



(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 202340214 A

(43)公開日：中華民國 112 (2023) 年 10 月 16 日

(21)申請案號：111148463

(22)申請日：中華民國 111 (2022) 年 12 月 16 日

(51)Int. Cl.：

C07D519/00 (2006.01)

A61K31/4985(2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2021/12/17

美國

63/291,012

2022/12/08

美國

63/431,260

(71)申請人：美商健臻公司 (美國) GENZYME CORPORATION (US)

美國

美商瑞佛路森醫藥公司 (美國) REVOLUTION MEDICINES, INC. (US)

美國

(72)發明人：貝格斯 古伊勒姆 BEGIS, GUILLAUME (FR)；比安喬托 馬克 BIANCIOTTO, MARC (FR)；德維爾斯 英格麗德 DEVILLERS, INGRID (FR)；福瑞契 延安 FORICHER, YANN (FR)；紀梵希 博雷拉 愛麗爾 GENEVOIS-BORELLA, ARIELLE (FR)；吉爾 艾德瑞 GILL, ADRIAN L. (US)；卡爾森 安德烈斯 KARLSSON, ANDREAS (SE)；科爾頓 艾琳娜 KOLTUN, ELENA S. (US)

(74)代理人：陳彥希；何愛文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：29 項 圖式數：0 共 432 頁

(54)名稱

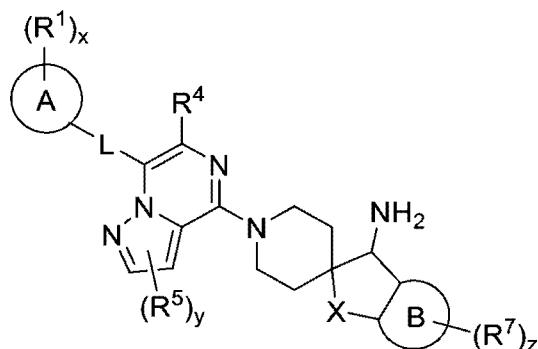
做為 SHP2 抑制劑之吡唑并吡化合物

(57)摘要

本文提供了用於調節 SHP2 的化合物及其醫藥組合物以及它們在疾病治療中的用途。

Provided herein are compounds and pharmaceutical compositions thereof for modulating SHP2 and their use in the treatment of disease.

特徵化學式：





【發明摘要】

【中文發明名稱】做為SHP2抑制劑之吡唑并吡嗪化合物

【英文發明名稱】PYRAZOLOPYRAZINE COMPOUNDS AS SHP2 INHIBITORS

【中文】

本文提供了用於調節SHP2的化合物及其醫藥組合物以及它們在疾病治療中的用途。

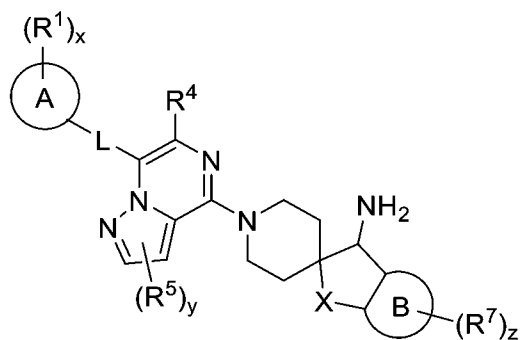
【英文】

Provided herein are compounds and pharmaceutical compositions thereof for modulating SHP2 and their use in the treatment of disease.

【指定代表圖】無

【代表圖之符號簡單說明】無

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】做為SHP2抑制劑之吡唑并吡啶化合物

【英文發明名稱】PYRAZOLOPYRAZINE COMPOUNDS AS SHP2 INHIBITORS

【技術領域】

【0001】 本揭露涉及可用於治療疾病或病症諸如癌症的蛋白酪胺酸磷酸酶SHP2抑制劑。具體地，本揭露描述了抑制SHP2的化合物和組合物、治療與SHP2相關的疾病的方法、以及合成這些化合物的方法。

【先前技術】

【0002】 含SH2結構域的蛋白酪胺酸磷酸酶-2 (SHP2) 是由PTPN11基因編碼的非受體蛋白酪胺酸磷酸酶，其有助於多種細胞功能，包括增殖、分化、細胞週期維護和遷移。SHP2參與經由Ras-絲裂原-活化蛋白激酶、JAK-STAT、或磷酸肌醇3-激酶-AKT路徑的訊號傳導。

【0003】 已經在幾種人類疾病中鑒定出PTPN11基因中的突變以及隨後SHP2中的突變，所述人類疾病諸如努南症候群、豹紋症候群 (Leopard Syndrome)、少年性骨髓單核球白血病、黑色素瘤、神經母細胞瘤、急性骨髓性白血病、以及乳癌、肺癌、結腸癌和腦癌，包括膠質母細胞瘤 (Chan, G.等人, *Cancer Metastasis Rev.* 2008, 27, 179-192; Zhang, J.等人, *J. Cell. Mol. Med.* 2015, 19, 2075-2083; Roccograndi L.等人, *J. Neuro-Oncol.* 2017, 135, 487-496; Mitra R.等人, *ChemMedChem* 2021, 16, 777-787)。因此，對於用於治療包括癌症在內的多

種疾病的新型療法的開發，SHP2代表極具吸引力的標靶。為了治療或預防與腦相關的癌症，具有腦滲透能力的SHP2抑制劑特別有吸引力。

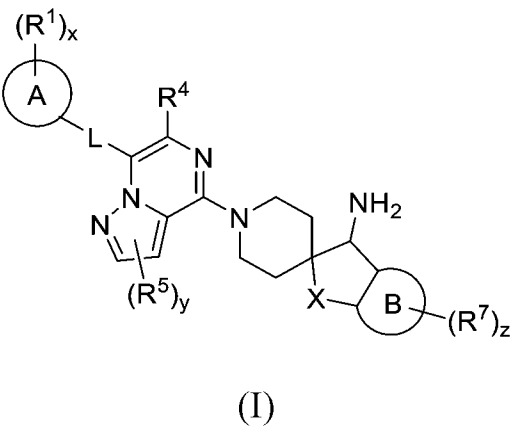
【0004】 因此，在一態樣，本文提供了作為SHP2調節劑用於治療疾病諸如癌症的化合物。

【發明內容】

【0005】 在某些實施例中，本文描述了用於調節SHP2以治療疾病諸如癌症的化合物及其組合物。

【0006】 包括以下實施例。

【0007】 實施例1是一種式 (I) 的化合物：



或其醫藥上可接受的鹽，其中：

環A 是C₃-C₆環烷基、苯基、5至6員雜環烷基、或5至6員雜芳基，其中所述雜環烷基和雜芳基含有1-3個選自N、O和S的雜原子；

每個R¹獨立地是鹵基、氰基、-NR^{2a}R^{2b}、C₁-C₆烷基、側氧基、羥基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆烷基-OH、C₁-C₆烷基-CN、-C(O)NR^{2a}R^{2b}、-C(O)(C₁-C₆烷基)、-CO₂H、-CO₂(C₁-C₆烷基)、-Si(R^a)(R^b)(R^c)、-P(O)(R^a)(R^b)、-OP(O)(R^a)(R^b)、C₃-C₆環烷基、苯基、5至6員雜環烷

基、或5至6員雜芳基，其中所述雜環烷基和雜芳基含有1-3個選自N、O和S的雜原子；

或者兩個R¹基團與它們所附接的碳原子或雜原子一起形成稠合苯基、5至6員雜環烷基、或5至6員雜芳基，其各自任選地被1-4個R⁶基團取代，其中所稠合的雜環烷基和雜芳基含有1-3個選自N、O和S的雜原子；

R^a、R^b和R^c各自獨立地是羥基、C₁-C₆烷基、或C₁-C₆烷氧基；

R^{2a}和R^{2b}各自獨立地是H、C₁-C₆烷基、或C₃-C₆環烷基；

L 是鍵結、S、O、C(O)、或N(R^d)；

R^d 是H或C₁-C₆烷基；

X 是CR^{3a}R^{3b}、NR^{3a}、或O；

R^{3a}和R^{3b}獨立地是H或C₁-C₆烷基；

R⁴ 是H、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷基-OH、C₁-C₆鹵烷基、或-NH₂；

每個R⁵獨立地是鹵基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、-(C₁-C₆亞烷基)(C₁-C₆烷氧基)、或C₁-C₆烷基-OH；

環B 是稠合苯基或含有1-3個選自N、O和S的雜原子的5至6員雜芳基；

每個R⁶獨立地是C₁-C₆烷基、鹵基、或C₁-C₆鹵烷基；

每個R⁷獨立地是C₁-C₆烷基、鹵基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆烷基-OH、羥基、氰基、-Si(R^a)(R^b)(R^c)、-P(O)(R^a)(R^b)、-OP(O)(R^a)(R^b)、-NR^{2a}R^{2b}、或C₁-C₆鹵烷基；

x 是0-5；

y 是0-2；並且

z 是0-4；

其中所述化合物中的一個或多個氫原子任選地被氬替代。

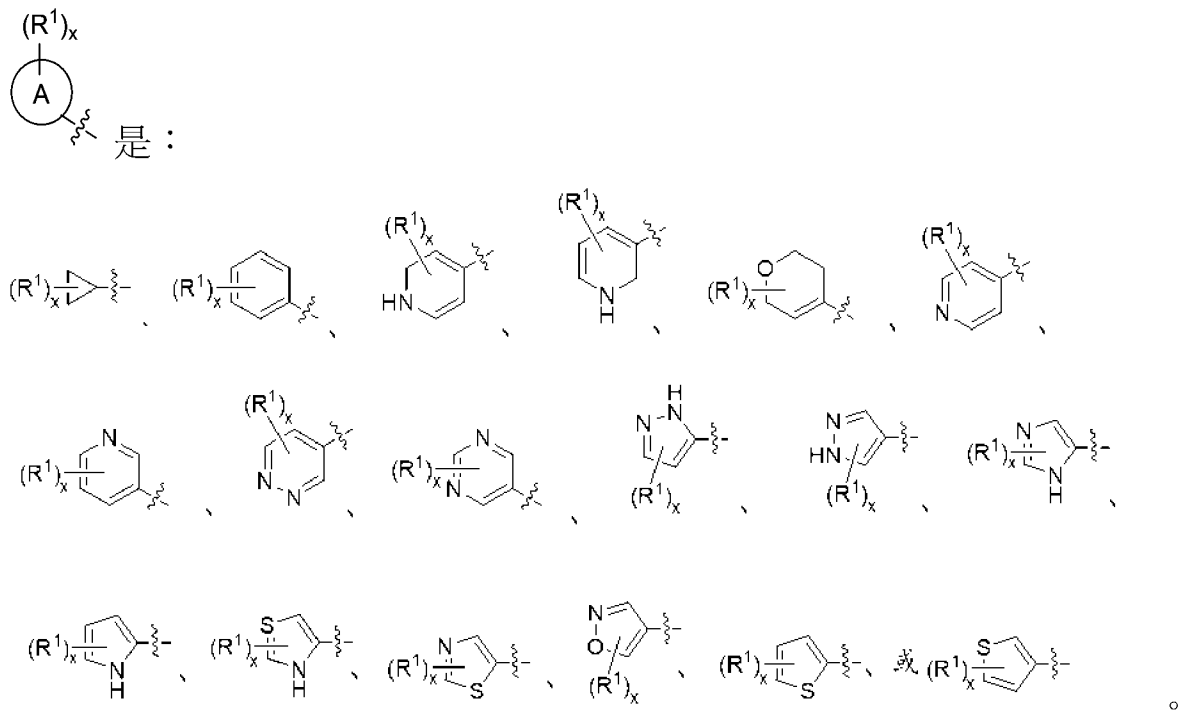
【0008】 實施例2是根據實施例1所述的化合物或其醫藥上可接受的鹽，其中：

環A 是C₃-C₅環烷基、苯基、6員雜環烷基、或5至6員雜芳基，其中所述雜環烷基和雜芳基含有1-2個選自N、O和S的雜原子。

【0009】 實施例3是根據實施例1或2所述的化合物或其醫藥上可接受的鹽，其中：

環A 是環丙基、苯基、二氫吡啶基、二氫吡喃基、吡啶基、嗒咭基、嘧啶基、吡唑基、咪唑基、吡咯基、噻唑基、異噻唑基、或噻吩基。

【0010】 實施例4是根據實施例1-3中任一項所述的化合物或其醫藥上可接受的鹽，其中：



【0011】 實施例5是根據實施例1-4中任一項所述的化合物或其醫藥上可接受的鹽，其中：

x 是0、1、2或3；

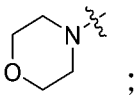
每個R¹當存在時獨立地是鹵基、氰基、-NR^{2a}R^{2b}、C₁-C₃烷基、側氧基、羥基、C₁-C₃鹵烷基、C₁-C₃烷氧基、C₁-C₃烷基-OH、C₁-C₃烷基-CN、-C(O)NR^{2a}R^{2b}、-C(O)(C₁-C₃烷基)、-CO₂H、-CO₂(C₁-C₃烷基)、-Si(R^a)(R^b)(R^c)、-P(O)(R^a)(R^b)、-OP(O)(R^a)(R^b)、C₃-C₅環烷基、苯基、或6員雜環烷基，其中所述雜環烷基含有1-2個選自N和O的雜原子；或者兩個R¹基團與它們所附接的碳原子或雜原子一起形成稠合苯基、5至6員雜環烷基、或5至6員雜芳基，其各自任選地被1-2個R⁶基團取代，其中所稠合的雜環烷基和雜芳基含有1-2個選自N、O和S的雜原子；

R^a、R^b和R^c各自獨立地是C₁-C₃烷基或C₁-C₃烷氧基；

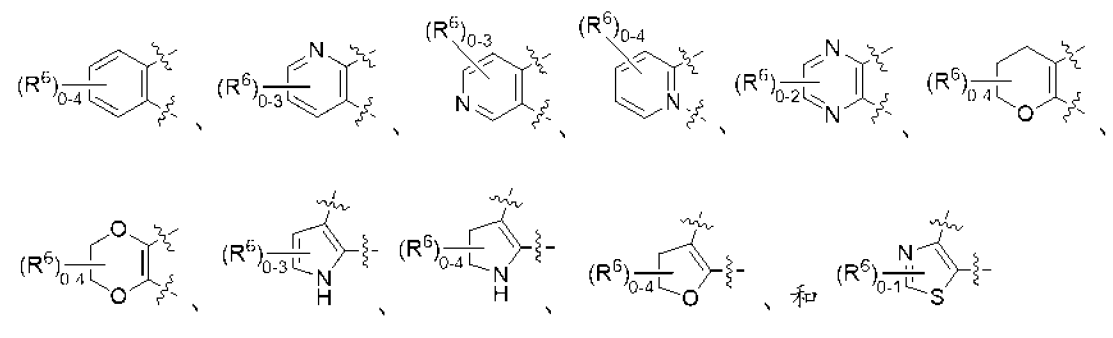
R^{2a}和R^{2b}各自獨立地是H、C₁-C₃烷基、或C₃-C₅環烷基；並且

每個R⁶獨立地是C₁-C₃烷基、鹵基、或C₁-C₃鹵烷基。

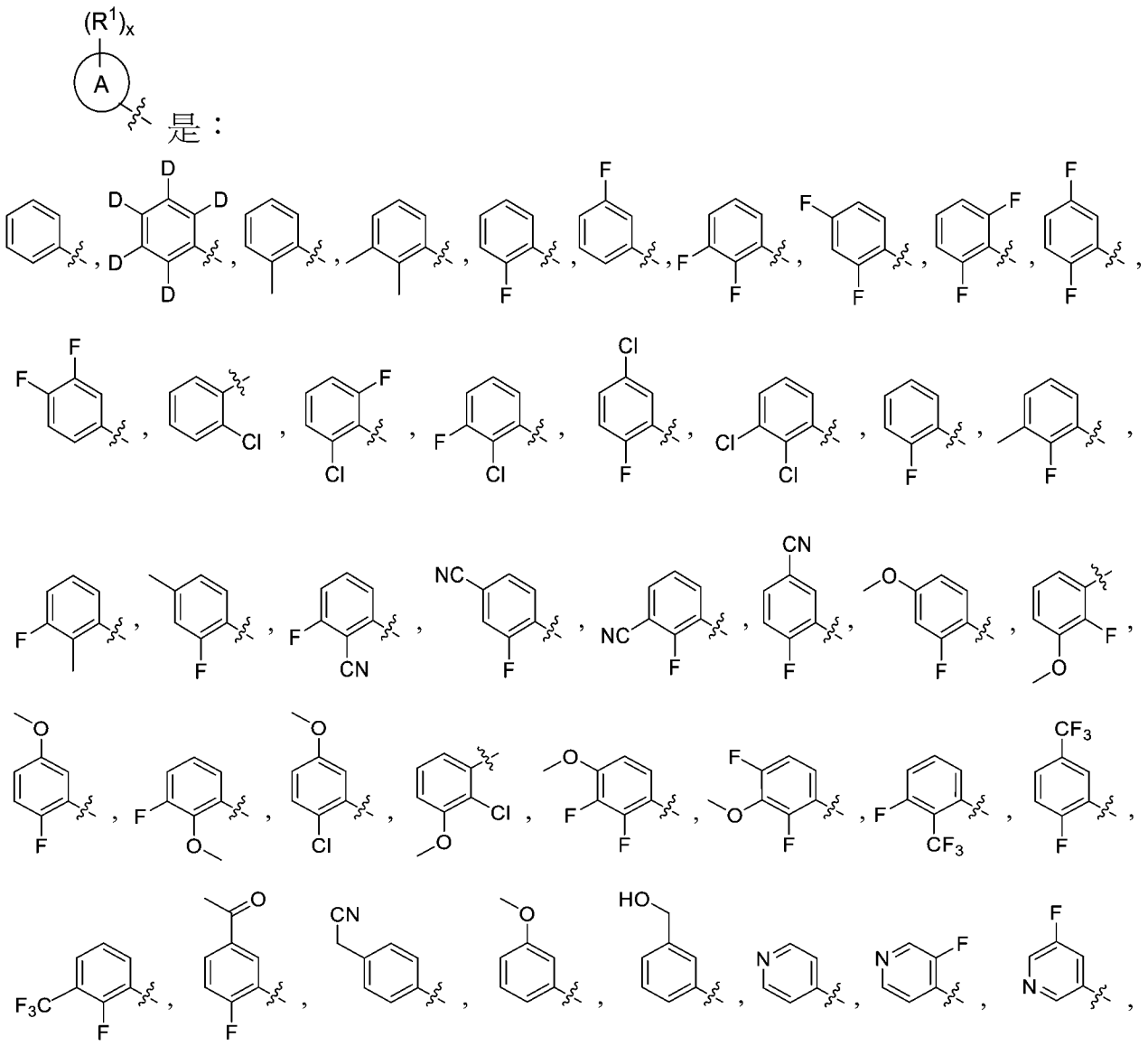
【0012】 實施例6是根據實施例1-5中任一項所述的化合物或其醫藥上可接受的鹽，其中：

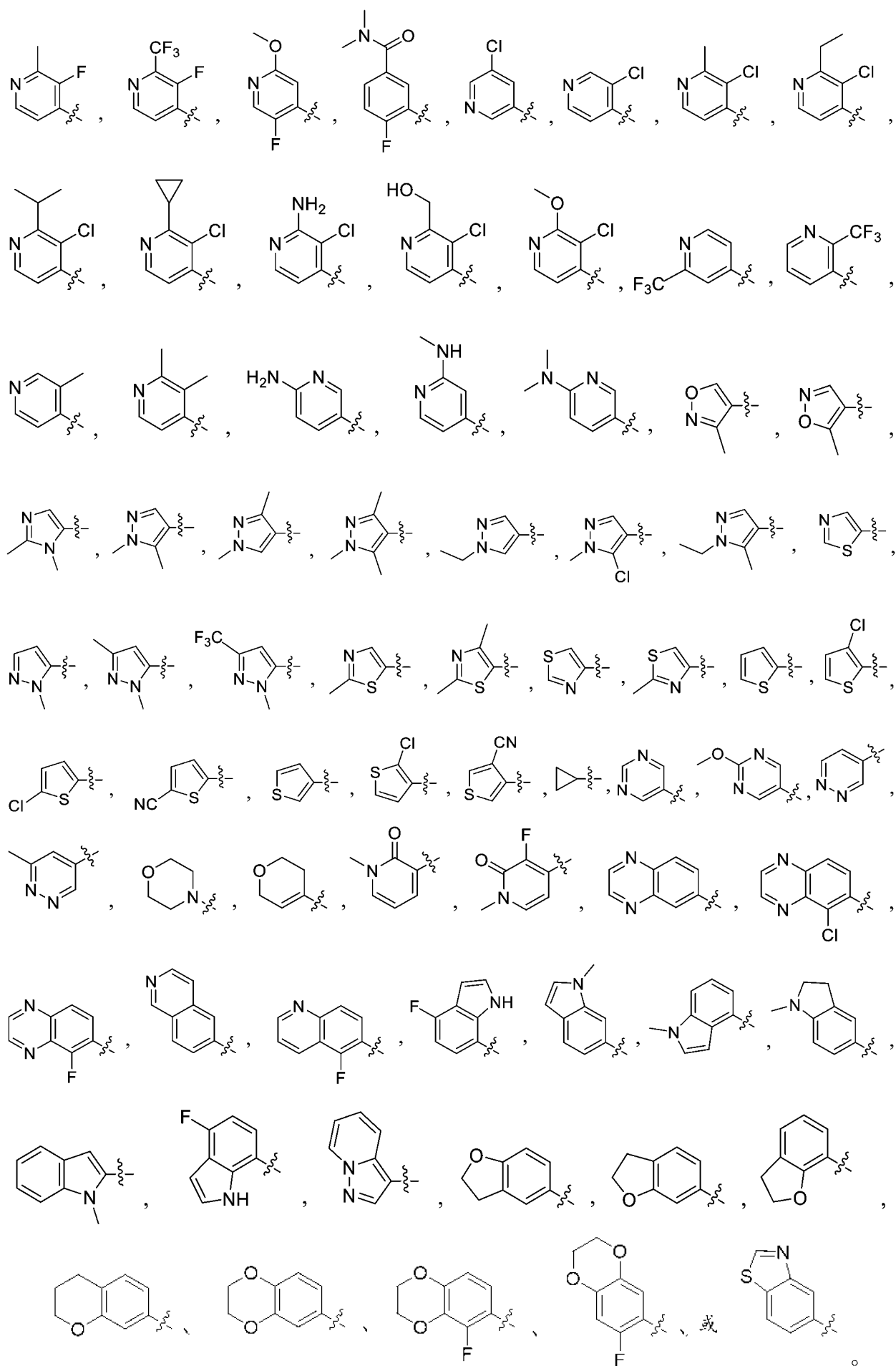
每個R¹當存在時獨立地是F、Cl、-CN、-CH₂CN、-NH₂、-N(H)CH₃、-N(CH₃)₂、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、側氧基、-CF₃、-OCH₃、-CH₂OH、-C(O)N(CH₃)₂、-C(O)CH₃、環丙基、或；

或者兩個R¹基團與它們所附接的碳原子或雜原子一起形成選自以下的稠合基團：



【0013】 實施例7是根據實施例1-6中任一項所述的化合物或其醫藥上可接受的鹽，其中：





【0014】 實施例8是根據實施例1-7中任一項所述的化合物或其醫藥上可接受的鹽，其中：

L 是鍵結、O、C(O)、或N(R^d)；並且
R^d 是H或C₁-C₃烷基。

【0015】 實施例9是根據實施例1-8中任一項所述的化合物或其醫藥上可接受的鹽，其中：

X 是CR^{3a}R^{3b}、NR^{3a}、或O；並且
R^{3a}和R^{3b}獨立地是H或C₁-C₃烷基。

【0016】 實施例10是根據實施例9所述的化合物或其醫藥上可接受的鹽，其中：

X 是CH₂、N(H)、N(CH₃)、或O。

【0017】 實施例11是根據實施例1-10中任一項所述的化合物或其醫藥上可接受的鹽，其中：

R⁴ 是H、C₁-C₃烷基、C₁-C₃烷基-OH、C₁-C₃鹵烷基、或-NH₂。

【0018】 實施例12是根據實施例11所述的化合物或其醫藥上可接受的鹽，其中：

R⁴ 是H、CH₃、-CH₂OH、-CH₂F、或-CHF₂。

【0019】 實施例13是根據實施例1-12中任一項所述的化合物或其醫藥上可接受的鹽，其中：

y 是0或1；

每個R⁵當存在時獨立地是鹵基、C₁-C₃烷基、C₁-C₃鹵烷基、-(C₁-C₃亞烷基)(C₁-C₃烷氧基)、或C₁-C₃烷基-OH。

【0020】 實施例14是根據實施例13所述的化合物或其醫藥上可接受的鹽，其中：

每個 R^5 當存在時獨立地是Cl、F、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、或 $-CH_2OH$ 。

【0021】 實施例15是根據實施例1-14中任一項所述的化合物或其醫藥上可接受的鹽，其中：

環B 是稠合苯基或含有1-2個選自N、O和S的雜原子的5至6員雜芳基。

【0022】 實施例16是根據實施例15所述的化合物或其醫藥上可接受的鹽，其中：

環B 是稠合苯基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、噻吩基、或噁唑基。

【0023】 實施例17是根據實施例1-16中任一項所述的化合物或其醫藥上可接受的鹽，其中：

z 是0、1或2；

每個 R^7 當存在時獨立地是 C_1 - C_3 烷基、鹵基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 烷基-OH、
 羥基、氰基、 $-Si(R^a)(R^b)(R^c)$ 、 $-P(O)(R^a)(R^b)$ 、 $-OP(O)(R^a)(R^b)$ 、 $-NR^{2a}R^{2b}$ 、
 或 C_1 - C_3 鹵烷基；

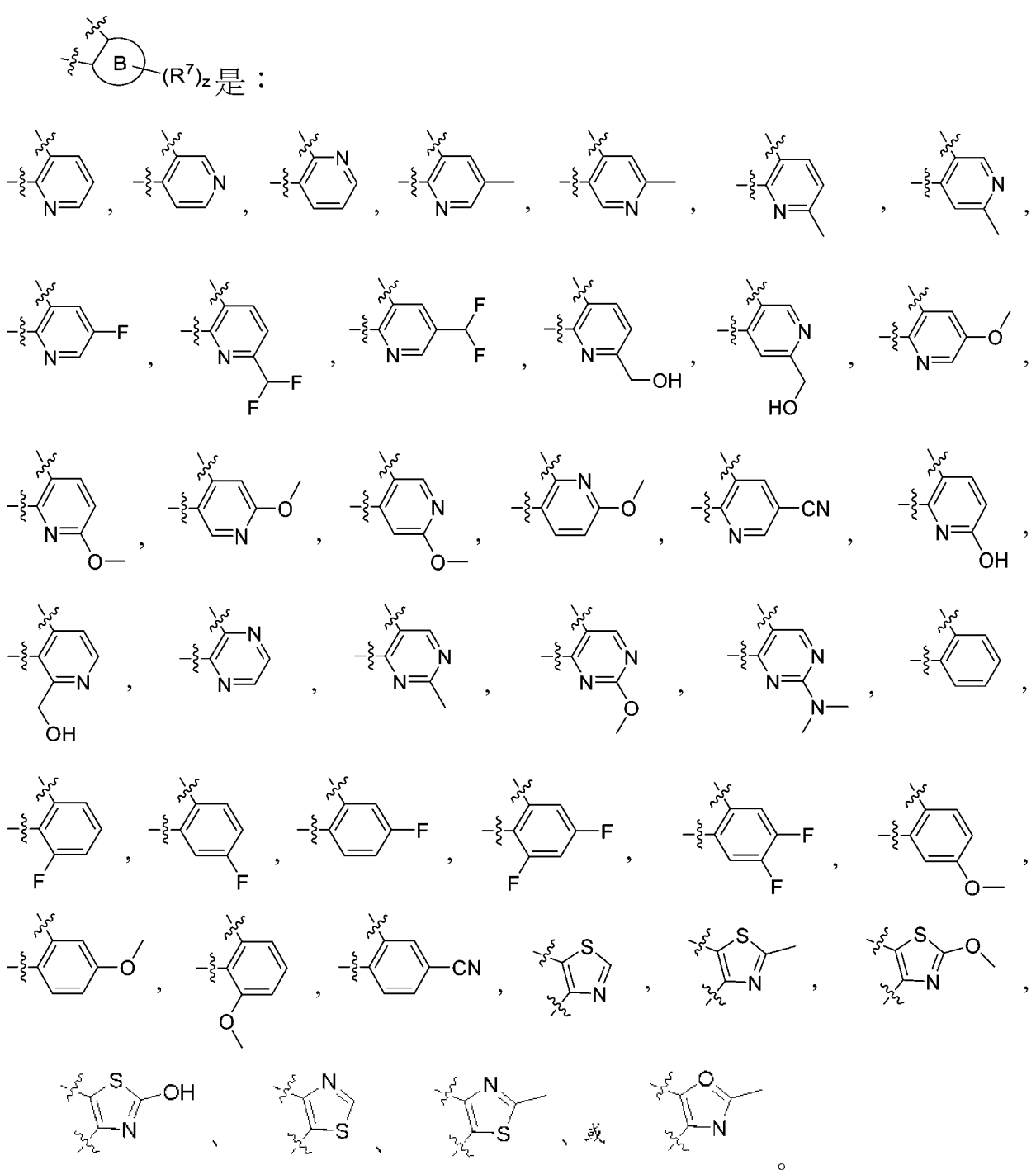
R^a 、 R^b 和 R^c 各自獨立地是羥基、 C_1 - C_3 烷基、或 C_1 - C_3 烷氧基；並且

R^{2a} 和 R^{2b} 各自獨立地是H、 C_1 - C_3 烷基、或 C_3 - C_5 環烷基。

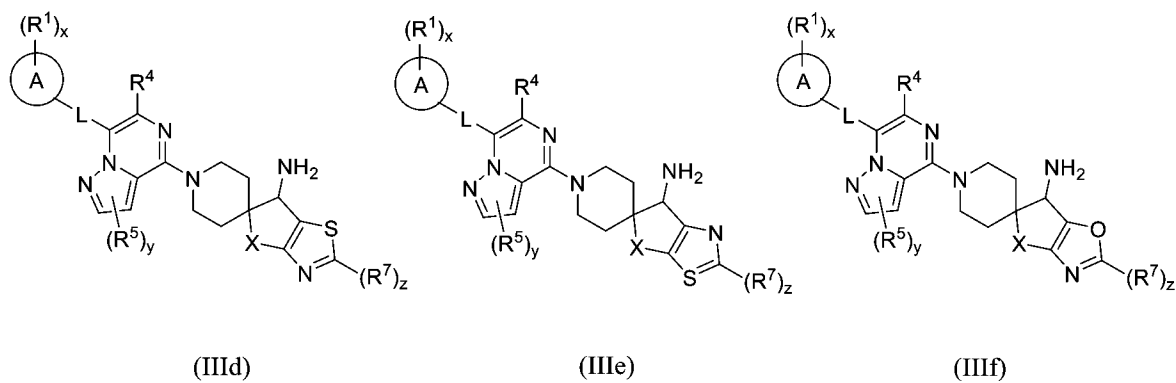
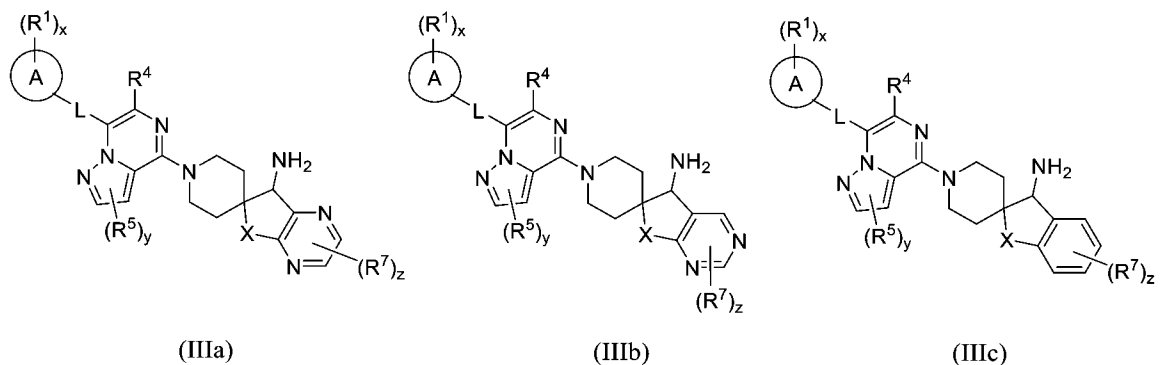
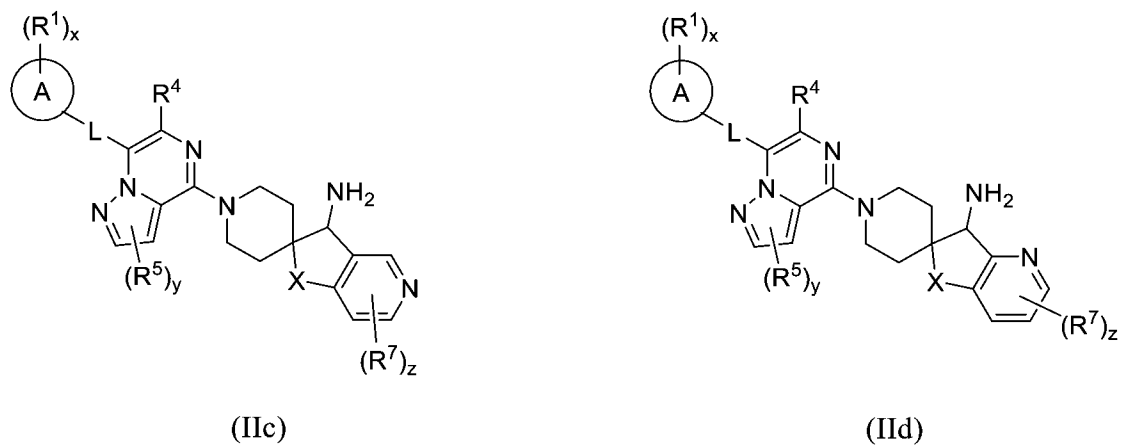
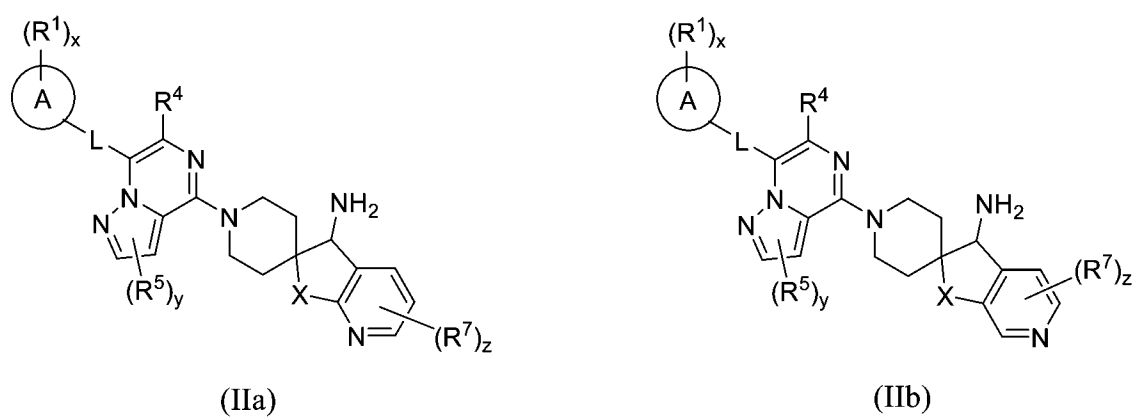
【0024】 實施例18是根據實施例17所述的化合物或其醫藥上可接受的鹽，其中：

每個 R^7 當存在時獨立地是 CH_3 、F、 $-OCH_3$ 、 $-CH_2OH$ 、羥基、 $-CN$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、
 或 $-CHF_2$ 。

【0025】 實施例19是根據實施例1-18中任一項所述的化合物或其醫藥上可接受的鹽，其中：



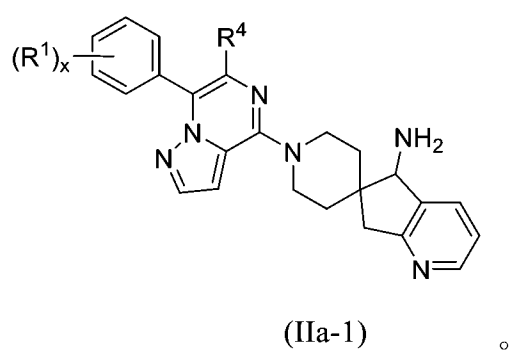
【0026】 實施例20是根據實施例1-19中任一項所述的化合物或其醫藥上可接受的鹽，其中所述化合物具有式 (IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IIId)、(IIIe) 或 (IIIf)：



。

【0027】 實施例21是根據實施例20所述的化合物或其醫藥上可接受的鹽，

其中所述化合物具有式 (IIa-1)：



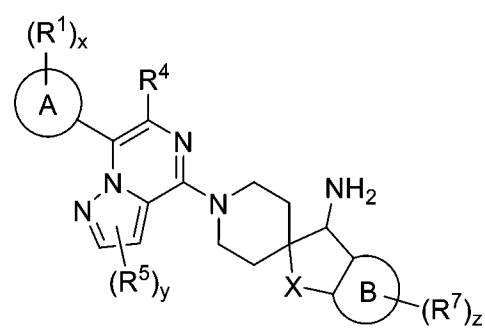
【0028】 實施例22是根據實施例21所述的化合物或其醫藥上可接受的鹽，
其中：

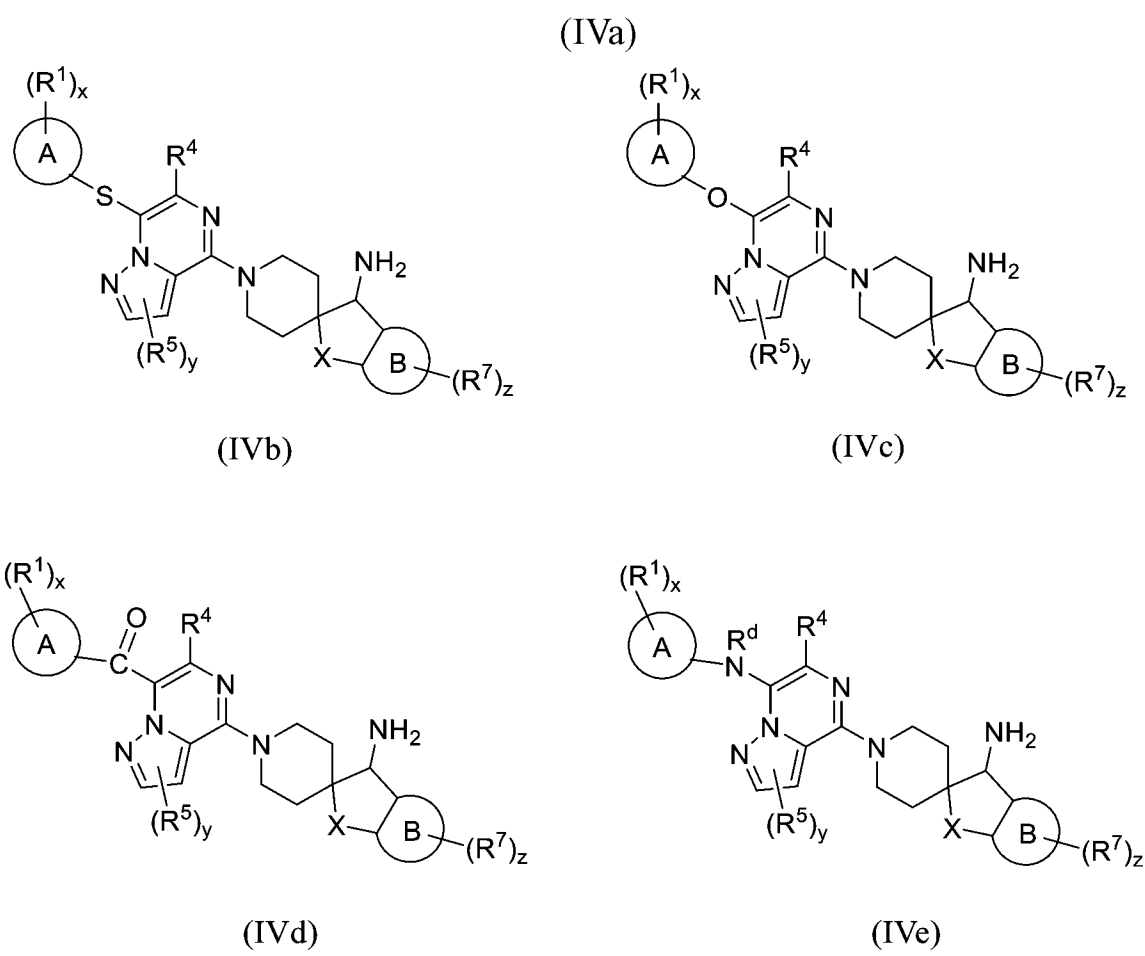
- x 是0、1或2；
- 每個R¹當存在時獨立地是鹵基；並且
- R⁴ 是C₁-C₆烷基。

【0029】 實施例23是根據實施例22所述的化合物或其醫藥上可接受的鹽，
其中：

- x 是0或1；
- R¹當存在時是F；並且
- R⁴ 是-CH₃。

【0030】 實施例24是根據實施例1-19中任一項所述的化合物或其醫藥上可接受的鹽，其中所述化合物具有式 (IVa)、(IVb)、(IVc)、(IVd) 或 (IVe)：





【0031】 實施例25是一種選自表1的化合物或其醫藥上可接受的鹽的化合物。

【0032】 實施例26是一種醫藥組合物，包含根據實施例1-25中任一項所述的化合物、或其醫藥上可接受的鹽，以及醫藥上可接受的賦形劑。

【0033】 實施例27是一種抑制SHP2的方法，包括使SHP2與有效量的根據實施例1-25中任一項所述的化合物或其醫藥上可接受的鹽、或根據實施例26所述的醫藥組合物接觸。

【0034】 實施例28是一種治療有需要的個體的與SHP2調節相關的疾病的方法，包括向所述個體投予有效量的根據實施例1-25中任一項所述的化合物或其醫藥上可接受的鹽或根據實施例26所述的醫藥組合物。

【0035】 實施例29是根據實施例28所述的方法，其中所述疾病是努南症候群、豹紋症候群、少年性骨髓單核球白血病、神經母細胞瘤、黑色素瘤、急性骨髓性白血病、乳癌、肺癌、結腸癌或腦癌，任選地其中所述腦癌是膠質母細胞瘤。

【圖式簡單說明】

【0036】 無

【實施方式】

相關申請的交叉引用

【0037】 本申請要求2021年12月17日提交的美國臨時申請號63/291,012和2022年12月8日提交的美國臨時申請號63/431,260的優先權，將每個臨時申請的公開內容通過引用以其整體特此併入。

定義

【0038】 除非另外定義，否則本文中使用的所有技術術語和科學術語具有與要求保護的主題所屬領域的技術人員通常所理解的相同的含義。應理解，前述一般說明和以下具體實施方式只是例示性和解釋性的，並且不限制要求保護的任何主題。在通過引用併入本文的任何材料與本揭露的明確內容不一致的情況下，以明確內容為準。在本申請中，除非另外明確陳述，否則單數的使用包括複數含義。必須注意，如說明書和所附申請專利範圍中所用，單數形式“一個/一種(a)”、“一個/一種(an)”和“所述”包括複數指示物，除非上下文明確另有指示。在本申請中，除非上下文另外要求，否則“或”的使用意指“和/或”。此

外，術語“包括(including)”以及其他形式諸如“包括(include)”、“包括(includes)”和“包括(included)”的使用是非限制性的。

【0039】 在說明書中對“一些實施例”、“實施例”、“一個實施例”或“其他實施例”的提及意指結合實施例描述的特定特徵、結構或特性包括在本揭露的至少一些實施例中，但不必包括在本發明的所有實施例中。

【0040】 如本文所用，範圍和數量可以表示為“約”特定值或範圍。約也包括確切的量。因此，“約5 μL ”意指“約5 μL ”以及“5 μL ”。通常，術語“約”包括預期在實驗誤差範圍內的量，例如像在15%、10%或5%內。

【0041】 本文所用的章節標題僅用於組織目的，而不應解釋為限制所描述的主題。

【0042】 “烷基”是指無支鏈的飽和烴鏈或支鏈飽和烴鏈。如本文所用，烷基具有1至20個碳原子（即， $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ 烷基）、1至10個碳原子（即， $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ 烷基）、1至6個碳原子（即， $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基）或1至3個碳原子（即， $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基）。烷基的例子包括甲基、乙基、丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、異丁基、第三丁基、戊基、2-戊基、異戊基、新戊基、己基、2-己基、3-己基和3-甲基戊基。當具有特定碳數的烷基殘基由化學名命名或由分子式確定時，可以包括具有該碳數的所有位置異構體；因此，例如，“丁基”包括正丁基（即， $-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ ）、異丁基（即， $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ）、第二丁基（即， $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ ）和第三丁基（即， $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ）；並且“丙基”包括正丙基（即， $-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ ）和異丙基（即， $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ）。

【0043】 “烷基-CN”是指如上定義的無支鏈的烷基或支鏈烷基，其中一個或多個氫原子被-CN替代。例如，“ $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基-CN”是指被一個或多個-CN基團取代的 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基。烷基-CN可以含有附接到同一碳原子或多個碳原子上的多個氰

基。

【0044】“烷基-OH”是指如上定義的無支鏈的烷基或支鏈烷基，其中一個或多個氫原子被-OH替代。例如，“C₁-C₆烷基-OH”是指被一個或多個-OH基團取代的C₁-C₆烷基。烷基-OH可以含有附接到同一碳原子或多個碳原子上的多個羥基。

【0045】“烷氧基”是-O-(烷基)，其中烷基如上定義。

【0046】“芳基”是具有單環（例如，苯基或C₆芳基）或多個稠環（例如，萘基或蒽基）的從6至14個碳原子的芳族碳環基團（C₆-C₁₄芳基）。在一些實施例中，芳基在基團的環部分中含有6-14個碳原子（C₆-C₁₄芳基）並且在其他實施例中含有從6至12個碳原子（C₆-C₁₂芳基）或甚至6至10個碳原子（C₆-C₁₀芳基）。具體的芳基包括苯基、聯苯基、萘基等。芳基可以是經取代或未經取代的。

【0047】“環烷基”是指具有單環或多環的飽和或部分不飽和的環狀烷基，包括稠合、橋接和螺環體系。術語“環烷基”包括環烯基（即，具有至少一個雙鍵的環狀基團）。如本文所用，環烷基具有從3至20個環碳原子（即，C₃-C₂₀環烷基）、3至10個環碳原子（即，C₃-C₁₀環烷基）或3至6個環碳原子（即，C₃-C₆環烷基）。當在同一碳原子上有兩個取代位置時，環烷基還包括“螺環烷基”。單環基團包括例如環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基和環辛基。多環基團包括例如金剛烷基、降冰片基、十氫萘基、7,7-二甲基-雙環[2.2.1]庚基等。此外，術語環烷基旨在涵蓋可以與芳基環稠合的任何非芳族環，而不管與分子的其餘部分的附接情況如何。

【0048】“鹵烷基”是指如上定義的無支鏈的烷基或支鏈烷基，其中一個或多個氫原子被鹵素替代。例如，“C₁-C₆鹵烷基”是指被一個或多個鹵素原子取代

的C₁-C₆烷基。C₁鹵烷基是指可被1-3個鹵基團取代的甲基，C₂鹵烷基是指可被1-5個鹵基團取代的乙基，C₃鹵烷基是指可被1-7個鹵基團取代的丙基等。鹵烷基的例子包括三氟甲基、二氟甲基、三氯甲基、2,2,2-三氟乙基、1,2-二氟乙基、3-溴-2-氟丙基、1,2-二溴乙基等。鹵烷基可以含有一個或多個相同的鹵原子（即，全氟）或鹵原子混合物（即，氯和氟）。

【0049】“雜芳基”是指具有單環、多環或多個稠環的芳族基團（例如，5-14員環體系），其中一個或多個環雜原子獨立地選自氮、氧和硫。如本文所用，雜芳基包含1至10個環碳原子和環內1至4個獨立地選自氮、氧和硫的雜原子。雜芳基的例子包括吡咯基、吡唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、噻吩基、喹啉基、喹啶基、喹啉基、奎寧環基、異喹啉基、四氫喹啉基、噻唑基、噻二唑基、三唑基、四唑基、三嗪基和噻吩基（thiophenyl）（即，噻吩基（thienyl））。

【0050】“雜環基”是指具有獨立地選自氮、氧和硫的一個或多個環雜原子的飽和或不飽和的環狀烷基。術語“雜環基”包括雜環烯基（即，具有至少一個雙鍵的雜環基）、橋接的雜環基、稠合的雜環基和螺雜環基。雜環基可以是單環或多環，其中多環可以是稠合的、橋接的或螺環的，並且可以包括一個或多個側氧基（C=O）或N-氧化物（N-O-）部分。含有至少一個雜原子的任何非芳族環被認為是雜環基，而不管附接情況（即，可以通過碳原子或雜原子結合）如何。此外，術語雜環基旨在涵蓋含有至少一個雜原子的任何非芳族環，所述環可以與芳基或雜芳基環稠合，而不管與分子其餘部分的附接情況如何。如本文所用，雜環基具有1至10個環碳原子、1至8個碳原子、1至6個碳原子或1至4個碳原子，以及1至5個環雜原子、1至4個雜原子、1至3個雜原子或1至2個雜原子，所述雜原子獨立地選自氮、硫和氧。雜環基的例子包括二氧雜環戊基、噻吩基[1,3]

二噻烷、十氫異喹啉基、咪唑啉基、咪唑烷基、異噻唑烷基、異噁唑烷基、嗎啉基、八氫吡啶基、八氫異吡啶基、2-側氧基哌啶基、2-側氧基哌啶基、2-側氧基吡咯啉基、噁唑烷基、哌啶基、哌啶基、4-哌啶酮基、吡咯啉基、吡啶烷基、奎寧環基、噻唑烷基、四氫呋喃基、三噻基、四氫吡喃基、硫代嗎啉基、噻嗎啉基、1-側氧基-硫代嗎啉基和1,1-二側氧基-硫代嗎啉基。

【0051】 “氰基”是指基團-CN。

【0052】 “鹵素”或“鹵基”包括氟、氯、溴和碘。

【0053】 “羥基”是指基團-OH。

【0054】 “側氧基”是指原子 (=O) 或 (O)。

【0055】 可以使用某些常用的可替代的化學名稱。例如，諸如二價“烷基”、二價“苯基”、二價“雜芳基”、二價“雜環基”等二價基團也可以分別稱為“亞烷基”、“亞苯基”、“亞雜芳基”或“亞雜環基”。

【0056】 術語“任選的”或“任選地”意指後續描述的事件或情況可以發生或不發生，並且所述描述包括發生所述事件或情況的情形和不發生所述事件或情況的情形。

【0057】 此外，術語“任選地經取代”是指指定原子或基團上的任何一個或多個氫原子可以或可以不被除氫之外的部分替代。經取代的基團可以被一個或多個取代基（例如像1、2、3、4或5個取代基）取代。在一些實施例中，取代基選自本文提供的官能團。在一些實施例中，取代基選自側氧基、鹵基、-CN、NO₂、-CO₂R^x、-OR^x、-SR^x、-SOR^x、-SO₂R^x、-NR^yR^z、-CONR^yR^z、-SO₂NR^yR^z、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、-CR^x=C(R^x)₂、-CCR^x、C₃-C₁₀環烷基、C₄-C₁₀雜環基、C₆-C₁₄芳基、和C₅-C₁₂雜芳基，其中每個R^x獨立地是氫、C₁-C₆烷基、C₃-C₁₂環烷

基、C₄-C₁₀雜環基、C₆-C₁₄芳基、或C₂-C₁₂雜芳基；其中每個烷基、環烷基、雜環基、芳基、或雜芳基任選地被1-3個鹵基、1-3個C₁-C₆烷基、1-3個C₁-C₆鹵烷基、或1-3個C₁-C₆烷氧基取代。在一些實施例中，取代基選自氯、氟、-OCH₃、甲基、乙基、異丙基、環丙基、-OCF₃、-CF₃和-OCHF₂。R^y和R^z獨立地是氫；任選地被-CO₂H取代的C₁-C₆烷基或其酯；C₁-C₆烷氧基；側氧基；-CR^w=C(R^w)₂；-CCR^w；C₃-C₁₀環烷基；C₃-C₁₀雜環基；C₆-C₁₄芳基；或C₅-C₁₂雜芳基；其中每個R^w獨立地是氫、C₁-C₆烷基、C₃-C₁₂環烷基、C₄-C₁₀雜環基、C₆-C₁₄芳基、或C₅-C₁₂雜芳基；其中每個環烷基、雜環基、芳基、或雜芳基任選地被1-3個烷基或1-3個鹵基團取代，或R^y和R^z與它們所附接的氮原子一起形成5-7員雜環。

【0058】 本文所述的任何化合物或式也旨在表示化合物的未標記形式以及同位素標記的形式。同位素標記的化合物具有由本文給出的式表示的結構，除了一個或多個原子被具有選定原子質量或質量數的原子替代。可以併入所公開的化合物的同位素的例子分別包括氫、碳、氮、氧、磷、氟、氯以及碘的同位素，諸如²H、³H、¹¹C、¹³C、¹⁴C、¹³N、¹⁵N、¹⁵O、¹⁷O、¹⁸O、³¹P、³²P、³⁵S、¹⁸F、³⁶Cl、¹²³I以及¹²⁵I。本揭露包括本揭露的各種同位素標記的化合物，例如摻入放射性同位素（諸如²H、³H、¹³C和¹⁴C）的那些化合物。此類同位素標記的化合物可以用於代謝研究、反應動力學研究、檢測或成像技術（例如，正電子發射斷層掃描（PET）或單光子發射電腦斷層掃描（SPECT），包括藥物或基質組織分佈測定）中，或者用於患者的放射性治療中。

【0059】 本揭露還包括本文所述的化合物的“氕代類似物”，其中與碳原子附接的1至n個氫被氕替代，其中n是分子中氫的數量。當化合物中存在多個氕原子時，氕原子可以在分子的同一部分上（例如，在單個烷基或單個環上）或在

分子的不同部分上（例如，在單獨的烷基或單獨的環上）。這些化合物可以展現出增加的代謝抗性，並且因此當投予於哺乳動物（特別是人時）可用於增加任何化合物的半衰期。參見例如，Foster, “Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism”, Trends Pharmacol.Sci.5(12):524-527 (1984)。此類化合物通過本領域熟知的手段合成，例如通過採用其中一個或多個氫被氘替代的起始材料。

【0060】 “醫藥上可接受的”是指化合物、鹽、組合物、劑型和可用於製備適於獸醫或人藥物用途的醫藥組合物的其他物質。

【0061】 給定化合物的術語“醫藥上可接受的鹽”是指保留給定化合物的生物有效性和特性並且在生物學上或其他方面不是不希望的鹽。“醫藥上可接受的鹽”包括例如與無機酸形成的鹽和與有機酸形成的鹽。此外，如果作為酸加成鹽獲得本文所述的化合物，則可以通過將酸式鹽的溶液鹼化來獲得游離鹼。相反，如果產物是游離鹼，則可以按照用於從鹼化合物製備酸加成鹽的常規程序，通過將游離鹼溶解在合適的有機溶劑中並且用酸處理所述溶液來產生加成鹽（特別是醫藥上可接受的加成鹽）。本領域技術人員將認識到可用於製備無毒的醫藥上可接受的加成鹽的各種合成方法。醫藥上可接受的酸加成鹽可以由無機酸和有機酸製備。衍生自無機酸的鹽包括鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等。衍生自有機酸的鹽包括乙酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、草酸、蘋果酸、丙二酸、琥珀酸、馬來酸、富馬酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、對甲苯磺酸、水楊酸等。同樣，醫藥上可接受的鹼加成鹽可以由無機鹼和有機鹼製備。僅舉例來說，衍生自無機鹼的鹽包括鈉鹽、鉀鹽、鋰鹽、銨鹽、鈣鹽和鎂鹽。衍生自有機鹼的鹽包括但不限於一級胺、二級胺和三級胺的鹽，諸如烷基胺。僅舉例來說，合適的胺的特定例子包括異丙胺、三甲胺、

二乙胺、三(異丙基)胺、三(正丙基)胺、乙醇胺、2-二甲基胺基乙醇、哌啶、哌啶、嗎啉、N-乙基哌啶等。應當理解，對特定鹽諸如鹽酸鹽或甲酸鹽的提及可以指單一的鹽，諸如單鹽酸鹽或單甲酸鹽，或者可以指多鹽，諸如二鹽酸鹽或二甲酸鹽。

【0062】 本文公開的化合物或其醫藥上可接受的鹽可以包括不對稱中心，並且因此可以產生對映異構體、非對映異構體和其他立體異構形式，就絕對立體化學而言，所述對映異構體、非對映異構體和其他立體異構形式可以定義為(R)-或(S)-或者針對胺基酸而言定義為(D)-或(L)-。本揭露旨在包括所有這些可能的異構體，以及它們的外消旋和光學純形式。光學活性的(+)和(-)、(R)-和(S)-、或(D)-和(L)-可以使用對掌性合成子或對掌性試劑製備，或使用常規技術（例如層析法和分級結晶）拆分。用於製備/分離單獨對映異構體的常規技術包括從合適的光學純前體對掌性合成或使用例如對掌性高效液相層析法（HPLC）拆分外消旋體（或鹽或衍生物的外消旋體）。

【0063】 “互變異構體”是指在質子位置上不同的化合物的替代形式，諸如烯醇-酮和亞胺-烯胺互變異構體，或者含有附接到環-NH-部分和環=N部分兩者的環原子的雜芳基的互變異構體形式，諸如吡啶、咪啶、苯并咪啶、三啶和四啶。旨在包括本文所述化合物的所有互變異構體形式。

【0064】 “立體異構體”是指由通過相同鍵結但是具有不同的不可互換的三維結構的相同原子構成的化合物。本揭露考慮了各種立體異構體及其混合物，並且包括“對映異構體”，所述對映異構體是指兩種立體異構體，這兩種立體異構體的分子是彼此不可重疊的鏡像。

【0065】 “非對映異構體”是具有至少兩個不對稱原子，但是不是彼此的鏡

像的立體異構體。

【0066】如本文所用，“醫藥上可接受的載劑”或“醫藥上可接受的賦形劑”或“賦形劑”包括任何和所有溶劑、分散介質、包衣、抗細菌劑和抗真菌劑、等滲劑和吸收延遲劑等。此類介質和藥劑用於藥物活性物質的用途在本領域是熟知的。除非任何常規介質或藥劑與活性成分不相容，否則考慮其在治療組合物中的用途。還可以將補充性活性成分摻入組合物中。

【0067】化合物或組合物的“有效量”或劑量是指基於本文的公開內容，產生如所希望的結果的化合物或組合物量。有效量可以通過細胞培養物或實驗動物中的標準醫藥程序來確定，包括但不限於通過確定LD₅₀（對50%的群體致死的劑量）和ED₅₀（對50%的群體治療有效的劑量）。

【0068】化合物或組合物的“治療有效量”或劑量是指結果是個體（即，人類患者）的症狀減輕或抑制或者生存期延長的化合物或組合物的量。這些結果可能需要多次劑量的化合物或組合物。

【0069】“治療（treating或treatment）”個體中的疾病是指1) 防止疾病在易感或尚未表現出疾病症狀的患者中發生；2) 抑制疾病或阻止其發展；或3) 改善或致使疾病消退。如本文所用，“治療（treatment或treating）”是用於獲得有益或所希望的結果（包括臨床結果）的方法。出於本揭露的目的，有益或希望的結果包括但不限於以下中的一種或多種：減少由疾病或病症引起的一種或多種症狀、減輕疾病或病症的程度、穩定疾病或病症（例如，預防或延遲疾病或病症的惡化）、延遲疾病或病症的發生或復發、延遲或減緩疾病或病症的進展、改善疾病或病症狀態、提供疾病或病症的緩解（部分或完全）、減少治療疾病或病症所需的一種或多種其他藥物的劑量、增強用於治療疾病或病症的另一種藥

物的效果、延緩疾病或病症的進展、提高個體的生活品質和/或延長個體的生存期。“治療”還包括減輕疾病或病症的病理後果。本發明的方法考慮了這些治療方面中的任何一個或多個。

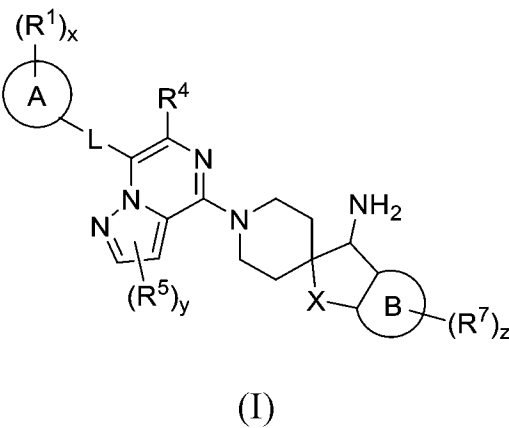
【0070】如本文所用，術語“個體”和“患者”是指任何哺乳動物。在一些實施例中，哺乳動物是人。在一些實施例中，哺乳動物是非人的，諸如靈長類動物、狗、貓、兔或齧齒動物。所述術語均不要求或不限於以衛生保健工作者（例如醫生、註冊護士、執業護士、醫師助理、護理員或臨終關懷工作者）進行監督（例如持續或間斷）為特徵的情況。

【0071】如本文所用，術語“醫藥組合物”或“藥劑”是指適用於個體的藥物用途的組合物，例如作為SHP2抑制劑。

【0072】儘管可以在單個實施例的情況下描述本發明的各個特徵，但是也可以單獨地或以任何合適的組合來提供這些特徵。相反，雖然為了清楚起見，本發明可以在多個單獨的實施例的情況下在本文中描述，但是本發明也可以在單個實施例中實施。

化合物

【0073】在一態樣，本文提供了一種式 (I) 的化合物：



或其醫藥上可接受的鹽，其中：

環A 是C₃-C₆環烷基、苯基、5至6員雜環烷基、或5至6員雜芳基，其中所述雜環烷基和雜芳基含有1-3個選自N、O和S的雜原子；

每個R¹獨立地是鹵基、氰基、-NR^{2a}R^{2b}、C₁-C₆烷基、側氧基、羥基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆烷基-OH、C₁-C₆烷基-CN、-C(O)NR^{2a}R^{2b}、-C(O)(C₁-C₆烷基)、-CO₂H、-CO₂(C₁-C₆烷基)、-Si(R^a)(R^b)(R^c)、-P(O)(R^a)(R^b)、-OP(O)(R^a)(R^b)、C₃-C₆環烷基、苯基、5至6員雜環烷基、或5至6員雜芳基，其中所述雜環烷基和雜芳基含有1-3個選自N、O和S的雜原子；

或者兩個R¹基團與它們所附接的碳原子或雜原子一起形成稠合苯基、5至6員雜環烷基、或5至6員雜芳基，其各自任選地被1-4個R⁶基團取代，其中所稠合的雜環烷基和雜芳基含有1-3個選自N、O和S的雜原子；

R^a、R^b和R^c各自獨立地是羥基、C₁-C₆烷基、或C₁-C₆烷氧基；

R^{2a}和R^{2b}各自獨立地是H、C₁-C₆烷基、或C₃-C₆環烷基；

L 是鍵結、S、O、C(O)、或N(R^d)；

R^d 是H或C₁-C₆烷基；

X 是CR^{3a}R^{3b}、NR^{3a}、或O；

R^{3a}和R^{3b}獨立地是H或C₁-C₆烷基；

R⁴ 是H、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷基-OH、C₁-C₆鹵烷基、或-NH₂；

每個R⁵獨立地是鹵基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、-(C₁-C₆亞烷基)(C₁-C₆烷氧基)、或C₁-C₆烷基-OH；

環B 是稠合苯基或含有1-3個選自N、O和S的雜原子的5至6員雜芳基；

每個R⁶獨立地是C₁-C₆烷基、鹵基、或C₁-C₆鹵烷基；

每個R⁷獨立地是C₁-C₆烷基、鹵基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆烷基-OH、羥基、
氰基、-Si(R^a)(R^b)(R^c)、-P(O)(R^a)(R^b)、-OP(O)(R^a)(R^b)、-NR^{2a}R^{2b}、
或C₁-C₆鹵烷基；

- x 是0-5；
- y 是0-2；並且
- z 是0-4；

其中所述化合物中的一個或多個氫原子任選地被氬替代。

【0074】 在一些實施例中，環A是C₃-C₆環烷基、苯基、5至6員雜環烷基、或5至6員雜芳基，其中所述雜環烷基和雜芳基含有1-3個選自N、O和S的雜原子。在一些實施例中，環A是C₃-C₅環烷基、苯基、6員雜環烷基、或5至6員雜芳基，其中所述雜環烷基和雜芳基含有1-2個選自N、O和S的雜原子。在一些實施例中，環A是環丙基、苯基、二氫吡啶基、二氫吡喃基、吡啶基、嗒咭基、嘧啶基、吡唑基、咪唑基、吡咯基、噻唑基、異噻唑基、或噻吩基。在一些實施例中，環A是任選經取代的。

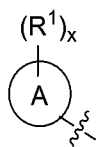
【0075】 在一些實施例中，環A是C₃-C₆環烷基。在一些實施例中，環A是C₃-C₅環烷基。在一些實施例中，環A是C₃-C₄環烷基。在一些實施例中，環A是環丙基、環丁基、環戊基或環己基。在一些實施例中，環A是環丙基。在一些實施例中，環A是環丁基。在一些實施例中，環A是環戊基。在一些實施例中，環A是環己基。

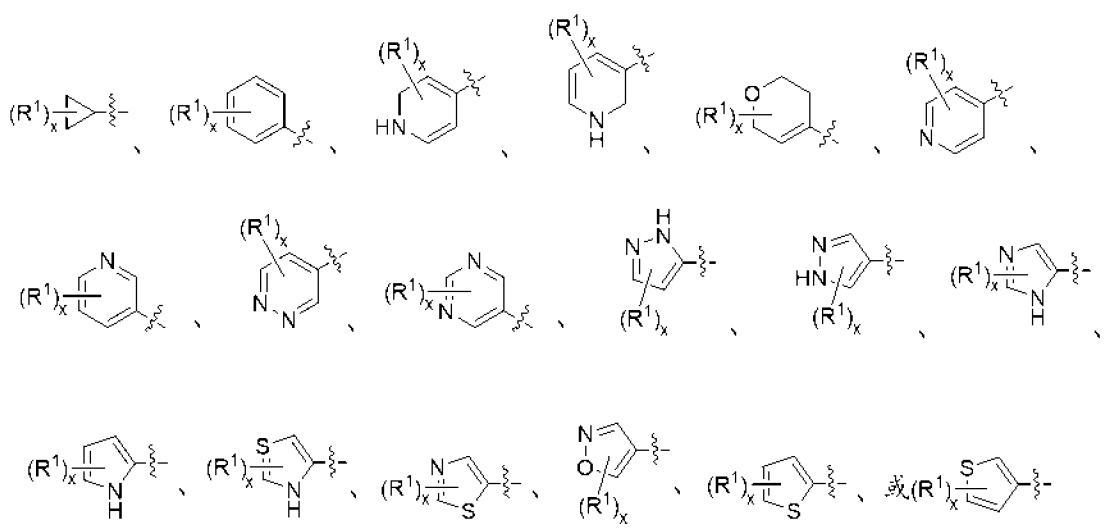
【0076】 在一些實施例中，環A是苯基。

【0077】 在一些實施例中，環A是含有1-3個選自N、O和S的雜原子的5至6員雜環烷基。在一些實施例中，環A是含有1-3個選自N、O和S的雜原子的5員雜

環烷基。在一些實施例中，環A是含有1-3個選自N、O和S的雜原子的6員雜環烷基。在一些實施例中，所述雜環烷基含有1-2個不飽和鍵。在一些實施例中，所述雜環烷基含有1個不飽和鍵。在一些實施例中，所述雜環烷基含有2個不飽和鍵。在一些實施例中，所述雜環烷基含有1-2個選自N、O和S的雜原子。在一些實施例中，所述雜環烷基含有1-2個選自N和O的雜原子。在一些實施例中，所述雜環烷基含有1個選自N和O的雜原子。在一些實施例中，所述雜環烷基含有1個氮原子。在一些實施例中，所述雜環烷基含有1個氧原子。在一些實施例中，環A是二氫吡啶基、二氫吡喃基、哌啶基或四氫吡喃基。

【0078】 在一些實施例中，環A是含有1-3個選自N、O和S的雜原子的5至6員雜芳基。在一些實施例中，環A是含有1-3個選自N、O和S的雜原子的5員雜芳基。在一些實施例中，環A是含有1-3個選自N、O和S的雜原子的6員雜芳基。在一些實施例中，雜芳基含有1-2個選自N、O和S的雜原子。在一些實施例中，環A是含有1-2個單原子的5員雜芳基。在一些實施例中，環A是含有1個氮原子的5員雜芳基。在一些實施例中，環A是含有2個氮原子的5員雜芳基。在一些實施例中，環A是含有1個氮原子和1個硫原子的5員雜芳基。在一些實施例中，環A是含有1個氮原子和1個氧原子的5員雜芳基。在一些實施例中，環A是含有1個硫原子的5員雜芳基。在一些實施例中，環A是含有1-2個氮原子的6員雜芳基。在一些實施例中，環A是含有1個氮原子的6員雜芳基。在一些實施例中，環A是含有2個氮原子的6員雜芳基。在一些實施例中，環A是吡啶基、嗒吡基、嘧啶基、吡唑基、咪唑基、吡咯基、噻唑基、噁唑基、異噁唑基或噻吩基。

【0079】 在一些實施例中，是：



【0080】 在一些實施例中，x是0-5。在一些實施例中，x是0-4。在一些實施例中，x是0、1、2或3。在一些實施例中，x是0。在一些實施例中，x是1。在一些實施例中，x是2。在一些實施例中，x是3。在一些實施例中，x是4。在一些實施例中，x是5。

【0081】 在一些實施例中，環A是未經取代的。在一些實施例中，環A被1-5個R¹基團取代。在其中環A是C₃-C₆環烷基的一些變型中，環A是經取代的。在其中環A是嘧啶基的一些變型中，環A是經取代的。在其中環A是嗒咩基的一些變型中，環A是經取代的。

【0082】 在一些實施例中，每個R¹獨立地是鹵基、氰基、-NR^{2a}R^{2b}、C₁-C₆烷基、側氧基、羥基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆烷基-OH、C₁-C₆烷基-CN、-C(O)NR^{2a}R^{2b}、-C(O)(C₁-C₆烷基)、-CO₂H、-CO₂(C₁-C₆烷基)、-Si(R^a)(R^b)(R^c)、-P(O)(R^a)(R^b)、-OP(O)(R^a)(R^b)、C₃-C₆環烷基、苯基、5至6員雜環烷基、或5至6員雜芳基，其中所述雜環烷基和雜芳基含有1-3個選自N、O和S的雜原子。在一

些實施例中，每個 R^1 獨立地是鹵基、氰基、 $-NR^{2a}R^{2b}$ 、 C_1-C_3 烷基、側氧基、羥基、 C_1-C_3 鹵烷基、 C_1-C_3 烷氧基、 C_1-C_3 烷基-OH、 C_1-C_3 烷基-CN、 $-C(O)NR^{2a}R^{2b}$ 、 $-C(O)(C_1-C_3\text{烷基})$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2(C_1-C_3\text{烷基})$ 、 $-Si(R^a)(R^b)(R^c)$ 、 $-P(O)(R^a)(R^b)$ 、 $-OP(O)(R^a)(R^b)$ 、 C_3-C_5 環烷基、苯基、或6員雜環烷基，其中所述雜環烷基含有1-2個選自N和O的雜原子。在一些實施例中， R^a 、 R^b 和 R^c 各自獨立地是 C_1-C_3 烷基或 C_1-C_3 烷氧基。在一些實施例中， R^{2a} 和 R^{2b} 各自獨立地是H、 C_1-C_3 烷基、或 C_3-C_5 環烷基。在一些實施例中，本文針對 R^1 公開的任何基團是任選經取代的。

【0083】 在一些實施例中， R^1 是鹵基。在一些實施例中， R^1 是F、Cl、Br或I。在一些實施例中， R^1 是F、Cl或Br。在一些實施例中， R^1 是F或Cl。在一些實施例中， R^1 是F。在一些實施例中， R^1 是Cl。

【0084】 在一些實施例中， R^1 是氰基。在一些實施例中， R^1 是側氧基。在一些實施例中， R^1 是羥基。在一些實施例中， R^1 是 $-CO_2H$ 。

【0085】 在一些實施例中， R^1 是 $-NR^{2a}R^{2b}$ ，其中 R^{2a} 和 R^{2b} 獨立地是H、 C_1-C_6 烷基、或 C_3-C_6 環烷基。在一些實施例中， R^{2a} 和 R^{2b} 獨立地是H、 C_1-C_3 烷基、或 C_3-C_5 環烷基。在一些實施例中， R^{2a} 和 R^{2b} 都是H。在一些實施例中， R^{2a} 和 R^{2b} 都是 C_1-C_3 烷基。在一些實施例中， R^{2a} 和 R^{2b} 之一是H並且另一個是 C_1-C_3 烷基。在一些實施例中， R^{2a} 和 R^{2b} 之一是H並且另一個是 C_3-C_6 環烷基。在一些實施例中， R^{2a} 和 R^{2b} 之一是 C_1-C_3 烷基並且另一個是 C_3-C_6 環烷基。在一些實施例中， R^1 是 $-NH_2$ 、 $-N(H)CH_3$ 或 $-N(CH_3)_2$ 。在一些實施例中， R^1 是 $-NH_2$ 。在一些實施例中， R^1 是 $-N(H)CH_3$ 。在一些實施例中， R^1 是 $-N(CH_3)_2$ 。在一些實施例中，本文針對 R^{2a} 和 R^{2b} 公開的任何基團是任選經取代的。

【0086】 在一些實施例中， R^1 是 C_1-C_6 烷基。在一些實施例中， R^1 是 C_1-C_3

烷基。在一些實施例中， R^1 是甲基、乙基、正丙基或異丙基。在一些實施例中， R^1 是甲基、乙基或異丙基。在一些實施例中， R^1 是甲基。在一些實施例中， R^1 是乙基。在一些實施例中， R^1 是異丙基。

【0087】 在一些實施例中， R^1 是 C_1 - C_6 鹵烷基。在一些實施例中， R^1 是含有1-13個鹵素原子的 C_1 - C_6 鹵烷基。在一些實施例中， R^1 是 C_1 - C_3 鹵烷基。在一些實施例中， R^1 是含有1-7個鹵素原子的 C_1 - C_3 鹵烷基。在一些實施例中， R^1 是 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CF_2Cl$ 、 $-CFCl_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、或 $-CH_2CCl_3$ 。在一些實施例中， R^1 是 $-CF_3$ 。

【0088】 在一些實施例中， R^1 是 C_1 - C_6 烷氧基。在一些實施例中， R^1 是 C_1 - C_3 烷氧基。在一些實施例中， R^1 是 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、或 $-OCH(CH_3)_2$ 。在一些實施例中， R^1 是 $-OCH_3$ 。在一些實施例中， R^1 是 $-OCH_2CH_3$ 。

【0089】 在一些實施例中， R^1 是 C_1 - C_6 烷基-OH。在一些實施例中， R^1 是 C_1 - C_3 烷基-OH。在一些實施例中， R^1 是 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2CH_2OH$ 、 $-CH(OH)CH_3$ 、 $-CH(OH)CH_2OH$ 、或 $-CH_2CH(OH)CH_3$ 。在一些實施例中， R^1 是 $-CH_2OH$ 。在一些實施例中， R^1 是 $-CH_2CH_2OH$ 。

【0090】 在一些實施例中， R^1 是 C_1 - C_6 烷基-CN。在一些實施例中， R^1 是 C_1 - C_3 烷基-CN。在一些實施例中， R^1 是 $-CH_2CN$ 、 $-CH_2CH_2CN$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CN$ 、 $-CH(CN)CH_3$ 、 $-CH(CN)CH_2OH$ 、或 $-CH_2CH(CN)CH_3$ 。在一些實施例中， R^1 是 $-CH_2CN$ 。在一些實施例中， R^1 是 $-CH_2CH_2CN$ 。

【0091】 在一些實施例中， R^1 是 $-C(O)NR^{2a}R^{2b}$ ，其中 R^{2a} 和 R^{2b} 獨立地是H、 C_1 - C_6 烷基、或 C_3 - C_6 環烷基。在一些實施例中， R^{2a} 和 R^{2b} 獨立地是H、 C_1 - C_3 烷基、或 C_3 - C_5 環烷基。在一些實施例中， R^{2a} 和 R^{2b} 都是H。在一些實施例中， R^{2a} 和 R^{2b}

都是C₁-C₃烷基。在一些實施例中，R^{2a}和R^{2b}之一是H並且另一個是C₁-C₃烷基。在一些實施例中，R^{2a}和R^{2b}之一是H並且另一個是C₃-C₆環烷基。在一些實施例中，R^{2a}和R^{2b}之一是C₁-C₃烷基並且另一個是C₃-C₆環烷基。在一些實施例中，R¹是-C(O)NH₂、-C(O)N(CH₃)₂、或-C(O)N(H)(CH₃)。在一些實施例中，R¹是-C(O)N(CH₃)₂。在一些實施例中，R¹是-C(O)NH₂。在一些實施例中，R¹是-C(O)N(H)(CH₃)。

【0092】 在一些實施例中，R¹是-C(O)(C₁-C₆烷基)。在一些實施例中，R¹是-C(O)(C₁-C₃烷基)。在一些實施例中，R¹是-C(O)CH₃、-C(O)CH₂CH₃、或-C(O)CH(CH₃)。在一些實施例中，R¹是-C(O)CH₃。

【0093】 在一些實施例中，R¹是-CO₂(C₁-C₆烷基)。在一些實施例中，R¹是-CO₂(C₁-C₃烷基)。在一些實施例中，R¹是-CO₂CH₃、-CO₂CH₂CH₃、或-CO₂CH(CH₃)₂。

【0094】 在一些實施例中，R¹是-Si(R^a)(R^b)(R^c)，其中R^a、R^b和R^c獨立地是羥基、C₁-C₆烷基、或C₁-C₆烷氧基。在一些實施例中，R^a、R^b和R^c獨立地是羥基、C₁-C₃烷基、或C₁-C₃烷氧基。在一些實施例中，R^a、R^b和R^c獨立地是羥基、甲基、乙基、正丙基、異丙基、甲氧基、乙氧基或異丙氧基。在一些實施例中，R¹是-Si(CH₃)₃或-Si(CH₃)₃。在一些實施例中，本文針對R^a、R^b和R^c公開的任何基團是任選經取代的。

【0095】 在一些實施例中，R¹是-P(O)(R^a)(R^b)，其中R^a和R^b獨立地是羥基、C₁-C₆烷基、或C₁-C₆烷氧基。在一些實施例中，R^a和R^b獨立地是羥基、C₁-C₃烷基、或C₁-C₃烷氧基。在一些實施例中，R^a和R^b獨立地是羥基、甲基、乙基、正丙基、異丙基、甲氧基、乙氧基或異丙氧基。在一些實施例中，R¹是-P(O)(OH)₂、

-P(O)(CH₃)₂、-P(O)(OH)(OCH₃)、或-P(O)(OCH₃)₂。

【0096】 在一些實施例中，R¹是-OP(O)(R^a)(R^b)，其中R^a和R^b獨立地是羥基、C₁-C₆烷基、或C₁-C₆烷氧基。在一些實施例中，R^a和R^b獨立地是羥基、C₁-C₃烷基、或C₁-C₃烷氧基。在一些實施例中，R^a和R^b獨立地是羥基、甲基、乙基、正丙基、異丙基、甲氧基、乙氧基或異丙氧基。在一些實施例中，R¹是-OP(O)(OH)₂、-OP(O)(CH₃)₂、-OP(O)(OH)(OCH₃)、或-OP(O)(OCH₃)₂。

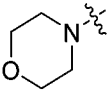
【0097】 在一些實施例中，R¹是C₃-C₆環烷基。在一些實施例中，R¹是C₃-C₅環烷基。在一些實施例中，R¹是環丙基、環丁基、環戊基、或環己基。在一些實施例中，R¹是環丙基、環丁基、或環戊基。在一些實施例中，R¹是環丙基。

【0098】 在一些實施例中，R¹是苯基。

【0099】 在一些實施例中，R¹是含有1-3個選自N、O和S的雜原子的5至6員雜環烷基。在一些實施例中，R¹是含有1-3個選自N、O和S的雜原子的5員雜環烷基。在一些實施例中，R¹是含有1-3個選自N、O和S的雜原子的6員雜環烷基。在一些實施例中，所述雜環烷基含有1-2個選自N和O的雜原子。在一些實施例中，所述雜環烷基含有一個氮原子和一個氧原子。在一些實施例中，所述雜環烷基含有2個氮原子。在一些實施例中，所述雜環烷基含有2個氧原子。在一些實施例中，R¹是嗎啉基、哌啶基、哌啶基、吡咯啶基、四氫吡喃基或四氫呋喃基。

【0100】 在一些實施例中，R¹是含有1-3個選自N、O和S的雜原子的5至6員雜芳基。在一些實施例中，R¹是含有1-3個選自N、O和S的雜原子的5員雜芳基。在一些實施例中，R¹是含有1-3個選自N、O和S的雜原子的6員雜芳基。在一些實施例中，雜芳基含有1-2個選自N和O的雜原子。在一些實施例中，所述雜芳基含有一個氮原子和一個氧原子。在一些實施例中，所述雜芳基含有2個氮原子。在

一些實施例中， R^1 是吡啶基、嗒咭基、嘧啶基、吡唑基、咪唑基、吡咯基、噻唑基、噁唑基、異噁唑基或噻吩基。

【0101】 在一些實施例中，每個 R^1 獨立地是F、Cl、-CN、-CH₂CN、-NH₂、-N(H)CH₃、-N(CH₃)₂、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、側氧基、-CF₃、-OCH₃、-CH₂OH、-C(O)N(CH₃)₂、-C(O)CH₃、環丙基、或。

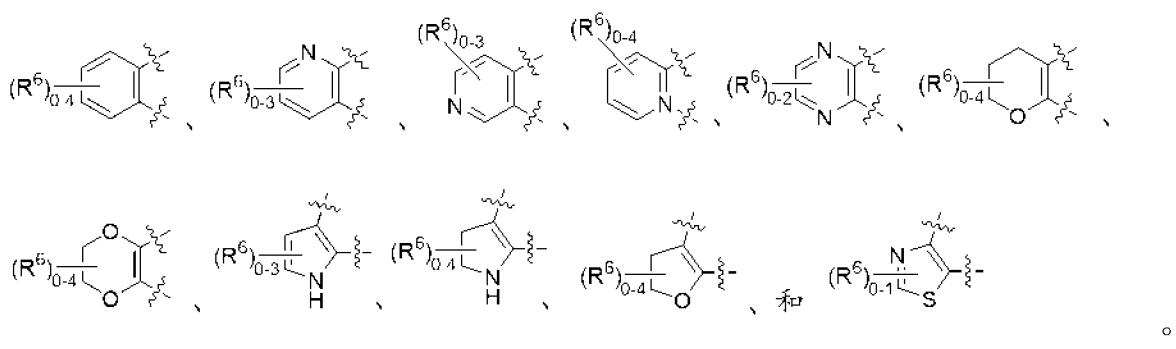
【0102】 在一些實施例中，兩個 R^1 基團與它們所附接的碳原子或雜原子一起形成任選地被1-4個 R^6 基團取代的稠合苯基。

【0103】 在一些實施例中，兩個 R^1 基團與它們所附接的碳原子或雜原子一起形成任選地被1-4個 R^6 基團取代的稠合5至6員雜環烷基，其中所稠合的雜環烷基含有1-3個選自N、O和S的雜原子。在一些實施例中，所稠合的雜環烷基任選地被1-2個 R^6 基團取代。在一些實施例中，所稠合的雜環烷基含有1-2個選自N、O和S的雜原子。在一些實施例中，兩個 R^1 基團與它們所附接的碳原子或雜原子一起形成任選地被1-4個 R^6 基團取代的稠合5員雜環烷基。在一些實施例中，兩個 R^1 基團與它們所附接的碳原子或雜原子一起形成任選地被1-4個 R^6 基團取代的稠合6員雜環烷基。在一些實施例中，兩個 R^1 基團與它們所附接的碳原子或雜原子一起形成稠合吡喃基、二氫二噁英基或二氫呋喃基。

【0104】 在一些實施例中，兩個 R^1 基團與碳原子或雜原子一起形成任選地被1-4個 R^6 基團取代的稠合5至6員雜芳基，其中所稠合的雜芳基含有1-3個選自N、O和S的雜原子。在一些實施例中，所稠合的雜芳基任選地被1-2個 R^6 基團取代。在一些實施例中，所稠合的雜芳基含有1-2個選自N、O和S的雜原子。在一些實施例中，兩個 R^1 基團與它們所附接的碳原子或雜原子一起形成任選地被1-4個 R^6

基團取代的稠合5員雜芳基。在一些實施例中，兩個R¹基團與它們所附接的碳原子或雜原子一起形成任選地被1-4個R⁶基團取代的稠合6員雜芳基。在一些實施例中，兩個R¹基團與它們所附接的碳原子或雜原子一起形成稠合吡啶基、吡嗪基、吡咯基或噻唑基。

【0105】 在一些實施例中，兩個R¹基團與它們所附接的碳原子或雜原子一起形成選自以下的稠合基團：



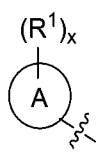
【0106】 在一些實施例中，每個R⁶獨立地是C₁-C₆烷基、鹵基、或C₁-C₆鹵烷基。在一些實施例中，每個R⁶獨立地是C₁-C₃烷基、鹵基、或C₁-C₃鹵烷基。

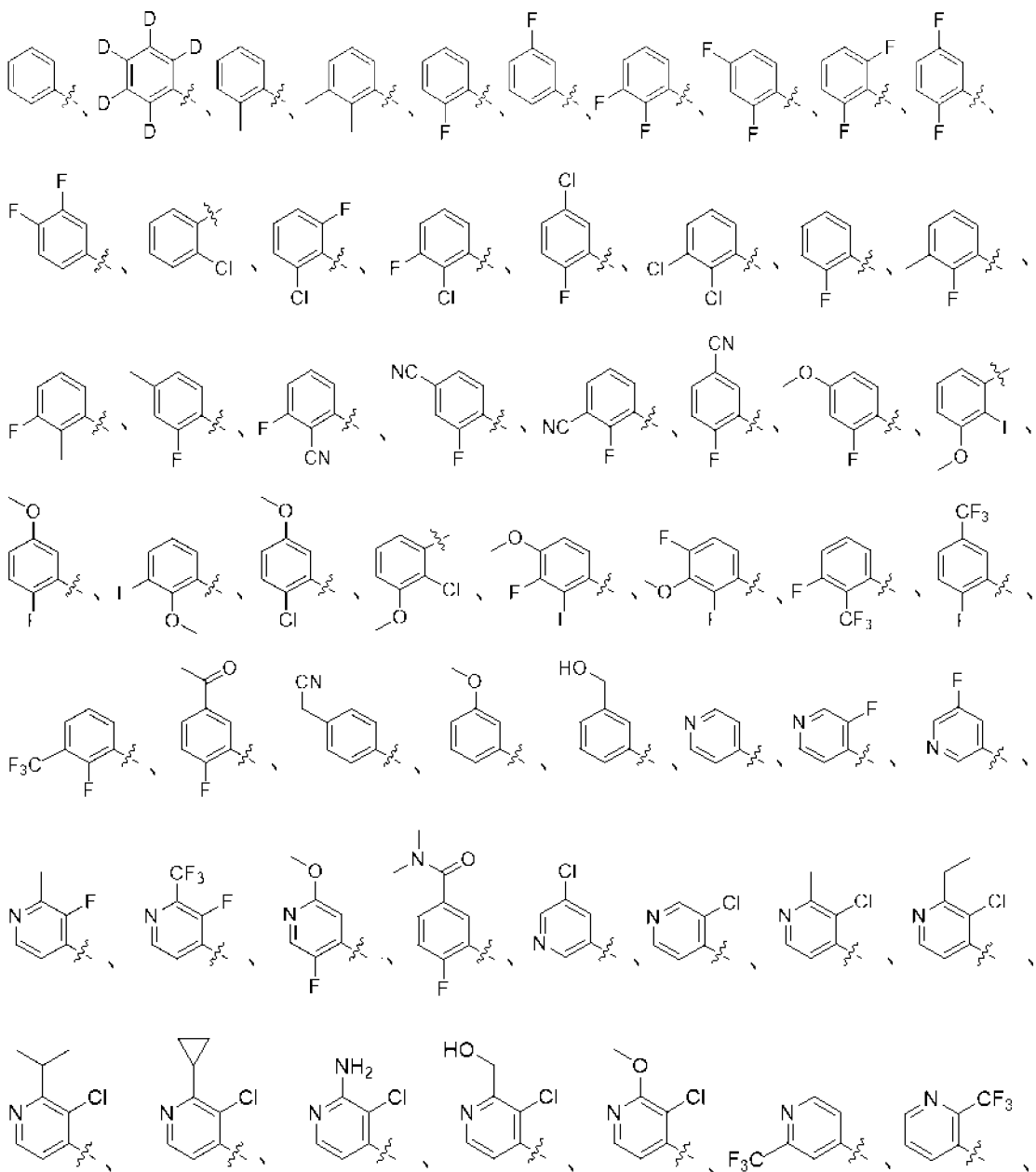
【0107】 在一些實施例中，R⁶是C₁-C₆烷基。在一些實施例中，R⁶是C₁-C₃烷基。在一些實施例中，R⁶是甲基、乙基、正丙基或異丙基。在一些實施例中，R⁶是甲基、乙基或異丙基。在一些實施例中，R⁶是甲基。在一些實施例中，R⁶是乙基。在一些實施例中，R⁶是異丙基。在一些實施例中，本文針對R⁶公開的任何基團是任選經取代的。

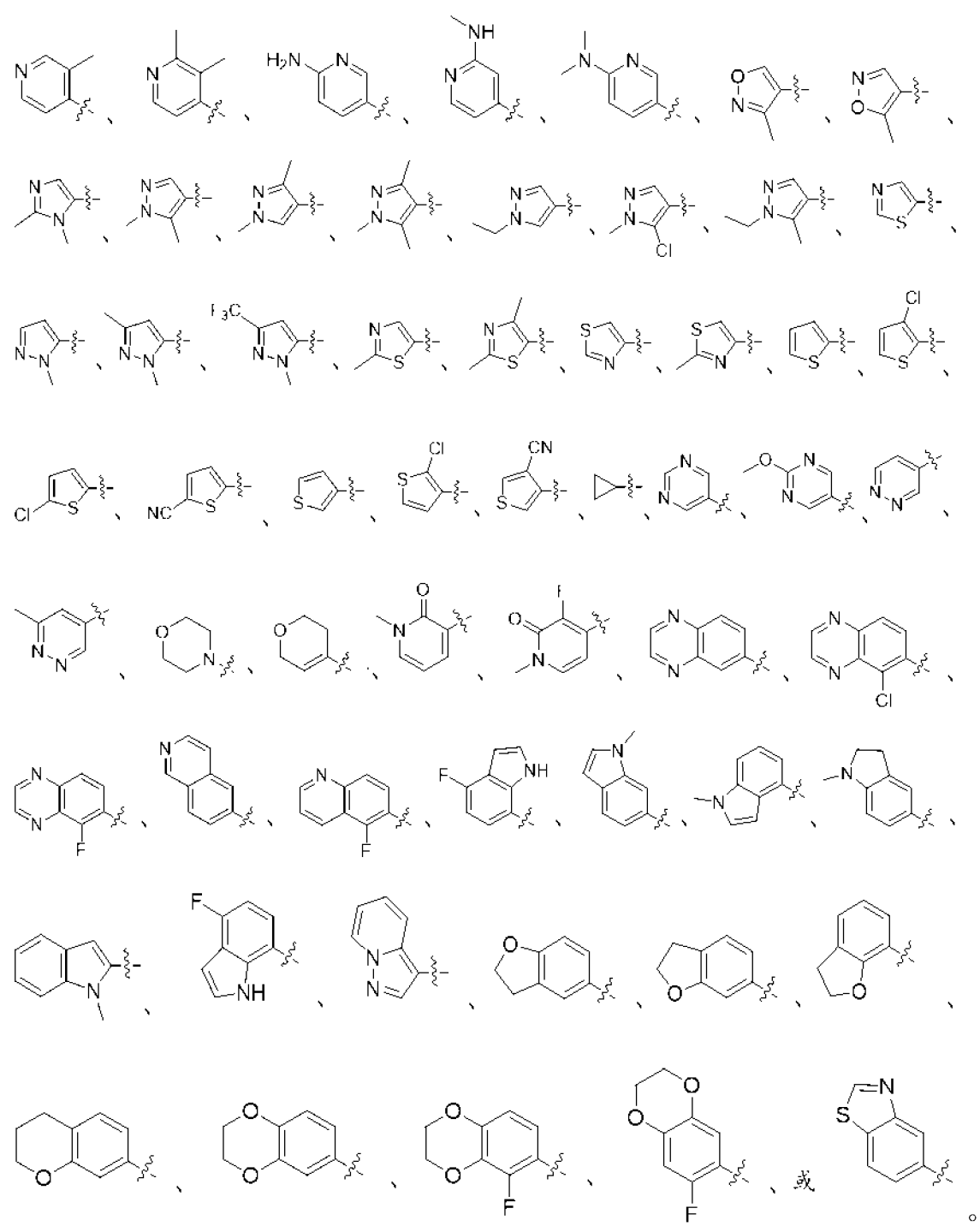
【0108】 在一些實施例中，R⁶是鹵基。在一些實施例中，R⁶是F、Cl、Br或I。在一些實施例中，R⁶是F、Cl或Br。在一些實施例中，R⁶是F或Cl。在一些實施例中，R⁶是F。在一些實施例中，R⁶是Cl。

【0109】 在一些實施例中，R⁶是C₁-C₆鹵烷基。在一些實施例中，R⁶是含有

1-13個鹵素原子的C₁-C₆鹵烷基。在一些實施例中，R⁶是C₁-C₃鹵烷基。在一些實施例中，R⁶是含有1-7個鹵素原子的C₁-C₃鹵烷基。在一些實施例中，R⁶是-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、-CCl₃、-CHCl₂、-CH₂Cl、-CF₂Cl、-CFCl₂、-CH₂CF₃、-CH₂CHF₂、或-CH₂CCl₃。在一些實施例中，R⁶是-CF₃。

【0110】 在一些實施例中，是：





【0111】 在一些實施例中，L是鍵結。在一些實施例中，L是S。在一些實施例中，L是O。在一些實施例中，L是C(O)。在一些實施例中，L是N(R^d)，其中R^d是H或C₁-C₆烷基。在一些實施例中，R^d是H。在一些實施例中，R^d是C₁-C₆烷基。在一些實施例中，R^d是C₁-C₃烷基，諸如甲基、乙基、或丙基。在一些實施例中，L是NH。在一些實施例中，L是N(CH₃)。在一些實施例中，本文針對

R^d 公開的任何基團是任選經取代的。

【0112】 在一些實施例中，X是 $CR^{3a}R^{3b}$ 、 NR^{3a} 、或O，其中 R^{3a} 和 R^{3b} 獨立地是H或 C_1 - C_6 烷基。在一些實施例中，X是 $CR^{3a}R^{3b}$ 、 NR^{3a} 、或O，其中 R^{3a} 和 R^{3b} 獨立地是H或 C_1 - C_3 烷基。在一些實施例中，本文針對 R^{3a} 和 R^{3b} 公開的任何基團是任選經取代的。

【0113】 在一些實施例中，X是O。

【0114】 在一些實施例中，X是 $CR^{3a}R^{3b}$ ，其中 R^{3a} 和 R^{3b} 獨立地是H或 C_1 - C_6 烷基。在一些實施例中， R^{3a} 和 R^{3b} 獨立地是H或 C_1 - C_3 烷基。在一些實施例中， R^{3a} 和 R^{3b} 都是H。在一些實施例中， R^{3a} 和 R^{3b} 都是 C_1 - C_3 烷基，諸如甲基、乙基或丙基。在一些實施例中， R^{3a} 和 R^{3b} 之一是H並且另一個是 C_1 - C_3 烷基。在一些實施例中，X是 CH_2 、 $CH(CH_3)$ 、或 $C(CH_3)_2$ 。在一些實施例中，X是 CH_2 。

【0115】 在一些實施例中，X是 NR^{3a} ，其中 R^{3a} 是H或 C_1 - C_6 烷基。在一些實施例中， R^{3a} 是H或 C_1 - C_3 烷基。在一些實施例中， R^{3a} 是H。在一些實施例中， R^{3a} 是 C_1 - C_3 烷基，諸如甲基、乙基、或丙基。在一些實施例中，X是N(H)或 $N(CH_3)$ 。在一些實施例中，X是N(H)。在一些實施例中，X是 $N(CH_3)$ 。

【0116】 在一些實施例中， R^4 是H、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷基-OH、 C_1 - C_6 鹵烷基、或-NH₂。在一些實施例中， R^4 是H、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷基-OH、 C_1 - C_3 鹵烷基、或-NH₂。在一些實施例中，本文針對 R^4 公開的任何基團是任選經取代的。

【0117】 在一些實施例中， R^4 是H。

【0118】 在一些實施例中， R^4 是 C_1 - C_6 烷基。在一些實施例中， R^4 是 C_1 - C_3 烷基。在一些實施例中， R^4 是甲基、乙基、正丙基或異丙基。在一些實施例中， R^4 是甲基、乙基或異丙基。在一些實施例中， R^4 是甲基。在一些實施例中， R^4

是乙基。在一些實施例中， R^4 是異丙基。

【0119】 在一些實施例中， R^4 是 C_1 - C_6 烷基-OH。在一些實施例中， R^4 是 C_1 - C_3 烷基-OH。在一些實施例中， R^4 是 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2CH_2OH$ 、 $-CH(OH)CH_3$ 、 $-CH(OH)CH_2OH$ 、或 $-CH_2CH(OH)CH_3$ 。在一些實施例中， R^4 是 $-CH_2OH$ 。在一些實施例中， R^4 是 $-CH_2CH_2OH$ 。

【0120】 在一些實施例中， R^4 是 C_1 - C_6 鹵烷基。在一些實施例中， R^4 是含有1-13個鹵素原子的 C_1 - C_6 鹵烷基。在一些實施例中， R^4 是 C_1 - C_3 鹵烷基。在一些實施例中， R^4 是含有1-7個鹵素原子的 C_1 - C_3 鹵烷基。在一些實施例中， R^4 是 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CF_2Cl$ 、 $-CFCl_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、或 $-CH_2CCl_3$ 。在一些實施例中， R^4 是 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、或 $-CH_2F$ 。在一些實施例中， R^4 是 $-CHF_2$ 。在一些實施例中， R^4 是 $-CH_2F$ 。

【0121】 在一些實施例中， R^4 是 $-NH_2$ 。

【0122】 在一些實施例中，每個 R^5 獨立地是鹵基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 $-(C_1$ - C_6 亞烷基)(C_1 - C_6 烷氧基)、或 C_1 - C_6 烷基-OH。在一些實施例中，每個 R^5 獨立地是鹵基、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 鹵烷基、 $-(C_1$ - C_3 亞烷基)(C_1 - C_3 烷氧基)、或 C_1 - C_3 烷基-OH。在一些實施例中，每個 R^5 獨立地是Cl、F、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、或 $-CH_2OH$ 。在一些實施例中，本文針對 R^5 公開的任何基團是任選經取代的。

【0123】 在一些實施例中， R^5 是鹵基。在一些實施例中， R^5 是F、Cl、Br或I。在一些實施例中， R^5 是F、Cl或Br。在一些實施例中， R^5 是F或Cl。在一些實施例中， R^5 是F。在一些實施例中， R^5 是Cl。

【0124】 在一些實施例中， R^5 是 C_1 - C_6 烷基。在一些實施例中， R^5 是 C_1 - C_3 烷基。在一些實施例中， R^5 是甲基、乙基、正丙基或異丙基。在一些實施例中，

R⁵是甲基、乙基或異丙基。在一些實施例中，R⁵是甲基。在一些實施例中，R⁵是乙基。在一些實施例中，R⁵是異丙基。

【0125】 在一些實施例中，R⁵是C₁-C₆鹵烷基。在一些實施例中，R⁵是含有1-13個鹵素原子的C₁-C₆鹵烷基。在一些實施例中，R⁵是C₁-C₃鹵烷基。在一些實施例中，R⁵是含有1-7個鹵素原子的C₁-C₃鹵烷基。在一些實施例中，R⁵是-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、-CCl₃、-CHCl₂、-CH₂Cl、-CF₂Cl、-CFCl₂、-CH₂CF₃、-CH₂CHF₂、或-CH₂CCl₃。在一些實施例中，R⁵是-CF₃、-CHF₂、或-CH₂F。在一些實施例中，R⁵是-CHF₂。在一些實施例中，R⁵是-CH₂F。

【0126】 在一些實施例中，R⁵是-(C₁-C₆亞烷基)(C₁-C₆烷氧基)。在一些實施例中，R⁵是-(C₁-C₃亞烷基)(C₁-C₃烷氧基)。在一些實施例中，R⁵是-(C₁-亞烷基)(C₁-C₃烷氧基)，諸如-CH₂OCH₃、-CH₂COH₂CH₃、或-CH₂COH₂CH₂CH₃。在一些實施例中，R⁵是-(C₂-亞烷基)(C₁-C₃烷氧基)，諸如-CH₂CH₂COH₃、-CH₂CH₂COH₂CH₃、或-CH₂CH₂COH₂CH₂CH₃。在一些實施例中，R⁵是-(C₃-亞烷基)(C₁-C₃烷氧基)，諸如-CH₂CH₂CH₂COH₃、-CH₂CH₂CH₂COH₂CH₃、或-CH₂CH₂CH₂COH₂CH₂CH₃。在一些實施例中，R⁵是-CH₂COH₃。

【0127】 在一些實施例中，R⁵是C₁-C₆烷基-OH。在一些實施例中，R⁵是C₁-C₃烷基-OH。在一些實施例中，R⁵是-CH₂OH、-CH₂CH₂OH、-CH₂CH₂CH₂OH、-CH(OH)CH₃、-CH(OH)CH₂OH、或-CH₂CH(OH)CH₃。在一些實施例中，R⁵是-CH₂OH。在一些實施例中，R⁵是-CH₂CH₂OH。

【0128】 在一些實施例中，y是0-2。在一些實施例中，y是0或1。在一些實施例中，y是0。在一些實施例中，y是1。在一些實施例中，y是2。

【0129】 在一些實施例中，環B是稠合苯基或含有1-3個選自N、O和S的雜

原子的5至6員雜芳基。在一些實施例中，環B是稠合苯基或含有1-2個選自N、O和S的雜原子的5至6員雜芳基。在一些實施例中，環B是稠合苯基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、噻吩基、或噁唑基。在一些實施例中，環B是任選經取代的。

【0130】 在一些實施例中，環B是稠合苯基。

【0131】 在一些實施例中，環B是含有1-3個選自N、O和S的雜原子的稠合5至6員雜芳基。在一些實施例中，環B是含有1-3個選自N、O和S的雜原子的稠合5員雜芳基。在一些實施例中，環B是含有1-3個選自N、O和S的雜原子的稠合6員雜芳基。在一些實施例中，稠合雜芳基含有1-2個選自N、O和S的雜原子。在一些實施例中，環B是吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、噻吩基、或噁唑基。

【0132】 在一些實施例中，每個R⁷獨立地是C₁-C₆烷基、鹵基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆烷基-OH、羥基、氰基、-Si(R^a)(R^b)(R^c)、-P(O)(R^a)(R^b)、-OP(O)(R^a)(R^b)、-NR^{2a}R^{2b}、或C₁-C₆鹵烷基。在一些實施例中，每個R⁷獨立地是C₁-C₃烷基、鹵基、C₁-C₃烷氧基、C₁-C₃烷基-OH、羥基、氰基、-Si(R^a)(R^b)(R^c)、-P(O)(R^a)(R^b)、-OP(O)(R^a)(R^b)、-NR^{2a}R^{2b}、或C₁-C₃鹵烷基。在一些實施例中，每個R⁷獨立地是CH₃、F、-OCH₃、-CH₂OH、羥基、-CN、-N(CH₃)₂、或-CHF₂。在一些實施例中，本文針對R⁷公開的任何基團是任選經取代的。

【0133】 在一些實施例中，R⁷是C₁-C₆烷基。在一些實施例中，R⁷是C₁-C₃烷基。在一些實施例中，R⁷是甲基、乙基、正丙基或異丙基。在一些實施例中，R⁷是甲基、乙基或異丙基。在一些實施例中，R⁷是甲基。在一些實施例中，R⁷是乙基。在一些實施例中，R⁷是異丙基。

【0134】 在一些實施例中，R⁷是鹵基。在一些實施例中，R⁷是F、Cl、Br

或I。在一些實施例中， R^7 是F、Cl或Br。在一些實施例中， R^7 是F或Cl。在一些實施例中， R^7 是F。在一些實施例中， R^7 是Cl。

【0135】 在一些實施例中， R^7 是 C_1 - C_6 烷氧基。在一些實施例中， R^7 是 C_1 - C_3 烷氧基。在一些實施例中， R^7 是 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、或 $-OCH(CH_3)_2$ 。在一些實施例中， R^7 是 $-OCH_3$ 。在一些實施例中， R^7 是 $-OCH_2CH_3$ 。

【0136】 在一些實施例中， R^7 是 C_1 - C_6 烷基-OH。在一些實施例中， R^7 是 C_1 - C_3 烷基-OH。在一些實施例中， R^7 是 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2CH_2OH$ 、 $-CH(OH)CH_3$ 、 $-CH(OH)CH_2OH$ 、或 $-CH_2CH(OH)CH_3$ 。在一些實施例中， R^7 是 $-CH_2OH$ 。在一些實施例中， R^7 是 $-CH_2CH_2OH$ 。

【0137】 在一些實施例中， R^7 是羥基。在一些實施例中， R^7 是氰基。

【0138】 在一些實施例中， R^7 是 $-Si(R^a)(R^b)(R^c)$ ，其中 R^a 、 R^b 和 R^c 獨立地是羥基、 C_1 - C_6 烷基、或 C_1 - C_6 烷氧基。在一些實施例中， R^a 、 R^b 和 R^c 獨立地是羥基、 C_1 - C_3 烷基、或 C_1 - C_3 烷氧基。在一些實施例中， R^a 、 R^b 和 R^c 獨立地是羥基、甲基、乙基、正丙基、異丙基、甲氧基、乙氧基或異丙氧基。在一些實施例中， R^7 是 $-Si(CH_3)_3$ 或 $-Si(OCH_3)_3$ 。

【0139】 在一些實施例中， R^7 是 $-P(O)(R^a)(R^b)$ ，其中 R^a 和 R^b 獨立地是羥基、 C_1 - C_6 烷基、或 C_1 - C_6 烷氧基。在一些實施例中， R^a 和 R^b 獨立地是羥基、 C_1 - C_3 烷基、或 C_1 - C_3 烷氧基。在一些實施例中， R^a 和 R^b 獨立地是羥基、甲基、乙基、正丙基、異丙基、甲氧基、乙氧基或異丙氧基。在一些實施例中， R^7 是 $-P(O)(OH)_2$ 、 $-P(O)(CH_3)_2$ 、 $-P(O)(OH)(OCH_3)$ 、或 $-P(O)(OCH_3)_2$ 。

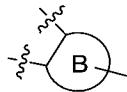
【0140】 在一些實施例中， R^7 是 $-OP(O)(R^a)(R^b)$ ，其中 R^a 和 R^b 獨立地是羥基、 C_1 - C_6 烷基、或 C_1 - C_6 烷氧基。在一些實施例中， R^a 和 R^b 獨立地是羥基、 C_1 - C_3 烷基、

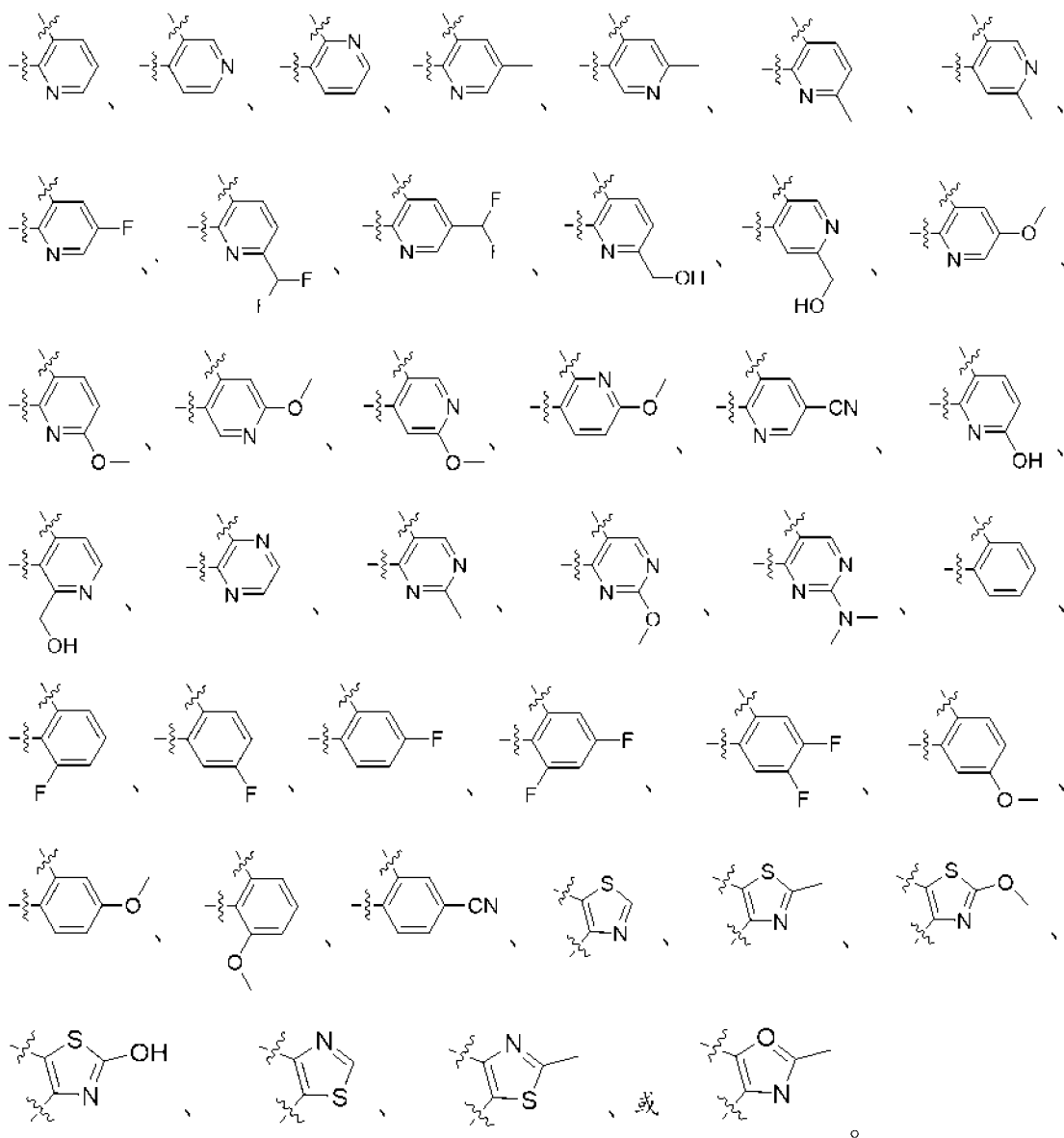
或C₁-C₃烷氧基。在一些實施例中，R^a和R^b獨立地是羥基、甲基、乙基、正丙基、異丙基、甲氧基、乙氧基或異丙氧基。在一些實施例中，R⁷是-OP(O)(OH)₂、-OP(O)(CH₃)₂、-OP(O)(OH)(OCH₃)、或-OP(O)(OCH₃)₂。

【0141】 在一些實施例中，R⁷是-NR^{2a}R^{2b}，其中R^{2a}和R^{2b}獨立地是H、C₁-C₆烷基、或C₃-C₆環烷基。在一些實施例中，R^{2a}和R^{2b}獨立地是H、C₁-C₃烷基、或C₃-C₅環烷基。在一些實施例中，R^{2a}和R^{2b}都是H。在一些實施例中，R^{2a}和R^{2b}都是C₁-C₃烷基。在一些實施例中，R^{2a}和R^{2b}之一是H並且另一個是C₁-C₃烷基。在一些實施例中，R^{2a}和R^{2b}之一是H並且另一個是C₃-C₆環烷基。在一些實施例中，R^{2a}和R^{2b}之一是C₁-C₃烷基並且另一個是C₃-C₆環烷基。在一些實施例中，R⁷是-NH₂、-N(H)CH₃或-N(CH₃)₂。在一些實施例中，R⁷是-N(CH₃)₂。

【0142】 在一些實施例中，R⁷是C₁-C₆鹵烷基。在一些實施例中，R⁷是含有1-13個鹵素原子的C₁-C₆鹵烷基。在一些實施例中，R⁷是C₁-C₃鹵烷基。在一些實施例中，R⁷是含有1-7個鹵素原子的C₁-C₃鹵烷基。在一些實施例中，R⁷是-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、-CCl₃、-CHCl₂、-CH₂Cl、-CF₂Cl、-CFCl₂、-CH₂CF₃、-CH₂CHF₂、或-CH₂CCl₃。在一些實施例中，R⁷是-CF₃、-CHF₂、或-CH₂F。在一些實施例中，R⁴是-CHF₂。在一些實施例中，R⁷是-CH₂F。

【0143】 在一些實施例中，z是0-4。在一些實施例中，z是0-3。在一些實施例中，z是0、1或2。在一些實施例中，z是0。在一些實施例中，z是1。在一些實施例中，z是2。在一些實施例中，z是3。在一些實施例中，z是4。

【0144】 在一些實施例中， (R⁷)_z 是：



【0145】 在一些實施例中，R^a、R^b和R^c各自獨立地是羥基、C₁-C₆烷基、或C₁-C₆烷氧基。在一些實施例中，R^a、R^b和R^c各自獨立地是羥基、C₁-C₃烷基、或C₁-C₃烷氧基。

【0146】 在一些實施例中，R^a是羥基。

【0147】 在一些實施例中，R^a是C₁-C₆烷氧基。在一些實施例中，R^a是C₁-C₃烷氧基。在一些實施例中，R^a是-OCH₃、-OCH₂CH₃、或-OCH(CH₃)₂。在一些實施例中，R^a是-OCH₃。在一些實施例中，R^a是-OCH₂CH₃。

【0148】 在一些實施例中，R^a是C₁-C₆烷基。在一些實施例中，R^a是C₁-C₃

烷基。在一些實施例中， R^a 是甲基、乙基、正丙基或異丙基。在一些實施例中， R^a 是甲基、乙基或異丙基。在一些實施例中， R^a 是甲基。在一些實施例中， R^a 是乙基。在一些實施例中， R^a 是異丙基。

【0149】 在一些實施例中， R^b 是羥基。

【0150】 在一些實施例中， R^b 是 C_1 - C_6 烷氧基。在一些實施例中， R^b 是 C_1 - C_3 烷氧基。在一些實施例中， R^b 是 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、或 $-OCH(CH_3)_2$ 。在一些實施例中， R^b 是 $-OCH_3$ 。在一些實施例中， R^b 是 $-OCH_2CH_3$ 。

【0151】 在一些實施例中， R^b 是 C_1 - C_6 烷基。在一些實施例中， R^b 是 C_1 - C_3 烷基。在一些實施例中， R^b 是甲基、乙基、正丙基或異丙基。在一些實施例中， R^b 是甲基、乙基或異丙基。在一些實施例中， R^b 是甲基。在一些實施例中， R^b 是乙基。在一些實施例中， R^b 是異丙基。

【0152】 在一些實施例中， R^c 是羥基。

【0153】 在一些實施例中， R^c 是 C_1 - C_6 烷氧基。在一些實施例中， R^c 是 C_1 - C_3 烷氧基。在一些實施例中， R^c 是 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、或 $-OCH(CH_3)_2$ 。在一些實施例中， R^c 是 $-OCH_3$ 。在一些實施例中， R^c 是 $-OCH_2CH_3$ 。

【0154】 在一些實施例中， R^c 是 C_1 - C_6 烷基。在一些實施例中， R^c 是 C_1 - C_3 烷基。在一些實施例中， R^c 是甲基、乙基、正丙基或異丙基。在一些實施例中， R^c 是甲基、乙基或異丙基。在一些實施例中， R^c 是甲基。在一些實施例中， R^c 是乙基。在一些實施例中， R^c 是異丙基。

【0155】 在一些實施例中， R^{2a} 和 R^{2b} 各自獨立地是H、 C_1 - C_6 烷基、或 C_3 - C_6 環烷基。在一些實施例中， R^{2a} 和 R^{2b} 各自獨立地是H、 C_1 - C_3 烷基、或 C_3 - C_5 環烷基。

【0156】 在一些實施例中， R^{2a} 是H。

【0157】 在一些實施例中， R^{2a} 是 C_1 - C_6 烷基。在一些實施例中， R^{2a} 是 C_1 - C_3 烷基。在一些實施例中， R^{2a} 是甲基、乙基、正丙基或異丙基。在一些實施例中， R^{2a} 是甲基、乙基或異丙基。在一些實施例中， R^{2a} 是甲基。在一些實施例中， R^{2a} 是乙基。在一些實施例中， R^{2a} 是異丙基。

【0158】 在一些實施例中， R^{2a} 是 C_3 - C_6 環烷基。在一些實施例中， R^{2a} 是 C_3 - C_5 環烷基。在一些實施例中， R^{2a} 是環丙基、環丁基、環戊基、或環己基。在一些實施例中， R^{2a} 是環丙基、環丁基、或環戊基。在一些實施例中， R^{2a} 是環丙基。

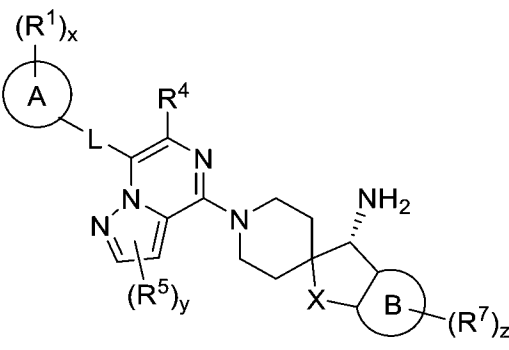
【0159】 在一些實施例中， R^{2b} 是H。

【0160】 在一些實施例中， R^{2b} 是 C_1 - C_6 烷基。在一些實施例中， R^{2b} 是 C_1 - C_3 烷基。在一些實施例中， R^{2b} 是甲基、乙基、正丙基或異丙基。在一些實施例中， R^{2b} 是甲基、乙基或異丙基。在一些實施例中， R^{2b} 是甲基。在一些實施例中， R^{2b} 是乙基。在一些實施例中， R^{2b} 是異丙基。

【0161】 在一些實施例中， R^{2b} 是 C_3 - C_6 環烷基。在一些實施例中， R^{2b} 是 C_3 - C_5 環烷基。在一些實施例中， R^{2b} 是環丙基、環丁基、環戊基、或環己基。在一些實施例中， R^{2b} 是環丙基、環丁基、或環戊基。在一些實施例中， R^{2b} 是環丙基。

【0162】 在一些實施例中， R^{2a} 和 R^{2b} 都是H。在一些實施例中， R^{2a} 和 R^{2b} 都是 C_1 - C_3 烷基。在一些實施例中， R^{2a} 和 R^{2b} 之一是H並且另一個是 C_1 - C_3 烷基。在一些實施例中， R^{2a} 和 R^{2b} 之一是H並且另一個是 C_3 - C_6 環烷基。在一些實施例中， R^{2a} 和 R^{2b} 之一是 C_1 - C_3 烷基並且另一個是 C_3 - C_6 環烷基。

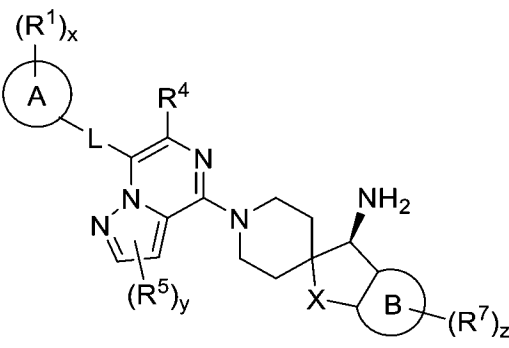
【0163】 在一些實施例中，所述式 (I) 的化合物是式 (Ia) 的化合物：



(Ia)

其中環A、 R^1 、 R^4 、 R^5 、 R^7 、 x 、 y 、 z 、 X 、 L 和環B如針對式(I)所述。

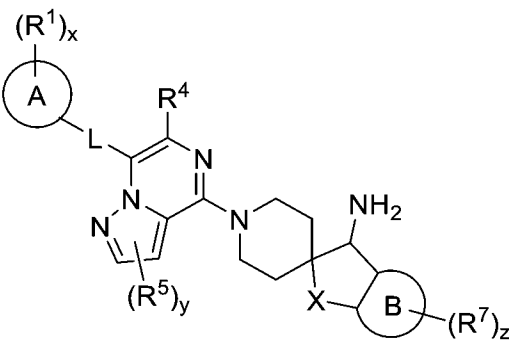
【0164】 在一些實施例中，所述式(I)的化合物是式(Ib)的化合物：



(Ib)

其中環A、 R^1 、 R^4 、 R^5 、 R^7 、 x 、 y 、 z 、 X 、 L 和環B如針對式(I)所述。

【0165】 在一些實施例中，所述式(I)的化合物是式(IA)的化合物：

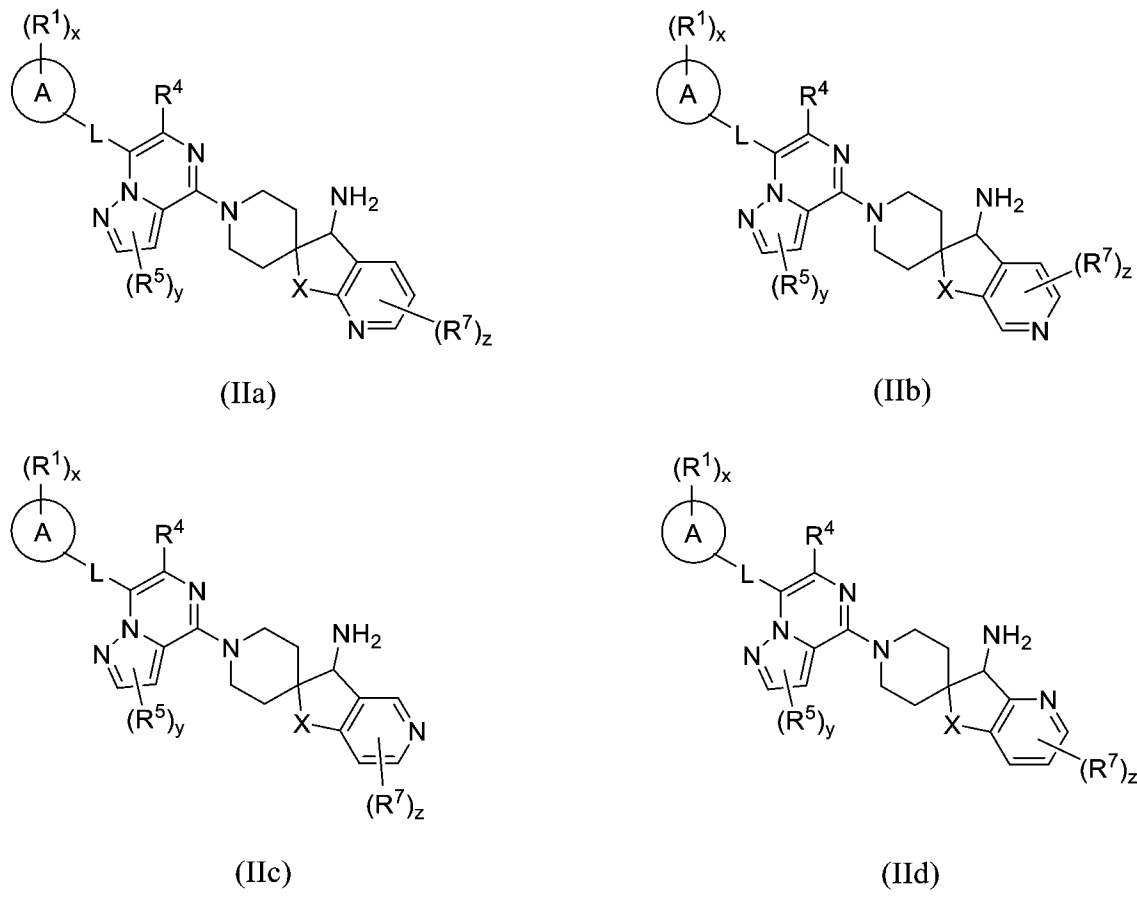


(IA)

其中環A、 R^1 、 R^4 、 R^5 、 R^7 、 x 、 y 、 z 、 X 和環B如針對式(I)所述；並且 L 是鍵結、 O 、 $C(O)$ 或 $N(R^d)$ ，其中 R^d 如針對式(I)所述。在一些實施例中， L 是鍵結。在一些實施例中， L 是 O 。在一些實施例中， L 是 $C(O)$ 。在一些實施例中， L

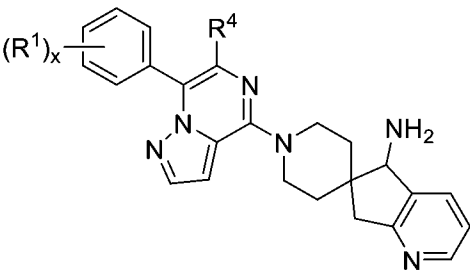
是N(R^d)。

【0166】 在一些實施例中，所述式 (I) 的化合物是式 (IIa)、(IIb)、(IIc) 或 (IId) 的化合物：



其中環A、R¹、R⁴、R⁵、R⁷、x、y、z、X和L如針對式 (I) 所述。在一些實施例中，所述化合物具有式 (IIa)。在一些實施例中，所述化合物具有式 (IIb)。在一些實施例中，所述化合物具有式 (IIc)。在一些實施例中，所述化合物具有式 (IId)。在一些實施例中，L是鍵結。

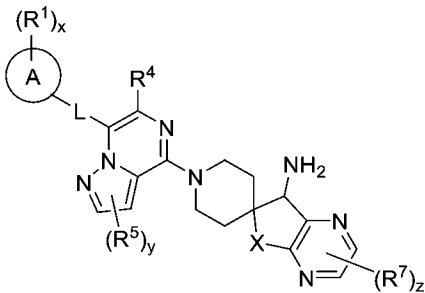
【0167】 在一些實施例中，所述式 (I) 的化合物是式 (IIa-1) 的化合物：



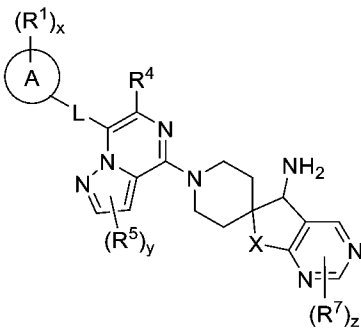
(IIa-1)

其中R¹、R⁴和x如針對式 (I) 所述。在一些實施例中，每個R¹獨立地是鹵基；x是0、1或2；和R⁴是C₁-C₆烷基。在一些實施例中，R¹是F；x是0或1；和R⁴是-CH₃。

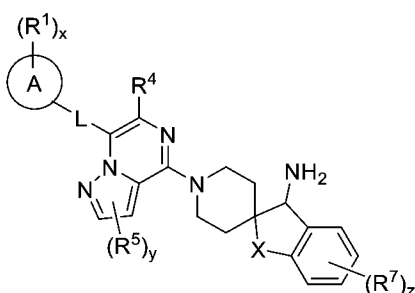
【0168】 在一些實施例中，所述式 (I) 的化合物是式 (IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IIId)、(IIIe) 或 (IIIf) 的化合物：



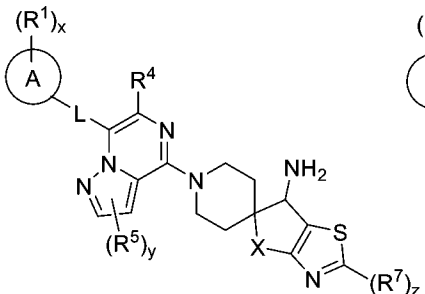
(IIIa)



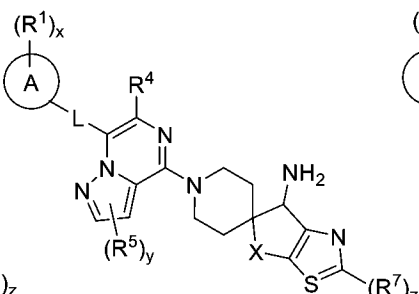
(IIIb)



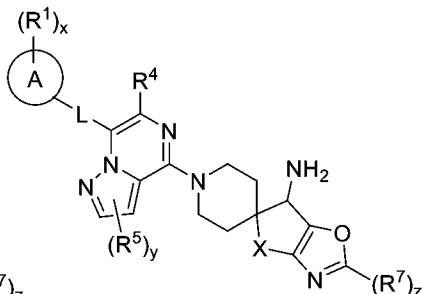
(IIIc)



(IIId)



(IIIe)

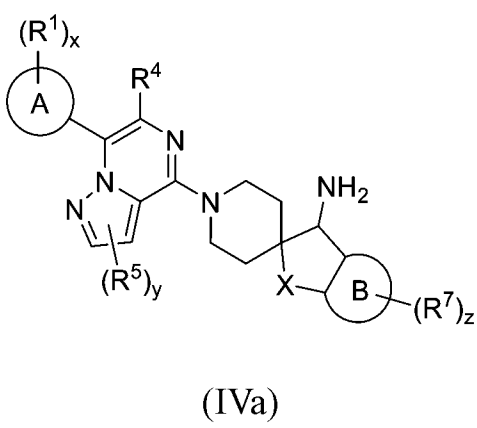


(IIIf)

其中環A、R¹、R⁴、R⁵、R⁷、x、y、z、X和L如針對式 (I) 所述。在一些實施例中，所述化合物具有式 (IIIa)。在一些實施例中，所述化合物具有式 (IIIb)。在一些實施例中，所述化合物具有式 (IIIc)。在一些實施例中，所述化合物具有式 (IIId)。在一些實施例中，所述化合物具有式 (IIIe)。在一些實施例中，所述化

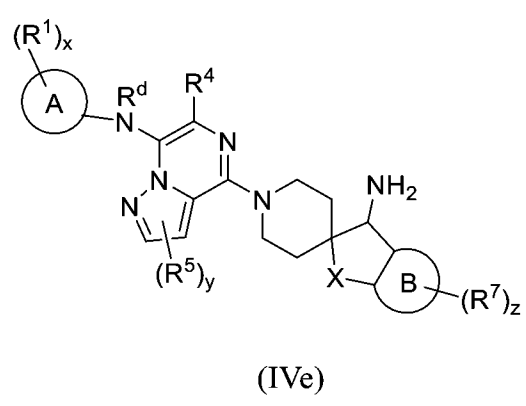
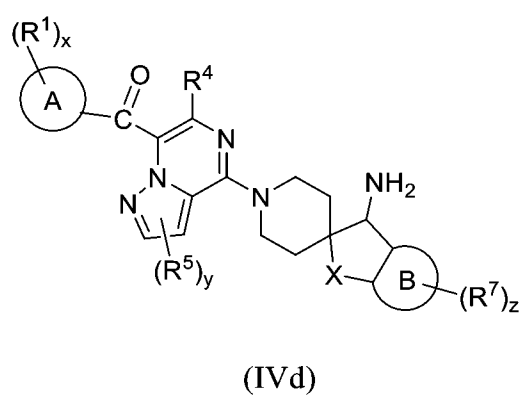
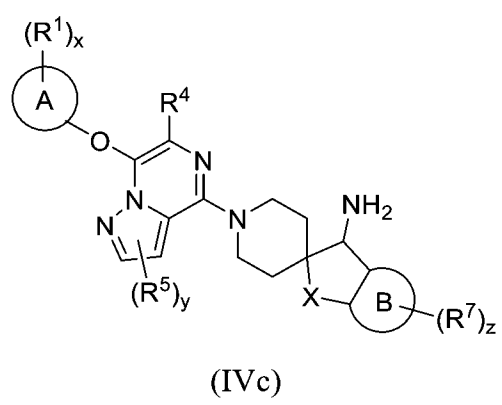
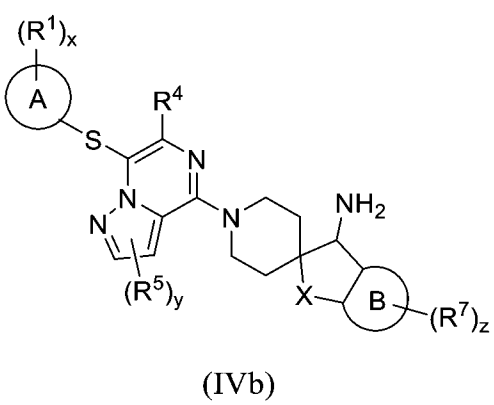
合物具有式 (III_f)。

【0169】 在一些實施例中，所述式 (I) 的化合物是式 (IV_a) 的化合物：



其中環A、R¹、R⁴、R⁵、R⁷、x、y、z、X和環B如針對式 (I) 所述。

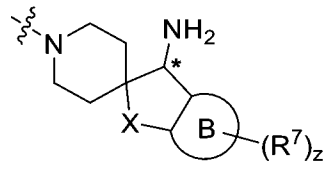
【0170】 在一些實施例中，所述式 (I) 的化合物是式 (IV_b)、(IV_c)、(IV_d) 或 (IV_e) 的化合物：



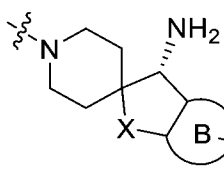
其中環A、R¹、R⁴、R⁵、R⁷、R^d、x、y、z、X和環B如針對式 (I) 所述。在一些實施例中，所述化合物具有式 (IV_b)。在一些實施例中，所述化合物具有式

(IVc)。在一些實施例中，所述化合物具有式 (IVd)。在一些實施例中，所述化合物具有式 (IVe)。

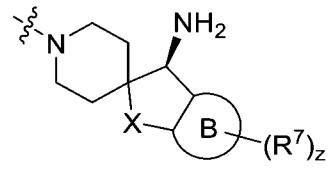
【0171】 在本文所述的任何實施例或變型中，應當理解，與螺環基環的-NH₂基團附接的碳原子的立體化學，在下文中用“*”指示，具有(R)組態或(S)組態。



在一些實施例中，與螺環基環的-NH₂基團附接的碳原子(*)具有(R)組態。在其他實施例中，與螺環基環的-NH₂基團附接的碳原子(*)具有(S)組態。在一些實施例中，與螺環基環的-NH₂基團附接的碳原子的組態是：



組態是：在本文所述的任何醫藥組合物中，式 (I) 的化合物可以作為對映異構體純的化合物或外消旋混合物存在。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含高純度的式 (I) 的化合物的(S)異構體（即，在與上面示出的螺環基環的-NH₂基團附接的碳原子(*)處的(S)組態）。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含式 (I) 的化合物的總量的至少約50%、60%、70%、80%或90%的式 (I) 的化合物的(S)異構體。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含式 (I) 的化合物的總量的至少約90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%的式 (I) 的化合物的(S)異構體。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含少量式 (I)



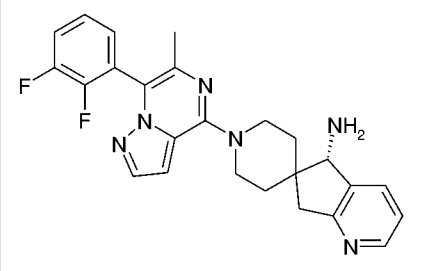
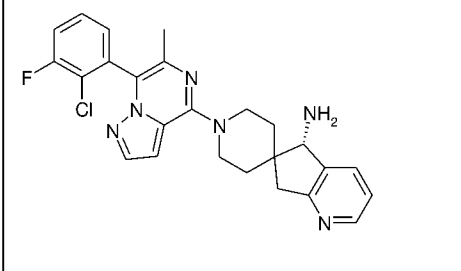
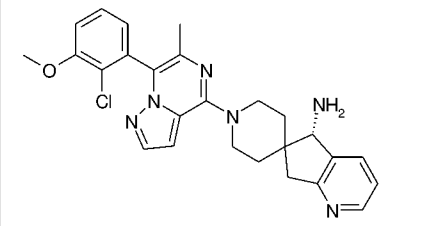
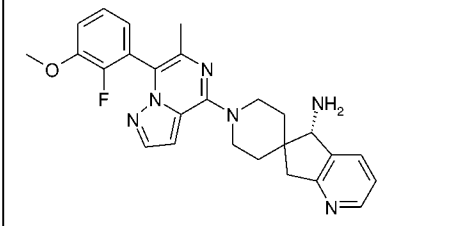
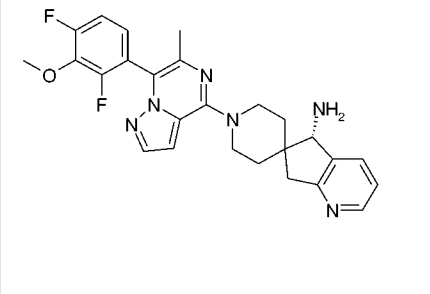
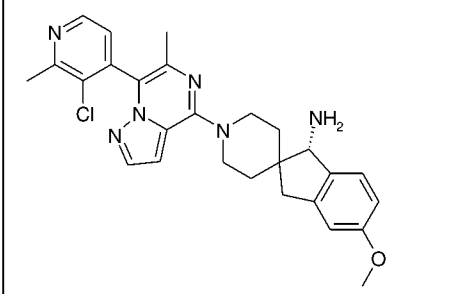
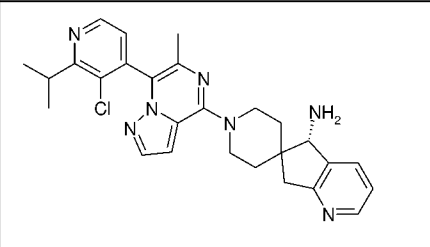
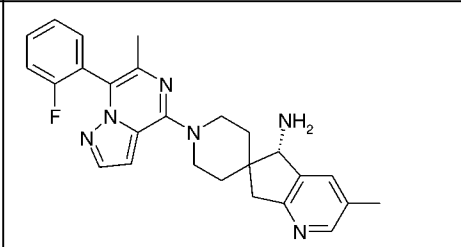
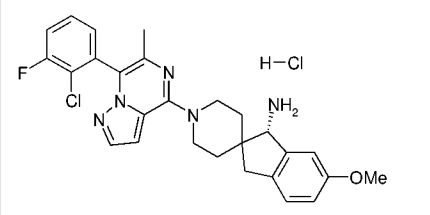
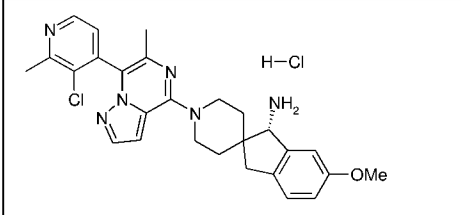
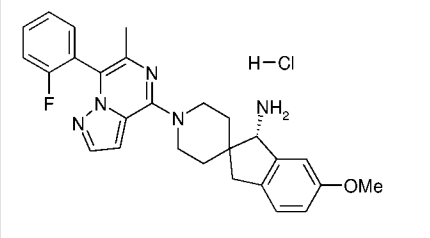
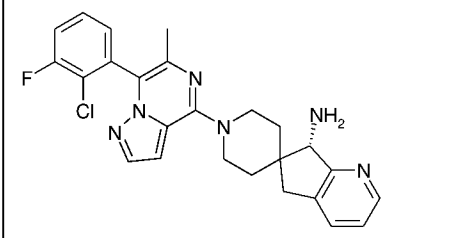
的化合物的(R)異構體（即，在與上面示出的螺環基環的-NH₂基團附接的碳原子（*）處的(R)組態）。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含式 (I) 的化合物的總量的少於約50%、40%、30%、20%或10%的式 (I) 的化合物的(R)異構體。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含式 (I) 的化合物的總量的少於約10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%或1%的式 (I) 的化合物的(R)異構體。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含式 (I) 的化合物的(S)異構體而非(R)異構體。

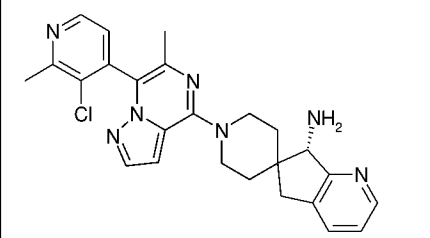
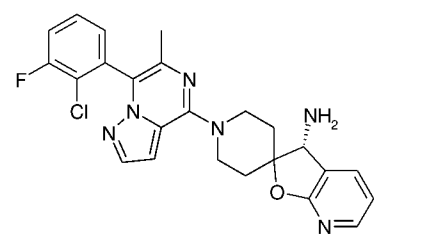
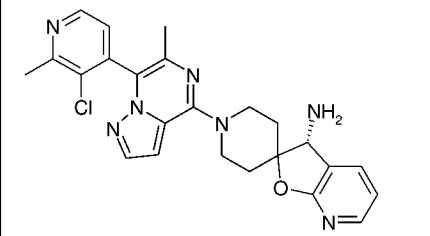
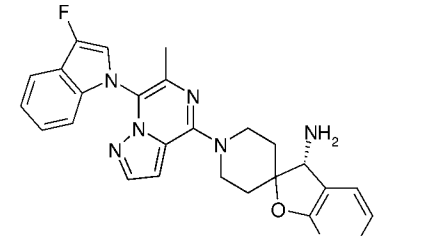
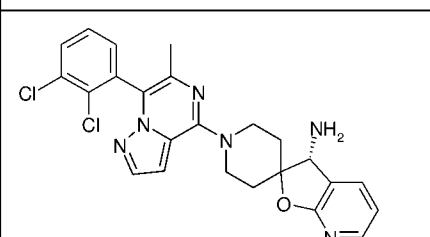
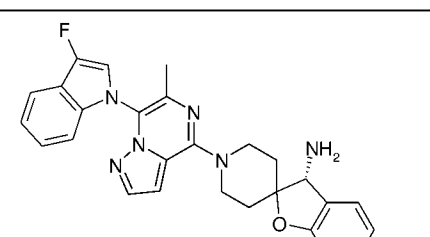
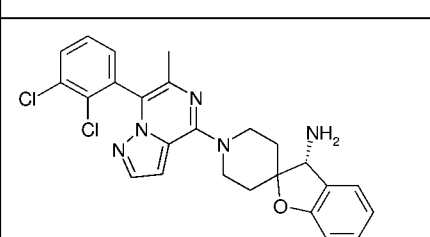
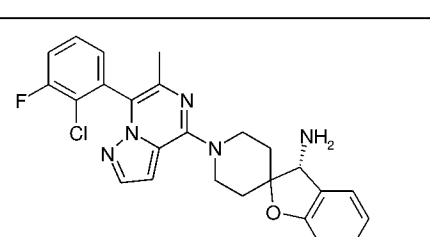
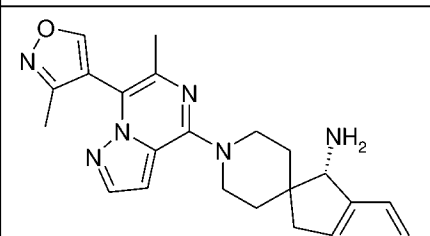
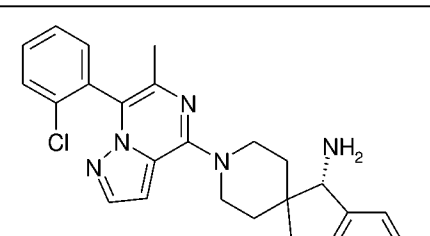
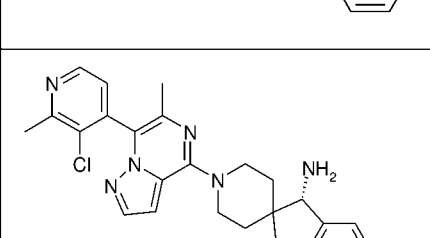
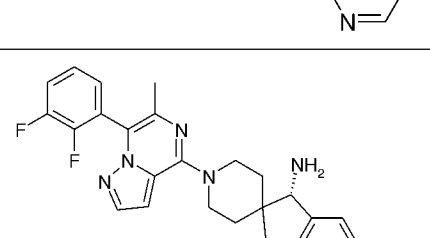
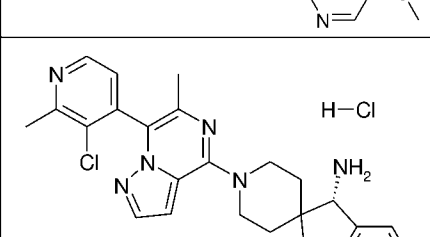
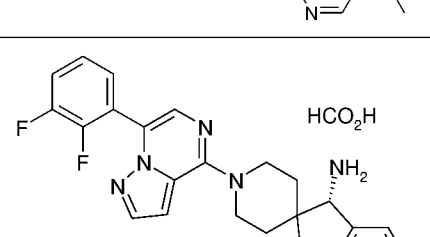
【0172】 在本文的描述中，應當理解，部分的每個描述、變型、實施例或態樣可以與其他部分的每個描述、變型、實施例或態樣組合，就好像描述的每一種組合被具體地且單獨地列出一樣。例如，例如，本文關於式 (I) 的環A提供的每個描述、變型、實施例或態樣可以與R¹、R^a、R^b、R^c、R^d、R^{2a}、R^{2b}、R^{3a}、R^{3b}、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、L、X、環B、x、y和z的每個描述、變型、實施例或態樣組合，就好像每一種組合都被具體地且單獨列出一樣。還應當理解，式 (I) 的所有描述、變型、實施例或態樣在適用的情況下同樣適用於本文詳述的其他式，並且被同等描述，就好像每一個描述、變化、實施例或態樣是對於所有式單獨且獨立地列出的。例如，式 (I) 的所有描述、變型、實施例或態樣，在適用的情況下，同樣適用於如本文詳述的任何式，諸如式 (Ia)、(Ib)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、(IIa-1)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IIId)、(IIIe)、(III f)、(IVa)、(IVb)、(IVc)、(IVd) 和 (IVe)，並且同樣地描述，就如同分別地且個別地列出所有式的每個描述、變型、實施例或態樣一般。

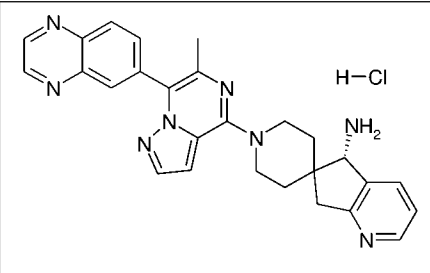
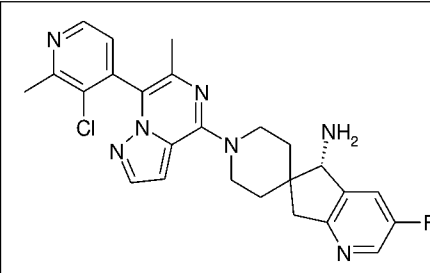
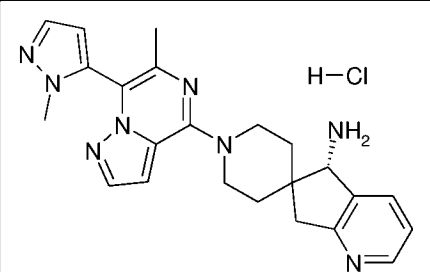
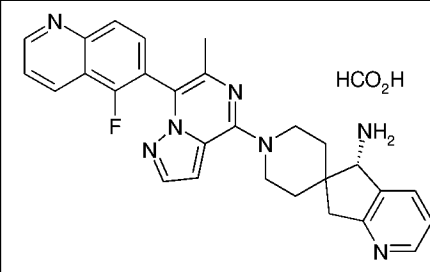
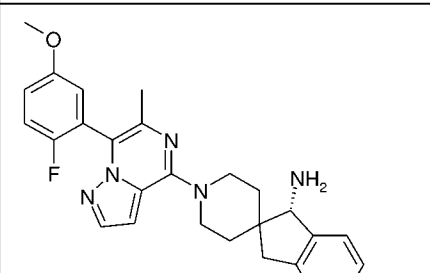
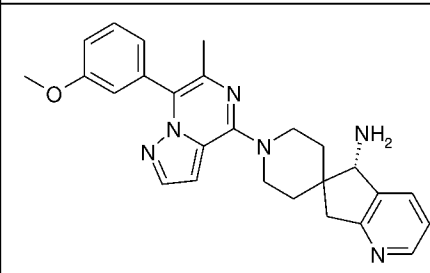
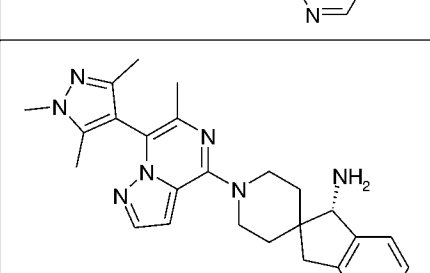
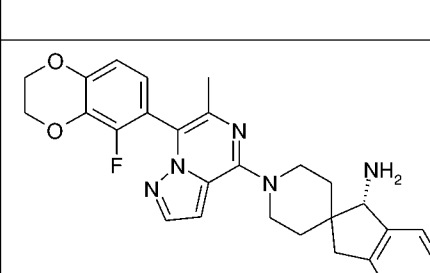
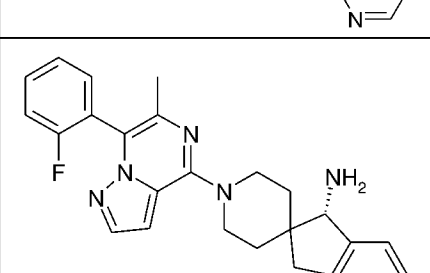
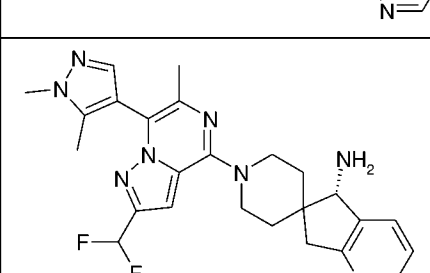
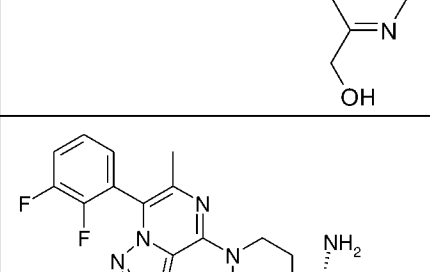
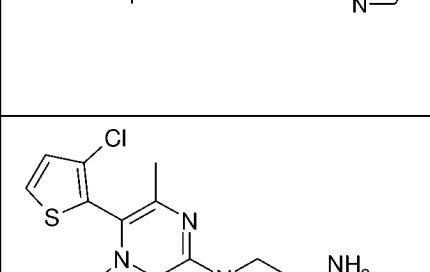
【0173】 應當理解，在式 (I) 及其變型的任何前述實施例中，取代基R¹、R^a、R^b、R^c、R^d、R^{2a}、R^{2b}、R^{3a}、R^{3b}、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、L、X、環A和環B中的任何一個或多個可以是任選經取代的。

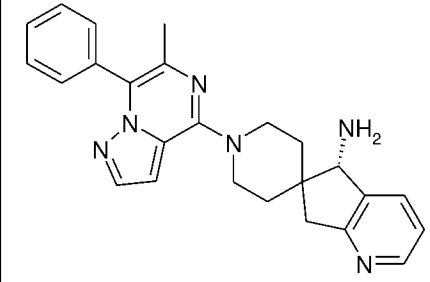
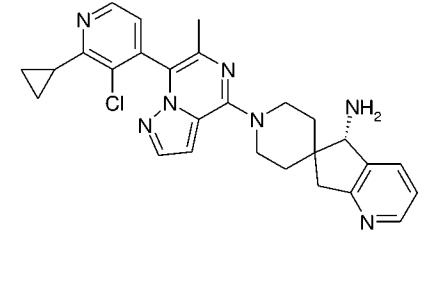
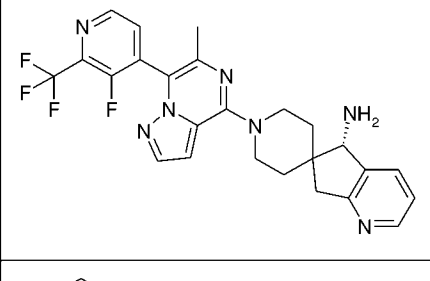
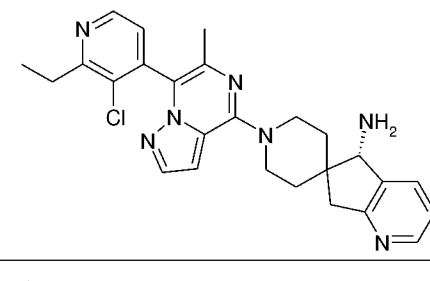
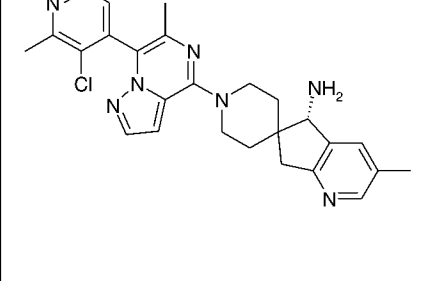
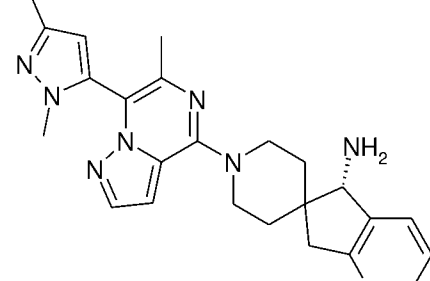
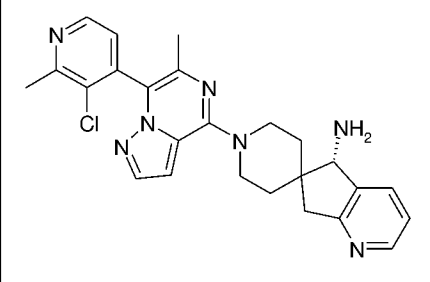
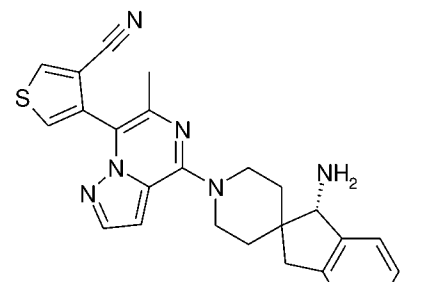
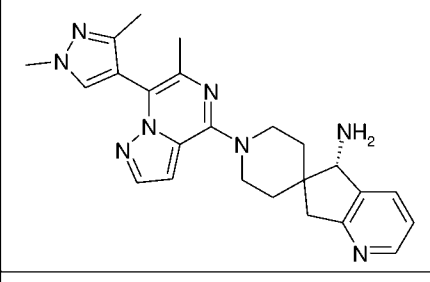
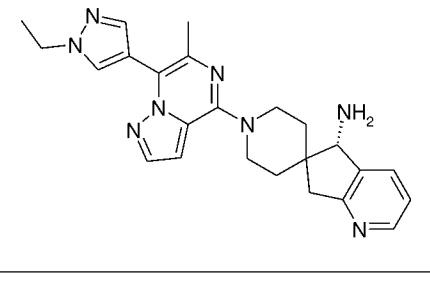
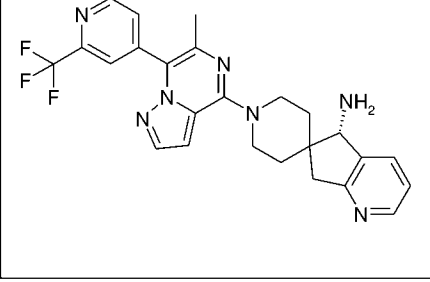
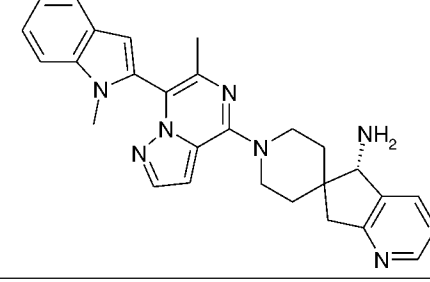
【0174】 在一些實施例中提供了一種選自表1的化合物或其醫藥上可接受的鹽的化合物。儘管本揭露（包括表1）中描述的某些化合物以特定立體異構體和/或非立體化學形式呈現，但應當理解，本文描述了本揭露（包括表1）的任何化合物的任何或所有立體化學形式，包括任何對映異構體或非對映異構體形式，以及任何互變異構體或其他形式。類似地，儘管在本揭露（包括表1）中描述的某些化合物以特定鹽的形式呈現，但應當理解，本文中描述了本揭露（包括表1）的任何化合物的任何醫藥上可接受的鹽。還應理解，儘管在本揭露（包括表1）中描述的某些化合物以特定鹽的形式呈現，但本文中還描述了本揭露（包括表1）的化合物的游離形式。

表1.

