



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I785474 B

(45)公告日：中華民國 111 (2022) 年 12 月 01 日

(21)申請案號：110102296

(22)申請日：中華民國 110 (2021) 年 01 月 21 日

(51)Int. Cl. : **C07D401/14 (2006.01)** **C07D401/06 (2006.01)**
C07D413/14 (2006.01) **C07D405/14 (2006.01)**
C07D417/12 (2006.01) **A61K31/444 (2006.01)**
A61K31/5377(2006.01) **A61K31/496 (2006.01)**
A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2020/01/22 世界智慧財產權組織 PCT/CN2020/073786
2020/02/21 世界智慧財產權組織 PCT/CN2020/076159
2020/04/21 世界智慧財產權組織 PCT/CN2020/085922

(71)申請人：大陸商北京加科思新藥研發有限公司 (中國大陸) JACOBIO PHARMACEUTICALS CO., LTD. (CN)
中國大陸

(72)發明人：成 岱 CHENG, DAI (US)；陳明明 CHEN, MINGMING (CN)；李阿敏 LI, AMIN (CN)；李海軍 LI, HAIJUN (CN)；楊貴群 YANG, GUIQUN (CN)

(74)代理人：李彥慶；林宗武

(56)參考文獻：

TW 200817363A TW 201339150A
TW 201629038A WO 2009/104802A1

審查人員：謝敏哲

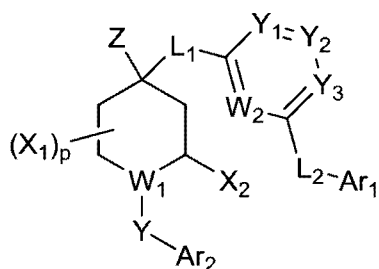
申請專利範圍項數：10 項 圖式數：0 共 337 頁

(54)名稱

用作選擇性 Aurora A 抑制劑的新型雜環化合物

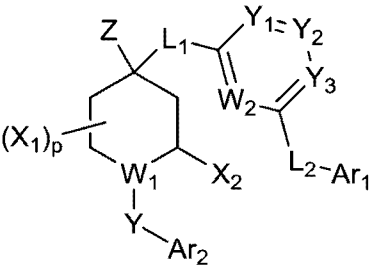
(57)摘要

本發明關於如式 I 所示化合物或其藥學上可接受的鹽，該化合物的合成方法、組合物以及在抑制 Aurora A 活性和治療 Aurora A 調節的癌症的用途。



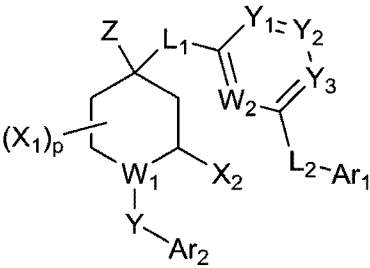
式 I

The present invention relates to compounds of Formula I, or pharmaceutically acceptable salts thereof, their synthesis, pharmaceutical composition thereof, and their use for inhibiting the activity of Aurora A and treating cancer mediated by Aurora A.



Formula I

特徵化學式：





公告本

I785474

【發明摘要】

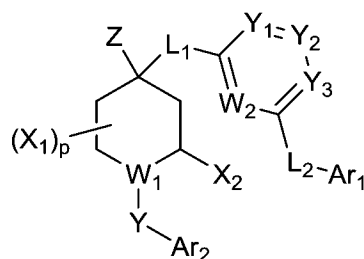
【中文發明名稱】 用作選擇性Aurora A抑制劑的新型雜環化合物

【英文發明名稱】 NOVEL HETEROCYCLIC COMPOUNDS USEFUL AS

SELECTIVE AURORA A INHIBITORS

【中文】

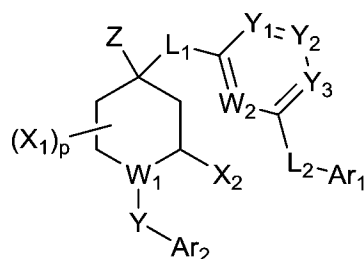
本發明關於如式 I 所示化合物或其藥學上可接受的鹽，該化合物的合成方法、組合物以及在抑制 Aurora A 活性和治療 Aurora A 調節的癌症的用途。



式 I

【英文】

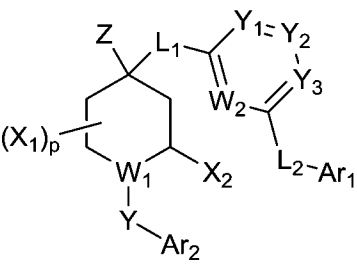
The present invention relates to compounds of Formula I, or pharmaceutically acceptable salts thereof, their synthesis, pharmaceutical composition thereof, and their use for inhibiting the activity of Aurora A and treating cancer mediated by Aurora A.



Formula I

【指定代表圖】 無

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】 用作選擇性Aurora A抑制劑的新型雜環化合物

【英文發明名稱】 NOVEL HETEROCYCLIC COMPOUNDS USEFUL AS
SELECTIVE AURORA A INHIBITORS

【技術領域】

【0001】 本發明關於可以用作Aurora A選擇抑制劑新型雜環化合物、它們的合成、其藥物組合物，以及化合物和其藥物組合物在治療癌症或與癌症發生相關的疾病的用途。

【先前技術】

【0002】 Aurora激酶是一個絲胺酸/蘇胺酸激酶家族，是有絲分裂的關鍵調節因子。目前已知三種Aurora激酶亞型A、B和C，其中Aurora A已經證實在不同組織起源的癌症中有牽連，且在過度表現時具有致癌性。

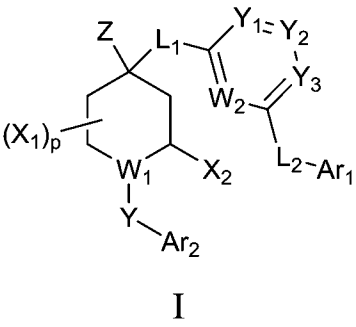
【0003】 Aurora-A位於中心體和紡錘體，參與紡錘體的組裝，而Aurora-B是一種染色體乘客蛋白，是磷酸化組蛋白H3、染色體分離、細胞質分裂所必需的。Aurora-A和-B在各種不同的人類腫瘤中過量表現。此外，臨床研究中的報導稱某些Aurora B抑制劑和Aurora A/B雙重抑制劑在患者中出現嗜中性粒細胞減少症和骨髓細胞毒性，而某些相對選擇性的Aurora A抑制劑在臨床研究中沒有表現出這些失調症。因此，選擇性地抑制Aurora A，且減少或避免對Aurora B或Aurora A/B的雙重抑制是令人期望的。

【0004】 業內仍然需要開發用於治療癌症的高選擇性Aurora A抑制劑，且仍需要提供減少或避免Aurora B或Aurora A/B的雙重抑制選擇性的Aurora A

抑制劑。因此，本發明提供了可用於治療癌症的選擇性的Aurora A抑制劑，以滿足了小分子抑制Aurora A活性的需要。

【發明內容】

【0005】本發明涉及用作Aurora A選擇抑制劑和用於治療Aurora A介導疾病的新型雜環化合物。本發明化合物具有如結構式I所示的通式化合物及其藥學上可接受的鹽：



其中，
Z 選自-H、氘、鹵素、-NH₂、-CN、-OH、-N₃、-NO₂、羧基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、-C₆₋₁₀芳基、-C₅₋₁₀雜芳基、C₃₋₁₀雜環基或C₃₋₁₀碳環基，且所述的每個雜芳基和每個雜環基含有至少一個選自 N、O、S 的雜原子；且每個 Z 均獨立地任選地被氘、鹵素、-NH₂、-CN、-OH、-NO₂、羧基、=O、氧代基、羧基、C₁₋₆烷氧基或 C₁₋₆烷基取代或不取代；
L₁ 和 L₂ 均獨立地選自 O、CR_{2a}R_{2b} 或 NR_{2a}；
每個 R_{2a} 和 R_{2b} 均獨立地選自-H、氘、-NH₂、-CN、-OH、氧代基、羧基、-CO-C₁₋₆烷基、-COOC₁₋₆烷基、-C₁₋₆亞烷基-CO-C₁₋₆烷基、-C₁₋₆烷氧基、-C₁₋₆烷基、-C₂₋₆烯基或-C₂₋₆炔基；且每個 R_{2a} 和 R_{2b} 均獨立地任選地被氘、鹵素、-NH₂、-CN、-OH、-NO₂、羧基、=O、氧代基、羧基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基、-NH(C₁₋₆烷基)、-N(C₁₋₆烷基)₂、-S-C₁₋₆烷基-SO₂C₁₋₆烷基取代或不取代；

Y_1 選自 CH、 CR_{Y1} 或 N；

Y_2 選自 CH、 CR_{Y2} 或 N；

Y_3 選自 CH、 CR_{Y3} 或 N；但 Y_1 、 Y_2 和 Y_3 不同時為 N；

R_{Y1} 、 R_{Y2} 和 R_{Y3} 均獨立地選自氬、鹵素、-CN、-OH、-NH₂、-NO₂、-NH(C₁₋₆ 烷基)、-N(C₁₋₆ 烷基)₂、-CO-C₁₋₆ 烷基、-S-C₁₋₆ 烷基、-SO-C₁₋₆ 烷基、-SO₂、-SO₂C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₁₀ 碳環基、C₆₋₁₀ 芳基、C₃₋₁₀ 雜環基或 C₅₋₁₀ 雜芳基；且所述的每個雜環基和每個雜芳基均獨立地任選地含有 1、2 或 3 個選自 N、O 或 S 的雜原子；且每個基團獨立地任選地被氬、鹵素、-NH₂、-CN、-OH、-NO₂、羰基、=O、氧代基、羧基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷基、-NH(C₁₋₆ 烷基)、-N(C₁₋₆ 烷基)₂、-S-C₁₋₆ 烷基或-SO₂C₁₋₆ 烷基取代或不取代；

W_1 為 CR_w 或 N；

W_2 為 CR_w 或 N；

R_w 獨立地選自-H；鹵素；-NH₂；-CN；-OH；-NO₂；羧基；-C₁₋₆ 烷基；-C₁₋₆ 烷氧基；被氬、鹵素、-NH₂、-CN、-OH、-NO₂、羧基、-C₁₋₆ 烷基或-C₁₋₆ 烷氧基取代的-C₁₋₆ 烷基或-C₁₋₆ 烷氧基；

每個 X_1 和 X_2 均獨立地選自-H、氬、-CN、-OH、-NH₂、羧基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、-C₁₋₆ 亞烷基-NR₂R₃、-C₁₋₆ 亞烷基-O-C₁₋₆ 烷基、-C₁₋₆ 亞烷基-CO-OR₂、-C₁₋₆ 亞烷基-CO-NR₂R₃、-C₁₋₆ 亞烷基-NR₂CO-NR₂R₃、-C₁₋₆ 亞烷基-NR₂-COC₁₋₆ 烷基、-C₁₋₆ 亞烷基-C₃₋₁₀ 雜環基、-C₁₋₆ 亞烷基-C₅₋₁₀ 雜芳基、-CO-C₁₋₆ 亞烷基-NR₂R₃、-CO-NR₂-C₃₋₁₀ 雜環基、-CO-C₃₋₁₀ 雜環基、-O-C₁₋₆ 亞烷基-CO-OR₂、-O-C₁₋₆ 亞烷基-CO-NR₂R₃、-O-C₁₋₆ 亞烷基-NR₂R₃、-O-C₃₋₁₀ 雜環基、-O-C₃₋₁₀ 碳環基、-NR₂-C₁₋₆ 亞烷基-NR₂R₃、-NR₂-C₁₋₆ 亞烷基-C₃₋₁₀ 雜環基、-NR₂-C₁₋₆ 亞烷基-C₅₋₁₀ 雜芳基、-NR₂-CO-C₅₋₁₀ 雜芳基、-CO-OR₂、

