



(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 202136241 A

(43)公開日：中華民國 110 (2021) 年 10 月 01 日

(21)申請案號：109145169

(22)申請日：中華民國 109 (2020) 年 12 月 18 日

(51)Int. Cl.：

C07D401/14 (2006.01)

C07D403/04 (2006.01)

C07D403/14 (2006.01)

C07D413/14 (2006.01)

C07D417/14 (2006.01)

C07D471/04 (2006.01)

C07D487/04 (2006.01)

C07D405/14 (2006.01)

A61K31/416 (2006.01)

A61K31/4439(2006.01)

A61K31/506 (2006.01)

A61K31/437 (2006.01)

A61K31/502 (2006.01)

A61K31/517 (2006.01)

A61K31/538 (2006.01)

A61K31/425 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2019/12/20

美國

62/951,400

2020/10/30

世界智慧財產權組織

PCT/CN2020/125425

(71)申請人：瑞士商諾華公司 (瑞士) NOVARTIS AG

(CH)

瑞士

(72)發明人：扣泰斯塔 席蒙娜 COTESTA, SIMONA (IT)；吉史帕奇 馬克 GERSPACHER,

MARC (CH)；萊柏蘭克 凱薩琳 LEBLANC, CATHERINE (FR)；洛提維斯 艾德

維 莉莉安 珍 LORTHIOIS, EDWIGE LILIANE JEANNE (FR)；劉波 LIU, BO

(CN)；馬曲爾 雷奈 MACHAUER, RAINER (DE)；馬 羅伯 MAH, ROBERT

(CA)；穆拉 克里斯托夫 MURA, CHRISTOPHE (FR)；萊戈利爾 巴斯可

RIGOLLIER, PASCAL (FR)；施耐德 納丁 SCHNEIDER, NADINE (DE)；史吐滋

史戴芬 STUTZ, STEFAN (CH)；維波 安卓 VAUPEL, ANDREA (DE)；華林

尼克拉斯 WARIN, NICOLAS (FR)；魏爾肯 雷納 WILCKEN, RAINER (DE)

(74)代理人：陳長文

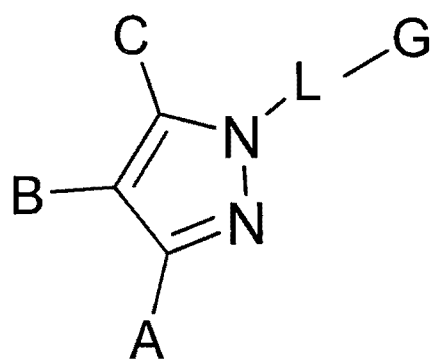
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：52 項 圖式數：4 共 328 頁

(54)名稱

用作抗癌劑的吡唑基衍生物

(57)摘要

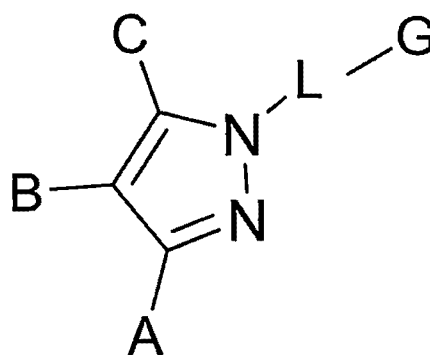
本發明提供了具有式(I)之化合物，或其立體異構物、或其阻轉異構物、或其藥學上可接受的鹽、或其立體異構物的藥學上可接受的鹽、或其阻轉異構物的藥學上可接受的鹽；



(I)

製備所述化合物的方法及其治療用途。本發明進一步提供了藥理活性劑的組合和包含所述化合物的藥物組成物。

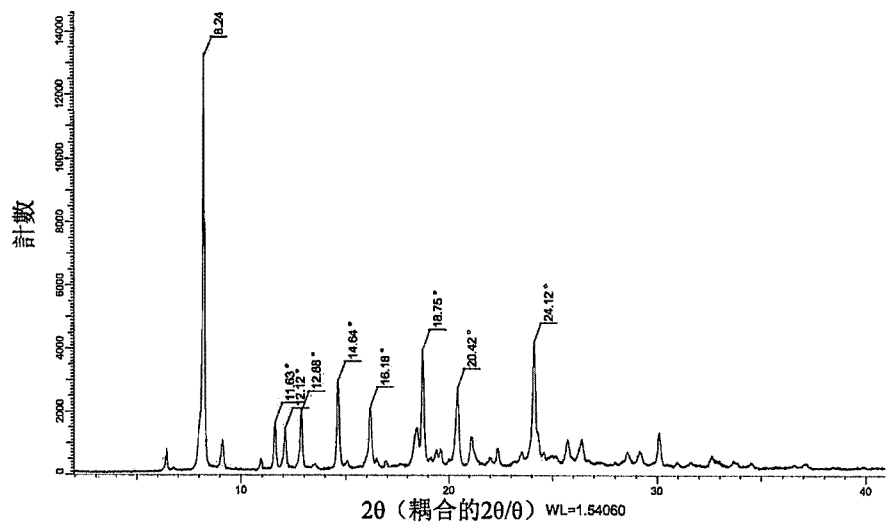
The present invention provides a compound of formula (I) or a stereoisomer thereof, or an atropisomer thereof, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of a stereoisomer thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of an atropisomer thereof;



(I)

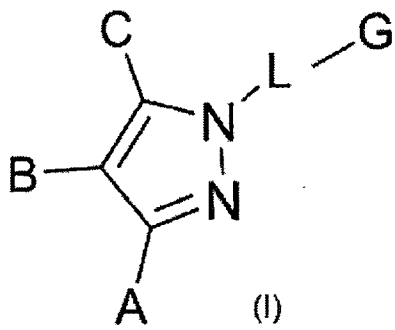
a method for manufacturing said compound, and its therapeutic uses. The present invention further provides a combination of pharmacologically active agents and a pharmaceutical composition comprising said compound.

指定代表圖：



【圖 1】

特徵化學式：



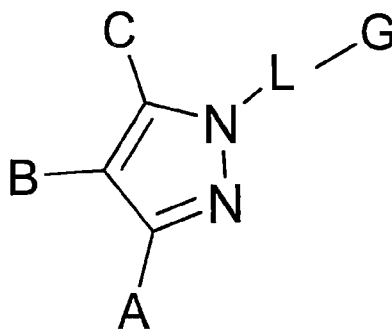
【發明摘要】

【中文發明名稱】 用作抗癌劑的吡唑基衍生物

【英文發明名稱】 Pyrazolyl derivatives useful as anti-cancer agents

【中文】

本發明提供了具有式 (I) 之化合物，或其立體異構物、或其阻轉異構物、或其藥學上可接受的鹽、或其立體異構物的藥學上可接受的鹽、或其阻轉異構物的藥學上可接受的鹽；

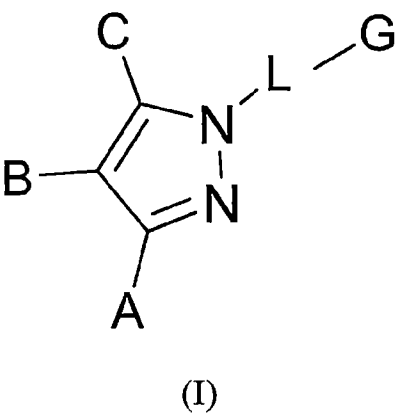


(I)

製備所述化合物的方法及其治療用途。本發明進一步提供了藥理活性劑的組合和包含所述化合物的藥物組成物。

【英文】

The present invention provides a compound of formula (I) or a stereoisomer thereof, or an atropisomer thereof, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of a stereoisomer thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of an atropisomer thereof;

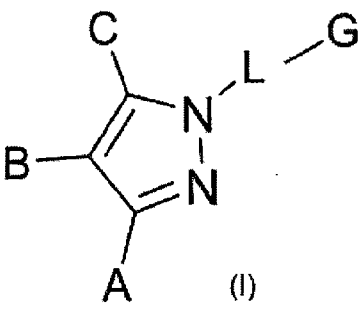


a method for manufacturing said compound, and its therapeutic uses. The present invention further provides a combination of pharmacologically active agents and a pharmaceutical composition comprising said compound.

【指定代表圖】 圖1

【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】 用作抗癌劑的吡唑基衍生物

【英文發明名稱】 Pyrazolyl derivatives useful as anti-cancer agents

序列表

【0001】 本申請含有已經以ASCII格式電子遞交的序列表並且該序列表特此藉由引用以其全文併入。創建於2020年12月1日的所述ASCII副本名稱為PAT058632-WO-PCT02_SL.txt並且大小為7,192位元組。

【技術領域】

【0002】 本發明提供吡唑基衍生物化合物；其用於抑制KRAS G12C、HRAS G12C或NRAS G12C並且特別是KRAS G12C的用途；使用所述化合物治療或預防疾病特別是癌症的方法；以及用於製備該等化合物的方法和中間體。本發明還提供了在治療癌症和如本文定義的特定癌症中使用的該等吡唑基衍生物化合物。

【先前技術】

【0003】 RAS 係充當分子 ON/OFF 開關的小 GTP 酶，當結合到 GTP/GDP 時分別採取活性/非活性狀態。響應生長因子，鳥嘌呤交換因子將 GDP 交換成 GTP，使 Ras 變為 ON 狀態。結合到 GTP 的 RAS 採取將效應子蛋白募集到質膜上的構象，從而激活傳訊級聯反應，從而導致細胞生長、增殖和存活。該等促癌信號非常短暫且受到嚴格控制。它們立即被 RAS 本身的 GTP 酶活性關閉，這

主要是由於被 GTP 酶活化蛋白 (GAP) 加速 100000 倍 (Bos JL 等人, Cell [細胞], 第 129 卷, 第 5 期, 2007 年 6 月 1 日, 第 865-877 頁)。相反, RAS 突變體對該等 GAP 不敏感, 這導致 RAS 突變體在 GTP 結合狀態下停留的時間更長, 並且根據其固有的水解速率將 GTP/GDP 循環轉移到 ON 狀態。

【0004】 這三個 RAS 基因構成了癌症中最常見的突變基因家族, 其中在約 25% 的人類腫瘤中發現 RAS 突變。在這三個旁系同源物中, KRAS 突變係最常見的 (占有所有 RAS 驅動的癌症的 85%), 而 NRAS 和 HRAS 突變的報導則較少 (分別為 12% 和 3%)。大多數 KRAS 突變發生在熱點殘基 G12、G13 和 Q61 處。KRAS G12C 突變約占有所有 KRAS 突變的 12%, 在肺癌患者 (約 13% 肺腺瘤癌 (LUAC))、約 3%-5% 結腸腺癌患者、較小比例的其他癌症類型患者以及約 20% 的 MYH 息肉病結直腸腺瘤患者中普遍存在 (COSMIC v80 數據庫; A. Aime' 等人; Cancer genet [癌症遺傳學] 2015, 208: 390-5)。

【0005】 患有 KRAS G12C 陽性實性瘤的患者僅使用現有療法進行治療效果不佳。當前尚無批准用於治療用途的 KRAS G12C、HRAS G12C 或 NRAS G12C 的抑制劑。

【0006】 因此, 仍然繼續需要開發用於治療癌症, 特別是表現 G12C 突變體 Ras 的癌症腫瘤的新選擇, 特別是用於治療 KRAS、HRAS 或 NRAS G12C 驅動的癌症的新選擇。更特別地, 對於治療 KRAS G12C 突變的癌症仍然有需求。

【0007】 先前已經描述了不可逆的 RAS G12C 抑制劑 (例如 WO 2014152588、WO 2017201161、WO 2018/217651 和 WO 2018119183)。

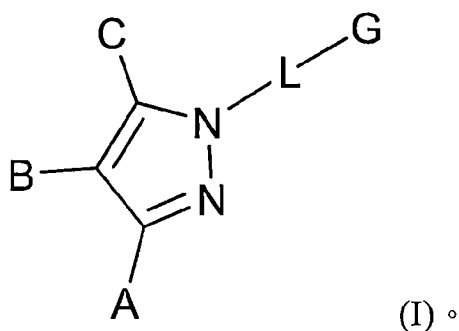
【發明內容】

【0008】 本發明中描述的化合物藉由與位置 12 處的半胱胺酸形成不可逆的共價鍵，選擇性地與 G12C 突變的 KRAS、HRAS 或 NRAS 蛋白反應並抑制 G12C 突變的 KRAS、HRAS 或 NRAS 蛋白。這將 RAS 突變蛋白鎖定在非活性狀態。該等化合物的不可逆結合會破壞 K-RAS 下游傳訊。本發明中所述之化合物可用於治療癌症，特別是治療以 KRAS、HRAS 或 NRAS G12C 突變為特徵的癌症，更特別是以 KRAS G12C 突變為特徵的癌症。

【0009】 本發明提供了化合物、其藥學上可接受的鹽、其藥物組成物，以及它們的組合。該化合物能夠選擇性地結合並抑制 KRAS、HRAS 或 NRAS 的 G12C 突變體，並且可以是有用於治療癌症，特別是治療以 KRAS HRAS 或 NRAS G12C 突變為特徵的癌症。本發明還提供了製備此類化合物和在此類化合物合成中有用的中間體的方法。

【0010】 本文描述了本發明的各種實施方式或方面。

【0011】 本文提供了如本文定義的具有式 (I) 之化合物，或其立體異構物、或其阻轉異構物、或其藥學上可接受的鹽、或其立體異構物的藥學上可接受的鹽、或其阻轉異構物的藥學上可接受的鹽，



【0012】 在另一個實施方式中，本發明提供了如本文定義的具有式 (I) 之化合物，或其阻轉異構物、或其藥學上可接受的鹽、或其阻轉異構物的藥學上可接受的鹽。

【0013】 在另一個實施方式中，本發明提供了如本文定義的具有式 (I) 之化合物（或具有子式 (Ia)、(Ib*)、(Ic*)、(Id*) 或 (Ie) 的化合物），或其阻轉異構物、或其藥學上可接受的鹽、或其阻轉異構物的藥學上可接受的鹽。

【0014】 在另一個實施方式中，本發明提供了如本文定義的具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽。

【0015】 在另一個實施方式中，本發明提供了如本文定義的具有式 (I) 之化合物（或具有子式 (Ia)、(Ib*)、(Ic*)、(Id*) 或 (Ie) 的化合物），或其藥學上可接受的鹽。

【0016】 在另一個實施方式中，本發明提供了包含具有式 (I) 之化合物（或具有其子式 (Ia)、(Ib*)、(Ic*)、(Id*) 或 (Ie) 之化合物）、或其立體異構物、或其阻轉異構物、或其藥學上可接受的鹽、或其立體異構物的藥學上可接受的鹽、或其阻轉異構物的藥學上可接受的鹽、和一種或多種藥學上可接受的載體的藥物組成物。

【0017】 在另一個實施方式中，本發明提供了包含具有式 (I) 之化合物（或具有其子式 (Ia)、(Ib*)、(Ic*)、(Id*) 或 (Ie) 之化合物），或治療有效量的具有式 (I) 之化合物（或具有其子式 (Ia)、(Ib*)、(Ic*)、(Id*) 或 (Ie) 之化合物）、或其立體異構物、或其阻轉異構物、或其藥學上可接受的鹽、或其立體異構物的藥學上可接受的鹽、或其阻轉異構物的藥學上可接受的鹽、和視需要一種或多種藥學上可接受的載體的藥物組成物。

【0018】 在另一個實施方式中，本發明提供了組合，特別是藥物組合，其包含具有式 (I) 之化合物（或具有其子式 (Ia)、(Ib*)、(Ic*)、(Id*) 或 (Ie) 之化合物）、或其立體異構物、或其阻轉異構物、或其藥學上可接受的鹽、或其立體異構物的藥學上可接受的鹽、或其阻轉異構物的藥學上可接受的鹽、和一種或多種治療活性劑。

【0019】 在另一個實施方式中，本發明提供了藥物組合，其包含具有式 (I) 之化合物（或具有其子式 (Ia)、(Ib*)、(Ic*)、(Id*) 或 (Ie) 之化合物）、或其阻轉異構物、或其藥學上可接受的鹽、或其阻轉異構物的藥學上可接受的鹽、和一種或多種治療活性劑。

【0020】 在另外的實施方式中，本發明關於有此需要的受試者中抑制 G12C突變的KRAS、HRAS或NRAS蛋白（例如，G12C突變的KRAS蛋白）的方法，其中該方法包括向該受試者投與如本文定義的治療有效量的具有式 (I) 之化合物或具有其子式 (Ia)、(Ib*)、(Ic*)、(Id*) 或 (Ie) 之化合物、或其立體異構物、或其阻轉異構物、或其藥學上可接受的鹽、或其立體異構物的藥學上可接受的鹽、或其阻轉異構物的藥學上可接受的鹽。

【0021】 在又另一個實施方式中，本發明關於在有需要的受試者中治療障礙或疾病的方法，其中該障礙或疾病選自癌症，例如肺癌（包括肺腺癌和非小細胞肺癌）、結腸直腸癌（包括結直腸腺癌）、胰臟癌（包括胰臟癌）、子宮癌（包括子宮內膜癌）、直腸癌（包括直腸腺癌）和其他實性瘤，並且其中該方法包括向患者投與治療有效量的如本文定義的具有式 (I) 之化合物或具有其子式 (Ia)、(Ib*)、(Ic*)、(Id*) 或 (Ie) 之化合物、或其立體異構物、或其阻轉異構物、或其藥學上可接受的鹽、或其立體異構物的藥學上可接受的鹽、或其阻轉異構物的藥學上可接受的鹽。

【0022】 在另一個實施方式中，本發明提供了用於製備本發明化合物的中間體化合物以及製備如本文定義的具有式 (I) 之化合物或具有其子式 (Ia)、(Ib*)、(Ic*)、(Id*) 或 (Ie) 之化合物、或其立體異構物、或其阻轉異構物的方法。

【圖式簡單說明】

【0023】 [圖1]說明了a(R)-1-(6-(4-(5-氯-6-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-甲基-3-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-1H-吡唑-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮(化合物X)的水合物(變型HA)之X射線粉末繞射圖。

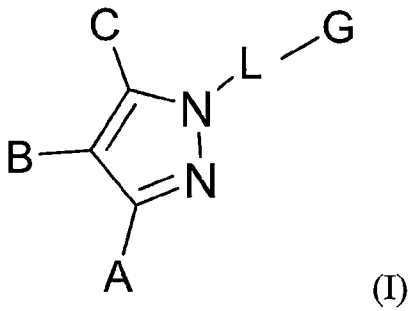
【0024】 [圖2]說明了a(R)-1-(6-(4-(5-氯-6-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-甲基-3-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-1H-吡唑-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮(化合物X)的異丙醇(IPA)溶劑化物之X射線粉末繞射圖。

【0025】 [圖3]說明了a(R)-1-(6-(4-(5-氯-6-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-甲基-3-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-1H-吡唑-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮(化合物X)的乙醇(EtOH)溶劑化物之X射線粉末繞射圖。

【0026】 [圖4]說明了a(R)-1-(6-(4-(5-氯-6-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-甲基-3-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-1H-吡唑-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮(化合物X)的丙二醇溶劑化物之X射線粉末繞射圖。

【實施方式】

【0027】 在第一方面，本發明提供了具有式(I)之化合物，



【0028】 A選自由以下組成之群組

(a) C₅-C₇環伸烷基，其係未經取代的或被一個或多個，較佳的是1、2或3個獨立地選自氟和C₁-C₄烷基的取代基取代；

(b) 5-7員不飽和雜環基，其含有一個碳-碳雙鍵和一個氧原子作為環成員，其中所述雜環基係未經取代的或被一個或多個，較佳的是1、2或3個獨立地選自氟和C₁-C₄-烷基的取代基取代，較佳的是被1、2或3個C₁-C₄-烷基取代；

(c) C₆-C₁₀芳基，其係未經取代的或被1、2或3個R^{A2}取代；

(d) 5-6員雜芳基環，其含有1、2或3個獨立地選自N、O和S的雜原子作為環成員，其中所述雜芳基環係未經取代的或在一個或多個（例如，1、2或3個）碳原子上被R^{A3}取代，並且其中當氮原子存在於該雜芳基環中時，該氮原子係未經取代的或被選自由以下組成之群組的取代基取代：C₁-C₄-烷基、-(CH₂)₁₋₂-C₃₋₄-環烷基、C₃-C₆-環烷基、羥基-C₁-C₄-烷基、氟-C₁-C₄-烷基、C₁-C₄-烷氧基-C₁-C₄-烷基、N(R⁹)(R¹⁰)-C₁-C₄-烷基、-SO₂-C₁-C₄-烷基、-SO₂-C₃₋₄-環烷基、-(CH₂)_p-Het^{py}、和-(CH₂)_p-N(R⁹)(R¹⁰)，（較佳的是其中所述取代基選自由以下組成之群組：氟-C₁-C₄-烷基、N(R⁹)(R¹⁰)-C₁-C₄-烷基、-SO₂-C₃₋₄-環烷基、或-(CH₂)₁₋₂-C₃₋₄-環烷基）；

(e) 8-10員雜芳基環，其含有1至3個獨立地選自氮、氧和硫的雜原子（例如，包含1至3個獨立地選自0-3個氮原子、0-1個氧原子和0-1個硫原子的雜原子）或8-10員部分飽和的雜二環，其在所述雜二環中含有1至3個獨立地選自0-3個氮原子、0-2個氧原子、0-1個硫原子和0-1個S(=O)₂基團的雜原子或雜原子團，其中該雜芳基環或雜二環係未經取代的或在碳原子上被1、2、3、4或5個R^{A4}取代，並且其中所述雜二環進一步視需要在碳原子上被側氧基取代並且其中當存在氮原子時，該氮原子係未經取代的或被取代基-(CO)-C₁-C₄-烷基或C₁-C₄-烷基取代，並且其中該C₁-C₄-烷基視需要被1或2個獨立地選自氟基、羥基、側氧基、氟、C₁-C₄-烷氧基、C₁-C₄-烷氧基-C₁-C₄-烷基-氧基、Het^b和NR⁹R¹⁰的取代基取代；並且

其中Het^b係4-或5-或6-員雜環，其包含1或2個獨立地選自N、O、S、SO和SO₂的雜原子或基團（較佳的是1個氧原子、或1個硫原子、或一個S(=O)或一個S(=O)₂基團、或1個氮原子和1個氧原子、或1-2個氮原子），其中所述雜環Het^b係未經

取代的或在碳原子上被一個或兩個獨立地選自以下的取代基取代：C₁-C₄-烷基、
羥基、氰基、氟、C₁-C₄-烷氧基-羥基-C₁-C₄-烷基、羥基-C₁-C₄-烷基、C₁-C₄-烷氧
基、氟-C₁-C₄-烷氧基和氟-C₁-C₄-烷基，並且其中所述雜環Het^b進一步視需要在碳
原子上被側氧基取代，並且其中當氮原子存在於Het^b中時，該氮原子視需要進一
步被C₁-C₄-烷基取代，該C₁-C₄-烷基視需要被1至3個獨立地選自氟、羥基和C₁-C₄-
烷氧基的取代基取代；

其中A藉由A上sp²雜化的碳原子與具有式 (I) 之化合物的其餘部分附接；

其中

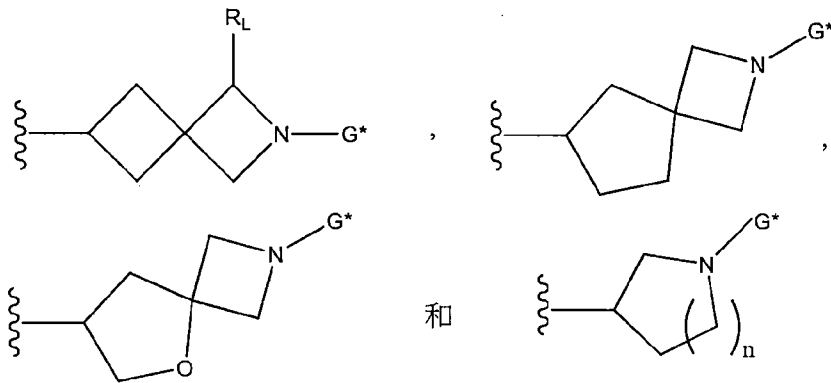
B選自由B¹和B²組成之群組，

其中B¹係C₆₋₁₀芳基，其係未經取代的或被1、2、3或4個R^{Ba}取代；

B²係6-13員雜芳基，其包含1、2或3個氮原子，其中B²係未經取代的或被1、
2、3或4個R^{Bb}取代；

C選自由以下組成之群組：氫、C₁-C₃烷基（較佳的是甲基）、C₃-C₅環烷基
（較佳的是環丙基）、氟-C₁-C₃烷基（較佳的是CHF₂或CF₃）、氰基、-CH₂-CN、
-CH(CN)-CH₃、-CH₂-OH、-CH(OH)-CH₃和鹵代；

【0029】 L選自由以下組成之群組：

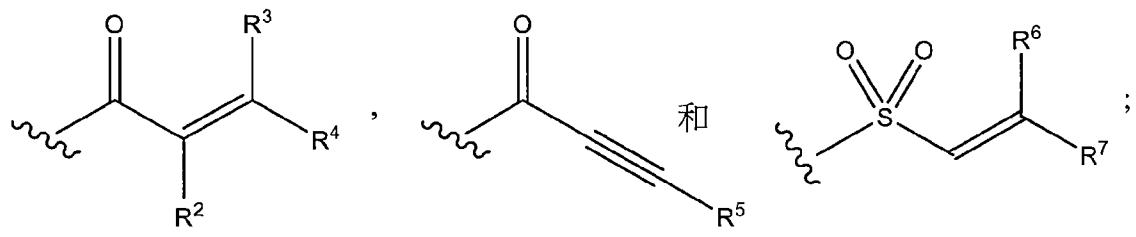


【0030】 其中n係1、2或3，

R_L選自氫、甲基、乙基、-CH₂-CN和-CH₂-OH，其中

G*代表與G的附接點；

【0031】 G選自由以下組成之群組：



【0032】 其中

R^2 選自氫、 C_1 - C_3 烷基、 $-C(O)$ - C_1 - C_3 -烷基、和氟；

R^3 係氫；

R^4 選自氫、甲基、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2-OCH_3$ 和 $-CH_2-N(CH_3)_2$ ；

R^5 選自氫和甲基；

R^6 係氫；

R^7 選自氫和甲基；

其中 R^{A2} 獨立地選自由以下組成之群組： NR^9R^{10} 、氰基、 $-(CH_2)_p-CN$ 、鹵代、 OH 、羥基- C_1 - C_4 -烷基、 $-(COOH)$ 、 $-(CH_2)_p-COOH$ 、 C_1 - C_4 -烷基、氟- C_1 - C_4 -烷基、 C_1 - C_4 -烷氧基、 C_1 - C_4 -烷氧基- C_1 - C_4 -烷基、 $N(R^9)(R^{10})$ - C_1 - C_4 -烷基、 $N(R^9)(R^{10})$ - C_1 - C_4 -烷基-氧基、 $N(R^9)(R^{10})$ - C_1 - C_4 -烷氧基、 C_1 - C_4 -烷基-羰基-氧基- C_1 - C_4 -烷基-氧基、羥基- C_1 - C_4 -烷基-氧基、 C_1 - C_4 -烷氧基- C_1 - C_4 -烷基-氧基、 C_1 - C_4 -烷氧基- C_1 - C_4 -烷基-氧基- C_1 - C_4 -烷基、 $-SO_2$ - C_1 - C_4 -烷基、 $-SO_2$ - C_{3-4} -環烷基、 $-(CH_2)_{1-2}$ - C_{3-4} -環烷基、 Het^{py} 、 $-(CH_2)_p-Het^{py}$ 、 $-C(=O)-NR^9R^{10}$ 、 $-(CH_2)_p-C(=O)NR^9R^{10}$ 、（較佳的是選自由以下組成之群組： NR^9R^{10} 、氰基、 C_1 - C_4 -烷基、氟、氟- C_1 - C_4 -烷基、 C_1 - C_4 -烷氧基、 C_1 - C_4 -烷氧基- C_1 - C_4 -烷基-氧基、羥基- C_1 - C_4 -烷基、羥基- C_1 - C_4 -烷基-氧基、 Het^{py} 、 $-(CH_2)_p-Het^{py}$ 和 $-C(=O)-NR^9R^{10}$ ）；

其中 R^{A3} 獨立地選自由以下組成之群組：側氧基、 NR^9R^{10} 、氰基、 $-(CH_2)_p-CN$ 、鹵代、 OH 、羥基- C_1 - C_4 -烷基、 $-(COOH)$ 、 $-(CH_2)_p-COOH$ 、 C_1 - C_4 -烷基、氟- C_1 - C_4 -烷基、 C_1 - C_4 -烷氧基、 C_1 - C_4 -烷氧基- C_1 - C_4 -烷基、 $N(R^9)(R^{10})$ - C_1 - C_4 -

烷基、 $N(R^9)(R^{10})-C_1-C_4$ -烷基-氧基、 $N(R^9)(R^{10})-C_1-C_4$ -烷氧基、 C_1-C_4 -烷基-羰基-氧基- C_1-C_4 -烷基-氧基、羥基- C_1-C_4 -烷基-氧基、 C_1-C_4 -烷氧基- C_1-C_4 -烷基-氧基、 C_1-C_4 -烷氧基- C_1-C_4 -烷基-氧基- C_1-C_4 -烷基、 $-SO_2-C_1-C_4$ -烷基、 $-SO_2-C_{3-4}$ -環烷基、 $-(CH_2)_{1-2}-C_{3-4}$ -環烷基、 Het^{py} 、 $-(CH_2)_p-Het^{py}$ 、 $-C(=O)-NR^9R^{10}$ 、 $-(CH_2)_p-C(=O)NR^9R^{10}$ 、 $(CH_2)_p-NR^9R^{10}$ （較佳的是選自由以下組成之群組： NR^9R^{10} 、氰基、 C_1-C_4 -烷基、氟、氟- C_1-C_4 -烷基、 C_1-C_4 -烷氧基、 C_1-C_4 -烷氧基- C_1-C_4 -烷基-氧基、 Het^{py} 和 $-(CH_2)_p-Het^{py}$ ）；

其中 R^{A4} 獨立地選自由以下組成之群組：氰基、 CO_2H 、鹵代、 C_1-C_4 -烷基、氟- C_1-C_4 -烷基、羥基、羥基- C_1-C_4 -烷基、羥基- C_1-C_4 -烷基-氧基、 C_1-C_4 -烷氧基、 C_1-C_4 -烷氧基- C_1-C_4 -烷基、 C_1-C_4 -烷氧基- C_1-C_4 -烷基-氧基、 NR^9R^{10} 、 $(N(R^9)(R^{10})-C_1-C_4$ -烷基、 $(N(R^9)(R^{10})-C_1-C_4$ -烷基-氧基、 $-(CO)-C_1-C_4$ -烷基、和 $R^9R^{10}N-C_1-C_4$ -烷基-氧基- $(CO)-C_1-C_4$ -烷基；

其中

p 係1或2或3；

R^9 選自氫和 C_1-C_4 -烷基；

R^{10} 選自由以下組成之群組：氫、 C_1-C_4 -烷基、羥基- C_1-C_4 -烷基、 C_1-C_4 -烷氧基- C_1-C_4 -烷基和二- C_1-C_4 -烷基-胺基- C_1-C_4 -烷基；

Het^{py} 係4-、5-、6-或7-員飽和雜環，其包含一個或兩個獨立地選自O、N（例如吡咯啉-1-基、雜氮環丁烷-1-基、咪啉-1-基）和S的雜原子，或包含S-氧化物（SO）或S-二氧化物（ SO_2 ）基團，並且其中所述雜環在一個碳原子上視需要被側氧基取代的，並且其中所述雜環視需要進一步在一個或多個碳原子上被1、2或3個獨立地選自以下的取代基取代： C_1-C_4 -烷氧基（較佳的是甲氧基）、鹵代（較佳的是氟）、 C_1-C_4 -烷基、羥基- C_1-C_4 -烷基、和氟- C_1-C_4 -烷基，並且其中如

果在該雜環中存在氮原子，則該氮原子視需要進一步被 R^{10} （較佳的是 C_1-C_4 -烷基（例如甲基））取代；

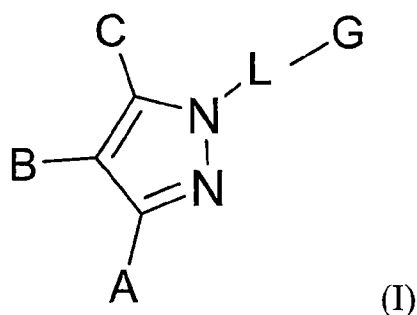
或Het^{py}係5-或6-員雜芳基環（較佳的是1,2,4-三唑-1-基或吡唑-1-基），其包含1、2或3個氮原子並且其中所述雜芳基環視需要被一個或多個（例如，1、2或3個）獨立地選自以下的取代基取代： NR^9R^{10} 、 $-C(=O)-NR^9R^{10}$ 、鹵代、 C_1-C_4 -烷基、羥基- C_1-C_4 -烷基、氟- C_1-C_4 -烷基、氰基、OH、和 C_1-C_4 -烷氧基；

每個 R^{Ba} 獨立地選自由以下組成之群組：羥基、 NH_2 、 C_1-C_4 -烷基和鹵代；

每個 R^{Bb} 獨立地選自由以下組成之群組： C_1-C_4 -烷基（較佳的是甲基）、環丙基、氟- C_1-C_3 -烷基（較佳的是 CHF_2 或 CF_3 ）、氰基、鹵代（較佳的是氟或氯）、 NH_2 和 C_1-C_3 -烷氧基（較佳的是甲氧基）、

或其立體異構物、或其阻轉異構物、或其藥學上可接受的鹽、或其立體異構物的藥學上可接受的鹽、或其阻轉異構物的藥學上可接受的鹽。

【0033】 在第二方面，本發明提供了具有式 (I) 之化合物，



【0034】 A選自由以下組成之群組

(a) C_5-C_7 -環伸烷基，其係未經取代的或被一個或多個，較佳的是1、2或3個獨立地選自氟和 C_1-C_4 -烷基的取代基取代；

(b) 5-7員不飽和雜環基，其含有一個碳-碳雙鍵和一個氧原子作為環成員，其中所述雜環基係未經取代的或被一個或多個，較佳的是1、2或3個獨立地選自氟和 C_1-C_4 -烷基的取代基取代，較佳的是被1、2或3個 C_1-C_4 -烷基取代；

(c) C_6-C_{10} 芳基，其係未經取代的或被1、2或3個 R^{A2} 取代；

(d) 5-6員雜芳基環，其含有1、2或3個獨立地選自N、O和S的雜原子作為環成員，其中所述雜芳基環係未經取代的或在一個或多個（例如，1、2或3個）碳原子上被 R^{A3} 取代，並且其中當氮原子存在於所述雜芳基環中時，該氮原子係未經取代的或被選自由以下組成之群組的取代基取代： C_1-C_4 -烷基、 $-(CH_2)_{1-2}-C_{3-4}$ -環烷基、 C_3-C_6 -環烷基、羥基- C_1-C_4 -烷基、氟- C_1-C_4 -烷基、 C_1-C_4 -烷氧基- C_1-C_4 -烷基、 $N(R^9)(R^{10})-C_1-C_4$ -烷基、 $-SO_2-C_1-C_4$ -烷基、 $-SO_2-C_{3-4}$ -環烷基、 $-(CH_2)_p-Het^{PY}$ 、和 $-(CH_2)_p-N(R^9)(R^{10})$ ，（較佳的是其中所述取代基選自由以下組成之群組：氟- C_1-C_4 -烷基、 $N(R^9)(R^{10})-C_1-C_4$ -烷基、 $-SO_2-C_{3-4}$ -環烷基、或 $-(CH_2)_{1-2}-C_{3-4}$ -環烷基）；

(e) 8-10員雜芳基環，其含有1、2或3個氮原子，或8-10員部分飽和的雜二環，其在所述雜二環中含有1至3個獨立地選自0-3個氮原子、0-2個氧原子、0-1個硫原子和0-1個 $S(=O)_2$ 基團的雜原子或雜原子團，其中所述雜芳基環或雜二環係未經取代的或在碳原子上被1、2、3、4或5個 R^{A4} 取代，並且其中所述雜二環進一步視需要在碳原子上被側氧基取代並且其中當存在氮原子時，該氮原子係未經取代的或被取代基 $-(CO)-C_1-C_4$ -烷基或 C_1-C_4 -烷基取代，並且其中該 C_1-C_4 -烷基視需要被1或2個獨立地選自氰基、羥基、側氧基、氟、 C_1-C_4 -烷氧基、 C_1-C_4 -烷氧基- C_1-C_4 -烷基-氧基、 Het^b 和 NR^9R^{10} 的取代基取代；並且

其中 Het^b 係4-或5-或6-員雜環，其包含1或2個獨立地選自N、O、S、SO和 SO_2 的雜原子或基團（較佳的是1個氧原子、或1個硫原子、或一個 $S(=O)$ 或一個 $S(=O)_2$ 基團、或1個氮原子和1個氧原子、或1-2個氮原子），其中所述雜環 Het^b 係未經取代的或在碳原子上被一個或兩個獨立地選自以下的取代基取代： C_1-C_4 -烷基、羥基、氰基、氟、 C_1-C_4 -烷氧基-羥基- C_1-C_4 -烷基、羥基- C_1-C_4 -烷基、 C_1-C_4 -烷氧基、氟- C_1-C_4 -烷氧基和氟- C_1-C_4 -烷基，並且其中所述雜環 Het^b 進一步視需要在碳原子上被側氧基取代，並且其中當氮原子存在於 Het^b 中時，該氮原子視需要進一

步被C₁-C₄-烷基取代，該C₁-C₄-烷基視需要被1至3個獨立地選自氟、羥基和C₁-C₄-烷氧基的取代基取代；

其中A藉由A上sp²雜化的碳原子與具有式 (I) 之化合物的其餘部分附接；

其中

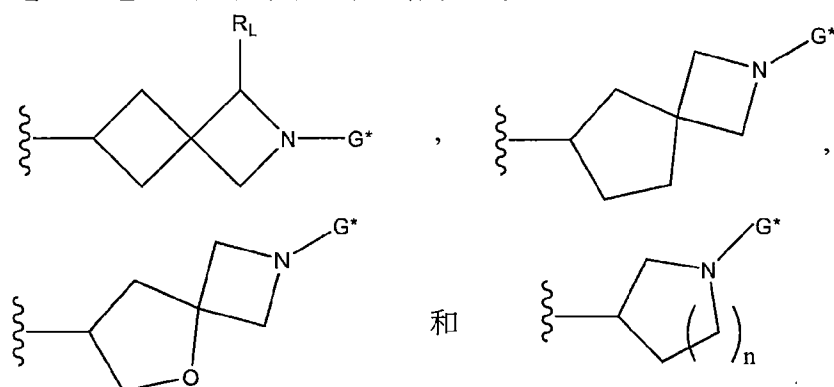
B選自由B¹和B²組成之群組，

其中B¹係C₆₋₁₀芳基，其係未經取代的或被1、2、3或4個R^{Ba}取代；

B²係6-13員雜芳基，其包含1、2或3個氮原子，其中B²係未經取代的或被1、2、3或4個R^{Bb}取代；

C選自由以下組成之群組：氫、C₁-C₃烷基（較佳的是甲基）、C₃-C₅環烷基（較佳的是環丙基）、氟-C₁-C₃烷基（較佳的是CHF₂或CF₃）、氰基、-CH₂-CN、-CH(CN)-CH₃、-CH₂-OH、-CH(OH)-CH₃和鹵代；

【0035】 L選自由以下組成之群組：

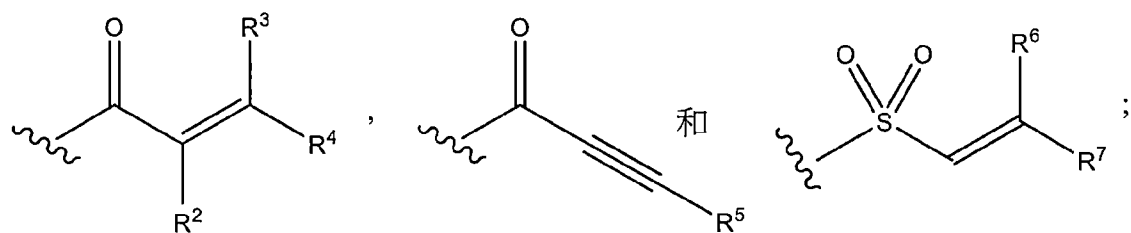


【0036】 其中n係1、2或3，

R_L選自氫、甲基、乙基、-CH₂-CN和-CH₂-OH，其中

G*代表與G的附接點；

【0037】 G選自由以下組成之群組：



【0038】 其中

R²選自氫、C₁-C₃烷基、-C(O)-C₁-C₃-烷基、和氟；

R³係氫；

R⁴選自氫、甲基、-CH₂F、-CH₂-OCH₃和-CH₂-N(CH₃)₂；

R⁵選自氫和甲基；

R⁶係氫；

R⁷選自氫和甲基；

其中R^{A2}獨立地選自由以下組成之群組：NR⁹R¹⁰、氰基、-(CH₂)_p-CN、鹵代、OH、羥基-C₁-C₄-烷基、-(COOH)、-(CH₂)_p-COOH、C₁-C₄-烷基、氟-C₁-C₄-烷基、C₁-C₄-烷氧基、C₁-C₄-烷氧基-C₁-C₄-烷基、N(R⁹)(R¹⁰)-C₁-C₄-烷基、N(R⁹)(R¹⁰)-C₁-C₄-烷基-氧基、N(R⁹)(R¹⁰)-C₁-C₄-烷氧基、C₁-C₄-烷基-羰基-氧基-C₁-C₄-烷基-氧基、羥基-C₁-C₄-烷基-氧基、C₁-C₄-烷氧基-C₁-C₄-烷基-氧基、C₁-C₄-烷氧基-C₁-C₄-烷基-氧基-C₁-C₄-烷基、-SO₂-C₁-C₄-烷基、-SO₂-C₃₋₄-環烷基、-(CH₂)₁₋₂-C₃₋₄-環烷基、Het^{py}、-(CH₂)_p-Het^{py}、-C(=O)-NR⁹R¹⁰、-(CH₂)_p-C(=O)NR⁹R¹⁰、（較佳的是選自由以下組成之群組：NR⁹R¹⁰、氰基、C₁-C₄-烷基、氟、氟-C₁-C₄-烷基、C₁-C₄-烷氧基、C₁-C₄-烷氧基-C₁-C₄-烷基-氧基、羥基-C₁-C₄-烷基、羥基-C₁-C₄-烷基-氧基、Het^{py}、-(CH₂)_p-Het^{py}和-C(=O)-NR⁹R¹⁰）；

其中R^{A3}獨立地選自由以下組成之群組：側氧基、NR⁹R¹⁰、氰基、-(CH₂)_p-CN、鹵代、OH、羥基-C₁-C₄-烷基、-(COOH)、-(CH₂)_p-COOH、C₁-C₄-烷基、氟-C₁-C₄-烷基、C₁-C₄-烷氧基、C₁-C₄-烷氧基-C₁-C₄-烷基、N(R⁹)(R¹⁰)-C₁-C₄-烷基、N(R⁹)(R¹⁰)-C₁-C₄-烷基-氧基、N(R⁹)(R¹⁰)-C₁-C₄-烷氧基、C₁-C₄-烷基-羰基-

氧基-C₁-C₄-烷基-氧基、羥基-C₁-C₄-烷基-氧基、C₁-C₄-烷氧基-C₁-C₄-烷基-氧基、C₁-C₄-烷氧基-C₁-C₄-烷基-氧基-C₁-C₄-烷基、-SO₂-C₁-C₄-烷基、-SO₂-C₃₋₄-環烷基、-(CH₂)₁₋₂-C₃₋₄-環烷基、Het^{py}、-(CH₂)_p-Het^{py}、-C(=O)-NR⁹R¹⁰、-(CH₂)_p-C(=O)NR⁹R¹⁰、(CH₂)_p-NR⁹R¹⁰（較佳的是選自由以下組成之群組：NR⁹R¹⁰、氰基、C₁-C₄-烷基、氟、氟-C₁-C₄-烷基、C₁-C₄-烷氧基、C₁-C₄-烷氧基-C₁-C₄-烷基-氧基、Het^{py}和-(CH₂)_p-Het^{py}）；

其中R^{A4}獨立地選自由以下組成之群組：氰基、CO₂H、鹵代、C₁-C₄-烷基、氟-C₁-C₄-烷基、羥基、羥基-C₁-C₄-烷基、羥基-C₁-C₄-烷基-氧基、C₁-C₄-烷氧基、C₁-C₄-烷氧基-C₁-C₄-烷基、C₁-C₄-烷氧基-C₁-C₄-烷基-氧基、NR⁹R¹⁰、(N(R⁹)(R¹⁰)-C₁-C₄-烷基、(N(R⁹)(R¹⁰)-C₁-C₄-烷基-氧基、-(CO)-C₁-C₄-烷基、和R⁹R¹⁰N-C₁-C₄-烷基-氧基-(CO)-C₁-C₄-烷基；

其中

p係1或2或3；

R⁹選自氫和C₁-C₄-烷基；

R¹⁰選自由以下組成之群組：氫、C₁-C₄-烷基、羥基-C₁-C₄-烷基、C₁-C₄-烷氧基-C₁-C₄-烷基和二-C₁-C₄-烷基-胺基-C₁-C₄-烷基；

Het^{py}係4-、5-、6-或7-員飽和雜環，其包含一個或兩個獨立地選自O、N（例如吡咯啉-1-基、雜氮環丁烷-1-基、咪啉-1-基）和S的雜原子，或包含S-氧化物（SO）或S-二氧化物（SO₂）基團，並且其中所述雜環在一個碳原子上視需要被側氧基取代的，並且其中所述雜環視需要進一步在一個或多個碳原子上被1、2或3個獨立地選自以下的取代基取代：C₁-C₄-烷氧基（較佳的是甲氧基）、鹵代（較佳的是氟）、C₁-C₄-烷基、羥基-C₁-C₄-烷基、和氟-C₁-C₄-烷基，並且其中如果在該雜環中存在氮原子，則該氮原子視需要進一步被R¹⁰（較佳的是C₁-C₄-烷基（例如甲基））取代；

或Het^{py}係5-或6-員雜芳基環（較佳的是1,2,4-三唑-1-基或吡唑-1-基），其包含1、2或3個氮原子並且其中所述雜芳基環視需要被一個或多個（例如，1、2或3個）獨立地選自以下的取代基取代： NR^9R^{10} 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、鹵代、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷基、羥基- $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷基、氟- $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷基、氰基、OH、和 $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷氧基；

每個 R^{Ba} 獨立地選自由以下組成之群組：羥基、 NH_2 、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷基和鹵代；

每個 R^{Bb} 獨立地選自由以下組成之群組： $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷基（較佳的是甲基）、環丙基、氟- $\text{C}_1\text{-C}_3$ -烷基（較佳的是 CHF_2 或 CF_3 ）、氰基、鹵代（較佳的是氟或氯）、 NH_2 和 $\text{C}_1\text{-C}_3$ -烷氧基（較佳的是甲氧基）、

或其立體異構物、或其阻轉異構物、或其藥學上可接受的鹽、或其立體異構物的藥學上可接受的鹽、或其阻轉異構物的藥學上可接受的鹽。

【0039】 當在本說明書中提及術語「較佳的是」情況下，其他發明實施方式尤其涉具有式 (I) 之化合物、或其立體異構物、或其阻轉異構物、或其藥學上可接受的鹽、或其立體異構物的藥學上可接受的鹽、或其阻轉異構物的藥學上可接受的鹽，其中在術語「較佳的是」之後具體提及的所有部分或特徵替換剛好在其具體說明的一個或多個術語前面的更通用的術語。

【0040】 在另一個方面，提供了具有式 (I) 之化合物、或其阻轉異構物、或其藥學上可接受的鹽、或其阻轉異構物的藥學上可接受的鹽，用於作為藥物使用。

【0041】 在另一個方面，提供了具有式 (I) 之化合物、或其阻轉異構物、或其藥學上可接受的鹽、或其阻轉異構物的藥學上可接受的鹽，用於在治療由 KRAS、NRAS 或 HRAS G12C 突變（例如 KRAS G12C 突變）介導的障礙或疾病（例如，癌症）中使用。

【0042】 在另一個方面，提供了具有式 (I) 之化合物、或其阻轉異構物、或其藥學上可接受的鹽、或其立體異構物的藥學上可接受的鹽、或其阻轉異構

物的藥學上可接受的鹽，用於製造用於治療癌症，例如由 KRAS、NRAS 或 HRAS G12C 突變介導的癌症的藥物。

【0043】 在另一個方面，提供了治療有此需要的受試者中的障礙或癌症的方法，其中該方法包括向受試者投與治療有效量的具有式 (I) 之化合物、或其立體異構物、或其阻轉異構物、或其藥學上可接受的鹽、或其立體異構物的藥學上可接受的鹽、或其阻轉異構物的藥學上可接受的鹽。

【0044】 在另一個方面，提供了在有需要的受試者中治療障礙或疾病的方法，例如，選自以下的癌症：肺癌（包括肺腺癌和非小細胞肺癌）、結腸直腸癌（包括結直腸腺癌）、胰臟癌（包括胰臟癌）、子宮癌（包括子宮內膜癌）、直腸癌（包括直腸腺癌）和實體瘤，其中該方法包括向受試者投與治療有效量的如本文定義的具有式 (I) 之化合物、或其立體異構物、或其阻轉異構物、或其藥學上可接受的鹽、或其立體異構物的藥學上可接受的鹽、或其阻轉異構物的藥學上可接受的鹽。

【0045】 在另一個方面，提供了具有式 (I) 之化合物、或其立體異構物、或其阻轉異構物、或其藥學上可接受的鹽、或其立體異構物的藥學上可接受的鹽、或其阻轉異構物的藥學上可接受的鹽，用於在治療癌症，例如肺癌（包括肺腺癌和非小細胞肺癌）、結腸直腸癌（包括結直腸腺癌）、胰臟癌（包括胰臟癌）、子宮癌（包括子宮內膜癌）、直腸癌（包括直腸腺癌）和實體瘤中使用。

【0046】 在另一個方面，提供了具有式 (I) 之化合物、或其立體異構物、或其阻轉異構物、或其藥學上可接受的鹽、或其立體異構物的藥學上可接受的鹽、或其阻轉異構物的藥學上可接受的鹽，用於在治療癌症，例如肺癌（包括肺腺癌和非小細胞肺癌）、結腸直腸癌（包括結直腸腺癌）、胰臟癌（包括胰臟癌）、子宮癌（包括子宮內膜癌）、直腸癌（包括直腸腺癌）和實體瘤中使

用，其中該癌症係 KRAS-、NRAS-或 HRAS-G12C 突變體，典型地其中該癌症係 KRAS-G12C 突變體。

【0047】 在另一個方面，提供了包含具有式 (I) 之化合物、或其立體異構物、或其阻轉異構物、或其藥學上可接受的鹽、或其立體異構物的藥學上可接受的鹽、或其阻轉異構物的藥學上可接受的鹽，以及藥學上可接受的載體的藥物組成物。

【0048】 在另一個方面，提供了藥物組成物，其包含具有式 (I) 之化合物、或其立體異構物、或其阻轉異構物、或其藥學上可接受的鹽、或其立體異構物的藥學上可接受的鹽、或其阻轉異構物的藥學上可接受的鹽，用於作為藥物使用。

【0049】 在另一個方面，提供了藥物組成物，其包含具有式 (I) 之化合物、或其立體異構物、或其阻轉異構物、或其藥學上可接受的鹽、或其立體異構物的藥學上可接受的鹽、或其阻轉異構物的藥學上可接受的鹽，用於在治療癌症，例如肺癌（包括肺腺癌和非小細胞肺癌）、結腸直腸癌（包括結直腸腺癌）、胰臟癌（包括胰臟癌）、子宮癌（包括子宮內膜癌）、直腸癌（包括直腸腺癌）和實體瘤中使用，視需要其中該癌症係 KRAS-、NRAS-或 HRAS-G12C 突變體。

【0050】 在另一個方面，提供了包含具有式 (I) 之化合物、或其立體異構物、或其阻轉異構物、或其藥學上可接受的鹽、或其立體異構物的藥學上可接受的鹽、或其阻轉異構物的藥學上可接受的鹽、和一種或多種治療活性劑的組合。

【0051】 在另一個方面，提供了用於製造具有式 (I) 之化合物、或其立體異構物、或其阻轉異構物、或其藥學上可接受的鹽、或其立體異構物的藥學上可接受的鹽、或其阻轉異構物的藥學上可接受的鹽的方法。

【0052】 除非文中另有說明，且除非上下文明確指出，術語「本發明的化合物（a compound of the present invention 或 compounds of the invention）」或「具有式 (I) 之化合物（compounds of the formula (I) 或 a compound of formula (I)）」包括具有式 (I)、(Ia)、(Ib*)、(Ic*)、(Id*) 和 (Ie) 之一種或多種化合物及其藥學上可接受的鹽，以及所有立體異構物（包括非鏡像立體異構物和鏡像異構物）、阻轉異構物、旋轉異構物、互變異構物和同位素標記的化合物（包括氘取代），以及固有形成的部分。

【0053】 應當理解，作為中間體製備的化合物也可以視為本發明的化合物。

【0054】 因此，具有式 2 (a)、(2b*)、(2c*) 和 (2d*) 之化合物及其鹽也被認為係本發明的化合物。

【0055】 因此，除非文中另有說明，且除非上下文明確指出，術語「具有式 (I) 之化合物」或「具有式 (I) 之化合物、或其藥學上可接受的鹽」包括具有式 (I)、(Ia)、(Ib*)、(Ic*)、(Id*) 和 (Ie) 之化合物的立體異構物、或其阻轉異構物、或其藥學上可接受的鹽、或具有式 (I)、(Ia)、(Ib*)、(Ic*)、(Id*) 和 (Ie) 之化合物的立體異構物的藥學上可接受的鹽、或具有式 (I)、(Ia)、(Ib*)、(Ic*)、(Id*) 和 (Ie) 之化合物的阻轉異構物的藥學上可接受的鹽。

【0056】 具有式 (I)、(Ia)、(Ib*)、(Ic*)、(Id*) 和 (Ie) 之化合物包括所有立體異構物，包括非鏡像立體異構物、阻轉異構物、鏡像異構物、其混合物及外消旋混合物，包括其藥學上可接受的鹽。具有式 2 (a)、(2b*)、(2c*) 和 (2d*) 之化合物包括所有立體異構物，包括非鏡像立體異構物、阻轉異構物、鏡像異構物、其混合物和外消旋混合物，包括其鹽。

【0057】 當一種異構物（例如鏡像異構物、非鏡像異構物、阻轉異構物或幾何異構物）作為 RAS G12C 突變蛋白的抑制劑的固有活性高於其相反異構物時，通常較佳的是活性更高的異構物。

【0058】 非鏡像立體異構物的存在可以由熟悉該項技術者使用諸如 NMR 的工具來鑒定。非鏡像立體異構物的分離可以藉由熟悉該項技術者使用例如 HPLC（高效液相層析）、薄層層析、SFC（超臨界流體層析）、GC（氣相層析）或重結晶等工具使用層析方法來進行。鏡像異構物的分離可以藉由熟悉該項技術者使用工具例如手性 HPLC、手性 SFC、手性 GC 來進行。

【0059】 本發明的化合物，特別是鄰位取代的聯芳基化合物可以表現出構象的旋轉的異構性，在本文中稱為阻轉異構物（Eliel, E. 和 Wilen, S. (1994) Stereochemistry of Organic Compounds [有機化合物的立體化學], John Wiley & Sons, Inc. [約翰·威利父子出版社], 第 1142-55 頁）。在一些情況下，取決於聯芳基環部分上的取代基，本發明的此類聯芳基化合物表現出阻轉異構性。

【0060】 因此，具有式 (I) 之化合物和具有子式 (Ia)、(Ib*)、(Ic*)、(Id*) 和 (Ie) 及其異構物混合物（包括非鏡像異構物混合物、鏡像異構物混合物和外消旋混合物），也構成本發明的一部分。同樣，具有式 (I) 之化合物與具有子式 (Ia)、(Ib*)、(Ic*)、(Id*) 與 (Ie) 之化合物的「非鏡像異構富集的」或「鏡像異構富集的」的混合物也構成本發明的一部分。

【0061】 本發明還提供了如本文定義的化合物X的結晶形式，例如化合物X的水合物（變型HA）結晶形式、或異丙醇（IPA）溶劑化物結晶形式、或乙醇（EtOH）溶劑化物結晶形式或丙二醇溶劑化物結晶形式。

【0062】 本發明還提供了如本文定義的化合物X的結晶形式，其X射線粉末繞射光譜與圖1、圖2、圖3或圖4所示的X射線粉末繞射光譜基本相同。

【0063】 除非另外提供或從上下文中顯而易見，否則以下定義也適用：

如本文所使用的，術語「鹵素」（或鹵代）係指氟、溴、氯或碘。鹵素取代的基團和部分，例如被鹵素取代的烷基（鹵代烷基）可以被單、多或全鹵化。除非另有說明，氯和氟係烷基或環烷基基團上的較佳的鹵代取代基，最較佳的是氟。除非另有說明，在芳基或雜芳基基團通常較佳的是氟、氯和溴，最較佳的是氯。

【0064】 除非另外指出，如本文所使用的，術語「雜原子」係指氮（N）、氧（O）或硫（S）原子，尤其是氮或氧。

【0065】 當存在多個取代基時，除非另有說明，否則獨立地選擇取代基，因此例如在存在 2 或 3 個取代基的情況下，那些取代基可以相同或不同。

【0066】 如本文所用，術語「C₁-C₄烷基」係指僅由碳和氫原子組成的直鏈或支鏈烴鏈基團，對映立體基團不含有不飽和度、具有從一至四個碳原子、並且藉由單鍵附接到分子的其餘部分。C₁-C₄-烷基的實例包括但不限於：甲基、乙基、正丙基、1-甲基乙基（異丙基）和正丁基。較佳的實例係甲基。

【0067】 當被側氧基取代時，C₁-C₄-烷基基團包括-C(O)-C₁-C₃-烷基，其中取代基的羰基部分附接至分子的其餘部分。

【0068】 如本文所使用的，術語「羥基-C₁-C₄-烷基」係指如上所定義的C₁-C₄-烷基基團，其中C₁-C₄-烷基基團的一個氫原子被OH替代。羥基-C₁-C₄-烷基的實例包括但不限於：羥基-甲基、2-羥基-乙基、2-羥基-丙基、3-羥基-丙基和2-羥基-2-甲基-丙基。

【0069】 如本文所使用的，術語「C₁-C₄-烷氧基」係指式-OR_a的基團，其中R_a係如以上通常所定義的C₁-C₄-烷基基團。C₁-C₄-烷氧基的實例包括但不限於：甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基和丁氧基。

【0070】如本文所使用的，術語「 $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷氧基」係指如上定義的 $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷氧基基團，其中 $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷氧基基團的至少一個氫原子被OH替代。羥基 $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷氧基的實例包括但不限於羥基甲氧基、羥基乙氧基、2-羥基丙氧基。

【0071】如本文所使用的，術語「 $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷基-氧基」係指如上所定義的「 $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷基」基團，其中所述基團藉由氧原子附接至分子的其餘部分。

【0072】如本文所使用的，「羥基- $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷基-氧基」取代基係指如上所定義的羥基- $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷基基團，其藉由氧原子附接至分子的其餘部分。羥基- $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷基-氧基的實例包括但不限於羥基甲氧基、羥基乙氧基、2-羥基丙氧基。

【0073】如本文所使用的，術語「 $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷氧基- $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基」係指如上所定義的 $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷基基團，其中 $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷基基團的一個氫原子被 $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷氧基替代。

【0074】如本文所用，術語「 $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷氧基-羥基- $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷基」係指如上文所定義的 $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷氧基- $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷基基團，其中在本文中 $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷基基團的至少一個氫原子被OH替代。

【0075】如本文所使用的，術語「 $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷氧基- $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷基-氧基」係指如上所定義的「 $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷氧基- $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷基」，其中所述基團藉由氧原子附接至分子的其餘部分。

【0076】如本文所使用的，術語「 $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷基-羰基-氧基- $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷基-氧基」係指具有式 $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-烷基-C(=O)-O-C}_1\text{-C}_4\text{-烷基-O-}$ 的基團，其中所述基團藉由最後一個氧原子附接至分子的其餘部分。

【0077】如本文所使用的，術語「鹵代-烷基」係指如本文定義的烷基，其被一個或多個如本文定義的鹵代基團取代。鹵代-烷基可以是單鹵代-烷基、二鹵代-烷基、三鹵代-烷基、或多鹵代-烷基，包括全鹵代-烷基。單鹵代-烷基可以在烷基基團內具有一個碘、溴、氯或氟。在烷基或環烷基基團上較佳的是氯和氟。

【0078】如本文所使用的，術語「氟-烷基」係指如本文定義的烷基，其被一個或多個氟取代。氟- C_1 - C_4 -烷基的非限制性實例包括三氟甲基、1,1-二氟乙基、2,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基、2-氟丙基、3,3-二氟丙基和1-氟甲基-2-氟乙基。除非文中另有說明，較佳的氟-烷基基團包括單氟-、二氟-和三氟-取代的甲基和乙基基團，例如 CF_3 、 CF_2H 、 CFH_2 、和 CH_2CF_3 。

【0079】如本文所使用的，術語「氟-烷氧基」係指如本文定義的烷氧基，其被一個或多個氟取代。

【0080】如本文所使用的，術語「 C_1 - C_4 -烷基胺基」係指具有式-NH- R_a 的基團，其中 R_a 係如上所定義的 C_1 - C_4 -烷基基團。

【0081】如本文所使用的，術語「二- C_1 - C_4 -烷基胺基」係指具有式--N(R_a)- R_a 的基團，其中每個 R_a 係 C_1 - C_4 -烷基基團，其可以相同或不同，如上所定義的。

【0082】如本文所使用的，「 NR^9R^{10} 」或「 $N(R^9)(R^{10})$ 」取代基係指具有式「-N(R^9)(R^{10})」的基團，其中所述基團藉由 R^9 基團和 R^{10} 基團也連接的氮原子附接至分子的其餘部分，並且其中 R^9 和 R^{10} 可以相同或不同，如本文定義的。

【0083】如本文所使用的，術語「 $R^9R^{10}N$ - C_1 - C_4 -烷基」或「 $N(R^9)(R^{10})$ - C_1 - C_4 -烷基」係指如上所定義的 C_1 - C_4 -烷基基團，其中 C_1 - C_4 -烷基基團的一個氫原子被-N(R^9)(R^{10})替代。

【0084】如本文所使用的，術語「 $R^9R^{10}N$ - C_1 - C_4 -烷基-氧基」或「 $N(R^9)(R^{10})$ - C_1 - C_4 -烷基-氧基」係指如上所定義的 $R^9R^{10}N$ - C_1 - C_4 -烷基基團（或 $N(R^9)(R^{10})$ - C_1 - C_4 -烷基基團），其藉由氧原子連接至分子的其餘部分。

【0085】如本文所使用的，術語「 $N(R^9)(R^{10})$ - C_1 - C_4 -烷氧基」係指如上所定義的 C_1 - C_4 -烷氧基基團，其中 C_1 - C_4 -烷氧基基團的一個氫原子被-N(R^9)(R^{10})替代。

【0086】如本文所使用的，術語「 $-\text{SO}_2\text{-C}_1\text{-C}_4\text{-烷基}$ 」係指如上所定義的 $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-烷基基團}$ ，其經由 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{-}$ 連接基附接至分子的其餘部分。

【0087】如本文所使用的，術語「 $-\text{SO}_2\text{-C}_3\text{-C}_4\text{-環烷基}$ 」係指如下所定義的 $\text{C}_3\text{-C}_4\text{-環烷基基團}$ ，其經由 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{-}$ 連接基附接至分子的其餘部分。

【0088】如本文所使用的，術語「 $\text{羥基-C}_{1-4}\text{-烷氧基}$ 」係指如上所定義的 $\text{C}_{1-4}\text{-烷氧基基團}$ ，其中 $\text{C}_{1-4}\text{-烷氧基基團}$ 的至少一個氫原子被OH替代。羥基 $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-烷氧基}$ 的實例包括但不限於羥基甲氧基、羥基乙氧基、2-羥基丙氧基。

【0089】如本文所使用的，術語「 $\text{C}_{1-4}\text{-烷氧基-C}_{1-4}\text{-烷基}$ 」係指如上所定義的 $\text{C}_{1-4}\text{-烷基基團}$ ，其中 $\text{C}_{1-4}\text{-烷基基團}$ 的一個氫原子被 $\text{C}_{1-4}\text{-烷氧基}$ 替代。

【0090】如本文所使用的，術語「 $\text{C}_{1-4}\text{-烷氧基-C}_{1-4}\text{-烷基-氧基}$ 」係指如上所定義的「 $\text{C}_{1-4}\text{-烷氧基-C}_{1-4}\text{-烷基}$ 」，其中所述基團藉由氧原子附接至分子的其餘部分。

【0091】如本文所使用的，術語「 $\text{C}(\text{O})\text{-NR}^9\text{R}^{10}$ 」係指具有式 $-\text{R}_{a1}\text{-NR}^9\text{R}^{10}$ 的基團，其中 R_{a1} 係羰基基團，「 NR^9R^{10} 」如上所定義，且 R^9 和 R^{10} 可以相同或不同，並且如本文定義的。

【0092】如本文所使用的，術語「 $\text{C}(\text{O})\text{C}_1\text{-C}_4\text{-烷基}$ 」係指具有式 $-\text{R}_{a1}\text{-C}_1\text{-C}_4\text{-烷基}$ 的基團，其中 R_{a1} 係羰基基團且 $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-烷基}$ 係如上所定義的。如本文所使用的，術語「環烷基」係指飽和碳環基團。 $\text{C}_3\text{-C}_7\text{-環烷基}$ 係任何含有3至7個碳原子的此類環基團，例如環丙基、環丁基、環戊基、環己基和環庚基。

【0094】如本文所使用的，術語「環伸烷基」係指含有至少一個碳-碳雙鍵，較佳的是一個碳-碳雙鍵的非芳香族碳環基團。術語「單環環伸烷基」係指含有至少一個碳-碳雙鍵，較佳的是一個碳-碳雙鍵的非芳香族單環碳環基團。所述術語包括但不限於「 $\text{C}_5\text{-C}_7\text{-環伸烷基}$ 」，其係含有5至7個碳原子和一個C-C雙鍵的非芳香族碳環基團。合適的環伸烷基基團的實例係含有5至7個碳原子和一

個或多個C-C雙鍵的非芳香族碳環，例如環戊烯基、環己烯基（例如，環己-1-烯-1-基、環己-2-烯-1-基、環己-3-烯-1-基）。

【0095】 如本文所用，術語「芳基」係指在環部分中具有6-14個碳原子的芳族烴基。通常，芳基係具有6-14碳原子，經常是6-10碳原子的單環、二環或三環芳基，例如，苯基或萘基。有時較佳的是苯基。此外，如本文所用，術語「芳基」係指芳族取代基，其可以是單芳族環或稠合到一起的多芳族環。非限制性實例包括苯基、萘基和1,2,3,4-四氫萘基，條件係四氫萘基藉由四氫萘基基團的芳香族環的碳連接至本文所述之式。

【0096】 術語「C₆-C₁₀芳基」係指苯基、1,2,3,4-四氫萘基、或萘基基團。合適的C₆-C₁₀芳基的實例係苯基基團。術語「苯基」係指具有式-C₆H₅的基團。在取代的苯基中，-C₆H₅中的一個或多個氫原子被一個或多個取代基取代，尤其是本文所述之任何一個。

【0097】 如本文所使用的，術語「雜環基」或「雜環」係指飽和或部分不飽和但不是芳香族雜環基團，並且可以是單環或多環，包括稠合的或橋接的二環系統。除非另有說明，否則雜環或雜環基含有至少一個非碳原子作為環成員，通常為N、O或S。除非另有說明，否則雜環基基團具有3至10個，較佳的是4至7個環原子；其中一個或多個、較佳的是一至四個、特別是1、2或3個環原子係獨立地選自O、S和N的雜原子（因此剩餘的環原子係碳）。在雜環含有S或N作為雜原子的情況下，在化合價允許的情況下，S可以作為SO或SO₂基團存在並且N可以作為N-氧化物存在。

【0098】 不飽和雜環基可以具有一個或兩個雙鍵，但不是芳香族的。較佳的是，除非描述為不飽和的，否則本發明的化合物中的雜環基基團為飽和單環。較佳的是，雜環基基團具有一個或兩個雜原子作為環原子，並且較佳的是，該雜原子不直接彼此連接。雜環的實例包括四氫呋喃（THF）、二氫呋喃、1,4-二

嘮咄、咪啉、1,4-二噻咄、哌咄、哌啶、1,3-二氧戊環、咪唑啶、咪唑啉、吡咯啉、吡咯啶、四氫哌喃、二氫哌喃、氧硫雜環戊烷、二硫環戊烷、1,3-二嘮咄、1,3-二噻咄、氧硫雜環己烷、硫代咪啉等。

【0099】 術語「5-7員不飽和雜環基」係指含有5至7個環原子並且含有一個或多個C-C雙鍵（較佳的是一個C-C雙鍵）的環基團，該環原子包含1、2、或3個獨立地選自氮、氧和硫的雜原子（視需要進一步包含例如-S(=O)-和-S(=O)₂-的基團）。該術語包括5-、6-或7-員非芳香族單環基團，其含有一個或多個C-C雙鍵（較佳的是一個C-C雙鍵）和1、2、或3個獨立地選自氮、氧和硫（較佳的是一個氧）的雜原子。5-7員不飽和雜環基的實例包括但不限於含有一個氧和C-C雙鍵的6-員非芳香族單環基團，例如3,4-二氫-2-H-哌喃基、5,6-二氫-2H-哌喃基和2H-哌喃基。

【0100】 術語「雜芳基」係5-14員，通常5-10員的單環或二環芳香族環基團，其在環基團中包含1、2、3或4個獨立地選自氮、氧和硫的雜原子。通常，雜芳基係5-10員環系統，例如5-6員單環或8-10員二環基團。典型的雜芳基基團包括2-或3-噻吩基，2-或3-呋喃基，2-或3-吡咯基，2-、4-、或5-咪唑基，1-、3-、4-、或5-吡唑基，2-、4-、或5-噻唑基，3-、4-、或5-異噻唑基，2-、4-、或5-嘮唑基，3-、4-、或5-異嘮唑基，3-或5-(1,2,4-三唑基)，4-或5-(1,2,3-三唑基)，1-或2-或3-四唑基，2-、3-、或4-吡啶基，3-或4-嗒咄基，2-吡咄基，和2-、4-、或5-嘧啶基。

【0101】 取代的雜芳基係在雜芳基環上具有一個或多個取代基（通常為1、2或3個取代基）的雜芳基基團，其替代了在未經取代的雜芳基上的氫原子。

【0102】 術語「5-6員雜芳基」係指包含1、2、3或4個獨立地選自氮、氧和硫的雜原子的芳香族單環環基團。該術語包括含有1、2或3個選自N、O和S的雜原子作為環成員（較佳的是1-2個氮原子或1個氮原子和一個硫原子）的5-或6-

員芳香族環基團。該術語包括其中存在芳香族互變異構物的6員環，例如在1H-吡啶-2-酮系統的情況下。合適的5-6員雜芳基基團的實例包括但不限於：2-或3-噻吩基，2-或3-呋喃基，2-或3-吡咯基，2-、4-、或5-咪唑基，1-、3-、4-、或5-吡唑基，2-、4-、或5-噻唑基，3-、4-、或5-異噻唑基，2-、4-、或5-噁唑基，3-、4-、或5-異噁唑基，3-或5-(1,2,4-三唑基)，4-或5-(1,2,3-三唑基)，1-或2-或3-四唑基，2-、3-、或4-吡啶基，3-或4-嗒吡基，2-吡嗪基，和2-、4-、或5-嘧啶基。

【0103】 術語「8-10員雜芳基」係包含1、2、3或4個獨立地選自氮、氧和硫的雜原子的芳香族二環基團。非限制性實例包括1-、2-、3-、5-、6-、7-、或8-呋喃基，1-、3-、4-、5-、6-、或7-異呋喃基，2-、3-、4-、5-、6-、或7-呋喃基，和2-、3-、4-、5-、6-、或7-呋喃基。8-10員雜芳基的實例包括但不限於：吡咯并[2,3-b]吡啶基、吡咯并[2,3-c]吡啶基、吡咯并[3,2-c]吡啶基、吡咯并[3,2-b]吡啶基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、呋喃基、異呋喃基、呋喃基、苯并咪唑基、吡唑基。

【0104】 術語「8-10員部分不飽和的雜二環基」或「8-10員部分飽和的雜二環」包括 (a) 5-6員雜芳基，其包含與第二環稠合以形成5,5-、5,6-、6,5-或6,6-環系統的1-3個或1-2個氮原子，和 (b) 苯環，其與包含至少一個雜原子或雜原子團的第二環稠合以形成6,5-或6,6環系統。

【0105】 術語「8-10員部分飽和的雜二環，其在該雜二環中含有1至3個獨立地選自0-3個氮原子、0-2個氧原子、0-1個硫原子和0-1個S(=O)₂基團的雜原子或雜原子團」係以下組成的8-10員二環基團：

(i) 含有1、2或3個氮原子的5-6員雜芳基環，其中該雜芳基環稠合至5或6員飽和的或部分飽和的碳環，該碳環視需要在該環的非芳香族部分併入一個或兩個獨立地選自1-2個氧原子、1個硫原子和0-1個S(=O)₂基團的原子或基團，或

(ii) 苯環，其中該苯環稠合至5或6員飽和的或部分飽和的碳環，該碳環在該環的非芳香族部分併入1至3個獨立地選自0-3個氮原子、0-2個氧原子、0-1個硫原子和0-1個 $S(=O)_2$ 基團的雜原子或雜原子團

（例如，1個氮原子和1個氧原子；或1、2或3個氮原子；1個氧原子；或1個硫原子；或1個 $-S(=O)_2$ 基團），

條件係8-10員部分飽和的雜二環與分子其餘部分的附接點在5-6員雜芳基上或在苯環上。

【0106】 8-10員部分飽和的雜二環基團係未經取代的或被一個或多個本文所述之取代基取代，並且進一步視需要在碳原子上被側氧基取代（除了在芳香族環上）。

【0107】 在一個實施方式中，術語「8-10員部分飽和雜二環」係由含有1、2或3個氮原子的5-6員雜芳基環組成或由苯環組成的8-10員部分飽和雜二環基團，其中苯基環或雜芳基環稠合至5-或6-員飽和的或部分飽和的碳環上，該碳環視需要在環的非芳香族部分摻入1個氮原子和1個氧原子；或1、2或3個氮原子；1個氧原子；或1個硫原子；或1個選自 $-S(=O)-$ 和 $-S(=O)_2-$ 的基團，條件係8-10員部分飽和的雜二環與分子的其餘部分的附接點在5-6員雜芳基上或苯基環上。二環基團係未經取代的或被一個或多個本文所述之取代基取代，並且進一步視需要在碳原子上被側氧基取代（除了在芳香族環上）。因此，術語「8-10員部分不飽和雜二環基」包括 (a) 5-6員雜芳基，其含有1-2個稠合至第二環以形成5,5-、5,6-、6,5-、或6-6-環系統的氮原子，和 (b) 稠合至第二環以形成6,5-、或6-6-環系統的苯基環。

【0108】 「8-10員部分飽和的雜二環」和「8-10員部分飽和的雜二環，其在該雜二環中含有1至3個獨立地選自0-3個氮原子、0-2個氧原子、0-1個硫原子和0-1個 $S(=O)_2$ 基團的雜原子或雜原子團」的實例包括但不限於：吡啶基（例

如呋喃-5-基)、異呋喃基(例如異呋喃-5-基)、二氫苯并呋喃基(例如2,3-二氫苯并呋喃-6-基)、二氫異苯并呋喃基(例如1,3-二氫異苯并呋喃-5-基)、四氫呋喃基、四氫苯并呋喃基(例如4,5,6,7-四氫-1*H*-苯并呋喃-5-基)、四氫異呋喃基、四氫呋喃基、二氫苯并呋喃基(例如2,3-二氫-1*H*-苯并[*d*]呋喃并-5-基)、二氫苯并噻吩基(例如1,3-二氫苯并[*c*]噻吩-5-基)、二氫苯并噻吩基二氧化物(例如1,3-二氫苯并[*c*]噻吩-5-基2,2-二氧化物)、二氫吡咯并吡喃基(例如5,6-二氫-4*H*-吡咯并[1,2-*b*]吡喃-3-基)、異呋喃酮基(例如異呋喃-1-酮-5-基)、呋喃酮基(例如呋喃-2-酮-5-基)、苯并呋喃酮基(例如苯并呋喃-2(3*H*)-酮-6-基)、異苯并呋喃酮基(例如異苯并呋喃-1(3*H*)-酮-6-基)等。較佳的是, 8-10員部分飽和的雜二環或「8-10員部分飽和的雜二環, 其在該雜二環中含有1至3個獨立地選自0-3個氮原子、0-2個氧原子、0-1個硫原子和0-1個S(=O)₂基團的雜原子或雜原子團」選自呋喃基(例如呋喃-5-基)、異呋喃基(例如異呋喃-5-基)、二氫苯并呋喃基(例如2,3-二氫苯并呋喃-6-基)、二氫異苯并呋喃基(例如1,3-二氫異苯并呋喃-5-基)、二氫苯并呋喃基(例如2,3-二氫-1*H*-苯并[*d*]呋喃并-5-基)、二氫苯并噻吩基(例如1,3-二氫苯并[*c*]噻吩-5-基、2,3-二氫苯并[*b*]噻吩-6-基)、二氫苯并噻吩基二氧化物(例如1,3-二氫苯并[*c*]噻吩-5-基2,2-二氧化物)、二氫吡咯并吡喃基(例如5,6-二氫-4*H*-吡咯并[1,2-*b*]吡喃-3-基)、異呋喃酮基(例如異呋喃-1-酮-5-基)、呋喃酮基(例如呋喃-2-酮-5-基)、苯并呋喃酮基(例如苯并呋喃-2(3*H*)-酮-6-基)、異苯并呋喃酮基(例如異苯并呋喃-1(3*H*)-酮-6-基)。

【0109】術語「氰基」係指基團-CN。

【0110】術語「胺基」係指基團-NH₂。

【0111】術語「羥基」係指基團-OH。

【0112】術語「側氧基」係指基團=O。

【0113】 一般而言，對於包含兩種或兩種以上亞基團的基團，最後提及的基團為基團連接點，例如「烷基芳基」意指式烷基-芳基-的單價基團，而「芳基烷基」意指式芳基-烷基-的單價基團。

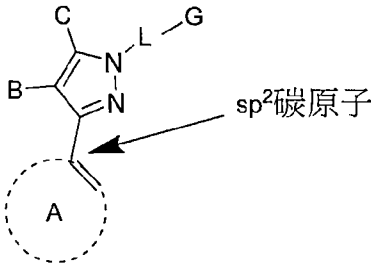
【0114】 對於以連字號(-)或(-)開頭的基團，緊接連字號的基團係附接至分子其餘部分的附接點。例如， $-(CH_2)_{1-2}-C_{3-4}$ -環烷基係指經由亞甲基或伸乙基連接基附接至分子的其餘部分的 C_{3-4} -環烷基基團。

【0115】 如本文所使用的，術語「被一個或多個取代基取代」包括被2、3、4、5、或6個取代基取代。較佳的是，其包括1個取代基或2或3個取代基。為避免疑問，該術語還包括在化合價允許的情況下，在同一碳原子上可以存在2個或3個取代基的情況。

【0116】 本文提供的任何和所有實例或示例性語言（例如「如」）的使用僅旨在更好地說明本發明，而不對另外要求保護的本發明範圍做出限制。

【0117】 術語「被1、2或3個取代基取代」應相應地解釋。

【0118】 表現「其中A藉由A上 sp^2 雜化的碳原子與具有式(I)之化合物的其餘部分附接」，可以藉由下圖來表示



【0119】 在提及環的「雜原子（heteroatom或heteroatoms）」時，這係指環雜原子（其中NH也被認為係雜原子，可以代替「N」）。

【0120】 如本文所使用的，本文所述化合物中、在具有式(2a)、(2b*)、(2c*)和(2d*)之化合物中、或在該方案中的術語「氮保護基團」（PG）係指應保護相關官能基免於發生不希望之次級反應的基團，該次級反應例如醯化、醚化、

酯化、氧化、溶劑分解和類似反應。可以在去保護條件下將其除去。取決於所使用的保護基團，技術人員將知道藉由參考已知方法如何去除保護基團以獲得游離胺 NH_2 基團。該等包括參考有機化學教科書和文獻方法，例如J. F. W. McOmie, 「Protective Groups in Organic Chemistry [有機化學中的保護基]」, T. W. Greene和P. G. M. Wuts, 「Greene's Protective Groups in Organic Synthesis [有機合成中的Greene保護基]」和在「Methoden der organischen Chemie」(Methods of Organic Chemistry) [有機化學方法]中。

【0121】較佳的是氮保護基團包括：被三烷基矽基- $\text{C}_1\text{-C}_7$ 烷氧基單、二或三取代的 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基（例如三級丁基），較佳的是 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基，更較佳的是 $\text{C}_1\text{-C}_2$ 烷基，最較佳的是 C_1 -烷基（例如三甲基矽基乙氧基），

【0122】芳基（較佳的是苯基）、或雜環基團（例如苄基、異丙苯基、二苯甲基、吡咯啶基、三苯甲基、吡咯啶基甲基、1-甲基-1,1-二甲基苄基、(苯基)甲基苯），其中該芳基環或雜環基團係未經取代的或被一個或多個，例如兩個或三個例如選自下組的殘基取代，該組由以下組成： $\text{C}_1\text{-C}_7$ 烷基、羥基、 $\text{C}_1\text{-C}_7$ 烷氧基（例如對甲氧基苄基（PMB））、 $\text{C}_2\text{-C}_8$ -烷酯基-氧基、鹵素、硝基、氰基、和 CF_3 ，

【0123】芳基- $\text{C}_1\text{-C}_2$ -烷氧基羰基（較佳的是苯基- $\text{C}_1\text{-C}_2$ -烷氧基羰基（例如苄基氧基羰基（Cbz）、苄基氧基甲基（BOM）、新戊酯氧基甲基（POM））、 $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ -烯基氧基羰基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基羰基（例如乙酯基或新戊酯）、 $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ -芳基羰基； $\text{C}_1\text{-C}_6$ -烷氧基羰基（例如三級丁氧基羰基（Boc）、甲基羰基、三氯乙氧基羰基（Troc）、新戊酯基（Piv）、烯丙氧基羰基）、 $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ -芳基 $\text{C}_1\text{-C}_6$ -烷氧基羰基（例如9-芴基甲基氧基羰基（Fmoc））、烯丙基或苯烯丙基、磺酯基或亞磺酯基、琥珀酯亞胺基基團、矽基基團（例如三芳基矽基、三烷基矽基、三乙

基矽基 (TES)、三甲基矽基乙氧基甲基 (SEM)、三甲基矽基 (TMS)、三異丙基矽基或三級丁基二甲基矽基)。

【0124】 在本發明的實施方式中，氮保護基團係C₁-C₆-烷氧基羰基 (例如三級丁氧基羰基 (Boc)、甲基氧基羰基、三氯乙氧基羰基 (Troc)、新戊醯基 (Piv)、烯丙基氧基羰基)。更較佳的是，氮保護基團係三級丁氧基羰基。

【0125】 在本發明的實施方式中，氮保護基團係C₁-C₆-烷氧基羰基 (例如三級丁氧基羰基或三級丁基胺基甲酸酯 (Boc)、甲基氧基羰基或甲基胺基甲酸酯、乙基胺基甲酸酯、9-氟苯基甲基胺基甲酸酯 (Fmoc) 和其類似物、2,2,2-三氯乙基胺基甲酸酯三氯乙氧基羰基 (Troc)、2-三甲基矽基乙基胺基甲酸酯 (Teoc)、新戊醯基 (Piv)、烯丙基氧基羰基或烯丙基胺基甲酸酯 (Alloc)、苄基胺基甲酸酯 (Cbz)) 或醯胺保護基團例如COCF₃ (三氟乙醯胺)、或N-烯丙基或N-苄基及其類似物。更較佳的是，氮保護基團係三級丁氧基羰基。

【0126】 術語「立體異構物 (stereoisomer或stereoisomers)」係指具有相同化學構成，但原子或基團在空間中的排列不同的化合物。

【0127】 術語「非鏡像立體異構物」或「非鏡像異構物」係指與鏡像無關的立體異構物。非鏡像立體異構物的特徵在於物理性質的差異以及化學行為的一些差異。非鏡像異構物的混合物可以在例如層析或結晶的分析程序下分離。

【0128】 術語「鏡像異構物」係指彼此互為鏡像且不可重疊的一對分子實體之一。

【0129】 術語「鏡像異構物混合物」係指鏡像異構物富集的混合物，相對於另一種鏡像異構物或外消旋物包含更大比例或百分比的本發明化合物的一種鏡像異構物的組成物。

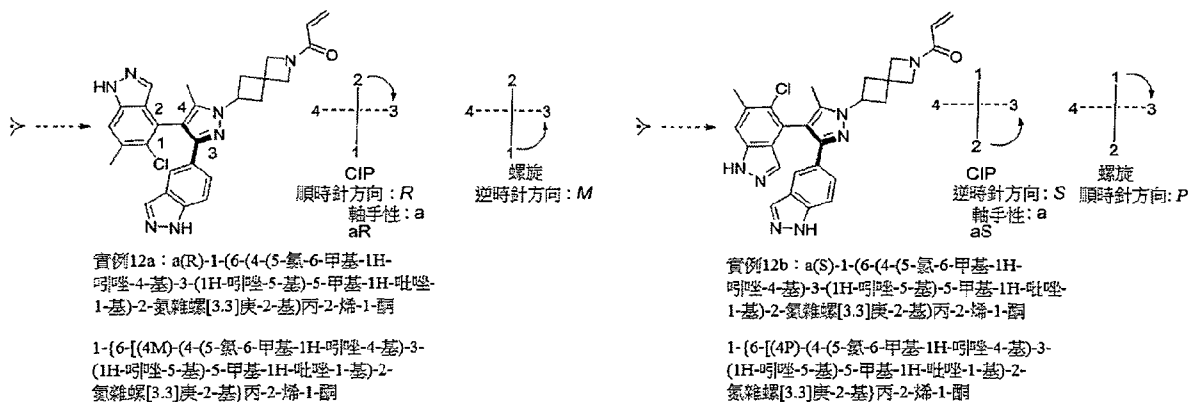
【0130】 術語「非鏡像異構物混合物」係指非鏡像異構物富集的混合物或等比例的非鏡像異構物的混合物。

【0131】 術語「非鏡像異構物富集的」係指相對於其他一種或多種非鏡像異構物，包含更大比例或百分比的本發明化合物的一種非鏡像異構物的組成物。

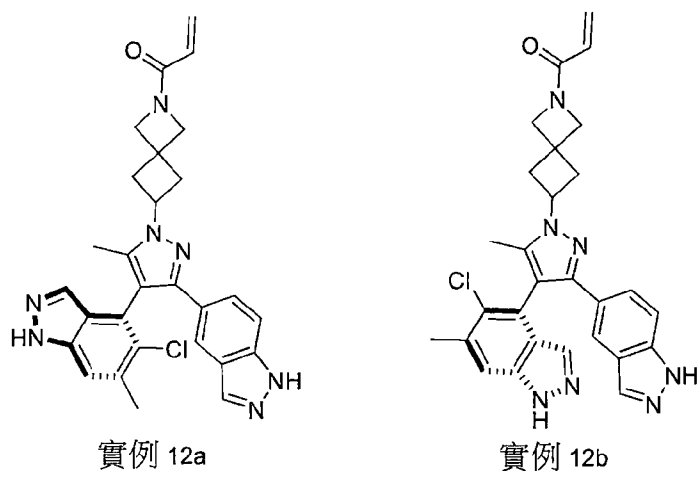
【0132】 術語「阻轉異構物」係指由於繞單鍵的受限旋轉而產生的立體異構物，其中旋轉勢壘足夠高以允許分離異構物。通常，由於與分子其他部分的空間相互作用以及單鍵兩端的取代基係不對稱的，因此阻止或大大減慢了繞分子中單鍵的旋轉。

【0133】 在指定化合物（例如實例中的化合物）的絕對組態的情況下，使用Cahn-Ingold-Prelog（CIP）協定(a(R)/(a(S)或螺旋模擬（P/M）。參見IUPAC. *Compendium of Chemical Terminology* [化學術語彙編], 第2版(the「Gold Book [金書]」). 由A. D. McNaught和A. Wilkinson彙編. Blackwell Scientific Publications [布萊克韋爾科學出版物], 牛津 (1997). 線上版本 (2019-) 由S. J. Chalk. 創建ISBN 0-9678550-9-8. <https://doi.org/10.1351/goldbook>。

【0134】 這針對實例12a在以下示出。實例12a（活性較高的阻轉異構物）具有 a(R) 或 (M) 組態。實例12b（活性較低的阻轉異構物）具有 a(S) 或 (P) 組態。為了比較，下面描繪了它們的結構。



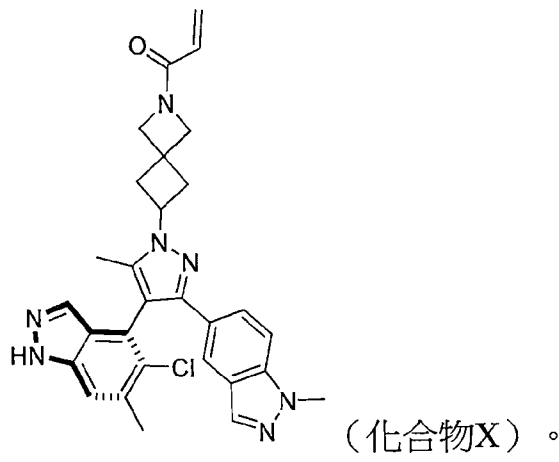
【0135】 描繪實例12a和12b的結構的替代性方式如下。



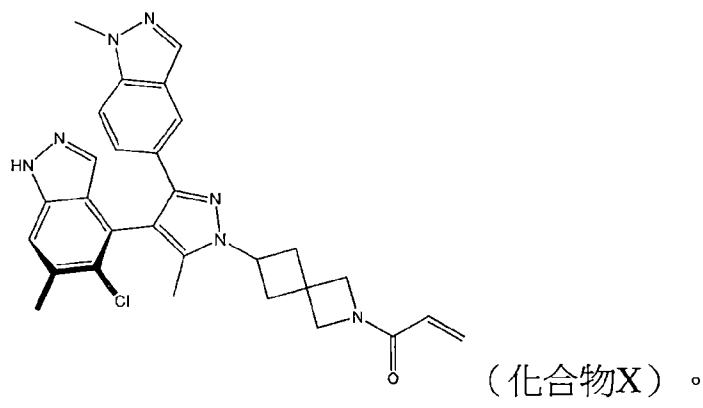
【0136】 在本發明的實施方式中，本發明的化合物採用與實例12a中所示相同的空間取向。

【0137】 類似地，實例1a的化合物可以以名稱「a(R)-1-(6-(4-(5-氯-6-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-甲基-3-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-1H-吡唑-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮」來描述。實例1a的化合物也可以藉由名稱「1-{6-[(4*M*)-4-(5-氯-6-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-甲基-3-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-1H-吡唑-1-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基}丙-2-烯-1-酮」來指定。

【0138】 實例1a的化合物的結構如下。



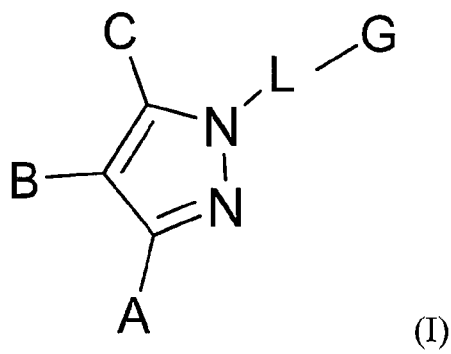
【0139】 描繪實例1a的化合物的結構的替代性方式如下。



【0140】 關於X射線繞射峰位置的術語「基本上相同」意指考慮典型的峰位置和強度變異性。例如，熟悉該項技術者應當理解，峰位置（ 2θ ）可以示出某些裝置之間的變異性，通常多達 0.2° 。此外，熟悉該項技術者應當理解，相對峰強度將示出裝置之間的變異性以及由於結晶性、較佳的取向、製備的樣本表面和其它熟悉該項技術者已知的因素的變異性，並且應該僅作為定性測量。

【0141】 本文且特別是在請求項中描述了本發明的各種實施方式或方面。應認識到，每個實施方式中指定的特徵可以與其他指定特徵組合以提供本發明的另外的實施方式。特別地，將認識到在特定實施方式或方面中提及的特徵係本發明的較佳的方面。以下列舉的實施方式係本發明的代表。

【0142】 實施方式1. 一種具有式 (I) 之化合物，



【0143】 其中

A選自由以下組成之群組

(a) C_5 - C_7 -環伸烷基，其係未經取代的或被一個或多個，較佳的是1、2或3個獨立地選自氟和 C_1 - C_4 -烷基的取代基取代；

(b) 5-7員不飽和雜環基，其含有一個碳-碳雙鍵和一個氧原子作為環成員，其中所述雜環基係未經取代的或被一個或多個，較佳的是1、2或3個獨立地選自氟和C₁-C₄-烷基的取代基取代，較佳的是被1、2或3個C₁-C₄-烷基取代；

(c) C₆-C₁₀芳基，其係未經取代的或被1、2或3個R^{A2}取代；

(d) 5-6員雜芳基環，其含有1、2或3個獨立地選自N、O和S的雜原子作為環成員，其中所述雜芳基環係未經取代的或在一個或多個（例如，1、2或3個）碳原子上被R^{A3}取代，並且其中當氮原子存在於該雜芳基環中時，該氮原子係未經取代的或被選自由以下組成之群組的取代基取代：C₁-C₄-烷基、-(CH₂)₁₋₂-C₃₋₄-環烷基、C₃-C₆-環烷基、羥基-C₁-C₄-烷基、氟-C₁-C₄-烷基、C₁-C₄-烷氧基-C₁-C₄-烷基、N(R⁹)(R¹⁰)-C₁-C₄-烷基、-SO₂-C₁-C₄-烷基、-SO₂-C₃₋₄-環烷基、-(CH₂)_p-Het^{Py}、和-(CH₂)_p-N(R⁹)(R¹⁰)，（較佳的是其中所述取代基選自由以下組成之群組：氟-C₁-C₄-烷基、N(R⁹)(R¹⁰)-C₁-C₄-烷基、-SO₂-C₃₋₄-環烷基、或-(CH₂)₁₋₂-C₃₋₄-環烷基）；

(e) 8-10員雜芳基環，其含有1、2或3個氮原子，或8-10員部分飽和的雜二環，其在所述雜二環中含有1至3個獨立地選自0-3個氮原子、0-2個氧原子、0-1個硫原子和0-1個S(=O)₂基團的雜原子或雜原子團，其中所述雜芳基環或雜二環係未經取代的或在碳原子上被1、2、3、4或5個R^{A4}取代，並且其中所述雜二環進一步視需要在碳原子上被側氧基取代並且其中當存在氮原子時，該氮原子係未經取代的或被取代基-(CO)-C₁-C₄-烷基或C₁-C₄-烷基取代，並且其中該C₁-C₄-烷基視需要被1或2個獨立地選自氰基、羥基、側氧基、氟、C₁-C₄-烷氧基、C₁-C₄-烷氧基-C₁-C₄-烷基-氧基、Het^b和NR⁹R¹⁰的取代基取代；並且

其中Het^b係4-或5-或6-員雜環，其包含1或2個獨立地選自N、O、S、SO和SO₂的雜原子或基團（較佳的是1個氧原子、或1個硫原子、或一個S(=O)或一個S(=O)₂基團、或1個氮原子和1個氧原子、或1-2個氮原子），其中所述雜環Het^b係未經取代的或在碳原子上被一個或兩個獨立地選自以下的取代基取代：C₁-C₄-烷基、

羥基、氰基、氟、 C_1 - C_4 -烷氧基-羥基- C_1 - C_4 -烷基、羥基- C_1 - C_4 -烷基、 C_1 - C_4 -烷氧基、氟- C_1 - C_4 -烷氧基和氟- C_1 - C_4 -烷基，並且其中所述雜環Het^b進一步視需要在碳原子上被側氧基取代，並且其中當氮原子存在於Het^b中時，該氮原子視需要進一步被 C_1 - C_4 -烷基取代，該 C_1 - C_4 -烷基視需要被1至3個獨立地選自氟、羥基和 C_1 - C_4 -烷氧基的取代基取代；

其中A藉由A上sp²雜化的碳原子與具有式 (I) 之化合物的其餘部分附接；

其中

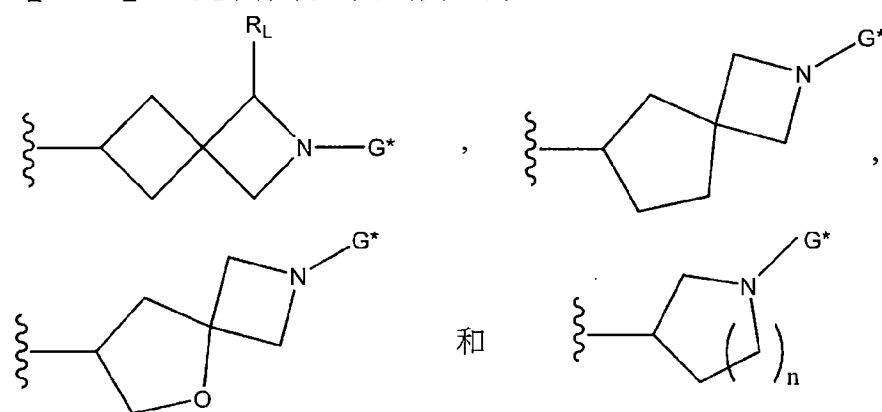
B選自由B¹和B²組成之群組，

其中B¹係C₆₋₁₀芳基，其係未經取代的或被1、2、3或4個R^{Ba}取代；

B²係6-13員雜芳基，其包含1、2或3個氮原子，其中B²係未經取代的或被1、2、3或4個R^{Bb}取代；

C選自由以下組成之群組：氫、 C_1 - C_3 烷基（較佳的是甲基）、 C_3 - C_5 環烷基（較佳的是環丙基）、氟- C_1 - C_3 烷基（較佳的是CHF₂或CF₃）、氰基、-CH₂-CN、-CH(CN)-CH₃、-CH₂-OH、-CH(OH)-CH₃和鹵代；

【0144】 L選自由以下組成之群組：

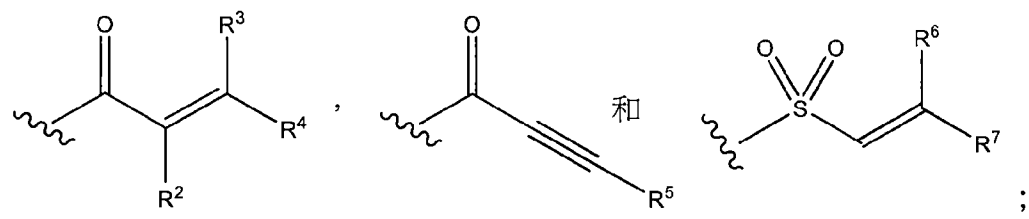


【0145】 其中n係1、2或3，

R_L選自氫、甲基、乙基、-CH₂-CN和-CH₂-OH，其中

G*代表與G的附接點；

【0146】 G選自由以下組成之群組：



【0147】 其中

R^2 選自氫、 C_1 - C_3 烷基、 $-C(O)-C_1-C_3$ -烷基、和氟；

R^3 係氫；

R^4 選自氫、甲基、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2-OCH_3$ 和 $-CH_2-N(CH_3)_2$ ；

R^5 選自氫和甲基；

R^6 係氫；

R^7 選自氫和甲基；

其中 R^{A2} 獨立地選自由以下組成之群組： NR^9R^{10} 、氰基、 $-(CH_2)_p-CN$ 、鹵代、 OH 、羥基- C_1-C_4 -烷基、 $-(COOH)$ 、 $-(CH_2)_p-COOH$ 、 C_1-C_4 -烷基、氟- C_1-C_4 -烷基、 C_1-C_4 -烷氧基、 C_1-C_4 -烷氧基- C_1-C_4 -烷基、 $N(R^9)(R^{10})-C_1-C_4$ -烷基、 $N(R^9)(R^{10})-C_1-C_4$ -烷基-氧基、 $N(R^9)(R^{10})-C_1-C_4$ -烷氧基、 C_1-C_4 -烷基-羰基-氧基- C_1-C_4 -烷基-氧基、羥基- C_1-C_4 -烷基-氧基、 C_1-C_4 -烷氧基- C_1-C_4 -烷基-氧基、 C_1-C_4 -烷氧基- C_1-C_4 -烷基-氧基- C_1-C_4 -烷基、 $-SO_2-C_1-C_4$ -烷基、 $-SO_2-C_{3-4}$ -環烷基、 $-(CH_2)_{1-2}-C_{3-4}$ -環烷基、 Het^{py} 、 $-(CH_2)_p-Het^{py}$ 、 $-C(=O)-NR^9R^{10}$ 、 $-(CH_2)_p-C(=O)NR^9R^{10}$ 、（較佳的是選自由以下組成之群組： NR^9R^{10} 、氰基、 C_1-C_4 -烷基、氟、氟- C_1-C_4 -烷基、 C_1-C_4 -烷氧基、 C_1-C_4 -烷氧基- C_1-C_4 -烷基-氧基、羥基- C_1-C_4 -烷基、羥基- C_1-C_4 -烷基-氧基、 Het^{py} 、 $-(CH_2)_p-Het^{py}$ 和 $-C(=O)-NR^9R^{10}$ ）；

其中 R^{A3} 獨立地選自由以下組成之群組：側氧基、 NR^9R^{10} 、氰基、 $-(CH_2)_p-CN$ 、鹵代、 OH 、羥基- C_1-C_4 -烷基、 $-(COOH)$ 、 $-(CH_2)_p-COOH$ 、 C_1-C_4 -烷基、氟- C_1-C_4 -烷基、 C_1-C_4 -烷氧基、 C_1-C_4 -烷氧基- C_1-C_4 -烷基、 $N(R^9)(R^{10})-C_1-C_4$ -

烷基、 $N(R^9)(R^{10})-C_1-C_4$ -烷基-氧基、 $N(R^9)(R^{10})-C_1-C_4$ -烷氧基、 C_1-C_4 -烷基-羰基-氧基- C_1-C_4 -烷基-氧基、羥基- C_1-C_4 -烷基-氧基、 C_1-C_4 -烷氧基- C_1-C_4 -烷基-氧基、 C_1-C_4 -烷氧基- C_1-C_4 -烷基-氧基- C_1-C_4 -烷基、 $-SO_2-C_1-C_4$ -烷基、 $-SO_2-C_{3-4}$ -環烷基、 $-(CH_2)_{1-2}-C_{3-4}$ -環烷基、 Het^{py} 、 $-(CH_2)_p-Het^{py}$ 、 $-C(=O)-NR^9R^{10}$ 、 $-(CH_2)_p-C(=O)NR^9R^{10}$ 、 $(CH_2)_p-NR^9R^{10}$ （較佳的是選自由以下組成之群組： NR^9R^{10} 、氰基、 C_1-C_4 -烷基、氟、氟- C_1-C_4 -烷基、 C_1-C_4 -烷氧基、 C_1-C_4 -烷氧基- C_1-C_4 -烷基-氧基、 Het^{py} 和 $-(CH_2)_p-Het^{py}$ ）；

其中 R^{A4} 獨立地選自由以下組成之群組：氰基、 CO_2H 、鹵代、 C_1-C_4 -烷基、氟- C_1-C_4 -烷基、羥基、羥基- C_1-C_4 -烷基、羥基- C_1-C_4 -烷基-氧基、 C_1-C_4 -烷氧基、 C_1-C_4 -烷氧基- C_1-C_4 -烷基、 C_1-C_4 -烷氧基- C_1-C_4 -烷基-氧基、 NR^9R^{10} 、 $(N(R^9)(R^{10})-C_1-C_4$ -烷基、 $(N(R^9)(R^{10})-C_1-C_4$ -烷基-氧基、 $-(CO)-C_1-C_4$ -烷基、和 $R^9R^{10}N-C_1-C_4$ -烷基-氧基- $(CO)-C_1-C_4$ -烷基；

其中

p 係1或2或3；

R^9 選自氫和 C_1-C_4 -烷基；

R^{10} 選自由以下組成之群組：氫、 C_1-C_4 -烷基、羥基- C_1-C_4 -烷基、 C_1-C_4 -烷氧基- C_1-C_4 -烷基和二- C_1-C_4 -烷基-胺基- C_1-C_4 -烷基；

Het^{py} 係4-、5-、6-或7-員飽和雜環，其包含一個或兩個獨立地選自O、N（例如吡咯啉-1-基、雜氮環丁烷-1-基、咪啉-1-基）和S的雜原子，或包含S-氧化物（SO）或S-二氧化物（ SO_2 ）基團，並且其中所述雜環在一個碳原子上視需要被側氧基取代的，並且其中所述雜環視需要進一步在一個或多個碳原子上被1、2或3個獨立地選自以下的取代基取代： C_1-C_4 -烷氧基（較佳的是甲氧基）、鹵代（較佳的是氟）、 C_1-C_4 -烷基、羥基- C_1-C_4 -烷基、和氟- C_1-C_4 -烷基，並且其中如

果在所述雜環中存在氮原子，則該氮原子視需要進一步被 R^{10} （較佳的是 C_1-C_4 -烷基（例如甲基））取代；

或Het^{py}係5-或6-員雜芳基環（較佳的是1,2,4-三唑-1-基或吡唑-1-基），其包含1、2或3個氮原子並且其中所述雜芳基環視需要被一個或多個（例如，1、2或3個）獨立地選自以下的取代基取代： NR^9R^{10} 、 $-C(=O)-NR^9R^{10}$ 、鹵代、 C_1-C_4 -烷基、羥基- C_1-C_4 -烷基、氟- C_1-C_4 -烷基、氰基、OH、和 C_1-C_4 -烷氧基；

每個 R^{Ba} 獨立地選自由以下組成之群組：羥基、 NH_2 、 C_1-C_4 -烷基和鹵代；

每個 R^{Bb} 獨立地選自由以下組成之群組： C_1-C_4 -烷基（較佳的是甲基）、環丙基、氟- C_1-C_3 -烷基（較佳的是 CHF_2 或 CF_3 ）、氰基、鹵代（較佳的是氟或氯）、 NH_2 和 C_1-C_3 -烷氧基（較佳的是甲氧基）、