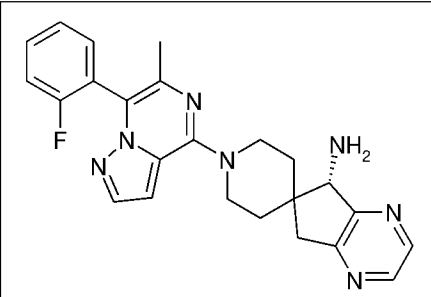
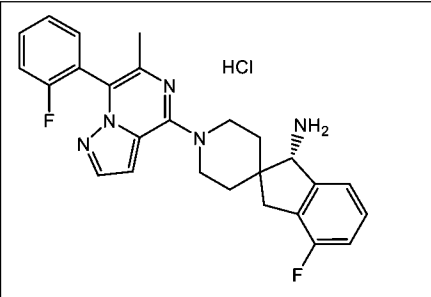
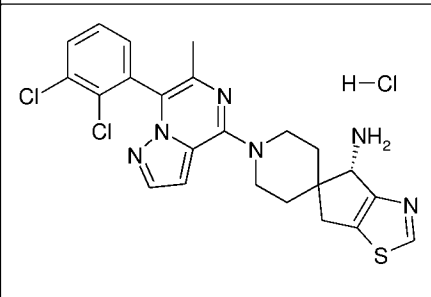
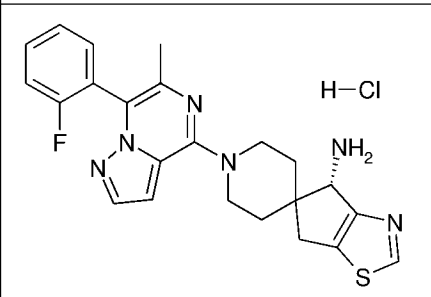
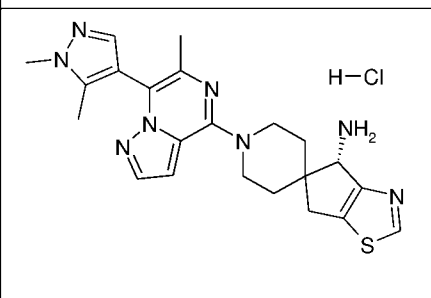
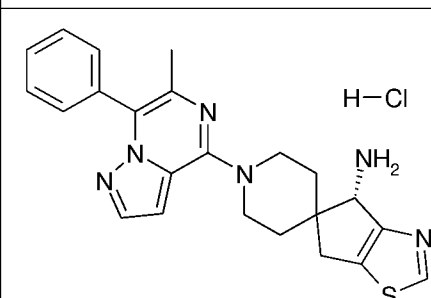
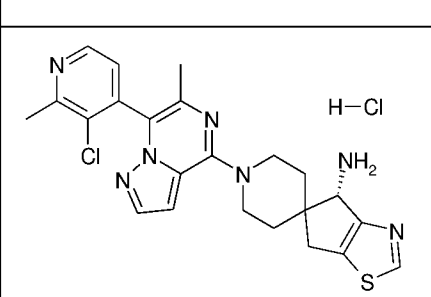
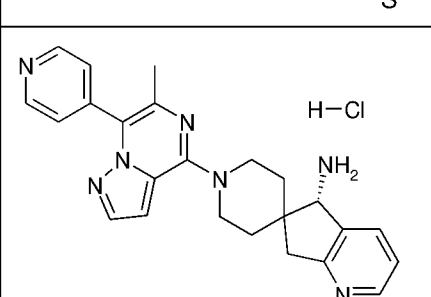
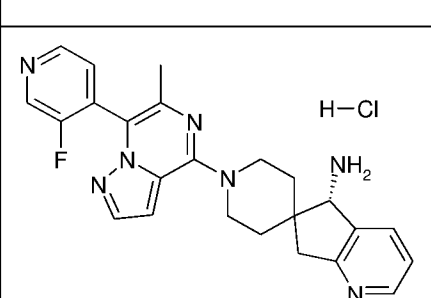
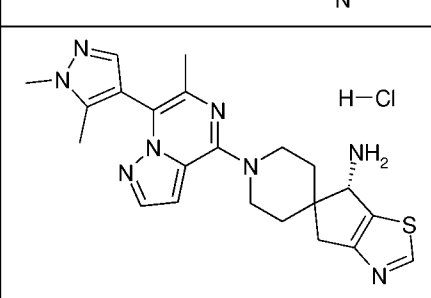
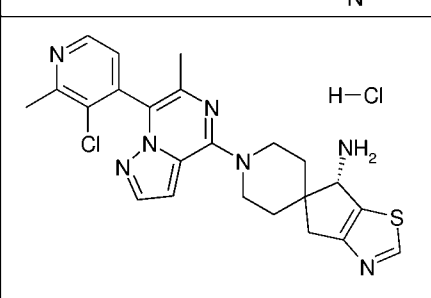
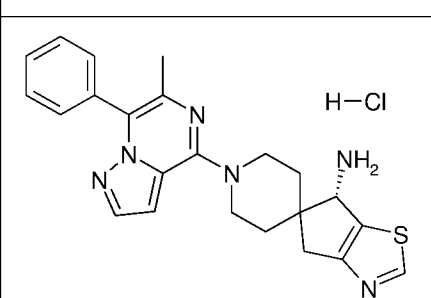
化合物編號	結構	化合物編號	結構
1		2	
3		4	
5		6	
7		8	
9		10	
11		12	

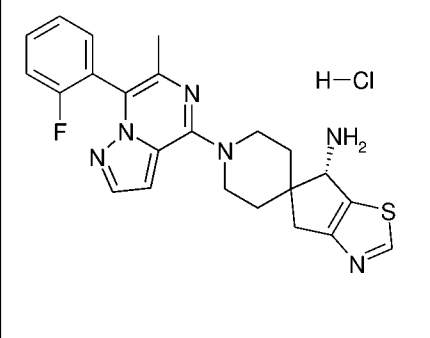
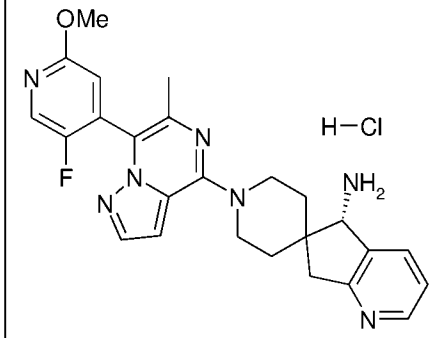
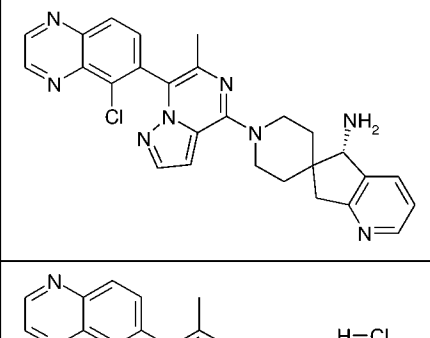
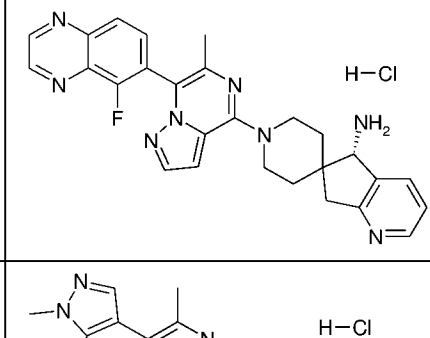
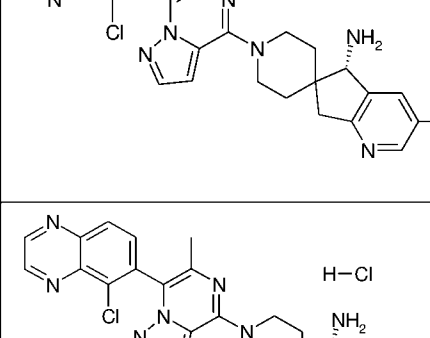
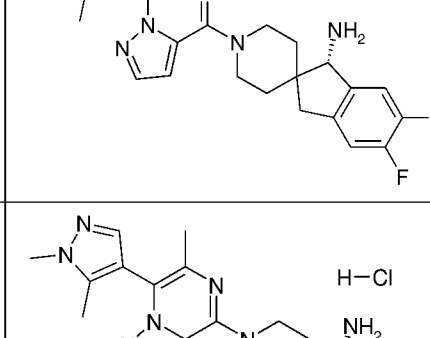
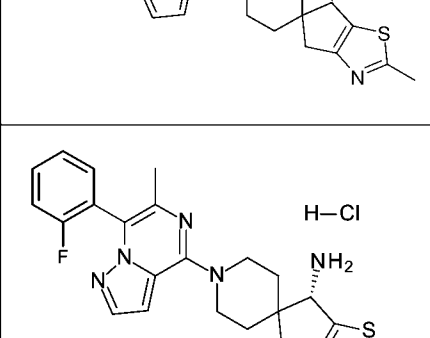
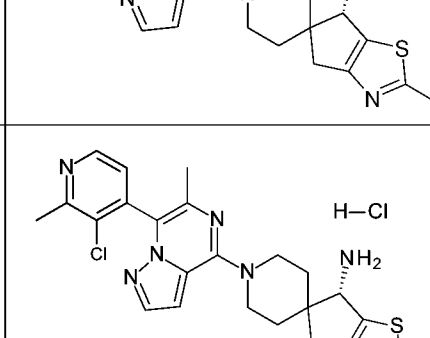
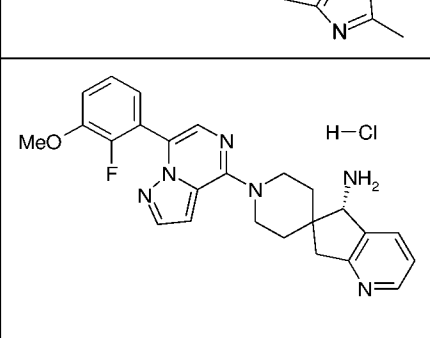
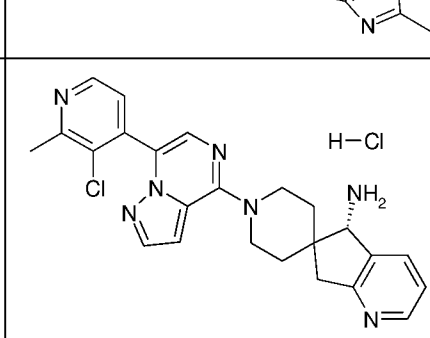
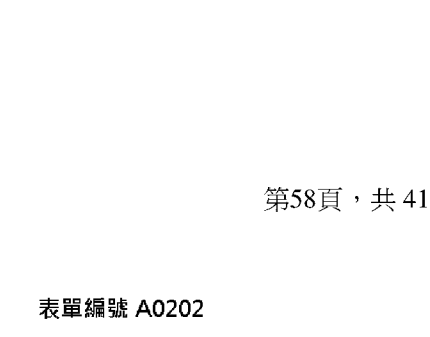
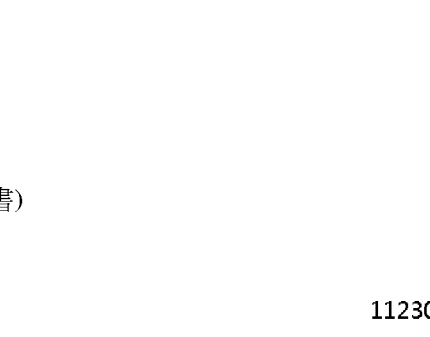
13		14	
15		16	
17		18	
19		20	
21		22	
23		24	
25	 H-Cl	26	 HCO ₂ H

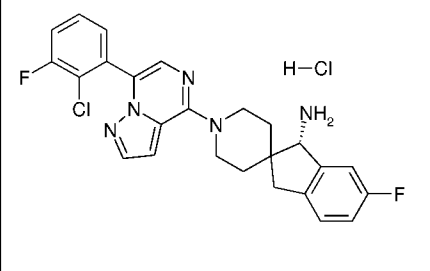
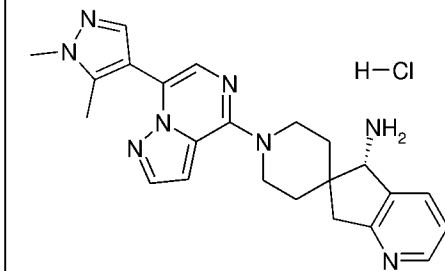
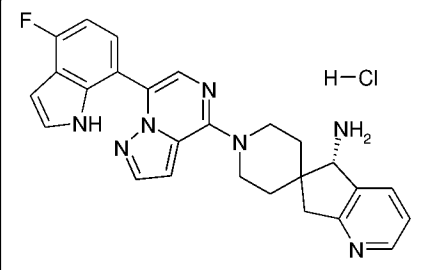
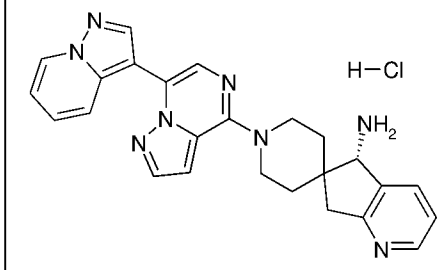
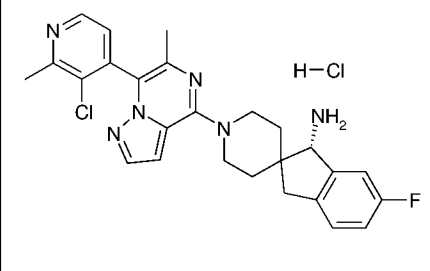
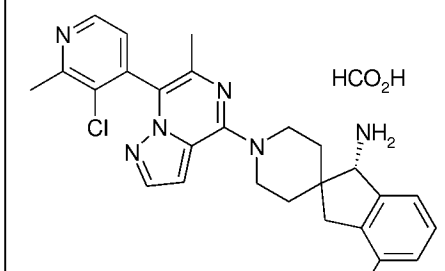
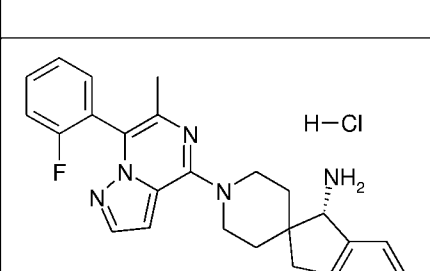
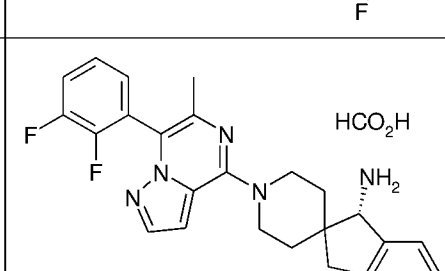
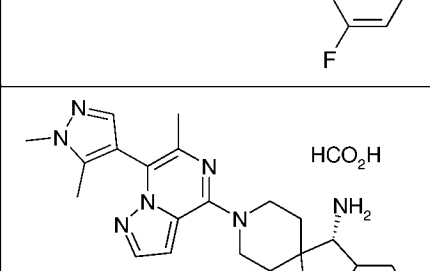
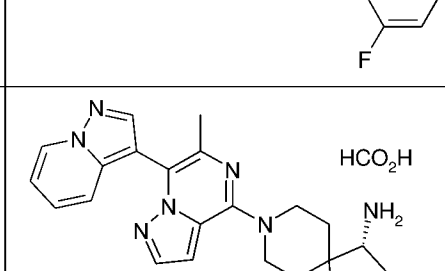
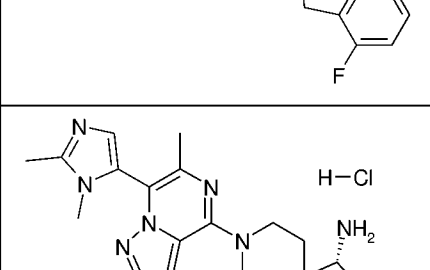
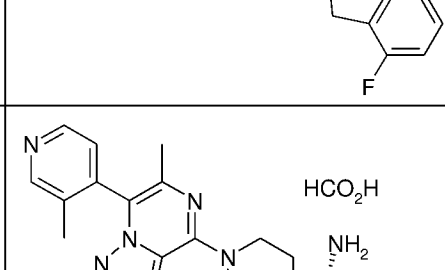
27		28	
29		30	
31		32	
33		34	
35		36	
37		38	

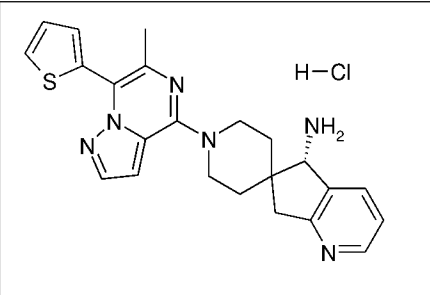
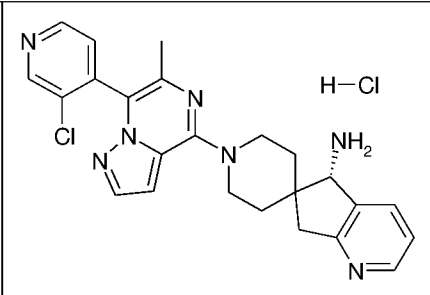
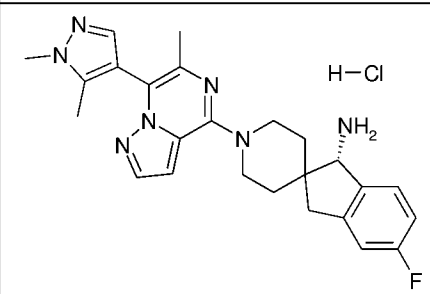
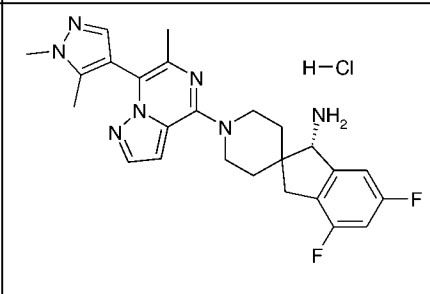
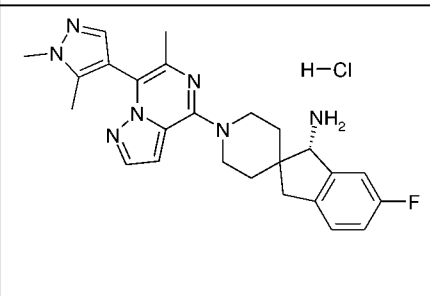
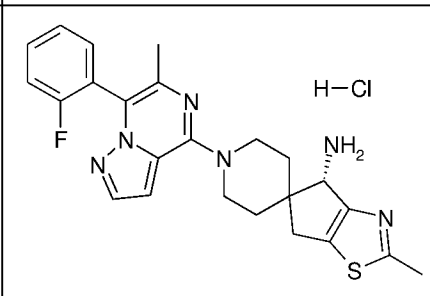
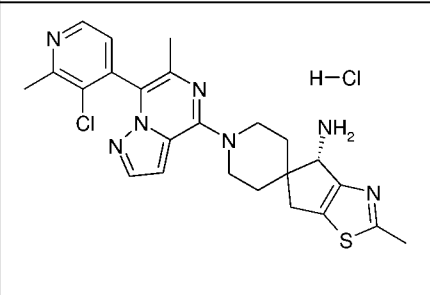
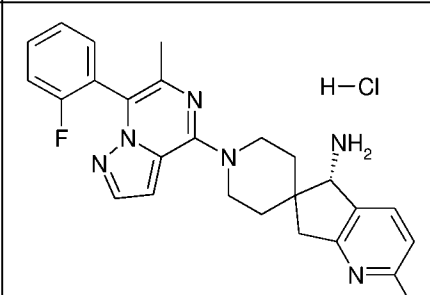
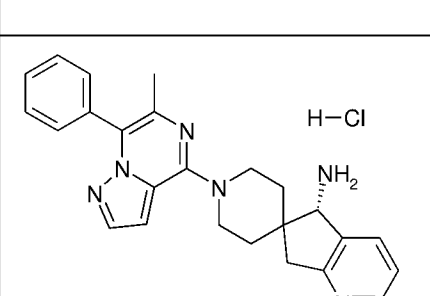
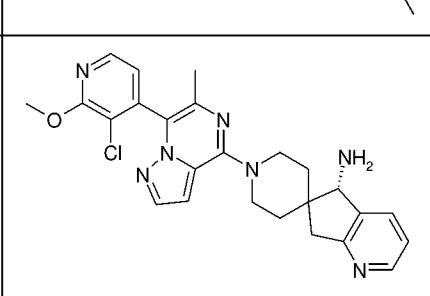
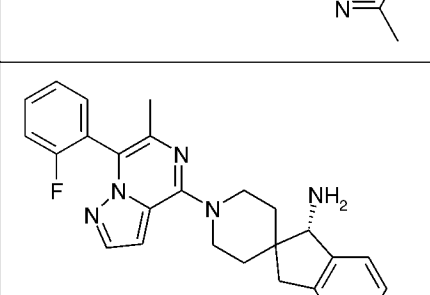
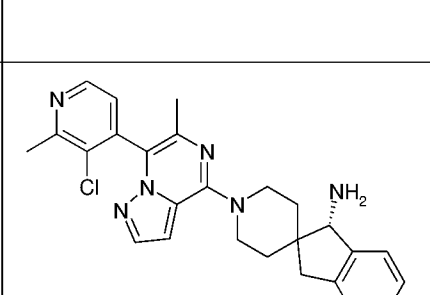
39		40	
41		42	
43		44	
45		46	
47		48	
49		50	

51		52	
53		54	
55		56	
57		58	
59		60	
61		62	

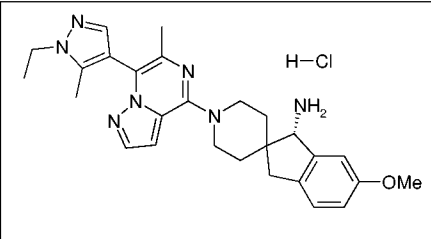
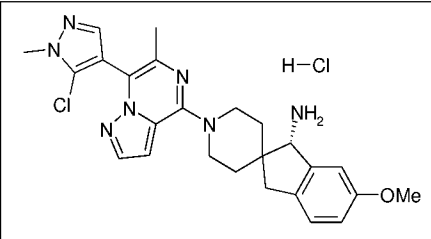
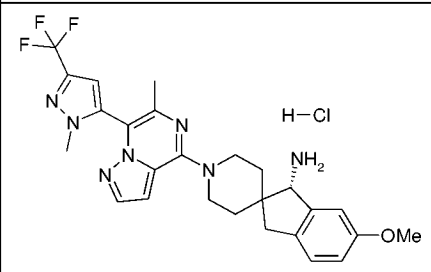
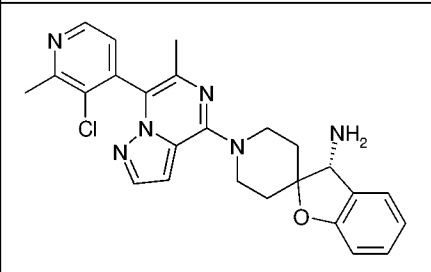
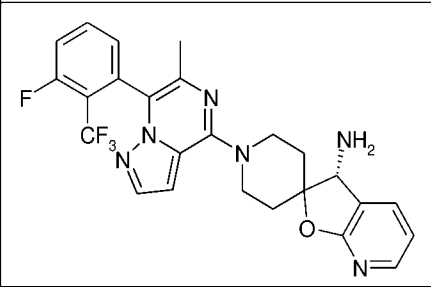
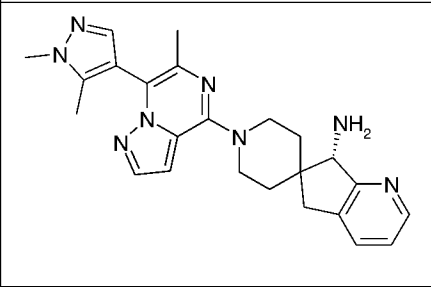
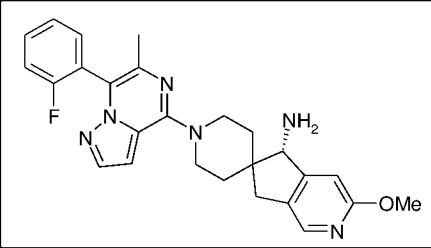
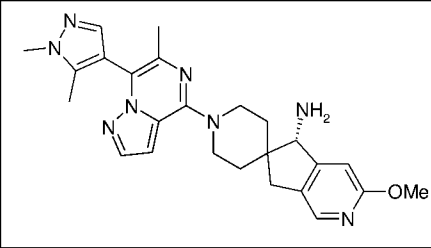
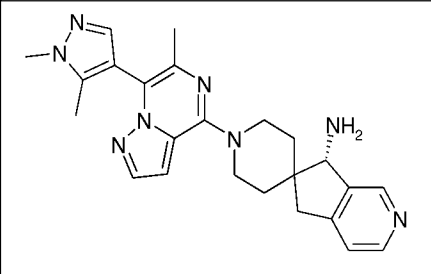
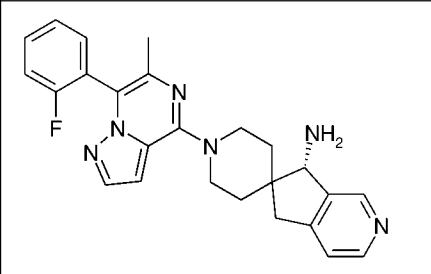
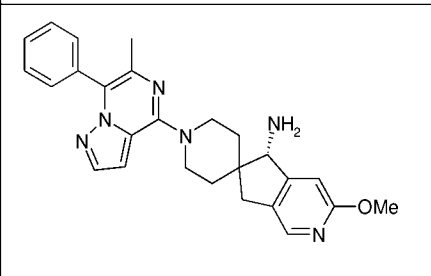
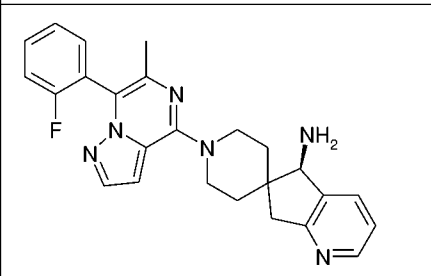
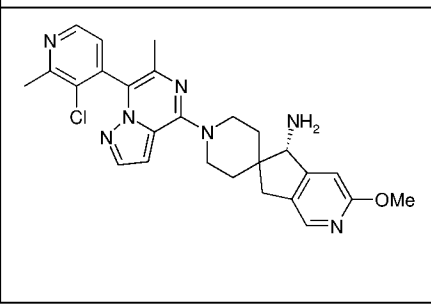
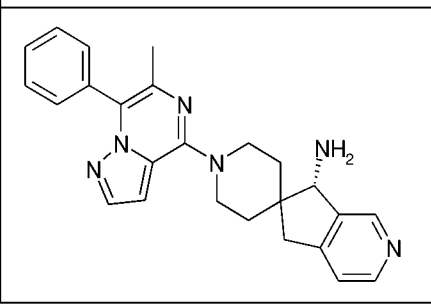
63		64	
65		66	
67		68	
69		70	
71		72	
73		74	

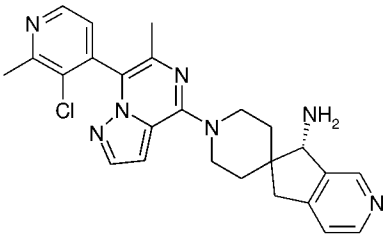
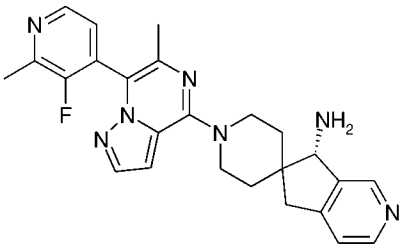
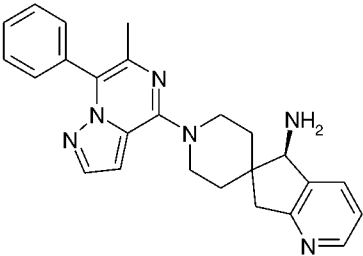
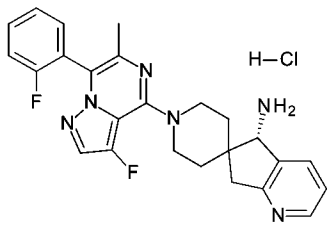
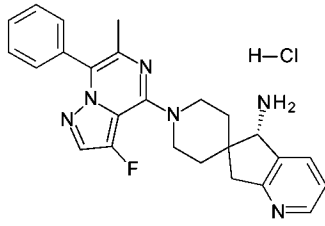
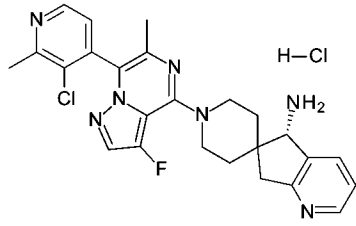
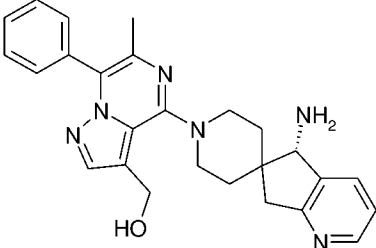
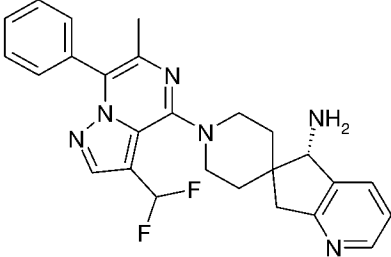
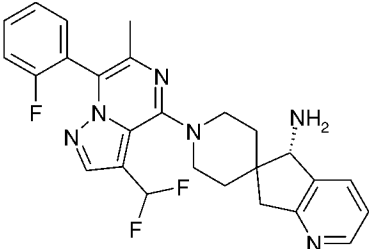
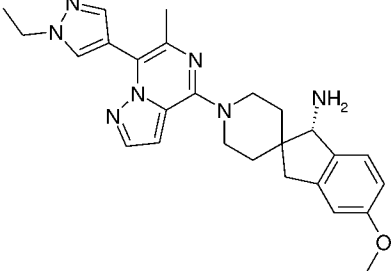
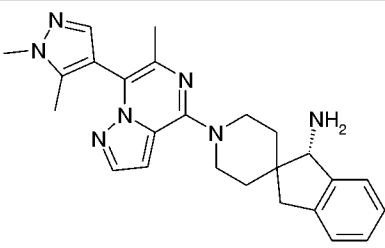
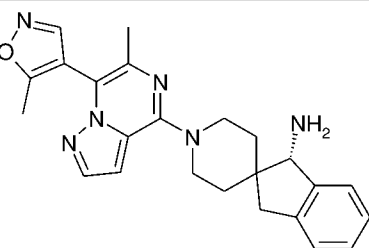
75		76	
77		78	
79		80	
81		82	
83		84	
85		86	

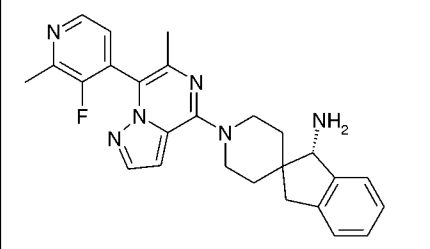
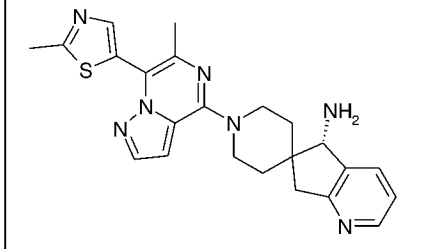
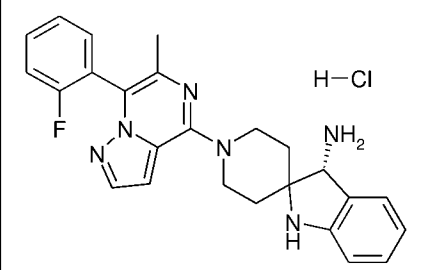
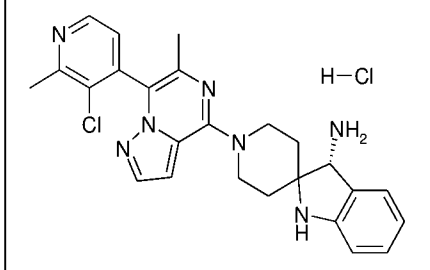
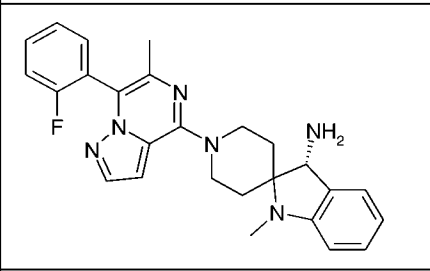
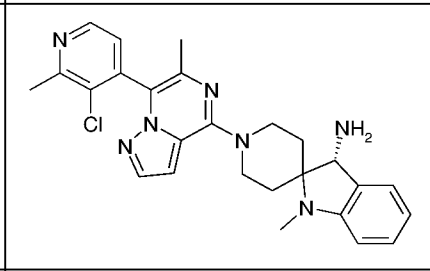
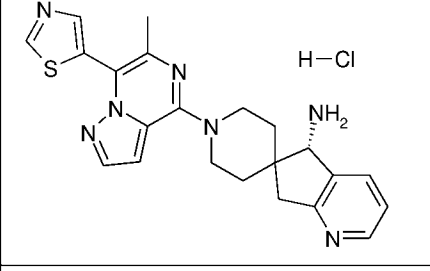
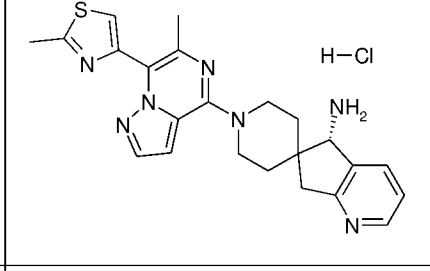
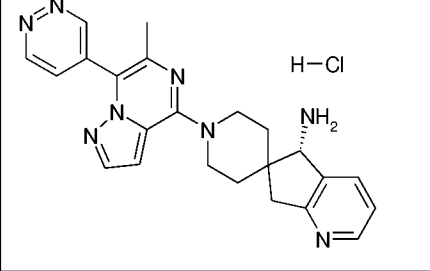
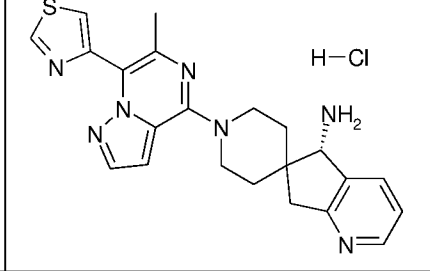
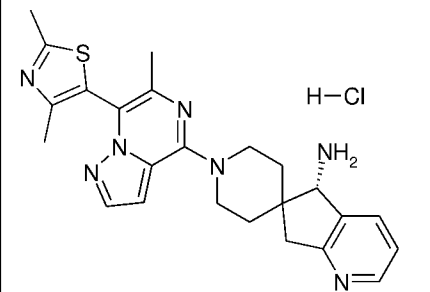
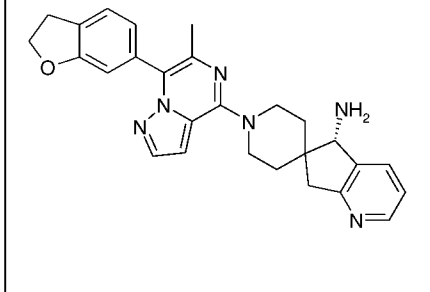
87		88	
89		90	
91		92	
93		94	
95		96	
97		98	

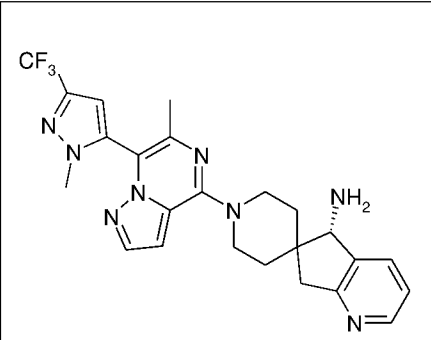
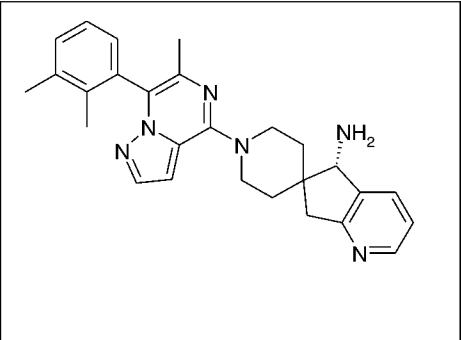
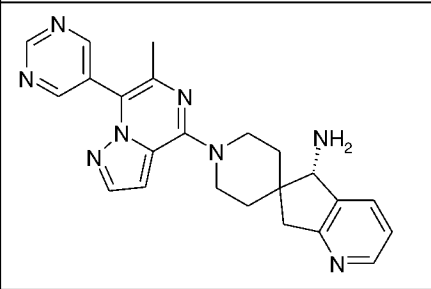
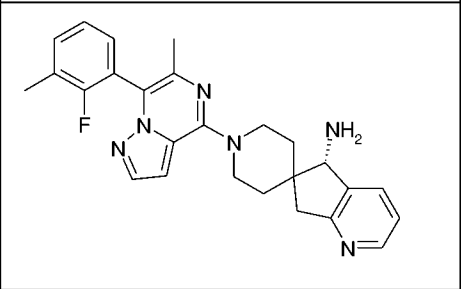
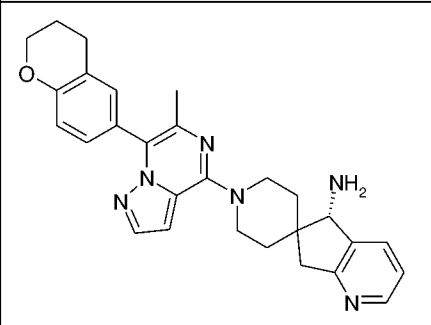
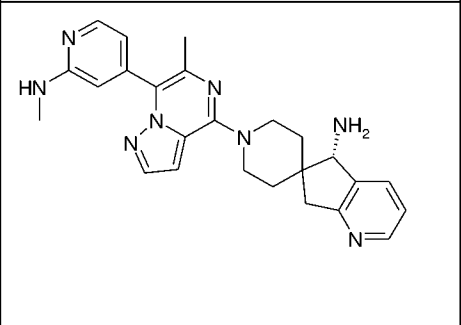
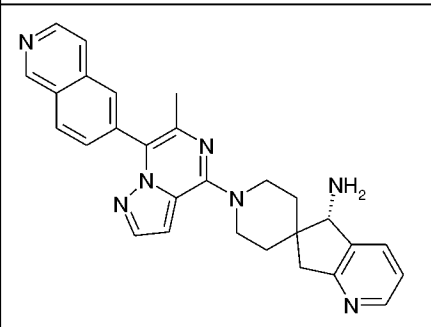
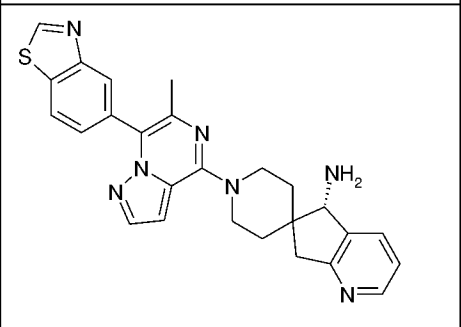
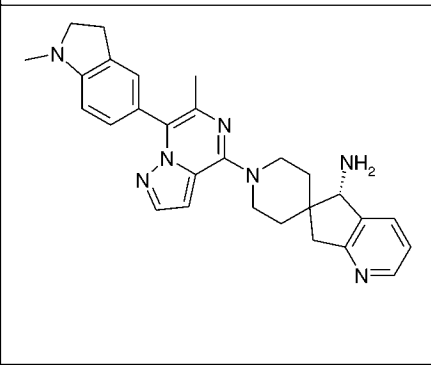
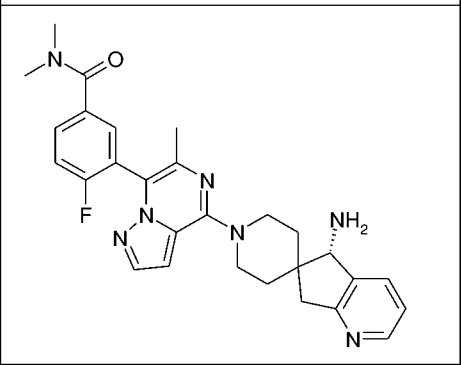
99		100	
101		102	
103		104	
105		106	
107		108	
109		110	

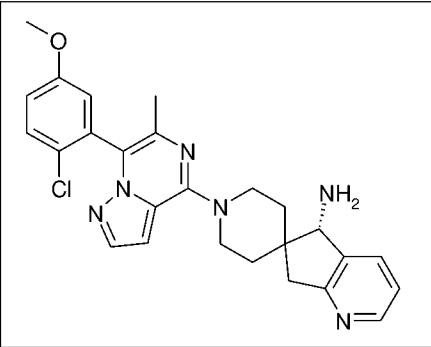
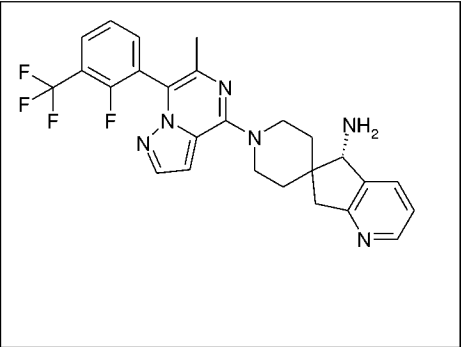
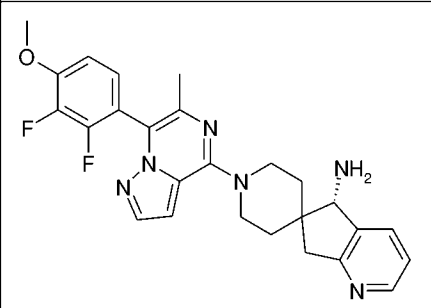
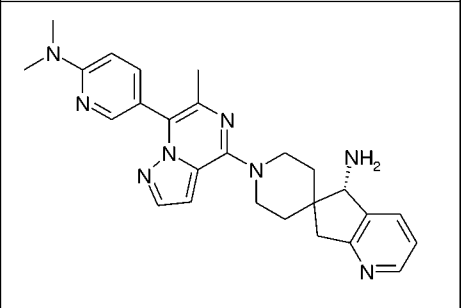
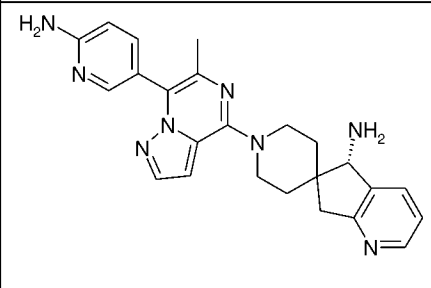
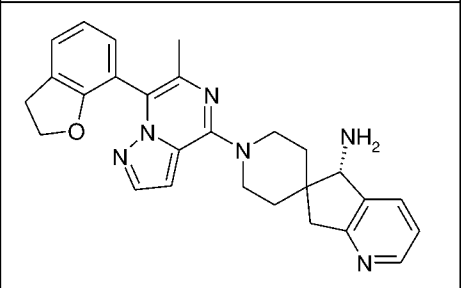
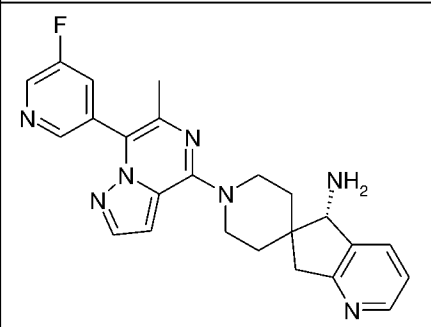
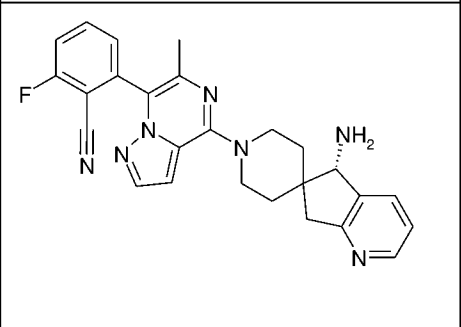
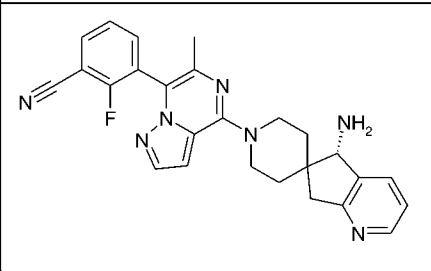
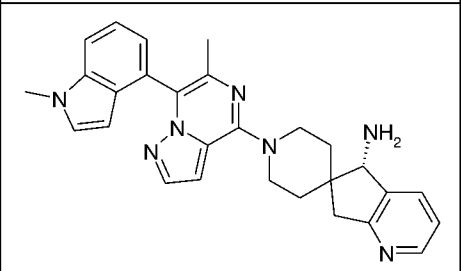
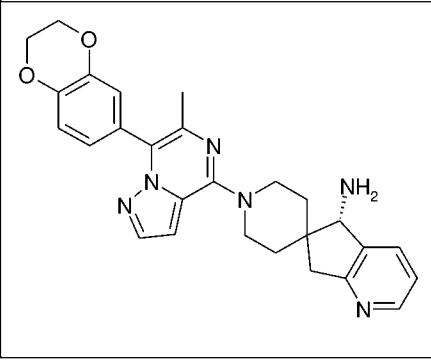
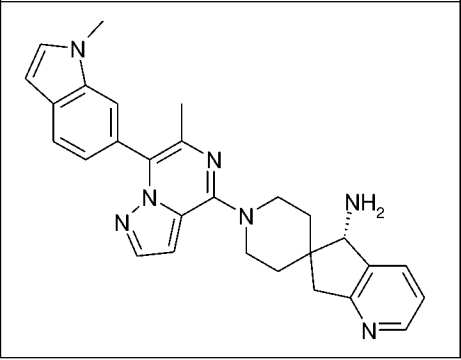
111		112	
113		114	
115		116	
117		118	
119		120	
121		122	
123		124	

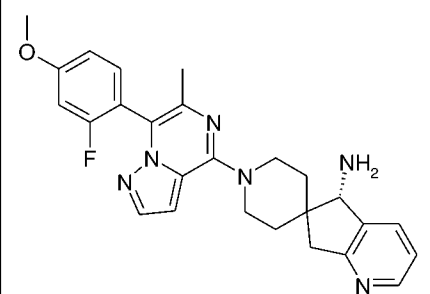
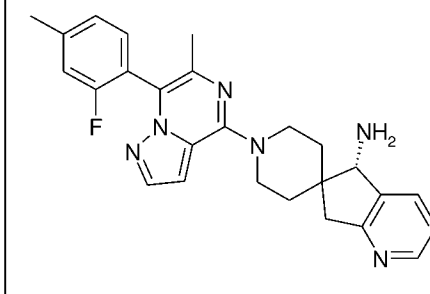
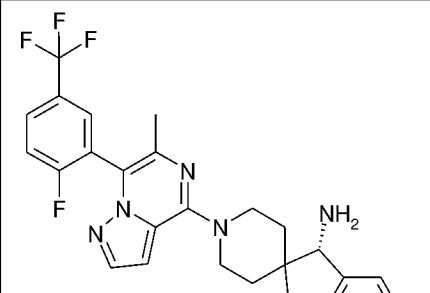
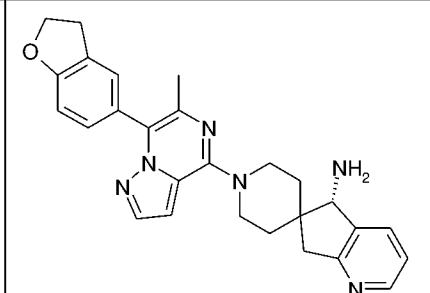
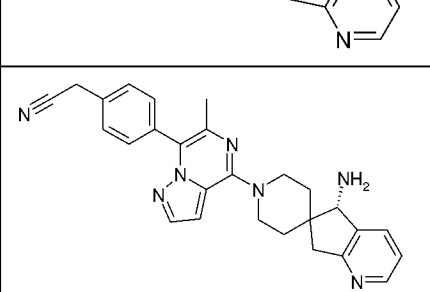
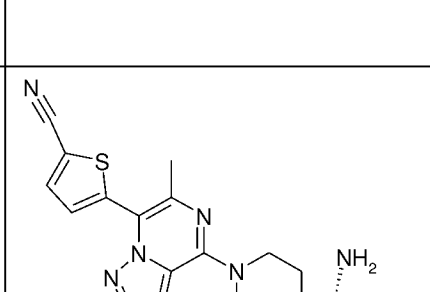
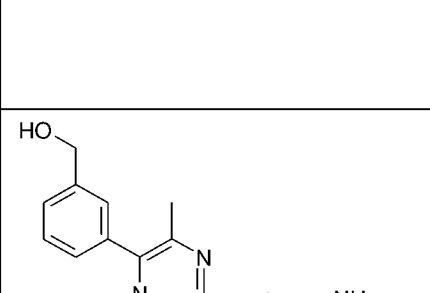
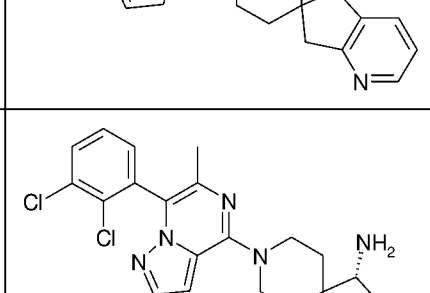
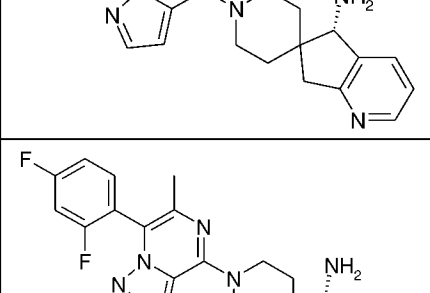
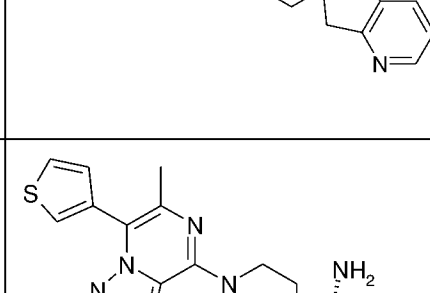
125		126	
127		128	
129		130	
131		132	
133		134	
135		136	
137		138	

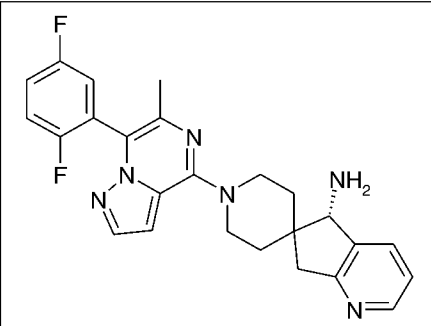
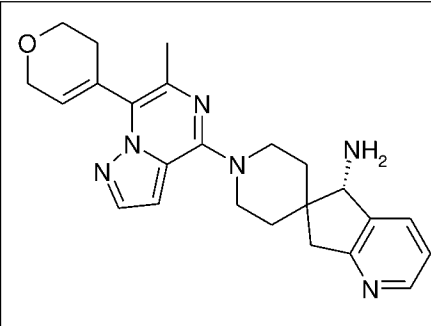
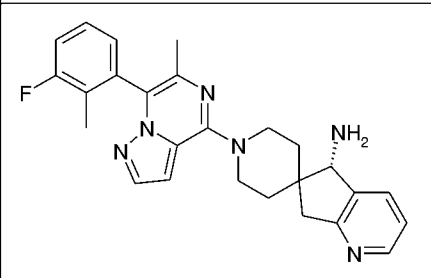
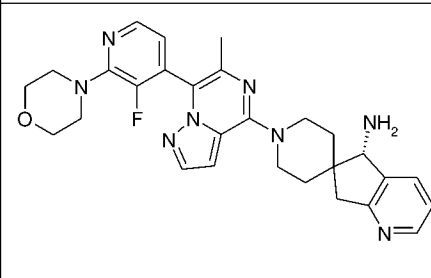
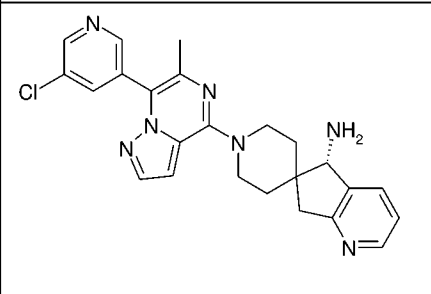
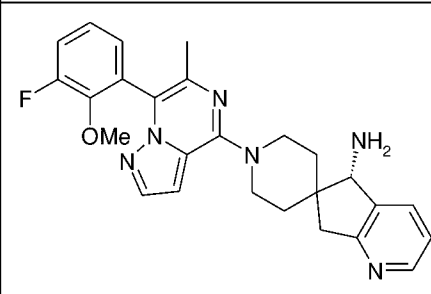
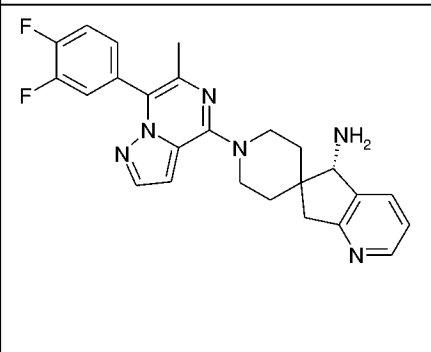
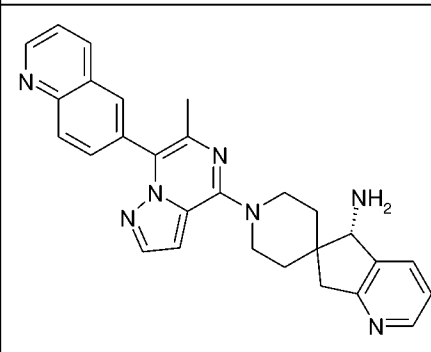
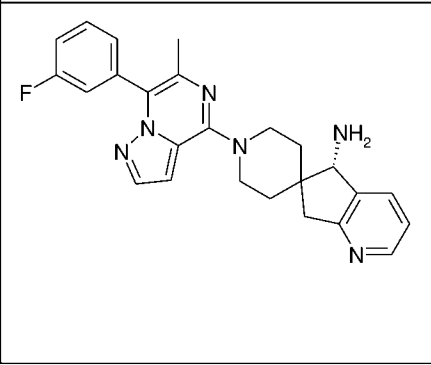
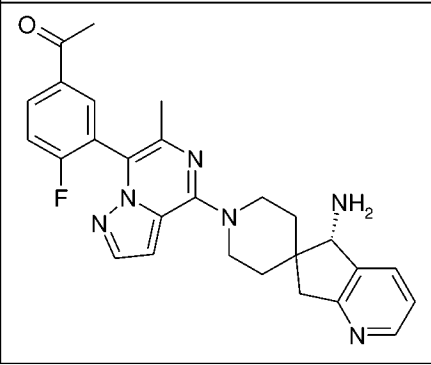
139		140	
141		142	
143		144	
145		146	
147		148	
149		150	

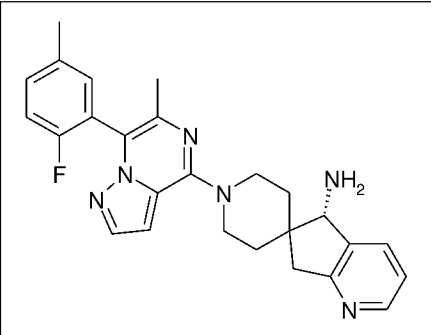
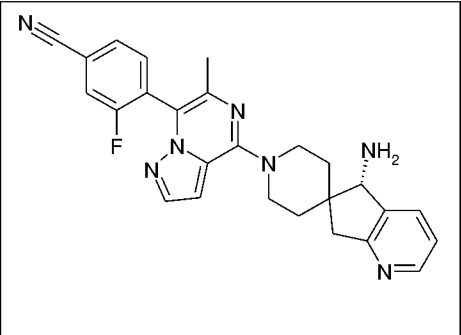
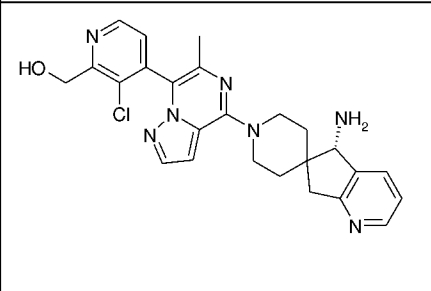
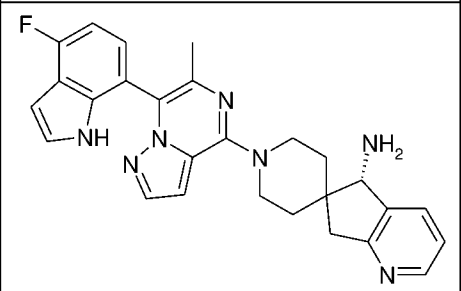
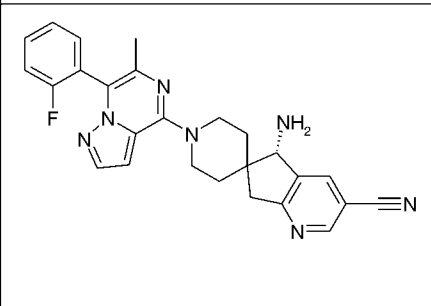
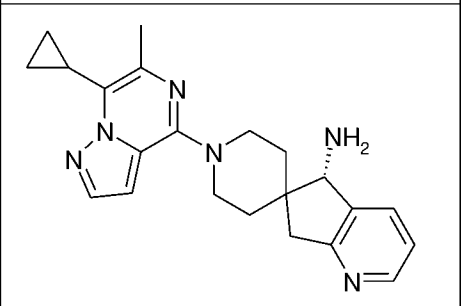
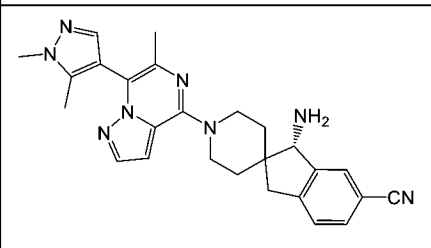
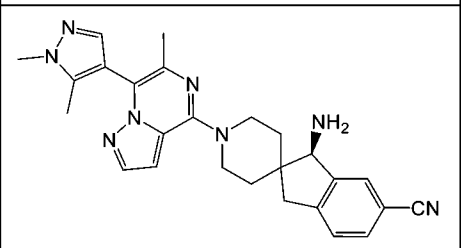
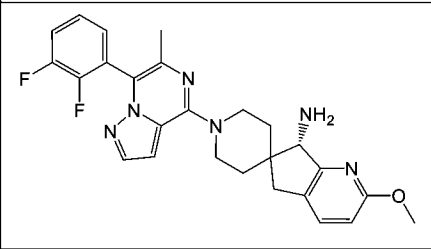
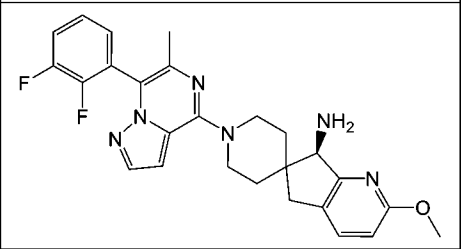
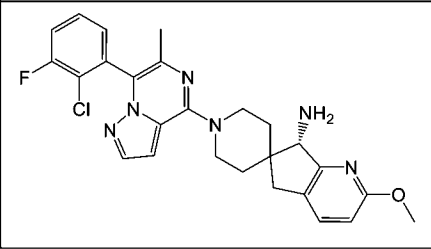
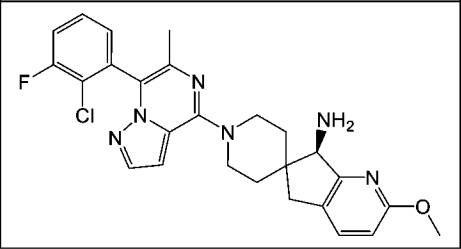
151		152	
153		154	
155		156	
157		158	
159		160	
161		162	

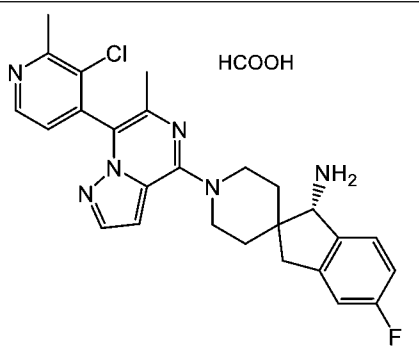
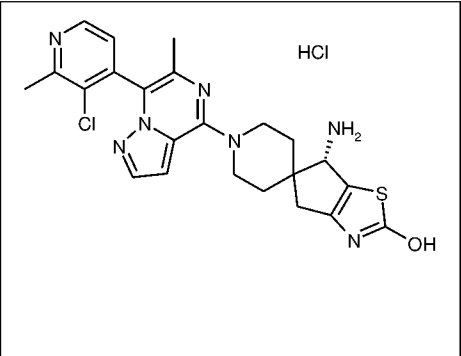
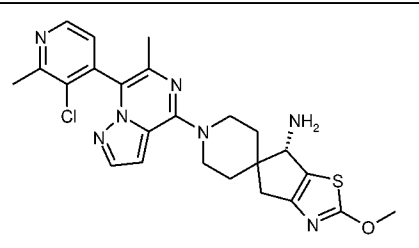
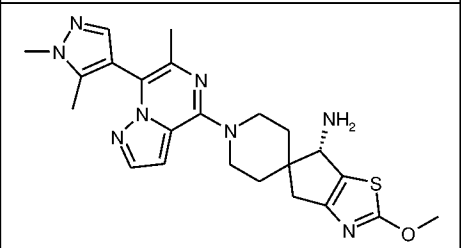
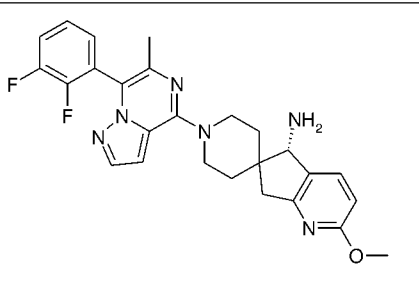
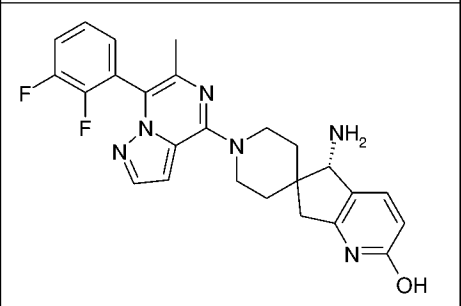
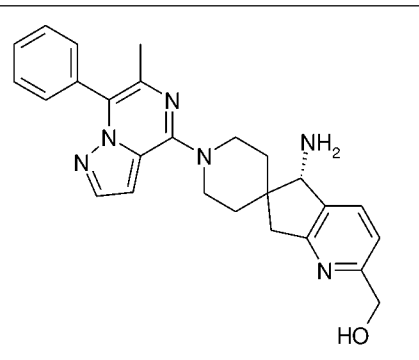
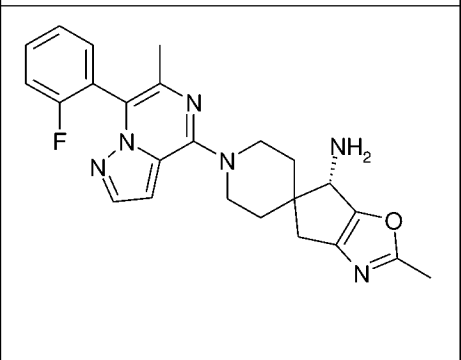
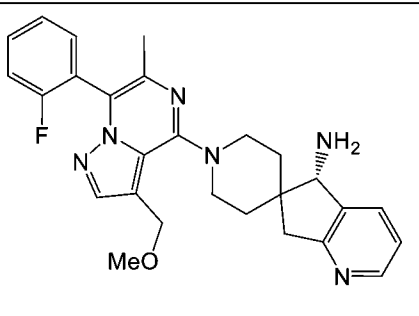
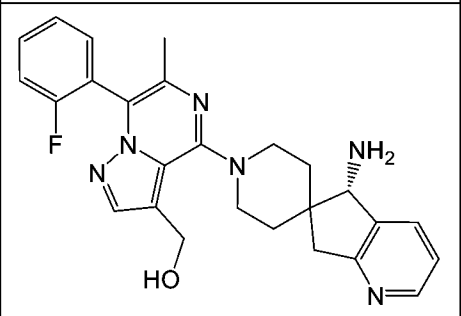
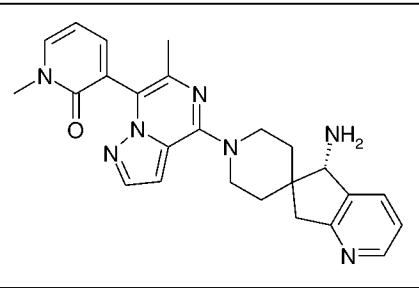
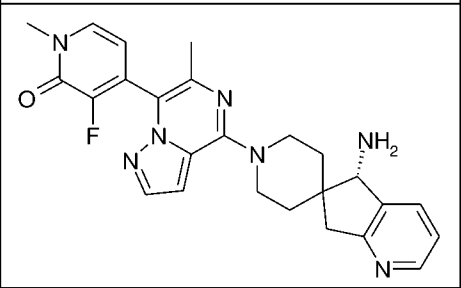
163		164	
165		166	
167		168	
169		170	
171		172	

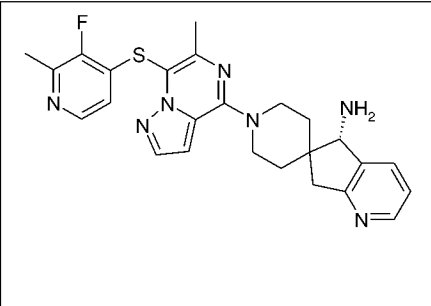
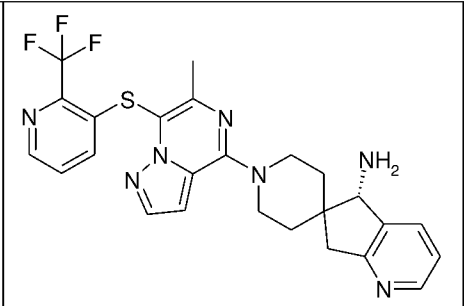
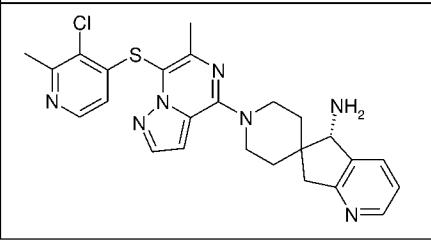
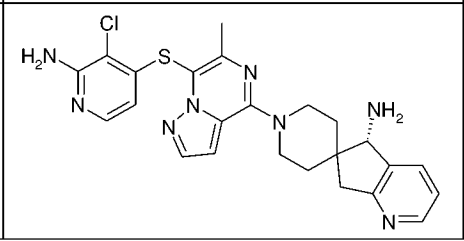
173		174	
175		176	
177		178	
179		180	
181		182	
183		184	

185		186	
187		188	
189		190	
191		192	
193		194	

195		196	
197		198	
199		200	
201		202	
203		204	

205		206	
207		208	
209		210	
211		212	
213		214	
215		216	

217		218	
219		220	
221		222	
223		224	
225		226	
227		228	

229		230	
231		232	

或其醫藥上可接受的鹽。

【0175】 在一些實施例中，式 (I) 的化合物或其醫藥上可接受的鹽不包括化合物編號33、129、145、146、147、172、210、225、226和227。

【0176】 應當理解，在本說明書中，所描繪通式的取代基和/或變數的組合是允許的，只要這樣的貢獻導致穩定的化合物即可。

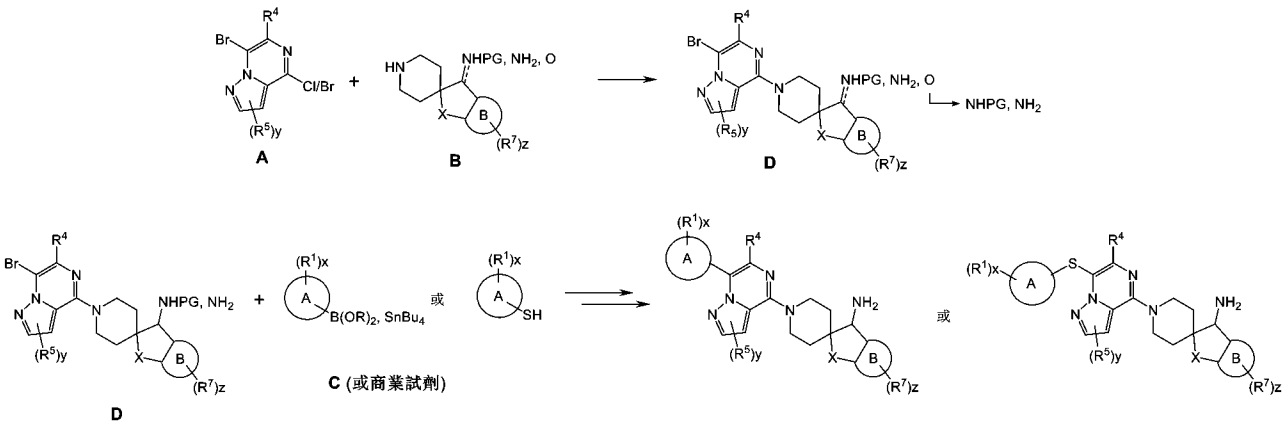
【0177】 此外，通過本領域技術人員已知的方法用適當的無機或有機鹼或酸處理，可以將所有以游離鹼或酸形式存在的式 (I) 的化合物轉化為它們的醫藥上可接受的鹽可通過標準技術將式 (I) 的化合物的鹽轉化為其游離鹼或酸形式。

合成方法

【0178】 在又一態樣，本文提供了製備式 (I) 的化合物或其醫藥上可接受的鹽的方法。

【0179】 式 (I) 的化合物或其任何變型可以根據方案1和2中所示的一般反應來製備。

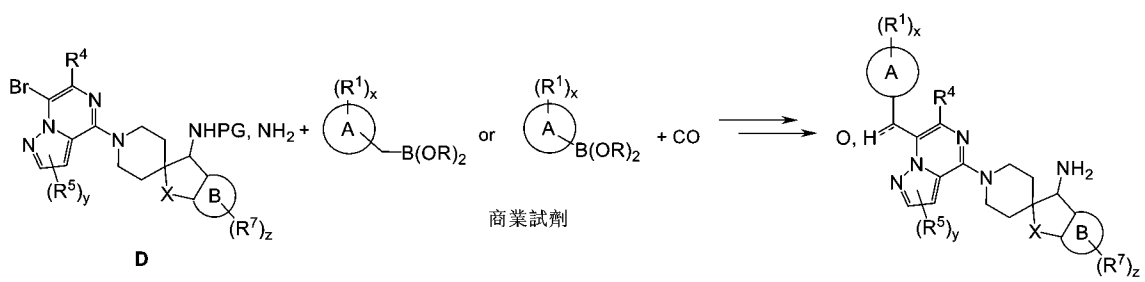
方案1.



【0180】 方案1中概述了某些式 (I) 的化合物的一般合成，其中L是鍵或S。

7-溴-4-氯(或4-溴)吡唑并[1,5-a]吡啶(中間體A)與經取代的二級胺(中間體B)的偶聯得到7-溴-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-胺(中間體D)。在一些情況下，經取代的二級胺(中間體B)可以帶有一級胺，其任選被保護(PG = 保護基團)，或者帶有隨後將轉化為一級胺的酮。在鈀催化劑的存在下，中間體D可以與經取代的芳基、雜芳基、或烷基硼酸/酯(R是H或烷基)、錫烷或經取代的雜芳基-硫醇(中間體C)偶聯，並且可以進行另外的去保護和/或官能化步驟以產生最終的式 (I) 的化合物。

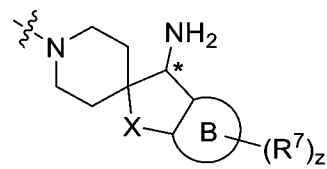
方案2.



【0181】 方案2提供了某些另外的式 (I) 的化合物(諸如其中L是CO)的一般合成。

可以在鈀催化劑和CO源的存在下將中間體D與經取代的芳基、雜芳基、或烷基硼酸/酯(R是H或烷基)偶聯，並且可以進行另外的去保護和/或官能化步驟以製備式 (I) 的最終化合物。

【0182】 在本文所述方法的一些實施例中，通過還原步驟（例如，使用 DIBAL-H 進行亞磺醯亞胺（sulfonamide）還原）合成式 (I) 的化合物，以提供在以下用“*”指示的碳原子處的(S)組態。



【0183】 應當理解，可以通過選擇適當的試劑和起始材料修改本文公開的合成方法以得到本揭露的各種化合物。

【0184】 通過本領域技術人員已知的方法用適當的無機或有機鹼或酸處理，可以將所有以游離鹼或酸形式存在的如本文所述的式 (I) 的化合物或其任何變型轉化為它們的醫藥上可接受的鹽。可通過標準技術將本揭露化合物的鹽轉化為其游離鹼或酸形式。

【0185】 本文還提供了可用於製備式 (I) 的化合物或其醫藥上可接受的鹽的中間體化合物。

醫藥組合物

【0186】 在另一態樣，本文提供了式 (I) 的化合物或其醫藥上可接受的鹽的醫藥組合物。因此，本揭露包括醫藥組合物，所述醫藥組合物包含式 (I) 的化合物或其醫藥上可接受的鹽以及醫藥上可接受的載劑或賦形劑。根據本揭露的醫藥組合物可以採取適用於口服、頰、舌下、腸胃外（皮下、肌內、靜脈內或鞘內）、鼻內、局部、陰道、直腸、腦內、皮內、玻璃體內、骨內輸注、腹膜內或吸入投予的形式。本揭露的醫藥組合物包含式 (I) 的化合物或其醫藥上可接受的鹽，以及醫藥上可接受的載劑、稀釋劑或賦形劑。

【0187】 本文所述的化合物可以用於通過將作為活性成分的化合物與醫

藥上可接受的賦形劑組合來製備醫藥組合物。可用作醫藥上可接受的賦形劑的材料的一些例子包括：糖，諸如乳糖、葡萄糖和蔗糖；澱粉，諸如玉米澱粉和馬鈴薯澱粉；纖維素及其衍生物，諸如羧甲基纖維素鈉、乙基纖維素和醋酸纖維素；表面活性劑，諸如聚山梨醇酯80（即，Tween 80）；粉末黃芪膠；麥芽；明膠；滑石；賦形劑，諸如可可脂和栓劑蠟；油，諸如花生油、棉籽油、紅花油、芝麻油、橄欖油、玉米油和大豆油；二醇，諸如丙二醇；多元醇，諸如甘油、山梨糖醇、甘露糖醇和聚乙二醇；酯，諸如油酸乙酯和月桂酸乙酯；瓊脂；緩衝劑，諸如氫氧化鎂和氫氧化鋁；海藻酸；無熱原水；等滲鹽水；林格氏溶液；乙醇；pH緩衝溶液；聚酯、聚碳酸酯和/或聚酸酐；以及藥物配製品中使用的其他無毒相容物質。藥物配製品可以通過已知的製藥方法來製備。合適的配製品可以在例如*Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, Lippincott Williams & Wilkins, 第21版 (2005) 中找到，將所述文獻通過引用併入本文。

【0188】 潤濕劑、乳化劑和潤滑劑（諸如月桂基硫酸鈉和硬脂酸鎂）以及著色劑、釋放劑、包衣劑、甜味劑、調味劑和芳香劑、防腐劑和抗氧化劑也可以存在於組合物中。

【0189】 醫藥上可接受的抗氧化劑的例子包括：水溶性抗氧化劑，諸如抗壞血酸、半胱胺酸鹽、硫酸氫鈉、焦亞硫酸鈉、亞硫酸鈉等；油溶性抗氧化劑，諸如抗壞血酸棕櫚酸酯、丁基化羥基茴香醚（BHA）、丁基化羥基甲苯（BHT）、卵磷脂、沒食子酸丙酯、 α -生育酚等；以及金屬螯合劑，諸如檸檬酸、乙二胺四乙酸（EDTA）、山梨糖醇、酒石酸、磷酸等。

【0190】 醫藥組合物可以方便地以單位劑型提供，並且可以通過醫藥領域中熟知的任何方法製備。可以與載劑材料組合以產生單一劑型的活性成分的量

將根據正在被治療的個體和特定的投予方式而變化。可以與載劑材料組合以產生單一劑型的活性成分的量通常將是產生治療效果的化合物的量。通常，此量的範圍將是約1%至約99%活性成分，優選約5%至約70%，最優選約10%至約30%。

【0191】 在某些實施例中，本揭露的醫藥組合物包含選自環糊精、脂質體、膠束形成劑（例如，膽汁酸）和聚合物載劑（例如，聚酯和聚酸酐）的賦形劑；和式 (I) 的化合物或其醫藥上可接受的鹽。在某些實施例中，所述醫藥組合物使式 (I) 的化合物或其醫藥上可接受的鹽可口服生物利用。

【0192】 適用於口服投予的本揭露醫藥組合物可以呈以下形式：膠囊、扁囊劑、丸劑、片劑、錠劑（使用調味的基質，通常為蔗糖和阿拉伯膠或黃芪膠）、粉劑、顆粒，或者作為水性或非水性液體中的溶液或混懸劑或作為水包油或油包水液體乳劑或作為酏劑或糖漿或作為軟錠劑（*pastille*）（使用惰性基質，諸如明膠和甘油，或蔗糖和阿拉伯膠）和/或作為漱口劑等，各自含有預定量的式 (I) 的化合物或其醫藥上可接受的鹽作為活性成分。式 (I) 的化合物或其醫藥上可接受的鹽也可以作為推注劑、藥糖劑或糊劑投予。

【0193】 在用於口服投予的本揭露固體劑型（膠囊、片劑、丸劑、糖衣丸、粉劑、顆粒等）中，可以將活性成分與一種或多種醫藥上可接受的載劑諸如檸檬酸鈉或磷酸二鈣和/或以下中的任一種混合：填充劑或增量劑，諸如澱粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇和/或矽酸；粘合劑，例如像羧甲基纖維素、海藻酸鹽、明膠、聚乙烯吡咯啶酮、蔗糖和/或阿拉伯膠；濕潤劑，諸如甘油；崩解劑，諸如瓊脂、碳酸鈣、馬鈴薯或木薯澱粉、海藻酸、某些矽酸鹽和碳酸鈉；溶液阻滯劑，諸如石蠟；吸收促進劑，諸如季銨化合物；潤濕劑，例如像鯨蠟醇和

甘油單硬脂酸酯；和非離子活性劑；吸收劑，諸如高嶺土和膨潤土；潤滑劑，諸如滑石、硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、固體聚乙二醇、月桂基硫酸鈉及其混合物；以及著色劑。在膠囊、片劑和丸劑的情況下，所述醫藥組合物還可以包含緩衝劑。在使用諸如乳糖（lactose）或奶糖（milk sugar）的賦形劑以及高分子量聚乙二醇等的軟殼和硬殼明膠膠囊中，還可以採用相似類型的固體組合物作為填充劑。

【0194】 可以通過壓縮或模制（任選地與一種或多種輔助成分一起）來製造片劑。可以使用粘合劑（例如，明膠或羥丙甲基纖維素）、潤滑劑、惰性稀釋劑、防腐劑、崩解劑（例如，羥基乙酸澱粉鈉或交聯羧甲基纖維素鈉）、表面活性劑或分粉劑製備壓縮片劑。模制片劑可以在合適的機器中製備，在機器中將粉末化合物的混合物用惰性液體稀釋劑潤濕。

【0195】 本揭露的醫藥組合物的片劑和其他固體劑型（諸如糖衣丸、膠囊、丸劑和顆粒）可以任選地用包衣和外殼（諸如腸溶衣和藥物配製領域中熟知的其他包衣）刻痕或製備。也可以將它們例如使用用以提供期望的釋放曲線的不同比例的羥丙基甲基纖維素、其他聚合物基質、脂質體和/或微球配製成可提供其中的活性成分緩慢或控制釋放。可以將它們配製成用於快速釋放，例如進行冷凍乾燥。可以將它們通過例如通過保留細菌的過濾器過濾或通過摻入呈無菌固體組合物的形式的滅菌劑來滅菌，所述滅菌劑可以緊接在使用前溶解於無菌水或一些其他無菌可注射介質中。這些組合物還可以任選地含有遮光劑，並且可以具有如下的組成，即它們僅釋放一種或多種活性成分，或優先在胃腸道的某一部分中，優選以延遲的方式釋放。可以使用的包埋組合物的例子包括聚合物物質和蠟。如果適當，活性成分也可以呈具有一種或多種上述賦形劑的微包

封形式。

【0196】 用於口服投予式 (I) 的化合物或其醫藥上可接受的鹽的液體劑型包括醫藥上可接受的乳劑、微乳劑、溶液、混懸劑、糖漿和酏劑。除了活性成分之外，液體劑型可以含有在本領域中常用的惰性稀釋劑，例如像水或其他溶劑、增溶劑和乳化劑，諸如乙醇、異丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸苯甲酯、丙二醇、1,3-丁二醇、油類（具體地，棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄欖油、蓖麻油和芝麻油）、甘油、四氫糠醇、聚乙二醇和山梨聚糖的脂肪酸酯類及其混合物。

【0197】 除了惰性稀釋劑，口服組合物還可以包含佐劑，諸如潤濕劑、乳化劑和助懸劑、甜味劑、調味劑、著色劑、芳香劑和防腐劑。

【0198】 除了活性化合物之外，混懸劑還可以含有助懸劑，例如像乙氧基化異硬脂醇、聚氧乙烯山梨糖醇和脫水山梨糖醇酯、微晶纖維素、偏氫氧化鋁、膨潤土、瓊脂和黃芪膠膠及其混合物。

【0199】 用於直腸或陰道投予的本揭露醫藥組合物可以作為栓劑呈現，其可以通過將一種或多種本揭露的化合物與一種或多種合適的無刺激性賦形劑或載劑混合來製備，所述賦形劑或載劑包括例如可可脂、聚乙二醇、栓劑蠟或水楊酸鹽，所述栓劑在室溫下為固體，但在體溫下為液體，因此會在直腸或陰道腔內融化並釋放活性化合物。

【0200】 用於局部或透皮投予本揭露化合物的劑型包括粉劑、噴霧劑、軟膏、糊劑、霜劑、洗劑、凝膠、溶液、貼劑、以及吸入劑。可以將活性化合物（即，式 (I) 的化合物或其醫藥上可接受的鹽）在無菌條件下與醫藥上可接受的載劑以及與可能需要的任何防腐劑、緩衝劑或推進劑混合。

【0201】除了式 (I) 的化合物或其醫藥上可接受的鹽之外，軟膏、糊劑、乳膏和凝膠還可以含有賦形劑，諸如動物和植物脂肪、油、蠟、石蠟、澱粉、黃芪膠、纖維素衍生物、聚乙二醇、矽酮、膨潤土、矽酸、滑石和氧化鋅或其混合物。

【0202】除了式 (I) 的化合物或其醫藥上可接受的鹽之外，粉劑和噴霧劑還可以含有賦形劑，諸如乳糖、滑石、矽酸、氫氧化鋁、矽酸鈣以及聚醯胺粉末，或這些物質的混合物。噴霧劑可以另外含有常規推進劑，諸如氯氟烴和揮發性未取代的烴（諸如丁烷或丙烷）。

【0203】適合於腸胃外投予的本揭露醫藥組合物包含一種或多種式 (I) 的化合物或其醫藥上可接受的鹽與一種或多種醫藥上可接受的無菌等滲水性或非水性溶液、分散體、混懸劑或乳劑、或可以在臨使用前重構成無菌可注射溶液或分散體的無菌粉末的組合，所述組合可以含有糖、醇、抗氧化劑、緩衝劑、抑菌劑、使配製品與預期接受者的血液等滲的溶質、或助懸劑或增稠劑。

【0204】可以用於本揭露醫藥組合物的合適水性和非水性載劑的例子包括水、乙醇、多元醇（諸如甘油、丙二醇、聚乙二醇等）及其合適的混合物、植物油（諸如橄欖油）和可注射的有機酯，諸如油酸乙酯。可以例如通過使用包衣材料（諸如卵磷脂）、在分散體的情況下通過維持所需顆粒尺寸、以及通過使用表面活性劑來維持適當流動性。

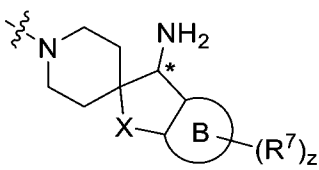
【0205】所述醫藥組合物還可以含有佐劑，諸如防腐劑、潤濕劑、乳化劑和分散劑。可以通過包含各種抗細菌劑和抗真菌劑（例如對羥基苯甲酸酯、氯丁醇、苯基山梨酸等）來確保防止微生物對主題化合物的作用。還可能希望的是將等滲劑（諸如糖、氯化鈉等）包含至組合物中。另外，可以通過包含延遲

吸收的藥劑（諸如單硬脂酸鋁和明膠）來實現可注射藥物形式的延遲吸收。

【0206】 在一些情況下，為了延長藥物的作用，希望減慢皮下或肌肉注射的藥物的吸收。這可以通過使用水溶性差的結晶或無定形材料的液體混懸劑來實現。然後，藥物的吸收速率取決於其溶出速率，而溶解速率進而可取決於晶體大小和晶形。可替代地，通過將藥物溶解或懸浮在油性媒介物中來實現腸胃外投予的藥物形式的延遲吸收。

【0207】 通過形成主題化合物在可生物降解聚合物（諸如聚丙交酯-聚乙交酯）中的微囊基質來製造可注射的儲庫（depot）形式。根據藥物與聚合物的比率，以及所用特定聚合物的性質，可以控制藥物釋放的速率。其他可生物降解聚合物的例子包括聚(原酸酯)和聚(酸酐)。還通過將藥物包埋在與身體組織相容的脂質體或微乳劑中來製備儲庫可注射配製品。

【0208】 在本文所述醫藥組合物的一些實施例中，所述醫藥組合物包含高純度的式 (I) 的化合物的(S)異構體（即，在與下示螺環基環的-NH₂基團附接的碳原子（*）處的(S)組態）。



在一些實施例中，所述醫藥組合物包含式 (I) 的化合物的總量的至少約50%、60%、70%、80%或90%的式 (I) 的化合物的(S)異構體。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含式 (I) 的化合物的總量的至少約90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%的式 (I) 的化合物的(S)異構體。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含式 (I) 的化合物的總量的至少約95% 的式 (I) 的化合物的(S)異構體。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含式 (I) 的化合物的總量的100%的

式 (I) 的化合物的(S)異構體。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含少量式 (I) 的化合物的(R)異構體(即，在與上面示出的螺環基環的-NH₂基團附接的碳原子(*)處的(R)組態)。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含式 (I) 的化合物的總量的少於約50%、40%、30%、20%或10%的式 (I) 的化合物的(R)異構體。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含式 (I) 的化合物的總量的少於約10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%或1%的式 (I) 的化合物的(R)異構體。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含式 (I) 的化合物的總量的少於約5%的式 (I) 的化合物的(R)異構體。在一些實施例中，所述醫藥組合物不包含式 (I) 的化合物的(R)異構體。

治療方法

【0209】 式 (I) 的化合物或其醫藥上可接受的鹽以及包含式 (I) 的化合物或其醫藥上可接受的鹽的醫藥組合物可以用於如本文提供的投予和治療方法中。所述化合物和醫藥組合物也可以用於體外方法，諸如將化合物或醫藥組合物投予於細胞用於篩選目的和/或進行品質控制測定的體外方法。

【0210】 在一態樣，本文提供了調節SHP2的方法，所述方法包括使有效量的本文所述化合物或其醫藥上可接受的鹽或有效量的本文提供的醫藥組合物與SHP2接觸。SHP2的調節（例如，抑制或活化）可以通過本領域已知的許多種方式來評估和證明。套組和可商購測定可以用於確定SHP2是否被調節（例如，抑制或活化）以及調節到何種程度。在某些實施例中，本揭露的化合物是SHP2的異位調節劑。

【0211】 在一些實施例中，本文提供了抑制SHP2的方法，所述方法包括使有效量的本文所述化合物或其醫藥上可接受的鹽或有效量的本文提供的醫藥組

合物與SHP2接觸。在某些實施例中，本揭露的化合物是SHP2的異位抑制劑。

【0212】 在一些實施例中，式 (I) 的化合物或其醫藥上可接受的鹽將SHP2的活性調節約1%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或100%。在一些實施例中，式 (I) 的化合物將SHP2的活性調節約1%-100%、5%-100%、10%-100%、15%-100%、20%-100%、25%-100%、30%-100%、35%-100%、40%-100%、45%-100%、50%-100%、55%-100%、60%-100%、65%-100%、70%-100%、75%-100%、80%-100%、85%-100%、90%-100%、95%-100%、5%-95%、5%-90%、5%-85%、5%-80%、5%-75%、5%-70%、5%-65%、5%-60%、5%-55%、5%-50%、5%-45%、5%-40%、5%-35%、5%-30%、5%-25%、5%-20%、5%-15%、5%-10%、10%-90%、20%-80%、30%-70%或40%-60%。

【0213】 在一些實施例中，式 (I) 的化合物或其醫藥上可接受的鹽將SHP2的活性抑制約1%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或100%。在一些實施例中，式 (I) 的化合物將SHP2的活性抑制約1%-100%、5%-100%、10%-100%、15%-100%、20%-100%、25%-100%、30%-100%、35%-100%、40%-100%、45%-100%、50%-100%、55%-100%、60%-100%、65%-100%、70%-100%、75%-100%、80%-100%、85%-100%、90%-100%、95%-100%、5%-95%、5%-90%、5%-85%、5%-80%、5%-75%、5%-70%、5%-65%、5%-60%、5%-55%、5%-50%、5%-45%、5%-40%、5%-35%、5%-30%、5%-25%、5%-20%、5%-15%、5%-10%、10%-90%、20%-80%、30%-70%或40%-60%。

【0214】 在一些實施例中，式 (I) 的化合物或其醫藥上可接受的鹽滲透血

腦障壁。因此，在一些實施例中，式 (I) 的化合物可用於治療有需要的個體的與 SHP2 調節相關的疾病，其中所述疾病是腦疾病，諸如腦癌。不希望受到理論束縛，式 (I) 的吡唑并吡啶核（包括稠合雙環中氮原子的相對位置）促進有利的腦滲透特性（增強的血腦障壁滲透）。在一些實施例中，與具有除吡唑并吡啶以外的核環結構的化合物相比，式 (I) 的化合物具有增強的血腦障壁滲透能力。本領域技術人員熟悉測量腦滲透的方法，諸如測量血腦障壁滲透。

【0215】 在另一態樣，本文提供了一種用於治療有需要的個體的與 SHP2 調節相關的疾病的方法，所述方法包括向所述個體投予有效量的式 (I) 的化合物或其醫藥上可接受的鹽。在一些實施例中，本文提供了一種用於預防有需要的個體的與 SHP2 調節相關的疾病的方法，所述方法包括向所述個體投予有效量的式 (I) 的化合物。與 SHP2 調節相關的疾病的非限制性例子包括努南症候群、豹紋症候群、少年性骨髓單核球白血病、神經母細胞瘤、黑色素瘤、急性骨髓性白血病、乳癌、肺癌、結腸癌或腦癌。在一些實施例中，所述腦癌是膠質母細胞瘤。在一些實施例中，所述與 SHP2 調節相關的疾病是遺傳病症。在一些實施例中，所述與 SHP2 調節相關的疾病是努南症候群。在一些實施例中，所述與 SHP2 調節相關的疾病是豹紋症候群。在一些實施例中，所述與 SHP2 調節相關的疾病是癌症。在一些實施例中，所述與 SHP2 調節相關的疾病是少年性骨髓單核球白血病。在一些實施例中，所述與 SHP2 調節相關的疾病是神經母細胞瘤。在一些實施例中，所述與 SHP2 調節相關的疾病是黑色素瘤。在一些實施例中，所述與 SHP2 調節相關的疾病是急性骨髓性白血病。在一些實施例中，所述與 SHP2 調節相關的疾病是乳癌。在一些實施例中，所述與 SHP2 調節相關的疾病是肺癌。在一些實施例中，所述與 SHP2 調節相關的疾病是結腸癌。在一些實施例中，所述

與SHP2調節相關的疾病是腦癌，諸如膠質母細胞瘤。

【0216】 在一些實施例中，所述與SHP2調節相關的疾病包括依賴EGFR/RAS路徑的腦轉移或膠質母細胞瘤。在一些變型中，用EGFR抑制劑治療的非小細胞肺癌（NSCLC）患者可能發生腦轉移。在一些實施例中，依賴EGFR/RAS路徑的腦轉移或膠質母細胞瘤的治療包括向個體投予式 (I) 的化合物或其醫藥上可接受的鹽與ALK抑制劑組合。

【0217】 與SHP2調節相關的疾病的另外非限制性例子包括以下：造血癌症；淋巴系統；骨髓增生症候群；骨髓增生異常症候群；白血病；急性骨髓性白血病；少年性骨髓單核球白血病；食管癌；乳癌；肺癌；結腸癌；胃癌；神經母細胞瘤；膀胱癌；前列腺癌；膠質母細胞瘤；尿路上皮癌；子宮癌；腺樣和卵巢漿液性囊腺癌；副神經節瘤；嗜鉻細胞瘤；胰腺癌；腎上腺皮質癌；胃腺癌；肉瘤；橫紋肌肉瘤；淋巴瘤；頭頸癌；皮膚癌；腹膜癌；腸癌（小腸癌和大腸癌）；甲狀腺癌；子宮內膜癌；膽道癌；軟組織癌；卵巢癌；中樞神經系統癌症（例如，原發性CNS淋巴瘤）；胃部癌症；垂體癌；生殖道癌；尿道癌；唾液腺癌；子宮頸癌；肝癌；眼癌；腎上腺癌；自主神經節癌；上呼吸消化道癌；骨癌；睪丸癌；胸膜癌；腎癌；陰莖癌；甲狀旁腺癌；腦膜癌；外陰癌和黑色素瘤。

【0218】 在一些實施例中，所述與SHP2調節相關的疾病是選自以下的癌症：肺癌（例如，NSCLC）、結腸癌、食管癌、直腸癌、乳癌、黑色素瘤、胰腺癌、少年性骨髓單核球白血病和許旺氏細胞瘤。在一些實施例中，所述與SHP2調節相關的疾病是子宮癌、子宮內膜癌或卵巢癌。

【0219】 在一些實施例中，所述與SHP2調節相關的疾病是Ras突變驅動的

癌症（例如，KRAS G12C、KRAS G12D、或KRAS G12V）。

【0220】 在一些實施例中，所述與SHP2調節相關的疾病是選自以下的癌症：EGFR突變型非小細胞肺癌、KRAS突變型非小細胞肺癌（NSCLC）、頭頸部鱗狀細胞肺癌、黑色素瘤、胃腸道間質瘤、結直腸癌、甲狀腺髓樣癌和ALK重排型NSCLC。在一些實施例中，所述與SHP2調節相關的疾病是選自以下的癌症：上皮癌（例如，呼吸系統癌症、胃腸道癌症、生殖器癌症、分泌系統癌症、乳癌）、間皮瘤、肉瘤、造血腫瘤、視網膜母細胞瘤或中樞神經系統或外周神經系統腫瘤。

【0221】 在一些實施例中，向有需要的個體投予式 (I) 的化合物或其醫藥上可接受的鹽減少了個體的與SHP2調節相關的疾病的程度（例如，腫瘤大小、腫瘤生長速率、轉移）。在一些實施例中，向有需要的個體投予式 (I) 的化合物或其醫藥上可接受的鹽穩定與SHP2調節相關的疾病（例如，防止或延緩癌症的惡化）。在一些實施例中，向有需要的個體投予式 (I) 的化合物或其醫藥上可接受的鹽延遲與SHP2調節相關的疾病的發生或復發。在一些實施例中，向有需要的個體投予式 (I) 的化合物或其醫藥上可接受的鹽減緩與SHP2調節相關的疾病的進展。在一些實施例中，向有需要的個體投予式 (I) 的化合物或其醫藥上可接受的鹽提供與SHP2調節相關的疾病（諸如癌症）的部分緩解。在一些實施例中，向有需要的個體投予式 (I) 的化合物或其醫藥上可接受的鹽提供與SHP2調節相關的疾病（諸如癌症）的完全緩解。在一些實施例中，向有需要的個體投予式 (I) 的化合物或其醫藥上可接受的鹽降低一種或多種治療與SHP2調節相關的疾病（諸如癌症）所需的其他藥物的劑量。在一些實施例中，向有需要的個體投予式 (I) 的化合物或其醫藥上可接受的鹽增強另一種用於治療與SHP2調節相關的

疾病（諸如癌症）的藥物的作用。在一些實施例中，向有需要的個體投予式 (I) 的化合物或其醫藥上可接受的鹽延遲與SHP2調節相關的疾病（諸如癌症）的進展。在一些實施例中，向有需要的個體投予式 (I) 的化合物或其醫藥上可接受的鹽增加患有與SHP2調節相關的疾病（諸如癌症）的個體的生活品質。在一些實施例中，向有需要的個體投予式 (I) 的化合物或其醫藥上可接受的鹽延長患有與SHP2調節相關的疾病（諸如癌症）的個體的生存期。

【0222】 在一些態樣，本文提供了減緩個體的與SHP2調節相關的疾病（諸如癌症）的進展的方法，所述方法包括向個體投予式 (I) 的化合物或其醫藥上可接受的鹽。在一些實施例中，本文提供一種穩定個體的與SHP2調節相關的疾病（諸如癌症）的方法，所述方法包括向個體投予式 (I) 的化合物或其醫藥上可接受的鹽。在一些實施例中，所述方法防止與SHP2調節相關的疾病（諸如癌症）的進展。在一些實施例中，所述方法延遲與SHP2調節相關的疾病（諸如癌症）的進展。在一些實施例中，所述方法提供了與SHP2調節相關的疾病（諸如癌症）的部分或完全緩解。

【0223】 在另一態樣，本文提供了一種延遲個體的與SHP2調節相關的疾病（諸如癌症）的發生或復發的方法，所述方法包括向個體投予式 (I) 的化合物或其醫藥上可接受的鹽。

【0224】 在又一些態樣，本文提供了一種降低一種或多種治療個體的與SHP2調節相關的疾病（諸如癌症）所需的其他藥物的劑量的方法，所述方法包括向個體投予式 (I) 的化合物或其醫藥上可接受的鹽。在一些實施例中，本文提供了一種增強用於治療個體的與SHP2調節相關的疾病（諸如癌症）的另一種藥物的作用的方法，所述方法包括向個體投予式 (I) 的化合物或其醫藥上可接受的

鹽。

【0225】這裡還提供了一種延遲個體的與SHP2調節相關的疾病(諸如癌症)的進展的方法,所述方法包括向個體投予式(I)的化合物或其醫藥上可接受的鹽。在一些實施例中,所述方法增加患有與SHP2調節相關的疾病(諸如癌症)的個體的生活品質。在一些實施例中,所述方法患有與SHP2調節相關的疾病(諸如癌症)的個體的生存期。

【0226】在一些態樣,本文提供了式(I)的化合物或其醫藥上可接受的鹽,用於治療與SHP2調節相關的疾病。在其他態樣,本文提供了式(I)的化合物或其醫藥上可接受的鹽,用於製造治療與SHP2調節相關的疾病的藥劑。

投藥和投予方法

【0227】如本文所用的短語“腸胃外投予”(“parenteral administration”和“administered parenterally”)意指除腸內和局部投予以外的投予方式,通常是通過注射投予,並且包括而不限於靜脈內、肌內、動脈內、鞘內、囊內、眼眶內、心臟內、真皮內、腹膜內、經氣管、皮下、表皮下、關節內、囊下、蛛網膜下、脊柱內、和胸骨內注射和輸注。

【0228】如本文所用的短語“全身投予(systemic administration)”、“全身投予(administered systemically)”、“外周投予(peripheral administration)”和“外周投予(administered peripherally)”意指化合物、藥物或其他材料除了直接進入中樞神經系統之外的投予,使得所述化合物、藥物或其他材料進入患者的系統並且因此經歷代謝和其他類似過程,這種投予例如皮下投予。

【0229】可以將這些化合物通過任何合適的投予途徑投予於人和其他動物用於療法,所述任何合適的投予途徑包括口服、鼻腔(例如作為噴霧劑)、

直腸、陰道內、腸胃外、腦內和局部（如通過粉劑、軟膏或滴劑，包括口腔和舌下）投予。

【0230】 無論選擇何種投予途徑，可以通過本領域技術人員已知的常規方法將本揭露化合物或本揭露醫藥組合物配製成醫藥上可接受的劑型。

【0231】 可以改變本揭露的醫藥組合物中活性成分的實際劑量水平，以便獲得有效實現針對特定患者、組合物和投予方式的所需治療反應而對患者無毒的活性成分的量。

【0232】 所選擇劑量水平將取決於多種因素，包括所採用的本揭露的特定化合物或其酯、鹽或醯胺的活性；投予途徑；投予時間；所採用的特定化合物的排泄或代謝速率；治療持續時間；與所採用的特定化合物組合使用的其他藥物、化合物和/或材料；所治療患者的年齡、性別、體重、狀況、一般健康狀況和既往病歷；以及醫學領域中熟知的類似因素。可以使用日劑量、周劑量或月劑量（或其他時間間隔）。

【0233】 具有本領域普通技能的醫生或獸醫可以容易地確定和開具所需醫藥組合物的有效量。例如，醫生或獸醫可以按照比實現所希望的治療效果所需的水平更低的水平作為醫藥組合物中所採用的本揭露化合物的開始劑量，並且然後逐漸增加劑量直至實現所希望的效果。

【0234】 通常，本揭露化合物的合適日劑量是化合物有效產生治療效果（例如抑制壞死）的最低劑量的量。這種有效劑量通常將取決於上述因素。通常，當用於所指示效果時，本揭露的化合物用於患者的劑量範圍為每天約0.0001至約100 mg/kg體重。優選地，日劑量範圍將為0.001至50 mg化合物/kg體重，並且甚至更優選0.01至10 mg化合物/kg體重。

【0235】 如果希望，活性化合物的有效日劑量可以作為兩個、三個、四個、五個、六個或更多個亞劑量投予，所述亞劑量在一天中以適當的間隔分開投予，任選地，以單元劑型投予。

【0236】 在某些實施例中，本揭露涉及用於調節SHP2的化合物或其醫藥上可接受的鹽，其中所述化合物由式 (I) 表示。在某些實施例中，本揭露的化合物是SHP2的異位調節劑。在任何情況下，本揭露的化合物優選以低於約50微莫耳或諸如低於約10微莫耳或低於1微莫耳的濃度發揮其調節SHP2的作用。

【0237】 當將本揭露的化合物作為藥物投予於人和動物時，可以投予它們本身或作為含有例如0.1%至99.5%（諸如0.5%至90%）活性成分與醫藥上可接受的載劑的組合的醫藥組合物來投予。

【0238】 可以將本申請的化合物或其組合物使用上述任何合適的模式每日投予一次、兩次、三次或四次。此外，投予化合物或用化合物治療可以持續數天；例如，對於一個治療週期，通常治療將持續至少7天、14天或28天。治療週期是熟知的，並且經常在週期之間交替有約1至28天、通常約7天或約14天的停藥期。在某些實施例中，治療週期也可以是連續的。

【0239】 當口服投予時，針對人類個體的總日劑量可以在約1 mg與1,000 mg之間、約1,000-2,000 mg/天之間、約10-500 mg/天之間、約50-300 mg/天之間、約75-200 mg/天之間或約100-150 mg/天之間。

【0240】 日劑量也可以描述為每劑量或每天投予的本文所述化合物的總量。化合物的日劑量可以在約1 mg與4,000 mg之間、約2,000至4,000 mg/天之間、約1至2,000 mg/天之間、約1至1,000 mg/天之間、約10至500 mg/天之間、約20至500 mg/天之間、約50至300 mg/天之間、約75至200 mg/天之間或約15至150 mg/

天之間。

【0241】 在某些實施例中，所述方法包括向個體投予約1至800 mg初始日劑量的本文所述化合物，並且以增量增加劑量直至實現臨床功效。可以使用約5、10、25、50或100 mg的增量來增加劑量。可以每日、每隔一天、每週兩次或每週一次增加劑量。

【0242】 在某些實施例中，口服投予化合物或藥物製劑。在某些實施例中，靜脈內投予化合物或藥物製劑。替代的投予途徑包括舌下、肌內和透皮投予。

【0243】 可以口服、腸胃外、局部或直腸投予本揭露的製劑。當然以適合每種投予途徑的形式投予它們。例如，它們以片劑或膠囊形式投予；通過注射、吸入、眼用洗劑、軟膏、栓劑、輸液、吸入等；通過洗劑或軟膏外用投予；通過栓劑直腸投予。在某些實施例中，投予是口服的。

組合療法

【0244】 本揭露的方法可以包括式 (I) 的化合物或其醫藥上可接受的鹽，單獨使用或與一種或多種另外療法（例如，非藥物治療或治療劑）組合使用。當單獨投予時，一種或多種另外的療法（例如，非藥物治療或治療劑）的劑量可以從標準劑量降低。例如，劑量可以根據藥物組合和排列憑經驗確定，或者可以通過等輻射分析法推斷（例如，Black等人, *Neurology* 65:S3-S6 (2005)）。

【0245】 式 (I) 的化合物或其醫藥上可接受的鹽可以在一種或多種此類另外的療法之前、之後或並行投予。當組合時，式 (I) 的化合物或其醫藥上可接受的鹽的劑量和一種或多種另外的療法（例如，非藥物治療或治療劑）的劑量提供治療效果（例如，協同或加性治療效果）。式 (I) 的化合物或其醫藥上可接受的鹽和另外的療法（諸如抗癌劑）可以一起投予，諸如在單一醫藥組合物中，

或者分開投予，並且當分開投予時，這可以同時或依序進行。這種依序投予可以在時間上相隔較近或相隔較遠。

【0246】 在一些實施例中，另外的療法是投予副作用限制劑（例如，旨在減輕治療副作用的發生或嚴重程度的藥劑）。例如，在一些實施例中，式 (I) 的化合物或其醫藥上可接受的鹽也可以與治療噁心的治療劑組合使用。可用於治療噁心的藥劑的例子包括：屈大麻酚、格拉司瓊、甲氧氯普胺、昂丹司瓊和丙氯拉嗪（prochlorperazine）或其醫藥上可接受的鹽。

【0247】 在一些實施例中，所述一種或多種另外的療法包括非藥物治療（例如，手術或放射療法）。在一些實施例中，所述一種或多種另外的療法包括治療劑（例如，作為抗血管生成劑、訊號轉導抑制劑、抗增殖劑、糖酵解抑制劑或自噬抑制劑的化合物或生物製劑）。在一些實施例中，所述一種或多種另外的療法包括非藥物治療（例如，手術或放射療法）和治療劑（例如，作為抗血管生成劑、訊號轉導抑制劑、抗增殖劑、糖酵解抑制劑或自噬抑制劑的化合物或生物製劑）。在其他實施例中，所述一種或多種另外的療法包括兩種治療劑。在其他實施例中，所述一種或多種另外的療法包括三種治療劑。在一些實施例中，所述一種或多種另外的療法包括四種或更多種治療劑。

【0248】 在此組合療法部分中，對於所述藥物或其醫藥上可接受的鹽、溶劑化物、異構體（例如，立體異構體）、前驅藥或互變異構體，無論是否按原樣明確陳述，將所有參考文獻均通過引用併入。

非藥物療法

【0249】 非藥物治療的例子包括但不限於放射療法、冷凍療法、熱療（hyperthermia）、手術（例如，腫瘤組織的手術切除）和T細胞過繼轉移（ACT）

療法。

【0250】 在一些實施例中，式 (I) 的化合物或其醫藥上可接受的鹽可以用作手術後的輔助療法。在一些實施例中，式 (I) 的化合物或其醫藥上可接受的鹽可以用作手術前的新輔助療法。

【0251】 放射療法可以用於抑制個體（例如，哺乳動物，諸如人）的異常細胞生長或治療過度增殖性病徵（諸如癌症）。用於投予放射療法的技術是本領域已知的。放射療法可以通過若干種方法之一或方法組合來投予，所述方法包括但不限於外束療法、內放射療法、植入放射、立體定向放射外科手術、全身性放射療法、放射療法、和永久性或臨時性間質近距離放射療法。如本文所用，術語“近距離放射療法”是指通過插入體內的腫瘤或其他增殖性組織疾病位元點處或附近的空間受限放射性材料而遞送的放射療法。所述術語旨在但不限於包括暴露於放射性同位素（例如，At-211、I-131、I-125、Y-90、Re-186、Re-188、Sm-153、Bi-212、P-32、和Lu的放射性同位素）。用作本揭露細胞調理劑的合適放射源包括固體和液體兩者。作為非限制性例子，放射源可以是放射性核素，諸如作為固體源的I-125、I-131、Yb-169、Ir-192，作為固體源的I-125，或發射光子、 β 粒子、 γ 輻射、或其他治療性射線的其他放射性核素。放射性材料也可以是由一種或多種放射性核素（例如，I-125或I-131）的任何溶液製成的流體，或者放射性流體可以使用含有固體放射性核素（諸如Au-198或Y-90）小顆粒的合適流體的漿液來產生。此外，一種或多種放射性核素可以體現在凝膠或放射性微球中。

【0252】 在一些實施例中，式 (I) 的化合物或其醫藥上可接受的鹽可以使異常細胞對用放射的治療更敏感以達到殺傷或抑制此類細胞生長的目的。因此，

本揭露進一步涉及一種用於使哺乳動物中的異常細胞對放射治療敏感的方法，所述方法包括向哺乳動物投予一定量的式 (I) 的化合物或其醫藥上可接受的鹽，所述量有效地使異常細胞對放射治療敏感。此方法中化合物的量可以根據用於確定本文所述此類化合物的有效量的手段法來確定。在一些實施例中，式 (I) 的化合物或其醫藥上可接受的鹽可以用作放射療法後的輔助療法或用作放射療法前的新輔助療法。

【0253】 在一些實施例中，非藥物治療是T細胞過繼轉移（ACT）療法。在一些實施例中，T細胞是活化的T細胞。T細胞可以被修飾為表現嵌合抗原受體（CAR）。CAR修飾的T（CAR-T）細胞可以通過本領域已知的任何方法產生。例如，可以通過將編碼CAR的合適表現載體引入T細胞來生成CAR-T細胞。在T細胞的擴增和基因修飾之前，從個體獲得T細胞來源。T細胞可以獲自多種來源，包括外周血單核細胞、骨髓、淋巴結組織、臍帶血、胸腺組織、來自感染部位的組織、腹水、胸腔積液、脾組織和腫瘤。在本揭露的某些實施例中，可以使用任何數量的在本領域中可獲得的T細胞株。在一些實施例中，T細胞是自體T細胞。不論在對T細胞進行遺傳修飾以表現所希望的蛋白質（例如，CAR）之前或之後，通常可以使用如例如以下文獻中所述的方法來活化並且擴增T細胞：美國專利6,352,694；6,534,055；6,905,680；6,692,964；5,858,358；6,887,466；6,905,681；7,144,575；7,067,318；7,172,869；7,232,566；7,175,843；7,572,631；5,883,223；6,905,874；6,797,514；和6,867,041。

治療劑

【0254】 治療劑可以是用於治療癌症或與其相關的症狀的化合物。

【0255】 例如，治療劑可以是類固醇。因此，在一些實施例中，所述一種

或多種另外的療法包括類固醇。合適的類固醇可以包括但不限於21-乙醯氧基孕烯醇酮、阿氯米松、阿爾孕酮、安西奈德、倍氯米松、倍他米松、布地奈德、氯潑尼松、氯倍他索、氯可托龍、氯潑尼醇、皮質酮、可的松、可的伐唑、地夫可特、地奈德、去羥米松、地塞米松、二氟拉松、二氟可龍、二氟孕甾丁酯（difuprednate）、甘草次酸、氟紮可特、氟氯奈德（flucloronide）、氟米松（flumethasone）、氟尼縮松、醋酸氟輕鬆（fluocinolone acetonide）、氟輕鬆、氟考丁酯、氟考龍、氟米龍、醋酸甲氟龍、醋酸氟潑尼定、氟潑尼龍、氟氫縮松、丙酸氟替卡松、福莫可他、哈西奈德、丙酸鹵倍他索（halobetasol propionate）、鹵米松、氫化可的松、依碳酸氯替潑諾（loteprednol etabonate）、馬潑尼酮、甲羥松、甲潑尼松、甲基潑尼松龍、糠酸莫米松、帕拉米松、潑尼卡酯、潑尼松龍、潑尼松龍25-二乙胺基乙酸酯、潑尼松龍磷酸鈉、潑尼松（prednisone）、潑尼松龍戊酸酯（prednival）、潑尼立定、利美索龍、替可的松、曲安奈德、醋酸曲安奈德（triamcinolone acetonide）、苯曲安奈德（triamcinolone benetonide）、己曲安奈德（triamcinolone hexacetonide）及其鹽和/或衍生物。

【0256】可在組合療法中與式 (I) 的化合物或其醫藥上可接受的鹽組合使用的治療劑的另外例子包括以下專利中所述的化合物：美國專利號6,258,812、6,630,500、6,515,004、6,713,485、5,521,184、5,770,599、5,747,498、5,990,141、6,235,764和8,623,885，以及國際專利申請WO01/37820、WO01/32651、WO02/68406、WO02/66470、WO02/55501、WO04/05279、WO04/07481、WO04/07458、WO04/09784、WO02/59110、WO99/45009、WO00/59509、WO99/61422、WO00/12089和WO00/02871。

【0257】治療劑可以用於治療癌症或與其相關的症狀的生物製劑（例如

細胞因子（例如干擾素或白介素，諸如IL-2））。在一些實施例中，生物製劑是基於免疫球蛋白的生物製劑，例如激動標靶以刺激抗癌反應或拮抗對癌症重要的抗原的單株抗體（例如，人源化抗體、全人抗體、Fc融合蛋白、或其功能片段）。還包括抗體-藥物接合物。

【0258】 治療劑可以是T細胞檢查點抑制劑。在一個實施例中，檢查點抑制劑是抑制性抗體（例如，單特異性抗體，諸如單株抗體）。抗體可以是例如人源化的或完全人的。在一些實施例中，檢查點抑制劑是融合蛋白，例如Fc受體融合蛋白。在一些實施例中，檢查點抑制劑是與檢查點蛋白相互作用的藥劑，諸如抗體。在一些實施例中，檢查點抑制劑是與檢查點蛋白的配體相互作用的藥劑，諸如抗體。在一些實施例中，檢查點抑制劑是CTLA-4的抑制劑（例如，抑制性抗體或小分子抑制劑）（例如，抗CTLA-4抗體或融合蛋白）。在一些實施例中，檢查點抑制劑是PD-1的抑制劑或拮抗劑（例如，抑制性抗體或小分子抑制劑）。在一些實施例中，檢查點抑制劑是PD-L1的抑制劑或拮抗劑（例如，抑制性抗體或小分子抑制劑）。在一些實施例中，檢查點抑制劑是PD-L2（例如，PD-L2/Ig融合蛋白）的抑制劑或拮抗劑（例如，抑制性抗體或Fc融合或小分子抑制劑）。在一些實施例中，檢查點抑制劑是B7-H3、B7-H4、BTLA、HVEM、TIM3、GAL9、LAG3、VISTA、KIR、2B4、CD160、CGEN-15049、CHK 1、CHK2、A2aR、B-7家族配體或其組合的抑制劑或拮抗劑（例如，抑制性抗體或Fc融合或小分子抑制劑）。在一些實施例中，檢查點抑制劑是派姆單抗、納武單抗、PDR001（NVS）、REGN2810（Sanofi/Regeneron）、PD-L1抗體例如像阿維單抗、德瓦魯單抗、阿特珠單抗、匹地利珠單抗、JNJ-63723283（JNJ）、BGB-A317（BeiGene & Celgene）或Preusser, M.等人(2015) Nat. Rev. Neurol.中揭

露的檢查點抑制劑，包括但不限於易普利姆瑪、曲美木單抗、納武單抗、派姆單抗、AMP224、AMP514/MEDI0680、BMS936559、MEDI4736、MPDL3280A、MSB0010718C、BMS986016、IMP321、利瑞魯單抗（lirilumab）、IPH2101、1-7F9和KW-6002。

【0259】治療劑可以是抗TIGIT抗體，諸如MBSA43、BMS-986207、MK-7684、COM902、AB154、MTIG7192A或OMP-313M32（艾替利單抗（etigilimab））。

【0260】治療劑可以是治療癌症或與其相關的症狀的藥劑（例如，細胞毒性劑、非肽小分子或可用於治療癌症或與其相關的症狀的其他化合物，統稱為“抗癌劑”）。抗癌劑可以是例如化學治療劑或靶向治療劑。

【0261】抗癌劑包括有絲分裂抑制劑、嵌入性抗生素、生長因子抑制劑、細胞週期抑制劑、酶、拓撲異構酶抑制劑、生物反應調節劑、烷基化劑、抗代謝物、葉酸類似物、嘧啶類似物、嘌呤類似物及相關抑制劑、長春花生物鹼、表鬼臼毒素、抗生素、L-天冬醯胺酶、拓撲異構酶抑制劑、干擾素、鉑配位複合物、蔥二酮取代脲、甲基胍衍生物、腎上腺皮質抑制劑、腎上腺皮質類固醇、孕激素、雌激素、抗雌激素、雄激素、抗雄激素和促性腺激素釋放激素類似物。另外的抗癌劑包括甲醯四氫葉酸（LV）、伊立替康、奧沙利鉑、卡培他濱、紫杉醇和多西紫杉醇（doxorubicin）。在一些實施例中，所述一種或多種另外的療法包括兩種或更多種抗癌劑。所述兩種或更多種抗癌劑可以在待組合投予的混合劑中使用，或分開投予。組合抗癌劑的合適用劑方案是本領域已知的，並且描述在例如，Saltz等人, *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 18:233a (1999) 和Douillard等人, *Lancet* 355(9209):1041-1047 (2000) 中。

【0262】 抗癌劑的其他非限制性例子包括Gleevec®（甲磺酸伊馬替尼）；Kyprolis®（卡非佐米）；Velcade®（硼替佐米）；Casodex™（比卡魯胺）；Iressa®（吉非替尼）；烷基化劑，諸如噻替哌和環磷醯胺；烷基磺酸酯，諸如白消安、英丙舒凡和哌泊舒凡；氮丙啶，諸如苯佐替派（benzodopa）、卡波醌、美妥替哌（meturedopa）和烏瑞替哌（uredopa）；乙烯亞胺和甲基蜜胺（methylamelamine），包括六甲蜜胺、三乙蜜胺、三乙磷醯胺、三乙硫代磷醯胺和三羥甲基蜜胺；多聚乙醯（尤其是布拉他辛（bullatacin）和布拉他辛酮（bullatacinone））；喜樹鹼（包括合成類似物拓撲替康）；苔蘚抑素；海洋抑素（callystatin）；CC-1065（包括其阿多來新、卡折來新和比折來新合成類似物）；隱藻素類（cryptophycins）（特別是隱藻素1和隱藻素8）；朵拉司他汀；倍癌黴素（duocarmycin）（包括合成類似物、KW-2189和CB1-TM1）；艾榴塞洛素（eleutherobin）；水鬼蕉鹼；匍枝珊瑚醇A（sarcodictyin A）；海綿抑制素（spongistatin）；氮芥（諸如苯丁酸氮芥）、萘氮芥、氯磷醯胺（chlorophosphamide）、雌氮芥、異環磷醯胺、二氯甲基二乙胺、鹽酸氧化氮芥（mechlorethamine oxide hydrochloride）、美法侖、新恩比興、苯芥膽甾醇（phenesterine）、松龍苯芥、曲磷胺、尿嘧啶氮芥；亞硝基脲，諸如卡莫司汀、氯脲菌素、福莫司汀、洛莫司汀、尼莫司汀和雷莫司汀（ranimustine）；抗生素，諸如烯二炔抗生素（例如卡奇黴素，諸如卡奇黴素γll和卡奇黴素ωll（參見例如Agnew, *Chem.Intl. Ed Engl.* 33:183-186 (1994)）；達尼黴素（dynemicin），諸如達尼黴素A；雙磷酸鹽，諸如氯膦酸鹽；埃斯波黴素；新制癌菌素髮色團和相關的色蛋白烯二炔抗生素發色團、阿克拉黴素（aclacinomysin）、放線菌素D（actinomycin）、土黴素（authramycin）、偶氮絲胺酸、博來黴素、放線菌素C（cactinomycin）、卡奇黴素、卡拉比星（carabycin）、

卡米諾黴素 (caminomycin)、洋紅黴素、嗜癌黴素 (carzinophilin)、色黴素 (chromomycin)、更生黴素、道諾黴素、地托比星、6-重氨基-5-側氧基-L-正亮氨酸、阿黴素 (adriamycin) (多柔比星 (doxorubicin))、嗎啉代-多柔比星、氰基嗎啉代-多柔比星、2-吡咯啉-多柔比星、去氧多柔比星、表柔比星、依索比星、伊達比星、麻西羅黴素 (marcellomycin)、絲裂黴素 (諸如絲裂黴素C)、黴酚酸、諾加黴素、橄欖黴素、培洛黴素 (peplomycin)、泛黴素 (potfiromycin)、嘌呤黴素、三鐵阿黴素 (quelamycin)、羅多比星、鏈黑菌素、鏈脲菌素、殺結核菌素、烏苯美司、淨司他丁、佐柔比星；抗代謝物，諸如甲胺蝶呤和5-氟尿嘧啶 (5-FU)；葉酸類似物，諸如二甲葉酸 (denopterin)、蝶羅呤、三甲曲沙；嘌呤類似物，諸如氟達拉濱、6-巰基嘌呤、硫咪嘌呤 (thiamiprine)、硫鳥嘌呤；嘧啶類似物，諸如安西他濱、阿紮胞苷、6-氮雜尿苷、卡莫氟、阿糖胞苷、雙去氧尿苷、去氧氟尿苷、依諾他濱、氟尿苷；雄激素，諸如卡普甾酮、丙酸甲雄烷酮 (dromostanolone propionate)、環硫雄醇 (epitiostanol)、美雄烷、甾內酯；抗腎上腺素，諸如胺魯米特、米托坦、曲絡司坦；葉酸補充劑，諸如亞葉酸 (frolinic acid)；醋葡醛內酯；醛磷醯胺糖苷；胺基酮戊酸 (aminolevulinic acid)；恩尿嘧啶；安吡啶；貝斯布西 (bestrabucil)；比生群；依達曲酯 (edatraxate)；地磷醯胺 (defofamine)；秋水仙胺；地吡醌 (diaziquone)；依法磷酸 (elfornithine)；依利醋銨；埃博黴素，諸如埃博黴素B；依託格魯 (etoglucid)；硝酸鎂；羥基脲；香菇多糖；氯尼達明 (lonidamine)；類美登素，諸如美登素 (maytansine) 和安絲菌素；米托胍脲；米托蒽醌；莫哌達醇 (mopidamol)；尼曲吡啶 (nitracrine)；噴司他丁；蛋胺氮芥 (phenamet)；吡柔比星；洛索蒽醌；鬼臼酸 (podophyllinic acid)；2-乙醯肼；丙卡巴肼；PSK®多糖複合物 (JHS Natural Products, Eugene,

OR)；丙亞胺；根黴素；西佐喃；鎳螺胺(spirogermanium)；替奴佐酸(tenuazonic acid)；三亞胺醌；2,2',2''-三氯三乙胺；單端孢黴烯(trichothecenes)，諸如T-2毒素、維拉庫林A(verracurin A)、漆斑菌素A(roridin A)和胺癸叮(anguidine)；烏拉坦(urethane)；長春地辛；達卡巴嗪；甘露醇氮芥；二溴甘露醇；二溴衛矛醇；哌泊溴烷；加息托星(gacytosine)；阿糖胞苷("Ara-C")；環磷醯胺；噻替派；紫杉烷類，例如Taxol®(紫杉醇(paclitaxel))、Abraxane®(不含克列莫佛的白蛋白工程化的紫杉醇奈米顆粒配製品)和Taxotere®(多西他賽)；苯丁酸氮芥；他莫昔芬(Nolvadex™)；雷洛昔芬；抑制芳香酶的4(5)-咪唑；4-羥基他莫昔芬；曲沃昔芬；雷洛昔芬；LY 117018；奧那司酮；托瑞米芬(Fareston®)；氟他米特、尼魯米特、比卡魯胺、亮丙瑞林、戈舍瑞林；瘤可寧；Gemzar®吉西他濱；6-硫代鳥嘌呤；巯基嘌呤；鉑配位複合物，諸如順鉑、奧沙利鉑和卡鉑；長春花鹼；鉑；依託泊苷(VP-16)；異環磷醯胺；米托蒽醌；長春新鹼；Navelbine®(長春瑞濱)；諾尚林(novantrone)；替尼泊苷；依達曲沙；道諾黴素；胺基蝶呤；伊班膦酸鹽；伊立替康(例如，CPT-11)；拓撲異構酶抑制劑RFS 2000；二氟甲基鳥胺酸(DMFO)；類視黃醇，諸如視黃酸；埃斯培拉黴素；卡培他濱(例如，Xeloda®)；以及任何上述的醫藥上可接受的鹽。

【0263】 抗癌藥劑的另外的非限制性例子包括曲妥珠單抗(Herceptin®)、貝伐單抗(Avastin®)、西妥昔單抗(Erbix®)、利妥昔單抗(Rituxan®)、Taxol®、Arimidex®、ABVD、勒檜鹼(avicine)、阿巴伏單抗(abagovomab)、吡啶甲醯胺、阿德木單抗(adecatumumab)、17-N-烯丙基胺基-17-脫甲氧基格爾德黴素、alpharadin、夫拉平度(alvocidib)、3-胺基吡啶-2-甲醛硫代半卡巴肼、胺萘非特、蔥二酮、抗CD22免疫毒素、抗腫瘤藥(例如，細胞週期非特異

性抗腫瘤劑和本文所述的其他抗腫瘤藥)、抗腫瘤發生草藥、阿帕茲醌(apaziquone)、阿替莫德(atiprimod)、硫唑嘌呤、貝洛替康(belotecan)、苯達莫司汀、BIBW 2992、比立考達、伯斯塔利辛(brostallicin)、苔蘚抑素、丁硫胺酸亞砷亞胺、CBV(化學療法)、花萼海綿誘癌素、二氯乙酸、圓皮海綿內酯、依沙蘆星、依諾他濱、艾瑞布林、依喜替康、依昔舒林、鐵銹醇、呋咯地辛(forodesine)、磷雌酚(fosfestrol)、ICE化學療法方案、IT-101、伊美克(imexon)、咪喹莫特、吲哚並喹唑、伊洛福芬(irofulven)、拉尼喹達(laniquidar)、拉洛他賽(larotaxel)、來那度胺、硫蒽酮(lucanthone)、勒托替康、馬磷醯胺、米托唑胺、萘福昔定(nafoxidine)、奈達鉑、奧拉帕尼、奧他賽(ortataxel)、PAC-1、番木瓜、匹杉瓊(pixantrone)、蛋白酶體抑制劑、蝴蝶黴素(rebeccamycin)、瑞喹莫德、魯吡替康(rubitecan)、SN-38、鹽孢菌醯胺A(salinosporamide A)、沙帕他濱(sapacitabine)、斯坦福V(stanford V)、苦馬豆素、他拉泊芬(talaporfin)、塔利喹達(tariquidar)、優福定(tegafur-uracil)、特莫多(temodar)、替司他賽(tesetaxel)、四硝酸三鉑、三(2-氯乙基)胺、曲沙他濱(troxacitabine)、烏拉莫司汀、瓦帝莫澤(vadimezan)、長春氟寧、ZD6126或唑喹達(zosuquidar)。

【0264】 抗癌劑的進一步非限制性例子包括天然產物，諸如長春花生物鹼(例如，長春花鹼、長春新鹼和長春瑞濱)、表鬼臼毒素(例如，依託泊苷和替尼泊苷)、抗生素(例如，更生黴素(放線菌素D)、道諾黴素和伊達比星)、蒽環類、米托蒽醌、博萊黴素、普卡黴素(光神黴素)、絲裂黴素、酶(例如，全身代謝L-天冬醯胺並且剝奪不具有合成其自身天冬醯胺的能力的細胞的L-天冬醯胺酶)、抗血小板劑、抗增殖/抗有絲分裂烷基化劑諸如氮芥(例如，二氯甲基二乙胺、環磷醯胺和類似物、美法侖和瘤可寧)、亞乙基亞胺和甲基三聚

氰胺（例如，六甲基三聚氰胺和噻替派）、CDK抑制劑（例如，CDK4/6抑制劑，諸如阿貝西利、瑞博西利、帕博西尼；seliciclib、UCN-01、P1446A-05、PD-0332991、dinaciclib、P27-00、AT-7519、RGB286638和SCH727965）、磺酸烷基酯（例如，白消安）、亞硝基脲（例如，卡莫司汀（BCNU）和類似物，以及鏈脲菌素）、trazenes-達卡巴嗪（DTIC）、抗增殖/抗有絲分裂抗代謝物，諸如葉酸類似物、嘧啶類似物（例如，氟尿嘧啶、氟尿苷和阿糖胞苷）、嘌呤類似物和相關抑制劑（例如，巯基嘌呤、硫鳥嘌呤、噴司他丁和2-氯去氧腺苷）、芳香酶抑制劑（例如，阿那曲唑、依西美坦和來曲唑）、以及鉑配位複合物（例如，順鉑和卡鉑）、丙卡巴肼、羥基脲、米托坦、胺魯米特、組蛋白脫乙酰酶（HDAC）抑制劑（例如，曲古抑菌素、丁酸鈉、阿匹西丹（apicidan）、辛二醯苯胺異羥肟酸（suberoyl anilide hydroamic acid）、伏立諾他、LBH 589、羅米地辛、ACY-1215和帕比司他）、mTOR抑制劑（例如，vistusertib、替西羅莫司（temsirolimus）、依維莫司、地磷莫司（ridaforolimus）和西羅莫司）、KSP（Eg5）抑制劑（例如，Array 520）、DNA結合劑（例如，Zalypsis®）、PI3K抑制劑諸如PI3K δ 抑制劑（例如，GS-1101和TGR-1202）、PI3K δ 和 γ 抑制劑（例如，CAL-130）、庫潘尼西（copanlisib）、阿培利司和艾德拉尼（idelalisib）；多激酶抑制劑（例如，TG02和索拉非尼）、激素（例如，雌激素）和激素促效劑諸如黃體生成素激素釋放激素（LHRH）促效劑（例如，戈舍瑞林、亮丙瑞林和曲普瑞林）、BAFF中和抗體（例如，LY2127399）、IKK抑制劑、p38MAPK抑制劑、抗IL-6（例如，CNT0328）、端粒酶抑制劑（例如，GRN 163L）、極光激酶抑制劑（例如，MLN8237）、細胞表面單株抗體（例如，抗CD38（HUMAX-CD38）、抗CS1（例如，埃羅妥珠單抗（elotuzumab））、HSP90抑制劑（例如，17 AAG和KOS 953）、P13K/Akt抑制劑（例如，哌立福

辛(perifosine))、Akt抑制劑(例如,GSK-2141795)、PKC抑制劑(例如,恩紫妥林(enzastaurin))、FTI(例如,Zarnestra™)、抗CD138(例如,BT062)、Torcl/2特異性激酶抑制劑(例如,INK128)、ER/UPR靶向劑(例如,MKC-3946)、cFMS抑制劑(例如,ARRY-382)、JAK1/2抑制劑(例如,CYT387)、PARP抑制劑(例如,奧拉帕尼和維利帕尼(ABT-888))以及BCL-2拮抗劑。

【0265】 在一些實施例中,抗癌劑選自二氯甲基二乙胺、喜樹鹼、異環磷醯胺、他莫昔芬、雷洛昔芬、吉西他濱、Navelbine®、索拉非尼或前述的任何類似物或衍生物變體。

【0266】 在一些實施例中,抗癌劑是HER2抑制劑。HER2抑制劑的非限制性例子包括單株抗體,諸如曲妥珠單抗(Herceptin®)和帕妥珠單抗(Perjeta®);小分子酪胺酸激酶抑制劑,諸如吉非替尼(Iressa®)、埃羅替尼(Tarceva®)、培利替尼(pilatinib)、CP-654577、CP-724714、卡奈替尼(canertinib)(CI 1033)、HKI-272、拉帕替尼(lapatinib)(GW-572016;Tykerb®)、PKI-166、AEE788、BMS-599626、HKI-357、BIBW 2992、ARRY-334543和JNJ-26483327。

【0267】 在一些實施例中,抗癌劑是ALK抑制劑。ALK抑制劑的非限制性例子包括色瑞替尼、TAE-684(NVP-TAE694)、PF02341066(克唑替尼或1066)、艾樂替尼(alectinib)、布加替尼(brigatinib)、恩曲替尼(entrectinib)、恩沙替尼(ensartinib)(X-396)、蘿拉替尼(lorlatinib)、ASP3026、CEP-37440、4SC-203、TL-398、PLB1003、TSR-011、CT-707、TPX-0005和ap26113。在WO 05016894的實例3-39中描述了ALK激酶抑制劑的另外例子。

【0268】 在一些實施例中,抗癌劑是受體酪胺酸激酶(RTK)/生長因子受體的下游成員的抑制劑(例如,SOS1抑制劑(例如,BI-1701963、BI-3406、SDR5、

BAY-293或RMC-5845，或其醫藥上可接受的鹽、溶劑化物、異構體（例如，立體異構體）、前驅藥或互變異構體）、Raf抑制劑、MEK抑制劑、ERK抑制劑、PI3K抑制劑、PTEN抑制劑、AKT抑制劑或mTOR抑制劑（例如，mTORC1抑制劑或mTORC2抑制劑）。在一些實施例中，抗癌劑是JAB-3312。

【0269】 在一些實施例中，抗癌劑是SOS1抑制劑。在一些實施例中，SOS1抑制劑選自以下中揭露的那些：WO 2021173524, WO 2021130731、WO 2021127429、WO 2021092115、WO 2021105960、WO 2021074227、WO 2020180768、WO 2020180770、WO 2020173935、WO 2020146470、WO 2019201848、WO 2019122129、WO 2018172250和WO 2018115380，或其醫藥上可接受的鹽、溶劑化物、異構體（例如，立體異構體）、前驅藥或互變異構體。

【0270】 在一些實施例中，抗癌劑是另外的Ras抑制劑或Ras疫苗，或另一種被設計用於直接或間接降低Ras致癌活性的治療方式。在一些實施例中，抗癌劑是另外的Ras抑制劑。在一些實施例中，Ras抑制劑靶向處於其活性或GTP結合狀態的Ras。在一些實施例中，Ras抑制劑靶向處於其非活性或GDP結合狀態的Ras。在一些實施例中，Ras抑制劑是諸如K-Ras G12CC的抑制劑，諸如AMG 510（索托拉西布(sotorasib)）、MRTX1257、MRTX849(阿達格拉西布(adagrasib))、JNJ-74699157、LY3499446、ARS-1620、ARS-853、BPI-421286、LY3537982、JDQ443、JAB-21000、IBI351、ERAS-3490、RMC-6291、ASP2453或GDC-6036，或其醫藥上可接受的鹽、溶劑化物、異構體（例如，立體異構體）、前驅藥或互變異構體。在一些實施例中，Ras抑制劑是K-Ras G12D抑制劑，諸如MRTX1133或JAB-22000，或其醫藥上可接受的鹽、溶劑化物、異構體（例如，立體異構體）、前驅藥或互變異構體。在一些實施例中，Ras抑制劑是K-Ras G12V抑制劑，諸如

JAB-23000，或其醫藥上可接受的鹽、溶劑化物、異構體（例如，立體異構體）、前驅藥或互變異構體。在一些實施例中，Ras抑制劑是RMC-6236，或其醫藥上可接受的鹽、溶劑化物、異構體（例如，立體異構體）、前驅藥或互變異構體。在一些實施例中，Ras抑制劑選自以下中揭露的Ras(ON)抑制劑或其醫藥上可接受的鹽、溶劑化物、異構體（例如，立體異構體）、前驅藥或互變異構體：WO 2021091982、WO 2021091967、WO 2021091956和WO 2020132597，將其通過引用以其整體併入本文。以下提供了可與本揭露Ras抑制劑組合的Ras抑制劑的其他例子，其全文通過引用併入本文：WO 20220133038、WO 2022133345、WO 2022132200、WO 2022119748、WO 2022109485、WO 2022109487、WO 2022066805、WO 2021239058、WO 2021236920、WO 2021231526、WO 2021228161、WO 2021222333、WO 2021219091、WO 2021219090、WO 2021219072、WO 2021218939、WO 2021217019、WO 2021216770、WO 2021215545、WO 2021215544、WO 2021211864、WO 2021197499、WO 2021190467、WO 2021185233、WO 2021180181、WO 2021175199、WO 2021173923、WO 2021169990、WO 2021169963、WO 2021168193、WO 2021158071、WO 2021155716、WO 2021152149、WO 2021150613、WO 2021147967、WO 2021147965、WO 2021143693、WO 2021142252、WO 2021141628、WO 2021139748、WO 2021139678、WO 2021129824、WO 2021129820、WO 2021127404、WO 2021126816、WO 2021126799、WO 2021124222、WO 2021121371、WO 2021121367、WO 2021121330、WO 2020050890、WO 2020047192、WO 2020035031、WO 2020028706、WO 2019241157、WO 2019232419、WO 2019217691、WO 2019217307、WO 2019215203、WO 2019213526、WO 2019213516、WO 2019155399、WO

2019150305、WO 2019110751、WO 2019099524、WO 2019051291、WO
2018218070、WO 2018217651、WO 2018218071、WO 2018218069、WO
2018206539、WO 2018143315、WO 2018140600、WO 2018140599、WO
2018140598、WO 2018140514、WO 2018140513、WO 2018140512、WO
2018119183、WO 2018112420、WO 2018068017、WO 2018064510、WO 2017201161、
WO 2017172979、WO 2017100546、WO 2017087528、WO 2017058807、WO
2017058805、WO 2017058728、WO 2017058902、WO 2017058792、WO
2017058768、WO 2017058915、WO 2017015562、WO 2016168540、WO
2016164675、WO 2016049568、WO 2016049524、WO 2015054572、WO
2014152588、WO 2014143659和WO 2013155223，或其醫藥上可接受的鹽、溶劑
化物、異構體（例如，立體異構體）、前驅藥或互變異構體，將其通過引用以
其整體併入本文。

【0271】 在一些實施例中，可與式 (I) 的化合物或其醫藥上可接受的鹽組
合的治療劑是MAP激酶（MAPK）路徑的抑制劑（或“MAPK抑制劑”）。MAPK
抑制劑包括但不限於Cancers (Basel) 2015年9月; 7(3): 1758-1784中描述的一種或
多種MAPK抑制劑。在一些實施例中，MAPK抑制劑可以選自以下中的一種或多
種：曲美替尼、比美替尼（binimetinib）、司美替尼、考比替尼、LErafAON
（NeoPharm）、ISIS 5132；威羅菲尼（vemurafenib）、匹瑪舍替（pimasertib）、
TAK733、RO4987655（CH4987655）；CI-1040；PD-0325901；CH5126766；
MAP855；AZD6244；瑞美替尼（refametinib）（RDEA 119/BAY 86-9766）；
GDC-0973/XL581；AZD8330（ARRY-424704/ARRY-704）；RO5126766（Roche
描述於PLoS One.2014年11月25日; 9(11)中）；以及GSK1120212（或JTP-74057，

描述於Clin Cancer Res.2011年3月1日; 17(5):989-1000中)。MAPK抑制劑可以是PLX8394、LXH254、GDC-5573或LY3009120。

【0272】 在一些實施例中，抗癌劑是RAS-RAF-ERK或PI3K-AKT-TOR或PI3K-AKT訊號傳導路徑的破壞劑或抑制劑。PI3K/AKT抑制劑可以包括但不限於Cancers (Basel) 2015年9月; 7(3): 1758-1784中所述的一種或多種PI3K/AKT抑制劑。例如，PI3K/AKT抑制劑可以選自以下中的一種或多種：NVP-BEZ235；BGT226；XL765/SAR245409；SF1126；GDC-0980；PI-103；PF-04691502；PKI-587；GSK2126458。

【0273】 在一些實施例中，抗癌劑是PD-1或PD-L1拮抗劑。

【0274】 在一些實施例中，另外的治療劑包括ALK抑制劑、HER2抑制劑、EGFR抑制劑、IGF-1R抑制劑、MEK抑制劑、PI3K抑制劑、AKT抑制劑、TOR抑制劑、MCL-1抑制劑、BCL-2抑制劑、蛋白酶體抑制劑和免疫療法。在一些實施例中，治療劑可以是泛-RTK抑制劑，諸如阿法替尼。

【0275】 IGF-1R抑制劑包括林西替尼(linsitinib)或其醫藥上可接受的鹽。

【0276】 EGFR抑制劑包括但不限於小分子拮抗劑、抗體抑制劑、或特異性反義核苷酸或siRNA。EGFR的有用抗體抑制劑包括西妥昔單抗(Erbix®)、帕尼單抗(Vectibix®)、紮魯妥木單抗(zalutumumab)、尼妥珠單抗(nimotuzumab)和馬妥珠單抗(matuzumab)。另外的基於抗體的EGFR抑制劑包括可以部分或完全阻斷其天然配體的EGFR活化的任何抗EGFR抗體或抗體片段。基於抗體的EGFR抑制劑的非限制性例子包括以下中描述的那些：Modjtahedi等人, Br. J. Cancer 1993, 67:247-253；Teramoto等人, Cancer 1996, 77:639-645；Goldstein等人, Clin. Cancer Res. 1995, 1:1311-1318；Huang等人, 1999, Cancer Res.