-CONH₂、-CO-NR₂OR₂、-CO-NR₂R₃、-NR₂R₃、-N(R₂)(C=O)_qR₂、
 -N(R₂)(C=O)_qNR₂R₃、-N(R₂)(C=O)_qOR₂、-SO₂NR₂R₃、NR₂SO₂R₂、COR₂、
 SO₂R₂、C₆₋₁₀芳基、C₅₋₁₀雜芳基、C₃₋₁₀雜環基或C₃₋₁₀碳環基；且每個基團
 獨立地任選地被R_a取代或不取代；且每個R_a獨立地選自氬、鹵素、-CN、
 -OH、-NH₂、-NO₂、氧代基、-CONH₂、-SO₂NH₂、-NH(C₁₋₆烷基)、-N(C₁₋₆
 烷基)₂、-C₁₋₆烷基、-C₁₋₆烷氧基、-S-C₁₋₆烷基、-SO₂C₁₋₆烷基、-NHSO₂C₁₋₆
 烷基、-COC₁₋₆烷基、-CO-C₁₋₆烷氧基、-NHCO-C₁₋₆烷氧基、-O-OC₁₋₆烷基
 或羧基；且每個q選自0、1、2或3；或

X₁與X₂結合共同形成C₃₋₁₀碳環基或C₃₋₁₀雜環基，所述雜環基至少含有一個
 選自N、O或S的雜原子，其中所述碳環基和雜環基均獨立地任選地被
 氬、鹵素、-NH₂、-CN、-OH、-NO₂、羰基、=O、氧代基、羧基、C₁₋₆烷氧
 基或C₁₋₆烷基取代或不取代；或

兩個X₁連接在一起形成C₃₋₁₀碳環基或C₃₋₁₀雜環基，所述雜環基至少含有一
 個選自N、O或S的雜原子，且每個環系均獨立地任選地被氬、鹵素、
 -NH₂、-CN、-OH、-NO₂、羰基、=O、氧代基、羧基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷
 基、-NH(C₁₋₆烷基)、-N(C₁₋₆烷基)₂、-S-C₁₋₆烷基、-SO₂C₁₋₆烷基或-C₃₋₈碳環
 基取代或不取代；

每個R₂和R₃均獨立地選自-H、氬、鹵素、-NH₂、-CN、-OH、-N₃、-NO₂、
 C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₂₋₆烯基、-NH(C₁₋₆烷基)、-N(C₁₋₆烷基)₂、-NH-O-C₁₋₆
 烷基、-NH-C₁₋₆亞烷基-O-C₁₋₆亞烷基、C₅₋₁₀雜環基或C₅₋₁₀碳環基；且每個雜
 環基含有至少一個選自N、O、S的雜原子；且每個基團獨立地任選地被氬、
 鹵素、-NH₂、-CN、-OH、-NO₂、羰基、=O、氧代基、羧基、C₁₋₆烷氧基、
 C₁₋₆烷基、-NH(C₁₋₆烷基)、-N(C₁₋₆烷基)₂、-S-C₁₋₆烷基、-SO₂C₁₋₆烷基或-C₃₋₈
 碳環基取代或不取代；

p 為 0、1、2、3 或 4；

Y 選自 O、S、SO、 $-(CH_2)_mCO-(CH_2)_m-$ 、 $-(CH_2)_mSO_2-(CH_2)_m-$ 或

$-(CH_2)_mCR_4R_5-(CH_2)_m-$ ；且 m 為 0、1、2 或 3；

R_4 和 R_5 獨立地選自-H、氬、鹵素、-CN、羰基、=O、氧代基、羧基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基；其中 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷氧基分別獨立地任選地被氬、鹵素、-NH₂、-CN、-OH、-NO₂、羧基、氧代基、=O、-CONH₂、- C_{1-6} 烷氧基、- C_{1-6} 烷基、- C_{1-6} 亞烷基-O- C_{1-6} 烷基、- C_{1-6} 亞烷基-COOH、- C_{1-6} 亞烷基-NHCONH₂、-CO-N(C_{1-6} 烷基)₂、- C_{1-6} 亞烷基-NHCO- C_{1-6} 烷基、-CO-CO-N(C_{1-6} 烷基)₂、-CO- C_{1-6} 烷基、-SONH₂、-SO₂NH₂、-SOC C_{1-6} 烷基、-SO₂ C_{1-6} 烷基、- C_{3-10} 雜環基或- C_{5-10} 雜芳基取代或不取代；或

R_4 與 R_5 結合共同形成 C=O、 C_{3-10} 碳環基或至少含有一個選自 N、O 或 S 雜原子的 C_{3-10} 雜環基，且每個環系獨立地任選地被氬、鹵素、-NH₂、-CN、-OH、-NO₂、羰基、=O、氧代基、羧基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、-NH(C_{1-6} 烷基)、-N(C_{1-6} 烷基)₂、-S- C_{1-6} 烷基、-SO₂ C_{1-6} 烷基或- C_{3-8} 碳環基取代或不取代；

Ar_2 為 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 碳環基、 C_{3-10} 雜環基或 C_{5-10} 雜芳基；且每個雜環基和每個雜芳基含有至少一個選自 N、O 或 S 的雜原子；且每個基團獨立地任選地被 1 個或多個取代基取代或不取代，所述取代基選自氬、鹵素；-CN；-OH；-NH₂；-NO₂；羰基；=O；氧代基； C_{1-6} 烷基； C_{1-6} 烷氧基；分別獨立地被氬、鹵素、-NH₂、-CN、-OH、-NO₂、羧基、氧代基、=O、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、-NH(C_{1-6} 烷基)、-N(C_{1-6} 烷基)₂、-S- C_{1-6} 烷基、-SO₂ C_{1-6} 烷基或- C_{3-8} 碳環基取代的 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基；

Ar_1 為 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 碳環基、 C_{3-10} 雜環基或 C_{5-10} 雜芳基，且每個雜環基和每個雜芳基含有至少一個選自 N、O 或 S 的雜原子；且每個基團獨立地任選

地被1個或多個取代基取代或不取代，所述取代基選自氬；鹵素；-CN；-OH；-NH₂；-NO₂；羰基；=O；氧代基；C₁₋₆烷基；C₁₋₆烷氧基；分別獨立地被氬、鹵素、-NH₂、-CN、-OH、-NO₂、羧基、氧代基、=O、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基、-NH(C₁₋₆烷基)、-N(C₁₋₆烷基)₂、-S-C₁₋₆烷基、-SO₂C₁₋₆烷基或-C₃₋₈碳環基取代的C₁₋₆烷基或C₁₋₆烷氧基。

【0006】在式I的一些實施方式中，Z選自-H、氬、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、-CN、-OH、-N₃、-NO₂、羧基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、6-元芳基、7-元芳基、8-元芳基、5-元雜芳基、6-元雜芳基、7-元雜芳基、8-元雜芳基、5-元雜環基、6-元雜環基、7-元雜環基、8-元雜環基、5-元碳環基、6-元碳環基、7-元碳環基或8-元碳環基；且每個雜芳基和每個雜環基含有1、2或3個選自N、O或S的雜原子；且每個基團獨立地任選地被氬、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、-CN、-OH、-NO₂、羰基、=O、氧代基、羧基、C₁₋₆烷氧基或C₁₋₆烷基取代或不取代。

【0007】在式I的一些實施方式中，Z選自-H、氬、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、-CN、-OH、-N₃、-NO₂、羧基、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、6-元芳基、5-元雜芳基、6-元雜芳基、5-元雜環基、6-元雜環基、5-元碳環基或6-元碳環基，且每個雜芳基和每個雜環基含有1或2選自N、O或S的雜原子；且每個基團獨立地任選地被氬、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、-CN、-OH、-NO₂、羰基、=O、氧代基、羧基、C₁₋₃烷氧基或C₁₋₃烷基取代或不取代。

【0008】在式I的一些實施方式中，Z選自-H、氬、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、-CN、-OH、-N₃、-NO₂、羧基、甲基、乙基、丙基、異丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、乙烯、6-元芳基、5-元雜芳基、6-元雜芳基、5-元雜環基、6-元雜環基、5-元碳環基或6-元碳環基，且每個雜芳基和每個雜

環基包含 1 或 2 個選自 N 或 O 的雜原子；且每個基團獨立地任選地被氬、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、-CN、-OH、-NO₂、羰基、=O、氧代基、羧基、甲基、乙基、丙基、異丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基或異丙氧基取代或不取代。

【0009】在式 I 的一些實施方式中，Z 是-H、氬、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、-CN、-OH、-N₃、-NO₂、羧基、甲基、乙基、丙基、異丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基；且每個基團獨立地任選地被氬、-F、-Cl、-NH₂、-CN、-OH、羰基、=O、氧代基、羧基、甲基、乙基、丙基、異丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基或異丙氧基取代或不取代。

【0010】在式 I 的一些實施方式中，Z 為-H、氬、甲基、-CHD₂、-CH₂D、-CD₃、乙基、-CHF₂、-CH₂F、-CF₃ 或羧基。

【0011】在式 I 的一些實施方式中，L₁ 和 L₂ 獨立地為 CR_{2a}R_{2b} 或 NR_{2a}。

【0012】在式 I 的一些實施方式中，每個 R_{2a} 和 R_{2b} 獨立地為-H、氬、-NH₂、-CN、-OH、羰基、=O、氧代基、羧基、-CO-C₁₋₆ 烷基、-COOC₁₋₆ 烷基、-C₁₋₆ 亞烷基-CO-C₁₋₆ 烷基、-C₁₋₆ 烷氧基、-C₁₋₆ 烷基、-C₂₋₆ 烯基或-C₂₋₆ 炔基；且每個基團獨立地任選地被氬、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、-CN、-OH、-NO₂、羰基、=O、氧代基、羧基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷基、-NH(C₁₋₆ 烷基)、-N(C₁₋₆ 烷基)₂、-S-C₁₋₆ 烷基或-SO₂C₁₋₆ 烷基取代或不取代。

【0013】在式 I 的一些實施方式中，每個 R_{2a} 和 R_{2b} 獨立地為-H、氬、-NH₂、-CN、-OH、羰基、=O、氧代基、羧基、-CO-C₁₋₃ 烷基、-COOC₁₋₃ 烷基、-C₁₋₃ 亞烷基-CO-C₁₋₃ 烷基、-C₁₋₃ 烷氧基或-C₁₋₃ 烷基；且每個基團獨立地任選地被氬、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、-CN、-OH、-NO₂、羰基、=O、氧代基、羧基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 烷基、-NH(C₁₋₃ 烷基)、-N(C₁₋₃ 烷基)₂、-S-C₁₋₃ 烷基或-SO₂C₁₋₃ 烷基取代或不取代。

【0014】在式 I 的一些實施方式中，每個 R_{2a} 和 R_{2b} 獨立地為 -H、氘、-OH、羰基、=O、氧代基、羧基、甲基、乙基、丙基、異丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基或異丙氧基、且每個基團獨立地任選地被氘、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、-CN、-OH、-NO₂、羰基、=O、氧代基、羧基、甲基、乙基、丙基、異丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基或異丙氧基取代或不取代。

【0015】在式 I 的一些實施方式中，每個 R_{2a} 和 R_{2b} 獨立地為 -H、氘、甲基、-CHD₂、-CH₂D、-CD₃、乙基、-CHF₂、-CH₂F、-CF₃ 或羧基。

【0016】在式 I 的一些實施方式中，每個 R_{2a} 和 R_{2b} 獨立地為 -H 或氘。

【0017】在式 I 的一些實施方式中， L_1 是 -CH₂-、-CH(COOH)-或-NH-，且 L_2 為 -NH-或-CH₂-。

【0018】在式 I 的一些實施方式中， L_1 為 -CH₂-，且 L_2 為 -NH-。

【0019】在式 I 的一些實施方式中， R_{Y1} 、 R_{Y2} 和 R_{Y3} 獨立地為氘、-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-OH、-NH₂、-NO₂、-NH(C₁₋₆烷基)、-N(C₁₋₆烷基)₂、-COOH、-CONH₂、-CO-C₁₋₆烷基、-S-C₁₋₆烷基、-SO-C₁₋₆烷基、-SO₂、-SO₂C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、-CO-C₃₋₈雜環基、C₃₋₈碳環基、C₅₋₆芳基、C₃₋₈雜環基或 C₅₋₆雜芳基，每個雜環基和每個雜芳基含有 1、2 或 3 個選自 N、O 或 S 的雜原子；且每個基團獨立地任選地被氘、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、-CN、-OH、-NO₂、羰基、=O、氧代基、羧基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基、-NH(C₁₋₆烷基)、-N(C₁₋₆烷基)₂、-S-C₁₋₆烷基或 -SO₂C₁₋₆烷基取代或不取代。

