

(21) 申請案號：111140443

(22) 申請日：中華民國 111 (2022) 年 10 月 25 日

(51) Int. Cl. :

C07D498/20 (2006.01)

A61K31/454 (2006.01)

A61K31/506 (2006.01)

A61K31/4545 (2006.01)

A61K31/496 (2006.01)

A61K31/438 (2006.01)

A61K31/542 (2006.01)

A61K31/5377 (2006.01)

A61K31/498 (2006.01)

A61K31/519 (2006.01)

A61P25/00 (2006.01)

(30) 優先權：2021/10/27

美國

63/272,276

2022/09/19

美國

63/407,851

(71) 申請人：美商默沙東有限責任公司 (美國) MERCK SHARP &amp; DOHME LLC (US)

美國

(72) 發明人：阿奇伯 阿伯迪哈尼 阿貝 ACHAB, ABDELGHANI ABE (US)；伯利爾 扎卡里

G BRILL, ZACHARY G. (US)；杜克 珍妮 洛雷娜 莉可 DUQUE, JENNY

LORENA RICO (CA)；弗德拉 克撒維爾 FRADERA, XAVIER (ES)；梅薩特 喬

L METHOT, JOEY L. (US)；斯菲艾薇那 賓吉 SILIPHAIVANH, PHIENG

(US)；蘇 競 SU, JING (US)；瓦拉 布蘭登 A VARA, BRANDON A. (US)；

迪毛羅 艾琳 F DIMAURO, ERIN F. (US)

(74) 代理人：陳長文

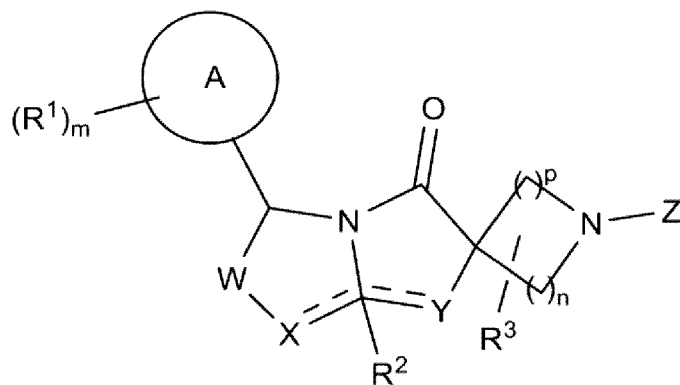
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：34 項 圖式數：0 共 396 頁

(54) 名稱

螺三環 RIPK1 抑制劑及其使用方法

(57) 摘要

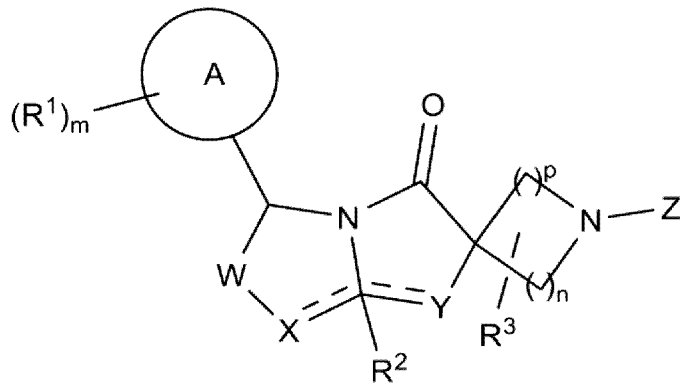
本文描述式 I 化合物：



I

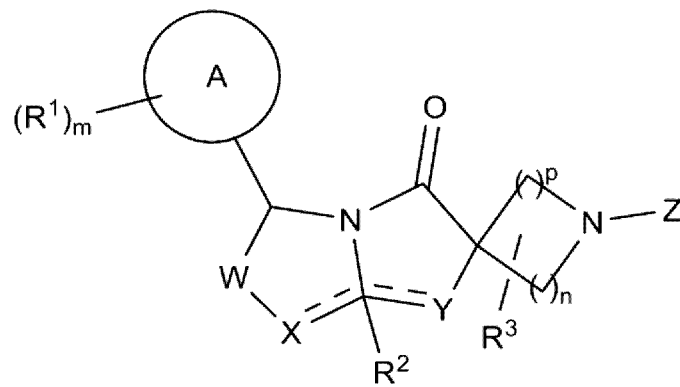
或其醫藥學上可接受之鹽，其中 A、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、W、X、Y、Z、m、n 及 p 如本文所定義。該等式 I 化合物充當 RIPK1 抑制劑且可適用於預防、治療 RIPK1 相關疾病或作為該等疾病之補救劑 (remedial agent)。

Described herein are compounds of Formula I:

**I**

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein A,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , W, X, Y, Z, m, n and p are as defined herein. The compounds of Formula I act as RIPK1 inhibitors and can be useful in preventing, treating or acting as a remedial agent for RIPK1-related diseases.

特徵化學式：

**I**

# [(發明摘要)]

[(中文發明名稱)]

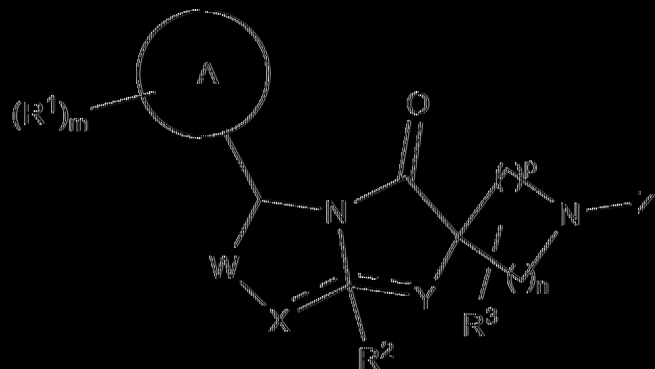
螺三環RIPK1抑制劑及其使用方法

[(英文發明名稱)]

SPIROTRICYCLE RIPK1 INHIBITORS AND METHODS OF USES THEREOF

[(中文)]

本文描述式I化合物：

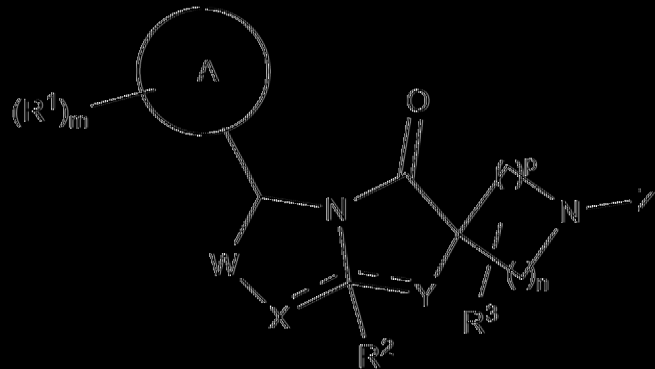


I

或其醫藥學上可接受之鹽，其中A、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、W、X、Y、Z、m、n及p如本文所定義。該等式I化合物充當RIPK1抑制劑且可適用於預防、治療RIPK1相關疾病或作為該等疾病之補救劑(remedial agent)。

[(英文)]

Described herein are compounds of Formula I:



I

第1頁(發明摘要)



## 【發明說明書】

### 【中文發明名稱】

螺三環RIPK1抑制劑及其使用方法

### 【英文發明名稱】

SPIROTRICYCLE RIPK1 INHIBITORS AND METHODS OF USES THEREOF

### 【技術領域】

【0001】 本發明係針對RIPK1抑制劑。特定言之，本文所描述之RIPK1抑制劑可適用於預防、治療RIPK1相關疾病或作為該等疾病之補救劑。

### 【先前技術】

【0002】 受體相互作用蛋白-1激酶(receptor-interacting protein-1 kinase, RIPK1)屬於涉及先天性免疫信號傳導之絲胺酸/蘇胺酸蛋白激酶家族。RIPK1已成為用於治療廣泛範圍之人類神經退化性、自體免疫性及發炎性疾病之有前景的治療目標。此由廣泛研究支撐，該等研究已證實RIPK1為細胞凋亡及壞死性細胞死亡以及發炎性路徑之關鍵介體。

【0003】 舉例而言，已發現RIPK1抑制可用作對急性腎損傷(AKI)，即由包括缺血再灌流、腎毒性藥物及敗血症之多種損害誘發之破壞性臨床病狀的治療。已發現RIPK1介導之壞死性凋亡(necroptosis)在AKI中起重要作用且RIPK1抑制劑可充當AKI治療之有前景的臨床候選物。Wang JN等人, *RIPK1 Inhibitor Cpd-71 Attenuates Renal Dysfunction in Cisplatin-Treated Mice via Attenuating Necroptosis, Inflammation and Oxidative Stress*, Clin Sci (Lond.) 2019年7月25日;133(14):1609-1627。

【0004】 另外，人類基因證據表明，RIPK1失調與肌萎縮性脊髓側索硬化症(ALS)、阿茲海默氏症(Alzheimer's disease)及多發性硬化症以及其他發炎性及神經退化性疾病的發病機制相關。Degterev A.等人, *Targeting RIPK1 for the treatment of human diseases*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2019年5月14日, 116 (20), 9714-9722 ; Ito Y等人, *RIPK1 mediates axonal degeneration by promoting inflammation and necroptosis in ALS*, Science, 2016, 353:603-8 ; Caccamo A等人, *Necroptosis activation in Alzheimer's disease*, Nat Neurosci, 2017, 20:1236-46 ; Ofengeim D等人, *Activation of necroptosis in multiple sclerosis*, Cell Rep., 2015, 10:1836-49 。

【0005】 亦已證實壞死性凋亡係缺血性神經元損傷之延緩組成部分；因此，RIPK1抑制亦可在中風治療中發揮有前景的作用。Degterev A 等人, *Chemical inhibitor of nonapoptotic cell death with therapeutic potential for ischemic brain injury*, Nat Chem Biol 2005, 1(2):112-119 。

【0006】 因此，需要提供高選擇性的RIPK1之抑制劑，其可穿透血腦障壁，從而提供靶向神經發炎及細胞死亡之可能性，該神經發炎及細胞死亡驅動各種神經病狀，包括阿茲海默氏症、ALS及多發性硬化症，以及急性神經疾病，諸如中風及創傷性腦損傷。

#### 【發明內容】

【0007】 本文描述式I化合物：





$R^2$ 為氫、-OH、 $C_1$ - $C_6$ 烷基OH、CN、 $C_1$ - $C_6$ 烷基CN、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、鹵代 $C_1$ - $C_6$ 烷基、鹵素、-NH<sub>2</sub>、-N( $C_1$ - $C_6$ 烷基)<sub>2</sub>、-NH( $C_1$ - $C_6$ 烷基)或 $C_1$ - $C_6$ 烷氧基，或當X或Y為N時， $R^2$ 不存在；

$R^3$ 為氫、-OH、 $C_1$ - $C_6$ 烷基OH、-CN、 $C_1$ - $C_6$ 烷基CN、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、鹵代 $C_1$ - $C_6$ 烷基、鹵素、-NH<sub>2</sub>、-N( $C_1$ - $C_6$ 烷基)<sub>2</sub>、-NH( $C_1$ - $C_6$ 烷基)或 $C_1$ - $C_6$ 烷氧基；

$R^4$ 在各次出現時獨立地選自由以下組成之群：氫、-OH、 $C_1$ - $C_6$ 烷基OH、-CN、 $C_1$ - $C_6$ 烷基CN、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、鹵代 $C_1$ - $C_6$ 烷基、鹵素、-NH<sub>2</sub>、-N( $C_1$ - $C_6$ 烷基)<sub>2</sub>、-NH( $C_1$ - $C_6$ 烷基)及 $C_1$ - $C_6$ 烷氧基；

Z為-CN、芳基、 $C_1$ - $C_6$ 烷基芳基、-CO芳基、-CONH芳基、-SO<sub>2</sub>芳基、 $C_3$ - $C_{10}$ 環烷基、 $C_1$ - $C_6$ 烷基 $C_3$ - $C_{10}$ 環烷基、-COC<sub>3</sub>- $C_{10}$ 環烷基、-CONHC<sub>3</sub>- $C_{10}$ 環烷基、-SO<sub>2</sub> $C_3$ - $C_{10}$ 環烷基、雜芳基、 $C_1$ - $C_6$ 烷基雜芳基、-CO雜芳基、-CONH雜芳基、-SO<sub>2</sub>雜芳基、雜環烷基、 $C_1$ - $C_6$ 烷基雜環烷基、-CO雜環烷基、-CONH雜環烷基、-SO<sub>2</sub>雜環烷基、-COOC<sub>1</sub>- $C_6$ 烷基或-COOC<sub>3</sub>- $C_6$ 環烷基，其中該芳基、 $C_1$ - $C_6$ 烷基芳基、-CO芳基、-CONH芳基、-SO<sub>2</sub>芳基、 $C_3$ - $C_{10}$ 環烷基、 $C_1$ - $C_6$ 烷基 $C_3$ - $C_{10}$ 環烷基、-COC<sub>3</sub>- $C_{10}$ 環烷基、-CONHC<sub>3</sub>- $C_{10}$ 環烷基、-SO<sub>2</sub> $C_3$ - $C_{10}$ 環烷基、雜芳基、 $C_1$ - $C_6$ 烷基雜芳基、-CO雜芳基、-CONH雜芳基、-SO<sub>2</sub>雜芳基、雜環烷基、 $C_1$ - $C_6$ 烷基雜環烷基、-CO雜環烷基、-CONH雜環烷基或-SO<sub>2</sub>雜環烷基未經取代或經一至三個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵素、-CN、 $C_1$ - $C_6$ 烷基CN、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_1$ - $C_6$ 炔基、 $C_1$ - $C_6$ 鹵烷基、 $C_1$ - $C_6$ 烷氧基、 $C_1$ - $C_6$ 鹵烷氧基、-COOC<sub>1</sub>- $C_6$ 烷基、-SC<sub>1</sub>- $C_6$ 烷基、側氧基、 $C_3$ - $C_6$ 環烷基、芳基、雜芳基及雜環烷基，其中該雜芳基、雜環烷基、 $C_3$ - $C_6$ 環烷基、 $C_1$ - $C_6$







【0032】 在某些實施例中， $R^1$ 為-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)。在某些實施例中， $R^1$ 為-NH(CH<sub>3</sub>)。

【0033】 在某些實施例中， $R^1$ 為C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基。適合的烷氧基包括但不限於甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基及正丁氧基。在某些實施例中， $R^1$ 為甲氧基。

【0034】 本文描述其中m為0、1、2或3之化合物。在某些實施例中，m為0。在某些實施例中，m為1。在某些實施例中，m為2。在某些實施例中，m為3。在某些實施例中，m為1或2。

【0035】 在本文所描述之化合物的某些實施例中，A為苯基，m為0、1或2，且 $R^1$ 為氟、甲氧基、甲基或-CN。

【0036】 在本文所描述之化合物的某些實施例中，A為吡啶基，m為0、1或2，且 $R^1$ 為氟、甲基或-CN。

【0037】 本文描述其中W為CH<sub>2</sub>、N、O或S之化合物。在某些實施例中，W為CH<sub>2</sub>。在某些實施例中，W為N。在某些實施例中，W為O。在某些實施例中，W為S。在其中W為N之某些實施例中，X為CH<sub>2</sub>且Y為CH<sub>2</sub>。在其中W為O之某些實施例中，X為CH<sub>2</sub>且Y為CH<sub>2</sub>。在其中W為S之某些實施例中，X為CH<sub>2</sub>且Y為CH<sub>2</sub>。

【0038】 本文描述其中X為C(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>、N、O或S之化合物，其中當X為N時，存在連接至X之虛線；其中當X為C(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>、O或S時，不存在連接至X之虛線；其中當X為C(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>時，Y為N、O或S，且其中當X為N、O或S時，Y為CH<sub>2</sub>。在某些實施例中，X為CH<sub>2</sub>、N、O或S，其中當X為N時，存在連接至X之虛線。在某些實施例中，其中當X為C(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>、O或S時，不存在連接至X之虛線。在某些實施例中，X為C(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>，其中R<sup>4</sup>詳細描述於

下文中。在某些實施例中，X為CH<sub>2</sub>。在某些實施例中，X為N。在某些實施例中，X為O。在某些實施例中，X為S。在某些實施例中，其中當X為C(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>時，Y為N、O或S。在某些實施例中，當X為N且Y為CH<sub>2</sub>時，存在連接至X之虛線。在其他實施例中，其中當X為N、O或S時，Y為CH<sub>2</sub>。

**【0039】** 本文描述其中Y為CH<sub>2</sub>、N、O或S之化合物，其中當Y為N時，存在連接至Y之虛線；其中當Y為CH<sub>2</sub>、O或S時，不存在連接至Y之虛線；且其中當Y為N、O或S時，X為C(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>。在某些實施例中，其中當Y為N時，存在連接至Y之虛線。在某些實施例中，其中當Y為CH<sub>2</sub>、O或S時，不存在連接至Y之虛線。在某些實施例中，Y為CH<sub>2</sub>。在某些實施例中，Y為N。在某些實施例中，Y為O。在某些實施例中，Y為S。在其他實施例中，其中當Y為N、O或S時，X為C(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>。在其他實施例中，其中當Y為N、O或S時，X為CH<sub>2</sub>。

**【0040】** 在某些實施例中，Y為O且X為CH<sub>2</sub>。在某些實施例中，Y為S且X為CH<sub>2</sub>。在某些實施例中，Y為CH<sub>2</sub>且X為O。在某些實施例中，Y為N且X為CH<sub>2</sub>，且存在連接至Y之虛線。

**【0041】** 在某些實施例中，當Y為CH<sub>2</sub>時，X不可為C(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>。在某些實施例中，當X為N、O或S時，W不可為N、O或S。

**【0042】** 本文描述化合物，其中R<sup>2</sup>為氫、-OH、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基OH、CN、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基CN、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、鹵代C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、鹵素、-NH<sub>2</sub>、-N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)<sub>2</sub>、-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基，或當X或Y為N時，R<sup>2</sup>不存在。

**【0043】** 在某些實施例中，R<sup>2</sup>為氫。

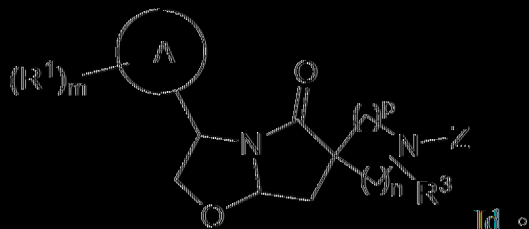
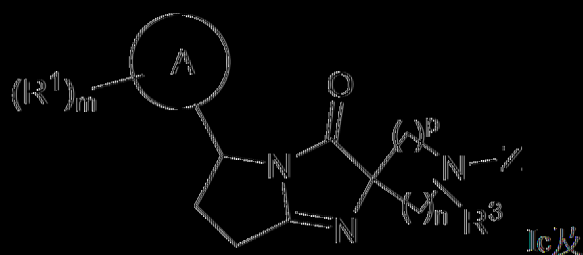
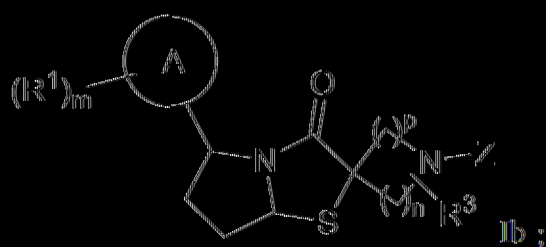
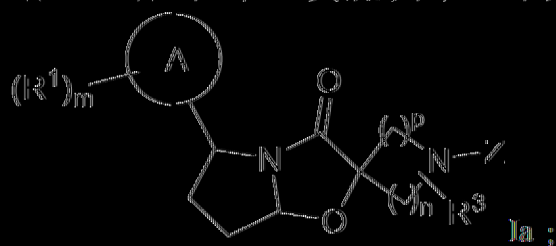
**【0044】** 在某些實施例中，R<sup>2</sup>為-OH。在某些實施例中，R<sup>2</sup>為C<sub>1</sub>-



例中， $R^2$ 為甲氧基。

〔0053〕 在其中存在虛線之某典實施例中， $R^2$ 不存在。在某些實施例中，當 $X$ 或 $Y$ 為 $N$ 時， $R^2$ 不存在。例如，在下文式Ic中，且其中當 $Y$ 為 $N$ ， $X$ 為 $CH_2$ 且存在虛線時， $R^2$ 不存在。此外，在某些實施例中，其中當 $X$ 為 $N$ ， $Y$ 為 $CH_2$ 且存在虛線時， $R^2$ 不存在。

〔0054〕 在某些實施例中，本文描述式Ia、Ib、Ic及Id之化合物：

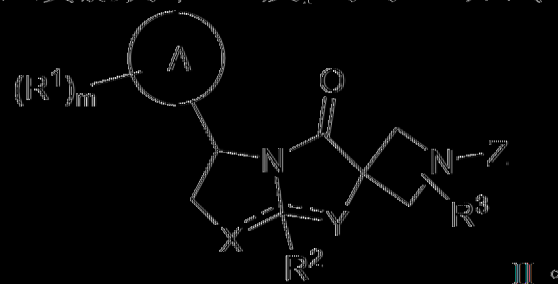


〔0055〕 本文描述其中 $n$ 為1或2之化合物。在某些實施例中， $n$ 為1。在某些實施例中， $n$ 為2。

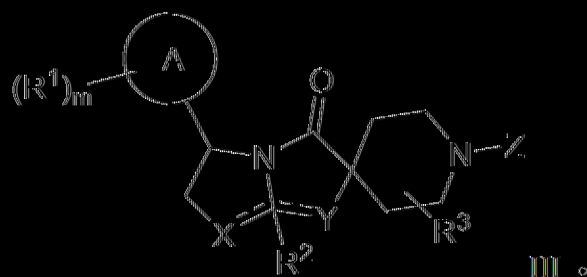
〔0056〕 本文描述其中 $p$ 為1或2之化合物。在某些實施例中， $p$ 為

1。在某些實施例中， $p$ 為2。

[(0057)] 在某些實施例中， $n$ 及 $p$ 均為1，如式II中所示。



[(0058)] 在某些實施例中， $n$ 及 $p$ 均為2，如式III中所示。



[(0059)] 本文描述化合物，其中 $R^3$ 為氫、OH、 $C_1-C_6$ 烷基OH、CN、 $C_1-C_6$ 烷基CN、 $C_1-C_6$ 烷基、鹵代 $C_1-C_6$ 烷基、鹵素、 $NH_2$ 、 $N(C_1-C_6$ 烷基) $_2$ 、 $NH(C_1-C_6$ 烷基)或 $C_1-C_6$ 烷氧基。

[(0060)] 在某些實施例中， $R^3$ 為氫。

[(0061)] 在某些實施例中， $R^3$ 為OH。在某些實施例中， $R^3$ 為 $C_1-C_6$ 烷基OH。適合的醇包括但不限於甲醇、乙醇、丙醇及丁醇。

[(0062)] 在某些實施例中， $R^3$ 為CN。在某些實施例中， $R^3$ 為 $C_1-C_6$ 烷基CN。適合的 $C_1-C_6$ 烷基CN包括但不限於



[(0063)] 在某些實施例中， $R^3$ 為 $C_1-C_6$ 烷基。適合的烷基包括但不限於甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、二級丁基、三級丁基、正戊基、異戊基、新戊基、三級戊基、1-甲基丁基、2-甲基丁基、

1,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、正己基、異己基、1-甲基戊基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1-乙基丁基、1,1,2-三甲基丙基、1,2,2-三甲基丙基、1-乙基-2-甲基丙基及1-乙基-1-甲基丙基。在某些實施例中， $R^3$ 為甲基。

**【0064】** 在某些實施例中， $R^3$ 為鹵代 $C_1$ - $C_6$ 烷基。鹵烷基之適合的實例包括但不限於氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、2-氟乙基、1,2-二氟乙基及2,2-二氟乙基。

**【0065】** 在某些實施例中， $R^3$ 為鹵素。適合的鹵素包括但不限於氟、氯、溴或碘。在某些實施例中， $R^3$ 為氟。

**【0066】** 在某些實施例中， $R^3$ 為 $-NH_2$ 。

**【0067】** 在某些實施例中， $R^3$ 為 $-N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 。在某些實施例中， $R^3$ 為 $-N(CH_3)_2$ 。

**【0068】** 在某些實施例中， $R^3$ 為 $-NH(C_1-C_6\text{烷基})$ 。在某些實施例中， $R^3$ 為 $-NH(CH_3)$ 。

**【0069】** 在某些實施例中， $R^3$ 為 $C_1$ - $C_6$ 烷氧基。適合的烷氧基包括但不限於甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基及正丁氧基。在某些實施例中， $R^3$ 為甲氧基。

**【0070】** 本文描述化合物，其中 $R^4$ 在各次出現時獨立地選自由以下組成之群：氫、 $-OH$ 、 $C_1$ - $C_6$ 烷基 $OH$ 、 $-CN$ 、 $C_1$ - $C_6$ 烷基 $CN$ 、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、鹵代 $C_1$ - $C_6$ 烷基、鹵素、 $-NH_2$ 、 $-N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 、 $-NH(C_1-C_6\text{烷基})$ 及 $C_1$ - $C_6$ 烷氧基。在某些實施例中， $R^4$ 在各次出現時為氫或 $-OH$ 。

**【0071】** 在某些實施例中， $R^4$ 為氫。在某些實施例中， $R^4$ 為 $-OH$ 。在某些實施例中， $R^4$ 為 $C_1$ - $C_6$ 烷基 $OH$ 。適合的醇包括但不限於甲醇、乙



例中，R<sup>4</sup>為甲氧基。

**【0080】** 本文描述化合物，其中Z為-CN、芳基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基芳基、-CO芳基、-CONH芳基、-SO<sub>2</sub>芳基、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>環烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>環烷基、-COC<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>環烷基、-CONHC<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>環烷基、-SO<sub>2</sub>C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>環烷基、雜芳基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基雜芳基、-CO雜芳基、-CONH雜芳基、-SO<sub>2</sub>雜芳基、雜環烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基雜環烷基、-CO雜環烷基、-CONH雜環烷基、-SO<sub>2</sub>雜環烷基、-COOC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基或-COOC<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>環烷基，其中該芳基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基芳基、-CO芳基、-CONH芳基、-SO<sub>2</sub>芳基、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>環烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>環烷基、-COC<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>環烷基、-CONHC<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>環烷基、-SO<sub>2</sub>C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>環烷基、雜芳基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基雜芳基、-CO雜芳基、-CONH雜芳基、-SO<sub>2</sub>雜芳基、雜環烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基雜環烷基、-CO雜環烷基、-CONH雜環烷基或-SO<sub>2</sub>雜環烷基未經取代或經一至三個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵素、-CN、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基CN、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>炔基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>鹵烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>鹵烷氧基、-COOC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-SC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、側氧基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>環烷基、芳基、雜芳基及雜環烷基，其中該雜芳基、雜環烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>環烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>炔基及C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基未經取代或經一至兩個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵素、-CN、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>鹵烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基、-OH及雜環烷基。

**【0081】** 在某些實施例中，Z為-CN、芳基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基芳基、-CO芳基、-CONH芳基、-SO<sub>2</sub>芳基、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>環烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>環烷基、-COC<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>環烷基、-CONHC<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>環烷基、-SO<sub>2</sub>C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>環烷基、雜芳基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基雜芳基、-CO雜芳基、-CONH雜芳基、-SO<sub>2</sub>雜芳基、雜環烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基雜環烷基、-CO雜環烷基、-CONH雜環烷基、-SO<sub>2</sub>雜環

烷基、 $-\text{COOC}_1\text{-C}_6$ 烷基或 $-\text{COOC}_3\text{-C}_6$ 環烷基。

【0082】 在某些實施例中，Z為 $-\text{CN}$ 。

【0083】 在某些實施例中，Z為芳基。在某些實施例中，Z為苯基。

【0084】 在某些實施例中，Z為 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基芳基。在某些實施例中，Z為 $\text{CH}_2$ 苯基。

【0085】 在某些實施例中，Z為 $-\text{CO}$ 芳基。在某些實施例中，Z為 $-\text{CO}$ 苯基。

【0086】 在某些實施例中，Z為 $-\text{CONH}$ 芳基。在某些實施例中，Z為 $-\text{CONH}$ 苯基。

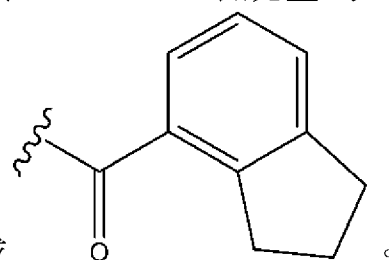
【0087】 在某些實施例中，Z為 $-\text{SO}_2$ 芳基。在某些實施例中，Z為 $-\text{SO}_2$ 苯基。

【0088】 在某些實施例中，Z為 $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ 環烷基。適合的環烷基包括但不限於環丙基、環丁基、環戊基及環己基。

【0089】 在某些實施例中，Z為 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基 $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ 環烷基。適合的環烷基包括但不限於 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基環丙基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基環丁基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基環戊基及 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基環己基。

【0090】 在某些實施例中，Z為 $-\text{COC}_3\text{-C}_{10}$ 環烷基。適合的環烷基包括但不限於 $-\text{CO}$ 環丙基、 $-\text{CO}$ 環丁基、 $-\text{CO}$ 環戊基及 $-\text{CO}$ 環己基。在某些實施例中，其中當Z為 $-\text{COC}_3\text{-C}_{10}$ 環烷基時，該 $-\text{COC}_3\text{-C}_{10}$ 環烷基為 $-\text{CO}$ 環

丙基、 $-\text{CO}$ 環丁基、 $-\text{CO}$ 環己烷、 $-\text{CO}$ 環戊烷或

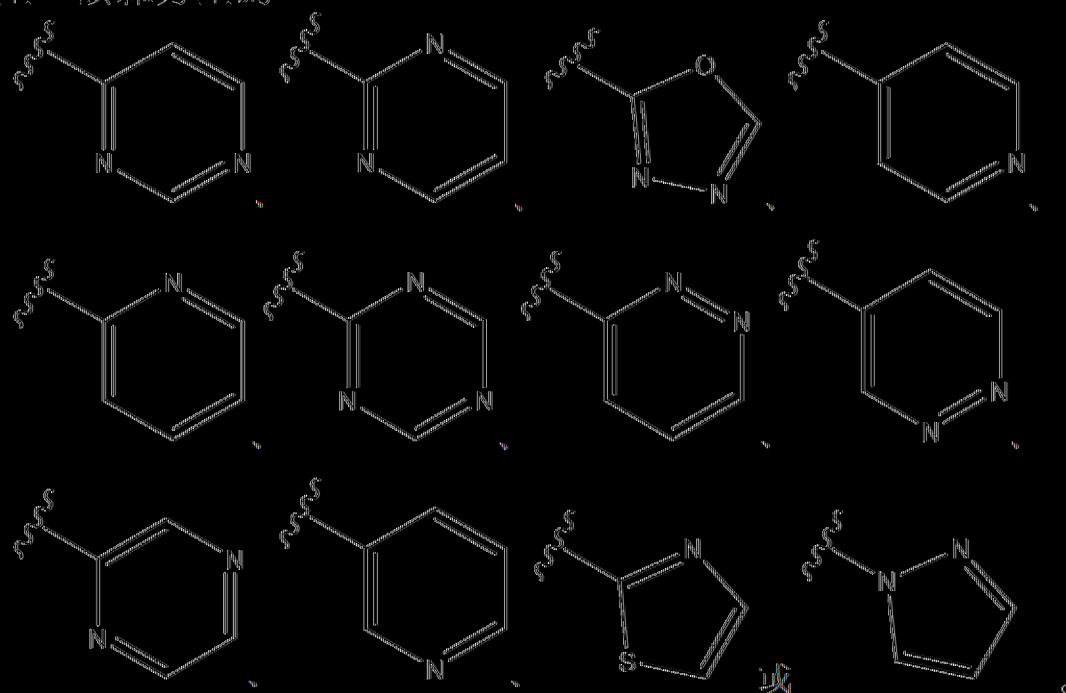


【0091】 在某些實施例中，Z為 $-\text{CONHC}_3\text{-C}_{10}$ 環烷基。適合的環烷

基包括但不限於  $\cdot\text{CONH}$ 環丙基、 $\cdot\text{CONH}$ 環丁基、 $\cdot\text{CONH}$ 環戊基及  $\cdot\text{CONH}$ 環己基。

[(0092)] 在某些實施例中，%為  $\cdot\text{SO}_2\text{C}_3\text{C}_{10}$ 環烷基。適合的環烷基包括但不限於  $\cdot\text{SO}_2$ 環丙基、 $\cdot\text{SO}_2$ 環丁基、 $\cdot\text{SO}_2$ 環戊基及  $\cdot\text{SO}_2$ 環己基。

[(0093)] 在某些實施例中，%為雜芳基。在某些實施例中，其中%為雜芳基，該雜芳基為



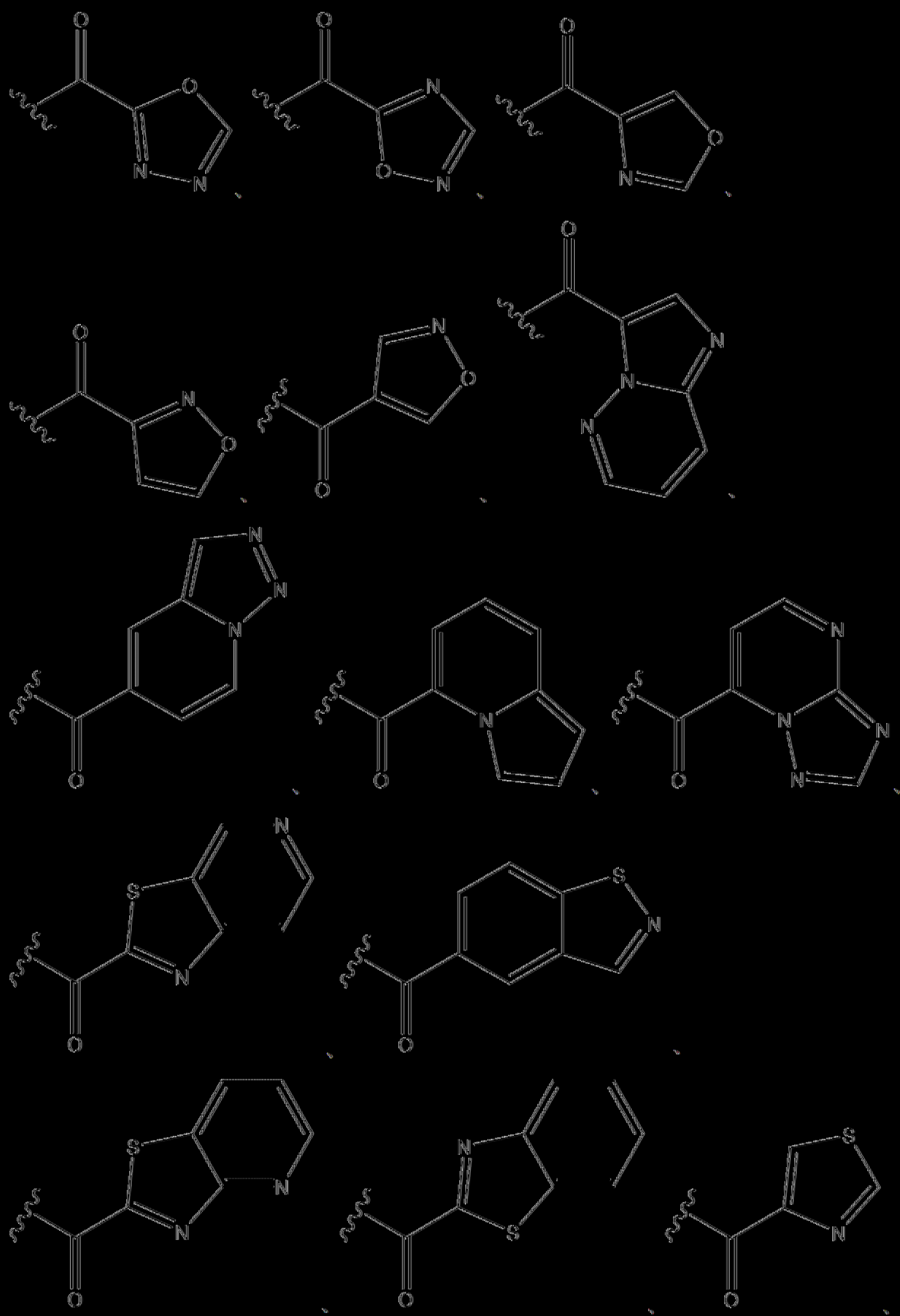
[(0094)] 在某些實施例中，%為雜芳基。在某些實施例中，其中%為雜芳基，該雜芳基為















【0099】 在某些實施例中，Z為-SO<sub>2</sub>雜芳基。適合的-SO<sub>2</sub>雜芳基包括上文所論述之連接至SO<sub>2</sub>基團的雜芳基中之任一者。

【0100】 在某些實施例中，Z為雜環烷基。適合的雜環烷基包括但不限於氮雜環丁烷、四氫哌喃基、四氫呋喃基、吡咯啉基、哌啉基、哌啶基、二氧雜環己烷基、咪唑啉基、2,3-二氫呋喃并(2,3-*b*)吡啶基、苯并噁啶基、苯并噁唑啉基、2-*H*-吡啶基、異吲哚啉基、苯并氧雜氮吡啶基、5,6-二氫咪唑并[2,1-*b*]噻唑基、四氫喹啉基、嗎啉基、四氫異喹啉基、二氫吲哚基及二氫環戊吡啶基。

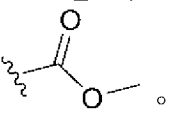
【0101】 在某些實施例中，Z為C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基雜環烷基。適合的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基雜環烷基包括上文所論述之連接至烷基的雜環烷基中之任一者。

【0102】 在某些實施例中，Z為-CO雜環烷基。適合的-CO雜環烷基包括上文所論述之連接至CO基團的雜環烷基中之任一者。

【0103】 在某些實施例中，Z為-CONH雜環烷基。適合的-CONH雜環烷基包括上文所論述之連接至CONH基團的雜環烷基中之任一者。

【0104】 在某些實施例中，Z為-SO<sub>2</sub>雜環烷基。適合的-SO<sub>2</sub>雜環烷基包括上文所論述之連接至SO<sub>2</sub>基團的雜環烷基中之任一者。

【0105】 在某些實施例中，Z為-COOC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基。在某些實施例

中，Z為 。

【0106】 在某些實施例中，Z為-COOC<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>環烷基。在某些實施例中，-COO環丁基。

【0107】 本文描述化合物，其中Z未經取代或經取代。在某些實施例中，Z未經取代。在某些實施例中，Z經取代。在某些實施例中，Z經一至三個取代基取代。在某些實施例中，Z經一個取代基取代。在某些實施

例中，Z經兩個取代基取代。在某些實施例中，Z經三個取代基取代。在某些實施例中，Z經一至三個取代基取代，其中取代基係選自由以下組成之群：鹵素、-CN、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基CN、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>炔基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>鹵烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>鹵烷氧基、-COOC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-SC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、側氧基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>環烷基、芳基、雜芳基、雜環烷基，其中該雜芳基、雜環烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>環烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>炔基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基未經取代或經一至兩個選自由以下組成之群的取代基取代：鹵素、-CN、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>鹵烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基、-OH或雜環烷基。

**【0108】** 在某些實施例中，其中Z為芳基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基芳基、-CO芳基、-CONH芳基、-SO<sub>2</sub>芳基、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>環烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>環烷基、-COC<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>環烷基、-CONHC<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>環烷基、-SO<sub>2</sub>C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>環烷基、雜芳基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基雜芳基、-CO雜芳基、-CONH雜芳基、-SO<sub>2</sub>雜芳基、雜環烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基雜環烷基、-CO雜環烷基、-CONH雜環烷基或-SO<sub>2</sub>雜環烷基，該芳基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基芳基、-CO芳基、-CONH芳基、-SO<sub>2</sub>芳基、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>環烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>環烷基、-COC<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>環烷基、-CONHC<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>環烷基、-SO<sub>2</sub>C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>環烷基、雜芳基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基雜芳基、-CO雜芳基、-CONH雜芳基、-SO<sub>2</sub>雜芳基、雜環烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基雜環烷基、-CO雜環烷基、-CONH雜環烷基或-SO<sub>2</sub>雜環烷基未經取代或經一至三個選自由以下組成之群的取代基取代：鹵素、-CN、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基CN、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>炔基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>鹵烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>鹵烷氧基、-COOC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-SC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、側氧基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>環烷基、芳基、雜芳基、雜環烷基，其中該雜芳基、雜環烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>環烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>炔基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基未經取代或經一至兩個選自由以下組成之群的取代基取代：鹵素、-CN、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>





個、兩個或三個選自由以下組成之群的取代基取代：鹵素、-CN、-OH、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、雜環烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>環烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>炔基、雜芳基或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>鹵烷氧基，其中該雜環烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>炔基或C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>環烷基未經取代或經側氧基、-CN或-OH取代。

**【0126】** 在某些實施例中，其中Z為苯基，該苯基未經取代或經一個、兩個或三個選自由以下組成之群的取代基取代：-CN、氯、氟或甲基。

**【0127】** 在某些實施例中，其中Z為-CO芳基，該芳基未經取代或經一個、兩個或三個選自由以下組成之群的取代基取代：鹵素、CN、-OH、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、雜環烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>環烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>炔基、雜芳基或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>鹵烷氧基，其中該雜環烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>炔基或C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>環烷基未經取代或經側氧基、-CN或-OH取代。

**【0128】** 在某些實施例中，其中Z為-CO苯基，該-CO苯基未經取代或經一個、兩個或三個選自由以下組成之群的取代基取代：氟、氯、碘、-CN、乙炔基、羥甲基丁炔基、-OH、三唑、嗎啉、側氧基吡咯啶基、二氟甲氧基、噁二唑基、乙基、環丙基及甲基。

**【0129】** 在某些實施例中，其中Z為雜芳基，該雜芳基未經取代或經一至四個選自由以下組成之群的取代基取代：-CN、-OH、苯基、鹵素、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基OH、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基CN、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>鹵烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>鹵烷氧基、-COC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-COOC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-SC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、側氧基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>環烷基、雜環烷基、-CONH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、-CONH<sub>2</sub>、-CON(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)<sub>2</sub>或雜芳基，其中該苯基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基或雜芳基未經取代或經鹵素、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>鹵烷基、雜環烷基或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基取代。

【0130】 在某些實施例中，其中Z為雜芳基，該雜芳基未經取代或經一至四個選自由以下組成之群的取代基取代：氟、溴、-CN、甲基、甲氧基、乙氧基、二氟甲基、苯基、甲基咪唑基、-SCH<sub>2</sub>、氯、三氟甲基、環丙基、環丁基、丙氧基、二氟甲氧基、乙基、二氟甲基吡啶、甲氧基氧雜環丁烷(methoxyoxetane)、二氟乙氧基及三唑基。

【0131】 在某些實施例中，其中Z為-CO雜芳基，該-CO雜芳基未經取代或經一至四個選自由以下組成之群的取代基取代：-CN、-OH、苯基、鹵素、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基OH、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基CN、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>鹵烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>鹵烷氧基、-COC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-COOC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-SC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、側氧基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>環烷基、雜環烷基、-CONH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、-CONH<sub>2</sub>、-CON(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)<sub>2</sub>或雜芳基，其中該苯基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基或雜芳基未經取代或經鹵素、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>鹵烷基、雜環烷基或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基取代。

【0132】 在某些實施例中，其中Z為-CO雜芳基，該-CO雜芳基未經取代或經一至四個選自由以下組成之群的取代基取代：氟、溴、-CN、甲基、甲氧基、二氟甲基、苯基、甲基咪唑基、-SCH<sub>2</sub>、氯、三氟甲基、環丙基、丙氧基、乙氧基、二氟甲氧基、乙基、CH<sub>2</sub>CN、吡啶基、嘧啶基、丙基、吡咯及三唑基。

【0133】 在某些實施例中，其中Z為-SO<sub>2</sub>芳基，其中該-SO<sub>2</sub>芳基未經取代或經鹵素、-CN或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基取代。

【0134】 在某些實施例中，其中Z為-SO<sub>2</sub>苯基，其中該-SO<sub>2</sub>苯基未經取代或經氟、-CN或甲基取代。

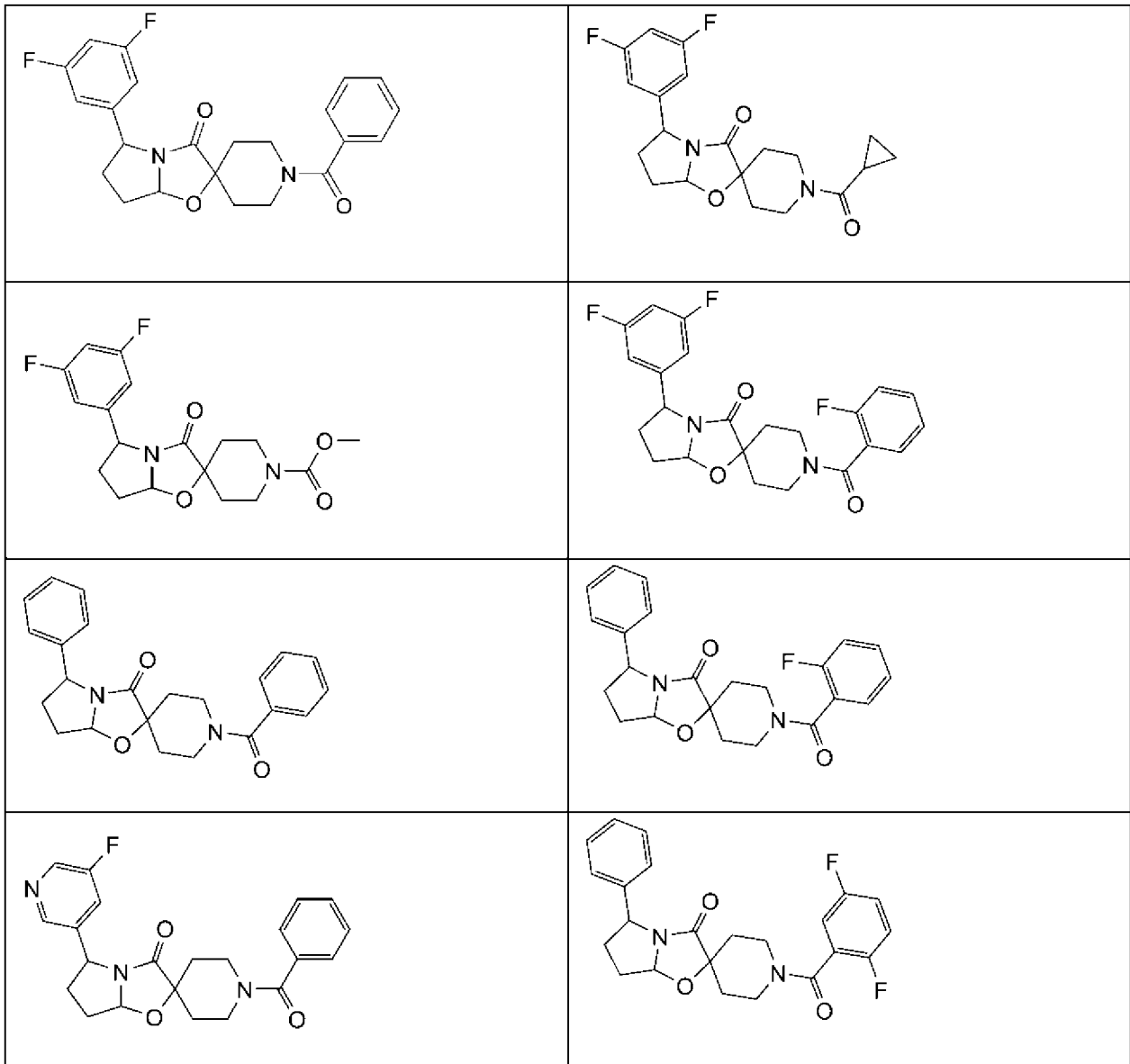
【0135】 在某些實施例中，Z未經取代或經一至四個選自由以下組成之群的取代基取代：-CN、-OH、苯基、鹵素、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基OH、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷

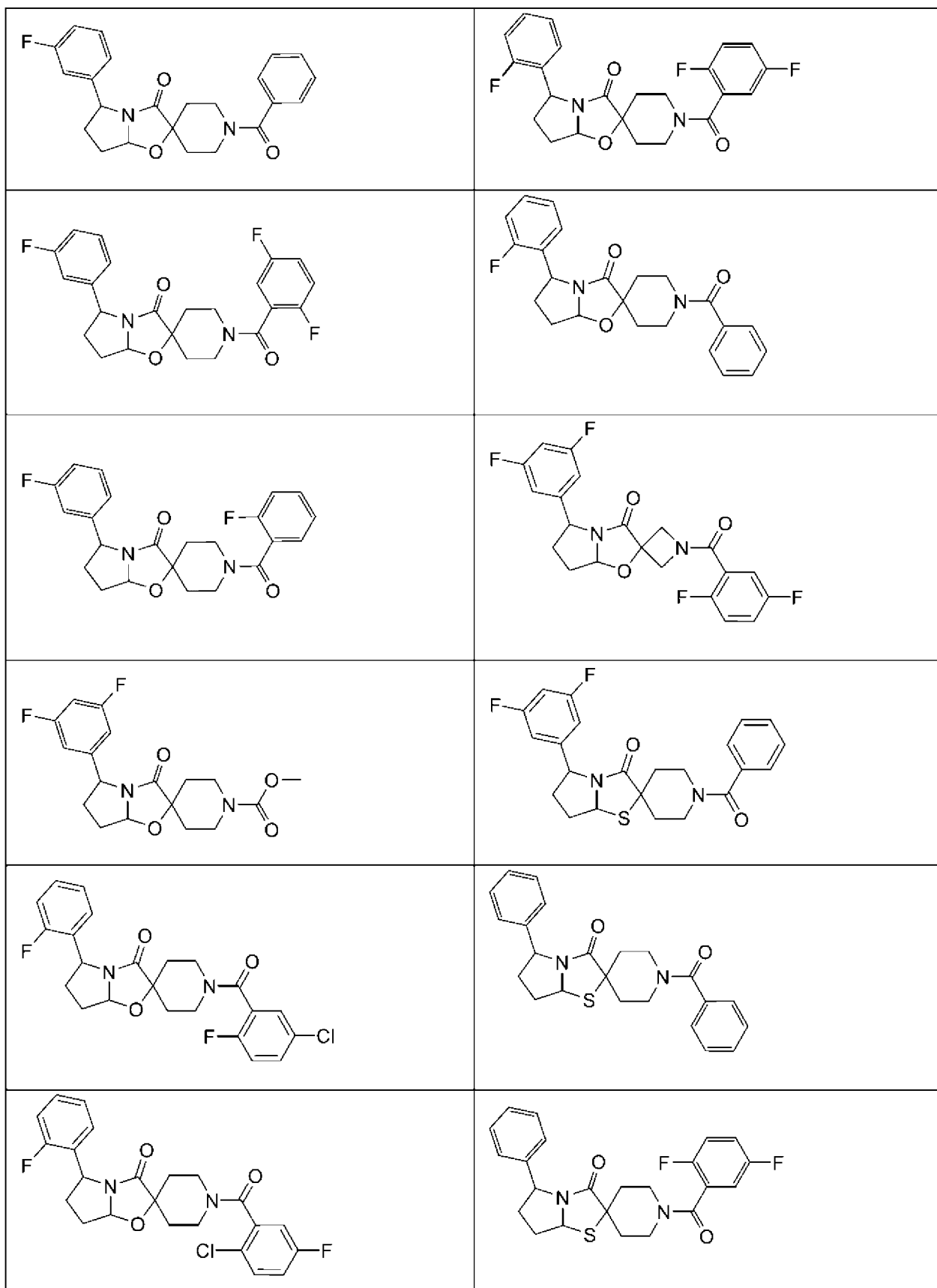


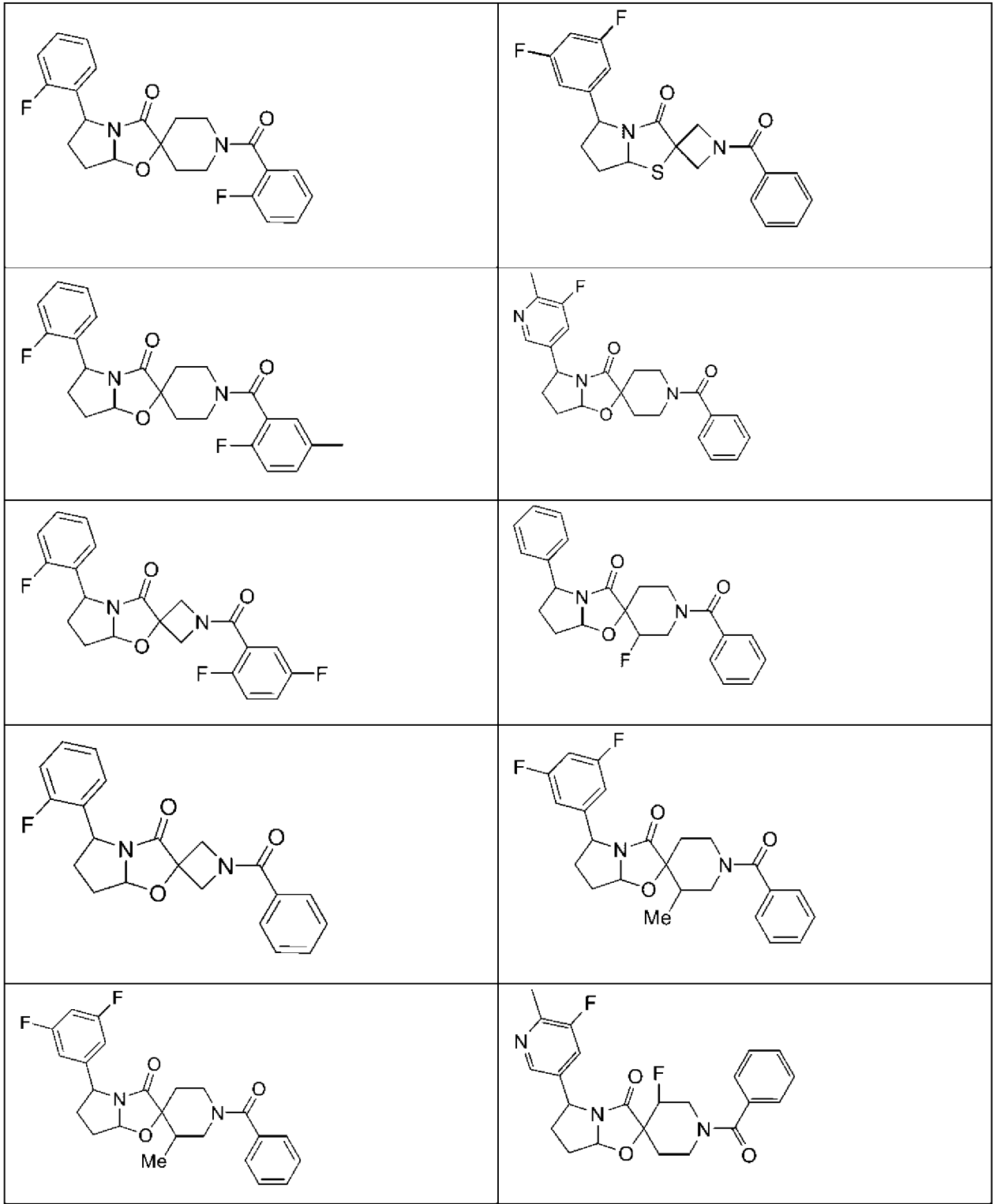


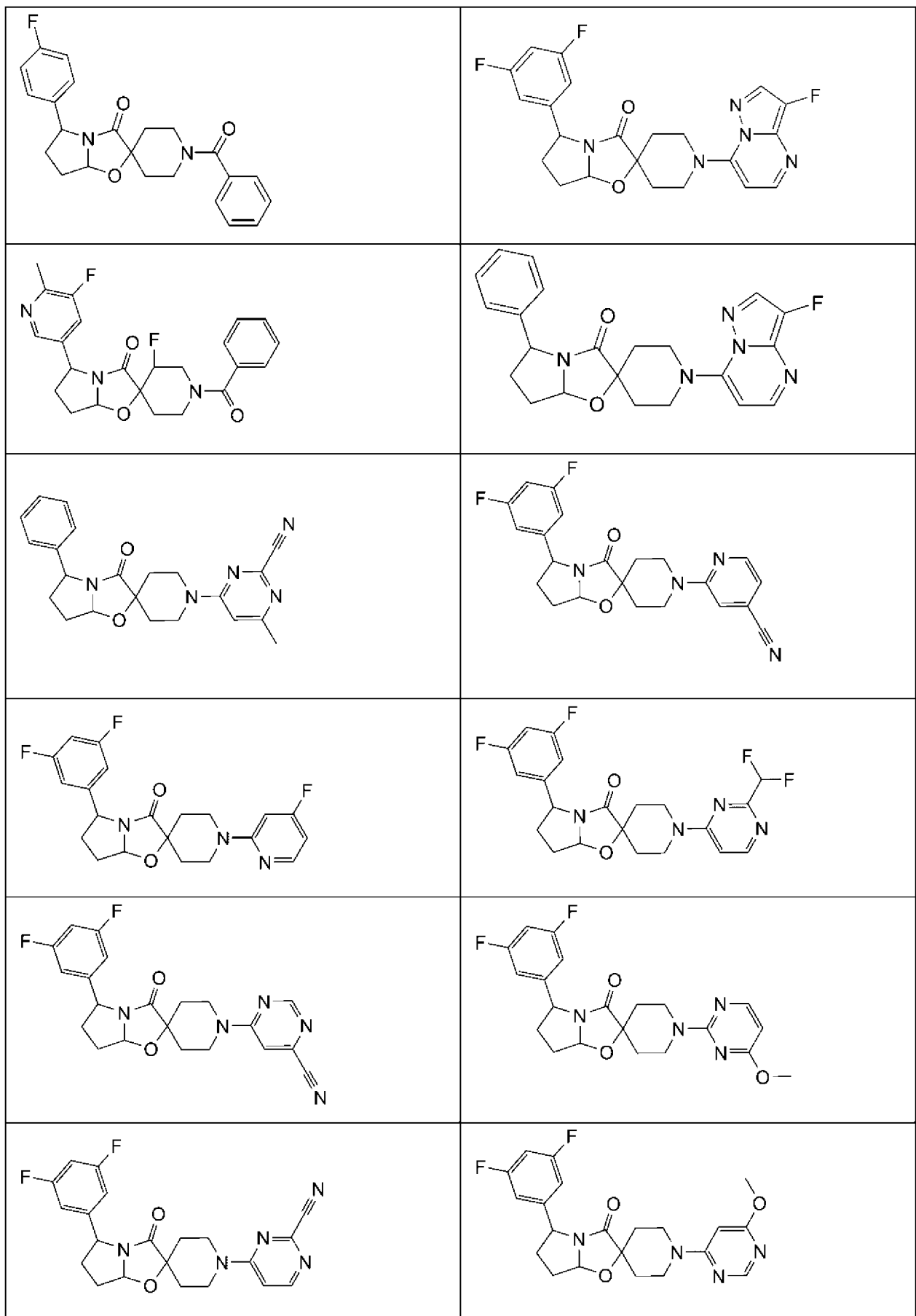
基、-CO雜環烷基、-CONH雜環烷基、-SO<sub>2</sub>雜環烷基、-COOC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基或-COOC<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>環烷基，其中該芳基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基芳基、-CO芳基、-CONH芳基、-SO<sub>2</sub>芳基、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>環烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>環烷基、-COC<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>環烷基、-CONHC<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>環烷基、-SO<sub>2</sub>C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>環烷基、雜芳基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基雜芳基、-CO雜芳基、-CONH雜芳基、-SO<sub>2</sub>雜芳基、雜環烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基雜環烷基、-CO雜環烷基、-CONH雜環烷基或-SO<sub>2</sub>雜環烷基未經取代或經一至四個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：-CN、-OH、鹵素、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基CN、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基OH、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>炔基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>鹵烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>鹵烷氧基、-COOC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-COC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-SC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、側氧基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>環烷基、芳基、雜芳基、雜環烷基、-CONH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、-CONH<sub>2</sub>、-CON(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)<sub>2</sub>，其中該雜芳基、雜環烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>環烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>炔基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基未經取代或經一至兩個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵素、CN、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>鹵烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基、OH或雜環烷基。