15:59(8):1935-40；和Yang等人, Cancer Res.1999, 59:1236-1243。EGFR抑制劑可以是單株抗體Mab E7.6.3(Yang, 1999 同上)、或Mab C225(ATCC登錄號HB-8508)、或其具有結合特異性的抗體或抗體片段。

【0277】 EGFR的小分子拮抗劑包括吉非替尼 (Iressa®)、厄洛替尼 (Tarceva®) 和拉帕替尼 (TykerB®)。參見例如Yan等人, Pharmacogenetics and Pharmacogenomics In Oncology Therapeutic Antibody Development, BioTechniques 2005, 39(4):565-8；和Paez等人, EGFR Mutations In Lung Cancer Correlation With Clinical Response To Gefitinib Therapy, Science 2004, 304(5676):1497-500。在一些實施例中，EGFR抑制劑是奧斯替尼 (Tagrisso®)。小分子EGFR抑制劑的其他非限制性例子包括以下專利出版物中描述的任何EGFR抑制劑以及此類EGFR抑制劑所有醫藥上可接受的鹽：EP 0520722；EP 0566226；WO 96/33980；美國專利號5,747,498；WO96/30347；EP 0787772；WO 97/30034；WO 97/30044；WO 97/38994；WO 97/49688；EP 837063；WO 98/02434；WO 97/38983；WO 95/19774；WO 95/19970；WO 97/13771；WO 98/02437；WO 98/02438；WO 97/32881；DE 19629652；WO 98/33798；WO 97/32880；WO 97/32880；EP 682027；WO 97/02266；WO 97/27199；WO 98/07726；WO 97/34895；WO 96/31510；WO 98/14449；WO 98/14450；WO 98/14451；WO 95/09847；WO 97/19065；WO 98/17662；美國專利號5,789,427；美國專利號5,650,415；美國專利號5,656,643；WO 99/35146；WO 99/35132；WO 99/07701；和WO 92/20642。小分子EGFR抑制劑的其他非限制性例子包括以下中描述的任何EGFR抑制劑：Traxler等人, Exp. Opin. Ther. Patents 1998, 8(12):1599-1625。在一些實施例中，EGFR抑制劑是ERBB抑制劑。在人類中，ERBB家族含有HER1 (EGFR、ERBB1)、HER2 (NEU、ERBB2)、

HER3 (ERBB3) 和HER (ERBB4) 。

【0278】 MEK抑制劑包括但不限於匹瑪舍替、司美替尼、考比替尼 (Cotellic®)、曲美替尼 (Mekinist®) 和比美替尼 (Mektovi®)。在一些實施例中，MEK抑制劑靶向MEK突變，所述MEK突變是選自D67N；P124L；P124S；和L177V的I類MEK1突變。在一些實施例中，MEK突變是選自ΔE51-Q58；ΔF53-Q58；E203K；L177M；C121S；F53L；K57E；Q56P；和K57N的II類MEK1突變。

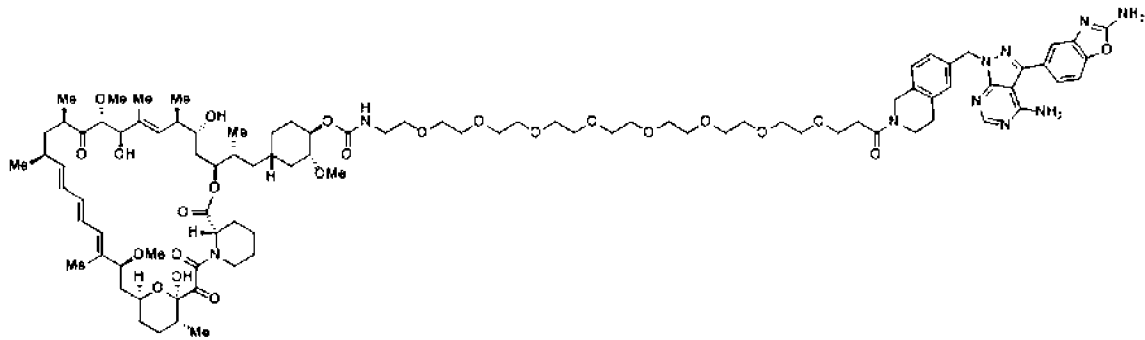
【0279】 PI3K抑制劑包括但不限於渥曼青黴素；WO 06/044453中描述的17-羥基渥曼青黴素類似物；4-[2-(1H-呋唑-4-基)-6-[[4-(甲基磺醯基)哌啶-1-基]甲基]噻吩並[3,2-d]嘧啶-4-基]嗎啉（也稱為匹替利司 (pictilisib) 或GDC-0941，並且描述於WO 09/036082和WO09/055730中）；2-甲基-2-[4-[3-甲基-2-側氧基-8-(噻啉-3-基)-2,3-二氫咪唑並[4,5-c]噻啉-1-基]苯基]丙腈（也稱為BEZ 235或NVP-BEZ 235，並且描述於WO 06/122806中）；(S)-1-(4-((2-(2-氨基嘧啶-5-基)-7-甲基-4-嗎啉代噻吩並[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)哌啶-1-基)-2-羥基丙-1-酮（描述於WO 08/070740中）；LY294002（2-(4-嗎啉基)-8-苯基-4H-1-苯并吡喃-4-酮（可從Axon Medchem獲得）；PI 103鹽酸鹽（3-[4-(4-嗎啉基吡啶並-[3',2':4,5]呋喃並[3,2-d]嘧啶-2-基]苯酚鹽酸鹽（可從Axon Medchem獲得）；PIK 75（2-甲基-5-硝基-2-[(6-溴咪唑並[1,2-a]吡啶-3-基)亞甲基]-1-甲基醯肼-苯磺酸，單鹽酸鹽）（可從Axon Medchem獲得）；PIK 90（N-(7,8-二甲氧基-2,3-二氫-咪唑並[1,2-c]噻啉-5-基)-菸鹼醯胺）（可從Axon Medchem獲得）；AS-252424（5-[1-[5-(4-氟-2-羥基-苯基)-呋喃-2-基]-甲-(Z)-亞基]-噻唑烷-2,4-二酮（可從Axon Medchem獲得）；TGX-221（7-甲基-2-(4-嗎啉基)-9-[1-(苯基胺基)乙基]-4H-吡啶並-[1,2-a]嘧啶-4-酮（可從

Axon Medchem獲得)；XL-765和XL-147。其他PI3K抑制劑包括去甲氧基綠膠黴素(demethoxyviridin)、哌立福辛、CAL101、PX-866、BEZ235、SF1126、INK1117、IPI-145、BKM120、XL147、XL765、帕羅米德(Palomid) 529、GSK1059615、ZSTK474、PWT33597、IC87114、TGI 00-115、CAL263、PI-103、GNE-477、CUDC-907和AEZS-136。

【0280】 AKT抑制劑包括但不限於Akt-1-1(抑制Akt1)(Barnett等人, Biochem. J. 2005, 385(Pt. 2): 399-408)；Akt-1-1,2(抑制Akt1和2)(Barnett等人, Biochem. J. 2005, 385(Pt. 2): 399-408)；API-59CJ-Ome(例如, Jin等人, Br. J. Cancer 2004, 91:1808-12)；1-H-咪唑並[4,5-c]吡啶基化合物(例如, WO 05/011700)；吡啶-3-甲醇及其衍生物(例如, 美國專利號6,656,963；Sarkar和Li J Nutr. 2004, 134(12 Suppl):3493S-3498S)；哌立福辛(例如, 干擾Akt膜定位；Dasmahapatra等人 Clin. Cancer Res. 2004, 10(15):5242-52)；磷脂酰肌醇醚脂質類似物(例如, Gills and Dennis Expert. Opin. Investig. Drugs 2004, 13:787-97)；和曲西立濱(TCN或API-2或NCI識別字：NSC 154020；Yang等人, Cancer Res. 2004, 64:4394-9)。

【0281】 mTOR抑制劑包括但不限於ATP競爭性mTORC1/mTORC2抑制劑，例如PI-103、PP242、PP30；托林(Torin) 1)；FKBP12增強劑；4H-1-苯并吡喃-4-酮衍生物；和雷帕黴素(也稱為西羅莫司)及其衍生物，包括：替西羅莫司(Torisel®)；依維莫司(Afinitor®；WO 94/09010)；地磷莫司(也稱為地弗莫司(deforolimus)或AP23573)；雷帕黴素類似物(rapalog)，例如，如WO 98/02441和WO01/14387中公開的，例如AP23464和AP23841；40-(2-羥乙基)雷帕黴素；40-[3-羥基(羥甲基)甲基丙酸酯]-雷帕黴素(也稱為CC1779)；40-表-(四唑基)-雷帕黴素(也稱為ABT578)；32-去氧雷帕黴素；16-戊炔氧基-32(S)-

二氫雷帕黴素；WO 05/005434中揭露的衍生物；以下專利中公開的衍生物：美國專利號5,258,389、5,118,677、5,118,678、5,100,883、5,151,413、5,120,842和5,256,790中，以及WO 94/090101、WO 92/05179、WO 93/111130、WO 94/02136、WO 94/02485、WO 95/14023、WO 94/02136、WO 95/16691、WO 96/41807，WO 96/41807和WO 2018204416；以及含磷雷帕黴素衍生物（例如，WO 05/016252）。在一些實施例中，mTOR抑制劑是雙空間抑制劑（參見例如，WO 2018204416、WO 2019212990和WO 2019212991），諸如RMC-5552，具有以下結構



【0282】可與式 (I) 的化合物或其醫藥上可接受的鹽組合使用的BRAF抑制劑包括例如威羅菲尼、達拉菲尼和恩諾菲尼（encorafenib）。BRAF可能包含3類BRAF突變。在一些實施例中，3類BRAF突變選自人BRAF中的以下胺基酸取代中的一個或多個：D287H；P367R；V459L；G466V；G466E；G466A；S467L；G469E；N581S；N581I；D594N；D594G；D594A；D594H；F595L；G596D；G596R和A762E。

【0283】 MCL-1抑制劑包括但不限於AMG-176、MIK665和S63845。骨髓細胞白血病-1（MCL-1）蛋白是B細胞淋巴瘤-2（BCL-2）蛋白家族中的關鍵抗細胞凋亡成員之一。MCL-1的過表現與腫瘤進展密切相關以及與不僅與對傳統

化學療法的抗性密切相關，而且還與對包括BCL-2抑制劑（諸如ABT-263）的靶向治療劑的抗性密切相關。

【0284】 蛋白酶體抑制劑包括但不限於卡非佐米（Kyprolis®）、硼替佐米（Velcade®）和奧普佐米（oprozomib）。

【0285】 免疫療法包括但不限於單株抗體、免疫調節醯亞胺（IMiD）、GITR促效劑、基因工程化T細胞（例如CAR-T細胞）、雙特異性抗體（例如，BiTE）和抗PD-1、抗PD-L1、抗CTLA4、抗LAG1和抗OX40劑）。

【0286】 免疫調節劑（IMiD）是一類含有醯亞胺基團的免疫調節藥物（調節免疫反應的藥物）。IMiD類包括沙利度胺（thalidomide）及其類似物（來那度胺、泊馬度胺和阿普斯特（apremilast））。

【0287】 例示性抗PD-1抗體及其使用方法描述於Goldberg等人, Blood 2007, 110(1):186-192；Thompson等人, Clin. Cancer Res. 2007, 13(6):1757-1761；和WO 06/121168 A1）以及本文其他地方描述的。

【0288】 GITR促效劑包括但不限於GITR融合蛋白和抗GITR抗體（例如，二價抗GITR抗體），諸如美國專利號6,111,090，美國專利號8,586,023、WO 2010/003118和WO 2011/090754中所述的GITR融合蛋白；或例如以下中所述的抗GITR抗體：美國專利號7,025,962、EP 1947183、美國專利號7,812,135，美國專利號8,388,967，美國專利號8,591,886，美國專利號7,618,632、EP 1866339以及WO 2011/028683、WO 2013/039954、WO 05/007190、WO 07/133822、WO 05/055808、WO 99/40196、WO 01/03720、WO 99/20758、WO 06/083289、WO 05/115451和WO 2011/051726。

【0289】 可與式 (I) 的化合物或其醫藥上可接受的鹽組合使用的治療劑的

另一個例子是抗血管生成劑。抗血管生成劑包括但不限於體外合成製備的化學組合物、抗體、抗原結合區、放射性核素及其組合和接合物。抗血管生成劑可以是促效劑、拮抗劑、異位調節劑、毒素，或者更通常地，可以起到抑制或刺激其標靶（例如，受體或酶活化或抑制）的作用，並且從而促進細胞死亡或阻止細胞生長。在一些實施例中，所述一種或多種另外的療法包括抗血管生成劑。

【0290】 抗血管生成劑可以是MMP-2（基質金屬蛋白酶2）抑制劑、MMP-9（基質金屬蛋白酶9）抑制劑和COX-II（環氧合酶11）抑制劑。抗血管生成劑的非限制性例子包括雷帕黴素、替西羅莫司（CCI-779）、依維莫司（RAD001）、索拉非尼、舒尼替尼和貝伐單抗。有用的COX-II抑制劑的例子包括阿來考昔（alecoxib）、伐地考昔和羅非考昔。有用的基質金屬蛋白酶抑制劑的例子描述於WO96/33172、WO96/27583、WO98/07697、WO98/03516、WO98/34918、WO98/34915、WO98/33768、WO98/30566、WO90/05719、WO99/52910、WO99/52889、WO99/29667、WO99007675、EP0606046、EP0780386、EP1786785、EP1181017、EP0818442、EP1004578和US20090012085以及美國專利號5,863,949和5,861,510中。優選的MMP-2和MMP-9抑制劑是具有很小或沒有抑制MMP-1的活性的那些。更優選的是相對於其他基質金屬蛋白酶（即，MAP-1、MMP-3、MMP-4、MMP-5、MMP-6、MMP-7、MMP-8、MMP-10、MMP-11、MMP-12和MMP-13）選擇性地抑制MMP-2或AMP-9的那些。MMP抑制劑的一些具體例子是AG-3340、RO 32-3555和RS 13-0830。

【0291】 另外的例示性抗血管生成劑包括KDR（激酶結構域受體）抑制劑（例如，與激酶結構域受體特異性結合的抗體和抗原結合區）、抗VEGF劑（例如，特異性結合VEGF的抗體或抗原結合區（例如貝伐單抗）、或可溶VEGF受

體或其配體結合區) (諸如VEGF-TRAP™) 和抗VEGF受體劑 (例如, 與其特異性結合的抗體或抗原結合區)、EGFR抑制劑 (例如, 與其特異性結合的抗體或抗原結合區) (諸如Vectibix® (帕尼單抗)、埃羅替尼 (Tarceva®)、抗Ang1劑和抗Ang2劑 (例如, 與其或與其受體 (例如Tie2/Tek) 特異性結合的抗體或抗原結合區) 以及抗Tie2激酶抑制劑 (例如, 與其特異性結合的抗體或抗原結合區)。

其他抗血管生成劑包括坎帕斯 (Campath)、IL-8、B-FGF、Tek拮抗劑 (US2003/0162712; US6,413,932)、抗TWEAK劑 (例如, 特異性結合抗體或抗原結合區, 或可溶TWEAK受體拮抗劑; 參見US6,727,225)、用於拮抗整聯蛋白與其配體的結合的ADAM去整合素結構域 (US 2002/0042368)、特異性結合抗eph受體或抗肝配蛋白 (ephrin) 抗體或抗原結合區 (美國專利號5,981,245; 5,728,813; 5,969,110; 6,596,852; 6,232,447; 6,057,124及其專利族成員) 和抗PDGF-BB拮抗劑 (例如, 特異性結合抗體或抗原結合區) 以及與PDGF-BB配體特異性結合的抗體或抗原結合區和PDGFR激酶抑制劑 (例如, 與其特異性結合的抗體或抗原結合區)。

其他抗血管生成劑包括: SD-7784 (Pfizer, USA); 西侖吉肽 (Merck KGaA, Germany, EPO 0770622); 培加他尼鈉 (Gilead Sciences, USA); Alphastatin (BioActa, UK); M-PGA (Celgene, USA, US 5712291); 伊洛馬司他 (ilomastat) (Arriva, USA, US5892112); emaxanib (Pfizer, USA, US 5792783); 瓦他拉尼鱈 (vatalanib) (Novartis, Switzerland); 2-甲氧基雌二醇 (EntreMed, USA); TLC ELL-12 (Elan, Ireland); 醋酸阿奈可他 (anecortave acetate) (Alcon, USA); α -D148 Mab (Amgen, USA); CEP-7055 (Cephalon, USA); 抗Vn Mab (Crucell, Netherlands); DAC抗血管生成藥 (ConjuChem, Canada); Angiocidin (InKine Pharmaceutical, USA); KM-2550 (Kyowa Hakko, Japan);

SU-0879(Pfizer, USA); CGP-79787(Novartis, Switzerland, EP 0970070); ARGENT technology (Ariad, USA) ; YIGSR-Stealth (Johnson & Johnson, USA) ; 纖維蛋白原-E片段(BioActa, UK) ; 血管生成抑制劑(Trigen, UK) ; TBC-1635(Encysive Pharmaceuticals, USA) ; SC-236 (Pfizer, USA) ; ABT-567 (Abbott, USA) ; Metastatin (EntreMed, USA) ; 乳腺絲抑蛋白 (maspin) (Sosei, Japan) ; 2-甲氧基雌二醇(Oncology Sciences Corporation, USA); ER-68203-00(IV AX, USA) ; BeneFin(Lane Labs, USA) ; Tz-93(Tsumura, Japan) ; TAN-1120(Takeda, Japan) ; FR-111142 (Fujisawa, Japan, JP 02233610) ; 血小板因子4 (RepliGen, USA, EP 407122) ; 血管內皮生長因子拮抗劑 (Borean, Denmark) ; 貝伐單抗 (pINN) (Genentech, USA) ; 血管生成抑制劑(SUGEN, USA) ; XL 784(Exelixis, USA) ; XL 647(Exelixis, USA) ; 第二代 $\alpha 5\beta 3$ 整聯蛋白MAb(Applied Molecular Evolution, USA和MedImmune, USA) ; 恩紫妥林鹽酸鹽 (Lilly, USA) ; CEP 7055 (Cephalon, USA和Sanofi-Synthelabo, France) ; BC 1(Genoa Institute of Cancer Research, Italy) ; rBPI 21和BPI衍生的抗血管生成藥 (XOMA, USA) ; PI 88 (Progen, Australia) ; 西侖吉肽 (Merck KGaA, German ; Munich Technical University, Germany, Scripps Clinic和Research Foundation, USA) ; AVE 8062 (Ajinomoto, Japan) ; AS 1404 (Cancer Research Laboratory, New Zealand) ; SG 292 (Telios, USA) ; 內皮抑素 (Boston Childrens Hospital, USA) ; ATN 161 (Attenuon, USA) ; 2-甲氧基雌二醇 (Boston Childrens Hospital, USA) ; ZD 6474 (AstraZeneca, UK) ; ZD 6126 (Angiogene Pharmaceuticals, UK) ; PPI 2458 (Praecis, USA) ; AZD 9935 (AstraZeneca, UK) ; AZD 2171(AstraZeneca, UK) ; 瓦他拉尼鹼(pINN)(Novartis, Switzerland和Schering AG, Germany) ; 組織因子路徑抑制劑 (EntreMed, USA) ;

哌加他尼(Pinn)(Gilead Sciences, USA); 黃根醇(xanthorrhizol)(Yonsei University, South Korea); 基於基因的VEGF-2疫苗 (Scripps Clinic and Research Foundation, USA); SPV5.2(Supratek, Canada); SDX 103(University of California at San Diego, USA); PX 478 (ProIX, USA); METASTATIN (EntreMed, USA); 肌鈣蛋白 I (Harvard University, USA); SU 6668 (SUGEN, USA); OXI 4503 (OXiGENE, USA); 鄰胍 (Dimensional Pharmaceuticals, USA); motuporamine C (British Columbia University, Canada); CDP 791(Celltech Group, UK); 阿替莫德(atiprimod) (pINN) (GlaxoSmithKline, UK); E 7820 (Eisai, Japan); CYC 381 (Harvard University, USA); AE 941 (Aeterna, Canada); 生成血管疫苗(EntreMed, USA); 尿激酶纖維溶酶原活化物抑制劑(Dendreon, USA); 奧穀法奈(oglufanide)(pINN) (Melmotte, USA); HIF-1 α 抑制劑(Xenova, UK); CEP 5214(Cephalon, USA); BAY RES 2622 (Bayer, Germany); Angiocidin (InKine, USA); A6 (Angstrom, USA); KR 31372(Korea Research Institute of Chemical Technology, South Korea); GW 2286 (GlaxoSmithKline, UK); EHT 0101 (ExonHit, France); CP 868596 (Pfizer, USA); CP 564959 (OSI, USA); CP 547632 (Pfizer, USA); 786034 (GlaxoSmithKline, UK); KRN 633 (Kirin Brewery, Japan); 眼內2-甲氧基雌二醇藥物遞送系統 ; anginex (Maastricht University, Netherlands和Minnesota University, USA); ABT 510 (Abbott, USA); AAL 993 (Novartis, Switzerland); VEGI (ProteomTech, USA); 腫瘤壞死因子- α 抑制劑 ; SU 11248 (Pfizer, USA 和SUGEN USA); ABT 518 (Abbott, USA); YH16 (Yantai Rongchang, China); S-3APG(Boston Childrens Hospital, USA和EntreMed, USA); MAb, KDR(ImClone Systems, USA); α 5 β MAb (Protein Design, USA); KDR激酶抑制劑 (Celltech

Group, UK和Johnson & Johnson, USA) ; GFB 116 (South Florida University, USA和Yale University, USA) ; CS 706 (Sankyo, Japan) ; 康普瑞丁A4前驅藥 (Arizona State University, USA) ; 軟骨素酶AC (IBEX, Canada) ; BAY RES 2690 (Bayer, Germany) ; AGM 1470 (Harvard University, USA, Takeda, Japan和TAP, USA) ; AG 13925 (Agouron, USA) ; Tetrathiomolybdate (University of Michigan, USA) ; GCS 100 (Wayne State University, USA) CV 247 (Ivy Medical, UK) ; CKD 732 (Chong Kun Dang, South Korea) ; 伊索拉定 (Nippon Shinyaku, Japan) ; RG 13577 (Aventis, France) ; WX 360 (Wilex, Germany) ; 角鯊胺 (Genaera, USA) ; RPI 4610 (Sirna, USA) ; 乙醯肝素酶抑制劑 (InSight, Israel) ; KL 3106 (Kolon, South Korea) ; 和厚樸酚 (Emory University, USA) ; ZK CDK (Schering AG, Germany) ; ZK Angio (Schering AG, Germany) ; ZK 229561 (Novartis, Switzerland和Schering AG, Germany) ; XMP 300 (XOMA, USA) ; VGA 1102 (Taisho, Japan) ; VE-鈣粘蛋白-2拮抗劑 (ImClone Systems, USA) ; 血管形成抑制 (National Institutes of Health, USA) ; Flk-1 (ImClone Systems, USA) ; TZ 93 (Tsumura, Japan) ; TumStatin (Beth Israel Hospital, USA) ; 截短的可溶性FLT 1 (血管內皮生長因子受體1) (Merck & Co, USA) ; Tie-2配體 (Regeneron, USA) ; 和血小板反應蛋白1抑制劑 (Allegheny Health, Education and Research Foundation, USA) 。

【0292】 可與式 (I) 的化合物或其醫藥上可接受的鹽組合使用的治療劑的另外例子包括特異性結合並且抑制生長因子活性的藥劑 (例如, 抗體、抗原結合區或可溶受體), 諸如肝細胞生長因子 (HGF, 也稱為散射因子) 的拮抗劑、以及特異性結合其受體c-Met的抗體或抗原結合區。

【0293】 可與式 (I) 的化合物或其醫藥上可接受的鹽組合使用的治療劑的

第115頁, 共 416 頁(發明說明書)

另一個例子是自噬抑制劑。自噬抑制劑包括但不限於氯喹、3-甲基腺嘌呤、羥基氯喹 (Plaquenil™)、巴弗洛黴素A1、5-胺基-4-咪唑甲醯胺核糖核苷 (AICAR)、岡田酸，抑制2A型或1型蛋白磷酸酶的自噬抑制性藻毒素、cAMP類似物以及升高cAMP水平的藥物（諸如腺苷、LY204002、N6-巰嘌呤核糖核苷和長春鹼）。另外，也可以使用抑制蛋白質表現的反義或siRNA，所述蛋白質包括但不限於ATG5（其參與自噬）。在一些實施例中，所述一種或多種另外的療法包括自噬抑制劑。

【0294】可與式 (I) 的化合物或其醫藥上可接受的鹽組合使用的治療劑的另一個例子是抗腫瘤劑。在一些實施例中，所述一種或多種另外的療法包括抗腫瘤劑。抗腫瘤劑的非限制性例子包括乙醯嗎喃、阿柔比星、阿地白介素、阿侖單抗、阿利維A酸、六甲蜜胺、阿米福汀、胺基乙醯丙酸、胺柔比星、胺吡啶、阿那格雷、阿那曲唑、ancer、安塞司亭 (ancestim)、阿格拉賓 (arglabin)、三氧化二砷、BAM-002 (Novelos)、貝沙羅汀 (bexarotene)、比卡魯胺、溴脲苷、卡培他濱、西莫白介素、西曲瑞克、克拉屈濱、克黴唑、阿糖胞苷烷磷酸酯 (cytarabine ocfosfate)、DA 3030 (Dong-A)、達克珠單抗、地尼白介素 (denileukin diftitox)、德舍瑞林、右雷佐生、地拉卓 (dilazep)、多西他賽 (docetaxel)、二十二醇 (docosanol)、度骨化醇、去氧氟尿苷 (doxifluridine)、多柔比星、溴隱亭、卡莫司汀、阿糖胞苷、氟尿嘧啶、HIT雙氯芬酸、干擾素 α 、道諾黴素、多柔比星、維甲酸、依地福新、依決洛單抗、依氟鳥胺酸、乙嘧替氟、表柔比星、依泊汀 β 、依託泊苷磷酸酯、依西美坦、依昔舒林 (exisulind)、法曲唑、非格司亭、非那雄胺、氟達拉濱磷酸酯、福美司坦、福莫司汀、硝酸鎂、吉西他濱、吉妥珠單抗奧唑米星 (gemtuzumab zogamicin)、吉美拉西/奧替拉西/替

加氟組合、glycopine、戈舍瑞林、庚鉑、人絨毛膜促性腺激素、人甲胎蛋白、伊班膦酸、伊達比星、（咪喹莫特、干擾素 α 、天然干擾素 α 、干擾素 α -2、干擾素 α -2a、干擾素 α -2b、干擾素 α -N1、干擾素 α -n3、干擾素 α con-1、天然干擾素 α 、干擾素 β 、干擾素 β -1a、干擾素 β -1b、干擾素 γ 、天然干擾素 γ -1a、干擾素 γ -1b、白介素-1 β 、碘苯甲胍、伊立替康、伊索拉定、蘭瑞肽、LC 9018（Yakult）、來氟米特、來格司亭、硫酸香菇多糖、來曲唑、白細胞 α 干擾素、亮丙瑞林、左旋咪唑+氟尿嘧啶、利阿唑、洛鉑、氯尼達明、洛伐他汀、馬索羅酚、美拉脾醇、甲氧氯普胺、米非司酮、米替福新、米立司亭、錯配雙股RNA、米托胍脲、二溴衛矛醇、米托蒽醌、莫拉司亭（molgramostim）、那法瑞林、納絡酮+鎮痛新、那托司亭（nartograstim）、奈達鉑、尼魯米特、諾司卡品、新型紅細胞生成刺激蛋白、NSC 631570奧曲肽、奧普瑞白介素、奧沙特隆、奧沙利鉑、紫杉醇、帕米膦酸、培門冬酶、聚乙二醇干擾素 α -2b、戊聚糖多硫酸鈉、噴司他丁、畢西巴尼（picibanil）、吡柔比星、兔抗胸腺細胞多株抗體、聚乙二醇干擾素 α -2a、吡吩姆鈉、雷洛昔芬、雷替曲塞、拉斯伯門特（rasburiembodiment）、依替膦酸銻Re 186、R11視黃醯胺、利妥昔單抗、羅莫肽、來昔決南鈆（ ^{153}Sm ）、沙格司亭、西佐喃、索布佐生、索納明（sonermin）、氯化鋁-89、蘇拉明、他索納明、他紮羅汀、替加氟、替莫泊芬、替莫唑胺、替尼泊苷、四氯十氧化物、沙利度胺、胸腺法新、促甲狀腺激素 α 、拓撲替康、托瑞米芬、托西莫單抗-碘131、曲妥珠單抗、曲奧舒凡、維甲酸、曲洛司坦、三甲曲沙、曲普瑞林、天然腫瘤壞死因子 α 、烏苯美司、膀胱癌症疫苗、丸山疫苗（Maruyama vaccine）、黑色素瘤溶解疫苗（melanoma lysate vaccine）、戊柔比星、維替泊芬、長春瑞濱、維如利金（virulizin）、淨司他丁斯酯或唑來膦酸；阿巴瑞克；AE 941（Aeterna）、

胺莫司汀(ambamustine)、反義寡核苷酸、bcl-2(Genta)、APC 8015(Dendreon)、地西他濱、胺魯米特(dexaminoglutethimide)、地吡醌、EL 532(Elan)、EM 800(Endorecherche)、恩尿嘧啶、依他硝唑、芬維A胺(fenretinide)、非格司亭SD01(Amgen)、氟維司群、加洛他濱、胃泌素17免疫原、HLA-B7基因療法(Vical)、粒細胞巨噬細胞集落刺激因子、組胺二鹽酸鹽、替伊莫單抗(ibritumomab tiuxetan)、伊洛馬司他、IM 862(Cytran)、白介素-2、iproxifene、LDI 200(Milkhaus)、來立司亭(leridistim)、林妥珠單抗(lintuzumab)、CA 125 MAb(Biomira)、癌症MAb(Japan Pharmaceutical Development)、HER-2和Fc MAb(Medarex)、獨特型105AD7 MAb(CRC Technology)、獨特型CEA MAb(Trilex)、LYM-1-碘131 MAb(Techni clone)、多形性上皮粘蛋白-鈹90 MAb(Antisoma)、馬立馬司他(marimastat)、美諾立爾、米妥莫單抗、莫替沙芬鈹、MX 6(Galderma)、奈拉濱、洛拉曲克、P 30蛋白、培維索孟(pegvisomant)、培美曲塞、甲基絲裂黴素、普馬司他(prinomastat)、RL 0903(Shire)、魯比替康、賽特鉑(satraplatin)、苯乙酸鈉、麟門冬酸(sparfosic acid)、SRL 172(SR Pharma)、SU 5416(SUGEN)、TA 077(Tanabe)、四硫代鉬酸鹽、thaliblastine、血小板生成素、乙基依匹普林錫(tin ethyl etiopurpurin)、替拉紫明、癌症疫苗(Biomira)、黑色素瘤疫苗(New York University)、黑色素瘤疫苗(Sloan Kettering Institute)、黑色素瘤溶瘤疫苗(New York Medical College)、病毒性黑色素瘤細胞溶瘤疫苗(Royal Newcastle Hospital)或戊司泊達。

【0295】 可與式 (I) 的化合物或其醫藥上可接受的鹽組合使用的治療劑的另外例子包括易普利姆瑪(Yervoy®)；曲美木單抗；加利昔單抗；納武單抗，也稱為BMS-936558(Opdivo®)；派姆單抗(Keytruda®)；阿維單抗(Bavencio®)；

AMP224 ; BMS-936559 ; MPDL3280A , 也稱為RG7446 ; MEDI-570 ; AMG557 ; MGA271 ; IMP321 ; BMS-663513 ; PF-05082566 ; CDX-1127 ; 抗OX40 (Providence Health Services) ; huMAbOX40L ; 阿塞西普 (atacicept) ; CP-870893 ; 盧卡木單抗 (lucatumumab) ; 達西組單抗 (dacetuzumab) ; 莫羅單抗-CD3 ; 伊匹單抗 (ipilimumab) ; MEDI4736 (Imfinzi®) ; MSB0010718C ; AMP 224 ; 阿達木單抗 (Humira®) ; 恩美曲妥珠單抗 (ado-trastuzumab emtansine) (Kadcyla®) ; 阿柏西普 (Eylea®) ; 阿侖單抗 (Campath®) ; 巴厘昔單抗 (Simulect®) ; 貝利單抗 (Benlysta®) ; 巴厘昔單抗 (Simulect®) ; 貝利單抗 (Benlysta®) ; 維布妥昔單抗 (brentuximab vedotin) (Adcetris®) ; 卡那單抗 (Ilaris®) ; 賽妥珠單抗 (certolizumab pegol) (Cimzia®) ; 達克珠單抗 (Zenapax®) ; 達雷木單抗 (Darzalex®) ; 地諾單抗 (Prolia®) ; 依庫麗單抗 (Soliris®) ; 依法珠單抗 (efalizumab) (Raptiva®) ; 吉妥珠單抗奧加米星 (gentuzumab ozogamicin) (Mylotarg®) ; 戈利木單抗 (Simponi®) ; 替伊莫單抗 (ibritumomab tiuxetan) (Zevalin®) ; 英利昔單抗 (Remicade®) ; 莫維組單抗 (motavizumab) (Numax®) ; 那他珠單抗 (Tysabri®) ; 奧比妥珠單抗 (obinutuzumab) (Gazyva®) ; 奧法木單抗 (ofatumumab) (Arzerra®) ; 奧馬珠單抗 (omalizumab) (Xolair®) ; 帕利珠單抗 (Synagis®) ; 帕妥珠單抗 (Perjeta®) ; 蘭尼單抗 (Lucentis®) ; 雷昔庫單抗 (raxibacumab) (Abthrax®) ; 托珠單抗 (Actemra®) ; 托西莫單抗 (tositumomab) ; 托西莫單抗-i-131 ; 烏司奴單抗 (ustekinumab) (Stelara®) ; AMG 102 ; AMG 386 ; AMG 479 ; AMG 655 ; AMG 706 ; AMG 745 ; 和AMG 951 。

【0296】 在一些實施例中，式 (I) 的化合物或其醫藥上可接受的鹽可以與以下中的一種或多種組合使用：SOS1抑制劑、Ras抑制劑（例如，Ras(ON)抑制

劑，諸如RMC-6291或RMC-6236)或Ras(OFF)抑制劑，諸如阿達格拉西布或索托拉西布)、MEK抑制劑、EGFR抑制劑、或免疫檢查點抑制劑(例如，抗PD1抑制劑，諸如派姆單抗)。

【0297】 在一些實施例中，式 (I) 的化合物或其醫藥上可接受的鹽與ERK抑制劑和BRAF抑制劑組合使用(即，作為三聯組合療法的一部分)。

【0298】 根據所處理的條件，本揭露中所述的化合物可以與本文公開的藥劑或其他合適藥劑組合使用。因此，在一些實施例中，一種或多種式 (I) 的化合物或其醫藥上可接受的鹽將與如本文所述的其他療法共同投予。當用於組合療法時，本文所述的化合物可以與第二藥劑同時或單獨投予。這種組合投予可以包括以相同劑型同時投予兩種藥劑、以單獨的劑型同時投予劑、和單獨投予。也就是說，式 (I) 的化合物或其醫藥上可接受的鹽以及本文所述的任何藥劑可以以相同的劑型一起配製並且同時投予。可替代地，式 (I) 的化合物或其醫藥上可接受的鹽以及本文所述的任何療法可以同時投予，其中這兩種藥劑都以單獨的配製品存在。在另一個替代方案中，可以投予式 (I) 的化合物或其醫藥上可接受的鹽並且隨後進行本文所述的任何療法，反之亦然。在單獨投予方案的一些實施例中，式 (I) 的化合物或其醫藥上可接受的鹽以及本文所述的任何療法相隔幾分鐘、或相隔幾小時、或相隔幾天投予。

【0299】 在本文所述的任何方法的一些實施例中，第一療法(例如，式 (I) 的化合物或其醫藥上可接受的鹽)和一種或多種另外療法以任一順序同時或順序投予。第一治療劑可以立即投予，在一種或多種另外療法之前或之後最多1小時、最多2小時、最多3小時、最多4小時、最多5小時、最多6小時、最多7小時、最多8小時、最多9小時、最多10小時、最多11小時、最多12小時、最多13小時、

14小時、最多16小時、最多17小時、最多18小時、最多19小時、最多20小時、最多21小時、最多22小時、最多23小時、最多24小時、或最多1-7、1-14、1-21或1-30天。

套組/製品

【0300】 在某些實施例中，本文公開了與本文所述的一種或多種化合物、組合物或方法一起使用的套組和製品。此類套組包括載體、包裝或容器，其被分隔以容納一個或多個容器如小瓶、管等，所述一個或多個容器中的每一個包含有待在本文所述的方法中使用的單獨要素之一。合適的容器包括例如瓶子、小瓶、注射器和試管。在一個實施例中，容器由各種材料（諸如玻璃或塑膠）形成。

【0301】 套組典型地包含列出內容物和/或使用說明的標籤、以及包含使用說明的包裝說明書。典型地還將包括一組指令。

【0302】 在一個實施例中，標籤在容器上或與容器相關。在一個實施例中，當形成標籤的字母、數字或其他字元被貼附、模制或蝕刻到容器本身中時，標籤在容器上；當標籤存在於也容納容器的插座或載體內時，標籤與容器相連，例如作為包裝插頁。在一個實施例中，標籤用於指示，內容物要被用於特定治療應用。標籤還指示諸如在本文所述的方法中使用內容物的指導。

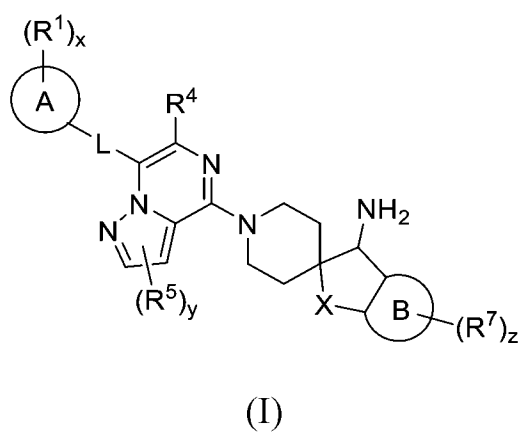
【0303】 在某些實施例中，醫藥組合物存在於包裝或分配器裝置中，所述裝置含有一個或多個含有本文提供的化合物的單位劑型。包裝例如含有金屬或塑膠箔，諸如泡罩包裝。在一個實施例中，包裝或分配器裝置附有投予說明書。在一個實施例中，包裝或分配器還附有與容器相連的通知，所述通知的形式由管理藥物製造、使用或銷售的政府機構規定，所述通知反映了所述機構對用於

人或獸醫投予的藥物形式的批准。例如，此類通知是由美國食品和藥物監督管理局批准的藥物標籤，或批准的產品插頁。在一個實施例中，還製備在相容的藥物載劑中配製的含有本文提供的化合物的組合物，將其放置在適當的容器中，並且標記用於治療所指示病症。

例示性實施例

【0304】 本揭露通過以下實施例作進一步描述。每個實施例的特徵可在適當和實用的情況下與任何其他實施例組合。

【0305】 實施例P1. 一種式 (I) 的化合物：



或其醫藥上可接受的鹽，其中：

環A 是C₃-C₆環烷基、苯基、5至6員雜環烷基、或5至6員雜芳基，其中所述雜環烷基和雜芳基含有1-3個選自N、O和S的雜原子；

每個R¹獨立地是鹵基、氰基、-NR^{2a}R^{2b}、C₁-C₆烷基、側氧基、羥基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆烷基-OH、C₁-C₆烷基-CN、-C(O)NR^{2a}R^{2b}、-C(O)(C₁-C₆烷基)、-CO₂H、-CO₂(C₁-C₆烷基)、-Si(R^a)(R^b)(R^c)、-P(O)(R^a)(R^b)、-OP(O)(R^a)(R^b)、C₃-C₆環烷基、苯基、5至6員雜環烷基、或5至6員雜芳基，其中所述雜環烷基和雜芳基含有1-3個選自N、O和S的雜原子；

或者兩個R¹基團與它們所附接的碳原子或雜原子一起形成稠合苯基、5至6員雜環烷基、或5至6員雜芳基，其各自任選地被1-4個R⁶基團取代，其中所稠合的雜環烷基和雜芳基含有1-3個選自N、O和S的雜原子；

R^a、R^b和R^c各自獨立地是羥基、C₁-C₆烷基、或C₁-C₆烷氧基；

R^{2a}和R^{2b}各自獨立地是H、C₁-C₆烷基、或C₃-C₆環烷基；

L 是鍵結、S、O、C(O)、或N(R^d)；

R^d 是H或C₁-C₆烷基；

X 是CR^{3a}R^{3b}、NR^{3a}、或O；

R^{3a}和R^{3b}獨立地是H或C₁-C₆烷基；

R⁴ 是H、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷基-OH、C₁-C₆鹵烷基、或-NH₂；

每個R⁵獨立地是鹵基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、-(C₁-C₆亞烷基)(C₁-C₆烷氧基)、或C₁-C₆烷基-OH；

環B 是稠合苯基或含有1-3個選自N、O和S的雜原子的5至6員雜芳基；

每個R⁶獨立地是C₁-C₆烷基、鹵基、或C₁-C₆鹵烷基；

每個R⁷獨立地是C₁-C₆烷基、鹵基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆烷基-OH、羥基、氰基、-Si(R^a)(R^b)(R^c)、-P(O)(R^a)(R^b)、-OP(O)(R^a)(R^b)、-NR^{2a}R^{2b}、或C₁-C₆鹵烷基；

x 是0-5；

y 是0-2；並且

z 是0-4；

其中所述化合物中的一個或多個氫原子任選地被氘替代。

【0306】 實施例P2.根據實施例P1所述的化合物或其醫藥上可接受的鹽，其

接受的鹽，其中：

每個R¹獨立地是鹵基、氰基、-NR^{2a}R^{2b}、C₁-C₃烷基、側氧基、羥基、C₁-C₃鹵烷基、C₁-C₃烷氧基、C₁-C₃烷基-OH、C₁-C₃烷基-CN、-C(O)NR^{2a}R^{2b}、-C(O)(C₁-C₃烷基)、-CO₂H、-CO₂(C₁-C₃烷基)、-Si(R^a)(R^b)(R^c)、-P(O)(R^a)(R^b)、-OP(O)(R^a)(R^b)、C₃-C₅環烷基、苯基、或6員雜環烷基，其中所述雜環烷基含有1-2個選自N和O的雜原子；

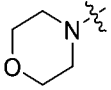
或者兩個R¹基團與它們所附接的碳原子或雜原子一起形成稠合苯基、5至6員雜環烷基、或5至6員雜芳基，其各自任選地被1-2個R⁶基團取代，其中所稠合的雜環烷基和雜芳基含有1-2個選自N、O和S的雜原子；

R^a、R^b和R^c各自獨立地是C₁-C₃烷基或C₁-C₃烷氧基；

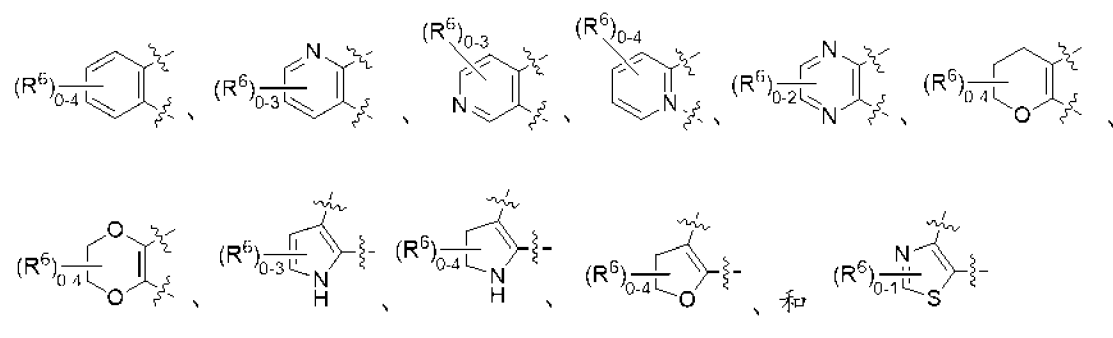
R^{2a}和R^{2b}各自獨立地是H、C₁-C₃烷基、或C₃-C₅環烷基；並且

每個R⁶獨立地是C₁-C₃烷基、鹵基、或C₁-C₃鹵烷基。

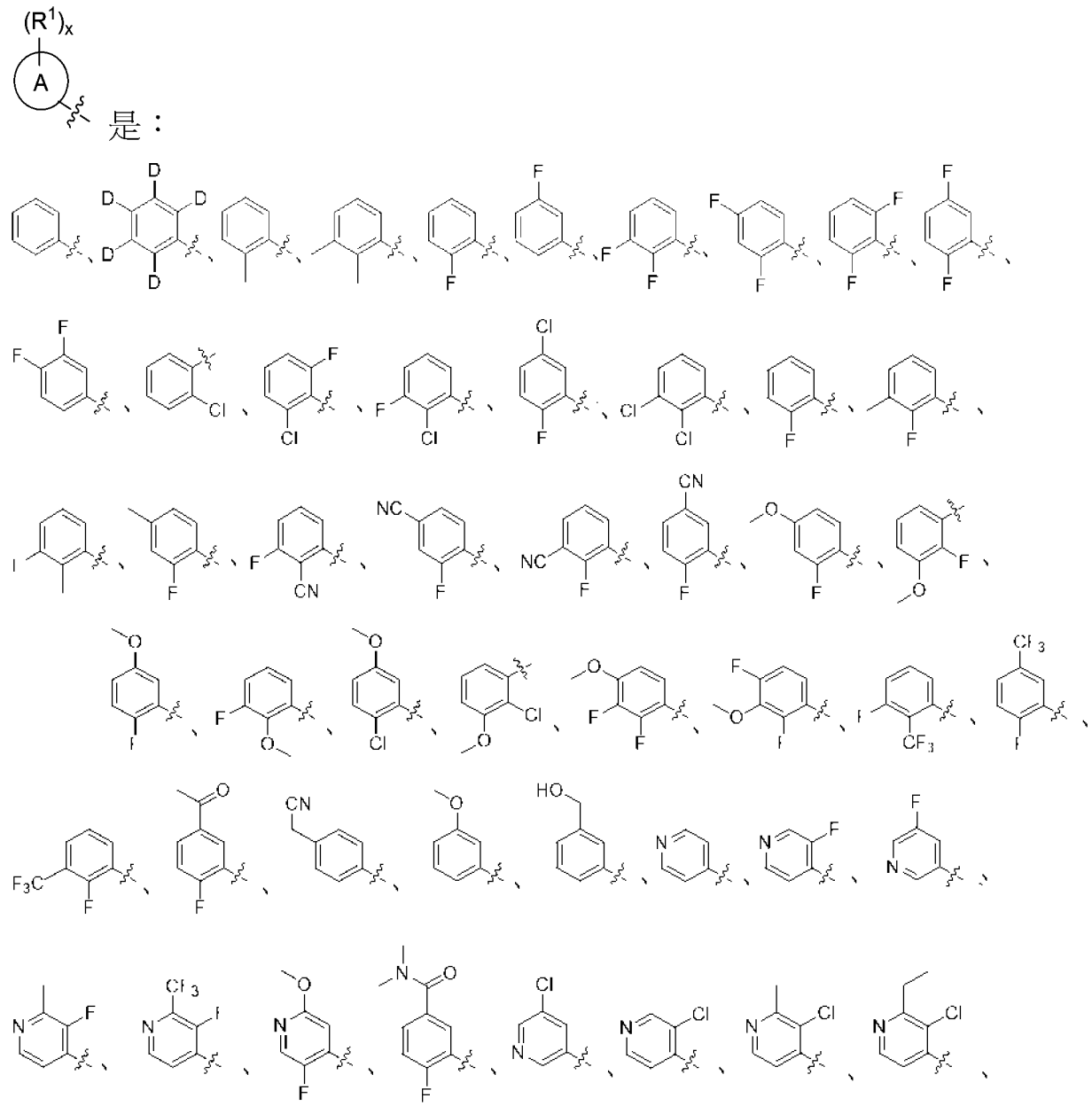
【0311】 實施例P7.根據實施例P1-P6中任一項所述的化合物或其醫藥上可接受的鹽，其中：

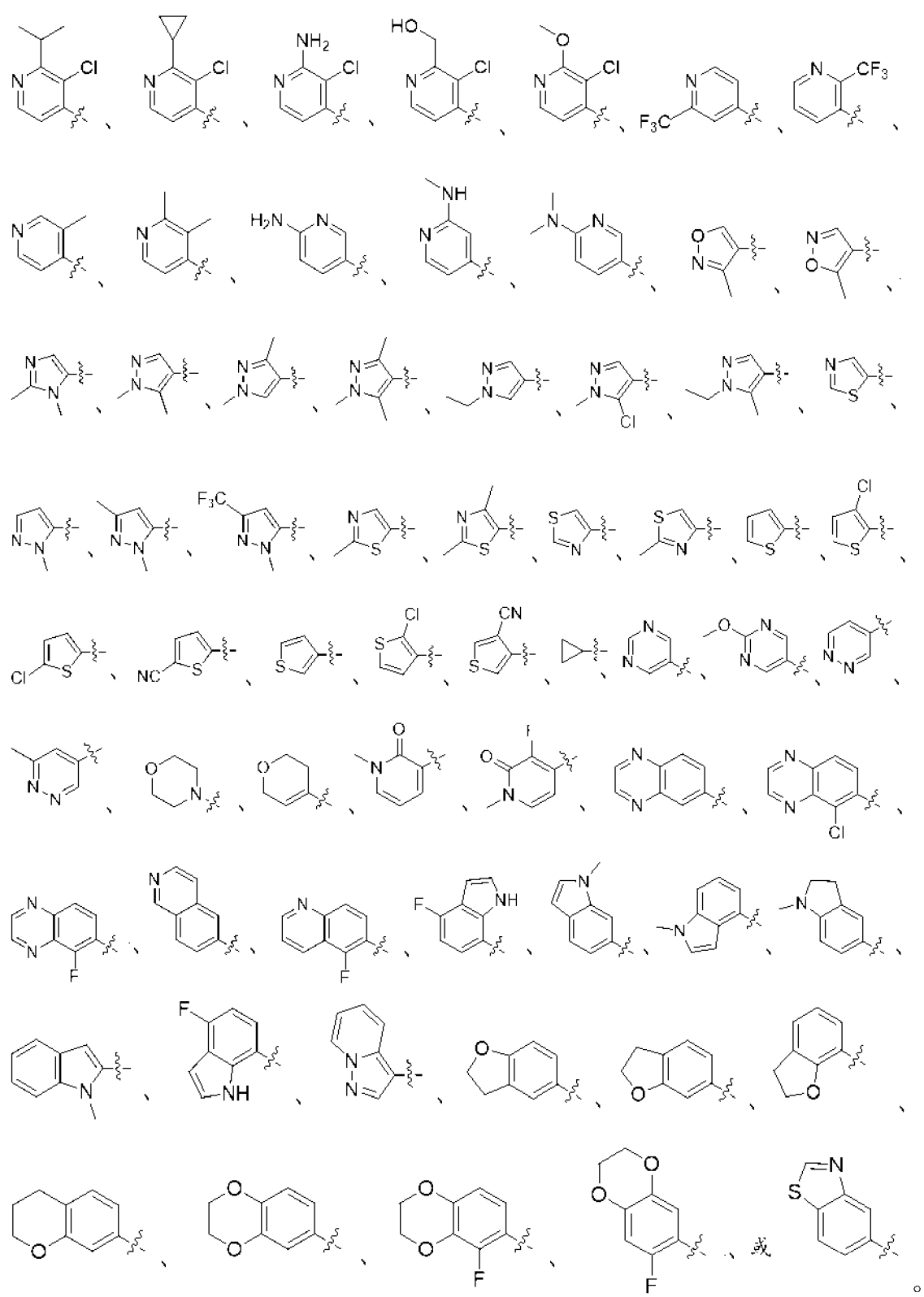
每個R¹獨立地是F、Cl、-CN、-CH₂CN、-NH₂、-N(H)CH₃、-N(CH₃)₂、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、側氧基、-CF₃、-OCH₃、-CH₂OH、-C(O)N(CH₃)₂、-C(O)CH₃、環丙基、或；

或者兩個R¹基團與它們所附接的碳原子或雜原子一起形成選自以下的稠合基團：



【0312】 實施例P8.根據實施例P1-P7中任一項所述的化合物或其醫藥上可接受的鹽，其中：





【0313】 實施例P9.根據實施例P1-P8中任一項所述的化合物或其醫藥上可接受的鹽，其中：

L 是鍵結。

【0314】 實施例P10.根據實施例P1-P8中任一項所述的化合物或其醫藥上可接受的鹽，其中：

L 是S。

【0315】 實施例P11.根據實施例P1-P8中任一項所述的化合物或其醫藥上可接受的鹽，其中：

L 是O。

【0316】 實施例P12.根據實施例P1-P8中任一項所述的化合物或其醫藥上可接受的鹽，其中：

L 是C(O)。

【0317】 實施例P13.根據實施例P1-P8中任一項所述的化合物或其醫藥上可接受的鹽，其中：

L 是N(R^d)；並且

R^d 是H或C₁-C₃烷基。

【0318】 實施例P14.根據實施例P1-P13中任一項所述的化合物或其醫藥上可接受的鹽，其中：

X 是CR^{3a}R^{3b}、NR^{3a}、或O；並且

R^{3a}和R^{3b}獨立地是H或C₁-C₃烷基。

【0319】 實施例P15.根據實施例P14所述的化合物或其醫藥上可接受的鹽，其中：

X 是CH₂、N(H)、N(CH₃)、或O。

【0320】 實施例P16.根據實施例P1-P15中任一項所述的化合物或其醫藥上可接受的鹽，其中：

R^4 是H、C₁-C₃烷基、C₁-C₃烷基-OH、C₁-C₃鹵烷基、或-NH₂。

【0321】 實施例P17.根據實施例P16所述的化合物或其醫藥上可接受的鹽，其中：

R^4 是H、CH₃、-CH₂OH、-CH₂F、或-CHF₂。

【0322】 實施例P18.根據實施例P1-P17中任一項所述的化合物或其醫藥上可接受的鹽，其中：

y 是0或1。

【0323】 實施例P19.根據實施例P1-P18中任一項所述的化合物或其醫藥上可接受的鹽，其中：

每個R⁵獨立地是鹵基、C₁-C₃烷基、C₁-C₃鹵烷基、-(C₁-C₃亞烷基)(C₁-C₃烷氧基)、或C₁-C₃烷基-OH。

【0324】 實施例P20.根據實施例P19所述的化合物或其醫藥上可接受的鹽，其中：

每個R⁵獨立地是Cl、F、-CH₂F、-CHF₂、-CH₂OCH₃、或-CH₂OH。

【0325】 實施例P21.根據實施例P1-P20中任一項所述的化合物或其醫藥上可接受的鹽，其中：

環B 是稠合苯基或含有1-2個選自N、O和S的雜原子的5至6員雜芳基。

【0326】 實施例P22.根據實施例P21所述的化合物或其醫藥上可接受的鹽，其中：

環B 是稠合苯基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、噻吩基、或噁唑基。

【0327】 實施例P23.根據實施例P1-P22中任一項所述的化合物或其醫藥上

可接受的鹽，其中：

z 是0、1或2。

【0328】 實施例P24.根據實施例P1-P23中任一項所述的化合物或其醫藥上可接受的鹽，其中：

每個 R^7 獨立地是 C_1 - C_3 烷基、鹵基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 烷基-OH、羥基、
氰基、 $-Si(R^a)(R^b)(R^c)$ 、 $-P(O)(R^a)(R^b)$ 、 $-OP(O)(R^a)(R^b)$ 、 $-NR^{2a}R^{2b}$ 、
或 C_1 - C_3 鹵烷基；

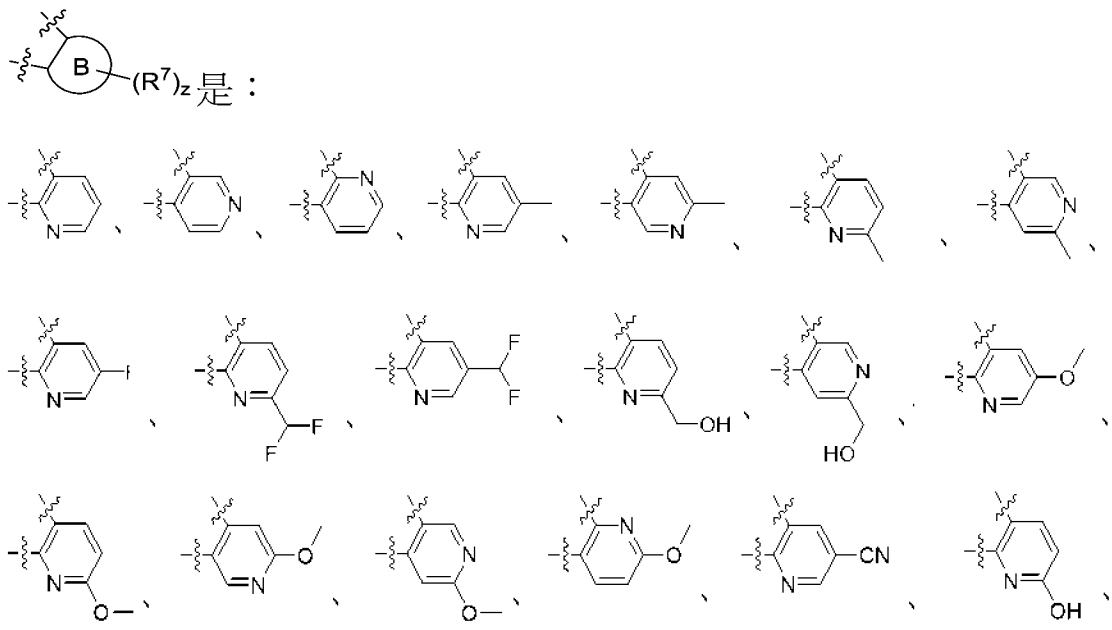
R^a 、 R^b 和 R^c 各自獨立地是羥基、 C_1 - C_3 烷基、或 C_1 - C_3 烷氧基；並且

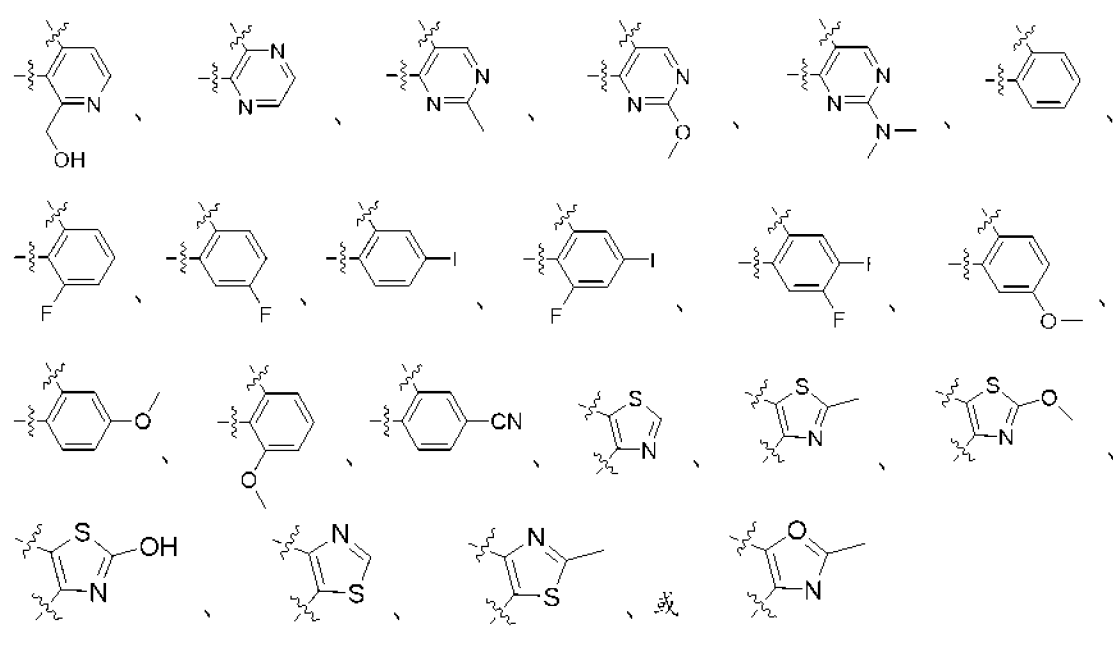
R^{2a} 和 R^{2b} 各自獨立地是H、 C_1 - C_3 烷基、或 C_3 - C_5 環烷基。

【0329】 實施例P25.根據實施例P24所述的化合物或其醫藥上可接受的鹽，其中：

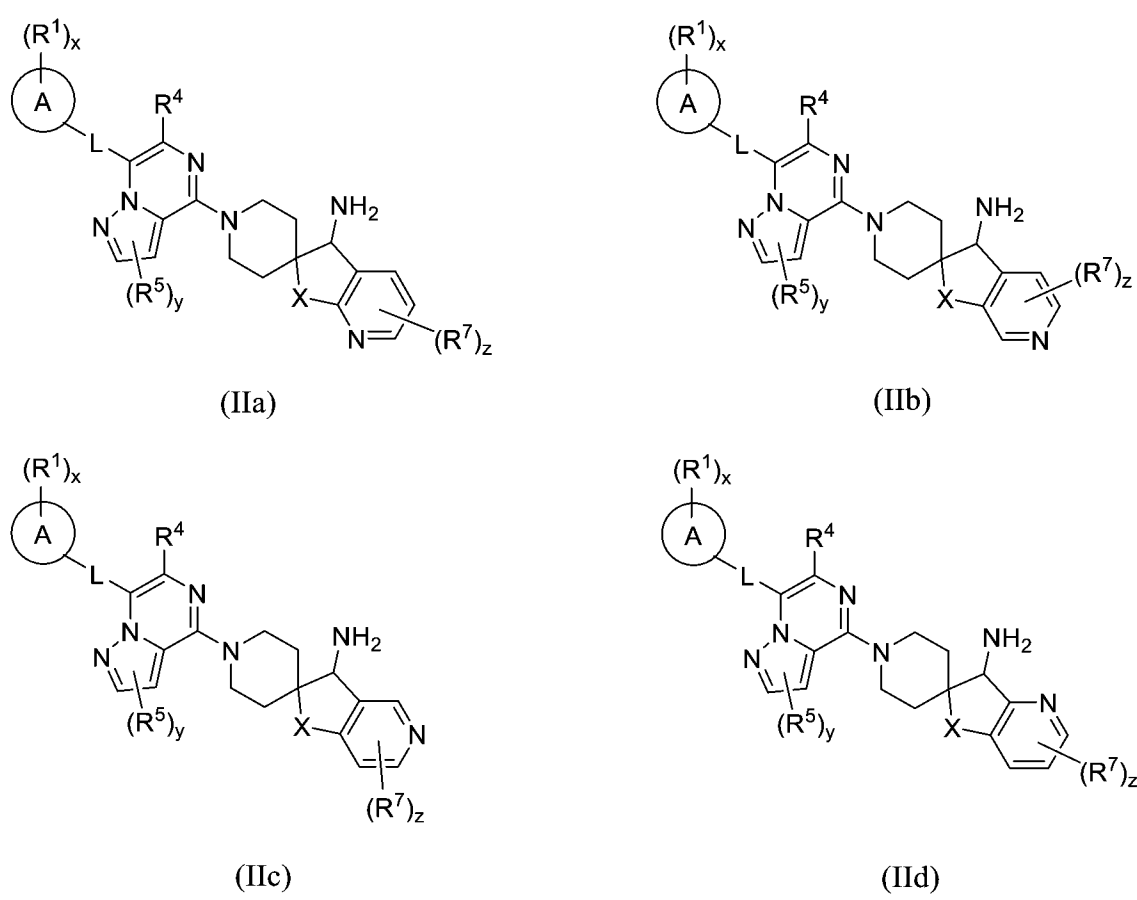
每個 R^7 獨立地是 CH_3 、F、 $-OCH_3$ 、 $-CH_2OH$ 、羥基、 $-CN$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、或 $-CHF_2$ 。

【0330】 實施例P26.根據實施例P1-P25中任一項所述的化合物或其醫藥上可接受的鹽，其中：





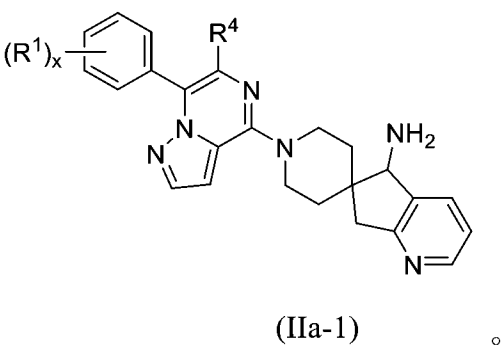
【0331】 實施例P27.根據實施例P1-P26中任一項所述的化合物或其醫藥上可接受的鹽，其中所述化合物具有式 (IIa)、(IIb)、(IIc) 或 (IId)：



【0332】 實施例P28.根據實施例P27所述的化合物或其醫藥上可接受的鹽，其中：

L 是鍵結。

【0333】 實施例P29.根據實施例P27或P28所述的化合物或其醫藥上可接受的鹽，其中所述化合物具有式 (IIa-1)：



【0334】 實施例P30.根據實施例P29所述的化合物或其醫藥上可接受的鹽，其中：

每個R¹獨立地是鹵基；

x 是0、1或2；並且

R⁴ 是C₁-C₆烷基。

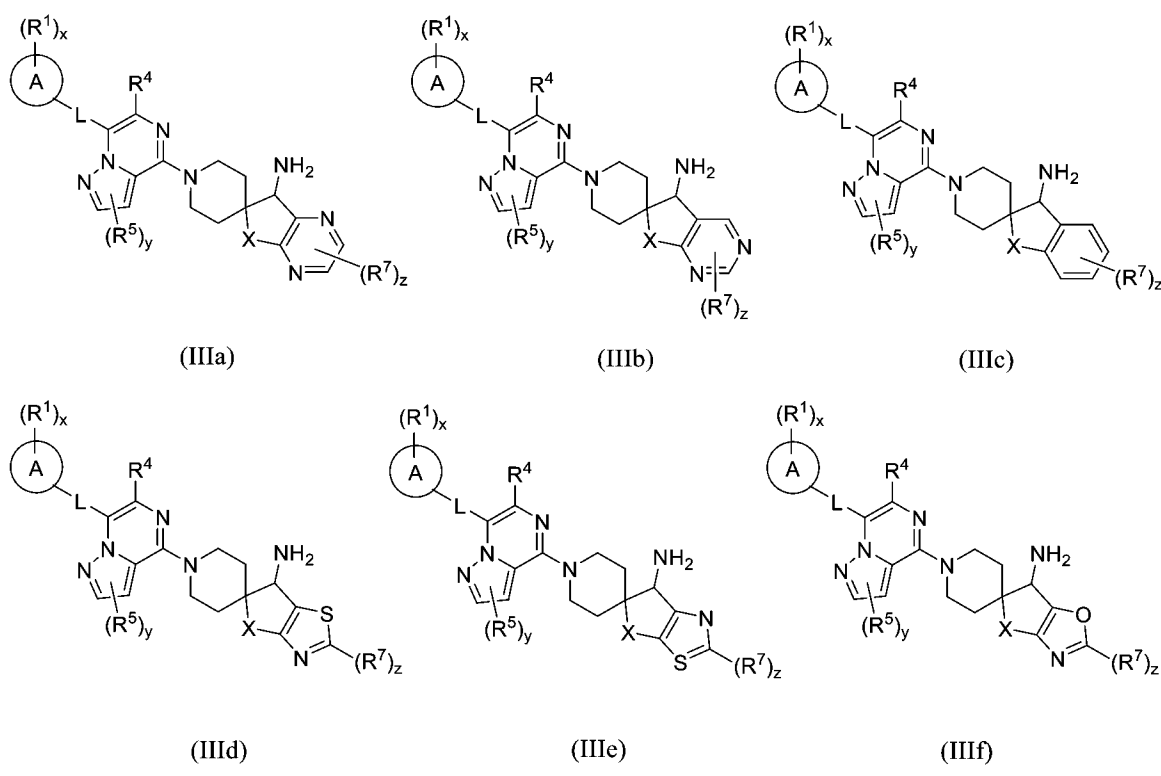
【0335】 實施例P31.根據實施例P30所述的化合物或其醫藥上可接受的鹽，其中：

R¹ 是F；

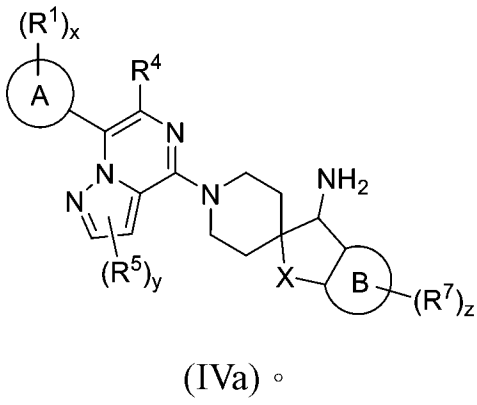
x 是0或1；並且

R⁴ 是-CH₃。

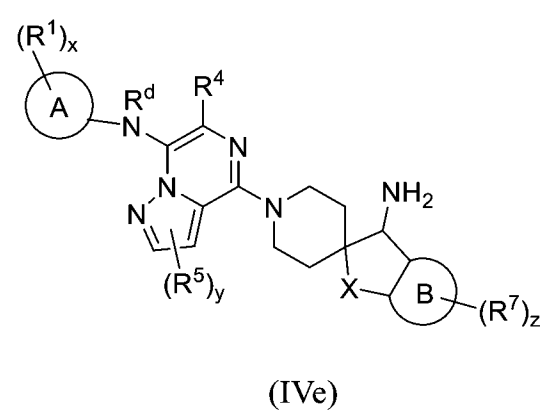
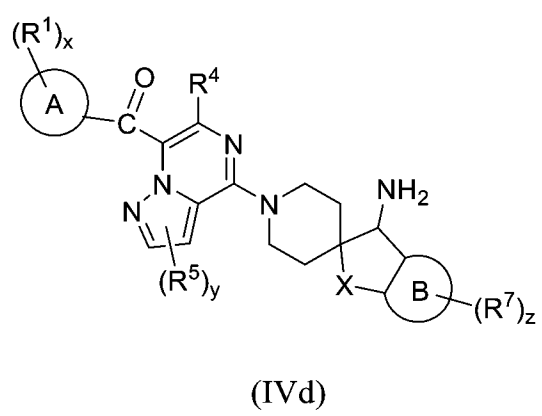
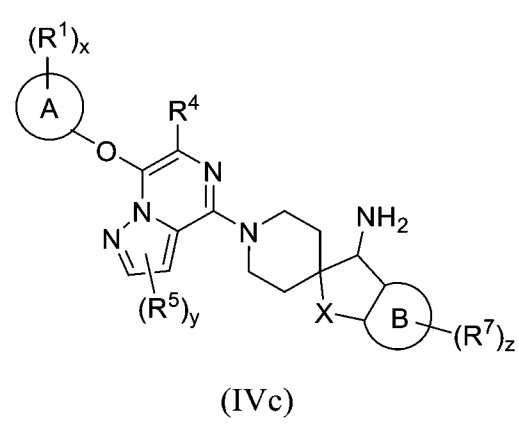
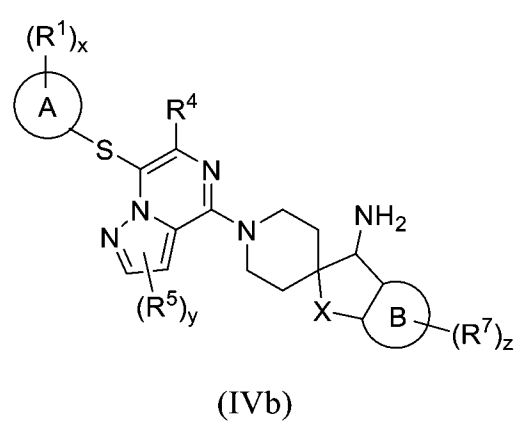
【0336】 實施例P32.根據實施例P1-P26中任一項所述的化合物或其醫藥上可接受的鹽，其中所述化合物具有式 (IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IIId)、(IIIe) 或 (IIIf)：



【0337】 實施例P33.根據實施例P1-P9和P14-P26中任一項所述的化合物或其醫藥上可接受的鹽，其中所述化合物具有式 (IVa)：



【0338】 實施例P34.根據實施例P1-P26中任一項所述的化合物或其醫藥上可接受的鹽，其中所述化合物具有式 (IVb)、(IVc)、(IVd) 或 (IVe)：



【0339】 實施例P35.一種選自表1的化合物或其醫藥上可接受的鹽的化合物。

【0340】 實施例P36.一種醫藥組合物，所述醫藥組合物包含根據實施例P1-P35中任一項所述的化合物或其醫藥上可接受的鹽，以及醫藥上可接受的賦形劑。

【0341】 實施例P37.一種抑制SHP2的方法，所述方法包括使SHP2與有效量的根據實施例P1-P35中任一項所述的化合物或其醫藥上可接受的鹽或根據實施例P36所述的醫藥組合物接觸。

【0342】 實施例P38.一種治療有需要的個體的與SHP2調節相關的疾病的方法，所述方法包括向所述個體投予有效量的根據實施例P1-P35中任一項所述的化合物或其醫藥上可接受的鹽或根據實施例P36所述的醫藥組合物。

【0343】 實施例P39.根據實施例P38所述的方法，其中所述疾病是努南症候群、豹紋症候群、少年性骨髓單核球白血病、神經母細胞瘤、黑色素瘤、急性骨髓性白血病、乳癌、肺癌、結腸癌或腦癌。

【0344】 實施例P40.根據實施例P39所述的方法，其中所述腦癌是膠質母細胞瘤。

實例

【0345】 下面提供的實例和製備進一步展示和舉例說明本揭露的化合物和測試此類化合物的方法。應理解，本揭露的範圍不以任何方式由以下實例的範圍限制。

【0346】 所描述的實例中的化學反應可以容易地適於製備本文公開的許多其他化合物，並且用於製備本揭露的化合物的替代方法被認為在本揭露的範圍內。例如，根據本揭露的非例示性化合物的合成可以通過對於本領域技術人員顯而易見的修改，例如通過適當地保護干擾基團，通過利用本領域已知的不同於所描述的試劑的其他合適的試劑，或通過對反應條件、試劑和起始材料進行常規修改來進行。可替代地，本文公開的或本領域已知的其他反應將被認為具有製備本揭露的其他化合物的適用性。

【0347】 以下縮寫可能與應用相關。

縮寫

ACN或MeCN：乙腈

AcOH：乙酸

AIBN：偶氮二異丁腈

aq：水性

$\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ ：三氟化硼乙醚合物

Bis-pin：雙(頻哪醇合)二硼

Boc：第三丁氧基羰基

Boc_2O ：二碳酸二第三丁酯

BSA：牛血清白蛋白

conc.：濃度

DAST：N,N-二乙基胺基三氟化硫

DCM：二氯甲烷

DIBAL-H：氫化二異丁基鋁

DIEA或DIPEA：二異丙基乙胺

DiFMUP：6,8-二氟-4-甲基傘形酮磷酸酯

二噁烷：1,4-二噁烷

DMA：N,N-二甲基乙醯胺

DMF：二甲基甲醯胺

DMSO：二甲亞砜

DTT：二硫蘇糖醇

EDTA：乙二胺四乙酸

Et_2O ：乙醚

Et_3N ：三乙胺

EtOAc：乙酸乙酯

EtOH:乙醇

h：小時

HEPES：4-(2-羥基乙基)-1-哌吡乙磺酸

HPLC：高效液相層析法

IBX：2-碘醯苯甲酸

iPr₂O：二異丙基醚

iPrOH：異丙醇

KOAc：乙酸鉀

L：公升

LCMS：液相層析/質譜法

LDA：二異丙基胺基鋰

m-CPBA：3-氯過氧苯甲酸

mCPBA：間氯過氧苯甲酸

Max：最大

2-MeTHF：2-甲基四氫呋喃

MeOH：甲醇

min：分鐘

Min：最小

MTBE：甲基第三丁基醚

NBS：N-溴琥珀醯亞胺

n-BuLi：正丁基鋰

NMP：N-甲基吡咯啉酮

NMR：核磁共振

$\text{Pd}(\text{AmPhos})_2\text{Cl}_2$ ：二氯雙(對甲基胺基苯基-二第三丁基膦)鈀(II)

$\text{Pd}(\text{dba})_2$ ：鈀(0)雙(二亞苯甲基丙酮)

$\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ ：二氯雙(1,1'-二苯基膦基二茂鐵)-鈀(II)

$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ ：四(三苯基膦)鈀(0)

$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ ：三(二亞苯甲基丙酮)二鈀(0)

PPTS：吡啶鎘對甲苯磺酸鹽

psi：磅/平方英寸

Py.HBr_3 ：吡啶鎘氫溴酸鹽過溴化物

rt：保留時間

RT：室溫

SFC：超臨界液相層析法

SPhos Pd G2：氯(2-二環己基膦基-2',6'-二甲氧基-1,1'-聯苯基)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯基)]鈀(II)

SPhos Pd G4：甲磺酸酯基(2-二環己基膦基-2',6'-二甲氧基聯苯基)(2'-甲基胺基-1,1'-聯苯基-2-基)鈀(II)

SPhos：2-二環己基膦基-2',6'-二甲氧基聯苯基

TBAB：四丁基溴化銨

TBS：第三丁基二甲基甲矽烷基

t-BuOK：第三丁醇鉀

TEA：三乙胺

TFA：三氟乙酸

TFAA：三氟乙酸酐

THF：四氫呋喃

Ti(OEt)₄：乙醇鈦(IV)

TIPS：三異丙基甲矽烷基

TIPSCl：三異丙基甲矽烷基氯

XantPhos：4,5-雙(二苯基膦基)-9,9-二甲基氧雜蒽

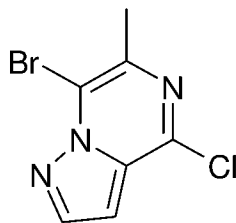
XPhos Pd G4：甲磺酸酯基(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯基)(2'-甲基胺基-1,1'-聯苯基-2-基)鈀(II)

XPhos：2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基聯苯基

合成實例

中間體化合物

實例i-1.中間體A-1 (7-溴-4-氯-6-甲基-吡唑并[1,5-a]吡啶)



【0348】 步驟a：在室溫下在N₂下向吡唑-3-甲酸乙酯（510 g，3.64 mol）在DMF（3 L）中的溶液中添加1-氯丙-2-酮（504 g，5.46 mol）和碳酸鉀（1005 g，7.27 mol）並且將混合物攪拌2 h。將殘餘物倒入水（7.00 L）中。將水相用乙酸乙酯（3.00 L*3）萃取。將合併的有機相用鹽水（3.00 L）洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾並且在真空下濃縮。將殘餘物通過柱層析法純化（SiO₂，石油醚/乙酸乙酯 = 50/1至1/1）以得到呈黃色固體的2-丙酮基吡唑-3-甲酸乙酯（139 g，680 mmol）。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.56 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 2.0 Hz,

1H), 5.36 (s, 2H), 4.31 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.36 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

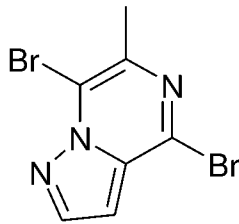
【0349】 步驟b：在室溫下在N₂下向2-丙酮基吡唑-3-甲酸乙酯（139 g，708 mmol）在CH₃CO₂H（690 mL）中的溶液中添加CH₃CO₂NH₄（273 g，3.54 mol）。將反應在130°C下攪拌16 h。將溶液在真空下濃縮。將殘餘物通過柱層析法純化（SiO₂，石油醚/乙酸乙酯 = 50/1至1/1）以得到呈棕色固體的6-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-4(5H)-酮（68.0 g，433 mmol）。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.8 (s, 1H), 7.79 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.06 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 2.31 (d, $J = 1.2$ Hz, 3 H)。

【0350】 步驟c：在0°C下在N₂下向6-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-4(5H)-酮（68.0 g，455 mmol）在DMF（340 mL）中的溶液中添加NBS（89.2 g，501 mmol）。將反應在0°C下攪拌5 min。將殘餘物倒入亞硫酸鈉飽和水溶液（2.00 L）和H₂O（2.00 L）中。將水相用乙酸乙酯（1.50 L * 3）萃取。將合併的有機相用鹽水（2.00 L）洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾並且在真空下濃縮。在室溫下將粗產物用MTBE（80.0 mL）磨碎30 min以得到呈白色固體的7-溴-6-甲基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4(5H)-酮（43.0 g，182 mmol）。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11.1 (s, 1H), 7.90 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 2.49 (s, 3 H)。

【0351】 步驟d：將7-溴-6-甲基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4(5H)-酮（43.0 g，188 mmol）在PCl₃（215 mL）中的溶液在N₂下在110°C下攪拌20 min。將殘餘物謹慎地倒入水（1.50 L）中並且攪拌5 min。用碳酸氫鈉飽和水溶液將水相的pH值調節至約7。將水相用乙酸乙酯（1.00 L * 2）萃取。將合併的有機相用鹽水（1.00 L）洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾並且在真空下濃縮。將殘餘物通過柱層析法純化（SiO₂，石油醚/乙酸乙酯 = 50/1至1/1）以得到呈灰白色固體的7-溴-4-氯-6-甲基-吡唑并[1,5-a]吡啶（33.0 g，131 mmol）。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.09 (d,

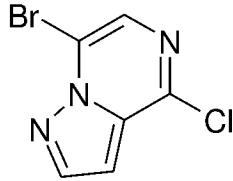
$J = 2.0 \text{ Hz}$, 1H), 6.98 (d, $J = 2.4 \text{ Hz}$, 1H), 2.68 (s, 3 H) 。 LCMS m/z $[M+H]^+$ 245.9 。

實例i-2.中間體A-2 (4,7-二溴-6-甲基-吡啶并[1,5-a]吡啶)



【0352】 向7-溴-6-甲基-吡啶并[1,5-a]吡啶-4(5H)-酮 (19.0 g, 83.3 mmol) 在DCM(200 mL)中的溶液中添加磷酰基溴(11 mL, 108 mmol)和DMF(6 mL)。將混合物在40°C下攪拌6 h。將混合物緩慢倒入水(200 mL)中並且用乙酸乙酯(200 mL * 2)萃取。將合併的有機相用鹽水(100 mL)洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並且在真空下濃縮。將殘餘物通過柱層析法純化(SiO_2 ，石油醚/乙酸乙酯 = 100/1至0/1)以得到呈白色固體的4,7-二溴-6-甲基-吡啶并[1,5-a]吡啶(15.0 g, 51.5 mmol)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.06 (d, $J = 2.40 \text{ Hz}$, 1H), 6.92 (d, $J = 2.40 \text{ Hz}$, 1H), 2.67 (s, 3H) 。

實例i-3.中間體A-3 (7-溴-4-氯-吡啶并[1,5-a]吡啶)



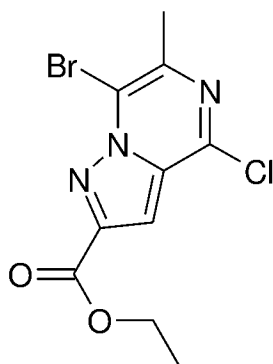
【0353】 步驟a: 在室溫下向吡啶-3-甲酸(200 g, 1.78 mol)在二噁烷(1400 mL)中的混合物中一次性添加1,1'-羰基二咪唑(318 g, 1.96 mol)。將反應混合物在50°C下攪拌30 min。然後在50°C下向混合物中一次性添加胺基乙醛二甲基乙縮醛(214 mL, 1.96 mol)。將反應混合物在50°C下攪拌30 min。然後在50°C下向混合物中一次性添加HCl水溶液(12 M, 743 mL)。將反應混合物在100°C

下攪拌16 h。然後將混合物在真空下濃縮。向殘餘物中添加水（2.00 L）並且將混合物攪拌30 min。通過過濾收集固體並且用水（500 mL * 2）洗滌以得到呈棕色固體的粗吡啶并[1,5-a]吡啶-4(5H)-酮（100 g），其不經進一步純化而用於下一步驟。

【0354】 步驟b：在0°C下在N₂下向先前獲得的粗吡啶并[1,5-a]吡啶-4(5H)-酮（100 g）在DMF（700 mL）中的溶液中添加AcOH（127 mL，2.22 mol）和NBS（132 g，0.74 mol）。將反應在0°C下攪拌5 min並且然後倒入冰-水中。將水相用乙酸乙酯萃取。將合併的有機相用鹽水洗滌，用無水Na₂SO₄乾燥，過濾並且在真空中濃縮以得到粗7-溴吡啶并[1,5-a]吡啶-4(5H)-酮（80 g），其不經進一步純化而用於下一步驟。

【0355】 步驟c：將粗7-溴吡啶并[1,5-a]吡啶-4(5H)-酮（80 g）在PCl₃（800 mL，8.61 mol）中的溶液在100°C下攪拌2 h。將殘餘物謹慎地倒入水（500 mL）中。用NaHCO₃飽和溶液將水相的pH值調節至約7。將水相用乙酸乙酯（300 mL * 2）萃取。將合併的有機相用鹽水（200 mL）洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾並且在真空下濃縮。將殘餘物通過柱層析法純化（SiO₂，石油醚/乙酸乙酯 = 50/1至1/1），然後通過製備型HPLC純化（中性條件）以得到呈白色固體的7-溴-4-氯-吡啶并[1,5-a]吡啶（30.0 g，128 mmol）。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.39 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.27 (d, *J* = 1.2 Hz, 1 H)。LCMS *m/z* [M+H]⁺ 233.9。

實例i-4.中間體A-4 (7-溴-4-氯-6-甲基-吡啶并[1,5-a]吡啶-2-甲酸乙酯)



【0356】 **步驟a**：在室溫下向3,5-吡唑二甲酸二乙酯（4.4 g，21 mmol）在丙酮（100 mL）中的混合物中添加碳酸鉀（3.9 g，28.2 mmol）並且然後添加1-氯丙-2-酮（1.8 mL，23.0 mmol）。將反應混合物在55°C下攪拌3 h。然後將混合物在真空下濃縮。向殘餘物中添加水（100 mL）並且將水相用乙酸乙酯（150 mL * 2）萃取。將合併的有機相用鹽水洗滌，用無水Na₂SO₄乾燥，過濾並且在真空下濃縮以得到呈棕色油狀物的4-羥基-6-甲基-吡唑并[1,5-a]吡啶-2-甲酸乙酯（5.83 g），其不經進一步純化而用於下一步驟。

【0357】 **步驟b**：向先前獲得的粗3,5-吡唑二甲酸二乙酯（5.83 g）在AcOH（90 mL）中的混合物中添加乙酸銨（33.5 g，435.0 mmol）。將反應混合物在120°C下攪拌20 h。將混合物冷卻至室溫並且然後倒入水（300 mL）中並且攪拌15 min。通過過濾收集沈澱物並且用水洗滌以得到呈棕色固體的粗7-溴-4-羥基-6-甲基-吡唑并[1,5-a]吡啶-2-甲酸乙酯（2.01 g），其不經進一步純化而用於下一步驟。

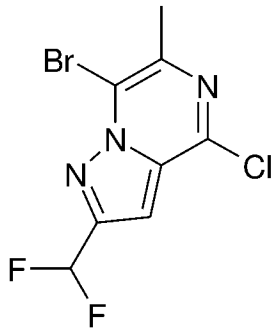
【0358】 **步驟c**：向冷卻至0°C的先前獲得的粗7-溴-4-羥基-6-甲基-吡唑并[1,5-a]吡啶-2-甲酸乙酯（2.01 g）在二氯甲烷（40 mL）中的混合物中添加NBS（1.95 g，11.0 mmol）。然後將反應在0°C下攪拌1 h。添加二氯甲烷（120 mL）和硫代硫酸鈉飽和水溶液（200 mL）並且將混合物在室溫下攪拌30 min。通過

過濾收集沈澱物並且用水洗滌以得到粗呈棕色固體的7-溴-4-氯-6-甲基-吡啶并[1,5-a]吡啶-2-甲酸乙酯（2.43 g），其不經進一步純化而用於下一步驟。

【0359】 步驟d：將粗7-溴-4-氯-6-甲基-吡啶并[1,5-a]吡啶-2-甲酸乙酯（2.43 g）在 PCl_3 （38 mL，408 mmol）中的溶液在 120°C 下攪拌2 h。將殘餘物謹慎地倒入水（500 mL）中。用 NaHCO_3 飽和溶液將水相的pH值調節至約7。將水相用乙酸乙酯（300 mL * 2）萃取。將合併的有機相用鹽水洗滌，用無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並且在真空下濃縮以得到呈淺棕色固體的7-溴-6-甲基-4-(5-側氧基螺[7H-環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-1'-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-2-甲酸乙酯（2.18 g，6.84 mmol）。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.60 (s, 1H), 4.41 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 2.61 (s, 3H), 1.36 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H)。LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 320.0。

實例i-5.中間體A-5 (7-溴-4-氯-6-甲基-吡啶并[1,5-a]吡啶-2-甲酸乙酯)



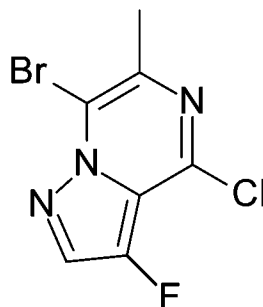
【0360】 步驟a：向冷卻在 -78°C 的7-溴-6-甲基-4-(5-側氧基螺[7H-環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-1'-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-2-甲酸乙酯（1 g，3.14 mmol）在無水THF（40 mL）中的混合物中逐滴添加DIBAL-H（在甲苯中1 M，7 mL，7 mmol）。將反應混合物在 -78°C 下攪拌1.5 h並且然後溫熱至 0°C 。添加羅謝爾鹽飽和水溶液（10 mL）並且然後添加水（40 mL）和乙酸乙酯（40 mL）。將混合物在室溫下攪拌16 h。分離有機層並且將水相用乙酸乙酯（40 mL）萃取。將合併的有機相用鹽水洗滌，用無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並且在真空下濃縮。將殘餘物通過柱層

析法純化 (SiO₂, 環己烷/乙酸乙酯 = 8/2至6/4) 以得到呈白色固體的7-溴-4-氯-6-甲基-吡啶并[1,5-a]吡啶-2-基) 甲醇 (535 mg, 1.93 mmol)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 6.97 (s, 1H), 5.42 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 4.64 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 3.21 (s, 3 H)。LCMS *m/z* [M+H]⁺ 277.9。

【0361】 步驟b：向冷卻至0°C的7-溴-4-氯-6-甲基-吡啶并[1,5-a]吡啶-2-基) 甲醇 (0.53 g, 1.92 mmol) 在二氯甲烷 (20 mL) 中的混合物中逐滴添加戴斯馬丁氧化劑 (Dess-Martin periodinane) (1.0 g, 2.36 mmol)。將反應在0°C下攪拌 45 min 並且然後在室溫下攪拌 45 min。添加硫代硫酸鈉飽和水溶液 (20 mL)、碳酸氫鈉 (20 mL) 和二氯甲烷 (20 mL) 並且將混合物攪拌 1 h。將混合物在疏水筒柱上過濾 (液/液萃取柱, Radleys®) 並且然後在真空中濃縮以得到呈棕色固體的粗7-溴-4-氯-6-甲基-吡啶并[1,5-a]吡啶-2-甲醛 (0.82 g)，其不經進一步純化而用於下一步驟。

【0362】 步驟c：向冷卻在-20°C的粗7-溴-4-氯-6-甲基-吡啶并[1,5-a]吡啶-2-甲醛 (0.82 g) 在二氯甲烷 (20 mL) 中的混合物中逐滴添加二乙基胺基三氟化硫 (1.6 mL, 12.1 mmol)。將反應混合物在-20°C下攪拌 2 h 並且然後在室溫下攪拌 2 h。將混合物冷卻至0°C並且緩慢添加碳酸氫鈉飽和水溶液 (20 mL) 並且然後添加固體碳酸氫鈉以將水相的pH值調節至約8。添加水 (20 mL) 和二氯甲烷 (30 mL) 並且將混合物在疏水筒柱上過濾 (液/液萃取柱, Radleys®) 並且然後在真空中濃縮。將殘餘物通過柱層析法純化 (SiO₂, 環己烷/乙酸乙酯 = 100/0至 95/5) 以得到呈白色固體的7-溴-4-氯-2-(二氟甲基)-6-甲基-吡啶并[1,5-a]吡啶 (437 mg, 1.47 mmol)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.48 (br s, 1H), 7.37 (t, *J* = 53.7 Hz, 1H), 3.61 (s, 3 H)。LCMS *m/z* [M+H]⁺ 297.9。

實例i-6.中間體A-6 (7-溴-4-氯-3-氟-6-甲基-吡啶并[1,5-a]吡嗪)



【0363】 步驟a：在室溫下向4-氟-1H-吡啶（5 g，58 mmol）在DMSO（110 mL）中的混合物中添加碳酸銨（2.8 g，87 mmol）並且然後添加1-溴-2,2-二甲氧基-丙烷（11 g，8.2 mL，61 mmol）。將反應混合物在120°C下攪拌5天。將反應混合物倒入水（600 mL）中並且將水相用乙酸乙酯（2 * 150 mL）萃取。將合併的有機相用水、鹽水洗滌，用無水Na₂SO₄乾燥，過濾並且在真空下濃縮以得到黃色油狀物，將其通過柱層析法純化（SiO₂，庚烷/乙酸乙酯 = 85/15）以得到呈無色油狀物的1-(2,2-二甲氧基丙基)-4-氟-吡啶（7.69 g）。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.76 (dd, *J* = 4.4 Hz, *J* = 0.8 Hz 1H), 7.46 (dd, *J* = 4.4 Hz, *J* = 0.8 Hz 1H), 4.13 (s, 2H), 3.18 (s, 6H), 1.08 (s, 3H)。

【0364】 步驟b：在-70°C下在N₂下向1-(2,2-二甲氧基丙基)-4-氟-吡啶（7.69 g，40.9 mmol）在乾THF（150 mL）中的溶液中逐滴添加LDA（用21 mL在己烷中的nBuLi 2.5 M和7.5 mL在10 mL THF中的二異丙胺，52.5 mmol新鮮製備）。將反應混合物在-70°C下攪拌1 h並且然後在-70°C下逐滴添加氯甲酸乙酯（6.65 g，61.3 mmol）。將反應混合物攪拌30 min並且然後允許溫熱至室溫。將反應混合物倒入NH₄Cl溶液中並且用乙酸乙酯（2 * 150 mL）萃取。將合併的有機相用鹽水洗滌，用無水Na₂SO₄乾燥，過濾並且在真空下濃縮以得到橙色油狀物，將其

通過柱層析法純化 (SiO₂, 庚烷/乙酸乙酯 = 9/1) 以得到呈淡黃色油狀物的2-(2,2-二甲氧基丙基)-4-氟-吡唑-3-甲酸乙酯 (9.73 g)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.72 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.33 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.15 (s, 6H), 1.30 (m, 3H), 1.03 (s, 3 H)。LCMS *m/z* [M+Na]⁺ 283.2。

【0365】 步驟c：向2-(2,2-二甲氧基丙基)-4-氟-吡唑-3-甲酸乙酯 (9.73 g, 37.4 mmol) 在混合物THF/水1/1 (25 mL) 中的溶液中添加三氟乙酸 (4.26 g, 28.6 mL, 374 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌2 h。然後將反應混合物在減壓下濃縮以得到粗呈白色固體的2-丙酮基-4-氟-吡唑-3-甲酸乙酯 (7.95 g)，其不經進一步純化而使用。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.74 (s, 1H), 5.35 (s, 2H), 4.28 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.26 (m, 3 H)。LCMS *m/z* [M+H]⁺ 215.1。

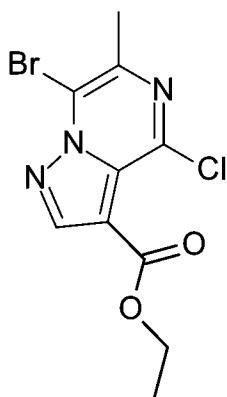
【0366】 步驟d：向2-丙酮基-4-氟-吡唑-3-甲酸乙酯 (7.95 g, 37.1 mmol) 在AcOH (10.6 mL) 中的混合物中添加乙酸銨 (14.3 g, 186 mmol)。將反應混合物在回流下攪拌15 h。將混合物在真空下濃縮。添加水 (300 mL) 和乙酸乙酯 (300 mL)，分離水層並且用DCM (300 mL) 萃取。將合併的有機相經Na₂SO₄ 乾燥，過濾並且濃縮至乾以得到粗產物，將其磨碎到二異丙基醚 (40 mL) 和乙酸乙酯 (2 mL)，冰凍並且過濾以得到呈米色固體的3-氟-6-甲基-5H-吡唑并[1,5-*a*]吡啶-4-酮 (5.03 g, 30.1 mmol)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.24 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 2.08 (s, 3 H)。LCMS *m/z* [M+H]⁺ 168.1。

【0367】 步驟e：向冷卻至0°C的3-氟-6-甲基-5H-吡唑并[1,5-*a*]吡啶-4-酮 (5.03 g, 30.1 mmol) 在DMF (150 mL) 中的混合物中添加NBS (5.62 g, 31.6 mmol)。將反應在0°C下攪拌1 h。將反應混合物用乙酸乙酯 (150 mL) 稀釋。添加硫代硫酸鈉飽和水溶液 (700 mL) 並且將混合物在室溫下攪拌30 min並且然後用乙酸

乙酯 (3 * 200 mL) 萃取。從中間相過濾固體以提供粗產物 (1.1 g)。將合併的有機相經Na₂SO₄乾燥，過濾並且濃縮至乾以提供棕色固體 (4.9 g)。將所獲得的合併的粗產物磨碎到乙腈 (20 mL) 中，冰凍並且過濾以得到7-溴-3-氟-6-甲基-5H-吡啶并[1,5-a]吡嗪-4-酮 (5.17 g, 21 mmol)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.63 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 2.25 (s, 3 H)。LCMS m/z [M+H]⁺ 246.0。

【0368】 步驟f: 將乙基7-溴-3-氟-6-甲基-5H-吡啶并[1,5-a]吡嗪-4-酮 (5.3 g, 22 mmol) 在PCl₃ (66 g, 40 mL, 430 mmol) 中的溶液加熱至回流持續2 h。將殘餘物冷卻至室溫並且謹慎地倒入冰水 (800 mL) 中並且將所獲得的混合物攪拌45 min。將水相用乙酸乙酯 (2 * 200 mL) 萃取。用NaHCO₃飽和溶液將水相的pH值調節至約7。將水相用乙酸乙酯 (300 mL * 2) 萃取。將合併的有機相用鹽水洗滌，用無水Na₂SO₄乾燥，過濾並且在真空下濃縮以得到粗產物，將其磨碎到二異丙基醚 (40 mL) 中，冰凍並且過濾以得到呈米色粉末的7-溴-4-氯-3-氟-6-甲基-吡啶并[1,5-a]吡嗪 (4.95 g, 18.7 mmol)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.44 (s, 1H), 2.57 (s, 3 H)。LCMS m/z [M+H]⁺ 264.0。

實例i-7.中間體A-7 (7-溴-4-氯-6-甲基-吡啶并[1,5-a]吡嗪-3-甲酸乙酯)



【0369】 步驟a: 在室溫下向1H-吡啶-4-甲酸乙酯 (15 g, 107.0 mmol) 在DMSO (210 mL) 中的混合物中添加碳酸鉀 (5.2 g, 161 mmol) 並且然後添加

1-溴-2,2-二甲氧基-丙烷 (21 g, 15.90 mL, 117.7 mmol)。將反應混合物在120°C下攪拌24 h。將反應混合物倒入水 (500 mL) 中並且將水相用乙酸乙酯 (2 * 400 mL) 萃取。將合併的有機相用鹽水洗滌，用無水Na₂SO₄乾燥，過濾並且在真空下濃縮以得到橙色油狀物，將其通過柱層析法純化 (SiO₂, 庚烷/乙酸乙酯 = 7/3) 以得到呈黃色油狀物的1-(2,2-二甲氧基丙基)吡唑-4-甲酸乙酯 (17.5 g)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.21 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 4.28 (s, 2H), 4.21 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.20 (s, 6H), 1.27 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.12 (s, 3 H)。LCMS *m/z* [M+H]⁺ 243.2。

【0370】 步驟b: 在-70°C下在N₂下向1-(2,2-二甲氧基丙基)吡唑-4-甲酸乙酯 (8.5 g, 35.1 mmol) 在乾THF (130 mL) 中的溶液中逐滴添加LDA (在THF中2 M, 23 mL, 46 mmol)。將反應混合物在-70°C下攪拌30 min並且然後在-70°C下逐滴添加氯甲酸乙酯 (5.71 g, 52.6 mmol)。將反應混合物攪拌30 min並且然後允許溫熱至室溫。將反應混合物倒入鹽水溶液中並且用乙酸乙酯 (2 * 150 mL) 萃取。將合併的有機相用鹽水洗滌，用無水Na₂SO₄乾燥，過濾並且在真空下濃縮以得到橙色油狀物，將其通過柱層析法純化 (SiO₂, 庚烷/乙酸乙酯 = 8/2) 以得到呈黃色液體的2-(2,2-二甲氧基丙基)吡唑-3,4-二甲酸二乙酯 (3.67 g, 11.7 mmol)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.92 (s, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.34 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.21 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.11 (s, 6H), 1.32 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.25 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.05 (s, 3H)。

【0371】 步驟c: 向2-(2,2-二甲氧基丙基)吡唑-3,4-二甲酸二乙酯 (3.67 g, 11.7 mmol) 在混合物THF/水1/1 (20 mL) 中的溶液中添加三氟乙酸 (2.66 g, 17.9 mL, 234 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌2 h。將反應混合物在減壓下濃縮。將殘餘物通過柱層析法純化 (SiO₂, 庚烷/乙酸乙酯 = 6/4) 以得到呈無色油狀物

的2-丙酮基吡啶-3,4-二甲酸二乙酯(2.18 g)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.92 (s, 1H), 5.37 (s, 2H), 4.21-4.31 (m, 4H), 2.17(s, 3H), 1.24-1.28 (m, 6 H)。LCMS *m/z* [M+H]⁺ 269.2。

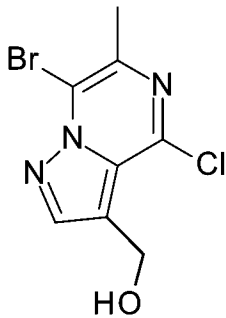
【0372】步驟d：向2-丙酮基吡啶-3,4-二甲酸二乙酯(1.62 g, 4.7 mmol)在AcOH(1.34 mL)中的混合物中添加乙酸銨(1.8 g, 23.4 mmol)。將反應混合物在回流下攪拌5 h。將混合物冷卻至室溫並且然後倒入水(300 mL)中並且攪拌15 min。通過過濾收集固體並且用水洗滌以得到呈米色固體的粗6-甲基-4-側氧基-5H-吡啶并[1,5-*a*]吡啶-3-甲酸乙酯(1.1 g)，其不經進一步純化而用於下一步驟。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.5 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 4.24 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.28 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H)。LCMS *m/z* [M+H]⁺ 222.1。

【0373】步驟e：向冷卻至0°C的先前獲得的6-甲基-4-側氧基-5H-吡啶并[1,5-*a*]吡啶-3-甲酸乙酯(1.1 g)在DMF(25 mL)中的混合物中添加NBS(929 mg, 5.2 mmol)。將反應在0°C下攪拌1 h。添加乙酸乙酯和硫代硫酸鈉飽和水溶液並且將混合物在室溫下攪拌30 min。通過過濾收集沈澱物並且用水洗滌以得到呈粉色固體的粗7-溴-6-甲基-4-側氧基-5H-吡啶并[1,5-*a*]吡啶-3-甲酸乙酯(1 g)，其不經進一步純化而用於下一步驟。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.9 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 4.26 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.30 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H)。LCMS *m/z* [M+H]⁺ 300.0。

【0374】步驟f：將7-溴-6-甲基-4-側氧基-5H-吡啶并[1,5-*a*]吡啶-3-甲酸乙酯(1.14 g)在PCl₃(16.4 g, 10 mL, 106.2 mmol)中的溶液加熱至回流持續2 h。將殘餘物謹慎地倒入冰水(500 mL)中。用飽和NaHCO₃將水相的pH值調節至約7。將水相用乙酸乙酯(300 mL * 2)萃取。將合併的有機相用NaHCO₃飽和水

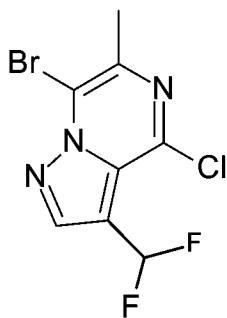
溶液、鹽水洗滌，用無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並且在真空下濃縮。將殘餘物磨碎到二異丙基醚中，冰凍並且過濾以得到呈米色粉末的7-溴-4-氯-6-甲基-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲酸乙酯 (1.11 g, 3.5 mmol)。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.68 (s, 1H), 4.35 (q, $J = 7.1$ Hz, 3H), 2.62 (s, 3H), 1.34 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H)。LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 318.0。

實例i-8.中間體A-8 ((7-溴-4-氯-6-甲基-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基)甲醇)



【0375】 向冷卻在 -78°C 的**中間體A-7** (980 mg, 3.47 mmol) 在無水THF (40 mL) 中的溶液中逐滴添加DIBAL-H (在甲苯中1 M, 6.9 mL, 6.9 mmol)。將反應混合物在 -78°C 下攪拌1.5 h並且然後允許溫熱至 0°C 。添加羅謝爾鹽飽和水溶液 (10 mL) 並且然後添加水 (40 mL) 和乙酸乙酯 (40 mL)。將混合物在室溫下攪拌10 min。分離有機層，並且將水相用乙酸乙酯 (40 mL) 萃取。將合併的有機相用鹽水洗滌，用無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並且在真空下濃縮以得到呈白色固體的7-溴-4-氯-6-甲基-吡啶并[1,5-a]吡啶-2-基)甲醇 (980 mg, 3.47 mmol)，其不經任何進一步純化而用於下一步驟。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.24 (s, 1H), 5.28 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H), 4.85 (d, $J = 5.4$ Hz, 2H), 2.57 (s, 3 H)。LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 276.0。

實例i-9.中間體A-9 (7-溴-4-氯-3-(二氟甲基)-6-甲基-吡啶并[1,5-a]吡啶)

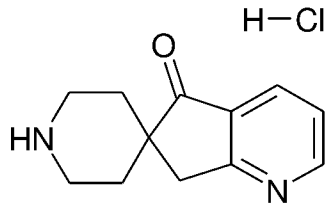


【0376】 **步驟a**：向冷卻至0°C的**中間體A-8**（400 mg，1.45 mmol）在二氯甲烷（20 mL）中的混合物中逐滴添加戴斯馬丁氧化劑（736 mg，1.74 mmol）。將反應在0°C下攪拌10 min並且然後在室溫下攪拌1 h。添加另外一份戴斯馬丁氧化劑（150 mg）。添加硫代硫酸鈉飽和水溶液（20 mL）、碳酸氫鈉（20 mL）和二氯甲烷（20 mL）並且將混合物攪拌1 h。將混合物在疏水PTFE筒柱上過濾（液/液萃取柱，Radleys®）並且然後在真空中濃縮以得到呈米色固體的粗7-溴-4-氯-6-甲基-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲醛（506 mg），其不經進一步純化而用於下一步驟。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.48 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 2.65 (s, 3 H)。LCMS *m/z* [M+H]⁺ 276.0。

【0377】 **步驟b**：向冷卻在-20°C的先前獲得的粗7-溴-4-氯-6-甲基-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲醛在二氯甲烷（20 mL）中的混合物中逐滴添加二乙基胺基三氟化硫（1.2 mL，8.66 mmol）。將反應混合物在-20°C下攪拌2 h並且然後在室溫下攪拌48 h。在劇烈攪拌下將混合物倒入碳酸氫鈉冰凍飽和水溶液（20 mL）中以將水相的pH值調節至約8。添加水（20 mL）和二氯甲烷（30 mL）並且將混合物在疏水PTFE筒柱上過濾（液/液萃取柱，Radleys®）並且然後在真空中濃縮。將殘餘物通過柱層析法純化（SiO₂，庚烷/乙酸乙酯 = 90/10）以得到呈白色粉末的7-溴-4-氯-3-(二氟甲基)-6-甲基-吡唑并[1,5-a]吡啶（345 mg，1.16 mmol）。¹H

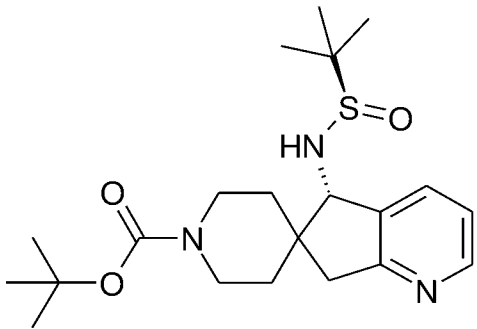
NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.61 (s, 1H), 7.55 (t, *J* = 54.7 Hz, 1H), 2.61 (s, 3 H)。
LCMS *m/z* [M+H]⁺ 298.0。

實例i-10.中間體B-1 (螺[7H-環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-酮鹽酸鹽)



【0378】 在室溫下向5-側氧基-5,7-二氫螺[環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯 (Labnetwork，20 g，66.14 mmol) 在二氯甲烷 (200 mL) 和甲醇 (100 mL) 中的混合物中逐滴添加HCl溶液(在二噁烷中4 M，165.3 mL，661.4 mmol)。將混合物攪拌18 h並且然後在真空下濃縮。將殘餘物吸收到乙酸乙酯 (50 mL) 中並且攪拌5 min。通過過濾收集沈澱物並且用戊烷 (50 mL) 洗滌以得到呈白色固體的螺[7H-環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-酮鹽酸鹽 (18.1 g)，其不經進一步純化而使用。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.43 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.92 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 8.17 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.58 (dd, *J* = 8.0, 5.2 Hz, 1H), 3.30-3.37 (m, 4H), 3.01-3.10 (m, 2H), 1.95-2.03 (m, 2H), 1.67-1.70 (m, 2H)。

實例i-11.中間體B-2 ((5*S*)-5-[(*R*)-第三丁基亞磺醯基]胺基]螺[5,7-二氫環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯)

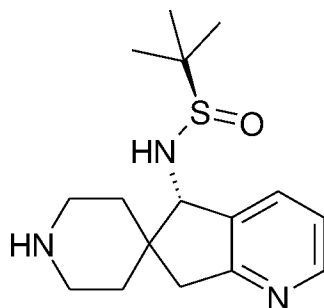


【0379】 步驟a：向5-側氧基-5,7-二氫螺[環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-1'-甲酸第

三丁酯 (Labnetwork, 14 g, 46.30 mmol) 在2-甲基四氫呋喃 (100 mL) 中的溶液中添加(*R*)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺 (11.45 g, 92.59 mmol)。將混合物在60°C下加熱並且逐滴添加Ti(OEt)₄ (58 mL, 185.2 mmol)。將混合物在80°C下攪拌18 h。將混合物冷卻至室溫並且添加2-甲基四氫呋喃 (150 mL)、5% Na₂SO₄水溶液 (100 mL) 和矽藻土 (dicalite) (15 g)。將混合物攪拌30 min並且然後過濾，並且將固體用2-甲基四氫呋喃洗滌。然後將濾液用水 (6 * 300 mL)、鹽水 (200 mL) 洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾並且在減壓下濃縮。將殘餘物通過柱層析法純化 (SiO₂, 庚烷/乙酸乙酯 = 1/0至0/1) 以得到呈灰白色固體的(5*Z*)-5-[(*R*)-第三丁基亞磺醯基]亞胺基螺[7*H*-環戊[*b*]吡啶-6,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯 (15.42 g, 38.02 mmol)。LCMS *m/z* [M+H]⁺ 406.2。

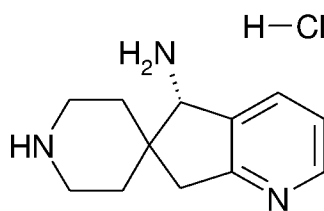
【0380】 步驟b: 向冷卻在-78°C的(5*Z*)-5-[(*R*)-第三丁基亞磺醯基]亞胺基螺[7*H*-環戊[*b*]吡啶-6,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯 (5.7 g, 14.07 mmol) 在無水THF (115 mL) 中的混合物中逐滴添加DIBAL-H (在甲苯中1 M, 17 mL, 17 mmol)。將反應混合物在-78°C下攪拌15 min並且添加乙酸乙酯 (140 mL)，然後添加羅謝爾鹽飽和水溶液 (100 mL)。移除冷卻批料並且將混合物在室溫下攪拌1 h。分離水層並且然後用乙酸乙酯 (50 mL) 萃取。將合併的有機相用鹽水洗滌，用無水Na₂SO₄乾燥，過濾並且在真空下濃縮。將殘餘物通過柱層析法純化 (SiO₂, 二氯甲烷/甲醇 = 100/0至95/5) 以得到呈白色固體的(5*S*)-5-[(*R*)-第三丁基亞磺醯基]胺基螺[5,7-二氫環戊[*b*]吡啶-6,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯 (5.2 g, 12.8 mmol)。LCMS *m/z* [M+H]⁺ 408.2。

實例i-12.中間體B-3 ((*R*)-2-甲基-N-[(5*S*)-螺[5,7-二氫環戊[*b*]吡啶-6,4'-哌啶]-5-基]丙烷-2-亞磺醯胺)



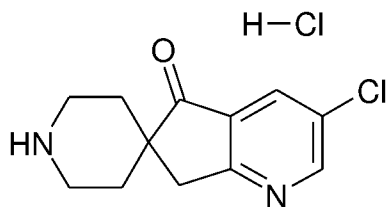
【0381】向**中間體B-2**（0.7 g，1.71 mmol）在二氯甲烷（5 mL）中的溶液中添加TFA（1.5 mL，20 mmol）。將混合物在室溫下攪拌3 h。添加二氯甲烷（10 mL）和水（10 mL），用1 N NaOH水溶液將水相的pH值調節至11-12並且將混合物在疏水筒柱上過濾（液/液萃取柱，Radleys®）並且然後在真空中濃縮以得到呈米色固體的(R)-2-甲基-N-[(5S)-螺[5,7-二氫環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-基]丙烷-2-亞磺醯胺（0.34 g，1.12 mmol）。LCMS m/z [M+H]⁺ 308.2。

實例i-13.中間體B-4 ((5S)-螺[5,7-二氫環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-胺鹽酸鹽)



【0382】將**中間體B-2**（2.35 g，5.77 mmol）在HCl溶液（在乙醇中2.5 M，30 mL，75 mmol）中的混合物在室溫下攪拌3 h。然後將反應混合物在真空下濃縮。將殘餘物吸收到乙酸乙酯（50 mL）和二異丙基醚（50 mL）中，磨碎，過濾並且用二異丙基醚（2 * 50 mL）、戊烷（50 mL）洗滌以得到呈白色固體的(5S)-螺[5,7-二氫環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-胺鹽酸鹽（1.8 g，粗品），其不經進一步純化而使用。

實例i-14.中間體B-5 (3-氯螺[7H-環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-酮鹽酸鹽)



【0383】 **步驟a**：在-15°C下向(3-溴-5-氯吡啶-2-基)甲醇(1.25 g, 5.62 mmol)在無水二氯甲烷(15 mL)中的溶液中添加三乙胺(1.7 mL, 12.2 mmol)，然後添加甲磺醯氯(0.5 mL, 6.4 mmol)。添加後，將混合物在此溫度下攪拌1 h，添加水(20 mL)並且將混合物在疏水筒柱上過濾(液/液萃取柱，Radleys®)並且然後在真空中濃縮以得到呈油狀物的甲磺酸(3-溴-5-氯-2-吡啶基)甲酯(1.2 g, 3.99 mmol)。LCMS m/z $[M+H]^+ = 301.8$ 。

【0384】 **步驟b**：在-78°C下向N-Boc-哌啶-4-甲酸乙酯(2.48 g, 9.64 mmol)在無水THF(15 mL)中的溶液中逐滴添加LDA(2 M, 6 mL, 12 mmol)。添加後，將混合物在此溫度下攪拌1.5 h，並且逐滴添加在無水THF(6 mL)中的甲磺酸(3-溴-5-氯-2-吡啶基)甲酯(2.85 g, 9.48 mmol)。然後將所得混合物緩慢溫熱至0°C。將反應混合物通過添加NH₄Cl飽和水溶液(10 mL)淬滅。添加水(30 mL)並且將混合物用EtOAc(40 mL * 2)萃取。將合併的有機層用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾並且在減壓下濃縮。將殘餘物通過柱層析法純化(SiO₂，環己烷/乙酸乙酯 = 95/5)以得到呈橙色油狀物的O1-第三丁基O4-乙基4-[(3-溴-5-氯-2-吡啶基)甲基]哌啶-1,4-二甲酸酯(3.23 g, 6.99 mmol)。LCMS m/z $[M-56+H]^+ = 406.9$ 。

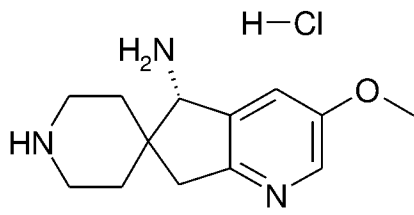
【0385】 **步驟c**：在室溫下向O1-第三丁基O4-乙基4-[(3-溴-5-氯-2-吡啶基)甲基]哌啶-1,4-二甲酸酯(3.22 g, 6.97 mmol)在甲醇(30 mL)和水(6 mL)中的溶液中添加氫氧化鈉水溶液(35%、6 mL, 72.12 mmol)。將混合物在65°C

下攪拌18 h並且然後冷卻至室溫。添加水並且將混合物過濾；將沈澱物用乙腈洗滌以得到呈白色固體的4-[(3-溴-5-氯-2-吡啶基)甲基]-1-第三丁氧基羰基-哌啶-4-甲酸酯的鈉鹽（1.96 g，4.30 mmol）。

【0386】 步驟d：在-20°C下向4-[(3-溴-5-氯-2-吡啶基)甲基]-1-第三丁氧基羰基-哌啶-4-甲酸酯的鈉鹽（1.96 g，4.30 mmol）在無水THF（10 mL）中的懸浮液中逐滴添加n-BuLi（在己烷中2.1 M，3 mL，6.3 mmol）。添加結束後，將混合物在此溫度下攪拌1 h並且將反應混合物通過添加水（40 mL）淬滅並且然後用EtOAc（40 mL x 2）萃取。將合併的有機層用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾並且在減壓下濃縮。將殘餘物通過柱層析法純化（SiO₂，環己烷/乙酸乙酯 = 8/2）以得到呈白色固體的3-氯-5-側氧基-螺[7H-環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯（175 mg，0.52 mmol）。LCMS m/z [M+H]⁺ = 337.1。

【0387】 步驟e：向3-氯-5-側氧基-螺[7H-環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯（390 mg，1.16 mmol）在甲醇（10 mL）中的混合物中逐滴添加HCl溶液（在二噁烷中4 M，1.5 mL，6 mmol）。將混合物在室溫下攪拌16 h並且然後在真空下濃縮以得到呈粉色固體的粗3-氯螺[7H-環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-酮鹽酸鹽（352 mg），其不經進一步純化而使用。

實例i-15.中間體B-6 ((5S)-3-甲氧基螺[5,7-二氫環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-胺鹽酸鹽)



【0388】 步驟a：在0°C下在N₂下向3-溴-2-氯-5-甲氧基吡啶（15.0 g，67.4

mmol) 在 THF (150 mL) 中的溶液中逐滴添加 *i*-PrMgCl (在 THF 中 2 M, 40.5 mL, 91 mmol)。將反應在室溫下攪拌 2 h。然後在 0°C 下向溶液中逐滴添加 4-甲醯基-4-甲基哌啶-1-甲酸第三丁酯 (23.0 g, 101 mmol) 在 THF (75 mL) 中的溶液。將反應在室溫下攪拌 30 min。然後將混合物倒入水 (200 mL) 中。將水相用乙酸乙酯 (80 mL * 3) 萃取。將合併的有機相用鹽水 (50 mL) 洗滌，經無水 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並且在真空下濃縮。將殘餘物通過柱層析法純化 (SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯 = 50/1 至 1/1) 以得到粗呈黃色油狀物的 4-((2-氯-5-甲氧基吡啶-3-基)(羥基)甲基)-4-甲基哌啶-1-甲酸第三丁酯 (26.0 g)，其不經進一步純化而使用。

【0389】 步驟b：在 0°C 下在 N₂ 下向粗 4-((2-氯-5-甲氧基吡啶-3-基)(羥基)甲基)-4-甲基哌啶-1-甲酸第三丁酯 (26.0 g) 在 DCM (260 mL) 中的溶液中添加戴斯馬丁氧化劑 (59.5 g, 140 mmol)。將反應在室溫下攪拌 3 h。將混合物倒入亞硫酸鈉飽和水溶液 (300 mL) 中。將水相用乙酸乙酯 (80 mL * 3) 萃取。將合併的有機相用鹽水 (100 mL) 洗滌，經無水 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並且在真空下濃縮。將殘餘物通過柱層析法純化 (SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯 = 50/1 至 1/1) 以得到呈黃色油狀物的 4-(2-氯-5-甲氧基菸鹼醯基)-4-甲基哌啶-1-甲酸第三丁酯 (22.0 g, 59.6 mmol)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.10 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 6.99 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.69-3.75 (m, 2H), 3.21-3.28 (m, 2H), 1.96-2.03 (m, 2H), 1.57-1.61 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.36 (s, 3H)。

【0390】 步驟c：在室溫下在 N₂ 下向 4-(2-氯-5-甲氧基菸鹼醯基)-4-甲基哌啶-1-甲酸第三丁酯 (22.0 g, 59.6 mmol) 在均三甲苯 (220 mL) 中的溶液中添加 Pd(OAc)₂ (670 mg, 2.98 mmol)、Cs₂CO₃ (23.4 g, 71.6 mmol)、三環己基鏷四氟硼酸鹽 (2.20 g, 5.96 mmol) 和新戊酸 (2.06 mL, 17.9 mmol)。將溶液用

N₂脫氣10 min。然後將反應在160°C下攪拌4 h。將反應冷卻至室溫並且然後倒入水（500 mL）中。將水相用乙酸乙酯（150 mL * 3）萃取。將合併的有機相用鹽水（150 mL）洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾並且在真空下濃縮。將殘餘物通過柱層析法純化（SiO₂，石油醚/乙酸乙酯 = 50/1至1/1）以得到呈黃色固體的3-甲氧基-5-側氧基-5,7-二氫螺[環戊[*b*]吡啶-6,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯（15.0 g，45.1 mmol）。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.57 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 4.15 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.12 (s, 2H), 3.02 (s, 2H), 1.90-1.98 (m, 2H), 1.41-1.49 (m, 11H)。

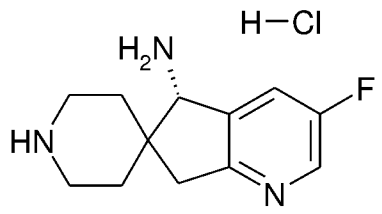
【0391】 步驟d：在室溫下在N₂下向3-甲氧基-5-側氧基-5,7-二氫螺[環戊[*b*]吡啶-6,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯（14.0 g，21.1 mmol）在Ti(OEt)₄（70.0 mL）中的溶液中添加(*R*)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺（12.7 g，105.0 mmol）。將反應在110°C下攪拌13 h。將混合物倒入水（500 mL）中。將水相用乙酸乙酯（200 mL * 3）萃取。將合併的有機相用鹽水（200 mL）洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾並且在真空下濃縮。將殘餘物通過柱層析法純化（SiO₂，石油醚/乙酸乙酯 = 50/1至1/1）以得到呈黃色油狀物的(*R,Z*)-5-((第三丁基亞磺醯基)亞胺基)-3-甲氧基-5,7-二氫螺[環戊[*b*]吡啶-6,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯（6.80 g，15.6 mmol）。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.41-8.42 (m, 2H), 4.09-4.17 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.09 (s, 2H), 2.94 (s, 2H), 1.94-1.97 (m, 2H), 1.39-1.57 (m, 11H), 1.35(s, 9H)。

【0392】 步驟e：在-78°C下在N₂下向(*R,Z*)-5-((第三丁基亞磺醯基)亞胺基)-3-甲氧基-5,7-二氫螺[環戊[*b*]吡啶-6,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯（6.8 g，15.6 mmol）在THF（50 mL）中的溶液中添加DIBAL-H（1 M，62.4 mL，62.4 mmol）。將反應在-78°C下攪拌1 h。然後緩慢添加水（40 mL）並且將混合物攪拌15 min。

添加無水Na₂SO₄ (100 g) , 將混合物攪拌5 min並且然後過濾。將濾液在真空下濃縮並且將殘餘物通過柱層析法純化 (SiO₂ , 石油醚/乙酸乙酯 = 50/1至1/1) 以得到呈黃色固體的5-[[*(R)*-第三丁基亞磺醯基]胺基]-3-甲氧基-螺[5,7-二氫環戊[*b*]吡啶-6,4'-吡啶]-1'-甲酸第三丁酯 (3.40 g , 7.72 mmol) 。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.11-8.14 (m, 1H), 7.26 (s, 1H), 4.50 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.01-4.04 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.63 (s, 1H), 2.81-3.14 (m, 4H), 2.05(s, 1H), 1.46-1.73 (m, 11H), 1.23-1.45 (m, 10 H) 。 LCMS *m/z* [M+H]⁺ = 438.2 。

【0393】 步驟f：在室溫下向5-[[*(R)*-第三丁基亞磺醯基]胺基]-3-甲氧基-螺[5,7-二氫環戊[*b*]吡啶-6,4'-吡啶]-1'-甲酸第三丁酯 (0.4 g , 0.91 mmol) 在二氯甲烷(6 mL)和甲醇(2 mL)中的溶液中逐滴添加HCl溶液(在二噁烷中4 M, 2 mL , 8 mmol) 。將混合物攪拌4 h並且然後在真空下濃縮。將殘餘物吸收到乙醚(40 mL)中並且攪拌5 min 。通過過濾收集固體並且用乙醚洗滌以得到呈黃色固體的3-甲氧基螺[5,7-二氫環戊[*b*]吡啶-6,4'-吡啶]-5-胺鹽酸鹽 (0.32 g , 粗品) , 其不經進一步純化而使用 。

實例i-16.中間體B-7 ((*5S*)-3-氟螺[5,7-二氫環戊[*b*]吡啶-6,4'-吡啶]-5-胺鹽酸鹽)



-4-甲基哌啶-1-甲酸第三丁酯 (29.5 g, 130 mmol) 在 THF (210 mL) 中的溶液。將反應混合物在室溫下攪拌 30 min 並且然後倒入飽和氯化銨水溶液 (800 mL) 中。將水相用乙酸乙酯 (300 mL * 3) 萃取。將合併的有機相用鹽水 (800 mL) 洗滌，用無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並且在真空下濃縮。將殘餘物通過柱層析法純化 (SiO_2 ，石油醚/乙酸乙酯 = 100/1 至 10/1) 以得到呈黃色油狀物的 4-((2-氯-5-氟吡啶-3-基)(羥基)甲基)-4-甲基哌啶-1-甲酸第三丁酯 (26.7 g, 74.4 mmol)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.19-8.21 (m, 1H), 7.67 (dd, $J = 12$ Hz, 1H), 4.91 (s, 1H), 3.95 (s, 2H), 2.86-2.94 (m, 3H), 1.79-1.80 (m, 1H), 1.54-1.61 (m, 3H), 1.45-1.46 (m, 11H), 1.04-1.05 (m, 3 H)。LCMS m/z $[\text{M}-\text{tBu}+\text{H}]^+ = 303.0$ 。

【0395】 步驟b：在 0°C 下向 4-((2-氯-5-氟吡啶-3-基)(羥基)甲基)-4-甲基哌啶-1-甲酸第三丁酯 (26.7 g, 74.4 mmol) 在 DCM (160 mL) 中的攪拌溶液中添加戴斯馬丁氧化劑 (58.1 g, 137 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌 3 h 並且然後倒入 Na_2SO_3 飽和水溶液 (200 mL) 中並且然後用 DCM (150 mL) 稀釋。將懸浮液過濾並且將濾液用 DCM (100 mL * 3) 萃取。將合併的有機層用鹽水 (300 mL) 洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並且在減壓下濃縮。將殘餘物通過柱層析法純化 (SiO_2 ，石油醚/乙酸乙酯 = 100/1 至 10/1) 以得到呈白色固體的 4-(2-氯-5-氟菸鹼鹽基)-4-甲基哌啶-1-甲酸第三丁酯 (13.9 g, 38.9 mmol)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.33 (d, $J = 2.8$ Hz 1H), 7.27-7.30 (m, 1H), 3.72-3.78 (m, 2H), 3.25-3.31 (m, 2H), 1.98-2.05 (m, 2H), 1.59-1.65 (m, 2H), 1.48 (s, 9H), 1.39 (s, 3H)。

【0396】 步驟c：向 4-(2-氯-5-氟菸鹼鹽基)-4-甲基哌啶-1-甲酸第三丁酯 (6.50 g, 18.2 mmol) 在均三甲苯 (80 mL) 中的攪拌溶液中添加三環己基磷四氟硼酸鹽 (671 mg, 1.82 mmol)、新戊酸 (0.63 mL, 5.46 mmol) 和 Cs_2CO_3 (7.12

g, 21.9 mmol) 並且將混合物用N₂脫氣5 min。將Pd(OAc)₂ (204 mg, 0.91 mmol) 添加到反應混合物中並且再次用N₂脫氣。將反應混合物在160°C下攪拌2 h。將反應冷卻至室溫並且然後倒入水 (150 mL) 中。將水相用乙酸乙酯 (60 mL * 3) 萃取。將合併的有機相用鹽水 (150 mL) 洗滌, 經無水Na₂SO₄乾燥, 過濾並且在真空下濃縮。將殘餘物通過柱層析法純化 (SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯 = 100/1至10/1) 以得到呈黃色固體的3-氟-5-側氧基-5,7-二氫螺[環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-1-甲酸酯 (4.50 g, 14.1 mmol)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.71 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.68 (s, *J* = 9.6 Hz 1H), 4.11-4.15 (m, 2H), 3.16 (s, 2H), 3.00-3.07 (m, 2H), 1.90-1.97 (m, 2H), 1.44-1.48 (m, 12H)。

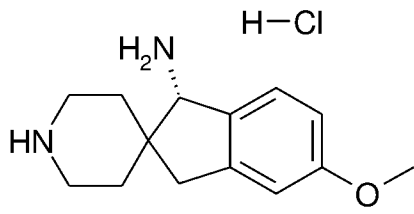
【0397】 步驟d: 在室溫下向3-氟-5-側氧基-5,7-二氫螺[環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-1-甲酸酯 (5.00 g, 15.6 mmol) 在Ti(OEt)₄ (25.0 mL) 中的攪拌溶液中添加 (*R*)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺 (3.78 g, 31.2 mmol) 並且然後將反應混合物在100°C下攪拌16 h。將反應混合物倒入水 (100 mL) 中並且然後用80 mL乙酸乙酯稀釋, 將懸浮液過濾。將濾液用乙酸乙酯 (30 mL * 3) 萃取。將合併的有機層用150 mL鹽水洗滌, 經Na₂SO₄乾燥, 過濾並且在真空下濃縮。將殘餘物通過柱層析法純化 (SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯 = 100/1至10/1) 以得到呈黃色固體的(*R,Z*)-5-((第三丁基亞磺醯基)亞胺基)-3-氟-5,7-二氫螺[環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-1-甲酸第三丁酯 (5.80 g, 13.7 mmol)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.65 (s, 1H), 8.56 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 4.12-4.17 (m, 2H), 3.14 (s, 2H), 2.95-3.05 (m, 2H), 1.92-1.97 (m, 2H), 1.50 (s, 11H), 1.36 (s, 9H)。

【0398】 步驟e: 在-70°C下向(*R,Z*)-5-((第三丁基亞磺醯基)亞胺基)-3-氟-5,7-二氫螺[環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-1-甲酸第三丁酯 (5.10 g, 12.0 mmol) 在THF

(26.0 mL) 中的攪拌溶液中添加DIBAL-H (1 M, 48 mL, 48 mmol) 並且將混合物攪拌1 h。將反應混合物倒入水 (100 mL) 中並且將懸浮液過濾。將濾液用乙酸乙酯 (40 mL * 3) 萃取。將合併的有機層用鹽水 (50 mL) 洗滌，經Na₂SO₄ 乾燥，過濾並且在真空下濃縮。將殘餘物通過柱層析法純化 (SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯 = 100/1至10/1) 以得到呈白色固體的(5S)-5-(第三丁基亞磺醯基胺基)-3-氟-螺[5,7-二氫環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯 (2.5 g, 5.87 mmol)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.31 (s, 1H), 7.40 (d, *J* = 5.6 Hz 1H), 4.54 (d, *J* = 9.2 Hz 1H), 4.04-4.15 (m, 2H), 3.68 (s, 1H), 3.18 (s, 1H), 2.87-2.96 (m, 3H), 2.05-2.13 (m, 1H), 1.45-1.73 (m, 12H), 1.29-1.49 (m, 9 H)。LCMS *m/z* [M+H]⁺ = 426.2。

【0399】 步驟f：在0°C下向(5S)-5-(第三丁基亞磺醯基胺基)-3-氟-螺[5,7-二氫環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯 (1.5 g, 3.53 mmol) 在甲醇 (10 mL) 中的混合物中逐滴添加HCl溶液 (在二噁烷中4 M, 8.8 mL, 35.3 mmol)。將混合物在室溫下攪拌1 h，添加甲醇 (14 mL) 並且將混合物攪拌16 h。然後將混合物在真空下濃縮以得到呈黃色固體的粗(5S)-3-氟螺[5,7-二氫環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-胺鹽酸鹽 (1.24 g, 粗品)，其不經進一步純化而使用。

實例i-17.中間體B-8 ((1S)-5-甲氧基螺[茚滿-2,4'-哌啶]-1-胺鹽酸鹽)



【0400】 步驟a：在-78°C下在Ar下向1-boc-4-氰基哌啶 (3.0 g, 14.27 mmol) 在無水THF (60 mL) 中的溶液中逐滴添加LDA (2 M, 10 mL, 20 mmol)。添加後，將混合物在此溫度下攪拌1 h，並且逐滴添加2-溴-5-甲氧基苯甲基溴 (4.8

g, 17.27 mmol)。將所得混合物在-78°C下攪拌3 h並且然後溫熱至0°C。將反應混合物通過添加水(100 mL * 2)淬滅,並且然後用EtOAc(100 mL x 2)萃取。將合併的有機層用鹽水洗滌,經Na₂SO₄乾燥,過濾並且在減壓下濃縮。將殘餘物通過柱層析法純化(SiO₂, 環己烷/乙酸乙酯 = 95/5至80/20)以得到呈黃色蠟狀物的4-[(2-溴-5-甲氧基-苯基)甲基]-4-氰基-哌啶-1-甲酸第三丁酯(4.93 g, 12.0 mmol)。LCMS m/z [M-100+H]⁺ = 309.0。

【0401】步驟b: 將4-[(2-溴-5-甲氧基-苯基)甲基]-4-氰基-哌啶-1-甲酸第三丁酯(4.93 g, 12 mmol)、DIPEA(10 mL, 57.4 mmol)、Pd(AmPhos)₂Cl₂(0.86 g, 1.21 mmol)在DMA(80 mL)和H₂O(15 mL)中的混合物用Ar脫氣3 min,然後將混合物在140°C下攪拌2 h。將反應冷卻至室溫,添加水(350 mL)和EtOAc(350 mL)並且然後添加HCl水溶液(37%、3 mL)以達到pH約2。分離有機層並且將水層用EtOAc(350 mL)萃取。將合併的有機層用鹽水洗滌,經Na₂SO₄乾燥,過濾並且在減壓下濃縮。將殘餘物吸收到乙醚(50 mL)中,將醚層用水(50 mL * 3)洗滌,經Na₂SO₄乾燥,過濾並且在減壓下濃縮以得到呈橙色固體的粗甲氧基-1-側氧基-螺[茛滿-2,4'-哌啶]-1'-甲酸酯(3.72 g),其不經進一步純化而使用。

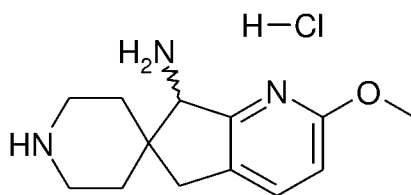
【0402】步驟c: 將粗甲氧基-1-側氧基-螺[茛滿-2,4'-哌啶]-1'-甲酸酯(3.72 g)、Ti(OEt)₄(13.0 mL, 62.01 mmol)和(R)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(3.0 g, 24.75 mmol)的混合物在105°C下攪拌16 h。添加Ti(OEt)₄(3.0 mL, 14.31 mmol)並且將混合物在105°C下攪拌24 h並且然後冷卻至室溫。添加水(150 mL)和乙酸乙酯(100 mL)並且將混合物過濾。分離有機層並且將水層用乙酸乙酯萃取。將合併的有機相用鹽水洗滌,經Na₂SO₄乾燥,過濾並且在真空下濃縮。將殘餘物

通過柱層析法純化（SiO₂，環己烷/乙酸乙酯 = 8/2至6/4）以得到呈黃色固體的粗(1Z)-1-[(R)-第三丁基亞磺醯基]亞胺基-5-甲氧基-螺[茛滿-2,4'-吡啶]-1'-甲酸第三丁酯（1.01 g）。LCMS m/z [M+H]⁺ = 435.3。

【0403】 步驟d：向冷卻在-78°C的粗(1Z)-1-[(R)-第三丁基亞磺醯基]亞胺基-5-甲氧基-螺[茛滿-2,4'-吡啶]-1'-甲酸第三丁酯（1.0 g）在無水THF（35 mL）中的混合物中逐滴添加DIBAL-H（在甲苯中1 M，6 mL，6 mmol）。將反應混合物在-78°C下攪拌45 min並且然後溫熱至-20°C。添加羅謝爾鹽飽和水溶液（10 mL）並且將混合物在室溫下攪拌1 h。添加水和乙酸乙酯。分離有機層並且將水相用乙酸乙酯萃取。將合併的有機相用鹽水洗滌，用無水Na₂SO₄乾燥，過濾並且在真空下濃縮以得到呈黃色固體的粗(1S)-1-[(R)-第三丁基亞磺醯基]胺基]-5-甲氧基-螺[茛滿-2,4'-吡啶]-1'-甲酸第三丁酯（984 mg）。LCMS m/z [M+H]⁺ = 437.3。

【0404】 步驟e：向粗制的粗(1S)-1-[(R)-第三丁基亞磺醯基]胺基]-5-甲氧基-螺[茛滿-2,4'-吡啶]-1'-甲酸第三丁酯（984 mg）在二氯甲烷（12 mL）和甲醇（4 mL）中的混合物中逐滴添加HCl溶液（在二噁烷中4 M，3.5 mL，14 mmol）。將混合物在室溫下攪拌16 h並且然後在真空下濃縮。將殘餘物吸收到乙醚（40 mL）中並且過濾以得到呈黃色固體的粗(1S)-5-甲氧基螺[茛滿-2,4'-吡啶]-1-胺鹽酸鹽（755 mg），其不經進一步純化而使用。

實例i-18.中間體B-9 (2-甲氧基-5,7-二氫螺[環戊[b]吡啶-6,4'-吡啶]-7-胺鹽酸鹽)



【0405】 步驟a：在室溫下在N₂下向2-溴-6-甲氧基菸鹼醛(42.0 g, 194 mmol)在MeOH (294 mL) 中的溶液中添加NaBH₄ (3.64 g, 96.2 mmol)。然後將反應在室溫下攪拌30 min。將殘餘物倒入水 (500 mL) 中。將水相用乙酸乙酯 (200 mL * 3) 萃取。將合併的有機相用鹽水 (200 mL) 洗滌，用無水Na₂SO₄乾燥，過濾並且在真空下濃縮以得到呈無色油狀物的(2-溴-6-甲氧基吡啶-3-基)甲醇 (42.0 g, 193 mmol)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.76-7.80 (m, 1H), 6.87 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.44 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.43 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H)。

【0406】 步驟b：在室溫下在N₂下向(2-溴-6-甲氧基吡啶-3-基)甲醇(42.0 g, 193 mmol) 和CBr₄ (76.7 g, 231 mmol) 在DCM (210 mL) 中的溶液中添加PPh₃ (60.6 g, 231 mmol) 在DCM (126 mL) 中的溶液。然後將反應在室溫下攪拌30 min。將殘餘物倒入水 (500 mL) 中。將水相用DCM (200 mL * 3) 萃取。將合併的有機相用鹽水 (200 mL) 洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾並且在真空下濃縮。將殘餘物通過柱層析法純化 (SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯 = 50/1至0/1) 以得到呈白色固體的2-溴-3-(溴甲基)-6-甲氧基吡啶(43.0 g, 153 mmol)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.91-7.94 (m, 1H), 6.89-6.93 (m, 1H), 4.69 (s, 2H), 3.86 (s, 3H)。

【0407】 步驟c：在0°C下在N₂下向1-boc-4-氰基吡啶 (35.4 g, 168 mmol) 在THF (215 mL) 中的溶液中添加LDA (2.00 M, 153 mL, 306 mmol)。將反應在0°C下攪拌30 min。然後在0°C下在N₂下向反應中添加2-溴-3-(溴甲基)-6-甲氧基吡啶 (43.0 g, 153 mmol) 在THF (215 mL) 中的溶液。將反應在室溫下攪拌2 h。將殘餘物倒入NH₄Cl溶液 (1 L) 中。將水相用乙酸乙酯 (500 mL * 3) 萃取。將合併的有機相用鹽水 (100 mL) 洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾並且在真空下濃縮。將殘餘物通過柱層析法純化 (SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯 = 100/1至1/1)。

將所獲得的固體用石油醚（100 mL）在室溫下攪拌1 h。將懸浮液過濾並且將濾餅在真空下乾燥以得到呈白色固體的4-[(2-溴-6-甲氧基吡啶-3-基)甲基]-4-氰基哌啶-1-甲酸第三丁酯（17.0 g，41.4 mmol）。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.69 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.74 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.16 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 2.96-3.03 (m, 4H), 1.72-1.89 (m, 2H), 1.64-1.71 (m, 2H), 1.47 (s, 9H)。

【0408】步驟d：在室溫下在N₂下向4-[(2-溴-6-甲氧基吡啶-3-基)甲基]-4-氰基哌啶-1-甲酸第三丁酯（17.0 g，41.4 mmol）在DMA（170 mL）和H₂O（17 mL）中的溶液中添加Pd(AmPhos)₂Cl₂（2.93 g，4.14 mmol，2.93 mL）和TEA（16.8 g，166 mmol，23.1 mL）。將反應在120°C下在N₂下攪拌12 h。將殘餘物倒入水（600 mL）中。將水相用乙酸乙酯（300 mL * 3）萃取。將合併的有機相用鹽水（200 mL）洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾並且在真空下濃縮。將殘餘物通過柱層析法純化（SiO₂，石油醚/乙酸乙酯 = 50/1至1/1）以得到呈黃色固體的2-甲氧基-7-側氧基-5,7-二氫螺[環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯（12.0 g，36.1 mmol）。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.70 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 4.03 (s, 3H), 2.99-3.06 (m, 2H), 2.95 (s, 2H), 1.91-1.99 (m, 2H), 1.48 (s, 9H), 1.38-1.43 (m, 2H)。

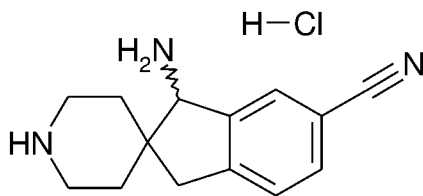
【0409】步驟e：在室溫下在N₂下向2-甲氧基-7-側氧基-5,7-二氫螺[環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯（12.0 g，36.1 mmol）和Ti(OEt)₄（71.9 mL，347 mmol）在2-MeTHF（84 mL）中的溶液中添加(R)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺（17.5 g，144 mmol）。將反應在90°C下攪拌16 h。將殘餘物倒入水（300 mL）中。將懸浮液過濾並且將濾液用乙酸乙酯（150 mL * 3）萃取。將合併的有機相用鹽水（100 mL）洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾並且在真空下濃縮。將殘餘物通過

柱層析法純化 (SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯 = 50/1 至 0/1) 以得到呈黃色固體的(7Z)-2-甲氧基-7-{[(R)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯基]亞胺基}-5,7-二氫螺[環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯 (8.00 g, 18.4 mmol)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.61-7.64 (m, 1H), 6.86-6.89 (m, 1H), 4.12 (s, 2H), 4.03 (s, 3H), 2.89-3.00 (m, 4H), 2.10-2.17 (m, 1H), 1.90-1.98 (m, 1H), 1.44-1.43 (m, 12H), 1.25-1.32 (m, 9H)。

【0410】 步驟f: 在0°C下在N₂下向(7Z)-2-甲氧基-7-{[(R)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯基]亞胺基}-5,7-二氫螺[環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯 (8.00 g, 18.4 mmol) 在THF (56 mL) 中的溶液中添加NaBH₄ (2.08 g, 55.1 mmol)。將反應在室溫下攪拌1 h。將殘餘物倒入水 (100 mL) 中。將水相用乙酸乙酯 (75 mL * 3) 萃取。將合併的有機相用鹽水 (75 mL) 洗滌，用無水Na₂SO₄乾燥，過濾並且在真空中濃縮。將殘餘物通過柱層析法純化 (SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯 = 100/1 至 0/1) 以得到呈黃色固體並且作為非對映異構體3/2混合物的2-甲氧基-7-{[(R)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯基]胺基}-5,7-二氫螺[環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯 (2.00 g, 4.55 mmol)，其不經進一步純化而使用。LCMS m/z [M+H]⁺ = 438.1。

【0411】 步驟g: 在室溫下向在甲醇 (20 mL) 中的2-甲氧基-7-{[(R)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯基]胺基}-5,7-二氫螺[環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯的非對映異構體的3/2混合物 (875 mg, 2 mmol) 中逐滴添加HCl溶液 (在二噁烷中4 M, 3 mL, 12 mmol)。將混合物攪拌4 h並且然後在真空中濃縮以得到呈黃色固體並且作為對映異構體混合物的2-甲氧基-5,7-二氫螺[環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-7-胺鹽酸鹽 (800 mg, 粗品)，其不經進一步純化而使用。LCMS m/z [M+H]⁺ = 234.2。

實例i-19.中間體B-10 (3-胺基螺[茚滿-2,4'-哌啶]-5-甲腈鹽酸鹽)



【0412】 步驟a：在-78°C下在Ar下向1-boc-4-氰基哌啶（2.0 g，9.51 mmol）在無水THF（20 mL）中的溶液中逐滴添加LDA（2 M，7 mL，14 mmol）。添加後，將混合物在此溫度下攪拌1 h，並且在-78°C下逐滴添加3-溴-4-(溴甲基)苯甲腈（2.65 g，9.64 mmol）。將所得混合物在-78°C下攪拌3 h並且然後溫熱至0°C。將反應混合物通過添加NH₄Cl飽和水溶液（10 mL）淬滅，並且然後用EtOAc（50 mL * 2）萃取。將合併的有機層用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾並且在減壓下濃縮。將殘餘物通過柱層析法純化（SiO₂，環己烷/乙酸乙酯 = 95/5至80/20）以得到呈白色固體的4-[(2-溴-4-氰基-苯基)甲基]-4-氰基-哌啶-1-甲酸第三丁酯（2.1 g，粗品），其不經進一步純化而使用。

【0413】 步驟b：將粗4-[(2-溴-4-氰基-苯基)甲基]-4-氰基-哌啶-1-甲酸第三丁酯（2.1 g）、DIPEA（4.5 mL，26 mmol）、Pd(AmPhos)₂Cl₂（0.35 g，0.5 mmol）在DMA（30 mL）和H₂O（5 mL）中的混合物用Ar脫氣3 min，然後將混合物在140°C下攪拌2 h。將反應冷卻至室溫，添加水（100 mL）和EtOAc（100 mL）並且然後添加HCl水溶液（37%、3 mL）。分離有機層並且將水層用EtOAc（100 mL x 2）萃取。將合併的有機層用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾並且在減壓下濃縮。將殘餘物通過柱層析法純化（SiO₂，環己烷/乙酸乙酯 = 95/5至80/20）以得到呈白色固體的6-氰基-1-側氧基-螺[茛滿-2,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯（1.14 g，3.49 mmol）。

【0414】 步驟c：將6-氰基-1-側氧基-螺[茛滿-2,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯

(680 mg, 2.08 mmol)、 $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ (6.0 mL, 28.62 mmol) 和(R)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺 (770 mg, 6.35 mmol) 的混合物在 100°C 下攪拌1 h並且然後在室溫下攪拌16 h。添加水和二氯甲烷並且將混合物在疏水筒柱上過濾(液/液萃取柱, Radleys®)並且然後在真空中濃縮。將殘餘物吸收到乙醚和水中,分離有機層,用鹽水洗滌,經 Na_2SO_4 乾燥,過濾並且在真空下濃縮以得到粗呈黃色固體的(1Z)-1-[(R)-第三丁基亞磺醯基]亞胺基-6-氰基-螺[茛滿-2,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯(806 mg),其不經進一步純化而使用。