【0020】在式 I 的一些實施方式中， R_{Y1} 、 R_{Y2} 和 R_{Y3} 獨立地為氘、-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-OH、-NH₂、-NO₂、-NH(C₁₋₃烷基)、-N(C₁₋₃烷基)₂、-COOH、-CONH₂、-CO-C₁₋₃烷基、-S-C₁₋₃烷基、-SO-C₁₋₃烷基、-SO₂、-SO₂C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基、-CO-C₃₋₆雜環基、3-元碳環基、4-元碳環基、5-元碳環基、6-元碳環基、7-元碳環基、8-元碳環基、5-元芳基、6-元芳基、3-元雜環基、

4-元雜環基、5-元雜環基、6-元雜環基、7-元雜環基、8-元雜環基、5-元雜芳基或6-元雜芳基，且每個雜環基和每個雜芳基包含1、2或3個選自N、O或S的雜原子；且每個基團獨立地任選地被氬、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、-CN、-OH、-NO₂、羰基、=O、氧代基、羧基、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃烷基、-NH(C₁₋₃烷基)、-N(C₁₋₃烷基)₂、-S-C₁₋₃烷基或-SO₂C₁₋₃烷基取代或不取代。

【0021】在式I的一些實施方式中，R_{Y1}、R_{Y2}和R_{Y3}獨立地選自氬、-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-OH、-NH₂、-NO₂、-NH(C₁₋₃烷基)、-N(C₁₋₃烷基)₂、-COOH、-CONH₂、-CO-C₁₋₃烷基、-S-C₁₋₃烷基、-SO-C₁₋₃烷基、-SO₂、-SO₂C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基、-CO-4-元雜環基、-CO-5-元雜環基、-CO-6-元雜環基、3-元碳環基、4-元碳環基、5-元碳環基、6-元碳環基、6-元芳基、3-元雜環基、4-元雜環基、5-元雜環基、6-元雜環基、7-元雜環基、8-元雜環基、5-元雜芳基或6-元雜芳基，且每個雜環基和每個雜芳基包含1或2個選自N、O或S的雜原子；且每個基團獨立地任選地被氬、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、-CN、-OH、-NO₂、羰基、=O、氧代基、羧基、甲基、乙基、丙基、異丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、-NHCH₃、-NHCH₂CH₃、-NH-丙基、-NH-異丙基、-N(CH₃)₂、-SCH₃或-SO₂CH₃取代或不取代。

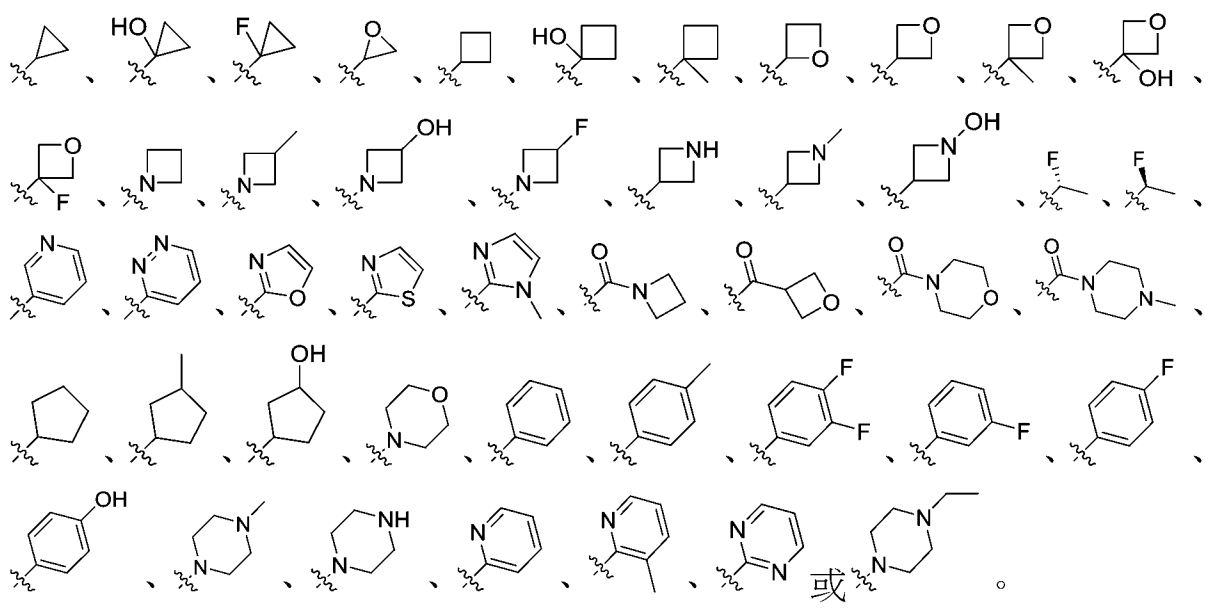
【0022】在式I的一些實施方式中，R_{Y1}、R_{Y2}和R_{Y3}獨立地選自氬、-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-OH、-NH₂、-NO₂、甲基、乙基、丙基、異丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、-NHCH₃、-NHCH₂CH₃、-NH-丙基、-NH-異丙基、-N(CH₃)₂、-COOH、-CONH₂、-COCH₃、-COCH₂CH₃、-CO-C(CH₃)₂、-SCH₃、-SOCH₃、-SO₂、-SO₂CH₃、-CO-4-元雜環基、-CO-5-元雜環基、-CO-6-元雜環基、3-元碳環基、4-元碳環基、5-元碳環基、6-元芳基、3-元雜環基、4-元雜環基、5-元雜環基、6-元雜環基、5-元雜芳基或6-元雜芳基，且每個雜環基和每個雜芳基包含1或2選自N、O或S的雜原子；且每個基團獨立地

任選地被氬、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、-CN、-OH、-NO₂、羰基、=O、氧代基、羧基、甲基、乙基、丙基、異丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基取代或不取代。

【0023】在式I的一些實施方式中，R_{Y1}、R_{Y2}和R_{Y3}獨立地選自氬、-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-OH、-NH₂、-NO₂、甲基、乙基、丙基、異丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、-NHCH₃、-NHCH₂CH₃、-NH-丙基、-NH-異丙基、-N(CH₃)₂、-COOH、-CONH₂、-COCH₃、-COCH₂CH₃、-CO-CH(CH₃)₂、-SCH₃、-SOCH₃、-SO₂、-SO₂CH₃、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、 或  ；且每個基團獨立地任

選地被氬、-F、-Cl、-NH₂、-CN、-OH、羰基、=O、氧代基、羧基、甲基、乙基、丙基、異丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基取代或不取代。

【0024】在式I的一些實施方式中，R_{Y1}、R_{Y2}和R_{Y3}獨立地選自氬、-F、-Cl、-CN、-OH、甲基、乙基、異丙基、-NHCH₃、-COOH、-CON(CH₃)₂、-COCH₃、-COCH₂CH₃、-CO-CH(CH₃)₂、-CO-C(CH₃)₃、-COCF₃、-SOCH₃、-SO₂、-SO₂CH₃、-CHF₂、-CF₃、-CH(F)CH₃、-C(F)₂CH₃、-OCH₃、-OCF₃、-CH₂OH、-CH₂CH₂OH、-CHOHCH₃、-CH₂F、-CH₂D、CHD₂、-CD₃、-CH₂CH₂F、-CH₂CHF₂、-CH₂CD₃、-CH₂CF₃、-CH₂CH₂NH₂、-CH₂CH₂NHCH₃、-CH₂CH₂N(CH₃)₂、-CH₂CH₂CH₂F、-CH₂CH₂CD₃、-CH₂CH₂CF₃、-CH₂N(CH₃)₂、-CH(CH₃)(CD₃)、-CH(CF₃)₂、-CH(CD₃)₂、-CH₂NHCH₃、-CH₂NHCH₂CH₃、-CH₂NH-丙基、-CH₂NH-異丙基、、、、、



【0025】在式 I 的一些實施方式中， W_1 為 CR_w ，且 W_2 為 CR_w 。

【0026】在式 I 的一些實施方式中， R_w 獨立地為 -H；-F；-Cl；-Br；-I；-NH₂；-CN；-OH；-NO₂；羧基；-C₁₋₃ 烷基；-C₁₋₃ 烷氧基；被氘、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、-CN、-OH、-NO₂、羧基、-C₁₋₃ 烷基或 -C₁₋₃ 烷氧基取代的 -C₁₋₆ 烷基或 -C₁₋₆ 烷氧基。

【0027】在式 I 的一些實施方式中， R_w 獨立地為 -H；-F；-Cl；-Br；-NH₂；-CN；-OH；-NO₂；羧基；甲基；乙基；丙基；異丙基；甲氧基；乙氧基；丙氧基；異丙氧基；被氘、-F、-Cl、-Br、-NH₂、-CN、-OH、-NO₂、羧基、甲基、乙基、丙基、異丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基或異丙氧基取代的 -C₁₋₃ 烷基或 -C₁₋₃ 烷氧基。

【0028】在式 I 的一些實施方式中， R_w 獨立地為 -H、氘、-F、-CN 或甲基。

【0029】在式 I 的一些實施方式中， R_w 是 -H、-F 或 -CN。

【0030】在式 I 的一些實施方式中， W_1 是 CH 或 N，且 W_2 為 CH、CF 或 N。

【0031】在式 I 的一些實施方式中， W_1 是 N，且 W_2 為 N。

【0032】在式 I 的一些實施方式中，每個 X_1 和 X_2 獨立地為 -H、氘、-CN、-OH、-NH₂、羧基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、-C₁₋₆ 亞烷基-NR₂R₃、-C₁₋₆ 亞烷

基-O-C₁₋₆ 烷基、-C₁₋₆ 亞烷基-CO-OR₂、-C₁₋₆ 亞烷基-CO-NR₂R₃、-C₁₋₆ 亞烷基-NR₂CO-NR₂R₃、-C₁₋₆ 亞烷基-NR₂-COC₁₋₆ 烷基、-C₁₋₆ 亞烷基-C₃₋₁₀ 雜環基、-C₁₋₆ 亞烷基-C₅₋₁₀ 雜芳基、-CO-C₁₋₆ 亞烷基-NR₂R₃、-CO-C₃₋₁₀ 雜環基、-O-C₁₋₆ 亞烷基-CO-OR₂、-O-C₁₋₆ 亞烷基-CO-NR₂R₃、-O-C₁₋₆ 亞烷基-NR₂R₃、-O-C₃₋₁₀ 雜環基、-O-C₃₋₁₀ 碳環基、-NR₂-C₁₋₆ 亞烷基-NR₂R₃、-NR₂-C₁₋₆ 亞烷基-C₃₋₁₀ 雜環基、-NR₂-C₁₋₆ 亞烷基-C₅₋₁₀ 雜芳基、-NR₂-CO-C₅₋₁₀ 雜芳基、-CO-OR₂、-CONH₂、-CO-NR₂OR₂、-CO-NR₂R₃、-NR₂R₃、-N(R₂)(C=O)_qR₂、-N(R₂)(C=O)_qNR₂R₃、-N(R₂)(C=O)_qOR₂、-SO₂NR₂R₃、NR₂SO₂R₂、COR₂、SO₂R₂、C₆₋₁₀ 芳基或 C₅₋₁₀ 雜芳基；且每個基團獨立地任選地被 R_a；且每個 R_a 獨立地選自氬、-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-OH、-NH₂、-NO₂、氧代基、-CONH₂、-SO₂NH₂、-NH(C₁₋₆ 烷基)、-N(C₁₋₆ 烷基)₂、-C₁₋₆ 烷基、-C₁₋₆ 烷氧基、-S-C₁₋₆ 烷基、-SO₂C₁₋₆ 烷基、-NHSO₂C₁₋₆ 烷基、-COC₁₋₆ 烷基、-CO-C₁₋₆ 烷氧基、-NHCO-C₁₋₆ 烷氧基、-O-OC₁₋₆ 烷基或羧基。