或其立體異構物、或其阻轉異構物、或其藥學上可接受的鹽、或其立體異構物的藥學上可接受的鹽、或其阻轉異構物的藥學上可接受的鹽。

【0148】 實施方式2. 根據實施方式1所述之化合物，其中A選自由以下組成之群組：

(a) C_5-C_7 -環伸烷基，其係未經取代的或被一個或多個，較佳的是1、2或3個獨立地選自氟和 C_1-C_4 -烷基的取代基取代；

(b) 5-7員不飽和雜環基，其含有一個碳-碳雙鍵和一個氧原子作為環成員，其中所述雜環基係未經取代的或被一個或多個，較佳的是1、2或3個獨立地選自氟和 C_1-C_4 -烷基的取代基取代，較佳的是被1、2或3個 C_1-C_4 -烷基取代；

(c) C_6-C_{10} 芳基，其係未經取代的或被1、2或3個 R^{A2} 取代；

(d) 5-6員雜芳基環，其含有1、2或3個獨立地選自N、O和S的雜原子作為環成員，其中所述雜芳基環係未經取代的或在一個或多個（例如，1、2或3個）碳原子上被 R^{A3} 取代，並且其中當氮原子存在於所述雜芳基環中時，該氮原子係未經取代的或被選自由以下組成之群組的取代基取代： C_1-C_4 -烷基、 $-(CH_2)_{1-2}-C_{3-4}-$

環烷基、 C_3-C_6 -環烷基、羥基- C_1-C_4 -烷基、氟- C_1-C_4 -烷基、 C_1-C_4 -烷氧基- C_1-C_4 -烷基、 $N(R^9)(R^{10})$ - C_1-C_4 -烷基、 $-SO_2$ - C_1-C_4 -烷基、 $-SO_2$ - C_{3-4} -環烷基、 $-(CH_2)_p$ -Het^{py}、和 $-(CH_2)_p$ - $N(R^9)(R^{10})$ ，（較佳的是其中所述取代基選自由以下組成之群組：氟- C_1-C_4 -烷基、 $N(R^9)(R^{10})$ - C_1-C_4 -烷基、 $-SO_2$ - C_{3-4} -環烷基、或 $-(CH_2)_{1-2}$ - C_{3-4} -環烷基）；

(e) 含有1、2或3個氮原子的8-10員雜芳基環，其中每個氮原子係未經取代的或被取代基 $-(CO)-C_1-C_4$ -烷基或 C_1-C_4 -烷基取代，並且其中該 C_1-C_4 -烷基視需要被1或2個獨立地選自氰基、羥基、側氧基、氟、 C_1-C_4 -烷氧基、 C_1-C_4 -烷氧基- C_1-C_4 -烷基-氧基、Het^b和 NR^9R^{10} 的取代基取代，其中所述雜芳基環係未經取代的或在碳原子上被1、2、3、4或5個 R^{A4} 取代；

其中Het^b係4-或5-或6-員雜環，其包含1或2個獨立地選自N、O、S、SO和 SO_2 的雜原子或基團（較佳的是1個氧原子、或1個硫原子、或一個 $S(=O)$ 或一個 $S(=O)_2$ 基團、或1個氮原子和1個氧原子、或1-2個氮原子），其中所述雜環Het^b係未經取代的或在碳原子上被一個或兩個獨立地選自以下的取代基取代： C_1-C_4 -烷基、羥基、氰基、氟、 C_1-C_4 -烷氧基-羥基- C_1-C_4 -烷基、羥基- C_1-C_4 -烷基、 C_1-C_4 -烷氧基、氟- C_1-C_4 -烷氧基和氟- C_1-C_4 -烷基，並且其中所述雜環Het^b進一步視需要在碳原子上被側氧基取代，並且其中當氮原子存在於Het^b中時，該氮原子視需要進一步被 C_1-C_4 -烷基取代，該 C_1-C_4 -烷基視需要被1至3個獨立地選自氟、羥基和 C_1-C_4 -烷氧基的取代基取代；並且

(f) 8-10員部分飽和的雜二環，其在所述雜二環中含有1-3個氮原子或1-2個氧原子或1個硫原子或1個 $S(=O)_2$ 基團，其中所述雜二環係未經取代的或在碳原子上被1、2、3、4或5個 R^{A4} 取代，並且其中所述雜二環進一步視需要在碳原子上被側氧基取代並且其中當存在氮原子時，該氮原子係未經取代的或被取代基 $-(CO)-C_1-C_4$ -烷基或 C_1-C_4 -烷基取代，並且其中該 C_1-C_4 -烷基視需要被1或2個獨立

地選自氰基、羥基、側氧基、氟、C₁-C₄-烷氧基、C₁-C₄-烷氧基-C₁-C₄-烷基-氧基、Het^b和NR⁹R¹⁰的取代基取代；並且

其中Het^b係4-或5-或6-員雜環，其包含1或2個獨立地選自N、O、S、SO和SO₂的雜原子或基團（較佳的是1個氧原子、或1個硫原子、或一個S(=O)或一個S(=O)₂基團、或1個氮原子和1個氧原子、或1-2個氮原子），其中所述雜環Het^b係未經取代的或在碳原子上被一個或兩個獨立地選自以下的取代基取代：C₁-C₄-烷基、羥基、氰基、氟、C₁-C₄-烷氧基-羥基-C₁-C₄-烷基、羥基-C₁-C₄-烷基、C₁-C₄-烷氧基、氟-C₁-C₄-烷氧基和氟-C₁-C₄-烷基，並且其中所述雜環Het^b進一步視需要在碳原子上被側氧基取代，並且其中當氮原子存在於Het^b中時，該氮原子視需要進一步被C₁-C₄-烷基取代，該C₁-C₄-烷基視需要被1至3個獨立地選自氟、羥基和C₁-C₄-烷氧基的取代基取代，

或其立體異構物、或其阻轉異構物、或其藥學上可接受的鹽、或其立體異構物的藥學上可接受的鹽、或其阻轉異構物的藥學上可接受的鹽。

【0149】 實施方式3. 根據實施方式1或2所述之化合物，其中

Het^b係4-或5-或6-員雜環，其包含1或2個獨立地選自N、O、S、SO和SO₂的雜原子或基團（較佳的是1個氧原子、或1個硫原子、或一個S(=O)或一個S(=O)₂基團、或1個氮原子和1個氧原子、或1-2個氮原子），其中所述雜環Het^b係未經取代的或在碳原子上被一個或兩個獨立地選自以下的取代基取代：C₁-C₄-烷基、羥基、氰基、氟、C₁-C₄-烷氧基-羥基-C₁-C₄-烷基、羥基-C₁-C₄-烷基、C₁-C₄-烷氧基和氟-C₁-C₄-烷基，並且其中所述雜環Het^b進一步視需要在碳原子上被側氧基取代，並且其中當氮原子存在於Het^b中時，該氮原子視需要進一步被C₁-C₄-烷基取代，其中該C₁-C₄-烷基視需要被1至3個獨立地選自氟、羥基和C₁-C₄-烷氧基的取代基取代；

B選自由B¹和B²組成之群組；

B^1 係 C_{6-10} 芳基，其係未經取代的或被1、2、3或4個 R^{Ba} 取代並且每個 R^{Ba} 獨立地選自由以下組成之群組：羥基、 C_1 - C_4 -烷基和鹵代；

B^2 係6-10（較佳的是8-10）員雜芳基，其包含1、2或3個氮原子，其中 B^2 係未經取代的或被1、2、3或4個 R^{Bb} 取代；

每個 R^{Bb} 獨立地選自由以下組成之群組： C_1 - C_4 -烷基（較佳的是甲基）、氟- C_1 - C_3 -烷基（較佳的是 CHF_2 或 CF_3 ）、氰基、鹵代（較佳的是氟或氯）、 NH_2 和 C_1 - C_3 -烷氧基（較佳的是甲氧基），

Het^{py} 係4-、5-、6-或7-員飽和雜環，其包含一個或兩個獨立地選自O、N（例如吡咯啉-1-基、雜氮環丁烷-1-基、咪啉-1-基）和S的雜原子，或包含S-氧化物（SO）或S-二氧化物（ SO_2 ）基團，並且其中所述雜環在一個碳原子上視需要被側氧基取代的，並且其中所述雜環進一步在一個或多個碳原子上被1、2或3個獨立地選自以下的取代基取代： C_1 - C_4 -烷氧基（較佳的是甲氧基）、鹵代（較佳的是氟）、 C_1 - C_4 -烷基、羥基- C_1 - C_4 -烷基、和氟- C_1 - C_4 -烷基，並且其中如果在所述雜環中存在氮原子，則該氮原子視需要進一步被 R^{10} （較佳的是 C_1 - C_4 -烷基（例如甲基））取代；

或 Het^{py} 係5-或6-員雜芳基環（較佳的是1,2,4-三唑-1-基或吡唑-1-基），其包含1、2或3個氮原子並且其中所述雜芳基環視需要被一個或多個（例如，1、2或3個）獨立地選自以下的取代基取代： NR^9R^{10} 、鹵代、 C_1 - C_4 -烷基、氰基、OH、和 C_1 - C_4 -烷氧基；

其中 R^{A4} 獨立地選自由以下組成之群組：氰基、 CO_2H 、鹵代、 C_1 - C_4 -烷基、氟- C_1 - C_4 -烷基、羥基、羥基- C_1 - C_4 -烷基、羥基- C_1 - C_4 -烷基-氧基、 C_1 - C_4 -烷氧基、 C_1 - C_4 -烷氧基- C_1 - C_4 -烷基-氧基、- NR^9R^{10} 、 $R^9R^{10}N$ - C_1 - C_4 -烷基-氧基、-(CO)- C_1 - C_4 -烷基；

或其立體異構物、或其阻轉異構物、或其藥學上可接受的鹽、或其立體異構物的藥學上可接受的鹽、或其阻轉異構物的藥學上可接受的鹽。

【0150】 實施方式4. 根據前述實施方式中任一項所述之化合物，其中 Het^b 係4-或5-或6-員雜環，其包含1或2個獨立地選自N、O、S、SO和SO₂的雜原子或基團（較佳的是1個氧原子、或1個硫原子、或一個S(=O)或一個S(=O)₂基團、或1個氮原子和1個氧原子、或1-2個氮原子），其中所述雜環 Het^b 係未經取代的或在碳原子上被一個或兩個獨立地選自以下的取代基取代：C₁-C₄-烷基、羥基、氟基、氟、C₁-C₄-烷氧基-羥基-C₁-C₄-烷基、羥基-C₁-C₄-烷基、C₁-C₄-烷氧基和氟-C₁-C₄-烷基，並且其中所述雜環 Het^b 進一步視需要在碳原子上被側氧基取代，並且其中當氮原子存在於 Het^b 中時，該氮原子視需要進一步被C₁-C₄-烷基取代，其中該C₁-C₄-烷基視需要被1至3個獨立地選自氟、羥基和C₁-C₄-烷氧基的取代基取代；

B^2 係6-10（較佳的是8-10）員雜芳基，其包含1、2或3個氮原子，其中 B^2 係未經取代的或被1、2、3或4個 R^{Bb} 取代；

Het^{py} 係4-、5-、6-或7-員飽和雜環，其包含一個或兩個獨立地選自O、N（例如吡咯啉-1-基、雜氮環丁烷-1-基、咪啉-1-基）和S的雜原子，或包含S-氧化物（SO）或S-二氧化物（SO₂）基團，並且其中所述雜環在一個碳原子上視需要被側氧基取代，並且其中所述雜環進一步在一個或多個碳原子上被1、2或3個獨立地選自以下的取代基取代：C₁-C₄-烷氧基（較佳的是甲氧基）、鹵代（較佳的是氟）、C₁-C₄-烷基、羥基-C₁-C₄-烷基、和氟-C₁-C₄-烷基，並且其中如果在所述雜環中存在氮原子，則該氮原子視需要進一步被 R^{10} （較佳的是C₁-C₄-烷基（例如甲基））取代；

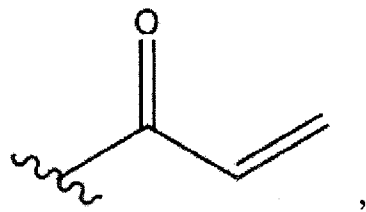
或 Het^{py} 係5-或6-員雜芳基環（較佳的是1,2,4-三唑-1-基或吡唑-1-基），其包含1、2或3個氮原子並且其中所述雜芳基環視需要被一個或多個（例如，1、2或

3個)獨立地選自以下的取代基取代： NR^9R^{10} 、鹵代、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷基、氰基、 OH 、和 $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷氧基（較佳的是所述雜芳基環被一個或多個胺基基團取代）；

R^{A4} 獨立地選自由以下組成之群組：氰基、 CO_2H 、鹵代、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷基、氟- $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷基、羥基、羥基- $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷基、羥基- $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷基-氧基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷氧基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷氧基- $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷基-氧基、 $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 和 $\text{R}^9\text{R}^{10}\text{N-C}_1\text{-C}_4$ -烷基-氧基，

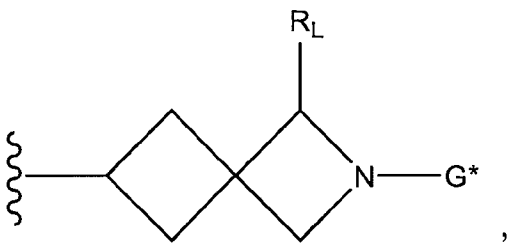
或其立體異構物、或其阻轉異構物、或其藥學上可接受的鹽、或其立體異構物的藥學上可接受的鹽、或其阻轉異構物的藥學上可接受的鹽。

【0151】 實施方式5. 根據前述實施方式中任一項所述之化合物，其中G係



【0152】 或其立體異構物、或其阻轉異構物、或其藥學上可接受的鹽、或其立體異構物的藥學上可接受的鹽、或其阻轉異構物的藥學上可接受的鹽。

【0153】 實施方式6. 根據前述實施方式中任一項所述之化合物，其中L係

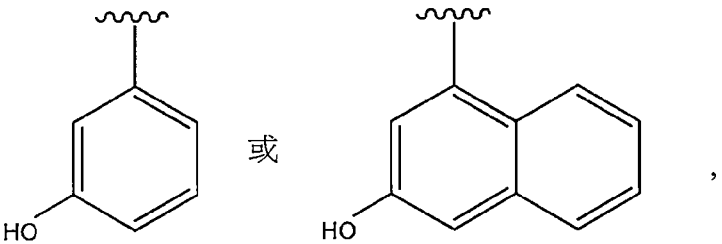


【0154】 或其立體異構物、或其阻轉異構物、或其藥學上可接受的鹽、或其立體異構物的藥學上可接受的鹽、或其阻轉異構物的藥學上可接受的鹽。

【0155】 實施方式7. 根據實施方式6所述之化合物，其中 R_L 係氫、或其立體異構物、或其阻轉異構物、或其藥學上可接受的鹽、或其立體異構物的藥學上可接受的鹽、或其阻轉異構物的藥學上可接受的鹽。

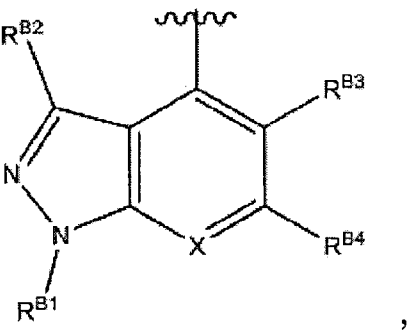
【0156】 實施方式8. 根據前述實施方式中任一項所述之化合物，其中C選自C₁-C₃烷基（較佳的是甲基）、氟-C₁-C₃烷基（較佳的是CHF₂或CF₃）、CH₂-CN，或其立體異構物、或其阻轉異構物、或其藥學上可接受的鹽、或其立體異構物的藥學上可接受的鹽、或其阻轉異構物的藥學上可接受的鹽。

【0157】 實施方式9. 根據前述實施方式中任一項所述之化合物，其中B係



【0158】 其中B係未經取代的或被1、2或3個鹵代、或甲基基團取代，或其立體異構物、或其阻轉異構物、或其藥學上可接受的鹽、或其立體異構物的藥學上可接受的鹽、或其阻轉異構物的藥學上可接受的鹽。

【0159】 實施方式10. 根據前述實施方式中任一項所述之化合物，其中B係



【0160】 其中X係N或C-R^{B5}；

其中R^{B1}獨立地選自氫和C₁-C₄-烷基（較佳的是甲基）；

R^{B2}獨立地選自氫、鹵代（較佳的是氯）、C₁-C₄-烷基（較佳的是甲基）、環丙基和NH₂；

R^{B3}獨立地選自氫、鹵代（較佳的是氯）、環丙基和C₁-C₄-烷基（較佳的是甲基）；

R^{B4} 獨立地選自氫、鹵代（較佳的是氯或氟）和 C_1-C_4 -烷基（較佳的是甲基），或 R^{B3} 和 R^{B4} 與它們所附接的原子一起形成與含X的芳香族環稠合的4-6員環（較佳的是5-6員飽和的或部分不飽和的碳環）；

R^{B5} 獨立地選自氫、鹵代（較佳的是氯）和 C_1-C_4 -烷基（較佳的是甲基），或其立體異構物、或其阻轉異構物、或其藥學上可接受的鹽、或其立體異構物的藥學上可接受的鹽、或其阻轉異構物的藥學上可接受的鹽。

【0161】 實施方式11. 根據實施方式10所述之化合物，其中 R^{B2} 獨立地選自由以下組成之群組：氫、 NH_2 、和 CH_3 或其阻轉異構物、或其藥學上可接受的鹽、或其阻轉異構物的藥學上可接受的鹽。

【0162】 實施方式12. 根據實施方式10或11所述之化合物，其中 R^{B4} 獨立地選自氫、鹵代（較佳的是氯或氟）和 C_1-C_4 -烷基（較佳的是甲基），或其立體異構物、或其阻轉異構物、或其藥學上可接受的鹽、或其立體異構物的藥學上可接受的鹽、或其阻轉異構物的藥學上可接受的鹽。

【0163】 實施方式13. 根據實施方式10至12中任一項所述之化合物，其中 R^{B1} 獨立地選自氫和甲基，或其立體異構物、或其阻轉異構物、或其藥學上可接受的鹽、或其立體異構物的藥學上可接受的鹽、或其阻轉異構物的藥學上可接受的鹽。

【0164】 實施方式14. 根據實施方式10至13中任一項所述之化合物，其中 R^{B1} 係氫，或其立體異構物、或其阻轉異構物、或其藥學上可接受的鹽、或其立體異構物的藥學上可接受的鹽、或其阻轉異構物的藥學上可接受的鹽。

【0165】 實施方式15. 根據實施方式10至14中任一項所述之化合物，其中 R^{B3} 和 R^{B4} 各自獨立地選自鹵代（較佳的是氯或氟）和 C_1-C_4 -烷基（較佳的是甲基），或其立體異構物、或其阻轉異構物、或其藥學上可接受的鹽、或其立體異構物的藥學上可接受的鹽、或其阻轉異構物的藥學上可接受的鹽。

【0166】 實施方式16. 根據實施方式10至15中任一項所述之化合物，其中 R^{B3} 係鹵代且 R^{B4} 係 C_1 - C_4 -烷基，或其立體異構物、或其阻轉異構物、或其藥學上可接受的鹽、或其立體異構物的藥學上可接受的鹽、或其阻轉異構物的藥學上可接受的鹽。

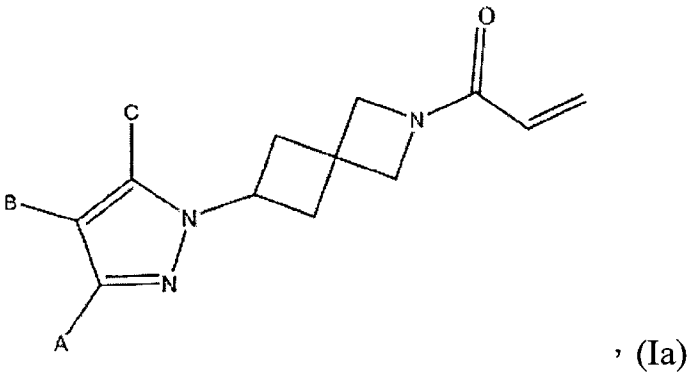
【0167】 實施方式17. 根據實施方式10至16中任一項所述之化合物，其中 R^{B3} 係氯且 R^{B4} 係甲基，或其立體異構物、或其阻轉異構物、或其藥學上可接受的鹽、或其立體異構物的藥學上可接受的鹽、或其阻轉異構物的藥學上可接受的鹽。

【0168】 實施方式18. 根據實施方式10至16中任一項所述之化合物，其中 R^{B3} 係氯且 R^{B4} 係氯，或其立體異構物、或其阻轉異構物、或其藥學上可接受的鹽、或其立體異構物的藥學上可接受的鹽、或其阻轉異構物的藥學上可接受的鹽。

【0169】 實施方式19. 根據實施方式10至18中任一項所述之化合物，其中 X 係 CH 或 N，或其立體異構物、或其阻轉異構物、或其藥學上可接受的鹽、或其立體異構物的藥學上可接受的鹽、或其阻轉異構物的藥學上可接受的鹽。

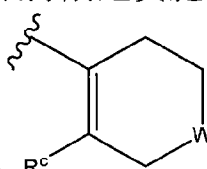
【0170】 實施方式20. 根據實施方式10至19中任一項所述之化合物，其中 X 係 CH，或其立體異構物、或其阻轉異構物、或其藥學上可接受的鹽、或其立體異構物的藥學上可接受的鹽、或其阻轉異構物的藥學上可接受的鹽。

【0171】 實施方式21. 一種具有式 (Ia) 之化合物



【0172】 其中A、B和C係如前述實施方式中任一項中所定義的，或其立體異構物、或其阻轉異構物、或其藥學上可接受的鹽、或其立體異構物的藥學上可接受的鹽、或其阻轉異構物的藥學上可接受的鹽。

【0173】 實施方式22. 根據前述實施方式中任一項所述之具有式 (I) 或具有式 (Ia) 之化合物，其中A係C₅-C₇環伸烷基，其係未經取代的或被一個或多個，較佳的是1、2或3個獨立地選自以下的取代基取代：氟和C₁-C₄烷基，或其立體異構物、或其阻轉異構物、或其藥學上可接受的鹽、或其立體異構物的藥學上可接受的鹽、或其阻轉異構物的藥學上可接受的鹽。

【0174】 實施方式23. 根據前述實施方式中任一項所述之具有式 (I) 或具有式 (Ia) 之化合物，其中A係 ，其中W係O或C(R^w)₂，每個R^w獨立

地選自氫和氟，R^c係氫或C₁-C₄烷基且A視需要進一步被1、2或3個獨立地選自以下的取代基取代：氟和C₁-C₄烷基，或其立體異構物、或其阻轉異構物、或其藥學上可接受的鹽、或其立體異構物的藥學上可接受的鹽、或其阻轉異構物的藥學上可接受的鹽。

【0175】 實施方式24. 根據實施方式1至21中任一項所述之具有式 (I) 或具有式 (Ia) 之化合物，其中A係苯基，其係未經取代的或被1、2或3個R^{A2}取代，較佳的是其中R^{A2}獨立地選自由以下組成之群組：鹵代、OH、羥基-C₁-C₄烷基、-(COOH)、C₁-C₄烷基、氟-C₁-C₄烷基、C₁-C₄烷氧基、C₁-C₄烷基-羰基-氧基-C₁-C₄烷基-氧基、羥基-C₁-C₄烷基-氧基、C₁-C₄烷氧基-C₁-C₄烷基-氧基、-C(=O)-NR⁹R¹⁰、-NR⁹R¹⁰、Het^{py}和-(CH₂)_p-Het^{py}，

其中

p係1或2；

R^9 選自氫、 C_1-C_4 -烷基和 C_1-C_4 -烷氧基- C_1-C_4 -烷基；

R^{10} 選自氫、 C_1-C_4 -烷基、羥基- C_1-C_4 -烷基和 C_1-C_4 -烷氧基- C_1-C_4 -烷基；

Het^{py}係-NR^{9a}R^{10a}且

R^{9a} 和 R^{10a} 與氮一起形成4-或5-或6-員雜環，其包含獨立地選自O、N（例如吡咯啉-1-基、氮雜環丁烷-1-基或咪啉-1-基）和S的一個或兩個另外的雜原子，或其N-氧化物、或其S-氧化物（SO）或S-二氧化物，並且其中所述雜環視需要在一個碳原子上被側氧基取代，並且其中所述雜環進一步被一個或兩個獨立地選自以下的取代基取代： C_1-C_4 -烷氧基（較佳的是甲氧基）、鹵代（較佳的是氟）、 C_1-C_4 -烷基、羥基- C_1-C_4 -烷基和氟- C_1-C_4 -烷基；

或 R^{9a} 和 R^{10a} 與氮一起形成4-或5-或6-員雜芳基環（較佳的是1,2,4-三唑-1-基或吡唑-1-基），其包含1、2或3個氮原子並且其中所述雜芳基環視需要被一個胺基基團取代，或其立體異構物、或其阻轉異構物、或其藥學上可接受的鹽、或其立體異構物的藥學上可接受的鹽、或其阻轉異構物的藥學上可接受的鹽。

【0176】 實施方式25. 根據實施方式1至21中任一項所述之具有式 (I) 或具有式 (Ia) 之化合物，其中A係5-6員雜芳基環，其含有1、2或3個獨立地選自N、O和S的雜原子作為環成員，其中所述雜芳基環係未經取代的或在一個或多個（例如，1、2或3個）碳原子上被 R^{A3} 取代，並且其中當氮原子存在於雜芳基環中時，該氮原子係未經取代的或被選自由以下組成之群組的取代基取代： C_1-C_4 -烷基、 $-(CH_2)_{1-2}-C_{3-4}$ -環烷基、羥基- C_1-C_4 -烷基、氟- C_1-C_4 -烷基、 C_1-C_4 -烷氧基- C_1-C_4 -烷基、 $N(R^9)(R^{10})-C_1-C_4$ -烷基、 $-SO_2-C_1-C_4$ -烷基、 $-SO_2-C_{3-4}$ -環烷基、 $-(CH_2)_p-Het^{py}$ 、和 $-(CH_2)_p-N(R^9)(R^{10})$ ，（較佳的是其中所述取代基選自由以下組成之群組：氟- C_1-C_4 -烷基、 $N(R^9)(R^{10})-C_1-C_4$ -烷基、 $-SO_2-C_{3-4}$ -環烷基、或 $-(CH_2)_{1-2}-C_{3-4}$ -環烷基），或其立體異構物、或其阻轉異構物、或其藥學上可接受的鹽、或其立體異構物的藥學上可接受的鹽、或其阻轉異構物的藥學上可接受的鹽。

【0177】 實施方式26. 根據實施方式1至21中任一項所述之具有式 (I) 或具有式 (Ia) 之化合物，其中A係吡啶-1-基、吡啶-2-基或吡啶-3-基，其係未經取代的或被1、2或3個獨立地選自以下的取代基取代：NH₂、氰基、鹵代、OH、羥基-C₁.C₄-烷基、-COOH、C₁.C₄-烷基、氟-C₁.C₄-烷基、C₁.C₄-烷氧基、二-C₁.C₄-烷基胺基-C₁.C₄-烷基-氧基、C₁.C₄-烷基-羰基-氧基-C₁.C₄-烷基-氧基、羥基-C₁.C₄-烷基-氧基、C₁.C₄-烷氧基-C₁.C₄-烷基-氧基、C₁.C₄-烷氧基-C₁.C₄-烷基-氧基-C₁.C₄-烷基、-C(=O)-NR⁹R¹⁰、NR⁹R¹⁰、Het^{py} 和-(CH₂)_p-Het^{py}，

其中

p係1或2；；

R⁹選自氫和C₁.C₄-烷基，

R¹⁰選自氫、C₁.C₄-烷基、羥基-C₁.C₄-烷基、C₁.C₄-烷氧基-C₁.C₄-烷基和二-C₁.C₄-烷基-胺基-C₁.C₄-烷基，

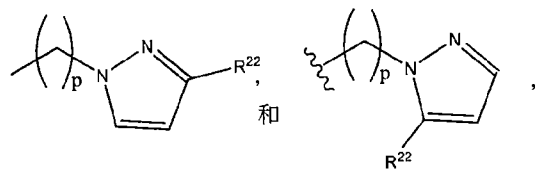
Het^{py}係NR^{9a}R^{10a}；

R^{9a}和R^{10a}與氮一起形成4-或5-或6-員飽和的或不飽和雜環，其包含獨立地選自O、N（吡咯啉-1-基、氮雜環丁烷-1-基、咪啉-1-基）和S的一個或兩個雜原子，或其N-氧化物、或其S-氧化物（SO）或S-二氧化物，並且其中所述雜環在所述雜環上視需要在一個碳原子上被側氧基取代，並且其中所述雜環進一步被1、2或3個獨立地選自以下的取代基取代：C₁.C₄-烷氧基（較佳的是甲氧基）、鹵代（較佳的是氟）、C₁.C₄-烷基、羥基-C₁.C₄-烷基和氟-C₁.C₄-烷基；

或R^{9a}和R^{10a}與氮一起形成4-或5-或6-員雜芳基環（較佳的是1,2,4-三唑-1-基或吡唑-1-基），其包含1、2或3個氮原子，並且其中所述雜芳基環視需要被一個胺基基團取代，

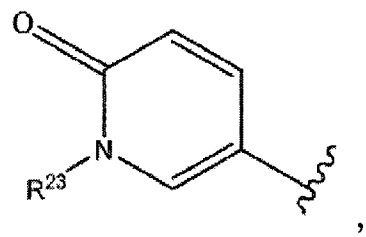
其立體異構物、或其阻轉異構物、或其藥學上可接受的鹽、或其立體異構物的藥學上可接受的鹽、或其阻轉異構物的藥學上可接受的鹽。

【0178】 實施方式27. 根據實施方式1至21中任一項所述之具有式 (I) 或具有式 (Ia) 之化合物，其中A係被1、2或3個獨立地選自以下的取代基取代的吡啶基： NH_2 、氰基、鹵代、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷基、氟- $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷氧基、二- $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷基胺基- $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷基-氧基、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、 NR^9R^{10} ，



【0179】 其中p係0、1或2，較佳的是p係0；
 R^{22} 係氫或 $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷基（較佳的是甲基）、或胺基；
 R^9 選自氫和 $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷基，
 R^{10} 選自氫、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷基、羥基- $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷氧基- $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷基和二- $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷基-胺基- $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷基，
或其立體異構物、或其阻轉異構物、或其藥學上可接受的鹽、或其立體異構物的藥學上可接受的鹽、或其阻轉異構物的藥學上可接受的鹽。

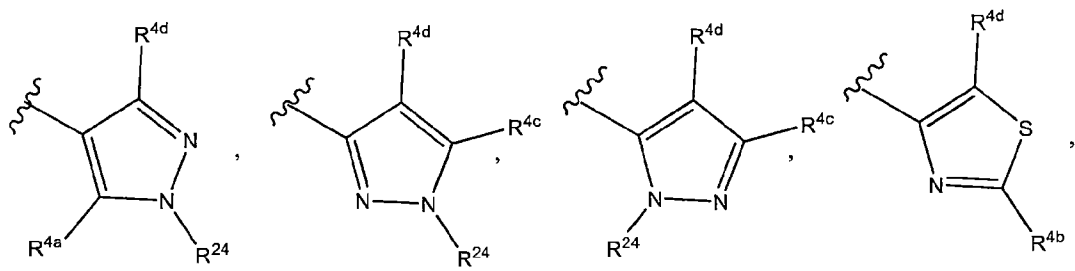
【0180】 實施方式28. 根據實施方式1至21中任一項所述之具有式 (I) 之化合物或具有式 (Ia) 之化合物，其中A係



【0181】 其中 R^{23} 係氫、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ -環烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷基（較佳的是甲基），其中A係未經取代的或被1、2或3個獨立地選自以下的取代基取代： F 、 CH_3 、 CH_2F 、 CHF_2 和 CF_3 ；
或其立體異構物、或其阻轉異構物、或其藥學上可接受的鹽、或其立體異構物的藥學上可接受的鹽、或其阻轉異構物的藥學上可接受的鹽。

【0182】 實施方式29. 根據實施方式1至21中任一項所述之具有式 (I) 之化合物或具有式 (Ia) 之化合物，其中A係嘧啶-5-基，其係未經取代的或被1、2或3個獨立地選自以下的取代基取代：C₁-C₄-烷氧基（較佳的是甲氧基）和CH₃，或其立體異構物、或其阻轉異構物、或其藥學上可接受的鹽、或其立體異構物的藥學上可接受的鹽、或其阻轉異構物的藥學上可接受的鹽。

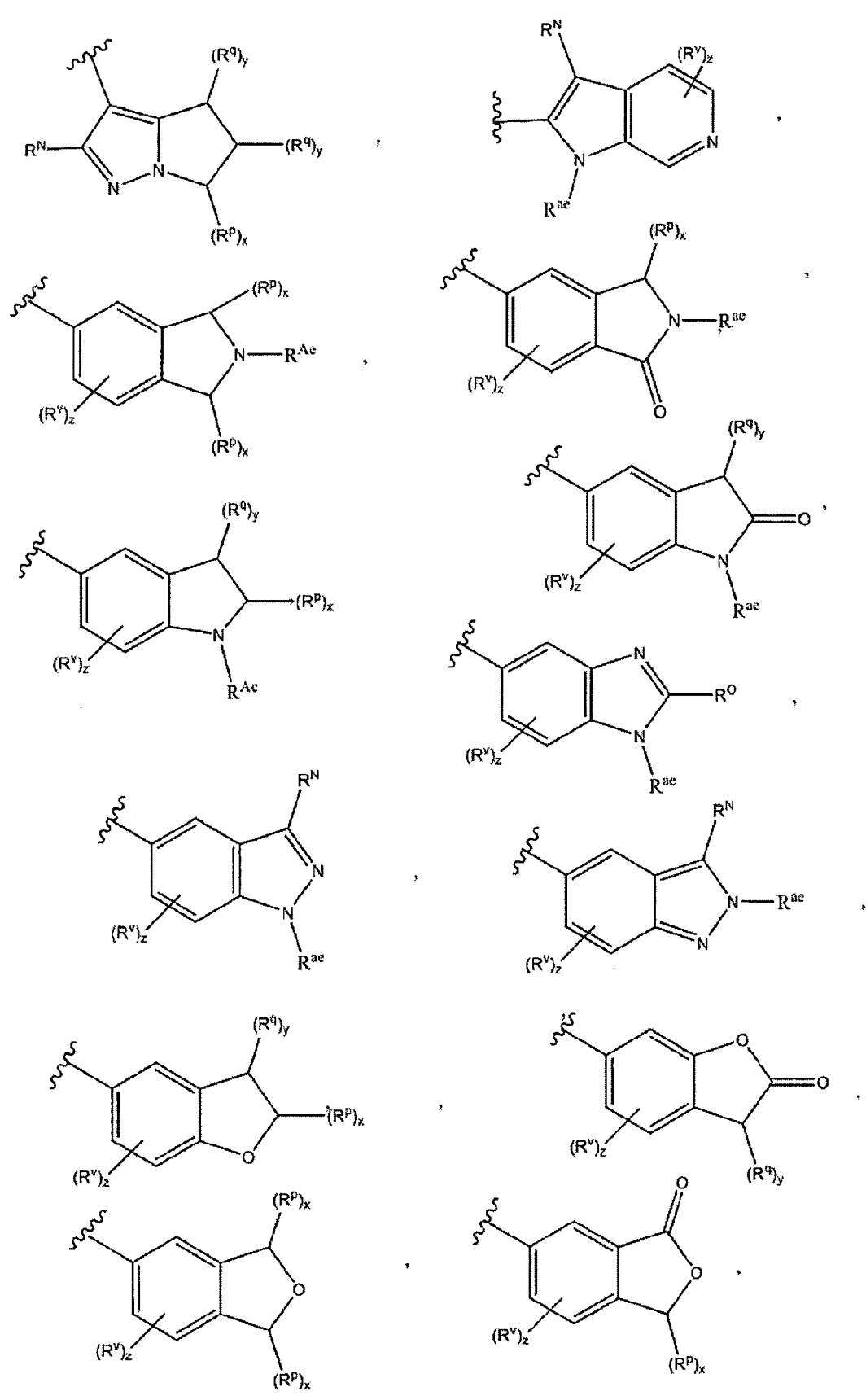
【0183】 實施方式30. 根據實施方式1至21中任一項所述之具有式 (I) 之化合物或具有式 (Ia) 之化合物，其中A選自由以下組成之群組：

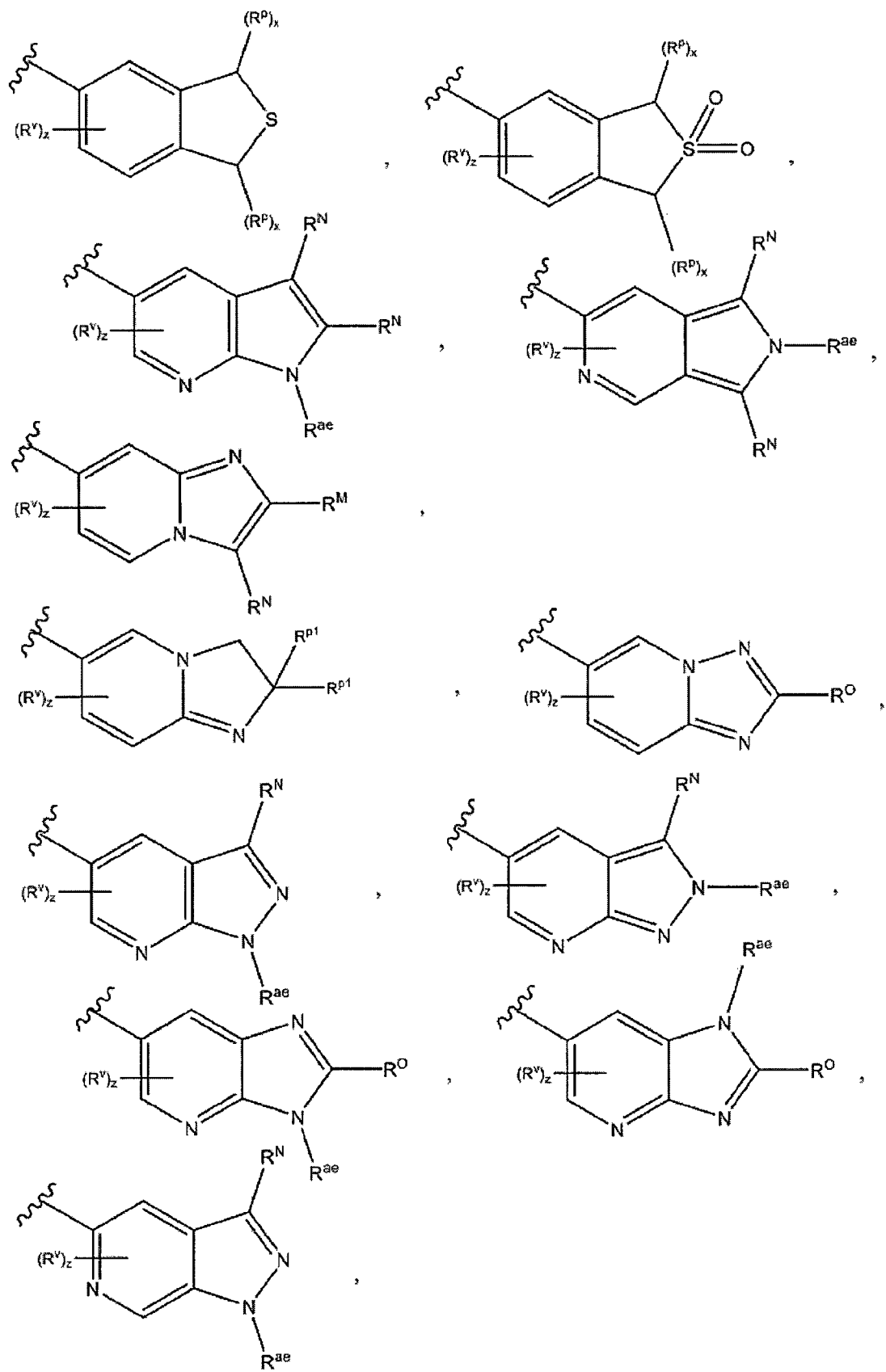


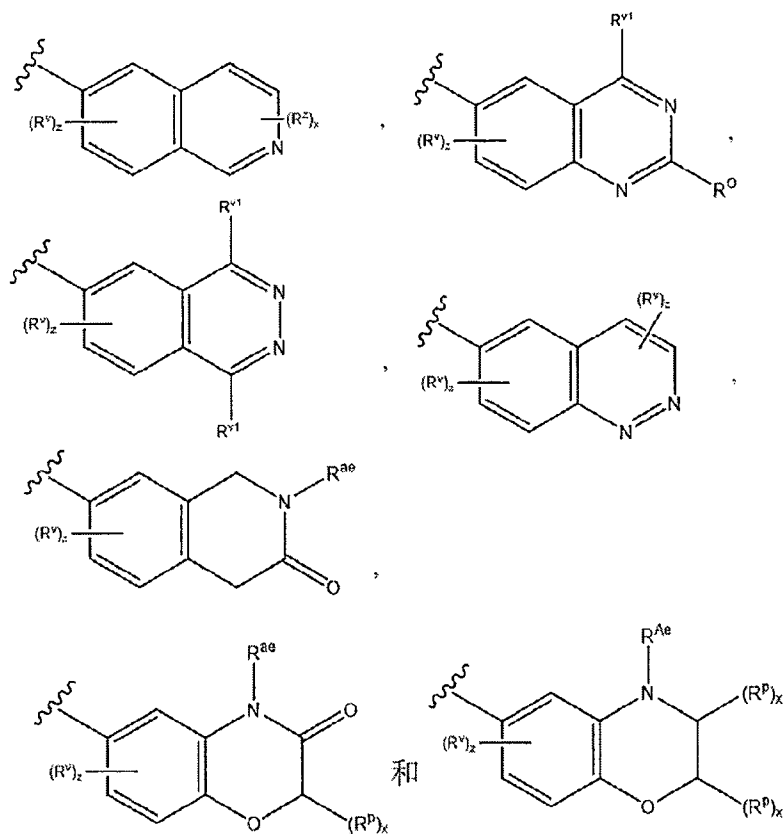
【0184】 其中R²⁴係氫、C₁-C₄-烷基、經基-C₁-C₄-烷基、C₁-C₄-烷氧基-C₁-C₄-烷基、-NR⁹R¹⁰C₁-C₄-烷基、-SO₂-C₁-C₄-烷基、-SO₂-C₃₋₄-環烷基或-(CH₂)₁₋₂-C₃₋₄-環烷基；

R^{4a}、R^{4b}、R^{4c}和R^{4d}各自獨立地選自氫和C₁-C₄-烷基（較佳的是甲基），或其立體異構物、或其阻轉異構物、或其藥學上可接受的鹽、或其立體異構物的藥學上可接受的鹽、或其阻轉異構物的藥學上可接受的鹽。

【0185】 實施方式31. 根據前述實施方式1至21中任一項所述之具有式 (I) 之化合物或具有式 (Ia) 之化合物，其中A選自由以下組成之群組：







【0186】 其中

y係0、1或2（較佳的是0或1）；

x係0、1或2（較佳的是0或1）；

z係0、1或2；

R^0 選自由以下組成之群組：氫、 NR^9R^{10} 、 $R^9R^{10}N$ -C₁-C₄-烷基-氧基、C₁-C₄-烷氧基-C₁-C₄-烷基-氧基、羥基-C₁-C₄-烷基-氧基和C₁-C₄-烷基（較佳的是 R^0 係氫或 NR^9R^{10} ）；

R^M 係氫、鹵代或 C_1 - C_4 -烷基，其中所述烷基視需要被OH、 C_1 - C_4 -烷氧基或 NR^9R^{10} 取代（較佳的是 R^M 係氫）；

R^N係氫或C₁-C₄-烷基、或鹵代或氟-C₁-C₄-烷基（較佳的是氫）；

R⁹獨立地選自由以下組成之群組：C₁-C₄-烷基、羥基、C₁-C₄-烷氧基和NR⁹R¹⁰；

R^p係C₁-C₄-烷基；

每個 R^{p1} 獨立地選自氫和 C_1-C_4 -烷基；

R^y 獨立地選自鹵素、 C_1-C_4 -烷基和氟- C_1-C_4 -烷基；

R^{ae} 選自由以下組成之群組：氫和 C_1-C_4 -烷基，其中所述烷基視需要被1或2個選自以下的取代基取代：氰基、羥基、氟、 C_1-C_4 -烷氧基、 C_1-C_4 -烷氧基- C_1-C_4 -烷基-氧基、Het^b和 NR^9R^{10} ；

R^{Ae} 選自由以下組成之群組：氫、 $-(CO)-C_1-C_4$ -烷基和 C_1-C_4 -烷基，其中該 C_1-C_4 -烷基在每種情況下視需要被1或2個選自以下的取代基取代：氰基、羥基、氟、 C_1-C_4 -烷氧基、 C_1-C_4 -烷氧基- C_1-C_4 -烷基-氧基、Het^b和 NR^9R^{10} ；

其中

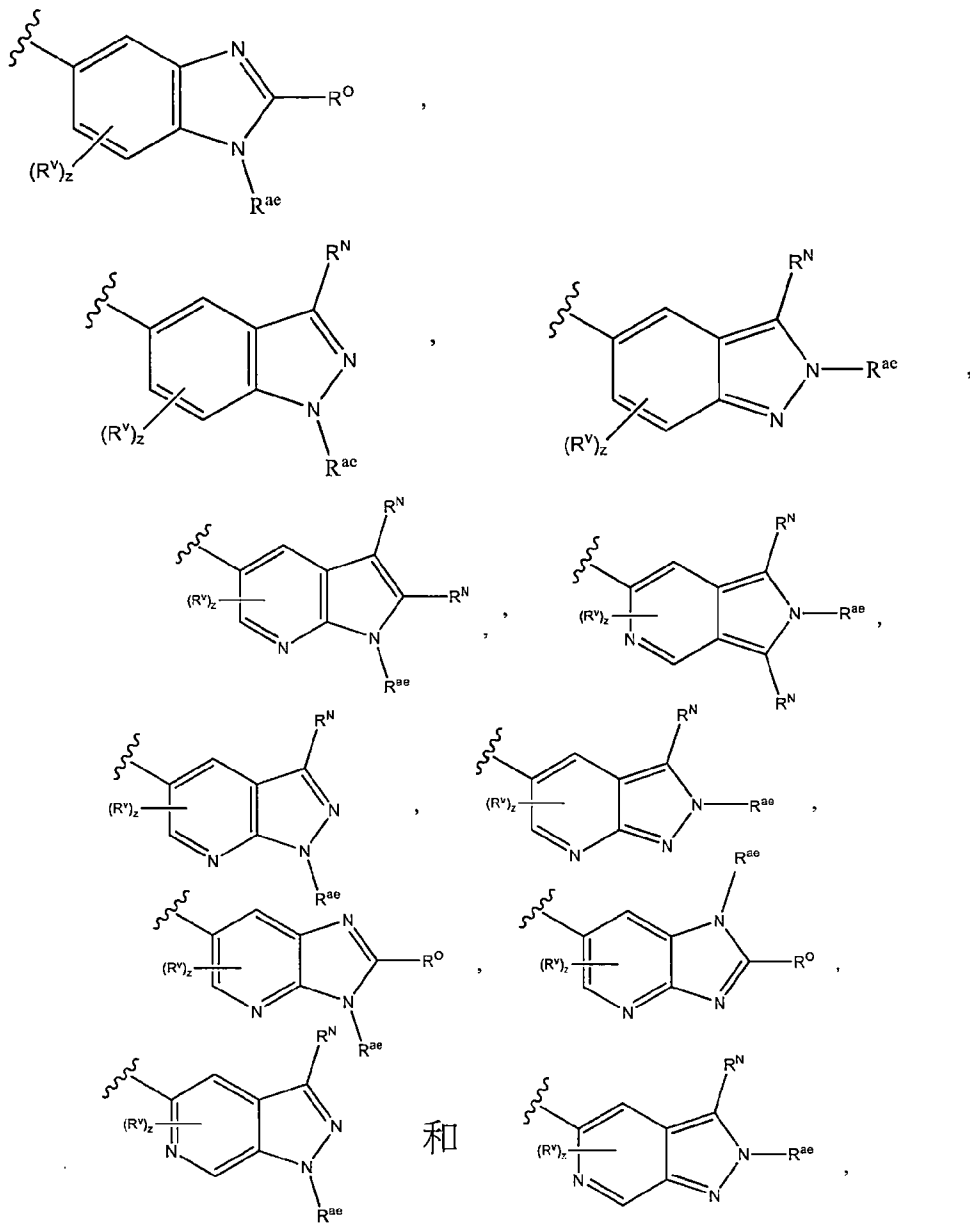
R^9 選自氫和 C_1-C_4 -烷基；

R^{10} 選自氫、 C_1-C_4 -烷基、羥基- C_1-C_4 -烷基、 C_1-C_4 -烷氧基- C_1-C_4 -烷基和二- C_1-C_4 -烷基-胺基- C_1-C_4 -烷基；

其中Het^b係4-或5-或6-員雜環，其包含1或2個獨立地選自N、O、S、SO和SO₂的雜原子或基團（較佳的是包含1個氧原子、或1個硫原子、或一個S(=O)或一個S(=O)₂基團、或1個氮原子和1個氧原子、或1-2個氮原子），其中所述雜環Het^b係未經取代的或在碳原子上被一個或兩個獨立地選自以下的取代基取代： C_1-C_4 -烷基、羥基、氰基、氟、羥基- C_1-C_4 -烷基、 C_1-C_4 -烷氧基和氟- C_1-C_4 -烷基，並且其中所述雜環Het^b進一步視需要在碳原子上被側氧基取代，並且其中當氮原子存在於Het^b中時，該氮原子視需要進一步被 C_1-C_4 -烷基取代，該 C_1-C_4 -烷基視需要被1至3個獨立地選自氟、羥基和 C_1-C_4 -烷氧基的取代基取代；

或其阻轉異構物、或其藥學上可接受的鹽、或其立體異構物的藥學上可接受的鹽、或其阻轉異構物的藥學上可接受的鹽。

【0187】 實施方式32. 根據實施方式1至21中任一項所述之具有式 (I) 之化合物或具有式 (Ia) 之化合物，其中A選自由以下組成之群組：



【0188】 其中z係0、1或2；

R^V 獨立地選自鹵素、 C_1 - C_4 -烷基和氟- C_1 - C_4 -烷基；

R^N 係氫或 C_1 - C_4 -烷基、或鹵代或氟- C_1 - C_4 -烷基（較佳的是氫）；

R^O 選自由以下組成之群組：氫、 NR^9R^{10} 、 $N(R^9)(R^{10})$ - C_1 - C_4 -烷基-氧基、 C_1 - C_4 -烷氧基- C_1 - C_4 -烷基-氧基、羥基- C_1 - C_4 -烷基-氧基和 C_1 - C_4 -烷基（較佳的是 R^O 係氫或 NR^9R^{10} ）；

R^{ac} 選自由以下組成之群組：氫和 C_1-C_4 -烷基，其中所述烷基視需要被1或2個選自以下的取代基取代：氰基、羥基、氟、 C_1-C_4 -烷氧基、 C_1-C_4 -烷氧基- C_1-C_4 -烷基-氧基、 Het^b 和 NR^9R^{10} ；

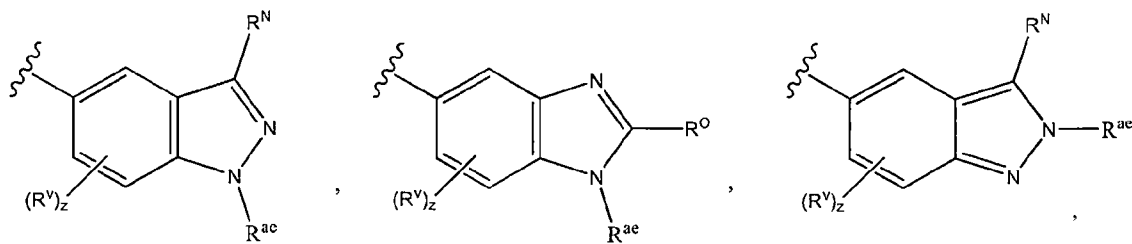
R^9 選自氫和 C_1-C_4 -烷基；

R^{10} 選自氫、 C_1-C_4 -烷基、羥基- C_1-C_4 -烷基、 C_1-C_4 -烷氧基- C_1-C_4 -烷基和二- C_1-C_4 -烷基-胺基- C_1-C_4 -烷基；

其中 Het^b 係4-或5-或6-員雜環，其包含1或2個獨立地選自N、O、S、SO和 SO_2 的雜原子或基團（較佳的是包含1個氧原子、或1個硫原子、或一個 $S(=O)$ 或一個 $S(=O)_2$ 基團、或1個氮原子和1個氧原子、或1-2個氮原子），其中所述雜環 Het^b 係未經取代的或在碳原子上被一個或兩個獨立地選自以下的取代基取代： C_1-C_4 -烷基、羥基、氰基、氟、羥基- C_1-C_4 -烷基、 C_1-C_4 -烷氧基和氟- C_1-C_4 -烷基，並且其中所述雜環 Het^b 進一步視需要在碳原子上被側氧基取代，並且其中當氮原子存在於 Het^b 中時，該氮原子視需要進一步被 C_1-C_4 -烷基取代，該 C_1-C_4 -烷基視需要被1至3個獨立地選自氟、羥基和 C_1-C_4 -烷氧基的取代基取代；

或其立體異構物、或其阻轉異構物、或其藥學上可接受的鹽、或其立體異構物的藥學上可接受的鹽、或其阻轉異構物的藥學上可接受的鹽。

【0189】 實施方式33. 根據實施方式1至21、或實施方式31或實施方式32中任一項所述之具有式 (I) 或具有式 (Ia) 之化合物，其中A選自由以下組成之群組：



【0190】 或其立體異構物、或其阻轉異構物、或其藥學上可接受的鹽、或其立體異構物的藥學上可接受的鹽、或其阻轉異構物的藥學上可接受的鹽。

【0191】 實施方式34. 根據實施方式33所述之具有式 (I) 或具有式 (Ia) 之化合物，其中

R^N 係氫或 C_1 - C_4 -烷基（較佳的是氫）；

R^O 係氫或 NR^9R^{10} ；

R^V 獨立地選自氟、氯和 C_1 - C_4 -烷基（例如甲基）；

z 係0或1；

或其立體異構物、或其阻轉異構物、或其藥學上可接受的鹽、或其立體異構物的藥學上可接受的鹽、或其阻轉異構物的藥學上可接受的鹽。

【0192】 實施方式35. 根據實施方式31至34中任一項所述之具有式 (I) 或具有式 (Ia) 之化合物，其中 R^{ac} 選自由以下組成之群組：氫、 C_1 - C_4 -烷基、 $-(CH_2)_2-Het^b$ 、 $-CH_2-CN$ 、 $-(CH_2)_2-OH$ 、 $-(CH_2)_2-O-C_1-C_4$ -烷基、羥基- C_1-C_4 -烷基、 $-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-O-C_1-C_4$ -烷基和 $-(CH_2)_2$ -二 C_1-C_4 -烷基胺基，或其中 R^{ae} 選自由以下組成之群組：氫、氟- C_1-C_4 -烷基和 C_1-C_4 -烷基；

Het^b 係4-、5-或6-員雜環，其包含1個氮原子和1個氧原子、或1-2個氮原子，其中所述雜環係未經取代的或在碳原子上被一個或兩個獨立地選自以下的取代基取代： C_1 - C_4 -烷基、羥基- C_1-C_4 -烷基、 C_1-C_4 -烷氧基和氟，並且其中當氮原子存在於該雜環中時，該氮原子視需要進一步被 C_1-C_4 -烷基取代，

或其立體異構物、或其阻轉異構物、或其藥學上可接受的鹽、或其立體異構物的藥學上可接受的鹽、或其阻轉異構物的藥學上可接受的鹽。

【0193】 實施方式36. 根據實施方式31至35中任一項所述之具有式 (I) 或具有式 (Ia) 之化合物，其中 R^{ae} 選自由以下組成之群組：氫、甲基、 $-CH_2-CN$ 、

$-(\text{CH}_2)_2\text{-OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{-OCH}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)\text{-C}(\text{CH}_3)_2\text{-OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{-O}-(\text{CH}_2)_2\text{-OCH}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{-N}(\text{CH}_3)_2$ 和 $-(\text{CH}_2)_2\text{-Het}^b$ ；

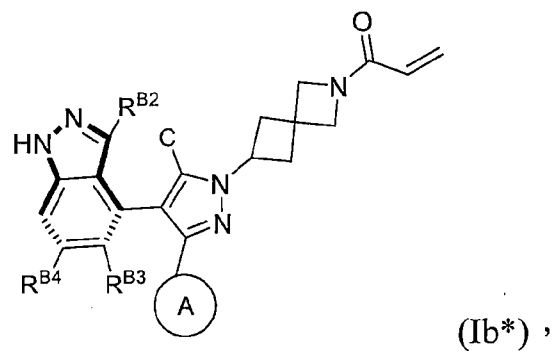
其中所述 Het^b 係4-、5-或6-員雜環，其包含1個氮原子和1個氧原子、或1-2個氮原子，其中所述雜環係未經取代的或在碳原子上被一個或兩個獨立地選自以下的取代基取代： $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷基、羥基- $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷氧基和氟，並且其中當氮原子存在於該雜環中時，該氮原子視需要進一步被 $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷基取代，

或其立體異構物、或其阻轉異構物、或其藥學上可接受的鹽、或其立體異構物的藥學上可接受的鹽、或其阻轉異構物的藥學上可接受的鹽。

【0194】 實施方式37. 根據實施方式31至36中任一項所述之具有式 (I) 或具有式 (Ia) 之化合物，其中 R^{ac} 選自由以下組成之群組：氫、甲基、 $-\text{CH}_2\text{-CN}$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{-OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{-OCH}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)\text{-C}(\text{CH}_3)_2\text{-OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{-O}-(\text{CH}_2)_2\text{-OCH}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{-N}(\text{CH}_3)_2$ 、和 $-(\text{CH}_2)_2\text{-Het}^b$ ，其中 Het^b 選自由以下組成之群組：氮雜環丁烷-1-基、吡咯啉-1-基、吡咯啉-3-基和咪啉-1-基，並且其中所述雜環視需要進一步被一個或兩個獨立地選自以下的取代基取代：甲基、羥基-甲基、甲氧基和氟，或其立體異構物、或其阻轉異構物、或其藥學上可接受的鹽、或其立體異構物的藥學上可接受的鹽、或其阻轉異構物的藥學上可接受的鹽。

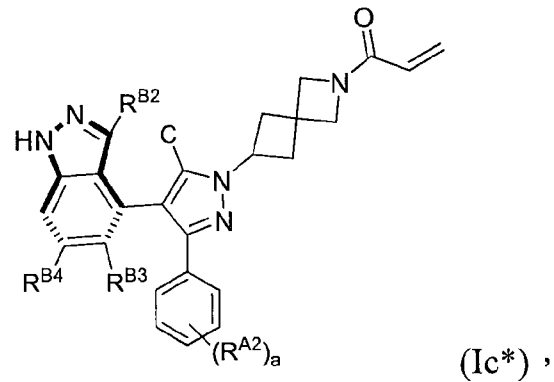
【0195】 實施方式38. 根據實施方式31至36中任一項所述之具有式 (I) 或具有式 (Ia) 之化合物，其中 R^{ac} 選自由以下組成之群組：氫、氟- $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷基、 $-(\text{CH}_2)_2\text{-Het}^b$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{-OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{-O-C}_1\text{-C}_4$ -烷基、羥基- $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷基、 $-(\text{CH}_2)_2\text{-O}-(\text{CH}_2)_2\text{-O-C}_1\text{-C}_4$ -烷基和 $-(\text{CH}_2)_2$ -二 $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷基胺基，或其立體異構物、或其阻轉異構物、或其藥學上可接受的鹽、或其立體異構物的藥學上可接受的鹽、或其阻轉異構物的藥學上可接受的鹽。

【0196】 實施方式39. 一種具有式 (Ib*) 化合物，



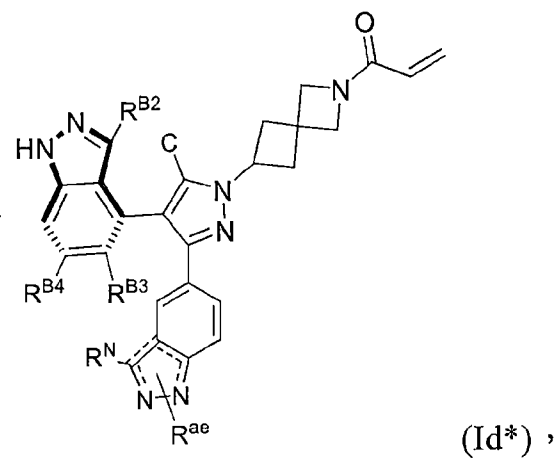
【0197】 其中A、C、 R^{B2} 、 R^{B3} 和 R^{B4} 係如前述實施方式中任一項所定義的，其中A係未經取代的或如前述實施方式中任一項所定義的被取代的，或其藥學上可接受的鹽。

【0198】 實施方式40. 一種具有式 (Ic*) 之化合物，



【0199】 其中C、 R^{A2} 、 R^{B2} 、 R^{B3} 和 R^{B4} 係如前述實施方式中任一項所定義的，其中a係0、1、2或3（較佳的是a係0或1或2），或其藥學上可接受的鹽。

【0200】 實施方式41. 一種具有式 (Id*) 之化合物，



【0201】 其中C、R^{B2}、R^N、R^{B3}和R^{B4}係如前述實施方式中任一項所定義的，其中 ---- 線表示單鍵或雙鍵；

且R^{ae}係如上所定義的。

【0202】 實施方式42. 根據前述實施方式中任一項所述之化合物，或其立體異構物、或其阻轉異構物、或其藥學上可接受的鹽、或其立體異構物的藥學上可接受的鹽、或其阻轉異構物的藥學上可接受的鹽，選自任一實例的化合物。

【0203】 實施方式43. 一種化合物，其選自：

a(R)-1-(6-(4-(5-氯-6-甲基-1H-吡啶-4-基)-5-甲基-3-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-1H-吡啶-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮，

a(R)(S)-1-(6-(4-(5-氯-6-甲基-1H-吡啶-4-基)-3-(1-(2-(3-氟吡咯啉-1-基)乙基)-1H-吡啶-5-基)-5-甲基-1H-吡啶-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮，

a(R)1-(6-(4-(5-氯-6-甲基-1H-吡啶-4-基)-5-甲基-3-苯基-1H-吡啶-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮，

a(R)1-(6-(4-(5-氯-6-甲基-1H-吡啶-4-基)-3-(2-(2-甲氧基乙基)-2H-吡啶-5-基)-5-甲基-1H-吡啶-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮，

a(R)1-(6-(4-(5-氯-6-甲基-1H-吡啶-4-基)-3-(2-(2-羥基-2-甲基丙基)-2H-吡啶-5-基)-5-甲基-1H-吡啶-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮，

a(R)1-(6-(4-(5-氯-6-甲基-1H-吡啶-4-基)-3-(2-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙基)-2H-吡啶-5-基)-5-甲基-1H-吡啶-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮，

a(R)1-(6-(4-(5-氯-6-甲基-1H-吡啶-4-基)-3-(4-(羥基甲基)苯基)-5-甲基-1H-吡啶-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮，

a(R)1-(6-(4-(5-氯-6-甲基-1H-吡啶-4-基)-3-(2-氟-4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)-5-甲基-1H-吡啶-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮，

a(R)1-(6-(4-(3-胺基-5-氯-6-甲基-1H-吡啶-4-基)-3-(2-(2-甲氧基乙基)-2H-吡啶-5-基)-5-甲基-1H-吡啶-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮和

a(R)1-(6-(4-(3-胺基-5-氯-6-甲基-1H-吡啶-4-基)-5-甲基-3-苯基-1H-吡啶-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮，

或其藥學上可接受的鹽。

【0204】 實施方式44. 一種化合物，其選自：

1-{6-[(4M)-4-(5-氯-6-甲基-1H-吡啶-4-基)-5-甲基-3-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-1H-吡啶-1-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基}丙-2-烯-1-酮，

1-{6-[(4M)-4-(5-氯-6-甲基-1H-吡啶-4-基)-3-(1-{2-[(3S)-3-氟吡咯啉-1-基]乙基}-1H-吡啶-5-基)-5-甲基-1H-吡啶-1-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基}丙-2-烯-1-酮，

1-{6-[(4M)-4-(5-氯-6-甲基-1H-吡啶-4-基)-5-甲基-3-苯基-1H-吡啶-1-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基}丙-2-烯-1-酮，

1-(6-{(4M)-4-(5-氯-6-甲基-1H-吡啶-4-基)-3-[2-(2-甲氧基乙基)-2H-吡啶-5-基]-5-甲基-1H-吡啶-1-基}-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮，

1-(6-{(4M)-4-(5-氯-6-甲基-1H-吡啶-4-基)-3-[2-(2-羥基-2-甲基丙基)-2H-吡啶-5-基]-5-甲基-1H-吡啶-1-基}-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮，

1-{6-[(4M)-4-(5-氯-6-甲基-1H-吡啶-4-基)-3-{2-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙基]-2H-吡啶-5-基}-5-甲基-1H-吡啶-1-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基}丙-2-烯-1-酮，

1-(6-{(4M)-4-(5-氯-6-甲基-1H-吡啶-4-基)-3-[4-(羥基甲基)苯基]-5-甲基-1H-吡啶-1-基}-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮，

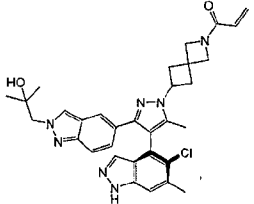
1-(6-{(4M)-4-(5-氯-6-甲基-1H-吡啶-4-基)-3-[2-氟-4-(2-甲氧基乙氧基)苯基]-5-甲基-1H-吡啶-1-基}-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮，

1-(6-{(4M)-4-(3-胺基-5-氯-6-甲基-1H-吡啶-4-基)-3-[2-(2-甲氧基乙基)-2H-吡啶-5-基]-5-甲基-1H-吡啶-1-基}-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮，

1-{6-[(4*M*)-4-(3-胺基-5-氯-6-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-5-甲基-3-苯基-1*H*-吡啶-1-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基}丙-2-烯-1-酮，
或其藥學上可接受的鹽。

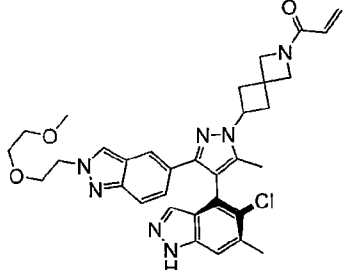
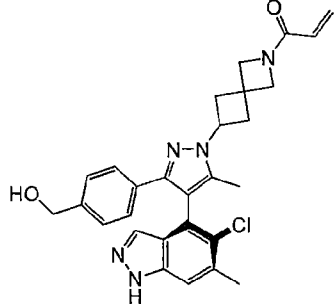
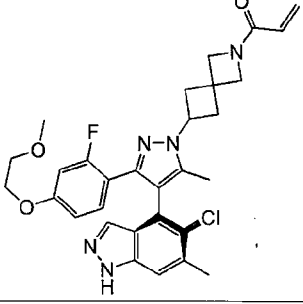
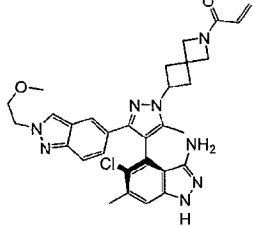
【0205】 實施方式45：一種化合物，其選自具有以下結構和名稱的化合物的組：

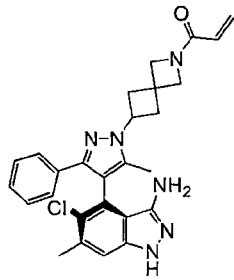
結構	名稱	
	1-{6-[(4 <i>M</i>)-4-(5-氯-6-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-4-基)-5-甲基-3-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-5-基)-1 <i>H</i> -吡啶-1-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基}丙-2-烯-1-酮	(實例1a)；
	1-{6-[(4 <i>M</i>)-4-(5-氯-6-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-4-基)-3-(1-{2-[(3 <i>S</i>)-3-氟吡咯啉-1-基]乙基}-1 <i>H</i> -吡啶-5-基)-5-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-1-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基}丙-2-烯-1-酮	(實例18a)；
	1-{6-[(4 <i>M</i>)-4-(5-氯-6-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-4-基)-5-甲基-3-苯基-1 <i>H</i> -吡啶-1-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基}丙-2-烯-1-酮	(實例26a)；
	1-(6-{(4 <i>M</i>)-4-(5-氯-6-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-4-基)-3-[2-(2-甲氧基乙基)-2 <i>H</i> -吡啶-5-基]-5-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-1-基}-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮	(實例41a)；

	1-(6-{(4 <i>M</i>)-4-(5-氯-6-甲基-1 <i>H</i> -咪唑-4-基)-3-[2-(2-羟基-2-甲基丙基)-2 <i>H</i> -咪唑-5-基]-5-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-1-基}-2-氮杂螺[3.3]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮	(實例42a) ,
---	---	-----------

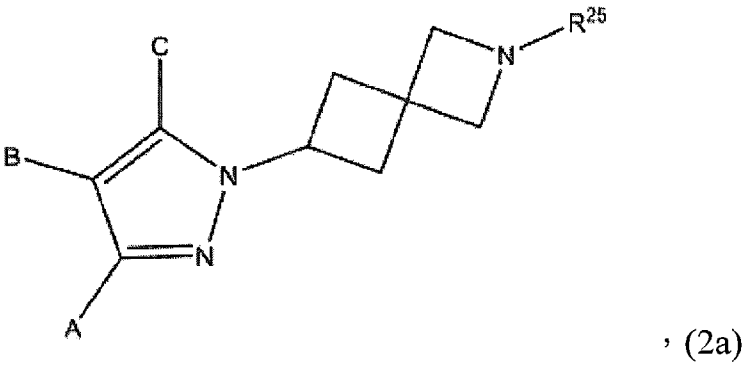
【0206】 或其藥學上可接受的鹽。

【0207】 實施方式46. 一種化合物，其選自具有以下結構和名稱的化合物：

結構	名稱	
	1-{6-[(4 <i>M</i>)-4-(5-氯-6-甲基-1 <i>H</i> -咪唑-4-基)-3-{2-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙基]-2 <i>H</i> -咪唑-5-基}-5-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-1-基]-2-氮杂螺[3.3]庚-2-基}丙-2-烯-1-酮	(實例43a) ;
	1-(6-{(4 <i>M</i>)-4-(5-氯-6-甲基-1 <i>H</i> -咪唑-4-基)-3-[4-(羟基甲基)苯基]-5-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-1-基}-2-氮杂螺[3.3]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮	(實例47a) ;
	1-(6-{(4 <i>M</i>)-4-(5-氯-6-甲基-1 <i>H</i> -咪唑-4-基)-3-[2-氟-4-(2-甲氧基乙氧基)苯基]-5-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-1-基}-2-氮杂螺[3.3]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮	(實例60a) ;
	1-(6-{(4 <i>M</i>)-4-(3-胺基-5-氯-6-甲基-1 <i>H</i> -咪唑-4-基)-3-[2-(2-甲氧基乙基)-2 <i>H</i> -咪唑-5-基]-5-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-1-基}-2-氮杂螺[3.3]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮	(實例69a) ;

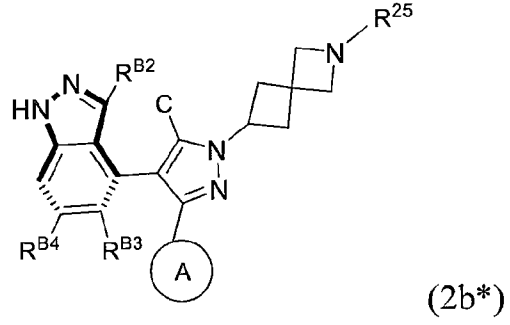
	1-{6-[(4<i>M</i>)-4-(3-胺基-5-氯-6-甲基-1<i>H</i>-吡唑-4-基)-5-甲基-3-苯基-1<i>H</i>-吡唑-1-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基}丙-2-烯-1-酮	(實例70a) ,
---	---	------------------

- 【0208】 或其藥學上可接受的鹽。
- 【0209】 實施方式47. 一種根據前述實施方式中任一項所述之化合物的結晶形式。
- 【0210】 實施方式48. 根據前述實施方式中任一項所述之化合物，或其立體異構物、或其阻轉異構物、或其藥學上可接受的鹽、或其結晶形式、或其立體異構物的藥學上可接受的鹽、或其阻轉異構物的藥學上可接受的鹽，用於作為藥物使用。
- 【0211】 實施方式49. 根據前述實施方式中任一項所述之化合物，或其立體異構物、或其阻轉異構物、或其藥學上可接受的鹽、或其結晶形式、或其立體異構物的藥學上可接受的鹽、或其阻轉異構物的藥學上可接受的鹽，用於在治療癌症中使用。
- 【0212】 實施方式50. 一種藥物組成物，其包含根據前述實施方式中任一項所述之化合物，或其立體異構物、或其阻轉異構物、或其藥學上可接受的鹽、或其結晶形式、或其立體異構物的藥學上可接受的鹽、或其阻轉異構物的藥學上可接受的鹽，和至少一種藥學上可接受的賦形劑。
- 【0213】 實施方式51. 一種具有式 (2a) 之化合物，



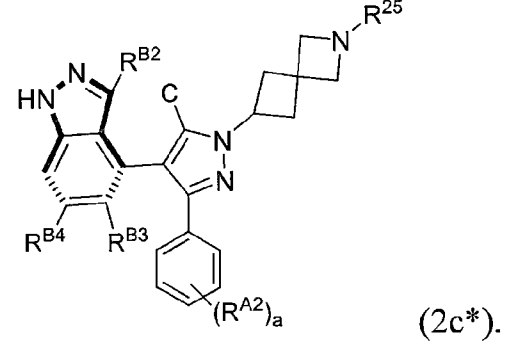
【0214】 其中A、B和C係如前述實施方式中任一項所定義的且R²⁵係氫或氮保護基團，或其鹽。

【0215】 實施方式52. 一種具有式 (2b*) 之化合物，



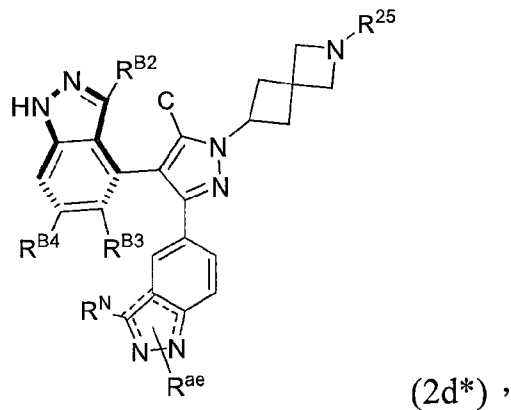
【0216】 其中A、C、R^{B2}、R^{B3}和R^{B4}係如前述實施方式中任一項所定義的，R²⁵係氫或氮保護基團，其中A係未經取代的或如前述實施方式中任一項所定義的被取代的，或其鹽。

【0217】 實施方式53. 一種具有式 (2c*) 之化合物，



【0218】 其中C、R^{A2}、R^{B2}、R^{B3}和R^{B4}係如前述實施方式中任一項所定義的，R²⁵係氫或氮保護基團，其中a係0、1、2或3（較佳的是a係0或1或2），或其藥學上可接受的鹽。

【0219】 實施方式54. 一種具有式 (2d*) 之化合物，



【0220】 其中C、R^{ae}、R^{B2}、R^N、R^{B3}和R^{B4}係如前述實施方式中任一項所定義的，R²⁵係氫或氮保護基團，其中 --- 線表示單鍵或雙鍵，或其鹽。

【0221】 實施方式55. 化合物X的結晶形式，例如化合物X的水合物（變型HA）結晶形式，或異丙醇（IPA）溶劑化物結晶形式，或乙醇（EtOH）溶劑化物結晶形式或丙二醇溶劑化物結晶形式。

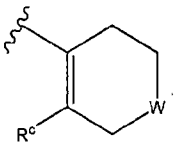
【0222】 實施方式56. 一種化合物X結晶形式，其具有與圖1、圖2、圖3或圖4所示的X射線粉末繞射光譜基本相同的X射線粉末繞射光譜。

【0223】 在本發明的實施方式中，Het^{py}係4-、5-、6-或7-員飽和雜環，其包含一個或兩個獨立地選自O、N（例如吡咯啉-1-基、雜氮環丁烷-1-基、咪啉-1-基）和S的雜原子，或包含S-氧化物（SO）或S-二氧化物（SO₂）基團，並且其中所述雜環係未經取代的或在一個碳原子上視需要被側氧基取代，並且其中所述雜環視需要進一步在一個或多個碳原子上被1、2或3個獨立地選自以下的取代基取代：C₁-C₄-烷氧基（較佳的是甲氧基）、鹵代（較佳的是氟）、C₁-C₄-烷基、羥基-C₁-C₄-烷基、和氟-C₁-C₄-烷基，並且其中如果在所述雜環中存在氮原子，則所述氮原子視需要進一步被R¹⁰（較佳的是C₁-C₄-烷基（例如甲基））取代。

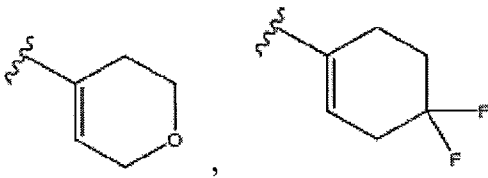
【0224】 在本發明的實施方式中，Het^{py}係5-或6-員雜芳基環（較佳的是1,2,4-三唑-1-基或吡唑-1-基），其包含1、2或3個氮原子並且其中所述雜芳基環

係未經取代的或被一個或多個（例如，1、2或3個）獨立地選自以下取代基取代：
 NR^9R^{10} 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、鹵代、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷基、羥基- $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷基、氟- $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷基、
 氰基、OH、和 $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷氧基，或其中所述雜芳基環係未經取代的或被一個或多
 個（例如，1、2或3個）獨立地選自以下的取代基取代： NR^9R^{10} 、鹵代、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ -
 烷基、氰基、OH、和 $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷氧基，在本發明的實施方式中，所述雜芳基環被
 一個或多個胺基基團取代。

【0225】 在本發明的實施方式中，A係 $\text{C}_5\text{-C}_7$ -環伸烷基，其係未經取代的
 或被一個或多個，較佳的是1、2或3個獨立地選自氟和 $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷基的取代基取代。

例如A係 ，其中W係O或 $\text{C}(\text{R}^w)_2$ ，其中每個 R^w 獨立地選自H和氟， R^c
 係氫或 $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷基，且A視需要進一步被1、2或3個獨立地選自氟和 $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷基的
 取代基取代。

【0226】 A的示例性實例包括但不限於：



【0227】 在本發明的實施方式中，A係 $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ 芳基，例如苯基基團，其可
 以是未經取代的或被一個或多個 $\text{R}^{\text{A}2}$ 取代基（例如被1、2或3個取代基）取代。

【0228】 當A係苯基時，當A上存在取代基時，所述取代基較佳的是在具
 有式 (I) 和 (Ia) 之化合物的吡啶基部分的苯基的附接點的對位上。

【0229】 當A係被 $\text{R}^{\text{A}2}$ （其係氟）取代的苯基時， $\text{R}^{\text{A}2}$ 可以在具有式 (I) 和 (Ia)
 之化合物的吡啶基部分的苯基的附接點的鄰位、對位或間位的位置。

【0230】 當A係苯基時， $\text{R}^{\text{A}2}$ 當存在時較佳的是選自由以下組成之群組：鹵
 代、OH、羥基- $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷基、 $-(\text{COOH})$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷基、氟- $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷氧

基、氟-C₁-C₄-烷基、C₁-C₄-烷基-羰基-氧基-C₁-C₄-烷基-氧基、羥基-C₁-C₄-烷基-氧基、C₁-C₄-烷基-氧基-C₁-C₄-烷基-氧基、-SO₂-C₁-C₄-烷基、-C(O)-NR⁹R¹⁰、NR⁹R¹⁰、NR^{9a}R^{10a}、Het^{py}、-(CH₂)_p-Het^{py}和-NR^{9a}R^{10a}和-(CH₂)_pNR^{9a}R^{10a}，

其中

p係1或2；

Het^{py}係4-或5-或6-員雜環，其包含1個氧原子、或1個硫原子、或一個S(=O)或一個S(=O)₂基團、或1個氮原子和1個氧原子、或1-2個氮原子，其中所述雜環係未經取代的或在碳原子上被一個或兩個獨立地選自以下的取代基取代：C₁-C₄-烷基、羥基-C₁-C₄-烷基、C₁-C₄-烷基-氧基、鹵代和氟-C₁-C₄-烷基，並且其中所述雜環進一步視需要在碳原子上被側氧基取代並且其中當氮原子存在於雜環中時，該氮原子視需要進一步被C₁-C₄-烷基取代；

R⁹選自氫和C₁-C₄-烷基；

R¹⁰選自氫、C₁-C₄-烷基、羥基-C₁-C₄-烷基、和C₁-C₄-烷基-氧基-C₁-C₄-烷基；

R^{9a}和R^{10a}與氮一起形成4-或5-或6-員（飽和或不飽和）雜環，其包含獨立地選自O、N（較佳的是其中所述雜環係吡咯啉-1-基、氮雜環丁烷-1-基或咪啉-1-基）和S的一個或兩個另外的雜原子，或其N-氧化物、或其S-氧化物（SO）或S-二氧化物，並且其中所述雜環在所述雜環上視需要在一個碳原子上被側氧基取代，並且其中所述雜環視需要進一步被一個或兩個獨立地選自以下的取代基取代：C₁-C₄-烷基-氧基（甲氧基）、鹵代（氟）、C₁-C₄-烷基、羥基-C₁-C₄-烷基、和氟-C₁-C₄-烷基；

或R^{9a}和R^{10a}與氮一起形成5-或6-員雜芳基環（較佳的是其中所述雜芳基環係1,2,4-三唑-1-基和吡唑-1-基），其包含1、2或3個氮原子，並且其中所述雜芳基環視需要被一個或兩個胺基基團取代；

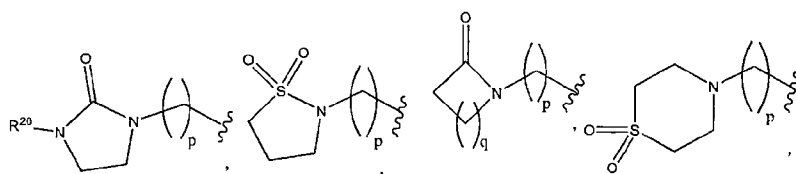
當苯環上存在兩個 R^{A2} 取代基時，所述兩個 R^{A2} 取代基較佳的是位於在相對於具有式 (I) 和 (Ia) 之化合物的吡啶基部分的苯基的附接點的 (a) 鄰位和對位，或 (b) 間位和對位或 (c) 鄰位和間位的位置。

在苯基上的代表性 R^{A2} 取代基包括但不限於： NH_2 、 CN 、 F 、 OH 、 $-CH_2-OH$ 、 $(COOH)$ 、 $-CH_3$ 、 $-O-CH_2-CH_2-OH$ 、 $-O-CH_2-CH_3$ 、 $-O-CH_2-CH_2-O-(CO)-CH_3$ 、 $-N(CH_3)(CH_2-CH_2-OCH_3)$ 、 $-N(H)(CH_2-CH_2-OCH_3)$ 、 $-CH_2-O-CH_2-CH_2-O-CH_3$ 、 $-SO_2-CH_3$ 、 $-C(O)-NH-(CH_2-CH_2-OCH_3)$ 、 $-C(O)-N(CH_3)-(CH_2-CH_2-OCH_3)$ 、 $-C(O)-NH-CH_2-C(CH_3)_2OH$ 、 $-C(O)-N(CH_3)-CH_2-C(CH_3)_2-OH$ 、 $-C(O)-N(H)-C(CH_3)_2-CH_2-OCH_3$ 、 $-C(O)-N(H)-CH_2-CH_2-N(CH_3)_2$ 、 $-(CH_2)_p-Het^{Py}$ ，其中 Het^{Py} 係4-、5-或6-員飽和雜環，其包含一個或兩個獨立地選自O、N（例如吡咯啉-1-基、氮雜環丁烷-1-基、咪啉-1-基）S的雜原子、或包含S-氧化物（SO）或S-二氧化物（ SO_2 ）基團或 Het^{Py} 係包含1、2或3個氮原子的5-或6-員雜芳基環；

其中所述5-或6-員雜環可以進一步被一個或兩個獨立地選自以下取代基取代：側氧基、 C_1-C_4 -烷氧基（較佳的是甲氧基）、鹵代（較佳的是氟）、 C_1-C_4 -烷基、羥基- C_1-C_4 -烷基、和氟- C_1-C_4 -烷基；或其中所述其中該5-或6-員雜環可以進一步被一個或兩個獨立地選自以下的取代基取代： C_1-C_4 -烷氧基（較佳的是甲氧基）、鹵代（較佳的是氟）、 C_1-C_4 -烷基、羥基- C_1-C_4 -烷基、和氟- C_1-C_4 -烷基；

其中所述包含1、2或3個氮原子的5-或6-員雜芳基環可以進一步被1、2或3個獨立地選自以下的取代基取代：胺基、 C_1-C_4 -烷氧基（較佳的是甲氧基）、鹵代（較佳的是氟）、 C_1-C_4 -烷基、羥基- C_1-C_4 -烷基、和氟- C_1-C_4 -烷基；或其中該5-或6-員雜芳基環可以進一步被1、2或3個獨立地選自以下的取代基取代： C_1-C_4 -烷氧基（較佳的是甲氧基）、鹵代（較佳的是氟）、 C_1-C_4 -烷基、羥基- C_1-C_4 -烷基、和氟- C_1-C_4 -烷基；且p係0、1或2，（較佳的是0或1）。

【0231】 例如， R^{A2} 的代表性實例包括：

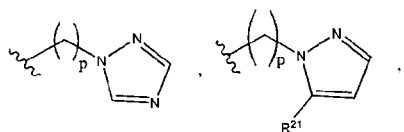


【0232】 其中R²⁰係氫或C₁-C₄-烷基（較佳的是甲基）；

其中p係0、1或2，（較佳的是0或1）；

q係1、2或3，（較佳的是1或2）。

【0233】 例如，R^{A2}的代表性實例包括



【0234】 其中R²¹係氫或C₁-C₄-烷基（較佳的是甲基）、或胺基，

其中p係0、1或2，較佳的是p係0或1。

【0235】 在本發明的實施方式中，A係5-6員雜芳基環，其含有1、2或3個獨立地選自N、O和S的雜原子作為環成員，其中所述雜芳基環係未經取代的或在一個或多個（例如，1、2或3個）碳原子上被R^{A3}取代，並且其中當氮原子存在於雜芳基環中時，該氮原子係未經取代的或被選自由以下組成之群組的取代基取代：C₁-C₄-烷基、-(CH₂)₁₋₂-C₃₋₄-環烷基、羥基-C₁-C₄-烷基、氟-C₁-C₄-烷基、C₁-C₄-烷氧基-C₁-C₄-烷基、N(R⁹)(R¹⁰)-C₁-C₄-烷基、-SO₂-C₁-C₄-烷基、-SO₂-C₃₋₄-環烷基、-(CH₂)_p-Het^{py}、和-(CH₂)_p-N(R⁹)(R¹⁰)，（較佳的是其中所述取代基選自由以下組成之群組：氟-C₁-C₄-烷基、N(R⁹)(R¹⁰)-C₁-C₄-烷基、-SO₂-C₃₋₄-環烷基、或-(CH₂)₁₋₂-C₃₋₄-環烷基）。

【0236】 例如，A可以是吡啶-2-基或吡啶-3-基或吡啶-4-基基團，其可以是未經取代的或被的一個或多個取代基R^{A3}取代。A較佳的是係吡啶-3-基或吡啶-4-基基團。

【0237】 當A係吡啶-3-基時，A上R^{A3}取代基例如C₁-C₄-烷基當存在時較佳的是在具有式(I)和(Ia)之化合物的吡啶基環上的位置2-或6-處。

【0238】 當在吡啶-3-基環上存在兩個取代基（例如，氟和胺基）時，所述兩個取代基較佳的是在具有式 (I) 和 (Ia) 之化合物的吡啶-3-基環的位置5-和6-處。

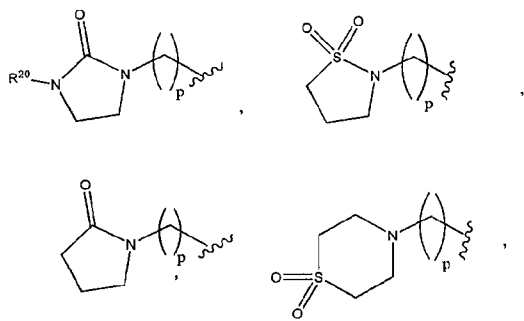
【0239】 當A係吡啶-4-基時，A上 R^{A3} 取代基例如 C_1 - C_4 -烷基當存在時較佳的是在具有式 (I) 和 (Ia) 之化合物的吡啶基環上的位置2-或3-處（較佳的是位置3-處）。

【0240】 當A係吡啶-4-基，A上的較佳的是獨立地選自 C_1 - C_4 -烷基、氟和胺基（更較佳的是 C_1 - C_4 -烷基）的兩個 R^{A3} 取代基當存在時較佳的是在具有式 (I) 和 (Ia) 之化合物的吡啶基環的位置2-和6-處。

【0241】 吡啶基上的代表性取代基包括但不限於： NH_2 、F、CN、OH、 $-CH_2-OH$ 、 $-COOH$ 、 $-CH_3$ 、 $-O-CH_2-CH_2-OH$ 、 $-O-(CH_2)_3-N(CH_3)_2$ 、 $-O-CH_2-CH_3$ 、 $-O-CH_2-CH_2-O-(CO)-CH_3$ 、 $-N(CH_3)(CH_2-CH_2-OCH_3)$ 、 $-N(H)(CH_2-CH_2-OCH_3)$ 、 $-CH_2-O-CH_2-CH_2-O-CH_3$ 、 $-SO_2-CH_3$ 、 $-C(O)-NH-(CH_2-CH_2-OCH_3)$ 、 $-C(O)-N(CH_3)-(CH_2-CH_2-OCH_3)$ 、 $-C(O)-NH-CH_2-C(CH_3)_2OH$ 、 $-C(O)-N(CH_3)-CH_2-C(CH_3)_2-OH$ 、 $-C(O)-N(H)-C(CH_3)_2-CH_2-OCH_3$ 、 $-C(O)-N(H)-CH_2-CH_2-N(CH_3)_2$ 、 $-(CH_2)_p-Het^{py}$ ，其中 Het^{py} 係4-、5-或6-員飽和雜環，其包含一個或兩個獨立地選自O、N（例如吡咯啉-1-基、氮雜環丁烷-1-基、咪啉-1-基）和S的雜原子，或包含S-氧化物（SO）或S-二氧化物（ SO_2 ）基團，其中所述雜環可以進一步被1、2或3個獨立地選自以下的取代基取代： C_1 - C_4 -烷氧基（較佳的是甲氧基）、鹵代（較佳的是氟）、 C_1 - C_4 -烷基、羥基- C_1 - C_4 -烷基、氟- C_1 - C_4 -烷基、和 $-C(O)-N(CH_3)-(CH_2-CH_2-OCH_3)$ ，

【0242】 或 Het^{py} 係5-或6-員雜芳基環，其包含1、2或3個氮原子，其中所述雜芳基環進一步被1、2或3個獨立地選自以下的取代基取代： C_1 - C_4 -烷氧基（甲氧基）、鹵代（氟）、 C_1 - C_4 -烷基、羥基- C_1 - C_4 -烷基、和氟- C_1 - C_4 -烷基。

【0243】 例如，當A係吡啶基時， R^{A3} 的代表性實例可以選自

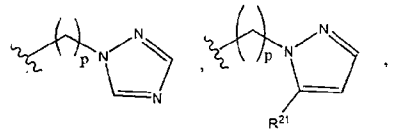


【0244】 其中 R^{20} 係氫或 C_1 - C_4 -烷基（較佳的是甲基），

其中p係0、1或2，較佳的是p係0或1。

【0245】 例如，當A為吡啶基，例如吡啶-3-基時， R^{A3} 的代表性實例可以

選自

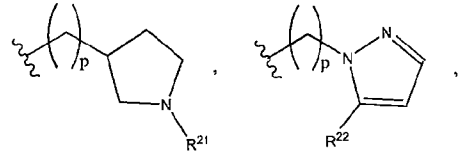


【0246】 其中 R^{21} 係氫或 C_1 - C_4 -烷基（較佳的是甲基）、或胺基，

其中p係0、1或2。較佳的是p係0或1。

【0247】 在具有式(I)和(Ia)之化合物的實施方式中，當A係吡啶基環時，

代表性取代基 R^{A3} 係 NH_2 、 F 、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 CN 、 $-C(O)-N(H)-C(CH_3)_2-CH_2-O-CH_3$ 、 $-C(O)-N(CH_3)-(CH_2-CH_2-OCH_3)$ 、 $-O-(CH_2)_3-N(CH_3)_2$ ，



【0248】 其中p係0、1或2，較佳的是p係1或2；

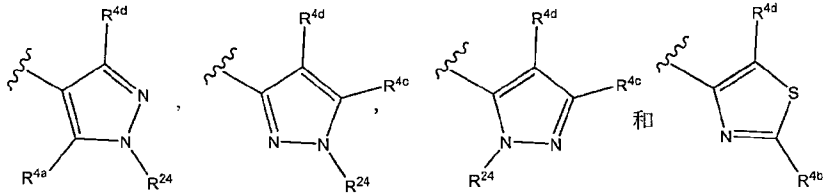
R^{21} 係氫或 C_1 - C_4 -烷基（較佳的是甲基），

R^{22} 係氫或 C_1 - C_4 -烷基（較佳的是甲基），或胺基，

較佳的是，p係0，且 R^{22} 係胺基。

【0249】 在本發明的實施方式中，A係嘧啶-3-基基團或嘧啶-5-基基團，其可以是未經取代的或被一個或多個取代基 R^{A3} 取代。嘧啶基基團上的代表性取代基包括-O-CH₃。

【0250】 在本發明的實施方式中，A選自由以下組成之群組



【0251】 其中 R^{24} 係氫、C₁-C₄-烷基、羥基-C₁-C₄-烷基、C₁-C₄-烷氧基-C₁-C₄-烷基、-NR⁹R¹⁰C₁-C₄-烷基、-SO₂-C₁-C₄-烷基、-SO₂-C₃₋₄-環烷基或-(CH₂)₁₋₂-C₃₋₄-環烷基；或其中 R^{24} 係氫、C₁-C₄-烷基、羥基-C₁-C₄-烷基、C₁-C₄-烷氧基-C₁-C₄-烷基、胺基-C₁-C₄-烷基、C₁-C₄-烷基胺基-C₁-C₄-烷基、二-C₁-C₄-烷基胺基-C₁-C₄-烷基、-SO₂-C₁-C₄-烷基、-SO₂-C₃₋₄-環烷基或-(CH₂)₁₋₂-C₃₋₄-環烷基；

R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 和 R^{4d} 各自獨立地選自氫和C₁-C₄-烷基（較佳的是甲基）。

【0252】 R^{24} 較佳的是係二-C₁-C₄-烷基胺基-C₁-C₄-烷基（例如-CH₂-CH₂-N(CH₃)₂）或-SO₂-C₃₋₄-環烷基（例如-SO₂-環丙基）。

【0253】 R^{4c} 較佳的是係C₁-C₄-烷基（例如甲基）並且 R^{4a} 、 R^{4b} 和 R^{4d} 較佳的是係氫。

【0254】 當 R^{24} 係二-C₁-C₄-烷基胺基-C₁-C₄-烷基時， R^{4c} 較佳的是係C₁-C₄-烷基（例如甲基）並且 R^{4a} 和 R^{4d} 各自係氫。

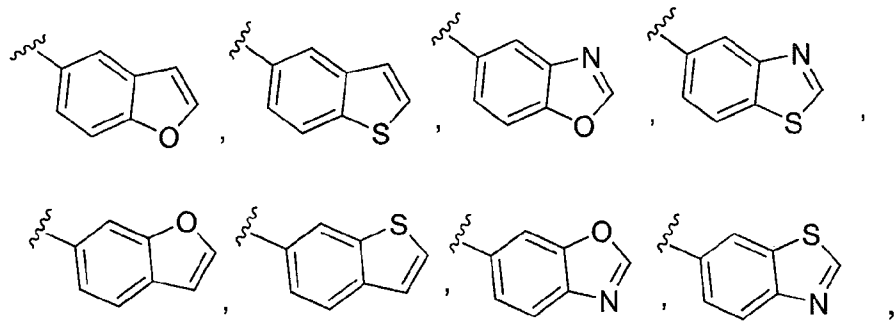
【0255】 在本發明的實施方式中，A係 (i) 8-10員雜芳基環，其含有1至3個獨立地選自氮、氧和硫的雜原子（例如，1至3個獨立地選自0-3個氮原子、0-1個氧原子和0-1個硫原子的雜原子），或

(ii) 8-10員部分飽和的雜二環，其在所述雜二環中含有1至3個獨立地選自0-3個氮原子、0-2個氧原子、0-1個硫原子和0-1個S(=O)₂基團的雜原子或雜原子團，

其中所述雜芳基環或雜二環係未經取代的或在碳原子上被1、2、3、4或5個 R^{A4} 取代，並且其中所述雜二環進一步視需要在碳原子上被側氧基取代並且其中當存在氮原子時，該氮原子係未經取代的或被取代基-(CO)- C_1 - C_4 -烷基或 C_1 - C_4 -烷基取代，並且其中該 C_1 - C_4 -烷基視需要被1或2個獨立地選自氰基、羥基、側氧基、氟、 C_1 - C_4 -烷氧基、 C_1 - C_4 -烷氧基- C_1 - C_4 -烷基-氧基、Het^b和 NR^9R^{10} 的取代基取代。

【0256】 在本發明的實施方式中，A係含有1至3個獨立地選自氮、氧和硫的雜原子的8-10員雜芳基環。例如，A係含有1-3個獨立地選自0-3個氮原子、0-1個氧原子和0-1個硫原子的雜原子的8-10員雜芳基。雜芳基環係未經取代的或在碳原子上被1、2、3、4或5個 R^{A4} 取代，並且氮原子當存在時係未經取代的或被取代基-(CO)- C_1 - C_4 -烷基或 C_1 - C_4 -烷基取代，並且其中該 C_1 - C_4 -烷基視需要被1或2個獨立地選自氰基、羥基、側氧基、氟、 C_1 - C_4 -烷氧基、 C_1 - C_4 -烷氧基- C_1 - C_4 -烷基-氧基、Het^b和 NR^9R^{10} 的取代基取代。

【0257】 因此A的代表性實例還包括：



【0258】 其中曲線  代表A與分子的其餘部分的附接點。

【0259】 在本發明的實施方式中，A係8-10員雜芳基環，其含有1、2或3個氮原子，或8-10員部分飽和的雜二環，其在所述雜二環中含有1至3個獨立地選自0-3個氮原子、0-2個氧原子、0-1個硫原子和0-1個 $S(=O)_2$ 基團的雜原子或雜原子團，其中所述雜芳基環或雜二環係未經取代的或在碳原子上被1、2、3、4或5個 R^{A4} 取代，並且其中所述雜二環進一步視需要在碳原子上被側氧基取代並且其

中當存在氮原子時，該氮原子係未經取代的或被取代基-(CO)-C₁-C₄-烷基或C₁-C₄-烷基取代，並且其中該C₁-C₄-烷基視需要被1或2個獨立地選自氰基、羥基、側氧基、氟、C₁-C₄-烷氧基、C₁-C₄-烷氧基-C₁-C₄-烷基-氧基、Het^b和NR⁹R¹⁰的取代基取代。

【0260】 在本發明的實施方式中，A係8-10員雜芳基環，其含有1、2或3個氮原子；或8-10員部分飽和的雜二環（其在雜二環中含有1-3個氮原子、或1-2個氧原子、或1個硫原子、或1個S(=O)₂基團，其中所述雜芳基環或雜二環係未經取代的或在碳原子上被1、2、3、4或5個R^{A4}取代，並且其中所述雜二環進一步視需要在碳原子上被側氧基取代並且其中當存在氮原子時，該氮原子係未經取代的或被取代基-(CO)-C₁-C₄-烷基或C₁-C₄-烷基取代，並且其中該C₁-C₄-烷基視需要被1或2個獨立地選自氰基、羥基、側氧基、氟、C₁-C₄-烷氧基、C₁-C₄-烷氧基-C₁-C₄-烷基-氧基、Het^b和NR⁹R¹⁰的取代基取代。

【0261】 在本發明的實施方式中，當上述8-10員雜芳基環或上述8-10員部分飽和雜-二環上存在氮原子時，該氮原子係未經取代的或被C₁-C₄-烷基取代，該C₁-C₄-烷基視需要被1或2個獨立地選自以下的取代基取代：氰基、羥基、側氧基、氟、C₁-C₄-烷氧基、C₁-C₄-烷氧基-C₁-C₄-烷基-氧基、Het^b和NR⁹R¹⁰。

【0262】 在本發明的實施方式中，Het^b係4-或5-或6-員雜環或雜芳基環，其包含1或2個獨立地選自N、O、S、SO和SO₂（較佳的是包含1個氧原子、或1個硫原子、或一個S(=O)或一個S(=O)₂基團、或1個氮原子和1個氧原子、或1-2個氮原子；更較佳的是包含1個氮原子和1個氧原子，或1-2個氮原子）的雜原子或基團，其中所述雜環Het^b係未經取代的或在碳原子上被一個或兩個獨立地選自以下的取代基取代：C₁-C₄-烷基、羥基、氰基、氟、C₁-C₄-烷氧基-羥基-C₁-C₄-烷基、羥基-C₁-C₄-烷基、C₁-C₄-烷氧基、氟-C₁-C₄-烷氧基和氟-C₁-C₄-烷基（較佳的是選自C₁-C₄-烷基、羥基、氰基、氟、C₁-C₄-烷氧基-羥基-C₁-C₄-烷基、羥基-C₁-C₄-烷

基、 C_1-C_4 -烷氧基、和氟- C_1-C_4 -烷基)，並且其中所述雜環 Het^b 在碳原子上進一步視需要被側氧基取代，並且其中所述氮原子存在於 Het^b 中時，該氮原子視需要進一步被 C_1-C_4 -烷基取代，其中該 C_1-C_4 -烷基視需要被1至3個獨立地選自以下的取代基取代：氟、羥基和 C_1-C_4 -烷氧基。

【0263】 在本發明的實施方式中， Het^b 係氮雜環丁烷-1-基、吡咯啉-1-基、吡咯啉-3-基或咪啉-1-基，並且視需要被氟、羥基和 C_1-C_4 -烷氧基（例如被甲基、羥基-甲基、甲氧基和氟）取代。

【0264】 在本發明的實施方式中，A係8-10員雜芳基環，其含有1、2或3個氮原子；或係8-10員部分飽和的雜二環，其在雜二環中含有1至3個獨立地選自0-3個氮原子、0-2個氧原子、0-1個硫原子和0-1個 $S(=O)_2$ 基團的雜原子或雜原子團的，其中當A含有氮原子時，那個氮原子被 R^{ac} 或 R^{Ac} 取代。

【0265】 在本發明的實施方式中，A係8-10員雜芳基環，其含有1、2或3個氮原子；或係8-10員部分飽和雜二環，其在雜二環中含有1-3個氮原子、或1-2個氧原子、或1個硫原子、或0-1個 $S(=O)_2$ 基團，其中當A含有氮時，那個氮被 R^{ac} 或 R^{Ac} 取代。

【0266】 在本發明的實施方式中，A係含有1、2或3個氮原子的8-10員雜芳基環，其中氮原子中的至少一個被 R^{ac} 或 R^{Ac} 取代。

【0267】 在本發明的實施方式中，A係含有1、2或3個氮原子的8-10員雜芳基環，其中氮原子之一被 R^{ac} 或 R^{Ac} 取代。

【0268】 在本發明的實施方式中， R^{Ac} 選自由以下組成之群組：氫、 $-(CO)-C_1-C_4$ -烷基和 C_1-C_4 -烷基，其中該 C_1-C_4 -烷基在每種情況下視需要被1或2個選自以下的取代基取代：氰基、羥基、氟、 C_1-C_4 -烷氧基、 C_1-C_4 -烷氧基- C_1-C_4 -烷基-氧基、 Het^b 和 NR^9R^{10} 。

【0269】 在本發明的實施方式中， R^{Ac} 選自由以下組成之群組：氫、氟、 $-C_1-C_4$ -烷基和 C_1-C_4 -烷基（例如甲基）。

【0270】 在本發明的實施方式中， R^{ac} 選自由以下組成之群組：氫和 C_1-C_4 -烷基，其中所述烷基視需要被1或2個獨立地選自以下的取代基取代：氰基、羥基、氟、 C_1-C_4 -烷氧基、 C_1-C_4 -烷氧基- C_1-C_4 -烷基-氧基、Het^b和 NR^9R^{10} 。

【0271】 在本發明的實施方式中， R^{ac} 選自由以下組成之群組：氫、 C_1-C_4 -烷基、 $-(CH_2)_2$ -Het^b、 $-CH_2-CN$ 、 $-(CH_2)_2.OH$ 、 $-(CH_2)_2.O-C_1-C_4$ -烷基、羥基- C_1-C_4 -烷基、 $-(CH_2)_2.O-(CH_2)_2.O-C_1-C_4$ -烷基和 $-(CH_2)_2$ -二 C_1-C_4 -烷基胺基，（例如當Het^b選自由以下組成之群組時：氮雜環丁烷-1-基、吡咯啉-1-基、吡咯啉-3-基和咪啉-1-基）較佳的是 R^{ac} 選自由以下組成之群組：氫、 C_1-C_4 -烷基和 $-CH_2-CN$ 。較佳的是 R^{ac} 選自由以下組成之群組：氫和 C_1-C_4 -烷基。