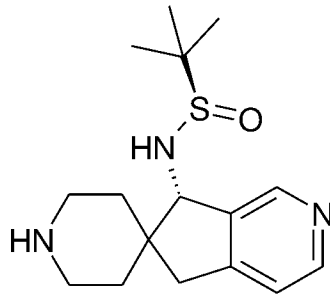
【0415】 步驟d: 向冷卻在 -50°C 的粗(1Z)-1-[(R)-第三丁基亞磺醯基]亞胺基-6-氰基-螺[茛滿-2,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯(250 mg)在無水THF (7 mL) 中的混合物中一次性添加 NaBH_4 (45 mg, 1.19 mmol)。將反應混合物在 -50°C 下攪拌30 min並且然後溫熱至 0°C 。緩慢添加 NH_4Cl 飽和水溶液(3 mL)並且然後添加水(20 mL)和乙酸乙酯(20 mL)。分離有機層並且將水相用乙酸乙酯萃取。將合併的有機相用鹽水洗滌,用無水 Na_2SO_4 乾燥,過濾並且在真空下濃縮以得到呈非對映異構體混合物的粗1-[(R)-第三丁基亞磺醯基]胺基]-6-氰基-螺[茛滿-2,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯(260 mg),其不經進一步純化。

【0416】 步驟e: 在 0°C 下在室溫下向粗1-[(R)-第三丁基亞磺醯基]胺基]-6-氰基-螺[茛滿-2,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯(260 mg)在二氯甲烷(4 mL)和甲醇(1 mL)中的混合物中逐滴添加HCl溶液(在二噁烷中4 M, 0.85 mL, 3.4 mmol)。將混合物攪拌16 h,添加乙醚並且將混合物過濾以得到呈白色固體的作為對映異構體混合物的3-胺基螺[茛滿-2,4'-哌啶]-5-甲腈鹽酸鹽(140 mg, 粗品),其不經進一步純化而使用。

實例i-20.中間體B-11 ((R)-2-甲基-N-[(7S)-螺[5,7-二氫環戊[c]吡啶-6,4'-哌

第170頁, 共 416 頁(發明說明書)

啖]-7-基]丙烷-2-亞磺醯胺)



【0417】 步驟a：在室溫下在N₂下向3-溴-4-吡啶甲醇（40.0 g，212 mmol）在DCM（200 mL）中的溶液中添加DMF（1.64 mL，21.2 mmol）並且然後逐滴添加SOCl₂（30.8 mL，425 mmol）。將混合物在35°C下攪拌4 h。在10°C下將反應混合物通過添加NaHCO₃水溶液（500 mL）淬滅，並且用EtOAc（100 mL * 3）萃取。將合併的有機層用鹽水（200 mL）洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾並且在減壓下濃縮以得到呈黃色油狀物的3-溴-4-(氯甲基)吡啶（35.4 g，171 mmol）。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.72 (s, 1H), 8.54 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 4.63 (s, 2 H)。

【0418】 步驟b：在-78°C下向1-boc-4-氰基哌啶（36.0 g，171 mmol）在THF（720 mL）中的溶液中逐滴添加LDA（2 M，111 mL，222 mmol）。添加後，將混合物在此溫度下攪拌1 h，並且然後逐滴添加3-溴-4-(氯甲基)吡啶（35.4 g，171 mmol）。將所得混合物在-78°C下攪拌2 h。將反應混合物通過添加NH₄Cl水溶液（500 mL）在0°C下淬滅，並且用EtOAc（200 mL * 3）萃取。將合併的有機層用鹽水（200 mL）洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾並且在減壓下濃縮。將殘餘物通過柱層析法純化（SiO₂，石油醚/乙酸乙酯 = 50/1至0/1）以得到呈灰白色固體的4-[(3-溴-4-吡啶基)甲基]-4-氰基哌啶-1-甲酸第三丁酯（32.2 g，84.6 mmol）。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.76 (s, 1H), 8.51 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 4.8

Hz, 1H), 4.17 (s, 2H), 3.10 (s, 2H), 2.99 (s, 2H), 1.85-1.88 (m, 2H), 1.64-1.71 (m, 2H), 1.46 (s, 9H)。

【0419】 步驟c：將4-[(3-溴-4-吡啶基)甲基]-4-氰基哌啶-1-甲酸第三丁酯 (32.0 g, 84.1 mmol)、DIPEA (58.6 mL, 336 mmol)、Pd(AmPhos)₂Cl₂ (5.96 g, 8.41 mmol) 在DMA (436 mL) 和H₂O (44 mL) 中的混合物用N₂脫氣，然後在N₂氣氛下在100°C下攪拌18 h。將反應混合物通過添加H₂O (700 mL) 在室溫下淬滅，並且用EtOAc (200 mL * 7) 萃取。將合併的有機層用鹽水 (200 mL * 3) 洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾並且在減壓下濃縮。將粗產物在室溫下用MTBE (80 mL) 磨碎1 h並且過濾以得到呈白色固體的7-側氧基-5,7-二氫螺[環戊[c]吡啶-6,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯 (21.0 g, 69.4 mmol)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.99 (s, 1H), 8.72 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 4.09 (s, 2H), 3.08 (s, 2H), 2.97-3.03 (m, 2H), 1.85-1.92 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.36-1.40 (m, 2H)。

【0420】 步驟d：向7-側氧基-5,7-二氫螺[環戊[c]吡啶-6,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯 (18.5 g, 61.2 mmol) 在2-MeTHF (130 mL) 中的溶液中添加Ti(OEt)₄ (76.1 mL, 367 mmol) 和(*R*)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺 (29.6 g, 244 mmol)。將混合物在80°C下攪拌16 h。將反應混合物通過添加H₂O (200 mL) 淬滅並且過濾。將濾餅用EtOAc (2.0 L) 洗滌，並且將水相用EtOAc (200 mL * 3) 萃取。將合併的有機層用鹽水 (200 mL) 洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾並且在減壓下濃縮。將粗產物在室溫下用MTBE (100 mL) 磨碎30 min以得到呈黃色固體的7-[(*R*)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯基]亞胺基}-5,7-二氫螺[環戊[c]吡啶-6,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯 (20.0 g, 49.3 mmol)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.59 (s, 1H), 8.64 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 4.13 (s, 2H), 3.06 (s, 2H), 2.94 (s, 2H), 1.94-1.99 (m,

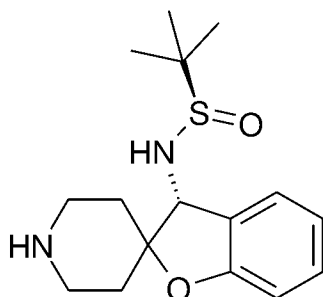
2H), 1.47 (s, 9H), 1.39-1.42 (m, 2H), 1.33 (s, 9H)。

【0421】 步驟e：在-78°C下在N₂下向7-{[(R)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯基]胺基}-5,7-二氫螺[環戊[c]吡啶-6,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯 (20.0 g, 49.3 mmol) 在 THF (140 mL) 中的溶液中逐滴添加DIBAL-H (在甲苯中1 M, 98.6 mL, 98.6 mmol)。將所得混合物在-78°C下攪拌3 h。將反應混合物通過添加NH₄Cl水溶液 (200 mL) 在0°C下淬滅並且在室溫下攪拌30 min，然後過濾。將濾餅用EtOAc (500 mL) 洗滌，並且將水相用EtOAc (100 mL * 3) 萃取。將合併的有機層用鹽水 (200 mL) 洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾並且在減壓下濃縮。將粗產物在室溫下用MTBE (80 mL) 磨碎1 h並且過濾以得到呈灰白色固體的(7S)-7-[[R)-第三丁基亞磺醯基]胺基]螺[5,7-二氫環戊[c]吡啶-6,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯 (14.0 g, 33.8 mmol)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.55 (s, 1H), 8.45-8.48 (m, 1H), 7.17 (s, 1H), 4.58 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 4.02 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 3.58 (s, 1H), 2.68-3.07 (m, 4H), 2.11 (s, 1H), 1.74 (s, 2H), 1.44-1.60 (m, 11H), 1.28 (s, 9H)。

【0422】 步驟f：在室溫下向(7S)-7-[[R)-第三丁基亞磺醯基]胺基]螺[5,7-二氫環戊[c]吡啶-6,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯 (900 mg, 2.14 mmol) 在二氯甲烷 (7 mL) 中的混合物中添加TFA (1.64 mL, 21.4 mmol)。將混合物攪拌1 h並且將混合物倒入2 N NaOH水溶液中。將混合物在疏水筒柱上過濾 (液/液萃取柱，Radleys®) 並且然後在真空中濃縮以得到呈白色固體的(R)-2-甲基-N-[(7S)-螺[5,7-二氫環戊[c]吡啶-6,4'-哌啶]-7-基]丙烷-2-亞磺醯胺 (663 mg, 2.09 mmol)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.43 (s, 1H), 8.37 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 5.67 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 4.42 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 3.04 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H), 2.85-2.89 (m, 2H), 2.60-2.70 (m, 3H), 1.78-1.85 (m, 1H), 1.58-1.65 (m, 1H),

1.37-1.40 (m, 1H), 1.13-1.21 (m, 10 H) 。 LCMS m/z $[M+H]^+ = 308.1$ 。

實例i-21.中間體B-12 ((R)-2-甲基-N-[(3R)-螺[3H-苯并呋喃-2,4'-吡啶]-3-基]丙烷-2-亞磺醯胺)



【0423】 步驟a：向2-氟苯甲醛（45.0 g，362 mmol）在DCM（225 mL）中的溶液中添加1,3-丙烷二硫醇（36.3 mL，362 mmol）和I₂（2.76 g，10.9 mmol）。將混合物在室溫下攪拌4 h。將殘餘物倒入Na₂S₂O₃水溶液（180 mL）和NaOH（150 mL）中。將混合物用DCM（180 mL * 3）萃取，將有機層經Na₂SO₄乾燥，過濾並且在減壓下濃縮。將殘餘物通過柱層析法純化（SiO₂，石油醚/乙酸乙酯 = 100/1 至0/1）以得到呈白色固體獲得的2-(2-氟苯基)-1,3-二硫戊環（41.0 g，191 mmol）。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.62-7.63 (m, 1H), 7.28-7.30 (m, 1H), 7.17-7.19 (m, 1H), 7.07-7.09 (m, 1H), 5.57 (s, 1H), 3.11-3.17 (m, 2H), 2.92-2.97 (m, 2H), 2.18-2.22 (m, 1H), 1.95-1.99 (m, 1H) 。

【0424】 步驟b：在-78°C下在N₂下向2-(2-氟苯基)-1,3-二硫戊環（18.0 g，84.0 mmol）在THF（90 mL）中的混合物中緩慢添加LDA（在庚烷/THF中2 M，84.0 mL，168 mmol）。然後將混合物在-20°C下攪拌30 min，然後冷卻至-78°C並且添加4-側氧基吡啶-1-甲酸第三丁酯（16.7 g，84.0 mmol）。將混合物在-78°C下攪拌2 h。將混合物通過添加NH₄Cl水溶液（180 mL）淬滅。將混合物用EtOAc（180 mL * 3）萃取。將有機層經Na₂SO₄乾燥，過濾並且在減壓下濃縮。將殘餘

物通過柱層析法純化（SiO₂，石油醚/乙酸乙酯 = 30/1至0/1）以得到呈黃色固體的4-[2-(2-氟苯基)-1,3-二噁烷-2-基]-4-羥基哌啶-1-甲酸第三丁酯（16.0 g，38.7 mmol）。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.04-8.08 (m, 1H), 7.34-7.36 (m, 1H), 7.19-7.22 (m, 1H), 7.09-7.13 (m, 1H), 3.92 (d, *J* = 12 Hz, 2H), 2.99-3.00 (m, 2H), 2.82-2.86 (m, 2H), 2.64-2.68 (m, 2H), 2.60 (s, 1H), 1.85-1.90 (m, 2H), 1.77 (s, 4H), 1.42 (s, 9H)。

【0425】步驟c：將4-[2-(2-氟苯基)-1,3-二噁烷-2-基]-4-羥基哌啶-1-甲酸第三丁酯（10.0 g，24.2 mmol）、TBAB（2.34 g，7.25 mmol）、Py.HBr₃（11.6 g，36.3 mmol）和吡啶（5.85 mL，72.5 mmol）在DCM（10 mL）和H₂O（2.5 mL）中的混合物在室溫下攪拌8 h。添加水（50 mL）並且將混合物用DCM（50 mL * 3）萃取，將有機層經Na₂SO₄乾燥，過濾並且在減壓下濃縮。將殘餘物通過柱層析法純化（SiO₂，石油醚/乙酸乙酯 = 50/1至0/1）以得到呈白色固體的4-(2-氟苯甲醯基)-4-羥基哌啶-1-甲酸第三丁酯（7.5 g，23.2 mmol）。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.36-7.50 (m, 1H), 7.35-7.36 (m, 1H), 7.23-7.25 (m, 1H), 7.15-7.17 (m, 1H), 4.04 (d, *J* = 12 Hz, 2H), 3.31 (s, 1H), 3.12-3.20 (m, 2H), 1.98-2.03 (m, 2H), 1.64 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 1.45 (s, 9H)。

【0426】步驟d：將4-(2-氟苯甲醯基)-4-羥基哌啶-1-甲酸第三丁酯（13.0 g，40.2 mmol）和*t*-BuOK（4.96 g，44.2 mmol）在二噁烷（65 mL）中的混合物在N₂下在室溫下攪拌2 h。添加水（65 mL）並且將混合物用EtOAc（65 mL * 3）萃取，將有機層經Na₂SO₄乾燥，過濾並且在減壓下濃縮。將粗產物用石油醚/乙酸乙酯 = 50/1磨碎，過濾並且將濾餅在減壓下乾燥以得到呈白色固體的3-側氧基-3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯（5.80 g，19.1 mmol）。¹H NMR (400

MHz, CDCl₃) δ 7.36-7.50 7.63-7.69 (m, 2H), 7.08-7.14 (m, 2H), 4.15 (d, J = 12 Hz, 2H), 3.21-3.28 (m, 2H), 1.91-1.99 (m, 2H), 1.58 (d, J = 12 Hz, 2H), 1.49 (s, 9H)。

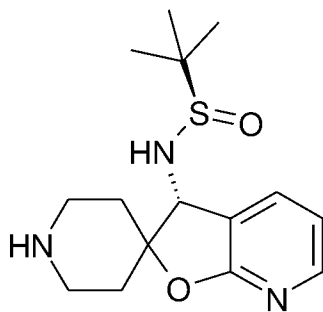
【0427】 步驟e：將3-側氧基-3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯 (4.78 g, 15.8 mmol) 和(R)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(11.5 g, 94.5 mmol) 在Ti(OEt)₄ (23.9 mL) 中的混合物在N₂下在80°C下攪拌2 h。將混合物用水(75 mL) 和EtOAc (30 mL * 3) 萃取，將有機層經Na₂SO₄乾燥，過濾並且在減壓下濃縮。將殘餘物通過柱層析法純化(SiO₂，石油醚/乙酸乙酯 = 20/1至0/1) 以得到呈白色固體的(3R)-3-[[R)-第三丁基亞磺醯基]亞胺基]螺[3H-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯 (4.68 g, 11.53 mmol)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.33 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.51-7.55 (m, 1H), 7.03-7.08 (m, 2H), 4.17 (s, 1H), 3.20 (s, 2H), 1.93-1.96 (m, 2H), 1.71-1.74 (m, 1H), 1.64 (d, J = 12 Hz, 1H), 1.50 (s, 9H), 1.31 (s, 9 H)。

【0428】 步驟f：向(3R)-3-[[R)-第三丁基亞磺醯基]亞胺基]螺[3H-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯 (7.50 g, 18.5 mmol) 在THF (40 mL) 中的混合物中逐滴添加DIBAL-H (1 M, 73.8 mL, 73.8 mmol)。將混合物在N₂下在-78°C下攪拌45 min並且然後在-78°C下通過添加水 (120 mL) 淬滅並且然後允許溫熱至室溫。將混合物用EtOAc (40 mL * 3) 萃取，將有機層經Na₂SO₄乾燥，過濾並且在減壓下濃縮。將殘餘物通過柱層析法純化(SiO₂，石油醚/乙酸乙酯 = 15/1至0/1) 並且然後將粗產物用石油醚/乙酸乙酯 = 15/1在室溫下磨碎，過濾並且將濾餅在減壓下乾燥以得到呈白色固體的(3R)-3-[[R)-第三丁基亞磺醯基]胺基]螺[3H-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯 (2.26 g, 5.55 mmol)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.23-7.29 (m, 2H), 6.90-6.94 (m, 1H), 6.82 (d, J = 8 Hz, 1H), 4.63 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.66 (s, 1H), 3.17 (s, 2H), 1.69-2.01 (m, 4H), 1.47 (s, 9H),

1.26 (s, 9H)。

【0429】 步驟g：在室溫下向(3R)-3-[[*(R)*-第三丁基亞磺基]胺基]螺[3H-苯并呋喃-2,4'-吡啶]-1'-甲酸第三丁酯（1.5 g，3.67 mmol）在二氯甲烷（10 mL）中的混合物中添加TFA（2.81 mL，36.7 mmol）。將混合物攪拌2 h並且將混合物倒入2 N NaOH水溶液中。將混合物在疏水筒柱上過濾（液/液萃取柱，Radleys®）並且然後在真空中濃縮以得到呈灰白色固體的(*R*)-2-甲基-N-[(3R)-螺[3H-苯并呋喃-2,4'-吡啶]-3-基]丙烷-2-亞磺基胺（1.13 g，3.66 mmol）。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 7.25 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.16-7.20 (m, 1H), 6.85-6.89 (m, 1H), 6.78 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.97 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 4.52 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 2.75-2.90 (m, 4H), 1.58-1.85 (m, 4H), 1.18 (s, 9 H)。LCMS *m/z* [M+H]⁺ = 309.5。

實例i-22.中間體B-13 ((*R*)-2-甲基-N-[(3R)-螺[3H-呋喃並[2,3-*b*]吡啶-2,4'-吡啶]-3-基]丙烷-2-亞磺基胺)



【0430】 步驟a：在室溫下向2-氟菸鹼醛（48.0 g，384 mmol）和1,3-丙烷二硫醇（42.4 mL，422 mmol）在DCM（240 mL）中的溶液中逐滴添加BF₃.Et₂O（47.0%純度，31.2 mL，119 mmol）。將所得混合物在室溫下攪拌16 h。將反應用NaHCO₃飽和水溶液（300 mL）淬滅並且用DCM（150 mL * 3）萃取。將合併的有機層經無水Na₂SO₄乾燥，過濾並且濃縮。將殘餘物通過柱層析法純化（SiO₂，石油醚/乙酸乙酯 = 100/1至0/1）以得到呈無色油狀物的3-(1,3-二噻烷-2-基)-2-氟

吡啶 (46.0 g, 214 mmol)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.15 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 8.01-8.05 (m, 1H), 7.20-7.27 (m, 1H), 5.44 (s, 1H), 3.09-3.16 (m, 2H), 2.92-2.96 (m, 2H) 2.18-2.23 (m, 1H), 1.93-1.96 (m, 1 H)。

【0431】 步驟b：在-78°C下向3-(1,3-二噻烷-2-基)-2-氟吡啶 (30.0 g, 138.9 mmol)在THF(150 mL)中的溶液中逐滴添加LDA(2 M, 146.4 mL, 292.8 mmol)。將混合物在-20°C下攪拌1 h。在-78°C下添加4-側氧基哌啶-1-甲酸第三丁酯 (55.5 g, 278.7 mmol) 在THF (60 mL) 中的溶液。將反應在-78°C下攪拌1 h。在0°C下將反應混合物倒入NH₄Cl水溶液 (300 mL) 中。將水相用乙酸乙酯 (200 mL * 3) 萃取。將合併的有機相用鹽水洗滌，用無水Na₂SO₄乾燥，過濾並且在真空下濃縮。將殘餘物通過矽膠層析法純化 (SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯 = 100/1至0/1) 以得到呈白色固體的4-[2-(2-氟吡啶-3-基)-1,3-二噻烷-2-基]-4-羥基哌啶-1-甲酸第三丁酯 (21.0 g, 50.7 mmol)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.49-8.54 (m, 1H), 8.21 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.27-7.31 (m, 1H), 3.94 (d, *J* = 12 Hz, 2H), 2.98-2.99 (m, 2H), 2.84-2.88 (m, 2H), 2.57-2.61 (m, 2H), 1.88-1.92 (m, 2H), 1.74-1.81 (m, 4H), 1.43 (s, 9 H)。

【0432】 步驟c：向4-[2-(2-氟吡啶-3-基)-1,3-二噻烷-2-基]-4-羥基哌啶-1-甲酸第三丁酯 (13.5 g, 32.6 mmol) 在H₂O (14.0 mL) 和DCM (70.0 mL) 中的溶液中添加TBAB (3.15 g, 9.77 mmol)、吡啶 (3.15 mL, 39.1 mmol) 和Py.HBr₃ (12.5 g, 39.1 mmol)。將混合物在室溫下攪拌10 h。在0°C下將殘餘物倒入H₂O (300 mL) 中。將水相用DCM (150 mL * 3) 萃取。將合併的有機相用鹽水洗滌，用無水Na₂SO₄乾燥，過濾並且在真空下濃縮。將殘餘物通過矽膠層析法純化 (SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯 = 100/1至0/1) 以得到呈黃色油狀物的4-(2-氟吡啶-3-

羰基)-4-羥基哌啶-1-甲酸第三丁酯 (14.3 g, 44.1 mmol)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.34 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.88-7.92 (m, 1H), 7.30-7.33 (m, 1H), 4.03 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 3.11-3.19 (m, 2H), 1.98-2.02 (m, 2H), 1.68 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 1.45 (s, 9 H)。

【0433】 步驟d: 在室溫下向4-(2-氟吡啶-3-羰基)-4-羥基哌啶-1-甲酸第三丁酯 (14.3 g, 44.1 mmol) 在二噁烷 (70 mL) 中的溶液中添加 *t*-BuOK (5.44 g, 48.5 mmol)。將反應在室溫下攪拌2 h。在0°C下將殘餘物倒入H₂O (200 mL) 中。將水相用乙酸乙酯 (100 mL * 3) 萃取。將合併的有機相用鹽水洗滌，用無水Na₂SO₄乾燥，過濾並且在真空下濃縮。將粗產物用石油醚/乙酸乙酯 = 50/1 (25.0 mL) 在室溫下磨碎30 min以得到呈黃色固體的3-側氧基螺[呋喃並[2,3-*b*]吡啶-2,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯 (9.20 g, 30.2 mmol)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.61-8.62 (m, 1H), 8.04-8.06 (m, 1H), 7.13-7.16 (m, 1H), 4.16 (s, 2H), 3.27-3.33 (m, 2H), 1.95-2.04 (m, 2H), 1.65 (d, *J* = 12 Hz, 2H), 1.49 (s, 9H)。

【0434】 步驟e: 在室溫下在N₂下向3-側氧基螺[呋喃並[2,3-*b*]吡啶-2,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯 (9.2 g, 30.2 mmol) 在2-MeTHF (94 mL) 中的混合物中添加(R)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺 (22.0 g, 181.4 mmol) 和Ti(OEt)₄ (25 mL, 121 mmol)。將混合物在85°C下攪拌2 h。將反應倒入水 (80 mL) 中。將懸浮液過濾並且將濾液用乙酸乙酯 (30.0 mL * 3) 萃取。將合併的有機相用鹽水洗滌，用無水Na₂SO₄乾燥，過濾並且在真空下濃縮。將殘餘物通過矽膠層析法純化 (SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯 = 100/1至0/1) 以得到呈黃色固體的(3R)-3-[[(R)-第三丁基亞磺醯基]亞胺基]螺[3H-呋喃並[2,3-*b*]吡啶-2,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯 (10.2 g, 25.0 mmol)。

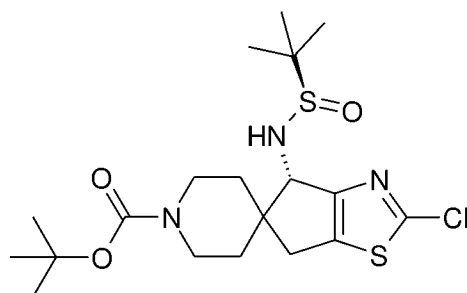
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.79 (d, *J* = 4 Hz, 1H), 8.43-8.44 (m, 1H), 7.06-7.09 (m,

1H), 4.11-4.19 (m, 2H), 3.26 (s, 2H), 1.89-2.04 (m, 2H), 1.77-1.81 (m, 2H), 1.50 (s, 9H), 1.33 (s, 9H)。

【0435】 步驟f：在-78°C下向(3R)-3-[[*(R)*-第三丁基亞磺醯基]胺基]螺[3H-呋喃並[2,3-*b*]吡啶-2,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯 (6.00 g, 14.7 mmol) 在THF (30.0 mL) 中的溶液中逐滴添加DIBAL (1 M, 58.9 mL, 58.9 mmol)。將混合物在-78°C下攪拌1 h。在-20°C下將混合物倒入H₂O (50 mL) 中。將水相用乙酸乙酯 (30.0 mL * 3) 萃取。將合併的有機相用鹽水洗滌，用無水Na₂SO₄乾燥，過濾並且在真空下濃縮。將殘餘物通過矽膠層析法純化 (SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯 = 100/1至0/1) 以得到呈白色固體的(3R)-3-[[*(R)*-第三丁基亞磺醯基]胺基]螺[3H-呋喃並[2,3-*b*]吡啶-2,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯 (3.07 g, 7.51 mmol)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.12 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.86-6.89 (m, 1H), 4.66 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.11 (s, 2H), 3.76 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.23 (s, 2H), 1.89-1.99 (m, 2H), 1.71-1.79 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.25 (s, 9H)。

【0436】 步驟g：在室溫下向(3R)-3-[[*(R)*-第三丁基亞磺醯基]胺基]螺[3H-呋喃並[2,3-*b*]吡啶-2,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯 (300 mg, 0.73 mmol) 在二氯甲烷 (2 mL) 中的混合物中添加TFA (0.56 mL, 7.33 mmol)。將混合物攪拌2 h並且將混合物倒入2 N NaOH水溶液中。將混合物在疏水筒柱上過濾(液/液萃取柱, Radleys®) 並且然後在真空中濃縮以得到呈白色固體的(*R*)-2-甲基-N-[(3R)-螺[3H-呋喃並[2,3-*b*]吡啶-2,4'-哌啶]-3-基]丙烷-2-亞磺醯胺 (225 mg, 0.73 mmol)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.04 (m, 1H), 7.65 (m, 1H), 6.92 (m, 1H), 6.10 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 4.57 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 2.78-2.94 (m, 4H), 1.65-1.88 (m, 4H), 1.17 (s, 9H)。LCMS *m/z* [M+H]⁺ = 310.5。

實例i-23.中間體B-14 ((4S)-4-(第三丁基亞磺醯基胺基)-2-氯-螺[4,6-二氫環戊[d]噻唑-5,4'-吡啶]-1'-甲酸第三丁酯)



【0437】 步驟a：在-78°C下向1-第三丁基4-乙基吡啶-1,4-二甲酸酯（90 g，350 mmol）在THF（500 mL）中的溶液中逐滴添加LDA（2 M，192.4 mL，384.8 mmol）。將混合物在-78°C下攪拌1 h。然後在-78°C下逐滴添加2-氯-5-(氯甲基)-1,3-噻唑（58.8 g，350 mmol）。將反應在-78°C下攪拌1 h。然後將反應在室溫下攪拌12 h。將反應倒入水（800 mL）中，用石油醚/乙酸乙酯（1/1，500 mL * 3）萃取，將合併的有機層用鹽水（500 mL）洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾並且在減壓下濃縮。將殘餘物通過柱層析法純化（SiO₂，石油醚/乙酸乙酯 = 50/1至0/1）以得到呈黃色油狀物的1-(第三丁基)4-乙基4-((2-氯噻唑-5-基)甲基)吡啶-1,4-二甲酸酯（50.0 g，129 mmol）。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ δ 7.14 (s, 1H), 4.10 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.80 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 2.88-2.93 (m, 4H), 2.04 (d, *J* = 13.6 Hz, 2H), 1.38 (s, 9H), 1.33-1.36 (m, 2H), 1.19 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

【0438】 步驟b：在-78°C下向1-(第三丁基)4-乙基4-((2-氯噻唑-5-基)甲基)吡啶-1,4-二甲酸酯（50.0 g，128.6 mmol）在THF（500 mL）中的溶液中添加LDA（2 M，160.8 mL，321.6 mmol）。將混合物在-78°C下攪拌1 h。將反應緩慢倒入水（1.0 L）中，用EtOAc（200 mL * 3）萃取，將合併的有機層用鹽水（500 mL）洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾並且在減壓下濃縮。將殘餘物通過柱層析法純化（SiO₂，

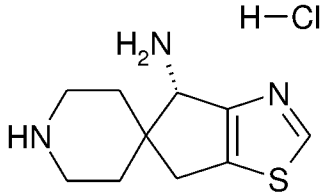
石油醚/乙酸乙酯 = 20/1至0/1) 以得到呈黃色固體的2-氯-4-側氧基-4,6-二氫螺[環戊[d]噻唑-5,4'-吡啶]-1'-甲酸第三丁酯 (14.0 g, 40.8 mmol)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.08-4.16 (m, 2H), 3.10 (s, 2H), 2.97 (t, *J* = 12.4 Hz, 2H), 1.92-2.00 (m, 2H), 1.43-1.47 (m, 12H)。

【0439】 步驟c：將2-氯-4-側氧基-4,6-二氫螺[環戊[d]噻唑-5,4'-吡啶]-1'-甲酸第三丁酯(10.0 g, 29.2 mmol)和(R)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(10.6 g, 87.5 mmol)在Ti(OEt)₄ (70 mL)中的混合物用N₂脫氣，並且然後將混合物在N₂下在100°C下攪拌16 h。將反應倒入水(200 mL)和EtOAc(200 mL)中，將懸浮液過濾，將濾液用EtOAc(200 mL * 3)萃取，將合併的有機層用鹽水(200 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾並且在減壓下濃縮。將殘餘物通過柱層析法純化(SiO₂，石油醚/乙酸乙酯 = 30/1至0/1)以得到呈黃色固體的(R,Z)-4-((第三丁基亞磺醯基)亞胺基)-2-氯-4,6-二氫螺[環戊[d]噻唑-5,4'-吡啶]-1'-甲酸第三丁酯(10.72 g, 24.03 mmol)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.02-4.11 (m, 2H), 3.02 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 2.85 (br s, 2H), 2.03-2.11 (m, 1H), 1.92-1.96 (m, 1H), 1.45-1.57 (m, 2H), 1.41 (s, 9H), 1.20 (s, 9H)。

【0440】 步驟d：在-78°C下向(R,Z)-4-((第三丁基亞磺醯基)亞胺基)-2-氯-4,6-二氫螺[環戊[d]噻唑-5,4'-吡啶]-1'-甲酸第三丁酯(10.0 g, 22.4 mmol)在THF(50 mL)中的溶液中逐滴添加DIBAL-H(1 M, 89.7 mL, 89.7 mmol)。將混合物在-78°C下攪拌1 h。將反應通過在低於0°C下逐滴添加H₂O(30 mL)淬滅，將混合物在室溫下攪拌12 h。將懸浮液過濾，將濾液用EtOAc(30 mL * 2)萃取，將合併的有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾並且在減壓下濃縮。將殘餘物通過柱層析法純化(SiO₂，石油醚/乙酸乙酯 = 5/1至0/1)以得到呈黃色

固體的(4S)-4-(第三丁基亞磺醯基胺基)-2-氯-4,6-二氫螺[環戊[d]噻唑-5,4'-吡啶]-1'-甲酸第三丁酯 (6.0 g, 13.4 mmol)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.32 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.84 (d, *J* = 13.6 Hz, 2H), 2.96-3.03 (m, 2H), 2.69-2.78 (m, 2H), 1.79-1.92 (m, 2H), 1.44-1.55 (m, 2H), 1.39 (s, 9H), 1.18 (s, 9H)。

實例i-24.中間體B-15 ((4S)-螺[4,6-二氫環戊[d]噻唑-5,4'-吡啶]-4-胺鹽酸鹽)

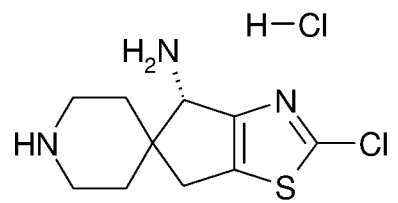


【0441】 步驟a:在N₂下向**中間體B-14**(6.0 g, 13.4 mmol)在MeOH(30 mL)和TEA(6 mL)中的溶液中添加Pd/C(10%、3 g)。將懸浮液在真空下脫氣並且用H₂吹掃若干次。將混合物在H₂(40 psi)下在50°C下攪拌2 h。將懸浮液過濾，將濾液在真空下濃縮。將殘餘物通過柱層析法純化(SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯 = 5/1至0/1)以得到呈灰白色固體的(4S)-4-((R)-第三丁基亞磺醯基胺基)螺[4,6-二氫環戊[d]噻唑-5,4'-吡啶]-1'-甲酸第三丁酯(2.74 g, 6.47 mmol)。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.87 (s, 1H), 4.37 (s, 1H), 3.87-3.98 (m, 2H), 3.09-3.19 (m, 2H), 2.94 (q, *J* = 9.2 Hz, 2H), 1.89-1.93 (m, 1H), 1.47-1.76 (m, 3H), 1.26 (s, 9H), 1.23 (s, 9H)。

【0442】 步驟b:在室溫下向(4S)-4-((R)-第三丁基亞磺醯基胺基)螺[4,6-二氫環戊[d]噻唑-5,4'-吡啶]-1'-甲酸第三丁酯(1.5 g, 3.6 mmol)在二氯甲烷(25 mL)中的混合物中逐滴添加HCl溶液(在乙醇中2.5 M, 25 mL, 62.5 mmol)。將混合物攪拌3 h並且然後在真空下濃縮。將殘餘物吸收到二氯甲烷(50 mL)中，過濾，用二異丙基醚(30 mL)洗滌並且然後用戊烷(30 mL)洗滌以得到(4S)-螺[4,6-二氫環戊[d]噻唑-5,4'-吡啶]-4-胺鹽酸鹽(1.2 g, 粗品)，其不經進一步純化

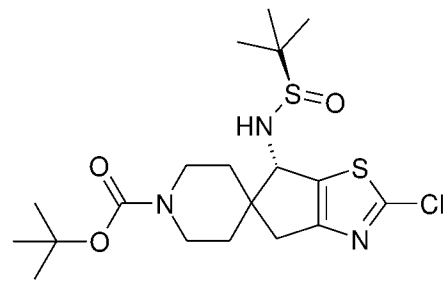
而使用。

實例i-25.中間體B-16 ((4S)-2-氯螺[4,6-二氫環戊[d]噻唑-5,4'-吡啶]-4-胺鹽酸鹽)



【0443】 將**中間體B-14**（1.5 g，3.3 mmol）在HCl溶液（在乙醇中2.5 M，15 mL，37.5 mmol）中的混合物攪拌3 h並且然後在真空下濃縮。將殘餘物吸收到EtOAc（10 mL）和二異丙基醚（10 mL）中，過濾，用二異丙基醚洗滌並且然後用戊烷洗滌以得到((4S)-2-氯螺[4,6-二氫環戊[d]噻唑-5,4'-吡啶]-4-胺鹽酸鹽（1.04 g，粗品），其不經進一步純化而使用。

實例i-26.中間體B-17 ((6S)-6-[[[R)-第三丁基亞磺酰基]胺基]-2-氯-螺[4,6-二氫環戊[d]噻唑-5,4'-吡啶]-1'-甲酸第三丁酯)



【0444】 步驟a:在-78°C下向1-第三丁基4-乙基吡啶-1,4-二甲酸酯(50.0 g，194 mmol)在THF(350 mL)中的溶液中逐滴添加LDA(2 M，117 mL，234 mmol)。將混合物在-78°C下攪拌1 h。然後在-78°C下逐滴添加2-氯-4-(氯甲基)噻唑（31.0 g，185 mmol）。將反應在-78°C下攪拌1 h。然後將反應在室溫下攪拌12 h。將反應倒入水（100 mL）中，用石油醚/乙酸乙酯（1/1，50 mL * 3）萃取，將合併的有機層用鹽水（100 mL）洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾並且在減壓下濃縮。將殘餘

物通過柱層析法純化（SiO₂，石油醚/乙酸乙酯 = 50/1至0/1）以得到呈黃色油狀物的1-(第三丁基)4-乙基4-((2-氯噻唑-4-基)甲基)哌啶-1,4-二甲酸酯（20.0 g，51.5 mmol）。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.80 (s, 1H), 4.15 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.89 (br s, 2H), 2.80-2.94 (m, 3H), 2.11 (d, *J* = 13.2 Hz, 2H), 1.50-1.52 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.24 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H)。

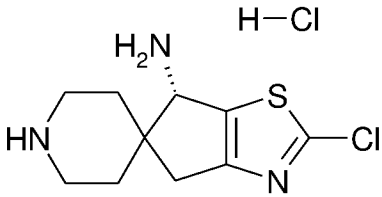
【0445】 步驟b：在-78°C下向1-(第三丁基)4-乙基4-((2-氯噻唑-4-基)甲基)哌啶-1,4-二甲酸酯（30 g，77.14 mmol）在THF（210 mL）中的溶液中逐滴添加LDA（2 M，57.9 mL，115.8 mmol）。將混合物在-78°C下攪拌1 h。將反應緩慢倒入鹽水（200 mL）中並且用EtOAc（100 mL * 3）萃取。將合併的有機層經Na₂SO₄乾燥，過濾並且在減壓下濃縮。將殘餘物通過柱層析法純化（SiO₂，石油醚/乙酸乙酯 = 50/1至0/1）以得到呈黃色固體的2-氯-6-側氧基-4,6-二氫螺[環戊[*d*]噻唑-5,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯（13.0 g，37.9 mmol）。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.09 (d, *J* = 13.2 Hz, 2H), 2.98 (s, 2H), 2.88 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 1.86-1.93 (m, 2H), 1.41-1.44 (m, 10H)。

【0446】 步驟c：向2-氯-6-側氧基-4,6-二氫螺[環戊[*d*]噻唑-5,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯（13.0 g，37.9 mmol）在Ti(OEt)₄（65 mL）中的溶液中添加(R)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺（13.8 g，114 mmol）。將混合物在100°C下攪拌16 h並且然後冷卻至室溫。將反應倒入水（50 mL）和EtOAc（50 mL）中，將懸浮液過濾，將濾液用EtOAc（20 mL * 3）萃取，將合併的有機層用鹽水（50 mL）洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾並且在減壓下濃縮以得到呈黃色油狀物的(R,Z)-6-((第三丁基亞磺醯基)亞胺基)-2-氯-4,6-二氫螺[環戊[*d*]噻唑-5,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯（11.0 g，24.7 mmol）。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.06-4.13 (m, 2H), 2.80-2.92 (m, 4H),

1.84-2.01 (m, 3H), 1.41 (s, 9H), 1.16 (s, 9H)。

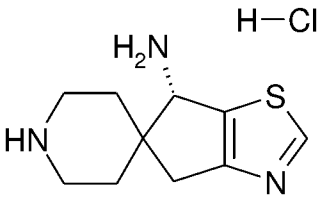
【0447】 步驟d：在-78°C下向6-(((R)-第三丁基亞磺醯基)胺基)-2-氯-4,6-二氫螺[環戊[d]噻唑-5,4'-吡啶]-1'-甲酸第三丁酯 (12.0 g, 26.9 mmol) 在THF (60 mL) 中的溶液中逐滴添加DIBAL-H (1 M, 108 mL, 108 mmol)。將混合物在-78°C下攪拌1 h。將反應通過在低於0°C下逐滴添加H₂O (50 mL) 淬滅，將混合物在室溫下攪拌12 h。將懸浮液過濾，將濾液用EtOAc (50 mL * 2) 萃取，將合併的有機層用鹽水 (50 mL) 洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾並且在減壓下濃縮。將殘餘物通過柱層析法純化 (SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯 = 5/1至0/1) 以得到呈黃色固體的(6S)-6-(((R)-第三丁基亞磺醯基)胺基)-2-氯-4,6-二氫螺[環戊[d]噻唑-5,4'-吡啶]-1'-甲酸第三丁酯 (7.00 g, 15.6 mmol)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.49 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.95-3.98 (m, 2H), 3.61 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 2.79-3.30 (m, 4H), 1.73-1.84 (m, 2H), 1.54-1.61 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.19 (s, 9H)。

實例i-27.中間體B-18 ((6S)-2-氯螺[4,6-二氫環戊[d]噻唑-5,4'-吡啶]-6-胺鹽酸鹽)



【0448】 將**中間體B-17** (0.81 g, 2.3 mmol) 在HCl溶液 (在二噁烷中4 M, 15 mL, 60 mmol) 中的混合物在室溫下攪拌24 h。然後將混合物過濾，用二異丙基醚洗滌以得到呈黃色固體的(6S)-2-氯螺[4,6-二氫環戊[d]噻唑-5,4'-吡啶]-6-胺鹽酸鹽 (813 mg, 粗品)，其不經進一步純化而使用。

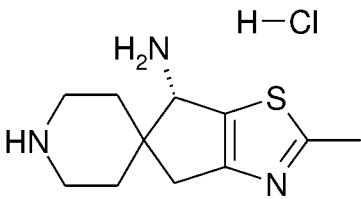
實例i-28.中間體B-19 ((6S)-螺[4,6-二氫環戊[d]噻唑-5,4'-吡啶]-6-胺鹽酸鹽)



【0449】 步驟a：在N₂下向中間體B-17（7.00 g，15.6 mmol）在MeOH（35 mL）和TEA（7 mL）中的溶液中添加Pd/C（10%、3.00 g，15.6 mmol）。將懸浮液在真空下脫氣並且用H₂吹掃若干次。將混合物在H₂（40 psi）下在50°C下攪拌5 h。將懸浮液過濾，將濾液在真空下濃縮。將殘餘物通過柱層析法純化（SiO₂，石油醚/乙酸乙酯 = 5/1至0/1）以得到呈白色固體的(6S)-6-(((R)第三丁基亞磺醯基)胺基)-2-氯-4,6-二氫螺[環戊[d]噻唑-5,4'-吡啶]-1'-甲酸第三丁酯（4.5 g，10.8 mmol）。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.98 (s, 1H), 4.57 (s, 1H), 3.94-4.03 (m, 2H), 3.04-3.13 (m, 2H), 2.90 (q, *J* = 15.6 Hz, 2H), 1.86-1.91 (m, 1H), 1.76-1.77 (m, 1H), 1.64-1.68 (m, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.24 (s, 9H)。

【0450】 步驟b：將(6S)-6-(((R)第三丁基亞磺醯基)胺基)-2-氯-4,6-二氫螺[環戊[d]噻唑-5,4'-吡啶]-1'-甲酸第三丁酯（500 mg，1.21 mmol）在HCl溶液（在乙醇中2.5 M，10 mL，25 mmol）中的混合物在室溫下攪拌3 h。然後將混合物在真空下濃縮。將殘餘物吸收到乙酸乙酯（30 mL）中，過濾，用二異丙基醚（30 mL）洗滌並且然後用戊烷（30 mL）洗滌以得到(6S)-螺[4,6-二氫環戊[d]噻唑-5,4'-吡啶]-6-胺鹽酸鹽（320 mg，粗品），其不經進一步純化而使用。

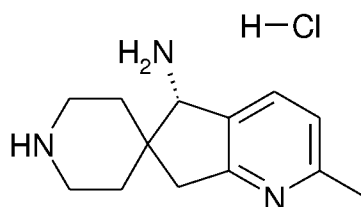
實例i-29.中間體B-20 ((6S)-2-甲基螺[4,6-二氫環戊[d]噻唑-5,4'-吡啶]-6-胺鹽酸鹽)



【0451】 步驟a：在N₂氣氛下向中間體B-17（2.50 g，5.58 mmol）、三甲基硼氧六環（trimethylboroxine）（50%純度，2.34 mL，8.37 mmol）和K₂CO₃（1.54 g，11.2 mmol）在二噁烷（5 mL）中的混合物中添加Pd(dppf)Cl₂.CH₂Cl₂（227 mg，0.28 mmol）。將混合物在115°C下攪拌2 h。將懸浮液過濾，將濾液在真空下濃縮。將殘餘物通過柱層析法純化（SiO₂，石油醚/乙酸乙酯 = 10/1至0/1）以得到呈淺黃色固體的(6S)-6-[[*(R)*-第三丁基亞磺醯基]胺基]-2-甲基-螺[4,6-二氫環戊[d]噻唑-5,4'-吡啶]-1'-甲酸第三丁酯（3.00 g，7.02 mmol）。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.49 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.54 (s, 1H), 2.96-3.04 (m, 2H), 2.81 (s, 2H), 2.73 (s, 3H), 1.73-1.84 (m, 2H), 1.58-1.63 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.21 (s, 9H)。

【0452】 步驟b：將(6S)-6-[[*(R)*-第三丁基亞磺醯基]胺基]-2-甲基-螺[4,6-二氫環戊[d]噻唑-5,4'-吡啶]-1'-甲酸第三丁酯（1.0 g，2.3 mmol）在HCl溶液（在二噁烷中4 M，15 mL，60 mmol）中的混合物在室溫下攪拌24 h。然後將混合物過濾並且用二異丙基醚洗滌以得到呈白色固體的(6S)-2-甲基螺[4,6-二氫環戊[d]噻唑-5,4'-吡啶]-6-胺鹽酸鹽（763 mg，粗品），其不經進一步純化而使用。

實例i-30.中間體B-21 ((5S)-2-甲基螺[5,7-二氫環戊[b]吡啶-6,4'-吡啶]-5-胺鹽酸鹽)



【0453】 步驟a：在75°C下在N₂下向3-溴-2,6-二甲基吡啶（160 g，860 mmol）在CHCl₃（1.12 L）中的溶液中添加NBS（184 g，1.03 mol）和AIBN（42.4 g，258 mmol）並且將混合物攪拌4 h。將殘餘物倒入水（500 mL）中。將水相用DCM

(350 mL * 3) 萃取。將合併的有機相用鹽水 (200 mL) 洗滌，用無水Na₂SO₄ 乾燥，過濾並且在真空中濃縮。將殘餘物通過柱層析法純化 (SiO₂，石油醚/乙酸乙酯 = 100/0至0/1) 以得到呈棕色油狀物的化合物3-溴-2-(溴甲基)-6-甲基吡啶 (33.3 g, 119.5 mmol)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.74 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.68 (s, 2H), 2.53 (s, 3H)。

【0454】 步驟b：在-78°C下在N₂下向1-第三丁基4-甲基哌啶-1,4-二甲酸酯 (21.0 g, 86.3 mmol) 在THF (91.0 mL) 中的混合物中逐滴添加LDA (2.00 M, 64.7 mL, 129.4 mmol)。然後將混合物在室溫下攪拌1 h。添加3-溴-2-(溴甲基)-6-甲基吡啶 (32.3 g, 104 mmol) 並且將混合物攪拌2 h。將反應混合物倒入水 (200 mL) 中。將水相用乙酸乙酯 (100 mL * 3) 萃取。將合併的有機相用鹽水 (100 mL) 洗滌，用無水Na₂SO₄乾燥，過濾並且在真空中濃縮。將殘餘物通過柱層析法純化 (SiO₂，石油醚/乙酸乙酯 = 100/1至0/1) 以得到呈黃色油狀物的1-(第三丁基)4-甲基4-((3-溴-6-甲基-2-吡啶基)甲基)哌啶-1,4-二甲酸酯 (17.0 g, 39.0 mmol)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.66 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.23 (s, 2H), 3.03 (t, *J* = 12 Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.09 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.61 (t, *J* = 2 Hz, 2H), 1.46 (s, 9H)。

【0455】 步驟c：在室溫下向1-(第三丁基)4-甲基4-((3-溴-6-甲基-2-吡啶基)甲基)哌啶-1,4-二甲酸酯 (66.9 g, 157 mmol) 在H₂O (134 mL) 和MeOH (468 mL) 中的混合物中添加NaOH (31.3 g, 783 mmol)。將混合物在65°C下攪拌16 h。將混合物濃縮至乾，並且將粗品用水 (50 mL) 溶解並且用MTBE (20 mL) 洗滌。分離水層並且通過添加2 N HCl水溶液達到pH 6-7。將化合物用EtOAc (25 mL * 2) 萃取。將合併的有機相用鹽水 (20 mL) 洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾並且在真空

中濃縮以得到呈白色固體的1-(第三丁氧基羰基)-4-((3-溴-6-甲基-2-吡啶基)甲基)哌啶-4-甲酸 (75.0 g, 粗品)。

【0456】 步驟d: 在-15°C下在N₂下向粗1-(第三丁氧基羰基)-4-((3-溴-6-甲基-2-吡啶基)甲基)哌啶-4-甲酸 (75.0 g) 在THF (105 mL) 中的混合物中一次性添加NaH (60%、6.97 g, 174 mmol)。將混合物在-15°C下攪拌15 min, 然後冷卻至-60°C並且逐滴添加n-BuLi (1.79 M, 114 mL, 204 mmol), 然後經30 min將溫度升高至-20°C。將反應混合物通過添加水 (350 mL) 在0°C下淬滅, 並且用乙酸乙酯 (400 mL * 2) 萃取。將合併的有機層用鹽水 (200 mL) 洗滌, 經Na₂SO₄乾燥, 過濾並且在減壓下濃縮。將殘餘物通過柱層析法純化 (SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯 = 100/1至0/1) 以得到呈黃色油狀物的2-甲基-5-側氧基-螺[5,7-二氫環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯 (11.0 g, 34.8 mmol)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.91 (d, *J* = 3.2, 1H), 7.20 (d, *J* = 4 Hz, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.12 (s, 2H), 3.01 (t, *J* = 10.4 Hz, 2H), 2.67 (s, 3H), 1.92 (t, *J* = 12 Hz, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.41 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H)。

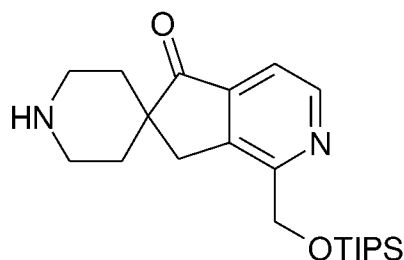
【0457】 步驟e: 將2-甲基-5-側氧基-螺[5,7-二氫環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯 (12.5 g, 39.5 mmol) 和(R)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺 (14.4 g, 119 mmol) 在Ti(OEt)₄ (87.5 mL) 中的混合物在110°C下攪拌11 h並且然後冷卻至室溫。將反應混合物通過添加水 (100 mL) 淬滅, 然後過濾並且用乙酸乙酯 (100 mL * 2) 萃取。將合併的有機層用鹽水 (100 mL * 2) 洗滌, 經Na₂SO₄乾燥, 過濾並且在減壓下濃縮。將殘餘物通過柱層析法純化 (SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯 = 100/1至0/1) 以得到呈白色固體的(5*S*)-5-((第三丁基亞磺醯基)亞胺基)-2-甲基-螺[5,7-二氫環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯 (18.5 g, 粗品), 其不經進一

步純化而使用。

【0458】 步驟f：在-78°C下向(5S)-5-((第三丁基亞磺基)胺基)-2-甲基-螺[5,7-二氫環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯 (18.5 g, 粗品) 在THF (116 mL) 中的混合物中逐滴添加DIBAL-H (1.00 M, 172 mL, 172 mmol)。將混合物在-78°C下攪拌1 h。將反應混合物通過添加水 (300 mL) 在0°C下淬滅並且攪拌40 min, 然後過濾並且用乙酸乙酯 (200 mL * 2) 萃取。將合併的有機層用鹽水 (100 mL * 2) 洗滌, 經Na₂SO₄乾燥, 過濾並且在減壓下濃縮。將粗產物在室溫下用MTBE (100 mL) 磨碎20 min, 過濾以得到呈白色固體的(5S)-5-((第三丁基亞磺基)胺基)-2-甲基-螺[5,7-二氫環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯 (2.90 g, 6.81 mmol)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.55 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 4 Hz, 1H), 4.48 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 4.01 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.55 (s, 1H), 3.11 (s, 1H), 2.945 (t, *J* = 10.4 Hz, 2H), 2.84 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 2.561 (s, 3H), 2.03-2.05 (m, 1H), 1.53 (s, 1H), 1.49 (s, 1 H), 1.46 (s, 9H), 1.35 (s, 1H), 1.26 (s, 9H)。

【0459】 步驟g：向(5S)-5-((第三丁基亞磺基)胺基)-2-甲基-螺[5,7-二氫環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯 (1.0 g, 2.37 mmol) 在二氯甲烷 (5 mL) 中的混合物中添加HCl溶液 (在乙醇中2.5 M, 15 mL, 38 mmol)。將混合物在室溫下攪拌3 h並且然後在真空下濃縮以得到呈黃色固體的(5S)-2-甲基螺[5,7-二氫環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-胺鹽酸鹽 (1.045 g, 粗品), 其不經進一步純化而使用。

實例i-31.中間體B-22 (1-(三異丙基甲矽烷氧基甲基)螺[7H-環戊[c]吡啶-6,4'-哌啶]-5-酮)



【0460】 步驟a：在0°C下向(3-氯-2-吡啶基)甲醇（24.0 g，167 mmol）和 TIPSCl（39.3 mL，184 mmol）在DCM（120 mL）中的溶液中添加咪唑（22.7 g，334 mmol），然後將混合物在室溫下攪拌2 h。添加水（100 mL）並且將混合物用DCM萃取。將合併的有機層經Na₂SO₄乾燥，過濾並且在減壓下濃縮。將殘餘物通過柱層析法純化（SiO₂，石油醚/乙酸乙酯 = 1/0至0/1）以得到呈無色油狀物的3-氯-2-(三異丙基甲矽烷氧基甲基)吡啶（50.0 g，167 mmol）。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.48 (dd, *J* = 4.4 Hz, 1.2 Hz, 1H), 7.67 (dd, *J* = 8.0 Hz, 1.2 Hz, 1H), 7.17 (dd, *J* = 8.0 Hz, 4.8 Hz, 1H), 4.99 (s, 2H), 1.16-1.22 (m, 3H), 1.08-1.10 (m, 18 H)。

【0461】 步驟b：在-78°C下在N₂下向3-氯-2-(三異丙基甲矽烷氧基甲基)吡啶（30.0 g，100 mmol）在THF（600 mL）中的溶液中逐滴添加LDA（2 M，60.0 mL，120 mmol），將混合物在-78°C下攪拌1.5 h。將在THF（30 mL）中的4-甲醯基-4-甲基哌啶-1-甲酸第三丁酯（22.7 g，100 mmol）添加到混合物中並且將混合物在-78°C下攪拌1 h。將混合物通過水（1000 mL）淬滅並且用EtOAc（500 mL * 2）萃取，將有機層經Na₂SO₄乾燥，過濾並且在減壓下濃縮。將殘餘物通過柱層析法純化（SiO₂，石油醚/乙酸乙酯 = 1/0至0/1）以得到呈白色固體的4-[[3-氯-2-(三異丙基甲矽烷氧基甲基)-4-吡啶基]-羥基-甲基]-4-甲基-哌啶-1-甲酸第三丁酯（19.0 g，36.0 mmol）。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.45 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.96-5.05 (m, 3H), 3.92 (m, 2H), 2.81-2.89 (m, 2H), 2.23 (s, 1H),

1.79-1.82 (m, 1H), 1.55-1.61 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.17-1.20 (m, 4H), 1.06-1.09(m, 18H), 1.03 (s, 3H)。

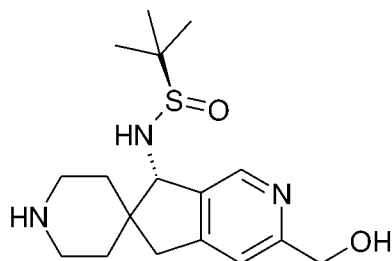
【0462】 步驟c：向4-[3-氯-2-(三異丙基甲矽烷氧基甲基)-4-吡啶基]-羥基-甲基]-4-甲基-哌啶-1-甲酸第三丁酯 (10.0 g, 19.0 mmol) 在MeCN (150 mL) 和 DCM (50 mL) 中的溶液中添加IBX (10.6 g, 37.9 mmol)，將混合物在65°C下攪拌12 h。添加水 (100 mL) 並且將混合物用DCM (100 mL) 萃取，將有機層經Na₂SO₄乾燥，過濾並且在減壓下濃縮。將殘餘物通過柱層析法純化 (SiO₂，石油醚/乙酸乙酯 = 1/0至0/1) 以得到呈無色油狀物的4-[3-氯-2-(三異丙基甲矽烷氧基甲基)吡啶-4-羰基]-4-甲基-哌啶-1-甲酸第三丁酯 (9.00 g, 17.1 mmol)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.52 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 6.99 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 5.01 (s, 2H), 3.69-3.73 (m, 2H), 3.20-3.27 (m, 2H), 1.96-2.02 (m, 2H), 1.50-1.53 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.34 (s, 3H), 1.15-1.21 (m, 3H), 1.07-1.09 (m, 18H)。

【0463】 步驟d：將4-[3-氯-2-(三異丙基甲矽烷氧基甲基)吡啶-4-羰基]-4-甲基-哌啶-1-甲酸第三丁酯 (8.50 g, 16.2 mmol)、Cs₂CO₃ (6.33 g, 19.4 mmol)、三環己基磷四氟硼酸鹽 (596 mg, 1.62 mmol) 和新戊酸 (496 mg, 4.86 mmol) 在均三甲苯 (59.5 mL) 中的混合物用N₂脫氣並且然後添加Pd(OAc)₂ (182 mg, 0.81 mmol)。將溶液在160°C下攪拌4 h。將混合物冷卻至室溫並且添加水 (100 mL)。將混合物用EtOAc (200 mL) 萃取，分離有機層，經Na₂SO₄乾燥，過濾並且在減壓下濃縮。將殘餘物通過柱層析法純化 (SiO₂，石油醚/乙酸乙酯 = 1/0至0/1) 以得到呈黃色固體的5-側氧基-1-(三異丙基甲矽烷氧基甲基)螺[7H-環戊[c]吡啶-6,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯 (6.03 g, 12.0 mmol)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.59 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.14 (s, 2H),

3.33 (s, 2H), 2.98-3.04 (m, 2H), 1.86-1.92 (m, 2H), 1.49 (s, 9H), 1.35-1.42 (m, 2H), 1.11-1.23 (m, 3H), 1.08-1.10 (m, 18H)。

【0464】 步驟e：向5-側氧基-1-(三異丙基甲矽烷氧基甲基)螺[7H-環戊[c]吡啶-6,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯 (1.0 g, 2.05 mmol) 在二氯甲烷 (10 mL) 中的溶液中添加TFA (1.6 mL, 21.6 mmol)。將混合物在室溫下攪拌18 h。添加二氯甲烷 (20 mL) 和水 (20 mL)，用35% NaOH水溶液將水相的pH值調節至11-12 並且將混合物在疏水筒柱上過濾 (液/液萃取柱，Radleys®) 並且然後在真空中濃縮以得到呈橙色油狀物的1-(三異丙基甲矽烷氧基甲基)螺[7H-環戊[c]吡啶-6,4'-哌啶]-5-酮 (739 mg, 1.9 mmol)。LCMS m/z [M+H]⁺ 389.7。

實例i-32.中間體B-23 ((R)-N-[(7S)-3-(羥基甲基)螺[5,7-二氫環戊[c]吡啶-6,4'-哌啶]-7-基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺)



【0465】 步驟a：在0°C下向5-溴-2-甲基吡啶 (70.0 g, 406 mmol) 在DCM (420 mL) 中的混合物中添加m-CPBA (85%純, 99.1 g, 488 mmol) 並且在室溫下攪拌12 h。將反應混合物倒入Na₂SO₃水溶液中。將混合物攪拌10 min，然後添加NaHCO₃水溶液。分離水層並且然後用DCM萃取，將有機層經Na₂SO₄乾燥，過濾並且在減壓下濃縮以得到呈黃色固體的5-溴-2-甲基吡啶1-氧化物 (77 g, 粗品)，其不經進一步純化而使用。

【0466】 步驟b：在60°C下向5-溴-2-甲基吡啶1-氧化物 (70.0 g, 粗品) 在

H₂SO₄ (350 mL) 中的混合物中添加HNO₃ (83.7 mL, 1.86 mol)。將混合物在90°C下攪拌4 h。將合併的反應混合物倒入冰-水 (1 L) 中並且用DCM (300 mL * 6) 萃取，將有機層經Na₂SO₄乾燥，過濾並且在減壓下濃縮。將粗產物用MTBE (100 mL) 在室溫下磨碎並且過濾。將殘餘物通過柱層析法純化 (SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯 = 50/1至0/1) 以得到呈黃色固體的5-溴-2-亞甲基-4-硝基-1,2-二氫吡啶1-氧化物 (50 g, 214 mmol)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.53 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 2.50 (s, 3H)。

【0467】 步驟c：向5-溴-2-亞甲基-4-硝基-1,2-二氫吡啶1-氧化物 (50.0 g, 214 mmol) 在DCM (300 mL) 中的混合物中添加PCl₃ (59.8 mL, 643 mmol)。將混合物在室溫下攪拌12 h並且然後緩慢倒入水 (750 mL) 中。分離水層並且然後用DCM (300 mL * 3) 萃取。將合併的有機層經Na₂SO₄乾燥，過濾並且在減壓下濃縮。將粗產物用MTBE (100 mL) 在室溫下磨碎並且過濾以得到呈白色固體的5-溴-4-氯-2-甲基吡啶1-氧化物 (35.7 g, 160 mmol)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.73 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 2.28 (s, 3 H)。

【0468】 步驟d：在0°C下在N₂下向5-溴-4-氯-2-甲基吡啶1-氧化物 (45.0 g, 202 mmol) 在CHCl₃ (225 mL) 中的混合物中添加TFAA (84.4 mL, 606 mmol)。將混合物在60°C下攪拌12 h。將反應混合物倒入水 (500 mL) 中。用NaOH水溶液將水層的pH調節至pH約8並且用DCM (500 mL * 3) 萃取。將合併的有機層經Na₂SO₄乾燥，過濾並且在減壓下濃縮。將殘餘物通過柱層析法純化 (SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯 = 50/1至0/1) 以得到呈白色固體的(5-溴-4-氯-2-吡啶基)甲醇 (27 g, 121 mmol)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.74 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 4.53 (s, 2 H)。

【0469】 步驟e：向(5-溴-4-氯-2-吡啶基)甲醇 (15.0 g, 67.4 mmol) 在DCM (75 mL) 中的混合物中添加3,4-二氫吡喃 (9.25 mL, 101 mmol) 和對甲苯磺酸一水合物 (1.28 g, 6.74 mmol) 。將反應在室溫下攪拌1 h並且然後倒入水 (100 mL) 中。用NaHCO₃水溶液將水層的pH調節至pH約7並且用DCM (200 mL * 3) 萃取。將合併的有機層經Na₂SO₄乾燥，過濾並且在減壓下濃縮。將殘餘物通過柱層析法純化 (SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯 = 50/1至0/1) 以得到呈無色油狀物的5-溴-4-氯-2-(四氫吡喃-2-基氧基甲基)吡啶 (19.0 g, 61.9 mmol)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.65 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 4.83 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 4.75-4.77 (m, 1H), 4.56 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.84-3.89 (m, 1H), 3.54-3.57 (m, 1H), 1.56-1.83 (m, 6H)。

【0470】 步驟f：在0°C下在N₂下向5-溴-4-氯-2-(四氫吡喃-2-基氧基甲基)吡啶 (19.0 g, 61.9 mmol) 在THF (47.5 mL) 中的混合物中添加*i*-PrMgCl-LiCl (1.30 M, 57.2 mL, 74.4 mmol) 。將混合物在0°C下攪拌2 h並且然後在0°C下添加4-甲醯基-4-甲基哌啶-1-甲酸第三丁酯 (16.9 g, 74.3 mmol) 在THF (47.5 mL) 中的溶液。將混合物在室溫下攪拌1 h並且然後倒入NH₄Cl水溶液 (400 mL) 中並且用乙酸乙酯 (500 mL * 3) 萃取。將合併的有機層經Na₂SO₄乾燥，過濾並且在減壓下濃縮。將殘餘物通過柱層析法純化 (SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯 = 50/1至0/1) 以得到呈黃色油狀物的4-[4-氯-6-(四氫吡喃-2-基氧基甲基)-3-吡啶基]-羥基-甲基]-4-甲基-哌啶-1-甲酸第三丁酯 (16.0 g, 35.1 mmol)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.68 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 4.97 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 4.85-4.88 (m, 1H), 4.78-4.97 (m, 1H), 4.62-4.63 (m, 1H), 3.88-3.93 (m, 3H), 3.56-3.59 (m, 1H), 2.82-2.89 (m, 2H), 2.17 (s, 1H), 1.80-1.89 (m, 1H), 1.75-1.78 (m, 3H), 1.58-1.64 (m, 5H), 1.45 (s, 9H), 1.05 (s, 3H)。

【0471】 步驟g：在室溫下在N₂下向4-[[4-氯-6-(四氫吡喃-2-基氧基甲基)-3-吡啶基]-羥基-甲基]-4-甲基-哌啶-1-甲酸第三丁酯（16.0 g，35.1 mmol）在MeCN（80 mL）中的混合物中添加IBX（19.6 g，70.3 mmol）。將混合物在50°C下攪拌2 h。將混合物過濾並且將過濾液體在減壓下濃縮。將殘餘物通過柱層析法純化（SiO₂，石油醚/乙酸乙酯 = 50/1至0/1）以得到呈黃色油狀物的4-[4-氯-6-(四氫吡喃-2-基氧基甲基)吡啶-3-羰基]-4-甲基-哌啶-1-甲酸第三丁酯（14.0 g，30.9 mmol）。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.36 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 4.89 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.77-4.79 (m, 1H), 4.63 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.88-3.91 (m, 1H), 3.56-3.60 (m, 3H), 3.29-3.35 (m, 2H), 1.99-2.06 (m, 2H), 1.89-1.92 (m, 1H), 1.71-1.81 (m, 2H), 1.54-1.65 (m, 5H), 1.45 (s, 9H), 1.34 (s, 3H)。

【0472】 步驟h：在室溫下在N₂下向4-[4-氯-6-(四氫吡喃-2-基氧基甲基)吡啶-3-羰基]-4-甲基-哌啶-1-甲酸第三丁酯（12.0 g，26.4 mmol）在均三甲苯（60 mL）中的混合物中添加Pd(OAc)₂（297 mg，1.32 mmol）、碳酸鉍（10.3 g，31.7 mmol）、三環己基膦四氟硼酸鹽（975 mg，2.65 mmol）和新戊酸（0.91 mL，7.95 mmol）。將混合物用N₂脫氣10 min。然後將混合物在160°C下攪拌4 h。將反應混合物倒入水（300 mL）中並且用乙酸乙酯（100 mL * 3）萃取。將合併的有機層經Na₂SO₄乾燥，過濾並且在減壓下濃縮。將殘餘物通過柱層析法純化（SiO₂，石油醚/乙酸乙酯 = 50/1至0/1）以得到呈黃色固體的7-側氧基-3-(四氫吡喃-2-基氧基甲基)螺[5H-環戊[c]吡啶-6,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯（6.90 g，16.2 mmol）。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.81 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 4.78-4.84 (m, 2H), 4.66 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.92-3.95 (m, 2H), 3.76-3.81 (m, 1H), 3.48-3.51 (m, 1H), 3.19 (s, 2H), 2.95 (s, 2H), 1.71-1.78 (m, 2H), 1.51-1.58 (m, 6H), 1.41 (s, 9H), 1.37-1.38 (m, 2 H)。

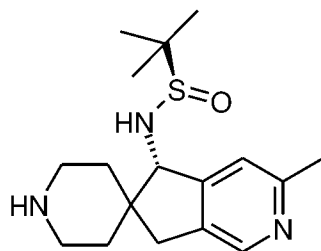
【0473】 步驟i：向7-側氧基-3-(四氫吡喃-2-基氧基甲基)螺[5H-環戊[c]吡啶-6,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯（1.5 g，3.6 mmol）在2-MeTHF（4.5 mL）中的溶液中添加Ti(OEt)₄（4 mL，18.0 mmol）和(R)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺（1.1 g，9.0 mmol）。將混合物在80°C下攪拌16 h。添加水和二氯甲烷並且將混合物在疏水筒柱上過濾（液/液萃取柱，Radleys®）。將有機相用鹽水洗滌，用無水Na₂SO₄乾燥，過濾並且在真空下濃縮。將殘餘物通過柱層析法純化（SiO₂，環己烷/乙酸乙酯 = 1/1至1/9）以得到呈黃色蠟狀物的外消旋-(7Z)-7-[(R)-第三丁基亞磺醯基]亞胺基-3-(四氫吡喃-2-基氧基甲基)螺[5H-環戊[c]吡啶-6,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯（1.3 g，2.5 mmol）。LCMS m/z [M+H]⁺ 520.4。

【0474】 步驟j：在-78°C下在Ar下向外消旋-(7Z)-7-[(R)-第三丁基亞磺醯基]亞胺基-3-(四氫吡喃-2-基氧基甲基)螺[5H-環戊[c]吡啶-6,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯（1.3 g，2.5 mmol）在乾THF（25 mL）中的溶液中逐滴添加DIBAL-H（在甲苯中1 M，5.3 mL，5.3 mmol）。將混合物在-78°C下攪拌3 h。添加濃羅謝爾鹽水溶液（30 mL）並且然後添加乙酸乙酯（30 mL），將混合物在室溫下攪拌1 h。分離有機層並且將水相用乙酸乙酯萃取。將合併的有機相用鹽水洗滌，用無水Na₂SO₄乾燥，過濾並且在真空下濃縮。將殘餘物通過柱層析法純化（SiO₂，環己烷/乙酸乙酯 = 1/0至0/1，然後乙酸乙酯/甲醇95/5）以得到呈白色泡沫的(7S)-7-[(R)-第三丁基亞磺醯基]胺基]-3-(四氫吡喃-2-基氧基甲基)螺[5,7-二氫環戊[c]吡啶-6,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯（1.14 g，2.19 mmol）。LCMS m/z [M+H]⁺ 522.7。

【0475】 步驟k：在0°C下向(7S)-7-[(R)-第三丁基亞磺醯基]胺基]-3-(四氫吡喃-2-基氧基甲基)螺[5,7-二氫環戊[c]吡啶-6,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯（1.13 g，

2.17 mmol) 在二氯甲烷 (6 mL) 中的溶液中添加TFA (2.23 mL, 29.5 mmol) 。將混合物在室溫下攪拌5 h。添加二氯甲烷 (10 mL) 和水 (10 mL) , 用1 N NaOH水溶液將水相的pH值調節至11-12並且將混合物在疏水筒柱上過濾(液/液萃取柱, Radleys®) 並且然後在真空中濃縮以得到呈米色蠟狀物的(R)-N-[(7S)-3-(經基甲基)螺[5,7-二氫環戊[c]吡啶-6,4'-哌啶]-7-基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺 (0.43 g, 粗品) , 其不經進一步純化而使用。

實例i-33.中間體B-24 ((R)-2-甲基-N-[(7S)-螺[5,7-二氫環戊[c]吡啶-6,4'-哌啶]-7-基]丙烷-2-亞磺醯胺)



【0476】步驟a：在-78°C下向1-boc-4-氰基哌啶 (4.42 g, 20 mmol) 在THF (50 mL) 中的溶液中逐滴添加LDA (1 M THF:己烷, 21.4 mL, 21.4 mmol) 。添加後, 將混合物在此溫度下攪拌1 h, 並且逐滴添加4-溴-5-(溴甲基)-2-甲基-吡啶 (4.42 g, 15.8 mmol) 在THF (100 mL) 中的溶液。將所得混合物在-78°C下攪拌30 min, 然後允許達到室溫過夜。將反應混合物通過添加NH₄Cl水溶液 (100 mL) 在0°C下淬滅, 並且用EtOAc (50 mL * 3) 萃取。將合併的有機層用鹽水 (50 mL) 洗滌, 經Na₂SO₄乾燥, 過濾並且在減壓下濃縮。將殘餘物通過柱層析法純化 (SiO₂, 庚烷/乙酸乙酯 = 6/4) 以得到呈白色固體的4-[(4-溴-6-甲基吡啶-3-基)甲基]-4-氰基哌啶-1-甲酸第三丁酯 (5.31 g, 13.5 mmol) 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.45 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 4.05 (m, 2H), 3.10 (s, 2H), 2.82 (m, 2H), 2.45

(s, 3H), 1.81-1.89 (m, 2H), 1.62-1.71 (m, 2H), 1.40 (s, 9 H) 。 LCMS m/z [M+H]⁺ 394.1 。

【0477】 步驟b：將4-[(4-溴-6-甲基吡啶-3-基)甲基]-4-氰基哌啶-1-甲酸第三丁酯 (5.29 g, 13.4 mmol) 、DIPEA (6.94 g, 53.7 mmol) 、Pd(AmPhos)₂Cl₂ (712 mg, 1.01 mmol) 在DMA (270 mL) 和H₂O (30 mL) 中的混合物用N₂脫氣，然後將混合物在N₂氣氛下在130°C下攪拌18 h。將反應混合物通過添加H₂O (150 mL) 在室溫下淬滅，並且用EtOAc (200 mL * 3) 萃取。將合併的有機層用鹽水 (50 mL * 3) 洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾並且在減壓下濃縮。將殘餘物通過柱層析法純化 (SiO₂，庚烷/乙酸乙酯 = 80/20) 以提供粗產物，將粗產物在iPr₂O (50 mL) 中磨碎，冰凍並且過濾以得到呈米色固體的3-甲基-5-側氧基螺[7H-環戊[c]吡啶-6,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯 (3.05 g, 9.64 mmol) 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.82 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 3.88-3.99 (m, 2H), 3.12 (s, 2H), 2.89-3.07 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 1.53-1.63 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.39-1.40 (m, 2 H) 。 LCMS m/z [M+H]⁺ 317.2 。

【0478】 步驟c：向3-甲基-5-側氧基螺[7H-環戊[c]吡啶-6,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯 (3.04 g, 9.61 mmol) 在2-MeTHF (20 mL) 中的溶液中添加Ti(OEt)₄ (67% 純，含有33% TiO₂, 12 mL, 38.4 mmol) 和(*R*)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺 (2.38 g, 19.2 mmol) 。將混合物在90°C下攪拌16 h。將反應混合物通過添加鹽水 (20 mL) 淬滅，攪拌15 min，然後在矽藻土上過濾。將濾液溶液濃縮至乾以得到黃色油狀物，將其吸收到Et₂O (50 mL) 中並且將有機層用鹽水 (20 mL * 3) 洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾並且在減壓下濃縮。將粗產物用iPr₂O (30 mL) 磨碎，冰凍並且過濾以得到呈黃色粉末的(5*E*)-5-[(*R*)-第三丁基亞磺醯基]亞胺基-3-甲基螺[7H-環戊[c]吡啶-6,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯 (3.38 g, 7.89 mmol) 。¹H NMR (400 MHz,

DMSO-*d*6) δ 8.73 (s, 1H), 8.02 (br s, 1H), 3.92-3.99 (m, 2H), 3.13 (s, 2H), 2.90-3.06 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 1.60-1.79 (m, 2H), 1.46-1.55 (m, 1.47 (s, 11H), 1.23 (s, 9 H)。

LCMS m/z $[M+H]^+$ 420.2。

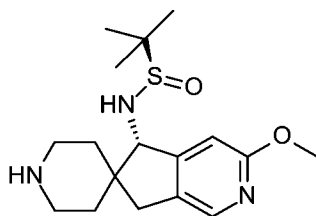
【0479】 步驟d：在-78°C下在N₂下向(5E)-5-[(R)-第三丁基亞磺醯基]胺基-3-甲基螺[7H-環戊[c]吡啶-6,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯 (3.10 g, 7.4 mmol) 在THF (74 mL) 中的溶液中逐滴添加DIBAL-H (在甲苯中1 M, 30 mL, 30 mmol)。

將所得混合物在-78°C下攪拌1.5 h。在-65°C下將反應混合物用乙酸乙酯(100 mL)稀釋，然後通過添加羅謝爾鹽溶液 (1 M, 41 mL) 淬滅。將混合物在室溫下攪拌1h，並且然後過濾。將分離的有機相在減壓下濃縮。將殘餘物吸收到EtOAc (100 mL)、甲苯 (10 mL) 和鹽水 (200 mL) 中。分離有機層，經Na₂SO₄乾燥，過濾並且在減壓下濃縮。將粗產物用iPr₂O (50 mL) 和AcOEt (40 mL) 在室溫下磨碎1 h，冰凍並且過濾以得到呈白色固體的(5S)-5-[(R)-第三丁基亞磺醯基]胺基]-3-甲基螺[5,7-二氫環戊[c]吡啶-6,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯 (2.37 g, 5.61 mmol)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 8.25 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 5.68 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 3.80-3.91 (m, 2H), 3.08 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 2.72-3.01 (m, 2H), 2.60 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 2.45 (m, 4H), 1.89-1.96 (m, 1H), 1.47-1.53 (m, 2H), 1.40 (s, 9H), 1.21 (s, 9H), 1.08 (m, 1 H)。 LCMS m/z $[M+H]^+$ 422.7。

【0480】 步驟e：在室溫下向(5S)-5-[(R)-第三丁基亞磺醯基]胺基]-3-甲基螺[5,7-二氫環戊[c]吡啶-6,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯 (975 mg, 2.31 mmol) 在二氯甲烷 (8 mL) 中的混合物中添加TFA (1.77 mL, 23.3 mmol)。將混合物攪拌5 h並且將混合物倒入2 N NaOH水溶液 (30 mL) 中。將混合物在疏水筒柱上過

濾（液/液萃取柱，Radleys®）並且然後在真空中濃縮以得到呈白色固體的(R)-2-甲基-N-[(7S)-螺[5,7-二氫環戊[c]吡啶-6,4'-哌啶]-7-基]丙烷-2-亞磺醯胺(704 mg, 2.19 mmol)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.27 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 5.63 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 4.32 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 3.03 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 2.82-2.86 (m, 2H), 2.61-2.70 (m, 2H), 2.56 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.86-1.94 (m, 2H), 1.38-1.58 (m, 2H), 1.40 (s, 9H), 1.22 (s, 9H), 1.03-1.07 (m, 2H)。LCMS *m/z* [M+H]⁺ 322.2。

實例i-34.中間體B-25 ((R)-N-[(5S)-3-甲氧基螺[5,7-二氫環戊[c]吡啶-6,4'-哌啶]-5-基]-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺)



【0481】 步驟a：在室溫下在N₂下向4-溴-6-甲氧基吡啶-3-甲醛（500 mg, 2.31 mmol）在THF（11 mL）和水（3 mL）中的溶液中添加NaBH₄（96 mg, 2.54 mmol）。然後將反應在室溫下攪拌45 min。將殘餘物倒入NH₄Cl飽和水溶液（15 mL）中。將水相用乙酸乙酯（50 mL * 3）萃取。將合併的有機相用鹽水（20 mL）洗滌，用無水Na₂SO₄乾燥，過濾並且在真空下濃縮以得到呈橙色固體的(4-溴-6-甲氧基-3-吡啶基)甲醇（417 mg, 1.91 mmol）。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.17 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 5.30 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.48 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H)。LCMS *m/z* [M+H]⁺ 218.0。

【0482】 步驟b：向(4-溴-6-甲氧基-3-吡啶基)甲醇（415 mg, 1.90 mmol）在DCM（9.5 mL）中的溶液中添加DMF（0.5 mL）並且然後在0°C下在N₂下逐滴添加SOCl₂（271 mg, 2.28 mmol）。將混合物在室溫下攪拌1 h。將反應混合物

通過添加NaHCO₃水溶液(5 mL)在10°C下淬滅。將混合物在疏水筒柱上過濾(液/液萃取柱, Radleys®)並且然後在真空中濃縮以得到呈黃色固體的4-溴-5-(氯甲基)-2-甲氧基吡啶(365 mg, 1.54 mmol)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.36 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 4.81 (s, 2H), 3.87 (s, 3 H)。LCMS m/z [M+H]⁺ 236.0。

【0483】 步驟c: 在-78°C下向1-boc-4-氰基哌啶(1.64 g, 7.4 mmol)在THF (45 mL)中的溶液中逐滴添加LDA(1 M THF:己烷, 7.8 mL, 7.8 mmol)。添加後, 將混合物在此溫度下攪拌1 h, 並且逐滴添加4-溴-5-(氯甲基)-2-甲氧基吡啶(1.58 g, 6.74 mmol)在THF(15 mL)中的溶液。將所得混合物在-78°C下攪拌30 min, 然後允許達到室溫過夜。將反應混合物通過添加NH₄Cl(100 mL)在0°C下淬滅, 並且用EtOAc(50 mL * 3)萃取。將合併的有機層用鹽水(50 mL)洗滌, 經Na₂SO₄乾燥, 過濾並且在減壓下濃縮。將殘餘物通過柱層析法純化(SiO₂, 庚烷/乙酸乙酯 = 8/2, 然後是第二柱, SiO₂, 二氯甲烷/甲醇, 含有10% NH₄OH 99.5/0.5)以得到呈無色膠狀固體的4-[(4-溴-6-甲基吡啶-3-基)甲基]-4-氰基哌啶-1-甲酸第三丁酯(0.82 g, 2.0 mmol)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.20 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 4.01 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.06 (s, 2H), 2.81 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.83-1.86 (m, 2H), 1.58-1.66 (m, 2H), 1.40 (s, 9 H)。LCMS m/z [M+H]⁺ 410.1。

【0484】 步驟d: 將4-[(4-溴-6-甲基吡啶-3-基)甲基]-4-氰基哌啶-1-甲酸第三丁酯(710 mg, 1.73 mmol)、DIPEA(1.21 mL, 6.92 mmol)、Pd(AmPhos)₂Cl₂(62 mg, 0.09 mmol)在DMA(27 mL)和H₂O(3 mL)中的混合物用N₂脫氣, 然後將混合物在130°C下攪拌3 h。添加Pd(AmPhos)₂Cl₂(62 mg, 0.09 mmol)並且將混合物在130°C下攪拌另外3 h。添加乙酸乙酯並且將有機層用水、鹽水洗滌, 經Na₂SO₄乾燥, 過濾並且在減壓下濃縮。將殘餘物通過柱層析法純化(SiO₂,

庚烷/乙酸乙酯 = 7/3) 以得到呈米色固體的3-甲氧基-5-側氧基螺[7H-環戊[c]吡啶-6,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯(380 mg, 1.14 mmol)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.53 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 3.94 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.97-3.08 (m, 4H), 1.53-1.60 (m, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.39-1.40 (m, 2 H)。LCMS *m/z* [M+H]⁺ 333.2。

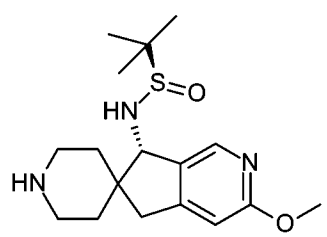
【0485】步驟e: 向3-甲氧基-5-側氧基螺[7H-環戊[c]吡啶-6,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯(440 mg, 1.32 mmol)在2-MeTHF(3 mL)中的溶液中添加Ti(OEt)₄(1.7 mL, 5.3 mmol)和(*R*)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(327 mg, 2.65 mmol)。將混合物在80°C下攪拌3 h。添加乙酸乙酯(20 mL)並且然後添加水(2 mL)。將混合物在矽藻土上過濾並且濃縮至乾。將殘餘物吸收到乙酸乙酯(50 mL)中並且將有機層用鹽水(20 mL * 3)洗滌,經Na₂SO₄乾燥,過濾並且在減壓下濃縮。將殘餘物通過柱層析法純化(SiO₂, 庚烷/乙酸乙酯 = 6/4)以得到呈黃色半固體的(5*E*)-5-[(*R*)-第三丁基亞磺醯基]亞胺基-3-甲氧基螺[7H-環戊[c]吡啶-6,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯(525 mg, 1.21 mmol)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.41 (s, 1H), 7.62 (br s, 1H), 3.92-3.95 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.07 (s, 2H), 2.95-2.97 (m, 2H), 1.44-1.66 (m, 4H), 1.41 (s, 9H), 1.24 (s, 9 H)。LCMS *m/z* [M+H]⁺ 436.2。

【0486】步驟f: 在-78°C下在N₂下向(5*E*)-5-[(*R*)-第三丁基亞磺醯基]亞胺基-3-甲氧基螺[7H-環戊[c]吡啶-6,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯(525 mg, 1.21 mmol)在THF(12 mL)中的溶液中逐滴添加DIBAL-H(在甲苯中1 M, 3.6 mL, 3.6 mmol)。將所得混合物在-78°C下攪拌1 h。在-65°C下將反應混合物用乙酸乙酯(30 mL)稀釋,然後通過添加1 M羅謝爾鹽水溶液(10 mL)淬滅。並且在室溫下攪拌1h,然後過濾。分離有機相並且然後在減壓下濃縮。將殘餘物吸收到EtOAc(30 mL)和鹽水(50 mL)中,分離有機層並且然後經Na₂SO₄乾燥,過濾並且在減壓下濃

縮。將粗產物用iPr₂O (50 mL) 磨碎，冰凍並且過濾以得到呈米色粉末的 (5S)-5-[(R)-第三丁基亞磺醯基]胺基]-3-甲氧基螺[5,7-二氫環戊[c]吡啶-6,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯 (524 mg, 1.14 mmol)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.96 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 5.73 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 4.39 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 3.86-3.90 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.04 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 2.61-2.96 (m, 2H), 2.55 (m 1H), 1.92 (m, 1H), 1.44-1.60 (m, 2H), 1.40 (s, 9H), 1.21 (s, 9H), 1.03 (m, 1 H)。LCMS *m/z* [M+H]⁺ 438.1。

【0487】 步驟g：在室溫下向(5S)-5-[(R)-第三丁基亞磺醯基]胺基]-3-甲氧基螺[5,7-二氫環戊[c]吡啶-6,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯 (520 mg, 1.13 mmol) 在二氯甲烷 (4 mL) 中的混合物中添加TFA (0.9 mL, 11.29 mmol)。將混合物攪拌1.5 h並且然後倒入2 N NaOH水溶液 (10 mL) 中。將混合物在疏水筒柱上過濾 (液/液萃取柱，Radleys®) 並且然後在真空中濃縮以得到呈白色固體的 (R)-N-[(5S)-3-甲氧基螺[5,7-二氫環戊[c]吡啶-6,4'-哌啶]-5-基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺 (380 mg, 1.13 mmol)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.96 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 5.66 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 4.29 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.01 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H), 2.79-2.86 (m, 2H), 2.57-2.66 (m, 2H), 2.48 (m, 1H), 1.93 (m, 1H), 1.37-1.51 (m, 2H), 1.21 (s, 9H), 0.98-1.02 (m, 1 H)。LCMS *m/z* [M+H]⁺ 338.1。

實例i-35.中間體B-26 ((R)-N-[(7S)-3-甲氧基螺[5,7-二氫環戊[c]吡啶-6,4'-哌啶]-7-基]-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺)



【0488】 步驟a：在-78°C下向1-boc-4-氰基吡啶（1.56 g，7.44 mmol）在THF（30 mL）中的溶液中逐滴添加LDA（在THF:己烷中1 M，7.8 mL，7.8 mmol）。添加後，將混合物在此溫度下攪拌1 h，並且逐滴添加5-溴-4-(溴甲基)-2-甲氧基吡啶（2.00 g，6.76 mmol）在THF（10 mL）中的溶液。將所得混合物在-78°C下攪拌30 min，然後允許達到室溫過夜。將反應混合物通過添加NH₄Cl水溶液（100 mL）在0°C下淬滅，並且用EtOAc（50 mL * 3）萃取。將合併的有機層用鹽水（50 mL）洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾並且在減壓下濃縮。將殘餘物通過柱層析法純化（SiO₂，庚烷/乙酸乙酯 = 9/1至8/2，然後是第二柱，SiO₂，二氯甲烷/甲醇99.5/0.5）以得到呈無色油狀物的4-[(5-溴-2-甲氧基吡啶-4-基)甲基]-4-氰基吡啶-1-甲酸第三丁酯（1.68 g，4.1 mmol，純度62%）。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.37 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 4.02 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.72 (s, 1H), 3.08 (s, 2H), 1.84-1.87 (m, 2H), 1.60-1.68 (m, 2H), 1.40 (s, 9H), 0.84-0.88 (m, 1 H)。LCMS m/z [M+H]⁺ 410.0。

【0489】 步驟b：將4-[(5-溴-2-甲氧基吡啶-4-基)甲基]-4-氰基吡啶-1-甲酸第三丁酯（993 mg，2.42 mmol，純度62%）、DIPEA（1.6 g，12.4 mmol）、Pd(AmPhos)₂Cl₂（171 mg，0.25 mmol）在DMA（5 mL）和H₂O（1 mL）中的混合物用N₂脫氣，然後將混合物在N₂氣氛下在130°C下攪拌18 h。添加水和乙酸乙酯，分離水層並且然後用乙酸乙酯萃取。將合併的有機層用水洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾並且在減壓下濃縮。將殘餘物通過柱層析法純化（SiO₂，庚烷/乙酸乙酯 = 85/15）以得到呈黃色油狀物的3-甲氧基-7-側氧基螺[5H-環戊[c]吡啶-6,4'-吡啶]-1'-甲酸第三丁酯（406 mg，1.22 mmol）。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.53 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 3.94 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.97-3.08 (m, 4H), 1.53-1.60 (m, 2H), 1.39-1.43 (m, 11 H)。LCMS m/z [M+H]⁺ 333.2。

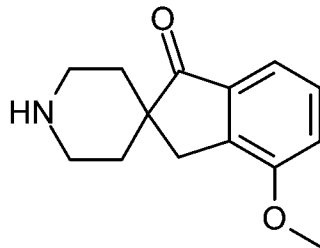
【0490】 步驟c: 向3-甲氧基-7-側氧基螺[5H-環戊[c]吡啶-6,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯 (577mg, 1.74 mmol) 在2-MeTHF (3 mL) 中的溶液中添加Ti(OEt)₄ (67% 純, 含有33% TiO₂, 2.17 mL, 6.94 mmol) 和(R)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺 (421 mg, 3.47 mmol)。將混合物在90°C下攪拌3天。添加乙酸乙酯 (20 mL) 並且然後添加水 (3 mL)。將混合物在室溫下攪拌45 min並且然後在矽藻土上過濾。將有機層用水 (20 mL * 3) 洗滌, 經Na₂SO₄乾燥, 過濾並且在減壓下濃縮。將殘餘物通過柱層析法純化 (SiO₂, 庚烷/乙酸乙酯 = 8/2) 以得到呈黃色固體的(7E)-7-[(R)-第三丁基亞磺醯基]亞胺基-3-甲氧基螺[5H-環戊[c]吡啶-6,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯 (509 mg, 1.17 mmol)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.09 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 3.94 (m, 5H), , 3.10 (m, 2H), 2.93-2.95 (m, 2H), 1.66-1.69 (m, 2H), 1.41 (m, 11H), 1.23 (s, 9 H)。LCMS m/z [M+H]⁺ 436.1。

【0491】 步驟d: 在-78°C下在N₂下向(7E)-7-[(R)-第三丁基亞磺醯基]亞胺基-3-甲氧基螺[5H-環戊[c]吡啶-6,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯 (467 mg, 1.07 mmol) 在THF (6 mL) 中的溶液中逐滴添加DIBAL-H (在甲苯中1 M, 4.3 mL, 4.3 mmol)。將所得混合物在-78°C下攪拌1 h。在-65°C下添加乙酸乙酯 (25 mL), 然後添加1 M羅謝爾鹽水溶液 (10 mL), 將反應混合物在室溫下攪拌2 h。分離有機層並且然後用水 (15 mL * 3) 洗滌, 經Na₂SO₄乾燥, 過濾並且在減壓下濃縮以得到呈米色固體的(7S)-7-[[R)-第三丁基亞磺醯基]胺基]-3-甲氧基螺[5,7-二氫環戊[c]吡啶-6,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯 (393 mg, 0.90 mmol)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.97 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 5.62 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 4.38 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 3.80 (m, 5H), 2.99 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H), 2.87-2.92 (m, 2H), 2.61 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H), 2.60 (m, 1H), 1.74-1.79 (m, 1H), 1.54-1.59 (m, 1H), 1.40 (s, 9H), 1.19 (m, 10 H)。

LCMS m/z $[M+H]^+$ 438.2。

【0492】 步驟e：在室溫下向(7S)-7-[[*(R)*-第三丁基亞磺醯基]胺基]-3-甲氧基螺[5,7-二氫環戊[*c*]吡啶-6,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯 (393 mg, 0.9 mmol) 在二氯甲烷 (2.5 mL) 中的混合物中添加TFA (0.7 mL, 9 mmol)。將混合物攪拌1.5 h並且將混合物倒入2 N NaOH水溶液 (10 mL) 中。將混合物在疏水筒柱上過濾 (液/液萃取柱, Radleys®) 並且然後在真空中濃縮以得到呈白色固體的(*R*)-N-[(7S)-3-甲氧基螺[5,7-二氫環戊[*c*]吡啶-6,4'-哌啶]-7-基]-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺 (249 mg, 0.82 mmol)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.00 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 5.73 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 4.42 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.10-3.16 (m, 2H), 3.03 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 2.84-2.93 (m, 2H), 2.70 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 1.76-1.84 (m, 2H), 1.35-1.55 (m, 1H), 1.19 (s, 9 H)。LCMS m/z $[M+H]^+$ 338.2。

實例i-36.中間體B-27 (4-甲氧基螺[3H-茚-2,4'-哌啶]-1-酮)



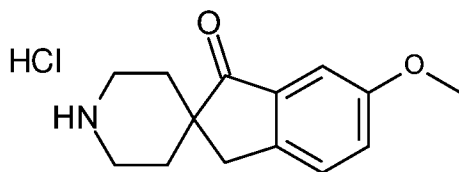
【0493】 步驟a：在-78°C下向1-boc-4-氰基哌啶 (3.74 g, 17.8 mmol) 在THF (100 mL) 中的溶液中逐滴添加LDA (1 M THF/己烷, 20 mL, 20 mmol)。添加後，將混合物在此溫度下攪拌1 h，並且逐滴添加1-溴-2-(溴甲基)-3-甲氧基-苯 (4.5 g, 16 mmol) 在THF (4 mL) 中的溶液。將所得混合物在-78°C下攪拌30 min，然後允許達到室溫過夜。將反應混合物通過添加NH₄Cl水溶液 (100 mL) 在0°C下淬滅，並且用EtOAc (50 mL * 3) 萃取。將合併的有機層用鹽水 (50 mL) 洗

滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾並且在減壓下濃縮。將殘餘物通過柱層析法純化(SiO₂，庚烷/乙酸乙酯 = 85/15)以得到呈無色半固體的4-[(2-溴-6-甲氧基-苯基)甲基]-4-氰基-哌啶-1-甲酸第三丁酯(4.6 g，11.2 mmol)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.22-7.24 (m, 2H), 7.05-7.08 (m, 1H), 3.95-3.99 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.11 (m, 2H), 2.84-2.90 (m, 2H), 1.84-1.87 (m, 2H), 1.59-1.67 (m, 2H), 1.40 (s, 9 H)。LCMS m/z [M+H]⁺ 409.1.

【0494】步驟b：將4-[(2-溴-6-甲氧基苯基)甲基]-4-氰基哌啶-1-甲酸第三丁酯(4.6 g，11 mmol)、DIPEA(7.3 g，56.5 mmol)、Pd(AmPhos)₂Cl₂(820 mg，1.16 mmol)在DMA(100 mL)和H₂O(15 mL)中的混合物用Ar脫氣，然後將混合物在130°C下攪拌18 h。添加水和乙酸乙酯，分離水層並且然後用乙酸乙酯萃取。將合併的有機層用水洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾並且在減壓下濃縮以得到粗4-甲氧基-1-側氧基-螺[茛滿-2,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯，其不經進一步純化而用於下一步驟。

【0495】步驟c：將先前獲得的粗4-甲氧基-1-側氧基-螺[茛滿-2,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯在甲醇(40 mL)和HCl水溶液(2 M，55 mL，110 mmol)中的混合物在回流下攪拌2 h。然後在減壓下蒸發甲醇。添加2 N NaOH水溶液和乙酸乙酯。分離有機層，用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾並且在減壓下濃縮。將殘餘物通過柱層析法純化(SiO₂，二氯甲烷/甲醇 = 90/10，並且然後是二氯甲烷/甲醇，含有10% 濃NH₃_{aq} = 90/10)以得到呈橙色粘性油狀物的4-甲氧基螺[茛滿-2,4'-哌啶]-1-酮(2.17 g，9.4 mmol)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.40-7.42 (m, 1H), 7.22-7.27 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.93-3.00 (m, 5H), 2.66 (m, 2H), 1.62-1.70 (m, 2H), 1.23-1.34 (m, 2 H)。LCMS m/z [M+H]⁺ 231.1。

實例i-37.中間體B-28 (6-甲氧基螺[茛-2,4'-哌啶]-1(3H)-酮鹽酸鹽)



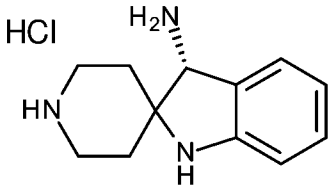
【0496】 步驟a：在-78°C下向1-boc-4-氰基哌啶（2.43 g，10.97 mmol）在乾THF（70 mL）中的溶液中逐滴添加LDA（1 M THF/己烷，11.5 mL，11.5 mmol）。添加後，將混合物在此溫度下攪拌1 h，並且逐滴添加2-溴-1-(溴甲基)-4-甲氧基苯（2.94 g，9.98 mmol）在乾THF（12 mL）中的溶液。將所得混合物在-78°C下攪拌30 min，然後允許達到室溫過夜。將反應混合物通過添加NH₄Cl水溶液（100 mL）在0°C下淬滅，並且用EtOAc（50 mL * 3）萃取。將合併的有機層用鹽水（50 mL）洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾並且在減壓下濃縮。將殘餘物通過柱層析法純化（SiO₂，庚烷/乙酸乙酯 = 70/30）以得到呈白色固體的4-(2-溴-4-甲氧基苯甲基)-4-氰基哌啶-1-甲酸第三丁酯（3.87 g，9.44 mmol）。LCMS m/z[M+H]⁺ 409.2。

【0497】 步驟b：將4-(2-溴-4-甲氧基苯甲基)-4-氰基哌啶-1-甲酸第三丁酯（3.78 g，9.24 mmol）、DIPEA（8.3 mL，47.2 mmol）、Pd(AmPhos)₂Cl₂（650 mg，0.92 mmol）在DMA（20 mL）和H₂O（3.4 mL）中的混合物用Ar脫氣，然後將混合物在130°C下攪拌18 h。添加水和乙酸乙酯，分離水層並且然後用乙酸乙酯萃取。將合併的有機層用水洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾並且在減壓下濃縮。將殘餘物通過柱層析法純化（SiO₂，庚烷/乙酸乙酯 = 9/1至7/3）以得到6-甲氧基-1-側氧基-1,3-二氫螺[茛-2,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯（2.76 g，8.3 mmol）。LCMS m/z[M+H]⁺ = 332.2。

【0498】 步驟c：向6-甲氧基-1-側氧基-1,3-二氫螺[茛-2,4'-哌啶]-1'-甲酸第

三丁酯（2.37 g，7.15 mmol）在甲醇（70 mL）中的溶液中添加HCl溶液（在二噁烷中4 M，12.5 mL，50 mmol）。將混合物攪拌18 h並且然後在減壓下濃縮。將殘餘物在iPr₂O中磨碎以得到呈白色固體的6-甲氧基螺[茛-2,4'-吡啶]-1(3H)-酮鹽酸鹽（1.9 g，7.15 mmol），其不經進一步純化而使用。LCMS m/z [M+H]⁺ = 232.1。

實例i-38.中間體B-29 ((3R)-螺[1,3-二氫吡啶-2,4'-吡啶]-3-胺鹽酸鹽)



【0499】 步驟a：在室溫下小心地向1-boc-4-吡啶酮（11.58 g，58.13 mmol）和2-溴苯胺（10 g，53.13 mmol）在乾冰乙酸（80 mL）中的溶液中逐滴添加三甲基甲矽烷基氰化物（8.0 mL，63.95 mmol）。將混合物在室溫下攪拌18 h。添加5 M NaOH水溶液（100 mL）和EtOAc（50 mL），分離水層並且然後用EtOAc（50 mL * 2）萃取。將合併的有機層用鹽水（50 mL）洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾並且在減壓下濃縮。將殘餘物在iPr₂O（30 mL）和石油醚（50 mL）的混合物中磨碎，冰凍並且過濾以得到呈白色粉末的4-(2-溴苯胺基)-4-氰基-吡啶-1-甲酸第三丁酯（19.24 g，50.59 mmol）。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.56 (dd, *J* = 7.9, 1.5 Hz 1H); 7.31 (td, *J* = 7.8, 1.4 Hz 1H); 7.17 (dd, *J* = 7.9, 1.5 Hz 1H); 6.80 (td, *J* = 7.5, 1.5 Hz 1H); 5.20 (s, 1H); 3.68 (m, 2H); 3.23 (m, 2H); 2.32 (m, 2H); 1.95 (m, 2H); 1.41 (s, 9 H)。LCMS m/z [M-100+H₂O]⁺ 297.0; [M+Na]⁺ 402.1。

【0500】 步驟b：將4-(2-溴苯胺基)-4-氰基-吡啶-1-甲酸第三丁酯（10 g，26.3 mmol）、三乙胺（14.7 mL，105.2 mmol）、Pd(AmPhos)₂Cl₂（1.86 g，2.63 mmol）

在DMA (180 mL) 和H₂O (40 mL) 中的混合物用Ar脫氣，然後將混合物在120°C下攪拌18 h。添加水和乙酸乙酯，分離水層並且然後用乙酸乙酯萃取。將合併的有機層用水洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾並且在減壓下濃縮。將殘餘物通過柱層析法純化 (SiO₂，庚烷/乙酸乙酯 = 1/0至65/35) 以得到3-側氧基螺[呋啉-2,4'-吡啶]-1'-甲酸第三丁酯 (3.05 g, 10.2 mmol)。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.82 (s, 1H); 7.45 (m, 2H); 6.89 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H); 6.71 (m, 1H); 3.96 (m, 2H); 3.13 (br s, 1, 2H); 1.59 (m, 2H); 1.42 (s, 9H); 1.29 (m, 2 H)。 LCMS *m/z* [M-H]⁻ 301.1。

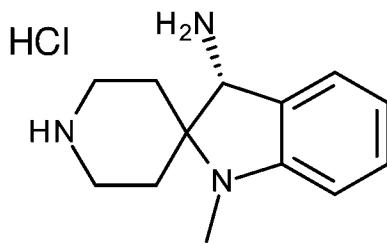
【0501】 步驟c: 向3-側氧基螺[呋啉-2,4'-吡啶]-1'-甲酸第三丁酯 (3.75 g, 12.4 mmol) 在2-MeTHF (30 mL) 和Ti(OEt)₄ (38.7 mL) 中的溶液中添加(*R*)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺 (6.0 g, 49.6 mmol)。將混合物在90°C下攪拌16 h。添加(*R*)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺 (6.0 g, 49.6 mmol) 並且將混合物在90°C下攪拌3天。添加乙酸乙酯並且然後添加鹽水 (10 mL)。將混合物在室溫下攪拌15 min並且然後在矽藻土上過濾並且在減壓下濃縮。將殘餘物吸收到Et₂O (50 mL) 中並且將有機層用鹽水 (20 mL * 2) 洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾並且在減壓下濃縮。將殘餘物通過柱層析法純化 (SiO₂，庚烷/乙酸乙酯 = 1/1) 以得到呈黃色固體的 (3*E*)-3-[(*R*)-第三丁基亞磺醯基]亞胺基螺[呋啉-2,4'-吡啶]-1'-甲酸第三丁酯 (2.05 g, 5.05 mmol)。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.04-8.00 (m, 1H); 7.42-7.38 (m, 1H); 6.84-6.82 (m, 1H); 6.72-6.68 (m, 1H); 4.05-3.95 (m, 2H); 3.1 (br s, 2H); 1.74-1.60 (m, 2H); 1.42 (s, 9H); 1.40-1.33 (m, 2H); 1.19 (s, 9 H)。 LCMS *m/z* [M+H]⁺ 406.6。

【0502】 步驟d: 在-78°C下在N₂下向(3*E*)-3-[(*R*)-第三丁基亞磺醯基]亞胺基螺[呋啉-2,4'-吡啶]-1'-甲酸第三丁酯 (1.37 g, 3.38 mmol) 在THF (40 mL) 中

的溶液中逐滴添加DIBAL-H（在甲苯中1 M，13.5 mL，13.5 mmol）。將所得混合物在-78°C下攪拌1.5 h。在-65°C下添加乙酸乙酯（100 mL），然後添加1 M羅謝爾鹽水溶液（20 mL），將反應混合物在室溫下攪拌1 h。分離水層並且用乙酸乙酯萃取。然後將合併的有機層用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾並且在減壓下濃縮。將殘餘物通過柱層析法純化（SiO₂，庚烷/乙酸乙酯 = 45/55）以提供預期產物，將其用iPr₂O（15 mL）磨碎，冰凍並且過濾以得到呈白色粉末的(3S)-3-[[*(R)*-第三丁基亞磺醯基]胺基]螺[呋啉-2,4'-吡啶]-1'-甲酸第三丁酯（1.15 g，2.82 mmol）。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.05 (d, *J* = 7.3 Hz 1H); 7.01-6.97 (m, 1H); 6.59-6.54 (m, 1H); 6.49 (d, *J* = 7.5 Hz 1H); 6.15 (s, 1H); 5.75 (d, *J* = 10.5 Hz 1H); 4.38 (d, *J* = 10.6 Hz 1H); 3.91-3.79 (m, 2H); 3.02 (s br, 2H); 1.81 (td, *J* = 13.0, 3.7 Hz 1H); 1.67 (td, *J* = 12.5, 4.3 Hz 1H); 1.50-1.43 (m, 2H); 1.41 (s, 9H); 1.20 (s, 9 H)。LCMS *m/z* [M+H]⁺ 408.2。

【0503】步驟e：在室溫下向(3S)-3-[[*(R)*-第三丁基亞磺醯基]胺基]螺[呋啉-2,4'-吡啶]-1'-甲酸第三丁酯（950 mg，2.3 mmol）在甲醇（30 mL）中的混合物中逐滴添加HCl溶液（在二噁烷中4 M，8.2 mL，32.6 mmol）。將混合物在室溫下攪拌18 h並且然後在減壓下濃縮。將殘餘物磨碎到乙腈（4 mL）中，冰凍並且過濾以得到呈白色固體的粗(3R)-螺[1,3-二氫呋啉-2,4'-吡啶]-3-胺鹽酸鹽（707 mg），其不經進一步純化而使用。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.23 (br d, *J* = 9.6 Hz 1H); 9.00 (br d, *J* = 9.6 Hz 1H); 8.45 (br s, 3H); 7.43 (d, *J* = 7.2 Hz 1H); 7.13-7.17 (m, 1 H); 6.66-6.70 (m, 1H); 6.62 (m, 1H); 4.41 (m, 1H); 3.10-3.40 (m, 4H); 2.16-2.23 (m, 1H); 1.78-1.85 (m, 2H); 1.61-1.65 (m, 1H)。

實例i-39.中間體B-30 ((3R)-1-甲基螺[3H-呋啉-2,4'-吡啶]-3-胺鹽酸鹽)



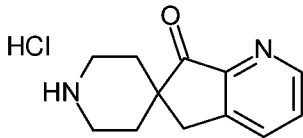
【0504】 步驟a：在0°C下在惰性氣氛下向(3E)-3-[(R)-第三丁基亞磷醯基]亞胺基螺[吡咯啉-2,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯(1.94 g, 4.78 mmol)在THF(70 mL)中的溶液中添加NaHMDS (在THF中1 M, 7 mL, 7 mmol)。添加後，將混合物在此溫度下攪拌30 min，並且逐滴添加甲基碘(15 mL, 24 mmol)。將反應混合物在0°C下攪拌30 min。將反應混合物倒入碳酸氫鈉飽和水溶液(500 mL)中，並且用EtOAc(250 mL * 3)萃取。將合併的有機層用鹽水(500 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾並且在減壓下濃縮。將殘餘物通過柱層析法純化(SiO₂, 庚烷/乙酸乙酯 = 1/1)以得到呈黃色固體的(3E)-3-[(R)-第三丁基亞磷醯基]亞胺基-1-甲基-螺[吡咯啉-2,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯(1.89 g, 4.50 mmol)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.02 (d, *J* = 7.4 Hz 1H); 7.47-7.43 (m, 1H); 6.86 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H); 6.73-6.69 (m, 1H); 3.88-3.77 (m, 2H); 3.73-3.60 (m, 2H); 2.89 (s, 3H); 1.99-1.87 (m, 2H); 1.57-1.47 (m, 2H); 1.43 (s, 9H); 1.22 (s, 9 H)。LCMS *m/z* [M+H]⁺ 420.1。

【0505】 步驟b：在-78°C下在N₂下向(3E)-3-[(R)-第三丁基亞磷醯基]亞胺基-1-甲基-螺[吡咯啉-2,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯(1.89 g, 4.50 mmol)在THF(60 mL)中的溶液中逐滴添加DIBAL-H (在甲苯中1 M, 18 mL)。將所得混合物在-78°C下攪拌1.5 h。在-65°C下添加乙酸乙酯(100 mL)，然後添加1 M羅謝爾鹽水溶液(20 mL)，將反應混合物在室溫下攪拌1 h。分離水層並且用乙酸乙酯萃取。然後將合併的有機層用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾並且在減壓下濃縮。將

殘餘物通過柱層析法純化（SiO₂，庚烷/乙酸乙酯 = 2/3）以得到呈白色粉末的 (3S)-3-[[*(R)*-第三丁基亞磺醯基]胺基]-1-甲基-螺[吡啶-2,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯（1.13 g，2.68 mmol）。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.05 05 (d, *J* = 7.2 Hz 1H); 7.01-6.95 (m, 1H); 6.52-6.46 (m, 1H); 6.33 (d, *J* = 7.9 Hz 1H); 5.66 (d, *J* = 9.3 Hz 1H); 4.48 (d, *J* = 9.3 Hz 1H); 3.82-3.72 (m, 2H); 2.88 (br s, 2H); 2.50 (s, 3H); 1.92-1.85 (m, 2H); 1.61 (td, *J* = 13.2, 5.1 Hz 1H); 1.47 (td, *J* = 13.3, 4.9 Hz 1H); 1.31 (s, 9H); 1.21-1.02 (m, 2H); 1.00 (s, 9 H)。LCMS *m/z* [M+H]⁺ 422.2。

【0506】步驟c：在室溫下向(3S)-3-[[*(R)*-第三丁基亞磺醯基]胺基]-1-甲基-螺[吡啶-2,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯（1.13 g，2.68 mmol）在甲醇（20 mL）中的混合物中逐滴添加HCl溶液（在二噁烷中4 M，6.7 mL，26.8 mmol）。將混合物在室溫下攪拌1 h並且然後在減壓下濃縮。將殘餘物磨碎到乙腈（10 mL）中，冰凍並且過濾以得到呈白色固體的粗(3S)-1-甲基螺[吡啶-2,4'-哌啶]-3-胺鹽酸鹽（878 mg），其不經進一步純化而使用。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.30 (br s, 3H); 8.40 (br s, 2H); 7.42 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H); 7.24 (td, *J* = 7.8 Hz and 1.1 Hz, 1H); 6.73 (td, *J* = 7.4 Hz and 0.76 Hz, 1H); 6.59 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H); 4.82 (q, *J* = 4.7 Hz, 1H); 3.37-3.17 (m, 4H); 2.67 (s, 3H); 1.89 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H); 1.29 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H); 1.10 (s, 1H); 1.04 (s, 1H)。

實例i-40.中間體B-31 (螺[5H-環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-7-酮鹽酸鹽)



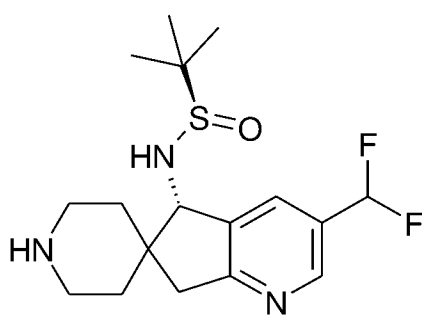
【0507】步驟a：在-78°C下向1-boc-4-氰基哌啶（2.75 g，12.4 mmol）在THF（75 mL）中的溶液中逐滴添加LDA（1 M THF/己烷，13 mL，13 mmol）。添

加後，將混合物在此溫度下攪拌1 h，並且逐滴添加2-溴-3-(溴甲基)吡啶(2.95 g，11.3 mmol)在THF(25 mL)中的溶液。將所得混合物在-78°C下攪拌30 min，然後允許達到室溫過夜。將反應混合物通過添加NH₄Cl水溶液(100 mL)在0°C下淬滅，並且用EtOAc(50 mL * 3)萃取。將合併的有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾並且在減壓下濃縮。將殘餘物通過柱層析法純化(SiO₂，庚烷/乙酸乙酯 = 3/2)以得到呈米色固體的4-[(2-溴-3-吡啶基)甲基]-4-氰基-哌啶-1-甲酸第三丁酯(4.2 g，11.0 mmol)。¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.33 (m, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.47-7.50 (m, 1H), 4.00-4.04 (m, 2H), 3.13 (s, 3H), 2.83 (m, 2H), 1.84-1.87 (m, 2H), 1.62-1.70 (m, 2H), 1.40 (s, 9 H)。

【0508】 步驟b：在0°C下向4-[(2-溴-3-吡啶基)甲基]-4-氰基-哌啶-1-甲酸第三丁酯(1.66 g，4.4 mmol)在THF(27 mL)中的溶液中逐滴添加Turbo格氏試劑*i*PrMgCl·LiCl複合物(1.3 M，6.7 mL，8.7 mmol)。添加後，將混合物在此溫度下攪拌2 h。將反應混合物冷卻至-78°C並且逐滴添加丁基鋰溶液(在己烷中2.5 M，1.92 mL，4.8 mmol)。將所得混合物在-78°C下攪拌2 h，然後在0°C下倒入NH₄Cl水溶液(100 mL)中，並且用EtOAc(50 mL * 3)萃取。將合併的有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾並且在減壓下濃縮。將殘餘物通過柱層析法純化(SiO₂，庚烷/乙酸乙酯 = 7/3)以提供呈米色固體的呈7-側氧基螺[5H-環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯和7-亞胺基螺[5H-環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯(酮/亞胺9/1，542 mg)的酮/亞胺混合物的預期產物。向所獲得的產物在甲醇(18 mL)中的溶液中添加HCl水溶液(2 N，9 mL，18 mmol)。將混合物加熱至回流並且攪拌1 h並且然後在減壓下濃縮以得到呈米色固體的螺[5H-環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-7-酮鹽酸鹽(0.55 g，4.4 mmol)，其不經任何進一

步純化而使用。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.25 (br s, 1H) ; 8.93 (br s, 1H) ; 8.77 (m, 1H), 8.07-8.10 (m, 1H), 7.64-7.67 (m, 1H), 3.33-3.36 (m, 2H), 3.17 (s, 5H), 3.00-3.09 (m, 2H), 1.93-2.00 (m, 2H), 1.64-1.67 (m, 2H)。

實例i-41.中間體B-32 ((R)-N-[(5S)-3-(二氟甲基)螺[5,7-二氫環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺)



【0509】 步驟a：向(5-溴-6-氯-3-吡啶基)甲醇（4.0 g，18.0 mmol）在DCM（40 mL）中的溶液中添加3,4-二氫-2H-吡喃（3.38 mL，36 mmol）和吡啶鎬對甲苯磺酸鹽（0.46 g，1.8 mmol）並且將混合物在40°C下攪拌18 h。添加1 N NaOH水溶液並且分離有機層並且然後用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾並且在減壓下濃縮。將殘餘物通過矽膠層析法純化（SiO₂，環己烷/乙酸乙酯 = 1/0至8/2）以得到呈無色油狀物的3-溴-2-氯-5-(四氫吡喃-2-基氧基甲基)吡啶（5.27 g，17.2 mmol）。

【0510】 步驟b：在-78°C下在Ar下向3-溴-2-氯-5-(四氫吡喃-2-基氧基甲基)吡啶（5.25 g，17.1 mmol）在THF（60 mL）中的溶液中逐滴添加n-BuLi（2.1 M，9.4 mL，19.7 mmol），將混合物在-78°C下攪拌35 min。將在THF（20 mL）中的4-甲醯基-4-甲基哌啶-1-甲酸第三丁酯（4.5 g，19 mmol）逐滴添加到混合物中並且將混合物在-78°C下攪拌2 h。將混合物通過水（75 mL）淬滅並且用EtOAc（75 mL * 2）萃取，將有機層用鹽水（75 mL）洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾並且在減

壓下濃縮。將殘餘物通過柱層析法純化（SiO₂，環己烷/乙酸乙酯 = 1/0至1/1）以得到呈米色泡沫的4-[[2-氯-5-(四氫吡喃-2-基氧基甲基)-3-吡啶基]-羥基-甲基]-4-甲基-哌啶-1-甲酸第三丁酯（1.51 g，3.32 mmol）。LCMS m/z [M+H]⁺ = 455.3。

【0511】 步驟c：在0°C下在Ar下向4-[[2-氯-5-(四氫吡喃-2-基氧基甲基)-3-吡啶基]-羥基-甲基]-4-甲基-哌啶-1-甲酸第三丁酯（1.51 g，3.3 mmol）在DCM（16 mL）中的溶液中添加戴斯馬丁氧化劑（2.1 g，5.0 mmol）。將反應在室溫下攪拌2 h。將混合物倒入20%亞硫酸鈉水溶液中。分離有機層並且然後用NaHCO₃飽和水溶液、鹽水洗滌，用無水Na₂SO₄乾燥，過濾並且在真空下濃縮。將殘餘物通過柱層析法純化（SiO₂，環己烷/乙酸乙酯 = 1/0至7/3）以得到呈黃色油狀物的4-[2-氯-5-(四氫吡喃-2-基氧基甲基)吡啶-3-羰基]-4-甲基-哌啶-1-甲酸第三丁酯（1.0 g，2.2 mmol）。LCMS m/z [M+H]⁺ = 453.3。

【0512】 步驟d：將4-[2-氯-5-(四氫吡喃-2-基氧基甲基)吡啶-3-羰基]-4-甲基-哌啶-1-甲酸第三丁酯（1.0 g，2.2 mmol）、Cs₂CO₃（0.86 g，2.2 mmol）、新戊酸（67 mg，0.66 mmol）、Pd(OAc)₂（25 mg，0.11 mmol）、三環己基磷四氟硼酸鹽（81 mg，0.22 mmol）在均三甲苯（11 mL）中的混合物用Ar脫氣10 min。然後將反應在140°C下攪拌20 h。將反應冷卻至室溫，添加乙酸乙酯和水。分離水層並且用乙酸乙酯萃取。將合併的有機相用鹽水洗滌，用無水Na₂SO₄乾燥，過濾並且在真空下濃縮。將剩餘的均三甲苯與乙醇共沸兩次。將殘餘物通過柱層析法純化（SiO₂，環己烷/乙酸乙酯 = 1/0至3/7）以得到呈橙色蠟狀物的5-側氧基-3-(四氫吡喃-2-基氧基甲基)螺[7H-環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯（0.5 g，1.2 mmol）。LCMS m/z [M+H]⁺ = 417.5。

【0513】 步驟e：在室溫下在Ar下向5-側氧基-3-(四氫吡喃-2-基氧基甲基)

螺[7H-環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯 (0.5 g, 1.2 mmol) 在Ti(OEt)₄ (1.0 mL) 和Me-THF (1.5 mL) 中的溶液中添加(R)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺 (0.3 g, 2.4 mmol)。將反應在100°C下攪拌18 h。將殘餘物吸收到水和二氯甲烷中並且將混合物在疏水筒柱上過濾(液/液萃取柱, Radleys®)並且然後在真空中濃縮。將殘餘物通過柱層析法純化(SiO₂, 環己烷/乙酸乙酯 = 1/0至0/1)以得到呈黃色蠟狀物的(5Z)-5-[(R)-第三丁基亞磺醯基]亞胺基-3-(四氫吡喃-2-基氧基甲基)螺[7H-環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯 (0.475 g, 粗品), 其不經進一步純化而使用。

【0514】 步驟f: 在-78°C下在Ar下向粗(5Z)-5-[(R)-第三丁基亞磺醯基]亞胺基-3-(四氫吡喃-2-基氧基甲基)螺[7H-環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯 (0.475 g) 在乾THF (8 mL) 中的溶液中逐滴添加DIBAL-H (在甲苯中1 M, 1.7 mL, 1.7 mmol)。將混合物在-78°C下攪拌1 h; 添加乙酸乙酯並且然後添加羅謝爾鹽飽和水溶液, 允許將混合物溫熱至室溫並且攪拌2 h。分離有機層並且將水相用乙酸乙酯萃取兩次。將合併的有機相用鹽水洗滌, 用無水Na₂SO₄乾燥, 過濾並且在真空下濃縮。將殘餘物通過柱層析法純化(SiO₂, 環己烷/乙酸乙酯 = 1/0至0/1, 然後二氯甲烷/甲醇 = 9/1) 以得到呈灰白色泡沫的(5S)-5-[(R)-第三丁基亞磺醯基]胺基]-3-(四氫吡喃-2-基氧基甲基)螺[5,7-二氫環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯 (0.44 g, 0.84 mmol)。LCMS m/z [M+H]⁺ = 522.7。

【0515】 步驟g: 將(5S)-5-[(R)-第三丁基亞磺醯基]胺基]-3-(四氫吡喃-2-基氧基甲基)螺[5,7-二氫環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯 (0.44 g, 0.84 mmol) 和對甲苯磺酸一水合物 (29 mg, 0.17 mmol) 在甲醇 (4.2 mL) 中的混合物在50°C下攪拌24 h。添加更多對甲苯磺酸一水合物 (29 mg, 0.17 mmol) 並且將混合物

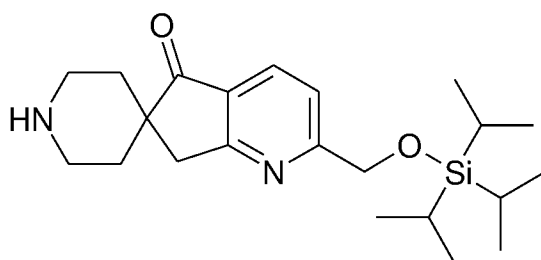
在50°C下攪拌20 h並且然後在真空下濃縮。將殘餘物吸收到乙酸乙酯和NaHCO₃飽和水溶液中，分離有機層並且然後用鹽水洗滌，用無水Na₂SO₄乾燥，過濾並且在真空下濃縮以得到呈黃色泡沫的(5S)-5-[[R)-第三丁基亞磺醯基]胺基]-3-(羥基甲基)螺[5,7-二氫環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯（0.3 g，粗品），其不經進一步純化而使用。

【0516】 步驟h： 在0°C下在Ar下向(5S)-5-[[R)-第三丁基亞磺醯基]胺基]-3-(羥基甲基)螺[5,7-二氫環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯（0.3 g，粗品）在DCM（6.6 mL）中的溶液中添加戴斯馬丁氧化劑（0.43 g，1.0 mmol）。將反應在室溫下攪拌1 h。將混合物倒入20%亞硫酸鈉水溶液中並且然後攪拌2 h。分離有機層並且然後用NaHCO₃飽和水溶液、鹽水洗滌，用無水Na₂SO₄乾燥，過濾並且在真空下濃縮以得到呈灰白色泡沫的(5S)-5-[[R)-第三丁基亞磺醯基]胺基]-3-甲醯基-螺[5,7-二氫環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯（0.27 g，粗品），其不經進一步純化而使用。

【0517】 步驟i： 在-20°C下在Ar下向(5S)-5-[[R)-第三丁基亞磺醯基]胺基]-3-甲醯基-螺[5,7-二氫環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯（0.27 g，粗品）在二氯甲烷（6.2 mL）中的溶液中逐滴添加DAST（0.4 mL，3 mmol）。允許將混合物緩慢溫熱至10°C（在大約2 h內），將混合物冷卻至0°C並且緩慢添加NaHCO₃飽和水溶液。添加二氯甲烷並且分離有機層。將水相用二氯甲烷萃取。將合併的有機相用鹽水洗滌，用無水Na₂SO₄乾燥，過濾並且在真空下濃縮以得到呈米色固體的(5S)-5-[[R)-第三丁基亞磺醯基]胺基]-3-(二氟甲基)螺[5,7-二氫環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯和副產物（0.3 g，粗品）的7/3混合物，其不經進一步純化而使用。

【0518】 步驟j：在0°C下向在二氯甲烷(3 mL)中的先前獲得的粗產物(0.3 g)中添加TFA(0.48 mL, 6.2 mmol)。將混合物在室溫下攪拌2 h。添加二氯甲烷(5 mL)和35% NaOH水溶液並且分離有機層。將水相用二氯甲烷萃取。將合併的有機相用鹽水洗滌，用無水Na₂SO₄乾燥，過濾並且在真空下濃縮以得到呈棕色泡沫的(R)-N-[(5S)-3-(二氟甲基)螺[5,7-二氫環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺和副產物(0.22 g, 粗品)的7/3混合物，其不經進一步純化而使用。

實例i-42.中間體B-33 (2-(三異丙基甲矽烷氧基甲基)螺[7H-環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-酮)



【0519】 步驟a：向(5-溴-6-氯-2-吡啶基)甲醇(4.0 g, 18.0 mmol)在DCM(45 mL)中的溶液中添加3,4-二氫-2H-吡喃(3.35 mL, 35.6 mmol)和吡啶鎬對甲苯磺酸鹽(0.45 g, 1.8 mmol)並且將混合物在40°C下攪拌16 h。添加1 N NaOH水溶液並且分離有機層並且然後用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾並且在減壓下濃縮。將殘餘物通過矽膠層析法純化(SiO₂, 環己烷/乙酸乙酯 = 1/0至95/5)以得到呈無色油狀物的3-溴-2-氯-6-(四氫吡喃-2-基氧基甲基)吡啶(5.5 g, 18 mmol)。

【0520】 步驟b：在-78°C下在Ar下向3-溴-2-氯-6-(四氫吡喃-2-基氧基甲基)吡啶(5.5 g, 18 mmol)在THF(80 mL)中的溶液中逐滴添加n-BuLi(2.1 M,

9.9 mL, 20.7 mmol), 將混合物在-78°C下攪拌25 min。將在THF (20 mL) 中的4-甲醯基-4-甲基哌啶-1-甲酸第三丁酯 (4.95 g, 20.7 mmol) 逐滴添加到混合物中並且將混合物在-78°C下攪拌1 h。將混合物通過水 (100 mL) 淬滅並且用EtOAc (75 mL * 2) 萃取, 將有機層用鹽水 (75 mL) 洗滌, 經Na₂SO₄乾燥, 過濾並且在減壓下濃縮。將殘餘物通過柱層析法純化 (SiO₂, 環己烷/乙酸乙酯 = 1/0至6/4) 以得到呈灰白色泡沫的4-[2-氯-6-(四氫吡喃-2-基氧基甲基)-3-吡啶基]-羥基-甲基]-4-甲基-哌啶-1-甲酸第三丁酯 (1.45 g, 3.2 mmol)。LCMS m/z [M+H]⁺ = 455.3。

【0521】 步驟c: 在0°C下在Ar下向4-[2-氯-6-(四氫吡喃-2-基氧基甲基)-3-吡啶基]-羥基-甲基]-4-甲基-哌啶-1-甲酸第三丁酯 (1.45 g, 3.2 mmol) 在DCM (16 mL) 中的溶液中添加戴斯馬丁氧化劑 (2.0 g, 4.8 mmol)。將反應在室溫下攪拌2 h。將混合物倒入20%亞硫酸鈉水溶液中。分離有機層並且然後用NaHCO₃飽和水溶液、鹽水洗滌, 用無水Na₂SO₄乾燥, 過濾並且在真空下濃縮。將殘餘物通過柱層析法純化 (SiO₂, 環己烷/乙酸乙酯 = 1/0至75/25) 以得到呈無色蠟狀物的4-[2-氯-6-(四氫吡喃-2-基氧基甲基)吡啶-3-羰基]-4-甲基-哌啶-1-甲酸第三丁酯 (0.94 g, 2.07 mmol)。LCMS m/z [M+H]⁺ = 453.3。

【0522】 步驟d: 將4-[2-氯-6-(四氫吡喃-2-基氧基甲基)吡啶-3-羰基]-4-甲基-哌啶-1-甲酸第三丁酯 (0.935 g, 2.06 mmol)、Cs₂CO₃ (0.81 g, 2.5 mmol)、新戊酸 (63 mg, 0.62 mmol)、Pd(OAc)₂ (23 mg, 0.1 mmol)、三環己基磷四氟硼酸鹽 (76 mg, 0.2 mmol) 在均三甲苯 (10 mL) 中的混合物用Ar脫氣10 min。然後將反應在140°C下攪拌22 h。將反應冷卻至室溫, 通過矽藻土墊過濾, 用乙酸乙酯洗滌。將有機相用鹽水洗滌, 用無水Na₂SO₄乾燥, 過濾並且在真空下濃縮。將剩餘的均三甲苯與乙醇共沸兩次。將殘餘物通過柱層析法純化 (SiO₂, 環

己烷/乙酸乙酯 = 1/0至7/3) 以得到呈橙色蠟狀物的5-側氧基-2-(四氫吡喃-2-基氧基甲基)螺[7H-環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯 (0.52 g, 1.26 mmol)。
LCMS m/z $[M+H]^+ = 417.3$ 。

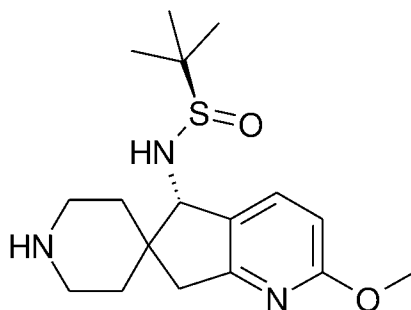
【0523】 步驟e：將給出的5-側氧基-2-(四氫吡喃-2-基氧基甲基)螺[7H-環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯 (0.28 g, 0.67 mmol) 和對甲苯磺酸一水合物 (25 mg, 0.15 mmol) 在甲醇 (3.4 mL) 中的混合物在50°C下攪拌2.5 h。然後將混合物在真空下濃縮。將殘餘物吸收到乙酸乙酯和NaHCO₃飽和水溶液中，分離有機層並且然後用鹽水洗滌，用無水Na₂SO₄乾燥，過濾並且在真空下濃縮以得到呈黃色固體的2-(羥基甲基)-5-側氧基-螺[7H-環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯 (0.22 g, 0.67 mmol)。
LCMS m/z $[M+H]^+ = 333.3$ 。

【0524】 步驟f：在0°C下在Ar下向2-(羥基甲基)-5-側氧基-螺[7H-環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯 (0.22 g, 0.67 mmol) 在二氯甲烷 (2.7 mL) 中的溶液中添加咪唑 (91 mg, 1.34 mmol) 和三異丙基甲矽烷基氯 (0.16 mL, 0.74 mmol)。30 min後，將混合物在室溫下攪拌4 h。在0°C下添加咪唑 (91 mg, 1.34 mmol) 和三異丙基甲矽烷基氯 (0.16 mL, 0.74 mmol) 並且將混合物在室溫下攪拌16 h。添加二氯甲烷和水，分離有機層並且然後用鹽水洗滌，用無水Na₂SO₄乾燥，過濾並且在真空下濃縮。將殘餘物通過柱層析法純化 (SiO₂, 環己烷/乙酸乙酯 = 1/0至9/1) 以得到呈灰白色固體的5-側氧基-2-(三異丙基甲矽烷氧基甲基)螺[7H-環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯 (0.2 g, 0.41 mmol)。
LCMS m/z $[M+H]^+ = 489.6$ 。

【0525】 步驟g：在0°C下向5-側氧基-2-(三異丙基甲矽烷氧基甲基)螺[7H-環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯 (0.2 g, 0.41 mmol) 在二氯甲烷 (2 mL)

中的溶液中添加TFA (0.31 mL, 4.1 mmol)。將混合物在室溫下攪拌1 h。添加二氯甲烷和35% NaOH水溶液並且分離有機層。將水相用二氯甲烷萃取四次。將合併的有機相用鹽水洗滌，用無水Na₂SO₄乾燥，過濾並且在真空下濃縮以得到呈黃色油狀物的2-(三異丙基甲矽烷氧基甲基)螺[7H-環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-酮 (0.16 g, 0.41 mmol)。LCMS m/z [M+H]⁺ = 389.4。

實例i-43.中間體B-34 ((R)-N-[(5S)-2-甲氧基螺[5,7-二氫環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺)



【0526】 步驟a：在0°C下向(3-溴-6-甲氧基吡啶-2-基)甲醇 (14.0 g, 64.2 mmol) 和CBr₄ (25.4 g, 77.0 mmol) 在DCM (60 mL) 中的混合物中添加在DCM (30 mL) 中的PPh₃ (20.2 g, 77 mmol) 並且將混合物在0°C下攪拌30 min。將反應混合物倒入水 (300 mL) 中並且用DCM (100 mL * 3) 萃取，將有機層經Na₂SO₄乾燥，過濾並且在減壓下濃縮。將殘餘物通過柱層析法純化 (SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯 = 50/1至0/1) 以得到呈黃色油狀物獲得的3-溴-2-(溴甲基)-6-甲氧基吡啶 (12.0 g, 42.7 mmol)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.66 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.59 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 3.93 (s, 3H)。

【0527】 步驟b：在-78°C下向1-boc-4-氰基哌啶 (8.00 g, 38.0 mmol) 在THF (80 mL) 中的溶液中添加LDA (2 M, 18.4 mL, 36.8 mmol) 並且將混合物在此溫度下攪拌1 h。在-78°C下添加在THF (40 mL) 中的3-溴-2-(溴甲基)-6-甲氧基

吡啶 (7.98 g, 28.3 mmol) 並且將混合物在 -78°C 下攪拌 1 h。將反應混合物倒入水 (500 mL) 中並且用乙酸乙酯 (200 mL * 3) 萃取，將有機層經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並且在減壓下濃縮。將殘餘物通過柱層析法純化 (SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯 = 50/1 至 0/1) 以得到呈黃色油狀物的 4-[(3-溴-6-甲氧基-2-吡啶基)甲基]-4-氰基-哌啶-1-甲酸第三丁酯 (10.0 g, 24.3 mmol)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.67 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.56 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 4.10-4.15 (m, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.16 (s, 2H), 3.07-3.14 (m, 2H), 2.07 (d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 1.57-1.68 (m, 2H), 1.46 (s, 9H)。

【0528】 步驟c：在室溫下在 N₂ 下向 4-[(3-溴-6-甲氧基-2-吡啶基)甲基]-4-氰基-哌啶-1-甲酸第三丁酯 (10.0 g, 24.3 mmol) 在 DMA (200 mL) 和 H₂O (10 mL) 中的混合物中添加 TEA (13.5 mL, 97.4 mmol) 和 PdCl₂(Amphos)₂ (1.73 g, 2.44 mmol)。將溶液用 N₂ 脫氣 10 min。將混合物在 130°C 下攪拌 2 h。將反應混合物倒入水 (500 mL) 中並且用乙酸乙酯 (100 mL * 3) 萃取，將有機層經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並且在減壓下濃縮。將殘餘物通過柱層析法純化 (SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯 = 50/1 至 0/1) 以得到呈黃色固體的 2-甲氧基-5-側氧基-螺[7H-環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯 (4.00 g, 12.0 mmol)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.87 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.73 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.11-4.18 (m, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.04 (s, 2H), 2.95-3.01 (m, 2H), 1.90-1.98 (m, 2H), 1.48 (s, 9H), 1.40 (d, *J* = 13.6 Hz, 2H)。

【0529】 步驟d：向 2-甲氧基-5-側氧基-螺[7H-環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯 (4.50 g, 13.5 mmol) 在 2-MeTHF (27 mL) 中的混合物中添加 (R)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺 (9.85 g, 81.2 mmol) 和 Ti(OEt)₄ (14.0 mL, 67.6 mmol) 並且然後將混合物在 100°C 下攪拌 12 h。將反應混合物倒入水 (200 mL) 中並且用乙酸乙酯 (50 mL * 3) 萃取，將有機層經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並且在減壓下濃

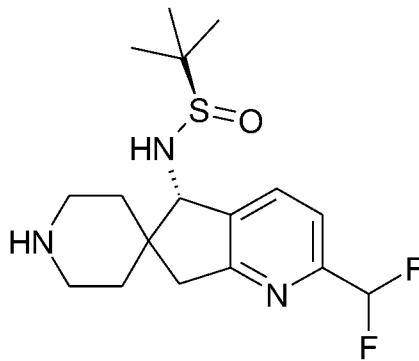
縮。將殘餘物通過柱層析法純化（SiO₂，石油醚/乙酸乙酯 = 50/1至0/1）以得到呈黃色固體的(5Z)-5-[(R)-第三丁基亞磺醯基]亞胺基-2-甲氧基-螺[7H-環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯（3.00 g，6.89 mmol）。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.59 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.70 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.03-4.18 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.04 (s, 2H), 2.88-2.95 (m, 2H), 1.96-2.04 (m, 2H), 1.48 (s, 9H), 1.31 (s, 9H)。

【0530】 步驟e：在-78°C下在N₂下向(5Z)-5-[(R)-第三丁基亞磺醯基]亞胺基-2-甲氧基-螺[7H-環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯（3.00 g，6.89 mmol）在THF（21 mL）中的混合物中添加DIBAL-H（1 M，27.5 mL，27.5 mmol）。將混合物在-78°C下攪拌45 min。將反應混合物倒入水（200 mL）中。將水相用乙酸乙酯萃取。將合併的有機層經Na₂SO₄乾燥，過濾並且在減壓下濃縮。將粗產物用石油醚/乙酸乙酯 = 30/1在室溫下磨碎，過濾並且將濾餅在減壓下乾燥以得到呈白色固體的(5S)-5-[(R)-第三丁基亞磺醯基]胺基]-2-甲氧基-螺[5,7-二氫環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯（2.27 g，5.14 mmol）。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.52 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.58 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.42 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.99-4.11 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.50 (s, 1H), 2.92-2.99 (m, 3H), 2.72-2.80 (m, 1H), 1.52-1.76 (m, 2H), 1.46 (s, 1H), 1.41 (s, 9H), 1.27-1.39 (m, 1H), 1.25 (s, 9H)。LCMS *m/z* [M+H]⁺ = 338.2。

【0531】 步驟f：在0°C下向(5S)-5-[(R)-第三丁基亞磺醯基]胺基]-2-甲氧基-螺[5,7-二氫環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯（0.5 g，1.1 mmol）在二氯甲烷（10 mL）中添加TFA（0.78 mL，10.5 mmol）。將混合物在室溫下攪拌6 h。添加二氯甲烷（10 mL）和水（20 mL），用35% NaOH水溶液將水相的pH值調節至11-12並且將混合物在疏水筒柱上過濾（液/液萃取柱，Radleys®）並且然後

在真空中濃縮以得到呈白色固體的(R)-N-[(5S)-2-甲氧基螺[5,7-二氫環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺（0.36 g，1.07 mmol），其不經進一步純化而使用。

實例i-44.中間體B-35 ((R)-N-[(5S)-2-(二氟甲基)螺[5,7-二氫環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺)



【0532】 步驟a：在室溫下在Ar下向5-側氧基-2-(四氫吡喃-2-基氧基甲基)螺[7H-環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯（0.79 g，1.9 mmol）在Ti(OEt)₄（1.7 mL）和Me-THF（2.3 mL）中的溶液中添加(R)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺（0.47 g，3.8 mmol）。將反應在100°C下攪拌18 h。將殘餘物吸收到水和二氯甲烷中並且將混合物在疏水筒柱上過濾（液/液萃取柱，Radleys®）並且然後在真空中濃縮。將殘餘物通過柱層析法純化（SiO₂，環己烷/乙酸乙酯 = 1/0至0/1）以得到呈黃色固體的(5Z)-5-[(R)-第三丁基亞磺醯基]亞胺基-2-(四氫吡喃-2-基氧基甲基)螺[7H-環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯（0.85 mg，粗品），其不經進一步純化而使用。

【0533】 步驟b：在-78°C下在Ar下向粗(5Z)-5-[(R)-第三丁基亞磺醯基]亞胺基-2-(四氫吡喃-2-基氧基甲基)螺[7H-環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯（0.58 g）在乾THF（15 mL）中的溶液中逐滴添加DIBAL-H（在甲苯中1 M，3.1

mL, 3.1 mmol)。將混合物在-78°C下攪拌2 h。添加羅謝爾鹽飽和水溶液並且然後添加乙酸乙酯，允許將混合物溫熱至室溫並且攪拌2 h。分離有機層並且將水相用乙酸乙酯萃取兩次。將合併的有機相用鹽水洗滌，用無水Na₂SO₄乾燥，過濾並且在真空下濃縮。將殘餘物通過柱層析法純化(SiO₂, 環己烷/乙酸乙酯 = 1/0至0/1)以得到呈灰白色泡沫的(5S)-5-[[*(R)*-第三丁基亞磺醯基]胺基]-2-(四氫吡喃-2-基氧基甲基)螺[5,7-二氫環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯(0.58 g, 1.11 mmol)。LCMS *m/z* [M+H]⁺ = 522.4。

【0534】步驟c：將給出的(5S)-5-[[*(R)*-第三丁基亞磺醯基]胺基]-2-(四氫吡喃-2-基氧基甲基)螺[5,7-二氫環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯(0.56 g, 1.11 mmol)和對甲苯磺酸一水合物(43 mg, 0.25 mmol)在甲醇(5.5 mL)中的混合物在60°C下攪拌16 h。添加對甲苯磺酸一水合物(38 mg, 0.17 mmol)並且將混合物在70°C下攪拌4 h並且然後在真空下濃縮。將殘餘物吸收到乙酸乙酯和NaHCO₃飽和水溶液中，分離有機層並且然後用鹽水洗滌，用無水Na₂SO₄乾燥，過濾並且在真空下濃縮以得到呈灰白色固體的(5S)-5-[[*(R)*-第三丁基亞磺醯基]胺基]-2-(羥基甲基)螺[5,7-二氫環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯(0.45 g, 粗品)，其不經進一步純化而使用。

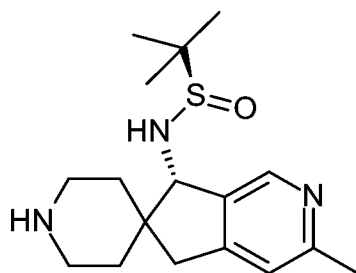
【0535】步驟d：在0°C下在Ar下向(5S)-5-[[*(R)*-第三丁基亞磺醯基]胺基]-2-(羥基甲基)螺[5,7-二氫環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯(0.45 g, 粗品)在DCM(10 mL)中的溶液中添加戴斯馬丁氧化劑(0.65 g, 1.5 mmol)。將反應在室溫下攪拌3 h。將混合物倒入20%亞硫酸鈉水溶液中並且然後攪拌30 min。分離有機層並且然後用NaHCO₃飽和水溶液、鹽水洗滌，用無水Na₂SO₄乾燥，過濾並且在真空下濃縮以得到呈灰白色泡沫的(5S)-5-[[*(R)*-第三丁基亞磺醯基]

基]胺基]-2-甲醯基-螺[5,7-二氫環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯 (0.45 g, 粗品), 其不經進一步純化而使用。

【0536】 步驟e: 在-20°C下在Ar下向(5S)-5-[(R)-第三丁基亞磺醯基]胺基]-2-甲醯基-螺[5,7-二氫環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯 (445 mg, 粗品) 在二氯甲烷 (10 mL) 中的溶液中逐滴添加DAST (0.67 mL, 5.1 mmol)。允許將混合物緩慢溫熱至0°C (在大約2 h內), 將混合物冷卻至0°C並且緩慢添加NaHCO₃飽和水溶液。添加二氯甲烷並且分離有機層。將水相用二氯甲烷萃取。將合併的有機相用鹽水洗滌, 用無水Na₂SO₄乾燥, 過濾並且在真空下濃縮以得到呈米色半固體的(5S)-5-[(R)-第三丁基亞磺醯基]胺基]-2-(二氟甲基)螺[5,7-二氫環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯和副產物 (0.46 g, 粗品) 的約1/1混合物, 其不經進一步純化而使用。

【0537】 步驟f: 在0°C下向在二氯甲烷 (7 mL) 中的先前獲得的混合物 (0.46 g, 粗品) 中添加TFA (1.1 mL, 14 mmol)。將混合物在室溫下攪拌2 h。添加二氯甲烷 (5 mL) 和35% NaOH水溶液並且分離有機層。將水相用二氯甲烷萃取。將合併的有機相用鹽水洗滌, 用無水Na₂SO₄乾燥, 過濾並且在真空下濃縮以得到呈棕色泡沫的含有(R)-N-[(5S)-2-(二氟甲基)螺[5,7-二氫環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺 (0.36 g, 粗品) 的混合物, 其不經進一步純化而使用。

實例i-45.中間體B-36 ((R)-2-甲基-N-[(7S)-3-甲基螺[5,7-二氫環戊[c]吡啶-6,4'-哌啶]-7-基]丙烷-2-亞磺醯胺)



【0538】 步驟a：在-78°C下向4-氨基吡啶-1-甲酸第三丁酯（4.74 g，21.4 mmol）在THF（79 mL）中的溶液中逐滴添加LDA（用n-BuLi（在己烷中2.5 M，9 mL）和二異丙胺（3.18 mL）在THF（3.2 mL）中新鮮製備）。然後將混合物在此溫度下攪拌1 h，並且逐滴添加4-溴-5-(溴甲基)-2-甲基-吡啶（3.15 g，11.9 mmol）在THF（20 mL）中的溶液。將所得混合物在-78°C下攪拌30 min，然後允許達到室溫過夜。將反應混合物通過添加NH₄Cl水溶液（100 mL）在0°C下淬滅，並且用EtOAc（50 mL * 3）萃取。將合併的有機層用鹽水（50 mL）洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾並且在減壓下濃縮。將殘餘物通過柱層析法純化（SiO₂，庚烷/乙酸乙酯 = 9/1至7/3）以得到呈淡黃色油狀物的4-[(5-溴-2-甲基-4-吡啶基)甲基]-4-氨基-吡啶-1-甲酸第三丁酯（1.75 g，4.31 mmol）。LCMS m/z [M+H]⁺ 394.2。

【0539】 步驟b：將4-[(5-溴-2-甲基-4-吡啶基)甲基]-4-氨基-吡啶-1-甲酸第三丁酯（2.85 g，7.23 mmol）、DIPEA（5.05 mL，28.9 mmol）、Pd(AmPhos)₂Cl₂（384 mg，0.54 mmol）在DMA/H₂O 9/1（153 mL）中的混合物用Ar脫氣，然後將混合物在130°C下攪拌18 h。添加水（150 mL）和乙酸乙酯（200 mL），分離水層並且然後用乙酸乙酯（200 mL）萃取。將合併的有機層用水洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾並且在減壓下濃縮。將殘餘物通過柱層析法純化（SiO₂，庚烷/乙酸乙酯 = 65/35）以提供粗產物，將其在iPr₂O（40 mL）和乙腈（3 mL）中磨碎，

冰凍並且過濾以得到3-甲基-7-側氧基-螺[5H-環戊[c]吡啶-6,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯 (400 mg, 1.26 mmol)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.76 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 3.91-3.95 (m, 2H), 3.11 (s, 2H), 2.97 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 1.54-1.62 (m, 2H), 1.29-1.42 (m, 11 H)。LCMS *m/z* [M+H]⁺ 317.3.