【0033】在式 I 的一些實施方式中，每個 X₁ 和 X₂ 獨立地選自-H、氬、-CN、-OH、-NH₂、羧基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、-C₁₋₆ 亞烷基-NR₂R₃、-C₁₋₆ 亞烷基-O-C₁₋₆ 烷基、-C₁₋₆ 亞烷基-CO-OR₂、-C₁₋₆ 亞烷基-CO-NR₂R₃、-C₁₋₆ 亞烷基-NR₂CO-NR₂R₃、-C₁₋₆ 亞烷基-C₃₋₈ 雜環基、-C₁₋₆ 亞烷基-C₅₋₁₀ 雜芳基、-CO-C₃₋₈ 雜環基、-O-C₃₋₁₀ 雜環基、-O-C₃₋₈ 碳環基、-NR₂-C₁₋₆ 亞烷基-NR₂R₃、-NR₂-C₁₋₆ 亞烷基-C₃₋₈ 雜環基、-NR₂-C₁₋₆ 亞烷基-C₅₋₁₀ 雜芳基、-NR₂-CO-C₅₋₁₀ 雜芳基、-CO-OR₂、-CO-NR₂OR₂、-CO-NR₂R₃、-NR₂R₃、-N(R₂)(C=O)_qR₂、-N(R₂)(C=O)_qNR₂R₃、-N(R₂)(C=O)_q或₂、-SO₂NR₂R₃、-NR₂SO₂R₂、-COR₂或-SO₂R₂；且每個基團獨立地任選地被 R_a；且每個 R_a 獨立地選自氬、-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-OH、-NH₂、-NO₂、氧代基、-CONH₂、-SO₂NH₂、-NH(C₁₋₃ 烷基)、-N(C₁₋₃ 烷基)₂、-C₁₋₃ 烷基、-C₁₋₃ 烷氧基、-S-C₁₋₃ 烷基、-SO₂C₁₋₃ 烷基、

-NHSO₂C₁₋₃ 烷基、-COC₁₋₃ 烷基、-CO-C₁₋₃ 烷氧基、-NHCO-C₁₋₃ 烷氧基、
-O-OC₁₋₃ 烷基或羧基。

【0034】在式 I 的一些實施方式中，每個 X₁ 和 X₂ 獨立地選自 -H、氬、-CN、
-OH、-NH₂、羧基、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、-C₁₋₃ 亞烷基-NR₂R₃、-C₁₋₃ 亞烷
基-O-C₁₋₃ 烷基、-C₁₋₃ 亞烷基-CO-OR₂、-C₁₋₃ 亞烷基-CO-NR₂R₃、-C₁₋₃ 亞烷基
-NR₂CO-NR₂R₃、-C₁₋₃ 亞烷基-C₃₋₆ 雜環基、-C₁₋₃ 亞烷基-C₅₋₆ 雜芳基、-CO-C₃₋₆
雜環基、-O-C₃₋₆ 碳環基、-NR₂-C₁₋₃ 亞烷基-NR₂R₃、-NR₂-C₁₋₃ 亞烷基-C₃₋₆ 雜
環基、-CO-OR₂、-CO-NR₂OR₂、-CO-NR₂R₃、-N(R₂)(C=O)_qR₂、
-N(R₂)(C=O)_qNR₂R₃、-N(R₂)(C=O)_qOR₂、-SO₂NR₂R₃、-NR₂SO₂R₂、-COR₂
或-SO₂R₂；且每個基團獨立地任選地被 R_a；且每個 R_a 獨立地為氬、-F、-Cl、
-Br、-I、-CN、-OH、-NH₂、-NO₂、氧代基、-CONH₂、-SO₂NH₂、-NH 甲
基、-NH 乙基、-NH 丙基、-NH 異丙基、甲基、乙基、丙基、異丙基、甲
氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基或羧基。

【0035】在式 I 的一些實施方式中，每個 X₁ 和 X₂ 獨立地為 -H、氬、-CN、-OH、
-NH₂、C₁₋₃ 烷基或 C₁₋₃ 烷氧基；且每個基團獨立地任選地被 1 個或多個 R_a 取
代；且每個 R_a 獨立地為氬、-F、-Cl、-Br、-CN、-OH、-NH₂、氧代基、甲
基、乙基、丙基、異丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基或羧基。

【0036】在式 I 的一些實施方式中，每個 X₁ 和 X₂ 獨立地選自 -H、氬、-CN、
-OH、-NH₂、甲基、乙基、丙基、異丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基或異
丙氧基；且每個基團獨立地任選地被 R_a 取代；且每個 R_a 獨立地為氬、-F、-Cl、
-CN、-OH、-NH₂、甲基、乙基、丙基、異丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、
異丙氧基或羧基。

【0037】在式 I 的一些實施方式中，每個 X₁ 和 X₂ 獨立地為 -H、氬、甲基、
-CHD₂、-CH₂D、-CD₃、乙基或一個或多個 F 取代的甲基。

【0038】在式 I 的一些實施方式中，每個 X_1 和 X_2 獨立地為 -H、甲基、乙基或 -CF₃。

【0039】在式 I 的一些實施方式中， X_1 和 X_2 均為 -H。

【0040】在式 I 的一些實施方式中， X_1 與 X_2 結合形成 C₃₋₈ 碳環基或含有 1、2 或 3 個選自 N、O 或 S 雜原子的 C₃₋₈ 雜環基；所述環系任選地被氬、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、-CN、-OH、-NO₂、羰基、=O、氧代基、羧基、C₁₋₆ 烷氧基或 C₁₋₆ 烷基取代或不取代。

【0041】在式 I 的一些實施方式中， X_1 與 X_2 結合形成 3-元碳環基、4-元碳環基、5-元碳環基、6-元碳環基、7-元碳環基、8-元碳環基、3-元雜環基、4-元雜環基、5-元雜環基、6-元雜環基、7-元雜環基或 8-元雜環基；且每個雜環基含有 1 或 2 個選自 N、O 或 S 的雜原子；所述環系任選地被氬、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、-CN、-OH、-NO₂、羰基、=O、氧代基、羧基、C₁₋₃ 烷氧基或 C₁₋₃ 烷基取代或不取代。

【0042】在式 I 的一些實施方式中， X_1 與 X_2 結合形成 3-元碳環基、4-元碳環基、5-元碳環基、6-元碳環基、3-元雜環基、4-元雜環基、5-元雜環基或 6-元雜環基，且每個雜環基含有 1 或 2 個選自 N 或 O 的雜原子；所述環系任選地被氬、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、-CN、-OH、-NO₂、羰基、=O、氧代基、羧基、甲基、乙基、丙基、異丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基或異丙氧基取代或不取代。

【0043】在式 I 的一些實施方式中， X_1 與 X_2 結合形成 3-元碳環基、4-元碳環基或 5-元碳環基、其特徵在於，所述環系任選地被氬、-F、-Cl、甲基或乙基取代或不取代。

【0044】在式 I 的一些實施方式中， X_1 與 X_2 結合形成 5-元橋環。

【0045】在式 I 的一些實施方式中，兩個 X_1 連接在一起形成 C_{3-10} 碳環基或含有 1、2 或 3 個選自 N、O 或 S 雜原子的 C_{3-10} 雜環基；且每個基團獨立地任選地被氬、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、-CN、-OH、-NO₂、羰基、=O、氧代基、羧基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、-NH(C_{1-6} 烷基)、-N(C_{1-6} 烷基)₂、-S- C_{1-6} 烷基、-SO₂ C_{1-6} 烷基或- C_{3-6} 碳環基取代或不取代。

【0046】在式 I 的一些實施方式中，兩個 X_1 連接在一起形成 3-元碳環基、4-元碳環基、5-元碳環基、6-元碳環基、7-元碳環基、8-元碳環基、3-元雜環基、4-元雜環基、5-元雜環基、6-元雜環基、7-元雜環基或 8-元雜環基，且每個雜環基含有 1 或 2 個選自 N、O 或 S 雜原子；所述環系獨立地任選地被氬、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、-CN、-OH、-NO₂、羰基、=O、氧代基、羧基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 烷基、-NH(C_{1-3} 烷基)、-N(C_{1-3} 烷基)₂、-SO₂ C_{1-3} 烷基、3-元碳環基、4-元碳環基、5-元碳環基或 6-元碳環基取代或不取代。

【0047】在式 I 的一些實施方式中，兩個 X_1 連接在一起形成 3-元碳環基、4-元碳環基、5-元碳環基、6-元碳環基、3-元雜環基、4-元雜環基、5-元雜環基或 6-元雜環基；且每個雜環基含有 1 或 2 個選自 N 或 O 的雜原子；所述環系獨立地任選地被氬、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、-CN、-OH、-NO₂、羰基、=O、氧代基、羧基、甲基、乙基、丙基、異丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基或異丙氧基、-NH 甲基、-NH 乙基、-NH 丙基、-NH 異丙基或 3-元碳環基取代或不取代。

【0048】在式 I 的一些實施方式中，兩個 X_1 連接在一起形成 3-元碳環基、4-元碳環基、5-元碳環基、3-元雜環基、4-元雜環基或 5-元雜環基；且每個基團獨立地任選地被氬、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、-CN、-OH、-NO₂、羰基、=O、氧代基、羧基、甲基、乙基、丙基、異丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基或異丙氧基取代或不取代。

【0049】在式 I 的一些實施方式中，兩個 X_1 連接在一起形成環丙基、環丁基或環戊基；且每個基團獨立地任選地被氬、-F、-Cl、-NH₂、-CN、-OH、氧代基、羧基、甲基、乙基、丙基、異丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基或異丙氧基取代或不取代。

【0050】在式 I 的一些實施方式中，兩個 X_1 連接在一起形成環丙基或環丁基。

【0051】在式 I 的一些實施方式中，每個 R_2 和 R_3 獨立地為-H、氬、-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-OH、-N₃、-NO₂、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₂₋₆烯基、-NH(C₁₋₆烷基)、-N(C₁₋₆烷基)₂、-NH-O-C₁₋₆烷基、-NH-C₁₋₆亞烷基-O-C₁₋₆亞烷基、C₅₋₁₀雜環基或C₅₋₁₀碳環基，每個雜環基含有1、2或3個選自N、O或S雜原子；且每個基團獨立地任選地被氬、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、-CN、-OH、-NO₂、羰基、=O、氧代基、羧基、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃烷基、-NH(C₁₋₃烷基)、-N(C₁₋₃烷基)₂、-S-C₁₋₃烷基、-SO₂C₁₋₃烷基或-C₃₋₆碳環基取代或不取代。

【0052】在式 I 的一些實施方式中，每個 R_2 和 R_3 獨立地為-H、氬、-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-OH、-N₃、-NO₂、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基、C₂₋₄烯基、-NH(C₁₋₃烷基)、-N(C₁₋₃烷基)₂、-NH-O-C₁₋₃烷基、-NH-C₁₋₃亞烷基-O-C₁₋₃亞烷基、5-元雜環基、6-元雜環基、7-元雜環基、8-元雜環基、9-元雜環基、5-元碳環基、6-元碳環基、7-元碳環基、8-元碳環基或9-元碳環基，每個雜環基含有1或2個選自N、O或S雜原子；且每個基團獨立地任選地被氬、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、-CN、-OH、-NO₂、羰基、=O、氧代基、羧基、甲基、乙基、丙基、異丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、-NH甲基、-NH乙基、-NH丙基、-NH異丙基、-N(CH₃)₂、-SCH₃、-SO₂CH₃或3-元碳環基取代或不取代。

