所得混合物在真空下濃縮。將粗產物（50 mg）藉由製備型HPLC在以下條件下進行純化（2#SHIMADZU（HPLC-01））：柱，XBridge Prep OBD C18柱，30*150 mm，5 μm；流動相，10 mmol NH_4HCO_3+0.05% NH_3H_2O和ACN（30% ACN，在8 min內直至60%）；這產生4-{[(1-甲基環丁基)胺基]甲基}-N-{3-[(1s,3s)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-1,2,4-三唑-3-基)環丁基]苯基}噻吩并[2,3-b]吡啶-6-甲醯胺（10.1 mg，53.52%）。MS：M/e 526 $(M+1)^+$。^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.77 (s, 1H), 8.32 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 8.11 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 8.04 - 7.94 (m, 2H), 7.75 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.45 - 7.34 (m, 1H), 7.04 - 6.97 (m, 1H), 4.09 (s, 2H), 3.22 (s, 3H), 2.94 - 2.67 (m, 7H), 2.12 - 1.97 (m, 2H), 1.84 - 1.64 (m, 4H), 1.29 (s, 3H)。

【1075】 **化合物B40**：7-{[(環丁基甲基)胺基]甲基}-N-{5-[(1r,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-1,2,4-三唑-3-基)環丁基]吡啶-3-基}-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺



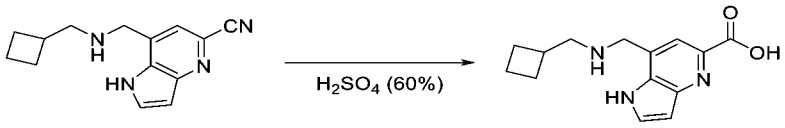
【1076】 步驟1：7-{[(環丁基甲基)胺基]甲基}-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲腈



【1077】 在室溫，向7-甲醯基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲腈（100 mg，

0.538 mmol，1當量，92.0%）和1-環丁基甲胺鹽酸鹽（137.61 mg，1.076 mmol，2當量，95%）在MeOH（3 mL，100%）中的攪拌溶液中添加AcOH（67.96 mg，1.076 mmol，2當量，95%）。將所得混合物在室溫攪拌1 h。在室溫，向以上混合物中添加$NaBH_3CN$（71.11 mg，1.076 mmol，2當量，95%）。將所得混合物在室溫再攪拌2小時。將所得混合物在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法純化，其中用PE/EA（1：1）洗脫，以提供7-{[(環丁基甲基)胺基]甲基}-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲腈（80 mg，55.74%）。MS：M/e 241 $(M+1)^+$。

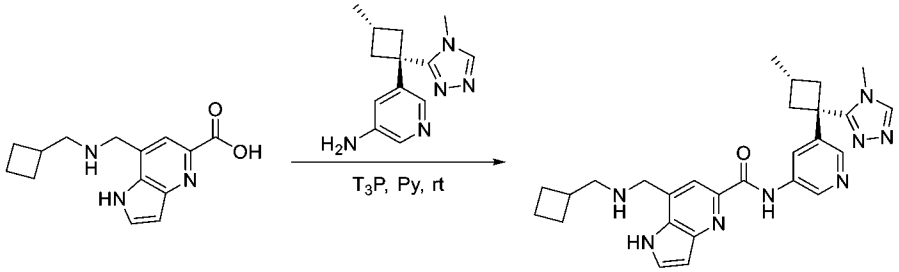
【1078】 步驟2：7-{[(環丁基甲基)胺基]甲基}-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲酸



【1079】 將7-{[(環丁基甲基)胺基]甲基}-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲腈（80 mg，0.300 mmol，1當量，90%）在H_2SO_4（3 mL，33.772 mmol，112.72當量，60%）中的溶液在100°C在氮氣氣氛下攪拌1 h。允許混合物冷卻至0°C。將混合物用NaOH（2 N）中和至pH = 3。將所得混合物在真空下濃縮。將所得混合物用MeOH（5 mL）稀釋。將所得混合物過濾，將濾餅用MeOH（3 x 5 mL）洗滌。將濾液在減壓下濃縮。將殘餘物藉由反向快速層析法在以下條件下進行純化：柱，C18矽膠；流動相，在水中的MeCN（0.1% TFA），在10 min內0%至10%梯度；檢測器，UV 220 m。這產生7-{[(環丁基甲基)胺基]甲基}-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲酸（60 mg，69.50%）。MS：M/e 260 $(M+1)^+$。

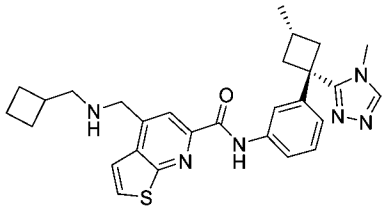
【1080】 步驟3：7-{[(環丁基甲基)胺基]甲基}-N-{5-[(1r,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-1,2,4-三唑-3-基)環丁基]吡啶-3-基}-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲醯

胺

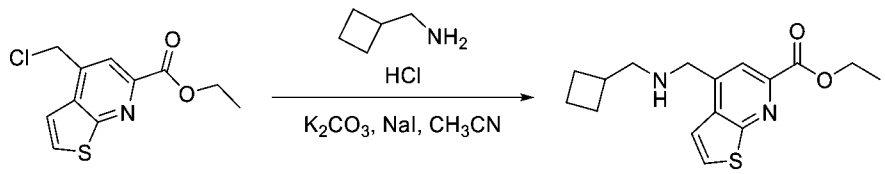


【1081】 在室溫，向7-{[(環丁基甲基)胺基]甲基}-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲酸（20 mg，0.069 mmol，1當量，90.0%）和5-[(1r,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-1,2,4-三唑-3-基)環丁基]吡啶-3-胺（17.78 mg，0.069 mmol，1當量，95%）在吡啶（3 mL，100%）中的攪拌溶液中添加T_3P（69.75 mg，0.207 mmol，3當量，95%）。將所得混合物在室溫攪拌3小時。將所得混合物在真空下濃縮。將粗產物藉由手性製備型HPLC在以下條件下進行純化（2#SHIMADZU（HPLC-01））：柱，XBridge Prep OBD C18柱，30*150 mm，5 μm；流動相，10 mmol NH_4HCO_3+0.05% NH_3H_2O和ACN（25% ACN，在8 min內直至55%）；這產生7-{[(環丁基甲基)胺基]甲基}-N-{5-[(1r,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-1,2,4-三唑-3-基)環丁基]吡啶-3-基}-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺（13.0 mg，37.68%）。MS：M/e 485 $(M+1)^+$。^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.81 (s, 1H), 9.11 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.33 (s, 2H), 8.23 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.79 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.23 (s, 3H), 2.94 - 2.83 (m, 2H), 2.68 - 2.51 (m, 5H), 2.50 - 2.35 (m, 1H), 2.08 - 1.92 (m, 2H), 1.91 - 1.78 (m, 2H), 1.75 - 1.55 (m, 2H), 1.10 (d, J = 5.7 Hz, 3H) ppm。

【1082】 **化合物B41**：4-{[(環丁基甲基)胺基]甲基}-N-{3-[(1r,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-1,2,4-三唑-3-基)環丁基]苯基}噻吩并[2,3-b]吡啶-6-甲醯胺

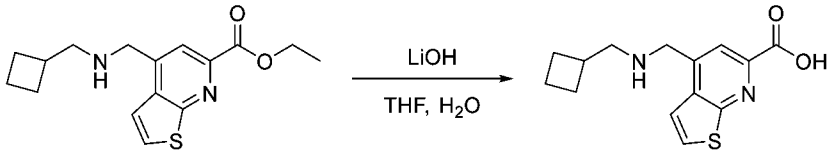


【1083】 步驟1：乙基 4-{[(環丁基甲基)胺基]甲基}噻吩并[2,3-b]吡啶-6-甲酸酯



【1084】 向10 mL密封管中添加乙基 4-(氯甲基)噻吩并[2,3-b]吡啶-6-甲酸酯（70 mg，0.261 mmol，1當量，95.4%）、NaI（42 mg，0.266 mmol，1.02當量，95%）、K_2CO_3（76 mg，0.522 mmol，2.00當量，95%）和CH_3CN（2 mL，99%）。將所得混合物在70°C在氮氣氣氛下攪拌3小時。允許混合物冷卻至室溫。將所得混合物在真空下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法純化，其中用PE/EA（1：1）洗脫，以提供乙基 4-{[(環丁基甲基)胺基]甲基}噻吩并[2,3-b]吡啶-6-甲酸酯（73 mg，90.91%）。MS：M/e 305 $(M+1)^+$。

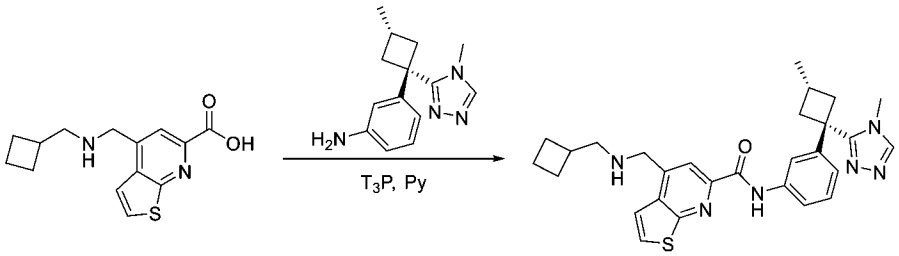
【1085】 步驟2：4-{[(環丁基甲基)胺基]甲基}噻吩并[2,3-b]吡啶-6-甲酸



【1086】 向乙基 4-{[(環丁基甲基)胺基]甲基}噻吩并[2,3-b]吡啶-6-甲酸酯（72 mg，0.234 mmol，1當量，99.0%）在THF（1 mL，99%）和H_2O（0.5 mL，99%）中的攪拌溶液中添加LiOH（12 mg，0.476 mmol，2.03當量，95%）。將所得混合物在室溫攪拌4小時。將混合物用HCl（1 M）酸化至pH = 4。將所得混合物在真空下濃縮。將殘餘物藉由反相快速層析法在以下條件下進行純化：柱，C18矽膠；流動相，在水中的MeCN（0.1% FA），在30 min內0%至95%梯度；檢測器，UV 254 nm。這產生4-{[(環丁

基甲基)胺基]甲基}噻吩并[2,3-b]吡啶-6-甲酸（60 mg，91.79%）。MS：M/e 277 $(M+1)^+$。

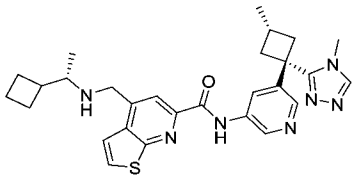
【1087】 步驟3 :4-{[(環丁基甲基)胺基]甲基}-N-{3-[(1r,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-1,2,4-三唑-3-基)環丁基]苯基}噻吩并[2,3-b]吡啶-6-甲醯胺



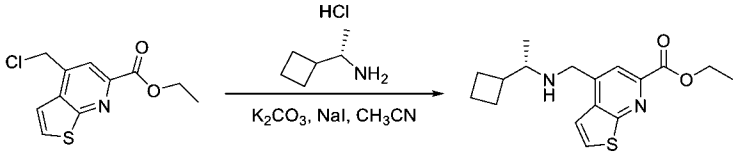
【1088】 向10 mL密封管中添加4-{[(環丁基甲基)胺基]甲基}噻吩并[2,3-b]吡啶-6-甲酸（25 mg，0.090 mmol，1當量，99.0%）和3-[(1r,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-1,2,4-三唑-3-基)環丁基]苯胺（27 mg，0.091 mmol，1.02當量，81.8%）和吡啶（1 mL，95%）。將所得混合物在室溫攪拌5 min。向以上混合物中逐滴添加T_3P（285 mg，0.448 mmol，5.00當量，50%）。將所得混合物在室溫再攪拌3小時。將所得混合物在真空下濃縮。將粗產物（100 mg）藉由製備型HPLC在以下條件下進行純化（2#SHIMADZU（HPLC-01））：柱，Xselect CSH C18 OBD柱 30*150 mm 5 um，n；流動相，水（10 mmol/L NH_4HCO_3+0.1% $NH_3.H_2O$）和ACN（20% ACN，在8 min內直至50%）；這產生4-{[(環丁基甲基)胺基]甲基}-N-{3-[(1r,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-1,2,4-三唑-3-基)環丁基]苯基}噻吩并[2,3-b]吡啶-6-甲醯胺（9.1 mg，20%）。MS：M/e 501 $(M+1)^+$。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.71 (s, 1H), 8.27 (d, J = 14.0 Hz, 2H), 8.09 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.98 - 7.90 (m, 2H), 7.73 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.39 - 7.31 (m, 1H), 7.02 - 6.95 (m, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.20 (s, 3H), 2.88 - 2.78 (m, 2H), 2.64 - 2.52 (m, 5H), 2.47 - 2.38 (m, 1H), 2.06 - 1.94 (m, 2H), 1.90 - 1.74 (m, 2H), 1.72 - 1.59

(m, 2H), 1.09 (d, *J* = 5.7 Hz, 3H)。

【1089】 **化合物B42**：4-({[(1S)-1-環丁基乙基]胺基}甲基)-N-{5-[(1r,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-1,2,4-三唑-3-基)環丁基]吡啶-3-基}噻吩并[2,3-b]吡啶-6-甲醯胺

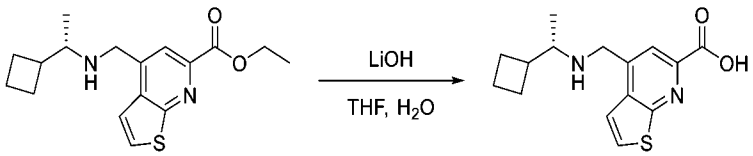


【1090】 步驟1：乙基 4-({[(1S)-1-環丁基乙基]胺基}甲基)噻吩并[2,3-b]吡啶-6-甲酸酯



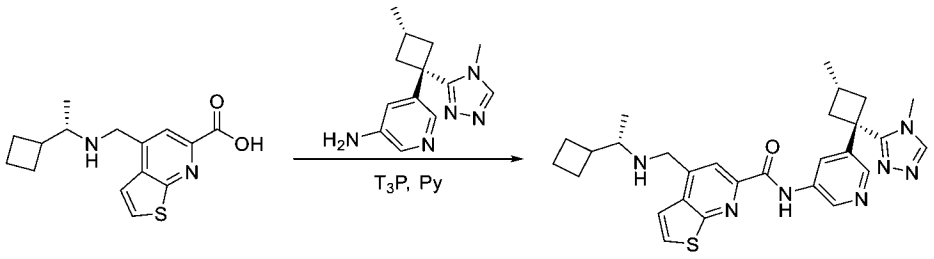
【1091】 向8 mL密封管中添加乙基 4-(氯甲基)噻吩并[2,3-b]吡啶-6-甲酸酯（25 mg，0.093 mmol，1當量，95.4%）、NaI（15 mg，0.095 mmol，1.02當量，95%）、K_2CO_3（28 mg，0.192 mmol，2.06當量，95%）、(1S)-1-環丁基乙胺鹽酸鹽（27 mg，0.189 mmol，2.03當量，95%）和CH_3CN（1.5 mL，99%）。將所得混合物在70°C攪拌2 h。允許混合物冷卻至室溫。將所得混合物在真空下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法純化，其中用PE/EA（1：1）洗脫，以提供呈灰白色固體的乙基 4-({[(1S)-1-環丁基乙基]胺基}甲基)噻吩并[2,3-b]吡啶-6-甲酸酯（26 mg，70.91%）。LC-MS (M+H)+：= 319。

【1092】 步驟2：4-({[(1S)-1-環丁基乙基]胺基}甲基)噻吩并[2,3-b]吡啶-6-甲酸



【1093】 向乙基 4-({[(1S)-1-環丁基乙基]胺基}甲基)噻吩并[2,3-b]吡啶-6-甲酸酯（26 mg，0.066 mmol，1當量，81.0%）在THF（1.5 mL，99%）和H_2O（0.5 mL，99%）中的攪拌溶液中分批添加LiOH（4 mg，0.159 mmol，2.40當量，95%）。將所得混合物在室溫攪拌3 h。將混合物用HCl（1 M）酸化至pH 3。將所得混合物在真空下濃縮。將殘餘物藉由反相快速層析法在以下條件下進行純化：柱，C18矽膠；流動相，在水中的MeCN（0.1% FA），在30 min內0%至40%梯度；這產生呈灰白色固體的4-({[(1S)-1-環丁基乙基]胺基}甲基)噻吩并[2,3-b]吡啶-6-甲酸（22 mg，97.37%）。LC-MS (M+H) +：= 291。

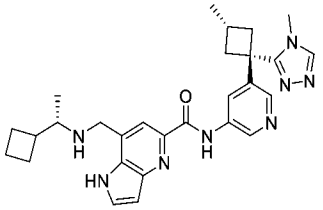
【1094】 步驟3：4-({[(1S)-1-環丁基乙基]胺基}甲基)-N-{5-[(1r,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-1,2,4-三唑-3-基)環丁基]吡啶-3-基}噻吩并[2,3-b]吡啶-6-甲醯胺



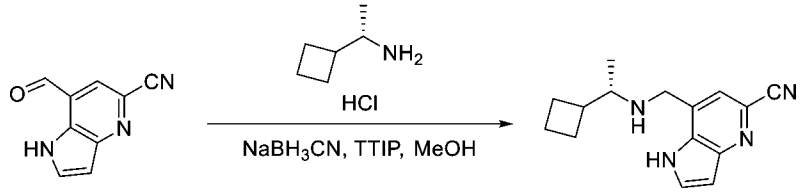
【1095】 在室溫，向4-({[(1S)-1-環丁基乙基]胺基}甲基)噻吩并[2,3-b]吡啶-6-甲酸（20 mg，0.059 mmol，1當量，85.0%）和5-[(1r,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-1,2,4-三唑-3-基)環丁基]吡啶-3-胺（15 mg，0.059 mmol，1.00當量，95%）在吡啶（1.5 mL，99%）中的攪拌混合物中逐滴添加T_3P（299 mg，0.470 mmol，8.03當量，50%）。將所得混合物在室溫攪拌1 h。將所得混合物在真空下濃縮。將粗產物（150 mg）藉由製備型HPLC在以下條件下進行純化（2#SHIMADZU（HPLC-01））：柱，XBridge Prep OBD C18柱，30*150 mm，5 μm；流動相，10 mmol NH_4HCO_3+0.05% NH_3H_2O

和ACN（32% ACN，在8 min內直至62%）；這產生4-({[(1S)-1-環丁基乙基]胺基}甲基)-N-{5-[(1r,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-1,2,4-三唑-3-基)環丁基]吡啶-3-基}噻吩并[2,3-b]吡啶-6-甲醯胺（15.8 mg，51.13%）。LC-MS (M+H) +：= 516; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.00 (s, 1H), 9.14 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.33 - 8.26 (m, 3H), 8.12 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.23 - 4.09 (m, 2H), 3.23 (s, 3H), 2.92 - 2.84 (m, 2H), 2.66 - 2.52 (m, 4H), 2.30 - 2.15 (m, 1H), 2.05 - 1.94 (m, 1H), 1.94 - 1.84 (m, 1H), 1.84 - 1.61 (m, 4H), 1.10 (d, J = 5.6 Hz, 3H), 0.94 (d, J = 6.2 Hz, 3H) ppm。

【1096】 **化合物B43**：7-({[(1S)-1-環丁基乙基]胺基}甲基)-N-{5-[(1r,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-1,2,4-三唑-3-基)環丁基]吡啶-3-基}-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺



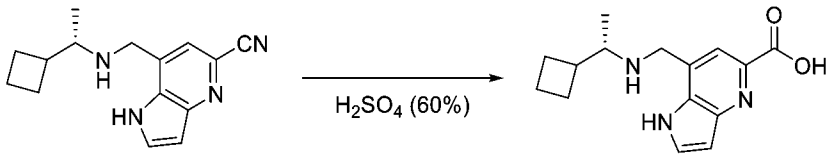
【1097】 步驟1：7-({[(1S)-1-環丁基乙基]胺基}甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲腈



【1098】 在室溫，向7-甲醯基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲腈（50 mg，0.269 mmol，1當量，92.0%）和(1S)-1-環丁基乙胺鹽酸鹽（76.75 mg，0.538 mmol，2當量，95%）在MeOH（6 mL，100%）中的攪拌溶液中添加四(丙烷-2-基氧基)鈦（321.62 mg，1.076 mmol，4當量，95%）。將所得混合物在室溫攪拌1 h。在室溫，向以上混合物中添加$NaBH_3CN$（35.55 mg，0.538

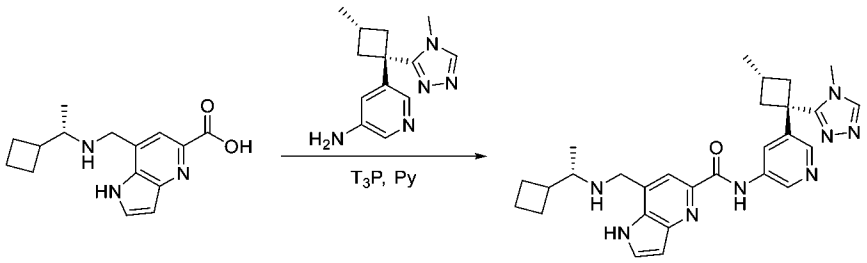
mmol，2當量，95%）。將所得混合物在室溫再攪拌2小時。將所得混合物在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法純化，其中用PE/EA（1：1）洗脫，以提供7-({[(1S)-1-環丁基乙基]胺基}甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲腈（30 mg，41.69%）。MS：M/e 255 $(M+H)^+$。

【1099】 步驟2：7-({[(1S)-1-環丁基乙基]胺基}甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲酸



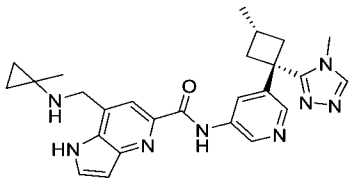
【1100】 將7-({[(1S)-1-環丁基乙基]胺基}甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲腈（30 mg，0.112 mmol，1當量，95.0%）在H_2SO_4（1.00 mL，11.252 mmol，100.46當量，60%）中的溶液在100°C攪拌1 h。允許混合物冷卻至0°C。將混合物用NaOH（2 N）中和至pH = 3。將所得混合物在真空下濃縮。將所得混合物用MeOH（5 mL）稀釋。將所得混合物過濾，將濾餅用MeOH（3 x 5 mL）洗滌。將濾液在減壓下濃縮。將殘餘物藉由反向快速層析法在以下條件下進行純化：柱，C18矽膠；流動相，在水中的MeCN（0.1% TFA），在10 min內0%至10%梯度；這產生7-({[(1S)-1-環丁基乙基]胺基}甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲酸（20 mg，62.03%）。MS：M/e 274 $(M+H)^+$。

【1101】 步驟3：7-({[(1S)-1-環丁基乙基]胺基}甲基)-N-{5-[(1r,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-1,2,4-三唑-3-基)環丁基]吡啶-3-基}-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺

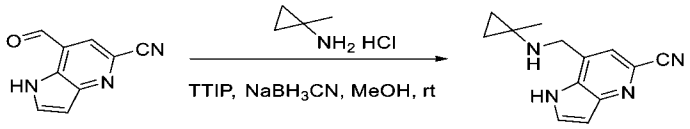


【1102】 在室溫，向7-({[(1S)-1-環丁基乙基]胺基}甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲酸（20 mg，0.070 mmol，1當量，95.0%）和5-[(1r,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-1,2,4-三唑-3-基)環丁基]吡啶-3-胺（14.24 mg，0.056 mmol，0.8當量，95.0%）在吡啶（1 mL，100%）中的攪拌溶液中添加T_3P（69.84 mg，0.210 mmol，3當量，95%）。將所得混合物在室溫攪拌3小時。將所得混合物在真空下濃縮。將粗產物藉由手性製備型HPLC在以下條件下進行純化（2#SHIMADZU（HPLC-01））：柱，XBridge Prep OBD C18柱，30*150 mm，5 μm；流動相，水（10 mmol/L NH_4HCO_3+0.1% $NH_3.H_2O$）和ACN（27% ACN，在9 min內直至57%）；這產生7-({[(1S)-1-環丁基乙基]胺基}甲基)-N-{5-[(1r,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-1,2,4-三唑-3-基)環丁基]吡啶-3-基}-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺（5.4 mg，15.10%）。MS：M/e 499 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.83 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.33 (d, *J* = 2.7 Hz, 2H), 8.23 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.81 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 6.74 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 4.21 - 4.01 (m, 2H), 3.23 (s, 3H), 2.87 (s, 2H), 2.59 (d, *J* = 7.7 Hz, 3H), 2.51 - 2.40 (m, 1H), 2.27 - 2.15 (m, 1H), 2.06 - 1.94 (m, 1H), 1.93 - 1.82 (m, 1H), 1.81 - 1.55 (m, 4H), 1.10 (d, *J* = 5.7 Hz, 3H), 0.93 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H) ppm。

化合物B44：N-(5-((1s,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)吡啶-3-基)-7-(((1-甲基環丙基)胺基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺

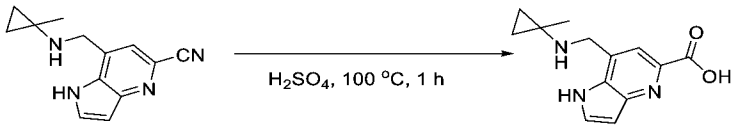


【1103】 步驟1：7-(((1-甲基環丙基)胺基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲腈



【1104】 在0°C在氮氣氣氛下，向7-甲醯基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲腈（100 mg，0.555 mmol，1當量，95%）和1-甲基環丙-1-胺鹽酸鹽（125.71 mg，1.110 mmol，2當量，95%）在MeOH（5 ml）中的攪拌溶液中添加四(丙烷-2-基氧基)鈦（664.21 mg，2.220 mmol，4當量，95%）。將所得混合物在室溫再攪拌1 h。向以上混合物中添加$NaBH_3CN$（73.43 mg，1.110 mmol，2當量，95%）。將所得混合物在室溫再攪拌1 h。將所得混合物在減壓下濃縮。將殘餘物藉由反相快速層析法在以下條件下進行純化：柱，C18矽膠；流動相，在水中的MeOH（0.1% TFA），在30 min內0%至100%梯度；檢測器，UV 254 nm。這產生7-(((1-甲基環丙基)胺基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲腈（85 mg，60.91%）。MS：M/e 227 $(M+H)^+$。

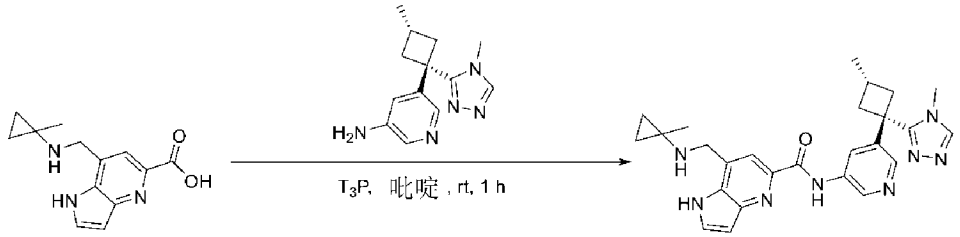
步驟2：7-(((1-甲基環丙基)胺基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲酸



【1105】 將7-(((1-甲基環丙基)胺基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲腈（85 mg，0.357 mmol，1當量，95%）和H_2SO_4（3 mL，33.772 mmol，94.64當量，60%）的溶液在100°C在氮氣氣氛下攪拌1 h。將混合物用NaOH鹼化至pH = 5。將所得混合物在真空下濃縮。將殘餘物藉由反相快速層析法在以下條件下進行純化：柱，C18矽膠；流動相，在水中的MeCN（0.1%

TFA），在30 min內0%至100%梯度；檢測器，UV 254 nm。這產生7-(((1-甲基環丙基)胺基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲酸（45 mg，51.41%）。MS：M/e 246 $(M+H)^+$。

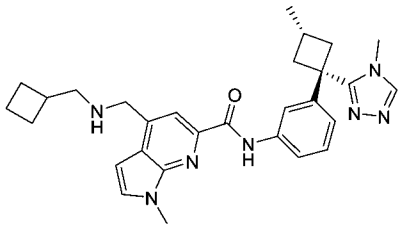
步驟3：N-(5-((1s,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)吡啶-3-基)-7-(((1-甲基環丙基)胺基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺



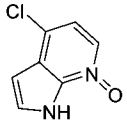
【1106】 在0°C在氮氣氣氛下，向7-(((1-甲基環丙基)胺基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲酸（45 mg，0.174 mmol，1當量，95%）和5-[(1r,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-1,2,4-三唑-3-基)環丁基]吡啶-3-胺（53.57 mg，0.209 mmol，1.2當量，95%）在吡啶（3 ml）中的攪拌溶液中添加四(丙烷-2-基氧基)鈦（521.43 mg，1.740 mmol，10當量，95%）。將所得混合物在室溫再攪拌1 h。將粗產物藉由手性製備型HPLC在以下條件下進行純化（2#SHIMADZU（HPLC-01））：柱：XBridge Prep OBD C18柱，30*150 mm，5 μm；流動相，10 mmolNH_4HCO_3+0.1% NH3H2O和ACN(25% ACN，在9 min內直至55%）；這產生N-(5-((1s,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)吡啶-3-基)-7-(((1-甲基環丙基)胺基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺（17.6 mg，21.46%）。MS：M/e 471 $(M+H)^+$。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.57 (s, 1H), 10.83 (s, 1H), 9.11 (m, 1H), 8.33 (m, 2H), 8.23 (m, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.79 (m, 1H), 6.73 (m, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.23 (s, 3H), 2.88 (m, 2H), 2.58 (m, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.10 (m,

3H), 0.59 (m, 2H), 0.37 - 0.30 (m, 2H)。

【1107】 **化合物B45**：4-(((環丁基甲基)胺基)甲基)-1-甲基-N-(3-((1s,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-甲醯胺

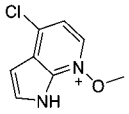


【1108】 步驟1：4-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 7-氧化物



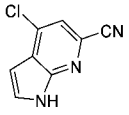
【1109】 在0°C，向4-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（10 g，65.54 mmol）在EtOAc（500 mL）中的溶液中添加m-CPBA（16.96 g，78.65 mmol，80%純度），然後將混合物在25°C攪拌16 h。將反應混合物藉由添加飽和Na_2SO_3水溶液（200 mL）淬滅，然後將溶液過濾並在減壓下濃縮，以給出殘餘物。將粗產物不經純化而直接用於下一步驟。MS(ESI) m/e [M+1] 169.0

【1110】 步驟2：4-氯-7-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-7-鎓



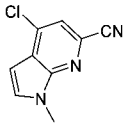
【1111】 將4-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 7-氧化物（6 g，20.64 mmol，58%純度）和硫酸二甲酯（5.21 g，41.29 mmol）在ACN（100 mL）中的混合物脫氣並用N2吹掃3次，然後將混合物在80°C在N2氣氛下攪拌12小時。將混合物直接用於下一步驟。

【1112】 步驟3：4-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-甲腈



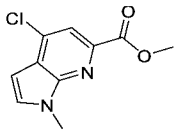
【1113】 在25°C，向4-氯-7-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-7-鎓（4.42 g，24.07 mmol）在ACN（100 mL）中的溶液中添加KCN（4.70 g，72.22 mmol）和NH4Cl（12.88 g，240.72 mmol）。然後將混合物在60°C攪拌12 h。在25°C，將反應混合物倒入飽和NaHCO3水溶液35 mL中，並用EtOAc（50 mL * 3）萃取。將合併的有機層用飽和鹽水20 mL洗滌，經無水Na2SO4乾燥，過濾並在減壓下濃縮，以給出殘餘物。將殘餘物藉由柱層析法（SiO2，石油醚/乙酸乙酯 = 100/1至1/100）純化，以給出呈白色固體的產物（0.8 g，粗品）。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ = 10.15 (br s, 1H), 7.42 (t, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.49 (dd, *J* = 2.0, 3.6 Hz, 1H) ppm。

【1114】 步驟4：4-氯-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-甲腈



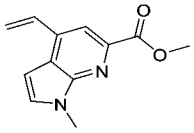
【1115】 在0°C，經10 min，向4-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-甲腈（0.8 g，4.50 mmol）在DMF（10 mL）中的溶液中逐滴添加NaH（216.21 mg，5.41 mmol，60%純度）。添加後，將混合物在該溫度攪拌10 min，然後在0°C逐滴添加MeI（959.09 mg，6.76 mmol）。將所得混合物在25°C攪拌1.5小時。在25°C，將反應混合物倒入飽和NH4Cl水溶液10 mL中，然後用EtOAc 20 mL稀釋並用EtOAc（20 mL * 3）萃取。將合併的有機層用飽和鹽水10 mL洗滌，經無水Na2SO4乾燥，過濾並在減壓下濃縮，以給出殘餘物，將其藉由柱層析法（SiO2，石油醚/乙酸乙酯 = 100/1至1/100）純化，以給出呈白色固體的產物（0.86 g，96.64%產率）。MS(ESI) m/e [M+1]192; ^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ = 7.53 - 7.41 (m, 2H), 6.66 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H) ppm。

【1116】 步驟5：甲基 4-氯-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-甲酸酯



【1117】 將4-氯-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-甲腈（0.86 g，4.49 mmol）在HCl/MeOH（4 M，12.29 mL）中的溶液在25°C攪拌12 h。將混合物用H2O（300 mL）稀釋。在25°C，將反應混合物倒入飽和NH4Cl水溶液10 mL中，然後用EtOAc 20 mL稀釋並用EtOAc（20 mL * 3）萃取。在25°C，將反應混合物倒入飽和NH4Cl水溶液10 mL中，然後用EtOAc 20 mL稀釋並用EtOAc（20 mL * 3）萃取。將合併的有機層用飽和鹽水10 mL洗滌，經無水Na2SO4乾燥，過濾並在減壓下濃縮，以給出殘餘物，將其藉由柱層析法（SiO2，石油醚/乙酸乙酯 = 100/1至1/100）純化，以給出呈白色固體的產物（0.86 g，84.45%產率）。MS(ESI) m/e [M+1]225。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ = 7.98 (s, 1H), 7.41 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 6.64 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.99 (s, 3H) ppm。

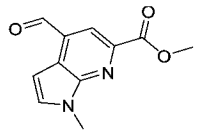
【1118】 步驟6：甲基 1-甲基-4-乙烯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-甲酸酯



【1119】 將三氟(乙烯基)硼酸鉀（1.38 g，10.28 mmol）、甲基 4-氯-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-甲酸酯（0.66 g，2.94 mmol）、環戊基(二苯基)磷烷-二氯甲烷-二氯鈀-鐵（479.85 mg，587.60 umol）、K2CO3（2.84 g，20.57 mmol）在二噁烷（30 mL）和H2O（3 mL）中的混合物脫氣並用N2吹掃3次，然後將混合物在100°C在N2氣氛下攪拌12小時。將混合物過濾並將濾液用EtOAc 100 mL稀釋，用EtOAc（100 mL*30）萃取並經Na2SO4乾燥，過濾並濃縮，以給出殘餘物，將其藉由柱層析法（SiO2，石油醚/乙酸乙酯 = 100/1至1/100）純化，以給出呈白色固體的產物（0.45 g，

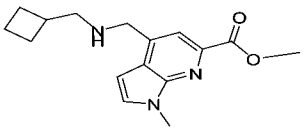
58.08%產率）。MS(ESI) m/e [M+1]=217。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ = 8.05 (s, 1H), 7.40 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.08 (dd, *J* = 11.2, 17.6 Hz, 1H), 6.69 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 6.18 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 5.66 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.99 (s, 3H) ppm。

【1120】 步驟7：甲基 4-甲醯基-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-甲酸酯



【1121】 在0°C，向甲基 1-甲基-4-乙烯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-甲酸酯（0.33 g，1.25 mmol）在二噁烷（10 mL）和H2O（10 mL）中的溶液中添加K2OsO4.2H2O（55.33 mg，150.17 umol）和NaIO4（749.47 mg，3.50 mmol）。將混合物在0°C-25°C攪拌2小時。將混合物過濾並用EtOAc（10 mL *3）洗滌。將濾液用水5 mL稀釋，用EtOAc（10 mL *3）萃取，經Na2SO4乾燥，過濾並濃縮，以給出殘餘物。將殘餘物藉由製備型TLC（SiO2，石油醚：乙酸乙酯 = 1：1）純化，以給出呈白色固體的產物（0.12 g，42.14%產率）。MS(ESI) m/e [M+1] 219。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ = 10.39 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.64 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 4.06 (s, 3H) ppm。

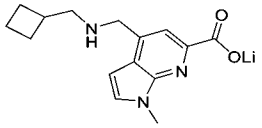
【1122】 步驟8：甲基 4-(((環丁基甲基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-甲酸酯



【1123】 在20°C，向甲基 4-甲醯基-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-甲酸酯（0.05 g，229.14 umol）、環丁基甲胺鹽酸鹽（111.46 mg，916.56 umol）、AcOH（41.28 mg，687.42 umol）、TEA（92.75 mg，916.56 umol）、DCE

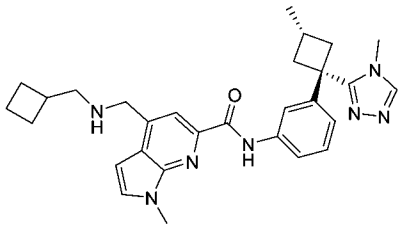
（3 mL）中的混合物中添加NaBH(OAc)3（437.07 mg，2.06 mmol）。將混合物在20°C攪拌24 h。將混合物用DCM（30 ml）稀釋，用飽和NaHCO3水溶液調節至pH = 8，用DCM（50 ml*2）萃取，將合併的有機層經Na2SO4乾燥，過濾並在減壓下濃縮，以給出殘餘物。將殘餘物藉由製備型TLC（EtOAc：MeOH = 10：1）純化，以給出呈白色固體的產物（0.04 g，60.75%產率）。MS(ESI) m/e [M+1] 288。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.91 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 6.68 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.87 (d, *J* = 13.2 Hz, 6H), 2.54 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.45-2.30 (m, 1H), 2.06 - 1.92 (m, 2H), 1.86 - 1.75 (m, 2H), 1.70 - 1.57 (m, 2H) ppm。

【1124】 步驟9：4-(((環丁基甲基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-甲酸鋰



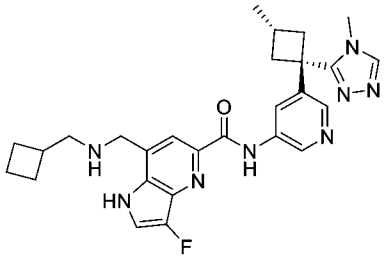
【1125】 將甲基 4-(((環丁基甲基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-甲酸酯（0.05 g，174.00 umol）、LiOH.H2O（9.49 mg，226.20 umol）、MeOH（1 mL）、THF（1 mL）、H2O（1 mL）的混合物在20°C攪拌2 h。將混合物在真空中濃縮，以給出粗產物（40 mg，粗品），將其不經純化而用於下一步驟。MS(ESI) m/e [M+1] 274.2

【1126】 步驟10：4-(((環丁基甲基)胺基)甲基)-1-甲基-N-(3-((1s,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-甲醯胺

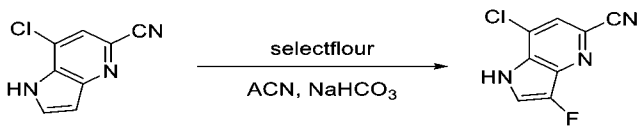


【1127】 在25°C，向4-(((環丁基甲基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-甲酸鋰（40 mg，107.43 μmol）和3-((1s,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯胺（26.03 mg，107.43 μmol）在吡啶（2 mL）中的攪拌溶液中添加T3P（205.09 mg，322.28 μmol，50%純度）。將所得混合物在25°C攪拌3 h。將反應混合物藉由添加20°C的H2O 2 mL淬滅，然後用EtOAc 15 mL（5 mL * 3）萃取。將合併的有機層用鹽水10 mL（5 mL * 2）洗滌，經Na2SO4乾燥，過濾並在減壓下濃縮，以給出殘餘物。將粗品藉由製備型HPLC（柱：Waters Xbridge BEH C18 100*30 mm*10 um；流動相：[水（NH4HCO3）-ACN]；B%：35%-65%，8 min）純化，以給出產物（15 mg，28.06%產率）。MS(ESI) m/e [M+1] 498。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.47 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.84 (br d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.37 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.02 (br d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.70 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 4.04 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 2.85 (br d, *J* = 3.6 Hz, 2H), 2.55 (br d, *J* = 6.4 Hz, 6H), 2.06 - 1.93 (m, 2H), 1.91 - 1.74 (m, 2H), 1.72 - 1.57 (m, 2H), 1.09 (br d, *J* = 5.5 Hz, 3H) ppm。

【1128】 **化合物B46**：7-{[(環丁基甲基)胺基]甲基}-3-氟-N-{5-[(1r,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-1,2,4-三唑-3-基)環丁基]吡啶-3-基}-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺

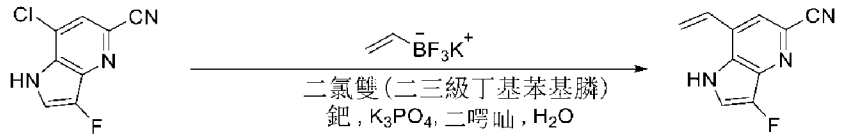


【1129】 步驟1：7-氯-3-氟-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲腈



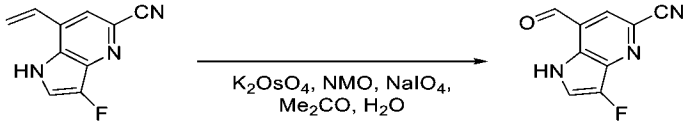
【1130】 在室溫，向7-氯-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲腈（5 g，26.747 mmol，1當量，95.0%）和Selectfluor（11.97 g，32.099 mmol，1.20當量，95%）在ACN（150 mL，100%）中的攪拌溶液中添加$NaHCO_3$（4.73 g，53.494 mmol，2當量，95%）。將所得混合物在60°C在氮氣氣氛下攪拌1 h。允許混合物冷卻至室溫。將所得混合物在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法純化，其中用PE/EA（1：1）洗脫，以提供7-氯-3-氟-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲腈（1.7 g，25.97%）。MS：M/e 194 $(M+H)^+$。

【1131】 步驟2：7-乙烯基-3-氟-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲腈



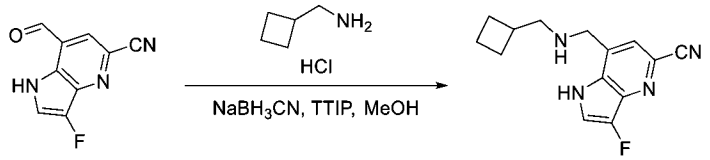
【1132】 在室溫，向7-氯-3-氟-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲腈(1.7 g，6.945 mmol，1當量，79.9%）和乙烯基三氟硼酸鉀（1.47 g，10.418 mmol，1.5當量，95%）在二噁烷（80 mL，100%）和H_2O（8 mL，100%）中的攪拌溶液中添加K_3PO_4（3.10 g，13.890 mmol，2當量，95%）和二-三級丁基()苯基-λ5-磷烷（0.46 g，0.695 mmol，0.1當量，95%）。將所得混合物在100°C在氮氣氣氛下攪拌4小時。允許混合物冷卻至室溫。將所得混合物在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法純化，其中用PE/EA（3：1）洗脫，以提供7-乙烯基-3-氟-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲腈（500 mg，30.81%）。MS：M/e 188 $(M+H)^+$。

【1133】 步驟3：3-氟-7-甲醯基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲腈



【1134】 在室溫，向7-乙烯基-3-氟-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲腈（200 mg，0.856 mmol，1當量，80.1%）在丙酮（12 mL，100%）和H_2O（2.4 mL，100%）中的攪拌溶液中添加NMO（158.31 mg，1.284 mmol，1.5當量，95%）和$K_2OsO_4.2H_2O$（33.19 mg，0.086 mmol，0.1當量，95%）。將所得混合物在室溫攪拌2小時。在室溫，向以上混合物中添加$NaIO_4$（578.09 mg，2.568 mmol，3當量，95%）。將所得混合物在室溫再攪拌過夜。將所得混合物用MeOH（10 mL）稀釋。將所得混合物過濾，將濾餅用MeOH（2 x 2 mL）洗滌。將濾液在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法純化，其中用PE/EA（1：1）洗脫，以提供3-氟-7-甲醯基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲腈（100 mg，29.53%）。MS：M/e 190 $(M+H)^+$。

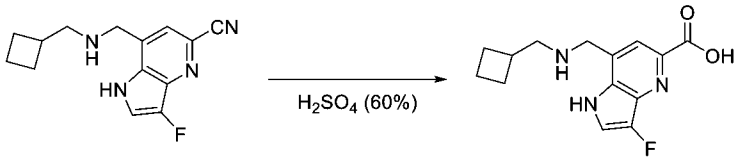
【1135】 步驟4：7-(((環丁基甲基)胺基)甲基)-3-氟-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲腈



【1136】 在室溫，向3-氟-7-甲醯基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲腈（100 mg，0.253 mmol，1當量，47.8%）和1-環丁基甲胺鹽酸鹽（64.70 mg，0.506 mmol，2當量，95%）在MeOH（5 mL，100%）中的攪拌溶液中添加四(丙烷-2-基氧基)鈦（302.42 mg，1.012 mmol，4當量，95%）。將所得混合物在室溫攪拌1 h。在室溫，向以上混合物中添加$NaBH_3CN$（33.43 mg，0.506 mmol，2當量，95%）。將所得混合物在室溫再攪拌1 h。將所得混合物在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法純化，其中用CH_2Cl_2/MeOH（9：1）洗脫，以提供7-(((環丁基甲基)胺基)甲基)-3-氟-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲腈（80 mg，93.51%）。MS：M/e 259 $(M+H)^+$。

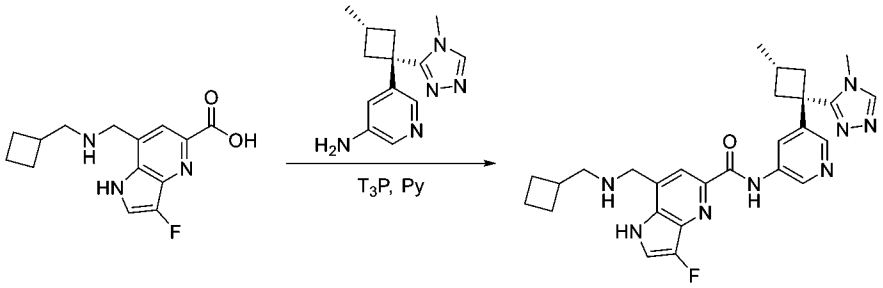
【1137】 步驟5：7-(((環丁基甲基)胺基)甲基)-3-氟-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶

-5-甲酸



【1138】 將7-(((環丁基甲基)胺基)甲基)-3-氟-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲腈（70 mg，0.207 mmol，1當量，76.3%）在H_2SO_4（4 mL，45.029 mmol，217.77當量，60%）中的溶液在100°C攪拌1 h。允許混合物冷卻至0°C。將混合物用NaOH中和至pH = 7。將所得混合物在真空下濃縮。將所得混合物用MeOH（10 mL）稀釋。將所得混合物過濾，將濾餅用MeOH（2 x 2 mL）洗滌。將濾液在減壓下濃縮。將殘餘物藉由反相快速層析法在以下條件下進行純化：柱，C18矽膠；流動相，在水中的MeCN（0.1% TFA），在10 min內0%至20%梯度；檢測器，UV 254 nm。這產生7-(((環丁基甲基)胺基)甲基)-3-氟-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲酸（50 mg，86.33%）。MS：M/e 278 $(M+H)^+$。

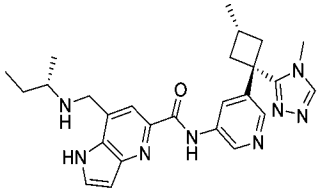
【1139】 步驟6：7-{[(環丁基甲基)胺基]甲基}-3-氟-N-{5-[(1r,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-1,2,4-三唑-3-基)環丁基]吡啶-3-基}-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺



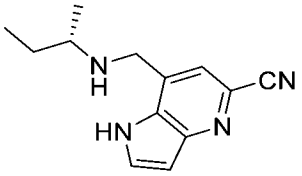
【1140】 在室溫，向7-(((環丁基甲基)胺基)甲基)-3-氟-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲酸（50 mg，0.179 mmol，1當量，99.0%）和5-[(1r,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-1,2,4-三唑-3-基)環丁基]吡啶-3-胺（45.72 mg，0.179 mmol，1當量，95%）在吡啶（4 mL，100%）中的攪拌溶液中添加T_3P（179.36 mg，

0.537 mmol，3當量，95%）。將所得混合物在室溫攪拌1 h。將所得混合物在真空下濃縮。將粗產物藉由手性製備型HPLC在以下條件下進行純化（2#SHIMADZU(HPLC-01)）:柱，YMC-Actus Triart C18 ExRS，30*150 mm，5 μm；流動相，10 mmol NH_4HCO_3+0.05% NH_3H_2O和ACN（36% ACN，在8 min內直至66%）；這產生7-{[(環丁基甲基)胺基]甲基}-3-氟-N-{5-[(1r,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-1,2,4-三唑-3-基)環丁基]吡啶-3-基}-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺（31.4 mg，34.75%）。MS：M/e 503 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.74 (s, 1H), 9.11 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.37 - 8.23 (m, 3H), 8.07 (s, 1H), 7.84 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.07 (s, 2H), 3.23 (s, 3H), 2.94 - 2.83 (m, 2H), 2.63 - 2.52 (m, 5H), 2.50 - 2.34 (m, 1H), 2.08 - 1.93 (m, 2H), 1.92 - 1.71 (m, 2H), 1.75 - 1.55 (m, 2H), 1.10 (d, J = 5.5 Hz, 3H)。

【1141】 **化合物B47**：7-((((S)-二級丁基)胺基)甲基)-N-(5-((1s,3R)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)吡啶-3-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺



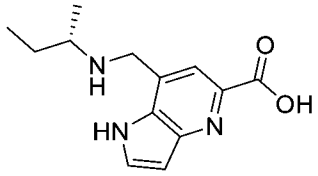
【1142】 步驟A：(S)-7-((二級丁基胺基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲腈



【1143】 將7-甲醯基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲腈（100 mg，0.58 mmol）、(S)-丁-2-胺鹽酸鹽（120 mg，1.1 mmol）和TEA（111 mg，1.1

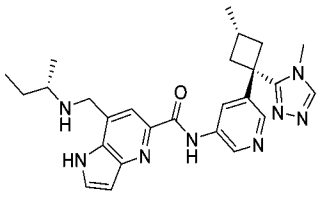
mmol）在DCM（3 mL）中的溶液在室溫攪拌20 min。然後使其在冰浴下冷卻，添加$NaBH(OAc)_3$（233 mg，1.1 mmol）並在室溫攪拌過夜。添加更多的$NaBH(OAc)_3$（116 mg，0.6 mmol）並繼續在室溫攪拌5小時。向反應混合物中添加水（5 mL），用$NaHCO_3$溶液鹼化並用DCM（10 mL）萃取。將有機層乾燥，濃縮並藉由CombiFlash（DCM : MeOH = 5%）純化，以得到產物（35 mg，44%）。MS：M/e 229 (M+1)+