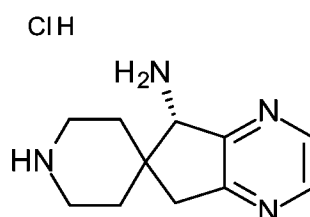
【0540】 步驟c：向3-甲基-7-側氧基-螺[5H-環戊[c]吡啶-6,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯 (396 mg, 1.25 mmol) 在2-MeTHF (10 mL) 中的溶液中添加Ti(OEt)₄ (67%純，含有33% TiO₂, 1.6 mL, 5.0 mmol) 和(*R*)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺 (310 mg, 2.5 mmol)。將混合物在90°C下攪拌16 h。添加乙酸乙酯 (70 mL) 並且然後添加鹽水 (3 mL)。將混合物在室溫下攪拌5 min，在矽藻土上過濾並且然後在減壓下濃縮。將殘餘物吸收到Et₂O (50 mL) 中並且將有機層用鹽水 (20 mL * 3) 洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾並且在減壓下濃縮。將粗產物用iPr₂O (10 mL) 磨碎，冰凍並且過濾以得到呈白色粉末的(7*Z*)-7-[(*R*)-第三丁基亞磺醯基]亞胺基-3-甲基-螺[5H-環戊[c]吡啶-6,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯 (439 mg, 1.05 mmol)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.30 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 3.93-3.96 (m, 2H), 3.13 (s, 2H), 2.83-2.98 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.62-1.81 (m, 2H), 1.41-1.59 (m, 11H), 1.23 (s, 9 H)。LCMS *m/z* [M+H]⁺ 420.6。

【0541】 步驟d：在-78°C下在N₂下向(7*Z*)-7-[(*R*)-第三丁基亞磺醯基]亞胺基-3-甲基-螺[5H-環戊[c]吡啶-6,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯 (435 mg, 1.05 mmol) 在THF (25 mL) 中的溶液中逐滴添加DIBAL-H (在甲苯中1 M, 4.1 mL, 4.1 mmol)。將所得混合物在-78°C下攪拌2 h。在-65°C下添加乙酸乙酯 (35 mL)，然後添加1 M羅謝爾鹽水溶液 (6 mL)，將反應混合物在室溫下攪拌1 h並且然後在減壓下濃縮。將殘餘物吸收到乙酸乙酯 (25 mL) 和鹽水 (25 mL) 中，分離有機層

並且然後經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並且在減壓下濃縮。將粗產物用 iPr_2O (25 mL) 磨碎，冰凍並且過濾以得到呈白色粉末的(7S)-7-[[R]-第三丁基亞磺醯基]胺基]-3-甲基-螺[5,7-二氫環戊[c]吡啶-6,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯 (378 mg, 0.9 mmol)。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.28 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 5.66 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 4.43 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 3.80-3.84 (m, 2H), 2.88-3.02 (m, 3H), 2.63 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 2.43 (m, 3H), 1.77-1.82 (m, 1H), 1.56-1.61 (m, 1H), 1.40 (s, 9H), 1.19 (s, 9H)。LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 422.4。

【0542】步驟e：在室溫下向(7S)-7-[[R]-第三丁基亞磺醯基]胺基]-3-甲基-螺[5,7-二氫環戊[c]吡啶-6,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯 (375 mg, 0.89 mmol) 在二氯甲烷 (3 mL) 中添加TFA (0.7 mL, 8.9 mmol)。將混合物攪拌2 h。將反應混合物用二氯甲烷 (10 mL) 稀釋並且將混合物倒入2 N NaOH水溶液 (15 mL) 中。將混合物在疏水PTFE筒柱上過濾 (液/液萃取柱, Radleys®) 並且然後在真空中濃縮以得到呈白色固體的粗(R)-2-甲基-N-[(7S)-3-甲基螺[5,7-二氫環戊[c]吡啶-6,4'-哌啶]-7-基]丙烷-2-亞磺醯胺 (289 mg)，其不經進一步純化而使用。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.28 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 5.58 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 4.35 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 2.96 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 2.84-2.87 (m, 2H), 2.60-2.72 (m, 3H), 2.42 (s, 3H), 1.72-1.79 (m, 1H), 1.53-1.64 (m, 1H), 1.41-1.48 (m, 1H), 1.19 (s, 10 H)。LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 322.3。

實例i-46.中間體B-37 ((5S)-螺[5,7-二氫環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-胺鹽酸鹽)



【0543】 步驟a：在-78°C下向用nBuLi（在己烷中2.5 M，57 mL）和在THF（380 mL）中的二異丙胺（19.5 mL）新鮮製備的LDA的溶液中逐滴添加2-溴吡啶（10 g，62.9 mmol）在THF（20 mL）中的溶液。添加後，將混合物在此溫度下攪拌30 min，並且逐滴添加二甲基甲醯胺（12.1 mL，157 mmol）。將所得混合物在-78°C下攪拌2 h。在此溫度下，逐滴添加甲醇（150 mL）並且將反應混合物攪拌10 min並且然後分批添加NaBH₄（4.76 g，126 mmol）。然後允許將溫度溫熱至0°C持續1 h。將反應混合物通過添加NH₄Cl水溶液（1000 mL）在0°C下淬滅，並且用EtOAc（500 mL * 3）萃取。將合併的有機層用鹽水（300 mL）洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾並且在減壓下濃縮。將殘餘物通過柱層析法純化（SiO₂，用二氯甲烷洗脫）以得到呈黃色固體的(3-溴吡啶-2-基)甲醇(4.04 g, 21.4 mmol)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.69 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 8.41 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 5.42 (t, *J* = 4.0 Hz, 1H), 4.65 (d, *J* = 4.0 Hz, 1 H)。 LCMS *m/z* [M+H]⁺ 191.0。

【0544】 步驟b：在0°C下向(3-溴吡啶-2-基)甲醇（8 g，42.3 mmol）在Et₂O（200 mL）中的溶液中逐滴添加三溴化磷（4.4 mL，46.5 mmol）。將反應混合物在回流下攪拌4 h。將反應混合物冷卻至室溫並且倒入碳酸氫鈉飽和溶液（200 mL）中並且用二氯甲烷（200 mL * 2）萃取。將合併的有機相經Na₂SO₄乾燥，過濾並且在減壓下濃縮。將殘餘物通過柱層析法純化（SiO₂，庚烷/乙酸乙酯 9/1）以得到呈粉色固體的2-溴-3-(溴甲基)吡啶（7.2 g，29 mmol）。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.65 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.47 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.77 (s, 2 H)。 LCMS *m/z* [M+H]⁺ 252.9。

【0545】 步驟c：在-78°C下在惰性氣氛下向1-(第三丁氧基羰基)-4-哌啶甲酸乙酯（6.74 g，26.2 mmol）在乾THF（200 mL）中的溶液中逐滴添加LDA（在

THF中1 M，33.3 mL，33.3 mmol）。添加後，將混合物在此溫度下攪拌1 h，並且逐滴添加2-溴-3-(溴甲基)吡啶（6 g，23.8 mmol）在THF（30 mL）中的溶液。將所得混合物在-78°C下攪拌30 min，然後允許達到室溫過夜。將反應混合物通過添加NH₄Cl水溶液（450 mL）在0°C下淬滅，並且用EtOAc（150 mL * 3）萃取。將合併的有機層用鹽水（150 mL）洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾並且在減壓下濃縮。將殘餘物通過柱層析法純化（SiO₂，庚烷/乙酸乙酯 = 7/3）以得到呈棕色油狀物的1-O-第三丁基4-O-乙基4-[(3-溴吡啶-2-基)甲基]哌啶-1,4-二甲酸酯（7.74 g，18.1 mmol）。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.57 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 8.34 (d, *J* = 4 Hz, 1H), 4.03 (q, *J* = 8 Hz, 1H), 3.66-3.71 (m, 2H), 3.22 (s, 2H), 2.90-3.02 (m, 2H), 1.96-2.00 (m, 2H), 1.54-1.61 (m, 2H), 1.39 (s, 9H), 1.06 (t, *J* = 8 Hz, 3 H)。LCMS *m/z* [M+H-BoC]⁺ 330.0。

【0546】步驟d：在-78°C下在惰性氣氛下向1-O-第三丁基4-O-乙基4-[(3-溴吡啶-2-基)甲基]哌啶-1,4-二甲酸酯（7.74 g，18.1 mmol）在無水THF（350 mL）中的溶液中逐滴添加*n*-BuLi溶液（在己烷中2.5 M，13 mL，32.5 mmol）。將反應混合物溫熱至-10°C並且在此溫度下攪拌3 h。在室溫下將反應混合物通過添加飽和NH₄Cl（500 mL）在室溫下淬滅並且用EtOAc（200 mL * 3）萃取。將合併的有機層用鹽水（50 mL * 3）洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾並且在減壓下濃縮。將殘餘物通過2次相繼的柱層析法（SiO₂，乙酸乙酯/甲醇 = 98/2）並且然後（SiO₂，庚烷/乙酸乙酯 = 7/3）純化以得到呈橙色油狀物的5-側氧基螺[7H-環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯（3.54 g，10.9 mmol）。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.76 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.54 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 3.91-3.95 (m, 2H), 3.23 (s, 2H), 2.97-3.05 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 1.60-1.68 (m, 2H), 1.51-1.54 (m, 2H), 1.43 (s, 9 H)。

LCMS m/z [M+H-57-18] 230.0。

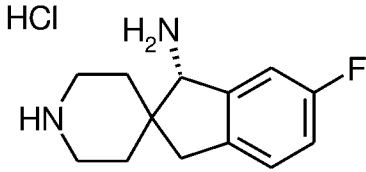
【0547】 步驟e：向5-側氧基螺[7H-環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯（3.54 g，11.7 mmol）在2-MeTHF（60 mL）中的溶液中添加Ti(OEt)₄（67%純，含有33% TiO₂，14.6 mL，46.7 mmol）和(R)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺（2.83 g，23.3 mmol）。將混合物在90°C下攪拌16 h。添加乙酸乙酯（300 mL）並且然後添加鹽水（5 mL）。將混合物在室溫下攪拌5 min，在矽藻土上過濾並且然後在減壓下濃縮。將殘餘物吸收到Et₂O（100 mL）中並且將有機層用鹽水（40 mL * 3）洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾並且在減壓下濃縮。將粗產物通過柱層析法純化（SiO₂，用乙酸乙酯洗脫）以得到呈橙色固體的(5Z)-5-[(R)-第三丁基亞磺醯基]亞胺基螺[7H-環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯（1.2 g，3.0 mmol）。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.83 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 8.54 (d, *J* = 4 Hz, 1H), 3.93-4.00 (m, 2H), 3.26 (s, 2H), 2.90-3.09 (m, 2H), 1.79-1.86 (m, 2H), 1.67-1.74 (m, 2H), 1.58-1.64 (m, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.17 (s, 9 H)。LCMS m/z [M+H]⁺ 407.3。

【0548】 步驟f：在-78°C下在N₂下向(5Z)-5-[(R)-第三丁基亞磺醯基]亞胺基螺[7H-環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯（745 mg，1.8 mmol）在THF（18 mL）中的溶液中逐滴添加DIBAL-H（在甲苯中1 M，3.6 mL，3.6 mmol）。將所得混合物在-78°C下攪拌1.5 h。添加羅謝爾鹽飽和水溶液（30 mL）並且然後添加乙酸乙酯（20 mL），將混合物在室溫下攪拌2 h。分離水層並且用乙酸乙酯（20 mL）萃取。將合併的有機相用鹽水（20 mL）洗滌，經過Na₂SO₄，過濾並且在減壓下濃縮以得到呈棕色蠟狀物的(5S)-5-[(R)-第三丁基亞磺醯基]胺基螺[5,7-二氫環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯（790 mg，粗品）。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.42 (m, 2H), 5.76 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 4.46 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H),

3.81-3.84 (m, 2H), 2.79-3.12 (m, 4H), 1.50-1.78 (m, 2H), 1.41 (s, 9H), 1.26 (m, 10 H)。
LCMS m/z [M+H]⁺ 409.4。

【0549】 步驟g：在0°C下向(5S)-5-[[*(R)*-第三丁基亞磺基]胺基]螺[5,7-二氫環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯(752 mg, 1.84 mmol)在甲醇(20 mL)中的溶液中添加HCl溶液(在二噁烷中4 M, 4.6 mL, 18.4 mmol)。將混合物在室溫下攪拌18 h並且然後在真空下濃縮。將殘餘物在乙腈中磨碎，將固體過濾並且然後用乙醚洗滌以得到呈黑色固體的(5S)-螺[5,7-二氫環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-胺鹽酸鹽(476 mg, 粗品)，其不經進一步純化而使用。

實例i-47.中間體B-38 ((1S)-6-氟螺[茚滿-2,4'-哌啶]-1-胺鹽酸鹽)



【0550】 步驟a：在-78°C下向1-boc-4-氨基哌啶(4.09 g, 18.48 mmol)在四氫呋喃(70 mL)中的溶液中逐滴添加LDA(1 M四氫呋喃/己烷, 19.32 mL, 19.32 mmol)。添加後，將混合物在相同溫度下攪拌1 h，並且逐滴添加2-溴-4-氟苯甲基溴(4.5 g, 16.8 mmol)在THF(20 mL)中的溶液。將所得混合物在-78°C下攪拌30 min，然後允許達到室溫過夜並且然後通過添加氯化銨飽和溶液(100 mL)淬滅。添加乙酸乙酯(200 mL)並且將混合物傾析。將有機層用水(5 x 250 mL)、鹽水(20 mL)洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾並且在減壓下濃縮。將殘餘物通過柱層析法純化(SiO₂, 庚烷/乙酸乙酯=100/0至80/20)以得到呈白色固體的4-[(2-溴-4-氟-苯基)甲基]-4-氨基-哌啶-1-甲酸第三丁酯第三丁基(5.75 g, 14.12 mmol)。LCMS m/z [M+H]⁺ = 397。

【0551】 步驟b：將4-[(2-溴-4-氟-苯基)甲基]-4-氰基-哌啶-1-甲酸第三丁酯 (5.0 g, 12.59 mmol)、DIPEA (7.1 mL, 50.34 mmol)、Pd(AmPhos)₂Cl₂ (0.45 g, 0.63 mmol) 在DMA (250 mL) 和H₂O (5 mL) 中的混合物用Ar脫氣10 min，然後將混合物在120°C下攪拌18 h。將反應冷卻至室溫，添加水(500 mL)和EtOAc (500 mL)。分離有機層並且將水層用EtOAc萃取。將合併的有機層用水、鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾並且在減壓下濃縮。將殘餘物通過柱層析法純化(SiO₂，庚烷/乙酸乙酯 = 100/0至75/25) 以得到呈米色固體的6-氟-1-側氧基-螺[茛滿-2,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯 (3.46 g, 10.8 mmol)。LCMS m/z [M+H]⁺ = 320。

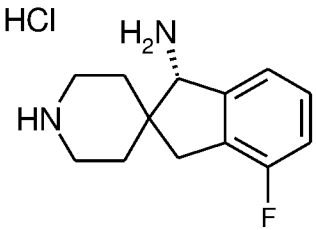
【0552】 步驟c：將6-氟-1-側氧基-螺[茛滿-2,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯(2 g, 6.26 mmol)、(R)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺 (1.52 g, 12.52 mmol) 和四乙氧基鈦 (5.71 g, 25.05 mmol) 的混合物在100°C下攪拌15 h。將混合物用二氯甲烷 (150 mL) 和水(140 mL)稀釋。攪拌3 h後，通過過濾除去鹽並且用二氯甲烷(100 mL)洗滌。將有機層用鹽水 (100 mL) 洗滌，經MgSO₄乾燥並且在減壓下濃縮以得到呈黃色固體的(1Z)-1-[(R)-第三丁基亞磺醯基]亞胺基-6-氟-螺[茛滿-2,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯 (2.6 g, 6.2 mmol)，其不經進一步純化而使用。

【0553】 步驟d：在-65°C下在Ar下向(1Z)-1-[(R)-第三丁基亞磺醯基]亞胺基-6-氟-螺[茛滿-2,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯 (2.6 g, 6.2 mmol) 在乾THF (30 mL) 中的溶液中逐滴添加DIBAL-H (在甲苯中1 M, 30 mL, 30 mmol)。將混合物在-65°C下攪拌45 min並且然後添加羅謝爾鹽飽和水溶液(60 mL)和水(20 mL)，允許將混合物溫熱至室溫並且攪拌40 min。將混合物用乙酸乙酯 (200 mL) 萃取。將合併的有機相用羅謝爾鹽飽和水溶液 (2 x 50 mL)、鹽水 (100 mL) 洗滌，用無水MgSO₄乾燥，過濾並且在真空下濃縮。將殘餘物通過柱層析法純化

(SiO₂, 庚烷/乙酸乙酯 = 100/0至50/50) 為呈白色固體的(1S)-1-[[*(R)*-第三丁基亞磺基]胺基]-6-氟-螺[茛滿-2,4'-吡啶]-1'-甲酸第三丁酯 (1.75 g, 4.12 mmol)。
LCMS m/z [M+H]⁺ = 425。

【0554】 步驟e: 將(1S)-1-[[*(R)*-第三丁基亞磺基]胺基]-6-氟-螺[茛滿-2,4'-吡啶]-1'-甲酸第三丁酯(1.155 g, 2.72 mmol)和HCl溶液(在乙醇中2.5 N, 30 mL, 75 mmol) 的混合物在室溫下攪拌3 h並且然後在減壓下濃縮。將殘餘物溶解在甲醇 (50 mL) 中並且將溶液在減壓下濃縮。將此操作重複一次。將粗產物用乙酸乙酯 (50 mL) 和二異丙基醚 (50 mL) 磨碎。將固體過濾, 用二異丙基醚 (2 x 50 mL) 和戊烷 (50 mL) 洗滌以得到呈白色固體的(1S)-6-氟螺[茛滿-2,4'-吡啶]-1-胺鹽酸鹽 (1.45 g), 其不經進一步純化而使用。

實例i-48.中間體B-39 ((1S)-4-氟螺[茛滿-2,4'-吡啶]-1-胺鹽酸鹽)



【0555】 步驟a: 在-78°C下向1-boc-4-氨基吡啶 (3.9 g, 18 mmol) 在四氫呋喃(50 mL) 中的溶液中逐滴添加LDA(1 M四氫呋喃/己烷, 19 mL, 19 mmol)。添加後, 將混合物在相同溫度下攪拌1 h, 並且逐滴添加1-溴-2-(溴甲基)-3-氟-苯 (4.5 g, 17 mmol) 在THF(20 mL) 中的溶液。將所得混合物在-78°C下攪拌30 min, 然後允許達到室溫過夜並且通過添加氯化銨飽和溶液 (500 mL) 淬滅。添加乙酸乙酯 (400 mL) 並且將混合物傾析。將有機層用水 (5 x 250 mL)、鹽水 (200 mL) 洗滌, 經MgSO₄乾燥, 過濾並且在減壓下濃縮。將殘餘物通過柱層析法純化 (SiO₂, 庚烷/乙酸乙酯 = 100/0至80/20) 以得到呈無色油狀物的4-[(2-溴-6-氟-

苯基)甲基]-4-氰基-哌啶-1-甲酸第三丁酯 (5.7 g, 14 mmol)。LCMS m/z $[M+H]^+ = 397$ 。

【0556】 步驟b: 將4-氟-1-側氧基-螺[茛滿-2,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯 (3.8 g, 12 mmol)、DIPEA (7.1 mL, 50.34 mmol)、Pd(AmPhos)₂Cl₂ (0.45 g, 0.63 mmol) 在DMA (250 mL) 和H₂O (5 mL) 中的混合物用Ar脫氣10 min, 然後將混合物在120°C下攪拌18 h。將反應冷卻至室溫, 添加水 (500 mL) 和EtOAc (500 mL)。分離有機層並且將水層用EtOAc萃取。將合併的有機層用水、鹽水洗滌, 經MgSO₄乾燥, 過濾並且在減壓下濃縮。將殘餘物通過柱層析法純化 (SiO₂, 庚烷/乙酸乙酯 = 100/0至75/25) 以得到呈米色固體的4-氟-1-側氧基-螺[茛滿-2,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯 (3.8 g, 12 mmol)。LCMS m/z $[M+H]^+ = 320$ 。

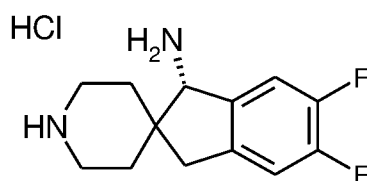
【0557】 步驟c: 將4-氟-1-側氧基-螺[茛滿-2,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯 (1010 mg, 3.16 mmol)、(R)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺 (766 mg, 6.32 mmol) 和四乙氧基鈦 (2.88 g, 12.65 mmol) 的混合物在100°C下攪拌15 h。將混合物用二氯甲烷和水稀釋。通過過濾除去鹽並且用二氯甲烷洗滌。將有機層用鹽水洗滌, 經MgSO₄乾燥並且在減壓下濃縮以得到呈固體的(1Z)-1-[(R)-第三丁基亞磺醯基]亞胺基-4-氟-螺[茛滿-2,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯 (1.33 g, 3.15 mmol), 其不經進一步純化而使用。LCMS m/z $[M+H]^+ = 423$ 。

【0558】 步驟d: 在-65°C下在Ar下向(1Z)-1-[(R)-第三丁基亞磺醯基]亞胺基-4-氟-螺[茛滿-2,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯 (1330 mg, 3.15 mmol) 在乾THF (22 mL) 中的溶液中逐滴添加DIBAL-H (在甲苯中1 M, 15.1 mL, 15.1 mmol)。將混合物在-65°C下攪拌45 min並且然後添加羅謝爾鹽飽和水溶液 (60 mL) 和水 (20 mL), 允許將混合物溫熱至室溫並且攪拌40 min。將混合物用乙酸乙酯 (200 mL) 萃

取。將合併的有機相用羅謝爾鹽飽和水溶液（2 x 50 mL）、鹽水（100 mL）洗滌，用無水MgSO₄乾燥，過濾並且在真空下濃縮。將殘餘物溶解在二異丙基醚中。添加二氧化矽（3 g），將懸浮液攪拌1 h，過濾並且用乙酸乙酯（50 mL）洗滌。將濾液在減壓下濃縮以得到呈白色固體的((1S)-1-[[R)-第三丁基亞磺醯基]胺基]-4-氟-螺[茛滿-2,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯（1.32 g，3.11 mmol）。LCMS m/z [M+H]⁺ = 425。

【0559】 步驟e：將(1S)-1-[[R)-第三丁基亞磺醯基]胺基]-4-氟-螺[茛滿-2,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯（1.32 g，3.11 mmol）和HCl溶液（在乙醇中2.5 N，30 mL，75 mmol）的混合物在室溫下攪拌3 h並且在減壓下濃縮。將殘餘物溶解在甲醇（50 mL）中並且將溶液在減壓下濃縮。將此操作重複一次。將粗產物用乙酸乙酯（50 mL）和二異丙基醚（50 mL）磨碎。將固體過濾，用二異丙基醚（2 x 50 mL）和戊烷（50 mL）洗滌以得到呈白色固體的(1S)-4-氟螺[茛滿-2,4'-哌啶]-1-胺鹽酸鹽（0.985 g，粗品），其不經進一步純化而使用。

實例i-49.中間體B-40 ((1S)-5,6-二氟螺[茛滿-2,4'-哌啶]-1-胺鹽酸鹽)



【0560】 步驟a：在-70°C下向1-boc-4-氰基哌啶（1.54 g，7.31 mmol）在四氫呋喃（10 mL）中的溶液中逐滴添加LDA（2 M四氫呋喃/己烷，3.82 mL，7.64 mmol）。添加後，將混合物在相同溫度下攪拌1 h，並且逐滴添加1-溴-2-(溴甲基)-3-氟-苯（2 g，6.65 mmol）在THF（20 mL）中的溶液。將所得混合物在-70°C下攪拌30 min，然後允許達到室溫過夜，通過添加氯化鈉飽和溶液淬滅並且用乙酸乙

酯萃取。將合併的有機層經MgSO₄乾燥，過濾並且在減壓下濃縮。將殘餘物通過柱層析法純化（SiO₂，庚烷/乙酸乙酯 = 100/0至70/30）以得到4-[(2-溴-4,5-二氟-苯基)甲基]-4-氰基-哌啶-1-甲酸第三丁酯（970 mg，2.34 mmol）。LCMS m/z [M-Boc+H]⁺ = 315。

【0561】 步驟b：將4-[(2-溴-4,5-二氟-苯基)甲基]-4-氰基-哌啶-1-甲酸第三丁酯（970 mg，2.34 mmol）、DIPEA（1.3 mL，9.34 mmol）、Pd(AmPhos)₂Cl₂（83 mg，0.117 mmol）在DMA（25 mL）和H₂O（1 mL）中的混合物用Ar脫氣10 min，然後將混合物在120°C下攪拌18 h。將反應冷卻至室溫，添加水（50 mL）和EtOAc（50 mL）。分離有機層並且將水層用EtOAc萃取。將合併的有機層用水、鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾並且在減壓下濃縮。將殘餘物通過柱層析法純化（SiO₂，庚烷/乙酸乙酯 = 100/0至75/25）以得到5,6-二氟-1-側氧基-螺[茛滿-2,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯（150 mg）。

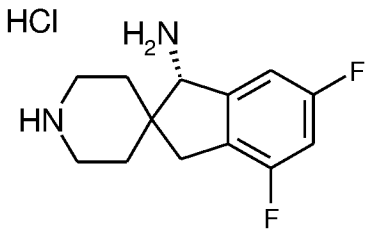
【0562】 步驟c：將5,6-二氟-1-側氧基-螺[茛滿-2,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯（150 mg，0.444 mmol）、(R)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺（108 mg，0.889 mmol）和四乙氧基鈦（1014 mg，4.45 mmol）的混合物在100°C下攪拌15 h。將混合物用二氯甲烷（50 mL）和水（100 mL）稀釋。攪拌1 h後，通過過濾除去鹽並且用二氯甲烷（50 mL）洗滌。將有機層用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥並且在減壓下濃縮。將殘餘物通過層析法純化（SiO₂，庚烷/乙酸乙酯 = 100/0至70/30）以得到呈黃色固體的(1Z)-1-[(R)-第三丁基亞磺醯基]亞胺基-5,6-二氟-螺[茛滿-2,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯（144 mg，0.327 mmol）。LCMS m/z [M+H]⁺ = 441。

【0563】 步驟d：在-65°C下在Ar下向(1Z)-1-[(R)-第三丁基亞磺醯基]亞胺基-5,6-二氟-螺[茛滿-2,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯（144 mg，0.326 mmol）在乾THF

(10 ml) 中的溶液中逐滴添加DIBAL-H (在甲苯中1 M, 1.57 mL, 1.57 mmol) 。將混合物在-65°C下攪拌1 h並且然後添加羅謝爾鹽飽和水溶液 (60 mL) 和水 (20 mL) , 允許將混合物溫熱至室溫並且攪拌1 h 。將混合物用乙酸乙酯 (30 mL) 萃取。將合併的有機相用羅謝爾鹽飽和水溶液 (2 x 50 mL) 、鹽水 (100 mL) 洗滌, 用無水MgSO₄乾燥, 過濾並且在真空下濃縮。將殘餘物通過柱層析法純化 (SiO₂, 庚烷/乙酸乙酯 = 100/0至80/20) 為呈黃色固體的(1S)-1-[(R)-第三丁基亞磺基]胺基]-5,6-二氟-螺[茛滿-2,4'-吡啶]-1'-甲酸第三丁酯 (120 mg, 0.27 mmol) 。 LCMS m/z [M+H]⁺ = 443 。

【0564】 步驟e : 將(1S)-1-[(R)-第三丁基亞磺基]胺基]-5,6-二氟-螺[茛滿-2,4'-吡啶]-1'-甲酸第三丁酯 (120 mg, 0.271 mmol) 和HCl溶液 (在二噁烷中4 N, 5 mL, 20 mmol) 的混合物在室溫下攪拌15 h並且在減壓下濃縮。將粗產物用二異丙基醚磨碎。將固體過濾以得到呈黃色固體的(1S)-5,6-二氟螺[茛滿-2,4'-吡啶]-1-胺鹽酸鹽 (85 mg) , 其不經進一步純化而使用。

實例i-50.中間體B-41 ((1S)-4,6-二氟螺[茛滿-2,4'-吡啶]-1-胺鹽酸鹽)



【0565】 步驟a : 在-70°C下向N-boc-吡啶-4-甲酸乙酯 (5 g, 19.43 mmol) 在四氫呋喃 (75 mL) 中的溶液中逐滴添加LDA (2 M四氫呋喃/己烷, 11.66 mL, 23.32 mmol) 。添加後, 將混合物在相同溫度下攪拌1 h, 並且逐滴添加2,4-二氟苯甲基溴 (4.22 g, 20.4 mmol) 在THF (20 mL) 中的溶液。將所得混合物在-70°C下攪拌30 min, 然後允許達到室溫過夜, 通過添加氯化鈉飽和溶液 (500 mL)

淬滅。添加乙酸乙酯（700 mL）和水（200 mL）並且將混合物傾析。將有機層用水（500 mL）、鹽水（2 x 500 mL）洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾並且在減壓下濃縮。將殘餘物通過柱層析法純化（SiO₂，庚烷/二異丙基醚 = 100/0至50/50）以得到呈淺黃色油狀物的O1-第三丁基O4-乙基4-[(2,4-二氟苯基)甲基]哌啶-1,4-二甲酸酯（6.4 g，17 mmol）。LCMS m/z [M+H]⁺ = 384。

【0566】步驟b：將O1-第三丁基O4-乙基4-[(2,4-二氟苯基)甲基]哌啶-1,4-二甲酸酯（1.2 g，3.1 mmol）、氫氧化鈉溶液（5 N，10 mL，50 mmol）在乙醇（15 mL）中的混合物在回流下加熱20 h並且允許冷卻至室溫。在減壓下除去乙醇後，將混合物通過添加的溶液鹽酸（2 N，25 mL）酸化並且用二氯甲烷（50 mL）萃取。將有機層鹽水（40 mL）洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾並且在減壓下濃縮以得到呈米色固體的1-第三丁氧基羰基-4-[(2,4-二氟苯基)甲基]哌啶-4-甲酸（1.03 g，2.9 mmol）。LCMS m/z [M+H]⁺ = 356。

【0567】步驟c：將1-第三丁氧基羰基-4-[(2,4-二氟苯基)甲基]哌啶-4-甲酸（3.2 g，9 mmol）和亞硫醯氯（2.6 mL，36 mmol）在二氯甲烷（70 mL）中的溶液在室溫下攪拌1 h。添加更多亞硫醯氯（2.6 mL，36 mmol），攪拌在室溫下持續2 h並且將混合物在減壓下濃縮。將殘餘物溶解在二氯甲烷（70 mL）中。將溶液冷卻至0°C，添加氯化鋁（2.4 g，18 mmol）並且將混合物在室溫下攪拌15 h並且然後倒在冰（40 g）上。通過添加氫氧化鈉2 N鹼化至pH 10後，添加焦碳酸二第三丁酯（18 mmol，3.9 g）。將混合物在室溫下攪拌2 h。添加二氯甲烷（50 mL）並且將有機相用水（50 mL）、鹽水（100 mL）洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾並且在減壓下濃縮。將殘餘物通過柱層析法純化（SiO₂，庚烷/乙酸乙酯 = 100/0至80/20）以得到呈白色固體的4,6-二氟-1-側氧基-螺[茛滿-2,4'-哌啶]-1'-甲酸第三

丁酯 (650 mg, 1.84 mmol)。LCMS m/z $[M+H]^+ = 338$ 。

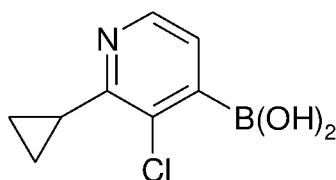
【0568】 步驟d：將4,6-二氟-1-側氧基-螺[茛滿-2,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯 (1.2 g, 3.6 mmol)、(R)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺 (0.86 g, 7.1 mmol) 和四乙氧基鈦 (3.2 g, 14 mmol) 的混合物在100°C下攪拌15 h。將混合物用二氯甲烷 (150 mL) 和水 (550 mL) 稀釋。攪拌3 h後，通過過濾除去鹽並且用二氯甲烷 (50 mL) 洗滌。將有機層用鹽水 (100 mL) 洗滌，經MgSO₄乾燥並且在減壓下濃縮以得到呈黃色固體的(1Z)-1-[(R)-第三丁基亞磺醯基]亞胺基-4,6-二氟-螺[茛滿-2,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯 (1.6 g, 3.6 mmol)，其不經進一步純化而使用。

【0569】 步驟e：在-65°C下在Ar下向(1Z)-1-[(R)-第三丁基亞磺醯基]亞胺基-4,6-二氟-螺[茛滿-2,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯 (1.6 g, 3.6 mmol) 在乾THF (30 mL) 中的溶液中逐滴添加DIBAL-H (在甲苯中1 M, 17 mL, 17 mmol)。將混合物在-65°C下攪拌45 min並且然後添加羅謝爾鹽飽和水溶液 (60 mL) 和水 (20 mL)，允許將混合物溫熱至室溫並且攪拌40 min。將混合物用乙酸乙酯 (200 mL) 萃取。將合併的有機相用羅謝爾鹽飽和水溶液 (2 x 50 mL)、鹽水 (100 mL) 洗滌，用無水MgSO₄乾燥，過濾並且在真空下濃縮。將殘餘物通過柱層析法純化 (SiO₂, 庚烷/乙酸乙酯 = 100/0至50/50) 以得到呈白色固體的(1S)-1-[(R)-第三丁基亞磺醯基]胺基-4,6-二氟-螺[茛滿-2,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯 (1.15 g, 2.6 mmol)。LCMS m/z $[M+H]^+ = 443$ 。

【0570】 步驟f：將(1S)-1-[(R)-第三丁基亞磺醯基]胺基-4,6-二氟-螺[茛滿-2,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯 (1.15 g, 2.6 mmol) 和HCl溶液 (在乙醇中2.5 N, 30 mL, 75 mmol) 的混合物在室溫下攪拌3 h並且然後在減壓下濃縮。將殘餘物溶解在甲醇 (50 mL) 中並且將溶液在減壓下濃縮。將此操作重複一次。將粗產

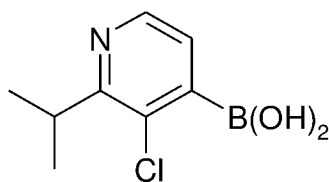
物用乙酸乙酯（50 mL）和二異丙基醚（50 mL）磨碎。將固體過濾，用二異丙基醚（2 x 50 mL）和戊烷（50 mL）洗滌以得到呈白色固體的(1S)-4,6-二氟螺[茛滿-2,4'-吡啶]-1-胺鹽酸鹽（745 mg，2.14 mmol），其不經進一步純化而使用。

實例i-51.中間體C-1 ((3-氯-2-環丙基-4-吡啶基)硼酸)



【0571】 在-78°C下向3-氯-2-環丙基-吡啶（1.04 g，6.7 mmol）在無水THF（5 mL）中的溶液中逐滴添加LDA（2 M，6.7 mL，13.4 mmol）。添加後，將混合物在-78°C下攪拌2 h並且然後逐滴添加硼酸三異丙酯（2.49 mL，10.8 mmol）。將混合物在-78°C下攪拌3 h並且然後允許溫熱至0°C。然後將混合物通過添加水（2.5 mL）淬滅。將混合物在室溫下攪拌1 h。添加水，然後添加1 N NaOH水溶液以使水相的pH值達到11-12。將水層用乙酸乙酯洗滌兩次。用5 N HCl水溶液將水相的pH值調節至pH 6。將水層用EtOAc萃取兩次。將合併的有機層用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾並且在減壓下濃縮。將殘餘物在乙醚中磨碎，過濾並且用乙醚洗滌以得到呈米色固體的(3-氯-2-環丙基-4-吡啶基)硼酸（507 mg，2.56 mmol）。

實例i-52.中間體C-2 ((3-氯-2-異丙基-4-吡啶基)硼酸)



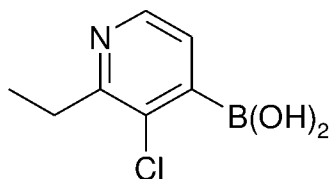
【0572】 步驟a：在0°C下向3-氯-2-氟-吡啶（600 mg，4.33 mmol）和2-甲基丙酸第三丁酯（750 mg，5.2 mmol）在無水甲苯（5 mL）中的溶液中逐滴添

加NaHMDS（在THF中1 M，6.5 mL，6.5 mmol）。30 min後，將混合物在室溫下攪拌16 h。添加濃NH₄Cl水溶液（20 mL）並且將水層用EtOAc萃取兩次。將合併的有機層用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾並且在減壓下濃縮。將殘餘物通過柱層析法純化（SiO₂，石油醚/乙酸乙酯 = 1/0至95/5）以得到呈無色油狀物的2-(3-氯-2-吡啶基)-2-甲基-丙酸第三丁酯（885 mg，3.46 mmol）。

【0573】 步驟b：將2-(3-氯-2-吡啶基)-2-甲基-丙酸第三丁酯（880 mg，3.44 mmol）和4-甲基苯磺酸一水合物（327 mg，1.72 mmol）在甲苯（6.9 mL）中的混合物在110°C下攪拌16 h。允許將混合物冷卻至室溫，然後添加乙酸乙酯。將有機相用1 N NaOH溶液洗滌，然後用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾並且在減壓下濃縮以得到呈黃色液體的3-氯-2-異丙基-吡啶（563 mg，粗品），其不經進一步純化而使用。

【0574】 步驟c：如針對中間體C-1所述，用3-氯-2-異丙基-吡啶（625 mg，粗品）開始進行類似程序以得到呈米色固體的(3-氯-2-異丙基-4-吡啶基)硼酸(332 mg，1.66 mmol)。

實例i-53.中間體C-3 ((3-氯-2-乙基-4-吡啶基)硼酸)



【0575】 步驟a：將3-氯-2-乙基-吡啶（3.0 g，22.81 mmol）、丙二酸二乙酯（4.15 mL，27.4 mmol）和碳酸銨（10.4 g，31.9 mmol）在DMSO（45 mL）中的混合物在90°C下攪拌16 h。允許將混合物冷卻至室溫，添加水（180 mL）並且將水層用EtOAc萃取兩次。將合併的有機層用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾並

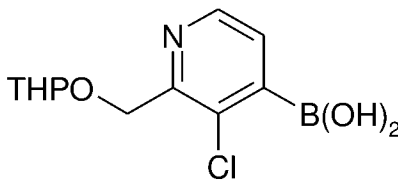
且在減壓下濃縮。將殘餘物通過柱層析法純化 (SiO_2 , 石油醚/乙酸乙酯 = 1/0至8/2) 以得到呈無色油狀物的2-(3-氯-2-吡啶基)丙二酸二乙酯(3.09 g, 11.4 mmol)。

【0576】 步驟b: 將2-(3-氯-2-吡啶基)丙二酸二乙酯3.09 g, 11.4 mmol)、甲基碘 (2.12 mL, 34.1 mmol) 和碳酸鉀 (3.9 g, 28.4 mmol) 在DMF (25 mL) 中的混合物在室溫下攪拌18 h。添加水 (100 mL) 並且將水層用EtOAc萃取兩次。將合併的有機層用鹽水洗滌, 經 Na_2SO_4 乾燥, 過濾並且在減壓下濃縮。將殘餘物通過柱層析法純化 (SiO_2 , 石油醚/乙酸乙酯 = 1/0至8/2) 以得到呈無色油狀物的2-(3-氯-2-吡啶基)-2-甲基-丙二酸二乙酯2.67 g, 9.34 mmol)。

【0577】 步驟c: 向2-(3-氯-2-吡啶基)-2-甲基-丙二酸二乙酯2.66 g, 9.3 mmol) 在甲醇 (23 mL) 中的溶液中添加2 N NaOH水溶液 (28 mL, 56 mmol)。將混合物在70°C下攪拌18 h並且然後在減壓下蒸發甲醇。用5 M HCl水溶液將混合物的pH值調節至4, 添加甲醇 (20 mL) 並且將混合物在70°C下攪拌20 h。添加5 M HCl水溶液 (5 mL) 並且將混合物在100°C下攪拌4 h並且然後在減壓下蒸發甲醇。用1 N NaOH水溶液將混合物的pH值調節至11-12。分離水層並且用乙酸乙酯萃取兩次。將合併的有機層用鹽水洗滌, 經 Na_2SO_4 乾燥, 過濾並且在減壓下濃縮以得到呈無色油狀物的3-氯-2-乙基-吡啶 (975 mg, 6.89 mmol), 其不經進一步純化而使用。

【0578】 步驟d: 如針對中間體C-1所述, 用3-氯-2-乙基-吡啶 (965 mg, 6.81 mmol) 開始進行類似程序以得到呈米色固體的(3-氯-2-乙基-4-吡啶基)硼酸 (710 mg, 3.83 mmol)。

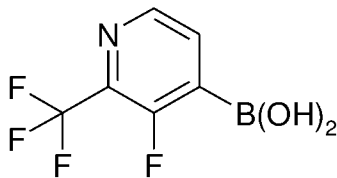
實例i-54.中間體C-4 ([3-氯-2-(四氫吡喃-2-基氧基甲基)-4-吡啶基]硼酸)



【0579】 **步驟a**：將(3-氯-2-吡啶基)甲醇（1.0 g，6.62 mmol）、3,4-二氫-2H-吡喃（1.24 mL，13.23 mmol）和PPTS（167 mg，0.66 mmol）在二氯甲烷（16.5 mL）中的混合物在40°C下加熱16 h。允許將混合物冷卻至室溫並且將混合物用1 N NaOH溶液、鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾並且在減壓下濃縮。將殘餘物通過柱層析法純化（SiO₂，環己烷/乙酸乙酯 = 1/0至7/3）以得到呈無色油狀物的3-氯-2-(四氫吡喃-2-基氧基甲基)吡啶（1.41 g，6.19 mmol）。

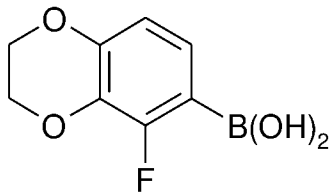
【0580】 **步驟b**：如針對**中間體C-1**所述，用3-氯-2-(四氫吡喃-2-基氧基甲基)吡啶（1.4 g，6.15 mmol）開始進行類似程序以得到呈米色固體的[3-氯-2-(四氫吡喃-2-基氧基甲基)-4-吡啶基]硼酸（540 mg，1.99 mmol）。

實例i-55.中間體C-5 ([5-氟-2-(三氟甲基)-4-吡啶基]硼酸)



【0581】 如針對**中間體C-1**所述，用5-氟-2-三氟甲基-吡啶（1.0 g，5.92 mmol）開始進行類似程序以得到呈灰白色固體的[5-氟-2-(三氟甲基)-4-吡啶基]硼酸（206 mg，0.99 mmol）。

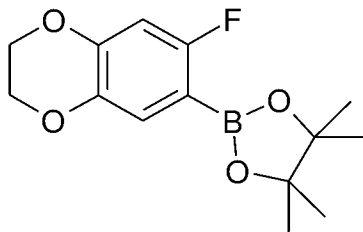
實例i-56.中間體C-6 ((5-氟-2,3-二氫-1,4-苯并二噁英-6-基)硼酸)



【0582】 步驟a：在室溫下向5-氟-2,3-二氫-1,4-苯并二噁英（780 mg，5.06 mmol）在甲醇（10 mL）中的溶液中添加NBS（900 mg，5.06 mmol）。將反應混合物在70°C下攪拌3 h並且然後在減壓下濃縮。將殘餘物吸收到水（30 mL）和二氯甲烷（70 mL）中並且將混合物在疏水筒柱上過濾（液/液萃取柱，Radleys®）並且然後在真空中濃縮。將殘餘物通過柱層析法純化（SiO₂，環己烷/乙酸乙酯 = 100/0至95/5）以得到呈米色固體的6-溴-5-氟-2,3-二氫-1,4-苯并二噁英和5-溴-8-氟-2,3-二氫-1,4-苯并二噁英（713 mg）的約3/1混合物，其不經進一步純化而使用。

【0583】 步驟b：在-78°C下向先前獲得的混合物（713 mg）在無水THF（10 mL）中的溶液中逐滴添加n-BuLi（在己烷中2.1 M，2.2 mL，4.6 mmol）。添加後，將混合物在此溫度下攪拌1 h並且然後逐滴添加硼酸三異丙酯（1.1 mL，4.8 mmol）。在-78°C下1 h後，允許將混合物溫熱至0°C並且然後用2.5 N HCl溶液（6 mL）淬滅。將反應混合物在室溫下攪拌30 min。添加水（25 mL）並且將混合物用EtOAc（25 mL * 3）萃取。將合併的有機層經Na₂SO₄乾燥，過濾並且在減壓下濃縮。將殘餘物吸收到戊烷中，過濾以得到呈白色固體的含有作為主產物的(5-氟-2,3-二氫-1,4-苯并二噁英-6-基)硼酸（185 mg，粗品）的混合物，其不經進一步純化而使用。

實例i-57.中間體C-7 (2-(6-氟-2,3-二氫-1,4-苯并二噁英-7-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷)



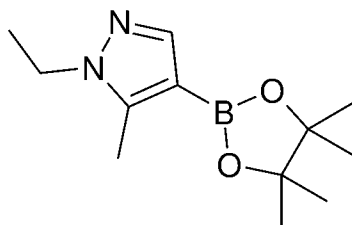
【0584】 **步驟a**: 在室溫下向4-氟兒茶酚(2.0 g, 15.6 mmol)在DMF(30 mL)中的溶液中添加碳酸鉍(12.7 g, 39.0 mmol)。將反應混合物在40°C下攪拌30 min 並且然後添加溴化乙烯(1.7 mL, 19.7 mmol)。將反應混合物在80°C下攪拌18 h 並且然後允許冷卻至室溫。將固體過濾並且將水(100 mL)和EtOAc(200 mL)添加到濾液中。分離水層並且然後用EtOAc(100 mL)萃取。將合併的有機層用鹽水洗滌, 經Na₂SO₄乾燥, 在減壓下濃縮。將殘餘物通過柱層析法純化(SiO₂, 環己烷/乙酸乙酯 = 95/5至80/20)以得到呈無色油狀物的6-氟-2,3-二氫-1,4-苯并二噁英(365 mg, 2.35 mmol)。

【0585】 **步驟b**: 在室溫下向6-氟-2,3-二氫-1,4-苯并二噁英(360 mg, 2.34 mmol)在乙腈(5 mL)中的溶液中添加NBS(620 mg, 3.48 mmol)和TFA(20 µL, 0.26 mmol)。將混合物攪拌2 h 並且然後在真空中濃縮。將殘餘物通過柱層析法純化(SiO₂, 環己烷/乙酸乙酯 = 100/0至95/5)以得到呈白色固體的6-溴-7-氟-2,3-二氫-1,4-苯并二噁英(392 mg, 1.68 mmol)。

【0586】 **步驟c**: 將6-溴-7-氟-2,3-二氫-1,4-苯并二噁英(670 mg, 2.76 mmol)、乙酸鉀(495 mg, 5.04 mmol)、雙(頻哪醇合)二硼(470 mg, 1.85 mmol)和Pd(dppf)Cl₂·DCM(45 mg, 0.05 mmol)在二噁烷(6 mL)中的混合物在80°C下攪拌18 h。向混合物中添加乙酸鉀(495 mg, 5.04 mmol)、雙(頻哪醇合)二硼(470 mg, 1.85 mmol)和Pd(dppf)Cl₂·DCM(90 mg, 0.11 mmol)並且將混合物在80°C下攪拌24 h。允許將混合物冷卻至室溫, 添加水(100 mL)和EtOAc(100 mL)並且將混合物通過矽藻土墊過濾。分離水層並且然後用EtOAc(100 mL)萃取。將合併的有機層用鹽水洗滌, 經Na₂SO₄乾燥, 過濾並且在減壓下濃縮。將殘餘物通過柱層析法純化(SiO₂, 環己烷/乙酸乙酯 = 95/5至80/20)以得到呈白色固

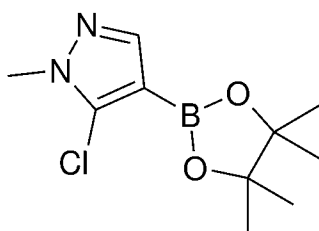
體的2-(6-氟-2,3-二氫-1,4-苯并二噁英-7-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷
連同約1 mol雙(頻哪醇合)二硼 (171 mg) , 其不經進一步純化而使用。

**實例i-58.中間體C-8 (1-乙基-5-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼
烷-2-基)吡唑)**



【0587】 在-50°C下向4-溴-1-乙基-5-甲基-1H-吡唑 (400 mg , 2.11 mmol) 在無水THF (6 mL) 中的懸浮液中逐滴添加n-BuLi (在己烷中2.1 M , 1.2 mL , 2.5 mmol) 。添加後, 將混合物在此溫度下攪拌10 min並且逐滴添加2-異丙氧基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷 (0.44 mL , 2.16 mmol) 。允許將混合物溫熱至室溫。將混合物在室溫下攪拌1 h並且然後通過添加濃NH₄Cl溶液 (5 mL) 淬滅。添加水 (40 mL) 並且將混合物用EtOAc (30 mL * 2) 萃取。將合併的有機層用鹽水洗滌, 經Na₂SO₄乾燥, 過濾並且在減壓下濃縮以得到呈黃色油狀物的1-乙基-5-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)吡唑 (508 mg, 粗品), 其不經進一步純化而使用。

**實例i-59.中間體C-9 (5-氯-1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼
烷-2-基)吡唑)**

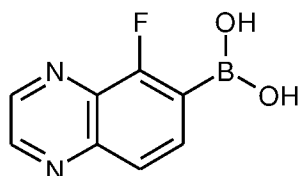


【0588】 步驟a : 在-78°C下向4-碘-1-甲基-1H-吡唑 (1.0 g , 4.8 mmol) 在

無水THF (8 mL) 中的懸浮液中逐滴添加LDA (2 M, 3.2 mL, 6.4 mmol)。添加後，將混合物在此溫度下攪拌20 min並且然後逐滴添加六氯乙烷 (1.4 g, 5.9 mmol) 在無水THF (2.5 mL) 中的溶液。將混合物在-78°C下攪拌30 min並且然後允許溫熱至-10°C。然後將混合物通過添加水 (5 mL) 淬滅。添加濃NH₄Cl溶液 (50 mL) 並且將混合物用EtOAc (50 mL x 2) 萃取。將合併的有機層用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾並且在減壓下濃縮。將殘餘物通過柱層析法純化(SiO₂, 環己烷/乙酸乙酯 = 1/0至95/5) 以得到呈黃色固體的5-氯-4-碘-1-甲基-吡唑 (670 mg, 2.76 mmol)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.63 (s, 1H), 3.86 (s, 3H)。

【0589】 步驟b：將5-氯-4-碘-1-甲基-吡唑 (670 mg, 2.76 mmol)、乙酸鉀 (820 mg, 8.35 mmol)、雙(頻哪醇合)二硼 (1.06 g, 4.17 mmol) 和X Phos Pd G2 (220 mg, 0.28 mmol) 在DMSO (4 mL) 中的混合物在55°C下攪拌4 h。允許將混合物冷卻至室溫，添加水 (30 mL) 並且將混合物用EtOAc (30 mL x 2) 萃取。將合併的有機層用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾並且在減壓下濃縮。將殘餘物通過柱層析法純化 (SiO₂, 環己烷/乙酸乙酯 = 1/0至0/1) 以得到呈黑色固體的5-氯-1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)吡唑 (820 mg, 粗品)，其不經進一步純化而使用。

實例i-60.中間體C-10 ((5-氟喹啉-6-基)硼酸)

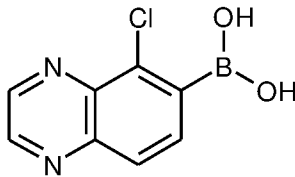


【0590】 步驟a：將4-溴-3-氟-苯-1,2-二胺 (270 mg, 1.3 mmol) 和1,4-二噁烷-2,3-二醇 (221 mg, 1.8 mmol) 在乙醇 (5 mL) 中的混合物在室溫下攪拌18 h。

添加1,4-二噁烷-2,3-二醇（55 mg，0.45 mmol）並且將混合物攪拌另外一小時。然後將混合物在減壓下濃縮至乾。添加水和乙酸乙酯，分離水層並且用乙酸乙酯萃取兩次。將合併的有機層用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾並且在減壓下濃縮。將殘餘物通過柱層析法純化（SiO₂，庚烷/乙酸乙酯 = 1/0至0/1）以得到呈白色固體的6-溴-5-氟-喹啉（190 mg，0.84 mmol）。LCMS m/z [M+H]⁺ = 227。

【0591】 步驟b：將6-溴-5-氟-喹啉（100 mg，0.44 mmol）、4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1,3,2-二氧雜環戊硼烷（336 mg，1.32 mmol）和乙酸鉀（130 mg，1.32 mmol）在1,4-二噁烷（5 mL）中的混合物用氬氣脫氣10 min。添加[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈾（37 mg，0.053 mmol）並且將所得混合物在氬氣下脫氣另外5 min並且在100°C下加熱10 h。將反應混合物在0.45 μm Whatman過濾器上過濾並且將固體材料用甲醇和乙腈洗滌。將所得液體在減壓下濃縮至乾。將殘餘物通過製備型HPLC層析法純化（柱C18 Sun Fire 30x100，5 μm，含0.1%甲酸的水/含0.1%甲酸的乙腈，95/5至50/50）以得到呈白色固體的(5-氟喹啉-6-基)硼酸（42 mg，0.21 mmol）。LCMS m/z [M+H]⁺ = 193。

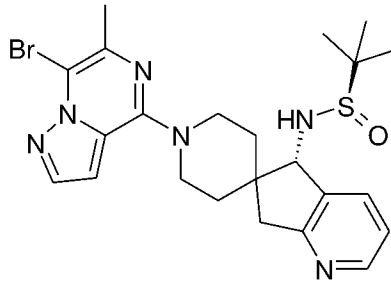
實例i-61.中間體C-11 ((5-氯喹啉-6-基)硼酸)



【0592】 將6-溴-5-氯-喹啉（200 mg，0.82 mmol）、4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1,3,2-二氧雜環戊硼烷（417 mg，1.64 mmol）和乙酸鉀（242 mg，46 mmol）在1,4-二噁烷（5 mL）中的混合物用氬氣脫氣10分鐘。然後添加[[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈾（72 mg，0.10

mmol) 並且將所得混合物用氫氣脫氣另外5 min並且在75°C下攪拌1 h。將反應混合物在0.45 µm Whatman過濾器上過濾並且將固體材料用甲醇和乙腈洗滌。將所得液體在減壓下濃縮至乾。將殘餘物通過製備型HPLC層析法純化(柱C18 Sun Fire 30x100, 5 µm, 含0.1%甲酸的水/含0.1%甲酸的乙腈, 80/20至30/70)以得到呈白色固體的5-氯喹啉-6-基)硼酸(115 mg)。LCMS m/z [M+H]⁺ = 209.1, 純度UV/DAD = 76%。將產物不經進一步純化用於以下步驟。

實例i-62.中間體D-1 ((R)-N-[(5S)-1'-(7-溴-6-甲基-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)螺[5,7-二氫環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺)



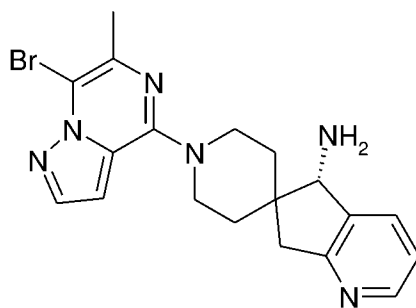
【0593】 步驟a：向**中間體B-1**(15.0 g, 62.8 mmol)和**中間體A-1**(20.1 g, 69.1 mmol)在NMP(300 mL)中的溶液中添加DIEA(57 mL, 327 mmol)。將混合物在90°C下攪拌6 h。將混合物倒入水(1.5 L)中,並且然後用乙酸乙酯(1.0 L * 2)萃取。將合併的有機相用鹽水(500 mL)洗滌,用無水Na₂SO₄乾燥,過濾並且濃縮。將殘餘物通過柱層析法純化(SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯 = 100/1至0/1)以得到呈黃色固體的1'-(7-溴-6-甲基-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)螺[7H-環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-酮(20 g, 48.5 mmol)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.91 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.06-8.11 (m, 2H), 7.49-7.53 (m, 1H), 7.19 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.43 (d, *J* = 13.6 Hz, 2H), 3.36-3.40 (m, 3H), 2.46 (s, 3H), 1.88-1.95 (m, 2H), 1.60-1.63 (m, 2H)。

【0594】 步驟b：向1'-(7-溴-6-甲基-吡唑并[1,5-a]吡啉-4-基)螺[7H-環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-酮 (20.0 g, 48.5 mmol) 在Ti(OEt)₄ (200 mL) 中的溶液中添加(R)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺 (11.7 g, 97.0 mmol)。將混合物在90°C下攪拌12 h。將混合物倒入水 (1.0 L) 和EtOAc (1.0 L) 中並且然後過濾。分離水層並且然後用EtOAc (1.0 L) 萃取。將合併的有機層用鹽水 (500 mL) 洗滌，經Na₂SO₄ 乾燥，過濾並且在減壓下濃縮。將殘餘物通過柱層析法純化 (SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯 = 100/1至0/1) 以得到呈黃色固體的(NZ,R)-N-[1'-(7-溴-6-甲基-吡唑并[1,5-a]吡啉-4-基)螺[7H-環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-亞基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺 (15.0 g, 29.1 mmol)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.73 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.01 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.42-7.45 (m, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.40 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 1.95-1.97 (m, 2H), 1.61-1.69 (m, 2H), 1.17 (s, 9H)。

【0595】 步驟c：在-78°C下在Ar下向(NZ,R)-N-[1'-(7-溴-6-甲基-吡唑并[1,5-a]吡啉-4-基)螺[7H-環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-亞基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺 (11.5 g, 22.3 mmol) 在乾THF (230 mL) 中的溶液中逐滴添加DIBAL-H (在甲苯中1 M, 33.5 mL, 33.5 mmol)。將混合物在-78°C下攪拌30 min並且添加乙酸乙酯 (350 mL) 並且然後添加1 M羅謝爾鹽水溶液 (100 mL)，允許將混合物溫熱至室溫並且攪拌30 min。分離有機層並且將水相用乙酸乙酯 (100 mL) 萃取。將合併的有機相用鹽水洗滌，用無水Na₂SO₄乾燥，過濾並且在真空下濃縮。將殘餘物吸收到二異丙基醚 (200 mL) 中並且攪拌30 min，將沈澱物過濾並且用二異丙基醚 (20 mL) 洗滌並且然後用戊烷 (50 mL) 洗滌以得到呈白色固體的(R)-N-[(5S)-1'-(7-溴-6-甲基-吡唑并[1,5-a]吡啉-4-基)螺[5,7-二氫環戊[b]吡啶

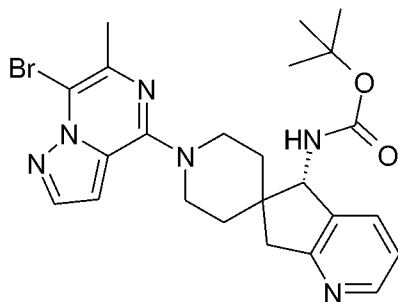
-6,4'-吡啶]-5-基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺(9.0 g, 17.39 mmol)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.38 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.61 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.10 (s, 1H), 5.78 (d, *J* = 10 Hz, 1H), 4.48 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 4.37 (d, *J* = 13.2 Hz, 2H), 3.17-3.30 (m, 3H), 2.85 (d, *J* = 16.4 Hz, 2H), 2.41 (s, 3 H), 2.02-2.07 (m, 2H), 1.82-1.89 (m, 2H), 1.63-1.67 (m, 1H), 1.36-1.39 (m, 2H), 1.18 (s, 9H)。

實例i-63.中間體D-2 ((5*S*)-1'-(7-溴-6-甲基-吡啶并[1,5-*a*]吡啶-4-基)螺[5,7-二氫環戊[b]吡啶-6,4'-吡啶]-5-胺)



【0596】 在室溫下向**中間體D-1**(980 mg, 1.89 mmol)在二氯甲烷(10 mL)和甲醇(10 mL)中的混合物中逐滴添加HCl溶液(在二噁烷中4 M, 3 mL, 12 mmol)。將混合物攪拌2 h並且然後在真空下濃縮。將殘餘物吸收到乙醚中並且通過過濾收集固體。將固體吸收到乙酸乙酯(25 mL)和水(25 mL)中並且用35% NaOH水溶液將水相的pH值調節至11-12。分離水層並且用乙酸乙酯(25 mL)萃取。將合併的有機相用鹽水(25 mL)洗滌，用無水Na₂SO₄乾燥，過濾並且濃縮以得到呈米色固體的(5*S*)-1'-(7-溴-6-甲基-吡啶并[1,5-*a*]吡啶-4-基)螺[5,7-二氫環戊[b]吡啶-6,4'-吡啶]-5-胺(640 mg, 1.55 mmol)。LCMS *m/z* [M+H]⁺ = 413.2。

實例i-64.中間體D-3 (N-[(5*S*)-1'-(7-溴-6-甲基-吡啶并[1,5-*a*]吡啶-4-基)螺[5,7-二氫環戊[b]吡啶-6,4'-吡啶]-5-基]胺基甲酸第三丁酯)



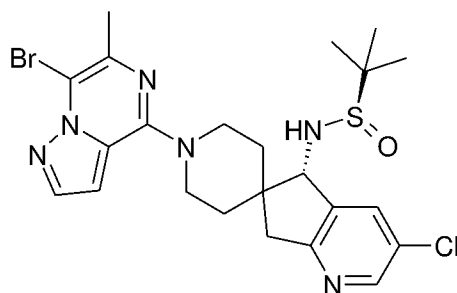
【0597】 步驟a:在室溫下向**中間體D-1**(6.0 g, 11.59 mmol)在甲醇(60 mL)中的混合物中緩慢添加HCl溶液(在二噁烷中4 M, 15 mL, 60 mmol)。將混合物攪拌1 h並且然後在真空下濃縮。將殘餘物吸收到乙醚中, 將混合物攪拌16h並且然後過濾以得到呈白色固體的(5S)-1'-[7-溴-6-甲基-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基]螺[5,7-二氫環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-胺鹽酸鹽(6.15 g, 粗品), 其不經進一步純化而使用。

【0598】 步驟b:向在0°C下的(5S)-1'-[7-溴-6-甲基-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基]螺[5,7-二氫環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-胺鹽酸鹽(6.15 g, 粗品)在二氯甲烷(200 mL)中的混合物中添加二碳酸二第三丁酯(3.35 g, 15.3 mmol), 然後添加三乙胺(8.2 mL, 59 mmol)。將混合物在室溫下攪拌3 h, 然後冷卻至0°C, 並且添加二碳酸二第三丁酯(1.0 g, 4.6 mmol)和三乙胺(3 mL, 21.5 mmol)。將混合物在室溫下攪拌48 h。添加濃NaHCO₃水溶液(150 mL)。分離水層並且用二氯甲烷(200 mL)萃取。將合併的有機相用鹽水(100 mL)洗滌, 經無水Na₂SO₄乾燥, 過濾並且在真空下濃縮。將殘餘物通過柱層析法純化(SiO₂, 環己烷/乙酸乙酯 = 6/4至4/6)以得到呈粉色固體的N-[(5S)-1'-[7-溴-6-甲基-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基]螺[5,7-二氫環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-基]胺基甲酸第三丁酯(4.87 g, 9.49 mmol)。LCMS m/z [M+H]⁺ = 513.2。

實例i-65. 中間體D-4 ((R)-N-[(5S)-1'-[7-溴-6-甲基-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-

第257頁, 共 416 頁(發明說明書)

基)-3-氯-螺[5,7-二氫環戊[b]吡啶-6,4'-吡啶]-5-基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺)



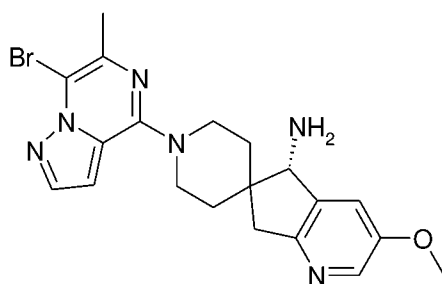
【0599】 步驟a：如針對中間體D-1步驟a所述，使用中間體B-5（350 mg，1.28 mmol）和中間體A-1（340 mg，1.38 mmol）進行類似程序以得到呈黃色固體的1'-(7-溴-6-甲基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)-3-氯-螺[7H-環戊[b]吡啶-6,4'-吡啶]-5-酮（185 mg，0.41 mmol）。LCMS m/z [M+H]⁺ = 446.0。

【0600】 步驟b：如針對中間體D-1步驟b所述，使用在Ti(OEt)₄（1.2 mL）中的1'-(7-溴-6-甲基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)-3-氯-螺[7H-環戊[b]吡啶-6,4'-吡啶]-5-酮（170 mg，0.38 mmol）、(R)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺（195 mg，1.61 mmol）進行類似程序以得到呈黃色固體的(NZ,R)-N-[1'-(7-溴-6-甲基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)-3-氯-螺[7H-環戊[b]吡啶-6,4'-吡啶]-5-亞基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺（147 mg，0.27 mmol）。LCMS m/z [M+H]⁺ = 549.0。

【0601】 步驟c：如針對中間體D-1步驟c所述，使用(NZ,R)-N-[1'-(7-溴-6-甲基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)-3-氯-螺[7H-環戊[b]吡啶-6,4'-吡啶]-5-亞基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺（145 mg，0.26 mmol）和DIBAL-H（在甲苯中1 M，0.6 mL，0.6 mmol）進行類似程序以得到呈橙色固體的(R)-N-[(5S)-1'-(7-溴-6-甲基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)-3-氯-螺[5,7-二氫環戊[b]吡啶-6,4'-吡啶]-5-基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺（167 mg，粗品）。LCMS m/z [M+H]⁺ = 551.0。

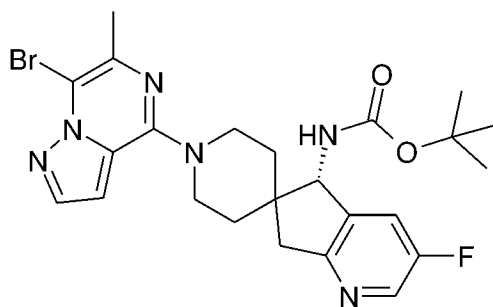
實例i-66.中間體D-5 (1'-(7-溴-6-甲基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)-3-甲氧基-螺

[5,7-二氫環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-胺)



【0602】 向中間體B-6 (320 mg, 粗品) 和中間體A-1 (260 mg, 1.05 mmol) 在NMP (8 mL) 中的溶液中添加DIEA (1 mL, 5.74 mmol)。將混合物在80°C 下攪拌18 h。將混合物倒入水 (40 mL) 中並且用乙酸乙酯 (40 mL * 2) 萃取。將合併的有機相用鹽水 (40 mL) 洗滌, 用無水Na₂SO₄乾燥, 過濾並且濃縮。將殘餘物通過柱層析法純化 (SiO₂, 二氯甲烷: 甲醇 = 1:0至95:5) 以得到呈棕色蠟狀物的1'-(7-溴-6-甲基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)-3-甲氧基-螺[5,7-二氫環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-胺 (76 mg, 0.17 mmol)。LCMS m/z [M+H]⁺ = 443.1。

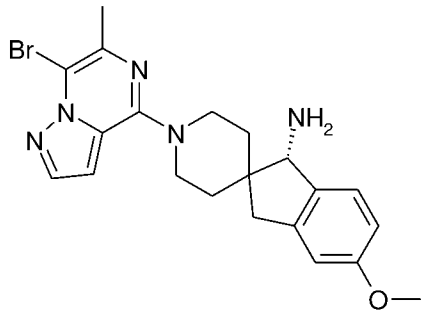
實例i-67. 中間體D-6 (N-[(5S)-1'-(7-溴-6-甲基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)-3-氟-螺[5,7-二氫環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-基]胺基甲酸第三丁酯)



【0603】 向中間體B-7 (900 mg, 粗品) 和中間體A-1 (860 mg, 3.5 mmol) 在DMF (17.5 mL) 中的溶液中添加DIEA (3.1 mL, 5.74 mmol)。將混合物在60°C 下攪拌18 h。將混合物倒入1 N NaOH水溶液 (70 mL) 中並且用乙酸乙酯 (50 mL * 3) 萃取。將合併的有機相用鹽水 (40 mL) 洗滌, 用無水Na₂SO₄乾燥, 過

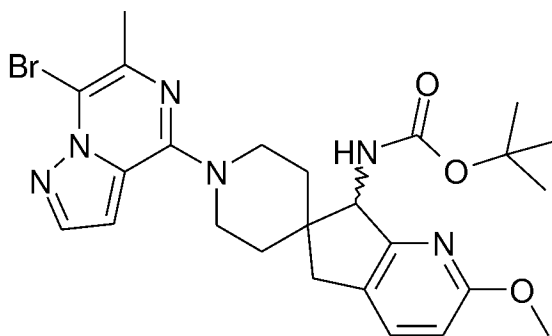
濾並且濃縮。將殘餘物吸收到THF (10 mL) 中並且向此混合物中添加Boc₂O (1.15 g , 5.27 mmol) 和三乙胺 (1 mL , 7.17 mmol) 。將混合物在室溫下攪拌20 h 並且然後添加水和乙酸乙酯。分離水層並且用乙酸乙酯萃取。將合併的有機相用鹽水洗滌，用無水Na₂SO₄乾燥，過濾並且濃縮。將殘餘物通過柱層析法純化 (SiO₂ , 環己烷:乙酸乙酯 = 1:0至6:4) 以得到呈白色泡沫的N-[(5S)-1'-(7-溴-6-甲基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)-3-氟-螺[5,7-二氫環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-基]胺基甲酸第三丁酯 (855 mg , 1.61 mmol) 。 LCMS m/z [M+H]⁺ = 531.2 。

實例i-68.中間體D-7 ((1S)-1'-(7-溴-6-甲基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)-5-甲氧基-螺[茛滿-2,4'-哌啶]-1-胺)



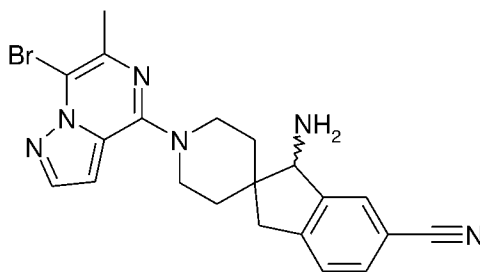
【0604】 如針對**中間體D-5**所述，使用**中間體B-8** (750 mg , 2.46 mmol) 和**中間體A-1** (730 mg , 2.96 mmol) 進行類似程序以得到(1S)-1'-(7-溴-6-甲基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)-5-甲氧基-螺[茛滿-2,4'-哌啶]-1-胺 (62 mg , 0.14 mmol) 。 LCMS m/z [M+H]⁺ = 442.1 。

實例i-69.中間體D-8 ((1'-(7-溴-6-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)-2-甲氧基-5,7-二氫螺[環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-7-基)胺基甲酸第三丁酯)



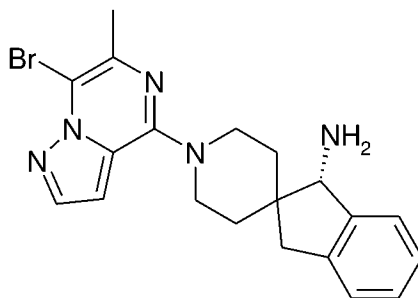
【0605】如針對中間體D-6所述，使用中間體B-9（685 mg，2 mmol）和中間體A-1（493 mg，2 mmol）進行類似程序以得到呈棕色泡沫的(1'-(7-溴-6-甲基吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)-2-甲氧基-5,7-二氫螺[環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-7-基)胺基甲酸第三丁酯（500 mg，0.92 mmol）並且作為對映異構體混合物，其不經進一步純化而使用。LCMS m/z $[M+H]^+ = 543.3$ 。

實例i-70.中間體D-9 (3-胺基-1'-(7-溴-6-甲基-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)螺[茛滿-2,4'-哌啶]-5-甲腈)



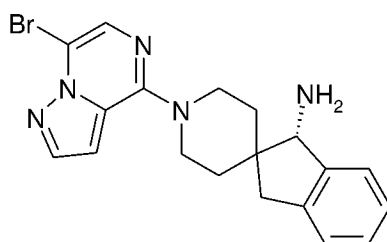
【0606】如針對中間體D-5所述，使用中間體B-10（335 mg，粗品）和中間體A-1（330 mg，1.34 mmol）進行類似程序以得到呈橙色固體的3-胺基-1'-(7-溴-6-甲基-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)螺[茛滿-2,4'-哌啶]-5-甲腈（167 mg，0.38 mmol）並且作為對映異構體混合物，其不經進一步純化而使用。LCMS m/z $[M+H]^+ = 443.1$ 。

實例i-71.中間體D-10 (1'-(7-溴-6-甲基-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)-螺[5,7-二氫環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-胺)



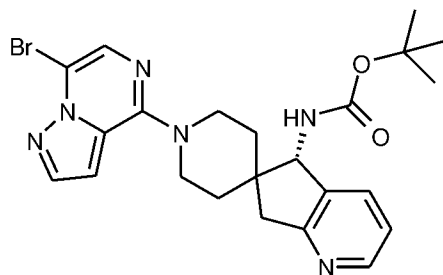
【0607】 如針對中間體D-5所述，使用(1S)-1,3-二氫螺[茛-2,4'-吡啶]-1-胺二鹽酸鹽（750 mg，2.64 mmol）和**中間體A-1**（700 mg，2.84 mmol）進行類似程序以得到呈紅色固體的(S)-1'-[7-溴-6-甲基吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基]-1,3-二氫螺[茛-2,4'-吡啶]-1-胺（461 mg，1.12 mmol）。LCMS m/z $[M+H]^+ = 412.2$ 。

實例i-72.中間體D-11 (1'-[7-溴-6-甲基-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)-螺[5,7-二氫環戊[b]吡啶-6,4'-吡啶]-5-胺)



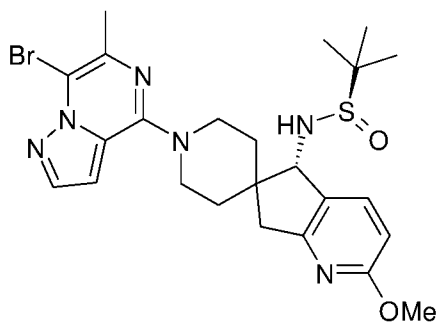
【0608】 如針對中間體D-5所述，使用(1S)-1,3-二氫螺[茛-2,4'-吡啶]-1-胺二鹽酸鹽（240 mg，0.85 mmol）和**中間體A-3**（250 mg，1.08 mmol）進行類似程序以得到呈橙色油狀物的(S)-1'-[7-溴吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基]-1,3-二氫螺[茛-2,4'-吡啶]-1-胺（137 mg，0.34 mmol）。LCMS m/z $[M+H]^+ = 398.1$ 。

實例i-73.中間體D-12 (第三丁基 N-[(5S)-1'-[7-溴吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)螺[5,7-二氫環戊[b]吡啶-6,4'-吡啶]-5-基]胺基甲酸酯)



【0609】 將中間體B-4 (900 mg)、中間體A-2 (703 mg, 3.022 mmol)、碳酸鉀 (2.39 g, 17.3 mmol) 在二甲基甲醯胺 (20 mL) 中的混合物在80°C下攪拌20 h並且冷卻至室溫。通過過濾除去固體材料後，將濾液在減壓下濃縮。將殘餘物吸收到二氯甲烷 (40 mL) 中，並且在室溫下攪拌下向所得溶液中添加三乙胺 (1.2 mL, 8.63 mmol) 和焦碳酸二第三丁酯 (659 mg, 3.021 mmol)。在室溫下20 h後，將碳酸鈉飽和溶液 (100 mL) 添加到反應介質中並且將混合物傾析。將有機層用鹽水 (50 mL) 洗滌，經MgSO₄乾燥並且在減壓下濃縮。將殘餘物通過柱層析法純化 (SiO₂, 庚烷/乙酸乙酯 = 50/50至0/100) 以得到呈白色固體的N-[(5S)-1'-(7-溴吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)螺[5,7-二氫環戊[b]吡啶-6,4'-吡啶]-5-基]胺基甲酸第三丁酯 (1.03 g, 2.06 mmol)。LCMS m/z [M+H]⁺ = 499。

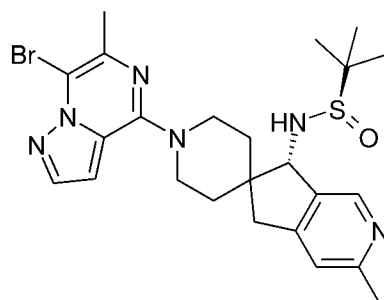
實例i-74.中間體D-13 ((R)-N-[(5S)-1'-(7-溴-6-甲基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)-2-甲氧基-螺[5,7-二氫環戊[b]吡啶-6,4'-吡啶]-5-基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺)



【0610】 將中間體B-34 (360 mg, 1.07 mmol)、中間體A-1 (290 mg, 1.17 mmol) 和碳酸鉀 (450 mg, 3.26 mmol) 在DMF (6 mL) 中的混合物在85°C下

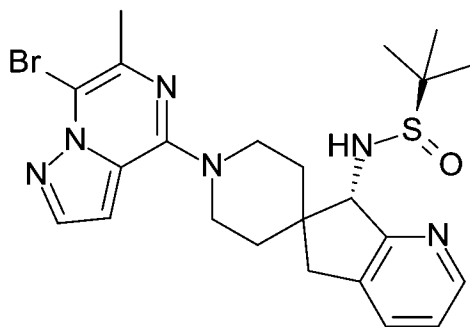
攪拌1 h。添加水（30 mL）和乙酸乙酯（30 mL），分離水層並且然後用乙酸乙酯（30 mL）萃取。將合併的有機相用鹽水洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾並且在減壓下濃縮。將殘餘物通過柱層析法純化（SiO₂，二氯甲烷/甲醇 = 1/0至95/5）以得到呈粉色泡沫的(R)-N-[(5S)-1'-(7-溴-6-甲基-吡唑并[1,5-a]吡啉-4-基)-2-甲氧基-螺[5,7-二氫環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺（421 mg，0.77 mmol）。LCMS m/z [M+H]⁺ = 457.3。

實例i-75.中間體D-14 (N-[(7S)-1'-(7-溴-6-甲基-吡唑并[1,5-a]吡啉-4-基)-3-甲基-螺[5,7-二氫環戊[c]吡啶-6,4'-哌啶]-7-基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺)



【0611】 如針對**中間體D-13**所述，使用**中間體B-36**（284 mg，0.88 mmol）和**中間體A-2**（298 mg，0.97 mmol）進行類似程序以得到呈粉色泡沫的N-[(7S)-1'-(7-溴-6-甲基-吡唑并[1,5-a]吡啉-4-基)-3-甲基-螺[5,7-二氫環戊[c]吡啶-6,4'-哌啶]-7-基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺（355 mg，0.67 mmol）。LCMS m/z [M+H]⁺ = 531.2。

實例i-76.中間體D-15 ((R)-N-[(7S)-1'-(7-溴-6-甲基吡唑并[1,5-a]吡啉-4-基)螺[5,7-二氫環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-7-基]-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺)



【0612】 步驟a：向中間體B-31（490 mg，1.79 mmol）和中間體A-1（400 mg，1.79 mmol）在NMP（8 mL）中的溶液中添加DIEA（1.07 g，8.14 mmol）。將混合物在90°C下攪拌4 h。將混合物倒入水（50 mL）中並且用乙酸乙酯（50 mL * 2）萃取。將合併的有機相用鹽水（50 mL）洗滌，用無水Na₂SO₄乾燥，過濾並且濃縮。將殘餘物通過柱層析法純化（SiO₂，二氯甲烷:甲醇 = 98:2）以提供預期產物，將其在乙腈（10 mL）中磨碎，冰凍並且過濾以得到呈米色固體的1'-(7-溴-6-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)螺[5H-環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-7-酮（515 mg，1.24 mmol）。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.77 (m, 1H), 8.09-8.11 (m, 1H), 8.05 (d, *J* = 2.4 Hz 1H), 7.63-7.66 (m, 1H), 7.18 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 4.38-4.43 (m, 2H), 3.33-3.40 (m, 2H), 3.23 (s, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.85-1.92 (m, 2H), 1.56-1.59 (m, 2 H)。LCMS *m/z* [M+H]⁺ 412.1。

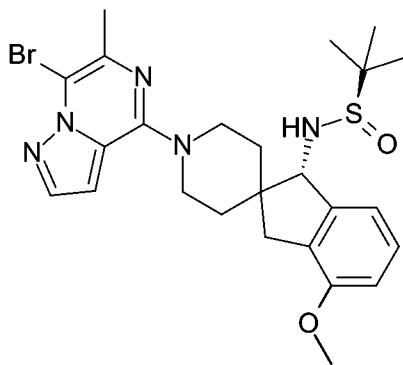
【0613】 步驟b：向1'-(7-溴-6-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)螺[5H-環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-7-酮（420 mg，1.02 mmol）在乙酸乙酯（14 mL）中的溶液中添加Ti(OEt)₄（1.07 mL，5.1 mmol）和(R)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺（252 mg，2.04 mmol）。將反應混合物在105°C下攪拌4 h。添加Ti(OEt)₄（0.53 mL，2.55 mmol）和(R)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺（126 mg，1.02 mmol）並且將反應混合物在105°C下攪拌2 h。將混合物通過添加水（1 mL）淬滅並且用乙酸乙酯（20 mL）稀釋。

將反應混合物15 min攪拌並且然後過濾。將有機層用水 (50 mL) 洗滌，經Na₂SO₄ 乾燥，過濾並且在減壓下濃縮。將殘餘物通過柱層析法純化 (SiO₂，乙酸乙酯 = 100 %) 以得到呈黃色固體的(NZ,R)-N-[1'-(7-溴-6-甲基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)螺[5H-環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-7-亞基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺 (367 mg, 0.64 mmol)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.76 (m, 1H), 8.02-8.05 (m, 2H), 7.56-7.59 (m, 1H), 7.20 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 4.40-4.48 (m, 2H), 3.32-3.38 (m, 2H), 3.25 (m, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 1.92-2.10 (m, 2H), 1.67-1.71 (m, 2H), 1.15 (s, 9 H)。LCMS *m/z* [M+H]⁺ 515.2。

【0614】步驟c：在-78°C下在Ar下向(NZ,R)-N-[1'-(7-溴-6-甲基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)螺[5H-環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-7-亞基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺 (365 mg, 0.63 mmol) 在乾THF (6 mL) 中的溶液中逐滴添加DIBAL-H (在甲苯中1 M, 1.9 mL, 1.9 mmol)。將混合物在-78°C下攪拌1.5 h並且添加乙酸乙酯 (15 mL) 並且然後添加1 M羅謝爾鹽水溶液 (3 mL)，允許將混合物溫熱至室溫並且攪拌30 min。分離有機層並且將水相用乙酸乙酯 (100 mL) 萃取。將合併的有機相用鹽水洗滌，用無水Na₂SO₄乾燥，過濾並且在真空下濃縮。將殘餘物通過柱層析法純化 (SiO₂，二氯甲烷:甲醇 = 95:5) 以得到呈粉色固體的(R)-N-[(7S)-1'-(7-溴-6-甲基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)螺[5,7-二氫環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-7-基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺 (330 mg, 0.59 mmol)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.39 (m, 1H), 8.02 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.20-7.23 (m, 1H), 7.11 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 5.62 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 4.40 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 4.25-4.29 (m, 2H), 3.36-3.42 (m, 2H), 3.13 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 2.76 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 2.42 (s, 3 H), 1.85-1.97 (m, 2H), 1.63-1.66 (m, 1H), 1.41-1.44 (m, 2H), 1.19 (s, 9 H)。

LCMS m/z $[M+H]^+$ 517.2。

實例i-77.中間體D-16 ((R)-N-[(1S)-1'-(7-溴-6-甲基-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)-4-甲氧基-螺[茛滿-2,4'-哌啶]-1-基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺)



【0615】步驟a：向**中間體B-27** (2.41 g, 10.4 mmol) 和**中間體A-1** (2.33 g, 9.45 mmol) 在DMF (50 mL) 中的溶液中添加DIEA (4.89 g, 37.8 mmol)。將混合物在90°C下攪拌18 h。將混合物用乙酸乙酯(50 mL)和NH₄Cl水溶液(50 mL)稀釋並且用乙酸乙酯(50 mL * 2)萃取。將合併的有機相用鹽水(50 mL)洗滌，用無水Na₂SO₄乾燥，過濾並且濃縮。將殘餘物通過柱層析法純化(SiO₂，二氯甲烷:甲醇 = 100:0至98:2)以提供預期產物，將其在iPr₂O和乙酸乙酯(10 mL)中磨碎，冰凍並且過濾以得到呈橙色固體的1'-(7-溴-6-甲基-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)-4-甲氧基-螺[茛滿-2,4'-哌啶]-1-酮 (3.33 g, 7.54 mmol)。LCMS m/z $[M+H]^+$ = 441.1。

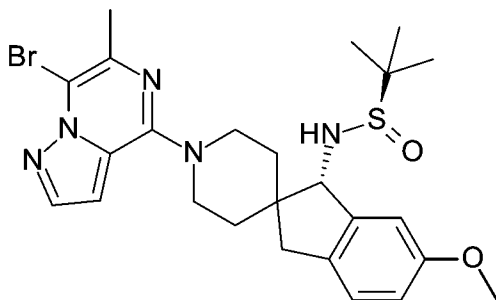
【0616】步驟b：向1'-(7-溴-6-甲基-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)-4-甲氧基-螺[茛滿-2,4'-哌啶]-1-酮 (3.27 g, 7.4 mmol) 在2-Me-THF (4.5 mL) 中的溶液中添加Ti(OEt)₄ (67%純，含有33% TiO₂, 23.2 mL, 74.1 mmol) 和(R)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺 (1.83 g, 14.8 mmol)。將反應混合物在90°C下攪拌18 h。將混合物用乙酸乙酯(50 mL)和THF (200 mL) 稀釋。添加鹽水(50 mL)並且將混合物

攪拌15 min。將混合物過濾並且在減壓下濃縮。將殘餘物吸收到Et₂O（50 mL）中。將醚層用鹽水（25 mL * 3）洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾並且在減壓下濃縮以得到起始材料和預期產物的混合物。對粗產物進行相同方案以得到殘餘物，將其通過柱層析法純化（SiO₂，二氯甲烷:甲醇99:1）以得到呈黃色固體的(NZ,R)-N-[1'-(7-溴-6-甲 基-吡 啶 并[1,5-a]吡 啶-4-基)-4-甲 氧 基-螺[茛 滿-2,4'-哌 啶]-1-亞基]-2-甲 基-丙 烷-2-亞 磺 醯 胺（2.7 g，4.66 mmol）。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.04 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.24 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.46 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.10 (s, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.00 (m, 2H), 1.61 (m, 2H), 1.33 (m, 1H), 1.18 (s, 9 H)。LCMS *m/z* [M+H]⁺ = 544.1。

【0617】 步驟c：在-78°C下在Ar下向(NZ,R)-N-[1'-(7-溴-6-甲 基-吡 啶 并[1,5-a]吡 啶-4-基)-4-甲 氧 基-螺[茛 滿-2,4'-哌 啶]-1-亞基]-2-甲 基-丙 烷-2-亞 磺 醯 胺（2.7 g，4.66 mmol）在乾THF（50 mL）中的溶液中逐滴添加DIBAL-H（在甲 苯中1 M，14 mL，14 mmol）。將混合物在-78°C下攪拌1.5 h並且添加乙酸乙酯（15 mL）並且然後添加1 M羅謝爾鹽水溶液（3 mL），允許將混合物溫熱至室 溫並且攪拌30 min。分離有機層並且將水相用乙酸乙酯（100 mL）萃取。將合 併的有機相用鹽水洗滌，用無水Na₂SO₄乾燥，過濾並且在真空下濃縮。將殘餘 物吸收到加熱至45°C的二異丙基醚（40 mL）中並且在聲波浴中攪拌30 min，將 沈澱物冰凍並且過濾以得到呈白色粉末的(R)-N-[(1S)-1'-(7-溴-6-甲 基-吡 啶 并[1,5-a]吡 啶-4-基)-4-甲 氧 基-螺[茛 滿-2,4'-哌 啶]-1-基]-2-甲 基-丙 烷-2-亞 磺 醯 胺（1.97 g，3.6 mmol）。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.39 (m, 1H), 8.02 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.10 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.83-6.89 (m, 2H), 5.62 (d, *J* = 10.4

Hz, 1H), 4.39 (m, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.04 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H), 2.63 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.00-2.07 (m, 1H), 1.79-1.85 (m, 1H), 1.60 (m, 1H), 1.36 (m, 1H), 1.17 (s, 9 H) 。 LCMS m/z $[M+H]^+ = 546.1$ 。

實例i-78.中間體D-17 ((R)-N-[(1S)-1'-(7-溴-6-甲基-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)-6-甲氧基-螺[茛滿-2,4'-哌啶]-1-基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺)

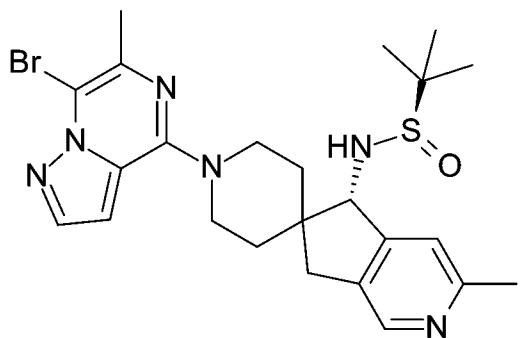


【0618】 步驟a：如針對中間體D-16步驟a所述，使用中間體B-28 (1.98 g, 7.38 mmol) 和中間體A-1進行類似程序以得到 (1.98 g, 7.38 mmol) 以得到1'-(7-溴-6-甲基-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)-6-甲氧基-螺[茛滿-2,4'-哌啶]-1-酮 (2.82 g, 6.4 mmol) 。 LCMS m/z $[M+H]^+ = 441.1$ 。

【0619】 步驟b：如針對中間體D-16步驟b所述，使用在 $Ti(OEt)_4$ (5.2 mL) 中的1'-(7-溴-6-甲基-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)-6-甲氧基-螺[茛滿-2,4'-哌啶]-1-酮 (2.20 g, 4.99 mmol) (R)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺 (1.21 g, 9.97 mmol) 進行類似程序以得到呈黃色固體的(NZ,R)-N-[1'-(7-溴-6-甲基-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)-6-甲氧基-螺[茛滿-2,4'-哌啶]-1-亞基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺 (1.59 g, 2.9 mmol) 。 ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.04 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.47 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.25 (dd, $J = 8.4$ Hz, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 4.44 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.25 (m, 2H), 3.15 (s, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.99 (m, 2H), 1.61 (m, 2H), 1.18 (s, 11H), 0.86 (m, 1 H) 。 LCMS m/z $[M+H]^+ = 544.1$ 。

【0620】 步驟c：如針對**中間體D-16**步驟c所述，使用(NZ,R)-N-[1'-(7-溴-6-甲基-吡唑并[1,5-a]吡啉-4-基)-6-甲氧基-螺[茛滿-2,4'-哌啶]-1-亞基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺 (1.43 g, 2.64 mmol) 和DIBAL-H (在甲苯中1 M, 7.9 mL, 7.9 mmol) 以得到呈白色固體的(R)-N-[(1S)-1'-(7-溴-6-甲基-吡唑并[1,5-a]吡啉-4-基)-6-甲氧基-螺[茛滿-2,4'-哌啶]-1-基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺 (1.40 g, 2.56 mmol)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.02 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.10-7.15 (m, 2H), 6.80 (m, 2H), 5.62 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 4.35-4.41 (m, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.25 (m, 2H), 3.08 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 2.67 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.06-2.12 (m, 1H), 1.75-1.82 (m, 1H), 1.62-1.65 (m, 1H), 1.34 (m, 1H), 1.19 (m, 10 H)。LCMS *m/z* [M+H]⁺ = 546.2。

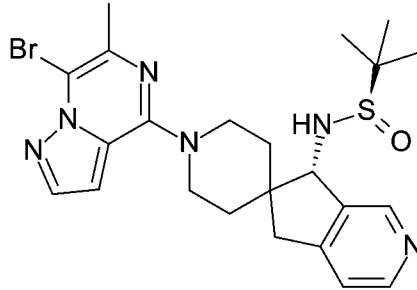
實例i-79.中間體D-18 ((R)-N-[(5S)-1'-(7-溴-6-甲基-吡唑并[1,5-a]吡啉-4-基)-3-甲基-螺[5,7-二氫環戊[c]吡啶-6,4'-哌啶]-5-基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺)



【0621】 如針對**中間體D-13**所述，使用**中間體B-24** (704 mg, 2.19 mmol) 和**中間體A-1** (500 mg, 2.03 mmol) 進行類似程序以得到呈灰白色粉末的(R)-N-[(5S)-1'-(7-溴-6-甲基-吡唑并[1,5-a]吡啉-4-基)-3-甲基-螺[5,7-二氫環戊[c]吡啶-6,4'-哌啶]-5-基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺 (929 mg, 1.75 mmol)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.32 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 5.73 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 4.35-4.48 (m, 3H), 3.17-3.28 (m, 3H), 2.70 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.14 (m, 1H), 1.73-1.80 (m, 1H), 1.67 (m, 1H), 1.30 (m, 1H), 1.20 (s, 9 H)。

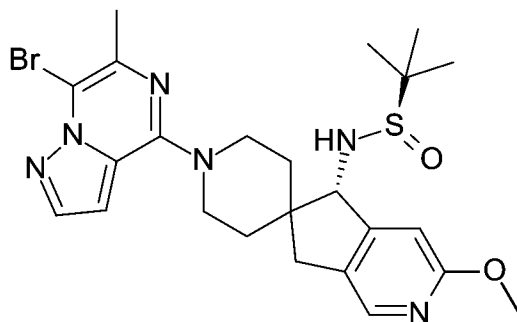
LCMS, m/z $[M+H]^+ = 531.1$ 。

實例i-80.中間體D-19 ((R)-N-[(7S)-1'-(7-溴-6-甲基-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)螺[5,7-二氫環戊[c]吡啶-6,4'-哌啶]-7-基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺)



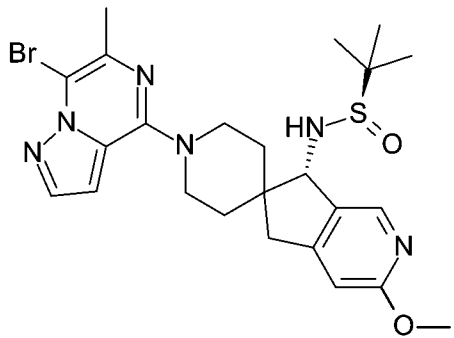
【0622】 如針對**中間體D-13**所述，使用**中間體B-11**（660 mg，2.08 mmol）和**中間體A-1**（467 mg，1.89 mmol）進行類似程序以得到呈淺黃色固體的(R)-N-[(7S)-1'-(7-溴-6-甲基-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)螺[5,7-二氫環戊[c]吡啶-6,4'-哌啶]-7-基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺（827 mg，1.58 mmol）。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.45 (s, 1H), 8.41 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 5.78 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 4.56 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 4.32-4.37 (m, 2H), 3.34 (m, 2H+H₂O), 3.16 (m, 1H), 2.80 (d, $J = 16.7$ Hz, 1H), 2.42 (s, 3 H), 2.01-2.08 (m, 1H), 1.79-1.86 (m, 1H), 1.62-1.65 (m, 1H), 1.34-1.38 (m, 1H), 1.19 (s, 9 H)。LCMS m/z $[M+H]^+ = 517.0$ 。

實例i-81.中間體D-20 ((R)-N-[(5S)-1'-(7-溴-6-甲基-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)-3-甲氧基-螺[5,7-二氫環戊[c]吡啶-6,4'-哌啶]-5-基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺)



【0623】 如針對中間體D-13所述，使用中間體B-25 (380 mg, 1.13 mmol) 和 中間體A-1 (252 mg, 1.02 mmol) 進行類似程序以得到呈白色固體的 (R)-N-[(5S)-1'-(7-溴-6-甲基-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)-3-甲氧基-螺[5,7-二氫環戊[c]吡啶-6,4'-吡啶]-5-基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺 (510 mg, 0.93 mmol)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.02 (d, *J* = 10.1 Hz, 2H), 7.12 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 5.77 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 4.34-4.46 (m, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.14-3.27 (m, 3H), 2.66 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 2.42 (s, 3 H), 2.10-2.17 (m, 1H), 1.66-1.76 (m, 2H), 1.22-1.25 (m, 1H), 1.18 (s, 9 H)。LCMS *m/z* [M+H]⁺ = 547.1。

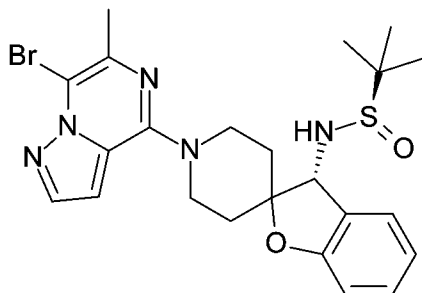
實例i-82.中間體D-21 ((R)-N-[(7S)-1'-(7-溴-6-甲基-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)-3-甲氧基-螺[5,7-二氫環戊[c]吡啶-6,4'-吡啶]-7-基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺)



【0624】 如針對中間體D-13所述，使用中間體B-26 (248 mg, 0.63 mmol) 和 中間體A-1 (140 mg, 0.57 mmol) 進行類似程序以得到呈白色固體的 (R)-N-[(7S)-1'-(7-溴-6-甲基-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)-3-甲氧基-螺[5,7-二氫環戊[c]吡啶-6,4'-吡啶]-7-基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺 (263 mg, 0.48 mmol)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.02 (d, *J* = 2.5 Hz, 2H), 7.12 (d, *J* = 2.5 Hz, 2H), 6.68 (s, 1H), 5.65 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 4.44 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 4.30 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.08-3.12 (m, 1H), 2.89 (m, 1H), 2.66 (m, 2H), 2.30-2.42 (m, 5 H), 1.99 (m, 2H), 1.79-1.86 (m, 1H), 1.58-1.61 (m, 1H), 1.37-1.40 (m, 1H), 1.17 (s, 10 H)。LCMS *m/z* [M+H]⁺ =

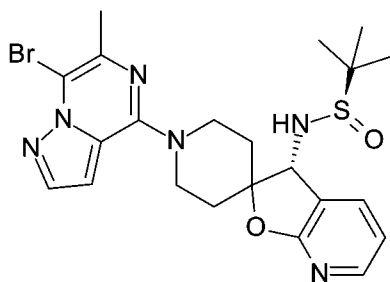
547.1。

實例i-83.中間體D-22 ((R)-N-[(3R)-1'-(7-溴-6-甲基-吡唑并[1,5-a]吡啉-4-基)螺[3H-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-3-基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺)



【0625】 如針對中間體D-13所述，使用中間體B-12（1.13 g，3.65 mmol）和中間體A-1（820 mg，3.33 mmol）進行類似程序以得到呈白色固體的(R)-N-[(3R)-1'-(7-溴-6-甲基-吡唑并[1,5-a]吡啉-4-基)螺[3H-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-3-基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺（1.46 g，2.66 mmol）。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.04 (d, *J* = 2.5 Hz, 2H), 7.17-7.29 (m, 3H), 6.85-6.94 (m, 2H), 6.10 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 4.65 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 4.40-4.49 (m, 2H), 3.37-3.48 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.66 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 2.42 (s, 3 H), 1.84-2.10 (m, 4H), 1.16 (s, 9 H)。LCMS *m/z* [M+H]⁺ = 518.1。

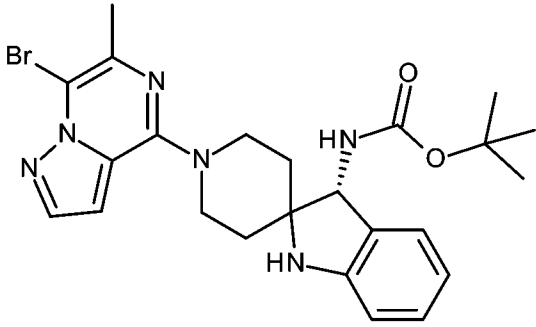
實例i-84.中間體D-23 ((R)-N-[(3R)-1'-(7-溴-6-甲基-吡唑并[1,5-a]吡啉-4-基)螺[3H-呋喃並[2,3-b]吡啶-2,4'-哌啶]-3-基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺)



【0626】 如針對中間體D-13所述，使用中間體B-13（1.22 g，3.94 mmol）

和**中間體A-1** (884 mg, 3.59 mmol) 進行類似程序以得到呈黃色固體的 (R)-N-[(3R)-1'-(7-溴-6-甲基-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)螺[3H-呋喃並[2,3-b]吡啶-2,4'-哌啶]-3-基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺 (1.59 g, 2.75 mmol)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.05-8.10 (m, 2H), 7.67-7.70 (m, 1H), 7.19 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.96-6.99 (m, 1H), 4.71 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 4.41-4.51 (m, 2H), 3.38-3.49 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.66 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 2.42 (s, 3 H), 1.87-2.11 (m, 4H), 1.16 (s, 9 H)。LCMS *m/z* [M+H]⁺ = 519.2。

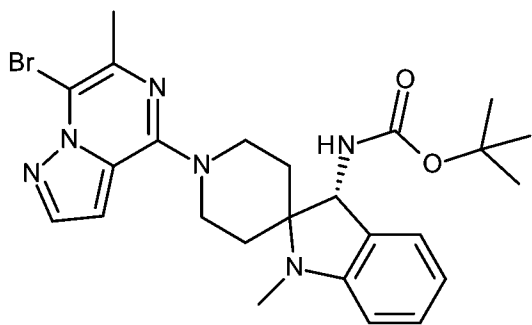
實例i-85.中間體D-24 (N-[(3R)-1'-(7-溴-6-甲基-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)螺[呋喃-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸第三丁酯)



【0627】 如針對**中間體D-12**所述，使用**中間體B-29** (419 mg, 2.06 mmol) 和**中間體A-1** (484 mg, 1.98 mmol) 進行類似程序以得到(3R)-1'-(7-溴-6-甲基-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)螺[呋喃-2,4'-哌啶]-3-胺鹽酸鹽 (691 mg, 1.67 mmol)，然後將其用在THF (20 mL) 中的Boc₂O (438 mg, 2.0 mmol) 和三乙胺 (0.46 mL, 3.34 mmol) 處理以在層析法 (SiO₂, 庚烷:乙酸乙酯 = 7:3) 後得到呈白色泡沫的 N-[(3R)-1'-(7-溴-6-甲基-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)螺[呋喃-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸第三丁酯 (811 mg, 1.58 mmol)。LCMS *m/z* [M+H]⁺ = 513.2。

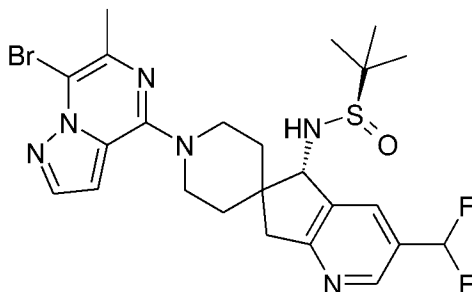
實例i-86.中間體D-25 (N-[(3R)-1'-(7-溴-6-甲基-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)-1-

甲基-螺[吲哚啉-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸第三丁酯)



【0628】 如針對中間體D-12所述，使用中間體B-30 (780 mg, 2.69 mmol) 和中間體A-1 (602 mg, 2.44 mmol) 進行類似程序以得到(3R)-1'-(7-溴-6-甲基-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)-1-甲基-螺[吲哚啉-2,4'-哌啶]-3-胺 (769 mg, 1.8 mmol)，然後將其用在DCM(10 mL)中的Boc₂O(471 mg, 2.16 mmol)和三乙胺(0.5 mL, 3.60 mmol)處理以在層析法(SiO₂, 庚烷:乙酸乙酯 = 8:2)後得到呈粉色泡沫的N-[(3R)-1'-(7-溴-6-甲基-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)-1-甲基-螺[吲哚啉-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸第三丁酯(703 mg, 1.33 mmol)。LCMS m/z [M+H]⁺ = 527.2。

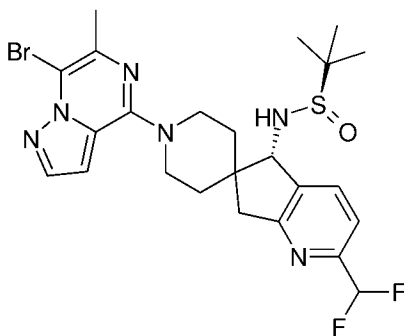
實例i-87. 中間體D-26 (N-[(5R)-1'-(7-溴-6-甲基-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)-3-(二氟甲基)螺[5,7-二氫環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺酰胺)



【0629】 如針對中間體D-13所述，使用中間體B-32 (220 mg, 粗品) 和中間體A-2 (210 mg, 0.67 mmol) 進行類似程序以得到呈粉色泡沫的N-[(5R)-1'-(7-

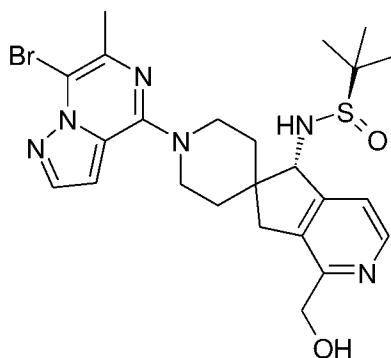
溴-6-甲基-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)-3-(二氟甲基)螺[5,7-二氫環戊[b]吡啶-6,4'-吡啶]-5-基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺 (148 mg, 0.26 mmol)。LCMS m/z $[M+H]^+ = 567.2$ 。

實例i-88.中間體D-27 (N-[(5S)-1'-(7-溴-6-甲基-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)-2-(二氟甲基)螺[5,7-二氫環戊[b]吡啶-6,4'-吡啶]-5-基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺)



【0630】 如針對中間體D-13所述，使用中間體B-35 (360 mg, 粗品) 和中間體A-2 (470 mg, 1.5 mmol) 進行類似程序以在通過柱層析法純化 (SiO₂, 環己烷/乙酸乙酯 = 1/0至2/8) 後得到呈粉色泡沫的N-[(5S)-1'-(7-溴-6-甲基-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)-2-(二氟甲基)螺[5,7-二氫環戊[b]吡啶-6,4'-吡啶]-5-基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺 (321 mg, 0.57 mmol)。LCMS m/z $[M+H]^+ = 567.2$ 。

實例i-89.中間體D-28 ((R)-N-[(5S)-1'-(7-溴-6-甲基-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)-1-(羥基甲基)螺[5,7-二氫環戊[c]吡啶-6,4'-吡啶]-5-基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺)



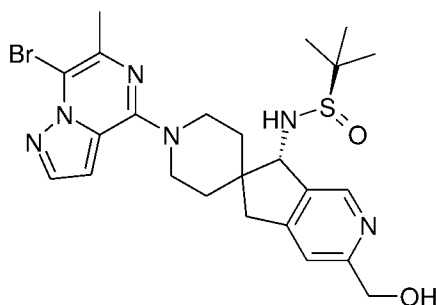
【0631】 步驟a：如針對中間體D-13所述，使用中間體B-22（735 mg，1.89 mmol）和中間體A-1（515 mg，2.09 mmol）進行類似程序以得到呈粉色固體的1'-(7-溴-6-甲基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)-1-(三異丙基甲矽烷氧基甲基)螺[7H-環戊[c]吡啶-6,4'-哌啶]-5-酮（841 mg，1.40 mmol）。LCMS m/z $[M+H]^+ = 598.3$ 。

【0632】 步驟b：如針對中間體D-1步驟b所述，使用1'-(7-溴-6-甲基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)-1-(三異丙基甲矽烷氧基甲基)螺[7H-環戊[c]吡啶-6,4'-哌啶]-5-酮（835 mg，1.39 mmol）、(R)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺（375 mg，3.09 mmol）和Ti(OEt)₄（1.5 mL，7.2 mmol）在MeTHF（10 mL）中進行類似程序以得到呈黃色固體的(NZ,R)-N-[1'-(7-溴-6-甲基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)-1-(三異丙基甲矽烷氧基甲基)螺[7H-環戊[c]吡啶-6,4'-哌啶]-5-亞基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺（834 mg，1.19 mmol）。LCMS m/z $[M+H]^+ = 701.3$ 。

【0633】 步驟c：如針對中間體D-1步驟c所述，使用(NZ,R)-N-[1'-(7-溴-6-甲基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)-1-(三異丙基甲矽烷氧基甲基)螺[7H-環戊[c]吡啶-6,4'-哌啶]-5-亞基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺（830 mg，1.18 mmol）和DIBAL-H（在甲苯中1 M，2.4 mL，2.4 mmol）進行類似程序以得到呈粉色固體的(R)-N-[(5S)-1'-(7-溴-6-甲基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)-1-(羥基甲基)螺[5,7-二氫環戊[c]吡啶-6,4'-哌啶]-5-基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺（313 mg，0.57 mmol）。LCMS

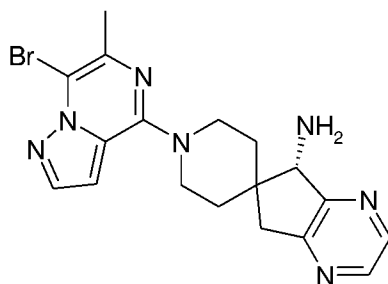
m/z $[M+H]^+ = 547.2$ 。

實例i-90.中間體D-29 (N-[(7S)-1'-(7-溴-6-甲基-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)-3-(羥基甲基)螺[5,7-二氫環戊[c]吡啶-6,4'-哌啶]-7-基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺)



【0634】 如針對**中間體D-13**所述，使用**中間體B-23**（430 mg，粗品）和**中間體A-2**（610 mg，2.1 mmol）進行類似程序以得到呈灰白色固體的(N-[(7S)-1'-(7-溴-6-甲基-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)-3-(羥基甲基)螺[5,7-二氫環戊[c]吡啶-6,4'-哌啶]-7-基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺（105 mg，0.2 mmol）。LCMS m/z $[M+H]^+ = 547.3$ 。

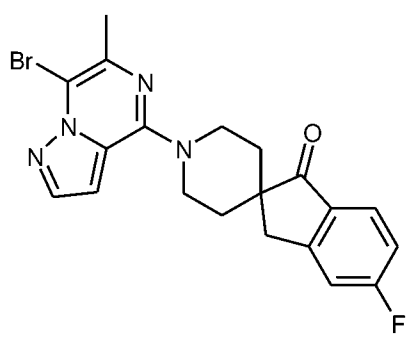
實例i-91.中間體D-30 ((5S)-1'-(7-溴-6-甲基-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)螺[5,7-二氫環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-胺)



【0635】 如針對**中間體D-13**所述，使用**中間體B-37**（476 mg，粗品）和**中間體A-2**（470 mg，1.5 mmol）進行類似程序在通過柱層析法純化（ SiO_2 ，二氯甲烷/甲醇 = 1/0至9/1）後得到呈棕色半固體的(5S)-1'-(7-溴-6-甲基-吡啶并[1,5-a]

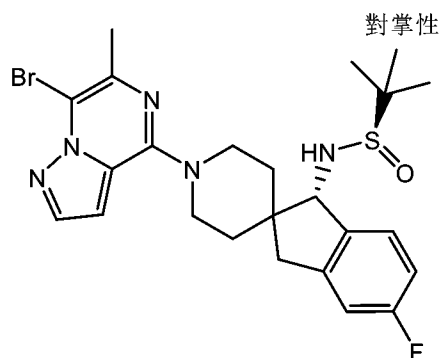
吡啶-4-基)螺[5,7-二氫環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-胺 (46 mg, 0.11 mmol)。LCMS m/z $[M+H]^+ = 414.2$ 。

實例i-92.中間體D-31 (1'-(7-溴-6-甲基-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)-5-氟-螺[茚滿-2,4'-哌啶]-1-酮)



【0636】 將5-氟螺[茚滿-2,4'-哌啶]-1-酮鹽酸鹽 (702 mg, 2.744 mmol)、
中間體A-1 (615 mg, 2.49 mmol)、碳酸鉀 (1.03 g, 7.49 mmol) 在二甲基甲醯
胺 (20 mL) 中的混合物在90°C下攪拌20 h並且冷卻至室溫。將固體過濾並且將
濾液在減壓下濃縮。將殘餘物用乙酸乙酯 (100 mL) 和水 (50 mL) 吸收。分離
有機層，用鹽水 (50 mL) 洗滌，經MgSO₄乾燥並且在減壓下濃縮。將殘餘物通
過柱層析法純化(SiO₂, 庚烷/乙酸乙酯 = 100/0至77/23)以得到呈米色固體的1'-(7-
溴-6-甲基-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)-5-氟-螺[茚滿-2,4'-哌啶]-1-酮 (860 mg, 2
mmol)。LCMS m/z $[M+H]^+ = 429$ 。

實例i-93.中間體D-32 ((R)-N-[(1S)-1'-(7-溴-6-甲基-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)-5-氟-螺[茚滿-2,4'-哌啶]-1-基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺)

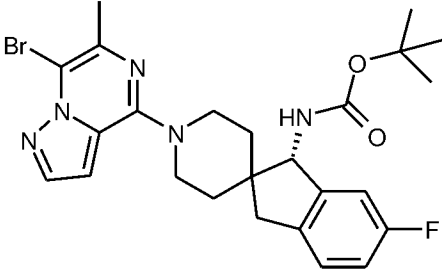


【0637】步驟a：將中間體D-31（860 mg，2 mmol）、(R)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺（486 mg，4 mmol）和四乙氧基鈦（1.83 g，8.01 mmol）的混合物在100°C下攪拌15 h。將混合物用二氯甲烷（500 mL）和水（550 mL）稀釋並且攪拌3 h。通過過濾除去鹽並且用二氯甲烷（50 mL）洗滌。從濾液中分離有機層並且然後用鹽水（50 mL）洗滌，經MgSO₄乾燥並且在減壓下濃縮。將殘餘物通過柱層析法純化（SiO₂，庚烷/乙酸乙酯 = 80/20至45/55）以得到呈淡綠色固體的(NZ,R)-N-[1'-(7-溴-6-甲基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)-5-氟-螺[茛滿-2,4'-哌啶]-1-亞基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺（845 mg，1.53 mmol）。LCMS m/z [M+H]⁺ = 532。

【0638】步驟b：在-65°C下在Ar下向(NZ,R)-N-[1'-(7-溴-6-甲基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)-5-氟-螺[茛滿-2,4'-哌啶]-1-亞基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺（840 mg，1.56 mmol）在乾THF（22 mL）中的溶液中逐滴添加DIBAL-H（在甲苯中1 M，7.57 mL，7.57 mmol）。將混合物在-65°C下攪拌1 h並且然後添加用水（20 mL）稀釋的羅謝爾鹽飽和水溶液（80 mL）。然後將混合物在室溫下攪拌40 min，並且然後用乙酸乙酯（200 mL）萃取。將合併的有機相用鹽水洗滌，用無水MgSO₄乾燥，過濾並且在減壓下濃縮。將殘餘物通過柱層析法純化（SiO₂，庚烷/乙酸乙酯 = 100/0至50/50）以得到呈白色固體的（501 mg，0.935 mmol）呈無色油狀物的(R)-N-[(1S)-1'-(7-溴-6-甲基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)-5-氟-螺[茛滿-2,4'-哌

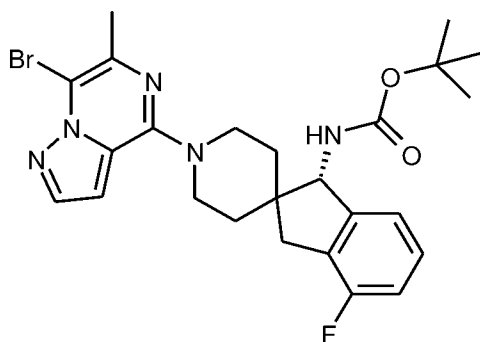
啖]-1-基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺。LCMS m/z $[M+H]^+ = 534$ 。

實例i-94.中間體D-33 (N-[(1S)-1'-(7-溴-6-甲基-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)-6-氟-螺[茛滿-2,4'-哌啶]-1-基]胺基甲酸第三丁酯)



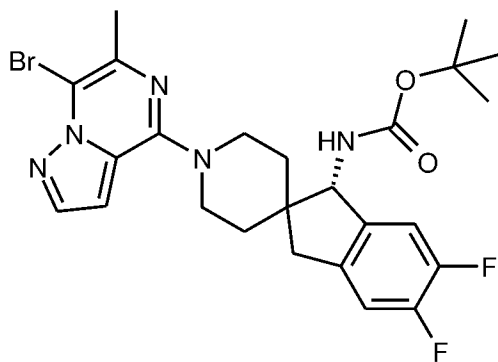
【0639】 將**中間體B-38** (897 mg, 2.72 mmol)、**中間體A-1** (704 mg, 2.86 mmol)、碳酸鉀 (2.26 g, 16.3 mmol) 在二甲基乙醯胺 (10 mL) 中的混合物在 90°C 下攪拌 20 h 並且冷卻至室溫。將固體過濾並且用二甲基乙醯胺 (5 mL) 沖洗。在攪拌下向濾液中添加三乙胺 (1.1 mL, 8.1 mmol) 和焦碳酸二第三丁酯 (1.2 g, 5.4 mmol)。在室溫下 15 h 後，將碳酸鈉飽和溶液 (200 mL) 和乙酸乙酯 (150 mL) 添加到反應介質中。通過過濾除去不溶性材料，並且將濾液傾析。將有機層用水 (25 mL)、鹽水 (40 mL) 洗滌，經 $MgSO_4$ 乾燥並且在減壓下濃縮。將殘餘物通過柱層析法純化 (SiO_2 , 庚烷/乙酸乙酯 = 100/0 至 75/25) 以得到呈白色固體的 N-[(1S)-1'-(7-溴-6-甲基-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)-6-氟-螺[茛滿-2,4'-哌啶]-1-基]胺基甲酸第三丁酯 (1.14 g, 1.59 mmol)。LCMS m/z $[M+H]^+ = 530$ 。

實例i-95.中間體D-34 (N-[(1S)-1'-(7-溴-6-甲基-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)-4-氟-螺[茛滿-2,4'-哌啶]-1-基]胺基甲酸第三丁酯)



【0640】 將中間體B-39(980 mg, 3 mmol)、中間體A-1(770 mg, 3.1 mmol)、碳酸鉀(2.5 g, 18 mmol)在二甲基乙醯胺(20 mL)中的混合物在90°C下攪拌20 h並且冷卻至室溫。將固體過濾並且用二甲基乙醯胺(5 mL)沖洗。在攪拌下向濾液中添加三乙胺(1.3 mL, 9.1 mmol)和焦碳酸二第三丁酯(690 mg, 3.2 mmol)。在室溫下15 h後，將碳酸鈉飽和溶液(200 mL)和乙酸乙酯(150 mL)添加到反應介質中。通過過濾除去不溶性材料，並且將濾液傾析。將有機層用水(7 x 40 mL)、鹽水(40 mL)洗滌，經MgSO₄乾燥，並且在減壓下濃縮。將殘餘物通過柱層析法純化(SiO₂，庚烷/乙酸乙酯 = 100/0至75/25)以得到呈白色固體的N-[(1S)-1'-(7-溴-6-甲基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)-4-氟-螺[茛滿-2,4'-哌啶]-1-基]胺基甲酸第三丁酯(845 mg, 1.59 mmol)。LCMS m/z [M+H]⁺ = 530。

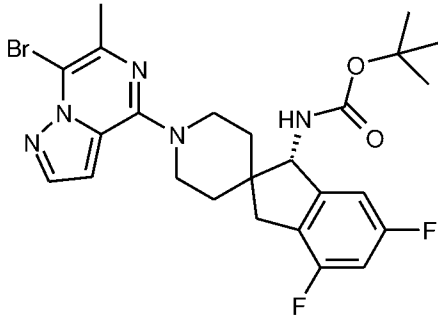
實例i-96.中間體D-35 (N-[(1S)-1'-(7-溴-6-甲基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)-5,6-二氟-螺[茛滿-2,4'-哌啶]-1-基]胺基甲酸第三丁酯)



【0641】 將中間體B-40(85 mg, 0.244 mmol)、中間體A-1(56 mg, 0.227

mmol)、二乙基異丙基胺(0.119 mL, 0.682 mmol)在二甲基甲醯胺(5 mL)中的混合物在90°C下攪拌18 h並且冷卻至室溫。在攪拌下向溶液中添加焦碳酸二第三丁酯(198 mg, 0.908 mmol)。在室溫下72 h後,將反應介質在減壓下濃縮。將殘餘物溶解在乙酸乙酯(100 mL)中並且添加氯化銨飽和溶液(100 mL)。將有機層傾析並且將水相用乙酸乙酯(2 * 100 mL)萃取。將有機層合併,用鹽水洗滌,經MgSO₄乾燥並且在減壓下濃縮。將殘餘物通過柱層析法純化(SiO₂, 庚烷/乙酸乙酯 = 100/0至70/30)以產生呈白色固體的N-[(1S)-1'-(7-溴-6-甲基-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)-5,6-二氟-螺[茛滿-2,4'-哌啶]-1-基]胺基甲酸第三丁酯(76 mg, 0.139 mmol)。LCMS m/z [M+H]⁺ = 548。

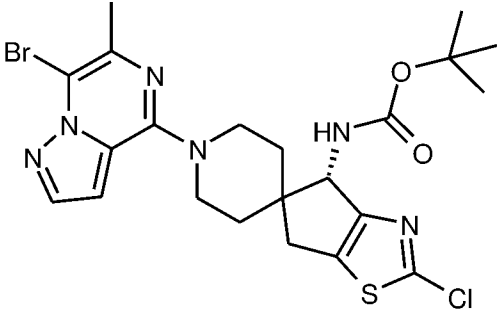
實例i-97.中間體D-36 (N-[(1S)-1'-(7-溴-6-甲基-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)-4,6-二氟-螺[茛滿-2,4'-哌啶]-1-基]胺基甲酸第三丁酯)



【0642】 將**中間體B-41**(400 mg, 1.15 mmol)、**中間體A-1**(298 mg, 1.21 mmol)、碳酸鉀(954 mg, 6.9 mmol)在二甲基乙醯胺(10 mL)中的混合物在90°C下攪拌20 h並且冷卻至室溫。將固體過濾並且用二甲基乙醯胺(5 mL)沖洗。在攪拌下向濾液中添加三乙胺(0.481 mL, 3.45 mmol)和焦碳酸二第三丁酯(502 mg, 2.3 mmol)。在室溫下20 h後,將碳酸鈉飽和溶液(200 mL)和乙酸乙酯(150 mL)添加到反應介質中。將濾液傾析並且將有機層用水(25 mL)、鹽水(40 mL)洗滌,經MgSO₄乾燥並且在減壓下濃縮。將殘餘物通過柱層析法純化

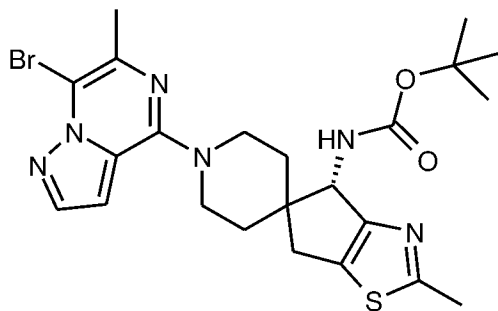
(SiO₂, 庚烷/乙酸乙酯 = 100/0至75/25) 以得到呈白色固體的N-[(1S)-1'-(7-溴-6-甲基-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)-4,6-二氟-螺[茛滿-2,4'-吡啶]-1-基]胺基甲酸第三丁酯 (510 mg, 0.81 mmol)。LCMS m/z [M+H]⁺ = 548。

實例i-98.中間體D-37 (N-[(4S)-1'-(7-溴-6-甲基-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)-2-氯-螺[4,6-二氫環戊[d]噻唑-5,4'-吡啶]-4-基]胺基甲酸第三丁酯)



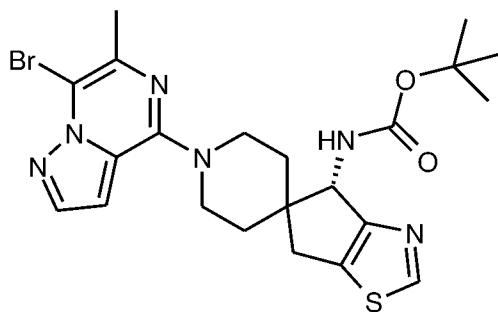
【0643】 將中間體B-16 (1.04 g)、中間體A-1 (1.1 g, 4.48 mmol)、碳酸鉀 (2.36 g, 17.1 mmol) 在二甲基甲醯胺 (10 mL) 中的混合物在80°C下攪拌15 h並且冷卻至室溫。通過過濾除去固體材料後，將濾液在減壓下濃縮。將殘餘物吸收到二氯甲烷(40 mL)中，並且在室溫下攪拌下向所得溶液中添加三乙胺(1.19 mL, 8.54 mmol)和焦碳酸二第三丁酯 (1.03 g, 4.7 mmol)。在室溫下15 h後，將碳酸鈉飽和溶液 (50 mL) 添加到反應介質中並且將混合物傾析。將有機層用鹽水 (50 mL) 洗滌，經MgSO₄乾燥並且在減壓下濃縮。將殘餘物通過柱層析法純化 (SiO₂, 庚烷/乙酸乙酯 = 100/0至70/30) 以得到呈白色固體的N-[(4S)-1'-(7-溴-6-甲基-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)-2-氯-螺[4,6-二氫環戊[d]噻唑-5,4'-吡啶]-4-基]胺基甲酸第三丁酯 (854 mg, 1.54 mmol)。LCMS m/z [M+H]⁺ = 553。

實例i-99.中間體D-38 (N-[(4S)-1'-(7-溴-6-甲基-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)-2-甲基-螺[4,6-二氫環戊[d]噻唑-5,4'-吡啶]-4-基]胺基甲酸第三丁酯)



【0644】 向**中間體D-37**（400 mg，0.722 mmol）、三甲基硼氧六環（0.151 mL，1.083 mmol）和 K_2CO_3 （200 mg，1.444 mmol）在二噁烷（5 mL）中的混合物中添加 $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ （118 mg，0.144 mmol）。將混合物用Ar脫氣並且然後在95°C下攪拌2 h。將懸浮液過濾並且將濾液在真空下濃縮。將殘餘物通過柱層析法純化（ SiO_2 ，庚烷/乙酸乙酯 = 100/0至50/50）以得到呈米色固體的N-[(4S)-1'-(7-溴-6-甲基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)-2-甲基-螺[4,6-二氫環戊[d]噻唑-5,4'-哌啶]-4-基]胺基甲酸第三丁酯（285 mg，0.534 mmol）。

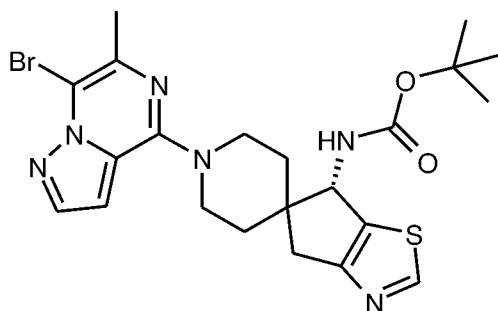
實例i-100.中間體D-39 (N-[(4S)-1'-(7-溴-6-甲基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)螺[4,6-二氫環戊[d]噻唑-5,4'-哌啶]-4-基]胺基甲酸第三丁酯)



【0645】 將**中間體B-15**（1.21 g）、**中間體A-1**（1.11 g，4.5 mmol）、碳酸鉀（3.56 g，25.7 mmol）在二甲基甲醯胺（30 mL）中的混合物在80°C下攪拌16 h。向反應介質中添加更多碳酸鉀（2.0 g，14.44 mmol）後，在相同溫度下繼續反應6 h並且然後在室溫下繼續15 h。通過過濾除去固體材料後，將濾液在減壓下濃縮。將殘餘物吸收到二氯甲烷（70 mL）中並且在室溫下在攪拌下向所得溶

液中添加三乙胺（1.7 mL，12.16 mmol）和在二氯甲烷（15 mL）中的焦碳酸二第三丁酯（983 mg，4.46 mmol）。在室溫下15 h後，將碳酸鈉飽和溶液（150 mL）添加到反應介質中並且將混合物傾析。將有機層用鹽水（100 mL）洗滌，經MgSO₄乾燥並且在減壓下濃縮。將殘餘物通過柱層析法純化（SiO₂，庚烷/乙酸乙酯 = 50/50至0/100）以得到呈白色固體的N-[(4S)-1'-(7-溴-6-甲基-吡唑并[1,5-a]吡啉-4-基)螺[4,6-二氫環戊[d]噻唑-5,4'-吡啶]-4-基]胺基甲酸第三丁酯（770 mg，1.48 mmol）。LCMS m/z [M+H]⁺ = 519。

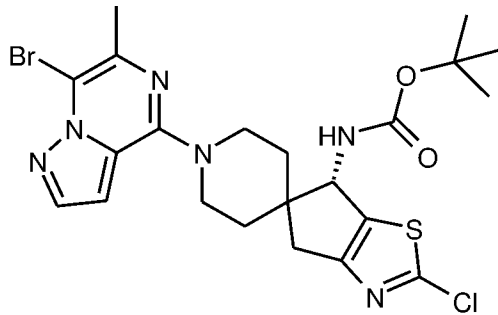
實例i-101.中間體D-40 (N-[(6S)-1'-(7-溴-6-甲基-吡唑并[1,5-a]吡啉-4-基)螺[4,6-二氫環戊[d]噻唑-5,4'-吡啶]-6-基]胺基甲酸第三丁酯)



【0646】 將**中間體B-19**（1.2 g）、**中間體A-1**（1.2 g，4.9 mmol）、碳酸鉀（3.6 g，26.0 mmol）在二甲基甲醯胺（50 mL）中的混合物在80°C下攪拌3 h並且在室溫下攪拌15 h。通過過濾除去固體材料後，將濾液在減壓下濃縮。將殘餘物吸收到二氯甲烷（85 mL）中並且在室溫下在攪拌下向所得溶液中添加二碳酸二第三丁酯（1.09 g，4.96 mmol）和三乙胺（2.13 mL，15.26 mmol）。4 h後，添加更多三乙胺（1 mL，7.16 mmol）並且將混合物在室溫下攪拌48 h。將碳酸鈉飽和溶液（150 mL）添加到反應介質中並且將混合物傾析。將有機層用鹽水（100 mL）洗滌，經MgSO₄乾燥並且在減壓下濃縮。將反應介質在減壓下濃縮。將殘餘物通過柱層析法純化（SiO₂，庚烷/乙酸乙酯 = 80/20至40/60）以得到呈白

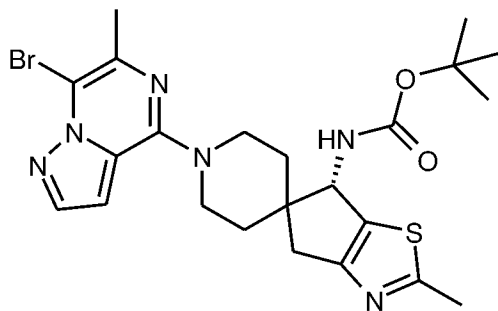
色固體的N-[(6S)-1'-(7-溴-6-甲基-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)螺[4,6-二氫環戊[d]噻唑-5,4'-吡啶]-6-基]胺基甲酸第三丁酯 (1.96 g, 3.77 mmol)。LCMS m/z [M+H]⁺ = 519。

實例i-102.中間體D-41 (N-[(6S)-1'-(7-溴-6-甲基-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)-2-氯-螺[4,6-二氫環戊[d]噻唑-5,4'-吡啶]-6-基]胺基甲酸第三丁酯)



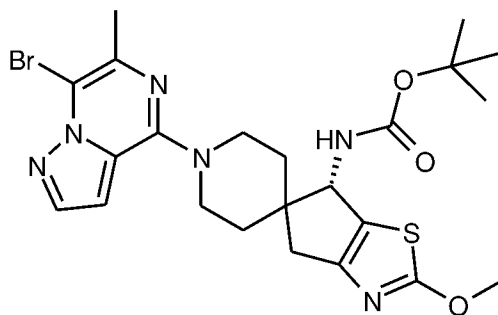
【0647】 將**中間體B-18** (813 mg)、**中間體A-1** (565 mg, 2.29 mmol)、二乙基異丙基胺 (2.4 mL, 13.75 mmol) 在二甲基甲醯胺 (15 mL) 中的混合物在90°C下攪拌18 h。添加更多**中間體A-1** (280 mg, 1.146 mmol) 後，在相同溫度下繼續反應3 h。然後將混合物冷卻至室溫。在攪拌下向溶液中添加焦碳酸二第三丁酯 (2.0 g, 9.165 mmol)。在室溫下15 h後，將反應介質在減壓下濃縮。將殘餘物溶解在乙酸乙酯 (100 mL) 和氯化銨飽和溶液 (100 mL) 中。將有機層傾析並且將水相用乙酸乙酯 (2 * 100 mL) 萃取。將有機層合併，用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥並且在減壓下濃縮。將殘餘物通過柱層析法純化 (SiO₂, 庚烷/乙酸乙酯 = 100/0至85/15) 以產生呈黃色固體的N-[(6S)-1'-(7-溴-6-甲基-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)-2-氯-螺[4,6-二氫環戊[d]噻唑-5,4'-吡啶]-6-基]胺基甲酸第三丁酯 (637 mg, 1.15 mmol)。LCMS m/z [M+H]⁺ = 555。

實例i-103.中間體D-42 (N-[(6S)-1'-(7-溴-6-甲基-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)-2-甲基-螺[4,6-二氫環戊[d]噻唑-5,4'-吡啶]-6-基]胺基甲酸第三丁酯)



【0648】 將中間體B-20（763 mg）、中間體A-1（565 mg，2.292 mmol）、二乙基異丙基胺（1.2 mL，6.877 mmol）在二甲基甲醯胺（15 mL）中的混合物在90°C下攪拌18 h。添加更多中間體A-1（280 mg，1.146 mmol）後，在相同溫度下繼續反應3 h。然後將混合物冷卻至室溫。在攪拌下向溶液中添加二碳酸二第三丁酯（2.0 g，9.165 mmol）。在室溫下15 h後，將反應介質在減壓下濃縮。將殘餘物溶解在乙酸乙酯（100 mL）和氯化銨飽和溶液（100 mL）中。將有機層傾析並且將水相用乙酸乙酯（2 * 100 mL）萃取。將有機層合併，用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥並且在減壓下濃縮。將殘餘物通過柱層析法純化（SiO₂，庚烷/乙酸乙酯 = 100/0至65/35）以產生呈米色固體的N-[(6S)-1'-(7-溴-6-甲基-吡唑并[1,5-a]吡啉-4-基)-2-甲基-螺[4,6-二氫環戊[d]噻唑-5,4'-哌啶]-6-基]胺基甲酸第三丁酯（343 mg，0.64 mmol）。LCMS m/z [M+H]⁺ = 535。

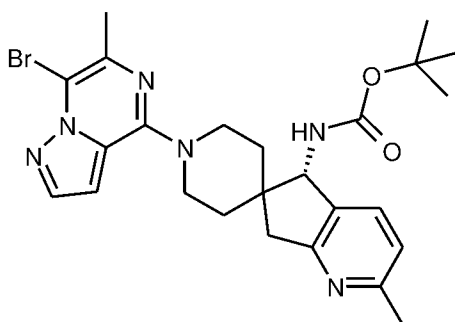
實例i-104.中間體D-43 (N-[(6S)-1'-(7-溴-6-甲基-吡唑并[1,5-a]吡啉-4-基)-2-甲氧基-螺[4,6-二氫環戊[d]噻唑-5,4'-哌啶]-6-基]胺基甲酸第三丁酯)



【0649】 向中間體D-41（290 mg）在甲醇（10 mL）中的溶液中添加甲醇

鈉 (113 mg)。將混合物在90°C下攪拌22 h，添加更多甲醇鈉 (113 mg) 並且在相同溫度下繼續反應6天。將反應介質倒入磷酸二氫鉀飽和溶液中並且將混合物通過乙酸乙酯 (x 3) 萃取。將有機層合併，用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥並且在減壓下濃縮。將殘餘物通過柱層析法純化 (SiO₂，庚烷/乙酸乙酯 = 100/0至70/30) 以得到呈白色固體的N-[(6S)-1'-(7-溴-6-甲基-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)-2-甲氧基-螺[4,6-二氫環戊[d]噻唑-5,4'-吡啶]-6-基]胺基甲酸第三丁酯 (200 mg, 0.364 mmol)。LCMS m/z [M+H]⁺ = 549。

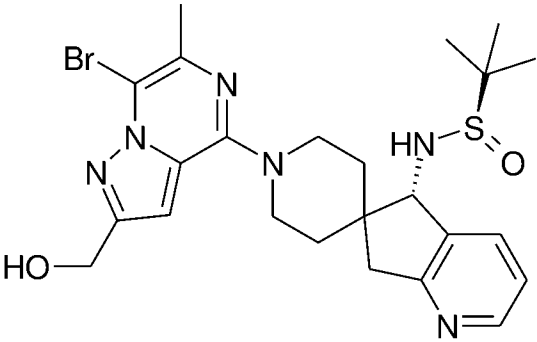
實例i-105.中間體D-44 (N-[(5S)-1'-(7-溴-6-甲基-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)-2-甲基-螺[5,7-二氫環戊[b]吡啶-6,4'-吡啶]-5-基]胺基甲酸第三丁酯)



【0650】 將**中間體B-21** (774 mg, 2.37 mmol)、**中間體A-1** (613 mg, 2.49 mmol)、碳酸鉀 (3.3 g, 17 mmol) 在二甲基甲醯胺 (32 mL) 中的混合物在80°C下攪拌20 h並且冷卻至室溫。通過過濾除去固體材料後，將濾液在減壓下濃縮。將殘餘物吸收到二氯甲烷 (100 mL) 中並且在室溫下在攪拌下向所得溶液中添加二碳酸二第三丁酯 (1.31 g, 5.93 mmol) 和三乙胺 (2.64 mL, 19 mmol)。在室溫下15 h後，將碳酸鈉飽和溶液 (150 mL) 添加到反應介質中並且將混合物傾析。將有機層用鹽水 (100 mL) 洗滌，經MgSO₄乾燥並且在減壓下濃縮。將反應介質在減壓下濃縮。將殘餘物通過柱層析法純化 (SiO₂，庚烷/乙酸乙酯 = 80/20至90/10) 以得到呈白色泡沫的N-[(5S)-1'-(7-溴-6-甲基-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)-2-

甲基-螺[5,7-二氫環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-基]胺基甲酸第三丁酯 (0.65 g, 1.24 mmol) 。 LCMS m/z $[M+H]^+ = 527$ 。

實例i-106.中間體D-45 ((R)-N-[(5S)-1'-[7-溴-2-(羟基甲基)-6-甲基-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基]螺[5,7-二氫環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺)



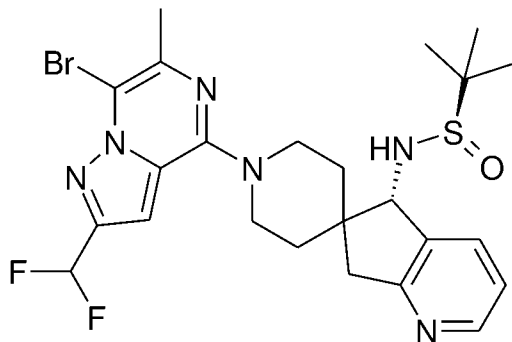
【0651】 步驟a:如針對**中間體D-1**所述,使用**中間體B-1**(655 mg, 2.74 mmol) 和**中間體A-4** (680 mg, 2.13 mmol) 進行類似程序以得到呈橙色固體的7-溴-6-甲基-4-(5-側氧基螺[7H-環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-1'-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-2-甲酸乙酯 (803 mg, 1.66 mmol) 。 LCMS m/z $[M+H]^+ = 484.2$ 。

【0652】 步驟b:如針對**中間體D-1** - 步驟b所述,使用7-溴-6-甲基-4-(5-側氧基螺[7H-環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-1'-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-2-甲酸乙酯(760 mg, 1.57 mmol)、(R)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺 (800 mg, 6.60 mmol) 在 $Ti(OEt)_4$ (3.5 mL) 中進行類似程序以得到呈黃色固體的7-溴-4-[(5Z)-5-[(R)-第三丁基亞磺醯基]亞胺基螺[7H-環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-1'-基]-6-甲基-吡啶并[1,5-a]吡啶-2-甲酸乙酯 (550 mg, 0.94 mmol) 。 LCMS m/z $[M+H]^+ = 587.0$ 。

【0653】 步驟c:如針對**中間體D-1** - 步驟c所述,使用7-溴-4-[(5Z)-5-[(R)-第三丁基亞磺醯基]亞胺基螺[7H-環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-1'-基]-6-甲基-吡啶并

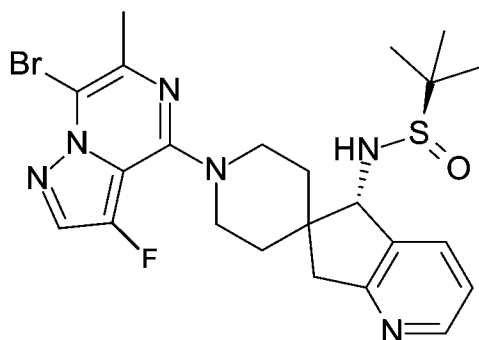
[1,5-a]吡啶-2-甲酸乙酯(545 mg , 0.93 mmol)和DIBAL-H(在甲苯中1 M , 4.0 mL , 4.0 mmol) 進行類似程序以得到呈白色固體的(R)-N-[(5S)-1'-[7-溴-2-(羥基甲基)-6-甲基-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基]螺[5,7-二氫環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺 (383 mg , 0.70 mmol) 。 LCMS m/z $[M+H]^+ = 547.1$ 。

實例i-107.中間體D-46 ((R)-N-[(5S)-1'-[7-溴-2-(二氟甲基)-6-甲基-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基]螺[5,7-二氫環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺)



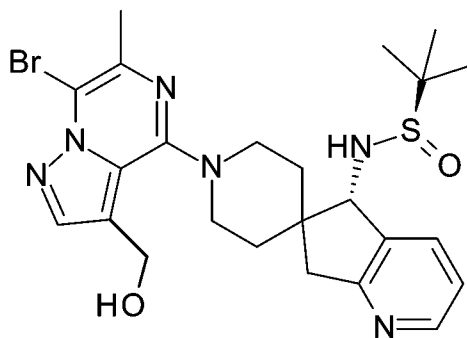
【0654】 如針對**中間體D-13**所述，使用**中間體B-3** (355 mg , 1.15 mmol) 和**中間體A-5** (315 mg , 1.06 mmol) 進行類似程序以得到呈粉色固體的(R)-N-[(5S)-1'-[7-溴-2-(二氟甲基)-6-甲基-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基]螺[5,7-二氫環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺 (475 mg , 0.84 mmol) 。 LCMS m/z $[M+H]^+ = 567.2$ 。

實例i-108.中間體D-47 ((R)-N-[(5S)-1'-(7-溴-3-氟-6-甲基-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)螺[5,7-二氫環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺)



【0655】 如針對中間體D-13所述，使用中間體B-3 (589 mg, 1.92 mmol) 和 中間體A-6 (469 mg, 1.77 mmol) 進行類似程序以得到呈白色固體的 (R)-N-[(5S)-1'-(7-溴-3-氟-6-甲基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)螺[5,7-二氫環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺 (911 mg, 1.70 mmol) LCMS m/z $[M+H]^+$ = 537.2. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.38 (s, 1H), 8.18 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 7.6 Hz, J = 4.8 Hz, 1H), 5.79 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 3.89-3.97 (m, 2H), 3.15-3.25 (m, 3H), 2.82-2.89 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.05-2.12 (m, 1H), 1.87-1.98 (m, 1H), 1.63-1.70 (m, 1H), 1.35-1.42 (m, 1H), 1.20 (s, 9H)。

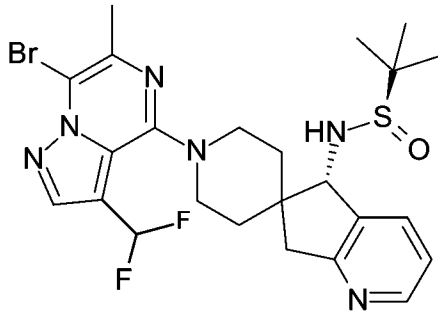
實例i-109.中間體D-48 ((R)-N-[(5S)-1'-(7-溴-3-(羥基甲基)-6-甲基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)螺[5,7-二氫環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺)



【0656】 如針對中間體D-13所述，使用中間體B-3 (400 mg, 1.3 mmol)

和**中間體A-8** (300 mg, 1.08 mmol) 進行類似程序以得到呈白色粉末的 (R)-N-[(5S)-1'-[7-溴-3-(羥基甲基)-6-甲基-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基]螺[5,7-二氫環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺 (529 mg, 0.97 mmol)。LCMS m/z $[M+H]^+ = 547.2$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 8.38 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.64 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.22 (dd, $J = 7.5$ Hz, $J = 4.9$ Hz, 1H), 5.80 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 5.20-5.23 (m, 1H), 4.70-4.78 (m, 2H), 4.53 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 3.65-3.76 (m, 2H), 2.99-3.16 (m, 3H), 2.80 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.14-2.21 (m, 1H), 1.94-2.01 (m, 1H), 1.64-1.68 (m, 1H), 1.39-1.42 (m, 1H), 1.21 (s, 9H)。

實例i-110.中間體D-49 ((R)-N-[(5S)-1'-[7-溴-3-(二氟甲基)-6-甲基-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基]螺[5,7-二氫環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺)

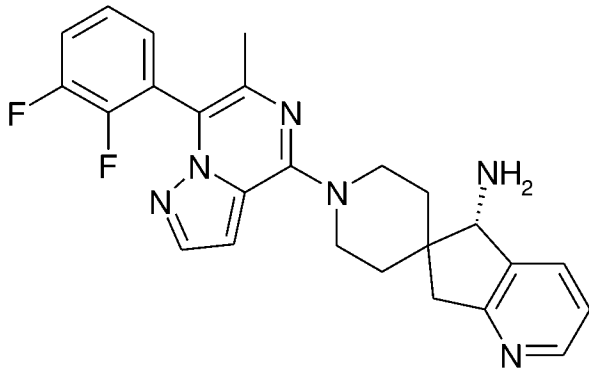


【0657】 如針對**中間體D-13**所述，使用**中間體B-3** (423 mg, 1.4 mmol) 和**中間體A-9** (340 mg, 1.15 mmol) 進行類似程序以得到呈白色粉末的 (R)-N-[(5S)-1'-[7-溴-3-(二氟甲基)-6-甲基-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基]螺[5,7-二氫環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺 (609 mg, 1.04 mmol)。LCMS m/z $[M+H]^+ = 567.3$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 8.45 (s, 1H), 8.38 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.36 (t, $J = 55$ Hz, 1H), 7.22 (dd, $J = 7.4$ Hz, $J = 5.1$ Hz, 1H), 5.81 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 4.54 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 3.54-3.60 (m, 2H),

3.03-3.16 (m, 3H), 2.82 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 2.52 (s, 3 H), 2.21-2.28 (m, 1H), 1.98-2.06 (m, 1H), 1.69-1.72 (m, 1H), 1.36-1.39 (m, 1H), 1.23 (s, 9 H)。

最終化合物

實例S1.(5S)-1'-[7-(2,3-二氟苯基)-6-甲基-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基]螺[5,7-二氫環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-胺 (化合物1)



【0658】 步驟a：將中間體D-1 (120 mg, 0.23 mmol)、2,3-二氟苯基硼酸 (93 mg, 0.58 mmol)、碳酸氫鈉 (59 mg, 0.70 mmol) 和四(三苯基膦)鈦 (8 mg, 6.9 μ mol) 在二噁烷 (1.8 mL) 和水 (0.3 mL) 的混合物中的混合物用Ar脫氣5 min 並且然後在微波輻射下在120°C下加熱30 min。由於反應未完成，將2,3-二氟苯基硼酸 (36.5 mg, 0.23 mmol)、碳酸氫鈉 (29.5 mg, 0.35 mmol) 和四(三苯基膦)鈦 (8 mg, 6.9 μ mol) 添加到反應混合物中。將混合物用Ar脫氣5 min 並且然後在微波輻射下在120°C下加熱30 min。添加乙酸乙酯 (10 mL) 並且將有機層用水 (5 mL * 2)、鹽水 (5 mL) 洗滌，經Na₂SO₄乾燥並且過濾並且在減壓下濃縮。將殘餘物通過柱層析法純化 (SiO₂, 乙酸乙酯/甲醇 = 1/0至97/3) 以得到呈白色泡沫的(R)-N-[(5S)-1'-[7-(2,3-二氟苯基)-6-甲基-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基]螺[5,7-二氫環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺 (104 mg, 0.19 mmol)。

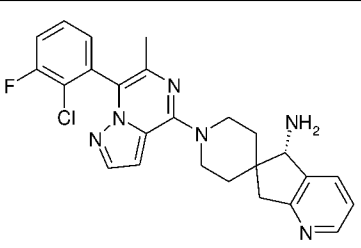
LCMS m/z $[M+H]^+ = 551.2$ 。

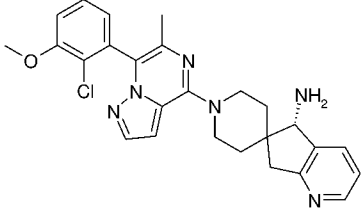
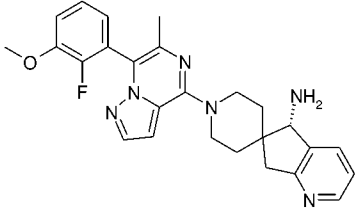
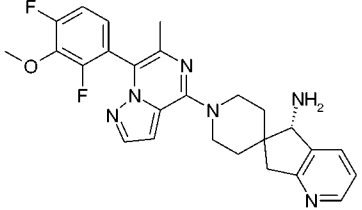
【0659】 步驟b：在0°C下向(R)-N-[(5S)-1'-[7-(2,3-二氟苯基)-6-甲基-吡唑并[1,5-a]吡啉-4-基]螺[5,7-二氫環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺（101 mg，0.18 mmol）在二氯甲烷（1 mL）和甲醇（1 mL）的混合物中的溶液中添加HCl溶液（在二噁烷中4 N，0.23 mL，0.92 mmol）。將混合物在室溫下攪拌2 h並且然後在減壓下濃縮。添加水（5 mL）並且用1 N NaOH水溶液將水相的pH值調節至11-12。將固體過濾並且用水洗滌成呈白色固體的(5S)-1'-[7-(2,3-二氟苯基)-6-甲基-吡唑并[1,5-a]吡啉-4-基]螺[5,7-二氫環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-胺（80 mg，0.18 mmol）。LCMS m/z [M+H]⁺ = 447.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 1.22 (br d, *J* = 13 Hz, 1 H), 1.64 (br d, *J* = 1 Hz, 1 H), 1.74 - 2.00 (m, 4 H), 2.16 (s, 3 H), 2.79 (d, *J* = 16 Hz, 1 H), 3.15 (d, *J* = 16 Hz, 1 H), 3.35 - 3.47 (m, 2 H), 3.92 (s, 1 H), 4.35 - 4.48 (m, 2 H), 7.01 (d, *J* = 3 Hz, 1 H), 7.18 (dd, *J* = 8, 5 Hz, 1 H), 7.30 - 7.40 (m, 2 H), 7.57 (m, 1 H), 7.66 (dt, *J* = 8, 2 Hz, 1 H), 7.86 (d, *J* = 2 Hz, 1 H), 8.32 (m, 1 H)。SHP2 IC₅₀是6 nM。

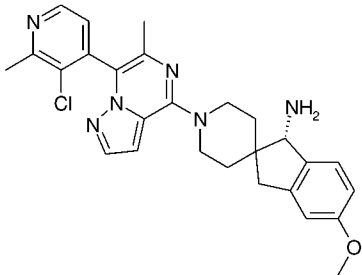
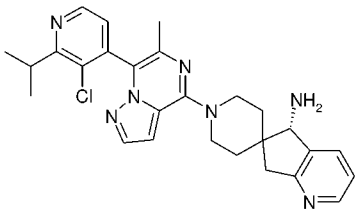
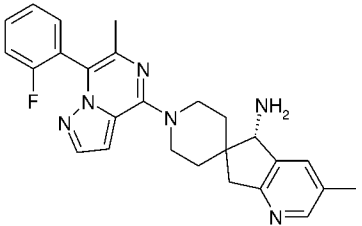
實例S1a.化合物2-20

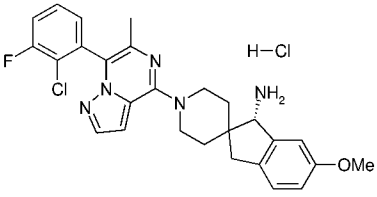
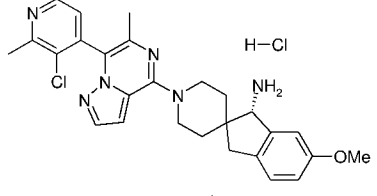
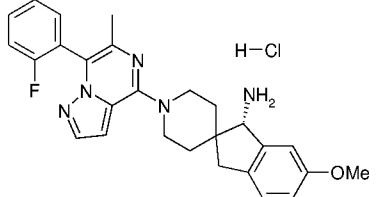
【0660】 使用如針對實例S1（化合物1）例示的程序或所述程序的修改方案使用適當的起始材料和中間體製造表2中列出的以下化合物。分離出呈其游離鹼或鹽酸鹽的化合物。

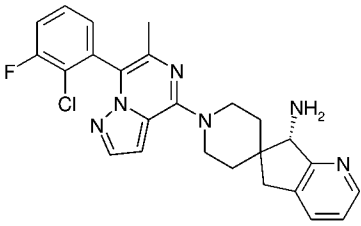
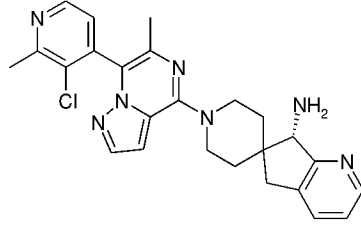
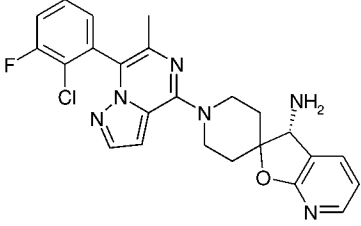
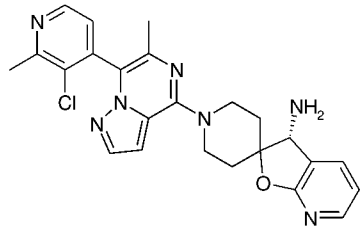
表2.