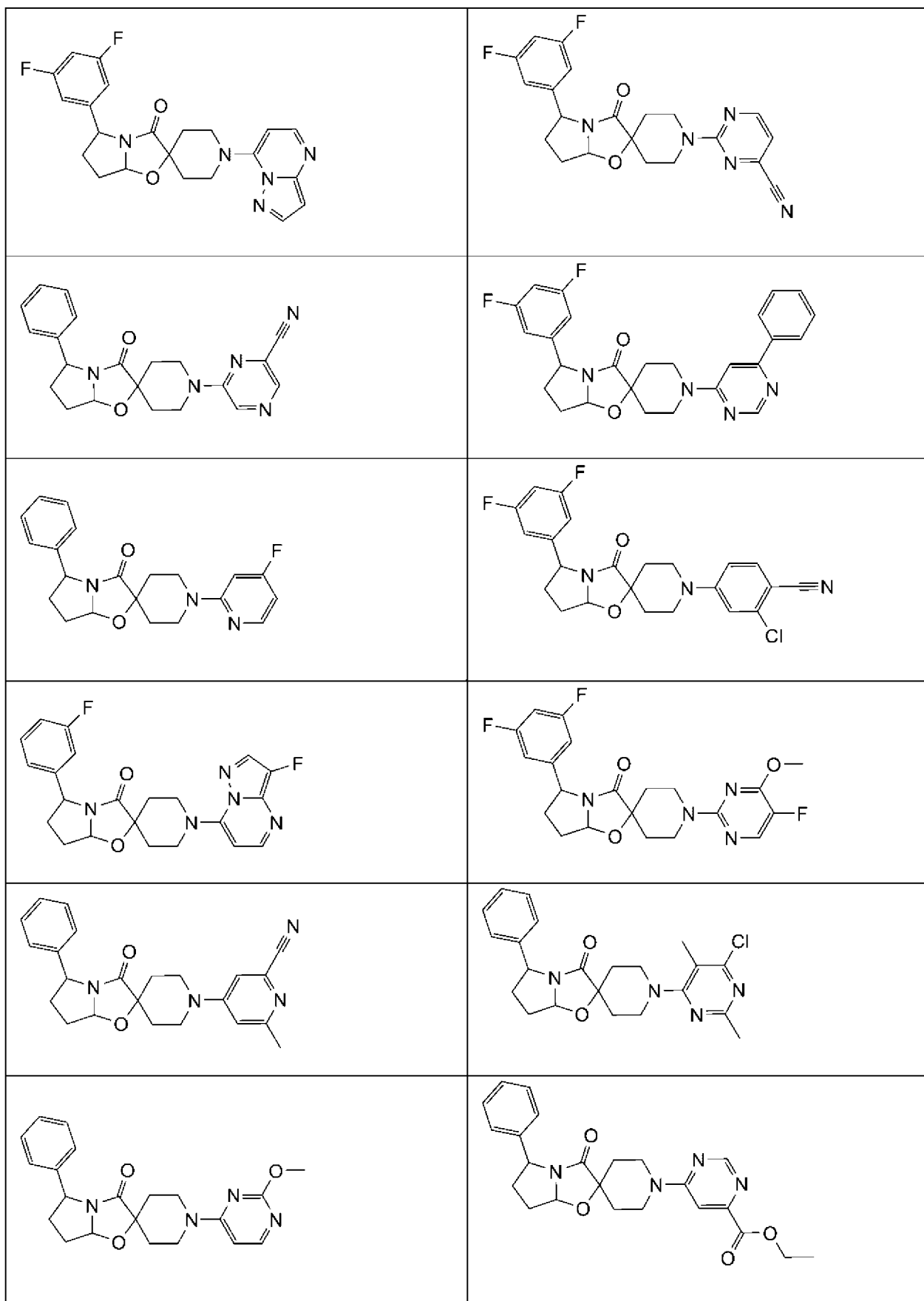
**【0138】** 此外，本文描述以下化合物：

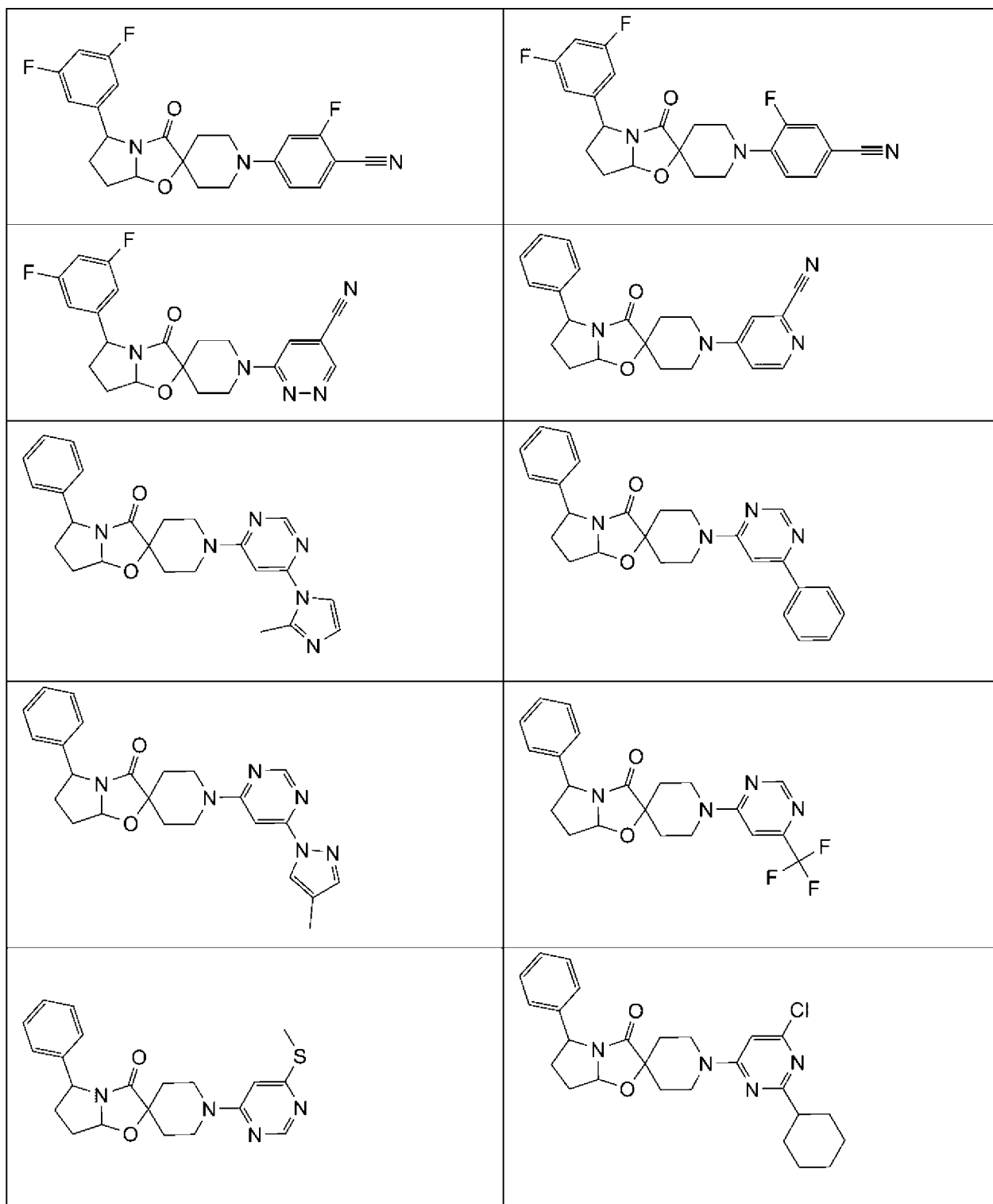


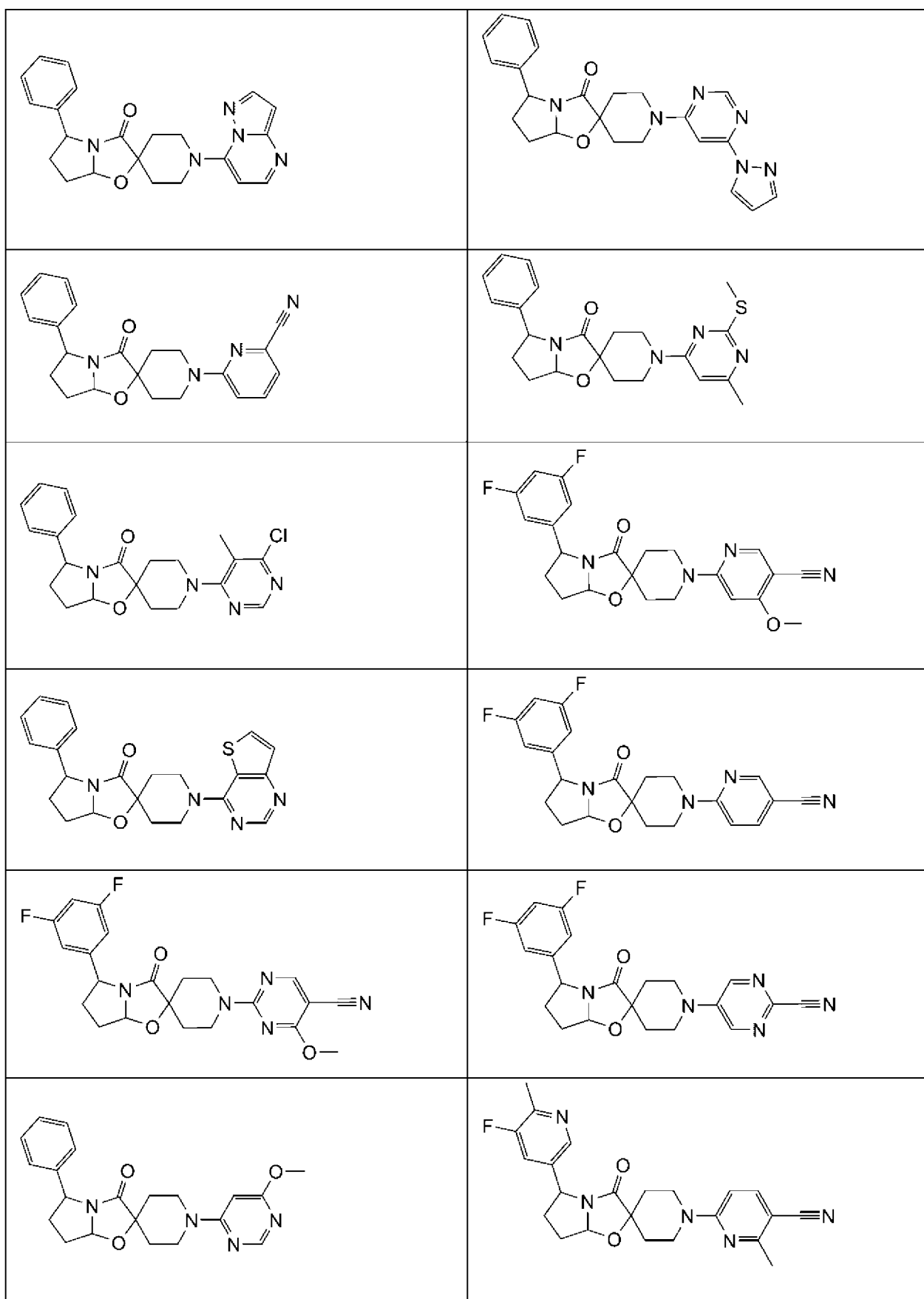


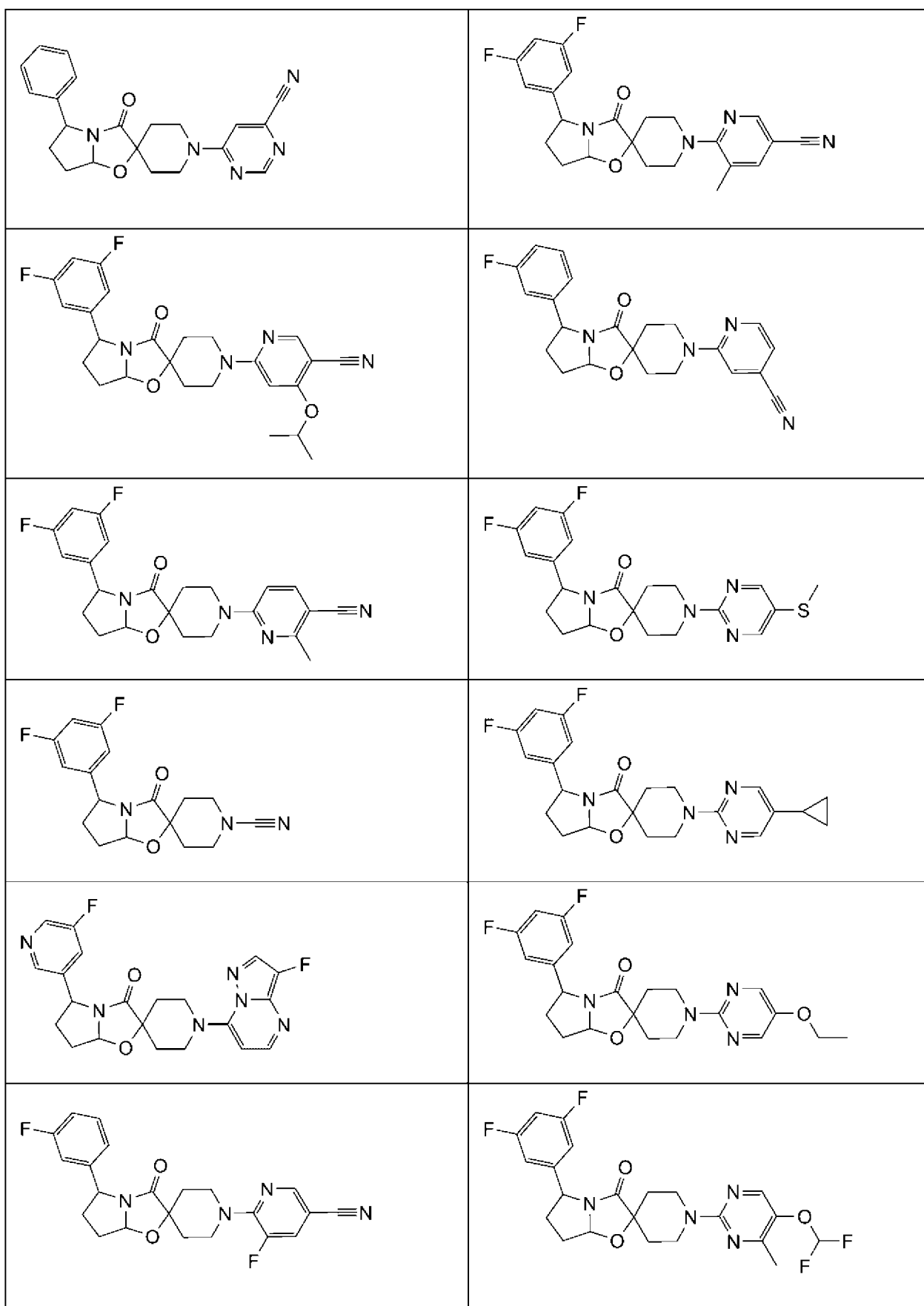


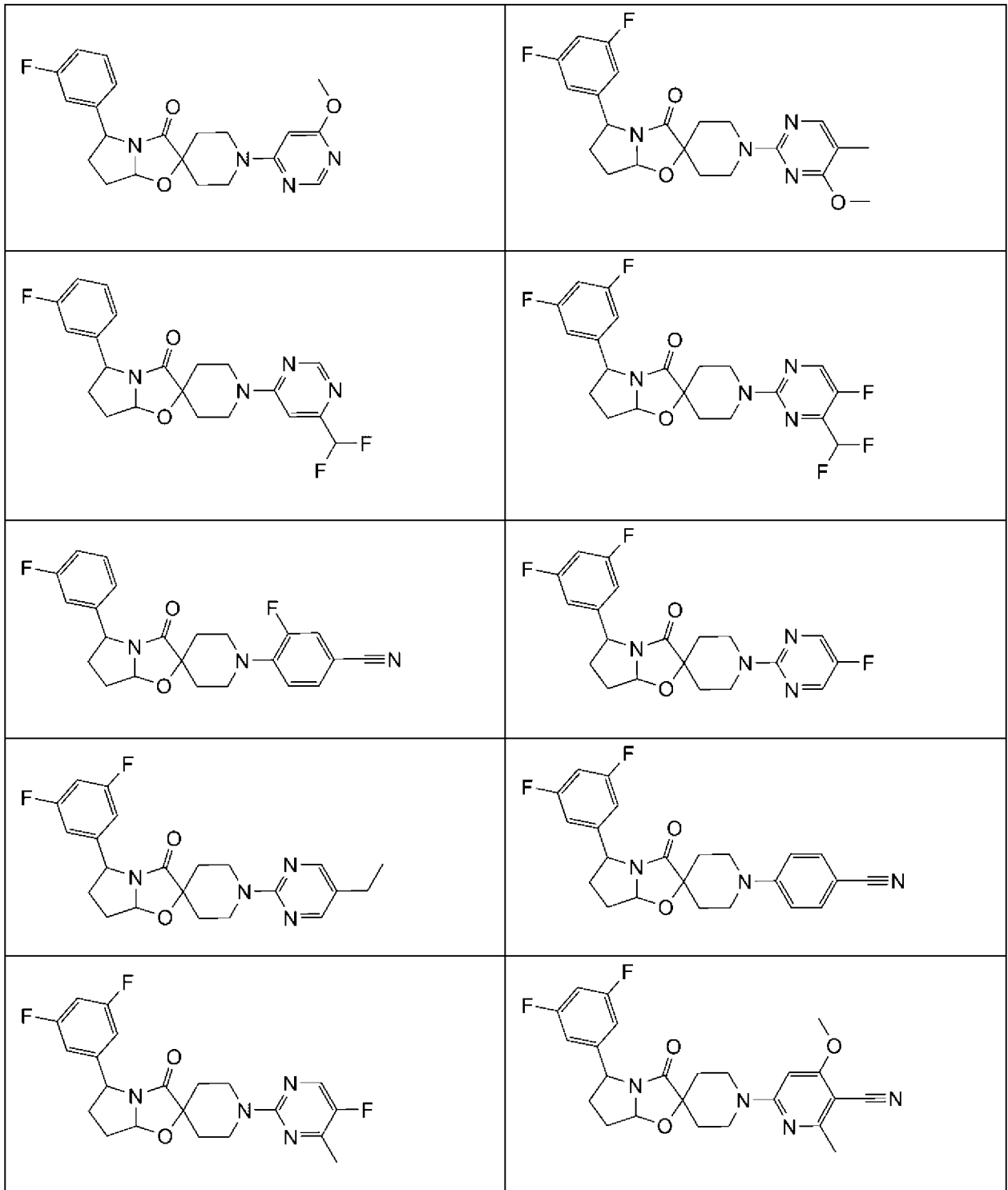


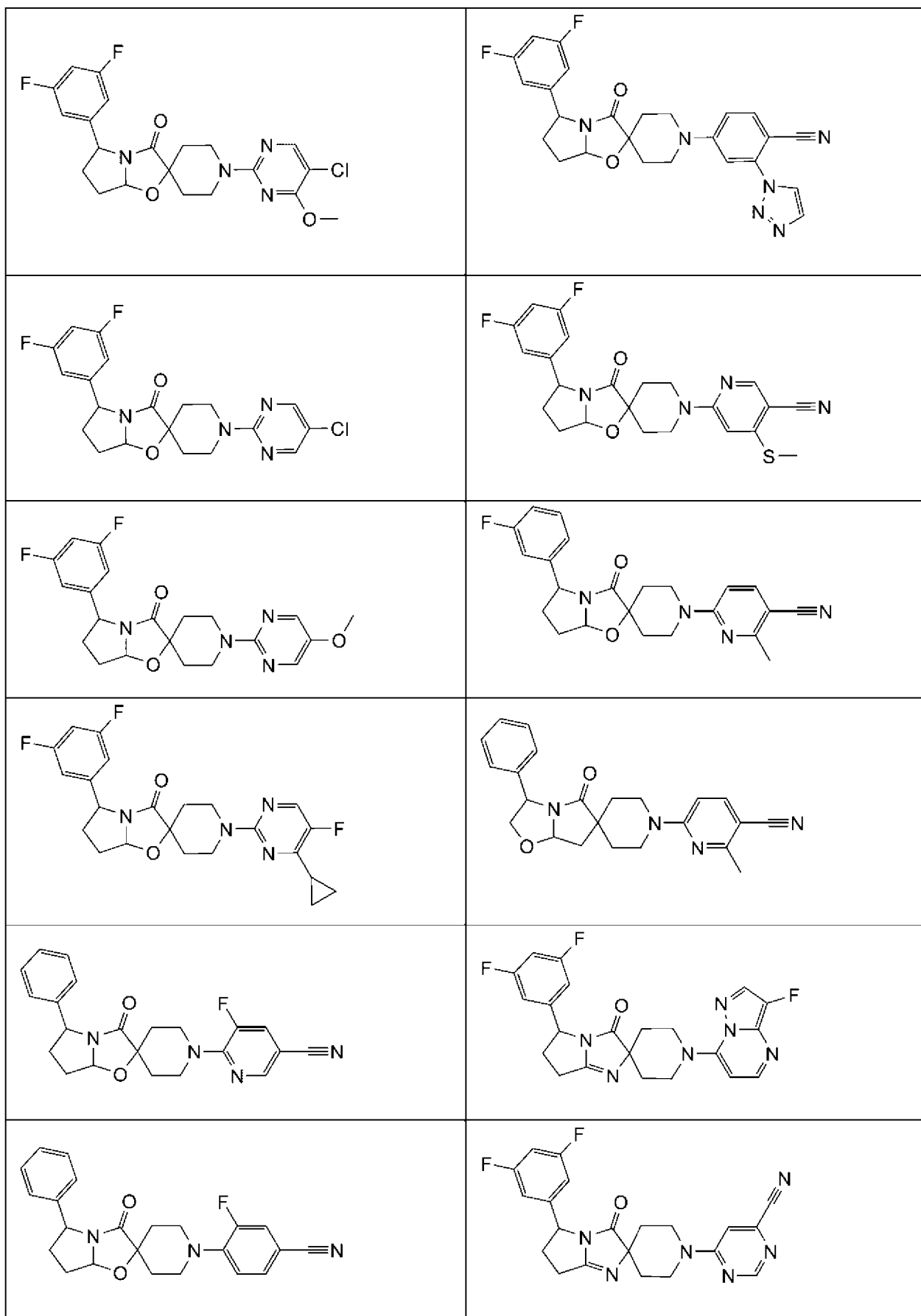


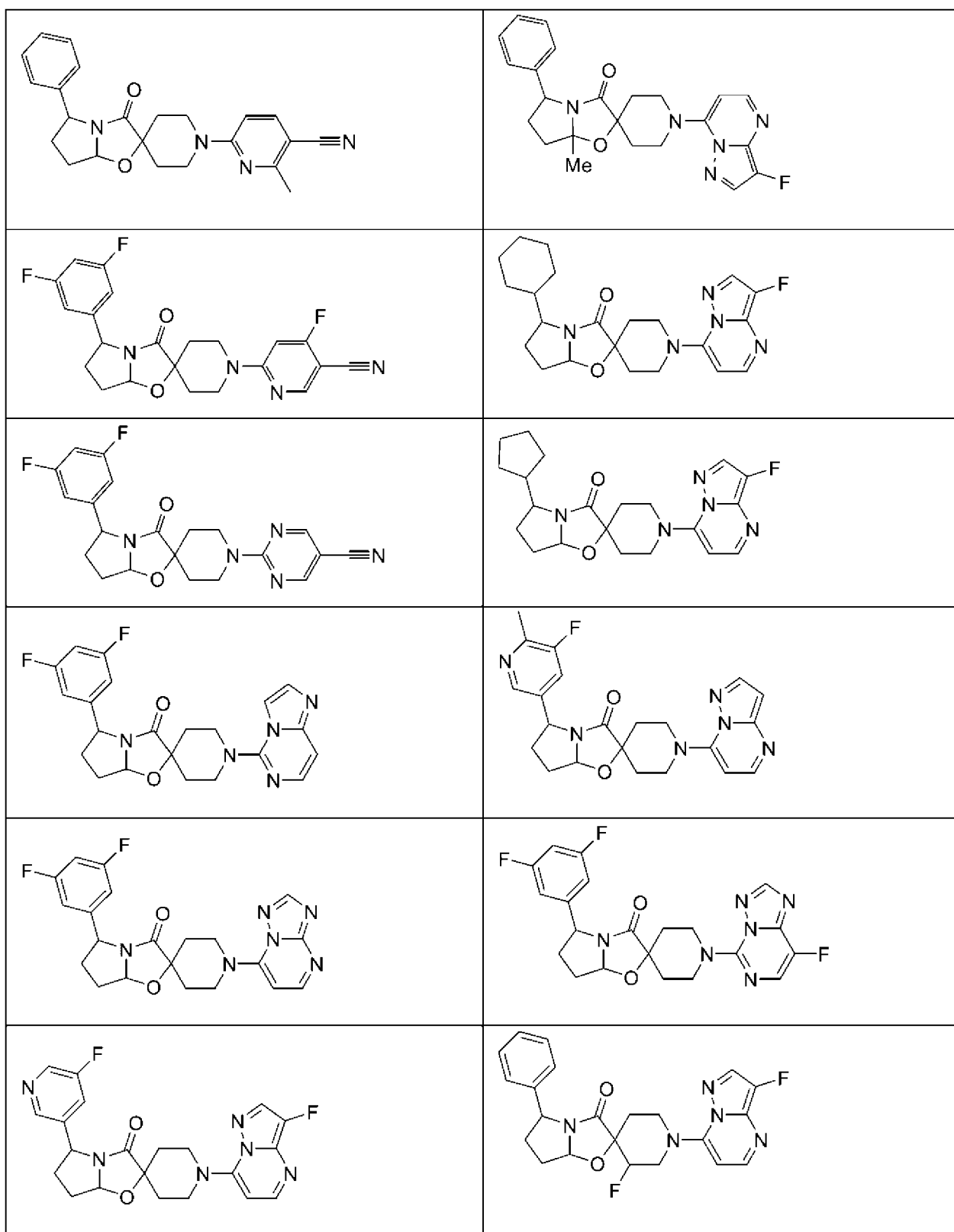


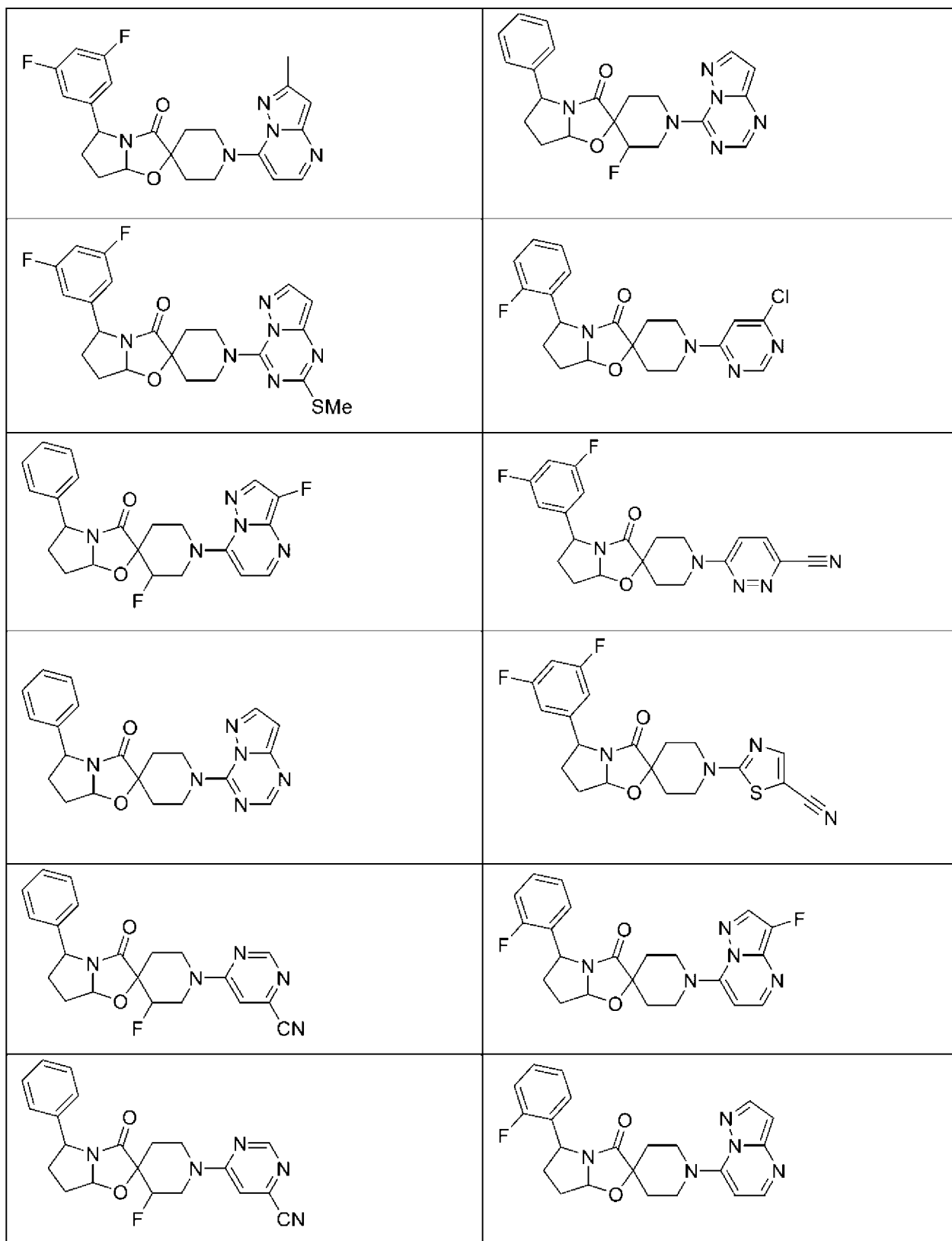


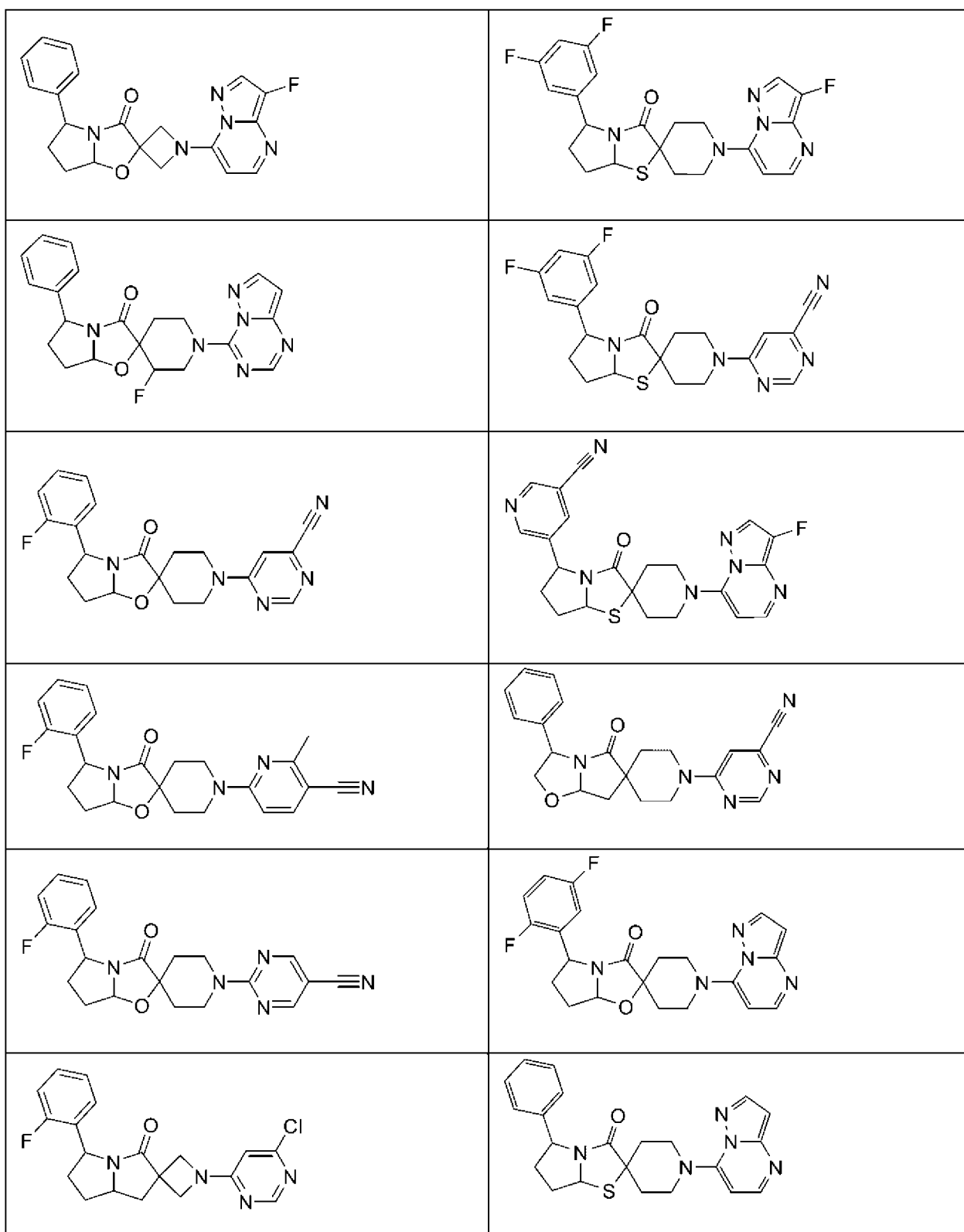


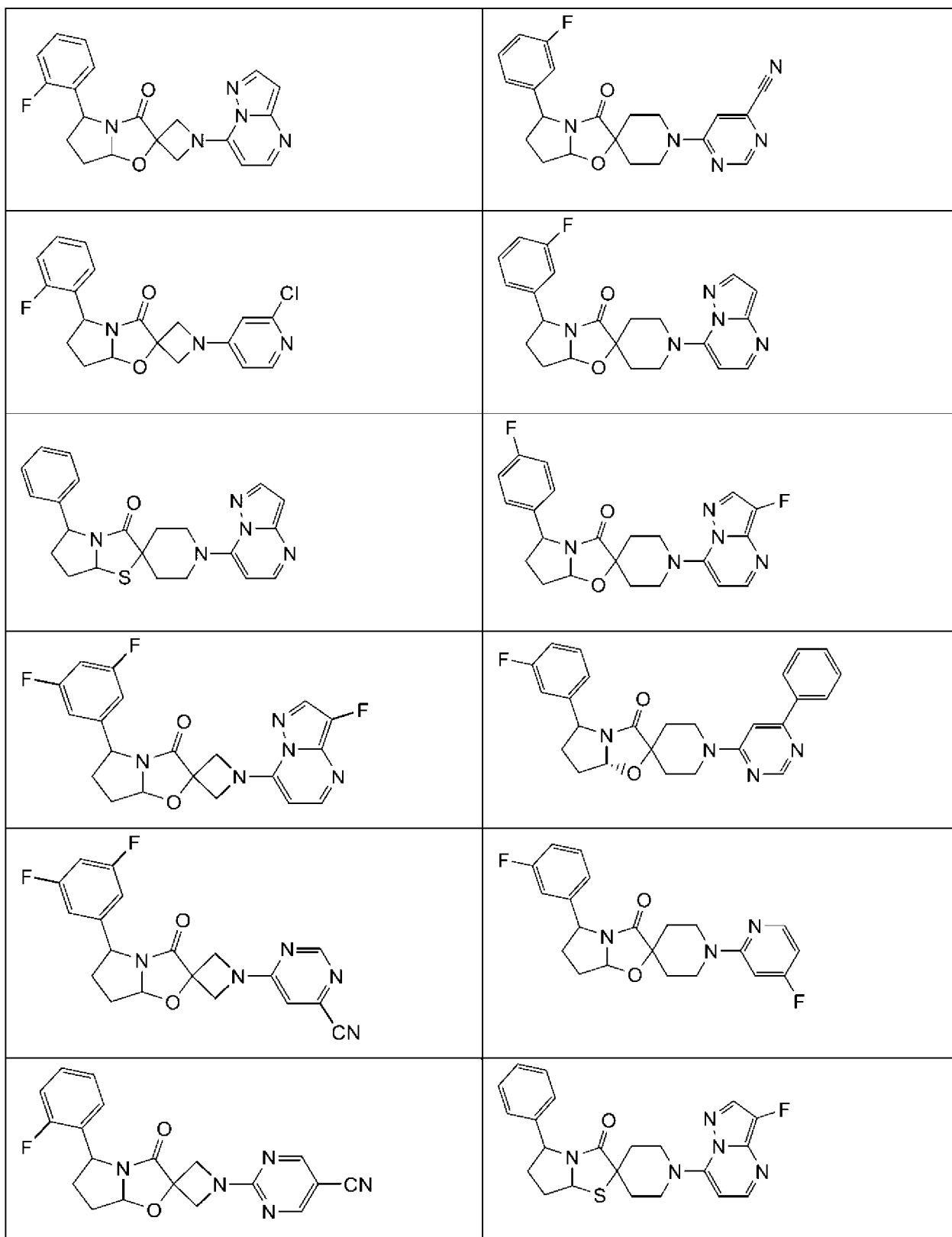


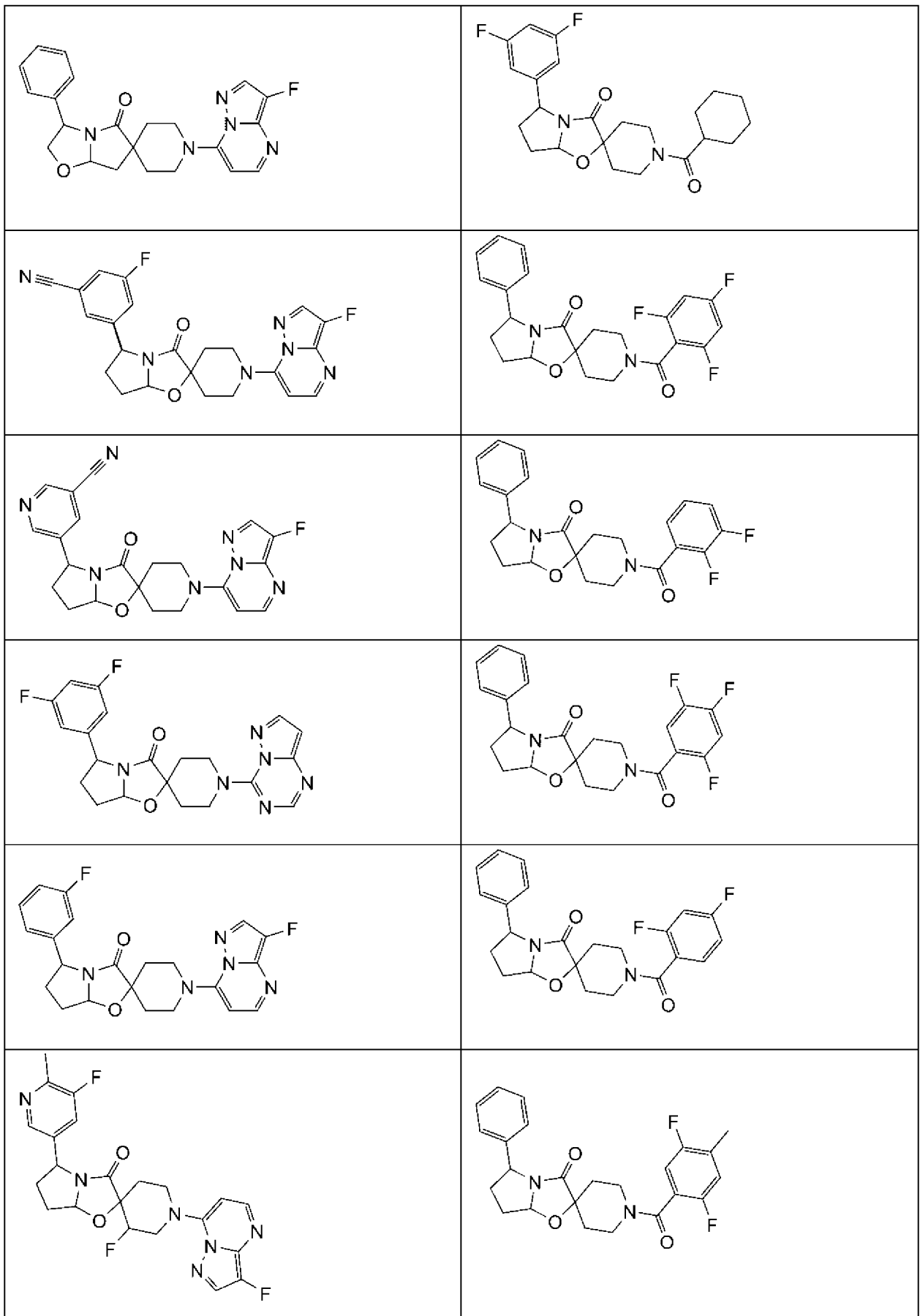


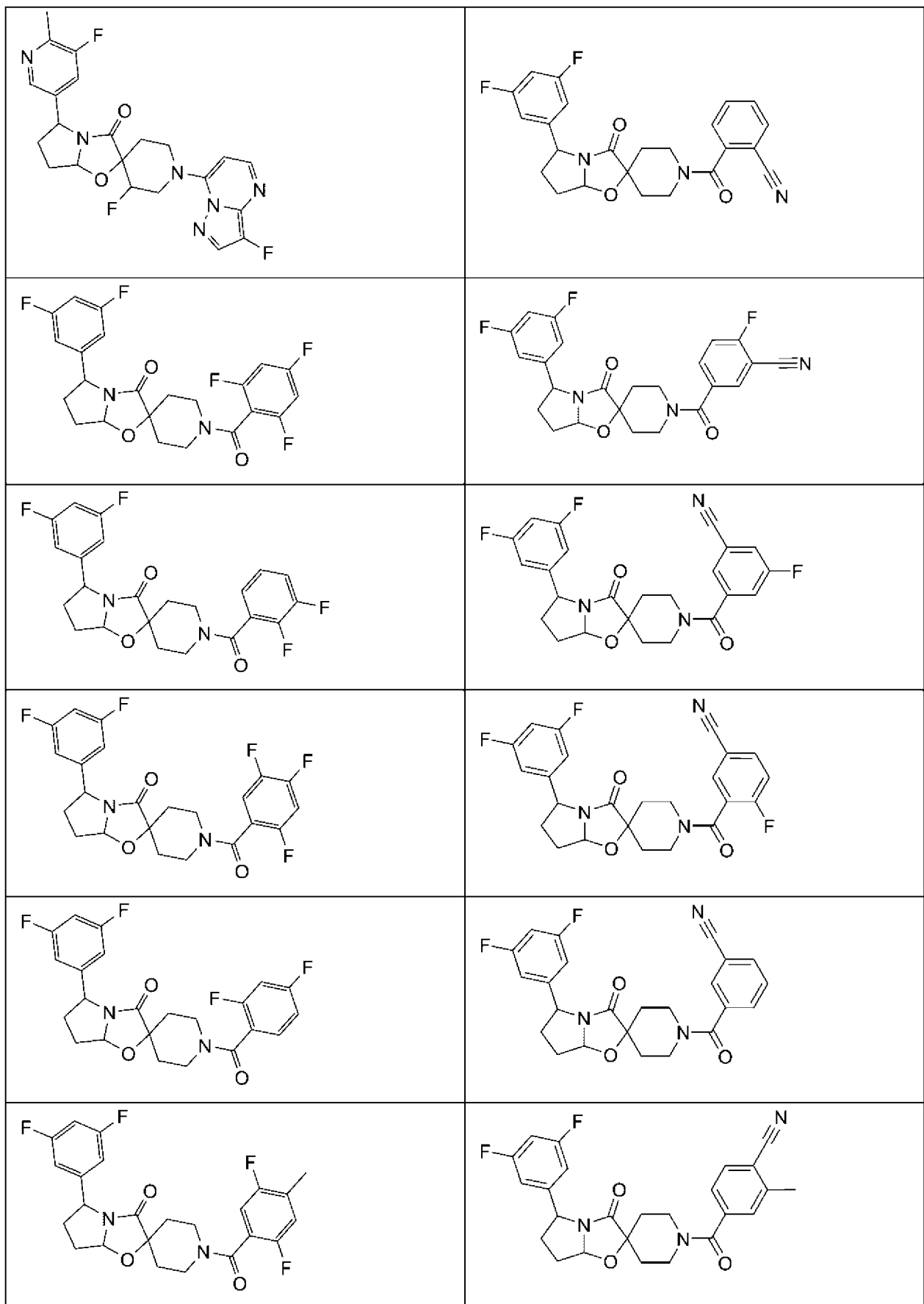


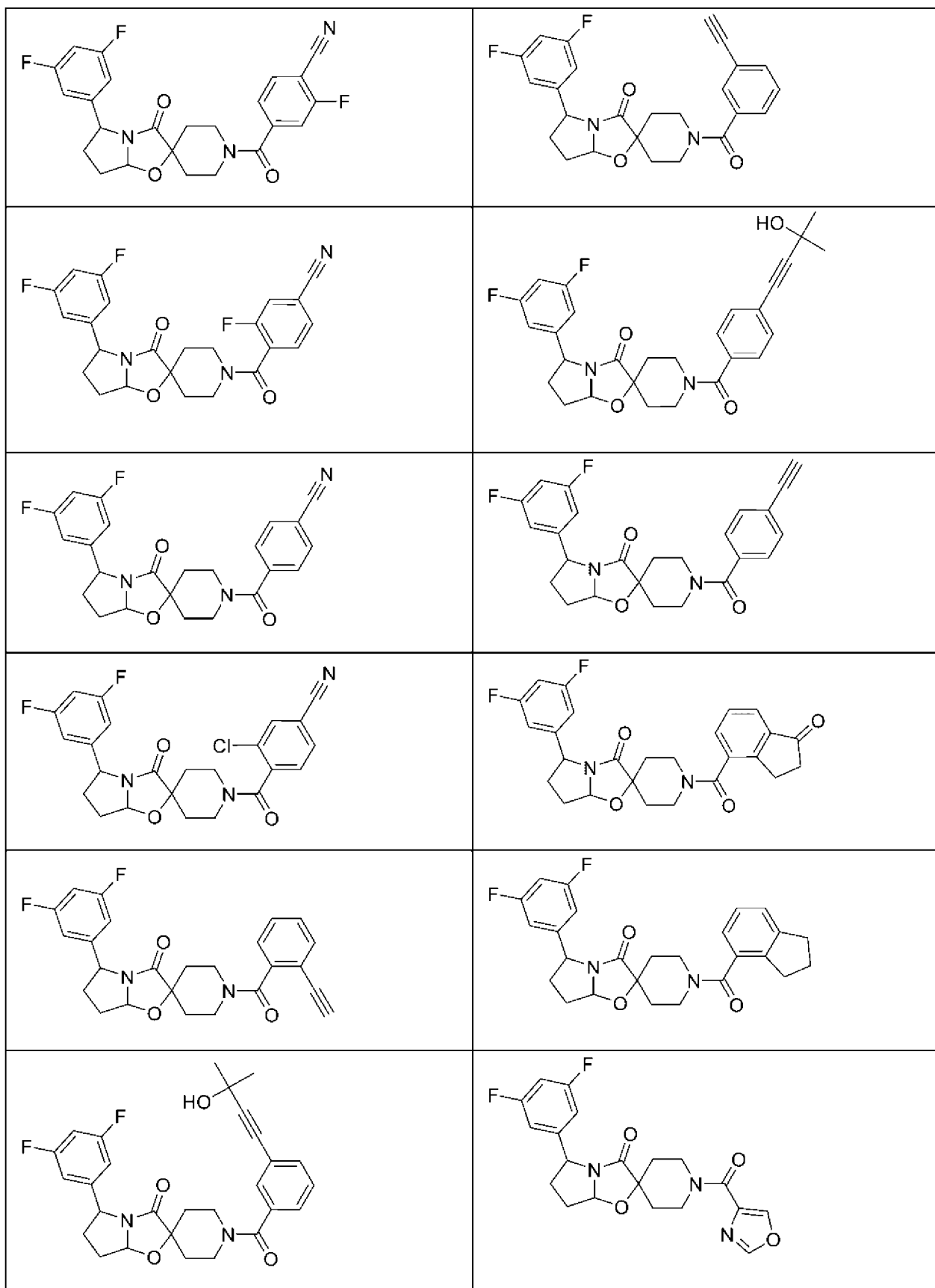


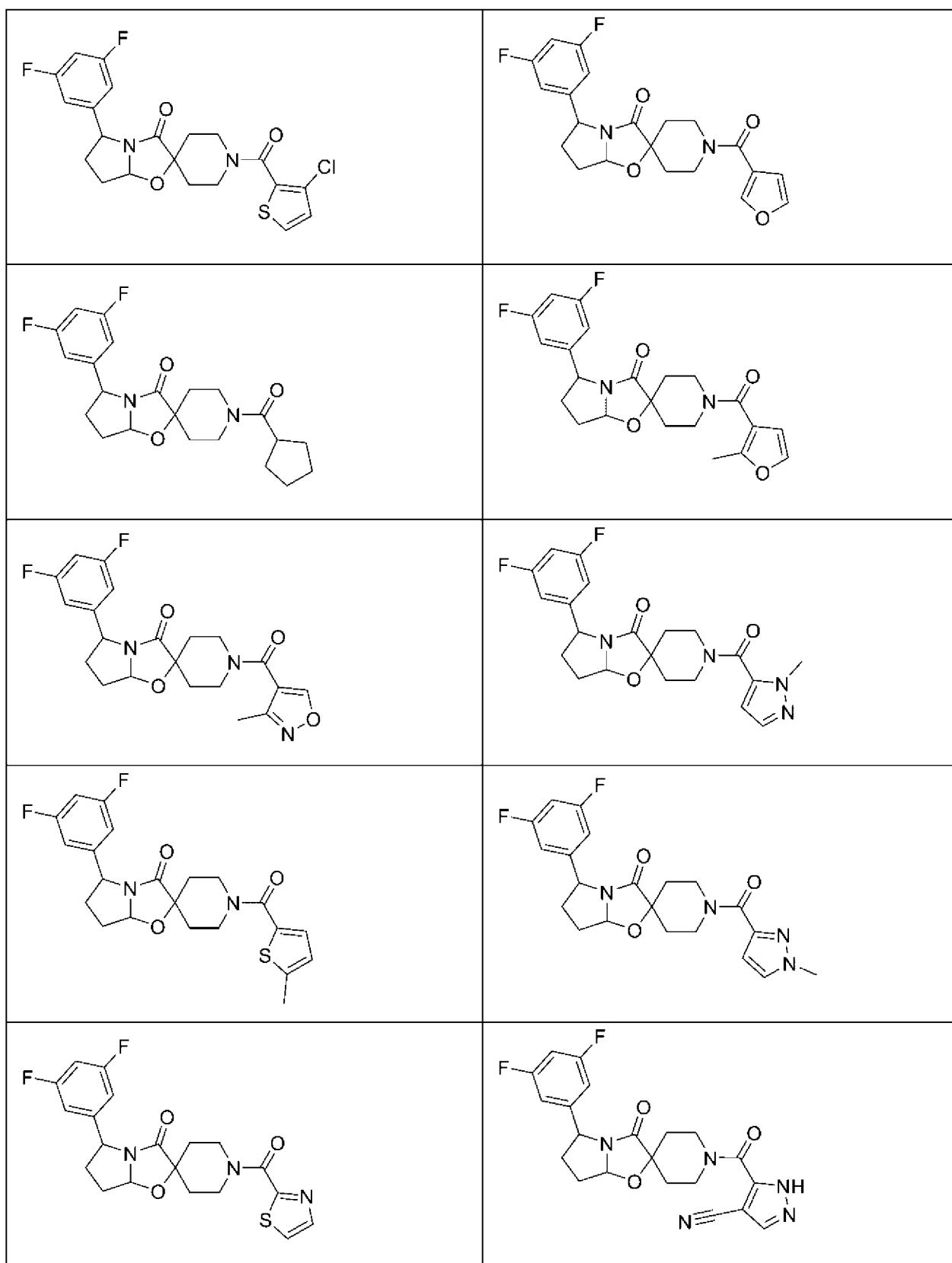


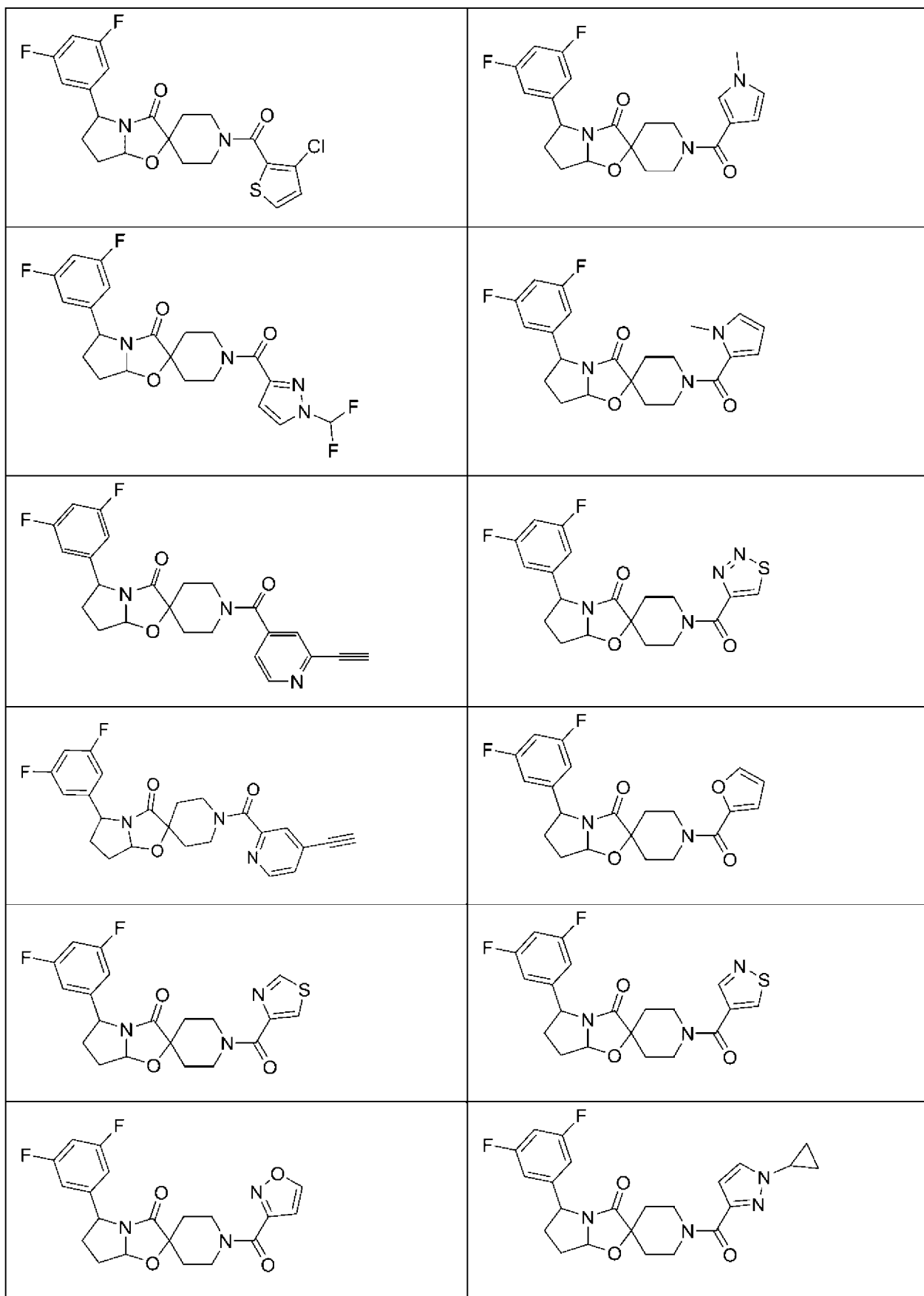


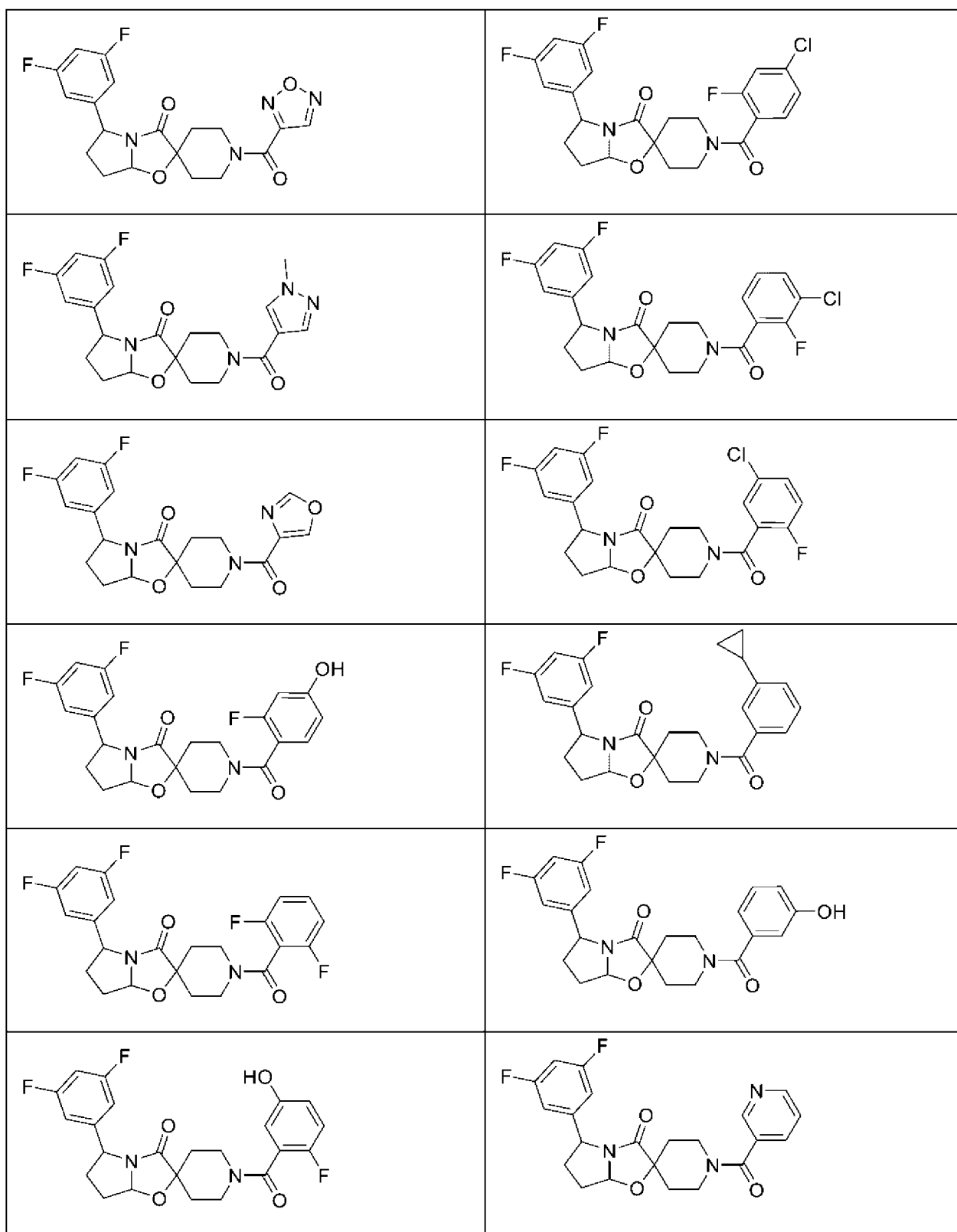


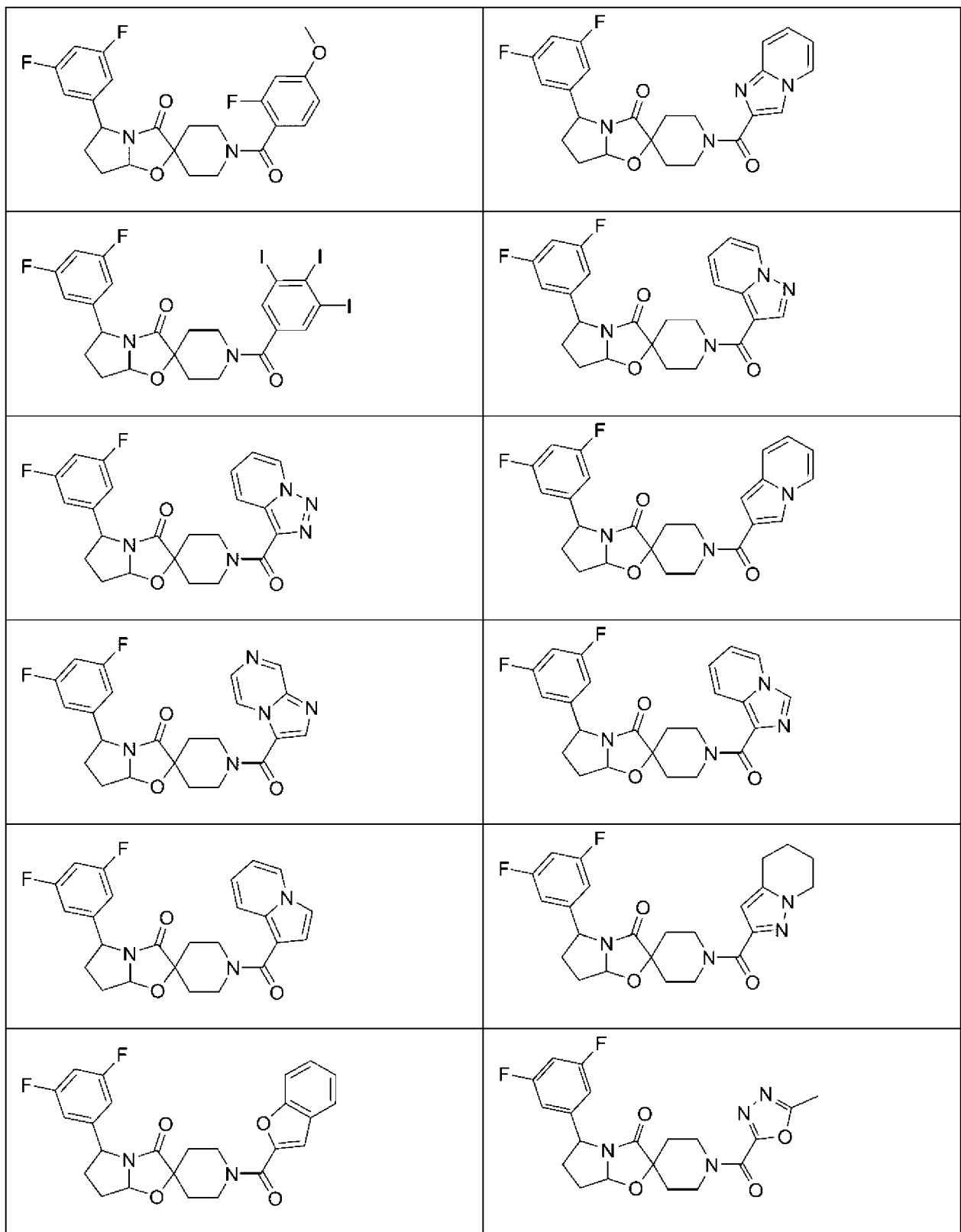


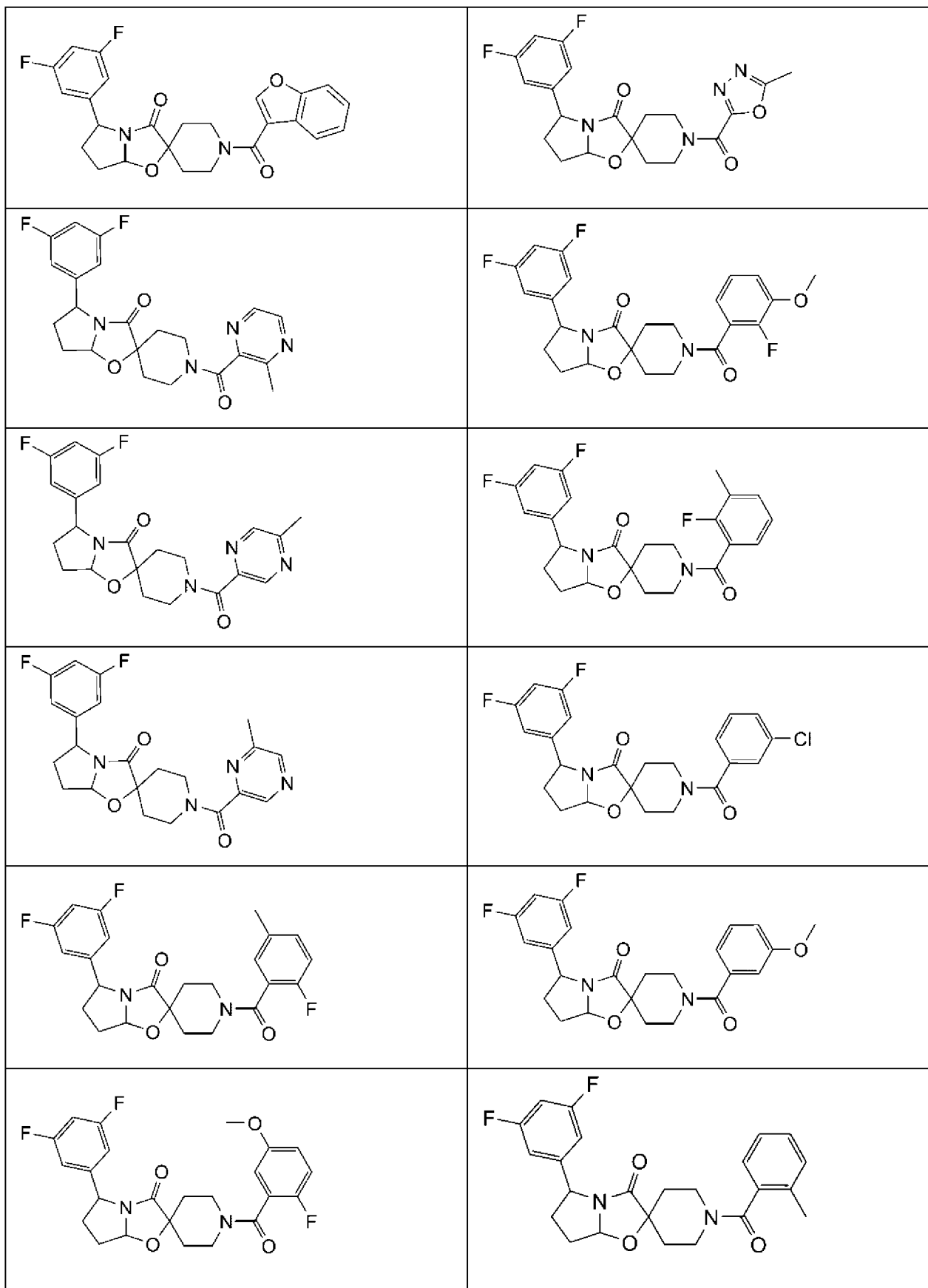


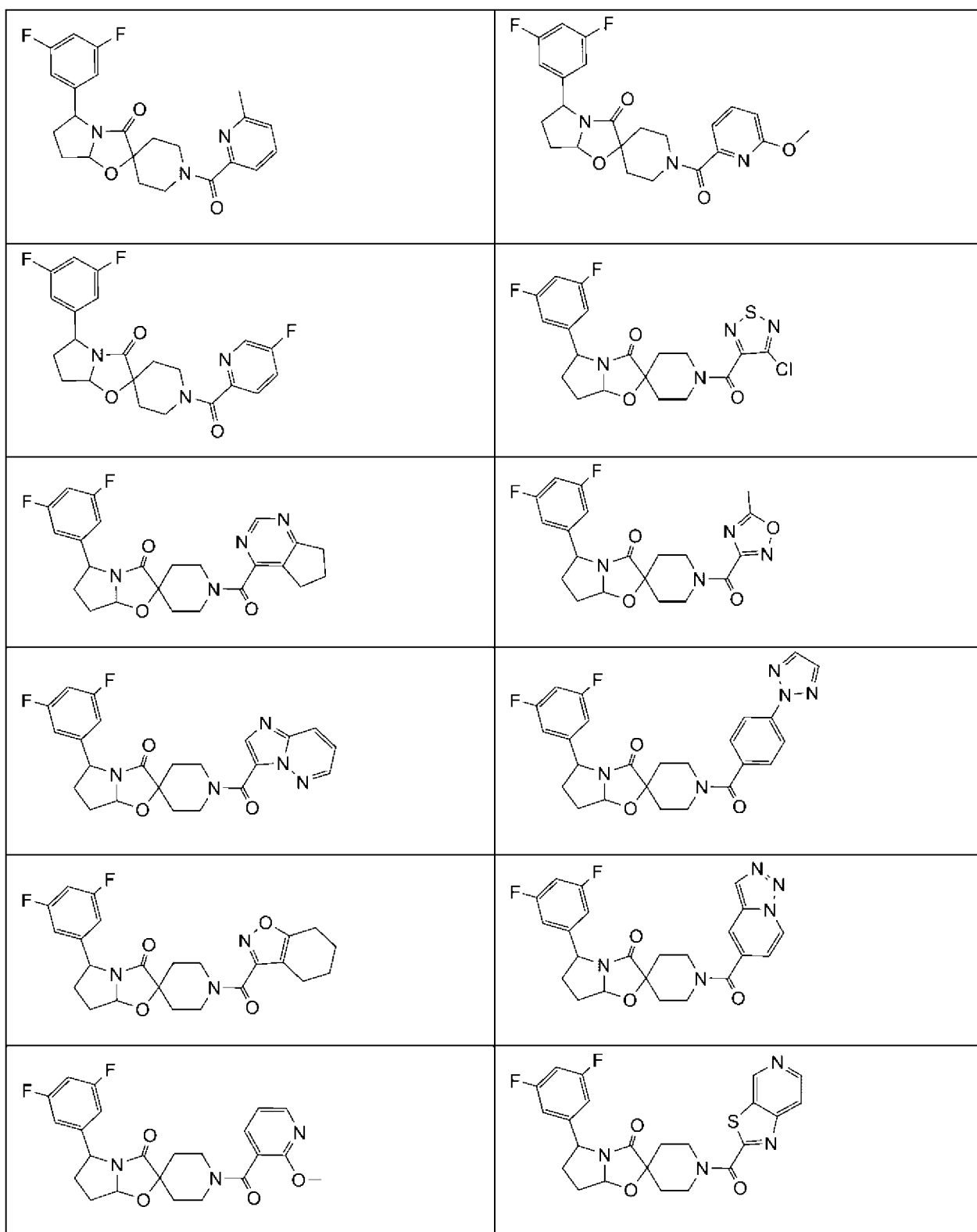


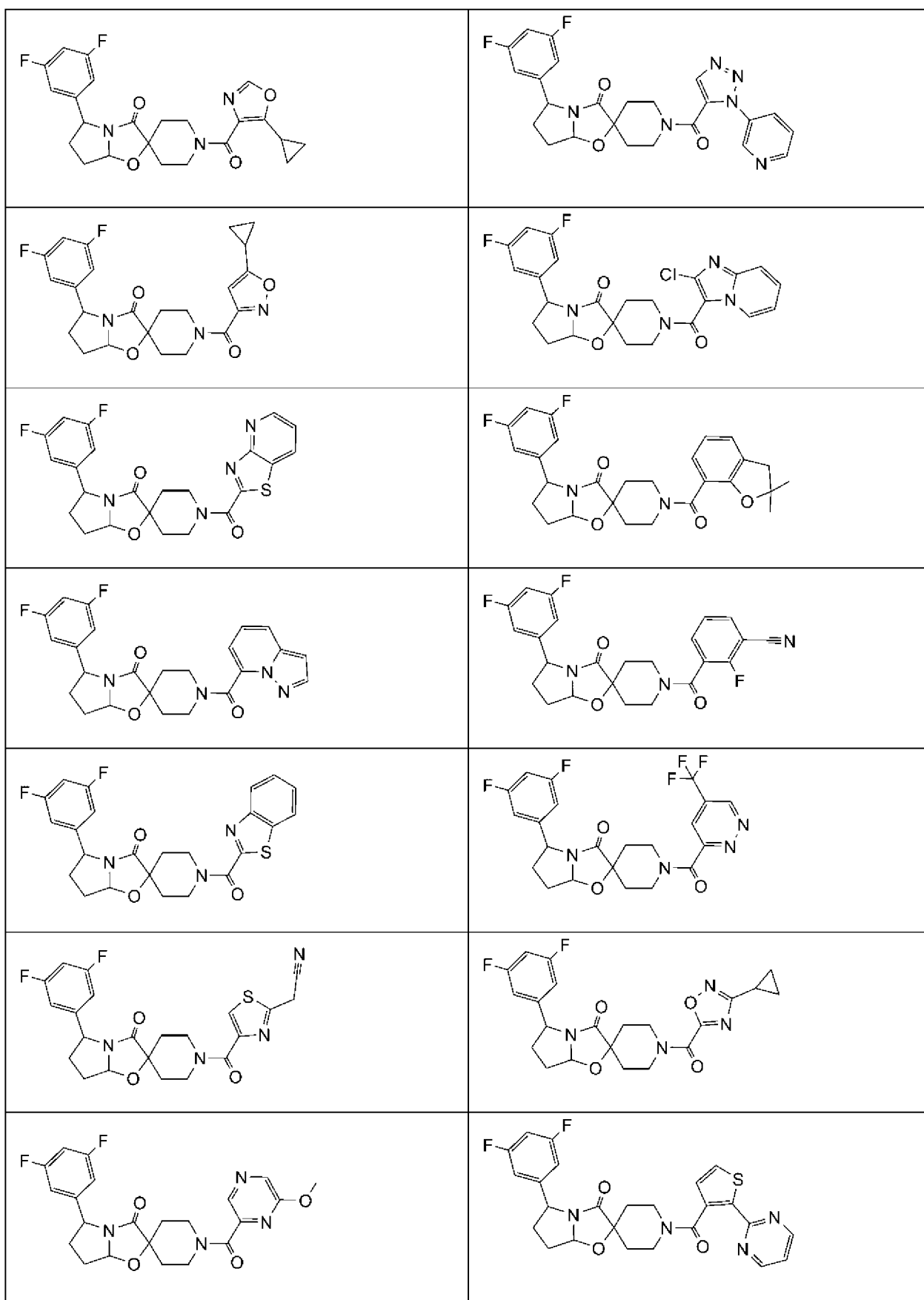


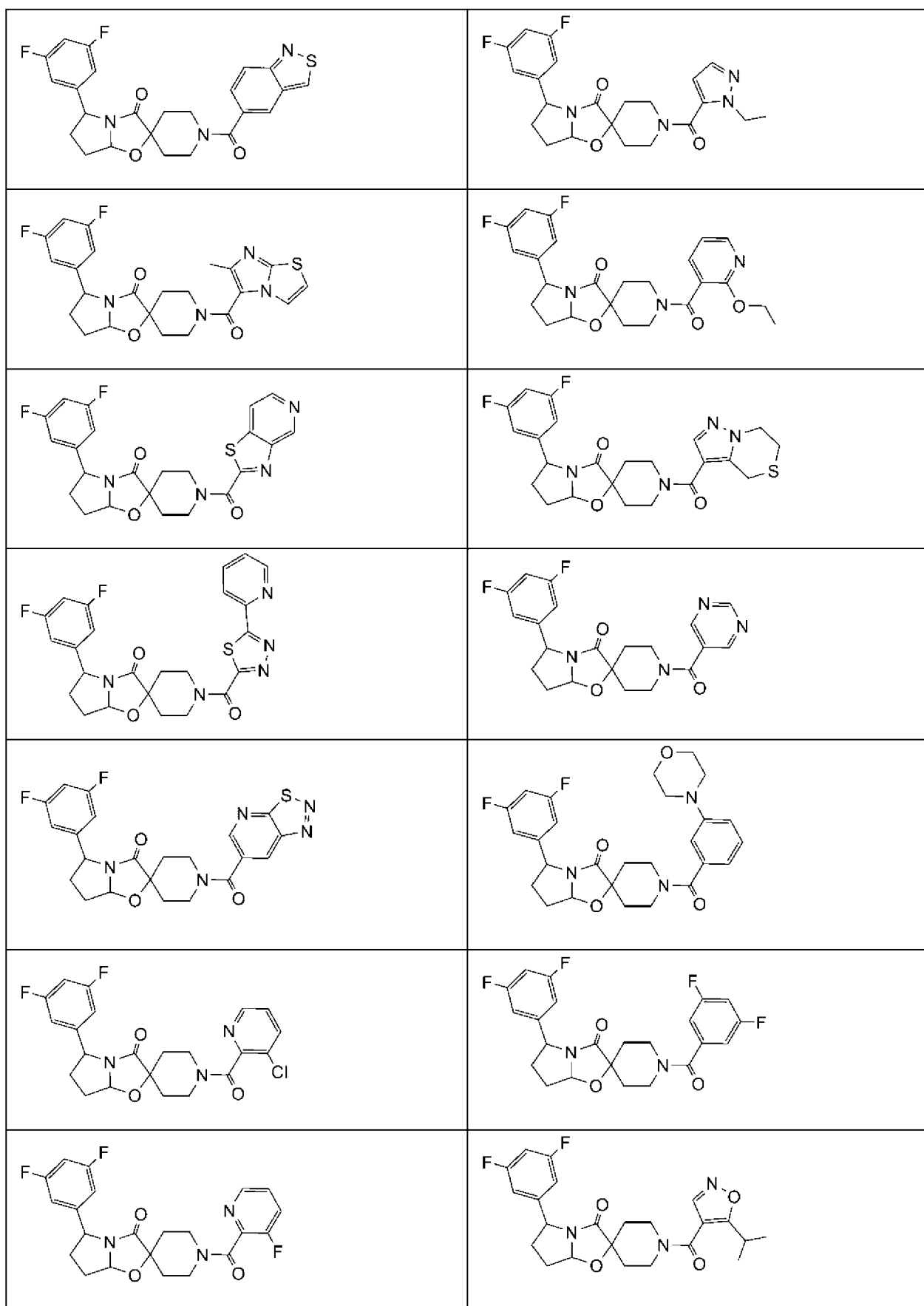


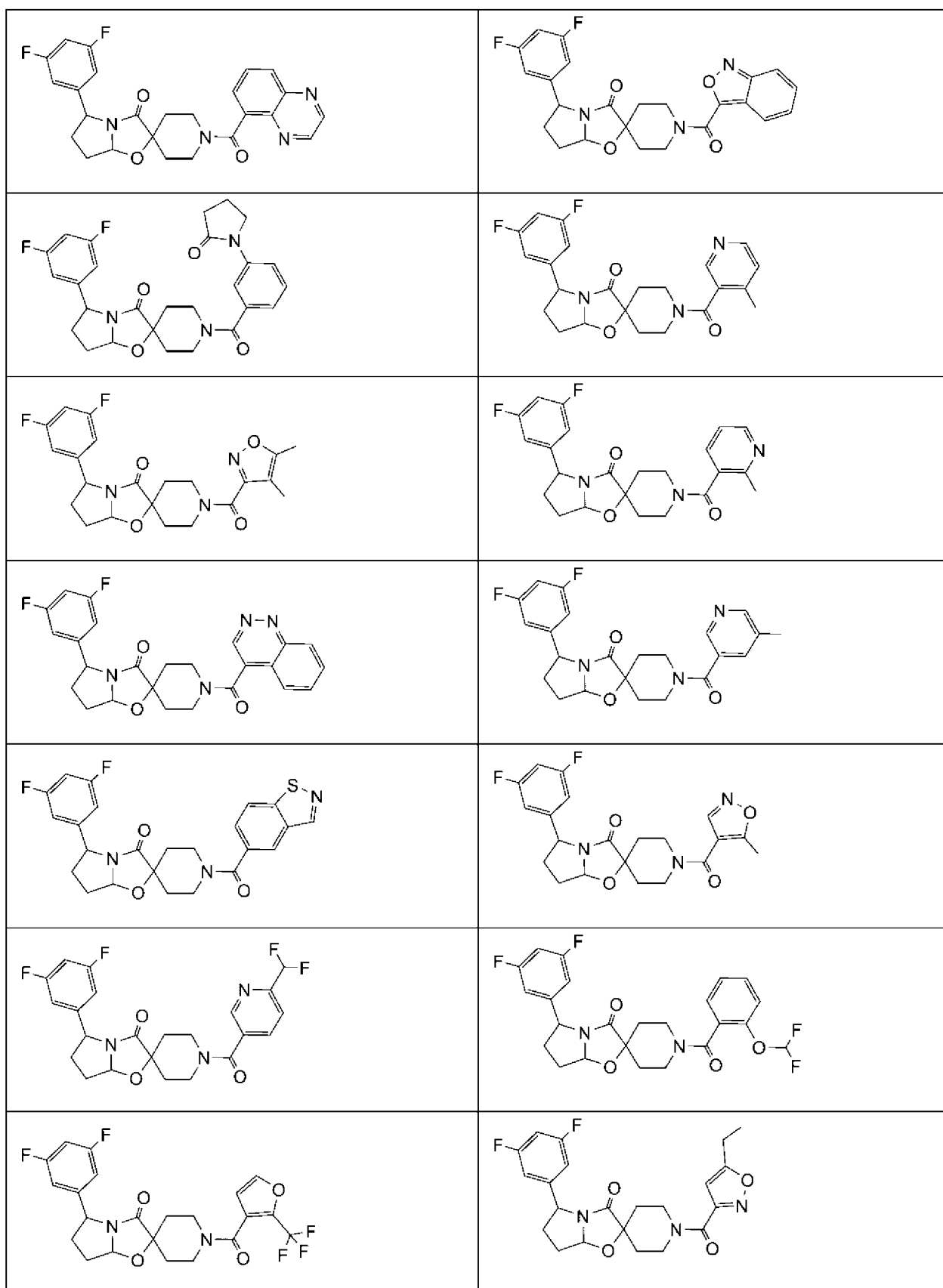


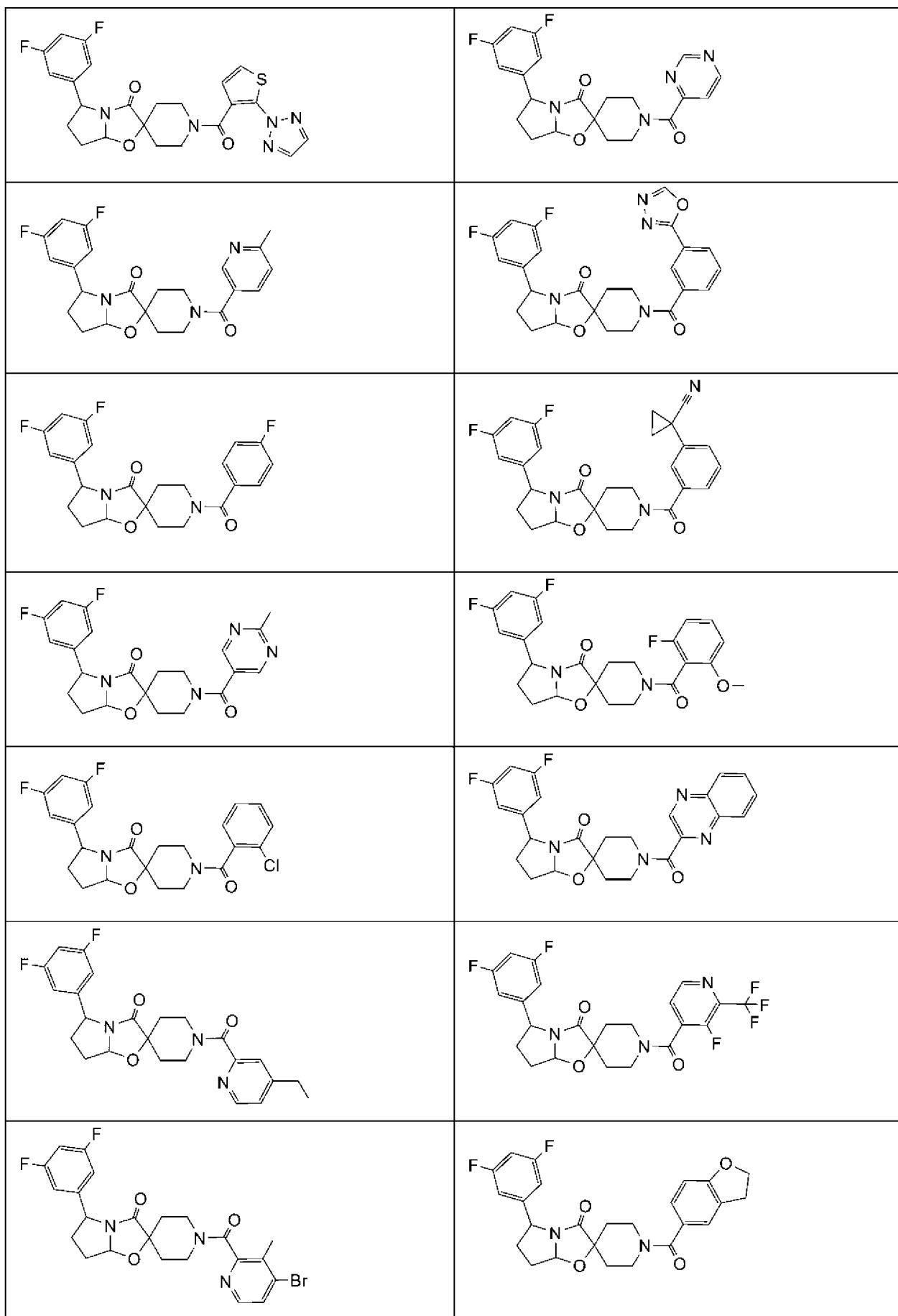


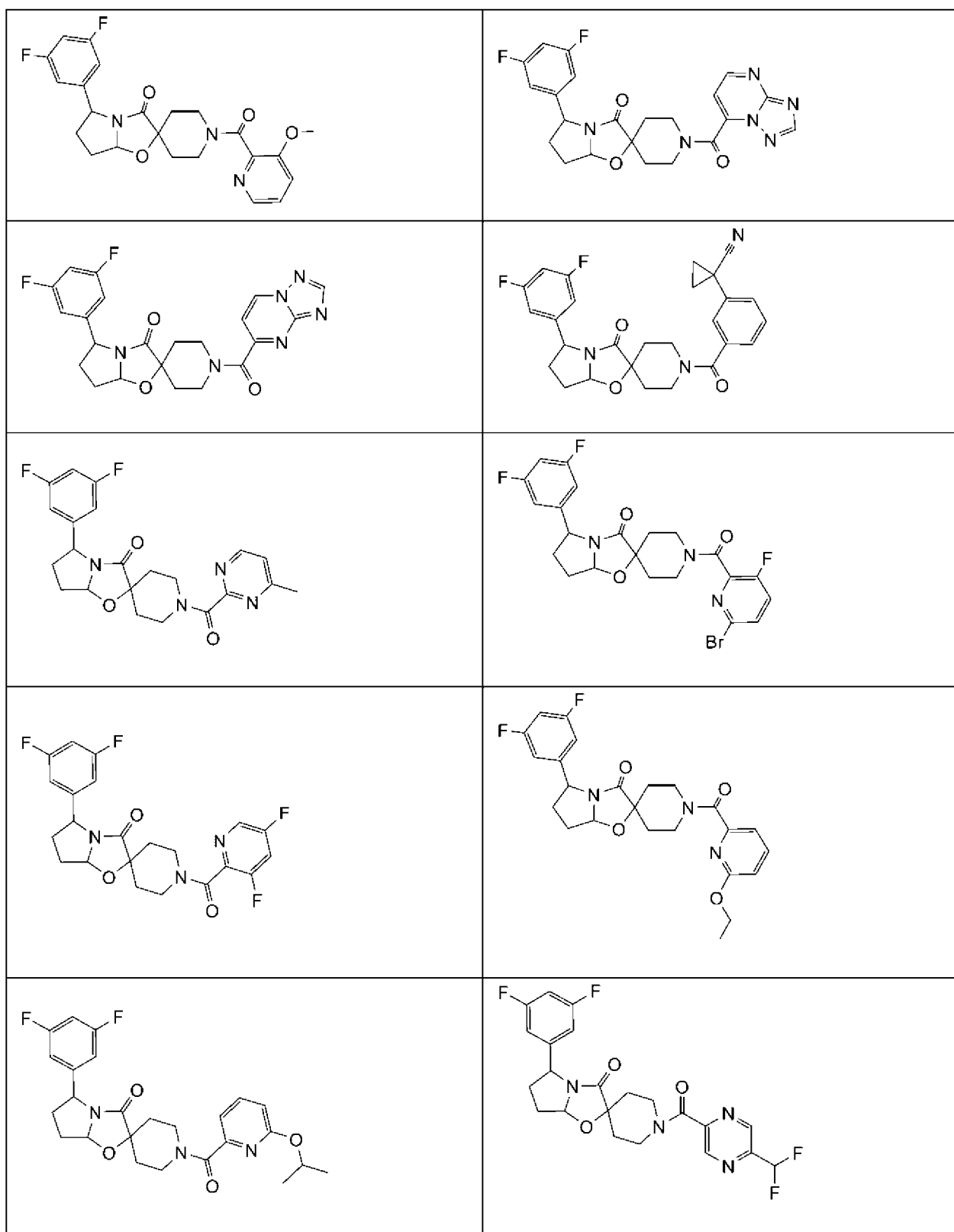


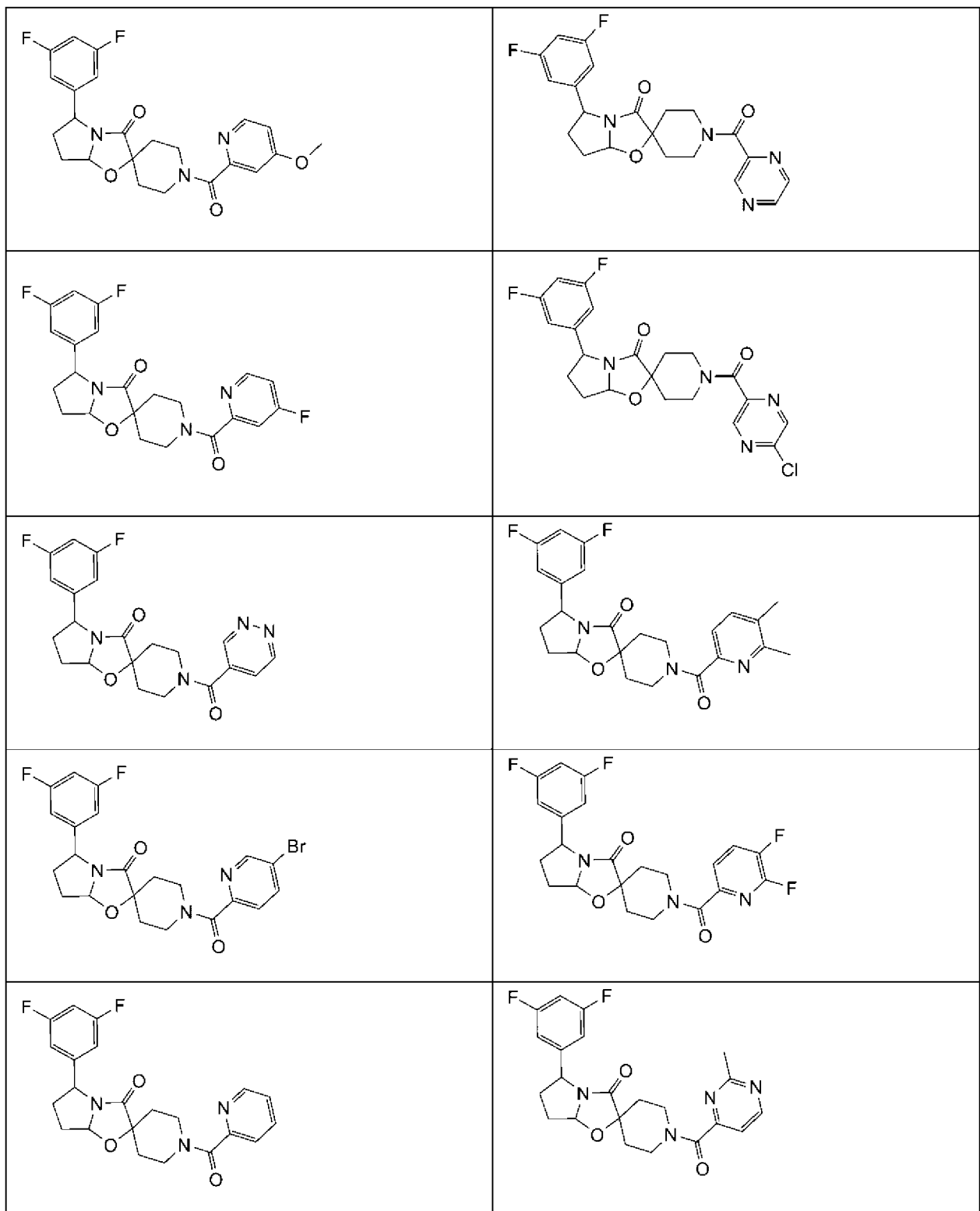


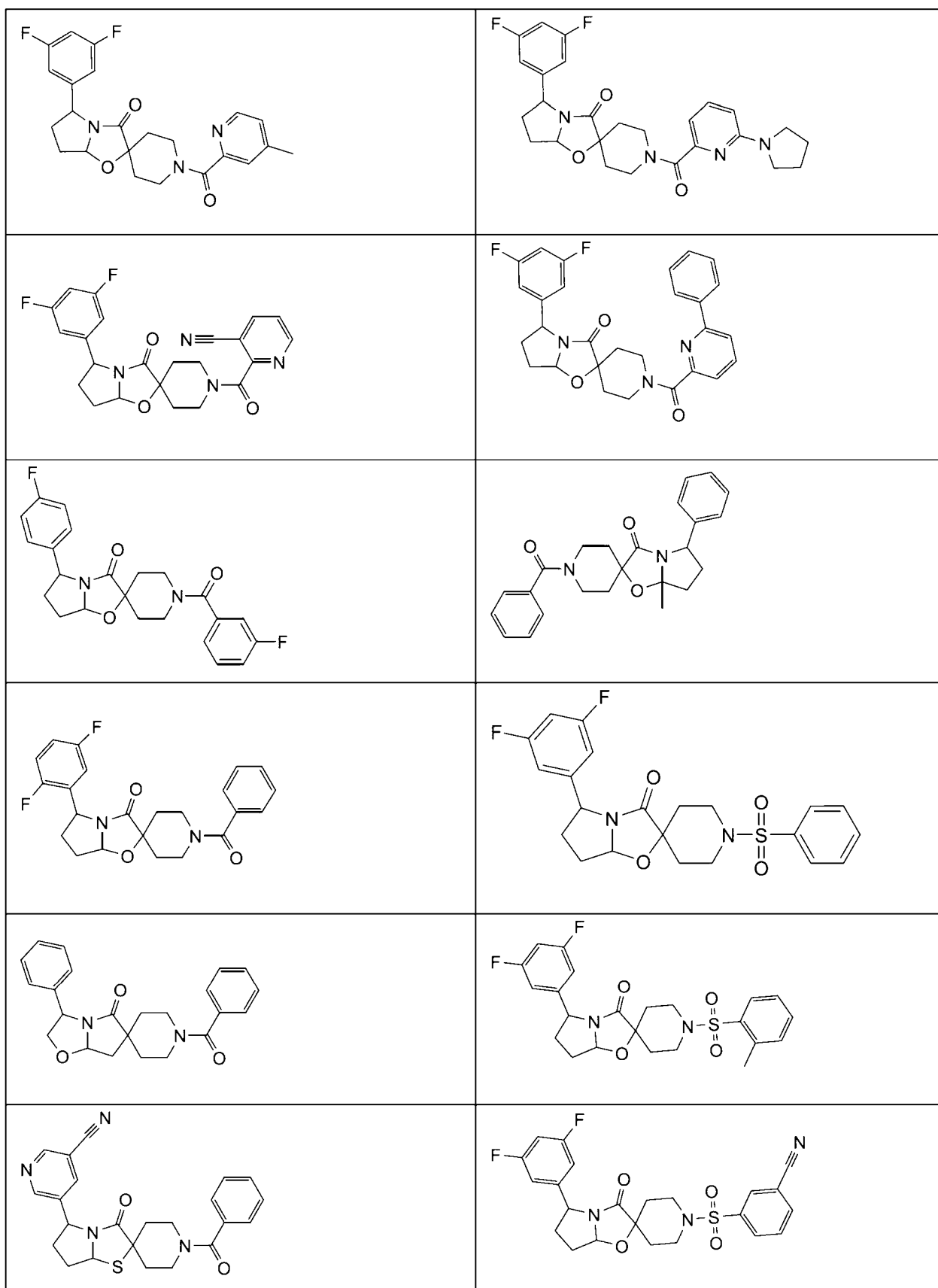


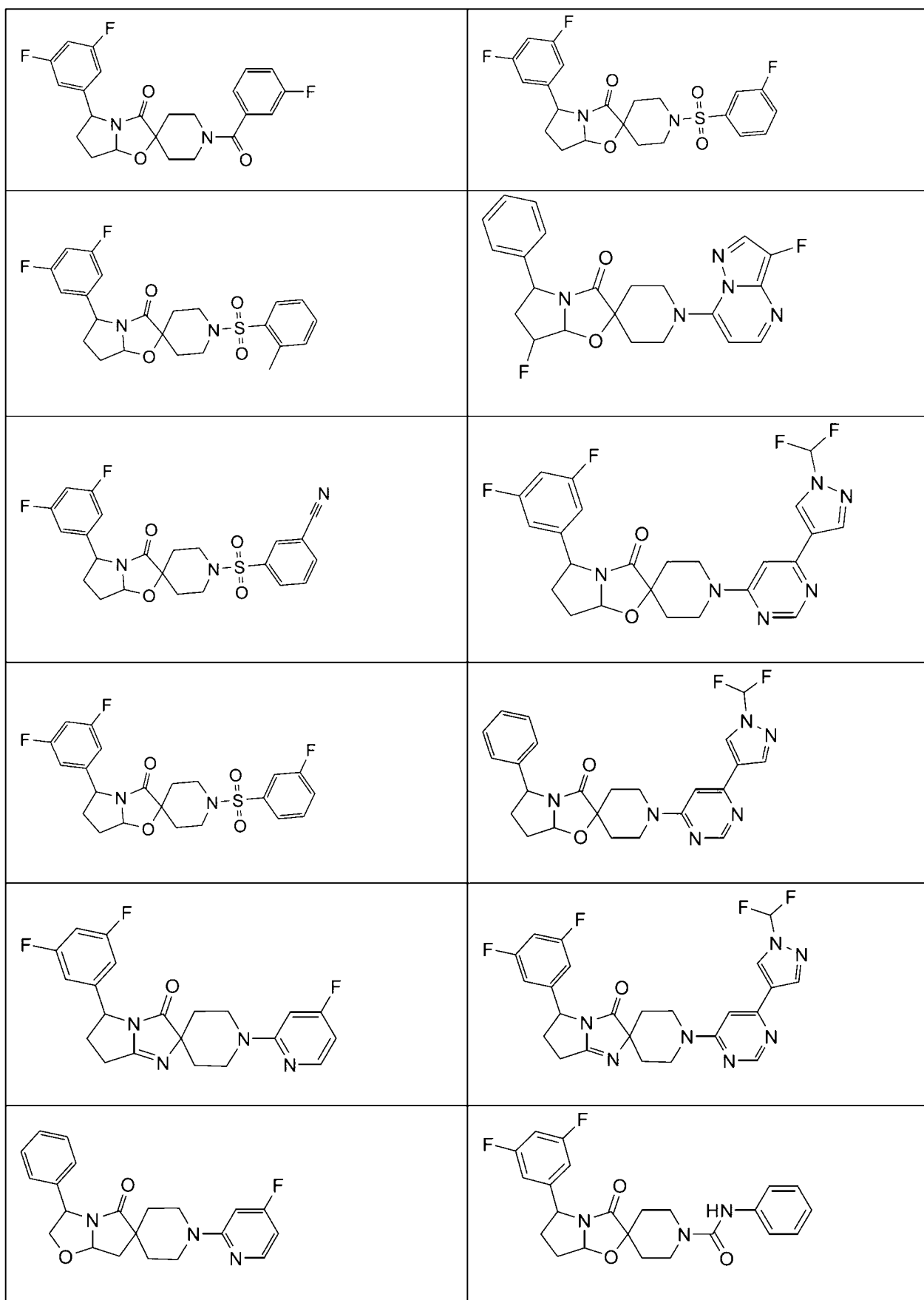


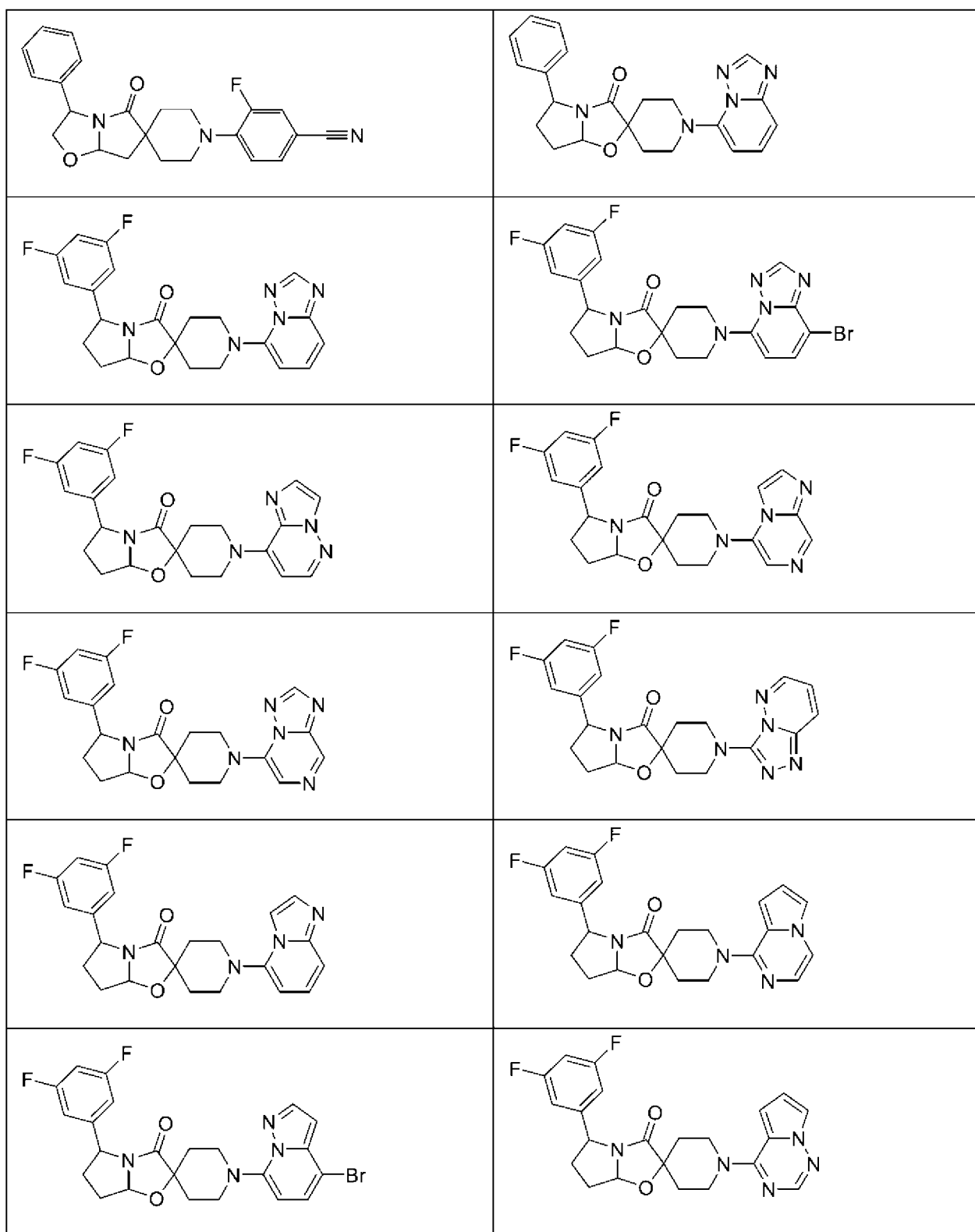


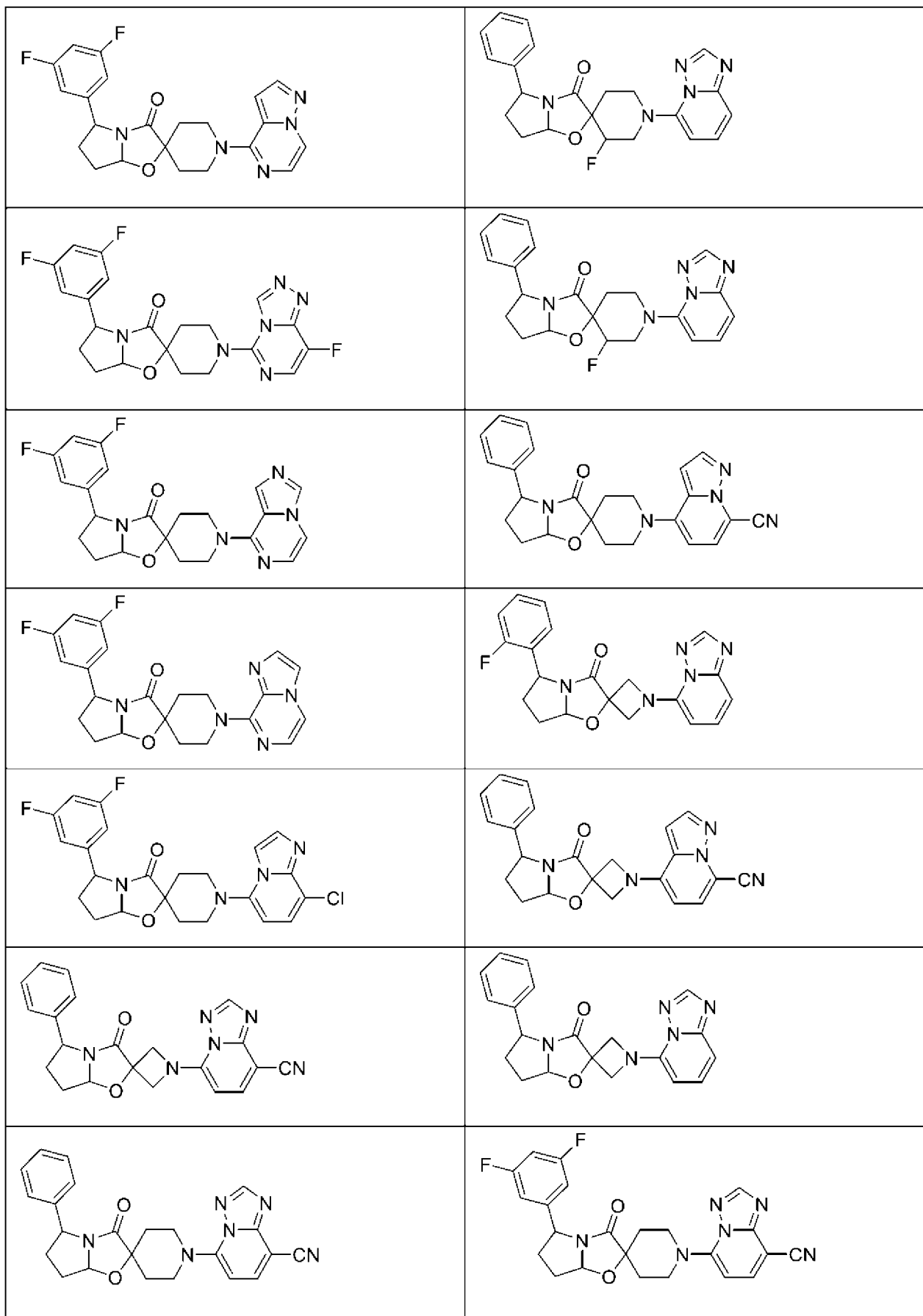


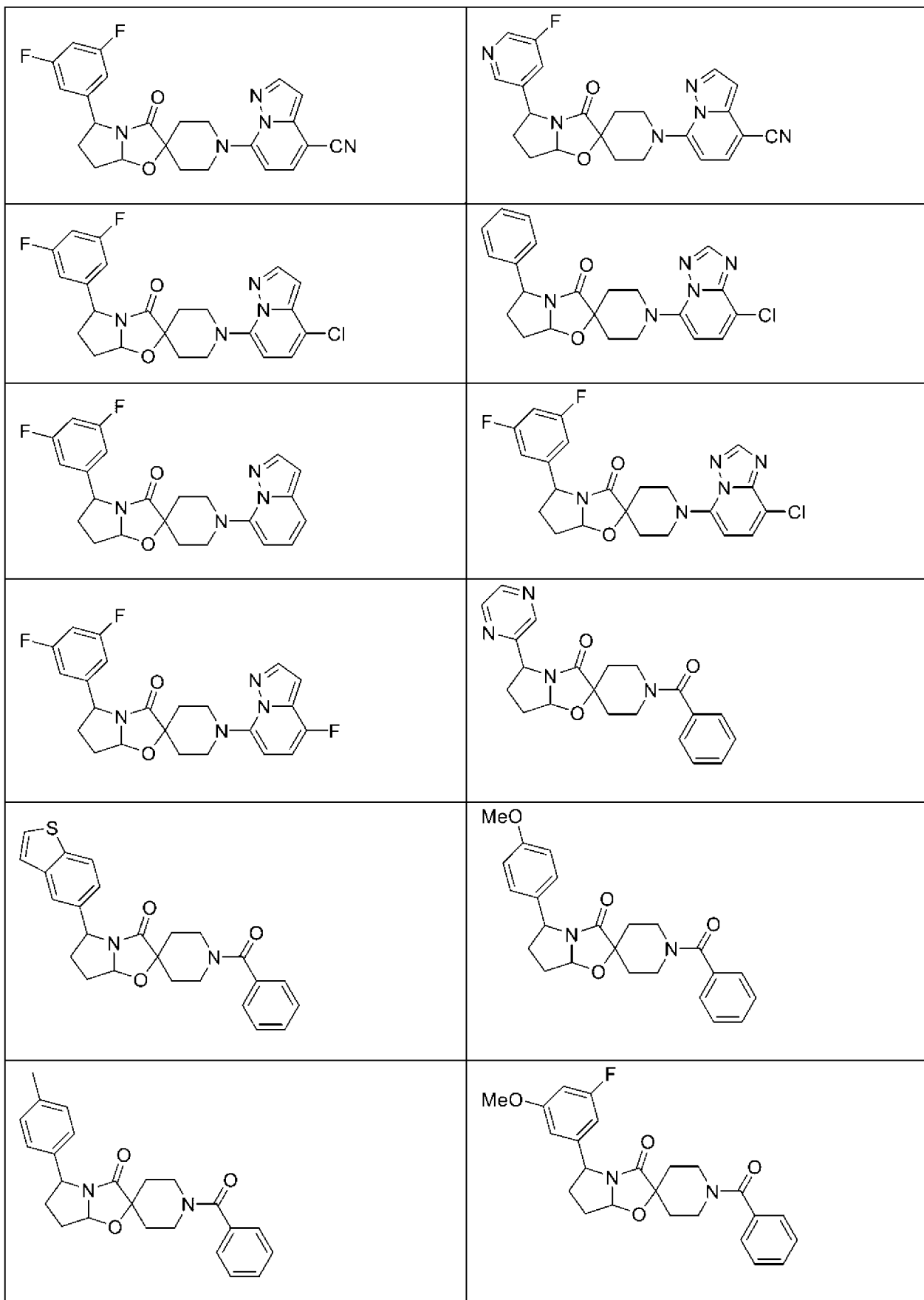


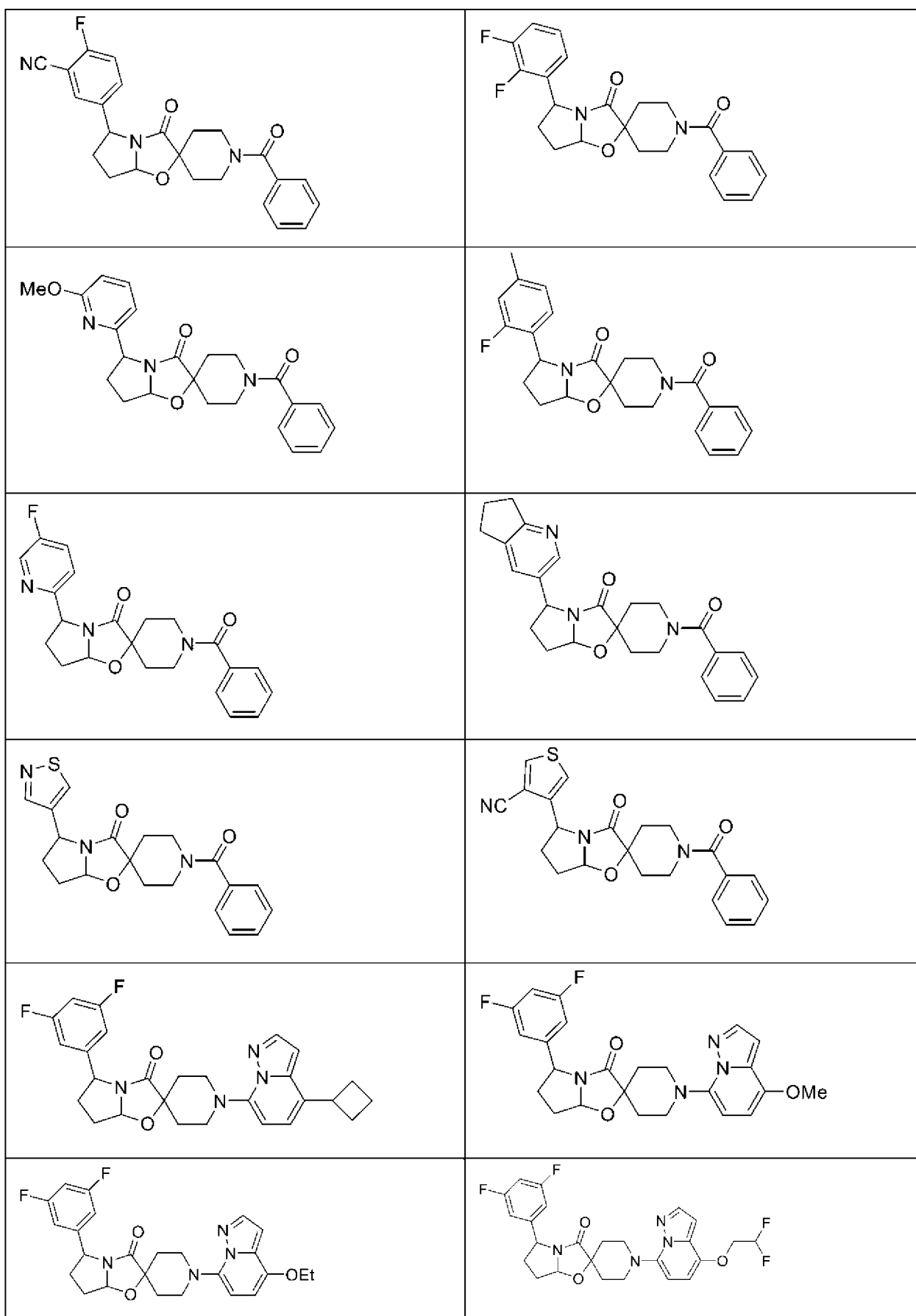






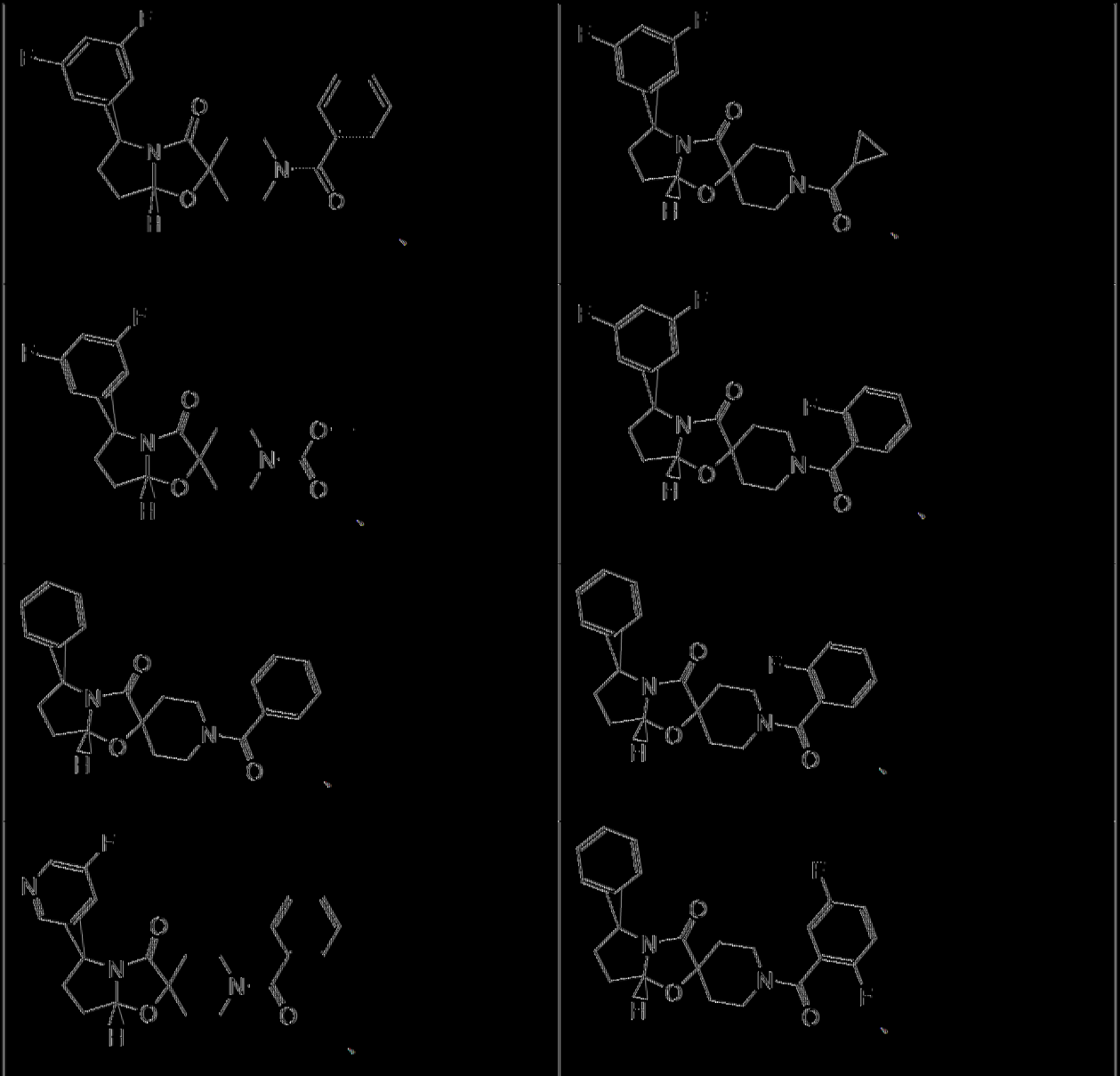


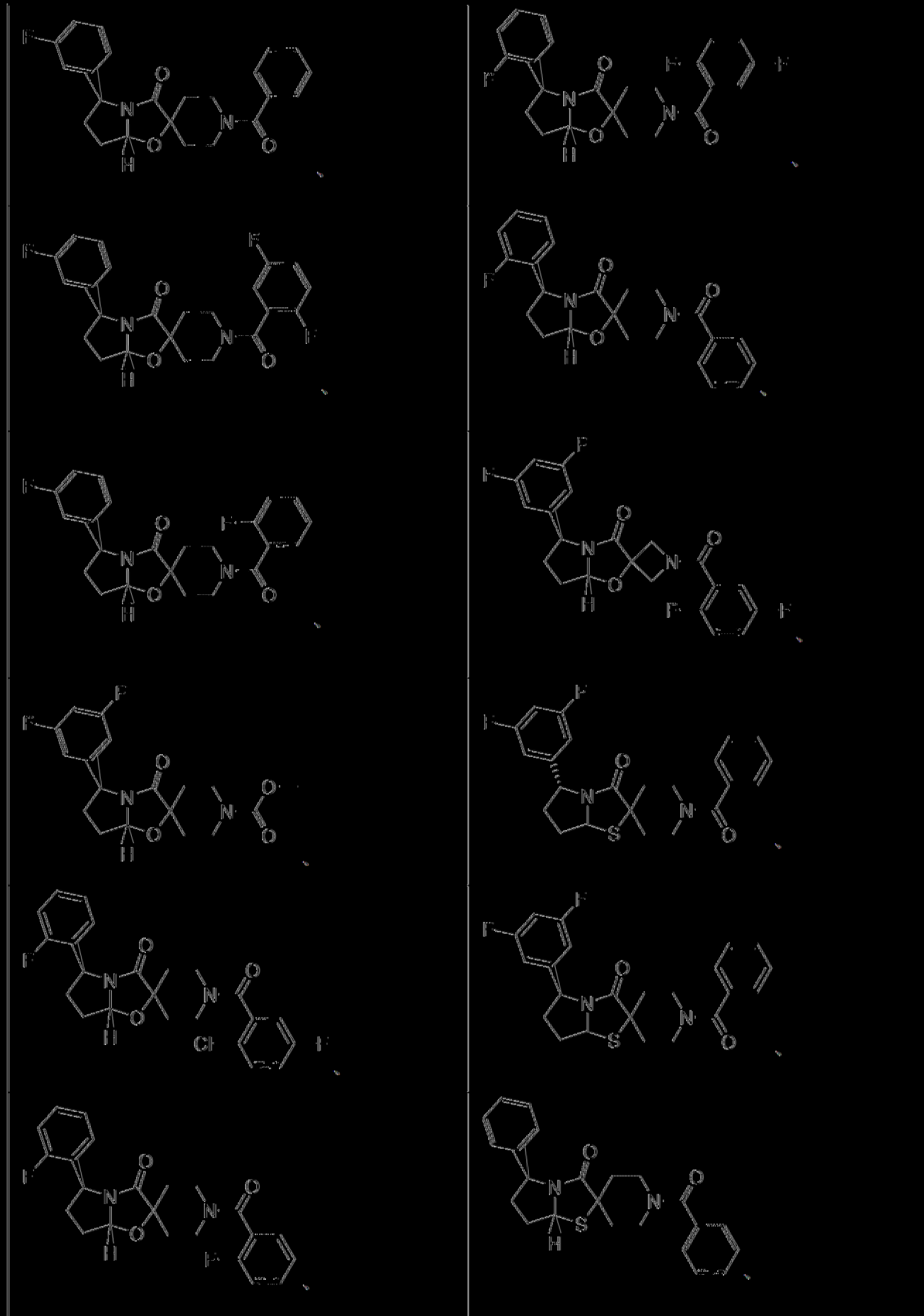


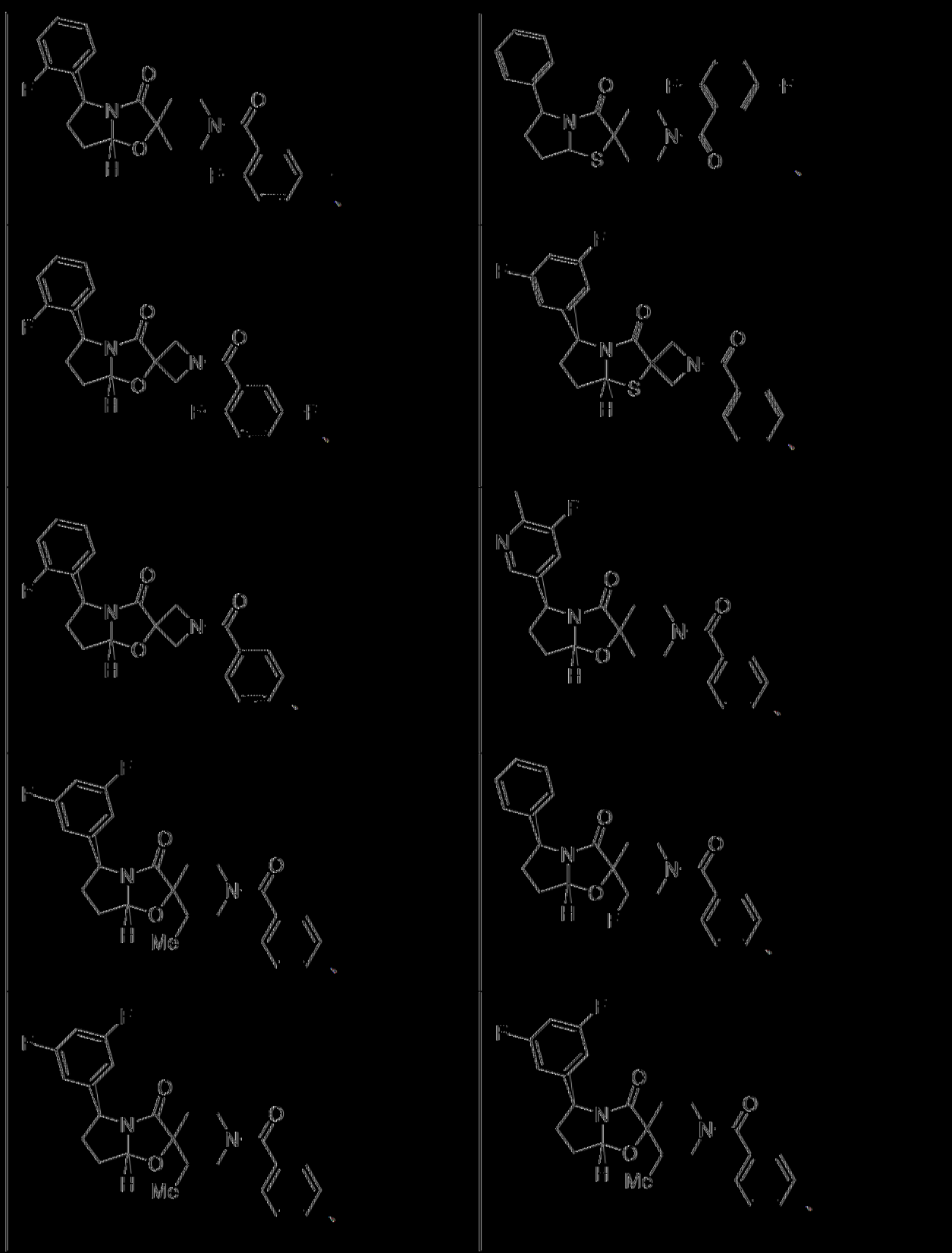


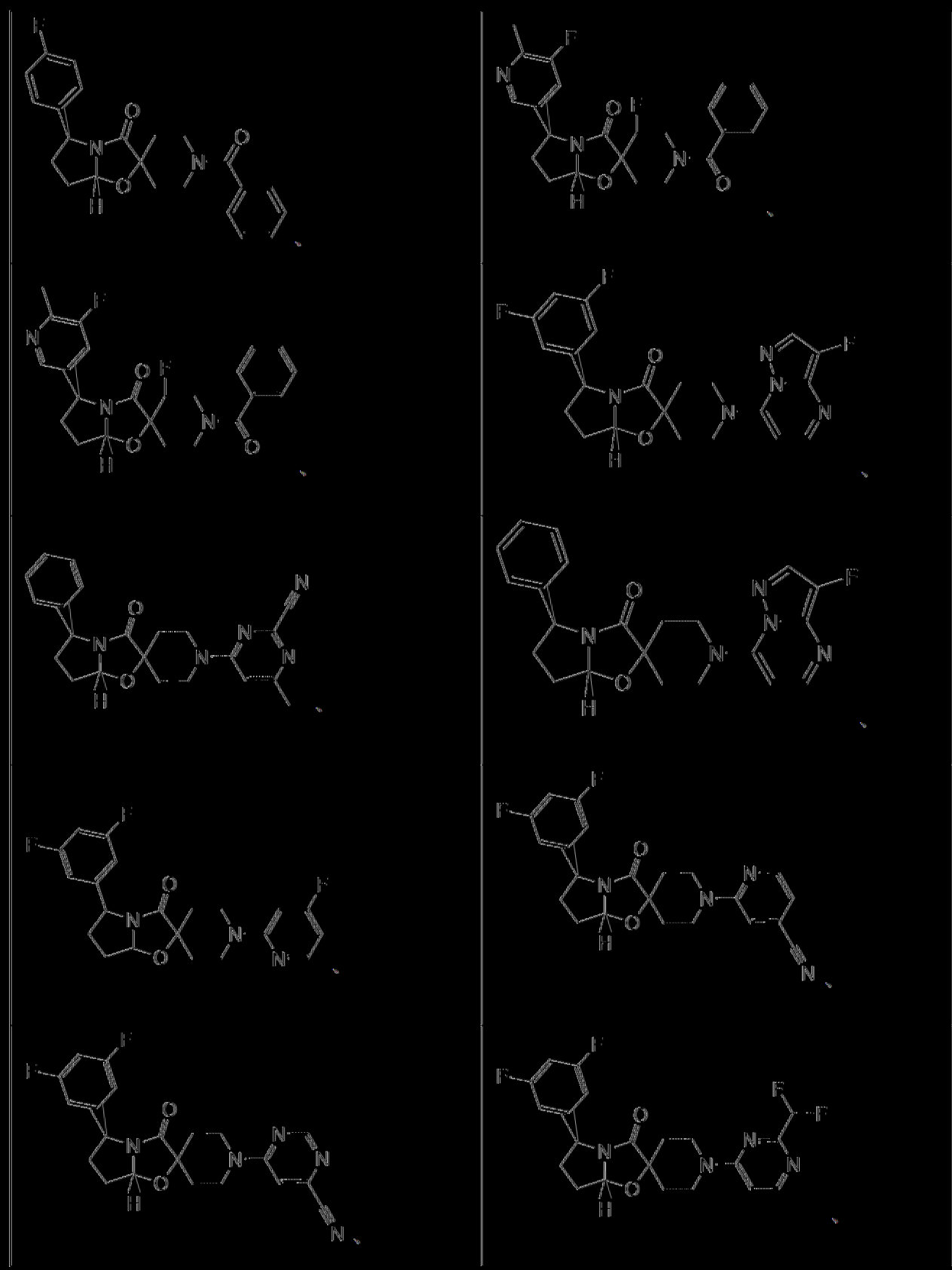


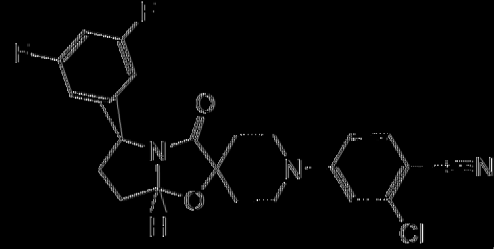
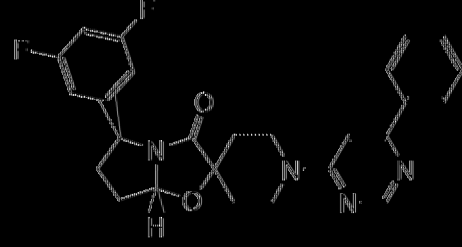
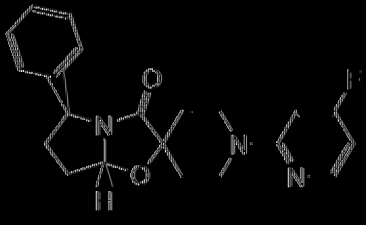
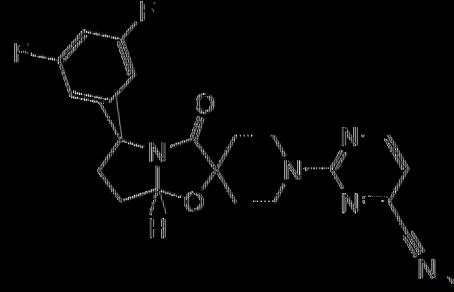
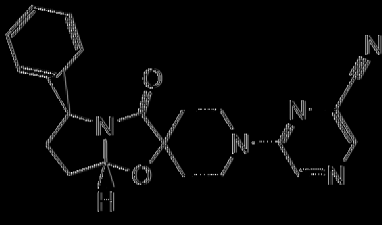
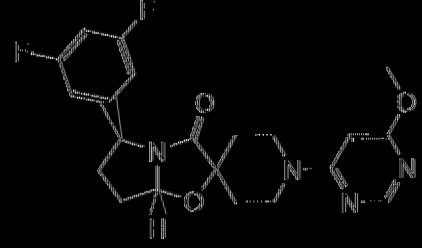
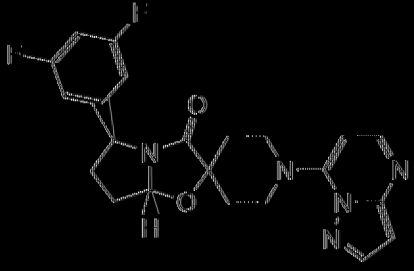
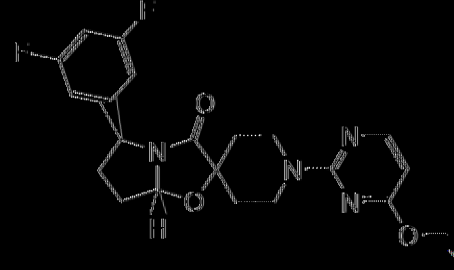
〔0139〕 此外，本文描述以下化合物：

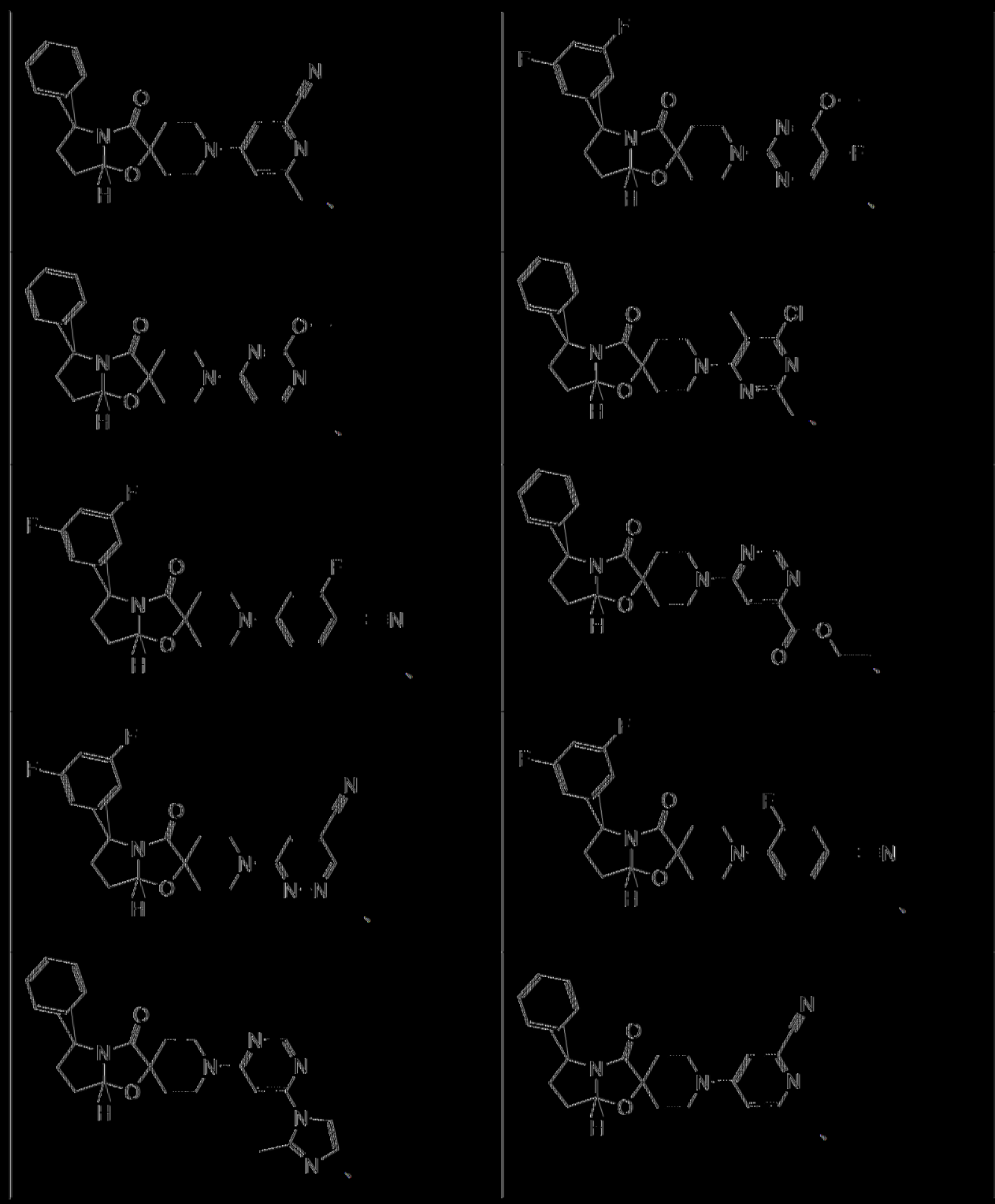


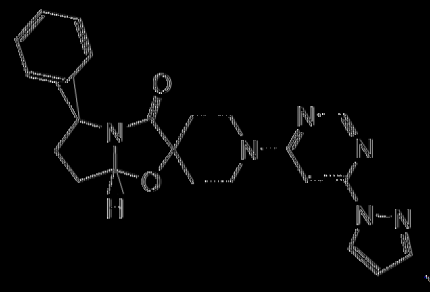
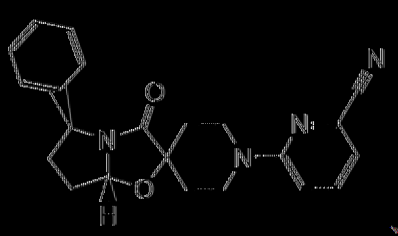
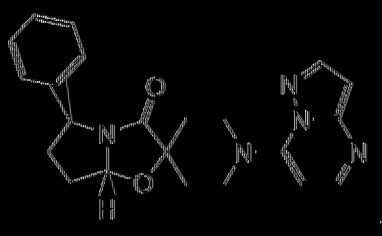
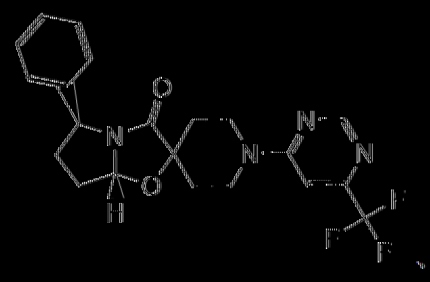
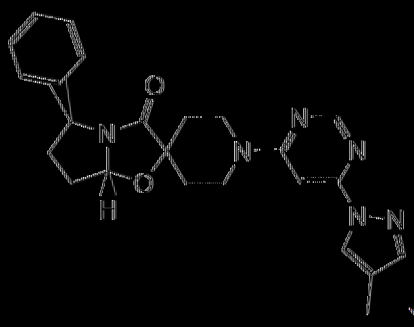


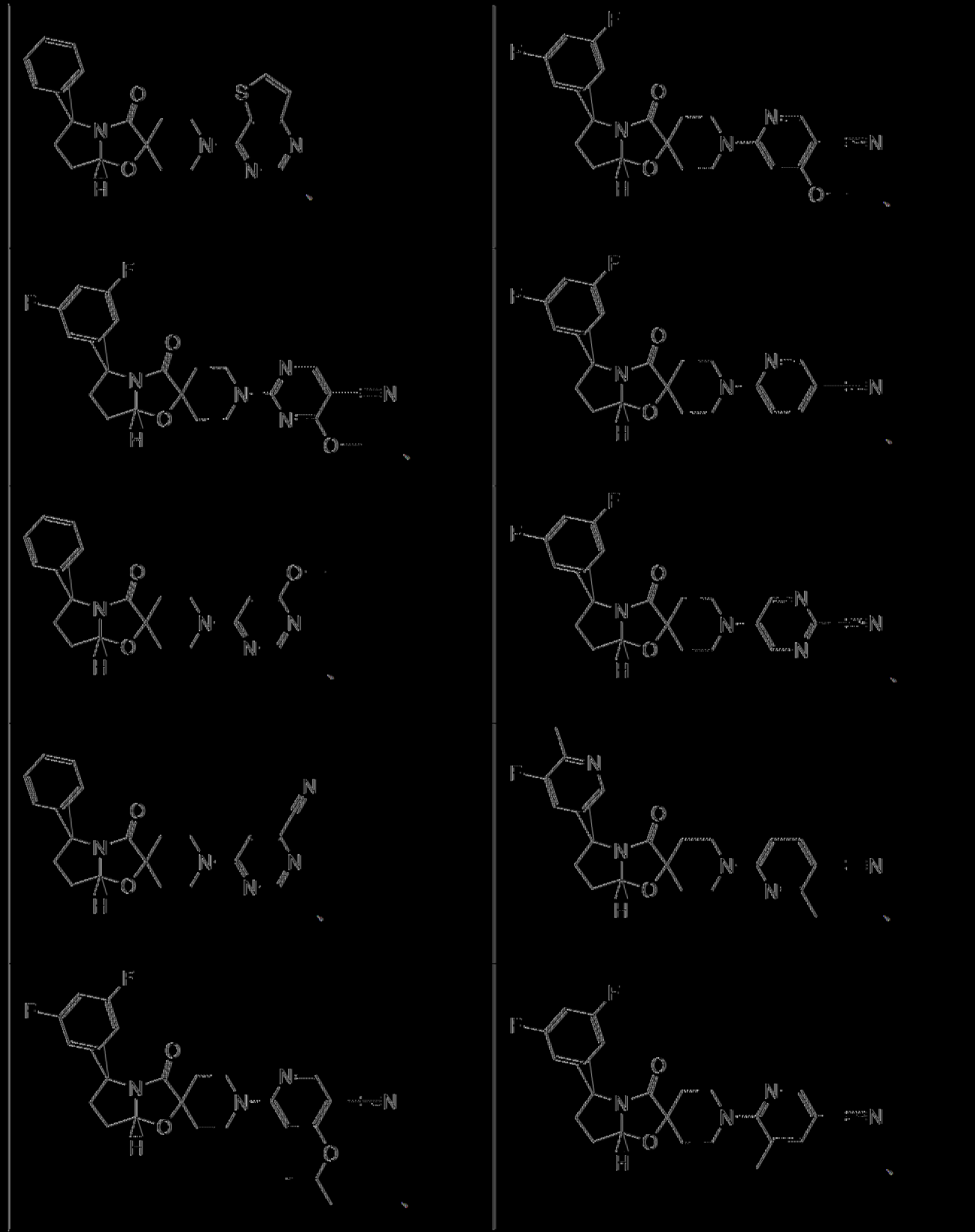


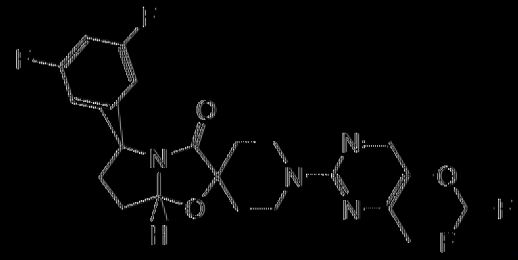
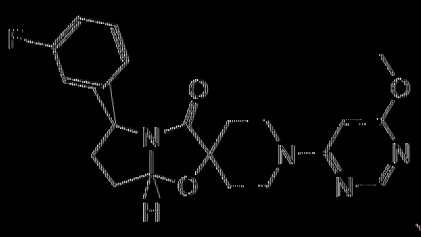
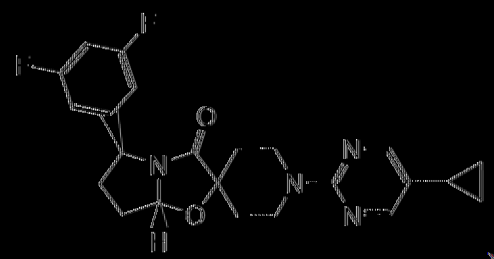
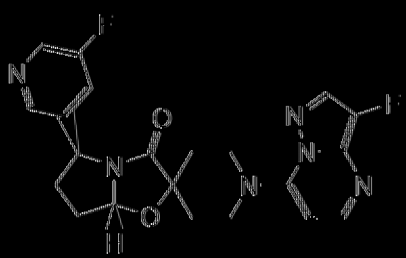
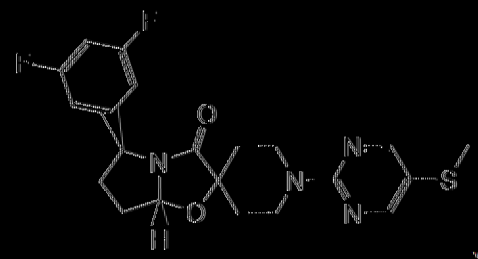


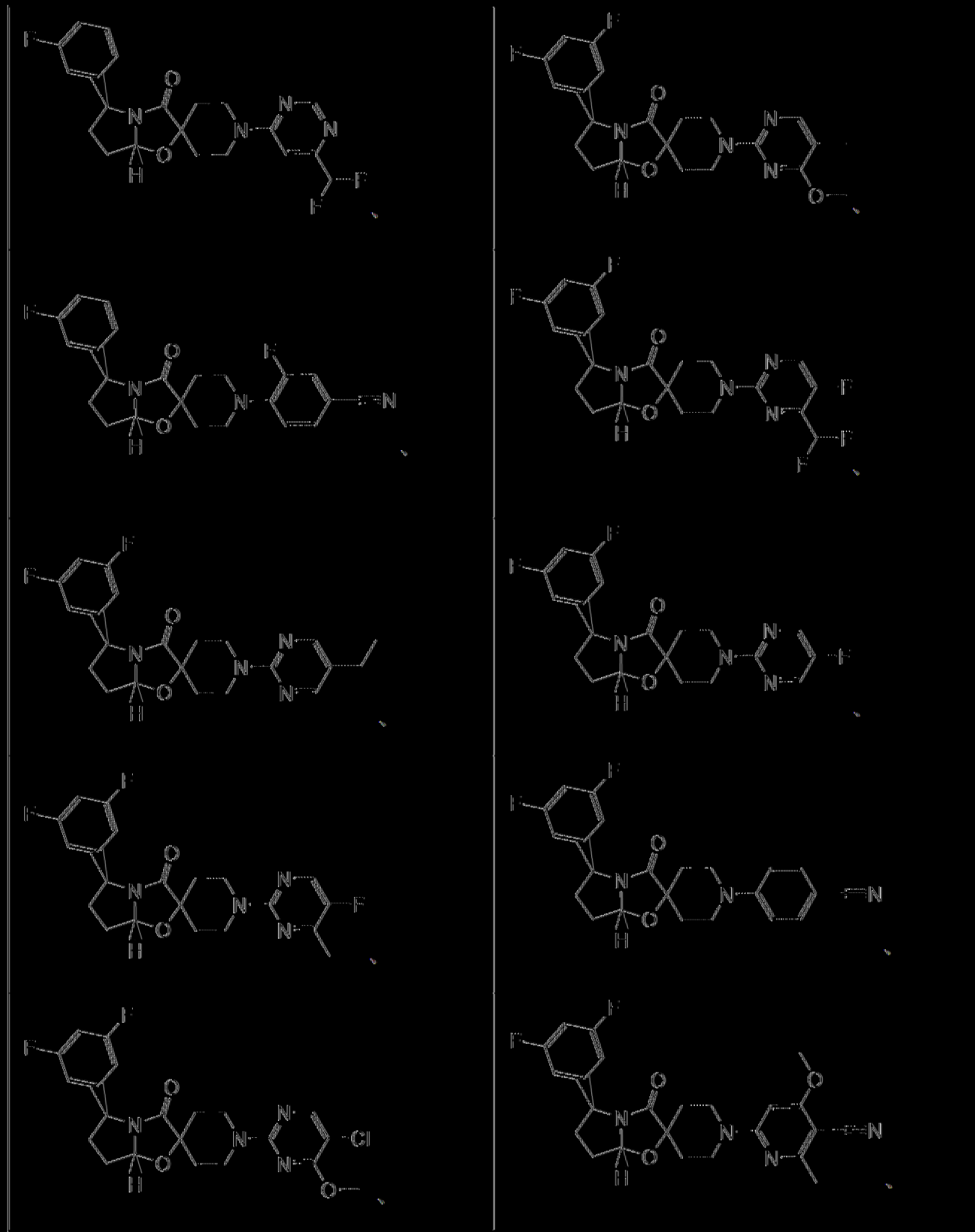


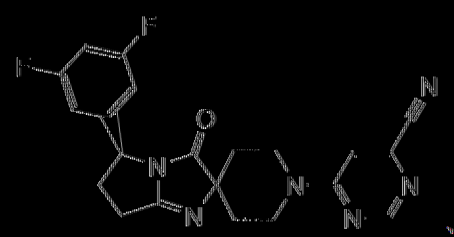
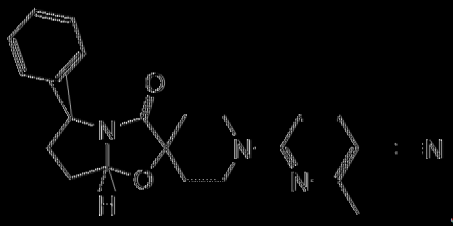
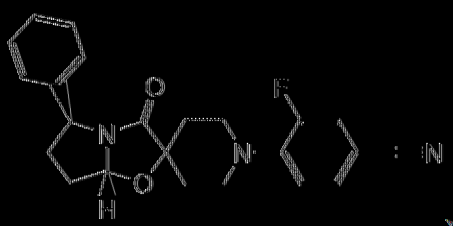
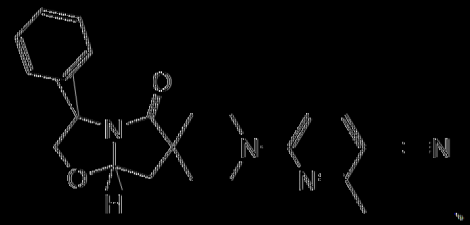
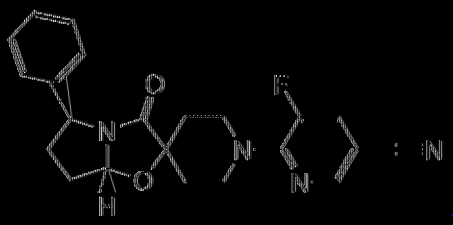
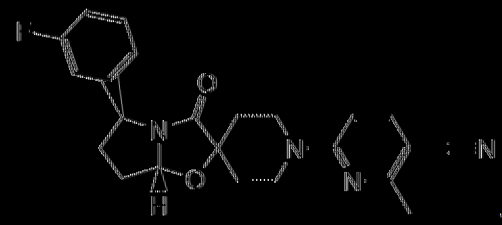
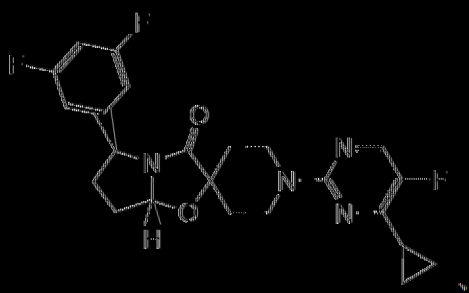
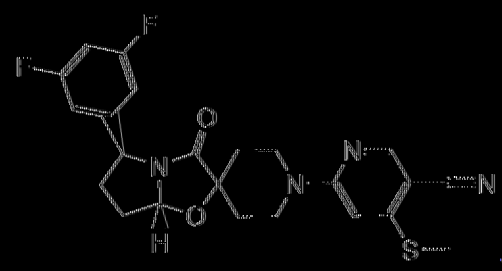
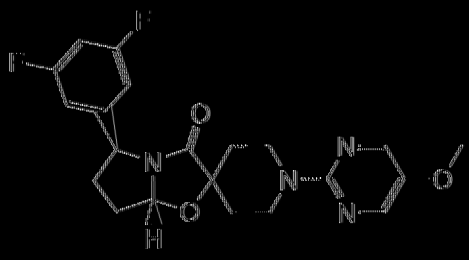
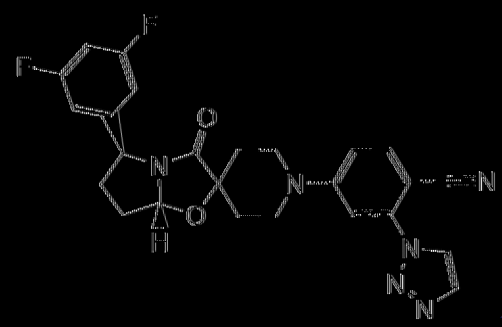
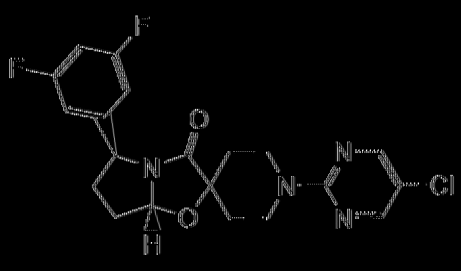


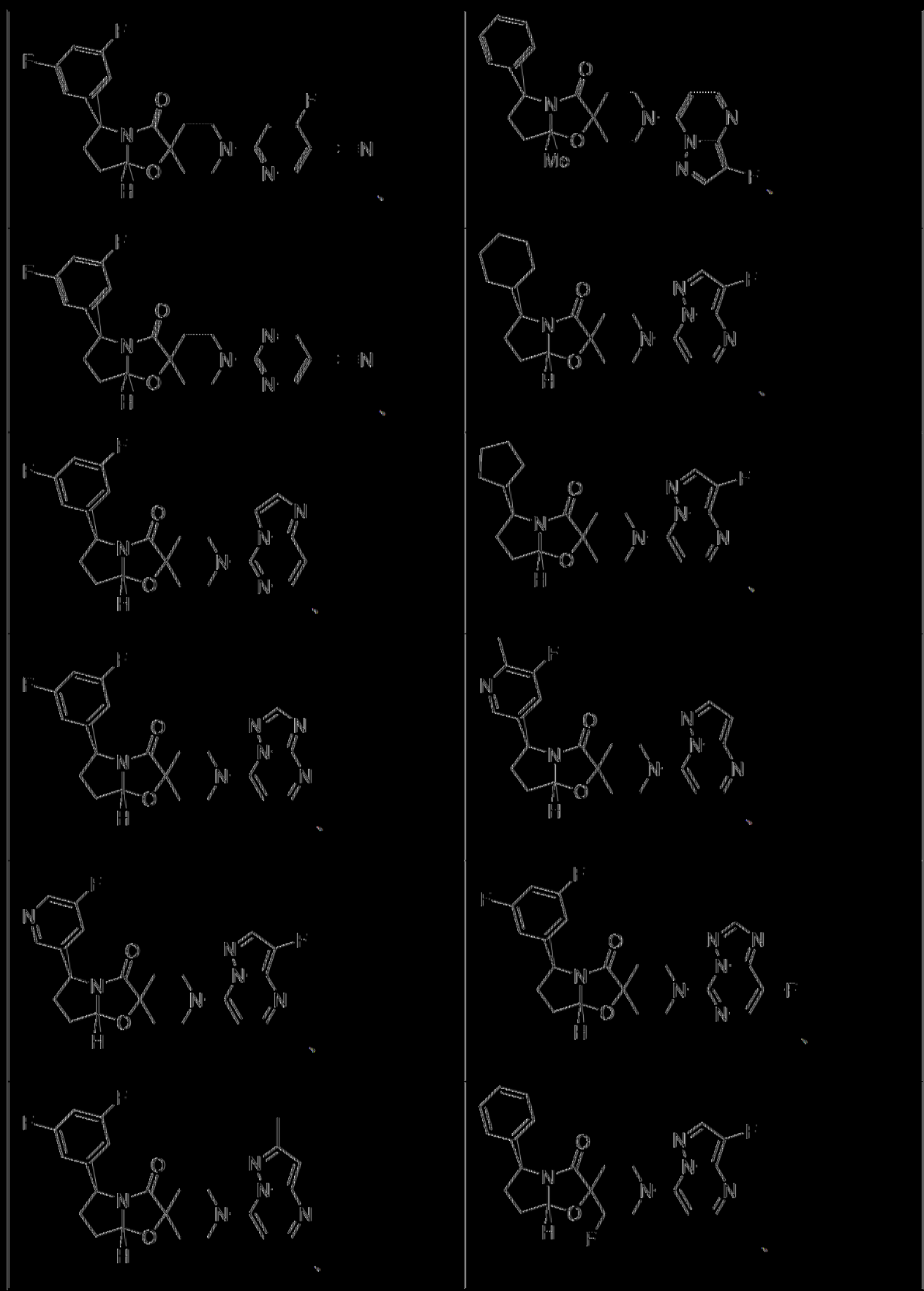


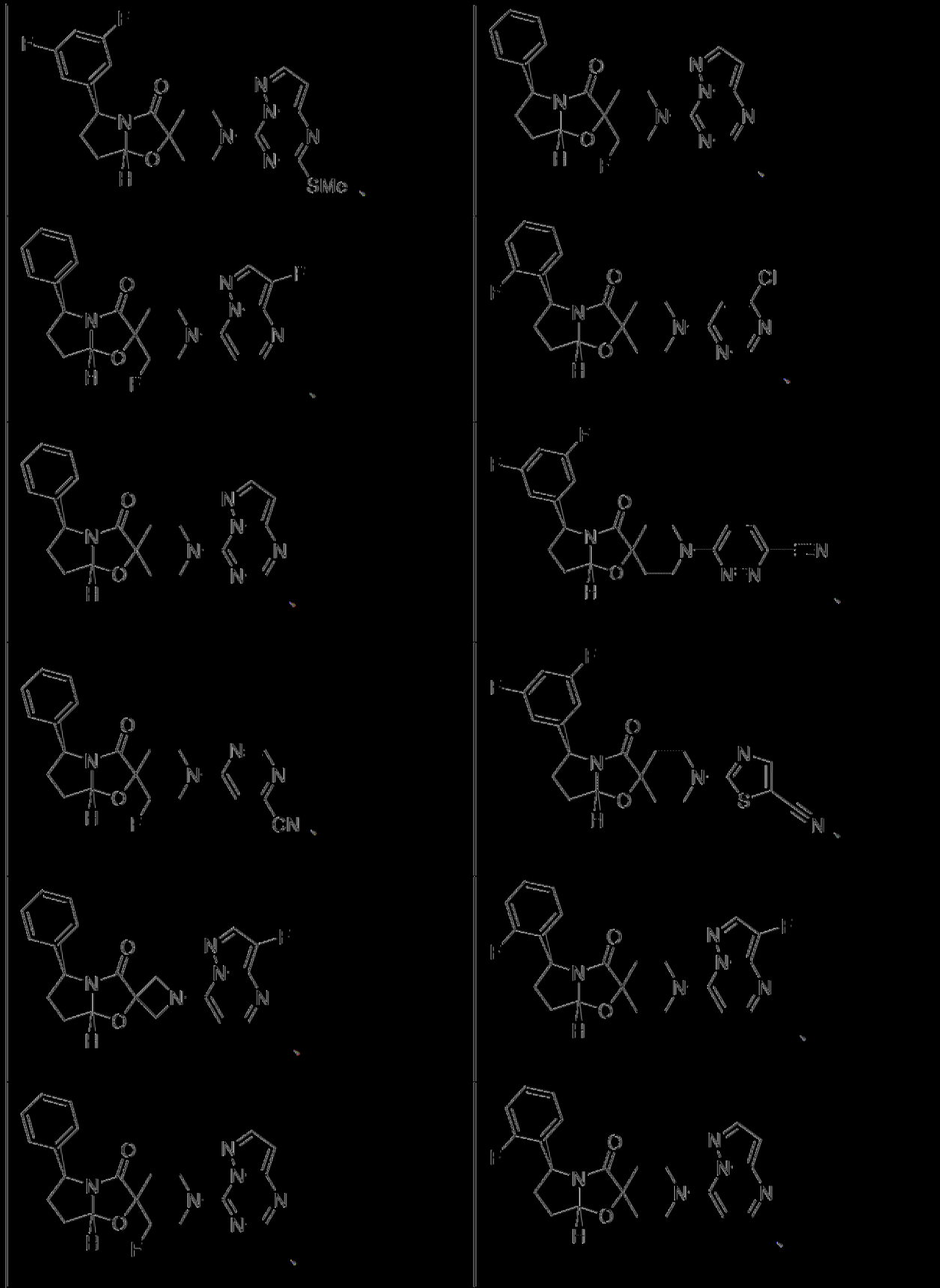


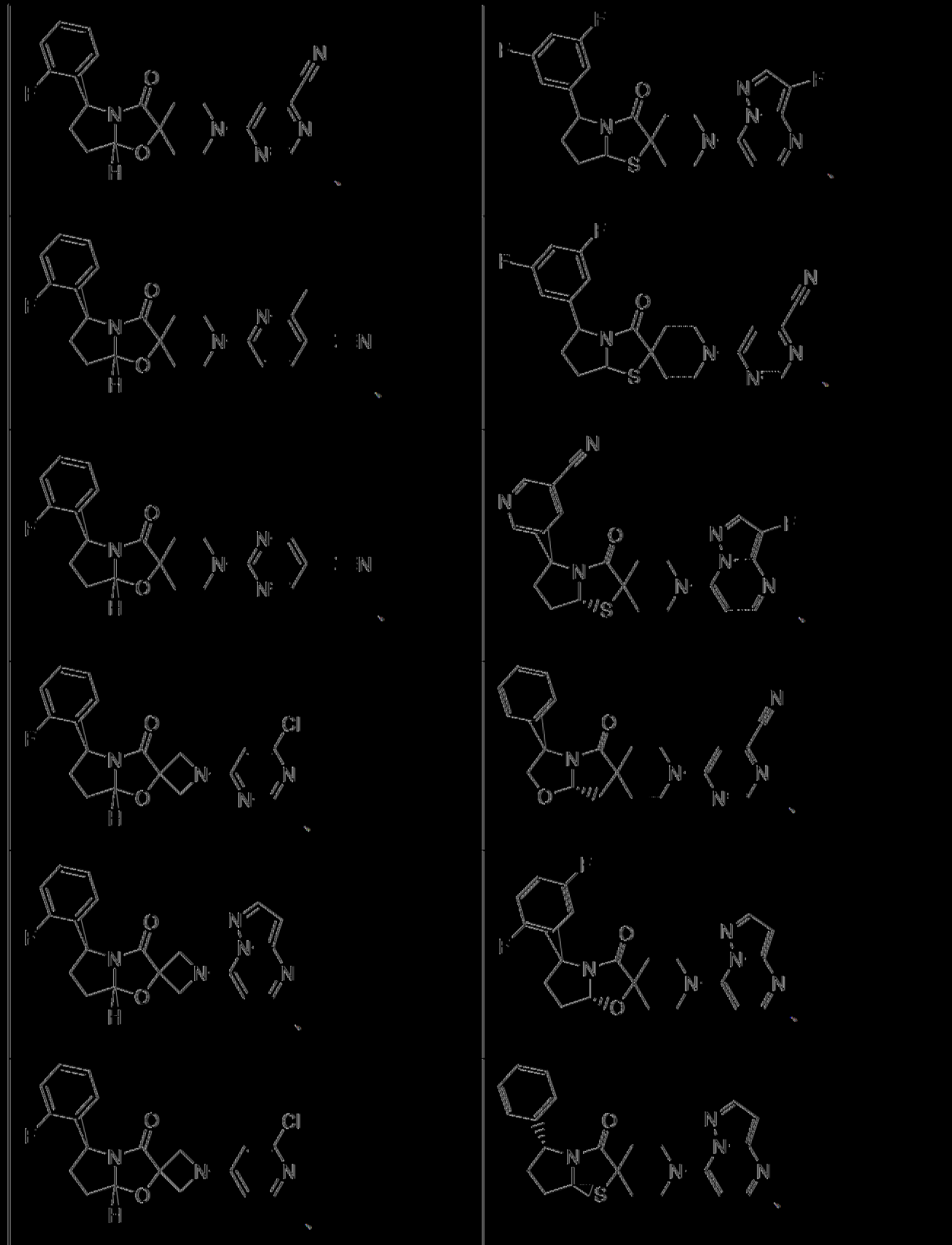


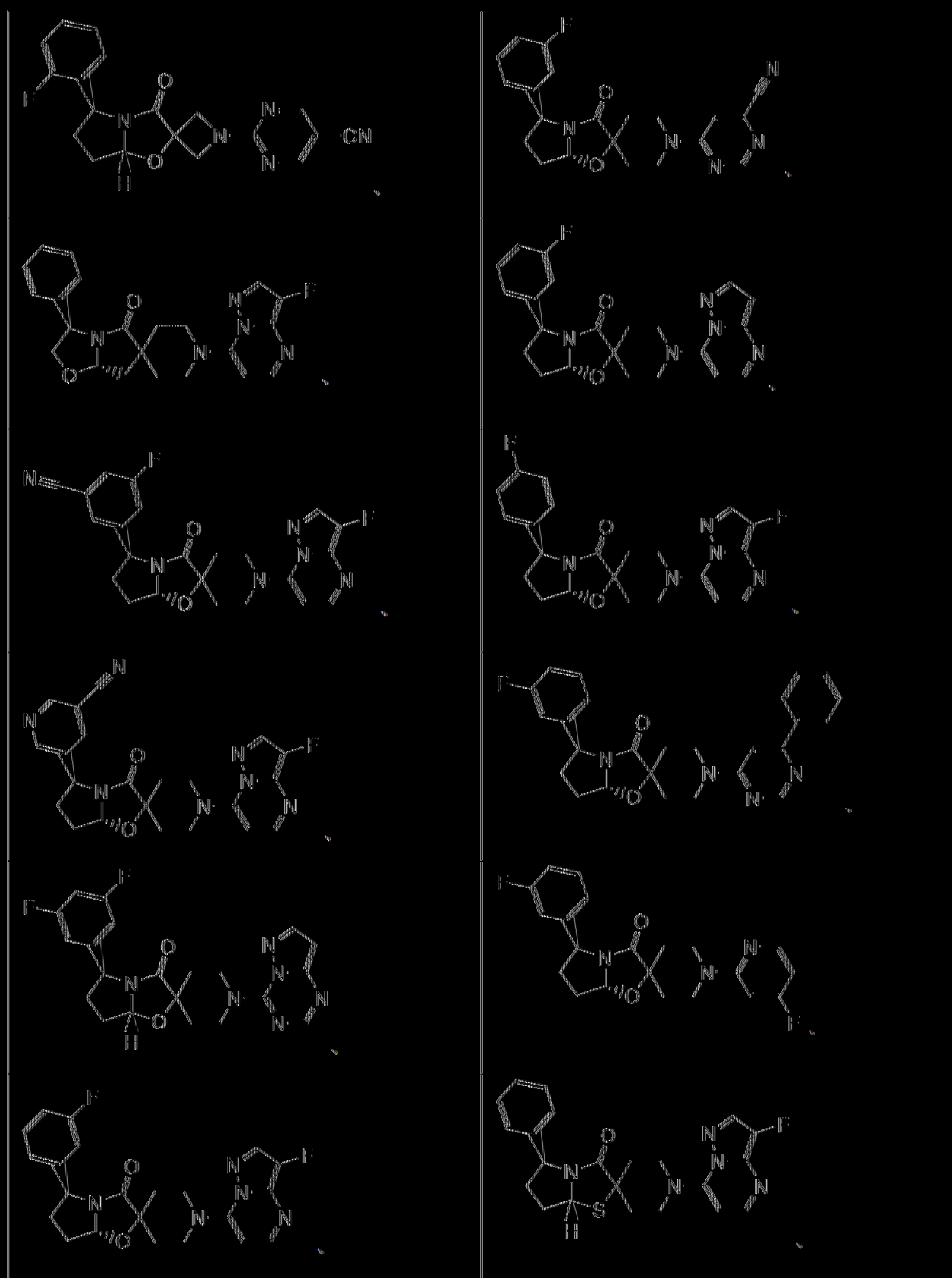


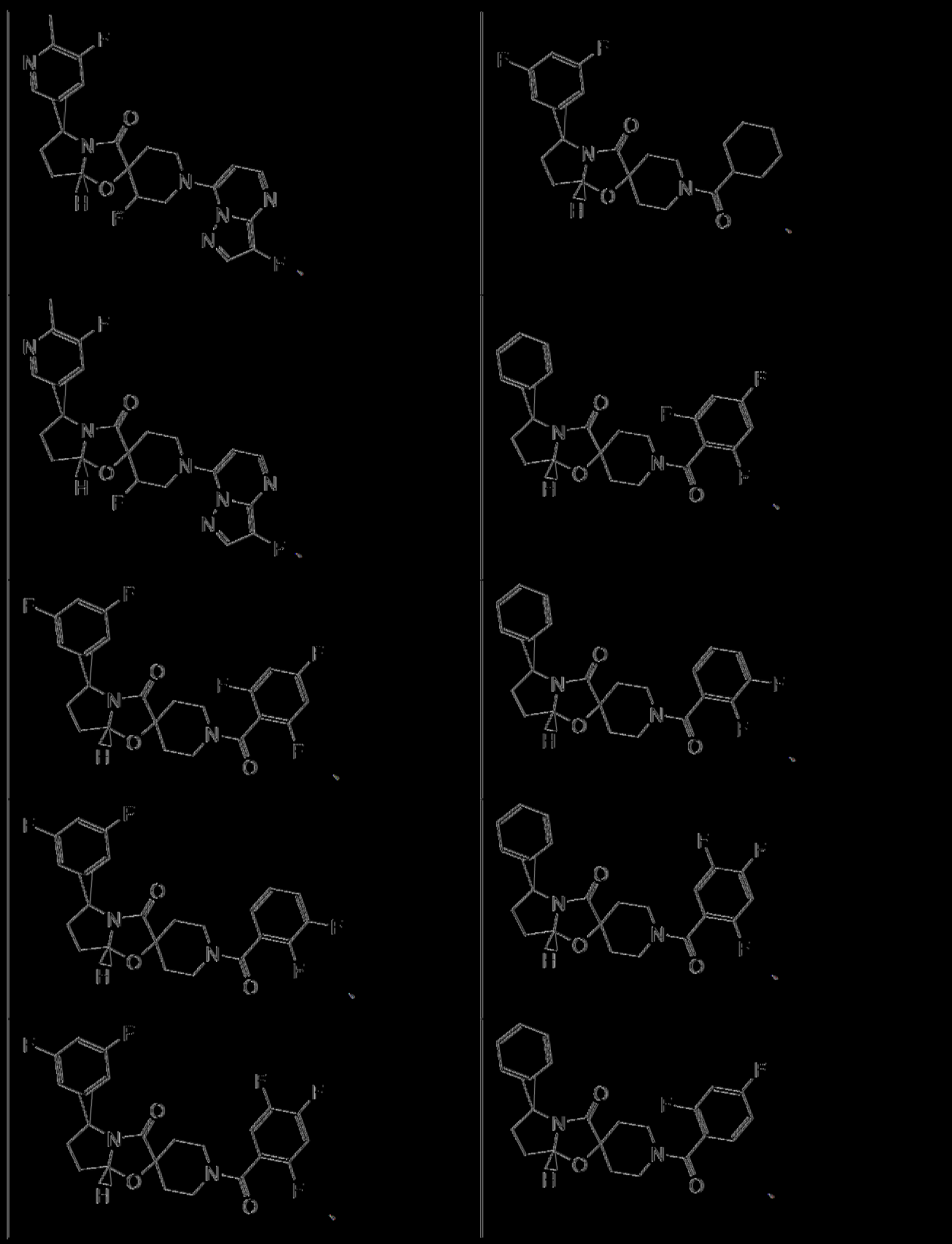


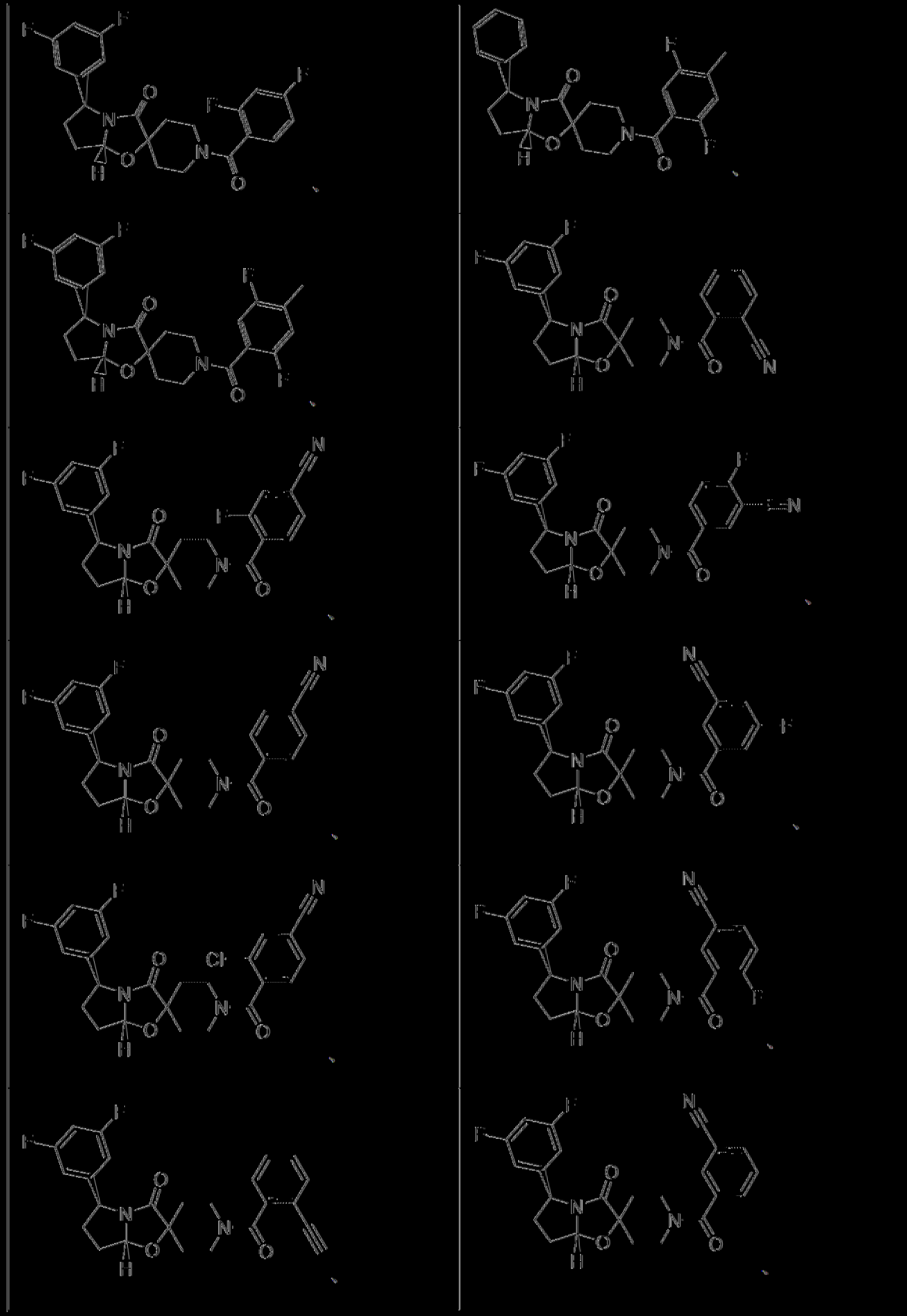


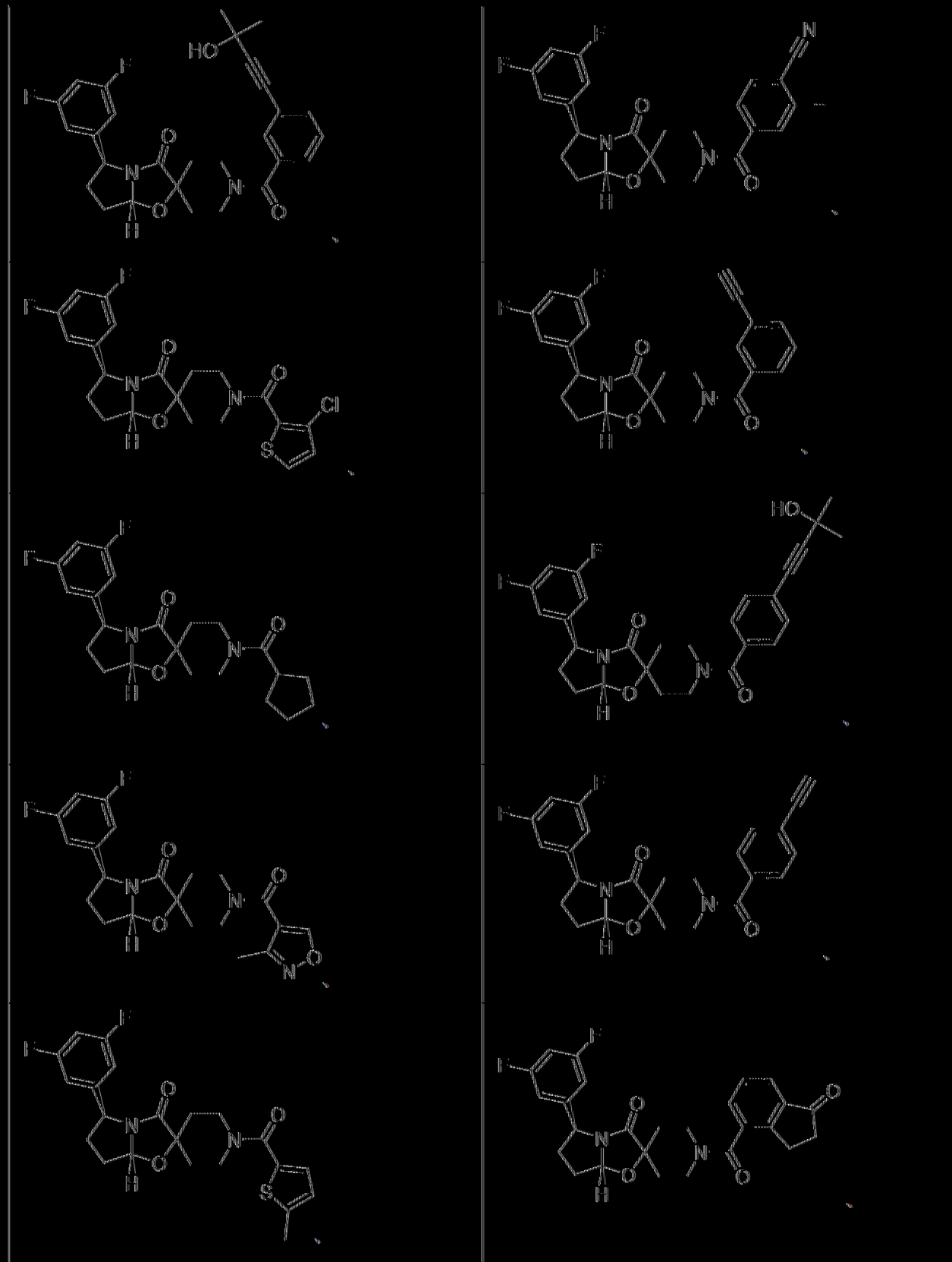


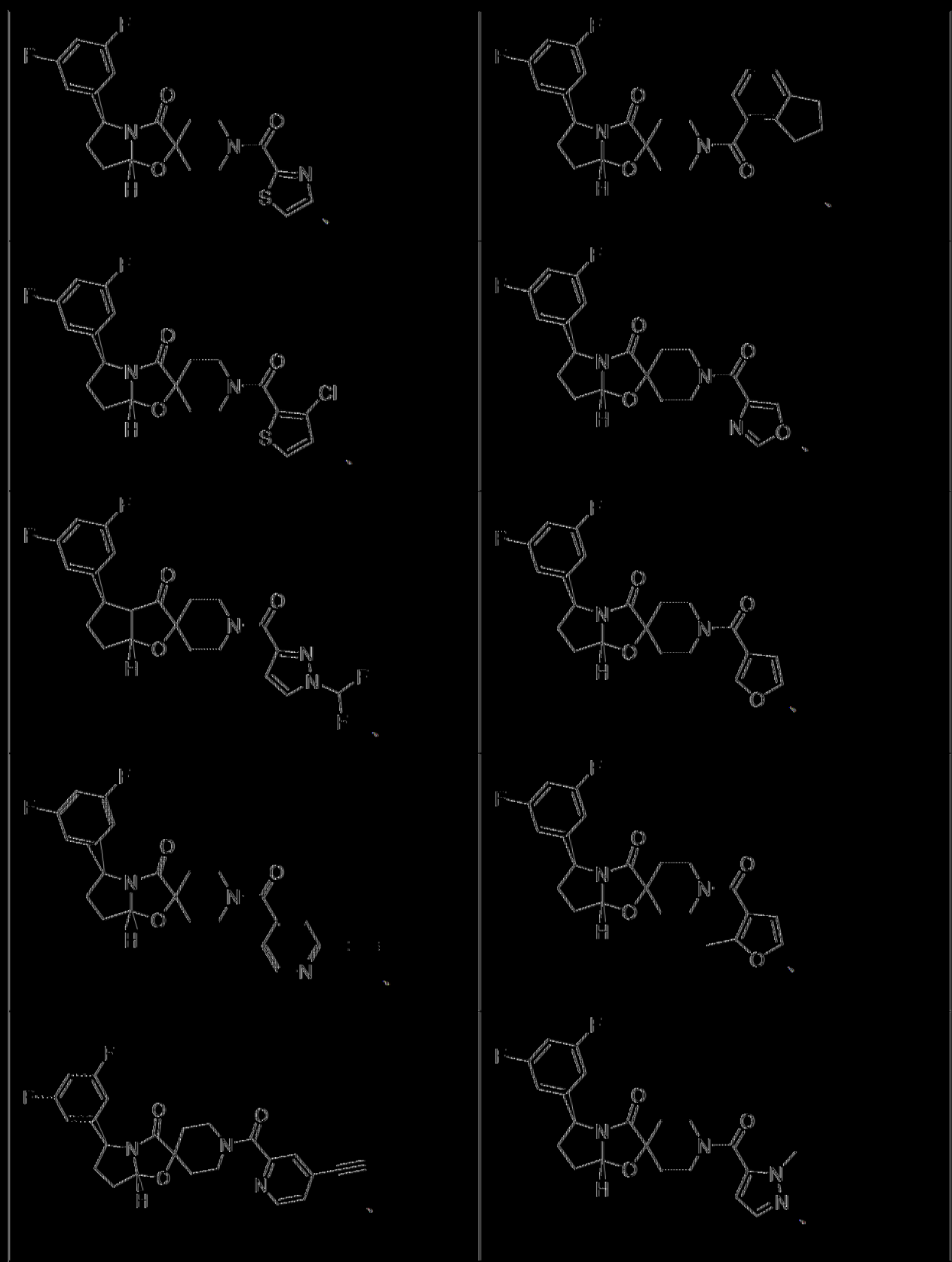


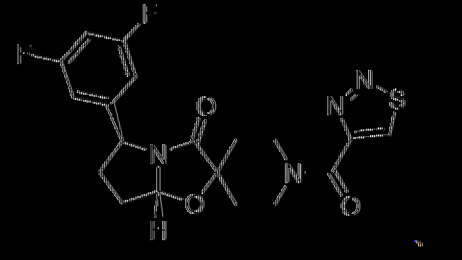
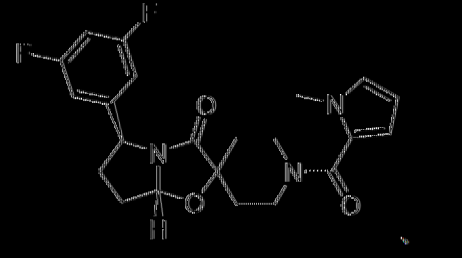
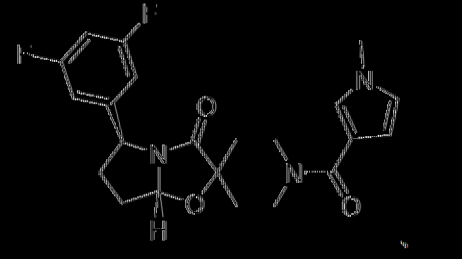
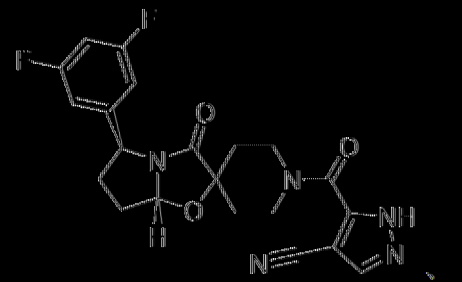
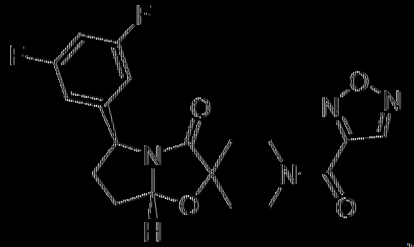
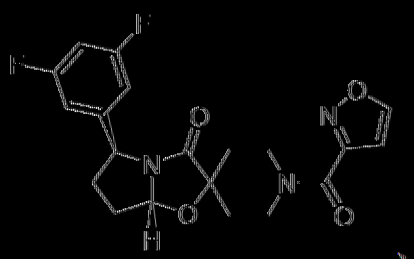
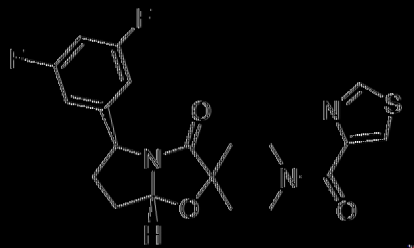


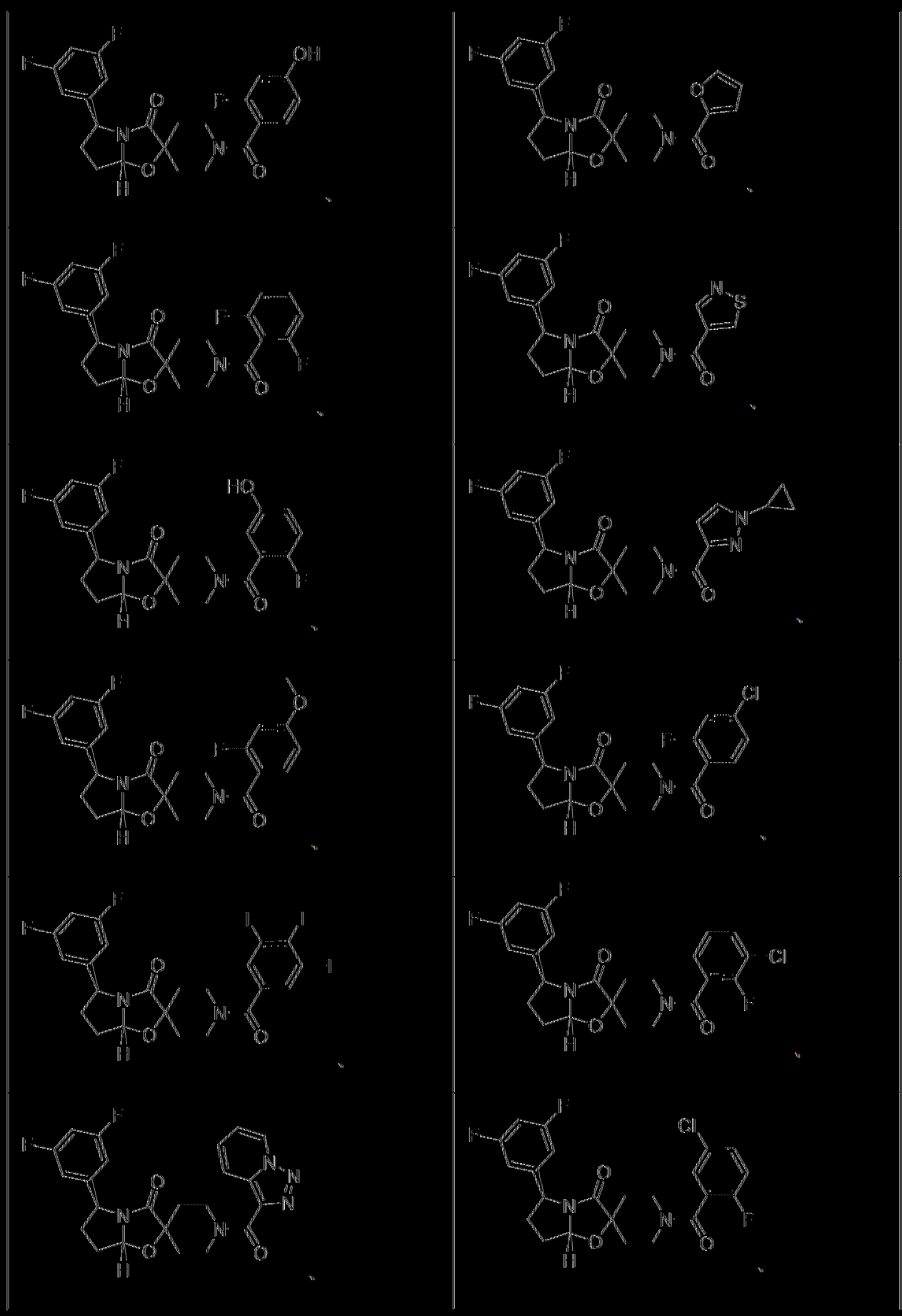


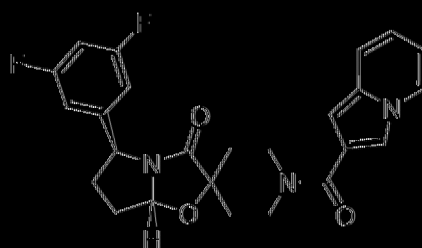
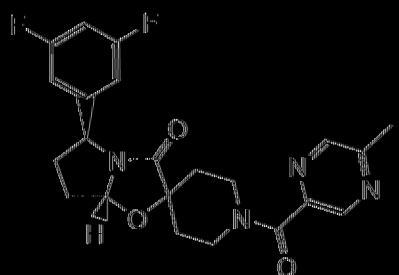
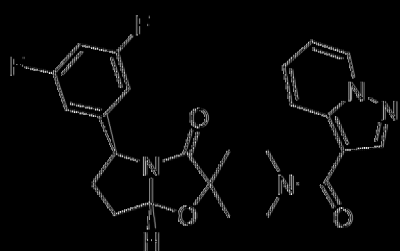
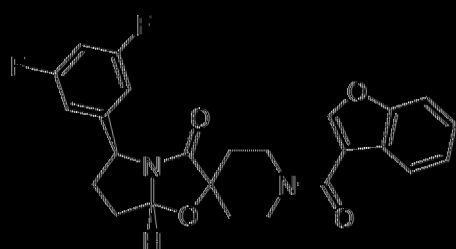
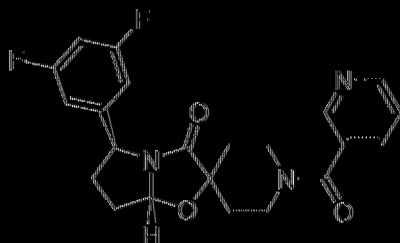
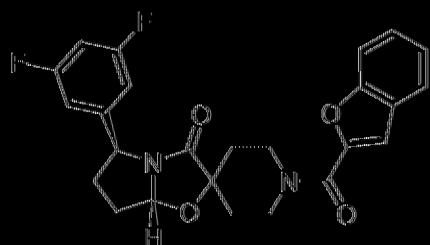
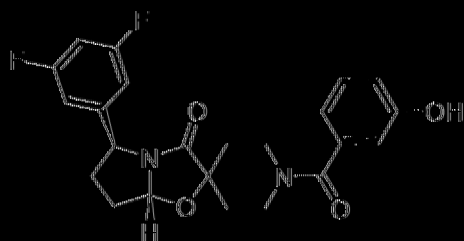
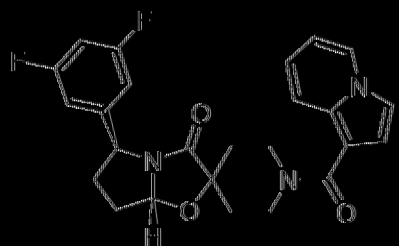
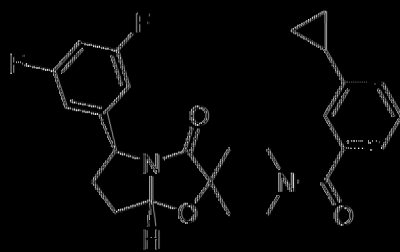


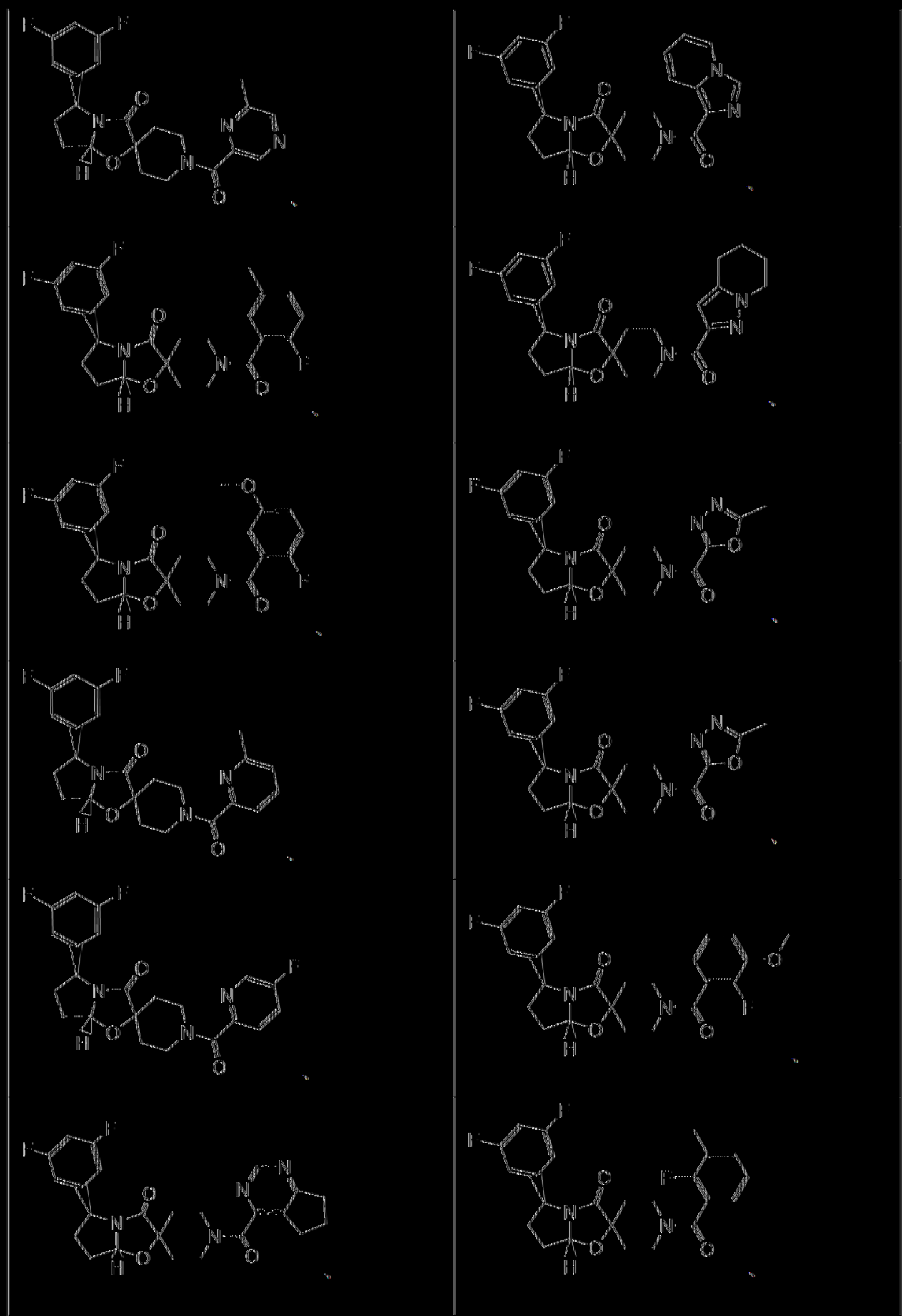


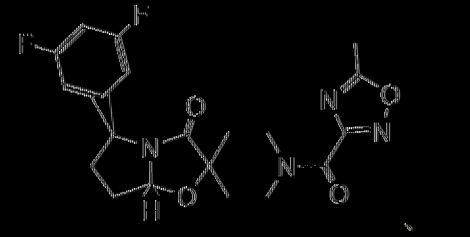
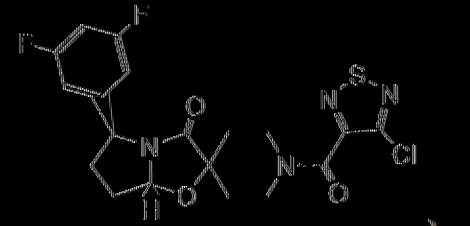
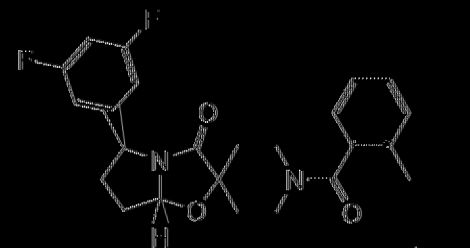
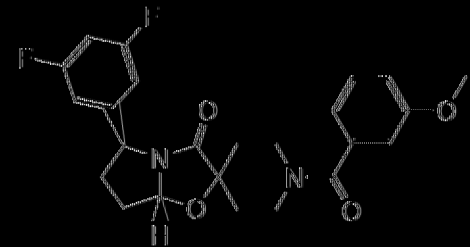
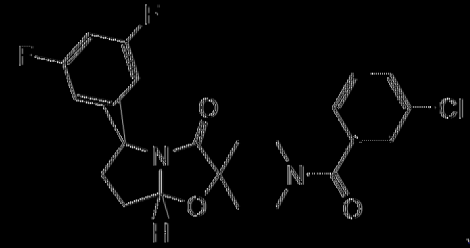
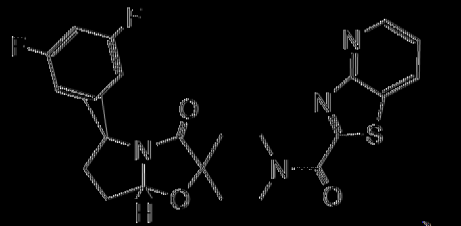
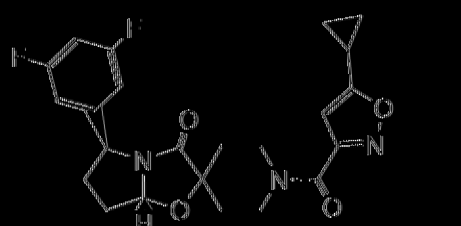
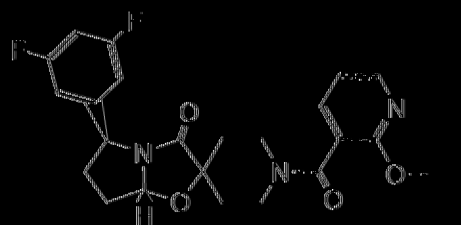
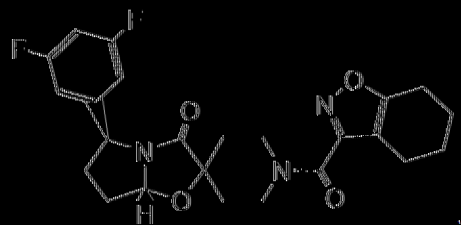
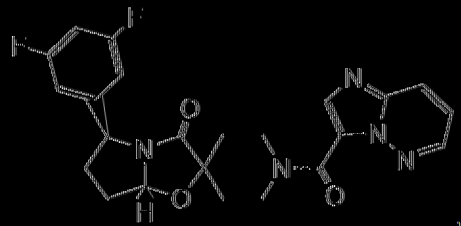


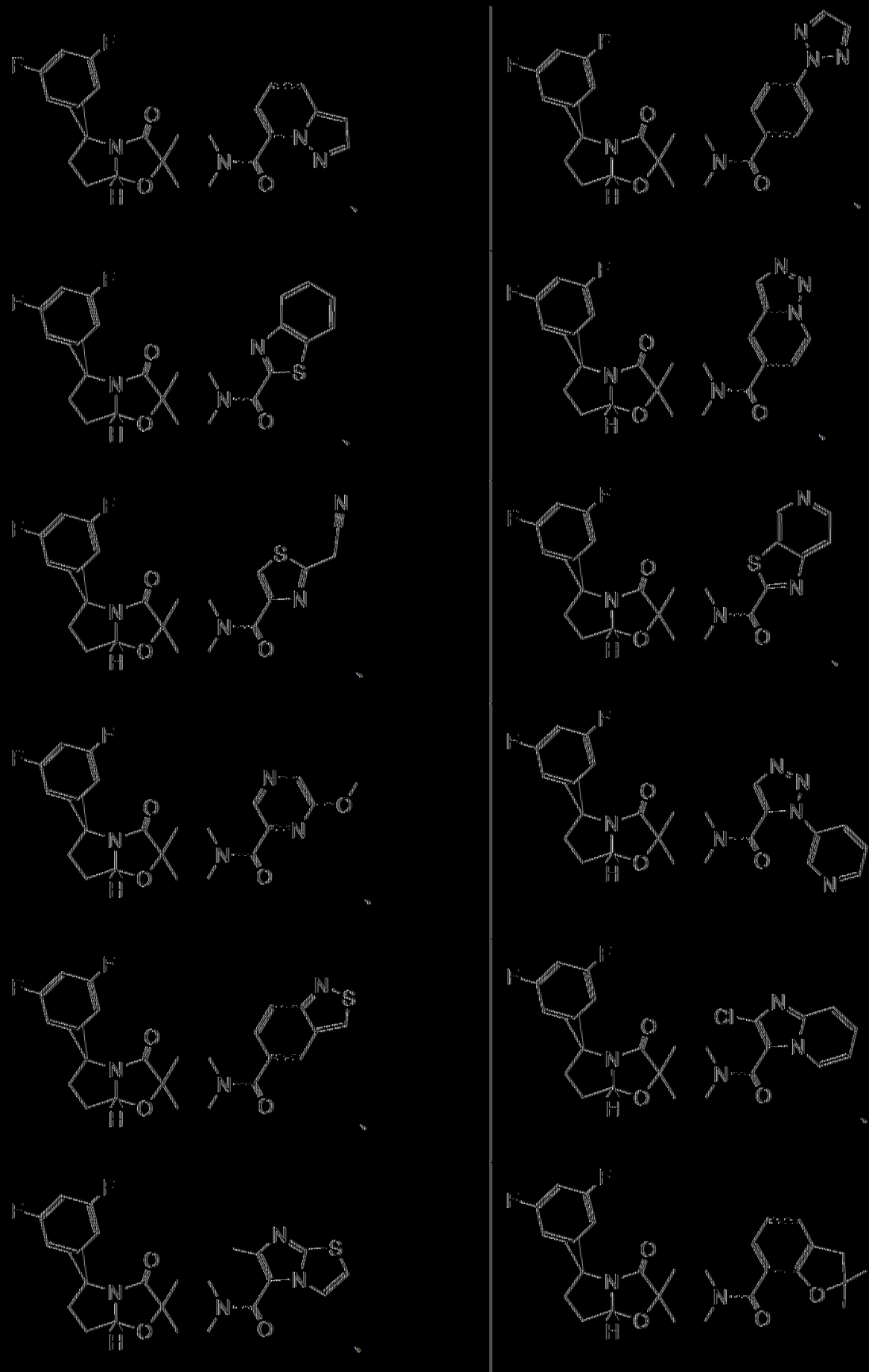


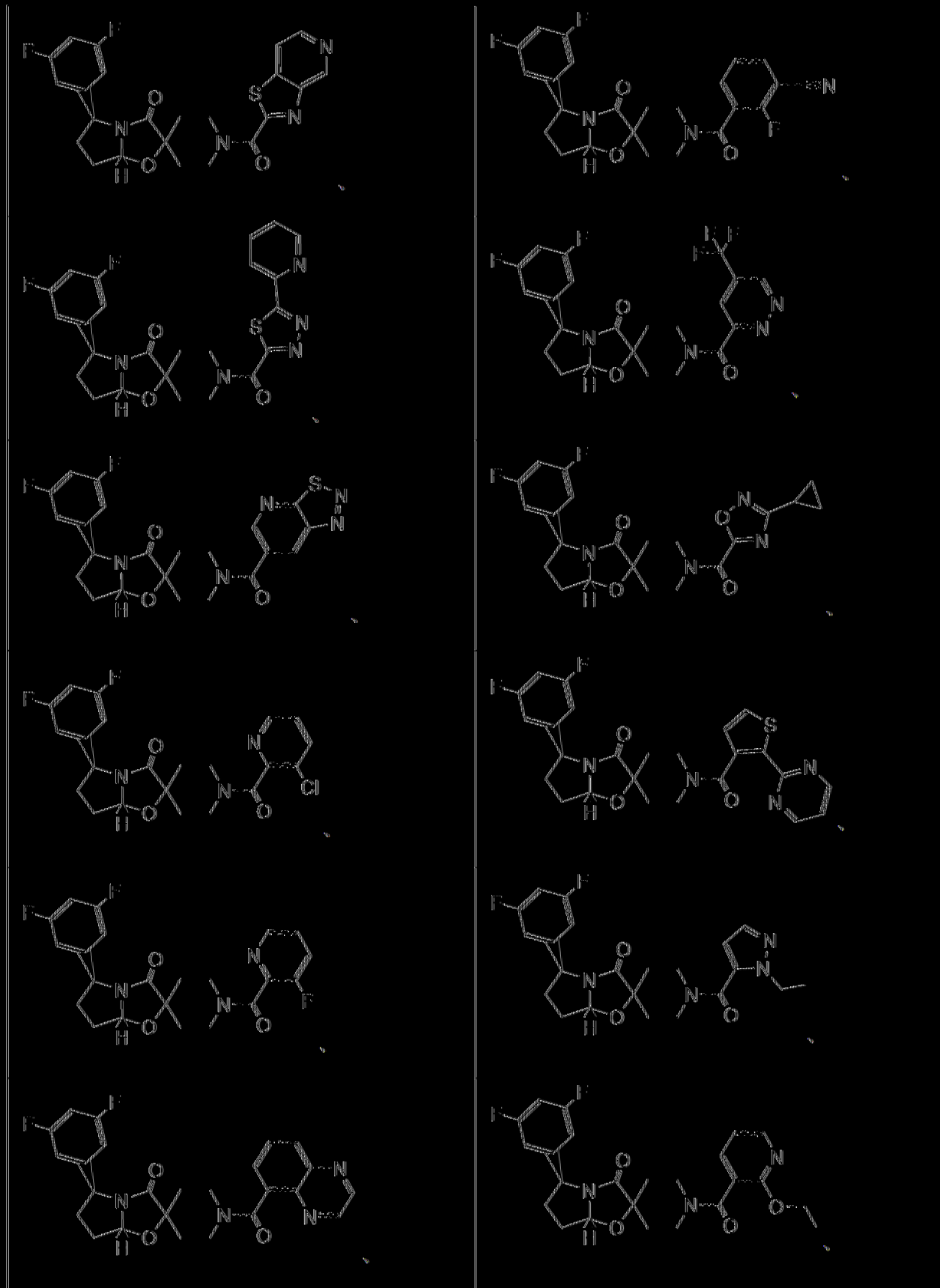


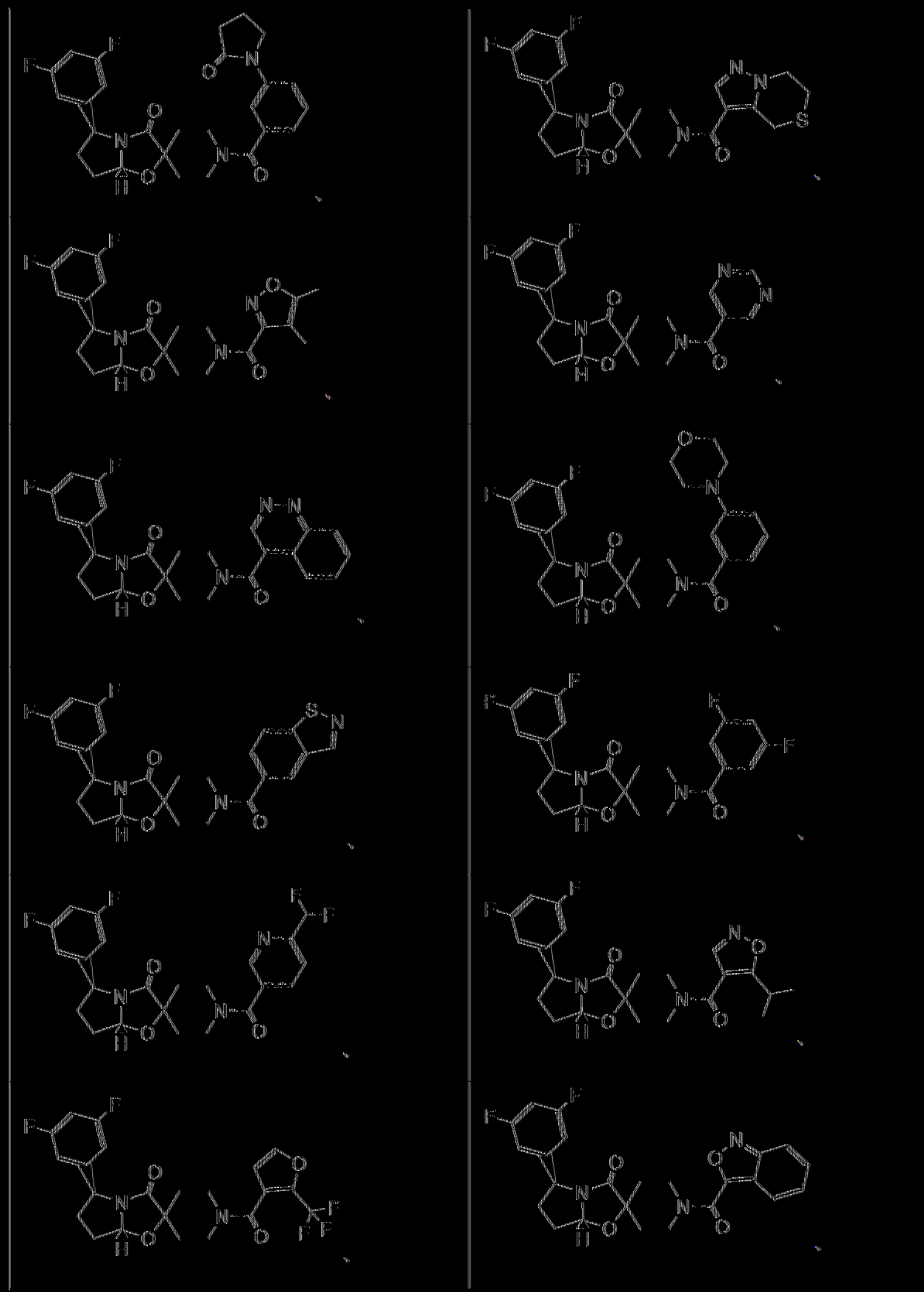


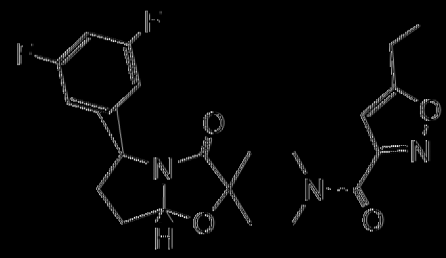
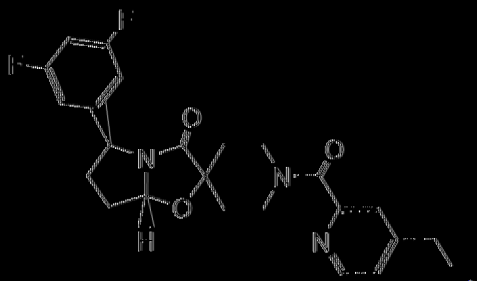
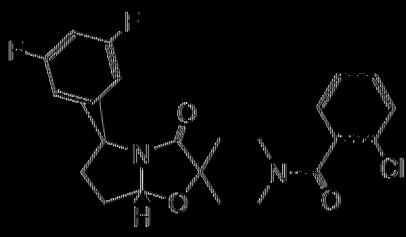
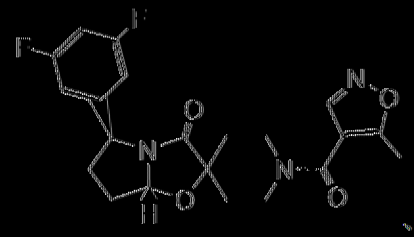
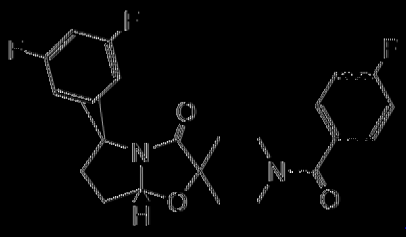
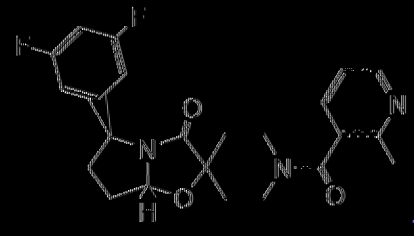
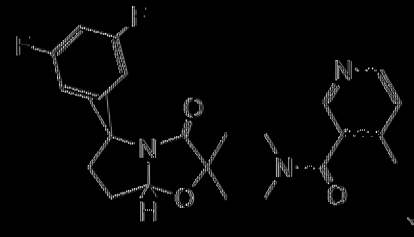
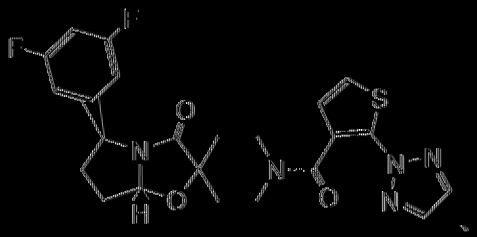