【0272】 在本發明的實施方式中，y係0、1或2（較佳的是0或1）。

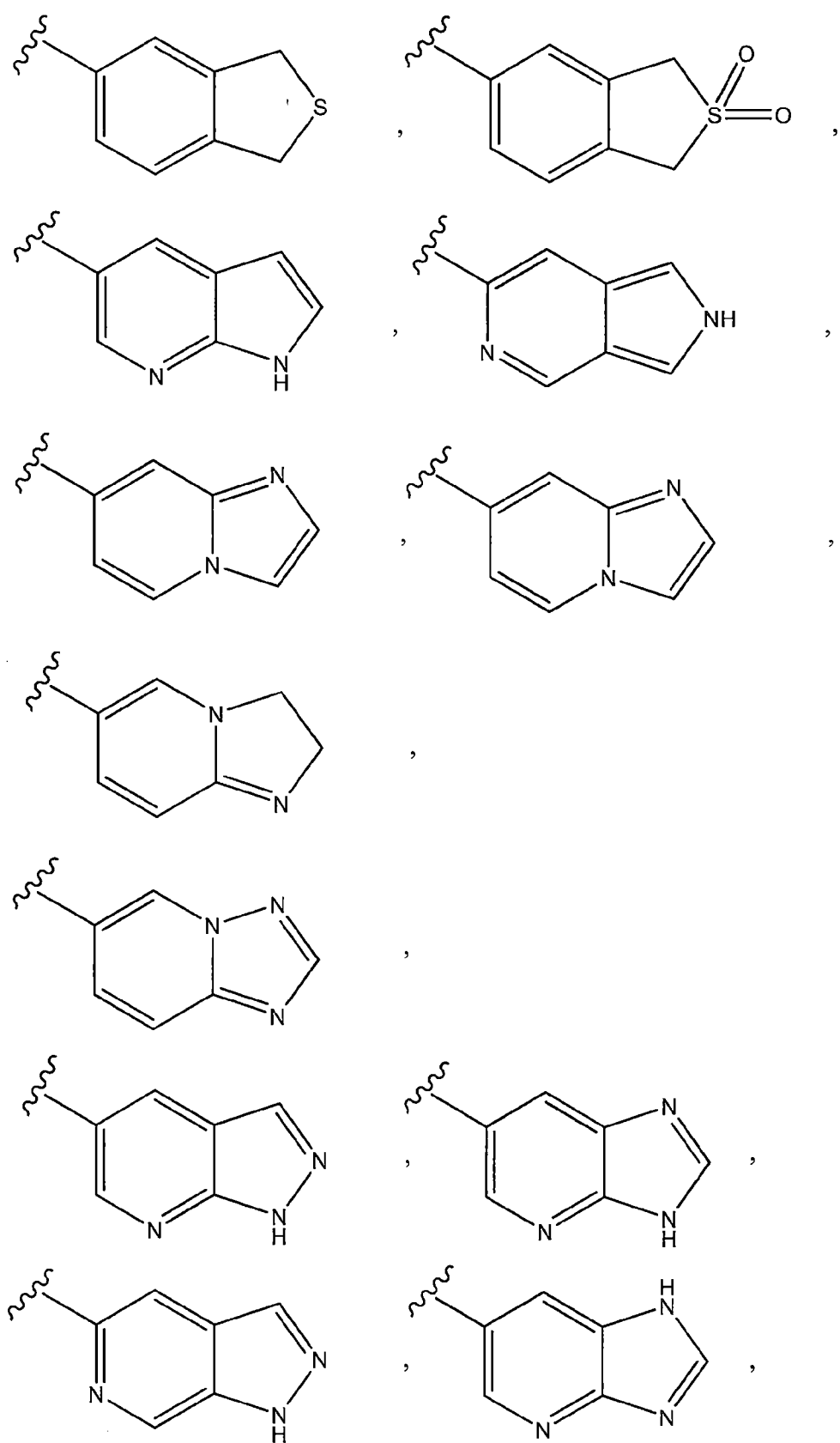
【0273】 在本發明的實施方式中，x係0、1或2（較佳的是0或1）。

【0274】 在本發明的實施方式中，z係0、1或2（較佳的是0或1）。

【0275】 在本發明的實施方式中， R^q 選自由以下組成之群組： C_1-C_4 -烷基、羥基、 C_1-C_4 -烷氧基和 NR^9R^{10} 且y係0或1。

【0276】 較佳的是 R^q 選自由以下組成之群組： C_1-C_4 -烷基和羥基。

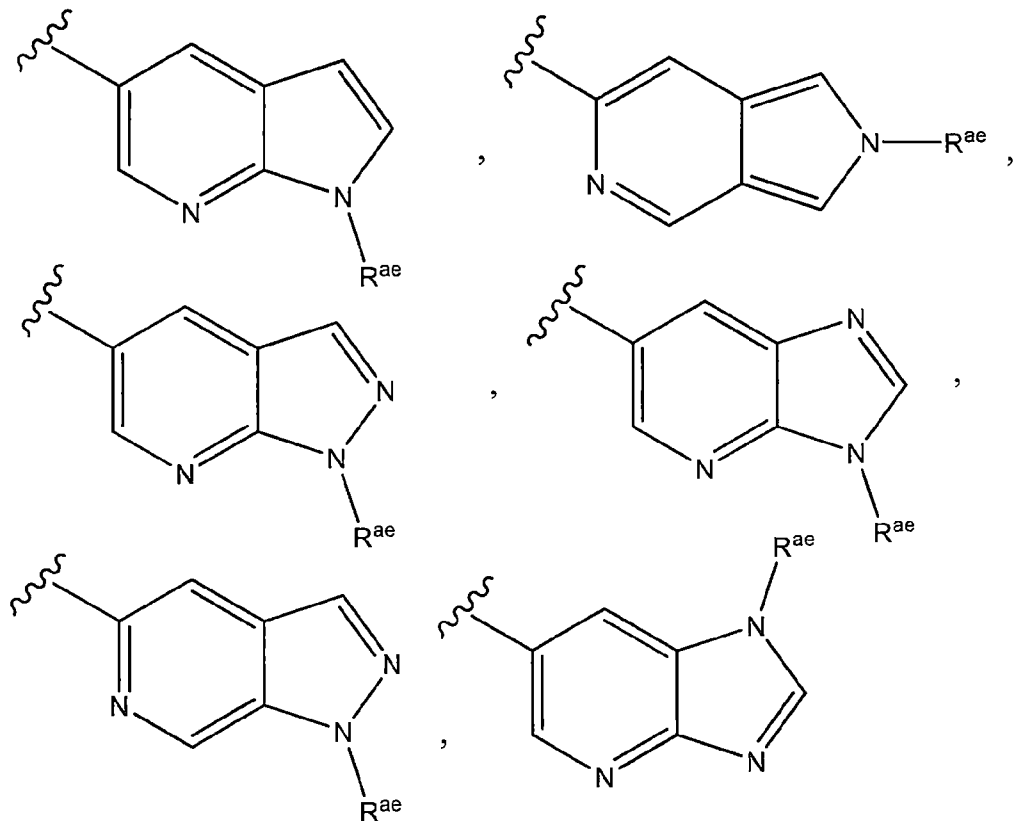
【0277】 作為8-10員雜芳基環或雜二環的A的典型實例包括



【0278】 其中曲線代表A與分子的其餘部分的附接點，

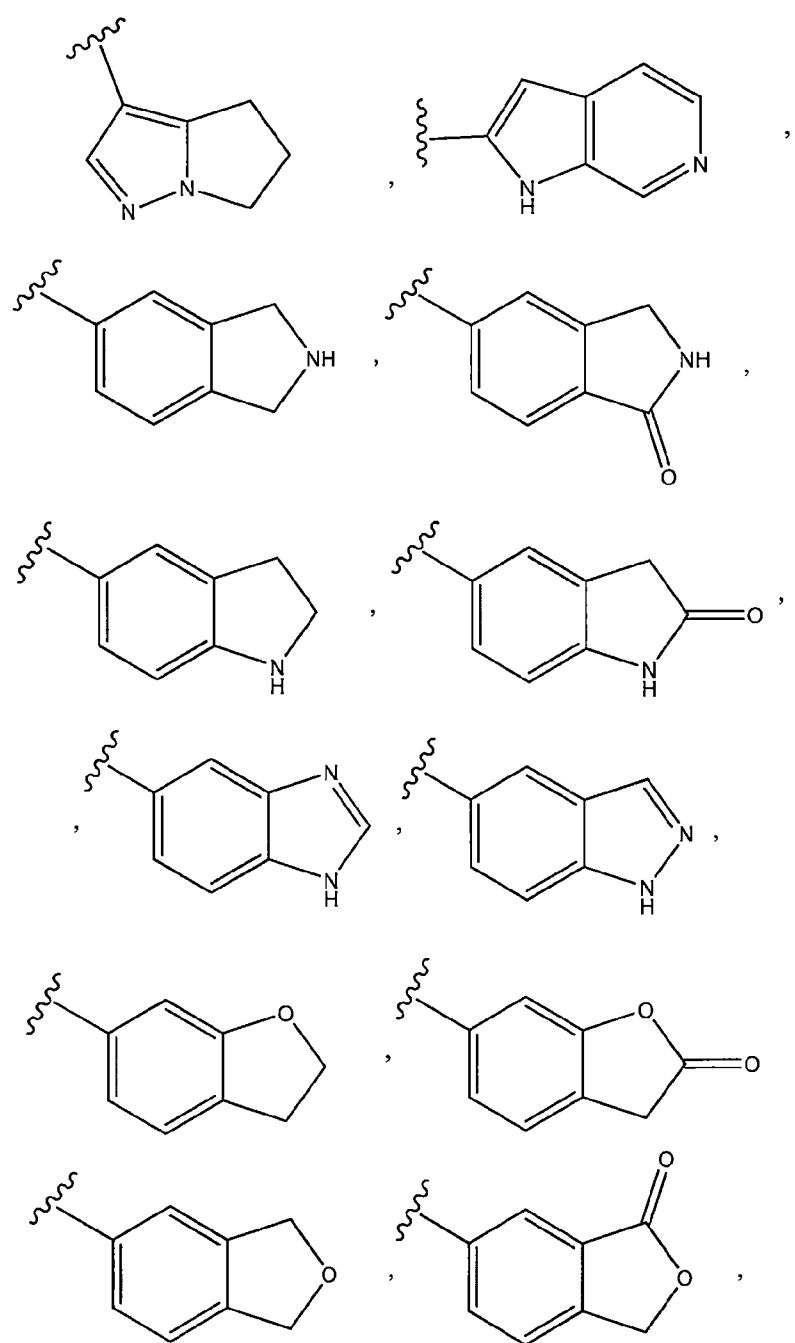
其中A係未經取代的或被1、2、3、4或5個 R^{A4} （較佳的是被1或2個 R^{A4} ）取代，其中在上述結構中NH部分中的氮原子也可以被 $N-R^{ae}$ 替代，其中 R^{ae} 係 C_1-C_4 -烷基，該 C_1-C_4 -烷基視需要被的1或2個獨立地選自以下的取代基取代：氰基、羥基、側氧基、氟、 C_1-C_4 -烷氧基、 C_1-C_4 -烷氧基- C_1-C_4 -烷基-氧基、Het^b和 NR^9R^{10} 。較佳的是， R^{ae} 係氫或 C_1-C_4 -烷基例如甲基。

【0279】 例如，A的典型實例包括



【0280】 其中曲線代表A與分子的其餘部分的附接點，其中A係未經取代的或被1、2、3、4或5個 R^{A4} （較佳的是被1或2個 R^{A4} ）取代，其中 R^{ae} 係氫或 C_1-C_4 -烷基，其視需要被1或2個獨立地選自以下的取代基取代：氰基、羥基、側氧基、氟、 C_1-C_4 -烷氧基、 C_1-C_4 -烷氧基- C_1-C_4 -烷基-氧基、Het^b和 NR^9R^{10} 。較佳的是， R^{ae} 係氫或 C_1-C_4 -烷基例如甲基。

【0281】 A的代表性實例還包括：

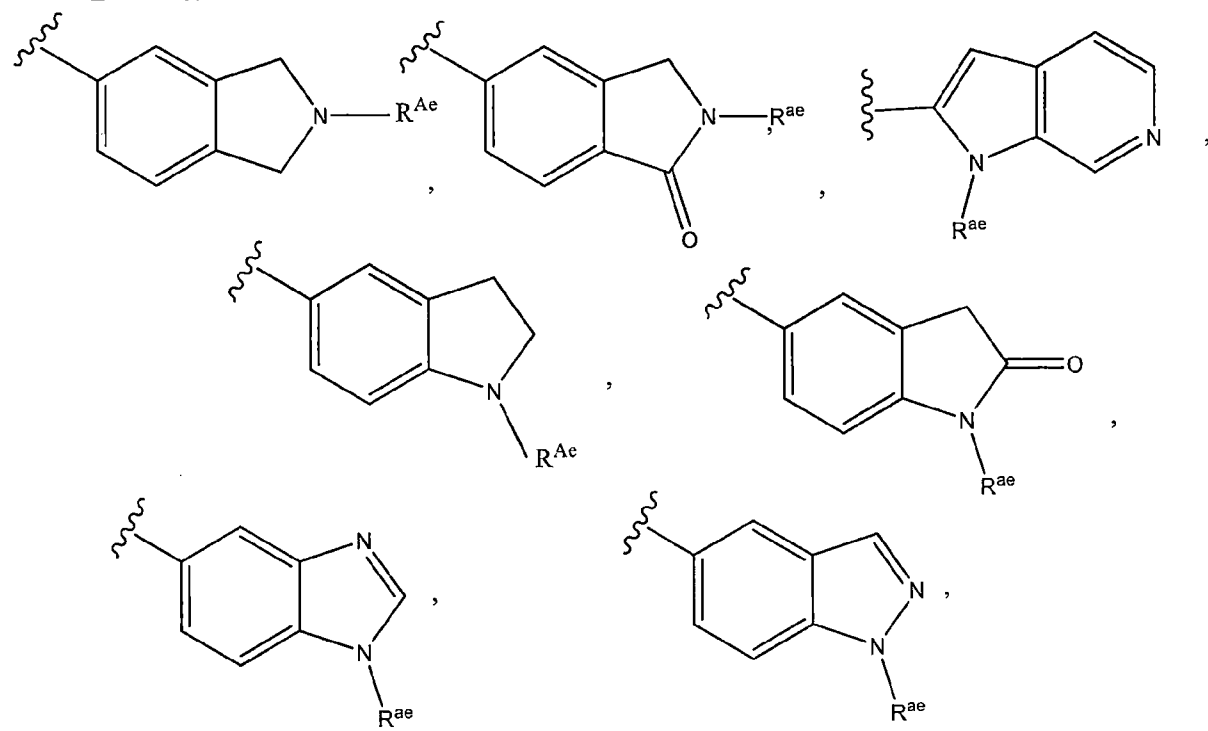


【0282】 其中曲線代表A與分子的其餘部分的附接點，

其中A係未經取代的或被1、2、3、4或5個 R^{A4} （較佳的是被1或2個 R^{A4} ）取代，其中在上述結構中NH部分中的氮原子也可以被 $N-R^{Ac}$ 或 $N-R^{ac}$ 替代，其中 R^{Ac} 選自由以下組成之群組：氫、 $-(CO)-C_1-C_4$ -烷基和 C_1-C_4 -烷基，其中在每種情況下該 C_1-C_4 -烷基視需要被1或2個獨立地選自以下的取代基取代：氰基、羥基、氟、 C_1-C_4 -烷氧基、 C_1-C_4 -烷氧基- C_1-C_4 -烷基-氧基、Het^b和 NR^9R^{10} ，且 R^{ac} 係視需要被1

或2個獨立地選自以下的取代基取代的C₁-C₄-烷基：氰基、羥基、側氧基、氟、C₁-C₄-烷氧基、C₁-C₄-烷氧基-C₁-C₄-烷基-氧基、Het^b和NR⁹R¹⁰。較佳的是，較佳的是，R^{Ae}係氫或C₁-C₄-烷基例如甲基。較佳的是，R^{ae}係氫或C₁-C₄-烷基例如甲基。

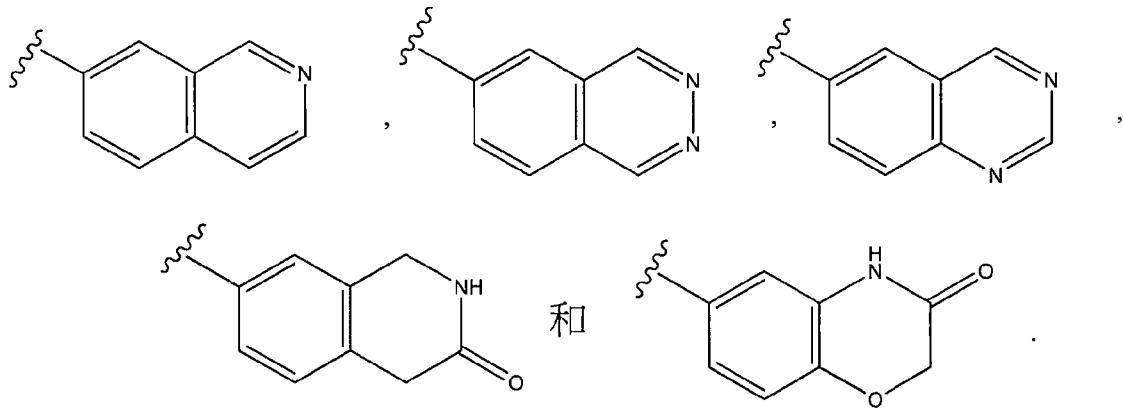
【0283】 因此，A的典型實例包括：



【0284】 其中曲線代表A與分子的其餘部分的附接點，

其中A係未經取代的或被1、2、3、4或5個R^{A4}（較佳的是被1或2個R^{A4}）取代，其中R^{Ae}選自由以下組成之群組：氫、-(CO)-C₁-C₄-烷基和C₁-C₄-烷基，其中在每種情況下該C₁-C₄-烷基視需要被1或2個獨立地選自以下的取代基取代：氰基、羥基、氟、C₁-C₄-烷氧基、C₁-C₄-烷氧基-C₁-C₄-烷基-氧基、Het^b和NR⁹R¹⁰，且R^{ae}係視需要被1或2個獨立地選自以下的取代基取代的C₁-C₄-烷基：氰基、羥基、側氧基、氟、C₁-C₄-烷氧基、C₁-C₄-烷氧基-C₁-C₄-烷基-氧基、Het^b和NR⁹R¹⁰。較佳的是，R^{Ae}係氫或C₁-C₄-烷基例如甲基。較佳的是，R^{ae}係氫或C₁-C₄-烷基例如甲基。

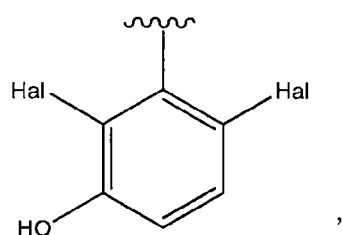
【0285】 A的其他代表性實例包括，



【0286】 其中曲線[~]代表A與分子的其餘部分的附接點，其中A係未經取代的或被1、2、3、4或5個 R^{A4} （較佳的是被1或2個 R^{A4} ）取代，其中在上述結構中NH部分中的氮原子也可以被 $N-R^{Ae}$ 或 $N-R^{Ae}$ 替代，其中 R^{Ae} 選自由以下組成之群組：氫、 $-(CO)-C_1-C_4$ -烷基和 C_1-C_4 -烷基，其中在每種情況下該 C_1-C_4 -烷基視需要被1或2個獨立地選自以下的取代基取代：氰基、羥基、氟、 C_1-C_4 -烷氧基、 C_1-C_4 -烷氧基- C_1-C_4 -烷基-氧基、Het^b和 NR^9R^{10} ，且 R^{Ae} 係視需要被1或2個獨立地選自以下的取代基取代的 C_1-C_4 -烷基：氰基、羥基、側氧基、氟、 C_1-C_4 -烷氧基、 C_1-C_4 -烷氧基- C_1-C_4 -烷基-氧基、Het^b和 NR^9R^{10} 。較佳的是，較佳的是， R^{Ae} 係氫或 C_1-C_4 -烷基例如甲基。較佳的是， R^{Ae} 係氫或 C_1-C_4 -烷基例如甲基。術語「 C_{6-10} 芳基」，如本文所使用的且還參考取代基B，係指苯基或萘基基團，其中苯基或萘基係未經取代的或被的1、2、3或4個（較佳的是1或2個） R^{Ba} 取代。

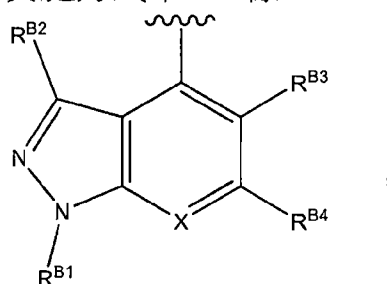
【0287】 在本發明的實施方式中， R^{Ba} 獨立地選自由以下組成之群組：羥基、 NH_2 、 C_1-C_4 -烷基和鹵代，或較佳的是選自由以下組成之群組：羥基、 C_1-C_4 -烷基和鹵代。

【0288】 在本發明的實施方式中，B係3-羥基-苯基或3-羥基-萘基，其中B係未經取代的或被1、2或3個鹵代（較佳的是氯）原子取代。在本發明的進一步實施方式中，B係



【0289】 其中Hal代表鹵素原子。

【0290】 在本發明的實施方式中，B係



【0291】 其中X係N或C-R^{B5}；

R^{B1}獨立地選自氫和C₁-C₄-烷基（較佳的是甲基）；

R^{B2}獨立地選自氫、鹵代（較佳的是氯）、C₁-C₄-烷基（較佳的是甲基）、環丙基和NH₂；

R^{B3}獨立地選自氫、鹵代（較佳的是氯）、環丙基和C₁-C₄-烷基（較佳的是甲基）；

R^{B4}獨立地選自氫、鹵代（較佳的是氯或氟）和C₁-C₄-烷基（較佳的是甲基），或R^{B3}和R^{B4}與它們所附接的原子一起形成與含X的芳香族環稠合的4-6員環（較佳的是5-6員飽和的或部分不飽和的碳環）；

R^{B5}獨立地選自氫、鹵代（較佳的是氯）和C₁-C₄-烷基（較佳的是甲基）。

【0292】 在本發明的實施方式中，X係N或C-R^{B5}，

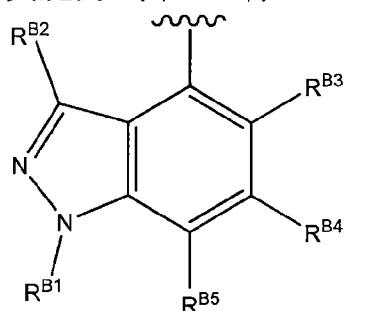
R^{B1}獨立地選自氫和C₁-C₄-烷基，

R^{B2}獨立地選自氫和NH₂，

R^{B3} 和 R^{B4} 各自獨立地選自氫、鹵代（較佳的是氯）和 C_1 - C_4 -烷基（較佳的是甲基），或 R^{B3} 和 R^{B4} 與它們所附接的原子一起形成與含X的芳香族環稠合的4-6員環（較佳的是5-6員飽和的或部分不飽和的碳環）。

【0293】 R^{B5} 獨立地選自氫、鹵代（較佳的是氯）和 C_1 - C_4 -烷基（較佳的是甲基）。

【0294】 在本發明的實施方式中，B係



【0295】 其中 R^{B1} 獨立地選自氫和 C_1 - C_4 -烷基，
 R^{B2} 獨立地選自氫、 C_1 - C_4 -烷基和 NH_2 ，
 R^{B3} 和 R^{B4} 各自獨立地選自氫、鹵代（較佳的是氟或氯，更較佳的是氯）和 C_1 - C_4 -烷基（較佳的是甲基），

R^{B5} 獨立地選自氫、鹵代（較佳的是氯）和 C_1 - C_4 -烷基（較佳的是甲基）。

【0296】 在本發明的實施方式中，X係N或 $C-R^{B5}$ ，
 其中 R^{B1} 獨立地選自氫和 C_1 - C_4 -烷基，
 R^{B2} 獨立地選自氫和 NH_2 ，
 R^{B3} 和 R^{B4} 各自獨立地選自氫、鹵代（較佳的是氯）和 C_1 - C_4 -烷基（較佳的是甲基）。

【0297】 R^{B5} 獨立地選自氫、鹵代（較佳的是氯）和 C_1 - C_4 -烷基（較佳的是甲基）。

【0298】 在本發明的實施方式中，X係N或CH，較佳的是X係CH。

【0299】 在本發明的實施方式中，X係CH且R^{B1}係氫或C₁-C₄-烷基（例如甲基）。

【0300】 在本發明的實施方式中，R^{B1}係氫或C₁-C₄-烷基（例如甲基），較佳的是R^{B1}係氫。

【0301】 在本發明的實施方式中，R^{B2}係氫或胺基，較佳的是R^{B2}係氫。

【0302】 在本發明的實施方式中，R^{B3}和R^{B4}各自獨立地選自鹵代（較佳的是氯）和C₁-C₄-烷基（較佳的是甲基）。

【0303】 本發明提供了具有式 (I) 和 (Ia) 之化合物，其中R^{B1}獨立地選自氫和C₁-C₄-烷基，

R^{B2}係胺基，R^{B3}係鹵代（較佳的是氯）且R^{B4}係甲基，且X係CH，或

R^{B2}係胺基，R^{B3}係鹵代（較佳的是氯）或甲基，R^{B4}係氫，X係CH，或

R^{B2}係氫，R^{B3}係鹵代（較佳的是氯）或甲基，且R^{B4}係氫，X係CH，

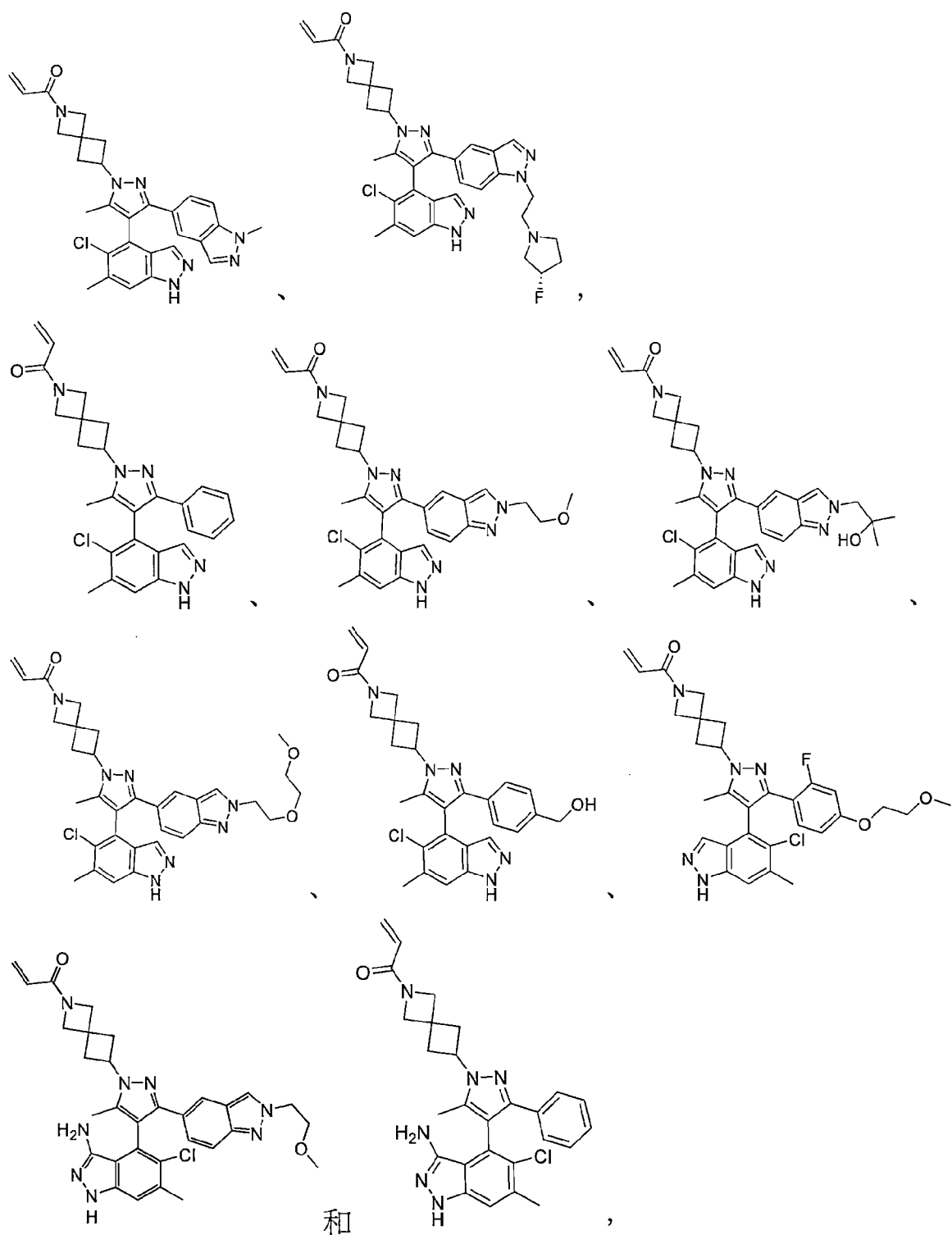
在本發明的實施方式中，R^{B2}係胺基，R^{B3}和R^{B4}均為鹵代（較佳的是氯），且X係CH。

【0304】 在本發明的實施方式中，R^{B1}係C₁-C₄-烷基（較佳的是甲基），R^{B2}、R^{B3}、R^{B4}和R^{B5}均為氫。

【0305】 在本發明的實施方式中，X係N，R^{B1}和R^{B2}係氫，R^{B3}獨立地選自鹵代（較佳的是氯）、和C₁-C₄-烷基（較佳的是甲基），R^{B4}係鹵代（較佳的是氯）。

【0306】 在本發明的進一步方面中，提供了選自實例中所述之任一個的化合物，或其藥學上可接受的鹽。

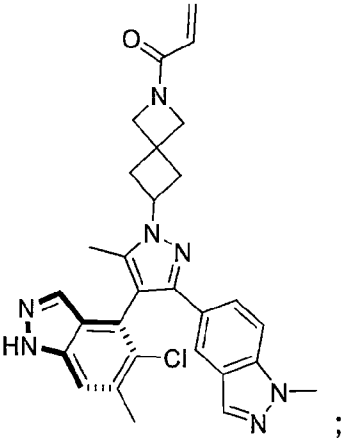
【0307】 在本發明的進一步方面中，提供了選自由以下組成之群組的化合物：



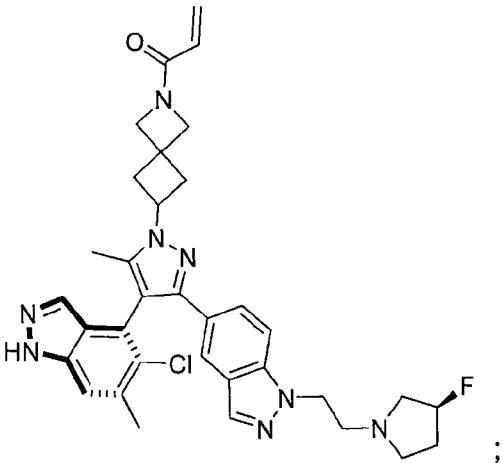
【0308】 或其藥學上可接受的鹽。

【0309】 在本發明的進一步方面中，提供了選自由以下組成之群組的化合物：

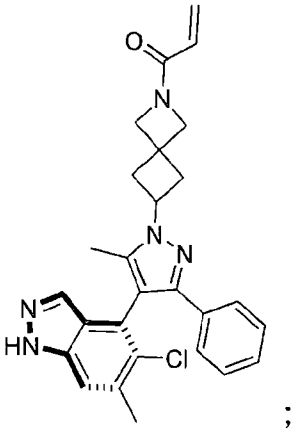
a(R)-1-(6-(4-(5-氯-6-甲基-1H-吡啶-4-基)-5-甲基-3-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-1H-吡啶-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮（實例1a），



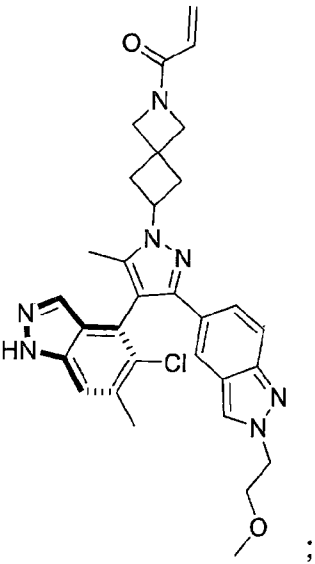
a(R)(S)-1-(6-(4-(5-氯-6-甲基-1H-吡啶-4-基)-3-(1-(2-(3-氟吡咯啉-1-基)乙基)-1H-吡啶-5-基)-5-甲基-1H-吡啶-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮（實例18a），



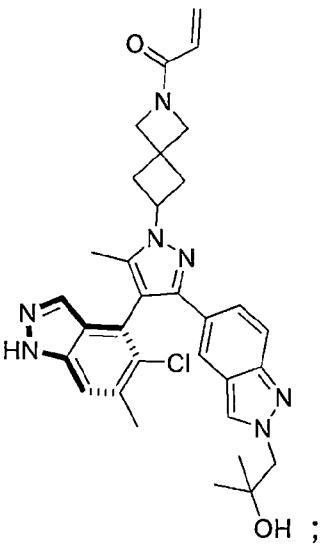
a(R)-1-(6-(4-(5-氯-6-甲基-1H-吡啶-4-基)-5-甲基-3-苯基-1H-吡啶-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮（實例26a），



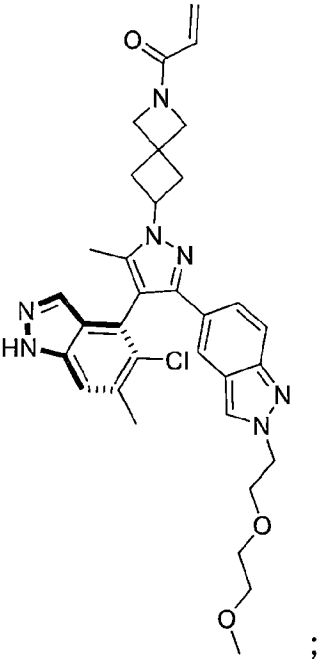
a(R)1-(6-(4-(5-氯-6-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-(2-(2-甲氧基乙基)-2H-吡唑-5-基)-5-甲基-1H-吡唑-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮（實例41a），



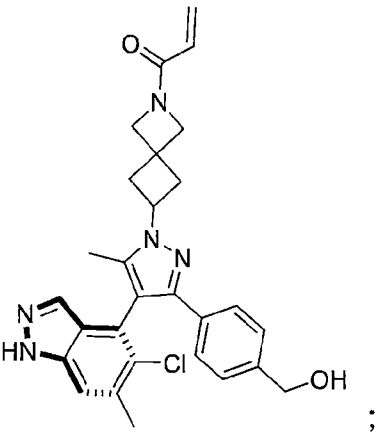
a(R)1-(6-(4-(5-氯-6-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-(2-(2-羟基-2-甲基丙基)-2H-吡唑-5-基)-5-甲基-1H-吡唑-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮（實例42a），



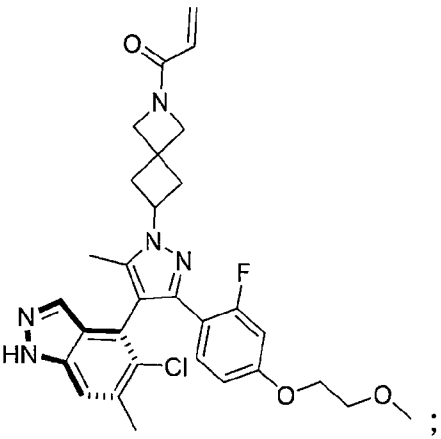
a(R)1-(6-(4-(5-氯-6-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-(2-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙基)-2H-吡唑-5-基)-5-甲基-1H-吡唑-1-基)-2-氮杂螺[3.3]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮(实例43a)，



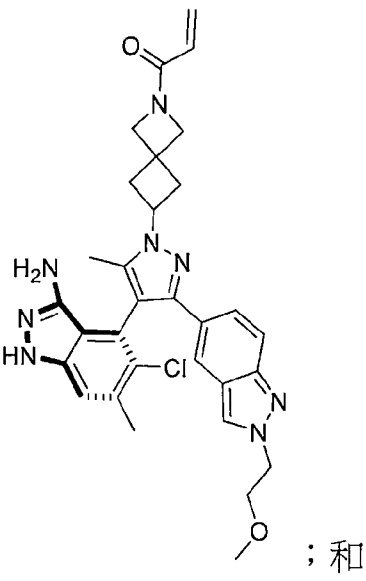
a(R)1-(6-(4-(5-氯-6-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-(4-(羟基甲基)苯基)-5-甲基-1H-吡唑-1-基)-2-氮杂螺[3.3]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮(实例47a)，



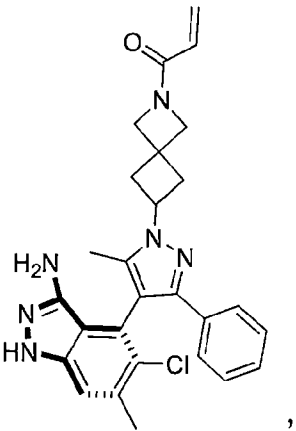
a(R)1-(6-(4-(5-氯-6-甲基-1H-咪唑-4-基)-3-(2-氟-4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)-5-甲基-1H-吡唑-1-基)-2-氮杂螺[3.3]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮（實例60a），



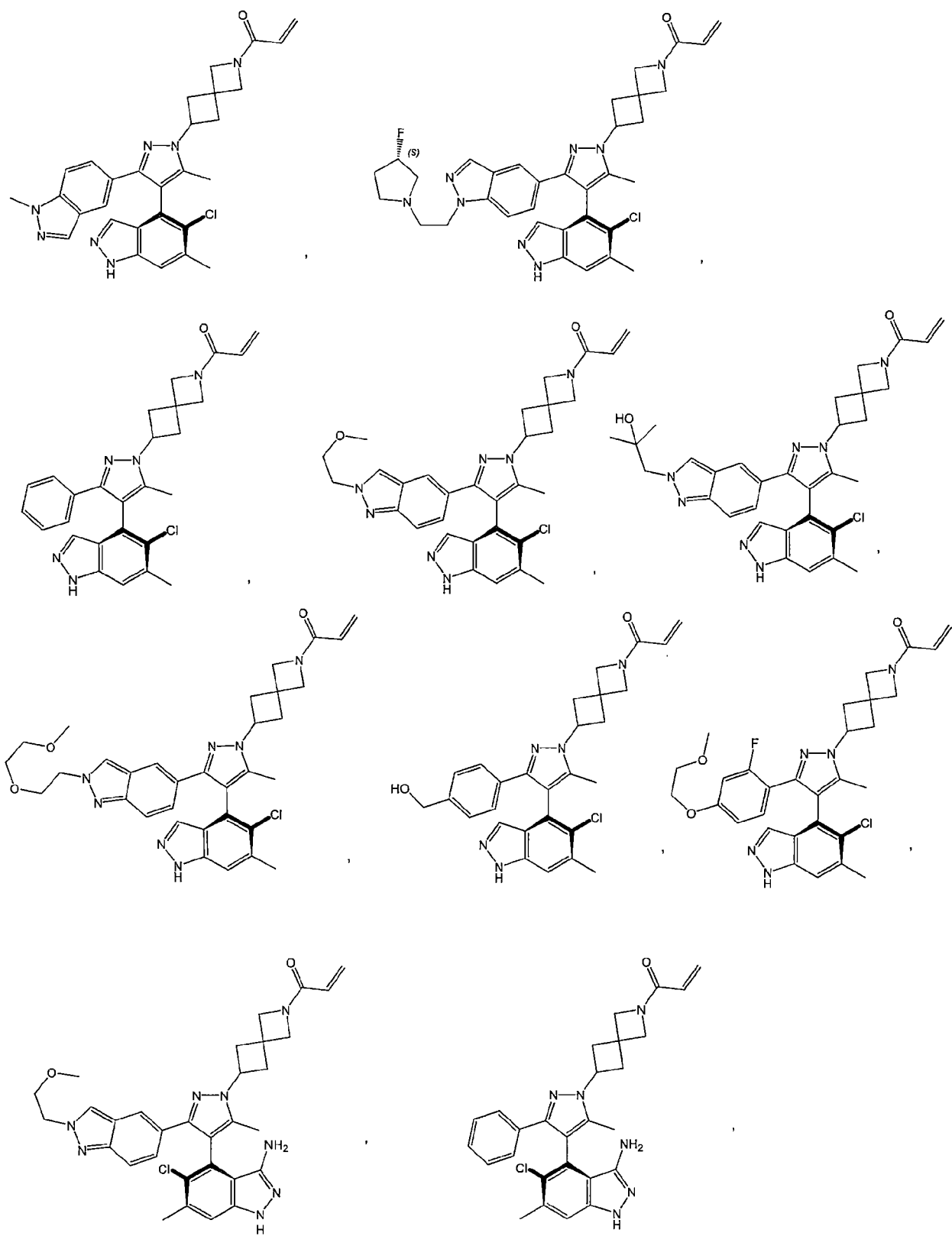
a(R)1-(6-(4-(3-氨基-5-氯-6-甲基-1H-咪唑-4-基)-3-(2-(2-甲氧基乙基)-2H-咪唑-5-基)-5-甲基-1H-吡唑-1-基)-2-氮杂螺[3.3]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮（實例69a），



a(R)1-(6-(4-(3-胺基-5-氯-6-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-甲基-3-苯基-1H-吡唑-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮（實例70a），



- 【0310】 或其藥學上可接受的鹽。
- 【0311】 本發明提供選自下組的化合物，該組由以下組成：



【0312】 或其藥學上可接受的鹽。

【0313】 根據起始材料和程序的選擇，該化合物可以呈可能的異構物形式或作為其混合物（例如作為純的光學異構物或作為異構物混合物，如外消旋物和非鏡像異構物混合物）存在，這取決於不對稱中心的數目。本發明旨在包括所有該等可能的異構物，包括外消旋混合物、鏡像異構物富集的混合物、非鏡像異構物混合物和光學純的形式。光學活性(R)-和(S)-異構物可以使用手性合成子或手性試劑製備，或使用常規技術拆分。如果化合物含有二取代的或三取代的環烷基，則一個或多個環烷基取代基可以具有順式或反式組態。本發明包括經取代的環烷基基團的順式和反式組態及其混合物。所有互變異構形式也包括在內。特別地，當含有N作為環原子的雜芳基環為2-吡啶酮時，例如，包括其中羰基被描繪為羥基的互變異構物（例如2-羥基吡啶）。

【0314】 如本文所使用的，術語「鹽（salt或salts）」係指本發明化合物的酸加成鹽或鹼加成鹽。「鹽」特別包括「藥學上可接受的鹽」。術語「藥學上可接受的鹽」係指保留本發明化合物的生物有效性和特性，並且典型地不是生物學上或其他方面不希望的鹽。在許多情況下，由於胺基和/或羧基基團或與其類似的基團的存在，本發明的化合物能夠形成酸鹽和/或鹼鹽。

【0315】 可以用無機酸和有機酸形成藥學上可接受的酸加成鹽。可以衍生出鹽的無機酸包括，例如鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等。可以衍生出鹽的有機酸包括，例如乙酸、丙酸、乙醇酸、草酸、馬來酸、丙二酸、琥珀酸、富馬酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、苦杏仁酸、甲磺酸、乙磺酸、甲苯磺酸、磺基水楊酸、三氟乙酸等。

【0316】 可以用無機鹼和有機鹼形成藥學上可接受的鹼加成鹽。

【0317】 可以衍生出鹽的無機鹼包括例如銨鹽和來自元素週期表第I至XII列的金屬。在某些實施方式中，鹽衍生自鈉、鉀、銨、鈣、鎂、鐵、銀、鋅和銅；特別合適的鹽包括銨鹽、鉀鹽、鈉鹽、鈣鹽和鎂鹽。

【0318】 可以衍生出鹽的有機鹼包括例如一級胺、二級胺和三級胺；取代的胺（包括天然存在的取代的胺）；環胺；鹼性離子交換樹脂等。某些有機胺包括異丙胺、苜星、膽鹼鹽、二乙醇胺、二乙胺、離胺酸、葡甲胺、哌啶和胺丁三醇。

【0319】 在另一個方面，本發明提供了呈以下形式的化合物：乙酸鹽、抗壞血酸鹽、己二酸鹽、天冬胺酸鹽、苯甲酸鹽、苯磺酸鹽、溴化物/氫溴酸鹽、碳酸氫鹽/碳酸鹽、硫酸氫鹽/硫酸鹽、樟腦磺酸鹽、癸酸鹽、氯化物/鹽酸鹽、氯脈鎂酸鹽（chlorthephyllonate）、檸檬酸鹽、乙二磺酸鹽、富馬酸鹽、葡庚糖酸鹽、葡糖酸鹽、葡萄糖醛酸鹽、麩胺酸鹽、戊二酸鹽、乙醇酸、馬尿酸鹽、氫碘酸鹽/碘化物、羥乙基磺酸鹽、乳酸鹽、乳糖醛酸鹽、十二烷基硫酸鹽、蘋果酸鹽、馬來酸鹽、丙二酸鹽、苦杏仁酸鹽、甲磺酸鹽、甲基硫酸鹽、黏酸鹽、萘甲酸鹽、萘磺酸鹽、菸酸鹽、硝酸鹽、十八烷酸鹽、油酸鹽、草酸鹽、棕櫚酸鹽、雙羥萘酸鹽、磷酸鹽/磷酸氫鹽/磷酸二氫鹽、聚半乳糖醛酸鹽、丙酸鹽、癸二酸鹽、硬脂酸鹽、琥珀酸鹽、磺基水楊酸鹽、硫酸鹽、酒石酸鹽、甲苯磺酸鹽三氟甲磺酸鹽、三氟乙酸鹽或昔萘酸鹽形式。

【0320】 藥學上可接受的鹽係較佳的。

【0321】 本文給出的任何式也旨在表示化合物的未標記形式以及同位素標記形式。同位素標記的化合物具有由本文給出的式描繪的結構，除了一個或多個原子被具有所選擇的原子質量或質量數的原子替代。可以摻入本發明化合物的同位素的實例包括氫、碳、氮、氧、磷、氟和氯的同位素，例如分別為 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{18}F 、 ^{35}S 、 ^{36}Cl 。本發明包括如本文所定義的各種同位素標記的化合物，例如其中存在放射性同位素（如 ^3H 和 ^{14}C ）的那些化合物，或其中存在非放射性同位素（如 ^3H 和 ^{14}C ）。此類同位素標記的化合物可用於代謝研究（用 ^{14}C ）、反應動力學研究（例如用 ^2H 和 ^{13}C ）、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），包括藥物或底物組織分佈測定），或用於患者的放射治療。特別地， ^{18}F 化合物對於PET或SPECT研究可能是特別理想的。同位素標記的具有式 (I) 之化合物通常可以藉由熟悉該項技術者已知的常規技術或藉由與所附實例中所述之那些類似的方法，使用適當的同位素標記的試劑代替未標記的先前使用的試劑來製備。

【0322】 此外，用較重的同位素，特別是氘（即， ^2H 或D）取代可以提供來源於更大的代謝穩定性（例如，體內半衰期延長或劑量需求減少或治療指數改善）的某些治療優點。應理解，在此上下文中的氘被認為係具有式 (I) 之化合物的取代基。這種較重的同位素（特別是氘）的濃度可以由同位素富集因子來定義。如本文所用的術語「同位素富集因子」係指同位素豐度與指定同位素的天然豐度之間的比率。如果本發明的化合物中的取代基指定氘，這樣的化合物具有針對每個指定的氘原子的同位素富集因子為至少3500（在每個指定的氘原子上52.5%氘摻入）、至少4000（60%氘摻入）、至少4500（67.5%氘摻入）、至少5000（75%氘摻入）、至少5500（82.5%氘摻入）、至少6000（90%氘摻入）、至少6333.3（95%氘摻入）、至少6466.7（97%氘摻入）、至少6600（99%氘摻入）或至少6633.3（99.5%氘摻入）。

【0323】 本發明還關於上述實施方式中任一個所述之化合物，其中一個或多個取代基中的一個或多個氫原子被氘替代，例如一個或多個烷基取代基中的所有氫被氘替代（然後對應的一個或多個部分被全氘代）。

【0324】 在本發明的實施方式中， $\text{C}_1\text{-C}_3$ -烷基（或甲基）可以是被氘代或全氘代的，特別是當 $\text{C}_1\text{-C}_3$ -烷基（或甲基）作為本發明化合物中的取代基C存在時和/或當 $\text{C}_1\text{-C}_3$ -烷基（或甲基）作為取代基存在於A和/或B上時，當A或B為吡啶基環時。

【0325】 本發明還關於具有式 (I) 化合物的結晶形式。

【0326】 化合物X的水合物（變型HA）結晶形式可以從化合物X的異丙基（IPA）溶劑化物、乙醇（EtOH）溶劑化物、甲醇溶劑化物和丙二醇酯溶劑化物獲得。化合物X的水合物（變型HA）結晶形式可以藉由X射線粉末繞射圖（XRPD）表徵，該X射線粉末繞射圖包含具有選自下組的折射 2θ 值（ $\text{CuK}\alpha$ $\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$ ）的角的至少一個、兩個、三個或四個峰，該組由以下組成： 8.2° 、 11.6° 、 12.9° 和 18.8° （在約 25°C 的溫度和 $1.5418 \text{ \AA}$ 的X射線波長 λ 下測得的）。水合物（變型HA）晶形可以藉由X射線粉末繞射圖（XRPD）表徵，該X射線粉末繞射圖包含具有選自下組的折射 2θ 值（ $\text{CuK}\alpha$ $\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$ ）的角的至少一個、兩個、三個或四個或所有峰，該組由以下組成： 8.2° 、 11.6° 、 12.1° 、 12.9° 、 14.6° 、 16.2° 、 18.8° 、 20.4° 和 24.1° （在約 25°C 的溫度和 $1.5418 \text{ \AA}$ 的X射線波長 λ 下測得的）。

【0327】 化合物X的異丙醇（IPA）溶劑化物可以藉由X射線粉末繞射圖（XRPD）表徵，該X射線粉末繞射圖包含具有選自下組的折射 2θ 值（ $\text{CuK}\alpha$ $\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$ ）的角的至少一個、兩個或三個峰，該組由以下組成： 7.5° 、 12.5° 和 17.6° （在約 25°C 的溫度和 $1.5418 \text{ \AA}$ 的X射線波長 λ 下測得的）。化合物X的異丙醇溶劑化物可以藉由X射線粉末繞射圖（XRPD）表徵，該X射線粉末繞射圖包含具有選自下組的折射 2θ 值（ $\text{CuK}\alpha$ $\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$ ）的角的至少一個、兩個、三個或四個或更多個或所有峰，該組由以下組成： 7.5° 、 12.5° 、 15.5° 、 16.4° 、 17.6° 、 21.4° 和 24.4° （在約 25°C 的溫度和 $1.5418 \text{ \AA}$ 的X射線波長 λ 下測得的）。

【0328】 化合物X的乙醇（EtOH）溶劑化物可以藉由X射線粉末繞射圖（XRPD）表徵，該X射線粉末繞射圖包含具有選自下組的折射 2θ 值（ $\text{CuK}\alpha$ $\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$ ）的角的至少一個、兩個、三個或四個峰，該組由以下組成： 7.9° 、 12.7° 、 18.2° 和 23.1° （在約 25°C 的溫度和 $1.5418 \text{ \AA}$ 的X射線波長 λ 下測得的）。化合物X的乙醇溶劑化物可以藉由X射線粉末繞射圖（XRPD）表徵，該X射線粉末繞射圖包含具有選自下組的折射 2θ 值（ $\text{CuK}\alpha$ $\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$ ）的角的至少一個、兩個、

三個或四個或更多個或所有峰，該組由以下組成：7.9°、12.7°、13.1°、15.5°、15.9°、16.9°、18.2°、18.6°、和23.1°（在約25°C的溫度和1.5418 Å的X射線波長 λ 下測得的）。

【0329】 化合物X的丙二醇溶劑化物可以藉由X射線粉末繞射圖（XRPD）表徵，該X射線粉末繞射圖包含具有選自下組的折射 2θ 值（CuK α λ = 1.5418 Å）的角的至少一個、兩個、或三個或四個峰，該組由以下組成：7.3°、13.2°、18.0°和22.5°（在約25°C的溫度和1.5418 Å的X射線波長 λ 下測得的）。化合物X的丙二醇溶劑化物可以藉由X射線粉末繞射圖（XRPD）表徵，該X射線粉末繞射圖包含具有選自下組的折射 2θ 值（CuK α λ = 1.5418 Å）的角的至少一個、兩個、三個或四個或更多個或所有峰，該組由以下組成：7.3°、13.2°、15.6°、16.2°、18.0°、22.5°、22.8°、23.2°和25.1°（在約25°C的溫度和1.5418 Å的X射線波長 λ 下測得的）。

【0330】 如本文所用，術語「藥學上可接受的載體」包括選自以下中的任何一個或多個：所有溶劑、分散介質、包衣、表面活性劑、抗氧化劑、防腐劑（例如抗菌劑、抗真菌劑）、等滲劑、吸收延遲劑、鹽、防腐劑、藥物穩定劑、黏合劑、賦形劑、崩解劑、潤滑劑、甜味劑、調味劑、染料等及其組合，如熟悉該項技術者將已知的（參見，例如Remington's Pharmaceutical Sciences [雷明頓藥物科學], 第18版, Mack Printing Company [馬克出版公司], 1990, 第1289-1329頁）。除了任何常規載體與活性成分均不相容的情況外，考慮其在治療或藥物組成物中的用途。

【0331】 本發明化合物的術語「治療有效量」係指將引起受試者的生物學或醫學反應（例如酶或蛋白質活性的降低或抑制）或改善症狀，減輕病症，減慢或延遲疾病進展，或預防疾病等的本發明化合物的量。在一個非限制性實施方式中，術語「治療有效量」係指本發明的化合物的如下量：當投與給受試者

時，所述量有效 (1) 至少部分地緩解、抑制、預防和/或改善病症、或障礙或疾病，例如由 KRAS、HRAS 或 NRAS G12C 突變驅動的癌症。

【0332】 在另一個非限制性實施方式中，術語「治療有效量」係指本發明的化合物的以下量，當投與至細胞、或組織、或非細胞生物材料、或介質時，所述量有效地至少部分減少或抑制KRAS、HRAS或NRAS G12C突變蛋白的活性。

【0333】 如本文所用，術語「受試者」係指動物。典型地，該動物為哺乳動物。受試者還指例如靈長類動物（例如人，男性或女性）、牛、綿羊、山羊、馬、狗、貓、兔、大鼠、小鼠、魚、鳥等。在某些實施方式中，受試者係靈長類動物。在又其他實施方式中，受試者係人。

【0334】 如本文使用的，術語「抑制（inhibit、inhibition或inhibiting）」係指減少或抑制給定的病症、症狀或障礙、或疾病，或在生物活性或過程的基線活性方面的顯著降低。

【0335】 如本文所用，術語任何疾病或障礙的「治療（treat、treating或treatment）」在一個實施方式中是指改善疾病或障礙（即，減慢或阻止或減少疾病或其至少一種臨床症狀的發展）。在另一個實施方式中，「治療（treat、treating或treatment）」係指減輕或改善至少一種身體參數，包括不能被患者辨別的那些。在又另一個實施方式中，「治療（treat、treating或treatment）」係指在身體上（例如，可辨別的症狀的穩定化）、在生理上（例如，身體參數的穩定化）或二者調節疾病或障礙。在又另一個實施方式中，「治療（treat、treating或treatment）」係指預防或延遲疾病或障礙的發作或發展或進展。

【0336】 如本文所用，如果受試者將在生物學上、在醫學上或在生活品質上從治療中獲益，則這樣的受試者係「需要」這種治療的。

【0337】 如本文所使用的，術語「一個/種 (a, an)」，「該 (the)」以及在本發明的上下文中使用的類似術語（特別是在請求項的上下文中）應被解釋為涵蓋單數和複數兩者，本文中除非另有說明或明確與上下文相矛盾。

【0338】 在本文描述的所有方法能夠以任何適合順序進行，除非本文另外說明或另外與上下文明顯矛盾。本文提供的任何和所有實例或示例性語言（例如「如」）的使用僅旨在更好地說明本發明，而不對另外要求保護的本發明範圍做出限制。

【0339】 本發明化合物中的任何不對稱中心都可以外消旋混合物或鏡像異構物的混合物或鏡像異構物富集的形式存在。在某些實施方式中，例如，作為鏡像異構物的混合物，每個不對稱中心以至少10%鏡像異構物過量、至少20%鏡像異構物過量、至少30%鏡像異構物過量、至少40%鏡像異構物過量、至少50%鏡像異構物過量、至少60%鏡像異構物過量、至少70%鏡像異構物過量、至少80%鏡像異構物過量、至少90%鏡像異構物過量、至少95%鏡像異構物過量、或至少99%鏡像異構物過量存在。在某些實施方式中，例如，處於鏡像異構物富集的形式，每個不對稱中心以至少50%鏡像異構物過量、至少60%鏡像異構物過量、至少70%鏡像異構物過量、至少80%鏡像異構物過量、至少90%鏡像異構物過量、至少95%鏡像異構物過量、或至少99%鏡像異構物過量存在。

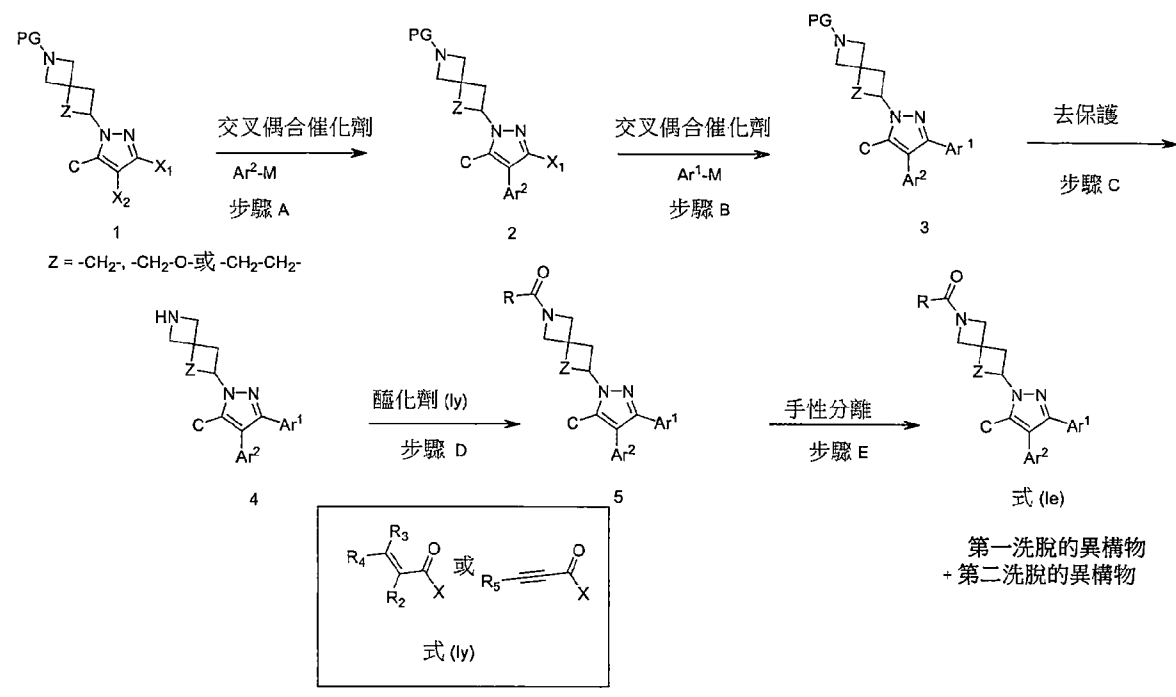
【0340】 因此，如本文所用，本發明的化合物可以呈可能的異構物、鏡像異構物、阻轉異構物、非鏡像立體異構物、互變異構物或其混合物中的一種的形式，例如作為基本上純的非鏡像立體異構物、光學異構物（鏡像異構物）、外消旋物或其混合物。

【0341】 任何所得異構物混合物可以基於組分的物理化學差異例如藉由層析法和/或分級結晶被分離成純的或基本上純的光學異構物、非鏡像立體異構物、阻轉異構物、外消旋物。

【0342】 可以藉由已知方法將任何所得的終產物或中間體的外消旋物拆分成光學鏡像異構物，例如藉由分離用光學活性酸或鹼得到的其非鏡像異構物鹽，並釋放出光學活性的酸性或鹼性化合物。特別地，因此鹼性部分可被用於將本發明化合物拆分成其旋光鏡像異構物，例如藉由分級結晶用旋光活性的酸例如酒石酸、二苯甲醯基酒石酸、二乙醯基酒石酸、二-O,O'-對-甲苯醯酒石酸、苦杏仁酸、蘋果酸或樟腦-10-磺酸形成的鹽來拆分。外消旋產物也可以藉由手性層析法（例如，使用手性吸附劑的高壓液相層析法（HPLC））拆分。

【0343】 通常，具有式 (I) 之化合物可根據下文提供的方案製備。概述特定合成路線的實例以及以下通用方案為熟悉該項技術者提供了指導，他們將很容易理解溶劑、濃度、試劑、保護基團、合成步驟的順序、時間、溫度等等可以根據需要進行修改。

【0344】 下文提供的方案旨在代表單個非鏡像立體異構物/鏡像異構物及其異構物混合物。非鏡像立體異構物/鏡像異構物的分離可以根據本文所述之技術進行。如果沒有另外定義，則在如下所述之一般方案中，取代基Z、X₁、X₂、Ar¹和Ar²係如本文定義的。在下面的通用方案中，Ar¹對應於如針對具有式 (I) 之化合物所定義的取代基A，並且Ar²對應於如針對具有式 (I) 之化合物所定義的取代基B。特別地，取代基C、R²、R³、R⁴和R⁵係如本文中並且特別是在請求項中定義的。在以下方案中，將胺保護基團（在本文中也稱為氮保護基團）稱為「PG」。在以下方案中，具有式 (Iy) 之化合物為具有式RC(O)-X的化合物，且附接至具有式 (Ie) 之化合物上螺連接基的氮原子的R-C(O)取代基應當相應地理解。在以下方案中，Ar¹適當地對應於具有式 (I) 之化合物的取代基A，並且Ar²適當地對應於具有式 (I) 之化合物的取代基B。

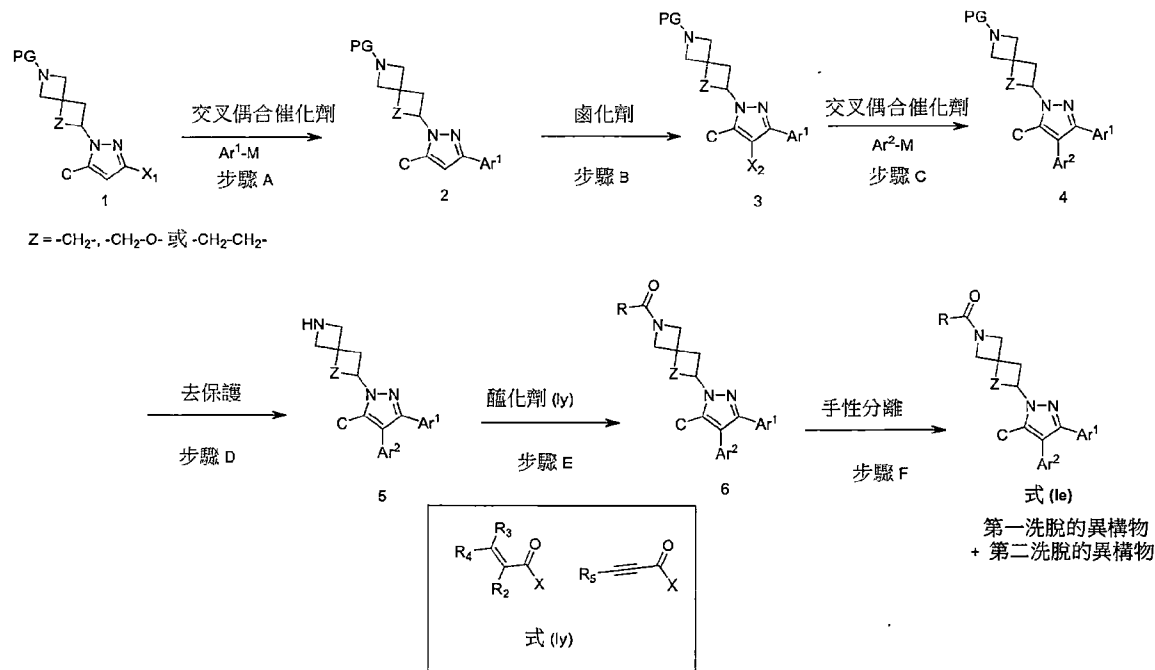


【0345】 方案-1合成：如本文揭露的具有式 (Ie) 之化合物可以如方案-1中概述的合成。在鈀催化劑例如RuPhos-Pd-G3/RuPhos的存在下，在溶劑例如1,4-二噁咻（或甲苯）中，用鹼例如 K_3PO_4 （或 Na_2CO_3 ），在Suzuki（或Stille）型交叉偶合反應中，使合適的二鹵代雜芳香族化合物 (1) 與芳基或雜芳基 (Ar^2) 偶合配偶體例如硼酸/酯反應以提供化合物 (2)。在步驟B中，在鈀催化劑例如RuPhos-Pd-G3/RuPhos的存在下，使用適當官能化的芳基或雜芳基系統，例如芳基硼酸，在溶劑例如甲苯中，用鹼例如 K_3PO_4 ，藉由鈀交叉偶合反應引入取代基 Ar^1 以提供化合物 (3)。在步驟C中，取決於所使用的保護基團，在適當的條件下除去保護基團 (PG)。例如，使用本領域已知的條件，用有機酸如三氟乙酸，在溶劑如二氯甲烷中，或用無機酸如硫酸，在溶劑例如1,4-二噁咻中除去化合物 (3) 之Boc基團以提供化合物 (4)。 Ar^2 也可以含有保護基團（例如THP），該保護基團在上述用於裂解Boc基團的條件下在相同反應中被除去。在步驟D中，化合物 (5) 可以藉由化合物 (4) 與具有式 (Iy) 之化合物（其中X係脫離基，例如鹵素（例如氯））在合適的鹼（例如作為Hunig鹼）存在下反應製得；或其中X係OH且反應在標準醯胺鍵形成條件下（例如在醯胺偶合試劑如HATU和合適的鹼如

DIPEA存在下) 進行。例如, 藉由在溶劑例如二氯甲烷中, 在偶合劑例如丙基膦酸酐和鹼例如Hunig鹼的存在下, 用丙烯酸處理化合物(4), 從而引入丙烯醯胺以提供化合物(5)。可替代的, 化合物(4) 可以在溶劑例如THF中在鹼例如水性碳酸氫鈉的存在下用丙烯醯氯處理。在步驟E中, 使用SFC或HPLC條件用適當的柱和洗脫液分離阻轉異構物的混合物。

【0346】 如以上針對方案1所示和所述之化合物 (1)、(2)、(3) 和 (4) 係用於製備具有式 (Ie) 化合物的有用的中間體

方案-2

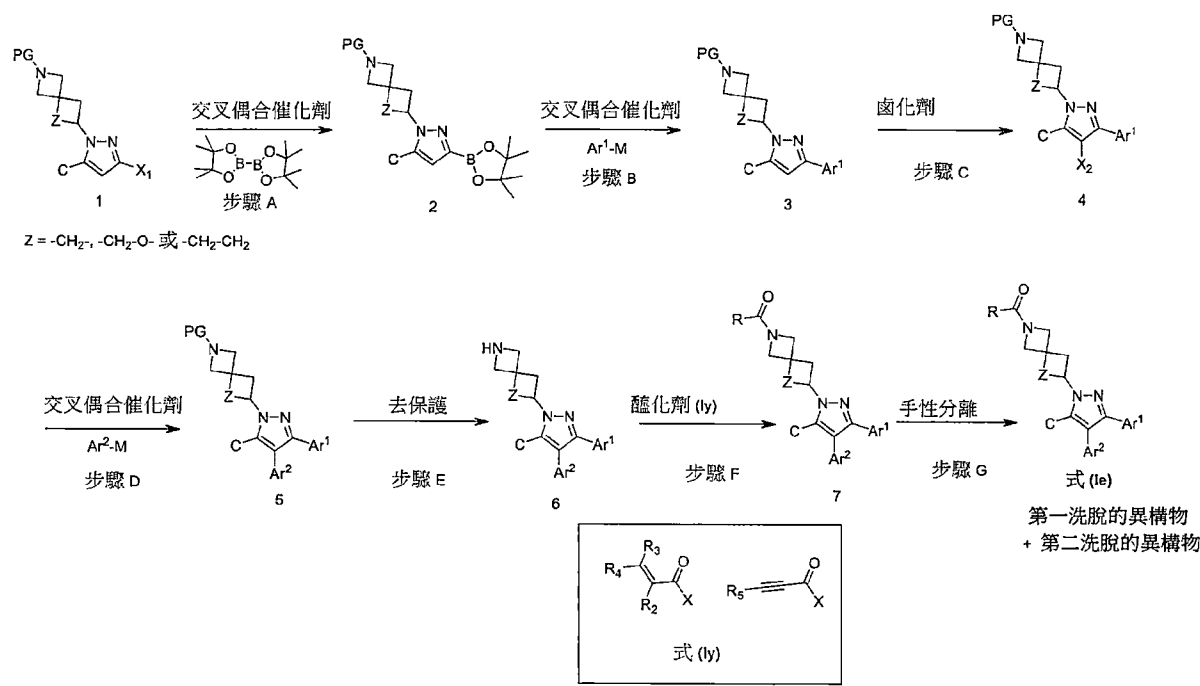


【0347】 方案-2合成：方案-2提供了製備本文揭露的具有式 (Ie) 之化合物的替代性方法。在鈀催化劑例如RuPhos-Pd-G3/RuPhos存在下，在溶劑1,4-二噁咻（或甲苯）中，用鹼例如K₃PO₄（或Na₂CO₃），鹵代雜芳香族化合物(1)與芳基或雜芳基偶合配偶體例如硼酸/酯的交叉偶合反應例如Suzuki反應後，用鹵化劑例如N-碘琥珀醯亞胺或N-溴琥珀醯亞胺，在溶劑例如THF或CH₃CN中，處理化合物(2)。在步驟C中，在鈀催化劑例如RuPhos-Pd-G3/RuPhos的存在下，使用

適當官能化的芳基或雜芳基系統例如芳基硼酸酯，在溶劑例如1,4-二噁咻中，用鹼例如 K_3PO_4 ，藉由鈰催化的偶合反應引入取代基 Ar^2 ，以提供化合物 (4)。其餘步驟D-F與上述方案-1中的步驟C-E類似。

【0348】 如以上針對方案-2所示和所述之化合物 (1)、(2)、(3)、(4) 和 (5) 係用於製備具有式 (Ie) 化合物的有用的中間體

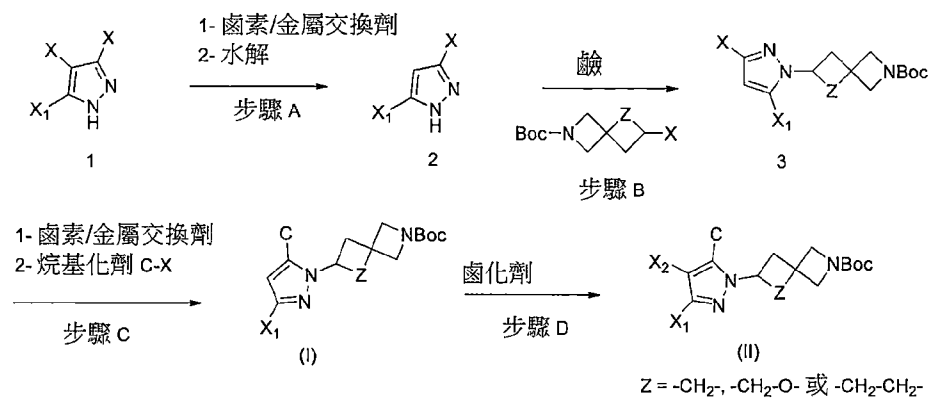
方案-3



【0349】 方案-3合成：方案-3提供了製備本文揭露的具有式 (Ie) 之化合物的替代性方法。在鈰催化劑例如 $PdCl_2(dppf) \cdot CH_2Cl_2$ 加合物存在下，在溶劑如1,4-二噁咻中，用鹼例如乙酸鉀，用雙-(頻哪醇 (pinacolato))-二硼將鹵代雜芳香族化合物 (1) 轉化為雜芳香族硼酸酯 (2)。在步驟B中，在鈰催化劑例如 $RuPhos-Pd-G3/RuPhos$ 的存在下，使用適當官能化的芳基或雜芳基系統例如鹵代雜芳基，在溶劑例如甲苯中，用鹼例如 K_3PO_4 ，藉由鈰偶合反應引入取代基 Ar^1 ，以提供化合物 (3)。其餘步驟C-G與上述方案-2中的步驟B-F類似。

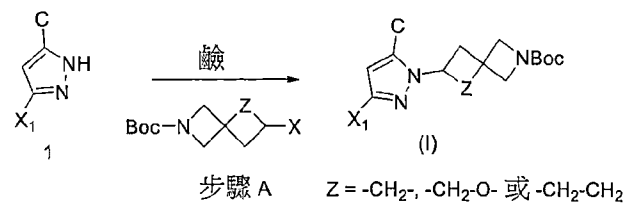
【0350】 如以上針對方案-3所示和所述之化合物 (1)、(2)、(3)、(4)、(5) 和 (6) 係用於製備具有式 (Ie) 化合物的有用的中間體

方案-4



【0351】 方案-4合成: 可以如方案-4中所述獲得具有式 (I) 之雜芳香族化合物或具有式 (II) 之二鹵代雜芳香族化合物。使適當的三鹵代雜芳香族化合物 (1) (例如3,4,5-二溴-1*H*-吡唑) 與金屬-鹵素交換劑 (例如烷基鋰試劑, 例如正丁基鋰) 在溶劑例如THF中反應, 在例如用例如甲醇水解後提供化合物 (2)。在步驟B中, 藉由在溶劑例如DMF中, 在鹼例如碳酸銨的存在下, 與合適的官能化的N-保護的連接基, 例如用甲苯磺酸酯官能化的連接基反應, 引入N-保護的連接基, 以提供化合物 (3)。在步驟C中, 在溶劑例如THF中, 使用適當的試劑例如正丁基鋰進行鹵素/金屬交換, 以在與適當的烷基化劑例如碘甲烷反應後提供具有式 (I) 之鹵代雜芳香族化合物。在溶劑例如CH₃CN中, 用鹵化劑例如*N*-碘琥珀醯亞胺處理具有式 (I) 之化合物, 以提供具有式 (II) 之二鹵代雜芳香族環。

方案-5



【0352】 方案-5合成：方案5提供了製備具有式 (I) 之鹵代雜芳香族化合物的替代性方法。合適的鹵代雜芳香族 (I)，例如3-碘-5-甲基-1*H*-吡唑，在鹼如碳酸銨的存在下，在溶劑例如DMF中，用合適的官能化的N-保護的連接基，例如用甲苯磺酸酯官能化的連接基烷基化，以提供具有式 (I) 之鹵代雜芳香族化合物。

【0353】 在另一方面，本發明提供了一種藥物組成物，該藥物組成物包含本發明化合物或其藥學上可接受的鹽以及藥學上可接受的載體。在另外的實施方式中，組成物包含至少兩種藥學上可接受的載體，諸如本文所述之那些。出於本發明的目的，除非另有指定，否則溶劑化物和水合物通常被認為係組成物。較佳的是，藥學上可接受的載體係無菌的。可以將藥物組成物配製成用於特定的投與途徑，如口服投與、腸胃外投與和直腸投與等。另外，本發明的藥物組成物可以固體形式（包括但不限於膠囊、片劑、丸劑、顆粒、粉末或栓劑）、或以液體形式（包括但不限於溶液、懸浮液或乳液）製成。可以對藥物組成物進行常規的製藥操作，如滅菌和/或可以使其含有常規的惰性稀釋劑、潤滑劑或緩衝液，以及佐劑（如防腐劑、穩定劑、潤濕劑、乳化劑和緩衝液等）。

【0354】 典型地，藥物組成物係包含活性成分及以下中的一種或多種的片劑或明膠膠囊：

- a) 稀釋劑，例如，乳糖、右旋糖、蔗糖、甘露醇、山梨醇、纖維素和/或甘氨酸；
- b) 潤滑劑，例如，二氧化矽、滑石、硬脂酸、其鎂鹽或鈣鹽和/或聚乙二醇；
- c) 黏合劑，例如，矽酸鋁鎂、澱粉糊、明膠、黃蓍膠、甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉和/或聚乙炔吡咯啉酮；
- d) 崩解劑，例如，澱粉、瓊脂、海藻酸或其鈉鹽或泡騰混合物；和
- e) 吸附劑、著色劑、風味劑和甜味劑。

【0355】 在一個實施方式中，該藥物組成物係僅包含活性成分的膠囊。

【0356】 片劑可根據本領域已知的方法添加薄膜包衣或腸溶包衣。

【0357】 用於經口投與的合適的組成物包括有效量的呈片劑、錠劑、水性或油性懸浮液、可分散的粉末或顆粒、乳液、硬或軟膠囊、或糖漿或酏劑、溶液或固體分散體形式的本發明的化合物。將旨在用於口服使用的組成物根據本領域已知的用於製造藥物組成物的任何方法來製備，並且為了提供藥學上精緻的並且適口的製劑，此類組成物可以包含一種或多種選自下組的試劑，該組由以下組成：甜味劑、調味劑、著色劑以及防腐劑。片劑可含有活性成分，其與無毒的藥學上可接受的賦形劑混合，該賦形劑適合生產片劑。該等賦形劑係，例如，惰性稀釋劑，如碳酸鈣、碳酸鈉、乳糖、磷酸鈣或磷酸鈉；造粒劑及崩解劑，例如，玉米澱粉或海藻酸；黏合劑，例如，澱粉、明膠或阿拉伯膠；以及潤滑劑，例如硬脂酸鎂、硬脂酸或滑石。片劑係不添加包衣或借由已知技術添加包衣以延遲在胃腸道中的分解及吸收且借此提供長期持續作用。例如，可採用時間延遲材料，如單硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯。用於經口使用的配製物可呈現為硬質明膠膠囊，其中活性成分與惰性固體稀釋劑（例如，碳酸鈣、磷酸鈣或高嶺土）混合，或呈現為軟質明膠膠囊，其中活性成分與水或油介質（例如，花生油、液體石蠟或橄欖油）混合。

【0358】 某些可注射的組成物係水性等滲溶液或懸浮液，並且栓劑有利地由脂肪乳劑或懸浮液製備。該組成物可以是滅菌的和/或含有佐劑，例如防腐劑、穩定劑、潤濕劑或乳化劑、溶液促進劑、用於調節滲透壓的鹽和/或緩衝劑。此外，該組成物還可含有其他有治療價值的物質。該組成物分別根據常規的混合、制粒或包衣方法製備，並含有約0.1%-75%，或含有約1%-50%的活性成分。

【0359】 適用於透皮應用的適合的組成物包括有效量的本發明的化合物和適合的載體。適於透皮遞送的載體包括可吸收的藥理學上可接受的溶劑，以幫助通過宿主的皮膚。例如，透皮裝置呈繃帶的形式，該繃帶包含背襯構件、

含有化合物（視需要具有載體）的貯存器、視需要控制速率的屏障以在長時間段內以受控和預定的速率將化合物遞送至宿主皮膚，以及將設備固定在皮膚上的裝置。

【0360】 適用於局部施用（例如，施用至皮膚及眼睛）的組成物包括水溶液、懸浮液、軟膏劑、霜劑、凝膠或可噴霧配製物，例如，用於借由氣溶膠或類似物遞送。該等局部遞送系統將具體地適用於真皮施用，例如，用於治療皮膚癌，例如，用於防曬霜、洗劑、噴霧及類似物中的預防用途。因此它尤其適用於局部中的用途，包括本領域中熟知的化妝品、配製物。此類系統可含有增溶劑、穩定劑、張力增強劑、緩衝劑和防腐劑。

【0361】 如本文所用，局部施用也可以涉及吸入或鼻內施用。它們可以在使用或不使用適用於推進劑的情況下自乾燥粉末吸入器以乾燥粉末的形式（單獨的作為混合物，例如與乳糖的乾燥摻混物，或經混合的組分顆粒，例如與磷脂混合的組分顆粒）或自加壓容器、泵、噴霧、霧化器或噴霧器以氣溶膠噴霧形式便利地遞送。

【0362】 呈游離形式或藥學上可接受的鹽形式的具有式 (I) 之化合物展示出有價值的藥理學特性，例如，RAS-突變體抑制特性，例如，如在實例中提供的體外測試所示，並且因此指示用於療法或用作研究化學品，例如作為工具化合物。

【0363】 本發明特別令人感興趣的化合物在本文所述之生物學測定中，特別是在本文所述之共價競爭測定中具有良好的效力。在另一方面，它們應具有有利的安全性譜圖。在另一方面，它們應具有有利的藥物動力學特性。

【0364】 本發明的化合物較佳的是具有小於0.5 μM ，更較佳的是小於0.1 μM 的IC 50。

【0365】考慮到它們作為RAS突變體抑制劑特別是KRAS、HRAS或NRAS G12C突變體抑制劑的活性，呈游離或藥學上可接受的鹽形式的具有式 (I) 之化合物可用於治療由KRAS、HRAS或NRAS G12C突變驅動的疾病，例如對RAS突變蛋白（尤其是KRAS、HRAS或NRAS G12C突變蛋白）的抑制有反應（意指特別是在治療上有益的方式）的癌症，特別是如下文提及的本文所述之疾病或障礙。

【0366】本發明化合物可在治療癌症中使用。特別地，本發明的化合物在治療選自由以下組成之群組的適應症中是有用的：肺癌（例如肺腺癌和非小細胞肺癌）、結腸直腸癌（包括結直腸腺癌）、胰臟癌（包括胰臟癌）、子宮癌（包括子宮內膜癌）、直腸癌（包括直腸腺癌）和實性瘤。

【0367】本發明的化合物還可用於治療以RAS突變為特徵的實體惡性腫瘤。

【0368】本發明的化合物還可用於治療以KRAS的一種或多種突變，特別是KRAS中的G12C突變為特徵的實體惡性腫瘤。

【0369】因此，作為另外的實施方式，本發明提供了具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽在療法中的用途。作為另外的實施方式，本發明提供了用於在療法中使用的具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽。因此，作為另外的實施方式，本發明提供了具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽用於製造藥物的用途。在較佳的實施方式中，該療法或該藥物有用的療法對於選自可以藉由抑制RAS突變蛋白，特別是KRAS、HRAS或NRAS G12C突變蛋白來治療的疾病係有用的。在另一個實施方式中，本發明提供了在有需要的受試者中治療疾病的方法，該疾病藉由抑制RAS突變蛋白，特別是抑制KRAS、HRAS或NRAS蛋白的G12C突變體來治療，其中該方法包括向該受試者投與治療有效量的具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽。

【0370】 在更較佳的實施方式中，該疾病選自上述列表，適當地是非小細胞肺癌、結腸直腸癌和胰臟癌。

【0371】 在較佳的實施方式中，該療法用於疾病，該疾病可以藉由抑制RAS突變蛋白，特別是抑制KRAS、HRAS或NRAS蛋白的G12C突變體來治療。在更較佳的實施方式中，該疾病選自上述列表，適當地是非小細胞肺癌、結腸直腸癌和胰臟癌，其特徵在於KRAS、HRAS或NRAS中的G12C突變。

【0372】 在本發明的一個實施方式中，提供了選自由以下組成之群組的化合物：

$a(R)$ -1-(6-(4-(5-氯-6-甲基-1H-吡啶-4-基)-5-甲基-3-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-1H-吡啶-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮，

$a(R)$ -(S)-1-(6-(4-(5-氯-6-甲基-1H-吡啶-4-基)-3-(1-(2-(3-氟吡咯啶-1-基)乙基)-1H-吡啶-5-基)-5-甲基-1H-吡啶-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮，

$a(R)$ -1-(6-(4-(5-氯-6-甲基-1H-吡啶-4-基)-5-甲基-3-苯基-1H-吡啶-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮，

$a(R)$ -1-(6-(4-(5-氯-6-甲基-1H-吡啶-4-基)-3-(2-(2-甲氧基乙基)-2H-吡啶-5-基)-5-甲基-1H-吡啶-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮，

$a(R)$ -1-(6-(4-(5-氯-6-甲基-1H-吡啶-4-基)-3-(2-(2-羥基-2-甲基丙基)-2H-吡啶-5-基)-5-甲基-1H-吡啶-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮，

$a(R)$ -1-(6-(4-(5-氯-6-甲基-1H-吡啶-4-基)-3-(2-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙基)-2H-吡啶-5-基)-5-甲基-1H-吡啶-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮，

$a(R)$ -1-(6-(4-(5-氯-6-甲基-1H-吡啶-4-基)-3-(4-(羥基甲基)苯基)-5-甲基-1H-吡啶-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮，

$a(R)$ -1-(6-(4-(5-氯-6-甲基-1H-吡啶-4-基)-3-(2-氟-4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)-5-甲基-1H-吡啶-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮，

a(R)-1-(6-(4-(3-胺基-5-氯-6-甲基-1H-吡啶-4-基)-3-(2-(2-甲氧基乙基)-2H-吡啶-5-基)-5-甲基-1H-吡啶-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮和

a(R)-1-(6-(4-(3-胺基-5-氯-6-甲基-1H-吡啶-4-基)-5-甲基-3-苯基-1H-吡啶-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮，或其藥學上可接受的鹽，用於治療癌症或實體惡性腫瘤，視需要所述癌症或實體惡性腫瘤特徵在於KRAS、HRAS或NRAS G12C突變。

【0373】 在本發明的一個實施方式中，提供了選自由以下組成之群組的化合物：

a(R)-1-(6-(4-(5-氯-6-甲基-1H-吡啶-4-基)-5-甲基-3-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-1H-吡啶-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮，

a(R)-(S)-1-(6-(4-(5-氯-6-甲基-1H-吡啶-4-基)-3-(1-(2-(3-氟吡咯啶-1-基)乙基)-1H-吡啶-5-基)-5-甲基-1H-吡啶-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮，

a(R)-1-(6-(4-(5-氯-6-甲基-1H-吡啶-4-基)-5-甲基-3-苯基-1H-吡啶-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮，

a(R)-1-(6-(4-(5-氯-6-甲基-1H-吡啶-4-基)-3-(2-(2-甲氧基乙基)-2H-吡啶-5-基)-5-甲基-1H-吡啶-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮，

a(R)-1-(6-(4-(5-氯-6-甲基-1H-吡啶-4-基)-3-(2-(2-羥基-2-甲基丙基)-2H-吡啶-5-基)-5-甲基-1H-吡啶-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮，

a(R)-1-(6-(4-(5-氯-6-甲基-1H-吡啶-4-基)-3-(2-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙基)-2H-吡啶-5-基)-5-甲基-1H-吡啶-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮，

a(R)-1-(6-(4-(5-氯-6-甲基-1H-吡啶-4-基)-3-(4-(羥基甲基)苯基)-5-甲基-1H-吡啶-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮，

a(R)-1-(6-(4-(5-氯-6-甲基-1H-吡啶-4-基)-3-(2-氟-4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)-5-甲基-1H-吡啶-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮，

$a(R)$ 1-(6-(4-(3-胺基-5-氯-6-甲基-1H-吡啶-4-基)-3-(2-(2-甲氧基乙基)-2H-吡啶-5-基)-5-甲基-1H-吡啶-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮和

$a(R)$ -1-(6-(4-(3-胺基-5-氯-6-甲基-1H-吡啶-4-基)-5-甲基-3-苯基-1H-吡啶-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮，或其藥學上可接受的鹽，用於在治療選自以下的癌症中使用：肺癌（例如肺腺癌和非小細胞肺癌）、結腸直腸癌（包括結直腸腺癌）、胰臟癌（包括胰臟癌）、子宮癌（包括子宮內膜癌）和直腸癌（包括直腸腺癌）；更合適地，肺癌、結腸直腸癌或胰臟癌或實性瘤。

【0374】 在本發明的一個實施方式中，提供了選自由以下組成之群組的化合物：

$a(R)$ -1-(6-(4-(5-氯-6-甲基-1H-吡啶-4-基)-5-甲基-3-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-1H-吡啶-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮，

$a(R)$ -(S)-1-(6-(4-(5-氯-6-甲基-1H-吡啶-4-基)-3-(1-(2-(3-氟吡咯啉-1-基)乙基)-1H-吡啶-5-基)-5-甲基-1H-吡啶-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮，

$a(R)$ -1-(6-(4-(5-氯-6-甲基-1H-吡啶-4-基)-5-甲基-3-苯基-1H-吡啶-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮，

$a(R)$ -1-(6-(4-(5-氯-6-甲基-1H-吡啶-4-基)-3-(2-(2-甲氧基乙基)-2H-吡啶-5-基)-5-甲基-1H-吡啶-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮，

$a(R)$ -1-(6-(4-(5-氯-6-甲基-1H-吡啶-4-基)-3-(2-(2-羥基-2-甲基丙基)-2H-吡啶-5-基)-5-甲基-1H-吡啶-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮，

$a(R)$ -1-(6-(4-(5-氯-6-甲基-1H-吡啶-4-基)-3-(2-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙基)-2H-吡啶-5-基)-5-甲基-1H-吡啶-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮，

$a(R)$ -1-(6-(4-(5-氯-6-甲基-1H-吡啶-4-基)-3-(4-(羥基甲基)苯基)-5-甲基-1H-吡啶-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮，

a(R)-1-(6-(4-(5-氯-6-甲基-1H-吡啶-4-基)-3-(2-氟-4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)-5-甲基-1H-吡啶-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮，

a(R)-1-(6-(4-(3-胺基-5-氯-6-甲基-1H-吡啶-4-基)-3-(2-(2-甲氧基乙基)-2H-吡啶-5-基)-5-甲基-1H-吡啶-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮和

a(R)-1-(6-(4-(3-胺基-5-氯-6-甲基-1H-吡啶-4-基)-5-甲基-3-苯基-1H-吡啶-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮，或其藥學上可接受的鹽，用於在治療選自以下的癌症中使用：肺癌（例如肺腺癌和非小細胞肺癌）、結腸直腸癌（包括結直腸腺癌）、胰臟癌（包括胰臟癌）、子宮癌（包括子宮內膜癌）和直腸癌（包括直腸腺癌）；更合適地，肺癌、結腸直腸癌或胰臟癌或實體瘤，其中該癌症係KRAS G12C突變體。更合適地，用本發明的化合物治療的癌症係KRAS G12C突變的肺癌，包括KRAS G12C突變的非小細胞肺癌。

【0375】 本發明化合物可以與一種或多種其他的治療劑同時投與、或在其之前或之後投與。本發明化合物可以藉由與其他藥劑相同或不同的投與途徑分開投與，或在相同的藥物組成物中一起投與。治療劑係例如化學化合物、肽、抗體、抗體片段或核酸，當將該治療劑與本發明的化合物組合投與至患者時，該治療劑具有治療活性或增強治療活性。在本發明的實施方式中，另一種治療劑可以是抗癌劑。

【0376】 在一個實施方式中，本發明提供了包含本發明的化合物和至少一種其他的治療劑的產品，作為組合製劑用於在療法中同時的、分開的或順序的使用。在一個實施方式中，該療法係治療由KRAS、HRAS或NRAS G12C突變表徵的疾病或病症。作為組合製劑提供的產品包括組成物，該組成物包含具有本發明的化合物和一起在相同的藥物組成物中的一種或多種其他治療劑，或具有本發明的化合物和呈分開形式（例如，呈套盒（kit）的形式）的一種或多種其他治療劑。

【0377】 在一個實施方式中，本發明提供了藥物組成物，該藥物組成物包含本發明的化合物和另一種或多種治療劑。視需要，藥物組成物可以包含如上所述之藥學上可接受的載體。

【0378】 在一個實施方式中，本發明提供了套盒，該套盒包含兩種或多種分開的藥物組成物，其中至少一種藥物組成物含有本發明的化合物。在一個實施方式中，該套盒包含用於分別保留該組成物的裝置（例如容器、分開的瓶子、或分開的箔包）。這種套盒的實例係泡罩包裝，如典型地用於片劑、膠囊及類似物的包裝。

【0379】 本發明的套盒可用於給予不同劑型（例如，經口及腸胃外），用於以不同劑量間隔給予單獨組成物或用於相對在彼此滴定單獨組成物。為有助在依從性，本發明的套盒通常包含用於投與的用法說明書。

【0380】 在本發明的組合療法中，本發明的化合物和其他治療劑可以由相同或不同的製造商生產和/或配製。此外，可以將本發明化合物和另一種治療劑一起形成組合療法：(i) 在將組合產物釋放給醫師之前（例如，在包含本發明的化合物和其他治療劑的套盒的情況下）；(ii) 在投與之前不久，由醫師自身（或在醫師的指導下）；(iii) 在患者自身中，例如在順序投與本發明的化合物和其他治療劑期間。

化合物的製備

【0381】 可以如以下實例中所述製備本發明的化合物。實例旨在說明本發明，而不應被解釋為對其的限制。

一般方法和條件：

【0382】 溫度以攝氏度給出。如果沒有另外提及，則所有蒸發都在減壓下進行，通常在約15 mm Hg和100 mm Hg (= 20-133 mbar) 之間。

【0383】 使用電灑方法、化學方法和電子轟擊離子化方法在LC-MS、SFC-MS或GC-MS系統上使用一系列以下配置的儀器中獲取質譜：使用ESI方法在LCMS系統上使用具有以下配置的一系列儀器獲取具有沃特世 (Waters) SQ 檢測器的沃特世 Acquity UPLC或質譜：具有PDA檢測器的沃特世 Acquity LCMS。[M+H]⁺係指化學物種的質子化分子離子。

【0384】 NMR光譜使用Bruker Ultrashield™ 400 (400 MHz)、Bruker Ultrashield™ 600 (600 MHz) 和Ascend™ 400 (400 MHz) 光譜儀運行，均以或不以四甲基矽烷作為內標。將化學位移 (δ 值) 以四甲基矽烷的低場ppm報告，光譜分裂模式被指定為，單信號 (s)、雙信號 (d)、三重信號 (t)、四重信號 (q)、多重信號、未解析的或更多重疊信號 (m)、寬信號 (br)。溶劑在括弧中給出。僅報告觀察到且與溶劑峰不重疊的質子信號。

【0385】 Celite : Celite^R (Celite公司) = 基於矽藻土的助濾劑

【0386】 相分離器 : Biotage-溶質相分離器-(部件號 : 120-1908-F , 70 mL , 部件號 : 120-1909-J , 150 mL)

【0387】 SiliaMetS®Thiol : SiliCYCLE thiol金屬淨化劑-(R51030B , 粒度 : 40-63 μm) 。

【0388】 使用在反射幾何中的 Bruker Advance D8 獲得本文所述之 X-射線粉末繞射 (XRPD) 圖。使用零背景 Si 平板樣本架分析粉末樣本。輻射為 Cu K α ($\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$) 。在 2°與 40°2 θ 之間測量圖案。

【0389】 樣本量 : 5-10 mg

【0390】 樣本架 : 零背景Si平板樣本架

【0391】 XRPD參數 :

儀器	Bruker D8 Advance
檢測器	LYNXEYE（1D 模式），開角：2.948°，掃描模式：連續掃描
輻射	CuK α （0.15418 nm）
單色儀	鎳濾光片
X射線發生器功率	40 kV、40 mA
測角儀半徑	280 mm
步長	0.0164°（2 θ 值）
時間/步	0.3 秒/步
掃描範圍	2°至 40°（2 θ 值）
掃描時間	約 768 秒
狹縫	初級：固定的照明的樣本尺寸 10 mm；二級：開角 2.2°，軸向索拉（soller）：2.5°

儀器

【0392】 微波：除非另有說明，否則所有微波反應均在Biotage引發器中進行，以0-400 W從磁控管在2.45 GHz在Robot Eight/Robot Sixty的處理能力情況下進行輻照。

【0393】 UPLC-MS和MS分析方法：使用帶沃特世SQ檢測器的沃特斯Acquity UPLC。

【0394】 UPLC-MS-1：Acquity HSS T3；粒徑：1.8 μ m；柱尺寸：2.1 x 50 mm；洗脫液A：H₂O + 0.05% HCOOH + 3.75 mM乙酸銨；洗脫液B：CH₃CN + 0.04% HCOOH；梯度：在1.40 min內5%至98% B，然後98% B持續0.40 min；流速：1 mL/min；柱溫：60°C。

【0395】 UPLC-MS-2：Acquity HSS T3；粒徑：1.8 μ m；柱尺寸：2.1 x 100 mm；洗脫液A：H₂O + 0.05% HCOOH + 3.75 mM乙酸銨；洗脫液B：CH₃CN + 0.04% HCOOH；梯度：在9.4 min內5%至98% B，然後98% B持續0.40 min；流速：1.0 mL/min；柱溫：60°C。

【0396】 UPLC-MS-3：Acquity BEH C18；粒徑：1.7 μm ；柱尺寸：2.1 x 50 mm；洗脫液A： H_2O + 4.76%異丙醇 + 0.05% HCOOH + 3.75 mM乙酸銨；洗脫液B：異丙醇 + 0.05% HCOOH ；梯度：在1.7 min內1%至98% B，然後98% B持續0.1 min min；流速：0.6 mL/min；柱溫：80°C。

【0397】 UPLC-MS-4：Acquity BEH C18；粒徑：1.7 μm ；柱尺寸：2.1 x 100 mm；洗脫液A： H_2O + 4.76%異丙醇 + 0.05% HCOOH + 3.75 mM乙酸銨；洗脫液B：異丙醇 + 0.05% HCOOH ；梯度：在8.4 min內1%至60% B，然後在1 min內60%至98% B；流速：0.4 mL/min；柱溫：80°C。

【0398】 UPLC-MS-5：Ascentis Express C18；粒徑：2.7 μm ；柱尺寸：2.1 x 50 mm；洗脫液A： H_2O + 4.76%異丙醇 + 0.05% HCOOH + 3.75 mM乙酸銨；洗脫液B：異丙醇 + 0.05% HCOOH ；梯度：在1.4 min內1%至50% B，在0.30 min內50%至98% B，然後98%持續0.10 min；流速：1 mL/min；柱溫：80°C。

【0399】 UPLC-MS-6：Acquity BEH C18；粒徑：1.7 μm ；柱尺寸：2.1 x 50 mm；洗脫液A： H_2O + 0.05% HCOOH + 3.75 mM乙酸銨；洗脫液B：異丙醇 + 0.05% HCOOH ；梯度：在1.7 min內5%至98% B，然後98% B持續0.1 min；流速：0.6 mL/min；柱溫：80°C。

【0400】 UPLC-MS-7：Acquity BEH C18；粒徑：1.7 μm ；柱尺寸：2.1 x 50 mm；洗脫液A： H_2O + 0.05% HCOOH + 3.75 mM乙酸銨；洗脫液B：異丙醇 + 0.05% HCOOH ；梯度：在1.7 min內5%至98% B，然後98% B持續0.1 min；流速：0.7 mL/min；柱溫：80°C。

【0401】 UPLC-MS-8：Acquity HSS T3；粒徑：1.8 μm ；柱尺寸：2.1 x 100 mm；洗脫液A： H_2O + 0.05% HCOOH + 3.75 mM乙酸銨；洗脫液B： CH_3CN + 0.04% HCOOH ；梯度：在9.4 min內5%至98% B，然後98% B持續0.40 min；流速：0.8 mL/min；柱溫：60°C。

【0402】 UPLC-MS-9：CORTECS C18+；粒徑：2.7 μm ；柱尺寸：2.1 x 50 mm；洗脫液A： H_2O + 4.76%異丙醇 + 0.05% HCOOH + 3.75 mM乙酸銨；洗脫液B：異丙醇 + 0.05% HCOOH ；梯度：在1.4 min內1%至50% B，在0.30 min內50%至98% B，然後98%持續0.10 min；流速：1 mL/min；柱溫：80°C。

【0403】 UPLC-MS-10：Acquity HSS T3；粒徑：1.8 μm ；柱尺寸：2.1 x 50 mm；洗脫液A： H_2O + 0.05% HCOOH + 3.75 mM乙酸銨；洗脫液B：異丙醇 + 0.05% HCOOH ；梯度：在1.7 min內5%至98% B，然後98% B持續0.10 min；流速：0.6 mL/min；柱溫：80°C。

【0404】 UPLC-MS-11：Acquity BEH C18；粒徑：1.7 μm ；柱尺寸：2.1 x 50 mm；洗脫液A： H_2O + 0.2% HCOOH ；洗脫液B： CH_3CN ；梯度：在1.4 min內5%至98% B，然後98% B持續0.4 min；流速：1.0 mL/min；柱溫：80°C。

【0405】 UPLC-MS-12：Acquity BEH C18；粒徑：1.7 μm ；柱尺寸：2.1 x 100 mm；洗脫液A： H_2O + 0.05% HCOOH + 3.75 mM乙酸銨；洗脫液B：異丙醇 + 0.05% HCOOH ；梯度：在8.4 min內5%至60% B，然後在1 min內60%至98% B；流速：0.4 mL/min；柱溫：80°C。

【0406】 UPLC-MS-13：Acquity HSS T3；粒徑：1.8 μm ；柱尺寸：2.1 x 100 mm；洗脫液A： H_2O + 0.05% HCOOH + 3.75 mM乙酸銨；洗脫液B：異丙醇 + 0.05% HCOOH ；梯度：在8.4 min內5%至60% B，然後在1 min內60%至98% B；流速：0.4 mL/min；柱溫：80°C。

【0407】 LCMS-1：Acquity BEH C18；粒徑：1.7 μm ；柱尺寸：2.1 x 50 mm；洗脫液A： H_2O + 0.10% HCOOH + 2.0 mM乙酸銨；洗脫液B： CH_3CN + 0.10% HCOOH ；梯度：在0.01 min至0.3 min時為98：2，在0.6 min時為50：50，在1.1 min時為25：75，在2.0 min至2.70 min時為0：100，流速：0.60 mL/min，在2.71 min至3.0 min時為98：2，流速：0.55 mL/min；柱溫：RT。

【0408】 LCMS-2：Acquity BEH C18；粒徑：1.7 μm ；柱尺寸：2.1 x 50 mm；洗脫液A： H_2O + 0.10% HCOOH + 2.0 mM乙酸銨；洗脫液B： CH_3CN + 0.10% HCOOH ；梯度 在0.01 min時為50：50，在1.0 min時為10：90，在1.5 min至4.50 min時為0：100，在4.6 min至5.0 min時為50：50；流速：0.40 mL/min；柱溫：RT。

【0409】 LCMS-3：X-Bridge C18；粒徑：3.5 μm ；柱尺寸：50 x 4.6 mm；洗脫液A：5.0 mM碳酸氫銨；洗脫液B： CH_3CN ；梯度：在0.01 min時為95：5，在5.0 min時為10：90，在5.80 min至7.20 min時為5：95，在7.21 min至10.0 min時為95：5，流速：1 mL/min；柱溫：RT。

【0410】 LCMS-4：Acquity BEH C18；粒徑：1.7 μm ；柱尺寸：2.1 x 50 mm；洗脫液A： H_2O + 0.10% HCOOH + 2.0 mM乙酸銨；洗脫液B： CH_3CN + 0.10% HCOOH ；梯度 在0.01 min至0.5 min時為98：2，在5.0 min時為10：90，在6.0 min至7.0 min時為5：95，在7.01 min至8.0 min時為98：2；流速：0.45 mL/min；柱溫：RT。

【0411】 LCMS-5：YMC-Pack ODS-AQ；粒徑：5.0 μm ；柱尺寸：4.6 x 250 mm；洗脫液A：10 mM乙酸銨 + 0.10% HCOOH ；洗脫液B： CH_3CN + 0.10% HCOOH ；梯度 在0.01 min時為90：10，在10 min時為70：30，在20 min時為60：40，在30 min至33 min時為0：100，在33.01 min至35.0 min時為90：10；流速：1.0 mL/min；柱溫：RT。

【0412】 MS-1：MS流動注射；洗脫液A： H_2O + 4.76%異丙醇 + 0.05% HCOOH + 3.75 mM乙酸銨；洗脫液B：異丙醇 + 0.04% HCOOH ；梯度：等度70% B持續0.8 min；流速：0.4 mL/min。

製備型方法：

【0413】 正相層析法：除非另有說明，否則正相層析法係在使用矽膠的預填充柱（如下所述）上進行的，或者係根據標準快速層析法使用玻璃柱進行的。

系統1	泰裡迪尼愛斯科公司（Teledyne ISCO），CombiFlash Rf
系統2	Biotage Isolera
柱	預填充的RediSep Rf柱，或SNAP柱
樣本吸附	在Isolute上，或在矽膠上，或作為溶液使用

反相HPLC和SFC：

【0414】 RP-HPLC-1：Gilson PLC 2020，柱：Maisch Reprosil C18 5 μm ，250 x 30 mm，檢測UV 215 & 254 nm，流動相：A：水 + 0.1% TFA，B：乙腈；梯度：在25 min內30%至95% B。

【0415】 RP-HPLC-5：Agela-H1000GC500，柱：Welch Ultimate XB C18 40 μm ，100 x 400 mm，檢測UV，流動相：A：水 + 0.1% NH_4HCO_3 ，B：乙腈；梯度：在50 min內60%至100% B。

【0416】 SFC-1：柱：Reprosphere PEI 100A 5 μm ；250 x 30 mm；流動相；流速：30 mL/min；柱溫：40°C；背壓：120巴。

手性HPLC/SFC方法：

【0417】 C-SFC-1：柱：直鏈澱粉-C NEO 5 μm ；250 x 30 mm；流動相；流速：80 mL/min；柱溫：40°C；背壓：120巴。

【0418】 C-SFC-2：柱：Lux直鏈澱粉-1 5 μm ；250 x 30 mm；流動相；流速：80 mL/min；柱溫：40°C；背壓：120巴。

【0419】 C-SFC-3：柱：Chiralpak AD-H 5 μm ；100 x 4.6 mm；流動相；流速：3 mL/min；柱溫：40°C；背壓：1800 psi。

【0420】 C-SFC-4：柱：Chiralpak AD-H 5 μm ；250 x 30 mm；流動相；流速：80 mL/min；柱溫：40°C；背壓：120巴。

【0421】 C-SFC-5：柱：Chiralpak IB-N 5 μm ；250 x 30 mm；流動相；流速：80 mL/min；柱溫：40°C；背壓：120巴。

【0422】 C-SFC-6：柱：Chiralpak IB-N 5 μm ；100 x 4.6 mm；流動相；流速：3 mL/min；柱溫：40°C；背壓：1800 psi。

【0423】 C-SFC-7：柱：Chiralpak IG 5 μm ；250 x 30 mm；流動相；流速：80 mL/min；柱溫：40°C；背壓：120巴。

【0424】 C-SFC-8：柱：Chiralpak IG 5 μm ；100 x 4.6 mm；流動相；流速：3 mL/min；柱溫：40°C；背壓：1800 psi。

【0425】 C-SFC-9：柱：Chiralpak AD-YMC 5 μm ；250 x 30 mm；流動相；流速：80 mL/min；柱溫：40°C；背壓：120巴。