【1144】 步驟B：(S)-7-((二級丁基胺基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲酸



【1145】 將(S)-7-((二級丁基胺基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲腈（35 mg，0.15 mmol）在濃H_2SO_4（1 mL）中的溶液在100°C加熱過夜。將反應混合物用NH_3.MeOH（7 M）鹼化至pH = 8-9。將沈澱出的固體過濾。將濾液蒸發，溶解於水（3 mL）中並凍乾，以得到產物（35 mg，粗品）。MS：M/e 248 (M+1)+

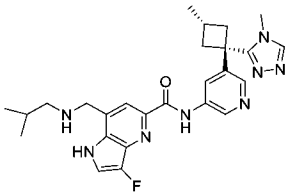
【1146】 步驟C：7-((((S)-二級丁基)胺基)甲基)-N-(5-((1s,3R)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)吡啶-3-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺



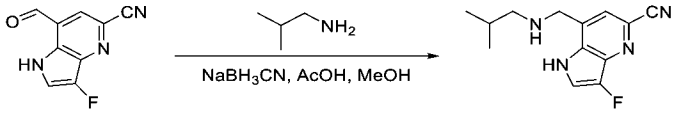
【1147】 向(S)-7-((二級丁基胺基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲酸（35 mg，0.14 mmol）和5-((1s,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)吡啶-3-胺（34 mg，0.14 mmol）在吡啶（3 mL）中的溶液中添加

T_3P（267 mg，0.42 mmol）。將反應混合物在室溫攪拌過夜，然後添加水（3 mL）並用DCM（10 mL）萃取。將有機層乾燥，濃縮並藉由製備型HPLC（流動相A：0.1% FA-H2O，流動相B：0.1% FA-ACN）純化，以得到產物（31 mg，47%）。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.02 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.82 (d, *J*=4.0 Hz, 1H), 6.84 (d, *J*=4.0 Hz, 1H), 4.62-4.54 (m, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.25-3.18 (m, 1H), 3.01-2.96 (m, 2H), 2.75-2.63 (m, 3H), 1.98-1.92 (m, 1H), 1.67-1.56 (m, 1H), 1.40 (d, *J*=8.0 Hz, 3H), 1.17 (d, *J*=4.0 Hz, 3H), 1.04 (t, *J*=8.0 Hz, 3H) ppm。MS：M/e 473 (M+1)+

【1148】 **化合物B48**：3-氟-7-((異丁基胺基)甲基)-N-(5-((1s,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)吡啶-3-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺



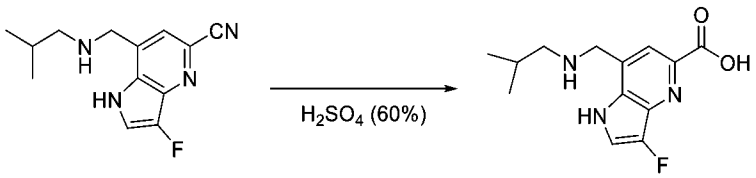
【1149】 步驟1：3-氟-7-((異丁基胺基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲腈



【1150】 在室溫，向3-氟-7-甲醯基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲腈（60 mg，0.172 mmol，1當量，54.2%）和異丁胺（26.47 mg，0.344 mmol，2當量，95%）在MeOH（3 mL，100%）中的攪拌溶液中添加AcOH（21.74 mg，0.344 mmol，2當量，95%）。將所得混合物在室溫攪拌1 h。在室溫，向以上混合物中添加$NaBH_3CN$（22.75 mg，0.344 mmol，2當量，95%）。將所得混合物在室溫再攪拌1 h。將所得混合物在減壓下濃縮。將殘餘物藉

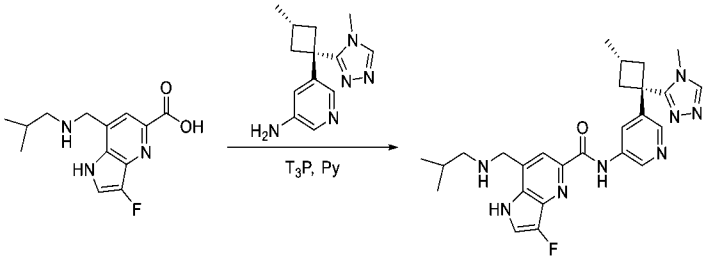
由矽膠柱層析法純化，其中用CH_2Cl_2/MeOH（9：1）洗脫，以提供3-氟-7-((異丁基胺基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲腈（45 mg，95.65%）。MS：M/e 247 $(M+H)^+$。

【1151】 步驟2：3-氟-7-((異丁基胺基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲酸



【1152】 將3-氟-7-((異丁基胺基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲腈（45 mg，0.164 mmol，1當量，90%）在H_2SO_4（2 mL，22.515 mmol，136.92當量，60%）中的溶液在100°C攪拌1 h。允許混合物冷卻至0°C。將混合物用NaOH中和至pH = 7。將所得混合物用MeOH（5 mL）稀釋。將所得混合物過濾，將濾餅用MeOH（2 x 2 mL）洗滌。將濾液在減壓下濃縮。將殘餘物藉由反相快速層析法在以下條件下進行純化：柱，C18矽膠；流動相，在水中的MeCN（0.1% TFA），在10 min內0%至10%梯度；檢測器，UV 254 nm。這產生3-氟-7-((異丁基胺基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲酸（40 mg，87.11%）。MS：M/e 266 $(M+H)^+$。

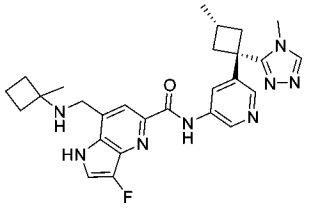
【1153】 步驟3：3-氟-7-((異丁基胺基)甲基)-N-(5-((1s,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)吡啶-3-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺



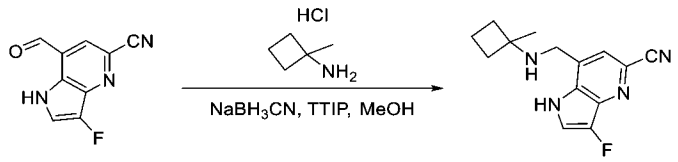
【1154】 在室溫，向3-氟-7-((異丁基胺基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-

甲酸（40 mg，0.143 mmol，1當量，95%）和5-[(1r,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-1,2,4-三唑-3-基)環丁基]吡啶-3-胺（36.69 mg，0.143 mmol，1當量，95%）在吡啶（2 mL，100%）中的攪拌溶液中添加T_3P（143.93 mg，0.429 mmol，3當量，95%）。將所得混合物在室溫攪拌1 h。將所得混合物在真空下濃縮。將粗產物藉由手性製備型HPLC在以下條件下進行純化（2#SHIMADZU(HPLC-01)）：柱，YMC-Actus Triart C18 ExRS，30*150 mm，5 μm；流動相，10 mmol NH_4HCO_3+0.05% NH_3H_2O和ACN（31% ACN，在8 min內直至61%）；這產生3-氟-7-((異丁基胺基)甲基)-N-(5-((1s,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)吡啶-3-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺（15.0 mg，20.85%）。MS：M/e 491 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.74 (s, 1H), 9.11 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.32 - 8.29 (m, 1H), 8.26 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.83 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.89 (d, J = 4.7 Hz, 2H), 2.59 (d, J = 7.6 Hz, 3H), 2.35 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 1.82 - 1.63 (m, 1H), 1.14 - 1.07 (m, 3H), 0.89 (d, J = 6.6 Hz, 6H)。

【1155】 **化合物B49**：3-氟-N-(5-((1s,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)吡啶-3-基)-7-(((1-甲基環丁基)胺基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺

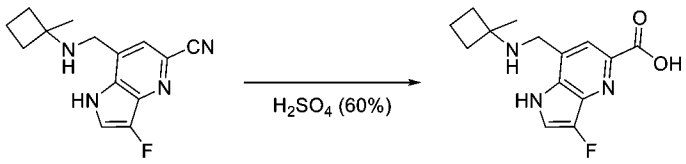


【1156】 步驟1：3-氟-7-(((1-甲基環丁基)胺基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲腈



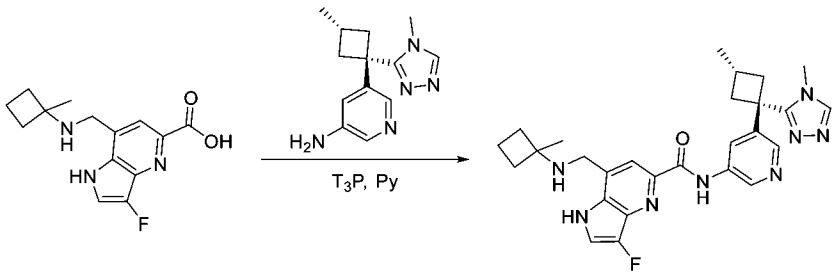
【1157】 在室溫，向3-氟-7-甲醯基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲腈（90 mg，0.258 mmol，1當量，54.2%）和1-甲基環丁-1-胺鹽酸鹽（66.03 mg，0.516 mmol，2當量，95%）在MeOH（4 mL，100%）中的攪拌溶液中添加四(丙烷-2-基氧基)鈦（308.62 mg，1.032 mmol，4當量，95%）。將所得混合物在60°C攪拌1 h。在室溫，向以上混合物中添加$NaBH_3CN$（34.12 mg，0.516 mmol，2當量，95%）。將所得混合物在室溫再攪拌1 h。將所得混合物在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法純化，其中用CH_2Cl_2/MeOH（9:1）洗脫，以提供3-氟-7-(((1-甲基環丁基)胺基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲腈（60 mg，72.06%）。MS：M/e 259 $(M+H)^+$。

【1158】 步驟2：3-氟-7-(((1-甲基環丁基)胺基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲酸



【1159】 將3-氟-7-(((1-甲基環丁基)胺基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲腈（60 mg，0.186 mmol，1當量，80.0%）在H_2SO_4（2 mL，22.515 mmol，121.16當量，60%）中的溶液在100°C攪拌1 h。允許混合物冷卻至0°C。將混合物用NaOH中和至pH = 7。將所得混合物在真空下濃縮。將所得混合物用MeOH（5 mL）稀釋。將所得混合物過濾，將濾餅用MeOH（2 x 2 mL）洗滌。將濾液在減壓下濃縮。將殘餘物藉由反相快速層析法在以下條件下進行純化：柱，C18矽膠；流動相，在水中的MeCN（0.1% TFA），在10 min內0%至10%梯度；這產生3-氟-7-(((1-甲基環丁基)胺基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲酸（50 mg，92.18%）。MS：M/e 278 $(M+H)^+$。

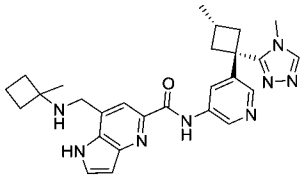
步驟3：3-氟-N-(5-((1s,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)吡啶-3-基)-7-(((1-甲基環丁基)胺基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺



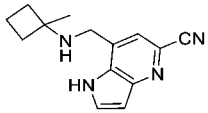
【1160】 在室溫，向3-氟-7-(((1-甲基環丁基)胺基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲酸（50 mg，0.171 mmol，1當量，95.0%）和5-[(1r,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-1,2,4-三唑-3-基)環丁基]吡啶-3-胺（43.87 mg，0.171 mmol，1當量，95.0%）在吡啶（2 mL，100%）中的攪拌溶液中添加T_3P（172.11 mg，0.513 mmol，3當量，95%）。將所得混合物在室溫攪拌1 h。將所得混合物在真空下濃縮。將粗產物藉由手性製備型HPLC在以下條件下進行純化（2#SHIMADZU（HPLC-01））：柱，YMC-Actus Triart C18 ExRS，30*150 mm，5 μm；流動相，10 mmol NH_4HCO_3+0.05% NH_3H_2O和ACN（25% ACN，在8 min內直至55%）；這產生3-氟-N-(5-((1s,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)吡啶-3-基)-7-(((1-甲基環丁基)胺基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺（33.0 mg，38.29%）。MS：M/e 503 $(M+H)^+$。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.74 (s, 1H), 9.11 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.31 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.83 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.89 (q, J = 6.2 Hz, 2H), 2.59 (d, J = 7.6 Hz, 3H), 2.11 - 1.95 (m, 2H), 1.83 - 1.61 (m, 4H), 1.27 (s, 3H), 1.11 (d, J = 5.4 Hz, 3H)。

【1161】 **化合物B50**：N-(5-((1s,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)吡啶-3-基)-7-(((1-甲基環丁基)胺基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺

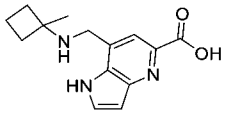


【1162】 步驟A：7-(((1-甲基環丁基)胺基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲腈



【1163】 將7-甲醯基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲腈（100 mg，0.58 mmol）、1-甲基環丁-1-胺鹽酸鹽（141 mg，1.1 mmol）和TEA（111 mg，1.1 mmol）在DCM（3 mL）中的溶液在室溫攪拌20 min。然後使其在冰浴下冷卻，添加$NaBH(OAc)_3$（233 mg，1.1 mmol）並在室溫攪拌過夜。添加更多的$NaBH(OAc)_3$（116 mg，0.6 mmol）並繼續在室溫攪拌5小時。向反應混合物中添加水（5 mL），用$NaHCO_3$溶液鹼化並用DCM（10 mL）萃取。將有機層乾燥，濃縮並藉由CombiFlash（DCM：MeOH = 5%）純化，以得到產物（100 mg，71%）。MS：M/e 241 (M+1)+

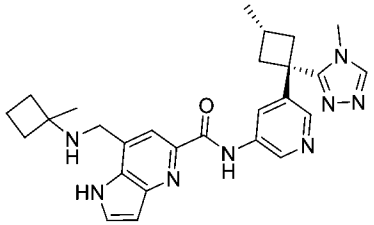
【1164】 步驟B：7-(((1-甲基環丁基)胺基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲酸



【1165】 將7-(((1-甲基環丁基)胺基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲腈（100 mg，0.41 mmol）在濃H_2SO_4（2 mL）中的溶液在100°C加熱4小時。將反應混合物用NH_3.MeOH（7 M）鹼化至pH = 8-9。將沈澱出的固體過濾。將濾液蒸發，溶解於水（5 mL）中並凍乾，以得到產物（90 mg，粗

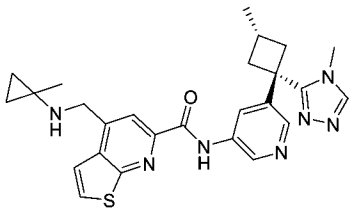
品）。MS：M/e 260 (M+1)+

【1166】 步驟C：N-(5-((1s,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)吡啶-3-基)-7-(((1-甲基環丁基)胺基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺

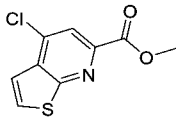


【1167】 向7-(((1-甲基環丁基)胺基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲酸（90 mg，0.34 mmol）和5-((1s,3s)-3-甲基-1-(4- 甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)吡啶-3-胺（84 mg，0.34 mmol）在吡啶（4 mL）中的溶液中添加T_3P（636 mg，1 mmol）。將反應混合物在室溫攪拌3小時，然後添加水（3 mL）並用DCM（10 mL）萃取。將有機層乾燥，濃縮並藉由製備型HPLC（流動相A：0.1% FA-H2O，流動相B：0.1% FA-ACN）純化，以得到產物（80 mg，48%）。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.02 (d, *J*=4.0 Hz, 1H), 8.39 (t, *J*=4.0 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.31 (d, *J*=4.0 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.80 (d, *J*=4.0 Hz, 1H), 6.81 (d, *J*=4.0 Hz, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.00-2.96 (m, 2H), 2.74-2.63 (m, 3H), 2.46-2.38 (m, 2H), 2.11-2.04 (m, 2H), 2.00-1.92 (m, 2H), 1.63 (s, 3H), 1.16 (d, *J*=4.0 Hz, 3H) ppm。MS：M/e 485 (M+1)+

【1168】 **化合物B51**：N-(5-((1s,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)吡啶-3-基)-4-(((1-甲基環丙基)胺基)甲基)噻吩并[2,3-b]吡啶-6-甲醯胺

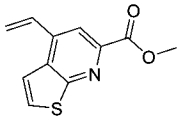


【1169】 步驟1：甲基 4-氯噻吩并[2,3-b]吡啶-6-甲酸酯



【1170】 向4,6-二氯噻吩并[2,3-b]吡啶（2 g，9.80 mmol）、TEA（2.98 g，29.40 mmol）在MeOH（40 mL）中的溶液中一次性添加Pd(dppf)Cl2（717.09 mg，980.03 μmol）。將懸浮液在真空下脫氣並用CO吹掃幾次。將混合物在CO（15 psi）下在60°C攪拌12小時。將混合物過濾並濃縮，將其藉由柱層析法（SiO2，石油醚/乙酸乙酯 = 20：1至5：1）純化，以給出呈白色固體的產物（1.34 g，57.70%產率）。MS(ESI) m/e [M+1] 228。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.32 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H)

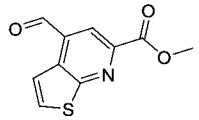
【1171】 步驟2：甲基 4-乙烯基噻吩并[2,3-b]吡啶-6-甲酸酯



【1172】 向甲基 4-氯噻吩并[2,3-b]吡啶-6-甲酸酯（1.34 g，5.89 mmol）在二噁烷（15 mL）和H_2O（3 mL）中的溶液中添加三氟(乙烯基)硼酸鉀（1.18 g，8.83 mmol）、K_2CO_3（1.63 g，11.77 mmol）和$Pd(PPh3)_4$（1.02 g，882.87 μmol）。將反應混合物藉由添加20°C的H_2O 5 mL淬滅，然後用DCM 15 mL（5 mL * 3）萃取。將合併的有機層用鹽水10 mL（5 mL * 2）洗滌，經Na2SO4乾燥，過濾並在減壓下濃縮，以給出殘餘物，將其藉由製備型TLC（SiO2，石油醚：乙酸乙酯 = 3：1）純化，以給出呈白色固體的產物（700 mg，53.47%產率）。MS(ESI) m/e [M+1] 220。^{1}H NMR (400

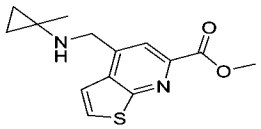
MHz, DMSO-d_6) δ = 8.22 (s, 1H), 8.18 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.37 (dd, *J* = 11.1, 17.6 Hz, 1H), 6.34 (d, *J* = 17.5 Hz, 1H), 5.78 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H)

【1173】 步驟3：甲基 4-甲醯基噻吩并[2,3-b]吡啶-6-甲酸酯



【1174】 向甲基 4-乙烯基噻吩并[2,3-b]吡啶-6-甲酸酯（0.8 g，3.65 mmol）在二噁烷（4 mL）和H2O（0.8 mL）中的溶液中添加K2OsO4.2H2O（134.44 mg，364.86 μmol）。在0°C，將NaIO4（3.90 g，18.24 mmol）添加到混合物中。將混合物在0°C-20°C攪拌2小時。將混合物過濾並用EtOAc（15 mL*2）萃取，用鹽水（10 mL）洗滌，經Na2SO4乾燥，過濾並在真空中濃縮，以得到殘餘物，將其用MTBE（5 mL）研磨，以得到呈白色固體的產物（0.6 g，74.33%產率）。MS(ESI) m/e [M+1] 223

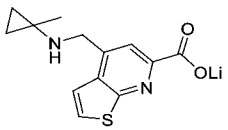
【1175】 步驟4：甲基 4-(((1-甲基環丙基)胺基)甲基)噻吩并[2,3-b]吡啶-6-甲酸酯



【1176】 向1-甲基環丙-1-胺（97.26 mg，904.03 μmol）在MeOH（2 mL）中的溶液中添加TEA（91.48 mg，904.03 μmol）、甲基 4-甲醯基噻吩并[2,3-b]吡啶-6-甲酸酯（100 mg，452.01 μmol）、CH3COOH（27.14 mg，452.01μmol）和NaBH3CN（56.81 mg，904.03 μmol）。將混合物在25°C攪拌2小時。將反應混合物過濾並在減壓下濃縮，以給出殘餘物，將其藉由製備型HPLC（柱：Waters Xbridge BEH C18 100*30 mm*10 um；流動相：[H2O（10 mM NH4HCO3）-ACN]；梯度：經8.0 min，25%-55% B）

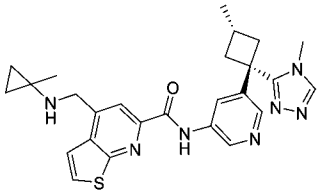
純化，以給出呈白色固體的產物（21.5 mg，17.21%產率）。MS(ESI) m/e [M+1] 278; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.15 - 8.15 (m, 1H), 8.18 - 8.08 (m, 1H), 7.70 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.15 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 0.62 - 0.47 (m, 2H), 0.40 - 0.25 (m, 2H) ppm。

【1177】 步驟5：4-(((1-甲基環丙基)胺基)甲基)噻吩并[2,3-b]吡啶-6-甲酸鋰



【1178】 向甲基 4-(((1-甲基環丙基)胺基)甲基)噻吩并[2,3-b]吡啶-6-甲酸酯（46.7 mg，168.99 μmol）在THF（1 mL）、MeOH（1 mL）、H2O（1 mL）中的溶液中添加LiOH.H2O（8.51 mg，202.78 μmol）。將混合物在25°C攪拌1小時。將反應混合物在減壓下濃縮，以給出殘餘物，將其不經進一步純化而用於下一步驟，以給出呈白色固體的產物（30 mg，66.18%產率）。MS(ESI) m/e [M+1] 263。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.92 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.05 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 1.28 (s, 4H), 0.58 - 0.48 (m, 2H), 0.35 - 0.25 (m, 2H)。

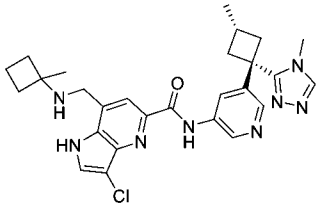
【1179】 步驟6：N-(5-((1s,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)吡啶-3-基)-4-(((1-甲基環丙基)胺基)甲基)噻吩并[2,3-b]吡啶-6-甲醯胺



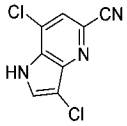
【1180】 在20°C，向4-(((1-甲基環丙基)胺基)甲基)噻吩并[2,3-b]吡啶-6-甲酸鋰（30 mg，89.47 μmol）和5-((1s,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)吡啶-3-胺（21.77 mg，89.47 μmol）在吡啶（1 mL）中的

攪拌溶液中添加T_3P（170.80 mg，268.40 μmol）。將所得混合物在20°C攪拌2 h。將反應混合物藉由添加20°C的H_2O 10 mL淬滅，然後用EtOAc 30 mL（10 mL * 3）萃取。將合併的有機層用鹽水30 mL（10 mL * 3）洗滌，經Na2SO4乾燥，過濾並在減壓下濃縮，以給出殘餘物，將其藉由製備型HPLC（柱：Waters Xbridge BEH C18 100*30 mm*10 um；流動相：[H2O（10 mM NH4HCO3）-ACN]；梯度：經8.0 min，30%-60% B）純化，以給出產物（9.56 mg，21.91%產率）。MS(ESI) m/e [M+1] 488; 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 10.98 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.30 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.11 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.23 (s, 3H), 2.91 - 2.83 (m, 2H), 2.62 - 2.55 (m, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.10 (d, *J* = 5.6 Hz, 3H), 0.58 - 0.52 (m, 2H), 0.37 - 0.32 (m, 2H) ppm。

【1181】 **化合物B52**：3-氯-N-(5-((1s,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)吡啶-3-基)-7-(((1-甲基環丁基)胺基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺



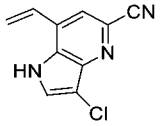
【1182】 **步驟A**：3,7-二氯-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲腈



【1183】 向7-氯-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲腈（2.0 g，11.236 mmol）在CH3CN（35 mL）中的溶液中添加NCS（1.65 g，12.360 mmol）。將反應混合物在50°C攪拌12 h。完成後，將反應溶液在真空下濃縮。將殘餘物用

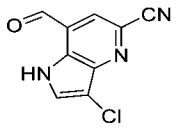
H2O（2 x 30 mL）洗滌並晾乾，以給出標題化合物（1.8 g，76%）。MS：M/e 211 $(M+1)^+$

【1184】 **步驟B**：3-氯-7-乙烯基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲腈



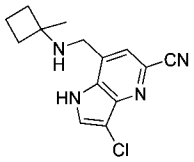
【1185】 將3,7-二氯-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲腈（600 mg，2.844 mmol）、三氟(乙烯基)硼酸鉀（495 mg，3.697 mmol）、XPhos G2 Pd（24 mg，0.284 mmol）和Cs_2CO_3（1.854 g，5.688 mmol）在二噁烷（40 mL）和H_2O（4 mL）中的溶液在80°C在N_2下攪拌12小時。將反應混合物用飽和NaCl水溶液（20 mL）淬滅，用EA（45 mL x 2）萃取，合併，用鹽水（30 mL x 2）洗滌，乾燥並濃縮至乾。將所得殘餘物藉由快速柱層析法（DCM：MeOH = 20：1）純化，以給出標題化合物（360 mg，62%）。MS：M/e 204 $(M+1)^+$

【1186】 **步驟C**：3-氯-7-甲醯基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲腈



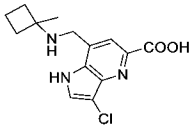
【1187】 向3-氯-7-乙烯基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲腈（270 mg，1.330 mmol）、K_2OsO_4 $2H_2O$（49 mg，0.133 mmol）在二噁烷（30 mL）和H_2O（5 mL）中的溶液中添加$NaIO_4$（854 mg，3.99 mmol）。將混合物在室溫攪拌12小時。過濾後，將溶液濃縮至乾。將所得殘餘物藉由快速柱層析法（DCM：MeOH = 15：1）純化，以給出標題化合物（170 mg，62%）。MS：M/e 206 $(M+1)^+$

【1188】 **步驟D**：3-氯-7-(((1-甲基環丁基)胺基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲腈



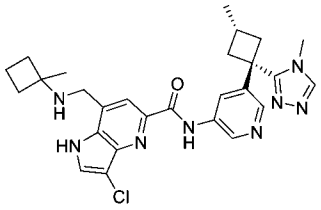
【1189】 將3-氯-7-甲醯基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲腈（80 mg，0.390 mmol）、1-甲基環丁-1-胺鹽酸鹽（95 mg，0.780 mmol）和Et_3N（79 mg，0.780 mmol）在DCM（2 ml）中的溶液中在室溫攪拌1小時，然後添加$NaBH(OAc)_3$（331 mg，1.561 mmol）。將混合物溶液在25°C攪拌36小時。將反應混合物在減壓下濃縮，以給出粗產物。將粗產物藉由快速柱層析法（DCM : MeOH = 20 : 1）純化，以給出標題化合物（86 mg，81%）。MS：M/e 275 $(M+1)^+$

【1190】 **步驟E**：3-氯-7-(((1-甲基環丁基)胺基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲酸



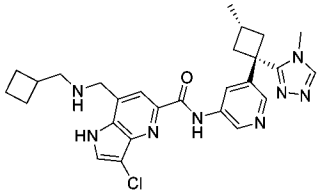
【1191】 將3-氯-7-(((1-甲基環丁基)胺基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲腈（86 mg，0.314 mmol）在H_2SO_4（1 mL，6 N）中的溶液在100°C攪拌16小時。完成後，添加NH_3/MeOH（6 N）以調節至PH-8。過濾後，將溶液在真空下濃縮並晾乾，以給出粗產物（85 mg，粗品）。MS：M/e 294 $(M+1)^+$

【1192】 **步驟F**：3-氯-N-(5-((1s,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)吡啶-3-基)-7-(((1-甲基環丁基)胺基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺



【1193】 向3-氯-7-(((1-甲基環丁基)胺基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲酸（46 mg，0.157 mmol）、5-((1s,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)吡啶-3-胺（38 mg，0.157 mmol）在吡啶（1 mL）中的溶液中添加T_3P（300 mg，0.471 mmol，50%，在EA中）。將混合物溶液在25°C攪拌2 h。完成後，將反應用NH_4Cl水溶液（2 mL）淬滅並用EA（2 x 10 mL）萃取，經Na_2SO_4乾燥並在真空下濃縮。將粗產物藉由製備型HPLC純化，以給出標題化合物（38 mg，47%）。MS：M/e 519 $(M+1)^+$。^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.61 (s, 1H), 9.07 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.28 - 8.23 (m, 2H), 8.13 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 4.01 (s, 2H), 3.22 (s, 3H), 2.87 (d, *J* = 3.8 Hz, 2H), 2.63 - 2.52 (m, 3H), 2.02 (t, *J* = 9.9 Hz, 2H), 1.77 - 1.62 (m, 4H), 1.25 (s, 3H), 1.08 (d, *J* = 5.3 Hz, 3H) ppm。

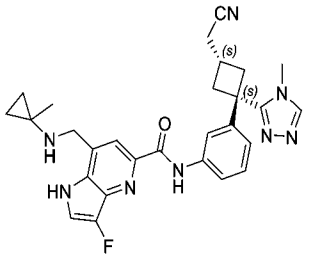
【1194】 **化合物B53**：3-氯-7-(((環丁基甲基)胺基)甲基)-N-(5-((1s,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)吡啶-3-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺



【1195】 向3-氯-7-(((環丁基甲基)胺基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲酸（20 mg，0.068 mmol）、5-((1s,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)吡啶-3-胺（17 mg，0.068 mmol）在吡啶（1 mL）中的溶液中添加T_3P（65 mg，0.204 mmol，50%，在EA中）。將混合物溶液在25°C攪拌2 h。完成後，將反應用NH_4Cl水溶液（2 mL）淬滅並用EA（2 x 10 mL）萃取，經Na_2SO_4乾燥並在真空下濃縮。將粗產物藉由製備型HPLC純化，以給出標題化合物（8 mg，23%）。MS：M/e 519 $(M+1)^+$。^1H NMR

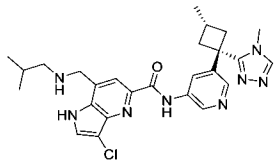
(400 MHz, DMSO) δ 10.61 (s, 1H), 9.08 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.28 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.26 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 4.07 (s, 2H), 3.23 (s, 3H), 2.94-2.83 (m, 2H), 2.68-2.55 (m, 5H), 2.46-2.41 (m, 1H), 2.07-1.89 (m, 3H), 1.87-1.72 (m, 2H), 1.69-1.58 (m, 2H), 1.10 (d, *J* = 5.6 Hz, 3H) ppm。

【1196】 **化合物B54**：N-(3-((1s,3s)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-3-氟-7-(((1-甲基環丙基)胺基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺

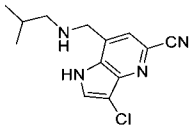


【1197】 向3-氟-7-(((1-甲基環丙基)胺基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲酸（40 mg，0.152 mmol）、2-((1s,3s)-3-(3-胺基苯基)-3-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)乙腈（41 mg，0.152 mmol）在吡啶（1 mL）中的溶液中添加T_3P（290 mg，0.456 mmol，50%，在EA中）。將混合物溶液在25°C攪拌2 h。完成後，將反應用NH_4Cl水溶液（2 mL）淬滅並用EA（2 x 10 mL）萃取，經Na_2SO_4乾燥並在真空下濃縮。將粗產物藉由製備型HPLC純化，以給出標題化合物（30 mg，38%）。MS：M/e 513 $(M+1)^+$。^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.37 (s, 1H), 10.52 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.95 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.81 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.36 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.21 (s, 3H), 2.86 (t, *J* = 10.0 Hz, 2H), 2.82 - 2.63 (m, 5H), 1.29 (s, 3H), 0.59 (d, *J* = 4.9 Hz, 2H), 0.34 (q, *J* = 4.0 Hz, 2H) ppm。

【1198】 **化合物B55**：3-氯-7-((異丁基胺基)甲基)-N-(5-((1s,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)吡啶-3-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺

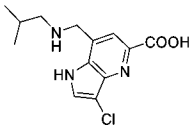


【1199】 **步驟A**：3-氯-7-((異丁基胺基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲腈



【1200】 將3-氯-7-甲醯基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲腈（100 mg，0.488 mmol）和2-甲基丙-1-胺（71 mg，0.976 mmol）在DCM（1 ml）中的溶液在室溫攪拌1小時，然後添加$NaBH(OAc)_3$（414 mg，1.952 mmol）。將混合物溶液在25°C攪拌24小時。將反應混合物在減壓下濃縮，以給出粗產物。將粗產物藉由快速柱層析法（DCM：MeOH = 20：1）純化，以給出標題化合物（100 mg，78%）。MS：M/e 263 $(M+1)^+$

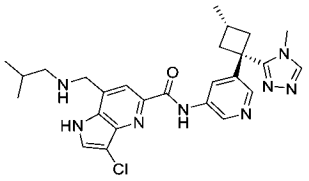
【1201】 **步驟B**：3-氯-7-((異丁基胺基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲酸



【1202】 將3-氯-7-((異丁基胺基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲腈（100 mg，0.380 mmol）在H_2SO_4（1 mL，6 N）中的溶液在100°C攪拌16小時。完成後，添加NH_3/MeOH（6 N）以調節至PH-8。過濾後，將溶液在真空下濃縮並晾乾，以給出粗產物（100 mg，粗品）。MS：M/e 282 $(M+1)^+$

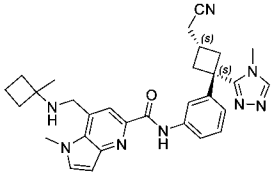
【1203】 **步驟C**：3-氯-7-((異丁基胺基)甲基)-N-(5-((1s,3s)-3-甲基-1-(4-

甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)吡啶-3-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺

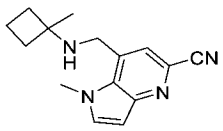


【1204】 向3-氯-7-((異丁基胺基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲酸(47 mg，0.165 mmol）、5-((1s,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)吡啶-3-胺（40 mg，0.165 mmol）在吡啶（1 mL）中的溶液中添加T_3P（315 mg，0.495 mmol，50%，在EA中）。將混合物溶液在25°C攪拌2 h。完成後，將反應用NH_4Cl水溶液（2 mL）淬滅並用EA（2 x 10 mL）萃取，經Na_2SO_4乾燥並在真空下濃縮。將粗產物藉由製備型HPLC純化，以給出標題化合物（25 mg，30%）。MS：M/e 507 $(M+1)^+$。^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.59 (s, 1H), 9.05 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 4.07 (s, 2H), 3.20 (s, 3H), 2.86 (d, *J* = 3.3 Hz, 2H), 2.63 - 2.51 (m, 3H), 2.32 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 1.70 (dt, *J* = 13.2, 6.6 Hz, 1H), 1.07 (d, *J* = 5.0 Hz, 3H), 0.85 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H) ppm。

【1205】 **化合物B56**：N-(3-((1s,3s)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-1-甲基-7-(((1-甲基環丁基)胺基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺

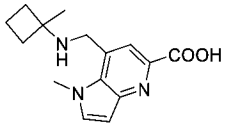


【1206】 **步驟A**：1-甲基-7-(((1-甲基環丁基)胺基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲腈



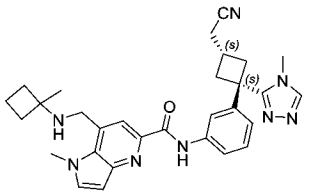
【1207】 將7-甲醯基-1-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲腈（100 mg，0.540 mmol）、1-甲基環丁-1-胺鹽酸鹽（131 mg，1.080 mmol）和Et_3N（108 mg，1.080 mmol）在DCM（3 ml）中的溶液在室溫攪拌2小時，然後添加$NaBH(OAc)_3$（343 mg，1.620 mmol）。將混合物溶液在25°C攪拌24小時。將反應混合物用飽和$NaHCO_3$水溶液調節至PH-8，用DCM（10 mL x 2）萃取，合併，用鹽水（5 mL x 2）洗滌，乾燥並濃縮至乾。將所得殘餘物藉由快速柱層析法（DCM：MeOH = 15：1）純化，以給出標題化合物（85 mg，62%）。MS：M/e 255 $(M+1)^+$。

【1208】 **步驟B**：1-甲基-7-(((1-甲基環丁基)胺基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲酸



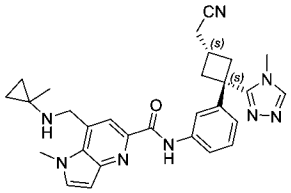
【1209】 將1-甲基-7-(((1-甲基環丁基)胺基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲腈（85 mg，0.334 mmol）在H_2SO_4（1 mL，6 N）中的溶液在100°C攪拌16小時。完成後，添加NH_3/MeOH（7N）以調節至PH-8。過濾後，將溶液在真空下濃縮並晾乾，以給出粗產物（67 mg，粗品）。MS：M/e 274 $(M+1)^+$。

【1210】 **步驟C**：N-(3-((1s,3s)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-1-甲基-7-(((1-甲基環丁基)胺基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺

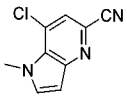


【1211】 向1-甲基-7-(((1-甲基環丁基)胺基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲酸（67 mg，0.245 mmol）、2-((1s,3s)-3-(3-胺基苯基)-3-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)乙腈（66 mg，0.245 mmol）在吡啶（3 mL）中的溶液中添加T_3P（468 mg，0.736 mmol，50%，在EA中）。將混合物溶液在25°C攪拌2 h。完成後，將反應用NH_4Cl水溶液（2 mL）淬滅並用EA（2 x 10 mL）萃取，經Na_2SO_4乾燥並在真空下濃縮。將粗產物藉由製備型HPLC純化，以給出標題化合物（60 mg，47%）。MS：M/e 523 $(M+1)^+$。^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.62 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.98 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 7.73 (s, 1H), 7.35 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.97 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.18 (s, 3H), 4.08 (s, 2H), 3.22 (s, 3H), 2.87 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 2.80-2.75 (m, 2H), 2.73-2.65 (m, 3H), 2.15 - 2.02 (m, 2H), 1.84 - 1.64 (m, 4H), 1.32 (s, 3H) ppm。

【1212】 **化合物B57**：N-(3-((1s,3s)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-1-甲基-7-(((1-甲基環丙基)胺基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺



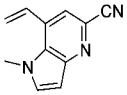
【1213】 **步驟A**：7-氯-1-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲腈



【1214】 在0°C，向7-氯-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲腈（1.25 g，7.062 mmol）在DMF（45 mL）中的溶液中添加NaH（424 mg，10.593 mmol）。將混合物在0°C攪拌20 min，然後添加CH_3I（1.50 g，10.593 mmol）。將混合物在室溫攪拌6小時。將反應混合物用飽和NH4Cl水溶液（30 mL）淬

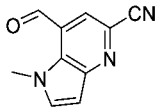
滅，並用EA（50 mL x 2）萃取，合併，用鹽水（30 mL x 2）洗滌，乾燥並濃縮至乾。將所得殘餘物藉由快速柱層析法（DCM：MeOH = 20：1）純化，以給出標題化合物（1.25 g，93%）。MS：M/e 192 $(M+1)^+$

【1215】 **步驟B**：1-甲基-7-乙烯基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲腈



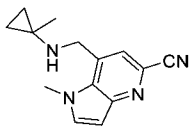
【1216】 將7-氯-1-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲腈（1.25 g，6.545 mmol）、三氟(乙烯基)硼酸鉀（1.14 g，8.508 mmol）、XPhos G2 Pd（515 mg，0.655 mmol）和Cs_2CO_3（4.27 g，13.090 mmol）在二噁烷（50 mL）和H_2O（5 mL）中的溶液在80°C在N_2下攪拌12小時。將反應混合物用飽和NaCl水溶液（20 mL）淬滅，用EA（45 mL x 2）萃取，合併，用鹽水（30 mL x 2）洗滌，乾燥並濃縮至乾。將所得殘餘物藉由快速柱層析法（DCM：MeOH = 20：1）純化，以給出標題化合物（1.1 g，92%）。MS：M/e 184 $(M+1)^+$

【1217】 **步驟C**：7-甲醯基-1-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲腈



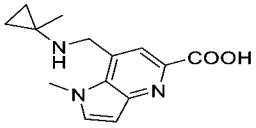
【1218】 向1-甲基-7-乙烯基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲腈（1.0 g，5.462 mmol）、$K_2OsO_4\ 2H_2O$（201 mg，0.546 mmol）在二噁烷（50 mL）和H_2O（5 mL）中的溶液中添加$NaIO_4$（3.506 g，16.386 mmol）。將混合物在室溫攪拌12小時。過濾後，將溶液濃縮至乾。將所得殘餘物藉由快速柱層析法（DCM：MeOH = 15：1）純化，以給出標題化合物（800 mg，79%）。MS：M/e 186 $(M+1)^+$

【1219】 **步驟D**：1-甲基-7-(((1-甲基環丙基)胺基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲腈



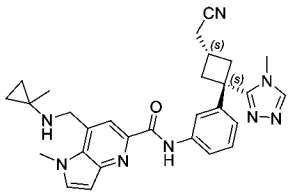
【1220】 將7-甲醯基-1-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲腈（100 mg，0.540 mmol）、1-甲基環丙-1-胺鹽酸鹽（116 mg，1.080 mmol）和Et_3N（108 mg，1.080 mmol）在DCM（3 ml）中的溶液在室溫攪拌2小時，然後添加$NaBH(OAc)_3$（343 mg，1.620 mmol）。將混合物溶液在25°C攪拌24小時。將反應混合物用飽和$NaHCO_3$水溶液調節至PH-8，用DCM（10 mL x 2）萃取，合併，用鹽水（5 mL x 2）洗滌，乾燥並濃縮至乾。將所得殘餘物藉由快速柱層析法（DCM：MeOH = 15：1）純化，以給出標題化合物（80 mg，62%）。MS：M/e 241 $(M+1)^+$

【1221】 **步驟E**：1-甲基-7-(((1-甲基環丙基)胺基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲酸



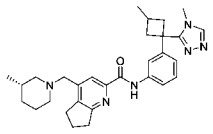
【1222】 將1-甲基-7-(((1-甲基環丙基)胺基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲腈（80 mg，0.333 mmol）在H_2SO_4（1 mL，6 N）中的溶液在100°C攪拌16小時。完成後，添加NH_3/MeOH（7N）以調節至PH-8。過濾後，將溶液在真空下濃縮並晾乾，以給出粗產物（74 mg，粗品）。MS：M/e 260 $(M+1)^+$

【1223】 **步驟F**：N-(3-((1s,3s)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-1-甲基-7-(((1-甲基環丙基)胺基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺

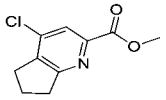


【1224】 向1-甲基-7-(((1-甲基環丙基)胺基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲酸（74 mg，0.286 mmol）、2-((1s,3s)-3-(3-胺基苯基)-3-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)乙腈（76 mg，0.286 mmol）在吡啶（3 mL）中的溶液中添加T_3P（546 mg，0.858 mmol，50%，在EA中）。將混合物溶液在25°C攪拌2 h。完成後，將反應用NH_4Cl水溶液（2 mL）淬滅並用EA（2 x 10 mL）萃取，經Na_2SO_4乾燥並在真空下濃縮。將粗產物藉由製備型HPLC純化，以給出標題化合物（30 mg，21%）。MS：M/e 509 $(M+1)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.60 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.02 - 7.83 (m, 3H), 7.72 (s, 1H), 7.35 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.20 (s, 2H), 4.15 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 2.86 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 2.79 - 2.64 (m, 5H), 1.33 (s, 3H), 0.55 (s, 2H), 0.34 (s, 2H) ppm。

【1225】 **化合物C1**：(S)-N-(3-(3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-4-((3-甲基哌啶-1-基)甲基)-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-2-甲醯胺



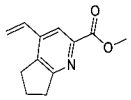
【1226】 步驟1：甲基 4-氯-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-2-甲酸酯



【1227】 在N_2下，向2,4-二氯-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶（3.8 g，20.2 mmol）、NaOAc（2.5g，30.3 mmol）在MeOH（80 ml）中的溶液中添加$Pd(dppf)Cl_2$（2.9 g，40 mmol）。將混合物在50°C在CO（50 Psi）下攪拌48 h。將混合物過濾並濃縮。將粗品藉由矽膠柱層析法（石油醚/EtOAc = 50：1至5：1）純化，以給出產物（1.4 g，產率：32%）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ2.13 (quin, *J*=8 Hz, 2 H) 2.99-3.07 (m, 4 H) 3.87 (s, 3

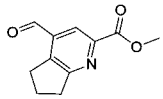
H) 7.85 (s, 1 H) ppm。

【1228】 步驟2：甲基 4-乙烯基-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-2-甲酸酯



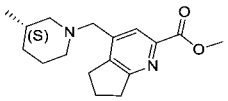
【1229】 在N_2下，向甲基 4-氯-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-2-甲酸酯（1 g，4.7 mmol）、三氟(乙烯基)硼酸鉀（1.9 g，14 mmol）、K_2CO_3（1.96 g，14mmol）在二噁烷（20 mL）/H_2O（6.5 mL）中的混合物中添加Pd(dppf)Cl_2（345 mg，472 umol）。將混合物在100°C在N_2下攪拌72小時。將混合物用H_2O（20 mL）淬滅並用EtOAc（10 mL*3）萃取。將有機層濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法（石油醚/EtOAc = 10：1至1：1）純化，以給出呈黃色固體的產物（600 mg，產率：62%）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ2.04 - 2.15 (m, 2 H) 2.91 - 3.04 (m, 4 H) 3.86 (s, 3 H) 5.64 (d, *J*=12 Hz, 1 H) 6.04 (s, 1 H) 6.76 - 6.87 (m, 1 H) 7.92 (s, 1 H) ppm。

【1230】 步驟3：甲基 4-甲醯基-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-2-甲酸酯



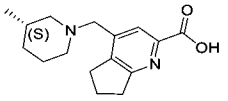
【1231】 向甲基 4-乙烯基-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-2-甲酸酯（500 mg，2.5 mmol）在二噁烷（10 mL）/H_2O（2 mL）中的溶液中添加OsO_4（62 mg，246 umol）、$NaIO_4$（2.1 g，9.8 mmol）。將混合物在20°C攪拌4 h。將混合物藉由添加H_2O（10 ml）淬滅並用EA（3 ml*3）。將合併的有機層濃縮，以給出產物（500 mg，粗品），將其直接使用。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.12 - 2.22 (m, 2 H) 3.02 (t, *J*=8 Hz, 2 H) 3.26 - 3.32 (t, *J*=8 Hz, 2 H) 3.90 (s, 3 H) 8.21 (s, 1 H) 10.22 (s, 1 H) ppm。

【1232】 步驟4：(S)-甲基 4-((3-甲基哌啶-1-基)甲基)-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-2-甲酸酯



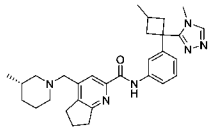
【1233】 向甲基 4-甲醯基-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-2-甲酸酯（600 mg，2.9 mmol）、(S)-3-甲基哌啶鹽酸鹽（436 mg，3.2 mmol）在DCM（20 mL）中的溶液中添加Et3N（325 mg）。攪拌10 min後，一次性添加NaBH(OAc)3（929 mg，4.3 mmol）。將混合物在20°C攪拌16 h。將反應藉由添加Na2CO3水溶液（10 ml）淬滅並用DCM（5 mL*3）萃取。將合併的有機層濃縮。將粗品藉由矽膠柱層析法（石油醚/EtOAc = 3：1至1：1）純化，以給出產物（300 mg，產率：30%）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.76 - 0.91 (m, 4 H) 1.45 (br d, *J*=12 Hz, 1 H) 1.52 - 1.68 (m, 4 H) 1.91 (br s, 1 H) 2.01 - 2.14 (m, 2 H) 2.61 - 2.70 (m, 2 H) 2.89 - 2.99 (m, 4 H) 3.43 (s, 2 H) 3.84 (s, 3 H) 7.81 (s, 1 H)ppm。

【1234】 步驟5：(S)-4-((3-甲基哌啶-1-基)甲基)-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-2-甲酸



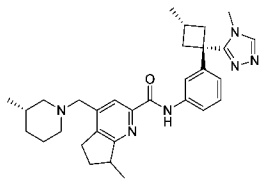
【1235】 向(S)-甲基 4-((3-甲基哌啶-1-基)甲基)-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-2-甲酸酯（200 mg，693 umol）在THF（4 mL）/H_2O（1 mL）中的溶液中一次性添加LiOH.H_2O（145 mg，3.4 mmol）。將混合物在20°C攪拌2 h。將混合物濃縮。藉由添加HCl水溶液（1 M）將PH調節至約為6並濃縮。將粗品藉由製備型HPLC（NH_4HCO_3）純化，以給出產物（110 mL，產率：57%）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.78 - 0.85 (m, 4 H) 1.38 - 1.52 (m, 1 H) 1.53 - 1.69 (m, 4 H) 1.85 - 1.97 (m, 1 H) 2.02 - 2.13 (m, 2 H) 2.65 (m, 2H) 2.88 - 2.99 (m, 4 H) 3.43 (s, 2 H) 7.80 (s, 1 H)ppm; MS (ESI) m/e $[M+1]^+$ 275。

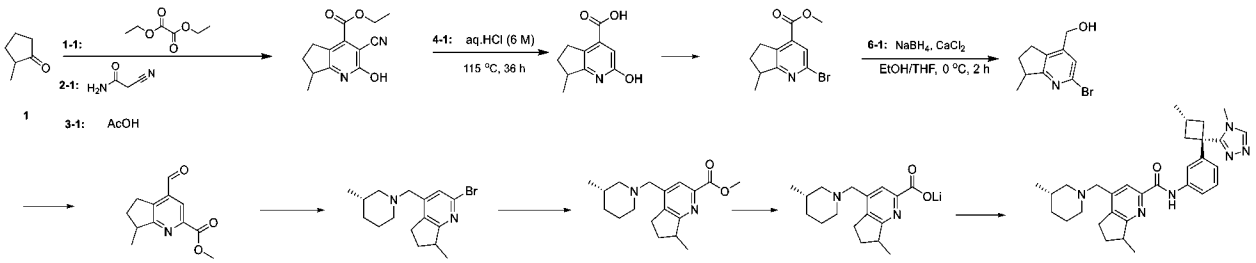
【1236】 步驟6：(S)-N-(3-(3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-4-((3-甲基哌啶-1-基)甲基)-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-2-甲醯胺