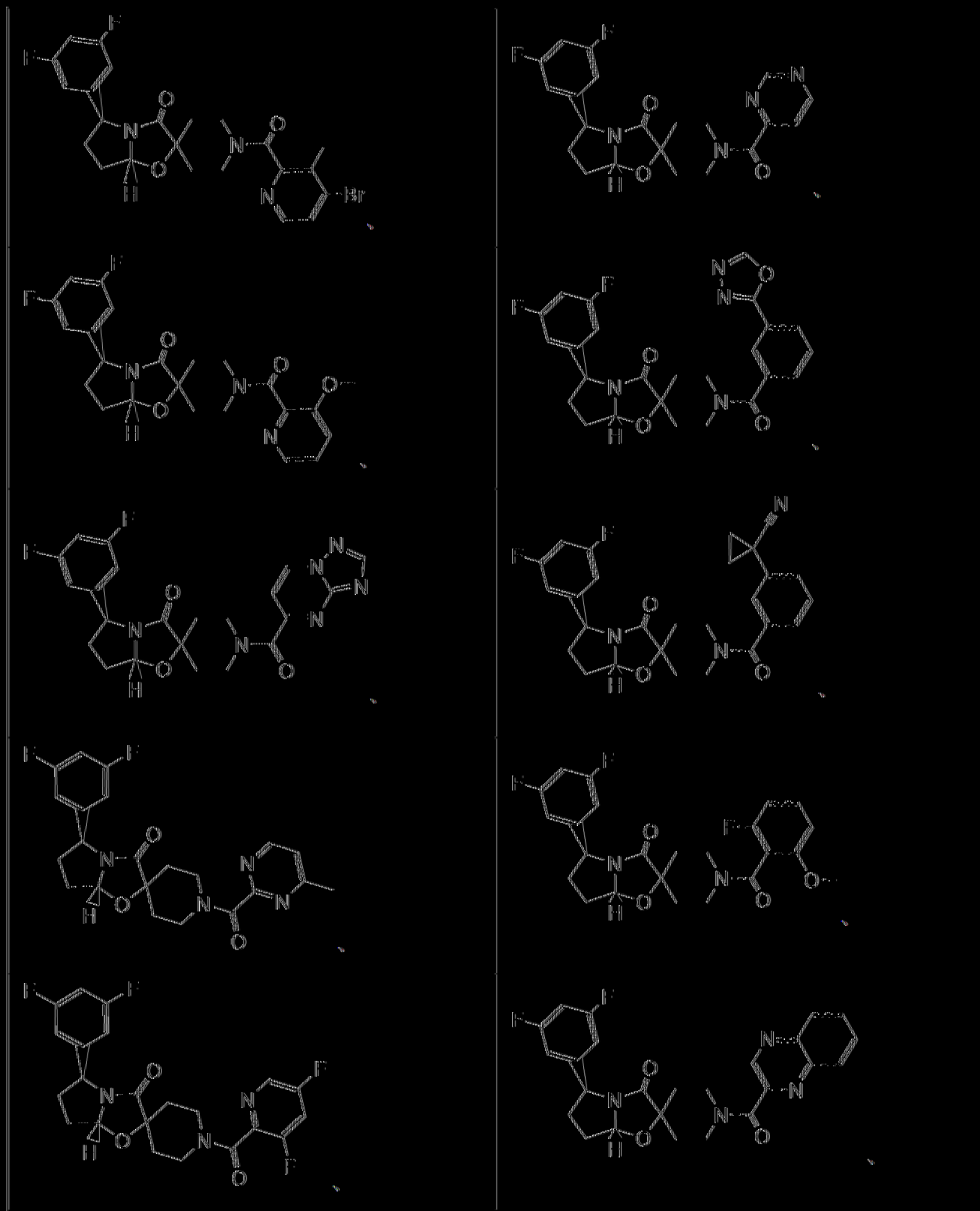


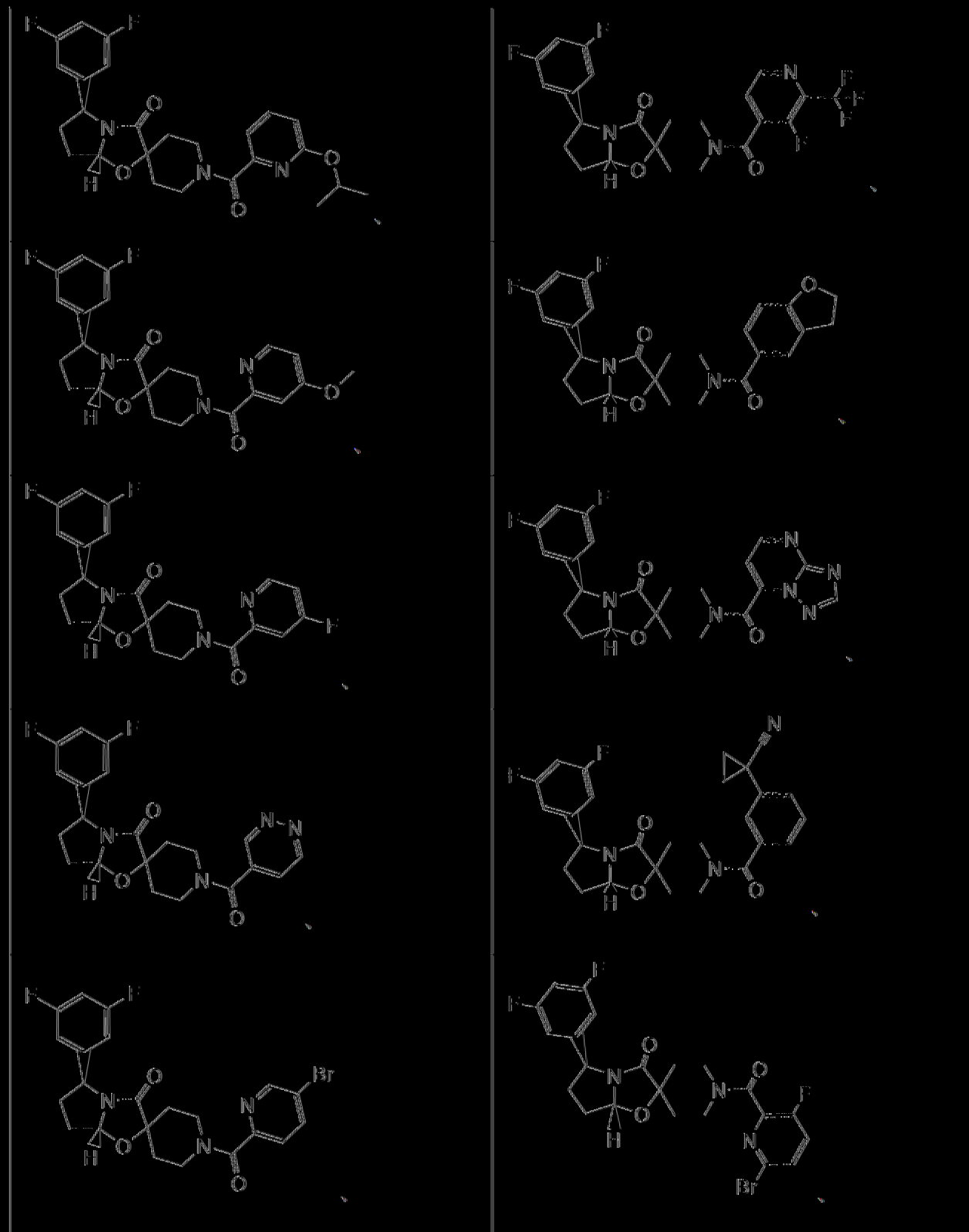


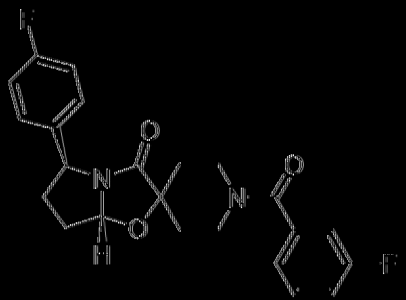
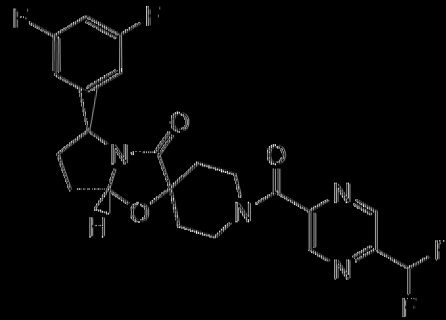
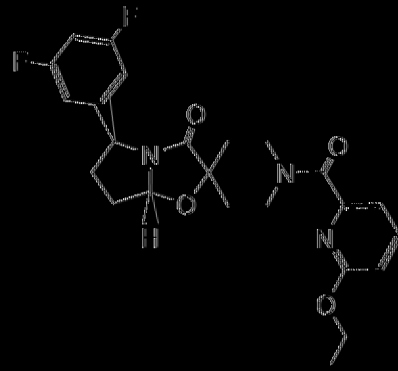


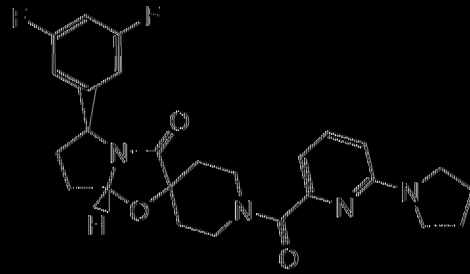
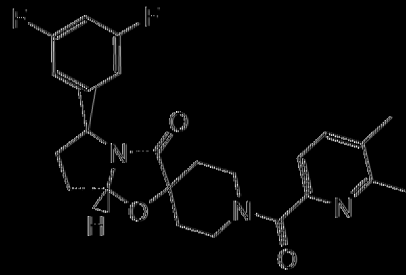
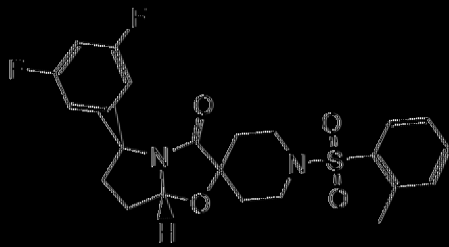
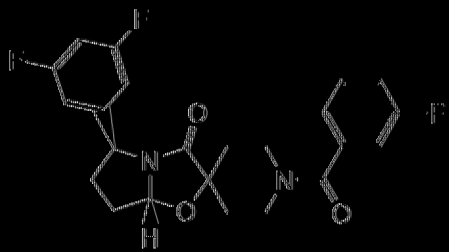
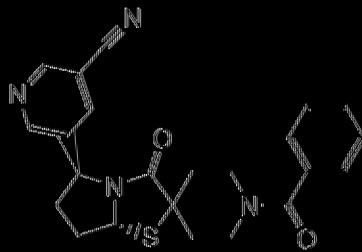
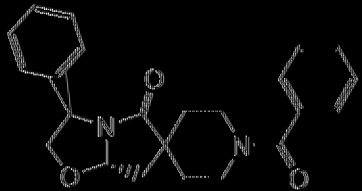


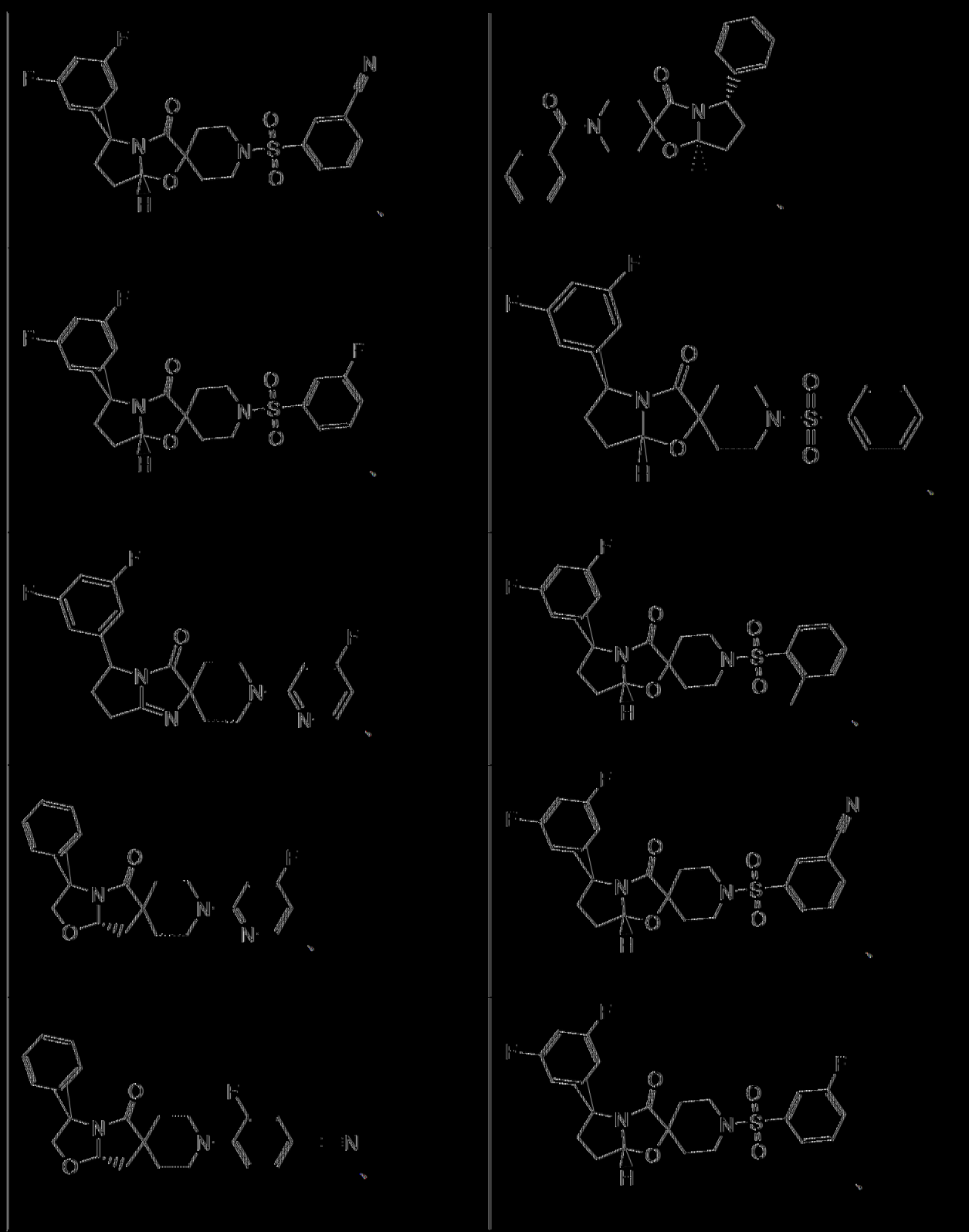


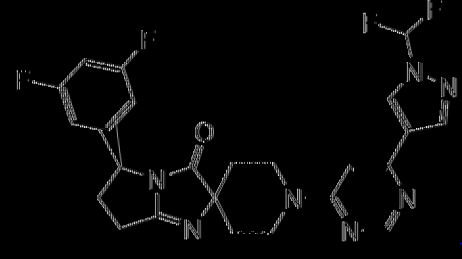
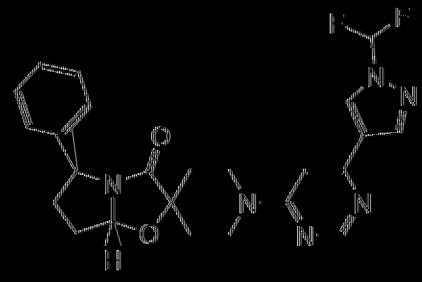
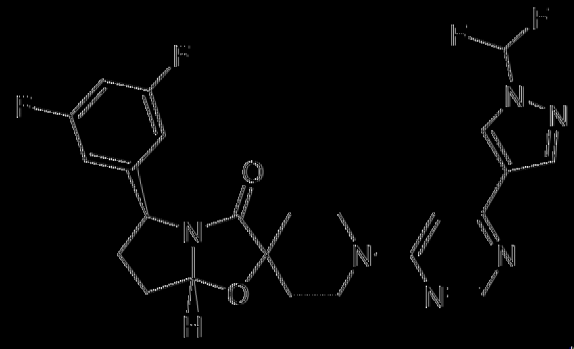
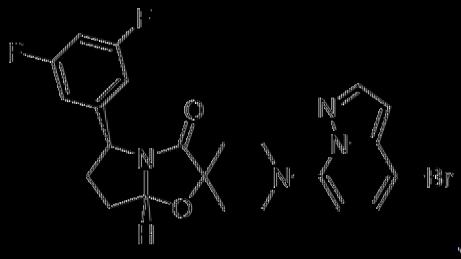
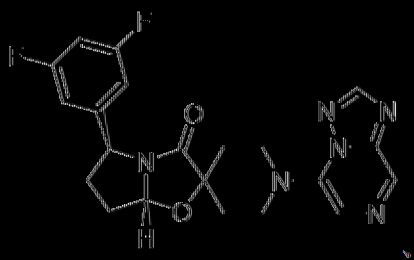
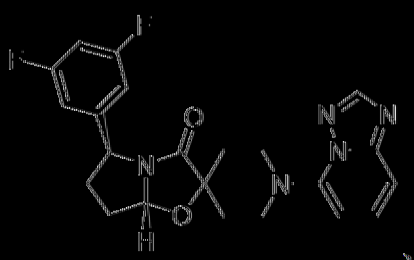


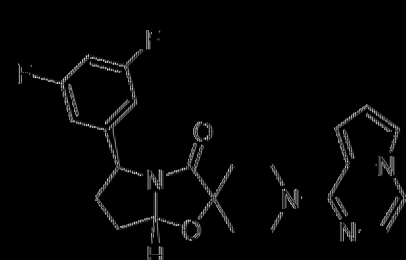
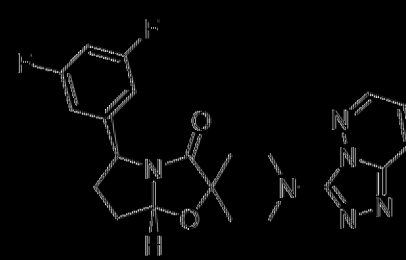
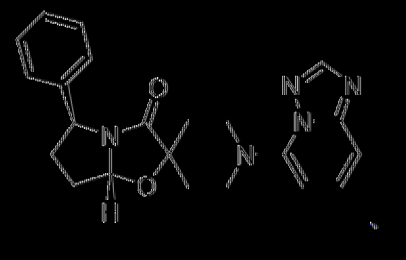
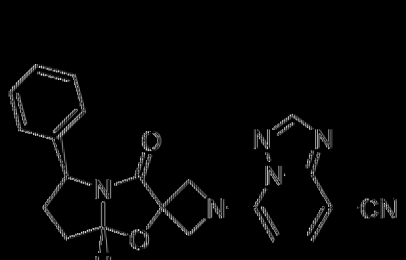
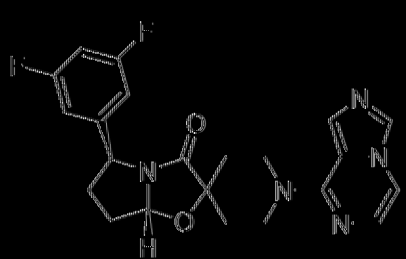
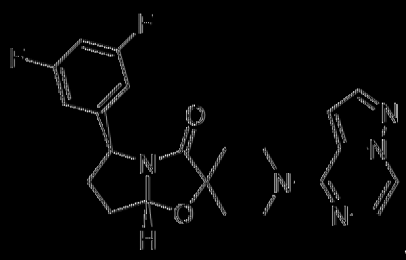




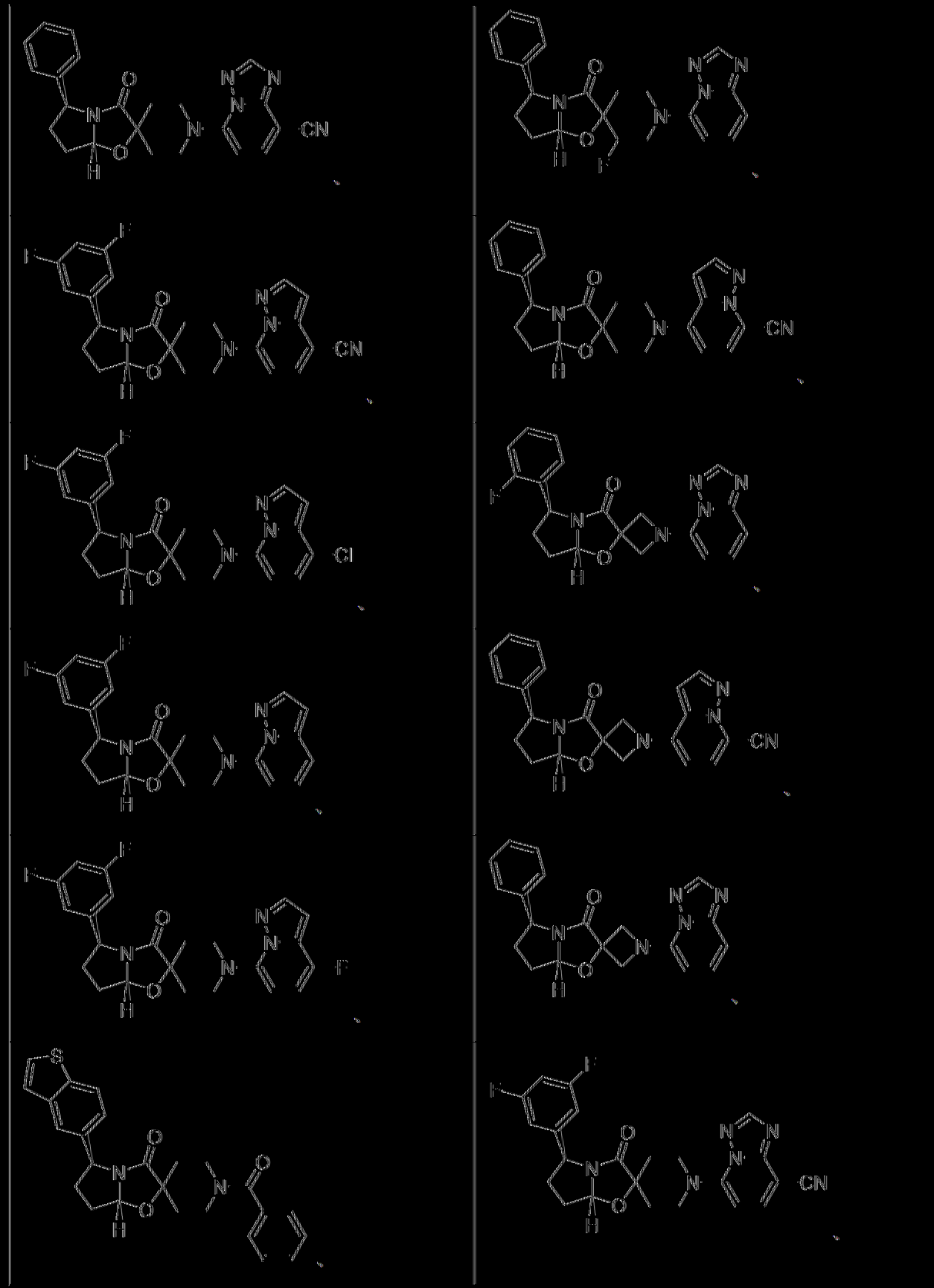


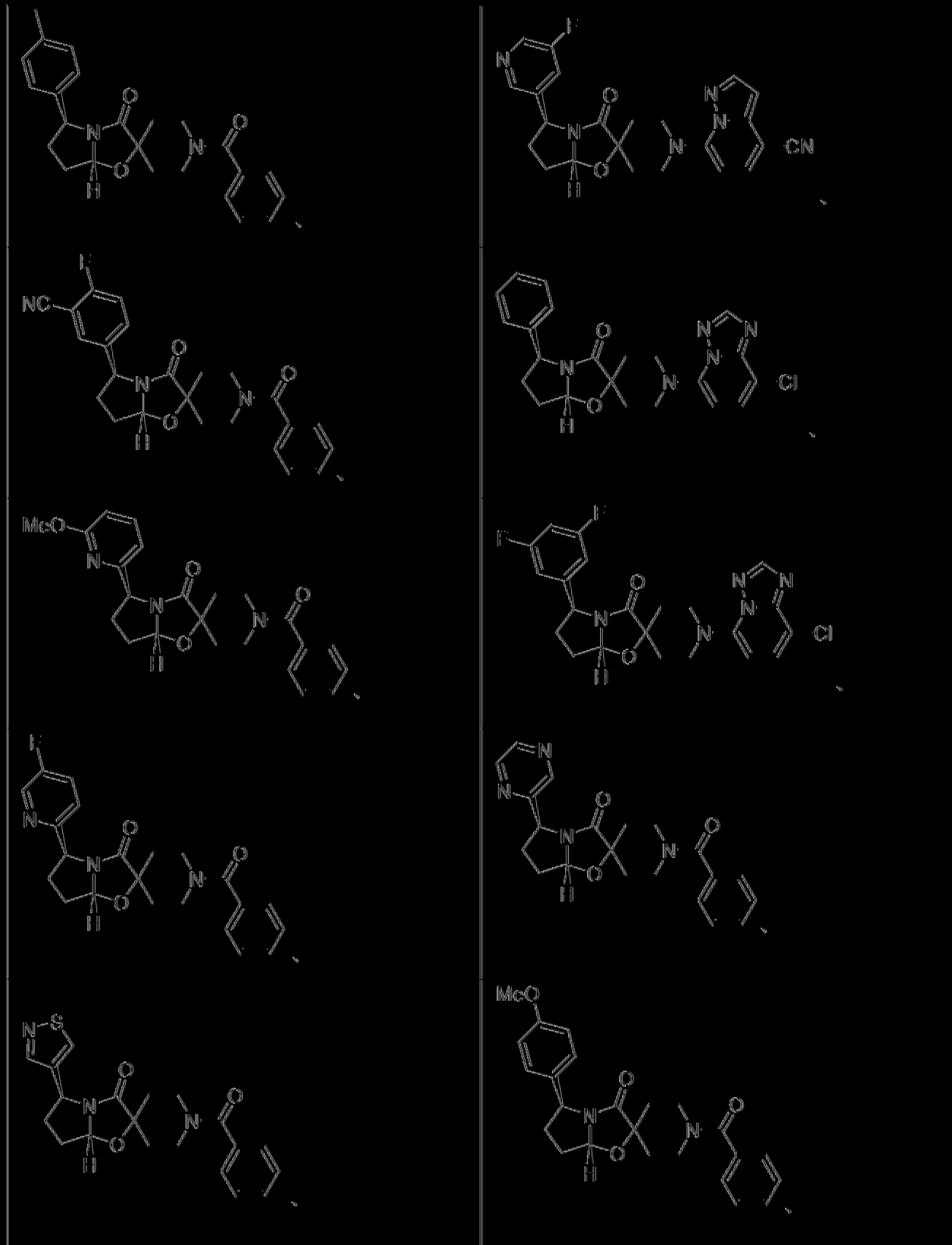


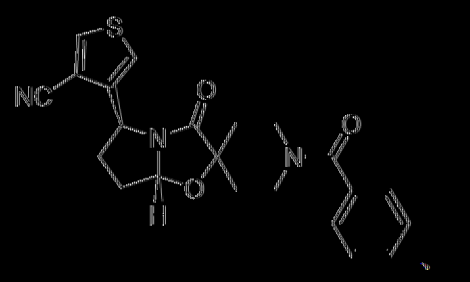
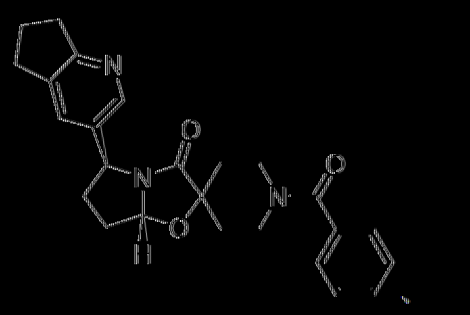
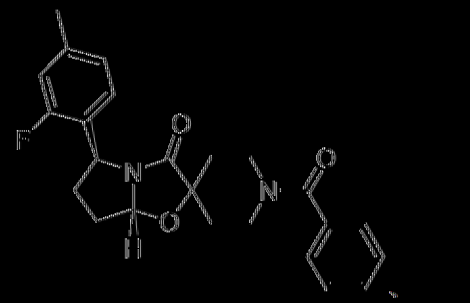
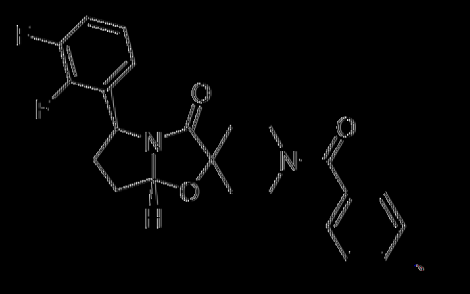
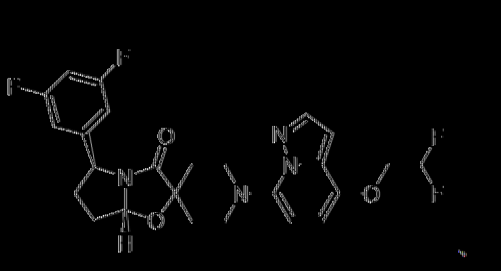
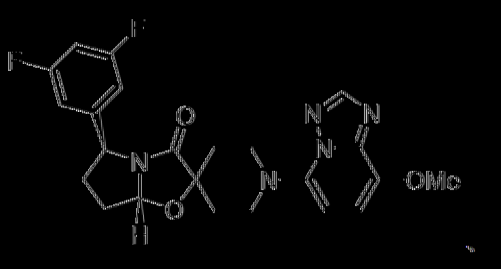
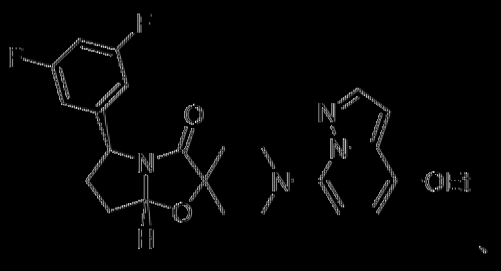
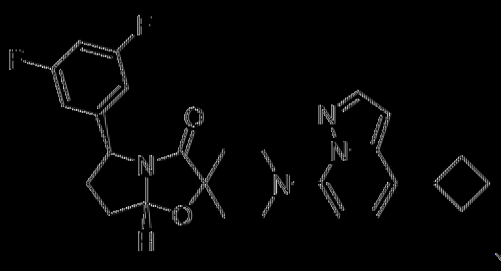


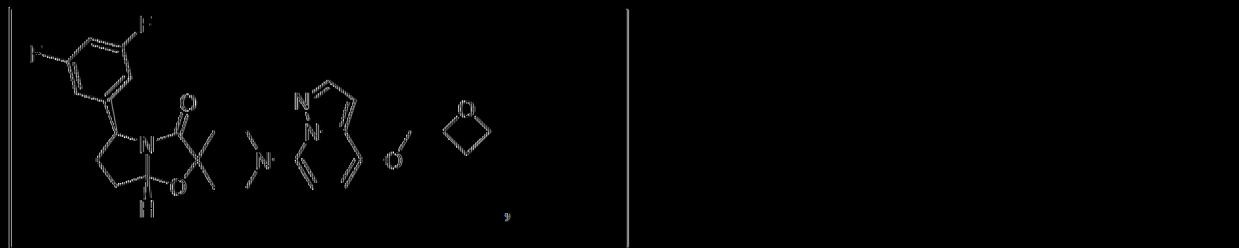


137









或其醫藥學上可接受之鹽。

[(0140)]

### 定義

本文所用之術語具有其普通含義且此類術語之含義在其各次出現時為獨立的。儘管如此且除非另外規定，否則以下定義在本說明書及申請專利範圍之通篇中適用。化學名稱、通用名稱及化學結構可互換使用以描述相同結構。若使用化學結構與化學名稱提及化合物且結構與名稱存在分歧，則以結構為準。除非另外指明，否則無論術語單獨或與其他術語組合使用，此等定義均適用。因此，「C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基」之定義適用於「C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基」以及「C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基芳基」、「鹵代C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基」、「C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基雜芳基」等之「C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基」部分。

[(0141)] 術語「烷氧基」意謂烷基-O基團，其中烷基涵蓋具有1至10碳數之直鏈烷基及具有3至10碳數之分支鏈烷基。適合之烷氧基的非限制性實例包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基及正丁氧基。與母基團之鍵結係經由醚氧。

[(0142)] 「有效量」或「治療有效量」意欲描述有效抑制上述疾病或酶活性且因此產生所需治療性、改善性、抑制性或防治性效應的本發明之方法中所使用之化合物或組合物的量。對於經口給藥(例如，膠囊或錠劑)，本發明之化合物的「有效量」可散佈在多於一個膠囊或錠劑中(以使得組合物仍主張涵蓋單一錠劑，即使有效給藥需要2個錠劑)。





可接受之鹽」涵蓋的鹼性化合物之鹽係指本發明化合物之無毒鹽，該等無毒鹽一般藉由使游離鹼與適合有機或無機酸反應來製備。本發明之鹼性化合物的代表性鹽包括但不限於以下：乙酸鹽、苯磺酸鹽、苯甲酸鹽、碳酸氫鹽、硫酸氫鹽、酒石酸氫鹽、硼酸鹽、溴化物、樟腦磺酸鹽、碳酸鹽、氯化物、棒酸鹽、檸檬酸鹽、二鹽酸鹽、依地酸鹽(edetate)、乙二磺酸鹽、依託酸鹽(estolate)、乙磺酸鹽、反丁烯二酸鹽、葡庚糖酸鹽、葡萄糖酸鹽、麩胺酸鹽、乙內醯胺苯胍酸鹽、己基間苯二酚酸鹽、海卓胺(hydrabamine)、氫溴酸鹽、鹽酸鹽、羥基萘甲酸鹽、碘化物、羥乙磺酸鹽、乳酸鹽、乳糖酸鹽、月桂酸鹽、蘋果酸鹽、順丁烯二酸鹽、杏仁酸鹽、甲磺酸鹽、甲基溴、甲基硝酸鹽、甲基硫酸鹽、半乳糖二酸鹽、萘磺酸鹽、硝酸鹽、*n*-甲基還原葡萄糖胺銨鹽、油酸鹽、草酸鹽、雙羥萘酸鹽(恩波酸鹽(embonate))、棕櫚酸鹽、泛酸鹽、磷酸鹽/二磷酸鹽、聚半乳糖醛酸鹽、水楊酸鹽、硬脂酸鹽、硫酸鹽、次乙酸鹽、丁二酸鹽、單寧酸鹽、酒石酸鹽、茶氨酸鹽、甲苯磺酸鹽、三乙基碘及戊酸鹽。此外，在本發明化合物攜帶酸性部分之情況下，其適合的醫藥學上可接受之鹽包括但不限於衍生自無機鹼之鹽，包括鋁鹽、銨鹽、鈣鹽、銅鹽、三價鐵鹽、二價鐵鹽、鋰鹽、鎂鹽、三價錳(manganic)鹽、二價錳(mangamous)鹽、鉀鹽、鈉鹽、鋅鹽及其類似鹽。尤其較佳的為銨鹽、鈣鹽、鎂鹽、鉀鹽及鈉鹽。衍生自醫藥學上可接受之有機無毒鹼的鹽包括以下之鹽：一級胺、二級胺及三級胺、環胺及鹼性離子交換樹脂，諸如精胺酸、甜菜鹼、咖啡鹼、膽鹼、*N,N*-二苯甲基乙二胺、二乙胺、2-二乙胺基乙醇、2-二甲胺基乙醇、乙醇胺、乙二胺、*n*-乙基嗎啉、*n*-乙基哌啶基、還原葡萄糖胺(glucamine)、葡萄糖胺(glucosamine)、組胺酸、海卓胺(hydrabamine)、

異丙胺、離胺酸、甲基還原葡萄糖胺、嗎啉、哌啶、哌啶基、多元胺樹脂、普魯卡因(procaine)、嘌呤、可可豆鹼、三乙胺、三甲胺、三丙胺、緩血酸胺(tromethamine)及其類似物。

【0150】術語「患者」係指接受或將要接受醫學治療之哺乳動物患者，較佳為人類患者。

【0151】本發明化合物可含有一或多個不對稱中心且因此可呈外消旋體、外消旋混合物、單一鏡像異構體、非鏡像異構混合物及個別非鏡像異構體形式存在。本發明意欲涵蓋此等化合物之所有此類異構形式。

【0152】本文所描述之一些化合物含有烯烴雙鍵，且除非另外指定，否則其意欲包括*E*及*Z*幾何異構體兩者。

【0153】本文所描述之一些化合物含有具有順式及反式異構體的經取代之環烷烴，且除非另外指定，否則其意欲包括順式及反式幾何異構體兩者。

【0154】可按此項技術中已知，藉由適當修改本文中所揭示之方法來達成此等非鏡像異構體之獨立合成或其層析分離。其絕對立體化學可藉由(若必要)用含有已知絕對組態之不對稱中心之試劑衍生之結晶產物或結晶中間物的X射線結晶學加以確定。若必要，可分離化合物之外消旋混合物，以便單離個別鏡像異構體。該分離法可藉由此項技術中熟知之方法進行，諸如使化合物之外消旋體混合物與純鏡像異構性化合物偶合，以形成非鏡像異構混合物，之後藉由諸如分步結晶或層析之標準方法分離個別非鏡像異構體。偶合反應通常使用純鏡像異構性的酸或鹼形成鹽。非鏡像異構衍生物隨後可藉由使所添加之對掌性殘餘物裂解來轉化成純鏡像異構體。化合物之外消旋混合物亦可直接藉由層析方法，利用對掌性固定相分

離，該等方法在此項技術中已熟知。

【0155】 替代地，化合物之任何鏡像異構體可藉由立體選擇性合成使用光學純起始材料或已知組態之試劑藉由此項技術中熟知之方法來獲得。

【0156】 應理解，本發明意欲包括本文所描述之化合物的醫藥學上可接受之鹽以及當本文所描述之化合物用作游離化合物或其醫藥學上可接受之鹽的前驅體或用於其他合成操縱中時非醫藥學上可接受之鹽。

【0157】 溶劑合物且尤其本文所描述之結構式化合物之水合物亦包括於本發明中。

【0158】 本文所描述之一些化合物可以互變異構體之形式存在，其具有不同的氫連接點，伴隨一或多個雙鍵位移。例如，酮及其烯醇形式為酮烯醇(keto-enol)互變異構體。本發明化合物涵蓋個別互變異構體以及其混合物。

【0159】 在本文所描述之化合物中，原子可展現其天然同位素豐度，或原子中之一或多者可人工增濃原子數相同但原子質量或質量數與自然界中主要發現之原子質量或質量數不同的特定同位素。本發明意欲包括本文所描述之式化合物的所有適合同位素變體。例如，氫(H)之不同的同位素形式包括氕( $^1\text{H}$ )及氘( $^2\text{H}$ )。氕為自然界中發現之主要氫同位素。氘之增濃可獲得某些治療優勢，諸如增加活體內半衰期或減少劑量需求，或可提供可用作表徵生物樣本之標準物的化合物。經 $^3\text{H}$ 、 $^{11}\text{C}$ 、 $^{18}\text{F}$ 標記之化合物可用於PET或SPECT或其他成像研究。同位素增濃化合物可藉由熟習此項技術者熟知之習知技術或藉由與本文流程及實例中所描述之方法類似之方法使用適當的同位素增濃試劑或中間物在無不當實驗之情況下製備。

【0160】 應注意，化學上不穩定的化合物經排除在本文所含之實施例之外。

### 【0161】

治療方法

本文所描述之化合物可尤其適用於預防、治療或改善RIPK1介導之疾病或病症。此類RIPK1介導之疾病或病症可能至少部分藉由程式性(programmed)壞死、細胞凋亡或發炎性細胞介素產生來調節。

【0162】 本文所描述之式的化合物或其醫藥學上可接受之鹽可尤其適用於治療以下RIPK1介導之疾病或病症：發炎性腸病(包括克羅恩氏病(Crohn's disease)及潰瘍性結腸炎)、牛皮癬、視網膜脫落、視網膜變性、色素性視網膜炎、黃斑退化、老年性黃斑退化、胰臟炎、異位性皮膚炎、關節炎(包括類風濕性關節炎、脊椎關節炎、痛風、全身發作幼年特發性關節炎(systemic onset juvenile idiopathic arthritis, SoJIA)、牛皮癬性關節炎)、狼瘡、全身性紅斑狼瘡(SLE)、休格倫氏症候群(Sjogren's syndrome)、全身性硬皮病、抗磷脂症候群(anti-phospholipid syndrome, APS)、血管炎、骨關節炎、肝損傷/疾病、自體免疫性肝炎、自體免疫性肝膽疾病、原發性硬化性膽管炎(PSC)、乙醯胺苯酚中毒、肝中毒、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、酒精性脂肪性肝炎(ASH)、自體免疫性肝炎、非酒精性脂肪肝病(NAFLD)、腎損傷/受損(腎炎、腎移植、手術、投與腎毒性藥物(例如，順鉑(cisplatin))、急性腎損傷(AKI))、乳糜瀉、自體免疫性特發性血小板減少性紫癍(idiopathic thrombocytopenic purpura) (自體免疫性ITP)、移植排斥反應(移植器官、組織及細胞之排斥反應)、實體器官之缺血再灌流損傷、敗血症、全身性發炎反應症候群(SIRS)、腦血管

病變(CVA，中風)、心肌梗塞(MI)、動脈粥樣硬化、亨汀頓氏症(Huntington's disease)、阿茲海默氏症、帕金森氏症(Parkinson's disease)、肌萎縮性脊髓側索硬化症(ALS)、進行性核上麻痹(progressive supranuclear palsy, PSP)、新生兒腦損傷、新生兒低氧腦損傷、創傷性腦損傷、過敏性疾病(包括哮喘及異位性皮膚炎)、周邊神經損傷、燒傷(burn)、多發性硬化症、I型糖尿病、II型糖尿病、肥胖、華格納氏肉芽病(Wegener's granulomatosis)、肺類肉瘤病、白塞氏病(Behcet's disease)、介白素-I轉化酶(ICE，亦稱為凋亡蛋白酶-1)相關的發熱症候群、慢性阻塞性肺病(COPD)、香菸煙霧誘發之損傷(cigarette smoke-induced damage)、囊腫纖維化、腫瘤壞死因子受體相關週期性症候群(tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome, TRAPS)、贅生性腫瘤、黑色素瘤、癌轉移、乳癌、非小細胞肺癌(NSCLC)、輻射誘發之壞死、缺血性腎臟損傷、眼科缺血(ophthalmologic ischemia)、腦內出血、蛛膜下出血、齒根骨膜炎、NEMO突變(NF- $\kappa$ -B必需調節基因(NF-kappa-B essential modulator gene) (亦稱為IKK $\gamma$ 或IKKG)之突變) (尤其NEMO缺乏症候群)、HOIL-1缺乏((亦稱為RBCK1)血紅素氧化(heme-oxidized) IRP 2泛素連接酶-1缺乏)、線性泛素鏈組裝複合物(linear ubiquitin chain assembly complex, LUBAC)缺乏症候群、血液及實體器官惡性腫瘤、細菌感染及病毒感染(諸如流感、葡萄球菌(staphylococcus)及分支桿菌(mycobacterium) (肺結核))、以及溶酶體貯積病(尤其高歇氏病(Gaucher disease)，且包括GM2神經節苷脂貯積病、 $\alpha$ -甘露糖苷貯積病、天冬胺醯葡萄糖胺尿症、膽甾醇酯貯積病、慢性己醯胺酶A缺乏、胱胺酸症、達農病(Danon disease)、法布立病(Fabry disease)、法伯病(Farber disease)、

岩藻糖苷貯積病、半乳糖唾液酸貯積病、GMI神經節苷脂貯積病、黏脂貯積病、嬰兒游離唾液酸貯積病、幼年型己醣胺酶A缺乏、克拉培病(Krabbe disease)、溶酶體酸脂肪酶缺乏、異染性白質失養症、黏多醣貯積病病症、多發性硫酸酯酶缺乏、尼曼-匹克氏病(Niemann-Pick disease)、神經元蠟樣脂褐質儲積症(neuronal ceroid lipofuscinose)、龐貝氏病(Pompe disease)、緻密成骨不全症、山多夫氏病(Sandhoff disease)、辛德勒氏病(Schindler disease)、唾液酸貯積病、泰-薩克斯及沃爾曼氏病(Tay-Sachs and Wolman disease))、脊髓損傷、史蒂芬斯-約翰遜症候群(Stevens-Johnson syndrome)、纖維化、補體介導之細胞毒性、中毒性表皮壞死鬆解症及/或離體處理細胞以保存活力及功能。

**【0163】** 本文所描述之式的化合物及其醫藥學上可接受之鹽可適用於治療青光眼。

**【0164】** 本文所描述之式的化合物及其醫藥學上可接受之鹽可尤其適用於治療胰管腺癌、肝細胞癌、間皮瘤或黑色素瘤。

**【0165】** 本文所描述之式的化合物及其醫藥學上可接受之鹽可尤其適用於治療以下RIPK1介導之疾病或病症：類風濕性關節炎、發炎性腸病(包括克羅恩氏病及潰瘍性結腸炎)及牛皮癬。

**【0166】** 上述疾病/病症之治療可涉及(更具體而言)改善由於所提及之疾病/病症而持續之器官受損或損傷。舉例而言，本發明化合物可尤其適用於改善缺血性腦損傷或創傷性腦損傷後之腦組織受損或損傷，或適用於改善心肌梗塞後之心臟組織受損或損傷，或適用於改善與亨汀頓氏症、阿茲海默氏症或帕金森氏症相關的腦組織受損或損傷，或適用於改善與非酒精性脂肪性肝炎、酒精性脂肪性肝炎、自體免疫性肝炎、自體免疫性肝

膽疾病或原發性硬化性膽管炎或乙醯胺苯酚之用藥過量相關的肝臟組織受損或損傷。

**【0167】** 本發明化合物可尤其適用於改善由於放射療法而持續的器官受損或損傷，或改善脊髓損傷後之脊髓組織受損或損傷，或改善急性肝衰竭相關之肝臟組織受損或損傷。本發明化合物可尤其適用於在投與耳毒性藥物或物質(例如，順鉑)之後改善聽覺病症，諸如雜訊誘發之聽覺喪失或聽覺病症。

**【0168】** 本發明化合物(亦即式I、II、III、IV或V之化合物)可尤其適用於在移植或投與腎毒性藥物或物質(例如，順鉑)之後改善實體器官組織(尤其腎、肝及心臟及/或肺)受損或損傷。應理解，可在可能時藉由用本文所描述之式的化合物或其醫藥學上可接受之鹽進行預先治療來實現此類組織損傷之改善；例如藉由在投與順鉑之前對患者進行預治療或在移植手術之前對器官或器官接收者進行預治療。此類組織損傷之改善可藉由在移植手術期間用本文所描述之式的化合物或其醫藥學上可接受之鹽治療來達成。

**【0169】** 此類組織損傷之改善亦可藉由在移植手術之後用本文所描述之式的化合物或其醫藥學上可接受之鹽對患者進行短期治療來達成。

**【0170】** 在一個實施例中，本文所描述之式的化合物及其醫藥學上可接受之鹽可適用於治療視網膜脫落、黃斑退化及色素性視網膜炎。

**【0171】** 在另一實施例中，本文所描述之式的化合物及其醫藥學上可接受之鹽可適用於治療多發性硬化症。

**【0172】** 在一個實施例中，本文所描述之式的化合物及其醫藥學上可接受之鹽可適用於治療創傷性腦損傷。

【0173】 在另一實施例中，本文所描述之式的化合物及其醫藥學上可接受之鹽可適用於治療亨汀頓氏症或尼曼-匹克氏病。

【0174】 在另一實施例中，本文所描述之式的化合物及其醫藥學上可接受之鹽可適用於治療ALS、PSP及阿茲海默氏症。

【0175】 在另一實施例中，本文所描述之式的化合物及其醫藥學上可接受之鹽可適用於治療老年性黃斑退化。

【0176】 治療視網膜脫落、黃斑退化、色素性視網膜炎、多發性硬化症、創傷性腦損傷、亨汀頓氏症、阿茲海默氏症、肌萎縮性脊髓側索硬化症及尼曼-匹克氏病可涉及(更具體而言)改善由於此等疾病/病症而持續之器官受損或損傷。舉例而言，本文所描述之化合物可尤其適用於改善創傷性腦損傷後之腦組織受損或損傷，或適用於改善與亨汀頓氏症、阿茲海默氏症、肌萎縮性脊髓側索硬化症及尼曼-匹克氏病相關之腦組織受損或損傷。

【0177】 在另一實施例中，本文所描述之式的化合物及其醫藥學上可接受之鹽可適用於治療視網膜脫落、黃斑退化及色素性視網膜炎，且適用於改善由於多發性硬化症、創傷性腦損傷、亨汀頓氏症、阿茲海默氏症、肌萎縮性脊髓側索硬化症及尼曼-匹克氏病所致之腦組織受損或損傷。

【0178】 在另一實施例中，本文所描述之式的化合物及其醫藥學上可接受之鹽可適用於治療克羅恩氏病、潰瘍性結腸炎、牛皮癬、類風濕性關節炎、脊椎關節炎、全身發作幼年特發性關節炎(SoJIA)及骨關節炎。

【0179】 在又另一實施例中，本文所描述之式的化合物及其醫藥學上可接受之鹽可適用於治療牛皮癬、類風濕性關節炎及潰瘍性結腸炎。

**【0180】** 在另一實施例中，本文所描述之式的化合物及其醫藥學上可接受之鹽可適用於治療狼瘡、發炎性腸病(IBD)、克羅恩氏病及潰瘍性結腸炎。

**【0181】** 在另一實施例中，本文所描述之式化合物及其醫藥學上可接受之鹽可適用於治療腦血管病變(CVA，中風)、亨汀頓氏症、阿茲海默氏症、ALS、創傷性腦損傷、多發性硬化症、高歇氏病、尼曼-匹克氏病及脊髓損傷。

**【0182】** 在另一實施例中，本文所描述之式化合物及其醫藥學上可接受之鹽可適用於治療ALS。

**【0183】** 在另一實施例中，本文所描述之式化合物及其醫藥學上可接受之鹽可適用於治療多發性硬化症。

**【0184】** 在另一實施例中，本文所描述之式化合物及其醫藥學上可接受之鹽可適用於治療胰管腺癌(PDAC)、癌轉移、黑色素瘤、乳癌、非小細胞肺癌(NSCLC)及輻射誘發之壞死。

**【0185】** 在另一實施例中，本文所描述之式化合物及其醫藥學上可接受之鹽可適用於治療PDAC、癌轉移、黑色素瘤、乳癌及nNSCLC。

**【0186】** 在另一實施例中，本文所描述之式化合物及其醫藥學上可接受之鹽可適用於治療PDAC。

**【0187】** 在另一實施例中，本文所描述之式化合物及其醫藥學上可接受之鹽可適用於治療腦內出血及蛛膜下出血。

**【0188】** 在另一實施例中，本文所描述之式化合物及其醫藥學上可接受之鹽可適用於治療II型糖尿病及肥胖。

**【0189】** 在另一實施例中，本文所描述之式化合物及其醫藥學上可

接受之鹽可適用於治療動脈粥樣硬化。

【0190】 在另一實施例中，本文所描述之式化合物或其醫藥學上可接受之鹽可適用於治療血管炎。

【0191】 在另一實施例中，本文所描述之式化合物及其醫藥學上可接受之鹽可適用於治療在遺傳性及偶發性疾病中發生的依賴性發炎及細胞死亡，該等遺傳性及偶發性疾病包括阿茲海默氏症、肌萎縮性脊髓側索硬化症、多發性硬化症、帕金森氏症、慢性創傷性腦病、類風濕性關節炎、潰瘍性結腸炎、發炎性腸病、牛皮癬以及由中風、創傷性腦損傷、腦炎引起之急性組織損傷。

【0192】 在另一實施例中，本文所描述之式化合物及其醫藥學上可接受之鹽可適用於治療缺血性腎損傷、眼科缺血、腦內出血及蛛膜下出血。

【0193】 在另一實施例中，本文所描述之式化合物及其醫藥學上可接受之鹽可適用於治療非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、酒精性脂肪性肝炎(ASH)、自體免疫性肝炎及非酒精性脂肪肝病(NAFLD)。

【0194】 本發明之化合物，尤其本文所描述之式化合物及其醫藥學上可接受之鹽可尤其適用於治療RIPK1介導、癌症相關之疾病或病症。*Gong*等人, *The role of necroptosis in cancer biology and therapy*, *Molecular Cancer* (2019) 18:100。在一個態樣中，人類具有固體腫瘤。在一個態樣中，腫瘤係選自頭頸癌、胃癌、黑色素瘤、腎細胞癌(RCC)、食道癌、NSCLC、前列腺癌、大腸直腸癌、卵巢癌、胰臟癌及胰管腺癌。在一個態樣中，人類患有以下中之一或多者：大腸直腸癌(CRC)、食道癌、子宮頸癌、膀胱癌、乳癌、頭頸癌、卵巢癌、黑色素瘤、RCC、EC

鱗狀細胞癌、非小細胞肺癌、間皮瘤、前列腺癌及胰管腺癌。在另一態樣中，人類具有液體腫瘤，諸如彌漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)、多發性骨髓瘤、慢性淋巴母細胞白血病(chronic lymphoblastic leukemia, CLL)、濾泡性淋巴瘤、急性骨髓白血病及慢性骨髓性白血病。

**【0195】** 本發明亦係關於一種治療選自以下之癌症或減輕其嚴重程度的方法：腦瘤(神經膠質瘤)、神經膠母細胞瘤、星形細胞瘤、潘納揚-佐納納症候群(Bannayan-Zonana syndrome)、考登氏病(Cowden disease)、萊爾米特-杜克洛病(Lhermitte-Duclos disease)、乳癌、三陰性乳癌、發炎性乳癌、威爾姆氏腫瘤(Wilm's tumor)、尤文氏肉瘤(Ewing's sarcoma)、橫紋肌肉瘤、室管膜瘤、神經管胚細胞瘤、大腸癌、頭頸癌(包括頭頸部鱗狀細胞癌)、腎癌、肺癌(包括肺鱗狀細胞癌、肺腺癌、肺小細胞癌及非小細胞肺癌)、肝癌(包括肝細胞癌)、黑色素瘤、卵巢癌、胰臟癌(包括鱗狀胰臟癌)、前列腺癌、肉瘤、骨肉瘤、骨之巨細胞瘤、甲狀腺癌、淋巴母細胞T細胞白血病、慢性骨髓性白血病、慢性淋巴球性白血病、毛細胞白血病、急性淋巴母細胞白血病、急性骨髓性白血病、慢性嗜中性球白血病、急性淋巴母細胞T細胞白血病、漿細胞瘤、免疫母細胞大細胞白血病、套細胞白血病、多發性骨髓瘤巨核母細胞白血病、多發性骨髓瘤、急性巨核細胞性白血病(acute megakaryocytic leukemia)、前髓細胞性白血病、紅白血病、惡性淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤(Hodgkin's lymphoma)、非霍奇金氏淋巴瘤(Non-Hodgkin's lymphoma)、淋巴母細胞T細胞淋巴瘤、伯基特氏淋巴瘤(Burkitt's lymphoma)、濾泡性淋巴瘤、神經母細胞瘤、膀胱癌、尿道上皮癌、肺癌、外陰癌、子宮頸癌、子宮內膜癌、子宮之癌症、腎癌(包括腎透明細胞癌、腎乳頭狀癌、腎細胞癌)、間

皮瘤、食道癌、唾液腺癌、肝細胞癌、胃癌、鼻咽癌、頰癌(buccal cancer)、口腔癌、胃腸基質腫瘤(gastrointestinal stromal tumor, GIST)及睪丸癌。

**【0196】** 癌症可為其中存在異常數目之母細胞或非所需細胞增殖或診斷為血液癌(包括淋巴惡性腫瘤及骨髓惡性腫瘤兩者)的任何癌症。骨髓惡性腫瘤包括但不限於急性骨髓(或骨髓細胞性或骨髓性或骨髓母細胞性)白血病(未分化或分化型)、急性前髓(或前髓細胞性或前髓性或前髓母細胞性)白血病、急性骨髓單核球性(或骨髓單核母細胞性)白血病、急性單核球性(或單核母細胞性)白血病、紅白血病及巨核細胞性(或巨核母細胞性)白血病。此等白血病可一起被稱為急性骨髓(或骨髓細胞性或骨髓性)白血病(AML)。骨髓惡性腫瘤亦包括骨髓增生病(MPD)，其包括但不限於慢性骨髓性(或骨髓)白血病(CML)、慢性骨髓單核球性白血病(CMML)、原發性血小板增多症(或血小板增多)及真性紅細胞增多症(PCV)。骨髓惡性腫瘤亦包括骨髓發育不良(或骨髓發育不良症候群或MDS)，其可被稱為頑抗性貧血(refractory anemia, RA)、頑抗性貧血併有母細胞過多(refractory anemia with excess blasts, RAEB)及頑抗性貧血併有母細胞過多且正轉化(refractory anemia with excess blasts in transformation, RAEBT)；以及具有或不具有原因不明性骨髓細胞化生之骨髓纖維化(MFS)。

**【0197】** 基於血液腫瘤之臨床病狀的特定實例包括白血病，諸如慢性骨髓細胞性白血病、急性骨髓細胞性白血病、慢性淋巴球性白血病及急性淋巴球性白血病；漿細胞惡性腫瘤，諸如多發性骨髓瘤、MGUS及瓦爾登斯特倫巨球蛋白血症(Waldenstrom's macroglobulinemia)；淋巴瘤，諸

如非霍奇金氏淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤；及其類似者。造血癌症亦包括淋巴惡性腫瘤，其可影響淋巴結、脾、骨髓、周邊血液及/或結外部位。淋巴瘤包括B細胞惡性腫瘤，其包括但不限於B細胞非霍奇金氏淋巴瘤(B-NHL)。B-NHL可為惰性(或低級)、中級(或侵襲性)或高級(極具侵襲性)的。惰性B細胞淋巴瘤包括濾泡性淋巴瘤(FL)；小淋巴球性淋巴瘤(small lymphocytic lymphoma, SLL)；邊緣區淋巴瘤(marginal zone lymphoma, MZL)，包括結MZL、結外MZL、脾MZL及具有絨毛狀淋巴球之脾MZL；淋巴漿細胞淋巴瘤(lymphoplasmacytic lymphoma, LPL)；及黏膜相關之淋巴組織(MALT或結外邊緣區)淋巴瘤。中級B-NHL包括具有或不具有白血病介入之套細胞淋巴瘤(MCL)、彌漫性大細胞淋巴瘤(DLBCL)、濾泡大細胞(或3級或3B級)淋巴瘤及原發性縱隔淋巴瘤(primary mediastinal lymphoma, PML)。高級B-NHL包括伯基特氏淋巴瘤(BL)、伯基特樣淋巴瘤、小無裂細胞淋巴瘤(SNCCL)及淋巴母細胞淋巴瘤。其他B-NHL包括免疫母細胞淋巴瘤(或免疫細胞瘤)、原發性滲出性淋巴瘤、HIV相關(或AIDS相關)之淋巴瘤、及移植後淋巴增生病(post-transplant lymphoproliferative disorder, PTLD)或淋巴瘤。B細胞惡性腫瘤亦包括但不限於慢性淋巴球性白血病(CLL)、前淋巴球性白血病(PLL)、瓦爾登斯特倫巨球蛋白血症(WM)、毛細胞白血病(HCL)、大顆粒淋巴球(large granular lymphocyte, LGL)白血病、急性淋巴(或淋巴球性或淋巴母細胞)白血病及卡斯爾曼氏病(Castleman's disease)。NHL亦可包括T細胞非霍奇金氏淋巴瘤(T-NHL)，其包括但不限於未非特指型(not otherwise specified, NOS) T細胞非霍奇金氏淋巴瘤、周邊T細胞淋巴瘤(PTCL)、多形性大細胞淋巴瘤(ALCL)、血管免疫母細胞淋巴病症

(AILD)、鼻型自然殺手(NK)細胞/ T細胞淋巴瘤、 $\gamma/\delta$ 淋巴瘤、皮膚T細胞淋巴瘤、蕈樣黴菌病及塞紮萊症候群(Sezary syndrome)。

**【0198】** 造血癌症亦包括霍奇金氏淋巴瘤(或疾病)，包括典型霍奇金氏淋巴瘤、結節性硬化性霍奇金氏淋巴瘤、混合細胞性霍奇金氏淋巴瘤、淋巴球為主型(lymphocyte predominant, LP)霍奇金氏淋巴瘤、結節性LP霍奇金氏淋巴瘤及淋巴球耗乏之霍奇金氏淋巴瘤。造血癌症亦包括漿細胞疾病或癌症，諸如多發性骨髓瘤(MM) (包括和緩性MM)、意義不明(或未知或不清楚)單株免疫球蛋白增高症(monoclonal gammopathy of undetermined significance, MGUS)、漿細胞瘤(骨、髓外)、淋巴漿細胞淋巴瘤(LPL)、瓦爾登斯特倫巨球蛋白血症、漿細胞白血病及原發性澱粉樣變性(AL)。造血癌症亦可包括額外造血細胞之其他癌症，該等造血細胞包括多形核白血球(或嗜中性白血球)、嗜鹼性球、嗜酸性球、樹突狀細胞、血小板、紅血球及自然殺手細胞。包括造血細胞之本文中稱為「造血細胞組織」的組織包括骨髓；周邊血液；胸腺；及周邊淋巴組織，諸如脾、淋巴結、與黏膜相關之淋巴組織(諸如與腸道相關之淋巴組織)、扁桃體、派伊爾氏淋巴集結(Peyer's patch)及闌尾，以及與例如支氣管內膜之其他黏膜相關之淋巴組織。

**【0199】** 因此，在一個態樣中，本發明係關於用於治療本文所描述之RIPK1介導之疾病或病症中之任一者的方法，其包含向有需要之患者投與有效量的式I、II、III、IV或V之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在另一實施例中，該方法包含向有需要之患者投與醫藥組合物，該醫藥組合物包含有效量的包含有效量之式I、II、III、IV或V中之任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之載劑的醫藥組合物。

【0200】 本發明進一步係關於式I、II、III、IV或V之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其係用於治療有需要之患者的本文所描述之疾病或病症中之任一者。在另一實施例中，本發明係關於醫藥組合物之用途，該醫藥組合物包含式I、II、III、IV或V之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之載劑，其用於治療有需要之患者的本文所描述之疾病或病症中之任一者。

### 【0201】

#### 醫藥組合物

本文所描述之化合物可經口或非經腸投與。當本文所描述之化合物經調配成適合於投與之劑型時，其可用作用於預防、治療或補救以上疾病之醫藥組合物。

【0202】 因此，本發明係關於一種醫藥組合物，其包含有效量的如本文所定義之式I、II、III、IV或V之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之載劑。醫藥組合物可進一步包含有效量的用於治療相同或不同疾病或病症之另一活性劑。在一個實施例中，額外治療劑有效針對RIPK1介導之疾病或病症。

【0203】 在本文所描述之化合物的臨床用途中，通常根據劑型將化合物與醫藥學上可接受之添加劑一起調配成多種製劑且隨後可經投與。

「醫藥學上可接受」意謂添加劑、載劑、稀釋劑或賦形劑必須與調配物之其他成分相容且對其接受者無害。因此，通常用於醫藥製劑領域之各種添加劑為可使用的。其特定實例包括明膠、乳糖、蔗糖、氧化鈦、澱粉、結晶纖維素、羥丙基甲基纖維素、羧甲基纖維素、玉米澱粉、微晶蠟、白石蠟脂、偏矽酸鎂鋁、無水磷酸鈣、檸檬酸、檸檬酸三鈉、羥丙基纖維素、

山梨醇、脫水山梨醇脂肪酸酯、聚山梨醇酯、蔗糖脂肪酸酯、聚氧乙烯、硬化蓖麻油、聚乙烯吡咯啉酮、硬脂酸鎂、輕質矽酸酐、滑石、植物油、苯甲醇、阿拉伯膠、丙二醇、聚伸烷二醇、環糊精、羥丙基環糊精及其類似物。

**【0204】** 待用彼等添加劑形成之製劑包括例如固體製劑，諸如錠劑、膠囊、粒劑、散劑及栓劑；及液體製劑，諸如糖漿、酞劑及注射劑。此等製劑可根據醫藥製劑領域中已知之習知方法來調配。液體製劑亦可呈使得可在其使用中溶解或懸浮於水或任何其他合適介質中之形式。若需要，尤其對於注射劑而言，製劑可溶解或懸浮於生理鹽水或葡萄糖液體中，且可視情況向其中添加緩衝劑或防腐劑。

**【0205】** 醫藥組合物可含有呈按組合物重量計之1至99.9重量%、較佳1至60重量%之量的本發明化合物(亦即式I、II、III、IV或V中之任一者之化合物)。組合物可進一步含有任何其他治療有效之化合物。

**【0206】** 在本發明化合物用於預防或治療上文所提及之疾病的情況下，劑量及給藥頻率可視患者之性別、年齡、體重及疾病病狀以及預期補救作用之類型及範圍而變。一般而言，當經口投與時，劑量可為0.001至50毫克/公斤體重/天，且其可一次性或以若干次投與。在具體實施例中，劑量為約0.01至約25毫克/公斤/天，在特定實施例中，其為約0.05至約10毫克/公斤/天。對於經口投與，組合物較佳以含有0.01 mg至1,000 mg之錠劑或膠囊形式提供。在具體實施例中，劑量為0.01、0.05、0.1、0.2、0.5、1.0、2.5、5、10、15、20、25、30、40、50、75、100、125、150、175、200、225、250、500、750、850或1,000毫克本文所描述之化合物。此劑量方案可經調整以提供最佳治療反應。

**【0207】**

## 組合療法

本發明化合物進一步適用於與其他治療劑組合用以預防或治療前述疾病、病症及病狀之方法中。

**【0208】** 本發明化合物可與一或多種其他藥物組合用於治療、預防、遏制或改善本文所描述之化合物或其他藥物可對其具有效用之疾病或病狀，其中藥物組合在一起比單獨任一藥物更安全或更有效。此類其他藥物可因此以常用之量與本文所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽同時或依序投與。當本文所描述之化合物與一或多種其他藥物同時使用時，在具體實施例中，醫藥組合物可含有呈單位劑型之此類其他藥物及本文所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。然而，組合療法亦可包括其中本文所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及一或多種其他藥物係按不同重疊排程投與的療法。亦預期當與一或多種其他活性成分組合使用時，本發明之化合物及其他活性成分可以比各自單獨使用時之劑量更低的劑量使用。因此，本發明之醫藥組合物包括除了本文所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之外亦含有一或多種其他活性成分的彼等醫藥組合物。

**【0209】**

## 縮寫

本文所用之縮寫具有以下列表的含義。除非另外具體說明，否則下文未列表之縮寫具有如其常用之含義。

9-BBN	9-硼雙環[3.3.1]壬烷
ACN	乙腈
AcOH	乙酸
Boc	胺基甲酸三級丁氧酯
Boc <sub>2</sub> O	二碳酸二-三級丁酯
CH <sub>3</sub> NO <sub>2</sub>	硝基甲烷

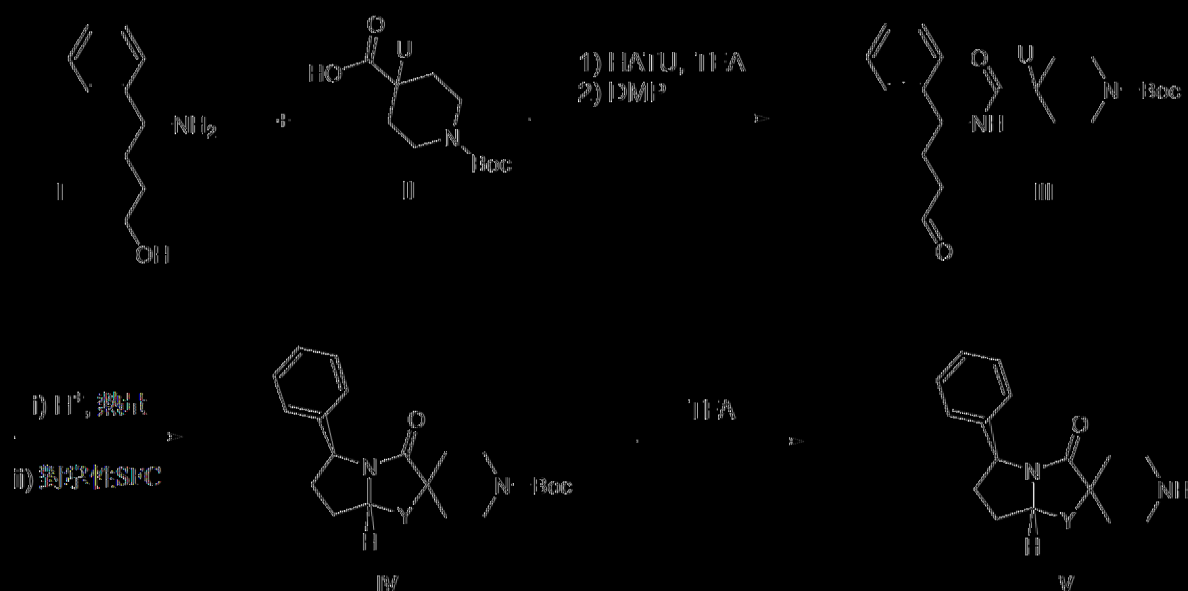
CH <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H	甲烷磺酸
CuCl <sub>3</sub>	氯化銅III
DCM	二氯甲烷
DIAD	偶氮二甲酸二異丙酯
DIEA	二異丙基乙胺
DIPEA	二異丙基乙胺
DMA	二甲基乙醯胺
DMF	二甲基甲醯胺
DMSO	二甲亞砜
DMP	戴斯-馬丁高碘烷(Dess-Martin periodinane)
dtbbpy	4,4'-二-三級丁基-2,2'-二吡啶基
EI	電子電離
Et	乙基
EtOAc	乙酸乙酯
EtOH	乙醇
FeSO <sub>4</sub>	硫酸亞鐵
H <sub>2</sub> O	水
HATU	(1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1 <i>H</i> -1,2,3-三唑并[4,5- <i>b</i> ]吡啶鎗3-氧化物六氟磷酸酯
HCl	鹽酸
<sup>1</sup> H NMR	質子核磁共振
HOBt	羥基苯并三唑
HPLC	高效液相層析
許尼希氏鹼 (Hunig's base)	二異丙基乙胺
Ir[dF(CF <sub>3</sub> )ppy] <sub>2</sub> (dtbpy)	[4,4'-雙(1,1-二甲基乙基)-2,2'-聯吡啶- <i>N</i> 1, <i>N</i> 1']雙[3,5-二氟-2-[5-(三氟甲基)-2-吡啶基- <i>N</i> ]苯基- <i>C</i> ]銦(III)
K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	碳酸鉀
K <sub>4</sub> Fe(CN) <sub>6</sub> •3H <sub>2</sub> O	亞鐵氰化鉀三水合物
LC/MS	質譜儀偶合液相層析
LiOH	氫氧化鋰
MgSO <sub>4</sub>	硫酸鎂
MeCN	乙腈
MeOH	甲醇
MHz	百萬赫
MS	質譜
Ms-Cl	甲烷磺醯氯(甲磺醯氯)
MTBE	甲基三級丁基醚
NaHCO <sub>3</sub>	碳酸氫鈉
Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	硫酸鈉

NaOH	氫氧化鈉
NaBH <sub>4</sub>	硼氫化鈉
NBS	<i>N</i> -溴琥珀二醯胺(bromosuccinamide)
NCS	<i>N</i> -氯琥珀二醯胺(chlorosuccinamide)
NH <sub>4</sub> Cl	氯化銨
NH <sub>4</sub> HCO <sub>3</sub>	碳酸氫銨
NH <sub>4</sub> OH	氫氧化銨
Ni(dtbbpy)Cl <sub>2</sub>	[4,4'-雙(1,1-二甲基乙基)-2,2'-聯吡啶]二氯化鎳(II)
NiCl <sub>2</sub>	氯化鎳
NMR	核磁共振
o/n	隔夜
RT	室溫
選擇性氟試劑 (Selectfluor)	1-氯甲基-4-氟-1,4-二氮鎗雙環[2.2.2]辛烷雙(四氟硼酸酯)
SFC	超臨界流體層析
SnAr	親核性芳族取代
TEA	三乙胺
TFA	三氟乙酸
THF	四氫呋喃
TLC	薄層層析
TsOH	甲苯磺酸
XPhos-Pd-G3	甲烷磺酸(2-二環己基膦-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯基)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯基)]鈀(II)
ZnI <sub>2</sub>	碘化鋅

## 【0210】

通用合成流程

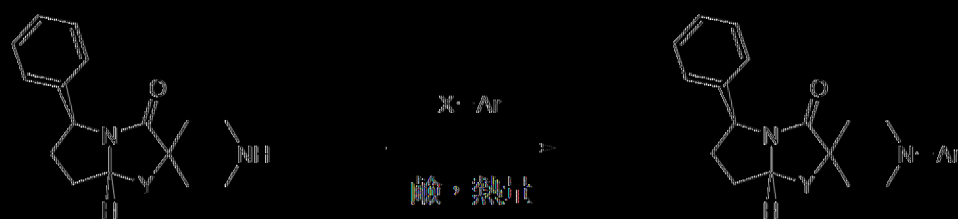
通用合成流程 I



自外消旋胺基醇II開始，胺可與對應羧基酸III偶合。側接一級醇可氧化成醛III'，其經引發(primed)以用於在溫和酸性條件下進行閉環環化。鏡像異構混合物可使用對映性SFC析分離(或在先前解析時攜帶至未受保護之哌啶上)以得到所需(5'S,7a'R)鏡像異構體。最後，強酸性條件可移除保護基且得到未受保護之胺V。

[(02.11)]

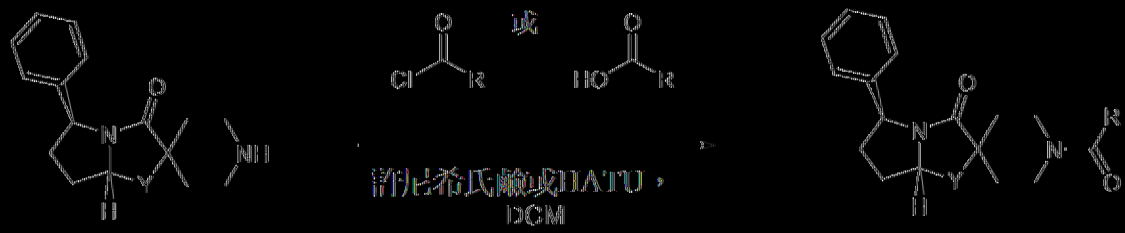
### 類用合成流程III



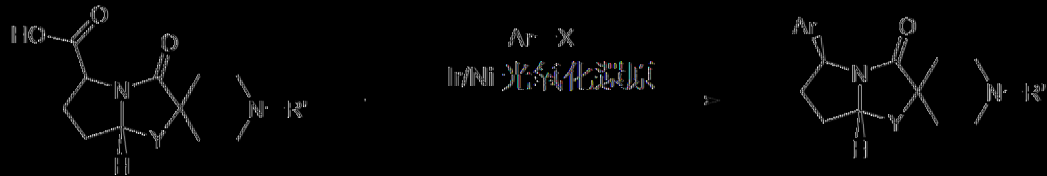
用以安裝芳基及雜芳基組分之螺胺基官能化可主要使用傳統的 $S_NAr$ 條件進行。在極性非質子溶劑(諸如DMA或DMF)中，添加鹼，且加熱混合物直至完成。在 $S_NAr$ 化學反應不可行之情況下，實行了鈀(Pd)交叉偶合條件。兩種方法皆可實施為庫格式(library format)。

[(02.12)]

### 類用合成流程III



大部分視使用標準(肽)偶合程序之酸偶合組分之可用性而定，螺胺基可與各種羧基酸試劑反應以獲得經二取代之醯胺。

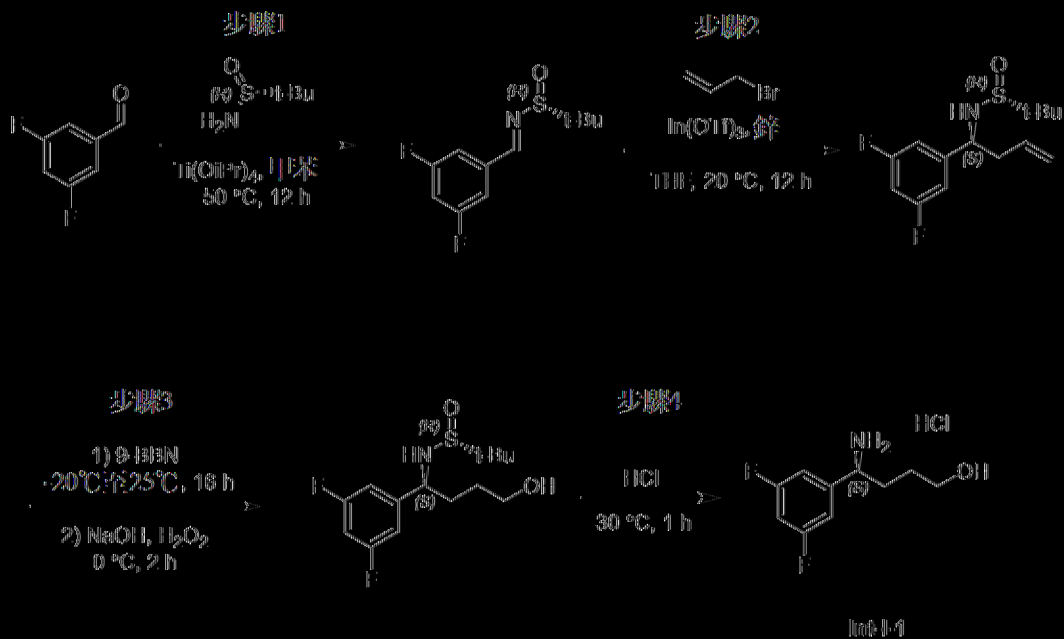


[(02.13)] 核心之羧化或活化酯衍生物可使用Ni/光氧化還原交叉偶合及/或還原交叉親電子劑(cross electrophile)偶合中之創新進行衍生，得到對應芳基化化合物。

[(02.14)]

中間物

中間物1.1. 製備(5'S,7a'R)-5'-(3,5-二氟苯基)四氫-3'H-螺[吡啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]吡嗪]-3'-醇(鹽)



步驟1. (R,E)-N-(3,5-二氟苯基)N-tert-butyl-2-吡嗪內旋-2-噁嗪醯胺  
第 131 頁(發明說明書)

在20°C下將異丙醇鈦(IV) (525 g, 1.85 mol)及(*R*)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(194 g, 1.60 mol)添加至3,5-二氟苯甲醛(175 g, 1.23 mol)於甲苯(3000 mL)中之溶液中。在50°C下攪拌反應混合物12 h。將飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(1000 mL)添加至反應物中且經由矽藻土過濾所得懸浮液。用EtOAc (500 mL)洗滌濾餅且將濾液分離成有機層及水層。用EtOAc (500 mL×3)萃取水層，且隨後將合併之有機層用鹽水(1000 mL)洗滌，乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)，過濾且在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠層析(石油醚/乙酸乙酯= 10:1)純化，得到(*R,E*)-*N*-(3,5-二氟苯亞甲基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺。

#### 【0215】

#### 步驟2. (*R*)-*N*-((*S*)-1-(3,5-二氟苯基)丁-3-烯-1-基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺

在20°C下將鋅(213 g, 3.27 mol)、三氟甲烷磺酸銻(III) (1020 g, 1.82 mol)及3-溴丙-1-烯(146 g, 1.21 mol)添加至(*R,E*)-*N*-(3,5-二氟苯亞甲基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(298 g, 1.21 mol)於THF (2970 mL)中之攪拌混合物中。在20°C下攪拌反應混合物12 h。將反應物用EtOAc (2000 mL)稀釋，用鹽水(1000 mL)洗滌，乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)，過濾且在減壓下濃縮。將粗殘餘物藉由矽膠層析(石油醚/乙酸乙酯= 5:1)純化，得到(*R*)-*N*-((*S*)-1-(3,5-二氟苯基)丁-3-烯-1-基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺。

#### 【0216】

#### 步驟3. (*R*)-*N*-((*S*)-1-(3,5-二氟苯基)-4-羥丁基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺

在0°C下使(*R*)-*N*-((*S*)-1-(3,5-二氟苯基)丁-3-烯-1-基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(334 g, 1.16 mol)與9-BBN (0.5 M於THF中之溶液；6.96 L, 3.48 mol)反應且歷經3 h逐漸升溫至室溫，直至所有起始材料耗盡為止。

將反應混合物冷卻至0°C且逐滴添加過氧化氫(30%水性溶液；1.2 L，11.6 mol)，接著添加NaOH (8.82 M水性溶液；1.3 L，11.6 mol)。使所得混合物升溫至室溫且攪拌3 h。藉由添加水(2 L)淬滅反應物且用乙酸乙酯(3×1 L)萃取。將合併之有機層乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)，過濾且在減壓下濃縮。將所得殘餘物藉由矽膠層析(EtOAc/己烷= 60:40)純化，得到(R)-N-((S)-1-(3,5-二氟苯基)-4-羥丁基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺。

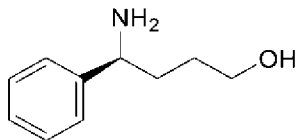
### 【0217】

#### 步驟4. (S)-4-胺基-4-(3,5-二氟苯基)丁-1-醇，HCl

在30°C下攪拌(R)-N-((S)-1-(3,5-二氟苯基)-4-羥丁基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(178 g，579 mmol)於HCl (1.77 L，4 M於甲醇中之溶液)中之溶液1 h。在減壓下濃縮反應混合物。將水(300 mL)添加至粗殘餘物，接著添加飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液直至達成pH 8為止。將溶液用EtOAc (100 mL×3)萃取。將有機層用鹽水(100 mL)洗滌，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到(S)-4-胺基-4-(3,5-二氟苯基)丁-1-醇，HCl。MS (ESI) *m/z* C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>ClF<sub>2</sub>NO [M+H]<sup>+</sup>計算值(calc'd) 202，實驗值202。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.86 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 6.70 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.87 - 4.05 (m, 1H), 3.67 (d, *J* = 13.5 Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.78 - 1.97 (m, 1H), 1.57 - 1.78 (m, 3H)。

【0218】根據中間物I-1中之合成途徑，使用與上文所描述類似之程序製備表1中呈現之化合物。

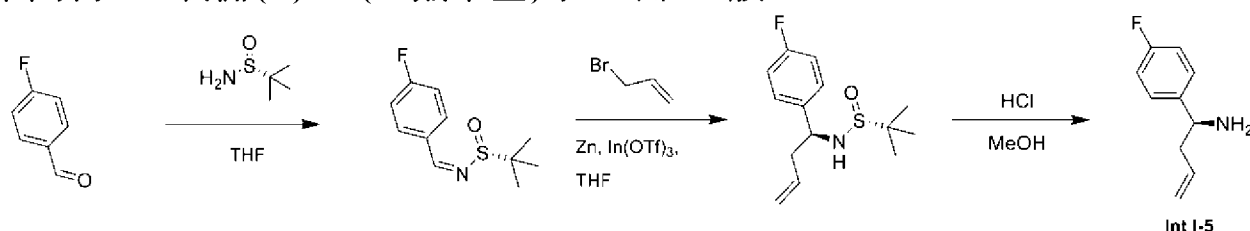
表1

中間物	結構	名稱
I-2		(S)-4-胺基-4-苯基丁-1-醇

I-3		(S)-4-胺基-4-(3-氟苯基)丁-1-醇
I-4		(S)-4-胺基-4-(2-氟苯基)丁-1-醇

## 【0219】

## 中間物I-5.製備(S)-1-(4-氟苯基)丁-3-烯-1-胺



## 步驟1. (R,Z)-N-(4-氟苯亞甲基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺

在室溫下將異丙醇鈦(IV) (17.2 g, 60.4 mmol)添加至由於無水THF (100 mL)中之4-氟苯甲醛(5.0 g, 40 mmol)及(R)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺 (6.35 g, 52.4 mmol)組成之溶液中。攪拌反應混合物且在50°C下加熱1 h。將飽和氯化鈉水溶液(70 mL)添加至反應物中。將混合物用H<sub>2</sub>O (50 mL)稀釋且經由矽藻土墊過濾。將所得濾液用EtOAc (80 mL×3)萃取且用飽和氯化鈉水溶液(50 mL×2)洗滌。收集有機層，乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)，且在減壓下濃縮。將殘餘物藉由急驟矽膠層析(ISCO SiO<sub>2</sub> 40 g；乙酸乙酯/石油醚0至5%)純化，得到(R,Z)-N-(4-氟苯亞甲基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺。MS (ESI) *m/z* C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>FNOS [M+H]<sup>+</sup>計算值228，實驗值228。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.56 (s, 1 H), 8.07 - 7.98 (m, 2 H), 7.38 (t, *J* = 8.8 Hz, 2 H), 1.18 (s, 9 H)。

## 【0220】

## 步驟2.(R)-N-((S)-1-(4-氟苯基)丁-3-烯-1-基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺

在室溫下將3-溴丙-1-烯(2.13 g, 17.6 mmol)添加至(R,Z)-N-(4-氟苯

亞甲基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(2.0 g, 8.8 mmol)、三氟甲烷磺酸銦(III) (7.42 g, 13.2 mmol)及鋅(1.15 g, 17.6 mmol)於THF (50 mL)中之攪拌溶液中。攪拌混合物16 h且用鹽水(100 mL)淬滅。將混合物用EtOAc (60 mL×3)萃取且將合併之有機物乾燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )，過濾且在減壓下濃縮。將殘餘物藉由急驟矽膠層析(ISCO  $\text{SiO}_2$  40 g；乙酸乙酯/石油醚，0至45%)純化，得到(*R*)-*N*-((*S*)-1-(4-氟苯基)丁-3-烯-1-基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺。MS (ESI)  $m/z$   $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{FNOS}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ 計算值270，實驗值270。

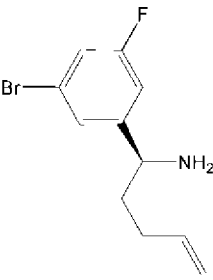
### 【0221】

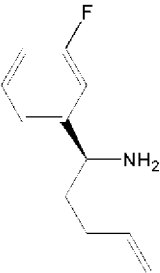
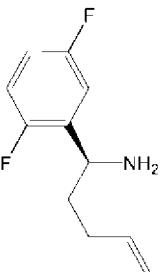
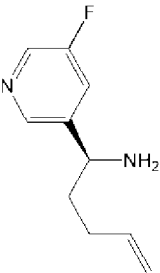
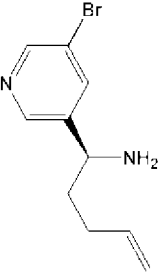
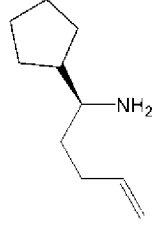
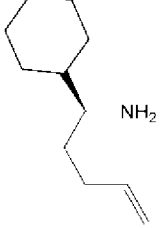
#### 步驟3. (*S*)-1-(4-氟苯基)丁-3-烯-1-胺

一次性將HCl/MeOH (4 M) (20 mL)添加至(*R*)-*N*-((*S*)-1-(4-氟苯基)丁-3-烯-1-基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(1.49 g, 5.53 mmol)且在室溫下攪拌混合物3 h。在減壓下移除溶劑，將水(10 mL)添加至殘餘物中且用1 M NaOH溶液將pH調節至中性。用EtOAc (25 mL)稀釋混合物且分離有機層。用EtOAc (20 mL×3)再萃取水溶液，且用鹽水(10 mL)洗滌合併之有機層，乾燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )，過濾且在減壓下濃縮，得到(*S*)-1-(4-氟苯基)丁-3-烯-1-胺。MS (ESI)  $m/z$   $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{FN}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ 計算值166，實驗值166。

【0222】 根據中間物I-5中之合成途徑，使用與上文所描述類似之程序製備下文表2中所呈現的詳述之胺中之各者。

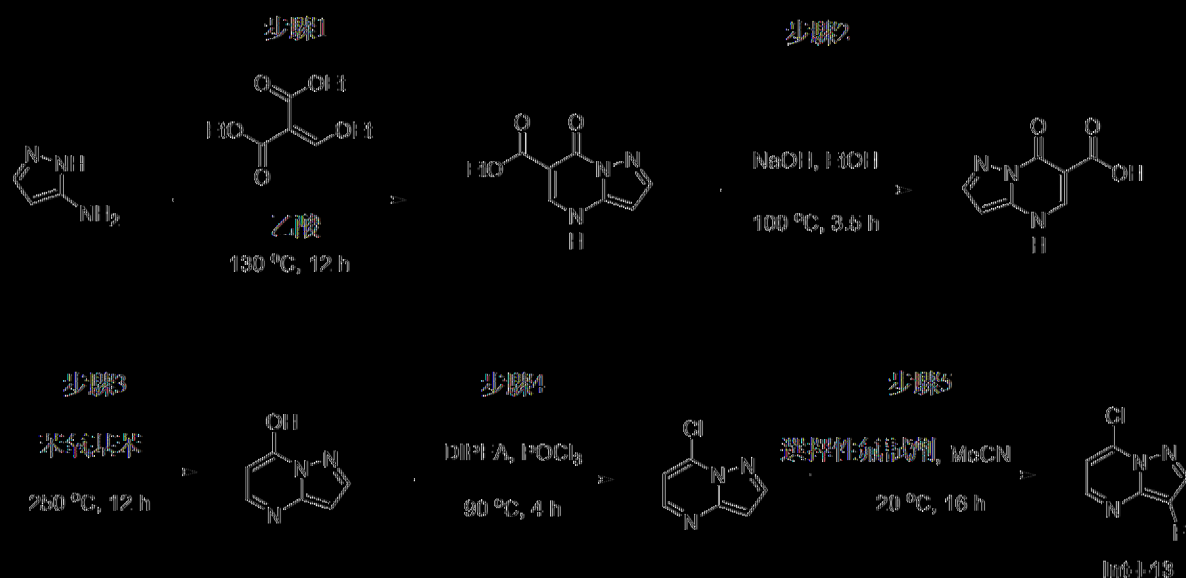
表2

中間物	結構	名稱
I-6		( <i>S</i> )-1-(3-溴-5-氟苯基)戊-4-烯-1-胺

I-7		(S)-1-(3-氟苯基)戊-4-烯-1-胺
I-8		(S)-1-(2,5-二氟苯基)戊-4-烯-1-胺
I-9		(S)-1-(5-氟吡啶-3-基)戊-4-烯-1-胺
I-10		(S)-1-(5-溴吡啶-3-基)戊-4-烯-1-胺
I-11		(S)-1-環戊基戊-4-烯-1-胺
I-12		(S)-1-環己基戊-4-烯-1-胺

## 【0223】

中間物I-13.製備7-氯-3-氟吡啶并[1,5-a]嘧啶



### 步驟1. 7-側氧基-4,7-二氫吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-甲酸乙酯

將1H-吡唑-5-胺(400 g, 4.82 mol)、乙酸(20 L, 349 mol)及2-(乙氧基亞甲基)丙二酸1,3-二乙酯(2080 g, 9.62 mol)置放於用惰性氮氣氛圍吹掃且維持之20 L圓底燒瓶中。於油浴中在130°C下攪拌所得溶液12 h。藉由過濾收集固體，用EtOH洗滌，得到7-側氧基-4H,7H-吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-甲酸乙酯。

[(0224)]

### 步驟2. 7-側氧基-4,7-二氫吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-甲酸

將7-側氧基-4H,7H-吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-甲酸乙酯(550 g, 2657 mmol, 1.00當量)於乙醇(2750 mL)中之溶液及氫氧化鈉(275 g, 6875 mmol, 2.50當量)於水(2500 mL)中之溶液置放於用惰性氮氣氛圍吹掃且維持之5000 mL圓底燒瓶中。於油浴中在90°C下攪拌所得溶液12 h。藉由過濾收集固體。將所得固體溶解於2500 mL水中且向其中添加1500 g檸檬酸。藉由過濾收集固體，用H<sub>2</sub>O洗滌。由此產生460 g 7-側氧基-4H,7H-吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-甲酸。

[(0225)]

**步驟3. 吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-醇**

將7-側氧基-4H,7H-吡啶并[1,5-a]嘧啶-6-甲酸(460 g, 2.57 mol)及苯氧基苯(3795 mL, 23.9 mol)置放於用惰性氮氣氛圍吹掃且維持之10 L圓底燒瓶中。在250°C下攪拌所得溶液12 h。藉由過濾收集固體，用正己烷洗滌且濃縮，得到吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-醇。

【0226】

**步驟4. 7-氯吡啶并[1,5-a]嘧啶**

將三氯化磷醯基(1406 g, 9170 mmol)、吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-醇(340 g, 1058 mmol)及DIEA (468 g, 3527 mmol)置放於用惰性氮氣氛圍吹掃且維持之5000 mL圓底燒瓶中。在90°C下攪拌所得溶液4 h。將所得溶液傾入冰水中且用二氯甲烷(1000 mL×3)萃取溶液。合併有機層且在真空下濃縮，得到7-氯吡啶并[1,5-a]嘧啶。

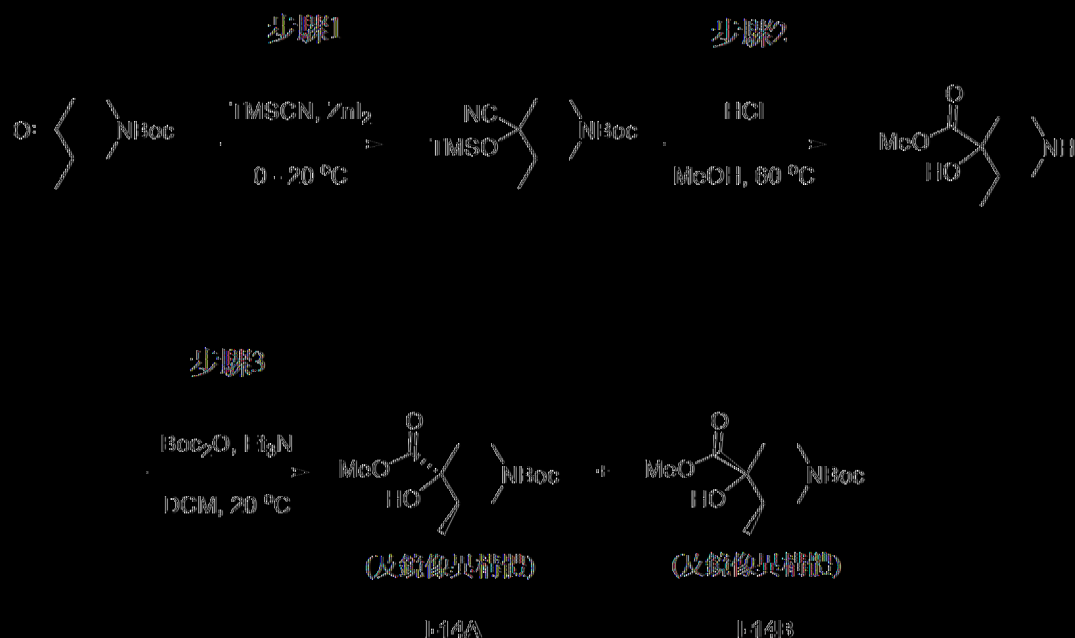
【0227】

**步驟5. 7-氯-3-氟吡啶并[1,5-a]嘧啶(I-13)**

將7-氯吡啶并[1,5-a]嘧啶(250 g, 1.63 mol)於MeCN (5000 mL)中之混合物添加至用惰性氮氣氛圍吹掃且維持之10 L三頸圓底燒瓶中。在25°C下攪拌選擇性氟試劑(694 g, 1.96 mol) 16h。將混合物傾入水(3000 mL)中且用EtOAc (1000 mL×3)萃取。將合併之有機相乾燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )，過濾且在壓力下濃縮。將所得粗產物藉由逆相層析(用20%至45% MeCN/水溶離)純化。將產物在減壓下濃縮，得到7-氯-3-氟吡啶并[1,5-a]嘧啶。MS (ESI)  $m/z$   $\text{C}_6\text{H}_4\text{ClFN}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ 計算值172，實驗值172。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  8.42 - 8.39 (m, 1H), 8.24 - 8.18 (m, 1H), 7.06 - 7.01 (m, 1H)。

【0228】

中間物I-14A及中間物I-14B。製備(3[R及S],4[S及R]) 4-羥基-3-甲基哌啶-1,4-二甲酸1-(三級丁基)-4-甲酯及(3[R及S],4[R及S]) 4-羥基-3-甲基哌啶-1,4-二甲酸1-(三級丁基)-4-甲酯



步驟1. 4-羥基-3-甲基-4-((三甲基苄基)氨基)哌啶-1-甲酸三級丁酯

將3-甲基-4-側氧基哌啶-1-甲酸三級丁酯(15.0 g, 70.3 mmol)於三甲基苄基胺(60 mL)中之溶液冷卻至0°C且用 $\frac{1}{2}$ ml $_2$  (0.673 g, 2.11 mmol)處理。在20°C下攪拌所得混合物16 h。將反應溶液直接在減壓下濃縮，得到4-羥基-3-甲基-4-((三甲基苄基)氨基)哌啶-1-甲酸三級丁酯，其未經進一步純化即用於後續反應。

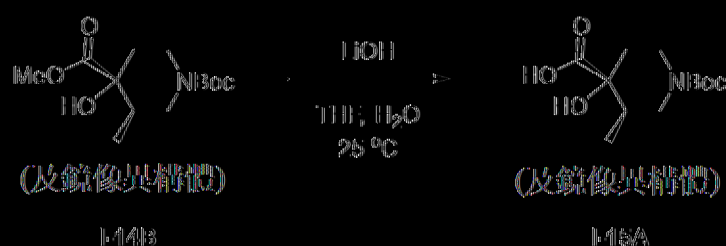
[(0229)]

步驟2. 合成4-羥基-3-甲基哌啶-4-甲酸甲酯

在60°C下攪拌4-羥基-3-甲基-4-((三甲基苄基)氨基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(18.3 g, 58.7 mmol)於HCl (4 M於MeOH中, 300 mL)中之溶液2 h。冷卻後，在減壓下直接濃縮反應混合物，得到4-羥基-3-甲基哌啶-4-甲酸甲酯，其未經進一步純化即用於後續反應。MS (ESI)  $m/z$  C<sub>8</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>3</sub>



## 哌啶-4-甲酸



用LiOH (1.58 g, 65.9 mmol)處理(3[R及S],4[R及S]) 4-羧基-3-甲基哌啶-1,4-二甲酸1-(三級丁基)-4-甲脲(6.0 g, 22.0 mmol)於THF (108 mL)及水(36 mL)中之混合物。在25 °C下攪拌所得混合物12 h。反應物用EtOAc (150 mL)及水(200 mL)分配，且用2 M HCl酸化水性層直至達成pH 4為止。隨後用EtOAc (150 mL, ×2)萃取水性層。合併之有機層經乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)，過濾且在減壓下濃縮，得到(3[R及S],4[R及S]) 1-(三級丁基羰基)-4-羧基-3-甲基哌啶-4-甲酸。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD-*d*<sub>4</sub>) δ 3.72 - 3.63 (m, 1H), 3.61 - 3.54 (m, 1H), 3.45 (br s, 2H), 2.07 - 1.97 (m, 1H), 1.89 - 1.79 (m, 1H), 1.63 - 1.53 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 0.93 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)。

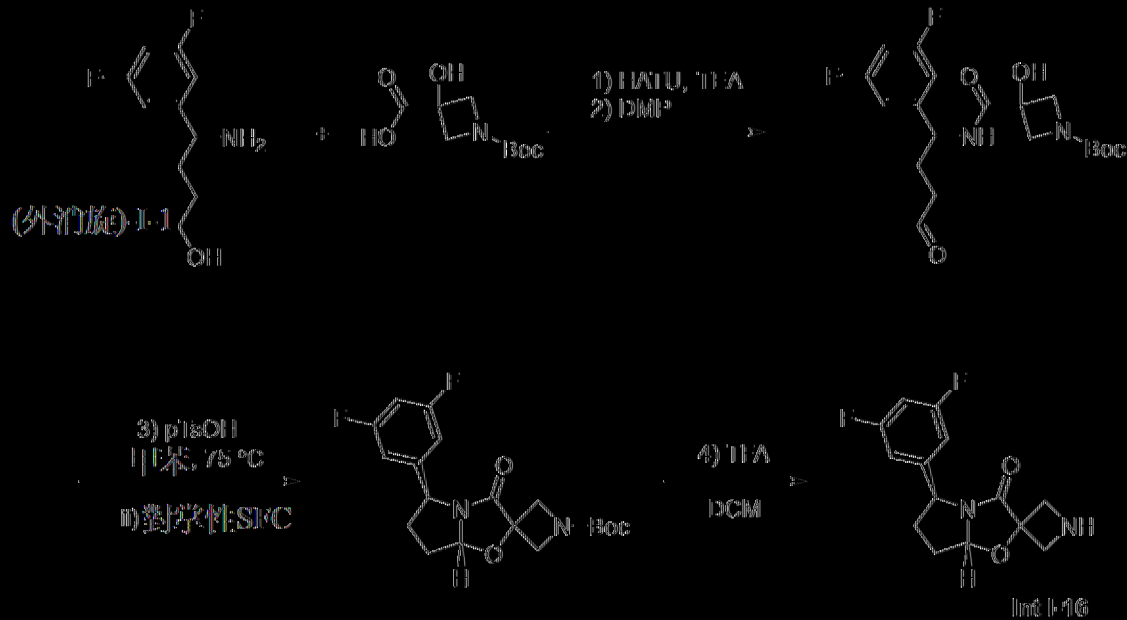
[(0233)] 根據中間物I-15A中之合成途徑，使用與上文所描述類似之程序製備下表中所呈現的詳述之羧酸。

表4

中間物	結構	名稱
I-15B	<p>(及鏡像異構體)</p>	(3R,4S)-1-(三級丁基羰基)-4-羧基-3-甲基哌啶-4-甲酸
I-15C	<p>(及鏡像異構體)</p>	(3R,4S)-1-(三級丁基羰基)-3-氟-4-羧基哌啶-4-甲酸

(0234)

中間物 1-16. 製備 (5'S, 7a'R) 5'-(3,5-二氟苯基)四氫-3'H-螺[氮雜環丁烷-3,2'-吡咯并[2,1-b]嘔啶]-3'-醇



步驟 1. 3'-((1-(3,5-二氟苯基)-4-羥丁基)胺甲酰基)-3-羥基氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯

將 1-(三級丁氧基羰基)-3-羥基氮雜環丁烷-3-甲酸 (366 mg, 1.68 mmol) ; 4-胺基-4-(3,5-二氟苯基)丁-1-醇, HCl (1:1, 外消旋) (400 mg, 1.68 mmol) 及 HATU (672 mg, 1.77 mmol) 於無水乙腈 (16.8 ml) 中添加至 250 mL 燒瓶中。將混合物冷卻至 0°C, 其後一次性添加三乙胺 (0.469 ml, 3.37 mmol)。攪拌混合物且升溫至室溫隔夜。濃縮混合物且殘餘物經由 ISCO SiO<sub>2</sub> 24 g 管柱 (3:1 乙酸乙酯/EtOH 於己烷中, 20 至 60%) 純化。合併所需溶離份且蒸發揮發物, 得到 3'-((1-(3,5-二氟苯基)-4-羥丁基)胺甲酰基)-3-羥基氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯。MS (ESI) *m/z*: C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>5</sub> [M+Na]<sup>+</sup> 計算值 423, 實驗值 423。

(0235)

**步驟2. 3-((1-(3,5-二氟苯基)-4-側氧基丁基)胺甲醯基)-3-羥基氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯**

將3-((1-(3,5-二氟苯基)-4-羥基丁基)胺甲醯基)-3-羥基氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯(815 mg, 2.03 mmol)添加至100 mL燒瓶中且在氬氣下溶解於DCM (20 ml)中。將混合物淬冷至0°C且一次性添加DMP (1.38 g, 3.26 mmol)。使混合物在0°C下攪拌60 min。混合物用DCM (20 mL)稀釋且用飽和Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>水溶液(5 mL)淬滅且劇烈攪拌10 min。有機物用飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(15 mL)，隨後鹽水(15 mL)洗滌且收集。有機物經乾燥(MgSO<sub>4</sub>)，過濾且濃縮，得到3-((1-(3,5-二氟苯基)-4-側氧基丁基)胺甲醯基)-3-羥基氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯，其未經進一步純化即繼續使用。MS (ESI) *m/z* C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>5</sub> [M+Na]<sup>+</sup>計算值421，實驗值421。

**【0236】****步驟3. 5'-(3,5-二氟苯基)-3'-側氧基四氫-3'H-螺[氮雜環丁烷-3,2'-吡咯并[2,1-b]嘔啶]-1-甲酸三級丁酯**

在室溫下將TsOH (136 mg, 0.71 mmol)一次性添加至溶解於無水甲苯(20.3 ml)中之粗3-((1-(3,5-二氟苯基)-4-側氧基丁基)胺甲醯基)-3-羥基氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯(811 mg, 2.03 mmol)。將混合物加熱至75°C且使其攪拌隔夜。在真空下移除溶劑且殘餘物經由急驟矽膠層析(ISCO SiO<sub>2</sub> 12 g；乙酸乙酯/己烷，10至60%)純化。合併所需溶離份且蒸發揮發物，得到呈鏡像異構體之混合物形式的5'-(3,5-二氟苯基)-3'-側氧基四氫-3'H-螺[氮雜環丁烷-3,2'-吡咯并[2,1-b]嘔啶]-1-甲酸三級丁酯。材料經受對掌性SFC層析(Lux-4，21×250mm，5um；改質劑：20% MeOH與0.1% NH<sub>4</sub>OH，70ml/min)。收集峰2且濃縮，得到所需鏡像異構體。MS (ESI)

$m/z$  C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>4</sub> [M+Na]<sup>+</sup>計算值403，實驗值403。

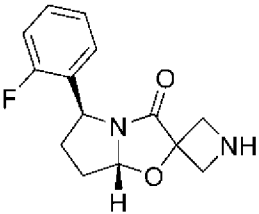
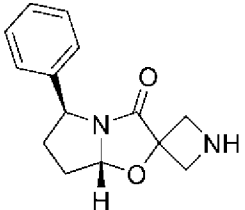
【0237】

步驟4. (5'S,7a'R)-5'-(3,5-二氟苯基)四氫-3'H-螺[氮雜環丁烷-3,2'-吡咯并[2,1-b]嘓啶]-3'-酮(I-16)

在室溫下將於DCM及TFA (30 μL, 0.39 mmol)中之(5'S,7a'R)-5'-(3,5-二氟苯基)-3'-側氧基四氫-3'H-螺[氮雜環丁烷-3,2'-吡咯并[2,1-b]嘓啶]-1-甲酸三級丁酯(150 mg, 0.394 mmol)添加至瓶中。在室溫下攪拌混合物隔夜。在減壓下移除揮發物，得到以粗物質形式採集之(5'S,7a'R)-5'-(3,5-二氟苯基)四氫-3'H-螺[氮雜環丁烷-3,2'-吡咯并[2,1-b]嘓啶]-3'-酮。MS (ESI)  $m/z$  C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>計算值281，實驗值281。

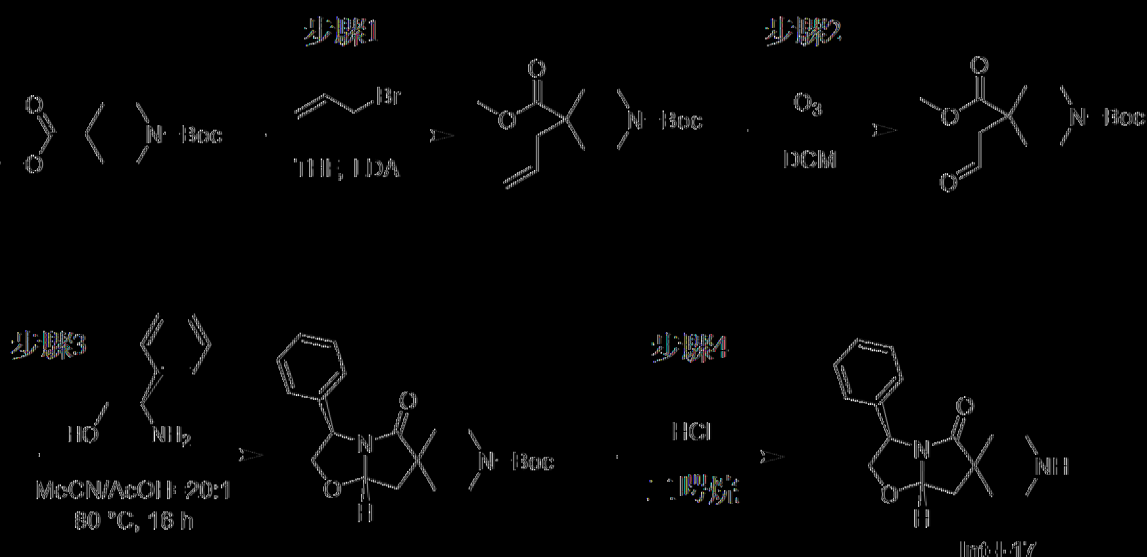
【0238】 根據中間物I-16中之合成途徑，使用與上文所描述類似之程序製備下文表5中所呈現的詳述之氮雜環丁烷中之各者。

表5

中間物	結構	名稱
I-16A		(5'S,7a'R)-5'-(2-氟苯基)四氫-3'H-螺[氮雜環丁烷-3,2'-吡咯并[2,1-b]嘓啶]-3'-酮，HCl
I-16B		(5'S,7a'R)-5'-苯基四氫-3'H-螺[氮雜環丁烷-3,2'-吡咯并[2,1-b]嘓啶]-3'-酮

【0239】

中間物I-17.製備(3'R,7a'S)-3'-苯基四氫-5'H-螺[哌啶-4,6'-吡咯并[2,1-b]嘓啶]-5'-酮，HCl



### 步驟1. 4-烯丙基哌啶-1,4-二甲酸1-(三級丁基)-4-甲酯

在-78°C下將二異丙基胺鋰(6.17 mL, 12.3 mmol)添加至哌啶-1,4-二甲酸1-(三級丁基)-4-甲酯(2.0 g, 8.2 mmol)於THF (30 mL)中之溶液中。在-78°C下攪拌混合物30 min。逐滴添加3-溴丙-1-烯(1.49 g, 12.3 mmol)於DCM (5 mL)中之溶液且在0°C下攪拌混合物5 h。混合物用水(20 mL)淬滅且用EtOAc (20 mL×2)萃取。合併之有機層用鹽水(40 mL)洗滌，乾燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )，過濾且在真空中濃縮。殘餘物藉由急驟矽膠層析(ISCO  $\text{SiO}_2$  20 g; EtOAc/石油醚0至20%)純化，得到4-烯丙基哌啶-1,4-二甲酸1-(三級丁基)-4-甲酯。

[0240]

### 步驟2. 4-(2-側氧基乙基)哌啶-1,4-二甲酸1-(三級丁基)-4-甲酯

在-78°C下用 $\text{O}_3$ 鼓泡4-烯丙基哌啶-1,4-二甲酸1-(三級丁基)-4-甲酯(2.0 g, 7.1 mmol)於DCM (40 mL)中之溶液20 min。一次性添加三苯基膦(2.22 g, 8.47 mmol)且在20°C下攪拌混合物3 h。混合物在真空中濃縮且藉由急驟矽膠層析(ISCO  $\text{SiO}_2$  20 g; EtOAc/石油醚0至20%)純化，得到4-(2-側氧基乙基)哌啶-1,4-二甲酸1-(三級丁基)-4-甲酯。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,

CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  9.72 (s, 1 H), 3.72, (s, 3 H), 3.68 - 3.66 (m, 2 H), 3.24 - 3.18 (m, 2 H), 2.70 (s, 2 H), 2.13 - 2.10 (m, 2 H), 1.54 - 1.49 (m, 2 H), 1.45 (s, 9 H)。

### 【0241】

#### 步驟3. (3'R,7a'S)-5'-側氧基-3'-苯基四氫-5'H-螺[哌啶-4,6'-吡咯并[2,1-b]喹啉]-1-甲酸三級丁酯

在80°C下攪拌4-(2-側氧基乙基)哌啶-1,4-二甲酸1-(三級丁基) 4-甲酯(1.30 g, 4.56 mmol)及(R)-2-胺基-2-苯基乙-1-醇(0.625 g, 4.56 mmol)於MeCN/AcOH = 20:1 (22 mL) (v/v)中之混合物16 h。混合物在真空中濃縮且藉由急驟矽膠層析(ISCO SiO<sub>2</sub> 20 g; EtOAc/石油醚0至20%)純化，得到(3'R,7a'S)-5'-側氧基-3'-苯基四氫-5'H-螺[哌啶-4,6'-吡咯并[2,1-b]喹啉]-1-甲酸三級丁酯。MS (ESI)  $m/z$  C<sub>21</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup>計算值317，實驗值371。

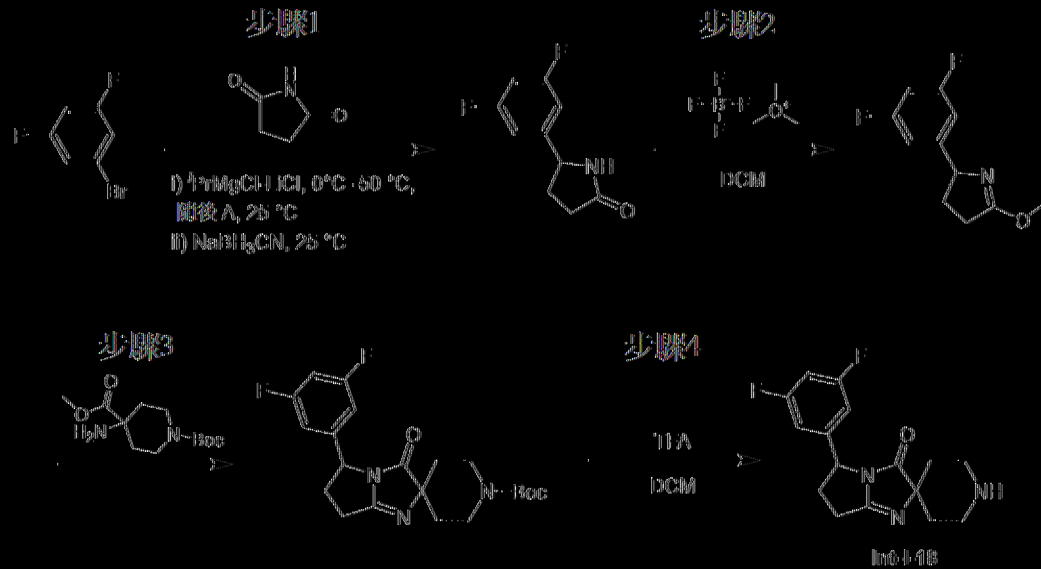
### 【0242】

#### 步驟4. (3'R,7a'S)-3'-苯基四氫-5'H-螺[哌啶-4,6'-吡咯并[2,1-b]喹啉]-5'-酮，HCl (I-17)

在20°C下攪拌於4 M HCl/二噁烷(15 mL)中之(3'R,7a'S)-5'-側氧基-3'-苯基四氫-5'H-螺[哌啶-4,6'-吡咯并[2,1-b]喹啉]-1-甲酸三級丁酯(1.30 g, 3.49 mmol)的混合物2 h。混合物在真空中濃縮且殘餘物藉由製備型HPLC (儀器EH, C18 150\*25mm\*5um, 條件水(NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)-ACN, Begin B 20, End B 50 (梯度時間(min) 10 100%B, 保持時間(min) 2)純化，得到(3'R,7a'S)-3'-苯基四氫-5'H-螺[哌啶-4,6'-吡咯并[2,1-b]喹啉]-5'-酮，HCl。MS (ESI)  $m/z$  C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>計算值273，實驗值273。

(0243)

中間物 118. 製備 5'-(3,5-二氟苯基)-6',7'-二氫-3'H,5'H-螺[吡啶-4,2'-吡咯并[1,2-a]咪唑]-3' 酮



步驟1. 5-(3,5-二氟苯基)吡咯啉-2 酮

在0°C下將氯化異丙基鎂氯化鋸錯合物(97 mL, 126 mmol)添加至1-溴-3,5-二氟苯(14.6 g, 76 mmol)於THF (110 mL)中之溶液中。在50°C下加熱混合物1 h且冷卻至-78°C, 其中添加吡咯啉-2,5-二酮(5.0 g, 51 mmol)於DCM (5 mL)中之溶液。在25°C下攪拌混合物16 h。在25°C下將氨基硼氫化鈉(3.81 g, 60.6 mmol)添加至所得混合物中。在25°C下攪拌混合物1 h。用HCl (6 M) (在0°C下)將反應物酸化至pH: 3至4, 在室溫下攪拌30 min, 且用NaOCl水溶液(3 M)中和。反應物用DCM (600 mL)及水(2 L)分配。合併之有機層經乾燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 過瀝且在減壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠層析(乙酸乙酯/己烷, 0至100%)純化, 得到5-(3,5-二氟苯基)吡咯啉-2 酮。MS (ESI) m/z  $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{F}_2\text{NO}$  [M+H]<sup>+</sup>計算值198, 實驗值198。

(0244)

步驟2. 2-(3,5-二氟苯基)-5-甲氧基-3,4-二氫-2H-吡咯

在室溫下將四氟硼酸二甲基氧鎂(1.8 g, 13.2 mmol)添加至5-(3,5-二氟苯基)吡咯啉-2-酮(2.0 g, 10.1 mmol)於DCM (20 mL)中之溶液中。在25°C下攪拌混合物16 h。混合物用飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(30 mL)淬滅且用DCM (20 mL×3)萃取。合併之有機層經乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)，過濾且在減壓下濃縮，得到2-(3,5-二氟苯基)-5-甲氧基-3,4-二氫-2H-吡咯。MS (ESI) m/z C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>F<sub>2</sub>NO [M+H]<sup>+</sup>計算值212，實驗值212。

### 【0245】

#### 步驟3. 5'-(3,5-二氟苯基)-3'-側氧基-6',7'-二氫-3'H,5'H-螺[哌啉-4,2'-吡咯并[1,2-a]咪唑]-1-甲酸三級丁酯

在20°C下將2-(3,5-二氟苯基)-5-甲氧基-3,4-二氫-2H-吡咯(2.9 g, 9.6 mmol)添加至4-胺基哌啉-1,4-二甲酸1-(三級丁基) 4-甲酯(2.73 g, 10.6 mmol)於*n*-BuOH (40 mL)中之溶液中。在120°C下攪拌混合物30 h。將反應物冷卻至室溫且用乙酸乙酯(100 mL)及水(200 mL)分配。用EtOAc (80 mL×2)萃取水性層，合併之有機層用鹽水(250 mL)洗滌，乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)，過濾且在減壓下濃縮。殘餘物藉由製備型HPLC (TFA)純化，隨後藉由急驟矽膠層析(0至5% MeOH/DCM)再純化，得到5'-(3,5-二氟苯基)-3'-側氧基-6',7'-二氫-3'H,5'H-螺[哌啉-4,2'-吡咯并[1,2-a]咪唑]-1-甲酸三級丁酯。MS (ESI) m/z C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>計算值406，實驗值406。

### 【0246】

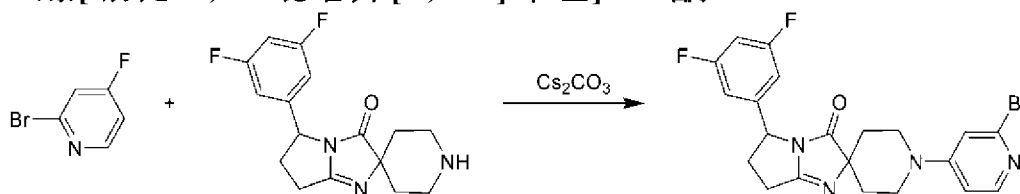
#### 步驟4. 5'-(3,5-二氟苯基)-6',7'-二氫-3'H,5'H-螺[哌啉-4,2'-吡咯并[1,2-a]咪唑]-3'-酮(I-18)

在20°C下將TFA (2 mL)添加至5'-(3,5-二氟苯基)-3'-側氧基-6',7'-二氫-3'H,5'H-螺[哌啉-4,2'-吡咯并[1,2-a]咪唑]-1-甲酸三級丁酯(280 mg，

0.552 mmol)於DCM (6 mL)中之溶液中。在20°C下攪拌混合物2 h。濃縮混合物，得到5'-(3,5-二氟苯基)-6',7'-二氫-3'H,5'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[1,2-a]咪唑]-3'-酮(外消旋)。MS (ESI)  $m/z$   $C_{16}H_{17}F_2N_3O$   $[M+H]^+$ 計算值306，實驗值306。

### 【0247】

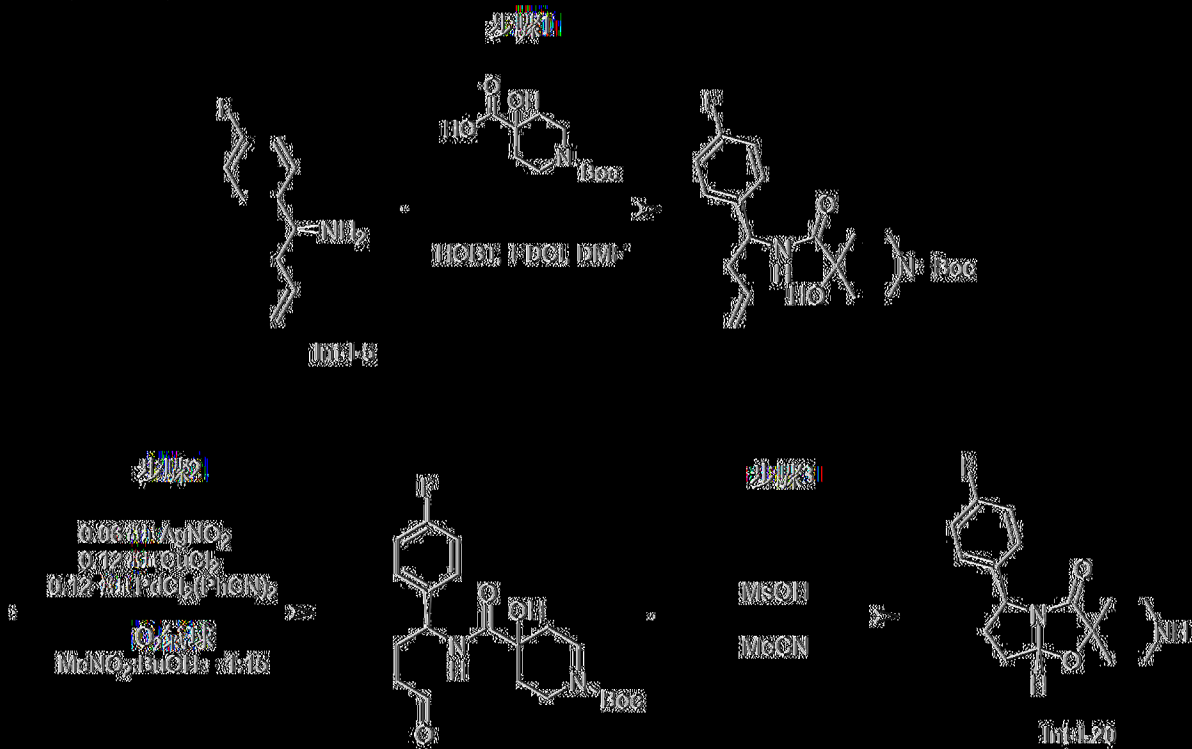
中間物I-19.製備1-(2-溴吡啶-4-基)-5'-(3,5-二氟苯基)-6',7'-二氫-3'H,5'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[1,2-a]咪唑]-3'-酮



將2-溴-4-氟吡啶(9.2 mg, 0.052 mmol)及 $Cs_2CO_3$  (25.6 mg, 0.079 mmol)添加至5'-(3,5-二氟苯基)-6',7'-二氫-3'H,5'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[1,2-a]咪唑]-3'-酮(10 mg, 0.026 mmol)於三級戊醇(t-amyl alcohol) (0.5 mL)中之溶液中。在100°C下，在 $N_2$ 下，攪拌混合物16 h。LCMS顯示形成所需產物。過濾混合物且濃縮濾液以得到殘餘物，其藉由製備型HPLC (儀器ed；方法管柱Boston Prime C18 150 mm×30 mm×5  $\mu m$ ；條件水(0.05%  $NH_3$  / $H_2O$ +10mM  $NH_4HCO_3$ )-ACN (梯度時間10 min)；100%B保持時間(min) 2，流動速率(mL/min) 25；注射劑1)純化，得到1-(2-溴吡啶-4-基)-5'-(3,5-二氟苯基)-6',7'-二氫-3'H,5'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[1,2-a]咪唑]-3'-酮。MS (ESI)  $m/z$   $C_{21}H_{19}BrF_2N_4O$   $[M+H]^+$ 計算值461，實驗值461及463。 $^1H$  NMR (400 MHz, 甲醇- $d_4$ )  $\delta$  7.89 (d,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 7.06 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 6.97-6.83 (m, 4H), 5.07 (dd,  $J = 5.2, 8.0$  Hz, 1H), 3.96 (br d,  $J = 14.0$  Hz, 2H), 3.47 (br t,  $J = 10.8$  Hz, 2H), 3.03-2.66 (m, 3H), 2.28-2.45 (m, 1H), 1.92-2.04 (m, 2H), 1.68-1.83 (m, 2H)。

(0248)

中間物1.20. 製備(5'S,7a'R)-5'-(4-氟苯基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]吡啶]-3' 酮, TEA



步驟1. (S)-4-((1-(4-氟苯基)-3-烯-1-基)胺甲酰基)-4-經基哌啶-1-甲酸酯  
 在室溫下將TEA (2.29 mL, 16.4 mmol)、1-乙基-3-(3-(2-甲基胺基丙基)碳化二亞胺)(1.57 g, 8.21 mmol)及HOBt (1.26 mg, 8.21 mmol)添加至1-(三級丁氧基羰基)-4-經基哌啶-4-甲酸(2.01 g, 8.21 mmol)於DMF (10 mL)中之攪拌溶液中。一次性添加(S)-1-(4-氟苯基)-3-烯-1-胺(904 mg, 5.47 mmol, 1.5)且攪拌17 h。反應混合物用水(50 mL)淬滅且用EtOAc (50 mL×3)萃取。合併之有機相用鹽水(30 mL)洗滌, 乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 過濾且在減壓下濃縮。殘餘物藉由急驟矽膠層析(ISCO SiO<sub>2</sub> 80 g; 0至50%乙酸乙酯/石油醚)純化, 得到(S)-4-((1-(4-氟苯基)-3-烯-1-基)胺甲酰基)-4-經基哌啶-1-甲酸三級丁酯。MS (ESI) *m/z* C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>4</sub> [M+1-Boc]計算值293, 實驗值293。

## 【0249】

**步驟2. 4-((2S)-2-(4-氟苯基)-5-羥基吡咯啉-1-羰基)-4-羥基哌啉-1-甲酸三級丁酯**

將氯化銅(II) (4.1 mg, 0.031 mmol)及氯化雙(苯甲腈)鈣(11.7 mg, 0.031 mmol)添加至硝酸銀(2.35 mg, 0.015 mmol)於三級丁醇(3 mL)及硝基甲烷(0.2 mL)中之攪拌混合物中。在室溫下攪拌混合物5 min。一次性添加(R)-4-((1-(4-氟苯基)丁-3-烯-1-基)胺甲醯基)-4-羥基哌啉-1-甲酸外消旋-三級丁酯(100 mg, 0.255 mmol)且在室溫下攪拌混合物40 h。過濾混合物且在減壓下濃縮濾液，得到粗(S)-4-((1-(4-氟苯基)-4-側氧基丁基)胺甲醯基)-4-羥基哌啉-1-甲酸三級丁酯，其未經進一步純化。MS (ESI)  $m/z$   $C_{21}H_{30}FN_2O_5$   $[M+H]^+$ 計算值409，實驗值409。

## 【0250】

**步驟3. (5'S,7a'R)-5'-(4-氟苯基)四氫-3'H-螺[哌啉-4,2'-吡咯并[2,1-b]喹啉]-3'-酮，TFA (I-20)**

將(R)-4-((1-(4-氟苯基)-4-側氧基丁基)胺甲醯基)-4-羥基哌啉-1-甲酸三級丁酯(200 mg, 0.490 mmol)於MeCN (3 mL)中之溶液加熱至80°C。隨後在80°C下添加甲烷磺酸(141 mg, 1.47 mmol)。在80°C下攪拌所得混合物16 h。殘餘物藉由製備型HPLC (儀器方法管柱Phenomenex Synergi (C18 150 × 21.2 mm × 4 μm)水(0.1%TFA)-MeCN純化，得到呈茶色固體狀之(5'S,7a'R)-5'-(4-氟苯基)四氫-3'H-螺[哌啉-4,2'-吡咯并[2,1-b]喹啉]-3'-酮，TFA。MS (ESI)  $m/z$   $C_{16}H_{20}FN_2O_2$   $[M+1]^+$ 計算值291，實驗值291。