【0053】在式I的一些實施方式中，每個 R_2 和 R_3 獨立地為-H、氬、-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-OH、-N₃、-NO₂、甲基、乙基、丙基、異丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、-NH甲基、-NH乙基、-NH丙基、-NH異丙基、-NHOCH₃、-NHOCH₂CH₃、-NHCH₂OCH₃、-NHOCH₂CH₂CH₃、-NHCH₂OCH₂CH₃、-NHCH₂CH₂OCH₃、-NHOCH(CH₃)₂、5-元雜環基、6-元雜環基、5-元碳環基或6-元碳環基，每個雜環基含有1或2個選自N或O的雜原子；且每個基團獨立地任選地被氬、-F、-Cl、-NH₂、-CN、-OH、羰基、=O、氧代基、羧基、甲基、乙基、丙基、異丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、-NH甲基、-NH乙基、-NH丙基、-NH異丙基、-N(CH₃)₂、-SCH₃、-SO₂CH₃或3-元碳環基取代或不取代。

【0054】在式I的一些實施方式中，每個 R_2 和 R_3 獨立地為-H、氬、-F、-Cl、-CN、-OH、甲基、乙基、丙基、異丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、-NH甲基、-NH乙基、-NH丙基或-NH異丙基，且每個基團獨立地任選地被氬、-F、-Cl、-NH₂、-CN、-OH、羰基、=O、氧代基、羧基、甲基、乙基、丙基、異丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基或異丙氧基取代或不取代。

【0055】在式I的一些實施方式中，每個 R_2 和 R_3 獨立地選自-H、氬、-F、-Cl、-CN、-OH、甲基、乙基、丙基、異丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、-NH甲基、-NH乙基、-NH丙基、-NH異丙基、-N(CH₃)₂、-SCH₃、-SO₂CH₃、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、-CH₂D、-CHD₂、-CD₃、-CH₂CH₂F、-CH₂CHF₂、-CH₂CD₃、-CH₂CF₃、-CH₂CH₂NH₂、-CH₂CH₂NHCH₃、-CH₂CH₂N(CH₃)₂、-CH₂CH₂CH₂F、-CH₂CH₂CD₃、-CH₂CH₂CF₃、-CH₂N(CH₃)₂、-CH(CH₃)(CD₃)、-CH(CF₃)₂、-CH(CD₃)₂、-CH₂NH甲基、-CH₂NH乙基、-CH₂NH丙基或-CH₂NH異丙基。

【0056】在式I的一些實施方式中，q為0、1或2。

第 17 頁，共 334 頁(發明說明書)

【0057】在式 I 的一些實施方式中，p 為 0、1、2 或 3。

【0058】在式 I 的一些實施方式中，Y 為 O、S、SO、 $-(CH_2)_mCO-(CH_2)_m-$ 、 $-(CH_2)_mSO_2-(CH_2)_m-$ 或 $-(CH_2)_mCR_4R_5-(CH_2)_m-$ 。

【0059】在式 I 的一些實施方式中，Y 為 O、 $-(CH_2)_mCO-(CH_2)_m-$ 、 $-(CH_2)_mSO_2-(CH_2)_m-$ 或 $-(CH_2)_mCR_4R_5-(CH_2)_m-$ 。

【0060】在式 I 的一些實施方式中，m 為 0、1 或 2。

【0061】在式 I 的一些實施方式中， R_4 和 R_5 獨立地為選自-H、氬、-F、-Cl、-Br、-I、-CN、羰基、=O、氧代基、羧基、 C_{1-6} 烷氧基或 C_{1-6} 烷基；其中 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷氧基分別獨立地任選地被氬、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、-CN、-OH、-NO₂、羧基、氧代基、=O、-CONH₂、 $-C_{1-6}$ 烷氧基、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-6}$ 亞烷基-O- C_{1-6} 烷基、 $-C_{1-6}$ 亞烷基-COOH、 $-C_{1-6}$ 亞烷基-NHCONH₂、-CO-N(C_{1-6} 烷基)₂、 $-C_{1-6}$ 亞烷基-NHCO- C_{1-6} 烷基、-CO-CO-N(C_{1-6} 烷基)₂、-CO- C_{1-6} 烷基、-SONH₂、-SO₂NH₂、-SOC C_{1-6} 烷基、-SO₂ C_{1-6} 烷基、 $-C_{3-8}$ 雜環基或 $-C_{5-10}$ 雜芳基取代或不取代；或

R_4 與 R_5 共同形成 C=O、 C_{3-8} 碳環基或至少含有一個選自 N、O 或 S 雜原子的 C_{3-8} 雜環基；且每個基團獨立地任選地被氬、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、-CN、-OH、-NO₂、羰基、=O、氧代基、羧基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、-NH(C_{1-6} 烷基)、-N(C_{1-6} 烷基)₂、-S- C_{1-6} 烷基、-SO₂ C_{1-6} 烷基或 $-C_{3-6}$ 碳環基取代或不取代。

【0062】在式 I 的一些實施方式中， R_4 和 R_5 獨立地為選自-H、氬、-F、-Cl、-Br、-I、-CN、羰基、=O、氧代基、羧基、 C_{1-3} 烷氧基或 C_{1-3} 烷基；其中 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基分別獨立地任選地被氬、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、-CN、-OH、-NO₂、羧基、氧代基、=O、-CONH₂、 $-C_{1-3}$ 烷氧基、 $-C_{1-3}$ 烷基、 $-C_{1-3}$ 亞烷基-O- C_{1-3} 烷基、 $-C_{1-3}$ 亞烷基-COOH、 $-C_{1-3}$ 亞烷基-NHCONH₂、-CO-N(C_{1-3}

烷基)₂、-C₁₋₃ 亞烷基-NHCO-C₁₋₃ 烷基、-CO-CO-N(C₁₋₃ 烷基)₂、-CO-C₁₋₃ 烷基、-SONH₂、-SO₂NH₂、-SOC₁₋₃ 烷基、-SO₂C₁₋₃ 烷基、3-元雜環基、4-元雜環基、5-元雜環基、6-元雜環基、7-元雜環基、8-元雜環基、5-元雜芳基、6-元雜芳基、7-元雜芳基或 8-元雜芳基；且每個雜環基和每個雜芳基含有 1、2 或 3 個選自 N、O 或 S 雜原子；或

R₄與R₅結合共同形成3元碳環基、4元碳環基、5元碳環基、6元碳環基、7元碳環基、8-元碳環基、3元雜環基、4元雜環基、5元雜環基、6元雜環基、7元雜環基或8元雜環基，每個雜環基含有1、2或3個選自N、O或S雜原子；且每個基團獨立地任選地被氬、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、-CN、-OH、-NO₂、羰基、=O、氧代基、羧基、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃烷基、-NH(C₁₋₃烷基)、-N(C₁₋₃烷基)₂、-S-C₁₋₃烷基、-SO₂C₁₋₃烷基、3-元碳環基、4-元碳環基、5-元碳環基或6-元碳環基取代或不取代。

【0063】在式 I 的一些實施方式中，R₄和 R₅分別獨立地選自-H；氬；-F；-Cl；-Br；-I；-CN；羰基；=O；氧代基；羧基；甲基；乙基；丙基；異丙基；甲氧基；乙氧基；丙氧基；異丙氧基；或獨立地被氬、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、-CN、-OH、-NO₂、羧基、氧代基、=O、-CONH₂、-C₁₋₃ 烷氧基、-C₁₋₃ 烷基、-C₁₋₃ 亞烷基-O-C₁₋₃ 烷基、-C₁₋₃ 亞烷基-COOH、-C₁₋₃ 亞烷基-NHCONH₂、-CO-N(C₁₋₃ 烷基)₂、-C₁₋₃ 亞烷基-NHCO-C₁₋₃ 烷基、-CO-CO-N(C₁₋₃ 烷基)₂、-CO-C₁₋₃ 烷基、-SONH₂、-SO₂NH₂、-SOC₁₋₃ 烷基、-SO₂C₁₋₃ 烷基、3-元雜環基、4-元雜環基、5-元雜環基、6-元雜環基或 6-元雜芳基取代的 C₁₋₃ 烷基或 C₁₋₃ 烷氧基；且每個雜芳基含有 1、2 或 3 個選自 N 或 O 的雜原子；每個雜環基含有 1 或 2 個選自 N 或 O 的雜原子；或

R₄與R₅共同形成3-元碳環基、4-元碳環基、5-元碳環基、6-元碳環基、3元雜環基、4元雜環基、5元雜環基或6元雜環基；且每個雜環基含有1或2個選

自N或O的雜原子；且每個基團獨立地任選地被氬、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、-CN、-OH、-NO₂、羰基、=O、氧代基、羧基、甲基、乙基、丙基、異丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、-NH甲基、-NH乙基、-NH丙基、-NH異丙基、-SCH₃、-SO₂CH₃或3-元碳環基取代或不取代。

【0064】在式 I 的一些實施方式中，R₄ 和 R₅ 分別獨立地為選自-H；氬；-F；-Cl；-Br；-I；-CN；羰基；=O；氧代基；羧基；甲基；乙基；丙基；異丙基；甲氧基；乙氧基；丙氧基；異丙氧基；或獨立地被氬、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、-CN、-OH、-NO₂、羧基、氧代基、=O、-CONH₂、甲基、乙基、丙基、異丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、-NH 甲基、-NH 乙基、-NH 丙基、-NH 異丙基、-CH₂OCH₃、-CH₂OCH₂CH₃、-CH₂OCH(CH₃)₂、-NHCH₂CH₃、-CH₂-NHCONH₂、-CO-N(CH₃)₂、-CH₂-NHCO-C₁₋₃ 烷基、-CO-CH₃、-SONH₂、-SO₂NH₂、-SOCH₃、-SO₂CH₃、含有 1 個選自 N 或 O 雜原子的 3-元雜環基取代的 C₁₋₃ 烷基或 C₁₋₃ 烷氧基；或

R₄ 與 R₅ 共同形成 3-元碳環基、4-元碳環基、5-元碳環基、4 元雜環基或 5 元雜環基，且每個雜環基含有 1 個選自 N 或 O 的雜原子；且每個基團獨立地任選地被氬、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、-CN、-OH、-NO₂、羰基、=O、氧代基、羧基、甲基、乙基、丙基、異丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、-NH 甲基、-NH 乙基、-NH 丙基、-NH 異丙基、-SCH₃、-SO₂CH₃ 或 3-元碳環基取代或不取代。

【0065】在式 I 的一些實施方式中，R₄ 和 R₅ 獨立地為選自-H；氬；-F；-Cl；-Br；-I；-CN；羰基；=O；氧代基；羧基；甲基；乙基；丙基；異丙基；甲氧基；乙氧基；丙氧基；異丙氧基；或獨立地被氬、-F、-Cl、-Br、-NH₂、-CN、-OH、-NO₂、羧基、氧代基、=O、-CONH₂、甲基、乙基、丙基、異丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、-NH 甲基、-NH 乙基、-NH

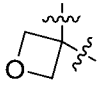
丙基或-NH 異丙基取代的甲基、乙基、丙基、異丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基或異丙氧基；或

R₄ 與 R₅ 結合共同形成環丙基、環丁基、環戊基、4 元雜環基、5 元雜環基，且每個雜環基含有 1 個選自 O 的雜原子；每個環系獨立地任選地被氬、-F、-Cl、-Br、-NH₂、-CN、-OH、羰基、=O、氧代基、羧基、甲基、乙基、丙基、異丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、-NHCH₃、-NHCH₂CH₃、-NH 丙基或-NH 異丙基取代或不取代。

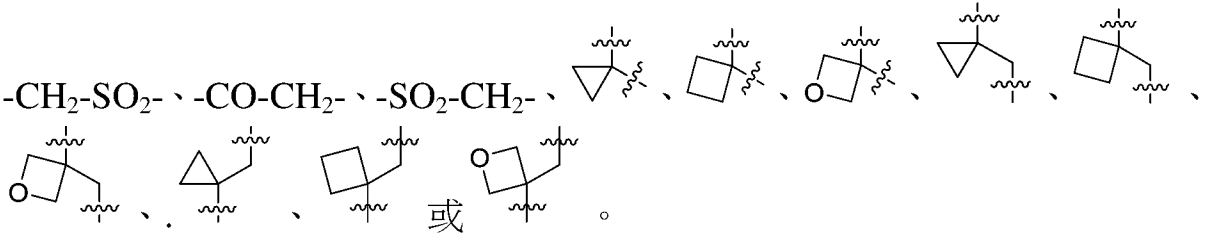
【0066】在式 I 的一些實施方式中，R₄ 和 R₅ 分別獨立地選自-H；氬；-F；-Cl；甲基；乙基；丙基；異丙基；甲氧基；乙氧基；丙氧基；異丙氧基；或被氬、-F、-Cl、-Br、-NH₂、-CN、-OH、-NO₂、羧基、氧代基、=O、甲基、乙基、丙基、異丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基或異丙氧基取代的甲基、乙基、丙基；或