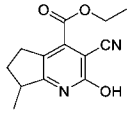
【1237】 向(S)-4-((3-甲基哌啶-1-基)甲基)-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-2-甲酸（30 mg，0.11 mmol）和3-(3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯胺（27 mg，0.11 mmol）在DMF（5 mL）中的溶液中添加HATU（50 mg，0.13 mmol）和DIEA（29 mg，0.22 mmol）。將反應混合物在室溫攪拌2小時，然後添加水（3 mL），用DCM（5 mL）萃取並用鹽水（5 mL）洗滌。將有機層濃縮並藉由製備型HPLC（流動相A：0.03% $NH_3.H_2O$-H_2O，流動相B：ACN）純化，以得到產物（10 mg，19%）。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.37-8.30 (m, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.7.-7.68 (m, 1H), 7.41-7.34 (m, 1H), 7.10-6.95 (m, *J*=8.0 Hz, 1H), 3.53 (s, 2H), 3.10-3.02 (m, 5H), 2.96-2.91 (m, 2H), 2.82-2.75 (m, 3H), 2.72-2.66 (m, 1H), 2.64-2.45 (m, 3H), 2.74-2.56 (m, 2H), 2.03-1.97 (m, 1H), 1.71-1.56 (m, 5H), 1.16 (d, *J*=8.0 Hz, 3H), 0.93-0.90 (m, 1H), 0.86 (d, *J*=4.0 Hz, 3H)ppm。MS：M/e 499 (M+1)+

【1238】 **化合物C2：**7-甲基-N-(3-((1s,3R)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-4-(((S)-3-甲基哌啶-1-基)甲基)-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-2-甲醯胺



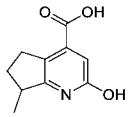


【1239】 步驟1：乙基 3-氰基-2-羥基-7-甲基-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-4-甲酸酯



【1240】 向EtONa（35.7g，110 mmol，21%，在EtOH中）在EtOH（180 mL）中的溶液中逐滴添加草酸二乙酯（13.4 g，91.7 mmol）、2-甲基環戊酮（9 g，91.7 mmol）。將混合物在20°C攪拌16 h。然後，添加2-氰基乙醯胺（7.7 g，91.7 mmol）並將混合物加熱至80°C，持續7 h。將乙醇在真空下除去。將所得固體溶解於H2O（180 mL）並加熱至100°C，持續1 h。在冷卻下，藉由添加AcOH（4 mL）將pH調節至約為1，隨之形成了沈澱物。藉由過濾收集黃色沈澱物並在真空下乾燥，以給出呈黃色固體的產物（12.6 g，產率：55%）。MS(ESI) m/e [M+1] 247; 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 4.42 - 4.34 (m, 2H), 3.64 - 3.58 (m, 1H), 3.23 - 3.12 (m, 1H), 2.89 - 2.64 (m, 2H), 2.32 - 2.22 (m, 1H), 1.69 - 1.57 (m, 1H), 1.33 (t, J = 8 Hz, 3H), 1.26 - 1.19 (m, 3H)ppm。

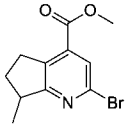
【1241】 步驟2：2-羥基-7-甲基-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-4-甲酸



【1242】 向乙基 3-氰基-2-羥基-7-甲基-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-4-甲酸酯（12.6 g，51 mmol）在6 M HCl（130 mL）中的溶液中。將混合物在115°C攪拌36小時。將反應倒入H2O（500 mL）中，並藉由添加Na2CO3將pH調節至約為5，並用EtOAc（100 mL*3）萃取。將合併的有機相經Na2SO4

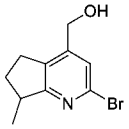
乾燥，過濾並濃縮，以給出呈黃色固體的粗產物（7.3 g，74%產率）。MS(ESI) m/e [M+1] 194; 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 12.72 - 12.40 (m, 1H), 6.60 (d, J = 2 Hz, 1H), 3.09 - 2.98 (m, 1H), 2.97 - 2.87 (m, 1H), 2.83 - 2.73 (m, 1H), 2.29 - 2.17 (m, 1H), 1.56 (m,, 1H), 1.19 (d, J = 8.0 Hz, 3H)ppm。

【1243】 步驟3：甲基 2-溴-7-甲基-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-4-甲酸酯



【1244】 向2-羥基-7-甲基-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-4-甲酸（5 g，25.9 mmol）在無水Tol（125 mL）中的溶液中一次性添加POBr3（74 g，258 umol）。將混合物在100°C在N2下攪拌16 h。將反應藉由逐滴添加0°C的MeOH（50 mL）淬滅。將反應濃縮，並用DCM（100 mL）稀釋。藉由添加Na2CO3水溶液將pH調節至約為5，並用DCM（30 mL*2）萃取。將合併的有機相經Na2SO4乾燥，過濾並濃縮，以給出粗產物。將粗品藉由柱層析法（SiO2，石油醚/EtOAc = 10：1至2：1）純化，以給出呈黃色固體的產物（4 g，57%產率）。MS(ESI) m/e [M+1] 270; 1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ = 7.77 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.31 - 3.17 (m, 2H), 3.11 - 3.00 (m, 1H), 2.46 - 2.35 (m, 1H), 1.74-1.71 (m, 1H), 1.35 (d, J = 9Hz, 3H)ppm。

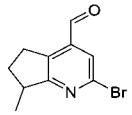
【1245】 步驟4：(2-溴-7-甲基-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-4-基)甲醇



【1246】 在0°C，向甲基 2-溴-7-甲基-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-4-甲酸酯（4 g，14.8 mmol）、CaCl2（3.3 g，29.6 mmol）在EtOH（25 mL）/THF（25 mL）中的溶液中分批添加NaBH4（2.2 g，59 mmol）。將反應藉由

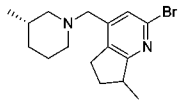
添加H2O（50 mL）淬滅，用EtOAc（20 mL*3）萃取。將合併的有機相濃縮。將粗品藉由柱層析法（SiO2，石油醚/EtOAc = 10：1至5：1）純化，以給出呈白色固體的產物（3.1 g，86%產率）。MS(ESI) m/e [M+1] 242; 1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ = 7.38 (s, 1H), 4.67 (d, J = 4 Hz, 2H), 3.25 - 3.13 (m, 1H), 2.85 - 2.76 (m, 1H), 2.74 - 2.64 (m, 1H), 2.45 - 2.34 (m, 1H), 2.29 - 2.28 (m, 1H), 2.05 (t, J = 8 Hz, 1H), 1.73-1.70 (m, 1H), 1.55 - 1.55 (m, 1H), 1.33 (d, J = 8 Hz, 3H)ppm。

【1247】 步驟5：2-溴-7-甲基-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-4-甲醛



【1248】 在0°C，向(2-溴-7-甲基-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-4-基)甲醇（3.1 g，12.8 mmol）在DCM（30 mL）中的溶液中一次性添加DMP（6.5 g，15.4 mmol）。將混合物在15°C在N2下攪拌16小時。將反應藉由添加Na2SO3（20 mL）/NaHCO3（20 mL）淬滅並攪拌10 min，用DCM（20 mL*3）萃取。將合併的有機相濃縮並藉由柱層析法（SiO2，石油醚/EtOAc = 10：1至2：1）純化，以給出呈白色固體的產物（2.7 g，87%產率）。MS(ESI) m/e [M+1] 240; 1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ = 10.13 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 3.32 - 3.19 (m, 2H), 3.12 - 2.99 (m, 1H), 2.50-2.47 (m, 1H), 1.84 - 1.71 (m, 1H), 1.37 (d, J = 8 Hz, 3H)ppm。

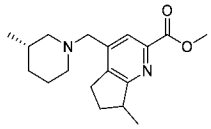
【1249】 步驟6：2-溴-7-甲基-4-(((S)-3-甲基哌啶-1-基)甲基)-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶



【1250】 向2-溴-7-甲基-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-4-甲醛（2.7 g，13.8 mmol）、(S)-3-甲基哌啶鹽酸鹽（3.7 g，27.6 mmol）在DCM（40 mL）

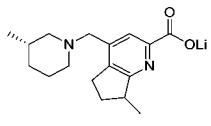
中的溶液中添加Et3N（1.4 g，13.8 mmol）。攪拌10 min後，添加NaBH(OAc)3（5.8 g，27.6 mmol）。將混合物在15°C攪拌16小時。將反應藉由添加NaHCO3水溶液（40 mL）淬滅並用DCM（10 mL*3）萃取。將合併的有機相濃縮並藉由柱層析法（SiO2，石油醚/EtOAc = 10 : 1至0 : 1）純化，以給出呈黃色固體的產物（3 g，82%產率）。MS(ESI) m/e [M+1] 323; 1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ = 7.30 (s, 1H), 3.34 (s, 2H), 3.24 - 3.13 (m, 1H), 2.90 - 2.79 (m, 1H), 2.77 - 2.65 (m, 3H), 2.40-2.36 (m 1H), 1.97 - 1.86 (m, 1H), 1.75 - 1.51 (m, 6H), 1.33 (d, J = 8 Hz, 3H), 0.90-0.86 (m, 4H)ppm。

【1251】 步驟7：甲基 7-甲基-4-(((S)-3-甲基哌啶-1-基)甲基)-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-2-甲酸酯



【1252】 向2-溴-7-甲基-4-(((S)-3-甲基哌啶-1-基)甲基)-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶（1 g，3.1 mmol）在MeOH（20 mL）中的溶液中添加TEA（626 mg，6.2 mmol）、Pd(dppf)Cl2（226 mg，309 umol）。將混合物在80°C在CO（50 Psi）下攪拌16小時。將反應濃縮。將粗品藉由柱層析法（SiO2，石油醚/EtOAc = 10 : 1至0 : 1）純化，以給出呈黃色固體的產物（300 mg，32%產率）。MS(ESI) m/e [M+1] 303;

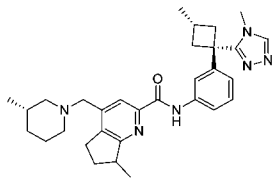
【1253】 步驟8：7-甲基-4-(((S)-3-甲基哌啶-1-基)甲基)-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-2-甲酸鋰



【1254】 向甲基 7-甲基-4-(((S)-3-甲基哌啶-1-基)甲基)-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-2-甲酸酯（100 mg，330 umol）在H2O（1 mL）/THF（1 mL）

/MeOH（1 mL）中的溶液中添加LiOH H2O（20 mg，490 umol）。將混合物在15°C攪拌16小時。將反應濃縮，以給出呈黃色固體的產物（90 mg，粗品）。MS(ESI) m/e [M+1] 289; 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 7.75 (s, 1H), 3.43 - 3.38 (m, 2H), 3.06 - 2.97 (m, 1H), 2.90-2.88 (m, 1H), 2.81 - 2.72 (m, 1H), 2.72 - 2.61 (m, 2H), 2.66-2.52 (m, 2H), 2.35 - 2.25 (m, 1H), 1.91-1.89 (m, 1H), 1.69 - 1.41 (m, 6H), 1.21 (d, J = 8 Hz, 3H), 0.82-0.81 (m, 3H)ppm。

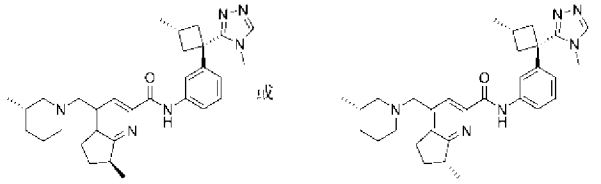
【1255】 步驟9：7-甲基-N-(3-((1s,3R)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-4-(((S)-3-甲基哌啶-1-基)甲基)-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-2-甲醯胺



【1256】 向7-甲基-4-(((S)-3-甲基哌啶-1-基)甲基)-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-2-甲酸鋰（60 mg，163 umol）在DMF（2 mL）中的溶液中一次性添加DIEA（42 mg，326 umol）、HATU（74 mg，195 umol）。攪拌5 min後，添加3-((1s,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯胺（39 mg，163 mmol）。將混合物在15°C攪拌16小時。將反應過濾並將濾液藉由製備型HPLC（柱 = Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40 mm*10 um；流動相 = 水（NH4HCO3）-ACN，B% = 55%-90%；8 min）純化，以給出產物（35 mg，產率：33%）。MS(ESI) m/e [M+1] 513; 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 10.36 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.90 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.80 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.35 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.48 (s, 2H), 3.30 - 3.20 (m, 2H), 3.18 (s, 3H), 3.00-2.96 (m, 1H), 2.90 - 2.77

(m, 3H), 2.74 - 2.63 (m, 2H), 2.57 - 2.52 (m, 3H), 2.42-2.41 (m, 1H), 2.00-1.94 (m, 1H), 1.73 - 1.55 (m, 5H), 1.50-1.49 (m, 1H), 1.38 (d, J = 8.0 Hz, 3H), 1.09 (d, J = 4 Hz, 3H), 0.83-0.82 (m, 3H)ppm。

【1257】 **化合物C3和化合物C4**：(S)-7-甲基-N-(3-((1s,3R)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-4-(((S)-3-甲基哌啶-1-基)甲基)-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-2-甲醯胺或(R)-7-甲基-N-(3-((1s,3S)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-4-(((S)-3-甲基哌啶-1-基)甲基)-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-2-甲醯胺



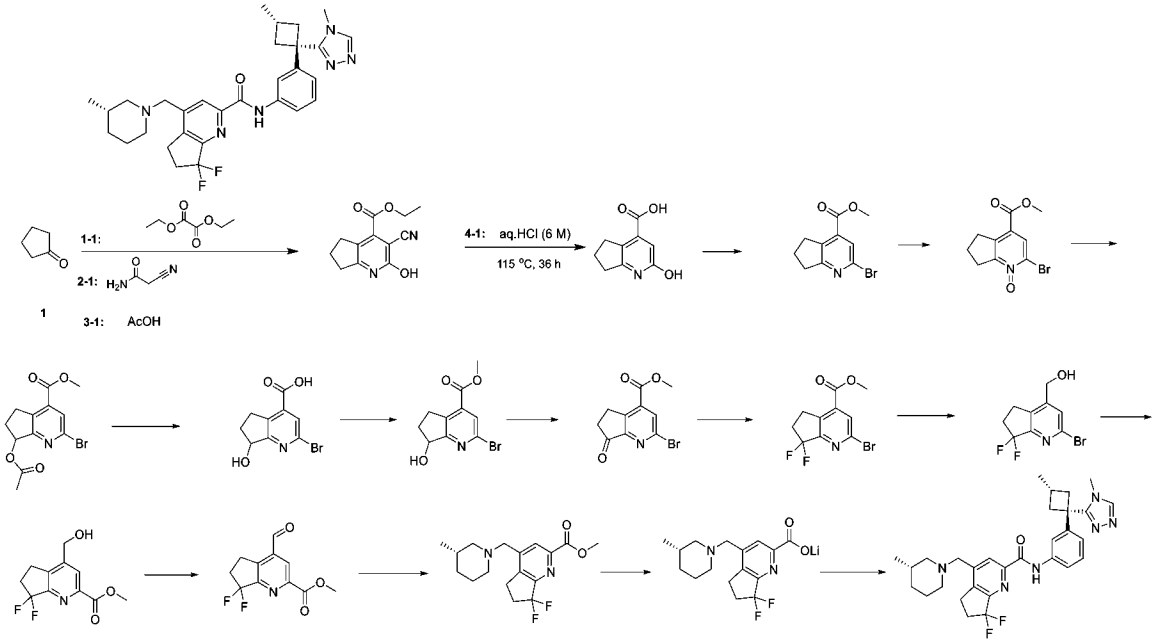
【1258】 將7-甲基-N-(3-((1s,3R)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-4-(((S)-3-甲基哌啶-1-基)甲基)-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-2-甲醯胺（30 mg，0.058 mmol）藉由製備型SFC（手性纖維素SA柱，2 x 25 cm，5 um；相A：MTBE；相B：MeOH/DCM；流速：20 mL/min，220 nm，25°C）分離，以提供標題**化合物C3**（11 mg）和**化合物C4**（12 mg）。

【1259】 **化合物C3**：^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.29 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.89 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.40 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.56 (s, 2H), 3.32-3.21 (m, 3H), 3.11-3.02 (m, 1H), 2.90-2.98 (m, 3H), 2.89-2.63 (m, 4H), 2.62-2.54 (m, 2H), 2.53-2.42 (m, 1H), 2.03 (t, *J* = 9.8 Hz, 1H), 1.82-1.55 (m, 6H), 1.42 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.15 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.89-0.84 (m, 4H)ppm。MS：M/e 513 $(M+H)^+$。

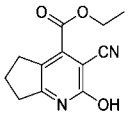
【1260】 **化合物C4**：^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.29 (s, 1H), 8.03 (s,

1H), 7.90 (s, 1H), 7.70 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.40 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.56 (s, 2H), 3.30-3.21 (m, 3H), 3.12-3.02 (m, 1H), 2.98-2.90 (m, 3H), 2.90-2.64 (m, 4H), 2.63-2.54 (m, 2H), 2.53-2.42 (m, 1H), 2.03 (t, *J* = 10.4 Hz, 1H), 1.80-1.56 (m, 6H), 1.42 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.16 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.98-0.82 (m, 4H)。MS：M/e 513 $(M+H)^+$。

【1261】 **化合物C5**：7,7-二氟-N-(3-((1s,3R)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-4-(((S)-3-甲基哌啶-1-基)甲基)-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-2-甲醯胺



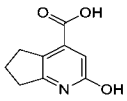
【1262】 步驟1：乙基 3-氰基-2-羥基-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-4-甲酸酯



【1263】 向EtONa（92.5 g，285.3 mmol，21%，在EtOH中）在EtOH（400 mL）中的溶液中逐滴添加草酸二乙酯（34.8 g，237.8 mmol）、環戊酮（20 g，237.8 mmol）。將混合物在20°C攪拌3小時。觀察到漿液開始沈澱。然後添加2-氰基乙醯胺（20 g，237.7 mmol）並將混合物加熱至80°C，持續12 h。除去EtOH，將所得固體溶解於H2O（400 mL）中並加熱至100°C，

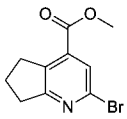
持續1 h。藉由添加AcOH（4 mL）將pH調節至約為1。觀察到漿液開始沈澱。將混合物過濾，以給出呈黃色固體的產物（38 g，產率：69%）。MS(ESI) m/e [M+1] 233

【1264】 步驟2：2-羥基-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-4-甲酸



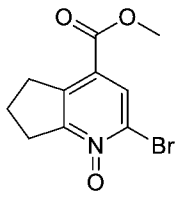
【1265】 向乙基 3-氰基-2-羥基-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-4-甲酸酯（38 g，163.6 mmol）在400 mL HCl（6 M）中的溶液中。將混合物在115°C攪拌36小時。將反應倒入H2O（3 L）中，並過濾，以給出呈黃色固體的產物（13 g，產率：44%）。MS(ESI) m/e [M+1] 180

【1266】 步驟3：甲基 2-溴-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-4-甲酸酯



【1267】 向2-羥基-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-4-甲酸（12 g，6732 mmol）在Tol（240 mL）中的溶液中。將混合物在100°C攪拌16小時。將混合物冷卻至0°C，逐滴添加MeOH（100 mL），並濃縮。將混合物用DCM（300 mL）稀釋並藉由Na2CO3洗滌。將有機層濃縮。將粗品藉由柱層析法（SiO_2，石油醚/EtOAc = 100至10：1）純化，以給出呈黃色固體的產物（9 g，52%產率）。MS(ESI) m/e [M+1] 256; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.67 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.12 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.96 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.13 - 2.02 (m, 2H)ppm。

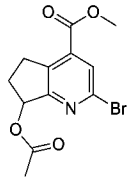
【1268】 步驟4：2-溴-4-(甲氧基羰基)-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶 1-氧化物



【1269】 向甲基 2-溴-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-4-甲酸酯（9 g，34.2

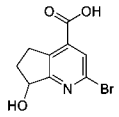
mmol）在DCM（90 mL）中的溶液中分批添加mCPBA（9.1 g，51.3 mmol）。將混合物在20°C攪拌16小時。將反應過濾並藉由Na_2SO_3洗滌，濃縮。將粗品藉由柱層析法（SiO_2，石油醚/EtOAc = 10：1至2：1）純化，以給出呈黃色固體的產物（7.7g，80%產率）。MS(ESI) m/e [M+1] 272; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.04 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.26 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 3.02 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.16 - 2.06 (m, 2H)

【1270】 步驟5：甲基 7-乙醯氧基-2-溴-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-4-甲酸酯



【1271】 向2-溴-4-(甲氧基羰基)-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶 1-氧化物（7.7 g，28.9 mmol）在Ac2O（80 mL）中的溶液中。將混合物在100°C攪拌16小時。將反應濃縮。藉由添加Na2CO3水溶液將pH調節至約為5，並用EA（20 ml*3）萃取。將合併的有機層濃縮。將粗品藉由柱層析法（SiO_2，石油醚/EtOAc = 20：1至5：1）純化，以給出呈黃色固體的產物（6 g，67%產率）。MS(ESI) m/e [M+1] 314

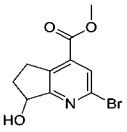
【1272】 步驟6：2-溴-7-羥基-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-4-甲酸



【1273】 向甲基 7-乙醯氧基-2-溴-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-4-甲酸酯（2.6 g，8.3 mmol）在MeOH（32 mL）中的溶液中添加NaOH（8 mL，1 M）。將混合物在20°C攪拌16 h。將反應濃縮並藉由添加1M HCl將pH調節至約為5。觀察到漿液開始沈澱。將混合物過濾，以給出呈黃色固體的產物（1.5 g，產率：65%）。MS(ESI) m/e [M+1] 258; ^{1}H NMR (400 MHz,

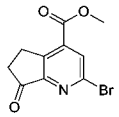
DMSO-d_6) δ = 7.75 (s, 1H), 4.97 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.26 - 3.14 (m, 1H), 3.01 - 2.89 (m, 1H), 2.44 - 2.31 (m, 1H), 1.84-1.83 (m, 1H)ppm。

【1274】 步驟7：甲基 2-溴-7-羥基-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-4-甲酸酯



【1275】 向2-溴-7-羥基-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-4-甲酸（2 g，7.8 mmol）在MeOH（40 mL）中的溶液中添加HCl（0.1 mL）。將混合物在80°C攪拌16 h。藉由添加NaHCO3水溶液將pH調節至約為7並濃縮。將粗品用H2O（10 mL）稀釋並用EtOAc（4 mL*3）萃取，將合併的有機相濃縮，以給出呈黃色油狀物的產物（1.3 g，產率：61%）。MS(ESI) m/e [M+1] 272; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.79 (s, 1H), 5.68 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 5.01 - 4.93 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.23 - 3.13 (m, 1H), 2.99 - 2.88 (m, 1H), 2.43 - 2.32 (m, 1H),1.88-1.84 (m, 1H)ppm。

【1276】 步驟8：甲基 2-溴-7-側氧基-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-4-甲酸酯



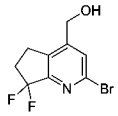
【1277】 向甲基 2-溴-7-羥基-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-4-甲酸酯（1.3 g，4.7 mmol）在DCM（20 mL）中的溶液中一次性添加DMP（2.1 g，9.4 mmol）。將混合物在20°C攪拌16小時。將反應藉由添加Na2SO3（10 mL）/NaHCO3（10 mL）淬滅，並用DCM（5mL*3）萃取。將合併的有機相濃縮，以給出粗產物。將粗品藉由柱層析法（SiO_2，石油醚/EtOAc = 10：1至2：1）純化，以給出呈黃色固體的產物（1 g，77%產率）。MS(ESI) m/e [M+1] 270; ^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ = 8.17 (s, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.48 - 3.42 (m, 2H), 2.85 - 2.79 (m, 2H)ppm。

【1278】 步驟9：甲基 2-溴-7,7-二氟-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-4-甲酸酯

【1279】 將甲基 2-溴-7-側氧基-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-4-甲酸酯（1 g，3.8 mmol）在BAST（20 mL）中的溶液加熱至50°C，持續2 h。將反應用DCM（100 mL）稀釋並藉由NaHCO3洗滌，濃縮。將其藉由柱層析法（SiO_2，石油醚/EtOAc = 10 : 1至2 : 1）純化，以給出呈黃色固體的產物（400 mg，64%產率）。MS(ESI) m/e [M+1] 292。

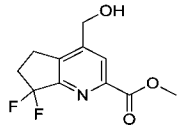
【1280】 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.11 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.29 - 3.22 (m, 2H), 2.76 - 2.63 (m, 2H)ppm。

【1281】 步驟10：(2-溴-7,7-二氟-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-4-基)甲醇



【1282】 向甲基 2-溴-7,7-二氟-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-4-甲酸酯（480 mg，1.6 mmol）、$CaCl_2$（364 mg，3.3 mmol）在EtOH（10 mL）/THF（10 mL）中的溶液中分批添加$NaBH_4$（248 mg，6.6 mmol）。將混合物在20°C攪拌1 h。將混合物倒入H_2O（100 mL）中並用EtOAc（20 mL*3）萃取。將合併的有機相濃縮，以給出粗品。將粗品藉由柱層析法（SiO_2，石油醚/EtOAc = 10 : 1至2 : 1）純化，以給出呈白色固體的產物（390 mg，89%產率）。MS(ESI) m/e [M+1] 264; ^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ = 7.70 (s, 1H), 4.76 (s, 2H), 2.93-2.89 (m, 2H), 2.65 - 2.52 (m, 2H), 1.94 (s, 1H)。

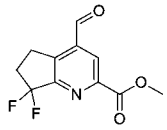
【1283】 步驟11：甲基 7,7-二氟-4-(羥基甲基)-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-2-甲酸酯



【1284】 向(2-溴-7,7-二氟-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-4-基)甲醇(290 mg，1.1 mmol）、Et3N（222 mg，2.2 mmol）在MeOH（20 mL）中的溶液中一次性添加Pd(dppf)Cl2（80 mg，109 umol）。將懸浮液在真空下脫氣並用CO吹掃幾次。將混合物在CO（50 psi）下在80°C攪拌16小時。將混合物過濾並濃縮。將粗品藉由柱層析法（SiO_2，石油醚/EtOAc = 10 : 1至2 : 1）純化，以給出呈黃色固體的產物(100 mg，39%產率）。MS(ESI) m/e [M+1] 244;

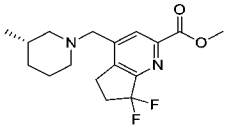
【1285】 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.22 (s, 1H), 5.68 (t, *J* = 4 Hz, 1H), 4.66 (d, *J* = 4 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.05-3.02 (m, 2H), 2.76 - 2.62 (m, 2H)ppm。

【1286】 步驟12：甲基 7,7-二氟-4-甲醯基-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-2-甲酸酯：



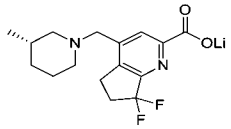
【1287】 向甲基 7,7-二氟-4-(羥基甲基)-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-2-甲酸酯（180 mg，740 umol）在二噁烷（10 mL）中的溶液中添加MnO2（321 mg，3.7 mmol）。將混合物在100°C攪拌16小時。將混合物過濾並濃縮，以給出呈棕色固體的粗產物（190 mg，產率：99%）。MS(ESI) m/e [M+1] 242; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.27 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.44 - 3.38 (m, 2H), 2.83 - 2.68 (m, 2H)ppm。

【1288】 步驟13：(S)-甲基 7,7-二氟-4-((3-甲基哌啶-1-基)甲基)-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-2-甲酸酯



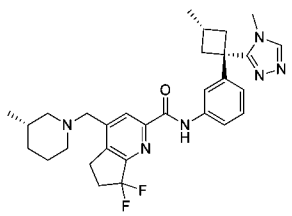
【1289】 向甲基 7,7-二氟-4-甲醯基-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-2-甲酸酯（180 mg，746 umol）、(S)-3-甲基哌啶鹽酸鹽（148 mg，1.49 mmol）、Et3N（75 mg，746 umol）在DCM（5 mL）中的溶液中。攪拌5 min後，一次性添加NaBH(OAc)3（316 mg，1.5 mmol）。將混合物在15°C攪拌16小時。將混合物濃縮，並藉由製備型TLC（石油醚/EtOAc = 1：1）純化，以給出呈白色固體的產物（50 mg，19%產率）。MS(ESI) m/e [M+1] 325; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.19 - 8.10 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.58 (s, 2H), 3.18 - 3.17 (m, 1H), 3.14 - 3.05 (m, 2H), 2.77 - 2.63 (m, 5H), 2.02 - 1.93 (m, 1H), 1.76 - 1.55 (m, 4H), 0.83 (d, *J* = 6.2 Hz, 4H)ppm。

【1290】 步驟14：(S)-7,7-二氟-4-((3-甲基哌啶-1-基)甲基)-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-2-甲酸鋰



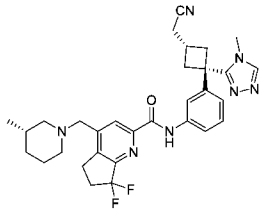
【1291】 向(S)-甲基 7,7-二氟-4-((3-甲基哌啶-1-基)甲基)-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-2-甲酸酯（40 mg，123.3 umol）和LiOH（123.3 umol）在MeOH（0.5 mL）/THF（0.5 mL）/H2O（0.5 mL）中的溶液中。將混合物在20°C攪拌16小時。將反應濃縮，以給出呈棕色固體的產物（39 mg，產率：99%）。MS(ESI) m/e [M+1] 311。

【1292】 步驟15：7,7-二氟-N-(3-((1s,3R)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-4-(((S)-3-甲基哌啶-1-基)甲基)-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-2-甲醯胺



【1293】 向(S)-7,7-二氟-4-((3-甲基哌啶-1-基)甲基)-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-2-甲酸鋰（25 mg，79.1 umol）在DMF（3 mL）中的溶液中添加DIEA（20 mg，158.1 umol）、HATU（36 mg，94.9 umol）、3-((1s,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯胺（19 mg，79.1 umol）。將混合物在15°C攪拌16小時。將反應過濾並藉由製備型HPLC（柱 = Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40 mm*10 um；流動相 = 水（NH4HCO3）-ACN，B% = 55%-90%；8 min）純化，以給出產物（9.6 mg）。MS(ESI) m/e [M+1] 535; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.45 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.91 - 7.84 (m, 2H), 7.35 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 3.60 (s, 2H), 3.31 (s, 2H), 3.18 (s, 3H), 3.11 (s, 2H), 2.87 - 2.79 (m, 2H), 2.78 - 2.65 (m, 4H), 1.98 (d, *J* = 12 Hz 1H), 1.75 - 1.44 (m, 6H), 1.08 (d, *J* = 4 Hz, 3H), 0.95 - 0.79 (m, 4H)ppm。

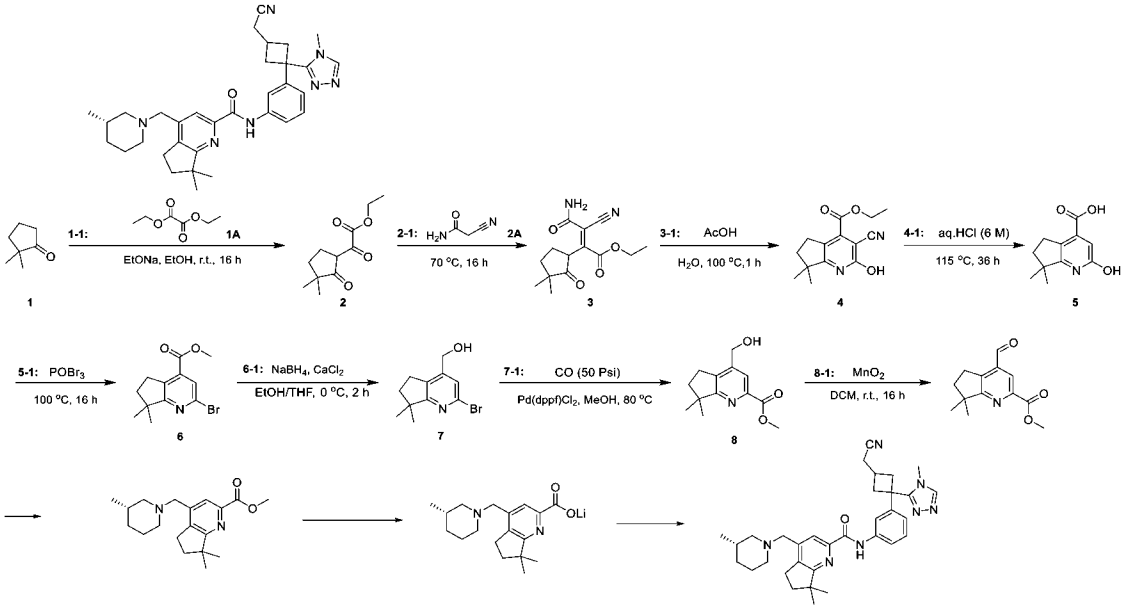
【1294】 **化合物C6**：N-(3-((1s,3R)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-7,7-二氟-4-(((S)-3-甲基哌啶-1-基)甲基)-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-2-甲醯胺



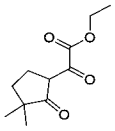
【1295】 向(S)-7,7-二氟-4-((3-甲基哌啶-1-基)甲基)-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-2-甲酸鋰（20 mg，50.6 umol）在DMF（3 mL）中的溶液中添加DIEA（13 mg，101.2 umol）、HATU（23.8 mg，60.7 umol）、2-((1s,3s)-3-(3-胺基苯基)-3-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)乙腈（13 mg，50.6 umol）。將混合物在15°C攪拌16小時。將反應過濾並藉由製備型HPLC（柱 = Phenomenex C18 75*30 mm*3 um；流動相 = 水（NH4HCO3）-ACN，

B% = 40%-70% ;10 min）純化，以給出產物（1.4 mg，產率：5%）。MS(ESI) m/e [M+1] 560; 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 10.48 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.94 - 7.88 (m, 2H), 7.38 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 8 Hz, 1H), 3.60 (s, 2H), 3.21 (s, 3H), 3.11 (s, 2H), 2.92 - 2.82 (m, 2H), 2.77 - 2.66 (m, 8H), 2.04 - 1.92 (m, 1H), 1.76 - 1.57 (m, 4H), 1.53-1.50 (m, 1H), 1.24 (br s, 1H), 0.96 - 0.78 (m, 4H)ppm。

【1296】 **化合物C7**：(S)-N-(3-(3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-7,7-二甲基-4-((3-甲基哌啶-1-基)甲基)-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-2-甲醯胺

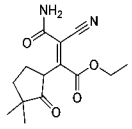


【1297】 步驟1：乙基 2-(3,3-二甲基-2-側氧基環戊基)-2-側氧基乙酸酯



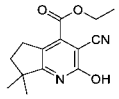
【1298】 在0°C在N_2下，向EtONa（173.33 g，534.89 mmol，21%，在乙醇中）在乙醇（500 mL）中的溶液中一次性添加2,2-二甲基環戊-1-酮（50 g，445.74 mmol）和草酸二乙酯（65.14 g，44.6 mmol）。將所得混合物在20°C攪拌16小時。將混合物不經進一步純化而用於下一步驟。

【1299】 步驟2：乙基 (E)-4-胺基-3-氰基-2-(3,3-二甲基-2-側氧基環戊基)-4-側氧基丁-2-烯酸酯



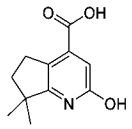
【1300】 向乙基 2-(3,3-二甲基-2-側氧基環戊基)-2-側氧基乙酸酯（94.61g，445.76mmol）在乙醇（500 mL）中的溶液中添加2-氰基乙醯胺（37.48g，445.76mmol）並將混合物加熱至70°C，持續16 h。將乙醇在高真空下除去，直至給出粗產物（124 g，粗品），將其不經純化而用於下一步驟。

【1301】 步驟3：乙基 3-氰基-2-羥基-7,7-二甲基-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-4-甲酸酯



【1302】 將乙基 (E)-4-胺基-3-氰基-2-(3,3-二甲基-2-側氧基環戊基)-4-側氧基丁-2-烯酸酯（124.0 g，445.77 mmol）溶解於水（500 mL）中。將混合物在100°C攪拌1小時。然後在冷卻下，將水相用乙酸調節至pH 5-6，隨之形成了沈澱物。藉由過濾收集橙色沈澱物並在真空下乾燥，以給出產物（18 g）。MS(ESI) m/e [M+1] 261; 1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ = 4.47 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.90 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.02 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.49 - 1.37 (m, 9H) ppm。

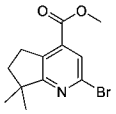
【1303】 步驟4：2-羥基-7,7-二甲基-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-4-甲酸



【1304】 將乙基 3-氰基-2-羥基-7,7-二甲基-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-4-甲酸酯（5 g，19.21 mmol）溶解於HCl水溶液（6 M）（50 mL）中。將混

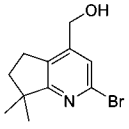
合物在115°C攪拌16小時。向其中添加冰水（300 mL），隨之形成了沈澱物。藉由過濾收集橙色沈澱物並在真空下乾燥，以給出產物（3 g，產率75.36%）。MS(ESI) m/e [M+1] 208; 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 6.62 (s, 1H), 2.91 - 2.82 (m, 2H), 1.86 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.22 (s, 6H)ppm。

【1305】 步驟5：甲基 2-溴-7,7-二甲基-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-4-甲酸酯



【1306】 向2-羥基-7,7-二甲基-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-4-甲酸（3 g，14.48 mmol）在Tol（60 mL）中的溶液中，一次性添加$POBr_3$（20.75 g，72.38 mmol）。將混合物在100°C在N_2下攪拌16小時。將反應混合物藉由添加0°C的MeOH 20 mL淬滅，然後將溶劑除去。將混合物用Na_2CO_4水溶液調節至pH 7-8，並用DCM 30 mL（10 mL * 3）萃取。將合併的有機層用鹽水30 mL（10 mL * 3）洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾並在減壓下濃縮，以給出殘餘物，將其藉由柱層析法（SiO_2，PE：EA = 100/1、1/1）純化，以給出呈灰白色固體的產物（3 g，72.93%產率）。MS(ESI) m/e [M+1] 284; 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 7.69 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.09 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.02 - 1.89 (m, 2H), 1.22 (s, 6H) ppm。

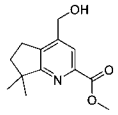
【1307】 步驟6：(2-溴-7,7-二甲基-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-4-基)甲醇



【1308】 在0°C，向甲基 2-溴-7,7-二甲基-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-4-甲酸酯（2.5 g，8.80 mmol）和$CaCl_2$（1.95 g，17.60 mmol）在EtOH（15 ml）和THF（15 ml）中的混合物中分批添加$NaBH_4$（1.33 g，35.19 mmol）。

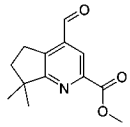
將混合物在0°C攪拌2 h。將混合物倒入水（30 mL）中並用EtOAc（60 mL，20 mL）萃取。將冷卻的反應混合物在水和EtOAc之間分配，並將分離的有機層乾燥，過濾，濃縮，藉由柱層析法（SiO_2，PE : EA = 100/1、1/1）純化，以給出產物（2 g，92%產率）。MS(ESI) m/e [M+1] 256; 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 7.39 (s, 1H), 5.52 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.54 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.77 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.98 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.25 (s, 6H)ppm。

【1309】 步驟7：甲基 4-(羥基甲基)-7,7-二甲基-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-2-甲酸酯



【1310】 將(2-溴-7,7-二甲基-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-4-基)甲醇（2g，7.81 mmol）、Pd(dppf)Cl2（1.14 g，1.56 mmol）和TEA（1.58 g，15.62 mmol）在MeOH（20 mL）中的混合物脫氣並用CO吹掃3次，將混合物在CO（50 psi）下在80°C攪拌5小時。將反應混合物過濾並將濾液濃縮。將粗產物藉由柱層析法（SiO_2，石油醚/乙酸乙酯 = 100/1至0/1）純化，以給出呈黃色固體的產物（1.8 g，78%產率）。MS(ESI) m/e [M+1] 236; 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 7.93 (s, 1H), 5.48 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.54 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.82 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.96 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.22 (s, 6H)ppm .

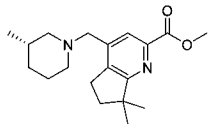
【1311】 步驟8：甲基 4-甲醯基-7,7-二甲基-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-2-甲酸酯



【1312】 在20°C，向甲基 4-(羥基甲基)-7,7-二甲基-6,7-二氫-5H-環戊[b]

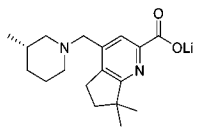
吡啶-2-甲酸酯（800 mg，3.40 mmol）在二噁烷（10 ml）中的溶液中一次性添加MnO_2（1.48 g，17.00 mmol）。將混合物在100°C攪拌16 h。將反應混合物過濾並將濾液濃縮。將粗產物藉由柱層析法（SiO_2，石油醚/乙酸乙酯 = 100/1至0/1）純化，以給出呈黃色固體的產物（400 mg，50.42%產率）。MS(ESI) m/e [M+1] 234; 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 10.23 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.25 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.04 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.27 (s, 6H)ppm。

【1313】 步驟9：甲基 (S)-7,7-二甲基-4-((3-甲基哌啶-1-基)甲基)-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-2-甲酸酯



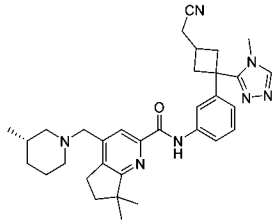
【1314】 在20°C，向甲基 4-甲醯基-7,7-二甲基-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-2-甲酸酯（200 mg，857.40 μmol）、(S)-3-甲基哌啶鹽酸鹽（232.59 mg，1.71 mmol）和TEA（173.52 mg，1.71 mmol）在DCM（3 mL）中的混合物中一次性添加$NaBH(OAc)_3$（363.44 mg，1.71 mmol）。將混合物在20°C攪拌12 h。將混合物倒入水（1 mL）中並用DCM（2 mL、1 mL）萃取。將合併的有機相用鹽水（1 mL）洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮，以給出殘餘物，將其藉由柱層析法（SiO_2，石油醚/乙酸乙酯 = 100/1至0/1）純化，以給出產物（140 mg，51%產率）。MS(ESI) m/e [M+1]317; 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 7.83 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.45 (s, 2H), 2.88 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.71 - 2.60 (m, 2H), 1.95 (br t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.64 (br d, *J* = 9.6 Hz, 5H), 1.22 (s, 6H), 0.92 - 0.79 (m, 4H)ppm。

【1315】 步驟10：(S)-7,7-二甲基-4-((3-甲基哌啶-1-基)甲基)-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-2-甲酸鋰



【1316】 向甲基 (S)-7,7-二甲基-4-((3-甲基哌啶-1-基)甲基)-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-2-甲酸酯（140 mg，442.42 μmol）在MeOH/THF/H_2O（0.5 mL/0.5 mL/0.5 mL）中的溶液中添加LiOH.H_2O（27.85 mg，663.64 μmol）。將混合物在室溫攪拌12小時。將混合物過濾並濃縮，以給出粗產物（80 mg，粗品），將其不經純化而用於下一步驟。MS(ESI) m/e [M+1] 303; 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 7.80 (s, 1H), 3.41 (s, 2H), 2.81 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.73 - 2.62 (m, 2H), 1.97 - 1.83 (m, 3H), 1.71 - 1.39 (m, 5H), 1.17 (s, 6H), 0.81 (br d, *J* = 5.6 Hz, 4H)ppm。

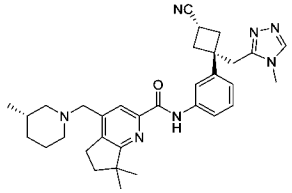
【1317】 步驟11：(S)-N-(3-(3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-7,7-二甲基-4-((3-甲基哌啶-1-基)甲基)-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-2-甲醯胺



【1318】 向(S)-7,7-二甲基-4-((3-甲基哌啶-1-基)甲基)-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-2-甲酸鋰（20 mg，54.99 μmol）在DMF（1 mL）中的溶液中添加DIEA（14.21 mg，109.98 μmol）和HATU（25.09 mg，65.99 μmol）。將混合物在室溫攪拌5 min，然後添加2-(3-(3-胺基苯基)-3-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)乙腈（15 mg，54.99 μmol）。將混合物在室溫攪拌12小時。將混合物倒入水（1 mL）中並用DCM（2 mL、1 mL）萃取。將合併的有機相過濾並濃縮，以給出殘餘物，將其藉由製備型HPLC（柱 = Waters Xbridge BEH C18（100*30 mm*10 um）；流動相 = 水（NH4HCO3）-

ACN，B% = 50%-80%；8 min）純化，以給出產物（9 mg）。MS(ESI) m/e [M+1]552; 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 10.31 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 8.39 (s, 0.5H), 8.31 (s, 0.5H), 7.93 - 7.85 (m, 1.5H), 7.81 - 7.66 (m, 1.5H), 7.38 (q, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.09 (br d, *J* = 8.0 Hz, 0.5H), 6.97 (d, *J* = 7.6 Hz, 0.5H), 3.48 (s, 2H), 3.22 (d, *J* = 10.4 Hz, 3H), 3.16 - 3.07 (m, 1H), 2.95 - 2.85 (m, 3H), 2.80 - 2.62 (m, 6H), 2.46 (br s, 1H), 2.04 - 1.88 (m, 3H), 1.72 - 1.40 (m, 5H), 1.32 (d, *J* = 2.0 Hz, 6H), 0.82 (br d, *J* = 6.0 Hz, 4H)ppm。

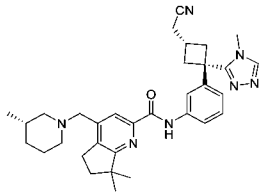
【1319】 **化合物C8**：N-(3-((1r,3S)-3-氰基-1-((4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)環丁基)苯基)-7,7-二甲基-4-(((S)-3-甲基哌啶-1-基)甲基)-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-2-甲醯胺



【1320】 向(S)-7,7-二甲基-4-((3-甲基哌啶-1-基)甲基)-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-2-甲酸鋰（80 mg，168.64 μmol）在DMF（1 mL）中的溶液中添加DIEA（43.59 mg，337.28 μmol）和HATU（76.95 mg，202.37 μmol）。將混合物在室溫攪拌5 min，然後添加(1r,3r)-3-(3-胺基苯基)-3-((4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)環丁烷-1-甲腈（45.08 mg，168.64 μmol）。將混合物在室溫攪拌12小時。將混合物倒入水（1 mL）中並用DCM（2 mL、1 mL）萃取。將合併的有機相過濾並濃縮，以給出殘餘物，將其藉由製備型HPLC（柱 = Waters Xbridge BEH C18（100*30 mm*10 um）；流動相 = 水（NH4HCO3）-ACN，B% = 50%-80%；10 min）純化，以給出產物（32.9 mg，35.36%產率）；MS(ESI) m/e [M+1]552; ^{1}H NMR (400 MHz,

DMSO-d6) δ = 10.23 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.76 (dd, *J* = 1.2, 8.0 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.27 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.69 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.49 (s, 2H), 3.28 (s, 3H), 2.95 - 2.83 (m, 6H), 2.80 (s, 3H), 2.74 - 2.63 (m, 2H), 2.04 - 1.88 (m, 3H), 1.72 - 1.56 (m, 4H), 1.55 - 1.43 (m, 1H), 1.33 (s, 6H), 0.91-0.83 (m, 4H)ppm。

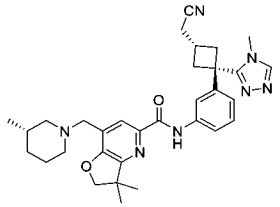
【1321】 **化合物C9**：N-(3-((1s,3R)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-7,7-二甲基-4-(((S)-3-甲基哌啶-1-基)甲基)-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-2-甲醯胺



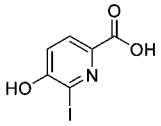
【1322】 向(S)-7,7-二甲基-4-((3-甲基哌啶-1-基)甲基)-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-2-甲酸鋰（80 mg，168.64 μmol）在DMF（1 mL）中的溶液中添加DIEA（43.59 mg，337.28 μmol）和HATU（76.95 mg，202.37 μmol）。將混合物在室溫攪拌5 min，然後添加2-((1s,3s)-3-(3-胺基苯基)-3-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)乙腈（45.08 mg，168.64 μmol）。將混合物在室溫攪拌12小時。將混合物倒入水（1 mL）中並用DCM（2 mL、1 mL）萃取。將合併的有機相過濾並濃縮，以給出殘餘物，將其藉由製備型HPLC（柱 = Waters Xbridge Prep OBD C18（150*40 mm*10 um）；流動相 = 水（NH4HCO3）-ACN，B% = 50%-80%；8 min）純化，以給出產物（26.1 mg，28.05%產率）。MS(ESI) m/e [M+1]552; 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 10.32 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.80 - 7.73 (m, 1H), 7.39 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.48 (s, 2H), 3.21 (s, 3H), 2.96 - 2.83 (m, 4H), 2.81 - 2.63 (m, 7H), 2.02 - 1.88 (m, 3H),

1.71 - 1.42 (m, 5H), 1.33 (s, 6H), 0.92 - 0.78 (m, 4H)ppm。

【1323】 **化合物C10**：3,3-二甲基-7-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}-N-{3-[(1s,3s)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-1,2,4-三唑-3-基)環丁基]苯基}-2H-呋喃并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺

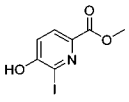


【1324】 步驟1：5-羥基-6-碘吡啶-2-甲酸



【1325】 在室溫，向5-羥基吡啶-2-甲酸（1 g，6.829 mmol，1當量，95%）在$NH_3.H2O$（30 mL，770.416 mmol，112.81當量）中的攪拌溶液中逐滴添加KI（5.97 g，34.145 mmol，5.00當量，95%）和I_2（1.82 g，6.829 mmol，1.00當量，95%）在H_2O（40 mL，4351.849 mmol，637.26當量，98%）中的溶液。將所得混合物在室溫攪拌過夜。將混合物用HCl（水溶液）酸化至pH 3。將所得混合物用EtOAc（3 x 150 mL）萃取。將合併的水層在減壓下濃縮。將粗產物不經進一步純化而直接用於下一步驟。這產生5-羥基-6-碘吡啶-2-甲酸（1 g，55.20%）

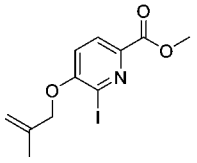
【1326】 步驟2：甲基 5-羥基-6-碘吡啶-2-甲酸酯



【1327】 在0°C，向5-羥基-6-碘吡啶-2-甲酸（1 g，3.770 mmol，1當量，99.9%）在MeOH中的攪拌溶液中逐滴添加$SOCl_2$（1.33 mL，18.021 mmol，4.78當量，98%）。將所得混合物在70°C攪拌2 h。允許混合物冷卻至室溫。將所得混合物在減壓下濃縮。將殘餘物藉由反向快速層析法在以下條件下

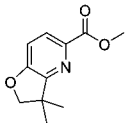
進行純化：柱，C18矽膠；流動相，在水中的MeCN（0.1% TFA），在4 min內40%至50%梯度；檢測器，UV 220 nm。這產生甲基 5-羥基-6-碘吡啶-2-甲酸酯（600 mg，53.11%）。MS：M/e 280 (M+1)。

【1328】 步驟3：甲基 6-碘-5-[(2-甲基丙-2-烯-1-基)氧基]吡啶-2-甲酸酯



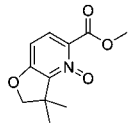
【1329】 將甲基 5-羥基-6-碘吡啶-2-甲酸酯（500 mg，1.668 mmol，1當量，93.1%）、3-溴-2-甲基丙-1-烯（250 mg，1.815 mmol，1.09當量，98%）和K_2CO_3（609 mg，4.186 mmol，2.51當量，95%）在丙酮中的溶液在60°C在氮氣氣氛下攪拌過夜。將所得混合物在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法純化，其中用PE/EA（2：1）洗脫，以提供甲基 6-碘-5-[(2-甲基丙-2-烯-1-基)氧基]吡啶-2-甲酸酯（500 mg，89.88%）。