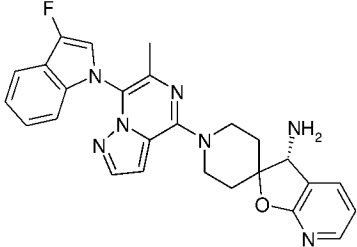
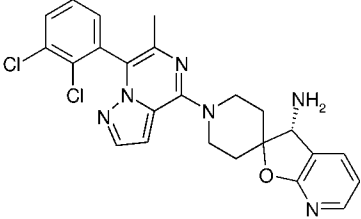
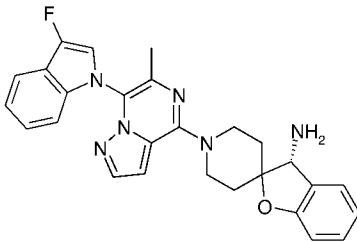
化合物編號	結構和名稱	表徵	SHP2 IC ₅₀ (nM)
2		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ ppm 1.25 (br d, <i>J</i> = 11 Hz, 1 H), 1.62 (br d, <i>J</i> = 14 Hz, 1 H), 1.87 (m, 2 H), 2.07 (s, 3 H), 2.11 - 2.31 (m, 2 H), 2.80 (d, <i>J</i> = 16 Hz, 1 H), 3.15 (d, <i>J</i> = 16 Hz, 1 H), 3.34 - 3.46 (m,	6

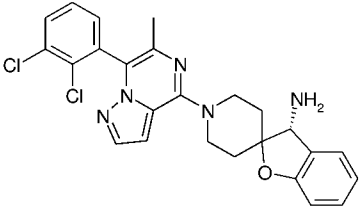
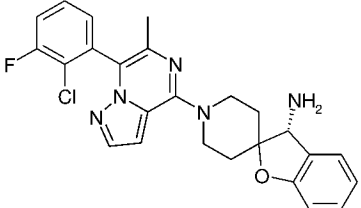
	(5S)-1'-[7-(2-氯-3-氟 苯基)-6-甲 基 吡 啶 并 [1,5-a]吡 啶-4-基]-5,7-二 氫 螺[環 戊[b]吡 啶 -6,4'-哌啶]-5-胺	2 H), 3.95 (s, 1 H), 4.41 (td, <i>J</i> = 8, 4 Hz, 2 H), 6.99 (dd, <i>J</i> = 3, 1 Hz, 1 H), 7.18 (dd, <i>J</i> = 8, 5 Hz, 1 H), 7.36 (m, 1 H), 7.45 - 7.61 (m, 2 H), 7.67 (dt, <i>J</i> = 7, 1 Hz, 1 H), 7.84 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1 H), 8.31 (m, 1 H) LCMS <i>m/z</i> [M+H] ⁺ = 463.2	
3	 (5S)-1'-[7-(2-氯-3-甲 氧 基 苯 基)-6-甲 基 吡 啶 并 [1,5-a]吡 啶-4-基]-5,7-二 氫 螺[環 戊[b]吡 啶 -6,4'-哌啶]-5-胺鹽 酸 鹽	呈HCl鹽： ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.68 (br d, <i>J</i> = 13 Hz, 1 H), 1.81 (br d, <i>J</i> = 13 Hz, 1 H), 1.90 - 2.05 (m, 2 H), 2.11 (s, 3 H), 3.27 (d, <i>J</i> = 17 Hz, 1 H), 3.41 - 3.58 (m, 3 H), 3.94 (s, 3 H), 4.42 - 4.66 (m, 3 H), 7.04 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1 H), 7.09 (s, 1 H), 7.31 (dd, <i>J</i> = 8, 1 Hz, 1 H), 7.47 (t, <i>J</i> = 8 Hz, 1 H), 7.59 (t, <i>J</i> = 6 Hz, 1 H), 7.89 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1 H), 8.33 (d, <i>J</i> = 7 Hz, 1 H), 8.67 (d, <i>J</i> = 4 Hz, 1 H), 8.86 (s, 3 H) LCMS <i>m/z</i> [M+H] ⁺ = 475.2	3
4	 (5S)-1'-[7-(2-氟-3-甲 氧 基-苯 基)-6-甲 基-吡 啶 并 [1,5-a]吡 啶-4-基]螺 [5,7-二 氫 環 戊[b]吡 啶 -6,4'-哌啶]-5-胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.22 (br d, <i>J</i> = 14 Hz, 1 H), 1.61 (br d, <i>J</i> = 13 Hz, 1 H), 1.73 - 2.01 (m, 4 H), 2.13 (s, 3 H), 2.78 (d, <i>J</i> = 16 Hz, 1 H), 3.14 (d, <i>J</i> = 16 Hz, 1 H), 3.32 - 3.44 (m, 2 H), 3.90 (s, 3 H), 3.92 (s, 1 H), 4.31 - 4.45 (m, 2 H), 6.95 - 7.03 (m, 2 H), 7.17 (dd, <i>J</i> = 8, 5 Hz, 1 H), 7.22 - 7.33 (m, 2 H), 7.66 (dt, <i>J</i> = 7, 1 Hz, 1 H), 7.83 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1 H), 8.32 (dd, <i>J</i> = 5, 1 Hz, 1 H) LCMS <i>m/z</i> [M+H] ⁺ = 459.3	7
5	 (5S)-1'-[7-(2,4-二 氟-3-甲 氧 基-苯 基)-6-甲 基-吡 啶 并 [1,5-a]吡 啶-4-基]螺 [5,7-二 氫 環 戊[b]吡 啶 -6,4'-哌啶]-5-胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.25 (d, <i>J</i> = 12 Hz, 1 H), 1.62 (d, <i>J</i> = 12 Hz, 1 H), 1.75 - 1.96 (m, 2 H), 2.15 (s, 3 H), 2.22 - 2.37 (m, 2 H), 2.81 (d, <i>J</i> = 16 Hz, 1 H), 3.16 (d, <i>J</i> = 16 Hz, 1 H), 3.33 - 3.48 (m, 2 H), 3.95 (s, 1 H), 3.97 (s, 3 H), 4.41 (td, <i>J</i> = 8, 4 Hz, 2 H), 7.00 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1 H), 7.19 (dd, <i>J</i> = 8, 5 Hz, 1 H), 7.22 - 7.33 (m, 2 H), 7.68	3

	吡啶-6,4'-哌啶]-5-胺	(d, $J = 8$ Hz, 1 H), 7.86 (d, $J = 3$ Hz, 1 H), 8.34 (m, 1 H) LCMS m/z $[M+H]^+ = 477.3$	
6	 (1S)-1'-[7-(3-氯-2-甲基-4-吡啶基)-6-甲基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基]-5-甲氧基-螺[茛满-2,4'-哌啶]-1-胺	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.25 (br d, $J = 15$ Hz, 1 H), 1.59 (br d, $J = 13$ Hz, 1 H), 1.65 - 1.93 (m, 4 H), 2.07 (s, 3 H), 2.61 - 2.69 (m, 4 H), 3.07 (d, $J = 16$ Hz, 1 H), 3.34 - 3.48 (m, 2 H), 3.74 (s, 3 H), 3.81 (s, 1 H), 4.31 - 4.47 (m, 2 H), 6.74 (dd, $J = 8, 3$ Hz, 1 H), 6.79 (d, $J = 2$ Hz, 1 H), 7.01 (dd, $J = 3, 1$ Hz, 1 H), 7.21 (d, $J = 8$ Hz, 1 H), 7.41 (d, $J = 5$ Hz, 1 H), 7.85 (d, $J = 3$ Hz, 1 H), 8.55 (d, $J = 5$ Hz, 1 H) LCMS m/z $[M+H]^+ = 489.2$	8
7	 (5S)-1'-[7-(3-氯-2-異丙基-4-吡啶基)-6-甲基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基]螺[5,7-二氫環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-胺鹽酸鹽	呈HCl鹽： ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.30 (t, $J = 6$ Hz, 6 H), 1.67 (br d, $J = 13$ Hz, 1 H), 1.79 (br d, $J = 13$ Hz, 1 H), 1.88 - 2.03 (m, 2 H), 2.10 (s, 3 H), 3.26 (br d, $J = 17$ Hz, 1 H), 3.41 - 3.52 (m, 3 H), 3.60 (dquin, $J = 14, 7, 7, 7, 7$ Hz, 1 H), 4.39 - 4.62 (m, 3 H), 7.08 (d, $J = 2$ Hz, 1 H), 7.40 (dd, $J = 5, 1$ Hz, 1 H), 7.58 (dd, $J = 8, 5$ Hz, 1 H), 7.91 (d, $J = 2$ Hz, 1 H), 8.31 (d, $J = 8$ Hz, 1 H), 8.59 - 8.71 (m, 2 H), 8.83 (br s, 3 H) LCMS m/z $[M+H]^+ = 488.2$	13
8	 (5S)-1'-[7-(2-氟苯基)-6-甲基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基]-3-甲基-螺[5,7-二氫環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-胺	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.23 (d, $J = 14$ Hz, 1 H), 1.61 (br d, $J = 13$ Hz, 1 H), 1.76 - 1.96 (m, 2 H), 1.98 - 2.13 (m, 2 H), 2.14 (s, 3 H), 2.28 (s, 3 H), 2.73 (d, $J = 16$ Hz, 1 H), 3.10 (d, $J = 16$ Hz, 1 H), 3.32 - 3.44 (m, 2 H), 3.90 (s, 1 H), 4.34 - 4.45 (m, 2 H), 6.98 (d, $J = 2$ Hz, 1 H), 7.31 - 7.40 (m, 2 H), 7.45 - 7.61 (m, 3 H), 7.84 (d, $J = 2$ Hz, 1 H), 8.17 (m, 1 H)。 LCMS m/z $[M+H]^+ = 443.2$	6

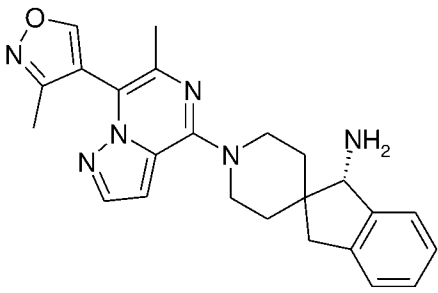
9	 (1S)-1'-[7-(2-氯-3-氟-苯基)-6-甲基-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基]-6-甲氧基-螺[茚满-2,4'-吡啶]-1-胺鹽酸鹽	呈HCl鹽： ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.57 - 1.71 (m, 2 H), 1.83 - 1.93 (m, 2 H), 2.09 (s, 3 H), 2.98 (d, <i>J</i> = 16 Hz, 1 H), 3.14 (d, <i>J</i> = 16 Hz, 1 H), 3.39 (m 隱藏, 2 H), 3.77 (s, 3 H), 4.33 - 4.53 (m, 3 H), 6.94 (dd, <i>J</i> = 8, 2 Hz, 1 H), 7.03 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1 H), 7.19 (d, <i>J</i> = 1 Hz, 1 H), 7.26 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1 H), 7.35 (d, <i>J</i> = 7 Hz, 1 H), 7.51 - 7.61 (m, 2 H), 7.87 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1 H), 8.38 (br s, 3 H) LCMS <i>m/z</i> [M+H] ⁺ = 492.2	43
10	 (1S)-1'-[7-(3-氯-2-甲基-4-吡啶基)-6-甲基-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基]-6-甲氧基-螺[茚满-2,4'-吡啶]-1-胺鹽酸鹽	呈HCl鹽： ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.57 - 1.69 (m, 2 H), 1.86 (m, 2 H), 2.08 (s, 3 H), 2.66 (s, 3 H), 2.99 (d, <i>J</i> = 16 Hz, 1 H), 3.13 (d, <i>J</i> = 16 Hz, 1 H), 3.36 - 3.53 (m 隱藏, 2 H), 3.77 (s, 3 H), 4.34 - 4.53 (m, 3 H), 6.95 (dd, <i>J</i> = 8, 2 Hz, 1 H), 7.04 (s, 1 H), 7.15 (m, 1 H), 7.26 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1 H), 7.40 (d, <i>J</i> = 5 Hz, 1 H), 7.88 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1 H), 8.30 (br s, 3 H), 8.56 (d, <i>J</i> = 5 Hz, 1 H) LCMS <i>m/z</i> [M+H] ⁺ = 489.2	11
11	 (1S)-1'-[7-(2-氟苯基)-6-甲基-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基]-6-甲氧基-螺[茚满-2,4'-吡啶]-1-胺鹽酸鹽	呈HCl鹽： ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.51 - 1.70 (m, 2 H), 1.79 - 1.93 (m, 2 H), 2.15 (s, 3 H), 2.98 (d, <i>J</i> = 16 Hz, 1 H), 3.14 (d, <i>J</i> = 16 Hz, 1 H), 3.43 - 3.48 (m 隱藏, 2 H), 3.77 (s, 3 H), 4.29 - 4.55 (m, 3 H), 6.94 (dd, <i>J</i> = 8, 3 Hz, 1 H), 7.02 (t, <i>J</i> = 2 Hz, 1 H), 7.18 (d, <i>J</i> = 3 Hz, 1 H), 7.26 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1 H), 7.32 - 7.41 (m, 2 H), 7.49 (m, 1 H), 7.58 (m, 1 H), 7.87 (d, <i>J</i> = 3 Hz, 1 H), 8.35 (br s, 3 H) LCMS <i>m/z</i> [M+H] ⁺ = 458.2	23

12	 (7S)-1'-[7-(2-氯-3-氟-苯基)-6-甲基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基]螺[5,7-二氢环戊[b]吡啶-6,4'-吡啶]-7-胺	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 1.24 (br d, <i>J</i> = 13 Hz, 1 H), 1.66 (br d, <i>J</i> = 14 Hz, 1 H), 1.83 - 2.03 (m, 4 H), 2.08 (s, 3 H), 2.72 (d, <i>J</i> = 16 Hz, 1 H), 3.12 (d, <i>J</i> = 16 Hz, 1 H), 3.35 - 3.56 (m, 2 H), 3.93 (s, 1 H), 4.26 - 4.39 (m, 2 H), 7.00 (dd, <i>J</i> = 2, 1 Hz, 1 H), 7.18 (dd, <i>J</i> = 8, 5 Hz, 1 H), 7.37 (m, 1 H), 7.51 - 7.61 (m, 2 H), 7.62 (d, <i>J</i> = 7 Hz, 1 H), 7.84 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1 H), 8.36 (d, <i>J</i> = 4 Hz, 1 H) LCMS <i>m/z</i> [M+H]⁺ = 463.2	14
13	 (7S)-1'-[7-(3-氯-2-甲基-4-吡啶基)-6-甲基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基]螺[5,7-二氢环戊[b]吡啶-6,4'-吡啶]-7-胺	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 1.24 (br d, <i>J</i> = 13 Hz, 1 H), 1.66 (br d, <i>J</i> = 13 Hz, 1 H), 1.81 - 2.00 (m, 4 H), 2.08 (s, 3 H), 2.66 (s, 3 H), 2.71 (d, <i>J</i> = 16 Hz, 1 H), 3.12 (d, <i>J</i> = 16 Hz, 1 H), 3.42 - 3.54 (m, 2 H), 3.93 (s, 1 H), 4.33 (ddd, <i>J</i> = 17, 9, 5 Hz, 2 H), 7.02 (dd, <i>J</i> = 2, 2 Hz, 1 H), 7.18 (dd, <i>J</i> = 7, 5 Hz, 1 H), 7.42 (d, <i>J</i> = 5 Hz, 1 H), 7.63 (d, <i>J</i> = 7 Hz, 1 H), 7.85 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1 H), 8.36 (d, <i>J</i> = 4 Hz, 1 H), 8.55 (d, <i>J</i> = 5 Hz, 1 H) LCMS <i>m/z</i> [M+H]⁺ = 460.3	7
14	 (3R)-1'-[7-(2-氯-3-氟-苯基)-6-甲基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基]螺[3H-呋喃并[2,3-b]吡啶-2,4'-吡啶]-3-胺	¹H NMR (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 1.82 - 1.88 (m, 1 H), 1.88 - 1.98 (m, 2 H), 2.00 - 2.12 (m, 4 H), 2.17 - 2.30 (m, 2 H), 3.49 - 3.65 (m, 2 H), 4.17 (s, 1 H), 4.37 - 4.53 (m, 2 H), 6.93 (dd, <i>J</i> = 7, 5 Hz, 1 H), 7.07 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1 H), 7.38 (d, <i>J</i> = 7 Hz, 1 H), 7.52 - 7.60 (m, 2 H), 7.73 (d, <i>J</i> = 7 Hz, 1 H), 7.87 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1 H), 8.02 (dd, <i>J</i> = 5, 1 Hz, 1 H) LCMS <i>m/z</i> [M+H]⁺ = 465.2	40
15	 (7S)-1'-[7-(3-氯-2-甲基-4-吡啶基)-6-甲基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基]螺[3H-呋喃并[2,3-b]吡啶-2,4'-吡啶]-3-胺	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 1.82 - 2.00 (m, 3 H), 2.01 - 2.21 (m, 6 H), 2.67 (s, 3 H), 3.50 - 3.68 (m, 2 H), 4.16 (s, 1 H), 4.38 - 4.53 (m, 2 H), 6.93 (dd, <i>J</i> = 7, 5 Hz,	20

	(3R)-1'-[7-(3-氯-2-甲基-4-吡啶基)-6-甲基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基]螺[3H-呋喃并[2,3-b]吡啶-2,4'-哌啶]-3-胺	1 H), 7.08 (d, <i>J</i> = 3 Hz, 1 H), 7.42 (d, <i>J</i> = 5 Hz, 1 H), 7.73 (d, <i>J</i> = 7 Hz, 1 H), 7.88 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1 H), 8.02 (dd, <i>J</i> = 5, 1 Hz, 1 H), 8.56 (d, <i>J</i> = 5 Hz, 1 H) LCMS <i>m/z</i> [M+H] ⁺ = 462.2	
16	 (3R)-1'-[7-(4-氟-1H-吲哚-7-基)-6-甲基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基]螺[3H-呋喃并[2,3-b]吡啶-2,4'-哌啶]-3-胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.85 - 2.01 (m, 3 H), 2.06 - 2.17 (m, 6 H), 3.52 - 3.67 (m, 2 H), 4.18 (s, 1 H), 4.33 - 4.50 (m, 2 H), 6.57 (dd, <i>J</i> = 3, 2 Hz, 1 H), 6.86 - 6.98 (m, 2 H), 7.02 (dd, <i>J</i> = 2, 1 Hz, 1 H), 7.10 (dd, <i>J</i> = 8, 5 Hz, 1 H), 7.28 (t, <i>J</i> = 3 Hz, 1 H), 7.74 (d, <i>J</i> = 7 Hz, 1 H), 7.79 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1 H), 8.02 (dd, <i>J</i> = 5, 1 Hz, 1 H), 11.05 (br s, 1 H) LCMS <i>m/z</i> [M+H] ⁺ = 470.2	42
17	 (3R)-1'-[7-(2,3-二氯苯基)-6-甲基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基]螺[3H-呋喃并[2,3-b]吡啶-2,4'-哌啶]-3-胺	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.80 - 1.97 (m, 3 H), 2.03 - 2.18 (m, 6 H), 3.51 - 3.65 (m, 2 H), 4.16 (s, 1 H), 4.41 (m, 1 H), 4.49 (m, 1 H), 6.93 (dd, <i>J</i> = 7, 5 Hz, 1 H), 7.06 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1 H), 7.47 - 7.56 (m, 2 H), 7.72 (m, 1 H), 7.80 (dd, <i>J</i> = 8, 2 Hz, 1 H), 7.87 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1 H), 8.02 (ddd, <i>J</i> = 5, 2, 1 Hz, 1 H) LCMS <i>m/z</i> [M+H] ⁺ = 481.1	39
18	 (3R)-1'-[7-(4-氟-1H-吲哚-7-基)-6-甲基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基]螺[3H-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-3-胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.81 - 1.95 (m, 3 H), 1.98 (br s, 2 H), 2.06 (m, 1 H), 2.11 (s, 3 H), 3.52 - 3.68 (m, 2 H), 4.14 (s, 1 H), 4.27 - 4.47 (m, 2 H), 6.57 (dd, <i>J</i> = 3, 2 Hz, 1 H), 6.81 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1 H), 6.86 - 6.94 (m, 2 H), 7.00 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1 H), 7.10 (dd, <i>J</i> = 8, 5 Hz, 1 H), 7.17 (td, <i>J</i> = 8, 1 Hz, 1 H), 7.28 (t, <i>J</i> = 3 Hz, 1 H), 7.35 (d, <i>J</i> = 7 Hz, 1 H), 7.78 (d, <i>J</i> = 3 Hz, 1 H), 11.04 (br s, 1 H) LCMS <i>m/z</i> [M+H] ⁺ = 469.2	132

19	 (3R)-1'-[7-(2,3-二氯苯基)-6-甲基-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基]螺[3H-苯并呋喃-2,4'-吡啶]-3-胺	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 1.73 - 2.07 (m, 6 H), 2.09 (s, 3 H), 3.51 - 3.66 (m, 2 H), 4.13 (s, 1 H), 4.31 - 4.53 (m, 2 H), 6.80 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1 H), 6.88 (td, <i>J</i> = 8, 1 Hz, 1 H), 7.05 (d, <i>J</i> = 3 Hz, 1 H), 7.16 (td, <i>J</i> = 8, 2 Hz, 1 H), 7.34 (d, <i>J</i> = 7 Hz, 1 H), 7.45 - 7.59 (m, 2 H), 7.80 (dd, <i>J</i> = 8, 2 Hz, 1 H), 7.86 (d, <i>J</i> = 3 Hz, 1 H) LCMS <i>m/z</i> [M+H]⁺ = 480.1	102
20	 (3R)-1'-[7-(2-氯-3-氟-苯基)-6-甲基-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基]螺[3H-苯并呋喃-2,4'-吡啶]-3-胺	¹H NMR (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 1.79 - 1.94 (m, 3 H), 1.96 (br s, 2 H), 2.03 - 2.09 (m, 1 H), 2.10 (s, 3 H), 3.46 - 3.69 (m, 2 H), 4.13 (s, 1 H), 4.34 - 4.49 (m, 2 H), 6.80 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1 H), 6.89 (t, <i>J</i> = 7 Hz, 1 H), 7.05 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1 H), 7.16 (t, <i>J</i> = 8 Hz, 1 H), 7.34 (d, <i>J</i> = 7 Hz, 1 H), 7.37 (dd, <i>J</i> = 7, 2 Hz, 1 H), 7.52 - 7.63 (m, 2 H), 7.86 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1 H) LCMS <i>m/z</i> [M+H]⁺ = 464.2	115

實例S2.(1S)-1'-[6-甲基-7-(3-甲基異噁唑-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基]螺[茛滿-2,4'-吡啶]-1-胺 (化合物21)



【0661】 將中間體D-10(75 mg, 0.18 mmol)、3-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)異噁唑(55 mg, 0.26 mmol)、碳酸氫鈉(40 mg, 0.38 mmol)和四(三苯基膦)鈦 (21 mg, 18.2 μmol) 在二甲氧基乙烷 (2 mL) 和水 (1 mL) 的混合物中的混合物用Ar脫氣5 min並且然後在微波輻射下在150°C下加熱25 min。由於反應未完成，將3-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)

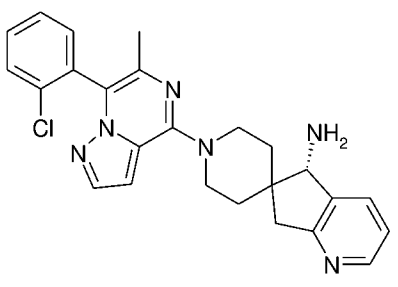
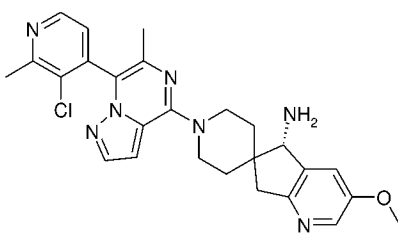
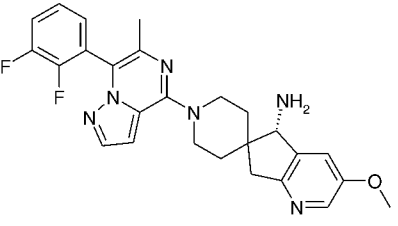
異噁唑（27 mg，0.13 mmol）、碳酸氫鈉（40 mg，0.37 mmol）和四(三苯基膦)鈰（11 mg，9.5 μmol）添加到反應混合物中。將混合物用Ar脫氣3 min並且然後在微波輻射下在150°C下加熱15 min。添加乙酸乙酯（20 mL）和水（20 mL），分離水層並且然後用乙酸乙酯（20 mL）萃取。將合併的有機層用鹽水（20 mL）洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾並且在減壓下濃縮。將殘餘物通過製備型HPLC層析法純化通過純化（在H₂O中的0.1% HCO₂H/CH₃CN，梯度洗脫90:10至0:100 XSELECT CSH Prep C18 5μm OBD 50 * 250 mm）。將固體吸收到二氯甲烷和水中，用1 N NaOH水溶液將水層的pH值調節至11-12。將混合物在疏水筒柱上過濾（液/液萃取柱，Radleys®），經Na₂SO₄乾燥並且然後在真空中濃縮以得到呈白色固體的(1S)-1'-[6-甲基-7-(3-甲基異噁唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基]螺[茛滿-2,4'-哌啶]-1-胺（13 mg，0.03 mmol）。LCMS m/z [M+H]⁺ = 415.2. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.20 (br d, *J* = 13 Hz, 1 H), 1.63 (m, 1 H), 1.79 (td, *J* = 13, 4 Hz, 1 H), 1.90 (td, *J* = 12, 4 Hz, 1 H), 1.88 - 1.97 (m, 2 H), 2.08 (s, 3 H), 2.21 (s, 3 H), 2.68 (d, *J* = 16 Hz, 1 H), 3.12 (d, *J* = 16 Hz, 1 H), 3.31 - 3.43 (m, 2 H), 3.88 (s, 1 H), 4.39 (dd, *J* = 19, 14 Hz, 2 H), 7.01 (d, *J* = 2 Hz, 1 H), 7.15 - 7.23 (m, 3 H), 7.32 (d, *J* = 7 Hz, 1 H), 7.90 (d, *J* = 2 Hz, 1 H), 9.09 (s, 1 H)。SHP2 IC₅₀是58 nM。

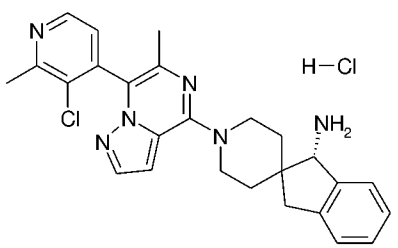
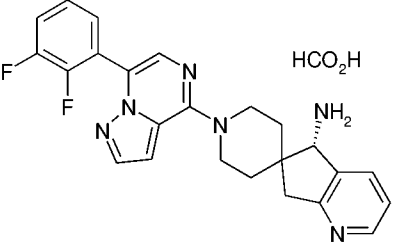
實例S2a.化合物22-26

【0662】 使用如針對實例S2（化合物21）例示的程序或所述程序的修改方案使用適當的起始材料和中間體製造表3中列出的以下化合物。分離出呈其游離鹼、鹽酸鹽或甲酸鹽的化合物。

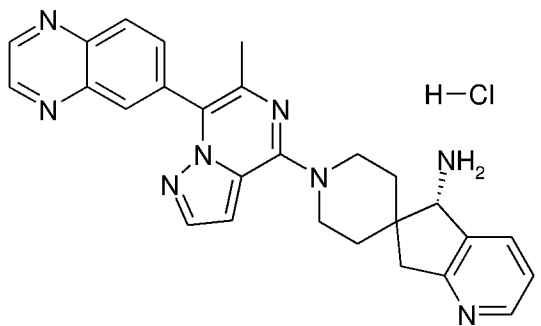
表3.

化合物 編號	結構和名稱	表徵	SHP2 IC ₅₀ (nM)

22	 (5S)-1'-[7-(2-氯苯基)-6-甲基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基]螺[5,7-二氢环戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-胺	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 1.34 (br d, <i>J</i> = 14 Hz, 1 H), 1.63 (br d, <i>J</i> = 13 Hz, 1 H), 1.79 - 2.02 (m, 2 H), 2.16 (s, 3 H), 2.61 - 2.67 (m, 1 H), 2.98 (d, <i>J</i> = 16 Hz, 1 H), 3.42 - 3.55 (m, 2 H), 3.87 (s, 3 H), 3.88 (s, 1 H), 4.24 - 4.36 (m, 3 H), 6.62 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1 H), 7.01 (d, <i>J</i> = 3 Hz, 1 H), 7.28 - 7.41 (m, 2 H), 7.54 (m, 1 H), 7.86 (d, <i>J</i> = 3 Hz, 1 H)。 LCMS <i>m/z</i> [M+H]⁺ = 445.2	11
23	 (5S)-1'-[7-(3-氯-2-甲基-4-吡啶基)-6-甲基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基]-3-甲氧基-螺[5,7-二氢环戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-胺	¹H NMR (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 1.24 (br d, <i>J</i> = 13 Hz, 1 H), 1.64 (br d, <i>J</i> = 13 Hz, 1 H), 1.79 - 1.96 (m, 2 H), 2.08 (s, 3 H), 2.12 - 2.31 (m, 2 H), 2.66 (s, 3 H), 2.72 (d, <i>J</i> = 16 Hz, 1 H), 3.08 (d, <i>J</i> = 16 Hz, 1 H), 3.31 - 3.45 (m, 2 H), 3.82 (s, 3 H), 3.92 (s, 1 H), 4.44 (ddd, <i>J</i> = 13, 8, 4 Hz, 2 H), 7.01 (t, <i>J</i> = 2 Hz, 1 H), 7.31 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1 H), 7.42 (d, <i>J</i> = 5 Hz, 1 H), 7.85 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1 H), 8.04 (d, <i>J</i> = 3 Hz, 1 H), 8.55 (d, <i>J</i> = 5 Hz, 1 H)。 LCMS <i>m/z</i> [M+H]⁺ = 490.2	10
24	 (5S)-1'-[7-(2,3-二氟苯基)-6-甲基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基]-3-甲氧基-螺[5,7-二氢环戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-胺	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 1.22 (br d, <i>J</i> = 14 Hz, 1 H), 1.62 (br d, <i>J</i> = 13 Hz, 1 H), 1.72 - 2.03 (m, 4 H), 2.15 (s, 3 H), 2.70 (br d, <i>J</i> = 16 Hz, 1 H), 3.07 (d, <i>J</i> = 16 Hz, 1 H), 3.31 - 3.46 (m, 2 H), 3.80 (s, 3 H), 3.89 (s, 1 H), 4.35 - 4.50 (m, 2 H), 7.00 (dd, <i>J</i> = 3, 1 Hz, 1 H), 7.29 (dd, <i>J</i> = 3, 1 Hz, 1 H), 7.31 - 7.42 (m, 2 H), 7.50 - 7.66 (m, 1 H), 7.86 (d, <i>J</i> = 3 Hz, 1 H), 8.02 (dd, <i>J</i> = 3, 1 Hz, 1 H)。 LCMS <i>m/z</i> [M+H]⁺ = 477.2	11

25	 (S)-1'-[7-(3-氯-2-甲基吡啶-4-基)-6-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基]-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-胺鹽酸鹽	呈HCl鹽： ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.56 - 1.70 (m, 2 H), 1.84 - 1.94 (m, 2 H), 2.09 (s, 3 H), 2.66 (s, 3 H), 3.07 (d, <i>J</i> = 16 Hz, 1 H), 3.23 (br d, <i>J</i> = 16 Hz, 1 H), 3.45 - 3.56 (m 隱藏, 2 H), 4.38 - 4.54 (m, 3 H), 7.03 - 7.06 (m, 1 H), 7.28 - 7.39 (m, 3 H), 7.41 (d, <i>J</i> = 5 Hz, 1 H), 7.57 (d, <i>J</i> = 7 Hz, 1 H), 7.88 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1 H), 8.39 (br s, 3 H), 8.56 (d, <i>J</i> = 5 Hz, 1 H)。 LCMS <i>m/z</i> [M+H] ⁺ = 459.1	6
26	 (5S)-1'-[7-(2,3-二氟苯基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基]螺[5,7-二氫環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-胺甲酸鹽	呈HCO ₂ H鹽： ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.21 (br d, <i>J</i> = 13 Hz, 1 H), 1.55 (br d, <i>J</i> = 12 Hz, 1 H), 1.74 - 1.88 (m, 2 H), 2.78 (d, <i>J</i> = 16 Hz, 1 H), 3.11 (br d, <i>J</i> = 16 Hz, 4 H), 3.22 - 3.27 (m 隱藏, 2 H), 3.93 (s, 1 H), 4.32 - 4.40 (m, 2 H), 7.03 (d, <i>J</i> = 3 Hz, 1 H), 7.13 (dd, <i>J</i> = 7, 5 Hz, 1 H), 7.29 (m, 1 H), 7.39 (m, 1 H), 7.45 (s, 1 H), 7.50 (m, 1 H), 7.63 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1 H), 7.93 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1 H), 8.13 (s, 1 H), 8.28 (d, <i>J</i> = 5 Hz, 1 H)。 LCMS <i>m/z</i> [M+H] ⁺ = 433.1	23

實例S3.(5S)-1'-[7-(2,3-二氟苯基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基]螺[5,7-二氫環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-胺鹽酸鹽 (化合物27)



【0663】 步驟a：將中間體D-3（80 mg，0.16 mmol）、喹啉-6-硼酸頻哪醇酯（126 mg，0.47 mmol）、碳酸氫鈉（39 mg，0.47 mmol）和四(三苯基膦)

第304頁，共 416 頁(發明說明書)

鈹 (22 mg, 19 μ mol) 在二噁烷 (4 mL) 和水 (1 mL) 的混合物中的混合物用 Ar 脫氣 5 min 並且然後在微波輻射下在 150°C 下加熱 20 min。將反應混合物過濾並且然後倒入水中。將水層用 EtOAc 萃取兩次。將合併的有機層用水鹽水洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥並且過濾並且在減壓下濃縮。將殘餘物通過柱層析法純化 (SiO₂，環己烷/乙酸乙酯 = 1/0 至 0/1) 以得到呈白色泡沫的 N-[(5S)-1'-(6-甲基-7-喹啉-6-基-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)螺[5,7-二氫環戊[b]吡啶-6,4'-吡啶]-5-基]胺基甲酸第三丁酯 (76 mg, 0.135 mmol)。LCMS m/z [M+H]⁺ = 563.6。

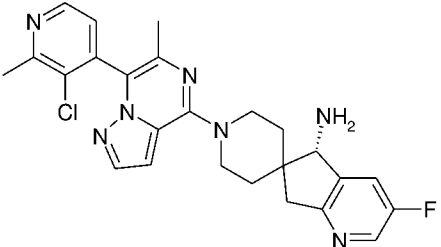
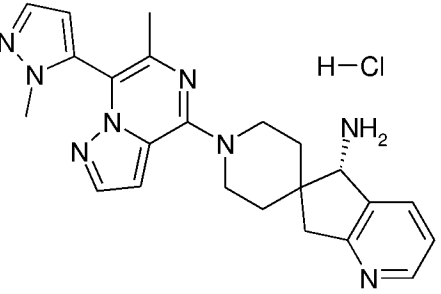
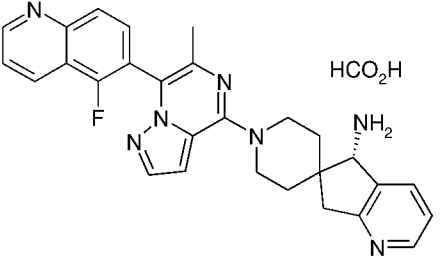
【0664】 步驟b：將 N-[(5S)-1'-(6-甲基-7-喹啉-6-基-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)螺[5,7-二氫環戊[b]吡啶-6,4'-吡啶]-5-基]胺基甲酸第三丁酯 (76 mg, 0.135 mmol) 在 HCl 溶液 (在乙醇中 2.5 N, 2 mL, 5 mmol) 中的混合物在室溫下攪拌 18 h。添加二異丙基醚，並且然後將沈澱物過濾，用二異丙基醚洗滌以得到呈棕色固體的 (5S)-1'-(6-甲基-7-喹啉-6-基-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)螺[5,7-二氫環戊[b]吡啶-6,4'-吡啶]-5-胺鹽酸鹽 (45 mg, 0.09 mmol)。LCMS m/z [M+H]⁺ = 463.2。

¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.69 (br d, *J* = 14 Hz, 1 H), 1.81 (br d, *J* = 13 Hz, 1 H), 1.87 - 2.10 (m, 2 H), 2.30 (s, 3 H), 3.28 (d, *J* = 18 Hz, 1 H), 3.46 - 3.61 (m, 3 H), 4.35 - 4.59 (m, 3 H), 7.16 (br s, 1 H), 7.61 (m, 1 H), 7.93 - 7.99 (m, 2 H), 8.20 - 8.25 (m, 2 H), 8.34 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 8.68 (d, *J* = 5 Hz, 1 H), 8.87 (br s, 3 H), 9.02 (d, *J* = 3 Hz, 1 H), 9.03 (d, *J* = 3 Hz, 1 H)。SHP2 IC₅₀ 是 16 nM。

實例 S3a. 化合物 28-30

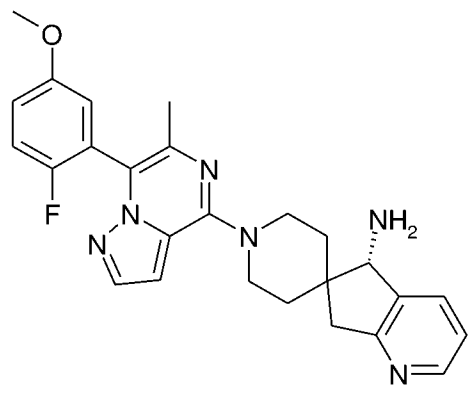
【0665】 使用如針對實例 S3 (化合物 27) 例示的程序或所述程序的修改方案使用適當的起始材料和中間體製造表 4 中列出的以下化合物。分離出呈其游離鹼、鹽酸鹽或甲酸鹽的化合物。

表4.

化合物 編號	結構和名稱	表徵	SHP2 IC ₅₀ (nM)
28	 (5S)-1'-[7-(3-氯-2-甲基-4-吡啶基)-6-甲基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基]-3-氟-螺[5,7-二氫環戊[b]吡啶-6,4'-吡啶]-5-胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.24 (br d, <i>J</i> = 2 Hz, 1 H), 1.65 (br d, <i>J</i> = 14 Hz, 1 H), 1.83 (td, <i>J</i> = 13, 4 Hz, 1 H), 1.91 (ddd, <i>J</i> = 14, 11, 4 Hz, 1 H), 1.99 - 2.14 (m, 2 H), 2.07 (s, 3 H), 2.65 (s, 3 H), 2.77 (br d, <i>J</i> = 16 Hz, 1 H), 3.14 (d, <i>J</i> = 16 Hz, 1 H), 3.32 - 3.46 (m, 2 H), 3.95 (s, 1 H), 4.34 - 4.48 (m, 2 H), 7.01 (dd, <i>J</i> = 2, 2 Hz, 1 H), 7.41 (d, <i>J</i> = 5 Hz, 1 H), 7.55 (m, 1 H), 7.84 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1 H), 8.29 (m, 1 H), 8.54 (d, <i>J</i> = 5 Hz, 1 H) LCMS <i>m/z</i> [M+H] ⁺ = 478.1	15
29	 (5S)-1'-[6-甲基-7-(2-甲基吡唑-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基]螺[5,7-二氫環戊[b]吡啶-6,4'-吡啶]-5-胺鹽酸鹽	呈HCl鹽： ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.65 (br d, <i>J</i> = 13 Hz, 1 H), 1.75 (br d, <i>J</i> = 13 Hz, 1 H), 1.85 - 2.02 (m, 2 H), 2.17 (s, 3 H), 3.23 (d, <i>J</i> = 17 Hz, 1 H), 3.39 - 3.53 (m, 3 H), 3.55 (s, 3 H), 4.42 - 4.60 (m, 3 H), 6.45 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1 H), 7.09 (dd, <i>J</i> = 2, 1 Hz, 1 H), 7.52 (dd, <i>J</i> = 8, 5 Hz, 1 H), 7.58 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1 H), 7.94 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1 H), 8.23 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1 H), 8.63 (dd, <i>J</i> = 5, 1 Hz, 1 H), 8.75 (br s, 3 H) LCMS <i>m/z</i> [M+H] ⁺ = 415.2	38
30	 (5S)-1'-[7-(5-氟-6-喹啉基)-6-甲基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基]-3-氟-螺[5,7-二氫環戊[b]吡啶-6,4'-吡啶]-5-胺甲酸盐	呈HCO ₂ H鹽： ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.32 (br d, <i>J</i> = 13 Hz, 1 H), 1.63 (br d, <i>J</i> = 13 Hz, 1 H), 1.83 - 1.96 (m, 2 H), 2.19 (s, 3 H), 2.87 (d, <i>J</i> = 16 Hz, 1 H), 3.19 (d, <i>J</i> = 16 Hz, 1 H), 3.35 - 3.49 (m, 2 H), 4.03 (s, 1 H), 4.42 - 4.48 (m, 2 H), 7.04 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1 H), 7.55 (m, 1 H), 7.84 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1 H), 8.29 (m, 1 H), 8.54 (d, <i>J</i> = 5 Hz, 1 H)	17

基]螺[5,7-二氫環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-胺甲酸鹽	7.21 (dd, $J = 7, 5$ Hz, 1 H), 7.71 (dt, $J = 8, 4$ Hz, 2 H), 7.82 - 7.88 (m, 2 H), 8.01 (d, $J = 9$ Hz, 1 H), 8.19 (s, 2 H), 8.36 (dd, $J = 5, 1$ Hz, 1 H), 8.56 (d, $J = 8$ Hz, 1 H), 9.07 (dd, $J = 4, 2$ Hz, 1 H) LCMS m/z $[M+H]^+ = 480.2$	

實例S4.(5S)-1'-[7-(2-氟-5-甲氧基-苯基)-6-甲基-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基]螺[5,7-二氫環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-胺 (化合物31)



【0666】 步驟a：將中間體D-1（200 mg，0.37 mmol）、(2-氟-5-甲氧基-苯基)硼酸（94 mg，0.55 mmol）、 K_3PO_4 （171 mg，0.81 mmol）和XPhos（17.5 mg，0.037 mmol）在THF（6.2 mL）和水（1.1 mL）的混合物中的混合物用Ar脫氣5 min，然後添加XPhos Pd G4（32 mg，0.037 mmol）並且將混合物在80°C下攪拌2 h。添加水（10 mL）並且將水層用EtOAc（10 mL * 2）萃取。將合併的有機層用鹽水（10 mL）洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，並且過濾並且在減壓下濃縮。將殘餘物通過柱層析法純化（ SiO_2 ，環己烷/乙酸乙酯1/0至0/1，然後是乙酸乙酯/甲醇 = 1/0至9/1）以得到呈灰白色泡沫的(R)-N-[(5S)-1'-[7-(2-氟-5-甲氧基-苯基)-6-甲基-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基]螺[5,7-二氫環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺（146 mg，0.26 mmol）。LCMS m/z $[M+H]^+ = 563.1$ 。

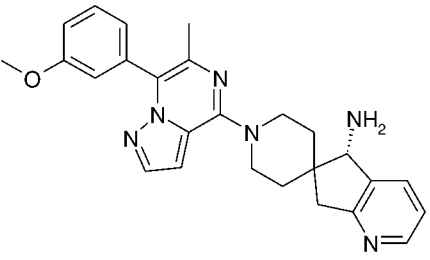
步驟b：在室溫下向(R)-N-[(5S)-1'-[7-(2-氟-5-甲氧基-苯基)-6-甲基-吡啶并

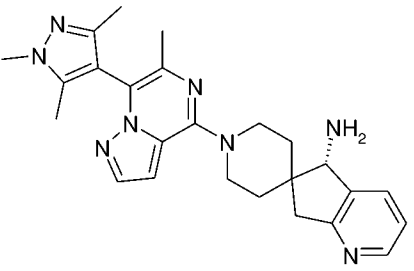
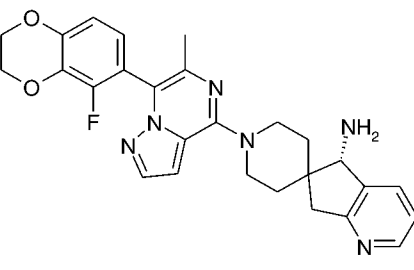
[1,5-a]吡啶-4-基]螺[5,7-二氫環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺 (146 mg, 0.26 mmol) 在二氯甲烷 (2.6 mL) 中的溶液中添加HCl溶液 (在二噁烷中4 N, 0.39 mL, 1.56 mmol)。將混合物攪拌45 min, 添加二氯甲烷並且將沈澱物過濾並且用二氯甲烷洗滌。將固體吸收到水中並且用1 N NaOH水溶液將混合物的pH值調節至11-12。將固體過濾並且用水洗滌以得到呈白色固體的(5S)-1'-[7-(2-氟-5-甲氧基-苯基)-6-甲基-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基]螺[5,7-二氫環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-胺 (111 mg, 0.24 mmol)。LCMS m/z [M+H]⁺ = 459.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.22 (br d, *J* = 14 Hz, 1 H), 1.61 (br d, *J* = 14 Hz, 1 H), 1.77 - 1.98 (m, 4 H), 2.15 (s, 3 H), 2.79 (d, *J* = 16 Hz, 1 H), 3.15 (d, *J* = 16 Hz, 1 H), 3.32 - 3.44 (m, 2 H), 3.77 (s, 3 H), 3.92 (s, 1 H), 4.38 (tt, *J* = 9, 4 Hz, 2 H), 6.97 (d, *J* = 2 Hz, 1 H), 7.03 (dd, *J* = 6, 3 Hz, 1 H), 7.08 (m, 1 H), 7.18 (dd, *J* = 7, 5 Hz, 1 H), 7.27 (t, *J* = 9 Hz, 1 H), 7.66 (d, *J* = 7 Hz, 1 H), 7.84 (d, *J* = 3 Hz, 1 H), 8.32 (d, *J* = 5 Hz, 1 H)。SHP2 IC₅₀是13 nM。

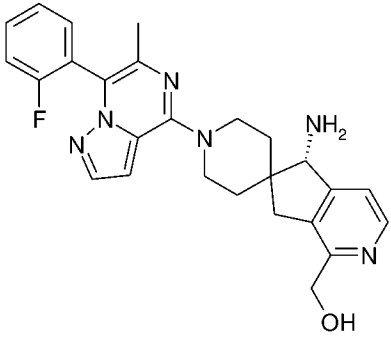
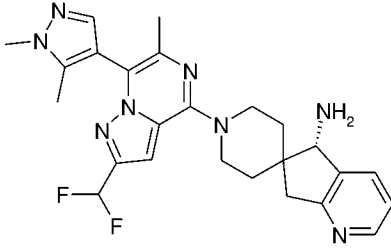
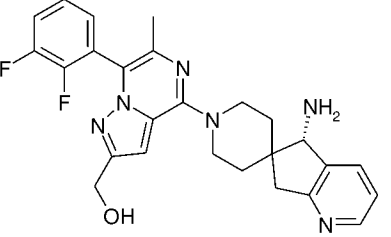
實例S4a.化合物32-61

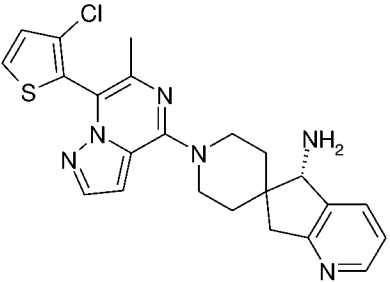
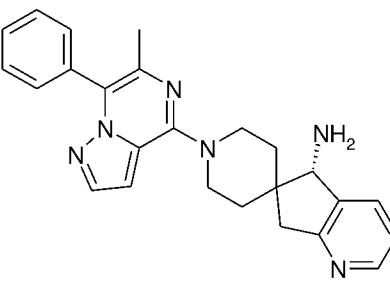
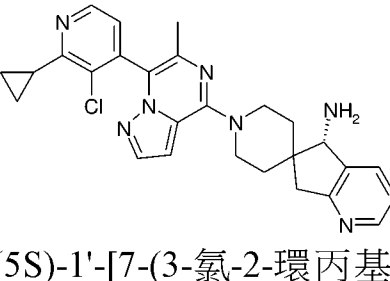
【0667】 使用如針對實例S4 (化合物31) 例示的程序或所述程序的修改方案使用適當的起始材料和中間體製造表5中列出的以下化合物。

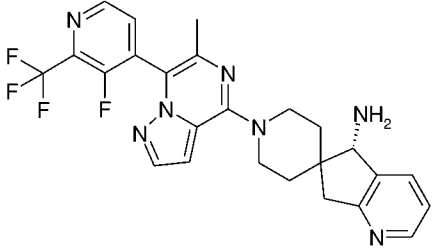
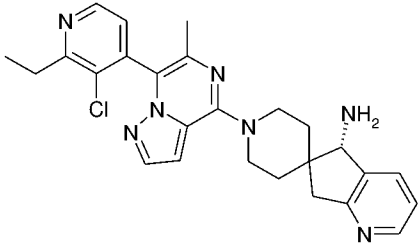
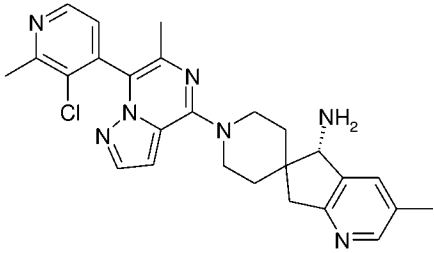
表5.

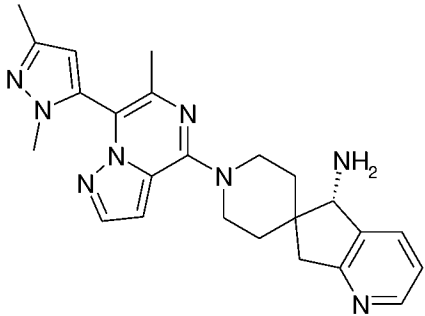
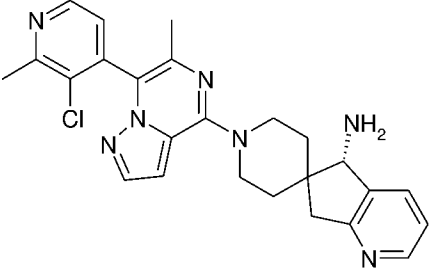
化合物編號	結構和名稱	表徵	SHP2 IC ₅₀ (nM)
32	 (5S)-1'-[7-(3-甲氧基苯基)-6-甲基-吡啶并[1,5-a]吡	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.21 (br d, <i>J</i> = 13 Hz, 1 H), 1.61 (br d, <i>J</i> = 12 Hz, 1 H), 1.77 - 1.97 (m, 4 H), 2.17 (s, 3 H), 2.78 (d, <i>J</i> = 16 Hz, 1 H), 3.14 (d, <i>J</i> = 16 Hz, 1 H), 3.33 - 3.41 (m, 2 H), 3.78 (s, 3 H), 3.92 (s, 1 H),	6

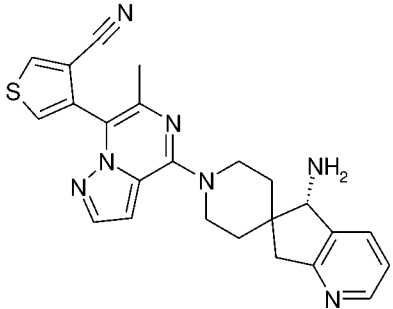
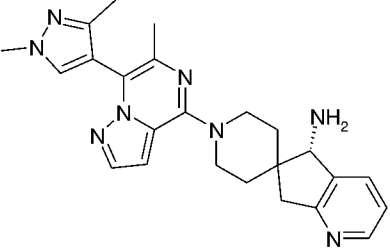
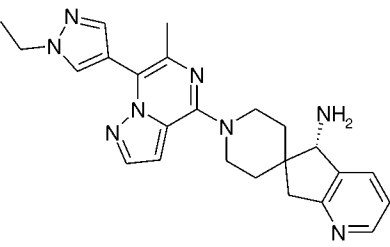
	吡-4-基]螺[5,7-二氫環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-胺	4.33 (tt, $J = 9, 4$ Hz, 2 H), 6.94 (d, $J = 3$ Hz, 1 H), 6.98 - 7.05 (m, 3 H), 7.17 (dd, $J = 8, 5$ Hz, 1 H), 7.41 (t, $J = 8$ Hz, 1 H), 7.66 (dt, $J = 7, 1$ Hz, 1 H), 7.83 (d, $J = 2$ Hz, 1 H), 8.32 (dd, $J = 5, 1$ Hz, 1 H)。 LCMS m/z $[M+H]^+ = 441.2$	
33	 (5S)-1'-[6-甲基-7-(1,3,5-三甲基吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基]螺[5,7-二氫環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-胺	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.23 (br d, $J = 11$ Hz, 1 H), 1.61 (br d, $J = 13$ Hz, 1 H), 1.93 (d, $J = 45$ Hz, 10 H), 2.11 (s, 3 H), 2.78 (d, $J = 16$ Hz, 1 H), 3.13 (d, $J = 16$ Hz, 1 H), 3.33 - 3.47 (m, 2 H), 3.74 (s, 3 H), 3.93 (s, 1 H), 4.33 (td, $J = 9, 4$ Hz, 2 H), 6.91 (d, $J = 2$ Hz, 1 H), 7.18 (dd, $J = 8, 5$ Hz, 1 H), 7.67 (d, $J = 8$ Hz, 1 H), 7.82 (d, $J = 2$ Hz, 1 H), 8.32 (d, $J = 4$ Hz, 1 H)。 LCMS m/z $[M+H]^+ = 443.2$	> 1000
34	 (5S)-1'-[7-(5-氟-2,3-二氫-1,4-苯并二噁英-6-基)-6-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基]螺[5,7-二氫環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-胺	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.22 (br d, $J = 15$ Hz, 1 H), 1.61 (br d, $J = 13$ Hz, 1 H), 1.78 - 2.03 (m, 4 H), 2.14 (s, 3 H), 2.78 (d, $J = 16$ Hz, 1 H), 3.14 (m, 1 H), 3.33 - 3.42 (m, 2 H), 3.92 (s, 1 H), 4.33 - 4.40 (m, 6 H), 6.80 - 6.90 (m, 2 H), 6.96 (d, $J = 2$ Hz, 1 H), 7.17 (dd, $J = 7, 5$ Hz, 1 H), 7.66 (d, $J = 7$ Hz, 1 H), 7.83 (d, $J = 2$ Hz, 1 H), 8.32 (d, $J = 4$ Hz, 1 H)。 LCMS m/z $[M+H]^+ = 487.2$	3

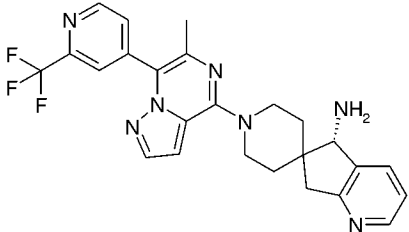
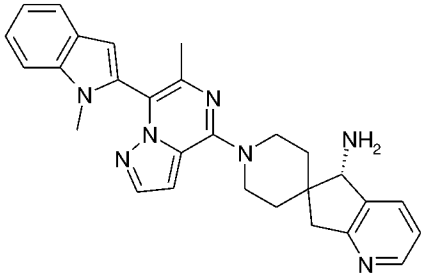
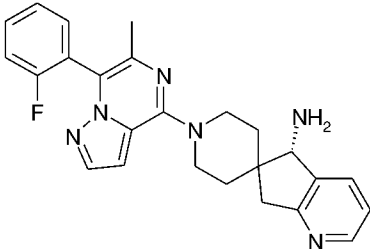
35	 [(5S)-5-胺基-1'-[7-(2-氟苯基)-6-甲基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基]螺[5,7-二氫環戊[c]吡啶-6,4'-哌啶]-1-基]甲醇	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 1.16 (br d, <i>J</i> = 13 Hz, 1 H), 1.63 (br d, <i>J</i> = 13 Hz, 1 H), 1.79 (t, <i>J</i> = 12 Hz, 1 H), 1.88 - 2.09 (m, 3 H), 2.14 (s, 3 H), 2.72 (br d, <i>J</i> = 16 Hz, 1 H), 3.20 - 3.47 (m隱藏, 3 H), 3.90 (m, 1 H), 4.31 - 4.47 (m, 2 H), 4.51 - 4.64 (m, 2 H), 5.05 (t, <i>J</i> = 6 Hz, 1 H), 6.98 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1 H), 7.26 (d, <i>J</i> = 5 Hz, 1 H), 7.31 - 7.39 (m, 2 H), 7.44 - 7.61 (m, 2 H), 7.84 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1 H), 8.34 (d, <i>J</i> = 5 Hz, 1 H)。 LCMS <i>m/z</i> [M+H]⁺ = 459.1	8
36	 (5S)-1'-[2-(二氟甲基)-7-(1,5-二甲基吡唑-4-基)-6-甲基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基]螺[5,7-二氫環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-胺	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 1.22 (br d, <i>J</i> = 13 Hz, 1 H), 1.61 (br d, <i>J</i> = 13 Hz, 1 H), 1.78 - 1.98 (m, 4 H), 2.06 (s, 3 H), 2.19 (s, 3 H), 2.78 (d, <i>J</i> = 16 Hz, 1 H), 3.14 (d, <i>J</i> = 16 Hz, 1 H), 3.31 - 3.41 (m, 2 H), 3.83 (s, 3 H), 3.92 (s, 1 H), 4.27 - 4.40 (m, 2 H), 7.15 (t, <i>J</i> = 54 Hz, 1 H), 7.14 - 7.23 (m, 2 H), 7.47 (s, 1 H), 7.66 (d, <i>J</i> = 7 Hz, 1 H), 8.32 (d, <i>J</i> = 5 Hz, 1 H)。 LCMS <i>m/z</i> [M+H]⁺ = 479.2	228
37	 [4-[(5S)-5-胺基螺[5,7-二氫環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-1'-基]-7-(2,3-二氟苯基)-6-甲基-吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基]甲醇	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 1.22 (br d, <i>J</i> = 13 Hz, 1 H), 1.62 (br d, <i>J</i> = 13 Hz, 1 H), 1.80 - 2.03 (m, 4 H), 2.13 (s, 3 H), 2.79 (d, <i>J</i> = 16 Hz, 1 H), 3.15 (br d, <i>J</i> = 16 Hz, 1 H), 3.33 - 3.46 (m, 2 H), 3.93 (s, 1 H), 4.35 - 4.45 (m, 2 H), 4.51 (d, <i>J</i> = 6 Hz, 2 H), 5.21 (t, <i>J</i> = 6 Hz, 1 H), 6.88 (s, 1 H), 7.18 (dd, <i>J</i> = 7, 5 Hz, 1 H), 7.28 - 7.41 (m, 2 H), 7.58 (m, 1 H), 7.66 (d, <i>J</i> = 7 Hz, 1 H), 8.33 (d, <i>J</i> = 5 Hz, 1 H)。	9

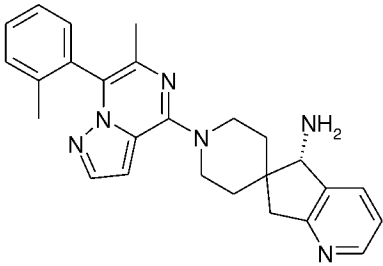
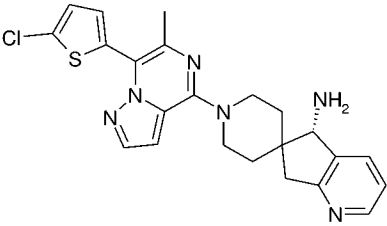
		LCMS m/z [M+H] ⁺ = 477.2	
38	 (5S)-1'-[7-(3-氯-2-噻吩基)-6-甲基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基]螺[5,7-二氢环戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-胺	¹H NMR (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 1.24 (s, 1 H), 1.62 (d, <i>J</i> = 13 Hz, 1 H), 1.77 - 1.99 (m, 2 H), 2.15 (s, 3 H), 2.79 (d, <i>J</i> = 16 Hz, 1 H), 3.15 (d, <i>J</i> = 16 Hz, 1 H), 3.34 - 3.48 (m, 2 H), 3.93 (s, 1 H), 4.37 - 4.51 (m, 2 H), 7.02 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1 H), 7.18 (dd, <i>J</i> = 7, 5 Hz, 1 H), 7.24 (d, <i>J</i> = 5 Hz, 1 H), 7.66 (dt, <i>J</i> = 8, 1 Hz, 1 H), 7.87 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1 H), 7.94 (d, <i>J</i> = 6 Hz, 1 H), 8.32 (m, 1 H)。 LCMS m/z [M+H]⁺ = 451.1	12
39	 (5S)-1'-[6-甲基-7-苯基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基]螺[5,7-二氢环戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-胺	¹H NMR (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 1.22 (br d, <i>J</i> = 13 Hz, 1 H), 1.61 (br d, <i>J</i> = 13 Hz, 1 H), 1.80 - 1.96 (m, 2 H), 1.98 - 2.08 (m, 2 H), 2.17 (s, 3 H), 2.79 (d, <i>J</i> = 16 Hz, 1 H), 3.14 (d, <i>J</i> = 16 Hz, 1 H), 3.33 - 3.51 (m, 2 H), 3.93 (s, 1 H), 4.30 - 4.40 (m, 2 H), 6.95 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1 H), 7.18 (dd, <i>J</i> = 7, 5 Hz, 1 H), 7.43 - 7.47 (m, 3 H), 7.47 - 7.52 (m, 2 H), 7.67 (d, <i>J</i> = 7 Hz, 1 H), 7.83 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1 H), 8.32 (d, <i>J</i> = 4 Hz, 1 H)。 LCMS m/z [M+H]⁺ = 411.2	5
40	 (5S)-1'-[7-(3-氯-2-环丙基-4-吡啶基)-6-甲基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基]螺[5,7-二氢环戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-胺	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 1.02 - 1.15 (m, 4 H), 1.23 (br d, <i>J</i> = 13 Hz, 1 H), 1.63 (br d, <i>J</i> = 13 Hz, 1 H), 1.77 - 1.99 (m, 4 H), 2.08 (s, 3 H), 2.59 (m, 1 H), 2.79 (br d, <i>J</i> = 16 Hz, 1 H), 3.15 (d, <i>J</i> = 16 Hz, 1 H), 3.34 - 3.46 (m, 2 H), 3.93 (s, 1 H), 4.34 - 4.50 (m, 2 H), 7.01 (t, <i>J</i> = 2 Hz, 1 H), 7.18 (dd, <i>J</i> = 7, 5 Hz, 1 H), 7.31 (d, <i>J</i> = 5 Hz, 1	10

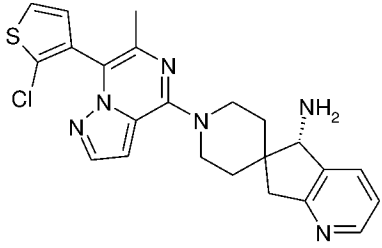
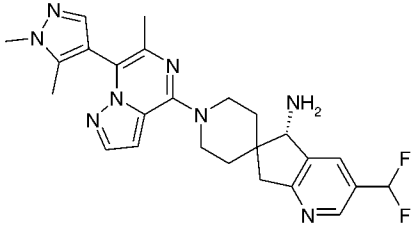
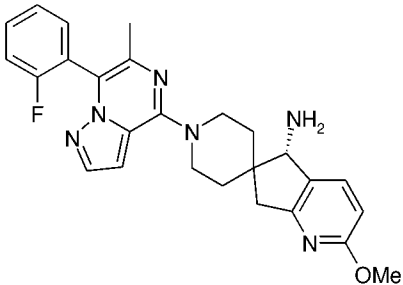
		H), 7.67 (d, $J = 7$ Hz, 1 H), 7.85 (d, $J = 2$ Hz, 1 H), 8.32 (d, $J = 4$ Hz, 1 H), 8.50 (d, $J = 5$ Hz, 1 H)。 LCMS m/z $[M+H]^+ = 486.2$	
41	 (5S)-1'-[7-[3-氟-2-(三 氟 甲 基)-4-吡啶基]-6-甲基-吡唑并[1,5-a]吡 啶-4-基]螺[5,7-二 氢 环 戊[b]吡 啶-6,4'-哌啶]-5-胺	^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.24 (br d, $J = 13$ Hz, 1 H), 1.64 (br d, $J = 13$ Hz, 1 H), 1.73 - 2.11 (m, 4 H), 2.20 (s, 3 H), 2.81 (d, $J = 16$ Hz, 1 H), 3.17 (d, $J = 16$ Hz, 1 H), 3.39 - 3.52 (m, 2 H), 3.94 (s, 1 H), 4.43 - 4.55 (m, 2 H), 7.08 (s, 1 H), 7.19 (dd, $J = 7, 5$ Hz, 1 H), 7.67 (d, $J = 7$ Hz, 1 H), 7.92 (d, $J = 3$ Hz, 1 H), 8.07 (t, $J = 5$ Hz, 1 H), 8.33 (d, $J = 4$ Hz, 1 H), 8.76 (d, $J = 5$ Hz, 1 H)。 LCMS m/z $[M+H]^+ = 498.2$	15
42	 (5S)-1'-[7-(3-氯-2-乙 基-4-吡 啶基)-6-甲基-吡唑并[1,5-a]吡 啶-4-基]螺[5,7-二 氢 环 戊[b]吡 啶-6,4'-哌啶]-5-胺	^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.24 (br d, $J = 13$ Hz, 1 H), 1.31 (t, $J = 7$ Hz, 3 H), 1.64 (br d, $J = 13$ Hz, 1 H), 1.79 - 1.99 (m, 4 H), 2.07 (s, 3 H), 2.80 (d, $J = 16$ Hz, 1 H), 3.00 (q, $J = 8$ Hz, 2 H), 3.16 (d, $J = 16$ Hz, 1 H), 3.35 - 3.47 (m, 2 H), 3.94 (s, 1 H), 4.43 (ddd, $J = 13, 9, 4$ Hz, 2 H), 7.02 (m, 1 H), 7.19 (dd, $J = 7, 5$ Hz, 1 H), 7.42 (d, $J = 5$ Hz, 1 H), 7.67 (d, $J = 7$ Hz, 1 H), 7.85 (d, $J = 2$ Hz, 1 H), 8.33 (d, $J = 4$ Hz, 1 H), 8.60 (d, $J = 5$ Hz, 1 H)。 LCMS m/z $[M+H]^+ = 474.2$	3
43	 (5S)-1'-[7-(3-氯-2-甲 基-4-吡	^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.23 (br d, $J = 13$ Hz, 1 H), 1.62 (br d, $J = 13$ Hz, 1 H), 1.75 - 2.00 (m, 4 H), 2.08 (s, 3 H), 2.28 (s, 3 H), 2.66 (s, 3 H), 2.73 (br d, $J = 16$ Hz, 1 H), 3.10 (d, $J = 16$	4

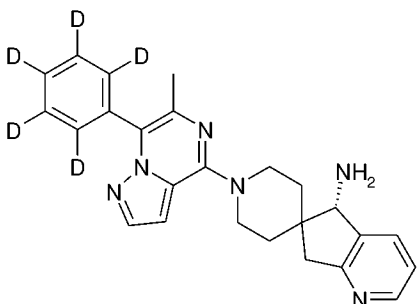
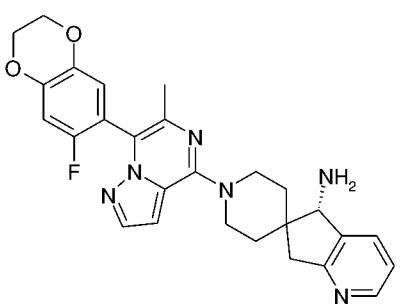
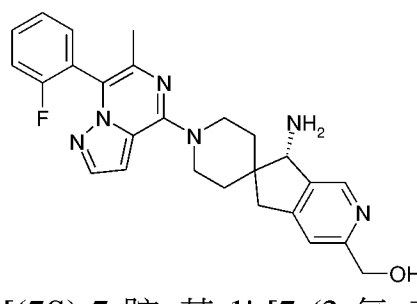
	啉基)-6-甲基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基]-3-甲基-螺[5,7-二氢环戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-胺	Hz, 1 H), 3.35 - 3.49 (m, 2 H), 3.90 (s, 1 H), 4.42 (t, $J = 9$ Hz, 2 H), 7.01 (s, 1 H), 7.42 (d, $J = 5$ Hz, 1 H), 7.49 (s, 1 H), 7.85 (d, $J = 2$ Hz, 1 H), 8.16 (s, 1 H), 8.55 (d, $J = 5$ Hz, 1 H)。 LCMS m/z $[M+H]^+ = 474.1$	
44	 (5S)-1'-[7-(2,5-二甲基吡唑-3-基)-6-甲基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基]螺[5,7-二氢环戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-胺	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.24 (br d, $J = 12$ Hz, 1 H), 1.62 (br d, $J = 13$ Hz, 1 H), 1.79 - 1.94 (m, 2 H), 2.16 (s, 3 H), 2.23 (s, 3 H), 2.22 - 2.32 (m, 2 H), 2.80 (d, $J = 16$ Hz, 1 H), 3.16 (d, $J = 16$ Hz, 1 H), 3.34 - 3.44 (m, 2 H), 3.46 (s, 3 H), 3.94 (s, 1 H), 4.44 (t, $J = 9$ Hz, 2 H), 6.21 (s, 1 H), 7.02 (dd, $J = 3, 1$ Hz, 1 H), 7.19 (dd, $J = 7, 5$ Hz, 1 H), 7.68 (d, $J = 7$ Hz, 1 H), 7.89 (d, $J = 2$ Hz, 1 H), 8.33 (d, $J = 4$ Hz, 1 H)。 LCMS m/z $[M+H]^+ = 429.2$	15
45	 (5S)-1'-[7-(3-氯-2-甲基-4-吡啉基)-6-甲基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基]螺[5,7-二氢环戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-胺	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.23 (br d, $J = 13$ Hz, 1 H), 1.63 (br d, $J = 13$ Hz, 1 H), 1.72 - 1.98 (m, 4 H), 2.07 (s, 3 H), 2.65 (s, 3 H), 2.79 (d, $J = 16$ Hz, 1 H), 3.15 (d, $J = 16$ Hz, 1 H), 3.32 - 3.47 (m, 2 H), 3.93 (s, 1 H), 4.42 (td, $J = 11, 4$ Hz, 2 H), 7.01 (dd, $J = 3, 2$ Hz, 1 H), 7.18 (dd, $J = 8, 5$ Hz, 1 H), 7.41 (d, $J = 5$ Hz, 1 H), 7.59 - 7.74 (m, 1 H), 7.84 (d, $J = 2$ Hz, 1 H), 8.32 (dd, $J = 5, 1$ Hz, 1 H), 8.54 (d, $J = 5$ Hz, 1 H)。 LCMS m/z $[M+H]^+ = 460.1$	8

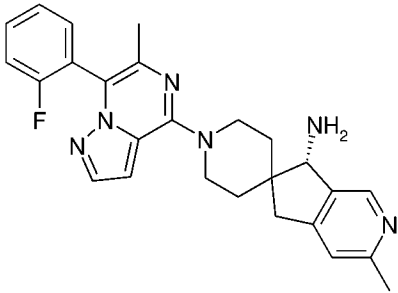
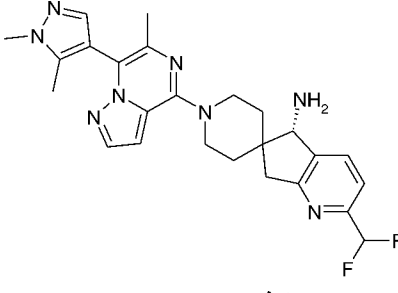
46	 4-[4-[(5S)-5-氨基螺[5,7-二氢环戊[b]吡啶-6,4'-吡啶]-1'-基]-6-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-7-基]噻吩-3-甲腈	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 1.24 (br d, <i>J</i> = 14 Hz, 1 H), 1.63 (br d, <i>J</i> = 13 Hz, 1 H), 1.75 - 2.05 (m, 4 H), 2.20 (s, 3 H), 2.80 (d, <i>J</i> = 16 Hz, 1 H), 3.16 (d, <i>J</i> = 16 Hz, 1 H), 3.34 - 3.49 (m, 2 H), 3.94 (s, 1 H), 4.44 (td, <i>J</i> = 9, 4 Hz, 2 H), 7.02 (d, <i>J</i> = 3 Hz, 1 H), 7.18 (dd, <i>J</i> = 8, 5 Hz, 1 H), 7.67 (d, <i>J</i> = 7 Hz, 1 H), 7.89 (d, <i>J</i> = 3 Hz, 1 H), 8.00 (d, <i>J</i> = 3 Hz, 1 H), 8.33 (dd, <i>J</i> = 5, 1 Hz, 1 H), 8.73 (d, <i>J</i> = 3 Hz, 1 H)。 LCMS <i>m/z</i> [M+H]⁺ = 442.1	73
47	 (5S)-1'-[7-(1,3-二甲基吡唑-4-基)-6-甲基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基]螺[5,7-二氢环戊[b]吡啶-6,4'-吡啶]-5-胺	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 1.21 (br d, <i>J</i> = 13 Hz, 1 H), 1.60 (br d, <i>J</i> = 13 Hz, 1 H), 1.76 - 1.94 (m, 4 H), 1.94 (s, 3 H), 2.17 (s, 3 H), 2.77 (d, <i>J</i> = 16 Hz, 1 H), 3.13 (d, <i>J</i> = 16 Hz, 1 H), 3.27 - 3.30 (m隱藏, 2 H), 3.84 (s, 3 H), 3.92 (s, 1 H), 4.31 (td, <i>J</i> = 9, 4 Hz, 2 H), 6.92 (d, <i>J</i> = 3 Hz, 1 H), 7.17 (dd, <i>J</i> = 7, 5 Hz, 1 H), 7.66 (dt, <i>J</i> = 7, 1 Hz, 1 H), 7.77 (s, 1 H), 7.84 (d, <i>J</i> = 3 Hz, 1 H), 8.32 (dd, <i>J</i> = 5, 1 Hz, 1 H)。 LCMS <i>m/z</i> [M+H]⁺ = 429.2	154
48	 (5S)-1'-[7-(1-乙基吡唑-4-基)-6-甲基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基]螺[5,7-二氢环戊[b]吡啶-6,4'-吡啶]-5-胺	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 1.20 (br d, <i>J</i> = 13 Hz, 1 H), 1.44 (t, <i>J</i> = 7 Hz, 3 H), 1.59 (br d, <i>J</i> = 13 Hz, 1 H), 1.73 - 1.97 (m, 4 H), 2.38 (s, 3 H), 2.77 (d, <i>J</i> = 16 Hz, 1 H), 3.13 (d, <i>J</i> = 16 Hz, 1 H), 3.22 - 3.27 (m隱藏, 2 H), 3.91 (s, 1 H), 4.22 (q, <i>J</i> = 7 Hz, 2 H), 4.26 - 4.36 (m, 2 H), 6.94 (d, <i>J</i> = 3 Hz, 1 H), 7.17 (dd, <i>J</i> = 7, 5 Hz, 1 H), 7.66	17

		(dt, $J = 7$, 1 Hz, 1 H), 7.81 (d, $J = 1$ Hz, 1 H), 7.92 (d, $J = 2$ Hz, 1 H), 8.18 (d, $J = 1$ Hz, 1 H), 8.31 (d, $J = 5$ Hz, 1 H) ° LCMS m/z $[M+H]^+ = 429.2$	
49	 (5S)-1'-[6-甲基-7-[2-(三氟甲基)-4-吡啶基]吡唑并[1,5-a]吡啉-4-基]螺[5,7-二氢环戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-胺	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.22 (br d, $J = 13$ Hz, 1 H), 1.62 (br d, $J = 13$ Hz, 1 H), 1.75 - 1.98 (m, 4 H), 2.23 (s, 3 H), 2.79 (d, $J = 16$ Hz, 1 H), 3.16 (d, $J = 16$ Hz, 1 H), 3.33 - 3.49 (m, 2 H), 3.92 (s, 1 H), 4.38 - 4.52 (m, 2 H), 7.05 (d, $J = 2$ Hz, 1 H), 7.18 (dd, $J = 8$, 5 Hz, 1 H), 7.66 (dt, $J = 7$, 1 Hz, 1 H), 7.87 - 7.93 (m, 2 H), 8.10 (dd, $J = 2$, 1 Hz, 1 H), 8.32 (d, $J = 4$ Hz, 1 H), 8.90 (d, $J = 5$ Hz, 1 H) ° LCMS m/z $[M+H]^+ = 480.3$	130
50	 (5S)-1'-[6-甲基-7-(1-甲基吲哚-2-基)吡唑并[1,5-a]吡啉-4-基]螺[5,7-二氢环戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-胺	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.24 (br d, $J = 13$ Hz, 1 H), 1.64 (br d, $J = 13$ Hz, 1 H), 1.79 - 1.98 (m, 4 H), 2.22 (s, 3 H), 2.80 (d, $J = 16$ Hz, 1 H), 3.16 (d, $J = 16$ Hz, 1 H), 3.35 - 3.47 (m, 2 H), 3.43 (s, 3 H), 3.93 (s, 1 H), 4.39 - 4.52 (m, 2 H), 6.62 (s, 1 H), 7.02 (dd, $J = 2$, 2 Hz, 1 H), 7.09 (m, 1 H), 7.18 (dd, $J = 8$, 5 Hz, 1 H), 7.24 (m, 1 H), 7.51 (dd, $J = 8$, 1 Hz, 1 H), 7.61 (d, $J = 8$ Hz, 1 H), 7.67 (dt, $J = 7$, 1 Hz, 1 H), 7.86 (d, $J = 3$ Hz, 1 H), 8.36 (m, 1 H) ° LCMS m/z $[M+H]^+ = 464.2$	10
51	 (5S)-1'-[6-甲基-7-(2-氟苯基)吡唑并[1,5-a]吡啉-4-基]螺[5,7-二氢环戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-胺	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.23 (br d, $J = 13$ Hz, 1 H), 1.62 (br d, $J = 14$ Hz, 1 H), 1.77 - 2.07 (m, 4 H), 2.14 (s, 3 H), 2.80 (d, $J = 16$ Hz, 1 H), 3.16 (d, $J = 16$	5

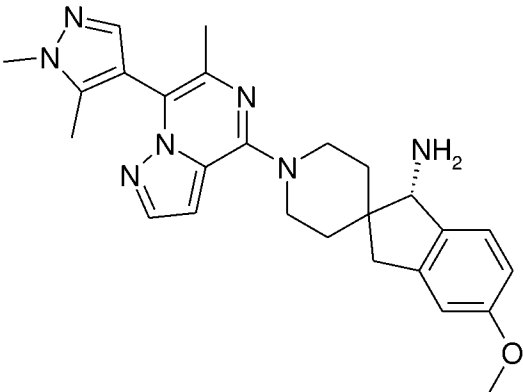
	(5S)-1'-[7-(2-氟 苯 基)-6-甲 基-吡唑并[1,5-a]吡 啶-4-基] 螺[5,7-二 氫 環 戊[b]吡 啶 -6,4'-哌啶]-5-胺	Hz, 1 H), 3.32 - 3.46 (m, 2 H), 3.94 (s, 1 H), 4.40 (td, $J = 9$, 5 Hz, 2 H), 6.98 (d, $J = 3$ Hz, 1 H), 7.18 (dd, $J = 8$, 5 Hz, 1 H), 7.32 - 7.40 (m, 2 H), 7.46 - 7.60 (m, 2 H), 7.67 (d, $J = 7$ Hz, 1 H), 7.84 (d, $J = 2$ Hz, 1 H), 8.33 (d, $J = 5$ Hz, 1 H) ° LCMS m/z $[M+H]^+ = 429.2$	
52	 (5S)-1'-[6-甲 基-7-(鄰 甲 苯 基)吡唑并[1,5-a]吡 啶-4-基] 螺[5,7-二 氫 環 戊[b]吡 啶 -6,4'-哌啶]-5-胺	^1H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ ppm 1.23 (br d, $J = 13$ Hz, 1 H), 1.62 (br d, $J =$ 14 Hz, 1 H), 1.73 - 2.01 (m, 7 H), 2.05 (s, 3 H), 2.79 (d, $J =$ 16 Hz, 1 H), 3.14 (d, $J = 16$ Hz, 1 H), 3.32 - 3.42 (m, 2 H), 3.93 (s, 1 H), 4.35 (ddd, $J =$ 13, 9, 5 Hz, 2 H), 6.95 (dd, $J =$ 3, 1 Hz, 1 H), 7.18 (dd, $J = 8$, 5 Hz, 1 H), 7.24 (d, $J = 7$ Hz, 1 H), 7.31 (td, $J = 7$, 2 Hz, 1 H), 7.34 - 7.42 (m, 2 H), 7.67 (dt, $J = 7$, 1 Hz, 1 H), 7.82 (d, $J = 3$ Hz, 1 H), 8.32 (dd, $J = 5$, 1 Hz, 1 H) ° LCMS m/z $[M+H]^+ = 425.2$	24
53	 (5S)-1'-[7-(5-氯-2-噻 吩 基)-6-甲基-吡唑并[1,5-a]吡 啶-4-基]螺[5,7-二 氫 環 戊[b] 吡 啶-6,4'-哌啶]-5-胺	^1H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ ppm 1.22 (m, 1 H), 1.60 (br d, $J = 14$, 1 H), 1.73 - 1.93 (m, 2 H), 1.95 - 2.14 (m, 2 H), 2.35 (s, 3 H), 2.78 (d, $J = 16$ Hz, 1 H), 3.14 (d, $J = 16$ Hz, 1 H), 3.32 - 3.48 (m, 2 H), 3.91 (s, 1 H), 4.42 (td, $J = 9$, 4 Hz, 2 H), 7.03 (d, $J = 2$ Hz, 1 H), 7.17 (dd, $J = 7$, 5 Hz, 1 H), 7.22 (q, $J = 4$ Hz, 2 H), 7.65 (d, $J = 7$ Hz, 1 H), 7.94 (d, $J = 2$ Hz, 1 H), 8.32 (d, $J = 5$ Hz, 1 H) ° LCMS m/z $[M+H]^+ = 451.1$	3

54	 (5S)-1'-[7-(2-氯-3-噻吩基)-6-甲基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基]螺[5,7-二氢环戊[b]吡啶-6,4'-吲哚]-5-胺	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 1.22 (d, <i>J</i> = 14 Hz, 1 H), 1.61 (br d, <i>J</i> = 13 Hz, 1 H), 1.77 - 2.05 (m, 4 H), 2.14 (s, 3 H), 2.78 (d, <i>J</i> = 16 Hz, 1 H), 3.14 (d, <i>J</i> = 16 Hz, 1 H), 3.31 - 3.45 (m, 2 H), 3.92 (s, 1 H), 4.32 - 4.46 (m, 2 H), 6.98 (dd, <i>J</i> = 3, 1 Hz, 1 H), 7.13 (dd, <i>J</i> = 6, 1 Hz, 1 H), 7.17 (dd, <i>J</i> = 8, 5 Hz, 1 H), 7.60 (d, <i>J</i> = 6 Hz, 1 H), 7.66 (dt, <i>J</i> = 8, 2 Hz, 1 H), 7.86 (d, <i>J</i> = 3 Hz, 1 H), 8.32 (dd, <i>J</i> = 5, 1 Hz, 1 H) °. LCMS <i>m/z</i> [M+H]⁺ = 451.1	4
55	 (5S)-3-(二氟甲基)-1'-[7-(1,5-二甲基吡唑-4-基)-6-甲基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基]螺[5,7-二氢环戊[b]吡啶-6,4'-吲哚]-5-胺	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 1.19 (br d, <i>J</i> = 12 Hz, 1 H), 1.64 (m, 1 H), 1.83 (m, 1 H), 1.93 (m, 1 H), 2.06 (s, 3 H), 2.18 (s, 3 H), 2.84 (br d, <i>J</i> = 17 Hz, 1 H), 3.21 (br d, <i>J</i> = 17 Hz, 1 H), 3.38 (m隱藏, 2 H), 3.82 (s, 3 H), 3.98 (s, 1 H), 4.26 - 4.38 (m, 2 H), 6.92 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1 H), 7.12 (t, <i>J</i> = 55 Hz, 1 H), 7.45 (s, 1 H), 7.84 (d, <i>J</i> = 3 Hz, 1 H), 7.88 (m, 1 H), 8.53 (d, <i>J</i> = 1 Hz, 1 H) °. LCMS <i>m/z</i> [M+H]⁺ = 479.3	30
56	 (5S)-1'-[7-(2-氟苯基)-6-甲基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基]-2-甲氧基-螺[5,7-二氢环戊[b]吡啶-6,4'-吲哚]-5-胺	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 1.34 (br d, <i>J</i> = 13 Hz, 1 H), 1.59 (br d, <i>J</i> = 14 Hz, 1 H), 1.73 - 1.93 (m, 3 H), 2.14 (s, 3 H), 2.74 (d, <i>J</i> = 17 Hz, 1 H), 2.99 - 3.07 (m, 1 H), 3.35 - 3.57 (m, 2 H), 3.83 (s, 3 H), 4.36 (br d, <i>J</i> = 14 Hz, 2 H), 6.60 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1 H), 6.98 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1 H), 7.31 - 7.39 (m, 2 H), 7.47 - 7.65 (m, 3 H), 7.84 (d, <i>J</i> = 3 Hz, 1 H) °. LCMS <i>m/z</i> [M+H]⁺ = 459.3	17

57	 (5S)-1'-[6-甲基-7-(2,3,4,5,6-五氘代苯基)吡唑并[1,5-a]吡啉-4-基]螺[5,7-二氫環戊[b]吡啶-6,4'-吡啶]-5-胺	¹H NMR (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 1.28 (br d, <i>J</i> = 13 Hz, 1 H), 1.61 (br d, <i>J</i> = 13 Hz, 1 H), 1.80 - 1.96 (m, 2 H), 1.98 - 2.08 (m, 2 H), 2.17 (s, 3 H), 2.84 (d, <i>J</i> = 16 Hz, 1 H), 3.16 (d, <i>J</i> = 16 Hz, 1 H), 3.30 - 3.46 (m, 2 H, 被水部分遮蔽), 4.00 (s, 1 H), 4.30 - 4.40 (m, 2 H), 6.96 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1 H), 7.18 (dd, <i>J</i> = 7, 5 Hz, 1 H), 7.67 (br d, <i>J</i> = 7 Hz, 1 H), 7.83 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1 H), 8.35 (dd, <i>J</i> = 5, 1 Hz, 1 H)。 LCMS <i>m/z</i> [M+H]⁺ = 416.3	10
58	 (5S)-1'-[7-(6-氟-2,3-二氫-1,4-苯并二噁英-7-基)-6-甲基-吡唑并[1,5-a]吡啉-4-基]螺[5,7-二氫環戊[b]吡啶-6,4'-吡啶]-5-胺	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 1.19 (m, 1 H), 1.61 (br d, <i>J</i> = 12 Hz, 1 H), 1.79 - 1.96 (m, 3 H), 2.14 (s, 3 H), 2.78 (d, <i>J</i> = 16 Hz, 1 H), 3.14 (d, <i>J</i> = 16 Hz, 1 H), 3.32 - 3.49 (m隱藏, 2 H), 4.23 - 4.41 (m, 6 H), 6.89 - 6.99 (m, 3 H), 7.17 (dd, <i>J</i> = 8, 5 Hz, 1 H), 7.66 (d, <i>J</i> = 7 Hz, 1 H), 7.83 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1 H), 8.32 (d, <i>J</i> = 5 Hz, 1 H)。 LCMS <i>m/z</i> [M+H]⁺ = 497.3	35
59	 [(7S)-7-胺基-1'-[7-(2-氟苯基)-6-甲基-吡唑并[1,5-a]吡啉-4-基]螺[5,7-二氫環戊[c]吡啶-6,4'-吡啶]-3-基]甲醇	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 1.20 - 1.29 (m, 1 H), 1.58 (br d, <i>J</i> = 14 Hz, 1 H), 1.77 - 1.92 (m, 2 H), 2.14 (s, 3 H), 2.72 (d, <i>J</i> = 16 Hz, 1 H), 3.14 (d, <i>J</i> = 16 Hz, 1 H), 3.30 - 3.46 (m, 2 H, 被水部分遮蔽), 3.97 (s, 1 H), 4.29 - 4.40 (m, 2 H), 4.54 (d, <i>J</i> = 5 Hz, 2 H), 5.30 (t, <i>J</i> = 6 Hz, 1 H), 6.98 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1 H), 7.32 - 7.39 (m, 3 H), 7.47 - 7.57 (m, 2 H), 7.84 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1 H), 8.38 (d, <i>J</i> = 5 Hz, 1 H)。 LCMS <i>m/z</i> [M+H]⁺ = 416.3	11

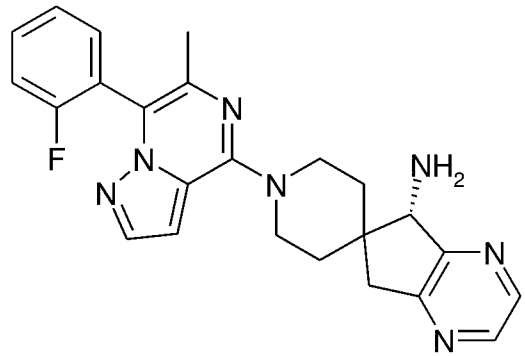
		LCMS m/z [M+H] ⁺ = 459.3	
60	 (7S)-1'-[7-(2-氟苯基)-6-甲基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基]-3-甲基-螺[5,7-二氢环戊[c]吡啶-6,4'-哌啶]-7-胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.22 (br d, <i>J</i> = 13 Hz, 1 H), 1.56 (br d, <i>J</i> = 13 Hz, 1 H), 1.74 - 1.91 (m, 2 H), 2.13 (s, 3 H), 2.43 (s, 3 H), 2.66 (d, <i>J</i> = 17 Hz, 1 H), 3.07 (d, <i>J</i> = 16 Hz, 1 H), 3.35 - 3.44 (m, 2 H), 3.93 (s, 1 H), 4.25 - 4.40 (m, 2 H), 6.97 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1 H), 7.10 (s, 1 H), 7.28 - 7.40 (m, 2 H), 7.45 - 7.61 (m, 2 H), 7.83 (d, <i>J</i> = 3 Hz, 1 H), 8.33 (s, 1 H) ° LCMS m/z [M+H] ⁺ = 443.3	7
61	 (5S)-2-(二氟甲基)-1'-[7-(1,5-二甲基吡唑-4-基)-6-甲基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基]螺[5,7-二氢环戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.19 (br d, <i>J</i> = 12 Hz, 1 H), 1.62 (br d, <i>J</i> = 12 Hz, 1 H), 1.78 - 1.99 (m, 4 H), 2.06 (s, 3 H), 2.18 (s, 3 H), 2.83 (br d, <i>J</i> = 17 Hz, 1 H), 3.20 (br d, <i>J</i> = 17 Hz, 1 H), 3.30 - 3.42 (m隱藏, 2 H), 3.82 (s, 3 H), 3.97 (br s, 1 H), 4.26 - 4.38 (m, 2 H), 6.90 (t, <i>J</i> = 55 Hz, 1 H), 6.91 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1 H), 7.44 (s, 1 H), 7.50 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1 H), 7.82 - 7.86 (m, 2 H) ° LCMS m/z [M+H] ⁺ = 479.3	211

實例S5.(1S)-1'-[7-(1,5-二甲基吡唑-4-基)-6-甲基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基]-5-甲氧基-螺[茛滿-2,4'-哌啶]-1-胺 (化合物62)



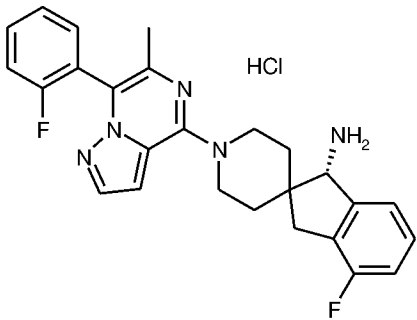
【0668】 將中間體D-7 (60 mg, 0.14 mmol)、1,5-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1H-吡啶 (45 mg, 0.20 mmol)、K₃PO₄ (65 mg, 31 mmol) 和XPhos (4 mg, 8.4 μmol) 在THF (2 mL) 和水 (0.5 mL) 的混合物中的混合物用Ar脫氣5 min, 然後添加XPhos Pd G4 (6 mg, 7 μmol) 並且將混合物在80°C下攪拌2 h。添加水 (20 mL) 並且將水層用EtOAc (20 mL * 2) 萃取。將合併的有機層用鹽水 (20 mL) 洗滌, 經Na₂SO₄乾燥, 並且過濾並且在減壓下濃縮。將殘餘物通過柱層析法純化 (SiO₂, DCM/甲醇 = 1/0至9/1) 以得到呈橙色固體的(1S)-1'-[7-(1,5-二甲基吡啶-4-基)-6-甲基-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基]-5-甲氧基-螺[茛滿-2,4'-哌啶]-1-胺 (24 mg, 0.05 mmol)。LCMS m/z [M+H]⁺ = 458.2。
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.22 (br d, *J* = 12 Hz, 1 H), 1.55 (br d, *J* = 13 Hz, 1 H), 1.71 - 1.95 (m, 2 H), 2.05 (s, 3 H), 2.17 (s, 3 H), 2.63 (d, *J* = 16 Hz, 1 H), 3.04 (d, *J* = 16 Hz, 1 H), 3.23 - 3.27 (m隱藏, 2 H), 3.73 (s, 3 H), 3.80 (s, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 4.27 (td, *J* = 9, 4 Hz, 2 H), 6.73 (dd, *J* = 8, 2 Hz, 1 H), 6.76 - 6.80 (m, 1 H), 6.91 (d, *J* = 2 Hz, 1 H), 7.20 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.44 (s, 1 H), 7.83 (d, *J* = 2 Hz, 1 H)。SHP2 IC₅₀是17 nM。

實例S6.(5S)-1'-[7-(2-氟苯基)-6-甲基-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基]螺[5,7-二氫環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-胺 (化合物63)



【0669】 如針對**實例S5**（化合物**62**）所述，使用**中間體D-30**（45 mg，0.11 mmol）和2-氟苯基硼酸（21 mg，0.15 mmol）進行類似程序以得到呈灰白色固體的(5S)-1'-[7-(2-氟苯基)-6-甲基-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基]螺[5,7-二氫環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-胺（16 mg，0.04 mmol）。LCMS m/z $[M+H]^+ = 430.3$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.27 (br d, $J = 13$ Hz, 1 H), 1.67 (br d, $J = 13$ Hz, 1 H), 1.84 – 2.04 (m, 4 H), 2.15 (s, 3 H), 2.87 (d, $J = 17$ Hz, 1 H), 3.20 (d, $J = 16$ Hz, 1 H), 3.43 – 3.54 (m, 2 H), 4.00 (s, 1 H), 4.26 – 4.38 (m, 2 H), 6.99 (dd, $J = 2$, 1 Hz, 1 H), 7.32 – 7.39 (m, 2 H), 7.48 – 7.60 (m, 2 H), 7.84 (d, $J = 2$ Hz, 1 H), 8.37 – 8.41 (m, 2 H)。SHP2 IC_{50} 是112 nM。

實例S7.(1S)-4-氟-1'-[7-(2-氟苯基)-6-甲基-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基]螺[茛滿-2,4'-哌啶]-1-胺鹽酸鹽 (化合物64)



【0670】 **步驟a**：將**中間體D-34**（125 mg，0.205 mmol）、磷酸三鉀（91 mg，0.431 mmol）、XPhos（9.8 mg，0.0205 mmol）和四氫呋喃（4 mL）和水（1 mL）的混合物在Ar下脫氣10 min。添加2-氟苯基硼酸（43 mg，0.308 mmol）和Xphos Pd G4（17.6 mg，0.0205 mmol）後，將在Ar下的反應介質在微波輻射下在70°C下加熱2 h並且允許冷卻至室溫。將混合物過濾並且將不可溶性材料用乙酸乙酯洗滌。分離有機層，用鹽水（3 x 10 mL）洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾並且在減壓下濃縮。將殘餘物通過柱層析法純化（SiO₂，庚烷/乙酸乙酯 = 100/0至85/15）

以得到呈白色固體的N-[(1S)-4-氟-1'-[7-(2-氟苯基)-6-甲基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基]螺[茛滿-2,4'-哌啶]-1-基]胺基甲酸第三丁酯（98 mg，0.175 mmol）。LCMS m/z [M+H]⁺ = 546。

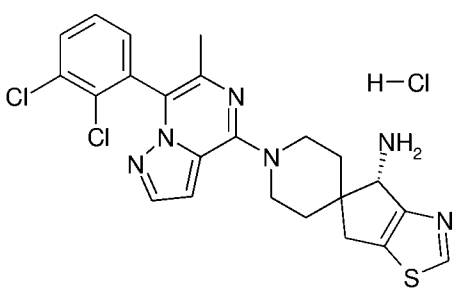
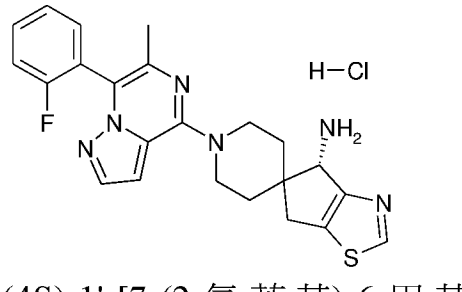
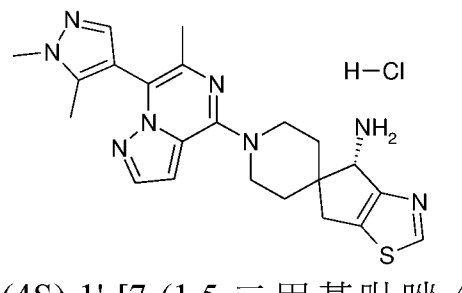
【0671】 步驟b：將N-[(1S)-4-氟-1'-[7-(2-氟苯基)-6-甲基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基]螺[茛滿-2,4'-哌啶]-1-基]胺基甲酸第三丁酯（96 mg，0.180 mmol）在HCl溶液（在乙醇中2.5 M，15 mL，37.5 mmol）中的溶液在室溫下攪拌1 h。將混合物在減壓下濃縮至乾。將殘餘物溶解在甲醇中並且將溶液在減壓下濃縮至乾。再重複一次操作。將產物在乙酸乙酯（5 mL）中磨碎，過濾並且將固體用戊烷洗滌以產生呈白色固體的(1S)-4-氟-1'-[7-(2-氟苯基)-6-甲基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基]螺[茛滿-2,4'-哌啶]-1-胺鹽酸鹽（76 mg，0.137 mmol）。LCMS m/z [M+H]⁺ = 446.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm 1.62 (br d, *J* = 14 Hz, 1 H), 1.69 (br d, *J* = 12 Hz, 1 H), 1.81 - 1.99 (m, 2 H), 2.16 (s, 3 H), 3.12 (m, 1 H), 3.24 (m, 1 H), 3.40 - 3.51 (m, 2 H), 4.37 - 4.52 (m, 3 H), 7.04 (s, 1 H), 7.22 (t, *J* = 9 Hz, 1 H), 7.30 - 7.46 (m, 4 H), 7.49 (t, *J* = 7 Hz, 1 H), 7.58 (m, 1 H), 7.88 (d, *J* = 2 Hz, 1 H), 8.51 (br s, 3 H)。IC₅₀ 是46 nM。

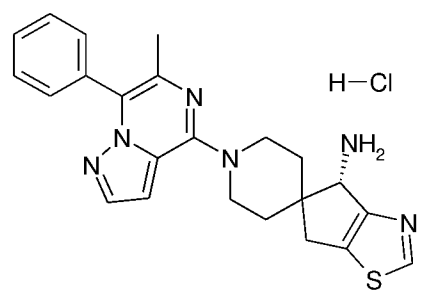
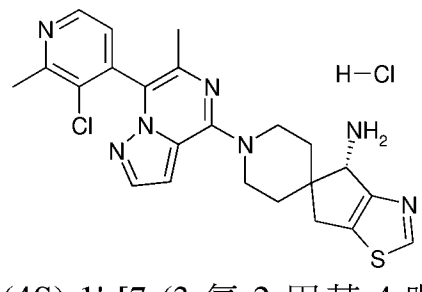
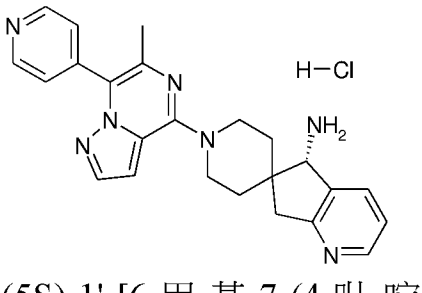
實例S7a.化合物65-107

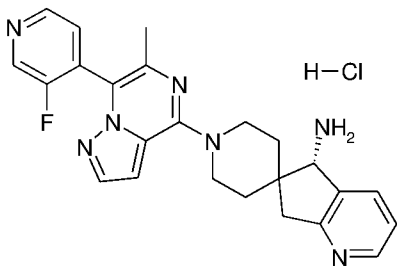
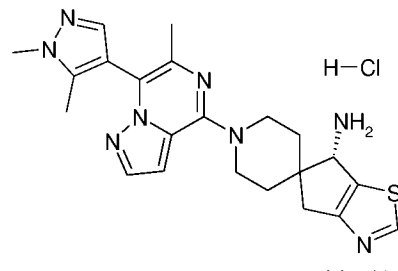
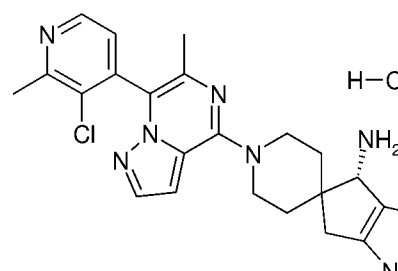
【0672】 使用如針對**實例S7**（化合物**64**）例示的程序或所述程序的修改方案使用適當的起始材料和中間體製造表6中列出的以下化合物。分離出呈其鹽酸鹽或甲酸鹽的化合物。

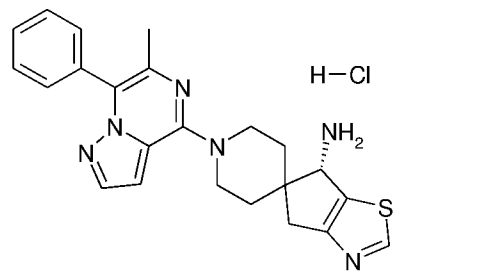
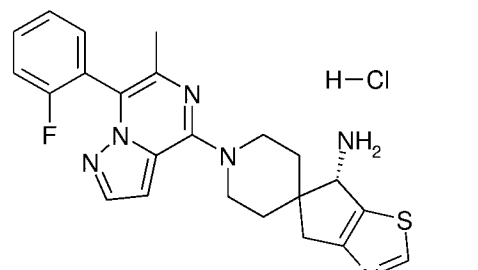
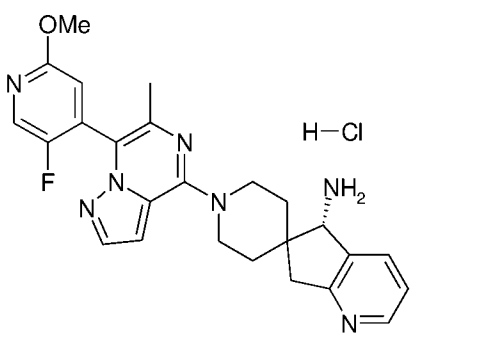
表6.

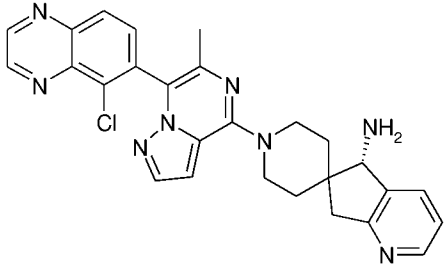
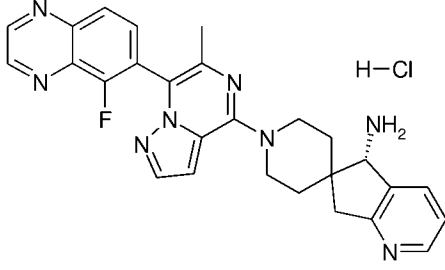
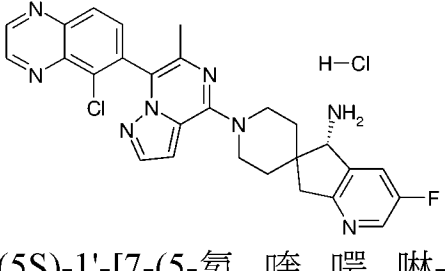
化合物 編號	結構和名稱	表徵	SHP2 IC ₅₀ (nM)

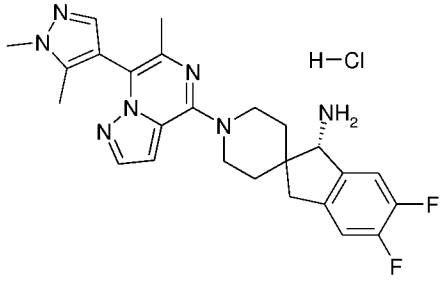
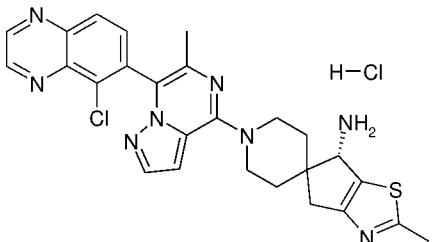
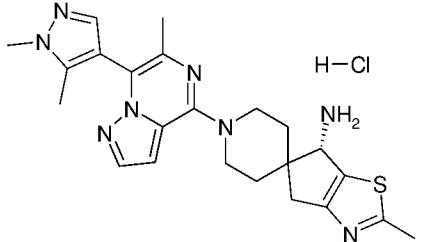
65	 (4S)-1'-[7-(2,3-二氟苯基)-6-甲基-吡唑并[1,5-a]吡啉-4-基]螺[4,6-二氫環戊[d]噻唑-5,4'-哌啶]-4-胺鹽酸鹽	呈HCl鹽： ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.75 (br d, <i>J</i> = 14 Hz, 1 H), 1.85 - 2.11 (m, 3 H), 2.19 (s, 3 H), 3.06 - 3.26 (m, 2 H), 3.34 - 3.59 (m, 2 H), 4.34 (m, 1 H), 4.38 - 4.58 (m, 2 H), 7.09 (t, <i>J</i> = 2 Hz, 1 H), 7.28 - 7.43 (m, 2 H), 7.60 (dtd, <i>J</i> = 10, 8, 8, 2 Hz, 1 H), 7.92 (d, <i>J</i> = 3 Hz, 1 H), 8.48 (br d, <i>J</i> = 1 Hz, 3 H), 9.14 (s, 1 H)。 LCMS <i>m/z</i> [M+H] ⁺ = 453.1	22
66	 (4S)-1'-[7-(2-氟苯基)-6-甲基-吡唑并[1,5-a]吡啉-4-基]螺[4,6-二氫環戊[d]噻唑-5,4'-哌啶]-4-胺鹽酸鹽	呈HCl鹽： ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.75 (br d, <i>J</i> = 14 Hz, 1 H), 1.85 - 2.12 (m, 3 H), 2.17 (s, 3 H), 3.07 - 3.23 (m, 2 H), 3.32 - 3.55 (m, 2 H), 4.31 - 4.55 (m, 3 H), 7.08 (br s, 1 H), 7.32 - 7.42 (m, 2 H), 7.50 (td, <i>J</i> = 8, 2 Hz, 1 H), 7.54 - 7.63 (m, 1 H), 7.90 (d, <i>J</i> = 3 Hz, 1 H), 8.47 (br s, 3 H), 9.14 (s, 1 H)。 LCMS <i>m/z</i> [M+H] ⁺ = 436.1	22
67	 (4S)-1'-[7-(1,5-二甲基吡唑-4-基)-6-甲基-吡唑并[1,5-a]吡啉-4-基]螺[4,6-二氫環戊[d]噻唑-5,4'-哌啶]-4-胺鹽酸鹽	呈HCl鹽： ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.77 (d, <i>J</i> = 13 Hz, 1 H), 1.88 - 2.01 (m, 2 H), 2.03 - 2.14 (m, 4 H), 2.23 (s, 3 H), 3.16 (m, 2 H), 3.41 - 3.47 (m 隱藏, 2 H), 3.83 (s, 3 H), 4.27 - 4.55 (m, 3 H), 7.14 (br s, 1 H), 7.48 (s, 1 H), 7.96 (d, <i>J</i> = 3 Hz, 1 H), 8.37 - 8.65 (br s, 3 H), 9.14 (s, 1 H)。 LCMS <i>m/z</i> [M+H] ⁺ = 436.1	115

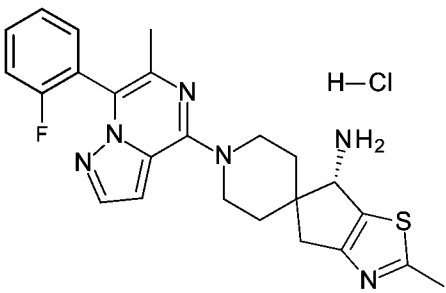
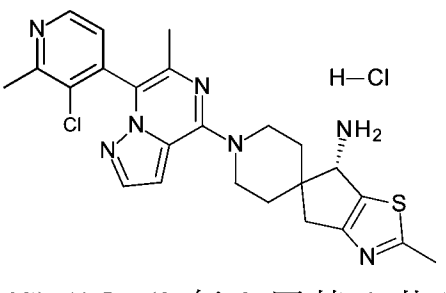
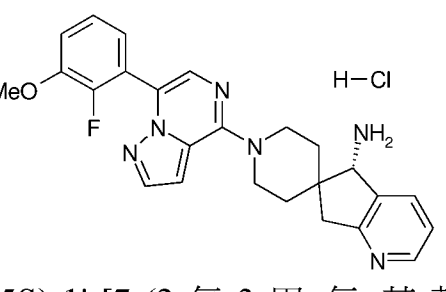
68	 (4S)-1'-(6-甲基-7-苯基-吡唑并[1,5-a]吡啉-4-基)螺[4,6-二氢環戊[d]噻唑-5,4'-吡啶]-4-胺鹽酸鹽	呈HCl鹽： ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.76 (br d, <i>J</i> = 13 Hz, 1 H), 1.87 - 2.00 (m, 2 H), 2.06 (m, 1 H), 2.21 (s, 3 H), 3.08 - 3.24 (m, 2 H), 3.35 - 3.58 (m, 2 H), 4.30 - 4.50 (m, 3 H), 7.11 (br s, 1 H), 7.40 - 7.58 (m, 5 H), 7.92 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1 H), 8.50 (br s, 3 H), 9.14 (s, 1 H)。 LCMS <i>m/z</i> [M+H] ⁺ = 417.1	18
69	 (4S)-1'-[7-(3-氯-2-甲基-4-吡啶基)-6-甲基-吡唑并[1,5-a]吡啉-4-基]螺[4,6-二氢環戊[d]噻唑-5,4'-吡啶]-4-胺鹽酸鹽	呈HCl鹽： ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.76 (br d, <i>J</i> = 14 Hz, 1 H), 1.86 - 2.07 (m, 3 H), 2.10 (s, 3 H), 2.68 (s, 3 H), 3.07 - 3.25 (m, 2 H), 3.34 - 3.56 (m, 2 H), 4.34 (m, 1 H), 4.43 (d, <i>J</i> = 14 Hz, 1 H), 4.51 (d, <i>J</i> = 14 Hz, 1 H), 7.09 (s, 1 H), 7.46 (d, <i>J</i> = 5 Hz, 1 H), 7.90 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1 H), 8.51 (br s, 3 H), 8.59 (d, <i>J</i> = 5 Hz, 1 H), 9.14 (s, 1 H)。 LCMS <i>m/z</i> [M+H] ⁺ = 466.1	10
70	 (5S)-1'-[6-甲基-7-(4-吡啶基)吡唑并[1,5-a]吡啉-4-基]螺[5,7-二氢環戊[b]吡啶-6,4'-吡啶]-5-胺鹽酸鹽	呈HCl鹽： ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.65 (br d, <i>J</i> = 14 Hz, 1 H), 1.77 (br d, <i>J</i> = 13 Hz, 1 H), 1.85 - 2.04 (m, 2 H), 2.32 (s, 3 H), 3.42 - 3.63 (m, 4 H), 4.46 - 4.65 (m, 3 H), 7.14 (d, <i>J</i> = 3 Hz, 1 H), 7.51 (m, 1 H), 7.97 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1 H), 8.03 - 8.34 (m, 3 H), 8.62 (dd, <i>J</i> = 5, 1 Hz, 1 H), 8.73 - 8.89 (m, 3 H), 8.94 (m, 2 H)。 LCMS <i>m/z</i> [M+H] ⁺ = 412.2	73

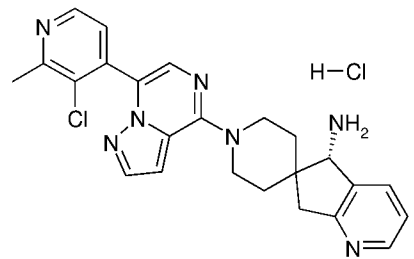
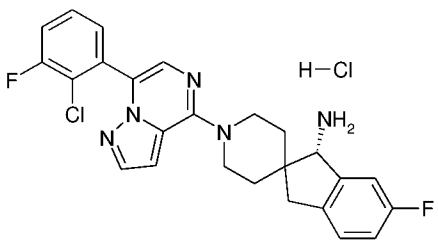
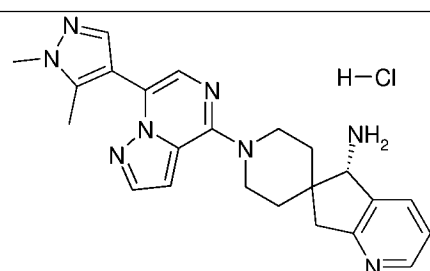
71	 (5S)-1'-[7-(3-氟-4-吡啶基)-6-甲基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基]螺[5,7-二氫環戊[b]吡啶-6,4'-吡啶]-5-胺鹽酸鹽	呈HCl鹽： ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.63 (br d, <i>J</i> = 12 Hz, 1 H), 1.71 (br d, <i>J</i> = 14 Hz, 1 H), 1.80 - 1.99 (m, 2 H), 2.19 (s, 3 H), 3.20 (br d, <i>J</i> = 17 Hz, 1 H), 3.37 (br d, <i>J</i> = 17 Hz, 1 H), 3.45 - 3.52 (m, 2 H), 4.37 - 4.66 (m, 3 H), 7.08 (t, <i>J</i> = 2 Hz, 1 H), 7.44 (br dd, <i>J</i> = 7, 5 Hz, 1 H), 7.65 (t, <i>J</i> = 6 Hz, 1 H), 7.92 (d, <i>J</i> = 3 Hz, 1 H), 8.10 (d, <i>J</i> = 7 Hz, 1 H), 8.50 - 8.68 (m, 5 H), 8.76 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1 H)。 LCMS <i>m/z</i> [M+H] ⁺ = 430.2	30
72	 (6S)-1'-[7-(1,5-二甲基吡唑-4-基)-6-甲基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基]螺[4,6-二氫環戊[d]噻唑-5,4'-吡啶]-6-胺鹽酸鹽	呈HCl鹽： ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.71 (br d, <i>J</i> = 12 Hz, 1 H), 1.84 - 1.99 (m, 2 H), 2.01 - 2.10 (m, 4 H), 2.22 (s, 3 H), 2.93 - 3.14 (m, 2 H), 3.31 - 3.44 (m隱藏, 2 H), 3.83 (s, 3 H), 4.34 (m, 1 H), 4.41 - 4.62 (m, 2 H), 7.10 (br s, 1 H), 7.47 (s, 1 H), 7.94 (d, <i>J</i> = 3 Hz, 1 H), 8.54 (br s, 3 H), 9.19 (s, 1 H)。 LCMS <i>m/z</i> [M+H] ⁺ = 436.1	27
73	 (6S)-1'-[7-(3-氯-2-甲基-4-吡啶基)-6-甲基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基]螺[4,6-二氫環戊[d]噻唑-5,4'-吡啶]-6-胺鹽酸鹽	呈HCl鹽： ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.71 (d, <i>J</i> = 14 Hz, 1 H), 1.80 - 2.07 (m, 3 H), 2.10 (s, 3 H), 2.68 (s, 3 H), 2.95 - 3.19 (m, 2 H), 3.27 - 3.39 (m, 2 H), 4.37 - 4.66 (m, 3 H), 7.08 (dd, <i>J</i> = 2, 1 Hz, 1 H), 7.44 (d, <i>J</i> = 5 Hz, 1 H), 7.90 (d, <i>J</i> = 3 Hz, 1 H), 8.51 (br s, 3 H), 8.58 (d, <i>J</i> = 5 Hz, 1 H), 9.20 (s, 1 H)。 LCMS <i>m/z</i> [M+H] ⁺ = 466.1	5

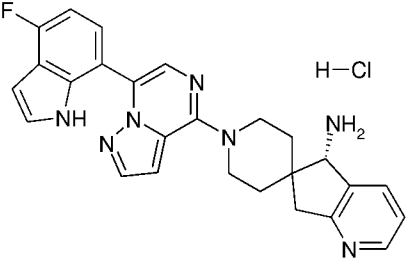
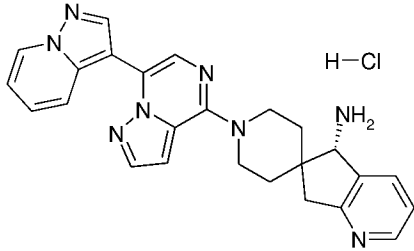
74	 (6S)-1'-[6-甲基-7-苯基-吡唑并[1,5-a]吡啉-4-基]螺[4,6-二氢环戊[d]噻唑-5,4'-吡啶]-6-胺鹽酸鹽	呈HCl鹽： ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.72 (br d, <i>J</i> = 12 Hz, 1 H), 1.86 - 2.01 (m, 2 H), 2.08 (td, <i>J</i> = 12, 3 Hz, 1 H), 2.21 (s, 3 H), 3.08 (q, <i>J</i> = 16 Hz, 2 H), 3.31 - 3.46 (m, 2 H), 4.35 - 4.59 (m, 3 H), 7.12 (br s, 1 H), 7.40 - 7.59 (m, 5 H), 7.93 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1 H), 8.57 (br d, <i>J</i> = 2 Hz, 3 H), 9.19 (s, 1 H)。 LCMS <i>m/z</i> [M+H] ⁺ = 417.1	5
75	 (6S)-1'-[7-(2-氟苯基)-6-甲基-吡唑并[1,5-a]吡啉-4-基]螺[4,6-二氢环戊[d]噻唑-5,4'-吡啶]-6-胺鹽酸鹽	呈HCl鹽： ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.71 (br d, <i>J</i> = 13 Hz, 1 H), 1.81 - 2.12 (m, 3 H), 2.18 (s, 3 H), 2.95 - 3.18 (m, 2 H), 3.29 - 3.42 (m, 2 H), 4.34 - 4.62 (m, 3 H), 7.09 (t, <i>J</i> = 2 Hz, 1 H), 7.32 - 7.43 (m, 2 H), 7.51 (td, <i>J</i> = 8, 2 Hz, 1 H), 7.60 (m, 1 H), 7.91 (d, <i>J</i> = 3 Hz, 1 H), 8.53 (br s, 3 H), 9.19 (s, 1 H)。 LCMS <i>m/z</i> [M+H] ⁺ = 435.1	7
76	 (5S)-1'-[7-(5-氟-2-甲氧基-4-吡啶基)-6-甲基-吡唑并[1,5-a]吡啉-4-基]螺[5,7-二氢环戊[b]吡啶-6,4'-吡啶]-5-胺鹽酸鹽	呈HCl鹽： ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.67 (br d, <i>J</i> = 12 Hz, 1 H), 1.78 (br d, <i>J</i> = 13 Hz, 1 H), 1.84 - 2.04 (m, 2 H), 2.21 (s, 3 H), 3.28 (d, <i>J</i> = 18 Hz, 1 H), 3.38 - 3.54 (m, 3 H), 3.91 (s, 3 H), 4.36 - 4.71 (m, 3 H), 7.05 (dd, <i>J</i> = 5, 1 Hz, 1 H), 7.09 (t, <i>J</i> = 2 Hz, 1 H), 7.62 (dd, <i>J</i> = 8, 5 Hz, 1 H), 7.93 (d, <i>J</i> = 3 Hz, 1 H), 8.31 (d, <i>J</i> = 1 Hz, 1 H), 8.36 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1 H), 8.69 (dd, <i>J</i> = 5, 1 Hz, 1 H), 8.85 (br d, <i>J</i> = 2 Hz, 3 H)。 LCMS <i>m/z</i> [M+H] ⁺ = 460.2	72

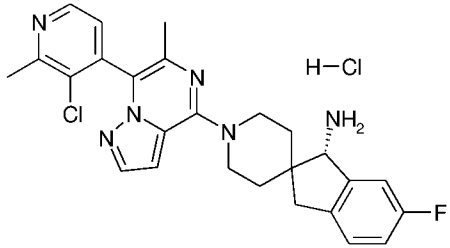
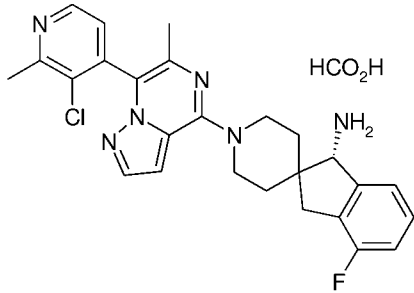
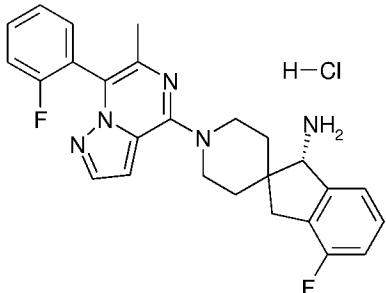
77	 (5S)-1'-[7-(5-氯喹啉-6-基)-6-甲基-吡唑并[1,5-a]吡啉-4-基]螺[5,7-二氢环戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-胺	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 1.25 (d, <i>J</i> = 14 Hz, 1 H), 1.65 (d, <i>J</i> = 14 Hz, 1 H), 1.81 - 1.98 (m, 2 H), 2.10 - 2.20 (m, 2 H), 2.12 (s, 1 H), 2.81 (d, <i>J</i> = 16 Hz, 1 H), 3.17 (d, <i>J</i> = 16 Hz, 1 H), 3.35 - 3.53 (m, 2 H), 3.95 (s, 1 H), 4.45 (td, <i>J</i> = 11, 2 Hz, 2 H), 7.03 (dd, <i>J</i> = 3, 1 Hz, 1 H), 7.19 (dd, <i>J</i> = 8, 5 Hz, 1 H), 7.68 (d, <i>J</i> = 7 Hz, 1 H), 7.83 (d, <i>J</i> = 3 Hz, 1 H), 7.94 (d, <i>J</i> = 9 Hz, 1 H), 8.21 (d, <i>J</i> = 9 Hz, 1 H), 8.33 (dd, <i>J</i> = 5, 1 Hz, 1 H), 9.13 (s, 2 H)。 LCMS <i>m/z</i> [M+H]⁺ = 497.2	4
78	 (5S)-1'-[7-(5-氟喹啉-6-基)-6-甲基-吡唑并[1,5-a]吡啉-4-基]螺[5,7-二氢环戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-胺鹽酸鹽	呈HCl鹽：¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 1.68 (br d, <i>J</i> = 13 Hz, 1 H), 1.79 (br d, <i>J</i> = 12 Hz, 1 H), 1.88 - 2.06 (m, 2 H), 2.24 (s, 3 H), 3.27 (d, <i>J</i> = 17 Hz, 1 H), 3.39 - 3.48 (m, 3 H), 4.43 - 4.64 (m, 3 H), 7.13 (dd, <i>J</i> = 3, 1 Hz, 1 H), 7.56 (dd, <i>J</i> = 8, 5 Hz, 1 H), 7.92 (d, <i>J</i> = 3 Hz, 1 H), 7.93 - 8.00 (m, 1 H), 8.09 (dd, <i>J</i> = 9, 1 Hz, 1 H), 8.28 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1 H), 8.66 (br d, <i>J</i> = 5 Hz, 1 H), 8.80 (br d, <i>J</i> = 1 Hz, 3 H), 9.08 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1 H), 9.13 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1 H)。 LCMS <i>m/z</i> [M+H]⁺ = 481.2	12
79	 (5S)-1'-[7-(5-氯喹啉-6-基)-6-甲基-吡唑并[1,5-a]吡啉-4-基]螺[5,7-二氢环戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-胺鹽酸鹽	呈HCl鹽：¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 1.62 - 1.78 (m, 2 H), 1.87 - 2.01 (m, 2 H), 2.13 (s, 3 H), 3.4 (m, 1 H), 3.26 - 3.36 (m, 3 H), 4.40 - 4.63 (m, 3 H), 7.08 (d, <i>J</i> = 3 Hz, 1 H), 7.87 (d, <i>J</i> = 3 Hz, 1 H), 7.92 (dd, <i>J</i>	10

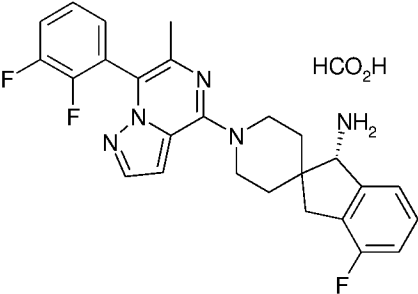
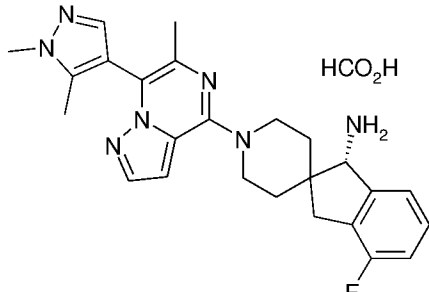
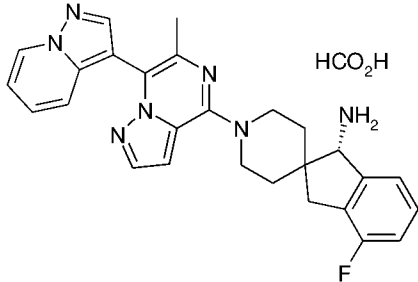
	-4-基]-3-氟-螺[5,7-二 氢 环 戊 [b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-胺鹽酸鹽	= 9, 1 Hz, 2 H), 8.22 (d, J = 9 Hz, 1 H), 8.56 (dd, J = 3, 1 Hz, 1 H), 8.60 - 8.79 (br s, 3 H), 9.03 - 9.24 (m, 2 H)。 LCMS m/z $[M+H]^+ = 515.1$	
80	 (1S)-1'-[7-(1,5-二 甲基吡啶-4- 基)-6-甲基-吡啶并[1,5-a]吡啶 -4-基]-5,6-二 氟-螺[茚 满-2,4'- 哌啶]-1-胺鹽酸鹽	呈HCl鹽： ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.62 (br s, 1 H), 1.72 (br s, 1 H), 1.81 - 1.97 (m, 2 H), 2.07 (s, 3 H), 2.21 (s, 3 H), 2.97 - 3.09 (m, 1 H), 3.15 - 3.26 (m, 1 H), 3.33 - 3.55 (m 隱藏, 3 H), 3.83 (s, 3 H), 4.24 - 4.35 (m, 1 H), 4.36 - 4.48 (m, 2 H), 7.05 (br s, 1 H), 7.43 - 7.46 (m, 1 H), 7.46 (s, 1 H), 7.62 - 7.68 (m, 1 H), 7.92 (br s, 1 H), 8.54 (br s, 2 H)。 LCMS m/z $[M+H]^+ = 464.2$	17
81	 (6S)-1'-[7-(5-氯 喹 啉-6- 基)-6-甲基-吡啶并[1,5-a]吡啶 -4-基]-2-甲 基-螺[4,6-二 氢 环 戊[d]噻唑-5,4'-哌啶]-6-胺鹽酸 鹽	呈HCl鹽： ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.71 (br d, J = 13 Hz, 1 H), 1.82 - 2.10 (m, 3 H), 2.14 (s, 3 H), 2.70 (s, 3 H), 2.91 - 3.10 (m, 2 H), 3.28 - 3.39 (m 隱藏, 2 H), 4.40 (d, J = 4 Hz, 1 H), 4.48 (d, J = 14 Hz, 1 H), 4.58 (d, J = 12 Hz, 1 H), 7.08 (m, 1 H), 7.87 (d, J = 3 Hz, 1 H), 7.92 (d, J = 9 Hz, 1 H), 8.22 (d, J = 9 Hz, 1 H), 8.41 (br s, 3 H), 9.14 (s, 2 H)。 LCMS m/z $[M+H]^+ = 517.1$	4
82	 (6S)-1'-[7-(1,5-二 甲基吡啶-4- 基)-6-甲基-吡啶并[1,5-a]吡啶	^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.73 (br s, 1 H), 1.85 - 2.01 (m, 2 H), 2.03 - 2.14 (m, 4 H), 2.23 (s, 3 H), 2.69 (s, 3 H), 2.90 - 3.06 (m, 2 H), 3.34 - 3.63 (m, 2 H), 3.83 (s, 3 H), 4.33 - 4.56 (m, 3 H), 7.16 (s, 1 H),	27

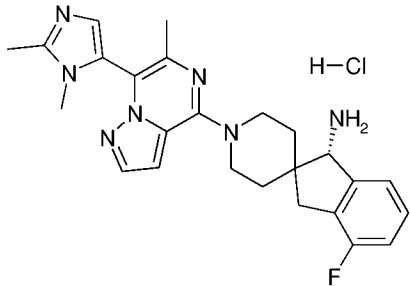
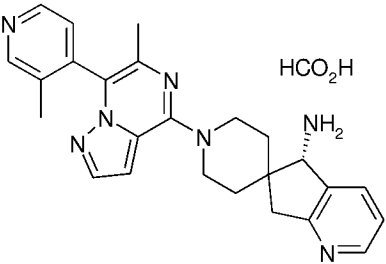
	-4-基]-2-甲 基-螺[4,6-二 氫 環 戊[d]噻唑-5,4'-吡啶]-6-胺鹽酸 鹽	7.48 (s, 1 H), 7.96 (d, $J = 2$ Hz, 1 H), 8.56 (br s, 3 H) 。 LCMS m/z $[M+H]^+ = 449.2$	
83	 (6S)-1'-[7-(2-氟 苯 基)-6-甲 基-吡 唑 并[1,5-a]吡 啶-4-基]-2-甲 基-螺[4,6-二 氫 環 戊[d]噻 唑 -5,4'-吡 啶]-6-胺鹽酸鹽	^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.69 (br d, $J=14$ Hz, 1 H), 1.81 - 2.10 (m, 3 H), 2.17 (s, 3 H), 2.69 (s, 3 H), 2.90 - 3.08 (m, 2 H), 3.34 (m, 1 H), 3.49 (m, 1 H), 4.30 - 4.48 (m, 2 H), 4.53 (m, 1 H), 7.08 (s, 1 H), 7.32 - 7.40 (m, 2 H), 7.50 (td, $J=8$, 2 Hz, 1 H), 7.58 (m, 1 H), 7.90 (d, $J=3$ Hz, 1 H), 8.48 (br s, 3 H) 。 LCMS m/z $[M+H]^+ = 449.1$	10
84	 (6S)-1'-[7-(3-氯-2-甲 基-4-吡 啶 基)-6-甲 基-吡 唑 并[1,5-a]吡 啶 -4-基]-2-甲 基-螺[4,6-二 氫 環 戊[d]噻 唑-5,4'-吡 啶]-6-胺鹽酸 鹽	^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.69 (br d, $J=13$ Hz, 1 H), 1.78 - 2.05 (m, 3 H), 2.10 (s, 3 H), 2.67 (s, 3 H), 2.69 (s, 3 H), 2.89 - 3.09 (m, 2 H), 3.32 (t, $J=13$ Hz, 1 H), 3.48 (t, $J=12$ Hz, 1 H), 4.37 (m, $J=4$ Hz, 1 H), 4.46 (d, $J=14$ Hz, 1 H), 4.56 (d, $J=13$ Hz, 1 H), 7.08 (s, 1 H), 7.44 (d, $J=5$ Hz, 1 H), 7.89 (d, $J=2$ Hz, 1 H), 8.47 (br d, $J=1$ Hz, 3 H), 8.58 (d, $J=5$ Hz, 1 H) 。 LCMS m/z $[M+H]^+ = 480.1$	5
85	 (5S)-1'-[7-(2-氟-3-甲 氧 基-苯 基)吡 唑 并[1,5-a]吡 啶-4-基]螺 [5,7-二 氫 環 戊[b]吡 啶-6,4'-吡 啶]-5-胺鹽酸鹽	呈HCl鹽：^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.65 (br d, $J = 13$ Hz, 1 H), 1.74 (br d, $J = 13$ Hz, 1 H), 1.90 - 1.99 (m, 2 H), 3.22 (d, $J = 17$ Hz, 1 H), 3.39 - 3.54 (m, 3 H), 3.90 (s, 3 H), 4.42 (d, $J = 14$ Hz, 1 H), 4.48 - 4.56 (m, 2 H), 7.11 - 7.14 (m, 1 H), 7.18 (s, 1 H), 7.27 (t, $J = 9$ Hz, 1 H), 7.33 (td, $J = 8$, 1 Hz, 1 H), 7.47 (s, 1 H),	27

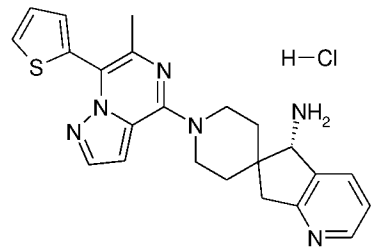
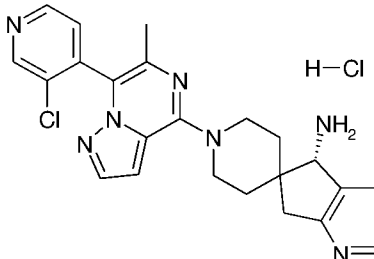
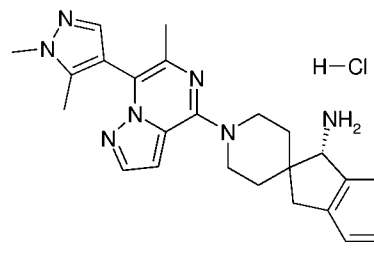
		7.49 (m, 1 H), 8.04 (d, $J = 2$ Hz, 1 H), 8.18 (d, $J = 7$ Hz, 1 H), 8.62 (d, $J = 5$ Hz, 1 H), 8.70 (br s, 3 H)。 LCMS m/z $[M+H]^+ = 445.2$	
86	 (5S)-1'-[7-(3-氯-2-甲基-4-吡啶基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基]螺[5,7-二氢环戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-胺鹽酸鹽	呈HCl鹽： ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.65 (br d, $J = 13$ Hz, 1 H), 1.74 (br d, $J = 14$ Hz, 1 H), 1.86 - 2.00 (m, 2 H), 2.66 (s, 3 H), 3.23 (d, $J = 17$ Hz, 1 H), 3.41 (br d, $J = 17$ Hz, 1 H), 3.44 - 3.52 (m, 2 H), 4.46 (br d, $J = 14$ Hz, 1 H), 4.49 - 4.58 (m, 2 H), 7.17 (d, $J = 2$ Hz, 1 H), 7.49 (q, $J = 4$ Hz, 2 H), 7.52 (s, 1 H), 8.03 (d, $J = 2$ Hz, 1 H), 8.18 (br d, $J = 8$ Hz, 1 H), 8.56 (d, $J = 5$ Hz, 1 H), 8.62 (dd, $J = 5, 1$ Hz, 1 H), 8.69 (br s, 3 H)。 LCMS m/z $[M+H]^+ = 446.2$	60
87	 (5S)-1'-[7-(2-氯-3-氟-苯基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基]螺[5,7-二氢环戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-胺鹽酸鹽	呈HCl鹽： ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.67 (br d, $J = 14$ Hz, 1 H), 1.77 (br d, $J = 13$ Hz, 1 H), 1.87 - 2.07 (m, 2 H), 3.25 (br d, $J = 17$ Hz, 1 H), 3.39 - 3.59 (m, 3 H), 4.38 - 4.63 (m, 3 H), 7.20 (d, $J = 2$ Hz, 1 H), 7.43 (dd, $J = 7, 1$ Hz, 1 H), 7.48 (s, 1 H), 7.51 - 7.69 (m, 3 H), 8.03 (d, $J = 3$ Hz, 1 H), 8.26 (d, $J = 8$ Hz, 1 H), 8.64 (d, $J = 5$ Hz, 1 H), 8.79 (br s, 3 H)。 LCMS m/z $[M+H]^+ = 449.1$	22
88	 (5S)-1'-[7-(2-甲基-1H-咪唑-5-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基]螺[5,7-二氢环戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-胺鹽酸鹽	呈HCl鹽： ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.71 (br d, $J = 14$ Hz, 1 H), 1.82 (br d, $J = 14$ Hz, 1 H), 1.93 - 2.11 (m, 2 H), 2.30 (s, 3 H), 3.26 (br d, $J = 17$ Hz, 1	346

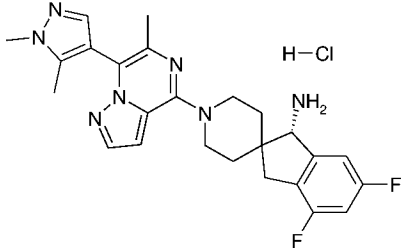
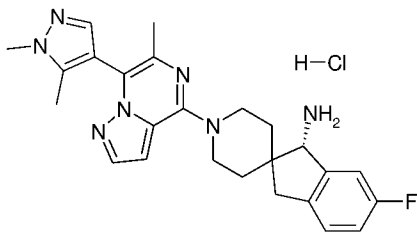
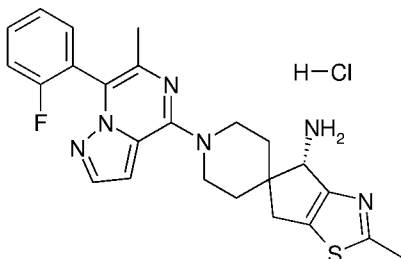
	(5S)-1'-[7-(1,5-二甲基吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基]螺[5,7-二氫環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-胺鹽酸鹽	H), 3.51 (br d, $J = 17$ Hz, 1 H), 3.54 - 3.64 (m, 2 H), 3.84 (s, 3 H), 4.36 (br d, $J = 15$ Hz, 1 H), 4.44 (br d, $J = 14$ Hz, 1 H), 4.59 (m, 1 H), 7.30 (s, 1 H), 7.32 (s, 1 H), 7.61 (dd, $J = 8, 5$ Hz, 1 H), 7.74 (s, 1 H), 8.16 (d, $J = 2$ Hz, 1 H), 8.34 (d, $J = 8$ Hz, 1 H), 8.67 (dd, $J = 5, 1$ Hz, 1 H), 8.91 (br s, 3 H)。 LCMS m/z $[M+H]^+ = 415.2$	
89	 (5S)-1'-[7-(4-氟-1H-吲哚-7-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基]螺[5,7-二氫環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-胺鹽酸鹽	呈HCl鹽：¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 1.70 (d, $J = 14$ Hz, 1 H), 1.80 (d, $J = 14$ Hz, 1 H), 1.92 - 2.12 (m, 2 H), 3.24 (d, $J = 17$ Hz, 1 H), 3.38 - 3.46 (m, 3 H), 4.43 (d, $J = 14$ Hz, 1 H), 4.51 (d, $J = 14$ Hz, 1 H), 4.59 (m, 1 H), 6.58 (dd, $J = 3, 2$ Hz, 1 H), 6.92 (dd, $J = 10, 8$ Hz, 1 H), 7.25 (dt, $J = 8, 4$ Hz, 2 H), 7.34 (t, $J = 3$ Hz, 1 H), 7.49 (s, 1 H), 7.51 (dd, $J = 8, 5$ Hz, 1 H), 8.04 (d, $J = 3$ Hz, 1 H), 8.22 (d, $J = 8$ Hz, 1 H), 8.63 (dd, $J = 5, 2$ Hz, 1 H), 8.72 - 8.99 (m, 3 H), 11.07 (br s, 1 H)。 LCMS m/z $[M+H]^+ = 454.2$	9
90	 (5S)-1'-(7-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)螺[5,7-二氫環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-胺鹽酸鹽	呈HCl鹽：¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 1.71 (br d, $J = 14$ Hz, 1 H), 1.81 (br d, $J = 14$ Hz, 1 H), 1.93 - 2.11 (m, 2 H), 3.27 (d, $J = 17$ Hz, 1 H), 3.39 - 3.48 (m 隱藏, 3 H), 4.39 (d, $J = 14$ Hz, 1 H), 4.47 (d, $J = 14$ Hz, 1 H), 4.60 (m, 1 H), 7.05 (td, $J = 7, 1$ Hz, 1 H), 7.30 (d, $J = 2$ Hz, 1 H), 7.39 (ddd, $J = 10, 7, 1$ Hz, 1 H), 7.59 (dd, $J = 8, 5$ Hz, 1 H), 7.66	13

		(s, 1 H), 7.78 (d, $J = 9$ Hz, 1 H), 8.19 (d, $J = 3$ Hz, 1 H), 8.31 (d, $J = 8$ Hz, 1 H), 8.59 (s, 1 H), 8.67 (dd, $J = 5$, 1 Hz, 1 H), 8.83 (d, $J = 7$ Hz, 1 H), 8.86 (br s, 3 H) ° LCMS m/z $[M+H]^+ = 437.1$	
91	 (1S)-1'-[7-(3-氯-2-甲基-4-吡啶基)-6-甲基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基]-6-氟-螺[茛满-2,4'-哌啶]-1-胺盐酸盐	呈HCl盐： ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.56 - 1.73 (m, 2 H), 1.81 - 1.97 (m, 2 H), 2.09 (s, 3 H), 2.67 (s, 3 H), 3.02 (br d, $J = 16$ Hz, 1 H), 3.21 (br d, $J = 16$ Hz, 1 H), 3.33 - 3.51 (m, 3 H), 4.35 - 4.57 (m, 3 H), 7.06 (s, 1 H), 7.20 (td, $J = 9$, 3 Hz, 1 H), 7.38 (dd, $J = 8$, 5 Hz, 1 H), 7.41 - 7.49 (m, 2 H), 7.89 (d, $J = 3$ Hz, 1 H), 8.46 - 8.70 (m, 3 H) ° LCMS m/z $[M+H]^+ = 477.2$	19
92	 (1S)-1'-[7-(3-氯-2-甲基-4-吡啶基)-6-甲基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基]-4-氟-螺[茛满-2,4'-哌啶]-1-胺甲酸盐	呈HCO ₂ H盐： ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.29 (br d, $J = 13$ Hz, 1 H), 1.63 (br d, $J = 13$ Hz, 1 H), 1.77 - 1.95 (m, 2 H), 2.07 (s, 3 H), 2.65 (s, 3 H), 2.74 (br d, $J = 16$ Hz, 1 H), 3.17 (br d, $J = 16$ Hz, 1 H), 3.33 - 3.49 (m, 2 H), 4.00 (s, 1 H), 4.30 - 4.49 (m, 2 H), 6.97 - 7.06 (m, 2 H), 7.20 (m, 1 H), 7.29 (m, 1 H), 7.41 (d, $J = 5$ Hz, 1 H), 7.85 (d, $J = 3$ Hz, 1 H), 8.54 (d, $J = 5$ Hz, 1 H) ° LCMS m/z $[M+H]^+ = 477.2$	8
93	 (1S)-1'-[7-(3-氟-2-甲基-4-吡啶基)-6-甲基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基]-6-氟-螺[茛满-2,4'-哌啶]-1-胺盐酸盐	呈HCl盐： ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.62 (br d, $J = 14$ Hz, 1 H), 1.69 (br d, $J = 12$ Hz, 1 H), 1.81 - 1.99 (m, 2 H), 2.16 (s, 3 H), 3.12 (m, 1 H), 3.24 (m, 1 H), 3.40 - 3.51 (m, 2 H),	46

	(1S)-4-氟-1'-[7-(2-氟 苯 基)-6-甲基-吡唑并[1,5-a]吡啉-4-基]螺[茛 滿-2,4'-哌 啶]-1-胺鹽 酸鹽	4.37 - 4.52 (m, 3 H), 7.04 (s, 1 H), 7.22 (t, <i>J</i> = 9 Hz, 1 H), 7.30 - 7.46 (m, 4 H), 7.49 (t, <i>J</i> = 7 Hz, 1 H), 7.58 (m, 1 H), 7.88 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1 H), 8.51 (br s, 3 H)。 LCMS <i>m/z</i> [M+H] ⁺ = 446.1	
94	 (1S)-1'-[7-(2,3-二氟苯基)-6-甲基-吡唑并[1,5-a]吡啉-4-基]-4-氟-螺[茛 滿-2,4'-哌 啶]-1-胺 甲 酸鹽	呈HCO ₂ H鹽： ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.29 (br d, <i>J</i> = 13 Hz, 1 H), 1.62 (br d, <i>J</i> = 13 Hz, 1 H), 1.78 - 1.94 (m, 2 H), 2.16 (s, 3 H), 2.74 (d, <i>J</i> = 16 Hz, 1 H), 3.17 (d, <i>J</i> = 16 Hz, 1 H), 3.32 - 3.50 (m, 3 H), 4.00 (s, 1 H), 4.37 - 4.46 (m, 2 H), 6.98 - 7.05 (m, 2 H), 7.19 - 7.39 (m, 4 H), 7.58 (m, 1 H), 7.86 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1 H), 8.19 (s, 1 H)。 LCMS <i>m/z</i> [M+H] ⁺ = 464.2	146
95	 (1S)-1'-[7-(1,5-二 甲 基 吡 唑-4-基)-6-甲 基-吡 唑 并[1,5-a]吡 啉-4-基]-4-氟-螺[茛 滿-2,4'-哌 啶]-1-胺 甲 酸 鹽	呈HCO ₂ H鹽： ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.29 (br d, <i>J</i> = 13 Hz, 1 H), 1.60 (br d, <i>J</i> = 13 Hz, 1 H), 1.79 - 1.93 (m, 2 H), 2.05 (s, 3 H), 2.18 (s, 3 H), 2.74 (br d, <i>J</i> = 16 Hz, 1 H), 3.15 (d, <i>J</i> = 16 Hz, 1 H), 3.27 - 3.40 (m, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 4.00 (s, 1 H), 4.27 - 4.35 (m, 2 H), 6.92 (d, <i>J</i> = 3 Hz, 1 H), 7.02 (t, <i>J</i> = 9 Hz, 1 H), 7.16 - 7.31 (m, 2 H), 7.45 (s, 1 H), 7.84 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1 H), 8.19 (br s, 1 H)。 LCMS <i>m/z</i> [M+H] ⁺ = 446.2	19
96	 (1S)-1'-[7-(1H-吡 啶-2-基)-6-甲 基-吡 唑 并[1,5-a]吡 啉-4-基]-4-氟-螺[茛 滿-2,4'-哌 啶]-1-胺 甲 酸 鹽	呈HCO ₂ H鹽： ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.34 (br d, <i>J</i> = 14 Hz, 1 H), 1.61 (br d, <i>J</i> = 14 Hz, 1 H), 1.78 - 1.97 (m, 2 H), 2.23 (s, 3 H), 2.78 (br d, <i>J</i> = 16 Hz, 1	11

	(1S)-4-氟-1'-(6-甲基-7-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)螺[茛 滿-2,4'-哌啶]-1-胺甲酸盐	H), 3.17 (br d, $J = 16$ Hz, 1 H), 3.33 - 3.37 (m隱藏, 2 H), 4.05 (s, 1 H), 4.28 - 4.43 (m, 2 H), 6.93 - 7.01 (m, 2 H), 7.04 (t, $J = 9$ Hz, 1 H), 7.18 - 7.33 (m, 4 H), 7.85 (d, $J = 2$ Hz, 1 H), 8.16 (s, 1 H), 8.22 (s, 1 H), 8.78 (dt, $J = 7$, 1 Hz, 1 H)。 LCMS m/z $[M+H]^+ = 468.2$	
97	 (1S)-1'-[7-(2,3-二甲基咪唑-4-基)-6-甲基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基]-4-氟-螺[茛 滿-2,4'-哌啶]-1-胺鹽酸鹽	呈HCl鹽： ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.64 (m, 1 H), 1.74 (m, 1 H), 1.83 - 2.01 (m, 2 H), 2.24 (s, 3 H), 2.72 (s, 3 H), 3.12 (br dd, $J = 16$, 3 Hz, 1 H), 3.27 (br dd, $J = 17$, 2 Hz, 1 H), 3.41 (s, 3 H), 3.52 - 3.59 (m, 2 H), 4.40 - 4.65 (m, 3 H), 7.13 (dd, $J = 3$, 1 Hz, 1 H), 7.22 (t, $J = 9$ Hz, 1 H), 7.39 (td, $J = 8$, 5 Hz, 1 H), 7.48 (d, $J = 8$ Hz, 1 H), 7.88 (s, 1 H), 7.96 (d, $J = 3$ Hz, 1 H), 8.71 (d, $J = 2$ Hz, 2 H), 14.56 - 15.09 (br s, 1 H)。 LCMS m/z $[M+H]^+ = 446.1$	42
98	 (5S)-1'-[6-甲基-7-(3-甲基-4-吡啶基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基]螺[5,7-二氫環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-胺甲酸盐	As HCO ₂ H salt: ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.49 - 1.65 (m, 2 H), 1.83 - 1.94 (m, 2 H), 1.96 (s, 3 H), 2.07 (s, 3 H), 3.02 (d, $J = 17$ Hz, 1 H), 3.24 (d, $J = 17$ Hz, 1 H), 3.36 - 3.47 (m, 2 H), 4.30 (s, 1 H), 4.35 - 4.54 (m, 2 H), 7.02 (dd, $J = 3$, 1 Hz, 1 H), 7.28 (dd, $J = 8$, 5 Hz, 1 H), 7.32 (d, $J = 5$ Hz, 1 H), 7.83 - 7.89 (m, 2 H), 8.46 (dd, $J = 5$, 2 Hz, 1 H), 8.54 (d, $J = 5$ Hz, 1 H), 8.61 (s, 1 H)。 LCMS m/z $[M+H]^+ = 426.2$	145

99	 (5S)-1'-[6-甲基-7-(2-噻吩基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基]螺[5,7-二氫環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-胺鹽酸鹽	呈HCl鹽： ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.63 (br d, <i>J</i> = 12 Hz, 1 H), 1.74 (br d, <i>J</i> = 14 Hz, 1 H), 1.83 - 2.04 (m, 2 H), 2.32 (s, 3 H), 3.22 (d, <i>J</i> = 17 Hz, 1 H), 3.31 - 3.52 (m, 3 H), 4.36 - 4.56 (m, 3 H), 7.08 (m, 1 H), 7.21 (m, 1 H), 7.33 (m, 1 H), 7.49 (m, 1 H), 7.80 (d, <i>J</i> = 4 Hz, 1 H), 7.96 (m, 1 H), 8.22 (d, <i>J</i> = 5 Hz, 1 H), 8.63 (s, 1 H), 8.75 (br s, 3 H)。 LCMS <i>m/z</i> [M+H] ⁺ = 417.1	9
100	 (5S)-1'-[7-(3-氯-4-吡啶基)-6-甲基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基]螺[5,7-二氫環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-胺鹽酸鹽	呈HCl鹽： ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.66 (br d, <i>J</i> = 14 Hz, 1 H), 1.78 (br d, <i>J</i> = 12 Hz, 1 H), 1.84 - 2.04 (m, 2 H), 2.11 (s, 3 H), 3.26 (d, <i>J</i> = 17 Hz, 1 H), 3.37 - 3.53 (m, 3 H), 4.37 - 4.65 (m, 3 H), 7.08 (s, 1 H), 7.49 - 7.69 (m, 2 H), 7.90 (s, 1 H), 8.30 (d, <i>J</i> = 6 Hz, 1 H), 8.57 - 8.76 (m, 2 H), 8.76 - 9.00 (m, 4 H)。 LCMS <i>m/z</i> [M+H] ⁺ = 446.2	13
101	 (1S)-1'-[7-(1,5-二甲基吡唑-4-基)-6-甲基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基]-5-氟-螺[茛滿-2,4'-哌啶]-1-胺鹽酸鹽	呈HCl鹽： ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.57 (m, 1 H), 1.69 (m, 1 H), 1.77 - 1.97 (m, 2 H), 2.06 (s, 3 H), 2.20 (s, 3 H), 3.07 (d, <i>J</i> = 16 Hz, 1 H), 3.22 (d, <i>J</i> = 16 Hz, 1 H), 3.58 - 3.66 (m 隱藏, 2 H), 3.82 (s, 3 H), 4.20 - 4.50 (m, 3 H), 7.01 (br s, 1 H), 7.09 - 7.30 (m, 2 H), 7.46 (s, 1 H), 7.60 (br dd, <i>J</i> = 7, 6 Hz, 1 H), 7.90 (br s, 1 H), 8.40 (br s, 3 H)。 LCMS <i>m/z</i> [M+H] ⁺ = 446.2	15

102	 (1S)-1'-[7-(1,5-二甲基吡唑-4-基)-6-甲基-吡唑并[1,5-a]吡啉-4-基]-4,6-二氟-螺[茛满-2,4'-吡啶]-1-胺鹽酸鹽	呈HCl鹽： ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.61 - 1.78 (m, 2 H), 1.88 - 1.98 (m, 2 H), 2.07 (s, 3 H), 2.23 (s, 3 H), 3.06 (d, <i>J</i> = 16 Hz, 1 H), 3.22 (d, <i>J</i> = 17 Hz, 1 H), 3.43 - 3.53 (m隱藏, 2 H), 3.83 (s, 3 H), 4.36 (d, <i>J</i> = 14 Hz, 1 H), 4.44 (d, <i>J</i> = 14 Hz, 1 H), 4.51 (m, 1 H), 7.13 (br s, 1 H), 7.27 (td, <i>J</i> = 9, 2 Hz, 1 H), 7.38 (dd, <i>J</i> = 8, 2 Hz, 1 H), 7.47 (s, 1 H), 7.95 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1 H), 8.73 (br s, 3 H)。 LCMS <i>m/z</i> [M+H] ⁺ = 464.2	17
103	 (1S)-1'-[7-(1,5-二甲基吡唑-4-基)-6-甲基-吡唑并[1,5-a]吡啉-4-基]-6-氟-螺[茛满-2,4'-吡啶]-1-胺鹽酸鹽	呈HCl鹽： ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.56 - 1.75 (m, 2 H), 1.93 (td, <i>J</i> = 12, 4 Hz, 2 H), 2.07 (s, 3 H), 2.22 (s, 3 H), 3.01 (d, <i>J</i> = 16 Hz, 1 H), 3.21 (d, <i>J</i> = 16 Hz, 1 H), 3.55 - 3.60 (m, 2 H), 3.83 (s, 3 H), 4.29 - 4.48 (m, 3 H), 7.09 (br s, 1 H), 7.20 (td, <i>J</i> = 9, 3 Hz, 1 H), 7.38 (dd, <i>J</i> = 8, 5 Hz, 1 H), 7.44 (dd, <i>J</i> = 9, 3 Hz, 1 H), 7.47 (s, 1 H), 7.93 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1 H), 8.59 (br s, 3 H)。 LCMS <i>m/z</i> [M+H] ⁺ = 446.2	12
104	 (4S)-1'-[7-(2-氟苯基)-6-甲基-吡唑并[1,5-a]吡啉-4-基]-2-甲基-螺[4,6-二氫環戊[d]噻唑-5,4'-吡啶]-4-胺鹽酸鹽	呈HCl鹽： ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.76(m, 1 H), 1.84 - 2.12 (m, 3 H), 2.17 (s, 3 H), 2.71 (s, 3 H), 3.03 - 3.18 (m, 2 H), 3.44 (m隱藏, 2 H), 4.24 (m, 1 H), 4.34 - 4.59 (m, 2 H), 7.09 (t, <i>J</i> = 2 Hz, 1 H), 7.31 - 7.41 (m, 2 H), 7.50 (td, <i>J</i> = 8, 2 Hz, 1 H), 7.59 (m, 1 H), 7.91 (d, <i>J</i> = 3 Hz, 1 H), 8.43 (br d, <i>J</i> = 2 Hz, 3 H)。	9

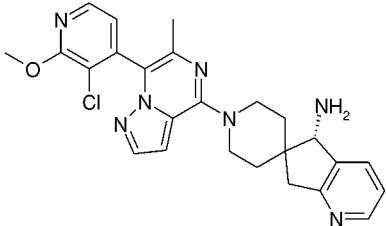
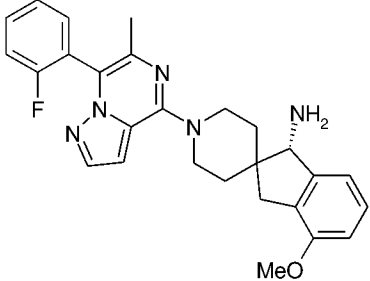
		LCMS m/z [M+H] ⁺ = 449.0	
105	(4S)-1'-[7-(3-氯-2-甲基-4-吡啶基)-6-甲基-吡唑并[1,5-a]吡啉-4-基]-2-甲基-螺[4,6-二氢环戊[d]噻唑-5,4'-吡啶]-4-胺盐酸盐	呈HCl盐： ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.75 (br d, <i>J</i> = 14 Hz, 1 H), 1.84 - 2.05 (m, 3 H), 2.09 (s, 3 H), 2.67 (s, 3 H), 2.71 (s, 3 H), 3.03 - 3.18 (m, 2 H), 3.26 - 3.43 (m, 1 H), 3.43 - 3.57 (m, 1 H), 4.23 - 4.30 (m, 1 H), 4.36 - 4.57 (m, 2 H), 7.07 (s, 1 H), 7.44 (d, <i>J</i> = 5 Hz, 1 H), 7.89 (d, <i>J</i> = 3 Hz, 1 H), 8.42 (br s, 3 H), 8.58 (d, <i>J</i> = 5 Hz, 1 H)。 LCMS m/z [M+H] ⁺ = 480.3	6
106	(5S)-1'-[7-(2-氟苯基)-6-甲基-吡唑并[1,5-a]吡啉-4-基]-2-甲基-螺[5,7-二氢环戊[b]吡啶-6,4'-吡啶]-5-胺盐酸盐	呈HCl盐： ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.66 (br d, <i>J</i> = 13 Hz, 1 H), 1.82 (br d, <i>J</i> = 13 Hz, 1 H), 1.85 - 2.07 (m, 2 H), 2.17 (s, 3 H), 2.66 (s, 3 H), 3.28 (br d, <i>J</i> = 16 Hz, 1 H), 3.30 - 3.50 (m, 2 H 被水遮蔽), 4.34 - 4.61 (m, 3 H), 7.07 (br s, 1 H), 7.32 - 7.41 (m, 2 H), 7.46 - 7.62 (m, 3 H), 7.90 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1 H), 8.31 (br d, <i>J</i> = 8 Hz, 1 H), 8.81 (br s, 3 H)。 LCMS m/z [M+H] ⁺ = 443.3	14
107	(5S)-2-甲基-1'-(6-甲基-7-苯基-吡唑并[1,5-a]吡啉-4-基)螺[5,7-二氢环戊[b]吡啶-6,4'-吡啶]-5-胺盐酸盐	呈HCl盐： ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.62 (br d, <i>J</i> = 13 Hz, 1 H), 1.82 (br d, <i>J</i> = 13 Hz, 1 H), 1.85 - 2.05 (m, 2 H), 2.20 (s, 3 H), 2.64 (s, 3 H), 3.25 (br d, <i>J</i> = 16 Hz, 1 H), 3.30 - 3.50 (m, 2 H 被水遮蔽), 4.30 - 4.58 (m, 3 H), 7.08 (br s, 1 H), 7.43 - 7.57 (m, 5 H), 7.91 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1 H), 8.28 (br d, <i>J</i> = 8 Hz, 1 H), 8.79 (br s, 2 H)。 LCMS m/z [M+H] ⁺ = 425.3	12

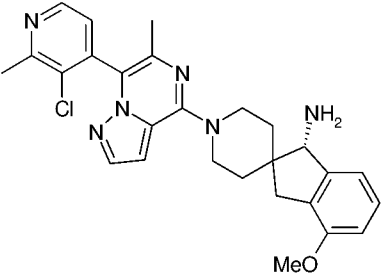
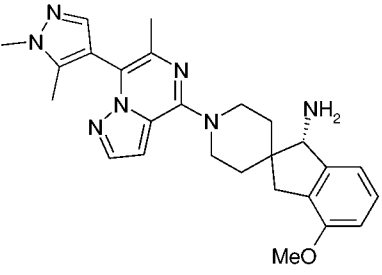
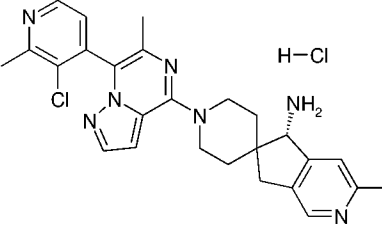
N.D.= 未確定

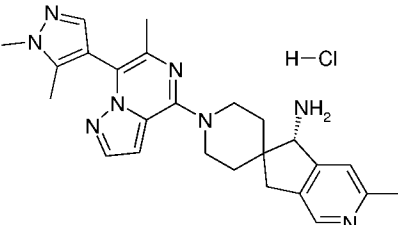
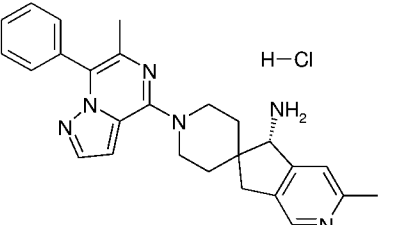
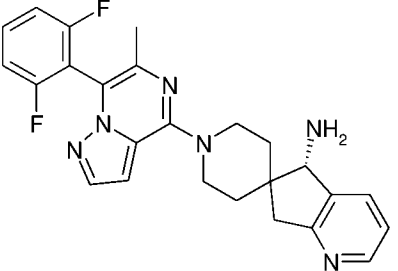
實例S8.化合物108-147

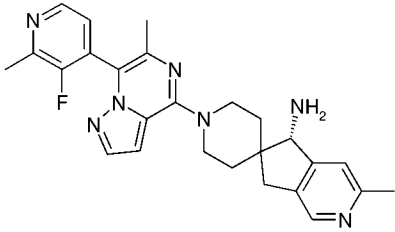
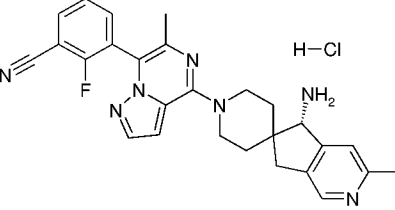
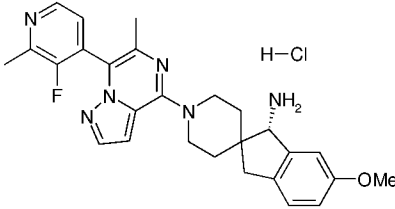
【0673】 使用如針對實例S4（化合物31）例示的程序或所述程序的修改方案但使用SPhos/SPhos Pd G4代替XPhos/XPhos Pd G4用於鈴木交聯反應（Suzuki cross coupling reaction）使用適當的起始材料和中間體製造表7中列出的以下化合物。分離出呈其游離鹼或鹽酸鹽的化合物。

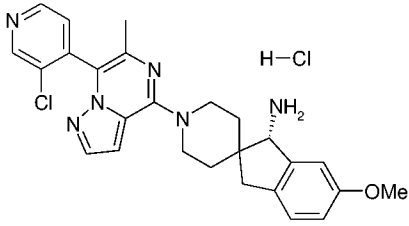
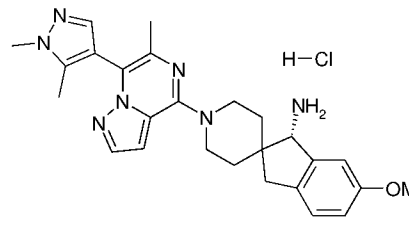
表7.