【0426】 C-SFC-10：柱：Chiralpak IG 5 μm ；250 x 30 mm；流動相；流速：100 mL/min；柱溫：40°C；背壓：120巴。

【0427】 C-SFC-11：柱：Lux纖維素5 μm ；100 x 4.6 mm；流動相；流速：3 mL/min；柱溫：20°C；背壓：120巴。

【0428】 C-SFC-12：柱：Chiralpak OD-H 5 μm ；250 x 30 mm；流動相；流速：80 mL/min；柱溫：40°C；背壓：110巴。

【0429】 C-SFC-13：柱：Chiralpak OD-H 5 μm ；100 x 4.6 mm；流動相；流速：3 mL/min；柱溫：40°C；背壓：120巴。

【0430】 C-SFC-14：帶UV檢測器的沃特世SFC 200；柱：Chiralpak AD-H 5 μm ；250 x 30 mm；流動相；流速：80 mL/min；柱溫：40°C；背壓：100巴。

【0431】 C-SFC-15：帶PDA檢測器的沃特世SFC investigator；柱：Chiralpak AD-H 5 μm ；250 x 4.6 mm；流動相；流速：4 mL/min；柱溫：40°C；背壓：100 巴。

【0432】 C-SFC-16：帶UV檢測器的沃特世SFC 200；柱：Chiralpak IG 5 μm ；250 x 30 mm；流動相；流速：80 mL/min；柱溫：40°C；背壓：100巴。

【0433】 C-SFC-17：帶UV檢測器的沃特世SFC 200；柱：Chiralpak IG 5 μm ；250 x 21 mm；流動相；流速：80 mL/min；柱溫：40°C；背壓：100巴。

【0434】 C-SFC-18：帶PDA檢測器的沃特世SFC investigator；柱：Chiralpak IG 5 μm ；250 x 4.6 mm；流動相；流速：4 mL/min；柱溫：40°C；背壓：100巴。

【0435】 C-SFC-19：帶PDA檢測器的沃特世SFC investigator；柱：Chiralpak IC 5 μm ；250 x 4.6 mm；流動相；流速：4 mL/min；柱溫：40°C；背壓：100巴。

【0436】 C-SFC-20：柱：Lux纖維素5 μm ；250 x 30 mm；流動相；流速：80 mL/min；柱溫：40°C；背壓：120巴。

【0437】 C-HPLC-1：柱：Chiralpak IC 5 μm ；250 x 20 mm；流動相；流速：10 mL/min；柱溫：RT。

【0438】 C-HPLC-2：柱：ChiralPak ID 5 μm ；250 x 25 mm；流動相；流速：15 mL/min；柱溫：RT。

【0439】 C-HPLC-3：柱：Chiralpak IC 3 μm ；100 x 4.6 mm；流動相；流速：0.42 mL/min；柱溫：RT；背壓：1800 psi。

【0440】 C-HPLC-4：柱：Chiralpak IC-3 3 μm ；100 x 3 mm；流動相；流速：0.42 mL/min；柱溫：RT。

【0441】 C-HPLC-5：柱：Chiralpak IA 5 μm ；250 x 4.6 mm；流動相；流速：1 mL/min；柱溫：RT；背壓：49巴。

【0442】 C-HPLC-6：柱：Chiralpak IA 5 μm ；250 x 30 mm；流動相；流速：20 mL/min；柱溫：RT。

【0443】 C-HPLC-7：柱：ChiralPak ID 5 μm ；250 x 4.6 mm；流動相；流速：1 mL/min；柱溫：RT。

【0444】 C-HPLC-8：柱：ChiralPak AD 5 μm ；250 x 30 mm；流動相；流速：20 mL/min；柱溫：RT。

【0445】 C-HPLC-9：柱：ChiralPak AD 3 μm ；100 x 3.0 mm；流動相；流速：0.42 mL/min；柱溫：RT。

【0446】 C-HPLC-10：柱：Chiralpak IG-3；3 μm ；100 x 3.0 mm；流動相；流速：0.42 mL/min；柱溫：25°C。

【0447】 C-HPLC-11：柱：Chiralpak IG 5 μm ；250 x 20 mm；流動相；流速：10 mL/min；柱溫：25°C。

【0448】 C-HPLC-12：柱：Chiralpak IA-5；5 μm ；250 x 3.0 mm；流動相；流速：1 mL/min；柱溫：25°C。

【0449】 C-HPLC-13：柱：Chiralpak IG-3；3 μm ；100 x 3.0 mm；流動相；流速：0.42 mL/min；柱溫：25°C。

【0450】 C-HPLC-14：柱：Chiralcel OZ；3 μm ；250 x 25 mm；流動相；流速：15 mL/min；柱溫：25°C。

【0451】 C-HPLC-15：柱：Chiralcel OZ；3 μm ；100 x 3.0 mm；流動相；流速：0.42 mL/min；柱溫：25°C。

【0452】 C-HPLC-16：柱：Chiralcel OZ；5 μm ；250 x 4.6 mm；流動相；流速：1.0 mL/min；柱溫：25°C。

【0453】 C-HPLC-17：柱：Chiralpak IG 5 μm ；250 x 20 mm；流動相；流速：12 mL/min；柱溫：25°C。

【0454】 C-HPLC-18：柱：Lux直鏈澱粉-1 5 μm ；250 x 20 mm；流動相；
流速：10 mL/min；柱溫：40°C；背壓：120巴。

【0455】 C-HPLC-19：柱：ChiralPak AD 5 μm ；250 x 25 mm；流動相；
流速：15 mL/min；柱溫：RT。

【0456】 C-HPLC-20：柱：Chiralpak IC 5 μm ；250 x 4.6 mm；流動相；流
速：1 mL/min；柱溫：RT。

【0457】 C-HPLC-21：柱：Chiralpak AD-H 5 μm ；250 x 21 mm；流動相；
流速：18 mL/min；柱溫：40°C。

【0458】 C-HPLC-22：柱：Chiralpak AD-H 5 μm ；250 x 4.6 mm；流動相；
流速：1 mL/min；柱溫：25°C。

【0459】 C-HPLC-23：柱：Chiralcel OX-H 5 μm ；250 x 21 mm；流動相；
流速：18 mL/min；柱溫：40°C。

【0460】 C-HPLC-24：柱：Chiralpak OX-H 5 μm ；250 x 4.6 mm；流動相；
流速：1 mL/min；柱溫：25°C。

【0461】 C-HPLC-25：柱：Chiralpak IBN 5 μm ；250 x 21 mm；流動相；
流速：18 mL/min；柱溫：40°C。

【0462】 C-HPLC-26：柱：Chiralpak IBN 5 μm ；250 x 4.6 mm；流動相；
流速：1 mL/min；柱溫：25°C。

【0463】 C-HPLC-27：柱：Chiralpak IC 5 μm ；250 x 21 mm；流動相；流
速：18 mL/min；柱溫：40°C。

【0464】 C-HPLC-28：柱：Chiralpak IG，5 μm ；250 x 21 mm；流動相；
流速：18 mL/min；柱溫：40°C。

【0465】 C-HPLC-29：柱：ChiralPak IG 5 μm ；250 x 4.6 mm；流動相；流
速：1 mL/min；柱溫：25°C。

【0466】 C-HPLC-30：柱：Chiralpak IC 5 μm；250 x 30 mm；流動相；流速：20 mL/min；柱溫：RT。

【0467】 所使用的縮寫係本領域常規的那些縮寫。

縮寫：

縮寫	描述
AcCN、ACN	乙腈
Ac ₂ O	乙酸酐
AcOH	乙酸
AIBN	2,2'-偶氮雙(2-甲基丙腈)
aq.	水性
Ar	氬氣
B ₂ Pin ₂	4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧雜環戊硼烷)
BPR	背壓
鹽水	飽和氯化鈉水溶液
<i>n</i> -BuLi	正丁基鋰
conc.	濃縮的
DAST	<i>N,N</i> -二乙基-1,1,1-三氟-λ ⁴ -硫烷胺
DCE	二氯乙烷
DCM	二氯甲烷
DEA	二乙胺
DHP	3,4-二氫哌喃
DIPEA	<i>N,N</i> -二異丙基乙胺， <i>N</i> -乙基- <i>N</i> -異丙基丙烷-2-胺
DMA	<i>N,N</i> -二甲基乙醯胺
DMAP	<i>N,N</i> -二甲基吡啶-4-胺
DMF	<i>N,N</i> -二甲基甲醯胺
DMSO	二甲亞砜
DMSO- <i>d</i> ₆	六氘代二甲基亞砜
dppf	1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵
ee	鏡像異構物過量
ESI	電灑電離
ESI-MS	電灑電離質譜
EtOAc	乙酸乙酯
GBq	千兆貝可
h	小時

HPLC	高效液相層析法
IPA	2-丙醇
KOAc	乙酸鉀
L/mL/ μ L	升/毫升/微升
LC-MS或LCMS	液相層析法和質譜法
M	莫耳
MeOH	甲醇
min	分鐘
MTBE	甲基三級丁醚
MS	質譜法
MW、mw	微波
m/z	質荷比
N	正態性
N ₂	氮氣
NaOtBu	三級丁醇鈉
NBS	N-溴代琥珀醯亞胺
NCS	N-氯琥珀醯亞胺
NIS	N-碘琥珀醯亞胺
NEt ₃ 、Et ₃ N、TEA	三乙胺
PDA	光電二極體陣列檢測器
NMR	核磁共振
Pd(PPh ₃) ₄	四(三苯基膦)鈀(0)
<i>i</i> PrMgCl	異丙基氯化鎂
PTSA	對甲苯磺酸
RM	反應混合物
RP	反相
Rt	保留時間
RT	室溫
RuPhos	2-二環己基膦基-2',6'-二異丙氧基聯苯基
RuPhos-Pd-G3	(2-二環己基膦基-2',6'-二異丙氧基-1,1'-二苯基)[2-(2'-胺基-1,1'-二苯基)]甲磺酸鈀(II)
Sat.	飽和的
SFC	超臨界液相層析法
SQ	單四極桿
TBAF	四丁基氟化銨
tBME、TBME、TBMe	三級丁基甲基醚
TBq	兆貝可(terabecquerel)

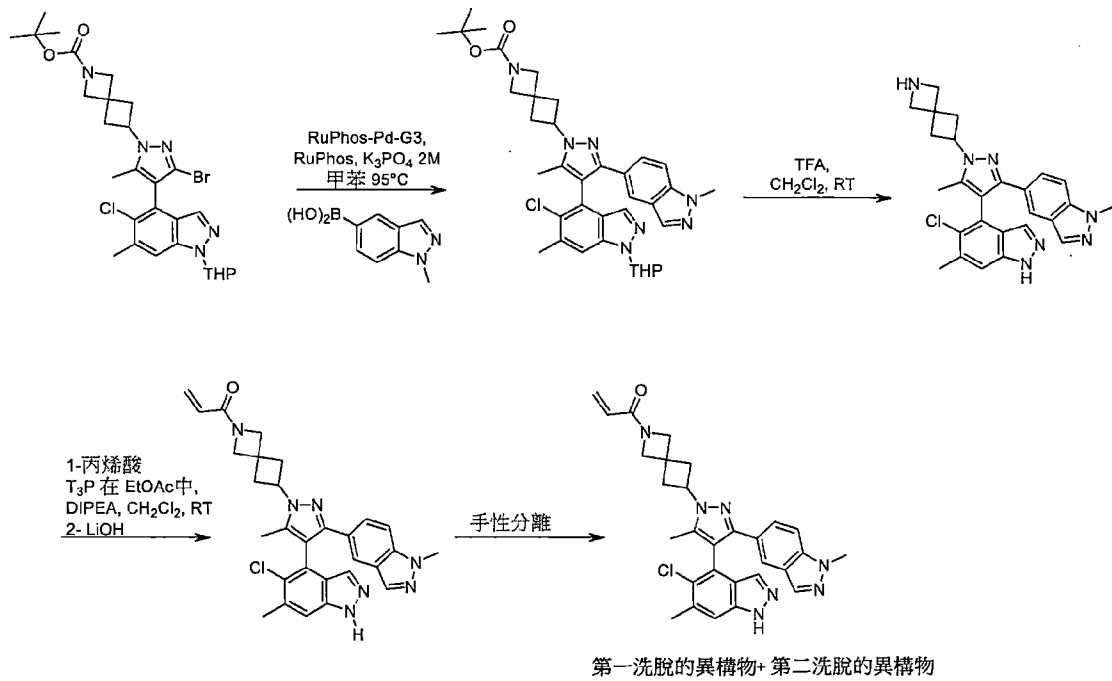
t-BuOH	三級丁醇
tBuXPhos-Pd-G3	tBuXPhos-Pd-G3, [(2-二-三級丁基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-二苯基)-2-(2'-胺基-1,1'-二苯基)]甲磺酸鈣 (II)
TFA	三氟乙酸
THF	四氫呋喃
TLC	薄層層析法
T ₃ P	丙基膦酸酐
TsCl	甲苯磺醯氯, 4-甲基苯-1-磺醯氯
UPLC	超高效液相層析法
XPhos	2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基二苯基
XPhos-Pd-G3	(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-二苯基)[2-(2'-胺基-1,1'-二苯基)]甲磺酸鈣 (II)

【0468】 用於製備本發明化合物的所有起始物質、結構單元、試劑、酸、鹼、脫水劑、溶劑和催化劑係可商購獲得的或可藉由熟悉該項技術者已知的有機合成方法製備。此外，本發明的化合物可以藉由熟悉該項技術者已知的有機合成方法生產，如以下實例所示。

【0469】 所有終產物、中間體和起始材料的結構藉由標準分析光譜特徵（例如，MS、IR、NMR）來確認。較佳的（最具活性的）阻轉異構物的代表性實例的絕對立體化學已經藉由複合物的X射線晶體結構的分析或藉由小分子X射線晶體結構的分析確定，在該複合物中，各個化合物與KRASG12C突變體結合。在X射線結構不可得到的所有其他情況下，都以類似方式指定了立體化學，假設對於每一對，在共價競爭試驗中表現出最高活性的阻轉異構物具有與X射線晶體學觀察到上述代表性實例的相同質性。如以上實例12a（更具活性的阻轉異構物）所示，根據Cahn-Ingold-Prelog法則指定絕對立體化學，該實例12a係其他實例的代表，並且具有a(R)組態。

最終化合物的製備

方法-1：合成方案



【0470】 實例1a：a(R)-1-(6-(4-(5-氯-6-甲基-1H-吡啶-4-基)-5-甲基-3-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-1H-吡啶-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮或

1-{6-[(4M)-4-(5-氯-6-甲基-1H-吡啶-4-基)-5-甲基-3-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-1H-吡啶-1-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基}丙-2-烯-1-酮和

【0471】 實例1b：a(S)-1-(6-(4-(5-氯-6-甲基-1H-吡啶-4-基)-5-甲基-3-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-1H-吡啶-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮或

1-{6-[(4P)-4-(5-氯-6-甲基-1H-吡啶-4-基)-5-甲基-3-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-1H-吡啶-1-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基}丙-2-烯-1-酮

【0472】 步驟1：三級丁基 6-(4-(5-氯-6-甲基-1-(四氫-2H-嘧喃-2-基)-1H-吡啶-4-基)-5-甲基-3-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-1H-吡啶-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸酯

【0473】 在500 mL燒瓶中，在氬氣下，將三級丁基 6-(3-溴-4-(5-氯-6-甲基-1-(四氫-2H-嘧喃-2-基)-1H-吡啶-4-基)-5-甲基-1H-吡啶-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸酯（中間體C1，10 g，16.5 mmol）、(1-甲基-1H-吡啶-5-基)硼酸（6.12 g，33.1 mmol）、RuPhos（1.16 g，2.48 mmol）和RuPhos-Pd-G3（1.66 g，1.98 mmol）

懸浮於甲苯（165 mL）中。添加 K_3PO_4 （2M，24.8 mL，49.6 mmol）並將反應混合物置於預熱油浴（95°C）中並攪拌45 min。將反應混合物倒入飽和 NH_4Cl 水溶液並用EtOAc（x3）萃取。將合併的有機層用飽和 $NaHCO_3$ 水溶液洗滌，乾燥（相分離器）並在減壓下濃縮。將粗殘餘物用THF（50 mL）中稀釋，添加SiliaMetS® 硫醇（15.9 mmol）並將混合物在40°C下渦旋1 h。過濾混合物，將濾液濃縮並將粗殘餘物藉由正相層析法（洗脫液：在 CH_2Cl_2 中的MeOH從0%至2%）純化，將純化的級分再次藉由正相層析法（洗脫液：在 CH_2Cl_2 中的MeOH從0%至2%）純化以給出呈米黃色泡沫的標題化合物。UPLC-MS-3：Rt = 1.23 min；MS m/z $[M+H]^+$ ；656.3/658.3。

【0474】 步驟2：5-氯-6-甲基-4-(5-甲基-3-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-1-(2-氮雜螺[3.3]庚-6-基)-1H-吡啶-4-基)-1H-吡啶

【0475】 將TFA（19.4 mL，251 mmol）添加至三級丁基 6-(4-(5-氯-6-甲基-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡啶-4-基)-5-甲基-3-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-1H-吡啶-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸酯（步驟1，7.17 g，10.0 mmol）在 CH_2Cl_2 （33 mL）中的溶液中。將反應混合物在RT下在氮氣下攪拌1.5 h。將RM在減壓下濃縮以給出呈三氟乙酸鹽的標題化合物，將其不經純化用於下一步驟。UPLC-MS-3：Rt = 0.74 min；MS m/z $[M+H]^+$ ；472.3/474.3。

【0476】 步驟3：1-(6-(4-(5-氯-6-甲基-1H-吡啶-4-基)-5-甲基-3-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-1H-吡啶-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮

【0477】 將丙烯酸（0.69 mL，10.1 mmol）、丙基膦酸酐（在EtOAc中50%，5.94 mL，7.53 mmol）和DIPEA（21.6 mL，126 mmol）在 CH_2Cl_2 （80 mL）中的混合物在RT下攪拌20 min，然後添加（滴液漏斗）至5-氯-6-甲基-4-(5-甲基-3-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-1-(2-氮雜螺[3.3]庚-6-基)-1H-吡啶-4-基)-1H-吡啶三氟乙酸酯（步驟2，6.30 mmol）在 CH_2Cl_2 （40 mL）中的冰冷的溶液中。將反應混合物在

RT下在氮氣下攪拌15 min。將RM倒入飽和NaHCO₃水溶液並用CH₂Cl₂ (x3) 萃取。將合併的有機層乾燥 (相分離器) 並濃縮。將粗殘餘物用THF (60 mL) 稀釋並添加LiOH (2N, 15.7 mL, 31.5 mmol)。將混合物在RT下攪拌30 min直到由丙烯醯氯與吡啶的游離NH基團反應產生的副產物消失 (UPLC), 然後倒入飽和NaHCO₃水溶液中並用CH₂Cl₂ (3x) 萃取。將合併的有機層乾燥 (相分離器) 並濃縮。將粗殘餘物藉由正相層析法 (洗脫液: 在CH₂Cl₂中的MeOH從0%至5%) 純化以給出標題化合物。藉由手性SFC (C-SFC-1; 流動相: CO₂/[IPA + 0.1% Et₃N]: 69/31) 分離異構物以給出實例1a: 作為第二洗脫峰的a(R)-1-(6-(4-(5-氯-6-甲基-1H-吡啶-4-基)-5-甲基-3-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-1H-吡啶-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮 (白色粉末): ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.1 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.30 (d, 1H), 6.33 (m, 1H), 6.12 (m, 1H), 5.68 (m, 1H), 4.91 (m, 1H), 4.40 (s, 1H), 4.33 (s, 1H), 4.11 (s, 1H), 4.04 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.96-2.86 (m, 2H), 2.83-2.78 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.04 (s, 3H); UPLC-MS-4: Rt = 4.22 min; MS m/z [M+H]⁺ 526.3/528.3; C-SFC-3 (流動相: CO₂/[IPA + 0.1% Et₃N]: 67/33): Rt = 2.23 min。在整個說明書中, 實例1a的化合物也稱為「化合物X」。

【0478】 另一異構物實例1b: 獲得作為第一洗脫峰的a(S)-1-(6-(4-(5-氯-6-甲基-1H-吡啶-4-基)-5-甲基-3-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-1H-吡啶-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮: C-SFC-3 (流動相: CO₂/[IPA + 0.1% Et₃N]: 67/33): Rt = 1.55 min。

【0479】 方法-1a: 與方法-1相似, 不同之處在於步驟2如下所述進行:

【0480】 向三級丁基6-(4-(5-氯-6-甲基-1-(四氫-2H-嘧喃-2-基)-1H-吡啶-4-基)-5-甲基-3-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-1H-吡啶-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸酯 (步驟1, 1.66 g, 2.10 mmol) 在二噁啉 (40 mL) 中的攪拌溶液中添加硫酸 (3.30

mL, 42.0 mmol) 並將混合物在RT下攪拌過夜。將混合物用水稀釋, 用飽和NaHCO₃水溶液中和(至pH 8-9), 用正丁醇萃取(x2) 並將合併的有機萃取物用水洗滌(x2), 乾燥(相分離器) 並蒸發。將粗材料5-氯-6-甲基-4-(5-甲基-3-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-1-(2-氮雜螺[3.3]庚-6-基)-1H-吡啶-4-基)-1H-吡啶在高真空下乾燥過夜並將其不經純化用於下一步驟。

【0481】 注意:對於表1和表2中的一些實例, 可以使用CH₂Cl₂代替正丁醇用於萃取。

【0482】 方法-1b: 與方法-1相似, 不同之處在於步驟3如下所述進行:

【0483】 在氬氣下, 向5-氯-6-甲基-4-(5-甲基-3-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-1-(2-氮雜螺[3.3]庚-6-基)-1H-吡啶-4-基)-1H-吡啶(三氟乙酸酯(步驟2)或游離鹼(步驟2方法-1a), 0.25 mmol) 在THF(4 mL) 中的冰冷的溶液中添加NaHCO₃(516 mg, 6.14 mmol)、H₂O(0.20 mL) 和丙烯醯氯(0.026 mL, 0.32 mmol)。將反應混合物在0°C下攪拌60 min。然後, 添加LiOH(2 M在水中, 4.91 mL, 9.83 mmol) 並將混合物在0°C下攪拌1 h直到由丙烯醯氯與吡啶NH反應生成的副產物消失(UPLC)。添加飽和NaHCO₃水溶液, 分離各層並將水層用CH₂Cl₂萃取(2x)。將合併的有機萃取物用飽和NaHCO₃水溶液洗滌, 乾燥(Na₂SO₄), 過濾並蒸發。將粗殘餘物藉由正相層析法(洗脫液: 在CH₂Cl₂中的MeOH從0%至9%) 純化以給出1-(6-(4-(5-氯-6-甲基-1H-吡啶-4-基)-5-甲基-3-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-1H-吡啶-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮。

【0484】 方法-1c: 與方法-1相似, 不同之處在於步驟1中使用Xphos和XPhos-Pd-G2代替Ruphos和RuPhos-Pd-G3。

【0485】 方法-1d: 與方法-1相似, 不同之處在於步驟1中使用二噁呋代替甲苯。

【0486】 方法-1e：與方法-1相似，不同之處在於步驟1中使用Na₂CO₃（2 M，3當量）、Pd(PPh₃)₄（0.1當量）和二噁吡啶代替K₃PO₄、RuPhos、RuPhos-Pd-G3和甲苯。

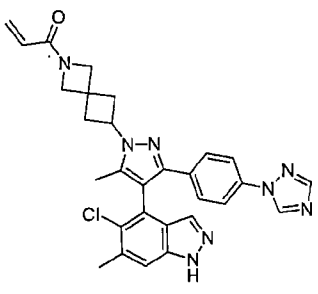
【0487】 方法-1f：與方法-1相似，不同之處在於步驟1中使用固體Na₂CO₃（3當量）代替K₃PO₄且還添加H₂O（10% v/v甲苯）。

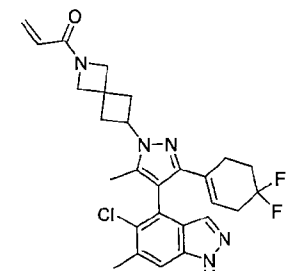
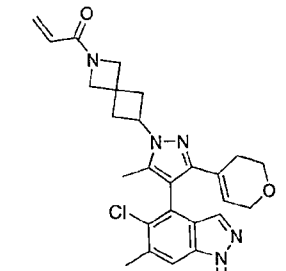
【0488】 方法-1j：與方法-1相似，不同之處在於使用Et₃N和在CH₂Cl₂中的丙烯醯氯如方法-9步驟3中所述類似地進行步驟3。

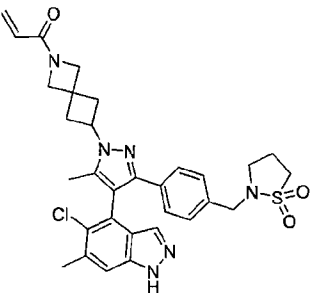
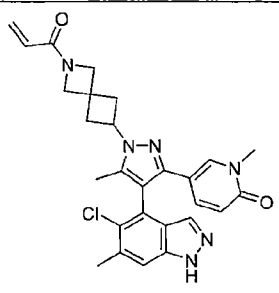
【0489】 方法-1k：與方法-1相似，不同之處在於使用iPr₂NEt和在CH₂Cl₂中的丙烯醯氯如方法-9步驟3中所述進行步驟3。

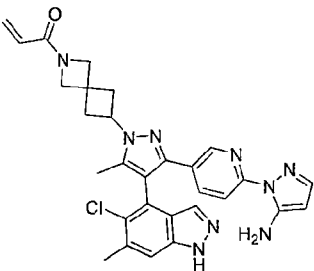
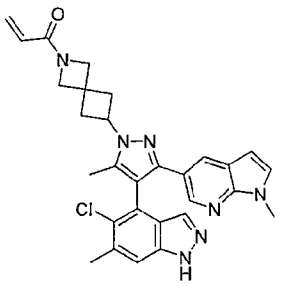
【0490】 下表1中的以下實例2至44使用與方法1類似的方法，由中間體合成部分中描述的或可商購的中間體（步驟1中）製備。

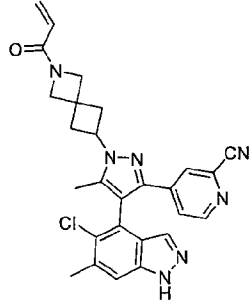
[表 1]

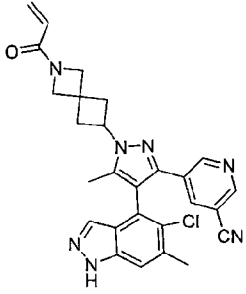
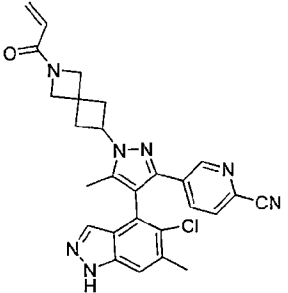
實例	結構	使用的方法、中間體（步驟1中）和手性分離條件及洗脫順序	表徵數據
2a/2b	 1-(6-(3-(4-(1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-4-(5-氯-6-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-甲基-1H-吡唑-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮	使用方法-1b由1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯基)-1H-1,2,4-三唑（步驟1）和C-SFC-2（流動相：CO ₂ /IPA 65/35）： 實例2a = 第二洗脫的異構物，實例2b = 第一洗脫的異構物	實例2a： ¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.1 (s, 1H), 9.17 (s, 1H) 8.19 (s, 1H), 7.67 (d, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.40 (d, 2H), 6.33 (m, 1H), 6.11 (m, 1H), 5.68 (m, 1H), 4.92 (m, 1H), 4.39 (s, 1H), 4.33 (s, 1H), 4.10 (s, 1H), 4.04 (s, 1H), 2.94 - 2.86 (m, 2H), 2.83 - 2.78 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.03 (s, 3H)； UPLC-MS-12：R _t = 4.07 min；MS m/z [M+H] ⁺ ：539.2/541.2；C-SFC-3

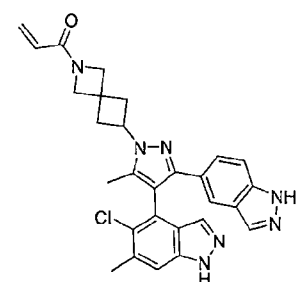
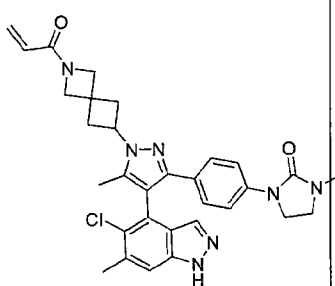
			(流動相：CO ₂ /IPA 65/35)：Rt = 3.13 min， 實例2b：C-SFC-3 (流動相：CO ₂ /IPA 65/35)：Rt = 1.68 min。
3a/3b	 1-(6-(4-(5-氯-6-甲基-1H-咪唑-4-基)-3-(4,4-二氟環己-1-烯-1-基)-5-甲基-1H-吡唑-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮	使用方法-1b、c 由 [1227068-84-9] (步驟1) 和 C-HPLC-21 (流動相：己烷/IPA 88/12；流速：18 mL/min；UV：220 nM)： 實例3a = 第二洗脫的異構物，實例3b = 第一洗脫的異構物	實例3a： ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.14 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.36 (m, 1H), 6.14 (m, 1H), 5.70 (m, 1H), 5.23 (m, 1H), 4.87 - 4.81 (m, 1H), 4.37 (s, 1H), 4.30 (s, 1H), 4.09 (s, 1H), 4.02 (s, 1H), 2.82 - 2.76 (m, 4H), 2.56 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.38 - 2.25 (m, 2H), 2.09 - 1.98 (m, 2H), 1.95 (s, 3H)； LCMS-2：Rt = 1.69 min；MS m/z [M+H] ⁺ ：512.3/514.3；C-HPLC-22 (流動相：己烷/IPA 80/20；UV 220 nM)：Rt = 10.7 min，實例3b：C-HPLC-22 (流動相：己烷/IPA 80/20；UV 220 nM)：Rt = 8.94 min。
4a/4b	 1-(6-(4-(5-氯-6-甲基-1H-咪唑-4-基)-3-(3,6-二氫-2H-吡喃-4-基)-5-甲基-1H-吡唑-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮	使用方法-1b由 [287944-16-5] (步驟1) 和 C-SFC-14 (流動相：CO ₂ /MeOH 80/20；UV：240 nM)： 實例4a = 第二洗脫的異構物，實例4b = 第一洗脫的異構物	實例4a： ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.15 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.36 (m, 1H), 6.14 (m, 1H), 5.70 (m, 1H), 5.33 (m, 1H), 4.86 - 4.80 (m, 1H), 4.37 (s, 1H), 4.30 (s, 1H), 4.08 (s, 1H), 4.01 (s, 1H), 3.91 - 3.77 (m, 2H), 3.65 (m, 2H), 2.81 - 2.76 (m, 4H), 2.52 (s, 3H), 2.34 (m, 2H), 1.95 (s, 3H)； LCMS-4：Rt = 4.29

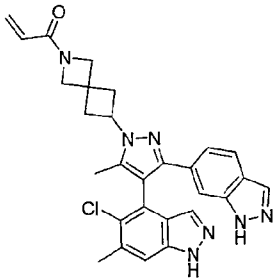
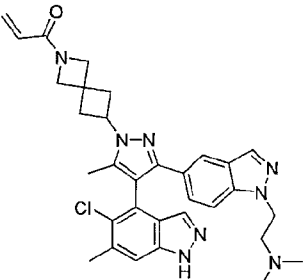
			min ; MS m/z [M+H] ⁺ : 477.2/479.2 ; C-SFC-15 (流動相 : CO ₂ /MeOH 65/35 ; UV : 240 nM) : Rt = 3.32 min , 實例4b : C-SFC-15 (流動相 : CO ₂ /MeOH 65/35 ; UV : 240 nM) : Rt = 2.11 min 。
5a/5b	 1-(6-(4-(5-氯-6-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-(4-((1,1-二氧化異四氫噻唑-2-基)甲基)苯基)-5-甲基-1H-吡唑-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮	使用方法-1b由2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苄基)異四氫噻唑 1,1-二氧化物 (中間體 B1) (步驟1) 和 C-SFC-17 (流動相 : CO ₂ /MeOH 70/30 ; UV : 257 nM) ; 實例5a = 第二洗脫的異構物 , 實例5b = 第一洗脫的異構物 ,	實例5a : ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.14 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.13 (m, 2H), 6.32 (m, 1H), 6.13 (m, 1H), 5.67 (m, 1H), 4.91 (m, 1H), 4.39 (s, 1H), 4.32 (s, 1H), 4.09 (s, 1H), 4.03 (s, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.22 (t, 2H), 2.97 (t, 2H), 2.9 - 2.8 (m, 4H), 2.15 (m, 2H), 2.00 (s, 3H) ; LCMS-2 : Rt = 1.52 min ; MS m/z [M+H] ⁺ : 605.5/607.5 ; C-SFC-18 (流動相 : CO ₂ /MeOH 55/45 ; UV : 257 nM) : Rt = 8.08 min , 實例5b : C-SFC-18 (流動相 : CO ₂ /MeOH 55/45 ; UV : 257 nM) : Rt = 6.32 min 。
6a/6b	 5-(1-(2-丙烯鹽-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基)-4-(5-氯-6-甲基	使用方法-1b、c 由 [1002309-52-5] (步驟1) 和 C-SFC-16 (流動相 : CO ₂ /MeOH 75/25 ; UV : 260 nM) ; 實例6a = 第二洗	實例6a : ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.21 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.38 (m, 1H), 6.18 - 6.10 (m, 2H), 5.71 (m, 1H), 4.92 (m, 1H), 4.40 (s, 1H), 4.32 (s, 1H), 4.11 (s, 1H), 4.03 (s, 1H), 3.32 (s, 3H), 2.86 - 2.78

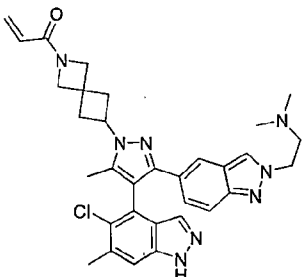
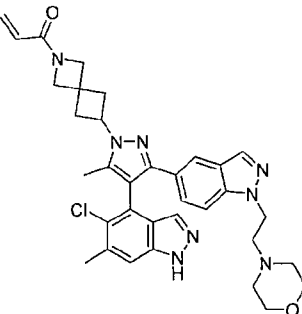
	-1H-呋唑-4-基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮	脫的異構物，實例6b = 第一洗脫的異構物	(m, 4H), 2.48 (s, 3H), 2.01 (s, 3H) ; LCMS-2 : Rt = 1.44 min ; MS m/z [M+H]⁺ : 503.4/505.4 ; C-SFC-18 (流動相 : CO₂/MeOH 65/35 ; UV : 260 nM) : Rt = 8.63 min , 實例6b : SFC-18 (流動相 : CO₂/MeOH 65/35 , UV : 260 nM) : Rt = 6.99 min .
7a/7b	 1-(6-(3-(6-(5-氨基-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-4-(5-氯-6-甲基-1H-呋唑-4-基)-5-甲基-1H-吡唑-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮	使用方法-1b由三級丁基(1-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-5-基)胺基甲酸酯(中間體B3)(步驟1)和C-HPLC-23 (流動相 : 己烷/IPA/ACN 60/28/12 ; 流速 : 18 mL/min ; UV : 272 nM) : 實例7a = 第一洗脫的異構物，實例7b = 第二洗脫的異構物	實例7a : ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 13.19 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.82 (m, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.62 (s, 2H), 6.36 (m, 1H), 6.13 (m, 1H), 5.69 (m, 1H), 5.34 (s, 1H), 4.94 (m, 1H), 4.39 (s, 1H), 4.32 (s, 1H), 4.11 (s, 1H), 4.03 (s, 1H), 2.88 - 2.80 (m, 4H), 2.05 (s, 3H) ; LCMS-2 : Rt = 1.57 min ; MS m/z [M+H]⁺ : 554.5/556.5 ; C-HPLC-24 (流動相 : 己烷/IPA/ACN 70/15/15 梯度 ; UV : 272 nM) : Rt = 9.03 min , 實例7b : HPLC-24 (流動相 : 己烷/IPA/ACN 70/15/15 梯度 ; UV : 272 nM) : Rt = 11.01 min .
8a/8b		使用方法-1b由[1220696-34-3] (步驟1)和C-HPLC-25 (流動相 : 己烷/IPA/ACN	實例8a : ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 13.12 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.43 (m, 2H), 6.36 - 6.29 (m, 2H), 6.13 (m, 1H), 5.69 (m, 1H), 4.92 (m, 1H),

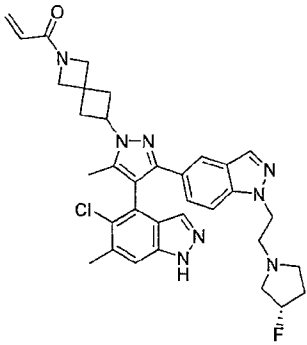
	1-(6-(4-(5-氯-6-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-甲基-3-(1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮	60/28/12 ; UV : 248 nM) : 實例8a = 第一洗脫的異構物，實例8b = 第二洗脫的異構物	4.39 (s, 1H), 4.32 (s, 1H), 4.11 (s, 1H), 4.04 (s, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.91 - 2.80 (m, 4H), 2.04 (s, 3H) ; LCMS-2 : Rt = 1.54 min ; MS m/z [M+H] ⁺ : 526.5/528.5 ; C-HPLC-26 (流動相：己烷/IPA 梯度；UV : 248 nM) : Rt = 12.6 min , 實例8b : HPLC-26 (流動相：己烷/IPA 梯度；UV : 248 nM) : Rt = 13.8 min 。
9a/9b	 4-(1-(2-丙烯基-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基)-4-(5-氯-6-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)吡啶甲腈	使用方法-1b由2-氰基吡啶-4-硼酸頻哪醇酯（步驟1）和C-SFC-17（流動相：CO ₂ /MeOH 70/30；UV : 212 nM）： 實例9a = 第一洗脫的異構物，實例9b = 第二洗脫的異構物	實例9a : ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.27 (s, 1H), 8.50 (d, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.24 (d, 1H), 6.35 (m, 1H), 6.13 (m, 1H), 5.69 (m, 1H), 5.00 (m, 1H), 4.39 (s, 1H), 4.33 (s, 1H), 4.10 (s, 1H), 4.03 (s, 1H), 2.91 - 2.80 (m, 4H), 2.05 (s, 3H) ; LCMS-2 : Rt = 1.66 min ; MS m/z [M+H] ⁺ : 498.5/500.5 ; C-SFC-18 (流動相：CO ₂ /MeOH 60/40；UV : 212 nM) : Rt = 3.22 min 。 實例9b : C-SFC-18 (流動相：CO ₂ /MeOH 60/40；UV : 212 nM) : Rt = 3.95 min 。

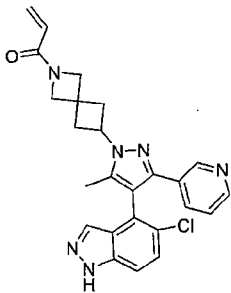
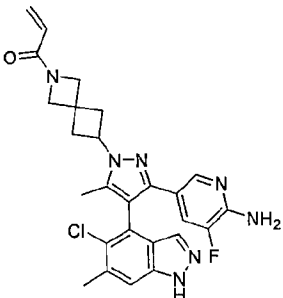
10a/10b	 5-(1-(2-丙烯基-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基)-4-(5-氯-6-甲基-1H-咪唑-4-基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)煙腈	使用方法-1b、d 由2-氰基吡啶-5-硼酸頻哪醇酯（步驟1）和 C-HPLC-27（流動相：己烷/IPA/MeOH 60/12/28；UV 265 nM）： 實例10a = 第二洗脫的異構物， 實例10b = 第一洗脫的異構物	實例10a：¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 13.27 (s, 1H), 8.82 (m, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 6.32 (m, 1H), 6.13 (m, 1H), 5.69 (m, 1H), 4.95 (m, 1H), 4.39 (s, 1H), 4.32 (s, 1H), 4.10 (s, 1H), 4.03 (s, 1H), 2.88 - 2.80 (m, 4H), 2.03 (s, 3H)； LCMS-2：Rt = 1.57 min；MS m/z [M+H]⁺：498.7/500.7；C-SFC-19（流動相：CO₂/MeOH 55/45；UV：260 nM）：Rt = 9.79 min， 實例10b：C-SFC-19（流動相：CO₂/MeOH 55/45；UV：260 nM）：Rt = 8.37 min。
11a/11b	 5-(1-(2-丙烯基-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基)-4-(5-氯-6-甲基-1H-咪唑-4-基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)吡啶甲腈	使用方法-1、b、e 由5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)吡啶甲腈（步驟1）和 C-HPLC-27（流動相：己烷/IPA/MeOH 50/25/25；UV：298 nM）： 實例11a = 第二洗脫的異構物， 實例11b = 第一洗脫的異構物	實例11a：¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 13.27 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 6.35 (m, 1H), 6.14 (m, 1H), 5.71 (m, 1H), 5.02 (m, 1H), 4.40 (s, 1H), 4.34 (s, 1H), 4.12 (s, 1H), 4.05 (s, 1H), 2.92 - 2.84 (m, 4H), 2.07 (s, 3H)； LCMS-2：Rt = 1.59 min；MS m/z [M+H]⁺：498.7/500.7； C-HPLC-20（流動相：己烷/IPA/MeOH 50/25/25；UV 298 nM）：Rt = 17.7 min， 實例11b：C-HPLC-20（流動相：己烷/IPA/MeOH 50/25/25；

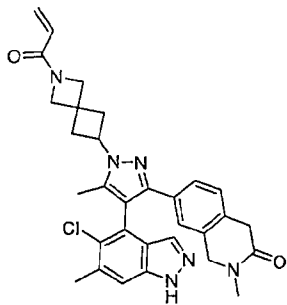
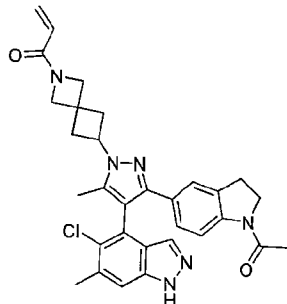
			UV 296 nM) ； Rt = 15.6 min 。
12a/12b	 1-(6-(4-(5-氯-6-甲基-1H-咪唑-4-基)-3-(1H-咪唑-5-基)-5-甲基-1H-吡唑-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮	使用方法-1b由5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1H-咪唑（步驟1）和C-HPLC-30（流動相：庚烷/CH ₂ Cl ₂ /EtOH 55/30/15 + 0.05% Et ₃ N）；實例12a = 第二洗脫的異構物，實例12b = 第一洗脫的異構物	實例12a： ¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.1 (s, 1H), 12.9 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.34 - 7.29 (m, 2H), 6.32 (m, 1H), 6.10 (m, 1H), 5.68 (m, 1H), 4.91 (m, 1H), 4.39 (s, 1H), 4.32 (s, 1H), 4.11 (s, 1H), 4.03 (s, 1H), 2.95 - 2.86 (m, 2H), 2.82 - 2.76 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.02 (s, 3H) ； UPLC-MS-4：Rt = 3.98 min ； MS m/z [M+H] ⁺ ：512.2/514.2 ； C-HPLC-20（流動相：庚烷/CH ₂ Cl ₂ /EtOH 55/30/15 + 0.1% Et ₃ N）：Rt = 18.7 min， 實例12b：C-HPLC-20（流動相：庚烷/CH ₂ Cl ₂ /EtOH 55/30/15 + 0.1% Et ₃ N）：Rt = 14.5 min 。
13a/13b	 1-(4-(1-(2-丙烯醯-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基)-4-(5-氯-6-甲基-1H-咪唑-4-基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)苯基)-3-甲基咪唑啉-2-酮	使用方法-1a、b由1-甲基-3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯基)咪唑啉-2-酮（中間體B4）（步驟1）和C-SFC-2（流動相：CO ₂ /IPA 55/45）；實例13a = 第二洗脫的異構物，	實例13a： ¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.1 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.35 (d, 2H), 7.18 (d, 2H), 6.33 (m, 1H), 6.11 (m, 1H), 5.68 (m, 1H), 4.89 (m, 1H), 4.39 (s, 1H), 4.33 (s, 1H), 4.10 (s, 1H), 4.03 (s, 1H), 3.67 (t, 2H), 3.37 (t, 2H), 2.92 - 2.83 (m, 2H), 2.82 - 2.77 (m, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.00 (s, 3H) ； UPLC-MS-6：Rt = 0.90 min ； MS m/z

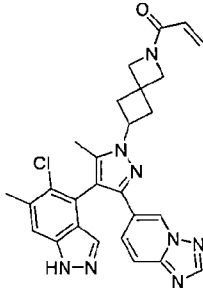
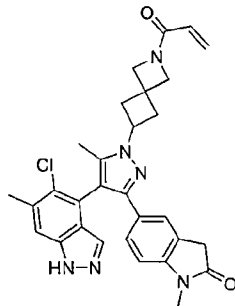
		實例13b = 第一洗脫的異構物	[M+H] ⁺ : 570.2/572.2 ; C-SFC-3 (流動相 : CO ₂ /IPA 55/45) : Rt = 2.01 min , 實例13b : C-SFC-3 (流動相 : CO ₂ /IPA 55/45) : Rt = 0.98 min 。
14	 1-(6-(4-(5-氯-6-甲基-1H-咪唑-4-基)-3-(1H-咪唑-6-基)-5-甲基-1H-吡唑-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮	使用方法-1e、j 由(1-(四氫-2H-嘓喃-2-基)-1H-咪唑-6-基)硼酸 (中間體 B21) (步驟1)	實例14a : ¹ H NMR (600 MHz, MeOH- <i>d</i> ₄) δ 7.93 (s, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.29 (m, 1H), 6.39 (m, 1H), 6.28 (m, 1H), 5.77 (m, 1H), 4.99 (m, 1H), 4.51 (s, 1H), 4.46 (s, 1H), 4.27 (s, 1H), 4.24 (s, 1H), 3.12 - 3.05 (m, 2H), 2.93 - 2.89 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.11 (s, 1.5H), 2.13 (s, 1.5H) ; UPLC-MS-1 : Rt = 0.91 min ; MS m/z [M+H] ⁺ : 512.3/514.3 。
15a/15b	 1-(6-(4-(5-氯-6-甲基-1H-咪唑-4-基)-3-(1-(2-(二甲基胺基)乙基)-1H-咪唑-5-基)-5-甲基-1H-吡唑-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮	使用方法-1e、k由 N,N-二甲基-2-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1H-咪唑-1-基)乙-1-胺 (中間體B5) (步驟1) 和C-HPLC-1 (流動相 : 庚烷/CH ₂ Cl ₂ /EtOH/Et ₃ N 60/30/10/0.05) : 實例15a = 第二洗脫的異構物 , 實例15b = 第一洗脫的異構物	實例15a : ¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.13 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.56 (m, 2H), 7.47 (m, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.30 (m, 1H), 6.33 (m, 1H), 6.12 (m, 1H), 5.69 (m, 1H), 4.92 (m, 1H), 4.40 (s, 1H), 4.38 (t, 2H), 4.33 (s, 1H), 4.11 (s, 1H), 4.04 (s, 1H), 2.95 - 2.87 (m, 2H), 2.82 - 2.78 (m, 2H), 2.64 (t, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.12 (s, 6H), 2.03 (s, 3H) ; UPLC-MS-1 : Rt = 0.77 min ; MS m/z [M+H] ⁺ : 583.4/585.4 ; C-HPLC-20 (流動相 : 庚烷/CH ₂ Cl ₂ /EtOH/Et ₃ N

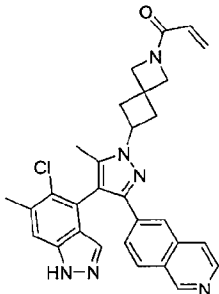
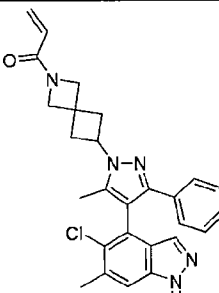
			60/30/10/0.05): Rt = 23.8 min , 實例15b : C-HPLC-20 (流動相 : 庚烷 /CH ₂ Cl ₂ /EtOH/Et ₃ N 60/30/10/0.05): Rt = 19.2 min 。
16a/16b	 1-(6-(4-(5-氯-6-甲基-1H-咪唑-4-基)-3-(2-(2-(二甲基胺基)乙基)-2H-咪唑-5-基)-5-甲基-1H-吡唑-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮	使用方法-1e、j 由N,N-二甲基-2-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-2H-咪唑-2-基)乙-1-胺(中間體B6)(步驟1)和C-SFC-7(流動相 : CO ₂ /[MeOH + 0.1% Et ₃ N] 55/45) : 實例16a = 第二洗脫的異構物 , 實例16b = 第一洗脫的異構物	實例16a : ¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.12 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.40 - 7.39 (m, 2H), 7.30 (m, 1H), 6.33 (m, 1H), 6.12 (m, 1H), 5.69 (m, 1H), 4.90 (m, 1H), 4.40 - 4.38 (m, 3H), 4.33 (s, 1H), 4.11 (s, 1H), 4.04 (s, 1H), 2.95 - 2.87 (m, 2H), 2.81 - 2.77 (m, 2H), 2.72 (t, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.13 (s, 6H), 2.02 (s, 3H) ; UPLC-MS-1 : Rt = 0.78 min ; MS m/z [M+H] ⁺ : 583.5/585.5 ; C-SFC-8 (流動相 : CO ₂ /[MeOH + 0.1% Et ₃ N] 55/45) : Rt = 3.53 min , 實例16b : C-SFC-8 (流動相 : CO ₂ /[MeOH + 0.1% Et ₃ N] 55/45) : Rt = 2.20 min 。
17a/17b	 1-(6-(4-(5-氯-6-甲基-1H-咪唑-4-基)-3-(2-(2-(二甲基胺基)乙基)-2H-咪唑-5-基)-5-甲基-1H-吡唑-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮	使用方法-1b由4-(2-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1H-咪唑-1-基)乙基)咪啉(中間體B7)(步驟1)和C-SFC-1(流動相 : CO ₂ /[EtOH +	實例17a : ¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.12 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.46 (dd, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.27 (dd, 1H), 6.33 (m, 1H), 6.12 (m, 1H), 5.69 (m, 1H), 4.91 (m, 1H), 4.41 (t, 2H), 4.40 (s, 1H), 4.33 (s, 1H), 4.11 (s, 1H),

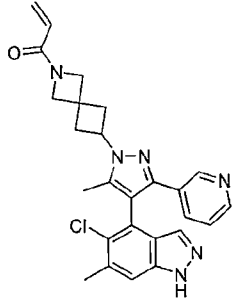
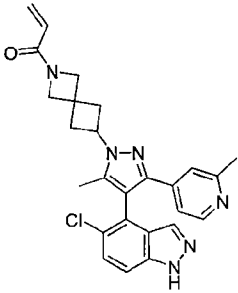
	基-3-(1-(2-咪啉代乙基)-1H-呋唑-5-基)-1H-吡唑-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮	0.1% Et ₃ N] 72/28) : 實例17a = 第二洗脫的異構物， 實例17b = 第一洗脫的異構物	4.04 (s, 1H), 3.45 - 3.42 (m, 4H), 2.95 - 2.87 (m, 2H), 2.83 - 2.77 (m, 2H), 2.69 (t, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.36 (m, 4H), 2.12 (s, 3H); UPLC-MS-10 : Rt = 0.79 min ; MS m/z [M+H] ⁺ : 625.2/627.2 ; C-SFC-3 (流動相 : CO ₂ /[EtOH + 0.1% Et ₃ N] 70/30) : Rt = 4.20 min , 實例17b : C-SFC-3 (流動相 : CO ₂ /[EtOH + 0.1% Et ₃ N] 70/30) : Rt = 2.96 min 。
18a/18b	 (S)-1-(6-(4-(5-氯-6-甲基-1H-咪唑-4-基)-3-(1-(2-(3-氟吡啶-1-基)乙基)-1H-咪唑-5-基)-5-甲基-1H-吡唑-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮	使用方法-1b由 (S)-1-(2-(3-氟吡啶-1-基)乙基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1H-呋唑 (中間體B8) (步驟1) 和C-SFC-1 (流動相 : CO ₂ /[IPA + 0.1% Et ₃ N] 72/28) : 實例18a第二洗脫的異構物，實例18b = 第一洗脫的異構物	實例18a : ¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.12 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.48 (dd, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.30 (dd, 1H), 6.33 (m, 1H), 6.12 (m, 1H), 5.69 (m, 1H), 5.17 - 5.05 (m, 1H), 4.91 (m, 1H), 4.41 (t, 2H), 4.40 (s, 1H), 4.33 (s, 1H), 4.11 (s, 1H), 4.04 (s, 1H), 2.95 - 2.72 (m, 8H), 2.61 - 2.53 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.29 (m, 1H), 2.07 - 1.96 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.82 - 1.72 (m, 1H); UPLC-MS-3 : Rt = 0.77 min ; MS m/z [M+H] ⁺ : 627.4/629.4 ; C-SFC-3 (流動相 : CO ₂ /[IPA + 0.1% Et ₃ N] 70/30) : Rt = 4.26 min , 實例18b : C-SFC-3 (流動相 : CO ₂ /[IPA + 0.1% Et ₃ N] 70/30) : Rt = 3.41 min 。

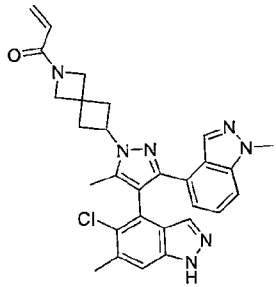
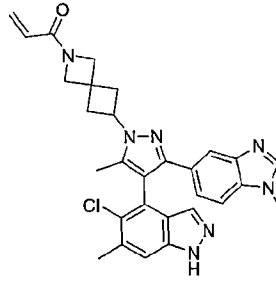
19a/19b	 1-(6-(4-(5-氯-1H-吡唑-4-基)-5-甲基-3-(吡啶-3-基)-1H-吡唑-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮	使用方法-1b、e 由3-吡啶硼酸頻哪醇酯和中間體 C5（步驟1）和 C-SFC-2（流動相：IPA/CO₂ 30 : 70）： 實例19a = 第一洗脫的異構物，實例19b = 第二洗脫的異構物	實例19a：¹H NMR (600 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 13.35 (s, 1H), 8.35 (s, 2H), 7.53 - 7.63 (m, 3H), 7.48 (m, 1H), 7.24 (m, 1H), 6.31 (m, 1H), 6.11 (m, 1H), 5.68 (m, 1H), 4.94 (m, 1H), 4.39 (s, 1H), 4.32 (s, 1H), 4.10 (s, 1H), 4.03 (s, 1H), 2.76 - 2.94 (m, 4H), 2.06 (s, 3H)； UPLC-MS-1：R_t = 0.83 min，MS m/z [M+H]⁺：459.1/461.1；C-SFC-3（流動相：IPA/CO₂ 30 : 70）：R_t = 2.05 min， 實例19b：C-SFC-3（流動相：IPA/CO₂ 30 : 70）：R_t = 2.92 min。
20a/20b	 1-(6-(3-(6-胺基-5-氟吡啶-3-基)-4-(5-氯-6-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-甲基-1H-吡唑-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮	使用方法-1b、e 由 [944401-75-6]（步驟1）和 C-SFC-2（流動相：IPA/CO₂ 35 : 65）： 實例20a = 第一洗脫的異構物，實例20b = 第二洗脫的異構物	實例20a：¹H NMR (600 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 13.35 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.20 (m, 1H), 6.32 (m, 1H), 6.18 (s, 2H), 6.10 (m, 1H), 5.68 (m, 1H), 4.87 (m, 1H), 4.38 (s, 1H), 4.31 (s, 1H), 4.09 (s, 1H), 4.02 (s, 1H), 2.81 - 2.91 (m, 2H), 2.77 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.00 (s, 3H)；UPLC-MS-1：R_t = 0.87 min，MS m/z [M+H]⁺：506.3/508.3； C-SFC-3（流動相：IPA/CO₂ 35 : 65）：R_t = 1.46 min， 實例20b：C-SFC-3（流動相：IPA/CO₂ 35 : 65）：R_t = 2.07 min。

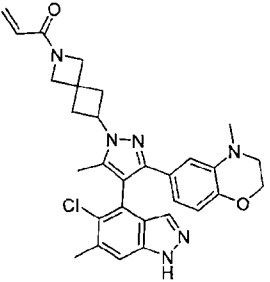
21a/21b	 7-(1-(2-丙烯基-2-氮杂螺[3.3]庚-6-基)-4-(5-氯-6-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)-2-甲基-1,4-二氢异喹啉-3(2H)-酮	使用方法-1b、e 由中间體B9（步驟1）和C-SFC-4（流動相：IPA/CO₂ 35 : 65）： 實例21a第二洗脫的異構物，實例21b = 第一洗脫的異構物	實例21a：¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 13.11 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 6.87 (m, 2H), 6.32 (m, 1H), 6.11 (m, 1H), 5.68 (m, 1H), 4.90 (m, 1H), 4.39 (s, 2.6H), 4.31 (s, 1H), 4.16 (s, 0.4H), 4.10 (s, 1H), 4.02 (s, 1H), 3.40 (s, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.73 - 2.94 (m, 4H), 2.01 (s, 3H)；UPLC-MS-7：R_t = 0.81 min，MS m/z [M+H]⁺：555.2/557.2；C-SFC-3（流動相：IPA/CO₂ 33 : 67）：R_t = 3.16 min， 實例21b：C-SFC-3（流動相：IPA/CO₂ 33 : 67）：R_t = 2.24 min。
22a/22b	 1-(6-(3-(1-乙基基吡啶-5-基)-4-(5-氯-6-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-甲基-1H-吡唑-1-基)-2-氮杂螺[3.3]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮	使用方法-1e、k 由1-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-1-基)乙-1-酮（步驟1）和C-SFC-2（流動相：IPA/CO₂ 35 : 65）： 實例22a = 第二洗脫的異構物，實例22b = 第一洗脫的異構物	實例22a：¹H NMR (600 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 13.11 (s, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.27 (m, 1H), 6.80 (m, 1H), 6.31 (m, 1H), 6.11 (m, 1H), 5.68 (m, 1H), 4.88 (m, 1H), 4.39 (s, 1H), 4.31 (s, 1H), 4.09 (s, 1H), 3.97 - 4.05 (m, 3H), 2.95 - 3.07 (m, 2H), 2.81 - 2.93 (m, 2H), 2.77 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.00 (s, 3H)；UPLC-MS-2：R_t = 4.56 min，MS m/z [M+H]⁺：555.4/557.4；C-SFC-3（流動相：IPA/CO₂ 35 : 65）：R_t = 3.26 min， 實例22b：C-SFC-3（流

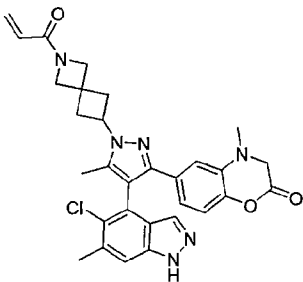
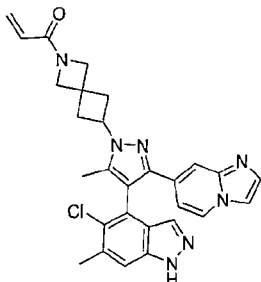
			動相：IPA/CO ₂ 35 : 65) : Rt = 2.03 min。
23a/23b	 1-(6-(3-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(5-氯-6-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-甲基-1H-吡唑-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮	使用方法-1b、f 由[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基硼酸（步驟1）和 C-SFC-12（流動相：MeOH/CO ₂ 30 : 70）： 實例23a = 第一洗脫的異構物，實例23b = 第二洗脫的異構物	實例23a : ¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.19 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.58 (m, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.08 (m, 1H), 6.33 (m, 1H), 6.11 (m, 1H), 5.68 (m, 1H), 4.95 (m, 1H), 4.40 (s, 1H), 4.31 (s, 1H), 4.11 (s, 1H), 4.02 (s, 1H), 2.76 - 2.94 (m, 4H), 2.48 (s, 3H), 2.06 (s, 3H) ; UPLC-MS-2 : Rt = 3.82 min , MS m/z [M+H] ⁺ : 513.3/515.3 ; C-SFC-13（流動相：MeOH/CO ₂ 40 : 60）: Rt = 6.62 min , 實例23b : C-SFC-13（流動相：MeOH/CO ₂ 40 : 60）: Rt = 7.84 min。
24a/24b	 5-(1-(2-丙烯醯-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基)-4-(5-氯-6-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)-1-甲基吡啶-2-酮	使用方法-1b、f 由中間體B10和 C-SFC-2（IPA/CO ₂ 35 : 65）： 實例24a = 第二洗脫的異構物，實例24b = 第一洗脫的異構物	實例24a : ¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.12 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 6.84 (m, 1H), 6.67 (m, 1H), 6.32 (m, 1H), 6.11 (m, 1H), 5.68 (m, 1H), 4.88 (m, 1H), 4.39 (s, 1H), 4.31 (s, 1H), 4.10 (s, 1H), 4.01 (s, 1H), 3.48 (s, 2H), 3.01 (s, 3H), 2.81 - 2.93 (m, 2H), 2.72-2.81 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.00 (s, 3H) ; UPLC-MS-2 : Rt = 4.43 min , MS m/z [M+H] ⁺ 541.4/543.3 ; C-SFC-3（流動相：IPA/CO ₂ 35 : 65）: Rt = 2.11 min ,

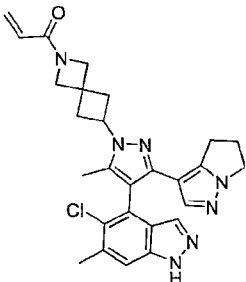
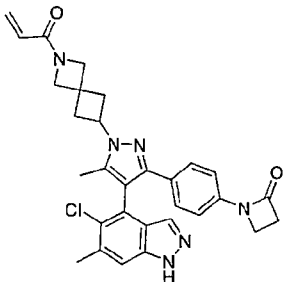
			實例24b：C-SFC-3（流動相：IPA/CO ₂ 35：65）：Rt = 1.49 min。
25a/25b	 1-(6-(4-(5-氯-6-甲基-1H-咪唑-4-基)-3-(異喹啉-6-基)-5-甲基-1H-吡唑-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮	使用方法-1a、b、e由6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)異喹啉 [675576-26-8]（步驟1）和 C-HPLC-1（流動相：正庚烷/DCM/MeOH/Et₃N 50：30：20：0.05）： 實例25a = 第二洗脫的異構物，實例25b = 第一洗脫的異構物	實例25a：¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 13.15 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.38 (m, 1H), 7.89 (m, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.33 (m, 1H), 6.11 (m, 1H), 5.68 (m, 1H), 4.96 (m, 1H), 4.41 (s, 1H), 4.34 (s, 1H), 4.12 (s, 1H), 4.05 (s, 1H), 2.77 - 3.00 (m, 4H), 2.07 (s, 3H)； UPLC-MS-1：Rt = 0.87 min，MS m/z [M+H]⁺：522.9/524.8；C-HPLC-20（流動相：正庚烷/DCM/MeOH/DEA 50：25：25：0.05）：Rt = 11.70 min， 實例25b：C-HPLC-20（流動相：正庚烷/DCM/MeOH/DEA 50：25：25：0.05）：Rt = 10.06 min。
26a/26b	 1-(6-(4-(5-氯-6-甲基-1H-咪唑-4-基)-5-甲基-3-苯基-1H-吡唑-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮	使用方法-1a、b由苯基-硼酸（步驟1）和C-SFC-4（流動相：CO₂/IPA：70/30）： 實例26a第二洗脫的異構物，實例26b = 第一洗脫的異構物	實例26a：¹H NMR (600 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 13.13 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.28 - 7.22 (m, 2H), 7.16 (m, 3H), 6.45 - 6.23 (m, 1H), 6.18 - 6.08 (m, 1H), 5.75 - 5.63 (m, 1H), 5.02 - 4.83 (m, 1H), 4.40 (s, 1H), 4.34 (s, 1H), 4.11 (s, 1H), 4.04 (s, 1H), 2.96 - 2.73 (m, 4H), 2.02 (s, 3H)；UPLC-MS 6：Rt = 1.02 min；MS m/z

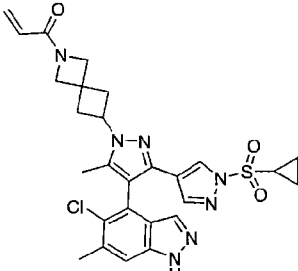
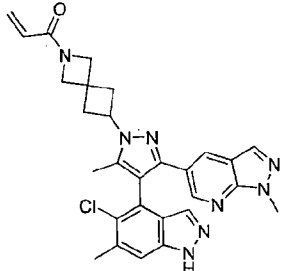
			$[M+H]^+$: 472.2/474.1 ; C-SFC-3 (流動相 : CO₂/IPA 70/30) : Rt = 2.10 min , 實例26b : C-SFC-3 (流動相 : CO₂/IPA 70/30) : Rt = 1.64 min 。
27a/27b	 1-(6-(4-(5-氯-6-甲基-1H-呋唑-4-基)-5-甲基-3-(吡啶-3-基)-1H-吡唑-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮	使用方法-1a、b 由(吡啶-3-基)-硼酸 (步驟1) 和 C-HPLC-17 (流動相 : 庚烷/TBME/[EtOH + 0.05% Et₃N]: 60/20/20) : 實例27a = 第一洗脫的異構物 , 實例27b = 第二洗脫的異構物	實例27a : ¹H NMR (600 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 13.20 (s, 1H), 8.45 - 8.20 (m, 2H), 7.65 - 7.60 (m, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.27 - 7.21 (m, 1H), 6.38 - 6.24 (m, 1H), 6.16 - 6.05 (m, 1H), 5.72 - 5.60 (m, 1H), 5.01 - 4.85 (m, 1H), 4.39 (s, 1H), 4.33 (s, 1H), 4.10 (s, 1H), 4.04 (s, 1H), 3.00 - 2.76 (m, 4H), 2.04 (s, 3H) ; UPLC-MS 1 : Rt = 0.89 min ; MS m/z $[M+H]^+$: 473.2/475.2 ; C-HPLC-7 (流動相 : 庚烷/DCM/[EtOH + 0.05% Et₃N]: 70/20/10) : Rt = 21.6 min , 實例27b : C-HPLC-7 (流動相 : 庚烷/DCM/[EtOH + 0.05% Et₃N] 70/20/10) : Rt = 31.6 min 。
28a/28b	 1-(6-(4-(5-氯-1H-呋唑-4-基)-5-甲基	使用方法-1a、b 由(2-甲基吡啶-4-基)硼酸和中間體C5 (步驟1) 和C-HPLC-1 (流動相 : 庚烷/EtOH 1 : 1) : 實例28a = 第二洗脫的異構物 ,	實例28a : ¹H NMR (600 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 13.36 (s, 1H), 8.16 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.78 (m, 1H), 6.32 (m, 1H), 6.11 (m, 1H), 5.8 (m, 1H), 4.94 (m, 1H), 4.39 (s, 1H), 4.32 (s, 1H), 4.10 (s, 1H), 4.03 (s, 1H), 2.92 -

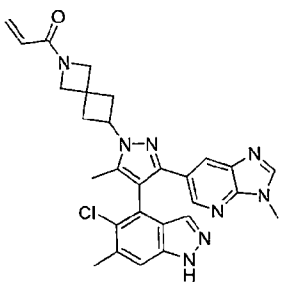
	-3-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮	實例28b = 第一洗脫的異構物	2.77 (m, 4H), 2.31 (s, 3H), 2.04 (s, 3H) ; UPLC-MS 1 : Rt = 0.73 min ; MS m/z [M+H]⁺ : 473.5/475.5 ; C-HPLC-3 (流動相 : 庚烷/EtOH 1 : 1) : Rt = 7.53 min , 實例28b : C-HPLC-3 (流動相 : 庚烷/EtOH 1 : 1) : Rt = 5.11 min 。
29a/29b	 1-(6-(4-(5-氯-6-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-甲基-3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡唑-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮	使用方法-1a、b 由(1-甲基-1H-吡唑-4-基)硼酸 (步驟1) 和C-SFC-2 (流動相 : CO₂/[EtOH + 0.25% Et₃N] 65/35) : 實例29a = 第一洗脫的異構物 , 實例29b = 第二洗脫的異構物	實例29a : ¹H NMR (600 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 13.11 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.04 (t, 1H), 6.56 (d, 1H), 6.33 (m, 1H), 6.11 (m, 1H), 5.68 (m, 1H), 4.97 (m, 1H), 4.41 (s, 1H), 4.34 (s, 1H), 4.13 (s, 1H), 4.05 (s, 1H), 4.01 (s, 3H), 2.99 - 2.81 (m, 4H), 2.48 (s, 3H), 2.07 (s, 3H) ; UPLC-MS-1 : Rt = 1.01 min ; MS m/z [M+H]⁺ : 526.2/528.1 ; C-SFC-3 (流動相 : CO₂/[EtOH + 0.10% Et₃N] 68/32) : Rt = 2.29 min , 實例29b : C-SFC-3 (流動相 : CO₂/[EtOH + 0.10% Et₃N] : 68/32) : Rt = 2.76 min 。
30a/30b		使用方法-1a、b 由(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑并-5-基)硼酸 (步驟1) 和C-SFC-2 (流動相 : CO₂/IPA	實例30a : ¹H NMR (600 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 13.12 (s, 1H), 8.09 - 8.01 (m, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.44 - 7.28 (m, 4H), 6.40 - 6.26 (m, 1H), 6.17 - 6.06 (m, 1H), 5.77 - 5.57 (m, 1H),

	1-(6-(4-(5-氯-6-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-甲基-3-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑并-5-基)-1H-吡唑-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮	65/35) : 實例30a = 第二洗脫的異構物， 實例30b = 第一洗脫的異構物	4.97 - 4.80 (m, 1H), 4.40 (s, 1H), 4.34 (s, 1H), 4.11 (s, 1H), 4.05 (s, 1H), 3.75 (d, 3H), 3.01 - 2.74 (m, 4H), 2.03 (s, 3H) ; UPLC-MS-4 ; Rt = 3.73 min ; MS m/z [M+H] ⁺ : 526.3/528.3 ; C-SFC-3 (流動相 : CO ₂ /IPA 65/35) : Rt = 2.58 min , 實例30b : C-SFC-3 ; (流動相 : CO ₂ /IPA 65/35) : Rt = 1.58 min 。
31a/31b	 1-(6-(4-(5-氯-6-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-甲基-3-(4-甲基-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]𪛇啉-6-基)-1H-吡唑-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮	使用方法-1a、b 由4-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]𪛇啉 (中間體B11) (步驟1) 和 C-SFC-2 (流動相 : CO ₂ /IPA 65/35) : 實例31a = 第二洗脫的異構物， 實例31b = 第一洗脫的異構物	實例31a : ¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.13 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.68 (m, 1H), 6.52 - 6.42 (m, 2H), 6.32 (m, 1H), 6.11 (m, 1H), 5.68 (m, 1H), 4.86 (m, 1H), 4.38 (s, 1H), 4.33 (s, 1H), 4.16 - 4.11 (m, 2H), 4.09 (s, 1H), 4.04 (s, 1H), 3.14 - 3.02 (m, 2H), 2.92 - 2.73 (m, 4H), 2.49 (s, 3H), 2.30 (s, 1.5H), 2.29 (s, 1.5H), 1.99 (s, 3H) ; UPLC-MS-4 ; Rt = 5.00 min ; MS m/z [M+H] ⁺ : 543.3/545.3 ; C-SFC-3 流動相 : CO ₂ /IPA 65/35) : Rt = 2.03 min , 實例31b : C-SFC-3 (流動相 : CO ₂ /IPA 65/35) : Rt = 1.46 min 。

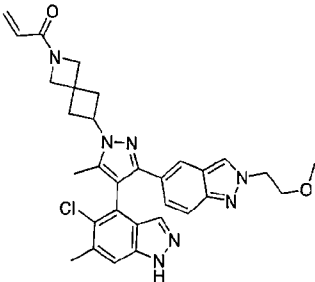
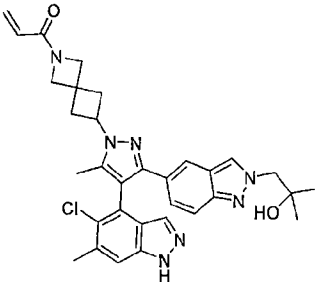
32a/32b	 6-(1-(2-丙烯基-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基)-4-(5-氯-6-甲基-1H-咪唑-4-基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)-4-甲基-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]嘔啡-2-酮	使用方法-1a、b由4-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]嘔啡-2-酮（中間體B12）（步驟1）和C-SFC-4（流動相：CO ₂ /IPA 72/28）：實例32a = 第二洗脫的異構物，實例32b = 第一洗脫的異構物	實例32a： ¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.21 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.01 - 6.94 (m, 1H), 6.94 - 6.90 (m, 1H), 6.82 - 6.77 (m, 1H), 6.33 (m, 1H), 6.11 (m, 1H), 5.69 (m, 1H), 4.91 (m, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.39 (s, 1H), 4.34 (s, 1H), 4.10 (s, 1H), 4.05 (s, 1H), 3.08 - 3.00 (m, 1H), 2.93 - 2.72 (m, 6H), 2.02 (s, 3H)；UPLC-MS-1；Rt = 0.96 min；MS m/z [M+H] ⁺ ：557.3/559.3；C-SFC-3；（流動相：CO ₂ /[IPA + 0.1% Et ₃ N] 70/30）：Rt = 2.56 min， 實例32b：C-SFC-3；（流動相：CO ₂ /[IPA + 0.1% Et ₃ N] 70/30）：Rt = 2.01 min。
33a/33b	 1-(6-(4-(5-氯-6-甲基-1H-咪唑-4-基)-3-(咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)-5-甲基-1H-吡唑-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮	使用方法-1k由7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶（步驟1）和C-HPLC-1（流動相：庚烷/DCM/[MeOH + 0.05% Et ₃ N] 60/20/20）：實例33a = 第二洗脫的異構物，實例33b = 第一洗脫的異構物	實例33a： ¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) 13.23 (s, 1H), 8.41 (m, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.15 (m, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.33 (m, 1H), 6.12 (m, 1H), 5.69 (m, 1H), 4.92 (m, 1H), 4.40 (s, 1H), 4.34 (s, 1H), 4.11 (s, 1H), 4.05 (s, 1H), 2.95 - 2.80 (m, 4H), 2.03 (s, 3H)；UPLC-MS-8；Rt = 3.44 min；MS m/z [M+H] ⁺ ：512.3/514.3；C-HPLC-3（流動相：庚烷/DCM/[MeOH + 0.05% DEA]

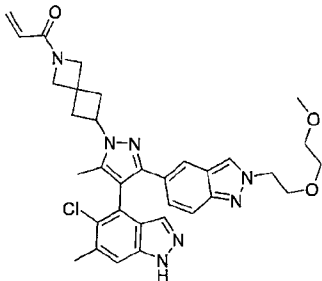
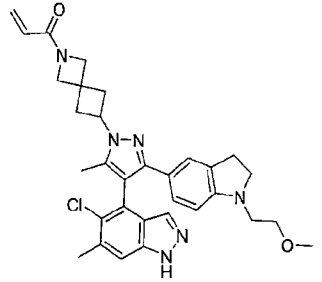
			60/20/20) : Rt = 17.67 min , 實例33b : C-HPLC-3 (流動相 : 庚烷 /DCM/[MeOH + 0.05% DEA] 60/20/20) : Rt = 16.43 min 。
34a/34b	 1-(6-(4-(5-氯-6-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-(5,6-二氫-4H-吡咯并[1,2-b]吡啶-3-基)-5-甲基-1H-吡啶-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮	使用方法-1a、b 由3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-5,6-二氫-4H-吡咯并[1,2-b]吡啶 (步驟1) 和 C-SFC-4 (流動相 : CO ₂ /IPA 65/35) : 實例34a = 第二洗脫的異構物 , 實例34b = 第一洗脫的異構物	實例34a : ¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) 13.15 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.32 (m, 1H), 6.11 (m, 1H), 5.68 (m, 1H), 4.84 (m, 1H), 4.37 (s, 1H), 4.32 (s, 1H), 4.08 (s, 1H), 4.03 (s, 1H), 3.96 - 3.87 (m, 2H), 2.87 - 2.74 (m, 4H), 2.37 - 2.26 (m, 2H), 2.00 (s, 3H) ; UPLC-MS-1 : Rt = 0.90 min ; MS m/z [M+H] ⁺ : 502.2/504.2 ; C-SFC-3 (流動相 : CO ₂ /IPA 65/35) : Rt = 2.58 min , 實例34b : C-SFC-3 (流動相 : CO ₂ /IPA 65/35) : Rt = 1.56 min 。
35a/35b	 1-(4-(1-(2-丙烯基)-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基)-4-(5-氯-6-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-甲基-1H-吡啶-3-基)苯基)氮雜環丁烷-2-酮	使用方法-1a、b 由1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯基)氮雜環丁烷-2-酮 (中間體B13) (步驟1) 和C-SFC-1 (流動相 : CO ₂ /IPA 65/35) : 實例35a = 第二洗脫的異構物 , 實例35b = 第一	實例35a : ¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) 13.13 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.23 (d, 2H), 7.14 (d, 2H), 6.41 - 6.23 (m, 1H), 6.20 - 6.06 (m, 1H), 5.79 - 5.60 (m, 1H), 5.02 - 4.77 (m, 1H), 4.40 (s, 1H), 4.33 (s, 1H), 4.11 (s, 1H), 4.04 (s, 1H), 3.56 - 3.51 (m, 2H), 3.07 - 2.96 (m, 2H), 2.96 - 2.74 (m, 4H), 2.02 (s, 3H) ; UPLC-MS-12 : Rt = 4.16

		洗脫的異構物	min ; MS m/z [M+H] ⁺ : 541.2/543.3 ; C-SFC-3 (流動相 : CO ₂ /IPA 65/35) : Rt = 2.95 min , 實例35b : C-SFC-3 (流動相 : CO ₂ /IPA 65/35) : Rt = 1.65 min .
36a/36b	 1-(6-(4-(5-氯-6-甲基-1H-吡唑-4-基)-1'-(環丙基磺基)-5-甲基-1H,1'H-[3,4'-二吡啶]-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮	使用方法-1a、b 由1-(環丙基磺基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1H-吡啶 (步驟1) 和 C-HPLC-11 ; (流動相 : 庚烷/IPA 1 : 1) : 實例36a = 第二洗脫的異構物 , 實例36b = 第一洗脫的異構物	實例36a : ¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.24 (s, 1H), 7.76 (s, 0.5H), 7.74 (s, 0.5H), 7.63 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.46 (d, 0.5H), 7.44 (s, 0.5H), 6.33 (m, 1H), 6.11 (m, 1H), 5.69 (m, 1H), 4.91 (m, 1H), 4.39 (s, 1H), 4.33 (s, 1H), 4.10 (s, 1H), 4.03 (s, 1H), 3.02 (m, 1H), 2.94 - 2.74 (m, 4H), 2.05 (s, 3H), 1.15 - 1.00 (m, 4H) ; UPLC-MS-1 : Rt = 0.98 min ; MS m/z [M+H] ⁺ : 566.2/568.0 ; C-HPLC-10 (流動相 : 庚烷/IPA 1 : 1) : Rt = 8.69 min , 實例36b : C-HPLC-10 (流動相 : 庚烷/IPA 1 : 1) : Rt = 6.05 min .
37a/37b	 1-(6-(4-(5-氯-6-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-甲基-3-(1-甲基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基)-1H-吡啶-1-	使用方法-1a、b 由1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶 (中間體B14) (步驟1) 和C-HPLC-1 (流動相 : 庚烷 /DCM/[MeOH +	實例37a : ¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.17 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.06 (s, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 6.33 (m, 1H), 6.13 (m, 1H), 5.69 (m, 1H), 4.95 (m, 1H), 4.40 (s, 1H), 4.33 (s, 1H), 4.11 (s, 1H), 4.04 (s, 1H), 3.97 (s, 3H), 2.97 - 2.85 (m, 2H), 2.85 - 2.77 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.07 (s,

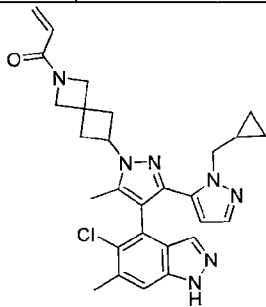
	基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮	0.05% Et ₃ N] 70/20/10) : 實例37a = 第二洗脫的異構物， 實例37b = 第一洗脫的異構物	3H) ; UPLC-MS-1 : Rt = 0.92 min ; MS m/z [M+H] ⁺ : 527.3/529.3 ; C-HPLC-12 (流動相：庚烷/DCM/[EtOH + 0.05% Et ₃ N] 70/20/10) : Rt = 7.60 min , 實例37b : C-HPLC-12 (流動相：庚烷/DCM/[EtOH + 0.05% Et ₃ N] 70/20/10) : Rt = 6.60 min 。
38a/38b	 1-(6-(4-(5-氯-6-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-甲基-3-(3-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮	使用方法-1a、b 由3-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶(步驟1) 和C-HPLC-18 (流動相：正庚烷/DCM/[EtOH + 0.05% NEt ₃] 70 : 20 : 10) : 實例38a = 第二洗脫的異構物， 實例38b = 第一洗脫的異構物	實例38a : ¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.17 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 6.33 (m, 1H), 6.12 (m, 1H), 5.69 (m, 1H), 4.94 (m, 1H), 4.40 (s, 1H), 4.34 (s, 1H), 4.11 (s, 1H), 4.05 (s, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.99 - 2.80 (m, 4H), 2.06 (s, 3H) ; UPLC-MS-1 ; Rt = 0.84 min ; MS m/z [M+H] ⁺ : 527.3/529.3 ; C-HPLC-5 (流動相：正庚烷/DCM/[EtOH + 0.05% NEt ₃] 75 : 15 : 10) : Rt = 13.39 min , 實例38b : C-HPLC-5 (流動相：正庚烷/DCM/[EtOH + 0.05% NEt ₃] 75 : 15 : 10) : Rt = 11.88 min 。

39a/39b	1-(6-(4-(5-氯-6-甲基-1H-咪唑-4-基)-3-(4-((2-甲氧基乙氧基)氨基)苯基)-5-甲基-1H-吡唑-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮	使用方法-1d 由2-(4-((2-甲氧基乙氧基)氨基)苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷（步驟1）和C-SFC-1（流動相：CO₂/[IPA + 0.1% TEA] 72/28）：實例39a = 第二洗脫的異構物，實例39b = 第一洗脫的異構物	實例39a：¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 13.11 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.22 (d, 2H), 7.09 (d, 2H), 6.36 - 6.28 (m, 1H), 6.13 - 6.08 (m, 1H), 5.70 - 5.65 (m, 1H), 4.94 - 4.85 (m, 1H), 4.38 (s, 1H), 4.36 (s, 2H), 4.32 (s, 1H), 4.09 (s, 1H), 4.02 (s, 1H), 3.49 - 3.41 (m, 4H), 3.21 (s, 3H), 2.92 - 2.76 (m, 4H), 2.49 (s, 3H), 2.01 (s, 3H)； UPLC-MS-3：R_t = 0.97 min；MS m/z [M+H]⁺：560.5/562.5；C-SFC-3（流動相：CO₂/[IPA + 0.1% NH₃] 72/28）：R_t = 2.69 min， 實例39b：C-SFC-3（流動相：CO₂/[IPA + 0.1% NH₃] 72/28）：R_t = 2.00 min。
40a/40b	1-(6-(4-(5-氯-6-甲基-1H-咪唑-4-基)-5-甲基-3-(2-(甲基胺基)喹啉啞-6-基)-1H-吡唑-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮	使用方法-1d 由N-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)喹啉啞-2-胺（步驟1）和C-SFC-9（流動相：CO₂/IPA 67/33）：實例40a = 第二洗脫的異構物，實例40b = 第一洗脫的異構物	實例40a：¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 13.13 (s, 1H), 8.88 (br s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.48 - 7.45 (m, 2H), 7.33-7.24 (m, 2H), 6.38 - 6.31 (m, 1H), 6.15 - 6.09 (m, 1H), 5.71 - 5.67 (m, 1H), 4.99 - 4.89 (m, 1H), 4.41 (s, 1H), 4.34 (s, 1H), 4.12 (s, 1H), 4.04 (s, 1H), 2.97 - 2.79 (m, 7H), 2.06 (s, 3H)； UPLC-MS-3：R_t = 0.87 min；MS m/z [M+H]⁺：553.2/555.2； C-SFC-3（流動相：CO₂/IPA 67/33）：R_t =

			3.72 min , 實例40b : C-SFC-3 (流動相 : CO ₂ /IPA 67/33) : Rt = 2.74 min 。
41a/41b	 1-(6-(4-(5-氯-6-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-(2-(2-甲氧基乙基)-2H-吡唑-5-基)-5-甲基-1H-吡唑-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮	使用方法-1d 由2-(2-甲氧基乙基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-2H-吡唑 (中間體B22) (步驟1)和C-SFC-7(流動相:CO ₂ /MeOH 55/45) : 實例41a = 第二洗脫的異構物, 實例41b = 第一洗脫的異構物	實例41a : ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.09 (br s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.43 - 7.39 (m, 3H), 7.30 (d, 1H), 6.36 - 6.29 (m, 1H), 6.14 - 6.08 (m, 1H), 5.70 - 5.66 (m, 1H), 4.95 - 4.85 (m, 1H), 4.46 (t, 2H), 4.39 (s, 1H), 4.32 (s, 1H), 4.10 (s, 1H), 4.03 (s, 1H), 3.76 (t, 2H), 3.19 (s, 3H), 2.95 - 2.76 (m, 4H), 2.02 (s, 3H) ; UPLC-MS-3 : Rt = 0.91 min ; MS m/z [M+H] ⁺ : 570.5/572.5 ; C-SFC-8 (流動相 : CO ₂ /MeOH 55/45) : Rt = 3.18 min , 實例41b : C-SFC-8 (流動相 : CO ₂ /MeOH 55/45) : Rt = 2.18 min 。
42a/42b	 1-(6-(4-(5-氯-6-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-(2-(2-羥基-2-甲基丙基)-2H-吡唑-5-基)-5-甲基-1H-吡唑-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮	使用方法-1d 由2-甲基-1-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-2H-吡唑-2-基)丙-2-醇 (中間體B23) (步驟1)和C-SFC-7(流動相 : CO ₂ /MeOH 57/43) : 實例42a = 第二洗脫的異構物, 實例42b = 第一洗脫的異構	實例42a : ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.09 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.43 - 7.38 (m, 2H), 7.28 - 7.24 (m, 1H), 6.37 - 6.29 (m, 1H), 6.14 - 6.08 (m, 1H), 5.70 - 5.66 (m, 1H), 4.95 - 4.85 (m, 1H), 4.78 (s, 1H), 4.39 (s, 1H), 4.32 (s, 1H), 4.22 (s, 2H), 4.11 (s, 1H), 4.04 (s, 1H), 2.95 - 2.76 (m, 4H), 2.02 (s, 3H), 1.06 (s, 6H) ; UPLC-MS-5 : Rt = 0.87

		物	min ; MS m/z [M+H] ⁺ : 584.5/586.5 ; C-SFC-8 (流動相 : CO ₂ /[MeOH + 0.025% NH ₃] 55/45) : Rt = 3.03 min , 實例42b : C-SFC-8 (流動相 : CO ₂ /[MeOH + 0.025% NH ₃] 55/45) : Rt = 1.49 min .
43a/43b	 1-(6-(4-(5-氯-6-甲基-1H-吡啶-4-基)-3-(2-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙基)-2H-吡啶-5-基)-5-甲基-1H-吡啶-1-基)-2-氯雜螺[3.3]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮	使用方法-1d 由2-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-2H-吡啶 (中間體B24) (步驟1) 和C-SFC-10 (流動相 : CO ₂ /MeOH 55/45) : 實例43a = 第二洗脫的異構物 , 實例43b = 第一洗脫的異構物	實例43a : ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.09 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.43 - 7.39 (m, 3H), 7.32 - 7.29 (m, 1H), 6.37 - 6.29 (m, 1H), 6.14 - 6.08 (m, 1H), 5.70 - 5.66 (m, 1H), 4.95 - 4.85 (m, 1H), 4.46 (t, 2H), 4.39 (s, 1H), 4.33 (s, 1H), 4.11 (s, 1H), 4.04 (s, 1H), 3.85 (t, 2H), 3.51 - 3.46 (m, 2H), 3.27 - 3.34 (m, 2H), 3.13 (s, 3H), 2.95 - 2.76 (m, 4H), 2.02 (s, 3H) ; UPLC-MS-5 : Rt = 0.87 min ; MS m/z [M+H] ⁺ 614.5/616.5 ; C-SFC-8 (流動相 : CO ₂ /MeOH 55/45) : Rt = 3.47 min , 實例43b : C-SFC-8 (流動相 : CO ₂ /MeOH 55/45) : Rt = 2.59 min .
44a/44b	 1-(6-(4-(5-氯-6-甲基-1H-吡啶-4-基)-3-(2-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙基)-2H-吡啶-5-基)-5-甲基-1H-吡啶-1-基)-2-氯雜螺[3.3]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮	使用方法-1d 由1-(2-甲氧基乙基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)吡啶 (中間體B25) (步驟1) 和C-SFC-1 (流動	實例44a : ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.07 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.65 (d, 1H), 6.36 - 6.28 (m, 1H), 6.16 (d, 1H), 6.10 (m, 1H), 5.70 - 5.66 (m, 1H), 4.89 - 4.79 (m, 1H), 4.38 (s, 1H), 4.31 (s, 1H),

	基)-3-(1-(2-甲氧基 乙基)呋啉-5- 基)-5-甲基-1H-吡 -1-基)-2-氮雜螺[3.3] 庚-2-基)丙-2-烯-1- 酮	相：CO ₂ /[IPA + 0.1 NEt ₃] 67/33)： 實例44a = 第二 洗脫的異構物， 實例44b = 第一 洗脫的異構物	4.09 (s, 1H), 4.02 (s, 1H), 3.45 (t, 2H), 3.22 (s, 3H), 3.11 (t, 2H), 2.90 - 2.73 (m, 6H), 1.97 (s, 3H)； UPLC-MS-5：Rt = 1.02 min；MS m/z [M+H] ⁺ 571.5/573.5；C-SFC-3 (流動相：CO ₂ /[IPA + 0.1% NEt ₃] 67/33)：Rt = 2.69 min， 實例44b：C-SFC-3 (流 動相：CO ₂ /[IPA + 0.1% NEt ₃] 67/33)：Rt = 1.63 min。
--	---	---	--



【0491】 實例45a/45b：1-(6-(4-(5-氯-6-甲基-1H-吡啶-4-基)-2'-(環丙基甲基)-5-甲基-1H,2'H-[3,3'-二吡啶]-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮

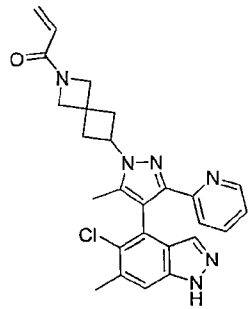
【0492】 使用與方法-1b步驟2和3相似的方法由三級丁基 6-(4-(5-氯-6-甲基-1-(四氫-2H-嘧啶-2-基)-1H-吡啶-4-基)-2'-(環丙基甲基)-5-甲基-1H,2'H-[3,3'-二吡啶]-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸酯（如下所述製備）製備標題實例。藉由手性SFC（C-SFC-2；流動相：CO₂/MeOH: 72/28）分離異構物以給出作為第二洗脫峰的標題化合物實例45a：¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.12 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.15 (d, 1H), 6.32 (m, 1H), 6.10 (m, 1H), 5.67 (m, 1H), 5.45 (d, 1H), 4.96 (m, 1H), 4.38 (s, 1H), 4.36 - 4.21 (m, 3H), 4.09 (s, 1H), 4.00 (s, 1H), 2.90 - 2.78 (m, 4H), 2.47 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.32 - 1.22 (m, 1H), 0.49 - 0.29 (m, 4H)；UPLC-MS-3：Rt = 0.97 min；MS m/z [M+H]⁺ 516.3/518.3；C-SFC-3（流動相：

CO₂/MeOH: 72/28) : Rt = 2.27 min。獲得作為第一洗脫峰的另一異構物實例45b :

C-SFC-3 (流動相 : 流動相 : CO₂/MeOH: 72/28) : Rt = 1.19 min。

【0493】 三級丁基 6-(4-(5-氯-6-甲基-1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)-2'-(環丙基甲基)-5-甲基-1H,2'H-[3,3'-二吡唑]-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸酯。

【0494】 將三級丁基 6-(3-溴-4-(5-氯-6-甲基-1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)-5-甲基-1H-吡唑-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸酯 (中間體C1, 300 mg, 0.47 mmol)、1-(環丙基甲基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1H-吡唑 (175 mg, 0.71 mmol) 和PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂加合物 (38.5 mg, 0.047 mmol) 懸浮於乙腈 (2.25 mL) 中。添加水性Na₂CO₃ (2M, 0.48 mL, 0.97 mmol) 並將懸浮液用氫氣沖洗並送至微波輻射在120°C下持續20 min。允許反應混合物達到RT, 用EtOAc稀釋, 添加飽和水性NaHCO₃溶液並分離各層。將水層用EtOAc萃取 (x2) 並將合併的有機萃取物用鹽水洗滌並乾燥 (MgSO₄)、過濾並濃縮至體積的一半。添加SiliaMetS®Thiol (100 mg) 並將混合物在RT下攪拌15 min, 過濾並濃縮。將粗殘餘物藉由正相快速柱層析法 (洗脫液: 在c-己烷中EtOAc從20%至70%) 純化以給出標題化合物。UPLC-MS-3 : Rt = 1.28 min ; MS m/z [M+H]⁺ ; 646.3/648.2。

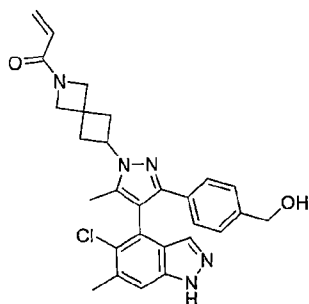


【0495】 實例46a/46b : 1-(6-(4-(5-氯-6-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-甲基-3-(吡啶-2-基)-1H-吡唑-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮

【0496】 使用與方法-1b步驟2和3相似的方法由三級丁基6-(4-(5-氯-6-甲基-1H-吡啶-4-基)-5-甲基-3-(吡啶-2-基)-1H-吡啶-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸酯（如下所述製備）製備標題實例。藉由手性SFC（C-SFC-2；流動相：CO₂/MeOH: 63/37）分離異構物以給出作為第一洗脫峰的標題化合物實例46a：¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.0 (s, 1H), 8.16 (d, 1H), 7.69 (t, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.12 (t, 1H), 6.33 (m, 1H), 6.12 (m, 1H), 5.69 (m, 1H), 4.94 (m, 1H), 4.40 (s, 1H), 4.33 (s, 1H), 4.11 (s, 1H), 4.04 (s, 1H), 2.92 - 2.79 (m, 4H), 2.46 (s, 3H), 2.03 (s, 3H)；UPLC-MS-3：Rt = 0.84 min；MS m/z [M+H]⁺ 473.2/475.2；C-SFC-3（流動相：CO₂/MeOH: 65/35）：Rt = 0.97 min。獲得作為第二洗脫峰的另一異構物實例46b：C-SFC-3（流動相：CO₂/MeOH: 65/35）：Rt = 3.28 min。

【0497】 三級丁基6-(4-(5-氯-6-甲基-1H-吡啶-4-基)-5-甲基-3-(吡啶-2-基)-1H-吡啶-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸酯

【0498】 向三級丁基 6-(3-溴-4-(5-氯-6-甲基-1-(四氫-2H-嘧喃-2-基)-1H-吡啶-4-基)-5-甲基-1H-吡啶-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸酯（中間體C1，1.35 g，2.23 mmol）和雙(三-三級丁基膦)鈰（68 mg，0.13 mmol）在THF（3 mL）中的置於氬氣下的溶液中添加2-吡啶基溴化鋅（0.5 M在THF中，14.0 mL，7.00 mmol）。將反應混合物在70°C下加熱3 h。將RM倒入NaHCO₃的飽和水性溶液並用EtOAc（x2）萃取。將合併的有機萃取物用鹽水洗滌，乾燥（Na₂SO₄），過濾並濃縮。將粗殘餘物溶解於THF（20 mL），添加SiliaMetS®Thiol（1.3 mmol）並將混合物在RT下攪拌1 h，過濾並濃縮。將粗殘餘物藉由正相層析法（洗脫液：在CH₂Cl₂中的MeOH從0%至5%）純化以給出含有所希望的材料混合物，其藉由正相層析法（洗脫液：EtOAc）再次純化以給出標題化合物。UPLC-MS-3：Rt = 1.22 min；MS m/z [M+H]⁺；603.3/605.2。



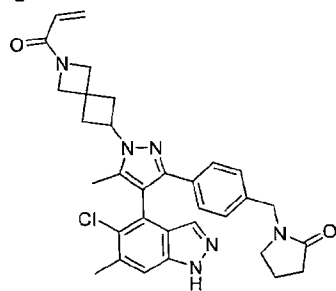
【0499】 實例47a/47b：1-(6-(4-(5-氯-6-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-(4-(羥基甲基)苯基)-5-甲基-1H-吡唑-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮

【0500】 向4-(4-(5-氯-6-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-甲基-1-(2-氮雜螺[3.3]庚-6-基)-1H-吡唑-3-基)苄基乙酸鹽三氟乙酸酯(如下所述製備，0.7 mmol)在THF(12 mL)和水(0.3 mL)中的溶液中依次添加NaHCO₃(588 mg，7.0 mmol)和丙烯醯氯(70 μL，0.84 mmol)並將反應混合物在RT下攪拌2.5 h。添加LiOH(2M，3.50 mL，7.00 mmol)並在RT下攪拌RM 45 min直到由丙烯醯氯與吡唑NH反應生成的副產物消失(UPLC)。將RM用水稀釋並用EtOAc萃取(x2)。將合併的有機萃取物用鹽水洗滌，乾燥(Na₂SO₄)，過濾並蒸發。將粗殘餘物溶解於THF(12 mL)，添加LiOH(2M，3.50 mL，7 mmol)並將反應混合物在RT下攪拌2 h。將RM用水稀釋並用EtOAc萃取(x2)。將合併的有機萃取物用鹽水洗滌，乾燥(Na₂SO₄)，過濾並蒸發。將粗殘餘物藉由反相HPLC(RP-HPLC-1)純化，將純化的級分用NaHCO₃的飽和水性溶液中和並用EtOAc萃取。將有機萃取物用鹽水洗滌，乾燥(Na₂SO₄)，過濾並蒸發。藉由手性SFC(C-SFC-2；流動相：CO₂/IPA：70/30)分離異構物以給出作為第二洗脫峰的標題化合物實例47a：¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.12 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.19 (d, 2H), 7.08 (d, 2H), 6.32 (m, 1H), 6.11 (m, 1H), 5.68 (m, 1H), 5.08 (t, 1H), 4.89 (m, 1H), 4.39 - 4.37 (m, 3H), 4.32 (s, 1H), 4.10 (s, 1H), 4.02 (s, 1H), 2.91 - 2.76 (m, 4H), 2.48 (s, 3H), 2.01 (s, 3H)；UPLC-MS-3：R_t=0.88 min；MS m/z [M+H]⁺ 502.1/504.1；C-SFC-3

(流動相：CO₂/IPA: 70/30) : Rt = 3.78 min。獲得作為第一洗脫峰的另一異構物實例47b：C-SFC-3 (流動相：流動相：CO₂/IPA: 70/30) : Rt = 2.85 min。

【0501】 4-(4-(5-氯-6-甲基-1H-吡啶-4-基)-5-甲基-1-(2-氮雜螺[3.3]庚-6-基)-1H-吡啶-3-基)苄基乙酸鹽三氟乙酸酯

【0502】 使用與方法-1步驟1和2相似的方法由三級丁基 6-(3-溴-4-(5-氯-6-甲基-1-(四氫-2H-嘧啶-2-基)-1H-吡啶-4-基)-5-甲基-1H-吡啶-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸酯 (中間體C1) 和4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苄基乙酸酯[562098-08-2]製備標題化合物；UPLC-MS-6 : Rt = 0.80 min ; MS m/z [M+H]⁺ 490.2/492.2。

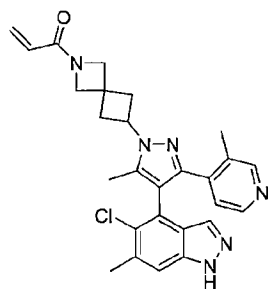


【0503】 實例48：1-(4-(1-(2-丙烯醯-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基)-4-(5-氯-6-甲基-1H-吡啶-4-基)-5-甲基-1H-吡啶-3-基)苄基)吡咯啉-2-酮

【0504】 使用與方法-1b步驟2和3相似的方法由三級丁基6-(4-(5-氯-6-甲基-1-(四氫-2H-嘧啶-2-基)-1H-吡啶-4-基)-5-甲基-3-(4-((2-側氧基吡咯啉-1-基)甲基)苄基)-1H-吡啶-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸酯 (如下所述製備) 製備標題實例。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.12 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.23 (d, 2H), 6.99 (d, 2H), 6.32 (m, 1H), 6.10 (m, 1H), 5.67 (m, 1H), 4.89 (m, 1H), 4.37 (s, 1H), 4.31 (s, 1H), 4.25 (s, 2H), 4.09 (s, 1H), 4.02 (s, 1H), 3.14 (t, 2H), 2.93 - 2.73 (m, 4H), 2.47 (s, 3H), 2.24 (t, 2H), 2.00 (s, 3H), 1.87 (p, 2H) ; UPLC-MS-3 : Rt = 0.92 min ; MS m/z [M+H]⁺ 569.3/571.3。

【0505】 三級丁基 6-(4-(5-氯-6-甲基-1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡啶-4-基)-5-甲基-3-(4-((2-側氧基吡咯啉-1-基)甲基)苄基)-1H-吡啶-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸酯

【0506】 將三級丁基 6-(3-溴-4-(5-氯-6-甲基-1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡啶-4-基)-5-甲基-1H-吡啶-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸酯（中間體C1，300 mg，0.47 mmol）和1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苄基)吡咯啉-2-酮（中間體B2，473 mg，0.94 mmol）懸浮於DMF（3.95 mL）中。添加水性 K_3PO_4 （1M，0.94 mL，0.942 mmol）和 $Pd(Ph_3P)_4$ （27.2 mg，0.024 mmol）並將懸浮液用氫氣沖洗並送至微波輻射在120°C下持續45 min。允許反應混合物達到RT，用EtOAc稀釋，添加飽和水性 $NaHCO_3$ 溶液並分離各層。將水層用EtOAc萃取（x2）並將合併的有機萃取物用鹽水洗滌並乾燥（ $MgSO_4$ ），過濾並濃縮。將粗殘餘物藉由正相快速柱層析法（洗脫液：（MeOH/ CH_2Cl_2 9/1）在 CH_2Cl_2 中從0%至50%）純化以給出標題化合物。UPLC-MS-3：Rt = 1.22 min；MS m/z $[M+H]^+$ ；699.4/701.4。



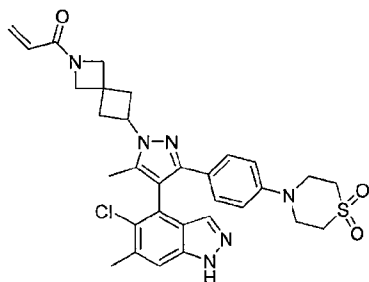
【0507】 實例49a/49b：1-(6-(4-(5-氯-6-甲基-1H-吡啶-4-基)-5-甲基-3-(3-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮

【0508】 使用與方法-1b步驟2和3相似的方法由三級丁基6-(4-(5-氯-6-甲基-1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡啶-4-基)-5-甲基-3-(3-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸酯（如下所述製備）製備標題實例。藉由手性HPLC C-HPLC-23（流動相：己烷/IPA/ACN 60/28/12；流速：20 mL/min；UV：227 nM）

分離異構物以給出作為第二洗脫峰的標題化合物實例49a：¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.11 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.34 (m, 1H), 6.13 (m, 1H), 5.70 (m, 1H), 4.97 (m, 1H), 4.39 (s, 1H), 4.30 (s, 1H), 4.11 (s, 1H), 4.00 (s, 1H), 2.89 (m, 4H), 2.44 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.03 (s, 3H) ; LCMS-2 : Rt = 1.39 min ; MS m/z [M+H]⁺ = 487.9/490.0 ; C-HPLC-24 (流動相 : 0.1% DEA在己烷/IPA/ACN中梯度 ; UV : 262 nm) : Rt = 10.3 min。獲得作為第一洗脫峰的另一異構物實例49b : C-HPLC-24 (流動相 : 0.1% DEA在己烷/IPA/ACN中 梯度 , UV : 262 nm) : Rt = 8.98 min。

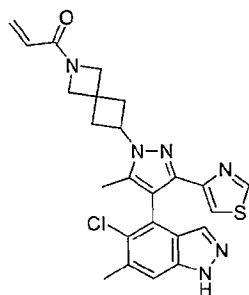
【0509】 三級丁基6-(4-(5-氯-6-甲基-1-(四氫-2H-嘧喃-2-基)-1H-吡啶-4-基)-5-甲基-3-(3-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸酯。

【0510】 將三級丁基6-(3-溴-4-(5-氯-6-甲基-1-(四氫-2H-嘧喃-2-基)-1H-吡啶-4-基)-5-甲基-1H-吡啶-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸酯 (中間體C1, 0.40 g, 0.66 mmol)、3-甲基吡啶-4-硼酸 (0.27 g, 1.98 mmol) 和K₃PO₄ (0.42 g, 1.98 mmol) 溶解於*t*-BuOH : H₂O (5 : 1) (24 mL) 並將混合物用氬氣脫氣15 min。添加XPhos (0.094 g, 0.19 mmol) 和Pd₂dba₃ (0.06 g, 0.07 mmol) 並將反應混合物在120°C下在密封條件下攪拌4 h。將反應混合物用水淬滅並用EtOAc萃取 (x3)。將合併的有機層用鹽水洗滌，乾燥 (硫酸鈉)，過濾並在真空下濃縮。將粗殘餘物藉由C18 (15微米) 反相層析法 (洗脫液 : 在含有0.1% HCOOH的H₂O中的0-68% CH₃CN) 純化以獲得所希望的產物。LCMS-1 : Rt = 1.82 min ; MS m/z [M+H]⁺ ; 617.7/620.6。



【0511】 實例50a/50b：1-(6-(4-(5-氯-6-甲基-1H-吡啶-4-基)-3-(4-(1,1-二氧化硫代咪啉代)苯基)-5-甲基-1H-吡啶-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮

【0512】 使用如例如 49a 和 49b 所述之相似的方案從中間體 C1 和 4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯基)硫代咪啉1,1-二氧化物（中間體B15）開始製備標題實例。藉由手性HPLC C-HPLC-23（流動相：MeOH：ACN（80：20）；流速：15 mL/min；UV：270 nM）分離異構物以給出作為第一洗脫的標題化合物實例50a：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.12 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.34 (d, 2H), 6.73 (d, 2H), 6.42 (m, 1H), 6.29 (m, 1H), 5.75 (m, 1H), 4.79 (m, 1H), 4.41 (s, 1H), 4.38 (s, 1H), 4.27 (s, 2H), 3.80 (m, 4H), 3.15 (m, 2H), 3.05 (m, 4H), 2.86 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.09 (s, 3H)；LCMS-2：Rt = 1.53 min；MS m/z [M+H]⁺：605.5/607.5；C-SFC-19（流動相：CO₂/MeOH/ACN 55/22.5/22.5；UV：270 nM）：Rt = 6.77 min。獲得作為第二洗脫峰的另一異構物實例50b：C-SFC-19（流動相：CO₂/MeOH/ACN 55/22.5/22.5；UV：270 nM）：Rt = 10.8 min。



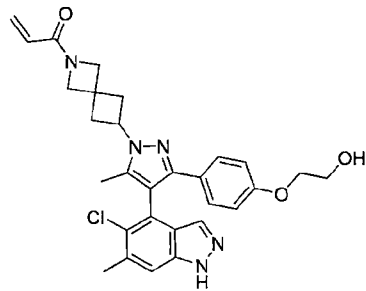
【0513】 實例51a/51b：1-(6-(4-(5-氯-6-甲基-1H-吡啶-4-基)-5-甲基-3-(噻唑-4-基)-1H-吡啶-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮

【0514】 使用與方法-1b步驟2和3相似的方法由三級丁基 6-(4-(5-氯-6-甲基-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡啶-4-基)-5-甲基-3-(噻唑-4-基)-1H-吡啶-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸酯（如下所述製備）製備標題實例。藉由手性HPLC C-HPLC-23（流動相：[己烷 + 0.1% Et₂NH]/[IPA + 0.1% Et₂NH]/CH₃CN（60/28/12）；流速：20 mL/min；UV：216 nM）分離異構物以給出作為第一洗

脫峰的標題化合物實例51a：¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.07 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.32 (m, 1H), 6.12 (m, 1H), 5.67 (m, 1H), 4.92 (m, 1H), 4.38 (s, 1H), 4.30 (s, 1H), 4.09 (s, 1H), 4.00 (s, 1H), 2.84 - 2.78 (m, 4H), 2.46 (s, 3H), 2.02 (s, 3H)；LCMS-1：R_t = 1.49 min；MS m/z [M+H]⁺：479.3/481.3；C-HPLC-24（流動相：0.1% DEA在己烷/IPA/CH₃CN中梯度）：R_t = 10.0 min。獲得作為第二洗脫峰的另一異構物實例51b：C-HPLC-24（流動相：0.1% DEA在己烷/IPA/CH₃CN中梯度）：R_t = 12.3 min。

【0515】 三級丁基 6-(4-(5-氯-6-甲基-1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡啶-4-基)-5-甲基-3-(噻唑-4-基)-1H-吡啶-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸酯。

【0516】 將三級丁基 6-(3-溴-4-(5-氯-6-甲基-1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡啶-4-基)-5-甲基-1H-吡啶-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸酯（中間體C1，0.30 g，0.49 mmol）、4-(三丁基甲錫烷基)噻唑（0.28 g，0.74 mmol）和無水LiCl（0.03 g，0.74 mmol）懸浮於乾甲苯中並將混合物用氮氣脫氣10 min。然後將反應混合物在密封管條件中加熱至100°C持續16 h。將RM藉由矽藻土墊過濾並用乙酸乙酯洗滌。將濾液在真空下濃縮並將粗殘餘物藉由C18（15微米）反相層析法（洗脫液：在含有 0.1% HCOOH的H₂O中的0-100% CH₃CN）純化以獲得標題產物。LCMS-1：R_t = 2.06；2.08 min；MS m/z [M+H]⁺：609.8/611.8。



【0517】 實例52a/52b：1-(6-(4-(5-氯-6-甲基-1H-吡啶-4-基)-3-(4-(2-羥基乙氧基)苯基)-5-甲基-1H-吡啶-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮

【0518】 步驟1：三級丁基 6-(4-(5-氯-6-甲基-1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡啶-4-基)-3-(4-(2-羥基乙氧基)苯基)-5-甲基-1H-吡啶-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸酯

【0519】 將三級丁基 6-(3-溴-4-(5-氯-6-甲基-1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡啶-4-基)-5-甲基-1H-吡啶-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸酯（中間體C1，0.50 g，0.83 mmol）、2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯氧基)乙-1-醇（0.22 g，0.83 mmol）和 K_3PO_4 （0.52 g，2.48 mmol）添加在1,4-二噁啉： H_2O （2：1）（12 mL）中並將混合物用氮氣脫氣10 min。添加RuPhos（0.038 g，0.08 mmol）和RuPhos-Pd-G3（0.034 g，0.08 mmol）並將反應混合物在100°C下攪拌2 h。反應完成後，將RM倒入水中並用EtOAc萃取（x2）。將合併的有機層用鹽水洗滌，乾燥（ Na_2SO_4 ），過濾並在真空下濃縮。將粗殘餘物藉由正相層析法（洗脫液：在己烷中的0-60% EtOAc）純化以獲得標題產物。LCMS-1：Rt = 2.05，2.09 min；MS m/z $[M+H]^+$ ：662.73/664.7。

【0520】 步驟2：三級丁基 6-(3-(4-(2-乙醯氧基乙氧基)苯基)-4-(5-氯-6-甲基-1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡啶-4-基)-5-甲基-1H-吡啶-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸酯

【0521】 將三級丁基 6-(4-(5-氯-6-甲基-1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡啶-4-基)-3-(4-(2-羥基乙氧基)苯基)-5-甲基-1H-吡啶-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸酯（0.45 g，0.68 mmol）溶解於 CH_2Cl_2 （5 mL）中。添加 Et_3N （0.21 g，2.03 mmol）並將反應混合物在氮氣氛下冷卻至0°C並攪拌10 min。逐滴添加在 CH_2Cl_2 （0.5 mL）中的乙醯氯（0.08 g，1.02 mmol）並將反應混合物在RT下攪拌2 h。反應完成後，將RM用 CH_2Cl_2 稀釋，用水、鹽水洗滌，乾燥（ Na_2SO_4 ），過濾並在真空下濃縮以提供標題產物，將其不經進一步純化直接用於下一步驟。LCMS-1：Rt = 2.14，2.16 min；MS m/z $[M+H]^+$ ：704.6/706.6。

【0522】 步驟-3：2-(4-(4-(5-氯-6-甲基-1H-吡啶-4-基)-5-甲基-1-(2-氮雜螺[3.3]庚-6-基)-1H-吡啶-3-基)苯氧基)乙酸乙酯

【0523】 將三級丁基6-(3-(4-(2-乙醯氧基乙氧基)苯基)-4-(5-氯-6-甲基-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡啶-4-基)-5-甲基-1H-吡啶-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸酯 (0.68 mmol) 溶解於乾CH₂Cl₂ (5 mL) 中並冷卻至0°C。添加TFA (6 mL) 並將反應混合物在室溫下攪拌5 h。反應完成後，將RM在真空下濃縮，與CH₂Cl₂共蒸餾幾次以提供粗殘餘物，將該粗殘餘物藉由用二乙醚研磨純化並過濾以獲得所希望的產物，將其不經進一步純化直接用於下一步驟。LCMS-1：Rt = 1.49 min；MS m/z [M+H]⁺：520.4.