【0251】 根據中間物I-20中之合成途徑，使用與上文所描述類似之

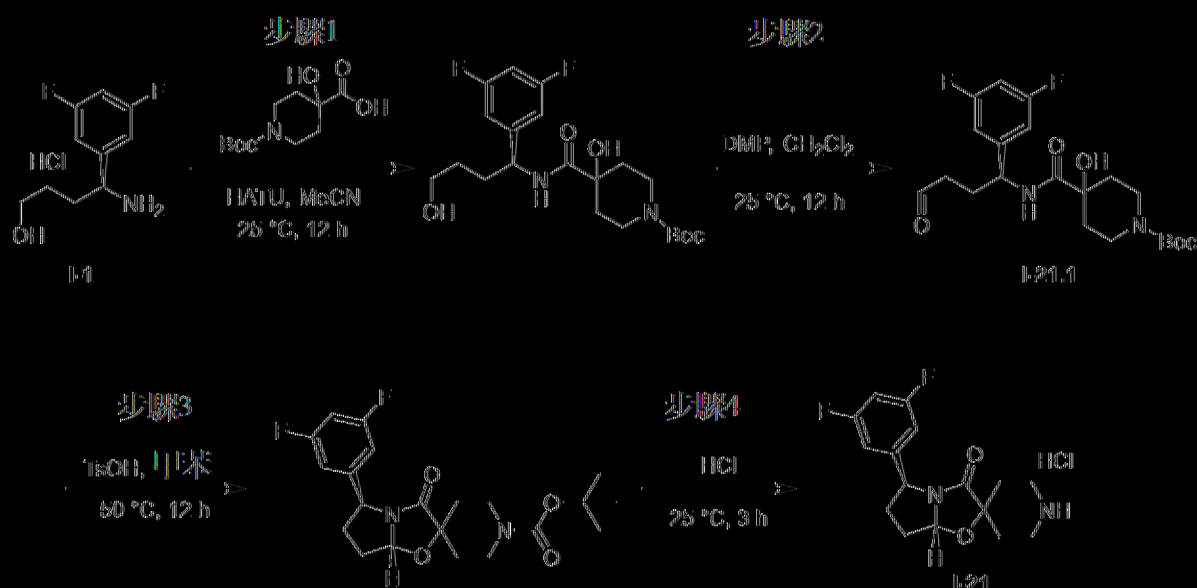
程序製備下表6中所呈現的詳述之哌啶中之各者。

表6

中間物	結構	名稱	精確質量 [M+H] <sup>+</sup>
I-20A		(5S,7aR)-5'-(2,5-二氟苯基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]吡啶]-3'-酮	計算值 309，實驗 值309
I-20B		(5S,7aR)-5'-(5-氟吡啶-3-基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]吡啶]-3'-酮	計算值 292，實驗 值292
I-20C		(5S,7aR)-5'-(5-溴吡啶-3-基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]吡啶]-3'-酮	計算值 354，實驗 值354
I-20D		(5S,7aR)-5'-環戊基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]吡啶]-3'-酮	計算值 265，實驗 值265
I-20E		(5S,7aR)-5'-環己基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]吡啶]-3'-酮	計算值 279，實驗 值279
I-20F		(5S)-5'-(3-溴-5-氟苯基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]吡啶]-3'-酮	計算值 369，實驗 值369

【0252】

中間物 I-21 之製備 (5'S, 7a'R) 5'-(3,5-二氟苯基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]吡啶]-3'-醇, HCl



步驟1. 4-((1-(3,5-二氟苯基)-4-羥丁基)胺甲醯基)-4-羥基哌啶-1-甲酸三級丁酯

在0至10°C下，將三乙胺(265 g, 2.40 mmol)逐滴添加至(S)-4-氨基-4-(3,5-二氟苯基)丁-1-醇(239 g, 1.00 mol, 1.1)、1-(三級丁氧基羰基)-4-羥基哌啶-1-甲酸(291 g, 1.19 mmol)及HATU (474 g, 1.20 mmol)於乙腈(5800 mL)中之溶液中。在25°C下攪拌反應混合物12 h，且隨後在減壓下濃縮。殘餘物藉由二氧化矽層析(二氯甲烷/甲醇40:1至20:1)純化，得到4-((1-(3,5-二氟苯基)-4-羥丁基)胺甲醯基)-4-羥基哌啶-1-甲酸三級丁酯。

[0253]

步驟2. (S)-4-((1-(3,5-二氟苯基)-4-側氧基丁基)胺甲醯基)-4-羥基哌啶-1-甲酸三級丁酯(I-21.1)

在0至10°C下，將乙酸1,1-雙(乙醯氧基)-3-側氧基-1,5,2-苯碘醯(benziodaoxol)-1-基吡啶(604 g, 1.42 mol)逐份添加至(S)-4-羥基-4-((4-羥基-1-苯基丁基)胺甲醯基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(407 g, 951 mmol)及吡啶

(75 g, 950 mmol)於二氯甲烷(4068 mL)中之溶液中。在25°C下攪拌反應混合物12 h。反應物用飽和Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>水溶液(3 L)淬滅，隨後用飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(2×3000 mL)及水(2×3000 mL)洗滌。有機層隨後經乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)且過濾。隨後在減壓下濃縮濾液，得到(S)-4-((1-(3,5-二氟苯基)-4-側氧基丁基)胺甲醯基)-4-羥基哌啶-1-甲酸三級丁酯。

### 【0254】

**步驟3. (5'S,7a'R)-5'-(3,5-二氟苯基)-3'-側氧基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]喹啉]-1-甲酸三級丁酯**

在50°C下攪拌(S)-4-((1-(3,5-二氟苯基)-4-側氧基丁基)胺甲醯基)-4-羥基哌啶-1-甲酸三級丁酯(239 g, 561 mmol)及TsOH (48 g, 279 mmol)於甲苯(2389 mL)中之溶液12 h。反應混合物用乙酸乙酯(2000 mL)稀釋且有機層隨後用飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(2×1500 mL)及水(3×1500 mL)洗滌。有機層經乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)，過濾，且隨後在減壓下濃縮濾液。殘餘物藉由二氧化矽層析(石油醚/乙酸乙酯2:1)純化，得到(5'S,7a'R)-5'-(3,5-二氟苯基)-3'-側氧基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]喹啉]-1-甲酸三級丁酯。MS (ESI) *m/z* C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>4</sub> [M+Na]<sup>+</sup>計算值431，實驗值431。

### 【0255】

**步驟4. (5'S,7a'R)-5'-(3,5-二氟苯基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]喹啉]-3'-酮鹽酸鹽(1-21)**

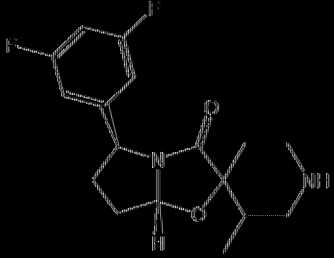

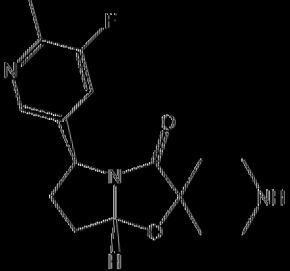
在25°C下攪拌(5'S,7a'R)-5'-(3,5-二氟苯基)-3'-側氧基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]喹啉]-1-甲酸三級丁酯(73.9 g, 1.00當量)於HCl (739 mL, 4.0 M於1,4-二噁烷中之溶液)中之溶液3 h。過濾反應物且用二乙醚(3×100 mL)洗滌所收集之固體，且隨後乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)，得到

(5'S,7a'R)-5'-(3,5-二氟苯基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]喹唑]-3'-酮，HCl。MS (ESI)  $m/z$  C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>計算值309，實驗值309。<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, D<sub>2</sub>O)  $\delta$  6.91 - 6.76 (m, 3H), 5.83 (dd,  $J = 7.9$ , 5.0 Hz, 1H), 4.95 (t,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 3.50 - 3.37 (m, 2H), 3.28 (td,  $J = 12.6$ , 3.5 Hz, 1H), 3.17 (td,  $J = 12.8$ , 3.6 Hz, 1H), 2.71 (dtd,  $J = 13.2$ , 7.6, 1.9 Hz, 1H), 2.35 - 2.21 (m, 2H), 2.24 - 2.11 (m, 1H), 2.08 - 1.89 (m, 3H), 1.75 (tt,  $J = 12.0$ , 7.8 Hz, 1H)。

【0256】根據中間物I-21中之合成途徑，使用來自表1、I-15A-C及I-29之中間物之組合使用與上文所描述類似之程序來製備以下表7中呈現的各化合物。

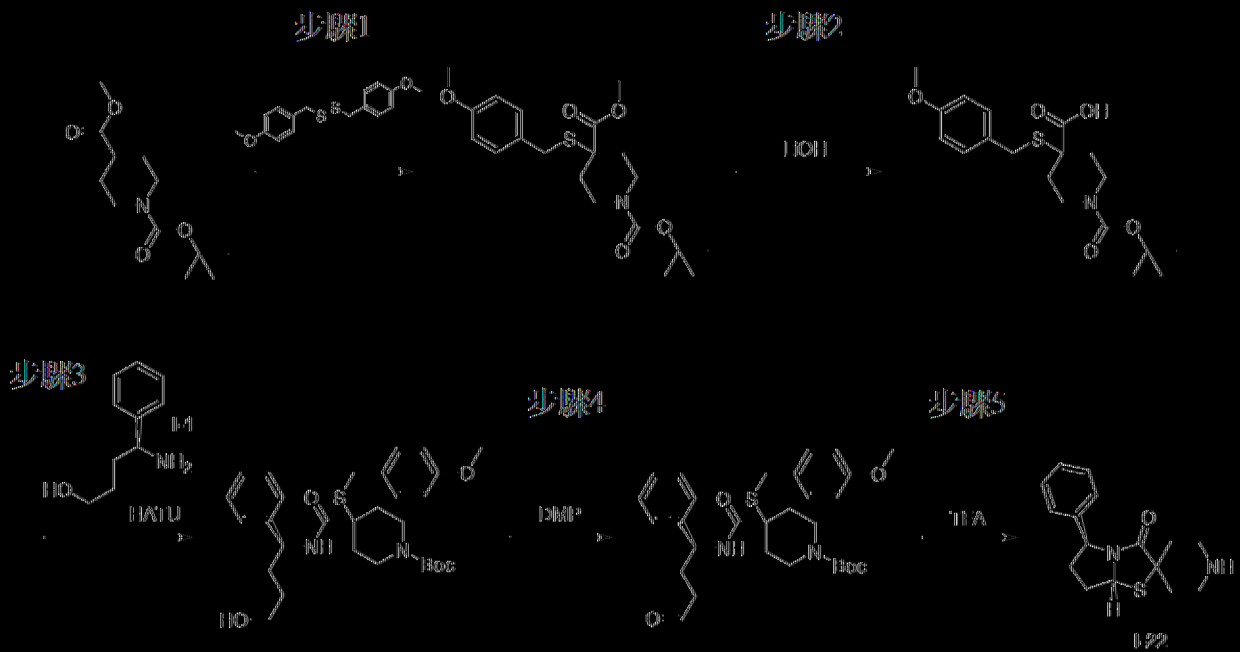
表7

中間物	結構	名稱	精確質量 [M+H] <sup>+</sup>
I-21A		(5'S,7a'R)-5'-(3-氟苯基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]喹唑]-3'-酮	計算值 291，實驗 值291
I-21B		(5'S,7a'R)-5'-(2-氟苯基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]喹唑]-3'-酮	計算值 291，實驗 值291
I-21C		(5'S,7a'R)-5'-苯基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]喹唑]-3'-酮	計算值 273，實驗 值273

1.21D		(5'S,7a'R)-5'-(3,5-二氟苯基)-3-甲基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'吡咯并[2,1-b]嘧啶]-3'酮	計算值 323, 實驗 值323
1.21E		(5'S,7a'R)-3-氟-5'-苯基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'吡咯并[2,1-b]嘧啶]-3'酮	計算值 291, 實驗 值291
1.21F		(5'S,7a'R)-5'-(5-氟-6-甲基咪唑-3-基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'吡咯并[2,1-b]嘧啶]-3'酮	計算值 306, 實驗 值306

(0251)

中間物 1.22. (5'S,7a'R)-5'-苯基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'吡咯并[2,1-b]嘧啶]-3'酮



步驟1. 4-((4-甲氧基苯甲基)硫基)哌啶-1,4-二甲酰胺-1-(S-叔丁基)-4-甲酯

在氬氣氛圍下，將二異丙胺(5.86 ml, 41.1 mmol)添加至THF (50.0 ml)中，且冷卻至-70°C。隨後添加二異丙胺基鋰於THF (17.8 ml, 26.7 mmol, 1.6M)中，且使混合物升溫至-5°C，隨後再次冷卻至-75°C。添加哌啶-1,4-二甲酸1-(三級丁基) 4-甲酯(5.0 g, 20.6 mmol)於THF (12.5 ml)中之溶液，且在-25°C下攪拌混合物1 h。經5 min於THF (12.5 ml)中添加1,2-雙(4-甲氧基苯甲基)二硫烷(6.30 g, 20.55 mmol)且在室溫下攪拌混合物隔夜。將反應混合物用乙酸乙酯(200 mL)稀釋，用水(100 mL)及飽和碳酸氫鈉(100 mL)洗滌，經乾燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )且蒸發。粗物質藉由矽膠層析(乙酸乙酯/己烷)純化，得到4-((4-甲氧基苯甲基)硫基)哌啶-1,4-二甲酸1-(三級丁基) 4-甲酯。MS (ESI)  $m/z$ 對於 $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{NO}_5\text{S}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ 計算值為396，實驗值396。

### 【0258】

#### 步驟2. 1-(三級丁氧基羰基)-4-((4-甲氧基苯甲基)硫基)哌啶-4-甲酸

在60°C下攪拌4-((4-甲氧基苯甲基)硫基)哌啶-1,4-二甲酸1-(三級丁基) 4-甲酯(7.0 g, 17.7 mmol)、LiOH (4.24 g, 17.7 mmol)、MeOH (17.7 ml)、THF (124 ml)及水(35.4 ml)之混合物12 h。在真空中移除有機溶劑，且所得混合物用2 M HCl酸化至pH 5，隨後用EtOAc (2 mL×3)萃取。有機層經乾燥( $\text{MgSO}_4$ )，過濾且濃縮。粗產物藉由急驟矽膠層析(ISCO®; 120 g SepaFlash® 二氧化矽快速管柱(Flash Column)，0~100% EtOAc/ DCM)，隨後0~10% MeOH/DCM純化，得到純1-(三級丁氧基羰基)-4-((4-甲氧基苯甲基)硫基)哌啶-4-甲酸。MS (ESI)  $m/z$ 對於 $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{NO}_5\text{S}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ 計算值為382，實驗值382。

### 【0259】

**步驟3. (R)-4-((4-羥基-1-苯基丁基)胺甲醯基)-4-((4-甲氧基苯甲基)硫基)哌啶-1-甲酸三級丁酯**

在室溫下攪拌1-(三級丁氧基羰基)-4-((4-甲氧基苯甲基)硫基)哌啶-4-甲酸(300 mg, 0.786 mmol)及HATU (359 mg, 0.944 mmol)於ACN (10.0 ml)中之溶液10 min。將(S)-4-胺基-4-苯基丁-1-醇(130 mg, 0.786 mmol)及DIEA (0.412 ml, 2.36 mmol)添加至混合物。在室溫下攪拌反應物24 h。濃縮混合物且藉由矽膠管柱層析(5% MeOH/DCM)純化，得到(R)-4-((4-羥基-1-苯基丁基)胺甲醯基)-4-((4-甲氧基苯甲基)硫基)哌啶-1-甲酸三級丁酯。MS (ESI) m/z C<sub>29</sub>H<sub>41</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S [M+H]<sup>+</sup>計算值529，實驗值529。

**【0260】****步驟4. (R)-4-((4-甲氧基苯甲基)硫基)-4-((4-側氧基-1-苯基丁基)胺甲醯基)哌啶-1-甲酸三級丁酯**

將戴斯-馬丁高碘烷(424 mg, 0.999 mmol)添加至(R)-4-((4-羥基-1-苯基丁基)胺甲醯基)-4-((4-甲氧基苯甲基)硫基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(264 mg, 0.499 mmol)於乙腈(5.0 ml)中之溶液中，且在100°C下攪拌反應混合物2 h。混合物用EtOAc (20 mL)稀釋且經由矽藻土墊過濾。濃縮濾液且將粗材料溶解於EtOAc中，用飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(2×)、鹽水洗滌，乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)，過濾且濃縮，得到(R)-4-((4-甲氧基苯甲基)硫基)-4-((4-側氧基-1-苯基丁基)胺甲醯基)哌啶-1-甲酸三級丁酯。粗材料不經純化即用於下一步驟中。MS (ESI) m/z C<sub>29</sub>H<sub>39</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S [M+H]<sup>+</sup>計算值527，實驗值527。

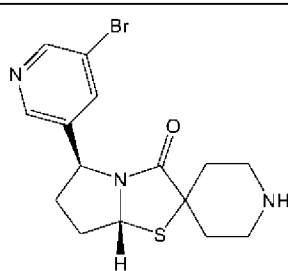
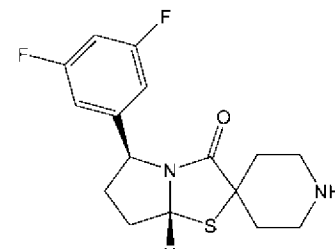
**【0261】****步驟5. (5'S,7a'R)-5'-苯基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]噻唑]-3'-**

**酮(I-22)**

將(R)-4-((4-甲氧基苯甲基)硫基)-4-((4-側氧基-1-苯基丁基)胺甲醯基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(260 mg, 0.494 mmol)、乙腈(5.0 ml)及TFA (0.5 ml, 6.49 mmol)添加至圓底燒瓶中。在70°C下攪拌所得混合物2 h。濃縮反應混合物，溶解於EtOAc中，用飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(2×)、鹽水洗滌，乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)，過濾且濃縮。粗產物藉由急驟矽膠層析(ISCO®; 24 g SepaFlash®二氧化矽快速管柱，0~10% MeOH/ DCM)純化，得到(5'S,7a'R)-5'-苯基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]噻唑]-3'-酮。MS (ESI) m/z C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>OS [M+H]<sup>+</sup>計算值289，實驗值289。

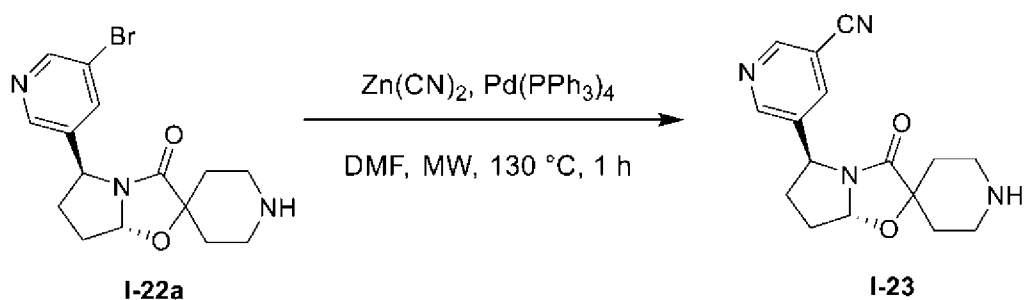
【0262】根據中間物I-22中之合成途徑，使用與上文所描述類似之程序製備表8中呈現之化合物。

**表8**

中間物	結構	名稱	精確質量 [M+H] <sup>+</sup>
I-22A		(5'S,7a'R)-5'-(5-溴吡啶-3-基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]噻唑]-3'-酮	計算值 368，實驗 值368
I-22B		(5'S,7a'R)-5'-(3,5-二氟苯基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]噻唑]-3'-酮	計算值 325，實驗 值325

**【0263】**

中間物I-23.製備5-((5'S)-3'-側氧基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]噻唑]-5'-基)菸鹼腈

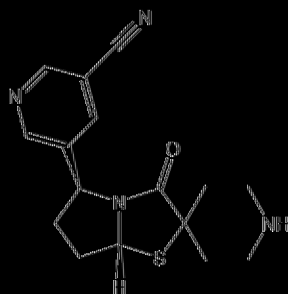


在 $\text{N}_2$ 下，將肆(三苯基膦)鈀(0) (10 mg, 8.7  $\mu\text{mol}$ )添加至(5'S,7a'R)-5'-(5-溴吡啶-3-基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]喹啉]-3'-酮(30 mg, 0.085 mmol, **I-22A**)、二氰基鋅(30 mg, 0.26 mmol)於DMF (1mL)中之混合物中。隨後在 $130^\circ\text{C}$ 下在MW上攪拌混合物1 h。過濾混合物且濃縮。殘餘物藉由製備型HPLC(Boston Green ODS  $150 \times 30\text{mm} \times 5\mu\text{m}$ , 條件水(0.1%TFA)-MeCN Begin B 3, End B 33梯度時間(min) 10, 100%B保持時間(min) 2, 流動速率(ml/min) 25, 注射劑2)純化，得到5-((5'S)-3'-側氧基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]喹啉]-5'-基)菸鹼腈。MS (ESI)  $m/z$   $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ 計算值299, 實驗值299。

**【0264】** 根據中間物**I-23**中之合成途徑，使用與上文所描述類似之程序製備以下表9中呈現之化合物。

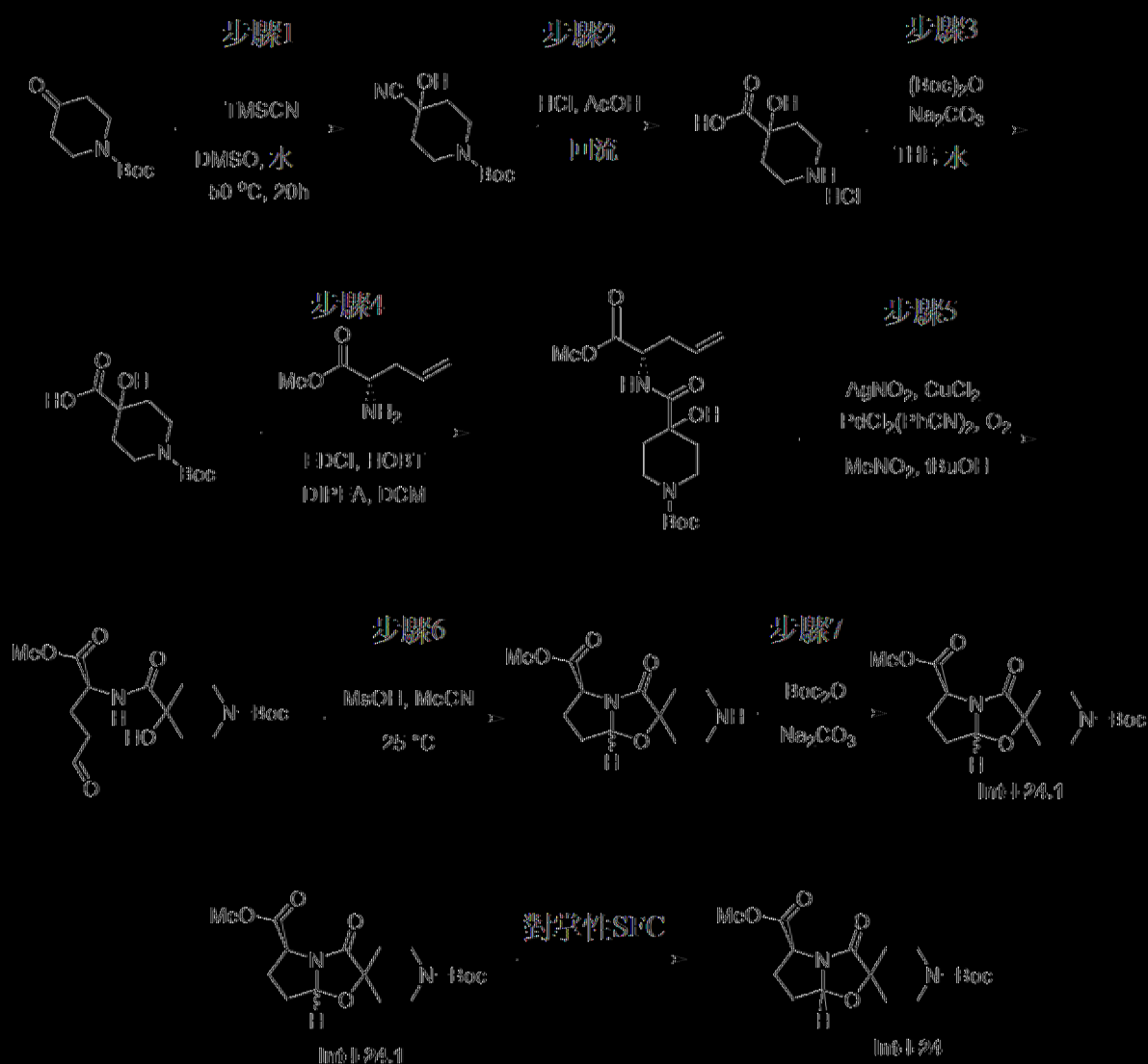
表9

中間物	結構	名稱	精確質量 $[\text{M}+\text{H}]^+$
I-23A		3-氟-5-((5'S)-3'-側氧基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]喹啉]-5'-基)苯甲腈	計算值 316, 實驗 值316

I-23B		5-((5'S,7a'R)-3'-側氧基四氫-3'-H-螺[吡啶-4,2'-咪唑并[2,1-b]吡啶]-5'-基)菸鹼脲	計算值 315，實驗 值315
-------	---	--	-----------------------

(0265)

中間物 I-24. 製備 (5'S)-3'-側氧基四氫-3'-H-螺[吡啶-4,2'-咪唑并[2,1-b]吡啶]-1,5'-二甲酸 1-(3-級丁基)-5'-甲脲



步驟1. 4-氧基-4-羰基吡啶-1-甲酸(3-級丁基)脲

在25°C下在氮氣氛圍下，將三甲基矽砂烷(209 g)逐滴添加至4-側氧

基哌啶-1-甲酸三級丁酯(300 g)於DMSO:H<sub>2</sub>O=5:1 (20 L)中之攪拌溶液中。在50°C下在氮氣氛圍下攪拌溶液20 h。反應混合物用水(10 L)稀釋且隨後用(1:5)乙酸乙酯:MTBE (6 L×2)萃取。分別用飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(6 L×2)、飽和FeSO<sub>4</sub>水溶液(6 L×2)及鹽水(6 L×2)洗滌合併之有機層。有機層經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且隨後過濾。隨後在減壓下濃縮濾液，得到4-氰基-4-羥基哌啶-1-甲酸三級丁酯，其未經進一步純化即直接用於下一步驟中。

### 【0266】

#### 步驟2. 4-羥基哌啶-4-甲酸，HCl

在室溫下在N<sub>2</sub>氛圍下，將4-氰基-4-羥基哌啶-1-甲酸三級丁酯(30 g)添加至HCl (97.5 mL)及乙酸(97.5 mL)之攪拌混合物中。在115°C下在氮氣氛圍下攪拌混合物隔夜。將反應混合物冷卻至室溫且在減壓下濃縮。將殘餘物溶解於乙腈(3 L)中，且藉由過濾收集沈澱之固體且用乙腈(3 L)洗滌，得到4-羥基哌啶-4-甲酸，HCl。粗產物不經進一步純化即直接用於下一步驟中。

### 【0267】

#### 步驟3. 1-(三級丁氧基羰基)-4-羥基哌啶-4-甲酸

在0至5°C下將碳酸鈉(1.46 g)及二碳酸二-三級丁酯(1.95 g)添加至4-羥基哌啶-4-甲酸(1 g)於THF (10 mL)及H<sub>2</sub>O (10 mL)中之溶液中。在25°C下攪拌所得混合物3 h。用EtOAc (2×10 mL)萃取反應混合物。用1 N HCl將混合物酸化至pH 4至5。用EtOAc (3×10 mL)洗滌水性層。合併之有機層經乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)。過濾之後，在減壓下濃縮濾液，得到1-(三級丁氧基羰基)-4-羥基哌啶-4-甲酸，其未經進一步純化即直接用於下一步驟中。

## 【0268】

**步驟4. (S)-4-羥基-4-((1-甲氧基-1-側氧基戊-4-烯-2-基)胺甲醯基)哌啶-1-甲酸三級丁酯**

在室溫下，在氮氣下，將DIEA (38.4 mL)、1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺(16.35 g)及HOBT (11.52 g)添加至1-(三級丁氧基羰基)-4-羥基哌啶-4-甲酸(10 g)及(2S)-2-胺基戊-4-烯酸甲酯(19 g)於THF (100 mL)中之攪拌溶液中，且在室溫下攪拌隔夜。反應混合物分別用5% HCl水溶液(10 L)、5% NaHCO<sub>3</sub>水溶液(10 L)、隨後飽和氯化鈉水溶液(5L×2)洗滌，且有機物經乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)且過濾。在減壓下濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用石油醚/乙酸乙酯(10:1)溶離，得到4-羥基-4-[(2S)-1-甲氧基-1-側氧基戊-4-烯-2-基]胺甲醯基}哌啶-1-甲酸三級丁酯。

## 【0269】

**步驟5. (S)-4-羥基-4-((1-甲氧基-1,5-二側氧基戊烷-2-基)胺甲醯基)哌啶-1-甲酸三級丁酯**

在室溫下，在氧氣氛圍下，將溶解於三級丁醇:CH<sub>3</sub>NO<sub>2</sub> =15:1 (12V, 120 mL)中之雙(苯甲腈)，二氯鈣(1.29 g)及4-羥基-4-[(2S)-1-甲氧基-1-側氧基戊-4-烯-2-基]胺甲醯基}哌啶-1-甲酸三級丁酯(10 g)逐滴添加至亞硝酸銀(0.26 g)及CuCl<sub>2</sub> (0.45 g)於三級丁醇:CH<sub>3</sub>NO<sub>2</sub> =15:1 (4V, 40 mL)中之攪拌溶液中，且在室溫下攪拌混合物隔夜。反應混合物用空氣吹掃，過濾，且用三級丁醇:CH<sub>3</sub>NO<sub>2</sub> =15:1 (2×100 mL)洗滌濾餅。在減壓下濃縮濾液，得到(S)-4-羥基-4-((1-甲氧基-1,5-二側氧基戊烷-2-基)胺甲醯基)哌啶-1-甲酸三級丁酯。粗產物不經進一步純化即直接用於下一步驟中。

## 【0270】

**步驟6. (5'S)-3'-側氧基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]喹啉]-5'-甲酸甲酯**

在室溫下，在氮氣氛圍下，將CH<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>H (7.74 g)逐滴添加至4-羥基-4-{[(2S)-1-甲氧基-1,5-二側氧基戊烷-2-基]胺甲醯基}哌啶-1-甲酸三級丁酯(10 g)於MeCN (150 mL)中之攪拌溶液中。在室溫下，在氮氣氛圍下，攪拌所得混合物5 h。在減壓下將反應混合物濃縮至乾燥，得到(5'S)-3'-側氧基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]喹啉]-5'-甲酸甲酯，其未經進一步純化即直接用於下一步驟中。

## 【0271】

**步驟7. (5'S)-3'-側氧基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]喹啉]-1,5'-二甲酸1-(三級丁基) 5'-甲酯(Int-I-24.1)**

在室溫下，在氮氣氛圍下，將Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (400 mg)及二碳酸二-三級丁酯(900 μL)添加至(5'S)-3'-側氧基-四氫螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]喹啉]-5'-甲酸甲酯(500 mg)於THF (19 mL): H<sub>2</sub>O (1 mL)中之攪拌溶液中，且攪拌隔夜。混合物用EtOAc (3×10 mL)萃取且合併之有機層用鹽水洗滌，乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)且過濾。在減壓下濃縮濾液且粗產物自石油醚/乙酸乙酯(10:1)再結晶，得到(5'S)-3'-側氧基-四氫螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]喹啉]-1,5'-二甲酸1-三級丁基5-甲酯。MS (ESI) *m/z* C<sub>17</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> [M+H]<sup>+</sup>計算值355，實驗值355。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 5.66 - 5.50 (m, 1H), 4.56 (dd, *J* = 8.5, 5.7 Hz, 1H), 4.06 - 3.86 (m, 2H), 3.75 (d, *J* = 8.2 Hz, 3H), 3.27 - 3.03 (m, 2H), 2.40 (dtd, *J* = 13.7, 8.7, 5.1 Hz, 1H), 2.29 - 2.19 (m, 1H), 2.19 - 2.04 (m, 1H), 2.03 - 1.50 (m, 5H), 1.45 (s,

911)。

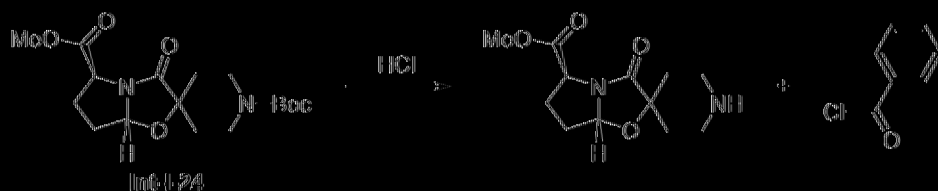
(02/2)

對掌性SFC. (5'S,7a'R) 3'-側氧基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]噁唑]-1,5'-二甲酸1-(三級丁基) 5'-甲醇(1.24)。

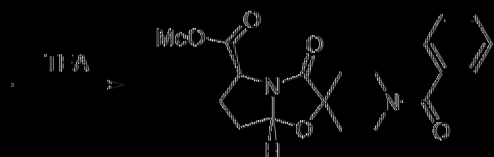
使(5'S) 3'-側氧基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]噁唑]-1,5'-二-  
 甲酸1-(三級丁基) 5'-甲醇(4 g, 11.29 mmol)之非鏡像異構混合物經受對  
 掌性SFC純化(管柱&尺寸 : Lux-4, 2.1×250mm, 5um; UV波長 :  
 215nm; 流動速率 : 80ml/min; 改質劑 : 10% MeOH與0.1% NH<sub>4</sub>OH; 儀  
 器 : Sepiatec 2)。收集峰1且濃縮以獲得(5'S,7a'R) 3'-側氧基四氫-3'H-螺  
 [哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]噁唑]-1,5'-二甲酸1-(三級丁基) 5'-甲醇(2.7 g)。  
 MS (ESI) *m/z* C<sub>17</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> [M-H]<sup>-</sup>計算值355, 實驗值355。

(02/3) 中間物1.25.製備(5'S,7a'R) 1-深甲醯基-3'-側氧基四氫-  
 3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]噁唑]-5'-甲酸

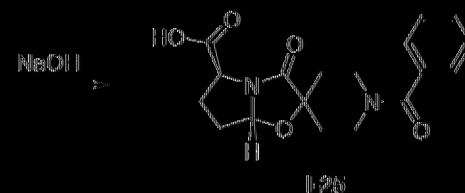
步驟1



步驟2



步驟3



步驟1. (5'S,7a'R) 3'-側氧基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]噁唑]-  
 5'-甲酸甲醇

在室溫下, 將HCl(3.53 ml, 14.1 mmol) (4 M於二噁烷中)添加至

(5'S,7a'R)-3'-側氧基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]呋啶]-1,5'-二甲酸1-(三級丁基) 5'-甲酯(1 g, 2.82 mmol, **I-24**)於DCM (28.2 ml)中之溶液中，且歷經週末攪拌所得混合物。反應物用飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(30 mL)淬滅，隨後在室溫下攪拌15 min。分離各層，且水性層之pH經證實為鹼性。隨後用DCM (30 mL)萃取水性層2次。隨後用25%異丙醇/氯仿(30 mL)萃取(3×)水性層。有機層經乾燥(MgSO<sub>4</sub>)，過濾且濃縮，得到(5'S,7a'R)-3'-側氧基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]呋啶]-5'-甲酸甲酯，其直接不經純化。

#### 【0274】

#### 步驟2. (5'S,7a'R)-1-苯甲醯基-3'-側氧基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]呋啶]-5'-甲酸甲酯

將(5'S,7a'R)-3'-側氧基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]呋啶]-5'-甲酸甲酯(417 mg, 1.64 mmol)溶解於DCM (14.3 mL)中。一次性添加TEA (686 μL, 4.92 mmol)且在冰浴中冷卻溶液。緩慢添加苯甲醯氯(0.209 mL, 1.80 mmol) (用DCM (1.5 ml)稀釋)且使反應物升溫至25°C且攪拌1 h。添加水(20 mL)及DCM (10 mL)，且分離各相且用DCM (20 mL)萃取水相兩次。合併之有機物經乾燥(MgSO<sub>4</sub>)，過濾且濃縮。粗殘餘物藉由ISCO在RediSep Gold 24 g管柱上純化，用0至100% (25% EtOH於EtOAc中)/己烷溶離，得到(5'S,7a'R)-1-苯甲醯基-3'-側氧基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]呋啶]-5'-甲酸甲酯。MS (ESI) *m/z* C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup>計算值359，實驗值359。

#### 【0275】

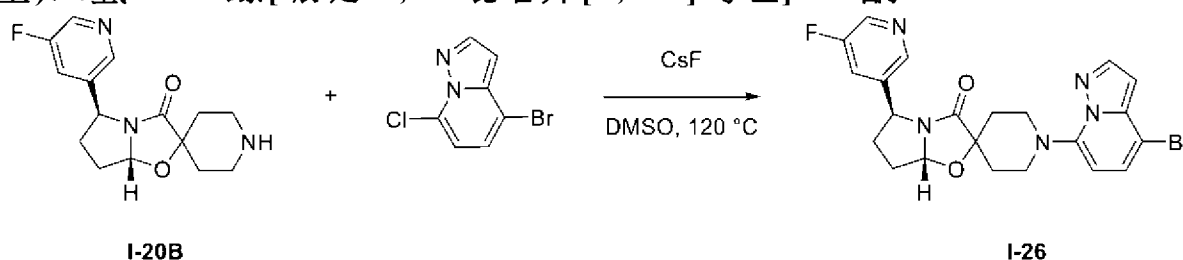
#### 步驟3. (5'S)-1-苯甲醯基-3'-側氧基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]

### 啞啞]-5'-甲酸(I-25)

將NaOH (891  $\mu$ L, 1.783 mmol)添加至乙醇(837  $\mu$ L)中之(5'S)-1-苯甲醯基-3'-側氧基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]啞啞]-5'-甲酸甲酯(300 mg, 0.837 mmol)中，且在室溫下攪拌所得混合物2 h。添加DCM (8 mL)及1 M HCl (8 mL)，且在室溫下攪拌所得混合物5 min。隨後分離各層，且檢查水性層之pH以確保酸性。隨後用DCM (10 mL)萃取水性層3次。合併之有機層經乾燥(MgSO<sub>4</sub>)且濃縮，得到(5'S)-1-苯甲醯基-3'-側氧基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]啞啞]-5'-甲酸。MS (ESI)  $m/z$  C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup>計算值345，實驗值345。

### 【0276】

中間物I-26.製備(5'S,7a'R)-1-(4-溴吡啶[1,5-a]吡啶-7-基)-5'-(5-氟吡啶-3-基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]啞啞]-3'-酮



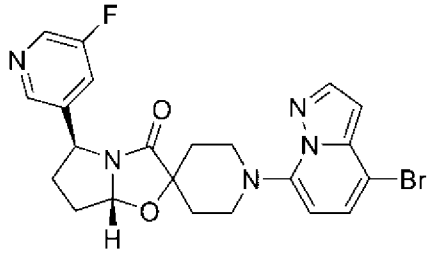
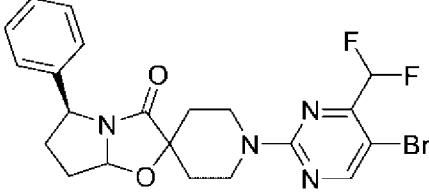
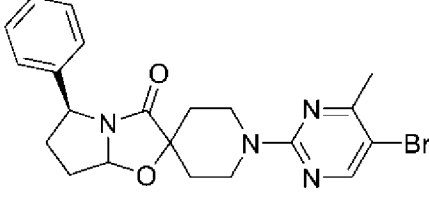
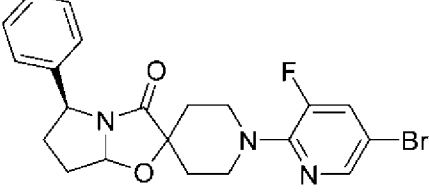
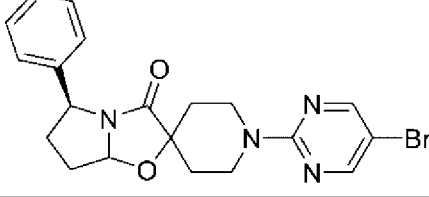
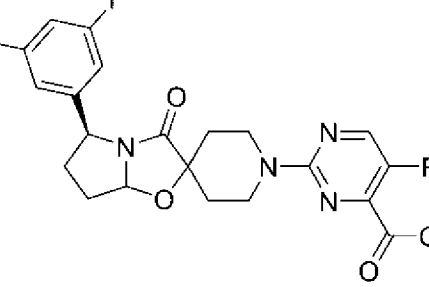
將含有(5'S,7a'R)-5'-(5-氟吡啶-3-基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]啞啞]-3'-酮(40 mg, 0.137 mmol)、4-溴-7-氯吡啶并[1,5-a]吡啶(48 mg, 0.206 mmol, **I-20B**)及CsF (63 mg, 0.412 mmol)的閃爍瓶放於DMSO (1.4 mL)中，且在120°C下攪拌所得混合物16 h。冷卻後，反應物用EtOAc (10 mL)、水(3 mL)及飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(3 mL)分配。分離各層，且用EtOAc (15 mL,  $\times 2$ )萃取水性層。合併之有機層用水(5 mL)及鹽水(5 mL)洗滌，乾燥(MgSO<sub>4</sub>)，過濾且在減壓下濃縮。殘餘物藉由急驟矽膠層析(MeOH/DCM, 0至50%)純化，得到(5'S,7a'R)-1-(4-溴吡啶[1,5-a]

吡啶-7-基)-5'-(5-氟吡啶-3-基)四氫-3'*H*-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-*b*]噁唑]-3'-酮。MS (ESI)  $m/z$  C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>BrFN<sub>5</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>計算值486，實驗值486、488。

【0277】根據中間物**I-26**中之合成途徑，使用與上文所描述類似之程序製備下表**10**中所呈現之化合物。

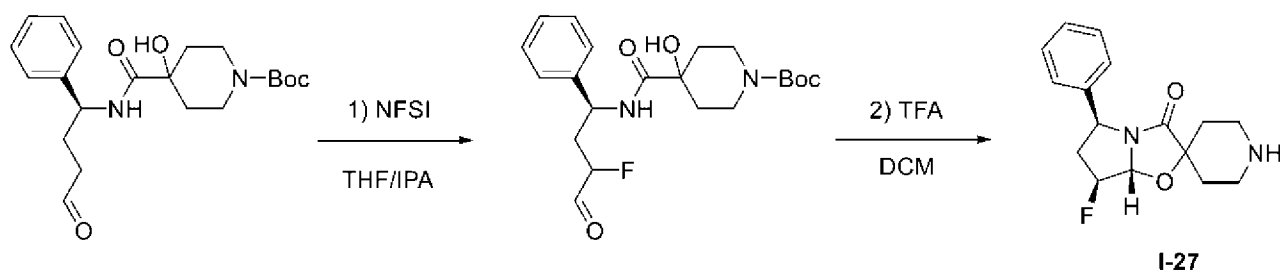
表10

中間物	結構	名稱
I-26A		(5 <i>S</i> ,7 <i>aR</i> )-1-(8-溴-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i> ]吡啶-5-基)-5'-苯基四氫-3' <i>H</i> -螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1- <i>b</i> ]噁唑]-3'-酮
I-26B		(5 <i>S</i> ,7 <i>aR</i> )-1-(4-溴吡啶[1,5- <i>a</i> ]吡啶-7-基)-5'-苯基四氫-3' <i>H</i> -螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1- <i>b</i> ]噁唑]-3'-酮
I-26C		(5 <i>S</i> ,7 <i>aR</i> )-1-(8-溴-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i> ]吡啶-5-基)-5'-(3,5-二氟苯基)四氫-3' <i>H</i> -螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1- <i>b</i> ]噁唑]-3'-酮
I-26D		(5 <i>S</i> ,7 <i>aR</i> )-1-(4-溴吡啶[1,5- <i>a</i> ]吡啶-7-基)-5'-(3,5-二氟苯基)四氫-3' <i>H</i> -螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1- <i>b</i> ]噁唑]-3'-酮

I-26E		(5'S,7a'R)-1-(4-溴吡啶[1,5-a]吡啶-7-基)-5'-(5-氟吡啶-3-基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]喹啉]-3'-酮
I-26F		(5'S)-1-(5-溴-4-(二氟甲基)嘧啶-2-基)-5'-苯基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]喹啉]-3'-酮
I-26G		(5'S)-1-(5-溴-4-甲基嘧啶-2-基)-5'-苯基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]喹啉]-3'-酮
I-26H		(5'S)-1-(5-溴-3-氟吡啶-2-基)-5'-苯基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]喹啉]-3'-酮
I-26I		(5'S)-1-(5-溴嘧啶-2-基)-5'-苯基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]喹啉]-3'-酮
I-26J		2-((5'S)-5'-(3,5-二氟苯基)-3'-側氧基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]喹啉]-1-基)-5-氟嘧啶-4-甲酸

## 【0278】

中間物I-27.製備(5'S)-7'-氟-5'-苯基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]喹啉]-3'-酮，TFA



### 步驟1. 4-(((1*S*)-3-氟-4-側氧基-1-苯基丁基)胺甲醯基)-4-羥基哌啶-1-甲酸三級丁酯

將於THF (466  $\mu$ L)及2-丙醇(46.6  $\mu$ L)中之(5*S*)-(-)-2,2,3-三甲基-5-苯甲基-4-咪唑啉酮二氯乙酸(8.0 mg, 0.023 mmol) (類似於I-21.1製備)及*N*-氟苯磺醯亞胺(121 mg, 0.384 mmol)添加至20 mL瓶中。在室溫下攪拌混合物直至均勻，隨後淬冷至-10 $^{\circ}$ C。在5 min後，添加(*S*)-4-羥基-4-((4-側氧基-1-苯基丁基)胺甲醯基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(30 mg, 0.077 mmol) (以100  $\mu$ L THF中之混合物形式)且攪拌。反應混合物在約0 $^{\circ}$ C下用60  $\mu$ L Me<sub>2</sub>S淬滅，且用二乙醚、隨後飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液稀釋。有機物用Et<sub>2</sub>O/EtOAc (5 ml $\times$ 3)萃取，乾燥(MgSO<sub>4</sub>)，過濾且濃縮。4-(((1*S*)-3-氟-4-側氧基-1-苯基丁基)胺甲醯基)-4-羥基哌啶-1-甲酸三級丁酯以粗物質形式進行下一步驟。MS (ESI) *m/z* C<sub>21</sub>H<sub>29</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>5</sub> [M+H-Boc]<sup>+</sup>計算值309，實驗值309。

【0279】

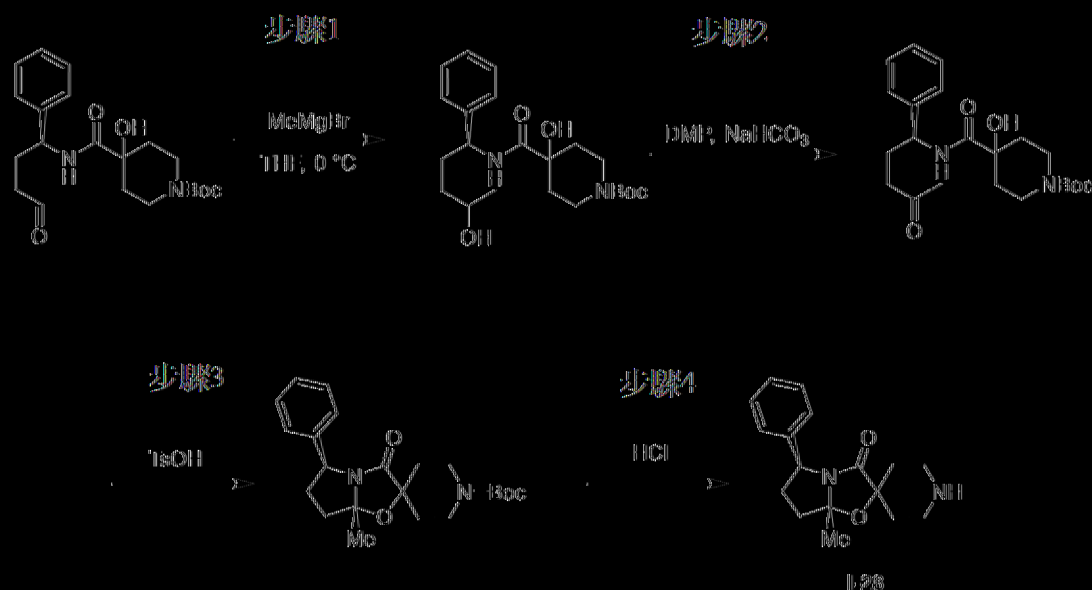
### 步驟2. (5'*S*)-7'-氟-5'-苯基四氫-3'*H*-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-*b*]喹啉]-3'-酮，TFA (I-27)

將4-(((1*S*)-3-氟-4-側氧基-1-苯基丁基)胺甲醯基)-4-羥基哌啶-1-甲酸三級丁酯(31 mg, 0.077 mmol)添加至DCM (500  $\mu$ L)，接著添加TFA (70  $\mu$ L)。將混合物封蓋且在50 $^{\circ}$ C下加熱隔夜。濃縮混合物，得到(5'*S*)-7'-氟-5'-苯基四氫-3'*H*-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-*b*]喹啉]-3'-酮，TFA，且其不經

進一步純化即用於下一步驟中。MS (ESI)  $m/z$   $C_{16}H_{20}FN_2O_2$  [M+H]<sup>+</sup>計算值291，實驗值291。

(0280)

中間物I-28. 製備(5'S,7a'R)-7a'-甲基-5'-苯基四氫-3'H-蝶啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]噁嗪-3'-酮



步驟1. 4-羥基-4-(((1S)-4-羥基-1-苯基戊基)胺甲酰基)哌啶-1-甲酸三級丁酯

在0°C下，將甲基溴化鎂(3.4 M於2-甲基THF中，1.32 mL，4.48 mmol)添加至(S)-4-羥基-4-((4-側氧基-1-苯基丁基)胺甲酰基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(350 mg，0.896 mmol) (類似於I-21.1製備)於THF (8.9 mL)中之溶液中。攪拌反應混合物20 min，且用飽和NH<sub>4</sub>Cl水溶液淬滅冷卻。所得混合物用DCM (20 mL)稀釋且升溫至室溫。水性層用DCM (20 mL×2)萃取，乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)，過濾且在減壓下濃縮。殘餘物藉由急驟矽膠層析用EIS偵測器(乙酸乙酯/己烷，0至100%)純化，得到4-羥基-4-(((1S)-4-羥基-1-苯基戊基)胺甲酰基)哌啶-1-甲酸三級丁酯。MS (ESI)  $m/z$   $C_{22}H_{34}N_2O_5$  [M+H]<sup>+</sup>計算值407，實驗值407。

(0281)

**步驟2. (S)-4-羥基-4-((4-側氧基-1-苯基戊基)胺甲醯基)哌啶-1-甲酸三級丁酯**

將於無水DCM (5.4 mL)中之4-羥基-4-(((1S)-4-羥基-1-苯基戊基)胺甲醯基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(220 mg, 0.541 mmol)及碳酸氫鈉(54.6 mg, 0.649 mmol)添加至燒瓶中。將混合物冷卻至0°C且一次性添加戴斯-馬丁高碘烷(275 mg, 0.649 mmol)且在5 min後移除冰浴，使混合物在室溫下攪拌1h。混合物用DCM (5 mL)稀釋且用10% Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>水溶液淬滅且劇烈攪拌10 min。水性層用DCM (10 mL)萃取，乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)，過濾且在減壓下蒸發溶劑，得到(S)-4-羥基-4-((4-側氧基-1-苯基戊基)胺甲醯基)哌啶-1-甲酸三級丁酯。MS (ESI) m/z C<sub>22</sub>H<sub>32</sub>NaN<sub>2</sub>O<sub>5</sub> [M+Na]<sup>+</sup>計算值427，實驗值427。

**【0282】****步驟3. (5'S,7a'R)-7a'-甲基-3'-側氧基-5'-苯基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]喹啉]-1-甲酸三級丁酯**

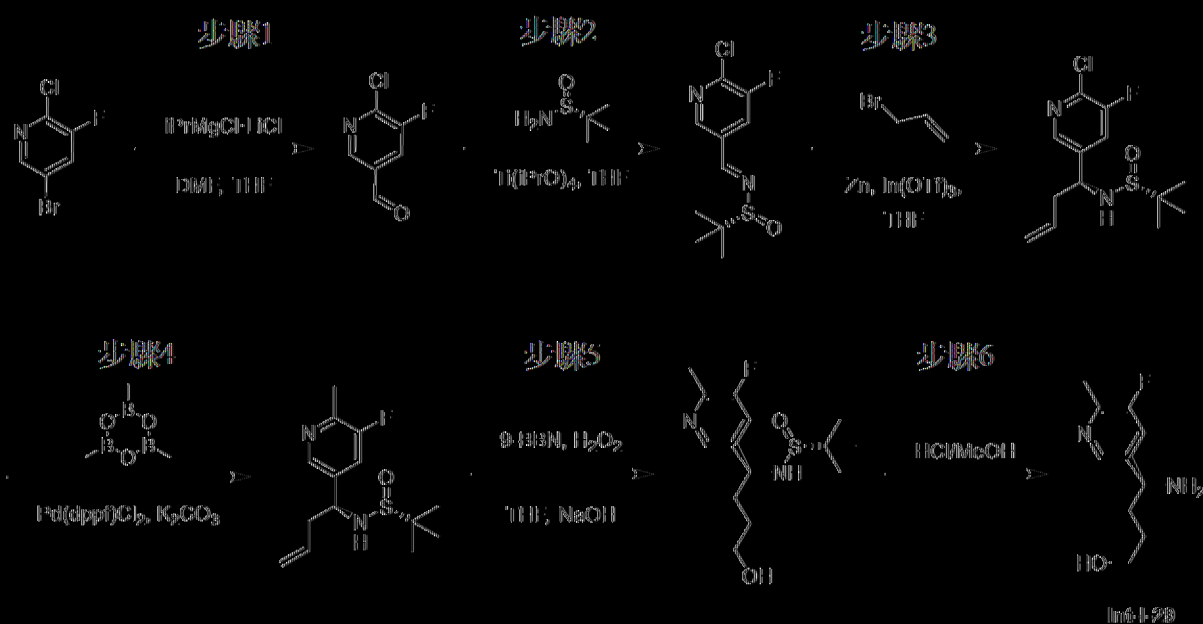
將對甲苯磺酸(50.3 mg, 0.265 mmol)添加至(S)-4-羥基-4-((4-側氧基-1-苯基戊基)胺甲醯基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(214 mg, 0.529 mmol)於甲苯/THF 5:1 (5.2 mL)中之粗混合物中。在60°C下攪拌混合物2h且使其在室溫下攪拌隔夜。反應物用EtOAc (20 mL)及飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液分配。分離各層，有機層經乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)，過濾且濃縮，得到(5'S,7a'R)-7a'-甲基-3'-側氧基-5'-苯基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]喹啉]-1-甲酸三級丁酯。MS (ESI) m/z C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> [M+H-(三級丁基)]<sup>+</sup>計算值331，實驗值331。

**【0283】**

步驟1. (5'S,7a'R)-7a'-甲基-5'-苯基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]噁唑]-3'-酮(1.28)

將HCl (4 M於二噁烷中，408  $\mu$ L，1.63 mmol)逐滴添加至(5'S,7a'R)-7a'-甲基-3'-側氧基-5'-苯基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]噁唑]-1-甲酸三級丁酯(126 mg，0.326 mmol)於DCM (1.3 mL)中之溶液中。使混合物攪拌15 min，隨後在減壓下濃縮，得到(5'S,7a'R)-7a'-甲基-5'-苯基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]噁唑]-3'-酮，HCl。MS (ESI) m/z:  $C_{17}H_{23}N_2O_2$  [M-H]<sup>-</sup>(三級丁基)計算值287，實驗值287。

[(0284)] 中間物1.29.製備(S)-4-巰基-4-(5-氯-6-甲基吡啶-3-基)丁-1-醇



步驟1. 6-氯-5-氟菸鹼醯

在-20°C下將*i*PrMgCl·LiCl (1.3 M於THF中) (70 mL，91 mmol)逐滴添加至5-溴-2-氯-3-氟吡啶(16 g，76 mmol)於THF (250 mL)中之溶液中。在-20°C下攪拌混合物10 min，隨後在-20°C下將DMF (77 mL，997 mmol)逐滴添加至混合物中。在-20°C下攪拌混合物30 min。混合物用 $NH_4Cl$ 水

溶液(200 mL)淬滅，用EtOAc (80 mL×2)萃取，且合併之有機層用鹽水洗滌，乾燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )，過濾且在真空中濃縮濾液。殘餘物藉由急驟矽膠層析(ISCO®；120 g Agela®二氧化矽快速管柱；依40 mL/min之12% EtOAc/石油醚之溶離劑梯度)純化，得到6-氯-5-氟菸鹼醛。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, MeOD- $d_4$ )  $\delta$  8.32-8.28 (m, 1H), 7.80-7.71 (m, 1H)。

### 【0285】

#### 步驟2. (R,E)-N-((6-氯-5-氟吡啶-3-基)亞甲基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺

在20°C下將(R)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(8.7 g, 71.7 mmol)及四異丙氧基鈦(25 mL, 83 mmol)添加至6-氯-5-氟菸鹼醛(8.8 g, 55.2 mmol)於THF (200 mL)中之攪拌混合物中，且在20°C下攪拌混合物12 h。將混合物添加至飽和氯化鈉(200 mL)中，過濾且用EtOAc (50 mL×3)萃取。合併之有機層經乾燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟矽膠層析(ISCO®；120 g SepaFlash®二氧化矽快速管柱，依35 mL/min之10%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑梯度)純化，得到(R,E)-N-((6-氯-5-氟吡啶-3-基)亞甲基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, MeOD- $d_4$ )  $\delta$  8.71 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 8.67 (d,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 8.20-8.24 (m, 1H), 1.28 (s, 9H)。

### 【0286】

#### 步驟3. (R)-N-((S)-1-(6-氯-5-氟吡啶-3-基)丁-3-烯-1-基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺

將3-溴丙-1-烯(4.60 mL, 53.3 mmol)添加至(R,E)-N-((6-氯-5-氟吡啶-3-基)亞甲基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(7.0 g, 26.6 mmol)、三氟甲烷磺酸銻(III) (22.5 g, 40.0 mmol)及鋅(3.48 g, 53.3 mmol)於THF (500 mL)中

之攪拌溶液中，且在20°C下攪拌所得混合物12 h。混合物用鹽水(400 mL)淬滅且用乙酸乙酯(100 mL×3)萃取。合併之有機溶離份經乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)，過濾且濃縮。殘餘物急驟矽膠層析(ISCO®；80 g SepaFlash® 二氧化矽快速管柱，依35 mL/min之40%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑梯度)純化，得到(R)-N-((S)-1-(6-氯-5-氟吡啶-3-基)丁-3-烯-1-基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD-d<sub>4</sub>) δ 8.20 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.73-7.77 (m, 1H), 5.68-5.82 (m, 1H), 5.03-5.14 (m, 2H), 4.53 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 2.75 (td, *J* = 6.8, 14.0 Hz, 1H), 2.55-2.67 (m, 1H), 1.21 (s, 9H)。

#### 【0287】

#### 步驟4. (R)-N-((S)-1-(5-氟-6-甲基吡啶-3-基)丁-3-烯-1-基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺

在N<sub>2</sub>下，將肆(三苯基膦)鈾(0) (0.960 g, 1.312 mmol)添加至(R)-N-((S)-1-(6-氯-5-氟吡啶-3-基)丁-3-烯-1-基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(8.0 g, 26.2 mmol)、2,4,6-三甲基-1,3,5,2,4,6-三嗪三硼環己烷(trioxatriborinane) (9.88 g, 39.4 mmol)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (10.9 g, 79 mmol)於二噁烷(80 mL)及水(8 mL)中之溶液中。在100°C下攪拌所得混合物12 h。添加水(100 mL)，且用EtOAc (20 mL×2)萃取混合物。合併之有機層用鹽水(50 mL)洗滌，乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟矽膠層析(ISCO®；120 g SepaFlash® 二氧化矽快速管柱，依35 mL/min之100%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑梯度)純化，得到(R)-N-((S)-1-(5-氟-6-甲基吡啶-3-基)丁-3-烯-1-基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD-d<sub>4</sub>) δ 8.22 (s, 1H), 7.53-7.57 (m, 1H), 5.67-5.81 (m, 1H), 5.02-5.12 (m, 2H), 4.48 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 2.67-2.80 (m, 1H), 2.54-2.66 (m, 1H), 2.49

(d,  $J = 2.8$  Hz, 3H), 1.20 (s, 9H)

【0288】

**步驟5. (R)-N-((S)-1-(5-氟-6-甲基吡啶-3-基)-4-羥丁基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺**

在 $-20^{\circ}\text{C}$ 下將9-BBN (151 mL, 76 mmol) (0.5 M於THF中)逐滴添加至(R)-N-((S)-1-(5-氟-6-甲基吡啶-3-基)丁-3-烯-1-基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(4.3 g, 15.1 mmol)於THF (200 mL)中之溶液中。在添加之後，在 $-20^{\circ}\text{C}$ 下攪拌反應物且經16 h升溫至室溫。將混合物冷卻至 $0^{\circ}\text{C}$ ，且隨後用NaOH (1 M) (60.5 mL, 60.5 mmol)、過氧化氫(60.5 mL, 691 mmol)處理且攪拌2 h。反應混合物用水(150 mL)淬滅且用EtOAc (50 mL $\times$ 2)萃取。合併之有機層用鹽水(100 mL)洗滌，乾燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟矽膠層析(ISCO®; 80 g SepaFlash®二氧化矽快速管柱; 依40 mL/min之10% MeOH/EA之溶離劑梯度)純化，得到(R)-N-((S)-1-(5-氟-6-甲基吡啶-3-基)-4-羥丁基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺。MS (ESI)  $m/z$   $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{FN}_2\text{O}_2\text{S}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ 計算值303，實驗值303。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, MeOD- $d_4$ )  $\delta$  8.24 (s, 1H), 7.54-7.58 (m, 1H), 4.42 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 3.56 (t,  $J = 6.4$  Hz, 2H), 2.49 (d,  $J = 2.8$  Hz, 3H), 1.96-2.08 (m, 1H), 1.84-1.95 (m, 1H), 1.55-1.67 (m, 1H), 1.38-1.51 (m, 1H), 1.19 (s, 9H)。

【0289】

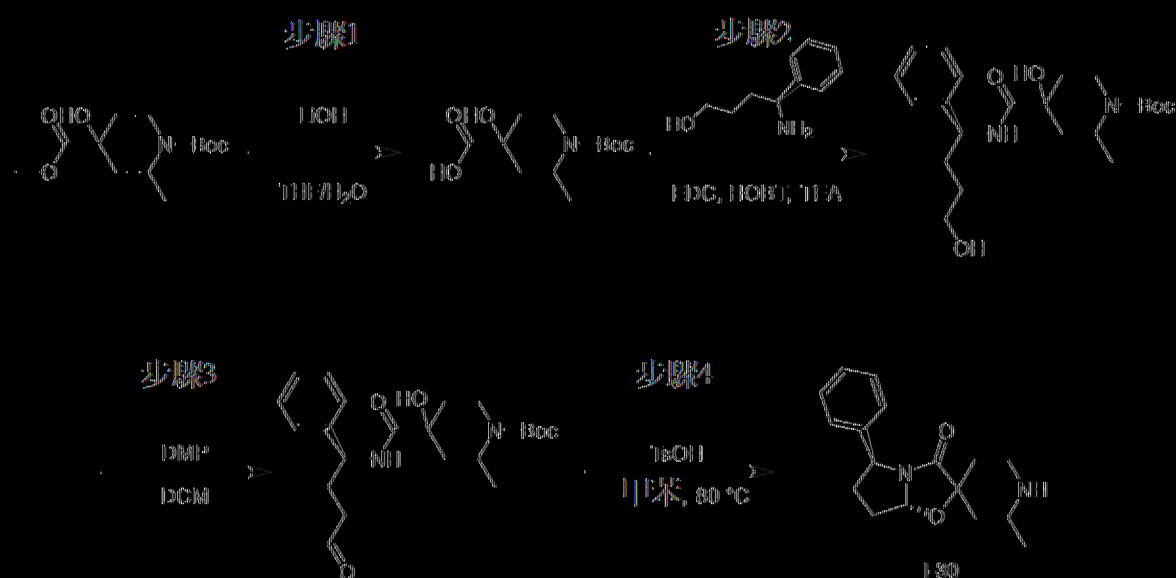
**步驟6. (S)-4-胺基-4-(5-氟-6-甲基吡啶-3-基)丁-1-醇(I-29)**

向(R)-N-((S)-1-(5-氟-6-甲基吡啶-3-基)-4-羥丁基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(2.4 g, 7.94 mmol)於MeOH (20 mL)中之混合物添加HCl/MeOH (4 M) (3 mL)且所得混合物在 $20^{\circ}\text{C}$ 下攪拌3 h。直接濃縮反應物，得到(S)-4-

胺基-4-(5-氟-6-甲基吡啶-3-基)-1-醇。MS (ESI)  $m/z$   $C_{10}H_{16}FN_2O$  [M+H]<sup>+</sup>計算值199, 實驗值199。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD-*d*<sub>4</sub>)  $\delta$  8.39, 8.43 (m, 1H), 8.16-8.20 (m, 1H), 7.56-7.60 (m, 1H), 6.84-7.02 (m, 3H), 4.91-5.01 (m, 2H), 4.65-4.71 (m, 1H)。

[(0290)]

中間物[30.製備(5'S)-2-甲基-5'-環基四氫-3'H-螺[吡啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]吲哚]-3'醇



步驟1. 1-(*tert*-級丁氧基羰基)-4-羥基-2-甲基吡啶-4-甲酸

向4-羥基-2-甲基吡啶-1,4-二甲酸1-(*tert*-級丁基)-4-甲酯(6 g, 22.0 mmol)於THF:水 = 3 : 1 (150 mL)中之溶液中添加氫氧化鋰(2.63 g, 110 mmol), 且在20°C下攪拌所得混合物12 h。向混合物中添加水(200 mL), 且用EtOAc (1×150 mL)萃取水溶液。水相用2 M HCl酸化至pH約4, 用EtOAc (2×150 mL)萃取。合併之有機層經乾燥( $Na_2SO_4$ ), 過濾且真空濃縮, 得到1-(*tert*-級丁氧基羰基)-4-羥基-2-甲基吡啶-4-甲酸(5 g, 79%產率)。

[(0291)]

**步驟2. 4-羥基-4-(((S)-4-羥基-1-苯基丁基)胺甲醯基)-2-甲基哌啶-1-甲酸三級丁酯**

向燒瓶中添加於DMF (10 mL)中之1-(三級丁氧基羰基)-4-羥基-2-甲基哌啶-4-甲酸(643 mg, 2.48 mmol)、(S)-4-胺基-4-苯基丁-1-醇鹽酸鹽(500 mg, 2.48 mmol)、TEA (1.04 ml, 7.44 mmol)、EDC (713 mg, 3.72 mmol)及HOBT (569 mg, 3.72 mmol), 在25°C下攪拌16 h, 得到黃色混合物。向反應混合物中添加水(10 mL)且用EtOAc (20 mL×3)萃取。合併之有機相用鹽水(20 mL)洗滌, 乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 過濾且在減壓下濃縮。殘餘物藉由急驟矽膠層析(ISCO<sup>®</sup>; 12 g SepaFlash<sup>®</sup>二氧化矽快速管柱, 依40 mL/min之75%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑梯度)純化, 得到呈無色油狀物之4-羥基-4-(((S)-4-羥基-1-苯基丁基)胺甲醯基)-2-甲基哌啶-1-甲酸三級丁酯(690 mg)。

**【0292】****步驟3. 4-羥基-2-甲基-4-(((S)-4-側氧基-1-苯基丁基)胺甲醯基)哌啶-1-甲酸三級丁酯**

在0°C下, 向4-羥基-4-(((S)-4-羥基-1-苯基丁基)胺甲醯基)-2-甲基哌啶-1-甲酸三級丁酯(690 mg, 1.70 mmol)於DCM (12 mL)中之溶液中添加DMP (1.08 g, 2.55 mmol)。在20°C下攪拌所得混合物16 h。向反應物中添加飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(8 mL)且用DCM (12 mL×2)萃取。合併之有機層經乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 過濾且濃縮, 得到呈黃色油狀物之4-羥基-2-甲基-4-(((S)-4-側氧基-1-苯基丁基)胺甲醯基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(670 mg), 其未經進一步純化即用於下一步驟中。

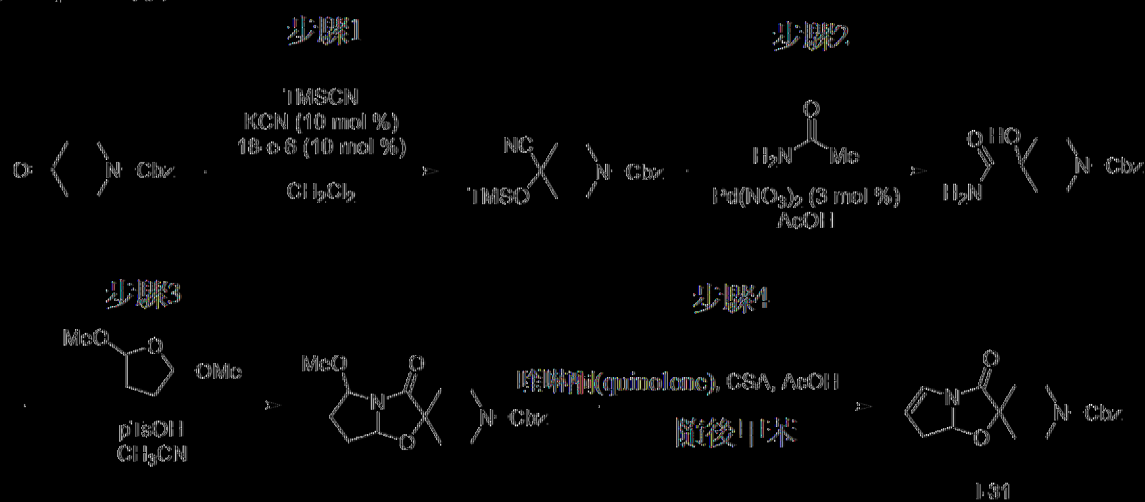
**【0293】**

步驟1. (5'S)-2-甲基-5'-苯基四氫-3'H-螺[吡啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]噁唑]-3'-酮(1-30)

向4-羥基-2-甲基-4-(((S)-4-側氧基-1-苯基丁基)胺甲醯基)吡啶-1-甲酸三級丁酯(670 mg, 1.66 mmol)於甲苯(12 mL)中之溶液中添加對甲苯磺酸單水合物(315 mg, 1.66 mmol), 且在80°C下攪拌所得混合物12 h。隨後濾出沈澱物且濃縮濾液。殘餘物藉由製備型HPLC (儀器B; 方法管柱 Boston Green ODS 150×30 mm×5 μm 條件水(TFA)-ACN Begin B 30 End B 50 梯度時間(min) 10-100%B 保持時間(min) 2 流動速率(mL/min) 25) 純化, 得到(5'S)-2-甲基-5'-苯基四氫-3'H-螺[吡啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]噁唑]-3'-酮。MS (ESI)  $m/z$  C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>計算值287, 實驗值287。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.31-7.40 (m, 3H), 7.29 (s, 1H), 7.23 (br d,  $J$  = 8.0 Hz, 2H), 5.59-5.73 (m, 1H), 5.06 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 3.43 (br d,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 3.19-3.37 (m, 3H), 2.59-2.68 (m, 1H), 2.25-2.33 (m, 1H), 2.10 (br d,  $J$  = 6.0 Hz, 2H), 1.67-1.86 (m, 2H), 1.33-1.41 (m, 3H)。

[(0294)]

中間物1-31. 製備(5'S)-2-甲基-5'-苯基四氫-3'H-螺[吡啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]噁唑]-3'-酮



**步驟1. 4-氰基-4-((三甲基矽烷基)氧基)哌啶-1-甲酸苯甲酯**

將4-側氧基哌啶-1-甲酸苯甲酯(10.0 g, 42.9 mmol)裝入燒瓶中且溶解於CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (21 mL)中。在室溫下添加18-冠-6 (1.13 g, 4.29 mmol)及KCN (0.279 g, 4.29 mmol)。將所得溶液冷卻至0°C且在N<sub>2</sub>氛圍下逐滴添加TMS-CN (6.90 ml, 51.4 mmol) (放熱過程)。移除冰浴且在環境溫度下老化反應物5 h。反應物用NaHCO<sub>3</sub> (飽和水溶液50 mL)淬滅。分離各層且用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 mL×2)反洗滌(backwash)水性層。合併之有機層經乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)，過濾且濃縮。將4-氰基-4-((三甲基矽烷基)氧基)哌啶-1-甲酸苯甲酯分離為油狀物且不經另外純化即使用。

【0295】

**步驟2. 4-胺甲醯基-4-羥基哌啶-1-甲酸苯甲酯**

將4-氰基-4-((三甲基矽烷基)氧基)哌啶-1-甲酸苯甲酯(14.8 g, 42.9 mmol)溶解於乙酸(42.9 mL)中且在惰性氛圍下用硝酸鈹(II)二水合物(343 mg, 1.29 mmol)及乙醯胺(10.1 g, 171 mmol)依序處理。將所得混合物加熱至50°C且老化13 h。用EtOAc (50 mL)洗滌餅，且濃縮溶液。殘餘物用EtOAc (50 mL) /NaHCO<sub>3</sub>水溶液(5 w/w % , 50 mL)分配，且有機物用NaHCO<sub>3</sub> (5 w/w%水溶液, 50 mL)洗滌三次。用EtOAc (50 mL×2)反洗滌水性層。合併之有機相用鹽水(150 mL)洗滌，乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)且濃縮，得到呈固體狀之4-胺甲醯基-4-羥基哌啶-1-甲酸苯甲酯，且不經另外純化即使用。

【0296】

**步驟3. 5'-甲氧基-3'-側氧基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]喹啉]-1-甲酸苯甲酯**

將4-胺甲醯基-4-羥基哌啶-1-甲酸苯甲酯(11.9 g, 42.8 mmol)溶解於乙腈(86 mL)中且用2,5-二甲氧基四氫呋喃(6.93 mL, 53.4 mmol)處理。將對甲苯磺酸水合物(813 mg, 4.28 mmol)添加至溶液中，將其進一步加熱至35°C持續14 h。混合物用NaHCO<sub>3</sub> (5 w/w%水溶液, 10 mL)淬滅且濃縮。所得油狀物以EtOAc (100 mL) /NaHCO<sub>3</sub>水溶液(5 w/w %, 100 mL)分配且分離各層。用EtOAc (30 mL×2)反洗滌水性層。合併之有機層用鹽水(100 mL)洗滌，乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)且在真空中濃縮。殘餘物藉由急驟矽膠層析(ISCO®; 120 g SepaFlash® 二氧化矽快速管柱，溶離劑為75%乙酸乙酯/乙醇及己烷梯度)純化，得到呈無色油狀物之5'-甲氧基-3'-側氧基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]喹啉]-1-甲酸苯甲酯。

#### 【0297】

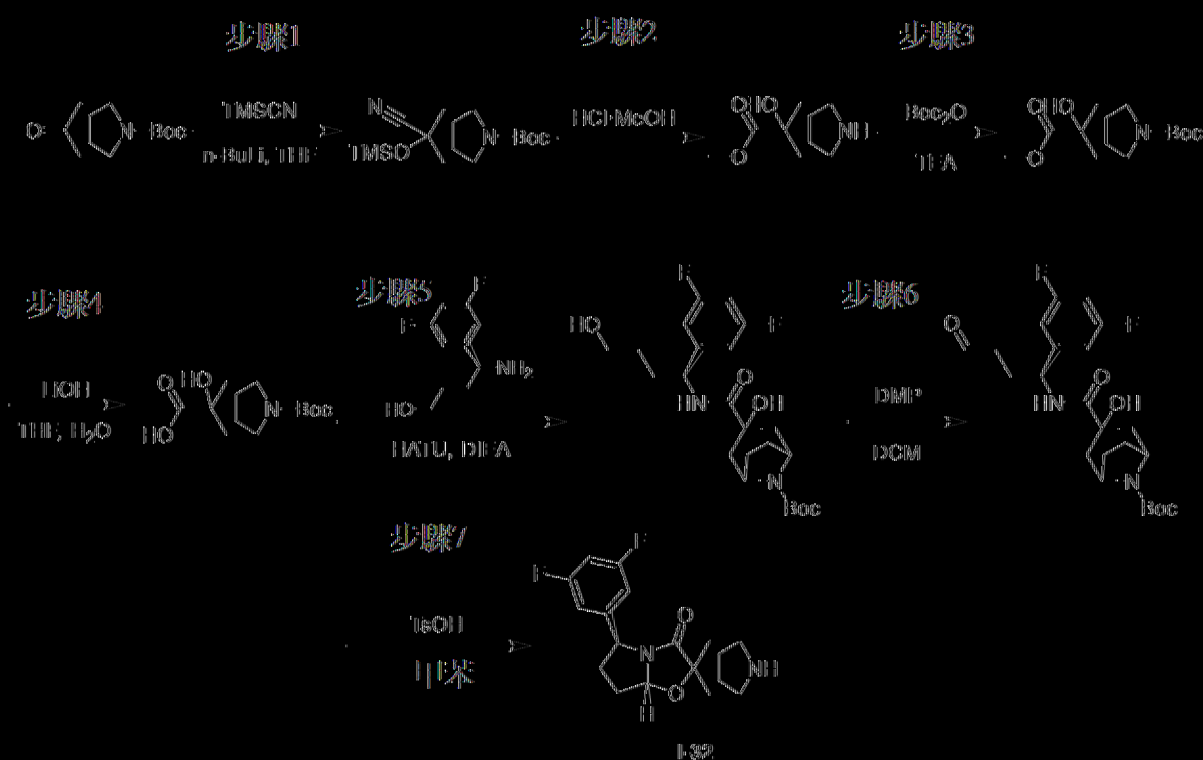
#### 步驟4. 3'-側氧基-7',7a'-二氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]喹啉]-1-甲酸苯甲酯(I-31)

將5'-甲氧基-3'-側氧基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]喹啉]-1-甲酸苯甲酯(10.4 g, 28.9 mmol)溶解於乙酸(577 mL)中且轉移至帶有(queried with)加料漏斗及蒸餾頭之2頸圓底燒瓶中。在惰性氛圍下，將喹啉(2.56 mL, 21.7 mmol)及樟腦磺酸(3.35 g, 14.4 mmol)添加至溶液中。使所得混合物達到回流。將乙酸緩慢添加至溶液中以取代蒸餾量。過程持續2 h，且藉由等分試樣之NMR監測轉化率。一旦達到甲醇鹽之完全取代，則自反應物蒸餾出乙酸且將殘餘物再溶解於無水甲苯(577 mL)中。使用甲苯連續再填充之蒸餾持續4 h。一旦藉由H NMR達成>90%轉化率，移除殘餘溶劑且將所得混合物再溶解於EtOAc (200 mL)中。有機層用HCl (水溶液1M, 150 mL×2)、鹽水(200 mL)洗滌，乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)且濃縮。粗

產物藉由急驟矽膠層析(ISCO®; 120 g SepaFlash® 二氧化矽快速管柱, 溶離劑為75%乙酸乙酯/乙醇及己烷梯度)純化, 獲得呈無色油狀物之3'-側氧基-7',7a'-二氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]噁唑]-1-甲酸苯甲酯。藉由對掌性SFC解析鏡像異構體(管柱AD-H 2.1×250 mm, 5 μm, UV波長: 215 nm, 流動速率: 70 mL/min)。

(0298)

中間物1.32. 製備((5'S,7a'R)-5'-(3,5-二氟苄基)四氫-3'H-[8-氮雜螺[雙環[3.2.1]辛烷-3,2'-吡咯并[2,1-b]噁唑]-3'-酮



步驟1. 3-氨基-3-((三甲基矽烷基)氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯

在N<sub>2</sub>下, 向3-側氧基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(10 g, 44 mmol)、三甲基矽烷甲腈(7.10 mL, 53.3 mmol)於THF (200 mL)中之溶液中添加丁基鋰(1.06 mL, 2.66 mmol)。在20°C下攪拌混合物12 h。反

應混合物用水(200 mL)淬滅且用EtOAc (200 mL×3)萃取，且有機層用鹽水(200 mL×2)洗滌，乾燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟矽膠層析(ISCO<sup>®</sup>；120 g SepaFlash<sup>®</sup>二氧化矽快速管柱，依35 mL/min之5%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑梯度)純化，得到產物3-氰基-3-((三甲基矽烷基)氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(13 g)。

### 【0299】

#### 步驟2. 3-羥基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸甲酯

在60°C下攪拌三級丁基-氰基-3-((三甲基矽烷基)氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸酯(6.5 g，20.0 mmol)於HCl·MeOH (4 M，100 mL)中之溶液12 h。濃縮反應混合物，得到粗物質3-羥基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸甲酯(3.7 g)，其將直接用於下一步驟。

### 【0300】

#### 步驟3. (1R,3r,5S)-3-羥基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3,8-二甲酸8-(三級丁基)3-甲酯

在20°C下向3-羥基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸甲酯(3.7 g，20.0 mmol)於DCM (70 mL)中之溶液中添加二碳酸二-三級丁酯(5.51 mL，24.0 mmol)及三乙胺(13.9 mL，100 mmol)，且在20°C下攪拌所得混合物2 h。濃縮溶液且殘餘物藉由急驟矽膠層析(ISCO<sup>®</sup>；120 g SepaFlash<sup>®</sup>二氧化矽快速管柱，依45 mL/min之10% EtOAc/石油醚之溶離劑梯度)純化，得到(1R,3r,5S)-3-羥基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3,8-二甲酸8-(三級丁基)3-甲酯。

### 【0301】

#### 步驟4. 8-(三級丁氧基羰基)-3-羥基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸

在25°C下攪拌3-羥基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3,8-二甲酸8-(三級丁基) 3-甲酯(4.7 g, 16.5 mmol)及LiOH (1.18 g, 49.4 mmol)於THF (40 mL)及H<sub>2</sub>O (14 mL)中之混合物2 h。蒸發溶劑，隨後反應混合物用1 M HCl水溶液(10 mL)淬滅且用EtOAc (50 mL×3)萃取。合併之有機相用鹽水(50 mL×2)洗滌，乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)，過濾且在減壓下濃縮，得到8-(三級丁氧基羰基)-3-羥基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸。

### 【0302】

#### 步驟5. 3-(((S)-1-(3,5-二氟苯基)-4-羥丁基)胺甲醯基)-3-羥基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯

向8-(三級丁氧基羰基)-3-羥基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸(350 mg, 1.29 mmol)、*N*-乙基-*N*-異丙基丙-2-胺(0.676 mL, 3.87 mmol)、HATU (981 mg, 2.58 mmol)於DMF (10 mL)中之溶液中添加(S)-4-胺基-4-(3,5-二氟苯基)丁-1-醇(286 mg, 1.41 mmol)，且在20°C下攪拌所得混合物12 h。反應混合物用DCM (50 mL)稀釋且用水(25 mL×3)洗滌。有機物經乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)，過濾且濃縮。混合物藉由HPLC [(儀器ed；方法管柱 Boston Prime C18 150 mm×30 mm×5 μm；條件水(NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O+NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)-CAN；流動速率25 mL/min)]純化，得到3-(((S)-1-(3,5-二氟苯基)-4-羥丁基)胺甲醯基)-3-羥基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯。MS (ESI) *m/z* C<sub>23</sub>H<sub>33</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup>計算值455，實驗值455。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6.73-6.79 (m, 2H), 6.68 (tt, *J* = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 4.80-4.91 (m, 1H), 4.28 (br s, 2H), 3.68 (br s, 2H), 2.13-2.25 (m, 2H), 1.86-1.99 (m, 4H), 1.53-1.68 (m, 4H), 1.53-1.69 (m, 1H), 1.49 (s, 9H)。

### 【0303】

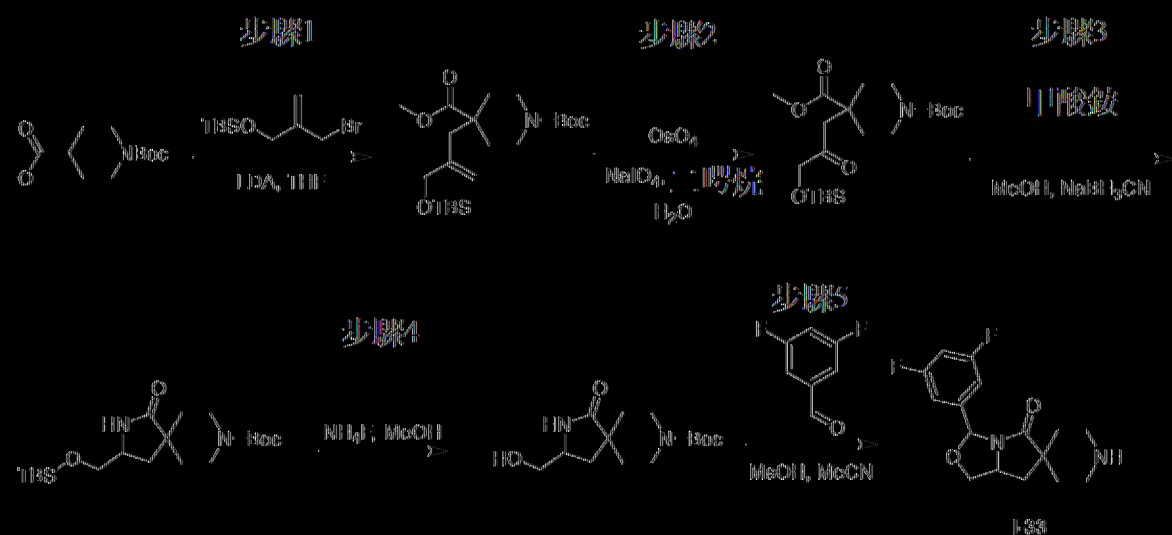
**步驟6. 3-(((S)-1-(3,5-二氟苯基)-4-側氧基丁基)胺甲醯基)-3-羥基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯**

在0°C下向3-(((S)-1-(3,5-二氟苯基)-4-羥基丁基)胺甲醯基)-3-羥基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(400 mg, 0.880 mmol)、吡啶(71  $\mu$ L, 0.88 mmol)於DCM (10 mL)中之溶液中添加DMP (747 mg, 1.76 mmol), 且在20°C下攪拌所得混合物1 h。反應物用飽和Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>水溶液(15 mL)淬滅且攪拌10 min。添加飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(15 mL)且用DCM (10 mL $\times$ 2)萃取混合物。合併之有機層經乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 過濾且濃縮, 得到3-(((S)-1-(3,5-二氟苯基)-4-側氧基丁基)胺甲醯基)-3-羥基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯, 其未經進一步純化即用於下一步驟中。

**【0304】****步驟7. (5'S,7a'R)-5'-(3,5-二氟苯基)四氫-3'H-8-氮雜螺[雙環[3.2.1]辛烷-3,2'-吡咯并[2,1-b]喹啉]-3'-酮**

向3-(((S)-1-(3,5-二氟苯基)-4-側氧基丁基)胺甲醯基)-3-羥基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(400 mg, 0.884 mmol)於乙腈(6 mL)中之混合物中添加TsOH (0.166 mL, 2.65 mmol)且在80°C下攪拌所得混合物2 h。粗混合物經濃縮且藉由HPLC [(儀器EK; 方法管柱Boston Uni C18 40 mm $\times$ 150 $\times$ 5  $\mu$ m; 條件水(TFA)-CAN Begin B 25 End B 55梯度時間(min) 10; 流動速率60 mL/min)]純化, 得到(5'S,7a'R)-5'-(3,5-二氟苯基)四氫-3'H-8-氮雜螺[雙環[3.2.1]辛烷-3,2'-吡咯并[2,1-b]喹啉]-3'-酮。MS (ESI)  $m/z$  C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>計算值335, 實驗值335。

**【0305】 中間物I-33.製備3'-(3,5-二氟苯基)二氫-1'H,3'H,5'H-螺[哌啶-4,6'-吡咯并[1,2-c]喹啉]-5'-酮**



步驟1. 4-(2-(((三級丁基)(2-甲基苄基)氧基)甲基)烯丙基)哌啶-1,4-二甲酸1-(三級丁基)-4-甲酯

在-78°C下，向哌啶-1,4-二甲酸1-(三級丁基)-4-甲酯(4.0 g, 16.4 mmol)於THF (70 mL)中之溶液添加LDA (12.3 mL, 24.7 mmol)。在此溫度下攪拌混合物30 min。隨後在-78°C下，添加((2-(溴甲基)烯丙基)氧基)(三級丁基)(2-甲基苄基)(5.23 g, 19.73 mmol)於THF (10 mL)中之溶液。在添加之後，使混合物升溫至20°C且在20°C下攪拌16 h。混合物用水(20 mL)淬滅，用EtOAc (30 mLx2)萃取，且有機層經乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)，過濾且在真空中濃縮。殘餘物藉由急驟矽膠層析(ISCO®; 20 g SepaFlash® 矽氧化矽快速管柱，依25 mL/min之0~20% EtOAc/石油醚之溶離劑梯度)純化，得到呈油狀物之4-(2-(((三級丁基)(2-甲基苄基)氧基)甲基)烯丙基)哌啶-1,4-二甲酸1-(三級丁基)-4-甲酯(3.5 g)。

(0306)

步驟2. 4-(3-(((三級丁基)(2-甲基苄基)氧基)-2-側氧基丙基)哌啶-1,4-二甲酸1-(三級丁基)-4-甲酯

在0°C下，向4-(2-(((三級丁基)(2-甲基苄基)氧基)甲基)烯丙基)哌啶-

1,4-二甲酸1-(三級丁基) 4-甲酯(3.0 g, 7.01 mmol)於二噁烷(60 mL)及水(20 mL)中之溶液中添加2,6-二甲基吡啶(1.50 g, 14.0 mmol)及OsO<sub>4</sub> (0.25 g, 0.983 mmol)。在此溫度下攪拌混合物10 min。添加過碘酸鈉(6.00 g, 28.1 mmol)且在20°C下攪拌混合物3 h。混合物用飽和Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>水溶液(300 mL)淬滅，調節至pH = 10，且用EtOAc (200 mL)萃取。有機層用鹽水(100 mL)洗滌，乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)，過濾且在真空中濃縮。殘餘物藉由急驟矽膠層析(ISCO®; 40 g SepaFlash® 二氧化矽快速管柱，依30 mL/min之0~10% EtOAc/石油醚之溶離劑梯度)純化，得到呈棕色油狀物之4-(3-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)-2-側氧基丙基)哌啶-1,4-二甲酸1-(三級丁基) 4-甲酯(1.6 g)。

### 【0307】

#### 步驟3. 3-(((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)-1-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯

向4-(3-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)-2-側氧基丙基)哌啶-1,4-二甲酸1-(三級丁基) 4-甲酯(1.5 g, 3.49 mmol)於MeOH (40 ml)中之溶液中添加甲酸銨(2.20 g, 34.9 mmol)及NaCNBH<sub>4</sub> (0.549 g, 8.73 mmol)。將混合物密封且在40°C下攪拌16 h。在真空中濃縮混合物且殘餘物藉由急驟矽膠層析(ISCO®; 12 g SepaFlash® 二氧化矽快速管柱，依25 mL/min之10~60% EtOAc/石油醚之溶離劑梯度)純化，得到呈白色固體狀之3-(((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)-1-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(750 mg)。MS (ESI) *m/z* C<sub>20</sub>H<sub>39</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Si [M+H]<sup>+</sup>計算值399，實驗值399。

### 【0308】

#### 步驟4. 3-(羥甲基)-1-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯

向3-(((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)-1-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(650 mg, 1.63 mmol)於MeOH (10 mL)中之溶液中添加NH<sub>4</sub>F (604 mg, 16.3 mmol)。在40°C下攪拌混合物16 h。在減壓下蒸發溶劑，且粗物質用H<sub>2</sub>O (10 mL)稀釋且用DCM (20 mL×3)萃取。合併之有機物用鹽水(15 mL)洗滌，乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)，過濾且在減壓下蒸發溶劑，得到呈白色固體狀之3-(羥甲基)-1-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(470 mg, 91%產率)，其直接用於下一步驟。MS (ESI) *m/z* C<sub>14</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>4</sub> [M+Na]<sup>+</sup>計算值307，實驗值307。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6.58 (s, 1H), 4.01 (br s, 2H), 3.68-3.85 (m, 2H), 3.41-3.53 (m, 1H), 2.82-3.08 (m, 3H), 2.19 (br dd, *J* = 12.8, 7.6 Hz, 1H), 1.87-1.98 (m, 1H), 1.72-1.84 (m, 2H), 1.62 (br dd, *J* = 12.4, 7.6 Hz, 1H), 1.46 (s, 10H)。

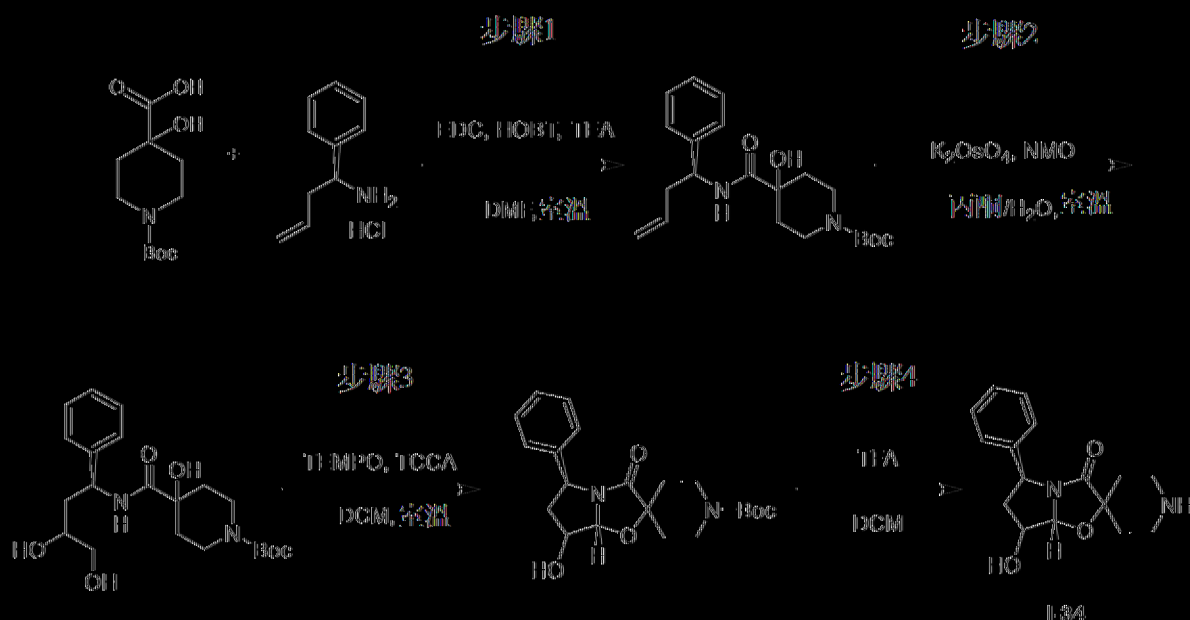
【0309】

#### 步驟5. 3'-(3,5-二氟苯基)二氫-1'H,3'H,5'H-螺[哌啶-4,6'-吡咯并[1,2-c]喹啉]-5'-酮

向3-(羥甲基)-1-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(200 mg, 0.703 mmol)、3,5-二氟苯甲醛(100 mg, 0.703 mmol)於乙腈(3 mL)中之混合物中添加MsOH (0.132 mL, 2.11 mmol)，且在80°C下攪拌所得混合物1 h。混合物藉由HPLC (儀器EE；方法管柱YMC-Actus Triart C18 150 \* 30mm \* 5um；條件水(TFA)-CAN Begin B 25 End B 45梯度時間(min) 10.5；100%B保持時間(min) 1.5流動速率(mL/min) 40；注射劑3)純化，得到呈黃色油狀物之3'-(3,5-二氟苯基)二氫-1'H,3'H,5'H-螺[哌啶-4,6'-吡咯并[1,2-c]喹啉]-5'-酮。MS (ESI) *m/z* C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>計算

值309，實驗值309。

(0310) 中間物I-34. 製備(S,S',7a'R) 7'- 羥基-5'- 苯基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]噁唑]-3'- 酮



步驟1. (S)-4-羥基-4-((1-苯基丁-3-烯-1-基)胺甲醯基)哌啶-1-甲酸三級丁酯

在25°C下攪拌(S)-1-苯基丁-3-烯-1-胺鹽酸鹽(2.50 g, 8.15 mmol)、1-(三級丁氧基羰基)-4-羥基哌啶-4-甲酸(2.0 g, 8.15 mmol)、HOBT (1.87 g, 12.2 mmol)、EDC (2.34 g, 12.2 mmol)及TEA (3.41 mL, 24.5 mmol)於DMF (30 mL)中之混合物16 h，得到黃色混合物。反應混合物用水(150 mL)稀釋且用EtOAc (100 mL×3)萃取。合併之有機相用鹽水(50 mL)洗滌，乾燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )，過濾且在減壓下濃縮。殘餘物藉由急驟矽膠層析(ISCO®; 4 g SepaFlash® 二氧化矽快速管柱，依60 mL/min之0至35%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑梯度)純化，得到(S)-4-羥基-4-((1-苯基丁-3-烯-1-基)胺甲醯基)哌啶-1-甲酸三級丁酯。MS (ESI)  $m/z$   $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_4$  [M+H]<sup>+</sup>計算值375，實驗值375。

## 【0311】

**步驟2. 4-(((1S)-3,4-二羥基-1-苯基丁基)胺甲醯基)-4-羥基哌啶-1-甲酸三級丁酯**

向(S)-4-羥基-4-((1-苯基丁-3-烯-1-基)胺甲醯基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(2.7 g, 7.21 mmol)於丙酮(21 mL)及水(7 mL)中之溶液中添加NMO (2.11 g, 18.0 mmol)、鐵酸鉀(vi)二水合物(0.266 g, 0.721 mmol)，且在25°C下攪拌所得混合物12 h。反應混合物用Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>水溶液(40 mL)淬滅且用乙酸乙酯(25 mL×3)萃取。合併之有機層用鹽水(30 mL)洗滌，乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟矽膠層析(ISCO<sup>®</sup>; 20 g SepaFlash<sup>®</sup>二氧化矽快速管柱，依35 mL/min之100%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑梯度)純化，得到呈固體狀之4-(((1S)-3,4-二羥基-1-苯基丁基)胺甲醯基)-4-羥基哌啶-1-甲酸三級丁酯(1.9 g)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.28-7.38 (m, 4H), 7.19-7.26 (m, 1H), 4.98-5.21 (m, 1H), 3.85-4.01 (m, 2H), 3.39-3.66 (m, 3H), 2.96-3.23 (m, 2H), 2.02-2.06 (m, 1H), 1.76-2.01 (m, 3H), 1.47-1.61 (m, 2H), 1.43-1.47 (m, 9H)。

## 【0312】

**步驟3. (5'S,7a'R)-7'-羥基-3'-側氧基-5'-苯基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]嘔啶]-1-甲酸三級丁酯**

在0°C下，向4-(((1S)-3,4-二羥基-1-苯基丁基)胺甲醯基)-4-羥基哌啶-1-甲酸三級丁酯(700 mg, 1.71 mmol)、三氯異三聚氰酸(418 mg, 1.80 mmol)於DCM (15 mL)中之溶液中添加TEMPO (2.68 mg, 0.017 mmol)，且在25°C下攪拌所得混合物12 h。濃縮反應混合物且殘餘物藉由急驟矽膠層析(ISCO<sup>®</sup>; 4 g SepaFlash<sup>®</sup>二氧化矽快速管柱，依35 mL/min 40%乙酸

乙醚/石油醚之溶離劑梯度)純化，得到呈無色油狀物之(5'S,7a'R)-7'-羥基-3'-側氧基-5'-苯基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]噁唑]-1-甲酸三級丁酯。MS (ESI)  $m/z$  C<sub>21</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup>計算值389，實驗值389。

(0313)

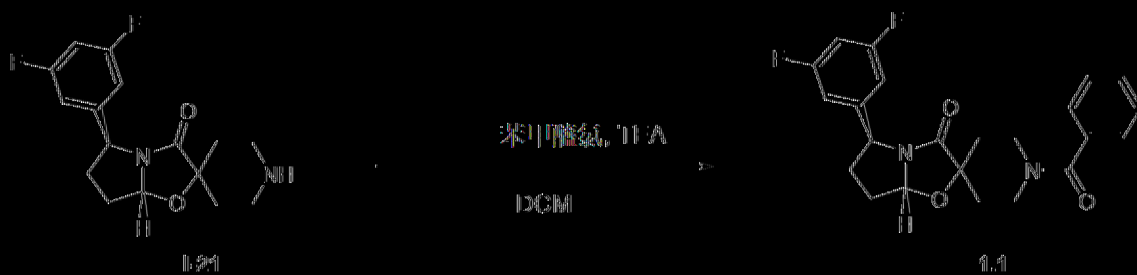
步驟4. (5'S,7a'R)-7'-羥基-5'-苯基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]噁唑]-3'-酮

於DCM (2 mL)中之(5'S,7a'R)-7'-羥基-3'-側氧基-5'-苯基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]噁唑]-1-甲酸三級丁酯(50 mg, 0.129 mmol)的混合物添加有TEA (0.2 mL)，且在25°C下攪拌所得混合物2 h。濃縮反應物，得到呈無色油狀之(5'S,7a'R)-7'-羥基-5'-苯基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]噁唑]-3'-酮，TEA，其未經進一步純化即用於下一步驟。MS (ESI)  $m/z$  C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>計算值289，實驗值289。

(0314)

實例

實例1.1



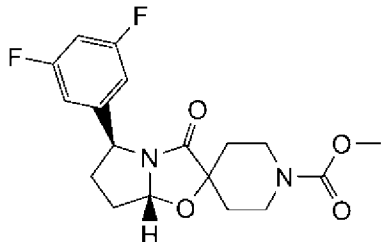
(5'S,7a'R)-1-tert-butyl 5'-(3,5-二氟苯基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]噁唑]-3'-酮

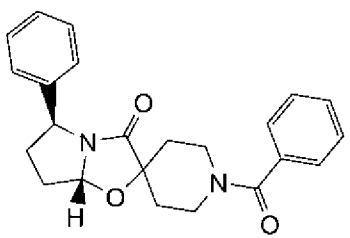
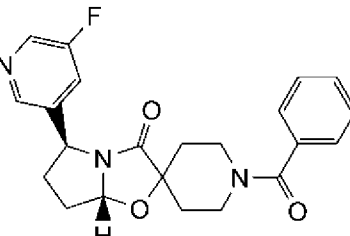
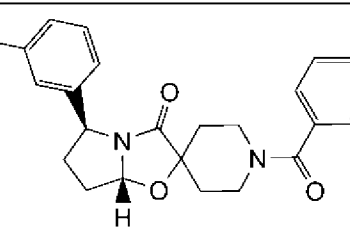
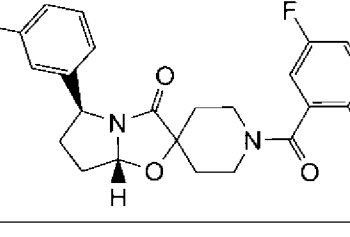
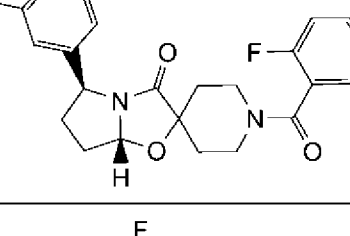
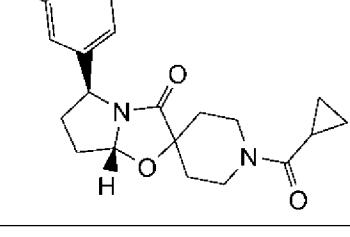
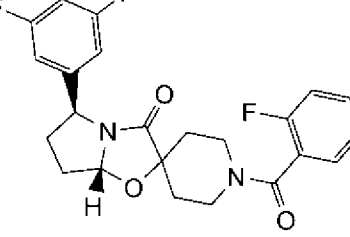
將(5'S,7a'R)-5'-(3,5-二氟苯基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]噁唑]-3'-酮，HCl (1:2.1) (1.59 g, 4.61 mmol)添加至250 mL圓底燒瓶中，接著添加無水DCM (15.4 mL)。將混合物淬冷至0°C且一次性添加三乙胺

(1.29 ml, 9.22 mmol)。經 1 min 逐滴添加苯甲醯氯(563  $\mu$ L, 4.84 mmol)。在 10 min 後，經 30 min 使混合物緩慢升溫至室溫。蒸發溶劑且將所得油狀物溶解於 EtOAc (50 mL) 中。有機物用飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  水溶液(15 mL)，隨後飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液(15 mL)，隨後鹽水洗滌。有機相經乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ )，過濾且濃縮。將油狀物溶解於 250 mL 燒瓶中之異丙醇(10 mL) 中且加熱直至完全可溶。在室溫下攪拌混合物且使其冷卻 5 min，隨後一次性添加己烷(50 mL)。在室溫下攪拌混合物隔夜且過濾所得沈澱物，得到(5'S,7a'R)-1-苯甲醯基-5'-(3,5-二氟苯基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]呔啶]-3'-酮。MS (ESI)  $m/z$   $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  計算值 413，實驗值 413。 $^1\text{H}$  NMR (499 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7.50 - 7.36 (m, 5H), 7.14 (t,  $J = 9.4$  Hz, 1H), 7.07 (d,  $J = 6.7$  Hz, 2H), 5.80 (s, 1H), 4.94 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 4.31 (s, 1H), 3.58 (s, 1H), 3.18 (d,  $J = 5.1$  Hz, 2H), 2.64 (s, 1H), 2.19 (dd,  $J = 7.2, 4.9$  Hz, 1H), 1.86 (ddd,  $J = 19.6, 12.9, 7.2$  Hz, 2H), 1.70 (d,  $J = 43.0$  Hz, 3H)。

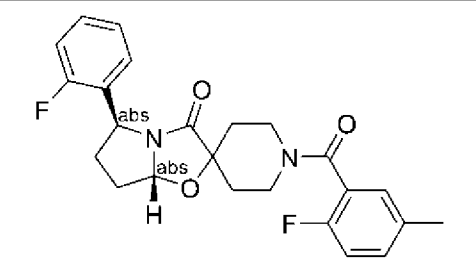
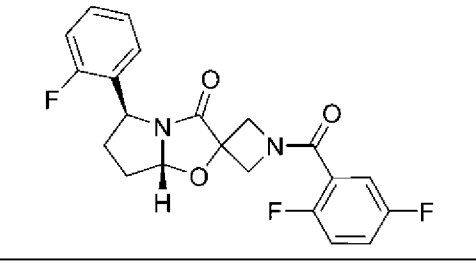
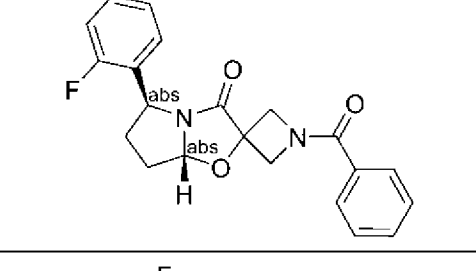
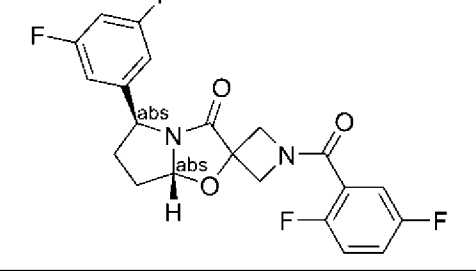
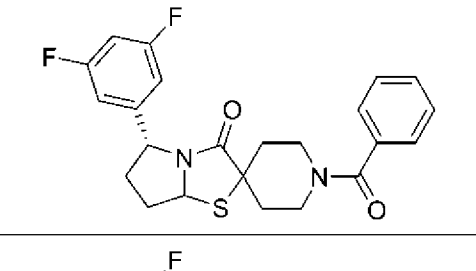
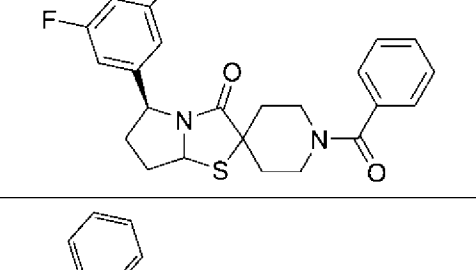
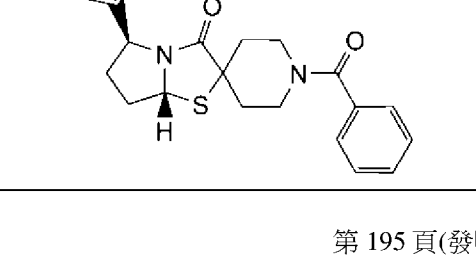
【0315】 下表 11 中之化合物係使用實例 1.1 中所描述之方法由以下中間物製備：中間物 I-21(表 7)、I-16(表 5)、I-19、I-20、I-22 (表 8)、I-35、I-38、I-45 及 I-46。

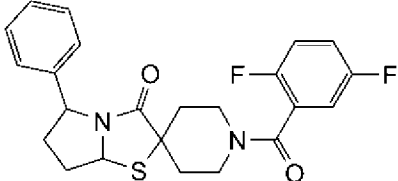
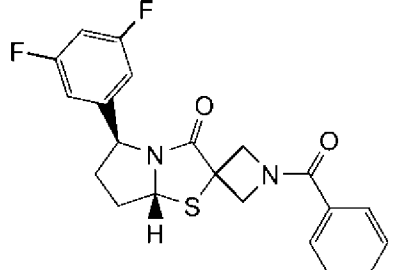
表 11.

實例編號	結構	名稱	精確質量 $[\text{M}+\text{H}]^+$
1.2		(5'S,7a'R)-5'-(3,5-二氟苯基)-3'-側氧基四氫-1H,3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]呔啶]-1-甲酸甲酯	計算值 367，實驗值 367

1.3		(5'S,7a'R)-1-(苯甲酰基)-5'-苯基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]嘔啶]-3'-酮	計算值 377，實驗 值 377
1.4		(5'S,7a'R)-1-(苯甲酰基)-5'-(5-氟吡啶-3-基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]嘔啶]-3'-酮	計算值 396，實驗 值 396
1.5		(5'S,7a'R)-1-(苯甲酰基)-5'-(3-氟苯基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]嘔啶]-3'-酮	計算值 395，實驗 值 395
1.6		(5'S,7a'R)-1-(2,5-二氟苯-1-羰基)-5'-(3-氟苯基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]嘔啶]-3'-酮	計算值 431，實驗 值 431
1.7		(5'S,7a'R)-1-(2-氟苯-1-羰基)-5'-(3-氟苯基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]嘔啶]-3'-酮	計算值 413，實驗 值 413
1.8		(5'S,7a'R)-1-(環丙烷羰基)-5'-(3,5-二氟苯基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]嘔啶]-3'-酮	計算值 377，實驗 值 377
1.9		(5'S,7a'R)-5'-(3,5-二氟苯基)-1-(2-氟苯-1-羰基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]嘔啶]-3'-酮	計算值 431，實驗 值 431

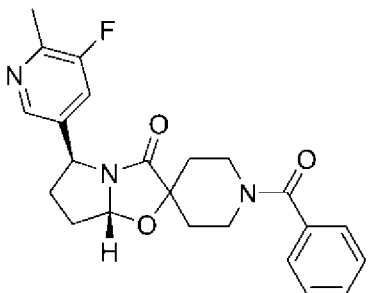
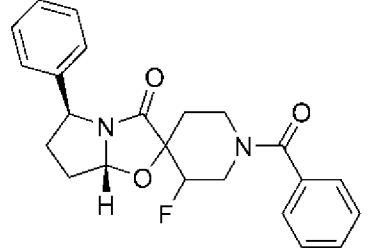
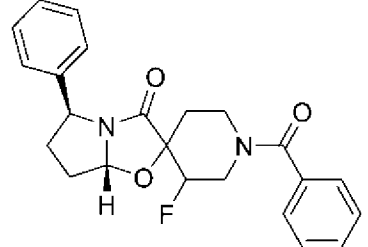
1.10		(5'S,7a'R)-1-(2-氟苯-1-羰基)-5'-苯基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]嘧啶]-3'-酮	計算值 395，實驗 值 395
1.11		(5'S,7a'R)-1-(2,5-二氟苯-1-羰基)-5'-苯基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]嘧啶]-3'-酮	計算值 413，實驗 值 413
1.12		(5'S,7a'R)-1-(2,5-二氟苯甲酰基)-5'-(2-氟苯基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]嘧啶]-3'-酮	計算值 431，實驗 值 431
1.13		(5'S,7a'R)-1-苯甲酰基-5'-(2-氟苯基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]嘧啶]-3'-酮	計算值 395，實驗 值395
1.14		(5'S,7a'R)-1-(5-氯-2-氟苯甲酰基)-5'-(2-氟苯基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]嘧啶]-3'-酮	計算值 447，實驗 值447
1.15		(5'S,7a'R)-1-(2-氯-5-氟苯甲酰基)-5'-(2-氟苯基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]嘧啶]-3'-酮	計算值 447，實驗 值447
1.16		(5'S,7a'R)-1-(2-氟苯甲酰基)-5'-(2-氟苯基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]嘧啶]-3'-酮	計算值 413，實驗 值413

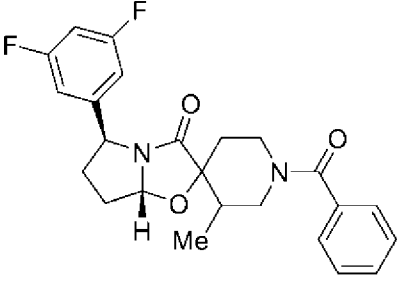
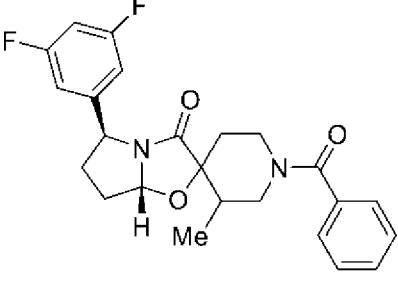
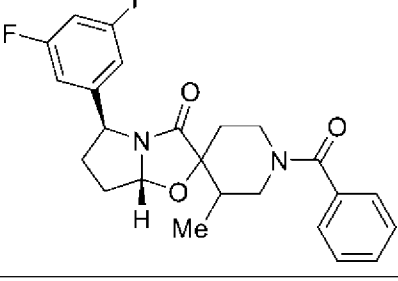
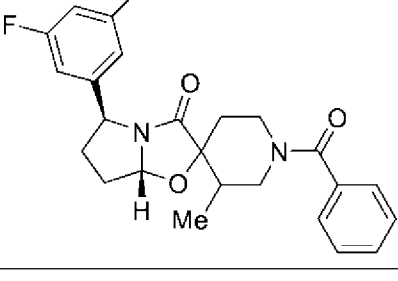
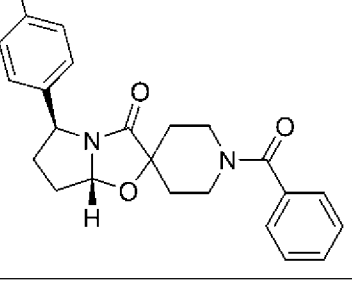
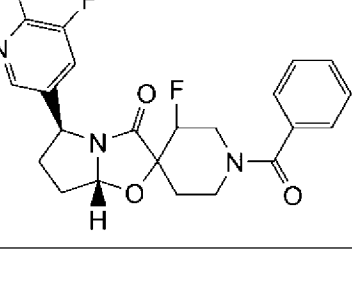
1.17		(5'S,7a'R)-1-(2-氟-5-甲基苯甲醯基)-5'-(2-氟苯基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]咪唑]-3'-酮	計算值 427，實驗 值427
1.18		(5'S,7a'R)-1-(2,5-二氟苯甲醯基)-5'-(2-氟苯基)四氫-3'H-螺[氮雜環丁烷-3,2'-吡咯并[2,1-b]咪唑]-3'-酮	計算值 403，實驗 值403
1.19		(5'S,7a'R)-1-苯甲醯基-5'-(2-氟苯基)四氫-3'H-螺[氮雜環丁烷-3,2'-吡咯并[2,1-b]咪唑]-3'-酮	計算值 367，實驗 值367
1.20		(5'S,7a'R)-1-(2,5-二氟苯甲醯基)-5'-(3,5-二氟苯基)四氫-3'H-螺[氮雜環丁烷-3,2'-吡咯并[2,1-b]咪唑]-3'-酮	計算值 421，實驗 值421
1.21		(5'R)-1-苯甲醯基-5'-(3,5-二氟苯基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]噻唑]-3'-酮	計算值 429，實驗 值429
1.22		(5'S)-1-苯甲醯基-5'-(3,5-二氟苯基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]噻唑]-3'-酮	計算值 429，實驗 值429
1.23		(5'S,7a'R)-1-(苯甲醯基)-5'-苯基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噻唑]-3'-酮	計算值 393，實驗 值393

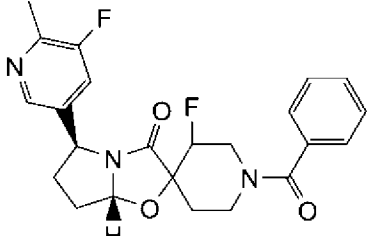
1.24		1-(2,5-二氟苯-1-羰基)-5'- 苯基四氫-3'H-螺[哌啶- 4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噻 唑]-3'-酮	計算值 429，實驗 值429
1.25		(5'S,7a'R)-1-苯甲醯基-5'- (3,5-二氟苯基)四氫-3'H- 螺[氮雜環丁烷-3,2'-吡咯 并[2,1-b]噻唑]-3'-酮	計算值 401，實驗 值401

【0316】 下表12中之化合物係使用實例1.1中所描述之方法由上文描述之來自表7、I-47及來自表13的常見中間物製備。使用略微修改之程序製備實例2.1，其中反應在THF中使用DIEA作為鹼進行，且反應在20°C下進行12 h。實例2.4至2.7藉由SFC純化，且SFC條件列於以下表中。

表12

實例編號	結構	名稱	精確質量 [M+H] <sup>+</sup>
2.1		(5'S,7a'R)-1-苯甲醯基-5'- (5-氟-6-甲基吡啶-3-基)四 氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯 并[2,1-b]噻唑]-3'-酮， TFA鹽。	計算值 410，實 驗值410
2.2		(3[R或S],4[S或 R],5'S,7a'R)-1-苯甲醯基-3- 氟-5'-苯基四氫-3'H-螺[哌 啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]噻 唑]-3'-酮	計算值 395，實 驗值395
2.3		(3[S或R],4[R或 S],5'S,7a'R)-1-苯甲醯基-3- 氟-5'-苯基四氫-3'H-螺[哌 啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]噻 唑]-3'-酮	計算值 395，實 驗值395

2.4		(3[R或S],4[R或S],5'S,7a'R)-1-苯甲酰基-5'-(3,5-二氟苯基)-3-甲基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]喹唑]-3'-酮	計算值 427，實 驗值427
2.5		(3[S或R],4[R或S],5'S,7a'R)-1-苯甲酰基-5'-(3,5-二氟苯基)-3-甲基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]喹唑]-3'-酮	計算值 427，實 驗值427
2.6		(3[S或R],4[S或R],5'S,7a'R)-1-苯甲酰基-5'-(3,5-二氟苯基)-3-甲基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]喹唑]-3'-酮	計算值 427，實 驗值427
2.7		(3[R或S],4[S或R],5'S,7a'R)-1-苯甲酰基-5'-(3,5-二氟苯基)-3-甲基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]喹唑]-3'-酮	計算值 427，實 驗值427
2.8		(5'S,7a'R)-1-苯甲酰基-5'-(4-氟苯基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]喹唑]-3'-酮	計算值 395，實 驗值395
2.9		(5'S,7a'R)-1-(苯甲酰基)-3-氟-5'-(5-氟-6-甲基吡啶-3-基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]喹唑]-3'-酮	計算值 428，實 驗值428

2.10		(5 <i>S</i> ,7 <i>a</i> <i>R</i> )-1-(苯甲醯基)-3-氟-5'-(5-氟-6-甲基吡啶-3-基)四氫-3' <i>H</i> -螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1- <i>b</i> ][1,3]嘓啶]-3'-酮	計算值 428，實 驗值428
------	---	---	-----------------------

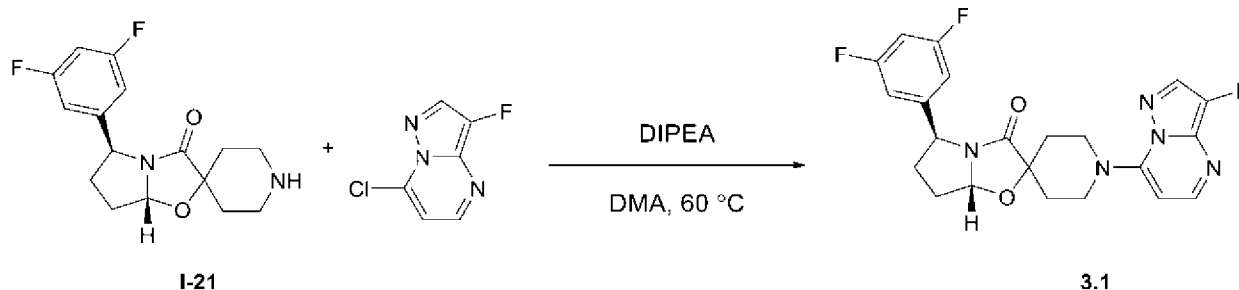
## 【0317】

實例2.4 / 2.5 / 2.6 / 2.7：

(5*S*,7*a**R*)-1-苯甲醯基-5'-(3,5-二氟苯基)-3-甲基四氫-3'*H*-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-*b*]嘓啶]-3'-酮藉由對掌性-製備型SFC [管柱：Lux-4，21×250mm：30% [0.1% NH<sub>4</sub>OH於MeOH中]/CO<sub>2</sub>；流動速率：70 mL/min；第一溶離峰(2.4)；第二溶離峰(2.5)；第三溶離峰(2.6)；第四溶離峰(2.7)]純化。

## 【0318】

實例3.1



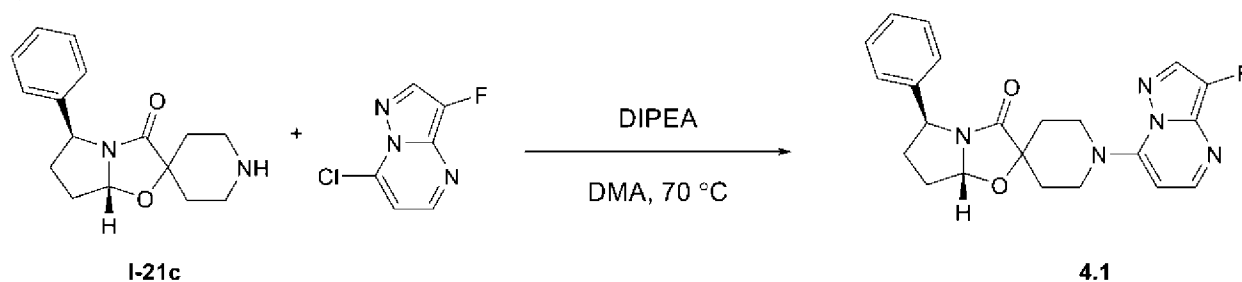
(5*S*,7*a**R*)-5'-(3,5-二氟苯基)-1-(3-氟吡啶并[1,5-*a*]嘓啶-7-基)四氫-3'*H*-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-*b*]嘓啶]-3'-酮

將於DMA (1622 μL)中之(5*S*,7*a**R*)-5'-(3,5-二氟苯基)四氫-3'*H*-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-*b*]嘓啶]-3'-酮，HCl (75 mg，0.24 mmol) (I-21)及7-氯-3-氟吡啶并[1,5-*a*]嘓啶(42 mg，0.24 mmol)添加至燒瓶中。一次性添加許尼希氏鹼(85 μL，0.49 mmol)且將混合物加熱至55°C持續90 min。移除溶劑且殘餘物經由急驟矽膠層析(ISCO SiO<sub>2</sub> 4 g；乙酸乙酯/己烷，20至

70%)純化。合併所需溶離份且蒸發揮發物，得到(5'S,7a'R)-5'-(3,5-二氟苯基)-1-(3-氟吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]喹啉]-3'-酮。MS (ESI)  $m/z$   $C_{22}H_{21}F_3N_5O_2$   $[M+H]^+$ 計算值404，實驗值404。 $^1H$  NMR (499 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.28 (dd,  $J = 11.2, 4.2$  Hz, 2H), 7.19 - 7.01 (m, 3H), 6.47 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 5.93 - 5.77 (m, 1H), 4.96 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 4.37 (d,  $J = 12.7$  Hz, 1H), 4.28 (d,  $J = 12.7$  Hz, 1H), 3.49 (t,  $J = 10.9$  Hz, 1H), 2.65 (dq,  $J = 13.3, 7.7, 6.8$  Hz, 1H), 2.20 (d,  $J = 12.3$  Hz, 2H), 2.12 (td,  $J = 13.7, 4.4$  Hz, 1H), 2.02 - 1.84 (m, 2H), 1.81 (t,  $J = 13.8$  Hz, 1H), 1.70 (tt,  $J = 11.5, 7.6$  Hz, 1H)。

## 【0319】

## 實例4.1

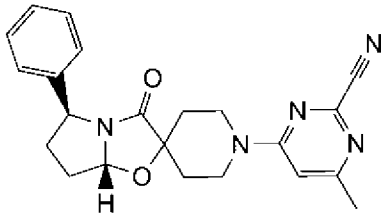
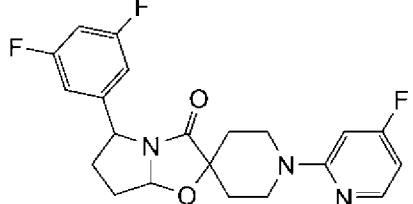
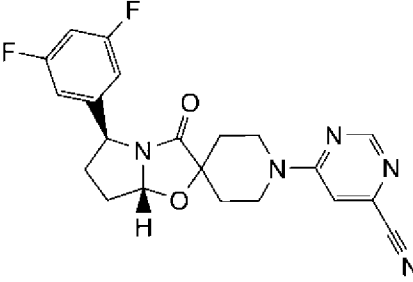
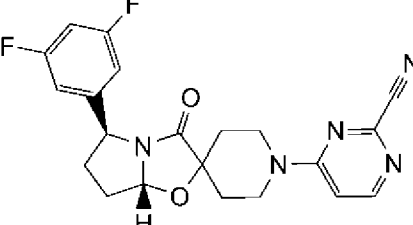


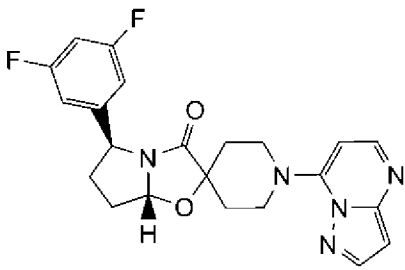
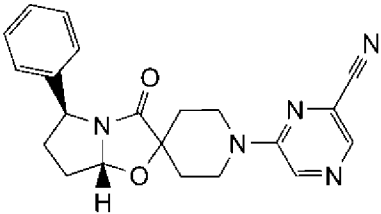
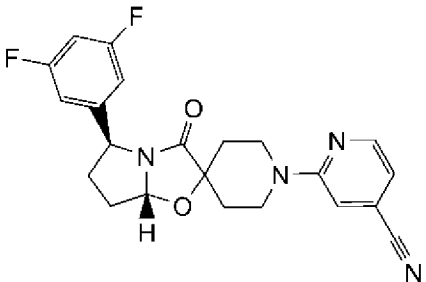
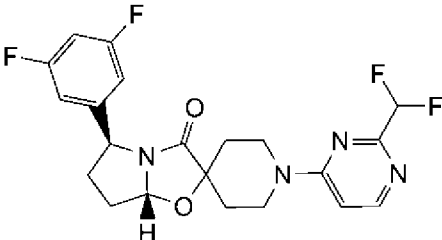
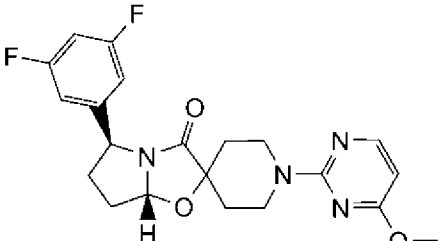
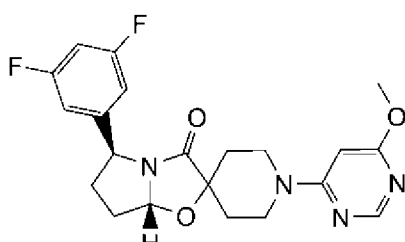
將(5'S,7a'R)-5'-苯基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]喹啉]-3'-酮 (**I-21C**) (13 mg, 0.048 mmol)添加至具有於DMA (477  $\mu$ L)中之7-氯-3-氟吡啶并[1,5-a]嘧啶(8.19 mg, 0.048 mmol)的瓶中。將*N*-乙基-*N*-異丙基丙-2-胺(26  $\mu$ L, 0.143 mmol)添加至混合物中，且將混合物封蓋且加熱至75  $^{\circ}$ C持續60 min。殘餘物經由急驟矽膠層析(ISCO  $SiO_2$  4 g；乙酸乙酯/己烷，30至70%)純化。合併所需溶離份且蒸發揮發物，得到(5'S,7a'R)-1-(3-氟吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基)-5'-苯基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]喹啉]-3'-酮。MS (ESI)  $m/z$   $C_{22}H_{23}FN_5O_2$   $[M+H]^+$ 計算值408，實驗值408。 $^1H$  NMR (499 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.29 (dd,  $J = 12.9, 4.2$  Hz, 2H),

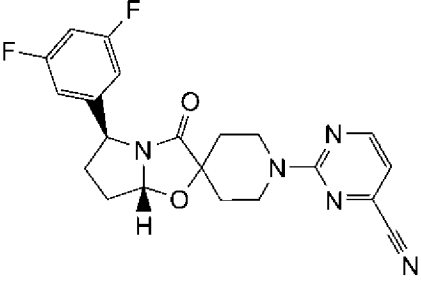
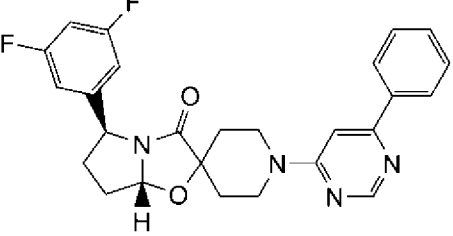
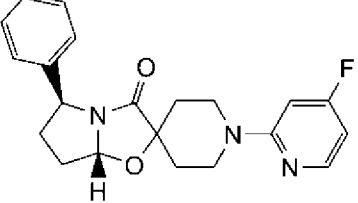
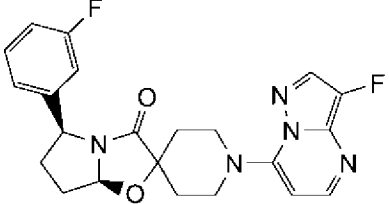
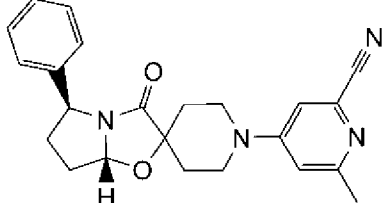
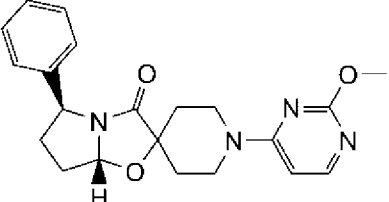
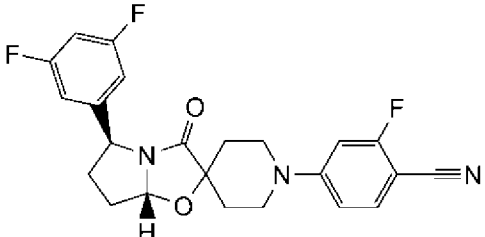
7.43 - 7.18 (m, 5H), 6.47 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1H), 5.83 (dd,  $J = 7.1, 5.1$  Hz, 1H), 4.94 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 4.38 (d,  $J = 13.0$  Hz, 1H), 4.29 (d,  $J = 12.6$  Hz, 1H), 3.49 (t,  $J = 10.7$  Hz, 1H), 3.39 (d,  $J = 12.2$  Hz, 2H), 2.64 (ddd,  $J = 13.0, 7.8, 5.3$  Hz, 1H), 2.22 (dd,  $J = 7.1, 4.5$  Hz, 1H), 2.16 - 2.04 (m, 2H), 2.00 - 1.83 (m, 2H), 1.83 - 1.63 (m, 2H)。

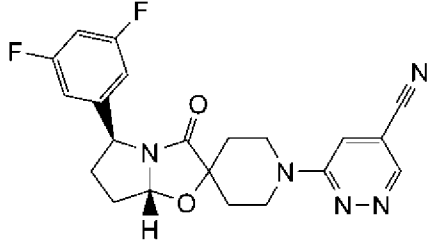
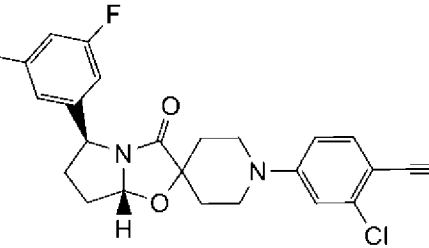
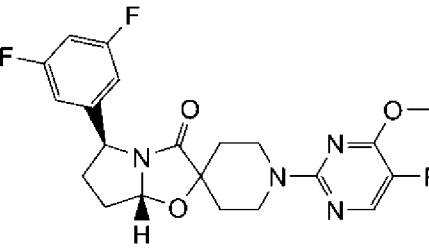
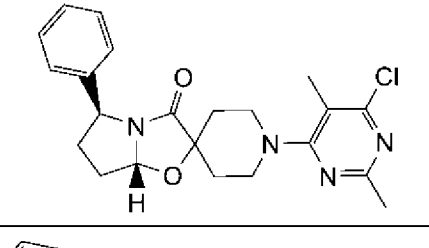
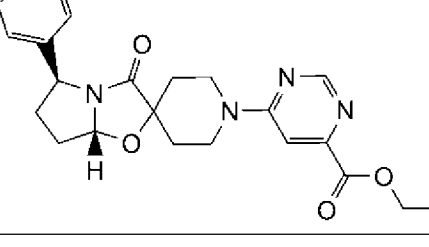
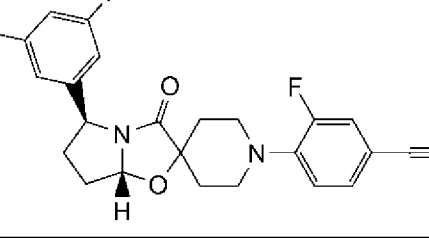
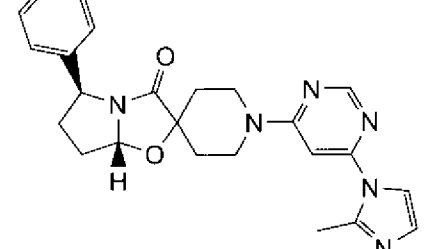
【0320】 下表13中之化合物係使用實例4.1中所描述之方法由常見中間物I-21或表7、8或9中所描述之中間物製備。

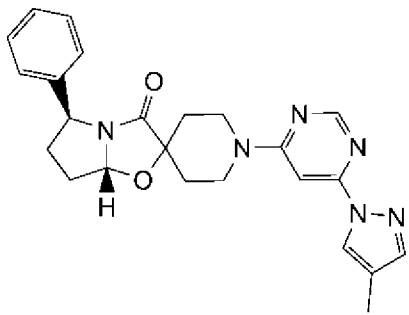
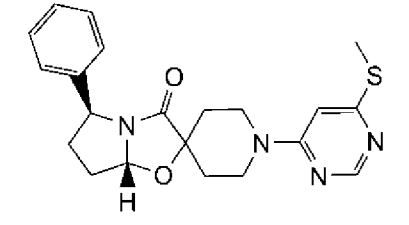
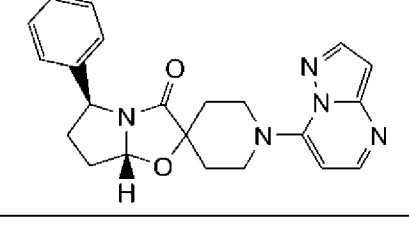
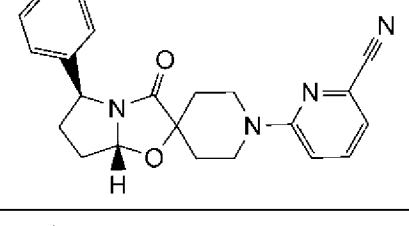
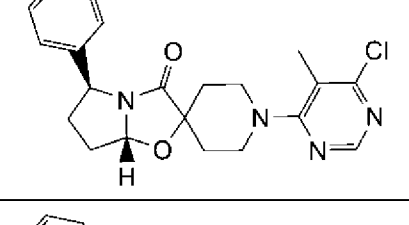
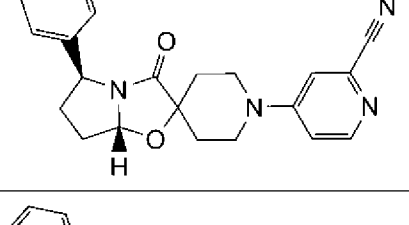
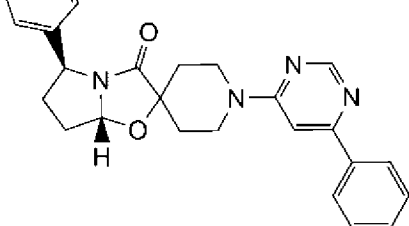
表13.