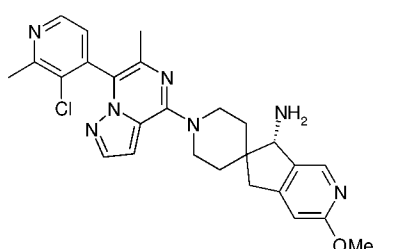
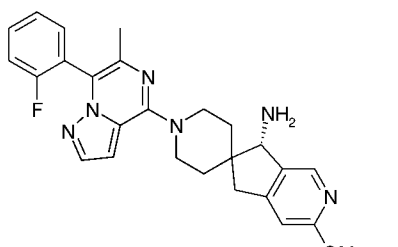
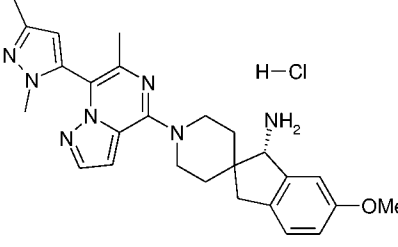
化合物編號	結構和名稱	表徵	SHP2 IC ₅₀ (nM)
108	 (5S)-1'-[7-(3-氯-2-甲氧基-4-吡啶基)-6-甲基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基]螺[5,7-二氫環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.22 (br d, <i>J</i> = 11 Hz, 1 H), 1.62 (br d, <i>J</i> = 13 Hz, 1 H), 1.76 - 2.01 (m, 4 H), 2.08 (s, 3 H), 2.79 (d, <i>J</i> = 16 Hz, 1 H), 3.15 (d, <i>J</i> = 16 Hz, 1 H), 3.35 - 3.48 (m, 2 H), 3.93 (s, 1 H), 4.02 (s, 3 H), 4.33 - 4.48 (m, 2 H), 7.00 (dd, <i>J</i> = 3, 1 Hz, 1 H), 7.15 (dd, <i>J</i> = 5, 1 Hz, 1 H), 7.18 (dd, <i>J</i> = 8, 5 Hz, 1 H), 7.66 (dt, <i>J</i> = 7, 1 Hz, 1 H), 7.84 (d, <i>J</i> = 3 Hz, 1 H), 8.26 (d, <i>J</i> = 5 Hz, 1 H), 8.33 (m, 1 H)。 LCMS <i>m/z</i> [M+H] ⁺ = 476.3	6
109	 (1S)-1'-[7-(2-氟苯基)-6-甲基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基]-4-甲氧基-螺[茛滿-2,4'-哌啶]-1-胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.21 (br d, <i>J</i> = 13 Hz, 1 H), 1.57 (br d, <i>J</i> = 13 Hz, 1 H), 1.66 - 1.94 (m, 4 H), 2.13 (s, 3 H), 2.55 (m, 1 H), 3.03 (d, <i>J</i> = 16 Hz, 1 H), 3.35 - 3.42 (m, 2 H), 3.78 (s, 3 H), 3.84 (s, 1 H), 4.38 (m, <i>J</i> = 13, 13 Hz, 2 H), 6.79 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1 H), 6.93 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1 H), 6.98 (dd, <i>J</i> = 2, 1 Hz, 1 H), 7.17 (t, <i>J</i> = 8 Hz, 1 H),	10

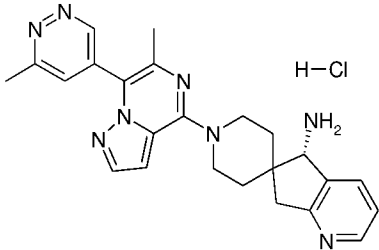
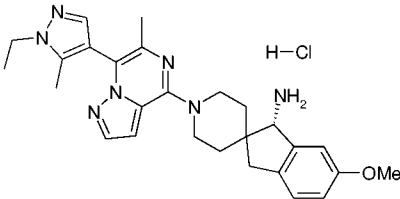
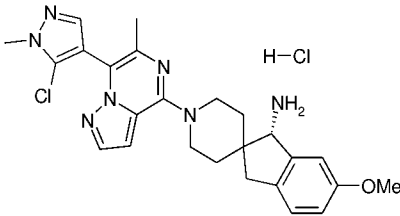
		7.29 - 7.40 (m, 2 H), 7.46 - 7.61 (m, 2 H), 7.84 (d, $J = 3$ Hz, 1 H) ° LCMS m/z $[M+H]^+ = 458.2$	
110	 (1S)-1'-[7-(3-氯-2-甲基-4-吡啶基)-6-甲基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基]-4-甲氧基-螺[茚满-2,4'-吡啶]-1-胺	^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.23 (br d, $J = 13$ Hz, 1 H), 1.58 (br d, $J = 12$ Hz, 1 H), 1.67 - 1.93 (m, 4 H), 2.06 (s, 3 H), 2.55 (d, $J = 16$ Hz, 1 H), 2.65 (s, 3 H), 3.03 (d, $J = 16$ Hz, 1 H), 3.32 - 3.47 (m, 2 H), 3.78 (s, 3 H), 3.84 (s, 1 H), 4.20 - 4.52 (m, 2 H), 6.79 (d, $J = 8$ Hz, 1 H), 6.93 (d, $J = 8$ Hz, 1 H), 6.99 (d, $J = 3$ Hz, 1 H), 7.17 (t, $J = 8$ Hz, 1 H), 7.41 (d, $J = 5$ Hz, 1 H), 7.84 (d, $J = 3$ Hz, 1 H), 8.54 (d, $J = 5$ Hz, 1 H) ° LCMS m/z $[M+H]^+ = 489.2$	11
111	 (1S)-1'-[7-(1,5-二甲基吡唑-4-基)-6-甲基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基]-4-甲氧基-螺[茚满-2,4'-吡啶]-1-胺	^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.21 (br d, $J = 13$ Hz, 1 H), 1.56 (br d, $J = 13$ Hz, 1 H), 1.71 - 1.94 (m, 4 H), 2.05 (s, 3 H), 2.17 (s, 3 H), 2.54 (m, 1 H), 3.01 (d, $J = 16$ Hz, 1 H), 3.26 (m, $J = 3$ Hz, 2 H), 3.78 (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 3.84 (s, 1 H), 4.30 (m, 2 H), 6.79 (d, $J = 8$ Hz, 1 H), 6.89 - 6.95 (m, 2 H), 7.17 (t, $J = 8$ Hz, 1 H), 7.44 (s, 1 H), 7.83 (d, $J = 2$ Hz, 1 H) ° LCMS m/z $[M+H]^+ = 458.2$	16
112	 (5S)-1'-[7-(3-氯-2-甲基-4-吡啶基)-6-甲基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基]-3-甲基-螺[5,7-二氢环戊[c]吡啶-6,4'-吡啶]-1-胺	呈HCl鹽：^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.61 (d, $J = 13$ Hz, 1 H), 1.76 (d, $J = 13$ Hz, 1 H), 1.87 (t, $J = 13$ Hz, 1 H), 2.11 (m, 4 H), 2.68 (s, 3 H), 2.79 (s, 3 H), 3.15 (d, $J = 16$ Hz, 1 H), 3.31 - 3.51 (m, 2 H), 3.55 (d, $J = 17$ Hz, 1 H), 4.52 (t, $J = 13$ Hz, 2 H), 4.79 (m, 1 H), 7.10 (s, 1 H),	5

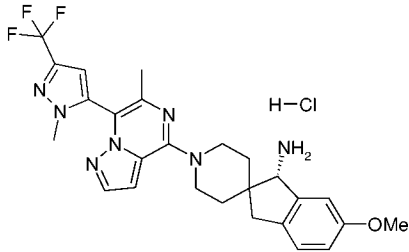
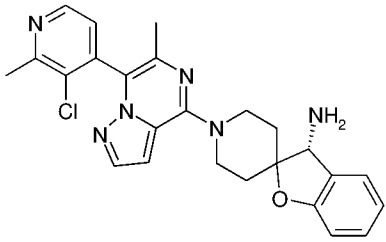
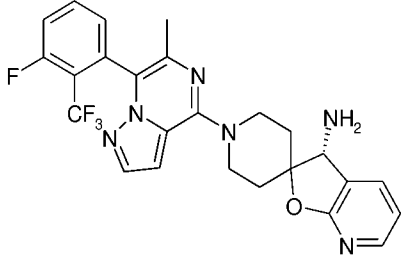
	啖]-5-胺鹽酸鹽	7.48 (d, $J = 5$ Hz, 1 H), 7.91 (d, $J = 2$ Hz, 1 H), 8.18 (s, 1 H), 8.60 (d, $J = 5$ Hz, 1 H), 8.79 (s, 1 H), 9.29 (br s, 3 H)。 LCMS m/z $[M+H]^+ = 474.2$	
113	 (5S)-1'-[7-(1,5-二甲基吡唑-4-基)-6-甲基-吡唑并[1,5-a]吡啉-4-基]-3-甲基-螺[5,7-二氫環戊[c]吡啶-6,4'-吡啶]-5-胺鹽酸鹽	呈HCl鹽： ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.62 (d, $J = 13$ Hz, 1 H), 1.76 (d, $J = 14$ Hz, 1 H), 1.90 (m, 1 H), 2.07 (d, $J = 1$ Hz, 3 H), 2.13 (m, 1 H), 2.24 (s, 3 H), 2.78 (s, 3 H), 3.14 (d, $J = 16$ Hz, 1 H), 3.44 (m, 2 H), 3.54 (d, $J = 17$ Hz, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 4.44 (dd, $J = 13, 9$ Hz, 2 H), 4.78 (m, 1 H), 7.13 (s, 1 H), 7.48 (s, 1 H), 7.96 (s, 1 H), 8.14 (s, 1 H), 8.78 (s, 1 H), 9.26 (m, 3 H)。 LCMS m/z $[M+H]^+ = 474.2$	28
114	 (5S)-3-甲基-1'-(6-甲基-7-苯基-吡唑并[1,5-a]吡啉-4-基)螺[5,7-二氫環戊[c]吡啶-6,4'-吡啶]-5-胺鹽酸鹽	呈HCl鹽： ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.60 (d, $J = 13$ Hz, 1 H), 1.75 (m, 1 H), 1.88 (t, $J = 10$ Hz, 1 H), 2.11 (m, 1 H), 2.21 (s, 3 H), 2.77 (s, 3 H), 3.14 (d, $J = 17$ Hz, 1 H), 3.33 - 3.48 (m, 2 H), 3.54 (d, $J = 17$ Hz, 1 H), 4.39 - 4.50 (m, 2 H), 4.77 (m, 1 H), 7.10 (br s, 1 H), 7.49 (m, 5 H), 7.92 (d, $J = 2$ Hz, 1 H), 8.13 (s, 1 H), 8.78 (s, 1 H), 9.23 (br s, 3 H)。 LCMS m/z $[M+H]^+ = 425.2$	10
115	 (5S)-1'-[7-(2,6-二氟苯基)-6-甲基-吡唑并[1,5-a]吡啉-4-基]螺[5,7-二氫環戊[b]吡啶	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.23 (d, $J = 14$ Hz, 1 H), 1.64 (d, $J = 1$ Hz, 1 H), 1.74 - 1.99 (m, 2 H), 2.13 (s, 3 H), 2.79 (d, $J = 16$ Hz, 1 H), 3.15 (d, $J = 16$ Hz, 1 H), 3.35 - 3.50 (m, 2 H), 3.93 (s, 1 H), 4.32 - 4.56 (m, 2 H), 7.01 (d, $J = 3$ Hz, 1 H), 7.18 (dd, $J = 8, 5$ Hz, 1 H), 7.28 (t,	11

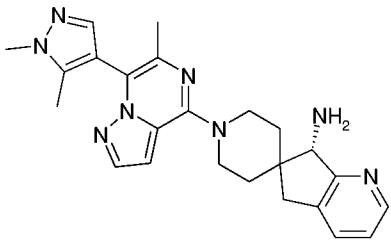
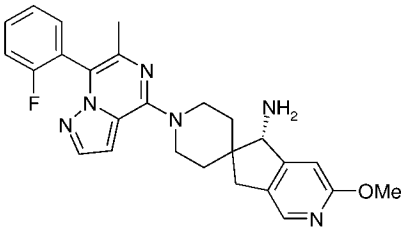
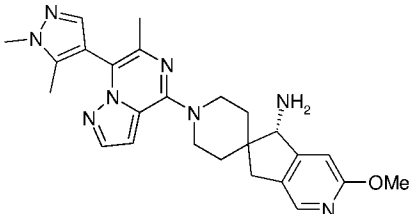
	-6,4'-吡啶]-5-胺	$J = 8 \text{ Hz}$, 2 H), 7.55 - 7.74 (m, 2 H), 7.85 (d, $J = 3 \text{ Hz}$, 1 H), 8.26 - 8.39 (m, 1 H)。 LCMS m/z $[M+H]^+ = 447.2$	
116	 (5S)-1'-[7-(3-氟-2-甲基-4-吡啶基)-6-甲基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基]-3-甲基-螺[5,7-二氢环戊[c]吡啶-6,4'-吡啶]-5-胺	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.13 (br d, $J = 13 \text{ Hz}$, 1 H), 1.62 (br d, $J = 13 \text{ Hz}$, 1 H), 1.70 - 2.01 (m, 4 H), 2.15 (s, 3 H), 2.45 (s, 3 H), 2.52 - 2.54 (m隱藏, 3 H), 2.64 (br d, $J = 16 \text{ Hz}$, 1 H), 3.13 (d, $J = 16 \text{ Hz}$, 1 H), 3.38 - 3.44 (m hidden, 2 H), 3.87 (s, 1 H), 4.27 - 4.53 (m, 2 H), 7.02 (d, $J = 2 \text{ Hz}$, 1 H), 7.19 (s, 1 H), 7.43 (t, $J = 5 \text{ Hz}$, 1 H), 7.87 (d, $J = 3 \text{ Hz}$, 1 H), 8.27 (s, 1 H), 8.43 (d, $J = 5 \text{ Hz}$, 1 H)。 LCMS m/z $[M+H]^+ = 458.0$	8
117	 3-[4-[(5S)-5-胺基-3-甲基-螺[5,7-二氢环戊[c]吡啶-6,4'-吡啶]-1'-基]-6-甲基-吡唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-2-氟-苯甲脞鹽酸鹽	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.58 (br d, $J = 13 \text{ Hz}$, 1 H), 1.75 (br d, $J = 13 \text{ Hz}$, 1 H), 1.86 (m, 1 H), 2.06 (m, 1 H), 2.18 (s, 3 H), 2.77 (s, 3 H), 3.15 (br d, $J = 17 \text{ Hz}$, 1 H), 3.32 - 3.67 (m隱藏, 3 H), 4.44 - 4.60 (m, 2 H), 4.76 (m, 1 H), 7.09 (dd, $J = 3, 1 \text{ Hz}$, 1 H), 7.59 (t, $J = 8 \text{ Hz}$, 1 H), 7.87 - 7.97 (m, 2 H), 8.05 - 8.15 (m, 2 H), 8.78 (s, 1 H), 9.19 (br s, 3 H)。 LCMS m/z $[M+H]^+ = 468.3$	10
118	 (1S)-1'-[7-(3-氟-2-甲基-4-吡啶基)-6-甲氧基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基]-6-甲氧基-螺[茚滿-2,4'-吡啶]-1-胺鹽酸鹽	呈HCl鹽： ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.61 (br d, $J = 13 \text{ Hz}$, 1 H), 1.68 (br d, $J = 13 \text{ Hz}$, 1 H), 1.85 - 1.95 (m, 2 H), 2.19 (s, 3 H), 2.55 (d, $J = 3 \text{ Hz}$, 3 H), 2.97 (d, $J = 16 \text{ Hz}$, 1 H), 3.16 (d, $J = 16 \text{ Hz}$, 1 H), 3.38 - 3.48 (m, 2 H), 3.77 (s, 3 H), 4.31 - 4.38	4

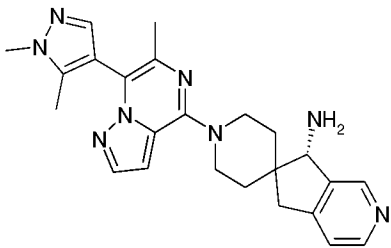
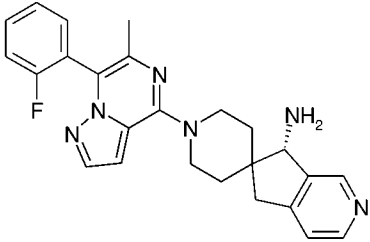
		(m, 1 H), 4.45 (br d, $J = 11$ Hz, 1 H), 4.53 (br d, $J = 10$ Hz, 1 H), 6.93 (dd, $J = 8, 2$ Hz, 1 H), 7.10 (s, 1 H), 7.22 - 7.27 (m, 2 H), 7.50 (t, $J = 5$ Hz, 1 H), 7.93 (d, $J = 2$ Hz, 1 H), 8.48 (br d, $J = 5$ Hz, 1 H), 8.51 (br s, 3 H)。 LCMS m/z $[M+H]^+ = 473.2$	
119	 (1S)-1'-[7-(3-氟-2-甲基-4-吡啶基)-6-甲基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基]-6-甲氧基-螺[茚满-2,4'-哌啶]-1-胺鹽酸鹽	呈HCl鹽： ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ ppm 1.61 (br d, $J = 13$ Hz, 1 H), 1.69 (br d, $J = 13$ Hz, 1 H), 1.84 - 1.95 (m, 2 H), 2.11 (s, 3 H), 2.98 (d, $J = 16$ Hz, 1 H), 3.16 (d, $J = 16$ Hz, 1 H), 3.36 - 3.46 (m, 2 H), 3.77 (s, 3 H), 4.35 (br d, $J = 5$ Hz, 1 H), 4.44 (br d, $J = 14$ Hz, 1 H), 4.52 (br d, $J = 14$ Hz, 1 H), 6.94 (dd, $J = 8, 2$ Hz, 1 H), 7.08 (d, $J = 2$ Hz, 1 H), 7.25 (dd, $J = 5, 3$ Hz, 2 H), 7.60 (d, $J = 5$ Hz, 1 H), 7.90 (d, $J = 3$ Hz, 1 H), 8.52 (br s, 3 H), 8.70 (d, $J = 5$ Hz, 1 H), 8.86 (s, 1 H)。 LCMS m/z $[M+H]^+ = 475.1$	4
120	 (1S)-1'-[7-(1,5-二甲基吡唑-4-基)-6-甲基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基]-6-甲氧基-螺[茚满-2,4'-哌啶]-1-胺鹽酸鹽	呈HCl鹽： ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ ppm 1.62 (br d, $J = 13$ Hz, 1 H), 1.71 (br d, $J = 13$ Hz, 1 H), 1.88 - 1.98 (m, 2 H), 2.07 (s, 3 H), 2.23 (s, 3 H), 2.96 (d, $J = 16$ Hz, 1 H), 3.16 (d, $J = 15$ Hz, 1 H), 3.48 (m, $J = 11$ Hz, 2 H), 3.77 (s, 3 H), 3.83 (s, 3 H), 4.29 - 4.46 (m, 3 H), 6.93 (dd, $J = 8, 2$ Hz, 1 H), 7.13 (br s, 1 H), 7.21 - 7.27 (m, 2 H), 7.47 (s, 1 H), 7.95 (s, 1 H), 8.54 (br s, 3 H)。 LCMS m/z $[M+H]^+ = 458.2$	11

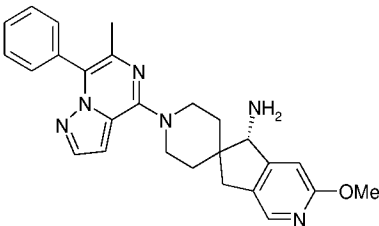
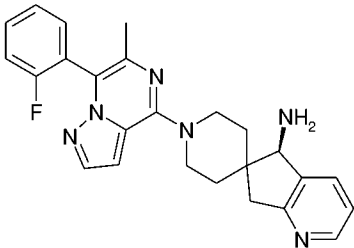
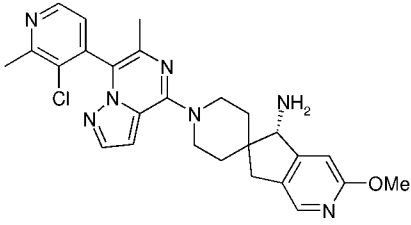
121	 (7S)-1'-[7-(3-氯-2-甲基-4-吡啶基)-6-甲基-吡唑并[1,5-a]吡啉-4-基]-3-甲氧基-螺[5,7-二氢环戊[c]吡啶-6,4'-哌啶]-7-胺	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 1.26 (d, <i>J</i> = 14 Hz, 1 H), 1.57 (d, <i>J</i> = 13 Hz, 1 H), 1.76 - 1.89 (m, 2 H), 2.07 (s, 3 H), 2.66 (s, 3 H), 2.69 (m, 1 H), 3.08 (d, <i>J</i> = 17 Hz, 1 H), 3.34 - 3.46 (m, 2 H), 3.83 (s, 3 H), 3.93 (s, 1 H), 4.31 - 4.43 (m, 2 H), 6.66 (s, 1 H), 7.01 (m, 1 H), 7.41 (d, <i>J</i> = 5 Hz, 1 H), 7.85 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1 H), 8.04 (s, 1 H), 8.55 (d, <i>J</i> = 5 Hz, 1 H)。 LCMS <i>m/z</i> [M+H]⁺ = 490.2	8
122	 (7S)-1'-[7-(2-氟苯基)-6-甲基-吡唑并[1,5-a]吡啉-4-基]-3-甲氧基-螺[5,7-二氢环戊[c]吡啶-6,4'-哌啶]-7-胺	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 1.24 (br d, <i>J</i> = 13 Hz, 1 H), 1.55 (br d, <i>J</i> = 13 Hz, 1 H), 1.77 - 1.87 (m, 2 H), 2.13 (s, 3 H), 2.66 (d, <i>J</i> = 16 Hz, 1 H), 3.07 (d, <i>J</i> = 16 Hz, 1 H), 3.34 - 3.42 (m, 2 H), 3.82 (s, 3 H), 3.91 (s, 1 H), 4.33 (dd, <i>J</i> = 12, 5 Hz, 2 H), 6.65 (s, 1 H), 6.97 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1 H), 7.32 - 7.38 (m, 2 H), 7.50 (t, <i>J</i> = 7 Hz, 1 H), 7.54 (m, 1 H), 7.83 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1 H), 8.03 (s, 1 H)。 LCMS <i>m/z</i> [M+H]⁺ = 459.2	12
123	 (1S)-1'-[7-(2,5-二甲基吡唑-3-基)-6-甲基-吡唑并[1,5-a]吡啉-4-基]-6-甲氧基-螺[茛满-2,4'-哌啶]-1-胺盐酸盐	呈HCl盐：¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 1.60 (br d, <i>J</i> = 13 Hz, 1 H), 1.67 (br d, <i>J</i> = 12 Hz, 1 H), 1.88 (t, <i>J</i> = 12 Hz, 2 H), 2.17 (s, 3 H), 2.22 (s, 3 H), 2.97 (d, <i>J</i> = 15 Hz, 1 H), 3.16 (d, <i>J</i> = 15 Hz, 1 H), 3.35 - 3.45 (m, 2 H), 3.46 (s, 3 H), 3.76 (s, 3 H), 4.34 (m, 1 H), 4.43 (d, <i>J</i> = 13 Hz, 1 H), 4.52 (m, 1 H), 6.21 (s, 1 H), 6.93 (dd, <i>J</i> = 8, 3 Hz, 1 H), 7.07 (s, 1 H), 7.22 - 7.26 (m, 2 H), 7.93 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1 H), 8.49 (br s, 3 H)。	9

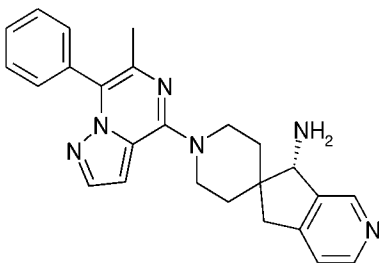
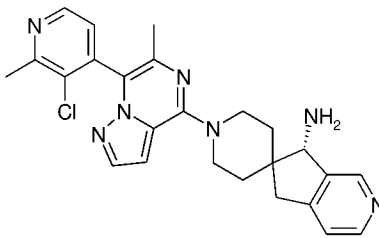
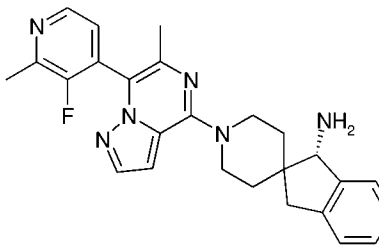
		LCMS m/z [M+H] ⁺ = 458.2	
124	 (5S)-1'-[6-甲基-7-(6-甲基吡啶-4-基)吡唑并[1,5-a]吡唑-4-基]螺[5,7-二氢環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-胺鹽酸鹽	呈HCl鹽： ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.67 (br d, <i>J</i> = 13 Hz, 1 H), 1.80 (br d, <i>J</i> = 13 Hz, 1 H), 1.87 - 2.02 (m, 2 H), 2.33 (s, 3 H), 2.79 (s, 3 H), 3.28 (d, <i>J</i> = 17 Hz, 1 H), 3.43 - 3.56 (m, 3 H), 4.48 - 4.64 (m, 3 H), 7.16 (d, <i>J</i> = 3 Hz, 1 H), 7.60 (dd, <i>J</i> = 7, 6 Hz, 1 H), 7.98 (d, <i>J</i> = 3 Hz, 1 H), 8.14 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1 H), 8.34 (br d, <i>J</i> = 8 Hz, 1 H), 8.67 (d, <i>J</i> = 5 Hz, 1 H), 8.90 (br s, 3 H), 9.40 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1 H)。 LCMS m/z [M+H] ⁺ = 427.2	391
125	 (1S)-1'-[7-(1-乙基-5-甲基吡唑-4-基)-6-甲基吡唑并[1,5-a]吡唑-4-基]-6-甲氧基螺[茛滿-2,4'-哌啶]-1-胺鹽酸鹽	呈HCl鹽： ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.38 (t, <i>J</i> = 7 Hz, 3 H), 1.55 - 1.68 (m, 2 H), 1.84 - 1.92 (m, 2 H), 2.07 (s, 3 H), 2.19 (s, 3 H), 2.97 (d, <i>J</i> = 16 Hz, 1 H), 3.13 (d, <i>J</i> = 16 Hz, 1 H), 3.40 - 3.51 (m隱藏, 2 H), 3.77 (s, 3 H), 4.15 (q, <i>J</i> = 7 Hz, 2 H), 4.29 - 4.43 (m, 3 H), 6.92 - 6.98 (m, 2 H), 7.17 (m, 1 H), 7.25 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1 H), 7.48 (s, 1 H), 7.89 (m, 1 H), 8.33 (br s, 3 H)。 LCMS m/z [M+H] ⁺ = 472.2	9
126	 (1S)-1'-[7-(5-氯-1-甲基吡唑-4-基)-6-甲基吡唑并[1,5-a]吡唑-4-基]-6-甲氧基螺[茛滿-2,4'-哌啶]-1-胺鹽酸鹽	呈HCl鹽： ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.51 - 1.71 (m, 2 H), 1.78 - 1.90 (m, 2 H), 2.19 (s, 3 H), 2.97 (d, <i>J</i> = 16 Hz, 1 H), 3.13 (d, <i>J</i> = 16 Hz, 1 H), 3.46 - 3.54 (m隱藏, 2 H), 3.76 (s, 3 H), 3.91 (s, 3 H), 4.28 - 4.53 (m, 3 H), 6.94 (dd, <i>J</i> = 8, 2 Hz, 1 H), 7.00 (d, <i>J</i> = 3 Hz, 1 H), 7.17 (d, <i>J</i> = 3 Hz, 1 H), 7.25 (d, <i>J</i> =	4

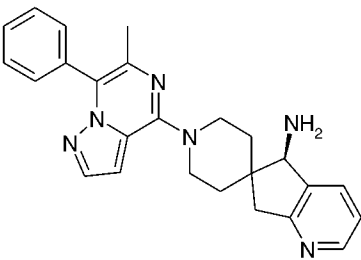
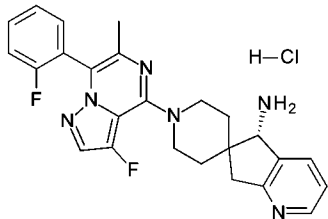
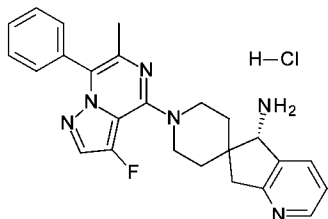
		8 Hz, 1 H), 7.73 (s, 1 H), 7.89 (d, <i>J</i> = 3 Hz, 1 H), 8.34 (br s, 3 H)。 LCMS <i>m/z</i> [M+H] ⁺ = 478.2	
127	 (1S)-6-甲氧基-1'-[6-甲基-7-[2-甲基-5-(三氟甲基)吡唑-3-基]吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基]螺[茛满-2,4'-哌啶]-1-胺鹽酸鹽	呈HCl鹽： ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.04 (d, <i>J</i> = 6 Hz, 1 H), 1.57 - 1.71 (m, 2 H), 1.84 - 1.93 (m, 2 H), 2.18 (s, 3 H), 2.97 (m, 1 H), 3.15 (m, 1 H), 3.37 - 3.50 (m 隱藏, 2 H), 3.61 - 3.64 (m, 2 H), 3.74 - 3.79 (m, 3 H), 4.34 (m, 1 H), 4.43 - 4.60 (m, 2 H), 6.93 (dd, <i>J</i> = 8, 2 Hz, 1 H), 7.00 (s, 1 H), 7.10 (t, <i>J</i> = 2 Hz, 1 H), 7.21 - 7.26 (m, 2 H), 7.95 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1 H), 8.48 (br s, 3 H)。 LCMS <i>m/z</i> [M+H] ⁺ = 512.2	22
128	 (3R)-1'-[7-(3-氯-2-甲基-4-吡啶基)-6-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基]螺[3H-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-3-胺	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.85 - 2.00 (m, 3 H), 2.01 - 2.14 (m, 3 H), 2.14 (s, 3 H), 2.72 (s, 3 H), 3.58 - 3.71 (m, 2 H), 4.18 (s, 1 H), 4.40 - 4.56 (m, 2 H), 6.85 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1 H), 6.94 (t, <i>J</i> = 7 Hz, 1 H), 7.12 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1 H), 7.21 (t, <i>J</i> = 8 Hz, 1 H), 7.39 (d, <i>J</i> = 7 Hz, 1 H), 7.47 (d, <i>J</i> = 5 Hz, 1 H), 7.92 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1 H), 8.61 (d, <i>J</i> = 5 Hz, 1 H)。 LCMS <i>m/z</i> [M+H] ⁺ = 461.2	17
129	 (3R)-1'-[7-[3-氟-2-(三氟甲基)苯基]-6-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基]螺[3H-呋喃並[2,3-b]吡啶-2,4'-哌	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.81 - 1.97 (m, 3 H), 2.02 - 2.13 (m, 6 H), 3.51 - 3.65 (m, 2 H), 4.17 (s, 1 H), 4.28 - 4.53 (m, 2 H), 6.93 (dd, <i>J</i> = 7, 5 Hz, 1 H), 7.05 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1 H), 7.38 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1 H), 7.65 - 7.75 (m, 2 H), 7.84 - 7.92 (m, 2 H), 8.02 (dd, <i>J</i> = 5, 1 Hz, 1 H)。 LCMS <i>m/z</i> [M+H] ⁺ = 461.2	> 1000

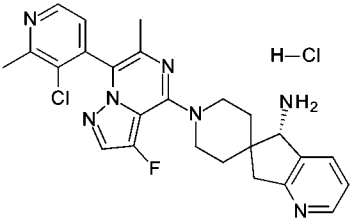
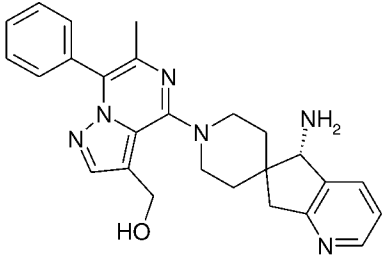
	啉]-3-胺	LCMS m/z [M+H] ⁺ = 499.2	
130	 (7S)-1'-[7-(1,5-二甲基吡唑-4-基)-6-甲基-吡唑并[1,5-a]吡啉-4-基]螺[5,7-二氫環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-7-胺	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 1.22 (br d, <i>J</i> = 14 Hz, 1 H), 1.63 (br d, <i>J</i> = 13 Hz, 1 H), 1.82 (br s, 2 H), 1.85 - 2.01 (m, 2 H), 2.06 (s, 3 H), 2.18 (s, 3 H), 2.70 (d, <i>J</i> = 16 Hz, 1 H), 3.10 (d, <i>J</i> = 16 Hz, 1 H), 3.40 (tdd, <i>J</i> = 13, 13, 11, 3 Hz, 2 H), 3.83 (s, 3 H), 3.91 (s, 1 H), 4.23 (tt, <i>J</i> = 12, 4 Hz, 2 H), 6.93 (d, <i>J</i> = 3 Hz, 1 H), 7.17 (dd, <i>J</i> = 7, 5 Hz, 1 H), 7.45 (s, 1 H), 7.62 (dd, <i>J</i> = 8, 1 Hz, 1 H), 7.84 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1 H), 8.35 (dd, <i>J</i> = 5, 2 Hz, 1 H) °. LCMS m/z [M+H]⁺ = 429.2	60
131	 (5S)-1'-[7-(2-氟 苯 基)-6-甲基-吡 唑 并[1,5-a]吡 啉-4-基]-3-甲氧基-螺[5,7-二氫環戊[c]吡啶-6,4'-哌啶]-5-胺	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 1.10 (br dd, <i>J</i> = 14, 2 Hz, 1 H), 1.62 (br dd, <i>J</i> = 13, 2 Hz, 1 H), 1.76 (tt, <i>J</i> = 13, 4 Hz, 1 H), 1.87 (br s, 2 H), 1.96 (tt, <i>J</i> = 13, 4 Hz, 1 H), 2.14 (s, 3 H), 2.58 (d, <i>J</i> = 15 Hz, 1 H), 3.12 (d, <i>J</i> = 15 Hz, 1 H), 3.22 - 3.40 (m, 2 H), 3.82 (s, 3 H), 3.84 (s, 1 H), 4.33 - 4.48 (m, 2 H), 6.73 (s, 1 H), 6.98 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1 H), 7.31 - 7.39 (m, 2 H), 7.50 (td, <i>J</i> = 8, 2 Hz, 1 H), 7.53 - 7.60 (m, 1 H), 7.84 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1 H), 7.96 (s, 1 H) °. LCMS m/z [M+H]⁺ = 459.2	13
132	 (5S)-1'-[7-(1,5-二甲基吡唑-4-基)-6-甲基-吡唑并[1,5-a]吡 啉-4-基]-3-甲 氧 基-螺	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 1.09 (br d, <i>J</i> = 13 Hz, 1 H), 1.61 (br d, <i>J</i> = 13 Hz, 1 H), 1.75 (td, <i>J</i> = 13, 4 Hz, 1 H), 1.95 (td, <i>J</i> = 13, 4 Hz, 1 H), 2.06 (s, 3 H), 2.10 - 2.24 (m, 2 H), 2.18 (s, 3 H), 2.57 (d, <i>J</i> = 15 Hz, 1 H), 3.10 (d, <i>J</i> = 16 Hz, 1 H), 3.18	34

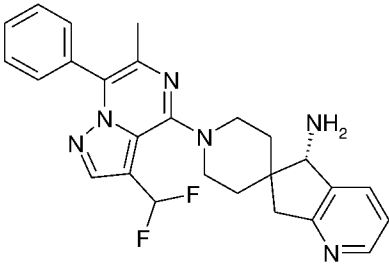
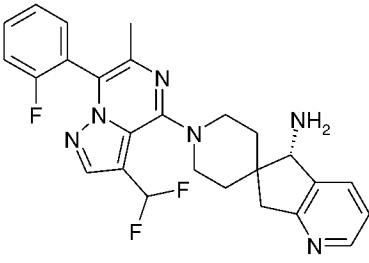
	[5,7-二氫環戊[c]吡啶-6,4'-吡啶]-5-胺	- 3.36 (m, 2 H), 3.29 - 3.31 (m, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 3.84 (s, 1 H), 4.24 - 4.45 (m, 2 H), 6.73 (s, 1 H), 6.92 (d, $J = 3$ Hz, 1 H), 7.45 (s, 1 H), 7.84 (d, $J = 3$ Hz, 1 H), 7.95 (s, 1 H)。 LCMS m/z $[M+H]^+ = 459.2$	
133	 (7S)-1'-[7-(1,5-二甲基吡唑-4-基)-6-甲基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基]螺[5,7-二氫環戊[c]吡啶-6,4'-吡啶]-7-胺	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.22 (br d, $J = 14$ Hz, 1 H), 1.57 (br d, $J = 13$ Hz, 1 H), 1.78 - 1.92 (m, 4 H), 2.06 (s, 3 H), 2.18 (s, 3 H), 2.71 (d, $J = 17$ Hz, 1 H), 3.12 (d, $J = 16$ Hz, 1 H), 3.26 - 3.39 (m, 2 H), 3.83 (s, 3 H), 3.98 (s, 1 H), 4.28 (m, 2 H), 6.92 (d, $J = 2$ Hz, 1 H), 7.26 (d, $J = 5$ Hz, 1 H), 7.45 (s, 1 H), 7.84 (d, $J = 2$ Hz, 1 H), 8.37 (d, $J = 5$ Hz, 1 H), 8.50 (s, 1 H)。 LCMS m/z $[M+H]^+ = 429.2$	21
134	 (7S)-1'-[7-(2-氟苯基)-6-甲基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基]螺[5,7-二氫環戊[c]吡啶-6,4'-吡啶]-7-胺	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.17 (br d, $J = 13$ Hz, 1 H), 1.52 (br d, $J = 13$ Hz, 1 H), 1.66 - 1.88 (m, 2 H), 1.90 - 2.05 (m, 2 H), 2.07 (s, 3 H), 2.66 (d, $J = 17$ Hz, 1 H), 3.07 (d, $J = 16$ Hz, 1 H), 3.25 - 3.39 (m, 2 H), 3.93 (s, 1 H), 4.21 - 4.35 (m, 2 H), 6.91 (dd, $J = 3, 1$ Hz, 1 H), 7.19 (d, $J = 5$ Hz, 1 H), 7.24 - 7.33 (m, 2 H), 7.43 (td, $J = 8, 2$ Hz, 1 H), 7.46 - 7.54 (m, 1 H), 7.77 (d, $J = 2$ Hz, 1 H), 8.30 (d, $J = 5$ Hz, 1 H), 8.43 (s, 1 H)。 LCMS m/z $[M+H]^+ = 429.2$	4

135	 (5S)-3-甲氧基-1'-(6-甲基-7-苯基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)螺[5,7-二氫環戊[c]吡啶-6,4'-吡啶]-5-胺	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 1.09 (br d, <i>J</i> = 13 Hz, 1 H), 1.62 (br d, <i>J</i> = 13 Hz, 1 H), 1.76 (td, <i>J</i> = 13, 4 Hz, 1 H), 1.87 (br s, 2 H), 1.96 (td, <i>J</i> = 13, 4 Hz, 1 H), 2.17 (s, 3 H), 2.57 (d, <i>J</i> = 15 Hz, 1 H), 3.11 (d, <i>J</i> = 15 Hz, 1 H), 3.24 (m, 1 H), 3.33 (m, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 3.84 (s, 1 H), 4.30 - 4.43 (m, 2 H), 6.73 (s, 1 H), 6.95 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1 H), 7.43 - 7.53 (m, 5 H), 7.84 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1 H), 7.96 (s, 1 H) °. LCMS <i>m/z</i> [M+H]⁺ = 441.2	12
136	 (5R)-1'-[7-(2-氟苯基)-6-甲基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基]螺[5,7-二氫環戊[b]吡啶-6,4'-吡啶]-5-胺	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 1.23 (br d, <i>J</i> = 13 Hz, 1 H), 1.62 (br d, <i>J</i> = 13 Hz, 1 H), 1.80 - 2.02 (m, 4 H), 2.14 (s, 3 H), 2.80 (d, <i>J</i> = 16 Hz, 1 H), 3.16 (d, <i>J</i> = 16 Hz, 1 H), 3.33 - 3.44 (m, 2 H), 3.94 (s, 1 H), 4.35 - 4.44 (m, 2 H), 6.99 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1 H), 7.18 (dd, <i>J</i> = 8, 5 Hz, 1 H), 7.33 - 7.39 (m, 2 H), 7.51 (m, 1 H), 7.56 (m, 1 H), 7.67 (d, <i>J</i> = 7 Hz, 1 H), 7.84 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1 H), 8.33 (d, <i>J</i> = 5 Hz, 1 H) °. LCMS <i>m/z</i> [M+H]⁺ = 429.2	383
137	 (5S)-1'-[7-(3-氯-2-甲基-4-吡啶基)-6-甲基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基]-3-甲氧基-螺[5,7-二氫環戊[c]吡啶-6,4'-吡啶]-5-胺	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 1.11 (br d, <i>J</i> = 14 Hz, 1 H), 1.64 (br d, <i>J</i> = 13 Hz, 1 H), 1.75 (td, <i>J</i> = 13, 4 Hz, 1 H), 1.89 (br s, 2 H), 1.95 (td, <i>J</i> = 13, 4 Hz, 1 H), 2.07 (s, 3 H), 2.58 (d, <i>J</i> = 15 Hz, 1 H), 2.66 (s, 3 H), 3.12 (d, <i>J</i> = 15 Hz, 1 H), 3.23 - 3.42 (m, 2 H), 3.82 (s, 3 H), 3.85 (s, 1 H), 4.34 - 4.53 (m, 2 H), 6.73 (s, 1 H), 7.01 (dd, <i>J</i> =	6

		3, 2 Hz, 1 H), 7.41 (d, $J = 5$ Hz, 1 H), 7.85 (d, $J = 2$ Hz, 1 H), 7.96 (s, 1 H), 8.55 (d, $J = 5$ Hz, 1 H)。 LCMS m/z $[M+H]^+ = 490.2$	
138	 (7S)-1'-(6-甲基-7-苯基-吡唑并[1,5-a]吡啉-4-基)螺[5,7-二氢環戊[c]吡啶-6,4'-吡啶]-7-胺	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.24 (br s, 1 H), 1.58 (br d, $J = 13$ Hz, 1 H), 1.75 - 1.95 (m, 4 H), 2.17 (s, 3 H), 2.72 (d, $J = 16$ Hz, 1 H), 3.13 (d, $J = 17$ Hz, 1 H), 3.32 - 3.44 (m, 2 H), 3.99 (s, 1 H), 4.23 - 4.38 (m, 2 H), 6.96 (d, $J = 3$ Hz, 1 H), 7.26 (dd, $J = 5, 1$ Hz, 1 H), 7.38 - 7.56 (m, 5 H), 7.84 (d, $J = 2$ Hz, 1 H), 8.37 (d, $J = 5$ Hz, 1 H), 8.50 (s, 1 H)。 LCMS m/z $[M+H]^+ = 411.2$	4
139	 (7S)-1'-[7-(3-氯-2-甲基-4-吡啶基)-6-甲基-吡唑并[1,5-a]吡啉-4-基]螺[5,7-二氢環戊[c]吡啶-6,4'-吡啶]-7-胺	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.24 (br d, $J = 13$ Hz, 1 H), 1.60 (br d, $J = 13$ Hz, 1 H), 1.77 - 1.95 (m, 4 H), 2.08 (s, 3 H), 2.66 (s, 3 H), 2.73 (d, $J = 17$ Hz, 1 H), 3.14 (d, $J = 17$ Hz, 1 H), 3.32 - 3.52 (m, 2 H), 4.00 (s, 1 H), 4.32 - 4.45 (m, 2 H), 7.01 (dd, $J = 2, 2$ Hz, 1 H), 7.26 (d, $J = 5$ Hz, 1 H), 7.42 (d, $J = 5$ Hz, 1 H), 7.85 (d, $J = 2$ Hz, 1 H), 8.37 (d, $J = 5$ Hz, 1 H), 8.50 (s, 1 H), 8.55 (d, $J = 5$ Hz, 1 H)。 LCMS m/z $[M+H]^+ = 460.2$	4
140	 (7S)-1'-[7-(3-氟-2-甲基-4-吡啶基)-6-甲基-吡唑并[1,5-a]吡啉-4-基]螺[5,7-二氢環戊[c]吡啶-6,4'-吡啶]-7-胺	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.19 - 1.32 (m, 1 H), 1.59 (br d, $J = 13$ Hz, 1 H), 1.76 - 1.95 (m, 3 H), 2.16 (s, 3 H), 2.53 - 2.54 (m, 3 H), 2.73 (d, $J = 17$ Hz, 1 H), 3.14 (d, $J = 17$ Hz, 1 H), 3.38 - 3.50 (m hidden, 2 H), 4.40 (br t, $J = 12$ Hz, 2 H), 7.03	7

	吡啶-4-基]螺[5,7-二氫環戊[c]吡啶-6,4'-哌啶]-7-胺	(dd, $J = 3$, 1 Hz, 1 H), 7.26 (dd, $J = 5$, 1 Hz, 1 H), 7.44 (t, $J = 5$ Hz, 1 H), 7.88 (d, $J = 3$ Hz, 1 H), 8.37 (d, $J = 5$ Hz, 1 H), 8.43 (d, $J = 5$ Hz, 1 H), 8.50 (s, 1 H)。 LCMS m/z $[M+H]^+ = 444.0$	
141	 (5R)-1'-(6-甲基-7-苯基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)螺[5,7-二氫環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-胺	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.22 (br d, $J = 13$ Hz, 1 H), 1.61 (br d, $J = 13$ Hz, 1 H), 1.80 - 1.96 (m, 2 H), 1.98 - 2.08 (m, 2 H), 2.17 (s, 3 H), 2.79 (d, $J = 16$ Hz, 1 H), 3.14 (d, $J = 16$ Hz, 1 H), 3.33 - 3.51 (m, 2 H), 3.93 (s, 1 H), 4.30 - 4.40 (m, 2 H), 6.95 (d, $J = 2$ Hz, 1 H), 7.18 (dd, $J = 7$, 5 Hz, 1 H), 7.43 - 7.47 (m, 3 H), 7.47 - 7.52 (m, 2 H), 7.67 (d, $J = 7$ Hz, 1 H), 7.83 (d, $J = 2$ Hz, 1 H), 8.32 (d, $J = 4$ Hz, 1 H)。 LCMS m/z $[M+H]^+ = 411.2$	853
142	 (5S)-1'-[3-氟-7-(2-氟苯基)-6-甲基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基]螺[5,7-二氫環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-胺鹽酸鹽	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.69 (br d, $J = 14$ Hz, 1 H), 1.82 (br d, $J = 13$ Hz, 1 H), 1.88 - 2.11 (m, 2 H), 2.15 (s, 3 H), 3.21 - 3.43 (m, 3 H), 3.52 (br d, $J = 17$ Hz, 1 H), 3.99 - 4.14 (m, 2 H), 4.63 (m, 1 H), 7.32 - 7.41 (m, 2 H), 7.51 (td, $J = 7$, 2 Hz, 1 H), 7.59 (m, 1 H), 7.69 (dd, $J = 8$, 5 Hz, 1 H), 8.00 (d, $J = 4$ Hz, 1 H), 8.46 (d, $J = 7$ Hz, 1 H), 8.72 (dd, $J = 6$, 1 Hz, 1 H), 8.94 (br d, $J = 4$ Hz, 3 H)。 LCMS m/z $[M+H]^+ = 447.3$	26
143	 (5S)-1'-(3-氟-7-(2-氟苯基)-6-甲基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基]螺[5,7-二氫環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-胺鹽酸鹽	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.68 (br d, $J = 13$ Hz, 1 H), 1.80 (br d, $J = 13$ Hz, 1 H), 1.89 - 2.09 (m, 2 H), 2.17 (s, 3 H), 3.20 - 3.36 (m, 3 H), 3.46 (br d, $J = 17$	39

	(5S)-1'-(3-氟-6-甲基-7-苯基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)螺[5,7-二氢環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-胺鹽酸鹽	Hz, 1 H), 3.94 (br d, $J = 14$ Hz, 1 H), 4.04 (br d, $J = 14$ Hz, 1 H), 4.61(m, 1 H), 7.39 - 7.57 (m, 5 H), 7.62 (dd, $J = 8$, 5 Hz, 1 H), 7.99 (d, $J = 4$ Hz, 1 H), 8.36 (br d, $J = 8$ Hz, 1 H), 8.68 (dd, $J = 5$, 2 Hz, 1 H), 8.86 (br s, 3 H)。 LCMS m/z $[M+H]^+ = 429.3$	
144	 (5S)-1'-[7-(3-氯-2-甲基-4-吡啶基)-3-氟-6-甲基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基]螺[5,7-二氢環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-胺鹽酸鹽	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.70 (br d, $J = 13$ Hz, 1 H), 1.83 (br d, $J = 14$ Hz, 1 H), 1.88 - 2.07 (m, 2 H), 2.09 (s, 3 H), 2.68 (s, 3 H), 3.23 - 3.42 (m, 4 H), 3.96 - 4.22 (m, 2 H), 4.64 (d, $J = 5$ Hz, 1 H), 7.49 (d, $J = 5$ Hz, 1 H), 7.71 (dd, $J = 8$, 6 Hz, 1 H), 8.02 (d, $J = 4$ Hz, 1 H), 8.47 (d, $J = 8$ Hz, 1 H), 8.60 (d, $J = 5$ Hz, 1 H), 8.73 (dd, $J = 5$, 1 Hz, 1 H), 8.93 (br s, 3 H)。 LCMS m/z $[M+H]^+ = 478.3$	17
145	 [4-[(5S)-5-胺基螺[5,7-二氢環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-1'-基]-6-甲基-7-苯基-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基]甲醇	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.26 (br d, $J = 14$ Hz, 1 H), 1.64 (br d, $J = 13$ Hz, 1 H), 1.84 - 2.07 (m, 4 H), 2.20 (s, 3 H), 2.76 (d, $J = 16$ Hz, 1 H), 3.02 - 3.15 (m, 3 H), 3.72 (br dd, $J = 18$, 13 Hz, 2 H), 3.97 (s, 1 H), 4.79 (d, $J = 5$ Hz, 2 H), 5.12 (t, $J = 5$ Hz, 1 H), 7.18 (dd, $J = 7$, 5 Hz, 1 H), 7.41 - 7.58 (m, 5 H), 7.69 (dt, $J = 8$, 1 Hz, 1 H), 7.86 (s, 1 H), 8.32 (dd, $J = 5$, 1 Hz, 1 H)。 LCMS m/z $[M+H]^+ = 441.3$	> 1000

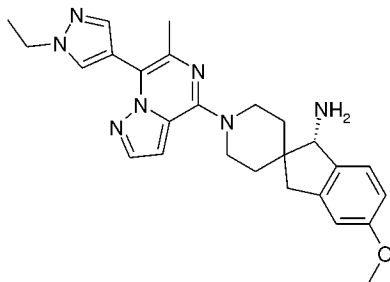
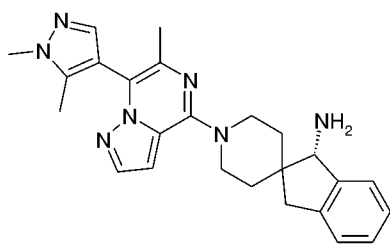
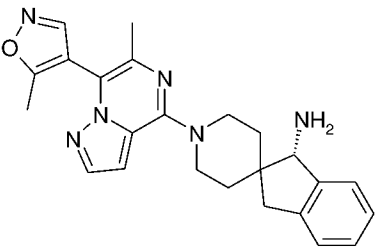
146	 (5S)-1'-[3-(二氟甲基)-6-甲基-7-苯基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基]螺[5,7-二氫環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-胺	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 1.28 (br d, <i>J</i> = 13 Hz, 1 H), 1.65 (br d, <i>J</i> = 13 Hz, 1 H), 1.91 - 2.11 (m, 2 H), 2.10 - 2.22 (m, 2 H), 2.26 (s, 3 H), 2.77 (d, <i>J</i> = 16 Hz, 1 H), 3.05 - 3.26 (m, 3 H), 3.61 (br t, <i>J</i> = 13 Hz, 2 H), 3.99 (s, 1 H), 7.19 (dd, <i>J</i> = 8, 5 Hz, 1 H), 7.39 (t, <i>J</i> = 54 Hz, 1 H), 7.48 - 7.58 (m, 5 H), 7.69 (dt, <i>J</i> = 7, 1 Hz, 1 H), 8.25 (s, 1 H), 8.33 (d, <i>J</i> = 5 Hz, 1 H) ° LCMS <i>m/z</i> [M+H]⁺ = 461.3	> 1000
147	 (5S)-1'-[3-(二氟甲基)-7-(2-氟苯基)-6-甲基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基]螺[5,7-二氫環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-胺	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 1.27 (br d, <i>J</i> = 14 Hz, 1 H), 1.65 (br d, <i>J</i> = 13 Hz, 1 H), 1.85 - 2.12 (m, 4 H), 2.24 (s, 3 H), 2.77 (d, <i>J</i> = 16 Hz, 1 H), 3.10 (d, <i>J</i> = 16 Hz, 1 H), 3.12 - 3.27 (m, 2 H), 3.56 - 3.72 (m, 2 H), 3.98 (s, 1 H), 7.02 - 7.81 (m, 7 H), 8.26 (s, 1 H), 8.33 (m, 1 H) ° LCMS <i>m/z</i> [M+H]⁺ = 479.3	> 1000

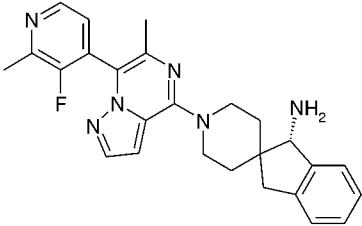
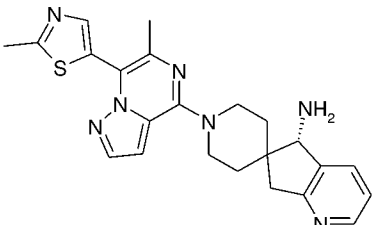
實例S9.化合物148-152.

【0674】 使用如針對實例S5（化合物62）例示的程序或所述程序的修改方案但使用SPhos/SPhos Pd G4代替XPhos/XPhos Pd G4用於鈴木交聯反應使用適當的起始材料和中間體製造表8中列出的以下化合物。

表8.

化合物編號	結構和名稱	表徵	SHP2 IC ₅₀ (nM)

148	 (1S)-1'-[7-(1-乙基吡唑-4-基)-6-甲基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基]-5-甲氧基-螺[茛满-2,4'-哌啶]-1-胺	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>6) δ ppm 1.22 (br d, <i>J</i> = 14 Hz, 1 H), 1.44 (t, <i>J</i> = 7 Hz, 3 H), 1.54 (br d, <i>J</i> = 13 Hz, 1 H), 1.62 - 1.93 (m, 4 H), 2.37 (s, 3 H), 2.63 (d, <i>J</i> = 16 Hz, 1 H), 3.04 (d, <i>J</i> = 16 Hz, 1 H), 3.30 - 3.33 (m 隱藏, 2 H), 3.72 (s, 3 H), 3.80 (s, 1 H), 4.22 (q, <i>J</i> = 7 Hz, 2 H), 4.24 - 4.31 (m, 2 H), 6.73 (dd, <i>J</i> = 8, 2 Hz, 1 H), 6.78 (d, <i>J</i> = 3 Hz, 1 H), 6.93 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1 H), 7.20 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1 H), 7.80 (s, 1 H) ° 7.92 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1 H), 8.18 (s, 1 H) °. LCMS <i>m/z</i> [M+H]⁺ = 458.2	9
149	 (1S)-1'-[7-(1,5-二甲基吡唑-4-基)-6-甲基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基]螺[茛满-2,4'-哌啶]-1-胺	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>6) δ ppm 1.18 (br d, <i>J</i> = 13 Hz, 1 H), 1.58 (br d, <i>J</i> = 13 Hz, 1 H), 1.72 - 1.94 (m, 4 H), 2.05 (s, 3 H), 2.17 (s, 3 H), 2.65 (br d, <i>J</i> = 16 Hz, 1 H), 3.10 (d, <i>J</i> = 16 Hz, 1 H), 3.24 - 3.37 (m, 2 H), 3.82 (s, 3 H), 3.86 (s, 1 H), 4.30 (br t, <i>J</i> = 14 Hz, 2 H), 6.91 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1 H), 7.12 - 7.22 (m, 3 H), 7.31 (br d, <i>J</i> = 6 Hz, 1 H), 7.44 (s, 1 H), 7.83 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1 H) °. LCMS <i>m/z</i> [M+H]⁺ = 428.2	17
150	 (1S)-1'-[6-甲基-7-(5-甲基異噁唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基]螺[茛满-2,4'-哌啶]-1-胺	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>6) δ ppm 1.12 - 1.29 (m, 1 H), 1.59 (br d, <i>J</i> = 12 Hz, 1 H), 1.78 (m, 1 H), 1.89 (t, <i>J</i> = 10 Hz, 1 H), 1.98 - 2.17 (m, 2 H), 2.18 (s, 3 H), 2.32 (s, 3 H), 2.67 (br d, <i>J</i> = 15 Hz, 1 H), 3.11 (br d, <i>J</i> = 16 Hz, 1 H), 3.29 - 3.43 (m, 2 H), 3.88 (s, 1 H), 4.37 (t, <i>J</i> = 14 Hz, 2 H), 6.97 -	140

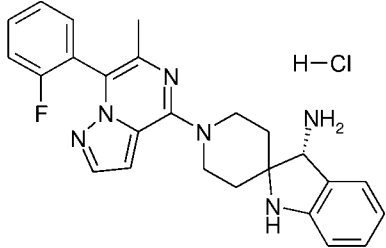
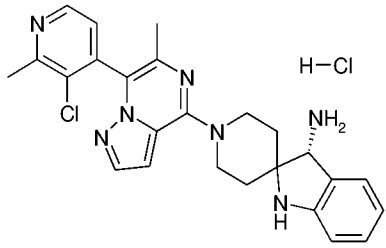
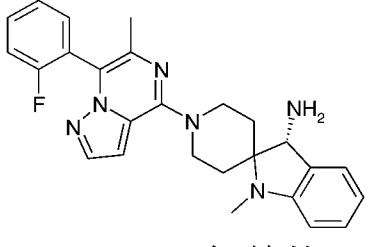
		7.02 (m, 1 H), 7.13 - 7.23 (m, 3 H), 7.32 (d, <i>J</i> = 6 Hz, 1 H), 7.90 (m, 1 H), 8.70 (s, 1 H)。 LCMS <i>m/z</i> [M+H] ⁺ = 415.1	
151	 (1S)-1'-[7-(3-氟-2-甲基-4-吡啶基)-6-甲基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基]螺[茚满-2,4'-哌啶]-1-胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.21 (br d, <i>J</i> = 13 Hz, 1 H), 1.61 (br d, <i>J</i> = 13 Hz, 1 H), 1.76 - 2.06 (m, 4 H), 2.16 (s, 3 H), 2.53 (d, <i>J</i> = 4 Hz, 3 H), 2.68 (d, <i>J</i> = 16 Hz, 1 H), 3.13 (d, <i>J</i> = 16 Hz, 1 H), 3.32 - 3.45 (m, 2 H), 3.88 (s, 1 H), 4.43 (br t, <i>J</i> = 15 Hz, 2 H), 7.03 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1 H), 7.09 - 7.26 (m, 3 H), 7.32 (d, <i>J</i> = 6 Hz, 1 H), 7.44 (t, <i>J</i> = 5 Hz, 1 H), 7.88 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1 H), 8.43 (d, <i>J</i> = 5 Hz, 1 H)。 LCMS <i>m/z</i> [M+H] ⁺ = 443.2	9
152	 (5S)-1'-[6-甲基-7-(2-甲基噻唑-5-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基]螺[5,7-二氢环戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.19 (br d, <i>J</i> = 14 Hz, 1 H), 1.60 (br d, <i>J</i> = 13 Hz, 1 H), 1.69 - 2.08 (m, 4 H), 2.33 (s, 3 H), 2.73 (s, 3 H), 2.78 (d, <i>J</i> = 16 Hz, 1 H), 3.15 (d, <i>J</i> = 16 Hz, 1 H), 3.35 - 3.45 (m, 2 H), 3.90 (s, 1 H), 4.36 - 4.49 (m, 2 H), 7.04 (d, <i>J</i> = 3 Hz, 1 H), 7.18 (dd, <i>J</i> = 8, 5 Hz, 1 H), 7.65 (dt, <i>J</i> = 7, 1 Hz, 1 H), 7.85 (s, 1 H), 7.93 (d, <i>J</i> = 3 Hz, 1 H), 8.32 (dd, <i>J</i> = 5, 1 Hz, 1 H)。 LCMS <i>m/z</i> [M+H] ⁺ = 432.2	9

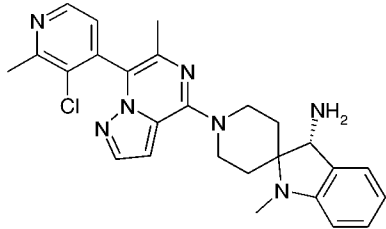
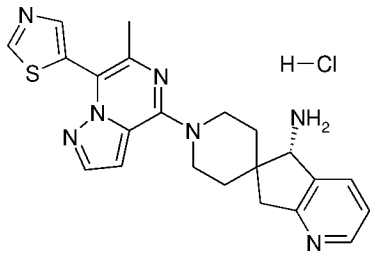
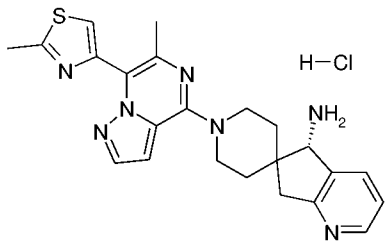
實例S10.化合物153-163.

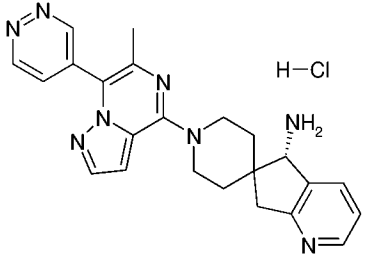
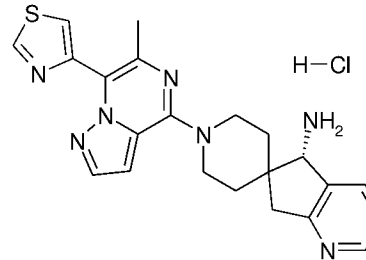
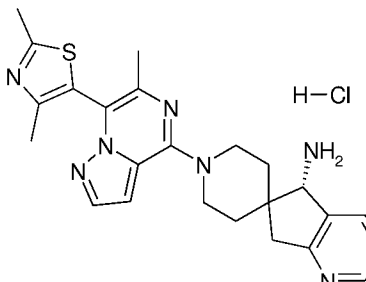
【0675】 使用如針對實例S7（化合物64）例示的程序或所述程序的修改方案但使用SPhos/SPhos Pd G4代替XPhos/XPhos Pd G4用於鈴木交聯反應使用適當

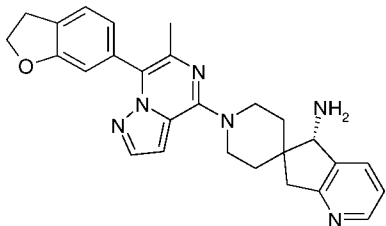
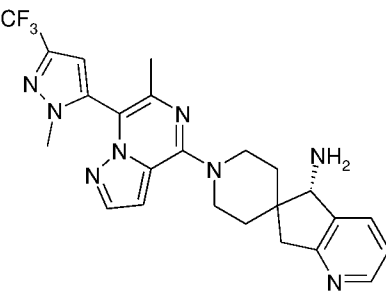
的起始材料和中間體製造表9中鑒定的以下化合物。分離出呈其游離鹼或鹽酸鹽的化合物。

表9.

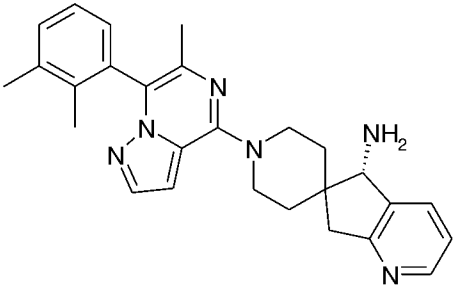
化合物編號	結構和名稱	表徵	SHP2 IC ₅₀ (nM)
153	 (3R)-1'-[7-(2-氟苯基)-6-甲基-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基]螺[吡啶-2,4'-哌啶]-3-胺鹽酸鹽	呈HCl鹽： ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.68 (br d, J=13 Hz, 1 H), 1.79 - 1.97 (m, 2 H), 2.12 (m, 1 H), 2.19 (s, 3 H), 3.59 - 3.77 (m, 2 H), 4.32 - 4.46 (m, 2 H), 4.53 (m, 1 H), 6.61 - 6.73 (m, 2 H), 7.11 - 7.21 (m, 2 H), 7.33 - 7.42 (m, 2 H), 7.45 (d, J=7 Hz, 1 H), 7.51 (m, 1 H), 7.59 (m, 1 H), 7.93 (d, J=3 Hz, 1 H), 8.47 (br s, 3 H)。 LCMS m/z [M+H] ⁺ = 429.2	15
154	 (3R)-1'-[7-(3-氯-2-甲基-4-吡啶基)-6-甲基-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基]螺[吡啶-2,4'-哌啶]-3-胺鹽酸鹽	呈HCl鹽： ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.67 (br d, J=13 Hz, 1 H), 1.79 - 1.92 (m, 2 H), 2.08 - 2.15 (m, 4 H), 2.68 (s, 3 H), 3.51 - 3.73 (m, 2 H), 4.32 - 4.47 (m, 2 H), 4.54 (m, 1 H), 6.62 - 6.71 (m, 2 H), 7.12 (d, J=2 Hz, 1 H), 7.16 (td, J=8, 1 Hz, 1 H), 7.45 (d, J=7 Hz, 1 H), 7.48 (d, J=5 Hz, 1 H), 7.91 (d, J=2 Hz, 1 H), 8.44 (br s, 3 H), 8.59 (d, J=5 Hz, 1 H)。 LCMS m/z [M-H+HCO ₂ H] = 503.9	4
155	 (3R)-1'-[7-(2-氟苯基)-6-甲基-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基]-1-甲基-螺[吡啶-2,4'-哌啶]-3-胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.31 (d, J=13 Hz, 1 H), 1.70 - 1.99 (m, 4 H), 2.06 - 2.19 (m, 4 H), 2.61 (s, 3 H), 3.32 - 3.44 (m, 2 H), 4.21 (s, 1 H), 4.43 - 4.58 (m, 2 H), 6.38 (d, J=8 Hz, 1 H), 6.59 (td, J=7, 1 Hz, 1 H), 7.01 (d, J=3 Hz, 1 H), 7.04 (td, J=8, 1 Hz, 1 H), 7.21 (d, J=7 Hz, 1 H), 7.30 - 7.39 (m, 2 H), 7.45 - 7.60 (m, 2	202

		H), 7.84 (d, J=3 Hz, 1 H) 。 LCMS m/z [M+H] ⁺ = 443.2	
156	 (3R)-1'-[7-(3-氯-2-甲基-4-吡啶基)-6-甲基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基]-1-甲基-螺[咪唑啉-2,4'-哌啶]-3-胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ ppm 1.33 (d, J=13 Hz, 1 H), 1.86 (td, J=13, 5 Hz, 1 H), 1.96 (td, J=13, 5 Hz, 1 H), 2.08 (s, 3 H), 2.13(m, 1 H), 2.63 (s, 3 H), 2.66 (s, 3 H), 2.83 - 3.14 (m, 2 H), 3.34 - 3.50 (m, 2 H), 4.29 (s, 1 H), 4.41 - 4.66 (m, 2 H), 6.41 (d, J=8 Hz, 1 H), 6.62 (td, J=8, 1 Hz, 1 H), 7.04 (dd, J=3, 2 Hz, 1 H), 7.07 (td, J=8, 2 Hz, 1 H), 7.23 (dd, J=7, 1 Hz, 1 H), 7.41 (d, J=5 Hz, 1 H), 7.86 (d, J=3 Hz, 1 H), 8.55 (d, J=5 Hz, 1 H) 。 LCMS m/z [M+H] ⁺ = 474.1 (呈阻轉異構體的約1/1混合物)	35
157	 (5S)-1'-[6-甲基-7-噻唑-5-基-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)螺[5,7-二氫環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-胺鹽酸鹽	呈HCl鹽： ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ ppm 1.69 (d, J=13 Hz, 1 H), 1.82 (d, J=13 Hz, 1 H), 1.89 - 2.07 (m, 2 H), 2.37 (s, 3 H), 3.33 (d, J=17 Hz, 1 H), 3.43 - 3.55 (m, 2 H), 3.58 (d, J=17 Hz, 1 H), 4.41 - 4.63 (m, 3 H), 7.15 (d, J=2 Hz, 1 H), 7.73 (dd, J=8, 6 Hz, 1 H), 8.01 (d, J=2 Hz, 1 H), 8.18 (s, 1 H), 8.51 (d, J=8 Hz, 1 H), 8.74 (d, J=5 Hz, 1 H), 8.99 (br s, 3 H), 9.36 (s, 1 H) 。 LCMS m/z [M+H] ⁺ = 418.1	72
158	 (5S)-1'-[6-甲基-7-(2-甲基噻唑-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基]螺[5,7-二氫環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-胺鹽酸鹽	呈HCl鹽： ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ ppm 1.70 (d, J=13 Hz, 1 H), 1.82 (d, J=13 Hz, 1 H), 1.91 - 2.08 (m, 2 H), 2.31 (s, 3 H), 2.74 (s, 3 H), 3.31 (d, J=17 Hz, 1 H), 3.43 - 3.59 (m, 3 H), 4.43 (d, J=14 Hz, 1 H), 4.52 (d, J=14 Hz, 1 H), 4.61 (m, 1 H), 7.16 (s, 1 H), 7.68 (t, J=7 Hz, 1 H), 7.89 (s, 1 H), 7.98 (d, J=2 Hz, 1 H), 8.44 (d, J=8 Hz, 1 H), 8.72 (d, J=5 Hz, 1	47

		H), 8.95 (br s, 3 H) 。 LCMS m/z [M+H] ⁺ = 432.2	
159	 (5S)-1'-(6-甲基-7-嗒咩-4-基-吡咩并[1,5-a]吡咩-4-基)螺[5,7-二氫環戊[b]吡咩-6,4'-哌咩]-5-胺鹽酸鹽	呈HCl鹽： ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.64 (br d, J=13 Hz, 1 H), 1.74 (br d, J=14 Hz, 1 H), 1.83 - 1.97 (m, 2 H), 2.28 (s, 3 H), 3.22 (d, J=17 Hz, 1 H), 3.40 (d, J=17 Hz, 1 H), 3.44 - 3.53 (m, 2 H), 4.44 - 4.62 (m, 3 H), 7.11 (d, J=2 Hz, 1 H), 7.48 (dd, J=8, 5 Hz, 1 H), 7.92 - 7.97 (m, 2 H), 8.17 (br d, J=8 Hz, 1 H), 8.61 (dd, J=5, 1 Hz, 1 H), 8.70 (br s, 3 H), 9.41 (dd, J=5, 1 Hz, 1 H), 9.43 (dd, J=2, 1 Hz, 1 H) 。 LCMS m/z [M+H] ⁺ = 413.2	649
160	 (5S)-1'-(6-甲基-7-噻咩-4-基-吡咩并[1,5-a]吡咩-4-基)螺[5,7-二氫環戊[b]吡咩-6,4'-哌咩]-5-胺鹽酸鹽	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.68 (br d, J=13 Hz, 1 H), 1.80 (br d, J=13 Hz, 1 H), 1.88 - 2.06 (m, 2 H), 2.31 (s, 3 H), 3.29 (d, J=17 Hz, 1 H), 3.41 - 3.59 (m, 3 H), 4.44 (br d, J=14 Hz, 1 H), 4.52 (br d, J=14 Hz, 1 H), 4.60 (m, 1 H), 7.14 (s, 1 H), 7.64 (dd, J=8, 6 Hz, 1 H), 7.97 (d, J=3 Hz, 1 H), 8.16 (d, J=2 Hz, 1 H), 8.38 (d, J=8 Hz, 1 H), 8.70 (dd, J=5, 1 Hz, 1 H), 8.89 (br s, 3 H), 9.28 (d, J=2 Hz, 1 H) 。 LCMS m/z [M+H] ⁺ = 418.2	63
161	 (5S)-1'-[7-(2,4-二甲基噻咩-5-基)-6-甲基-吡咩并[1,5-a]吡咩-4-基]螺[5,7-二氫環戊[b]吡咩-6,4'-哌咩]-5-胺鹽酸鹽	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.70 (br d, J=14 Hz, 1 H), 1.82 (br d, J=14 Hz, 1 H), 1.89 - 2.06 (m, 2 H), 2.13 (s, 3 H), 2.21 (s, 3 H), 2.72 (s, 3 H), 3.31 (d, J=18 Hz, 1 H), 3.42 - 3.69 (m, 3 H), 4.30 - 4.71 (m, 3 H), 7.15 (d, J=2 Hz, 1 H), 7.69 (dd, J=8, 6 Hz, 1 H), 7.96 (d, J=3 Hz, 1 H), 8.46 (d, J=8 Hz, 1 H), 8.72 (dd, J=5, 1 Hz, 1 H), 8.83 - 9.13 (m, 3 H) 。 LCMS m/z [M+H] ⁺ = 446.1	29

162	 (5S)-1'-[7-(2,3-二氫苯并呋喃-6-基)-6-甲基-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基]螺[5,7-二氫環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-胺	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 1.22 (br d, J=13 Hz, 1 H), 1.61 (br d, J=12 Hz, 1 H), 1.72 - 2.12 (m, 4 H), 2.17 (s, 3 H), 2.78 (d, J=16 Hz, 1 H), 3.14 (d, J=16 Hz, 1 H), 3.21 - 3.45 (m, 4 H), 3.93 (s, 1 H), 4.33 (td, J=9, 4 Hz, 2 H), 4.60 (t, J=9 Hz, 2 H), 6.82 (d, J=1 Hz, 1 H), 6.88 (dd, J=8, 2 Hz, 1 H), 6.94 (d, J=3 Hz, 1 H), 7.18 (dd, J=8, 5 Hz, 1 H), 7.34 (d, J=8 Hz, 1 H), 7.67 (d, J=8 Hz, 1 H), 7.82 (d, J=3 Hz, 1 H), 8.33 (dd, J=5, 1 Hz, 1 H) ° LCMS m/z [M+H]⁺ = 453.2	4
163	 (5S)-1'-[6-甲基-7-[2-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基]螺[5,7-二氫環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-胺	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 1.24 (br d, J=13 Hz, 1 H), 1.64 (br d, J=13 Hz, 1 H), 1.76 - 1.96 (m, 2 H), 2.03 (br d, J=14 Hz, 2 H), 2.17 (s, 3 H), 2.81 (d, J=16 Hz, 1 H), 3.17 (t, J=14 Hz, 1 H), 3.36 - 3.53 (m, 2 H), 3.65 (s, 3 H), 3.94 (s, 1 H), 4.42 - 4.54 (m, 2 H), 7.01 (s, 1 H), 7.07 (t, J=2 Hz, 1 H), 7.19 (dd, J=7, 5 Hz, 1 H), 7.67 (d, J=7 Hz, 1 H), 7.92 (d, J=2 Hz, 1 H), 8.33 (d, J=5 Hz, 1 H) ° LCMS m/z [M+H]⁺ = 483.1	30

實例S11.(5S)-1'-[7-(2,3-二甲基苯基)-6-甲基-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基]螺[5,7-二氫環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-胺 (化合物164)



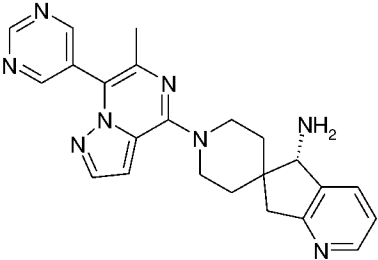
【0676】 將中間體D-2 (20.6 mg, 50 μmol)、2,3-二甲基苯基硼酸 (15 mg, 100 μmol)、K₃PO₄ (24 mg, 110 μmol) 和XPhos (2.4 mg, 10 μmol) 的混合物

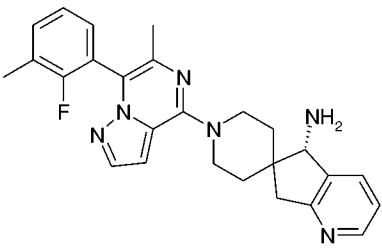
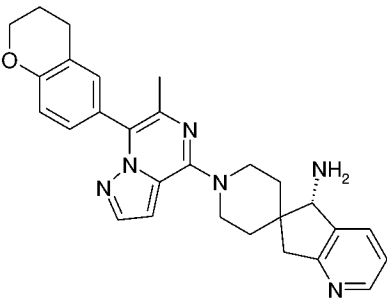
用Ar脫氣5 min，然後添加XPhos Pd G4（4.3 mg，10 μmol）並且將混合物在75°C下攪拌2 h。將反應混合物用乙酸乙酯（10 mL）和5% NaCl水溶液（5 mL）稀釋。通過使得通過Chromabond® XTR筒柱將有機層乾燥並且用乙酸乙酯沖洗。將100 mg Si-硫醇清除劑添加到有機相中。將混合物在室溫下振搖48 h，經具有玻璃料的筒柱過濾並且用乙酸乙酯沖洗。將濾液在減壓下濃縮。將殘餘物溶解在1.0 ml DMF中，經Captiva®筒柱過濾，用0.50 ml DMF沖洗並且通過在Viridis BEH-2-乙基吡啶柱上的SFC純化（CO₂/MeOH= 85/15至70/30）以得到(5S)-1'-[7-(2,3-二甲基苯基)-6-甲基-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基]螺[5,7-二氫環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-胺（4 mg，0.009 mmol）。¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm 1.23 (br d, *J* = 13 Hz, 1 H), 1.62 (br d, *J* = 13 Hz, 1 H), 1.81 – 1.96 (m, 5 H), 2.04 (s, 3 H), 2.32 (s, 3 H), 2.80 (d, *J* = 16 Hz, 1 H), 3.15 (d, *J* = 16 Hz, 1 H), 3.30 - 3.40 (m, 2 H), 3.95 (s, 1 H), 4.30-4.40 (m, 2 H), 6.93 - 6.95 (m, 1 H), 7.07 (d, *J* = 7 Hz, 1 H), 7.16 – 7.22 (m, 2 H), 7.27 (d, *J* = 7 Hz, 1 H), 7.68 (d, *J* = 7.5 Hz, 1 H), 7.81 (d, *J* = 2 Hz, 1 H), 8.33 (d, *J* = 5 Hz, 1 H)。LCMS *m/z* [M+H]⁺ = 439.1. SHP2 IC₅₀是7 nM。

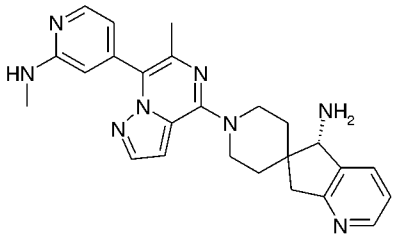
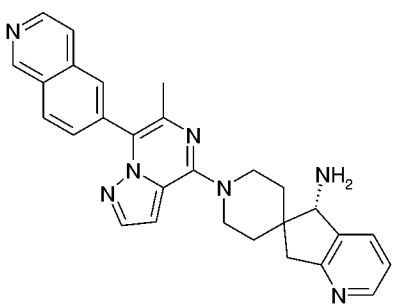
實例S11a.化合物165-206

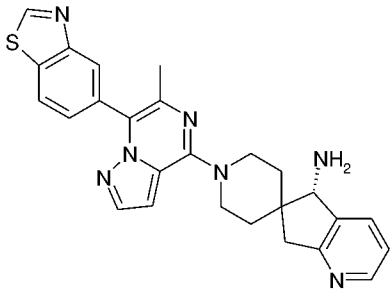
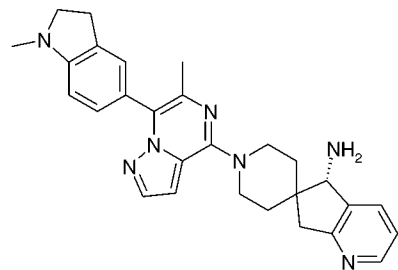
【0677】 使用如針對實例S11（化合物164）例示的程序或所述程序的修改方案使用適當的起始材料製造表10中列出的以下化合物。

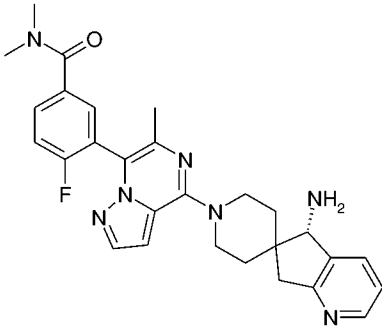
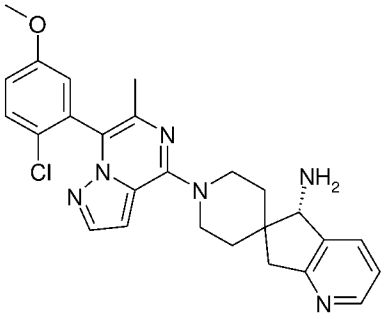
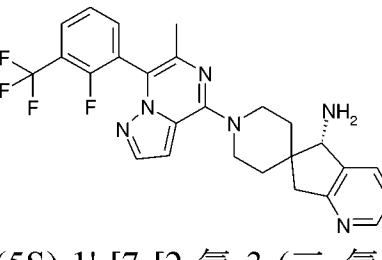
表10.

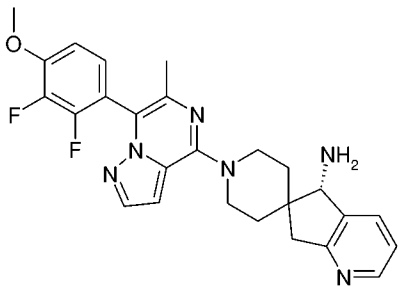
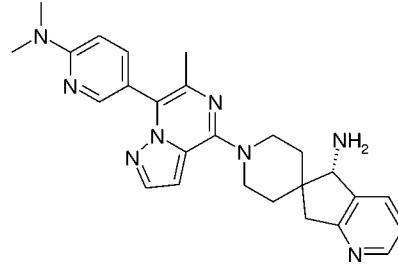
化合物編號	結構和名稱	表徵	SHP2 IC ₅₀ (nM)
165		¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ ppm 1.23 (br d, <i>J</i> = 14 Hz, 1 H), 1.62 (br d, <i>J</i> = 14 Hz, 1 H), 1.77 – 1.93 (m, 2 H), 2.39 (s, 3 H), 2.80 (d, <i>J</i> = 16 Hz, 1 H), 3.16 (d, <i>J</i>	370

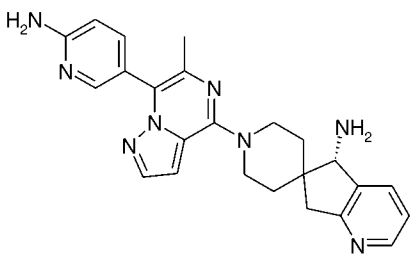
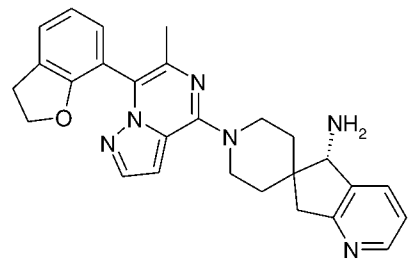
	(5S)-1'-(6-甲基-7-嘧啶-5-基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)螺[5,7-二氫環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-胺	= 16 Hz, 1 H), 3.32 - 3.47 (m, 2 H), 3.94 (s, 1 H), 4.38-4.47 (m, 2 H), 7.05 (d, $J = 2$ Hz, 1 H), 7.18 (dd, $J = 7, 5$ Hz, 1 H), 7.67 (d, $J = 7$ Hz, 1 H), 7.89 (d, $J = 2$ Hz, 1 H), 8.33 (d, $J = 5$ Hz, 1 H), 8.99 (s, 2 H), 9.25 (s, 1 H) ° LCMS m/z $[M+H]^+ = 413.1$	
166	 (5S)-1'-(7-(2-氟-3-甲基-苯基)-6-甲基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)螺[5,7-二氫環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-胺	^1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.26 (br d, $J = 13$ Hz, 1 H), 1.61 (br d, $J = 13$ Hz, 1 H), 1.76 - 1.95 (m, 2 H), 2.13 (s, 3 H), 2.30 (s, 3 H), 2.82 (d, $J = 16$ Hz, 1 H), 3.15 (d, $J = 16$ Hz, 1 H), 3.30 - 3.42 (m, 2 H), 3.97 (s, 1 H), 4.35 - 4.45 (m, 2 H), 6.96 - 6.99 (m, 1 H), 7.15 - 7.25 (m, 2H), 7.28 (t, $J = 7$ Hz, 1 H), 7.42 (t, $J = 7$ Hz, 1 H), 7.65 - 7.70 (m, 1H), 7.84 (d, $J = 2$ Hz, 1 H), 8.34 (d, $J = 5$ Hz, 1 H) ° LCMS m/z $[M+H]^+ = 443.2$	7
167	 (5S)-1'-(7-色滿-6-基-6-甲基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)螺[5,7-二氫環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-胺	^1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.23 (br d, $J = 13$ Hz, 1 H), 1.60 (br d, $J = 13$ Hz, 1 H), 1.83 (td, $J = 13, 4$ Hz, 1H), 1.90 (td, $J = 13, 4$ Hz, 1H), 1.93 - 2.00 (m, 2H), 2.17 (s, 3 H), 2.78 (br t, $J = 6$ Hz, 2 H), 3.14 (d, $J = 16$ Hz, 1 H), 3.25 - 3.38 (m, 3H, 被水部分遮蔽), 3.95 (s, 1 H), 4.20 (t, $J = 5$ Hz, 2H), 4.28 - 4.36 (m, 2 H), 6.83 (d, $J = 8$ Hz, 1 H), 6.92 (d, $J = 2$ Hz, 1 H), 7.09 - 7.15 (m, 2H), 7.18 (dd, $J = 7, 5$ Hz, 1 H), 7.67 (d, $J = 8$ Hz, 1 H), 7.83 (d, $J = 2$ Hz, 1 H), 8.33	9

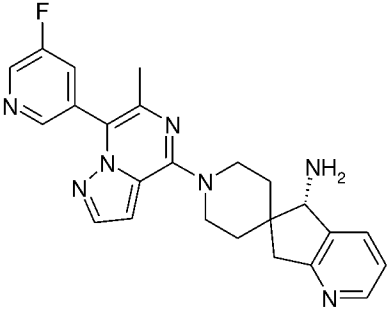
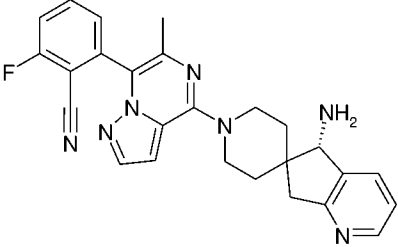
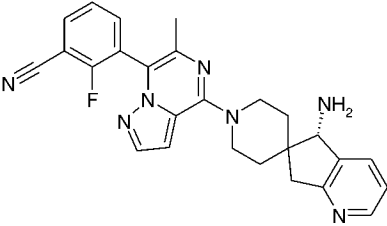
		(d, $J = 5$ Hz, 1 H) °	
		LCMS m/z $[M+H]^+ = 467.1$	
168	 (5S)-1'-[6-甲基-7-[2-(甲基氨基)-4-吡啶基]吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基]螺[5,7-二氢环戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-胺	^1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.24 (br d, $J = 13$ Hz, 1 H), 1.62 (br d, $J = 13$ Hz, 1 H), 1.82 (td, $J = 13, 4$ Hz, 1 H), 1.89 (td, $J = 13, 4$ Hz, 1 H), 2.18 (s, 3 H), 2.81 (d, $J = 5$ Hz, 3 H), 3.15 (d, $J = 16$ Hz, 1 H), 3.30 – 3.40 (m, 2 H), 3.96 (s, 1 H), 4.32 – 4.40 (m, 2 H), 6.49 – 6.57 (m, 3 H), 6.96 (d, $J = 2$ Hz, 1 H), 7.19 (dd, $J = 7, 5$ Hz, 1 H), 7.68 (d, $J = 7$ Hz, 1 H), 7.86 (d, $J = 2$ Hz, 1 H), 8.08 (d, $J = 5$ Hz, 1 H), 8.33 (d, $J = 5$ Hz, 1 H) ° LCMS m/z $[M+H]^+ = 441.1$	30
169	 (5S)-1'-[7-(6-異喹啉基)-6-甲基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基]螺[5,7-二氢环戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-胺	^1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.26 (br d, $J = 13$ Hz, 1 H), 1.63 (br d, $J = 13$ Hz, 1 H), 1.85 (td, $J = 13, 4$ Hz, 1 H), 1.92 (td, $J = 13, 4$ Hz, 1 H), 2.22 (s, 3 H), 2.83 (d, $J = 16$ Hz, 1 H), 3.17 (d, $J = 16$ Hz, 1 H), 3.34 – 3.45 (m, 2 H), 3.97 (s, 1 H), 4.37 – 4.46 (m, 2 H), 7.02 (d, $J = 2$ Hz, 1 H), 7.20 (dd, $J = 7, 5$ Hz, 1 H), 7.68 (d, $J = 7$ Hz, 1 H), 7.76 (dd, $J = 8, 2$ Hz, 1 H), 7.86 (d, $J = 2$ Hz, 1 H), 7.88 (d, $J = 6$ Hz, 1 H), 8.10 (s, 1 H), 8.22 (d, $J = 8$ Hz, 1 H), 8.34 (d, $J = 5$ Hz, 1 H), 8.56 (d, $J = 6$ Hz, 1 H), 9.39 (s, 1 H) ° LCMS m/z $[M+H]^+ = 462.1$	16

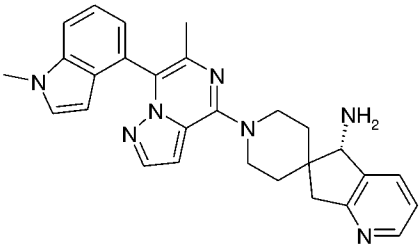
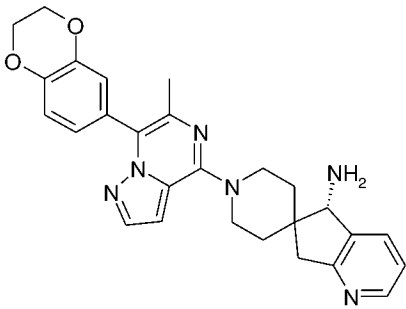
170	 (5S)-1'-[7-(1,3-苯并噻唑-5-基)-6-甲基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基]螺[5,7-二氢環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-胺	¹H NMR (600 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 1.26 (br d, <i>J</i> = 13 Hz, 1 H), 1.62 (br d, <i>J</i> = 13 Hz, 1 H), 1.85 (td, <i>J</i> = 13, 4 Hz, 1 H), 1.92 (td, <i>J</i> = 13, 4 Hz, 1 H), 2.21 (s, 3 H), 2.82 (d, <i>J</i> = 16 Hz, 1 H), 3.16 (d, <i>J</i> = 16 Hz, 1 H), 3.30 – 3.42 (m, 2 H, 被水部分遮蔽), 3.97 (s, 1 H), 4.35 - 4.43 (m, 2 H), 6.99 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1 H), 7.19 (dd, <i>J</i> = 7, 5 Hz, 1 H), 7.57 (dd, <i>J</i> = 8, 2 Hz, 1 H), 7.67 – 7.70 (m, 1 H), 7.84 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1 H), 8.18 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1 H), 8.29 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1 H), 8.34 (d, <i>J</i> = 5 Hz, 1 H), 9.47 (s, 1 H)。 LCMS <i>m/z</i> [M+H]⁺ = 468.2	11
171	 (5S)-1'-[6-甲基-7-(1-甲基吡啶-5-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基]螺[5,7-二氢環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-胺	¹H NMR (600 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 1.25 (br d, <i>J</i> = 13 Hz, 1 H), 1.60 (br d, <i>J</i> = 13 Hz, 1 H), 1.84 (td, <i>J</i> = 13, 4 Hz, 1 H), 1.91 (td, <i>J</i> = 13, 4 Hz, 1 H), 2.19 (s, 3 H), 2.77 (s, 3 H), 2.81 (d, <i>J</i> = 16 Hz, 1 H), 2.93 (t, <i>J</i> = 8 Hz, 2 H), 3.14 (d, <i>J</i> = 16 Hz, 1 H), 3.27 – 3.37 (m, 4 H, 被水部分遮蔽), 3.97 (s, 1 H), 4.26 - 4.33 (m, 2 H), 6.58 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1 H), 6.90 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1 H), 7.05 (dd, <i>J</i> = 8, 2 Hz, 1 H), 7.09 (s, 1H), 7.19 (dd, <i>J</i> = 7, 5 Hz, 1 H), 7.69 (d, <i>J</i> = 7 Hz, 1 H), 7.81 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1 H), 8.34 (d, <i>J</i> = 5 Hz, 1 H)。 LCMS <i>m/z</i> [M+H]⁺ = 466.3	20

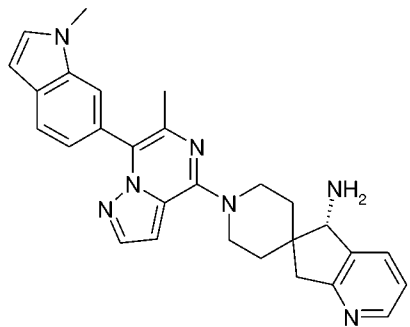
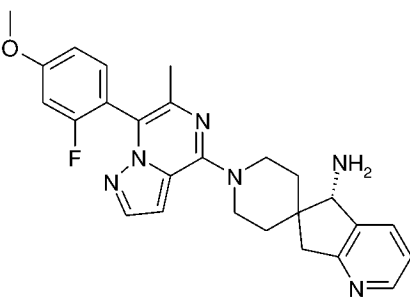
172	 4-氟-N,N-二甲基-3-[6-甲基-4-[(5S)-5-胺基螺[5,7-二氫環戊[b]吡啶-6,4'-吡啶]-1'-基]吡唑并[1,5-a]吡啶-7-基]苯甲醯胺	¹H NMR (600 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 1.27 (br d, <i>J</i> = 13 Hz, 1 H), 1.62 (br d, <i>J</i> = 13 Hz, 1 H), 1.79 – 1.95 (m, 2 H), 2.16 (s, 3 H), 2.83 (d, <i>J</i> = 16 Hz, 1 H), 2.98 (br s, 6 H), 3.16 (d, <i>J</i> = 16 Hz, 1 H), 3.30 – 3.44 (m, 2 H), 3.99 (s, 1 H), 4.37 - 4.46 (m, 2 H), 6.99-7.01 (m, 1 H), 7.20 (dd, <i>J</i> = 7, 5 Hz, 1 H), 7.42 (t, <i>J</i> = 9 Hz, 1 H), 7.55 – 7.58 (m, 1 H), 7.60 (ddd, <i>J</i> = 7, 5, 2 Hz, 1 H), 7.69 (d, <i>J</i> = 7 Hz, 1 H), 7.86 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1 H), 8.35 (d, <i>J</i> = 4 Hz, 1 H)。 LCMS <i>m/z</i> [M+H]⁺ = 500.3	> 1000
173	 (5S)-1'-[7-(2-氯-5-甲氧基-苯基)-6-甲基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基]螺[5,7-二氫環戊[b]吡啶-6,4'-吡啶]-5-胺	¹H NMR (600 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 1.26 (br d, <i>J</i> = 13 Hz, 1 H), 1.62 (br d, <i>J</i> = 13 Hz, 1 H), 1.79 – 1.94 (m, 2 H), 2.08 (s, 3 H), 2.82 (d, <i>J</i> = 16 Hz, 1 H), 3.16 (d, <i>J</i> = 16 Hz, 1 H), 3.31 – 3.43 (m, 2 H), 3.78 (s, 3 H), 3.97 (s, 1 H), 4.35 - 4.43 (m, 2 H), 6.97 (t, <i>J</i> = 2 Hz, 1 H), 7.05 (dd, <i>J</i> = 3, 1 Hz, 1 H), 7.10 (dd, <i>J</i> = 9, 3 Hz, 1 H), 7.19 (dd, <i>J</i> = 7, 5 Hz, 1 H), 7.52 (d, <i>J</i> = 9 Hz, 1 H), 7.69 (d, <i>J</i> = 7 Hz, 1 H), 7.83 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1 H), 8.34 (d, <i>J</i> = 5 Hz, 1 H)。 LCMS <i>m/z</i> [M+H]⁺ = 475.2	15
174	 (5S)-1'-[7-[2-氟-3-(三氟甲	¹H NMR (600 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 1.25 (br d, <i>J</i> = 13 Hz, 1 H), 1.62 (br d, <i>J</i> = 13 Hz, 1 H), 1.79 – 1.94 (m, 2 H), 2.15 (s, 3 H), 2.82 (d, <i>J</i> = 16 Hz, 1 H), 3.16 (d, <i>J</i> = 16 Hz, 1 H), 3.34 – 3.46	5

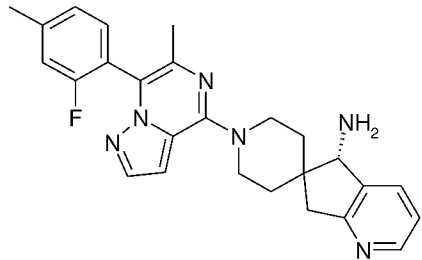
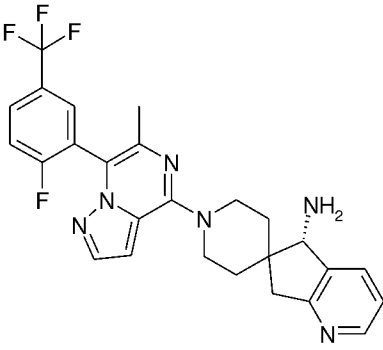
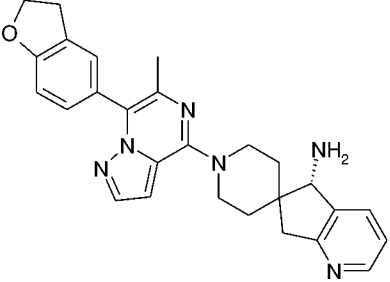
	基)苯基]-6-甲基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基]螺[5,7-二氢环戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-胺	(m, 2 H), 3.96 (s, 1 H), 4.40 - 4.48 (m, 2 H), 7.01-7.05 (m, 1 H), 7.19 (dd, $J = 7, 5$ Hz, 1 H), 7.57 (t, $J = 8$ Hz, 1 H), 7.68 (d, $J = 7$ Hz, 1 H), 7.85-7.91 (m, 2 H), 7.93 (t, $J = 7$ Hz, 1 H), 8.34 (d, $J = 5$ Hz, 1 H)。 LCMS m/z $[M+H]^+ = 497.2$	
175	 (5S)-1'-[7-(2,3-二氟-4-甲氧基-苯基)-6-甲基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基]螺[5,7-二氢环戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-胺	^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.25 (br d, $J = 13$ Hz, 1 H), 1.61 (br d, $J = 13$ Hz, 1 H), 1.79 - 1.94 (m, 2 H), 2.16 (s, 3 H), 2.81 (d, $J = 16$ Hz, 1 H), 3.16 (d, $J = 16$ Hz, 1 H), 3.32 - 3.43 (m, 2 H), 3.96 (s, 4 H), 4.36 - 4.44 (m, 2 H), 6.98-7.01 (m, 1 H), 7.13 - 7.20 (m, 2 H), 7.27 (br t, $J = 8$ Hz, 1 H), 7.68 (d, $J = 7$ Hz, 1 H), 7.85 (d, $J = 2$ Hz, 1 H), 8.34 (d, $J = 5$ Hz, 1 H)。 LCMS m/z $[M+H]^+ = 477.2$	4
176	 (5S)-1'-[7-[6-(二甲基胺基)-3-吡啶基]-6-甲基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基]螺[5,7-二氢环戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-胺	^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.24 (br d, $J = 13$ Hz, 1 H), 1.60 (br d, $J = 13$ Hz, 1 H), 1.83 (td, $J = 12, 4$ Hz, 1 H), 1.90 (td, $J = 12, 4$ Hz, 1 H), 2.22 (s, 3 H), 2.80 (d, $J = 16$ Hz, 1 H), 3.09 (s, 6 H), 3.15 (d, $J = 16$ Hz, 1 H), 3.30 - 3.38 (m, 2 H, 被水部分遮蔽), 3.96 (s, 1 H), 4.29 - 4.37 (m, 2 H), 6.74 (d, $J = 9$ Hz, 1 H), 6.94 (d, $J = 2$ Hz, 1 H), 7.19 (dd, $J = 7, 5$ Hz, 1 H), 7.60 (d, $J = 9$ Hz, 1 H), 7.68 (d, $J = 8$ Hz, 1 H), 7.84 (d, $J = 2$ Hz, 1 H), 8.14 (d, $J = 2$ Hz, 1 H), 8.34 (d, $J = 5$ Hz, 1 H)。 LCMS m/z $[M+H]^+ = 477.2$	6

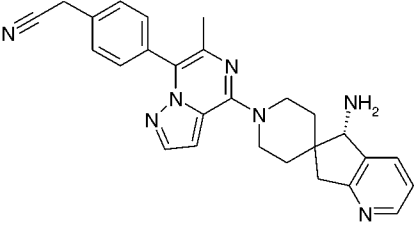
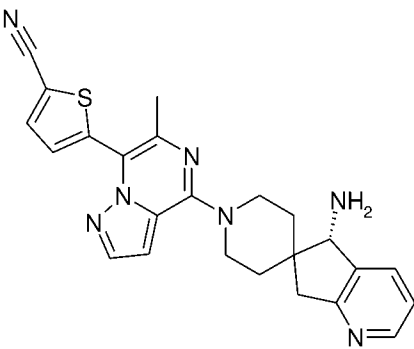
		LCMS m/z [M+H] ⁺ = 455.3	
177	 (5S)-1'-[7-(6-胺基-3-吡啶基)-6-甲基-吡唑并[1,5-a]吡啉-4-基]螺[5,7-二氫環戊[b]吡啶-6,4'-吡啶]-5-胺	¹H NMR (600 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 1.28 (br d, <i>J</i> = 13 Hz, 1 H), 1.59 (br d, <i>J</i> = 13 Hz, 1 H), 1.83 (td, <i>J</i> = 12, 4 Hz, 1 H), 1.89 (td, <i>J</i> = 12, 4 Hz, 1 H), 2.21 (s, 3 H), 2.84 (d, <i>J</i> = 16 Hz, 1 H), 3.15 (d, <i>J</i> = 16 Hz, 1 H), 3.30 – 3.38 (m, 2 H, 被水部分遮蔽), 4.01 (br s, 1 H), 4.29 - 4.36 (m, 2 H), 6.15 (s, 2 H), 6.55 (d, <i>J</i> = 8.62 Hz, 1 H), 6.93 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1 H), 7.20 (dd, <i>J</i> = 7, 5 Hz, 1 H), 7.45 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1 H), 7.70 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1 H), 7.84 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1 H), 7.95 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1 H), 8.36 (d, <i>J</i> = 5 Hz, 1 H)。 LCMS m/z [M+H]⁺ = 427.2	27
178	 (5S)-1'-[7-(2,3-二氫苯并呋喃-7-基)-6-甲基-吡唑并[1,5-a]吡啉-4-基]螺[5,7-二氫環戊[b]吡啶-6,4'-吡啶]-5-胺	¹H NMR (600 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 1.27 (br d, <i>J</i> = 13 Hz, 1 H), 1.60 (br d, <i>J</i> = 13 Hz, 1 H), 1.83 (td, <i>J</i> = 12, 4 Hz, 1 H), 1.90 (td, <i>J</i> = 12, 4 Hz, 1 H), 2.12 (s, 3 H), 2.83 (d, <i>J</i> = 16 Hz, 1 H), 3.16 (d, <i>J</i> = 16 Hz, 1 H), 3.26 (t, <i>J</i> = 8 Hz, 2 H), 3.30 – 3.40 (m, 2 H, 被水部分遮蔽), 4.00 (s, 1 H), 4.31 - 4.39 (m, 2 H), 4.42 - 4.51 (m, 2 H), 6.91 – 6.96 (m, 2 H), 7.12 (d, <i>J</i> = 7 Hz, 1 H), 7.20 (dd, <i>J</i> = 7, 5 Hz, 1 H), 7.33 (dd, <i>J</i> = 7, 1 Hz, 1 H), 7.69 (d, <i>J</i> = 7 Hz, 1 H), 7.81 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1 H), 8.35 (d, <i>J</i> = 5 Hz, 1 H)。 LCMS m/z [M+H]⁺ = 453.2	14

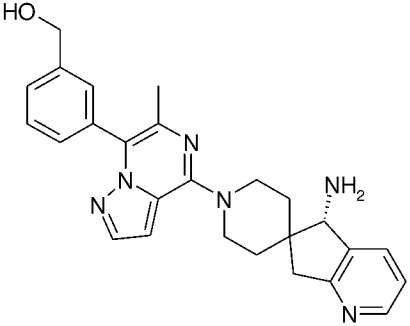
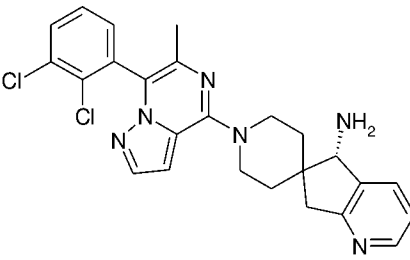
179	 (5S)-1'-[7-(5-氟-3-吡啶基)-6-甲基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基]螺[5,7-二氢环戊[b]吡啶-6,4'-吡啶]-5-胺	¹H NMR (600 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 1.25 (br d, <i>J</i> = 13 Hz, 1 H), 1.62 (br d, <i>J</i> = 13 Hz, 1 H), 1.82 (td, <i>J</i> = 12, 4 Hz, 1 H), 1.89 (td, <i>J</i> = 12, 4 Hz, 1 H), 2.21 (s, 3 H), 2.82 (d, <i>J</i> = 16 Hz, 1 H), 3.16 (d, <i>J</i> = 16 Hz, 1 H), 3.33 – 3.45 (m, 2 H), 3.97 (s, 1 H), 4.38 - 4.48 (m, 2 H), 7.03 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1 H), 7.19 (dd, <i>J</i> = 7, 5 Hz, 1 H), 7.68 (d, <i>J</i> = 7 Hz, 1 H), 7.88 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1 H), 7.97 (ddd, <i>J</i> = 9, 2, 1 Hz, 1 H), 8.34 (d, <i>J</i> = 5 Hz, 1 H), 8.57 (t, <i>J</i> = 1.65, 1.65 Hz, 1 H), 8.66 (d, <i>J</i> = 3 Hz, 1 H) ° LCMS <i>m/z</i> [M+H]⁺ = 430.2	18
180	 2-氟-6-[6-甲基-4-[(5S)-5-胺基螺[5,7-二氢环戊[b]吡啶-6,4'-吡啶]-1'-基]吡唑并[1,5-a]吡啶-7-基]苯甲腈	¹H NMR (600 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 1.28 (br d, <i>J</i> = 13 Hz, 1 H), 1.62 (br d, <i>J</i> = 13 Hz, 1 H), 1.80 – 1.95 (m, 2 H), 2.15 (s, 3 H), 2.83 (d, <i>J</i> = 16 Hz, 1 H), 3.17 (d, <i>J</i> = 16 Hz, 1 H), 3.36 – 3.49 (m, 2 H), 3.98 (s, 1 H), 4.41 - 4.51 (m, 2 H), 7.06 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1 H), 7.19 (dd, <i>J</i> = 7, 5 Hz, 1 H), 7.55 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1 H), 7.64 – 7.70 (m, 2H), 7.89 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1 H), 7.93 (dt, <i>J</i> = 8, 6 Hz, 1 H), 8.34 (d, <i>J</i> = 5 Hz, 1 H) ° LCMS <i>m/z</i> [M+H]⁺ = 454.2	39
181	 2-氟-3-[6-甲基-4-[(5S)-5-胺基螺[5,7-二氢环戊[b]吡啶	¹H NMR (600 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 1.24 (br d, <i>J</i> = 13 Hz, 1 H), 1.62 (br d, <i>J</i> = 13 Hz, 1 H), 1.78 – 1.95 (m, 2 H), 2.15 (s, 3 H), 2.81 (d, <i>J</i> = 16 Hz, 1 H), 3.16 (d, <i>J</i> = 16 Hz, 1 H), 3.35 – 3.47 (m, 2 H), 3.95 (s, 1 H), 4.40 -	5

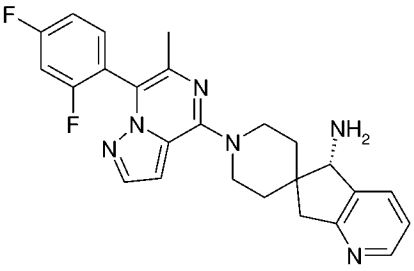
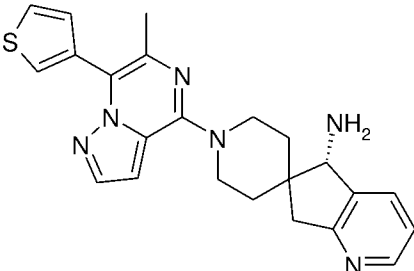
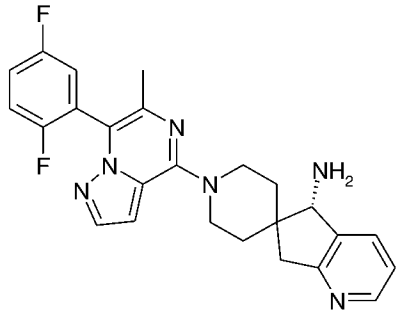
	-6,4'-吡啶]-1'-基]吡唑并 [1,5-a]吡啶-7-基]苯甲腈	4.49 (m, 2 H), 7.02 – 7.05 (m, 1 H), 7.19 (dd, $J = 7, 5$ Hz, 1 H), 7.57 (t, $J = 8$ Hz, 1 H), 7.68 (d, $J = 7$ Hz, 1 H), 7.88 (d, $J = 2$ Hz, 1 H), 7.93 (t, $J = 8$ Hz, 1 H), 8.06 – 8.10 (m, 1 H), 8.33 (d, $J = 5$ Hz, 1 H)。 LCMS m/z $[M+H]^+ = 454.2$	
182	 (5S)-1'-[6-甲基-7-(1-甲基吡 啶-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶 -4-基]螺[5,7-二氢環戊[b]吡 啶-6,4'-吡啶]-5-胺	^1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.27 (br d, $J = 13$ Hz, 1 H), 1.63 (br d, J $= 13$ Hz, 1 H), 1.83 – 1.98 (m, 2 H), 2.08 (s, 3 H), 2.82 (d, $J = 16$ Hz, 1 H), 3.16 (d, J $= 16$ Hz, 1 H), 3.30 – 3.41 (m, 2 H, 被水部分遮蔽), 3.85 (s, 3 H), 3.98 (s, 1 H), 4.32 - 4.40 (m, 2 H), 5.86 (d, $J = 3$ Hz, 1 H), 6.92 – 6.95 (m, 1 H), 7.09 (d, $J = 7$ Hz, 1 H), 7.19 (dd, $J = 7, 5$ Hz, 1 H), 7.24 – 7.32 (m, 2H), 7.54 (d, $J = 8$ Hz, 1 H), 7.69 (d, J $= 7$ Hz, 1 H), 7.75 (d, $J = 2$ Hz, 1 H), 8.34 (d, $J = 5$ Hz, 1 H)。 LCMS m/z $[M+H]^+ = 464.3$	23
183	 (5S)-1'-[7-(2,3-二 氫-1,4-苯 并二噁英-6-基)-6-甲基-吡 唑并[1,5-a]吡 啶-4-基]螺 [5,7-二氫環戊[b]吡啶-6,4'- 吡啶]-5-胺	^1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.25 (br d, $J = 13$ Hz, 1 H), 1.60 (br d, J $= 13$ Hz, 1 H), 1.83 (td, $J =$ 12, 4 Hz, 1 H), 1.89 (td, $J =$ 12, 4 Hz, 1 H), 2.18 (s, 3 H), 2.81 (d, $J = 16$ Hz, 1 H), 3.15 (d, $J = 16$ Hz, 1 H), 3.30 – 3.37 (m, 2 H, 被水部分遮 蔽), 3.97 (s, 1 H), 4.27 - 4.37 (m, 6 H), 6.88 (dd, $J = 8, 2, 1$ Hz), 6.92 – 6.97 (m, 3 H), 7.19 (dd, $J = 7, 5$ Hz, 1 H), 7.69 (d, $J = 7$ Hz, 1 H), 7.83	3

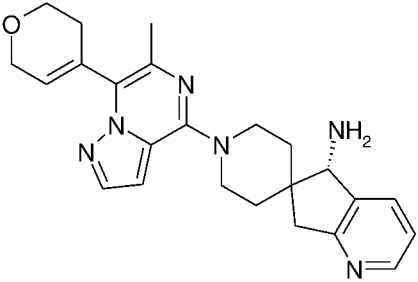
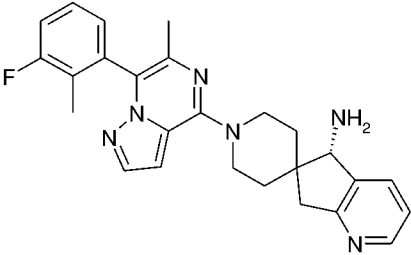
		(d, $J = 2$ Hz, 1 H), 8.35 (d, $J = 5$ Hz, 1 H) ° LCMS m/z $[M+H]^+ = 469.2$	
184	 (5S)-1'-[6-甲基-7-(1-甲基吡啶-6-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基]螺[5,7-二氢環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-胺	^1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.27 (br d, $J = 13$ Hz, 1 H), 1.61 (br d, $J = 13$ Hz, 1 H), 1.85 (td, $J = 12, 4$ Hz, 1 H), 1.92 (td, $J = 12, 4$ Hz, 1 H), 2.19 (s, 3 H), 2.83 (d, $J = 16$ Hz, 1 H), 3.16 (d, $J = 16$ Hz, 1 H), 3.30 – 3.40 (m, 2 H, 被水部分遮蔽), 3.80 (s, 3 H), 3.99 (s, 1 H), 4.30 - 4.38 (m, 2 H), 6.50 (d, $J = 3$ Hz, 1 H), 6.94 (d, $J = 2$ Hz, 1 H), 7.05 (dd, $J = 8, 1$ Hz, 1 H), 7.20 (dd, $J = 7, 5$ Hz, 1 H), 7.41 (d, $J = 3$ Hz, 1 H), 7.52 (s, 1 H), 7.64 (d, $J = 8$ Hz, 1 H), 7.70 (d, $J = 8$ Hz, 1 H), 7.82 (d, $J = 2$ Hz, 1 H), 8.35 (d, $J = 5$ Hz, 1 H) ° LCMS m/z $[M+H]^+ = 464.3$	11
185	 (5S)-1'-[7-(2-氟-4-甲氧基苯基)-6-甲基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基]螺[5,7-二氢環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-胺	^1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.26 (br d, $J = 13$ Hz, 1 H), 1.61 (br d, $J = 13$ Hz, 1 H), 1.79 – 1.94 (m, 2 H), 2.14 (s, 3 H), 2.83 (d, $J = 16$ Hz, 1 H), 3.16 (d, $J = 16$ Hz, 1 H), 3.30 – 3.41 (m, 2 H), 3.85 (s, 3 H), 3.98 (s, 1 H), 4.34 - 4.42 (m, 2 H), 6.92 (dd, $J = 8, 2$ Hz, 1 H), 6.95-7.00 (m, 2 H), 7.19 (dd, $J = 7, 5$ Hz, 1 H), 7.38 (t, $J = 8$ Hz, 1 H), 7.69 (d, $J = 7$ Hz, 1 H), 7.83 (d, $J = 2$ Hz, 1 H), 8.35 (d, $J = 5$ Hz, 1 H) ° LCMS m/z $[M+H]^+ = 459.2$	7

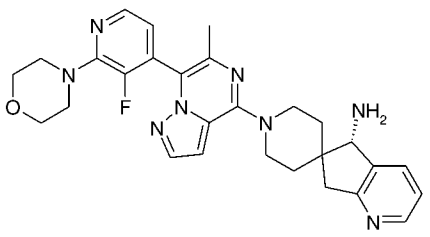
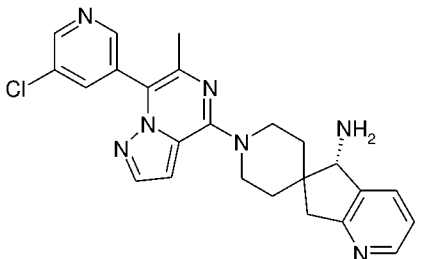
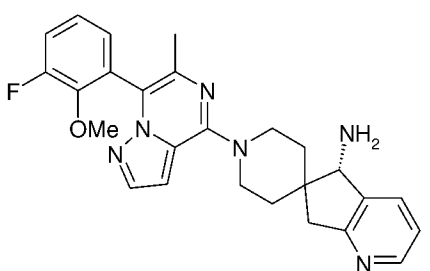
186	 (5S)-1'-[7-(2-氟-4-甲基-苯基)-6-甲基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基]螺[5,7-二氢环戊[b]吡啶-6,4'-吡啶]-5-胺	¹H NMR (600 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 1.25 (br d, <i>J</i> = 13 Hz, 1 H), 1.61 (br d, <i>J</i> = 13 Hz, 1 H), 1.79 – 1.95 (m, 2 H), 2.13 (s, 3 H), 2.41 (s, 3 H), 2.81 (d, <i>J</i> = 16 Hz, 1 H), 3.15 (d, <i>J</i> = 16 Hz, 1 H), 3.30 – 3.41 (m, 2 H, 被水部分遮蔽), 3.96 (s, 1 H), 4.34 – 4.43 (m, 2 H), 6.95-6.98 (m, 1 H), 7.13 – 7.21 (m, 3 H), 7.35 (t, <i>J</i> = 8 Hz, 1 H), 7.68 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1 H), 7.83 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1 H), 8.34 (d, <i>J</i> = 5 Hz, 1 H)。 LCMS <i>m/z</i> [M+H]⁺ = 443.2	2
187	 (5S)-1'-[7-[2-氟-5-(三氟甲基)苯基]-6-甲基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基]螺[5,7-二氢环戊[b]吡啶-6,4'-吡啶]-5-胺	¹H NMR (600 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 1.25 (br d, <i>J</i> = 13 Hz, 1 H), 1.62 (br d, <i>J</i> = 13 Hz, 1 H), 1.79 – 1.94 (m, 2 H), 2.15 (s, 3 H), 2.82 (d, <i>J</i> = 16 Hz, 1 H), 3.16 (d, <i>J</i> = 16 Hz, 1 H), 3.34 – 3.45 (m, 2 H), 3.96 (s, 1 H), 4.39 – 4.48 (m, 2 H), 7.01 – 7.04 (m, 1 H), 7.19 (dd, <i>J</i> = 7, 5 Hz, 1 H), 7.63 (t, <i>J</i> = 9 Hz, 1 H), 7.68 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1 H), 7.87 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1 H), 7.94 – 8.00 (m, 2 H), 8.34 (d, <i>J</i> = 5 Hz, 1 H)。 LCMS <i>m/z</i> [M+H]⁺ = 497.2	250
188	 (5S)-1'-[7-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-6-甲基-吡唑并	¹H NMR (600 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 1.24 (br d, <i>J</i> = 13 Hz, 1 H), 1.60 (br d, <i>J</i> = 13 Hz, 1 H), 1.83 (td, <i>J</i> = 12, 4 Hz, 1 H), 1.90 (td, <i>J</i> = 12, 4 Hz, 1 H), 2.17 (s, 3 H), 2.80 (d, <i>J</i> = 16 Hz, 1 H), 3.14 (d, <i>J</i> = 16 Hz, 1 H), 3.24 (t, <i>J</i> = 9 Hz, 2 H), 3.27 – 3.38 (m, 2 H, 被水部分遮蔽), 3.96 (s,	7

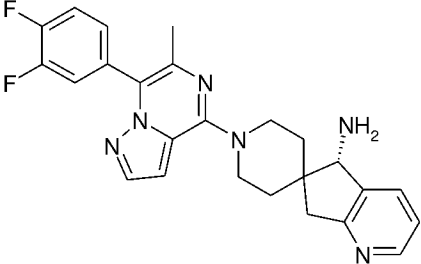
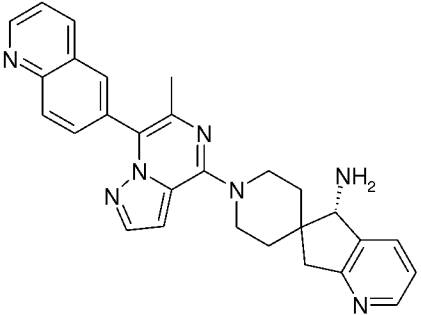
	[1,5-a]吡 啉-4-基]螺[5,7-二 氫環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5- 胺	1 H), 4.28 - 4.36 (m, 2 H), 4.60 (t, <i>J</i> = 9 Hz, 2 H), 6.86 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1 H), 6.93 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1 H), 7.14 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1 H), 7.19 (dd, <i>J</i> = 7, 5 Hz, 1 H), 7.29 (s, 1 H), 7.68 (d, <i>J</i> = 7 Hz, 1 H), 7.83 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1 H), 8.34 (d, <i>J</i> = 5 Hz, 1 H) ° LCMS <i>m/z</i> [M+H]⁺ = 453.2	
189	 2-[4-[6-甲基-4-[(5S)-5-胺基 螺[5,7-二 氫 環 戊[b]吡 啶 -6,4'-哌 啶]-1'-基]吡 啶 并 [1,5-a]吡啉-7-基]苯基]乙腈	¹H NMR (600 MHz, DMSO-<i>d</i>6) δ ppm 1.22 (br d, <i>J</i> = 13 Hz, 1 H), 1.61 (br d, <i>J</i> = 13 Hz, 1 H), 1.83 (td, <i>J</i> = 12, 4 Hz, 1 H), 1.91 (td, <i>J</i> = 12, 4 Hz, 1 H), 2.17 (s, 3 H), 2.79 (d, <i>J</i> = 16 Hz, 1 H), 3.15 (d, <i>J</i> = 16 Hz, 1 H), 3.30 – 3.40 (m, 2 H, 被水部分遮 蔽), 3.94 (s, 1 H), 4.14 (s, 2 H), 4.32 - 4.40 (m, 2 H), 6.96 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1 H), 7.18 (dd, <i>J</i> = 7, 5 Hz, 1 H), 7.45 – 7.51 (m, 4 H), 7.67 (d, <i>J</i> = 7 Hz, 1 H), 7.83 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1 H), 8.33 (d, <i>J</i> = 5 Hz, 1 H) ° LCMS <i>m/z</i> [M+H]⁺ = 450.2	4
190	 5-[6-甲基-4-[(5S)-5-胺基螺 [5,7-二 氫 環 戊[b]吡 啶-6,4'- 哌 啶]-1'-基]吡 啶 并[1,5-a]吡 啉-7-基]噻吩-2-甲腈	¹H NMR (600 MHz, DMSO-<i>d</i>6) δ ppm 1.23 (br d, <i>J</i> = 13 Hz, 1 H), 1.62 (br d, <i>J</i> = 13 Hz, 1 H), 1.80 (td, <i>J</i> = 12, 4 Hz, 1 H), 1.88 (td, <i>J</i> = 12, 4 Hz, 1 H), 2.41 (s, 3 H), 2.81 (d, <i>J</i> = 16 Hz, 1 H), 3.16 (d, <i>J</i> = 16 Hz, 1 H), 3.38 – 3.50 (m, 2 H), 3.94 (s, 1 H), 4.44 - 4.53 (m, 2 H), 7.11 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1 H), 7.18 (dd, <i>J</i> = 7, 5 Hz, 1 H), 7.56 (d, <i>J</i> = 4 Hz, 1 H), 7.67 (d, <i>J</i> = 7 Hz, 1 H), 8.02 (dd, <i>J</i> = 6, 3 Hz, 2 H), 8.33 (d, <i>J</i> = 5 Hz, 1 H) °	31

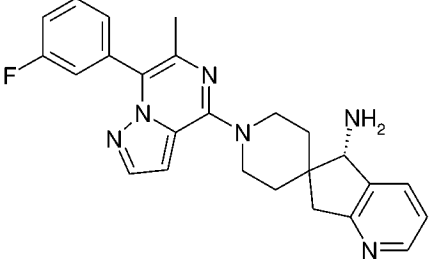
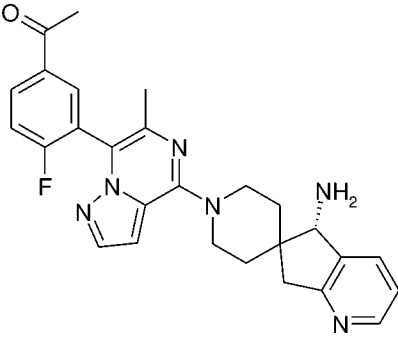
		LCMS m/z [M+H] ⁺ = 442.2	
191	 3-[6-甲基-4-[(5S)-5-胺基螺[5,7-二氫環戊[b]吡啶-6,4'-吡啶]-1'-基]吡唑并[1,5-a]吡啶-7-基]苯基]甲醇	¹H NMR (600 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 1.24 (br d, <i>J</i> = 13 Hz, 1 H), 1.61 (br d, <i>J</i> = 13 Hz, 1 H), 1.84 (td, <i>J</i> = 12, 4 Hz, 1 H), 1.91 (td, <i>J</i> = 12, 4 Hz, 1 H), 2.16 (s, 3 H), 2.80 (d, <i>J</i> = 16 Hz, 1 H), 3.15 (d, <i>J</i> = 16 Hz, 1 H), 3.30 – 3.40 (m, 2 H, 被水部分遮蔽), 3.96 (s, 1 H), 4.31 - 4.39 (m, 2 H), 4.56 (d, <i>J</i> = 6 Hz, 2 H), 5.24 (t, <i>J</i> = 6 Hz, 1 H), 6.95 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1 H), 7.19 (dd, <i>J</i> = 7, 5 Hz, 1 H), 7.30 (d, <i>J</i> = 7 Hz, 1 H), 7.36 - 7.48 (m, 3 H), 7.68 (d, <i>J</i> = 7 Hz, 1 H), 7.83 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1 H), 8.33 (d, <i>J</i> = 5 Hz, 1 H) ° LCMS m/z [M+H]⁺ = 441.2	16
192	 (5S)-1'-[7-(2,3-二氯苯基)-6-甲基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基]螺[5,7-二氫環戊[b]吡啶-6,4'-吡啶]-5-胺	¹H NMR (600 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 1.23 (br d, <i>J</i> = 13 Hz, 1 H), 1.63 (br d, <i>J</i> = 13 Hz, 1 H), 1.83 (td, <i>J</i> = 12, 4 Hz, 1 H), 1.91 (td, <i>J</i> = 12, 4 Hz, 1 H), 2.07 (s, 3 H), 2.80 (d, <i>J</i> = 16 Hz, 1 H), 3.15 (d, <i>J</i> = 16 Hz, 1 H), 3.32 – 3.44 (m, 2 H), 3.94 (s, 1 H), 4.36 - 4.46 (m, 2 H), 6.99 (t, <i>J</i> = 2 Hz, 1 H), 7.18 (dd, <i>J</i> = 7, 5 Hz, 1 H), 7.47 – 7.54 (m, 2 H), 7.67 (d, <i>J</i> = 7 Hz, 1 H), 7.79 (dd, <i>J</i> = 8, 2 Hz, 1 H), 7.84 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1 H), 8.33 (d, <i>J</i> = 5 Hz, 1 H) ° LCMS m/z [M+H]⁺ = 479.1	2

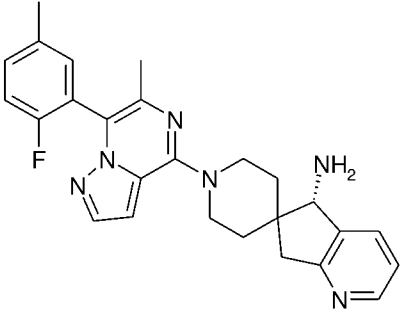
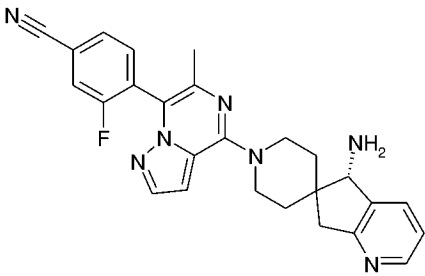
193	 (5S)-1'-[7-(2,4-二氟苯基)-6-甲基-吡唑并[1,5-a]吡啉-4-基]螺[5,7-二氫環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-胺	¹H NMR (600 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 1.24 (br d, <i>J</i> = 13 Hz, 1 H), 1.62 (br d, <i>J</i> = 13 Hz, 1 H), 1.78 – 1.94 (m, 2 H), 2.15 (s, 3 H), 2.81 (d, <i>J</i> = 16 Hz, 1 H), 3.16 (d, <i>J</i> = 16 Hz, 1 H), 3.33 – 3.43 (m, 2 H), 3.95 (s, 1 H), 4.37 - 4.45 (m, 2 H), 6.99 – 7.02 (m, 1 H), 7.19 (dd, <i>J</i> = 7, 5 Hz, 1 H), 7.39 – 7.47 (m, 3 H), 7.67 (d, <i>J</i> = 7 Hz, 1 H), 7.86 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1 H), 8.33 (d, <i>J</i> = 5 Hz, 1 H)。 LCMS <i>m/z</i> [M+H]⁺ = 447.2	3
194	 (5S)-1'-[6-甲基-7-(3-噻吩基)吡唑并[1,5-a]吡啉-4-基]螺[5,7-二氫環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-胺	¹H NMR (600 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 1.21 (br d, <i>J</i> = 13 Hz, 1 H), 1.60 (br d, <i>J</i> = 13 Hz, 1 H), 1.82 (td, <i>J</i> = 12, 4 Hz, 1 H), 1.90 (td, <i>J</i> = 12, 4 Hz, 1 H), 2.26 (s, 3 H), 2.78 (d, <i>J</i> = 16 Hz, 1 H), 3.14 (d, <i>J</i> = 16 Hz, 1 H), 3.30 – 3.40 (m, 2 H, 被水部分遮蔽), 3.92 (s, 1 H), 4.30 - 4.39 (m, 2 H), 6.96 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1 H), 7.18 (dd, <i>J</i> = 7, 5 Hz, 1 H), 7.32 (dd, <i>J</i> = 5, 1 Hz, 1 H), 7.64 - 7.68 (m, 2 H), 7.77 (dd, <i>J</i> = 3, 1 Hz, 1 H), 7.83 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1 H), 8.32 (d, <i>J</i> = 5 Hz, 1 H)。 LCMS <i>m/z</i> [M+H]⁺ = 417.1	5
195	 (5S)-1'-[7-(2,5-二氟苯基)-6-甲基-吡唑并[1,5-a]吡啉-4-基]螺[5,7-二氫環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-胺	¹H NMR (600 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 1.24 (br d, <i>J</i> = 13 Hz, 1 H), 1.62 (br d, <i>J</i> = 13 Hz, 1 H), 1.78 – 1.94 (m, 2 H), 2.15 (s, 3 H), 2.81 (d, <i>J</i> = 16 Hz, 1 H), 3.16 (d, <i>J</i> = 16 Hz, 1 H), 3.33 – 3.43 (m, 2 H), 3.95 (s, 1 H), 4.37 - 4.45 (m, 2 H), 6.99 – 7.02	4