R₄ 與 R₅ 結合共同形成環丙基、環丁基或含有一個選自 O 的雜原子的 4 元雜環基；且每個環系獨立地任選地被氬、-F、-Cl、-NH₂、-CN、-OH、-NO₂、羰基、=O、氧代基、羧基、甲基或乙基取代或不取代。

【0067】在式 I 的一些實施方式中，R₄ 和 R₅ 分別獨立地選自-H、氬、-F、甲基、-CH₂D、-CHF₂、-CH₂F、-CD₂H、-CD₃、-CF₃；或

R₄ 與 R₅ 結合共同形成環丙基、環丁基或 。

【0068】在式 I 的一些實施方式中，Y 選自 O、-CH₂-、-CH₂-CH₂-、-CH₂CF₂-、-CF₂CH₂-、-CF₂-、-CH(CH₃)-、-C(CH₃)₂-、-CH(CF₃)-、-CO-、-SO₂-、-CH₂-CO-、



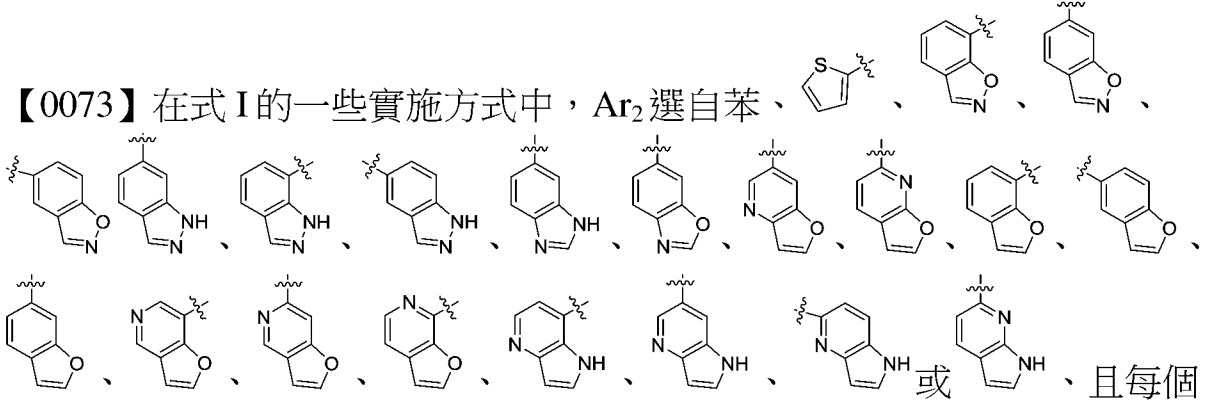
【0069】在式 I 的一些實施方式中， Ar_2 為 C_{6-10} 芳基、 C_{3-8} 碳環基、 C_{3-10} 雜環基或 C_{5-10} 雜芳基，且每個雜環基和每個雜芳基包含至少一個選自 N、O 或 S 的雜原子；且每個基團獨立地任選地被 1 個或多個取代基取代或不取代，所述取代基選自氬；-F；-Cl；-Br；-I；-CN；-OH；-NH₂；-NO₂；羰基；=O；氧代基； C_{1-6} 烷基； C_{1-6} 烷氧基；或被氬、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、-CN、-OH、-NO₂、羧基、氧代基、=O、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、-NH(C_{1-6} 烷基)、-N(C_{1-6} 烷基)₂、-S- C_{1-6} 烷基、-SO₂ C_{1-6} 烷基或 C_{3-6} 碳環基取代的 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基。

【0070】在式 I 的一些實施方式中， Ar_2 為 6-元芳基、7-元芳基、8-元芳基、9-元芳基、3-元碳環基、4-元碳環基、5-元碳環基、6-元碳環基、7-元碳環基、8-元碳環基、3-元環基、4-元雜環基、5-元雜環基、6-元雜環基、7-元雜環基、8-元雜環基、5 元-雜芳基、6-元雜芳基、7-元雜芳基、8-元雜芳基或 9-元雜芳基；每個雜環基和每個雜芳基包含 1、2、3 個選自 N、O 或 S 的雜原子；且每個基團獨立地任選地被 1 個或多個取代基取代或不取代，所述取代基選自氬；-F；-Cl；-Br；-I；-CN；-OH；-NH₂；-NO₂；羰基；=O；氧代基； C_{1-3} 烷基； C_{1-3} 烷氧基；或獨立地被氬、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、-CN、-OH、-NO₂、羧基、氧代基、=O、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 烷基、-NH(C_{1-3} 烷基)、-N(C_{1-3} 烷基)₂、-S- C_{1-3} 烷基、-SO₂ C_{1-3} 烷基、3-元碳環基、4-元碳環基、5-元碳環基或 6-元碳環基取代的 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基。

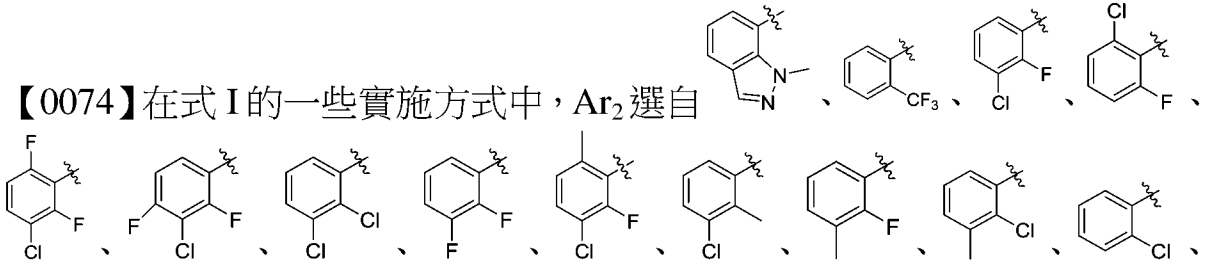
【0071】在式 I 的一些實施方式中， Ar_2 為 6-元芳基、7-元芳基、8-元芳基、5-元碳環基、6-元碳環基、7-元碳環基、8-元碳環基、5-元雜環基、6-元雜環基、7-元雜環基、8-元雜環基、5-元雜芳基、6-元雜芳基、7-元雜芳基、8-元雜芳基、9-元雜芳基；每個雜環基和每個雜芳基包含 1、2 個選自 N、O 或 S 的雜原子；且每個基團獨立地任選地被 1 個或多個取代基取代或不

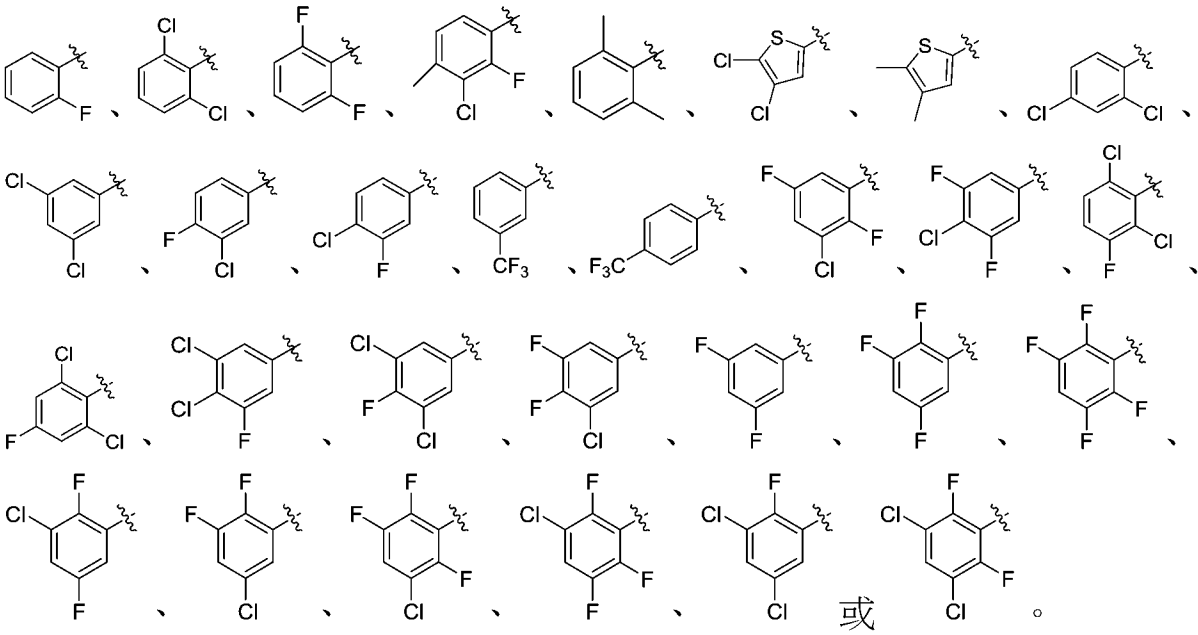
取代，所述取代基選自氬；-F；-Cl；-Br；-I；-CN；-OH；-NH₂；-NO₂；羰基；=O；氧代基；甲基；乙基；丙基；異丙基；甲氧基；乙氧基；丙氧基；異丙氧基；-CH₂F；-CHF₂；-CF₃；-CH₂D；CHD₂；-CD₃；或獨立地被氬、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、-CN、-OH、-NO₂、羰基、氧代基、=O、甲基、乙基、丙基、異丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、-NHCH₃、-NHCH₂CH₃、-NH-丙基、-NH-異丙基、-N(CH₃)₂、-SCH₃、-SO₂CH₃或3-元碳環基取代的 C₁₋₃ 烷基或 C₁₋₃ 烷氧基。

【0072】在式 I 的一些實施方式中，Ar₂ 為 6-元芳基、5-雜芳基或 9-元雜芳基，且每個雜芳基包含 1 或 2 個選自 N、O 或 S 的雜原子；且每個基團獨立地任選地被氬、-F、-Cl、-Br、-CN、-OH、-NH₂、羰基、=O、氧代基、甲基、乙基、丙基、異丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、-CH₂D、CHD₂、-CD₃ 中的 1 個或多個取代或不取代。



基團獨立地任選地被氬、-F、-Cl、-Br、-CN、-OH、-NH₂、羰基、=O、氧代基、甲基、乙基、丙基、異丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、-CH₂D、CHD₂、-CD₃ 中的 1 個或多個取代或不取代。





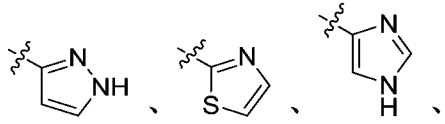
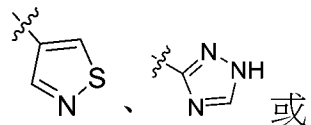
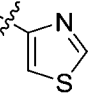
【0075】在式 I 的一些實施方式中，Ar₁ 選自 C₆₋₁₀ 芳基、C₃₋₈ 碳環基、C₃₋₈ 雜環基或 C₅₋₁₀ 雜芳基，且每個雜環基和每個雜芳基包含 1、2 或 3 個選自 N、O 或 S 的雜原子；且每個基團獨立地任選地被 1 個或多個取代基取代或不取代，所述取代基選自氬；-F；-Cl；-Br；-I；-CN；-OH；-NH₂；-NO₂；羰基；=O；氧代基；C₁₋₆ 烷基；C₁₋₆ 烷氧基；或獨立地被氬、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、-CN、-OH、-NO₂、羧基、氧代基、=O、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 烷基、-NH(C₁₋₃ 烷基)、-N(C₁₋₃ 烷基)₂、-S-C₁₋₃ 烷基、-SO₂C₁₋₃ 烷基或-C₃₋₆ 碳環基取代的 C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 烷氧基。