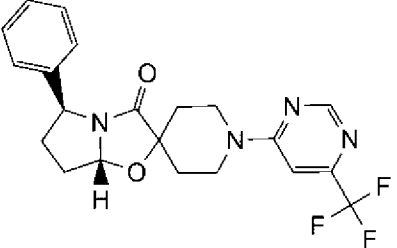
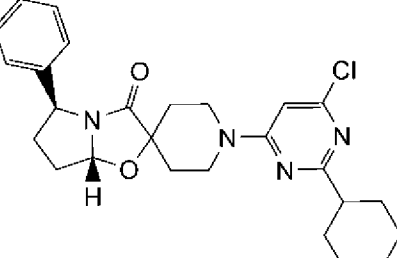
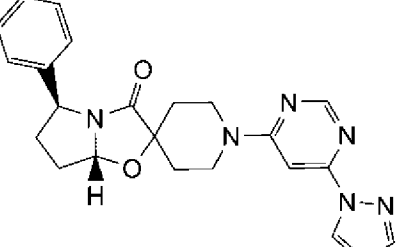
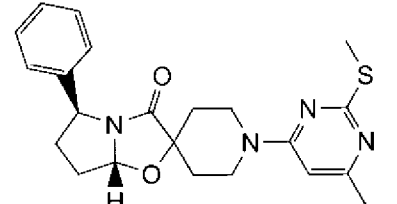
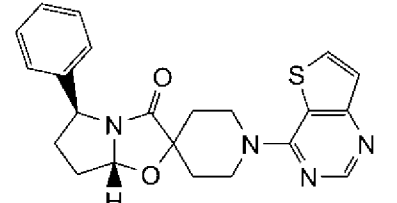
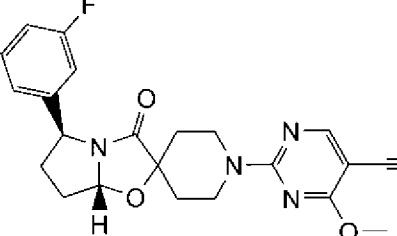
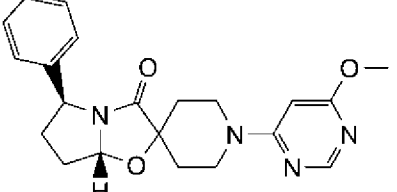
實例編號	結構	名稱	精確質量 [M+H] <sup>+</sup>
4.2		4-甲基-6-[(5'S,7a'R)-3'-側氧基-5'-苯基四氫-1H,3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-1-基]嘧啶-2-甲脞	計算值390， 實驗值 390
4.3		5'-(3,5-二氟苯基)-1-(4-氟吡啶-2-基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-3'-酮	計算值404， 實驗值 404
4.4		6-[(5'S,7a'R)-5'-(3,5-二氟苯基)-3'-側氧基四氫-1H,3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-1-基]嘧啶-4-甲脞	計算值412， 實驗值 412
4.5		4-[(5'S,7a'R)-5'-(3,5-二氟苯基)-3'-側氧基四氫-1H,3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-1-基]嘧啶-2-甲脞	計算值412， 實驗值 412

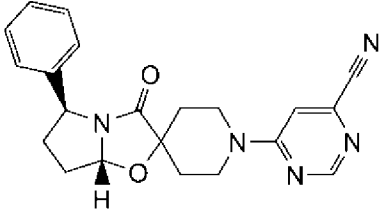
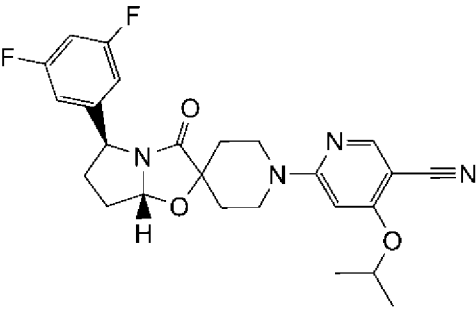
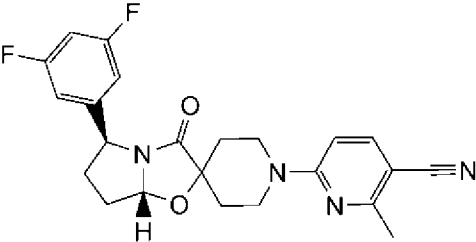
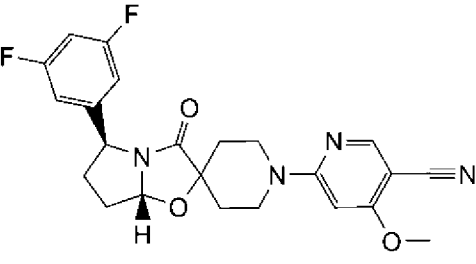
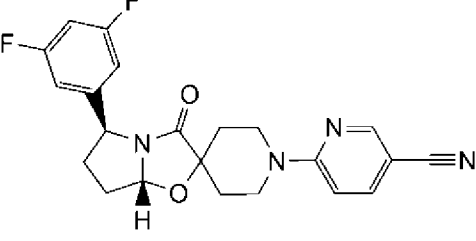
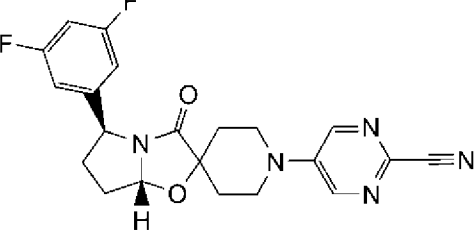
4.6		(5'S,7a'R)-5'-(3,5-二氟苯基)-1-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-3'-酮	計算值426， 實驗值 426
4.7		6-[(5'S,7a'R)-3'-側氧基-5'-苯基四氫-1H,3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-1-基]吡啶-2-甲脞	計算值376， 實驗值 376
4.8		2-[(5'S,7a'R)-5'-(3,5-二氟苯基)-3'-側氧基四氫-1H,3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-1-基]吡啶-4-甲脞	計算值411， 實驗值 411
4.9		(5'S,7a'R)-1-[2-(二氟甲基)嘧啶-4-基]-5'-(3,5-二氟苯基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-3'-酮	計算值437， 實驗值 437
4.10		(5'S,7a'R)-5'-(3,5-二氟苯基)-1-(4-甲氧基嘧啶-2-基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-3'-酮	計算值417， 實驗值 417
4.11		(5'S,7a'R)-5'-(3,5-二氟苯基)-1-(6-甲氧基嘧啶-4-基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-3'-酮	計算值417， 實驗值 417

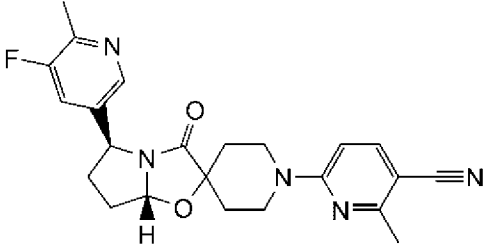
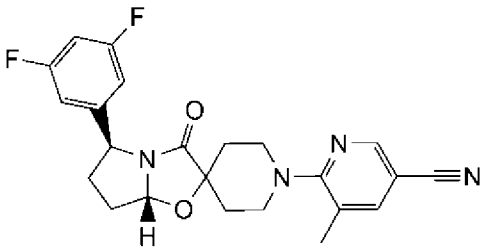
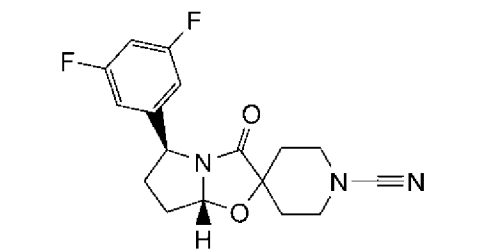
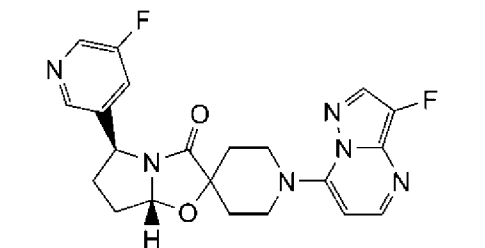
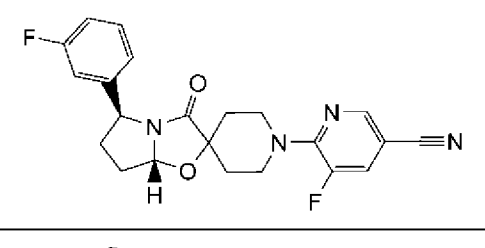
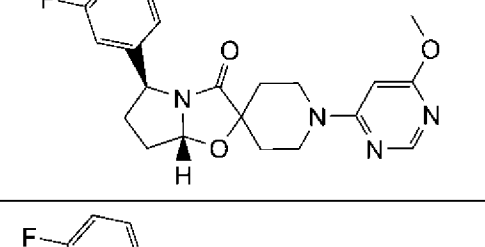
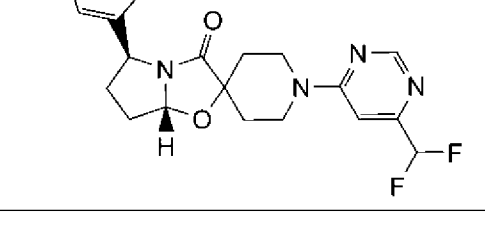
4.12		2-[(5'S,7a'R)-5'-(3,5-二氟苯基)-3'-側氧基四氫-1H,3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]嘔唑]-1-基]嘔啉-4-甲腈	計算值412， 實驗值 412
4.13		(5'S,7a'R)-5'-(3,5-二氟苯基)-1-(6-苯基嘓啉-4-基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]嘔唑]-3'-酮	計算值463， 實驗值 463
4.14		(5'S,7a'R)-1-(4-氟吡啉-2-基)-5'-苯基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]嘔唑]-3'-酮	計算值368， 實驗值 368
4.15		(5'S,7a'S)-5'-(3-氟苯基)-1-(3-氟吡啉并[1,5-a]嘓啉-7-基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]嘔唑]-3'-酮	計算值426， 實驗值 426
4.16		6-甲基-4-[(5'S,7a'R)-3'-側氧基-5'-苯基四氫-1H,3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]嘔唑]-1-基]吡啉-2-甲腈	計算值389， 實驗值 389
4.17		(5'S,7a'R)-1-(2-甲氧基嘓啉-4-基)-5'-苯基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]嘔唑]-3'-酮	計算值381， 實驗值 381
4.18		4-[(5'S,7a'R)-5'-(3,5-二氟苯基)-3'-側氧基四氫-1H,3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]嘔唑]-1-基]-2-氟苯甲腈	計算值428， 實驗值 428

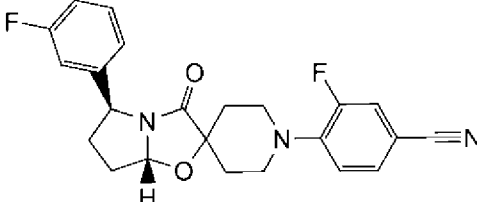
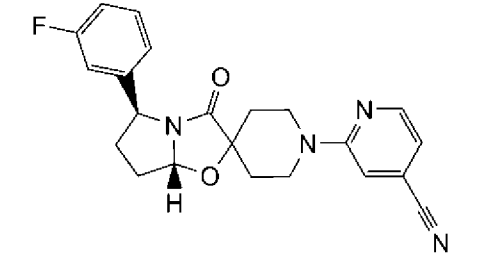
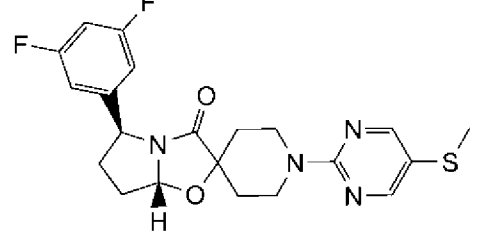
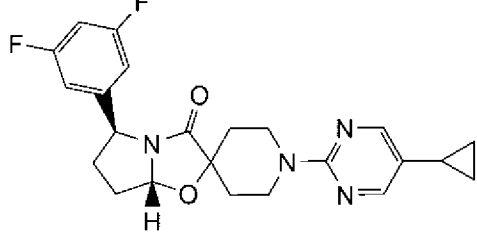
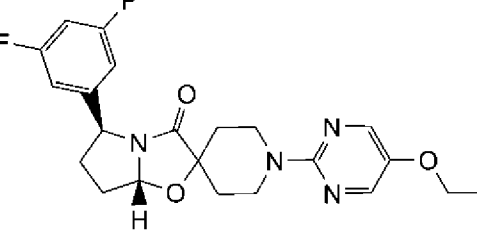
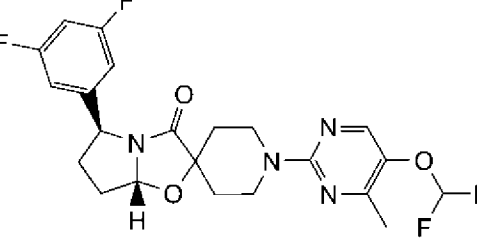
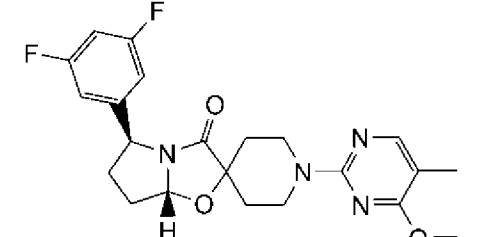
4.19		6-[(5S,7aR)-5'-(3,5-二氟苯基)-3'-側氧基四氫-1H,3'H-螺[吡啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]嘓啶]-1-基]塔吡-4-甲脞	計算值412， 實驗值 412
4.20		2-氯-4-[(5S,7aR)-5'-(3,5-二氟苯基)-3'-側氧基四氫-1H,3'H-螺[吡啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]嘓啶]-1-基]苯甲脞	計算值444， 實驗值 444
4.21		(5S,7aR)-5'-(3,5-二氟苯基)-1-(5-氟-4-甲氧基嘓啶-2-基)四氫-3'H-螺[吡啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]嘓啶]-3'-酮	計算值435， 實驗值 435
4.22		(5S,7aR)-1-(6-氯-2,5-二甲基嘓啶-4-基)-5'-苯基四氫-3'H-螺[吡啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]嘓啶]-3'-酮	計算值413， 實驗值 413
4.23		6-[(5S,7aR)-3'-側氧基-5'-苯基四氫-1H,3'H-螺[吡啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]嘓啶]-1-基]嘓啶-4-甲酸乙酯	計算值423， 實驗值 423
4.24		4-[(5S,7aR)-5'-(3,5-二氟苯基)-3'-側氧基四氫-1H,3'H-螺[吡啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]嘓啶]-1-基]-3-氟苯甲脞	計算值428， 實驗值 428
4.25		(5S,7aR)-1-[6-(2-甲基-1H-咪唑-1-基)嘓啶-4-基]-5'-苯基四氫-3'H-螺[吡啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]嘓啶]-3'-酮	計算值431， 實驗值 431

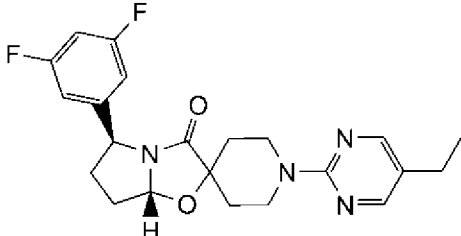
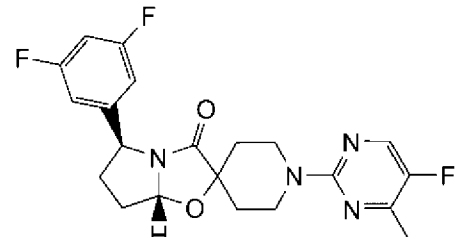
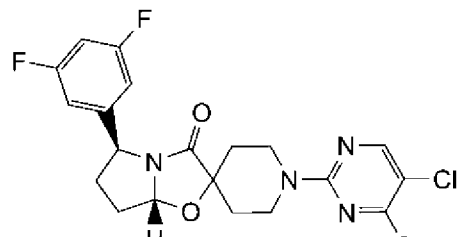
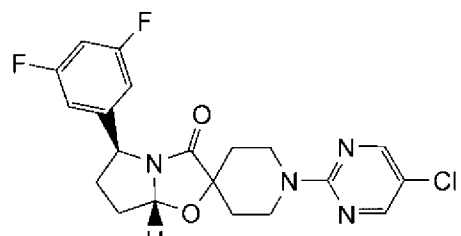
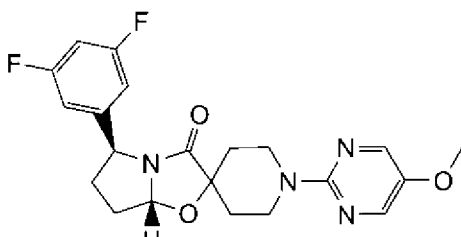
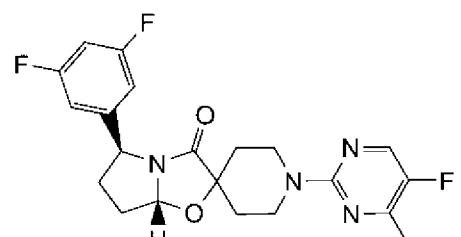
4.26		(5S,7aR)-1-[6-(4-甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-基]-5'-苯基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]𨮒唑]-3'-酮	計算值431， 實驗值 431
4.27		(5S,7aR)-1-[6-(甲基硫基)嘧啶-4-基]-5'-苯基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]𨮒唑]-3'-酮	計算值397， 實驗值 397
4.28		(5S,7aR)-5'-苯基-1-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]𨮒唑]-3'-酮	計算值390， 實驗值 390
4.29		6-[(5S,7aR)-3'-側氧基-5'-苯基四氫-1H,3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]𨮒唑]-1-基]吡啶-2-甲腈	計算值375， 實驗值 375
4.30		(5S,7aR)-1-(6-氯-5-甲基嘧啶-4-基)-5'-苯基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]𨮒唑]-3'-酮	計算值399， 實驗值 399
4.31		4-[(5S,7aR)-3'-側氧基-5'-苯基四氫-1H,3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]𨮒唑]-1-基]吡啶-2-甲腈	計算值375， 實驗值 375
4.32		(5S,7aR)-5'-苯基-1-(6-苯基嘧啶-4-基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]𨮒唑]-3'-酮	計算值427， 實驗值 427

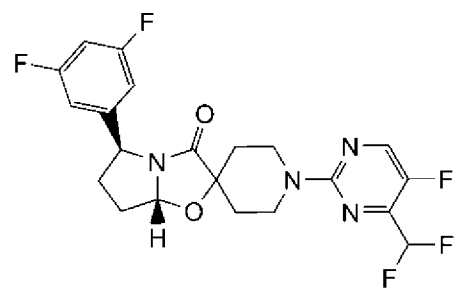
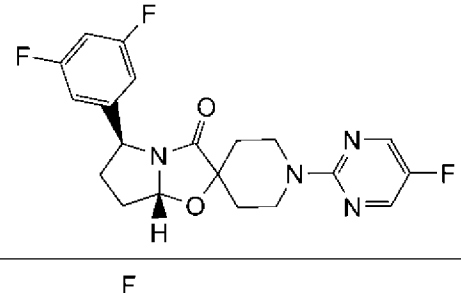
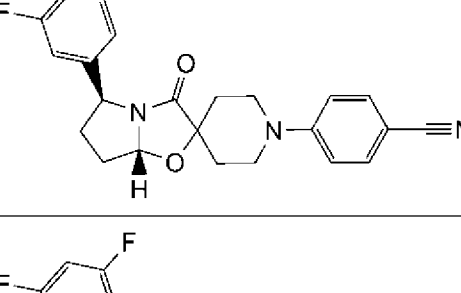
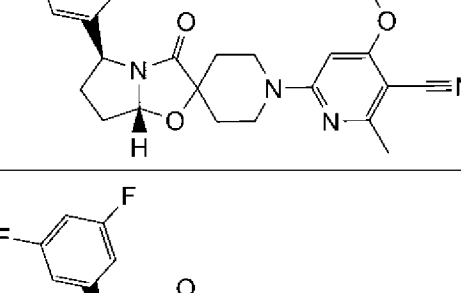
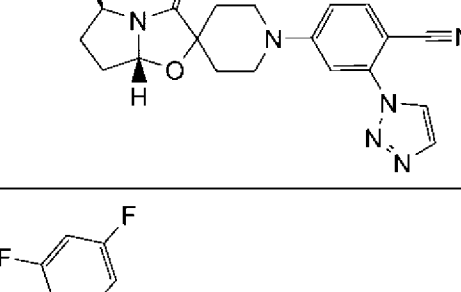
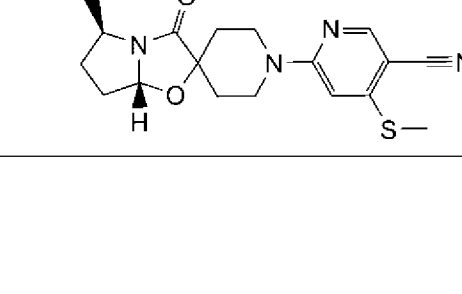
4.33		(5'S,7a'R)-5'-苯基-1-[6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]𪗇唑]-3'-酮	計算值419， 實驗值 419
4.34		(5'S,7a'R)-1-(6-氯-2-環己基嘧啶-4-基)-5'-苯基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]𪗇唑]-3'-酮	計算值467， 實驗值 467
4.35		(5'S,7a'R)-5'-苯基-1-[6-(1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-基]四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]𪗇唑]-3'-酮	計算值417， 實驗值 417
4.36		(5'S,7a'R)-1-[6-甲基-2-(甲基硫基)嘧啶-4-基]-5'-苯基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]𪗇唑]-3'-酮	計算值411， 實驗值 411
4.37		(5'S,7a'R)-5'-苯基-1-(噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]𪗇唑]-3'-酮	計算值407， 實驗值 407
4.38		2-[(5'S,7a'R)-5'-(3,5-二氟苯基)-3'-側氧基四氫-1H,3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]𪗇唑]-1-基]-4-甲氧基嘧啶-5-甲脞	計算值442， 實驗值 442
4.39		(5'S,7a'R)-1-(6-甲氧基嘧啶-4-基)-5'-苯基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]𪗇唑]-3'-酮	計算值381， 實驗值 381

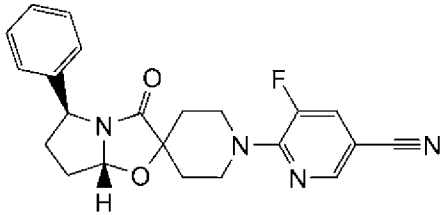
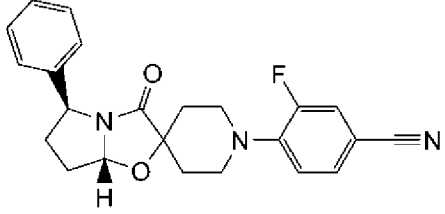
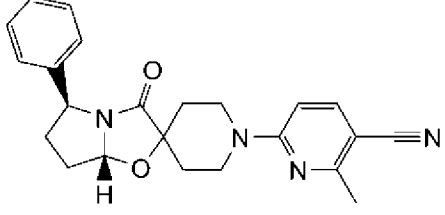
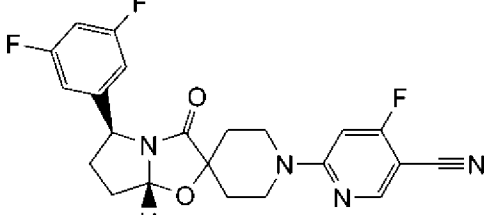
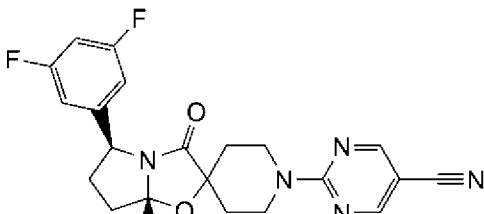
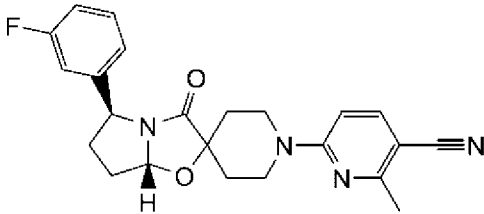
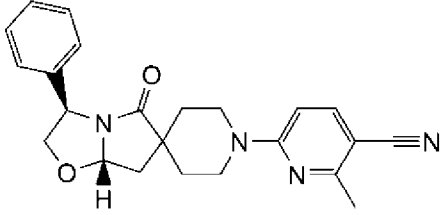
4.40		6-[(5'S,7a'R)-3'-側氧基-5'-苯基四氫-1H,3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-1-基]嘧啶-4-甲腈	計算值376， 實驗值 376
4.41		6-[(5'S,7a'R)-5'-(3,5-二氟苯基)-3'-側氧基四氫-1H,3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-1-基]-4-[(丙-2-基)氧基]吡啶-3-甲腈	計算值469， 實驗值 469
4.42		6-[(5'S,7a'R)-5'-(3,5-二氟苯基)-3'-側氧基四氫-1H,3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-1-基]-2-甲基吡啶-3-甲腈	計算值425， 實驗值 425
4.43		6-[(5'S,7a'R)-5'-(3,5-二氟苯基)-3'-側氧基四氫-1H,3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-1-基]-4-甲氧基吡啶-3-甲腈	計算值441， 實驗值 441
4.44		6-[(5'S,7a'R)-5'-(3,5-二氟苯基)-3'-側氧基四氫-1H,3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-1-基]吡啶-3-甲腈	計算值411， 實驗值 411
4.45		5-[(5'S,7a'R)-5'-(3,5-二氟苯基)-3'-側氧基四氫-1H,3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-1-基]嘧啶-2-甲腈	計算值412， 實驗值 412

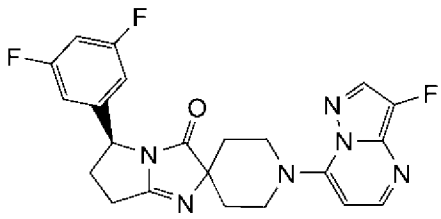
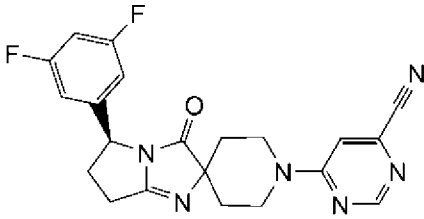
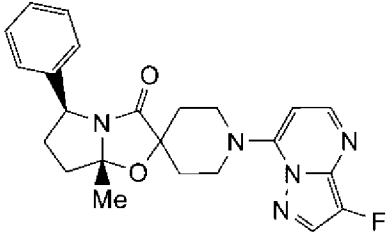
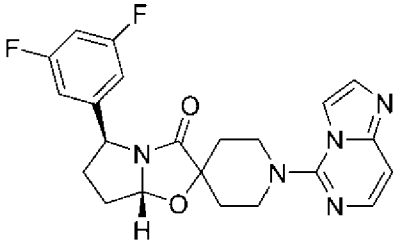
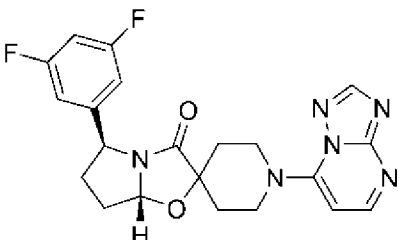
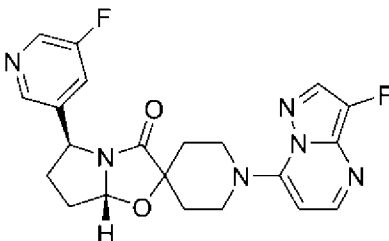
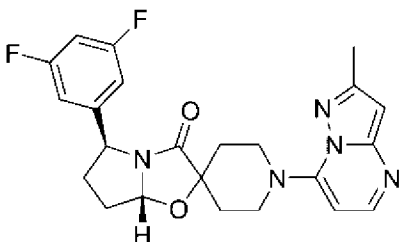
4.46		6-[(5S,7aR)-5'-(5-氟-6-甲基吡啶-3-基)-3'-側氧基四氫-1H,3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-1-基]-2-甲基吡啶-3-甲腈	計算值422， 實驗值 422
4.47		6-[(5S,7aR)-5'-(3,5-二氟苯基)-3'-側氧基四氫-1H,3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-1-基]-5-甲基吡啶-3-甲腈	計算值425， 實驗值 425
4.48		(5S,7aR)-5'-(3,5-二氟苯基)-3'-側氧基四氫-1H,3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-1-甲腈	計算值334， 實驗值 334
4.49		(5S,7aR)-1-(3-氟吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基)-5'-(5-氟吡啶-3-基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-3'-酮	計算值427， 實驗值 427
4.50		5-氟-6-[(5S,7aR)-5'-(3-氟苯基)-3'-側氧基四氫-1H,3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-1-基]吡啶-3-甲腈	計算值411， 實驗值 411
4.51		(5S,7aR)-5'-(3-氟苯基)-1-(6-甲氧基嘧啶-4-基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-3'-酮	計算值399， 實驗值 399
4.52		(5S,7aR)-1-[6-(二氟甲基)嘧啶-4-基]-5'-(3-氟苯基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-3'-酮	計算值419， 實驗值 419

4.53		3-氟-4-[(5'S,7a'R)-5'-(3-氟苯基)-3'-側氧基四氫-1H,3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]嘓啶]-1-基]苯甲脞	計算值410， 實驗值 410
4.54		2-[(5'S,7a'R)-5'-(3-氟苯基)-3'-側氧基四氫-1H,3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]嘓啶]-1-基]吡啶-4-甲脞	計算值393， 實驗值 393
4.55		(5'S,7a'R)-1-[5-(甲基硫基)嘓啶-2-基]四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]嘓啶]-3'-酮	計算值433， 實驗值 433
4.56		(5'S,7a'R)-1-(5-環丙基嘓啶-2-基)-5'-(3,5-二氟苯基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]嘓啶]-3'-酮	計算值427， 實驗值 427
4.57		(5'S,7a'R)-1-(5-乙氧基嘓啶-2-基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]嘓啶]-3'-酮	計算值431， 實驗值 431
4.58		(5'S,7a'R)-1-[5-(二氟甲氧基)-4-甲基嘓啶-2-基]-5'-(3,5-二氟苯基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]嘓啶]-3'-酮	計算值467， 實驗值 467
4.59		(5'S,7a'R)-1-(4-甲氧基-5-甲基嘓啶-2-基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]嘓啶]-3'-酮	計算值431， 實驗值 431

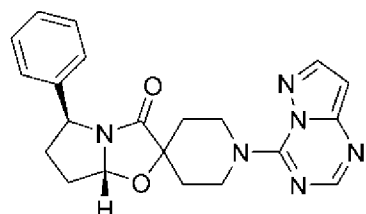
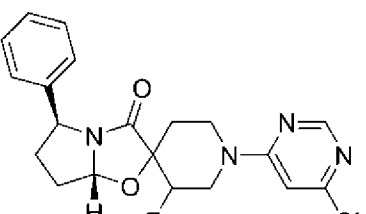
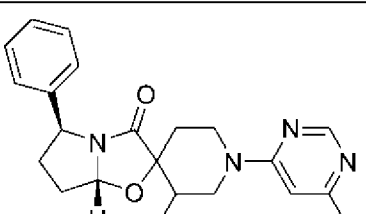
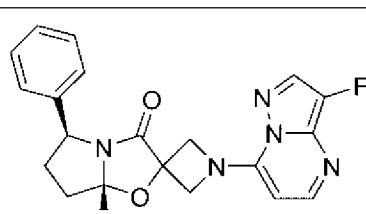
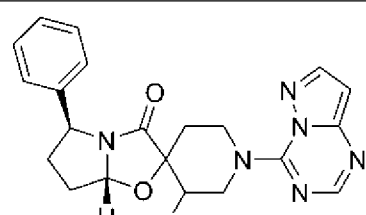
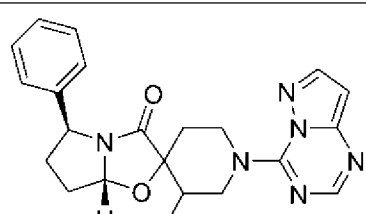
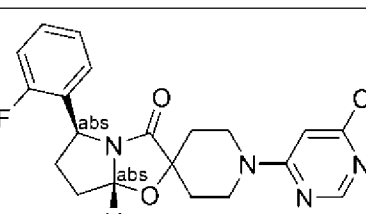
4.60		(5S,7aR)-5'-(3,5-二氟苯基)-1-(5-乙基嘧啶-2-基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-3'-酮	計算值415， 實驗值 415
4.61		(5S,7aR)-5'-(3,5-二氟苯基)-1-(5-氟-4-甲基嘧啶-2-基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-3'-酮	計算值419， 實驗值 419
4.62		(5S,7aR)-1-(5-氯-4-甲氧基嘧啶-2-基)-5'-(3,5-二氟苯基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-3'-酮	計算值451， 實驗值 451
4.63		(5S,7aR)-1-(5-氯嘧啶-2-基)-5'-(3,5-二氟苯基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-3'-酮	計算值421， 實驗值 421
4.64		(5S,7aR)-5'-(3,5-二氟苯基)-1-(5-甲氧基嘧啶-2-基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-3'-酮	計算值417， 實驗值 417
4.65		(5S,7aR)-1-(4-環丙基-5-氟嘧啶-2-基)-5'-(3,5-二氟苯基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-3'-酮	計算值445， 實驗值 445

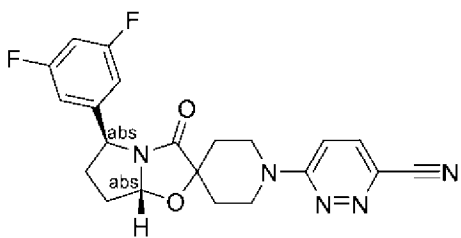
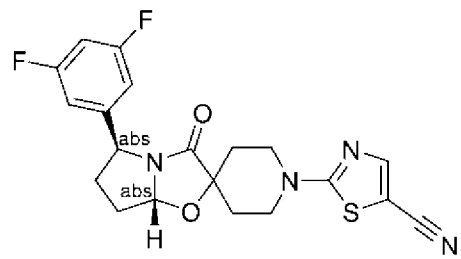
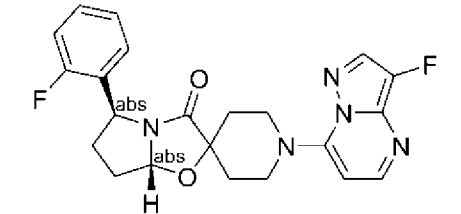
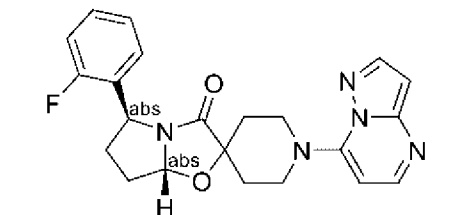
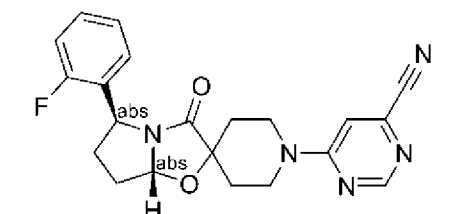
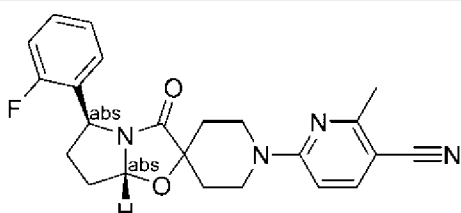
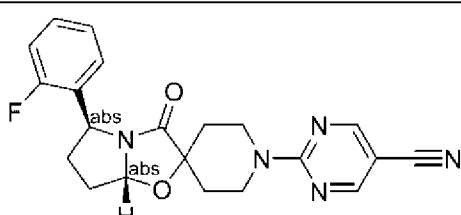
4.66		(5'S,7a'R)-1-[4-(二氟甲基)-5-氟嘧啶-2-基]-5'-(3,5-二氟苯基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]啞唑]-3'-酮	計算值455， 實驗值 455
4.67		(5'S,7a'R)-5'-(3,5-二氟苯基)-1-(5-氟嘧啶-2-基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]啞唑]-3'-酮	計算值405， 實驗值 405
4.68		4-[(5'S,7a'R)-5'-(3,5-二氟苯基)-3'-側氧基四氫-1H,3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]啞唑]-1-基]苯甲腈	計算值410， 實驗值 410
4.69		6-[(5'S,7a'R)-5'-(3,5-二氟苯基)-3'-側氧基四氫-1H,3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]啞唑]-1-基]-4-甲氧基-2-甲基吡啶-3-甲腈	計算值455， 實驗值 455
4.70		4-[(5'S,7a'R)-5'-(3,5-二氟苯基)-3'-側氧基四氫-1H,3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]啞唑]-1-基]-2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯甲腈	計算值477， 實驗值 477
4.71		6-[(5'S,7a'R)-5'-(3,5-二氟苯基)-3'-側氧基四氫-1H,3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]啞唑]-1-基]-4-(甲基硫基)吡啶-3-甲腈	計算值457， 實驗值 457

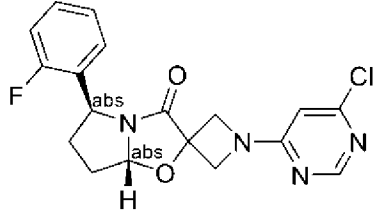
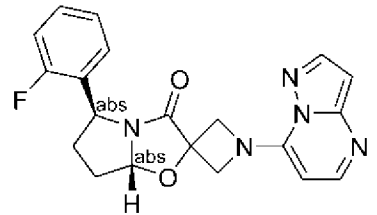
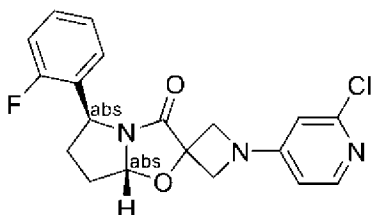
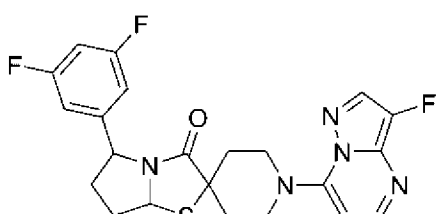
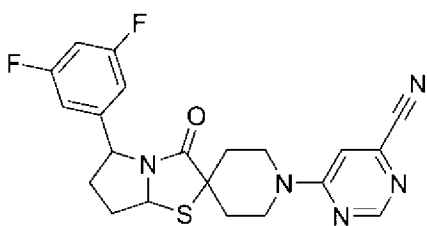
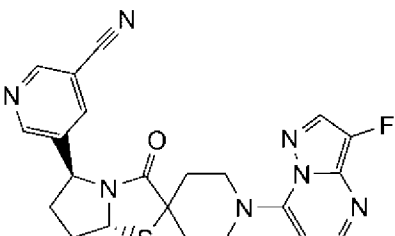
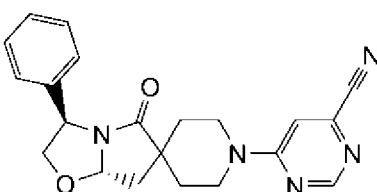
4.72		5-氟-6-[(5'S,7a'R)-3'-側氧基-5'-苯基四氫-1H,3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-1-基]吡啶-3-甲腈	計算值393， 實驗值 393
4.73		3-氟-4-[(5'S,7a'R)-3'-側氧基-5'-苯基四氫-1H,3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-1-基]苯甲腈	計算值392， 實驗值 392
4.74		2-甲基-6-[(5'S,7a'R)-3'-側氧基-5'-苯基四氫-1H,3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-1-基]吡啶-3-甲腈	計算值389， 實驗值 389
4.75		6-[(5'S,7a'R)-5'-(3,5-二氟苯基)-3'-側氧基四氫-1H,3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-1-基]-4-氟吡啶-3-甲腈	計算值429， 實驗值429
4.76		2-[(5'S,7a'R)-5'-(3,5-二氟苯基)-3'-側氧基四氫-1H,3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-1-基]咪啶-5-甲腈	計算值412， 實驗值 412
4.77		6-[(5'S,7a'R)-5'-(3-氟苯基)-3'-側氧基四氫-1H,3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-1-基]-2-甲基吡啶-3-甲腈	計算值407， 實驗值407
4.78		2-甲基-6-[(3'R,7a'S)-5'-側氧基-3'-苯基四氫-1H,5'H-螺[哌啶-4,6'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-1-基]吡啶-3-甲腈	計算值389， 實驗值 389

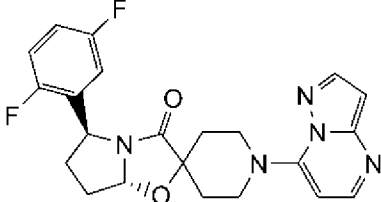
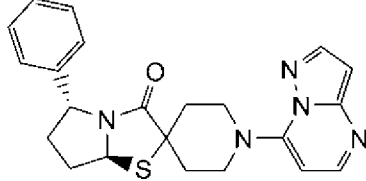
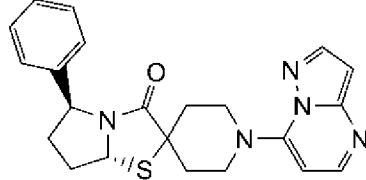
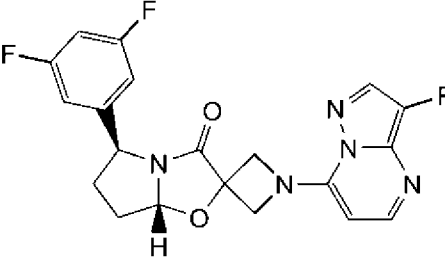
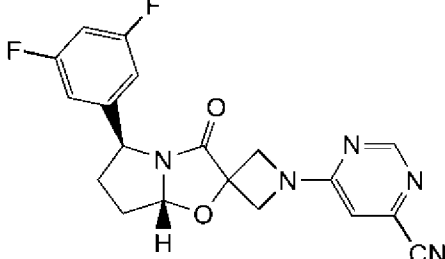
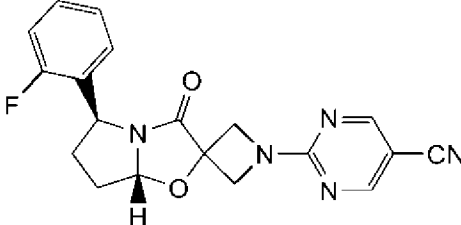
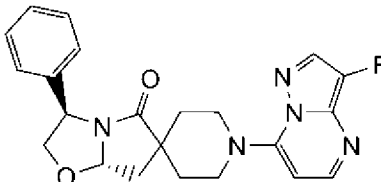
4.79		(S)-5'-(3,5-二氟苯基)-1-(3-氟吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基)-6',7'-二氫-3'H,5'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[1,2-a]咪唑]-3'-酮	計算值441， 實驗值441
4.80		(S)-[5'-(3,5-二氟苯基)-3'-側氧基-6',7'-二氫-1H,3'H,5'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[1,2-a]咪唑]-1-基]嘧啶-4-甲腈	計算值409， 實驗值409
4.81		(5'S,7a'R)-1-(3-氟吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基)-7a'-甲基-5'-苯基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-3'-酮	計算值422， 實驗值422
4.82		(5'S,7a'R)-5'-(3,5-二氟苯基)-1-(咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]噁唑]-3'-酮，TFA鹽	計算值426， 實驗值426
4.83		(5'S,7a'R)-1-([1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)-5'-(3,5-二氟苯基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]噁唑]-3'-酮，TFA鹽	計算值427， 實驗值427
4.84		(5'S,7a'R)-1-(3-氟吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基)-5'-(5-氟吡啶-3-基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]噁唑]-3'-酮，TFA鹽	計算值427， 實驗值427
4.85		(5'S,7a'R)-5'-(3,5-二氟苯基)-1-(2-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]噁唑]-3'-酮，TFA鹽	計算值440， 實驗值440

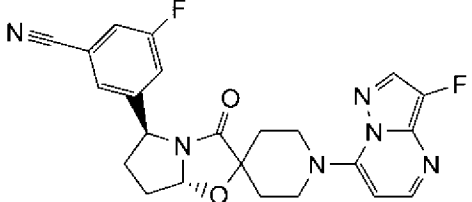
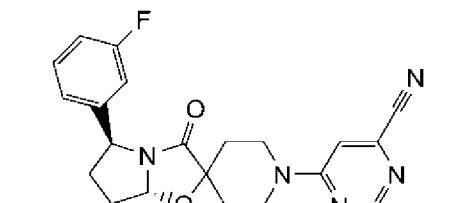
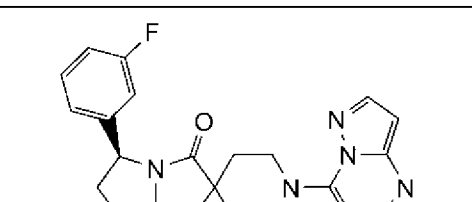
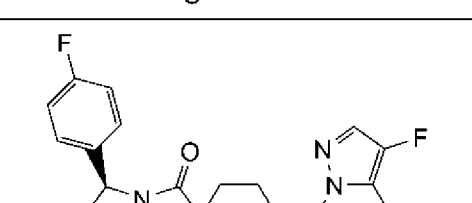
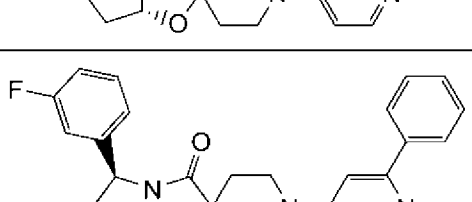
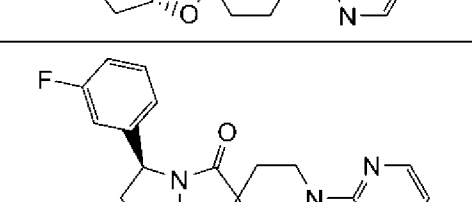
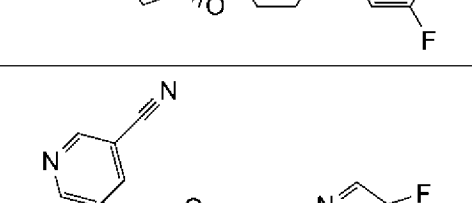
4.86		(5 <i>S</i> ,7 <i>aR</i> )-5'-(3,5-二氟苯基)-1-(2-(甲基硫基)吡唑并[1,5- <i>a</i> ][1,3,5]三吡-4-基)四氫-3' <i>H</i> -螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1- <i>b</i> ]咪唑]-3'-酮，TFA鹽	計算值473， 實驗值473
4.87		(5 <i>S</i> ,7 <i>aR</i> )-5'-環己基-1-(3-氟吡唑并[1,5- <i>a</i> ]嘧啶-7-基)四氫-3' <i>H</i> -螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1- <i>b</i> ]咪唑]-3'-酮，TFA鹽	計算值414， 實驗值414
4.88		(5 <i>S</i> ,7 <i>aR</i> )-5'-環戊基-1-(3-氟吡唑并[1,5- <i>a</i> ]嘧啶-7-基)四氫-3' <i>H</i> -螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1- <i>b</i> ]咪唑]-3'-酮，TFA鹽	計算值400， 實驗值400
4.89		(5 <i>S</i> ,7 <i>aR</i> )-5'-(5-氟-6-甲基吡唑并[1,5- <i>a</i> ]嘧啶-7-基)-1-(吡唑并[1,5- <i>a</i> ]嘧啶-7-基)四氫-3' <i>H</i> -螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1- <i>b</i> ]咪唑]-3'-酮	計算值423， 實驗值423
4.90		(5 <i>S</i> ,7 <i>aR</i> )-5'-(3,5-二氟苯基)-1-(8-氟-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>c</i> ]嘧啶-5-基)四氫-3' <i>H</i> -螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1- <i>b</i> ]咪唑]-3'-酮，TFA鹽	計算值445， 實驗值445
4.91		(3[ <i>R</i> 或 <i>S</i> ],4[ <i>S</i> 或 <i>R</i> ],5 <i>S</i> ,7 <i>aR</i> )-3-氟-1-(3-氟吡唑并[1,5- <i>a</i> ]嘧啶-7-基)-5'-苯基四氫-3' <i>H</i> -螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1- <i>b</i> ]咪唑]-3'-酮，TFA鹽	計算值426， 實驗值426
4.92		(3[ <i>S</i> 或 <i>R</i> ],4[ <i>R</i> 或 <i>S</i> ],5 <i>S</i> ,7 <i>aR</i> )-3-氟-1-(3-氟吡唑并[1,5- <i>a</i> ]嘧啶-7-基)-5'-苯基四氫-3' <i>H</i> -螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1- <i>b</i> ]咪唑]-3'-酮，TFA鹽	計算值426， 實驗值426

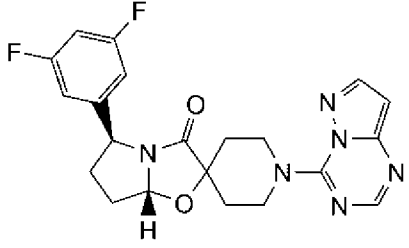
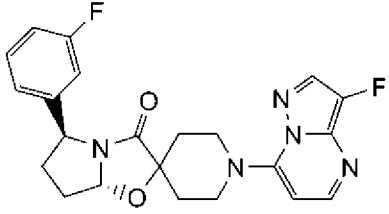
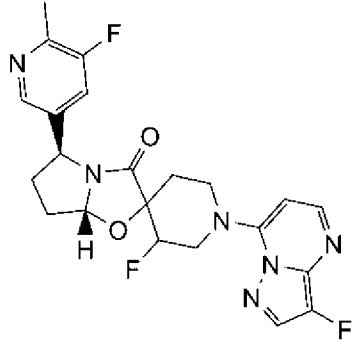
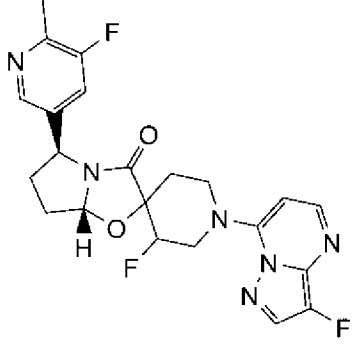
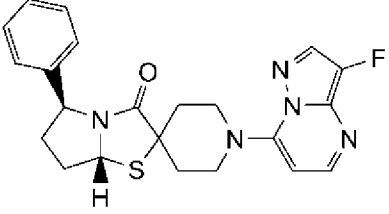
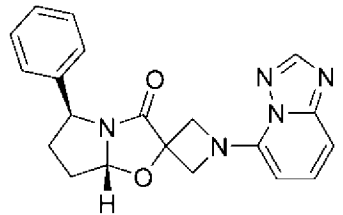
4.93		(5 <i>S</i> ,7 <i>aR</i> )-5'-苯基-1-(吡唑并[1,5- <i>a</i> ][1,3,5]三吡-4-基)四氫-3' <i>H</i> -螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1- <i>b</i> ]嘓唑]-3'-酮，TFA鹽	計算值391， 實驗值391
4.94		6-((3[R或 <i>S</i> ],4[S或 <i>R</i> ],5' <i>S</i> ,7 <i>aR</i> )-3-氟-3'-側氧基-5'-苯基四氫-3' <i>H</i> -螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1- <i>b</i> ]嘓唑]-1-基)嘓啶-4-甲脞	計算值394， 實驗值394
4.95		6-((3[S或 <i>R</i> ],4[R或 <i>S</i> ],5' <i>S</i> ,7 <i>aR</i> )-3-氟-3'-側氧基-5'-苯基四氫-3' <i>H</i> -螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1- <i>b</i> ]嘓唑]-1-基)嘓啶-4-甲脞	計算值394， 實驗值394
4.96		(5 <i>S</i> ,7 <i>aR</i> )-1-(3-氟吡唑并[1,5- <i>a</i> ]嘓啶-7-基)-5'-苯基四氫-3' <i>H</i> -螺[氮雜環丁烷-3,2'-吡咯并[2,1- <i>b</i> ]嘓唑]-3'-酮，TFA鹽	計算值380， 實驗值380
4.97		(3[R或 <i>S</i> ],4[S或 <i>R</i> ],5' <i>S</i> ,7 <i>aR</i> )-3-氟-5'-苯基-1-(吡唑并[1,5- <i>a</i> ][1,3,5]三吡-4-基)四氫-3' <i>H</i> -螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1- <i>b</i> ]嘓唑]-3'-酮	計算值409， 實驗值409
4.98		(3[S或 <i>R</i> ],4[R或 <i>S</i> ],5' <i>S</i> ,7 <i>aR</i> )-3-氟-5'-苯基-1-(吡唑并[1,5- <i>a</i> ][1,3,5]三吡-4-基)四氫-3' <i>H</i> -螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1- <i>b</i> ]嘓唑]-3'-酮	計算值409， 實驗值409
4.99		(5 <i>S</i> ,7 <i>aR</i> )-1-(6-氯嘓啶-4-基)-5'-(2-氟苯基)四氫-3' <i>H</i> -螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1- <i>b</i> ]嘓唑]-3'-酮	計算值403， 實驗值403

4.100		6-((5'S,7a'R)-5'-(3,5-二氟苯基)-3'-側氧基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]嘔啶]-1-基)嗒咩-3-甲腈	計算值412， 實驗值412
4.101		2-((5'S,7a'R)-5'-(3,5-二氟苯基)-3'-側氧基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]嘔啶]-1-基)噻唑-5-甲腈	計算值417， 實驗值417
4.102		(5'S,7a'R)-5'-(2-氟苯基)-1-(3-氟吡啶并[1,5-a]嘔啶-7-基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]嘔啶]-3'-酮	計算值426， 實驗值426
4.103		(5'S,7a'R)-5'-(2-氟苯基)-1-(吡啶并[1,5-a]嘔啶-7-基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]嘔啶]-3'-酮	計算值408， 實驗值408
4.104		6-((5'S,7a'R)-5'-(2-氟苯基)-3'-側氧基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]嘔啶]-1-基)嘔啶-4-甲腈	計算值394， 實驗值394
4.105		6-((5'S,7a'R)-5'-(2-氟苯基)-3'-側氧基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]嘔啶]-1-基)-2-甲基菸鹼腈	計算值407， 實驗值407
4.106		2-((5'S,7a'R)-5'-(2-氟苯基)-3'-側氧基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]嘔啶]-1-基)嘔啶-5-甲腈	計算值394， 實驗值394

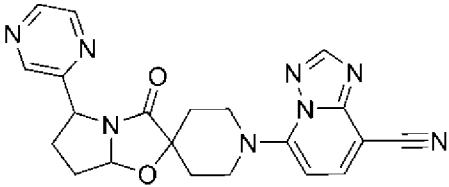
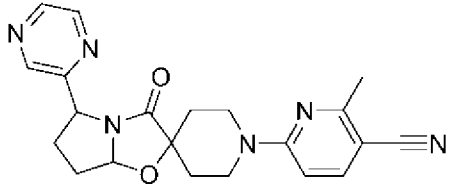
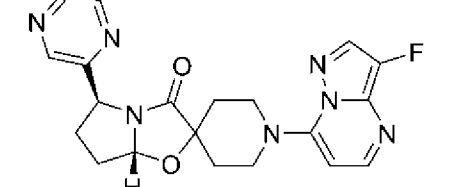
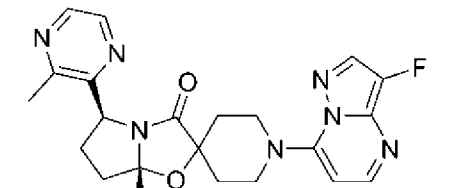
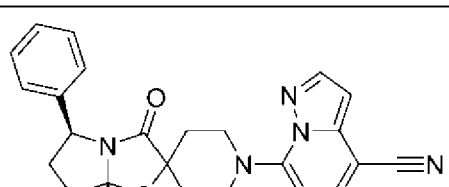
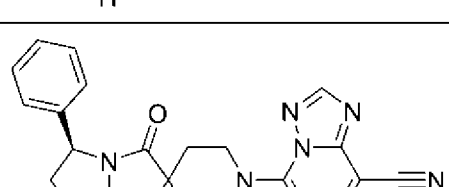
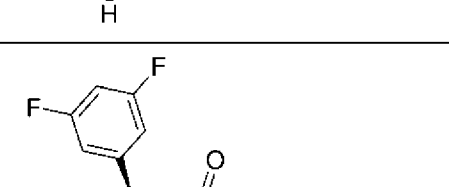
4.107		(5S,7aR)-1-(6-氯嘍啶-4-基)-5'-(2-氟苯基)四氫-3'H-螺[氮雜環丁烷-3,2'-吡咯并[2,1-b]嘍啶]-3'-酮	計算值375， 實驗值375
4.108		(5S,7aR)-5'-(2-氟苯基)-1-(吡唑并[1,5-a]嘍啶-7-基)四氫-3'H-螺[氮雜環丁烷-3,2'-吡咯并[2,1-b]嘍啶]-3'-酮	計算值380， 實驗值380
4.109		(5S,7aR)-1-(2-氯吡啶-4-基)-5'-(2-氟苯基)四氫-3'H-螺[氮雜環丁烷-3,2'-吡咯并[2,1-b]嘍啶]-3'-酮	計算值374， 實驗值374
4.110		5'-(3,5-二氟苯基)-1-(3-氟吡唑并[1,5-a]嘍啶-7-基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]噻唑]-3'-酮	計算值460， 實驗值460
4.111		6-(5'-(3,5-二氟苯基)-3'-側氧基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]噻唑]-1-基)嘍啶-4-甲腈	計算值428， 實驗值428
4.112		5-[(5S,7aR)-1-(3-氟吡唑并[1,5-a]嘍啶-7-基)-3'-側氧基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噻唑]-5'-基]吡啶-3-甲腈	計算值450， 實驗值450
4.113		6-[(3R,7a'S)-5'-側氧基-3'-苯基四氫-1H,5'H-螺[哌啶-4,6'-吡咯并[2,1-b][1,3]嘍啶]-1-基]嘍啶-4-甲腈	計算值376， 實驗值376

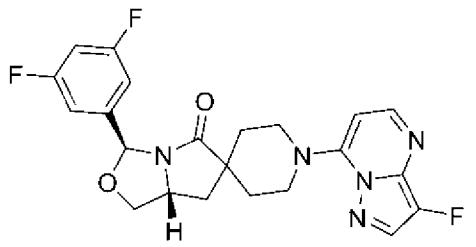
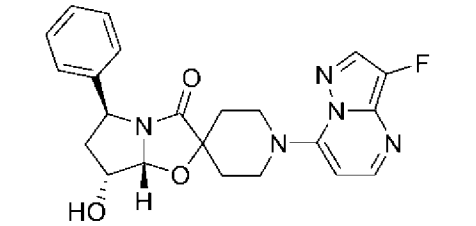
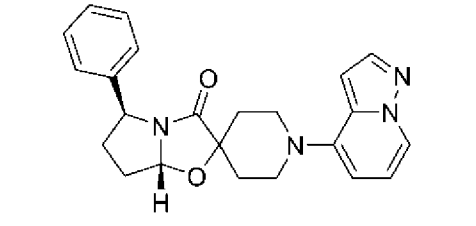
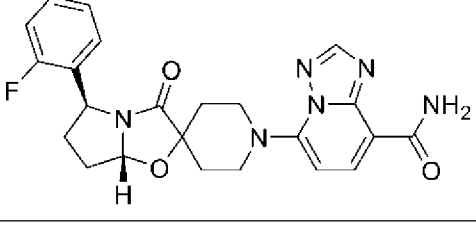
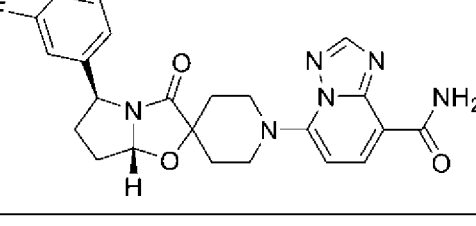
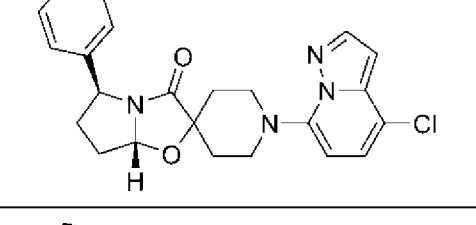
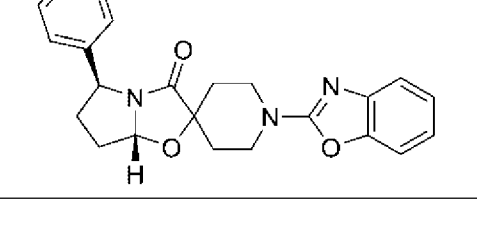
4.114		(5'S,7a'R)-5'-(2,5-二氟苯基)-1-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]咪唑]-3'-酮	計算值426， 實驗值426
4.115		(5'R,7a'S)-5'-苯基-1-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]噻唑]-3'-酮	計算值406， 實驗值406
4.116		(5'S,7a'R)-5'-苯基-1-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]噻唑]-3'-酮	計算值406， 實驗值406
4.117		(5'S,7a'R)-5'-(3,5-二氟苯基)-1-(3-氟吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)四氫-3'H-螺[氮雜環丁烷-3,2'-吡咯并[2,1-b]咪唑]-3'-酮	計算值416， 實驗值416
4.118		6-((5'S,7a'R)-5'-(3,5-二氟苯基)-3'-側氧基四氫-3'H-螺[氮雜環丁烷-3,2'-吡咯并[2,1-b]咪唑]-1-基)嘧啶-4-甲腈	計算值384， 實驗值384
4.119		2-((5'S,7a'R)-5'-(2-氟苯基)-3'-側氧基四氫-3'H-螺[氮雜環丁烷-3,2'-吡咯并[2,1-b]咪唑]-1-基)嘧啶-5-甲腈	計算值366， 實驗值366
4.120		(3'R,7a'S)-1-(3-氟吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)-3'-苯基四氫-5'H-螺[哌啶-4,6'-吡咯并[2,1-b][1,3]咪唑]-5'-酮	計算值408， 實驗值408

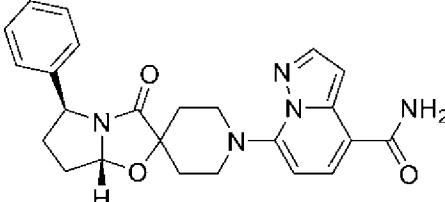
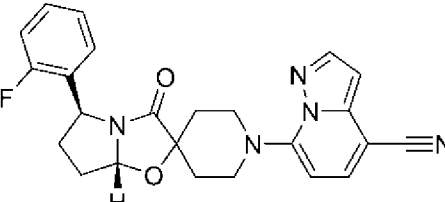
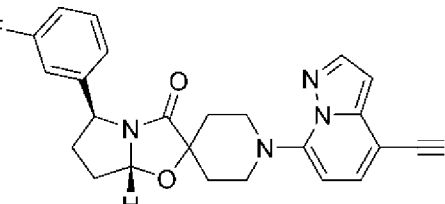
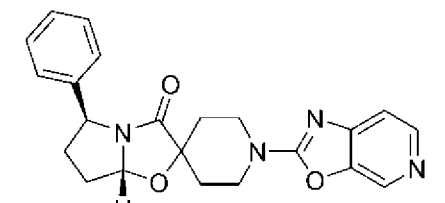
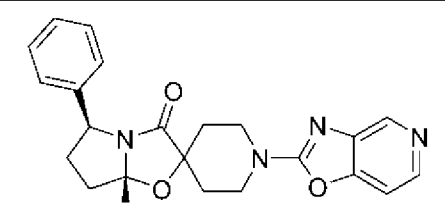
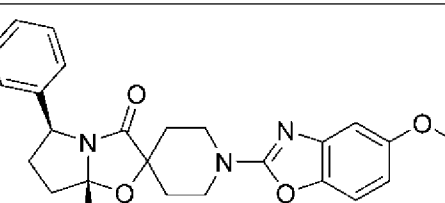
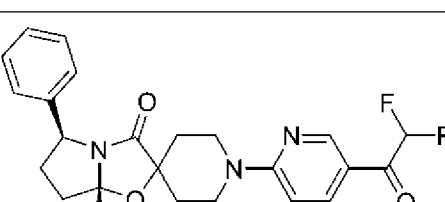
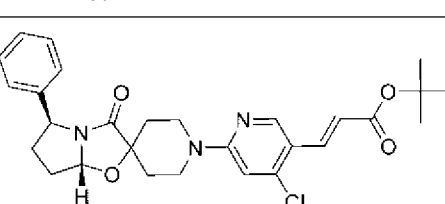
4.121		3-氟-5-[(5'S,7a'R)-1-(3-氟吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基)-3'-側氧基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]嘧啶]-5'-基]苯甲腈	計算值451， 實驗值451
4.122		6-[(5'S,7a'R)-5'-(3-氟苯基)-3'-側氧基四氫-1H,3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]嘧啶]-1-基]嘧啶-4-甲腈	計算值394， 實驗值394
4.123		(5'S,7a'R)-5'-(3-氟苯基)-1-(吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]嘧啶]-3'-酮	計算值408， 實驗值408
4.124		(5'S,7a'R)-5'-(4-氟苯基)-1-(3-氟吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]嘧啶]-3'-酮	計算值426， 實驗值426
4.125		(5'S,7a'R)-5'-(3-氟苯基)-1-(6-苯基嘧啶-4-基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]嘧啶]-3'-酮	計算值445， 實驗值445
4.126		(5'S,7a'R)-5'-(3-氟苯基)-1-(4-氟吡啶-2-基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]嘧啶]-3'-酮	計算值386， 實驗值386
4.127		5-[(5'S,7a'R)-1-(3-氟吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基)-3'-側氧基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]嘧啶]-5'-基]吡啶-3-甲腈	計算值434， 實驗值434

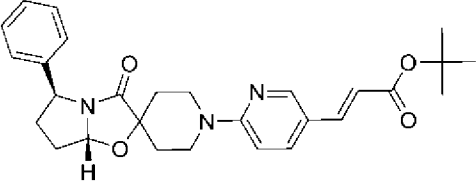
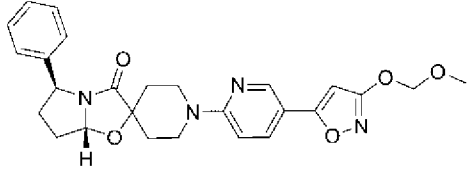
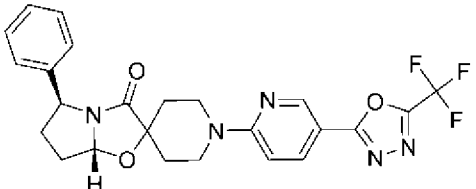
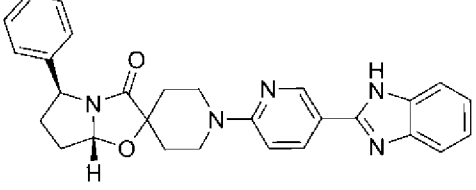
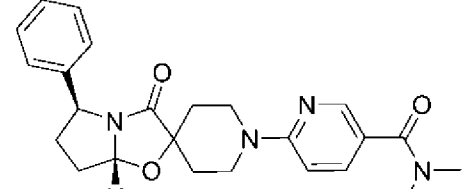
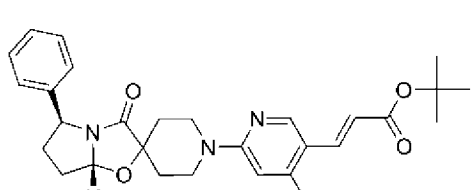
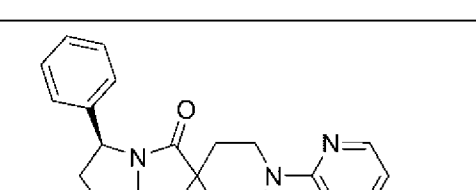
4.128		(5S,7aR)-5'-(3,5-二氟苯基)-1-(吡唑并[1,5-a][1,3,5]三吡-4-基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-3'-酮	計算值427， 實驗值427
4.129		(5S,7aR)-5'-(3-氟苯基)-1-(3-氟吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-3'-酮	計算值426， 實驗值426
4.130		(5S,7aR)-3-氟-5'-(5-氟-6-甲基吡啶-3-基)-1-(3-氟吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-3'-酮	計算值459， 實驗值459
4.131		(5S,7aR)-3-氟-5'-(5-氟-6-甲基吡啶-3-基)-1-(3-氟吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-3'-酮	計算值459， 實驗值459
4.132		(5S,7aR)-1-(3-氟吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)-5'-苯基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]噁唑]-3'-酮	計算值424， 實驗值424
4.133		(5S,7aR)-5'-苯基-1-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)四氫-3'H-螺[氮雜環丁烷-3,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-3'-酮	計算值362， 實驗值362

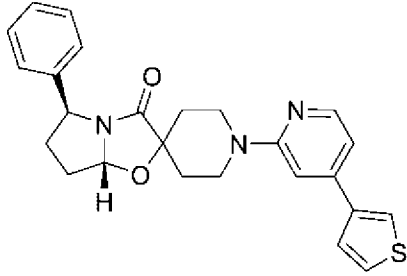
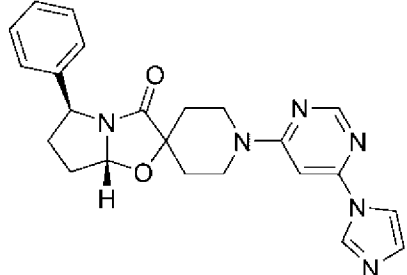
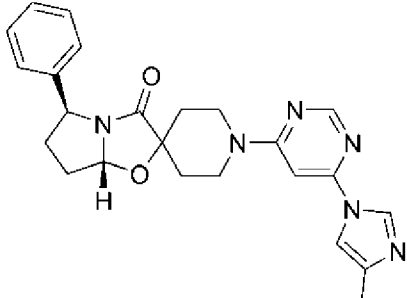
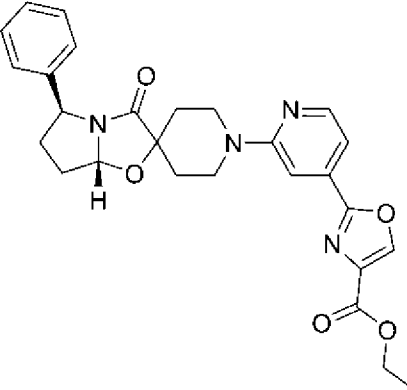
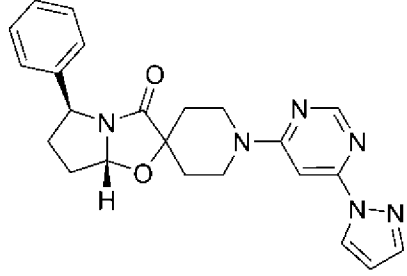
4.134		(5'S,7a'R)-5'-(3,5-二氟苯基)-1-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)四氫-3'H-螺[氮雜環丁烷-3,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-3'-酮	計算值398， 實驗值398
4.135		(5'S,7a'R)-5'-(3,5-二氟苯基)-1-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)四氫-3'H-螺[氮雜環丁烷-3,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-3'-酮	計算值398， 實驗值398
4.136		(5'S,7a'R)-5'-苯基-1-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)四氫-3'H-螺[氮雜環丁烷-3,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-3'-酮	計算值362， 實驗值362
4.137		(5'S,7a'R)-5'-苯基-1-(吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嘓-4-基)四氫-3'H-螺[氮雜環丁烷-3,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-3'-酮	計算值363， 實驗值363
4.138		(5'S,7a'R)-1-{2-[1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基]吡啶-4-基}-5'-(2-氟苯基)四氫-3'H-螺[氮雜環丁烷-3,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-3'-酮	計算值456， 實驗值456
4.139		(5'S,7a'R)-5'-(2-氟苯基)-1-[2-(4-氟苯基)吡唑并[4,5-b]嘧啶-4-基]四氫-3'H-螺[氮雜環丁烷-3,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-3'-酮	計算值434， 實驗值434
4.140		(5'S,7a'R)-1-(3-氟吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)-5'-(吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-3'-酮	計算值410， 實驗值410

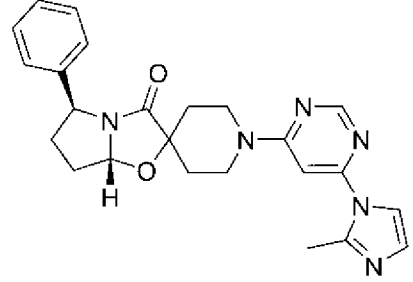
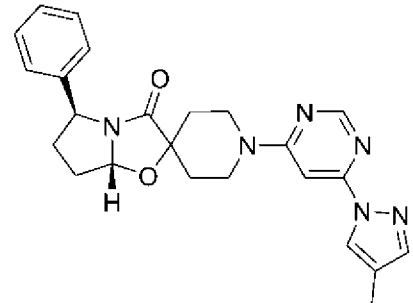
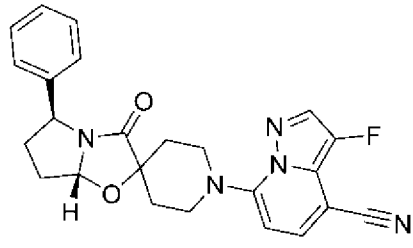
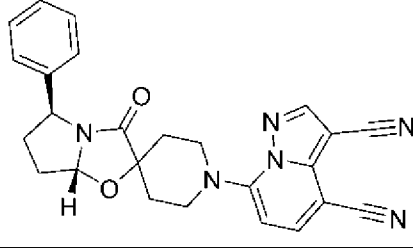
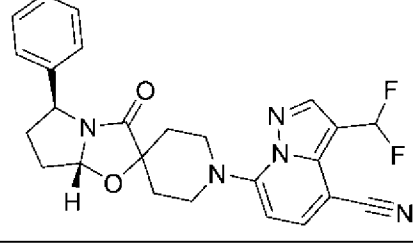
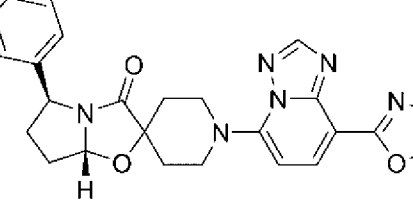
4.141		5-[3'-側氧基-5'-(吡啶-2-基)四氫-1H,3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-1-基][1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-甲腈	計算值417， 實驗值417
4.142		2-甲基-6-[3'-側氧基-5'-(吡啶-2-基)四氫-1H,3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-1-基]吡啶-3-甲腈	計算值391， 實驗值391
4.143		(5S,7aR)-1-(3-氟吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基)-5'-(吡啶-2-基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-3'-酮	計算值410， 實驗值410
4.144		(5S,7aR)-1-(3-氟吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基)-5'-(3-甲基吡啶-2-基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-3'-酮	計算值424， 實驗值424
4.145		7-[(5S,7aR)-3'-側氧基-5'-苯基四氫-1H,3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-1-基]吡啶并[1,5-a]吡啶-4-甲腈	計算值430， 實驗值430
4.146		5-[(5S,7aR)-3'-側氧基-5'-苯基四氫-1H,3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-1-基][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-甲腈	計算值432， 實驗值432
4.147		3'-(3,5-二氟苯基)-1-(吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基)二氫-1'H,3'H,5'H-螺[哌啶-4,6'-吡咯并[1,2-c][1,3]噁唑]-5'-酮	計算值426， 實驗值426

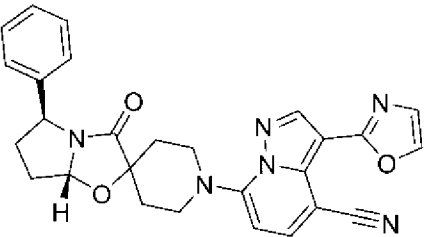
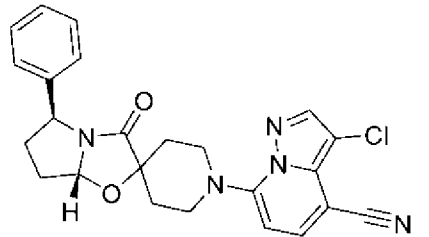
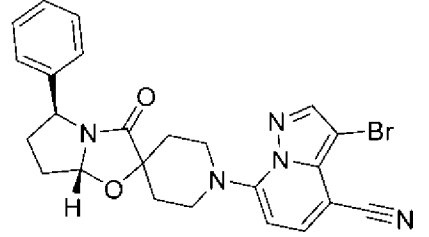
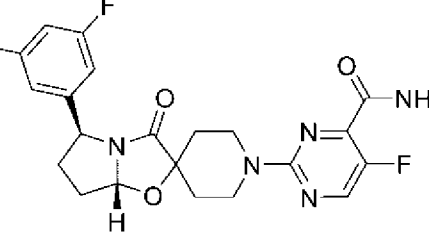
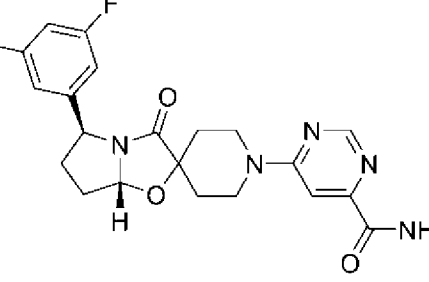
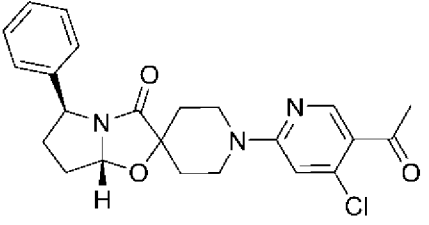
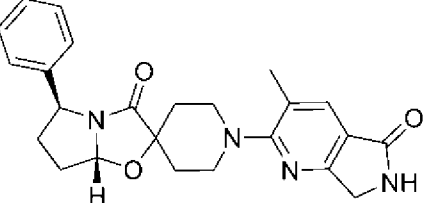
4.148		3'-(3,5-二氟苯基)-1-(3-氟吡啶并[1,5-a]咪啶-7-基)二氫-1H,3H,5H-螺[哌啶-4,6'-吡咯并[1,2-c][1,3]噁唑]-5'-酮	計算值444， 實驗值444
4.149		(5'S,7'R,7a'R)-1-(3-氟吡啶并[1,5-a]咪啶-7-基)-7'-羥基-5'-苯基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-3'-酮	計算值424， 實驗值424
4.150		(5'S,7a'R)-5'-苯基-1-(吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-3'-酮	計算值389， 實驗值389
4.151		5-[(5'S,7a'R)-5'-(2-氟苯基)-3'-側氧基四氫-1H,3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-1-基][1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-甲醯胺	計算值451， 實驗值451
4.152		5-[(5'S,7a'R)-5'-(3-氟苯基)-3'-側氧基四氫-1H,3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-1-基][1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-甲醯胺	計算值451， 實驗值451
4.153		(5'S,7a'R)-1-(4-氯吡啶并[1,5-a]吡啶-7-基)-5'-苯基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-3'-酮	計算值423， 實驗值423
4.154		(5'S,7a'R)-1-(1,3-苯并噁唑-2-基)-5'-苯基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-3'-酮	計算值390， 實驗值390

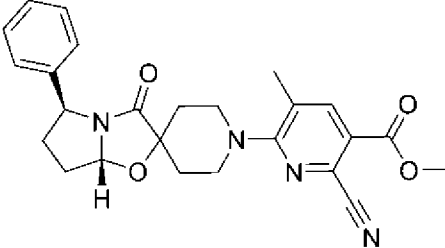
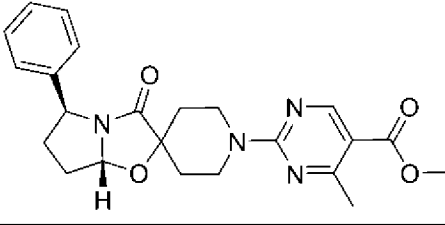
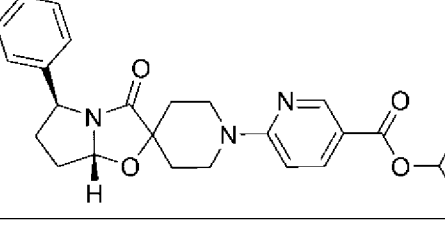
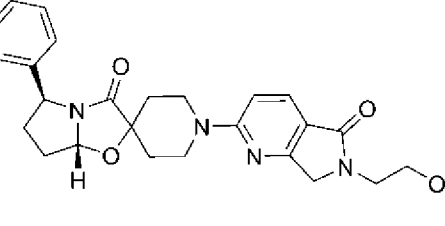
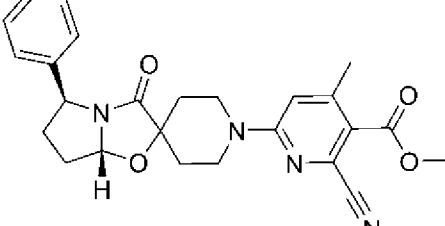
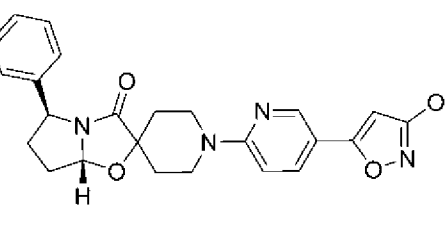
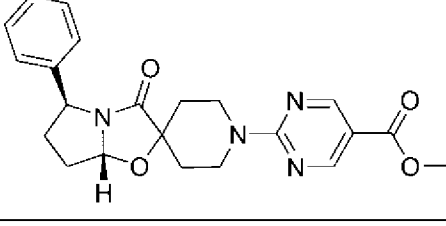
4.155		7-[(5S,7aR)-3'-側氧基-5'-苯基四氫-1H,3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-1-基]吡啶并[1,5-a]吡啶-4-甲醯胺	計算值432， 實驗值432
4.156		7-[(5S,7aR)-5'-(2-氟苯基)-3'-側氧基四氫-1H,3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-1-基]吡啶并[1,5-a]吡啶-4-甲腈	計算值432， 實驗值432
4.157		7-[(5S,7aR)-5'-(3-氟苯基)-3'-側氧基四氫-1H,3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-1-基]吡啶并[1,5-a]吡啶-4-甲腈	計算值432， 實驗值432
4.158		(5S,7aR)-1-([1,3]噁唑並[5,4-c]吡啶-2-基)-5'-苯基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-3'-酮	計算值391， 實驗值391
4.159		(5S,7aR)-1-([1,3]噁唑並[4,5-c]吡啶-2-基)-5'-苯基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-3'-酮	計算值391， 實驗值391
4.160		(5S,7aR)-1-(5-甲氧基-1,3-苯并噁唑-2-基)-5'-苯基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-3'-酮	計算值420， 實驗值420
4.161		(5S,7aR)-1-[5-(二氟乙醯基)吡啶-2-基]-5'-苯基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-3'-酮	計算值428， 實驗值428
4.162		(2E)-3-{4-氯-6-[(5S,7aR)-3'-側氧基-5'-苯基四氫-1H,3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-1-基]	計算值510， 實驗值510

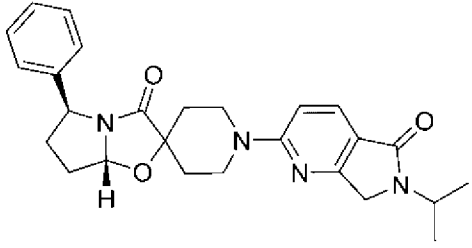
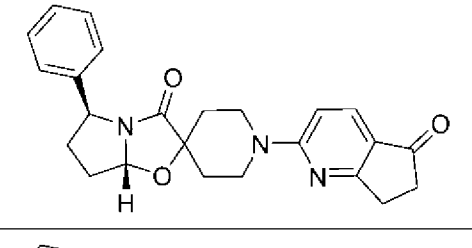
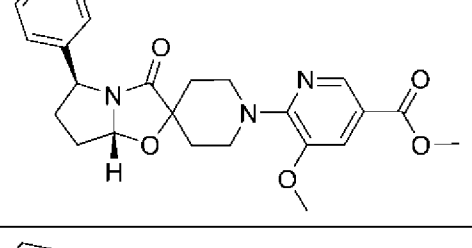
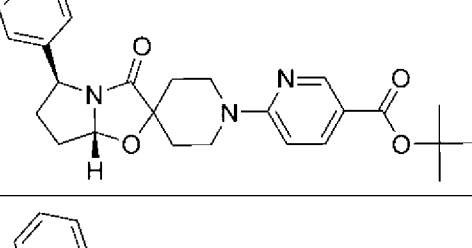
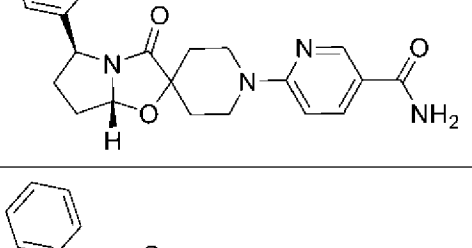
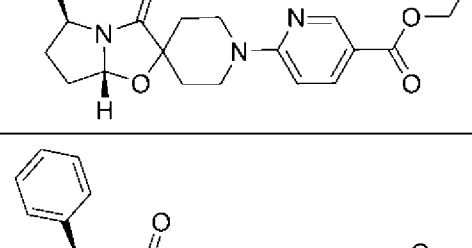
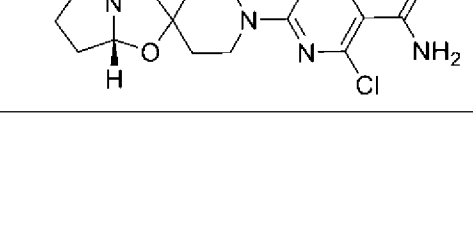
		吡啶-3-基}丙-2-烯酸三級丁酯	
4.163		(2E)-3-{6-[(5'S,7a'R)-3'-側氧基-5'-苯基四氫-1H,3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-1-基]吡啶-3-基}丙-2-烯酸三級丁酯	計算值476， 實驗值476
4.164		(5'S,7a'R)-1-{5-[3-(甲氧基甲氧基)-1,2-噁唑-5-基]吡啶-2-基}-5'-苯基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-3'-酮	計算值477， 實驗值477
4.165		(5'S,7a'R)-5'-苯基-1-{5-[5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]吡啶-2-基}四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-3'-酮	計算值486， 實驗值486
4.166		(5'S,7a'R)-1-[5-(1H-苯并咪唑-2-基)吡啶-2-基]-5'-苯基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-3'-酮	計算值466， 實驗值466
4.167		N,N-二甲基-6-[(5'S,7a'R)-3'-側氧基-5'-苯基四氫-1H,3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-1-基]吡啶-3-甲醯胺	計算值421， 實驗值421
4.168		(2E)-3-{4-氯-6-[(5'S,7a'R)-3'-側氧基-5'-苯基四氫-1H,3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-1-基]吡啶-3-基}丙-2-烯酸三級丁酯	計算值510， 實驗值510
4.169		(5'S,7a'R)-1-[4-(呋喃-2-基)吡啶-2-基]-5'-苯基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-3'-酮	計算值416， 實驗值416

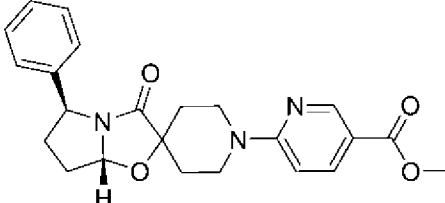
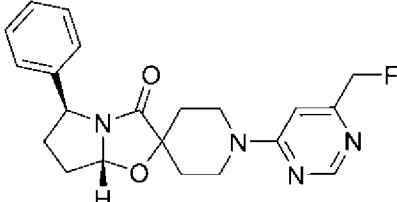
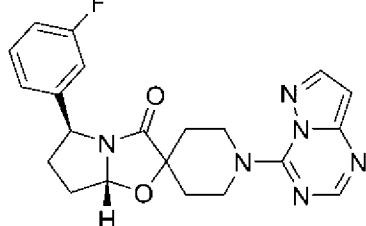
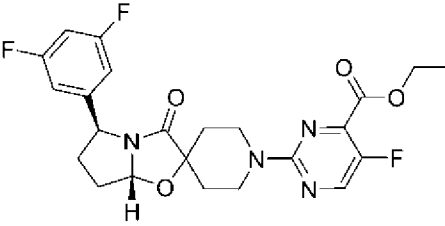
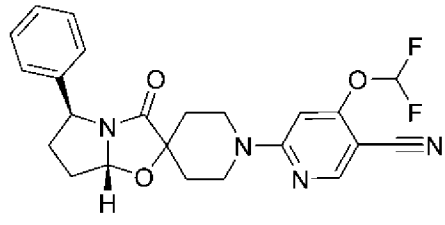
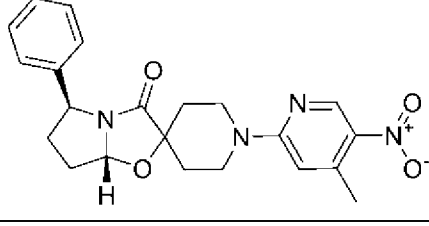
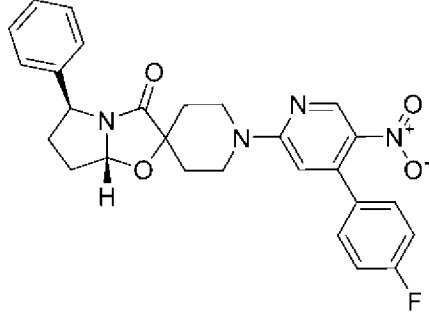
4.170		(5S,7aR)-5'-苯基-1-[4-(噻吩-3-基)吡啶-2-基]四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-3'-酮	計算值432， 實驗值432
4.171		(5S,7aR)-1-[6-(1H-咪唑-1-基)嘧啶-4-基]-5'-苯基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-3'-酮	計算值417， 實驗值417
4.172		(5S,7aR)-1-[6-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)嘧啶-4-基]-5'-苯基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-3'-酮	計算值431， 實驗值431
4.173		2-{2-[(5S,7aR)-3'-側氧基-5'-苯基四氫-1H,3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-1-基]吡啶-4-基}-1,3-噁唑-4-甲酸乙酯	計算值489， 實驗值489
4.174		(5S,7aR)-5'-苯基-1-[6-(1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-基]四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-3'-酮	計算值417， 實驗值417

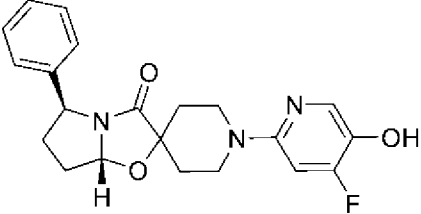
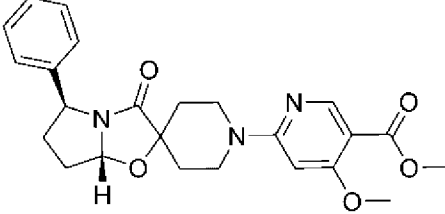
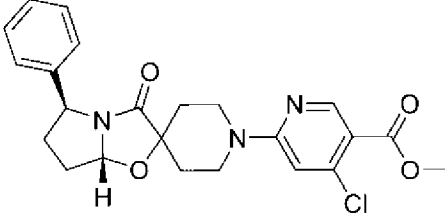
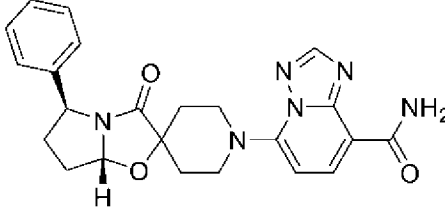
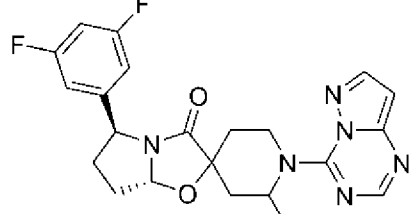
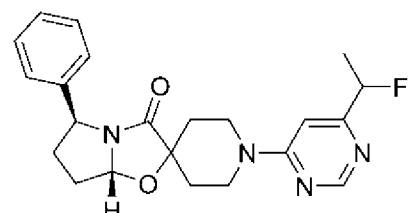
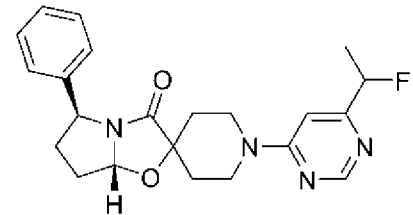
4.175		(5S,7aR)-1-[6-(2-甲基-1H-咪唑-1-基)吡啶-4-基]-5'-苯基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]咪唑]-3'-酮	計算值431， 實驗值431
4.176		(5S,7aR)-1-[6-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)吡啶-4-基]-5'-苯基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]咪唑]-3'-酮	計算值431， 實驗值431
4.177		3-氟-7-[(5S,7aR)-3'-側氧基-5'-苯基四氫-1H,3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]咪唑]-1-基]吡唑并[1,5-a]吡啶-4-甲脞	計算值432， 實驗值432
4.178		7-[(5S,7aR)-3'-側氧基-5'-苯基四氫-1H,3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]咪唑]-1-基]吡唑并[1,5-a]吡啶-3,4-二甲脞	計算值439， 實驗值439
4.179		3-(二氟甲基)-7-[(5S,7aR)-3'-側氧基-5'-苯基四氫-1H,3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]咪唑]-1-基]吡唑并[1,5-a]吡啶-4-甲脞	計算值464， 實驗值464
4.180		(5S,7aR)-1-[8-(1,3-咪唑-2-基)[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基]-5'-苯基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]咪唑]-3'-酮	計算值457， 實驗值457

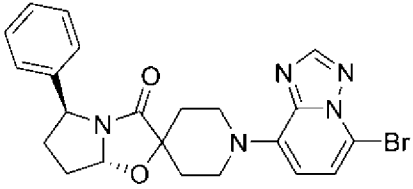
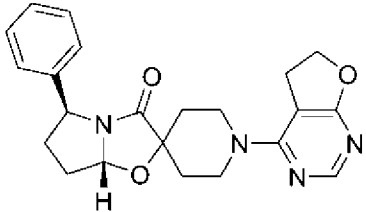
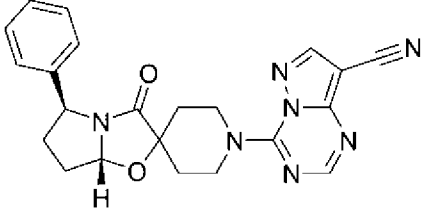
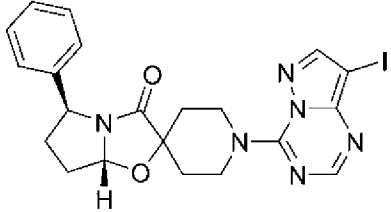
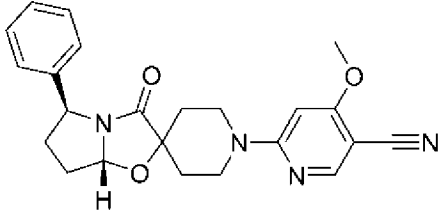
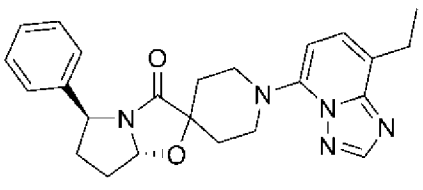
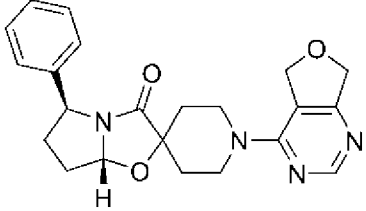
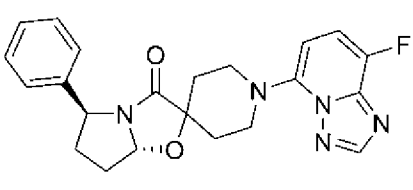
4.181		3-(1,3-噁唑-2-基)-7-[(5S,7aR)-3'-側氧基-5'-苯基四氫-1H,3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-1-基]吡啶并[1,5-a]吡啶-4-甲腈	計算值481， 實驗值481
4.182		3-氯-7-[(5S,7aR)-3'-側氧基-5'-苯基四氫-1H,3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-1-基]吡啶并[1,5-a]吡啶-4-甲腈	計算值448， 實驗值448
4.183		3-溴-7-[(5S,7aR)-3'-側氧基-5'-苯基四氫-1H,3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-1-基]吡啶并[1,5-a]吡啶-4-甲腈	計算值492， 實驗值492
4.184		2-[(5S,7aR)-5'-(3,5-二氟苯基)-3'-側氧基四氫-1H,3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-1-基]-5-氟嘧啶-4-甲醯胺	計算值448， 實驗值448
4.185		6-[(5S,7aR)-5'-(3,5-二氟苯基)-3'-側氧基四氫-1H,3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-1-基]嘧啶-4-甲醯胺	計算值430， 實驗值430
4.186		(5S,7aR)-1-(5-乙醯基-4-氯吡啶-2-基)-5'-苯基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-3'-酮	計算值426， 實驗值426
4.187		(5S,7aR)-1-(3-甲基-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)-5'-苯基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-3'-酮	計算值419， 實驗值419

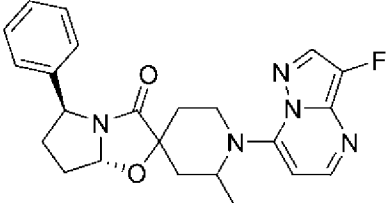
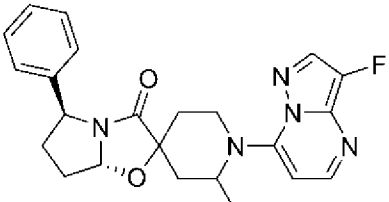
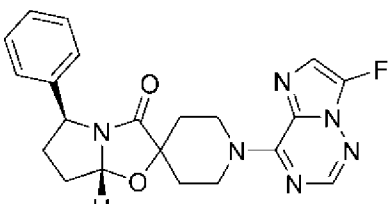
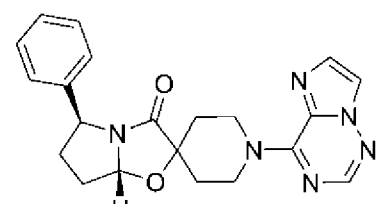
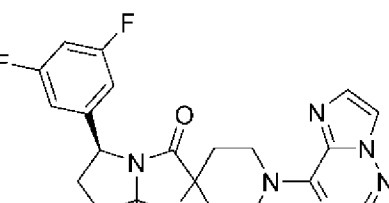
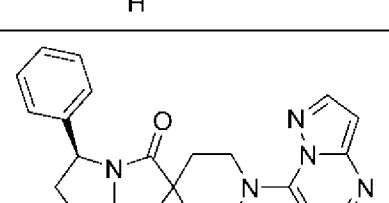
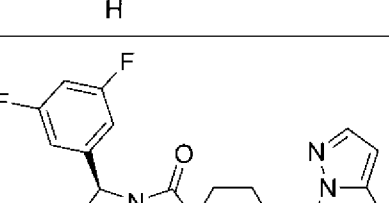
4.188		2-氨基-5-甲基-6-[(5S,7aR)-3'-側氧基-5'-苯基四氫-1H,3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-1-基]吡啶-3-甲酸甲酯	計算值447， 實驗值447
4.189		4-甲基-2-[(5S,7aR)-3'-側氧基-5'-苯基四氫-1H,3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-1-基]咪唑-5-甲酸甲酯	計算值423， 實驗值423
4.190		6-[(5S,7aR)-3'-側氧基-5'-苯基四氫-1H,3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-1-基]吡啶-3-甲酸丙-2-基酯	計算值436， 實驗值436
4.191		(5S,7aR)-1-[6-(2-甲氧基乙基)-5-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基]-5'-苯基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-3'-酮	計算值463， 實驗值4636
4.192		2-氨基-4-甲基-6-[(5S,7aR)-3'-側氧基-5'-苯基四氫-1H,3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-1-基]吡啶-3-甲酸甲酯	計算值447， 實驗值447
4.193		(5S,7aR)-1-[5-(3-羥基-1,2-噁唑-5-基)吡啶-2-基]-5'-苯基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-3'-酮	計算值433， 實驗值433
4.194		2-[(5S,7aR)-3'-側氧基-5'-苯基四氫-1H,3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-1-基]咪唑-5-甲酸甲酯	計算值409， 實驗值409

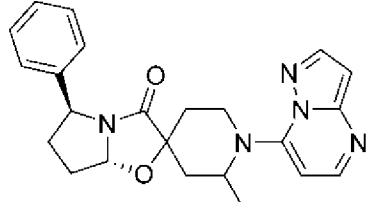
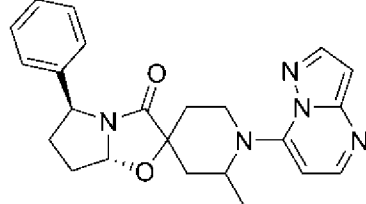
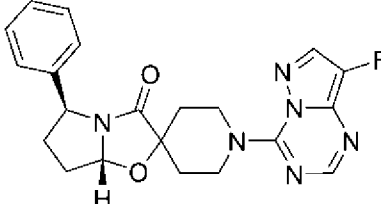
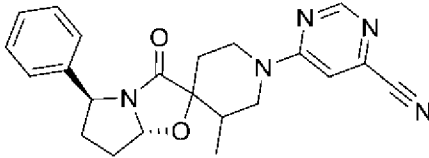
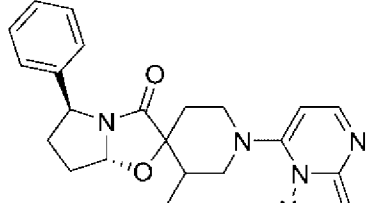
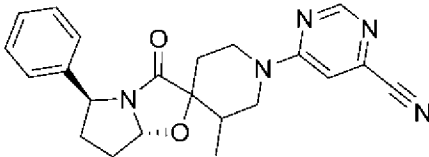
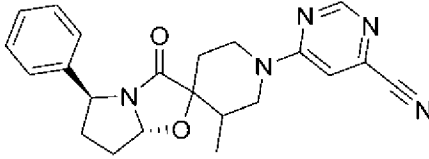
4.195		(5S,7aR)-1-[5-側氧基-6-(丙-2-基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基]-5'-苯基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-3'-酮	計算值447， 實驗值447
4.196		(5S,7aR)-1-(5-側氧基-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-2-基)-5'-苯基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-3'-酮	計算值404， 實驗值404
4.197		5-甲氧基-6-[(5S,7aR)-3'-側氧基-5'-苯基四氫-1H,3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-1-基]吡啶-3-甲酸甲酯	計算值438， 實驗值438
4.198		6-[(5S,7aR)-3'-側氧基-5'-苯基四氫-1H,3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-1-基]吡啶-3-甲酸三級丁酯	計算值450， 實驗值450
4.199		6-[(5S,7aR)-3'-側氧基-5'-苯基四氫-1H,3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-1-基]吡啶-3-甲醯胺	計算值393， 實驗值393
4.200		6-[(5S,7aR)-3'-側氧基-5'-苯基四氫-1H,3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-1-基]吡啶-3-甲酸乙酯	計算值422， 實驗值422
4.201		2-氯-6-[(5S,7aR)-3'-側氧基-5'-苯基四氫-1H,3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-1-基]吡啶-3-甲醯胺	計算值427， 實驗值427

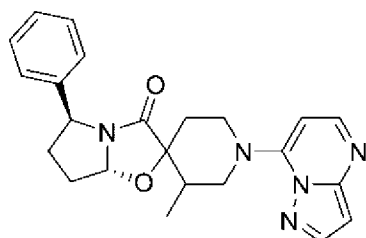
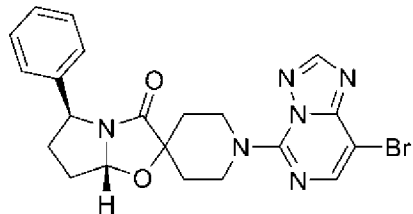
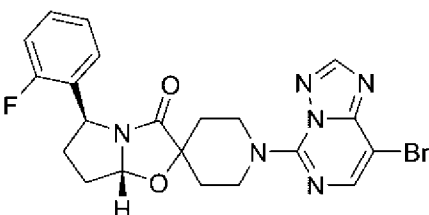
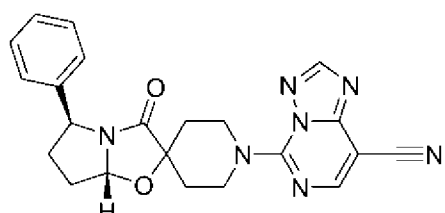
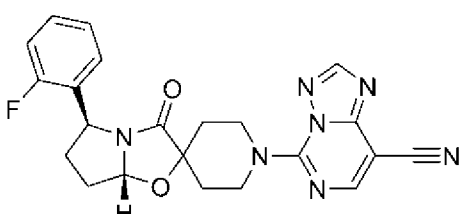
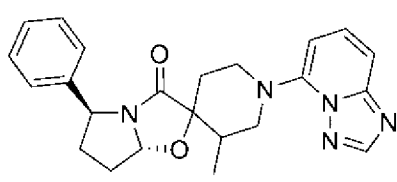
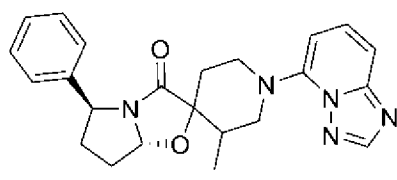
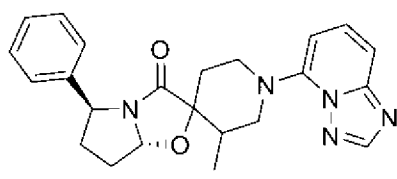
4.202		6-[(5S,7aR)-3'-側氧基-5'-苯基四氫-1H,3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]嘔啶]-1-基]吡啶-3-甲酸甲酯	計算值408， 實驗值408
4.203		(5S,7aR)-1-[6-(氟甲基)嘧啶-4-基]-5'-苯基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]嘔啶]-3'-酮	計算值383， 實驗值383
4.204		(5S,7aR)-5'-(3-氟苯基)-1-(吡啶并[1,5-a][1,3,5]三吡啶-4-基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]嘔啶]-3'-酮	計算值409， 實驗值409
4.205		2-[(5S,7aR)-5'-(3,5-二氟苯基)-3'-側氧基四氫-1H,3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]嘔啶]-1-基]-5-氟嘧啶-4-甲酸乙酯	計算值477， 實驗值477
4.206		4-(二氟甲氧基)-6-[(5S,7aR)-3'-側氧基-5'-苯基四氫-1H,3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]嘔啶]-1-基]吡啶-3-甲腈	計算值441， 實驗值441
4.207		(5S,7aR)-1-(4-甲基-5-硝基吡啶-2-基)-5'-苯基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]嘔啶]-3'-酮	計算值409， 實驗值409
4.208		(5S,7aR)-1-[4-(4-氟苯基)-5-硝基吡啶-2-基]-5'-苯基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]嘔啶]-3'-酮	計算值489， 實驗值489

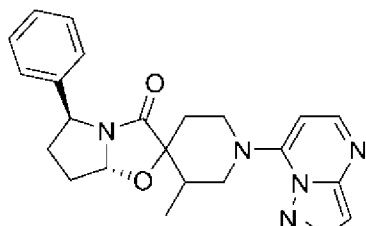
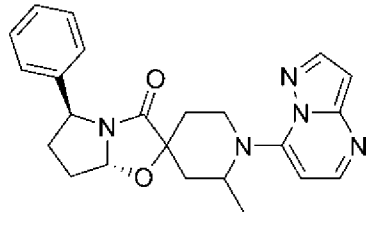
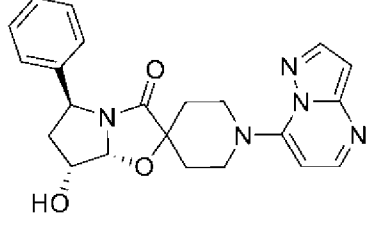
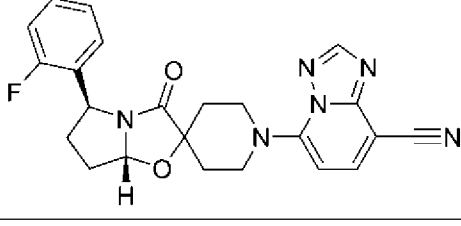
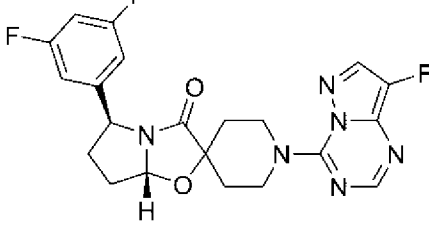
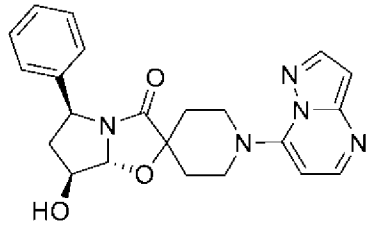
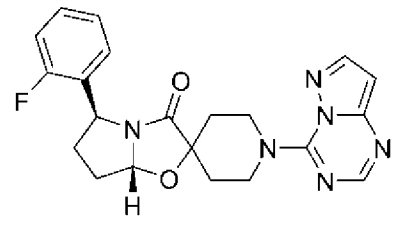
4.209		(5S,7aR)-1-(4-氟-5-羥基吡啶-2-基)-5'-苯基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-3'-酮	計算值384， 實驗值384
4.210		4-甲氧基-6-[(5S,7aR)-3'-側氧基-5'-苯基四氫-1H,3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-1-基]吡啶-3-甲酸甲酯	計算值438， 實驗值483
4.211		4-氯-6-[(5S,7aR)-3'-側氧基-5'-苯基四氫-1H,3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-1-基]吡啶-3-甲酸甲酯	計算值442， 實驗值442
4.212		5-[(5S,7aR)-3'-側氧基-5'-苯基四氫-1H,3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-1-基][1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-甲醯胺	計算值433， 實驗值433
4.213		(5S,7aR)-5'-(3,5-二氟苯基)-2-甲基-1-(吡啶并[1,5-a][1,3,5]三吡-4-基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-3'-酮	計算值441， 實驗值441
4.214		(5S,7aR)-1-[6-(1-氟乙基)嘧啶-4-基]-5'-苯基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-3'-酮	計算值397， 實驗值397
4.215		(5S,7aR)-1-[6-(1-氟乙基)嘧啶-4-基]-5'-苯基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-3'-酮	計算值397， 實驗值397

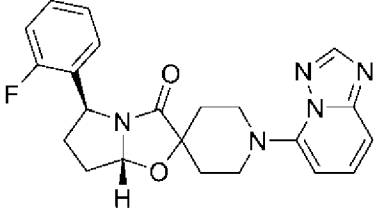
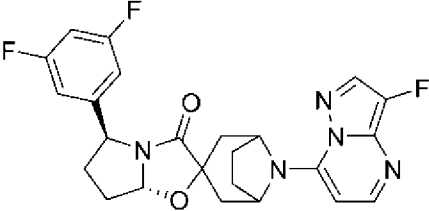
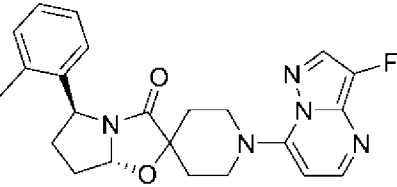
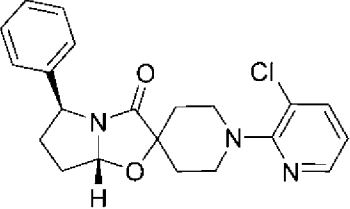
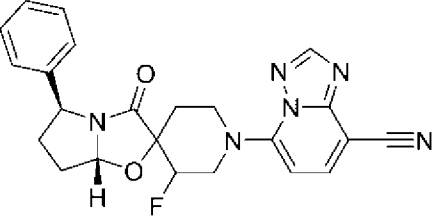
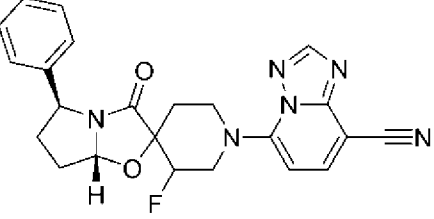
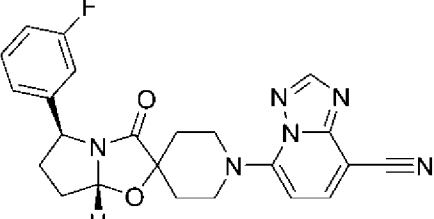
4.216		(5'S,7a'R)-1-(5-溴[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)-5'-苯基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]嘧啶]-3'-酮	計算值468， 實驗值468
4.217		(5'S,7a'R)-1-(5,6-二氫咪喃并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5'-苯基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]嘧啶]-3'-酮	計算值393， 實驗值393
4.218		4-[(5'S,7a'R)-3'-側氧基-5'-苯基四氫-1H,3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]嘧啶]-1-基]吡唑并[1,5-a][1,3,5]三吡啶-8-甲腈	計算值416， 實驗值416
4.219		(5'S,7a'R)-1-(8-碘吡唑并[1,5-a][1,3,5]三吡啶-4-基)-5'-苯基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]嘧啶]-3'-酮	計算值517， 實驗值517
4.220		4-甲氧基-6-[(5'S,7a'R)-3'-側氧基-5'-苯基四氫-1H,3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]嘧啶]-1-基]吡啶-3-甲腈	計算值405， 實驗值405
4.221		(5'S,7a'R)-1-(8-乙基[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-5'-苯基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]嘧啶]-3'-酮	計算值418， 實驗值418
4.222		(5'S,7a'R)-1-(5,7-二氫咪喃并[3,4-d]嘧啶-4-基)-5'-苯基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]嘧啶]-3'-酮	計算值393， 實驗值393
4.223		(5'S,7a'R)-1-(8-氟[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-5'-苯基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]嘧啶]-3'-酮	計算值408， 實驗值408

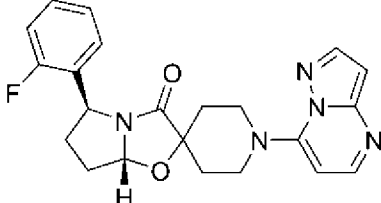
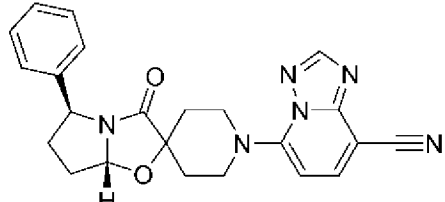
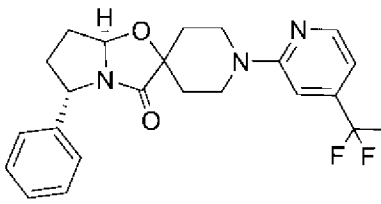
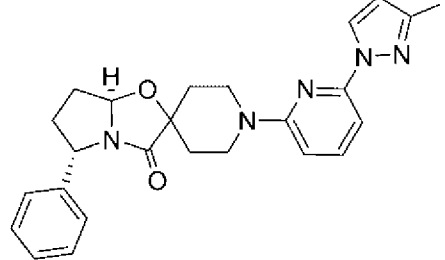
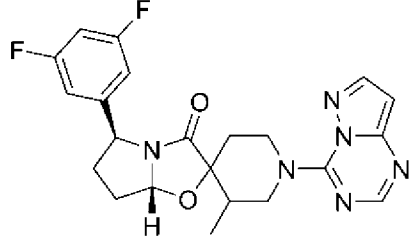
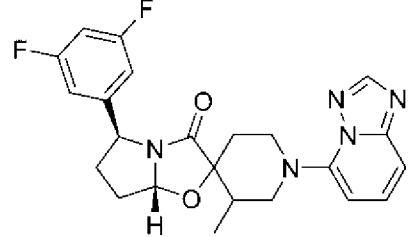
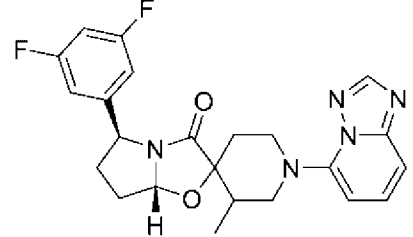
4.224		(4R,5'S,7a'R)-1-(3-氟吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基)-2-甲基-5'-苯基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-3'-酮	計算值422， 實驗值422
4.225		(4R,5'S,7a'R)-1-(3-氟吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基)-2-甲基-5'-苯基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-3'-酮	計算值422， 實驗值422
4.226		(5'S,7a'R)-1-(7-氟咪唑并[2,1-f][1,2,4]三吡-4-基)-5'-苯基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-3'-酮	計算值409， 實驗值409
4.227		(5'S,7a'R)-1-(咪唑并[2,1-f][1,2,4]三吡-4-基)-5'-苯基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-3'-酮	計算值391， 實驗值391
4.228		(5'S,7a'R)-5'-(3,5-二氟苯基)-1-(咪唑并[2,1-f][1,2,4]三吡-4-基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-3'-酮	計算值427， 實驗值427
4.229		(5'S,7a'R)-5'-苯基-1-(吡唑并[1,5-a][1,3,5]三吡-4-基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-3'-酮	計算值391， 實驗值391
4.230		(5'S,7a'R)-5'-(3,5-二氟苯基)-1-(吡唑并[1,5-a][1,3,5]三吡-4-基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-3'-酮	計算值427， 實驗值427

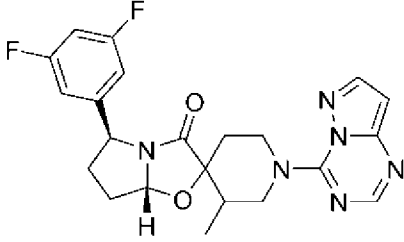
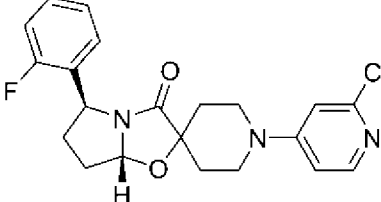
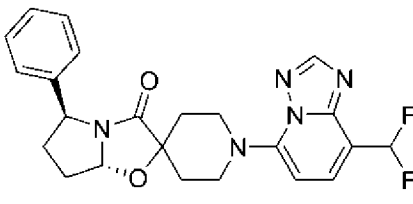
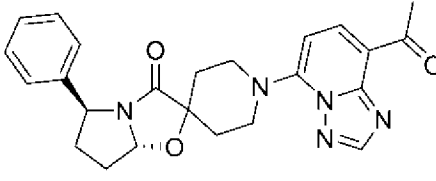
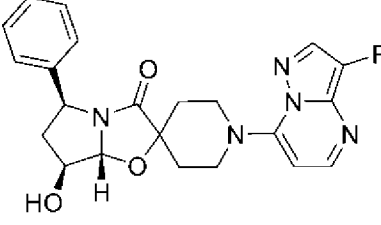
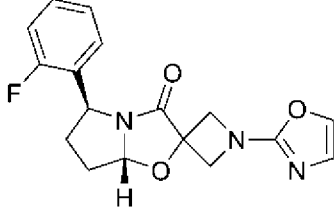
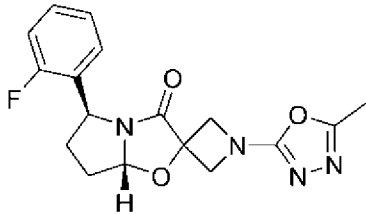
4.231		(4R,5'S,7a'R)-2-甲基-5'-苯基-1-(吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]𨮓唑]-3'-酮	計算值404， 實驗值404
4.232		(4R,5'S,7a'R)-2-甲基-5'-苯基-1-(吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]𨮓唑]-3'-酮	計算值404， 實驗值404
4.233		(5'S,7a'R)-1-(8-氟吡啶并[1,5-a][1,3,5]三吡啶-4-基)-5'-苯基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]𨮓唑]-3'-酮	計算值409， 實驗值409
4.234		6-[(4R,5'S,7a'R)-3-甲基-3'-側氧基-5'-苯基四氫-1H,3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]𨮓唑]-1-基]嘧啶-4-甲脞	計算值390， 實驗值390
4.235		(4R,5'S,7a'R)-3-甲基-5'-苯基-1-(吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]𨮓唑]-3'-酮	計算值404， 實驗值404
4.236		6-[(4R,5'S,7a'R)-3-甲基-3'-側氧基-5'-苯基四氫-1H,3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]𨮓唑]-1-基]嘧啶-4-甲脞	計算值390， 實驗值390
4.237		6-[(4R,5'S,7a'R)-3-甲基-3'-側氧基-5'-苯基四氫-1H,3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]𨮓唑]-1-基]嘧啶-4-甲脞	計算值390， 實驗值390

4.238		(4R,5'S,7a'R)-3-甲基-5'-苯基-1-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]𪔐唑]-3'-酮	計算值404， 實驗值404
4.239		(5'S,7a'R)-1-(8-溴[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-基)-5'-苯基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]𪔐唑]-3'-酮	計算值469， 實驗值469
4.240		(5'S,7a'R)-1-(8-溴[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-基)-5'-(2-氟苯基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]𪔐唑]-3'-酮	計算值487， 實驗值487
4.241		5-[(5'S,7a'R)-3'-側氧基-5'-苯基四氫-1H,3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]𪔐唑]-1-基][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-甲脞	計算值416， 實驗值416
4.242		5-[(5'S,7a'R)-5'-(2-氟苯基)-3'-側氧基四氫-1H,3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]𪔐唑]-1-基][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-甲脞	計算值434， 實驗值434
4.243		(4R,5'S,7a'R)-3-甲基-5'-苯基-1-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]𪔐唑]-3'-酮	計算值404， 實驗值404
4.244		(4R,5'S,7a'R)-3-甲基-5'-苯基-1-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]𪔐唑]-3'-酮	計算值404， 實驗值404
4.245		(4R,5'S,7a'R)-3-甲基-5'-苯基-1-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]𪔐唑]-3'-酮	計算值404， 實驗值404

		噁唑]-3'-酮	
4.246		(4R,5'S,7aR)-3-甲基-5'-苯基-1-(吡唑并[1,5-a]咪啶-7-基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-3'-酮	計算值404， 實驗值404
4.247		(4R,5'S,7aR)-2-甲基-5'-苯基-1-(吡唑并[1,5-a]咪啶-7-基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-3'-酮	計算值404， 實驗值404
4.248		(5'S,7'R,7aR)-7'-羥基-5'-苯基-1-(吡唑并[1,5-a]咪啶-7-基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-3'-酮	計算值406， 實驗值406
4.249		5-[(5'S,7aR)-5'-(2-氟苯基)-3'-側氧基四氫-1H,3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-1-基][1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-甲脞	計算值433， 實驗值433
4.250		(5'S,7aR)-5'-(3,5-二氟苯基)-1-(8-氟吡咯并[1,5-a][1,3,5]三吡-4-基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-3'-酮	計算值445， 實驗值445
4.251		(5'S,7'S,7aR)-7'-羥基-5'-苯基-1-(吡唑并[1,5-a]咪啶-7-基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-3'-酮	計算值406， 實驗值406
4.252		(5'S,7aR)-5'-(2-氟苯基)-1-(吡唑并[1,5-a][1,3,5]三吡-4-基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-3'-酮	計算值409， 實驗值409

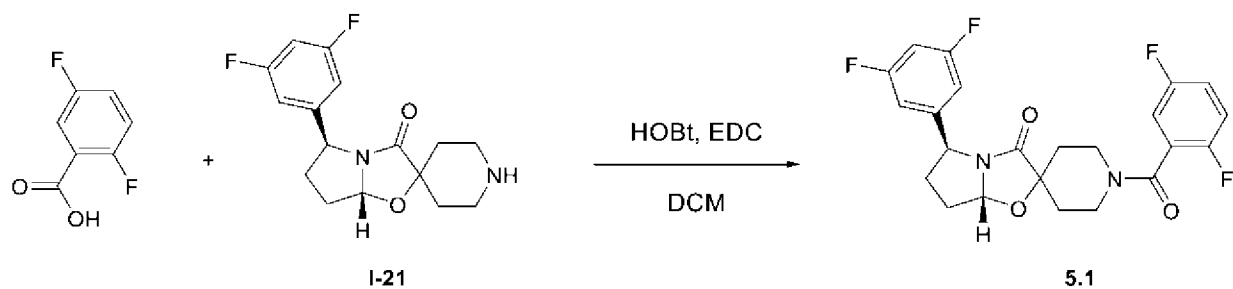
4.253		(5'S,7a'R)-5'-(2-氟苯基)-1-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-3'-酮	計算值408， 實驗值408
4.254		(5'S,7a'R)-5'-(3,5-二氟苯基)-8-(3-氟吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)四氫-3'H-螺[8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-3'-酮	計算值470， 實驗值470
4.255		(5'S,7a'R)-1-(3-氟吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)-5'-(2-甲基苯基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-3'-酮	計算值422， 實驗值422
4.256		(5'S,7a'R)-1-(3-氯吡啶-2-基)-5'-苯基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-3'-酮	計算值384， 實驗值384
4.257		5-[(5'S,7a'R)-3-氟-3'-側氧基-5'-苯基四氫-1H,3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-1-基][1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-甲腈	計算值433， 實驗值433
4.258		5-[(5'S,7a'R)-3-氟-3'-側氧基-5'-苯基四氫-1H,3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-1-基][1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-甲腈	計算值433， 實驗值433
4.259		5-[(5'S,7a'R)-5'-(3-氟苯基)-3'-側氧基四氫-1H,3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-1-基][1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-甲腈	計算值433， 實驗值433

4.260		(5'S,7a'R)-5'-(2-氟苯基)-1-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]𪗇唑]-3'-酮	計算值408， 實驗值408
4.261		5-[(5'S,7a'R)-3'-側氧基-5'-苯基四氫-1H,3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]𪗇唑]-1-基][1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-甲腈	計算值415， 實驗值415
4.262		(5'S,7a'R)-1-[4-(1,1-二氟乙基)吡啶-2-基]-5'-苯基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]𪗇唑]-3'-酮	計算值414， 實驗值414
4.263		(5'S,7a'R)-1-[6-(3-甲基-1H-吡唑-1-基)吡啶-2-基]-5'-苯基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]𪗇唑]-3'-酮	計算值430， 實驗值430
4.264		(5'S,7a'R)-5'-(3,5-二氟苯基)-3-甲基-1-(吡唑并[1,5-a][1,3,5]三吡-4-基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]𪗇唑]-3'-酮	計算值441， 實驗值441
4.265		(5'S,7a'R)-5'-(3,5-二氟苯基)-3-甲基-1-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]𪗇唑]-3'-酮	計算值440， 實驗值440
4.266		(5'S,7a'R)-5'-(3,5-二氟苯基)-3-甲基-1-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]𪗇唑]-3'-酮	計算值440， 實驗值440

4.267		(5S,7aR)-5'-(3,5-二氟苯基)-3-甲基-1-(吡唑并[1,5-a][1,3,5]三吡-4-基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-3'-酮	計算值441， 實驗值441
4.268		(5S,7aR)-1-(2-氯吡啶-4-基)-5'-(2-氟苯基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-3'-酮	計算值402， 實驗值402
4.269		(5S,7aR)-1-[8-(二氟甲基)[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基]-5'-苯基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-3'-酮	計算值440， 實驗值440
4.270		(5S,7aR)-1-(8-乙醯基[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-5'-苯基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-3'-酮	計算值432， 實驗值432
4.271		(5S,7'S,7aR)-1-(3-氟吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)-7'-羥基-5'-苯基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-3'-酮	計算值424， 實驗值424
4.272		(5S,7aR)-5'-(2-氟苯基)-1-(1,3-噁唑-2-基)四氫-3'H-螺[氮雜環丁烷-3,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-3'-酮	計算值330， 實驗值330
4.273		(5S,7aR)-5'-(2-氟苯基)-1-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)四氫-3'H-螺[氮雜環丁烷-3,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-3'-酮	計算值345， 實驗值345

【0321】

## 實例5.1

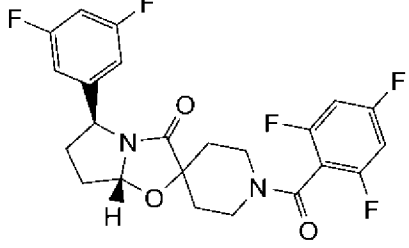
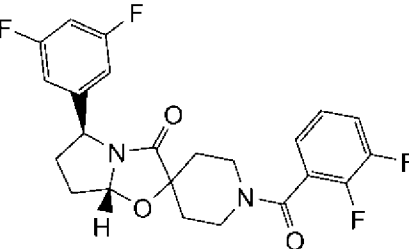
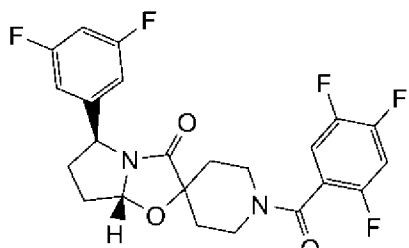
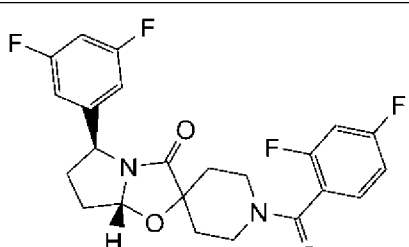
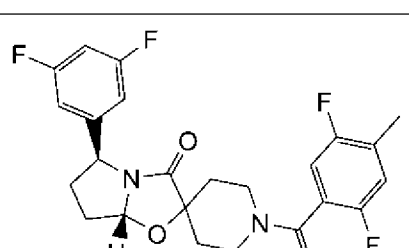
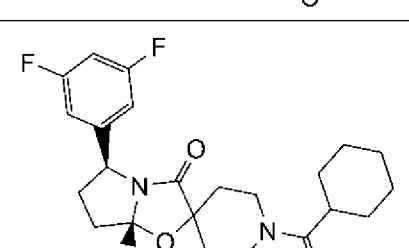