【1330】 步驟4：甲基 3,3-二甲基-2H-呋喃并[3,2-b]吡啶-5-甲酸酯



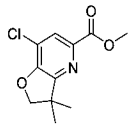
【1331】 將甲基 6-碘-5-[(2-甲基丙-2-烯-1-基)氧基]吡啶-2-甲酸酯（500 mg，1.499 mmol，1當量，99.9%）、n-Bu_3SnH（689 mg，2.249 mmol，1.50當量，95%）和AIBN（26 mg，0.150 mmol，0.10當量，95%）在甲苯中的溶液在80°C在氮氣氣氛下攪拌過夜。允許混合物冷卻至室溫。在室溫，向所得混合物中添加10% KF（水溶液）（5 mL）。將所得混合物在室溫攪拌3.5 h。將所得混合物用EtOAc（3 x 50 mL）萃取。將合併的有機層經無水Na2SO4乾燥。過濾後，將濾液在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法純化，其中用PE/EA（5：1）洗脫，以提供甲基 3,3-二甲基-2H-呋喃并[3,2-b]吡啶-5-甲酸酯（240 mg，77.16%）。

【1332】 步驟5：甲基 3,3-二甲基-4-側氧基-2H-4λ5-呋喃并[3,2-b]吡啶-5-甲酸酯



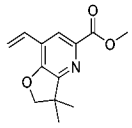
【1333】 在0°C ，向甲基 3,3-二甲基-2H-呋喃并[3,2-b]吡啶-5-甲酸酯(160 mg，0.771 mmol，1當量，99.9%）和過氧化脲（220 mg，2.222 mmol，2.88當量，95%）在DCM中的攪拌溶液中逐滴添加TFAA（0.32 mL，2.236 mmol，2.9當量，98%）。將所得混合物在室溫攪拌過夜。向混合物中添加H2O（30 mL）。將所得混合物用CH_2Cl_2（3 x 30 mL）萃取。將合併的有機層經無水Na_2SO_4乾燥。過濾後，將濾液在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法純化，其中用PE/EA（1：2）洗脫，以提供甲基 3,3-二甲基-4-側氧基-2H-4λ5-呋喃并[3,2-b]吡啶-5-甲酸酯（140 mg，81.23%）。

【1334】 步驟6：甲基 7-氯-3,3-二甲基-2H-呋喃并[3,2-b]吡啶-5-甲酸酯



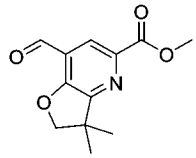
【1335】 在0°C，向甲基 3,3-二甲基-4-側氧基-2H-4λ5-呋喃并[3,2-b]吡啶-5-甲酸酯（140 mg，0.627 mmol，1當量，99.9%）在DMF中的攪拌溶液中逐滴添加POCl3（0.12 mL，1.262 mmol，2.01當量，98%）。將所得混合物在100°C在氮氣氣氛下攪拌2 h。允許混合物冷卻至室溫。將所得混合物在減壓下濃縮 。將所得混合物用水(4 mL)稀釋 。將混合物用飽和$NaHCO_3$（水溶液）鹼化至pH 8。將所得混合物用EtOAc（3 x 10 mL）萃取。將合併的有機層經無水Na2SO4乾燥。過濾後，將濾液在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法純化，其中用PE/EA（3：1）洗脫，以提供甲基 7-氯-3,3-二甲基-2H-呋喃并[3,2-b]吡啶-5-甲酸酯（110 mg，72.58%）。

【1336】 步驟7：甲基 7-乙烯基-3,3-二甲基-2H-呋喃并[3,2-b]吡啶-5-甲酸酯



【1337】 向甲基 7-氯-3,3-二甲基-2H-呋喃并[3,2-b]吡啶-5-甲酸酯（90 mg，0.372 mmol，1當量，99.9%）和乙烯基三氟硼酸鉀（63 mg，0.447 mmol，1.20當量，95%）在二噁烷（4 mL，98%）和H_2O（0.4 mL，98%）中的溶液中添加K2CO3（108 mg，0.742 mmol，2.00當量，95%）和$Pd(dppf)Cl_2$ CH_2Cl_2（35 mg，0.041 mmol，0.11當量，95%）。在100°C在氮氣氣氛下攪拌過夜後，允許混合物冷卻至室溫。將所得混合物在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法純化，其中用PE/EA（2：1）洗脫，以提供甲基 7-乙烯基-3,3-二甲基-2H-呋喃并[3,2-b]吡啶-5-甲酸酯（75 mg，86.34%）。

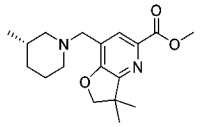
【1338】 步驟8：甲基 7-甲醯基-3,3-二甲基-2H-呋喃并[3,2-b]吡啶-5-甲酸酯



【1339】 在0°C，向甲基 7-乙烯基-3,3-二甲基-2H-呋喃并[3,2-b]吡啶-5-甲酸酯（70 mg，0.300 mmol，1當量，99.9%）在二噁烷（2 mL，98%）和H_2O（2 mL，98%）中的攪拌溶液中分批添加$K_2OsO4.2H2O$（14 mg，0.036 mmol，0.12當量，95%）和$NaIO_4$（133 mg，0.591 mmol，1.97當量，95%）。將所得混合物在室溫攪拌3 h。向所得混合物中添加水（10 mL）。將所得混合物用EtOAc（3 x 15 mL）萃取。將合併的有機層經無水Na_2SO_4乾燥。過濾後，將濾液在減壓下濃縮。將粗產物不經進一步純化而直接用

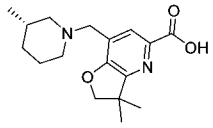
於下一步驟。這產生甲基 7-甲醯基-3,3-二甲基-2H-呋喃并[3,2-b]吡啶-5-甲酸酯（60 mg，53.18%）。

【1340】 步驟9：甲基 3,3-二甲基-7-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}-2H-呋喃并[3,2-b]吡啶-5-甲酸酯



【1341】 將甲基 7-甲醯基-3,3-二甲基-2H-呋喃并[3,2-b]吡啶-5-甲酸酯（60 mg，0.140 mmol，1當量，54.8%）和(3S)-3-甲基哌啶鹽酸鹽（42 mg，0.294 mmol，2.10當量，95%）在DCE中的溶液在70°C在氮氣氣氛下攪拌2 h。允許混合物冷卻至室溫。在室溫，向反應混合物中分批添加STAB（60 mg，0.269 mmol，1.92當量，95%）。將所得混合物在40°C再攪拌2 h。允許混合物冷卻至室溫。將所得混合物在減壓下濃縮。將殘餘物藉由反向快速層析法在以下條件下進行純化：柱，C18矽膠；流動相，在水中的MeCN（10 mmol/L NH_4HCO_3），在3 min內45%至50%梯度；檢測器，UV 254 nm。這產生甲基 3,3-二甲基-7-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}-2H-呋喃并[3,2-b]吡啶-5-甲酸酯（41 mg，92.03%）。

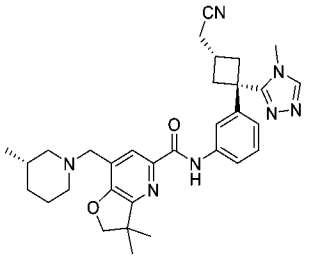
【1342】 步驟10：3,3-二甲基-7-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}-2H-呋喃并[3,2-b]吡啶-5-甲酸



【1343】 在0°C，向甲基 3,3-二甲基-7-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}-2H-呋喃并[3,2-b]吡啶-5-甲酸酯（36 mg，0.113 mmol，1當量，99.9%）在THF（1.5 mL，98%）和H_2O（0.5 mL，27.200 mmol，240.82當量，98%）中的攪拌溶液中分批添加LiOH（8 mg，0.317 mmol，2.81當量，95%）。

將所得混合物在室溫攪拌1 h。將混合物用HCl（水溶液）酸化至pH 6。將所得混合物在減壓下濃縮。將殘餘物藉由反向快速層析法在以下條件下進行純化：柱，C18矽膠；流動相，在水中的MeCN（0.1% FA），在3 min內18%至25%梯度；檢測器，UV 220 nm。這產生3,3-二甲基-7-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}-2H-呋喃并[3,2-b]吡啶-5-甲酸（23 mg，66.83%）。

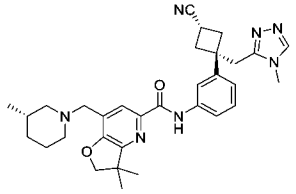
【1344】步驟11：3,3-二甲基-7-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}-N-{3-[(1s,3s)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-1,2,4-三唑-3-基)環丁基]苯基}-2H-呋喃并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺



在室溫，將3,3-二甲基-7-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}-2H-呋喃并[3,2-b]吡啶-5-甲酸（18 mg，0.059 mmol，1當量，99.9%）在DMF中的溶液用DIEA（0.03 mL，0.177 mmol，3當量，98%）和HATU（35 mg，0.087 mmol，1.48當量，95%）處理，隨後在室溫，逐滴添加在DMF中的2-[(1s,3s)-3-(3-胺基苯基)-3-(4-甲基-1,2,4-三唑-3-基)環丁基]乙腈（18 mg，0.054 mmol，0.91當量，80%）。將所得混合物在40°C攪拌過夜。將所得混合物藉由製備型HPLC在以下條件下進行純化（2#SHIMADZU（HPLC-01））：柱，XBridge Prep OBD C18柱，30*150 mm，5 μm；流動相，水（10 mmol/L NH4HCO3+0.1% NH3.H2O）和ACN（42% ACN，在8 min內直至70%）；這產生3,3-二甲基-7-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}-N-{3-[(1s,3s)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-1,2,4-三唑-3-基)環丁基]苯基}-2H-呋喃并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺（2.8 mg，8.30%）。MS：M/e 554 $(M+1)^+$。^{1}H NMR (400 MHz,

DMSO-d6) δ 10.23 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.88 - 7.83 (m, 1H), 7.83 - 7.76 (m, 1H), 7.38 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.11 - 7.04 (m, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.47 (s, 2H), 3.21 (s, 3H), 2.91 - 2.85 (m, 2H), 2.78 - 2.68 (m, 7H), 1.95 - 1.86 (m, 1H), 1.71 - 1.46 (m, 4H), 1.41 (s, 7H), 0.85 - 0.79 (m, 4H)。

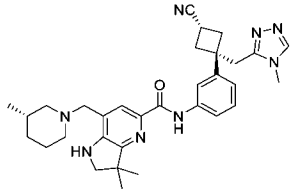
【1345】 **化合物C11**：3,3-二甲基-7-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}-N-{3-[(1r,3r)-3-氰基-1-[(4-甲基-1,2,4-三唑-3-基)甲基]環丁基]苯基}-2H-呋喃并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺



【1346】 在室溫，向3,3-二甲基-7-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}-2H-呋喃并[3,2-b]吡啶-5-甲酸（40 mg，0.131 mmol，1當量，99.9%）和DIEA（72 mg，0.529 mmol，4.03當量，95%）在DMF中的攪拌混合物中分批添加HATU（79 mg，0.197 mmol，1.50當量，95%），並分批添加(1r,3r)-3-(3-胺基苯基)-3-[(4-甲基-1,2,4-三唑-3-基)甲基]環丁烷-1-甲腈（35 mg，0.115 mmol，0.88當量，87.9%）。將所得混合物在40°C攪拌6 h。允許混合物冷卻至室溫。將粗產物（60 mg）藉由製備型HPLC在以下條件下進行純化（2#SHIMADZU（HPLC-01））：柱，XBridge Prep OBD C18柱，30*150 mm，5 μm；流動相，水（10 mmol/L NH_4HCO_3+0.1% $NH_3.H_2O$）和ACN（35% ACN，在8 min內直至65%）；檢測器；這產生3,3-二甲基-7-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}-N-{3-[(1r,3r)-3-氰基-1-[(4-甲基-1,2,4-三唑-3-基)甲基]環丁基]苯基}-2H-呋喃并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺（23.8 mg，32.51%）。MS：M/e 554 (M+1)+。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 10.12

(s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.76 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.32 - 7.21 (m, 1H), 6.67 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.48 (s, 2H), 3.30 - 3.19 (m, 3H), 2.85 (d, *J* = 8.2 Hz, 4H), 2.79 (s, 3H), 2.72 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.99 - 1.83 (m, 1H), 1.60 (d, *J* = 16.5 Hz, 4H), 1.52 - 1.38 (m, 7H), 0.96 - 0.72 (m, 4H) ppm。

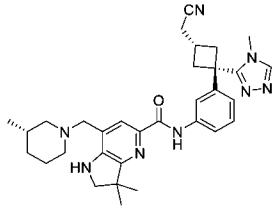
【1347】 **化合物C12**：3,3-二甲基-7-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}-N-{3-[(1r,3r)-3-氰基-1-[(4-甲基-1,2,4-三唑-3-基)甲基]環丁基]苯基}-1H,2H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺



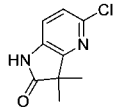
【1348】 在室溫，向3,3-二甲基-7-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}-1H,2H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲酸（40 mg，0.132 mmol，1.06當量，99.9%）在DMF中的攪拌溶液中分批添加HATU（75 mg，0.187 mmol，1.51當量，95%）和DIEA（0.07 mL，0.372 mmol，3當量，98%）。將反應混合物在40°C攪拌30 min。在室溫，向混合物中逐滴添加在DMF中的(1r,3r)-3-(3-胺基苯基)-3-[(4-甲基-1,2,4-三唑-3-基)甲基]環丁烷-1-甲腈（35 mg，0.124 mmol，1.00當量，94.5%）。將所得混合物在40°C攪拌過夜。允許混合物冷卻至室溫。將所得混合物藉由製備型HPLC在以下條件下進行純化（2#SHIMADZU（HPLC-01））：柱，XBridge Prep OBD C18柱，30*150 mm，5 μm；流動相，水（10 mmol/L NH_4HCO_3+0.1% $NH_3.H_2O$）和ACN（40% ACN，在8 min內直至70%）。這產生3,3-二甲基-7-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}-N-{3-[(1r,3r)-3-氰基-1-[(4-甲基-1,2,4-三唑-3-基)甲基]環丁基]苯基}-1H,2H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺（18.8 mg，27.24%）。

LC-MS (M+H)$^+$：553.^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.94 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.79 - 7.65 (m, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.29 - 7.16 (m, 1H), 6.68 - 6.57 (m, 1H), 6.38 - 6.30 (m, 1H), 3.43 (s, 2H), 3.37 (s, 2H), 3.27 (s, 3H), 2.94 - 2.64 (m, 9H), 1.98 - 1.81 (m, 1H), 1.75 - 1.48 (m, 5H), 1.34 (s, 6H), 0.93 - 0.77 (m, 4H)。

【1349】 **化合物C13**：3,3-二甲基-7-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}-N-{3-[(1s,3s)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-1,2,4-三唑-3-基)環丁基]苯基}-1H,2H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺

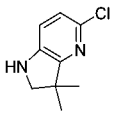


【1350】 步驟1：5-氯-3,3-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-酮



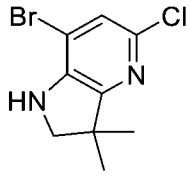
【1351】 在-78°C在氮氣氣氛下，向5-氯-1H,3H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-酮（3 g，16.906 mmol，1當量，95%）和TMEDA（12.41 g，101.436 mmol，6當量，95%）在THF中的攪拌溶液中逐滴添加n-BuLi（18.83 g，67.624 mmol，4當量，23%）。將混合物在-78°C在氮氣氣氛下攪拌1 h。在-78°C，向以上混合物中逐滴添加MeI（10.10 g，67.624 mmol，4當量，95%）。將所得混合物在室溫再攪拌1 h。將反應藉由添加0°C的飽和NH4Cl（水溶液）（100 mL）淬滅。將所得混合物用EtOAc（2 x 100 mL）萃取，經無水Na2SO4乾燥。過濾後，將濾液在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法純化，其中用PE/EA（7：1）洗脫，以提供5-氯-3,3-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-酮（2 g，52.04%）。MS：M/e 197 (M+1)+。

【1352】 步驟2：5-氯-3,3-二甲基-1H,2H-吡咯并[3,2-b]吡啶



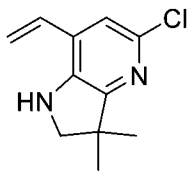
【1353】 在0°C在氮氣氣氛下，向5-氯-3,3-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-酮（1 g，4.409 mmol，1當量，86.7%）在THF中的攪拌溶液中逐滴添加BH3-Me2S（20.03 mL，17.636 mmol，4當量，8.35%）。將所得混合物在75°C在氮氣氣氛下攪拌2 h。將反應藉由添加0°C的MeOH（100 mL）和NaOH（10 mL）淬滅。將所得混合物在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法純化，其中用PE/EA（5：1）洗脫，以提供5-氯-3,3-二甲基-1H,2H-吡咯并[3,2-b]吡啶（700 mg，86.83%）。MS：M/e 183 (M+1)+。

【1354】 步驟3：7-溴-5-氯-3,3-二甲基-1H,2H-吡咯并[3,2-b]吡啶



【1355】 在0°C，向5-氯-3,3-二甲基-1H,2H-吡咯并[3,2-b]吡啶（700 mg，3.829 mmol，1當量，99.9%）在DCM中的攪拌溶液中添加NBS（860.77 mg，4.595 mmol，1.20當量，95%）。將所得混合物在0°C在氮氣氣氛下攪拌30 min。將反應藉由添加0°C的水/冰（50 mL）淬滅。將所得混合物用CH2Cl2（2 x 50 mL）萃取。將合併的有機層用鹽水（1x100 mL）洗滌，經無水Na2SO4乾燥。過濾後，將濾液在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法純化，其中用PE/EA（9：1）洗脫，以提供7-溴-5-氯-3,3-二甲基-1H,2H-吡咯并[3,2-b]吡啶（600 mg，59.86%）。MS：M/e 261 (M+1)+。

【1356】 步驟4：5-氯-7-乙烯基-3,3-二甲基-1H,2H-吡咯并[3,2-b]吡啶

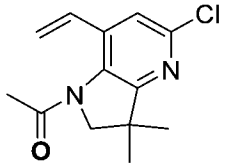


【1357】 在室溫，向7-溴-5-氯-3,3-二甲基-1H,2H-吡咯并[3,2-b]吡啶（600

mg，2.292 mmol，1當量，99.9%）和2-乙烯基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷（743.10 mg，4.584 mmol，2當量，95%）在1,4-二噁烷/H2O中的攪拌溶液中添加K2CO3（1000.19 mg，6.876 mmol，3當量，95%）和Pd(dppf)Cl2CH2Cl2（196.51 mg，0.229 mmol，0.1當量，95%）。將所得混合物在100°C在氮氣氣氛下攪拌2 h。允許混合物冷卻至室溫。將所得混合物在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法純化，其中用PE/EA（9：1）洗脫，以提供5-氯-7-乙烯基-3,3-二甲基-1H,2H-吡咯并[3,2-b]吡啶（300 mg，62.66%）。

MS：M/e 209 $(M+1)^+$

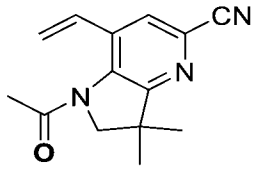
【1358】 步驟5：1-{5-氯-7-乙烯基-3,3-二甲基-2H-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基}乙酮



【1359】 在0°C在氮氣氣氛下，向5-氯-7-乙烯基-3,3-二甲基-1H,2H-吡咯并[3,2-b]吡啶（300 mg，1.436 mmol，1當量，99.9%）、TEA（183.57 mg，1.723 mmol，1.2當量，95%）和DMAP（18.47 mg，0.144 mmol，0.1當量，95%）在DCM中的攪拌溶液中逐滴添加乙醯氯（130.53 mg，1.580 mmol，1.1當量，95%）。將所得混合物在室溫在氮氣氣氛下攪拌過夜。將反應藉由添加0°C的飽和NH4Cl（水溶液）（10 mL）淬滅。將所得混合物用CH2Cl2（2 x 10 mL）萃取。將合併的有機層用鹽水（1 x 20 mL）洗滌，經無水Na2SO4乾燥。過濾後，將濾液在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法純化，其中用PE/EA（5：1）洗脫，以提供1-{5-氯-7-乙烯基-3,3-二甲基-2H-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基}乙酮（200 mg，54.43%）。MS：M/e 251

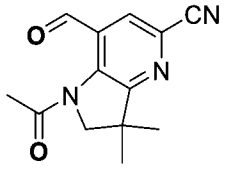
$(M+1)^+$。

【1360】 步驟6：1-乙醯基-7-乙烯基-3,3-二甲基-2H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲腈



【1361】 在室溫，向1-{5-氯-7-乙烯基-3,3-二甲基-2H-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基}乙酮（190 mg，0.757 mmol，1當量，99.9%）和Zn(CN)2（187.14 mg，1.514 mmol，2當量，95%）在DMA中的溶液中添加tBuXPhos Pd G3（63.30 mg，0.076 mmol，0.1當量，95%）和Zn（10.42 mg，0.151 mmol，0.2當量，95%）。將所得混合物在130°C在氮氣氣氛下攪拌4 h。允許混合物冷卻至室溫。將所得混合物用EtOAc（10 mL）稀釋。將殘餘物用鹽水（2 x 10 mL）洗滌。將所得混合物在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法純化，其中用PE/EA（5：1）洗脫，以提供1-乙醯基-7-乙烯基-3,3-二甲基-2H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲腈（90 mg，49.22%）。MS：M/e 242 $(M+1)^+$。

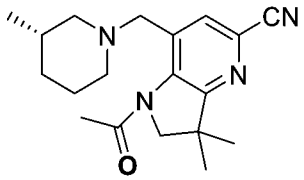
【1362】 步驟7：1-乙醯基-7-甲醯基-3,3-二甲基-2H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲腈



【1363】 在室溫，向1-乙醯基-7-乙烯基-3,3-二甲基-2H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲腈（60 mg，0.248 mmol，1當量，99.9%）在丙酮/H2O中的攪拌溶液中添加NMO（45.95 mg，0.372 mmol，1.5當量，95%）和K2OsO4.2H2O（9.63 mg，0.025 mmol，0.10當量，95%）。將所得混合物在室溫攪拌4 h。將反應藉由添加室溫下的水（20 mL）淬滅。將所得混合物用EtOAc（2

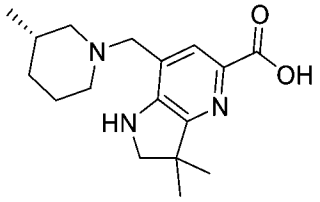
x 20 mL）萃取，經無水Na2SO4乾燥。過濾後，將濾液在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法純化，其中用PE/EA（1：1）洗脫，以提供1-乙醯基-7-甲醯基-3,3-二甲基-2H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲腈（40 mg，66.13%）。MS：M/e 244 $(M+1)^+$。

【1364】 步驟8：1-乙醯基-3,3-二甲基-7-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}-2H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲腈



【1365】 將1-乙醯基-7-甲醯基-3,3-二甲基-2H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲腈（40 mg，0.164 mmol，1當量，99.9%）和(3S)-3-甲基哌啶鹽酸鹽（46.91 mg，0.328 mmol，2當量，95%）在DCE中的溶液在70°C在氮氣氣氛下攪拌過夜。在室溫，向以上混合物中添加STAB（54.97 mg，0.246 mmol，1.5當量，95%）。將所得混合物在室溫再攪拌3 h。將所得混合物在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法純化，其中用CH2Cl2/MeOH（10：1）洗脫，以提供1-乙醯基-3,3-二甲基-7-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}-2H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲腈（30 mg，55.89%）。MS：M/e 327 $(M+1)^+$。

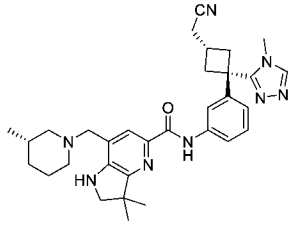
【1366】 步驟9：3,3-二甲基-7-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}-1H,2H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲酸



【1367】 在室溫，向1-乙醯基-3,3-二甲基-7-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}-2H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲腈（25 mg，0.077 mmol，1當量，99.9%）在H2O中的攪拌溶液中添加H2SO4（1.2 mL，22.064 mmol，288.40當量，

98%）。將所得混合物在100°C攪拌4 h。允許混合物冷卻至0°C。將混合物用飽和NaHCO3（水溶液）中和至pH 5。將所得混合物在真空下濃縮。將所得混合物用MeOH（10 mL）稀釋。將所得混合物過濾，將濾餅用MeOH（2 x 3 mL）洗滌。將濾液在減壓下濃縮。將殘餘物藉由反向快速層析法在以下條件下進行純化：柱，C18矽膠；流動相，在水中的MeCN（0.1% HCl），在10 min內10%至30%梯度；檢測器，UV 254 nm。這產生3,3-二甲基-7-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}-1H,2H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲酸（20 mg，86.07%）。MS：M/e 304 $(M+1)^+$

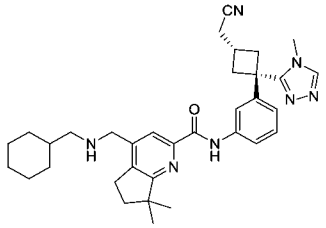
【1368】步驟10：3,3-二甲基-7-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}-N-{3-[(1s,3s)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-1,2,4-三唑-3-基)環丁基]苯基}-1H,2H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺



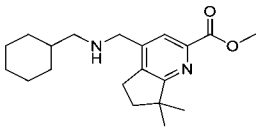
【1369】在室溫，向3,3-二甲基-7-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}-1H,2H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲酸（15 mg，0.049 mmol，1當量，99.9%）和DIEA（20.16 mg，0.147 mmol，3當量，95%）在DMF中的攪拌溶液中添加HATU（29.65 mg，0.074 mmol，1.5當量，95%）。將所得混合物在室溫攪拌10 min。在室溫，向以上混合物中添加2-[(1s,3s)-3-(3-胺基苯基)-3-(4-甲基-1,2,4-三唑-3-基)環丁基]乙腈（13.22 mg，0.049 mmol，1當量，99.9%）。將所得混合物在室溫再攪拌4 h。將粗產物藉由手性製備型HPLC在以下條件下進行純化（2#SHIMADZU（HPLC-01））：柱，XBridge Prep OBD C18柱，30*150 mm，5 μm；流動相，水（10 mmol/L NH4HCO3+0.1% NH3.H2O）和ACN（46% ACN，在8 min內直至76%）；檢測器，UV；獲

得呈α型的產物。這產生3,3-二甲基-7-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}-N-{3-[(1s,3s)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-1,2,4-三唑-3-基)環丁基]苯基}-1H,2H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺（8.9 mg，32.28%）。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 10.04 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.79 - 7.67 (m, 2H), 7.35 (t, *J*= 7.9 Hz, 1H), 7.02 (d, *J*= 7.9 Hz, 1H), 6.33 (s, 1H), 3.43 (s, 2H), 3.37 (s, 2H), 3.21 (d, *J*= 2.0 Hz, 3H), 2.89 (s, 2H), 2.79 - 2.68 (m, 7H), 1.89 (t, *J*= 11.1 Hz, 1H), 1.62 (d, *J*= 10.4 Hz, 5H), 1.34 (d, *J* = 2.1 Hz, 6H), 0.87 - 0.79 (m, 4H)。MS：M/e 553 $(M+1)^+$。

【1370】 **化合物C14**：N-(3-((1s,3s)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-4-(((環己基甲基)胺基)甲基)-7,7-二甲基-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-2-甲醯胺



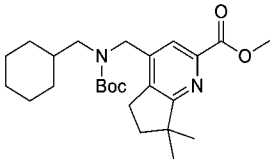
【1371】 步驟1：甲基 4-(((環己基甲基)胺基)甲基)-7,7-二甲基-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-2-甲酸酯



【1372】 向甲基 4-甲醯基-7,7-二甲基-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-2-甲酸酯（200 mg，0.857 mmol）在DCM（2 mL）中的溶液中添加環己基甲胺（97.06 mg，0.857 mmol）、$NaBH(OAc)_3$（363.44 mg，1.71 mmol）。將所得混合物在20°C攪拌12小時，然後用H_2O（1 mL）淬滅並用DCM（3 mL、1 mL）萃取。將合併的有機層經Na_2SO_4乾燥。過濾並濃縮後，將所得殘餘物藉由製備型TLC（SiO_2，PE : EA = 10/1）純化，以給出產物（150

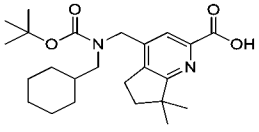
mg，53%產率）。MS：M/e 331 $(M+1)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 7.95 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.78 (s, 2H), 2.88 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.47 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.02 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.85 - 1.64 (m, 5H), 1.54 - 1.43 (m, 1H), 1.35 (s, 6H), 1.33 - 1.11 (m, 4H), 1.00 - 0.87 (m, 2H) ppm。

【1373】 步驟2：甲基 4-(((三級丁氧基羰基)(環己基甲基)胺基)甲基)-7,7-二甲基-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-2-甲酸酯



【1374】 向甲基 4-(((環己基甲基)胺基)甲基)-7,7-二甲基-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-2-甲酸酯（150 mg，0.453 mmol）在THF（2 mL）中的溶液中添加TEA（137.79 mg，1.36 mmol）、Boc_2O（198.13 mg，0.908 mmol）。將所得混合物在20°C攪拌2小時，然後用H_2O（1 mL）淬滅並用EtOAc（3 mL、1 mL）萃取。將合併的有機層經Na_2SO_4乾燥。過濾並濃縮後，將所得殘餘物藉由製備型TLC（SiO_2，PE : EA = 10/1）純化，以給出產物（130 mg，67%產率）。MS：M/e 431 $(M+1)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 7.79 - 7.70 (m, 1H), 4.47 - 4.34 (m, 2H), 3.98 - 3.96 (m, 3H), 3.17 - 3.03 (m, 2H), 2.83 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.09 - 1.98 (m, 3H), 1.75 - 1.65 (m, 5H), 1.56 - 1.46 (m, 6H), 1.35 (s, 9H), 1.23 - 1.15 (m, 3H), 0.99 - 0.89 (m, 2H) ppm。

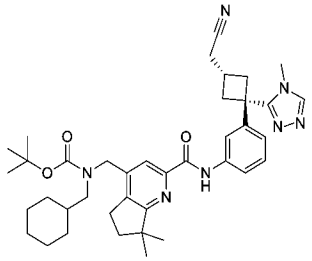
【1375】 步驟3：4-(((三級丁氧基羰基)(環己基甲基)胺基)甲基)-7,7-二甲基-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-2-甲酸



【1376】 向甲基 4-(((三級丁氧基羰基)(環己基甲基)胺基)甲基)-7,7-二甲

基-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-2-甲酸酯（130 mg，301.92 μmol）在MeOH/THF/H_2O(0.5 mL/0.5 mL/0.5 mL)中的溶液中添加LiOH.H_2O(15.2 mg，362.3 μmol）。將混合物在室溫攪拌12小時。將混合物過濾並濃縮，以給出粗產物(130 mg，粗品），將其不經純化而用於下一步驟。MS：M/e 417 $(M+1)^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.66 - 7.56 (m, 1H), 4.37 (s, 2H), 3.14 - 2.98 (m, 2H), 2.81 - 2.72 (m, 2H), 1.91 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.72 - 1.55 (m, 6H), 1.53 - 1.35 (m, 5H), 1.28 - 1.09 (m, 13H), 0.88 (d, J = 10.0 Hz, 2H) ppm。

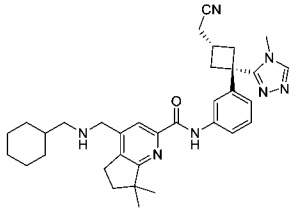
【1377】 步驟4：三級丁基 ((2-((3-((1s,3s)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)胺基甲醯基)-7,7-二甲基-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-4-基)甲基)(環己基甲基)胺基甲酸酯



【1378】 向4-(((三級丁氧基羰基)(環己基甲基)胺基)甲基)-7,7-二甲基-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-2-甲酸（130 mg，265.27 μmol）在DMF（2 mL）中的溶液中添加DIEA（68.57 mg，530.54 μmol）和HATU（121.04 mg，318.33 μmol）。將混合物在室溫攪拌5 min，然後添加2-((1s,3s)-3-(3-胺基苯基)-3-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)乙腈（70.91 mg，265.27 μmol）。將混合物在室溫攪拌12小時。將混合物倒入水(1 mL)中並用DCM（2 mL、1 mL）萃取。將合併的有機相過濾並濃縮，以給出殘餘物，將其藉由製備型HPLC（柱 = Waters Xbridge Prep OBD C18（150*40 mm*10 um）；流動相 = 水（NH_4HCO_3）-ACN，B% = 25%-55%；8 min）純化，

以給出產物（100 mg，56.61%產率）。MS：M/e 666 $(M+1)^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.33 (s, 1H), 8.35 - 8.29 (m, 1H), 7.84 (br s, 1H), 7.80 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.74 - 7.66 (m, 1H), 7.38 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.11 - 7.06 (m, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.21 (s, 3H), 3.15 - 3.06 (m, 2H), 2.90 - 2.85 (m, 4H), 2.75 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.70 (s, 2H), 2.01 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.69 - 1.59 (m, 6H), 1.44 (s, 4H), 1.33 (s, 9H), 1.22 (s, 4H), 1.14 (d, J = 8 Hz, 2H), 0.95 - 0.87 (m, 2H) ppm。

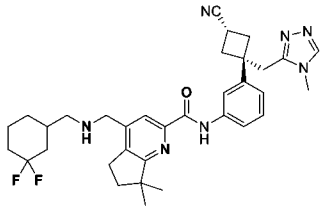
【1379】 步驟5：N-(3-((1s,3s)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-4-(((環己基甲基)胺基)甲基)-7,7-二甲基-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-2-甲醯胺



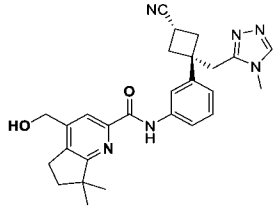
【1380】 在0°C，向三級丁基 ((2-((3-((1s,3s)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)胺基甲醯基)-7,7-二甲基-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-4-基)甲基)(環己基甲基)胺基甲酸酯（50 mg，75.09 μmol）在DCM（1 mL）中的溶液中添加TMSI（75.13 mg，375.54 μmol）。將混合物倒入水（2 mL）中並用DCM（4 mL、2 mL）萃取。將合併的有機相過濾並濃縮，以給出殘餘物，將其藉由製備型HPLC（柱 = Waters Xbridge Prep OBD C18（150*40 mm*10 um）；流動相 = 水（NH_4HCO_3）-ACN，B% = 25%-55%；8 min）純化，以給出產物（11.92 mg，28.06%產率）。MS：M/e 566 $(M+1)^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.32 (s, 1H), 8.34 - 8.28 (m, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.79 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 8 Hz, 1H), 3.72 (s, 2H), 3.21 (s, 3H),

2.93 - 2.85 (m, 4H), 2.75 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 2.71 - 2.68 (m, 2H), 2.36 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.99 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.77 (d, *J* = 12 Hz, 2H), 1.66 (d, *J* = 12.8 Hz, 3H), 1.48 - 1.37 (m, 1H), 1.32 (s, 6H), 1.26 - 1.10 (m, 4H), 0.96 - 0.82 (m, 2H) ppm。

【1381】 **化合物C15**：N-(3-((1r,3r)-3-氰基-1-((4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)環丁基)苯基)-4-((((3,3-二氟環己基)甲基)胺基)甲基)-7,7-二甲基-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-2-甲醯胺



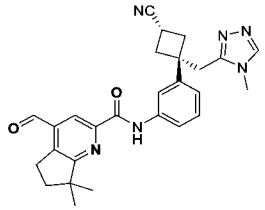
【1382】 步驟1：N-(3-((1r,3r)-3-氰基-1-((4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)環丁基)苯基)-4-(羥基甲基)-7,7-二甲基-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-2-甲醯胺



【1383】 向4-(羥基甲基)-7,7-二甲基-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-2-甲酸鋰（350 mg，1.23 mmol，80%）和(1r,3r)-3-(3-胺基苯基)-3-((4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)環丁烷-1-甲腈（395.38 mg，1.48 mmol）在DMF（5 mL）中的混合物中添加HATU（609.21 g，1.6 mmol）和DIEA（477.88 g，3.7 mmol）。將混合物在30°C攪拌2小時。將混合物倒入水（10 mL）中並用DCM（30 mL、10 mL）萃取。將合併的有機相過濾並濃縮，以給出殘餘物，將其藉由柱層析法（SiO_2，二氯甲烷/甲醇 = 50/1至10/1）純化，以給出產物（330 mg，57%產率）。MS：M/e 471 $(M+1)^+$。^1H NMR (400 MHz,

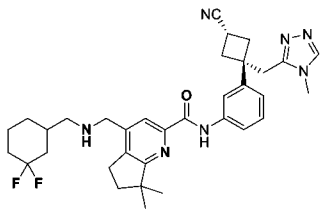
DMSO-d_6) δ ppm 10.24 (s, 1 H), 8.19 (s, 1 H), 8.03 (s, 1 H), 7.80 (d, *J*=7.64 Hz, 1 H), 7.52 (s, 1 H), 7.20 - 7.33 (m, 1 H), 6.70 (br d, *J*=7.52 Hz, 1 H), 5.50 (s, 1 H), 4.57 (s, 2 H), 3.19 - 3.32 (m, 4 H), 2.82 - 2.93 (m, 5H), 1.98 - 2.06 (m, 2 H), 1.33 (s, 6 H), 1.21 - 1.28 (m, 3 H)。

【1384】 步驟2：N-(3-((1r,3r)-3-氰基-1-((4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)環丁基)苯基)-4-甲醯基-7,7-二甲基-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-2-甲醯胺



【1385】 將N-(3-((1r,3r)-3-氰基-1-((4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)環丁基)苯基)-4-(羥基甲基)-7,7-二甲基-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-2-甲醯胺（150 mg，318.76 μmol）、DMP（405.60 mg，956.27 μmol）、DCM（4 ml）的混合物在20°C攪拌12小時。將混合物倒入水（50 mL）中並用DCM（30 mL、10 mL）萃取，調節至pH = 7-8，將合併的有機相過濾並用飽和Na_2SO_3水溶液（30 mL、10 mL）洗滌，濃縮，以給出殘餘物（200 mg，粗品）。MS：M/e 469 $(M+1)^+$。

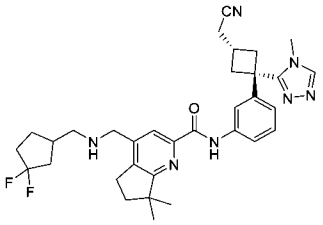
【1386】 步驟3：N-(3-((1r,3r)-3-氰基-1-((4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)環丁基)苯基)-4-((((3,3-二氟環己基)甲基)胺基)甲基)-7,7-二甲基-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-2-甲醯胺



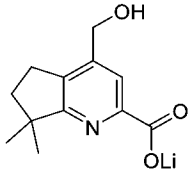
【1387】 在20°C，向N-(3-((1r,3r)-3-氰基-1-((4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-

基)甲基)環丁基)苯基)-4-甲醯基-7,7-二甲基-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-2-甲醯胺（20 mg，42.68 μmol）、(3,3-二氟環己基)甲胺鹽酸鹽（15.85 mg，85.37 μmol）和TEA（8.64 mg，85.37 μmol）在DCM（0.5 mL）中的混合物中一次性添加$NaBH(OAc)_3$（27.14 mg，128.05 μmol）。將混合物在20°C攪拌12小時。將混合物倒入水（1 mL）中並用DCM（3 mL、1mL）萃取。將合併的有機相用鹽水，經Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮，以給出殘餘物，將其藉由製備型HPLC（柱 = Waters Xbridge Prep OBD C18（150*40 mm*10 um）；流動相 = 水（NH_4HCO_3）-ACN，B% = 25%-55%；8 min）純化，以給出產物（2.15 mg，8.37%產率）。MS：M/e 602 $(M+1)^+$; ^{1}H NMR (400 MHz,DMSO-d_6) δ 10.23 (s, 1H), 8.20 - 8.15 (m, 1H), 8.04 - 7.98 (m, 1H), 7.78 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.27 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.69 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.28 (s, 2H), 3.26 - 3.21 (m, 2H), 3.17 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 2.92 - 2.83 (m, 7H), 2.81 (s, 3H), 2.00 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.81 - 1.66 (m, 4H), 1.53 - 1.37 (m, 3H), 1.33 (s, 6H) ppm。

【1388】 **化合物C16**：N-(3-((1s,3s)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-4-((((3,3-二氟環戊基)甲基)胺基)甲基)-7,7-二甲基-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-2-甲醯胺

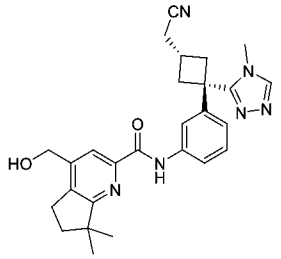


【1389】 步驟1：4-(羥基甲基)-7,7-二甲基-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-2-甲酸鋰



【1390】 向甲基 4-(羥基甲基)-7,7-二甲基-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-2-甲酸酯（4 g，17.00 mmol）在MeOH/THF/H_2O（2 mL/2 mL/2 mL）中的溶液中添加LiOH.H_2O（856.07 mg，20.40 mmol）。將混合物在室溫攪拌12小時。將混合物過濾並濃縮，以給出粗產物（3.5 g，粗品），將其不經純化而用於下一步驟。MS：M/e 222 $(M+1)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.97 (s, 1H), 4.52 (br s, 2H), 2.83 - 2.68 (m, 2H), 1.89 (br t, J = 8.0 Hz, 2H), 1.17 (br s, 6H)

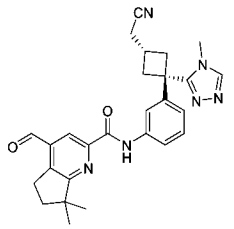
【1391】 步驟2：N-(3-((1s,3s)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-4-(羥基甲基)-7,7-二甲基-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-2-甲醯胺



【1392】 向4-(羥基甲基)-7,7-二甲基-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-2-甲酸鋰（254.95 mg，1.12 mmol）在DMF（4 mL）中的溶液中添加DIEA（290.08 mg，2.24 mmol）和HATU（512.03 mg，1.35 mmol）。將混合物在室溫攪拌5 min，然後添加2-((1s,3s)-3-(3-胺基苯基)-3-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)乙腈（300.00 mg，1.12 mmol）。將混合物在室溫攪拌12小時。將混合物倒入水（10 mL）中並用DCM（30 mL、10 mL）萃取。將合併的有機相過濾並濃縮，以給出殘餘物，將其藉由柱層析法（SiO_2，EA/MeOH = 100/1至0/1）純化，以給出產物（300 mg，56.81%產率）。MS：M/e 471 $(M+1)^+$。

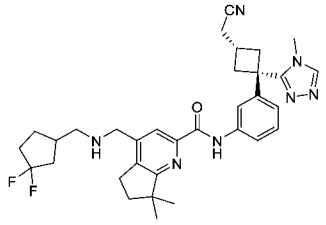
【1393】 步驟3：N-(3-((1s,3s)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-

基)環丁基)苯基)-4-甲醯基-7,7-二甲基-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-2-甲醯胺



【1394】 在20°C在N_2下，向N-(3-((1s,3s)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-4-(羥基甲基)-7,7-二甲基-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-2-甲醯胺（200 mg，425.01 μmol）在DCM（2 mL）中的混合物中一次性添加DMP（540.80 mg，1.28 mmol）。將混合物在20°C攪拌並攪拌1小時。將殘留試劑藉由添加Na_2SO_3水溶液淬滅。將水溶液用$NaHCO_3$水溶液中和並用EtOAc萃取。將有機層用鹽水，經Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮，以給出粗產物（200 mg，粗品），將其不經純化而用於下一步驟。MS：M/e 469 $(M+1)^+$。

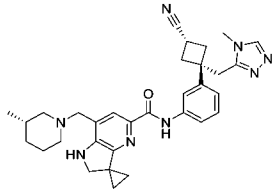
【1395】 步驟4：N-(3-((1s,3s)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-4-((((3,3-二氟環戊基)甲基)胺基)甲基)-7,7-二甲基-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-2-甲醯胺



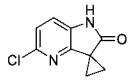
【1396】 向N-(3-((1s,3s)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-4-甲醯基-7,7-二甲基-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-2-甲醯胺（30 mg，64.0 umol）、(3,3-二氟環戊基)甲胺鹽酸鹽（16.5 mg，96.0 umol）在DCM（10 mL）中的溶液中添加$NaBH(OAc)_3$（33.9 mg，160.1 umol）。將混合物在20°C攪拌16小時。將反應濃縮。將粗品藉由製備型HPLC（柱 =

Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40 mm*10 um；流動相 = 水（NH_4HCO_3）-ACN，B% = 45%-65%；8 min）純化，以給出產物（2.3 mg，產率：6%）。MS：M/e 588 $(M+1)^+$。1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.32 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.39 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.74 (s, 2H), 3.21 (s, 3H), 2.93 - 2.85 (m, 4H), 2.80 - 2.66 (m, 6H), 2.34 - 2.18 (m, 3H), 2.16 - 2.03 (m, 2H), 2.00 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.95 - 1.72 (m, 3H), 1.53 - 1.40 (m, 1H), 1.33 (s, 6H)。

【1397】 **化合物C17**：N-(3-((1r,3S)-3-氰基-1-((4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)環丁基)苯基)-7'-(((S)-3-甲基哌啶-1-基)甲基)-1',2'-二氫螺[環丙烷-1,3'-吡咯并[3,2-b]吡啶]-5'-甲醯胺

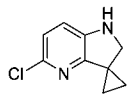


【1398】 步驟A：5'-氯螺[環丙烷-1,3'-吡咯并[3,2-b]吡啶]-2'(1'H)-酮



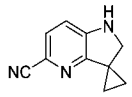
【1399】 將5-氯-1,3-二氫-2H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-酮（1 g，10 mmol）、三氟甲磺酸鋅（2.2 g，5.9 mmol）和乙烯基二苯基銃三氟甲磺酸鹽（2.5 g，7 mmol）在DMF（10 mL）中的混合物在室溫在空氣氣氛下攪拌30 min，然後添加DBU（2.7 g，17.7 mmol）並在室溫攪拌過夜。將反應混合物藉由飽和NH_4Cl水溶液（20 mL）（20 mL）淬滅並用EtOAc（50 mL x 3）萃取。將有機層乾燥，濃縮並藉由CombiFlash（PE：EtOAc = 70%）純化，以給出產物（850 mg，74%）。MS：M/e 195 $(M+1)^+$。

【1400】 步驟B：5'-氯-1',2'-二氫螺[環丙烷-1,3'-吡咯并[3,2-b]吡啶]



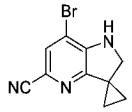
【1401】 在0°C，向5'-氯螺[環丙烷-1,3'-吡咯并[3,2-b]吡啶]-2'(1'H)-酮（1.9 g，9.8 mmol）在甲苯（20 mL）中的溶液中逐滴添加Red-Al（28 mL，3.5 M，在甲苯中，98 mmol）。將反應混合物在50°C攪拌過夜。將反應藉由羅謝爾試劑（50 mL）淬滅並用EtOAc（100 mL x 2）萃取。將合併的有機相濃縮並藉由combiflash（PE：EtOAc = 70%）純化，以給出所需產物（1.5 g，85%）。MS：M/e 181 $(M+1)^+$。

【1402】 步驟C：1',2'-二氫螺[環丙烷-1,3'-吡咯并[3,2-b]吡啶]-5'-甲腈



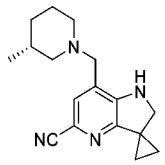
【1403】 將5'-氯-1',2'-二氫螺[環丙烷-1,3'-吡咯并[3,2b]吡啶]（1.5 g，8.3 mmol）、$Zn(CN)_2$（1.9 g，16.6 mmol）和tBuXPhos Pd G3（320 mg，0.4 mmol）在THF（30 mL）中的混合物在50°C在N_2氣氛下攪拌過夜。將反應混合物冷卻至室溫並過濾。將濾液濃縮並藉由CombiFlash（PE：EtOAc = 70%）純化，以給出所需產物（1.2 g，83%）。MS：M/e 172 $(M+1)^+$。

【1404】 步驟D：7'-溴-1',2'-二氫螺[環丙烷-1,3'-吡咯并[3,2-b]吡啶]-5'-甲腈



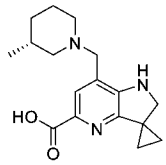
【1405】 在0°C，向1',2'-二氫螺[環丙烷-1,3'-吡咯并[3,2-b]吡啶]-5'-甲腈（1.2 g，7 mmol）在ACN（20 mL）中的溶液中逐滴添加NBS（1.36 g，7.7 mmol，溶解於ACN）。將反應混合物在0°C攪拌30 min。將反應藉由H_2O（20 mL）淬滅並用EtOAc（50 mL x 2）萃取。將合併的有機相濃縮並藉由combiflash（PE：EtOAc = 85%）純化，以給出所需產物（1.5 g，85%）。MS：M/e 250 $(M+1)^+$。

【1406】 步驟E：(R)-7'-((3-甲基哌啶-1-基)甲基)-1',2'-二氫螺[環丙烷-1,3'-吡咯并[3,2-b]吡啶]-5'-甲腈



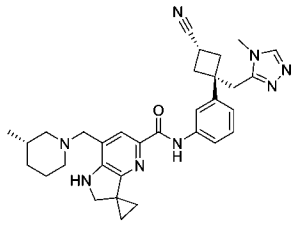
【1407】 將7'-溴-1',2'-二氫螺[環丙烷-1,3'-吡咯并[3,2-b]吡啶]-5'-甲腈（120 mg，0.5 mmol）、(R)-三氟((3-甲基哌啶-1-基)甲基)硼酸鉀（220 mg，1 mmol）、s-Phos（40 mg，0.1 mmol）、$Pd(OAc)_2$（12 mg，0.05 mmol）和Cs_2CO_3（330 mg，1 mmol）在二噁烷（3 mL）中的混合物在100°C在N_2氣氛下攪拌過夜。將反應混合物冷卻至室溫並過濾。將濾液濃縮並藉由CombiFlash（PE : EtOAc = 20%）純化，以給出所需產物（40 mg，30%）。MS：M/e 283 $(M+1)^+$。

【1408】 步驟F：(R)-7'-((3-甲基哌啶-1-基)甲基)-1',2'-二氫螺[環丙烷-1,3'-吡咯并[3,2-b]吡啶]-5'-甲酸



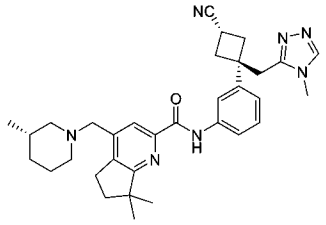
【1409】 將(R)-7'-((3-甲基哌啶-1-基)甲基)-1',2'-二氫螺[環丙烷-1,3'-吡咯并[3,2-b]吡啶]-5'-甲腈（40 mg，0.14 mmol）、NaOH水溶液（0.5 mL，10 N，5 mmol）在EtOH（1 mL）中的混合物在100°C在N_2氣氛下攪拌過夜。將反應混合物冷卻至室溫並藉由6 N HCl酸化至pH = 8。將所得混合物濃縮並藉由CombiFlash（C18，ACN : H_2O = 5%）純化，以給出所需產物（20 mg，47%）。MS：M/e 302 $(M+1)^+$。