【0076】在式 I 的一些實施方式中，Ar₁ 選自 6-元芳基、7-元芳基、8-元芳基、9-元芳基、3-元碳環基、4-元碳環基、5-元碳環基、6-元碳環基、7-元碳環基、8-元碳環基、3-元雜環基、4-元雜環基、5-元雜環基、6-元雜環基、7-元雜環基、8-元雜環基、5-元雜芳基、6-元雜芳基、7-元雜芳基或 8-元雜芳基；每個雜環基和每個雜芳基包含 1、2 或 3 個選自 N、O 或 S 的雜原子；且每個基團獨立地任選地被 1 個或多個取代基取代或不取代，所述取代基獨立地選自氬；-F；-Cl；-Br；-I；-CN；-OH；-NH₂；-NO₂；羰基；=O；氧代基；C₁₋₃ 烷基；C₁₋₃ 烷氧基；或獨立地被氬、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、

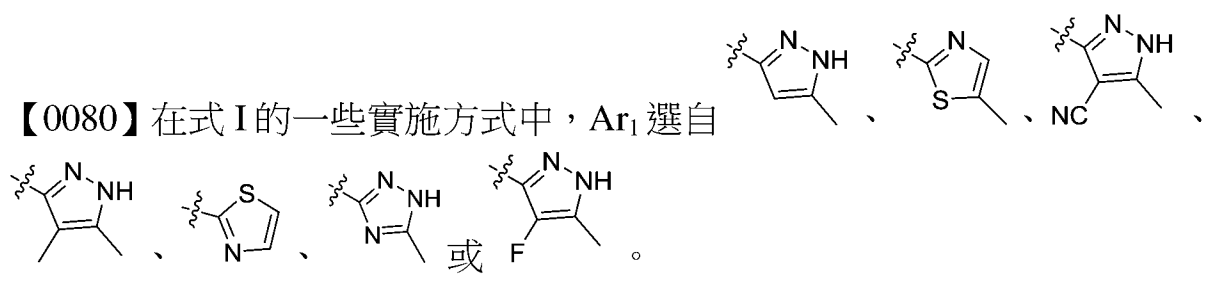
-CN、-OH、-NO₂、羧基、氧代基、=O、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 烷基、-NH(C₁₋₃ 烷基)、-N(C₁₋₃ 烷基)₂、-S-C₁₋₃ 烷基、-SO₂C₁₋₃ 烷基、3-元碳環基、4-元碳環基、5-元碳環基或 6-元碳環基取代的 C₁₋₃ 烷基或 C₁₋₃ 烷氧基。

【0077】在式 I 的一些實施方式中，Ar₁ 選自 5-元雜芳基或 6-元雜芳基；每個雜芳基包含 1、2 或 3 個選自 N 或 S 的雜原子；且每個基團獨立地任選地被 1 個或多個取代基取代或不取代，所述取代基選自氬；-F；-Cl；-Br；-I；-CN；-OH；-NH₂；-NO₂；羧基；=O；氧代基；甲基；乙基；丙基；異丙基；甲氧基；乙氧基；丙氧基；異丙氧基；或獨立地被氬、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、-CN、-OH、-NO₂、羧基、氧代基、=O、甲基、乙基、丙基、異丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、-NHCH₃、-NHCH₂CH₃、-NH-丙基、-NH-異丙基、-N(CH₃)₂、-SCH₃、-SO₂CH₃ 取代的甲基、乙基、丙基、異丙基。

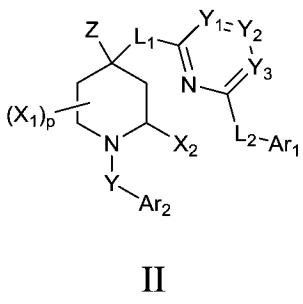
【0078】在式 I 的一些實施方式中，Ar₁ 為含有 1、2 或 3 個選自 N 或 S 雜原子的 5-元雜芳基，所述雜芳基獨立地任選地被氬、-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-OH、-NH₂、羧基、=O、氧代基、甲基、乙基、丙基、異丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、-CH₂D、CHD₂、-CD₃、-CH₂NH-甲基、-CH₂NH-乙基、-CH₂NH-丙基、-CH₂NH-異丙基、-CH₂N(CH₃)₂ 中的 1 個或多個取代或不取代。

【0079】在式 I 的一些實施方式中，Ar₁ 選自 、或 ，其獨立地任選地被氬、-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-OH、-NH₂、羧基、=O、氧代基、甲基、乙基、丙基、異丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基或異丙氧基中的 1 個或多個取代或不取代。

【0080】在式 I 的一些實施方式中，Ar₁ 選自

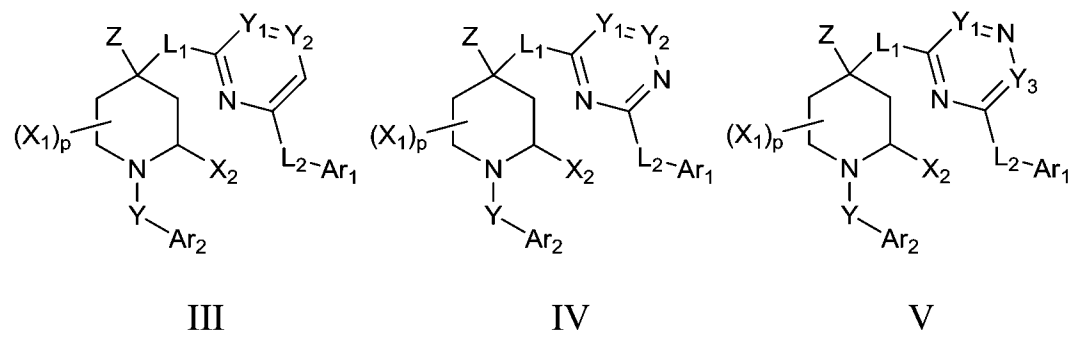


【0081】在式 I 的一些實施方式中，所述化合物具有如式 II 所示的通式結構或其藥學上可接受的鹽：



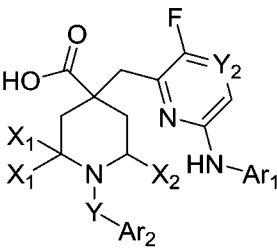
其特徵在於，Z、L₁、L₂、Y₁、Y₂、Y₃、X₁、X₂、Y、Ar₁、Ar₂和 p 如上述結構式 I 所述。

【0082】在式 I 的一些實施方式中，所述化合物具有如式 III、IV 或 V 所示的通式結構或其藥學上可接受的鹽：



其特徵在於，Z、L₁、L₂、Y₁、Y₂、X₁、X₂、Y、Ar₁、Ar₂和 p 如上述結構式 I 所述。

【0083】在式 I 的一些實施方式中，所述化合物具有如式 VI 所示的通式結構或其藥學上可接受的鹽：



VI

其特徵在於，

Y_2 為 CH、 CR_{Y2} 或 N；

R_{Y2} 選自氬、鹵素、-CN、-OH、-NH₂、-NO₂、-NH(C₁₋₆ 烷基)、-N(C₁₋₆ 烷基)₂、-CO-C₁₋₆ 烷基、-S-C₁₋₆ 烷基、-SO-C₁₋₆ 烷基、-SO₂、-SO₂C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₁₀ 碳環基、C₆₋₁₀ 芳基、C₃₋₁₀ 雜環基或 C₅₋₁₀ 雜芳基；且所述的每個雜環基和每個雜芳基均獨立地任選地含有 1、2 或 3 個選自 N、O 或 S 的雜原子；且每個基團獨立地任選地被氬、鹵素、-NH₂、-CN、-OH、-NO₂、羰基、=O、氧代基、羧基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷基、-NH(C₁₋₆ 烷基)、-N(C₁₋₆ 烷基)₂、-S-C₁₋₆ 烷基或-SO₂C₁₋₆ 烷基取代或不取代；

每個 X₁ 和 X₂ 均獨立地選自-H、氬、-CN、-OH、-NH₂、羧基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、-C₁₋₆ 亞烷基-NR₂R₃、-C₁₋₆ 亞烷基-O-C₁₋₆ 烷基、-C₁₋₆ 亞烷基-CO-OR₂、-C₁₋₆ 亞烷基-CO-NR₂R₃、-C₁₋₆ 亞烷基-NR₂CO-NR₂R₃、-C₁₋₆ 亞烷基-NR₂-COC₁₋₆ 烷基、-C₁₋₆ 亞烷基-C₃₋₁₀ 雜環基、-C₁₋₆ 亞烷基-C₅₋₁₀ 雜芳基、-CO-C₁₋₆ 亞烷基-NR₂R₃、-CO-NR₂-C₃₋₁₀ 雜環基、-CO-C₃₋₁₀ 雜環基、-O-C₁₋₆ 亞烷基-CO-OR₂、-O-C₁₋₆ 亞烷基-CO-NR₂R₃、-O-C₁₋₆ 亞烷基-NR₂R₃、-O-C₃₋₁₀ 雜環基、-O-C₃₋₁₀ 碳環基、-NR₂-C₁₋₆ 亞烷基-NR₂R₃、-NR₂-C₁₋₆ 亞烷基-C₃₋₁₀ 雜環基、-NR₂-C₁₋₆ 亞烷基-C₅₋₁₀ 雜芳基、-NR₂-CO-C₅₋₁₀ 雜芳基、-CO-OR₂、-CONH₂、-CO-NR₂OR₂、-CO-NR₂R₃、-NR₂R₃、-N(R₂)(C=O)_qR₂、-N(R₂)(C=O)_qNR₂R₃、-N(R₂)(C=O)_qOR₂、-SO₂NR₂R₃、NR₂SO₂R₂、COR₂、

SO_2R_2 、 C_{6-10} 芳基、 C_{5-10} 雜芳基、 C_{3-10} 雜環基或 C_{3-10} 碳環基；且每個基團獨立地任選地被 R_a 取代或不取代；且每個 R_a 獨立地選自氬、鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、氧代基、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$ 、 $-\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ 、 $-\text{C}_{1-6}\text{烷氧基}$ 、 $-\text{S}-\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ 、 $-\text{SO}_2\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ 、 $-\text{COC}_{1-6}\text{烷基}$ 、 $-\text{CO}-\text{C}_{1-6}\text{烷氧基}$ 、 $-\text{NHCO}-\text{C}_{1-6}\text{烷氧基}$ 、 $-\text{O}-\text{OC}_{1-6}\text{烷基}$ 或羧基；且每個 q 選自 0、1、2 或 3；或

X_1 與 X_2 共同形成 C_{3-10} 碳環基或 C_{3-10} 雜環基，所述雜環基含有 1、2 或 3 個選自 N、O 或 S 的雜原子，其中所述環系均獨立地任選地被氬、鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $\text{C}_{1-6}\text{烷氧基}$ 或 $\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ 取代或不取代；或

兩個 X_1 連接在一起形成 C_{3-10} 碳環基或 C_{3-10} 雜環基，所述雜環基含有 1、2 或 3 個選自 N、O 或 S 的雜原子，且每個基團獨立地任選地被氬、鹵素、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、羰基、 $=\text{O}$ 、氧代基、羧基、 $\text{C}_{1-6}\text{烷氧基}$ 、 $\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$ 、 $-\text{S}-\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ 、 $-\text{SO}_2\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ 或 $-\text{C}_{3-8}$ 碳環基；

每個 R_2 和 R_3 均獨立地選自 $-\text{H}$ 、氬、鹵素、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ 、 $\text{C}_{1-6}\text{烷氧基}$ 、 $\text{C}_{2-6}\text{烯基}$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$ 、 $-\text{NH}-\text{O}-\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ 、 $-\text{NH}-\text{C}_{1-6}\text{亞烷基}$ 、 $-\text{O}-\text{C}_{1-6}\text{亞烷基}$ 、 C_{5-10} 雜環基或 C_{5-10} 碳環基，且每個雜環基含有 1、2 或 3 個選自 N、O 或 S 的雜原子；且每個基團獨立地任選地被氬、鹵素、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、羰基、 $=\text{O}$ 、氧代基、羧基、 $\text{C}_{1-6}\text{烷氧基}$ 、 $\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$ 、 $-\text{S}-\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ 、 $-\text{SO}_2\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ 或 $-\text{C}_{3-8}$ 碳環基取代或不取代。