【0524】 步驟-4：2-(4-(1-(2-丙烯醯-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基)-4-(5-氯-6-甲基-1H-吡啶-4-基)-5-甲基-1H-吡啶-3-基)苯氧基)乙酸乙酯

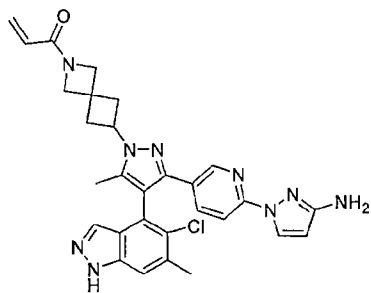
【0525】 將2-(4-(4-(5-氯-6-甲基-1H-吡啶-4-基)-5-甲基-1-(2-氮雜螺[3.3]庚-6-基)-1H-吡啶-3-基)苯氧基)乙酸乙酯 (0.22 g, 0.42 mmol) 溶解於THF (2 mL) 中。添加在水 (2.5 mL) 中的NaHCO₃ (0.35 g, 4.15 mmol) 並將反應混合物在RT下攪拌10 min。將反應混合物冷卻至0°C並逐滴添加丙烯醯氯 (0.04 g, 0.46 mmol) 在THF (0.5 mL) 中的溶液並攪拌40 min。反應完成後，將RM用水稀釋並用EtOAc萃取 (x2)。將合併的有機層用水、鹽水洗滌，乾燥 (Na₂SO₄)、過濾並在真空下濃縮。將粗殘餘物藉由C18矽膠 (15微米) 反相層析法 (洗脫液：在含有0.1% NH₃的H₂O中的0-43% CH₃CN) 純化以提供所希望的產物。藉由手性HPLC C-HPLC-23 (流動相：己烷/IPA/ACN 70/21/9；流速：18 mL/min；UV：264 nm) 分離異構物以給出作為第一洗脫峰的標題化合物異構物-I：LCMS-1：Rt = 1.63 min；MS m/z [M+H]⁺ 574.8；C-HPLC-29 (流動相：己烷/IPA 梯度)：Rt = 11.8 min。獲得作為第二洗脫峰的另一異構物-II：LCMS-1：Rt = 1.63 min；MS m/z [M+H]⁺：574.8；C-HPLC-29 (流動相：己烷/IPA 梯度)：Rt = 13.8 min。

【0526】 步驟-5：實例52a：1-(6-(4-(5-氯-6-甲基-1H-吡啶-4-基)-3-(4-(2-羥基乙氧基)苯基)-5-甲基-1H-吡啶-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮

【0527】 使用如實例52b 1-(6-(4-(5-氯-6-甲基-1H-吡啶-4-基)-3-(4-(2-羥基乙氧基)苯基)-5-甲基-1H-吡啶-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮 (步驟6) 的製備所述之相似的方法從2-(4-(1-(2-丙烯醯-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基)-4-(5-氯-6-甲基-1H-吡啶-4-基)-5-甲基-1H-吡啶-3-基)苯氧基)乙酸乙酯異構物-II代替異構物-I 開始製備標題實例；LCMS-3：Rt = 3.30 min；MS m/z [M+H]⁺：532/534；¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.49 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.23 (d, 2H), 6.75 (d, 2H), 6.39 (m, 1H), 6.28 (m, 1H), 5.77 (m, 1H), 5.01 (m, 1H), 4.48 (s, 1H), 4.42 (s, 1H), 4.24 (s, 1H), 4.19 (s, 1H), 3.96 (m, 2H), 3.82 (m, 2H), 3.05 (m, 2H), 2.88 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.09 (s, 3H)；C-HPLC-29 (流動相：[己烷 + 0.1% Et₂NH]/[IPA + 0.1% Et₂NH] 梯度)：Rt = 11.2 min。

【0528】 步驟-6：實例52b：1-(6-(4-(5-氯-6-甲基-1H-吡啶-4-基)-3-(4-(2-羥基乙氧基)苯基)-5-甲基-1H-吡啶-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮

【0529】 將2-(4-(1-(2-丙烯醯-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基)-4-(5-氯-6-甲基-1H-吡啶-4-基)-5-甲基-1H-吡啶-3-基)苯氧基)乙酸乙酯 (0.05 g, 0.08 mmol) 異構物-I 溶解於MeOH (2.5 mL) 並冷卻至0°C。逐滴添加LiOH.H₂O (1M在水中, 0.08 mL, 0.08 mmol) 並將反應混合物在RT下攪拌1 h。反應完成後，將RM用水稀釋並用EtOAc萃取 (x2)。將合併的有機層用水、鹽水洗滌，乾燥 (Na₂SO₄)、過濾並在真空下濃縮。將粗殘餘物藉由C18矽膠 (15微米) 反相層析法 (洗脫液：在含有0.025% NH₃的H₂O中的0-40% CH₃CN) 純化以提供標題產物：C-HPLC-29 (流動相：[己烷 + 0.1% Et₂NH]/[IPA + 0.1% Et₂NH] 梯度)：Rt = 9.37 min。



【0530】 實例53：1-(6-(3-(6-(3-胺基-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-4-(5-氯-6-甲基-1H-吡啶-4-基)-5-甲基-1H-吡啶-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮

【0531】 使用與方法-1b步驟2和3相似的方法由三級丁基6-(3-(6-(3-胺基-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-4-(5-氯-6-甲基-1-(四氫-2H-嘧喃-2-基)-1H-吡啶-4-基)-5-甲基-1H-吡啶-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸酯（如下所述在步驟2中製備）製備標題實例。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.23 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.90 - 7.86 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.49 (m, 2H), 6.36 (m, 1H), 6.13 (m, 1H), 5.73 (s, 1H), 5.69 (m 2H), 5.26 (s, 2H), 4.93 (m, 1H), 4.39 (s, 1H), 4.32 (s, 1H), 4.1 (s, 1H), 4.03 (s, 1H), 2.89 - 2.79 (m, 4H), 2.03 (s, 3H)；LCMS-1：R_t = 1.53 min；MS m/z [M+H]⁺：554.8/556.8。

【0532】 三級丁基 6-(3-(6-(3-胺基-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-4-(5-氯-6-甲基-1-(四氫-2H-嘧喃-2-基)-1H-吡啶-4-基)-5-甲基-1H-吡啶-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸酯

【0533】 步驟1：三級丁基6-(4-(5-氯-6-甲基-1-(四氫-2H-嘧喃-2-基)-1H-吡啶-4-基)-5-甲基-3-(6-(3-硝基-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-1H-吡啶-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸酯

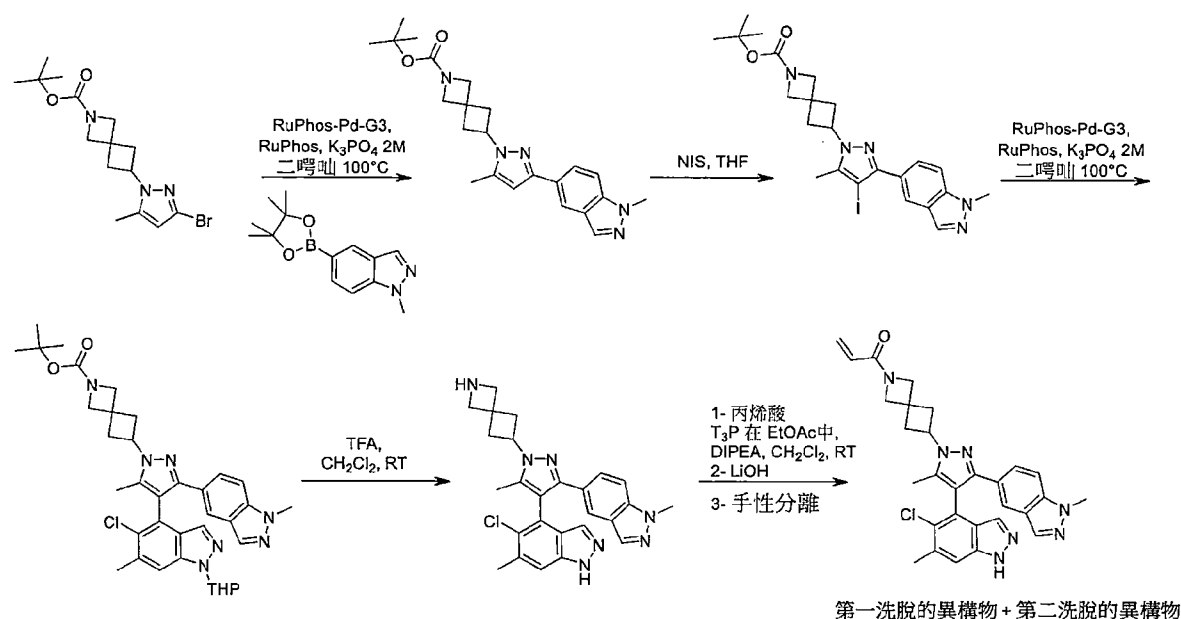
【0534】 將三級丁基 6-(3-溴-4-(5-氯-6-甲基-1-(四氫-2H-嘧喃-2-基)-1H-吡啶-4-基)-5-甲基-1H-吡啶-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸酯（中間體C1，0.50 g，0.83 mmol）、2-(3-硝基-1H-吡啶-1-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)吡啶（中間體B16）（0.52 g，1.65 mmol）和K₃PO₄（0.53 g，2.48 mmol）溶

解於1,4-二噁唑 (4 mL) 和H₂O (2 mL) 中。將反應混合物用N₂脫氣5 min。添加Ruphos (0.04 g, 0.08 mmol) 和Ruphos-Pd-G3 (0.035 g, 0.04 mmol) 並將反應混合物在120°C下攪拌1 h。反應完成後，將RM用水稀釋並用乙酸乙酯萃取 (x2)。將合併的有機層用鹽水洗滌，乾燥 (Na₂SO₄)，過濾並在真空下濃縮。將粗殘餘物藉由正相層析法 (洗脫液：在己烷中的30%-40% EtOAc) 純化以獲得所希望的產物。LCMS-1 : Rt = 2.24 min ; MS m/z [M+H]⁺ : 714.6/716.5。

【0535】 步驟2：三級丁基 6-(3-(6-(3-胺基-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-4-(5-氯-6-甲基-1-(四氫-2H-嘧喃-2-基)-1H-吡啶-4-基)-5-甲基-1H-吡唑-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸酯

【0536】 在氮氣氛下，將三級丁基 6-(4-(5-氯-6-甲基-1-(四氫-2H-嘧喃-2-基)-1H-吡啶-4-基)-5-甲基-3-(6-(3-硝基-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-1H-吡唑-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸酯 (0.53 g, 0.7 mmol) 溶解於乾IPA中。添加10% 乾Pd/C (0.25 g) 並將反應混合物在H₂ (1 atm) 氣氛下在RT下攪拌1 h。將RM藉由矽藻土墊過濾，並將濾液在真空中濃縮以提供所希望的產物，將其不經進一步純化直接用於下一步驟。LCMS-1 : Rt = 2.06, 2.09 min ; MS m/z [M+H]⁺ : 684.5/686.5。

方法-2：合成方案



【0537】 實例1a：a(R)-1-(6-(4-(5-氯-6-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-甲基-3-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-1H-吡唑-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮和1b：a(S)-1-(6-(4-(5-氯-6-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-甲基-3-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-1H-吡唑-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮

【0538】 可替代地，可以按照以下所述方法製備實例1a和1b：

【0539】 步驟1：三級丁基6-(5-甲基-3-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-1H-吡唑-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸酯

【0540】 在氬氣氛下，向三級丁基6-(3-溴-5-甲基-1H-吡唑-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸酯（中間體C3，2.00 g，5.61 mmol）、1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1H-吡唑（1.59 g，6.18 mmol）和K₃PO₄（3.57 g，16.8 mmol）在二噁啉（20 mL）和H₂O（4 mL）中的攪拌溶液中添加RuPhos（0.26 g，0.56 mmol）和RuPhos-Pd-G3（0.47 g，0.56 mmol）。將反應混合物在100°C下攪拌1 h。將反應混合物藉由添加飽和NaHCO₃水溶液淬滅，用EtOAc萃取（2x）並將合併的有機萃取物用飽和性NaHCO₃水溶液洗滌，乾燥（Na₂SO₄）並蒸發。將粗殘餘物藉由正相層析法（洗脫液：EtOAc在c-己烷中從0至90%）純化以給出呈棕色固體的標題化合物。UPLC-MS-3：R_t = 1.14 min；MS m/z [M+H]⁺：408.2.

【0541】 步驟2：三級丁基 6-(4-碘-5-甲基-3-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-1H-吡唑-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸酯

【0542】 在氬氣氛下，向三級丁基 6-(4-碘-5-甲基-3-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-1H-吡唑-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸酯 (2.13 g, 5.23 mmol) 在 THF (50 mL) 中的攪拌溶液中添加NIS (1.53 g, 6.80 mmol) 並將反應混合物在RT下攪拌1 h。將反應混合物藉由添加飽和NaHCO₃水溶液淬滅，用EtOAc萃取 (2x) 並將合併的有機萃取物用飽和性NaHCO₃水溶液洗滌，乾燥 (Na₂SO₄)，過濾並蒸發。將粗殘餘物藉由正相層析法 (洗脫液：EtOAc在c-己烷中從0至80%) 純化以給出呈棕色固體的標題化合物。UPLC-MS-3：Rt = 1.22 min；MS m/z [M+H]⁺：534.1.

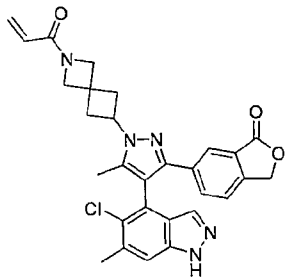
【0543】 步驟3：三級丁基 6-(4-(5-氯-6-甲基-1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)-5-甲基-3-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-1H-吡唑-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸酯

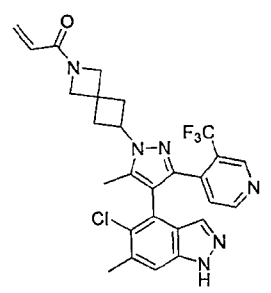
【0544】 在氬氣氛下，向三級丁基 6-(4-碘-5-甲基-3-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-1H-吡唑-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸酯 (100 mg, 0.187 mmol)、5-氯-6-甲基-1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1H-吡唑 (中間體 D1, 85 mg, 0.225 mmol) 和K₃PO₄ (119 mg, 0.56 mmol) 在二噁咻 (2 mL) 和H₂O (0.50 mL) 中的攪拌溶液中添加RuPhos (8.75 mg, 0.019 mmol) 和RuPhos-Pd-G3 (15.7 mg, 0.019 mmol)。將反應混合物用N₂脫氣並在100°C下攪拌1 h。將反應混合物藉由添加飽和NaHCO₃水溶液淬滅，用EtOAc萃取 (2x) 並將合併的有機萃取物用飽和性NaHCO₃水溶液洗滌，乾燥 (Na₂SO₄)，過濾並蒸發。將粗殘餘物在THF (3 mL) 中稀釋，添加SiliaMetS®硫醇 (0.076 mmol) (即設計用於從反應混合物中除去金屬的官能化矽膠) 並將混合物在40°C下渦旋1 h。將混合物過濾，將濾液濃縮並將粗殘餘物藉由正相層析法 (洗脫液：EtOAc

在c-己烷中0至100%)純化以給出呈黃色固體的標題化合物。UPLC-MS-3 : Rt = 1.25 min ; MS m/z [M+H]⁺ : 656.3/658.3 。

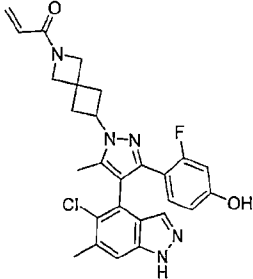
- 【0545】 如方法-1中所述進行步驟4、5和異構物的手性分離。
- 【0546】 方法-2a：與方法-2相似，不同之處在於使用在二噁呋喃中的硫酸如方法-1a的步驟2中所述進行步驟4。
- 【0547】 方法-2b：與方法-2相似，不同之處在於使用丙烯醯氯和在THF/水中的NaHCO₃如方法-1b的步驟3中所述進行步驟5。
- 【0548】 方法-2c：與方法-2相似，不同之處在於步驟2中使用NBS代替NIS。
- 【0549】 方法-2d：與方法-2相似，不同之處在於使用Et₃N和在CH₂Cl₂中的丙烯醯氯如方法-9步驟3中所述進行步驟3。
- 【0550】 下表2中的以下實例54至58係使用與方法-2類似的方法，由中間體合成部分中所述或可商購的中間體（步驟1或3中）製備的。

[表2]

實例	結構	使用的方法、中間體（步驟1或3中）和手性分離條件及洗脫順序	表徵數據
54a/54b		使用方法-2c、d由6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)異苯并呋喃-1(3H)-酮（中間體B17）（步驟1）和C-SFC-2（流動	實例54a : ¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.1 (s, 1H), 7.64 - 7.59 (m, 3H), 7.50 - 7.48 (m, 2H), 6.33 (m, 1H), 6.12 (m, 1H), 5.68 (m, 1H), 5.34 (s, 2H), 4.94 (m, 1H), 4.40 (s,

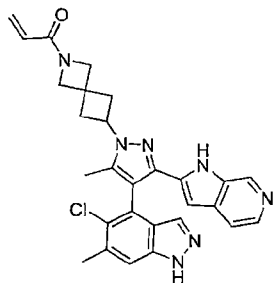
	氮雜螺[3.3]庚-6-基)-4-(5-氯-6-甲基-1H-吡啶-4-基)-5-甲基-1H-吡啶-3-基)異苯并呋喃-1(3H)-酮	相：CO ₂ /IPA 65/35)： 實例54a = 第二洗脫的異構物，實例54b = 第一洗脫的異構物	1H), 4.34 (s, 1H), 4.11 (s, 1H), 4.04 (s, 1H), 2.95 - 2.88 (m, 2H), 2.83 - 2.79 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.05 (s, 3H)。UPLC-MS-14：Rt = 0.82 min；MS m/z [M+H] ⁺ ：528.1/530.1；C-SFC-3 (流動相：CO ₂ /IPA 65/35)：Rt = 2.26 min，實例54b：C-SFC-3 (流動相：CO ₂ /IPA 65/35)：Rt = 1.55 min。
55a/55b	 1-(6-(4-(5-氯-6-甲基-1H-吡啶-4-基)-5-甲基-3-(3-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1H-吡啶-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮	使用方法-2a、b、c 由[1204334-17-7] (步驟1) 和 C-SFC-2 (流動相：CO ₂ /IPA 78/22)：實例55a = 第二洗脫的異構物，實例55b = 第一洗脫的異構物	實例55a： ¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.2 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 6.86 (t, 1H), 6.31 (m, 1H), 6.10 (m, 1H), 5.67 (m, 1H), 4.98 (m, 1H), 4.38 (s, 1H), 4.27 (s, 1H), 4.09 (s, 1H), 3.97 (s, 1H), 2.84 - 2.78 (m, 4H), 2.44 (s, 3H), 2.11 (s, 3H)。UPLC-MS-10：Rt = 0.96 min；MS m/z [M+H] ⁺ ：541.1/543.1；C-SFC-3 (流動相：CO ₂ /IPA 78/22)：Rt = 3.10 min，實例55b：C-SFC-3 (流動相：CO ₂ /IPA 78/22)：Rt = 2.27 min。

56a/56b	1-(6-(4-(5-氯-6-甲基-1H-咪唑-4-基)-3-(2-(羟基甲基)-2,3-二氢苯并呋喃-6-基)-5-甲基-1H-吡唑-1-基)-2-氮杂螺[3.3]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮	使用方法-2b 對於步驟3-5由中間體C8第二洗脫的異構物和C-SFC-2（流動相：CO₂/IPA 67/33）：實例56a = 第二洗脫的異構物，實例56b = 第一洗脫的異構物	實例56a：¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 13.09 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 6.71 (d, 1H), 6.41 (d, 1H), 6.37 - 6.25 (m, 1H), 6.17 - 6.02 (m, 1H), 5.73 - 5.59 (m, 1H), 4.92 (t, 1H), 4.90 - 4.81 (m, 1H), 4.76 - 4.65 (m, 1H), 4.38 (s, 1H), 4.31 (s, 1H), 4.09 (s, 1H), 4.02 (s, 1H), 3.52 - 3.48 (m, 2H), 3.09 (dd, 1H), 2.90 - 2.81 (m, 3H), 2.80 - 2.72 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 1.98 (s, 3H)； UPLC-MS-3；Rt = 0.89 min；MS m/z [M+H]⁺：544.4/546.4； C-SFC-3（流動相：CO₂/IPA 67/33）：Rt = 2.77 min， 實例56b： C-SFC-3（流動相：CO₂/IPA 67/33）：Rt = 1.96 min。
57a/57b	1-(6-(4-(5-氯-6-甲基-1H-咪唑-4-基)-3-(4-羟基苯基)-5-甲基-1H-吡唑-1-基)-2-氮杂螺[3.3]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮	使用方法-2c由4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯酚（步驟1）和C-SFC-7（流動相：CO₂/IPA 60/40）：實例57a = 第二洗脫的異構物，實例57b = 第一洗脫的異構物	實例57a：¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 13.08 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.05 (d, 2H), 6.52 (d, 2H), 6.35 - 6.28 (m, 1H), 6.12 - 6.08 (m, 1H), 5.69 - 5.65 (m, 1H), 4.90 - 4.81 (m, 1H), 4.38 (s, 1H), 4.30 (s, 1H), 4.09 (s, 1H), 4.02 (s, 1H),

	唑-1-基)-2-氮雜 螺[3.3]庚-2-基)丙 -2-烯-1-酮	異構物	2.90 - 2.73 (m, 4H), 1.98 (s, 3H) ; UPLC-MS-3 : Rt = 0.88 min ; MS m/z [M+H] ⁺ : 488.2/490.2 ; C-SFC-8 (流動相 : CO ₂ /IPA 60/40) : Rt = 2.07 min , 實例57b : C-SFC-8(流 動相 : CO ₂ /IPA 60/40) : Rt = 1.52 min 。
58a/58b	 1-(6-(4-(5-氯-6-甲 基-1H-吡唑-4- 基)-3-(2-氟-4-羥基 苯基)-5-甲基-1H- 吡唑-1-基)-2-氮雜 螺[3.3]庚-2-基)丙 -2-烯-1-酮	使用方法-2c 由3- 氟-4-(4,4,5,5-四甲 基-1,3,2-二氧雜環 戊硼烷-2-基)苯酚 (步驟1) 和 C-SFC-1 (流動相 : CO ₂ /[IPA + 0.1% NEt ₃] 72/28) : 實例58a = 第二洗 脫的異構物, 實例 58b = 第一洗脫的 異構物	實例58a : ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.98 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.07 (t, 1H), 6.47 (dd, 1H), 6.35-6.27 (m, 2H), 6.13 - 6.07 (m, 1H), 5.69 - 5.65 (m, 1H), 4.93 - 4.84 (m, 1H), 4.38 (s, 1H), 4.28 (s, 1H), 4.09 (s, 1H), 3.99 (s, 1H), 2.89 - 2.74 (m, 4H), 2.44 (s, 3H), 2.05 (s, 3H) 。 UPLC-MS-3 : Rt = 0.92 min ; MS m/z [M+H] ⁺ : 506.3/508.3 ; C-SFC-3 (流動相 : CO ₂ /[IPA + 0.025% NH ₃] 70/30) : Rt = 2.49 min , 實例58b : C-SFC-3(流 動相 : CO ₂ /[IPA + 0.025% NH ₃] 70/30) : Rt = 1.78

			min。
--	--	--	------

【0551】 實例59a/59b：1-(6-(4-(5-氯-6-甲基-1H-吡啶-4-基)-5-甲基-3-(1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基)-1H-吡啶-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮



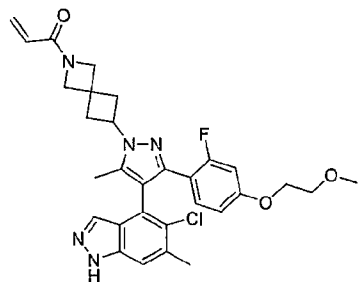
【0552】 使用與方法-2a、b步驟3至5相似的方法由三級丁基 6-(4-溴-5-甲基-3-(1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基)-1H-吡啶-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸酯(如下所述製備)製備標題實例。藉由手性SFC (C-SFC-7；流動相：CO₂/[MeOH + 0.1% NEt₃]: 50/50)分離異構物以給出作為第二洗脫峰的標題化合物實例59a：¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.20 (d, 1H), 11.68 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.20 (d, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.41 - 6.28 (m, 1H), 6.17 - 6.02 (m, 1H), 5.74 - 5.61 (m, 1H), 5.06 - 4.87 (m, 1H), 4.42 (s, 1H), 4.34 (s, 1H), 4.13 (s, 1H), 4.05 (s, 1H), 3.04 - 2.91 (m, 2H), 2.84 (s, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.04 (s, 3H)；UPLC-MS-3：R_t = 0.77 min；MS m/z [M+H]⁺ 512.2/514.2；C-SFC-8 (流動相：CO₂/[MeOH + 0.1% NEt₃]: 50/50)：R_t = 2.43 min。獲得作為第一洗脫峰的另一異構物實例59b：C-SFC-8 (流動相：流動相：CO₂/[MeOH + 0.1% NEt₃]: 50/50)：R_t = 1.28 min。

【0553】 三級丁基 6-(4-溴-5-甲基-3-(1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基)-1H-吡啶-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸酯

【0554】 向三級丁基6-(4-溴-3-碘-5-甲基-1H-吡啶-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸酯(中間體 C7, 400 mg, 0.83 mmol)、(1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基)硼酸(202 mg, 1.24 mmol)和磷酸鉀(2M水性溶液, 1.24 mL, 2.48 mmol)在

1,4-二噁唑 (10 mL) 中的攪拌溶液中添加四(三苯基膦)鈦 (96 mg, 0.08 mmol)。將反應混合物在90°C下攪拌1 h。然後，允許冷卻至RT，用水 (10 mL) 稀釋並用EtOAc萃取兩次。將合併的有機層濃縮並將殘餘粗材料藉由正相快速柱層析法 (洗脫液：MeOH在CH₂Cl₂中從0至5%) 純化以給出標題化合物。UPLC-MS-4：Rt = 4.19 min；MS m/z [M+H]⁺：472.0/474.0。

【0555】 實例60a/60b：1-(6-(4-(5-氯-6-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-(2-氟-4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)-5-甲基-1H-吡唑-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮

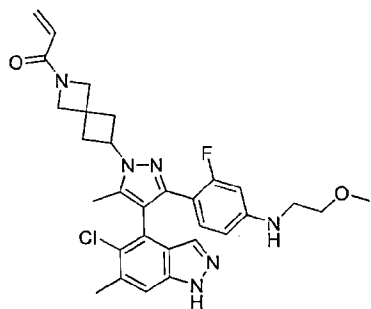


【0556】 使用與方法-2c相似的方法從三級丁基6-(3-溴-5-甲基-1H-吡唑-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸酯 (中間體C3) 和3-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯酚開始在步驟1和步驟2之間引入額外的烷基化步驟製備標題實例 (如下所述以製備三級丁基6-(3-(2-氟-4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)-5-甲基-1H-吡唑-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸酯)。藉由手性SFC (C-SFC-1；流動相：CO₂/[IPA + 0.1% NEt₃]: 70/30) 分離異構物以給出作為第二洗脫峰的標題化合物實例60a：¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.99 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.18 (t, 1H), 6.68 - 6.60 (m, 2H), 6.35 - 6.26 (m, 1H), 6.13 - 6.07 (m, 1H), 5.69 - 5.65 (m, 1H), 4.95 - 4.85 (m, 1H), 4.38 (s, 1H), 4.28 (s, 1H), 4.09 (s, 1H), 4.02 - 3.99 (m, 3H), 3.60 - 3.57 (m, 2H), 3.26 (s, 3H), 2.90 - 2.75 (m, 4H), 2.44 (s, 3H), 2.06 (s, 3H)；UPLC-MS-3：Rt = 0.97 min；MS m/z [M+H]⁺ 564.5/566.5；C-SFC-3 (流動相：CO₂/[IPA + 0.1% NEt₃]: 70/30)：Rt = 2.50 min。獲得作為第一洗脫峰的另

一異構物實例60b：C-SFC-3（流動相：流動相：CO₂/[IPA + 0.1% NEt₃]: 70/30）：
Rt = 1.74 min。

【0557】 三級丁基 6-(3-(2-氟-4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)-5-甲基-1H-吡啶-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸酯

【0558】 將三級丁基 6-(3-(2-氟-4-羥基苯基)-5-甲基-1H-吡啶-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸酯（步驟1，710 mg，1.65 mmol）、1-溴-2-甲氧基乙烷（0.310 mL，3.30 mmol）和碳酸鉀（1075 mg，3.30 mmol）在DMF（5 mL）中的溶液在60°C下攪拌2 h。將反應混合物用EtOAc和水稀釋，用EtOAc萃取，並將有機相用鹽水洗滌，乾燥（相分離器）並在減壓下濃縮。將粗殘餘物藉由正相快速柱層析法（洗脫液：在30 min之內c-己烷/EtOAc 100/0至70/30）純化以給出標題化合物。UPLC-MS-3：Rt = 1.20 min；MS m/z [M+H]⁺ 446.3。



【0559】 實例61a/61b：1-(6-(4-(5-氯-6-甲基-1H-吡啶-4-基)-3-(2-氟-4-((2-甲氧基乙基)胺基)苯基)-5-甲基-1H-吡啶-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)丙-2-烯-1-酮

【0560】 使用與方法-2c相似的方法從三級丁基6-(3-溴-5-甲基-1H-吡啶-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸酯（中間體C3）和苄基（3-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯基)胺基甲酸酯開始在步驟1和步驟2之間引入額外的烷基化步驟在步驟3和步驟4之間引入額外的氫化步驟製備標題實例（如下所述以製備三級丁基 6-(3-(4-(((苄基氧基)羰基)(2-甲氧基乙基)胺基)-2-氟苯基)-5-甲基-1H-吡啶-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸酯和三級丁基6-(4-(5-氯-6-甲基-1-(四

氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡啶-4-基)-3-(2-氟-4-((2-甲氧基乙基)胺基)苯基)-5-甲基-1H-吡啶-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸酯)。藉由手性SFC (C-SFC-1; 流動相: CO₂/[IPA + 0.1% NEt₃]: 70/30) 分離異構物以給出作為第二洗脫峰的標題化合物實例61a: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.96 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.94 (t, 1H), 6.35 - 6.25 (m, 2H), 6.15 - 6.07 (m, 2H), 5.86 (t, 1H), 5.69 - 5.64 (m, 1H), 4.91 - 4.81 (m, 1H), 4.37 (s, 1H), 4.28 (s, 1H), 4.09 (s, 1H), 3.99 (s, 1H), 3.41 (t, 2H), 3.24 (t, 3H), 3.09 (q, 2H), 2.88 - 2.76 (m, 4H), 2.44 (s, 3H), 2.04 (s, 3H); UPLC-MS-3: Rt = 0.94 min; MS m/z [M+H]⁺: 563.5/565.5; C-SFC-3 (流動相: CO₂/[IPA + 0.025% NH₃]: 70/30): Rt = 3.55 min。獲得作為第一洗脫峰的另一異構物實例61b: C-SFC-3 (流動相: 流動相: CO₂/[IPA + 0.025% NH₃]: 70/30): Rt = 2.55 min。

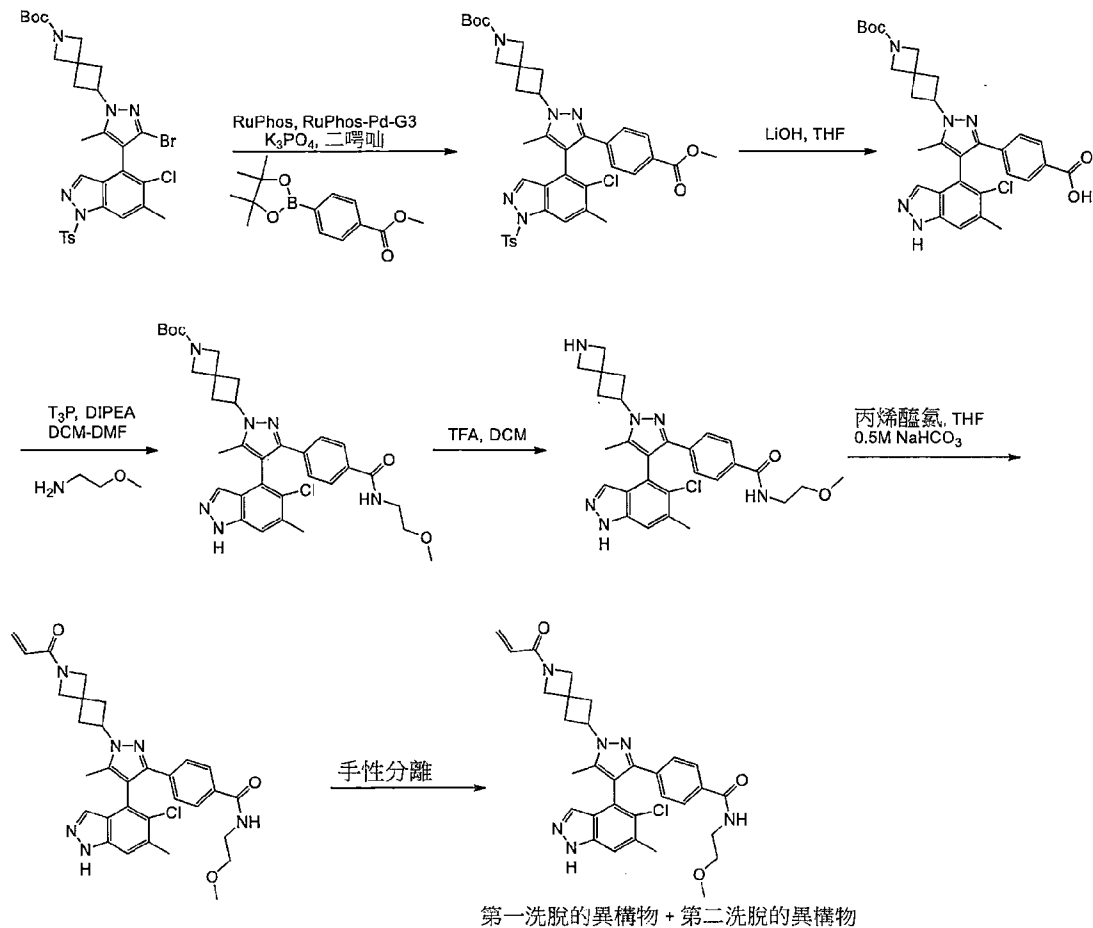
【0561】 三級丁基 6-(3-(4-(((苄基氧基)羰基)(2-甲氧基乙基)胺基)-2-氟苯基)-5-甲基-1H-吡啶-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸酯

【0562】 在惰性氣氛下，向三級丁基 6-(3-(4-(((苄基氧基)羰基)胺基)-2-氟苯基)-5-甲基-1H-吡啶-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸酯 (步驟1, 1.40 g, 2.55 mmol) 在DMF (20 mL) 中的攪拌溶液中添加氫化鈉 (在礦物油中60%, 0.123 g, 3.07 mmol)。15 min後，添加1-溴-2-甲氧基乙烷 (1.20 mL, 12.8 mmol) 並將反應混合物在RT下攪拌過夜。將反應混合物用水淬滅，用EtOAc萃取，並將有機相用鹽水洗滌，乾燥 (相分離器) 並在減壓下濃縮。將粗殘餘物藉由正相層析法 (洗脫液: 在30 min之內c-己烷/EtOAc 100/0至70/30) 純化以給出標題化合物。UPLC-MS-3: Rt = 1.30 min; MS m/z [M+H]⁺: 579.4.

【0563】 三級丁基 6-(4-(5-氯-6-甲基-1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡啶-4-基)-3-(2-氟-4-((2-甲氧基乙基)胺基)苯基)-5-甲基-1H-吡啶-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸酯

【0564】 將三級丁基 6-(3-(4-(((苄基氧基)羰基)(2-甲氧基乙基)胺基)-2-氟苯基)-4-(5-氯-6-甲基-1-(四氫-2H-嘓喃-2-基)-1H-呋唑-4-基)-5-甲基-1H-吡唑-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸酯 (470 mg, 0.511 mmol) 和鈀碳 (5.44 mg, 0.051 mmol) 在 MeOH (10 mL) 中的溶液在氫氣氛下在 RT 下攪拌 0.5 h。將反應混合物過濾並在減壓下濃縮。將粗殘餘物藉由正相層析法 (洗脫液: 在 30 min 之內 c-己烷/EtOAc 100/0 至 0/100) 純化以給出標題化合物。UPLC-MS-3: $R_t = 1.25$ min; MS m/z $[M+H]^+$: 693.4/695.4。

方法-3: 合成方案



【0565】 實例62a/62b: 4-(1-(2-丙烯醯-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基)-4-(5-氯-6-甲基-1H-呋唑-4-基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)-N-(2-甲氧基乙基)苯甲醯胺

【0566】 步驟1：三級丁基 6-(4-(5-氯-6-甲基-1-甲苯磺醯基-1H-吡啶-4-基)-3-(4-(甲氧基羰基)苯基)-5-甲基-1H-吡啶-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸酯

【0567】 將三級丁基 6-(3-溴-4-(5-氯-6-甲基-1-甲苯磺醯基-1H-吡啶-4-基)-5-甲基-1H-吡啶-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸酯 (中間體C6) (1.00 g, 1.26 mmol)、甲基 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯甲酸酯 (0.40 g, 1.51 mmol)、RuPhos (0.06 g, 0.13 mmol)、RuPhos-Pd-G3 (0.10 g, 0.13 mmol) 和磷酸鉀 (2N, 1.89 mL, 3.78 mmol) 在二噁呋 (8 mL) 中的溶液在80°C下攪拌1.5 h。將反應混合物冷卻至RT，用EtOAc和水稀釋，用EtOAc萃取，將合併的有機相用鹽水洗滌，乾燥 (Na₂SO₄)，過濾並在減壓下濃縮。將粗殘餘物藉由正相層析法 (洗脫液：在30 min之內c-己烷/EtOAc 100/0至50/50) 純化以給出產物，含一些雜質。藉由正相層析法 (洗脫液：在30 min之內c-己烷/EtOAc 100/0至60/40) 完成第二純化以產生標題化合物 (藉由UPLC測量的86%純度)，含一些少量雜質。¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.19 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.79 (d, 2H), 7.67 (d, 2H), 7.41 (d, 2H), 7.22 (d, 2H), 4.88 (m, 1H), 4.01 (m, 2H), 3.91 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.86 - 2.71 (m, 4H), 2.59 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.39 (s, 9H); UPLC-MS-10: Rt = 1.32 min; MS m/z [M+H]⁺: 730.2/732.2。

【0568】 步驟2：4-(1-(2-(三級丁氧基羰基)-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基)-4-(5-氯-6-甲基-1H-吡啶-4-基)-5-甲基-1H-吡啶-3-基)苯甲酸

【0569】 將三級丁基 6-(4-(5-氯-6-甲基-1-甲苯磺醯基-1H-吡啶-4-基)-3-(4-(甲氧基羰基)苯基)-5-甲基-1H-吡啶-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸酯 (步驟1, 100 mg, 0.14 mmol) 和LiOH (2N, 0.14 mL, 0.27 mmol) 在THF (2 mL) 中的溶液在20°C下攪拌2.5 h。將混合物溫熱至45°C持續1.5 h，然後溫熱至70°C持續2.5 h。冷卻至RT後，將反應混合物凍乾，且粗產物不經進一步純化用於下一反應。UPLC-MS-10: Rt = 1.32 min; MS m/z [M+H]⁺: 562.2/564.2。

【0570】 步驟3：三級丁基 6-(4-(5-氯-6-甲基-1H-吡啶-4-基)-3-(4-((2-甲氧基乙基)胺基甲醯基)苯基)-5-甲基-1H-吡啶-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸酯

【0571】 向4-(1-(2-(三級-丁氧基羰基)-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基)-4-(5-氯-6-甲基-1H-吡啶-4-基)-5-甲基-1H-吡啶-3-基)苯甲酸（步驟2，93 mg，0.12 mmol）和 DIPEA（0.10 mL，0.59 mmol）在CH₂Cl₂/DMF（2.5 mL，4/1比例）中的溶液中添加丙基膦酸酐（在EtOAc中50%，0.10 mL，0.177 mmol）並將所得的溶液在RT下攪拌。10 min後，添加2-甲氧基乙-1-胺（0.03 mL，0.35 mmol）並將反應混合物在RT下攪拌1 h。將反應混合物在減壓下濃縮並將粗殘餘物藉由正相層析法（洗脫液：在30 min之內c-己烷/EtOAc 100/0至0/100）純化以給出標題化合物。
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.16 (s, 1H), 8.36 (t, 1H), 7.62 (d, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.29 (d, 2H), 4.88 (m, 1H), 4.02 (br s, 2H), 3.94 (br s, 2H), 3.42-3.36 (m, 4H), 3.23 (s, 3H), 2.86-2.75 (m, 4H), 2.49 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.40 (s, 9H);
 UPLC-MS-10 : Rt = 1.09 min ; MS m/z [M+H]⁺ : 619.2/621.3。

【0572】 步驟4：4-(4-(5-氯-6-甲基-1H-吡啶-4-基)-5-甲基-1-(2-氮雜螺[3.3]庚-6-基)-1H-吡啶-3-基)-N-(2-甲氧基乙基)苯甲醯胺

【0573】 向三級丁基 6-(4-(5-氯-6-甲基-1H-吡啶-4-基)-3-(4-((2-甲氧基乙基)胺基甲醯基)苯基)-5-甲基-1H-吡啶-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸酯（步驟3，109 mg，0.14 mmol）在THF（2 mL）中的溶液中添加TFA（0.33 mL，4.28 mmol）並將反應混合物在RT下攪拌3 h。將反應混合物在減壓下濃縮並將油性殘餘物溶解於MeOH並置於事先用MeOH洗滌的沃特世柱PoraPak™ Rxn Cx上。用MeOH沖洗後，將樹脂用NH₃（在MeOH中7N）沖洗，將鹼性MeOH溶液在減壓下濃縮以給出標題化合物，其不經進一步純化用於下一反應。UPLC-MS-6 : Rt = 0.72 min ; MS m/z [M+H]⁺ : 519.2/521.2。

【0574】 步驟5：4-(1-(2-丙烯醯-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基)-4-(5-氯-6-甲基-1H-吡啶-4-基)-5-甲基-1H-吡啶-3-基)-N-(2-甲氧基乙基)苯甲醯胺

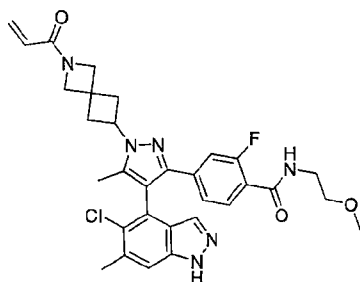
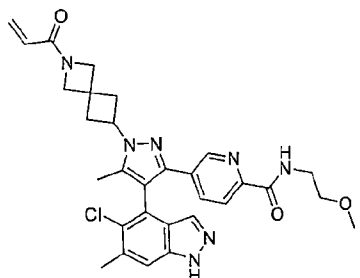
【0575】 向4-(4-(5-氯-6-甲基-1H-吡啶-4-基)-5-甲基-1-(2-氮雜螺[3.3]庚-6-基)-1H-吡啶-3-基)-N-(2-甲氧基乙基)苯甲醯胺（步驟4，55 mg，0.08 mmol）在THF（3 mL）中的溶液中添加碳酸氫鈉（0.80 mL，0.40 mmol），隨後直接添加丙烯醯氯（6.54 μ l，0.08 mmol）。將反應混合物在0°C下攪拌1 h。藉由添加LiOH（2N，2 mL）並在RT下攪拌1 h來破壞過量的丙烯醯氯。將反應混合物用DCM萃取，將有機相乾燥（相分離器），在減壓下濃縮並將粗殘餘物藉由正相層析法（洗脫液：在30 min之內DCM/MeOH 100/0至90/10）純化以給出標題化合物。藉由手性SFC（C-SFC-2：流動相：CO₂/IPA: 65/35）分離異構物以給出作為第二洗脫的異構物的標題化合物實例62a（白色粉末）：¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.15 (s, 1H), 8.35 (t, 1H), 7.63 (d, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.31 (d, 2H), 6.37-6.30 (m, 1H), 6.15-6.09 (m, 1H), 5.71-5.67 (m, 1H), 4.98-4.88 (m, 1H), 4.40 (s, 1H), 4.34 (s, 1H), 4.11 (s, 1H), 4.04 (s, 1H), 3.35-3.32 (m, 4H), 3.22 (s, 3H), 2.94-2.78 (m, 4H), 2.04 (s, 3H)；UPLC-MS-10：R_t = 0.88 min；MS m/z [M+H]⁺ 573.3/575.3；C-SFC-3：（流動相：CO₂/IPA: 65/35）：R_t = 2.14 min。獲得作為第一洗脫峰的另一異構物實例62b：C-SFC-3：（流動相：CO₂/IPA: 65/35）：R_t = 1.28 min。

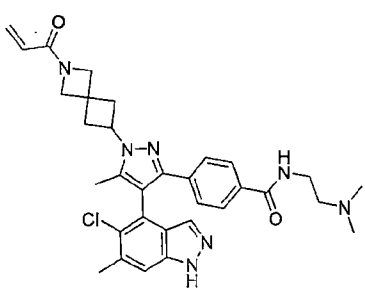
【0576】 方法-3a：與方法-3相似，不同之處在於步驟2中使用NaOH 2N代替LiOH 2N。

【0577】 下表3中的以下實例63至65係使用與方法-3類似的方法，採用適當的可商購頻哪醇（步驟1）和胺試劑（步驟3）製備的。

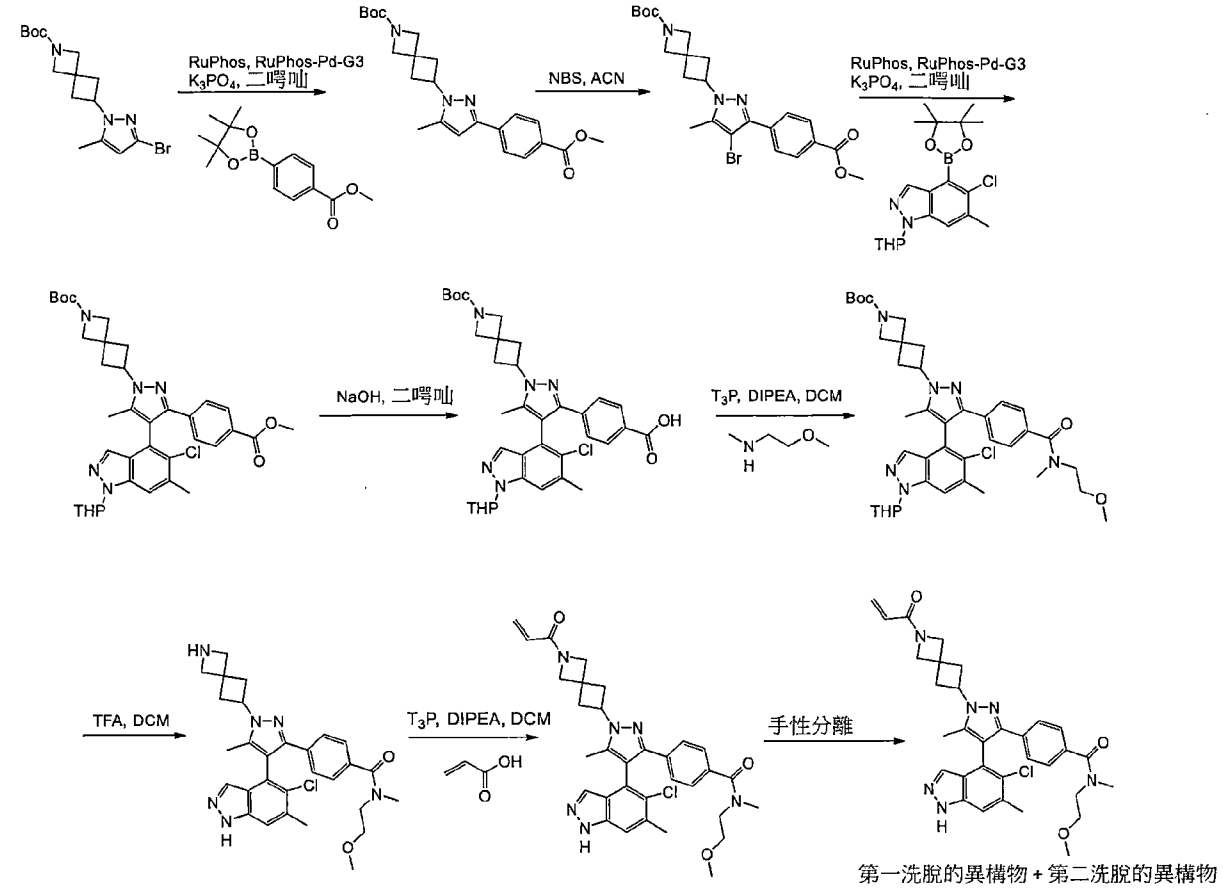
[表3]

實例	結構	使用的方法、中間體（在步驟1和3中）和手性分離	表徵數據
----	----	-------------------------	------

		條件及洗脫順序	
63a/63b	 4-(1-(2-丙烯鹽-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基)-4-(5-氯-6-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)-2-氟-N-(2-甲氧基乙基)苯甲醯胺	使用方法-3用甲基2-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯甲酸酯（步驟1）和C-SFC-2（流動相：CO ₂ /IPA 69/31）： 實例63a = 第二洗脫的異構物，實例63b = 第一洗脫的異構物	實例63a： ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.20 (s, 1H), 8.17 (m, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.42 (t, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.37 - 6.29 (m, 1H), 6.15 - 6.09 (m, 1H), 5.71 - 5.67 (m, 1H), 4.99 - 4.89 (m, 1H), 4.40 (s, 1H), 4.34 (s, 1H), 4.11 (s, 1H), 4.04 (s, 1H), 3.43 - 3.31 (m, 4H), 3.24 (s, 3H), 2.94 - 2.78 (m, 4H), 2.03 (s, 3H)； UPLC-MS-10：R _t = 0.91 min；MS m/z [M+H] ⁺ ：591.2/593.2；C-SFC-3（流動相：CO ₂ /IPA 69/31）：R _t = 2.20 min， 實例63b：C-SFC-3（流動相：CO ₂ /IPA 69/31）：R _t = 1.74 min。
64a/64b	 5-(1-(2-丙烯鹽-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基)-4-(5-氯-6-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)-N-(2-甲氧基乙基)吡啶甲醯胺	使用方法-3a用甲基 5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)吡啶甲酸酯（步驟1）和C-SFC-2（流動相：CO ₂ /IPA 72/28）：實例64a = 第二洗脫的異構物，實例64b = 第一洗脫的異構	實例64a： ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.22 (s, 1H), 8.61 - 8.57 (m, 1H), 8.22 (dd, 1H), 8.03 - 7.92 (m, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.38 - 6.30 (m, 1H), 6.15 - 6.09 (m, 1H), 5.71 - 5.67 (m, 1H), 5.02 - 4.93 (m, 1H), 4.40 (s, 1H), 4.34 (s, 1H), 4.12 (s, 1H), 4.06 (s, 1H), 3.43 - 3.36 (m, 4H), 3.23 (s,

		物	3H), 2.95 - 2.80 (m, 4H), 2.07 (s, 3H) ; UPLC-MS-10 : Rt = 0.90 min ; MS m/z [M+H] ⁺ : 574.2/576.1 ; C-SFC-3 (流動相 : CO ₂ /IPA 70/30) : Rt = 2.90 min , 實例64b : C-SFC-3 (流動相 : CO ₂ /IPA 70/30) : Rt = 2.32 min 。
65a/65b	 4-(1-(2-丙烯醯-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基)-4-(5-氯-6-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)-N-(2-(二甲基胺基)乙基)苯甲醯胺	使用方法-3用甲基4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯甲酸酯 (步驟1) 和N1,N1-二甲基乙烷-1,2-二胺和C-SFC-1 (流動相 : CO ₂ /[IPA + 0.1% NEt ₃] 70/30) ; 實例65a = 第一洗脫的異構物 , 實例65b = 第二洗脫的異構物	實例65a : ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.17 (s, 1H), 8.28 (br s, 1H), 7.65 - 7.61 (m, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.37 - 7.30 (m, 2H), 6.38 - 6.30 (m, 1H), 6.15 - 6.09 (m, 1H), 5.71 - 5.67 (m, 1H), 4.98 - 4.88 (m, 1H), 4.40 (s, 1H), 4.34 (s, 1H), 4.11 (s, 1H), 4.04 (s, 1H), 2.94 - 2.78 (m, 4H), 2.46 (s, 3H), 2.24 (br s, 6H), 2.03 (s, 3H) ; UPLC-MS-10 : Rt = 0.79 min ; MS m/z [M+H] ⁺ : 586.3/588.3 ; C-SFC-3 (流動相 : CO ₂ /[IPA + 0.1% NEt ₃] 70/30) : Rt = 2.48 min , 實例65b : C-SFC-3 (流動相 : CO ₂ /[IPA + 0.1% NEt ₃] 70/30) : Rt = 3.69 min 。

方法-4：合成方案



【0578】 實例66a/66b：4-(1-(2-丙烯鹽-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基)-4-(5-氯-6-甲基-1H-吡啶-4-基)-5-甲基-1H-吡啶-3-基)-N-(2-甲氧基乙基)-N-甲基苯甲醯胺

【0579】 步驟1：三級丁基 6-(3-(4-(甲氧基羰基)苯基)-5-甲基-1H-吡啶-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸酯

【0580】 將三級丁基 6-(3-溴-5-甲基-1H-吡啶-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸酯（中間體 C3，1.51 g，4.24 mmol）、甲基 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯甲酸酯（1.33 g，5.09 mmol）、RuPhos（0.198 g，0.42 mmol）、RuPhos-Pd-G3（0.355 g，0.42 mmol）和磷酸鉀（2N，6.36 mL，12.7 mmol）在二噁啉（20 mL）中的溶液在80°C下攪拌15 min。冷卻至RT後，將反應混合物添加至飽和水性NaHCO₃，用EtOAc萃取並將有機相用鹽水洗滌，乾燥（Na₂SO₄），

過濾並在減壓下濃縮。將粗殘餘物藉由正相層析法（洗脫液：在30 min之內c-己烷/EtOAc 100/0至70/30）純化以給出標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.99 (d, 2H), 7.91 (d, 2H), 6.60 (s, 1H), 4.80 -4.72 (m, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.90 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.75 - 2.65 (m, 4H), 2.27 (s, 3H), 1.39 (s, 9H) ; UPLC-MS-6 : Rt = 1.23 min ; MS m/z [M+H]⁺ : 412.3.

【0581】 步驟2：三級丁基 6-(4-溴-3-(4-(甲氧基羰基)苯基)-5-甲基-1H-吡啶-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸酯

【0582】 向三級丁基 6-(3-(4-(甲氧基羰基)苯基)-5-甲基-1H-吡啶-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸酯（步驟1，1.76 g，4.15 mmol）在CH₃CN（45 mL）中的溶液中添加NBS（0.724 g，4.07 mmol）並將反應混合物在RT下攪拌0.5 h。將反應混合物在減壓下濃縮並將粗殘餘物藉由正相層析法（洗脫液：在30 min之內c-己烷/EtOAc 100/0至70/30）純化以獲得標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.06 (d, 2H), 8.00 (d, 2H), 4.91 - 4.83 (m, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.89 (s, 5H), 2.74 - 2.65 (m, 4H), 2.29 (s, 3H), 1.39 (s, 9H) ; UPLC-MS-6 : Rt = 1.31 min ; MS m/z [M+H]⁺ : 490.1/492.1。

【0583】 步驟3：三級丁基 6-(4-(5-氯-6-甲基-1-(四氫-2H-嘧喃-2-基)-1H-吡啶-4-基)-3-(4-(甲氧基羰基)苯基)-5-甲基-1H-吡啶-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸酯

【0584】 將三級丁基 6-(4-溴-3-(4-(甲氧基羰基)苯基)-5-甲基-1H-吡啶-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸酯（步驟2，1.00 g，2.00 mmol）、5-氯-6-甲基-1-(四氫-2H-嘧喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1H-吡啶（中間體D1，0.98 g，2.60 mmol）、RuPhos（0.093 g，0.20 mmol）、RuPhos-Pd-G3（0.167 g，0.20 mmol）和磷酸鉀（2N，3.00 mL，6.00 mmol）在二噁呋（10 mL）中的溶液在80°C下攪拌15 min。冷卻至RT後，將反應混合物添加至飽和水性NaHCO₃

中，用EtOAc萃取並將有機相用鹽水洗滌，乾燥 (Na_2SO_4) 過濾並在減壓下濃縮。將粗殘餘物溶解於THF (20 mL)，添加SiliaMetS®硫醇 (0.60 mmol, 0.84 g) 並將混合物在旋轉蒸發儀上在50°C下渦旋0.5 h。將混合物過濾，用MeOH洗滌並將濾液在減壓下濃縮以給出粗產物，其藉由正相層析法 (洗脫液：在30 min之內 c-己烷/EtOAc 100/0 至 60/40) 純化以給出呈無色泡沫的標題化合物。UPLC-MS-6 : $R_t = 1.31$ min ; MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: 660.2/662.2。

【0585】 步驟4：4-(1-(2-(三級-丁氧基羰基)-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基)-4-(5-氯-6-甲基-1-(四氫-2H-呋喃-2-基)-1H-吡啶-4-基)-5-甲基-1H-吡啶-3-基)苯甲酸

【0586】 將三級丁基 6-(4-(5-氯-6-甲基-1-(四氫-2H-呋喃-2-基)-1H-吡啶-4-基)-3-(4-(甲氧基羰基)苯基)-5-甲基-1H-吡啶-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸酯 (步驟3, 1.42 g, 1.99 mmol) 和NaOH (2N, 1.00 mL, 2.00 mmol) 在二噁啉 (10 mL) 中溶液在60°C下攪拌15 min。添加更多的NaOH (2N, 1.00 mL, 2.00 mmol) 並將反應混合物在RT下攪拌過夜，然後將反應混合物溫熱至60°C持續3 h。將反應混合物凍乾，且粗產物不經進一步純化用於下一步驟。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.78 (br s, 1H), 7.64 - 7.60 (m, 2H), 7.47 (s, 0.5H), 7.45 (s, 0.5H), 7.16 - 7.13 (m, 2H), 5.85 - 5.80 (m, 1H), 4.91 - 4.83 (m, 1H), 4.02 (br s, 2H), 3.95 - 3.87 (m, 3H), 3.79 - 3.72 (m, 1H), 2.91 - 2.68 (m, 4H), 2.39 - 2.32 (m, 1H), 2.01 - 1.94 (m, 5H), 1.74 - 1.70 (m, 1H), 1.61 - 1.56 (m, 2H), 1.40 (s, 9H) ; UPLC-MS-6 : $R_t = 1.23$ min ; MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: 646.2/648.2。

【0587】 步驟5：三級丁基 6-(4-(5-氯-6-甲基-1-(四氫-2H-呋喃-2-基)-1H-吡啶-4-基)-3-(4-((2-甲氧基乙基)(甲基)胺基甲醯基)苯基)-5-甲基-1H-吡啶-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸酯

【0588】 向4-(1-(2-(三級-丁氧基羰基)-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基)-4-(5-氯-6-甲基-1-(四氫-2H-呋喃-2-基)-1H-吡啶-4-基)-5-甲基-1H-吡啶-3-基)苯甲酸 (步驟4，

250 mg, 0.31 mmol) 和 2-甲氧基-N-甲基乙-1-胺 (0.067 mL, 0.61 mmol) 在 CH_2Cl_2 (3 mL) 中的溶液中添加丙基膦酸酐 (在 EtOAc 中 50%, 0.27 mL, 0.46 mmol)。然後添加 DIPEA (0.27 mL, 1.53 mmol) 並將混合物在 RT 下攪拌 5 h。將反應混合物在減壓下濃縮並將粗殘餘物藉由正相層析法 (洗脫液: 在 30 min 之內 c-己烷/EtOAc 100/0 至 0/100) 純化以給出標題化合物。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.79 (s, 1H), 7.51 (s, 0.5H), 7.49 (s, 0.5H), 7.30 - 7.27 (m, 2H), 7.20 - 7.17 (m, 2H), 5.86 - 5.81 (m, 1H), 4.92 - 4.85 (m, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.94 - 3.87 (m, 3H), 3.79 - 3.72 (m, 1H), 3.58 - 3.24 (m, 6H), 3.09 (br s, 1H), 2.93 - 2.74 (m, 7H), 2.03 - 1.96 (m, 5H), 1.73 (m, 1H), 1.62 - 1.55 (m, 2H), 1.40 (s, 9H); UPLC-MS-11: $R_t = 1.24$ min; MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: 717.5/719.5。

【0589】 步驟6: 4-(4-(5-氯-6-甲基-1H-吡啶-4-基)-5-甲基-1-(2-氮雜螺[3.3]庚-6-基)-1H-吡啶-3-基)-N-(2-甲氧基乙基)-N-甲基苯甲醯胺

【0590】 向三級丁基 6-(4-(5-氯-6-甲基-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡啶-4-基)-3-(4-((2-甲氧基乙基)(甲基)胺基甲醯基)苯基)-5-甲基-1H-吡啶-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸酯 (步驟5, 168 mg, 0.23 mmol) 在 CH_2Cl_2 (2 mL) 中的溶液中添加 TFA (0.52 mL, 6.82 mmol) 並將反應混合物在 RT 下攪拌 4 h。將反應混合物在減壓下濃縮, 並將殘餘物溶解於二噁呋喃中並凍乾以給出呈三氟乙酸鹽的標題化合物, 其不經進一步純化用於下一反應。UPLC-MS-6: $R_t = 0.73$; MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: 533.3/535.3。

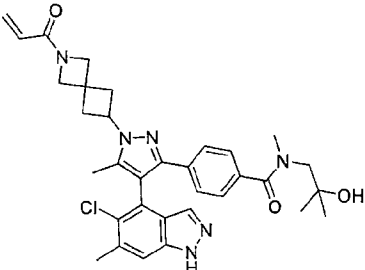
【0591】 步驟7: 4-(1-(2-丙烯醯-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基)-4-(5-氯-6-甲基-1H-吡啶-4-基)-5-甲基-1H-吡啶-3-基)-N-(2-甲氧基乙基)-N-甲基苯甲醯胺

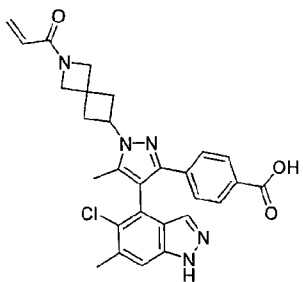
【0592】 向 4-(4-(5-氯-6-甲基-1H-吡啶-4-基)-5-甲基-1-(2-氮雜螺[3.3]庚-6-基)-1H-吡啶-3-基)-N-(2-甲氧基乙基)-N-甲基苯甲醯胺 (0.23 mmol) 和丙烯酸 (0.016 mL, 0.23 mmol) 在 CH_2Cl_2 (3 mL) 中的溶液中添加丙基膦酸酐 (在 EtOAc

中50%，0.20 mL，0.34 mmol）。然後添加DIPEA（0.198 ml，1.13 mmol）並將反應混合物在RT下攪拌1.25 h。將反應物藉由添加MeOH淬滅，將反應混合物在減壓下濃縮並將粗殘餘物藉由正相層析法（洗脫液：在30 min內DCM/MeOH 100/0至80/20）純化以給出標題化合物。藉由手性SFC（C-HPLC-11：流動相：正庚烷/IPA + 0.1% NEt₃: 55/45）分離異構物以給出作為第二洗脫峰的標題化合物實例66a：¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.15 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.30 (d, 2H), 7.18 (d, 2H), 6.37 - 6.30 (m, 1H), 6.15 - 6.09 (m, 1H), 5.71 - 5.67 (m, 1H), 4.98 - 4.88 (m, 1H), 4.40 (s, 1H), 4.33 (s, 1H), 4.11 (s, 1H), 4.04 (s, 1H), 3.55 - 3.46 (m, 5H), 3.09 (br s, 2H), 2.91 - 2.81 (m, 6H), 2.03 (s, 3H)；UPLC-MS-3：R_t = 0.89 min；MS m/z [M+H]⁺：587.3/589.3；C-HPLC-13（流動相：正庚烷/[IPA + 0.1% DEA]: 55/45）：R_t = 10.39 min。獲得作為第一洗脫峰的另一異構物實例66b：C-HPLC-13（流動相：正庚烷/[IPA + 0.1% DEA]: 55/45）：R_t = 6.83 min。

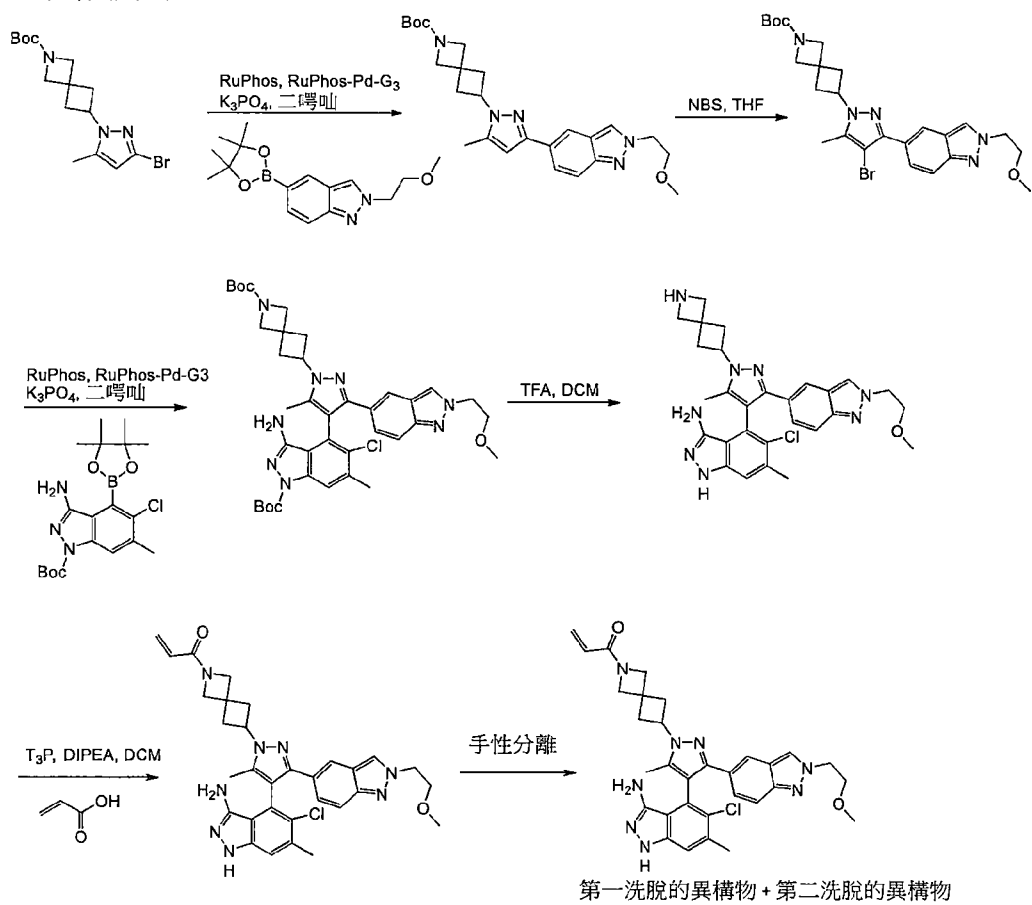
【0593】 下表4中的以下實施方式67至68藉由與方法4類似的方法，採用適當的可商購胺（步驟5）或用酸加工。

[表4]

實例	結構	使用的方法、中間體（步驟5中）和手性分離條件及洗脫順序	表徵數據
67a/67b	 4-(1-(2-丙烯基)-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基)-4-(5-氯-6-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-甲基-1H-吡唑-3-	使用方法-4用2-甲基-1-(甲基胺基)丙-2-醇和C-HPLC-14（流動相：正庚烷/[EtOH + 0.1% NEt ₃] 60/40）：實例67a = 第一洗脫的異構物，實例67b = 第二	實例67a： ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.14 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.31 (d, 2H), 7.21 (d, 2H), 6.37 - 6.30 (m, 1H), 6.15 - 6.09 (m, 1H), 5.71 - 5.66 (m, 1H), 4.98 - 4.88 (m, 1H), 4.53 (s, 1H), 4.40 (s, 1H), 4.33 (s, 1H), 4.11 (s, 1H), 4.04

	基)-N-(2-羥基-2-甲基丙基)-N-甲基苯甲醯胺	洗脫的異構物	(s, 1H), 3.40 (s, 2H), 3.16 - 2.79 (m, 7H), 2.03 (s, 3H), 1.11 (s, 6H) ; UPLC-MS-3 : Rt = 0.88 min ; MS m/z [M+H] ⁺ : 601.3/603.3 ; C-HPLC-15 (流動相 : 正庚烷/[EtOH + 0.1% DEA] 60/40) : Rt = 5.48 min , 實例67b : C-HPLC-15 (流動相 : 正庚烷/[EtOH + 0.1% DEA] 60/40) : Rt = 7.51 min 。
68a/68b	 4-(1-(2-丙烯醯-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基)-4-(5-氯-6-甲基-1H-吡啶-4-基)-5-甲基-1H-吡啶-3-基)苯甲酸	使用方法-4和 C-HPLC-14 (流動相 : 正庚烷/[EtOH + 0.05% TFA] 60/40) : 實例68a = 第一洗脫的異構物 , 實例68b = 第二洗脫的異構物	實例68a : ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.17 (s, 1H), 7.73 (d, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.32 (d, 2H), 6.38 - 6.30 (m, 1H), 6.15 - 6.09 (m, 1H), 5.71 - 5.67 (m, 1H), 4.98 - 4.88 (m, 1H), 4.40 (s, 1H), 4.33 (s, 1H), 4.11 (s, 1H), 4.04 (s, 1H), 2.93 - 2.80 (m, 4H), 2.03 (s, 3H) ; UPLC-MS-3 : Rt = 0.90 min ; MS m/z [M+H] ⁺ : 516.1/518.1 ; C-HPLC-16 (流動相 : 正庚烷/EtOH/TFA 85/15/0.05) : Rt = 32.79 min , 實例68b : C-HPLC-16 (流動相 : 正庚烷/EtOH/TFA 85/15/0.05) : Rt = 37.65 min 。

方法-5：合成方案



【0594】 實例69a/69b：1-(6-(4-(3-胺基-5-氯-6-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-(2-(2-甲氧基乙基)-2H-吡唑-5-基)-5-甲基-1H-吡唑-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮

【0595】 步驟1：三級丁基 6-(3-(2-(2-甲氧基乙基)-2H-吡唑-5-基)-5-甲基-1H-吡唑-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸酯

【0596】 將三級丁基 6-(3-溴-5-甲基-1H-吡唑-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸酯(中間體C3, 1.65 g, 4.63 mmol)、2-(2-甲氧基乙基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-2H-吡唑(中間體B22, 2.09 g, 6.95 mmol)、RuPhos (0.22 g, 0.46 mmol)、RuPhos-Pd-G3 (0.39 g, 0.46 mmol) 和磷酸鉀 (2N, 6.95 mL, 13.9 mmol) 在二噁咄 (22 mL) 中的溶液在80°C下攪拌15 min。冷卻至RT後，將反應混合物用EtOAc萃取，將有機相用鹽水洗滌，乾燥 (Na₂SO₄)，過濾並在

減壓下濃縮。將粗殘餘物藉由正相層析法（洗脫液：c-己烷/EtOAc 100/0至50/50 30 min之內）純化以給出標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.35 (s, 1H), 8.01 (t, 1H), 7.74 (dd, 1H), 7.60 (d, 1H), 6.46 (s, 1H), 4.76 - 4.68 (m, 1H), 4.57 (t, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.91 (s, 2H), 3.83 (t, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.76 - 2.63 (m, 4H), 2.25 (s, 3H), 1.39 (s, 9H) ; UPLC-MS-3 : Rt = 1.07 min ; MS m/z [M+H]⁺ : 452.3.

【0597】 步驟2：三級丁基 6-(4-溴-3-(2-(2-甲氧基乙基)-2H-呋唑-5-基)-5-甲基-1H-吡唑-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸酯

【0598】 向三級丁基 6-(3-(2-(2-甲氧基乙基)-2H-呋唑-5-基)-5-甲基-1H-吡唑-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸酯（步驟1，2.02 g，4.20 mmol）在THF（30 mL）中的溶液中添加NBS（0.73 g，4.12 mmol）並將反應混合物在RT下攪拌40 min。添加更多的NBS（75 mg，0.42 mmol）並將混合物在RT下再攪拌10 min。將反應混合物在減壓下濃縮並將粗殘餘物藉由正相層析法（洗脫液：在30 min之內c-己烷/EtOAc 100/0至20/80）純化以給出標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.44 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.71 - 7.65 (m, 2H), 4.87 - 4.79 (m, 1H), 4.59 (t, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.89 (s, 2H), 3.84 (t, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.75 - 2.64 (m, 4H), 2.28 (s, 3H), 1.38 (s, 9H) ; UPLC-MS-3 : Rt = 1.14 min ; MS m/z [M+H]⁺ : 530.2/532.2。

【0599】 步驟3：三級丁基 3-胺基-4-(1-(2-(三級-丁氧基羰基)-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基)-3-(2-(2-甲氧基乙基)-2H-呋唑-5-基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-氯-6-甲基-1H-呋唑-1-甲酸酯

【0600】 將三級丁基 6-(4-溴-3-(2-(2-甲氧基乙基)-2H-呋唑-5-基)-5-甲基-1H-吡唑-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸酯（步驟2，0.77 g，1.46 mmol）、三級丁基 3-胺基-5-氯-6-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1H-呋唑-1-甲酸酯（中間體D6，074 g，1.82 mmol）、RuPhos（0.085 g，0.18 mmol）、RuPhos-Pd-G3（0.152 g，0.18 mmol）和磷酸鉀（2N，2.73 mL，5.46 mmol）在

二噁呋（10 mL）中的溶液在80°C下攪拌2.25 h。將反應混合物用EtOAc萃取，將有機相用飽和水性NaHCO₃和鹽水洗滌，乾燥（Na₂SO₄），過濾並在減壓下濃縮。將粗殘餘物溶解於THF（20 mL），添加SiliaMetS®硫醇（0.65 mmol）並將混合物在50°C下渦旋0.5 h。將混合物過濾，將樹脂用MeOH洗滌並將濾液在減壓下濃縮。將粗殘餘物藉由正相層析法（洗脫液：在30 min之內c-己烷/EtOAc 100/0至0/100）純化以給出標題化合物。UPLC-MS-5：Rt = 1.37 min；MS m/z [M+H]⁺：731.5/733.4。

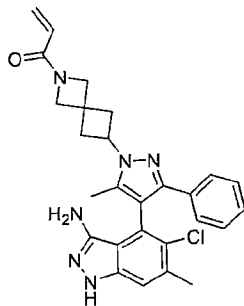
【0601】 步驟4：5-氯-4-(3-(2-(2-甲氧基乙基)-2H-呋唑-5-基)-5-甲基-1-(2-氮雜螺[3.3]庚-6-基)-1H-吡唑-4-基)-6-甲基-1H-呋唑-3-胺

【0602】 向三級丁基 3-胺基-4-(1-(2-(三級-丁氧基羰基)-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基)-3-(2-(2-甲氧基乙基)-2H-呋唑-5-基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-氯-6-甲基-1H-呋唑-1-甲酸酯（步驟1，181 mg，0.25 mmol）在DCM（2 mL）中的溶液中添加TFA（0.38 mL，4.95 mmol）並將反應混合物在RT下攪拌2 h。將反應混合物在減壓下濃縮並在高真空下乾燥過夜以給出呈三氟乙酸鹽的標題化合物，將其不經純化用於下一步驟。UPLC-MS-5：Rt = 0.58 min；MS m/z [M+H]⁺：531.3/533.3。

【0603】 步驟5：1-(6-(4-(3-胺基-5-氯-6-甲基-1H-呋唑-4-基)-3-(2-(2-甲氧基乙基)-2H-呋唑-5-基)-5-甲基-1H-吡唑-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮

【0604】 向丙烯酸（0.022 mL，0.32 mmol）和丙基膦酸酐（在EtOAc中50%，0.19 mL，0.32 mmol）在CH₂Cl₂（1.5 mL）中的溶液中添加DIPEA（0.21 mL，1.22 mmol）。然後，逐滴添加該溶液至5-氯-4-(3-(2-(2-甲氧基乙基)-2H-呋唑-5-基)-5-甲基-1-(2-氮雜螺[3.3]庚-6-基)-1H-吡唑-4-基)-6-甲基-1H-呋唑-3-胺 三氟乙酸鹽（0.24 mmol）在CH₂Cl₂（2 mL）中的溶液中。將反應混合物在RT下攪拌2.5 h。將RM用氫氧化鋰（2N，0.61 mL，1.22 mmol）攪拌30 min淬滅，用DCM稀

釋，用飽和水性NaHCO₃洗滌，將有機相乾燥（相分離器）並在減壓下濃縮。將粗殘餘物藉由正相層析法（洗脫液：在30 min之內DCM/MeOH 100/0至90/10）純化以給出標題化合物。藉由手性SFC（C-SFC-5：流動相：CO₂/[MeOH + 0.1% NEt₃]: 60/40）分離異構物以給出作為第一洗脫峰的標題化合物實例69a：¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.60 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.44 - 7.43 (m, 3H), 7.28 (d, 1H), 6.36-6.28 (m, 1H), 6.13 - 6.08 (m, 1H), 5.70 -5.66 (m, 1H), 4.96 - 4.86 (m, 1H), 4.47 (t, 2H), 4.38 (s, 1H), 4.32 (s, 1H), 4.10 - 4.08 (m, 3H), 4.03 (s, 1H), 3.76 (t, 2H), 3.19 (s, 3H), 2.94 - 2.77 (m, 4H), 2.44 (s, 3H), 1.99 (s, 3H)；UPLC-MS-5：Rt = 0.83 min；MS m/z [M+H]⁺：585.4/587.4；C-SFC-6：（流動相：CO₂/[MeOH + 0.1% NH₃]: 60/40）：Rt = 2.64 min。獲得作為第二洗脫峰的另一異構物實例69b：C-SFC-6：（流動相：CO₂/[MeOH + 0.1% NH₃]: 60/40）：Rt = 3.50 min。

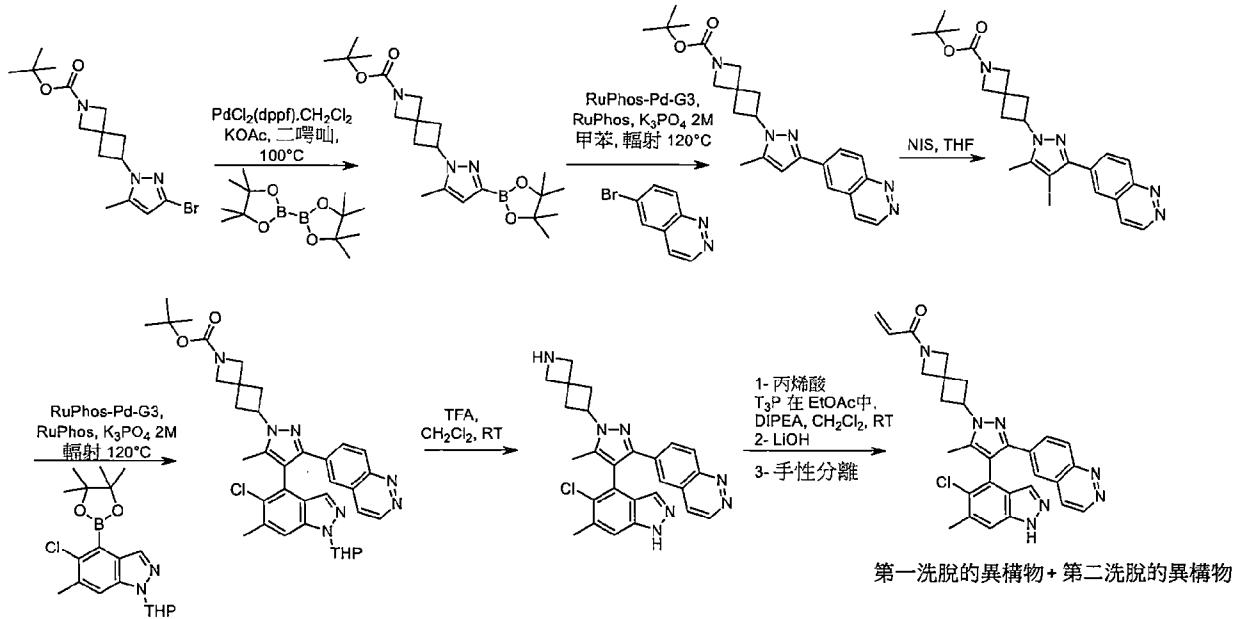


【0605】 實例70a/70b：1-(6-(4-(3-胺基-5-氯-6-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-甲基-3-苯基-1H-吡唑-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮

【0606】 使用與方法-5相似的方法從苯基硼酸代替步驟1中的2-(2-甲氧基乙基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-2H-吡唑開始製備標題實例。藉由手性SFC（C-SFC-5：流動相：CO₂/IPA: 50/50）分離異構物以給出作為第一洗脫峰的標題化合物實例70a：¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.61 (s, 1H), 7.35 - 7.32 (m, 2H), 7.27 (d, 1H), 7.21 - 7.14 (m, 3H), 6.36 - 6.28 (m, 1H), 6.13 - 6.07 (m, 1H), 5.70 - 5.65 (m, 1H), 4.96 - 4.86 (m, 1H), 4.38 (s, 1H), 4.31 (s, 1H), 4.08 (s, 1H), 4.02 (s, 1H), 2.92 - 2.76 (m, 4H), 2.43 (s, 3H), 1.98 (s, 3H)；UPLC-MS-9：Rt =

0.98 min ; MS m/z [M+H]⁺ : 487.3/489.3 ; C-SFC-6 : (流動相 : CO₂/IPA: 50/50) :
Rt = 1.80 min 。獲得作為第二洗脫峰的另一異構物實例70b : C-SFC-6 : (流動相 :
CO₂/IPA: 50/50) : Rt = 2.55 min 。

方法-6 : 合成方案



【0607】 實例71a/71b : 1-(6-(4-(5-氯-6-甲基-1H-吡啶-4-基)-3-(吡啶-6-基)-5-甲基-1H-吡啶-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮或

1-{6-[4-(5-氯-6-甲基-1H-吡啶-4-基)-3-(吡啶-6-基)-5-甲基-1H-吡啶-1-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基}丙-2-烯-1-酮

【0608】 步驟1 : 三級丁基 6-(5-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1H-吡啶-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸酯, (1-(2-(三級-丁氧基羰基)-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基)-5-甲基-1H-吡啶-3-基)硼酸

【0609】 在ace管中，將三級丁基 6-(3-溴-5-甲基-1H-吡啶-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸酯 (中間體C3, 5 g, 14.0 mmol) , 雙-(頻哪醇)-二硼 (5.35 g, 21.0 mmol) 、 PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂加合物 (1.15 g, 1.40 mmol) 和乙酸鉀 (3.44 g, 35.1 mmol) 在1,4-二噁啉 (62.4 mL) 中的溶液在100°C下在氮氣氛下攪拌過夜。

將反應混合物倒入飽和水性NaHCO₃溶液，用EtOAc萃取（3x）並將合併的有機萃取物用鹽水洗滌，乾燥（Na₂SO₄），過濾並蒸發以給出呈深色固體的標題化合物，將其不經純化用於下一步驟。UPLC-MS-3：Rt = 0.91 min；MS m/z [M+H]⁺；322.1.

【0610】 步驟2：三級丁基 6-(3-(吡啶-6-基)-5-甲基-1H-吡唑-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸酯

【0611】 在微波小瓶中，將三級丁基 6-(5-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1H-吡唑-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸酯（步驟1，1.50 g，1.86 mmol）、6-溴吡啶（0.53 g，2.42 mmol）、RuPhos-Pd-G3（0.16 g，0.19 mmol）和RuPhos（0.087 g，0.19 mmol）溶解於甲苯（16.3 mL）中並添加磷酸鉀（2 M，2.79 mL，5.58 mmol）。將反應混合物置於氮氣氛下，並在120°C下在微波輻射下加熱1 h。將反應混合物倒入飽和水性NaHCO₃溶液，用EtOAc萃取（x3）並將合併的有機萃取物乾燥（相分離器）並濃縮。將粗殘餘物在THF（6 mL）中稀釋，添加SiliaMetS®硫醇（0.8 mmol）並將混合物在40°C下渦旋1 h。將混合物過濾，將濾液濃縮並將粗殘餘物藉由正相層析法（洗脫液：MeOH在CH₂Cl₂中從0至10%）純化，將純化的級分藉由正相層析法（洗脫液：EtOAc在c-己烷中從0至100%）再次純化以給出呈褐色泡沫的標題化合物。UPLC-MS-3：Rt = 1.04 min；MS m/z [M+H]⁺；406.3.

【0612】 步驟3：三級丁基 6-(3-(吡啶-6-基)-4-碘-5-甲基-1H-吡唑-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸酯

【0613】 向三級丁基 6-(3-(吡啶-6-基)-5-甲基-1H-吡唑-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸酯（步驟2，672 mg，1.66 mmol）在THF（17.4 mL）中的冰冷的溶液中添加NIS（1.49 g，6.63 mmol）並將反應混合物在氮氣下攪拌，同時允許緩慢達到RT。19 h後，添加NIS（746 mg，3.31 mmol）並將反應混合物再次

攪拌50 h。再次添加NIS (373 mg, 1.66 mmol) 並將反應混合物進一步攪拌20 h。將反應混合物倒入10% Na₂S₂O₃溶液中，用CH₂Cl₂萃取 (x2) 並將合併的有機萃取物用飽和NaHCO₃水溶液洗滌，乾燥 (相分離器) 並濃縮。將粗殘餘物藉由正相快速層析法 (洗脫液: MeOH在CH₂Cl₂中從0至5%) 純化以給出呈褐色泡沫的標題化合物。UPLC-MS-3: Rt = 1.12 min; MS m/z [M+H]⁺; 532.2.