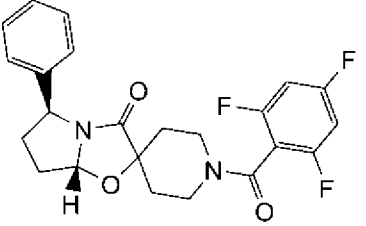
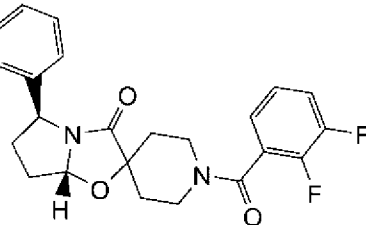
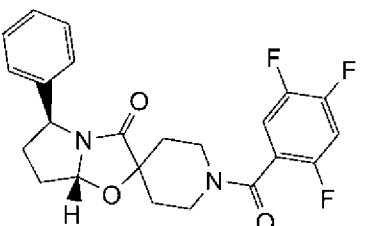
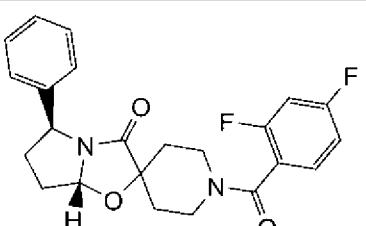
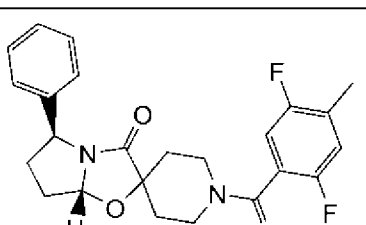
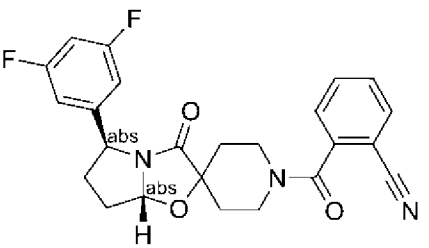
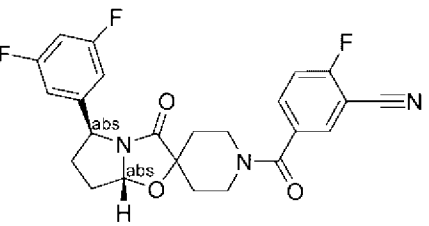
**(5'S,7a'R)-1-(2,5-二氟苯甲醯基)-5'-(3,5-二氟苯基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]喹啉]-3'-酮**

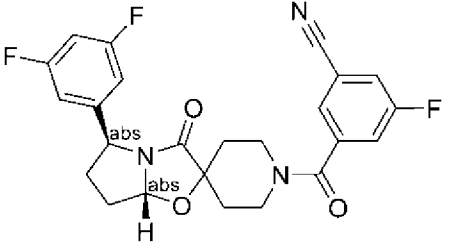
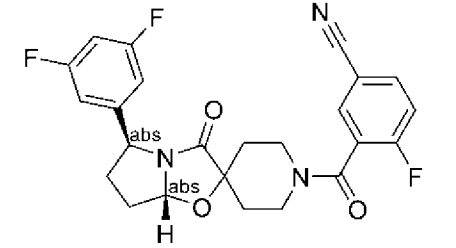
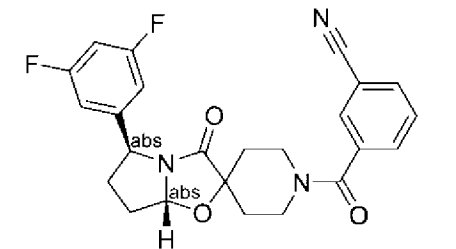
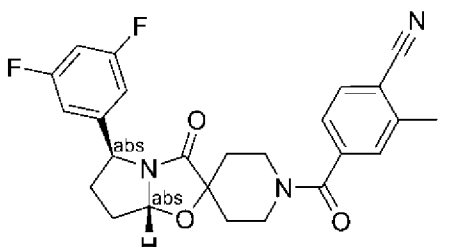
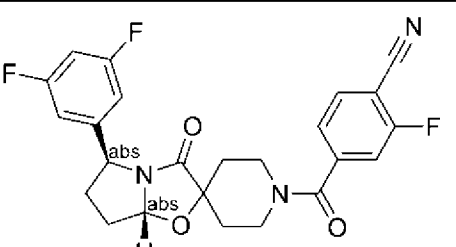
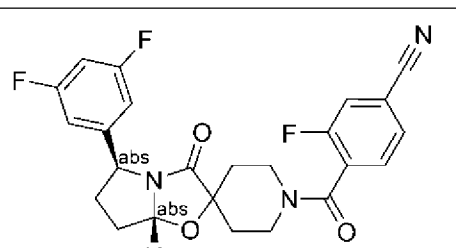
在室溫下將(5'S,7a'R)-5'-(3,5-二氟苯基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]喹啉]-3'-酮(12 mg, 0.039 mmol)添加至具有DCM (389  $\mu$ L)的瓶中。添加HOBT (7.2 mg, 0.047 mmol)及1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳化二亞胺(9.0 mg, 0.047 mmol)，接著一次性添加2,5-二氟苯甲酸(7.38 mg, 0.047 mmol)。在室溫下攪拌混合物3 h。將混合物濃縮且溶解於DMA中，且殘餘物藉由製備型HPLC逆相(C-18)，用乙腈/水+ 0.05% NH<sub>3</sub>溶離純化，得到呈固體狀之(5'S,7a'R)-1-(2,5-二氟苯甲醯基)-5'-(3,5-二氟苯基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]喹啉]-3'-酮。MS (ESI)  $m/z$  C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>F<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>計算值449，實驗值449。<sup>1</sup>H NMR (499 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  7.38 (tt, J = 8.6, 4.2 Hz, 3H), 7.18 - 6.99 (m, 3H), 5.79 (ddd, J = 28.3, 7.1, 5.0 Hz, 1H), 5.00 - 4.84 (m, 1H), 4.45 - 4.23 (m, 1H), 3.51 - 3.35 (m, 1H), 3.29 - 3.11 (m, 2H), 2.63 (tdd, J = 10.7, 8.0, 5.3 Hz, 1H), 2.25 - 2.10 (m, 2H), 1.92 - 1.80 (m, 2H), 1.80 - 1.53 (m, 3H)。

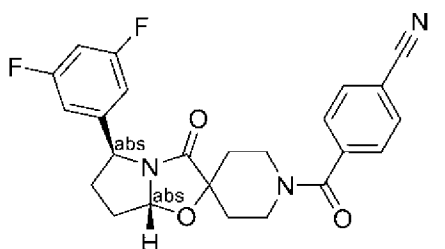
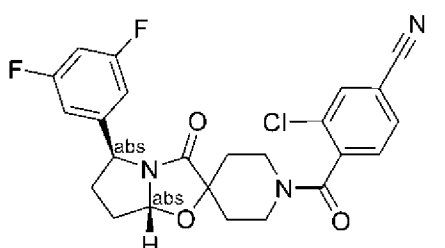
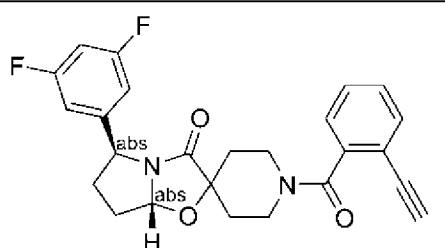
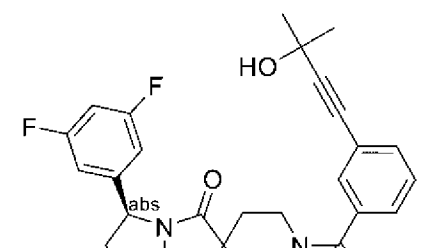
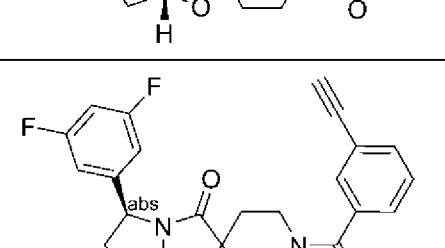
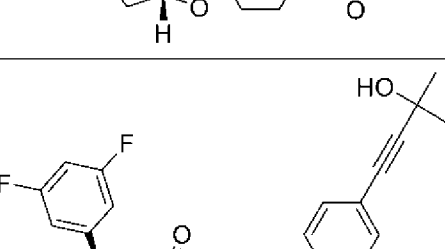
**【0322】** 下表14中之化合物係使用實例5.1中所描述之方法由常見中間物I-21或表7中列舉之化合物製備。

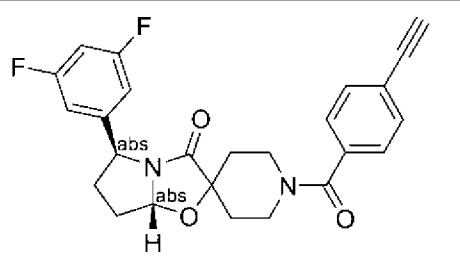
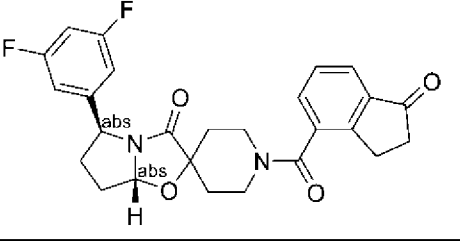
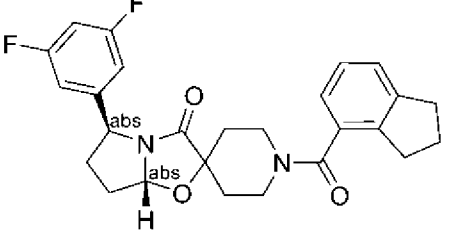
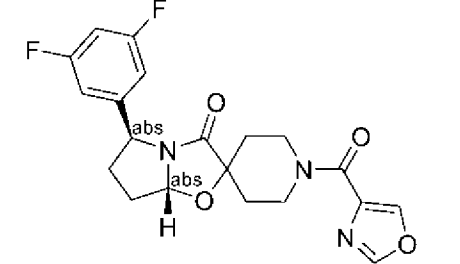
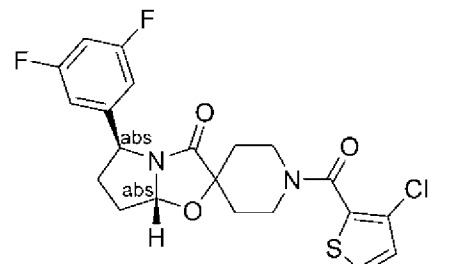
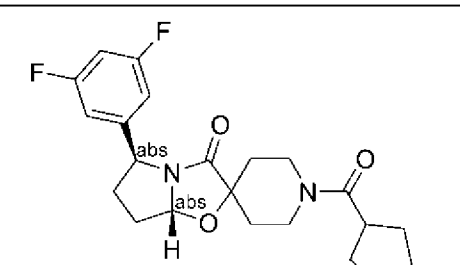
**表14**

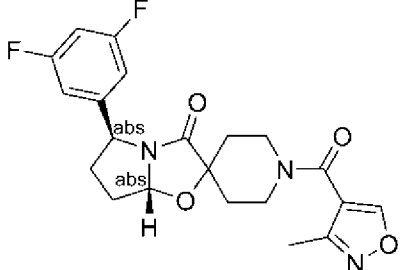
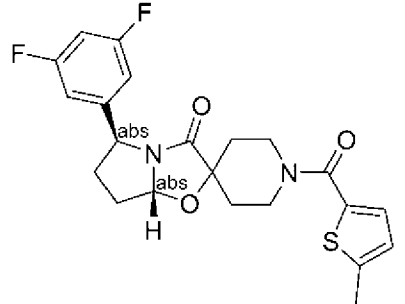
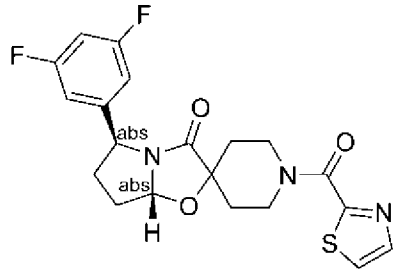
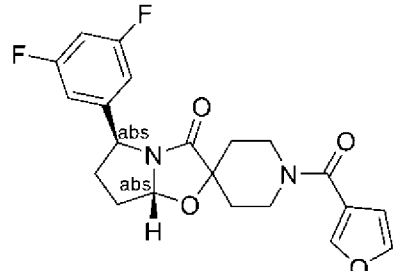
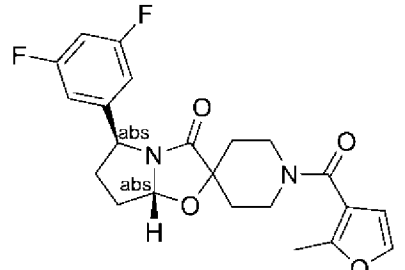
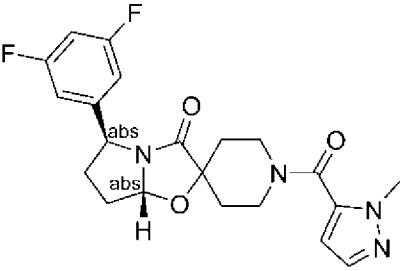
實例編號	結構	名稱	精確質量 [M+H] <sup>+</sup>
5.2		(5'S,7a'R)-5'-(3,5-二氟苯基)-1-(2,4,6-三氟苯-1-羰基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]嘔唑]-3'-酮	計算值467， 實驗值 467
5.3		(5'S,7a'R)-1-(2,3-二氟苯-1-羰基)-5'-(3,5-二氟苯基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]嘔唑]-3'-酮	計算值449， 實驗值 449
5.4		(5'S,7a'R)-5'-(3,5-二氟苯基)-1-(2,4,5-三氟苯-1-羰基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]嘔唑]-3'-酮	計算值467， 實驗值 467
5.5		(5'S,7a'R)-1-(2,4-二氟苯-1-羰基)-5'-(3,5-二氟苯基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]嘔唑]-3'-酮	計算值449， 實驗值 449
5.6		(5'S,7a'R)-1-(2,5-二氟-4-甲基苯-1-羰基)-5'-(3,5-二氟苯基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]嘔唑]-3'-酮	計算值463， 實驗值 463
5.7		(5'S,7a'R)-1-(環己烷羰基)-5'-(3,5-二氟苯基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]嘔唑]-3'-酮	計算值419， 實驗值 419

5.8		(5'S,7a'R)-5'-苯基-1-(2,4,6-三氟苯-1-羰基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]喹唑]-3'-酮	計算值431， 實驗值 431
5.9		(5'S,7a'R)-1-(2,3-二氟苯-1-羰基)-5'-苯基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]喹唑]-3'-酮	計算值413， 實驗值 413
5.10		(5'S,7a'R)-5'-苯基-1-(2,4,5-三氟苯-1-羰基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]喹唑]-3'-酮	計算值431， 實驗值 431
5.11		(5'S,7a'R)-1-(2,4-二氟苯-1-羰基)-5'-苯基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]喹唑]-3'-酮	計算值413， 實驗值 413
5.12		(5'S,7a'R)-1-(2,5-二氟-4-甲基苯-1-羰基)-5'-苯基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]喹唑]-3'-酮	計算值427， 實驗值 427
5.13		2-((5'S,7a'R)-5'-(3,5-二氟苯基)-3'-側氧基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]喹唑]-1-羰基)苯甲腈	計算值438， 實驗值438
5.14		5-((5'S,7a'R)-5'-(3,5-二氟苯基)-3'-側氧基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]喹唑]-1-羰基)-2-氟苯甲腈	計算值456， 實驗值456

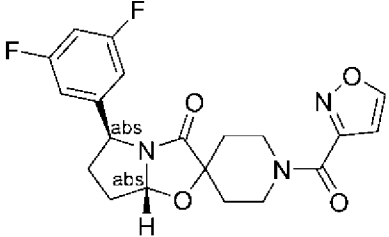
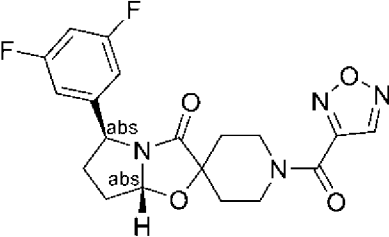
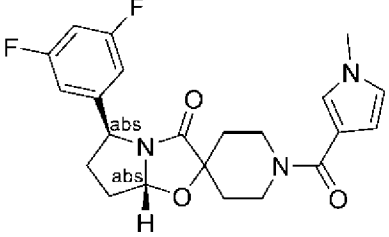
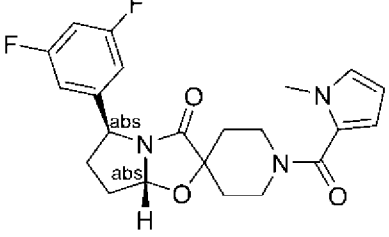
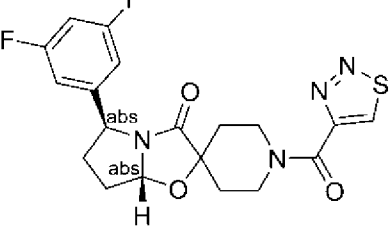
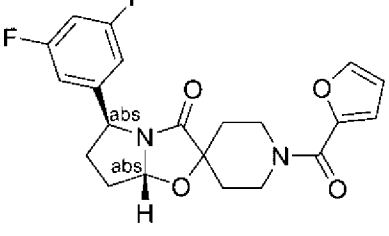
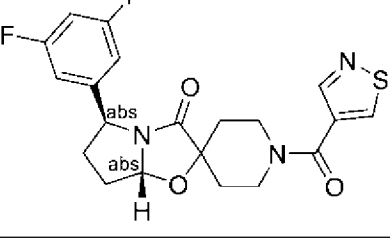
5.15		3-((5'S,7a'R)-5'-(3,5-二氟苯基)-3'-側氧基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]嘔唑]-1-羰基)-5-氟苯甲腈	計算值456， 實驗值456
5.16		3-((5'S,7a'R)-5'-(3,5-二氟苯基)-3'-側氧基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]嘔唑]-1-羰基)-4-氟苯甲腈	計算值456， 實驗值456
5.17		3-((5'S,7a'R)-5'-(3,5-二氟苯基)-3'-側氧基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]嘔唑]-1-羰基)苯甲腈	計算值438， 實驗值438
5.18		4-((5'S,7a'R)-5'-(3,5-二氟苯基)-3'-側氧基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]嘔唑]-1-羰基)-2-甲基苯甲腈	計算值452， 實驗值452
5.19		4-((5'S,7a'R)-5'-(3,5-二氟苯基)-3'-側氧基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]嘔唑]-1-羰基)-2-氟苯甲腈	計算值456， 實驗值456
5.20		4-((5'S,7a'R)-5'-(3,5-二氟苯基)-3'-側氧基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]嘔唑]-1-羰基)-3-氟苯甲腈	計算值456， 實驗值456

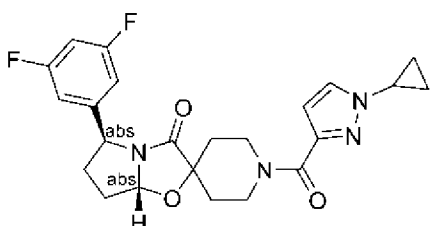
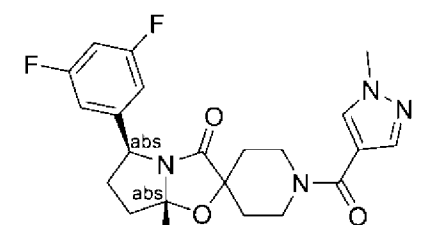
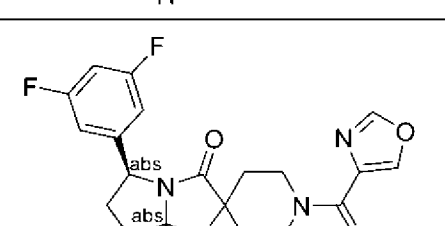
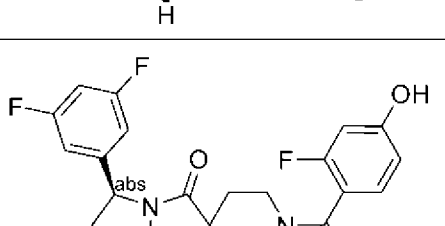
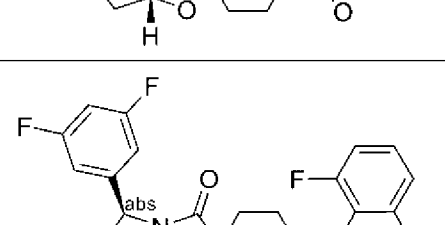
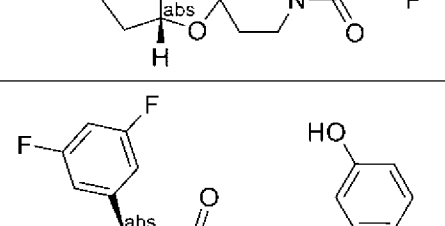
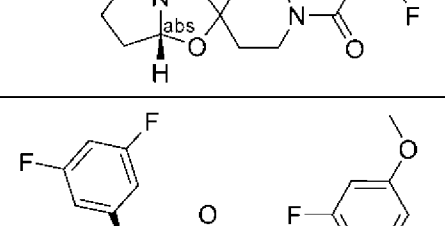
5.21		4-((5'S,7a'R)-5'-(3,5-二氟苯基)-3'-側氧基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]嘔唑]-1-羰基)苯甲腈	計算值438， 實驗值438
5.22		3-氯-4-((5'S,7a'R)-5'-(3,5-二氟苯基)-3'-側氧基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]嘔唑]-1-羰基)苯甲腈	計算值472， 實驗值472
5.23		(5'S,7a'R)-5'-(3,5-二氟苯基)-1-(2-乙炔基苯甲醯基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]嘔唑]-3'-酮	計算值437， 實驗值437
5.24		(5'S,7a'R)-5'-(3,5-二氟苯基)-1-(3-(3-羥基-3-甲基丁-1-炔-1-基)苯甲醯基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]嘔唑]-3'-酮	計算值495， 實驗值495
5.25		(5'S,7a'R)-5'-(3,5-二氟苯基)-1-(3-乙炔基苯甲醯基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]嘔唑]-3'-酮	計算值437， 實驗值437
5.26		(5'S,7a'R)-5'-(3,5-二氟苯基)-1-(4-(3-羥基-3-甲基丁-1-炔-1-基)苯甲醯基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]嘔唑]-3'-酮	計算值495， 實驗值495

5.27		(5'S,7a'R)-5'-(3,5-二氟苯基)-1-(4-乙炔基苯甲酰基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]嘓唑]-3'-酮	計算值437， 實驗值437
5.28		(5'S,7a'R)-5'-(3,5-二氟苯基)-1-(1-側氧基-2,3-二氫-1H-茛-4-羰基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]嘓唑]-3'-酮	計算值467， 實驗值467
5.29		(5'S,7a'R)-5'-(3,5-二氟苯基)-1-(2,3-二氫-1H-茛-4-羰基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]嘓唑]-3'-酮	計算值453， 實驗值453
5.30		(5'S,7a'R)-5'-(3,5-二氟苯基)-1-(嘓唑-4-羰基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]嘓唑]-3'-酮	計算值404， 實驗值404
5.31		(5'S,7a'R)-1-(3-氯噻吩-2-羰基)-5'-(3,5-二氟苯基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]嘓唑]-3'-酮	計算值453， 實驗值453
5.32		(5'S,7a'R)-1-(環戊烷羰基)-5'-(3,5-二氟苯基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]嘓唑]-3'-酮	計算值405， 實驗值405

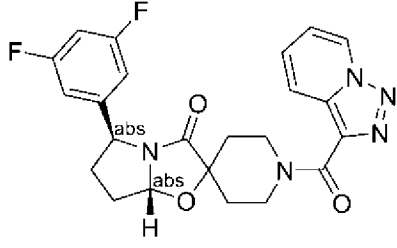
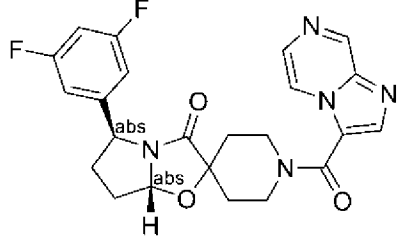
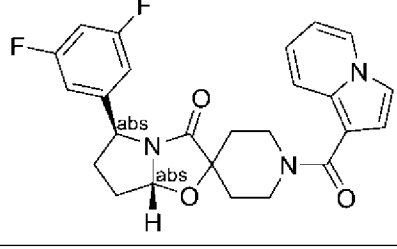
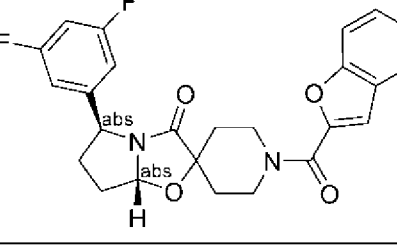
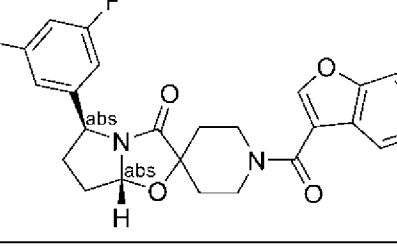
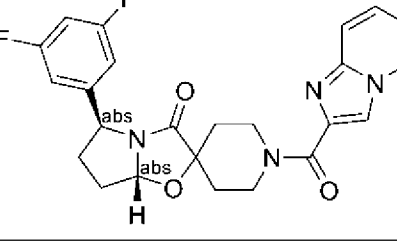
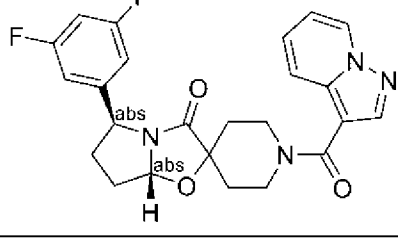
5.33		(5'S,7a'R)-5'-(3,5-二氟苯基)-1-(3-甲基異噁唑-4-羰基)四氫-3'H-螺[吡啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]噁唑]-3'-酮	計算值418， 實驗值418
5.34		(5'S,7a'R)-5'-(3,5-二氟苯基)-1-(5-甲基噻吩-2-羰基)四氫-3'H-螺[吡啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]噁唑]-3'-酮	計算值433， 實驗值433
5.35		(5'S,7a'R)-5'-(3,5-二氟苯基)-1-(噻唑-2-羰基)四氫-3'H-螺[吡啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]噁唑]-3'-酮	計算值420， 實驗值420
5.36		(5'S,7a'R)-5'-(3,5-二氟苯基)-1-(呋喃-3-羰基)四氫-3'H-螺[吡啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]噁唑]-3'-酮	計算值403， 實驗值403
5.37		(5'S,7a'R)-5'-(3,5-二氟苯基)-1-(2-甲基呋喃-3-羰基)四氫-3'H-螺[吡啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]噁唑]-3'-酮	計算值417， 實驗值417
5.38		(5'S,7a'R)-5'-(3,5-二氟苯基)-1-(1-甲基-1H-吡唑-5-羰基)四氫-3'H-螺[吡啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]噁唑]-3'-酮	計算值417， 實驗值417

5.39		(5'S,7a'R)-5'-(3,5-二氟苯基)-1-(1-甲基-1H-吡唑-3-羰基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]嘓唑]-3'-酮	計算值417， 實驗值417
5.40		5-((5'S,7a'R)-5'-(3,5-二氟苯基)-3'-側氧基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]嘓唑]-1-羰基)-1H-吡唑-4-甲脞	計算值428， 實驗值428
5.41		(5'S,7a'R)-1-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-羰基)-5'-(3,5-二氟苯基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]嘓唑]-3'-酮	計算值453， 實驗值453
5.42		(5'S,7a'R)-5'-(3,5-二氟苯基)-1-(2-乙炔基吡啶-4-羰基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]嘓唑]-3'-酮	計算值438， 實驗值 438
5.43		(5'S,7a'R)-5'-(3,5-二氟苯基)-1-(4-乙炔基甲基吡啶醯基(ethynylpicolinoyl))四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]嘓唑]-3'-酮	計算值438， 實驗值438
5.44		(5'S,7a'R)-5'-(3,5-二氟苯基)-1-(噻唑-4-羰基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]嘓唑]-3'-酮	計算值420， 實驗值420

5.45		(5'S,7a'R)-5'-(3,5-二氟苯基)-1-(異噁唑-3-羰基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]噁唑]-3'-酮	計算值404， 實驗值404
5.46		(5'S,7a'R)-5'-(3,5-二氟苯基)-1-(1,2,5-噁二唑-3-羰基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]噁唑]-3'-酮	計算值405， 實驗值405
5.47		(5'S,7a'R)-5'-(3,5-二氟苯基)-1-(1-甲基-1H-吡咯-3-羰基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]噁唑]-3'-酮	計算值416， 實驗值416
5.48		(5'S,7a'R)-5'-(3,5-二氟苯基)-1-(1-甲基-1H-吡咯-2-羰基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]噁唑]-3'-酮	計算值416， 實驗值416
5.49		(5'S,7a'R)-5'-(3,5-二氟苯基)-1-(1,2,3-噻二唑-4-羰基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]噁唑]-3'-酮	計算值421， 實驗值421
5.50		(5'S,7a'R)-5'-(3,5-二氟苯基)-1-(呋喃-2-羰基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]噁唑]-3'-酮	計算值403， 實驗值403
5.51		(5'S,7a'R)-5'-(3,5-二氟苯基)-1-(異噻唑-4-羰基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]噁唑]-3'-酮	計算值420， 實驗值420

5.52		(5'S,7a'R)-1-(1-環丙基-1H-吡唑-3-羰基)-5'-(3,5-二氟苯基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]呔唑]-3'-酮	計算值443， 實驗值443
5.53		(5'S,7a'R)-5'-(3,5-二氟苯基)-1-(1-甲基-1H-吡唑-4-羰基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]呔唑]-3'-酮	計算值417， 實驗值417
5.54		(5'S,7a'R)-5'-(3,5-二氟苯基)-1-(呔唑-4-羰基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]呔唑]-3'-酮	計算值404， 實驗值404
5.55		(5'S,7a'R)-5'-(3,5-二氟苯基)-1-(2-氟-4-羥基苯甲醯基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]呔唑]-3'-酮	計算值447， 實驗值447
5.56		(5'S,7a'R)-1-(2,6-二氟苯甲醯基)-5'-(3,5-二氟苯基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]呔唑]-3'-酮	計算值449， 實驗值449
5.57		(5'S,7a'R)-5'-(3,5-二氟苯基)-1-(2-氟-5-羥基苯甲醯基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]呔唑]-3'-酮	計算值447， 實驗值447
5.58		(5'S,7a'R)-5'-(3,5-二氟苯基)-1-(2-氟-4-甲氧基苯甲醯基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]呔唑]-3'-酮	計算值461， 實驗值461

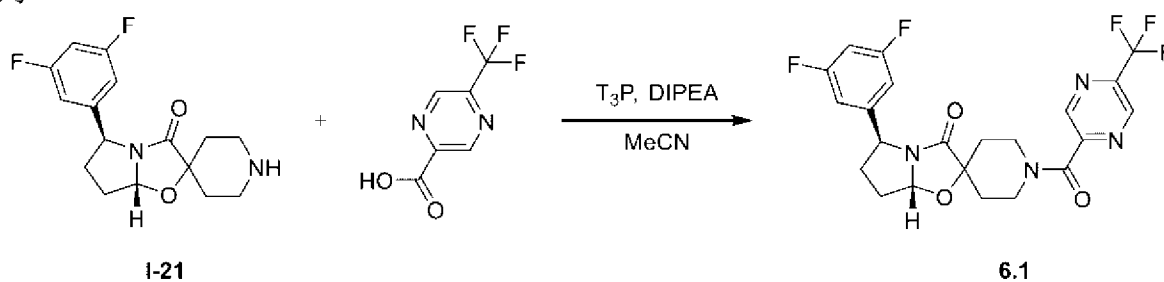
5.59		(5S,7aR)-1-(4-氯-2-氟苯甲酰基)-5'-(3,5-二氟苯基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]呔唑]-3'-酮	計算值465， 實驗值465
5.60		(5S,7aR)-1-(3-氯-2-氟苯甲酰基)-5'-(3,5-二氟苯基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]呔唑]-3'-酮	計算值465， 實驗值465
5.61		(5S,7aR)-1-(5-氯-2-氟苯甲酰基)-5'-(3,5-二氟苯基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]呔唑]-3'-酮	計算值465， 實驗值465
5.62		(5S,7aR)-1-(3-環丙基苯甲酰基)-5'-(3,5-二氟苯基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]呔唑]-3'-酮	計算值453， 實驗值453
5.63		(5S,7aR)-5'-(3,5-二氟苯基)-1-(3-羥基苯甲酰基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]呔唑]-3'-酮	計算值429， 實驗值429
5.64		(5S,7aR)-5'-(3,5-二氟苯基)-1-菸鹼酰基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]呔唑]-3'-酮	計算值414， 實驗值414
5.65		(5S,7aR)-5'-(3,5-二氟苯基)-1-(3,4,5-三碘苯甲酰基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]呔唑]-3'-酮	計算值791， 實驗值791

5.66		(5'S,7a'R)-1-([1,2,3]三唑并[1,5-a]吡啶-3-羰基)-5'-(3,5-二氟苯基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]呋唑]-3'-酮	計算值454， 實驗值454
5.67		(5'S,7a'R)-5'-(3,5-二氟苯基)-1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-羰基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]呋唑]-3'-酮	計算值454， 實驗值454
5.68		(5'S,7a'R)-5'-(3,5-二氟苯基)-1-(呋啶并[1,1-羰基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]呋唑]-3'-酮	計算值452， 實驗值452
5.69		(5'S,7a'R)-1-(苯并呋喃-2-羰基)-5'-(3,5-二氟苯基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]呋唑]-3'-酮	計算值453， 實驗值453
5.70		(5'S,7a'R)-1-(苯并呋喃-3-羰基)-5'-(3,5-二氟苯基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]呋唑]-3'-酮	計算值453， 實驗值453
5.71		(5'S,7a'R)-5'-(3,5-二氟苯基)-1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-2-羰基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]呋唑]-3'-酮	計算值453， 實驗值453
5.72		(5'S,7a'R)-5'-(3,5-二氟苯基)-1-(吡唑并[1,5-a]吡啶-3-羰基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]呋唑]-3'-酮	計算值453， 實驗值453

5.73		(5'S,7a'R)-5'-(3,5-二氟苯基)-1-(咪唑并[2,1-b]吡啶-2-羰基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]嘓啶]-3'-酮	計算值452， 實驗值452
5.74		(5'S,7a'R)-5'-(3,5-二氟苯基)-1-(咪唑并[1,5-a]吡啶-1-羰基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]嘓啶]-3'-酮	計算值453， 實驗值453
5.75		(5'S,7a'R)-5'-(3,5-二氟苯基)-1-(4,5,6,7-四氫吡啶并[1,5-a]吡啶-2-羰基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]嘓啶]-3'-酮	計算值457， 實驗值457
5.76		(5'S,7a'R)-5'-(3,5-二氟苯基)-1-(5-甲基-1,3,4-嘓二唑-2-羰基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]嘓啶]-3'-酮	計算值419， 實驗值419

## 【0323】

## 實例6.1



(5'S,7a'R)-5'-(3,5-二氟苯基)-1-(5-(三氟甲基)吡啶-2-羰基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]嘓啶]-3'-酮

將許尼希氏鹼(30.4 μL, 0.174 mmol)及1-丙烷膦酸酐(69.1 μL, 0.116 mmol)依次添加至(5'S,7a'R)-5'-(3,5-二氟苯基)四氫-3'H-螺[哌啶-

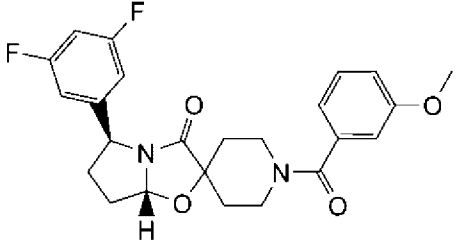
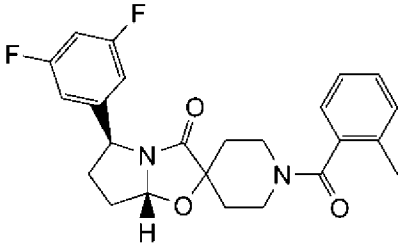
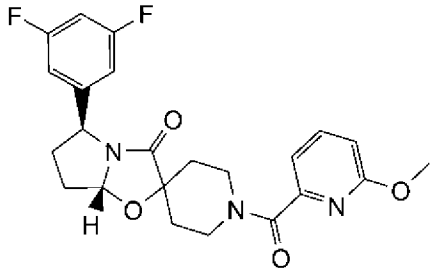
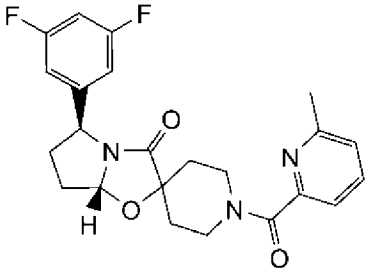
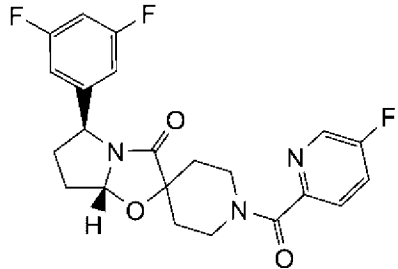
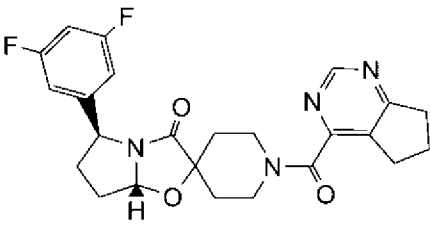
4,2'-吡咯并[2,1-b]喹啉]-3'-酮，HCl (**I-21**) (20 mg, 0.058 mmol)、5-(三氟甲基)吡啶-2-甲酸(12.2 mg, 0.064 mmol)於MeCN (580  $\mu$ L)中之混合物中。在室溫下劇烈攪拌反應物隔夜。反應物稀釋於DMA中，過濾，且藉由製備型-HPLC使用NH<sub>4</sub>OH作為改質劑純化，得到(5'S,7a'R)-5'-(3,5-二氟苯基)-1-(5-(三氟甲基)吡啶-2-羰基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]喹啉]-3'-酮。MS (ESI) m/z C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>F<sub>5</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>計算值483，實驗值483。<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>)  $\delta$  9.07 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 6.98 - 6.89 (m, 2H), 6.89 - 6.80 (m, 1H), 5.82 (ddd, J = 29.7, 7.3, 5.0 Hz, 1H), 4.98 (q, J = 8.2 Hz, 1H), 4.59 - 4.49 (m, 1H), 3.93 - 3.82 (m, 1H), 3.61 - 3.54 (m, 0.5H), 3.51 - 3.42 (m, 1H), 3.39 - 3.32 (m, 0.5 H), 2.77 - 2.68 (m, 1H), 2.32 - 2.20 (m, 1.5H), 2.19 - 2.05 (m, 1.5 H), 2.03 - 1.94 (m, 2H), 1.90 - 1.68 (m, 2H) (旋轉異構體之混合物)。

【0324】 下表15中之化合物係使用實例6.1中所描述之方法由常見中間物**I-21**、**I-28**或由表7中列舉之化合物製備。

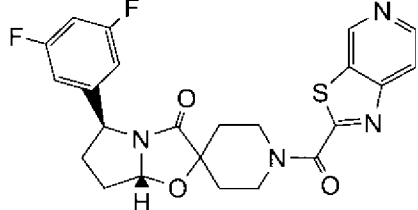
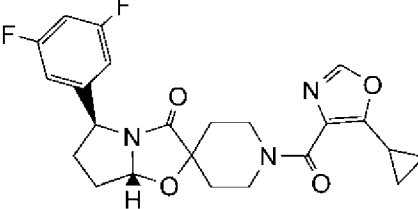
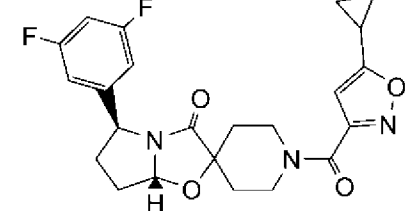
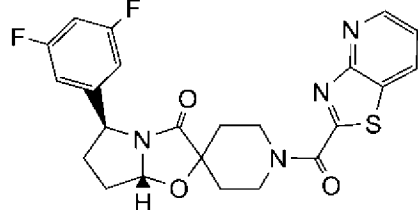
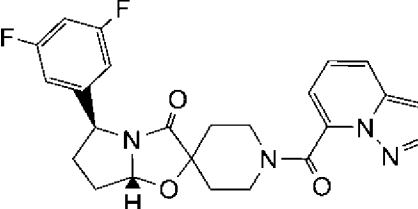
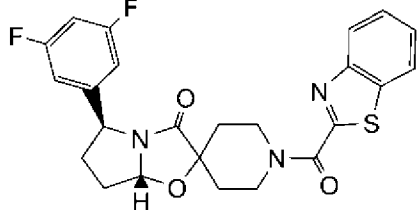
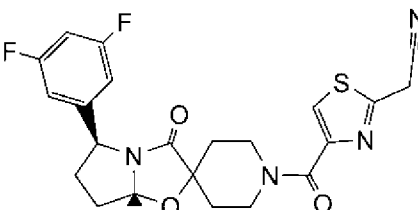
表15

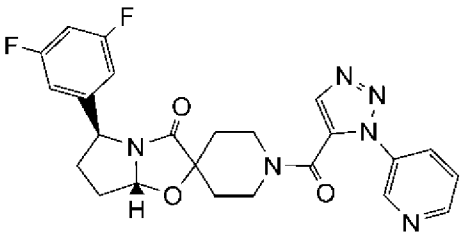
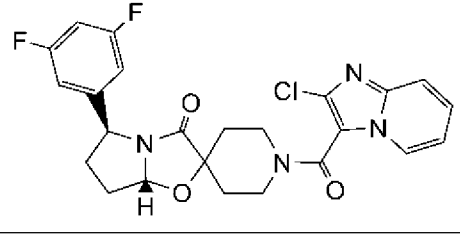
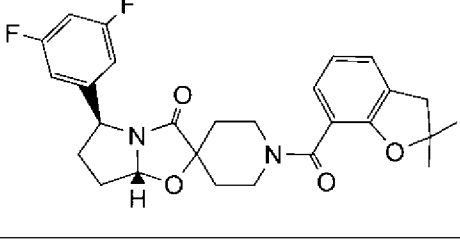
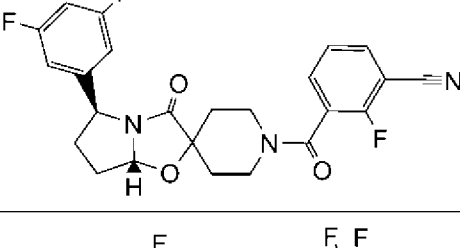
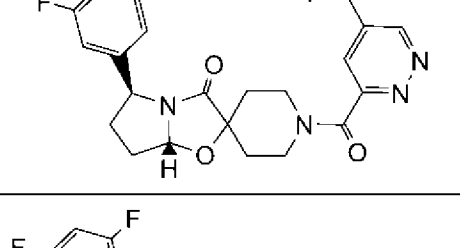
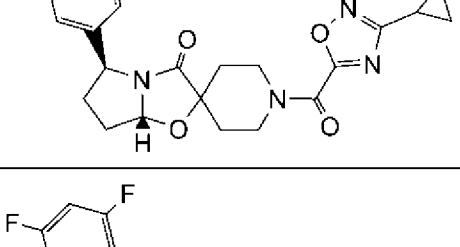
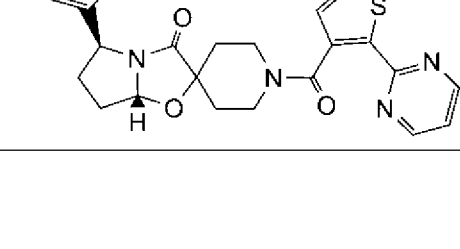
實例編號	結構	名稱	精確質量 [M+H] <sup>+</sup>
6.2		(5'S,7a'R)-5'-(3,5-二氟苯基)-1-(3-甲基吡啶-2-羰基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]喹啉]-3'-酮	計算值 429，實驗 值429
6.3		(5'S,7a'R)-5'-(3,5-二氟苯基)-1-(5-甲基吡啶-2-羰基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]喹啉]-3'-酮	計算值 429，實驗 值429

6.4		(5S,7aR)-5'-(3,5-二氟苯基)-1-(6-甲基吡啶-2-羰基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-3'-酮	計算值 429，實驗 值429
6.5		(5S,7aR)-5'-(3,5-二氟苯基)-1-(2-氟-5-甲基苯-1-羰基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-3'-酮	計算值 445，實驗 值445
6.6		(5S,7aR)-5'-(3,5-二氟苯基)-1-(2-氟-5-甲氧基苯-1-羰基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-3'-酮	計算值 461，實驗 值461
6.7		(5S,7aR)-5'-(3,5-二氟苯基)-1-(2-氟-3-甲氧基苯-1-羰基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-3'-酮	計算值 461，實驗 值461
6.8		(5S,7aR)-5'-(3,5-二氟苯基)-1-(2-氟-3-甲基苯-1-羰基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-3'-酮	計算值 445，實驗 值445
6.9		(5S,7aR)-1-(3-氯苯-1-羰基)-5'-(3,5-二氟苯基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-3'-酮	計算值 447，實驗 值447

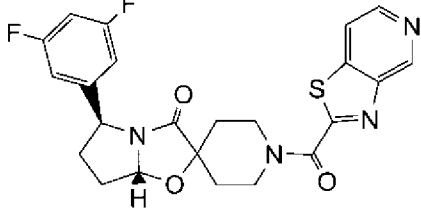
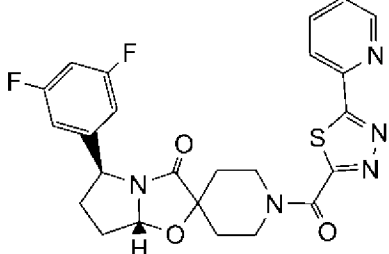
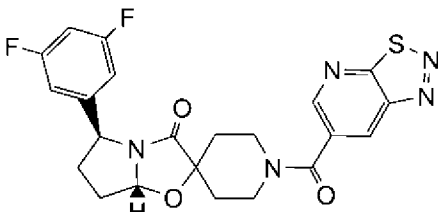
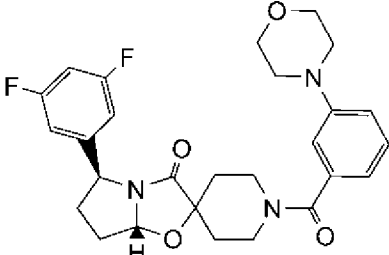
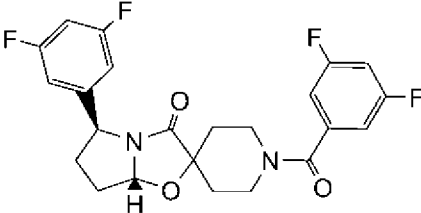
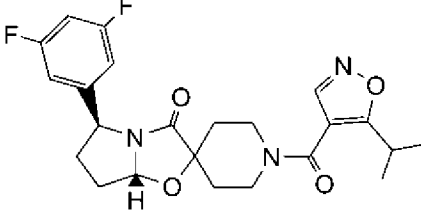
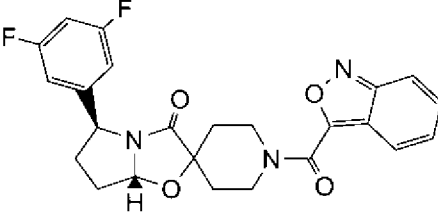
6.10		(5S,7aR)-5'-(3,5-二氟苯基)-1-(3-甲氧基苯-1-羰基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-3'-酮	計算值 443，實驗 值443
6.11		(5S,7aR)-5'-(3,5-二氟苯基)-1-(2-甲基苯-1-羰基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-3'-酮	計算值 427，實驗 值427
6.12		(5S,7aR)-5'-(3,5-二氟苯基)-1-(6-甲氧基吡啶-2-羰基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-3'-酮	計算值 444，實驗 值444
6.13		(5S,7aR)-5'-(3,5-二氟苯基)-1-(6-甲基吡啶-2-羰基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-3'-酮	計算值 428，實驗 值428
6.14		(5S,7aR)-5'-(3,5-二氟苯基)-1-(5-氟吡啶-2-羰基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-3'-酮	計算值 432，實驗 值432
6.15		(5S,7aR)-5'-(3,5-二氟苯基)-1-(6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-羰基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-3'-酮	計算值 455，實驗 值455

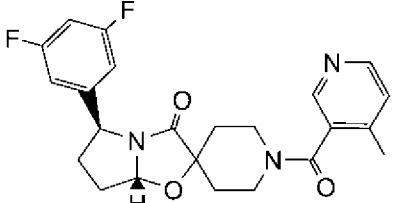
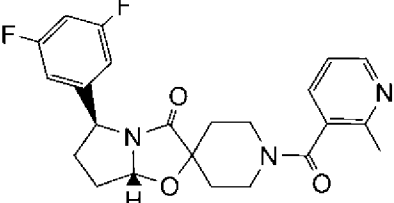
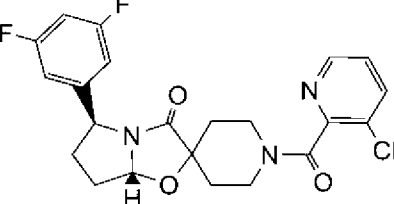
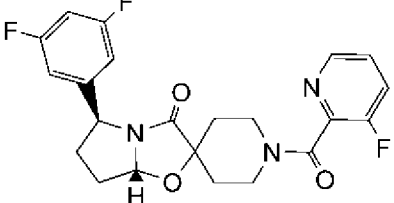
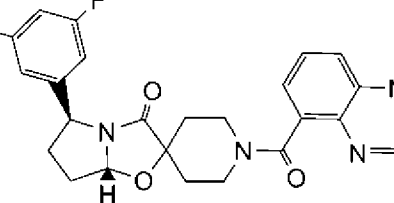
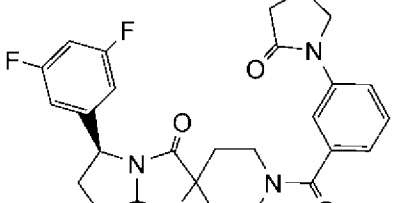
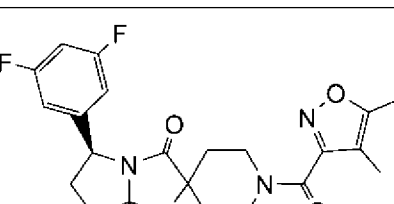
6.16		(5'S,7a'R)-5'-(3,5-二氟苯基)-1-(咪唑并[1,2-b]吡啶-3-羰基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]咪唑]-3'-酮	計算值 454，實驗 值454
6.17		(5'S,7a'R)-5'-(3,5-二氟苯基)-1-(4,5,6,7-四氫-1,2-苯并咪唑-3-羰基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]咪唑]-3'-酮	計算值 458，實驗 值458
6.18		(5'S,7a'R)-5'-(3,5-二氟苯基)-1-(2-甲氧基吡啶-3-羰基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]咪唑]-3'-酮	計算值 444，實驗 值444
6.19		(5'S,7a'R)-1-(4-氯-1,2,5-噻二唑-3-羰基)-5'-(3,5-二氟苯基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]咪唑]-3'-酮	計算值 455，實驗 值455
6.20		(5'S,7a'R)-5'-(3,5-二氟苯基)-1-(5-甲基-1,2,4-咪唑-3-羰基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]咪唑]-3'-酮	計算值 419，實驗 值419
6.21		(5'S,7a'R)-5'-(3,5-二氟苯基)-1-[4-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯-1-羰基]四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]咪唑]-3'-酮	計算值 480，實驗 值480
6.22		(5'S,7a'R)-5'-(3,5-二氟苯基)-1-([1,2,3]三唑并[1,5-a]吡啶-5-羰基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]咪唑]-3'-酮	計算值 454，實驗 值454

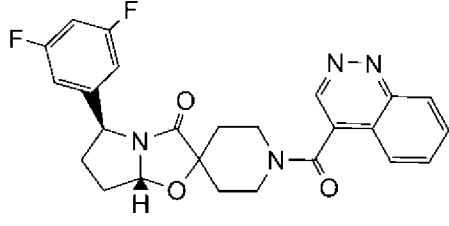
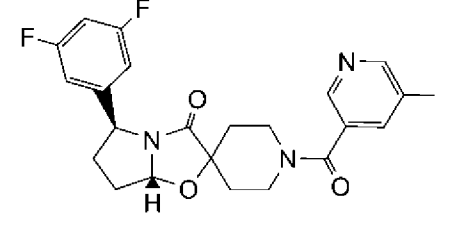
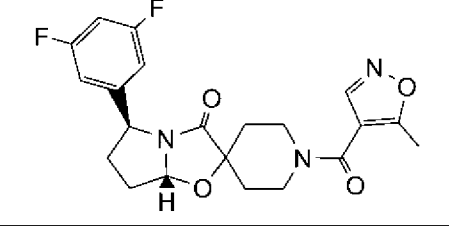
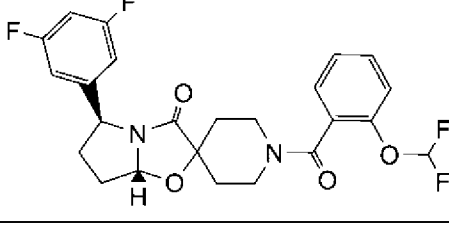
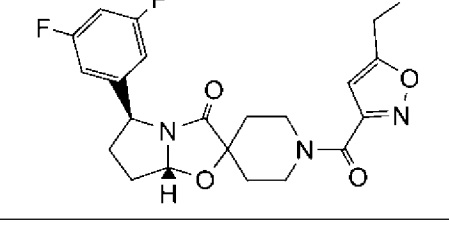
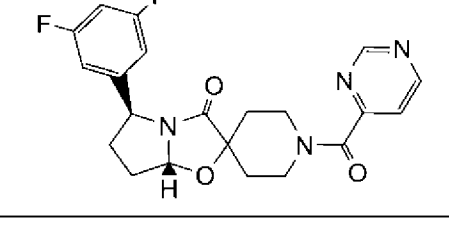
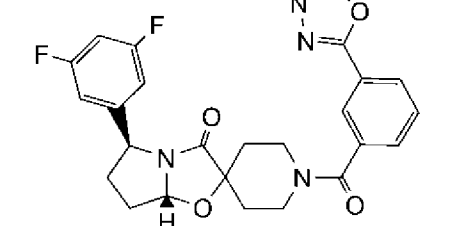
6.23		(5'S,7a'R)-5'-(3,5-二氟苯基)-1-([1,3]噻唑[5,4-c]吡啶-2-羰基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-3'-酮	計算值 471，實驗 值471
6.24		(5'S,7a'R)-1-(5-環丙基-1,3-噁唑-4-羰基)-5'-(3,5-二氟苯基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-3'-酮	計算值 444，實驗 值444
6.25		(5'S,7a'R)-1-(5-環丙基-1,2-噁唑-3-羰基)-5'-(3,5-二氟苯基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-3'-酮	計算值 444，實驗 值444
6.26		(5'S,7a'R)-5'-(3,5-二氟苯基)-1-([1,3]噻唑[4,5-b]吡啶-2-羰基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-3'-酮	計算值 471，實驗 值471
6.27		(5'S,7a'R)-5'-(3,5-二氟苯基)-1-(吡唑并[1,5-a]吡啶-7-羰基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-3'-酮	計算值 453，實驗 值453
6.28		(5'S,7a'R)-1-(1,3-苯并噻唑-2-羰基)-5'-(3,5-二氟苯基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-3'-酮	計算值 470，實驗 值470
6.29		{4-[(5'S,7a'R)-5'-(3,5-二氟苯基)-3'-側氧基四氫-1H,3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-1-羰基]-1,3-噻唑-2-基}乙腈	計算值 459，實驗 值459

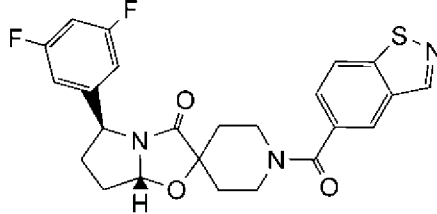
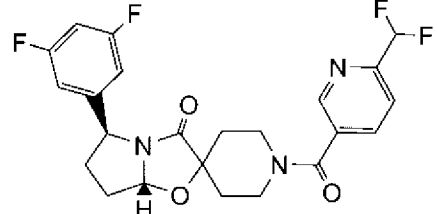
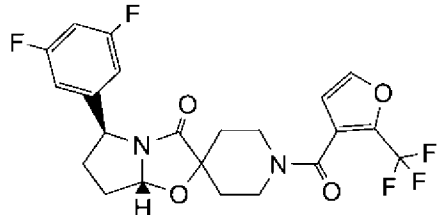
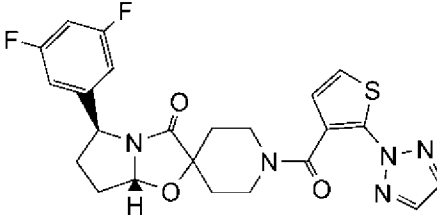
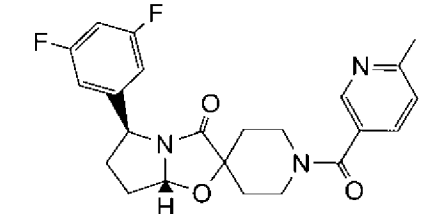
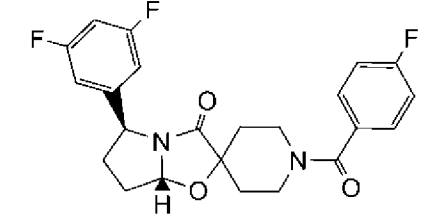
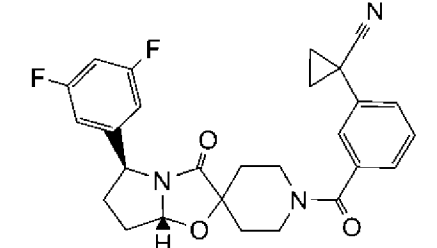
6.30		(5S,7aR)-5'-(3,5-二氟苯基)-1-[1-(吡啶-3-基)-1H-1,2,3-三唑-5-羰基]四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]嘧啶]-3'-酮	計算值 481，實驗 值481
6.31		(5S,7aR)-1-(2-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-羰基)-5'-(3,5-二氟苯基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]嘧啶]-3'-酮	計算值 487，實驗 值487
6.32		(5S,7aR)-5'-(3,5-二氟苯基)-1-(2,2-二甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-7-羰基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]嘧啶]-3'-酮	計算值 483，實驗 值483
6.33		3-[(5S,7aR)-5'-(3,5-二氟苯基)-3'-側氧基四氫-1H,3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]嘧啶]-1-羰基]-2-氟苯甲腈	計算值 456，實驗 值456
6.34		(5S,7aR)-5'-(3,5-二氟苯基)-1-[5-(三氟甲基)吡啶-3-羰基]四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]嘧啶]-3'-酮	計算值 483，實驗 值483
6.35		(5S,7aR)-1-(3-環丙基-1,2,4-咪唑-5-羰基)-5'-(3,5-二氟苯基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]嘧啶]-3'-酮	計算值 445，實驗 值445
6.36		(5S,7aR)-5'-(3,5-二氟苯基)-1-[2-(噻唑-2-基)噻吩-3-羰基]四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]嘧啶]-3'-酮	計算值 497，實驗 值497

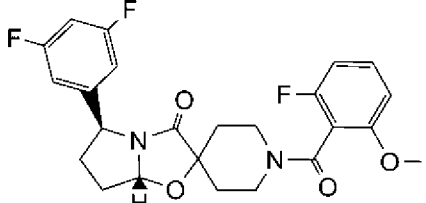
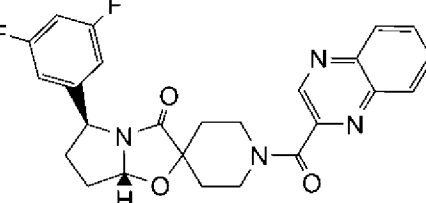
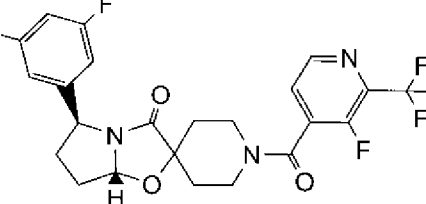
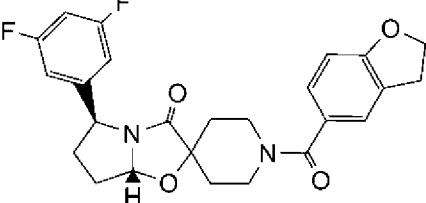
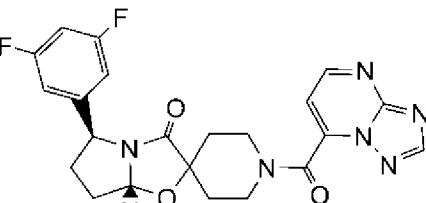
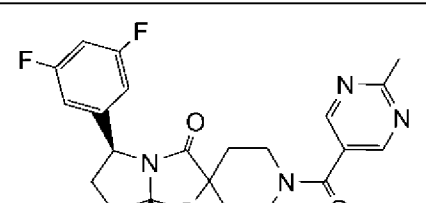
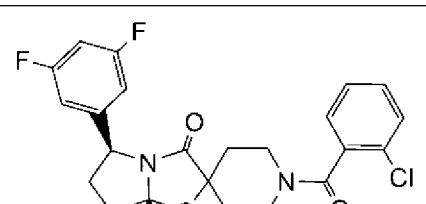
6.37		(5S,7aR)-5'-(3,5-二氟苯基)-1-(1-乙基-1H-吡唑-5-羰基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-3'-酮	計算值 431，實驗 值431
6.38		(5S,7aR)-5'-(3,5-二氟苯基)-1-(2-乙氧基吡唑-3-羰基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-3'-酮	計算值 458，實驗 值458
6.39		(5S,7aR)-5'-(3,5-二氟苯基)-1-(6,7-二氫-4H-吡唑并[5,1-c][1,4]噻嗪-3-羰基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-3'-酮	計算值 475，實驗 值475
6.40		(5S,7aR)-5'-(3,5-二氟苯基)-1-(咪唑-5-羰基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-3'-酮	計算值 415，實驗 值415
6.41		(5S,7aR)-5'-(3,5-二氟苯基)-1-(6-甲氧基吡唑-2-羰基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-3'-酮	計算值 445，實驗 值445
6.42		(5S,7aR)-1-(2,1-苯并噻唑-5-羰基)-5'-(3,5-二氟苯基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-3'-酮	計算值 470，實驗 值470
6.43		(5S,7aR)-5'-(3,5-二氟苯基)-1-(6-甲基咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑-5-羰基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-3'-酮	計算值 473，實驗 值473

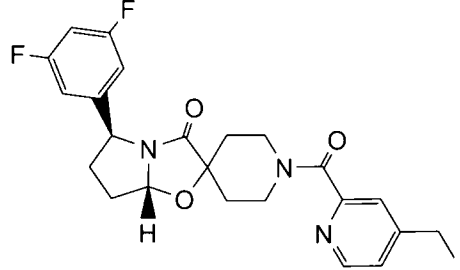
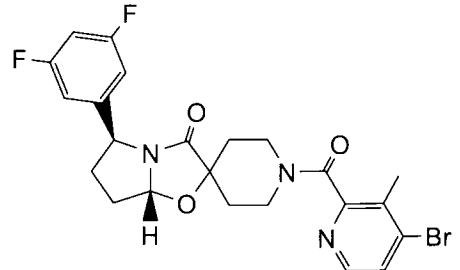
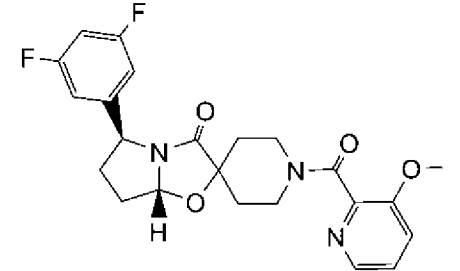
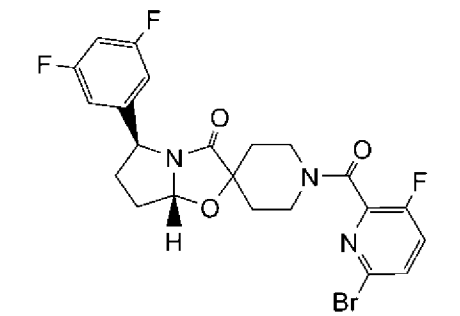
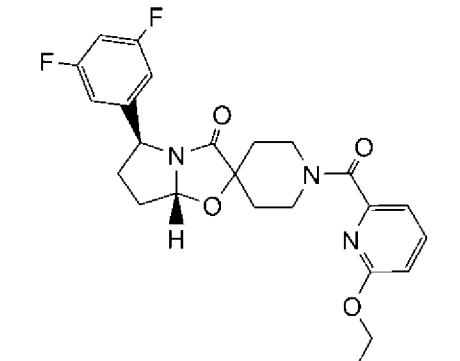
6.44		(5S,7aR)-5'-(3,5-二氟苯基)-1-([1,3]噻唑[4,5-c]吡啶-2-羰基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-3'-酮	計算值 471，實驗 值471
6.45		(5S,7aR)-5'-(3,5-二氟苯基)-1-[5-(吡啶-2-基)-1,3,4-噻二唑-2-羰基]四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-3'-酮	計算值 498，實驗 值498
6.46		(5S,7aR)-5'-(3,5-二氟苯基)-1-([1,2,3]噻二唑[5,4-b]吡啶-6-羰基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-3'-酮	計算值 472，實驗 值472
6.47		(5S,7aR)-5'-(3,5-二氟苯基)-1-[3-(N-嗎啉基(morpholin)-4-基)苯-1-羰基]四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-3'-酮	計算值 498，實驗 值498
6.48		(5S,7aR)-1-(3,5-二氟苯基)-5'-(3,5-二氟苯基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-3'-酮	計算值 449，實驗 值449
6.49		(5S,7aR)-5'-(3,5-二氟苯基)-1-[5-(丙-2-基)-1,2-噁唑-4-羰基]四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-3'-酮	計算值 446，實驗 值446
6.50		(5S,7aR)-1-(2,1-苯并噁唑-3-羰基)-5'-(3,5-二氟苯基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-3'-酮	計算值 454，實驗 值454

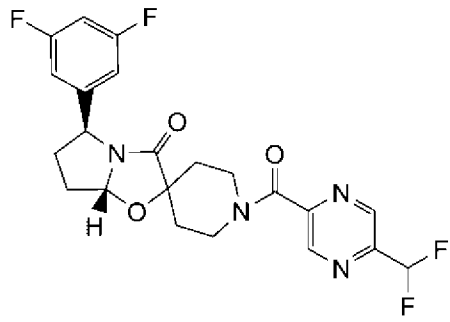
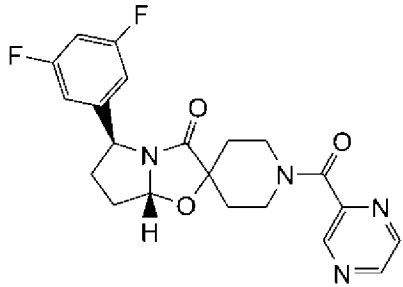
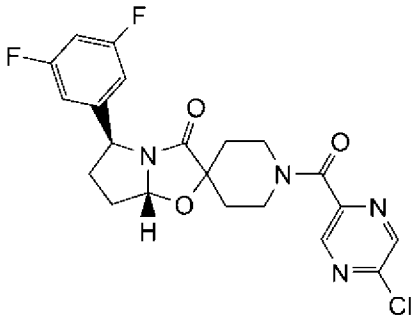
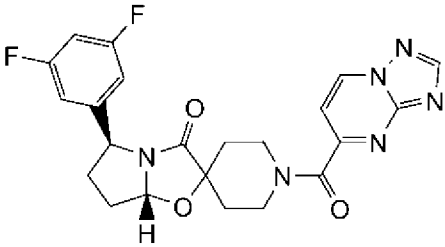
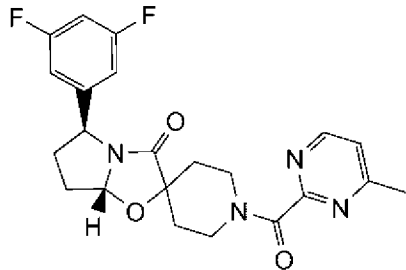
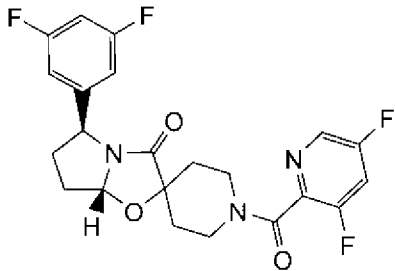
6.51		(5S,7aR)-5'-(3,5-二氟苯基)-1-(4-甲基吡啶-3-羰基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-3'-酮	計算值 428，實驗 值428
6.52		(5S,7aR)-5'-(3,5-二氟苯基)-1-(2-甲基吡啶-3-羰基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-3'-酮	計算值 428，實驗 值428
6.53		(5S,7aR)-1-(3-氯吡啶-2-羰基)-5'-(3,5-二氟苯基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-3'-酮	計算值 448，實驗 值448
6.54		(5S,7aR)-5'-(3,5-二氟苯基)-1-(3-氟吡啶-2-羰基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-3'-酮	計算值 432，實驗 值432
6.55		(5S,7aR)-5'-(3,5-二氟苯基)-1-(喹啉-5-羰基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-3'-酮	計算值 465，實驗 值465
6.56		(5S,7aR)-5'-(3,5-二氟苯基)-1-[3-(2-側氧基吡咯啉-1-基)苯-1-羰基]四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-3'-酮	計算值 496，實驗 值496
6.57		(5S,7aR)-5'-(3,5-二氟苯基)-1-(4,5-二甲基-1,2-噁唑-3-羰基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-3'-酮	計算值 432，實驗 值432

6.58		(5'S,7a'R)-1-(3,5-二氟苯基)-5'-(3,5-二氟苯基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]嘓唑]-3'-酮	計算值 465，實驗 值465
6.59		(5'S,7a'R)-5'-(3,5-二氟苯基)-1-(5-甲基吡啶-3-羰基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]嘓唑]-3'-酮	計算值 428，實驗 值428
6.60		(5'S,7a'R)-5'-(3,5-二氟苯基)-1-(5-甲基-1,2-嘓唑-4-羰基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]嘓唑]-3'-酮	計算值 418，實驗 值418
6.61		(5'S,7a'R)-1-[2-(二氟甲基)苯-1-羰基]-5'-(3,5-二氟苯基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]嘓唑]-3'-酮	計算值 479，實驗 值479
6.62		(5'S,7a'R)-5'-(3,5-二氟苯基)-1-(5-乙基-1,2-嘓唑-3-羰基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]嘓唑]-3'-酮	計算值 432，實驗 值432
6.63		(5'S,7a'R)-5'-(3,5-二氟苯基)-1-(咪啶-4-羰基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]嘓唑]-3'-酮	計算值 415，實驗 值415
6.64		(5'S,7a'R)-5'-(3,5-二氟苯基)-1-[3-(1,3,4-嘓二唑-2-基)苯-1-羰基]四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]嘓唑]-3'-酮	計算值 481，實驗 值481

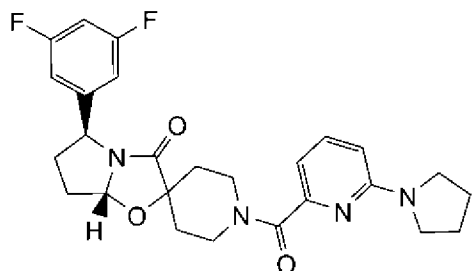
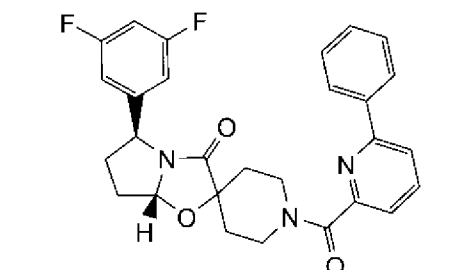
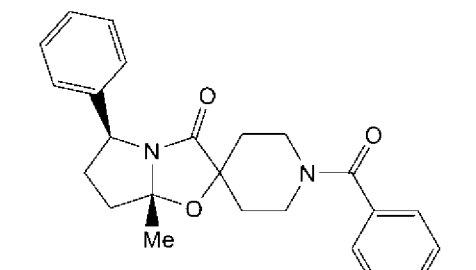
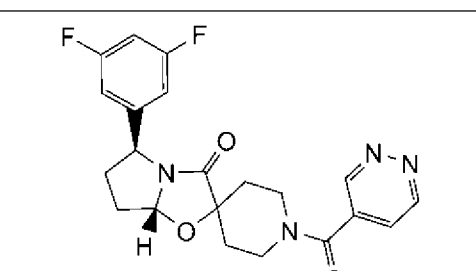
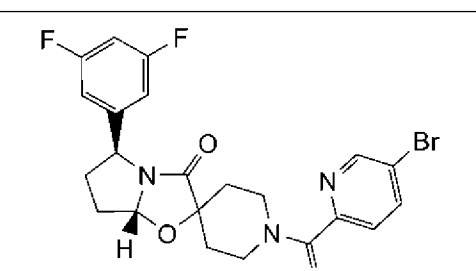
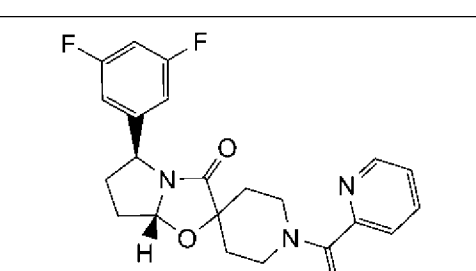
6.65		(5'S,7a'R)-1-(1,2-苯并噻唑-5-羰基)-5'-(3,5-二氟苯基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-3'-酮	計算值 470，實驗 值470
6.66		(5'S,7a'R)-1-[6-(二氟甲基)吡啶-3-羰基]-5'-(3,5-二氟苯基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-3'-酮	計算值 464，實驗 值464
6.67		(5'S,7a'R)-5'-(3,5-二氟苯基)-1-[2-(三氟甲基)呋喃-3-羰基]四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-3'-酮	計算值 471，實驗 值471
6.68		(5'S,7a'R)-5'-(3,5-二氟苯基)-1-[2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)噻吩-3-羰基]四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-3'-酮	計算值 486，實驗 值486
6.69		(5'S,7a'R)-5'-(3,5-二氟苯基)-1-(6-甲基吡啶-3-羰基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-3'-酮	計算值 428，實驗 值428
6.70		(5'S,7a'R)-5'-(3,5-二氟苯基)-1-(4-氟苯-1-羰基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-3'-酮	計算值 431，實驗 值431
6.71		1-{3-[(5'S,7a'R)-5'-(3,5-二氟苯基)-3'-側氧基四氫-1H,3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-1-羰基]苯基}環丙烷-1-甲腈	計算值 478，實驗 值478

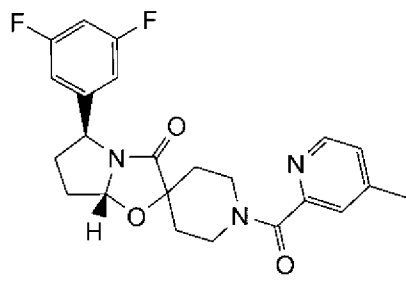
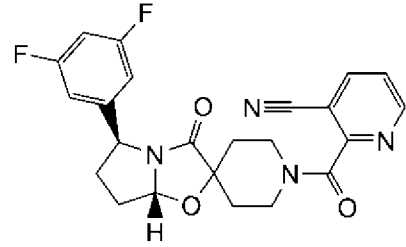
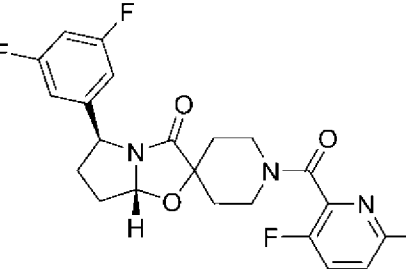
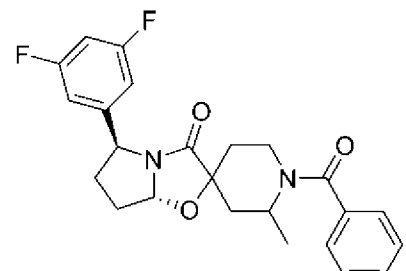
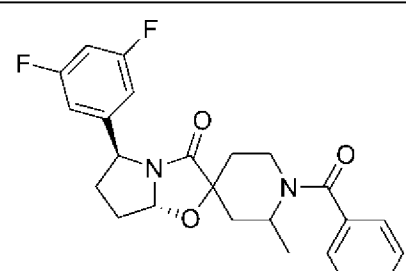
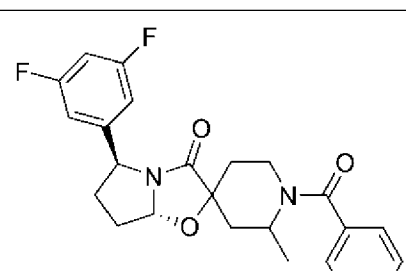
6.72		(5S,7aR)-5'-(3,5-二氟苯基)-1-(2-氟-6-甲氧基苯-1-羰基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]嘓唑]-3'-酮	計算值 461，實驗 值461
6.73		(5S,7aR)-5'-(3,5-二氟苯基)-1-(喹啉-2-羰基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]嘓唑]-3'-酮	計算值 465，實驗 值465
6.74		(5S,7aR)-5'-(3,5-二氟苯基)-1-[3-氟-2-(三氟甲基)吡啶-4-羰基]四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]嘓唑]-3'-酮	計算值 500，實驗 值500
6.75		(5S,7aR)-5'-(3,5-二氟苯基)-1-(2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-羰基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]嘓唑]-3'-酮	計算值 455，實驗 值455
6.76		(5S,7aR)-5'-(3,5-二氟苯基)-1-([1,2,4]三唑并[1,5-a]嘓啶-7-羰基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]嘓唑]-3'-酮	計算值 455，實驗 值455
6.77		(5S,7aR)-5'-(3,5-二氟苯基)-1-(2-甲基嘓啶-5-羰基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]嘓唑]-3'-酮	計算值 429，實驗 值429
6.78		(5S,7aR)-1-(2-氯苯-1-羰基)-5'-(3,5-二氟苯基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]嘓唑]-3'-酮	計算值 447，實驗 值447

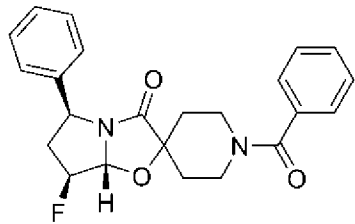
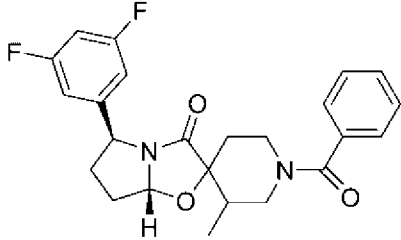
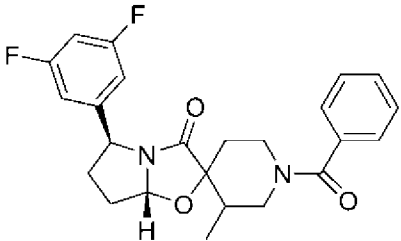
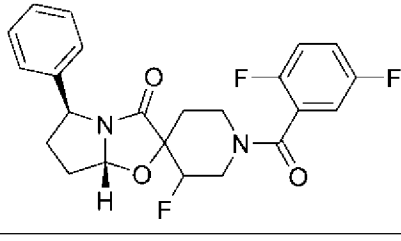
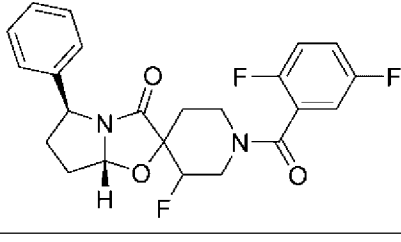
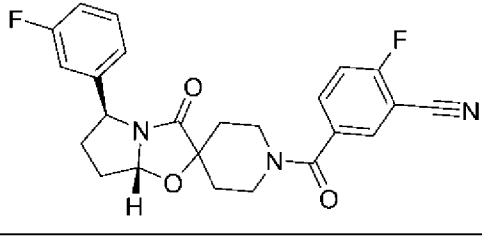
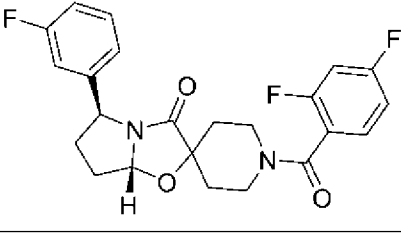
6.79		(5S,7aR)-5'-(3,5-二氟苯基)-1-(4-乙基吡啶-2-羰基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]啞唑]-3'-酮	計算值 442，實驗 值442
6.80		(5S,7aR)-1-(4-溴-3-甲基吡啶-2-羰基)-5'-(3,5-二氟苯基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]啞唑]-3'-酮	計算值 506，實驗 值506
6.81		(5S,7aR)-5'-(3,5-二氟苯基)-1-(3-甲氧基吡啶-2-羰基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]啞唑]-3'-酮	計算值 444，實驗 值444
6.82		(5S,7aR)-1-(6-溴-3-氟吡啶-2-羰基)-5'-(3,5-二氟苯基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]啞唑]-3'-酮	計算值 510，實驗 值510
6.83		(5S,7aR)-5'-(3,5-二氟苯基)-1-(6-乙氧基吡啶-2-羰基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]啞唑]-3'-酮	計算值 458，實驗 值458

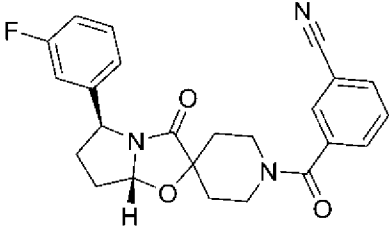
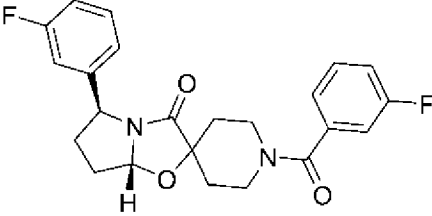
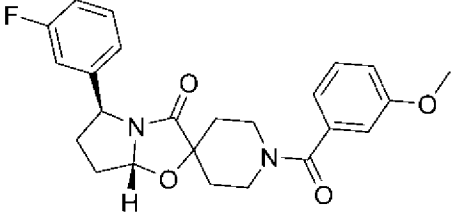
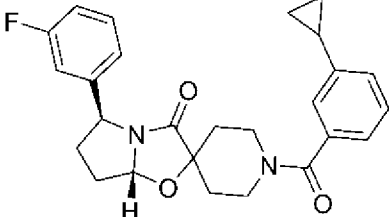
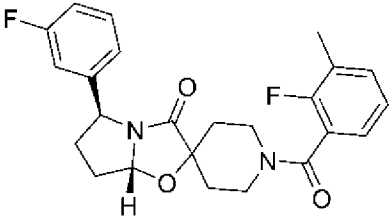
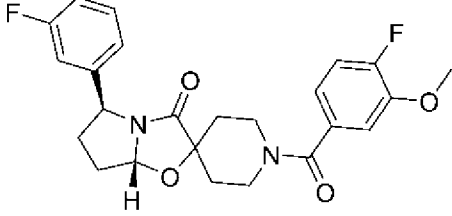
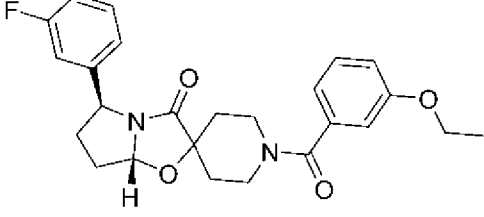
6.84		(5S,7aR)-1-[5-(二氟甲基)吡啶-2-羰基]-5'-(3,5-二氟苯基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]嘧啶]-3'-酮	計算值 465，實驗 值465
6.85		(5S,7aR)-5'-(3,5-二氟苯基)-1-(吡啶-2-羰基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]嘧啶]-3'-酮	計算值 415，實驗 值415
6.86		(5S,7aR)-1-(5-氯吡啶-2-羰基)-5'-(3,5-二氟苯基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]嘧啶]-3'-酮	計算值 449，實驗 值449
6.87		(5S,7aR)-5'-(3,5-二氟苯基)-1-([1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-5-羰基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]嘧啶]-3'-酮	計算值 455，實驗 值455
6.88		(5S,7aR)-5'-(3,5-二氟苯基)-1-(4-甲基嘧啶-2-羰基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]嘧啶]-3'-酮	計算值 429，實驗 值429
6.89		(5S,7aR)-5'-(3,5-二氟苯基)-1-(3,5-二氟吡啶-2-羰基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]嘧啶]-3'-酮	計算值 450，實驗 值450

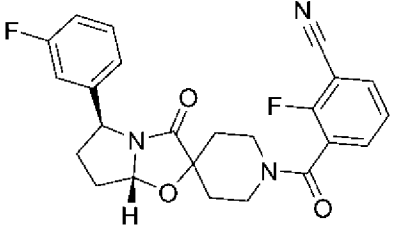
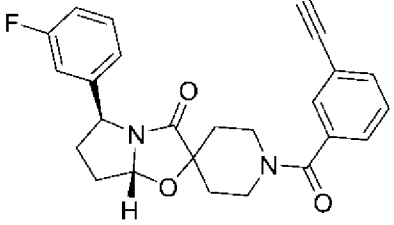
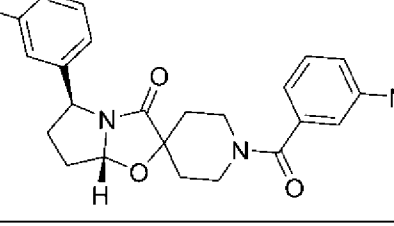
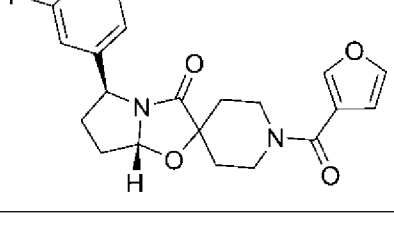
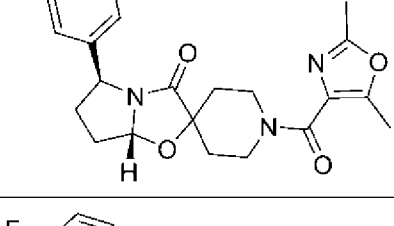
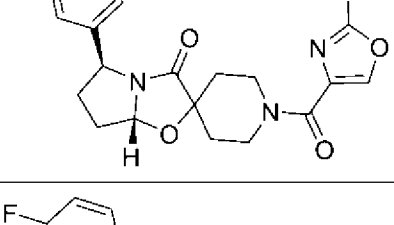
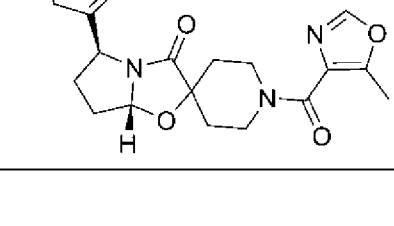
6.90		(5S,7aR)-5'-(3,5-二氟苯基)-1-{6-[(丙-2-基)氧基]吡啶-2-羰基}四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]呋唑]-3'-酮	計算值 472，實驗 值472
6.91		(5S,7aR)-5'-(3,5-二氟苯基)-1-(4-甲氧基吡啶-2-羰基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]呋唑]-3'-酮	計算值 444，實驗 值444
6.92		(5S,7aR)-5'-(3,5-二氟苯基)-1-(4-氟吡啶-2-羰基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]呋唑]-3'-酮	計算值 432，實驗 值432
6.93		(5S,7aR)-5'-(3,5-二氟苯基)-1-(5,6-二甲基吡啶-2-羰基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]呋唑]-3'-酮	計算值 442，實驗 值442
6.94		(5S,7aR)-5'-(3,5-二氟苯基)-1-(5,6-二氟吡啶-2-羰基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]呋唑]-3'-酮	計算值 450，實驗 值450
6.95		(5S,7aR)-5'-(3,5-二氟苯基)-1-(2-甲基嘓啶-4-羰基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]呋唑]-3'-酮	計算值 429，實驗 值429

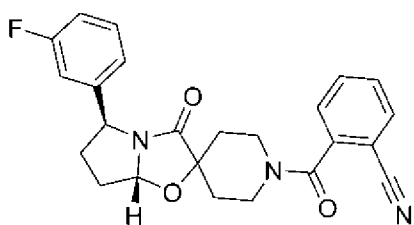
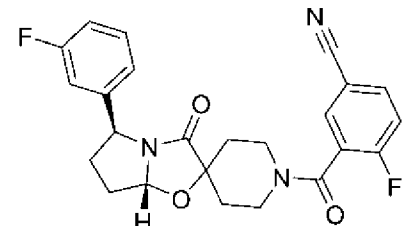
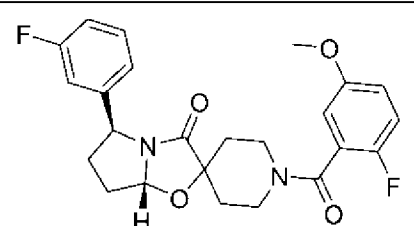
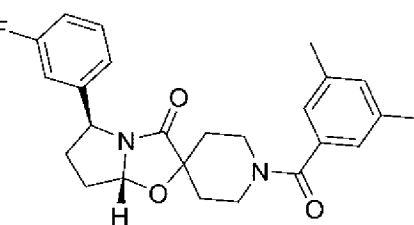
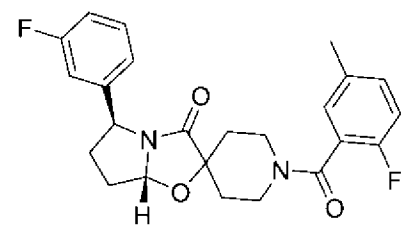
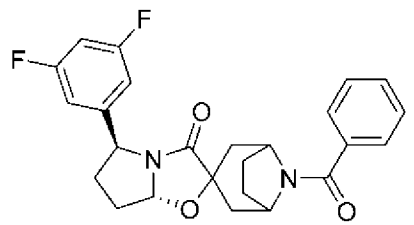
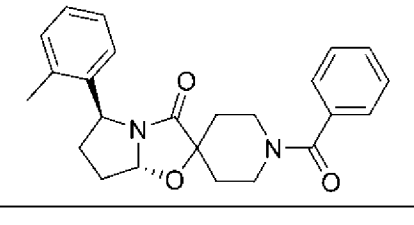
6.96		(5S,7aR)-5'-(3,5-二氟苯基)-1-[6-(吡咯啉-1-基)吡啶-2-羰基]四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]嘓唑]-3'-酮	計算值 483，實驗 值483
6.97		(5S,7aR)-5'-(3,5-二氟苯基)-1-(6-苯基吡啶-2-羰基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]嘓唑]-3'-酮	計算值 490，實驗 值490
6.98		(5S,7aR)-1-(苯甲醯基)-7a'-甲基-5'-苯基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]嘓唑]-3'-酮	計算值 391，實驗 值391
6.99		(5S,7aR)-5'-(3,5-二氟苯基)-1-(嗒吡-4-羰基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]嘓唑]-3'-酮	計算值 415，實驗 值415
6.100		(5S,7aR)-1-(5-溴吡啶-2-羰基)-5'-(3,5-二氟苯基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]嘓唑]-3'-酮	計算值 492，實驗 值492
6.101		(5S,7aR)-5'-(3,5-二氟苯基)-1-(吡啶-2-羰基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]嘓唑]-3'-酮	計算值 414，實驗 值414

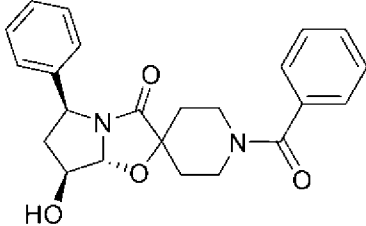
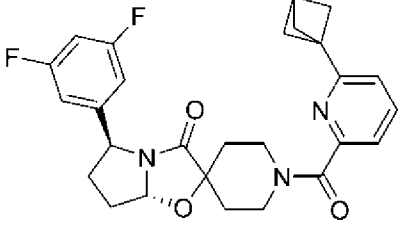
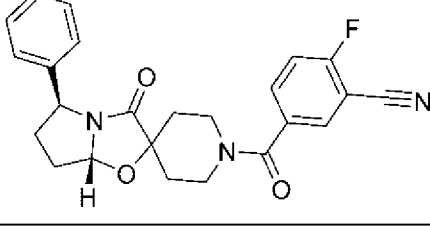
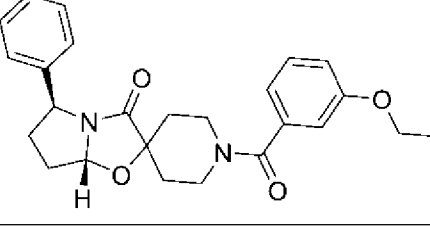
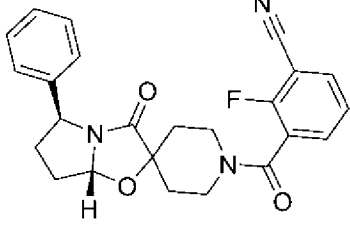
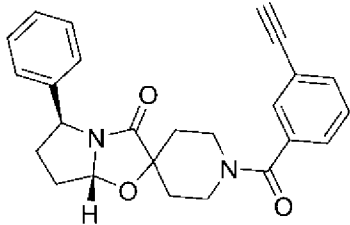
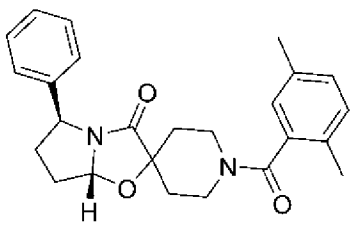
6.102		(5'S,7a'R)-5'-(3,5-二氟苯基)-1-(4-甲基吡啶-2-羰基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-3'-酮	計算值 428，實驗 值428
6.103		2-[(5'S,7a'R)-5'-(3,5-二氟苯基)-3'-側氧基四氫-1H,3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-1-羰基]吡啶-3-甲腈	計算值 439，實驗 值439
6.104		(5'S,7a'R)-5'-(3,5-二氟苯基)-1-(3-氟-6-甲基吡啶-2-羰基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-3'-酮	計算值 446，實驗 值446
6.105		(4R,5'S,7a'R)-1-(苯甲酰基)-5'-(3,5-二氟苯基)-2-甲基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-3'-酮	計算值 427，實驗 值427
6.106		(4R,5'S,7a'R)-1-(苯甲酰基)-5'-(3,5-二氟苯基)-2-甲基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-3'-酮	計算值 427，實驗 值427
6.107		(4R,5'S,7a'R)-1-(苯甲酰基)-5'-(3,5-二氟苯基)-2-甲基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-3'-酮	計算值 427，實驗 值427

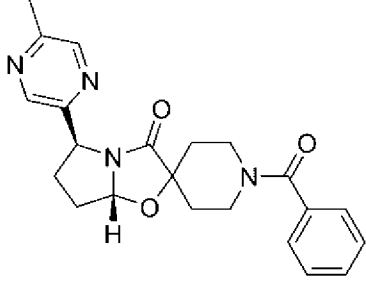
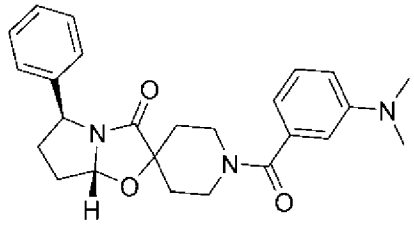
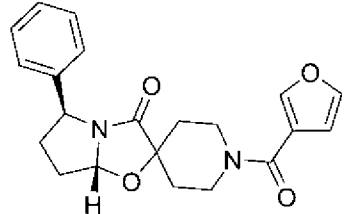
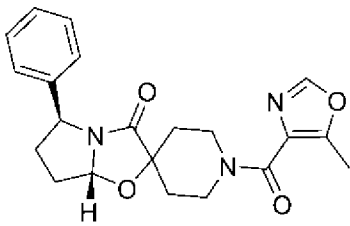
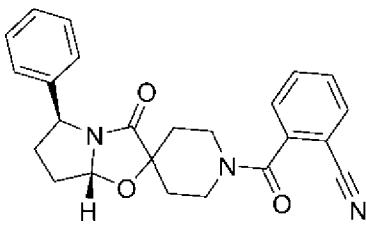
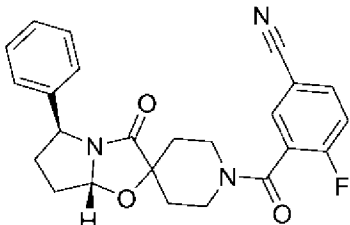
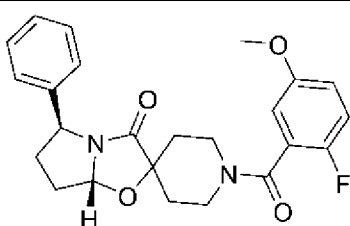
6.108		(5'S,7'S,7a'R)-1-(苯甲酰基)-7'-氟-5'-苯基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]啞唑]-3'-酮	計算值 395，實驗 值395
6.109		(5'S,7a'R)-1-(苯甲酰基)-5'-(3,5-二氟苯基)-3-甲基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]啞唑]-3'-酮	計算值 427，實驗 值427
6.110		(5'S,7a'R)-1-(苯甲酰基)-5'-(3,5-二氟苯基)-3-甲基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]啞唑]-3'-酮	計算值 427，實驗 值427
6.111		(5'S,7a'R)-1-(2,5-二氟苯-1-羰基)-3-氟-5'-苯基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]啞唑]-3'-酮	計算值 431，實驗 值431
6.112		(5'S,7a'R)-1-(2,5-二氟苯-1-羰基)-3-氟-5'-苯基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]啞唑]-3'-酮	計算值 431，實驗 值431
6.113		2-氟-5-[(5'S,7a'R)-5'-(3-氟苯基)-3'-側氧基四氫-1H,3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]啞唑]-1-羰基]苯甲腈	計算值 438，實驗 值438
6.114		(5'S,7a'R)-1-(2,4-二氟苯-1-羰基)-5'-(3-氟苯基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]啞唑]-3'-酮	計算值 431，實驗 值431

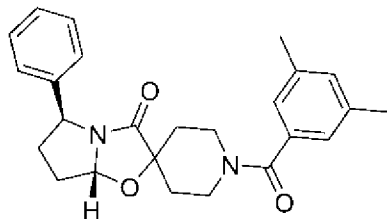
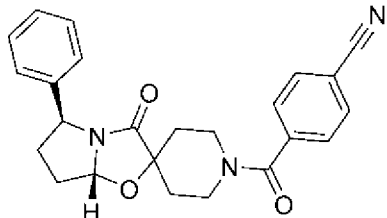
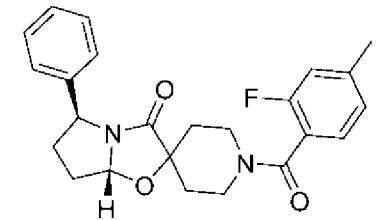
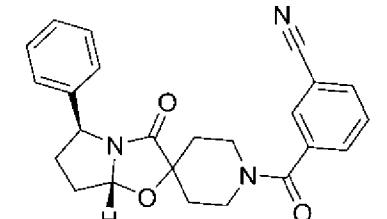
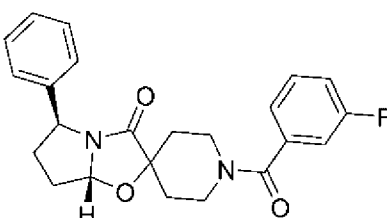
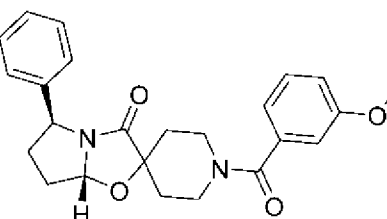
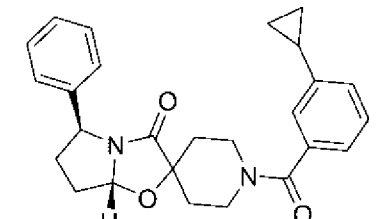
6.115		3-[(5S,7aR)-5'-(3-氟苯基)-1H,3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-1-羰基]苯甲脞	計算值 420，實驗 值420
6.116		(5S,7aR)-1-(3-氟苯基)-5'-(3-氟苯基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-3'-酮	計算值 413，實驗 值413
6.117		(5S,7aR)-5'-(3-氟苯基)-1-(3-甲氧基苯基)-1H,3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-3'-酮	計算值 425，實驗 值425
6.118		(5S,7aR)-1-(3-環丙基苯基)-5'-(3-氟苯基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-3'-酮	計算值 435，實驗 值435
6.119		(5S,7aR)-1-(2-氟-3-甲基苯基)-5'-(3-氟苯基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-3'-酮	計算值 427，實驗 值427
6.120		(5S,7aR)-1-(4-氟-3-甲氧基苯基)-5'-(3-氟苯基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-3'-酮	計算值 443，實驗 值443
6.121		(5S,7aR)-1-(3-乙氧基苯基)-5'-(3-氟苯基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-3'-酮	計算值 439，實驗 值439

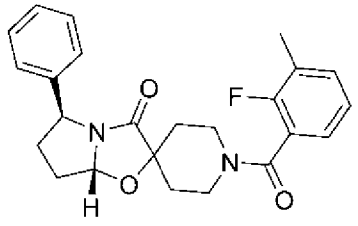
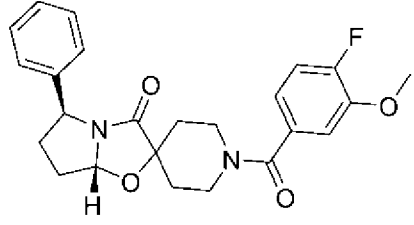
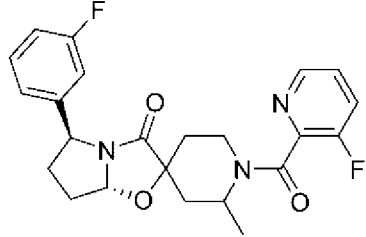
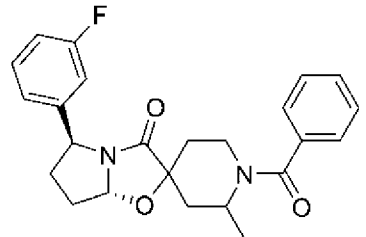
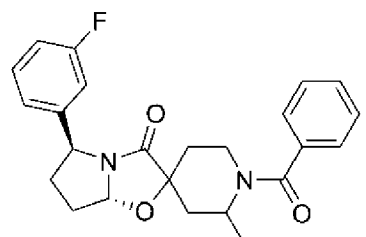
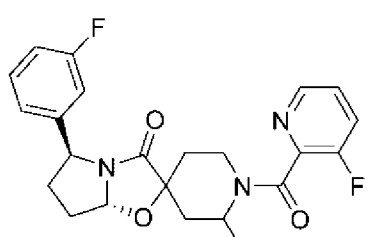
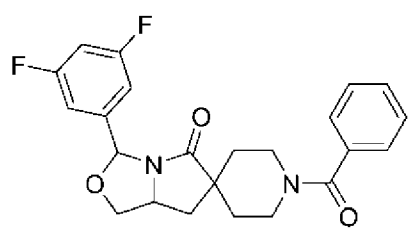
6.122		2-氟-3-[(5'S,7a'R)-5'-(3-氟苯基)-3'-側氧基四氫-1H,3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-1-羰基]苯甲腈	計算值 438，實驗 值438
6.123		(5'S,7a'R)-1-(3-乙炔基苯-1-羰基)-5'-(3-氟苯基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-3'-酮	計算值 419，實驗 值419
6.124		(5'S,7a'R)-1-[3-(二甲基胺基)苯-1-羰基]-5'-(3-氟苯基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-3'-酮	計算值 438，實驗 值438
6.125		(5'S,7a'R)-5'-(3-氟苯基)-1-(呋喃-3-羰基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-3'-酮	計算值 385，實驗 值385
6.126		(5'S,7a'R)-1-(2,5-二甲基-1,3-噁唑-4-羰基)-5'-(3-氟苯基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-3'-酮	計算值 414，實驗 值414
6.127		(5'S,7a'R)-1-(2-氯-1,3-噁唑-4-羰基)-5'-(3-氟苯基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-3'-酮	計算值 420，實驗 值420
6.128		(5'S,7a'R)-5'-(3-氟苯基)-1-(5-甲基-1,3-噁唑-4-羰基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-3'-酮	計算值 400，實驗 值400

6.129		2-[(5S,7aR)-5'-(3-氟苯基)-3'-側氧基四氫-1H,3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]嘓唑]-1-羰基]苯甲脞	計算值 420，實驗 值420
6.130		4-氟-3-[(5S,7aR)-5'-(3-氟苯基)-3'-側氧基四氫-1H,3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]嘓唑]-1-羰基]苯甲脞	計算值 438，實驗 值438
6.131		(5S,7aR)-1-(2-氟-5-甲氧基苯-1-羰基)-5'-(3-氟苯基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]嘓唑]-3'-酮	計算值 443，實驗 值443
6.132		(5S,7aR)-1-(3,5-二甲基苯-1-羰基)-5'-(3-氟苯基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]嘓唑]-3'-酮	計算值 423，實驗 值423
6.133		(5S,7aR)-1-(2-氟-5-甲基苯-1-羰基)-5'-(3-氟苯基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]嘓唑]-3'-酮	計算值 427，實驗 值427
6.134		(5S,7aR)-8-(苯甲脞基)-5'-(3,5-二氟苯基)四氫-3'H-螺[8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]嘓唑]-3'-酮	計算值 439，實驗 值439
6.135		(5S,7aR)-1-(苯甲脞基)-5'-(2-甲基苯基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]嘓唑]-3'-酮	計算值 391，實驗 值391

6.136		(5'S,7'S,7a'R)-1-(苯甲酰基)-7'-羥基-5'-苯基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]嘓唑]-3'-酮	計算值 393，實驗 值393
6.137		(5'S,7a'R)-1-[6-(雙環[1.1.1]戊-1-基)吡啶-2-羰基]-5'-(3,5-二氟苯基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]嘓唑]-3'-酮	計算值 480，實驗 值480
6.138		2-氟-5-[(5'S,7a'R)-3'-側氧基-5'-苯基四氫-1H,3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]嘓唑]-1-羰基]苯甲腈	計算值 420，實驗 值420
6.139		(5'S,7a'R)-1-(3-乙氧基苯-1-羰基)-5'-苯基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]嘓唑]-3'-酮	計算值 421，實驗 值421
6.140		2-氟-3-[(5'S,7a'R)-3'-側氧基-5'-苯基四氫-1H,3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]嘓唑]-1-羰基]苯甲腈	計算值 420，實驗 值420
6.141		(5'S,7a'R)-1-(3-乙炔基苯-1-羰基)-5'-苯基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]嘓唑]-3'-酮	計算值 401，實驗 值401
6.142		(5'S,7a'R)-1-(2,5-二甲基苯-1-羰基)-5'-苯基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]嘓唑]-3'-酮	計算值 405，實驗 值405

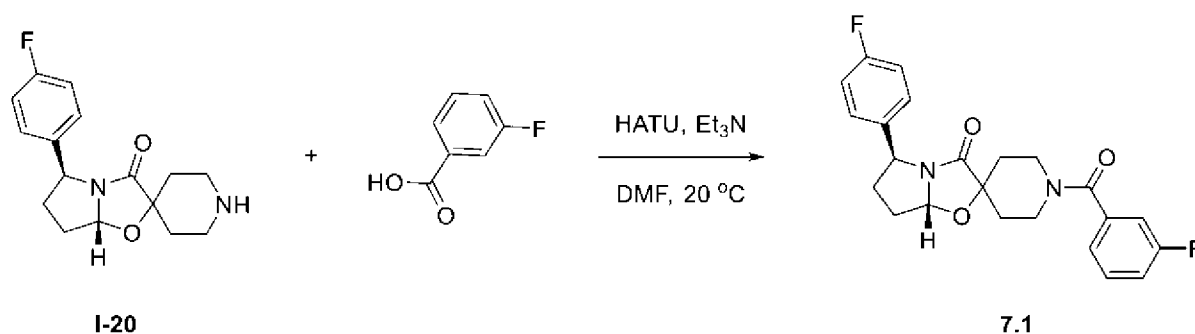
6.143		(5'S,7a'R)-1-(苯甲酰基)-5'-(5-甲基吡啶-2-基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-3'-酮	計算值 393，實驗 值393
6.144		(5'S,7a'R)-1-[3-(二甲基胺基)苯-1-羰基]-5'-苯基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-3'-酮	計算值 420，實驗 值420
6.145		(5'S,7a'R)-1-(呋喃-3-羰基)-5'-苯基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-3'-酮	計算值 367，實驗 值367
6.146		(5'S,7a'R)-1-(5-甲基-1,3-噁唑-4-羰基)-5'-苯基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-3'-酮	計算值 382，實驗 值382
6.147		2-[(5'S,7a'R)-3'-側氧基-5'-苯基四氫-1H,3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-1-羰基]苯甲腈	計算值 402，實驗 值402
6.148		4-氟-3-[(5'S,7a'R)-3'-側氧基-5'-苯基四氫-1H,3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-1-羰基]苯甲腈	計算值 420，實驗 值420
6.149		(5'S,7a'R)-1-(2-氟-5-甲氧基苯-1-羰基)-5'-苯基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-3'-酮	計算值 425，實驗 值425

6.150		(5'S,7a'R)-1-(3,5-二甲基苯-1-羰基)-5'-苯基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-3'-酮	計算值 405，實驗 值405
6.151		4-[(5'S,7a'R)-3'-側氧基-5'-苯基四氫-1H,3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-1-羰基]苯甲腈	計算值 402，實驗 值402
6.152		(5'S,7a'R)-1-(2-氟-4-甲基苯-1-羰基)-5'-苯基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-3'-酮	計算值 409，實驗 值409
6.153		3-[(5'S,7a'R)-3'-側氧基-5'-苯基四氫-1H,3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-1-羰基]苯甲腈	計算值 402，實驗 值402
6.154		(5'S,7a'R)-1-(3-氟苯-1-羰基)-5'-苯基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-3'-酮	計算值 395，實驗 值395
6.155		(5'S,7a'R)-1-(3-甲氧基苯-1-羰基)-5'-苯基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-3'-酮	計算值 407，實驗 值407
6.156		(5'S,7a'R)-1-(3-環丙基苯-1-羰基)-5'-苯基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-3'-酮	計算值 417，實驗 值417

6.157		(5S,7aR)-1-(2-氟-3-甲基苯-1-羰基)-5'-苯基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]喹唑]-3'-酮	計算值 409，實驗 值409
6.158		(5S,7aR)-1-(4-氟-3-甲氧基苯-1-羰基)-5'-苯基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]喹唑]-3'-酮	計算值 425，實驗 值425
6.159		(4R,5S,7aR)-5'-(3-氟苯基)-1-(3-氟吡啶-2-羰基)-2-甲基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]喹唑]-3'-酮	計算值 428，實驗 值428
6.160		(4R,5S,7aR)-1-(苯甲醯基)-5'-(3-氟苯基)-2-甲基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]喹唑]-3'-酮	計算值 409，實驗 值409
6.161		(4R,5S,7aR)-1-(苯甲醯基)-5'-(3-氟苯基)-2-甲基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]喹唑]-3'-酮	計算值 409，實驗 值409
6.162		(4R,5S,7aR)-5'-(3-氟苯基)-1-(3-氟吡啶-2-羰基)-2-甲基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]喹唑]-3'-酮	計算值 428，實驗 值428
6.163		1-(苯甲醯基)-3'-(3,5-二氟苯基)二氫-1'H,3'H,5'H-螺[哌啶-4,6'-吡咯并[1,2-c][1,3]喹唑]-5'-酮	計算值 413，實驗 值413

## 【0325】

## 實例7.1

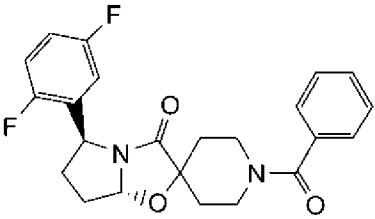
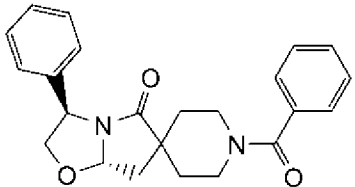
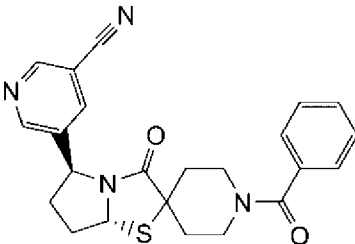
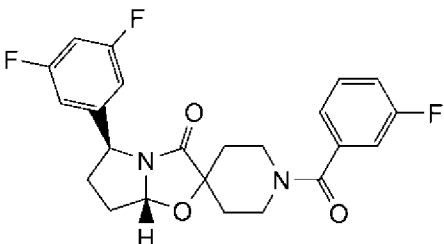
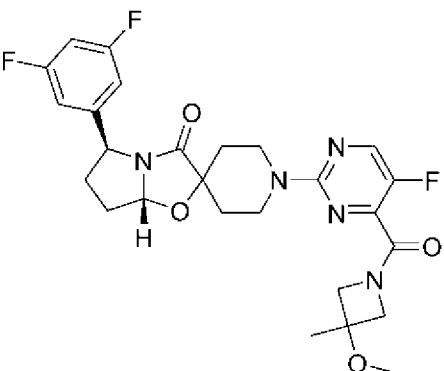
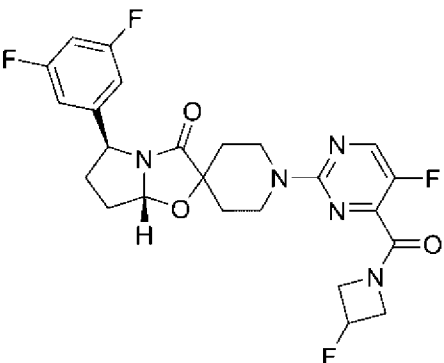


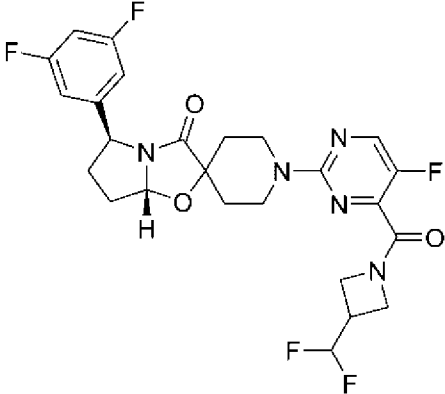
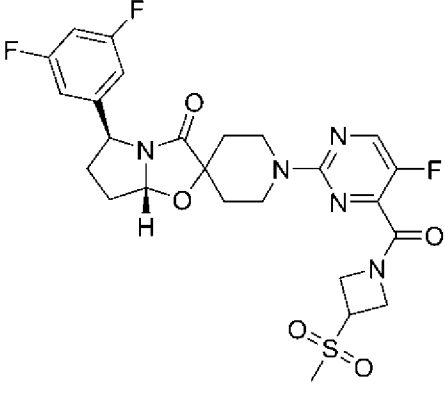
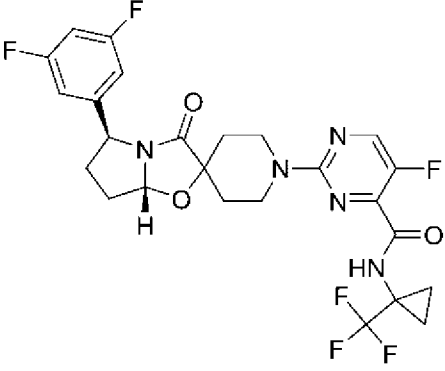
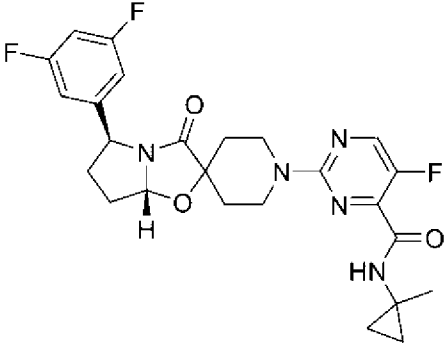
**(5'*S*,7a'*R*)-1-(3-氟苯甲酰基)-5'-(4-氟苯基)四氫-3'*H*-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-*b*]呔啶]-3'-酮**

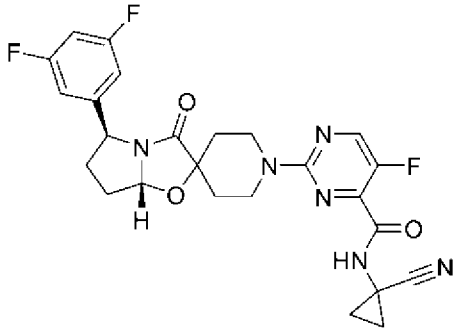
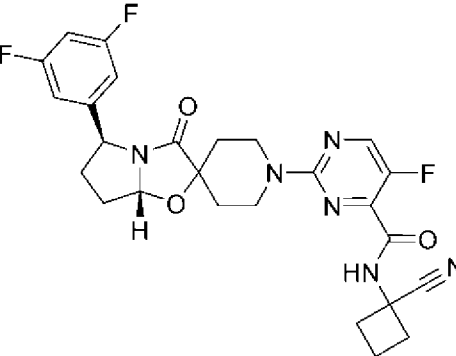
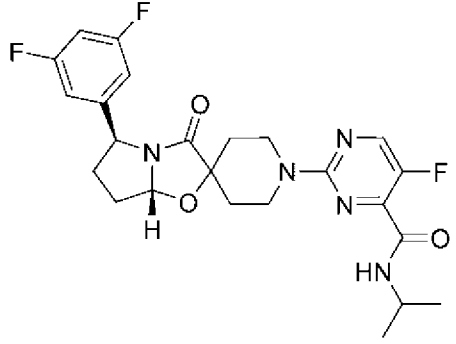
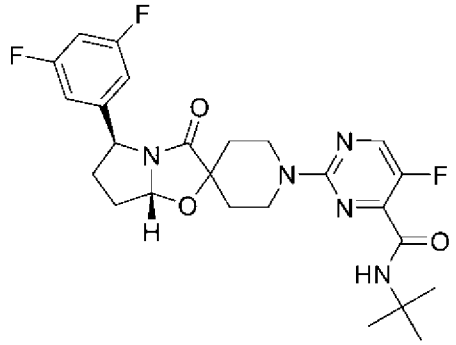
用HATU (79 mg, 0.207 mmol)處理於DMF (1.5 mL)中的(5'*S*,7a'*R*)-5'-(4-氟苯基)四氫-3'*H*-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-*b*]呔啶]-3'-酮(40 mg, 0.13 mmol)、3-氟苯甲酸(23 mg, 0.165 mmol)及三乙胺(96  $\mu\text{L}$ , 0.69 mmol)之混合物。在20°C下攪拌所得反應混合物16 h。反應混合物直接經由逆相HPLC [TFA方法]純化。由此提供(5'*S*,7a'*R*)-1-(3-氟苯甲酰基)-5'-(4-氟苯基)四氫-3'*H*-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-*b*]呔啶]-3'-酮。MS (ESI)  $m/z$   $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ 計算值413, 實驗值413。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{MeOD-}d_4$ )  $\delta$  7.61 - 7.44 (m, 1H), 7.39 - 7.16 (m, 5H), 7.07 (br t,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 5.81 (br s, 1H), 5.06 - 4.93 (m, 1H), 4.63 - 4.34 (m, 1H), 3.69 (br s, 1H), 3.46 - 3.36 (m, 2H), 2.69 (br d,  $J = 12.2$  Hz, 1H), 2.40 - 2.22 (m, 1H), 2.17 - 1.54 (m, 6H)。

【0326】 下表16中之化合物係使用實例7.1中所描述之方法由常見中間物I-28、I-20A、I-23B或I-17製備。

## 表16.

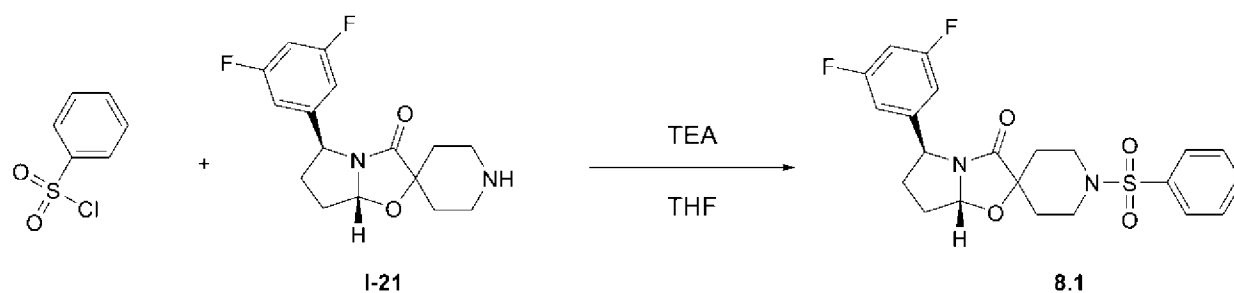
實例編號	結構	名稱	精確質量 [M+H] <sup>+</sup>
7.2		(5S,7aR)-1-(苯甲醯基)-5'-(2,5-二氟苯基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-3'-酮	計算值413，實驗值413
7.3		(3R,7a'S)-1-(苯甲醯基)-3'-苯基四氫-5'H-螺[哌啶-4,6'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-5'-酮	計算值377，實驗值377
7.4		5-[(5S,7aR)-1-(苯甲醯基)-3'-側氧基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噻唑]-5'-基]吡啶-3-甲腈	計算值419，實驗值419
7.5		(5S,7aR)-5'-(3,5-二氟苯基)-1-(3-氟苯-1-羰基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-3'-酮	計算值431，實驗值431
7.6		(5S,7aR)-5'-(3,5-二氟苯基)-1-[5-氟-4-(3-甲氧基-3-甲基氮雜環丁烷-1-羰基)噻吩-2-基]四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-3'-酮	計算值532，實驗值532
7.7		(5S,7aR)-5'-(3,5-二氟苯基)-1-[5-氟-4-(3-氟氮雜環丁烷-1-羰基)噻吩-2-基]四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-3'-酮	計算值506，實驗值506

7.8		<p>(5S,7aR)-1-{4-[3-(二氟甲基)氮雜環丁烷-1-羰基]-5-氟嘧啶-2-基}-5'-(3,5-二氟苯基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]嘓啶]-3'-酮</p>	<p>計算值538，實驗值538</p>
7.9		<p>(5S,7aR)-5'-(3,5-二氟苯基)-1-{5-氟-4-[3-(甲磺醯基)氮雜環丁烷-1-羰基]嘧啶-2-基}四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]嘓啶]-3'-酮</p>	<p>計算值566，實驗值566</p>
7.10		<p>2-[(5S,7aR)-5'-(3,5-二氟苯基)-3'-側氧基四氫-1H,3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]嘓啶]-1-基]-5-氟-N-[1-(三氟甲基)環丙基]嘧啶-4-甲醯胺</p>	<p>計算值556，實驗值556</p>
7.11		<p>2-[(5S,7aR)-5'-(3,5-二氟苯基)-3'-側氧基四氫-1H,3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]嘓啶]-1-基]-5-氟-N-(1-甲基環丙基)嘧啶-4-甲醯胺</p>	<p>計算值502，實驗值502</p>

7.12		<p>N-(1-氟基環丙基)-2-[(5'S,7a'R)-5'-(3,5-二氟苯基)-3'-側氧基四氫-1H,3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-1-基]-5-氟嘧啶-4-甲醯胺</p>	<p>計算值513，實驗值513</p>
7.13		<p>N-(1-氟基環丁基)-2-[(5'S,7a'R)-5'-(3,5-二氟苯基)-3'-側氧基四氫-1H,3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-1-基]-5-氟嘧啶-4-甲醯胺</p>	<p>計算值527，實驗值527</p>
7.14		<p>2-[(5'S,7a'R)-5'-(3,5-二氟苯基)-3'-側氧基四氫-1H,3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-1-基]-5-氟-N-(丙-2-基)嘧啶-4-甲醯胺</p>	<p>計算值490，實驗值490</p>
7.15		<p>N-三級丁基-2-[(5'S,7a'R)-5'-(3,5-二氟苯基)-3'-側氧基四氫-1H,3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-1-基]-5-氟嘧啶-4-甲醯胺</p>	<p>計算值504，實驗值504</p>

## 【0327】

## 實例8.1



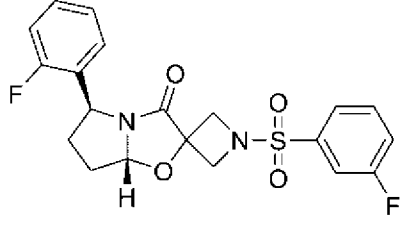
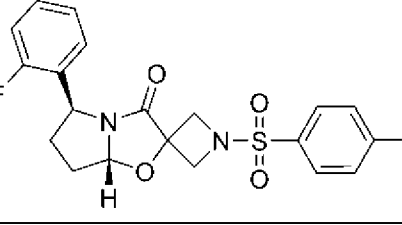
**(5'S,7a'R)-5'-(3,5-二氟苯基)-1-(苯磺酰基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]嘔啶]-3'-酮**

在室溫下，將於THF (450  $\mu\text{L}$ )中之(5'S,7a'R)-5'-(3,5-二氟苯基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]嘔啶]-3'-酮(14 mg, 0.040 mmol)及苯磺酰氯(8.8 mg, 0.05 mmol)添加至瓶中。一次性添加三乙胺(11  $\mu\text{L}$ , 0.12 mmol)且在室溫下攪拌混合物隔夜。將混合物濃縮且溶解於DMA中，且殘餘物藉由製備型HPLC逆相(C-18)純化，用乙腈/水+ 0.05%  $\text{NH}_3$ 溶離，得到(5'S,7a'R)-5'-(3,5-二氟苯基)-1-(苯磺酰基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]嘔啶]-3'-酮。MS (ESI)  $m/z$   $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ 計算值449，實驗值449。 $^1\text{H}$  NMR (499 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7.78-7.73 (m, 3H), 7.69 - 7.66 (m, 2H), 7.13 - 7.02 (m, 1H), 7.03 (t,  $J = 8$  Hz, 2H), 5.67 - 5.64 (m, 1H), 4.86 (t, 1H), 2.59 - 2.56 (m, 3H), 2.48 - 2.47 (m, 2H), 2.10 - 2.07 (m, 2H), 1.93 - 1.89 (m, 1H), 1.81 - 1.52 (m, 4H)。

**【0328】** 下表17中之化合物係使用**實例8.1**中所描述之方法由常見中間物**I-21**或由表7中列舉之化合物製備。

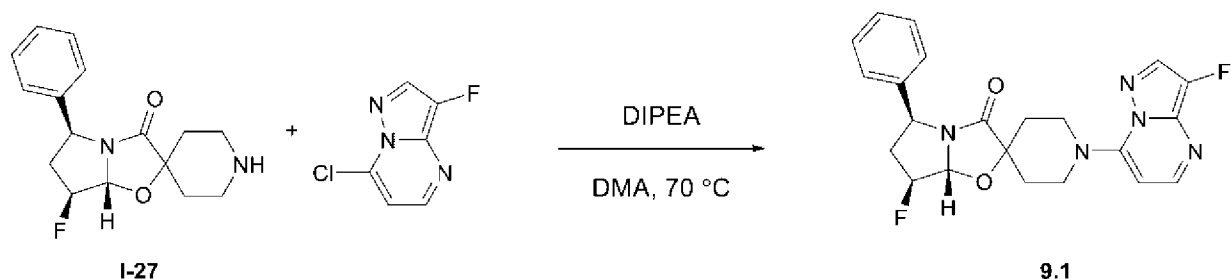
表17

實例編號	結構	名稱	精確質量 [M+H] <sup>+</sup>
8.2		(5S,7aR)-5'-(3,5-二氟苯基)-1-[(2-甲基苯基)磺酰基]四氫-3'H-螺[吡啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-3'-酮	計算值463，實驗值463
8.3		3-{[(5S,7aR)-5'-(3,5-二氟苯基)-3'-側氧基四氫-1H,3'H-螺[吡啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-1-基]磺酰基}苯甲腈	計算值474，實驗值474
8.4		(5S,7aR)-5'-(3,5-二氟苯基)-1-[(3-氟苯基)磺酰基]四氫-3'H-螺[吡啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-3'-酮	計算值467，實驗值467
8.5		(5S,7aR)-5'-(2-氟苯基)-1-(苯磺酰基)四氫-3'H-螺[氮雜環丁烷-3,2'-吡咯并[2,1-b]噁唑]-3'-酮	計算值403，實驗值403
8.6		(5S,7aR)-5'-(2-氟苯基)-1-[(3-氟苯基)磺酰基]四氫-3'H-螺[氮雜環丁烷-3,2'-吡咯并[2,1-b]噁唑]-3'-酮	計算值421，實驗值421
8.7		(5S,7aR)-5'-(2-氟苯基)-1-[(4-氟苯基)磺酰基]四氫-3'H-螺[氮雜環丁烷-3,2'-吡咯并[2,1-b]噁唑]-3'-酮	計算值421，實驗值421
8.8		(5S,7aR)-5'-(2-氟苯基)-1-(苯磺酰基)四氫-3'H-螺[氮雜環丁烷-3,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-3'-酮	計算值403，實驗值403

8.9		(5S,7aR)-5'-(2-氟苯基)-1-[(3-氟苯基)磺酰基]四氫-3'H-螺[氮雜環丁烷-3,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-3'-酮	計算值421，實驗值421
8.10		(5S,7aR)-5'-(2-氟苯基)-1-[(4-氟苯基)磺酰基]四氫-3'H-螺[氮雜環丁烷-3,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-3'-酮	計算值421，實驗值421

## 【0329】

## 實例9.1



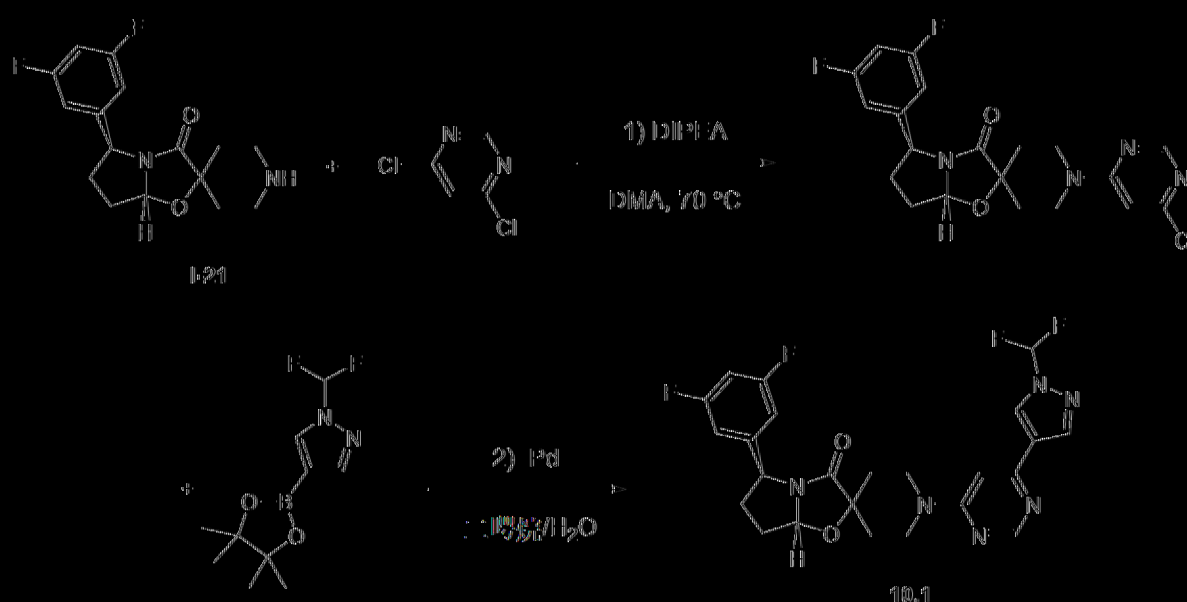
**(5'S,7'S,7a'R)-7'-氟-1-(3-氟吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基)-5'-苯基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]噁唑]-3'-酮**

將於DMA (1076  $\mu\text{L}$ )中之(5'S)-7'-氟-5'-苯基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]噁唑]-3'-酮(25 mg, 0.086 mmol, **I-27**)及7-氯-3-氟吡啶并[1,5-a]嘧啶**I-13** (17.7 mg, 0.103 mmol)添加至瓶中。一次性添加TEA (36  $\mu\text{L}$ , 0.26 mmol)，且將混合物封蓋且加熱至70 $^{\circ}\text{C}$ 持續90 min。冷卻反應混合物，用MeOH (2 ml)稀釋且過濾。混合物藉由製備型HPLC逆相(C-18)純化，用乙腈/水+ 0.05%  $\text{NH}_3$ 溶離，得到(5'S,7'S,7a'R)-7'-氟-1-(3-氟吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基)-5'-苯基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]噁唑]-3'-酮。MS (ESI)  $m/z$   $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ 計算值425，實驗值425。 $^1\text{H}$  NMR (499 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.29 (dd,  $J = 12.2, 4.2$  Hz, 2H), 7.39 (d,

$J = 4.4$  Hz, 4H), 7.30 (dt,  $J = 8.7, 4.1$  Hz, 1H), 6.49 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 5.91 (dd,  $J = 11.8, 4.1$  Hz, 1H), 5.21 - 5.08 (m, 2H), 4.38 (d,  $J = 12.7$  Hz, 1H), 4.30 (d,  $J = 12.8$  Hz, 1H), 3.51 (t,  $J = 10.9$  Hz, 1H), 3.40 (t,  $J = 11.0$  Hz, 1H), 3.08 - 2.94 (m, 1H), 2.15 (ddt,  $J = 23.4, 17.4, 8.4$  Hz, 3H), 2.02 - 1.80 (m, 2H)。

(0330)

### 實例10.1



步驟1. (5'*S*,7*a'**R*)-1-(6-氯嘍啶-4-基)-5'-(3,5-二氯苯基)四氫-3'*H*-螺[嘍啶-4,2'-吡咯并[2,1-*b*]嘍啶]-3'-酮