	甲基-吡唑并[1,5-a]吡啉-4-基]螺[5,7-二氫環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-胺	(m, 1 H), 7.19 (dd, $J = 7, 5$ Hz, 1 H), 7.39 – 7.47 (m, 3 H), 7.67 (d, $J = 7$ Hz, 1 H), 7.86 (d, $J = 2$ Hz, 1 H), 8.33 (d, $J = 5$ Hz, 1 H) ° LCMS m/z $[M+H]^+ = 447.2$	
196	 (5S)-1'-[7-(3,6-二氫-2H-吡喃-4-基)-6-甲基-吡唑并[1,5-a]吡啉-4-基]螺[5,7-二氫環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-胺	^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.22 (br d, $J = 13$ Hz, 1 H), 1.58 (br d, $J = 13$ Hz, 1 H), 1.80 (td, $J = 12, 4$ Hz, 1 H), 1.87 (td, $J = 12, 4$ Hz, 1 H), 2.30 (s, 3 H), 2.37 – 2.44 (m, 2 H), 2.79 (d, $J = 16$ Hz, 1 H), 3.13 (d, $J = 16$ Hz, 1 H), 3.25 – 3.35 (m, 2 H, 被水部分遮蔽), 3.86 (t, $J = 5$ Hz, 2 H), 3.95 (s, 1 H), 4.24 – 4.34 (m, 4 H), 5.91 – 5.95 (m, 1H), 6.91 (d, $J = 2$ Hz, 1 H), 7.18 (dd, $J = 7, 5$ Hz, 1 H), 7.67 (d, $J = 7$ Hz, 1 H), 7.91 (d, $J = 2$ Hz, 1 H), 8.33 (d, $J = 5$ Hz, 1 H) ° LCMS m/z $[M+H]^+ = 417.2$	83
197	 (5S)-1'-[7-(3-氟-2-甲基-苯基)-6-甲基-吡唑并[1,5-a]吡啉-4-基]螺[5,7-二氫環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-胺	^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.26 (br d, $J = 13$ Hz, 1 H), 1.62 (br d, $J = 13$ Hz, 1 H), 1.81 – 1.95 (m, 5 H), 2.07 (s, 3 H), 2.81 (d, $J = 16$ Hz, 1 H), 3.15 (d, $J = 16$ Hz, 1 H), 3.30 – 3.42 (m, 2 H), 3.97 (s, 1 H), 4.33 – 4.43 (m, 2 H), 6.97 – 7.00 (m, 1 H), 7.13 (d, $J = 7$ Hz, 1 H), 7.19 (dd, $J = 7, 5$ Hz, 1 H), 7.28 (t, $J = 9$ Hz, 1H), 7.33 – 7.38 (m, 1 H), 7.68 (d, $J = 7$ Hz, 1 H), 7.84 (d, $J = 2$ Hz, 1 H), 8.34 (d, $J = 5$ Hz, 1 H) ° LCMS m/z $[M+H]^+ = 443.2$	7

198	 (5S)-1'-[7-(3-氟-2-嗎啉代-4-吡啶基)-6-甲基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基]螺[5,7-二氫環戊[b]吡啶-6,4'-吡啶]-5-胺	¹H NMR (600 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 1.24 (br d, <i>J</i> = 13 Hz, 1 H), 1.61 (br d, <i>J</i> = 13 Hz, 1 H), 1.78 – 1.94 (m, 2 H), 2.16 (s, 3 H), 2.81 (d, <i>J</i> = 16 Hz, 1 H), 3.15 (d, <i>J</i> = 16 Hz, 1 H), 3.34 – 3.45 (m, 6 H), 3.71 – 3.76 (m, 4 H), 3.96 (s, 1 H), 4.38 - 4.46 (m, 2 H), 6.99 – 7.03 (m, 2 H), 7.18 (dd, <i>J</i> = 7, 5 Hz, 1 H), 7.67 (d, <i>J</i> = 7 Hz, 1 H), 7.88 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1 H), 8.14 (d, <i>J</i> = 5 Hz, 1 H), 8.33 (d, <i>J</i> = 5 Hz, 1 H) °. LCMS <i>m/z</i> [M+H]⁺ = 515.3	437
199	 (5S)-1'-[7-(5-氯-3-吡啶基)-6-甲基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基]螺[5,7-二氫環戊[b]吡啶-6,4'-吡啶]-5-胺	¹H NMR (600 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 1.26 (br d, <i>J</i> = 13 Hz, 1 H), 1.62 (br d, <i>J</i> = 13 Hz, 1 H), 1.82 (td, <i>J</i> = 12, 4 Hz, 1 H), 1.89 (td, <i>J</i> = 12, 4 Hz, 1 H), 2.21 (s, 3 H), 2.82 (d, <i>J</i> = 16 Hz, 1 H), 3.16 (d, <i>J</i> = 16 Hz, 1 H), 3.33 – 3.45 (m, 2 H), 3.97 (s, 1 H), 4.38 - 4.47 (m, 2 H), 7.03 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1 H), 7.19 (dd, <i>J</i> = 7, 5 Hz, 1 H), 7.68 (d, <i>J</i> = 7 Hz, 1 H), 7.89 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1 H), 8.15 (t, <i>J</i> = 2 Hz, 1 H), 8.34 (d, <i>J</i> = 5 Hz, 1 H), 8.65 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1 H), 8.71 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1 H) °. LCMS <i>m/z</i> [M+H]⁺ = 446.2	14
200	 (5S)-1'-[7-(2-氟-3-甲氧基-	¹H NMR (600 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 1.26 (br d, <i>J</i> = 13 Hz, 1 H), 1.62 (br d, <i>J</i> = 13 Hz, 1 H), 1.84 (td, <i>J</i> = 12, 4 Hz, 1 H), 1.91 (td, <i>J</i> = 12, 4 Hz, 1 H), 2.10 (s, 3 H), 2.82 (d, <i>J</i> = 16 Hz, 1 H), 3.16 (d, <i>J</i> = 16 Hz, 1 H), 3.30 –	44

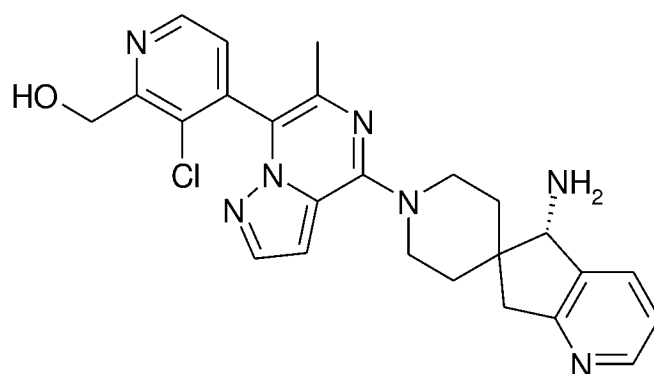
	苯基)-6-甲基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基]螺[5,7-二氢環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-胺	3.40 (m, 2 H, 被水部分遮蔽), 3.61 (d, $J = 1$ Hz, 3 H), 3.97 (s, 1 H), 4.33 - 4.42 (m, 2 H), 6.94 - 6.98 (m, 1 H), 7.13 (d, $J = 8$ Hz, 1 H), 7.17 - 7.24 (m, 2 H), 7.40 (ddd, $J = 12, 8, 1$ Hz, 1 H), 7.69 (d, $J = 7$ Hz, 1 H), 7.83 (d, $J = 2$ Hz, 1 H), 8.34 (d, $J = 5$ Hz, 1 H)。 LCMS m/z $[M+H]^+ = 459.2$	
201	 (5S)-1'-[7-(3,4-二氟苯基)-6-甲基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基]螺[5,7-二氢環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-胺	^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.21 (br d, $J = 13$ Hz, 1 H), 1.61 (br d, $J = 13$ Hz, 1 H), 1.82 (td, $J = 12, 4$ Hz, 1 H), 1.90 (td, $J = 12, 4$ Hz, 1 H), 2.18 (s, 3 H), 2.79 (d, $J = 16$ Hz, 1 H), 3.15 (d, $J = 16$ Hz, 1 H), 3.30 - 3.41 (m, 2 H, 被水部分遮蔽), 3.92 (s, 1 H), 4.33 - 4.41 (m, 2 H), 6.99 (d, $J = 2$ Hz, 1 H), 7.18 (dd, $J = 7, 5$ Hz, 1 H), 7.31 - 7.36 (m, 1 H), 7.51 - 7.64 (m, 2 H), 7.66 (d, $J = 7$ Hz, 1 H), 7.86 (d, $J = 2$ Hz, 1 H), 8.32 (d, $J = 5$ Hz, 1 H)。 LCMS m/z $[M+H]^+ = 447.2$	3
202	 (5S)-1'-[6-甲基-7-(6-喹啉基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基]螺[5,7-二氢環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-胺	^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.26 (br d, $J = 13$ Hz, 1 H), 1.63 (br d, $J = 13$ Hz, 1 H), 1.86 (td, $J = 12, 4$ Hz, 1 H), 1.93 (td, $J = 12, 4$ Hz, 1 H), 2.24 (s, 3 H), 2.83 (d, $J = 16$ Hz, 1 H), 3.17 (d, $J = 16$ Hz, 1 H), 3.30 - 3.44 (m, 2 H, 被水部分遮蔽), 3.98 (br s, 1 H), 4.37 - 4.45 (m, 2 H), 7.01 (d, $J = 2$ Hz, 1 H), 7.20 (dd, $J = 7, 5$	26

		Hz, 1 H), 7.59 (dd, $J = 8, 4$ Hz, 1 H), 7.69 (d, $J = 7$ Hz, 1 H), 7.81 – 7.89 (m, 2 H), 8.10 – 8.14 (m, 2 H), 8.35 (d, $J = 5$ Hz, 1 H), 8.42 (d, $J = 7$ Hz, 1 H), 8.97 (dd, $J = 4, 2$ Hz, 1 H)。	
		LCMS m/z $[M+H]^+ = 462.3$	
203	 (5S)-1'-[7-(3-氟 苯 基)-6-甲基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基]螺[5,7-二 氫 環 戊[b]吡 啶-6,4'-哌啶]-5-胺	^1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.21 (br d, $J = 13$ Hz, 1 H), 1.61 (br d, $J = 13$ Hz, 1 H), 1.83 (td, $J = 12, 4$ Hz, 1 H), 1.90 (td, $J = 12, 4$ Hz, 1 H), 2.18 (s, 3 H), 2.78 (d, $J = 16$ Hz, 1 H), 3.15 (d, $J = 16$ Hz, 1 H), 3.30 – 3.41 (m, 2 H, 被水部分遮蔽), 3.92 (br s, 1 H), 4.33 - 4.41 (m, 2 H), 6.98 (d, $J = 2$ Hz, 1 H), 7.18 (dd, $J = 7, 5$ Hz, 1 H), 7.27 – 7.32 (m, 2 H), 7.32 – 7.37 (m, 1 H), 7.51 – 7.57 (m, 1 H), 7.66 (d, $J = 7$ Hz, 1 H), 7.85 (d, $J = 2$ Hz, 1 H), 8.32 (d, $J = 5$ Hz, 1 H)。 LCMS m/z $[M+H]^+ = 429.2$	6
204	 1-[4-氟-3-[6-甲基-4-[(5S)-5-氨基螺[5,7-二 氫 環 戊[b]吡 啶-6,4'-哌啶]-1'-基]吡 唑并[1,5-a]吡啶-7-基]苯基]乙酮	^1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.25 (br d, $J = 13$ Hz, 1 H), 1.62 (br d, $J = 13$ Hz, 1 H), 1.76 – 1.94 (m, 2 H), 2.16 (s, 3 H), 2.60 (s, 3 H), 2.82 (d, $J = 16$ Hz, 1 H), 3.16 (d, $J = 16$ Hz, 1 H), 3.30 – 3.45 (m, 2 H, 被水部分遮蔽), 3.96 (br s, 1 H), 4.39 - 4.47 (m, 2 H), 7.00 – 7.04 (m, 1 H), 7.19 (dd, $J = 7, 5$ Hz, 1 H), 7.52 (t, $J = 9$ Hz, 1 H), 7.68 (d, $J = 7$ Hz, 1 H), 7.85 (d, $J = 2$ Hz, 1 H),	55

		8.09 – 8.12 (m, 1 H), 8.13 – 8.17 (m, 1 H), 8.34 (d, <i>J</i> = 5 Hz, 1 H) ° LCMS <i>m/z</i> [M+H] ⁺ = 471.3	
205	 (5S)-1'-[7-(2-氟-5-甲基-苯基)-6-甲基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基]螺[5,7-二氢环戊[b]吡啶-6,4'-吡啶]-5-胺	¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.25 (br d, <i>J</i> = 13 Hz, 1 H), 1.61 (br d, <i>J</i> = 13 Hz, 1 H), 1.76 – 1.94 (m, 2 H), 2.14 (s, 3 H), 2.34 (s, 3 H), 2.81 (d, <i>J</i> = 16 Hz, 1 H), 3.15 (d, <i>J</i> = 16 Hz, 1 H), 3.30 – 3.42 (m, 2 H, 被水部分遮蔽), 3.95 (s, 1 H), 4.34 - 4.43 (m, 2 H), 6.96 – 6.99 (m, 1 H), 7.16 – 7.25 (m, 2 H), 7.28 (br d, <i>J</i> = 6 Hz, 1 H), 7.31 – 7.35 (m, 1 H), 7.68 (d, <i>J</i> = 7 Hz, 1 H), 7.84 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1 H), 8.34 (d, <i>J</i> = 5 Hz, 1 H) ° LCMS <i>m/z</i> [M+H] ⁺ = 471.3	11
206	 3-氟-4-[6-甲基-4-[(5S)-5-胺基螺[5,7-二氢环戊[b]吡啶-6,4'-吡啶]-1'-基]吡唑并[1,5-a]吡啶-7-基]苯甲腈	¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.25 (br d, <i>J</i> = 13 Hz, 1 H), 1.61 (br d, <i>J</i> = 13 Hz, 1 H), 1.76 – 1.94 (m, 2 H), 2.15 (s, 3 H), 2.82 (d, <i>J</i> = 16 Hz, 1 H), 3.16 (d, <i>J</i> = 16 Hz, 1 H), 3.30 – 3.46 (m, 2 H, 被水部分遮蔽), 3.96 (s, 1 H), 4.40 - 4.48 (m, 2 H), 7.01 – 7.04 (m, 1 H), 7.16 – 7.21 (m, 1 H), 7.68 (d, <i>J</i> = 7 Hz, 1 H), 7.78 (d, <i>J</i> = 7 Hz, 1 H), 7.83 – 7.88 (m, 2H), 8.00 – 8.05 (m, 1H), 8.33 (d, <i>J</i> = 5 Hz, 1 H) ° LCMS <i>m/z</i> [M+H] ⁺ = 454.2	12

實例S12.[4-[4-[(5S)-5-胺基螺[5,7-二氢环戊[b]吡啶-6,4'-吡啶]-1'-基]-6-甲基

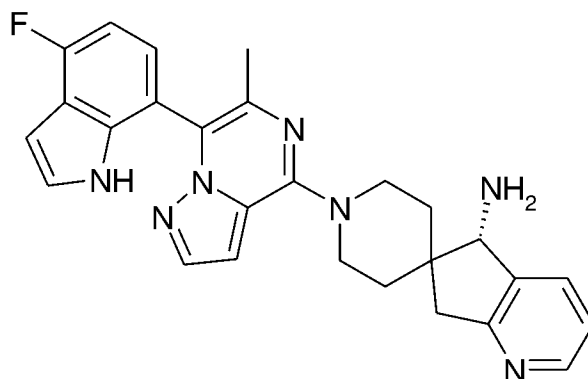
-吡唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-3-氯-2-吡啶基]甲醇(化合物207)



【0678】 步驟a：如針對實例S4（化合物31）所述，使用中間體A-1（220 mg，0.425 mmol）和中間體C-4（173 mg，0.64 mmol）進行類似程序以得到呈棕色蠟狀物的(R)-N-[(5S)-1'-[7-[3-氯-2-(四氫吡喃-2-基氧基甲基)-4-吡啶基]-6-甲基-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基]螺[5,7-二氫環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺（225 mg，0.34 mmol）。LCMS m/z $[M+H]^+ = 664.2$ 。

【0679】 步驟b：如針對實例S4（化合物31） - 步驟b所述，使用(R)-N-[(5S)-1'-[7-[3-氯-2-(四氫吡喃-2-基氧基甲基)-4-吡啶基]-6-甲基-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基]螺[5,7-二氫環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺（94 mg，0.14mmol）和HCl溶液（在二噁烷中4 N，0.25 mL，1 mmol）進行類似程序以得到呈米色固體的[4-[4-[(5S)-5-胺基螺[5,7-二氫環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-1'-基]-6-甲基-吡啶并[1,5-a]吡啶-7-基]-3-氯-2-吡啶基]甲醇（52 mg，0.11 mmol）。LCMS m/z $[M+H]^+ = 476.2$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.25 (br d, $J = 13$ Hz, 1 H), 1.64 (br d, $J = 13$ Hz, 1 H), 1.76 - 1.98 (m, 2 H), 2.08 (s, 3 H), 2.08 - 2.21 (m, 2 H), 2.80 (d, $J = 16$ Hz, 1 H), 3.16 (d, $J = 16$ Hz, 1 H), 3.35 - 3.50 (m, 2 H), 3.95 (s, 1 H), 4.44 (ddd, $J = 13, 8, 4$ Hz, 2 H), 4.74 (d, $J = 6$ Hz, 2 H), 5.28 (t, $J = 6$ Hz, 1 H), 7.02 (dd, $J = 3, 2$ Hz, 1 H), 7.19 (dd, $J = 8, 5$ Hz, 1 H), 7.52 (d, $J = 5$ Hz, 1 H), 7.68 (dt, $J = 7, 1$ Hz, 1 H), 7.85 (d, $J = 3$ Hz, 1 H), 8.33 (dd, $J = 4, 1$ Hz, 1 H), 8.65 (d, $J = 5$ Hz, 1 H)。SHP2 IC_{50} 是16 nM。

實例S13.(5S)-1'-[7-(4-氟-1H-吡啶-7-基)-6-甲基-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基]螺[5,7-二氫環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-胺 (化合物208)

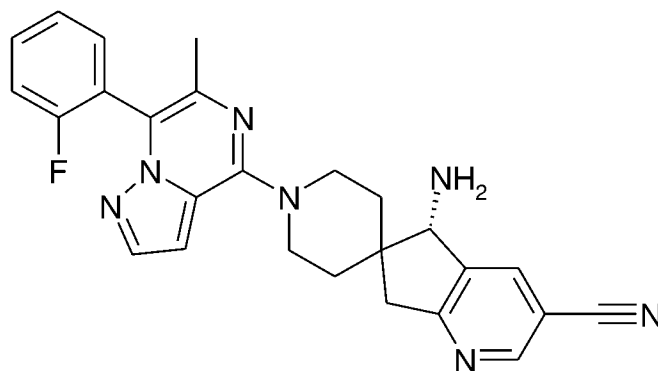


【0680】 步驟a：將中間體D-1（150 mg，0.29 mmol）、4-氟-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1H-吡啶（100 mg，0.38 mmol）、碳酸鉀（140 mg，1.01 mmol）和Pd(dppf)Cl₂.CH₂Cl₂（25 mg，0.03 mmol）在二噁烷（1.8 mL）和水（0.3 mL）的混合物中的混合物用Ar脫氣5 min並且然後在微波輻射下在110°C下加熱45 min。添加EtOAc（10 mL）和水（10 mL），分離水層並且然後用萃取EtOAc（10 mL）。將合併的有機層用鹽水（10 mL）洗滌，經Na₂SO₄乾燥，並且過濾並且在減壓下濃縮。將殘餘物通過柱層析法純化（SiO₂，DCM/甲醇 = 1/0至95/5）以得到呈淺棕色固體的N-[(5S)-1'-[7-(4-氟-1H-吡啶-7-基)-6-甲基-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基]螺[5,7-二氫環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺（110 mg，0.19 mmol）。LCMS m/z [M+H]⁺ = 572.3。

【0681】 步驟b：如針對實例S1 - 步驟b所述，使用N-[(5S)-1'-[7-(4-氟-1H-吡啶-7-基)-6-甲基-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基]螺[5,7-二氫環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺（105 mg，0.18 mmol）和HCl溶液（在二噁烷中4 N，0.5 mL，2 mmol）進行類似程序以得到呈白色固體的(5S)-1'-[7-(4-氟-1H-吡啶-7-基)-6-甲基-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基]螺[5,7-二氫環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-胺（37

mg, 0.08 mmol) 。LCMS m/z $[M+H]^+ = 468.3$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.26 (br d, $J = 13$ Hz, 1 H), 1.65 (br d, $J = 13$ Hz, 1 H), 1.82 - 2.03 (m, 4 H), 2.09 (s, 3 H), 2.81 (d, $J = 16$ Hz, 1 H), 3.17 (d, $J = 16$ Hz, 1 H), 3.34 - 3.44 (m, 2 H), 3.95 (s, 1 H), 4.35 - 4.46 (m, 2 H), 6.56 (dd, $J = 3, 2$ Hz, 1 H), 6.90 (dd, $J = 10, 8$ Hz, 1 H), 6.95 (d, $J = 2$ Hz, 1 H), 7.09 (dd, $J = 8, 5$ Hz, 1 H), 7.19 (dd, $J = 7, 5$ Hz, 1 H), 7.27 (t, $J = 3$ Hz, 1 H), 7.68 (d, $J = 7$ Hz, 1 H), 7.76 (d, $J = 2$ Hz, 1 H), 8.33 (d, $J = 5$ Hz, 1 H), 11.05 (br s, 1 H) 。 SHP2 IC_{50} 是 3 nM 。

實例S14.(5S)-5-胺基-1'-[7-(2-氟苯基)-6-甲基-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基]螺[5,7-二氫環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-3-甲腈 (化合物209)



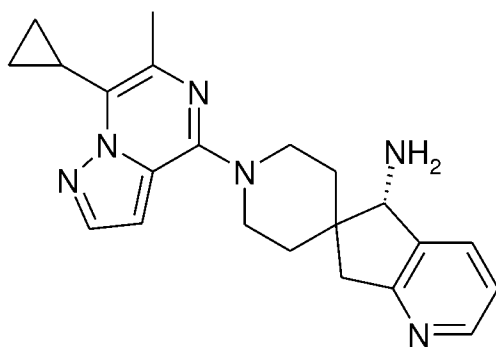
【0682】 步驟a: 如針對實例S4(化合物31)所述,使用中間體D-4(165 mg, 0.3 mmol) 和2-氟苯基硼酸(65 mg, 0.46 mmol) 進行類似程序以得到N-[(5S)-3-氯-1'-[7-(2-氟苯基)-6-甲基-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基]螺[5,7-二氫環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺(44 mg, 粗品) 。

【0683】 步驟b: 將N-[(5S)-3-氯-1'-[7-(2-氟苯基)-6-甲基-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基]螺[5,7-二氫環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺(44 mg, 粗品) 在DMF (1.5 mL) 中的溶液用Ar脫氣5 min, 然後添加氰化鋅(20 mg, 0.17 mmol) 和XPhos Pd G4 (7 mg, 8.1 μ mol) 。將混合物在120°C下攪拌45min, 然後將混合物冷卻至室溫。添加乙酸乙酯(20 mL) 和水(20 mL), 用1 N NaOH

水溶液將水相的pH值調節至11-12。分離有機層並且將水相用乙酸乙酯(20 mL)萃取。將合併的有機相用鹽水洗滌，用無水Na₂SO₄乾燥，過濾並且在真空下濃縮以得到N-[(5S)-3-氰基-1'-[7-(2-氟苯基)-6-甲基-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基]螺[5,7-二氫環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺(53 mg, 粗品)，其不經進一步純化而使用。

【0684】 步驟c：如針對**實例S4**(化合物**31**) - 步驟b所述，使用N-[(5S)-3-氰基-1'-[7-(2-氟苯基)-6-甲基-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基]螺[5,7-二氫環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺(53 mg, 粗品)和HCl溶液(在二噁烷中4 N, 0.25 mL, 1 mmol)進行類似程序以得到呈白色固體的(5S)-5-胺基-1'-[7-(2-氟苯基)-6-甲基-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基]螺[5,7-二氫環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-3-甲脞(6 mg, 13 μmol)。LCMS m/z [M+H]⁺ = 454.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.27 (m, 1 H), 1.65 (br d, *J* = 13 Hz, 1 H), 1.78 - 2.02 (m, 2 H), 2.14 (s, 3 H), 2.95 (d, *J* = 16 Hz, 1 H), 3.26 (m, 1 H), 3.32 - 3.45 (m, 2 H), 4.04 (s, 1 H), 4.40 (br t, *J* = 11 Hz, 2 H), 6.99 (d, *J* = 2 Hz, 1 H), 7.32 - 7.40 (m, 2 H), 7.48 - 7.60 (m, 2 H), 7.85 (d, *J* = 2 Hz, 1 H), 8.11 (s, 1 H), 8.82 (d, *J* = 2 Hz, 1 H)。SHP2 IC₅₀是21 nM。

實例S15.(5S)-1'-(7-環丙基-6-甲基-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)螺[5,7-二氫環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-胺 (化合物210)

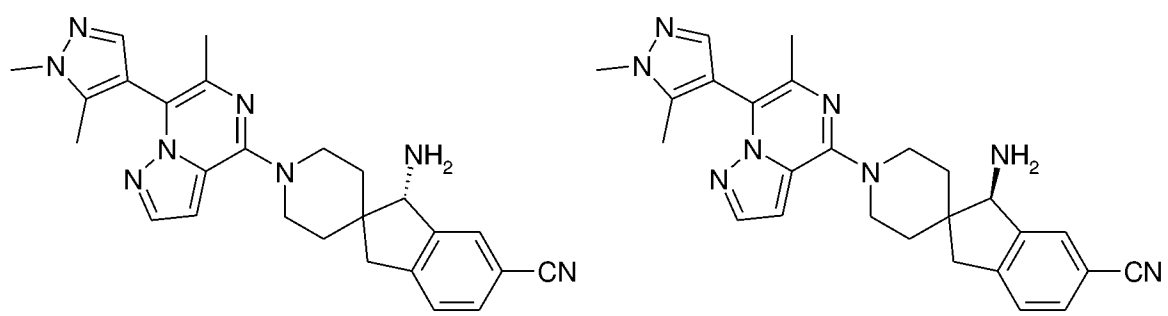


【0685】 步驟a：將**中間體D-1**（60 mg，0.11 mmol）、**環丙基三氟硼酸鉀**（52 mg，0.35 mmol）、**碳酸鉀**（56 mg，0.40 mmol）和**四(三苯基膦)鈾**（6.8 mg，5.8 μ mol）在**甲苯**（0.6 mL）和**水**（0.06 mL）的混合物中的混合物用**Ar**脫氣5 min 並且然後在100°C下加熱18 h。允許將混合物冷卻至室溫。添加**EtOAc**（10 mL）和**水**（5 mL）。分離水層並且用**EtOAc**（5 mL * 2）萃取。將合併的有機層用1 N **NaOH**溶液（10 mL）、**鹽水**（10 mL）洗滌，經**Na₂SO₄**乾燥並且過濾並且在減壓下濃縮。將殘餘物通過柱層析法純化（**SiO₂**，**二氯甲烷/甲醇** = 1/0至95/5）以得到呈橙色蠟狀物的**(R)-N-((S)-1'-(7-環丙基-6-甲基吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)-5,7-二氫螺[環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺**（47 mg，0.10 mmol）。
LCMS m/z $[M+H]^+ = 479.2$ 。

【0686】 步驟b：如針對**實例S1** - 步驟b所述，使用**(R)-N-((S)-1'-(7-環丙基-6-甲基吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)-5,7-二氫螺[環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺**（47 mg，0.10 mmol）和**HCl**溶液（在二噁烷中4 N，0.125 mL，0.50 mmol）進行類似程序以得到呈灰白色固體的**(5S)-1'-(7-環丙基-6-甲基-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)螺[5,7-二氫環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-胺**（31 mg，0.08 mmol）。
LCMS m/z $[M+H]^+ = 375.3$. ^1H NMR (400 MHz, **DMSO-*d*₆**) δ 0.79 (m, $J = 4$ Hz, 2 H), 1.06 - 1.27 (m, 3 H), 1.57 (br d, $J = 13$ Hz, 1 H), 1.75 - 2.01 (m, 5 H), 2.41 (s, 3 H), 2.75 (d, $J = 16$ Hz, 1 H), 3.11 (d, $J = 16$ Hz, 1 H), 3.16 - 3.28 (m, 2 H), 3.90 (s, 1 H), 4.18 - 4.28 (m, 2 H), 6.87 (d, $J = 2$ Hz, 1 H), 7.17 (dd, $J = 7, 5$ Hz, 1 H), 7.66 (d, $J = 7$ Hz, 1 H), 7.94 (d, $J = 2$ Hz, 1 H), 8.31 (d, $J = 5$ Hz, 1 H)。SHP2 $\text{IC}_{50} > 1000$ nM。

實例S16.(3S)-3-胺基-1'-[7-(1,5-二甲基吡啶-4-基)-6-甲基-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基]螺[茛滿-2,4'-哌啶]-5-甲脞 (化合物211) 和 (3R)-3-胺基-1'-[7-(1,5-二甲基吡

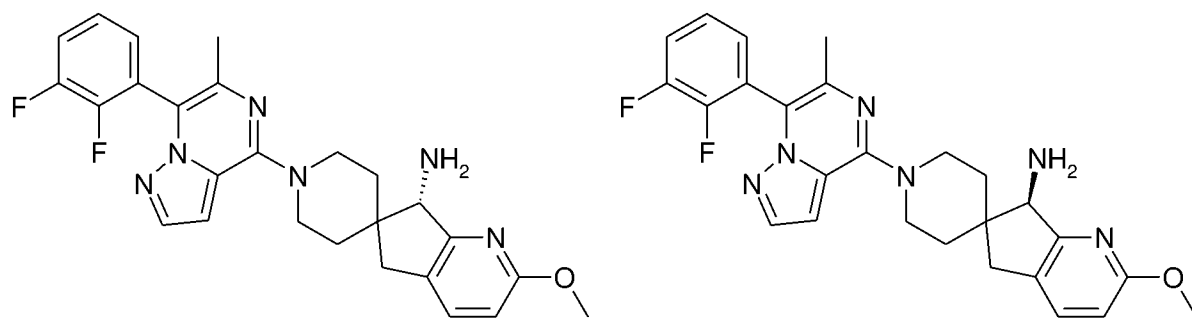
唑-4-基)-6-甲基-吡唑并[1,5-a]吡啉-4-基]螺[茛滿-2,4'-哌啶]-5-甲腈 (化合物212)



【0687】 如針對**實例S4**（化合物**31**）所述，使用**中間體D-9**（160 mg，0.37 mmol）和1,5-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1H-吡唑（125 mg，0.56 mmol）進行類似程序以得到對映異構體混合物，使用超臨界CO₂和MeOH（+0.1% TEA）作為流動相在IH-5 μ m，3 x 25 cm柱上在40°C下使所述對映異構體混合物經受SFC純化（以在CO₂中的20% MeOH（+0.1% TEA）的等度洗脫）以得到作為第一洗脫產物的呈白色固體的(3R)-3-胺基-1'-[7-(1,5-二甲基吡唑-4-基)-6-甲基-吡唑并[1,5-a]吡啉-4-基]螺[茛滿-2,4'-哌啶]-5-甲腈（20 mg，0.04 mmol），然後得到呈白色固體的(3S)-3-胺基-1'-[7-(1,5-二甲基吡唑-4-基)-6-甲基-吡唑并[1,5-a]吡啉-4-基]螺[茛滿-2,4'-哌啶]-5-甲腈（56 mg，0.12 mmol）。LCMS m/z [M+H]⁺ = 453.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) 1.13 (br d, *J* = 13 Hz, 1 H), 1.61 (d, *J* = 13 Hz, 1 H), 1.79 (td, *J* = 12, 4 Hz, 1 H), 1.85 - 1.98 (m, 3 H), 2.06 (s, 3 H), 2.18 (s, 3 H), 2.75 (d, *J* = 17 Hz, 1 H), 3.21 (br d, *J* = 17 Hz, 1 H), 3.26 - 3.38 (m, 2 H), 3.83 (s, 3 H), 3.92 (s, 1 H), 4.18 - 4.45 (m, 2 H), 6.92 (d, *J* = 3 Hz, 1 H), 7.42 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.45 (s, 1 H), 7.64 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.71 (s, 1 H), 7.84 (d, *J* = 2 Hz, 1 H)。化合物**211**，SHP2 IC₅₀是8 nM。化合物**212**，SHP2 IC₅₀是288 nM。

實例S17.(7S)-1'-[7-(2,3-二氟苯基)-6-甲基-吡唑并[1,5-a]吡啉-4-基]-2-甲氧基-螺[5,7-二氫環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-7-胺 (化合物213) 和 (7R)-1'-[7-(2,3-二氟

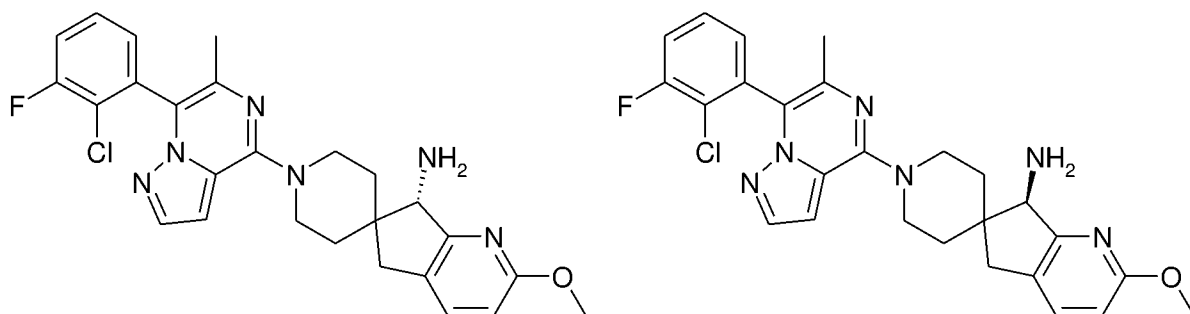
苯基)-6-甲基-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基]-2-甲氧基-螺[5,7-二氫環戊[b]吡啶-6,4'-吡啶]-7-胺 (化合物214)



【0688】 如針對實例S1 - 步驟a所述，使用中間體D-8 (250 mg, 0.46 mmol) 和(2,3-二氟苯基)硼酸 (109 mg, 0.69 mmol) 進行類似程序以得到呈非對映異構體混合物的N-[1'-[7-(2,3-二氟苯基)-6-甲基-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基]-2-甲氧基-螺[5,7-二氫環戊[b]吡啶-6,4'-吡啶]-7-基]胺基甲酸第三丁酯 (198 mg, 0.34 mmol)。將此混合物用在二氯甲烷 (0.5 mL) 中的TFA (0.38 mL, 5.1 mmol) 處理並且2 h後，將混合物在真空下濃縮。將殘餘物吸收到乙酸乙酯 (5 mL) 和1 N NaOH水溶液 (5 mL) 中，分離水層並且用乙酸乙酯 (5 mL) 萃取。將合併的有機相用鹽水 (5 mL) 洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾並且在真空下濃縮。使殘餘物經受使用超臨界CO₂和MeOH (+0.1% TEA) 作為流動相在IH-5 μ m, 3 x 25 cm柱上在40°C下的SFC純化 (以在CO₂中的25% MeOH (+0.1% TEA) 等度洗脫) 以得到呈白色泡沫的(7S)-1'-[7-(2,3-二氟苯基)-6-甲基-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基]-2-甲氧基-螺[5,7-二氫環戊[b]吡啶-6,4'-吡啶]-7-胺 (38 mg, 80 μ mol) 和(7R)-1'-[7-(2,3-二氟苯基)-6-甲基-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基]-2-甲氧基-螺[5,7-二氫環戊[b]吡啶-6,4'-吡啶]-7-胺 (21 mg, 44 μ mol)。LCMS m/z [M+H]⁺ = 477.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.35 (br d, *J* = 13 Hz, 1 H), 1.64 (br d, *J* = 13 Hz, 1 H), 1.77 - 2.04 (m, 4 H), 2.16 (s, 3 H), 2.65 (br d, *J* = 13 Hz, 1 H), 2.98 (d, *J* = 16 Hz, 1 H), 3.44 - 3.55 (m, 2

H), 3.87 (s, 3 H), 3.89 (s, 1 H), 4.24 - 4.35 (m, 2 H), 6.62 (d, $J = 8$ Hz, 1 H), 7.01 (dd, $J = 3, 1$ Hz, 1 H), 7.33 - 7.39 (m, 2 H), 7.51 - 7.62 (m, 2 H), 7.86 (d, $J = 2$ Hz, 1 H)。化合物**213**，SHP2 IC₅₀是22 nM。化合物**214**，SHP2 IC₅₀是594 nM。

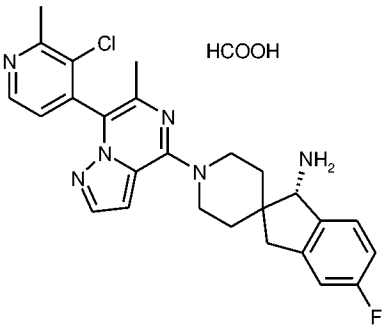
實例S18.(7S)-1'-[7-(2-氯-3-氟-苯基)-6-甲基-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基]-2-甲氧基-螺[5,7-二氫環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-7-胺 (化合物**215**) 和 (7R)-1'-[7-(2-氯-3-氟-苯基)-6-甲基-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基]-2-甲氧基-螺[5,7-二氫環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-7-胺 (化合物**216**)



【0689】 如針對**實例S17**(化合物**213**和**214**)所述,使用**中間體D-8**(250 mg, 0.46 mmol) 和2-氯-3-氟苯基硼酸(96 mg, 0.55 mmol)進行類似程序以在去保護後得到對映異構體混合物,使所述對映異構體混合物經受SFC純化以得到(7S)-1'-[7-(2-氯-3-氟-苯基)-6-甲基-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基]-2-甲氧基-螺[5,7-二氫環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-7-胺(41 mg, 83 μ mol)和(7R)-1'-[7-(2-氯-3-氟-苯基)-6-甲基-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基]-2-甲氧基-螺[5,7-二氫環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-7-胺(22 mg, 44 μ mol)。LCMS m/z $[M+H]^+ = 493.2$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 1.35 (br d, $J = 14$ Hz, 1 H), 1.64 (br d, $J = 13$ Hz, 1 H), 1.79 - 2.00 (m, 2 H), 2.08 (s, 3 H), 2.65 (d, $J = 15$ Hz, 1 H), 2.98 (d, $J = 15$ Hz, 1 H), 3.43 - 3.58 (m, 2 H), 3.87 (s, 3 H), 3.88 (s, 1 H), 4.29 (m, 2 H), 6.62 (d, $J = 8$ Hz, 1 H), 6.99 (dd, $J = 3, 1$ Hz, 1 H), 7.37 (m, 1 H), 7.49 - 7.60 (m, 3 H), 7.84 (d, $J = 2$ Hz, 1 H)。化合物**215**，SHP2 IC₅₀是23 nM。

化合物**216**，SHP2 IC₅₀是685 nM。

實例S19.(1S)-1'-[7-(3-氯-2-甲基-4-吡啶基)-6-甲基-吡啶并[1,5-a]吡啉-4-基]-5-氟-螺[茛滿-2,4'-哌啶]-1-胺甲酸鹽 (化合物217)



【0690】 步驟a：將1'-(7-溴-6-甲基-吡啶并[1,5-a]吡啉-4-基)-5-氟-螺[茛滿-2,4'-哌啶]-1-酮（150 mg，0.35 mmol）、3-氯-2-甲基吡啶-4-硼酸（183 mg，1.05 mmol）和碳酸氫鈉（88 mg，1.05 mmol）在二噁烷（4 mL）和水（1 mL）中的混合物用Ar脫氣10 min。添加三苯基膦鉀（48.5 mg，0.042 mmol）後，將混合物再次用Ar脫氣5 min，並且然後在微波輻射下在150°C下加熱20 min。允許將反應介質冷卻至室溫並且通過0.45 μm孔Whatman過濾器過濾。將水添加到濾液中並且將所得混合物用乙酸乙酯萃取。將合併的有機層用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾並且在減壓下濃縮。將殘餘物通過柱層析法純化（SiO₂，庚烷/乙酸乙酯 = 100/0至0/100）以得到呈粉色固體的1'-[7-(3-氯-2-甲基-4-吡啶基)-6-甲基-吡啶并[1,5-a]吡啉-4-基]-5-氟-螺[茛滿-2,4'-哌啶]-1-酮（35 mg，0.074 mmol）。LCMS m/z [M+H]⁺ = 476。

【0691】 步驟b：將1'-[7-(3-氯-2-甲基-4-吡啶基)-6-甲基-吡啶并[1,5-a]吡啉-4-基]-5-氟-螺[茛滿-2,4'-哌啶]-1-酮（34 mg，0.071 mmol）、(R)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺（17 mg，0.143 mmol）和四乙氧基鈦（65 mg，0.286 mmol）的混合物在100°C下攪拌15 h。將混合物用二氯甲烷和水稀釋。通過過濾除去鹽並且用二

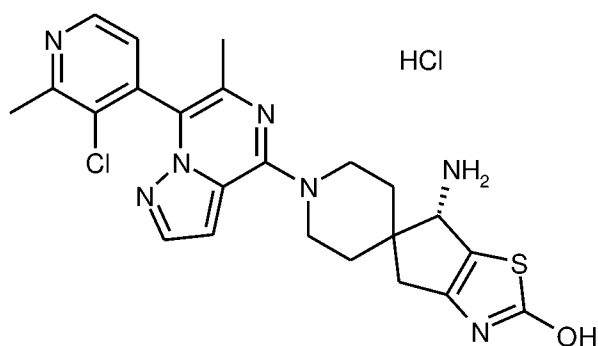
氯甲烷洗滌。從濾液中傾析有機層並且在減壓下濃縮。將殘餘物通過柱層析法純化（SiO₂，庚烷/乙酸乙酯 = 100/0至0/100）以得到(NZ,R)-N-[1'-[7-(3-氯-2-甲基-4-吡啶基)-6-甲基-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基]-5-氟-螺[茚滿-2,4'-哌啶]-1-亞基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺（32 mg，0.055 mmol）。LCMS m/z [M+H]⁺ = 579。

【0692】 步驟c：在-65°C下在Ar下向(NZ,R)-N-[1'-[7-(3-氯-2-甲基-4-吡啶基)-6-甲基-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基]-5-氟-螺[茚滿-2,4'-哌啶]-1-亞基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺（32 mg，0.055 mmol）在乾THF（1 ml）中的溶液中逐滴添加DIBAL-H（在甲苯中1 M，0.265 mL，0.265 mmol）。將混合物在-65°C下攪拌45 min並且然後添加1 M羅謝爾鹽水溶液（10 mL）。允許將混合物溫熱至室溫，攪拌20 min，用水稀釋並且用乙酸乙酯萃取。將合併的有機相用鹽水洗滌，用無水MgSO₄乾燥，過濾並且在減壓下濃縮以得到呈白色固體的(R)-N-[(1S)-1'-[7-(3-氯-2-甲基-4-吡啶基)-6-甲基-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基]-5-氟-螺[茚滿-2,4'-哌啶]-1-基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺（52 mg），其不經進一步純化而使用。

【0693】 步驟d：如針對**實例S1** - 步驟b所述，使用(R)-N-[(1S)-1'-[7-(3-氯-2-甲基-4-吡啶基)-6-甲基-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基]-5-氟-螺[茚滿-2,4'-哌啶]-1-基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺（32 mg，0.055 mmol）和HCl溶液（在二噁烷中4 N，1 mL，4 mmol）進行類似程序。反應完成後，將混合物在減壓下濃縮並且將殘餘物通過製備型HPLC層析法純化（柱C18 Sun Fire 30x100 5 μm，含0.1%甲酸的乙腈/含0.01%甲酸的水 = 10/90至60/40）以得到呈白色固體的(1S)-1'-[7-(3-氯-2-甲基-4-吡啶基)-6-甲基-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基]-5-氟-螺[茚滿-2,4'-哌啶]-1-胺甲酸鹽（12 mg，0.023 mmol）。LCMS m/z [M+H]⁺ = 477.2. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.36 (br d, *J* = 12 Hz, 1 H), 1.60 (br d, *J* = 13 Hz, 1 H), 1.78 - 1.92 (m, 2 H), 2.07

(s, 3 H), 2.65 (s, 3 H), 2.81 (d, $J = 16$ Hz, 1 H), 3.14 (d, $J = 16$ Hz, 1 H), 3.41 - 3.44 (m hidden, 2 H), 4.01 (s, 1 H), 4.41 (d, $J = 13$ Hz, 2 H), 6.99 - 7.06 (m, 2 H), 7.08 (dd, $J = 9, 2$ Hz, 1 H), 7.38 (d, $J = 5$ Hz, 1 H), 7.40 (d, $J = 5$ Hz, 1 H), 7.85 (d, $J = 2$ Hz, 1 H), 8.18 (s, 1 H), 8.54 (d, $J = 5$ Hz, 1 H) 。 SHP2 IC_{50} 是8 nM 。

實例S20.(6S)-6-胺基-1'-[7-(3-氯-2-甲基-4-吡啶基)-6-甲基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基]螺[4,6-二氫環戊[d]噻唑-5,4'-哌啶]-2-醇鹽酸鹽 (化合物218)

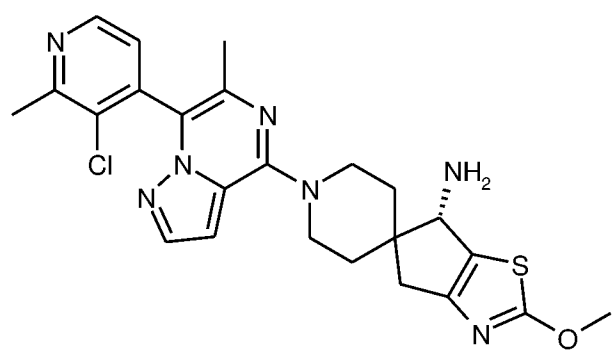


【0694】 步驟a：將**中間體D-43**（97 mg，0.1765 mmol）、(3-氯-2-甲基-4-吡啶基)硼酸（45 mg，0.265 mmol）、磷酸三鉀（79 mg，0.371 mmol）和四氫呋喃（4 mL）和水（1 mL）的混合物在Ar下脫氣10 min。添加XPhos（8.4 mg，0.0176 mmol）和Xphos Pd G4（15.1 mg，0.0176 mmol）後，將反應介質用Ar脫氣5 min並且在微波輻射下在85°C下加熱2.5 h。添加更多(3-氯-2-甲基-4-吡啶基)硼酸（45 mg，0.265 mmol）、XPhos（8.4 mg，0.0176 mmol）和Xphos Pd G4（15.1 mg，0.0176 mmol）後，將混合物在Ar下脫氣5 min，在微波輻射下在85°C下加熱3.5 h並且冷卻至室溫。將乙酸乙酯和水添加到反應混合物中，分離有機層，並且將水相用乙酸乙酯（2 * 10 mL）萃取。將合併的有機層用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾並且在減壓下濃縮。將殘餘物通過柱層析法純化（SiO₂，庚烷/乙酸乙酯 = 100/0至0/100）以得到呈黃色固體的N-[(6S)-1'-[7-(3-氯-2-甲基-4-吡啶

基)-6-甲基-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基]-2-甲氧基-螺[4,6-二氫環戊[d]噻唑-5,4'-吡啶]-6-基]胺基甲酸第三丁酯 (52 mg, 0.087 mmol)。LCMS m/z [M+H]⁺ = 596。

【0695】 步驟b：將N-[(6S)-1'-[7-(3-氯-2-甲基-4-吡啶基)-6-甲基-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基]-2-甲氧基-螺[4,6-二氫環戊[d]噻唑-5,4'-吡啶]-6-基]胺基甲酸第三丁酯 (52 mg, 0.087 mmol) 和鹽酸溶液 (在二噁烷中4 M, 5 mL, 20 mmol) 的混合物在室溫下攪拌3 h並且在減壓下濃縮至乾。將殘餘物在二異丙基醚中磨碎並且通過過濾分離以得到呈淺橙色固體的(6S)-6-胺基-1'-[7-(3-氯-2-甲基-4-吡啶基)-6-甲基-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基]螺[4,6-二氫環戊[d]噻唑-5,4'-吡啶]-2-醇鹽酸鹽 (30 mg, 0.062 mmol)。LCMS m/z [M+H]⁺ = 482.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.68 - 2.04 (m, 4 H), 2.09 (s, 3 H), 2.67 (s, 3 H), 2.72 - 2.87 (m, 2 H), 3.27 (t, *J* = 12 Hz, 1 H), 3.42 (t, *J* = 12 Hz, 1 H), 4.13 (s, 1 H), 4.46 (d, *J* = 14 Hz, 1 H), 4.54 (d, *J* = 14 Hz, 1 H), 7.06 (d, *J* = 2 Hz, 1 H), 7.43 (d, *J* = 5 Hz, 1 H), 7.89 (d, *J* = 3 Hz, 1 H), 8.32 (br s, 3 H), 8.57 (d, *J* = 5 Hz, 1 H), 11.70 (s, 1 H)。SHP2 IC₅₀是179 nM。

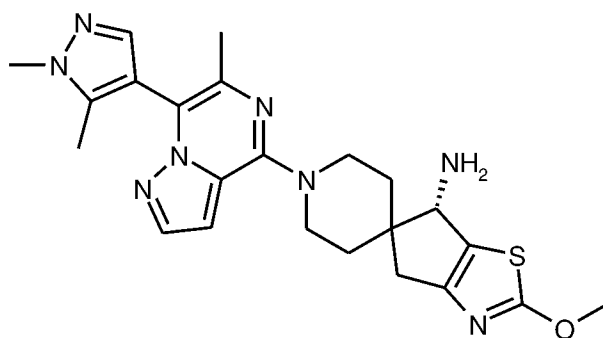
實例S21.(6S)-1'-[7-(3-氯-2-甲基-4-吡啶基)-6-甲基-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基]-2-甲氧基-螺[4,6-二氫環戊[d]噻唑-5,4'-吡啶]-6-胺 (化合物219)



【0696】 向如**實例S20** (化合物**218**) 中所描繪製備的N-[(6S)-1'-[7-(3-氯-2-

甲基-4-吡啶基)-6-甲基-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基]-2-甲氧基-螺[4,6-二氫環戊[d]噻啶-5,4'-吡啶]-6-基]胺基甲酸第三丁酯 (70 mg, 0.117 mmol) 在二氯甲烷 (3 mL) 中的溶液中添加三氟乙酸 (0.6 mL, 8.0 mmol)。將混合物在室溫下攪拌2 h並且然後在減壓下濃縮至乾。向冷卻至4°C的殘餘物中添加碳酸氫鈉飽和溶液 (20 mL)。將所得混合物通過二氯甲烷萃取。將合併的有機層用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾並且在減壓下濃縮以得到呈灰白色固體的(6S)-1'-[7-(3-氯-2-甲基-4-吡啶基)-6-甲基-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基]-2-甲氧基-螺[4,6-二氫環戊[d]噻啶-5,4'-吡啶]-6-胺 (28 mg, 0.056 mmol)。LCMS m/z [M+H]⁺ = 495.9. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.58 - 1.84 (m, 3 H), 1.92 (m, 1 H), 2.07 (s, 3 H), 2.65 (s, 3 H), 2.68 - 2.81 (m, 2 H), 3.39 - 3.60 (m, 2 H), 3.96 (br s, 1 H), 4.01 (s, 3 H), 4.20 - 4.46 (m, 2 H), 7.02 (d, *J* = 3 Hz, 1 H), 7.40 (d, *J* = 5 Hz, 1 H), 7.85 (d, *J* = 3 Hz, 1 H), 8.54 (d, *J* = 5 Hz, 1 H)。SHP2 IC₅₀是5 nM。

實例S22.(6S)-1'-[7-(1,5-二甲基吡啶-4-基)-6-甲基-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基]-2-甲氧基-螺[4,6-二氫環戊[d]噻啶-5,4'-吡啶]-6-胺 (化合物220)



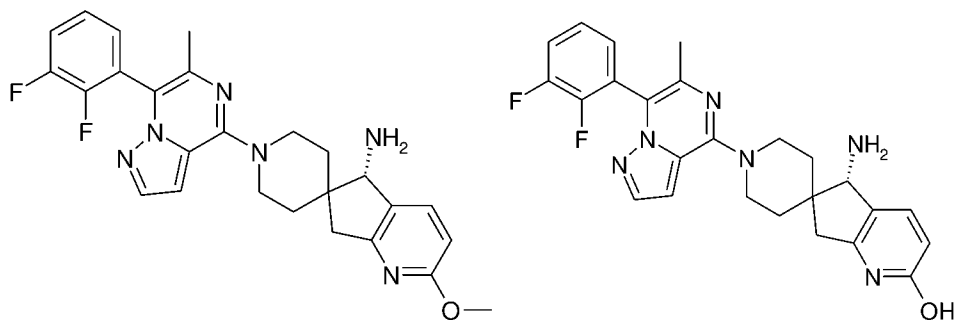
【0697】 步驟a: 將中間體D-43 (85 mg, 0.155 mmol)、1,5-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1H-吡啶 (53 mg, 0.232 mmol)、磷酸三鉀 (69 mg, 0.325 mmol) 和四氫呋喃 (4 mL) 和水 (1 mL) 的混合物在Ar下脫氣 10 min。添加XPhos (7.4 mg, 0.016 mmol) 和Xphos Pd G4 (13.3 mg, 0.016 mmol)

後，將反應介質用Ar脫氣5 min並且在微波輻射下在85°C下加熱3.5 h並且冷卻至室溫。將乙酸乙酯和水添加到反應混合物中，分離有機層，並且將水相用乙酸乙酯（2 * 10 mL）萃取。將合併的有機層用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾並且在減壓下濃縮。將殘餘物通過柱層析法純化（SiO₂，庚烷/乙酸乙酯 = 100/0至20/80）以得到呈黃色固體的N-[(6S)-1'-[7-(1,5-二甲基吡唑-4-基)-6-甲基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基]-2-甲氧基-螺[4,6-二氫環戊[d]噻唑-5,4'-哌啶]-6-基]胺基甲酸第三丁酯（81 mg，0.143 mmol）。LCMS m/z [M+H]⁺ = 565。

【0698】步驟b：向N-[(6S)-1'-[7-(1,5-二甲基吡唑-4-基)-6-甲基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基]-2-甲氧基-螺[4,6-二氫環戊[d]噻唑-5,4'-哌啶]-6-基]胺基甲酸第三丁酯（81 mg，0.143 mmol）在二氯甲烷（5 mL）中的溶液中添加三氟乙酸（0.6 mL，8.0 mmol）。將混合物在室溫下攪拌1 h並且然後在減壓下濃縮至乾。向冷卻至4°C的殘餘物中添加碳酸氫鈉飽和溶液（20 mL）。將所得混合物通過二氯甲烷萃取。將合併的有機層用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾並且在減壓下濃縮以得到呈淡粉色固體的(6S)-1'-[7-(1,5-二甲基吡唑-4-基)-6-甲基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基]-2-甲氧基-螺[4,6-二氫環戊[d]噻唑-5,4'-哌啶]-6-胺（47 mg，0.10 mmol）。LCMS m/z [M+H]⁺ = 465.2. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.60 – 1.67 (m, 2 H), 1.72 – 1.80 (m, 1 H), 1.87 – 1.97 (m, 1 H), 2.06 (s, 3 H), 2.18 (s, 3 H), 2.60 – 2.74 (m, 2 H), 3.30 - 3.48 (m, 2 H, 被水部分遮蔽), 3.82 (s, 3 H), 3.90 (br s, 1 H), 4.00 (s, 3H), 4.14 - 4.27 (m, 2 H), 6.93 (d, *J* = 2 Hz, 1 H), 7.45 (s, 1 H), 7.84 (d, *J* = 2 Hz, 1 H)。SHP2 IC₅₀是26 nM。

實例S23.(5S)-1'-[7-(2,3-二氟苯基)-6-甲基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基]-2-甲氧基-螺[5,7-二氫環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-胺（化合物221）和 ((5S)-5-胺基

-1'-[7-(2,3-二氟苯基)-6-甲基-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基]螺[5,7-二氫環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-2-醇鹽酸鹽 (化合物222)



【0699】 步驟a：如針對實例S1 - 步驟a所述，使用中間體D-13（109 mg，0.20 mmol）和(2,3-二氟苯基)硼酸（38 mg，0.24 mmol）進行類似程序以得到(R)-N-[(5S)-1'-[7-(2,3-二氟苯基)-6-甲基-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基]-2-甲氧基-螺[5,7-二氫環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺（89 mg，0.15 mmol）。

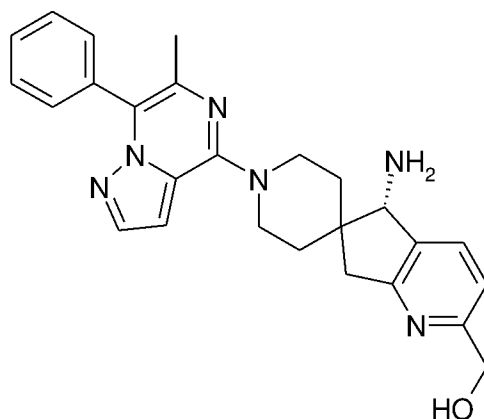
【0700】 步驟b：在0°C下向(R)-N-[(5S)-1'-[7-(2,3-二氟苯基)-6-甲基-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基]-2-甲氧基-螺[5,7-二氫環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺（84 mg，0.14 mmol）在二氯甲烷（0.7 mL）和甲醇（0.7 mL）中的溶液中添加HCl溶液（在二噁烷中4 N，0.18 mL，0.72 mmol）。將混合物在室溫下攪拌2 h並且然後在減壓下濃縮。添加水（5 mL）並且將水層用乙醚（5 mL * 2）洗滌。用1 N NaOH水溶液將水相的pH值調節至11-12。將水相用乙酸乙酯（10 mL * 2）萃取。將合併的有機相用鹽水（10 mL）洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾並且在真空下濃縮。將殘餘物通過柱層析法純化（SiO₂，二氯甲烷/甲醇 = 95/5）。將獲得的白色固體吸收到二氯甲烷（1 mL）中並且添加HCl溶液（2 N in 乙醚，0.22 mL，0.44 mmol）並且將混合物在室溫下攪拌10 min並且然後過濾。將固體通過製備型HPLC層析法純化（在H₂O中的0.1% HCl/CH₃CN，梯度洗脫84:16至

0:100，XSELECT CSH Prep C18 5 μ m OBD 50 * 250mm) 以得到呈白色固體的(5S)-5-胺基-1'-[7-(2,3-二氟苯基)-6-甲基-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基]螺[5,7-二氫環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-2-醇鹽酸鹽(15 mg, 0.03 mmol)和呈白色固體的(5S)-1'-[7-(2,3-二氟苯基)-6-甲基-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基]-2-甲氧基-螺[5,7-二氫環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-胺(15 mg, 0.03 mmol)，其在通過用碳酸氫鈉飽和溶液處理鹼化後獲得。

【0701】 化合物221： LCMS m/z $[M+H]^+ = 477.2$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.38 (br d, $J = 13$ Hz, 1 H), 1.60 (br d, $J = 13$ Hz, 1 H), 1.78 - 1.90 (m, 2 H), 2.16 (s, 3 H), 2.77 (d, $J = 16$ Hz, 1 H), 3.05 (d, $J = 17$ Hz, 1 H), 3.38 - 3.49 (m, 2 H), 3.84 (s, 3 H), 3.88 (s, 1 H), 4.34 - 4.45 (m, 2 H), 6.62 (d, $J = 8$ Hz, 1 H), 7.01 (dd, $J = 2, 1$ Hz, 1 H), 7.35 (td, $J = 6, 3$ Hz, 2 H), 7.54 - 7.60 (m, 1 H), 7.62 (d, $J = 8$ Hz, 1 H), 7.87 (d, $J = 2$ Hz, 1 H)。SHP2 IC_{50} 是21 nM。

【0702】 化合物222： LCMS m/z $[M+H]^+ = 463.2$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.65 (br d, $J = 13$ Hz, 1 H), 1.73 - 1.90 (m, 2 H), 1.99 (m, 1 H), 2.19 (s, 3 H), 2.89 (d, $J = 18$ Hz, 1 H), 3.04 (d, $J = 18$ Hz, 1 H), 3.23 - 3.42 (m, 2 H), 4.16 (q, $J = 5$ Hz, 1 H), 4.30 - 4.59 (m, 2 H), 6.26 (d, $J = 9$ Hz, 1 H), 7.10 (t, $J = 2$ Hz, 1 H), 7.26 - 7.45 (m, 2 H), 7.59 (m, 1 H), 7.65 (d, $J = 13$ Hz, 1 H), 7.93 (d, $J = 2$ Hz, 1 H), 8.38 (br d, $J = 1$ Hz, 3 H)。SHP2 IC_{50} 是1 nM。

實例S24.[(5S)-5-胺基-1'-(6-甲基-7-苯基-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)螺[5,7-二氫環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-2-基]甲醇 (化合物223)



【0703】 步驟a：如針對中間體D-13所述，使用中間體B-33（159 mg，0.41 mmol）和中間體A-2（135 mg，0.44 mmol）進行類似程序以得到呈白色泡沫的1'-(7-溴-6-甲基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)-2-(三異丙基甲矽烷氧基甲基)螺[7H-環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-酮（118 mg，0.20 mmol）。LCMS m/z [M+H]⁺ = 598.4。

【0704】 步驟b：如針對中間體D-1 - 步驟b所述，使用1'-(7-溴-6-甲基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)-2-(三異丙基甲矽烷氧基甲基)螺[7H-環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-酮（115 mg，0.19 mmol）、(R)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺（47 mg，0.38 mmol）和Ti(OEt)₄（0.26 mL）進行類似程序以得到呈黃色蠟狀物的外消旋-(NZ,R)-N-[1'-(7-溴-6-甲基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)-2-(三異丙基甲矽烷氧基甲基)螺[7H-環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-亞基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺（91 mg，0.13 mmol）。LCMS m/z [M+H]⁺ = 701.5。

【0705】 步驟c：如針對中間體D-1 - 步驟c所述，使用外消旋-(NZ,R)-N-[1'-(7-溴-6-甲基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)-2-(三異丙基甲矽烷氧基甲基)螺[7H-環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-亞基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺（87 mg，0.12 mmol）和DIBAL-H（在甲苯中1 M，0.3 mL，0.3 mmol）進行類似程序以得到呈黃色蠟狀物的(R)-N-[(5S)-1'-(7-溴-6-甲基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)-2-(三異丙基甲矽烷氧基甲基)螺[5,7-二氫環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯

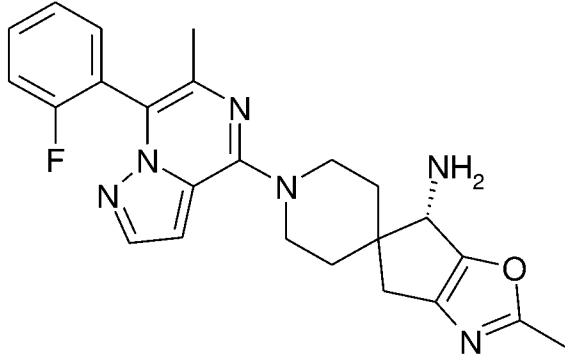
胺 (87 mg, 粗品), 其不經進一步純化而使用。

【0706】 步驟d: 如針對**實例S4** (化合物**31**) 所述, 使用(R)-N-[(5S)-1'-(7-溴-6-甲基-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)-2-(三異丙基甲矽烷氧基甲基)螺[5,7-二氫環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺 (87 mg) 和苯基硼酸 (23 mg, 0.19 mmol) 進行類似程序以得到呈黃色蠟狀物的(R)-2-甲基-N-[(5S)-1'-(6-甲基-7-苯基-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)-2-(三異丙基甲矽烷氧基甲基)螺[5,7-二氫環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-基]丙烷-2-亞磺醯胺 (61 mg, 0.09 mmol)。LCMS m/z $[M+H]^+ = 701.6$ 。

【0707】 步驟e: 在0°C下向(R)-2-甲基-N-[(5S)-1'-(6-甲基-7-苯基-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)-2-(三異丙基甲矽烷氧基甲基)螺[5,7-二氫環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-基]丙烷-2-亞磺醯胺 (59 mg, 0.08 mmol) 在二氯甲烷 (1 mL) 和甲醇 (0.5 mL) 中的混合物中添加HCl溶液 (在二噁烷中4 M, 0.15 mL, 0.6 mmol)。將混合物攪拌18 h, 添加HCl溶液 (在二噁烷中4 M, 0.1 mL, 0.4 mmol) 並且將混合物攪拌24 h並且然後在真空下濃縮。將殘餘物吸收到水和乙醚中, 添加幾滴1 N HCl水溶液。分離水層並且用1 N NaOH水溶液將水相的pH值調節至11-12。通過過濾收集固體並且用水洗滌以得到呈灰白色固體的[(5S)-5-胺基-1'-(6-甲基-7-苯基-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)螺[5,7-二氫環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-2-基]甲醇 (10 mg, 0.03 mmol)。LCMS m/z $[M+H]^+ = 441.4$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.24 (br d, $J = 13$ Hz, 1 H), 1.61 (br d, $J = 12$ Hz, 1 H), 1.77 - 1.97 (m, 4 H), 2.17 (s, 3 H), 2.75 (br d, $J = 16$ Hz, 1 H), 3.11 (d, $J = 16$ Hz, 1 H), 3.32 - 3.44 (m, 2 H), 3.91 (s, 1 H), 4.27 - 4.40 (m, 2 H), 4.53 (br d, $J = 5$ Hz, 2 H), 5.29 (t, $J = 6$ Hz, 1 H), 6.96 (d, $J = 3$ Hz, 1 H), 7.26 (d, $J = 8$ Hz, 1 H), 7.40 - 7.55 (m, 5 H), 7.66 (d, $J = 8$ Hz, 1 H), 7.84 (d, $J =$

3 Hz, 1 H)。SHP2 IC₅₀是13 nM。

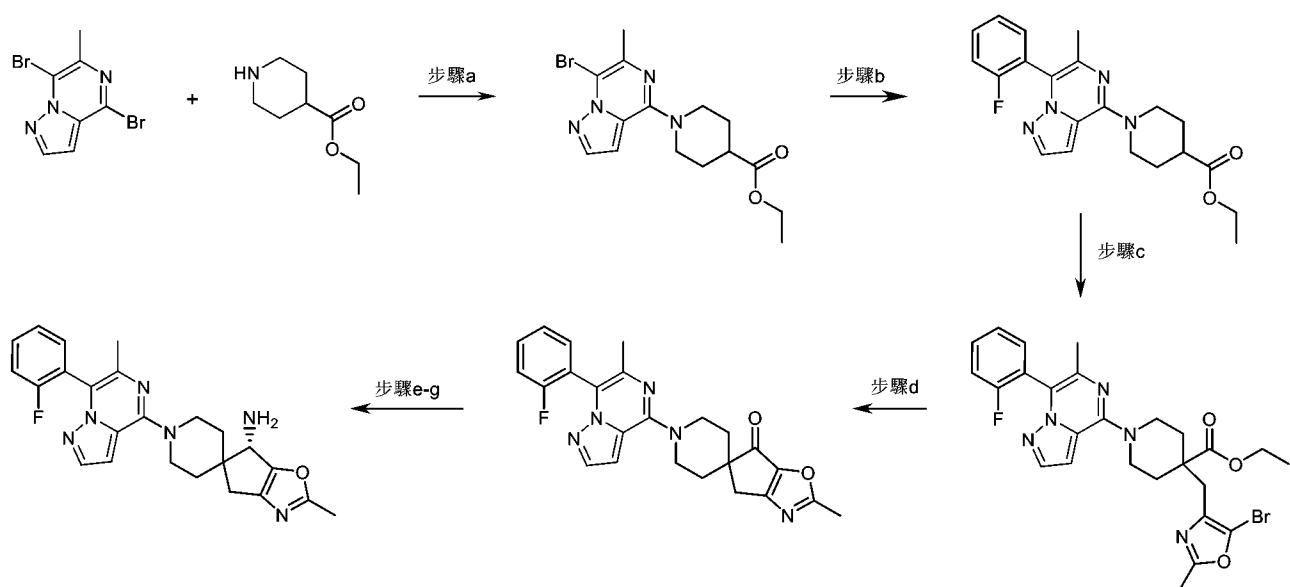
實例S25.(6S)-1'-[7-(2-氟苯基)-6-甲基-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基]-2-甲基-螺[4,6-二氫環戊[d]噁唑-5,4'-吡啶]-6-胺 (化合物224)



【0708】 5-溴-4-(溴甲基)-2-甲基-噁唑的製備：向冷卻在-78°C的5-溴-2-甲基-噁唑-4-甲酸乙酯（2.49 g，10.6 mmol）在無水二氯甲烷（22 mL）中的混合物中逐滴添加DIBAL-H（在甲苯中1 M，20 mL，20 mmol）。將反應混合物在-78°C下攪拌1 h，並且然後倒入羅謝爾鹽飽和水溶液（75 mL）和乙酸乙酯（50 mL）中。將混合物在室溫下劇烈攪拌2 h。分離有機層並且將水相用乙酸乙酯（50 mL）萃取。將合併的有機相用鹽水洗滌，用無水Na₂SO₄乾燥，過濾並且在真空下濃縮。按照相同的方案再接用殘餘物以最終得到呈黃色半固體的(5-溴-2-甲基-噁唑-4-基)甲醇（1.25 g，粗品），其不經任何進一步純化而使用。

【0709】 在0°C下在Ar下向先前獲得的(5-溴-2-甲基-噁唑-4-基)甲醇（1.25 g，粗品）和CBr₄（2.6 g，7.8 mmol）在DCM（22 mL）中的溶液中逐滴添加PPh₃（2.05 g，7.8 mmol）。將反應在室溫下攪拌1 h並且然後在真空下濃縮。將殘餘物通過柱層析法純化（SiO₂，環己烷/乙酸乙酯 = 1/0至4/1）以得到呈黃色油狀物的5-溴-4-(溴甲基)-2-甲基-噁唑（1.06 g，4.17 mmol）。¹H NMR（400 MHz, DMSO-*d*₆）δ ppm 4.44 (s, 2H), 2.42 (s, 3H)。

【0710】 化合物**224**的合成。如以下方案中概述製備標題化合物：



【0711】 步驟a：將哌啶-4-甲酸乙酯（0.54 mL，3.45 mmol）、中間體A-2（1.0 g，3.26 mmol）和碳酸鉀（1.36 g，9.8 mmol）在二甲基甲醯胺（16 mL）中的混合物在85°C下攪拌18 h。然後將反應混合物冷卻至室溫並且倒入水（100 mL）和乙酸乙酯（50 mL）中。分離水層並且然後用乙酸乙酯（50 mL）萃取。將合併的有機層用鹽水（50 mL）洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥並且在減壓下濃縮以得到呈粉色油狀物的1-(7-溴-6-甲基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)哌啶-4-甲酸乙酯（1.4 g，粗品）。

【0712】 **步驟b**：如針對實例S4（化合物**31**）-步驟a所述，使用1-(7-溴-6-甲基-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)哌啶-4-甲酸乙酯（1.2 g，粗品）和2-氟苯基硼酸（0.7 g，4.9 mmol）進行類似程序以得到呈黃色固體的1-[7-(2-氟苯基)-6-甲基-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基]哌啶-4-甲酸乙酯（1.24 g，3.24 mmol）。LCMS m/z [M+H]⁺ = 383.3。

【0713】 步驟c：在-78°C下向1-[7-(2-氟苯基)-6-甲基-吡唑并[1,5-a]吡啶-4-

基]哌啶-4-甲酸乙酯 (1.12 g, 2.93 mmol) 在THF (3 mL) 中的溶液中添加LDA (在THF中2 M, 1.5 mL, 3.0 mmol) 並且將混合物在此溫度下攪拌1 h。然後在-78°C下添加在THF (2 mL) 中的5-溴-4-(溴甲基)-2-甲基-噁唑 (0.65 g, 2.5 mmol) 並且將混合物在此溫度下攪拌3.5 h。將反應混合物倒入水 (15 mL) 並且用乙酸乙酯 (15 mL * 2) 萃取，將有機層經Na₂SO₄乾燥，過濾並且在減壓下濃縮。將殘餘物通過柱層析法純化 (SiO₂, 環己烷/乙酸乙酯 = 1/0至7/3) 以得到呈灰白色泡沫的4-[(5-溴-2-甲基-噁唑-4-基)甲基]-1-[7-(2-氟苯基)-6-甲基-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基]哌啶-4-甲酸乙酯 (1.13 g, 2.03 mmol)。LCMS m/z [M+H]⁺ = 556.3。

【0714】 步驟d：在-78°C下向4-[(5-溴-2-甲基-噁唑-4-基)甲基]-1-[7-(2-氟苯基)-6-甲基-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基]哌啶-4-甲酸乙酯 (1.13 g, 2.03 mmol) 在THF (8.4 mL) 中的溶液中逐滴添加Turbo格氏試劑iPrMgCl·LiCl複合物 (在THF中1.3 M, 2.4 mL, 3.1 mmol) 並且然後允許緩慢溫熱至0°C。將混合物在0°C下攪拌2 h 並且然後倒入NH₄Cl水溶液 (40 mL) 中，並且用EtOAc (50 mL * 3) 萃取。將合併的有機層用鹽水 (50 mL) 洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾並且在減壓下濃縮。將殘餘物首先通過柱層析法純化 (SiO₂, 環己烷/乙酸乙酯 = 1/0至1/1) 並且然後經受SFC純化以得到呈灰白色固體的1'-[7-(2-氟苯基)-6-甲基-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基]-2-甲基-螺[4H-環戊[d]噁唑-5,4'-哌啶]-6-酮 (127 mg, 0.29 mmol)。LCMS m/z [M+H]⁺ = 432.3。

【0715】 步驟e：向1'-[7-(2-氟苯基)-6-甲基-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基]-2-甲基-螺[4H-環戊[d]噁唑-5,4'-哌啶]-6-酮 (126 mg, 0.29 mmol) 在2-MeTHF (0.3 mL) 中的混合物中添加(R)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺 (145 mg, 1.17 mmol) 和Ti(OEt)₄ (0.65 mL, 2.95 mmol) 並且然後將混合物在110°C下攪拌22 h。添加水和二氯甲

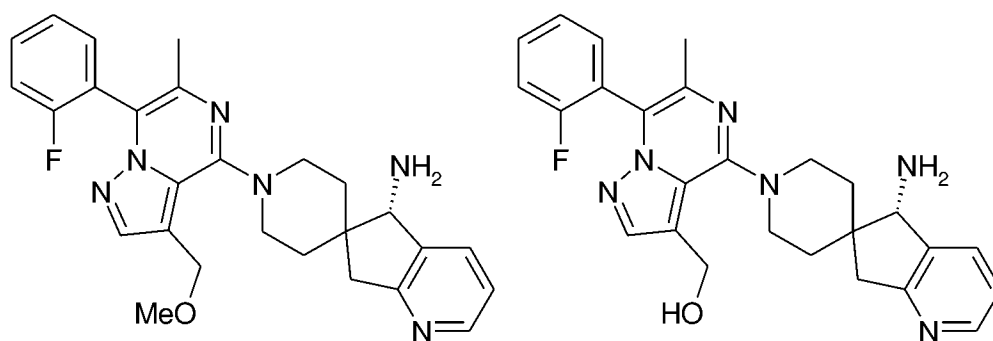
烷並且將混合物在疏水筒柱上過濾（液/液萃取柱，Radleys®）並且然後在真空中濃縮。使殘餘物經受SFC純化，然後經受柱層析法（SiO₂，二氯甲烷/甲醇 = 1/0至9/1）以得到呈黃色蠟狀物的(NZ,R)-N-[1'-[7-(2-氟苯基)-6-甲基-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基]-2-甲基-螺[4H-環戊[d]噁唑-5,4'-吡啶]-6-亞基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺（25 mg，47 μmol）。LCMS m/z [M+H]⁺ = 535.3。

【0716】 步驟f：在-78°C下在Ar下向(NZ,R)-N-[1'-[7-(2-氟苯基)-6-甲基-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基]-2-甲基-螺[4H-環戊[d]噁唑-5,4'-吡啶]-6-亞基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺（25 mg，47 μmol）在THF（0.5 ml）中的溶液中逐滴添加DIBAL-H（在甲苯中1 M，0.11 mL，0.11 mmol）。將混合物在-78°C下攪拌2 h並且然後添加羅謝爾鹽飽和溶液（6 mL），然後添加乙酸乙酯（5 mL）。允許將混合物溫熱至室溫，攪拌1.5 h。分離水層並且用乙酸乙酯（5 mL * 2）萃取。將合併的有機相用鹽水洗滌，用無水Na₂SO₄乾燥，過濾並且在減壓下濃縮。將殘餘物通過柱層析法純化（SiO₂，二氯甲烷/甲醇 = 1/0至93/7）以得到呈黃色蠟狀物的(R)-N-[(6S)-1'-[7-(2-氟苯基)-6-甲基-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基]-2-甲基-螺[4,6-二氫環戊[d]噁唑-5,4'-吡啶]-6-基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺（5 mg，9.3 μmol）。LCMS m/z [M+H]⁺ = 537.3。

【0717】 步驟g：如針對實例S4（化合物31） - 步驟b所述，使用(R)-N-[(6S)-1'-[7-(2-氟苯基)-6-甲基-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基]-2-甲基-螺[4,6-二氫環戊[d]噁唑-5,4'-吡啶]-6-基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺（5 mg，9.3 μmol）和HCl溶液（在二噁烷中4 M，15 μL，60 μmol）進行類似程序以得到呈灰白色固體的(6S)-1'-[7-(2-氟苯基)-6-甲基-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基]-2-甲基-螺[4,6-二氫環戊[d]噁唑-5,4'-吡啶]-6-胺（2 mg，4.6 μmol）。LCMS m/z [M+H]⁺ = 433.2. ¹H NMR (400

MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.20 – 1.29 (m, 1 H), 1.64 – 1.82 (m, 3 H), 1.90 – 2.00 (m, 2 H), 2.15 (s, 3 H), 2.42 (s, 3 H), 3.40 – 3.50 (m, 1 H), 3.51 – 3.60 (m, 1H), 3.79 (s, 1 H), 4.18 – 4.34 (m, 2 H), 7.00 (t, *d*=2 Hz, 1 H), 7.32 – 7.40 (m, 2 H), 7.47 – 7.60 (m, 2 H), 7.85 (d, *J*=2 Hz, 1 H) 。 SHP2 IC₅₀ : 27 nM 。

實例S26.(5S)-1'-[7-(2-氟苯基)-3-(甲氧基甲基)-6-甲基-吡唑并[1,5-a]吡啉-4-基]螺[5,7-二氫環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-胺 (化合物225) 和 [4-[(5S)-5-胺基螺[5,7-二氫環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-1'-基]-7-(2-氟苯基)-6-甲基-吡唑并[1,5-a]吡啉-3-基] 甲醇 (化合物226)



【0718】 步驟a：如針對實例S4（化合物**31**）- 步驟a所述，使用**中間體D-48**（130 mg，0.24 mmol）和2-氟苯基硼酸（50 mg，0.36 mmol）進行類似程序以得到呈黃色固體的(R)-N-[(5S)-1'-[7-(2-氟苯基)-3-(羥基甲基)-6-甲基-吡唑并[1,5-a]吡啉-4-基]螺[5,7-二氫環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺（115 mg，0.20 mmol）。LCMS *m/z* [M+H]⁺ = 563.4。

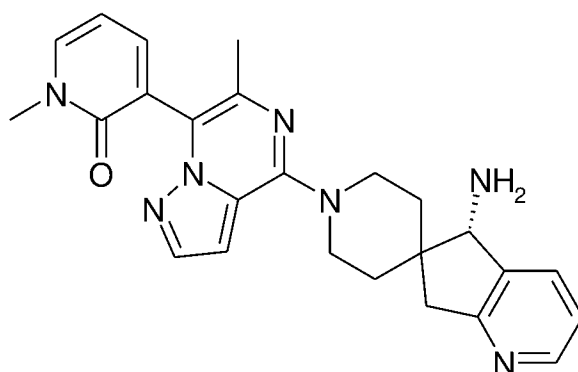
【0719】 步驟b：向(R)-N-[(5S)-1'-[7-(2-氟苯基)-3-(羥基甲基)-6-甲基-吡唑并[1,5-a]吡啉-4-基]螺[5,7-二氫環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺（110 mg，0.19 mmol）在甲醇（2 mL）中的混合物溶液中添加HCl溶液（在二噁烷中4 N，1 mL，4 mmol），然後將混合物在室溫下攪拌1.5 h。將混合物在

減壓下濃縮並且將殘餘物吸收到水和二氯甲烷中。用1 N NaOH水溶液將水相的pH值調節至11-12。將混合物在疏水筒柱上過濾（液/液萃取柱，Radleys®）並且將有機層在真空中濃縮。將殘餘物通過柱層析法純化（SiO₂，二氯甲烷/甲醇，含有10%濃NH₃（水溶液）= 95/5）以得到呈白色固體的(5S)-1'-[7-(2-氟苯基)-3-(甲氧基甲基)-6-甲基-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基]螺[5,7-二氫環戊[b]吡啶-6,4'-吡啶]-5-胺（36 mg，0.07 mmol）和呈白色固體的[4-[(5S)-5-胺基螺[5,7-二氫環戊[b]吡啶-6,4'-吡啶]-1'-基]-7-(2-氟苯基)-6-甲基-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基]甲醇（38 mg，0.08 mmol）。

【0720】 ((5S)-1'-[7-(2-氟苯基)-3-(甲氧基甲基)-6-甲基-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基]螺[5,7-二氫環戊[b]吡啶-6,4'-吡啶]-5-胺) (化合物225): LCMS *m/z* [M+H]⁺ = 473.3. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.27 (br d, *J* = 13 Hz, 1 H), 1.65 (br d, *J* = 13 Hz, 1 H), 1.87 - 2.14 (m, 2 H), 2.19 (s, 3 H), 2.77 (d, *J* = 16 Hz, 1 H), 3.04 - 3.35 (m, 5 H), 3.37 (s, 3 H), 3.68 - 3.85 (m, 2 H), 3.98 (s, 1 H), 4.59 - 4.71 (m, 2 H), 7.18 (dd, *J* = 8, 5 Hz, 1 H), 7.31 - 7.43 (m, 2 H), 7.48 - 7.64 (m, 2 H), 7.69 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.92 (s, 1 H), 8.33 (dd, *J* = 5, 1 Hz, 1 H)。 SHP2 IC₅₀ > 1000 nM。

【0721】 ([4-[(5S)-5-胺基螺[5,7-二氫環戊[b]吡啶-6,4'-吡啶]-1'-基]-7-(2-氟苯基)-6-甲基-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基]甲醇) (化合物226): LCMS *m/z* [M+H]⁺ = 459.3. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.27 (br d, *J* = 13 Hz, 1 H), 1.64 (br d, *J* = 13 Hz, 1 H), 1.89 - 2.09 (m, 4 H), 2.17 (s, 3 H), 2.76 (d, *J* = 16 Hz, 1 H), 3.04 - 3.22 (m, 4 H), 3.76 (m, 1 H), 3.97 (s, 1 H), 4.78 (d, *J* = 5 Hz, 2 H), 5.14 (t, *J* = 5 Hz, 1 H), 7.18 (dd, *J* = 8, 5 Hz, 1 H), 7.33 - 7.42 (m, 2 H), 7.49 - 7.62 (m, 2 H), 7.69 (dt, *J* = 8, 1 Hz, 1 H), 7.87 (s, 1 H), 8.32 (d, *J* = 5 Hz, 1 H)。 SHP2 IC₅₀ > 1000 nM。

實例S27.3-[4-[(5S)-5-胺基螺[5,7-二氫環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-1'-基]-6-甲基-吡啶并[1,5-a]吡啶-7-基]-1-甲基-吡啶-2-酮 (化合物227)



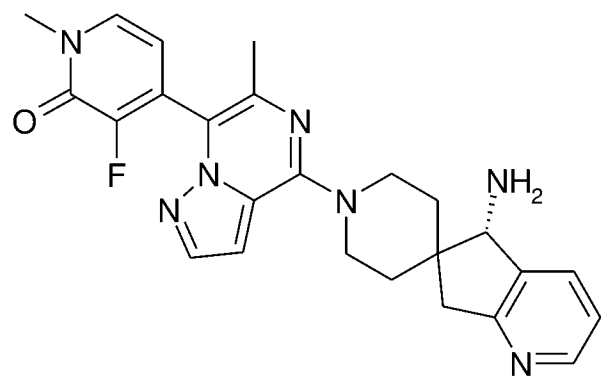
【0722】 步驟a：將3-溴-1-甲基-吡啶-2-酮（500 mg，2.52 mmol）、六丁基錫（1.8 mL，3.54 mmol）、四(三苯基膦)鈰（146 mg，0.13 mmol）在二噁烷（12 mL）中的混合物用Ar脫氣5 min並且然後在微波輻射下在150°C下加熱30 min。將反應混合物在真空下濃縮。將殘餘物通過柱層析法純化（SiO₂，環己烷/乙酸乙酯 = 95/5至1/1）以得到呈無色油狀物的1-甲基-3-三丁基甲錫烷基-吡啶-2-酮（541 mg，1.36 mmol）。

【0723】 步驟b：將1-甲基-3-三丁基甲錫烷基-吡啶-2-酮（541 mg，1.36 mmol）、(R)-N-[(5S)-1'-(7-溴-6-甲基-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)螺[5,7-二氫環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺（740 mg，1.36 mmol）、四(三苯基膦)鈰（78 mg，0.08 mmol）在二噁烷（7 mL）中的混合物用Ar脫氣5 min並且然後在110°C下加熱16 h。允許將反應混合物冷卻至室溫，添加乙酸乙酯並且將混合物通過GF/F濾紙過濾。將濾液用水洗滌並且然後用鹽水洗滌。將水層用混合物DCM/iPrOH 9/1萃取。將合併的有機層經Na₂SO₄乾燥，過濾並且在減壓下濃縮。將殘餘物通過柱層析法純化（SiO₂，二氯甲烷/MeOH，含有1%濃NH₃（水溶液） = 1/0至92/8）。將所獲得的固體在二氯甲烷/戊烷混合物中磨碎並且然後

過濾以得到呈黃色固體的(R)-2-甲基-N-[(5S)-1'-[6-甲基-7-(1-甲基-2-側氧基-3-吡啶基)吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基]螺[5,7-二氫環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-基]丙烷-2-亞磺醯胺 (186 mg, 0.34 mmol)。LCMS m/z [M+H]⁺ = 546.3。

【0724】 步驟c：如針對**實例S1** - 步驟b所述，使用(R)-2-甲基-N-[(5S)-1'-[6-甲基-7-(1-甲基-2-側氧基-3-吡啶基)吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基]螺[5,7-二氫環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-基]丙烷-2-亞磺醯胺 (186 mg, 0.34 mmol) 和HCl溶液 (在二噁烷中4 N, 0.5 mL, 2 mmol) 進行類似程序以得到呈黃色蠟狀物的3-[4-[(5S)-5-胺基螺[5,7-二氫環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-1'-基]-6-甲基-吡啶并[1,5-a]吡啶-7-基]-1-甲基-吡啶-2-酮 (95 mg, 0.21 mmol)。LCMS m/z [M+H]⁺ = 442.2。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.21 (br d, *J* = 13 Hz, 1 H), 1.60 (br d, *J* = 13 Hz, 1 H), 1.73 - 1.99 (m, 4 H), 2.13 (s, 3 H), 2.78 (br d, *J* = 16 Hz, 1 H), 3.14 (br d, *J* = 16 Hz, 1 H), 3.36 - 3.43 (m隱藏, 2 H), 3.50 (s, 3 H), 3.95 (s, 1 H), 4.28 - 4.41 (m, 2 H), 6.34 (t, *J* = 7 Hz, 1 H), 6.91 (d, *J* = 2 Hz, 1 H), 7.18 (t, *J* = 6 Hz, 1 H), 7.55 (dd, *J* = 7, 2 Hz, 1 H), 7.67 (d, *J* = 7 Hz, 1 H), 7.79 (d, *J* = 2 Hz, 1 H), 7.84 (dd, *J* = 7, 2 Hz, 1 H), 8.33 (d, *J* = 5 Hz, 1 H)。 SHP2 IC₅₀ > 1000 nM。

實例S28.4-[4-[(5S)-5-胺基螺[5,7-二氫環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-1'-基]-6-甲基-吡啶并[1,5-a]吡啶-7-基]-3-氟-1-甲基-吡啶-2-酮 (化合物228)



【0725】 步驟a：將4-溴-3-氟-1H-吡啶-2-酮 (352 mg, 1.83 mmol)、碳酸

第403頁，共 416 頁(發明說明書)

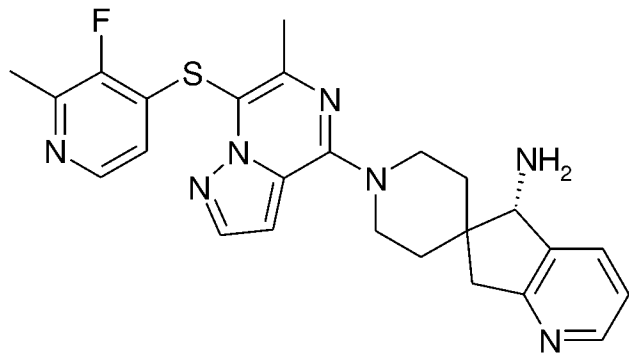
鉍 (740 mg, 2.75 mmol) 和碘甲烷 (0.17 mL, 2.75 mmol) 在二噁烷 (9.2 mL) 中的混合物在 80°C 下攪拌 16 h。允許將混合物冷卻至室溫並且然後過濾。添加水 (20 mL) 並且將水層用乙酸乙酯 (20 mL * 2) 萃取。將合併的有機層經 Na₂SO₄ 乾燥, 過濾並且在減壓下濃縮以得到 4-溴-3-氟-1-甲基-吡啶-2-酮 (393 mg, 粗品), 其不經進一步純化而使用。

【0726】 步驟b: 將 4-溴-3-氟-1-甲基-吡啶-2-酮 (393 mg, 粗品)、六丁基錫 (1.3 mL, 2.6 mmol)、四(三苯基膦)鈰 (109 mg, 0.09 mmol) 在二噁烷 (9.5 mL) 中的混合物用 Ar 脫氣 5 min 並且然後在微波輻射下在 150°C 下加熱 30 min。添加四(三苯基膦)鈰 (109 mg, 0.09 mmol) 並且將混合物在微波輻射下在 150°C 下加熱 30 min; 然後將此操作再重複一次。將反應混合物在減壓下濃縮並且將殘餘物通過柱層析法純化 (SiO₂, 環己烷/乙酸乙酯 1/0 至 1/1) 以得到呈無色油狀物的 3-氟-1-甲基-4-三丁基甲錫烷基-吡啶-2-酮 (326 mg, 0.78 mmol)。

【0727】 步驟c: 將 3-氟-1-甲基-4-三丁基甲錫烷基-吡啶-2-酮 (140 mg, 0.33 mmol)、(R)-N-[(5S)-1'-(7-溴-6-甲基-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)螺[5,7-二氫環戊[b]吡啶-6,4'-吡啶]-5-基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺 (183 mg, 0.33 mmol)、四(三苯基膦)鈰 (19 mg, 17 μmol) 和 CuI (26 mg, 0.14 mmol) 在二噁烷 (1.7 mL) 中的混合物用 Ar 脫氣 5 min 並且然後在 110°C 下攪拌 16 h。將反應混合物在真空下濃縮並且將殘餘物通過柱層析法純化 (SiO₂, 二氯甲烷/MeOH, 含有 1% 濃 NH₃ (水溶液) = 1/0 至 9/1) 以得到呈灰白色固體的 (R)-N-[(5S)-1'-[7-(3-氟-1-甲基-2-側氧基-4-吡啶基)-6-甲基-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基]螺[5,7-二氫環戊[b]吡啶-6,4'-吡啶]-5-基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺 (53 mg, 0.09 mmol)。LCMS m/z [M+H]⁺ = 564.3。

【0728】 步驟d：如針對實例S1 - 步驟b所述，使用(R)-N-[(5S)-1'-[7-(3-氟-1-甲基-2-側氧基-4-吡啶基)-6-甲基-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基]螺[5,7-二氫環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺（52 mg，0.09 mmol）和HCl溶液（在二噁烷中4 N，0.14 mL，0.55 mmol）進行類似程序以得到呈白色固體的4-[4-[(5S)-5-胺基螺[5,7-二氫環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-1'-基]-6-甲基-吡啶并[1,5-a]吡啶-7-基]-3-氟-1-甲基-吡啶-2-酮（33 mg，0.07 mmol）。LCMS m/z $[M+H]^+ = 460.0$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.22 (br d, $J = 14$ Hz, 1 H), 1.61 (br d, $J = 13$ Hz, 1 H), 1.76 - 1.96 (m, 4 H), 2.19 (s, 3 H), 2.79 (d, $J = 16$ Hz, 1 H), 3.15 (m, 1 H), 3.38 - 3.44 (m, 2 H), 3.57 (s, 3 H), 3.92 (s, 1 H), 4.37 - 4.47 (m, 2 H), 6.30 (t, $J = 6$ Hz, 1 H), 7.02 (d, $J = 2$ Hz, 1 H), 7.18 (dd, $J = 7, 5$ Hz, 1 H), 7.63 - 7.67 (m, 2 H), 7.89 (d, $J = 2$ Hz, 1 H), 8.32 (d, $J = 4$ Hz, 1 H)。SHP2 IC_{50} 是86 nM。

實例S29.(5S)-1'-[7-[(3-氟-2-甲基-4-吡啶基)硫烷基]-6-甲基-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基]螺[5,7-二氫環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-胺 (化合物229)



【0729】 步驟a：將4-溴-3-氟-2-甲基吡啶（500 mg，2.63 mmol）、DIEA（0.92 mL，5.28 mmol）、XantPhos（155 mg，0.27 mmol）、3-巰基丙酸2-乙基己酯（0.66 mL，2.9 mmol）和Pd₂(dba)₃（120 mg，0.13 mmol）在二噁烷（12 mL）中的混合物用Ar脫氣5 min並且然後在微波輻射下在110°C下加熱1 h。將反應混合物倒入水（50 mL）中並且然後用乙酸乙酯（50 mL * 3）萃取。將合併的有機

第405頁，共 416 頁(發明說明書)

相用鹽水 (3.00 L) 洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並且在真空下濃縮。將殘餘物通過柱層析法純化 (SiO_2 ，環己烷/乙酸乙酯 = 95/5 至 8/2) 以得到呈橙色油狀物的3-[(3-氟-2-甲基-4-吡啶基)硫烷基]丙酸2-乙基己酯 (730 mg, 2.23 mmol)。
LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 328.6$ 。

【0730】 步驟b：向3-[(3-氟-2-甲基-4-吡啶基)硫烷基]丙酸2-乙基己酯 (725 mg, 2.21 mmol) 在乙醇 (20 mL) 中的溶液中緩慢添加乙醇鈉溶液 (在乙醇中 21%, 1.7 mL, 4.6 mmol)。將混合物攪拌 45 min 並且然後添加 NH_4Cl 飽和水溶液 (6 mL)。將混合物攪拌 10 min 並且然後過濾。將濾液在真空下濃縮。將殘餘物吸收到乙醚中並且過濾以得到3-氟-2-甲基-吡啶-4-硫醇 (890 mg, 粗品) 連同銨鹽。產物不經進一步純化而使用。

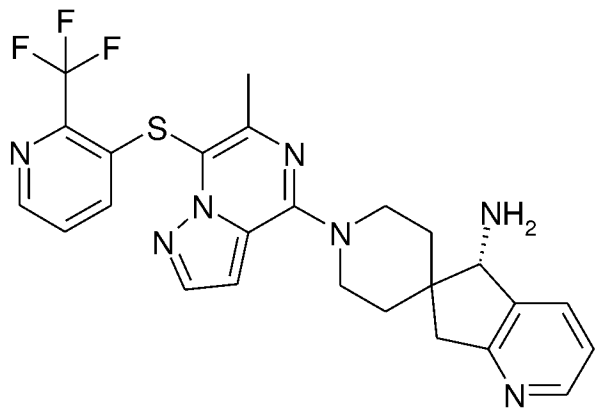
【0731】 步驟c：將中間體D-2 (100 mg, 0.24 mmol)、DIEA (0.17 mL, 0.98 mmol)、XantPhos (15 mg, 0.026 mmol)、3-氟-2-甲基-吡啶-4-硫醇 (70 mg, 先前獲得的粗品) 和 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (12 mg, 0.013 mmol) 在二噁烷 (2.5 mL) 中的混合物用Ar脫氣 5 min 並且然後在微波輻射下在 110°C 下加熱 45 min。添加XantPhos (15 mg, 0.026 mmol)、3-氟-2-甲基-吡啶-4-硫醇 (70 mg, 先前獲得的粗品) 和 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (12 mg, 0.013 mmol)，並且將反應混合物在微波輻射下在 110°C 下加熱 1 h。將反應混合物倒入水 (20 mL) 中並且然後用乙酸乙酯 (25 mL * 2) 萃取。將合併的有機相用鹽水 (25 mL) 洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並且在真空下濃縮。將殘餘物通過柱層析法純化 (SiO_2 ，二氯甲烷/甲醇 = 1/0 至 95/5) 以得到呈橙色固體的(5S)-1'-[7-[(3-氟-2-甲基-4-吡啶基)硫烷基]-6-甲基-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基]螺[5,7-二氫環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-胺 (21 mg, 44 μmol)。

LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 476.2$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.26 (br d, $J = 11$

第406頁，共 416 頁(發明說明書)

Hz, 1 H), 1.67 (m, 1 H), 1.79 - 1.97 (m, 2 H), 1.98 - 2.12 (m, 2 H), 2.45 (d, $J = 3$ Hz, 3 H), 2.49 (s, 3 H), 2.81 (d, $J = 16$ Hz, 1 H), 3.17 (d, $J = 16$ Hz, 1 H), 3.32 - 3.57 (m, 2 H), 3.95 (s, 1 H), 4.48 - 4.58 (m, 2 H), 6.34 (t, $J = 5$ Hz, 1 H), 7.13 (d, $J = 3$ Hz, 1 H), 7.19 (dd, $J = 7, 5$ Hz, 1 H), 7.67 (d, $J = 7$ Hz, 1 H), 7.91 (d, $J = 3$ Hz, 1 H), 7.95 (d, $J = 5$ Hz, 1 H), 8.33 (d, $J = 4$ Hz, 1 H)。SHP2 IC_{50} 是 14 nM。

實例S30.(5S)-1'-(6-甲基-7-((2-(三氟甲基)吡啶-3-基)硫代基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)-5,7-二氫螺[環戊[b]吡啶-6,4'-吡啶]-5-胺 (化合物230)

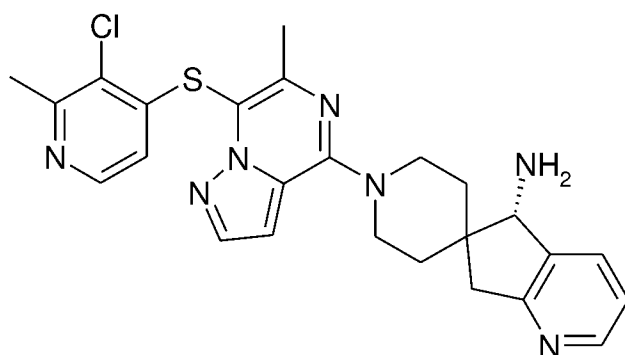


【0732】 步驟a：將中間體D-1 (115 mg, 0.22 mmol)、DIEA (0.08 mL, 0.46 mmol)、XantPhos (30 mg, 0.05 mmol)、2-(三氟甲基)吡啶-3-硫醇 (50 mg, 0.26 mmol) 和 $Pd_2(dba)_3$ (20 mg, 0.02 mmol) 在二噁烷 (2.5 mL) 中的混合物用 Ar 脫氣 5 min 並且然後在微波輻射下在 120°C 下加熱 45 min 兩次。添加 XantPhos (30 mg, 0.05 mmol)、2-(三氟甲基)吡啶-3-硫醇 (50 mg, 0.26 mmol) 和 $Pd_2(dba)_3$ (20 mg, 0.02 mmol)，並且將反應混合物在微波輻射下在 120°C 下加熱 45 min 兩次。添加 XantPhos (30 mg, 0.05 mmol)、2-(三氟甲基)吡啶-3-硫醇 (50 mg, 0.26 mmol) 和 $Pd_2(dba)_3$ (20 mg, 0.02 mmol)，並且將反應混合物在微波輻射下在 120°C 下加熱 45 min。將反應混合物倒入水 (25 mL) 中並且然後用乙酸乙酯 (25 mL * 2) 萃取。將合併的有機相用鹽水 (25 mL) 洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，

過濾並且在真空下濃縮。將殘餘物通過柱層析法純化(SiO₂ , 二氯甲烷/甲醇 = 1/0 至95/5) 以得到呈橙色固體的(R)-2-甲基-N-((S)-1'-(6-甲基-7-((2-(三氟甲基)吡啶-3-基)硫代基)吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)-5,7-二氫螺[環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-基)丙烷-2-亞磺醯胺 (55 mg , 0.09 mmol) 。

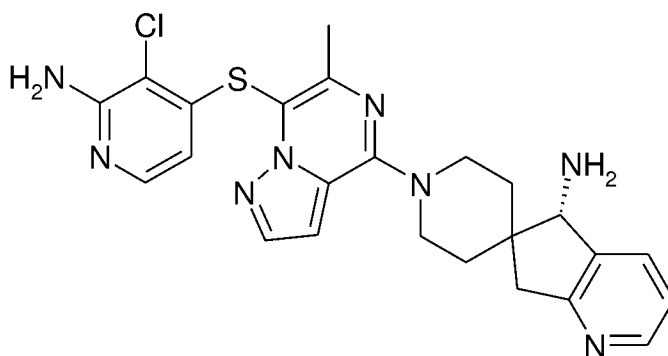
【0733】 步驟b：如針對**實例S1** - 步驟b所述，使用(R)-2-甲基-N-((S)-1'-(6-甲基-7-((2-(三氟甲基)吡啶-3-基)硫代基)吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)-5,7-二氫螺[環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-基)丙烷-2-亞磺醯胺 (55 mg , 0.09 mmol) 和HCl溶液 (在二噁烷中4 N , 0.25 mL , 1 mmol) 進行類似程序以得到呈橙色固體的(5S)-1'-(6-甲基-7-((2-(三氟甲基)吡啶-3-基)硫代基)吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)-5,7-二氫螺[環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-胺 (25 mg , 0.05 mmol) 。 LCMS m/z [M+H]⁺ = 512.3. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.26 (d, *J* = 13 Hz, 1 H), 1.66 (d, *J* = 13 Hz, 1 H), 1.78 - 1.94 (m, 2 H), 1.93 - 2.12 (m, 2 H), 2.52 (s hidden, 3 H), 2.81 (d, *J* = 16 Hz, 1 H), 3.17 (d, *J* = 16 Hz, 1 H), 3.37 - 3.54 (m, 2 H), 3.94 (s, 1 H), 4.48 - 4.60 (m, 2 H), 7.08 - 7.15 (m, 2 H), 7.19 (dd, *J* = 7, 5 Hz, 1 H), 7.43 (dd, *J* = 8, 5 Hz, 1 H), 7.67 (d, *J* = 7 Hz, 1 H), 7.90 (d, *J* = 2 Hz, 1 H), 8.33 (d, *J* = 4 Hz, 1 H), 8.47 (d, *J* = 4 Hz, 1 H) 。 SHP2 IC₅₀ 是15 nM 。

實例S31.(S)-1'-(7-((3-氯-2-甲基吡啶-4-基)硫代基)-6-甲基吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)-5,7-二氫螺[環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-胺 (化合物231)



【0734】 如針對**實例S30**（化合物**230**）所述，使用**中間體D-1**（150 mg，0.29 mmol）和3-氯-2-甲基吡啶-4-硫醇（70 mg，0.42 mmol）進行類似程序以得到呈白色固體的(S)-1'-[7-[(3-氯-2-甲基吡啶-4-基)硫代基]-6-甲基吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基]-5,7-二氫螺[環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-胺（5 mg，0.01 mmol）。LCMS m/z $[M+H]^+ = 492.2$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 1.26 (br d, $J = 14$ Hz, 1 H), 1.66 (br d, $J = 13$ Hz, 1 H), 1.79 - 1.95 (m, 2 H), 2.04 - 2.32 (m, 2 H), 2.47 (s, 3 H), 2.57 (s, 3 H), 2.82 (d, $J = 16$ Hz, 1 H), 3.17 (d, $J = 16$ Hz, 1 H), 3.43 - 3.55 (m, 2 H), 3.95 (s, 1 H), 4.54 (t, $J = 13$ Hz, 2 H), 6.24 (d, $J = 5$ Hz, 1 H), 7.14 (d, $J = 2$ Hz, 1 H), 7.19 (dd, $J = 7, 5$ Hz, 1 H), 7.68 (d, $J = 7$ Hz, 1 H), 7.90 (d, $J = 2$ Hz, 1 H), 8.02 (d, $J = 5$ Hz, 1 H), 8.34 (d, $J = 4$ Hz, 1 H)。SHP2 IC_{50} 是8 nM。

實例S32.(5S)-1'-[7-[(2-氨基-3-氯-4-吡啶基)硫烷基]-6-甲基-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基]螺[5,7-二氫環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-胺 (化合物**232**)



【0735】 **步驟a**：將**中間體D-1**（150 mg，0.29 mmol）、DIEA（0.15 mL，

0.87 mmol)、XantPhos (33.5 mg, 0.058 mmol)、2-胺基-3-氯-吡啶-4-硫醇 (51 mg, 0.32 mmol) 在二噁烷 (2.4 mL) 和NMP (0.8 mL) 的混合物中的混合物用Ar脫氣5 min並且然後添加Pd₂(dba)₃ (28 mg, 0.03 mmol) 並且將混合物在微波輻射下在120°C下加熱1.5 h。將反應混合物倒入水 (15 mL) 中並且然後用乙酸乙酯 (15 mL * 3) 萃取。將合併的有機相用鹽水 (15 mL) 洗滌，經無水Na₂SO₄ 乾燥，過濾並且在真空下濃縮。將殘餘物通過柱層析法純化 (SiO₂, 環己烷/EtOAc = 1/0至0/1, 然後是EtOAc/甲 醇 = 1/0至85/15) 以得到呈棕色固體的 (R)-N-[(5S)-1'-[7-[(2-胺基-3-氯-4-吡啶基)硫烷基]-6-甲基-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基]螺[5,7-二氫環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺 (124 mg, 0.21 mmol)。LCMS m/z [M+H]⁺ = 597.3。

【0736】 步驟b：如針對**實例S1**步驟b所述，使用(R)-N-[(5S)-1'-[7-[(2-胺基-3-氯-4-吡啶基)硫烷基]-6-甲基-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基]螺[5,7-二氫環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺 (123 mg, 0.21 mmol) 和HCl溶液 (在二噁烷中4 N, 0.3 mL, 1.2 mmol) 進行類似程序以得到呈米色固體的(5S)-1'-[7-[(2-胺基-3-氯-4-吡啶基)硫烷基]-6-甲基-吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基]螺[5,7-二氫環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-胺 (85 mg, 0.17 mmol)。LCMS m/z [M+H]⁺ = 493.0. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.24 (br d, *J* = 13 Hz, 1 H), 1.64 (br d, *J* = 13 Hz, 1 H), 1.75 - 2.02 (m, 4 H), 2.45 (s, 3 H), 2.80 (d, *J* = 16 Hz, 1 H), 3.16 (d, *J* = 16 Hz, 1 H), 3.39 - 3.55 (m, 2 H), 3.93 (s, 1 H), 4.45 - 4.59 (m, 2 H), 5.56 (d, *J* = 5 Hz, 1 H), 6.32 (s, 2 H), 7.11 (d, *J* = 3 Hz, 1 H), 7.18 (dd, *J* = 8, 5 Hz, 1 H), 7.53 (d, *J* = 5 Hz, 1 H), 7.66 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.90 (d, *J* = 3 Hz, 1 H), 8.32 (d, *J* = 4 Hz, 1 H)。SHP2 IC₅₀是4 nM。

生物實例

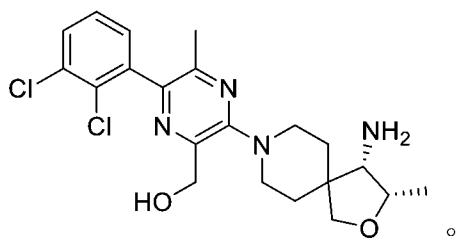
實例B1.SHP2磷酸酶測定

【0737】 使用人重組6His-Nterm(SEQ ID NO: 1)SHP2全長(Thr2-Arg593 , R&D system) 、NsC雙 磷 酸 化 活 化 肽 (NH₂-LN(pY)AQLWHA(PEG8)LTI(pY)ATIRRF-醯胺.乙酸酯 (SEQ ID NO: 2) , Thermofischer Scientific) 和作為替代磷酸酶底物的DiFMUP (Molecular Probes) 評價SHP2磷酸酶活性的抑制。所有反應均在室溫下在384孔黑色聚苯乙烯非結合板 (Corning) 中進行，所述板具有測定緩衝液 (臨時添加50 mM HEPES-NaOH pH 7.2 、 100 mM NaCl 、 0.5 mM EDTA 、 0.001% Brij35 ， 包含0.02% BSA和1 mM DTT) 。將SHP2與活化肽 (分別為0.2 nM和100 nM) 預培育至少10 min 。將10 μL 此混合物添加到已含有15 nL化合物 (1000-0.05 nM) 的測定板中。預培育30 min 後，通過添加在不含BSA (20 μM) 的測定緩衝液中的5 μL DiFMUP活化酶促反應。培育45 min後，通過添加15 μL過鈳酸鈉溶液 (100 μM) 停止反應。使用 Pherastar儀器 (BMG-LabTech) 分別在350 nm和450 nm的激發和發射波長下測量螢光訊號。由陽性對照和陰性對照在450 nm處的螢光訊號，使用下式計算抑制百分比 (I%) ：

$$I\% = \left(\frac{\text{最大訊號} - \text{樣品訊號}}{\text{最大訊號} - \text{對照最小訊號}} \right) \times 100$$

【0738】 陽性對照 (最大) ：對應於在預培育步驟中存在15 nL DMSO代替抑制劑的情況下獲得的最大螢光訊號。

【0739】 陰性對照 (最小) ：對應於在具有下示結構的1 μM RMC-4550的存在下獲得的最小訊號：



【0740】 然後使用4參數邏輯模型從10種濃度的測試化合物的劑量-反應曲線計算IC₅₀：

$$I\% = A + \frac{C}{1 + \exp(-B \times \log(X) - M)}$$

參數A和 (A+C) 是下限和上限，B是拐點處曲線的斜率，M參數是拐點處橫坐標的對數，並且X是化合物濃度。

【0741】 以上實例S1-S32和表2-10中提供了測試化合物的IC₅₀值，並且總結在下表11中。

表11.

化合物編號	SHP2 IC ₅₀ (nM)	化合物編號	SHP2 IC ₅₀ (nM)
1	6	2	6
3	3	4	7
5	3	6	8
7	13	8	6
9	43	10	11
11	23	12	14
13	7	14	40
15	20	16	42
17	39	18	132
19	102	20	115
21	58	22	11
23	10	24	11
25	6	26	23

27	16	28	15
29	38	30	17
31	13	32	6
33	> 1000	34	3
35	8	36	228
37	9	38	12
39	5	40	10
41	15	42	3
43	4	44	15
45	8	46	73
47	154	48	17
49	130	50	10
51	5	52	24
53	3	54	4
55	30	56	17
57	10	58	35
59	11	60	7
61	211	62	17
63	112	64	46
65	22	66	22
67	115	68	18
69	10	70	73
71	30	72	27
73	5	74	5
75	7	76	72
77	4	78	12
79	10	80	17
81	4	82	27
83	10	84	5
85	27	86	60
87	22	88	346

89	9	90	13
91	19	92	8
93	46	94	146
95	19	96	11
97	42	98	145
99	9	100	13
101	15	102	17
103	12	104	9
105	6	106	14
107	12	108	6
109	10	110	11
111	16	112	5
113	28	114	10
115	11	116	8
117	10	118	4
119	4	120	11
121	8	122	12
123	9	124	391
125	9	126	4
127	22	128	17
129	> 1000	130	60
131	13	132	34
133	21	134	4
135	12	136	383
137	6	138	4
139	4	140	7
141	853	142	26
143	39	144	17
145	> 1000	146	> 1000
147	> 1000	148	9
149	17	150	140
151	9	152	9

153	15	154	4
155	202	156	35
157	72	158	47
159	649	160	63
161	29	162	4
163	30	164	7
165	370	166	7
167	9	168	30
169	16	170	11
171	20	172	> 1000
173	15	174	5
175	4	176	6
177	27	178	14
179	18	180	39
181	5	182	23
183	3	184	11
185	7	186	2
187	250	188	7
189	4	190	31
191	16	192	2
193	3	194	5
195	4	196	83
197	7	198	437
199	14	200	44
201	3	202	26
203	6	204	55
205	11	206	12
207	16	208	3
209	21	210	> 1000
211	8	212	288
213	22	214	594
215	23	216	685
217	8	218	179
219	5	220	26

221	21	222	1
223	13	224	27
225	> 1000	226	> 1000
227	> 1000	228	86
229	14	230	15
231	8	232	4

【0742】 雖然本文中已經示出並且描述了本揭露的優選實施例，但是對本領域的普通技術人員而言應顯而易見的是這樣的實施例僅以舉例方式提供。在不偏離本揭露的情況下，許多變型、改變和替換將是本領域的技術人員能想到的。應理解，本文描述的本揭露實施例的不同替代方案可以用於實施本揭露。以下請求項旨在限定本揭露的範圍，並且在這些請求項及其等同物的範圍內的方法和結構涵蓋在其中。將本文引用的所有專利和科學文獻的公開內容均明確地通過引用以其整體併入本文。如果任何併入的材料與本揭露的明示內容不一致，則以明示內容為準。

```

<?xml version="1.0" encoding="UTF-8"?>
<!DOCTYPE ST26SequenceListing PUBLIC "-//WIPO//DTD Sequence Listing 1.3//EN"
"ST26SequenceListing_V1_3.dtd">
<ST26SequenceListing originalFreeTextLanguageCode="en"
nonEnglishFreeTextLanguageCode="zh" dtdVersion="V1_3" fileName="111441-seq.xml"
softwareName="WIPO Sequence" softwareVersion="2.2.0" productionDate="2023-03-
21">
  <ApplicationIdentification>
    <IPOfficeCode>TW</IPOfficeCode>
    <ApplicationNumberText>111148463</ApplicationNumberText>
    <FilingDate>2022-12-16</FilingDate>
  </ApplicationIdentification>
  <EarliestPriorityApplicationIdentification>
    <IPOfficeCode>US</IPOfficeCode>
    <ApplicationNumberText>63/291,012</ApplicationNumberText>
    <FilingDate>2021-12-17</FilingDate>
  </EarliestPriorityApplicationIdentification>
  <ApplicantName languageCode="zh">美商健臻公司</ApplicantName>
  <ApplicantNameLatin>GENZYME CORPORATION</ApplicantNameLatin>
  <InventionTitle languageCode="zh">做為SHP2抑制劑之吡啶并吡化合物
</InventionTitle>
  <SequenceTotalQuantity>2</SequenceTotalQuantity>
  <SequenceData sequenceIDNumber="1">
    <INSDSeq>
      <INSDSeq_length>6</INSDSeq_length>
      <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
      <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
      <INSDSeq_feature-table>
        <INSDFeature>
          <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
          <INSDFeature_location>1..6</INSDFeature_location>
          <INSDFeature_qual>
            <INSDQualifier>
              <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
              <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
            </INSDQualifier>
            <INSDQualifier id="q2">
              <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
              <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            </INSDQualifier>
          </INSDFeature>
        </INSDSeq_feature-table>
      </INSDSeq>
    </SequenceData>
  </ST26SequenceListing>

```

```

    <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>HHHHHH</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="2">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>19</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..19</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q4">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>MOD_RES</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>3</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q5">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>PHOSPHORYLATION</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>磷酸化</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

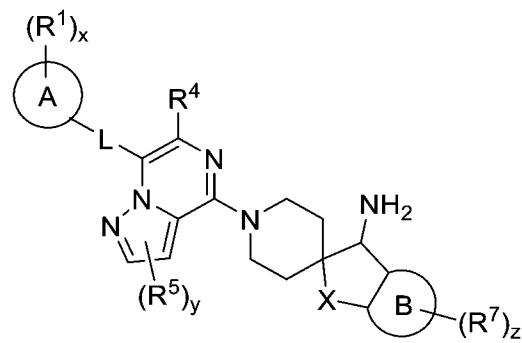
```



```
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>MOD_RES</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>13</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier id="q6">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>PHOSPHORYLATION</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>磷酸化</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>UNSURE</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>9..10</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier id="q7">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>PEG8 linker</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>PEG8連接子</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>LNYAQLWHALTIYATIRRF</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
</ST26SequenceListing>
```

【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種式 (I) 的化合物：



(I)

或其醫藥上可接受的鹽，其中：

環A 是C₃-C₆環烷基、苯基、5至6員雜環烷基、或5至6員雜芳基，其中所述雜環烷基和雜芳基含有1-3個選自N、O和S的雜原子；

每個R¹獨立地是鹵基、氰基、-NR^{2a}R^{2b}、C₁-C₆烷基、側氧基、羥基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆烷基-OH、C₁-C₆烷基-CN、-C(O)NR^{2a}R^{2b}、-C(O)(C₁-C₆ 烷基)、-CO₂H、-CO₂(C₁-C₆ 烷基)、-Si(R^a)(R^b)(R^c)、-P(O)(R^a)(R^b)、-OP(O)(R^a)(R^b)、C₃-C₆環烷基、苯基、5至6員雜環烷基、或5至6員雜芳基，其中所述雜環烷基和雜芳基含有1-3個選自N、O和S的雜原子；

或者兩個R¹基團與它們所附接的碳原子或雜原子一起形成稠合苯基、5至6員雜環烷基、或5至6員雜芳基，其各自任選地被1-4個R⁶基團取代，其中所稠合的雜環烷基和雜芳基含有1-3個選自N、O和S的雜原子；

R^a、R^b和R^c各自獨立地是羥基、C₁-C₆烷基、或C₁-C₆烷氧基；

R^{2a}和R^{2b}各自獨立地是H、C₁-C₆烷基、或C₃-C₆環烷基；

L 是鍵結、S、O、C(O)、或N(R^d)；

R^d 是H或C₁-C₆烷基；

X 是CR^{3a}R^{3b}、NR^{3a}、或O；

R^{3a}和R^{3b}獨立地是H或C₁-C₆烷基；

R⁴ 是H、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷基-OH、C₁-C₆鹵烷基、或-NH₂；

每個R⁵獨立地是鹵基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、-(C₁-C₆亞烷基)(C₁-C₆烷氧基)、或C₁-C₆烷基-OH；

環B 是稠合苯基或含有1-3個選自N、O和S的雜原子的5至6員雜芳基；

每個R⁶獨立地是C₁-C₆烷基、鹵基、或C₁-C₆鹵烷基；

每個R⁷獨立地是C₁-C₆烷基、鹵基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆烷基-OH、羥基、氰基、-Si(R^a)(R^b)(R^c)、-P(O)(R^a)(R^b)、-OP(O)(R^a)(R^b)、-NR^{2a}R^{2b}、或C₁-C₆鹵烷基；

x 是0-5；

y 是0-2；並且

z 是0-4；

其中所述化合物中的一個或多個氫原子任選地被氘替代。

【請求項2】 如請求項1所述的化合物或其醫藥上可接受的鹽，其中：

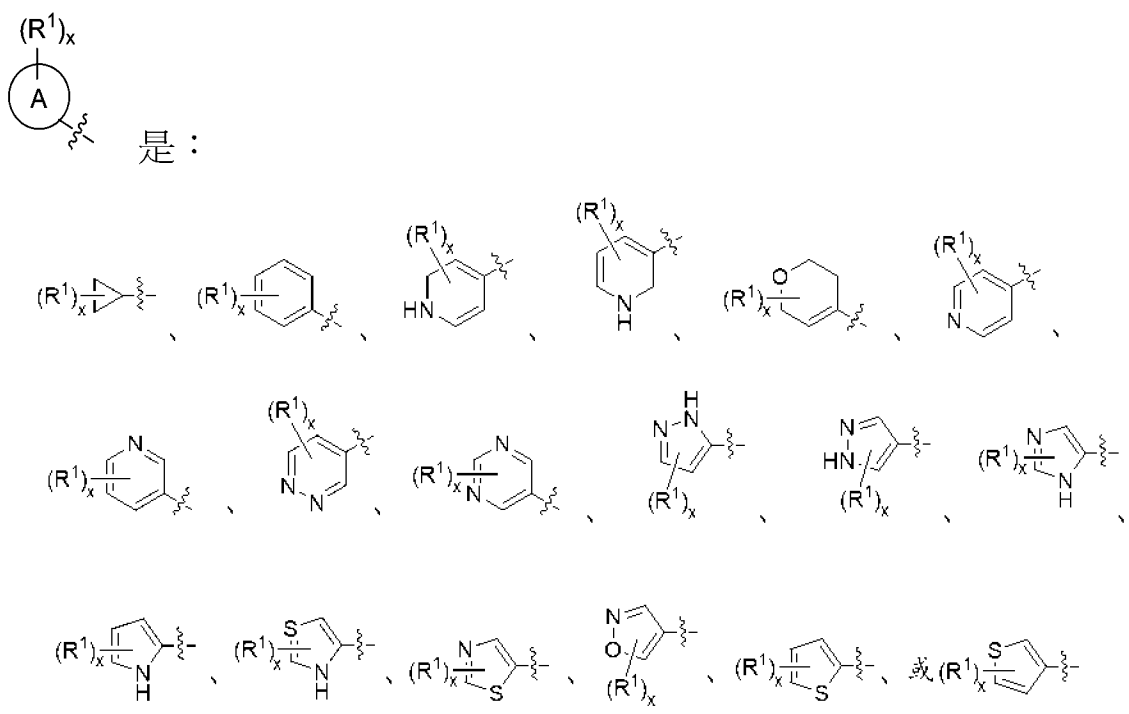
環A 是C₃-C₅環烷基、苯基、6員雜環烷基、或5至6員雜芳基，其中所述雜環烷基和雜芳基含有1-2個選自N、O和S的雜原子。

【請求項3】 如請求項1或2所述的化合物或其醫藥上可接受的鹽，其中

環A 是環丙基、苯基、二氫吡啶基、二氫吡喃基、吡啶基、嗒咭基、嘧啶基、吡唑基、咪唑基、吡咯基、噻唑基、異噻唑基、或噻吩基。

【請求項4】 如請求項1-3中任一項所述的化合物或其醫藥上可接受的鹽，其

中：



【請求項5】 如請求項1-4中任一項所述的化合物或其醫藥上可接受的鹽，其中：

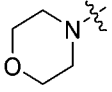
x 是0、1、2或3；

每個R¹當存在時獨立地是鹵基、氰基、-NR^{2a}R^{2b}、C₁-C₃烷基、側氧基、經基、C₁-C₃鹵烷基、C₁-C₃烷氧基、C₁-C₃烷基-OH、C₁-C₃烷基-CN、-C(O)NR^{2a}R^{2b}、-C(O)(C₁-C₃ 烷基)、-CO₂H、-CO₂(C₁-C₃ 烷基)、-Si(R^a)(R^b)(R^c)、-P(O)(R^a)(R^b)、-OP(O)(R^a)(R^b)、C₃-C₅環烷基、苯基、或6員雜環烷基，其中所述雜環烷基含有1-2個選自N和O的雜原子；或者兩個R¹基團與它們所附接的碳原子或雜原子一起形成稠合苯基、5至6員雜環烷基、或5至6員雜芳基，其各自任選地被1-2個R⁶基團取代，其中所稠合的雜環烷基和雜芳基含有1-2個選自N、O和S的雜原子；R^a、R^b和R^c各自獨立地是C₁-C₃烷基或C₁-C₃烷氧基；

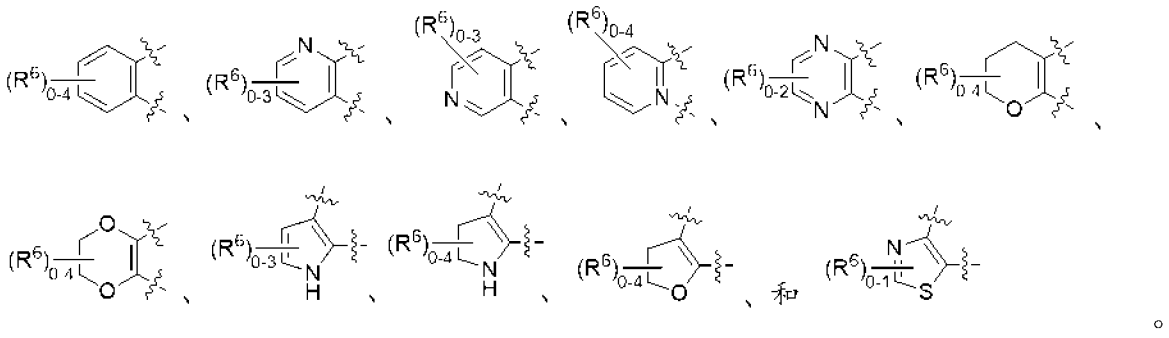
R^{2a}和R^{2b}各自獨立地是H、C₁-C₃烷基、或C₃-C₅環烷基；並且

每個R⁶獨立地是C₁-C₃烷基、鹵基、或C₁-C₃鹵烷基。

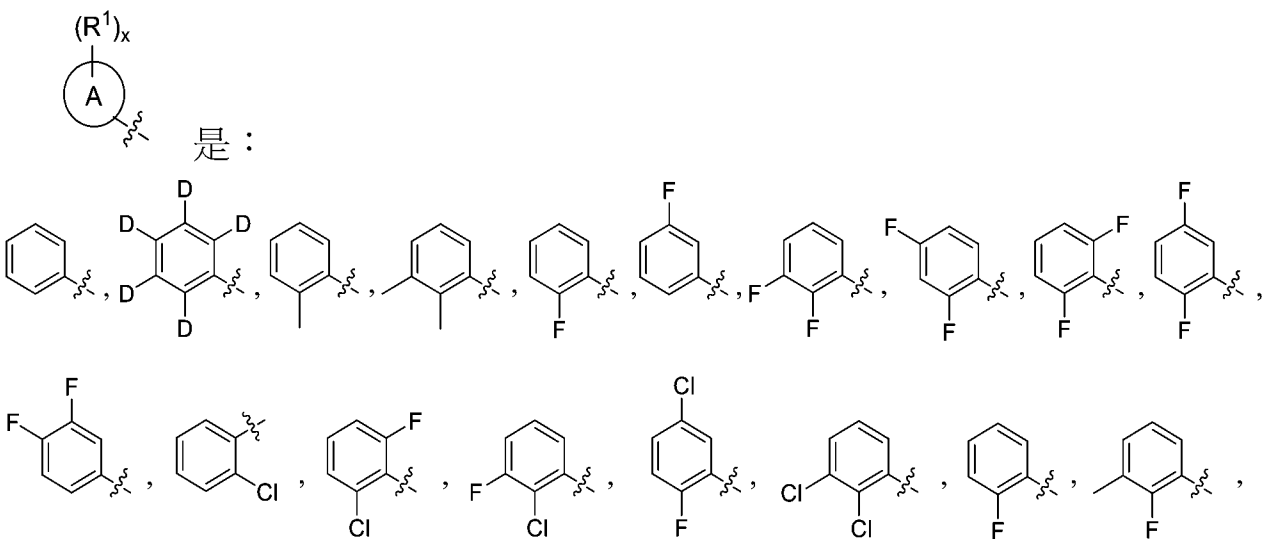
【請求項6】 如請求項1-5中任一項所述的化合物或其醫藥上可接受的鹽，其中：

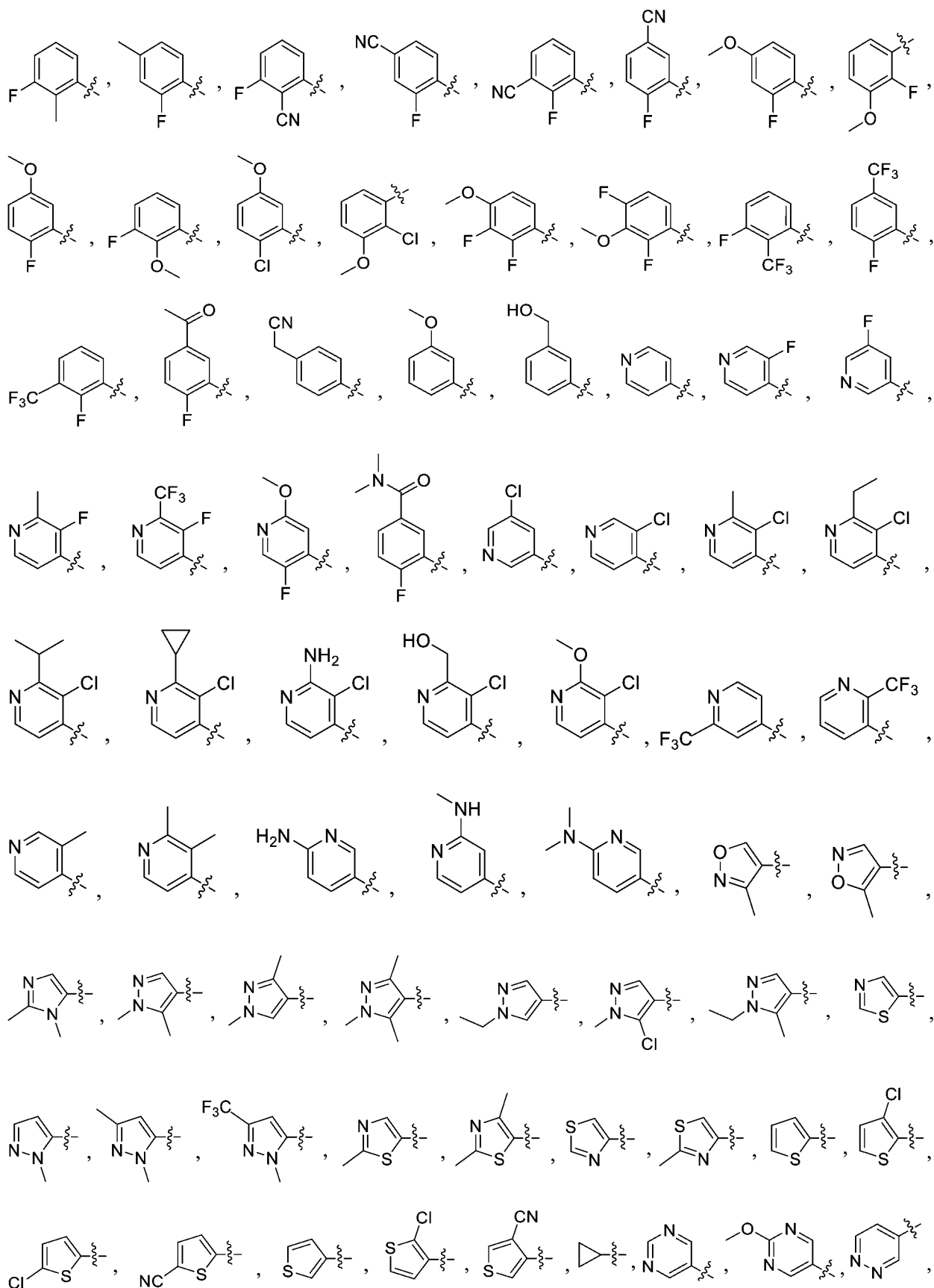
每個R¹當存在時獨立地是F、Cl、-CN、-CH₂CN、-NH₂、-N(H)CH₃、-N(CH₃)₂、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、側氧基、-CF₃、-OCH₃、-CH₂OH、-C(O)N(CH₃)₂、-C(O)CH₃、環丙基、或；

或者兩個R¹基團與它們所附接的碳原子或雜原子一起形成選自以下的稠合基團：



【請求項7】 如請求項1-6中任一項所述的化合物或其醫藥上可接受的鹽，其中：







1123095735-0

【請求項12】 如請求項11所述的化合物或其醫藥上可接受的鹽，其中：

R^4 是H、 CH_3 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2F$ 、或 $-CHF_2$ 。

【請求項13】 如請求項1-12中任一項所述的化合物或其醫藥上可接受的鹽，其中：

y 是0或1；

每個 R^5 當存在時獨立地是鹵基、 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 鹵烷基、 $-(C_1-C_3$ 亞烷基) $(C_1-C_3$ 烷氧基)、或 C_1-C_3 烷基-OH。

【請求項14】 如請求項13所述的化合物或其醫藥上可接受的鹽，其中：

每個 R^5 當存在時獨立地是Cl、F、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、或 $-CH_2OH$ 。

【請求項15】 如請求項1-14中任一項所述的化合物或其醫藥上可接受的鹽，其中：

環B 是稠合苯基或含有1-2個選自N、O和S的雜原子的5至6員雜芳基。

【請求項16】 如請求項15所述的化合物或其醫藥上可接受的鹽，其中：

環B 是稠合苯基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、噻吩基、或噁唑基。

【請求項17】 如請求項1-16中任一項所述的化合物或其醫藥上可接受的鹽，其中：

z 是0、1或2；

每個 R^7 當存在時獨立地是 C_1-C_3 烷基、鹵基、 C_1-C_3 烷氧基、 C_1-C_3 烷基-OH、
羥基、氰基、 $-Si(R^a)(R^b)(R^c)$ 、 $-P(O)(R^a)(R^b)$ 、 $-OP(O)(R^a)(R^b)$ 、 $-NR^{2a}R^{2b}$ 、
或 C_1-C_3 鹵烷基；

R^a 、 R^b 和 R^c 各自獨立地是羥基、 C_1-C_3 烷基、或 C_1-C_3 烷氧基；並且

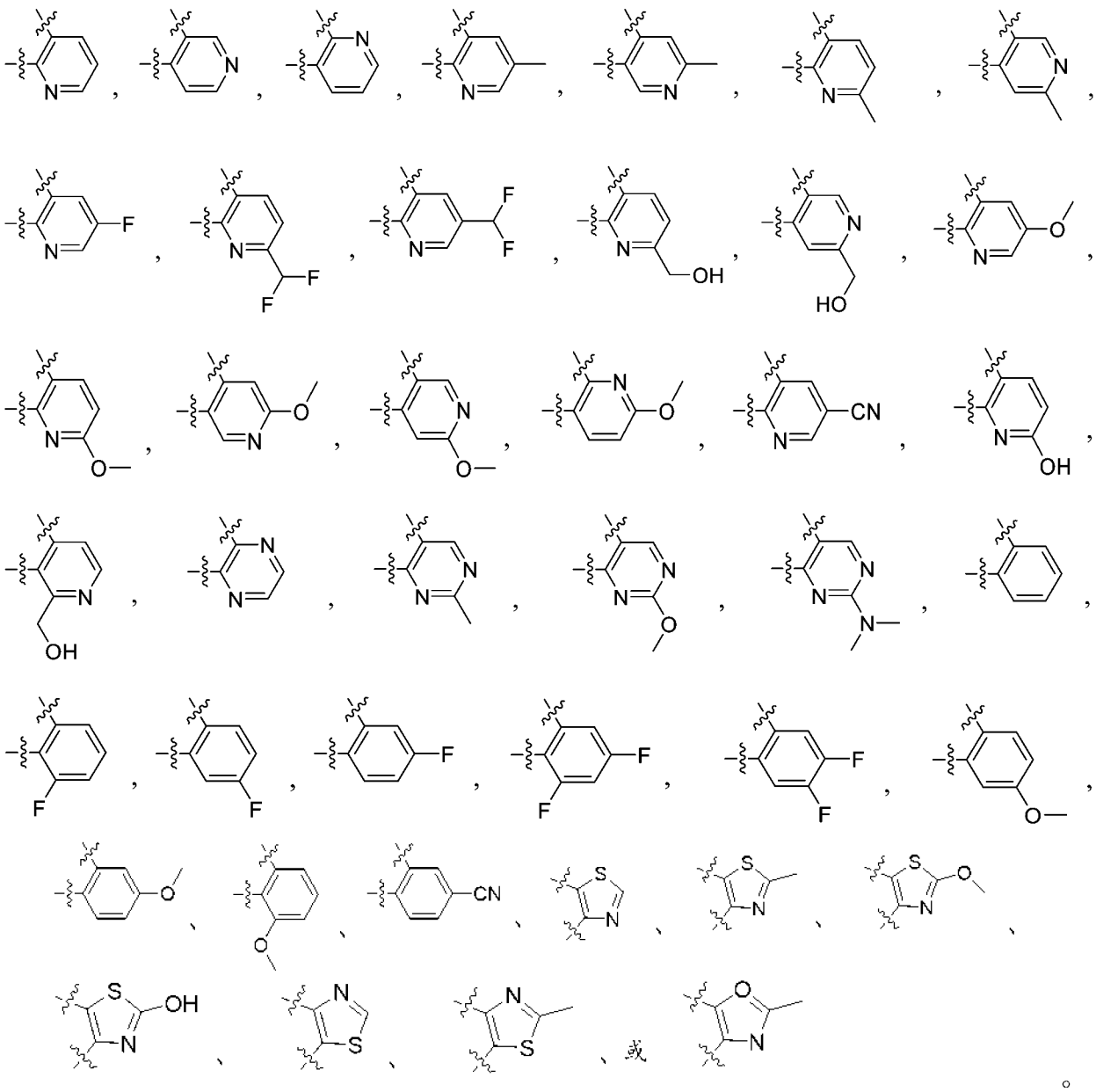
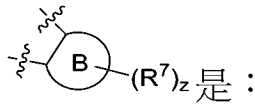
R^{2a} 和 R^{2b} 各自獨立地是H、 C_1-C_3 烷基、或 C_3-C_5 環烷基。

【請求項18】 如請求項17所述的化合物或其醫藥上可接受的鹽，其中：

每個R⁷當存在時獨立地是CH₃、F、-OCH₃、-CH₂OH、羥基、-CN、-N(CH₃)₂、
或-CHF₂。

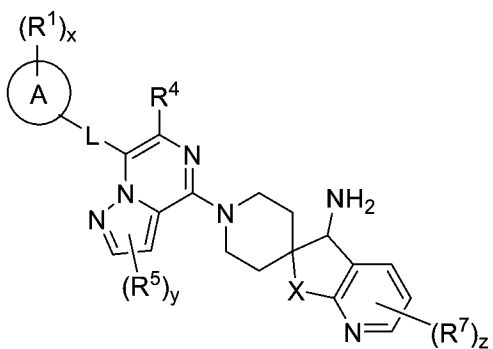
【請求項19】 如請求項1-18中任一項所述的化合物或其醫藥上可接受的鹽，

其中：

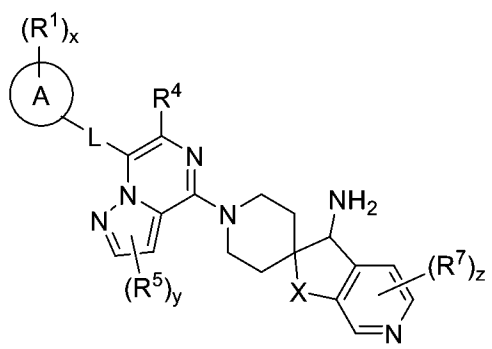


【請求項20】 如請求項1-19中任一項所述的化合物或其醫藥上可接受的鹽，

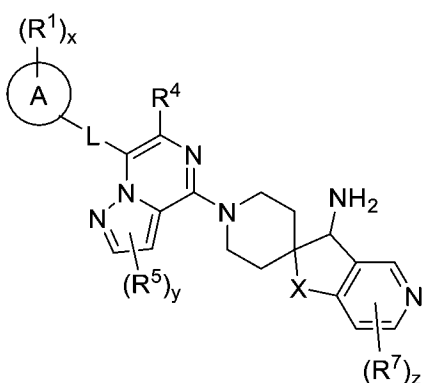
其中：所述化合物具有式 (IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IIId)、(IIIe) 或 (IIIf)：



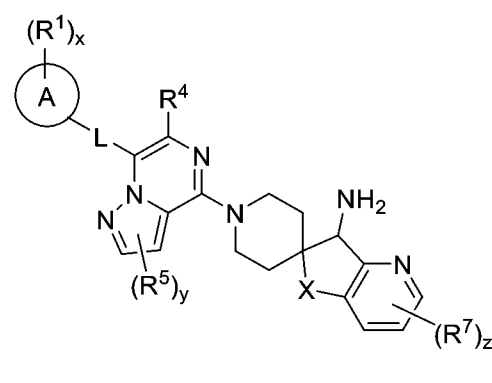
(IIa)



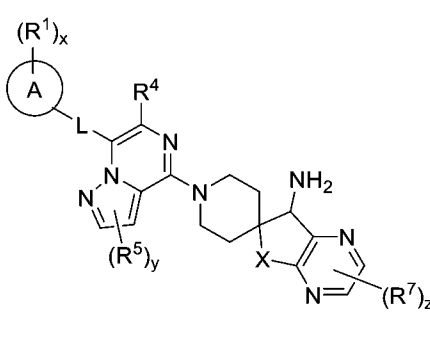
(IIb)



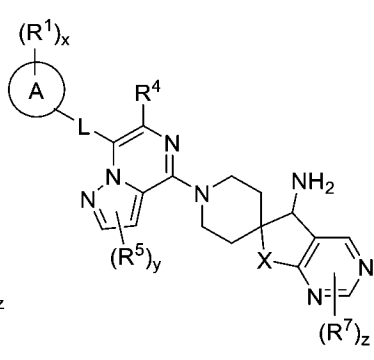
(IIc)



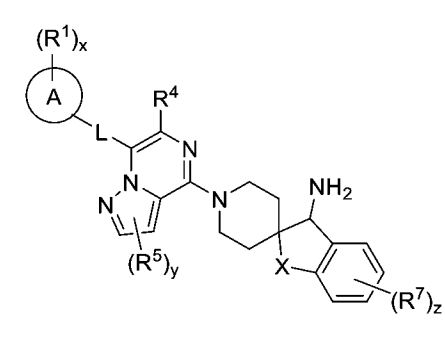
(IId)



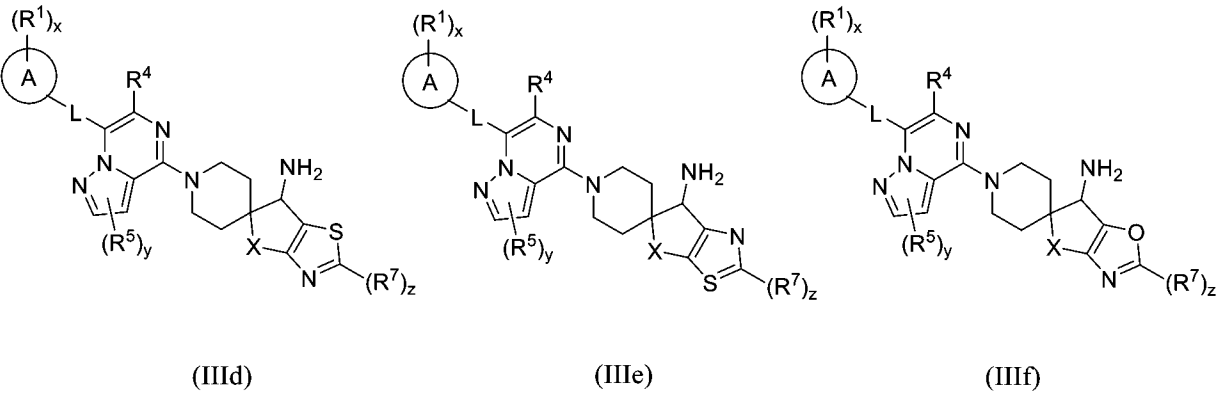
(IIIa)



(IIIb)

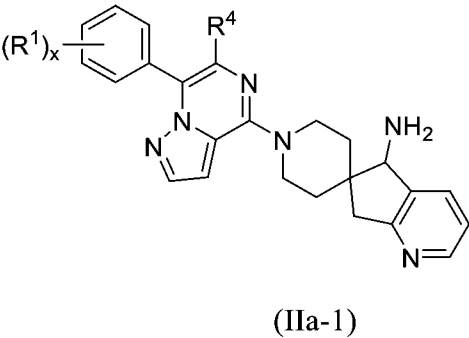


(IIIc)



。

【請求項21】 如請求項20所述的化合物或其醫藥上可接受的鹽，其中：所述化合物具有式 (IIa-1)：



【請求項22】 如請求項21所述的化合物或其醫藥上可接受的鹽，其中：

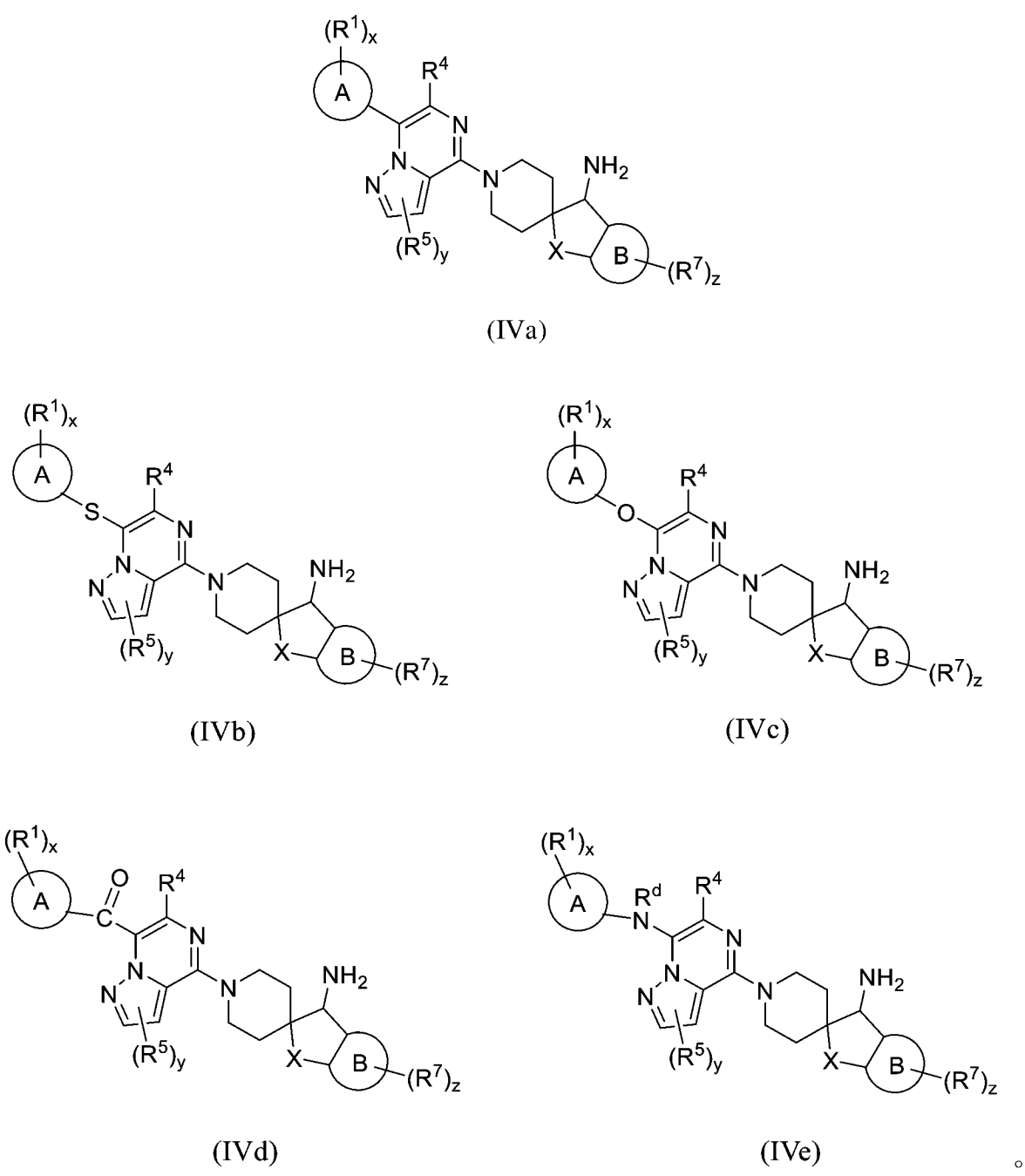
- x 是0、1或2；
- 每個R¹當存在時獨立地是鹵基；並且
- R⁴ 是C₁-C₆烷基。

【請求項23】 如請求項22所述的化合物或其醫藥上可接受的鹽，其中：

- x 是0或1；
- R¹當存在時是F；並且
- R⁴ 是-CH₃。

【請求項24】 如請求項1-19中任一項所述的化合物或其醫藥上可接受的鹽，

其中：所述化合物具有式 (IVa)、(IVb)、(IVc)、(IVd) 或 (IVe)：



【請求項25】 一種選自表1的化合物或其醫藥上可接受的鹽的化合物。

【請求項26】 一種醫藥組合物，包含如請求項1-25中任一項所述的化合物或其醫藥上可接受的鹽，以及醫藥上可接受的賦形劑。

【請求項27】 一種抑制SHP2的方法，包括使SHP2與有效量的如請求項1-25中任一項所述的化合物、或其醫藥上可接受的鹽、或如請求項26所述的醫藥組

合物接觸。

【請求項28】 一種治療有需要的個體的與SHP2調節相關的疾病的方法，包括向所述個體投予有效量的如請求項1-25中任一項所述的化合物或其醫藥上可接受的鹽或如請求項26所述的醫藥組合物。

【請求項29】 如請求項28所述的方法，其中所述疾病是努南症候群、豹紋症候群、少年性骨髓單核球白血病、神經母細胞瘤、黑色素瘤、急性骨髓性白血病、乳癌、肺癌、結腸癌或腦癌，任選地其中所述腦癌是膠質母細胞瘤。