【1410】 步驟G：N-(3-((1r,3S)-3-氰基-1-((4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)環丁基)苯基)-7'-(((S)-3-甲基哌啶-1-基)甲基)-1',2'-二氫螺[環丙烷-1,3'-吡咯并[3,2-b]吡啶]-5'-甲醯胺



【1411】 向(R)-7'-((3-甲基哌啶-1-基)甲基)-1',2'-二氫螺[環丙烷-1,3'-吡咯并[3,2-b]吡啶]-5'-甲酸（20 mg，0.07 mmol）和(1r,3r)-3-(3-胺基苯基)-3-((4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)環丁烷-1-甲腈（30 mg，0.1 mmol）和DIEA（40 mg，0.3 mmol）在DMF（1 mL）中的溶液中添加HATU（40 mg，0.1 mmol）。將反應混合物在室溫攪拌2小時。將反應藉由H_2O（5 mL）淬滅，用DCM萃取（10 mL x 2）萃取。將有機相濃縮並藉由製備型HPLC純化，以給出所需產物（1.19 mg，3%，FA鹽）。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.16 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.62 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.27 (t, *J*=7.8 Hz, 1H), 6.74 (d, *J*=7.5 Hz, 1H), 3.85 (s, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.44 (s, 2H), 3.14 - 3.02 (m, 3H), 3.01 - 2.97 (m, 4H), 2.79 (s, 3H), 2.40 - 2.37 (m, 1H), 2.11 - 2.07 (m, 1H), 1.79 - 1.67 (m, 4H), 1.42 - 1.37 (m, 2H), 1.09 - 1.03 (m, 3H), 0.94 - 0.93 (m, 3H)。ppm。MS：M/e 551 $(M+1)^+$。

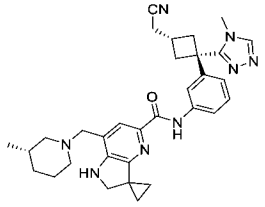
【1412】 **化合物C18**：N-(3-((1s,3R)-3-氰基-1-((4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)環丁基)苯基)-7,7-二甲基-4-(((S)-3-甲基哌啶-1-基)甲基)-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-2-甲醯胺



【1413】 在25°C在N_2下，向(S)-7,7-二甲基-4-((3-甲基哌啶-1-基)甲基)-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-2-甲酸（50 mg，165 umol）在DMF（2 mL）中的溶液中添加DIEA（25.6 mg，198 umol）、HATU（94.3 mg，248 umol）

和(1s,3s)-3-(3-胺基苯基)-3-((4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)環丁烷-1-甲腈（44.2 mg，165 umol）。將混合物在25°C在N_2下攪拌1小時。將混合物藉由製備型HPLC（柱 = Waters Xbridge BEH C18 100*30 mm*10 um；流動相，水（NH_4HCO_3）-ACN，B% = 45%-65%；8 min）純化，以給出產物（39 mg，43%產率）。MS：M/e 552 $(M+1)^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.23 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.72-7.74 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.23-7.27 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.52-6.53 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 3.73-3.77 (m, 1H), 3.50 (s, 2H), 3.23 (s, 2H), 3.01-3.06 (m, 2H), 2.89-2.93 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.68-2.72 (m, 5H), 2.58 - 2.64 (m, 2H), 1.92-2.02 (m, 3H), 1.60 - 1.71 (m, 4H), 1.46 - 1.56 (m, 1H), 1.34 (s, 6H), 0.80 - 0.97 (m, 4H)。

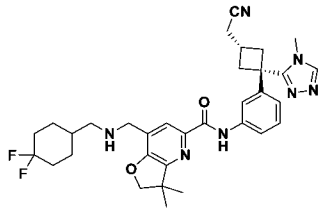
【1414】 **化合物C19**：N-(3-((1s,3R)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3yl)環丁基)苯基)-7'-(((S)-3-甲基哌啶-1-基)甲基)-1',2'-二氫螺[環丙烷-1,3'-吡咯并[3,2-b]吡啶]-5'-甲醯胺



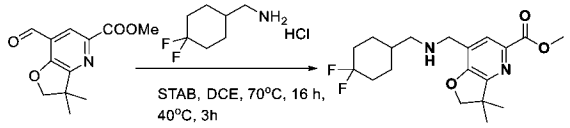
【1415】 向(R)-7'-((3-甲基哌啶-1-基)甲基)-1',2'-二氫螺[環丙烷-1,3'-吡咯并[3,2-b]吡啶]-5'-甲酸（20 mg，0.07 mmol）和2-((1s,3s)-3-(3-胺基苯基)-3-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)乙腈（30 mg，0.1 mmol）和DIEA（40 mg，0.3 mmol）在DMF（1 mL）中的溶液中添加HATU（40 mg，0.1 mmol）。將反應混合物在室溫攪拌2小時。將反應藉由H_2O（5 mL）淬滅，用DCM萃取（10 mL x 2）萃取。將有機相濃縮並藉由製備型HPLC純化，以給出所需產物（2.01 mg，6%，FA鹽）。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD)

δ 8.31 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.39 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 3.84 (s, 2H), 3.73 (s, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.15 - 2.77 (m, 8H), 2.65 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.33 - 2.30 (m, 1H), 2.03 - 1.99 (m, 1H), 1.77 - 1.65 (m, 4H), 1.44 - 1.40 (m, 2H), 1.08 - 1.02 (m, 3H), 0.92 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H) ppm。MS：M/e 551 $(M+1)^+$

【1416】 **化合物C20**：N-(3-((1s,3s)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-7-((((4,4-二氟環己基)甲基)胺基)甲基)-3,3-二甲基-2,3-二氫呋喃并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺



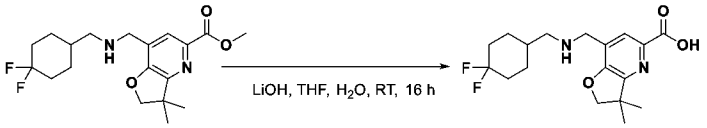
【1417】 步驟1：甲基 7-((((4,4-二氟環己基)甲基)胺基)甲基)-3,3-二甲基-2,3-二氫呋喃并[3,2-b]吡啶-5-甲酸酯



將甲基 7-甲醯基-3,3-二甲基-2H-呋喃并[3,2-b]吡啶-5-甲酸酯（180 mg，0.727 mmol，1當量，95%）和1-(4,4-二氟環己基)甲胺鹽酸鹽（284.10 mg，1.454 mmol，2當量，95%）在DCE（10 ml）中的溶液在70°C在氮氣氣氛下攪拌過夜。在室溫，向以上混合物中添加STAB（324.34 mg，1.454 mmol，2當量，95%）。將所得混合物在40°C再攪拌3小時。將所得混合物在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法純化，其中用PE/EA（1：1）洗脫，以提供甲基 7-({[(4,4-二氟環己基)甲基]胺基}甲基)-3,3-二甲基-2H-呋喃并[3,2-b]吡啶-5-甲酸酯（192 mg，64.52%）。MS：M/e 369 $(M+1)^+$

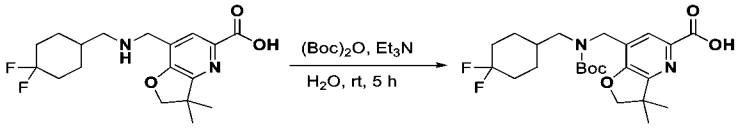
【1418】 步驟2：7-((((4,4-二氟環己基)甲基)胺基)甲基)-3,3-二甲基-2,3-

二氫呋喃并[3,2-b]吡啶-5-甲酸



【1419】 將甲基 7-({[(4,4-二氟環己基)甲基]胺基}甲基)-3,3-二甲基-2H-呋喃并[3,2-b]吡啶-5-甲酸酯（172 mg，0.444 mmol，1當量，95%）和LiOH（22.36 mg，0.888 mmol，2當量，95%）在THF（5 ml）/H_2O（3 ml）中的溶液在室溫在氮氣氣氛下攪拌3小時。將混合物用HCl（水溶液）酸化至pH = 2。將所得混合物在減壓下濃縮。將殘餘物藉由反向快速層析法在以下條件下進行純化：柱，C18矽膠；流動相，在水中的MeCN（0.1% FA），在30 min內0%至100%梯度；這產生7-({[(4,4-二氟環己基)甲基]胺基}甲基)-3,3-二甲基-2H-呋喃并[3,2-b]吡啶-5-甲酸（145 mg，83.03%）。MS：M/e 355 $(M+1)^+$。

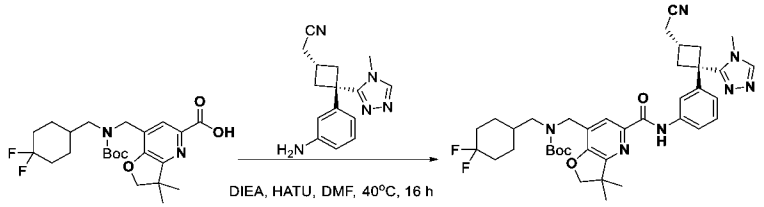
【1420】 步驟3：7-(((三級丁氧基羰基)((4,4-二氟環己基)甲基)胺基)甲基)-3,3-二甲基-2,3-二氫呋喃并[3,2-b]吡啶-5-甲酸



在室溫在氮氣氣氛下，向7-({[(4,4-二氟環己基)甲基]胺基}甲基)-3,3-二甲基-2H-呋喃并[3,2-b]吡啶-5-甲酸（115 mg，0.308 mmol，1當量，95%）和Et_3N（98.51 mg，0.924 mmol，3當量，95%）在水（5 ml）中的攪拌溶液中逐滴添加Boc_2O（84.98 mg，0.370 mmol，1.2當量，95%）。將混合物用HCl（水溶液）酸化至pH = 4。將所得混合物在減壓下濃縮。將殘餘物藉由反向快速層析法在以下條件下進行純化：柱，C18矽膠；流動相，在水中的MeCN（0.1% FA），在30 min內0%至100%梯度；這產生7-{[(三級丁氧基羰基)[(4,4-二氟環己基)甲基]胺基]甲基}-3,3-二甲基-2H-呋喃并[3,2-

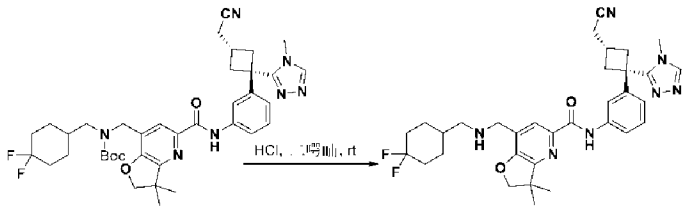
b]吡啶-5-甲酸（120 mg，77.08%）。MS：M/e 455 $(M+1)^+$

【1421】 步驟4：三級丁基 ((5-((3-((1s,3s)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)胺基甲醯基)-3,3-二甲基-2,3-二氫呋喃并[3,2-b]吡啶-7-基)甲基)((4,4-二氟環己基)甲基)胺基甲酸酯



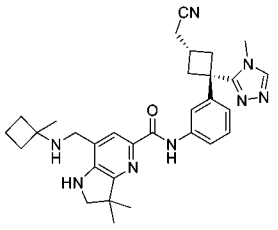
【1422】 在室溫在氮氣氣氛下，向7-{[(三級丁氧基羰基)[(4,4-二氟環己基)甲基]胺基]甲基}-3,3-二甲基-2H-呋喃并[3,2-b]吡啶-5-甲酸（55 mg，0.115 mmol，1當量，95%）和DIEA（62.56 mg，0.460 mmol，4當量，95%）在DMF（3 ml）中的攪拌溶液中添加HATU（69.02 mg，0.173 mmol，1.5當量，95%）。將所得混合物在室溫再攪拌10 min。在室溫，向以上混合物中添加2-[(1s,3s)-3-(3-胺基苯基)-3-(4-甲基-1,2,4-三唑-3-基)環丁基]乙腈（32.35 mg，0.115 mmol，1.00當量，95%）。將所得混合物在40°C再攪拌3小時。將所得混合物在減壓下濃縮。將殘餘物藉由反向快速層析法在以下條件下進行純化：柱，C18矽膠；流動相，在水中的MeCN（10 mmol/L NH_4HCO_3），在30 min內0%至100%梯度；這產生三級丁基 N-[(4,4-二氟環己基)甲基]-N-{[3,3-二甲基-5-({3-[(1s,3s)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-1,2,4-三唑-3-基)環丁基]苯基}胺基甲醯基)-2H-呋喃并[3,2-b]吡啶-7-基]甲基}胺基甲酸酯（68 mg，75.64%）。MS：M/e 705 $(M+1)^+$

【1423】 步驟5：N-(3-((1s,3s)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-7-((((4,4-二氟環己基)甲基)胺基)甲基)-3,3-二甲基-2,3-二氫呋喃并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺

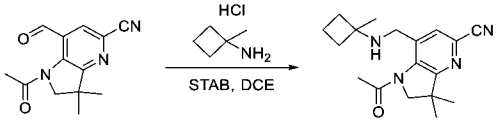


【1424】將三級丁基 N-[(4,4-二氟環己基)甲基]-N-{[3,3-二甲基-5-({3-[(1s,3s)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-1,2,4-三唑-3-基)環丁基]苯基}胺基甲醯基)-2H-呋喃并[3,2-b]吡啶-7-基]甲基}胺基甲酸酯（58 mg，0.078 mmol，1當量，95%）和HCl（氣體）在1,4-二噁烷（10 mL，312.671 mmol，3994.00當量，95%）中的溶液在室溫在氮氣氣氛下攪拌2小時。將所得混合物在減壓下濃縮。將混合物用飽和$NaHCO_3$（水溶液）鹼化至pH = 8。將粗產物藉由手性製備型HPLC在以下條件下進行純化（2#SHIMADZU（HPLC-01））：柱，XBridge Shield RP18 OBD柱，30*150 mm，5 μm；流動相，水（10 mmol/L NH_4HCO_3+0.1% $NH_3.H_2O$）和ACN（36% ACN，在8 min內直至66%）；這產生7-({[(4,4-二氟環己基)甲基]胺基}甲基)-3,3-二甲基-N-{3-[(1s,3s)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-1,2,4-三唑-3-基)環丁基]苯基}-2H-呋喃并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺（27.0 mg，56.99%）。MS：M/e 604 $(M+1)^+$。^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.22 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.88 - 7.75 (m, 2H), 7.38 (m, 1H), 7.12 - 7.03 (m, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.70 (s, 2H), 3.21 (s, 3H), 2.86 (m, 2H), 2.80 - 2.66 (m, 5H), 2.40 (m, 2H), 2.31 (s, 1H), 2.04 - 1.91 (m, 2H), 1.78 (m, 4H), 1.67 - 1.49 (m, 1H), 1.41 (s, 6H), 1.24 - 1.09 (m, 2H)。

【1425】**化合物C21**：N-(3-((1s,3s)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-3,3-二甲基-7-(((1-甲基環丁基)胺基)甲基)-2,3-二氫-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺

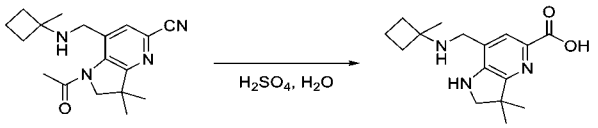


【1426】 步驟1：1-乙醯基-3,3-二甲基-7-{[(1-甲基環丁基)胺基]甲基}-2H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲腈



【1427】 將1-乙醯基-7-甲醯基-3,3-二甲基-2H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲腈（200 mg，0.821 mmol，1當量，99.9%）和1-甲基環丁-1-胺鹽酸鹽（210.28 mg，1.642 mmol，2當量，95%）在DCE（10 mL，100%）中的溶液在70°C在氮氣氣氛下攪拌3小時。在室溫，向以上混合物中添加STAB（274.85 mg，1.232 mmol，1.5當量，95%）。將所得混合物在40°C再攪拌3小時。將所得混合物在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法純化，其中用CH_2Cl_2/MeOH（10：1）洗脫，以提供1-乙醯基-3,3-二甲基-7-{[(1-甲基環丁基)胺基]甲基}-2H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲腈（90 mg，33.32%）。MS：M/e 313 $(M+1)^+$。

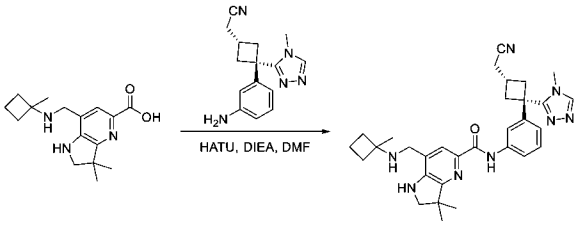
步驟2：3,3-二甲基-7-{[(1-甲基環丁基)胺基]甲基}-1H,2H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲酸



【1428】 將1-乙醯基-3,3-二甲基-7-{[(1-甲基環丁基)胺基]甲基}-2H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲腈（80 mg，0.243 mmol，1當量，95.0%）在H_2SO_4（1.8 mL，98.0%）/H_2O（1.2 mL，100%）中的混合物在100°C在氮氣氣氛下攪拌2小時。允許混合物冷卻至0°C。將混合物用飽和$NaHCO_3$（水溶液）中和至pH = 5。將所得混合物在真空下濃縮。將所得混合物用MeOH

（10 mL）稀釋。將所得混合物過濾，將濾餅用MeOH（3 x 1 mL）洗滌。將濾液在減壓下濃縮。將殘餘物藉由反向快速層析法在以下條件下進行純化：柱，C18矽膠；流動相，在水中的MeCN（0.1% HCl），在4 min內30%至40%梯度；這產生3,3-二甲基-7-{[(1-甲基環丁基)胺基]甲基}-1H,2H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲酸（60 mg，80.97%）。MS：M/e 290 $(M+1)^+$。

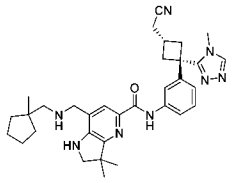
【1429】 步驟3：3,3-二甲基-7-{[(1-甲基環丁基)胺基]甲基}-N-{3-[(1s,3s)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-1,2,4-三唑-3-基)環丁基]苯基}-1H,2H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺



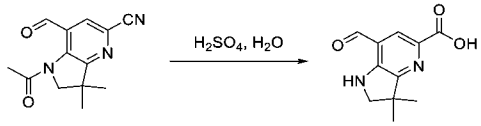
【1430】 在室溫，向3,3-二甲基-7-{[(1-甲基環丁基)胺基]甲基}-1H,2H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲酸（50 mg，0.164 mmol，1當量，95.0%）和DIEA（67.00 mg，0.492 mmol，3當量，95%）在DMF（1 mL，100%）中的攪拌溶液中添加HATU（98.55 mg，0.246 mmol，1.5當量，95%）。將所得混合物在室溫攪拌10 min。在室溫，向以上混合物中添加2-[(1s,3s)-3-(3-胺基苯基)-3-(4-甲基-1,2,4-三唑-3-基)環丁基]乙腈（43.93 mg，0.164 mmol，1當量，99.9%）。將所得混合物在室溫再攪拌2小時。將粗產物藉由手性製備型HPLC在以下條件下進行純化(2#SHIMADZU(HPLC-01))：柱，XBridge Prep OBD C18柱，30*150 mm，5 μm；流動相，水(10 mmol/L NH_4HCO_3+0.1% $NH_3.H_2O$）和ACN（40% ACN，在8 min內直至70%）；獲得呈α型的產物。這產生3,3-二甲基-7-{[(1-甲基環丁基)胺基]甲基}-N-{3-[(1s,3s)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-1,2,4-三唑-3-基)環丁基]苯基}-1H,2H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺（33.3 mg，37.58%）。MS：M/e 539

$(M+1)^+$。1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.04 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.88 - 7.82 (m, 2H), 7.80 - 7.73 (m, 1H), 7.39 - 7.31 (m, 1H), 7.05 - 6.98 (m, 1H), 6.36 (s, 1H), 3.54 - 3.41 (m, 4H), 3.21 (s, 3H), 2.88 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 2.80 - 2.67 (m, 5H), 2.33 (s, 1H), 2.04 - 1.92 (m, 2H), 1.77 - 1.60 (m, 4H), 1.34 (s, 6H), 1.24 (s, 3H)。

【1431】 **化合物C22**：3,3-二甲基-7-({[(1-甲基環戊基)甲基]胺基}甲基)-N-{3-[(1s,3s)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-1,2,4-三唑-3-基)環丁基]苯基}-1H,2H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺

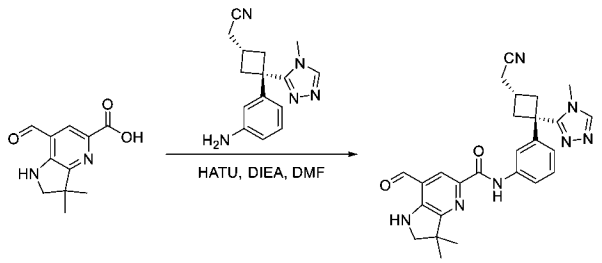


【1432】 **步驟1**：7-甲醯基-3,3-二甲基-1H,2H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲酸



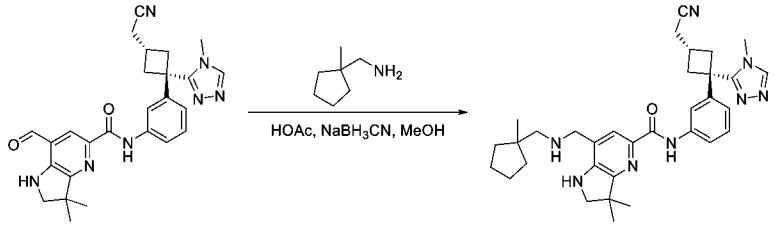
【1433】 將1-乙醯基-7-甲醯基-3,3-二甲基-2H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲腈（60 mg，0.246 mmol，1當量，99.9%）在H_2SO_4（1 mL，11.257 mmol，45.69當量，60%）中的溶液在100°C在氮氣氣氛下攪拌3小時。允許混合物冷卻至0°C。將混合物用NaOH（2 N）中和至pH = 3。將所得混合物在真空下濃縮。將所得混合物用MeOH（5 mL）稀釋。將所得混合物過濾，將濾餅用MeOH（3 x 5 mL）洗滌。將濾液在減壓下濃縮。將殘餘物藉由反向快速層析法在以下條件下進行純化：柱，C18矽膠；流動相，在水中的MeCN（0.1% TFA），在3 min內25%至30%梯度；這產生7-甲醯基-3,3-二甲基-1H,2H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲酸（50 mg，92.05%）。MS：M/e 221 $(M+1)^+$。

【1434】 **步驟2**：7-甲醯基-3,3-二甲基-N-{3-[(1s,3s)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-1,2,4-三唑-3-基)環丁基]苯基}-1H,2H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺



【1435】 在室溫，將7-甲醯基-3,3-二甲基-1H,2H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲酸（50 mg，0.227 mmol，1.21當量，99.9%）在DMF（3 mL）中的溶液用HATU（112 mg，0.280 mmol，1.50當量，95%）處理，隨後在室溫，逐滴添加DIEA（0.10 mL，0.561 mmol，3當量，98%）。將所得混合物在室溫攪拌0.5 h。在室溫，向混合物中分批添加2-[(1s,3s)-3-(3-胺基苯基)-3-(4-甲基-1,2,4-三唑-3-基)環丁基]乙腈（50 mg，0.187 mmol，1.00當量，99.9%）。將所得混合物在室溫再攪拌2小時。將殘餘物藉由反相快速層析法在以下條件下進行純化：柱，C18矽膠；流動相，在水中的MeCN（10 mmol/L NH_4HCO_3），在3 min內40%至50%梯度；這產生7-甲醯基-3,3-二甲基-N-{3-[(1s,3s)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-1,2,4-三唑-3-基)環丁基]苯基}-1H,2H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺（50 mg，56.93%）。MS：M/e 470 $(M+1)^+$

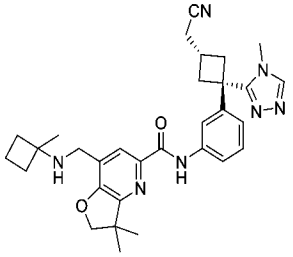
【1436】 **步驟3**：3,3-二甲基-7-({[(1-甲基環戊基)甲基]胺基}甲基)-N-{3-[(1s,3s)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-1,2,4-三唑-3-基)環丁基]苯基}-1H,2H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺



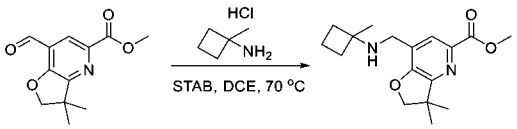
【1437】 將7-甲醯基-3,3-二甲基-N-{3-[(1s,3s)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-1,2,4-三唑-3-基)環丁基]苯基}-1H,2H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺（60 mg，0.125 mmol，1當量，97.6%）、HOAc（0.02 mL，0.342 mmol，2.74

當量，98%）和1-(1-甲基環戊基)甲胺（30 mg，0.252 mmol，2.02當量，95%）在MeOH（3 mL，98%）中的溶液在室溫攪拌30 min。在0°C，向混合物中分批添加$NaBH_3CN$（11 mg，0.166 mmol，1.33當量，95%）。將所得混合物在室溫再攪拌1 h。將反應混合物藉由製備型HPLC在以下條件下進行純化（2#SHIMADZU（HPLC-01））：柱，XBridge Prep OBD C18柱，30*150 mm，5 μm；流動相，水（10 mmol/L NH_4HCO_3+0.1% $NH_3.H_2O$）和ACN（40% ACN，在8 min內直至70%）；這產生3,3-二甲基-7-({[(1-甲基環戊基)甲基]胺基}甲基)-N-{3-[(1s,3s)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-1,2,4-三唑-3-基)環丁基]苯基}-1H,2H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺（32.2 mg，44.42%）。MS：M/e 567 $(M+1)^+$。^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.06 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.88 - 7.82 (m, 1H), 7.82 - 7.72 (m, 2H), 7.35 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.38 (s, 1H), 3.64 (s, 2H), 3.42 (s, 2H), 3.21 (s, 3H), 2.88 (s, 2H), 2.79 - 2.67 (m, 5H), 2.30 (s, 2H), 2.08 (s, 1H), 1.63 - 1.40 (m, 6H), 1.34 (s, 6H), 1.30 - 1.17 (m, 2H), 0.98 (s, 3H)。

【1438】 **化合物C23**：N-(3-((1s,3s)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-3,3-二甲基-7-(((1-甲基環丁基)胺基)甲基)-2,3-二氫呋喃并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺

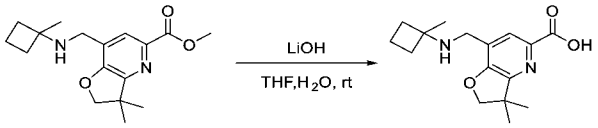


【1439】 步驟1：甲基 3,3-二甲基-7-(((1-甲基環丁基)胺基)甲基)-2,3-二氫呋喃并[3,2-b]吡啶-5-甲酸酯



【1440】 將甲基 7-甲醯基-3,3-二甲基-2H-呋喃并[3,2-b]吡啶-5-甲酸酯（235 mg，0.949 mmol，1當量，95%）和1-甲基環丁-1-胺鹽酸鹽（242.97 mg，1.898 mmol，2當量，95%）在DCE（5 ml）中的溶液在70°C在氮氣氣氛下攪拌過夜。在室溫，向以上混合物中添加STAB（423.45 mg，1.898 mmol，2當量，95%）。將所得混合物在40°C再攪拌2小時。將所得混合物在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法純化，其中用PE/EA（1：1）洗脫，以提供甲基 3,3-二甲基-7-{[(1-甲基環丁基)胺基]甲基}-2H-呋喃并[3,2-b]吡啶-5-甲酸酯（230 mg，71.66%）。MS：M/e 305 $(M+1)^+$

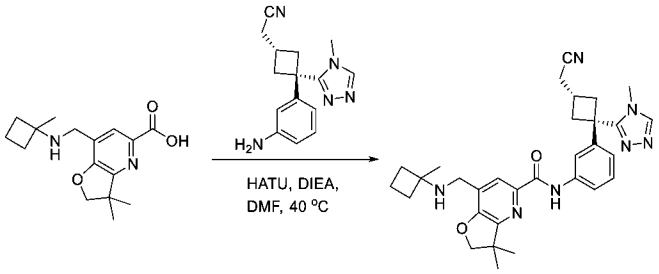
【1441】 步驟2：3,3-二甲基-7-(((1-甲基環丁基)胺基)甲基)-2,3-二氫呋喃并[3,2-b]吡啶-5-甲酸



【1442】 將甲基 3,3-二甲基-7-{[(1-甲基環丁基)胺基]甲基}-2H-呋喃并[3,2-b]吡啶-5-甲酸酯（210 mg，0.655 mmol，1當量，95%）和LiOH（33.05 mg，1.310 mmol，2當量，95%）在THF（5 ml）/H_2O（2 ml）中的溶液在室溫在氮氣氣氛下攪拌3小時。將混合物用HCl（水溶液）酸化至pH = 5。將所得混合物在減壓下濃縮。將殘餘物藉由反相快速層析法在以下條件下進行純化：柱，C18矽膠；流動相，在水中的MeCN（0.1% TFA），在30 min內0%至100%梯度；這產生3,3-二甲基-7-{[(1-甲基環丁基)胺基]甲基}-2H-呋喃并[3,2-b]吡啶-5-甲酸（160 mg，75.67%）。MS：M/e 291 $(M+1)^+$

【1443】 步驟3：N-(3-((1s,3s)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-3,3-二甲基-7-(((1-甲基環丁基)胺基)甲基)-2,3-二氫呋喃

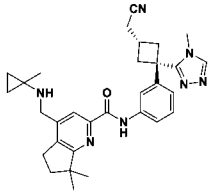
并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺



【1444】 在室溫在氮氣氣氛下，向3,3-二甲基-7-{[(1-甲基環丁基)胺基]甲基}-2H-呋喃并[3,2-b]吡啶-5-甲酸（70 mg，0.229 mmol，1當量，95%）和DIEA（124.63 mg，0.916 mmol，4當量，95%）在DMF（5ml）中的攪拌溶液中添加HATU（137.50 mg，0.344 mmol，1.5當量，95%）。將所得混合物在室溫再攪拌10 min。在室溫，向以上混合物中添加2-[(1s,3s)-3-(3-胺基苯基)-3-(4-甲基-1,2,4-三唑-3-基)環丁基]乙腈（64.45 mg，0.229 mmol，1當量，95%）。將所得混合物在40°C再攪拌16小時。將粗產物藉由手性製備型HPLC在以下條件下進行純化(2#SHIMADZU(HPLC-01))：柱，XBridge Prep OBD C18柱，30*150 mm，5 μm；流動相，水(10 mmol/L NH_4HCO_3+0.1% $NH_3.H_2O$）和ACN（38% ACN，在8 min內直至68%）；這產生3,3-二甲基-7-{[(1-甲基環丁基)胺基]甲基}-N-{3-[(1s,3s)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-1,2,4-三唑-3-基)環丁基]苯基}-2H-呋喃并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺（41.8 mg，33.11%）。MS：M/e 540 $(M+1)^+$。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.21 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.89 - 7.76 (m, 2H), 7.38 (m, 1H), 7.11 - 7.02 (m, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.21 (s, 3H), 2.93 - 2.66 (m, 7H), 2.39 (s, 1H), 1.95 (m, 2H), 1.77 - 1.60 (m, 4H), 1.41 (s, 6H), 1.22 (s, 3H)。

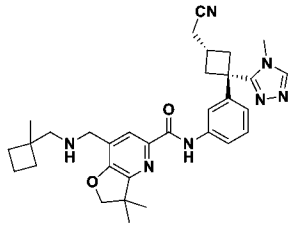
【1445】 **化合物C24**：N-(3-((1s,3s)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-7,7-二甲基-4(((1甲基環丙基)胺基)甲基)-6,7-二氫-

5H-環戊[b]吡啶-2-甲醯胺

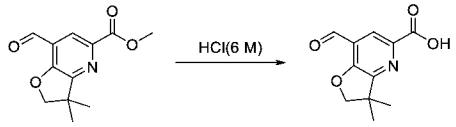


【1446】 向N-(3-((1s,3s)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-4-甲醯基-7,7-二甲基-6,7-二氫5H環戊[b]吡啶-2-甲醯胺（35 mg，74.70 umol）、1-甲基環丙-1-胺鹽酸鹽（12.05 mg，112.05 umol）、Et_3N（11.34 mg，112.05 umol）在DCE（2 mL）中的溶液中添加$NaBH(OAc)_3$（94.99 mg，448.18 umol）並將混合物在50°C攪拌16小時。將混合物濃縮，將殘餘物藉由製備型HPLC（柱 = Phenomenex C18 80*40 mm*3 um；流動相 = 水（NH_4HCO_3）-CAN；B% = 30%-60%，8 min）純化，以給出產物（10.28 mg，26%產率）。MS：M/e 524 $(M+1)^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.31 (s, 1 H), 8.31 (s, 1 H), 7.95 (s, 1 H), 7.86 (s, 1 H), 7.79 (d, *J*=7.88 Hz, 1 H), 7.38 (t, *J*=7.94 Hz, 1 H), 7.08 (d, *J*=7.88 Hz, 1 H), 3.76 (s, 2 H), 3.21 (s, 3 H), 2.65 - 2.95 (m, 10 H), 1.94 - 2.01 (m, 2 H), 1.32 (s, 6 H), 1.25 (s, 3 H), 0.48 - 0.53 (m, 2 H), 0.28-0.34(m, 2H)。

【1447】 **化合物C25**：N-(3-((1s,3s)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-3,3-二甲基-7-((((1-甲基環丁基)甲基)胺基)甲基)-2,3-二氫呋喃并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺

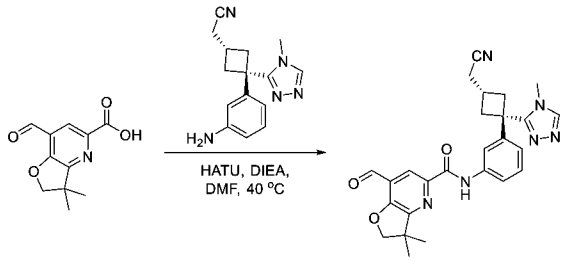


【1448】 步驟1：7-甲醯基-3,3-二甲基-2,3-二氫呋喃并[3,2-b]吡啶-5-甲酸



【1449】 向20 mL密封管中添加甲基 7-甲醯基-3,3-二甲基-2H-呋喃并[3,2-b]吡啶-5-甲酸酯（200 mg，0.765 mmol，1當量，90%）和HCl（2 mL）。將所得混合物在90°C攪拌4小時。允許混合物冷卻至室溫。將殘餘物藉由反相快速層析法在以下條件下進行純化：柱，C18矽膠；流動相，在水中的MeCN（0.1% FA），在20 min內0%至95%梯度；將粗產物（150 mg）藉由製備型HPLC在以下條件下進行純化（2#SHIMADZU（HPLC-01））：柱，Xselect CSH C18 OBD柱 30*150 mm 5 um，n；流動相，未確定物質和未確定物質（15%未確定物質，在8 min內直至45%）；這產生7-甲醯基-3,3-二甲基-2H-呋喃并[3,2-b]吡啶-5-甲酸（105 mg，56.57%）。MS：M/e 221 $(M+1)^+$

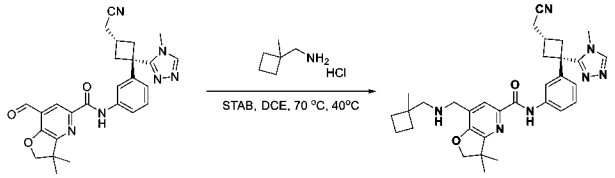
【1450】 步驟2：N-(3-((1s,3s)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-7-甲醯基-3,3-二甲基-2,3-二氫呋喃并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺



【1451】 在0°C，向7-甲醯基-3,3-二甲基-2H-呋喃并[3,2-b]吡啶-5-甲酸（90 mg，0.371 mmol，1當量，91.2%）和DIEA（152 mg，1.117 mmol，3.01當量，95%）在DMF（3 mL）中的攪拌混合物中分批添加HATU（223 mg，0.557 mmol，1.50當量，95%），並在0°C，添加在DMF（1 mL）中的2-[(1s,3s)-3-(3-胺基苯基)-3-(4-甲基-1,2,4-三唑-3-基)環丁基]乙腈（99 mg，0.370 mmol，1.00當量，99.9%）。將所得混合物在室溫攪拌1 h。將殘餘物藉由反相快速層析法在以下條件下進行純化：柱，C18矽膠；流動

相，在水中的MeCN（10 mmol/L NH_4HCO_3），在30 min內0%至95%梯度；這產生7-甲醯基-3,3-二甲基-N-{3-[(1s,3s)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-1,2,4-三唑-3-基)環丁基]苯基}-2H-呋喃并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺（120 mg，65.36%）。MS：M/e 471 $(M+1)^+$

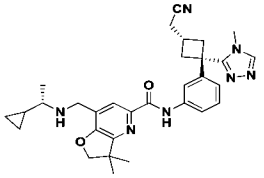
【1452】步驟3：N-(3-((1s,3s)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-3,3-二甲基-7-((((1-甲基環丁基)甲基)胺基)甲基)-2,3-二氫呋喃并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺



【1453】將7-甲醯基-3,3-二甲基-N-{3-[(1s,3s)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-1,2,4-三唑-3-基)環丁基]苯基}-2H-呋喃并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺（41 mg，0.083 mmol，1當量，95%）和1-(1-甲基環丁基)甲胺鹽酸鹽（23.64 mg，0.166 mmol，2當量，95%）在DCE（3 ml）中的溶液在70°C在氮氣氣氛下攪拌過夜。在25°C，向以上混合物中添加STAB（36.93 mg，0.166 mmol，2當量，95%）。將所得混合物在40°C再攪拌3 h。將粗產物藉由手性製備型HPLC在以下條件下進行純化(2#SHIMADZU(HPLC-01))：柱，XBridge Shield RP18 OBD柱，30*150 mm，5 μm；流動相，水（10 mmol/L NH_4HCO_3+0.1% $NH_3.H_2O$）和ACN（37% ACN，在8 min內直至65%）；這產生3,3-二甲基-7-({[(1-甲基環丁基)甲基]胺基}甲基)-N-{3-[(1s,3s)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-1,2,4-三唑-3-基)環丁基]苯基}-2H-呋喃并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺（16.0 mg，34.56%）。MS：M/e 554 $(M+1)^+$。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.24 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.88 - 7.77 (m, 2H), 7.38 (m, 1H), 7.09 (m, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.22 (s,

3H), 2.93 - 2.85 (m, 2H), 2.80 - 2.67 (m, 5H), 2.53 (s, 2H), 1.94 - 1.80 (m, 3H), 1.78 - 1.70 (m, 1H), 1.69 - 1.54 (m, 2H), 1.42 (s, 6H), 1.14 (s, 3H)。

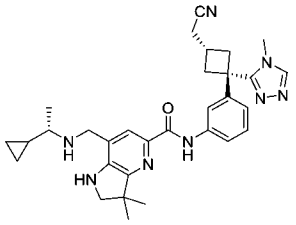
【1454】 **化合物C26**：N-(3-((1s,3R)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-7-((((S)-1-環丙基乙基)胺基)甲基)-3,3-二甲基-2,3-二氫呋喃并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺



【1455】 在室溫在氮氣氣氛下，向7-甲醯基-3,3-二甲基-N-{3-[(1s,3s)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-1,2,4-三唑-3-基)環丁基]苯基}-2H-呋喃并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺（60 mg，0.121 mmol，1當量，95%）和(1S)-1-環丙基乙胺鹽酸鹽（31.01 mg，0.242 mmol，2當量，95%）在MeOH（5 ml）中的攪拌溶液中添加四(丙烷-2-基氧基)鈦（144.97 mg，0.484 mmol，4當量，95%）。將所得混合物在室溫再攪拌1 h。在室溫，向以上混合物中添加$NaBH_3CN$（16.03 mg，0.242 mmol，2當量，95%）。將所得混合物在室溫再攪拌1 h。將粗產物藉由手性製備型HPLC在以下條件下進行純化（2#SHIMADZU（HPLC-01））：柱，XBridge Shield RP18 OBD柱，30*150 mm，5 μm；流動相，水（10 mmol/L NH_4HCO_3+0.1% $NH_3.H_2O$）和ACN（30% ACN，在8 min內直至58%）；這產生7-({[(1S)-1-環丙基乙基]胺基}甲基)-3,3-二甲基-N-{3-[(1s,3s)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-1,2,4-三唑-3-基)環丁基]苯基}-2H-呋喃并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺（15.8 mg，23.32%）。MS：M/e 540 $(M+1)^+$。^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.22 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.89 - 7.76 (m, 2H), 7.38 (m, 1H), 7.07 (m, 1H), 4.49 (s, 2H),

3.89 - 3.71 (m, 2H), 3.21 (s, 3H), 2.89 (s, 2H), 2.79 - 2.67 (m, 5H), 2.32 (s, 1H), 1.84 (m, 1H), 1.41 (m, 6H), 1.09 (m, 3H), 0.65 (m, 1H), 0.50 - 0.26 (m, 2H), 0.23 - 0.09 (m, 1H), 0.02 (m, 1H)。

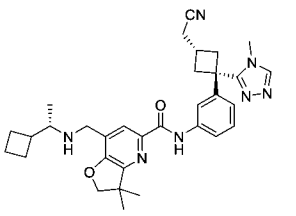
【1456】 **化合物C27**：7-({[(1S)-1-環丙基乙基]胺基}甲基)-3,3-二甲基-N-{3-[(1s,3s)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-1,2,4-三唑-3-基)環丁基]苯基}-1H,2H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺



【1457】

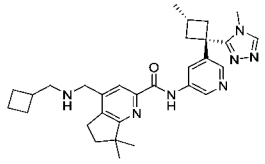
【1458】 從相應的起始材料開始，根據與化合物C22相似的程序合成化合物C27，以給出產物（29.6 mg，47.15%）。MS：M/e 540 $(M+1)^+$。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.04 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.88 - 7.78 (m, 2H), 7.81 - 7.72 (m, 1H), 7.35 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 8.0, 1.1 Hz, 1H), 6.40 (s, 1H), 3.69 (d, *J* = 2.6 Hz, 2H), 3.43 (d, *J* = 1.3 Hz, 2H), 3.21 (s, 3H), 2.92 - 2.79 (m, 2H), 2.79 - 2.66 (m, 5H), 2.28 (s, 1H), 1.90 - 1.75 (m, 1H), 1.34 (d, *J* = 2.5 Hz, 6H), 1.09 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 0.77 - 0.60 (m, 1H), 0.51 - 0.26 (m, 2H), 0.26 - 0.12 (m, 1H), 0.09 - -0.05 (m, 1H)。

【1459】 **化合物C28**：7-({[(1S)-1-環丁基乙基]胺基}甲基)-3,3-二甲基-N-{3-[(1s,3s)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-1,2,4-三唑-3-基)環丁基]苯基}-2H-呋喃并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺

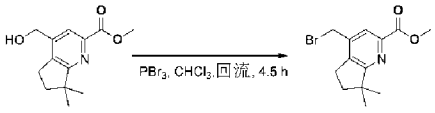


【1460】 從相應的起始材料開始，根據與化合物C26相似的程序合成化合物C28，以給出產物（34.3 mg，47.94%）。MS：M/e 554 $(M+1)^+$。^{1}H NMR (300 MHz,DMSO-d_6) δ 10.22 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.87 - 7.76 (m, 2H), 7.44 - 7.32 (m, 1H), 7.11 - 7.02 (m, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.81 - 3.62 (m, 2H), 3.21 (s, 3H), 2.96 - 2.82 (m, 2H), 2.80 - 2.65 (m, 5H), 2.47 - 2.36 (m, 1H), 2.30 - 2.08 (m, 1H), 2.05 - 1.55 (m, 7H), 1.41 (d, J = 1.8 Hz, 6H), 0.88 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。

【1461】 **化合物C29**：4-(((環丁基甲基)胺基)甲基)-7,7-二甲基-N-(5-((1s,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)吡啶-3-基)-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-2-甲醯胺



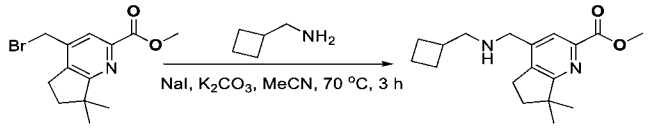
【1462】 步驟1：甲基 4-(溴甲基)-7,7-二甲基-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-2-甲酸酯



【1463】 將甲基 4-(羥基甲基)-7,7-二甲基-5H,6H-環戊[b]吡啶-2-甲酸酯（150 mg，0.606 mmol，1當量，95%）和PBr_3（86.29 mg，0.303 mmol，0.5當量，95%）在$CHCl_3$（5 ml）中的溶液在70°C在氮氣氣氛下攪拌4小時。將所得混合物在減壓下濃縮。將殘餘物藉由反相快速層析法在以下條件下進行純化：柱，C18矽膠；流動相，在水中的MeCN（0.1% TFA），在30 min內0%至100%梯度；這產生甲基 4-(溴甲基)-7,7-二甲基-5H,6H-環戊[b]吡啶-2-甲酸酯（130 mg，71.98%）。MS：M/e 298 $(M+1)^+$

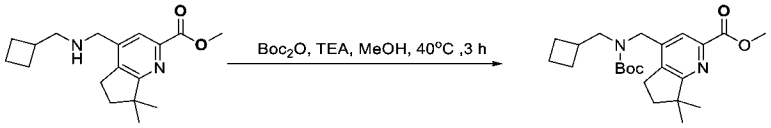
【1464】 步驟2：甲基 4-(((環丁基甲基)胺基)甲基)-7,7-二甲基-6,7-二氫-

5H-環戊[b]吡啶-2-甲酸酯



【1465】 在室溫在氮氣氣氛下，向甲基 4-(溴甲基)-7,7-二甲基-5H,6H-環戊[b]吡啶-2-甲酸酯（120 mg，0.382 mmol，1當量，95%）和1-環丁基甲胺（68.54 mg，0.764 mmol，2當量，95%）在乙腈（5 ml）中的攪拌溶液中添加K_2CO_3（111.24 mg，0.764 mmol，2當量，95%）和NaI（60.32 mg，0.382 mmol，1當量，95%）。將殘餘物藉由反相快速層析法在以下條件下進行純化：柱，C18矽膠；流動相，在水中的MeCN（0.1% $NH_3.H_2O$），在30 min內0%至100%梯度；這產生甲基 4-([(環丁基甲基)胺基]甲基-7,7-二甲基-5H,6H-環戊[b]吡啶-2-甲酸酯（68 mg，52.93%）。MS：M/e 303 $(M+1)^+$

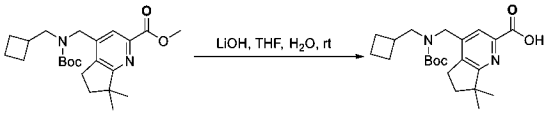
【1466】 步驟3：甲基 4-(((三級丁氧基羰基)(環丁基甲基)胺基)甲基)-7,7-二甲基-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-2-甲酸酯



【1467】 在室溫在氮氣氣氛下，向甲基 4-([(環丁基甲基)胺基]甲基-7,7-二甲基-5H,6H-環戊[b]吡啶-2-甲酸酯（63 mg，0.198 mmol，1當量，95%）和Et_3N（63.24 mg，0.594 mmol，3當量，95%）在DCM（3 ml）中的攪拌溶液中添加Boc_2O（68.20 mg，0.297 mmol，1.5當量，95%）。將所得混合物在室溫再攪拌3小時。將殘餘物藉由反相快速層析法在以下條件下進行純化：柱，C18矽膠；流動相，在水中的MeCN（0.1% TFA），在30 min內0%至100%梯度；這產生甲基 4-([(三級丁氧基羰基)(環丁基甲基)胺基]甲基-7,7-二甲基-5H,6H-環戊[b]吡啶-2-甲酸酯（55 mg，62.14%）。MS：

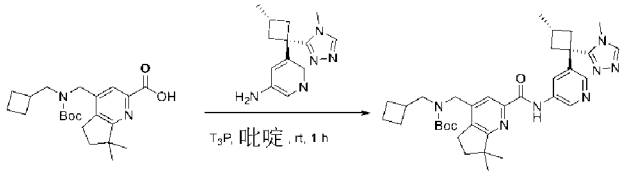
M/e 403 $(M+1)^+$

【1468】 步驟4：4-(((三級丁氧基羰基)(環丁基甲基)胺基)甲基)-7,7-二甲基-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-2-甲酸



【1469】 將甲基 4-([(三級丁氧基羰基)(環丁基甲基)胺基]甲基-7,7-二甲基-5H,6H-環戊[b]吡啶-2-甲酸酯（50 mg，0.118 mmol，1當量，95%）和 $LiOH.H_2O$（20.85 mg，0.472 mmol，4當量，95%）在THF/H_2O（5 ml）中的溶液在室溫在氮氣氣氛下攪拌2小時。將所得混合物在減壓下濃縮。將混合物用HCl（水溶液）酸化至pH = 2。將殘餘物藉由反相快速層析法在以下條件下進行純化：柱，C18矽膠；流動相，在水中的MeCN（0.1% TFA），在30 min內0%至100%梯度；這產生4-([(三級丁氧基羰基)(環丁基甲基)胺基]甲基-7,7-二甲基-5H,6H-環戊[b]吡啶-2-甲酸（36 mg，78.53%）。MS：M/e 389 $(M+1)^+$

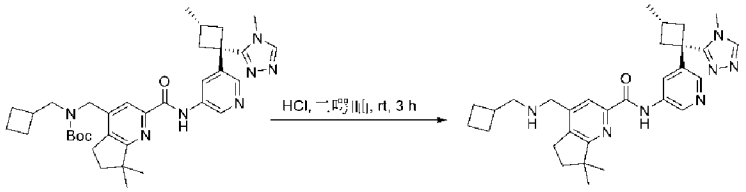
【1470】 步驟5：三級丁基 (環丁基甲基)((7,7-二甲基-2-((5-((1s,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)吡啶-3-基)胺基甲醯基)-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-4-基)甲基)胺基甲酸酯



【1471】 在0°C在氮氣氣氛下，向4-([(三級丁氧基羰基)(環丁基甲基)胺基]甲基-7,7-二甲基-5H,6H-環戊[b]吡啶-2-甲酸（31 mg，0.076 mmol，1當量，95%）和5-[(1r,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-1,2,4-三唑-3-基)環丁基]吡啶-3-胺（23.30 mg，0.091 mmol，1.2當量，95%）在吡啶（2 ml）中的攪拌溶液中逐滴添加四(丙烷-2-基氧基)鈦（226.78 mg，0.760 mmol，10當量，