【0614】 步驟4: 三級丁基 6-(4-(5-氯-6-甲基-1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-呋唑-4-基)-3-(吡啶-6-基)-5-甲基-1H-吡唑-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸酯

【0615】 在氮氣氛下，在Ace管中放入在二噁呋 (15 mL) 中的三級丁基 6-(3-(吡啶-6-基)-4-碘-5-甲基-1H-吡唑-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸酯 (步驟3, 910 mg, 1.71 mmol)、5-氯-6-甲基-1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1H-呋唑 (中間體D1, 774 mg, 2.05 mmol)、RuPhos (80 mg, 0.17 mmol)、RuPhos-Pd-G3 (143 mg, 0.17 mmol)。添加K₃PO₄ (1.5 M, 3.42 mL, 5.14 mmol) 並將反應混合物在80°C下加熱2 h。將反應混合物倒入飽和水性NaHCO₃溶液，用EtOAc萃取 (3x) 並將合併的有機萃取物乾燥 (相分離器) 並濃縮。將粗殘餘物在THF (15 mL) 中稀釋，添加SiliaMetS® 硫醇 (0.73 mmol) 並將混合物在40°C下渦旋1 h。將混合物過濾，將濾液濃縮並將粗殘餘物藉由正相層析法 (洗脫液: EtOAc在c-己烷中從0至100%) 純化以給出呈淡黃色泡沫的標題化合物。UPLC-MS-3: Rt = 1.19 min; MS m/z [M+H]⁺; 654.3/656.3。

【0616】 步驟5: 6-(4-(5-氯-6-甲基-1H-呋唑-4-基)-5-甲基-1-(2-氮雜螺[3.3]庚-6-基)-1H-吡唑-3-基)吡啶

【0617】 向三級丁基 6-(4-(5-氯-6-甲基-1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-呋唑-4-基)-3-(吡啶-6-基)-5-甲基-1H-吡唑-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸酯 (步驟4, 806 mg, 1.21 mmol) 在CH₂Cl₂ (9 mL) 的溶液中添加TFA (2.79 mL, 36.2 mmol) 並將反應混合物在RT下攪拌16 h。將反應混合物濃縮以給出呈三氟乙酸鹽的標

題化合物，將其不經純化用於下一步驟。UPLC-MS-3：Rt = 0.69 min；MS m/z [M+H]⁺；470.2/472.2。

【0618】 步驟6：1-(6-(4-(5-氯-6-甲基-1H-吡啶-4-基)-3-(噁唑-6-基)-5-甲基-1H-吡啶-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮

【0619】 將丙烯酸（0.11 mL，1.61 mmol）、丙基膦酸酐（50%在EtOAc中，0.95 mL，1.61 mmol）和DIPEA（2.81 mL，16.1 mmol）在CH₂Cl₂（15 mL）中的混合物在RT下攪拌15 min。將該溶液添加至6-(4-(5-氯-6-甲基-1H-吡啶-4-基)-5-甲基-1-(2-氮雜螺[3.3]庚-6-基)-1H-吡啶-3-基)噁啉三氟乙酸酯（步驟5，1.07 mmol）在CH₂Cl₂（7.5 mL）中溶液中並將反應混合物在RT下攪拌30 min。將反應混合物倒入飽和水性NaHCO₃溶液中，用CH₂Cl₂萃取（2x）並將合併的有機層乾燥（相分離器）並濃縮。將粗殘餘物藉由正相層析法（洗脫液：MeOH在CH₂Cl₂中從0至10%）純化以給出預期化合物和由丙烯醯胺加成到吡啶上產生的副產物的混合物。將混合物稀釋於THF（15 mL）中並添加LiOH（2 M，5.35 mL，10.7 mmol）。將溶液在RT下攪拌30 min並倒入飽和水性NaHCO₃溶液中，然後用EtOAc萃取（3x）並將合併的有機萃取物乾燥（相分離器）並濃縮。將殘餘物藉由正相層析法（洗脫液：MeOH在CH₂Cl₂中從0至10%）純化以給出標題化合物。藉由手性SFC（C-SFC-1；流動相：CO₂/[EtOH + 0.1% Et₃N]：75/25）分離異構物以給出作為第二洗脫峰的標題化合物實例71a：¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.1 (s, 1H), 9.23 (d, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.80 (d, 1H), 6.61 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.33 (m, 1H), 6.12 (m, 1H), 5.68 (m, 1H), 4.99 (m, 1H), 4.41 (s, 1H), 4.34 (s, 1H), 4.12 (s, 1H), 4.05 (s, 1H), 2.99-2.80 (m, 4H), 2.08 (s, 3H)；UPLC-MS-4：Rt = 3.88 min；MS m/z [M+H]⁺ 524.3/526.3；C-SFC-3（流動相：CO₂/[EtOH + 0.1% Et₃N]：70/30）：Rt = 2.29 min。獲得作為第一洗脫峰的另一異構物實例71b：C-SFC-3（流動相：CO₂/[EtOH + 0.1% Et₃N]：70/30）：Rt = 1.91 min。

【0620】 方法-6a：與方法-6相似，不同之處在於步驟2中使用二噁咄代替甲苯。

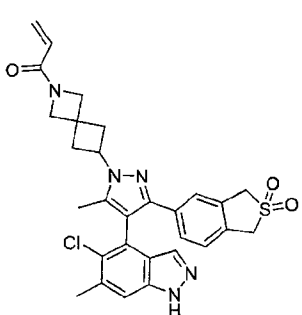
【0621】 方法-6b：與方法-6相似，不同之處在於步驟3中使用在乙腈中的NBS（1.1當量）代替在THF中的NIS以製備相應的4-溴-吡唑。

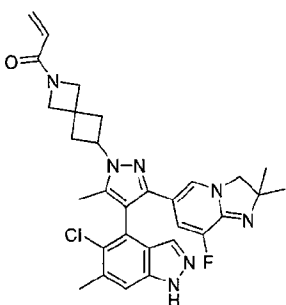
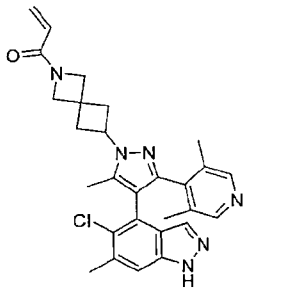
【0622】 方法-6c：與方法-6相似，不同之處在於使用在二噁咄中H₂SO₄如方法-1a步驟2中所述進行步驟5。

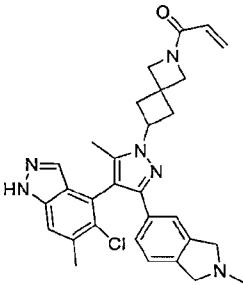
【0623】 方法-6d：與方法-6相似，不同之處在於使用NaHCO₃、丙烯醯氯、H₂O和THF如方法-1b步驟3中所述進行步驟6。

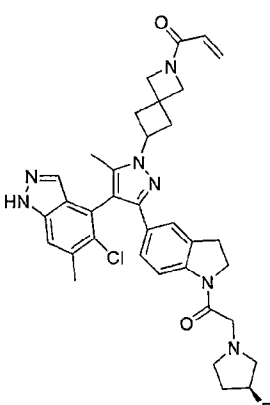
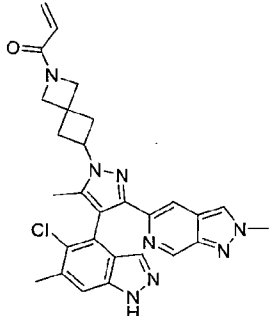
【0624】 下表5中的以下實例72至77係使用與方法-6類似的方法，由中間體合成部分中所述或可商購的中間體（步驟2中）製備的。

[表5]

實例	結構	使用的方法、中間體和手性分離條件及洗脫順序	表徵數據
72a/72b	 1-(6-(4-(5-氯-6-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-(2,2-二氧化-1,3-二氫苯并[c]噻吩-5-基)-5-甲基-1H-吡唑-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮	使用方法-6a、b、c、d由[351005-12-4]（步驟2）和C-HPLC-2（流動相：正庚烷/MTBE/MeOH/Et ₃ N 60：20：20：0.05）；實例72a = 第一洗脫的異構物，實例72b = 第二洗脫的異構物	實例72a： ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.15 (s, 1H), 7.55 (s, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.07 (m, 1H), 6.90 (m, 1H), 6.32 (m, 1H), 6.10 (m, 1H), 5.68 (m, 1H), 4.91 (m, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.39 (s, 1H), 4.37 (s, 2H), 4.31 (s, 1H), 4.11 (s, 1H), 4.01 (s, 1H), 2.74 - 2.93 (m, 4H), 2.48 (m, 3H), 2.01 (s, 3H)；UPLC-MS-6：R _t = 0.86 min，MS m/z [M+H] ⁺ ：562.1/564.1；C-HPLC-7（流動相：正庚烷/MTBE/MeOH/DEA 60：20：20：0.05）：R _t = 20.58 min，實例72b：

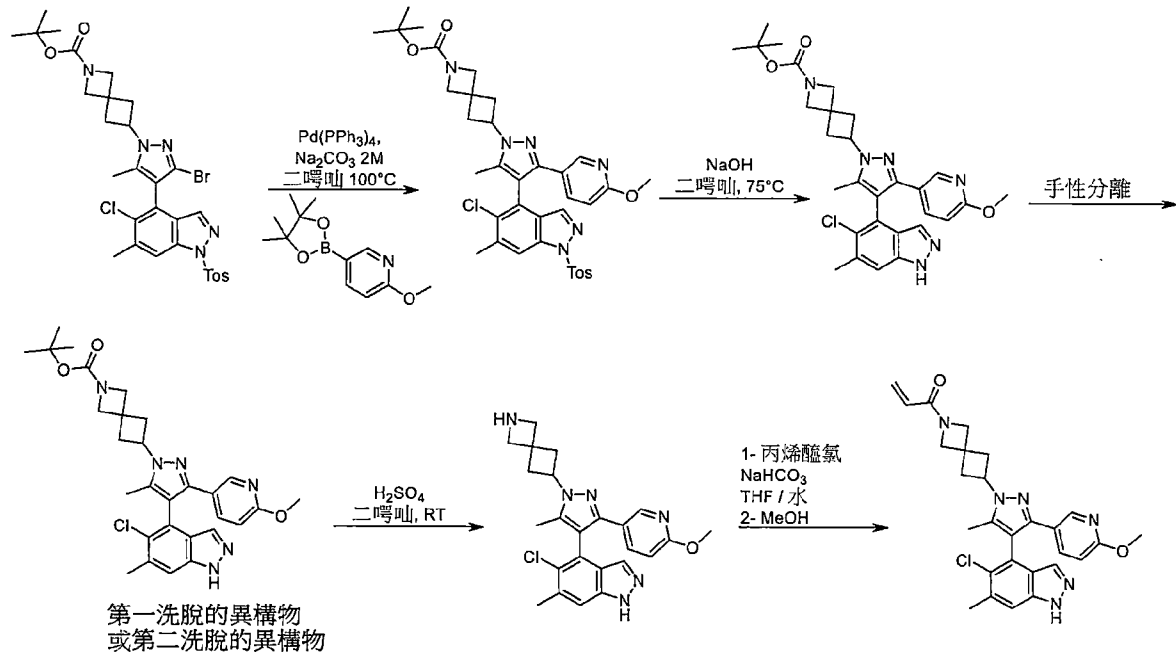
			C-HPLC-7 (流動相：正庚烷 /MTBE/MeOH/DEA 60 : 20 : 20 : 0.05) : Rt = 22.97 min 。
73a/73b	 1-(6-(4-(5-氯-6-甲基-1H-咪唑-4-基)-3-(8-氟-2,2-二甲基-2,3-二氫咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-甲基-1H-吡唑-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮	使用方法-6a、d由中間體A9 (步驟2) 和C-HPLC-1 (50 : 50 : 0.05正庚烷 /EtOH/Et ₃ N) : 實例73a = 第二洗脫的異構物，實例73b = 第一洗脫的異構物	實例73a : 1H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.19 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 6.98 (m, 1H), 6.50 (d, 1H), 6.31 (m, 1H), 6.10 (m, 1H), 5.68 (m, 1H), 4.84 (m, 1H), 4.37 (s, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.08 (s, 1H), 4.00 (s, 1H), 3.63 (m, 2H), 2.82 (m, 2H), 2.74 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.14 (m, 3H), 1.12 (m, 3H) ; UPLC-MS-7 : Rt = 0.69 min , MS m/z [M+H] ⁺ : 560.2/562.2 ; C-HPLC-4 (流動相：正庚烷 /EtOH/DEA: 50 : 50 : 0.05) : Rt = 9.20 min , 實例73b : C-HPLC-4 (流動相：正庚烷 /EtOH/DEA: 50 : 50 : 0.05) : Rt = 6.60 min 。
74a/74b	 1-(6-(4-(5-氯-6-甲基-1H-咪唑-4-基)-3-(3,5-二甲基吡啶-4-基)-5-甲基-1H-吡唑-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-	使用方法-6b、d由4-溴-3,5-二甲基吡啶 (步驟2) 和C-SFC-4 (流動相：CO ₂ /[IPA + 0.1% NEt ₃] 75/25) : 實例74a = 第二洗脫的異構物，實例74b = 第一洗脫的異構物	實例74a : 1H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.07 (s, 1H), 8.13 (s, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.36 - 6.27 (m, 1H), 6.14 - 6.07 (m, 1H), 5.70 - 5.65 (m, 1H), 5.01 - 4.91 (m, 1H), 4.39 (s, 1H), 4.28 (s, 1H), 4.10 (s, 1H), 3.98 (s, 1H), 2.85 - 2.77 (m, 4H), 2.41 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.99 - 1.96 (m, 6H) ; UPLC-MS-3 : Rt = 0.80

	基)丙-2-烯-1-酮		min , MS m/z [M+H] ⁺ : 501.2/503.2 ; C-SFC-3 (流動相 : CO ₂ /[IPA + 0.1% NEt ₃] 75/25) : Rt = 3.85 min , 實例74b : C-SFC-3 (流動相 : CO ₂ /[IPA + 0.1% NEt ₃] 75/25) : Rt = 3.43 min 。
75a/75b	 1-(6-(4-(5-氯-6-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-甲基-3-(2-甲基異吡啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮	使用方法-6a、b、d 由中間體A10和 C-HPLC-19 (流動相 : 庚烷/(1 : 1 EtOH/MeOH)/Et ₃ N 80 : 20 : 0.1) : 實例75a = 第二洗脫的異構物 , 實例75b = 第一洗脫的異構物	實例75a : ¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.10 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.92 (m, 1H), 6.86 (m, 1H), 6.32 (m, 1H), 6.11 (m, 1H), 5.68 (m, 1H), 4.89 (m, 1H), 4.38 (s, 1H), 4.31 (s, 1H), 4.10 (s, 1H), 4.02 (s, 1H), 3.61 - 3.72 (m, 4H), 2.72 - 2.94 (m, 4H), 2.41 (s, 3H), 2.00 (s, 3H) ; UPLC-MS-12 : Rt = 3.04 min , MS m/z [M+H] ⁺ : 527.2/529.2 ; C-HPLC-9 (流動相 : 庚烷/(1 : 1 EtOH/MeOH)/DEA 80 : 20 : 0.1) : Rt = 5.88 min , 實例75b : C-HPLC-9 (流動相 : 庚烷/(1 : 1 EtOH/MeOH)/DEA 80 : 20 : 0.1) : Rt = 3.52 min 。

76a/76b	 (S)-1-(6-(4-(5-氯-6-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-(1-(2-(3-氟吡咯啉-1-基)乙酯基)吡啶-5-基)-5-甲基-1H-吡唑-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮	使用方法-6a、b、d 由中間體A11和 C-SFC-2（流動相：CO₂/[IPA + 0.1%Et₃N] 60/40）：實例76a = 第二洗脫的異構物，實例76b = 第一洗脫的異構物	實例76a：¹H NMR (600 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 13.13 (s, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.27 (m, 1H), 6.83 (m, 1H), 6.32 (m, 1H), 6.11 (m, 1H), 5.68 (m, 1H), 5.18 (m, 1H), 4.88 (m, 1H), 4.39 (s, 1H), 4.31 (s, 1H), 4.10 (s, 1H), 4.05 (t, 2H), 4.02 (s, 1H), 3.42 (d, 1H), 3.37 (d, 1H), 2.94 - 3.09 (m, 2H), 2.82 - 2.93 (m, 4H), 2.72-2.82 (m, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.12 (m, 1H), 2.01 (s, 3H), 1.87 (m, 1H) ; UPLC-MS-13 : Rt = 3.20 min , MS m/z [M+H]⁺ : 642.2/644.1 ; C-SFC-3（流動相：CO₂/[IPA + 0.1%Et₃N] 60/40）：Rt = 2.23 min , 實例76b：C-SFC-3（流動相：CO₂/[IPA + 0.1%Et₃N] 60/40）：Rt = 1.39 min .
77	 1-(6-(4-(5-氯-6-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-甲基-3-(2-甲基-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮	使用方法-6a、b、d 和5-溴-2-甲基-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶（步驟2）和正相層析法（洗脫液：MeOH在CH₂Cl₂中從0至10% MeOH）。	實例77：¹H NMR (600 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 12.98 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.46 - 8.33 (m, 1H), 7.83 - 7.75 (m, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.39 - 7.35 (m, 1H), 6.39 - 6.28 (m, 1H), 6.18 - 6.08 (m, 1H), 5.69 (m, 1H), 4.92 (m, 1H), 4.41 (s, 1H), 4.33 (s, 1H), 4.19 (s, 3H), 4.12 (s, 1H), 4.04 (s, 1H), 2.99 - 2.86 (m, 2H), 2.86 - 2.76 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.05 (br. s, 3H) ; UPLC-MS-3 : Rt =

	庚-2-基)丙-2-烯-1-酮	0.76 min , MS m/z [M+H] ⁺ : 527.2/529.3 。
--	-----------------	---

方法-7：合成方案



【0625】 實例78a：1-(6-(4-(5-氯-6-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-5-甲基-1H-吡唑-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮

【0626】 步驟1：三級丁基 6-(4-(5-氯-6-甲基-1-甲苯磺醯基-1H-吡唑-4-基)-3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-5-甲基-1H-吡唑-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸酯

【0627】 向20 mL微波小瓶中在氬氣氛下添加在1,4-二噁咻（5 mL）中的三級丁基 6-(3-溴-4-(5-氯-6-甲基-1-甲苯磺醯基-1H-吡唑-4-基)-5-甲基-1H-吡唑-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸酯（中間體C6，350 mg，0.51 mmol）、2-甲氧基吡啶-5-硼酸頻哪醇酯（373 mg，1.54 mmol）和Na₂CO₃（2 M，0.80 mL，1.60 mmol），添加Pd(PPh₃)₄（59.3 mg，0.05 mmol）。將小瓶密封並且將反應混合物在100°C下加熱3.5 min。再次添加2-甲氧基吡啶-5-硼酸頻哪醇酯（181 mg，0.77 mmol）和Pd(PPh₃)₄（59.3 mg，0.05 mmol）並將RM進一步在100°C下攪拌2 h。

將反應混合物倒入水中，用EtOAc萃取（2x）並將合併的有機萃取物乾燥（相分離器）並濃縮。將粗殘餘物在THF中稀釋，添加SiliaMetS®硫醇（0.91 mmol）並將混合物在40°C下渦旋1 h。將混合物過濾，將濾液濃縮並將粗殘餘物藉由正相層析法（洗脫液：EtOAc在庚烷中從0至60%）純化以給出呈白色泡沫的標題化合物。UPLC-MS-1：Rt = 1.51 min；MS m/z [M+H]⁺：703.2/705.2。

【0628】 步驟2：三級丁基 6-(4-(5-氯-6-甲基-1H-吡啶-4-基)-3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-5-甲基-1H-吡啶-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸酯

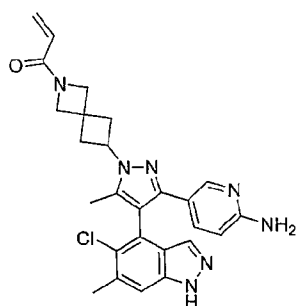
【0629】 向三級丁基 6-(4-(5-氯-6-甲基-1-甲磺醯基-1H-吡啶-4-基)-3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-5-甲基-1H-吡啶-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸酯(步驟1, 295 mg, 0.37 mmol) 在1,4-二噁啉（3.5 mL）中的溶液中添加NaOH（0.99 mL, 1.99 mmol）並將反應混合物在75°C下攪拌1.5 h。將RM倒入水中並用EtOAc萃取（2x）。將合併的有機萃取物用鹽水洗滌，乾燥（相分離器）並濃縮。將粗殘餘物藉由正相層析法（洗脫液：（MeOH/CH₂Cl₂（1/9））在CH₂Cl₂中從0%至100%）純化以給出呈白色固體的標題化合物。藉由手性HPLC（C-SFC-7；流動相：CO₂/IPA 73/27）分離異構物以給出三級丁基 6-(4-(5-氯-6-甲基-1H-吡啶-4-基)-3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-5-甲基-1H-吡啶-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸酯（第一洗脫的異構物）（白色粉末）；C-SFC-8（流動相：CO₂/IPA 73/27）：Rt = 2.21 min和三級丁基 6-(4-(5-氯-6-甲基-1H-吡啶-4-基)-3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-5-甲基-1H-吡啶-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸酯（第二洗脫的異構物）；C-SFC-8（流動相：CO₂/IPA 73/27）：Rt = 3.21 min。UPLC-MS-1：Rt = 1.27 min；MS m/z [M+H]⁺；549.2/551.2。

【0630】 步驟3：5-氯-4-(3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-5-甲基-1-(2-氮雜螺[3.3]庚-6-基)-1H-吡啶-4-基)-6-甲基-1H-吡啶

【0631】 將三級丁基 6-(4-(5-氯-6-甲基-1H-吡啶-4-基)-3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-5-甲基-1H-吡啶-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸酯（第二洗脫的異構物）（步驟2，68 mg，0.12 mmol）和H₂SO₄（0.03 mL，0.60 mmol）在二噁呋（2.5 mL）中的溶液在RT下攪拌過夜。將RM用NaHCO₃的飽和水性溶液稀釋並用EtOAc萃取（2x）。將合併的有機萃取物用鹽水洗滌，乾燥（相分離器）並蒸發以給出呈白色泡沫的標題化合物，將其不經純化用於下一步驟。UPLC-MS-7：R_t = 0.71 min；MS m/z [M+H]⁺；449.1/451.1。

【0632】 步驟4：1-(6-(4-(5-氯-6-甲基-1H-吡啶-4-基)-3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-5-甲基-1H-吡啶-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮

【0633】 向5-氯-4-(3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-5-甲基-1-(2-氮雜螺[3.3]庚-6-基)-1H-吡啶-4-基)-6-甲基-1H-吡啶（步驟3，59 mg，0.12 mmol）在THF（4.00 mL）和水（1.00 mL）的冰冷溶液中在0°C下在氬氣氛下添加NaHCO₃（30.5 mg，0.36 mmol）和丙烯醯氯（0.015 mL，0.18 mmol）。將反應混合物在0°C-5°C下攪拌1.5 h。反應完成後，添加MeOH（1 mL）並將混合物在RT下攪拌2 h。將RM用EtOAc稀釋，添加NaHCO₃的飽和水性溶液並分離各層。將有機層用EtOAc萃取（2x）並將合併的有機萃取物乾燥（相分離器）並蒸發。將粗殘餘物藉由正相層析法（洗脫液：（MeOH/CH₂Cl₂（1/4））在CH₂Cl₂中從0至30%）純化以給出呈白色固體的標題實例78a：¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.2 (s, 1H), 7.83 (m, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 6.71 (m, 1H), 6.33 (m, 1H), 6.11 (m, 1H), 5.68 (m, 1H), 4.91 (m, 1H), 4.39 (s, 1H), 4.32 (s, 1H), 4.10 (s, 1H), 4.07 (s, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.91 - 2.75 (m, 4H), 2.53 (s, 3H), 2.02 (s, 3H)。UPLC-MS-14：R_t = 0.90 min；MS m/z [M+H]⁺；503.1/505.1。



【0634】 實例79a：1-(6-(3-(6-胺基吡啶-3-基)-4-(5-氯-6-甲基-1H-吡啶-4-基)-5-甲基-1H-吡啶-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮

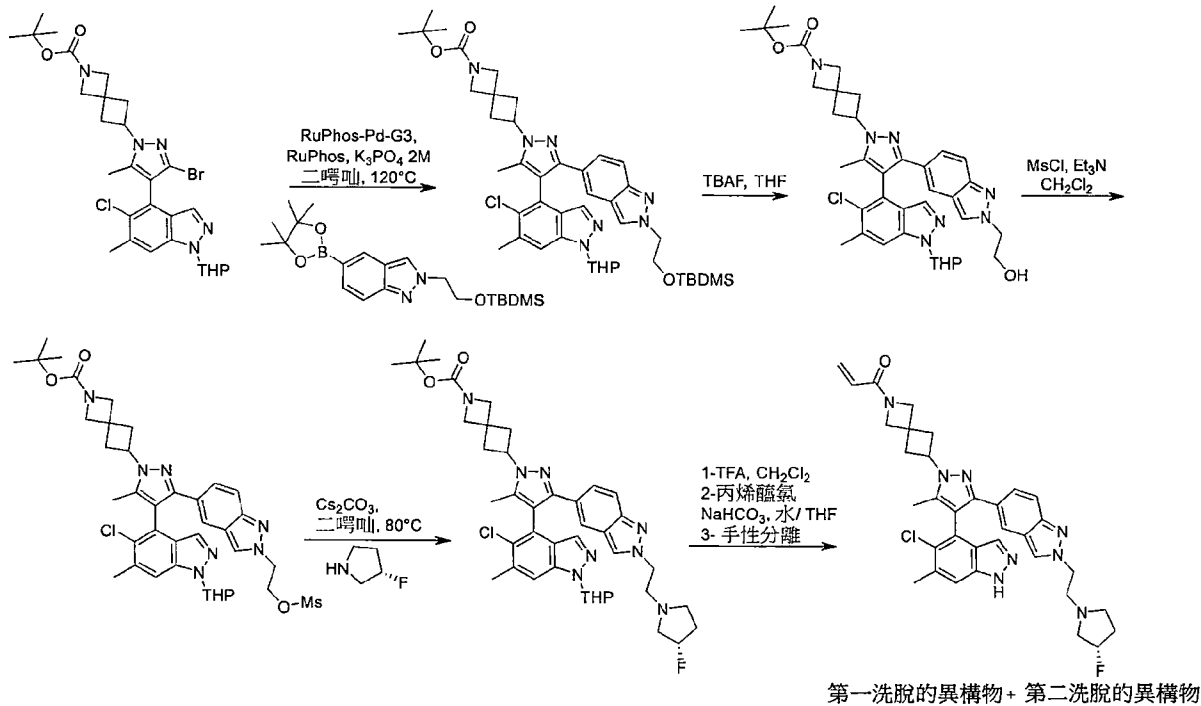
【0635】 使用與方法-7步驟3和4相似的方法由三級丁基 6-(3-(6-胺基吡啶-3-基)-4-(5-氯-6-甲基-1H-吡啶-4-基)-5-甲基-1H-吡啶-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸酯（第一洗脫的異構物）（如下所述製備）製備標題實例。¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.12 (s, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.32 (m, 1H), 6.33 (m, 1H), 6.27 (m, 1H), 6.11 (m, 1H), 5.85 (br. s, 2H), 5.68 (m, 1H), 4.87 (m, 1H), 4.38 (s, 1H), 4.31 (s, 1H), 4.09 (s, 1H), 4.02 (s, 1H), 2.90 - 2.82 (m, 2H), 2.79 - 2.75 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.00 (s, 3H)；UPLC-MS-14：R_t = 0.67 min；MS *m/z* [M+H]⁺ 488.1/490.1。

【0636】 三級丁基 6-(3-(6-胺基吡啶-3-基)-4-(5-氯-6-甲基-1H-吡啶-4-基)-5-甲基-1H-吡啶-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸酯

【0637】 使用與方法-7步驟1和2相似的方法由(2-胺基吡啶-5-基)硼酸頻哪醇酯[CAS 827614-64-2]和三級丁基 6-(3-溴-4-(5-氯-6-甲基-1-甲氧基-1H-吡啶-4-基)-5-甲基-1H-吡啶-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸酯（中間體C6）製備標題化合物。藉由手性SFC（C-SFC-4；流動相：CO₂/[IPA + 0.1%NH₃]: 70/30）分離異構物以給出三級丁基 6-(3-(6-胺基吡啶-3-基)-4-(5-氯-6-甲基-1H-吡啶-4-基)-5-甲基-1H-吡啶-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸酯（第一洗脫的異構物）：C-SFC-3（流動相：CO₂/[IPA + 0.1%NH₃]: 70/30）：R_t = 2.04 min；UPLC-MS-1：

Rt = 0.90 min ; MS m/z [M+H]⁺ ; 534.2/536.2 。獲得作為第二洗脫峰的另一異構物：C-SFC-3（流動相：流動相：CO₂/[IPA + 0.1%NH₃] 70/30）：Rt = 2.83 min 。

方法-8：合成方案



【0638】 實例80a/80b：(S)-1-(6-(4-(5-氯-6-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-(2-(2-(3-氟吡咯啉-1-基)乙基)-2H-吡唑-5-基)-5-甲基-1H-吡唑-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮

【0639】 步驟1：三級丁基 6-(3-(2-(2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)-2H-吡唑-5-基)-4-(5-氯-6-甲基-1-(四氫-2H-嘧喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)-5-甲基-1H-吡唑-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸酯

【0640】 將三級丁基 6-(3-溴-4-(5-氯-6-甲基-1-(四氫-2H-嘧喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)-5-甲基-1H-吡唑-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸酯（中間體C1，1.50 g，2.48 mmol）、2-(2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-2H-吡唑（中間體B19，1.20 g，2.99 mmol）和K₃PO₄（1.58 g，

7.44 mmol) 溶解於1,4-二噁咻 (20 mL) 和H₂O (10 mL) 中。將反應混合物用N₂脫氣10 min。添加Ruphos (0.17 g, 0.37 mmol) 和Ruphos-Pd-G₃ (0.10 g, 0.12 mmol) 並將反應混合物在120°C下攪拌1 h。反應完成後，將RM用水淬滅並用EtOAc萃取 (x2)。將合併的有機層用鹽水洗滌，乾燥 (Na₂SO₄)，過濾並在真空下濃縮以給出粗殘餘物，其藉由在中性氧化鋁上的層析法 (洗脫液：在己烷中的0-20% EtOAc) 純化以獲得所希望的產物。LCMS-1 : Rt : 2.62, 2.65 min ; MS m/z [M+H]⁺ : 800.8/802.8。

【0641】 步驟2：三級丁基 6-(4-(5-氯-6-甲基-1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡啶-4-基)-3-(2-(2-羥基乙基)-2H-吡啶-5-基)-5-甲基-1H-吡啶-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸酯

【0642】 將三級丁基 6-(3-(2-(2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)-2H-吡啶-5-基)-4-(5-氯-6-甲基-1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡啶-4-基)-5-甲基-1H-吡啶-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸酯 (步驟1, 1.50 g, 1.87 mmol) 溶解於THF (12 mL) 中並在氮氣氛下冷卻至0°C。逐滴添加TBAF (在THF中1.0 M, 1.87 mL, 1.87 mmol) 並將反應混合物在RT下攪拌10 min。反應完成後，將反應混合物用水稀釋並用EtOAc萃取 (x2)。將合併的有機層用鹽水洗滌，乾燥 (Na₂SO₄)，過濾並在真空下濃縮以提供粗產物，將其不經進一步純化用於下一步驟。LCMS-1 : Rt : 1.93, 1.98 min ; MS m/z [M+H]⁺ : 686.6/688.6。

【0643】 步驟3：三級丁基 6-(4-(5-氯-6-甲基-1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡啶-4-基)-3-(2-(2-(異亞丙基丙酮氧基)乙基)-2H-吡啶-5-基)-5-甲基-1H-吡啶-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸酯

【0644】 向三級丁基 6-(4-(5-氯-6-甲基-1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡啶-4-基)-3-(2-(2-羥基乙基)-2H-吡啶-5-基)-5-甲基-1H-吡啶-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸酯 (1.40 g, 2.04 mmol) 和三乙胺 (步驟2, 1.22 mL, 8.16 mmol) 在CH₂Cl₂

(15.5 mL) 中的溶液中在0°C下在氮氣氛下添加甲磺醯氯 (0.24 mL, 3.06 mmol) 並將反應混合物在RT下攪拌30 min。反應完成後，將RM用水淬滅並用EtOAc萃取 (x2)。將合併的有機層用鹽水洗滌，乾燥 (Na₂SO₄)，過濾並在真空下濃縮。將粗殘餘物藉由在戊烷和二乙醚中研磨純化以獲得所希望的產物。LCMS-1 : Rt : 2.04, 2.09 min ; MS m/z [M+H]⁺ : 764.5/766.5。

【0645】 步驟4：三級丁基 6-(4-(5-氯-6-甲基-1-(四氫-2H-嘓喃-2-基)-1H-吡啶-4-基)-3-(2-(2-((S)-3-氟吡咯啉-1-基)乙基)-2H-吡啶-5-基)-5-甲基-1H-吡啶-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸酯

【0646】 將三級丁基 6-(4-(5-氯-6-甲基-1-(四氫-2H-嘓喃-2-基)-1H-吡啶-4-基)-3-(2-(2-(異亞丙基丙酮氧基)乙基)-2H-吡啶-5-基)-5-甲基-1H-吡啶-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸酯 (步驟3, 0.75 g, 0.98 mmol)、(S)-3-氟吡咯啉.HCl (0.31 g, 2.45 mmol) 和Cs₂CO₃ (1.44 g, 4.41 mmol) 在1,4-二噁啉 (9 mL) 中的溶液在80°C下攪拌過夜。反應完成後，將反應混合物用水稀釋並用EtOAc萃取 (x2)。將合併的有機層用鹽水洗滌，乾燥 (Na₂SO₄)，過濾並在真空下濃縮。將粗殘餘物藉由正相層析法 (洗脫液：在CH₂Cl₂中的4% MeOH) 純化以獲得所希望的產物。LCMS-1 : Rt : 1.77, 1.80 min ; MS m/z [M+H]⁺ : 757.7/759.7。

【0647】 步驟5：(S)-5-氯-4-(3-(2-(2-(3-氟吡咯啉-1-基)乙基)-2H-吡啶-5-基)-5-甲基-1-(2-氮雜螺[3.3]庚-6-基)-1H-吡啶-4-基)-6-甲基-1H-吡啶

【0648】 向三級丁基 6-(4-(5-氯-6-甲基-1-(四氫-2H-嘓喃-2-基)-1H-吡啶-4-基)-3-(2-(2-((S)-3-氟吡咯啉-1-基)乙基)-2H-吡啶-5-基)-5-甲基-1H-吡啶-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸酯 (步驟4, 0.48 g, 0.63 mmol) 在CH₂Cl₂ (10 mL) 中的溶液中在0°C下添加TFA (5 mL) 並將反應混合物在RT下攪拌2 h。將RM在真空下濃縮以提供粗殘餘物，其藉由在C18矽膠 (15微米) 上的反相層析法 (洗脫

液：在含有0.025% NH₃的H₂O中的0-53% CH₃CN) 純化以獲得所希望的產物。

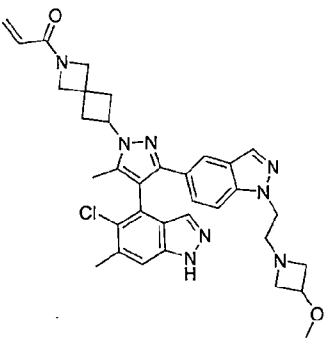
LCMS-1 : Rt : 1.28 min ; MS m/z [M+H]⁺ : 573.5/575.5 。

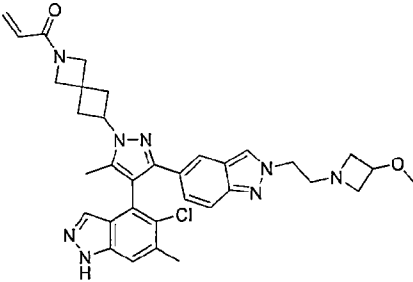
【0649】 步驟6：(S)-1-(6-(4-(5-氯-6-甲基-1H-吡啶-4-基)-3-(2-(2-(3-氟吡咯啉-1-基)乙基)-2H-吡啶-5-基)-5-甲基-1H-吡啶-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮

【0650】 在0°C下，向(S)-5-氯-4-(3-(2-(2-(3-氟吡咯啉-1-基)乙基)-2H-吡啶-5-基)-5-甲基-1-(2-氮雜螺[3.3]庚-6-基)-1H-吡啶-4-基)-6-甲基-1H-吡啶（步驟5，0.25 g，0.44 mmol）在THF（2 mL）中的溶液中添加NaHCO₃（0.33 g，3.93 mmol）在H₂O（3 mL）中的溶液並隨後添加丙烯鹽酸（0.05 g，0.52 mmol）在THF（1 mL）中的溶液。將反應混合物在0°C下攪拌10 min，然後倒入水中並用EtOAc萃取。將合併的有機層用飽和NaHCO₃水溶液、鹽水洗滌，乾燥（Na₂SO₄），過濾並在真空下濃縮。將粗殘餘物藉由在C18矽膠（15微米）上的反相層析法（洗脫液：在含有0.1% NH₃的H₂O中的0-53% CH₃CN）純化以給出標題化合物。藉由手性SFC（C-SFC-17；流動相：CO₂/MeOH/CH₃CN 65 : 18 : 7；UV : 242 nm）分離異構物以給出作為第二洗脫峰的標題化合物實例80a：¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.00 (s, 1H), 7.51 (m, 2H), 7.43 (m, 3H), 6.38 (m, 1H), 6.29 (m, 1H), 5.78 (m, 1H), 5.18 - 5.03 (m, 1H), 4.84 (m, 2H), 4.52 (m, 2H), 4.44 (s, 1H), 4.26 (s, 1H), 4.20 (s, 1H), 3.24 - 3.07 (m, 4H), 2.89 - 2.67 (m, 5H), 2.56 (s, 3H), 2.46 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.08 - 2.00 (m, 2H) ; LCMS-1 : Rt : 1.49 min ; MS m/z [M+H]⁺ : 627.6/629.6 ; C-SFC-18（流動相：CO₂/MeOH 60/40；UV : 242 nm）：Rt : 14.37 min。獲得作為第一洗脫峰的另一異構物實例80b：C-SFC-18（流動相：CO₂/MeOH 60/40: UV : 242 nm）：Rt : 7.31 min。

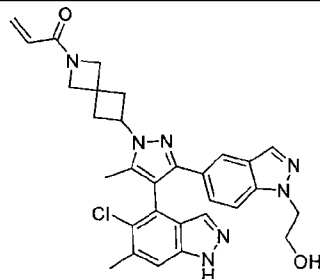
【0651】 下表6中的以下實例81至82係使用與方法-8類似的方法，由中間體合成部分中所述或可商購的中間體（步驟1中）製備的。

[表6]

實例	結構	使用的方法、中間體（步驟1）和手性分離條件及洗脫順序	表徵數據
81a/81b	 1-(6-(4-(5-氯-6-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-(1-(2-(3-甲氧基氮雜環丁烷-1-基)乙基)-1H-吡唑-5-基)-5-甲基-1H-吡唑-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮	使用方法-8由3-甲氧基氮雜環丁烷鹽酸鹽或（步驟4）和 C-HPLC-23：（流動相：己烷/IPA/CH₃CN 60/20/20；流速：20 mL/min；UV：242 nM）； 實例81a = 第二洗脫的異構物，實例81b = 第一洗脫的異構物	實例81a：¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.88 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.43 (m, 3H), 6.38 (m, 1H), 6.28 (m, 1H), 5.77 (m, 1H), 4.49 (s, 1H), 4.43 (s, 1H), 4.36 (m, 2H), 4.26 (s, 1H), 4.21 (s, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.16 (s, 3H), 3.08 (m, 2H), 2.99 (m, 2H), 2.85 (m, 4H), 2.55 (s, 3H), 2.12 (s, 3H)； LCMS-1：R_t = 1.42 min；MS m/z [M+H]⁺：625.4/627.4； C-HPLC-24（流動相：[己烷 + 0.1% Et₂NH]/IPA/C H₃CN 梯度），R_t = 12.1 min， 實例81b：C-HPLC-24（流動相：[己烷 + 0.1% Et₂NH]/IPA/C

			H ₃ CN 梯度) , Rt = 10.7 min .
82a/82b	 1-(6-(4-(5-氯-6-甲基-1H- 咪唑-4-基)-3-(2-(2-(3-甲氧 基氮雜環丁烷-1-基)乙 基)-2H-咪唑-5-基)-5-甲基 -1H-吡唑-1-基)-2-氮雜螺 [3.3]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮	使用方法-8由 1-(2-((三級丁基二甲 基矽基)氧基)乙 基)-5-(4,4,5,5-四甲基 -1,3,2-二氧雜環戊硼 烷-2-基)-1H-咪唑 (中 間體B20) (步驟1) 和3-甲氧基氮雜環丁 烷鹽酸鹽 (步驟4) 和 C-HPLC-23 : (流動 相 : 己烷/IPA/CH₃CN 60/20/20 ; 流速 : 20 mL/min ; UV : 242 nm) ; 實例82a = 第二洗脫的 異構物 , 實例82b = 第 一洗脫的異構物	實例82a : ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.04 (s, 1H), 7.51 - 7.43 (m, 5H), 6.42 (m, 1H), 6.38 (d, 1H), 5.78 (d, 1H), 4.50 (s, 1H), 4.44 (s, 1H), 4.38 (m, 2H), 4.26 (s, 1H), 4.22 (s, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.45 (m, 2H), 3.19 (s, 3H), 3.05 (m, 4H), 2.91 (m, 4H), 2.56 (s, 3H), 2.12 (s, 3H) ; LCMS-4 : Rt = 2.60 min ; MS m/z [M+H]⁺ = 625.3/627.3 ; C-SFC-18 (流 動相 : CO₂/[MeOH-A CN + 0.1% Et₂NH] 60/20/20 , UV : 242 nm) : Rt = 7.69 min ; 實例82b : C-SFC-18 (流 動相 : CO₂/[MeOH-A CN + 0.1% Et₂NH]

			60/20/20 , UV : 242 nM) : Rt = 5.44 min 。
--	--	--	---

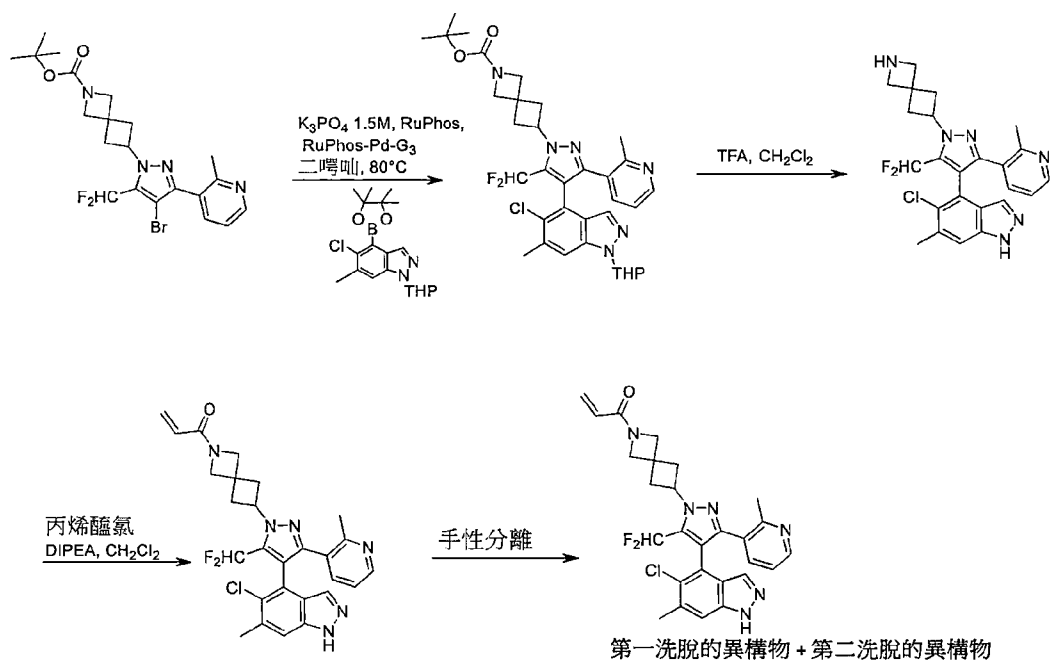


【0652】 實例83a/83b：1-(6-(4-(5-氯-6-甲基-1H-吡啶-4-基)-3-(1-(2-羥基乙基)-1H-吡啶-5-基)-5-甲基-1H-吡啶-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮

【0653】 使用與方法-8步驟4和5相似的方法由三級丁基 6-(4-(5-氯-6-甲基-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡啶-4-基)-3-(2-(2-羥基乙基)-2H-吡啶-5-基)-5-甲基-1H-吡啶-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸酯製備標題實例

【0654】 （在步驟2方法-8中製備的中間體）。藉由手性SFC（C-SFC-2；流動相：CO₂/IPA: 72/28）分離異構物以給出作為第二洗脫峰的標題化合物實例83a：¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.14 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.45 (m, 2H), 7.31 (m, 1H), 6.35 (m, 1H), 6.13 (m, 1H), 5.69 (m, 1H), 4.93 - 4.82 (m, 2H), 4.39 (s, 1H), 4.32 (m, 2H), 4.10 (s, 1H), 4.03 (s, 1H), 3.74 (m, 2H), 2.90 - 2.78 (m, 4H), 2.04 (s, 3H)；LCMS-5：Rt = 19.3 min；MS m/z [M+H]⁺：556.2/558.2；C-SFC-18（流動相：MeOH，UV：242 nM）：Rt = 7.52 min。獲得作為第一洗脫峰的另一異構物實例83b：C-SFC-18（流動相：流動相：MeOH；UV：242 nM）：Rt = 6.85 min。

方法-9：合成方案



【0655】 實例 84a/84b：1-(6-(4-(5-氯-6-甲基-1H-吡啶-4-基)-5-(二氟甲基)-3-(2-甲基吡啶-3-基)-1H-吡啶-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮

【0656】 步驟1：三級丁基 6-(4-(5-氯-6-甲基-1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡啶-4-基)-5-(二氟甲基)-3-(2-甲基吡啶-3-基)-1H-吡啶-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸酯

【0657】 向三級丁基 6-(5-(二氟甲基)-4-碘-3-(2-甲基吡啶-3-基)-1H-吡啶-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸酯（中間體C9，135 mg，0.25 mmol）在二噁啉（2 mL）中的溶液中添加5-氯-6-甲基-1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1H-吡啶（中間體D1，125 mg，0.33 mmol）、RuPhos（17.8 mg，0.04 mmol）、RuPhos-Pd-G3（31.9 mg，0.04 mmol）和 K_3PO_4 （1.5 M，0.51 mL，0.77 mmol）。將小瓶用氬氣沖洗，密封並在 $80^\circ C$ 下加熱1 h。將RM倒入飽和 $NaHCO_3$ 水溶液中並用EtOAc萃取（2x）。將合併的有機萃取物用鹽水洗滌，乾燥（ Na_2SO_4 ）並過濾。添加SiliaMetS®硫醇（0.16 mmol）並將混合物在 $40^\circ C$ 下渦旋1 h，過濾並濃縮。將粗品藉由正相層析法（洗脫液：tBME在c-己烷

中從1%至100%) 純化以給出標題化合物。UPLC-MS-1 : $R_t = 1.40$ min ; MS m/z $[M+H]^+$: 653.7/655.7。

【0658】 步驟2 : 5-氯-4-(5-(二氟甲基)-3-(2-甲基吡啶-3-基)-1-(2-氮雜螺[3.3]庚-6-基)-1H-吡唑-4-基)-6-甲基-1H-吡唑三氟乙酸酯

【0659】 向三級丁基 6-(4-(5-氯-6-甲基-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)-5-(二氟甲基)-3-(2-甲基吡啶-3-基)-1H-吡唑-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸酯 (步驟1, 119 mg, 0.18 mmol) 在 CH_2Cl_2 (2 mL) 中的溶液中在 $0^\circ C$ 下添加TFA (0.35 mL, 4.55 mmol) 並將反應混合物在RT下攪拌直至完成。藉由蒸發除去揮發物以給出呈三氟乙酸鹽的標題化合物, 將其不經純化用於下一步驟。UPLC-MS-1 : $R_t = 0.63$ min ; MS m/z $[M+H]^+$: 469.5/471.5。

【0660】 步驟3 : 1-(6-(4-(5-氯-6-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-(二氟甲基)-3-(2-甲基吡啶-3-基)-1H-吡唑-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮

【0661】 向5-氯-4-(5-(二氟甲基)-3-(2-甲基吡啶-3-基)-1-(2-氮雜螺[3.3]庚-6-基)-1H-吡唑-4-基)-6-甲基-1H-吡唑三氟乙酸鹽 (步驟2, 0.18 mmol) 在 CH_2Cl_2 (5 mL) 中的溶液中在 $0^\circ C$ 下在氬氣氛下添加DIPEA (0.47 mL, 2.69 mmol) 和丙烯醯氯 (0.022 mL, 0.27 mmol)。將反應混合物在 $0^\circ C$ 下攪拌1.5 h。添加MeOH (10 mL) 並將RM攪拌15 min, 同時允許達到RT。將RM倒入飽和 $NaHCO_3$ 水溶液並用 CH_2Cl_2 (2x) 萃取。將合併的有機萃取物乾燥 (相分離器), 過濾並且蒸發。將粗殘餘物藉由正相層析法 (洗脫液: MeOH/ CH_2Cl_2 (10/90)) 純化以給出標題化合物。藉由手性SFC (C-SFC-7; 流動相: CO_2 /IPA 63/37) 分離異構物以給出作為第二洗脫峰的標題化合物實例84a (白色粉末): ^1H NMR (600 MHz, $DMSO-d_6$) δ 13.1 (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 7.52 (d, 2H), 7.28 (m, 1H), 7.04 - 6.86 (m, 2H), 6.30 (m, 1H), 6.10 (m, 1H), 5.67 (m, 1H), 5.11 (m, 1H), 4.39 (s, 1H), 4.30 (s, 1H), 4.10 (s, 1H), 4.00 (s, 1H), 2.95 - 2.84 (m, 4H), 2.41 (s, 3H), 2.36 (s, 1.5H), 2.35 (s, 1.5H);

UPLC-MS-1 : Rt = 0.89 min ; MS m/z [M+H]⁺ : 523.3/525.3 ; C-SFC-8 (流動相 : CO₂/IPA 63/37) : Rt = 2.66 min 。獲得作為第一洗脫峰的另一異構物實例84b : C-SFC-8 (流動相 : CO₂/IPA 63/37) : Rt = 1.61 min 。

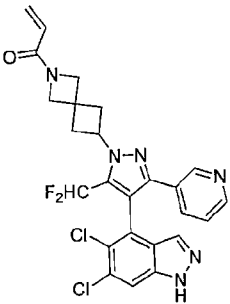
【0662】 方法-9a : 與方法-9相似，不同之處在於使用在二噁呋喃中H₂SO₄如方法-1a步驟2中所述進行步驟2 。

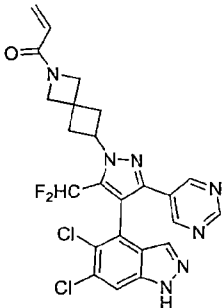
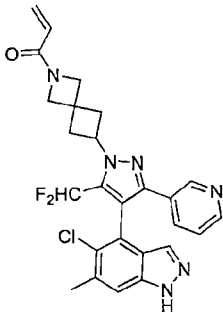
【0663】 方法-9b : 與方法-9相似，不同之處在於使用丙烯醯氯和NaHCO₃隨後用LiOH處理如方法-1b步驟3中所述進行步驟3 。

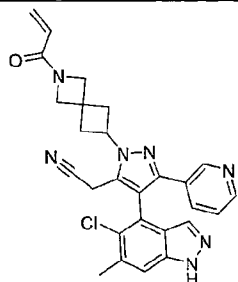
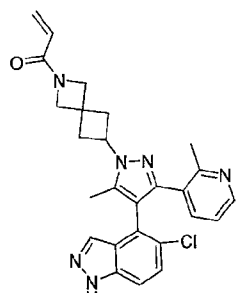
【0664】 方法-9c : 與方法-9相似，不同之處在於使用丙烯酸、DIPEA和HATU在DMF中進行步驟3 。

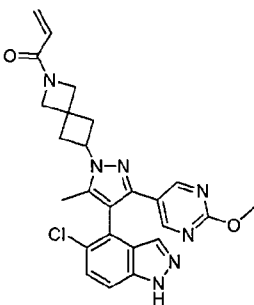
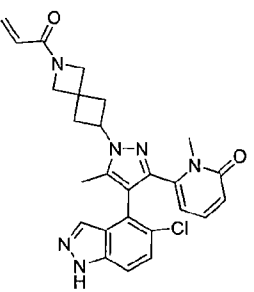
【0665】 下表7中的以下實例85至93係使用與方法-9類似的方法，由中間體合成部分中所述或可商購的中間體（步驟1中）製備的。

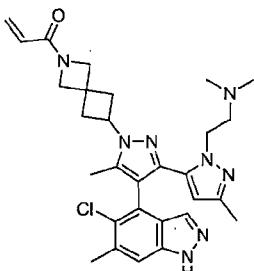
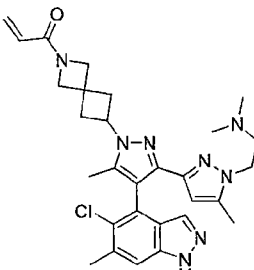
[表7]

實例	結構	使用的方法、中間體和手性分離條件及洗脫順序	表徵數據
85a/85b	 1-(6-(4-(5,6-二氯-1H-咪唑-4-基)-5-(二氟甲基)-3-(吡啶-3-基)-1H-吡唑-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮	使用方法-9由中間體C11和中間體D3（步驟1）和C-HPLC-8（流動相：正庚烷/IPA/Et ₃ N 80 : 20 : 0.05）；實例85a = 第一洗脫的異構物，實例85b = 第二洗脫的異構物	實例85a : ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.54 (br s, 1H), 8.43 (m, 1H), 8.37 (m, 1H), 7.99 (m, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.04 (m, 1H), 6.32 (m, 1H), 6.10 (m, 1H), 5.68 (m, 1H), 5.10 (m, 1H), 4.39 (s, 1H), 4.34 (s, 1H), 4.10 (s, 1H), 4.05 (s, 1H), 2.81 - 3.02 (m, 4H) ; UPLC-MS-7 : Rt = 0.98 min , MS m/z [M+H] ⁺ : 529.1/531.1/533.2 ; C-HPLC-9 (流動相 : 正庚烷/IPA/DEA 80 : 20 : 0.05) : Rt = 4.72 min ,

			實例85b：C-HPLC-9（流動相：正庚烷/IPA/DEA 80：20：0.05）：Rt = 5.74 min。
86a/86b	 1-(6-(4-(5,6-二氯-1H-吡唑-4-基)-5-(二氟甲基)-3-(嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮	使用方法-9由中間體C10和中間體D3（步驟1）和C-SFC-5（流動相：IPA/CO ₂ 35：65）： 實例86a = 第一洗脫的異構物， 實例86b = 第二洗脫的異構物	實例86a： ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.57 (br s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.57 (s, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.09 (m, 1H), 6.32 (m, 1H), 6.10 (m, 1H), 5.67 (m, 1H), 5.13 (m, 1H), 4.39 (s, 1H), 4.35 (s, 1H), 4.10 (s, 1H), 4.06 (s, 1H), 2.81 - 3.04 (m, 4H)；UPLC-MS-1：Rt = 0.94 min，MS m/z [M+H] ⁺ ：530.2/532.3； C-SFC-6（流動相：IPA/CO ₂ 35：65）：Rt = 1.67 min， 實例86b：C-SFC-6（流動相：IPA/CO ₂ 35：65）：Rt = 2.24 min。
87a/87b	 1-(6-(4-(5-氯-6-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-(二氟甲基)-3-(吡啶-3-基)-1H-吡唑-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮	使用方法-9a、b由中間體C11和中間體D1（步驟1）和C-SFC-5（流動相：IPA/CO ₂ 30：70）； 實例87a = 第一洗脫的異構物， 實例87b = 第二洗脫的異構物	實例87a： ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.27 (s, 1H), 8.41 (m, 1H), 8.35 (m, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.28 (m, 1H), 6.92 (m, 1H), 6.32 (m, 1H), 6.10 (m, 1H), 5.68 (m, 1H), 5.10 (m, 1H), 4.39 (s, 1H), 4.34 (s, 1H), 4.10 (s, 1H), 4.05 (s, 1H), 3.02 - 2.93 (m, 2H) 2.89 - 2.83 (m, 2H), 2.48 (m, 3H)； UPLC-MS-6：Rt = 1.00 min，MS m/z [M+H] ⁺ 509.1/511.1；C-SFC-6（流動相：IPA/CO ₂ 30：70）：Rt = 3.21 min， 實例87a：C-HPLC-6（流動相：IPA/CO ₂ 30：70）：Rt = 3.77 min。

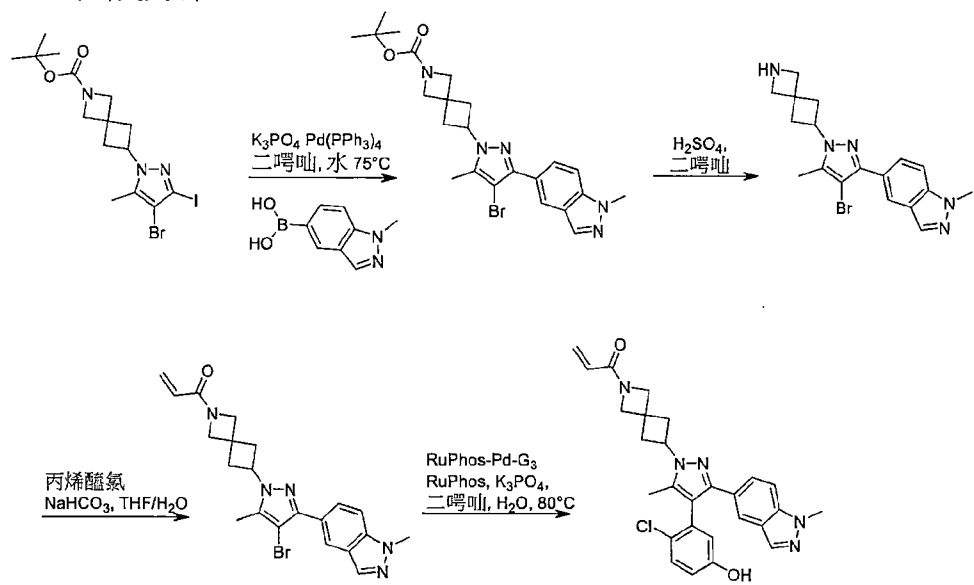
88	 2-(1-(2-丙烯醯-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基)-4-(5-氯-6-甲基-1H-吡啶-4-基)-3-(吡啶-3-基)-1H-吡啶-5-基)乙腈	使用方法-9a、c 由中間體C12和 中間體D1（步驟 1）	實例88： ¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.24 (s, 1H), 8.33 - 8.40 (m, 2H), 7.62 (s, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.26 (m, 1H), 6.33 (m, 1H), 6.11 (m, 1H), 5.68 (m, 1H), 5.07 (m, 1H), 4.40 (s, 1H), 4.35 (s, 1H), 4.11 (s, 1H), 4.06 (s, 1H), 3.95 (m, 2H), 2.80-3.00 (m, 4H) ; UPLC-MS-7 : Rt = 0.76 min , MS m/z [M+H] ⁺ : 498.3/500.3 。
89a/89b	 1-(6-(4-(5-氯-1H-吡啶-4-基)-5-甲基-3-(2-甲基吡啶-3-基)-1H-吡啶-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮	使用方法-9由中 間體C13和中間 體D4（步驟1） 和C-HPLC-23 （流動相：己烷 /IPA/MeOH 75/12.5/12.5；流 速：18 mL/min， UV：296 nM）： 實例89a = 第一 洗脫的異構物， 實例89b = 第二 洗脫的異構物	實例89a： ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.24 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.56 - 7.46 (m, 2H), 7.39 (m, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.02 (m, 1H), 6.36 (m, 1H), 6.12 (m, 1H), 5.67 (m, 1H), 4.95 (m, 1H), 4.39 (s, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.10 (s, 1H), 3.99 (s, 1H), 2.90 - 2.80 (m, 4H), 2.31 (s, 3H), 2.13 (s, 3H) ; LCMS-1 : Rt = 1.38 min , MS m/z [M+H] ⁺ : 473.7/475.7 ; C-HPLC-29 （流動相：[己烷 + 0.1% NH ₃]/IPA/MeOH 35/32.5/32.5）, Rt = 5.78 min , 實例89b：C-HPLC-29（流 動相：[己烷 + 0.1% NH ₃]/IPA/MeOH 35/32.5/32.5）, Rt = 6.99 min 。

90a/90b	 1-(6-(4-(5-氯-1H-咪唑-4-基)-3-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-5-甲基-1H-吡唑-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮	使用方法-9由中間體C14和中間體D4（步驟1）和C-SFC-4（流動相：IPA/CO₂ 35/65）； 實例90a = 第一洗脫的異構物， 實例90b = 第二洗脫的異構物	實例90a：¹H NMR (600 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 13.38 (br s, 1H), 8.33 (s, 2H), 7.61 (m, 2H), 7.49 (m, 1H), 6.32 (m, 1H), 6.10 (m, 1H), 5.68 (m, 1H), 4.93 (m, 1H), 4.38 (s, 1H), 4.32 (s, 1H), 4.09 (s, 1H), 4.03 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.77 - 2.93 (m, 4H), 2.07 (s, 3H)。UPLC-MS-1：Rt = 0.87 min，MS m/z [M+H]⁺ 490.5/492.5； C-SFC-3（流動相：IPA/CO₂ 35/65）：Rt = 1.23 min， 實例90b：C-SFC-3（流動相：IPA/CO₂ 35/65）：Rt = 2.18 min。
91a/91b	 6-(1-(2-丙烯鹽-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基)-4-(5-氯-1H-咪唑-4-基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮	使用方法-9由中間體C15和中間體D4和C-HPLC-28（流動相：己烷/IPA/ACN 75/17.5/7.5；UV：306 nM）； 實例91a = 第一洗脫的異構物， 實例91b = 第二洗脫的異構物	實例91a：¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 13.34 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.21 (m, 1H), 6.37 (m, 1H), 6.25 (m, 1H), 6.13 (m, 1H), 5.86 (m, 1H), 5.70 (m, 1H), 4.99 (m, 1H), 4.38 (s, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.09 (s, 1H), 3.99 (s, 1H), 3.32 (s, 3H), 2.89 - 2.79 (m, 4H), 2.12 (s, 3H)； LCMS-1：Rt = 1.425 min，MS m/z [M+H]⁺ 489.7/491.7；C-HPLC-29（流動相：己烷/IPA-ACN 梯度；UV：306 nM）：Rt = 16.58 min， 實例91b：C-HPLC-29（流動相：己烷/IPA-ACN 梯度；UV：306 nM）：Rt = 17.65 min。

92a/92b	 1-(6-(4-(5-氯-6-甲基-1H-吡唑-4-基)-2'-(2-(二甲基胺基)乙基)-5,5'-二甲基-1H,2'H-[3,3'-二吡唑]-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)丙-2-烯-1-酮	使用方法-9由三級丁基 6-(4-溴-2'-(2-(二甲基胺基)乙基)-5,5'-二甲基-1H,2'H-[3,3'-二吡唑]-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸酯 (中間體C16) 和中間體D1 (步驟1) 和C-SFC-4 (流動相: CO₂/[IPA + 0.1% Et₃N] 60/40) 實例92a = 第二洗脫的異構物, 實例92b = 第一洗脫的異構物	實例92a: ¹H NMR (600 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 13.16 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.32 (m, 1H), 6.11 (m, 1H), 5.68 (m, 1H), 5.23 (s, 1H), 4.95 (m, 1H), 4.48 - 4.42 (m, 1H), 4.41 - 4.36 (m, 1H), 4.39 (s, 1H), 4.27 (s, 1H), 4.10 (s, 1H), 3.97 (s, 1H), 2.88 - 2.78 (m, 4H), 2.65 - 2.58 (m, 1H), 2.57 - 2.51 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.18 (s, 6H), 2.03 (s, 3H), 1.89 (s, 3H); UPLC-MS-1: Rt = 0.78 min; MS m/z [M+H]⁺ 547.4/549.4; C-SFC-3 (流動相: CO₂/[IPA + 0.1% Et₃N] 60/40): Rt = 2.13 min, 實例92b: C-SFC-3 (流動相: CO₂/[IPA + 0.1% Et₃N] 60/40): Rt = 0.85 min。
93a/93b	 1-(6-(4-(5-氯-6-甲基-1H-吡唑-4-基)-1'-(2-(二甲基胺基)乙基)-5,5'-二甲基-1H,1'H-[3,3'-二吡唑]-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)丙-2-烯-1-酮	使用方法由三級丁基 6-(4-溴-1'-(2-(二甲基胺基)乙基)-5,5'-二甲基-1H,1'H-[3,3'-二吡唑]-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸酯 (中間體C17) (步驟1) 和C-SFC-7 (流動相: CO₂/[MeOH + 0.1% Et₃N] 45/55) 實例93a = 第一洗脫的異構物, 實例93b = 第二	實例93a: ¹H NMR (600 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 13.10 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 6.33 (m, 1H), 6.11 (m, 1H), 5.74 (s, 1H), 5.68 (m, 1H), 4.86 (m, 1H), 4.39 (s, 1H), 4.31 (s, 1H), 4.10 (s, 1H), 4.02 (s, 1H), 3.82 (m, 2H), 2.88 - 2.81 (m, 2H), 2.78 - 2.74 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.25 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 2.04 (s, 6H), 2.00 (s, 3H); UPLC-MS-1: Rt = 0.75 min; MS m/z [M+H]⁺ 547.4/549.4; C-SFC-8 (流動相: CO₂/[MeOH + 0.1% Et₃N] 45/55): Rt = 1.13 min, 實例93b: C-SFC-8 (流動

		洗脫的異構物	相：CO ₂ /[MeOH + 0.1% Et ₃ N] 45/55) : Rt = 2.70 min。
--	--	--------	--

方法10：合成方案



【0666】 實例94：1-(6-(4-(2-氯-5-羥基苯基)-5-甲基-3-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-1H-吡唑-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮

【0667】 步驟1：三級丁基 6-(4-溴-5-甲基-3-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-1H-吡唑-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸酯

【0668】 向（中間體C7，3.00 g，6.22 mmol）、(1-甲基-1H-吡唑-5-基)硼酸（1.09 g，6.22 mmol）、K₃PO₄（3.96 g，18.7 mmol）在1,4-二噁啉（20 mL）和水（5.00 mL）中的用氫氣脫氣的懸浮液中添加四(三苯基膦)鈦（0.72 g，0.62 mmol）和K₃PO₄（3.96 g，18.7 mmol）。將反應混合物在75°C下攪拌8 h。將RM藉由添加飽和NaHCO₃水溶液淬滅。添加EtOAc並分離各層。將水層用EtOAc萃取並將合併的有機萃取物用鹽水洗滌，乾燥（MgSO₄），過濾並蒸發。將粗殘餘物藉由正相層析法（洗脫液：EtOAc在正庚烷中從0至30%）純化以給出標題化合物。UPLC-MS-3：Rt = 1.20 min；MS m/z [M+H]⁺：486.1/488.1。

【0669】 步驟2：5-(4-溴-5-甲基-1-(2-氮雜螺[3.3]庚-6-基)-1H-吡唑-3-基)-1-甲基-1H-吡唑

【0670】 向三級丁基 6-(4-溴-5-甲基-3-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-1H-吡唑-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸酯（步驟1，460 mg，0.95 mmol）在1,4-二噁咻（5 mL）中的攪拌溶液中添加H₂SO₄（0.15 mL，2.84 mmol）並將溶液在RT下攪拌8 h。將RM藉由添加飽和NaHCO₃水溶液淬滅。將混合物用DCM萃取（x2）並將合併的有機萃取物用鹽水洗滌，乾燥（MgSO₄），過濾並蒸發至乾燥。UPLC-MS-3：Rt = 0.74 min；MS m/z [M+H]⁺：387.2/389.2。

【0671】 步驟3：1-(6-(4-溴-5-甲基-3-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-1H-吡唑-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮

【0672】 向5-(4-溴-5-甲基-1-(2-氮雜螺[3.3]庚-6-基)-1H-吡唑-3-基)-1-甲基-1H-吡唑（步驟2，350 mg，0.91 mmol）在THF（15 mL）中的溶液中在0°C下添加NaHCO₃（0.5 M，5.44 mL，2.72 mmol）和丙烯醯氯（0.08 mL，0.99 mmol）的溶液。將反應混合物在0°C下攪拌，並允許在1 h內達到RT。添加NaHCO₃飽和水性溶液和DCM。分離各層並將有機層用鹽水洗滌，乾燥（MgSO₄），過濾並蒸發。將粗殘餘物藉由正相層析法（洗脫液：（（MeOH/DCM 10/90）在DCM中）從0至100%）純化，藉由正相層析法（洗脫液：EtOAc在正庚烷中從0至100%然後（MeOH/DCM 10/90）在DCM中從0至100%）再次純化以給出標題化合物。UPLC-MS-3：Rt = 0.95 min；MS m/z [M+H]⁺：440.2/442.2。

【0673】 步驟4：1-(6-(4-(2-氯-5-羥基苯基)-5-甲基-3-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-1H-吡唑-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮

【0674】 向1-(6-(4-溴-5-甲基-3-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-1H-吡唑-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮（步驟3，220 mg，0.50 mmol）、(2-氯-5-羥基苯基)硼酸（86 mg，0.50 mmol）、K₃PO₄（318 mg，1.50 mmol）在1,4-二噁咻（2 mL）

和水（0.50 mL）中的用氫氣脫氣的懸浮液中添加RuPhos（23.3 mg，0.05 mmol）和RuPhos-Pd-G3（41.8 mg，0.05 mmol）。將反應混合物在80°C下攪拌1 h。將RM藉由添加飽和NaHCO₃水溶液淬滅，用EtOAc萃取並將有機層用鹽水洗滌，乾燥（MgSO₄），過濾並蒸發。將粗殘餘物藉由正相層析法（洗脫液：（MeOH/DCM（10-90）在DCM中）從0至100%）純化以給出標題實例94。¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.69 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.33 (d, 1H), 6.79 (dd, 1H), 6.60 (d, 1H), 6.33 (m, 1H), 6.11 (m, 1H), 5.68 (m, 1H), 4.86 (m, 1H), 4.38 (s, 1H), 4.31 (s, 1H), 4.10 (s, 1H), 4.02 (s, 1H), 4.01 (s, 3H), 2.89 - 2.82 (m, 2H), 2.79 - 2.73 (m, 2H), 2.09 (s, 3H); UPLC-MS-3: Rt = 0.92 min; MS m/z [M+H]⁺: 488.1/490.1。

【0675】 實例 95：化合物 X 的結晶異丙醇（IPA）溶劑化物和化合物 X 的結晶水合物（變型 HA）形式

【0676】 將 25 mg 的化合物 X（實例 1a）添加至 0.1 mL 的 2-丙醇中。將所得的澄清溶液在 25°C 下攪拌 3 天，然後沈澱出結晶固體。藉由離心過濾收集固體，並在環境條件下乾燥過夜。濕餅表徵為化合物 X 的結晶異丙基（IPA）溶劑化物。將濕餅在環境條件下乾燥過夜，提供了結晶水合物（變型 HA）形式。

【0677】 藉由 XRPD 分析化合物 X 的結晶水合物（變型 HA）形式，並且下表中示出了最具特徵的峰（也參見圖 1）。

【0678】 特別地，結晶水合物（變型 HA）形式的 XRPD 圖的最具特徵的峰可以選自以下：具有選自下組的折射 2θ 值（CuKα λ = 1.5418 Å）的角的一個、兩個、三個或四個峰，該組由以下組成：8.2°、11.6°、12.9°和 18.8°。

指數	2θ	d值	相對強度	強度
1	8.2°	10.72Å	100%	強
2	11.6°	7.60Å	11%	弱
3	12.1°	7.30Å	10%	弱

4	12.9°	6.87Å	14%	中等
5	14.6°	6.05Å	21%	中等
6	16.2°	5.47Å	15%	中等
7	18.8°	4.73Å	28%	中等
8	20.4°	4.34Å	18%	中等
9	24.1°	3.69Å	29%	中等

【0679】 藉由 XRPD 分析化合物 X 的結晶 IPA 溶劑化物形式，並且下表中示出了最具特徵的峰（也參見圖 2）。

【0680】 特別地，結晶 IPA 溶劑化物形式的 XRPD 圖的最具特徵的峰可以選自以下：具有選自下組的折射 2θ 值（CuKα λ = 1.5418 Å）的角的一個、兩個、或三個峰，該組由以下組成：7.5°、12.5°和 17.6°。

指數	2θ	d值	相對強度	強度
1	7.5°	11.77	100%	強
2	12.5°	7.08Å	20%	中等
3	15.5°	5.73Å	14%	低
4	16.4°	5.42 Å	8%	低
5	17.6°	5.04 Å	28%	中等
6	21.4°	4.15Å	11%	低
7	24.4°	3.64Å	8%	低

【0681】 實例 96：化合物 X 的結晶乙醇（EtOH）溶劑化物和化合物 X 的結晶水合物（變型 HA）形式

【0682】 將 25 mg 的化合物 X（實例 1a）添加至 0.1 mL 的乙醇中。將所得的澄清溶液在 25°C 下攪拌 3 天。將實施方式 1a 中獲得的化合物 X 的結晶水合物（變型 HA）形式作為種子添加到所得的溶液中。將所得的懸浮液再平衡 1 天，然後沈澱出固體。藉由離心過濾收集固體，並在環境條件下乾燥過夜。濕餅表徵為結晶乙醇溶劑化物，其在環境條件下乾燥過夜後，產生結晶水合物（變型 HA）。

【0683】 可替代地，將 3.1 g 的化合物 X 添加至 20 mL 的乙醇中，將所得的澄清溶液在 25°C 下攪拌 20 min。添加約 50 mg 結晶水合物（變型 HA）（以上獲得）作為種子，並將所得的混合物在 25°C 下平衡 6 小時。過濾所得的懸浮液，並將濕濾餅表徵為結晶乙醇溶劑化物。然後將固體在環境條件（25°C，60%-70%相對濕度）下乾燥 3 天，獲得 2.8 g 化合物 X 水合物變型 HA，產率為 90%。

【0684】 藉由 XRPD 分析化合物 X 的結晶乙醇溶劑化物形式，並且下表中示出了最具特徵的峰（也參見圖 3）。

【0685】 特別地，結晶乙醇溶劑化物形式的 XRPD 圖的最具特徵的峰可以選自以下：具有選自下組的折射 2 θ 值（CuK α λ = 1.5418 Å）的角的一個、兩個、或三個或四個峰，該組由以下組成：7.9°、12.7°、18.2°和 23.1°。

指數	2 θ	d值	相對強度	強度
1	7.9°	11.20Å	100%	強
2	12.7°	6.99Å	24%	中等
3	13.1°	6.76Å	12%	弱
4	15.5°	5.70Å	18%	弱
5	15.9°	5.58Å	11%	弱
6	16.9°	5.24Å	11%	弱
7	18.2°	4.88Å	32%	中等
8	18.6°	4.77Å	17%	弱
9	23.1°	3.85Å	26%	中等

【0686】 實例 97：結晶水合物（變型 HA）製劑的替代性製備

【0687】 將 25 mg 的化合物 X（實例 1a）添加至 0.1 mL 的甲醇中。將所得的澄清溶液在 25°C 下攪拌 3 天。將實施方式 1A 中獲得的結晶水合物（變型 HA）作為種子添加到所得的溶液中。將所得的懸浮液再平衡 1 天，然後沈澱出固體。藉由離心過濾收集固體，並在環境條件下乾燥過夜。在環境條件下乾燥過夜後，濕餅產生結晶水合物（變型 HA）。

【0688】 實例 98：結晶丙二醇溶劑化物製劑和水合物（變型 HA）製劑

【0689】 將 25 mg 的化合物 X（實例 1a）添加至 0.1 mL 的丙二醇中。將所得懸浮液在 50°C 下攪拌 1 週。藉由離心過濾收集固體。過濾後獲得的濕餅表徵為結晶丙二醇溶劑化物。在環境條件下將濾餅乾干燥 1 週後，獲得結晶水合物（變型 HA）。

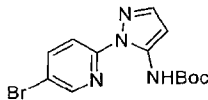
【0690】 藉由 XRPD 分析化合物 X 的結晶丙二醇溶劑化物形式，並且下表中示出了最具特徵的峰（也參見圖 4）。

【0691】 特別地，結晶丙二醇溶劑化物形式的 XRPD 圖的最具特徵的峰可以選自以下：具有選自下組的折射 2 θ 值（CuK α λ = 1.5418 Å）的角的一個、兩個、或三個或四個峰，該組由以下組成：7.3°、13.2°、18.0°和 25.5°。

指數	2 θ	d值	相對強度	強度
1	7.3°	12.15Å	34%	弱
2	13.2°	6.70Å	87%	強
3	15.6°	5.69Å	37%	弱
4	16.2°	5.48Å	56%	中等
5	18.0°	4.92Å	64%	中等
6	22.5°	3.96Å	100%	強
7	22.8°	3.90Å	35%	弱
8	23.2°	3.83Å	33%	弱
9	25.1°	3.55Å	37%	弱

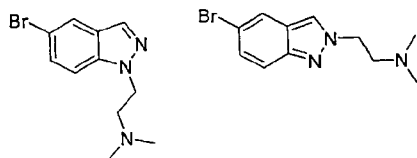
中間體的合成

【0692】 芳基溴中間體：中間體A



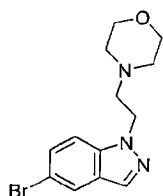
【0693】 中間體A1：三級丁基(1-(5-溴吡啶-2-基)-1H-吡唑-5-基)胺基甲酸酯

【0694】 將1-(5-溴吡啶-2-基)-1H-吡啶-5-胺 (0.80 g, 3.35 mmol) 溶解於乾THF (7 mL) 並在氮氣氛下冷卻至-78°C。逐滴添加NaHMDS (在THF中1M, 6.70 mL, 6.69 mmol) 並攪拌10 min。在-78°C下, 逐滴添加在THF (1 mL) 中的Boc酸酐 (0.73 g, 3.35 mmol) 並在RT下攪拌30 min。反應完成後, 將RM用水稀釋並用EtOAc萃取 (x2)。將合併的有機萃取物用鹽水洗滌, 乾燥 (Na₂SO₄), 過濾並在真空下濃縮。將粗殘餘物藉由正相層析法 (洗脫液: EtOAc在己烷中從5%至7%) 純化以獲得作為淺白色固體的標題產物。LCMS-1: Rt = 2.10 min; MS m/z [M+H]⁺ = 339.1/341.1。



【0695】 中間體A2和A3: 2-(5-溴-1H-吡啶-1-基)-N,N-二甲基乙-1-胺 (A2) 和 2-(5-溴-2H-吡啶-2-基)-N,N-二甲基乙-1-胺 (A3)

【0696】 在微波小瓶中, 將 5-溴吡啶 (1 g, 5.02 mmol)、二甲基胺基乙基氯鹽酸鹽 (0.40 g, 和 2.64 mmol) 和碳酸鉀 (3.47 g, 25.1 mmol) 在 DMF (10 mL) 中的溶液在 80°C 下加熱 18 h。添加二甲基胺基乙基氯鹽酸鹽 (0.33 g, 和 2.2 mmol) 並將反應混合物在 80°C 下進一步攪拌 6 h。再次添加二甲基胺基乙基氯鹽酸鹽 (0.40 g, 和 2.64 mmol) 並將 RM 進一步加熱 15 h。將 RM 倒入水中並用 EtOAc 萃取 (x2)。將合併的有機萃取物用鹽水洗滌, 乾燥 (Na₂SO₄), 過濾並蒸發。將粗殘餘物藉由正相層析法 (洗脫液: MeOH 在 CH₂Cl₂ 中從 0 至 8%) 純化以給出兩種位置異構物的混合物。藉由 SFC-1 (流動相: MeOH 在 CO₂ 中從 2%至 6%) 分離位置異構物以給出作為第一洗脫的異構物的 2-(5-溴-1H-吡啶-1-基)-N,N-二甲基乙-1-胺: UPLC-MS-1: Rt = 0.58 min; MS m/z [M+H]⁺ 268.1/270.1 和-(5-溴-2H-吡啶-2-基)-N,N-二甲基乙-1-胺(作為第二洗脫的異構物): UPLC-MS-1: Rt = 0.57 min; MS m/z [M+H]⁺ 268.1/270.1。



【0697】 中間體A4：4-(2-(5-溴-1H-吲唑-1-基)乙基)哌啶

【0698】 步驟1：乙基2-(5-溴-1H-吲唑-1-基)乙酸酯

【0699】 在氬氣下，向 5-溴吲唑 ([53857-57-1]，6 g，30.1 mmol) 和碳酸鉀 (19.65 g，6.3 mmol) 在 DMF (80 mL) 中的溶液中添加氯乙酸乙酯 (4.60 g，36.8 mmol) 並將反應混合物在 60°C 下攪拌 2 h。將 RM 倒入水中並用 EtOAc 萃取 (x2)。將合併的有機萃取物用鹽水洗滌，乾燥 (Na₂SO₄)，過濾並蒸發。將粗殘餘物藉由正相層析法 (洗脫液：AcOEt 在庚烷中從 0 至 30%) 純化以給出標題化合物。UPLC-MS-10：Rt = 1.02 min；MS m/z [M+H]⁺ 283.0/285.0。

【0700】 步驟2：2-(5-溴-1H-吲唑-1-基)乙-1-醇

【0701】 在 Ar 下，在 0°C 下，向乙基 2-(5-溴-1H-吲唑-1-基)乙酸酯 (4.86 g，16.5 mmol) 在 THF (100 mL) 中的溶液中添加 DIBAL-H (25%在甲苯中，54.9 mL，82 mmol)。將反應混合物在 0°C 下攪拌 30 min，然後在 RT 下攪拌 2 天。將反應混合物冷卻至 0°C，小心倒入水中並用 EtOAc 萃取 (x2)。將合併的有機萃取物用鹽水洗滌，乾燥 (Na₂SO₄)、過濾並蒸發以給出呈油狀物的標題化合物。UPLC-MS-10：Rt = 0.88 min；MS m/z [M+H]⁺ 241.0/243.0。

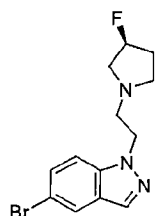
【0702】 步驟3：2-(5-溴-1H-吲唑-1-基)乙基甲磺酸酯

【0703】 在氬氣下，向在 0°C 下冷卻的 2-(5-溴-1H-吲唑-1-基)乙-1-醇 (4.10 g，15.3 mmol) 在 CH₂Cl₂ (50 mL) 中的溶液中添加 Et₃N (4.50 mL，32.3 mmol) 隨後添加甲磺醯氯 (1.45 mL，18.4 mmol)。將反應混合物在 0°C 下攪拌 2.5 h。然後將 RM 倒入 NaHCO₃ 的飽和水性溶液中並用 EtOAc 萃取 (x2)。將合併的有機萃取物用鹽水洗滌，乾燥 (Na₂SO₄)，過濾並蒸發以給出呈黃色固體的標

題化合物，將其不經進一步純化用於下一步驟。UPLC-MS-10：Rt = 0.88 min；MS m/z [M+H]⁺ 319.0/321.0。

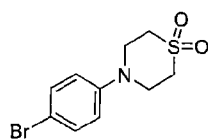
【0704】 步驟4：4-(2-(5-溴-1H-吡唑-1-基)乙基)哌啶

【0705】 在氬氣氛下，將 2-(5-溴-1H-吡唑-1-基)乙基甲磺酸酯 (1.50 g, 4.23 mmol) 和哌啶 (5 mL, 56.8 mmol) 在 THF (20 mL) 中的溶液在 60°C 下加熱 18 h。將混合物用 NaHCO₃ 的飽和水性溶液稀釋並用 EtOAc 萃取 (x2)。將合併的有機萃取物用鹽水洗滌，乾燥 (Na₂SO₄)，過濾並蒸發。將粗殘餘物藉由正相層析法 (洗脫液：MeOH 在 CH₂Cl₂ 中從 0 至 5%) 純化以給出標題化合物。UPLC-MS-6：Rt = 0.73 min；MS m/z [M+H]⁺ 310.0/312.0。



【0706】 中間體A5：(S)-5-溴-1-(2-(3-氟吡咯啉-1-基)乙基)-1H-吡唑

【0707】 使用如 4-(2-(5-溴-1H-吡唑-1-基)乙基)哌啶 (中間體A4) 的合成所述之相似的方法製備標題化合物。UPLC-MS-3：Rt = 0.65 min；MS m/z [M+H]⁺ 312.0/314.0。

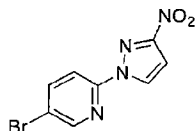


【0708】 中間體A6：4-(4-溴苯基)硫代哌啶1,1-二氧化物

【0709】 將硫代哌啶二氧化物 (5.00 g, 37 mmol)、1,4-二溴苯 (4.61, 40.7 mmol) 和 Cs₂CO₃ (36.2 g, 111 mmol) 懸浮於乾 1,4-二噁啉 (150 mL) 中並將反應混合物用氮氣脫氣 10 min。添加 Pd(OAc)₂ (0.83 g, 3.70 mmol) 和 BINAP (2.31 g, 3.70 mmol) 並將反應混合物在密封管中加熱至 120°C 持續 12 h。將 RM 藉由矽藻土墊過濾並用 EtOAc 洗滌。將濾液倒入水中並用 EtOAc 萃取 (x2)。將

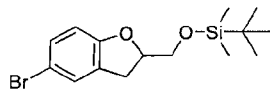
合併的有機萃取物用鹽水洗滌，乾燥 (Na_2SO_4) 並在真空下濃縮。將粗殘餘物藉由正相層析法 (洗脫液：在己烷中的0-50% EtOAc) 純化以獲得所希望的產物。

LCMS-1 : $R_t = 1.57 \text{ min}$; MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 290.1/292.0$ 。



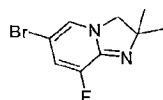
【0710】 中間體A7：5-溴-2-(3-硝基-1H-吡唑-1-基)吡啶

【0711】 將5-硝基-1H-吡唑 (0.50 g, 0.44 mmol)、2,5-二溴吡啶 (1.05 g, 0.44 mmol) 和 Cs_2CO_3 (1.44 g, 0.44 mmol) 懸浮於NMP (15 mL) 中並用氮氣脫氣5 min。添加CuI (0.084 g, 0.04當量) 並將反應混合物在120°C下攪拌1 h。反應完成後，將反應混合物用EtOAc稀釋並藉由矽藻土墊過濾。將濾液用冷水、鹽水洗滌，乾燥 (Na_2SO_4)，過濾並在真空下濃縮。將粗殘餘物藉由正相層析法 (洗脫液：在己烷中的0-7% EtOAc) 純化以獲得所希望的產物。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.85 (d, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.36 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.36 (d, 1H)。



【0712】 中間體A8：((5-溴-2,3-二氫苯并呋喃-2-基)甲氧基)(三級丁基)二甲基矽烷

【0713】 向(5-溴-2,3-二氫苯并呋喃-2-基)甲醇 (1.00 g, 4.15 mmol) 在 DCM (20 mL) 中的溶液中添加 1H-咪唑 (0.90 g, 13.3 mmol) 並將反應混合物攪拌 5 min。然後添加三級丁基氯二甲基矽烷 (1.97 g, 12.4 mmol) 並將 RM 在 RT 下攪拌 2 h。將反應混合物用 EtOAc (40 mL) 稀釋並用飽和 NaHCO_3 水溶液洗滌。將有機層用水洗滌，乾燥 (Na_2SO_4)，過濾並蒸發至乾燥。UPLC-MS-3 : $R_t = 1.55 \text{ min}$; MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ : 343.1/345.0$ 。



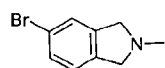
【0714】 中間體A9：6-溴-8-氟-2,2-二甲基-2,3-二氫咪唑并[1,2-a]吡啶

【0715】 步驟1：2-((5-溴-3-氟吡啶-2-基)胺基)-2-甲基丙-1-醇

【0716】 將5-溴-2,3-二氟吡啶[89402-44-8] (6.93 g, 35.0 mmol) 和2-胺基-2-甲基丙-1-醇[124-68-5] (7.43 mL, 70.0 mmol) 的混合物在100°C下攪拌。22 h後，將冷卻的反應混合物用飽和水性NaHCO₃稀釋並用EtOAc萃取 (2x)。將合併的有機層用鹽水洗滌，乾燥 (Na₂SO₄) 並濃縮。將粗殘餘物藉由正相層析法 (洗脫液：庚烷/ (20 : 1 EtOAc/MeOH) 從0至90%) 純化以給出成無色油狀物的標題化合物。UPLC-MS-1 : Rt = 1.00 min ; MS m/z [M+H]⁺ ; 263.0/265.0。

【0717】 步驟2：6-溴-8-氟-2,2-二甲基-2,3-二氫咪唑并[1,2-a]吡啶

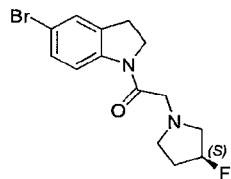
【0718】 在RT下，逐滴添加亞硫醯氯 (5.55 mL, 76.0 mmol) 至2-((5-溴-3-氟吡啶-2-基)胺基)-2-甲基丙-1-醇 (5.05 g, 19.0 mmol) 在二甲苯 (38 mL) 中的溶液中。攪拌15 min後，將混合物溫熱至100°C。15 h後，將冷卻的反應混合物用飽和水性NaHCO₃稀釋並用EtOAc萃取 (2x)。將合併的水層用DCM再萃取 (4x)。將合併的有機層乾燥 (Na₂SO₄) 並濃縮以給出標題化合物，將其不經純化用於下一步驟。NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.48 (s, 1H), 6.98 (dd, 1H), 3.73 (s, 2H), 1.18 (s, 6H)。UPLC-MS-1 : Rt = 0.34 min ; MS m/z [M+H]⁺ ; 245.0/247.0。



【0719】 中間體A10：5-溴-2-甲基異吲哚啉

【0720】 在RT下向5-溴異吲哚啉[127168-84-7] (0.50 g, 2.52 mmol) 在MeOH (31.9 mL) /H₂O (3.19 mL) 中的溶液中添加CH₃COOH至達到pH 5。向反應混合物中添加甲醛 (在水中37%, 0.376 ml, 5.05 mmol) 15 min後隨後添加NaCNBH₃ (0.24 g, 3.79 mmol)。在氮氣氛下，將反應混合物在RT下攪拌16 h。將RM濃縮，用EtOAc稀釋並用NaOH (1N) 和鹽水洗滌。將有機層乾燥 (Na₂SO₄)，

過濾並蒸發以給出標題化合物，將其不經純化用於下一步驟。UPLC-MS-1：Rt = 0.39 min；MS m/z [M+H]⁺：212/214。



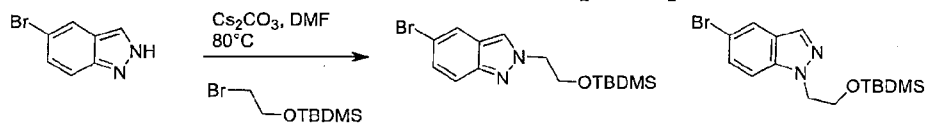
【0721】 中間體A11：(S)-1-(5-溴吲哚啉-1-基)-2-(3-氟吡咯啉-1-基)乙-1-酮

【0722】 步驟1：1-(5-溴吲哚啉-1-基)-2-氯乙-1-酮

【0723】 在惰性氣氛下，在0°C下，向5-溴吲哚啉[22190-33-6]（2.00 g，10.1 mmol）在DCM（101 mL）中的溶液中逐滴添加Et₃N（3.52 mL，25.2 mmol）隨後添加2-氯乙醯氯（1.71 g，15.15 mmol）在DCM（100 uL）中的溶液。將反應混合物在RT下攪拌2 h。然後，將RM用HCl（1N）和NaHCO₃的飽和水性溶液洗滌。將有機層乾燥（Na₂SO₄），過濾並蒸發以給出標題化合物，將其不經純化用於下一步驟。UPLC-MS-1：Rt = 0.99 min；MS m/z [M+H]⁺：274/276/278。

【0724】 步驟2：(S)-1-(5-溴吲哚啉-1-基)-2-(3-氟吡咯啉-1-基)乙-1-酮

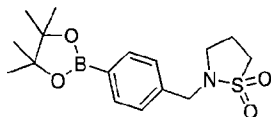
【0725】 向1-(5-溴吲哚啉-1-基)-2-氯乙-1-酮（0.50 g，1.82 mmol）在乙腈（11.3 mL）/H₂O（0.81 mL）中的溶液中添加K₂CO₃（0.75 g，5.46 mmol）和(S)-3-氟吡咯啉（0.46 g，3.64 mmol）。將反應混合物在60°C下攪拌1 h。將RM用CH₂Cl₂稀釋並用水洗滌。將有機層乾燥（Na₂SO₄），過濾並在減壓下濃縮。將粗殘餘物藉由正相層析法（洗脫液：在CH₂Cl₂中的0-5% MeOH）純化以給出標題化合物。UPLC-MS-7：Rt = 0.61 min；MS m/z [M+H]⁺：327/329。



【0726】 中間體A12和A13：5-溴-2-(2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)-2H-吲唑和5-溴-1-(2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)-1H-吲唑和5-溴-1-(2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)-1H-吲唑

【0727】 在0°C下，將(2-溴乙氧基)(三級丁基)二甲基矽烷 (4.85 g, 20.3 mmol) 逐滴添加至5-溴-1H-吡啶(2.0 g, 10.2 mmol)和Cs₂CO₃(9.93 g, 30.5 mmol)在DMF (30 mL) 中的懸浮液中，然後反應混合物在60°C下在密封管中攪拌5 h。將RM藉由矽藻土墊過濾並用EtOAc洗滌。將濾液倒入冰冷的水中並用EtOAc萃取 (x2)。將合併的有機層用冷水、鹽水洗滌，乾燥 (Na₂SO₄)、過濾並在真空下濃縮。將粗殘餘物藉由在中性氧化鋁上的層析法 (洗脫液：在己烷中的0-1% EtOAc) 純化以給出作為第一洗脫的異構物的呈淡橘色液體的5-溴-1-(2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)-1H-吡啶 A13: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.96 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.45 (m, 2H), 4.50 (t, 2H), 4.05 (t, 2H), 0.75 (s, 9H), 0.19 (s, 6H); LCMS-1: Rt = 2.27 min; MS m/z [M+H]⁺; 355.3/357.2和作為第二洗脫的異構物的呈淡橘色液體的5-溴-2-(2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)-2H-吡啶 A12: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.96 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 4.53 (t, 2H), 4.10 (t, 2H), 0.85 (s, 9H), -0.12 (s, 6H); LCMS-1: Rt = 2.33 min; MS m/z [M+H]⁺; 355.4/357.4。

【0728】 硼酸酯/硼酸中間體：中間體B

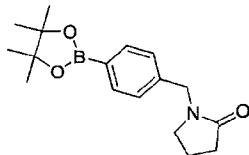


【0729】 中間體B1: 2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苄基)異四氫噻唑1,1-二氧化物

【0730】 在氮氣氛下，在0°C下，向1,3-丙烷磺內醯胺 (1.00 g, 8.25 mmol) 在DMF (20 mL) 中的溶液中添加NaH (在石蠟中60%, 0.26 g, 10.7 mmol) 並將混合物在0°C下攪拌15 min。添加2-(4-(溴甲基)苄基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷 (1.96 g, 6.60 mmol) 並將反應混合物在RT下攪拌16 h。將RM用冷水淬滅，用EtOAc萃取 (x2)。將合併的有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥並在

真空下濃縮以提供所希望的產物，將其不經進一步純化直接用於下一步驟。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.96 (d, 2H), 7.37 (d, 2H), 4.11 (s, 2H), 3.28 (m, 2H), 2.08 (m, 2H), 2.25 (m, 2H), 1.33 (s, 12H)。

【0731】 方法-B1：中間體B2的合成：



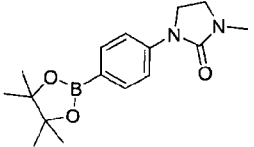
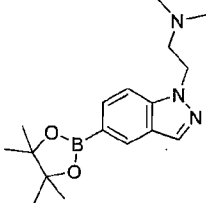
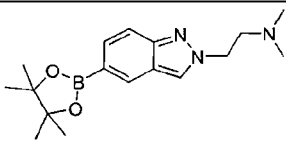
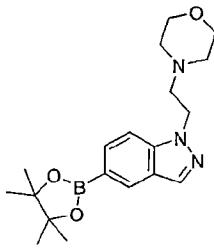
【0732】 中間體B2：1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苄基)吡咯啉-2-酮

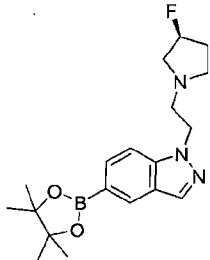
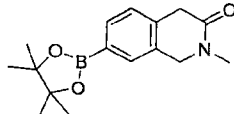
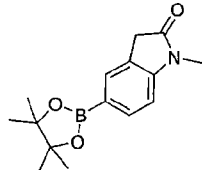
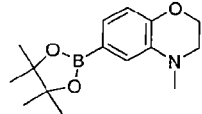
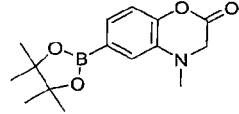
【0733】 在氬氣下，在20 mL微波小瓶中，將1-[(4-溴苯基)甲基]-2-吡咯啉酮（400 mg，1.57 mmol）、雙(頻哪醇)二硼（480 mg，1.89 mmol）、KOAc（340 mg，3.46 mmol）和PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂（70.7 mg，0.087 mmol）懸浮於二噁咻（6.05 mL）中。將懸浮液送至微波輻射在120°C下持續30 min。30 min後，UPLC-MS表明反應完成。將RM在真空中濃縮並用CH₂Cl₂（40 mL）稀釋，用水（2 x 15 mL）洗滌，乾燥（MgSO₄），過濾並在真空中濃縮以給出標題化合物，將其不經純化用於下一步驟。UPLC-MS-3：Rt = 1.04 min；MS m/z [M+H]⁺ 302.3。

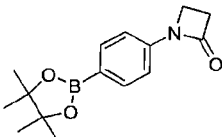
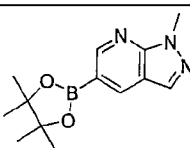
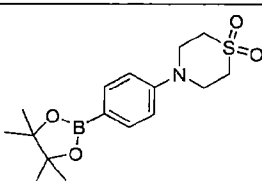
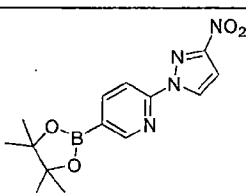
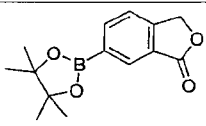
【0734】 方法-B1a：與方法-B1相似，不同之處在於反應混合物在100°C下加熱而不是120°C下加熱。

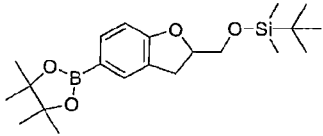
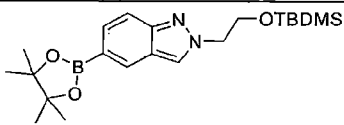
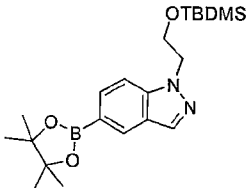
【0735】 以下中間體B3至B20係使用與方法-B1類似的方法，由相應的中間體A或可商購的試劑製備的。

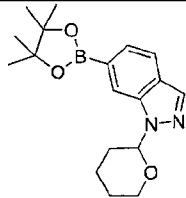
中間體	結構	使用的方法、中間體和手性分離條件及洗脫順序	表徵數據
B3	 三級丁基	使用方法-B1由三級丁基(1-(5-溴吡啶-2-基)-1H-吡啶-5-基)胺基甲酸酯A1	LCMS-1：Rt = 2.45 min；MS m/z [M+H] ⁺ 387.6。

	(1-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-5-基)胺基甲酸酯		
B4	 1-甲基-3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯基)咪唑啉-2-酮	使用方法-B1a由 [530080-95-6]	UPLC-MS-6 : Rt = 1.02 min ; MS m/z [M+H] ⁺ 303.2 。
B5	 N,N-二甲基-2-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1H-咪唑-1-基)乙-1-胺	使用方法-B1a由2-(5-溴-1H-咪唑-1-基)-N,N-二甲基乙-1-胺 (中間體A2)	UPLC-MS-1 : Rt = 0.73 min ; MS m/z [M+H] ⁺ 316.3 。
B6	 N,N-二甲基-2-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-2H-咪唑-2-基)乙-1-胺	使用方法-B1a由2-(5-溴-2H-咪唑-2-基)-N,N-二甲基乙-1-胺 (中間體A3)	UPLC-MS-1 : Rt = 0.72 min ; MS m/z [M+H] ⁺ 316.3 。
B7	 4-(2-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1H-咪唑-1-基)乙基)哌啶 (中間體A4)	使用方法-B1a由4-(2-(5-溴-1H-咪唑-1-基)乙基)哌啶 (中間體A4)	UPLC-MS-1 : Rt = 0.86 min ; MS m/z [M+H] ⁺ 358.3 。

	基)乙基)咪啉		
B8	 (S)-1-(2-(3-氟吡咯啉-1-基)乙基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1H-吡啶	使用方法-B1a由 (S)-5-溴-1-(2-(3-氟吡咯啉-1-基)乙基)-1H-吡啶 (中間體A5)	UPLC-MS-3 : Rt = 0.79 min ; MS m/z [M+H] ⁺ 360.3 °
B9	 2-甲基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1,4-二氫異喹啉-3(2H)-酮	使用方法-B1由 [877265-10-6]	UPLC-MS-1 : Rt = 0.96 min ; MS m/z [M+H] ⁺ 288.2 °
B10	 1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)吲哚啉-2-酮	使用方法-B1由5-溴-1-甲基吲哚啉-2-酮 [20870-90-0]	UPLC-MS-1 : Rt = 1.01 min ; MS m/z [M+H] ⁺ 274 °
B11	 4-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]嘓啉	使用方法-B1由6-溴-4-甲基-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]嘓啉	UPLC-MS-1 : Rt = 1.17 min ; MS m/z [M+H] ⁺ 275.0 °
B12	 4-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊	使用方法-B1a由6-溴-4-甲基-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]嘓啉-2-酮	UPLC-MS-1 : Rt = 1.07 min ; MS m/z [M+H] ⁺ 290.0 °

	硼烷-2-基)-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁吡-2-酮		
B13	 1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯基)氮雜環丁烷-2-酮	使用方法-B1由1-(4-溴苯基)氮雜環丁烷-2-酮	UPLC-MS-6 : Rt = 1.04 min ; MS m/z [M+H] ⁺ 274.1 。
B14	 3-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶	使用方法-B1由5-溴-1-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶	UPLC-MS-1 : Rt = 1.02 min ; MS m/z [M+H] ⁺ 260.4 。
B15	 4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯基)硫代咪啉 1,1-二氧化物	使用方法-B1由4-(4-溴苯基)硫代咪啉 1,1-二氧化物 (中間體A6)	LCMS-1 : Rt = 1.64 min ; MS m/z [M+H] ⁺ 338.2 。
B16	 2-(3-硝基-1H-吡唑-1-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)吡啶	使用方法-B1由5-溴-2-(3-硝基-1H-吡唑-1-基)吡啶 (中間體A7)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.81 (d, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.11 (d, 1H), 1.4 (s, 12H) 。
B17	 6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼	使用方法-B1a由 [862081,2或38-7]	UPLC-MS-1 : Rt = 1.05 min ; MS m/z [M+H] ⁺ 261.4 。

	烷-2-基)異苯并呋喃 -1(3H)-酮		
B18	 3-三級丁基二甲基 ((5-(4,4,5,5-四甲基 -1,3,2-二氧雜環戊硼 烷-2-基)-2,3-二氫苯并 呋喃-2-基)甲氧基)矽 烷	使用方法-B1由((5-溴 -2,3-二氫苯并呋喃 -2-基)甲氧基)(三級 丁基)二甲基矽烷(中 間體A8)	UPLC-MS-3 : Rt = 1.52 min ; MS m/z [M+H] ⁺ 391.2 。
B19	 2-(2-((三級丁基二甲 基矽基)氧基)乙 基)-5-(4,4,5,5-四甲基 -1,3,2-二氧雜環戊硼 烷-2-基)-2H-吡唑	使用方法-B1由5-溴 -2-(2-((三級丁基二甲 基矽基)氧基)乙 基)-2H-吡唑(中間體 A12)	LCMS-1 : Rt = 2.37 min ; MS m/z [M+H] ⁺ 402.5/404.5
B20	 1-(2-((三級丁基二甲 基矽基)氧基)乙 基)-5-(4,4,5,5-四甲基 -1,3,2-二氧雜環戊硼 烷-2-基)-1H-吡唑	使用方法-B1由5-溴 -1-(2-((三級丁基二甲 基矽基)氧基)乙 基)-1H-吡唑(中間體 A13)	LCMS-1 : Rt = 2.48 min ; MS m/z [M+H] ⁺ 402.5/404.5 。



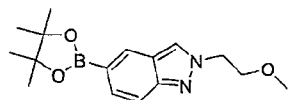
【0736】 中間體B21：(1-(四氫-2H-嘓喃-2-基)-1H-吡唑-6-基)硼酸

【0737】 在氬氣氛下，將吡唑-6-硼酸頻哪醇酯（0.5 g，1.95 mmol）、對
甲苯磺酸一水合物（37 mg，0.195 mmol）和 3,4-二氫-2H-嘓喃（0.45 mL，4.46
mmol）在 CH₂Cl₂（10 mL）中的溶液在 RT 下攪拌過夜。將反應混合物倒入 NaHCO₃

的飽和水性溶液並用 EtOAc 萃取。將合併的有機萃取物用鹽水洗滌，乾燥（ Na_2SO_4 ），過濾並蒸發。將粗殘餘物藉由正相層析法（EtOAc 在庚烷中從 0 至 25%）純化以給出標題化合物。

【0738】 UPLC-MS-1：Rt = 1.28 min；MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ ：329.3.

【0739】 方法-B2：中間體B22的合成：



【0740】 中間體B22：2-(2-甲氧基乙基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-2H-吡唑

【0741】 步驟1：5-溴-2-(2-甲氧基乙基)-2H-吡唑

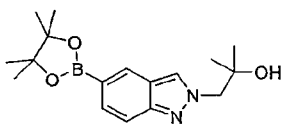
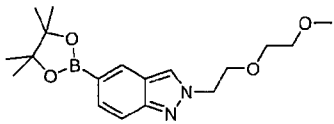
【0742】 向5-溴-2-硝基苯甲醛（5.18 g，22.5 mmol）在MeOH（55 mL）中溶液中添加2-甲氧基乙-1-胺（1.98 mL，22.75 mmol）並將反應混合物在70°C下攪拌1.15 h。然後將反應混合物濃縮並在高真空下乾燥。將殘餘的白色固體用亞磷酸三乙酯（39.4 mL，225 mmol）溶解，並將該溶液在140°C下攪拌過夜。冷卻至RT後，在高真空下（旋轉蒸發儀）蒸發過量的亞磷酸三乙酯，並將粗殘餘物藉由正相層析法（洗脫液：在30 min之內c-己烷/EtOAc 100/0至70/30）純化以給出標題化合物。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.36 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.59 (dt, 1H), 7.31 (dd, 1H), 4.59 (t, 2H), 3.82 (t, 2H), 3.22 (s, 3H)；UPLC-MS-3：Rt = 0.97 min；MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ ：255.1/257.1。

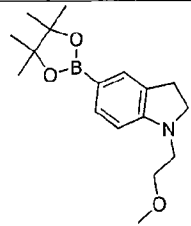
【0743】 步驟2：2-(2-甲氧基乙基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-2H-吡唑

【0744】 在密封管中，將5-溴-2-(2-甲氧基乙基)-2H-吡唑（6.12 g，17.75 mmol）、雙-(頻哪醇)-二硼（9.02 g，35.5 mmol）、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ （1.30 g，1.77 mmol）和乙酸鉀（4.36 g，44.4 mmol）在二噁咻（60 mL）中的溶液在90°C下攪拌1.5 h。

將反應混合物冷卻至RT，用水稀釋，用EtOAc萃取，並將有機相用鹽水洗滌，用相分離器乾燥並在減壓下濃縮。將粗殘餘物藉由正相層析法(洗脫液：在30 min之內c-己烷/EtOAc 100/0至40/60)純化以給出標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.42 (d, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.55 (dt, 1H), 7.45 (dd, 1H), 4.59 (t, 2H), 3.83 (t, 2H), 3.22 (s, 3H), 1.31 (s, 12H)；UPLC-MS-3：R_t = 1.02 min；MS m/z [M+H]⁺：303.3.

【0745】 以下中間體B23至B24係使用與方法-B2類似的方法，由可商購的結構單元製備的。

實例	結構	先質	表徵數據
B23	 2-甲基-1-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-2H-吡唑-2-基)丙-2-醇	使用1-胺基-2-甲基丙-2-醇 (步驟1)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.37 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.44 (dd, 1H), 4.86 (s, 1H), 4.34 (s, 2H), 1.31 (s, 12H), 1.07 (s, 6H)；UPLC-MS-5：R _t = 0.97 min；MS m/z [M+H] ⁺ ：317.3.
B24	 2-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-2H-吡唑	使用2-(2-甲氧基乙氧基)乙-1-胺 (步驟1)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.43 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.45 (dd, 1H), 4.58 (t, 2H), 3.91 (t, 2H), 3.50 (dd, 2H), 3.37 (dd, 2H), 3.18 (s, 3H), 1.31 (s, 12H)；UPLC-MS-3：R _t = 1.00 min；MS m/z [M+H] ⁺ ：347.3.



【0746】 中間體B25：1-(2-甲氧基乙基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)吡啶

【0747】 步驟1：5-溴-1-(2-甲氧基乙基)吡啶

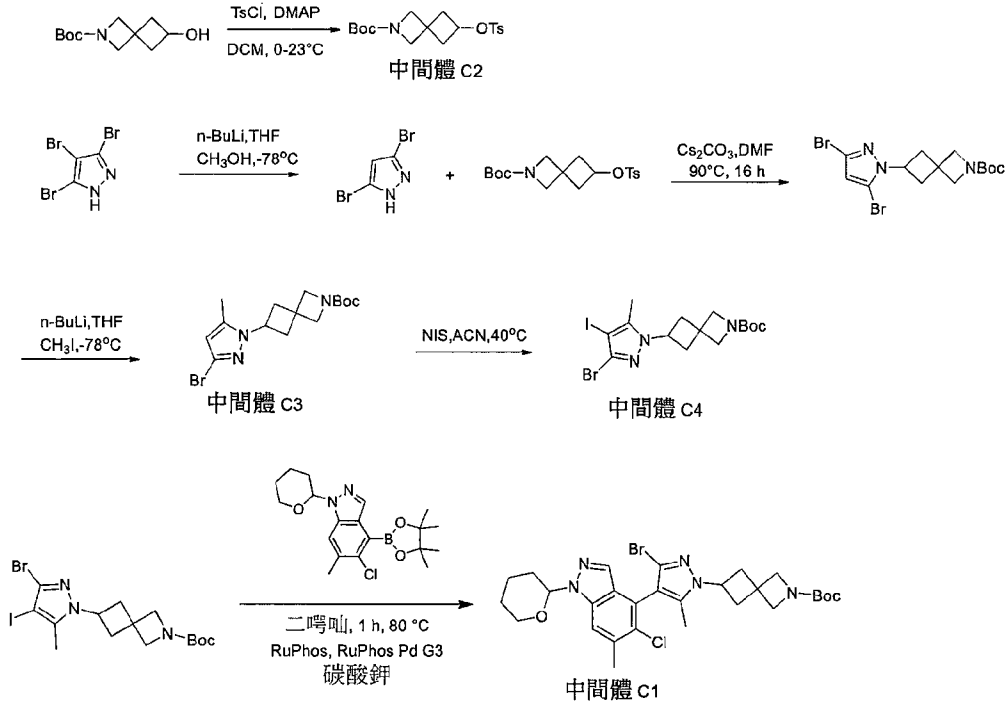
【0748】 將5-溴吡啶（1 g，5.05 mmol）、1-溴-2-甲氧基乙烷（0.95 mL，10.1 mmol）和碳酸鉀（3.29 g，10.1 mmol）在DMF（15 mL）中的溶液在60°C下攪拌5 h，然後添加更多的1-溴-2-甲氧基乙烷（0.95 mL，10.1 mmol）並將反應混合物在60°C下攪拌過夜。冷卻至RT後，將反應混合物用EtOAc和水稀釋，用EtOAc萃取，並將有機相用鹽水洗滌，用相分離器乾燥並在減壓下濃縮。將粗殘餘物藉由正相層析法（洗脫液：在30 min之內c-己烷/EtOAc 100/0至70/30）純化以給出標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.14 (dd, 1H), 7.09 (dd, 1H), 6.43 (d, 1H), 3.51 (t, 2H), 3.40 (t, 2H), 3.27 (s, 3H), 3.20 (t, 2H), 2.89 (t, 2 H)；UPLC-MS-3：R_t = 1.17 min；MS m/z [M+H]⁺：256.1/258.1。

【0749】 步驟2：1-(2-甲氧基乙基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)吡啶

【0750】 在密封管中，將5-溴-1-(2-甲氧基乙基)-吡啶（650 mg，2.11 mmol）、雙-(頻哪醇)-二硼（1070 mg，4.21 mmol）、PdCl₂(dppf)（154 mg，0.21 mmol）和乙酸鉀（517 mg，5.27 mmol）在二噁啉（8 mL）中的溶液在90°C下攪拌30 min。冷卻至RT後，將反應混合物用EtOAc和水稀釋，用EtOAc萃取，並將有機相用鹽水洗滌，用相分離器乾燥並在減壓下濃縮。將粗殘餘物藉由正相層析法（洗脫液：在30 min之內c-己烷/EtOAc 100/0至70/30）純化以給出標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.33 (dd, 1H), 7.28 (d, 1H), 6.44 (d, 1H), 3.52 (t, 2H), 3.44 (t, 2H), 3.28 - 3.25 (m, 5H), 2.88 (t, 2 H), 1.25 (s, 12H)；UPLC-MS-3：R_t = 1.18 min；MS m/z [M+H]⁺：304.2。

【0751】 吡啶類中間體：中間體C

【0752】 中間體C1：三級丁基 6-(3-溴-4-(5-氯-6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吡唑-4-基)-5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸酯



【0753】 步驟1：中間體C2：三級丁基 6-(甲苯磺酰基氧基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸酯

【0754】 在20°C-25°C下，向三級丁基 6-羥基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸酯 [1147557-97-8] (2.92 kg, 12.94 mmol) 在DCM (16.5 L) 中的溶液中添加DMAP (316.12 g, 2.59 mol) 和TsCl (2.96 kg, 15.52 mol)。在10°C-20°C下，向反應混合物中逐滴添加Et₃N (2.62 kg, 25.88 mol)。將反應混合物在5°C-15°C下攪拌0.5 h，並且然後在18°C-28°C下攪拌1.5 h。反應完成後，將反應混合物在真空下濃縮。向殘餘物添加NaCl (5%在水中，23 L) 隨後用EtOAc (23 L) 萃取。將合併的水層用EtOAc (10 L x 2) 萃取。將合併的有機層用NaHCO₃ (在水中3%，10 L x 2))洗滌並在真空下濃縮以給出標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.81 - 7.70 (m, 2H), 7.53 - 7.36 (m, 2H), 4.79 - 4.62 (m, 1H), 3.84 - 3.68 (m, 4H),

2.46 - 2.38 (m, 5H), 2.26 - 2.16 (m, 2H), 1.33 (s, 9H) 。 UPLC-MS-1 : $R_t = 1.18$ min ;
MS m/z $[M+H]^+$; 368.2.