將(5'*S*,7*a'**R*)-5'-(3,5-二氯苯基)四氫-3'*H*-螺[嘍啶-4,2'-吡咯并[2,1-*b*]嘍啶]-3'-酮(40 mg, 0.13 mmol)與於DMA (1297  $\mu$ L)中之4,6-二氯嘍啶(19.3 mg, 0.130 mmol)以及*N*-乙基-*N*-異丙基丙-2-胺(69.9  $\mu$ L, 0.389 mmol)組合。將混合物封蓋且加熱至60 °C持續60 min。使混合物冷卻且移除溶劑，得到粗物質(5'*S*,7*a'**R*)-1-(6-氯嘍啶-4-基)-5'-(3,5-二氯苯基)四氫-3'*H*-螺[嘍啶-4,2'-吡咯并[2,1-*b*]嘍啶]-3'-酮。材料不經進一步純化即繼續

使用。MS (ESI)  $m/z$   $C_{20}H_{20}ClF_2N_4O_2$   $[M+H]^+$ 計算值421，實驗值421。

**【0331】**

**步驟2. (5'S,7a'R)-1-(6-(1-(二氟甲基)-1H-吡啶-4-基)嘧啶-4-基)-5'-(3,5-二氟苯基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]喹啉]-3'-酮**

將(5'S)-1-(6-氯嘧啶-4-基)-5'-(3,5-二氟苯基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]喹啉]-3'-酮(45 mg, 0.107 mmol)、1-(二氟甲基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-1H-吡啶(26 mg, 0.107 mmol)、XPHOS Pd G3 (4.53 mg, 5.35  $\mu$ mol)及磷酸三鉀(68 mg, 0.32 mmol)之混合物溶解於二噁烷(1141  $\mu$ L)/水(285  $\mu$ L)中。混合物在 $N_2$ 下脫氣5 min，密封且在80°C下攪拌2 h。使反應混合物冷卻，用DMA稀釋，過濾，且藉由製備型HPLC逆相(C-18)純化，用乙腈/水+ 0.1%  $NH_4$ 溶離，得到(5'S,7a'R)-1-(6-(1-(二氟甲基)-1H-吡啶-4-基)嘧啶-4-基)-5'-(3,5-二氟苯基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]喹啉]-3'-酮。MS (ESI)  $m/z$   $C_{24}H_{23}F_4N_6O_2$   $[M+H]^+$ 計算值503，實驗值503。 $^1H$  NMR (499 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.91 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.88 (t,  $J = 59.1$  Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.22 - 7.05 (m, 3H), 5.84 (dd,  $J = 7.0, 5.1$  Hz, 1H), 4.94 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 3.44 - 3.34 (m, 4H), 2.65 (dq,  $J = 13.0, 7.6, 6.5$  Hz, 1H), 2.27 - 2.17 (m, 1H), 2.10 (d,  $J = 13.0$  Hz, 1H), 1.95 - 1.79 (m, 2H), 1.71 (tq,  $J = 11.8, 7.5, 6.0$  Hz, 3H)。

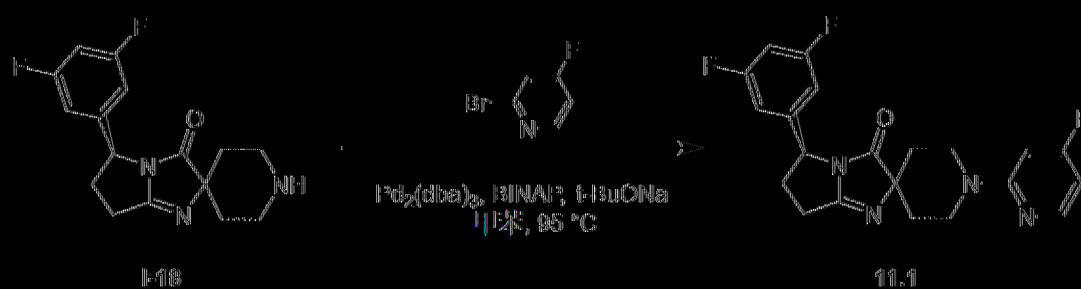
**【0332】** 下表18中之化合物使用**實例10.1**中所描述之方法由常見中間物**I-21C**或**I-18**製備。

**表18.**

實例編號	結構	名稱	精確質量 [M+H] <sup>+</sup>
10.2		(5 <i>S</i> ,7 <i>a</i> ' <i>R</i> )-1-{6-[1-(3-氟甲基)-1 <i>H</i> -咪唑-4-基]吡啶-4-基}-5'- <i>tert</i> -丁基四氫-3 <i>H</i> -螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1- <i>b</i> ][1,3]噁唑]-3'-酮	計算值467， 實驗值467
10.3		( <i>S</i> )-1-(6-[1-(3-氟甲基)-1 <i>H</i> -咪唑-4-基]吡啶-4-基)-5'-(3,5-二氟苯基)-6',7'-二氫-3 <i>H</i> ,5' <i>H</i> -螺[哌啶-4,2'-吡咯并[1,2- <i>a</i> ]咪唑]-3'-酮	計算值500， 實驗值500
10.4		(5 <i>S</i> ,7 <i>a</i> ' <i>R</i> )-1-{2-[1-(3-氟甲基)-1 <i>H</i> -咪唑-4-基]-5'-(2-氟苯基)四氫-3 <i>H</i> -螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1- <i>b</i> ][1,3]噁唑]-3'-酮	計算值484， 實驗值484

(0333)

## 實例11.1



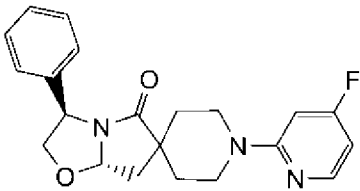
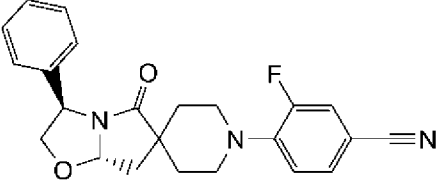
5'-(3,5-二氟苯基)-1-(4-氟吡啶-2-基)-6',7'-二氫-3*H*,5'*H*-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[1,2-*a*]咪唑]-3'-酮

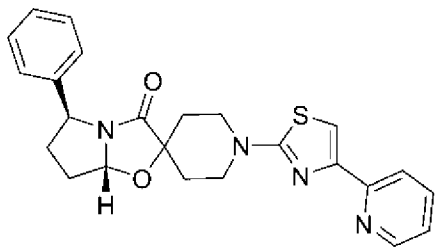
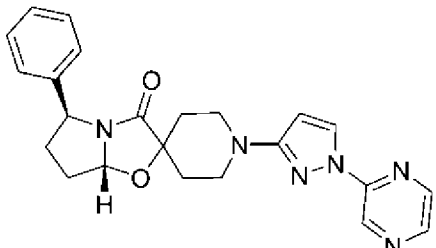
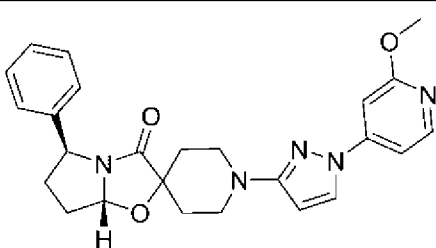
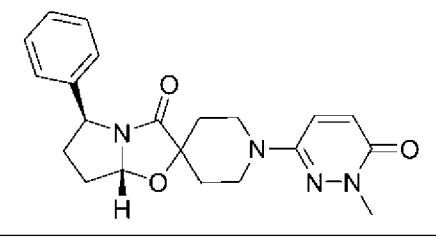
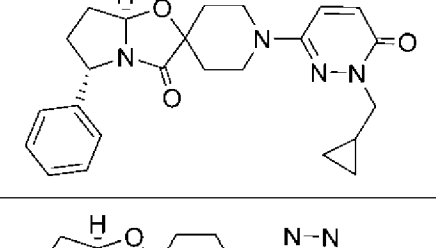
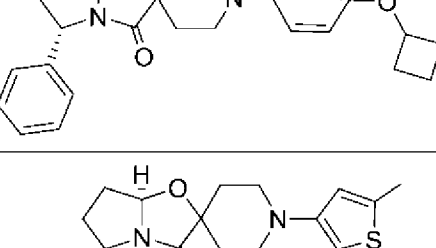
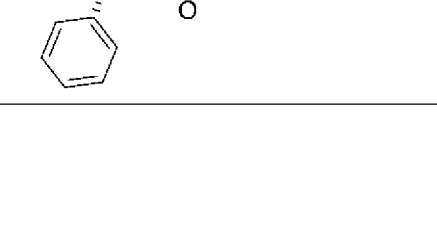
在20°C下，將2-溴-4-氟吡啶(36.9 mg, 0.210 mmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (4.8 mg, 5.2 μmol)、2-甲基丙-2-醇鈉(42.3 mg, 0.440 mmol)及(2,2'-雙(1-萘基)麟基)-1,1'-聯苯基 (BINAP) (3.26 mg, 5.24 μmol)添加至5'-(3,5-二氟

苯基)-6',7'-二氫-3'H,5'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[1,2-a]咪唑]-3'-酮(I-18) (40 mg, 0.105 mmol)於甲苯(1 mL)中之溶液中。在N<sub>2</sub>下，在95°C下，攪拌混合物30 h。過濾混合物且濾液藉由製備型HPLC (管柱Boston Prime C18 150 mm×30 mm×5 μm；條件水(0.05% NH<sub>3</sub>/H<sub>2</sub>O+10mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)-ACN (梯度時間10 min)；100% B保持時間(min) 2流動速率(25 mL/min))純化，得到1-(6-(1-(二氟甲基)-1H-吡啶-4-基)嘧啶-4-基)-5'-(3,5-二氟苯基)-6',7'-二氫-3'H,5'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[1,2-a]咪唑]-3'-酮。MS (ESI) m/z C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O [M+H]<sup>+</sup>計算值401，實驗值401。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ 8.08 (dd, *J* = 6.0, 9.6 Hz, 1H), 6.86-7.00 (m, 3H), 6.62 (dd, *J* = 2.0, 12.8 Hz, 1H), 6.45 (ddd, *J* = 2.0, 6.0, 8.4 Hz, 1H), 5.07 (dd, *J* = 5.2, 8.0 Hz, 1H), 4.22 (br d, *J* = 13.6 Hz, 2H), 3.48 (ddd, *J* = 3.2, 11.2, 14.0 Hz, 2H), 2.70-3.05 (m, 3H), 2.29-2.42 (m, 1H), 1.95 (ddd, *J* = 4.0, 11.2, 13.2 Hz, 2H), 1.63-1.80 (m, 2H)。

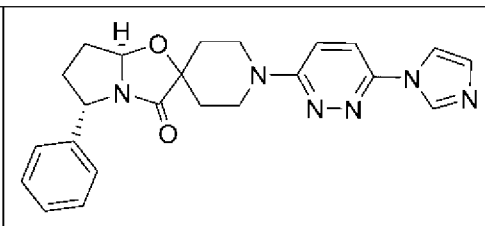
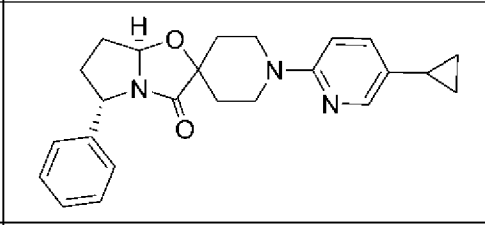
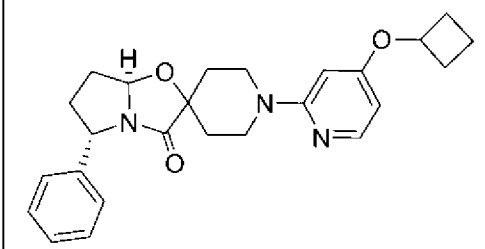
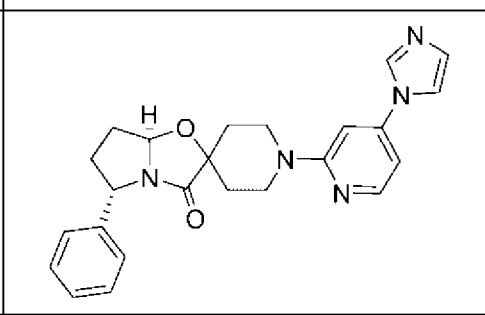
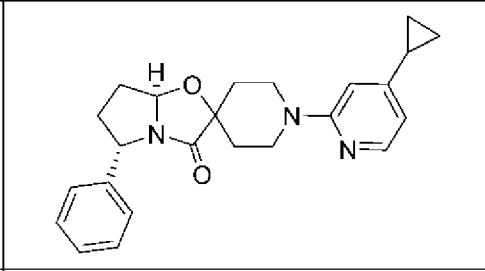
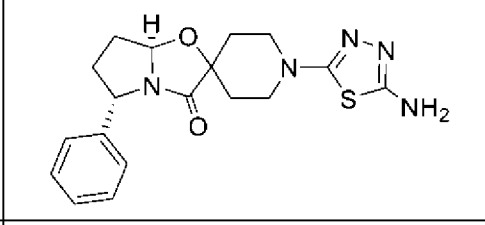
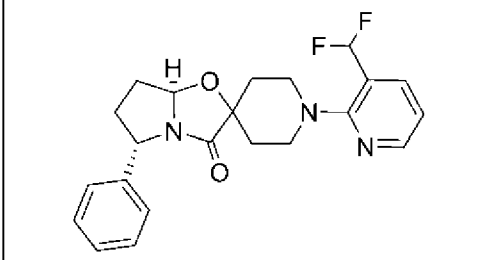
【0334】 下表18中之化合物係使用實例11.1中所描述之方法由常見中間物I-20A製備。

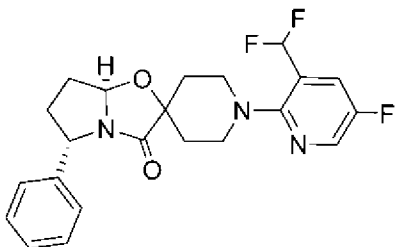
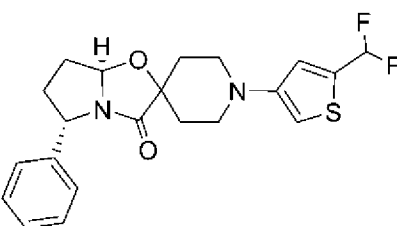
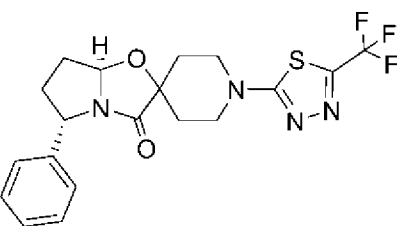
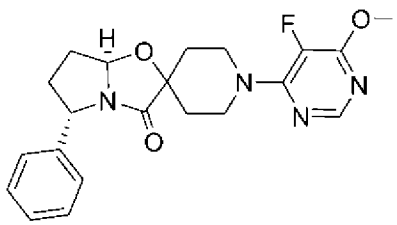
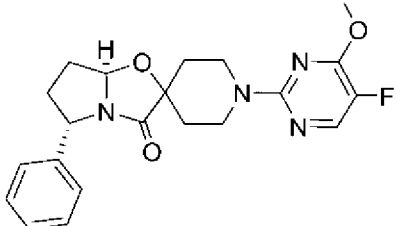
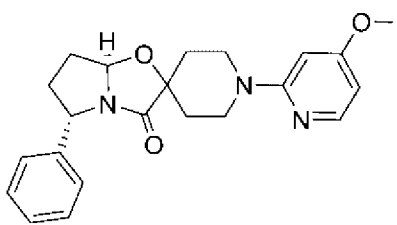
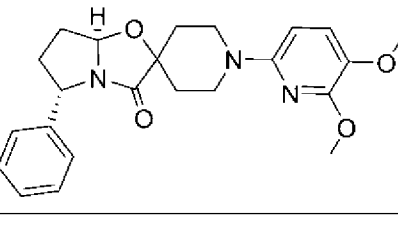
表19

實例編號	結構	名稱	精確質量 [M+H] <sup>+</sup>
11.2		(3'R,7a'S)-1-(4-氟吡啶-2-基)-3'-苯基四氫-5'H-螺[哌啶-4,6'-吡咯并[2,1-b][1,3]咪唑]-5'-酮	計算值368， 實驗值368
11.3		3-氟-4-[(3'R,7a'S)-5'-側氧基-3'-苯基四氫-1H,5'H-螺[哌啶-4,6'-吡咯并[2,1-b][1,3]咪唑]-1-基]苯甲脞	計算值392， 實驗值392

11.4		(5'S,7a'R)-5'-苯基-1-[4-(吡啶-2-基)-1,3-噻唑-2-基]四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-3'-酮	計算值433， 實驗值433
11.5		(5'S,7a'R)-5'-苯基-1-[1-(吡啶-2-基)-1H-吡唑-3-基]四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-3'-酮	計算值417， 實驗值417
11.6		(5'S,7a'R)-1-[1-(2-甲氧基吡啶-4-基)-1H-吡唑-3-基]-5'-苯基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-3'-酮	計算值446， 實驗值446
11.7		(5'S,7a'R)-1-(1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-3-基)-5'-苯基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-3'-酮	計算值381， 實驗值381
11.8		(5'S,7a'R)-1-[1-(環丙基甲基)-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-3-基]-5'-苯基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-3'-酮	計算值421， 實驗值421
11.9		(5'S,7a'R)-1-[6-(環丁氧基)嘧啶-3-基]-5'-苯基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-3'-酮	計算值421， 實驗值421
11.10		(5'S,7a'R)-1-(5-甲基噻吩-3-基)-5'-苯基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-3'-酮	計算值369， 實驗值369

11.11		(5'S,7a'R)-5'-苯基-1-[4-(吡啶-2-基)嘧啶-2-基]四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]𧄂唑]-3'-酮	計算值428， 實驗值428
11.12		(5'S,7a'R)-1-(4-環丙基嘧啶-2-基)-5'-苯基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]𧄂唑]-3'-酮	計算值391， 實驗值391
11.13		(5'S,7a'R)-1-(5-環丙基嘧啶-2-基)-5'-苯基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]𧄂唑]-3'-酮	計算值391， 實驗值391
11.14		(5'S,7a'R)-5'-苯基-1-(2-苯基嘧啶-4-基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]𧄂唑]-3'-酮	計算值427， 實驗值427
11.15		(5'S,7a'R)-1-(2-環丙基嘧啶-4-基)-5'-苯基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]𧄂唑]-3'-酮	計算值391， 實驗值391
11.16		(5'S,7a'R)-5'-苯基-1-[1-(吡啶-4-基)-1H-吡啶-3-基]四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]𧄂唑]-3'-酮	計算值416， 實驗值416
11.17		(5'S,7a'R)-5'-苯基-1-[1-(吡啶-4-基)-1H-吡啶-3-基]四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]𧄂唑]-3'-酮	計算值416， 實驗值416

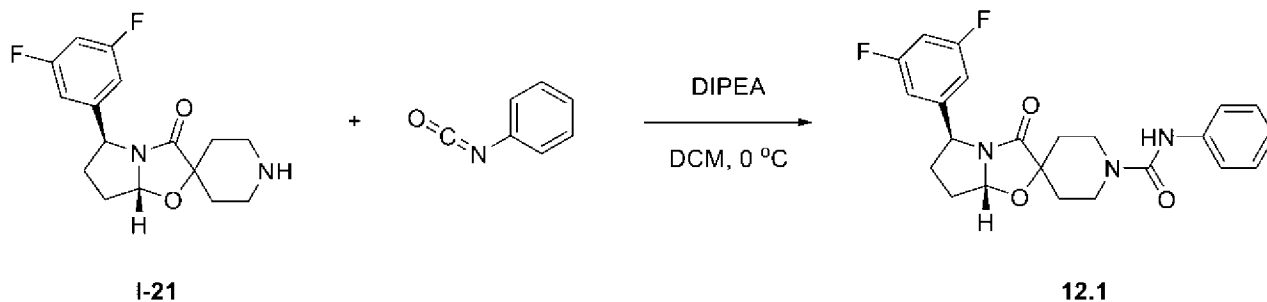
11.18		(5S,7aR)-1-[6-(1H-咪唑-1-基)吡啶-3-基]-5'-苯基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-3'-酮	計算值417， 實驗值417
11.19		(5S,7aR)-1-(5-環丙基吡啶-2-基)-5'-苯基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-3'-酮	計算值390， 實驗值390
11.20		(5S,7aR)-1-[4-(環丁氧基)吡啶-2-基]-5'-苯基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-3'-酮	計算值420， 實驗值420
11.21		(5S,7aR)-1-[4-(1H-咪唑-1-基)吡啶-2-基]-5'-苯基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-3'-酮	計算值416， 實驗值416
11.22		(5S,7aR)-1-(4-環丙基吡啶-2-基)-5'-苯基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-3'-酮	計算值390， 實驗值390
11.23		(5S,7aR)-1-(5-胺基-1,3,4-噻二唑-2-基)-5'-苯基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-3'-酮	計算值372， 實驗值372
11.24		(5S,7aR)-1-[3-(二氟甲基)吡啶-2-基]-5'-苯基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-3'-酮	計算值400， 實驗值400

11.25		(5S,7aR)-1-[3-(二氟甲基)-5-氟吡啶-2-基]-5'-苯基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]嘔唑]-3'-酮	計算值418， 實驗值418
11.26		(5S,7aR)-1-[5-(二氟甲基)噻吩-3-基]-5'-苯基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]嘔唑]-3'-酮	計算值405， 實驗值405
11.27		(5S,7aR)-5'-苯基-1-[5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基]四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]嘔唑]-3'-酮	計算值425， 實驗值425
11.28		(5S,7aR)-1-(5-氟-6-甲氧基嘍啶-4-基)-5'-苯基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]嘔唑]-3'-酮	計算值399， 實驗值399
11.29		(5S,7aR)-1-(5-氟-4-甲氧基嘍啶-2-基)-5'-苯基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]嘔唑]-3'-酮	計算值399， 實驗值399
11.30		(5S,7aR)-1-(4-甲氧基吡啶-2-基)-5'-苯基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]嘔唑]-3'-酮	計算值380， 實驗值380
11.31		(5S,7aR)-1-(5,6-二甲氧基吡啶-2-基)-5'-苯基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]嘔唑]-3'-酮	計算值410， 實驗值410

11.32		(5 <i>S</i> ,7 <i>a</i> <i>R</i> )-1-(4,5-二甲基-1,3-噻唑-2-基)-5'-苯基四氫-3' <i>H</i> -螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1- <i>b</i> ][1,3]咪唑]-3'-酮	計算值384， 實驗值384
11.33		(5 <i>S</i> ,7 <i>a</i> <i>R</i> )-1-(5-氟-6-甲基吡啶-2-基)-5'-苯基四氫-3' <i>H</i> -螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1- <i>b</i> ][1,3]咪唑]-3'-酮	計算值382， 實驗值382
11.34		(5 <i>S</i> ,7 <i>a</i> <i>R</i> )-1-(2,5-二甲基咪唑-4-基)-5'-苯基四氫-3' <i>H</i> -螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1- <i>b</i> ][1,3]咪唑]-3'-酮	計算值379， 實驗值379
11.35		(5 <i>S</i> ,7 <i>a</i> <i>R</i> )-5'-(2-氟苯基)-1-(3-苯基-1,2-咪唑-5-基)四氫-3' <i>H</i> -螺[氮雜環丁烷-3,2'-吡咯并[2,1- <i>b</i> ][1,3]咪唑]-3'-酮	計算值406， 實驗值406

## 【0335】

## 實例 12.1



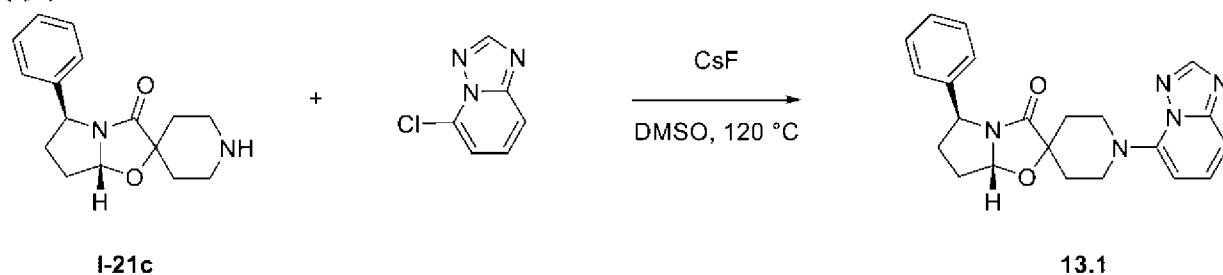
**(5*S*,7*a**R*)-5'-(3,5-二氟苯基)-3'-側氧基-*N*-苯基四氫-3'*H*-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-*b*]咪唑]-1-甲醯胺(carboxamidem)**

將(5*S*,7*a**R*)-5'-(3,5-二氟苯基)四氫-3'*H*-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-*b*]咪唑]-3'-酮鹽酸鹽**I-21** (30 mg, 0.087 mmol)及DIEA (46 μL, 0.261 mmol)於DCM (1 ml)中之混合物冷卻至0°C，且用異氰酸基苯(10 mg, 0.084 mmol)處理。在0°C下攪拌所得混合物2 h。反應混合物直接在減壓

下濃縮且殘餘物經由逆相HPLC [TFA方法]純化。由此提供(5'*S*,7*a*'*R*)-5'-(3,5-二氟苯基)-3'-側氧基-*N*-苯基四氫-3'*H*-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-*b*]嘓啞]-1-甲醯胺。MS (ESI)  $m/z$  C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>計算值428，實驗值428。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, MeOD-*d*<sub>4</sub>)  $\delta$  7.38 - 7.32 (m, 2H), 7.29 - 7.23 (m, 2H), 7.02 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 6.97 - 6.90 (m, 2H), 6.85 (tt,  $J = 9.1, 2.3$  Hz, 1H), 5.81 (dd,  $J = 7.3, 4.9$  Hz, 1H), 4.98 (t,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 4.15 - 4.03 (m, 2H), 3.40 - 3.34 (m, 1H), 3.29 - 3.24 (m, 1H), 2.72 (dtd,  $J = 13.2, 7.7, 2.4$  Hz, 1H), 2.33 - 2.24 (m, 1H), 2.12 - 1.95 (m, 3H), 1.88 (ddd,  $J = 13.5, 11.7, 4.5$  Hz, 1H), 1.82 - 1.69 (m, 2H)。

## 【0336】

## 實例13.1



(5'*S*,7*a*'*R*)-1-([1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-5-基)-5'-苯基四氫-3'*H*-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-*b*]嘓啞]-3'-酮，TFA

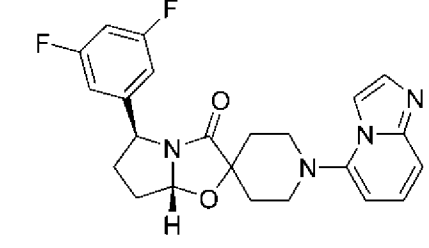
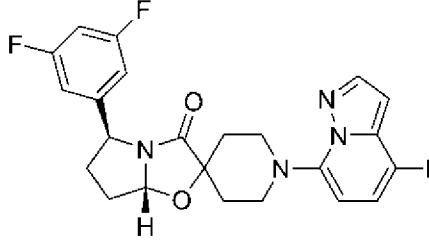
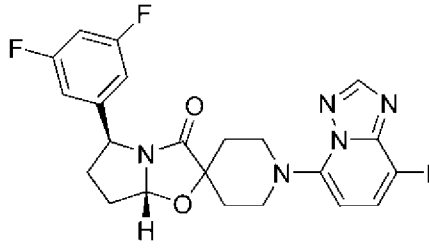
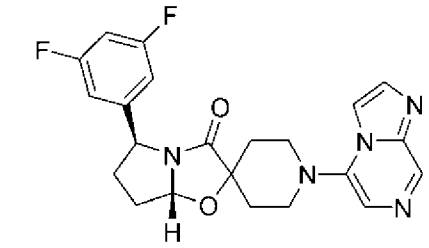
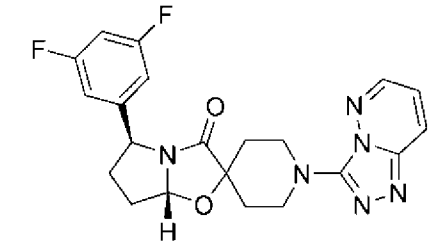
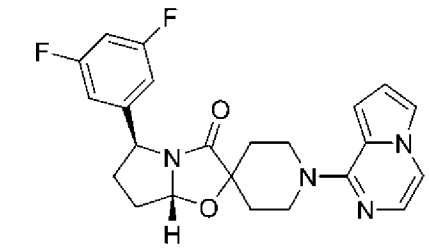
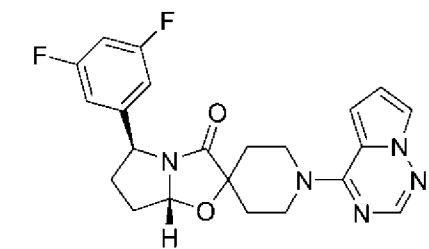
將含有(5'*S*,7*a*'*R*)-5'-苯基四氫-3'*H*-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-*b*]嘓啞]-3'-酮，HCl (40 mg, 0.130 mmol)、5-氯-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶(30 mg, 0.194 mmol)及CsF (59 mg, 0.389 mmol)之閃爍瓶放於DMSO (1.3 mL)中，且在120°C下攪拌所得混合物16 h。冷卻後，直接過濾反應混合物且經由逆相HPLC [TFA方法]純化。由此提供(5'*S*,7*a*'*R*)-1-([1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-5-基)-5'-苯基四氫-3'*H*-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-*b*]嘓啞]-3'-酮，TFA鹽。MS (ESI)  $m/z$  C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>計算值390，實驗值

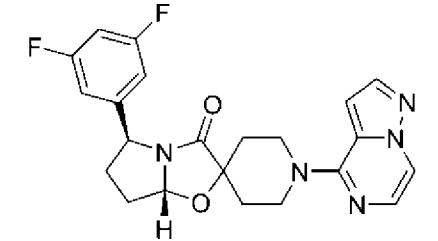
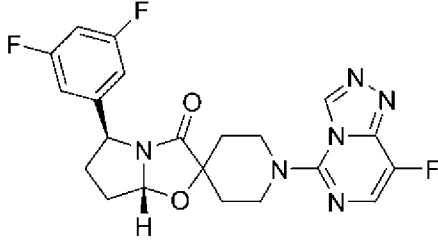
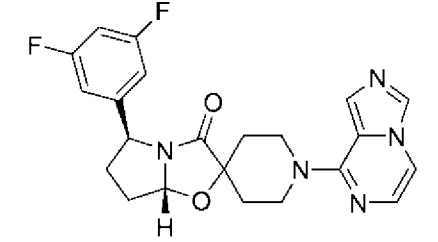
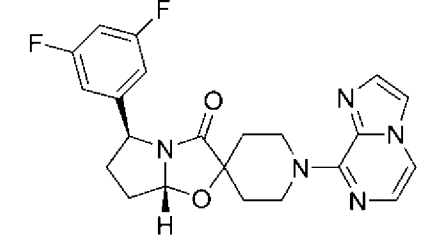
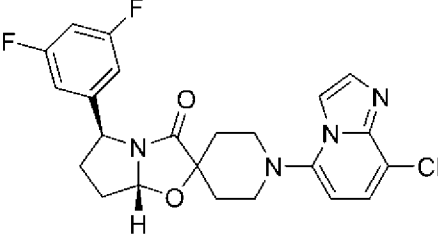
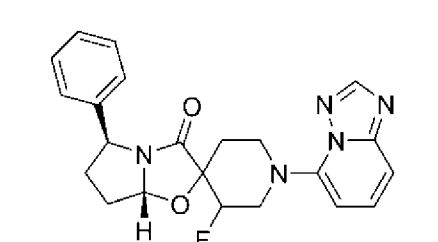
390 °  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ )  $\delta$  8.70 (s, 1H), 7.89 (t,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.54 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 7.36 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 7.32 (d,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 7.28 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 6.86 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 5.79 (dd,  $J = 7.3, 5.0$  Hz, 1H), 4.94 (t,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 4.03 (dt,  $J = 12.1, 4.1$  Hz, 1H), 3.98 (dt,  $J = 12.4, 3.5$  Hz, 1H), 3.46 (td,  $J = 12.1, 2.9$  Hz, 1H), 3.37 (td,  $J = 12.0, 3.0$  Hz, 1H), 2.67 (dtd,  $J = 13.3, 7.7, 2.2$  Hz, 1H), 2.28 - 2.20 (m, 2H), 2.17 (d,  $J = 13.8$  Hz, 1H), 2.10 - 2.01 (m, 1H), 2.00 - 1.91 (m, 1H), 1.89 - 1.83 (m, 1H), 1.74 (tt,  $J = 11.7, 7.6$  Hz, 1H)。

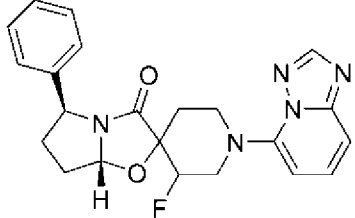
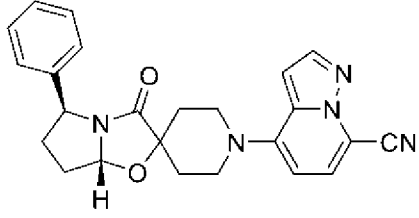
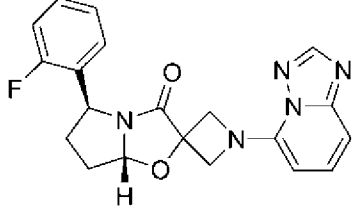
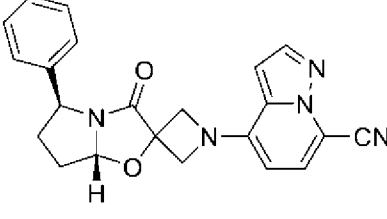
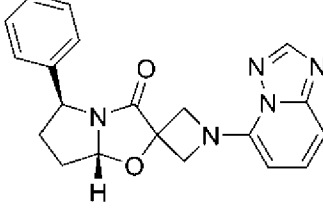
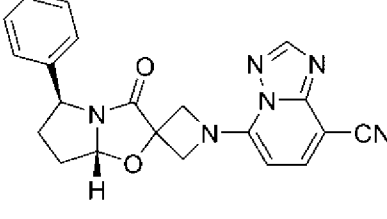
【0337】 下表20中之化合物係使用實例13-1中所描述之方法由常見中間物I-16、I-21或由表5及7中列舉之化合物製備。

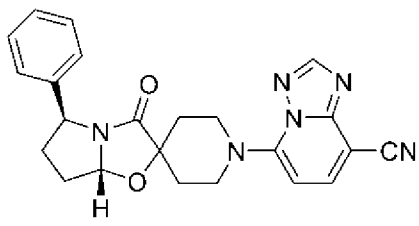
表20

實例編號	結構	名稱	精確質量 [M+H] <sup>+</sup>
13.2		(5 <i>S</i> ,7 <i>aR</i> )-1-([1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i> ]吡啶-5-基)-5'-(3,5-二氟苯基)四氫-3' <i>H</i> -螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1- <i>b</i> ]呔唑]-3'-酮，TFA鹽	計算值426，實驗值426
13.3		(5 <i>S</i> ,7 <i>aR</i> )-5'-(3,5-二氟苯基)-1-(咪唑并[1,2- <i>b</i> ]嗒吡-8-基)四氫-3' <i>H</i> -螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1- <i>b</i> ]呔唑]-3'-酮，TFA鹽	計算值426，實驗值426
13.4		(5 <i>S</i> ,7 <i>aR</i> )-1-([1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i> ]吡啶-5-基)-5'-(3,5-二氟苯基)四氫-3' <i>H</i> -螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1- <i>b</i> ]呔唑]-3'-酮，TFA鹽	計算值427，實驗值427

13.5		(5 <i>S</i> ,7 <i>aR</i> )-5'-(3,5-二氟苯基)-1-(咪唑并[1,2- <i>a</i> ]吡啶-5-基)四氫-3' <i>H</i> -螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1- <i>b</i> ]喹唑]-3'-酮，TFA鹽	計算值425，實驗值425
13.6		(5 <i>S</i> ,7 <i>aR</i> )-1-(4-溴吡唑并[1,5- <i>a</i> ]吡啶-7-基)-5'-(3,5-二氟苯基)四氫-3' <i>H</i> -螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1- <i>b</i> ]喹唑]-3'-酮，TFA鹽	計算值503，實驗值503、505
13.7		(5 <i>S</i> ,7 <i>aR</i> )-1-(8-溴-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i> ]吡啶-5-基)-5'-(3,5-二氟苯基)四氫-3' <i>H</i> -螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1- <i>b</i> ]喹唑]-3'-酮	計算值504，實驗值504、506
13.8		(5 <i>S</i> ,7 <i>aR</i> )-5'-(3,5-二氟苯基)-1-(咪唑并[1,2- <i>a</i> ]吡啶-5-基)四氫-3' <i>H</i> -螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1- <i>b</i> ]喹唑]-3'-酮，TFA鹽	計算值426，實驗值426
13.9		(5 <i>S</i> ,7 <i>aR</i> )-1-([1,2,4]三唑并[4,3- <i>b</i> ]嗒吡-3-基)-5'-(3,5-二氟苯基)四氫-3' <i>H</i> -螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1- <i>b</i> ]喹唑]-3'-酮，TFA鹽	計算值427，實驗值427
13.10		(5 <i>S</i> ,7 <i>aR</i> )-5'-(3,5-二氟苯基)-1-(吡咯并[1,2- <i>a</i> ]吡啶-1-基)四氫-3' <i>H</i> -螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1- <i>b</i> ]喹唑]-3'-酮	計算值425，實驗值425
13.11		(5 <i>S</i> ,7 <i>aR</i> )-5'-(3,5-二氟苯基)-1-(吡咯并[2,1- <i>f</i> ] [1,2,4]三吡-4-基)四氫-3' <i>H</i> -螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1- <i>b</i> ]喹唑]-3'-酮，TFA鹽	計算值426，實驗值426

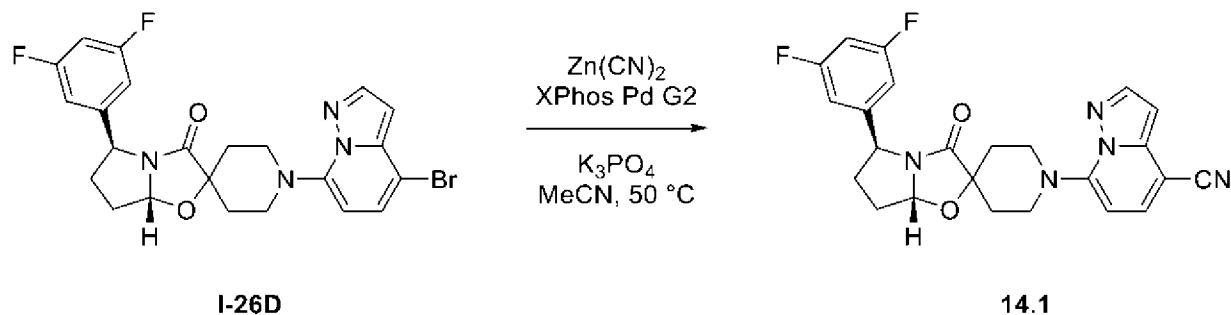
13.12		(5' <i>S</i> ,7a' <i>R</i> )-5'-(3,5-二氟苯基)-1-(吡唑并[1,5- <i>a</i> ]吡啶-4-基)四氫-3' <i>H</i> -螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1- <i>b</i> ]嘓唑]-3'-酮，TFA鹽	計算值426，實驗值426
13.13		(5' <i>S</i> ,7a' <i>R</i> )-5'-(3,5-二氟苯基)-1-(8-氟-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>c</i> ]嘓啶-5-基)四氫-3' <i>H</i> -螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1- <i>b</i> ]嘓唑]-3'-酮，TFA鹽	計算值445，實驗值445
13.14		(5' <i>S</i> ,7a' <i>R</i> )-5'-(3,5-二氟苯基)-1-(咪唑并[1,5- <i>a</i> ]吡啶-8-基)四氫-3' <i>H</i> -螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1- <i>b</i> ]嘓唑]-3'-酮，TFA鹽	計算值426，實驗值426
13.15		(5' <i>S</i> ,7a' <i>R</i> )-5'-(3,5-二氟苯基)-1-(咪唑并[1,2- <i>a</i> ]吡啶-8-基)四氫-3' <i>H</i> -螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1- <i>b</i> ]嘓唑]-3'-酮，TFA鹽	計算值426，實驗值426
13.16		(5' <i>S</i> ,7a' <i>R</i> )-1-(8-氯咪唑并[1,2- <i>a</i> ]吡啶-5-基)-5'-(3,5-二氟苯基)四氫-3' <i>H</i> -螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1- <i>b</i> ]嘓唑]-3'-酮，TFA鹽	計算值459，實驗值459
13.17		(3[ <i>R</i> 或 <i>S</i> ],4[ <i>S</i> 或 <i>R</i> ],5' <i>S</i> ,7a' <i>R</i> )-1-([1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i> ]嘓啶-5-基)-3-氟-5'-苯基四氫-3' <i>H</i> -螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1- <i>b</i> ]嘓唑]-3'-酮，TFA鹽	計算值408，實驗值408

13.18		(3[ <i>S</i> 或 $R$ ],4[ <i>R</i> 或 $S$ ],5' <i>S</i> ,7a' <i>R</i> )-1-([1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i> ]吡啶-5-基)-3-氟-5'-苯基四氫-3' <i>H</i> -螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1- <i>b</i> ]呔唑]-3'-酮，TFA鹽	計算值408，實驗值408
13.19		4-((5' <i>S</i> ,7a' <i>R</i> )-3'-側氧基-5'-苯基四氫-3' <i>H</i> -螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1- <i>b</i> ]呔唑]-1-基)吡啶并[1,5- <i>a</i> ]吡啶-7-甲腈，TFA鹽	計算值414，實驗值414
13.20		(5' <i>S</i> ,7a' <i>R</i> )-1-([1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i> ]吡啶-5-基)-5'-(2-氟苯基)四氫-3' <i>H</i> -螺[氮雜環丁烷-3,2'-吡咯并[2,1- <i>b</i> ]呔唑]-3'-酮，TFA鹽	計算值380，實驗值380
13.21		4-((5' <i>S</i> ,7a' <i>R</i> )-3'-側氧基-5'-苯基四氫-3' <i>H</i> -螺[氮雜環丁烷-3,2'-吡咯并[2,1- <i>b</i> ]呔唑]-1-基)吡啶并[1,5- <i>a</i> ]吡啶-7-甲腈，TFA鹽	計算值386，實驗值386
13.22		(5' <i>S</i> ,7a' <i>R</i> )-1-([1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i> ]吡啶-5-基)-5'-苯基四氫-3' <i>H</i> -螺[氮雜環丁烷-3,2'-吡咯并[2,1- <i>b</i> ]呔唑]-3'-酮，TFA鹽	計算值362，實驗值362
13.23		5-((5' <i>S</i> ,7a' <i>R</i> )-3'-側氧基-5'-苯基四氫-3' <i>H</i> -螺[氮雜環丁烷-3,2'-吡咯并[2,1- <i>b</i> ]呔唑]-1-基)-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i> ]吡啶-8-甲腈，TFA鹽	計算值387，實驗值387

13.24		5-((5'S,7a'R)-3'-側氧基-5'-苯基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]呿啞]-1-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-甲腈，TFA鹽	計算值415，實驗值415
-------	---	---	---------------

## 【0338】

## 實例 14.1



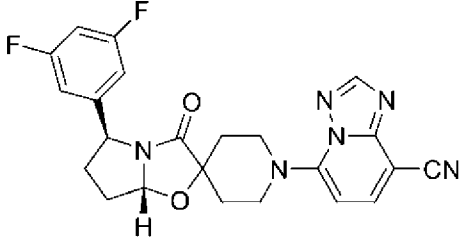
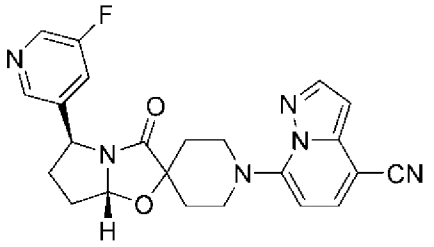
**7-((5'S,7a'R)-5'-(3,5-二氟苯基)-3'-側氧基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]呿啞]-1-基)吡啞并[1,5-a]吡啶-4-甲腈，TFA**

向配備有攪拌棒之2 mL Biotage®微波瓶中裝入(5'S,7a'R)-1-(4-溴吡啞并[1,5-a]吡啶-7-基)-5'-(3,5-二氟苯基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]呿啞]-3'-酮**I-26D** (25 mg, 0.050 mmol)、第2代Xphos Pd預催化劑(3.9 mg, 0.005 mmol)、Zn(CN)<sub>2</sub> (8.8 mg, 0.075 mmol)及K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (15.8 mg, 0.075 mmol)。將瓶抽成真空且用氫氣回填(3×)。藉由音波處理用氫氣吹掃MeCN (0.5 mL)樣品15 min，隨後將其添加至反應瓶中。所得懸浮液隨後在50°C下攪拌16 h。冷卻後，用1 M NaOH (3 mL)及DCM (3 mL)淬滅反應物。分離各層，且用DCM(3 mL, ×3)萃取水性層。合併之有機層經乾燥(MgSO<sub>4</sub>)，過濾且在減壓下濃縮。將粗殘餘物溶解於DMSO (2 mL)中，過濾且經由逆相HPLC [TFA方法]純化。由此提供7-((5'S,7a'R)-5'-(3,5-二氟苯基)-3'-側氧基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]呿啞]-1-基)吡啞并[1,5-a]吡啶-4-甲腈，TFA鹽。MS (ESI) *m/z* C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> [M+1]<sup>+</sup>

計算值450，實驗值450。<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.22 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.16 - 7.11 (m, 1H), 7.09 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 6.75 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.49 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.84 (dd, *J* = 7.2, 5.0 Hz, 1H), 4.96 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.21 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 4.11 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 3.41 (t, *J* = 10.6 Hz, 1H), 3.32 - 3.25 (m, 1H), 2.70 - 2.60 (m, 1H), 2.24 - 2.11 (m, 3H), 2.02 - 1.94 (m, 1H), 1.88 (ddd, *J* = 19.8, 12.4, 7.1 Hz, 1H), 1.81 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 1.74 - 1.64 (m, 1H)。

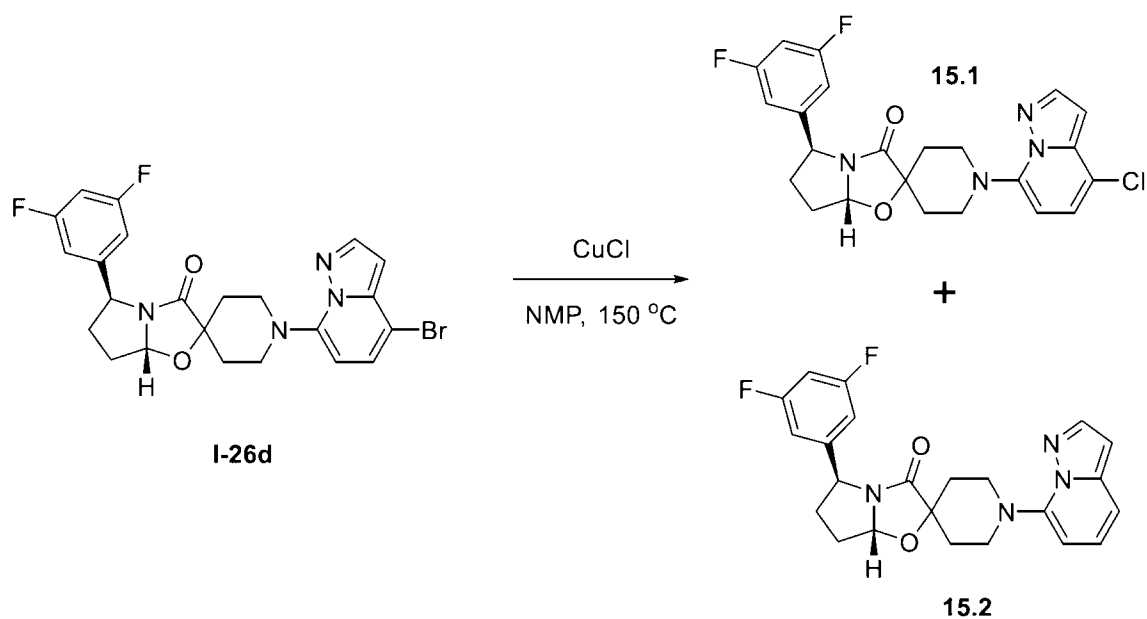
【0339】 下表21中之化合物係使用實例14.1中所描述之方法由表10中列舉之常見中間物製備。使用經修改之程序製備實例14.3，其中在70°C下攪拌反應物3天。

表21

實例編號	結構	名稱	精確質量 [M+H] <sup>+</sup>
14.2		5-((5 <i>S</i> ,7 <i>aR</i> )-5'-(3,5-二氟苯基)-3'-側氧基四氫-3' <i>H</i> -螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1- <i>b</i> ]呋唑]-1-基)-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i> ]吡啶-8-甲腈，TFA 鹽	計算值451，實驗值451
14.3		7-((5 <i>S</i> ,7 <i>aR</i> )-5'-(5-氟吡啶-3-基)-3'-側氧基四氫-3' <i>H</i> -螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1- <i>b</i> ]呋唑]-1-基)吡啶并[1,5- <i>a</i> ]吡啶-4-甲腈	計算值433，實驗值433

【0340】

實例15.1、15.2



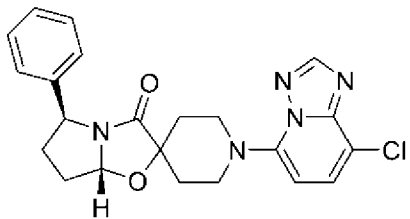
(5'*S*,7*a'**R*)-1-(4-氯吡啶并[1,5-*a*]吡啶-7-基)-5'-(3,5-二氟苯基)四氫-3'*H*-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-*b*]喹啉]-3'-酮，TFA (實例15.1)及(5'*S*,7*a'**R*)-5'-(3,5-二氟苯基)-1-(吡啶并[1,5-*a*]吡啶-7-基)四氫-3'*H*-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-*b*]喹啉]-3'-酮，TFA (實例15.2)

向配備有攪拌棒之2 mL Biotage®微波瓶中裝入(5'*S*,7*a'**R*)-1-(4-溴吡啶[1,5-*a*]吡啶-7-基)-5'-(3,5-二氟苯基)四氫-3'*H*-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-*b*]喹啉]-3'-酮**I-26d** (20 mg, 0.040 mmol)、CuCl (11.8 mg, 0.119 mmol) 及NMP (0.5 mL)。所得反應混合物隨後在150°C下在微波照射下攪拌90 min。用水(3 mL)及DCM (3 mL)淬滅反應物。分離各層，且萃取水性層(3 mL, ×2)。合併之有機層經乾燥(MgSO<sub>4</sub>)，經由Celite®過濾，且在減壓下濃縮。將粗殘餘物溶解於DMSO (2 mL)中，過濾且經由逆相HPLC [TFA方法]純化。由此提供(5'*S*,7*a'**R*)-1-(4-氯吡啶并[1,5-*a*]吡啶-7-基)-5'-(3,5-二氟苯基)四氫-3'*H*-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-*b*]喹啉]-3'-酮，TFA鹽及(5'*S*,7*a'**R*)-5'-(3,5-二氟苯基)-1-(吡啶并[1,5-*a*]吡啶-7-基)四氫-3'*H*-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-*b*]喹啉]-3'-酮，TFA鹽。**實例15.1**：MS (ESI) *m/z* C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> [M+1]<sup>+</sup>計算值459，實驗值459。<sup>1</sup>H NMR (600 MHz,

DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.12 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 7.35 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.14 (t,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 7.09 (d,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 6.69 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 6.38 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 5.83 (dd,  $J = 7.0, 5.2$  Hz, 1H), 4.96 (app t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 3.89 (d,  $J = 11.5$  Hz, 1H), 3.81 (d,  $J = 11.6$  Hz, 1H), 3.19 (app,  $J = 10.2$  Hz, 1H), 3.07 (app t,  $J = 10.5$  Hz, 1H), 2.67 - 2.59 (m, 1H), 2.23 - 2.11 (m, 3H), 2.01 - 1.93 (m, 1H), 1.87 (td,  $J = 13.2, 12.6, 6.6$  Hz, 1H), 1.79 (d,  $J = 12.9$  Hz, 1H), 1.73 - 1.64 (m, 1H)。**實例15.2** : MS (ESI)  $m/z$   $C_{23}H_{23}F_2N_4O_2$   $[M+1]^+$  計算值425, 實驗值425。 $^1H$  NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.01 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 7.35 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.19 - 7.16 (m, 1H), 7.16 - 7.11 (m, 1H), 7.09 (d,  $J = 6.7$  Hz, 2H), 6.60 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 6.36 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 5.83 (dd,  $J = 7.1, 5.1$  Hz, 1H), 4.96 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 3.94 - 3.88 (m, 1H), 3.86 - 3.79 (m, 1H), 3.20 - 3.13 (m, 1H), 3.07 - 3.01 (m, 1H), 2.68 - 2.61 (m, 1H), 2.25 - 2.13 (m, 3H), 2.01 - 1.95 (m, 1H), 1.91 - 1.84 (m, 1H), 1.79 (d,  $J = 15.4$  Hz, 1H), 1.74 - 1.64 (m, 1H)。

【0341】 下表22中之化合物係使用實例15.1中所描述之方法由表10中列舉之常見中間物製備。

表22

實例編號	結構	名稱	精確質量 $[M+H]^+$
15.3		(5 <i>S</i> ,7 <i>a</i> <i>R</i> )-1-(8-氯-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i> ]吡啶-5-基)-5'-苯基四氫-3' <i>H</i> -螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1- <i>b</i> ]咪唑]-3'-酮, TFA鹽	計算值424, 實驗值424



## 實例16.1



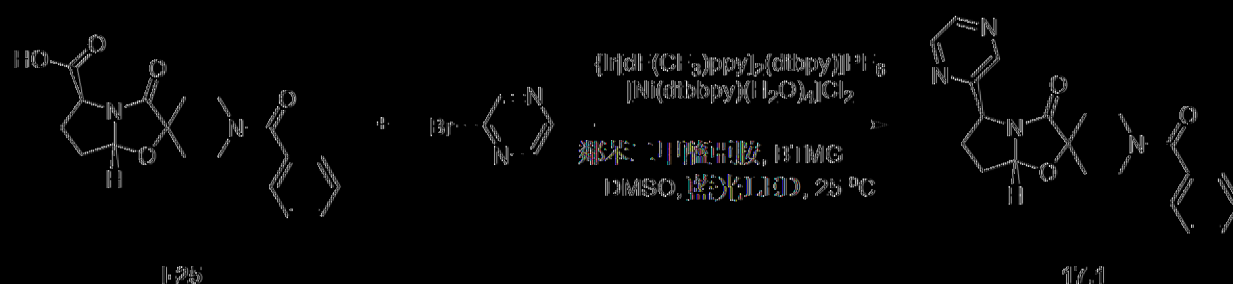
(5'S,7a'R)-5'-(3,5-二氟苯基)-1-(4-氟吡唑并[1,5-a]吡啶-7-基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]吡啶]-3'酮, TFA鹽

向配備有攪拌棒之2 mL Biotage®微波瓶中裝入(5'S,7a'R)-1-(4-溴吡唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-5'-(3,5-二氟苯基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]吡啶]-3'酮(2.6d (10 mg, 0.020 mmol)及Alphos Pd錯合物(2.3 mg, 0.001 mmol)。隨後將瓶放入手套箱中, 將KI<sup>I</sup> (0.6 mg, 0.010 mmol)及氟化銀(II) (5 mg, 0.040 mmol)添加至瓶中。隨後添加甲苯(0.3 mL)且密封反應瓶, 自手套箱移除, 且在110°C下攪拌16 h。冷卻後, 反應物用DCM (3 mL)、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(2 mL)及水(2 mL)分配, 隨後用DCM (4 mL, ×2)萃取。合併之有機層經乾燥(MgSO<sub>4</sub>), 過濾且在減壓下濃縮。將粗殘餘物溶解於DMSO (2 mL)中, 過濾且經由逆相HPLC [TFA方法]純化。由此提供(5'S,7a'R)-5'-(3,5-二氟苯基)-1-(4-氟吡唑并[1,5-a]吡啶-7-基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]吡啶]-3'酮, TFA鹽。MS (ESI) *m/z* C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> [M+1]<sup>+</sup>計算值443, 實驗值443。<sup>1</sup>H NMR (600 MHz,

DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.10 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 7.18 ~ 7.05 (m, 4H), 6.77 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 6.31 (dd,  $J = 8.2, 4.5$  Hz, 1H), 5.83 (dd,  $J = 7.0, 5.1$  Hz, 1H), 4.96 (app t,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 3.80 (d,  $J = 11.5$  Hz, 1H), 3.72 (d,  $J = 11.4$  Hz, 1H), 3.17 ~ 3.10 (m, 1H), 3.05 ~ 2.98 (m, 1H), 2.68 ~ 2.60 (m, 1H), 2.23 ~ 2.12 (m, 3H), 2.01 ~ 1.94 (m, 1H), 1.87 (dt,  $J = 13.4, 6.6$  Hz, 1H), 1.79 (d,  $J = 12.4$  Hz, 1H), 1.72 ~ 1.63 (m, 1H)。

[(0343)]

### 實例 17.1



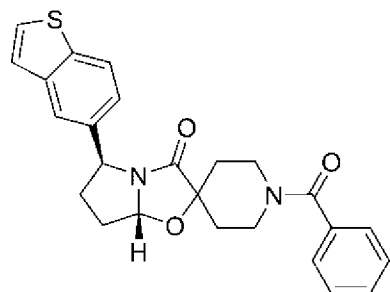
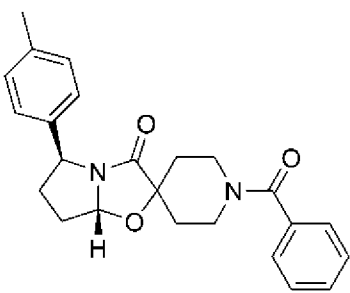
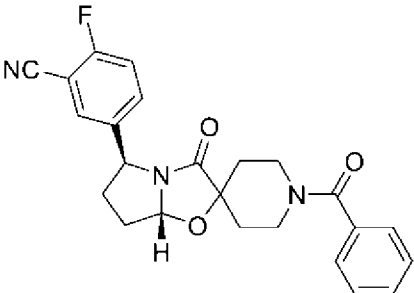
( $S',S',7a'R$ ) 1-(苄基亞胺)-5'-(吡啶-2-基)四氫-3'H-螺[吡啶-4,2'-吡咯并[2,1- $b$ ]噁唑]-3'-酮, TFA

向閃爍瓶中裝入( $S',S',7a'R$ ) 1-(苄基亞胺)-3'-側氧基四氫-3'H-螺[吡啶-4,2'-吡咯并[2,1- $b$ ]噁唑]-5'-甲酸(2.5 (15 mg, 0.044 mmol)、2-溴吡啶(10.4 mg, 0.065 mmol)、鄰苯二甲醯亞胺(6.4 mg, 0.044 mmol)、 $[Ni(d1bbpy)(H_2O)_4]Cl_2$  (3.5 mg, 0.009 mmol)、2,2'-[級]基-1,1,3,3-四甲基胍(BTMG) (14.9 mg, 0.087 mmol)及 $\{Ir[dF(CF_3)ppy]_2(d1bpy)\}PF_6$  (1.0 mg, 0.009 mmol)。將瓶抽成真空且用氮氣回填(3x), 添加DMSO (1.1 mL), 且用氮氣吹掃反應混合物 15 min。隨後在 25 °C 下, 在 PennOC/Merck 光反應器(500 rpm 攪拌, 1000 rpm 風扇速度, 100% LED 功率)中用 450 nm LED 燈照射反應物 14 h。反應混合物直接過濾且經由逆

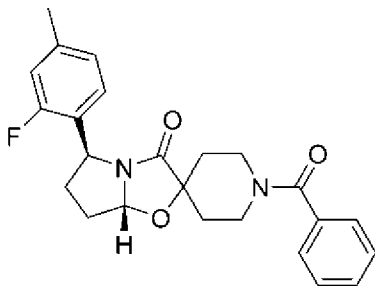
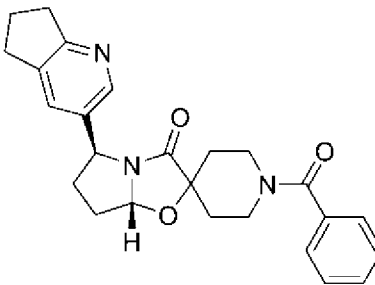
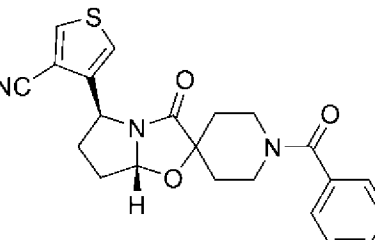
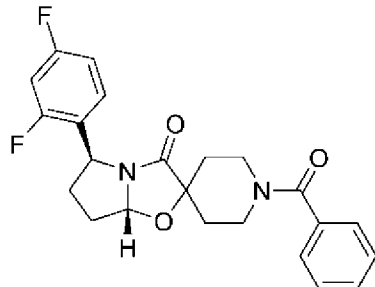
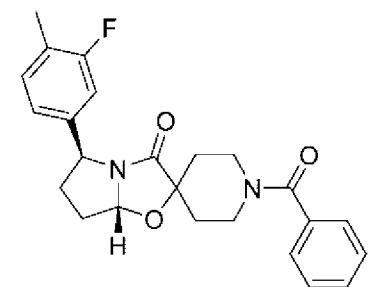
相HPLC [TFA方法]純化。由此提供(5'S,7a'R)-1-苯甲醯基-5'-(吡啶-2-基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]喹啉]-3'-酮，TFA鹽。MS (ESI)  $m/z$   $C_{21}H_{23}N_4O_3$   $[M+1]^+$ 計算值379，實驗值379。 $^1H$  NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.70 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.48 - 7.38 (m, 5H), 5.84 - 5.71 (m, 1H), 5.06 (app t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 4.42 - 4.19 (m, 2H), 3.68 - 3.43 (m, 2H), 3.26 - 3.16 (m, 1H), 2.64 - 2.44 (m, 2H), 2.30 - 2.22 (m, 1H), 2.15 - 2.04 (m, 1H), 1.98 - 1.83 (m, 1H), 1.80 - 1.65 (m, 2H)。

【0344】 下表23中之化合物使用實例17.1中所描述之方法由常見中間物I-25製備。

表23

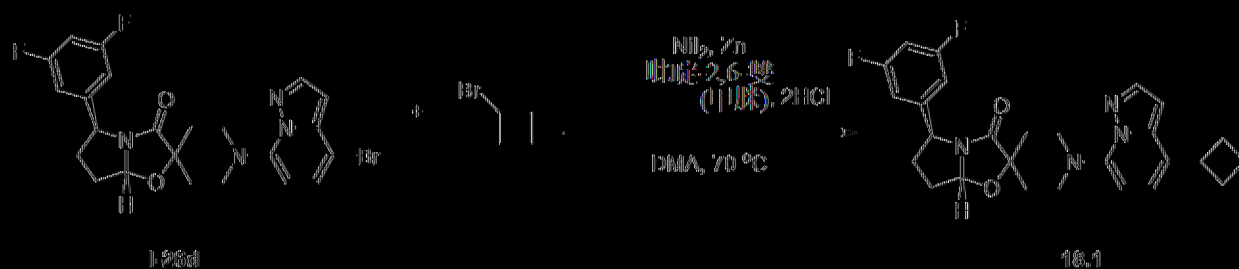
實例編號	結構	名稱	精確質量 $[M+H]^+$
17.2		(5'S,7a'R)-5'-(苯并[b]噻吩-5-基)-1-苯甲醯基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]喹啉]-3'-酮	計算值 433，實驗 值433
17.3		(5'S,7a'R)-1-苯甲醯基-5'-(對甲苯基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]喹啉]-3'-酮	計算值 391，實驗 值391
17.4		5-((5'S,7a'R)-1-苯甲醯基-3'-側氧基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]喹啉]-5'-基)-2-氟苯甲腈	計算值 420，實驗 值420

17.5		(5 <i>S</i> ,7 <i>aR</i> )-1-苯甲酰基-5'-(6-甲氧基吡啶-2-基)四氫-3' <i>H</i> -螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1- <i>b</i> ]嘓唑]-3'-酮，TFA鹽	計算值 408，實驗 值408
17.6		(5 <i>S</i> ,7 <i>aR</i> )-1-苯甲酰基-5'-(5-氟吡啶-2-基)四氫-3' <i>H</i> -螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1- <i>b</i> ]嘓唑]-3'-酮，TFA鹽	計算值 396，實驗 值396
17.7		(5 <i>S</i> ,7 <i>aR</i> )-1-苯甲酰基-5'-(異噻唑-4-基)四氫-3' <i>H</i> -螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1- <i>b</i> ]嘓唑]-3'-酮	計算值 384，實驗 值384
17.8		(5 <i>S</i> ,7 <i>aR</i> )-1-苯甲酰基-5'-(4-甲氧基苯基)四氫-3' <i>H</i> -螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1- <i>b</i> ]嘓唑]-3'-酮	計算值 407，實驗 值407
17.9		(5 <i>S</i> ,7 <i>aR</i> )-1-苯甲酰基-5'-(3-氟-5-甲氧基苯基)四氫-3' <i>H</i> -螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1- <i>b</i> ]嘓唑]-3'-酮	計算值 425，實驗 值425
17.10		(5 <i>S</i> ,7 <i>aR</i> )-1-苯甲酰基-5'-(2,3-二氟苯基)四氫-3' <i>H</i> -螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1- <i>b</i> ]嘓唑]-3'-酮	計算值 413，實驗 值413

17.11		(5'S,7a'R)-1-苯甲醯基-5'-(2-氟-4-甲基苯基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1- <i>b</i> ]嘔唑]-3'-酮	計算值 409，實驗 值409
17.12		(5'S,7a'R)-1-苯甲醯基-5'-(6,7-二氫-5H-環戊[ <i>b</i> ]吡啶-3-基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1- <i>b</i> ]嘔唑]-3'-酮	計算值 418，實驗 值418
17.13		4-((5'S,7a'R)-1-苯甲醯基-3'-側氧基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1- <i>b</i> ]嘔唑]-5'-基)噻吩-3-甲腈	計算值 408，實驗 值408
17.14		(5'S,7a'R)-1-(苯甲醯基)-5'-(2,4-二氟苯基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1- <i>b</i> ][1,3]嘔唑]-3'-酮	計算值 413，實驗 值413
17.15		(5'S,7a'R)-1-(苯甲醯基)-5'-(3-氟-4-甲基苯基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1- <i>b</i> ][1,3]嘔唑]-3'-酮	計算值 409，實驗 值409

## 【0345】

## 實例18.1

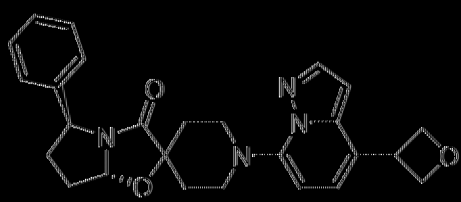
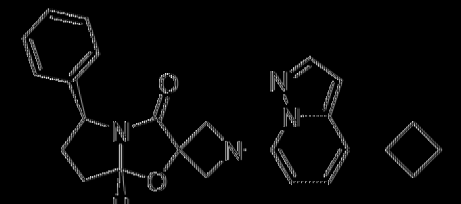


(5'S,7a'R)-1-(4-環丁基吡嗪[1,5-a]吡啶-7-基)-5'-(3,5-二氟苯基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]吡嗪]-3'-酮, TFA鹽

向配備有攪拌棒之2 mL Biotage®微波瓶中裝入(5'S,7a'R)-1-(4-溴吡嗪[1,5-a]吡啶-7-基)-5'-(3,5-二氟苯基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]吡嗪]-3'-酮126d (10 mg, 0.020 mmol)、NiCl<sub>2</sub> (3.1 mg, 0.010 mmol)、吡啶-2,6-雙(甲脞)-2HCl (2.3 mg, 0.010 μmol)及活化Zn散劑(6.5 mg, 0.099 mmol)及溴環丁烷(5.4 mg, 0.040 mmol)。將瓶抽成真空且用氮氣回填(3×), 添加DMA (0.25 mL), 且在70°C下攪拌反應物16 h。冷卻後, 反應物用DCM (3 mL)及水(3 mL)分配, 且隨後用DCM (5 mL, ×2)萃取。合併之有機層經乾燥(MgSO<sub>4</sub>), 經由Celite®過濾, 且在減壓下濃縮。將粗殘餘物溶解於DMSO (2 mL)中, 過濾且經由逆相HPLC [TFA方法]純化。由此提供(5'S,7a'R)-1-(4-環丁基吡嗪[1,5-a]吡啶-7-基)-5'-(3,5-二氟苯基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]吡嗪]-3'-酮, TFA鹽。MS (ESI) *m/z* C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> [M+1]<sup>+</sup>計算值479, 實驗值479。<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7.98 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.14 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 6.98 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.56 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.34 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.85 - 5.79 (m, 1H), 4.96 (app t, *J* = 7.9 Hz, 2H), 3.84 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 3.75 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 3.74 - 3.67 (m, 1H), 3.13 (app t, *J* = 10.2 Hz, 1H), 3.00 (app t, *J* = 10.4 Hz, 1H), 2.68 - 2.59 (m, 1H), 2.43 - 2.34 (m, 2H), 2.24 - 2.10 (m, 5H), 2.10 - 2.00 (m, 1H),

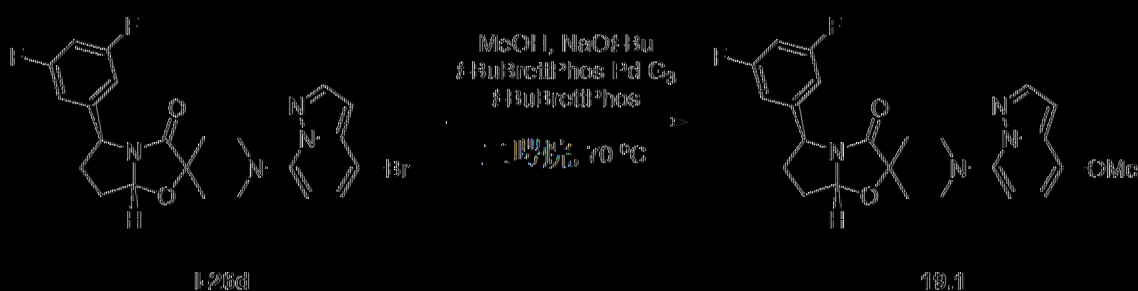
2.00 - 1.94 (m, 1H), 1.92 - 1.83 (m, 2H), 1.78 (d,  $J = 14.1$  Hz, 1H), 1.68 (ddd,  $J = 18.9, 11.6, 7.6$  Hz, 1H)。

[(0346)] 下表24中之化合物使用實例18.1中所描述之方法由表10中列舉之中間物製備。

實例編號	結構	名稱	精確質量 [M+H] <sup>+</sup>
18.2		(5'S,7a'R)-1-(4-(氧雜環丁烷-3-基)噁唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-5'-(3,5-二氟苯基)-3'H-螺[咪啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]嘔啶]-3'酮	計算值445, 實驗值445
18.3		(5'S,7a'R)-1-(4-環丁基)噁唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-5'-(3,5-二氟苯基)-3'H-螺[咪啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]嘔啶]-3'酮	計算值415, 實驗值415

[(0347)]

### 實例19.1



(5'S,7a'R)-5'-(3,5-二氟苯基)-1-(4-甲氧基噁唑并[1,5-a]吡啶-7-基)四氫-3'H-螺[咪啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]嘔啶]-3'酮, (TFA)

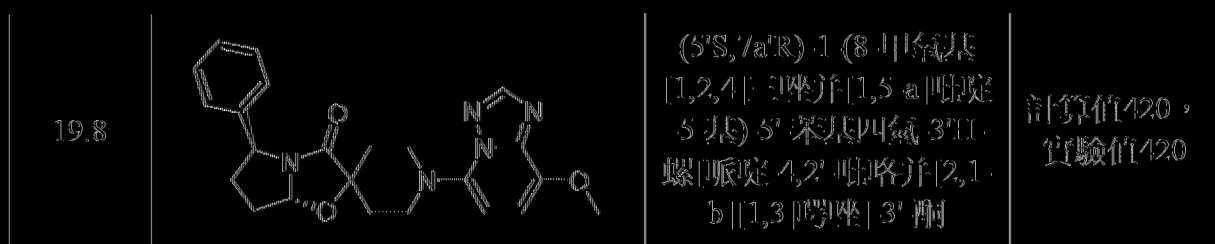
向配備有攪拌棒之2 mL微波瓶中裝入(5'S,7a'R)-1-(4-溴噁唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-5'-(3,5-二氟苯基)四氫-3'H-螺[咪啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]嘔啶]-

3'-酮(10 mg, 0.020 mmol)、*t*-BuBrettPhos (0.2 mg, 0.0004 mmol)及 NaOt-Bu (2.7 mg, 0.03 mmol)。將瓶抽成真空且用氬氣回填(3×)，添加 MeOH (4.0 μL, 0.099 mmol)，且將瓶再次抽成真空且用N<sub>2</sub>回填(3×)。藉由音波處理用氬氣吹掃二噁烷(0.3 mL)樣品15 min，隨後在N<sub>2</sub>下將其添加至含有第3代*t*-BuBrettPhos Pd預催化劑(0.3 mg, 0.004 mmol)之瓶中。在25°C下攪拌此預催化劑溶液1 min，隨後添加至反應瓶中。隨後在70°C下攪拌反應混合物3天。冷卻後，反應物用DCM (3 mL)及水(3 mL)分配，隨後用DCM (5 mL, ×2)萃取。合併之有機層經乾燥(MgSO<sub>4</sub>)，過濾且在減壓下濃縮。將粗殘餘物溶解於DMSO (2 mL)中，過濾且經由逆相HPLC [TFA方法]純化。由此提供(5'*S*,7a'*R*)-5'-(3,5-二氟苯基)-1-(4-甲氧基吡啶并[1,5-*a*]吡啶-7-基)四氫-3'*H*-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-*b*]呔啶]-3'-酮，TFA。MS (ESI) *m/z* C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> [M+1]<sup>+</sup>計算值455，實驗值455。<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7.96 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.16 - 7.11 (m, 1H), 7.11 - 7.06 (m, 2H), 6.62 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.61 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.28 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.82 (dd, *J* = 7.1, 5.0 Hz, 1H), 4.95 (app t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.74 - 3.68 (m, 1H), 3.66 - 3.60 (m, 1H), 3.07 (app t, *J* = 10.1 Hz, 1H), 2.99 - 2.91 (m, 1H), 2.64 (ddd, *J* = 13.0, 7.7, 5.2 Hz, 1H), 2.23 - 2.11 (m, 3H), 2.00 - 1.93 (m, 1H), 1.87 (td, *J* = 14.4, 13.5, 5.6 Hz, 1H), 1.77 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 1.68 (tt, *J* = 11.6, 7.6 Hz, 1H)。

**【0348】** 下表25中之化合物使用實例19.1中所描述之方法由表10中列舉之中間物製備。實例19.3、實例19.4及實例19.5使用經修改之程序製備，其中在100°C下攪拌反應物1.5天。

表25

實例編號	結構	名稱	精確質量 [M+H] <sup>+</sup>
19.2		(5'S,7a'R)-5'-(3,5-二氟苯基)-1-(4-乙氧基吡唑并[1,5-a]吡啶-7-基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]咪唑]-3'-酮，TFA鹽	計算值469， 實驗值469
19.3		(5'S,7a'R)-5'-(3,5-二氟苯基)-1-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]咪唑]-3'-酮，TFA鹽	計算值456， 實驗值456
19.4		(5'S,7a'R)-1-(4-(2,2-二氟乙氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-5'-(3,5-二氟苯基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]咪唑]-3'-酮，TFA鹽	計算值505， 實驗值505
19.5		(5'S,7a'R)-5'-(3,5-二氟苯基)-1-(4-(((R及S)-氧雜環丁烷-2-基)甲氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-7-基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]咪唑]-3'-酮，TFA鹽	計算值511， 實驗值511
19.6		(5'S,7a'R)-1-(8-甲氧基[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-基)-5'-苯基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]咪唑]-3'-酮	計算值421， 實驗值
19.7		(5'S,7a'R)-1-(8-乙氧基[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-基)-5'-苯基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]咪唑]-3'-酮	計算值435， 實驗值435



[(0349)]

## 實例20.1



5'-((5'S,7a'R)-5'-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-3'-側氧基四氫-3'H-螺[咪啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]噁唑-3'-酮]-1-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-甲脞

步驟1. (5'S,7a'R)-5'-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-3'-側氧基-5',7a'-二氫-3'H-螺[咪啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]噁唑-3'-酮]-1-甲酸苯甲脞

依序向反應容器中裝入(R)-3'-側氧基-5',7a'-二氫-3'H-螺[咪啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]噁唑-3'-酮]-1-甲酸苯甲脞(150 mg, 0.457 mmol, 1.31)、4-碘-1-甲基-1H-吡啶(143 mg, 0.685 mmol)、氯化四丁基銨(381 mg, 1.37 mmol)、乙酸鉀(403 mg, 4.11 mmol)及乙酸鈣(II) (10.3 mg, 0.046 mmol)。將容器封端，用氮氣吹掃三次。添加無水DMF<sup>3</sup> (1.5 mL)，且在密封容器中在120°C下攪拌混合物16 h。在反應完成後，粗材料直接藉由逆

相急驟層析，使用經C18改質之矽膠(ISCO<sup>®</sup>；12 g SepaFlash<sup>®</sup> 二氧化矽快速管柱，溶離劑為10至75%乙腈/水梯度)純化。將(5'S,7a'R)-5'-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-3'-側氧基-5',7a'-二氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]吡啶]-1-甲酸苯甲酯(143 mg, 0.350 mmol)分離為黃色油狀物。MS (ESI)  $m/z$  C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup>計算值409，實驗值409。

### 【0350】

**步驟2. (5'S,7a'R)-5'-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]吡啶]-3'-酮**

將10 w/w %鈣/碳(37.3 mg, 0.035 mmol)添加至(5'S,7a'R)-5'-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-3'-側氧基-5',7a'-二氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]吡啶]-1-甲酸苯甲酯(143 mg, 0.350 mmol)於無水甲醇(3.5 mL)中之溶液中。在22°C下，所得懸浮液在1 atm氫氣下老化17小時。完成後，反應混合物經由矽藻土過濾且濃縮。所得粗物質(5'S,7a'R)-5'-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]吡啶]-3'-酮未經進一步純化即使用。MS (ESI)  $m/z$  C<sub>14</sub>H<sub>21</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>計算值277，實驗值277。

### 【0351】

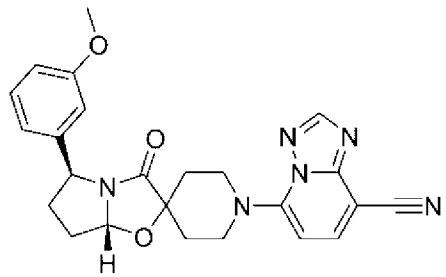
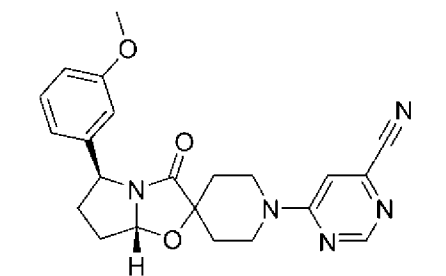
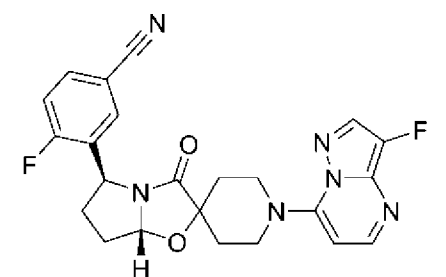
**步驟3. 5-((5'S,7a'R)-5'-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-3'-側氧基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]吡啶]-1-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-甲腈(20.1)**

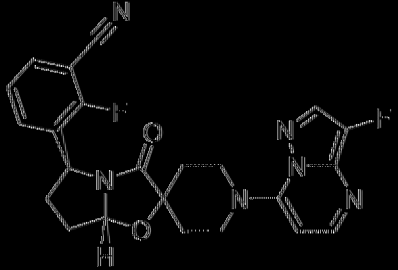
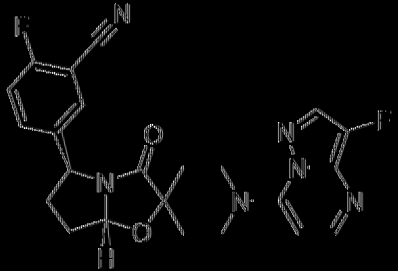
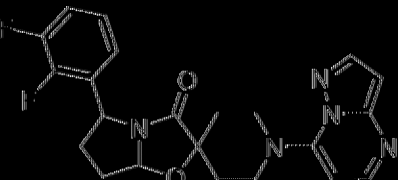
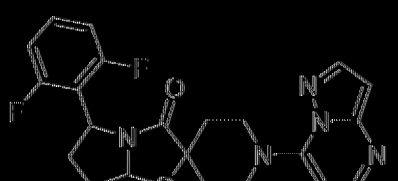
將(5'S,7a'R)-5'-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]吡啶]-3'-酮(4.0 mg, 0.014 mmol)及5-氯-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-甲腈(3.9 mg, 0.022 mmol)溶解於無水DMA (0.3 mL)中。在惰性氛圍下用二異丙基乙胺(5.61 mg, 0.043 mmol)處理所得溶液。將反應物加熱至60°C持續2 h，隨後冷卻且用DMA稀釋。混合物藉由逆相HPLC (C18，

150×30mm×5μm；水(TFA)-CAN 25-100梯度；流動速率(mL/min) 40)純化，得到呈固體狀之5-((5'S,7a'R)-5'-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-3'-側氧基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]喹啉]-1-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-甲腈。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO): δ 8.61 (s, 1H), 8.18 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.64 (s 1H), 7.38 (s, 1H), 6.72 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.89 - 4.86 (m, 1H), 4.31 - 4.21 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.52 - 3.38 (m, 2H), 2.44 (br s, 1H), 2.20 - 1.68 (m, 7H)。

【0352】下表26中之化合物係使用實例20.1中所描述之方法及順序，使用中間物I-31製備。

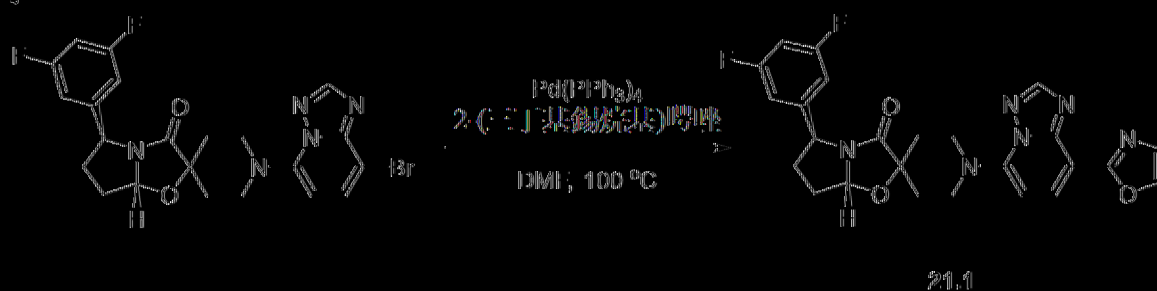
表26

實例編號	結構	名稱	精確質量 [M+H] <sup>+</sup>
20.2		5-[(5'S,7a'R)-5'-(3-甲氧基苯基)-3'-側氧基四氫-1H,3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]喹啉]-1-基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-甲腈	計算值 445，實驗值 445
20.3		6-[(5'S,7a'R)-5'-(3-甲氧基苯基)-3'-側氧基四氫-1H,3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]喹啉]-1-基]喹啉-4-甲腈	計算值 406，實驗值 406
20.4		4-氟-3-[(5'S,7a'R)-1-(3-氟吡啶并[1,5-a]喹啉-7-基)-3'-側氧基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]喹啉]-5'-基]苯甲腈	計算值 451，實驗值 451

20.5		2-氟-3-[(5'S,7a'R)-1-(3-氟吡嗪并[1,5-a]嘧啶-7-基)-3'-側氧基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑-5'-基]呋喃]	計算值 451, 實驗 值451
20.6		2-氟-5-[(5'S,7a'R)-1-(3-氟吡嗪并[1,5-a]嘧啶-7-基)-3'-側氧基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑-5'-基]呋喃]	計算值 451, 實驗 值451
20.7		5'-(2,3-二氟苯基)-1-(吡嗪并[1,5-a]嘧啶-7-基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑-3'-酮]	計算值 426, 實驗 值426
20.8		5'-(2,6-二氟苯基)-1-(吡嗪并[1,5-a]嘧啶-7-基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑-3'-酮]	計算值 426, 實驗 值426

(0353)

## 實例2.1.1



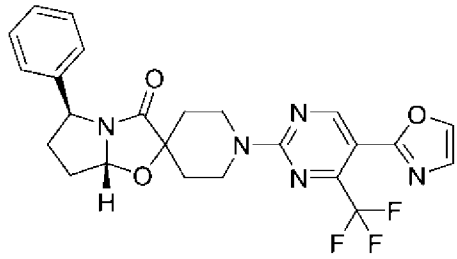
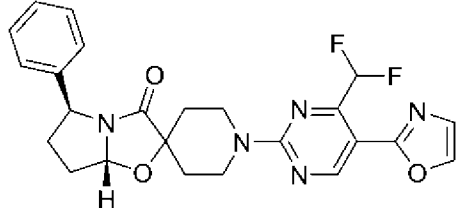
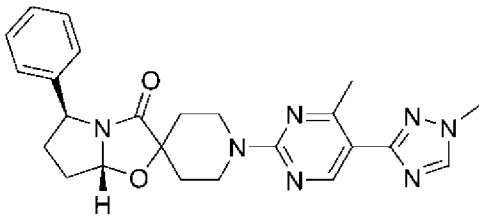
(5'S,7a'R)-5'-(3,5-二氟苯基)-1-(8-(吡嗪-2-基)-[1,2,4]吡嗪并[1,5-a]吡啶-5-基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]噁唑-3'-酮

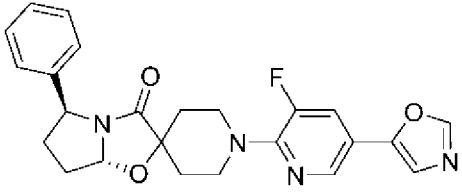
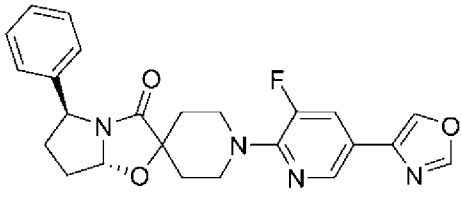
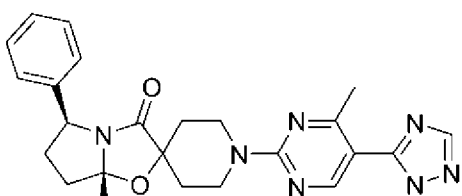
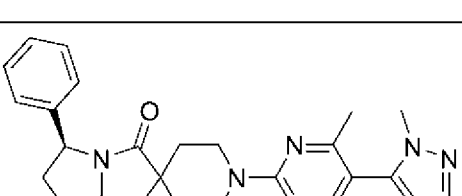
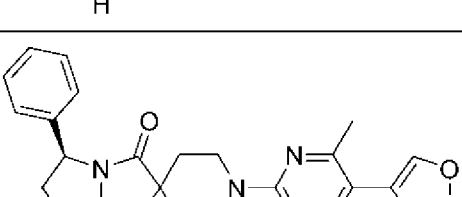
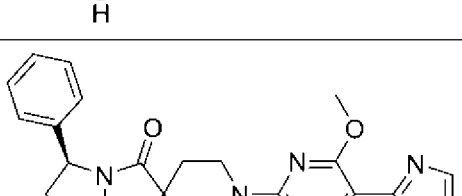
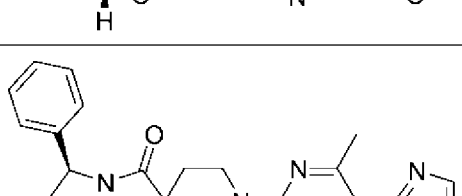
用攪拌棒向瓶中添加於DMF (500  $\mu$ L)中之(5'S,7a'R)-1-(8-溴-[1,2,4]吡嗪并[1,5-a]吡啶-5-基)-5'-(3,5-二氟苯基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]噁唑-3'-酮(20 mg, 0.040 mmol)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (4.58 mg, 3.97

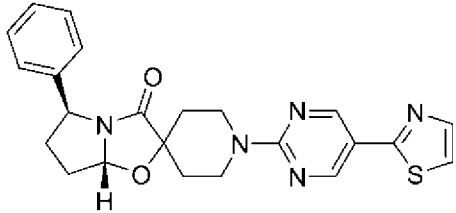
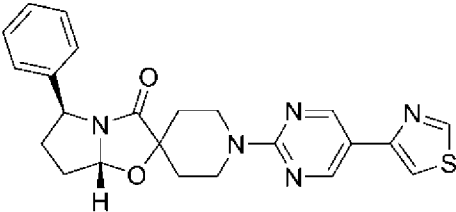
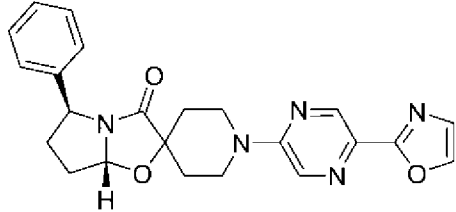
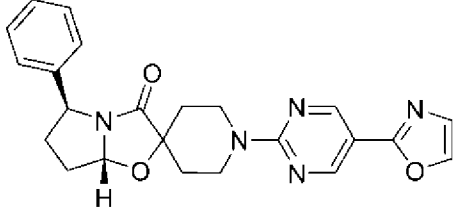
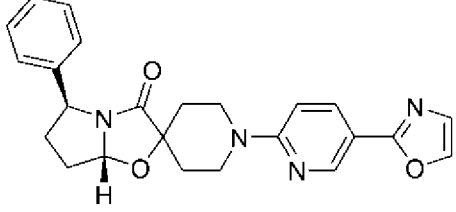
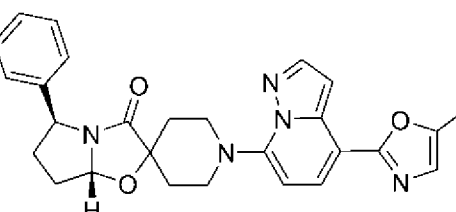
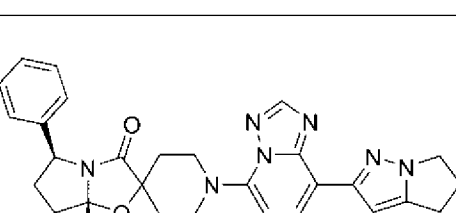
$\mu\text{mol}$ )。一次性添加2-(三丁基錫烷基)噁唑(18.2  $\mu\text{l}$ , 0.059 mmol), 且混合物在 $\text{N}_2$ 下吹掃5 min, 隨後加熱至 $100^\circ\text{C}$ 持續1 h。冷卻混合物, 添加Pd清除劑聚合物且在室溫下攪拌15 min。將混合物稀釋於DMF、MeOH中, 且過濾。殘餘物藉由製備型HPLC逆相(C-18)純化, 用乙腈/水+ 0.05%  $\text{NH}_3$ 溶離, 得到呈無色固體狀之(5'S,7a'R)-5'-(3,5-二氟苯基)-1-(8-(噁唑-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]噁唑]-3'-酮。MS (ESI)  $m/z$   $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{F}_2\text{N}_6\text{O}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ 計算值493, 實驗值493。

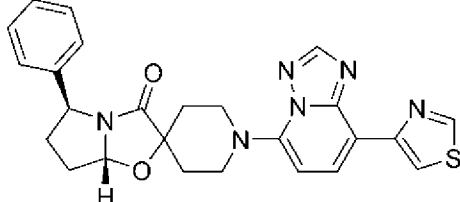
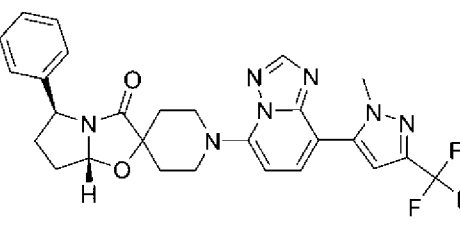
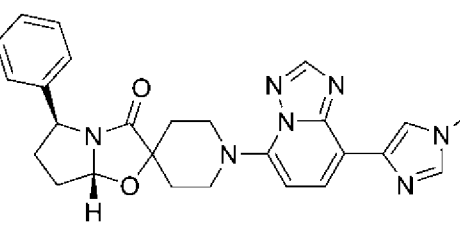
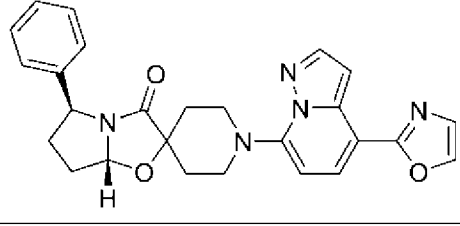
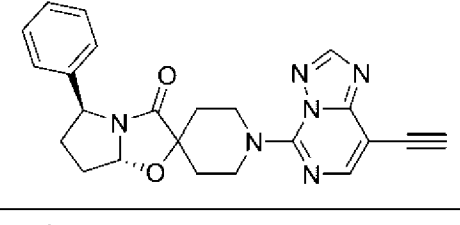
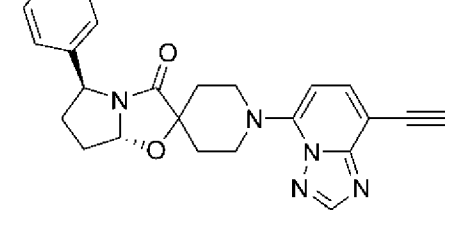
**【0354】** 下表27中之化合物係使用實例21.1中所描述之方法由表10中列舉之中間物製備。

表27

實例編號	結構	名稱	精確質量 $[\text{M}+\text{H}]^+$
21.2		(5'S,7a'R)-1-[5-(1,3-噁唑-2-基)-4-(三氟甲基)嘧啶-2-基]-5'-苯基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-3'-酮	計算值 486, 實驗 值486
21.3		(5'S,7a'R)-1-[4-(二氟甲基)-5-(1,3-噁唑-2-基)嘧啶-2-基]-5'-苯基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-3'-酮	計算值 468, 實驗 值468
21.4		(5'S,7a'R)-1-[4-甲基-5-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)嘧啶-2-基]-5'-苯基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-3'-酮	計算值 446, 實驗 值446

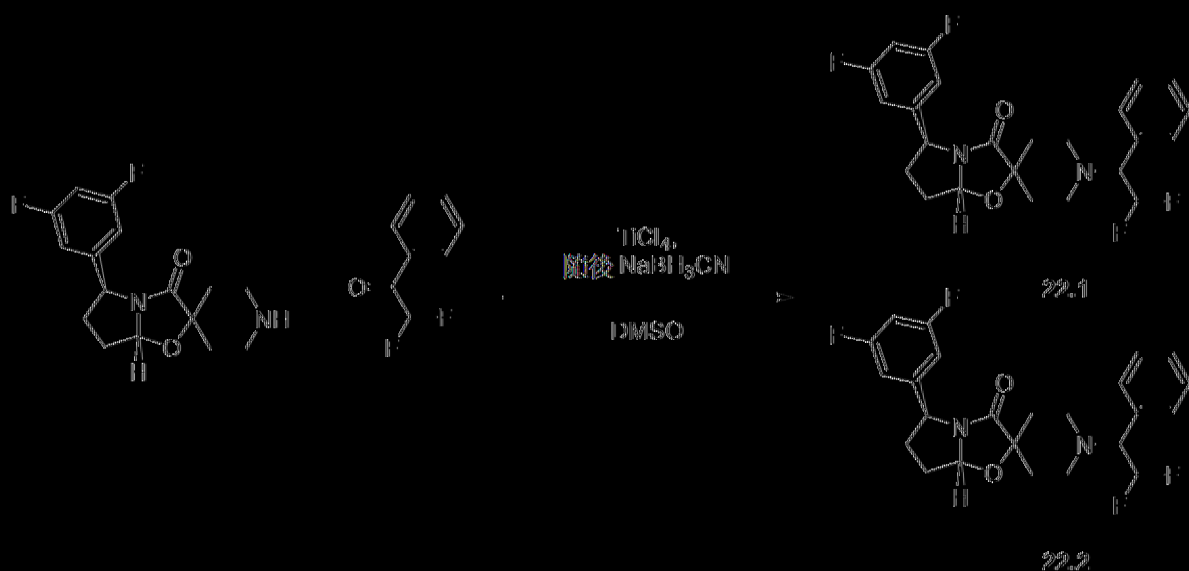
21.5		(5'S,7a'R)-1-[3-氟-5-(1,3-噁唑-5-基)吡啶-2-基]-5'-苯基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-3'-酮	計算值 435，實驗 值435
21.6		(5'S,7a'R)-1-[3-氟-5-(1,3-噁唑-4-基)吡啶-2-基]-5'-苯基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-3'-酮	計算值 435，實驗 值435
21.7		(5'S,7a'R)-1-[4-甲基-5-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)嘧啶-2-基]-5'-苯基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-3'-酮	計算值 446，實驗 值446
21.8		(5'S,7a'R)-1-[4-甲基-5-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-基]-5'-苯基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-3'-酮	計算值 445，實驗 值445
21.9		(5'S,7a'R)-1-[4-甲基-5-(1,2-噁唑-4-基)嘧啶-2-基]-5'-苯基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-3'-酮	計算值 432，實驗 值432
21.10		(5'S,7a'R)-1-[4-甲氧基-5-(1,3-噁唑-2-基)嘧啶-2-基]-5'-苯基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-3'-酮	計算值 448，實驗 值448
21.11		(5'S,7a'R)-1-[4-甲基-5-(1,3-噁唑-2-基)嘧啶-2-基]-5'-苯基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-3'-酮	計算值 432，實驗 值432

21.12		(5S,7aR)-5'-苯基-1-[5-(1,3-噻唑-2-基)嘧啶-2-基]四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-3'-酮	計算值 434，實驗 值434
21.13		(5S,7aR)-5'-苯基-1-[5-(1,3-噻唑-4-基)嘧啶-2-基]四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-3'-酮	計算值 434，實驗 值434
21.14		(5S,7aR)-1-[5-(1,3-噁唑-2-基)吡啶-2-基]-5'-苯基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-3'-酮	計算值 418，實驗 值418
21.15		(5S,7aR)-1-[5-(1,3-噁唑-2-基)嘧啶-2-基]-5'-苯基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-3'-酮	計算值 418，實驗 值418
21.16		(5S,7aR)-1-[5-(1,3-噁唑-2-基)吡啶-2-基]-5'-苯基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-3'-酮	計算值 417，實驗 值417
21.17		(5S,7aR)-1-[4-(5-甲基-1,3-噁唑-2-基)吡啶-7-基]-5'-苯基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-3'-酮	計算值 470，實驗 值470
21.18		(5S,7aR)-1-[8-(5,6-二氫-4H-吡咯并[1,2-b]吡啶-2-基)[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基]-5'-苯基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-3'-酮	計算值 496，實驗 值496

21.19		(5'S,7a'R)-5'-苯基-1-[8-(1,3-噻唑-4-基)[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基]四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-3'-酮	計算值 473，實驗 值473
21.20		(5'S,7a'R)-1-{8-[1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基][1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基]-5'-苯基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-3'-酮	計算值 538，實驗 值538
21.21		(5'S,7a'R)-1-[8-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基]-5'-苯基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-3'-酮	計算值 470，實驗 值470
21.22		(5'S,7a'R)-1-[4-(1,3-噁唑-2-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-5'-苯基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-3'-酮	計算值 456，實驗 值456
21.23		(5'S,7a'R)-1-(8-乙炔基[1,2,4]三唑并[1,5-c]噁啶-5-基)-5'-苯基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-3'-酮	計算值 415，實驗 值415
21.24		(5'S,7a'R)-1-(8-乙炔基[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-5'-苯基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-3'-酮	計算值 414，實驗 值414

## 【0355】

## 實例22.1



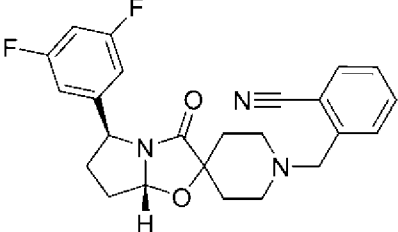
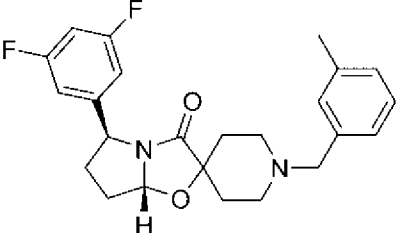
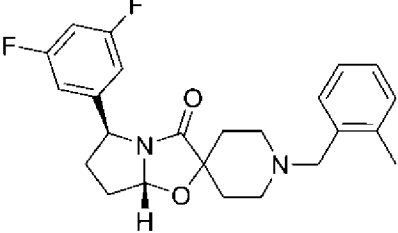
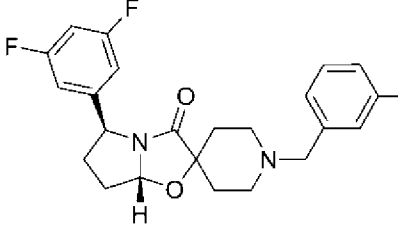
(5'S,7a'R)-1-(2,2-二氟-1-苯乙基)-5'-(3,5-二氟苯基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]吡嗪]-3'-酮

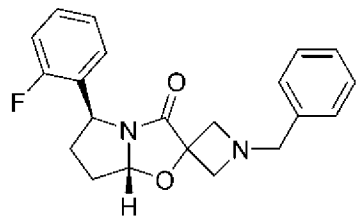
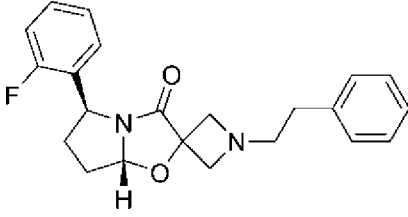
向2,2-二氟-1-苯乙基-1-酮(50.6 mg, 0.324 mmol)、(5'S,7a'R)-5'-(3,5-二氟苯基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]吡嗪]-3'-酮(50 mg, 0.162 mmol)於DMSO (1 mL)中之溶液中添加氯化鈦(IV) (6.15 mg, 0.032 mmol), 接著逐滴添加TEA (0.068 mL, 0.486 mmol)。在25°C下攪拌混合物12 h, 隨後添加1 mL MeOH中之NaBH<sub>3</sub>CN (40.8 mg, 0.649 mmol)。在25°C下再攪拌混合物2 h。反應混合物藉由在0°C下添加5 mL 1N HCl淬滅, 隨後用DCM (15 mLx3)萃取。合併之有機層經乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 過濾且在減壓下濃縮, 且藉由製備型HPLC (HPLC管柱)純化, 用乙腈/水+ 0.05% NH<sub>3</sub>溶離, 得到呈固體狀之(5'S,7a'R)-1-(2,2-二氟-1-苯乙基)-5'-(3,5-二氟苯基)四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]吡嗪]-3'-酮。MS (ESI) *m/z* C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>F<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>計算值449, 實驗值449。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ 7.54 (s, 5H), 6.90-6.96 (m, 2H), 6.82-6.89 (m, 1H), 5.69-5.79 (m, 1H), 4.97 (dt, *J* = 3.43, 7.97 Hz, 2H), 4.64 (br s, 1H), 3.46-3.64 (m, 1H), 2.93-3.27 (m, 3H), 2.67-2.76 (m, 1H), 2.20-2.39 (m, 3H), 1.83-2.15 (m,

3H), 1.67-1.78 (m, 1H)。兩種非鏡像異構體進一步藉由對掌性SFC，管柱：DAICEL CHIRALPAK AD (250mm×30mm×10um)；0.1% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O/IPA，40至100% IPA；80 ml/min分離，得到兩種化合物。

【0356】下表28中之化合物係使用實例22.1中所描述之方法由中間物製備。實例22.3至22.8使用DCE作為溶劑且在不採用路易斯酸(Lewis Acid)即TiCl<sub>4</sub>的情況下使用相同條件製備。

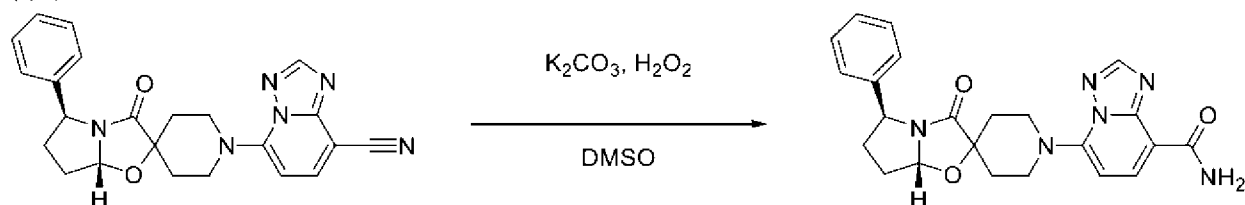
表28

實例編號	結構	名稱	精確質量 [M+H] <sup>+</sup>
22.3		2-{[(5'S,7a'R)-5'-(3,5-二氟苯基)-3'-側氧基四氫-1H,3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]嘓啶]-1-基]甲基}苯甲腈	計算值424，實驗值424
22.4		(5'S,7a'R)-5'-(3,5-二氟苯基)-1-[(3-甲基苯基)甲基]四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]嘓啶]-3'-酮	計算值413，實驗值413
22.5		(5'S,7a'R)-5'-(3,5-二氟苯基)-1-[(2-甲基苯基)甲基]四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]嘓啶]-3'-酮	計算值413，實驗值413
22.6		3-{[(5'S,7a'R)-5'-(3,5-二氟苯基)-3'-側氧基四氫-1H,3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]嘓啶]-1-基]甲基}苯甲腈	計算值424，實驗值424

22.7		(5'S,7a'R)-1-苯甲基-5'-(2-氟苯基)四氫-3'H-螺[氮雜環丁烷-3,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-3'-酮	計算值353，實驗值353
22.8		(5'S,7a'R)-5'-(2-氟苯基)-1-(2-苯乙基)四氫-3'H-螺[氮雜環丁烷-3,2'-吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑]-3'-酮	計算值367，實驗值367

## 【0357】

## 實例23.1



23.1

5-((5'S,7a'R)-3'-側氧基-5'-苯基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]噁唑]-1-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-甲醯胺

向瓶中裝入於DMSO (965  $\mu$ l)中之5-((5'S,7a'R)-3'-側氧基-5'-苯基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]噁唑]-1-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-甲腈(40 mg, 0.097 mmol)及K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (40.0 mg, 0.290 mmol)，隨後裝入H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (42.2  $\mu$ l, 0.483 mmol)。在室溫下攪拌混合物且靜置隔夜。混合物用DMA (2 mL)稀釋，過濾，且殘餘物直接藉由製備型HPLC逆相(C-18)純化，用乙腈/水+ 0.05% NH<sub>3</sub>溶離，在乾燥後得到呈無色固體狀之5-((5'S,7a'R)-3'-側氧基-5'-苯基四氫-3'H-螺[哌啶-4,2'-吡咯并[2,1-b]噁唑]-1-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-甲醯胺。MS (ESI) *m/z* C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>計算值433，實驗值433。<sup>1</sup>H NMR (499 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8.77 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.25 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.33 (ddd, J

= 25.8, 16.6, 7.2 Hz, 4H), 6.80 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.84 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.95 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 4.20 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 4.12 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 3.45 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.31 (s, 2H), 2.24 - 2.16 (m, 2H), 2.15 (s, 1H), 1.98 (t, J = 10.6 Hz, 1H), 1.89 (dd, J = 11.9, 5.8 Hz, 1H), 1.82 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 1.75 - 1.68 (m, 1H)。

### 【0358】

分析

RIPK1-ADP-Glo酶分析

RIPK1之酶活性使用源自ADP-Glo套組(TMPromega)之分析來量測，該套組提供基於發光(luminescent-based)之ADP偵測系統。特定言之，由RIPK1激酶產生之ADP以均勻方式按比例偵測為發光信號。在此情形下，小分子之抑制作用(EC50)的評估以化合物藉由RIPK1抑制ATP轉化至ADP之有效性來量測。

【0359】 在此分析中，使用以下所概述之程序由十點(1:3連續稀釋；100000 nM之最高化合物濃度)滴定曲線測定各化合物之效力(EC50)。可信度之分析底限或下限為約25 nM。向白色ProxiPlus 384孔盤之各孔施配30 nL化合物(1% DMSO/3 μL最終分析體積)，接著添加2 μL 1×分析緩衝液(25 mM Hepes 7.3、20 mM MgCl<sub>2</sub>、50 mM NaCl、1 mM DTT、0.005% Tween20及0.02% BSA)，其含有37.5 nM GST-RIPK1 (重組GST-RIPK1激酶域(殘基1至327)酶，產生自經桿狀病毒轉染之Sf21細胞：MW = 62 kDa)。將盤置於環境溫度加濕室中以用於與化合物一起預培育30分鐘。隨後，各反應藉由添加含有900 μM ATP及3 μM去磷酸化MBP受質之1 μL 1×分析緩衝液起始。3 μL之各孔中的最終反應物係由25

nM GST-RIPK1、300  $\mu$ M ATP及3  $\mu$ M去磷酸化MBP組成。在根據Promega概述之套組方案添加ADP-Glo試劑之前，使激酶反應進行150分鐘。劑量反應曲線係藉由繪製作用百分比(產物轉化率%；Y軸)相對於Log10化合物濃度(X軸)產生。使用非線性回歸、四參數S形劑量反應模型計算EC50值。

## 效力表

實例編號	RIPK1 V0 Ec50
1.1	< 25
1.2	115
1.3	< 25
1.4	121
1.5	< 25
1.6	< 25
1.7	< 25
1.8	256
1.9	< 25
1.10	< 25
1.11	< 25
1.12	< 25
1.13	< 25
1.14	< 25
1.15	33.4
1.16	< 25
1.17	< 25
1.18	39.0
1.19	82.9
1.20	41.7
1.21	501
1.22	< 25
1.23	26.1
1.24	23.0
1.25	98.3
2.1	76.5
2.2	< 25
2.3	< 25
2.4	< 25
2.5	40.7
2.6	< 25
2.7	43.1
2.8	36.8
2.9	106
2.10	136
3.1	< 25

4.1	< 25
4.2	< 25
4.3	< 25
4.4	< 25
4.5	< 25
4.6	< 25
4.7	113
4.8	< 25
4.9	< 25
4.10	35.5
4.11	< 25
4.12	< 25
4.13	< 25
4.14	< 25
4.15	< 25
4.16	< 25
4.17	< 25
4.18	< 25
4.19	477
4.20	< 25
4.21	< 25
4.22	26.9
4.23	52.8
4.24	< 25
4.25	< 25
4.26	24.6
4.27	18.0
4.28	< 25
4.29	< 25
4.30	< 25
4.31	< 25
4.32	< 25
4.33	50
4.34	83.0
4.35	< 25
4.36	37.4
4.37	< 25
4.38	12.0
4.39	22.3
4.40	32.2
4.41	< 25
4.42	< 25
4.43	< 25
4.44	< 25
4.45	250
4.46	46.9
4.47	< 25
4.48	150
4.49	< 25
4.50	30.7

4.51	41.2
4.52	69
4.53	< 25
4.54	31.1
4.55	246
4.56	565
4.57	243
4.58	45.9
4.59	149
4.60	452
4.61	53.4
4.62	39.2
4.63	48.6
4.64	80.7
4.65	164
4.66	38.4
4.67	89.2
4.68	< 25
4.69	114
4.70	54.3
4.71	30.3
4.72	29.8
4.73	< 25
4.74	< 25
4.75	< 25
4.76	38.2
4.77	< 25
4.78	58.7
4.79	< 25
4.80	494
4.81	51.2
4.82	25
4.83	363
4.84	29.3
4.85	63.4
4.86	269
4.87	< 25
4.88	< 25
4.89	29.4
4.90	380
4.91	< 25
4.92	< 25
4.93	< 25
4.94	154
4.95	58.3
4.96	< 25
4.97	< 25
4.98	36.3
4.99	< 25
4.100	240

4.101	40.4
4.102	< 25
4.103	< 25
4.104	33.9
4.105	< 25
4.106	30.5
4.107	101
4.108	26.9
4.109	37.8
4.110	< 25
4.111	38.1
4.112	< 25
4.113	309
4.114	< 25
4.115	180
4.116	< 25
4.117	< 25
4.118	228
4.119	537
4.120	< 25
4.121	< 25
4.122	35.6
4.123	< 25
4.124	< 25
4.125	< 25
4.126	46.7
4.127	< 25
4.128	< 25
4.129	< 25
4.130	< 25
4.131	30.6
4.132	< 25
4.133	48.8
4.134	27.3
4.135	63.7
4.136	< 25
4.137	235
4.138	145
4.139	< 25
4.140	25.6
4.141	< 25
4.142	< 25
4.143	< 25
4.144	41.7
4.145	< 25
4.146	< 25
4.147	< 25
4.148	< 25
4.149	< 25
4.150	34.4

第 327 頁(發明說明書)

4.151	< 25
4.152	< 25
4.153	< 25
4.154	35.7
4.155	< 25
4.156	< 25
4.157	< 25
4.158	50.8
4.159	62.6
4.160	76.8
4.161	< 25
4.162	361
4.163	30.3
4.164	28.8
4.165	144
4.166	56.4
4.167	259
4.168	42.9
4.169	26.4
4.170	< 25
4.171	< 25
4.172	25.2
4.173	69.2
4.174	< 25
4.175	< 25
4.176	48.8
4.177	< 25
4.178	< 25
4.179	< 25
4.180	< 25
4.181	110
4.182	< 25
4.183	< 25
4.184	< 25
4.185	83.0
4.186	< 25
4.187	357
4.188	540
4.189	25.4
4.190	92.6
4.191	53.0
4.192	54.4
4.193	< 25
4.194	699
4.195	48.4
4.196	31.7
4.197	25.1
4.198	249
4.199	36.2
4.200	52.5

4.201	< 25
4.202	38.5
4.203	48.0
4.204	< 25
4.205	63.3
4.206	< 25
4.207	< 25
4.208	56.0
4.209	166
4.210	76.0
4.211	< 25
4.212	< 25
4.213	< 25
4.214	128
4.215	552
4.216	< 25
4.217	25.8
4.218	< 25
4.219	< 25
4.220	< 25
4.221	< 25
4.222	57.3
4.223	< 25
4.224	< 25
4.225	31.8
4.226	< 25
4.227	27.3
4.228	78.9
4.229	< 25
4.230	< 25
4.231	< 25
4.232	1
4.233	< 25
4.234	56.5
4.235	< 25
4.236	50.0
4.237	< 25
4.238	< 25
4.239	< 25
4.240	< 25
4.241	< 25
4.242	< 25
4.243	26.31
4.244	< 25
4.245	< 25
4.246	< 25
4.247	86.5
4.248	33.7
4.249	< 25
4.250	< 25

4.251	< 25
4.252	< 25
4.253	< 25
4.254	126
4.255	40.3
4.256	25
4.257	< 25
4.258	< 25
4.259	< 25
4.260	< 25
4.261	< 25
4.262	256
4.263	26.2
4.264	< 25
4.265	28.4
4.266	< 25
4.267	< 25
4.268	< 25
4.269	< 25
4.270	< 25
4.271	< 25
4.272	931
4.273	566
5.1	< 25
5.2	< 25
5.3	< 25
5.4	< 25
5.5	< 25
5.6	< 25
5.7	236
5.8	< 25
5.9	< 25
5.10	< 25
5.11	< 25
5.12	< 25
5.13	277
5.14	< 25
5.15	96.8
5.16	< 25
5.17	25.0
5.18	138
5.19	333
5.20	212
5.21	342
5.22	392
5.23	143
5.24	< 25
5.25	< 25
5.26	737
5.27	170

5.28	208
5.29	62.2
5.30	28.4
5.31	< 25
5.32	409
5.33	189
5.34	< 25
5.35	25.0
5.36	< 25
5.37	< 25
5.38	103.
5.39	172
5.40	459
5.41	129
5.42	39.2
5.43	< 25
5.44	33.1
5.45	31.0
5.46	444
5.47	26.9
5.48	42.2
5.49	78.1
5.50	< 25
5.51	48.3
5.52	88.8
5.53	509
5.54	27.2
5.55	26.2
5.56	< 25
5.57	< 25
5.58	24.8
5.59	< 25
5.60	< 25
5.61	< 25
5.62	< 25
5.63	< 25
5.64	38.8
5.65	244
5.66	81.1
5.67	135
5.68	< 25
5.69	45.3
5.70	< 25
5.71	155
5.72	30.8
5.73	< 25
5.74	42.4
5.75	524
5.76	924
6.1	388

6.2	493
6.3	60.1
6.4	760
6.5	< 25
6.6	< 25
6.7	< 25
6.8	< 25
6.9	< 25
6.10	< 25
6.11	69.2
6.12	25.1
6.13	60.0
6.14	30.0
6.15	547
6.16	276
6.17	173
6.18	154
6.19	< 25
6.20	136
6.21	881
6.22	30.5
6.23	96.4
6.24	32.3
6.25	82.4
6.26	321
6.27	47.6
6.28	30.2
6.29	413
6.30	208
6.31	36.5
6.32	228
6.33	40.2
6.34	550
6.35	89.7
6.36	851
6.37	230
6.38	867
6.39	738
6.40	436
6.41	131
6.42	< 25
6.43	151
6.44	67.1
6.45	451
6.46	211
6.47	< 25
6.48	34.2
6.49	989
6.50	< 25
6.51	600

6.52	528
6.53	147
6.54	45.1
6.55	280
6.56	< 25
6.57	426
6.58	263
6.59	281
6.60	95.0
6.61	261
6.62	64.8
6.63	57.9
6.64	< 25
6.65	< 25
6.66	311
6.67	50.
6.68	212
6.69	46.8
6.70	< 25
6.71	< 25
6.72	41.3
6.73	48.6
6.74	31.9
6.75	24.7
6.76	182
6.77	572
6.78	36.9
6.79	38.3
6.80	153
6.81	935
6.82	< 25
6.83	31.8
6.84	405
6.85	36.9
6.86	86.0
6.87	43.8
6.88	136
6.89	35.4
6.90	36.1
6.91	706
6.92	40.6
6.93	192
6.94	30.5
6.95	245
6.96	31.6
6.97	< 25
6.98	523
6.99	146
6.100	66.7
6.101	56.9

6.102	48.6
6.103	934
6.104	32.2
6.105	841
6.106	202
6.107	< 25
6.108	43.8
6.109	< 25
6.110	< 25
6.111	< 25
6.112	< 25
6.113	< 25
6.114	< 25
6.115	< 25
6.116	< 25
6.117	< 25
6.118	< 25
6.119	< 25
6.120	< 25
6.121	< 25
6.122	47.5
6.123	< 25
6.124	< 25
6.125	< 25
6.126	619
6.127	60.8
6.128	42.7
6.129	188
6.130	< 25
6.131	< 25
6.132	71.7
6.133	< 25
6.134	92.4
6.135	457
6.136	136
6.137	78.7
6.138	< 25
6.139	< 25
6.140	47.1
6.141	< 25
6.142	75.1
6.143	56.8
6.144	< 25
6.145	< 25
6.146	34.9
6.147	328
6.148	< 25
6.149	< 25
6.150	118
6.151	349

6.152	< 25
6.153	< 25
6.154	< 25
6.155	< 25
6.156	< 25
6.157	< 25
6.158	< 25
6.159	826
6.160	< 25
6.161	275
6.162	38.0
6.163	29.1
7.1	121
7.2	< 25
7.3	102
7.4	108
7.5	< 25
7.6	271
7.7	< 25
7.8	< 25
7.9	72.6
7.10	147
7.11	92.2
7.12	165
7.13	191
7.14	69.8
7.15	171
8.1	728
8.2	685
8.3	213
8.4	672
8.5	429
8.6	421
8.7	345
8.8	429
8.9	421
8.10	345
9.1	< 25
10.1	< 25
10.2	< 25
10.3	355
10.4	< 25
11.1	885
11.2	295
11.3	66.88
11.4	61.1
11.5	67.7
11.6	31.4
11.7	91.3
11.8	215

11.9	907
11.10	253
11.11	42.0
11.12	97.7
11.13	266
11.14	33.7
11.15	81.7
11.16	35.4
11.17	204
11.18	93.0
11.19	624
11.20	26.85
11.21	229
11.22	761
11.23	306
11.24	366
11.25	61.1
11.26	132
11.27	757
11.28	< 25
11.29	< 25
11.30	191
11.31	< 25
11.32	319
11.33	< 25
11.34	601
11.35	34.5
12.1	537
13.1	26.8
13.2	< 25
13.3	< 25
13.4	56.0
13.5	98.4
13.6	< 25
13.7	< 25
13.8	664
13.9	339
13.10	36.8
13.11	< 25
13.12	< 25
13.13	366
13.14	487
13.15	188
13.16	32.0
13.17	< 25
13.18	< 25
13.19	< 25
13.20	24.9
13.21	25.3
13.22	37.6

13.23	54.3
13.24	< 25
14.1	< 25
14.2	< 25
14.3	< 25
15.1	< 25
15.2	< 25
15.3	< 25
15.4	< 25
16.1	< 25
17.1	34.4
17.2	26.1
17.3	< 25
17.4	196
17.5	344
17.6	94.4
17.7	558
17.8	49.0
17.9	40.7
17.10	< 25
17.11	< 25
17.12	342
17.13	208
17.14	< 25
17.15	< 25
18.1	159
18.2	27.6
18.3	< 25
19.1	< 25
19.2	< 25
19.3	< 25
19.4	32.0
19.5	208
19.6	45.4
19.7	25.0
19.8	394
20.1	45.4
20.2	25.0
20.3	394
20.4	< 25
20.5	< 25
20.6	< 25
20.7	< 25
20.8	< 25
21.1	< 25
21.2	< 25
21.3	< 25
21.4	117
21.5	< 25
21.6	< 25

21.7	181
21.8	36.6
21.9	37.8
21.10	< 25
21.11	< 25
21.12	25.2
21.13	40.3
21.14	57.8
21.15	< 25
21.16	< 25
21.17	< 25
21.18	< 25
21.19	< 25
21.20	< 25
21.21	< 25
21.22	< 25
21.23	< 25
21.24	< 25
22.1	221
22.2	243
22.3	807
22.4	701
22.5	213
22.6	234
22.7	103
22.8	348
23.1	< 25



R<sup>3</sup>為氫、-OH、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基OH、-CN、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基CN、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、鹵代C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、鹵素、-NH<sub>2</sub>、-N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)<sub>2</sub>、-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基；

R<sup>4</sup>在各次出現時獨立地選自由以下組成之群：氫、-OH、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基OH、-CN、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基CN、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、鹵代C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、鹵素、-NH<sub>2</sub>、-N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)<sub>2</sub>、-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)及C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基；

Z為-CN、芳基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基芳基、-CO芳基、-CONH芳基、-SO<sub>2</sub>芳基、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>環烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>環烷基、-COC<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>環烷基、-CONHC<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>環烷基、-SO<sub>2</sub>C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>環烷基、雜芳基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基雜芳基、-CO雜芳基、-CONH雜芳基、-SO<sub>2</sub>雜芳基、雜環烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基雜環烷基、-CO雜環烷基、-CONH雜環烷基、-SO<sub>2</sub>雜環烷基、-COOC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基或-COOC<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>環烷基，其中該芳基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基芳基、-CO芳基、-CONH芳基、-SO<sub>2</sub>芳基、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>環烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>環烷基、-COC<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>環烷基、-CONHC<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>環烷基、-SO<sub>2</sub>C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>環烷基、雜芳基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基雜芳基、-CO雜芳基、-CONH雜芳基、-SO<sub>2</sub>雜芳基、雜環烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基雜環烷基、-CO雜環烷基、-CONH雜環烷基或-SO<sub>2</sub>雜環烷基未經取代或經一至三個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵素、-CN、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基CN、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>炔基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>鹵烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>鹵烷氧基、-COOC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-SC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、側氧基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>環烷基、芳基、雜芳基及雜環烷基，其中該雜芳基、雜環烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>環烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>炔基及C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基未經取代或經一至兩個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵素、-CN、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>鹵烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基、-OH及雜環烷基；

m為0、1、2或3；

n為1或2；且

p為1或2。

〔請求項2〕

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物或異構體，其中A為芳基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>環烷基或雜芳基。

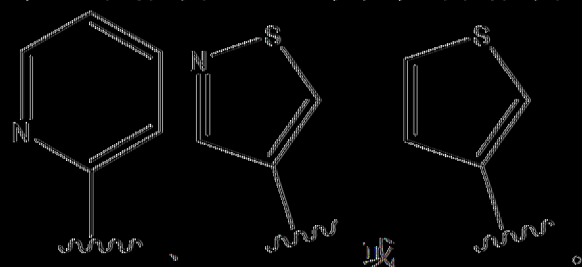
〔請求項3〕

如請求項2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物或異構體，其中A為芳基，其中該芳基為苯基。

〔請求項4〕

如請求項2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物或異構體，其

中A為雜芳基，其中該雜芳基為



〔請求項5〕

如請求項2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物或異構體，其中A為C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>環烷基，其中該C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>環烷基為環己基或環戊基。

〔請求項6〕

如請求項1至5中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物或異構體，其中R<sup>1</sup>在各次出現時獨立地選自由以下組成之群：鹵素、-CN、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基及C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基。

**【請求項7】**

如請求項1至5中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物或異構體，其中R<sup>1</sup>在各次出現時獨立地選自由以下組成之群：-CN、氟、甲氧基及甲基，且m為1或2。

**【請求項8】**

如請求項1至7中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物或異構體，其中n及p均為2。

**【請求項9】**

如請求項1至7中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物或異構體，其中n及p均為1。

**【請求項10】**

如請求項1至9中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物或異構體，其中R<sup>2</sup>為氫或甲基。

**【請求項11】**

如請求項1至10中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物或異構體，其中W為CH<sub>2</sub>，Y為O且X為CH<sub>2</sub>。

**【請求項12】**

如請求項1至10中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物或異構體，其中W為CH<sub>2</sub>，Y為S且X為CH<sub>2</sub>。

**【請求項13】**

如請求項1至10中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物或異構體，其中W為CH<sub>2</sub>，Y為CH<sub>2</sub>且X為O。

**【請求項14】**

如請求項1至9中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物或異構體，其中W為CH<sub>2</sub>，Y為N且X為CH<sub>2</sub>。

**【請求項15】**

如請求項1至10中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物或異構體，其中W為O，Y為CH<sub>2</sub>且X為CH<sub>2</sub>。

**【請求項16】**

如請求項1至15中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物或異構體，其中Z為芳基，其中該芳基未經取代或經一個、兩個或三個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵素、-CN、-OH、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、雜環烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>環烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>炔基、雜芳基或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>鹵烷氧基，其中該雜環烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>炔基或C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>環烷基未經取代或經側氧基、-CN或-OH取代。

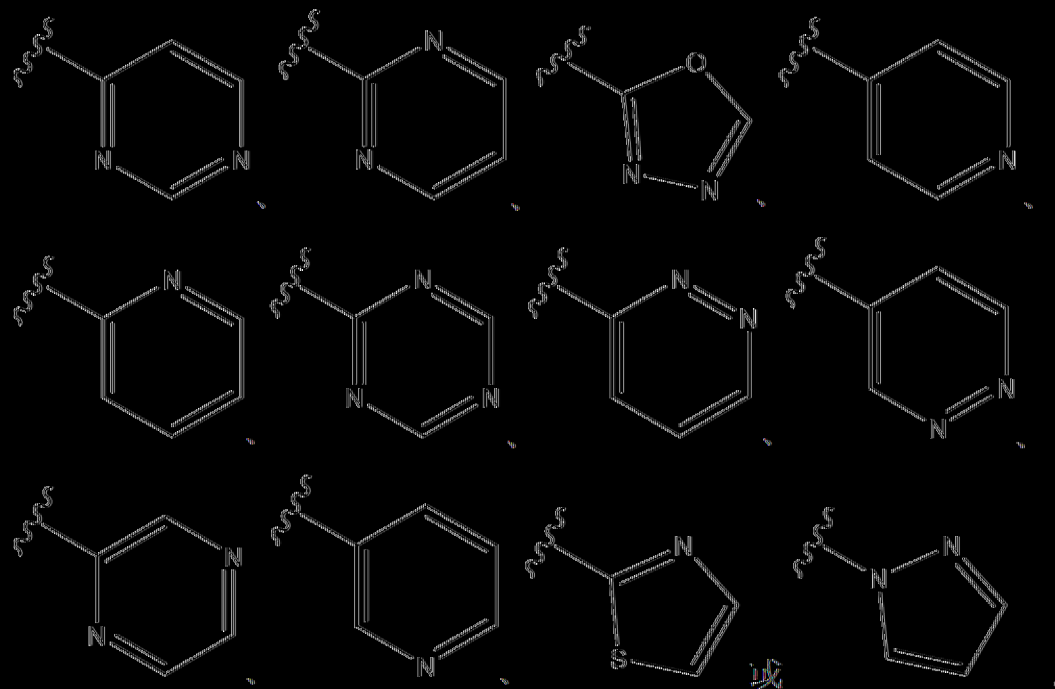
**【請求項17】**

如請求項1至15中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物或異構體，其中Z為雜芳基，其中該雜芳基未經取代或經一至四個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：-CN、-OH、苯基、鹵素、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基OH、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基CN、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>鹵烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>鹵烷氧基、-COC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-COOC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-SC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、側氧基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>環烷基、雜環烷基、CONH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、CONH<sub>2</sub>、CON(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)<sub>2</sub>或雜芳基，其中該苯基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基或雜芳基未經取代或經鹵素、

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>鹵烷基、雜環烷基或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基取代。

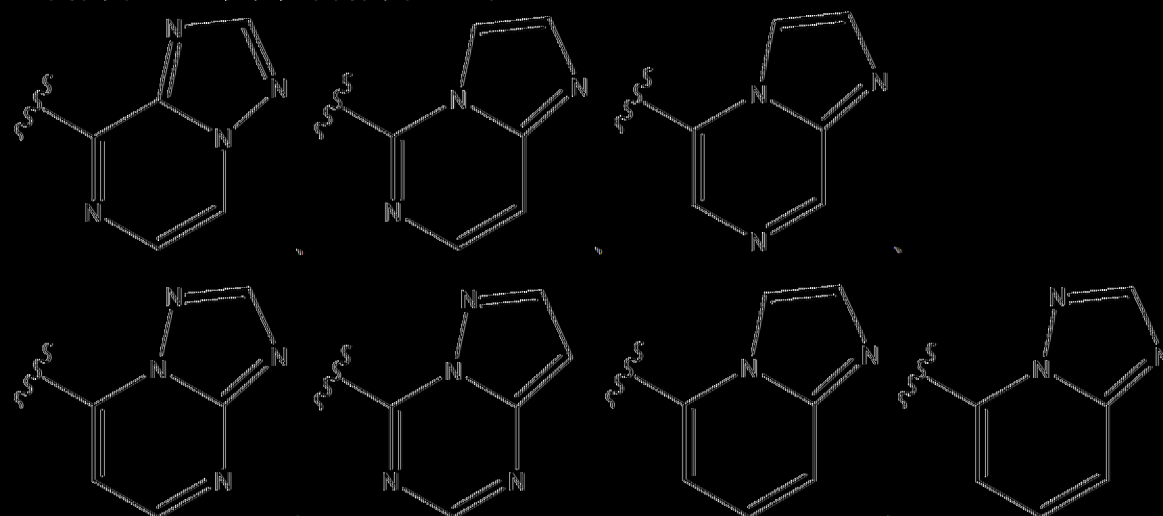
〔請求項18〕

如請求項17之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物或異構體，  
其中%為雜芳基，其中該雜芳基為：

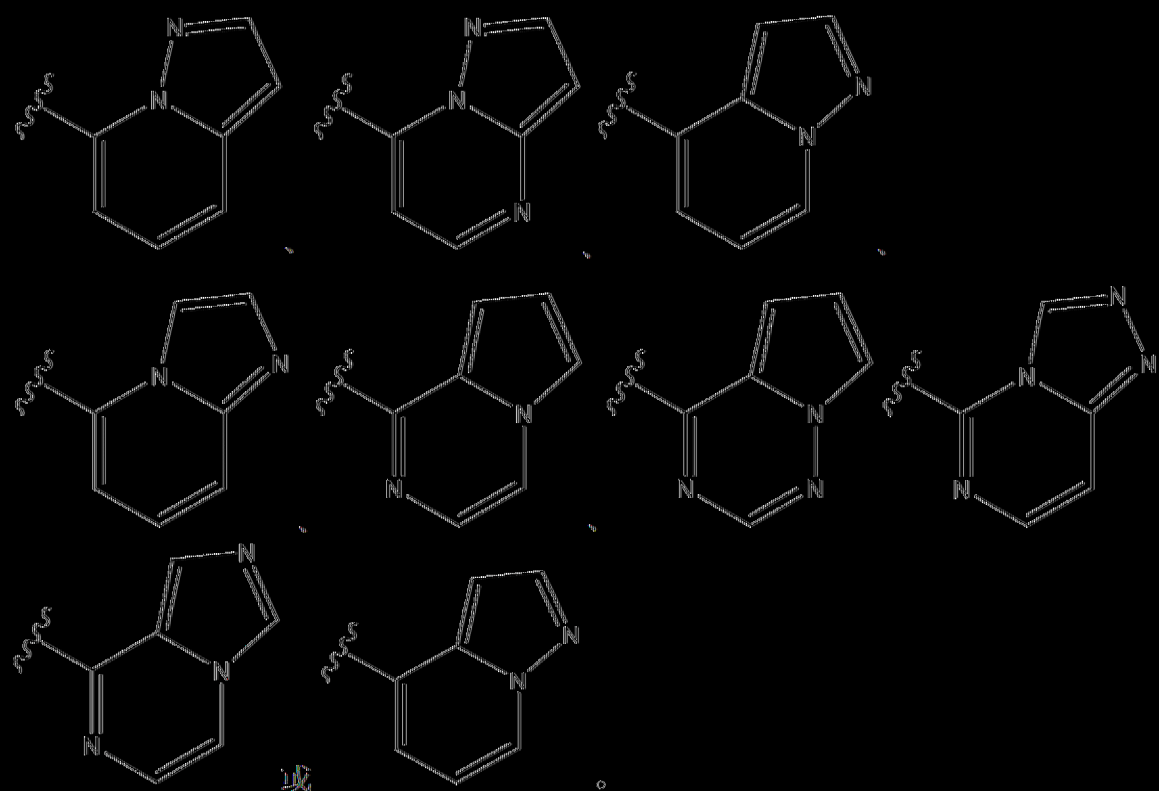


〔請求項19〕

如請求項17之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物或異構體，  
其中%為雜芳基，其中該雜芳基為