95%）。將所得混合物在室溫再攪拌1 h。將所得混合物在減壓下濃縮。將殘餘物藉由反相快速層析法在以下條件下進行純化：柱，C18矽膠；流動相，在水中的MeCN（0.1% NH3.H2O），在30 min內00%至100%梯度；這產生三級丁基 N-(環丁基甲基)-N-([7,7-二甲基-2-((5-[(1r,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-1,2,4-三唑-3-基)環丁基]吡啶-3-基胺基甲醯基)-5H,6H-環戊[b]吡啶-4-基]甲基胺基甲酸酯（35 mg，75.22%）。MS：M/e 614 $(M+1)^+$

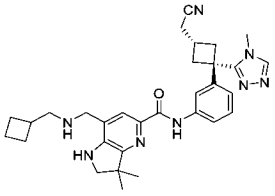
【1472】 步驟6：4-(((環丁基甲基)胺基)甲基)-7,7-二甲基-N-(5-((1s,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)吡啶-3-基)-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-2-甲醯胺



【1473】 將三級丁基 N-(環丁基甲基)-N-([7,7-二甲基-2-((5-[(1r,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-1,2,4-三唑-3-基)環丁基]吡啶-3-基胺基甲醯基)-5H,6H-環戊[b]吡啶-4-基]甲基胺基甲酸酯（35 mg，0.054 mmol，1當量，95%）和HCl（氣體）在1,4-二噁烷（5 mL，164.564 mmol，3037.91當量）中的溶液在室溫在氮氣氣氛下攪拌2小時。將粗產物藉由手性製備型HPLC在以下條件下進行純化（2#SHIMADZU（HPLC-01））：柱：XBridge Shield RP18 OBD柱30*150 mm，5 μm；流動相，10 mmol NH_4HCO_3+0.1% NH_3H_2O和ACN（45% ACN，在9 min內直至70%）；這產生4-([(環丁基甲基)胺基]甲基-7,7-二甲基-N-(5-[(1r,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-1,2,4-三唑-3-基)環丁基]吡啶-3-基-5H,6H-環戊[b]吡啶-2-甲醯胺（25.6 mg，91.91%）。MS：M/e 514 $(M+1)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.50 (s, 1H), 9.01 (m, 1H), 8.36 - 8.30 (m, 2H), 8.21 (m, 1H), 8.01 (s, 1H), 3.73 (s, 2H), 3.23 (s, 3H),

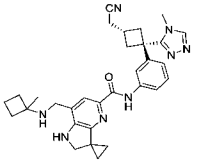
2.94 - 2.85 (m, 4H), 2.62 - 2.52 (m, 5H), 2.43 (m, 1H), 2.19 (s, 1H), 2.07 - 1.94 (m, 4H), 1.91 - 1.74 (m, 2H), 1.72 - 1.59 (m, 2H), 1.34 (s, 6H), 1.10 (m, 3H)。

【1474】 **化合物C30**：N-(3-((1s,3s)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-7-(((環丁基甲基)胺基)甲基)-3,3-二甲基-2,3-二氫-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺

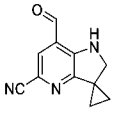


從相應的起始材料開始，根據與化合物C22相似的程序合成化合物C266，以給出產物（33.8 mg，51.58%）。MS：M/e 539 $(M+1)^+$; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.05 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.87 - 7.72 (m, 3H), 7.35 (m, 1H), 7.02 (m, 1H), 6.37 (s, 1H), 3.60 (s, 2H), 3.42 (s, 2H), 3.21 (s, 3H), 2.92 - 2.66 (m, 9H), 2.47 - 2.34 (m, 1H), 2.09 - 1.93 (m, 2H), 1.83 (m, 2H), 1.73 - 1.58 (m, 2H), 1.34 (s, 6H)。

【1475】 **化合物C31**：N-(3-((1s,3s)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-7'-(((1-甲基環丁基)胺基)甲基)-1',2'-二氫螺[環丙烷-1,3'-吡咯并[3,2-b]吡啶]-5'-甲醯胺



【1476】 步驟A：7'-甲醯基-1',2'-二氫螺[環丙烷-1,3'-吡咯并[3,2-b]吡啶]-5'-甲腈

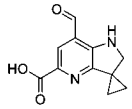


【1477】 將7'-溴-1',2'-二氫螺[環丙烷-1,3'-吡咯并[3,2b]吡啶]-5'-甲腈

（750 mg，3 mmol）、N-甲醯基糖精（950 mg，4.5 mmol）、

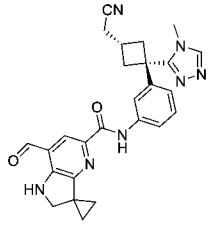
【1478】 $Pd(OAc)_2$（67 mg，0.3 mmol）、xant-phos（350 mg，0.6 mmol）、Na_2CO_3（640 mg，6 mmol）和三乙基矽烷（520 mg，4.5 mmol）在DMF（8 mL）中的混合物在80°C在N_2氣氛下攪拌3小時。將反應混合物冷卻至室溫，藉由H_2O（10 mL）淬滅並用EtOAc（50 mL x 3）萃取。將有機層乾燥，濃縮並藉由CombiFlash（PE : EtOAc = 80%）純化，以給出所需產物（220 mg，37%）。MS：M/e 200 $(M+1)^+$。

【1479】 步驟B：7'-甲醯基-1',2'-二氫螺[環丙烷-1,3'-吡咯并[3,2-b]吡啶]-5'-甲酸



【1480】 在0°C，向7'-甲醯基-1',2'-二氫螺[環丙烷-1,3'-吡咯并[3,2b] 吡啶]-5'-甲腈（220 mg，1.1 mmol）在H_2O（1 mL）中的溶液中逐滴添加濃H_2SO_4（1 mL）。將反應混合物在100°C攪拌過夜。將反應冷卻至室溫並用H_2O（3 mL）稀釋，藉由combiflash（C18，ACN : H_2O = 30%）純化，以給出所需產物（60 mg，25%）。MS：M/e 219 $(M+1)^+$。

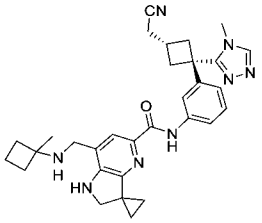
【1481】 步驟C：N-(3-((1s,3s)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-7'-甲醯基-1',2'-二氫螺[環丙烷-1,3'-吡咯并[3,2-b]吡啶]-5'-甲醯胺



【1482】 在室溫，向7'-甲醯基-1',2'-二氫螺[環丙烷-1,3'-吡咯并[3,2b]吡啶]-5'-甲酸（60 mg，0.27 mmol）、2-((1s,3s)-3-(3-胺基苯基)-3-(4-甲基-

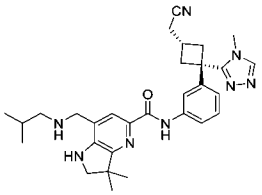
4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)乙腈（110 mg，0.4 mmol）和DIPEA（70 mg，0.54 mmol）的溶液中添加HATU（150 mg，0.4 mmol），將反應混合物在室溫攪拌2小時。將反應藉由H_2O（10 mL）淬滅並用DCM（20 mL x 2）萃取。將有機相濃縮並藉由CombiFlash（C18，ACN : H_2O = 40%）純化，以給出所需產物（70 mg，55%）。MS：M/e 468 $(M+1)^+$。

【1483】 步驟D：N-(3-((1s,3s)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-7'-(((1-甲基環丁基)胺基)甲基)-1',2'-二氫螺[環丙烷-1,3'-吡咯并[3,2-b]吡啶]-5'-甲醯胺



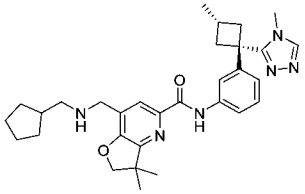
【1484】 將N-(3-((1s,3s)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-7'-甲醯基-1',2'-二氫螺[環丙烷-1,3'-吡咯并[3,2b]吡啶]-5'-甲醯胺（15 mg，0.03 mmol）、TEA（6 mg，0.06 mmol）和1-甲基環丁-1-胺鹽酸鹽（8 mg，0.06 mmol）的混合物在室溫攪拌30 min。然後添加三乙醯氧基硼氫化鈉（13 mg，0.06 mmol）。將所得混合物在室溫攪拌過夜。將反應藉由H_2O（5 mL）淬滅並用DCM（10 mL x 2）萃取。將有機相濃縮並藉由製備型TLC（DCM : MeOH = 85%）純化，以給出所需產物（2.98 mg，18%）。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.31 (s, 1H), 8.09 (s, 2H),7.66 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.41 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.00 (s, 2H), 3.88 (s, 2H), 3.27 - 3.25 (m, 1H), 3.05 - 2.80 (m, 6H), 2.65 - 2.63 (m, 2H), 2.43 - 2.40 (m, 2H), 2.20 - 1.96 (m, 6H), 1.63 (s, 3H), 1.46 - 1.43 (m, 2H), 1.14 - 1.09 (m, 2H), 0.94 - 0.90 (m, 2H) ppm。MS：M/e 537 $(M+1)^+$。

【1485】 **化合物C32**：3,3-二甲基-7-{[(2-甲基丙基)胺基]甲基}-N-{3-[(1s,3s)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-1,2,4-三唑-3-基)環丁基]苯基}-1H,2H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺

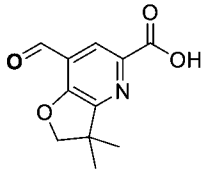


【1486】 從相應的起始材料開始，根據與化合物C22相似的程序合成化合物C32，以給出產物（28.1 mg，38.74%）。MS：M/e 527 $(M+1)^+$。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.03 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.89 - 7.69 (m, 3H), 7.39 - 7.28 (m, 1H), 7.00 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.36 (s, 1H), 3.59 (s, 2H), 3.40 (s, 2H), 3.19 (s, 3H), 2.87 (s, 2H), 2.77 - 2.66 (m, 5H), 2.28 (d, J = 6.8, 1.8 Hz, 2H), 1.75 - 1.60 (m, 1H), 1.33 (d, J = 1.7 Hz, 6H), 0.88 (s, 3H), 0.85 (s, 3H)。

【1487】 **化合物C33**：7-(((環戊基甲基)胺基)甲基)-3,3-二甲基-N-(3-((1s,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-2,3-二氫呋喃并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺



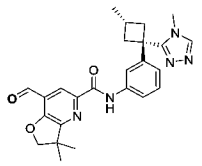
【1488】 **步驟A**：7-甲醯基-3,3-二甲基-2,3-二氫呋喃并[3,2-b]吡啶-5-甲酸



【1489】 將甲基 7-甲醯基-3,3-二甲基-2,3-二氫呋喃并[3,2-b]吡啶-5-甲酸酯（200 mg，0.851 mmol）在HCl（2 mL，6 M）中的溶液在70°C攪拌

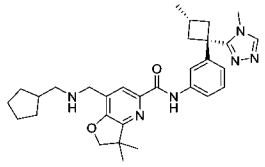
12小時。完成後，將溶劑在真空下濃縮。將殘餘物用水稀釋，用2 N NaOH中和並晾乾，以獲得標題化合物（200 mg，粗品）。MS：M/e 222 $(M+1)^+$

【1490】 **步驟B**：7-甲醯基-3,3-二甲基-N-(3-((1s,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-2,3-二氫呋喃并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺



【1491】 向7-甲醯基-3,3-二甲基-2,3-二氫呋喃并[3,2-b]吡啶-5-甲酸（180 mg，0.814 mmol）、3-((1s,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯胺（197 mg，0.814 mmol）、DIPEA（315 mg，2.442 mmol）在DMF（30 mL）中的溶液中添加HATU（464 mg，1.221 mmol）。將反應混合物在25°C攪拌6小時。完成後，將反應用NH_4Cl水溶液（10 mL）淬滅並用EA（3 x 45 mL）萃取，經Na_2SO_4乾燥並在真空下濃縮。將殘餘物藉由combifalsh（DCM：MeOH = 10：1）純化，以給出標題化合物（280 mg，77%）。MS：M/e 446 $(M+1)^+$

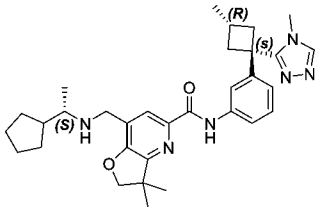
【1492】 **步驟C**：7-(((環戊基甲基)胺基)甲基)-3,3-二甲基-N-(3-((1s,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-2,3-二氫呋喃并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺



【1493】 將7-甲醯基-3,3-二甲基-N-(3-((1s,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-2,3-二氫呋喃并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺（80 mg，0.180 mmol）、環戊基甲胺鹽酸鹽（24 mg，0.360 mmol）和Et_3N（36 mg，0.360 mmol）在DCM（5 ml）中的溶液在室溫攪拌1小時，然後添加$NaBH(OAc)_3$（76 mg，0.360 mmol）。將混合物溶液在25°C攪拌12小時。

將反應混合物在減壓下濃縮。將粗產物藉由製備型TLC（DCM：MeOH =15：1）純化，以給出標題化合物（50 mg，53%）。MS：M/e 529 $(M+1)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.29 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.71 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.40 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.92 (s, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.01-2.89 (m, 2H), 2.75-2.52 (m, 5H), 2.10 (dt, *J* = 15.4, 7.7 Hz, 1H), 1.83 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 1.68-1.53 (m, 4H), 1.46 (s, 6H), 1.26-1.17 (m, 2H), 1.15 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H) ppm。

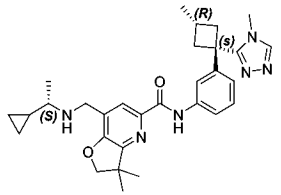
【1494】 **化合物C34**：7-((((S)-1-環戊基乙基)胺基)甲基)-3,3-二甲基-N-(3-((1s,3R)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-2,3-二氫呋喃并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺



【1495】 從相應的起始材料開始，根據與化合物C33相似的程序合成化合物C34，以給出標題化合物（43 mg，45%）。MS：M/e 543 $(M+1)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.30 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.71 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.40 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.11 (dd, *J* = 31.3, 14.1 Hz, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.00-2.90 (m, 2H), 2.84 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.65 (s, 1H), 2.58 (t, *J* = 10.1 Hz, 2H), 2.03 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 1.97-1.87 (m, 1H), 1.79 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 1.73-1.57 (m, 4H), 1.48 (d, *J* = 2.4 Hz, 6H), 1.25 (d, *J* = 6.4 Hz, 5H), 1.15 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H).ppm。

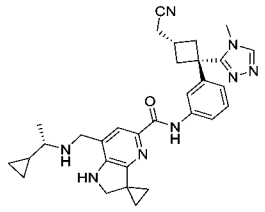
【1496】 **化合物C35**：7-((((S)-1-環丙基乙基)胺基)甲基)-3,3-二甲基-N-(3-((1s,3R)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-2,3-二氫

呋喃并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺



【1497】 從相應的起始材料開始，根據與化合物C33相似的程序合成化合物C35，以給出標題化合物（30 mg，47%）。MS：M/e 515 $(M+1)^+$。^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.30 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.71 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.40 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.10 (q, *J* = 14.3 Hz, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.00-2.88 (m, 2H), 2.68 (dd, *J* = 15.6, 7.4 Hz, 1H), 2.58 (t, *J* = 10.2 Hz, 2H), 2.24-2.12 (m, 1H), 1.47 (s, 6H), 1.31 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.15 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.86 (ddt, *J* = 13.5, 9.3, 4.6 Hz, 1H), 0.71-0.62 (m, 1H), 0.56 (td, *J* = 8.8, 4.8 Hz, 1H), 0.36 (dq, *J* = 9.6, 4.9 Hz, 1H), 0.18 (td, *J* = 9.7, 4.9 Hz, 1H) ppm。

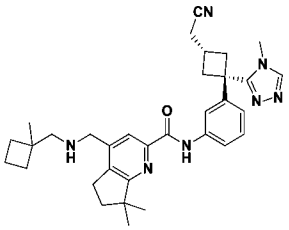
【1498】 **化合物C36**：N-(3-((1s,3R)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-7'-((((S)-1-環丙基乙基)胺基)甲基)-1',2'-二氫螺[環丙烷-1,3'-吡咯并[3,2-b]吡啶]-5'-甲醯胺



【1499】 將N-(3-((1s,3s)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-7'-甲醯基-1',2'-二氫螺[環丙烷-1,3'-吡咯并[3,2b]吡啶]-5'-甲醯胺（15 mg，0.03 mmol）、TEA（6 mg，0.06 mmol）和(S)-1-環丙基乙-1-胺鹽酸鹽（8 mg，0.06 mmol）的混合物在室溫攪拌30 min。然後添加三乙醯氧基硼氫化鈉（13 mg，0.06 mmol）。將所得混合物在室溫攪拌過夜。將反應藉由H_2O（5 mL）淬滅並用DCM（10 mL x 2）萃取。將有機相

濃縮並藉由製備型TLC(DCM : MeOH = 85%)純化 ,以給出所需產物(3.45 mg，20%） 。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.31 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.41 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.28 - 4.13 (m, 2H), 3.89 (s, 2H), 3.03 - 3.00 (m, 2H), 2.85 - 2.73 (m, 3H), 2.70 - 2.67 (m, 1H), 2.65 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 1.48 - 1.44 (m, 5H), 1.37 (s, 3H), 1.14 - 1.10 (m, 2H), 1.07 - 1.01 (m, 1H), 0.92 - 0.70 (m, 4H), 0.64 - 0.56 (m, 1H), 0.41 - 0.33 (m, 1H) ppm。MS：M/e 537 $(M+1)^+$。

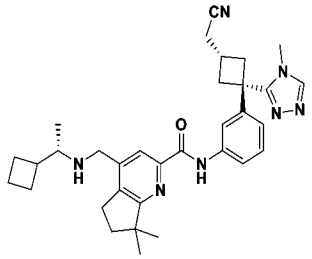
【1500】 **化合物C37**：N-(3-((1s,3s)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-7,7-二甲基-4-((((1-甲基環丁基)甲基)胺基)甲基)-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-2-甲醯胺



【1501】 從相應的起始材料開始，根據與化合物C16相似的程序合成化合物C37，以給出產物（28.8 mg，34.94%產率）。MS：M/e 552 $(M+1)^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.35 - 10.30 (m, 1H), 8.35 - 8.26 (m, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.81 - 7.75 (m, 1H), 7.38 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.21 (s, 3H), 2.92 - 2.87 (m, 4H), 2.78 - 2.66 (m, 6H), 2.45 (s, 2H), 1.99 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.88 - 1.81 (m, 3H), 1.78 - 1.71 (m, 1H), 1.64 - 1.54 (m, 2H), 1.32 (s, 6H), 1.12 (s, 3H)

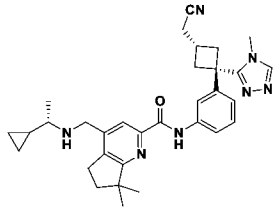
【1502】 **化合物C38**：N-(3-((1s,3R)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-4-((((S)-1-環丁基乙基)胺基)甲基)-7,7-二甲基-6,7-

二氫-5H-環戊[b]吡啶-2-甲醯胺



【1503】 從相應的起始材料開始，根據與化合物C16相似的程序合成化合物C38，以給出產物（27.39 mg，產率：47.8%）。MS：M/e 552 $(M+1)^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.32 (s, 1 H), 8.31 (s, 1 H), 8.02 (s, 1 H), 7.86 (s, 1 H), 7.82 - 7.76 (m, 1 H), 7.39 (t, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 7.08 (d, *J* = 8.1 Hz, 1 H), 3.85 - 3.64 (m, 2 H), 3.21 (s, 3 H), 2.94 - 2.84 (m, 4 H), 2.80 - 2.72 (m, 3 H), 2.72 - 2.68 (m, 2 H), 2.25 - 2.15 (m, 1 H), 1.99 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H), 1.89 (d, *J* = 7.0 Hz, 2 H), 1.81 - 1.62 (m, 4 H), 1.33 (d, *J* = 2.4 Hz, 6 H), 0.91 (d, *J* = 6.1 Hz, 3 H)。

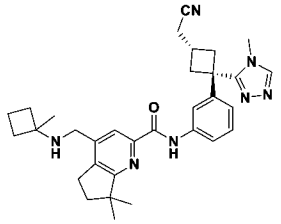
【1504】 **化合物C39**：N-(3-((1s,3R)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-4-((((S)-1-環丙基乙基)胺基)甲基)-7,7-二甲基-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-2-甲醯胺



【1505】 從相應的起始材料開始，根據與化合物C16相似的程序合成化合物C39，以給出產物（30.21 mg，產率：37.5%）。MS：M/e 538 $(M+1)^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.32 (s, 1 H), 8.31 (s, 1 H), 8.04 (s, 1 H), 7.87 (s, 1 H), 7.79 (br d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.39 (t, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 7.08 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H), 3.82 (br t, *J* = 6.6 Hz, 2 H), 3.21 (s, 3 H), 2.94 - 2.84 (m, 4 H), 2.75 (br d, *J* = 7.0 Hz, 3 H), 2.72 - 2.66 (m, 2 H), 2.29 -

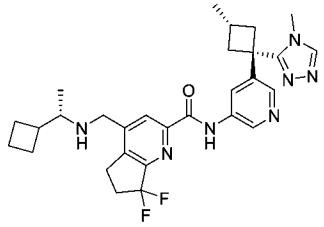
2.18 (m, 1 H), 2.00 (t, *J* = 7.2 Hz, 2 H), 1.90 (br t, *J* = 6.2 Hz, 1 H), 1.33 (s, 6 H), 1.10 (d, *J* = 6.4 Hz, 3 H), 0.73 - 0.61 (m, 1 H), 0.48 - 0.39 (m, 1 H), 0.34 (br dd, *J* = 4.1, 8.4 Hz, 1 H), 0.22 - 0.14 (m, 1 H), 0.03 (td, *J* = 4.6, 9.2 Hz, 1 H) ppm。

【1506】 **化合物C40**：N-(3-((1s,3s)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-7,7-二甲基-4-(((1-甲基環丁基)胺基)甲基)-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-2-甲醯胺



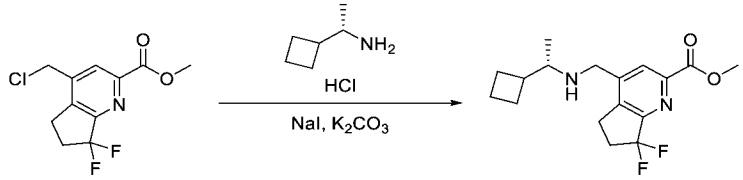
【1507】 從相應的起始材料開始，根據與化合物C16相似的程序合成化合物C40，以給出產物（27.62 mg，30.09%產率）。MS：M/e 538 $(M+1)^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.32 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.82 - 7.75 (m, 1H), 7.39 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.66 (s, 2H), 3.21 (s, 3H), 2.97 - 2.84 (m, 4H), 2.81 - 2.65 (m, 5H), 2.08 - 1.94 (m, 4H), 1.81 - 1.61 (m, 4H), 1.33 (s, 6H), 1.25 (s, 3H)。

【1508】 **化合物C41**：4-({[(1S)-1-環丁基乙基]胺基}甲基)-7,7-二氟-N-{5-[(1r,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-1,2,4-三唑-3-基)環丁基]吡啶-3-基}-5H,6H-環戊[b]吡啶-2-甲醯胺



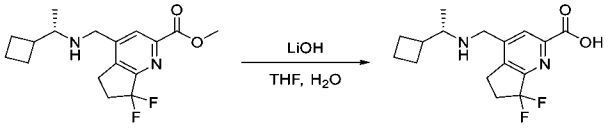
【1509】 步驟1：甲基 (S)-4-(((1-環丁基乙基)胺基)甲基)-7,7-二氟-6,7-二

氫-5H-環戊[b]吡啶-2-甲酸酯



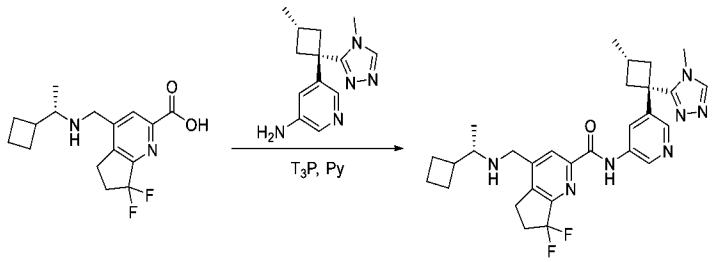
【1510】 將甲基 4-(氯甲基)-7,7-二氟-5H,6H-環戊[b]吡啶-2-甲酸酯（35 mg，0.079 mmol，1當量，59.2%）、NaI（12 mg，0.076 mmol，0.96當量，95%）和K_2CO_3（23 mg，0.158 mmol，2.00當量，95%）在MeCN（2 mL，95%）中的溶液在70°C在氮氣氣氛下攪拌2小時。允許混合物冷卻至室溫。將所得混合物在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法純化，其中用CH_2Cl_2/MeOH（10：1）洗脫，以提供甲基 4-({[(1S)-1-環丁基乙基]胺基}甲基)-7,7-二氟-5H,6H-環戊[b]吡啶-2-甲酸酯（25 mg，44.38%）。MS：M/e 325 $(M+1)^+$。

【1511】 步驟2：4-({[(1S)-1-環丁基乙基]胺基}甲基)-7,7-二氟-5H,6H-環戊[b]吡啶-2-甲酸



【1512】 在0°C，向甲基 4-({[(1S)-1-環丁基乙基]胺基}甲基)-7,7-二氟-5H,6H-環戊[b]吡啶-2-甲酸酯（25 mg，0.035 mmol，1當量，45.6%）在THF（0.6 mL，95%）和H_2O（0.2 mL，10.547 mmol，300.09當量，95%）中的攪拌溶液中分批添加LiOH（2 mg，0.079 mmol，2.26當量，95%）。將所得混合物在室溫攪拌1 h。將混合物用HCl（水溶液）中和至pH = 7。將所得混合物在減壓下濃縮。將殘餘物藉由反相快速層析法在以下條件下進行純化：柱，C18矽膠；流動相，在水中的MeCN（0.1% TFA），在2 min內20%至25%梯度；這產生4-({[(1S)-1-環丁基乙基]胺基}甲基)-7,7-二氟-5H,6H-環戊[b]吡啶-2-甲酸（9 mg，72.53%）。MS：M/e 311 $(M+1)^+$。

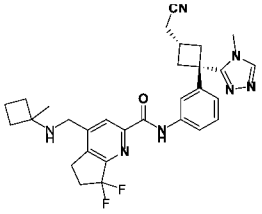
步驟3：4-({[(1S)-1-環丁基乙基]胺基}甲基)-7,7-二氟-N-{5-[(1r,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-1,2,4-三唑-3-基)環丁基]吡啶-3-基}-5H,6H-環戊[b]吡啶-2-甲醯胺



【1513】在室溫，向4-({[(1S)-1-環丁基乙基]胺基}甲基)-7,7-二氟-5H,6H-環戊[b]吡啶-2-甲酸（7 mg，0.020 mmol，1當量，87.9%）和5-[(1r,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-1,2,4-三唑-3-基)環丁基]吡啶-3-胺（4 mg，0.016 mmol，0.79當量，95%）在吡啶（40 mg，0.480 mmol，24.23當量，95%）中的攪拌溶液中逐滴添加在EtOAc中的T_3P（126 mg，0.198 mmol，9.99當量，50%）。將所得混合物在室溫在氮氣氣氛下攪拌30 min。將所得混合物在減壓下濃縮。將粗產物藉由製備型HPLC在以下條件下進行純化（2#SHIMADZU（HPLC-01））：柱，XBridge Prep OBD C18柱，19*250 mm，5 μm；流動相，10 mmol NH_4HCO_3+0.05% NH_3H_2O和ACN（19% ACN，在8 min內直至49%）；這產生4-({[(1S)-1-環丁基乙基]胺基}甲基)-7,7-二氟-N-{5-[(1r,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-1,2,4-三唑-3-基)環丁基]吡啶-3-基}-5H,6H-環戊[b]吡啶-2-甲醯胺（1.3 mg，11.91%）。MS：M/e 536 $(M+1)^+$。^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.68 (s, 1H), 9.08 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.39 - 8.20 (m, 4H), 3.94 - 3.75 (m, 2H), 3.22 (s, 3H), 3.10 (s, 2H), 2.96 - 2.83 (m, 2H), 2.81 - 2.63 (m, 2H), 2.63 - 2.52 (m, 3H), 2.33 - 1.62 (m, 9H), 1.10 (d, J = 5.3 Hz, 3H), 0.92 (d, J = 6.2 Hz, 3H) ppm。

【1514】**化合物C42**：N-(3-((1s,3s)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三

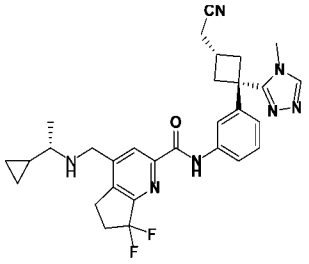
唑-3-基)環丁基)苯基)-7,7-二氟-4-(((1-甲基環丁基)胺基)甲基)-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-2-甲醯胺



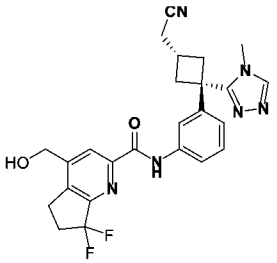
【1515】 將(2-((3-((1s,3s)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)胺基甲醯基)-7,7-二氟-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-4-基)甲基甲磺酸酯（0.12 g，241.48 umol，1當量）、1-甲基環丁胺（146.83 mg，1.21 mmol，5當量，HCl）、Cs_2CO_3（157.36 mg，482.96 umol，2當量）、TEA（122.18 mg，1.21 mmol，168.06 uL，5當量）、DMF（4 mL）的混合物在25°C攪拌12小時。將混合物倒入40 ml H_2O中，用二氯甲烷（40 mL * 2）萃取，用鹽水（20 mL * 2）洗滌，將合併的有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾並在減壓下濃縮，以給出殘餘物。將殘餘物藉由製備型HPLC（柱：Waters Xbridge BEH C18 100*30 mm*10 um；流動相：[水（NH_4HCO_3）-ACN]；B%：35%-65%，8 min）純化。獲得化合物N-(3-((1s,3s)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-7,7-二氟-4-(((1-甲基環丁基)胺基)甲基)-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-2-甲醯胺(67.16 mg，50.97%產率）。MS：M/e 546 $(M+1)^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.45 (s, 1 H), 8.34 (d, *J*=18.02 Hz, 2 H), 7.83 - 7.97 (m, 2 H), 7.38 (t, *J*=7.94 Hz, 1 H), 7.04 (d, *J*=7.74 Hz, 1 H), 3.75 (s, 2 H), 3.21 (s, 3 H), 3.12 (s, 2 H), 2.64 - 2.92 (m, 10 H), 1.94 - 2.06 (m, 2 H), 1.61 - 1.79 (m, 4 H), 1.24 (s, 3 H) ppm。

【1516】 **化合物C43**：N-(3-((1s,3R)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-4-((((S)-1-環丙基乙基)胺基)甲基)-7,7-二氟-6,7-二

氫-5H-環戊[b]吡啶-2-甲醯胺



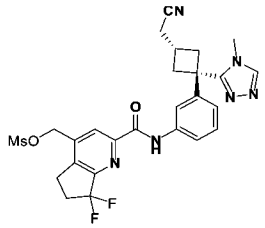
【1517】 步驟1：N-(3-((1s,3s)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-7,7-二氟-4-(羥基甲基)-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-2-甲醯胺



【1518】 將2-[3-(3-胺基苯基)-3-(4-甲基-1,2,4-三唑-3-基)環丁基]乙腈（436.62 mg，1.63 mmol）、[7,7-二氟-4-(羥基甲基)-5,6-二氫環戊[b]吡啶-2-羰基]氧基鋰（0.48 g，1.63 mmol，80%純度）、HATU（807.32 mg，2.12 mmol）、DIEA（422.16 mg，3.27 mmol，568.95 uL）、DMF（37 mL）的混合物在25°C攪拌2小時。將混合物倒入150 ml H_2O中，用二氯甲烷（150 mL * 2）萃取，用鹽水（150 mL * 2）洗滌，將合併的有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾並在減壓下濃縮，以給出殘餘物。將殘餘物藉由製備型HPLC（柱：Phenomenex C18 80*40 mm*3 um；流動相：[水（NH_4HCO_3）-ACN]；B%：25%-55%，8 min）純化。獲得化合物N-(3-((1s,3s)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-7,7-二氟-4-(羥基甲基)-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-2-甲醯胺（0.46 g，961.35 umol，58.86%產率）。

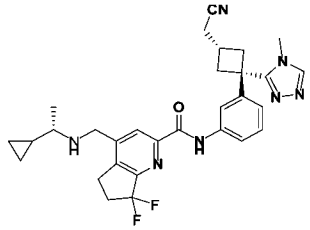
【1519】 步驟2：(2-((3-((1s,3s)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-

3-基)環丁基)苯基)胺基甲醯基)-7,7-二氟-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-4-基)甲基甲磺酸酯



【1520】 在0°C，向N-[3-[3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-1,2,4-三唑-3-基)環丁基]苯基]-7,7-二氟-4-(羥基甲基)-5,6-二氫環戊[b]吡啶-2-甲醯胺（0.15 g，313.48 umol）、DMF（9 mL）、MsCl（172.37 mg，1.50 mmol，116.46 uL）的混合物中添加TEA（253.77 mg，2.51 mmol，349.07 uL），然後將混合物加溫至20°C，持續1 h。將混合物倒入40 ml H_2O中，用二氯甲烷（30 mL * 2）萃取，用鹽水（20 mL * 2）洗滌，將合併的有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾並在減壓下濃縮，以給出殘餘物。獲得化合物(2-((3-((1s,3s)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)胺基甲醯基)-7,7-二氟-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-4-基)甲基甲磺酸酯（0.15 g，301.85 umol，96.29%產率）。MS：M/e 557 $(M+1)^+$

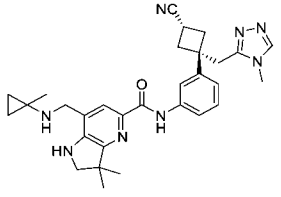
【1521】 步驟3 :N-(3-((1s,3R)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-4-((((S)-1-環丙基乙基)胺基)甲基)-7,7-二氟-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-2-甲醯胺



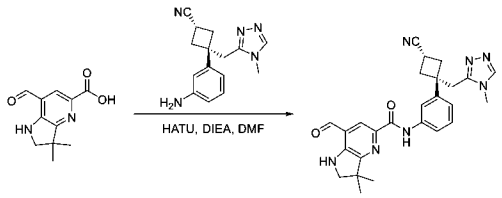
【1522】 將4-(氯甲基)-N-[3-[3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-1,2,4-三唑-3-基)環丁基]苯基]-7,7-二氟-5,6-二氫環戊[b]吡啶-2-甲醯胺（0.052 g，104.64 umol）、(1S)-1-環丙基乙胺（127.25 mg，1.05 mmol，HCl）、Cs_2CO_3（68.19

mg，209.28 umol）、TEA（105.89 mg，1.05 mmol，145.65 uL）、DMF（5 mL）的混合物在30°C攪拌12小時。將混合物倒入40 ml H_2O中，用二氯甲烷（30 mL * 2）萃取，用鹽水（20 mL * 2）洗滌，將合併的有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾並在減壓下濃縮，以給出殘餘物。將殘餘物藉由製備型HPLC（柱：Phenomenex C18 80*40 mm*3 um；流動相：[水（NH_4HCO_3）-ACN]；B%：30%-50%，8 min）純化。獲得化合物N-(3-((1s,3R)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-4-((((S)-1-環丙基乙基)胺基)甲基)-7,7-二氟-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-2-甲醯胺（21.12 mg，38.71 umol，36.99%產率）。MS：M/e 546 $(M+1)^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.44 (s, 1 H), 8.36 (s, 1 H), 8.31 (s, 1 H), 7.87 - 7.96 (m, 2 H), 7.37 (t, *J*=7.94 Hz, 1 H), 7.04 (d, *J*=8.25 Hz, 1 H), 3.91 (d, *J*=7.50 Hz, 2 H), 3.21 (s, 3 H), 3.10 (s, 2 H), 2.82 - 2.90 (m, 2 H), 2.65 - 2.80 (m, 7 H), 2.40 - 2.50 (m, 1 H), 1.88 - 1.98 (m, 1 H), 1.11 (d, *J*=6.24 Hz, 3 H), 0.60 - 0.74 (m, 1 H), 0.28 - 0.47 (m, 2 H), 0.13 - 0.23 (m, 1 H), -0.03 - 0.06 (m, 1 H) ppm。

【1523】 **化合物C44**：3,3-二甲基-7-{[(1-甲基環丙基)胺基]甲基}-N-{3-[(1r,3r)-3-氰基-1-[(4-甲基-1,2,4-三唑-3-基)甲基]環丁基]苯基}-1H,2H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺

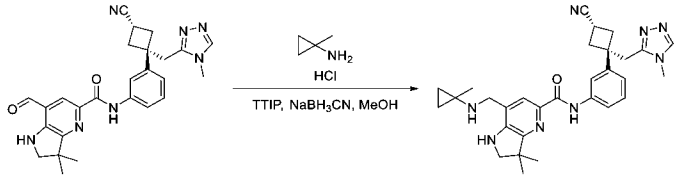


【1524】 步驟1：7-甲醯基-3,3-二甲基-N-{3-[(1r,3r)-3-氰基-1-[(4-甲基-1,2,4-三唑-3-基)甲基]環丁基]苯基}-1H,2H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺



【1525】 在0°C，將7-甲醯基-3,3-二甲基-1H,2H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲酸（220 mg，0.700 mmol，0.99當量，70.1%）在DMF（ 20 mL）中的溶液用HATU（424 mg，1.059 mmol，1.50當量，95%）處理，隨後在0°C，逐滴添加DIEA（0.39 mL，2.121 mmol，3當量，95%）。將所得混合物在室溫攪拌0.5 h。在0°C，向混合物中分批添加(1r,3r)-3-(3-胺基苯基)-3-[(4-甲基-1,2,4-三唑-3-基)甲基]環丁烷-1-甲腈（200 mg，0.707 mmol，1.00當量，94.5%）。將所得混合物在室溫再攪拌2小時。將所得混合物用EtOAc（100 mL）稀釋。將所得混合物用3 x 20 mL的鹽水洗滌。將所得混合物在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法純化，其中用CH_2Cl_2/MeOH（12：1）洗脫，以提供7-甲醯基-3,3-二甲基-N-{3-[(1r,3r)-3-氰基-1-[(4-甲基-1,2,4-三唑-3-基)甲基]環丁基]苯基}-1H,2H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺（310 mg，91.89%）。MS：M/e 470 $(M+1)^+$

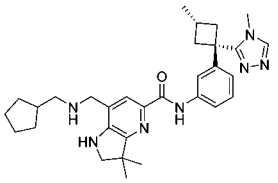
【1526】 步驟2：3,3-二甲基-7-{[(1-甲基環丙基)胺基]甲基}-N-{3-[(1r,3r)-3-氰基-1-[(4-甲基-1,2,4-三唑-3-基)甲基]環丁基]苯基}-1H,2H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺



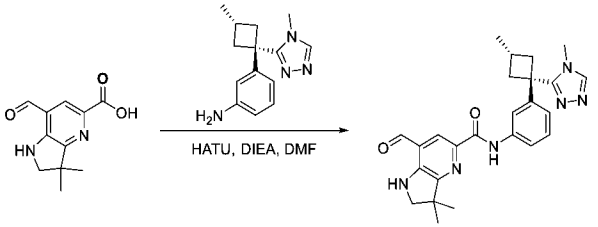
【1527】 將7-甲醯基-3,3-二甲基-N-{3-[(1r,3r)-3-氰基-1-[(4-甲基-1,2,4-三唑-3-基)甲基]環丁基]苯基}-1H,2H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺（65 mg，0.136 mmol，1當量，98.4%）、1-甲基環丙-1-胺鹽酸鹽（39 mg，0.344 mmol，2.53當量，95%）和四(丙烷-2-基氧基)鈦（164 mg，0.548 mmol，

4.02當量，95%）在MeOH（4 mL）中的溶液在室溫攪拌30 min。將所得混合物在室溫攪拌1 h。將所得混合物在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法純化，其中用CH_2Cl_2/MeOH（6 : 1）洗脫，以提供粗產物。將粗產物藉由製備型HPLC在以下條件下進行純化(2#SHIMADZU(HPLC-01))：柱，XBridge Prep OBD C18柱，30*150 mm，5 μm；流動相，水(10 mmol/L NH_4HCO_3+0.1% $NH_3.H_2O$）和ACN（30% ACN，在8 min內直至60%）。這產生3,3-二甲基-7-{[(1-甲基環丙基)胺基]甲基}-N-{3-[(1r,3r)-3-氰基-1-[(4-甲基-1,2,4-三唑-3-基)甲基]環丁基]苯基}-1H,2H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺（27.0 mg，37.55%）。MS：M/e 525 $(M+1)^+$。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.94 (s, 1H), 8.21 - 8.14 (m, 1H), 7.81 - 7.71 (m, 2H), 7.52 - 7.44 (m, 1H), 7.29 - 7.16 (m, 1H), 6.67 - 6.57 (m, 1H), 6.33 - 6.25 (m, 1H), 3.64 (s, 2H), 3.41 (s, 2H), 3.30 - 3.14 (m, 3H), 2.89 - 2.75 (m, 6H), 2.53 - 2.46 (m, 1H), 2.36 (s, 1H), 1.37 - 1.29 (m, 6H), 1.27 - 1.20 (m, 3H), 0.59 - 0.49 (m, 2H), 0.40 - 0.25 (m, 2H)。

【1528】 **化合物C45**：7-{[(環戊基甲基)胺基]甲基}-3,3-二甲基-N-{3-[(1r,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-1,2,4-三唑-3-基)環丁基]苯基}-1H,2H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺

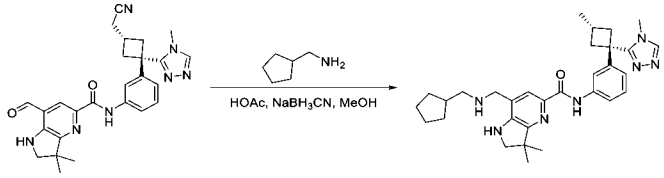


【1529】 步驟1：7-甲醯基-3,3-二甲基-N-{3-[(1r,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-1,2,4-三唑-3-基)環丁基]苯基}-1H,2H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺



【1530】 在0°C，將7-甲醯基-3,3-二甲基-1H,2H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲酸（320 mg，1.019 mmol，1.01當量，70.1%）在DMF（30 mL）中的溶液用HATU（608 mg，1.519 mmol，1.50當量，95%）處理，隨後在0°C，逐滴添加DIEA（0.56 mL，3.039 mmol，3當量，95%）。將所得混合物在室溫攪拌0.5 h。在0°C，向混合物中分批添加3-[(1r,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-1,2,4-三唑-3-基)環丁基]苯胺（300 mg，1.013 mmol，1.00當量，81.8%）。將所得混合物在室溫再攪拌2小時。將所得混合物用EtOAc（100 mL）稀釋。將所得混合物用3 x 30 mL的鹽水洗滌。將所得混合物在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法純化，其中用CH_2Cl_2/MeOH（12 : 1）洗脫，以提供7-甲醯基-3,3-二甲基-N-{3-[(1r,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-1,2,4-三唑-3-基)環丁基]苯基}-1H,2H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺（400 mg，88.76%）。MS：M/e 445 $(M+1)^+$。

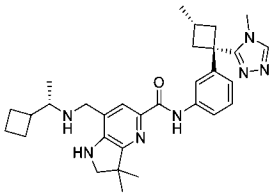
【1531】 步驟2：7-{[(環戊基甲基)胺基]甲基}-3,3-二甲基-N-{3-[(1r,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-1,2,4-三唑-3-基)環丁基]苯基}-1H,2H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺



【1532】 將7-甲醯基-3,3-二甲基-N-{3-[(1r,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-1,2,4-三唑-3-基)環丁基]苯基}-1H,2H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺（65 mg，0.146 mmol，1當量，99.9%）、HOAc（0.04 mL，0.663 mmol，4.54當量，95%）和1-環戊基甲胺（30 mg，0.287 mmol，1.97當量，95%）在MeOH（4 mL，95%）中的溶液在室溫攪拌1 h。在0°C，向以上混合物中分批添加$NaBH_3CN$（13 mg，0.197 mmol，1.35當量，95%）。將所得混合物在

室溫再攪拌1 h。將所得混合物在減壓下濃縮。將粗產物藉由製備型HPLC在以下條件下進行純化(2#SHIMADZU(HPLC-01)):柱,XBridge Shield RP18 OBD柱,30*150 mm,5 μm;流動相,水(10 mmol/L NH_4HCO_3+0.1% $NH_3.H_2O$)和ACN(40% ACN,在8 min內直至70%);這產生7-{[(環戊基甲基)胺基]甲基}-3,3-二甲基-N-{3-[(1r,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-1,2,4-三唑-3-基)環丁基]苯基}-1H,2H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺(46.9 mg,59.87%)。MS:M/e 529 $(M+1)^+$。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.03 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.89 - 7.68 (m, 3H), 7.33 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.02 - 6.93 (m, 1H), 6.37 (s, 1H), 3.61 (s, 2H), 3.42 (s, 2H), 3.18 (s, 3H), 2.89 - 2.78 (m, 2H), 2.59 - 2.51 (m, 2H), 2.40 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 2.19 (s, 1H), 2.06 - 1.88 (m, 1H), 1.79 - 1.62 (m, 2H), 1.60 - 1.42 (m, 4H), 1.34 (s, 6H), 1.27 - 1.03 (m, 6H)。

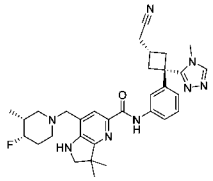
【1533】 **化合物C46**:7-({[(1S)-1-環丁基乙基]胺基}甲基)-3,3-二甲基-N-{3-[(1r,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-1,2,4-三唑-3-基)環丁基]苯基}-1H,2H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺



【1534】 在室溫,向7-甲醯基-3,3-二甲基-N-{3-[(1r,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-1,2,4-三唑-3-基)環丁基]苯基}-1H,2H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺(65 mg,0.146 mmol,1當量,99.9%)和(1S)-1-環丁基乙胺鹽酸鹽(42 mg,0.294 mmol,2.01當量,95%)在MeOH(3 mL)中的攪拌混合物中逐滴添加四(丙烷-2-基氧基)鈦(175 mg,0.584 mmol,4當量,95%)。將所得混合物在室溫攪拌1.5 h。向以上混合物中分批添加$NaBH_3CN$(20 mg,0.302

mmol，2當量，95%）。將所得混合物在室溫再攪拌2小時。將所得混合物在真空下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法純化，其中用CH_2Cl_2/MeOH（8：1）洗脫。將粗產物（80 mg）藉由製備型HPLC在以下條件下進行純化（2#SHIMADZU（HPLC-01））：柱，XBridge Shield RP18 OBD柱，30*150 mm，5 μm；流動相，水（10 mmol/L NH_4HCO_3+0.1% $NH_3.H_2O$）和ACN（40% ACN，在8 min內直至70%）；這產生7-({[(1S)-1-環丁基乙基]胺基}甲基)-3,3-二甲基-N-{3-[(1r,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-1,2,4-三唑-3-基)環丁基]苯基}-1H,2H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺（44.1 mg，56.41%）。MS：M/e 528 $(M+1)^+$。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.03 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.88 - 7.67 (m, 3H), 7.36 - 7.28 (m, 1H), 7.04 - 6.91 (m, 1H), 6.37 (s, 1H), 3.72 - 3.53 (m, 2H), 3.42 (d, J = 1.4 Hz, 2H), 3.19 (s, 3H), 2.92 - 2.74 (m, 2H), 2.54 (s, 2H), 2.47 - 2.35 (m, 1H), 2.25 - 2.11 (m, 1H), 2.06 - 1.93 (m, 1H), 1.93 - 1.82 (m, 2H), 1.80 - 1.56 (m, 4H), 1.34 (s, 6H), 1.09 (d, J = 5.3 Hz, 3H), 0.89 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。

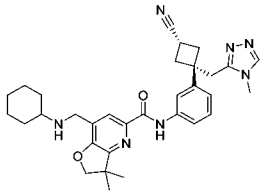
【1535】 **化合物C47**：7-{[(3R,4S)-4-氟-3-甲基哌啶-1-基]甲基}-3,3-二甲基-N-{3-[(1s,3s)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-1,2,4-三唑-3-基)環丁基]苯基}-1H,2H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺



【1536】 在室溫，向7-甲醯基-3,3-二甲基-N-{3-[(1s,3s)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-1,2,4-三唑-3-基)環丁基]苯基}-1H,2H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺（60 mg，0.125 mmol，1當量，97.6%）和(3R,4S)-4-氟-3-甲基哌啶鹽酸鹽（40.34 mg，0.250 mmol，2當量，95%）在MeOH（8 mL，100%）

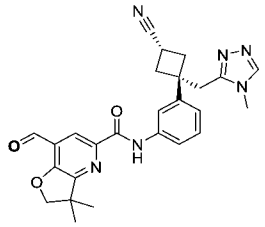
中的攪拌溶液中添加四(丙烷-2-基氧基)鈦（149.25 mg，0.500 mmol，4當量，95%）。將所得混合物在室溫在氮氣氣氛下攪拌1 h。在室溫，向以上混合物中分批添加$NaBH_3CN$（16.50 mg，0.250 mmol，2當量，95%）。將所得混合物在室溫再攪拌1 h。將所得混合物在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法純化，其中用CH_2Cl_2/MeOH（12：1）洗脫。將粗產物藉由手性製備型HPLC在以下條件下進行純化（2#SHIMADZU（HPLC-01））：柱，XBridge Prep OBD C18柱，30*150 mm，5 μm；流動相，水（10 mmol/L NH_4HCO_3+0.1% $NH_3.H_2O$）和ACN（27% ACN，在8 min內直至57%）；這產生7-{[(3R,4S)-4-氟-3-甲基哌啶-1-基]甲基}-3,3-二甲基-N-{3-[(1s,3s)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-1,2,4-三唑-3-基)環丁基]苯基}-1H,2H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺（22.1 mg，29.93%）。MS：M/e 571 $(M+1)^+$。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.04 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.89 - 7.82 (m, 1H), 7.77 - 7.67 (m, 2H), 7.41 - 7.29 (m, 1H), 7.07 - 6.98 (m, 1H), 6.37 (s, 1H), 4.76 - 4.53 (m, 1H), 3.46 - 3.39 (m, 4H), 3.35 (s, 1H), 3.21 (s, 3H), 2.88 (s, 2H), 2.79 - 2.66 (m, 5H), 2.51 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 2.29 - 2.15 (m, 1H), 2.07 - 1.66 (m, 4H), 1.34 (s, 6H), 0.90 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。

【1537】 **化合物C48**：N-(3-((1r,3r)-3-氰基-1-((4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)環丁基)苯基)-7-((環己基胺基)甲基)-3,3-二甲基-2,3-二氫呋喃并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺



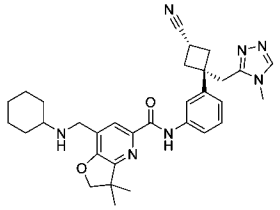
【1538】 **步驟A**：N-(3-((1r,3r)-3-氰基-1-((4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)環丁基)苯基)-7-甲醯基-3,3-二甲基-2,3-二氫呋喃并[3,2-b]吡啶-5-甲醯

胺



【1539】 向7-甲醯基-3,3-二甲基-2,3-二氫呋喃并[3,2-b]吡啶-5-甲酸（423 mg，1.914 mmol）、(1r,3r)-3-(3-胺基苯基)-3-((4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)環丁烷-1-甲腈（511 mg，1.914 mmol）、DIPEA（494 mg，3.828 mmol）在DMF（35 mL）中的溶液中添加HATU（1092 mg，2.871 mmol）。將反應混合物在25°C攪拌12小時。完成後，將反應用NH_4Cl水溶液（10 mL）淬滅並用EA（2 x 50 mL）萃取，經Na_2SO_4乾燥並在真空下濃縮。將殘餘物藉由combiflash（DCM : MeOH = 20 : 1）純化，以給出標題化合物（510 mg，57%）。MS：M/e 471 $(M+1)^+$

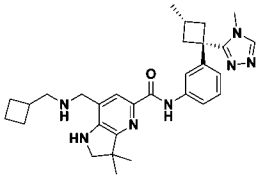
【1540】 **步驟B**：N-(3-((1r,3r)-3-氰基-1-((4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)環丁基)苯基)-7-((環己基胺基)甲基)-3,3-二甲基-2,3-二氫呋喃并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺



【1541】 將N-(3-((1r,3r)-3-氰基-1-((4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)環丁基)苯基)-7-甲醯基-3,3-二甲基-2,3-二氫呋喃并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺（60 mg，0.128 mmol）、環己胺鹽酸鹽（35 mg，0.255 mmol）和Et_3N（26 mg，0.255 mmol）在DCM（1 ml）中的溶液在室溫攪拌1小時，然後添加$NaBH(OAc)_3$（54 mg，0.255 mmol）。將混合物溶液在25°C攪拌12小時。將反應混合物在減壓下濃縮。將粗產物藉由製備型HPLC純化，以給出

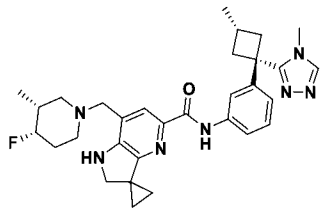
標題化合物（28 mg，44%）。MS：M/e 554 $(M+1)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.12 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.77 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.26 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.76 (s, 2H), 3.28 (s, 2H), 3.24 (dd, J = 16.4, 7.6 Hz, 1H), 2.91-2.82 (m, 4H), 2.80 (s, 3H), 2.45-2.35 (m, 1H), 1.85 (d, J = 10.6 Hz, 2H), 1.68 (dd, J = 9.0, 3.4 Hz, 2H), 1.55 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 1.41 (s, 6H), 1.30-0.99 (m, 6H) ppm。

【1542】 **化合物C49**：7-(((環丁基甲基)胺基)甲基)-3,3-二甲基-N-(3-((1s,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-2,3-二氫-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺

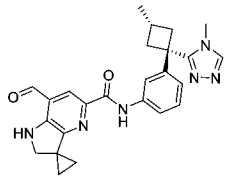


【1543】 從相應的起始材料開始，根據與化合物C46相似的程序合成化合物C49，以給出產物（32.9 mg，44.80%）。MS：M/e 514 $(M+1)^+$。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.03 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.87 - 7.77 (m, 2H), 7.72 (m, 1H), 7.33 (m, 1H), 6.98 (m, 1H), 6.42 (s, 1H), 3.62 (s, 2H), 3.42 (m, 2H), 3.19 (s, 3H), 2.83 (m, 2H), 2.58 - 2.50 (m, 5H), 2.48 - 2.35 (m, 1H), 2.00 (m, 2H), 1.88 - 1.74 (m, 2H), 1.66 (m, 2H), 1.34 (s, 6H), 1.09 (m, 3H)。

【1544】 **化合物C50**：7'-(((3R,4S)-4-氟-3-甲基哌啶-1-基)甲基)-N-(3-((1s,3S)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-1',2'-二氫螺[環丙烷-1,3'-吡咯并[3,2-b]吡啶]-5'-甲醯胺

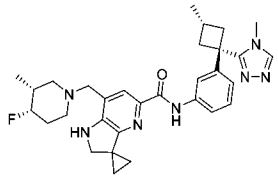


【1545】 步驟A：7'-甲醯基-N-(3-((1s,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-1',2'-二氫螺[環丙烷-1,3'-吡咯并[3,2-b]吡啶]-5'-甲醯胺



【1546】 在室溫，向7'-甲醯基-1',2'-二氫螺[環丙烷-1,3'-吡咯并[3,2b]吡啶]-5'-甲酸（40 mg，0.18 mmol）、3-((1s,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯胺（65 mg，0.27 mmol）和DIPEA（46 mg，0.36 mmol）的溶液中添加HATU（103 mg，0.27 mmol）。將反應混合物在室溫攪拌2小時。將反應藉由H_2O（10 mL）淬滅並用DCM（20 mL x 2）萃取。將有機相濃縮並藉由CombiFlash（C18，ACN：H_2O = 40%）純化，以給出所需產物（50 mg，63%）。MS：M/e 443 $(M+1)^+$。

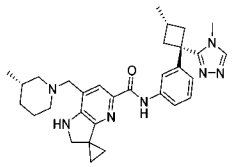
【1547】 步驟B：7'-(((3R,4S)-4-氟-3-甲基哌啶-1-基)甲基)-N-(3-((1s,3S)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-1',2'二氫螺[環丙烷-1,3'-吡咯并[3,2-b]吡啶]-5'-甲醯胺



【1548】 將7'-甲醯基-N-(3-((1s,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-1',2'-二氫螺[環丙烷-1,3'-吡咯并[3,2-b]吡啶]-5'-甲醯胺（30 mg，0.07 mmol）、TEA（14 mg，0.14 mmol）和(3R,4S)-4-氟-3-甲基哌啶鹽酸鹽（21 mg，0.14 mmol）的混合物在室溫攪拌30 min。然後添

加三乙醯氧基硼氫化鈉（30 mg，0.14 mmol）。將所得混合物在室溫攪拌過夜。將反應藉由H_2O（5 mL）淬滅並用DCM（10 mL x 2）萃取。將有機相濃縮並藉由製備型TLC（DCM：MeOH = 85%）純化，以給出所需產物（5.2 mg，14%）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.88 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.82-7.61 (m, 3H), 7.31-7.29 (m, 1H), 6.97-6.96 (m, 1H), 6.52-6.46 (m, 1H), 4.70-4.60 (m, 1H), 3.82-3.74 (m, 2H), 3.39 (s, 2H), 3.15 (s, 3H), 2.82 - 2.81 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.21-1.75 (m, 5H), 1.34 - 1.30 (m, 2H), 1.09-1.03 (m, 6H), 0.97 - 0.84 (m, 4H) ppm。MS：M/e 544 $(M+1)^+$。

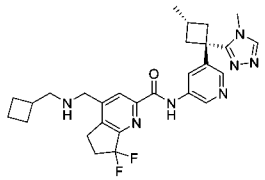
【1549】 **化合物C51**：N-(3-((1s,3R)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-7'-(((S)-3-甲基哌啶-1-基)甲基)-1',2'-二氫螺[環丙烷-1,3'-吡咯并[3,2-b]吡啶]-5'-甲醯胺



【1550】 向(R)-7'-((3-甲基哌啶-1-基)甲基)-1',2'-二氫螺[環丙烷-1,3'-吡咯并[3,2-b]吡啶]-5'-甲酸（15 mg，0.05 mmol）和3-((1r,3r)-3-甲基-1-((4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)環丁基)苯胺（15 mg，0.06 mmol）和DIEA（13 mg，0.1 mmol）在DMF（1 mL）中的溶液中添加HATU（27 mg，0.07 mmol）。將反應混合物在室溫攪拌2小時。將反應藉由H_2O（5 mL）淬滅，用DCM萃取（10 mL x 2）萃取。將有機相濃縮並藉由製備型TLC（DCM：MeOH = 85%）純化，以給出所需產物（10.45 mg，39%）。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.88 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.66 - 7.60 (m, 2H), 7.31 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 3.74 (s, 2H), 3.34 (s, 2H), 3.17 (s, 3H), 2.82 - 2.81 (m, 2H), 2.72-2.71 (m, 2H), 2.53 -2.51 (m, 3H), 1.90 - 1.88 (m, 1H), 1.61 - 1.49 (m,

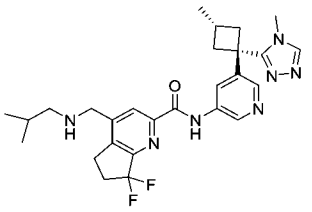
5H), 1.36-1.33 (m, 2H), 1.10-1.07 (m, 3H), 1.04-1.01 (m, 2H), 0.96-0.94 (m, 1H), 0.85 -0.80 (m, 3H)ppm。MS：M/e 540 $(M+1)^+$。

【1551】 **化合物C52**：4-{[(環丁基甲基)胺基]甲基}-7,7-二氟-N-{5-[(1r,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-1,2,4-三唑-3-基)環丁基]吡啶-3-基}-5H,6H-環戊[b]吡啶-2-甲醯胺



【1552】 將4-(氯甲基)-7,7-二氟-N-{5-[(1r,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-1,2,4-三唑-3-基)環丁基]吡啶-3-基}-5H,6H-環戊[b]吡啶-2-甲醯胺（8 mg，0.012 mmol，1當量，73.3%）、1-環丁基甲胺鹽酸鹽（5 mg，0.039 mmol，3.15當量，95%）、NaI（2 mg，0.013 mmol，1.02當量，95%）和K_2CO_3（4 mg，0.027 mmol，2.22當量，95%）在MeCN中的溶液在70°C在氮氣氣氛下攪拌3小時。將所得混合物在減壓下濃縮。將粗產物藉由製備型HPLC在以下條件下進行純化(2#SHIMADZU(HPLC-01))：柱，YMC-Actus Triart C18 ExRS，20*250 mm，5 um；流動相，10 mmol NH_4HCO_3+0.05% NH_3H_2O和ACN（38% ACN，在8 min內直至68%）；這產生4-{[(環丁基甲基)胺基]甲基}-7,7-二氟-N-{5-[(1r,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-1,2,4-三唑-3-基)環丁基]吡啶-3-基}-5H,6H-環戊[b]吡啶-2-甲醯胺（1.3 mg，19.94%）。MS：M/e 522 $(M+1)^+$。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.69 (s, 1H), 9.08 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.46 - 8.15 (m, 4H), 3.84 (s, 2H), 3.22 (s, 3H), 3.09 (s, 2H), 2.92 - 2.84 (m, 2H), 2.79 - 2.63 (m, 2H), 2.64 - 2.54 (m, 5H), 2.49 - 2.39 (m, 1H), 2.10 - 1.95 (m, 2H), 1.91 - 1.77 (m, 2H), 1.75 - 1.58 (m, 2H), 1.10 (d, J = 4.9 Hz, 3H)。

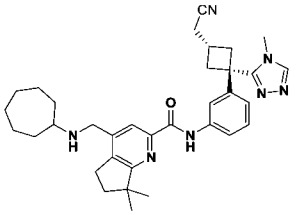
【1553】 **化合物C53**：7,7-二氟-4-{[(2-甲基丙基)胺基]甲基}-N-{5-[(1r,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-1,2,4-三唑-3-基)環丁基]吡啶-3-基}-5H,6H-環戊[b]吡啶-2-甲醯胺



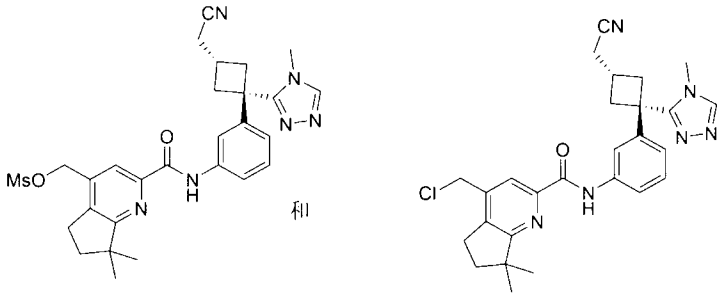
【1554】 將4-(氯甲基)-7,7-二氟-N-{5-[(1r,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-1,2,4-三唑-3-基)環丁基]吡啶-3-基}-5H,6H-環戊[b]吡啶-2-甲醯胺（8 mg，0.012 mmol，1當量，73.3%）、異丁胺（2 mg，0.026 mmol，2.10當量，95%）、NaI（4 mg，0.025 mmol，2.04當量，95%）和K_2CO_3（4 mg，0.027 mmol，2.22當量，95%）在MeCN（2 mL）中的溶液在70°C在氮氣氣氛下攪拌3小時。允許混合物冷卻至室溫。將所得混合物在減壓下濃縮。將粗產物藉由製備型HPLC在以下條件下進行純化（2#SHIMADZU（HPLC-01））：柱，YMC-Actus Triart C18 ExRS，20*250 mm，5 um；流動相，10 mmol NH_4HCO_3+0.05% NH_3H_2O和ACN（38% ACN，在8 min內直至68%）；這產生7,7-二氟-4-{[(2-甲基丙基)胺基]甲基}-N-{5-[(1r,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-1,2,4-三唑-3-基)環丁基]吡啶-3-基}-5H,6H-環戊[b]吡啶-2-甲醯胺（1.0 mg，15.59%）。MS：M/e 510 $(M+1)^+$。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.70 (s, 1H), 9.12 - 9.05 (m, 1H), 8.44 - 8.06 (m, 4H), 3.86 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 3.23 (d, J = 2.3 Hz, 3H), 3.11 (s, 2H), 2.89 (s, 2H), 2.78 - 2.67 (m, 3H), 2.62 - 2.54 (m, 3H), 2.38 (d, J = 6.8, 2.4 Hz, 2H), 1.81 - 1.66 (m, 1H), 1.13 - 1.08 (m, 3H), 0.95 - 0.86 (m, 6H)。

【1555】 **化合物C54**：N-(3-((1s,3s)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-4-((環庚基胺基)甲基)-7,7-二甲基-6,7-二氫-5H-環

戊[b]吡啶-2-甲醯胺



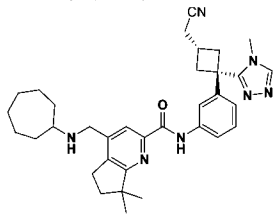
【1556】 步驟1：(2-((3-((1s,3s)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)胺基甲醯基)-7,7-二甲基-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-4-基)甲基甲磺酸酯和4-(氯甲基)-N-(3-((1s,3s)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-7,7-二甲基-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-2-甲醯胺的混合物



【1557】 在0°C，向N-(3-((1s,3s)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-4-(羥基甲基)-7,7-二甲基-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-2-甲醯胺（0.12 g，255.01 umol）、TEA（412.88 mg，4.08 mmol，567.92 uL）在DMF（3 mL）中的溶液中添加MsCl（140.22 mg，1.22 mmol，94.74 uL）。然後將混合物在25°C攪拌2小時。將混合物倒入40 mL飽和氯化銨水溶液中，用二氯甲烷（30 mL * 2）萃取，用鹽水（20 mL * 2）洗滌，將合併的有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾並在減壓下濃縮，以給出殘餘物。獲得呈混合物的化合物(2-((3-((1s,3s)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)胺基甲醯基)-7,7-二甲基-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-4-基)甲基甲磺酸酯和4-(氯甲基)-N-(3-((1s,3s)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-7,7-二甲基-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-2-甲

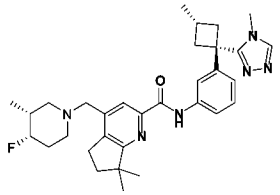
醯胺（0.12 g，粗品）。MS：M/e 549 $(M+1)^+$。

【1558】 步驟2：N-(3-((1s,3s)-3-(氰基甲基)-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-4-((環庚基胺基)甲基)-7,7-二甲基-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-2-甲醯胺

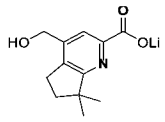


【1559】 將步驟1的粗產物（0.025 g，51.12 umol）、環庚胺（57.87 mg，511.24 umol，65.10 uL）、Cs_2CO_3（33.31 mg，102.25 umol）、DMF（1.5 mL）在25°C攪拌12小時。將混合物過濾，將濾液在真空中濃縮。將粗品藉由製備型HPLC（柱：Waters Xbridge BEH C18 100*30 mm*10 um；流動相：[水（NH_4HCO_3）-ACN]；B%：45%-75%，8 min）純化，以給出標題化合物（14.79 mg，26.14 umol，51.14%產率）。MS：M/e 566 $(M+1)^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.32 (s, 1 H), 8.31 (s, 1 H), 8.01 (s, 1 H), 7.87 (s, 1 H), 7.76 - 7.81 (m, 1 H), 7.39 (t, *J*=7.94 Hz, 1 H), 7.08 (d, *J*=8.38 Hz, 1 H), 3.72 (s, 2 H), 3.21 (s, 3 H), 2.89 (d, *J*=7.06 Hz, 4 H), 2.65 - 2.79 (m, 5 H), 2.56 - 2.63 (m, 2 H), 1.95 - 2.00 (m, 2 H), 1.75 - 1.84 (m, 2 H), 1.57 - 1.65 (m, 2 H), 1.47 - 1.53 (m, 4 H), 1.35 - 1.43 (m, 3 H), 1.32 (s, 6 H)。

【1560】 **化合物C55**：4-(((3R,4S)-4-氟-3-甲基哌啶-1-基)甲基)-7,7-二甲基-N-(3-((1s,3S)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-2-甲醯胺

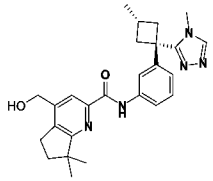


【1561】 步驟1 :4-(羥基甲基)-7,7-二甲基-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-2-甲酸鋰



【1562】 向甲基 4-(羥基甲基)-7,7-二甲基-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-2-甲酸酯（1.6 g，6.80 mmol）在MeOH（5 mL）、THF（5 mL）和H_2O（5 mL）中的溶液中添加$LiOH.H_2O$（342.42 mg，8.16 mmol）。將混合物在25°C攪拌4小時。將反應混合物從水中重結晶，藉由凍乾法乾燥，以給出產物（1.5 g，粗品），將其不經進一步純化而用於下一步驟。MS：M/e 222 $(M+1)^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.95 (s, 1H), 5.47 (br s, 1H), 4.51 (br s, 2H), 2.75 (br t, J = 8.0 Hz, 2H), 1.89 (br t, J = 8.0 Hz, 2H), 1.17 (s, 6H)。

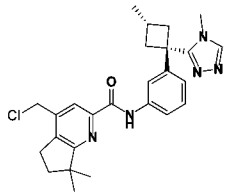
【1563】 步驟2：4-(羥基甲基)-7,7-二甲基-N-(3-((1s,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-2-甲醯胺



【1564】 向4-(羥基甲基)-7,7-二甲基-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-2-甲酸鋰（351.58 mg，1.24 mmol，80%純度）在DMF（2 mL）中的溶液中添加HATU（564.89 mg，1.49 mmol）、DIEA（320.02 mg，2.48 mmol）和3-((1s,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯胺（300 mg，1.24 mmol）。將混合物在25°C攪拌2小時。將反應混合物藉由添加20°C的H_2O 5 mL淬滅，然後用DCM 30 mL（10 mL * 3）萃取。將合併的有機層用鹽水30 mL（10 mL * 3）洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾並在減壓下濃縮，以給出殘餘物。將殘餘物藉由製備型HPLC（柱：Phenomenex C18 80*40 mm*3

um；流動相：[水（NH_4HCO_3）-ACN]；B%：20%-50%，8 min），以給出產物（100 mg，18.13%產率）。MS：M/e 446 $(M+1)^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.32 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.88 - 7.82 (m, 1H), 7.81 - 7.74 (m, 1H), 7.37 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.49 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.57 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 3.19 (s, 3H), 2.84 (br t, *J* = 8.0 Hz, 4H), 2.54 (br d, *J* = 8.0 Hz, 3H), 2.00 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 1.33 (s, 6H), 1.09 (d, *J* = 4.0 Hz, 3H)。

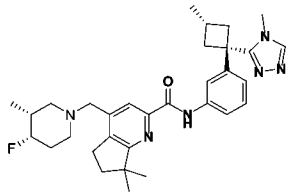
【1565】 步驟3：4-(氯甲基)-7,7-二甲基-N-(3-((1s,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-2-甲醯胺



【1566】 在0°C，向4-(羥基甲基)-7,7-二甲基-N-(3-((1s,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-2-甲醯胺（100 mg，224.44 μmol）、DMF（3 mL）、TEA（181.69 mg，1.80 mmol）的混合物中添加MsCl（123.41 mg，1.08 mmol），然後將混合物加溫至25°C，持續1小時。然後在0°C，逐滴添加MsCl（123.41 mg，1.08 mmol）和TEA（181.69 mg，1.80 mmol）。將所得混合物在25°C攪拌1小時。將混合物倒入5 ml H_2O中，用二氯甲烷（5 mL * 2）萃取，用鹽水（5 mL * 2）洗滌，將合併的有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾並在減壓下濃縮，以給出產物（100 mg，粗品），將其不經進一步純化而用於下一步驟。MS：M/e 464 $(M+1)^+$。

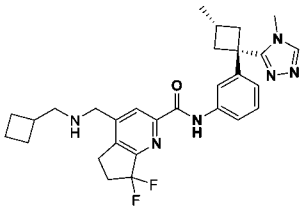
【1567】 步驟4：4-(((3R,4S)-4-氟-3-甲基哌啶-1-基)甲基)-7,7-二甲基-N-(3-((1s,3S)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-6,7-二氫

-5H-環戊[b]吡啶-2-甲醯胺



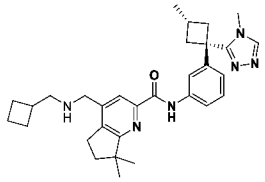
【1568】 向(3R,4S)-4-氟-3-甲基哌啶鹽酸鹽（49.66 mg，323.28 μmol）在DMF（1 mL）中的溶液中添加TEA（16.36 mg，161.64 μmol）。將混合物在25°C攪拌2小時。然後在25°C，添加4-(氯甲基)-7,7-二甲基-N-(3-((1s,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-2-甲醯胺（25 mg，53.88 μmol）和Cs_2CO_3（35.11 mg，107.76 μmol）。將所得混合物在25°C攪拌2小時。將混合物過濾，將濾液在真空中濃縮，將其藉由製備型HPLC（柱：Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40 mm*10 um；流動相：[水（NH_4HCO_3）-ACN]；B%：40%-80%，8 min）純化，以給出產物（3.71 mg，12.64%產率）。MS：M/e 545 $(M+1)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.31 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.72 (dd, *J* = 0.8, 8.0 Hz, 1H), 7.36 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.80 - 4.50 (m, 1H), 3.53 (s, 2H), 3.18 (s, 3H), 2.91 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 2.87 - 2.76 (m, 2H), 2.54 (br d, *J* = 8.0 Hz, 4H), 2.47 (br d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 2.27 (br t, *J* = 12.0 Hz, 1H), 2.14 - 1.64 (m, 6H), 1.32 (s, 6H), 1.08 (d, *J* = 4.0 Hz, 3H), 0.90 (d, *J* = 8.0 Hz, 3H)。

【1569】 **化合物C56**：4-(((環丁基甲基)胺基)甲基)-7,7-二氟-N-(3-((1s,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-2-甲醯胺



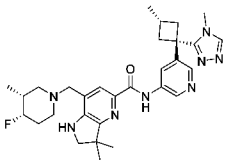
【1570】 從相應的起始材料開始，根據與化合物C53相似的程序合成化合物C56，以給出產物（6.31 mg，25.77%產率）。MS：M/e 521 $(M+1)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.45 - 10.40 (m, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.91 - 7.84 (m, 2H), 7.40 - 7.32 (m, 1H), 7.02 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.18 (s, 3H), 3.08 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.87 - 2.79 (m, 2H), 2.78 - 2.65 (m, 2H), 2.58 - 2.51 (m, 5H), 2.48 - 2.40 (m, 1H), 2.05 - 1.96 (m, 2H), 1.91 - 1.75 (m, 2H), 1.72 - 1.60 (m, 2H), 1.08 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H)。

【1571】 **化合物C57**：4-(((環丁基甲基)胺基)甲基)-7,7-二甲基-N-(3-((1s,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-2-甲醯胺

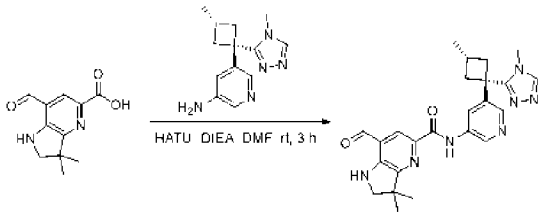


【1572】 從相應的起始材料開始，根據與化合物C55相似的程序合成化合物C57，以給出產物（4.49 mg，13.55%產率）。MS：M/e 513 $(M+1)^+$;^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.31 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.79 - 7.68 (m, 1H), 7.36 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.72 (s, 2H), 3.19 (s, 3H), 2.98 - 2.75 (m, 4H), 2.62 - 2.52 (m, 5H), 2.43 (td, *J* = 8.0, 16.0 Hz, 1H), 2.06 - 1.93 (m, 4H), 1.91 - 1.75 (m, 2H), 1.73 - 1.58 (m, 2H), 1.32 (s, 6H), 1.08 (d, *J* = 4.0 Hz, 3H)。

【1573】 **化合物C58**：7-(((3R,4S)-4-氟-3-甲基哌啶-1-基)甲基)-3,3-二甲基-N-(5-((1s,3S)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)吡啶-3-基)-2,3-二氫-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺

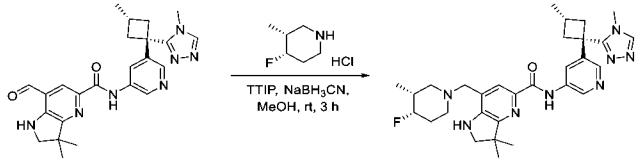


【1574】 步驟1：7-甲醯基-3,3-二甲基-N-(5-((1s,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)吡啶-3-基)-2,3-二氫-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺



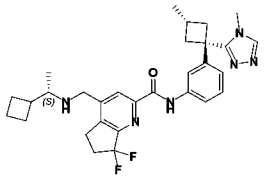
【1575】 在室溫在氮氣氣氛下，向7-甲醯基-3,3-二甲基-1H,2H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲酸（40 mg，0.173 mmol，1當量，95%）和DIEA（93.90 mg，0.692 mmol，4當量，95%）在DMF（3 ml）中的攪拌溶液中添加HATU（103.59 mg，0.259 mmol，1.5當量，95%）和5-[(1r,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-1,2,4-三唑-3-基)環丁基]吡啶-3-胺（44.19 mg，0.173 mmol，1當量，95%）。將所得混合物在室溫再攪拌3小時。將所得混合物在真空下濃縮。將殘餘物藉由反相快速層析法在以下條件下進行純化：柱，C18矽膠；流動相，在水中的MeCN（10 mmol/L NH_4HCO_3），在30 min內0%至100%梯度；這產生7-甲醯基-3,3-二甲基-N-{5-[(1r,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-1,2,4-三唑-3-基)環丁基]吡啶-3-基}-1H,2H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺（70 mg，91.06%）。MS：M/e 446 $(M+1)^+$。

【1576】 步驟2：7-(((3R,4S)-4-氟-3-甲基哌啶-1-基)甲基)-3,3-二甲基-N-(5-((1s,3S)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)吡啶-3-基)-2,3-二氫-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺



【1577】 在室溫在氮氣氣氛下，向7-甲醯基-3,3-二甲基-N-{5-[(1r,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-1,2,4-三唑-3-基)環丁基]吡啶-3-基}-1H,2H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺（25 mg，0.053 mmol，1當量，95%）和(3R,4S)-4-氟-3-甲基哌啶鹽酸鹽（17.24 mg，0.106 mmol，2當量，95%）在MeOH（2 ml）中的攪拌溶液中添加四(丙烷-2-基氧基)鈦（63.79 mg，0.212 mmol，4當量，95%）。將所得混合物在室溫再攪拌1 h。向以上混合物中添加$NaBH_3CN$（7.05 mg，0.106 mmol，2當量，95%）。將所得混合物在室溫再攪拌1 h。將粗產物藉由手性製備型HPLC在以下條件下進行純化（2#SHIMADZU（HPLC-01））：柱，XBridge Shield RP18 OBD柱，30*150 mm，5 μm；流動相，10 mmol NH_4HCO_3+0.05% NH_3H_2O和ACN（32% ACN，在8 min內直至62%）；這產生7-{[(3R,4S)-4-氟-3-甲基哌啶-1-基]甲基}-3,3-二甲基-N-{5-[(1r,3s)-3-甲基-1-(4-甲基-1,2,4-三唑-3-基)環丁基]吡啶-3-基}-1H,2H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺（11.3 mg，36.87%）。MS：M/e 547 $(M+1)^+$。^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.20 (s, 1H), 8.96 (m, 1H), 8.37 - 8.16 (m, 3H), 7.71 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 4.65 (m, 1H), 3.42 (m, 4H), 3.22 (s, 3H), 2.88 (m, 2H), 2.57 (m, 4H), 2.22 (m, 1H), 2.07 - 1.82 (m, 4H), 1.72 (m, 1H), 1.35 (s, 6H), 1.09 (m, 3H), 0.90 (m, 3H)。

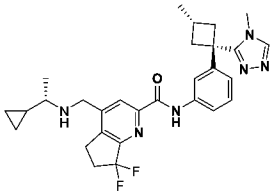
【1578】 **化合物C59**：4-((((S)-1-環丁基乙基)胺基)甲基)-7,7-二氟-N-(3-((1s,3R)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-2-甲醯胺



【1579】 從相應的起始材料開始，根據與化合物C53相似的程序合成化合

物C59，以給出產物（7.61 mg，25.2%產率）。MS：M/e 535 $(M+1)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.42 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.90 - 7.84 (m, 2H), 7.35 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.01 (br d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.91 - 3.75 (m, 2H), 3.18 (s, 3H), 3.09 (br s, 2H), 2.88 - 2.65 (m, 5H), 2.57 (br s, 1H), 2.53 (br d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 2.27 - 2.17 (m, 1H), 2.04 - 1.95 (m, 1H), 1.94 - 1.85 (m, 1H), 1.83 - 1.63 (m, 4H), 1.08 (br d, *J* = 5.6 Hz, 3H), 0.92 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H)

【1580】 **化合物C60**：4-((((S)-1-環丙基乙基)胺基)甲基)-7,7-二氟-N-(3-((1s,3R)-3-甲基-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)環丁基)苯基)-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-2-甲醯胺



【1581】 從相應的起始材料開始，根據與化合物C53相似的程序合成化合物C60，以給出產物（24.63 mg，47.31 μmol，44.65%產率）。MS：M/e 521 $(M+1)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.42 (s, 1 H)，8.36 (s, 1 H), 8.29 (s, 1 H), 7.84 - 7.91 (m, 2 H), 7.35 (t, *J*=8.20 Hz, 1 H), 7.01 (d, *J*=8.00 Hz, 1 H), 3.93 - 3.98 (m, 1 H), 3.91 (d, *J*=7.62 Hz, 1 H)，3.19 (s, 3 H), 3.10 (s, 2 H), 2.64 - 2.87 (m, 4 H), 2.52 - 2.56 (m, 2 H), 2.33 - 2.45 (m, 1 H), 1.82 - 2.00 (m, 1 H), 1.10 (d, *J*=12.06 Hz, 6 H), 0.69 (d, *J*=8.12 Hz, 1 H), 0.30 - 0.46 (m, 2 H), 0.21 (d, *J*=9.12 Hz, 1 H), -0.02 - 0.08 (m, 1 H)。

測定

生化測定

【1582】 Cbl-b或Cbl生化測定方案

【1583】 藉由穩定Cbl-b/Cbl的非活性構象並防止Cbl-b/Cbl與UbcH5B-Ub（一種用Bodipy螢光素標記的泛素標記的E2酶）之相互作用，在基於均相時間分辨螢光的測定中測量本文所揭露之化合物。在不存在Cbl-b/Cbl抑制劑的測定中，Src激酶對Cbl-b/Cbl進行的磷醯化允許UbcH5B-Ub與Cbl-b/Cbl結合，並使Bodipy螢光素標記的泛素靠近鏈黴親和素-鋱（其與N-末端生物素化的Avi標記的Cbl-b/Cbl結合）。所得複合物產生FRET信號，這表明Cbl-b/Cbl係有活性的或不受抑制。在存在Cbl-b/Cbl抑制劑的測定中，Cbl-b/Cbl被穩定化為非活性構象，且不能結合UbcH5B-Ub。FRET信號的缺失表明Cbl-b/Cbl被Cbl-b/Cbl抑制劑抑制。

【1584】 BirA生化測定下的共表現的Cbl-b

【1585】 在基於均相時間分辨螢光的測定中，測試本文所揭露之化合物用於穩定Cbl-b（aa 36-427，內部）的非活性構象並防止Cbl-b與UbcH5B-Ub的相互作用。在含有50 mM HEPES（pH 7.0）、100 mM NaCl、0.01% BSA、1mM DTT、0.01%曲通X-100的測定緩衝液中，將與BirA共表現的0.6 nM重組Cbl-b跟化合物的連續稀釋液（最大濃度為100 μM，3倍連續稀釋，16點）一起在室溫預孵育1.5小時。然後，將12 nM內部UbcH5B-Ub軛合蛋白、120 nM SRC（aa 251-536，內部）、0.5 mM ATP、5 mM $MgCl_2$和鏈黴親和素-Tb穴狀化合物（目錄：610SATLB，Cisbio生物測定公司）添加到板上，並進一步在室溫孵育2小時。在BMG PHERAstar FS儀上讀取HTRF信號（ex 337 nm、em 520 nm/620 nm）。根據520 nm與620 nm處的螢光比，計算在化合物濃度不斷增加的情況下Cbl-b與UbcH5B-Ub相互作用的抑制百分比。藉由將數據擬合到Dotmatics的四參數邏輯斯諦方程來得到每種化合物的IC_{50}。

【1586】 生物素標記的Cbl-b的生化測定

【1587】 在基於均相時間分辨螢光之測定中，測試本文所揭露之化合物用於穩定Cbl-b（aa 36-427，內部）的非活性構象並防止Cbl-b與UbcH5B-Ub的相互作用。在含有50 mM HEPES（pH 7.0）、100 mM NaCl、0.01% BSA、1mM DTT、0.01%曲通X-100的測定緩衝液中，將生物素標記的5.0 nM重組Cbl-b與化合物的連續稀釋液（最大濃度為100 μM，3倍連續稀釋，16點）一起在室溫預孵育1.5小時。然後，將25 nM內部UbcH5B-Ub軛合蛋白、60 nM SRC（aa 251-536，內部）、0.5 mM ATP、5 mM $MgCl_2$和鏈黴親和素-Tb穴狀化合物（目錄：610SATLB，Cisbio生物測定公司）添加到板上，並進一步在室溫孵育2小時。在BMG PHERAstar FS儀上讀取HTRF信號（ex 337 nm、em 520 nm/620 nm）。根據520 nm與620 nm處的螢光比，計算在化合物濃度不斷增加的情況下Cbl-b與UbcH5B-Ub相互作用的抑制百分比。藉由將數據擬合到Dotmatics的四參數邏輯斯諦方程來得到每種化合物的IC_{50}。

【1588】 BirA生化測定下的共表現的Cbl

【1589】 在基於均相時間分辨螢光的測定中，測試本文所揭露之化合物用於穩定Cbl（aa 49-434，內部）的非活性構象並防止Cbl-b與UbcH5B-Ub的相互作用。在含有50 mM HEPES（pH 7.0）、100 mM NaCl、0.01% BSA、1mM DTT、0.01%曲通X-100的測定緩衝液中，將與BirA共表現的0.6 nM重組Cbl跟化合物的連續稀釋液（最大濃度為100 μM，3倍連續稀釋，16點）一起在室溫預孵育1.5小時。然後，將8 nM內部UbcH5B-Ub軛合蛋白、120 nM SRC（aa 251-536，內部）、0.5 mM ATP、5 mM $MgCl_2$和鏈黴親和素-Tb穴狀化合物（目錄：610SATLB，Cisbio生物測定公司）添加到板上，並進一步在室溫孵育2小時。在BMG PHERAstar FS儀上讀取HTRF信號

（ex 337 nm、em 520 nm/620 nm）。根據520 nm與620 nm處的螢光比，計算在化合物濃度不斷增加的情況下Cbl與UbcH5B-Ub相互作用的抑制百分比。藉由將數據擬合到Dotmatics的四參數邏輯斯諦方程來得到每種化合物的IC_{50}。

【1590】 生物素標記的Cbl的生化測定

【1591】 在基於均相時間分辨螢光的測定中，測試本文所揭露之化合物用於穩定Cbl（aa 49-434，內部）的非活性構象並防止Cbl-b與UbcH5B-Ub的相互作用。在含有50 mM HEPES（pH 7.0）、100 mM NaCl、0.01% BSA、1mM DTT、0.01%曲通X-100的測定緩衝液中，將生物素標記的5.0 nM重組Cbl與化合物的連續稀釋液（最大濃度為100 μM，3倍連續稀釋，16點）一起在室溫預孵育1.5小時。然後，將10 nM內部UbcH5B-Ub軛合蛋白、60 nM SRC（aa 251-536，內部）、0.5 mM ATP、5 mM $MgCl_2$和鏈黴親和素-Tb穴狀化合物（目錄：610SATLB，Cisbio生物測定公司）添加到板上，並進一步在室溫孵育2小時。在BMG PHERAstar FS儀上讀取HTRF信號（ex 337 nm、em 520 nm/620 nm）。根據520 nm與620 nm處的螢光比，計算在化合物濃度不斷增加的情況下Cbl與UbcH5B-Ub相互作用的抑制百分比。藉由將數據擬合到Dotmatics的四參數邏輯斯諦方程來得到每種化合物的IC_{50}。

【1592】 SPR測定

【1593】 CBLB SPR

【1594】 在室溫使用BIAcore 8K系統與SA晶片（思拓凡公司（Cytiva））進行表面電漿共振分析。對於所有測量，均使用HBS-EP緩衝液（思拓凡公司）作為運行緩衝液，其由10 mM HEPES、150 mM NaCl、3 mM EDTA和0.05%（v/v）表面活性劑P20組成。將500 nM濃度的CBLB蛋白（與BirA

生物素連接酶共表現）固定在晶片上。然後使梯度濃度的化合物（0、0.39、0.78、1.6、3.1、6.3、13、25、50、100和200 nM）流過晶片表面。每個循環後，用300 mM NaCl再生感測器表面。採用BIA評價軟體使用1：1動力學模型對所有結合動力學進行分析。

【1595】 CBL SPR

【1596】 在室溫使用BIAcore 8K系統與SA晶片（思拓凡公司（Cytiva））進行表面電漿共振分析。對於所有測量，均使用HBS-EP緩衝液（思拓凡公司）作為運行緩衝液，其由10 mM HEPES、150 mM NaCl、3 mM EDTA和0.05%（v/v）表面活性劑P20組成。將500 nM濃度的CBL蛋白（與BirA生物素連接酶共表現）固定在晶片上。然後使梯度濃度的化合物（0、0.39、0.78、1.6、3.1、6.3、13、25、50、100和200 nM）流過晶片表面。每個循環後，用300 mM NaCl再生感測器表面。採用BIA評價軟體使用1：1動力學模型對所有結合動力學進行分析。

所選的化合物在SPR測定中顯示良好的結合親和力。

【1597】 結晶方法

【1598】 將CBLB與所選化合物一起在20°C孵育1 h，並且藉由坐滴蒸氣擴散法使混合物在293 K下進行初始結晶篩選實驗。在以下條件下獲得晶體，該條件由以下組成：4% Tacsimate pH 6.0，12% PEG3350或0.2 M L-脯胺酸，0.1 M hepes pH 7.2/pH 7.5，11% PEG3350。

【1599】 根據晶體結構，具有式 (I) 的所選化合物的環A與Cbl-b Arg141的胍側鏈形成陽離子-π相互作用。這種相互作用的顯著結合能[Kumar K, Woo SM, Siu T, Cortopassi WA, Duarte F, Paton RS. Cation-π interactions in protein-ligand binding: theory and data-mining reveal different roles for lysine and arginine [蛋白質-配位基結合中的陽離子-π相互作用：理論

和數據採擷揭示了對離胺酸和精胺酸的不同作用].Chem Sci.[化學科學] 2018年1月31日;9(10):2655-2665] 促成了我們的化合物系列的較高活性。

細胞測定

【1600】 細胞自身泛素化測定

【1601】 使穩定過表現Cbl-b或c-Cbl的HEK293細胞（ATCC）維持在含有5% CO2的37°C濕潤環境中的DMEM培養基（賽默飛世爾科技公司（Thermo Fisher Scientific））中，該培養基補充有10%胎牛血清（FBS，賽默飛世爾科技公司）、100單位/mL青黴素和0.1 mg/mL鏈黴素（賽默飛世爾科技公司）。

【1602】 使用MSD電化學發光免疫測定法測量細胞自身泛素化。在2°C-8°C，用2 μg/mL生物素化抗FLAG BioM2小鼠抗體（西格瑪公司（Sigma））塗覆鏈黴親和素塗覆的384孔MSD板（Meso Scale Discovery公司）過夜。第二天，將板用1×TBST洗滌三次，並用5% BSA（西格瑪公司）TBST封閉。化合物處理2 h後，用3 mM PV刺激細胞10 min。然後在25°C，將細胞裂解液添加至MSD板，同時以450 rpm振盪1 h，然後在2°C-8°C振盪過夜以允許結合。然後丟棄裂解物，將板用1×TBST洗滌三次，並與1 μg/mL磺基標籤標記的抗泛素化蛋白抗體（Meso Scale Discovery公司）一起在25°C孵育，同時以450 rpm振盪2.5 h。將板再次用1×TBST洗滌三次，隨後添加MSD GOLD讀數緩衝液A（Meso Scale Discovery公司）。信號記錄在MESO® SECTOR S600讀數器（Meso Scale Discovery公司）上。

【1603】 所選化合物在自身泛素化測定中顯示良好的效力。

【1604】 在敲除Cbl-b或c-Cbl的Jurkat細胞中的IL-2產生測定

【1605】 使Jurkat細胞（ATCC）感染上慢病毒，該慢病毒表現spCas9和sgRNA靶向性人Cbl-b或c-Cbl。建立穩定敲除了Cbl-b或c-Cbl的細胞植株，

並使其維持在含有5% CO2的37°C濕潤環境中的RPMI 1640培養基（賽默飛世爾科技公司）中，該培養基補充有10%胎牛血清（FBS，賽默飛世爾科技公司）、100單位/mL青黴素和0.1 mg/mL鏈黴素（賽默飛世爾科技公司）。使用基因組定序和免疫印跡法測定Cbl-b或c-Cbl在單細胞植株中的敲除效率。

【1606】 將敲除Cbl-b或c-Cbl的Jurkat細胞接種到96孔板中，然後用化合物處理。化合物處理2 h後，在37°C，將每個孔中的細胞懸浮液轉移到抗CD3（OKT3，賽默飛世爾科技公司）塗覆的高結合96孔板中，持續24小時。收集培養上清液，以藉由基於TR-FRET之方法、按照製造商手冊（Cisbio公司）的描述進行IL-2濃度的後續測量。使用PHERAstar FSX讀數器（BMG實驗室技術公司）測量FRET信號。

【1607】 所選化合物在IL-2產生測定中顯示良好的效力。

【1608】 人臍帶血$CD34^+$增殖測定

【1609】 造血毒性係抗腫瘤藥物全劑量使用的主要局限性之一，很難產生抗腫瘤作用更強、造血毒性更小的藥物（Kurtin S. Myeloid toxicity of cancer treatment [癌症治療的骨髓毒性].J Adv Pract Oncol.[腫瘤學高級醫師雜誌]2012;3(4):209-24.）。面對這一挑戰，體外造血模型被越來越多地用於血液病理學研究和候選藥物的臨床前安全性研究中。集落形成細胞測定和造血幹細胞的增殖測定均成功預測了化合物的最大耐受劑量（Pessina A, Albella B, Bayo M, Bueren J, Brantom P, Casati S等人 Application of the CFU-GM assay to predict acute drug-induced neutropenia: an international blind trial to validate a prediction model for the maximum tolerated dose (MTD) of myelosuppressive xenobiotics [CFU-GM測定在預測急性藥物引發的嗜中性粒細胞減少症中的應用：一項國際盲法試驗，

以驗證骨髓抑制性異源物質的最大耐受劑量（MTD）的預測模型].Toxicol Sci.[毒理科學] 2003;75(2):355-67.；Clarke E, Pereira C, Chaney R, Woodside S, Eaves AC, Damen J. Toxicity testing using hematopoietic stem cell assays [使用造血幹細胞測定進行的毒性測試].Regen Med.[再生醫學] 2007;2(6):947-56）。更重要的是，我們發現一些c-Cbl或Cbl-b抑制劑異常增加造血幹細胞增殖。因此，建立了人臍帶血CD34+細胞增殖測定，以估計化合物對造血毒性的潛在風險。

【1610】使人臍帶血$CD34^+$細胞（AllCells公司）在IMDM培養基（ATCC）中擴增7-12天，該培養基補充有10%胎牛血清（FBS，賽默飛世爾科技公司）、100單位/mL青黴素、0.1 mg/mL鏈黴素（賽默飛世爾科技公司）、100 ng/mL重組人SCF（派普泰克公司（Peprotech））、50 ng/mL重組人TPO（派普泰克公司）、20 ng/mL重組人IL-3（派普泰克公司）和100 ng/mL重組人Flt-3L（派普泰克公司）。將細胞在含有5% CO2的37°C濕潤環境中培養。

【1611】使用CellTiter-Glo發光細胞活力測定法（普洛麥格公司（Promega））測定化合物在$CD34^+$細胞中的加速生長活性。將5,000個細胞接種在96孔中的每個孔的IMDM培養基中，該培養基補充有10%胎牛血清、100單位/mL青黴素、0.1 mg/mL鏈黴素和10 ng/mL重組人SCF。在暴露於本文所揭露之化合物7天後，在每個孔中添加CellTiter-Glo試劑。使混合物在定軌振盪器上混合2分鐘以使細胞裂解，隨後在室溫進行10分鐘孵育以使發光信號穩定，使用PHERAstar FSX讀數器（BMG實驗室技術公司）測量發光信號。所選化合物在人臍帶血CD34+增殖測定中顯示低或中等效力。

【1612】體外血漿穩定性

【1613】 材料

試劑	供應商	目錄號	批次號
人血漿	-	-	220517-3/-4
狗血漿	馬歇爾生物技術公司（Marshall Biotechnology）	-	BW9768244
SD大鼠血漿	百濟神州公司（Beigene）-內部	-	-
小鼠血漿	查理斯河公司（Charles river）	小鼠血漿-ICR-M-5Ml	VR-MICE-PL-EK2-20200914
苯氟雷司	西格瑪公司	B7522-5G	087F0342
比沙可啶	TIC	B5066	YSR4M-QC

【1614】 程序

【1615】 將冷凍的血漿在4°C解凍，然後離心10 min。

【1616】 將一種或多種測試化合物和陽性對照用DMSO溶解，以達到100倍最終濃度0.1 mM，將2 μL的0.1 mM對照和測試化合物添加至198 μL血漿中，藉由短暫渦旋使樣品充分混合，然後在水浴中在37°C孵育並輕輕振盪。實驗將以一式兩份進行。測定中有機溶劑的最終濃度應一直≤ 1%。在0 h、0.5 h、2 h和4 h，從血漿中取20 uL等分試樣的樣品到200 uL冷ACN（含IS）中。將混合物渦旋1 min並以4000 rpm離心10 min。將30 μL等分試樣的上清液用120 μL ACN/H_2O稀釋，然後注入以進行LC-MS/MS分析。

【1617】 數據分析

【1618】 所有的計算均使用Microsoft Excel進行。由提取離子層析圖確定

峰面積。使用峰面積計算%剩餘。

【1619】 所選化合物在大鼠血漿中是穩定的。

活性表

【1620】 表1 、表2和表3中的每一種化合物都在一個或多個Cbl-b生化測定中進行了測試，並發現它們在其中具有活性。

【1621】 [表1].

化合物編號（系列A）	生物素標記的CBLB/E2-Ub-結合測定IC50（nM）	生物素標記的CBL/E2-Ub-結合測定IC50（nM）	共表現CBLB/E2-Ub-結合測定IC50（nM）	共表現CBL/E2-Ub-結合測定IC50（nM）
A1	5.36	31.8		
A2	3.26	23		
A3	5.8	60.1	7.1	47
A4	3.3	28.7		
A5	138.0	914.0		
A6			7.2	19.8
A7			4.4	14.4
A8			6.0	18.7
A9			12.8	24.3
A10			12.0	70.1
A11			6.6	46.2
A12			3.9	32.4
A13			6.1	47.0
A14			45.3	185.0

A15			0.9	4.0
A16			0.9	5.9
A17			0.8	20.7
A18			1.1	6.0
A19			1.7	8.2
A20			3.0	26.5
A21			2.9	31.0
A22			1.1	3.6
A23			1.4	11.4
A24			2.9	8.6
A25			1.5	10.5
A26			1.3	6.3
A27			1.4	8.0
A28			1.0	2.4
A29			1.3	2.3
A30			0.6	6.4
A31			0.7	1.3
A32			1.1	4.9
A33			1.5	1.1
A34			2.6	7.8
A35			2.2	13.0
A36			1.7	16.0
A37			0.8	4.8
A38			1.4	2.4
A39			2.7	14.1
A40			1.6	3.1
A41			0.2	0.9

A42			1.8	7.6
A43			2.0	12.0
A44			1.8	7.7
A45			1.2	3.5
A46			1.6	5.9
A47			1.4	7.0
A48			0.8	2.7
A49			3.0	11.9
A50			0.9	1.1
A51			1.5	4.3
A52			0.8	3.4
A53			2.0	7.7
A54			1.9	6.0
A55			2.9	6.7
A56			1.5	4.1
A57			0.6	1.8
A58			0.7	2.6
A59			1.7	5.3
A60			0.5	1.1
A61			1.2	11.1
A62			1.1	7.0
A63			1.1	1.8
A64			2.2	26.0
A65			0.9	2.0
A66			1.1	3.4
A67			0.5	2.8
A68			0.9	2.9

A69			0.8	1.7
A70			1.1	4.1
A71			0.6	0.9
A72			0.4	0.6
A73			1.2	2.8
A74			1.2	4.2
A75			1.7	5.5
A76			2.6	8.3
A77			0.40	1.2
A78			1.2	2.3
A79			0.73	1.4
A80			2.0	13
A81			1.8	8.2
A82			0.70	1.8
A83			1.0	1.7
A84			0.5	12.0
A85			3.4	26.0
A86			2.7	13.0
A87			1.5	12.0
A88			4.4	20.0
A89			1.7	45.0
A90			0.5	3.2
A91			0.6	4.1
A92			0.4	2.5
A93			1.6	5.2
A94			0.5	5.9
A95			0.7	3.4

A96			0.5	3.2

【1622】 [表2].