【0755】 步驟2：3,5-二溴-1*H*-吡唑

【0756】 在-78°C下，經20分鐘向3,4,5-三溴-1*H*-吡唑[17635-44-8] (55.0 g ,
182.2 mmol) 在無水THF (550 mL) 中的溶液中逐滴添加*n*-BuLi (145.8 mL , 364.5
mmol) ，保持內部溫度在-78°C/-60°C 。將RM在該溫度下攪拌45 min 。然後將反
應混合物用MeOH (109 mL) 在-78°C下小心淬滅並在該溫度下攪拌30 min 。允
許混合物達到0°C並攪拌1 h 。然後，將混合物用EtOAc (750 mL) 稀釋並添加
HCl (0.5 N , 300 mL) 。在真空下濃縮各層。將粗殘餘物溶解於DCM (100 mL)
中，冷卻至-50°C並添加石油醚 (400 mL) 。過濾沈澱的固體並用正己烷 (250 mL
x2) 洗滌並在真空下乾燥以給出標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.5
(br s, 1H), 6.58 (s, 1H) 。

【0757】 步驟3：三級丁基 6-(3,5-二溴-1*H*-吡唑-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-
甲酸酯

【0758】 在15°C下，向三級丁基 6-(甲苯磺醯基氧基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-
甲酸酯 (步驟1 , 900 g , 2.40 mol) 在DMF (10.8 L) 中的溶液中添加Cs₂CO₃ (1988
g , 6.10 mol) 和3,5-二溴-1*H*-吡唑 (步驟2 , 606 g , 2.68 mol) 。將反應混合物在
90°C下攪拌16 h 。將反應混合物倒入冰-水/鹽水 (80 L) 中並用EtOAc (20 L)
萃取。將水層用EtOAc (10 L x 2) 再萃取。將合併的有機層用鹽水 (10 L) 洗
滌，乾燥 (Na₂SO₄) ，過濾，並在真空下濃縮。將殘餘物與二噁咻 (1.8 L) 一
起研磨，並在60°C下溶解。向淺黃色溶液中緩慢添加水 (2.2 L) ，並在添加900
mL水後開始重結晶。將所得的懸浮液冷卻至0°C，過濾，並用冷水洗滌。將濾
餅與正庚烷一起研磨，過濾，然後在真空下在40°C下乾燥以給出標題化合物。¹H
NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 6.66 (s, 1H), 4.86 - 4.82 (m, 1H), 3.96 - 3.85 (m, 4H),

2.69 - 2.62 (m, 4H), 1.37 (s, 9H) ; UPLC-MS-3 : Rt = 1.19 min ; MS m/z [M+H]⁺ ; 420.0/422.0/424.0 。

【0759】 步驟4：中間體C3：三級丁基 6-(3-溴-5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸酯

【0760】 在惰性氣氛下，在-80°C下，向三級丁基 6-(3,5-二溴-1*H*-吡唑-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸酯（步驟3，960 g，2.3 mol）在THF（9.6 L）中的溶液中逐滴添加*n*-BuLi（1.2 L，2.5 mol）。將反應混合物在-80°C下攪拌10 min。然後在-80°C下，向反應混合物中逐滴添加碘甲烷（1633 g，11.5 mol）。在-80°C下攪拌5 min後，允許反應混合物溫熱至18°C。將反應混合物倒入飽和NH₄Cl水溶液（4 L）中並用DCM（10 L）萃取。將分離的水層用DCM（5 L）再萃取，並將合併的有機層在真空下濃縮。將粗產物在60°C下溶解於1,4-二噁啉（4.8 L）中，然後逐滴緩慢添加水（8.00 L）。將所得懸浮液冷卻至17°C並攪拌30 min。將固體過濾，用水洗滌，並在真空下乾燥以給出標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 6.14 (s, 1H), 4.74 - 4.66 (m, 1H), 3.95 - 3.84 (m, 4H), 2.61 - 2.58 (m, 4H), 2.20 (s, 3H), 1.37 (s, 9H) ; UPLC-MS-1 : Rt = 1.18 min ; MS m/z [M+H]⁺ ; 356.1/358.1 。

【0761】 步驟5：中間體C4：三級丁基 6-(3-溴-4-碘-5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸酯

【0762】 在15°C下，向三級丁基 6-(3-溴-5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸酯（步驟4，350 g，0.980 mol）在乙腈（3.5 L）中的溶液中添加NIS（332 g，1.47 mol）。將反應混合物在40°C下攪拌6 h。反應完成後，將反應混合物用EtOAc（3 L）稀釋並用水（5 L x 2）洗滌。將有機層用Na₂SO₃（在水中10%，2 L），用鹽水（2 L）洗滌，乾燥（Na₂SO₄），過濾，並在真空下濃縮以給出標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 4.81 - 4.77 (m, 1H), 3.94 -

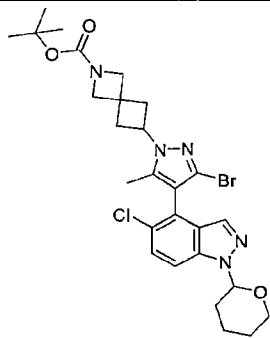
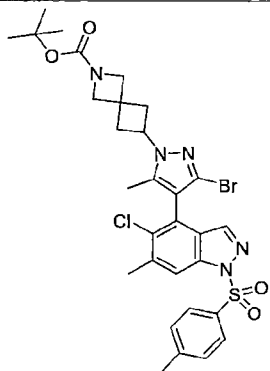
3.83 (m, 4H), 2.61 - 5.59 (m, 4H), 2.26 (s, 3H), 1.37 (s, 9H) ; UPLC-MS-1 : Rt = 1.31 min ; MS m/z [M+H]⁺ ; 482.0/484.0 。

【0763】 步驟6：三級丁基 6-(3-溴-4-(5-氯-6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-呋唑-4-基)-5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸酯

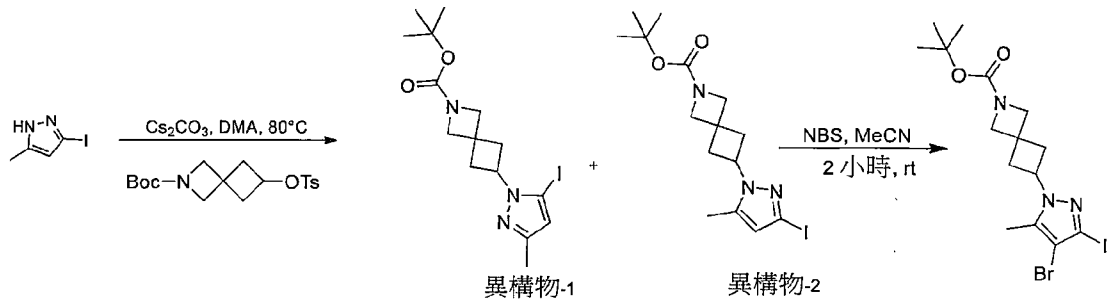
【0764】 向三級丁基 6-(3-溴-4-碘-5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸酯（步驟5，136 g，282 mmol）和5-氯-6-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1*H*-呋唑（中間體D1，116 g，310 mmol）在1,4-二噁咻（680 mL）中的攪拌懸浮液中添加水性K₃PO₄（2M，467 mL，934 mmol）隨後添加RuPhos（13.1 g，28.2 mmol）和RuPhos-Pd-G3（14.1 g，16.9 mmol）。在惰性氣氛下，將反應混合物在80°C下攪拌1 h。反應完成後，將反應混合物倒入1M NaHCO₃水溶液（1 L）中並用EtOAc（1 L x 3）萃取。將合併的有機層用鹽水（1 L x3）洗滌，乾燥（Na₂SO₄），過濾，並在真空下濃縮。將粗殘餘物藉由正相層析法（洗脫液：石油醚/EtOAc從1/0至0/1）純化以給出黃色油狀物。將該油狀物溶解於石油醚（1 L）和MTBE（500 mL）中，然後在真空中濃縮，以給出標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.81 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 5.94 - 5.81 (m, 1H), 4.90 - 4.78 (m, 1H), 3.99 (br s, 2H), 3.93 - 3.84 (m, 3H), 3.81 - 3.70 (m, 1H), 2.81 - 2.64 (m, 4H), 2.52 (s, 3H), 2.46 - 2.31 (m, 1H), 2.11 - 1.92 (m, 5H), 1.82 - 1.67 (m, 1H), 1.64 - 1.52 (m, 2H), 1.38 (s, 9H) ; UPLC-MS-3 : Rt = 1.30 min ; MS m/z [M+H]⁺ ; 604.1/606.1 。

【0765】 以下中間體C5和C6係使用與在製備中間體C1中使用的方法類似的方法，由中間體合成部分中所述或可商購的中間體（步驟7中）製備的。

中間體	結構	先質	表徵數據
-----	----	----	------

C5	 三級丁基 6-(3-溴-4-(5-氯-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-呋唑-4-基)-5-甲基-1H-吡唑-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸酯	由中間體 D4 (步驟 6)	UPLC-MS-1 : Rt = 1.42 min ; MS m/z [M+H] ⁺ ; 590.2/592.2 。
C6	 三級丁基 6-(3-溴-4-(5-氯-6-甲基-1-甲磺酰基-1H-呋唑-4-基)-5-甲基-1H-吡唑-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸酯	由中間體 D2 (步驟 6)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.49 - 8.09 (m, 2H), 7.98 - 7.84 (m, 2H), 7.53 - 7.37 (m, 2H), 4.93 - 4.77 (m, 1H), 4.04 - 3.94 (m, 2H), 3.93 - 3.84 (m, 2H), 2.78 - 2.64 (m, 4H), 2.61 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.40 (s, 9H) ; UPLC-MS-1 : Rt = 1.47 min ; MS m/z [M+H] ⁺ : 674.2/676.1/678.2 。

【0766】 中間體C7：三級丁基 6-(4-溴-3-碘-5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸酯



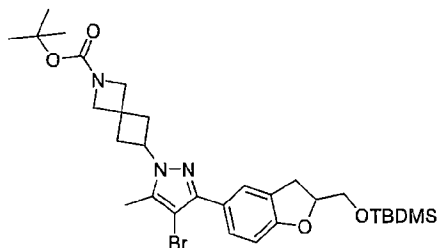
【0767】 步驟1：三級丁基 6-(3-碘-5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸酯

【0768】 向3-碘-5-甲基-1*H*-吡唑（340 g，925 mmol）在DMA（3.4 L）中的溶液中添加Cs₂CO₃（754 g，2.31 mol）隨後添加三級丁基 6-(甲苯磺醯基氧基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸酯（中間體C2，193 g，925 mmol）。將反應混合物在80°C下攪拌16 h。將反應混合物倒入水（3000 mL）中並用EtOAc（1000 mL x 3）萃取。將合併的有機層用鹽水（1 L x 3）洗滌，乾燥（Na₂SO₄）、過濾並在真空下濃縮以給出粗產物，作為2種位置異構物的混合物。藉由正相層析法（洗脫液：庚烷/EtOAc從8/1至5/1）分離位置異構物以給出呈白色固體的異構物-1：UPLC-MS-1：R_t = 1.23 min；MS m/z [M+H]⁺：404.1，呈白色固體的標題化合物異構物-2。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 6.24 -6.22 (m, 1H), 4.82 - 4.60 (m, 1H), 4.01 - 3.92 (m, 2H), 3.88 - 3.81 (m, 2H), 2.66 - 2.57 (m, 4H), 2.18 (s, 3H), 1.37 (s, 9H)。UPLC-MS-1：R_t = 1.20 min；MS m/z [M+H]⁺：404.1。

【0769】 步驟2：三級丁基 6-(4-溴-3-碘-5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸酯

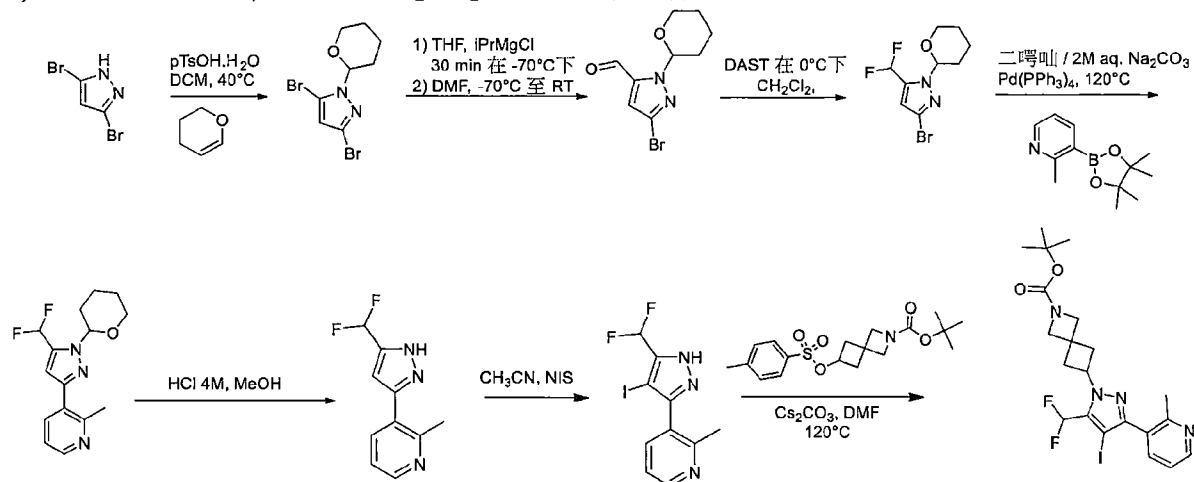
【0770】 向三級丁基 6-(3-碘-5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸酯（步驟1，100 g，248 mmol）在乙腈（1 L）中的溶液中添加NBS（53 g，298 mmol）並將反應混合物在RT下攪拌3 h。將反應混合物用EtOAc（1.5 L）稀釋，用飽和NaHCO₃水溶液（1 L x 3）然後用鹽水（1 L）洗滌，乾燥（Na₂SO₄），過濾並在真空下濃縮。將殘餘物與MTBE（200 ml）一起研磨，將固體過濾，並在真空下乾燥，以給出呈白色固體的標題化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.83 - 4.73 (m, 1H), 4.01 -3.91 (m, 2H), 3.90 - 3.80 (m, 2H), 2.87 - 2.82 (m, 2H), 2.66 - 2.57 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.44 (s, 9H)。UPLC-MS-1：R_t = 1.31 min；MS m/z [M+H]⁺：482.1/484.1。

【0771】 中間體C8：三級丁基 6-(4-溴-3-(2-(((三級丁基二甲基矽基)氧基)甲基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)-5-甲基-1H-吡唑-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸酯



【0772】 向三級丁基 6-(4-溴-3-碘-5-甲基-1H-吡唑-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸酯（中間體C7，800 mg，1.66 mmol）、3-三級丁基二甲基((5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-2,3-二氫苯并呋喃-2-基)甲氧基)矽烷(中間體B18)（777 mg，1.99 mmol）和磷酸鉀（2 M水性溶液；2.50 mL，5.00 mmol）在1,4-二噁啉（10 mL）中的攪拌溶液中添加四(三苯基膦)鈦（192 mg，0.16 mmol）並將反應混合物在90°C下攪拌14 h。允許反應混合物冷卻至RT，用水（10 mL）稀釋並用EtOAc萃取（x2）。將合併的有機萃取物用水洗滌，乾燥並濃縮。將粗殘餘物藉由正相層析法（洗脫液：MeOH在CH₂Cl₂中從0至10%）純化以給出作為外消旋混合物的標題化合物。藉由手性SFC分離使用方法C-SFC-20（流動相：CO₂/[IPA/0.025% NH₃] 85/15）分離鏡像異構物以給出第二洗脫的異構物：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.60 (d, 1H), 7.53 (dd, 1H), 6.80 (d, 1H), 4.92 - 4.86 (m, 1H), 4.84 - 4.73 (m, 1H), 3.98 (br s, 2H), 3.88 (bs. s, 2H), 3.79 (ddd, 2H), 3.28 (dd, 1H), 3.03 (dd, 1H), 2.72 - 2.62 (m, 4H), 2.26 (s, 3H), 1.39 (s, 9H), 0.83 (s, 9H), 0.08 (s, 3H), 0.03 (s, 3H)；UPLC-MS-3：R_t = 1.57 min；MS m/z [M+H]⁺；618.3/620.3；C-SFC-11（流動相：CO₂/[IPA/0.025% NH₃] 85/15）；第二洗脫的異構物：R_t = 3.90 min。獲得作為第一洗脫的異構物的另一鏡像異構物；C-SFC-11（流動相：CO₂/[IPA/0.025% NH₃] 85/15）：第一洗脫的異構物：R_t = 3.14 min。

【0773】 中間體C9：三級丁基 6-(5-(二氟甲基)-4-碘-3-(2-甲基吡啶-3-基)-1*H*-吡唑-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸酯



【0774】 步驟1：3,5-二溴-1-(四氫-2*H*-吡喃-2-基)-1*H*-吡唑

【0775】 在3,5-二溴-1*H*-吡唑（中間體C1，步驟2，5.12 g，20.4 mmol）在DCM（100 ml）中的溶液中添加3,4-二氫-2*H*-吡喃（3.45 mL，36.7 mmol）和PTSA（241 mg，1.27 mmol）並將反應混合物在室溫下攪拌過夜。將反應物用飽和NaHCO₃水溶液淬滅並用DCM萃取。將合併的有機層乾燥（相分離器），並在真空下濃縮。將殘餘物藉由正相層析法（洗脫液：TBME在正庚烷中0至50%）純化以給出呈白色固體的標題化合物。UPLC-MS-1：R_t = 1.11 min；MS m/z [M+H]⁺：309.0/311.0/312.9。

【0776】 步驟2：3-溴-1-(四氫-2*H*-吡喃-2-基)-1*H*-吡唑-5-甲醛

【0777】 在惰性氣氛下，在-70°C下，向3,5-二溴-1-(四氫-2*H*-吡喃-2-基)-1*H*-吡唑（步驟1，2.50 g，7.98 mmol）在THF（80.0 mL）中的溶液中伴隨攪拌逐滴添加*i*PrMgCl（在THF中2M，5.19 mL，10.38 mmol）溶液。在添加期間，溫度保持低於-60°C。將反應混合物在-70°C/-60°C下攪拌1 h。然後向反應混合物中伴隨攪拌逐滴添加DMF（6.18 mL，80 mmol），保持溫度低於-60°C。將反應混合物在相同溫度下攪拌5 min然後經1 h緩慢溫熱至室溫。將反應混合物在室溫

下攪拌過夜。將RM用飽和NH₄Cl水溶液淬滅並用tBME和EtOAc的混合物萃取。將合併的有機層用鹽水洗滌，乾燥（相分離器）並在真空下濃縮以給出呈黃色油狀物的標題化合物，將其不經純化用於下一步驟。UPLC-MS-1：Rt = 0.96 min；MS m/z [M+H]⁺：259.2/261.1。

【0778】 步驟3：3-溴-5-(二氟甲基)-1-(四氫-2H-嘧啶-2-基)-1H-吡啶

【0779】 在惰性氣氛下，在0°C下，向3-溴-1-(四氫-2H-嘧啶-2-基)-1H-吡啶-5-甲醛（步驟2，508 mg，1.51 mmol）在DCM（15.0 mL）的溶液中伴隨攪拌逐滴添加DAST（0.60 mL，4.53 mmol）。將反應混合物攪拌並允許溫熱至RT過夜。將反應混合物用碎冰然後用飽和NaHCO₃水溶液淬滅並用DCM萃取（x2）。將合併的有機層用鹽水洗滌，乾燥（相分離器）並在真空下濃縮以給出呈黃色油狀物的標題化合物，將其不經純化用於下一步驟。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.30 (t, 1H), 6.87 (t, 1H), 5.60 - 5.48 (m, 1H), 3.90 - 3.78 (m, 1H), 3.68 - 3.60 (m, 1H), 2.20 - 2.07 (m, 1H), 1.96 - 1.89 (m, 2H), 1.69 - 1.59 (m, 1H), 1.55 - 1.50 (m, 2H)。

【0780】 步驟4：3-(5-(二氟甲基)-1-(四氫-2H-嘧啶-2-基)-1H-吡啶-3-基)-2-甲基吡啶

【0781】 在惰性氣氛下，向3-溴-5-(二氟甲基)-1-(四氫-2H-嘧啶-2-基)-1H-吡啶（步驟3，950 mg，1.69 mmol）在1,4-二噁啉（10.0 mL）中的溶液中添加2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)吡啶（1.11 g，5.07 mmol）、Pd(PPh₃)₄（195 mg，0.17 mmol）、和2M水性Na₂CO₃溶液。將反應混合物在120°C下攪拌15分鐘。將反應混合物用EtOAc稀釋並分離水層。將有機層用飽和NaHCO₃水溶液洗滌並將合併的水層用EtOAc萃取。將合併的有機層用鹽水洗滌，乾燥（相分離器）並在真空下濃縮。將粗殘餘物藉由正相層析法（洗脫液：[tBME/MeOH 9/1]在tBME中從0至40%）純化以給出呈白色固體的標題化合物。UPLC-MS-1：Rt = 0.85 min；MS m/z [M+H]⁺：294.2。

【0782】 步驟5：3-(5-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-基)-2-甲基吡啶

【0783】 向3-(5-(二氟甲基)-1-(四氫-2H-嘧喃-2-基)-1H-吡唑-3-基)-2-甲基吡啶（步驟4，420 mg，1.35 mmol）在MeOH（10 mL）中的溶液中添加HCl（4M，3.36 mL，13.5 mmol）的水溶液並將反應混合物在RT下攪拌1 h。將反應混合物用飽和NaHCO₃水溶液淬滅並用DCM萃取（x3）。將合併的有機層乾燥（相分離器）並在真空下濃縮以給出標題化合物，將其不經進一步純化用於下一步驟。UPLC-MS-1：Rt = 0.54 min；MS m/z [M+H]⁺：210.2.

【0784】 步驟6：3-(5-(二氟甲基)-4-碘-1H-吡唑-3-基)-2-甲基吡啶

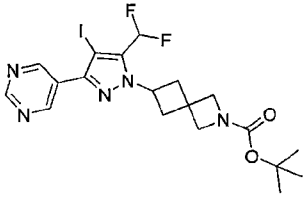
【0785】 向3-(5-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-基)-2-甲基吡啶（步驟5，280 mg，1.03 mmol）在乙腈（7 mL）中的溶液中添加NIS（348 mg，1.55 mmol）並將反應混合物在RT下攪拌過夜。將RM藉由添加飽和Na₂S₂O₃水溶液淬滅並用EtOAc萃取。將有機層用鹽水洗滌，然後乾燥（相分離器）並在真空下濃縮。將殘餘物藉由正相層析法（洗脫液：[TBME/MeOH 9/1]在TBME中從0至100%）純化以給出呈白色固體的標題化合物。UPLC-MS-1：Rt = 0.77 min；MS m/z [M+H]⁺；336.1.

【0786】 步驟7：三級丁基 6-(5-(二氟甲基)-4-碘-3-(2-甲基吡啶-3-基)-1H-吡唑-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸酯

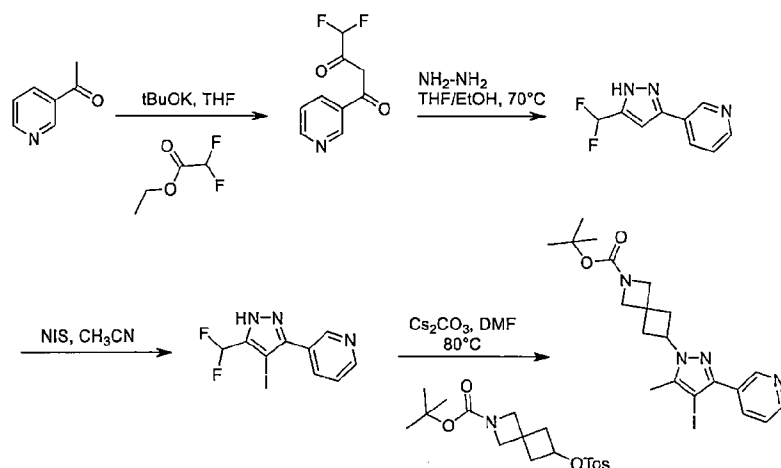
【0787】 向3-(5-(二氟甲基)-4-碘-1H-吡唑-3-基)-2-甲基吡啶（步驟6，25 mg，0.75 mmol）在乾DMF（5 mL）中的澄清黃色溶液中添加Cs₂CO₃（736 mg，2.26 mmol）和三級丁基 6-(甲苯磺醯基氧基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸酯（中間體C2，305 mg，0.83 mmol）。在惰性氣氛下，將反應混合物在120°C下攪拌1.5 h。添加更多的三級丁基 6-(甲苯磺醯基氧基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸酯（中間體C2，83 mg，0.23 mmol）並將反應混合物在120°C下再攪拌1 h。將反應混合物倒入水/tBME混合物中然後用tBME萃取兩次。將合併的有機層用鹽水洗滌，乾燥

(相分離器)並在真空下濃縮。將粗殘餘物藉由正相層析法(洗脫液:tBME在庚烷中從0至90%)純化以給出呈白色固體的所希望的異構物三級丁基6-(5-(二氟甲基)-4-碘-3-(2-甲基吡啶-3-基)-1H-吡唑-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸酯。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.59 - 8.49 (m, 1H), 7.74 - 7.62 (m, 1H), 7.41 - 7.28 (m, 1H), 7.24 (t, 1H), 5.13 - 4.95 (m, 1H), 4.02 - 3.91 (m, 2H), 3.89 - 3.79 (m, 2H), 2.81 - 2.65 (m, 4H) 2.37 (s, 3H), 1.37 (s, 9H); UPLC-MS-1: Rt = 1.22 min; MS m/z [M+H]⁺: 531.5.

【0788】 以下中間體C10係使用與在製備中間體C9中使用的方法類似的方法，由可商購中間體(在步驟1中)製備的。

中間體	結構	先質	表徵數據
C10	 三級丁基 6-(5-(二氟甲基)-4-碘-3-(吡啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸酯	由吡啶-5-基硼酸(步驟5)	¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.27 (s, 1H), 9.18 (s, 2H), 7.28 (t, 1H), 5.14 - 5.02 (m, 1H), 4.03 - 3.92 (m, 2H), 3.91 - 3.84 (m, 2H), 2.86 - 2.68 (m, 4H), 1.37 (s, 9H); UPLC-MS-1: Rt = 1.19 min; MS m/z [M+H] ⁺ : 518.2.

【0789】 中間體C11: 三級丁基 6-(5-(二氟甲基)-4-碘-3-(吡啶-3-基)-1H-吡唑-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸酯



【0790】 步驟1：4,4-二氟-1-(吡啶-3-基)丁烷-1,3-二酮

【0791】 在惰性氣氛下，向3-乙酰基吡啶（24.2 g，196 mmol）在THF（980 mL）中的溶液中分批添加tBuOK（24.9 g，215 mmol）。將反應混合物在RT下攪拌1 h。然後添加乙基2,2-二氟乙酸酯（31.0 g，245 mmol）並將反應混合物在RT下攪拌過夜。將RM用檸檬酸（1M）中和，用水稀釋並用EtOAc萃取（x2）。將合併的有機層用鹽水洗滌，乾燥（Na₂SO₄），過濾並在真空下濃縮。UPLC-MS-7：Rt = 0.50 min；MS m/z [M+H]⁺：200.1

【0792】 步驟2：3-(5-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-基)吡啶

【0793】 在惰性氣氛下，向4,4-二氟-1-(吡啶-3-基)丁烷-1,3-二酮（步驟1，39.9 g，180 mmol）在THF（450 mL）和EtOH（450 mL）中的溶液中添加水合肼（11.4 mL，234 mmol）。將反應混合物在70°C下攪拌17 h。將RM部分在真空下濃縮並將殘餘物吸收在EtOAc中。分離有機層並用鹽水洗滌，乾燥（Na₂SO₄），過濾並在真空下濃縮。UPLC-MS-7：Rt = 0.58 min；MS m/z [M+H]⁺：196.1.

【0794】 步驟3：3-(5-(二氟甲基)-4-碘-1H-吡唑-3-基)吡啶

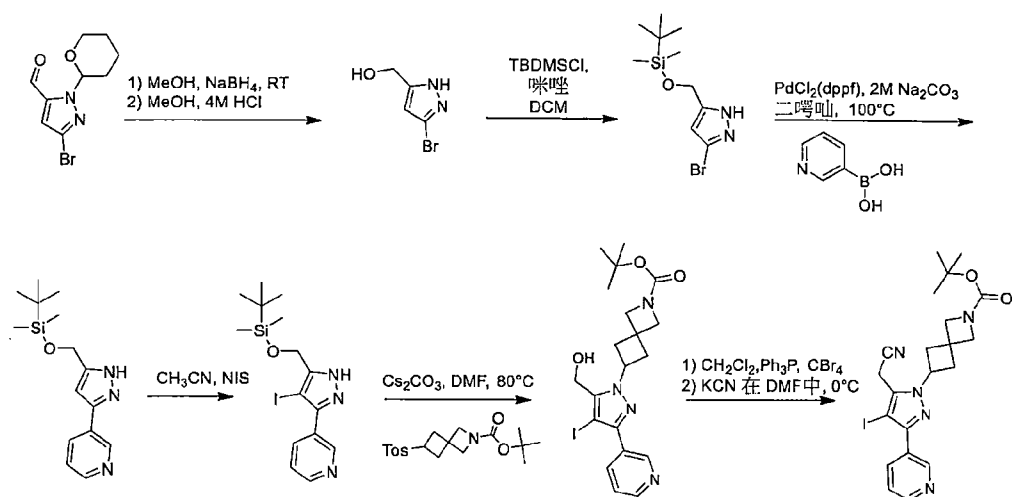
【0795】 向3-(5-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-基)吡啶（步驟2，35.0 g，126 mmol）在乙腈（630 mL）的溶液中添加NIS（36.7 g，163 mmol）並將反應混合物在RT下攪拌17 h。添加更多的NIS（8.50 g，37.7 mmol）並將RM在RT下再攪拌6 h。將RM藉由添加硫代硫酸鈉（1M，500 mL）淬滅。將溶劑在真空下除去，並將

溶液用EtOAc萃取兩次。將有機層用水、鹽水洗滌，乾燥（ Na_2SO_4 ），過濾並蒸發。將粗產物藉由正相層析法（洗脫液： $[\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}]$ ；100/10/1）在 CH_2Cl_2 中從0至80%）純化以給出標題化合物。UPLC-MS-7： $R_t = 0.79 \text{ min}$ ；MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ ：322.0.

【0796】 步驟4：三級丁基 6-(5-(二氟甲基)-4-碘-3-(吡啶-3-基)-1H-吡唑-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸酯

【0797】 向3-(5-(二氟甲基)-4-碘-1H-吡唑-3-基)吡啶（步驟3，5.20 g，16.2 mmol）和三級丁基 6-(甲磺醯基氧基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸酯（中間體C2，8.93 g，24.3 mmol）在DMF（81 mL）中的攪拌溶液中添加 Cs_2CO_3 （13.2 g，40.5 mmol）並將混合物在 80°C 下攪拌過夜。將RM倒入 NaHCO_3 （1M，25 mL）中並用EtOAc萃取（x2）。將合併的有機層用鹽水洗滌，乾燥（ Na_2SO_4 ），過濾並在真空下濃縮。將粗產物藉由正相層析法（洗脫液： $[\text{EtOAc}/\text{MeOH}]$ ；20/1）在正庚烷中從0至100%）純化並藉由正相層析法（洗脫液：tBME在正庚烷中從0至100%）再次純化以給出所希望的位置異構物三級丁基 6-(5-(二氟甲基)-4-碘-3-(吡啶-3-基)-1H-吡唑-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸酯： ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.00 - 8.87 (m, 1H), 8.68 - 8.50 (m, 1H), 8.19 - 8.06 (m, 1H), 7.61 - 7.47 (m, 1H), 7.24 (t, 1H), 5.13 - 4.93 (m, 1H), 4.04 - 3.90 (m, 2H), 3.92 - 3.79 (m, 2H), 2.85 - 2.60 (m, 4H), 1.37 (s, 9H)；UPLC-MS-6： $R_t = 1.17 \text{ min}$ ；MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ ；517.2. 還分離了另一種位置異構物三級丁基 6-(4-碘-3-甲基-5-(吡啶-3-基)-1H-吡唑-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸酯：UPLC-MS-6： $R_t = 1.14 \text{ min}$ ；MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ ；517.2.

【0798】 中間體C12：三級丁基 6-(5-(溴甲基)-4-碘-3-(吡啶-3-基)-1H-吡唑-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸酯



【0799】 步驟1：(3-溴-1H-吡唑-5-基)甲醇

【0800】 向3-溴-1-(四氫-2H-嘧喃-2-基)-1H-吡唑-5-甲醛（中間體C9，步驟2）（980 mg，3.78 mmol）在MeOH（20 mL）中的溶液中添加NaBH₄（572 mg，15.1 mmol）。將反應混合物在RT下攪拌過夜。還原完成後，添加HCl（在二噁呋喃中4M，9.46 mL，37.8 mmol）並將反應混合物在RT下攪拌1 h。將反應混合物用飽和NaHCO₃水溶液中和並用EtOAc萃取（x2）。將合併的有機層乾燥（相分離器）並在減壓下濃縮以給出標題化合物，將其不經純化用於下一步驟。

UPLC-MS-1：Rt = 0.42 min；MS m/z [M-H]⁻：175.0/177.0。

【0801】 步驟2：3-溴-5-(((三級丁基二甲基矽基)氧基)甲基)-1H-吡唑

【0802】 向(3-溴-1H-吡唑-5-基)甲醇（步驟1，1.00 g，4.24 mmol）在DCM（20 mL）中的溶液中添加咪唑（822 mg，12.1 mmol）和TBDMSCl（1.59 g，10.6 mmol）並將反應混合物在惰性氣氛下攪拌過夜。將反應混合物用飽和水性NaHCO₃淬滅並用EtOAc萃取（x3）。將合併的有機萃取物在減壓下濃縮。將粗殘餘物藉由正相層析法（洗脫液：EtOAc在正庚烷中從0至100%）純化以給出標題化合物。UPLC-MS-1：Rt = 1.24 min；MS m/z [M+H]⁺：289.2/291.1。

【0803】 步驟3：3-(5-(((三級丁基二甲基矽基)氧基)甲基)-1H-吡唑-3-基)吡啶

【0804】 在惰性氣氛下，向3-溴-5-(((三級丁基二甲基矽基)氧基)甲基)-1H-吡啶（步驟2，800 mg，2.06 mmol）和吡啶-3-基硼酸（506 mg，4.12 mmol）在1,4-二噁啉（15 mL）中的混合物中添加PdCl₂(dppf)（106 mg，0.144 mmol）和Na₂CO₃（2M，4.12 mL，8.24 mmol）。將反應混合物在100°C下攪拌1 h。然後將RM在EtOAc和水之間分配。將有機層用EtOAc萃取（x2）。將合併的有機萃取物用水、鹽水洗滌，乾燥（MgSO₄），過濾並在真空中濃縮。將粗殘餘物藉由正相層析法（洗脫液：[tBME/iPrOH 8/2]在tBME中從0至25%）純化以給出標題化合物。UPLC-MS-1：Rt = 1.10 min；MS m/z [M+H]⁺：290.3.

【0805】 步驟4：3-(5-(((三級丁基二甲基矽基)氧基)甲基)-4-碘-1H-吡啶-3-基)吡啶

【0806】 在惰性氣氛下，向3-(5-(((三級丁基二甲基矽基)氧基)甲基)-1H-吡啶-3-基)吡啶（步驟3，440 mg，1.44 mmol）在乙腈（10 mL）的溶液中添加NIS（406 mg，1.80 mmol）並將反應混合物在RT下攪拌過夜。將RM藉由添加Na₂S₂O₃（10%在水中）淬滅，用EtOAc萃取（x2）。將合併的有機萃取物用NaHCO₃的飽和水性溶液、鹽水洗滌，乾燥（MgSO₄），過濾並蒸發。將粗殘餘物藉由正相層析法（洗脫液：EtOAc在正庚烷中從0至100%）純化以給出標題化合物。UPLC-MS-1：Rt = 1.26 min；MS m/z [M+H]⁺：416.2.

【0807】 步驟5：三級丁基 6-(5-(羥基甲基)-4-碘-3-(吡啶-3-基)-1H-吡啶-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸酯

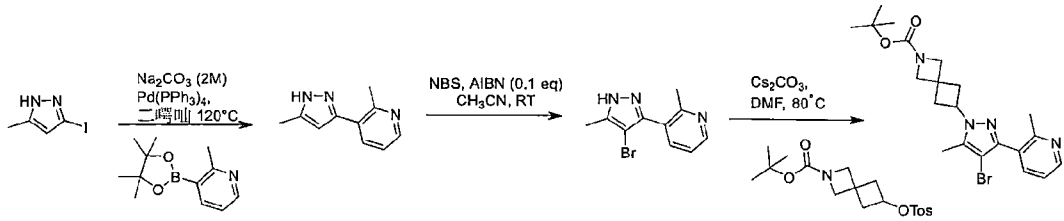
【0808】 向3-(5-(((三級丁基二甲基矽基)氧基)甲基)-4-碘-1H-吡啶-3-基)吡啶（步驟4，576 mg，1.39 mmol）在DMF（15 mL）中的溶液中添加Cs₂CO₃（1356 mg，4.16 mmol）和三級丁基 6-(甲磺醯基氧基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸酯（中間體C2，561 mg，1.52 mmol）。將反應混合物在惰性氣氛下在80°C下攪拌16 h。將反應混合物在EtOAc與水之間分配。將有機層用EtOAc萃取（x2）。將合併的

有機萃取物用水、鹽水洗滌，乾燥（ MgSO_4 ），過濾並在真空中濃縮。將粗殘餘物藉由正相層析法（洗脫液：EtOAc在正庚烷中從0至100%）純化以給出作為所希望的異構物的標題化合物。UPLC-MS-1： $R_t = 1.01 \text{ min}$ ；MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ ：497.5.

【0809】 步驟6：三級丁基 6-(5-(氰基甲基)-4-碘-3-(吡啶-3-基)-1H-吡唑-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸酯

【0810】 在惰性氣氛下，向三級丁基 6-(5-(羥基甲基)-4-碘-3-(吡啶-3-基)-1H-吡唑-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸酯（步驟5，170 mg，0.31 mmol）在 CH_2Cl_2 （5 mL）中的冰冷的溶液中添加 Ph_3P （170 mg，0.65 mmol）和 CBr_4 （215 mg，0.65 mmol）。將反應混合物在 0°C - 5°C 下攪拌60 min。UPLC-MS證實了溴中間體的形成。UPLC-MS-1： $R_t = 1.27 \text{ min}$ ；MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ ：559/561。在惰性氣氛下，將上述反應混合物緩慢添加至 KCN （301 mg，4.62 mmol）在DMF（5 mL）中的冰冷的溶液中。將反應混合物攪拌過夜，使溫度緩慢升至RT。將反應混合物在tBME與水之間分配。將有機層用tBME萃取兩次。將合併的有機萃取物鹽水洗滌，乾燥（ MgSO_4 ），過濾並在真空中濃縮。將粗殘餘物藉由正相層析法（洗脫液：[tBME/ CH_3OH 9/1]在正庚烷中從0至100%）純化以給出標題化合物。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.00 - 8.95 (m, 1H), 8.65 - 8.61 (m, 1H), 8.16 - 8.13 (m, 1H), 7.57 - 7.51 (m, 1H), 5.12 - 5.01 (m, 1H), 4.27 (s, 2H), 4.02 - 3.86 (m, 4H), 2.77 - 2.71 (m, 4H), 1.39 (s, 9H)；UPLC-MS-1： $R_t = 1.11 \text{ min}$ ；MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ ：506.1.

【0811】 中間體C13：三級丁基 6-(4-溴-5-甲基-3-(2-甲基吡啶-3-基)-1H-吡唑-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸酯



【0812】 步驟1：2-甲基-3-(5-甲基-1H-吡啶-3-基)吡啶

【0813】 將3-碘-5-甲基-1H-吡啶（1.50 g，7.21 mmol）、2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)吡啶（2.05 g，9.30 mmol）和 Na_2CO_3 （在水中2.0 M，10.8 mL，21.6 mmol）添加在1,4-二噁啉（60 mL）中並將反應混合物脫氣5 min。添加 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ （0.42 g，0.36 mmol）並將反應混合物在120°C下攪拌15 h。將反應混合物用冰冷的水淬滅並用EtOAc萃取（x2）。將合併的有機層用鹽水洗滌，乾燥（ Na_2SO_4 ），過濾並在真空下濃縮。將粗殘餘物藉由正相層析法（洗脫液：在 CH_2Cl_2 中0-1.5% MeOH）純化以獲得所希望的產物。LCMS-1：Rt = 1.19 min，MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ ：174.31.

【0814】 步驟2：3-(4-溴-5-甲基-1H-吡啶-3-基)-2-甲基吡啶

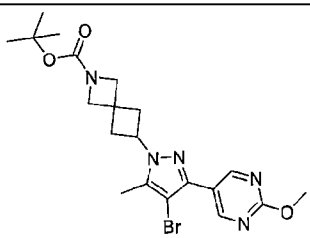
【0815】 在0°C下，向2-甲基-3-(5-甲基-1H-吡啶-3-基)吡啶（步驟1，0.50 g，2.89 mmol）在 CH_3CN 中的溶液中添加AIBN（0.047 g，0.28 mmol）。將混合物攪拌5 min，分批添加N-溴代琥珀醯亞胺（0.62 g，3.47 mmol）並將RM在RT下攪拌2 h。反應完成後，將RM倒入冰冷的水中，用EtOAc萃取（x2）。將合併的有機層用飽和 NaHCO_3 水溶液、鹽水洗滌，乾燥（ Na_2SO_4 ），過濾並在真空下濃縮以提供所希望的產物，將其不經進一步純化直接用於下一步驟。LCMS-1：Rt = 1.26 min，MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ ：252/254。

【0816】 步驟3：三級丁基6-(4-溴-5-甲基-3-(2-甲基吡啶-3-基)-1H-吡啶-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸酯

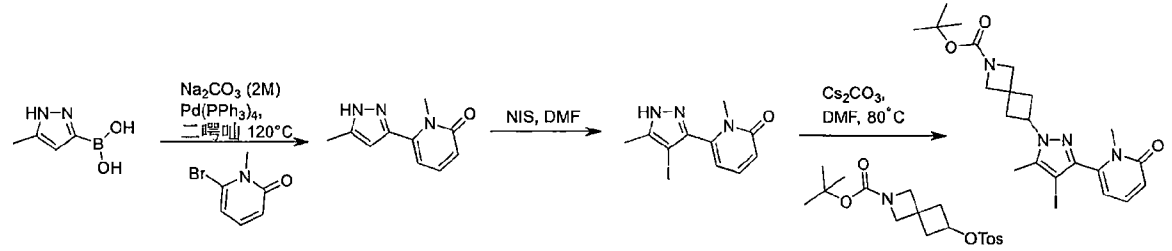
【0817】 將 Cs_2CO_3 （1.93 g，5.95 mmol）添加至3-(4-溴-5-甲基-1H-吡啶-3-基)-2-甲基吡啶（步驟2，0.60 g，2.38 mmol）在DMF（6 mL）中的溶液中並攪拌10 min。添加三級丁基6-(甲苯磺醯基氧基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸酯（中間體C2，0.87 g，2.38 mmol）並將反應混合物在80°C下攪拌15 h。反應完成後，將反應混合物倒入冰冷的水中並用EtOAc萃取（x2）。將合併的有機層用水、鹽水

洗滌，乾燥（Na₂SO₄）、過濾並在真空下濃縮。將粗殘餘物藉由正相層析法（洗脫液：在己烷中0-20% EtOAc）純化以給出所希望的產物三級丁基 6-(4-溴-5-甲基-3-(2-甲基吡啶-3-基)-1H-吡唑-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸酯：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.62 (m, 1H), 7.91 (m, 1H), 7.40 (m, 1H), 4.69 (m, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.99 (s, 2H), 2.93 (m, 2H), 2.88-2.76 (m, 5H), 2.36 (s, 3H), 1.48 (s, 9H)；LCMS-1：Rt = 1.62 min，MS m/z [M+H]⁺：447.3/449.3和三級丁基 6-(4-溴-3-甲基-5-(2-甲基吡啶-3-基)-1H-吡唑-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸酯：LCMS-1：Rt = 1.83 min，MS m/z [M+H]⁺：447.3/449.3。

【0818】 以下中間體C14係使用與在製備中間體C13中使用的方法類似的方法，由可商購的結構單元製備的。

中間體	結構	先質	表徵數據
C14	 三級丁基 6-(4-溴-3-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-5-甲基-1H-吡唑-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸酯	由(2-甲氧基嘧啶-5-基)硼酸（步驟1）	LCMS-1：Rt = 1.91 min，MS m/z [M+H] ⁺ ：464.3/466.3。

【0819】 中間體C15：三級丁基 6-(4-溴-5-甲基-3-(1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-2-基)-1H-吡唑-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸酯



【0820】 步驟1：1-甲基-6-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)吡啶-2(1H)-酮

【0821】 將3-甲基-1H-吡唑-5-硼酸（1.00 g，8.00 mmol）、6-溴-1-甲基吡啶-2(1H)-酮（1.24 g，6.60 mmol）、 Na_2CO_3 （在水中2.0 M，9.90 mL，19.7 mmol）置於1,4-二噁啉（30 mL）中並將反應混合物脫氣10 min。添加 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ （0.27 g，0.24 mmol）並將反應混合物在110°C下攪拌20 h。將RM用冰冷的水稀釋並用EtOAc萃取（x2）。將合併的有機層用鹽水洗滌，乾燥（ Na_2SO_4 ），過濾並在真空下濃縮。將粗殘餘物藉由正相層析法（洗脫液：在 CH_2Cl_2 中的0-8% MeOH）純化以給出所希望的產物。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 11.0 (br, 1H), 7.40 (t, 1H), 6.67 (d, 1H), 6.39 (d, 1H), 6.24 (s, 1H), 3.64 (s, 3H), 2.41 (s, 3H)。

【0822】 步驟2：6-(4-碘-5-甲基-1H-吡唑-3-基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮

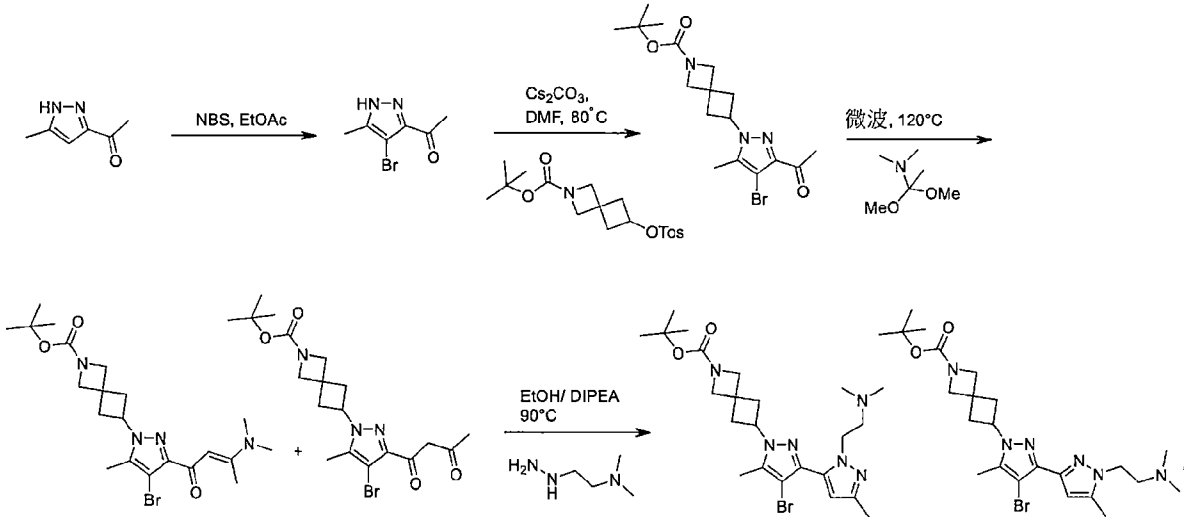
【0823】 向冷卻至-20°C的1-甲基-6-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)吡啶-2(1H)-酮（步驟1，0.48 g，2.52 mmol）在乾DMF（25 mL）中的溶液中分批添加N-碘琥珀醯亞胺（0.57 g，2.52 mmol）並將反應混合物攪拌4 h。將反應混合物倒入冰冷的水中，用EtOAc萃取（x2）。將合併的有機層用飽和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液、鹽水洗滌，乾燥（ Na_2SO_4 ），過濾並在真空下濃縮以提供所希望的產物，將其不經進一步純化直接用於下一步驟。LCMS-1：Rt = 1.36 min，MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ ：316.1。

【0824】 步驟3：三級丁基 6-(4-碘-5-甲基-3-(1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-2-基)-1H-吡唑-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸酯

【0825】 向6-(4-碘-5-甲基-1H-吡唑-3-基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮（步驟2，0.53 g，1.68 mmol）和三級丁基6-(甲磺醯基氧基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸酯（中間體C2，0.68 g，1.85 mmol）在 CH_3CN （35 mL）中的溶液中添加 Cs_2CO_3 （0.60 g，1.85 mmol）並將反應混合物在70 - 75°C下攪拌16 h。將反應混合物倒入水中並用萃取EtOAc萃取（x2）。將合併的有機層用水、鹽水洗滌，乾燥（ Na_2SO_4 ）、過濾並在真空下濃縮。將粗殘餘物藉由正相層析法（洗脫液：在

CH₂Cl₂中的0-7% MeOH) 純化以給出所希望的產物：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.41 (m, 1H), 6.70 (d, 1H), 6.26 (d, 1H), 4.72 (m, 1H), 4.09 (s, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.43 (s, 3H), 2.9 (m 2H), 2.75 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.48 (s, 9H)。LCMS-1 : Rt = 1.71 min , MS m/z [M+H]⁺ : 511.3.還分離了另一種位置異構物三級丁基 6-(4-溴-3-甲基-5-(1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-2-基)-1H-吡啶-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸酯；LCMS-Pir-1 : Rt = 1.78 min , MS m/z [M+H]⁺ : = 511.8。

【0826】 中間體C16和C17: 三級丁基 6-(4-溴-2'-(2-(二甲基氨基)乙基)-5,5'-二甲基-1H,2'H-[3,3'-二吡啶]-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸酯 (C16) 和三級丁基 6-(4-溴-1'-(2-(二甲基氨基)乙基)-5,5'-二甲基-1H,1'H-[3,3'-二吡啶]-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸酯 (C17)



【0827】 步驟1：1-(4-溴-5-甲基-1H-吡啶-3-基)乙-1-酮

【0828】 在氫氣下，將1-(5-甲基-1H-吡啶-3-基)乙酮 ([17357-74-3]，963 mg，7.45 mmol) 和N-溴琥珀醯亞胺 (2.38 g，13.4 mmol) 在EtOAc (30 mL) 中的溶液在RT下攪拌過夜。將反應混合物倒入硫代硫酸鈉的10%水性溶液中並用EtOAc萃取 (x2)。將合併的有機萃取物用鹽水洗滌，乾燥 (Na₂SO₄)、過濾並

蒸發以給出呈白色固體的標題化合物。UPLC-MS-1：Rt = 0.64 min；MS m/z [M+H]⁺：201.0/203.0。

【0829】 步驟2：三級丁基 6-(3-乙醯基-4-溴-5-甲基-1H-吡唑-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸酯

【0830】 向1-(4-溴-5-甲基-1H-吡唑-3-基)乙-1-酮（步驟1，1.63 g，7.79 mmol）在DMF（30 mL）中的溶液中添加碳酸鉀（6.34 g，19.5 mmol）、三級丁基 6-(甲苯磺醯基氧基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸酯（中間體C2，3.72 g，10.1 mmol）並將反應混合物在氬氣下在80°C下攪拌16 h。將RM倒入水中並用EtOAc萃取（x2），並將合併的有機萃取物用鹽水洗滌，乾燥（Na₂SO₄），過濾並蒸發。將粗殘餘物藉由正相層析法（洗脫液：EtOAc在正庚烷中從0至30%）純化以給出呈白色固體的標題化合物。UPLC-MS-1：Rt = 1.17 min；MS m/z [M+H]⁺：398.2/400.2。

【0831】 步驟3：三級丁基-6-(4-溴-3-(3-(二甲基胺基)丁-2-烯醯基)-5-甲基-1H-吡唑-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸酯和三級丁基 6-(4-溴-5-甲基-3-(3-側氧基丁醯基)-1H-吡唑-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸酯

【0832】 將三級丁基 6-(3-乙醯基-4-溴-5-甲基-1H-吡唑-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸酯（步驟2，700 mg，1.71 mmol）在*N,N*-二甲基乙醯胺二甲基乙縮醛（84 mL，24.6 mmol）中的溶液用氬氣沖洗並在120°C下在微波輻射下攪拌1 h。將反應混合物濃縮並將粗殘餘物藉由正相層析法（洗脫液：在CH₂Cl₂中的MeOH從0%至4%）純化以給出標題化合物的混合物。UPLC-MS-1：Rt = 1.06和1.14 min；MS m/z [M+H]⁺：467.3/469.3和440.2/442.2。

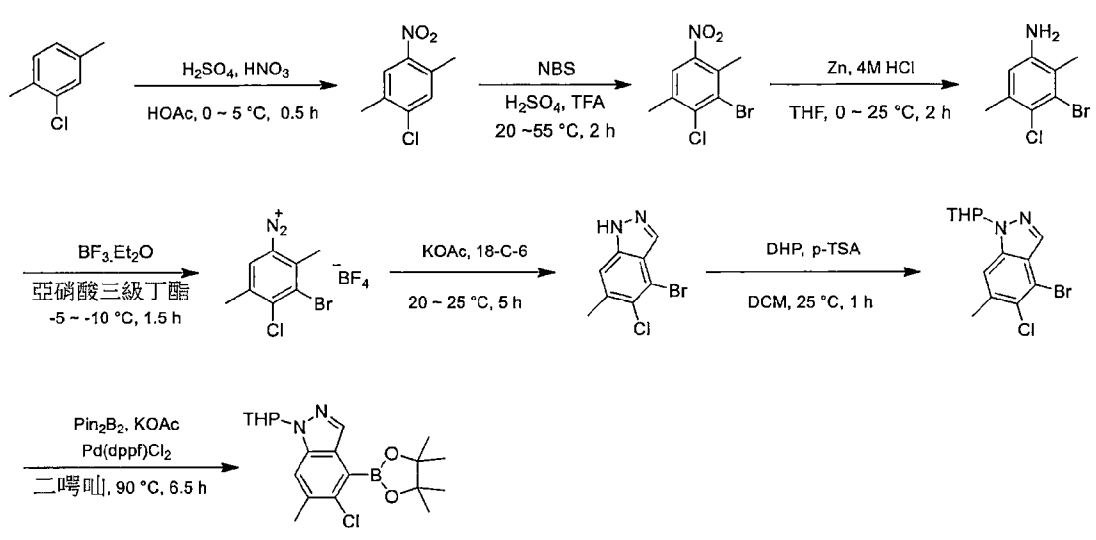
【0833】 步驟4：中間體C16：三級丁基 6-(4-溴-2'-(2-(二甲基胺基)乙基)-5,5'-二甲基-1H,2'H-[3,3'-二吡唑]-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸酯和中間體

C17：三級丁基 6-(4-溴-1'-(2-(二甲基氨基)乙基)-5,5'-二甲基-1H,1'H-[3,3'-二吡唑]-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸酯

【0834】 將三級丁基-6-(4-溴-3-(3-(二甲基氨基)丁-2-烯基)-5-甲基-1H-吡唑-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸酯和三級丁基 6-(4-溴-5-甲基-3-(3-側氧基丁基)-1H-吡唑-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸酯（步驟3，2.50 mmol）、2-(二甲基氨基)乙肼二氫氯化物（330 mg，1.87 mmol）和DIPEA（0.65 mL，3.75 mmol）在EtOH（8 mL）中的混合物在80°C下攪拌45 min。將反應混合物倒入NaHCO₃的飽和水性溶液並用EtOAc萃取（x2）。將合併的有機萃取物用鹽水洗滌，乾燥（Na₂SO₄），過濾並蒸發。將粗殘餘物藉由正相層析法（洗脫液：MeOH在CH₂Cl₂中從0至10%）純化以給出作為第一洗脫的異構物的三級丁基 6-(4-溴-2'-(2-(二甲基氨基)乙基)-5,5'-二甲基-1H,2'H-[3,3'-二吡唑]-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸酯：UPLC-MS-1：Rt = 0.98 min；MS m/z [M+H]⁺；507.3/509.3。將柱進一步洗脫以給出標題化合物的混合物，其進一步藉由SFC（SFC-1；流動相：在CO₂中的0至15% MeOH）純化以給出三級丁基 6-(4-溴-1'-(2-(二甲基氨基)乙基)-5,5'-二甲基-1H,1'H-[3,3'-二吡唑]-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸酯：UPLC-MS-1：Rt = 0.93 min；MS m/z [M+H]⁺；507.3/509.3。

【0835】 吡唑中間體：中間體D

【0836】 中間體 D1：5-氯-6-甲基-1-(四氫-2H-嘧喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1H-吡唑



【0837】 步驟1：1-氯-2,5-二甲基-4-硝基苯

【0838】 向2-氯-1,4-二甲基苯（3.40 kg，24.2 mol）在AcOH（20.0 L）中的冰冷的溶液中添加 H_2SO_4 （4.74 kg，48.4 mol，2.58 L）隨後逐滴添加（滴液漏斗） HNO_3 （3.41 kg，36.3 mol，2.44 L，67.0%純度）在 H_2SO_4 （19.0 kg，193 mol，10.3 L）中的冷溶液。然後允許反應混合物在 0°C - 5°C 下攪拌0.5 h。將反應混合物緩慢倒入碎冰（35.0 L）中並沈澱出黃色固體。將懸浮液過濾並將濾餅用水（5.00 L x 5）洗滌以給出黃色固體，其懸浮於MTBE（2.00 L）中持續1 h，過濾，乾燥以給出呈黃色固體的標題化合物。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.90 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.42 (s, 3H)。

【0839】 步驟2：3-溴-2-氯-1,4-二甲基-5-硝基苯

【0840】 向1-氯-2,5-二甲基-4-硝基苯（步驟1，2.00 kg，10.8 mol）在TFA（10.5 L）中的冷卻溶液中緩慢添加濃 H_2SO_4 （4.23 kg，43.1 mol，2.30 L）並將反應混合物在 20°C 下攪拌。少量分批添加NBS（1.92 kg，10.8 mol）並將反應混合物在 55°C 下加熱2 h。將反應混合物冷卻至 25°C ，然後倒入碎冰溶液以獲得淺白色沈澱，其經真空過濾，用冷水洗滌並在真空下乾燥以給出呈黃色固體的標題化合物，將其不經進一步純化用於下一步驟。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.65 (s, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.49 (s, 3H)。

【0841】 步驟3：3-溴-4-氯-2,5-二甲基苯胺

【0842】 向3-溴-2-氯-1,4-二甲基-5-硝基苯（步驟2，2.75 kg，10.4 mol）在THF（27.5 L）中冰冷的溶液中添加HCl（4M，15.6 L）然後少量分批添加Zn（2.72 kg，41.6 mol）。允許反應混合物在25°C下攪拌2 h。藉由添加飽和NaHCO₃水溶液鹼化反應混合物（直至pH = 8）。將混合物用EtOAc（2.50 L）稀釋並劇烈攪拌10 min並且然後藉由矽藻土墊過濾。分離有機層並將水層用EtOAc（3.00 L x 4）再萃取。將合併的有機層用鹽水（10.0 L）洗滌，乾燥（Na₂SO₄），過濾並在真空下濃縮以給出呈黃色固體的標題化合物，將其不經進一步純化用於下一步驟。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 6.59 (s, 1H), 5.23 (s, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.18 (s, 3H)。

【0843】 步驟4：3-溴-4-氯-2,5-二甲基苯重氮四氟硼酸鹽

【0844】 將BF₃·Et₂O（2.00 kg，14.1 mol，1.74 L）溶解於DCM（20.0 L）中並在氮氣氛下冷卻至-5°C至-10°C。將3-溴-4-氯-2,5-二甲基苯胺（步驟3，2.20 kg，9.38 mol）在DCM（5.00 L）中的溶液添加至上述反應混合物並攪拌0.5 h。逐滴添加亞硝酸三級丁酯（1.16 kg，11.3 mol，1.34 L）並將反應混合物在相同溫度下攪拌1.5 h。TLC（石油醚：EtOAc = 5：1）顯示起始材料（R_f = 0.45）被完全消耗。將MTBE（3.00 L）添加至反應混合物以給出黃色沈澱，其藉由真空過濾並用冷MTBE（1.50 L x 2）洗滌以給出呈黃色固體的標題化合物，將其不經進一步純化用於下一步驟。

【0845】 步驟5：4-溴-5-氯-6-甲基-1*H*-吡唑

【0846】 向在氯仿（20.0 L）中的18-冠-6醚（744 g，2.82 mol）添加KOAc（1.29 kg，13.2 mol）並將反應混合物冷卻至20°C。然後緩慢添加3-溴-4-氯-2,5-二甲基苯重氮四氟硼酸鹽（步驟4，3.13 kg，9.39 mol）。然後允許反應混合物在25°C下攪拌5 h。反應完成後，將反應混合物倒入冰冷的水（10.0 L）中，並

將水層用DCM (5.00 L x 3) 萃取。將合併的有機層用飽和NaHCO₃水溶液 (5.00 L)、鹽水 (5.00 L) 洗滌，乾燥 (Na₂SO₄)，過濾並在真空下濃縮以給出呈黃色固體的標題化合物。¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 10.42 (br s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 2.58 (s, 3H)。UPLC-MS-1: Rt = 1.02 min; MS m/z [M+H]⁺; 243/245/247。

【0847】 步驟6: 4-溴-5-氯-6-甲基-1-(四氫-2*H*-嘧喃-2-基)-1*H*-吡啶

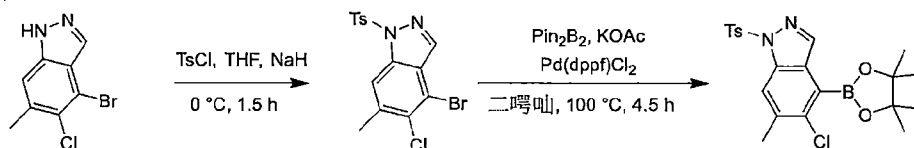
【0848】 向PTSA (89.8 g, 521 mmol) 和4-溴-5-氯-6-甲基-1*H*-吡啶 (步驟5, 1.28 kg, 5.21 mol) 在DCM (12.0 L) 中的溶液中在25°C下逐滴添加DHP (658 g, 7.82 mol, 715 mL)。將混合物在25°C下攪拌1 h。反應完成後，將反應混合物用水 (5.00 L) 稀釋並分離有機層。將水層用DCM (2.00 L) 再萃取。將合併的有機層用飽和NaHCO₃水溶液 (1.50 L)、鹽水 (1.50 L) 洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾並在真空下濃縮。將粗殘餘物藉由正相層析法 (洗脫液: 石油醚/EtOAc 從100/1至10/1) 純化以給出呈黃色固體的標題化合物。¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.04 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 5.88 - 5.79 (m, 1H), 3.92 - 3.83 (m, 1H), 3.80 - 3.68 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.40 - 2.32 (m, 1H), 2.06 - 1.99 (m, 1H), 1.99 - 1.93 (m, 1H), 1.77 - 1.69 (m, 1H), 1.60 - 1.56 (m, 2H)。UPLC-MS-6: Rt = 1.32 min; MS m/z [M+H]⁺; 329.0/331.0/333.0

【0849】 步驟7: 5-氯-6-甲基-1-(四氫-2*H*-嘧喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1*H*-吡啶

【0850】 將4-溴-5-氯-6-甲基-1-(四氫-2*H*-嘧喃-2-基)-1*H*-吡啶 (步驟6, 450 g, 1.37 mol)、KOAc (401 g, 4.10 mol) 和B₂Pin₂ (520 g, 2.05 mol) 在1,4-二噁啉 (3.60 L) 中的懸浮液用氮氣脫氣0.5 h。添加Pd(dppf)Cl₂.CH₂Cl₂ (55.7 g, 68.3 mmol) 並將反應混合物在90°C下攪拌6 h。將反應混合物藉由矽藻土過濾並將濾餅用EtOAc (1.50 L x 3) 洗滌。將混合物在真空下濃縮以給出黑色油狀物，

其藉由正相層析法（洗脫液：石油醚/EtOAc從100/1至10/1）純化以給出呈棕色油狀物的所希望的產物。將殘餘物懸浮於石油醚（250 mL）中1 h以獲得白色沈澱。將懸浮液過濾，在真空下乾燥以給出呈白色固體的標題化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.17 (d, 1H), 7.52 (s, 1H), 5.69 - 5.66 (m, 1H), 3.99 - 3.96 (m, 1H), 3.75 - 3.70 (m, 1H), 2.51 (d, 4H), 2.21 - 2.10 (m, 1H), 2.09 - 1.99 (m, 1H), 1.84 - 1.61 (m, 3H), 1.44 (s, 12H); UPLC-MS-6: Rt = 1.29 min; MS m/z [M+H]⁺; 377.1/379.

【0851】 中間體D2：5-氯-6-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1-甲苯磺醯基-1*H*-吡啶



【0852】 步驟1：4-溴-5-氯-6-甲基-1-甲苯磺醯基-1*H*-吡啶

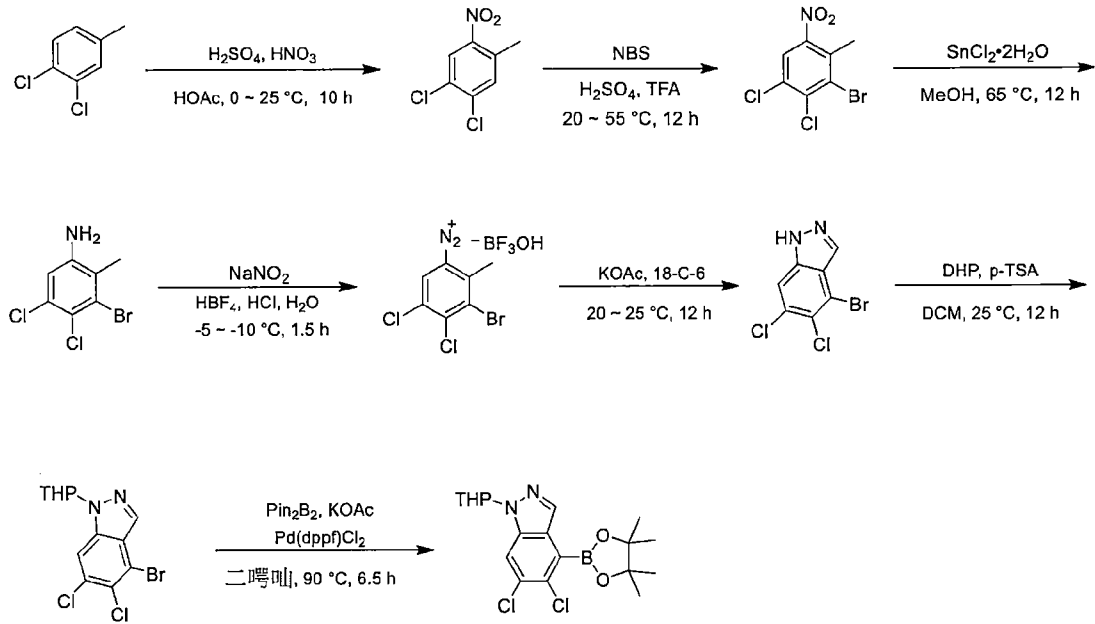
【0853】 在氮氣氛下，將4-溴-5-氯-6-甲基-1*H*-吡啶（中間體D1步驟5，240 g，977 mmol）在THF（2.40 L）中的攪拌溶液用NaH（43.0 g，1.08 mol，60.0%純度）處理，並將反應混合物在0°C下攪拌30 min。然後將反應混合物用TsCl（195 g，1.03 mol）處理並在0°C下攪拌1 h。將反應物用水（1.00 L）淬滅，稀釋並用EtOAc（1.00 L x 3）萃取。將合併的有機層用水、鹽水洗滌，乾燥（MgSO₄）、過濾並在真空下濃縮。將殘餘物懸浮於MTBE（200 mL）中持續20 min以給出呈灰白色固體的標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.49 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.91 - 7.83 (m, 2H), 7.47 - 7.37 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.35 (s, 3H)。UPLC-MS-1: Rt = 1.42 min; MS m/z [M+H]⁺; 399.1/401.1/403.1

【0854】 步驟2：5-氯-6-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1-甲苯磺醯基-1*H*-吡啶

【0855】 將4-溴-5-氯-6-甲基-1-甲苯磺醯基-1*H*-吡啶（步驟1，370 g，925 mmol）、KOAc（272 g，2.78 mol）和B₂Pin₂（470 g，1.85 mol）在1,4-二噁啉（3.00

L) 中的懸浮液用氮氣脫氣持續30 min。添加Pd(dppf)Cl₂.CH₂Cl₂ (75.6 g, 92.6 mmol) 並將反應混合物在100°C下攪拌4 h。將反應混合物藉由矽藻土過濾並將濾餅用EtOAc (1.50 L) 洗滌。將濾液在真空下濃縮以給出黑色油狀物，其藉由矽膠過濾並且然後將殘餘物在60°C下懸浮於EtOAc (500 mL) 中1 h。將混合物冷卻至25°C並沈澱出固體。將固體過濾並在真空下濃縮以給出呈淺黃色固體的標題化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.36 (d, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.83 (d, 2H), 7.24 (d, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.41 (s, 12H); UPLC-MS-7: Rt = 1.27 min; MS m/z [M+H]⁺: 447.1/449.2。

【0856】 中間體D3: 5,6-二氯-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1H-吡啶



【0857】 步驟1: 1,2-二氯-4-甲基-5-硝基苯

【0858】 藉由與中間體D1的合成中步驟1相似的方法，藉由用1,2-二氯-4-甲基苯代替2-氯-1,4-二甲基苯製備標題化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.08 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 2.56 (s, 3H)。

【0859】 步驟2: 3-溴-1,2-二氯-4-甲基-5-硝基苯

【0860】 藉由與中間體D1的合成中步驟2相似的方法，藉由用1,2-二氯-4-甲基-5-硝基苯代替1-氯-2,5-二甲基-4-硝基苯製備標題化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.90 (s, 1H), 2.62 (s, 3H)。

【0861】 步驟3：3-溴-4,5-二氯-2-甲基苯胺

【0862】 向3-溴-1,2-二氯-4-甲基-5-硝基苯（步驟2，3.45 kg，12.1 mol）在MeOH（27.0 L）中的溶液中添加SnCl₂·2H₂O（8.20 kg，36.3 mol）並將反應混合物在65°C下攪拌10 h。TLC（石油醚：EtOAc = 5：1（R_f（起始材料）= 0.49，R_f（產物）= 0.22）顯示起始材料被完全消耗並形成新的主要斑點。在0°C-10°C下用20.0%（w/w）水性NaOH溶液（10.0 L）將混合物的pH調節至pH = 8並將混合物用EtOAc（5.00 L x 8）萃取。將合併的有機層用鹽水（5.00 L x 2）洗滌，乾燥（Na₂SO₄），過濾，並在真空下濃縮。將粗殘餘物與石油醚（2.00 L）在25°C下一起研磨12 h以給出呈黃色固體的標題化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.77 (s, 1H), 3.61 - 3.89 (m, 2H), 2.30 (s, 3H)。

【0863】 步驟4：3-溴-4,5-二氯-2-甲基苯重氮三氟(羥基)硼酸鹽

【0864】 向攪拌30 min的3-溴-4,5-二氯-2-甲基苯胺（步驟3，1.70 kg，6.67 mol）在HCl（6M，17.4 L，105 mmol）中的冰冷的溶液中逐滴添加NaNO₂（506 g，7.34 mol）在H₂O（1.20 L）中冰冷的溶液，同時保持0°C的溫度。將所得的混合物攪拌1 h。逐滴添加HBF₄（9.22 kg，42.0 mol，6.54 L，40.0%純度）並將反應混合物在0°C下攪拌30 min。TLC（石油醚：EtOAc = 5：1）顯示起始材料（R_f = 0.39）被完全消耗，並形成新的斑點（R_f = 0.00）。所得的沈澱物藉由真空過濾，用冷水（2.00 L）和MTBE（2.00 L）洗滌並且然後在真空下乾燥以獲得淡黃色固體的重氮鹽。將粗產物與MTBE（1000 mL）在25°C下一起研磨30 min以給出呈黃色固體的標題化合物，將其不經進一步純化用於下一步驟。

【0865】 步驟5：4-溴-5,6-二氯-1*H*-呋唑

【0866】 藉由與中間體D1的合成中步驟5相似的方法，藉由用3-溴-4,5-二氯-2-甲基苯重氮三氟(經基)硼酸鹽代替3-溴-4-氯-2,5-二甲基苯重氮四氟硼酸鹽製備標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.71 (br s, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.94 (d, 1H) ; UPLC-MS-9 : Rt = 1.18 min ; MS m/z [M+H]⁺ : 262.9/264.9/266.8/268.8。

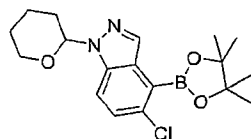
【0867】 步驟6：4-溴-5,6-二氯-1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡啶

【0868】 藉由與中間體D1的合成中步驟6相似的方法，藉由用4-溴-5,6-二氯-1H-吡啶代替4-溴-5-氯-6-甲基-1H-吡啶製備標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.22 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 5.91 - 5.88 (m, 1H), 3.90 - 3.83 (m, 1H), 3.81 - 3.72 (m, 1H), 2.40 - 2.27 (m, 1H), 2.07 - 1.92 (m, 2H), 1.78 - 1.65 (m, 1H), 1.62 - 1.52 (m, 2H) ; UPLC-MS-9 : Rt = 1.55 min ; MS m/z [M+H]⁺ : 349.1/351.0/353.0。

【0869】 步驟7：5,6-二氯-1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1H-吡啶

【0870】 藉由與中間體D1的合成中步驟7相似的方法，步驟7藉由用4-溴-5,6-二氯-1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡啶代替4-溴-5-氯-6-甲基-1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡啶製備標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.23 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 5.90 - 5.87 (m, 1H), 3.89 - 3.71 (m, 2H), 2.41 - 2.28 (m, 1H), 2.07 - 1.90 (m, 2H), 1.78 - 1.65 (m, 1H), 1.62 - 1.52 (m, 2H), 1.38 (s, 12H) ; UPLC-MS-9 : Rt = 1.53 min ; MS m/z [M+H]⁺ : 395.3/397.3/399.3。

【0871】 中間體D4：5-氯-1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1H-吡啶



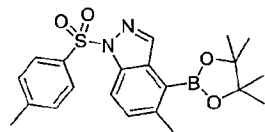
【0872】 步驟1：4-溴-5-氯-1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡啶

【0873】 向4-溴-5-氯-1H-吡啶 (250 g, 1.08 mol, 1.00當量) 在DCM (2.50 L) 中的溶液中添加p-TSA (9.30 g, 54.0 mmol, 0.05當量) 隨後添加DHP (273 g, 3.24 mol, 296 mL, 3.00當量)。將所得的反應混合物在25°C下攪拌1小時。將混合物倒入飽和NaHCO₃水溶液 (1 L), 用鹽水洗滌並乾燥 (Na₂SO₄)、過濾並在真空中濃縮。將粗產物在石油醚 (500 mL) 中研磨, 並藉由過濾收集以給出標題產物。UPLC-MS-1: Rt = 1.28 min; MS m/z [M+H]⁺; 315/317/319。

【0874】 步驟2: 5-氯-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1H-吡啶

【0875】 將4-溴-5-氯-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡啶 (步驟1) (320 g, 1.01 mol, 1.00當量)、B₂Pin₂ (283 g, 1.12 mol, 1.10當量) 和KOAc (299 g, 3.04 mol, 3.00當量) 在二噁啉 (1.39 L) 中的溶液用N₂脫氣。然後添加Pd(dppf)Cl₂.CH₂Cl₂ (24.8 g, 30.4 mmol, 0.03當量) 並將反應混合物在110°C下攪拌18 h。將混合物過濾, 並將濾餅用EtOAc (10 L) 洗滌並將濾液在真空中濃縮。將粗產物藉由正相層析法 (洗脫液: EtOAc在石油醚中從0至50%) 純化以給出標題化合物。UPLC-MS-1: Rt = 1.35 min; MS m/z [M+H]⁺; 363/365。

【0876】 中間體D5: 5-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1-甲苯磺醯基-1H-吡啶



【0877】 步驟1: 4-溴-5-甲基-1-甲苯磺醯基-1H-吡啶

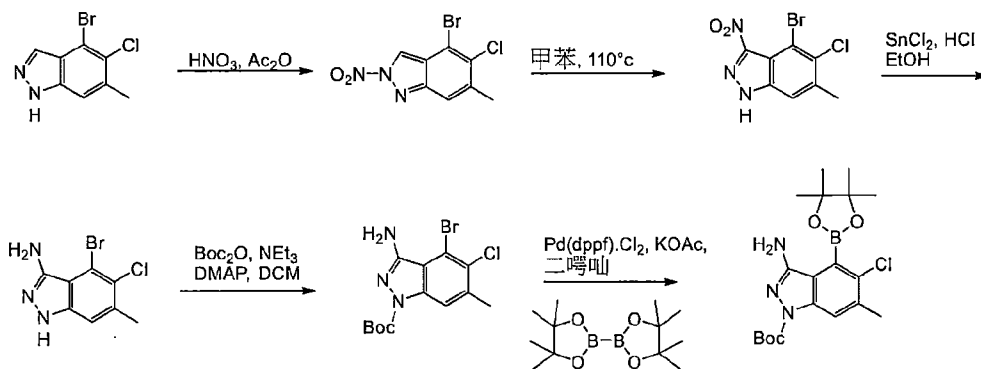
【0878】 在惰性氣氛下, 向4-溴-5-甲基-1H-吡啶 (5 g, 23.7 mmol) 在THF (50 mL) 中的冰冷的溶液中添加NaH (1.90 g, 47.4 mmol), 隨後添加甲苯-4-磺醯氯 (4.97 g, 26.1 mmol) 並將反應混合物在RT下攪拌1 h。將反應混合物在0°C下用水小心淬滅並用CH₂Cl₂萃取。將有機相經Na₂SO₄乾燥, 過濾並蒸發。將粗

殘餘物與Et₂O一起研磨，並過濾白色沈澱，用冷Et₂O洗滌並在真空下乾燥以給出呈白色固體的標題化合物。UPLC-MS-1：Rt = 1.34 min；MS m/z [M+H]⁺：365/367。

【0879】 步驟2：5-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1-甲苯磺醯基-1H-吡唑

【0880】 在惰性氣氛下，向4-溴-5-甲基-1-甲苯磺醯基-1H-吡唑（步驟1）（7.94 g，21.7 mmol）在1,4-二噁啉（80 mL）中的溶液中添加BISPIN（11.04 g，43.5 mmol）、PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂加合物（0.89 g，1.09 mmol）和KOAc（6.40 g，65.2 mmol）。將反應混合物脫氣然後在100°C下攪拌16 h。將反應混合物用水淬滅並用CH₂Cl₂萃取。將有機相用鹽水洗滌，然後經Na₂SO₄乾燥，過濾並蒸發。將粗殘餘物與Et₂O一起研磨，過濾白色沈澱，用冷Et₂O洗滌並在真空下乾燥。將粗產物藉由正相層析法（洗脫液：EtOAc在c-己烷中從0至40%）純化以給出標題化合物。UPLC-MS-1：Rt = 1.48 min；MS m/z [M+H]⁺：413。

【0881】 中間體D6：三級丁基3-胺基-5-氯-6-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-1-甲酸酯



【0882】 步驟1：4-溴-5-氯-6-甲基-2-硝基-2H-吡唑

【0883】 在0°C下，向發煙硝酸（3.64 mL，81 mmol）在乙酸酐（100 mL）中的溶液中添加4-溴-5-氯-6-甲基-1H-吡唑（中間體D1，步驟5，5 g，20.4 mmol）並將反應混合物在0°C下攪拌30 min。將反應混合物倒入冰/水的混合物中並將沈澱濾出，用水洗滌並在減壓下乾燥以給出標題化合物。¹H NMR (400 MHz,

DMSO- d_6) δ 9.35 (s, 1H), 7.78 (s, 1H); UPLC-MS-5 : Rt = 1.36 min ; MS m/z [M-H]⁻ : 288.0/290.0 。

【0884】 步驟2：4-溴-5-氯-6-甲基-3-硝基-1H-吡啶

【0885】 將4-溴-5-氯-6-甲基-2-硝基-2H-吡啶（步驟1，5.55 g，17.4 mmol）在甲苯（100 mL）中的溶液溫熱至120°C並攪拌1 h。將反應混合物冷卻至RT並將固體濾出，用甲苯洗滌並在減壓下乾燥以給出標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 14.58 (br s, 1H), 7.79 (s, 1H), 2.57 (s, 3H); UPLC-MS-5 : Rt = 1.13 min ; MS m/z [M-H]⁻ : 288.0/290.0 。

【0886】 步驟3：4-溴-5-氯-6-甲基-1H-吡啶-3-胺

【0887】 向4-溴-5-氯-6-甲基-3-硝基-1H-吡啶（步驟2，4.19 g，14.3 mmol）在EtOH（160 mL）和鹽酸（10.55N，27.1 mL，286 mmol）中的懸浮液中添加氯化錫(II)（13.5 g，71.4 mmol）並將反應混合物在RT下攪拌2 h。將反應混合物在減壓下濃縮，並將白色殘餘物用DCM（150 mL）和水（200 mL）稀釋，冷卻至0°C，並用固體NaOH鹼化至pH 9。將渾濁混合物用DCM（3 x 500 mL）萃取，將有機相乾燥（相分離器）並在減壓下濃縮以給出呈淺粉色棉絮狀的標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.86 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 5.19 (s, 2H), 2.44 (s, 3H); UPLC-MS-5 : Rt = 0.88 min ; MS m/z [M+H]⁺ : 260.1/262.0 。

【0888】 步驟4：三級丁基 3-胺基-4-溴-5-氯-6-甲基-1H-吡啶-1-甲酸酯

【0889】 向4-溴-5-氯-6-甲基-1H-吡啶-3-胺（步驟3，3.25 g，12.5 mmol）、三乙胺（3.48 mL，24.95 mmol）和DMAP（0.38 g，3.12 mmol）在DCM（70 mL）中的懸浮液中添加Boc-酸酐（3.13 g，14.35 mmol）並將反應混合物在RT下攪拌2.33，並且形成沈澱物。過濾反應混合物以給出作為主要產物的三級丁基 3-胺基-4-溴-5-氯-6-甲基-1H-吡啶-1-甲酸酯：¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.03 (s, 1H), 6.10 (s, 2H), 2.52 (s, 3H), 1.59 (s, 9H); UPLC-MS-5 : Rt = 1.30 min ; MS m/z

$[M+H]^+$: 360.0/362.0。將濾液在減壓下濃縮，將殘餘物溶解於EtOAc，用飽和水性NaHCO₃和鹽水洗滌，將有機相用相分離器乾燥並在減壓下濃縮。將粗殘餘物藉由正相層析法（洗脫液：在30 min之內c-己烷/EtOAc 100/0至70/30）純化以給出三級丁基 3-胺基-4-溴-5-氯-6-甲基-2H-吡啶-2-甲酸酯：¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.21 (s, 1H), 7.03 (s, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.60 (s, 9H)；UPLC-MS-5：Rt = 1.31 min；MS m/z $[M+H]^+$: 360.1/362.1。

【0890】 步驟5：三級丁基3-胺基-5-氯-6-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-1-甲酸酯

【0891】 在密封管中，將三級丁基 3-胺基-4-溴-5-氯-6-甲基-1H-吡啶-1-甲酸酯（步驟4，1.00 g，2.77 mmol）、雙-(頻哪醇)-二硼（2.82 g，11.1 mmol）、PdCl₂(dppf)（0.20 g，0.28 mmol）和乙酸鉀（0.68 g，6.93 mmol）在1,4-二噁啉（24 mL）中的溶液在80°C下攪拌16 h。添加更多的雙-(頻哪醇)-二硼（2.82 g，11.1 mmol）和PdCl₂(dppf)（0.20 g，0.28 mmol）並將反應混合物攪拌另外的13.5 h。過濾反應混合物，將濾液在減壓下濃縮並將粗殘餘物藉由正相層析法（洗脫液：在30 min之內c-己烷/EtOAc 100/0至40/60）純化以給出標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.92 (s, 2H), 6.35 (s, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.59 (s, 9H), 1.40 (s, 12H)；UPLC-MS-5：Rt = 1.43 min；MS m/z $[M+H]^+$: 408.3/410.3。

生物學測定和生物學數據

【0892】 根據本發明化合物的活性可以藉由以下體外方法進行評估。

在N-末端生物素化的人KRasG12C 1-169的純化

【0893】 在編碼生物素-[乙醯基-CoA-羧化酶]連接酶BirA（NCBI 參考序列：NP_418404.1，胺基酸1-321，全長）的質體存在下，人KRASG12C

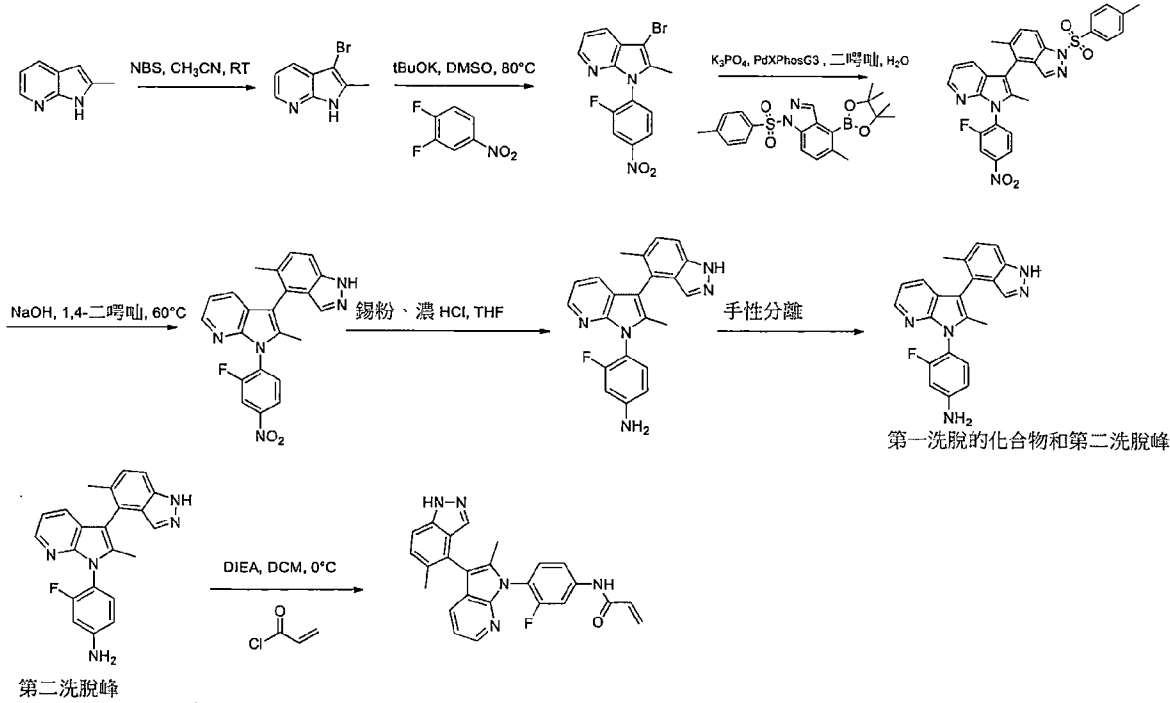
(UniProtKB: P01116) 胺基酸MI-K169在大腸桿菌BL21 (DE3) 中在補充有25 $\mu\text{g/ml}$ 康黴素、34 $\mu\text{g/ml}$ 氯黴素、135 μM 生物素和1 mM 異丙基 β -D-1-硫代半乳糖苷的Luria-Bertani (LB) 培養基中在18°C下過夜從質體pCZ239 (SEQ ID NO: 1) 表現。藉由離心收集細胞，並在-80°C冷凍直至進一步處理。將細胞融化並重懸浮於緩衝液A (20 mM Tris-HCl pH 8、500 mM NaCl、5 mM 咪唑、2 mM TCEP、10%甘油) 中，該緩衝液補充有1片蛋白酶抑制劑/50 ml緩衝液(完全不含EDTA，羅氏公司 (Roche)) 和15 μl Turbonuclease (90%純度，50KUN， $\geq 200,000$ 單位/mL，西格瑪公司 (Sigma))，並在4°C孵育20分鐘。經由4次通過約20000 psi 的Avestin Emulsiflex將細胞裂解，並藉由離心除去不溶性碎片，並通過0.45 μm Durapore膜 (密理博公司 (Millipore)) 過濾。使用HisTrap HP 5 mL柱 (GE) 使用緩衝液A進行固定的金屬親和層析，並用線性梯度洗脫超過10個柱體積的緩衝液A (經200 mM咪唑取代)。藉由Novex NuPage 4%-12%PAGE分析洗脫的蛋白質級分。在4°C下針對緩衝液A透析18 h期間，可藉由HRV3C蛋白酶切割 (內部生產，也可商購獲得的HRV3C蛋白酶) 除去親和標籤，並藉由反相IMAC純化在HisTrap HP 5 mL柱上捕獲。將流過的蛋白質經受預先用SEC緩衝液 (20 mM HEPES pH 7.4，150 mM NaCl，5 mM MgCl_2 ，1 μM GDP) 預平衡的HiLoad 16/60 Superdex 200製備級尺寸排阻柱上的最終精製步驟。藉由PAGE (Novex NuPage 4%-12%BisTris) 分析確定陽性級分。藉由RP (反相) LC-MS確定正確的質量，並表明蛋白質已完全生物素化。

質體pCZ239的SEQ ID No: 1-DNA序列，編碼序列加底線

ATGCGTCCGGCGTAGAGGATCGAGATCGATCTCGATCCCGCGAAATTAATACGACTCACTATAGGGGAAT
TGTGAGCGGATAACAATTCCCCTCTAGAAATAATTTTGTTTAACTTTAAGAAGGAGATATACATATGAAA
ACACATCATCATCATCATCATGGTGGCGGCAGTGGCGGTGGCTCAGGCGGTGGTTCTCTCGAGGTTCTGT
TCCAGGGTCCGGGTTTGAACGACATCTTCGAAGCTCAGAAGATCGAATGGCACGAGGGTGGCGGTAGTGG
TGGTGGCTCTATGACTGAATACAAGCTGGTTGTTGTTGGTGGCTTGTGGCGTTGGTAAGAGCGCACTGACC
ATCCAGCTCATTGAGAATCACTTCGTGGACGAGTACGACCCGACCATCGAAGATTCTTACCGTAAACAGG
TGGTTATTGATGGCGAAACCTGTCTGCTGGATATTCTGGACACTGCTGGTCAGGAAGAGTACTCCGCTAT
GCGTGATCAGTACATGCGTACTGGTGAAGGTTTCCTCTGCGTGTTCGCTATCAACAACACCAAGTCCCTC
GAAGATATCCACCATTACCGTGAACAGATCAAACGTTGTGAAGGACAGCGAAGACGTGCCAATGGTCTTG
TGGGCAACAAATGTGATCTCCCGAGCCGTACCGTTGACACCAAACAGGCACAAGACCTGGCACGTTCCCTA
CGGCATCCCATTCAATTGAACTAGCGCGAAGACTCGTCAGGGTGTGGACGACGCATTCTACACTCTGGTG
CGTGAAATTCGCAAGCACAAAGAGAAATAATGGTACCGAATTCGCGGCCCGCTGCAGCCTAGGCTGCTAA
ACAAAGCCCGAAAGGAAGCTGAGTTGGCTGCTGCCACCGCTGAGCAATAACTAGCATAACCCCTTGGGGC
CTCTAAACGGGTCTTGAGGGGTTTTTGTCTGAAAGGAGGAACTATATCCGGATTGGCGAATGGGACGCGC
CCTGTAGCGGCGCATTAAGTGCAGCGTCAAAAGGGCGACACAAAATTTATTCTAAATGCATAATAAATAC
TGATAACATCTTATAGTTTGTATTATATTTTGTATTATCGTTGACATGTATAATTTTGATATCAAAAAT
GATTTTCCCTTTATTATTTTCGAGATTTATTTTCTTAATTTCTTTTAACTAGAAAATATTGTATATA
CAAAAATCATAAATAATAGATGAATAGTTTAAATTTATAGGTGTTTCATCAATCGAAAAAGCAACGTATCTT
ATTTAAAGTGCCTTGCTTTTTTCTCATTTATAAGGTTAAATAATTTCTCATATATCAAGCAAGTGACAGG
CGCCCTTAAATATTCTGACAAATGCTCTTCCCTAAACTCCCCCATAAAAAAACCCGCCGAAGCGGGTT
TTTACGTTATTTGCGGATTAACGATTACTCGTTATCAGAACC GCCCAGGGGGCCGAGCTTAAGACTGGC
CGTCGTTTTTACAACACAGAAAGAGTTTGTAGAAACGCAAAAGGCCATCCGTGAGGGGCCCTTCTGCTTAG
TTTGATGCCTGGCAGTTCCCTACTCTCGCCTTCCGCTTCCCTCGCTCACTGACTCGCTGCGCTCGGTCGTT
CGGCTGCGGCGAGCGGTATCAGCTCACTCAAAGGCGGTAATACGGTTATCCACAGAATCAGGGGATAACG
CAGGAAAGAACATGTGAGCAAAAGGCCAGCAAAAGGCCAGGAACCGTAAAAAGGCCGCGTTGCTGGCGTT
TTTCCATAGGCTCCGCCCCCTGACGAGCATCACAAAATCGACGCTCAAGTCAGAGGTGGCGAAACCCG
ACAGGACTATAAAGATACCAGGCGTTTCCCCCTGGAAGCTCCCTCGTGCGCTCTCTGTTCCGACCCTGC
CGCTTACCGGATACCTGTCCGCTTCTCCCTTCCGGAAGCGTGGCGCTTTCTCATAGCTCACGCTGTAG
GTATCTCAGTTCCGGTGTAGGTCGTTGCTCCAAGCTGGGCTGTGTGCACGAACCCCCCGTTACGCCCGAC
CGCTGCGCCTTATCCGGTAACTATCGTCTTGAGTCCAACCCGTAAGACACGACTTATCGCCACTGGCAG
CAGCCACTGGTAACAGGATTAGCAGAGCGAGGTATGTAGGCGGTGCTACAGAGTTCTTGAAGTGGTGGGC
TAACTACGGCTACACTAGAAGAACAGTATTTGGTATCTGCGCTCTGCTGAAGCCAGTTACCTTCGGA
AGAGTTGGTAGCTCTTGATCCGGCAAAACAAACCACCGCTGGTAGCGGTGGTTTTTTTTGTTTGCAAGCAGC
AGATTACGCGCAGAAAAAAGGATCTCAAGAAGATCCTTTGATCTTTTCTACGGGTCTGACGCTCAGTG
GAACGACGCGCGCGTAACCTCACGTTAAGGGATTTTGGTCAATGAGCTTGCGCCGTCCCGTCAAGTCAGCGT
AATGCTCTGCTTTTAGAAAACTCATCGAGCATCAAATGAACTGCAATTTATTCATATCAGGATTATCA
ATACCATATTTTTGAAAAAGCCGTTTCTGTAATGAAGGAGAAAACTCACCGAGGCAGTTCCATAGGATGG
CAAGATCCTGGTATCGGTCTGCGATTCCGACTCGTCCAACATCAATACAACCTATTAATTTCCCTCGTC
AAAAATAAGGTTATCAAGTGAGAAATCACCATGAGTGACGACTGAATCCGGTGAGAATGGCAAAAGTTA
TGCATTTCTTTCCAGACTTGTTCAACAGGCCAGCCATTACGCTCGTCATCAAAATCACTCGCATCAACCA
AACCGTTATTCAATTGCTGATTGCGCCTGAGCGAGGCGAAATACGCGATCGCTGTTAAAAGGACAATTACA
AACAGGAATCGAGTGCAACCGGCGCAGGAACACTGCCAGCGCATCAACAATATTTTACCTGAATCAGGA
TATTCTTCTAATACCTGGAACGCTGTTTTTCCGGGGATCGCAGTGGTGAAGTAACCATGCATCATCAGGAG
TACGGATAAAATGCTTGATGGTCCGGAAGTGGCATAAATCCGTGAGCCAGTTTAGTCTGACCATCTCATC
TGTAACATCATTGGCAACGCTACCTTTGCCATGTTTCAGAAACAACTCTGGCGCATCGGGCTTCCCATAC
AAGCGATAGATTGTGCGACCTGATTGCCCCGACATTATCGCGAGGCCATTTATACCCATATAAATCAGCAT
CCATGTTGGAATTTAATCGCGGCTCGACGTTTCCCGTTGAATATGGCTCATATTCTTCCCTTTTCAATA
TTATTGAAGCATTTATCAGGGTTATTGTCTCATGAGCGGATACATATTTGAATGTATTTAGAAAAATAAA
CAAATAGGGGTGAGTGTACAACCAATTAACCAATTTCTGAACATTATCGCGAGGCCATTTATACCTGAAT

ATGGCTCATAACACCCCTTGTTCCTGGCGGCAGTAGCGCGGTGGTCCCACCTGACCCCATGCCGAAC
CAGAAAGTGAACGCCGTAGCGCCGATGGTAGTGTGGGGACTCCCCATGCGAGAGTAGGGAACCTGCCAGGC
ATCAAATAAAACGAAAGGCTCAGTCGAAAGACTGGGCCTTTCGCCCCGGGCTAATTAGGGGGTGTGCCCC
TCGCTGAAGAATTGATCCCGGTGCCTAATGAGTGAGCTAACTTACATTAATTGCGTTGCGCTCACTGCC
GCTTTCCAGTCGGGAAACCTGTCGTGCCAGCTGCATTAATGAATCGGCCAACGCGCGGGGAGAGGCGGT
TGCGTATTGGGCGCCAGGGTGGTTCCTTTTCACCACTGACACGGGCAACAGCTGATTGCCCTTCACCG
CCTGGCCCTGAGAGAGTTGCAGCAAGCGGTCCACGCTGGTTTGGCCCAGCAGGCGAAAATCCTGTTTGAT
GGTGGTTAACGGCGGGATATAACATGAGCTGTCTTCGGTATCGTCGTATCCCACTACCGAGATGTCCGCA
CCAACGCGCAGCCCGGACTCGGTAATGGCGCGCATTGCGCCAGCGCCATCTGATCGTTGGCAACCAGCA
TCGCAGTGGGAACGATGCCCTCATTCAGCATTTGCATGGTTTGGTTGAAAACCGGACATGGCACTCCAGTC
GCCTTCCCGTTCCGCTATCGGCTGAATTTGATTGCGAGTGAGATATTTATGCCAGCCAGCCAGACGCAGA
CGCGCCGAGACAGAACTTAATGGGCCCGCTAACAGCGCGATTGCTGGTGACCCAATGCGACCCAGATGCT
CCACGCCCAGTCGCGTACCGTCTTCATGGGAGAAAATAATACTGTTGATGGGTGTCTGGTCAGAGACATC
AAGAAATAACGCCGGAACATTAGTGCAGGCAGCTTCCACAGCAATGGCATCCTGGTCATCCAGCGGATAG
TTAATGATCAGCCCCACTGACGCGTTGCGCGAGAAGATTGTGCACCGCCGCTTTACAGGCTTCGACGCCGC
TTCGTTCTACCATCGACACCACCAGCTGGCACCAGTTGATCGGCGCGAGATTTAATCGCCGCGACAAT
TTGCGACGGCGCGTGCAGGGCCAGACTGGAGGTGGCAACGCCAATCAGCAACGACTGTTTGGCCGCCAGT
TGTTGTGCCACGCGGTGGGAATGTAATTCAGCTCCGCCATCGCCGCTTCCACTTTTCCCGCGTTTTCG
CAGAAACGTGGCTGGCCTGGTTCACCACGCGGGAACGGTCTGATAAGAGACACCGGCATACTCTGCGAC
ATCGTATAACGTTACTGGTTTCACATTCACCACCCTGAATTGACTCTCTTCCGGGCGCTATCATGCCATA
CCGCGAAAGGTTTTGCGCCATTCGATGGTGTCCGGGATCTCGACGCTCTCCCTTATGCGACTCCTGCATT
AGGAAGCAGCCAGTAGTAGGTTGAGGCCGTTGAGCACCGCCGCCGAAGGAATGGTGCATGCAAGGAGA
TGGCGCCCAACAGTCCCCCGGCCACGGGGCCTGCCACCATACCCACGCCGAAACAAGCGCTCATGAGCCC
GAAGTGGCGAGCCCGATCTTCCCCATCGGTGATGTCGGCGATATAGGCGCCAGCAACCGCACCTGTGGCG
CCGGTGATGCCGGCCACG

【0894】 N-(3-氟-4-(2-甲基-3-(5-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)苯基)丙烯醯胺（化合物A）的製備：



【0895】 步驟1：3-溴-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶

【0896】 在RT下，向2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（1.63 g，12.3 mmol）在乙腈（50 mL）中的溶液添加NBS（2.19 g，12.33 mmol）。將反應混合物在RT下攪拌1 h。將反應物藉由添加10%硫代硫酸鈉溶液（10 mL）淬滅。然後將溶液用EtOAc（20 mL）萃取。將有機相用水（3x）、鹽水洗滌，然後乾燥（MgSO₄），過濾並蒸發。UPLC-MS-1：Rt = 0.88 min；MS m/z [M+H]⁺；211/213。

【0897】 步驟2：3-溴-1-(2-氟-4-硝基苯基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶

【0898】 在惰性氣氛下，向3-溴-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（步驟1，溶液2.4 g，11.37 mmol）在乾DMSO（20 mL）中的溶液中添加三級丁醇鉀（1.40 g，12.5 mmol）和1,2-二氟-4-硝基苯（1.81 g，11.4 mmol）。將反應混合物在80°C下攪拌2h。將反應物藉由添加水淬滅。然後將溶液用EtOAc（3x）萃取。將有機相用鹽水洗滌，然後乾燥（MgSO₄），過濾並蒸發。將粗產物藉由正相層析法（洗脫液：EtOAc在庚烷中0至30%）純化以給出標題化合物。UPLC-MS-1：Rt = 1.24 min；MS m/z [M+H]⁺；350.0/352.1。

【0899】 步驟3：4-(1-(2-氟-4-硝基苯基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-甲基-1-甲苯磺醯基-1H-吡啶

【0900】 在惰性氣氛下，向3-溴-1-(2-氟-4-硝基苯基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（步驟2，1.00 g，2.86 mmol）在1,4-二噁咻（10 mL）/水（2.8 mL）中的溶液中添加5-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1-甲苯磺醯基-1H-吡啶（中間體D5）（1.41 g，3.43 mmol）隨後添加K₃PO₄（1.21 g，5.71 mmol）並且然後添加Pd-XPhos-G3（0.24 g，0.29 mmol）。將反應混合物在80°C下攪拌3 h。將反應物藉由添加NaHCO₃飽和溶液淬滅。然後將溶液用EtOAc萃取。將有機相用鹽水洗滌，然後乾燥（MgSO₄），過濾並蒸發。將粗產物藉由正相層析法（洗脫液：EtOAc在正庚烷中0至50%）純化以給出標題化合物。UPLC-MS-1：Rt = 1.38 min；MS m/z [M+H]⁺；556.2.

【0901】 步驟4：4-(1-(2-氟-4-硝基苯基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-甲基-1H-吡啶

【0902】 在RT下，向4-(1-(2-氟-4-硝基苯基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-甲基-1-甲磺醯基-1H-吡啶（步驟3，1.34 g，2.41 mmol）在1,4-二噁啉（12 mL）中的攪拌溶液中添加NaOH（6.03 mL，12.1 mmol）。將混合物在60°C下攪拌3 h。將反應物藉由添加水淬滅。然後將溶液用EtOAc萃取。將有機相用鹽水洗滌，然後經MgSO₄乾燥，過濾並蒸發。將粗產物藉由正相層析法（洗脫液：EtOAc在庚烷中 0至100%）純化以給出標題化合物。UPLC-MS-1：R_t = 1.11 min；MS m/z [M+H]⁺；402.2.

【0903】 步驟5：3-氟-4-(2-甲基-3-(5-甲基-1H-吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)苯胺

【0904】 向4-(1-(2-氟-4-硝基苯基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-甲基-1H-吡啶（步驟4，780 mg，1.94 mmol）在THF（10 mL）中的溶液中添加錫粉（807 mg，6.80 mmol）和濃HCl（0.59 mL，19.43 mmol）。將溶液在70°C下攪拌4 h。將反應藉由添加氫氧化鈉和水淬滅。然後將溶液用EtOAc萃取。將有機相用鹽水洗滌，然後經MgSO₄乾燥，過濾並蒸發以給出標題化合物。UPLC-MS-1：R_t = 0.93 min；MS m/z [M+H]⁺；372.4.

【0905】 步驟6：3-氟-4-(2-甲基-3-(5-甲基-1H-吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)苯胺

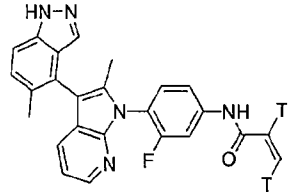
【0906】 將3-氟-4-(2-甲基-3-(5-甲基-1H-吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)苯胺作為在IPA（30 mg/mL）中的異構物的混合物（454 mg）藉由SFC（柱：Lux IC 5 μm；250 x 21.2 mm；流動相：CO₂/IPA 55/45；流速：50 mL/min；柱溫：40°C；背壓：105巴）分離以給出作為第一洗脫的異構物的3-氟-4-(2-甲基-3-(5-甲基-1H-吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)苯胺（手性分析型SFC；柱：

Chiralpak AD-H 5 μm ; 250 x 4.6 mm ; 流動相 : $\text{CO}_2/[\text{IPA} + 1\% \text{ 異丙胺}]$: 50/50 ; 流速 : 3 mL/min ; 柱溫 : 40°C ; 背壓 : 120巴) : $R_t = 2.99 \text{ min}$ 和作為第二洗脫的異構物的3-氟-4-(2-甲基-3-(5-甲基-1H-吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)苯胺(手性分析型SFC; 柱: Chiralpak AD-H 5 μm ; 250 x 4.6 mm; 流動相: $\text{CO}_2/[\text{IPA} + 1\% \text{ 異丙胺}]$: 50/50 ; 流速 : 3 mL/min ; 柱溫 : 40°C ; 背壓 : 120巴) : $R_t = 5.79 \text{ min}$ 。UPLC-MS-1 : $R_t = 0.92 \text{ min}$; MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$; 372.2.

【0907】 步驟7 : N-(3-氟-4-(2-甲基-3-(5-甲基-1H-吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)苯基)丙烯醯胺

【0908】 在0°C下，向3-氟-4-(2-甲基-3-(5-甲基-1H-吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)苯胺（步驟6，第二洗脫峰，19 mg，0.05 mmol）在 CH_2Cl_2 （1.5 mL）中的溶液中添加DIPEA（0.03 mL，0.15 mmol）和丙烯醯氯（4.57 μl ，0.06 mmol）。將反應混合物在0°C下攪拌4 h。將MeOH添加至混合物並蒸發至乾燥。將反應物藉由添加 NaHCO_3 飽和溶液淬滅。然後將溶液用 CH_2Cl_2 萃取。將有機相用鹽水洗滌，然後經 MgSO_4 乾燥，過濾並蒸發。將粗產物藉由正相層析法（洗脫液： EtOAc 在正庚烷中0至100%）純化以給出標題化合物。 $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.12 - 13.03 (m, 1H), 10.63 (s, 1H), 8.21 - 8.16 (m, 1H), 8.03 - 7.96 (m, 1H), 7.79 - 7.45 (m, 5H), 7.43 - 7.37 (m, 1H), 7.18 - 7.10 (m, 1H), 6.54 - 6.45 (m, 1H), 6.40 - 6.32 (m, 1H), 5.90 - 5.83 (m, 1H), 2.29 - 2.22 (m, 3H), 2.09 (s, 3H) ; UPLC-MS-1 : $R_t = 0.98 \text{ min}$; MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$; 426.4.

【0909】 [丙烯醯胺-2,3- $^3\text{H}_2$]-N-(3-氟-4-(2-甲基-3-(5-甲基-1H-吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)苯基)丙烯醯胺（化合物B）的製備：



【0910】 步驟1：N-(3-氟-4-(2-甲基-3-(5-甲基-1H-吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)苯基)丙炔醯胺

【0911】 向3-氟-4-(2-甲基-3-(5-甲基-1H-吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)苯胺（化合物A，步驟6第二洗脫峰）（50 mg，0.14 mmol）在DMF（1.5 mL）中的冰冷的溶液中添加DIPEA（0.09 mL，0.54 mmol）、丙酸（9.43 mg，0.14 mmol）和丙基膦酸酐（在DMF中50%，0.16 mL，0.27 mmol）的混合物。將反應混合物在RT下在氮氣下攪拌15 min。將反應混合物倒入飽和NaHCO₃水溶液中並用EtOAc萃取（x3）。將合併的有機層經MgSO₄乾燥，並濃縮。將粗產物藉由手性SFC（柱：Princeton PPU 5 μm；250 x 30 mm；流動相：CO₂/MeOH: 梯度用在CO₂中的24%-29% MeOH經9.8分鐘；流速：30 mL/min；柱溫：36°C；背壓：120巴）純化並藉由手性SFC（柱：Princeton PPU 5 μm；250 x 30 mm；流動相：CO₂/MeOH: 梯度用在CO₂中的20%-26% MeOH經9.8分鐘；流速：30 mL/min；柱溫：36°C；背壓：120巴）再次純化以給出標題化合物。UPLC-MS-1：Rt = 0.97 min；MS m/z [M+H]⁺；424.4.