〔請求項20〕

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物或異構體，其中%為SO<sub>2</sub>芳基，其中該SO<sub>2</sub>芳基未經取代或經鹵素、-CN或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基取代。

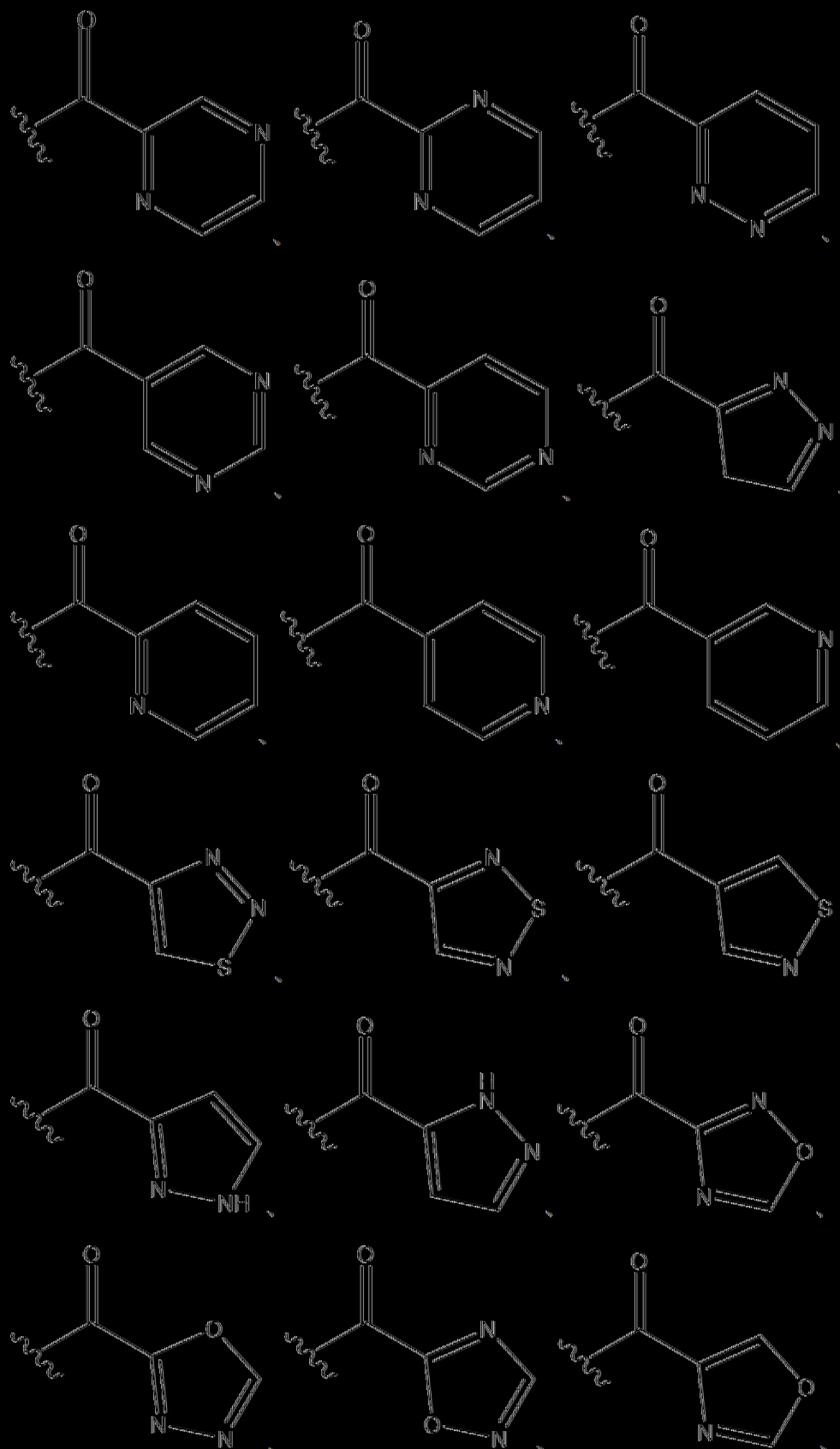
〔請求項21〕

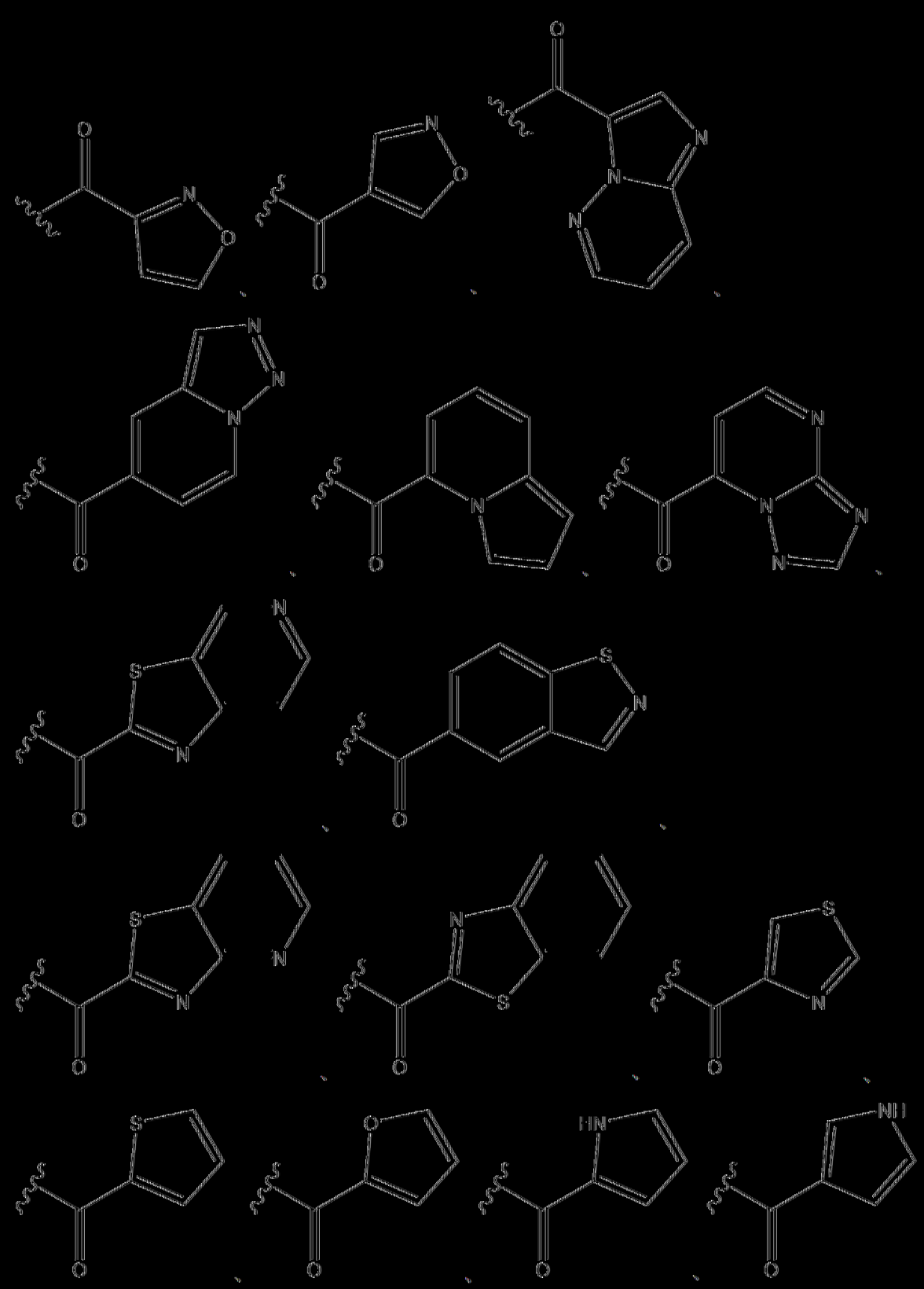
如請求項1至15中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物或異構體，其中%為-CO芳基，其中該-CO芳基未經取代或經一個、兩個或三個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵素、-CN、-OH、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、雜環烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>環烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>炔基、雜芳基及C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>鹵烷氧基，其中該雜環烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>炔基或C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>環烷基未經取代或經側氧基、-CN或-OH取代。

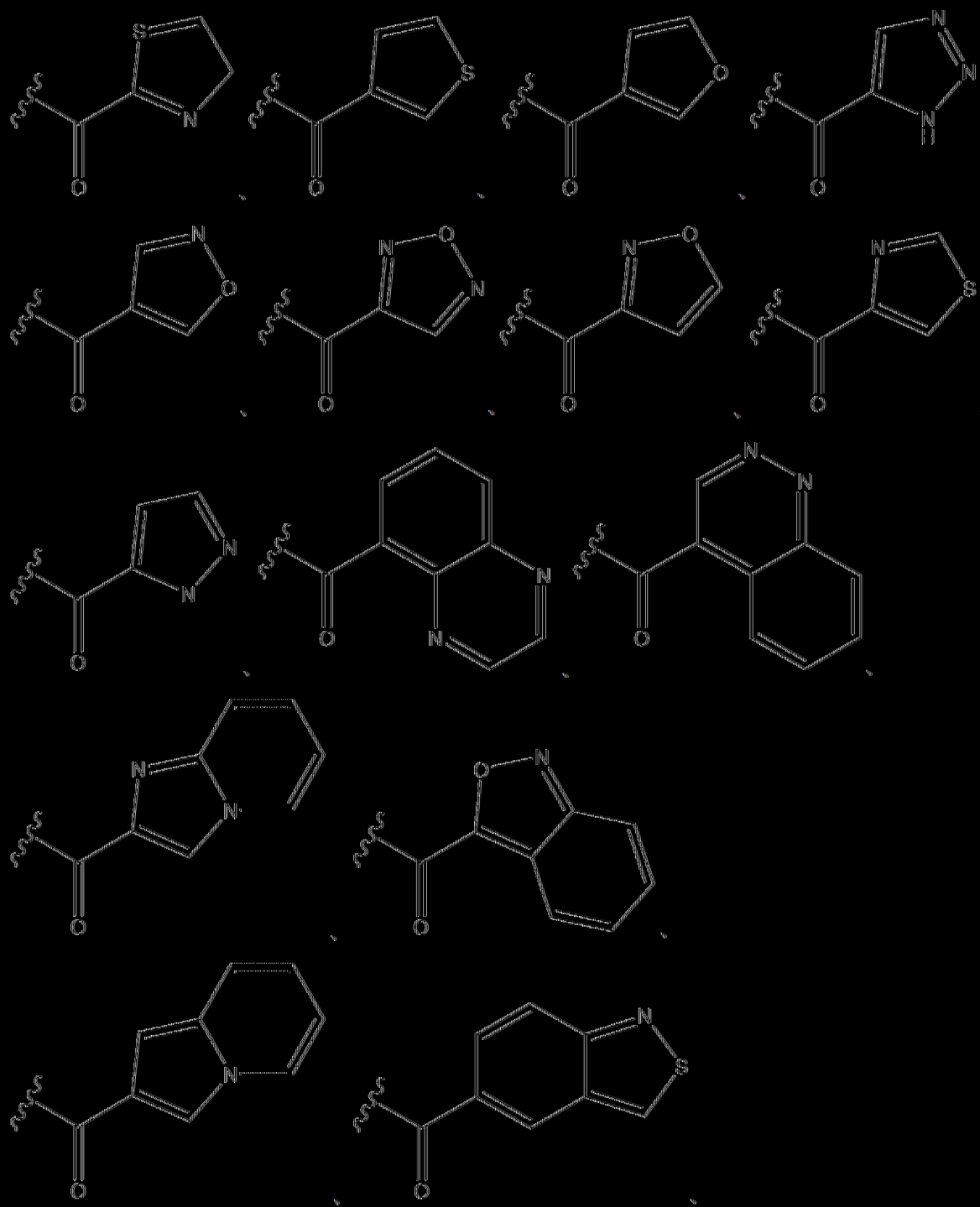
〔請求項22〕

如請求項1至15中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物

或其構體，其中%為-CO雜芳基，其中該-CO雜芳基為













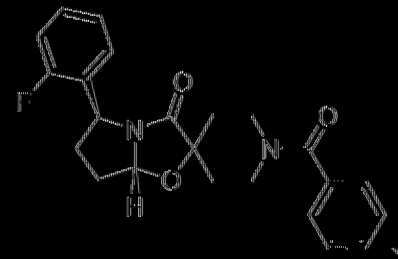
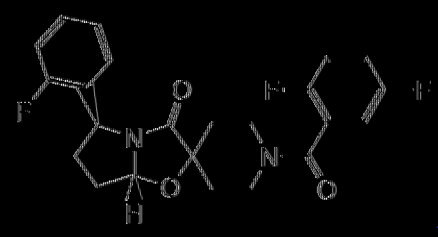
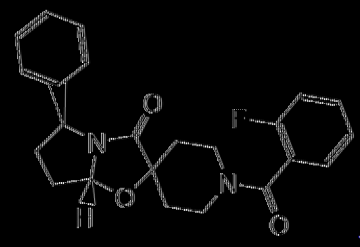
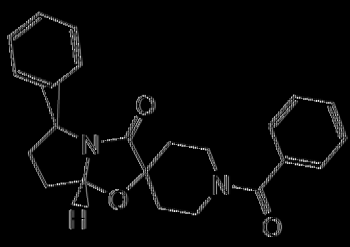
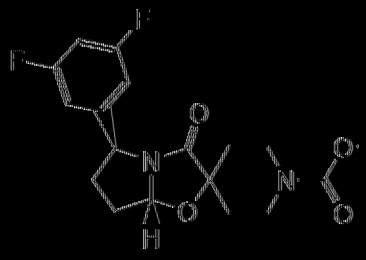
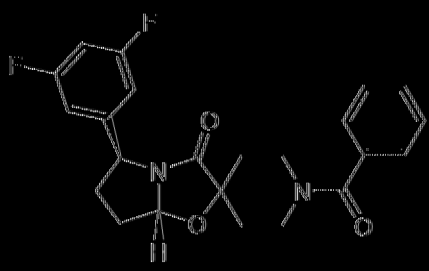


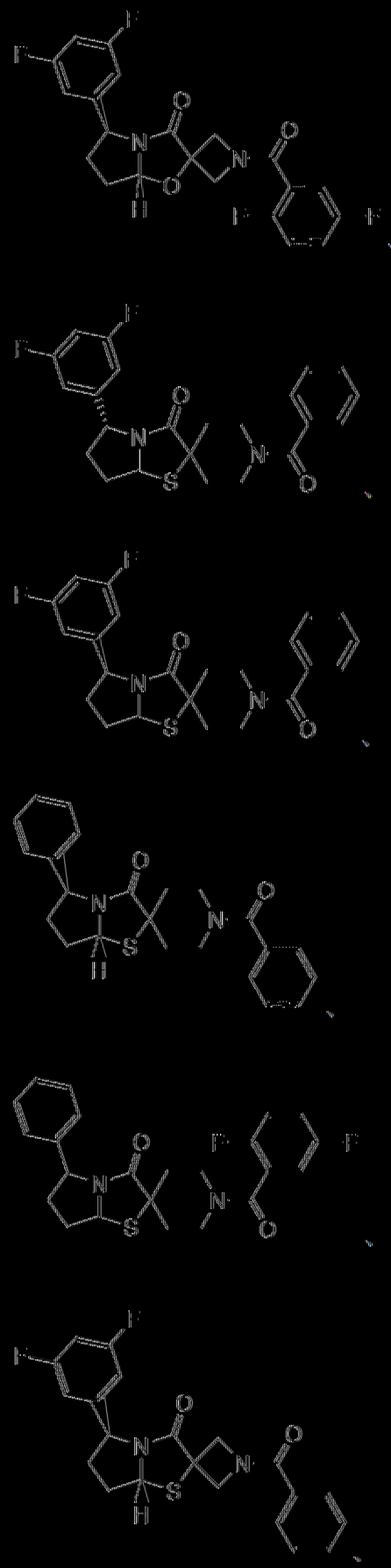
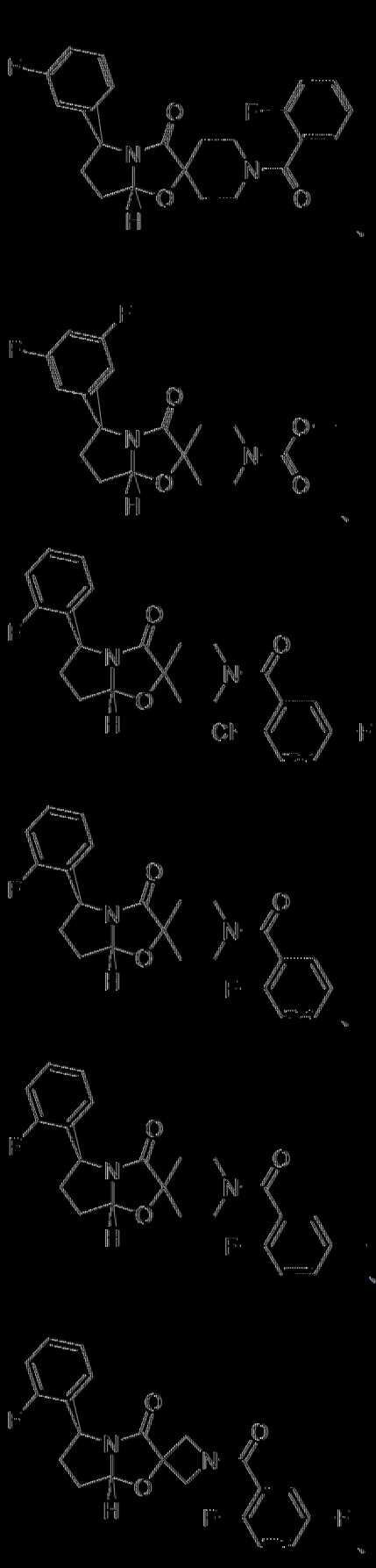


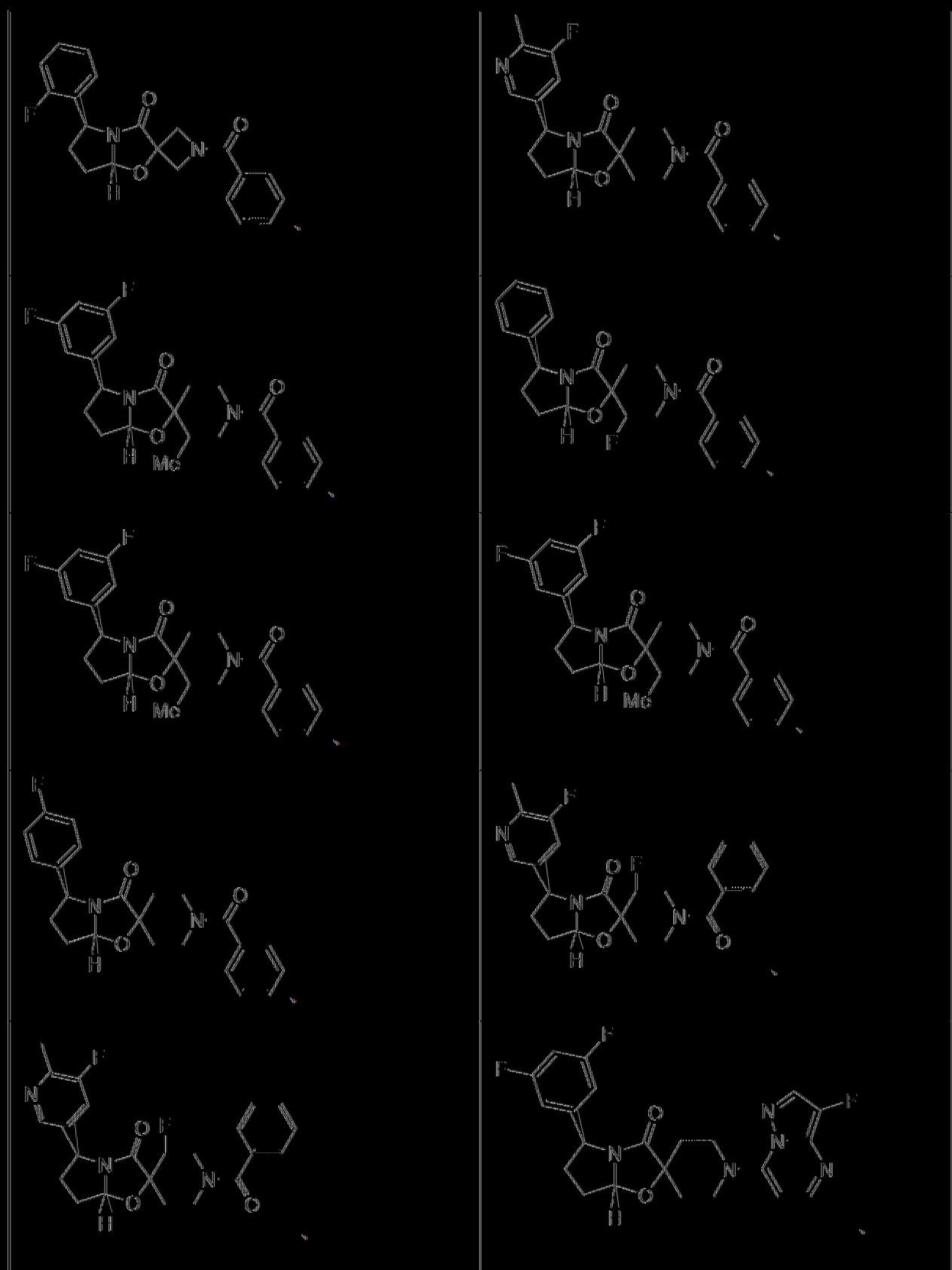
基、-CO芳基、-CONH芳基、-SO<sub>2</sub>芳基、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>環烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基  
 C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>環烷基、-COC<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>環烷基、-CONHC<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>環烷基、-SO<sub>2</sub>C<sub>3</sub>-  
 C<sub>10</sub>環烷基、雜芳基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基雜芳基、-CO雜芳基、-CONH雜芳  
 基、-SO<sub>2</sub>雜芳基、雜環烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基雜環烷基、-CO雜環烷基、-  
 CONH雜環烷基或-SO<sub>2</sub>雜環烷基未經取代或經一至四個獨立地選自  
 由以下組成之群的取代基取代：-CN、-OH、鹵素、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基CN、  
 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基OH、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>炔基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>鹵烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧  
 基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>鹵烷氧基、-COOC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-COC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-SC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷  
 基、側氧基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>環烷基、芳基、雜芳基、雜環烷基、-CONH(C<sub>1</sub>-  
 C<sub>6</sub>烷基)、-CONH<sub>2</sub>、CON(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)<sub>2</sub>，其中該雜芳基、雜環烷  
 基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>環烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>炔基或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基未經取代或經一至兩個  
 獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵素、CN、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷  
 基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>鹵烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基、OH及雜環烷基。

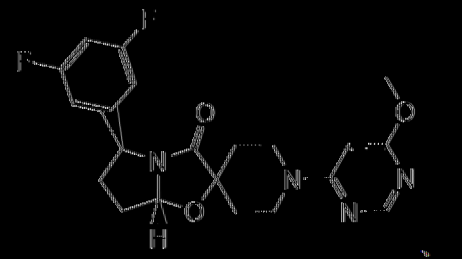
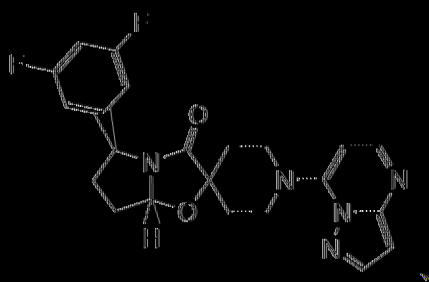
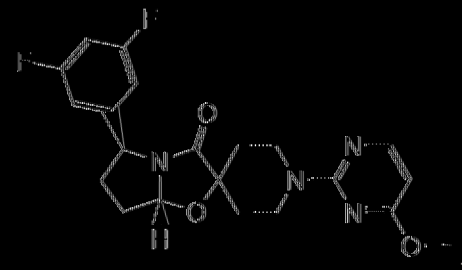
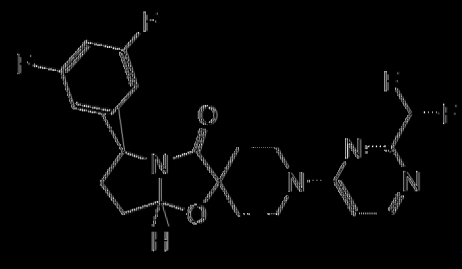
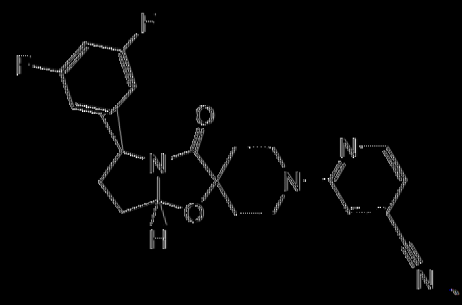
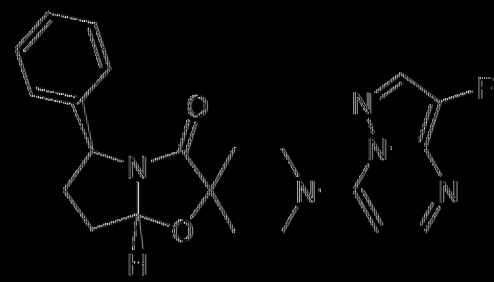
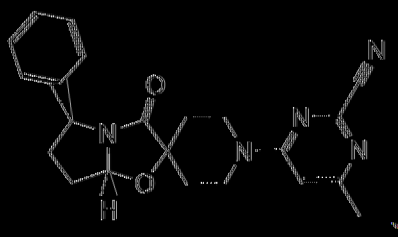
**【請求項30】**

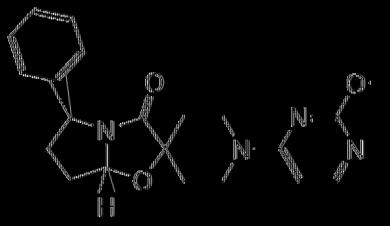
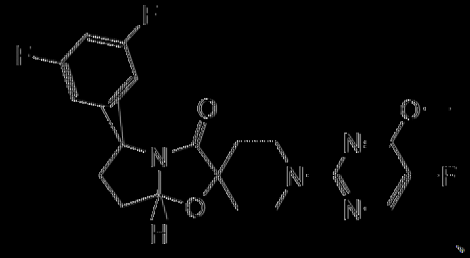
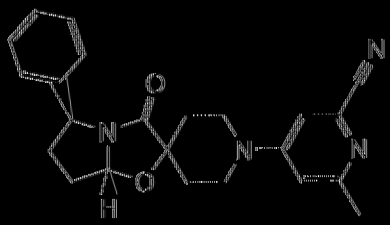
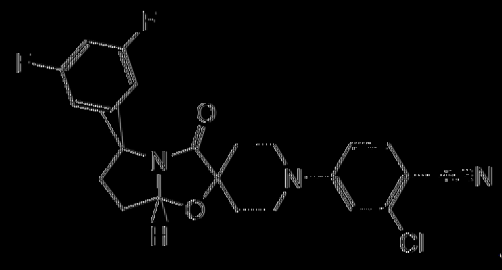
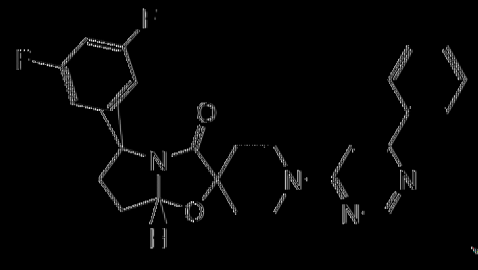
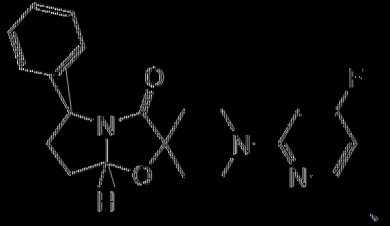
如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物或異構體，其  
 中該化合物具有以下結構：

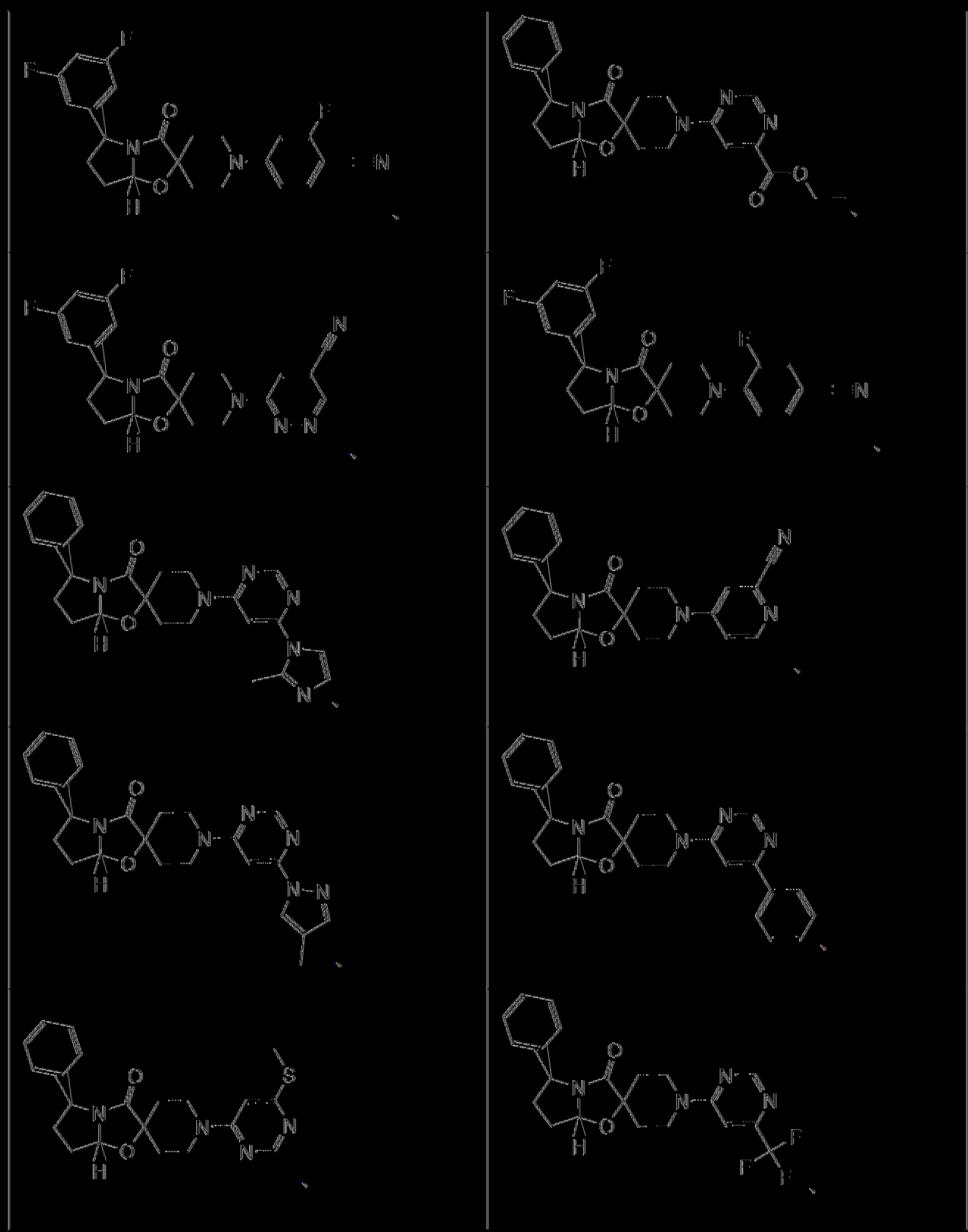


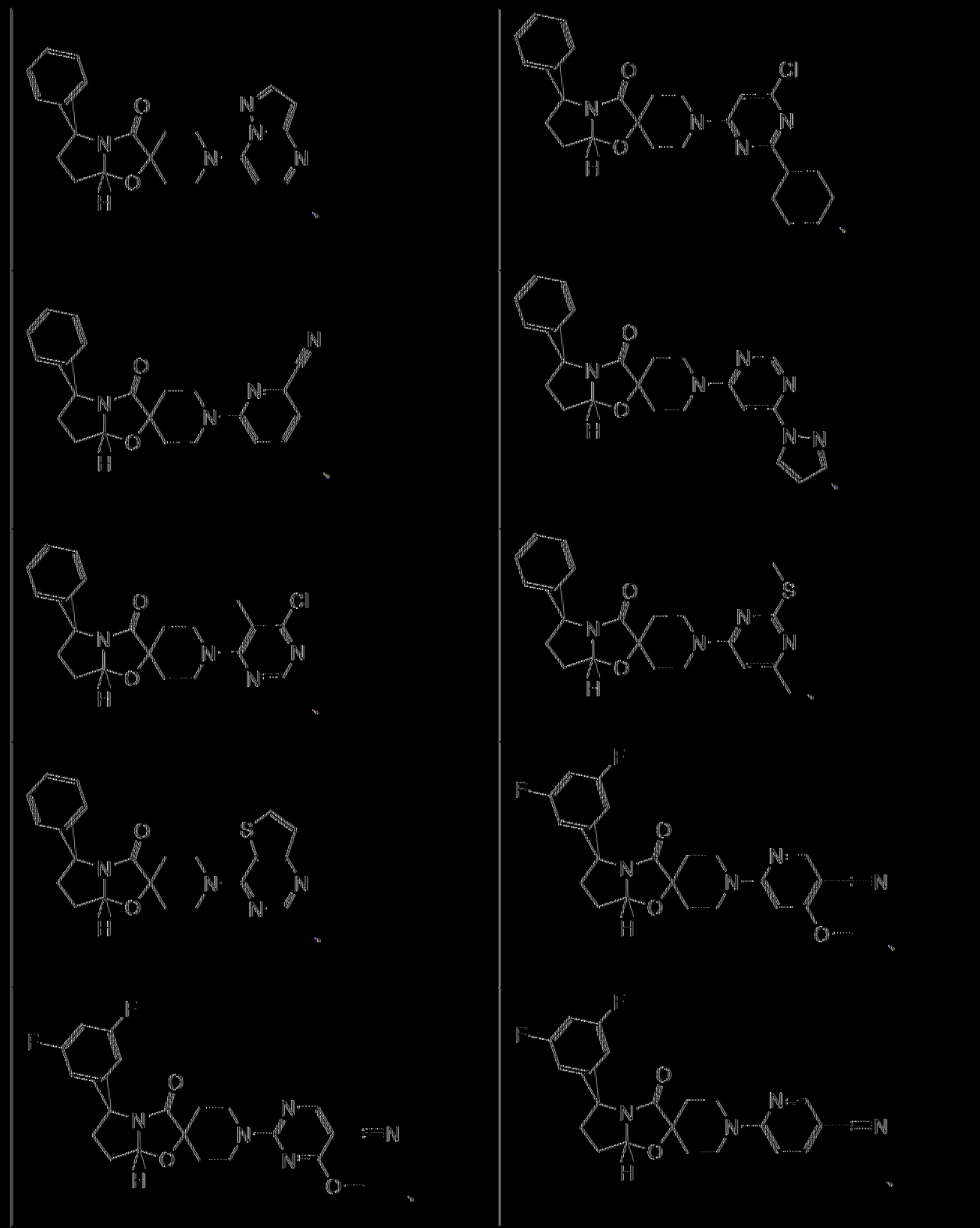


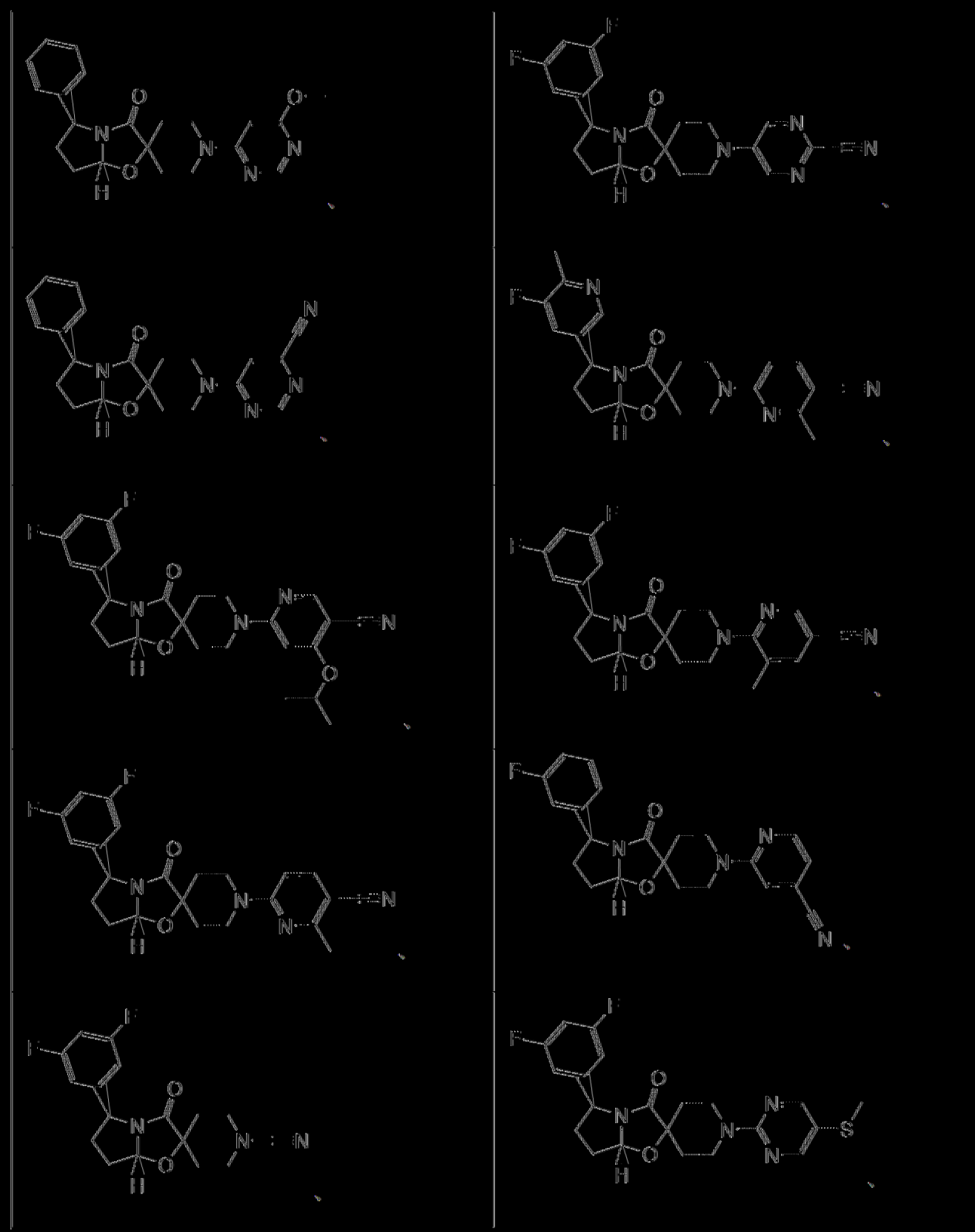


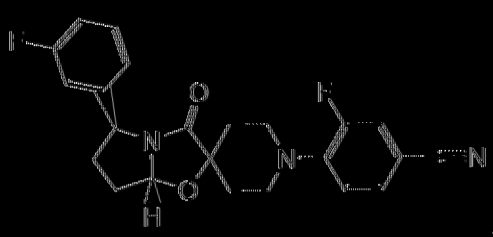
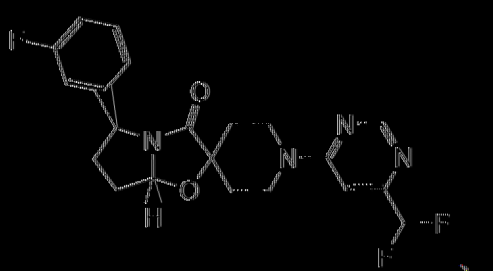
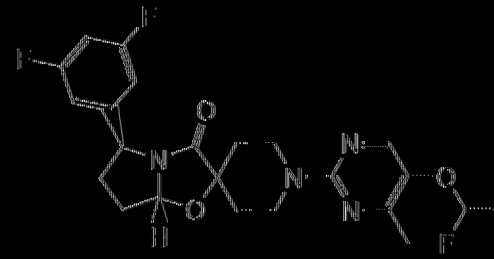
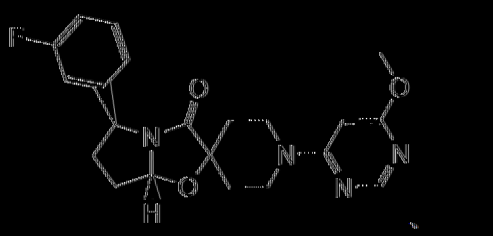
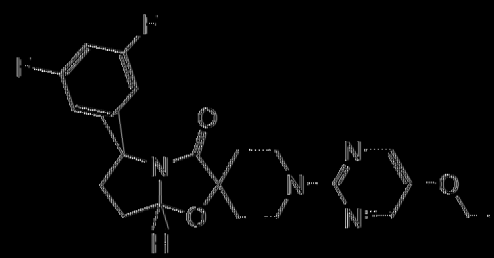
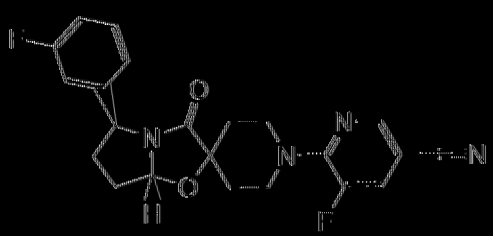


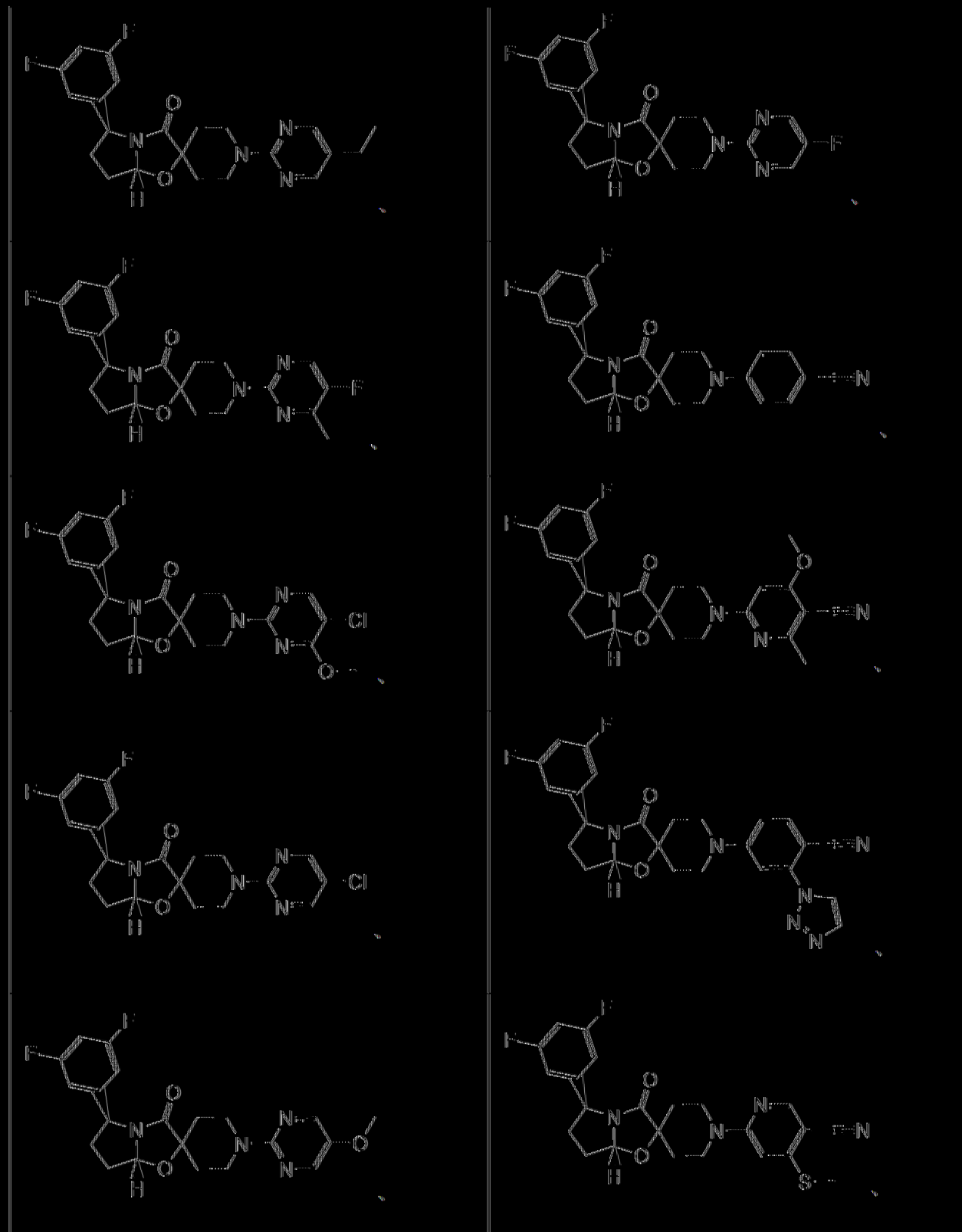


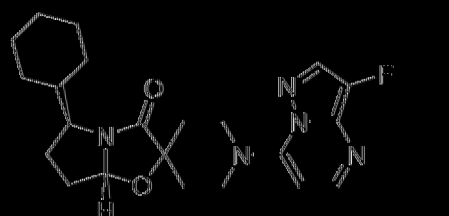
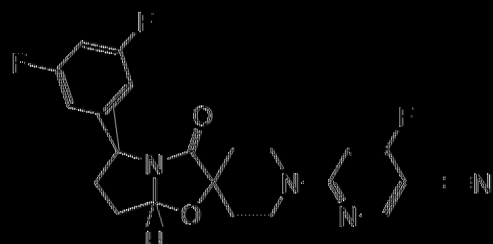
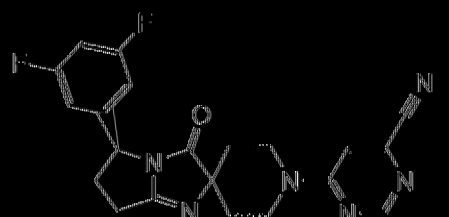
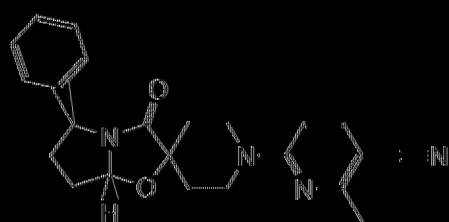
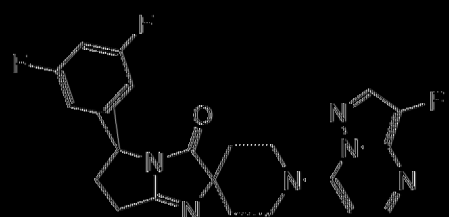
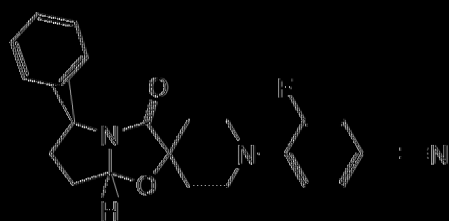
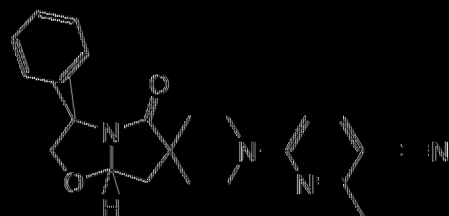
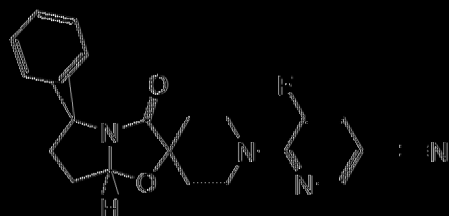
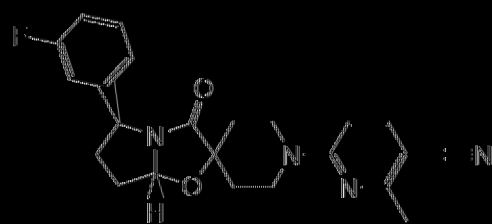
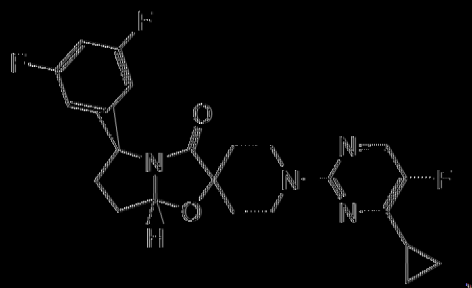


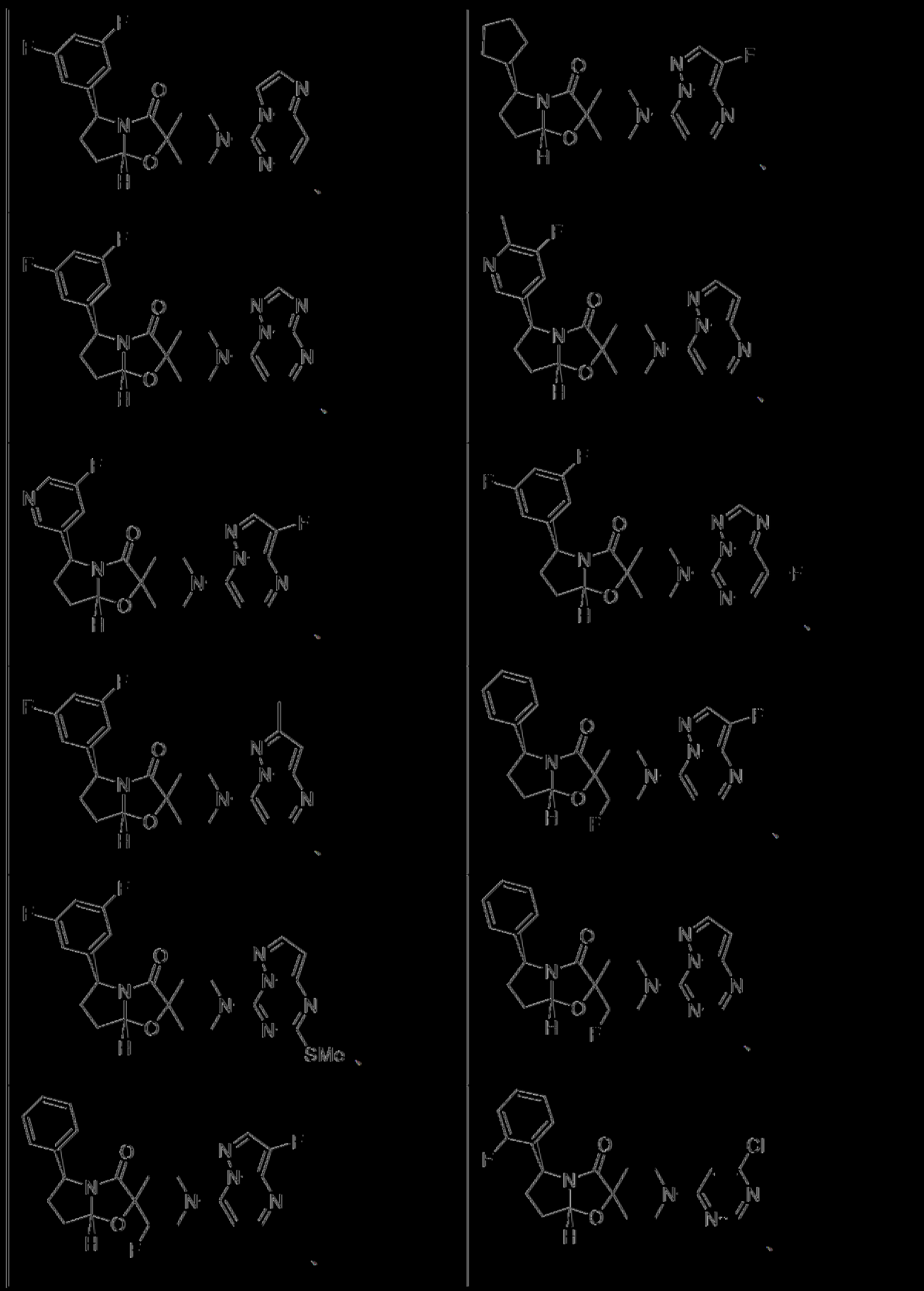


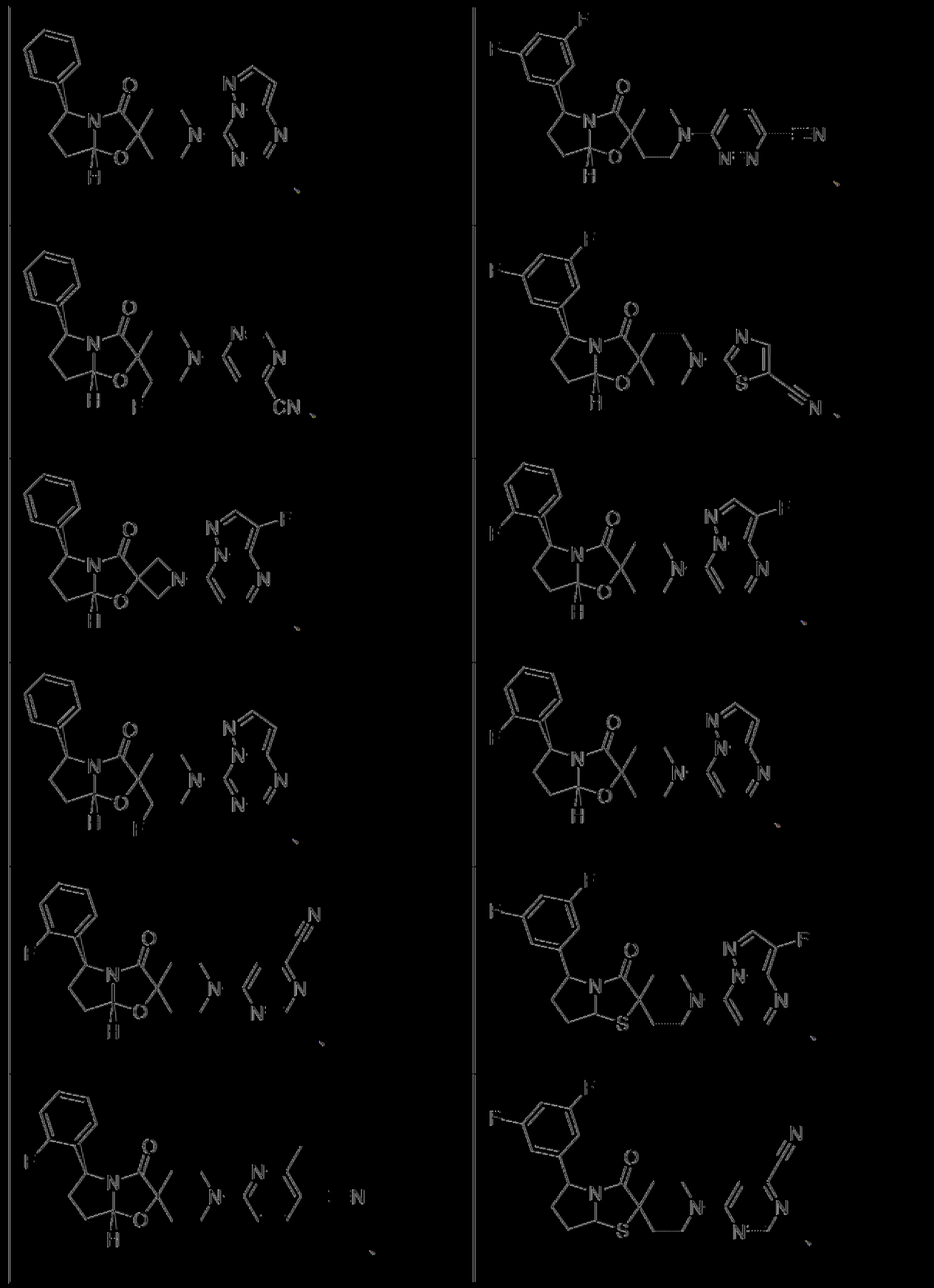


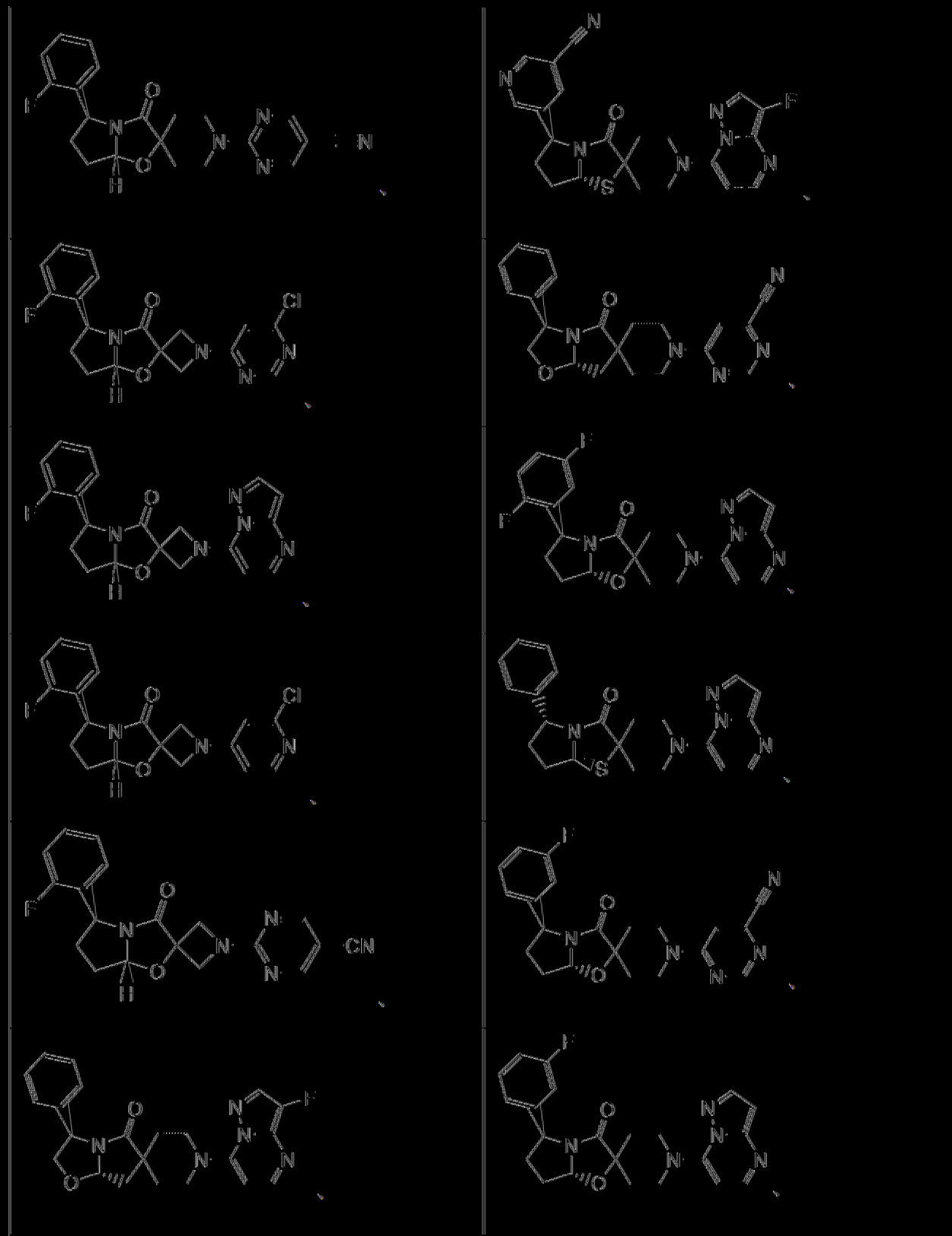


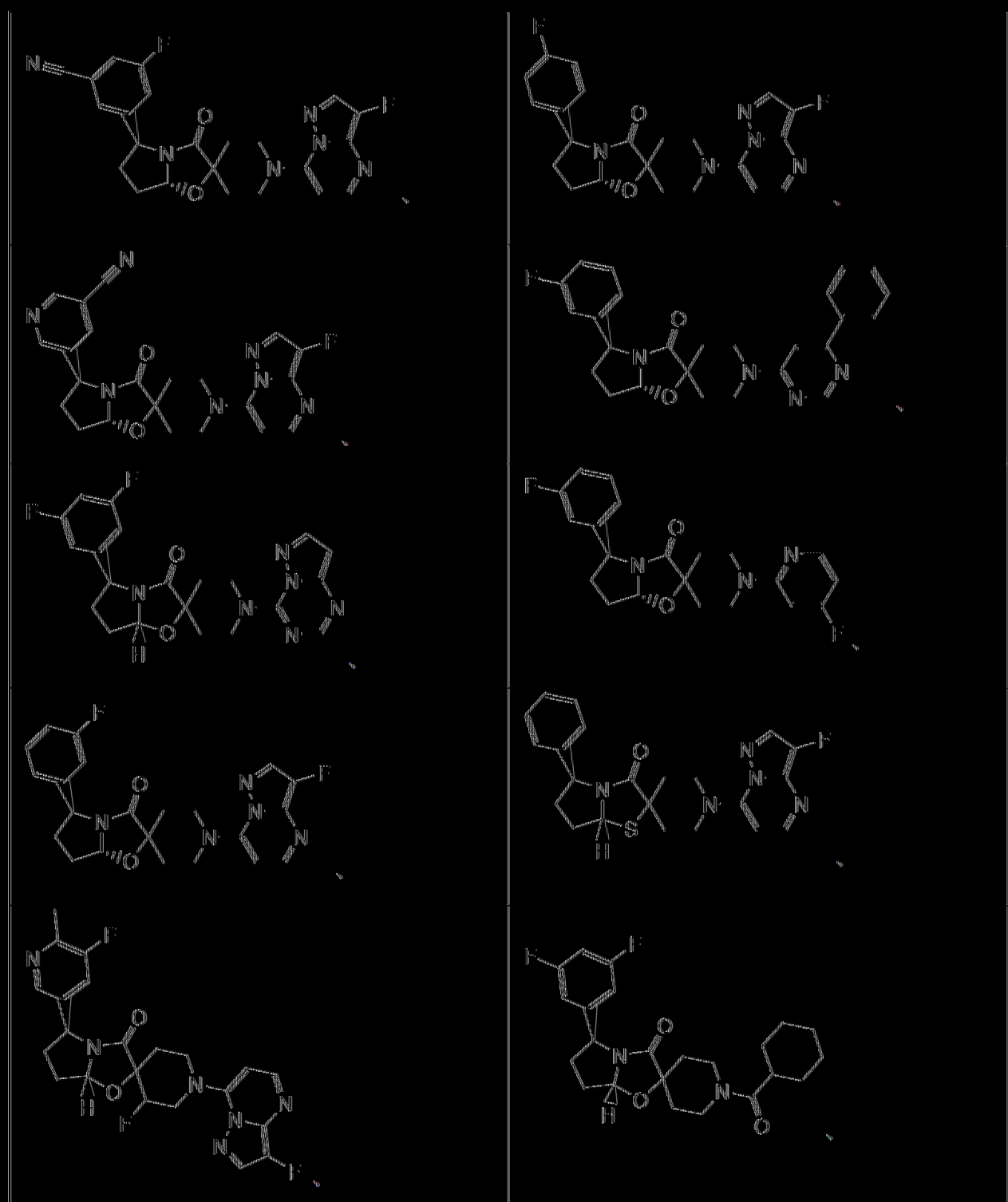


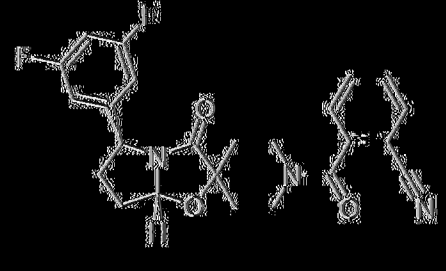
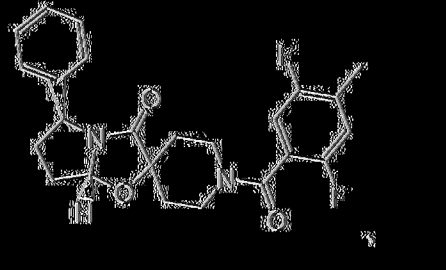
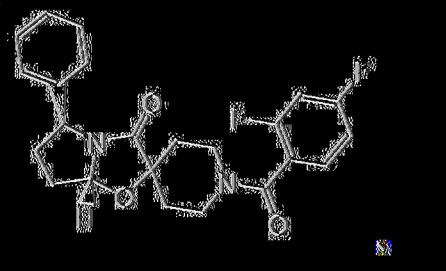
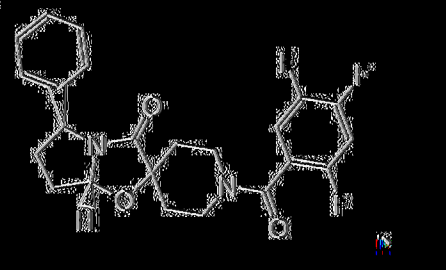
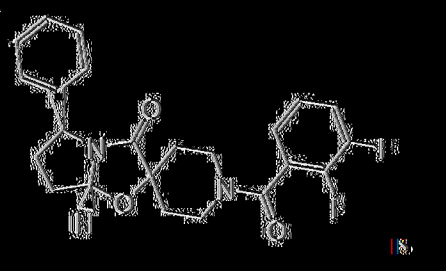
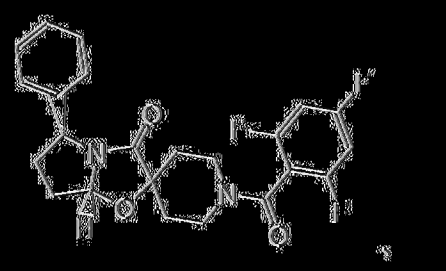
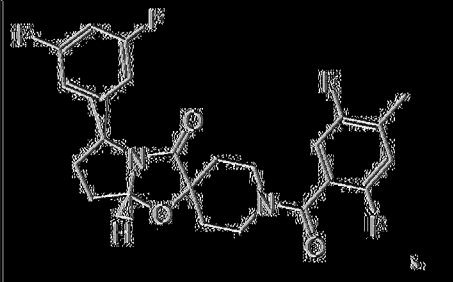
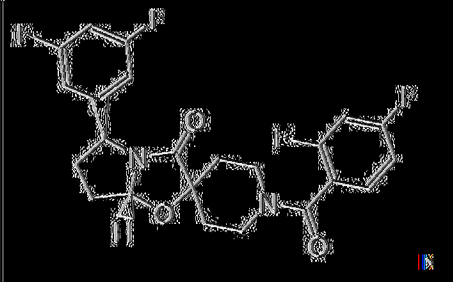
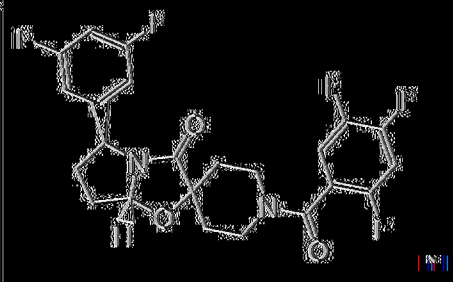
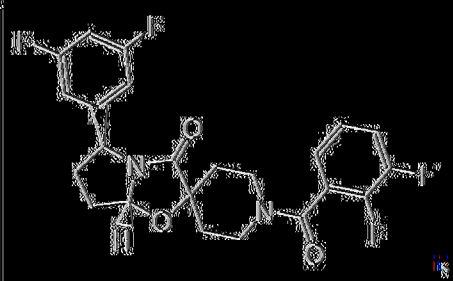
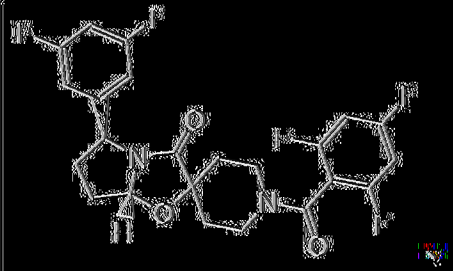
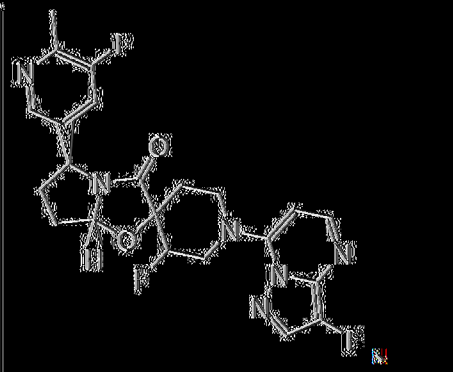


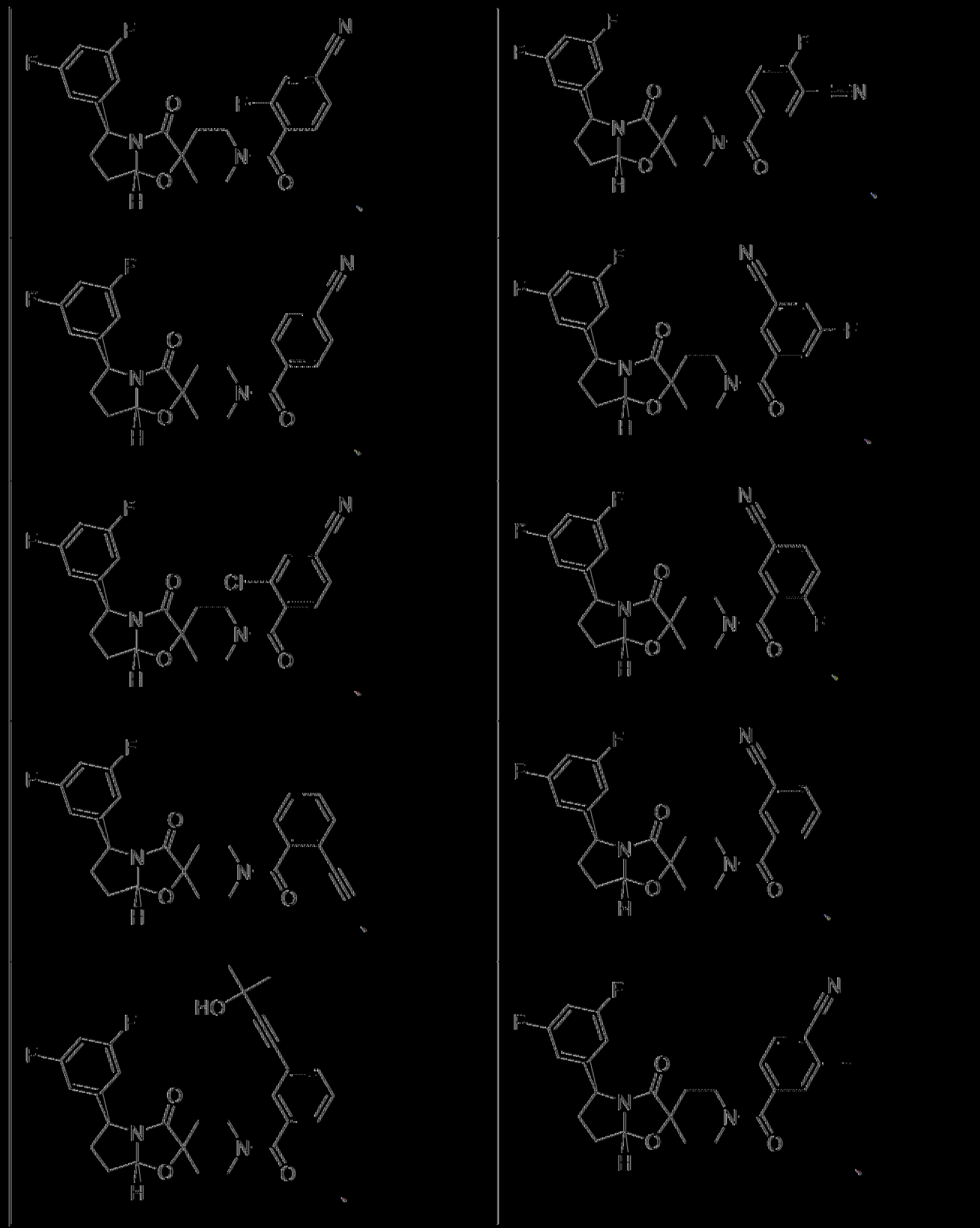


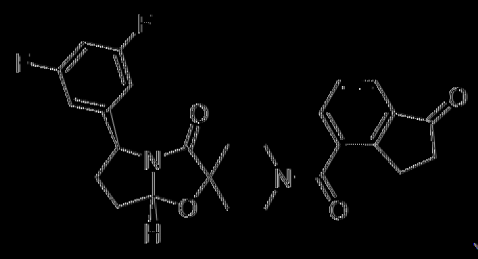
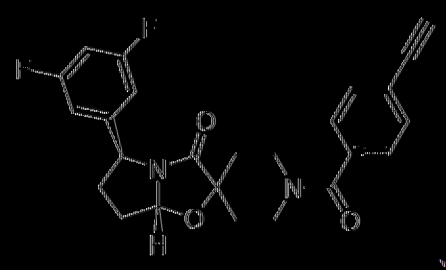
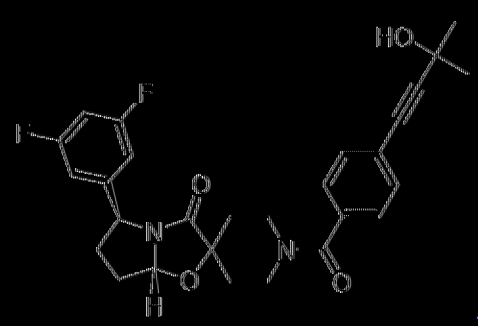
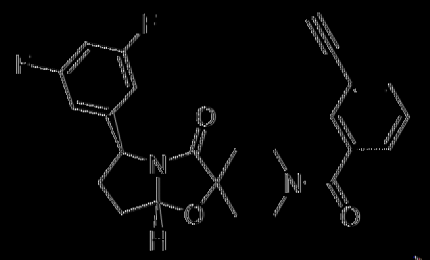
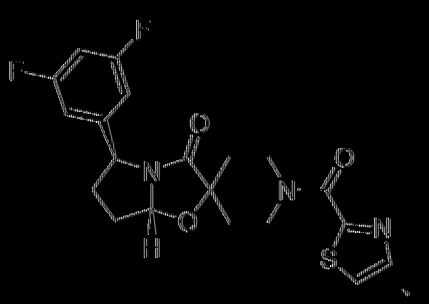


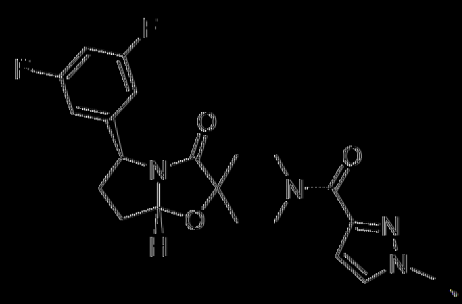
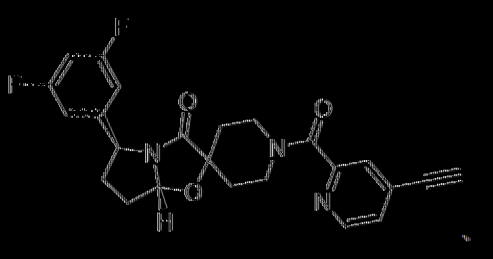
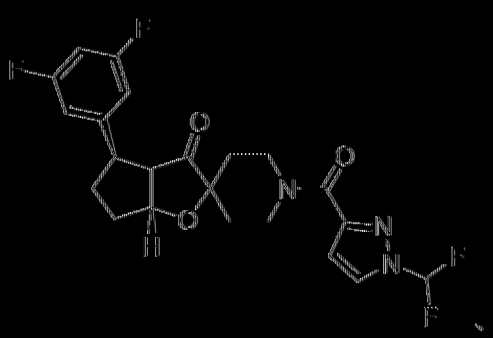
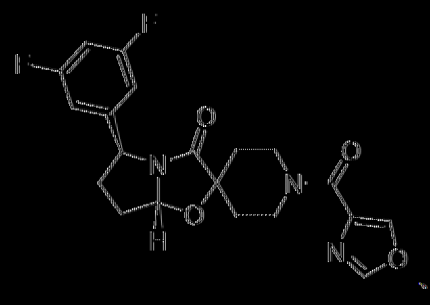
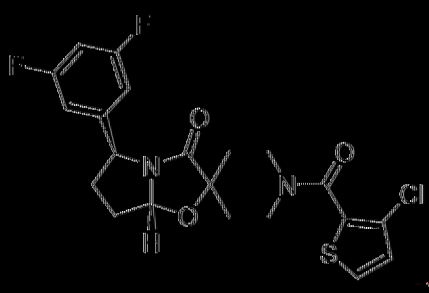


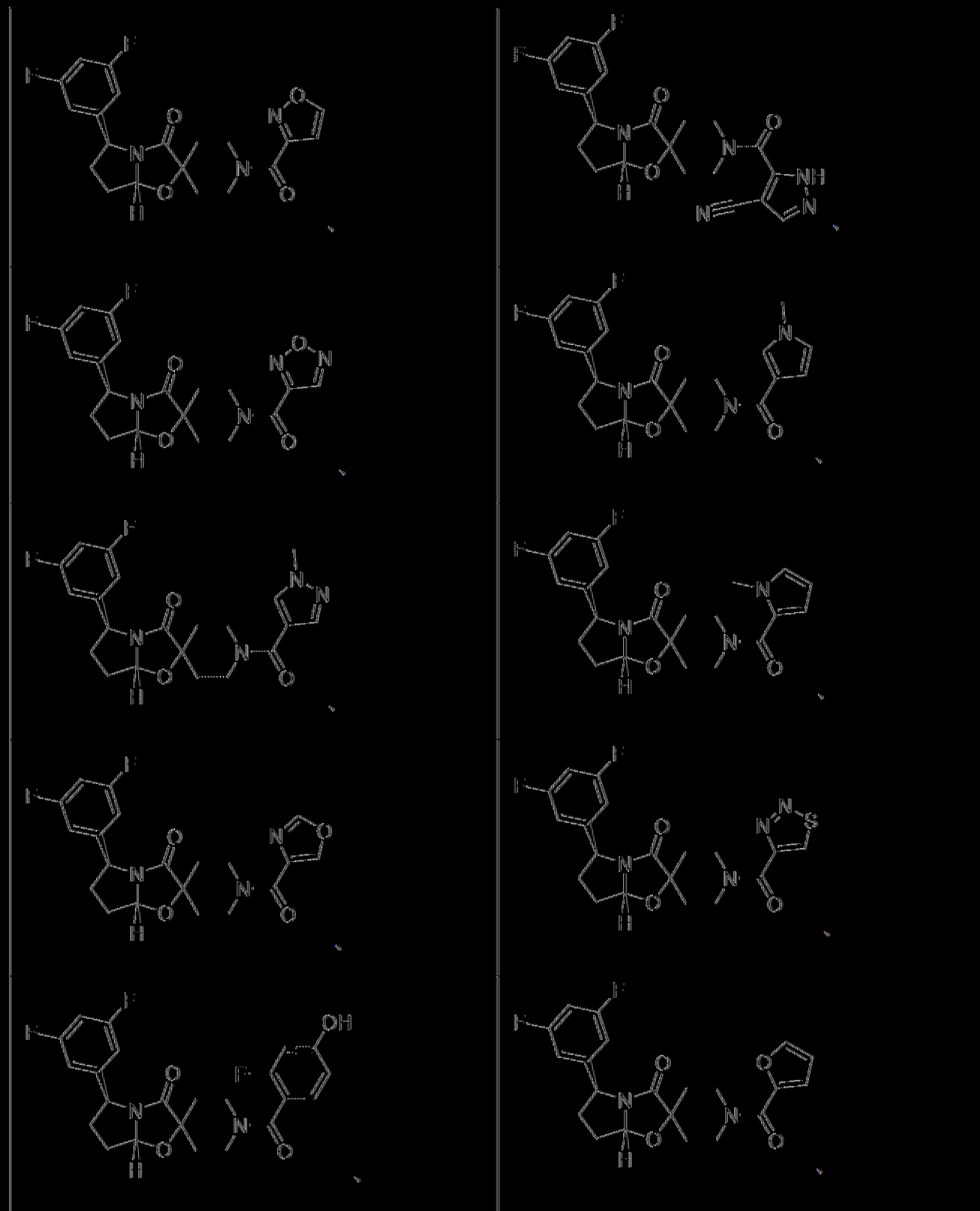


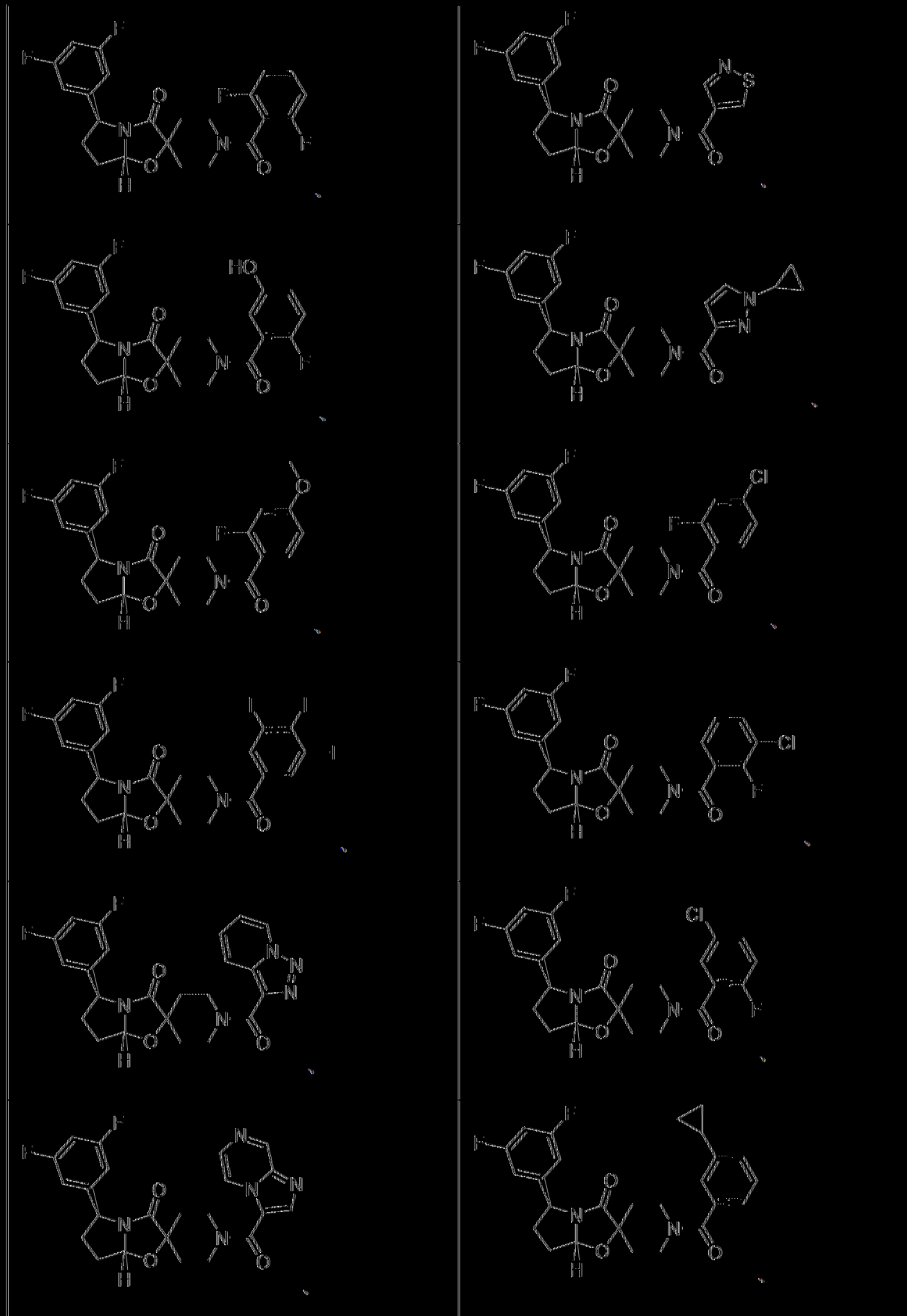


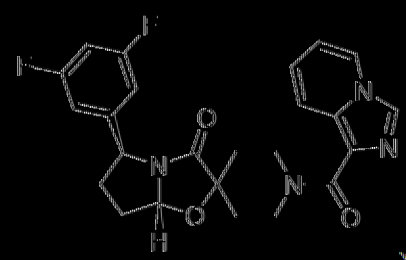
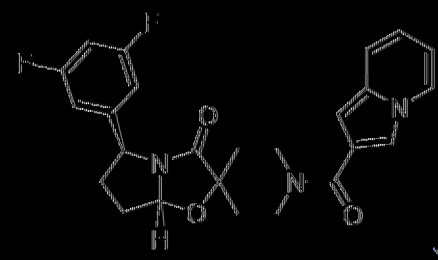
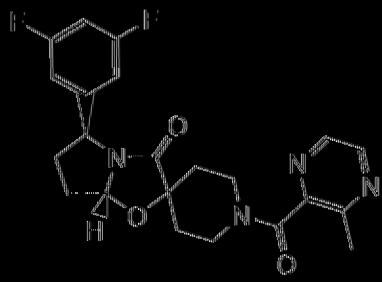
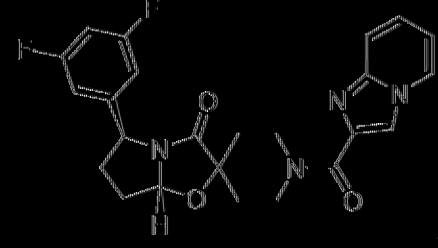
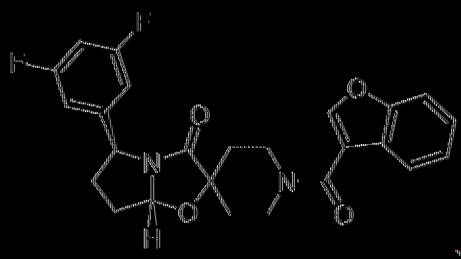
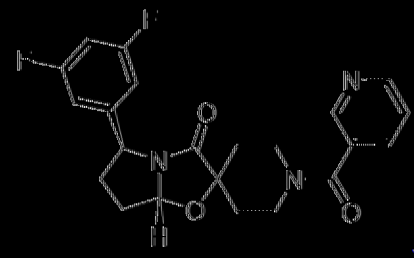
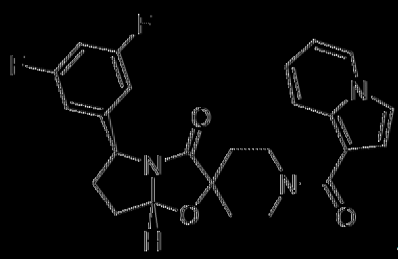


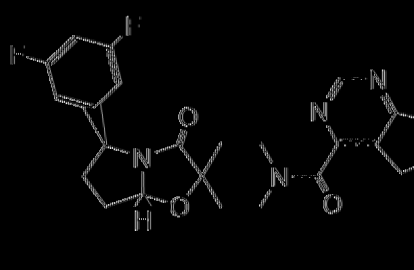
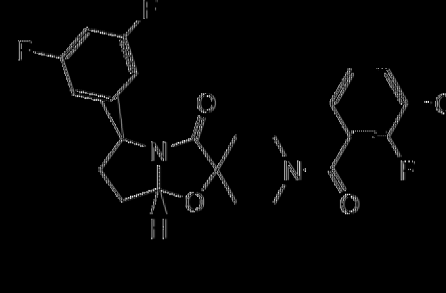
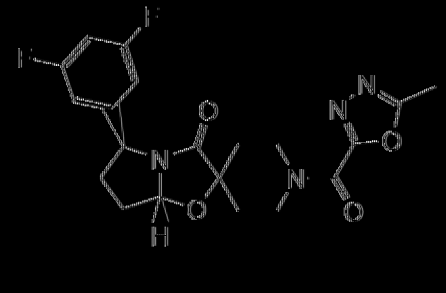
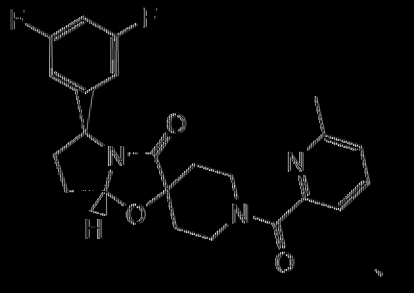
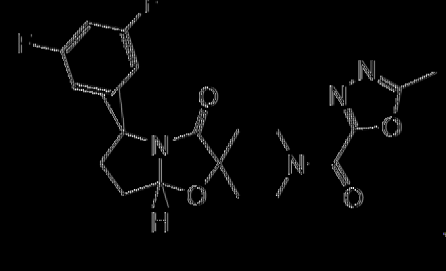
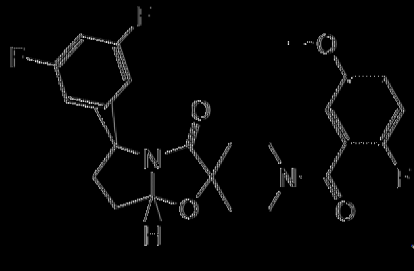


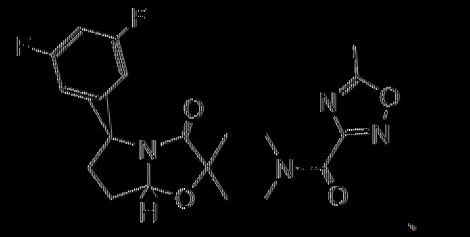
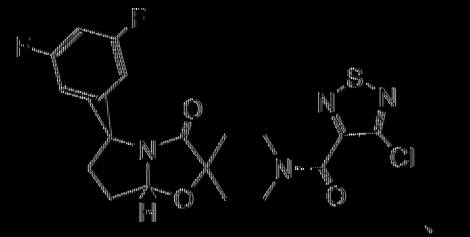
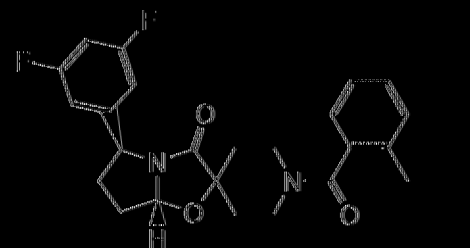
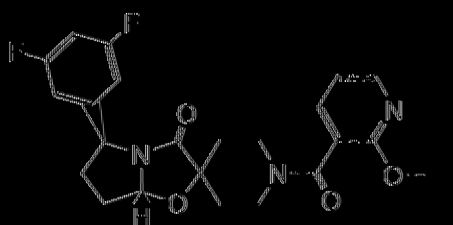
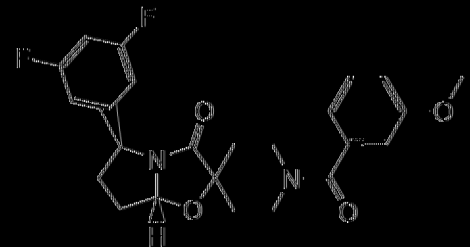
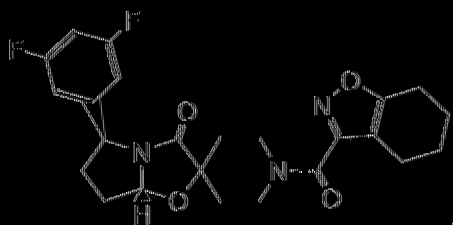
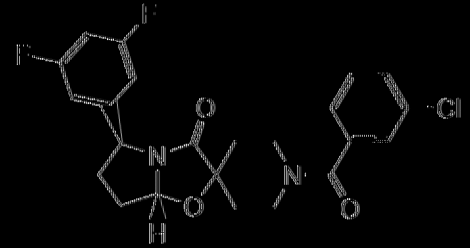
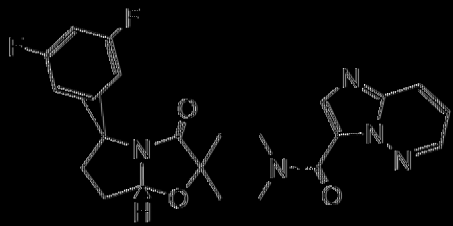


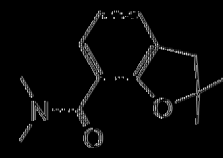
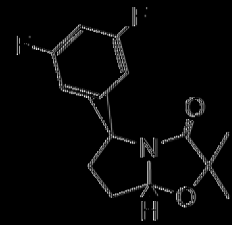
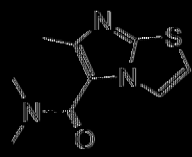
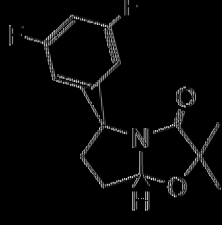
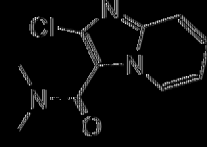
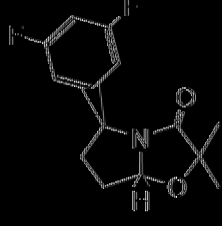
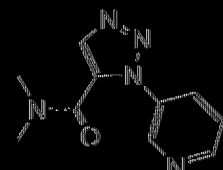
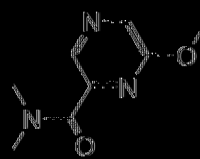
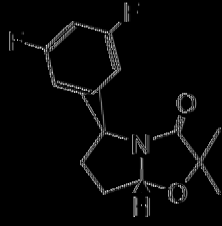
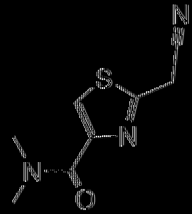
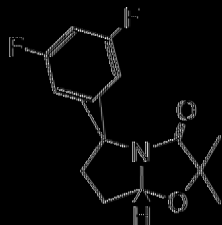
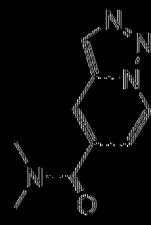
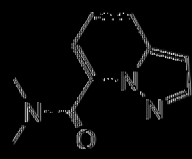
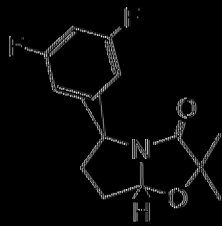


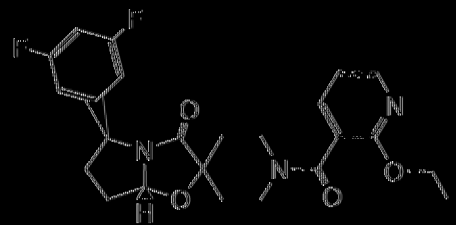
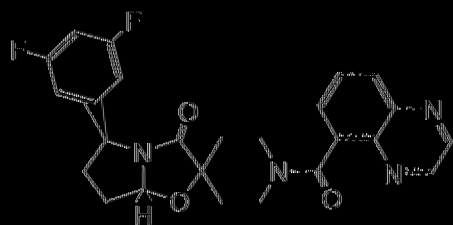
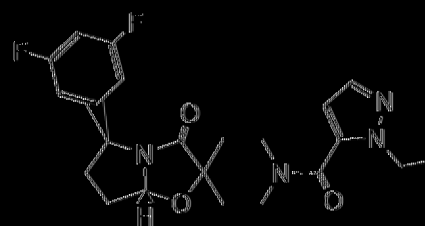
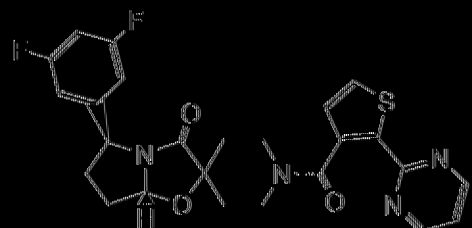
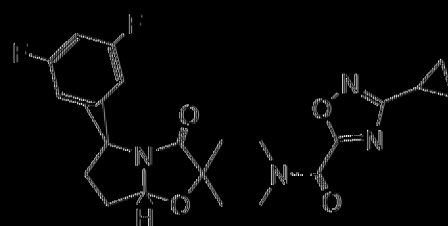
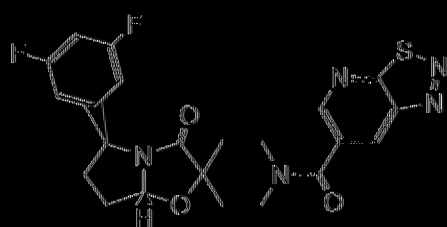
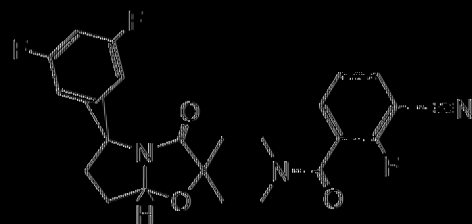
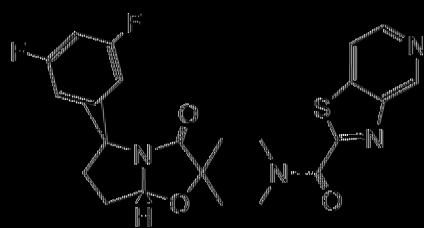


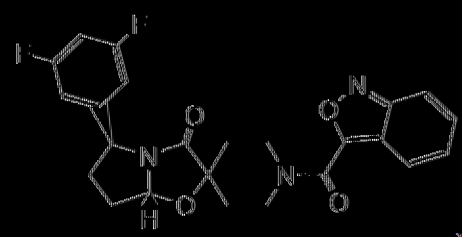
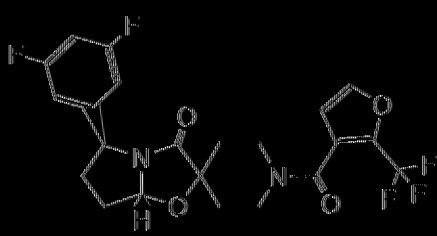
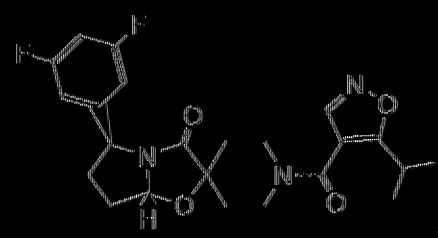
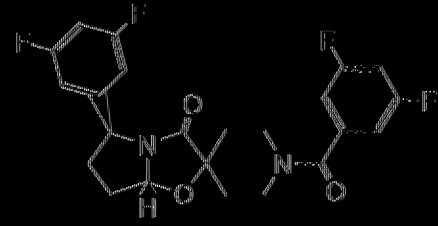
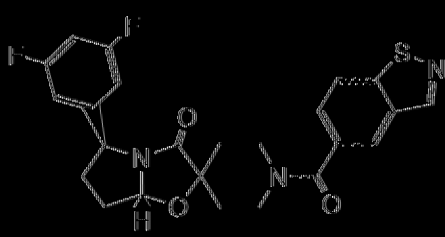
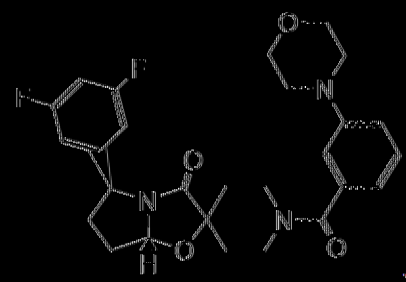
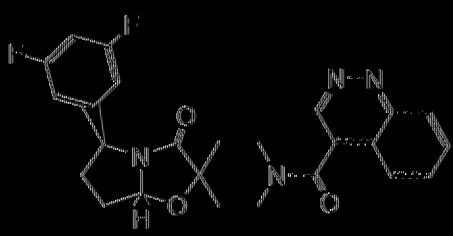
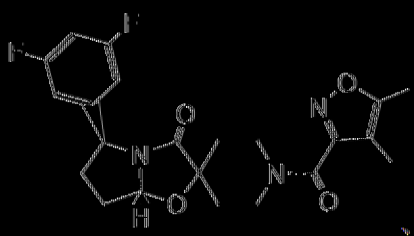
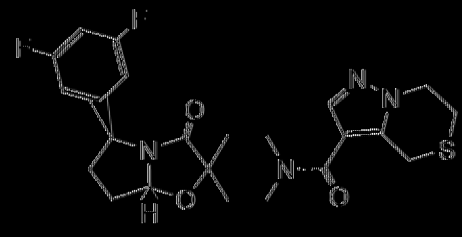
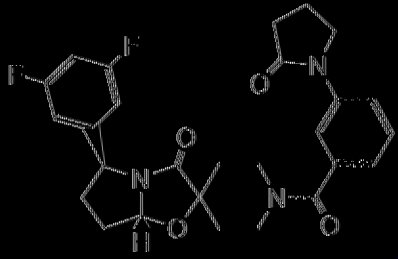


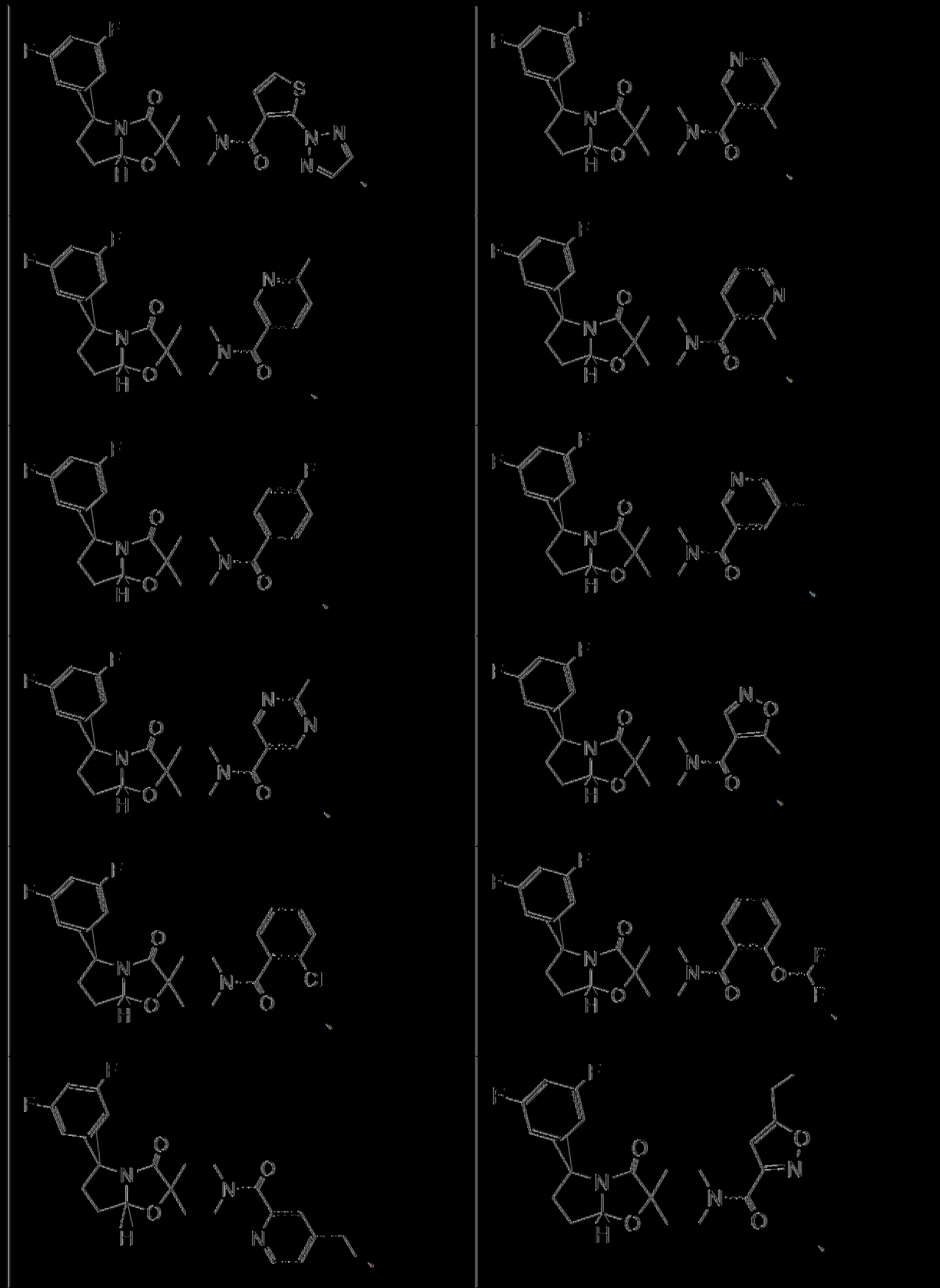


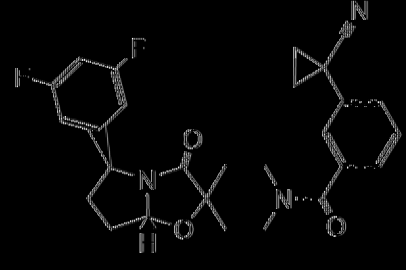
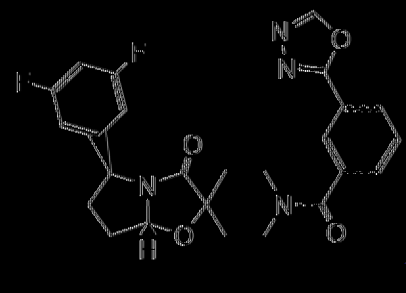
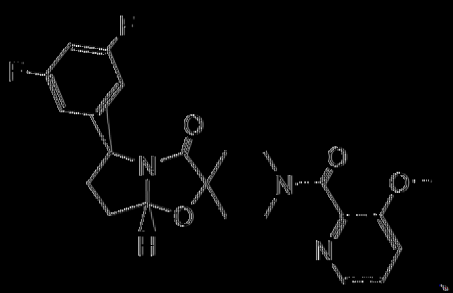
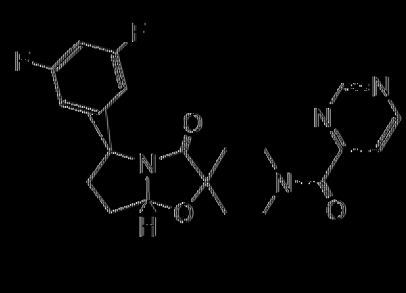
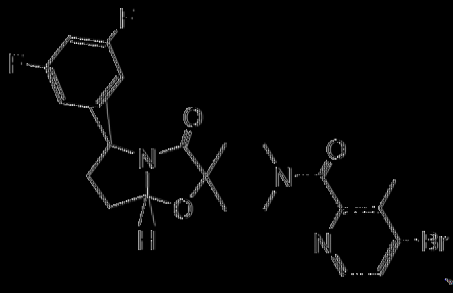


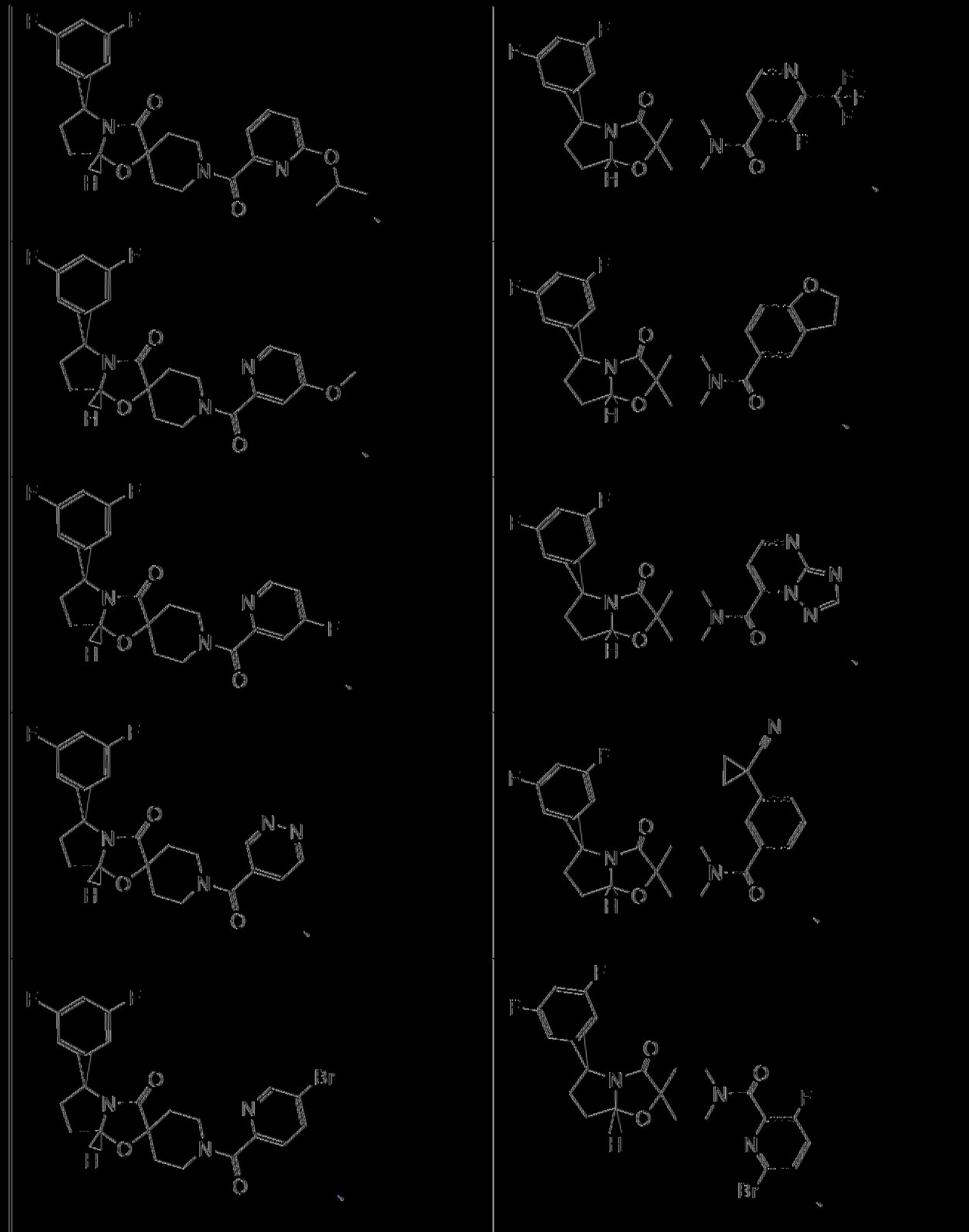


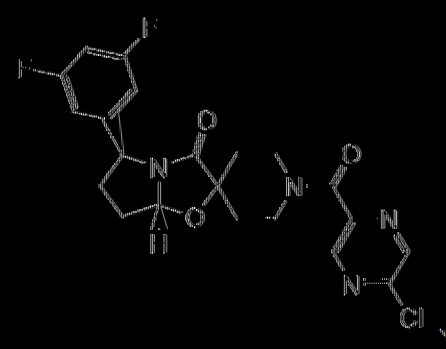
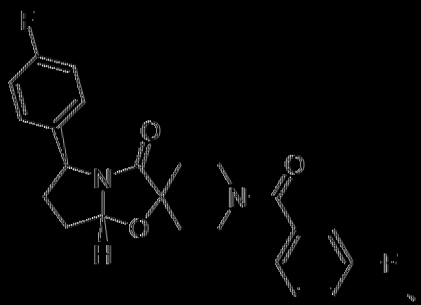
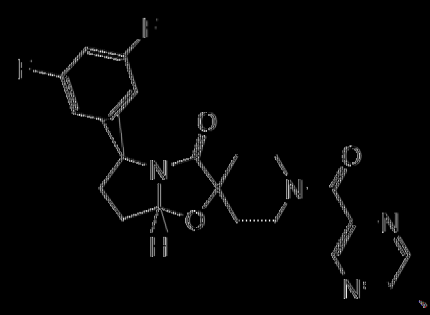
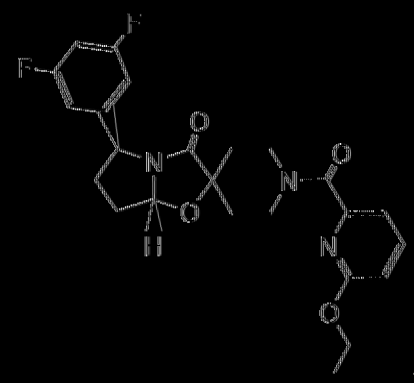


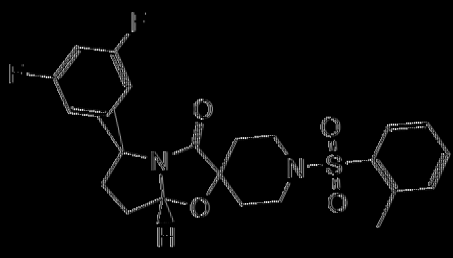
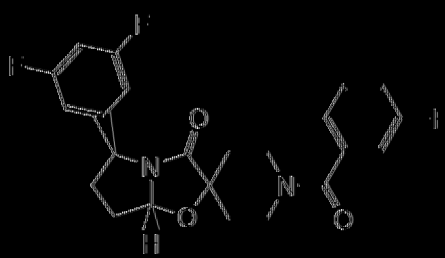
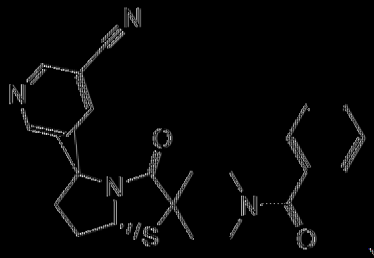
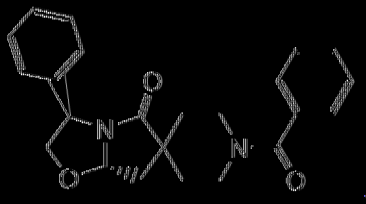




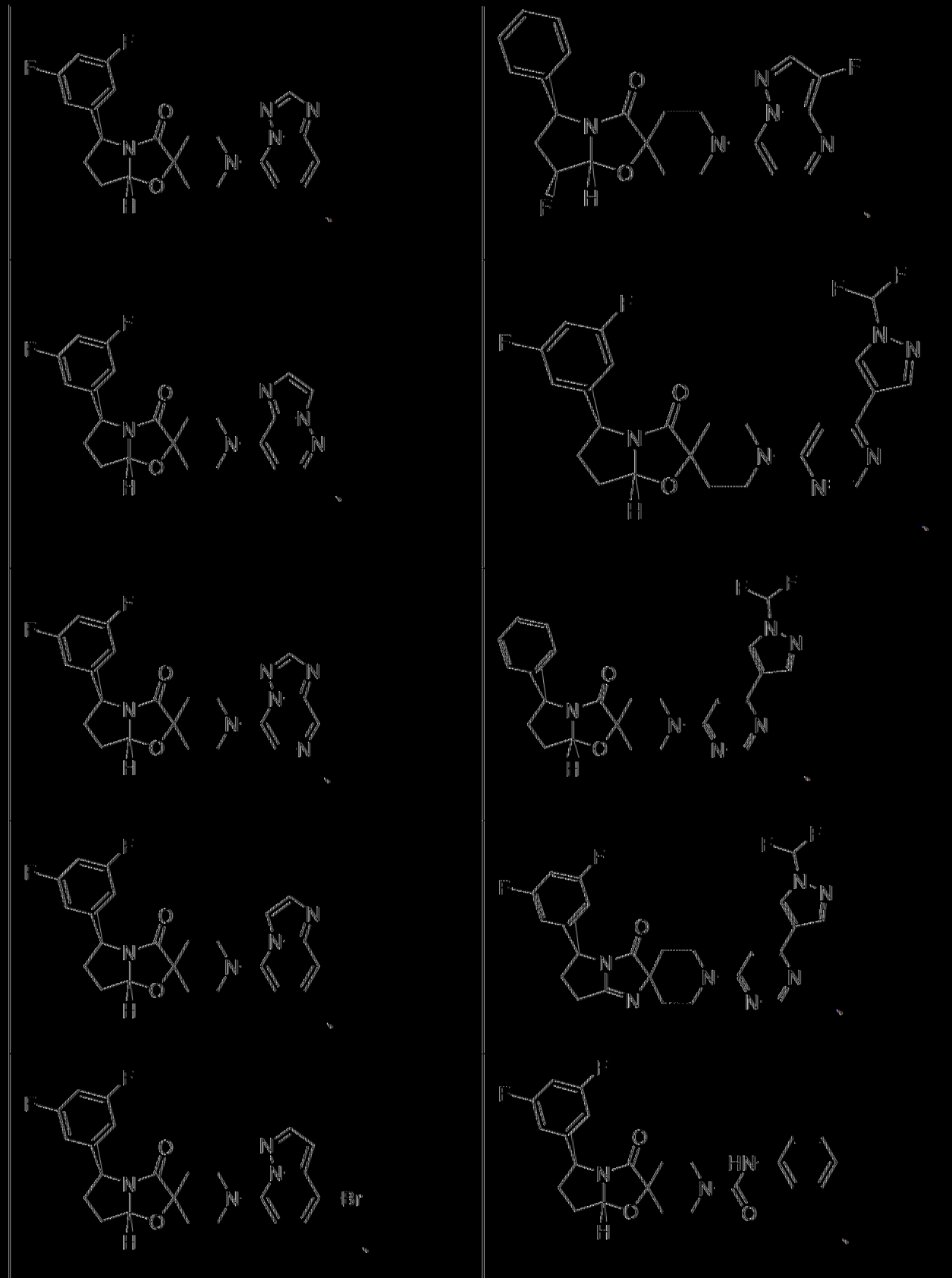


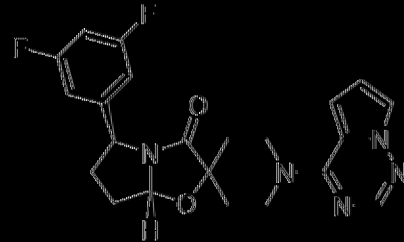
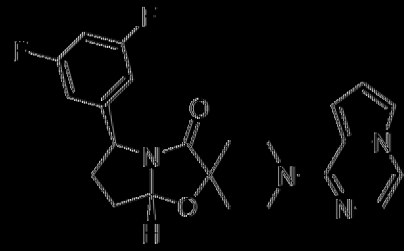
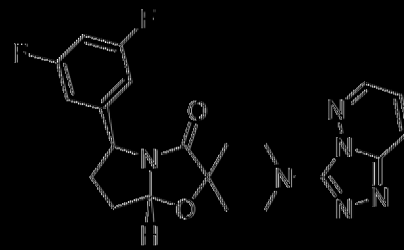
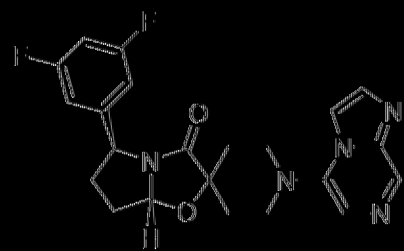
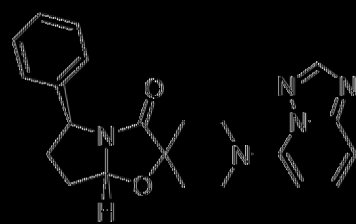
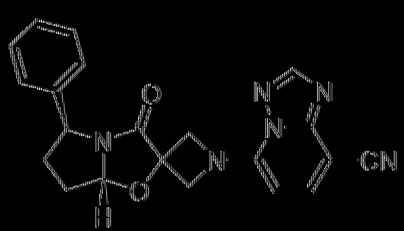
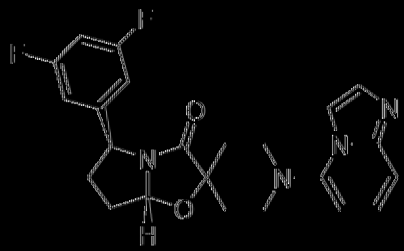
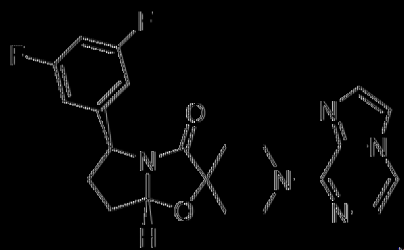
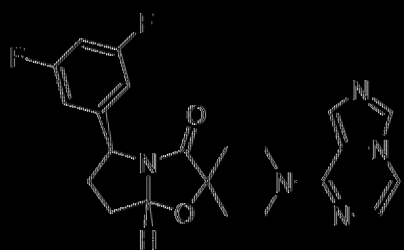
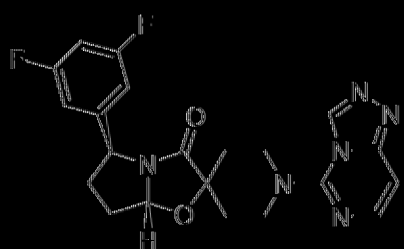
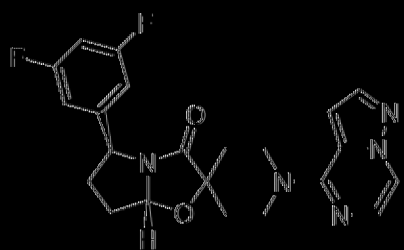


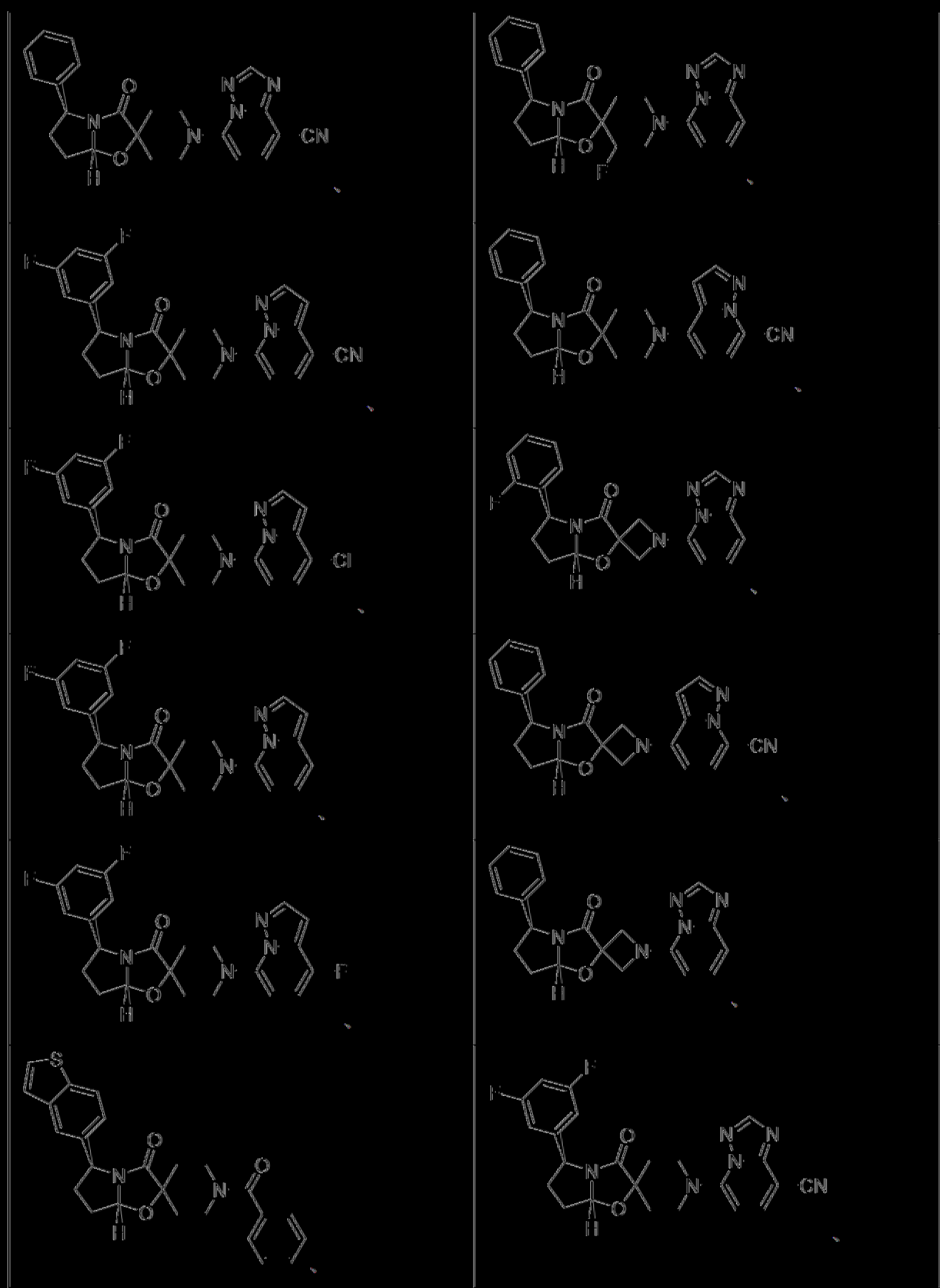


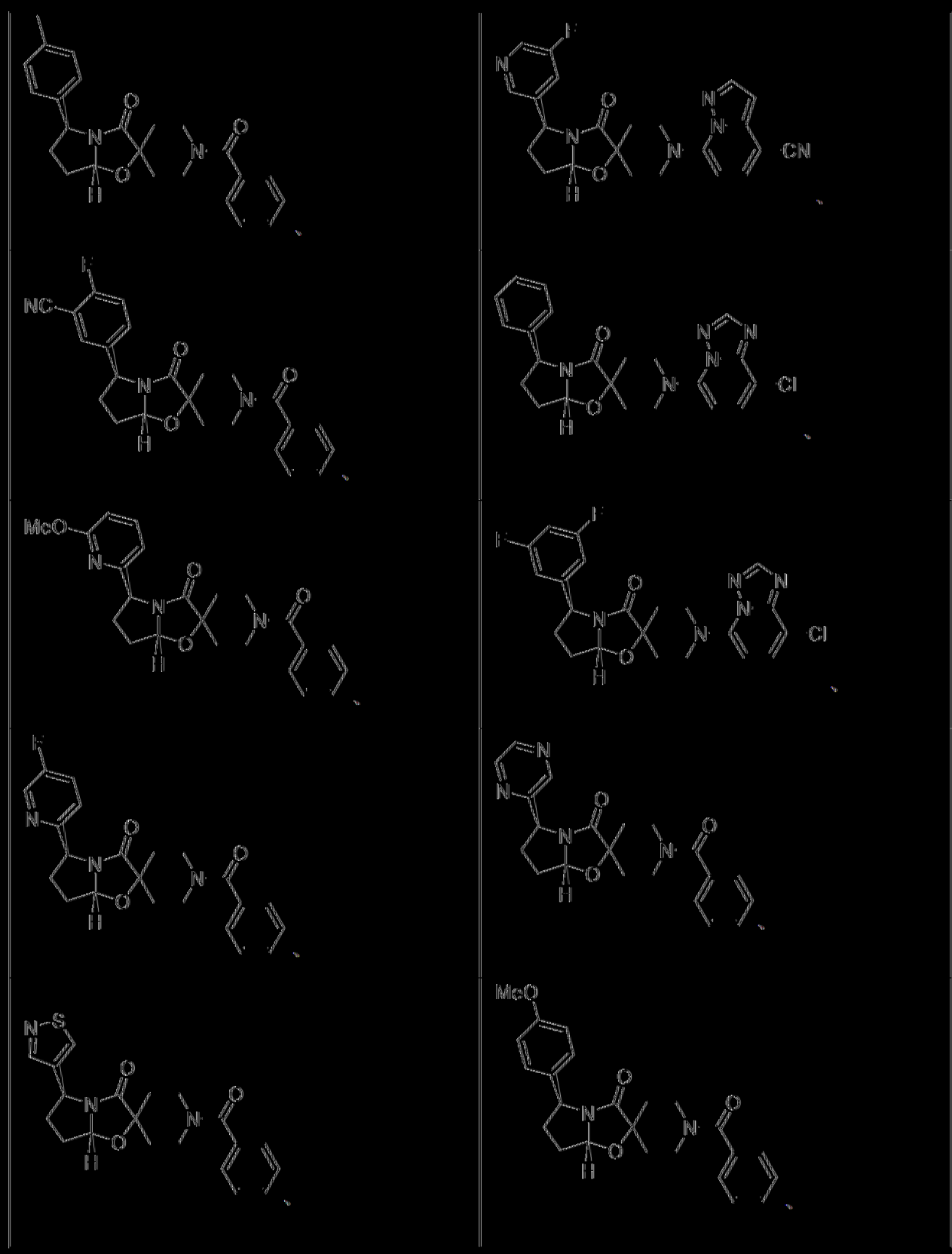


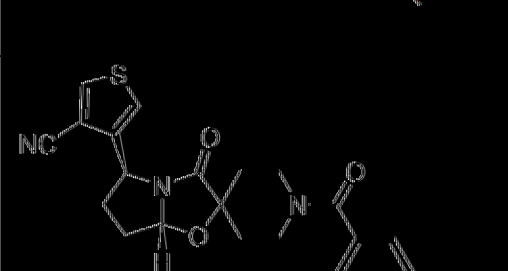
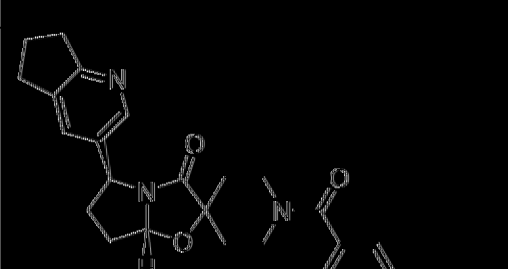
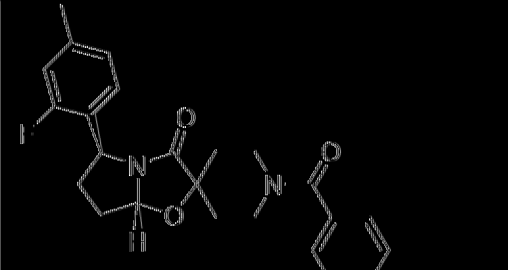
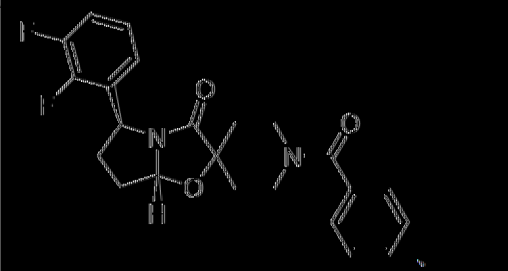
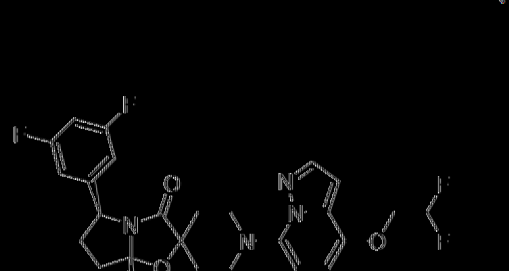
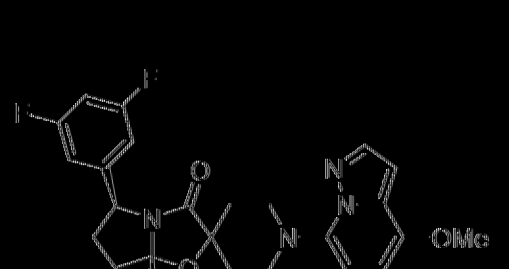
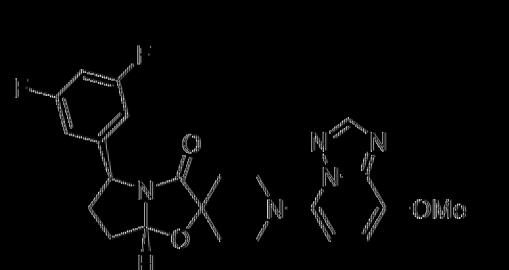
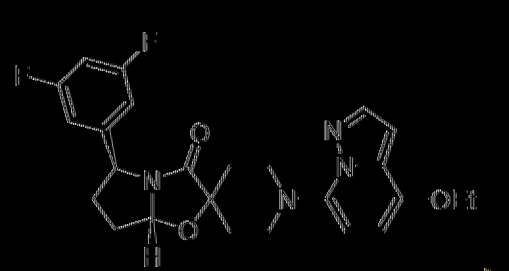
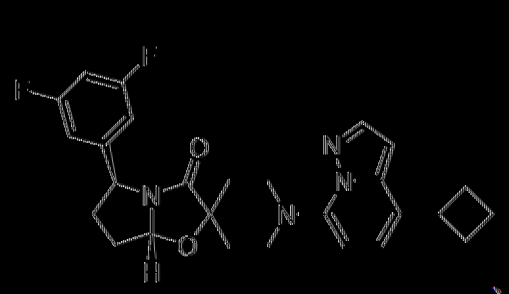


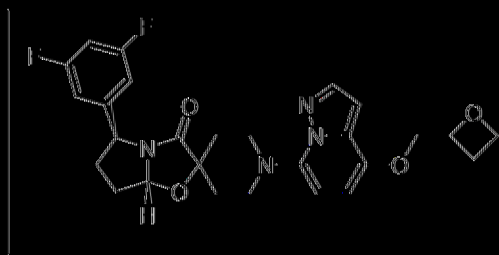












〔請求項31〕

一種如請求項1至30中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物或異構體之用途，其用於製造用以治療在遺傳性及偶發性疾病中發生之RIPK1依賴性發炎及細胞死亡的藥劑。

〔請求項32〕

一種如請求項1至30中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物或異構體之用途，其用於製造用以治療肌萎縮性脊髓側索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis) 的藥劑。

〔請求項33〕

一種醫藥組合物，其包含有效量的如請求項1至30中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物或異構體及醫藥學上可接受之載劑。

〔請求項34〕

一種醫藥組合物，其包含有效量的如請求項1至30中任一項所定義之化合物及醫藥學上可接受之載劑。