化合物編號（系列B）	共表現 CBLB/E2-Ub-結合測定 IC50（nM）	共表現 CBL/E2-Ub-結合測定 IC50（nM）
B1	0.7	2.1
B2	1.8	4.7
B3	0.7	1.8
B4	3.0	12.0
B5	1.6	16.0
B6	4.0	6.9
B7	1.9	6.4
B8	1.8	21.0
B9	25.9	42.9
B10	2.0	15.6
B11	1.3	14.2
B12	23.9	51.6
B13	30.5	89.1
B14	13.6	89.9
B15	0.9	1.9
B16	1.7	16.1
B17	1.22	3.84
B18	1.6	13.0
B19	10.3	77.7
B20	1.8	3.9
B21	2.2	7.5

B22	4.0	19.5
B23	3.6	8.8
B24	0.9	17.0
B25	1.2	1.1
B26	1.3	4.1
B27	1.2	8.4
B28	0.8	2.2
B29	1.2	2.3
B30	1.4	8.8
B31	0.8	0.7
B32	1.0	1.5
B33	0.9	4.7
B34	1.6	5.5
B35	0.7	1.1
B36	0.8	2.3
B37	0.8	4.5
B38	0.5	1.3
B39	0.8	8.8
B40	1.0	2.1
B41	0.8	2.3
B42	2.1	4.7
B43	0.6	0.6
B44	1.9	9.0
B45	1.7	16.5
B46	0.7	2.7
B47	2.2	6.1
B48	0.89	3.2

B49	3.2	14
B50	1.5	9.3
B51	1.4	13
B52	5.0	19.0
B53	3.1	9.7
B54	1.2	12.0
B55	1.6	14.0
B56	1.4	32.0
B57	1.3	15.0

[表3]

化合物編號（系列C）	生物素標記的CBLB/E2-Ub-結合測定IC50（nM）	生物素標記的CBL/E2-Ub-結合測定IC50（nM）	共表現CBLB/E2-Ub-結合測定IC50（nM）	共表現CBL/E2-Ub-結合測定IC50（nM）
C1	11	60		
C2	11.9	28.8		
C3	4.8	21.7		
C4	16.2	76.0		
C5	8.3	29.1		
C6	3.4	48.0		
C7			2.56	19.7
C8			1.0	1.8
C9			0.9	15.7
C10			2.3	26.6
C11			0.8	1.5

C12			1.4	1.3
C13			1.1	9.2
C14			2.0	6.6
C15			1.8	5.2
C16			1.7	5.3
C17			1.5	1.1
C18			1.4	3.1
C19			2.7	6.0
C20			6.9	79.0
C21			1.8	17.7
C22			1.4	6.1
C23			6.3	100.0
C24			1.6	10.4
C25			2.8	49.5
C26			2.3	25.0
C27			1.0	3.5
C28			0.8	3.3
C29			4.2	9.6
C30			1.4	3.3
C31			3.9	17.0
C32			1.87	7.72
C33			11.4	46.7
C34			1.3	5.1
C35			3.8	24.4
C36			1.8	2.8
C37			0.9	2.4
C38			1.1	1.5

C39			0.8	2.9
C40			2.5	11.5
C41			1.5	7.0
C42			1.5	25.1
C43			1.3	10.1
C44			1.5	3.3
C45			1.3	5.4
C46			0.7	1.8
C47			0.7	1.2
C48			2.7	6.3
C49			2.0	5.9
C50			0.7	0.8
C51			1.5	4.9
C52			3.3	14.8
C53			3.7	15.8
C54			1.3	6.8
C55			1.1	1.9
C56			0.5	2.6
C57			0.9	3.4
C58			1.7	3.2
C59			2.5	7.3
C60			1.1	9.2

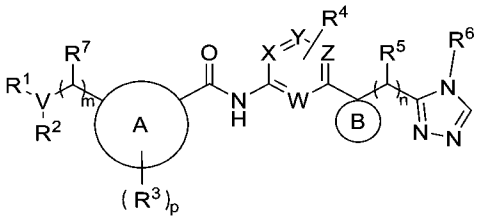
【1623】 已經引用了大量參考文獻，將該等參考文獻之揭露內容藉由引用以其全文併入本文。

【符號說明】

【1624】 無

【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種具有式 (I) 的化合物：



(I)

或其藥學上可接受的鹽、互變異構物、立體異構物、同位素體、或鏡像異構物，

其中：

V、W、X、Y和Z各自獨立地是CH或N；

R^1和R^2各自獨立地是氫、取代的或未取代的C_{1-8}烷基、取代的或未取代的環烷基、取代的或未取代的非芳族雜環基、取代的或未取代的飽和環烷基烷基、取代的或未取代的非芳族雜環基烷基，或者R^1和R^2與R^1和R^2所連接的原子一起形成取代的或未取代的環烷基或非芳族雜環基；

R^3係氫、鹵素、-CN、羥基、取代的或未取代的C_{1-8}烷基、或取代的或未取代的飽和環烷基；

R^4係氫、鹵素、取代的或未取代的C_{1-8}烷基、或取代的或未取代的飽和環烷基；

R^5係氫、鹵素、取代的或未取代的C_{1-8}烷基、或取代的或未取代的飽和環烷基；

R^6係氫、或取代的或未取代的C_{1-8}烷基；

R^7係氫、氘、鹵素、或取代的或未取代的C_{1-8}烷基或取代的或未取代的飽和環烷基；

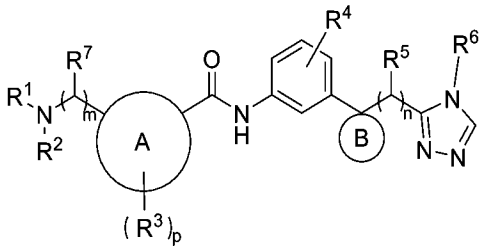
環A係取代的或未取代的芳基、或取代的或未取代的雜芳基；

部分B係取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的環烷基、取代的或未取代的環烷基烷基、取代的或未取代的飽和螺雙環、或取代的或未取代的非芳族雜環基；並且

m、n和p各自獨立地是0、1、或2。

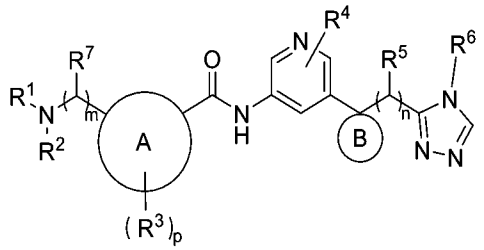
【請求項2】 如請求項1所述之化合物，其中R^7係氫、鹵素、或取代的或未取代的C_{1-8}烷基或取代的或未取代的飽和環烷基。

【請求項3】 如請求項1所述之化合物，其中該化合物係具有式 (IIa) 的化合物：



(IIa)。

【請求項4】 如請求項1所述之化合物，其中該化合物係具有式 (IIb) 的化合物：



(IIb)。

【請求項5】 如請求項1-4中任一項所述之化合物，其中R^1係取代的或未取代的C_{1-8}烷基、取代的或未取代的環烷基、或取代的或未取代的飽和環烷基烷基。

【請求項6】 如請求項1-5中任一項所述之化合物，其中R^1係2,2,2-三氟乙基、環丙基甲基、環丁基、環戊基、3,3-二氟環戊基、環己基、3,3-二氟-環

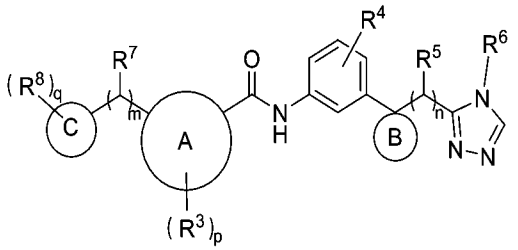
己基、3-三氟甲基環己基、或1-甲基雙環[1.1.1]戊基；較佳的是2,2,2-三氟乙基、環丙基甲基、環丁基、環戊基、3,3-二氟-環戊基、環己基、3,3-二氟-環己基、3-三氟甲基環己基、或1-甲基雙環[1.1.1]戊基。

【請求項7】 如請求項1-5中任一項所述之化合物，其中R^1係取代的或未取代的C_{2-8}烷基、取代的或未取代的環丙基、取代的或未取代的環丁基、取代的或未取代的環戊基、取代的或未取代的環己基、取代的或未取代的環丙基甲基、取代的或未取代的環丁基甲基、取代的或未取代的環戊基甲基、取代的或未取代的環己基甲基；

更較佳的是2-甲基丙基、新戊基、(R)-(二級丁基)、1-甲基環丙基、1-甲基環丁基、(1S,3S)-3-甲基環丁基、3-甲基環丁基、(R)-3,3-二氟環戊基、環丙基甲基、(S)-3,3-二氟環戊基、(S)-1-環丙基乙基、(1-甲基環丙基)甲基、(1-氟環丙基)甲基、環丁基甲基、1-環丁基乙基、(S)-1-環丁基乙基、(1-甲基環丁基)甲基、(1-氟環丁基)甲基、環戊基甲基、(1-甲基環戊基)甲基、(1-氟環戊基)甲基、1-環戊基乙基、(S)-1-環戊基乙基、(1-甲基環戊基)甲基、環己基甲基、1-環己基乙基、(1-甲基環己基)甲基、(4,4-二氟環己基)甲基、(3,3-二氟環己基)甲基、(3,3-二氟環戊基)甲基、環己基、或環庚基。

【請求項8】 如請求項3-7中任一項所述之化合物，其中R^2係氫。

【請求項9】 如請求項1所述之化合物，其中該化合物係具有式 (IIIa) 的化合物：



(IIIa)，

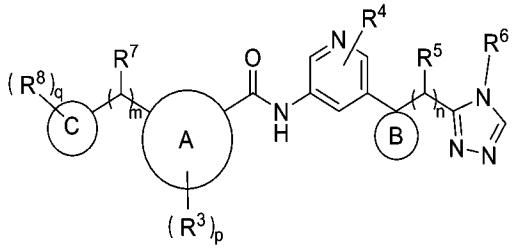
其中部分C係取代的或未取代的飽和螺雙環、取代的或未取代的非芳族雜環基、或取代的或未取代的胺基；

R^8係氫、鹵素、取代的或未取代的C_{1-8}烷基、取代的或未取代的C_{1-8}烷氧基、取代的或未取代的飽和環烷基、或取代的或未取代的飽和環烷基烷基；或者兩個R^8與它們所連接的一個或多個原子一起形成取代的或未取代的飽和環烷基或取代的或未取代的飽和螺環；並且

q係0、1、2、或3；

其他變數R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、環A、基團B、p和n如式 (I) 中所定義。

【請求項10】 如請求項1所述之化合物，其中該化合物係具有式 (IIIb) 的化合物：



(IIIb)，

其中基團C係取代的或未取代的飽和螺雙環、取代的或未取代的非芳族雜環基、或取代的或未取代的胺基；

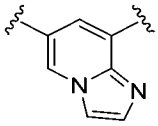
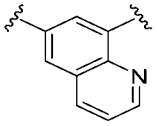
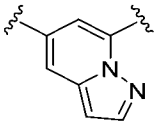
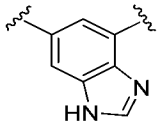
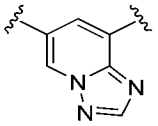
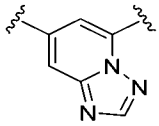
R^8係氫、鹵素、取代的或未取代的C_{1-8}烷基、取代的或未取代的C_{1-8}烷氧基、取代的或未取代的飽和環烷基、或取代的或未取代的飽和環烷基烷基；或者兩個R^8與它們所連接的一個或多個原子一起形成取代的或未取代的飽和環烷基或取代的或未取代的飽和螺環；並且

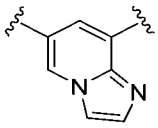
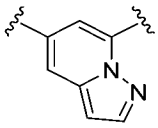
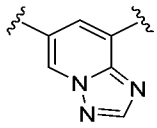
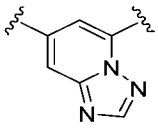
q係0、1、2、或3；

其他變數R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、環A、基團B、p和n如式 (I) 中所定義。

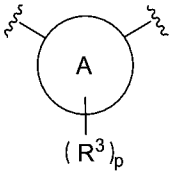
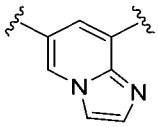
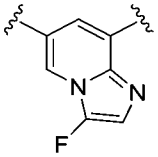
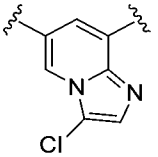
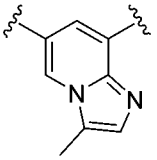
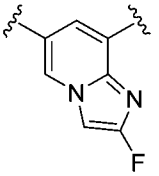
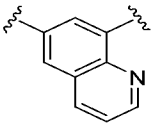
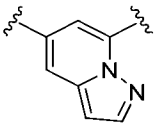
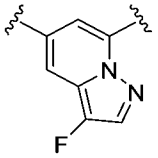
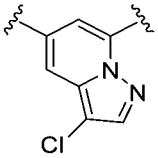
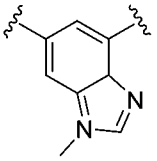
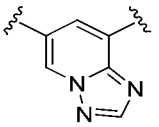
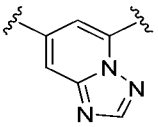
【請求項11】 如請求項1-10中任一項所述之化合物，其中環A係取代的或

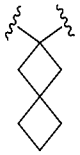
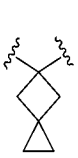
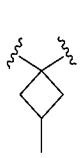
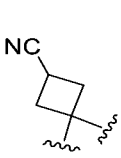
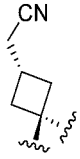
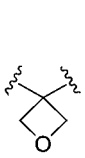
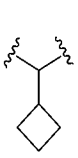
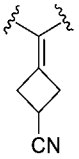
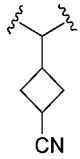
未取代的雙環雜芳基。

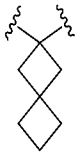
【請求項12】如請求項1-11中任一項所述之化合物，其中環A係  、  、  、  、  、  或。

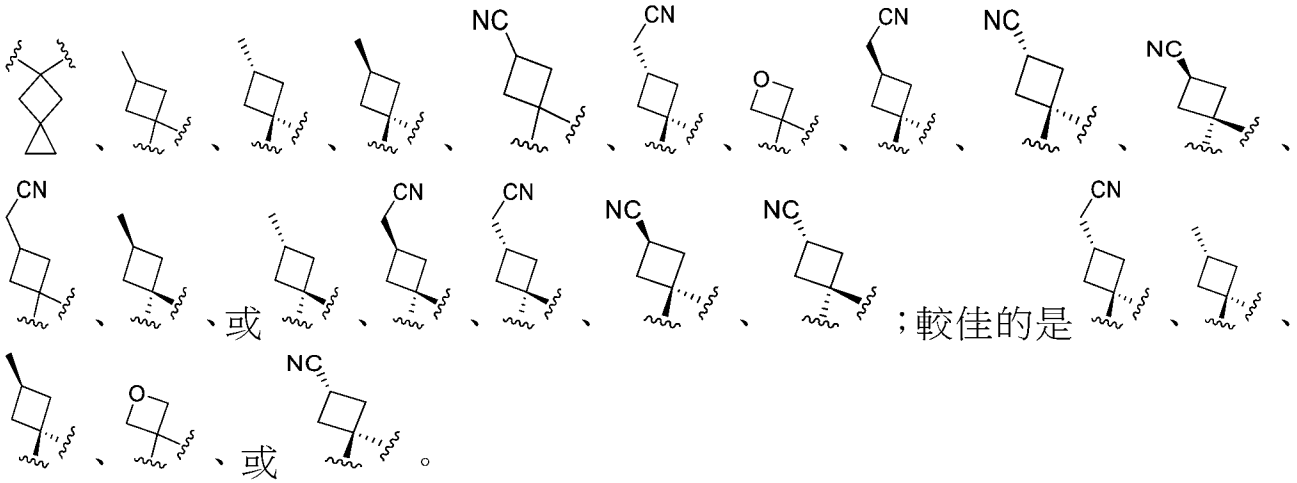
【請求項13】如請求項1-12中任一項所述之化合物，其中環A係  、  、  、  或。

【請求項14】如請求項1-13中任一項所述之化合物，其中R^3係氫、鹵素、或取代的或未取代的C_{1-8}烷基；較佳的是氫、F、Cl、或甲基。

【請求項15】如請求項1-14中任一項所述之化合物，其中  係  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  或。

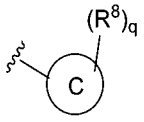
【請求項16】如請求項1-15中任一項所述之化合物，其中基團B係  、  、  、  、  、 、  、  、  、  或。

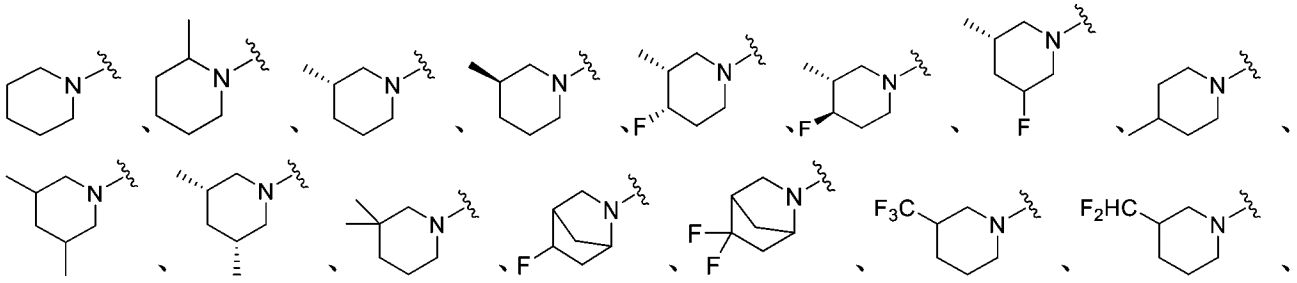
【請求項17】如請求項1-15中任一項所述之化合物，其中基團B係  、

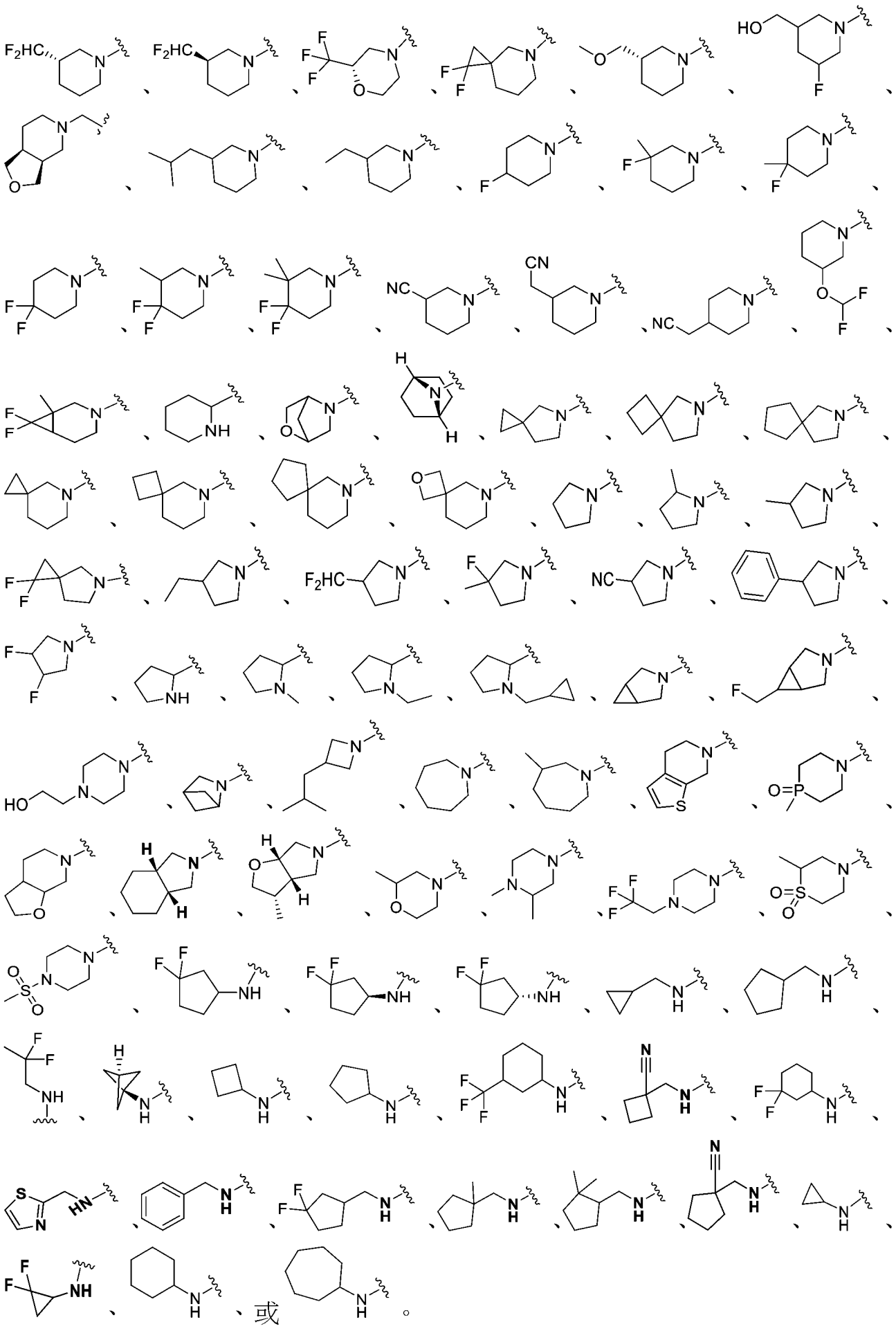


【請求項18】 如請求項9-17中任一項所述之化合物，其中基團C係取代的或未取代的哌啶基、取代的或未取代的吡咯啶基、取代的或未取代的氮雜環丁烷基、取代的或未取代的氮雜環庚烷基、或取代的或未取代的飽和螺雙環，其中該螺雙環中的一個環係取代的或未取代的哌啶基、取代的或未取代的吡咯啶基、取代的或未取代的氮雜環丁烷基、取代的或未取代的氮雜環庚烷基，並且該螺雙環中的另一個環係環丙基、環丁基、環戊基、或環己基。

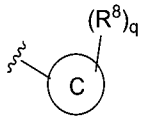
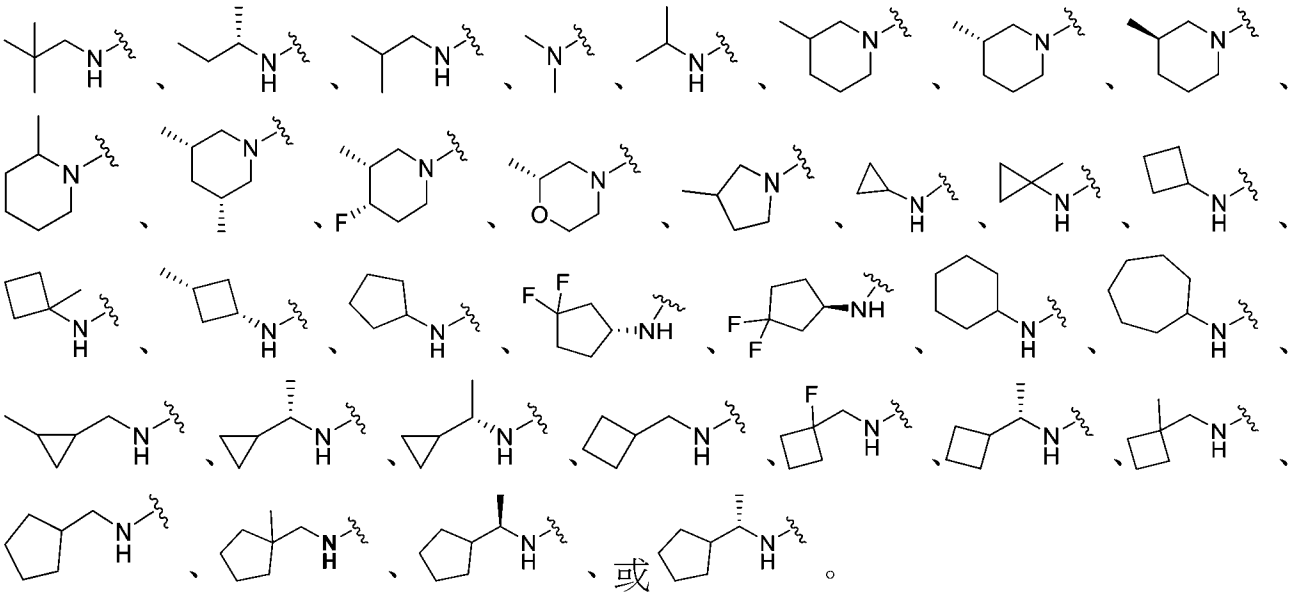
【請求項19】 如請求項9-17中任一項所述之化合物，其中基團C係取代的或未取代的胺基烷基、取代的或未取代的環己基甲基胺基、取代的或未取代的環戊基甲基胺基、取代的或未取代的環丁基甲基胺基、或取代的或未取代的飽和環丙基甲基胺基。

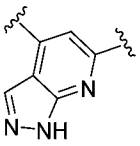
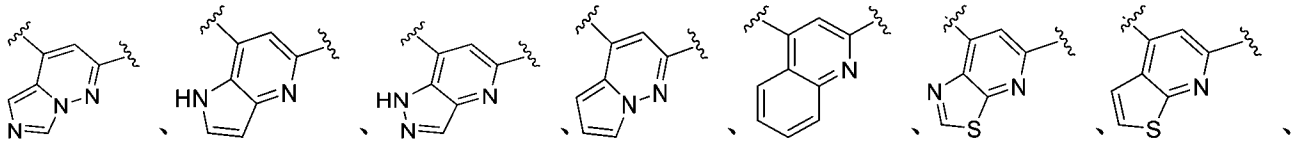
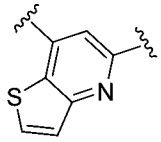
【請求項20】 如請求項9-19中任一項所述之化合物，其中  係

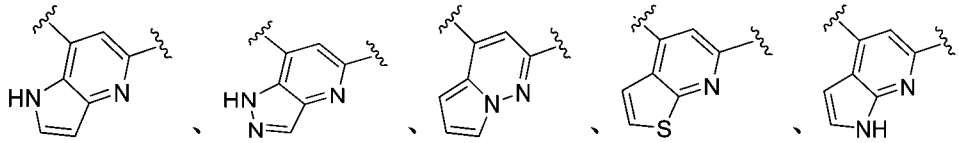




第7頁，共 14 頁(發明申請專利範圍)

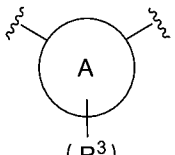
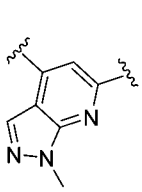
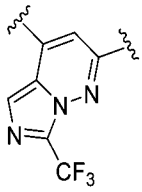
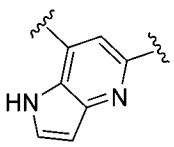
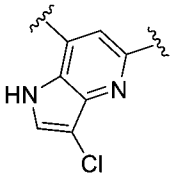
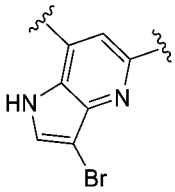
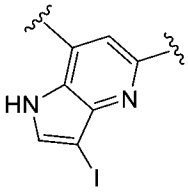
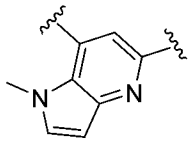
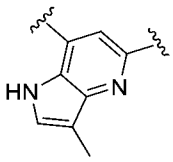
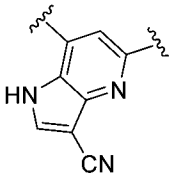
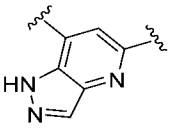
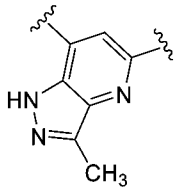
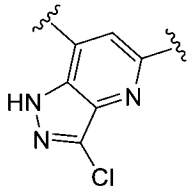
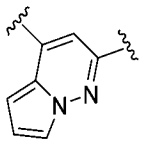
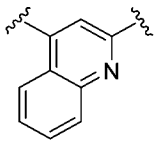
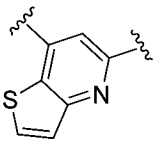
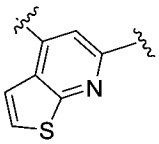
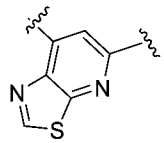
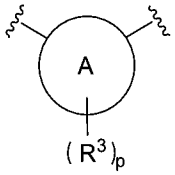
【請求項21】 如請求項9-19中任一項所述之化合物，其中  係  。

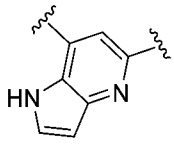
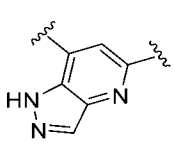
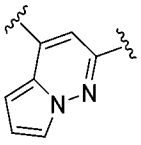
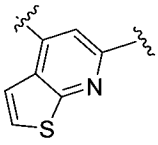
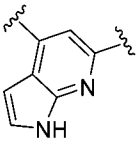
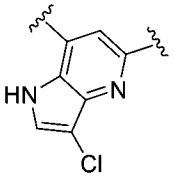
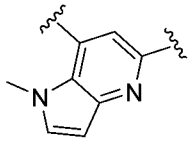
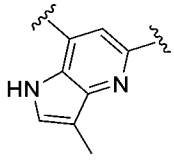
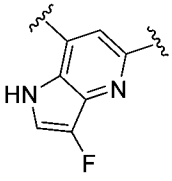
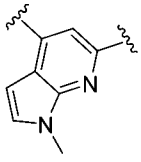
【請求項22】 如請求項1-10中任一項所述之化合物，其中環A係  、  或  。

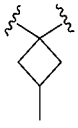
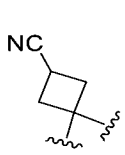
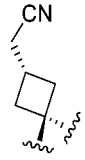
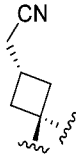
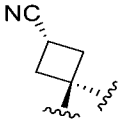
【請求項23】 如請求項1-10中任一項所述之化合物，其中環A係  。

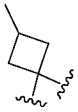
【請求項24】 如請求項22-23中任一項所述之化合物，其中R^3係氫、鹵素、-CN、$-CF_3$、取代的或未取代的C_{1-4}烷基、或取代的或未取代的環烷基。

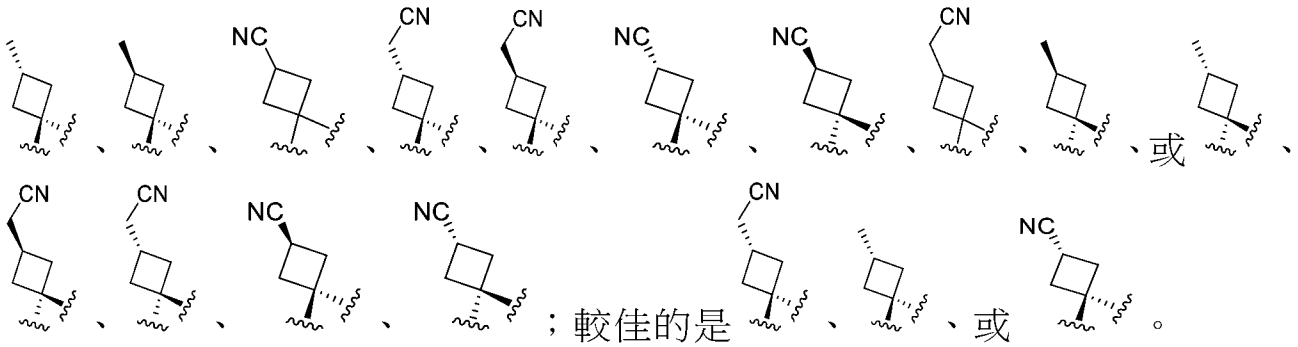
【請求項25】 如請求項20-21中任一項所述之化合物，其中R^3係H、F、Cl、Br或甲基。

【請求項26】 如請求項22-25中任一項所述之化合物，其中  係  、  、  、  、  、  、  、  、 、  、  、  、  、  、  、  、  、  、或  。

【請求項27】 如請求項22-25中任一項所述之化合物，其中 係  、  、  、  、  、  、  、  、  、  。

【請求項28】 如請求項22-27中任一項所述之化合物，其中基團B係  、  、  、 、或 ；較佳的是  、 、 、或  。

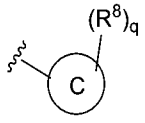
【請求項29】 如請求項22-27中任一項所述之化合物，其中基團B係  、

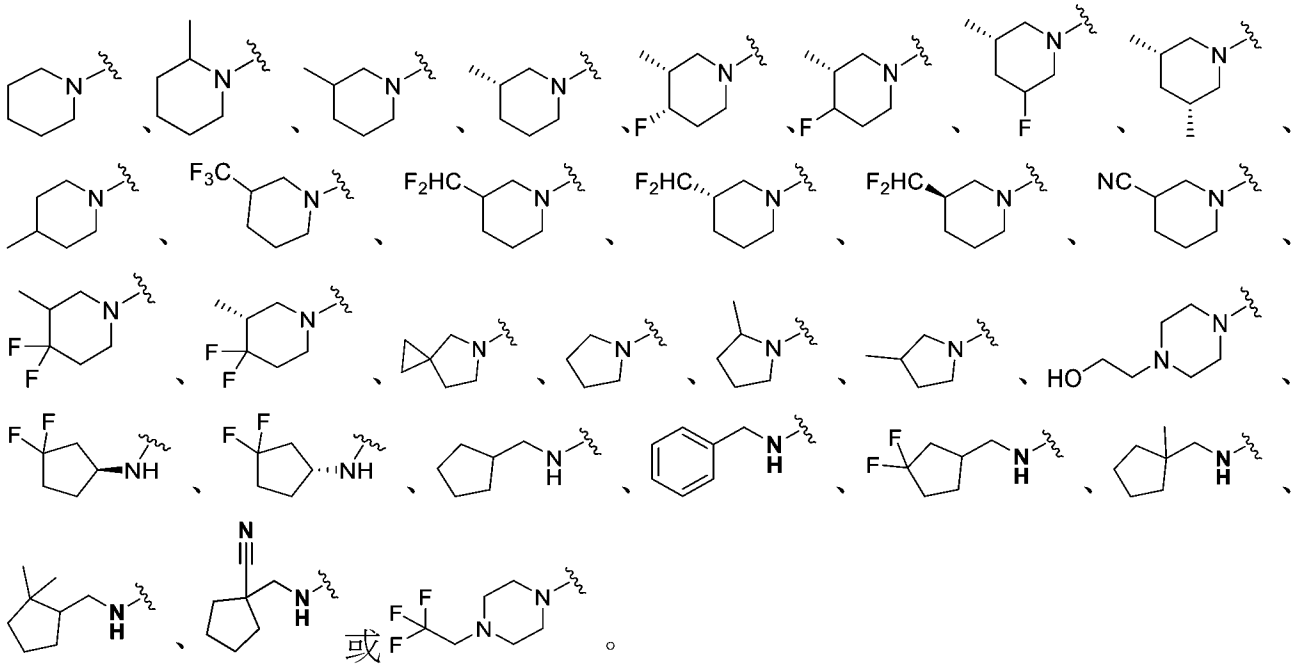


；較佳的是。

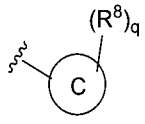
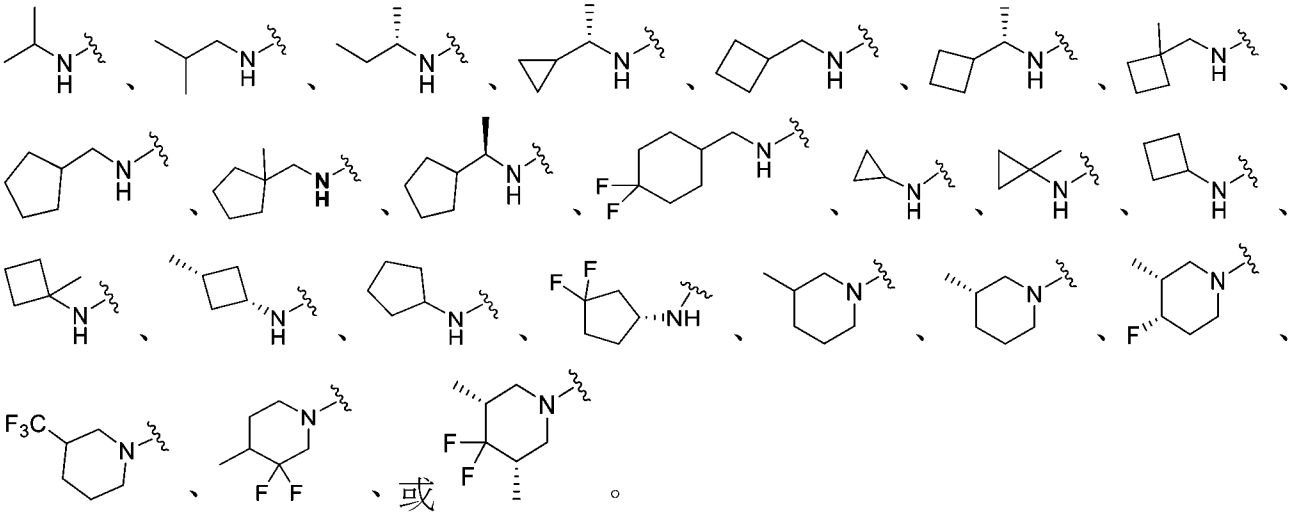
【請求項30】 如請求項22-29中任一項所述之化合物，其中基團C係取代的或未取代的哌啶基、取代的或未取代的吡咯啶基、取代的或未取代的氮雜環丁烷基、或取代的或未取代的5-氮雜螺[2.4]庚基。

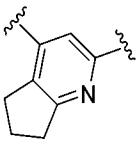
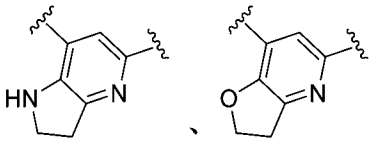
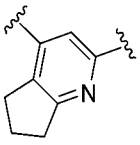
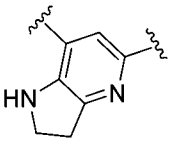
【請求項31】 如請求項22-29中任一項所述之化合物，其中基團C係取代的或未取代的烷基胺基、取代的或未取代的環己基甲基胺基、取代的或未取代的環戊基甲基胺基、取代的或未取代的環丁基甲基胺基、或取代的或未取代的飽和環丙基甲基胺基、取代的或未取代的氮雜環丁烷基、取代的或未取代的氮雜環庚烷基。

【請求項32】 如請求項22-31中任一項所述之化合物，其中  係



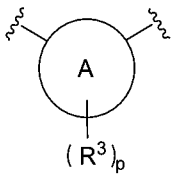
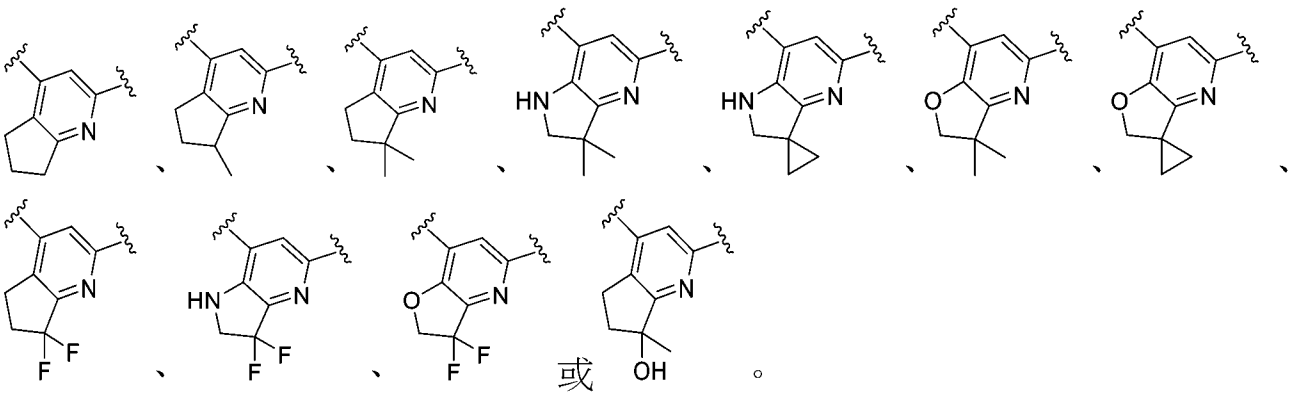
或。

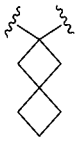
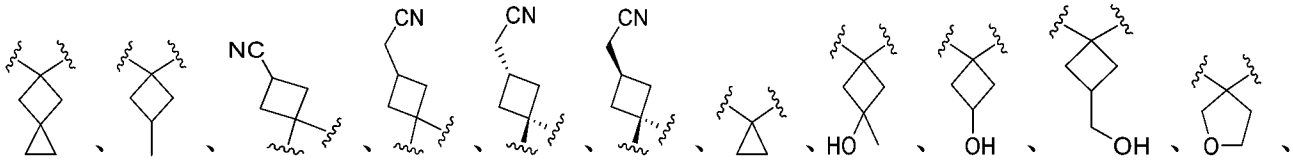
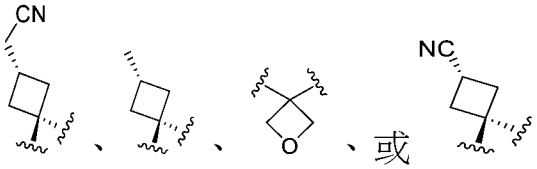
【請求項33】 如請求項22-31中任一項所述之化合物，其中  係  。

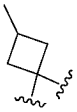
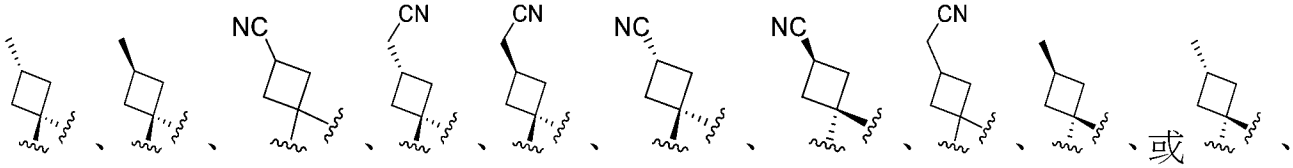
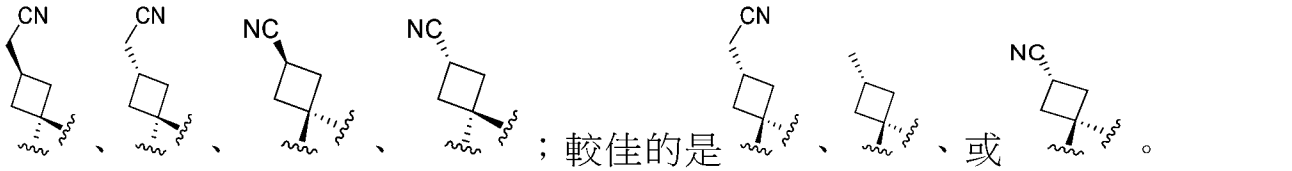
【請求項34】 如請求項1-10中任一項所述之化合物，其中環A係  、  ；較佳的是  或  。

【請求項35】 如請求項34所述之化合物，其中R^3係氫、鹵素、羥基、或取代的或未取代的C_{1-4}烷基；較佳的是甲基、F、或螺-環丙基。

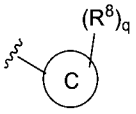
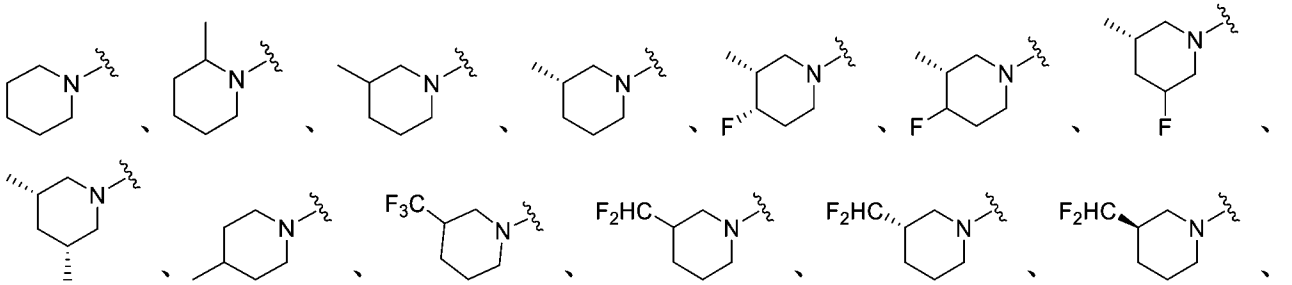
【請求項36】 如請求項34-35中任一項所述之化合物，其中p係0、1或2；或較佳的是2。

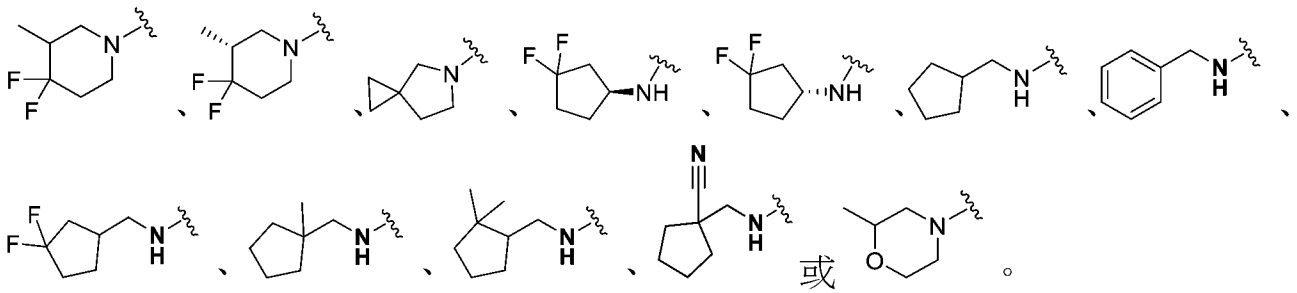
【請求項37】 如請求項34-36中任一項所述之化合物，其中  係  。

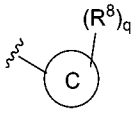
【請求項38】 如請求項34-37中任一項所述之化合物，其中基團B係  、  或 ；較佳的是  。

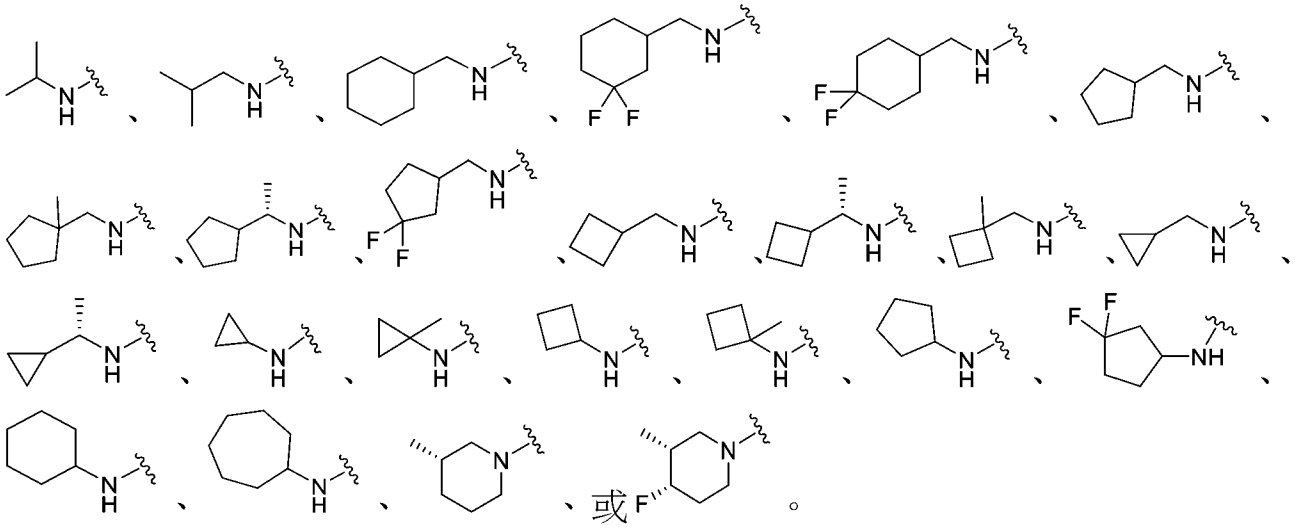
【請求項39】 如請求項34-37中任一項所述之化合物，其中基團B係  、  或  ；較佳的是。

【請求項40】 如請求項34-39中任一項所述之化合物，其中基團C係取代的或未取代的烷基胺基、取代的或未取代的環己基甲基胺基、取代的或未取代的環戊基甲基胺基、取代的或未取代的環丁基甲基胺基、或取代的或未取代的飽和環丙基甲基胺基、取代的或未取代的氮雜環丁烷基、取代的或未取代的氮雜環庚烷基、取代的或未取代的哌啶基、取代的或未取代的吡咯啶基。

【請求項41】 如請求項34-40中任一項所述之化合物，其中  係  、、



【請求項42】 如請求項34-40中任一項所述之化合物，其中  係



【請求項43】 如請求項1-42中任一項所述之化合物，其中R^5係氫、取代的或未取代的C_{1-8}烷基、或取代的或未取代的飽和環烷基；較佳的是氫或甲基。

【請求項44】 如請求項1-43中任一項所述之化合物，其中R^6係甲基或乙基。

【請求項45】 如請求項1-43中任一項所述之化合物，其中R^6係甲基-d3。

【請求項46】 如請求項1-45中任一項所述之化合物，其中n和p各自獨立地是0或1。

【請求項47】 如請求項1-46中任一項所述之化合物，其中m係1。

【請求項48】 如請求項1-47中任一項所述之化合物，其中R^7係氫、取代的或未取代的C_{1-4}烷基、或取代的或未取代的環烷基。

【請求項49】 如請求項1-48中任一項所述之化合物，其中R^7係氫、氘、甲

基、乙基、異丙基或2-羥基乙基；較佳的是，R^7係氫或甲基。

【請求項50】 如請求項1-49中任一項所述之化合物，其中該化合物選自表1、表2和表3。

【請求項51】 一種藥物組成物，該藥物組成物包含有效量的如請求項1-50中任一項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽、互變異構物、同位素體、立體異構物或前驅藥，以及藥學上可接受的載體、賦形劑或媒介物。

【請求項52】 一種調節免疫細胞的活性之方法，該方法包括使所述細胞與有效量的如請求項1-50中任一項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽、互變異構物、同位素體、立體異構物或前驅藥接觸。

【請求項53】 一種用於治療或預防回應於Cbl-b活性的癌症之方法，該方法包括向有需要的受試者施用有效量的如請求項1-50中任一項所述之化合物。

【請求項54】 如請求項53所述之方法，其中該癌症係血液癌症。

【請求項55】 如請求項54所述之方法，其中該血液癌症係淋巴瘤、白血病、骨髓瘤、或膠質母細胞瘤。