【0912】 步驟2：[丙烯醯胺-2,3-³H₂]-N-(3-氟-4-(2-甲基-3-(5-甲基-1H-吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)苯基)丙烯醯胺

【0913】 將N-(3-氟-4-(2-甲基-3-(5-甲基-1H-吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)苯基)丙炔醯胺（步驟1）（3.20 mg，7.56 μmol）、Lindlar催化劑（6.57 mg）、喹啉（11.8 μL，12.90 mg，99.6 μmol）懸浮於DMF（0.60 mL）中。將懸浮液在高真空歧管中脫氣三次，並在氘氣（355 GBq，初始壓力508 mbar）氣氛下在室溫下攪拌80 min（最終壓力為505 mbar，未觀察到更多氘氣消耗）。在真空中除去溶劑，並藉由添加甲醇（0.70 mL）、攪拌溶液並在真空下再次除去溶劑來交換不穩定的氘。將該過程重複兩次。最後，將乾燥良好的固體用5 mL乙醇萃取，並將懸浮液藉由0.2 μm尼龍膜過濾，獲得透明無色溶液。藉由HPLC（帶

有UV檢測器的沃特世 Sunfire HPLC；柱：C18 5 μm ；250 x 4.6 mm；流動相：A: 水/B: 乙腈，0 min 10% B，10 min 95% B，14.5 min 95% B，15 min 10% B；流速：1 mL/min；柱溫：30°C）將放射化學純度確定為86%。粗產物的純化藉由反相HPLC（沃特世 Sunfire；柱：C18 5 μm ；250 x 10 mm；檢測UV 254 nm；流動相：A: 水/B: MeOH，等度62% B；流速：4.7 mL/min；柱溫：25°C）進行。目標化合物在19.1 min洗脫。將合併的HPLC級分在40°C的旋轉蒸發儀上部分還原。然後，將產物用Phenomenex StrataX柱（33 μm 聚合物反相，100 mg，3 mL；8B-S100-EB）萃取，並用5 mL乙醇洗脫。萃取的產物含有標題化合物，其活性為2.61 GBq，放射化學純度 > 99%。確定的莫耳活性為2.12 TBq/mmol。

KRASG12C的共價修飾的體外生化定量

【0914】 閃爍逼近分析法（SPA）用於確定化合物的效力。該測定法測量了測試化合物與放射性標記的共價探針競爭結合並共價修飾KRASG12C的能力。

【0915】 有待被測量的信號藉由共價放射性配位基[[丙烯醯胺-2,3- $^3\text{H}_2$]-N-(3-氟-4-(2-甲基-3-(5-甲基-1H-吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)苯基)丙烯醯胺（化合物B）（2.12 TBq/mmol）及其非標記的類似物[N-(3-氟-4-(2-甲基-3-(5-甲基-1H-吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)苯基)丙烯醯胺（化合物A）的同位素稀釋與KRasG12C（M1-K169，在N-末端上生物素化的）結合產生，該KRasG12C經由生物素-鏈黴親和素偶合結合至SPA珠。（參見下面的化合物A和化合物B的合成）。在如下該與KRASG12C：GDP孵育之前，將待測化合物的系列稀釋液與固定濃度的放射性標記的共價探針混合。KRASG12C可以與放射性標記的共價探針（化合物B）結合，導致光從磁珠發出，或者與共價測試化合物結合，從而防止信號產生。

【0916】 使用384孔板（781207/Greiner）進行測定，其中一個柱指定為高信號（無抑制）對照，並且包含DMSO，不含測試化合物，另一個柱指定為低信號對照（最大抑制），並且不含蛋白質。將待測化合物的系列稀釋液添加到測定板中（產生重複的11點劑量響應，其中半對數化合物稀釋為50 μ M至0.5 nM，或對於最具效力化合物為5 μ M至0.05 nM）。製備了標記的（化合物B）探針和未標記的共價（化合物A）探針的1/20同位素稀釋液，並將其添加到板上的所有孔中。藉由向化合物中添加KRasG12C（M1-K169，在N-末端生物素化）來開始反應，並在連續攪拌下孵育2小時，以使KRasG12C用探針或測試化合物完全修飾。測定體積為40 μ L的最終濃度為10 nM KRasG12C、25 nM放射性配位基和475 nM未標記的配位基。測定緩衝液含有20 mM Tris-HCl pH 7.5（英傑公司（Invitrogen））、150 mM NaCl（西格瑪奧德里奇公司（Sigma Aldrich））、0.1 mM MgCl₂（西格瑪奧德里奇公司）、和0.01% Tween-20（西格瑪奧德里奇公司）。添加鏈黴親和素包被的YSi珠（珀金埃爾默公司（Perkin Elmer））的50 μ L的400 μ g/mL懸浮液後，在連續攪拌下將板再孵育30 min，然後在閃爍計數器（Topcount NXT 384（普克公司（Packard）））上讀數。

【0917】 使用測定數據分析軟體（例如標準的諾華公司內部Helios軟體應用程式，諾華生物醫學研究所，未出版），使用Formenko等人，*Robust Regression for high-throughput screening* [高通量篩選的穩健回歸], *Computer Methods and Programs in Biomedicine* [生物醫學中的電腦方法和程式], 2006, 82, 31-37所述之方法進行評估。在將孔的活性值標準化為%抑制（%抑制=[（高對照-樣本//（高對照-低對照）] x 100）後，根據Formenko 等人., 2006從每個平板上的重複確定進行IC₅₀擬合。

【0918】 也可以使用可商購的軟體進行評估，該軟體旨在使用4參數擬合（例如GraphPad Prism，XL擬合）得出IC₅₀值。

【0919】 在該測定中滴定未標記形式的探針，化合物A得到IC₅₀為0.5 μM。表2繪示了實例1至94的IC₅₀值

【0920】 注意：原則上，以這種方式生成的終點IC₅₀值可用於推導共價結合劑的二階速率常數，與Miyahisa等人2015, *Rapid Determination of the Specificity Constant of Irreversible Inhibitors (kinact/KI) by Means of an Endpoint Competition Assay* [藉由終點競爭測定法快速確定不可逆抑制劑的特異性常數（激酶/KI）], *Angew. Chem, Int, Ed. Engl* [應用化學國際版], 2015年11月16日; 54 (47): 14099-14102,) 描述的方法一致。

【0921】 此後，可以使用等式 (kinact/KI) 抑制劑 = (kinact/KI) 探針 x [探針]/IC₅₀使用0.5 uM作為[探針]匯出速率常數。對於非標記配位基[N-(3-氟-4-(2-甲基-3-(5-甲基-1H-吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)苯基)丙烯醯胺（化合物A），由該探針對KRasG12C進行修飾的二級速率常數「(k_{inact}/K_I)探針」已在內部使用基於MS測定（評估一系列化合物濃度和時間點的修飾%）確定為5,000 M⁻¹*s⁻¹。

[表2]：繪示了體外KRASG12C活性

實例	共價競爭測定法 IC50 (μM)	實例	共價競爭測定法 IC50 (μM)
1a	0.017	21a	0.060
1b	0.444	21b	15.0
2a	0.093	22a	0.023
2b	> 50	22b	> 50
3a	0.465	23a	0.564
3b	1.2	23b	13.9
4a	0.240	24a	0.071
4b	45.0	24b	> 50
5a	0.043	25a	0.041
5b	15.0	25b	7.8
6a	1.2	26a	0.043
6b	> 50	26b	45.6
7a	0.162	27a	0.251

實例	共價競爭測定法 IC50 (μM)
7b	> 5
8a	0.066
8b	2.9
9a	0.743
9b	> 50
10a	1.2
10b	> 50
11a	0.973
11b	> 50
12a	0.024
12b	6.1
13a	0.018
13b	14.8
14	0.310
15a	0.016
15b	4.8
16a	0.011
16b	23.4
17a	0.013
17b	14.6
18a	0.014
18b	> 50
19a	1.9
19b	> 50
20a	0.148
20b	12.5

實例	共價競爭測定法 IC50 (μM)
27b	19.9
28a	1.281
28b	> 50
29a	0.220
29b	15.0
30a	0.103
30b	> 50
31a	13.9
31b	0.374
32a	0.871
32b	> 50
33a	0.253
33b	> 50
34a	0.827
34b	> 50
35a	0.027
35b	15.0
36a	0.516
36b	> 50
37a	0.112
37b	> 50
38a	0.487
38b	> 50
39a	0.032
39b	> 5
40a	0.099
40b	> 50

41a	0.011
41b	0.941
42a	0.012
42b	1.2
43a	0.010
43b	2.9
44a	0.019
44b	> 5

63a	0.088
63b	33.8
64a	0.055
64b	24.5
65a	0.046
65b	17.4
66a	0.240
66b	4.297

實例	共價競爭測定法 IC50 (μM)
45a	0.235
45b	> 50
46a	0.423
46b	> 50
47a	0.043
47b	23.4
48	0.049
49a	0.227
49b	5.384
50a	0.035
50b	4.240
51a	0.465
51b	36.1
52a	0.026
52b	2.810
53	0.320
54a	0.360
54b	> 50
55a	1.6
55b	> 50
56a	0.038
56b	> 50
57a	0.033
57b	3.2
58a	0.064
58b	> 5
59a	0.173
59b	> 50
60a	0.051
60b	> 5
61a	0.027
61b	> 5
62a	0.045
62b	19.3

實例	共價競爭測定法 IC50 (μM)
67a	0.202
67b	12.1
68a	0.059
68b	1.9
69a	0.009
69b	0.840
70a	0.030
70b	2.1
71a	0.101
71b	> 5
72a	0.306
72b	23.954
73a	5.306
73b	> 50
74a	1.554
74b	> 50
75a	0.251
75b	> 50
76a	0.015
76b	13.3
77	0.195
78a	0.216
79a	0.092
80a	1.3
80b	0.008
81a	0.110
81b	2.6
82a	0.012
82b	0.712
83a	0.018
83b	4.0
84a	0.536
84b	> 50
85a	0.335
85b	21.6

86a	1.3
86b	> 50

實例	共價競爭測定法 IC50 (μM)
87a	0.806
87b	> 50
88	13.5
89a	2.3
89b	25.5
90a	3.5
90b	> 50
91a	5.3
91b	25.3
92a	1.4
92b	43
93a	2.1
93b	9.5
94	2.3
86b	> 50
87a	0.806
87b	> 50
88	13.5
89a	2.3
89b	25.5
90a	3.5
90b	> 50
91a	5.3
91b	25.3
92a	1.4
92b	43
93a	2.1
93b	9.5
94	2.3

實例	共價競爭測定法 IC50 (μM)
----	----------------------

【符號說明】

【0922】 無

【生物材料寄存】

【0923】 無

【序列表】

<110> 瑞士商諾華公司(NOVARTIS AG)

<120> 用作抗癌劑的吡唑基衍生物

<140> 109145169

<141> 2020-12-18

<150> 62/951,400

<151> 2019-12-20

<150> PCT/CN2020/125425

<151> 2020-10-30

<160> 1

<170> PatentIn 版本3.5

<210> 1

<211> 5128

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<221> 來源

<223> /注釋="人工序列的描述：合成的多核苷酸"

<400> 1

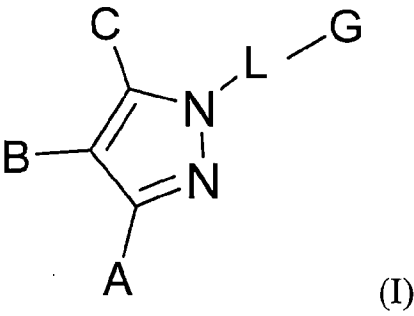
atgctgcccgcgtagaggatcgagatcgatctcgatccgcgaaattaat	60
ataggggaattgtgagcgga taacaattcc cctctagaaa taattttgtt	120
taactttaagaaggagatat acatatgaaa acacatcatc atcatcatca	180
tgggtggcggc agtggcgggtggtcaggcgg tggttctctc	240
gaggttctgt tccagggtcc gggtttgaac gacatcttcg	
aagctcagaa gatcgaatgg cagcagggtg gcggtagtgg	300
tgggtggctct atgactgaatacaagctgggtgtgtgttgggt	360
gcttgtggcg ttggtgaagag cgcactgacc atccagctca	
ttcagaatca cttcgtggac gagtacgacc cgaccatcga	420
agattcttac cgtaaacaggtggttattga tggcgaaacc	480
tgtctgctgg atattctgga cactgctgggt caggaagagt	
actccgctat gcgtgatcag tacatgcgta ctggtgaagg	540
tttcctctgc gtgttcgcta tcaacaacac caagtccttc	600
gaagatatcc accattaccg tgaacagatc aaacgtgtga	
aggacagcga agacgtgccatggttcttgg tgggaacaa	660
atgtgatctc ccgagccgta ccgttgacac	720
caaacaggca caagacctgg caggttccta cggcatccca	
ttcattgaaactagcgcgaa gactcgtcag ggtgtggacg	780
acgcattcta cactctgggtg cgtgaaattcgcaagcaciaa	840
agagaaataa tggtaaccgaa ttcgcggccg cctgcagcct	
aggctgctaa acaaagcccc aaaggaagct gagtggctg	900
ctgccaccgc tgagcaataa ctagcataac cccttggggc	960
ctctaaacgg gtcttgagggtgttttttgc tgaaggagga	
actatatccg gattggcgaa tgggacgcgc cctgtagcgg	1020
cgcattaagt gcagcgtcaa aagggcgacacaaatttat	1080
tctaaatgca taataaatc tgataacatc ttatagtgtg	
tattatattt tgtattatcg ttgacatgta taattttgat	1140
atcaaaaact gattttccct ttattattttcgagatttat	1200
tttcttaatt ctctttaaca aactagaaat attgtatata	
caaaaaatca taaataatag atgaatagtt taattatagg	1260
tgttcatcaa tcgaaaaagc aacgtatctt	

atttaaagtgcgttgctttttctcattta	taaggftaaa	taattctcat	atatcaagca	1320		
aagtgcaggcgcccttaaa	tattctgaca	aatgctcttt	ccctaaactc	ccccataaa	1380	
aaaacccgcc	gaagcgggtt	tttacgttat	ttgcggatta	acgattactc	gttatcagaa	1440
ccgccagggg	ggcccagact	taagactggc	cgctcgttta	caacacagaa	agagtttgta	1500
gaaacgcaaa	aaggccatcc	gtcagggggc	ttctgcttag	tttgatgcct	ggcagttccc	1560
tactctcgcc	ttccgcttcc	tcgctcactg	actcgtctcg	ctcggctcgtt	cggctgcggc	1620
gagcgggtatc	agctcactca	aaggcggtaa	tacggttatc	cacagaatca	ggggataacg	1680
caggaaagaa	catgtgagca	aaaggccagc	aaaaggccag	gaaccgtaaa	aaggccgcgt	1740
tgctggcggtt	tttccatagg	ctccgcccc	ctgacgagca	tcacaaaaat	cgacgctcaa	1800
gtcagagggtg	gcgaaacccg	acaggactat	aaagatacca	ggcgtttccc	cctggaagct	1860
ccctcgtgcg	ctctcctgtt	ccgacctgc	cgcttaccgg	atacctgtcc	gcctttctcc	1920
cttcgggaag	cgtggcgctt	tctcatagct	cacgctgtag	gtatctcagt	tcggtgtagg	1980
tcgttcgctc	caagctgggc	tgtgtgcacg	aacccccgt	tcagcccgac	cgctgcgcct	2040
tatccggtaa	ctatcgtctt	gagtccaacc	cggtaagaca	cgacttatcg	ccactggcag	2100
cagccactgg	taacaggatt	agcagagcga	gglatgtagg	cggtgctaca	gagttcttga	2160
agtggtagggc	taactacggc	tacactagaa	gaacagtatt	tggtatctgc	gctctgctga	2220
agccagttac	cttcggaaaa	agagttggta	gctcttgatc	cggcaaaaa	accaccgctg	2280
gtagcggtagg	ttttttgtt	tgcaagcagc	agattacgcg	cagaaaaaaa	ggatctcaag	2340
aagatccctt	gatcttttct	acgggggtctg	acgctcagt	gaacgacgcg	cgcgtaactc	2400
acgttaaggg	attttggta	tgagcttgcg	ccgtcccgtc	aagtcagcgt	aatgctctgc	2460
ttttgaaaa	actcatcgag	catcaaatga	aactgcaatt	tattcatatc	aggattatca	2520
ataccataatt	tttgaaaaag	ccgtttctgt	aatgaaggag	aaaactcacc	gaggcagttc	2580
cataggatgg	caagatcctg	gtatcgggtc	gcgattccga	ctcgtccaac	atcaatacaa	2640
cctatttaatt	tcccctcgtc	aaaaataagg	ttatcaagt	agaaatcacc	atgagtgcg	2700
actgaatccg	gtgagaatgg	caaaagtta	tgcatttctt	tccagacttg	ttcaacaggc	2760
cagccattac	gctcgtcatc	aaaatcactc	gcataacca	aaccgttatt	cattcgtgat	2820
tgccctgag	cgaggcgaaa	tacgcgatcg	ctgttaaaag	gacaattaca	aacaggaatc	2880
gagtgcgaacc	ggcgcaggaa	cactgccagc	gcatacaaa	tattttcacc	tgaatcagga	2940
tattcttcta	atacctggaa	cgtgttttt	ccggggatcg	cagtggtag	taacctgca	3000
tcatcaggag	tacggataaa	atgcttgatg	gtcgggaagt	gcataaatc	cgtcagccag	3060
tttagtctga	ccatctcatc	tgtaacatca	ttggcaacgc	tacctttgcc	atgtttcaga	3120
aacaactctg	gcgcacgagg	cttcccatac	aagcgataga	ttgtcgcacc	tgattgcccc	3180
acattatcgc	gagcccat	atacccatat	aaatcagcat	ccatgttggga	atttaatcgc	3240
ggcctcgacg	tttcccgttg	aatatggctc	atattcttcc	ttttcaata	ttattgaagc	3300
atttatcagg	gttattgtct	catgagcgga	tacatatttg	aatgtattta	gaaaaataaa	3360

caaatagggg tcagtggttac aaccaattaa ccaattctga acattatcgc gagcccat	3420
atacctgaat atggctcata acaccccttg ttgcctggc ggtagtagcg cggtaggtccc	3480
acctgacccc atgccgaact cagaagtga acgccgtagc gccgatggtg gtgtggggac	3540
tcccatgcg agagtaggga actgccaggc atcaaatata acgaaaggct cagtcgaaag	3600
actgggcctt tcgcccgggc taattagggg gtgtcgccct tcgctgaaga attgatcccg	3660
gtgcctaata agtgagctaa cttacattaa ttgcgttgcg ctactgccc gctttccagt	3720
cggaacacgt gtcgtgccag ctgcattaat gaatcgcca acgcccggg agaggcgggt	3780
tgctgattgg ggcgagggt ggtttttctt ttaccagtg acacgggcaa cagctgattg	3840
cccttcaccg cctggccctg agagagttgc agcaagcgtt ccacgtggt ttgcccagc	3900
aggcgaaaat cctgtttgat ggtggttaac ggccggatat aacatgagct gtcttcggtg	3960
tcgtgctatc ccactaccga gatgtccgca ccaacgcgca gcccgactc ggtaatggcg	4020
cgcattgccc ccagcgccat ctgatcgtt gcaaccagca tcgtagtggg aacgatgccc	4080
tcattcagca ttgcatggt ttgttgaaa ccggacatgg cactccagtc gccttcccgt	4140
tccgtatcgc gctgaatttg attgcgagtg agatatttat gccagccagc cagacgcaga	4200
cgcgccgaga cagaacttaa tggcccgct aacagcgca ttgtctggtg acccaatgcg	4260
accagatgct ccacgcccag tcggtaccg tctcatggg agaaaataat actgttgatg	4320
ggtgtctggt cagagacatc aagaaataac gccggaacat tagtgcaggc agcttcaca	4380
gcaatggcat cctggtcatc cagcgcatag ttaatgatca gccactgac gcgttgccg	4440
agaagattgt gcaccgccg tttacaggct tcgacgccg ttctgtctac catcgacacc	4500
accacgtggt caccagttg atcgccgca gatttaatc ccgcgacaat ttgcgacggc	4560
gcgtgcaggg ccagactgga ggtggcaacg ccaatcagca acgactgtt gcccgccagt	4620
tggtgtgcca cgcggttggg aatgtaattc agtccgcca tcgcccctc cactttttcc	4680
cgcgttttcg cagaaacgtg gctggcctgg ttaccacgc gggaacgggt ctgataagag	4740
acaccggcat actctgcgac atcgtataac gttactggtt tcacattcac caccctgaat	4800
tgactctctt cggggcgcta tcatgccata ccgcaaaagg ttttgccca ttcatggtg	4860
tccgggatct cgacgtctc cttatgcga ctctgcatt aggaagcagc ccagtagtag	4920
gttagggccg ttgagcaccg ccgcccgaag gaatggtgca tgcaaggaga tggcgccaa	4980
cagtcccccg gccacggggc ctgccacat acccagccg aaacaagcgc tcatgagccc	5040
gaagtggcga gcccgatctt ccccatcgt gatgtcgcg atataggcg cagcaaccgc	5100
acctgtggcg ccggtgatgc cggccacg	5128

【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種具有式 (I) 之化合物，



其中

A選自由以下組成之群組：

(a) C₅-C₇-環伸烷基，其係未經取代的或被一個或多個，較佳的是1、2或3個獨立地選自氟和C₁-C₄-烷基的取代基取代；

(b) 5-7員不飽和雜環基，其含有一個碳-碳雙鍵和一個氧原子作為環成員，其中所述雜環基係未經取代的或被一個或多個，較佳的是1、2或3個獨立地選自氟和C₁-C₄-烷基的取代基取代，較佳的是被1、2或3個C₁-C₄-烷基取代；

(c) C₆-C₁₀芳基，其係未經取代的或被1、2或3個R^{A2}取代；

(d) 5-6員雜芳基環，其含有1、2或3個獨立地選自N、O和S的雜原子作為環成員，其中所述雜芳基環係未經取代的或在一個或多個（例如，1、2或3個）碳原子上被R^{A3}取代，並且其中當氮原子存在於該雜芳基環中時，該氮原子係未經取代的或被選自由以下組成之群組的取代基取代：C₁-C₄-烷基、-(CH₂)₁₋₂-C₃₋₄-環烷基、C₃-C₆-環烷基、羥基-C₁-C₄-烷基、氟-C₁-C₄-烷基、C₁-C₄-烷氧基-C₁-C₄-烷基、N(R⁹)(R¹⁰)-C₁-C₄-烷基、-SO₂-C₁-C₄-烷基、-SO₂-C₃₋₄-環烷基、-(CH₂)_p-Het^{py}、和-(CH₂)_p-N(R⁹)(R¹⁰)；

(e) 8-10員雜芳基環，其含有1至3個獨立地選自氮、氧和硫的雜原子；或8-10員部分飽和的雜二環，其在所述雜二環中含有1至3個獨立地選自0-3個氮原子、

0-2個氧原子、0-1個硫原子和0-1個S(=O)₂基團的雜原子或雜原子團，其中所述雜芳基環或雜二環係未經取代的或在碳原子上被1、2、3、4或5個R^{A4}取代，並且其中所述雜二環進一步視需要在碳原子上被側氧基取代並且其中當存在氮原子時，該氮原子係未經取代的或被取代基-(CO)-C₁-C₄-烷基或C₁-C₄-烷基取代，並且其中該C₁-C₄-烷基視需要被1或2個獨立地選自氰基、羥基、側氧基、氟、C₁-C₄-烷氧基、C₁-C₄-烷氧基-C₁-C₄-烷基-氧基、Het^b和NR⁹R¹⁰的取代基取代；並且

其中Het^b係4-或5-或6-員雜環，其包含1或2個獨立地選自N、O、S、SO和SO₂的雜原子或基團，其中所述雜環Het^b係未經取代的或在碳原子上被一個或兩個獨立地選自以下的取代基取代：C₁-C₄-烷基、羥基、氰基、氟、C₁-C₄-烷氧基-羥基-C₁-C₄-烷基、羥基-C₁-C₄-烷基、C₁-C₄-烷氧基、氟-C₁-C₄-烷氧基和氟-C₁-C₄-烷基，並且其中所述雜環Het^b進一步視需要在碳原子上被側氧基取代，並且其中當氮原子存在於Het^b中時，該氮原子視需要進一步被C₁-C₄-烷基取代，該C₁-C₄-烷基視需要被1至3個獨立地選自氟、羥基和C₁-C₄-烷氧基的取代基取代；

其中A藉由A上sp²雜化的碳原子與具有式 (I) 之化合物的其餘部分附接；

其中

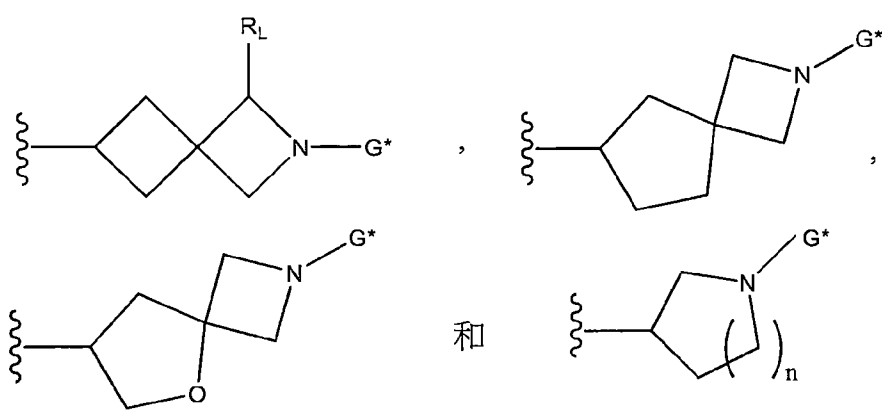
B選自由B¹和B²組成之群組，

其中B¹係C₆₋₁₀芳基，其係未經取代的或被1、2、3或4個R^{Ba}取代；

B²係6-13員雜芳基，其包含1、2或3個氮原子，其中B²係未經取代的或被1、2、3或4個R^{Bb}取代；

C選自由以下組成之群組：氫、C₁-C₃烷基、C₃-C₅環烷基、氟-C₁-C₃烷基、氰基、-CH₂-CN、-CH(CN)-CH₃、-CH₂-OH、-CH(OH)-CH₃和鹵代；

L選自由以下組成之群組：

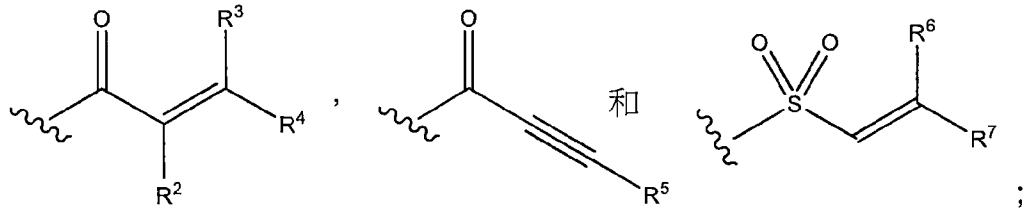


其中n係1、2或3，

R_L 選自氫、甲基、乙基、 $-CH_2-CN$ 和 $-CH_2-OH$ ，其中

G^* 代表與G的附接點；

G選自由以下組成之群組：



其中

R^2 選自氫、 C_1-C_3 烷基、 $-C(O)-C_1-C_3$ -烷基、和氟；

R^3 係氫；

R^4 選自氫、甲基、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2-OCH_3$ 和 $-CH_2-N(CH_3)_2$ ；

R^5 選自氫和甲基；

R^6 係氫；

R^7 選自氫和甲基；

其中 R^{A2} 獨立地選自由以下組成之群組： NR^9R^{10} 、氰基、 $-(CH_2)_p-CN$ 、鹵代、 OH 、羥基- C_1-C_4 -烷基、 $-(COOH)$ 、 $-(CH_2)_p-COOH$ 、 C_1-C_4 -烷基、氟- C_1-C_4 -烷基、 C_1-C_4 -烷氧基、 C_1-C_4 -烷氧基- C_1-C_4 -烷基、 $N(R^9)(R^{10})-C_1-C_4$ -烷基、 $N(R^9)(R^{10})-C_1-C_4$ -烷基-氧基、 $N(R^9)(R^{10})-C_1-C_4$ -烷氧基、 C_1-C_4 -烷基-羰基-氧基- C_1-C_4 -烷基-氧基、

羥基-C₁-C₄-烷基-氧基、C₁-C₄-烷氧基-C₁-C₄-烷基-氧基、C₁-C₄-烷氧基-C₁-C₄-烷基-氧基-C₁-C₄-烷基、-SO₂-C₁-C₄-烷基、-SO₂-C₃₋₄-環烷基、-(CH₂)₁₋₂-C₃₋₄-環烷基、Het^{py}、-(CH₂)_p-Het^{py}、-C(=O)-NR⁹R¹⁰、-(CH₂)_p-C(=O)NR⁹R¹⁰；

其中R^{A3}獨立地選自由以下組成之群組：側氧基、NR⁹R¹⁰、氰基、-(CH₂)_p-CN、鹵代、OH、羥基-C₁-C₄-烷基、-(COOH)、-(CH₂)_p-COOH、C₁-C₄-烷基、氟-C₁-C₄-烷基、C₁-C₄-烷氧基、C₁-C₄-烷氧基-C₁-C₄-烷基、N(R⁹)(R¹⁰)-C₁-C₄-烷基、N(R⁹)(R¹⁰)-C₁-C₄-烷基-氧基、N(R⁹)(R¹⁰)-C₁-C₄-烷氧基、C₁-C₄-烷基-羰基-氧基-C₁-C₄-烷基-氧基、羥基-C₁-C₄-烷基-氧基、C₁-C₄-烷氧基-C₁-C₄-烷基-氧基、C₁-C₄-烷氧基-C₁-C₄-烷基-氧基-C₁-C₄-烷基、-SO₂-C₁-C₄-烷基、-SO₂-C₃₋₄-環烷基、-(CH₂)₁₋₂-C₃₋₄-環烷基、Het^{py}、-(CH₂)_p-Het^{py}、-C(=O)-NR⁹R¹⁰、-(CH₂)_p-C(=O)NR⁹R¹⁰、(CH₂)_p-NR⁹R¹⁰；

其中R^{A4}獨立地選自由以下組成之群組：氰基、CO₂H、鹵代、C₁-C₄-烷基、氟-C₁-C₄-烷基、羥基、羥基-C₁-C₄-烷基、羥基-C₁-C₄-烷基-氧基、C₁-C₄-烷氧基、C₁-C₄-烷氧基-C₁-C₄-烷基、C₁-C₄-烷氧基-C₁-C₄-烷基-氧基、NR⁹R¹⁰、(N(R⁹)(R¹⁰)-C₁-C₄-烷基、(N(R⁹)(R¹⁰)-C₁-C₄-烷基-氧基、-(CO)-C₁-C₄-烷基、和R⁹R¹⁰N-C₁-C₄-烷基-氧基-(CO)-C₁-C₄-烷基；

其中

p係1或2或3；

R⁹選自氫和C₁-C₄-烷基；

R¹⁰選自由以下組成之群組：氫、C₁-C₄-烷基、羥基-C₁-C₄-烷基、C₁-C₄-烷氧基-C₁-C₄-烷基和二-C₁-C₄-烷基-胺基-C₁-C₄-烷基；

Het^{py}係4-、5-、6-或7-員飽和雜環，其包含一個或兩個獨立地選自O、N和S的雜原子，或包含S-氧化物（SO）或S-二氧化物（SO₂）基團，並且其中所述雜環在一個碳原子上視需要被側氧基取代，並且其中所述雜環視需要進一步在一

個或多個碳原子上被1、2或3個獨立地選自以下的取代基取代： C_1 - C_4 -烷氧基、鹵代、 C_1 - C_4 -烷基、羥基- C_1 - C_4 -烷基、和氟- C_1 - C_4 -烷基，並且其中如果在所述雜環中存在氮原子，則該氮原子視需要進一步被 R^{10} 取代；

或Het^{Py}係5-或6-員雜芳基環，其包含1、2或3個氮原子並且其中所述雜芳基環視需要被一個或多個（例如，1、2或3個）獨立地選自以下的取代基取代： NR^9R^{10} 、 $-C(=O)-NR^9R^{10}$ 、鹵代、 C_1 - C_4 -烷基、羥基- C_1 - C_4 -烷基、氟- C_1 - C_4 -烷基、氰基、OH、和 C_1 - C_4 -烷氧基；

每個 R^{Ba} 獨立地選自由以下組成之群組：羥基、 NH_2 、 C_1 - C_4 -烷基和鹵代；

每個 R^{Bb} 獨立地選自由以下組成之群組： C_1 - C_4 -烷基、環丙基、氟- C_1 - C_3 -烷基、氰基、鹵代、 NH_2 和 C_1 - C_3 -烷氧基，

或其立體異構物、或其阻轉異構物、或其藥學上可接受的鹽、或其立體異構物的藥學上可接受的鹽、或其阻轉異構物的藥學上可接受的鹽。

【請求項2】 如請求項1所述之化合物，其中A選自由以下組成之群組

(a) C_5 - C_7 -環伸烷基，其係未經取代的或被一個或多個，較佳的是1、2或3個獨立地選自氟和 C_1 - C_4 -烷基的取代基取代；

(b) 5-7員不飽和雜環基，其含有一個碳-碳雙鍵和一個氧原子作為環成員，其中所述雜環基係未經取代的或被一個或多個，較佳的是1、2或3個獨立地選自氟和 C_1 - C_4 -烷基的取代基取代，較佳的是被1、2或3個 C_1 - C_4 -烷基取代；

(c) C_6 - C_{10} 芳基，其係未經取代的或被1、2或3個 R^{A2} 取代；

(d) 5-6員雜芳基環，其含有1、2或3個獨立地選自N、O和S的雜原子作為環成員，其中所述雜芳基環係未經取代的或在一個或多個（例如，1、2或3個）碳原子上被 R^{A3} 取代，並且其中當氮原子存在於該雜芳基環中時，該氮原子係未經取代的或被選自由以下組成之群組的取代基取代： C_1 - C_4 -烷基、 $-(CH_2)_{1-2}-C_{3-4}$ -環烷基、 C_3 - C_6 -環烷基、羥基- C_1 - C_4 -烷基、氟- C_1 - C_4 -烷基、 C_1 - C_4 -烷氧基- C_1 - C_4 -烷基、

$N(R^9)(R^{10})-C_1-C_4$ -烷基、 $-SO_2-C_1-C_4$ -烷基、 $-SO_2-C_{3-4}$ -環烷基、 $-(CH_2)_p-Het^{py}$ 、和
 $-(CH_2)_p-N(R^9)(R^{10})$ ；

(e) 含有1、2或3個氮原子的8-10員雜芳基環，其中每個氮原子係未經取代的或被取代基 $-(CO)-C_1-C_4$ -烷基或 C_1-C_4 -烷基取代，並且其中所述 C_1-C_4 -烷基視需要被1或2個獨立地選自氰基、羥基、側氧基、氟、 C_1-C_4 -烷氧基、 C_1-C_4 -烷氧基- C_1-C_4 -烷基-氧基、 Het^b 和 NR^9R^{10} 的取代基取代，其中所述雜芳基環係未經取代的或在碳原子上被1、2、3、4或5個 R^{A4} 取代；

其中 Het^b 係4-或5-或6-員雜環，其包含1或2個獨立地選自N、O、S、SO和 SO_2 的雜原子或基團，其中所述雜環 Het^b 係未經取代的或在碳原子上被一個或兩個獨立地選自以下的取代基取代： C_1-C_4 -烷基、羥基、氰基、氟、 C_1-C_4 -烷氧基-羥基- C_1-C_4 -烷基、羥基- C_1-C_4 -烷基、 C_1-C_4 -烷氧基、氟- C_1-C_4 -烷氧基和氟- C_1-C_4 -烷基，並且其中所述雜環 Het^b 進一步視需要在碳原子上被側氧基取代，並且其中當氮原子存在於 Het^b 中時，該氮原子視需要進一步被 C_1-C_4 -烷基取代，該 C_1-C_4 -烷基視需要被1至3個獨立地選自氟、羥基和 C_1-C_4 -烷氧基的取代基取代；和

(f) 8-10員部分飽和的雜二環，其在所述雜二環中含有1-3個氮原子或1-2個氧原子或1個硫原子或1個 $S(=O)_2$ 基團，其中該雜二環係未經取代的或在碳原子上被1、2、3、4或5個 R^{A4} 取代，並且其中所述雜二環進一步視需要在碳原子上被側氧基取代並且其中當存在氮原子時，該氮原子係未經取代的或被取代基 $-(CO)-C_1-C_4$ -烷基或 C_1-C_4 -烷基取代，並且其中該 C_1-C_4 -烷基視需要被1或2個獨立地選自氰基、羥基、側氧基、氟、 C_1-C_4 -烷氧基、 C_1-C_4 -烷氧基- C_1-C_4 -烷基-氧基、 Het^b 和 NR^9R^{10} 的取代基取代；並且

其中 Het^b 係4-或5-或6-員雜環，其包含1或2個獨立地選自N、O、S、SO和 SO_2 的雜原子或基團，其中所述雜環 Het^b 係未經取代的或在碳原子上被一個或兩個獨立地選自以下的取代基取代： C_1-C_4 -烷基、羥基、氰基、氟、 C_1-C_4 -烷氧基-羥基

-C₁-C₄-烷基、羥基-C₁-C₄-烷基、C₁-C₄-烷氧基、氟-C₁-C₄-烷氧基和氟-C₁-C₄-烷基，並且其中所述雜環Het^b進一步視需要在碳原子上被側氧基取代，並且其中當氮原子存在於Het^b中時，該氮原子視需要進一步被C₁-C₄-烷基取代，該C₁-C₄-烷基視需要被1至3個獨立地選自氟、羥基和C₁-C₄-烷氧基的取代基取代，

或其立體異構物、或其阻轉異構物、或其藥學上可接受的鹽、或其立體異構物的藥學上可接受的鹽、或其阻轉異構物的藥學上可接受的鹽。

【請求項3】 如請求項1或2所述之化合物，其中

Het^b係4-或5-或6-員雜環，其包含1或2個獨立地選自N、O、S、SO和SO₂的雜原子或基團，其中所述雜環Het^b係未經取代的或在碳原子上被一個或兩個獨立地選自以下的取代基取代：C₁-C₄-烷基、羥基、氰基、氟、C₁-C₄-烷氧基-羥基-C₁-C₄-烷基、羥基-C₁-C₄-烷基、C₁-C₄-烷氧基和氟-C₁-C₄-烷基，並且其中所述雜環Het^b進一步視需要在碳原子上被側氧基取代，並且其中當氮原子存在於Het^b中時，該氮原子視需要進一步被C₁-C₄-烷基取代，其中所述C₁-C₄-烷基視需要被1至3個獨立地選自氟、羥基和C₁-C₄-烷氧基的取代基取代；

B選自由B¹和B²組成之群組；

B¹係C₆₋₁₀芳基，其係未經取代的或被1、2、3或4個R^{Ba}取代並且每個R^{Ba}獨立地選自由以下組成之群組：羥基、C₁-C₄-烷基和鹵代；

B²係6-10員雜芳基，其包含1、2或3個氮原子，其中B²係未經取代的或被1、2、3或4個R^{Bb}取代；

每個R^{Bb}獨立地選自由以下組成之群組：C₁-C₄-烷基（較佳的是甲基）、氟-C₁-C₃-烷基、氰基、鹵代、NH₂和C₁-C₃-烷氧基，

Het^{py}係4-、5-、6-或7-員飽和雜環，其包含一個或兩個獨立地選自O、N和S的雜原子，或包含S-氧化物（SO）或S-二氧化物（SO₂）基團，並且其中所述雜環在一個碳原子上視需要被側氧基取代，並且其中所述雜環進一步在一個或多

個碳原子上被1、2或3個獨立地選自以下的取代基取代： C_1-C_4 -烷氧基、鹵代、 C_1-C_4 -烷基、羥基- C_1-C_4 -烷基、和氟- C_1-C_4 -烷基，並且其中如果在所述雜環中存在氮原子，則該氮原子視需要進一步被 R^{10} 取代；

或Het^{py}係5-或6-員雜芳基環，其包含1、2或3個氮原子並且其中所述雜芳基環視需要被一個或多個（例如，1、2或3個）獨立地選自以下的取代基取代： NR^9R^{10} 、鹵代、 C_1-C_4 -烷基、氰基、OH、和 C_1-C_4 -烷氧基；

其中 R^{A4} 獨立地選自由以下組成之群組：氰基、 CO_2H 、鹵代、 C_1-C_4 -烷基、氟- C_1-C_4 -烷基、羥基、羥基- C_1-C_4 -烷基、羥基- C_1-C_4 -烷基-氧基、 C_1-C_4 -烷氧基、 C_1-C_4 -烷氧基- C_1-C_4 -烷基-氧基、 $-NR^9R^{10}$ 、 $R^9R^{10}N$ - C_1-C_4 -烷基-氧基、 $-(CO)-C_1-C_4$ -烷基；

或其立體異構物、或其阻轉異構物、或其藥學上可接受的鹽、或其立體異構物的藥學上可接受的鹽、或其阻轉異構物的藥學上可接受的鹽。

【請求項4】 根據前述請求項中任一項所述之化合物，其中

Het^b係4-或5-或6-員雜環，其包含1或2個獨立地選自N、O、S、SO和SO₂的雜原子或基團，其中所述雜環Het^b係未經取代的或在碳原子上被一個或兩個獨立地選自以下的取代基取代： C_1-C_4 -烷基、羥基、氰基、氟、 C_1-C_4 -烷氧基-羥基- C_1-C_4 -烷基、羥基- C_1-C_4 -烷基、 C_1-C_4 -烷氧基和氟- C_1-C_4 -烷基，並且其中所述雜環Het^b進一步視需要在碳原子上被側氧基取代，並且其中當氮原子存在於Het^b中時，該氮原子視需要進一步被 C_1-C_4 -烷基取代，其中所述 C_1-C_4 -烷基視需要被1至3個獨立地選自氟、羥基和 C_1-C_4 -烷氧基的取代基取代；

B^2 係6-10員雜芳基，其包含1、2或3個氮原子，其中 B^2 係未經取代的或被1、2、3或4個 R^{Bb} 取代；

Het^{py}係4-、5-、6-或7-員飽和雜環，其包含一個或兩個獨立地選自O、N和S的雜原子，或包含S-氧化物（SO）或S-二氧化物（SO₂）基團，並且其中所述雜

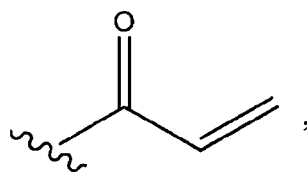
環在一個碳原子上視需要被側氧基取代，並且其中所述雜環進一步在一個或多個碳原子上被1、2或3個獨立地選自以下的取代基取代：C₁-C₄-烷氧基、鹵代、C₁-C₄-烷基、羥基-C₁-C₄-烷基、和氟-C₁-C₄-烷基，並且其中如果在所述雜環中存在氮原子，則該氮原子視需要進一步被R¹⁰取代；

或Het^{py}係5-或6-員雜芳基環，其包含1、2或3個氮原子並且其中所述雜芳基環視需要被一個或多個（例如，1、2或3個）獨立地選自以下的取代基取代：NR⁹R¹⁰、鹵代、C₁-C₄-烷基、氰基、OH、和C₁-C₄-烷氧基；

R^{A4}獨立地選自由以下組成之群組：氰基、CO₂H、鹵代、C₁-C₄-烷基、氟-C₁-C₄-烷基、羥基、羥基-C₁-C₄-烷基、羥基-C₁-C₄-烷基-氧基、C₁-C₄-烷氧基、C₁-C₄-烷氧基-C₁-C₄-烷基-氧基、-NR⁹R¹⁰和R⁹R¹⁰N-C₁-C₄-烷基-氧基，

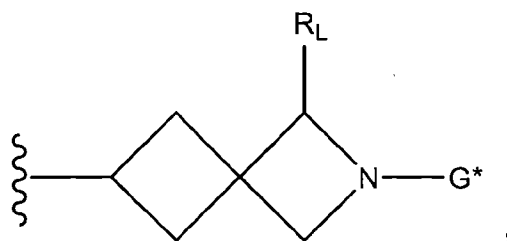
或其立體異構物、或其阻轉異構物、或其藥學上可接受的鹽、或其立體異構物的藥學上可接受的鹽、或其阻轉異構物的藥學上可接受的鹽。

【請求項5】 根據前述請求項中任一項所述之化合物，其中G係



或其立體異構物、或其阻轉異構物、或其藥學上可接受的鹽、或其立體異構物的藥學上可接受的鹽、或其阻轉異構物的藥學上可接受的鹽。

【請求項6】 根據前述請求項中任一項所述之化合物，其中L係

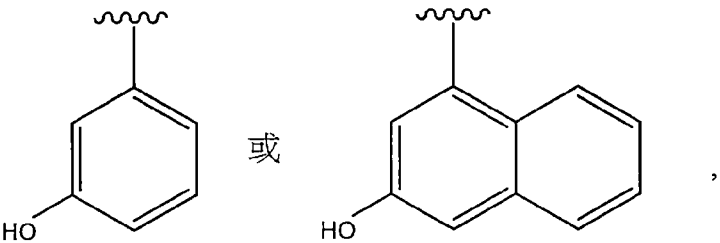


或其立體異構物、或其阻轉異構物、或其藥學上可接受的鹽、或其立體異構物的藥學上可接受的鹽、或其阻轉異構物的藥學上可接受的鹽。

【請求項7】 如請求項6所述之化合物，其中 R_L 係氫，或其立體異構物、或其阻轉異構物、或其藥學上可接受的鹽、或其立體異構物的藥學上可接受的鹽、或其阻轉異構物的藥學上可接受的鹽。

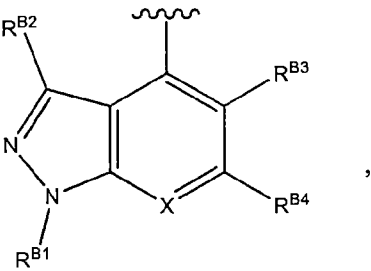
【請求項8】 根據前述請求項中任一項所述之化合物，其中C選自 C_1 - C_3 烷基、氟- C_1 - C_3 烷基、 CH_2 -CN、或其立體異構物、或其阻轉異構物、或其藥學上可接受的鹽、或其立體異構物的藥學上可接受的鹽、或其阻轉異構物的藥學上可接受的鹽。

【請求項9】 根據前述請求項中任一項所述之化合物，其中B係



其中B係未經取代的或被1、2或3個鹵代、或甲基基團取代，或其立體異構物、或其阻轉異構物、或其藥學上可接受的鹽、或其立體異構物的藥學上可接受的鹽、或其阻轉異構物的藥學上可接受的鹽。

【請求項10】 根據前述請求項中任一項所述之化合物，其中B係



其中X係N或 $C-R^{B5}$ ；

其中 R^{B1} 獨立地選自氫和 C_1 - C_4 -烷基；

R^{B2} 獨立地選自氫、鹵代、 C_1 - C_4 -烷基、環丙基和 NH_2 ；

R^{B3} 獨立地選自氫、鹵代、環丙基和 C_1 - C_4 -烷基；

R^{B4} 獨立地選自氫、鹵代和 C_1-C_4 -烷基，或 R^{B3} 和 R^{B4} 與它們所附接的原子一起形成與含X的芳香族環稠合的4-6員環；

R^{B5} 獨立選自氫、鹵代和 C_1-C_4 -烷基，

或其立體異構物、或其阻轉異構物、或其藥學上可接受的鹽、或其立體異構物的藥學上可接受的鹽、或其阻轉異構物的藥學上可接受的鹽。

【請求項11】 如請求項10所述之化合物，其中 R^{B2} 獨立地選自由以下組成之群組：氫、 NH_2 、和 CH_3 ，或其阻轉異構物、或其藥學上可接受的鹽、或其阻轉異構物的藥學上可接受的鹽。

【請求項12】 如請求項10或11所述之化合物，其中 R^{B4} 獨立地選自氫、鹵代和 C_1-C_4 -烷基，或其立體異構物、或其阻轉異構物、或其藥學上可接受的鹽、或其立體異構物的藥學上可接受的鹽、或其阻轉異構物的藥學上可接受的鹽。

【請求項13】 如請求項10至12中任一項所述之化合物，其中 R^{B1} 獨立地選自氫和甲基，或其立體異構物、或其阻轉異構物、或其藥學上可接受的鹽、或其立體異構物的藥學上可接受的鹽、或其阻轉異構物的藥學上可接受的鹽。

【請求項14】 如請求項10至13中任一項所述之化合物，其中 R^{B1} 係氫，或其立體異構物、或其阻轉異構物、或其藥學上可接受的鹽、或其立體異構物的藥學上可接受的鹽、或其阻轉異構物的藥學上可接受的鹽。

【請求項15】 如請求項10至14中任一項所述之化合物，其中 R^{B3} 和 R^{B4} 各自獨立地選自鹵代和 C_1-C_4 -烷基，或其立體異構物、或其阻轉異構物、或其藥學上可接受的鹽、或其立體異構物的藥學上可接受的鹽、或其阻轉異構物的藥學上可接受的鹽。

【請求項16】 如請求項10至15中任一項所述之化合物，其中 R^{B3} 係鹵代且 R^{B4} 係 C_1-C_4 -烷基，或其立體異構物、或其阻轉異構物、或其藥學上可接受的鹽、或其立體異構物的藥學上可接受的鹽、或其阻轉異構物的藥學上可接受的鹽。

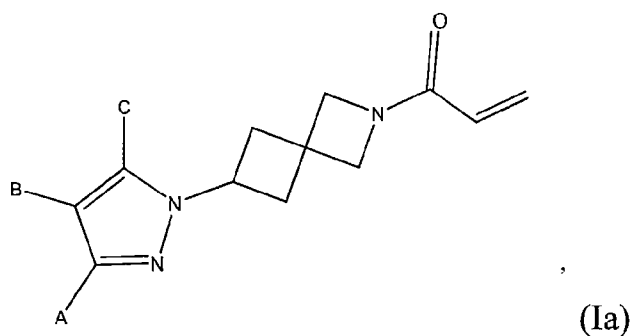
【請求項17】 如請求項10至16中任一項所述之化合物，其中 R^{B3} 係氫且 R^{B4} 係甲基，或其立體異構物、或其阻轉異構物、或其藥學上可接受的鹽、或其立體異構物的藥學上可接受的鹽、或其阻轉異構物的藥學上可接受的鹽。

【請求項18】 如請求項10至16中任一項所述之化合物，其中 R^{B3} 係氫且 R^{B4} 係氫，或其立體異構物、或其阻轉異構物、或其藥學上可接受的鹽、或其立體異構物的藥學上可接受的鹽、或其阻轉異構物的藥學上可接受的鹽。

【請求項19】 如請求項10至18中任一項所述之化合物，其中X係CH或N，或其立體異構物、或其阻轉異構物、或其藥學上可接受的鹽、或其立體異構物的藥學上可接受的鹽、或其阻轉異構物的藥學上可接受的鹽。

【請求項20】 如請求項10至19中任一項所述之化合物，其中X係CH，或其立體異構物、或其阻轉異構物、或其藥學上可接受的鹽、或其立體異構物的藥學上可接受的鹽、或其阻轉異構物的藥學上可接受的鹽。

【請求項21】 一種具有式 (Ia) 之化合物

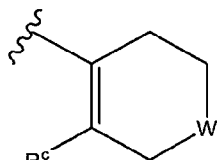


其中A、B和C係如前述請求項中任一項中所定義的，或其立體異構物、或其阻轉異構物、或其藥學上可接受的鹽、或其立體異構物的藥學上可接受的鹽、或其阻轉異構物的藥學上可接受的鹽。

【請求項22】 根據前述請求項中任一項所述之具有式 (I) 之化合物或具有式 (Ia) 之化合物，其中A係 C_5 - C_7 環伸烷基，其係未經取代的或被一個或多個，較佳的是1、2或3個獨立地選自以下的取代基取代：氟和 C_1 - C_4 -烷基，或其立體異

構物、或其阻轉異構物、或其藥學上可接受的鹽、或其立體異構物的藥學上可接受的鹽、或其阻轉異構物的藥學上可接受的鹽。

【請求項23】 根據前述請求項中任一項所述之具有式 (I) 之化合物或具有式



(Ia) 之化合物，其中A係 R^c ，其中W係O或 $C(R^w)_2$ ，每個 R^w 獨立地選自氫和氟， R^c 係氫或 C_1 - C_4 -烷基且A視需要進一步被1、2或3個獨立地選自以下的取代基取代：氟和 C_1 - C_4 -烷基，或其立體異構物、或其阻轉異構物、或其藥學上可接受的鹽、或其立體異構物的藥學上可接受的鹽、或其阻轉異構物的藥學上可接受的鹽。

【請求項24】 如請求項1至21中任一項所述之具有式 (I) 之化合物或具有式 (Ia) 之化合物，其中A係未經取代的或被1、2或3個 R^{A2} 取代的苯基，或其立體異構物、或其阻轉異構物、或其藥學上可接受的鹽、或其立體異構物的藥學上可接受的鹽、或其阻轉異構物的藥學上可接受的鹽。

【請求項25】 如請求項1至21中任一項所述之具有式 (I) 之化合物或具有式 (Ia) 之化合物，其中A係5-6員雜芳基環，其含有1、2或3個獨立地選自N、O和S的雜原子作為環成員，其中所述雜芳基環係未經取代的或在一個或多個（例如，1、2或3個）碳原子上被 R^{A3} 取代，並且其中當氮原子存在於該雜芳基環中時，該氮原子係未經取代的或被選自由以下組成之群組的取代基取代： C_1 - C_4 -烷基、 $-(CH_2)_{1-2}-C_{3-4}$ -環烷基、羥基- C_1 - C_4 -烷基、氟- C_1 - C_4 -烷基、 C_1 - C_4 -烷氧基- C_1 - C_4 -烷基、 $N(R^9)(R^{10})-C_1$ - C_4 -烷基、 $-SO_2-C_1$ - C_4 -烷基、 $-SO_2-C_{3-4}$ -環烷基、 $-(CH_2)_p-Het^{py}$ 、和 $-(CH_2)_p-N(R^9)(R^{10})$ ，或其立體異構物、或其阻轉異構物、或其藥學上可接受的鹽、或其立體異構物的藥學上可接受的鹽、或其阻轉異構物的藥學上可接受的鹽。

【請求項26】 如請求項1至21中任一項所述之具有式 (I) 之化合物或具有式 (Ia) 之化合物，其中A係吡啶-1-基、吡啶-2-基或吡啶-3-基，其係未經取代的或被1、2或3個獨立地選自以下的取代基取代：NH₂、氰基、鹵代、OH、羥基-C₁-C₄-烷基、-COOH、C₁-C₄-烷基、氟-C₁-C₄-烷基、C₁-C₄-烷氧基、二-C₁-C₄-烷基胺基-C₁-C₄-烷基-氧基、C₁-C₄-烷基-羰基-氧基-C₁-C₄-烷基-氧基、羥基-C₁-C₄-烷基-氧基、C₁-C₄-烷氧基-C₁-C₄-烷基-氧基、C₁-C₄-烷氧基-C₁-C₄-烷基-氧基-C₁-C₄-烷基、-C(=O)-NR⁹R¹⁰、NR⁹R¹⁰、Het^{py}和-(CH₂)_p-Het^{py}，

其中

p係1或2；；

R⁹選自氫和C₁-C₄-烷基，

R¹⁰選自氫、C₁-C₄-烷基、羥基-C₁-C₄-烷基、C₁-C₄-烷氧基-C₁-C₄-烷基和二-C₁-C₄-烷基-胺基-C₁-C₄-烷基，

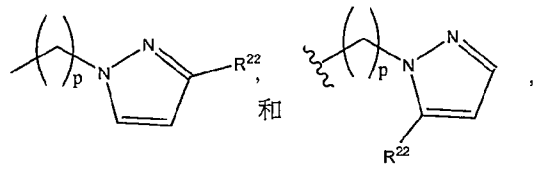
Het^{py}係NR^{9a}R^{10a}；

R^{9a}和R^{10a}與氮一起形成4-或5-或6-員飽和的或不飽和雜環，其包含獨立地選自O、N（吡咯啉-1-基、氮雜環丁烷-1-基、咪啉-1-基）和S的一個或兩個雜原子，或其N-氧化物、或其S-氧化物（SO）或S-二氧化物，並且其中所述雜環在所述雜環上視需要在一個碳原子上被側氧基取代，並且其中所述雜環進一步被1、2或3個獨立地選自以下的取代基取代：C₁-C₄-烷氧基、鹵代、C₁-C₄-烷基、羥基-C₁-C₄-烷基和氟-C₁-C₄-烷基；

或R^{9a}和R^{10a}與氮一起形成4-或5-或6-員雜芳基環，其包含1、2或3個氮原子，並且其中所述雜芳基環視需要被一個胺基基團取代，

其立體異構物、或其阻轉異構物、或其藥學上可接受的鹽、或其立體異構物的藥學上可接受的鹽、或其阻轉異構物的藥學上可接受的鹽。

【請求項27】 如請求項1至21中任一項所述之具有式 (I) 或 (Ia) 之化合物，其中A係被1、2或3個獨立地選自以下的取代基取代的吡啶基： NH_2 、氰基、鹵代、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷基、氟- $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷氧基、二- $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷基胺基- $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷氧基、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、 NR^9R^{10} ，



其中p係0、1或2；

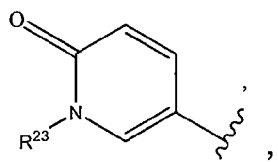
R^{22} 係氫或 $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷基或胺基；

R^9 選自氫和 $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷基，

R^{10} 選自氫、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷基、羥基- $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷氧基- $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷基和二- $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷基-胺基- $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷基，

或其立體異構物、或其阻轉異構物、或其藥學上可接受的鹽、或其立體異構物的藥學上可接受的鹽、或其阻轉異構物的藥學上可接受的鹽。

【請求項28】 如請求項1至21中任一項所述之具有式 (I) 之化合物或具有式 (Ia) 之化合物，其中A係



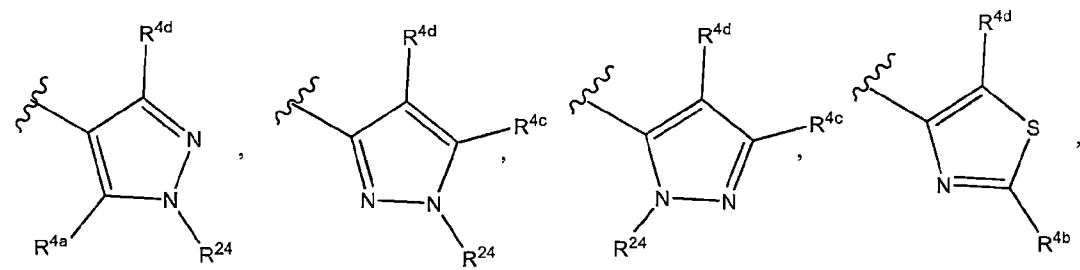
其中 R^{23} 係氫、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ -環烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷基，其中A係未經取代的或被1、2或3個獨立地選自以下的取代基取代： F 、 CH_3 、 CH_2F 、 CHF_2 和 CF_3 ；

或其立體異構物、或其阻轉異構物、或其藥學上可接受的鹽、或其立體異構物的藥學上可接受的鹽、或其阻轉異構物的藥學上可接受的鹽。

【請求項29】 如請求項1至21中任一項所述之具有式 (I) 之化合物或具有式 (Ia) 之化合物，其中A係嘧啶-5-基，其係未經取代的或被1、2或3個獨立地選自

以下的取代基取代： C_1 - C_4 -烷氧基和 CH_3 ，或其立體異構物、或其阻轉異構物、或其藥學上可接受的鹽、或其立體異構物的藥學上可接受的鹽、或其阻轉異構物的藥學上可接受的鹽。

【請求項30】 如請求項1至21中任一項所述之具有式 (I) 之化合物或具有式 (Ia) 之化合物，其中A選自由以下組成之群組

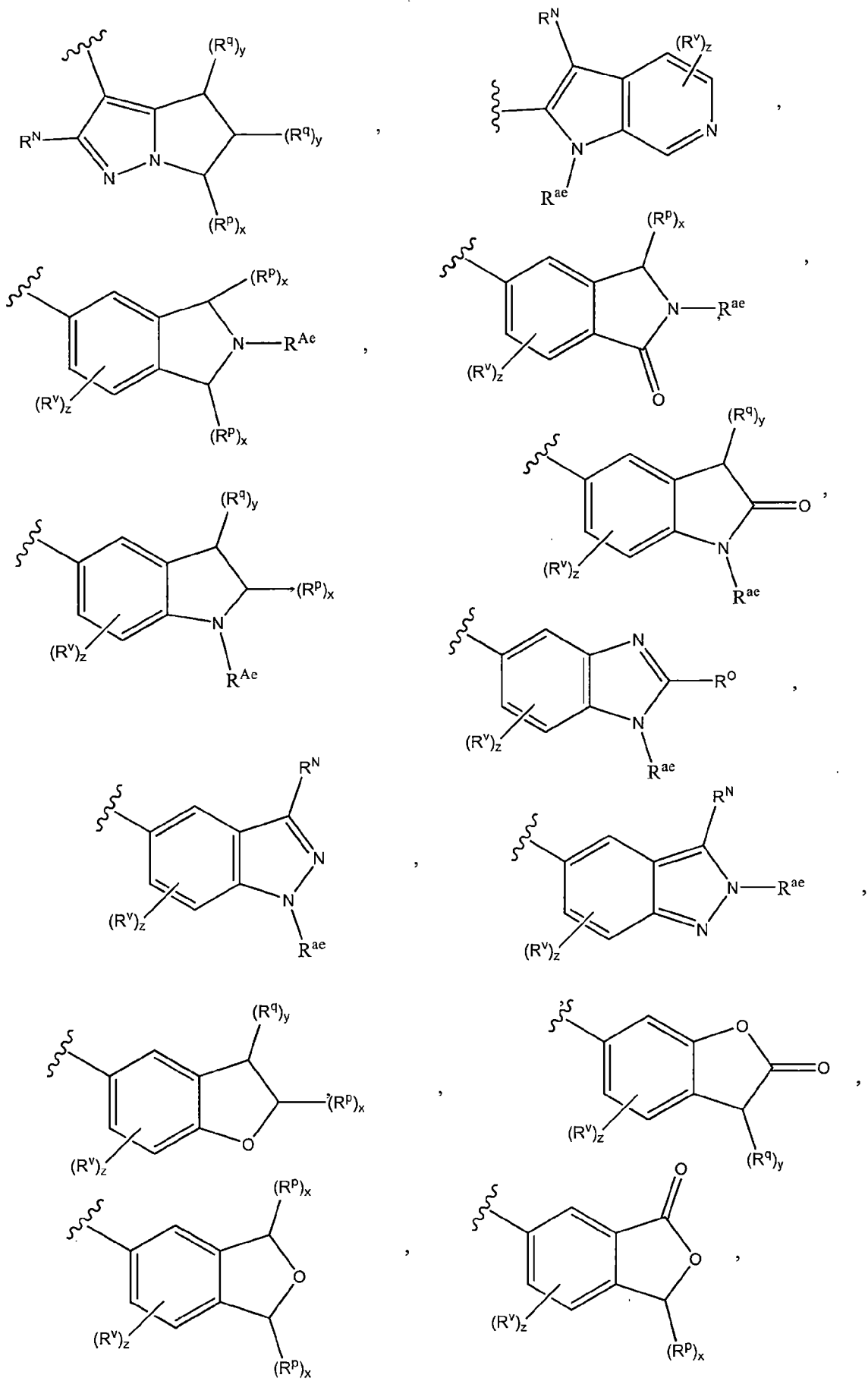


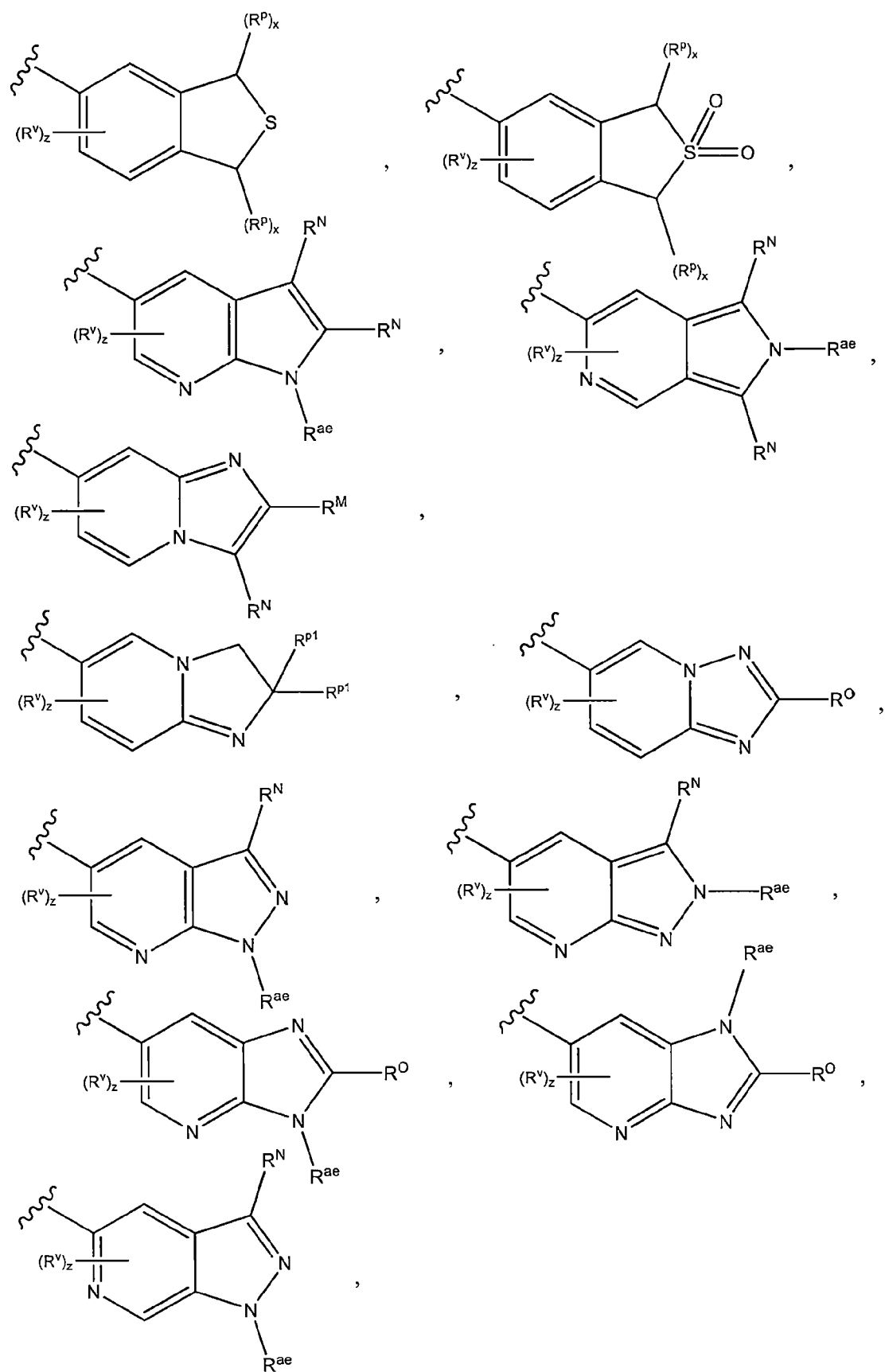
其中 R^{24} 係氫、 C_1 - C_4 -烷基、羥基- C_1 - C_4 -烷基、 C_1 - C_4 -烷氧基- C_1 - C_4 -烷基、 $-NR^9R^{10}$ - C_1 - C_4 -烷基、 $-SO_2$ - C_1 - C_4 -烷基、 $-SO_2$ - C_{3-4} -環烷基或 $-(CH_2)_{1-2}$ - C_{3-4} -環烷基；

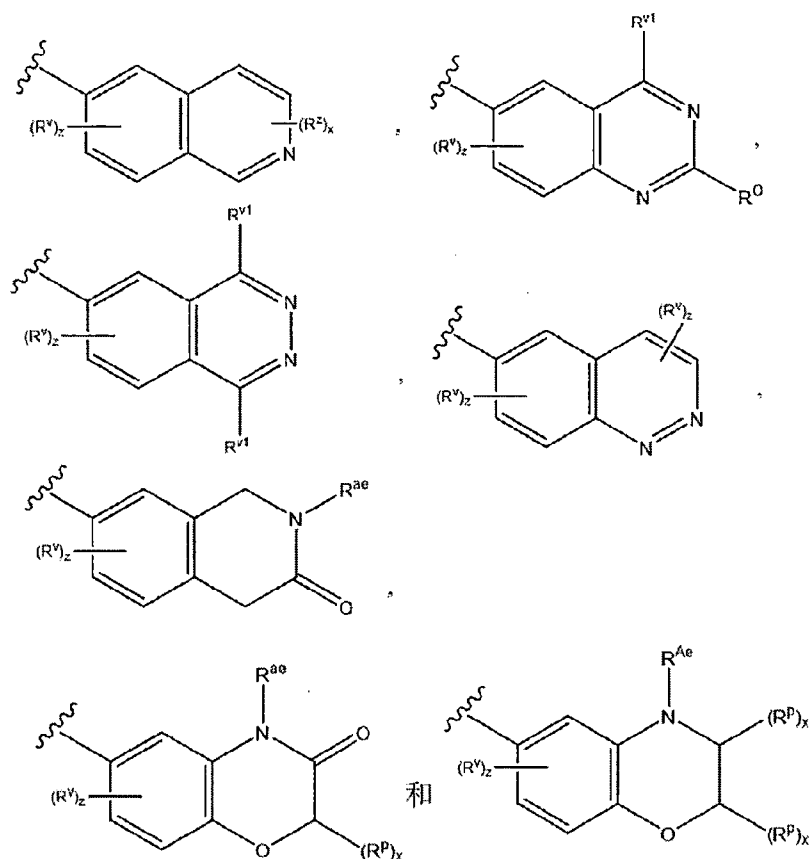
R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 和 R^{4d} 各自獨立地選自氫和 C_1 - C_4 -烷基，

或其立體異構物、或其阻轉異構物、或其藥學上可接受的鹽、或其立體異構物的藥學上可接受的鹽、或其阻轉異構物的藥學上可接受的鹽。

【請求項31】 根據前述請求項1至21中任一項所述之具有式 (I) 之化合物或具有式 (Ia) 之化合物，其中A選自由以下組成之群組：







其中

y係0、1或2；

x係0、1或2；

z係0、1或2；

R⁰選自由以下組成之群組：氫、NR⁹R¹⁰、R⁹R¹⁰N-C₁-C₄-烷基-氧基、C₁-C₄-烷氧基-C₁-C₄-烷基-氧基、羥基-C₁-C₄-烷基-氧基和C₁-C₄-烷基；

R^M 係氫、鹵代或 C_1 - C_4 -烷基，其中所述烷基視需要被OH、 C_1 - C_4 -烷氧基或 NR^9R^{10} 取代；

R^N 係氫或C₁-C₄-烷基、或鹵代或氟-C₁-C₄-烷基；

R^q 獨立地選自由以下組成之群組： C_1 - C_4 -烷基、羥基、 C_1 - C_4 -烷氧基和 NR^9R^{10} ；

R^p係C₁-C₄-烷基；

每個 R^{p1} 獨立地選自氫和 C_1 - C_4 -烷基；

R^y 獨立地選自鹵素、 C_1-C_4 -烷基和氟- C_1-C_4 -烷基；

R^{ae} 選自由以下組成之群組：氫和 C_1-C_4 -烷基，其中所述烷基視需要被1或2個選自以下的取代基取代：氰基、羥基、氟、 C_1-C_4 -烷氧基、 C_1-C_4 -烷氧基- C_1-C_4 -烷基-氧基、Het^b和NR⁹R¹⁰；

R^{Ac} 選自由以下組成之群組：氫、-(CO)- C_1-C_4 -烷基和 C_1-C_4 -烷基，其中該 C_1-C_4 -烷基在每種情況下視需要被1或2個選自以下的取代基取代：氰基、羥基、氟、 C_1-C_4 -烷氧基、 C_1-C_4 -烷氧基- C_1-C_4 -烷基-氧基、Het^b和NR⁹R¹⁰；

其中

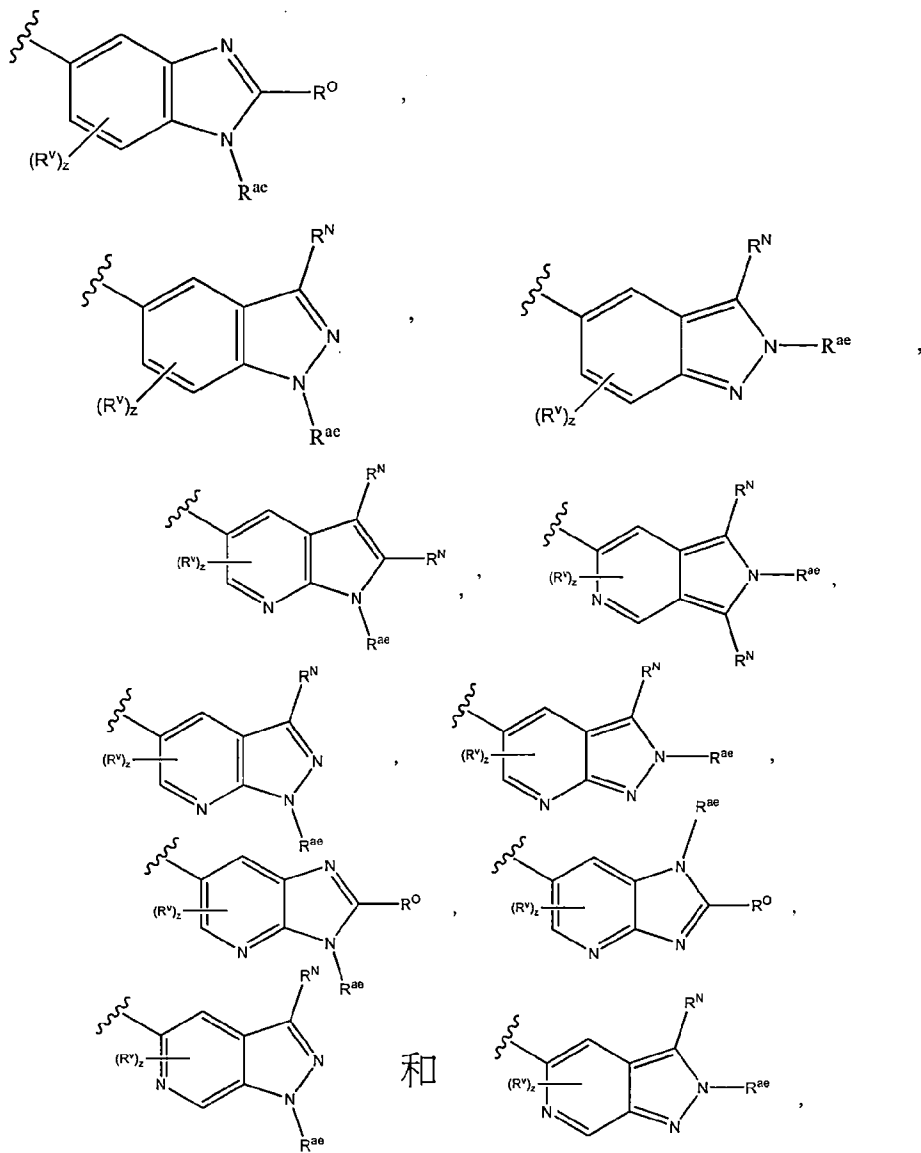
R^9 選自氫和 C_1-C_4 -烷基；

R^{10} 選自氫、 C_1-C_4 -烷基、羥基- C_1-C_4 -烷基、 C_1-C_4 -烷氧基- C_1-C_4 -烷基和二- C_1-C_4 -烷基-胺基- C_1-C_4 -烷基；

其中Het^b係4-或5-或6-員雜環，其包含1或2個獨立地選自N、O、S、SO和SO₂的雜原子或基團，其中所述雜環Het^b係未經取代的或在碳原子上被一個或兩個獨立地選自以下的取代基取代： C_1-C_4 -烷基、羥基、氰基、氟、羥基- C_1-C_4 -烷基、 C_1-C_4 -烷氧基和氟- C_1-C_4 -烷基，並且其中所述雜環Het^b進一步視需要在碳原子上被側氧基取代，並且其中當氮原子存在於Het^b中時，該氮原子視需要進一步被 C_1-C_4 -烷基取代，該 C_1-C_4 -烷基視需要被1至3個獨立地選自氟、羥基和 C_1-C_4 -烷氧基的取代基取代；

或其阻轉異構物、或其藥學上可接受的鹽、或其立體異構物的藥學上可接受的鹽、或其阻轉異構物的藥學上可接受的鹽。

【請求項32】 如請求項1至21中任一項所述之具有式 (I) 之化合物或具有式 (Ia) 之化合物，其中A選自由以下組成之群組：



其中 z 係0、1或2；

R^v獨立地選自鹵素、C₁-C₄-烷基和氟-C₁-C₄-烷基；

R^N 係氫或C₁-C₄-烷基、或鹵代或氟-C₁-C₄-烷基；

R⁰選自由以下組成之群組：氫、NR⁹R¹⁰、N(R⁹)(R¹⁰)-C₁-C₄-烷基-氧基、C₁-C₄-烷氧基-C₁-C₄-烷基-氧基、羥基-C₁-C₄-烷基-氧基和C₁-C₄-烷基；

R^{ac}選自由以下組成之群組：氫和C₁-C₄-烷基，其中所述烷基視需要被1或2個選自以下的取代基取代：氰基、羥基、氟、C₁-C₄-烷氧基、C₁-C₄-烷氧基-C₁-C₄-烷基-氧基、Het^b和NR⁹R¹⁰；

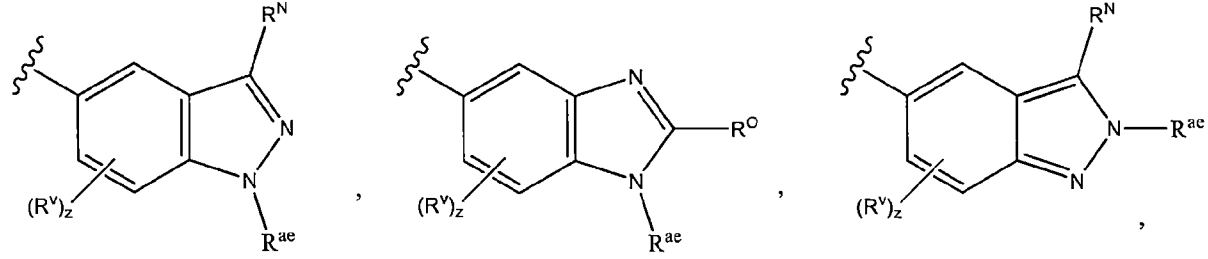
R⁹選自氫和C₁-C₄-烷基；

R^{10} 選自氫、 C_1 - C_4 -烷基、羥基- C_1 - C_4 -烷基、 C_1 - C_4 -烷氧基- C_1 - C_4 -烷基和二- C_1 - C_4 -烷基-胺基- C_1 - C_4 -烷基；

其中 Het^b 係4-或5-或6-員雜環，其包含1或2個獨立地選自N、O、S、SO和 SO_2 的雜原子或基團，其中所述雜環 Het^b 係未經取代的或在碳原子上被一個或兩個獨立地選自以下的取代基取代： C_1 - C_4 -烷基、羥基、氰基、氟、羥基- C_1 - C_4 -烷基、 C_1 - C_4 -烷氧基和氟- C_1 - C_4 -烷基，並且其中所述雜環 Het^b 進一步視需要在碳原子上被側氧基取代，並且其中當氮原子存在於 Het^b 中時，該氮原子進一步視需要被 C_1 - C_4 -烷基取代，該 C_1 - C_4 -烷基視需要被1至3個獨立地選自氟、羥基和 C_1 - C_4 -烷氧基的取代基取代；

或其立體異構物、或其阻轉異構物、或其藥學上可接受的鹽、或其立體異構物的藥學上可接受的鹽、或其阻轉異構物的藥學上可接受的鹽。

【請求項33】 如請求項1至21、或請求項31或請求項32中任一項所述之具有式 (I) 之化合物或具有式 (Ia) 之化合物，其中A選自由以下組成之群組：



或其立體異構物、或其阻轉異構物、或其藥學上可接受的鹽、或其立體異構物的藥學上可接受的鹽、或其阻轉異構物的藥學上可接受的鹽。

【請求項34】 如請求項33所述之具有式 (I) 或具有式 (Ia) 之化合物，其中
 R^N 係氫或 C_1 - C_4 -烷基；
 R^O 係氫或 NR^9R^{10} ；
 R^v 獨立地選自氟、氯和 C_1 - C_4 -烷基（例如甲基）；
 z 係0或1；

或其立體異構物、或其阻轉異構物、或其藥學上可接受的鹽、或其立體異構物的藥學上可接受的鹽、或其阻轉異構物的藥學上可接受的鹽。

【請求項35】 如請求項31至34中任一項所述之具有式 (I) 之化合物或具有式 (Ia) 之化合物，其中 R^{ae} 選自由以下組成之群組：氫、 C_1 - C_4 -烷基、 $-(CH_2)_2$ -Het^b、 $-CH_2-CN$ 、 $-(CH_2)_2.OH$ 、 $-(CH_2)_2.O-C_1-C_4$ - 烷基、 羥基 $-C_1-C_4$ - 烷基、 $-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-O-C_1-C_4$ -烷基和 $-(CH_2)_2$ -二 C_1-C_4 -烷基胺基，或其中 R^{Ae} 選自由以下組成之群組：氫、氟- C_1-C_4 -烷基和 C_1-C_4 -烷基；

Het^b係4-、5-或6-員雜環，其包含1個氮原子和1個氧原子、或1-2個氮原子，其中所述雜環係未經取代的或在碳原子上被一個或兩個獨立地選自以下的取代基取代： C_1-C_4 -烷基、羥基- C_1-C_4 -烷基、 C_1-C_4 -烷氧基和氟，並且其中當氮原子存在於該雜環中時，該氮原子視需要進一步被 C_1-C_4 -烷基取代，

或其立體異構物、或其阻轉異構物、或其藥學上可接受的鹽、或其立體異構物的藥學上可接受的鹽、或其阻轉異構物的藥學上可接受的鹽。

【請求項36】 如請求項31至35中任一項所述之具有式 (I) 之化合物或具有式 (Ia) 之化合物，其中 R^{ae} 選自由以下組成之群組：氫、甲基、 $-CH_2-CN$ 、 $-(CH_2)_2-OH$ 、 $-(CH_2)_2-OCH_3$ 、 $-(CH_2)-C(CH_3)_2-OH$ 、 $-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-OCH_3$ 、 $-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$ 和 $-(CH_2)_2$ -Het^b；

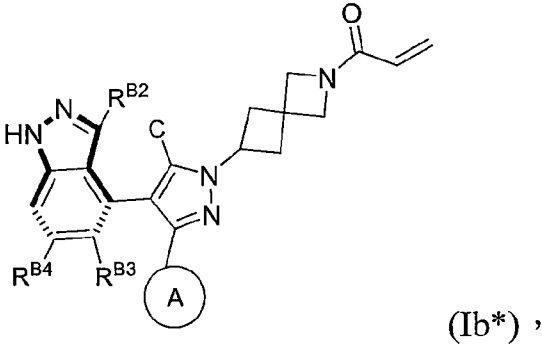
其中所述Het^b係4-、5-或6-員雜環，其包含1個氮原子和1個氧原子、或1-2個氮原子，其中所述雜環係未經取代的或在碳原子上被一個或兩個獨立地選自以下的取代基取代： C_1-C_4 -烷基、羥基- C_1-C_4 -烷基 C_1-C_4 -烷氧基和氟，並且其中當氮原子存在於該雜環中時，該氮原子視需要進一步被 C_1-C_4 -烷基取代，

或其立體異構物、或其阻轉異構物、或其藥學上可接受的鹽、或其立體異構物的藥學上可接受的鹽、或其阻轉異構物的藥學上可接受的鹽。

【請求項37】 如請求項31至36中任一項所述之具有式 (I) 之化合物或具有式 (Ia) 之化合物，其中R^{ae}選自由以下組成之群組：氫、甲基、-CH₂-CN、-(CH₂)₂-OH、-(CH₂)₂-OCH₃、-(CH₂)-C(CH₃)₂-OH、-(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-OCH₃、-(CH₂)₂-N(CH₃)₂、和-(CH₂)₂-Het^b，其中Het^b選自由以下組成之群組：氮雜環丁烷-1-基、吡咯啉-1-基、吡咯啉-3-基和咪啉-1-基，並且其中所述雜環視需要進一步被一個或兩個獨立地選自以下的取代基取代：甲基、羥基-甲基、甲氧基和氟，或其立體異構物、或其阻轉異構物、或其藥學上可接受的鹽、或其立體異構物的藥學上可接受的鹽、或其阻轉異構物的藥學上可接受的鹽。

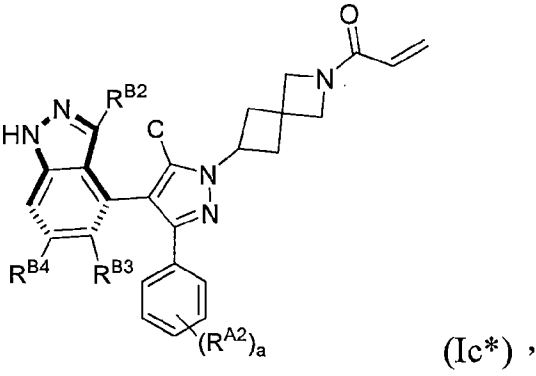
【請求項38】 如請求項31至36中任一項所述之具有式 (I) 之化合物或具有式 (Ia) 之化合物，其中R^{ae}選自由以下組成之群組：氫、氟-C₁-C₄-烷基、C₁-C₄-烷基、-(CH₂)₂-Het^b、-(CH₂)₂-OH、-(CH₂)₂-O-C₁-C₄-烷基、羥基-C₁-C₄-烷基、-(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-O-C₁-C₄-烷基和-(CH₂)₂-二C₁-C₄-烷基胺基，或其立體異構物、或其阻轉異構物、或其藥學上可接受的鹽、或其立體異構物的藥學上可接受的鹽、或其阻轉異構物的藥學上可接受的鹽。

【請求項39】 一種具有式 (Ib*) 化合物，



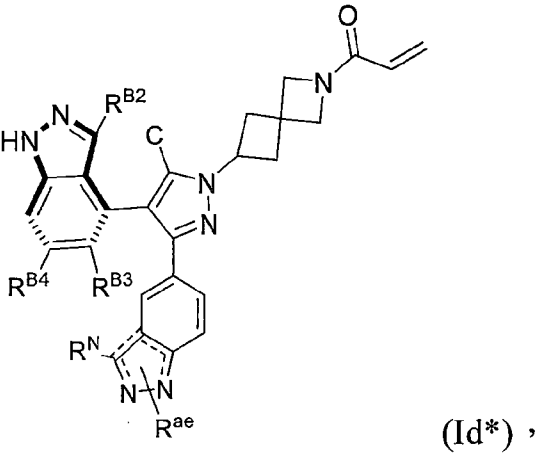
其中A、C、R^{B2}、R^{B3}和R^{B4}係如前述請求項中任一項所定義的，其中A係未經取代的或如前述請求項中任一項所定義的被取代的，或其藥學上可接受的鹽。

【請求項40】 一種具有式 (Ic*) 之化合物，



其中C、R^{A2}、R^{B2}、R^{B3}和R^{B4}係如前述請求項中任一項所定義的，其中a係0、1、2或3，或其藥學上可接受的鹽。

【請求項41】 一種具有式 (Id*) 之化合物，



其中C、R^{B2}、R^N、R^{B3}和R^{B4}係如前述請求項中任一項所定義的，其中---- 線表示單鍵或雙鍵；

且R^{ae}係如上所定義的。

【請求項42】 根據前述請求項中任一項所述之化合物，或其立體異構物、或其阻轉異構物、或其藥學上可接受的鹽、或其立體異構物的藥學上可接受的鹽、或其阻轉異構物的藥學上可接受的鹽，選自任一實例的化合物。

【請求項43】 一種化合物，其選自：

a(R)-1-(6-(4-(5-氯-6-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-甲基-3-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-1H-吡唑-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮，

a(R)(S)-1-(6-(4-(5-氯-6-甲基-1H-吡啶-4-基)-3-(1-(2-(3-氟吡咯啉-1-基)乙基)-1H-吡啶-5-基)-5-甲基-1H-吡啶-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮，

a(R)1-(6-(4-(5-氯-6-甲基-1H-吡啶-4-基)-5-甲基-3-苯基-1H-吡啶-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮，

a(R)1-(6-(4-(5-氯-6-甲基-1H-吡啶-4-基)-3-(2-(2-甲氧基乙基)-2H-吡啶-5-基)-5-甲基-1H-吡啶-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮，

a(R)1-(6-(4-(5-氯-6-甲基-1H-吡啶-4-基)-3-(2-(2-羥基-2-甲基丙基)-2H-吡啶-5-基)-5-甲基-1H-吡啶-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮，

a(R)1-(6-(4-(5-氯-6-甲基-1H-吡啶-4-基)-3-(2-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙基)-2H-吡啶-5-基)-5-甲基-1H-吡啶-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮，

a(R)1-(6-(4-(5-氯-6-甲基-1H-吡啶-4-基)-3-(4-(羥基甲基)苯基)-5-甲基-1H-吡啶-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮，

a(R)1-(6-(4-(5-氯-6-甲基-1H-吡啶-4-基)-3-(2-氟-4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)-5-甲基-1H-吡啶-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮，

a(R)1-(6-(4-(3-胺基-5-氯-6-甲基-1H-吡啶-4-基)-3-(2-(2-甲氧基乙基)-2H-吡啶-5-基)-5-甲基-1H-吡啶-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮，

a(R)1-(6-(4-(3-胺基-5-氯-6-甲基-1H-吡啶-4-基)-5-甲基-3-苯基-1H-吡啶-1-基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮，

或其藥學上可接受的鹽。

【請求項44】 一種化合物，其選自：

1-{6-[(4M)-4-(5-氯-6-甲基-1H-吡啶-4-基)-5-甲基-3-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-1H-吡啶-1-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基}丙-2-烯-1-酮，

1-{6-[(4M)-4-(5-氯-6-甲基-1H-吡啶-4-基)-3-(1-{2-[(3S)-3-氟吡咯啉-1-基]乙基}-1H-吡啶-5-基)-5-甲基-1H-吡啶-1-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基}丙-2-烯-1-酮，

1-{6-[(4*M*)-4-(5-氯-6-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-5-甲基-3-苯基-1*H*-吡啶-1-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基}丙-2-烯-1-酮，

1-(6-{(4*M*)-4-(5-氯-6-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3-[2-(2-甲氧基乙基)-2*H*-吡啶-5-基]-5-甲基-1*H*-吡啶-1-基}-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮，

1-(6-{(4*M*)-4-(5-氯-6-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3-[2-(2-羥基-2-甲基丙基)-2*H*-吡啶-5-基]-5-甲基-1*H*-吡啶-1-基}-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮，

1-{6-[(4*M*)-4-(5-氯-6-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3-{2-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙基]-2*H*-吡啶-5-基]-5-甲基-1*H*-吡啶-1-基}-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基}丙-2-烯-1-酮，

1-(6-{(4*M*)-4-(5-氯-6-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3-[4-(羥基甲基)苯基]-5-甲基-1*H*-吡啶-1-基}-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮，

1-(6-{(4*M*)-4-(5-氯-6-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3-[2-氟-4-(2-甲氧基乙氧基)苯基]-5-甲基-1*H*-吡啶-1-基}-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮，

1-(6-{(4*M*)-4-(3-胺基-5-氯-6-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3-[2-(2-甲氧基乙基)-2*H*-吡啶-5-基]-5-甲基-1*H*-吡啶-1-基}-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮，

1-{6-[(4*M*)-4-(3-胺基-5-氯-6-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-5-甲基-3-苯基-1*H*-吡啶-1-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基}丙-2-烯-1-酮，

或其藥學上可接受的鹽。

【請求項45】 一種根據前述請求項中任一項所述之化合物的結晶形式。

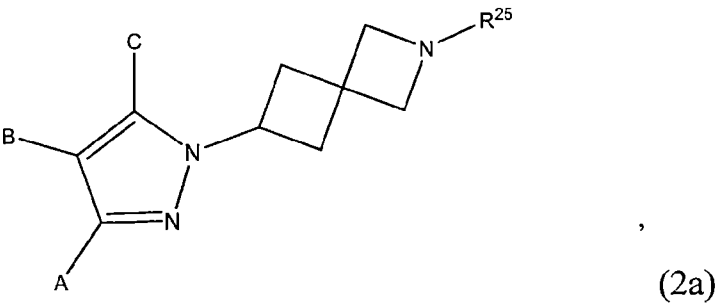
【請求項46】 根據前述請求項中任一項所述之化合物，或其立體異構物、或其阻轉異構物、或其藥學上可接受的鹽、或其結晶形式、或其立體異構物的藥學上可接受的鹽、或其阻轉異構物的藥學上可接受的鹽，用於作為藥物使用。

【請求項47】 根據前述請求項中任一項所述之化合物，或其立體異構物、或其阻轉異構物、或其藥學上可接受的鹽、或其結晶形式、或其立體異構物的

藥學上可接受的鹽、或其阻轉異構物的藥學上可接受的鹽，用於在治療癌症或實性瘤中使用。

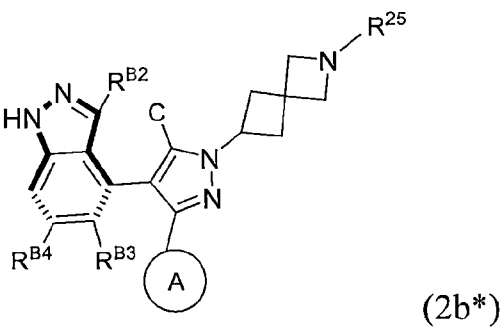
【請求項48】 一種藥物組成物，其包含根據前述請求項中任一項所述之化合物，或其立體異構物、或其阻轉異構物、或其藥學上可接受的鹽、或其結晶形式、或其立體異構物的藥學上可接受的鹽、或其阻轉異構物的藥學上可接受的鹽，和至少一種藥學上可接受的賦形劑。

【請求項49】 一種具有式 (2a) 之化合物，



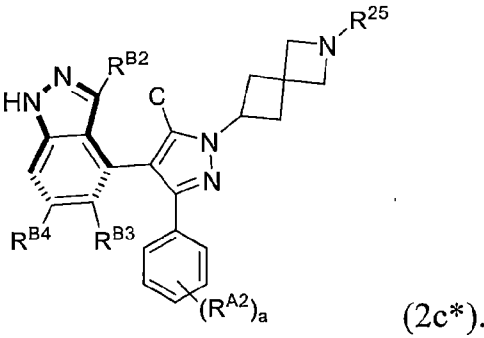
其中A、B和C係如前述請求項中任一項所定義的且R²⁵係氫或氫保護基團，或其鹽。

【請求項50】 一種具有式 (2b*) 之化合物，



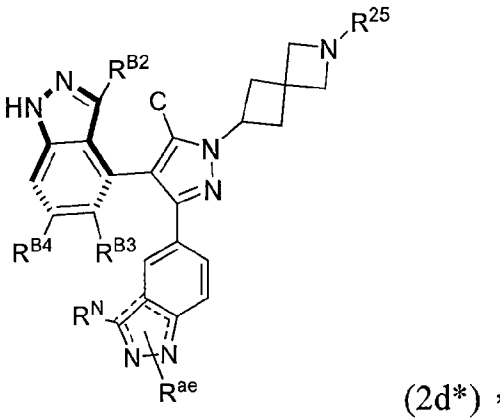
其中A、C、R^{B2}、R^{B3}和R^{B4}係如前述請求項中任一項所定義的，R²⁵係氫或氫保護基團，其中A係未經取代的或如前述請求項中任一項所定義的被取代的，或其鹽。

【請求項51】 一種具有式 (2c*) 之化合物，



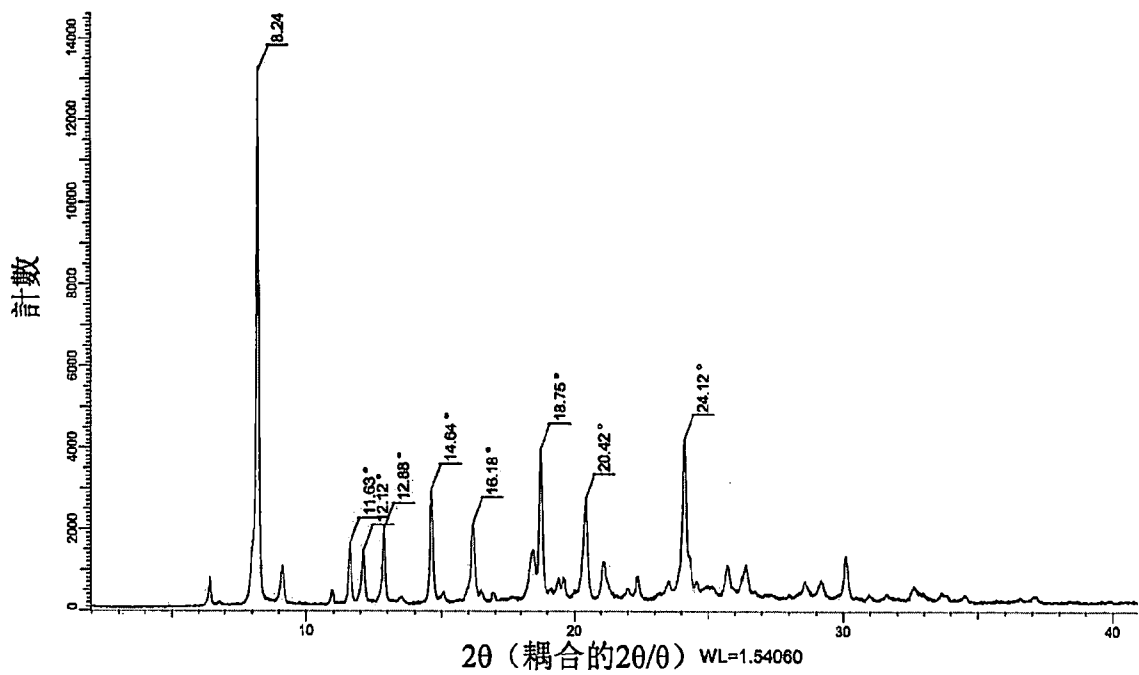
其中C、R^{A2}、R^{B2}、R^{B3}和R^{B4}係如前述請求項中任一項所定義的，R²⁵係氫或氮保護基團，其中a係0、1、2或3，或其藥學上可接受的鹽。

【請求項52】 一種具有式 (2d*) 之化合物，

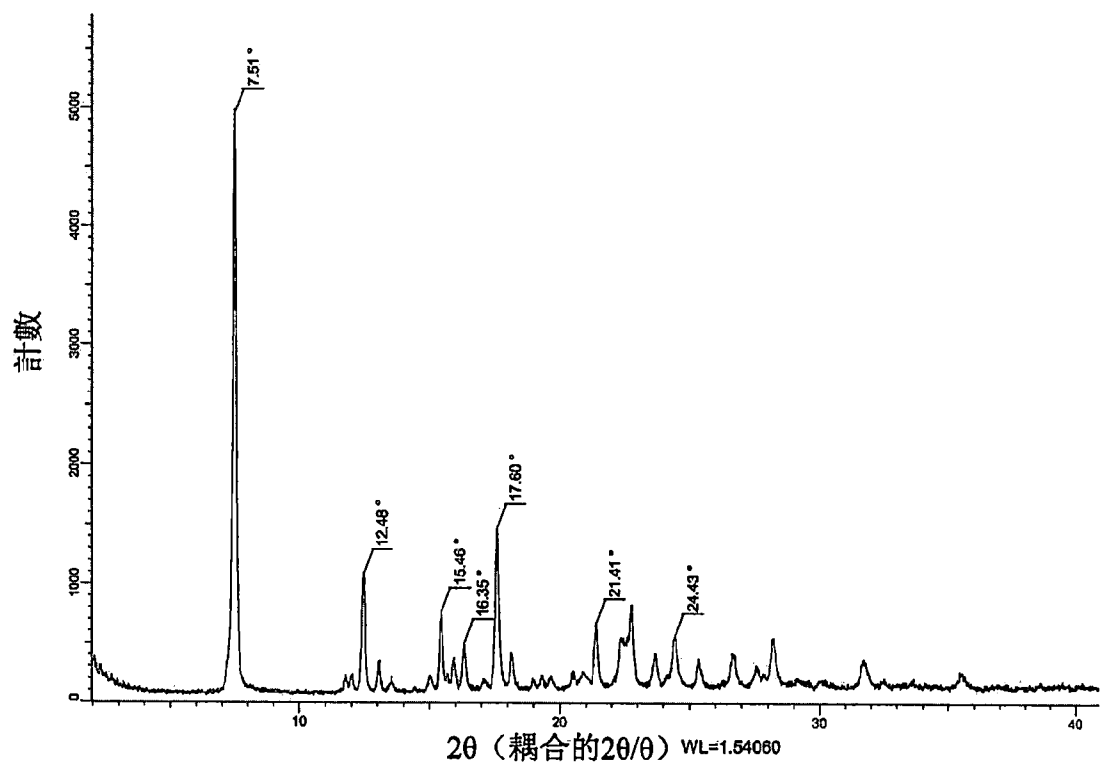


其中C、R^{ae}、R^{B2}、R^N、R^{B3}和R^{B4}係如前述請求項中任一項所定義的，R²⁵係氫或氮保護基團，其中 ---- 線表示單鍵或雙鍵，或其鹽。

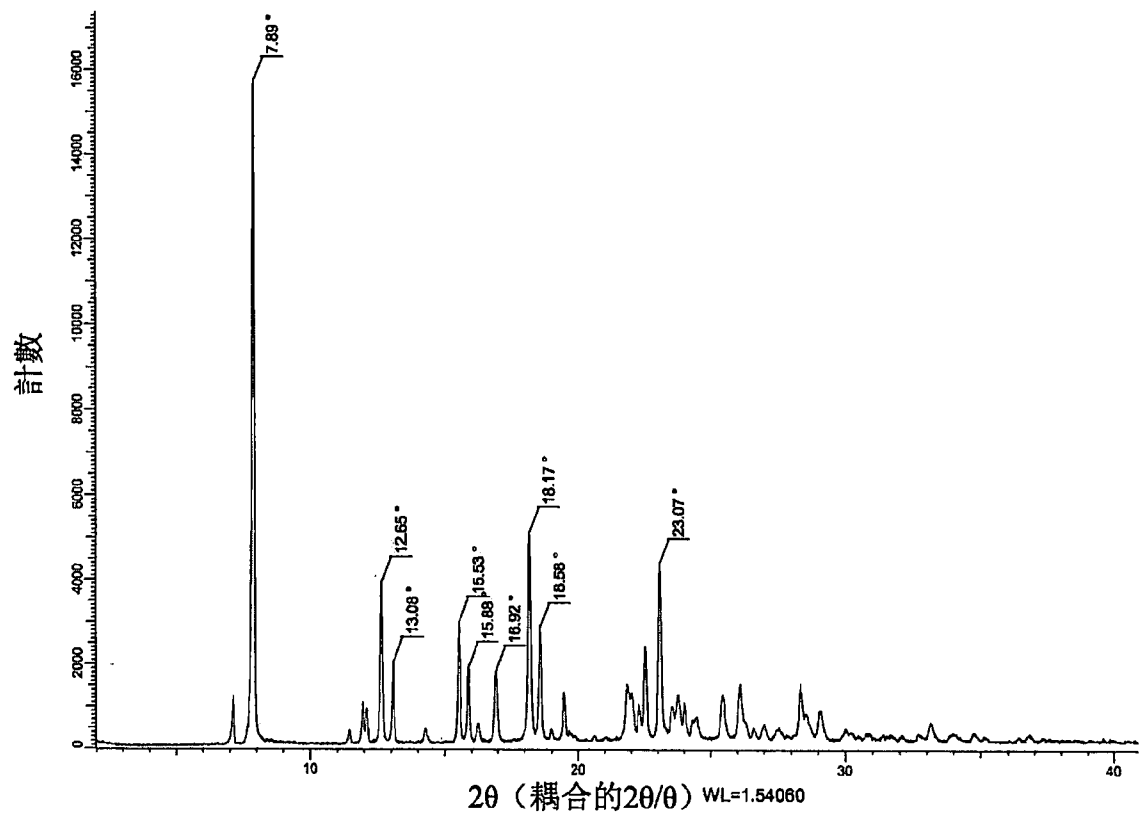
【發明圖式】



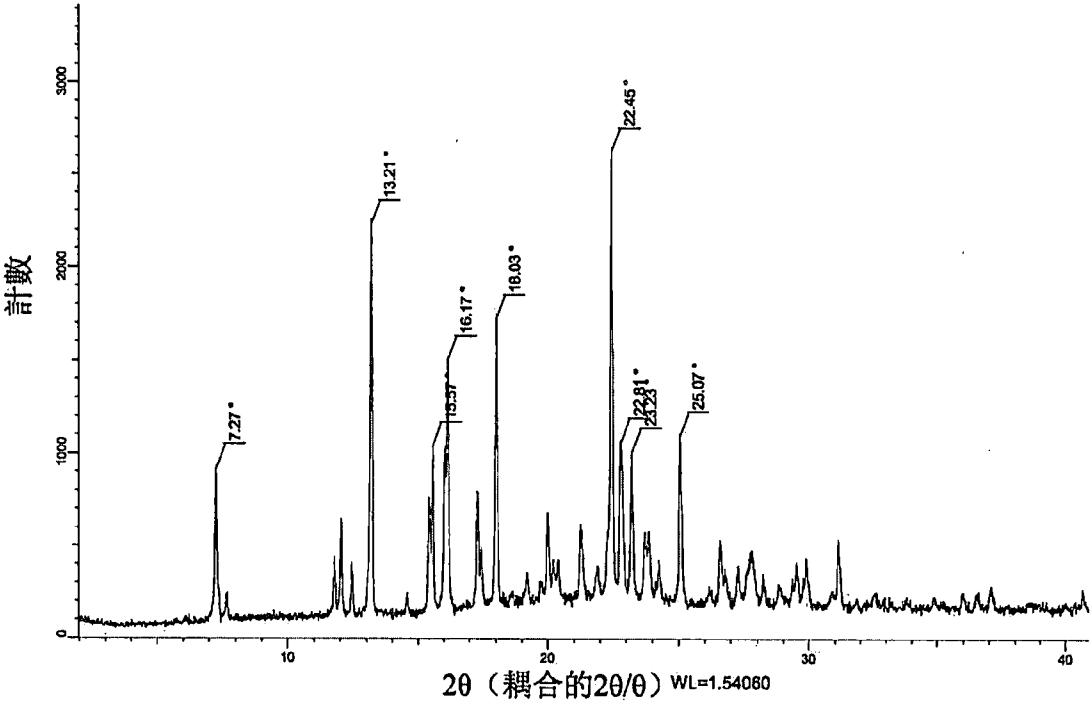
【圖 1】



【圖 2】



【圖 3】



【圖 4】