Y 選自 O、S、 SO 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{CO}-(\text{CH}_2)_m-$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{SO}_2-(\text{CH}_2)_m-$ 或 $-(\text{CH}_2)_m\text{CR}_4\text{R}_5-(\text{CH}_2)_m-$ ；且 m 為 0、1、2 或 3；

R_4 和 R_5 獨立地選自 -H、氫、鹵素、-CN、羰基、=O、氧代基、羧基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基；其中 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷氧基分別獨立地任選地被氫、鹵素、-NH₂、-CN、-OH、-NO₂、羧基、氧代基、=O、-CONH₂、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 亞烷基-O- C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 亞烷基-COOH、 C_{1-6} 亞烷基-NHCONH₂、-CO-N(C_{1-6} 烷基)₂、 C_{1-6} 亞烷基-NHCO- C_{1-6} 烷基、-CO-CO-N(C_{1-6} 烷基)₂、-CO- C_{1-6} 烷基、-SONH₂、-SO₂NH₂、-SOC₁₋₆ 烷基、-SO₂ C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 雜環基或 C_{5-10} 雜芳基取代或不取代；或

R_4 與 R_5 共同形成 C=O、 C_{3-10} 碳環基或含有 1、2 或 3 個選自 N、O 或 S 雜原子的 C_{3-10} 雜環基，且每個環系獨立地任選地被氫、鹵素、-NH₂、-CN、-OH、-NO₂、羰基、=O、氧代基、羧基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、-NH(C_{1-6} 烷基)、-N(C_{1-6} 烷基)₂、-S- C_{1-6} 烷基、-SO₂ C_{1-6} 烷基或 C_{3-8} 碳環基取代或不取代；

Ar_2 為 C_{6-10} 芳基、 C_{3-8} 碳環基或含有 1、2 或 3 個選自 N、O 或 S 的雜原子的 C_{5-10} 雜芳基；且每個基團獨立地任選地被 1 個或多個取代基取代或不取代，所述取代基獨立地選自氫、鹵素、-CN、-OH、-NH₂、-NO₂、羰基、=O、氧代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基；分別獨立地被氫、鹵素、-NH₂、-CN、-OH、-NO₂、羧基、氧代基、=O、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、-NH(C_{1-6} 烷基)、-N(C_{1-6} 烷基)₂、-S- C_{1-6} 烷基或-SO₂ C_{1-6} 烷基取代的 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基；

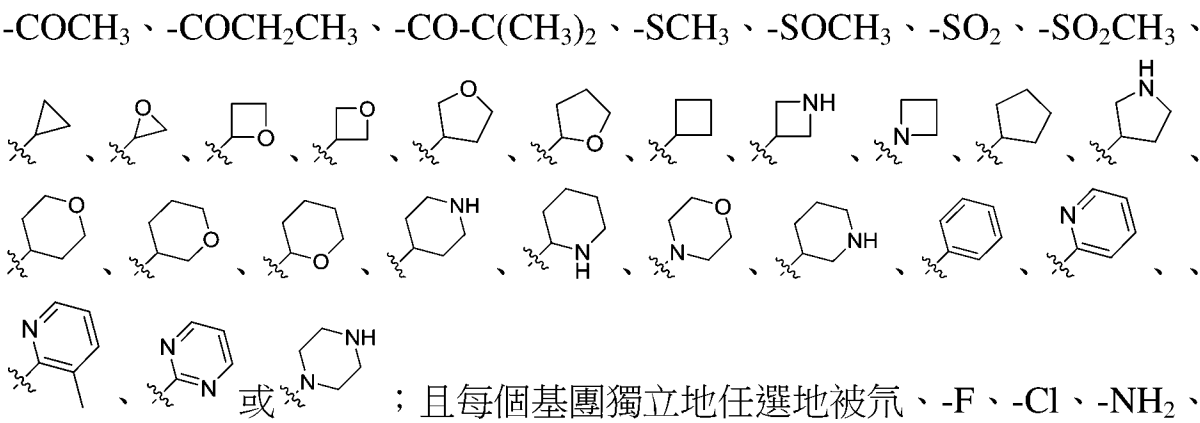
Ar_1 為 C_{6-10} 芳基、 C_{3-8} 碳環基或含有 1、2 或 3 個選自 N、O 或 S 的雜原子的 C_{5-10} 雜芳基；且每個基團獨立地任選地被 1 個或多個取代基取代或不取代，所述取代基獨立地選自氫、鹵素、-CN、-OH、-NH₂、-NO₂、羰基、=O、氧代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基；分別獨立地被氫、鹵素、-NH₂、-CN、-OH、-NO₂、羧基、氧代基、=O、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、-NH(C_{1-6} 烷基)、-N(C_{1-6}

烷基)₂、-S-C₁₋₆ 烷基、-SO₂C₁₋₆ 烷基或-C₃₋₈ 碳環基取代的 C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 烷氧基。

【0084】在式 VI 的一些實施方式中，R_{Y2} 獨立地為氬、-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-OH、-NH₂、-NO₂、-NH(C₁₋₃ 烷基)、-N(C₁₋₃ 烷基)₂、-CO-C₁₋₃ 烷基、-S-C₁₋₃ 烷基、-SO-C₁₋₃ 烷基、-SO₂、-SO₂C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、3-元碳環基、4-元碳環基、5-元碳環基、6-元碳環基、7-元碳環基、8-元碳環基、5-元芳基、6-元芳基、3-元雜環基、4-元雜環基、5-元雜環基、6-元雜環基、7-元雜環基、8-元雜環基、5-元雜芳基或 6-元雜芳基；每個雜環基和每個雜芳基含有 1、2 或 3 個選自 N、O 或 S 的雜原子；且每個基團獨立地任選地被氬、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、-CN、-OH、-NO₂、羰基、=O、氧代基、羧基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 烷基、-NH(C₁₋₃ 烷基)、-N(C₁₋₃ 烷基)₂、-S-C₁₋₃ 烷基或-SO₂C₁₋₃ 烷基取代或不取代。

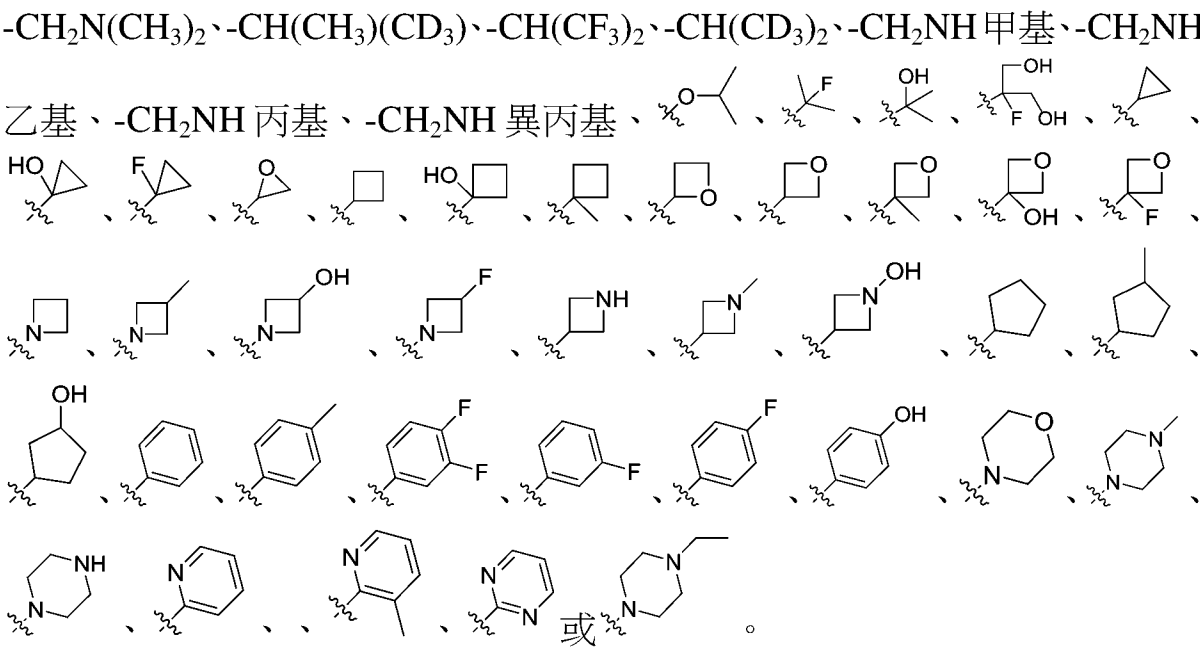
【0085】在式 VI 的一些實施方式中，R_{Y2} 獨立地為氬、-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-OH、-NH₂、-NO₂、甲基、乙基、丙基、異丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、-NH 甲基、-NH 乙基、-NH 丙基、-NH 異丙基、-N(CH₃)₂、-COCH₃、-COCH₂CH₃、-CO-C(CH₃)₂、-SCH₃、-SOCH₃、-SO₂、-SO₂CH₃、3-元碳環基、4-元碳環基、5-元碳環基、6-元芳基、3-元雜環基、4-元雜環基、5-元雜環基、6-元雜環基或 6-元雜芳基；每個雜環基和每個雜芳基含有 1 或 2 個選自 N 或 O 的雜原子；且每個基團獨立地任選地被氬、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、-CN、-OH、-NO₂、羰基、=O、氧代基、羧基、甲基、乙基、丙基、異丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基取代或不取代。

【0086】在式 VI 的一些實施方式中，R_{Y2} 獨立地為氬、-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-OH、-NH₂、-NO₂、甲基、乙基、丙基、異丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、-NH 甲基、-NH 乙基、-NH 丙基、-NH 異丙基、-N(CH₃)₂、



-CN、-OH、羰基、=O、氧代基、羧基、甲基、乙基、丙基、異丙基、甲
氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基取代或不取代。

【0087】在式 VI 的一些實施方式中，R_{Y2}獨立地為氬、-F、-Cl、-CN、甲
基、乙基、異丙基、-NH 甲基、-COCH₃、-SOCH₃、-SO₂、-SO₂CH₃、-CHF₂、
-CF₃、-COCH₃、-COCH₂CH₃、-CO-C(CH₃)₂、-CH(F)CH₃、-C(F)₂CH₃、-OCH₃、
-OCF₃、-CH₂OH、-CH₂CH₂OH、-CHOHCH₃、-CH₂F、-CH₂D、CHD₂、-CD₃、
-CH₂CH₂F、-CH₂CHF₂、-CH₂CD₃、-CH₂CF₃、-CH₂CH₂NH₂、-CH₂CH₂NHCH₃、
-CH₂CH₂N(CH₃)₂、-CH₂CH₂CH₂F、-CH₂CH₂CD₃、-CH₂CH₂CF₃、



【0088】在式VI的一些實施方式中，每個 X_1 和 X_2 獨立地選自-H、氬、-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-OH、-NH₂、-NO₂、羧基、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基、-C₁₋₃亞烷基-NR₂R₃、-C₁₋₃亞烷基-O-C₁₋₃烷基、-C₁₋₃亞烷基-CO-OR₂、-C₁₋₃亞烷基-CO-NR₂R₃、-C₁₋₃亞烷基-NR₂CO-NR₂R₃、-C₁₋₃亞烷基-C₃₋₆雜環基、-C₁₋₃亞烷基-C₅₋₆雜芳基、-CO-C₃₋₆雜環基、-O-C₃₋₆碳環基、-NR₂-C₁₋₃亞烷基-NR₂R₃、-NR₂-C₁₋₃亞烷基-C₃₋₆雜環基、-CO-OR₂、-CO-NR₂OR₂、-CO-NR₂R₃、-N(R₂)(C=O)_qR₂、-N(R₂)(C=O)_qNR₂R₃、-N(R₂)(C=O)_qOR₂、-SO₂NR₂R₃、-NR₂SO₂R₂、-COR₂或-SO₂R；且每個基團獨立地任選地被R_a取代或不取代；且每個R_a獨立地選自氬、-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-OH、-NH₂、-NO₂、氧代基、-CONH₂、-SO₂NH₂、-NH(C₁₋₃烷基)、-N(C₁₋₃烷基)₂、-C₁₋₃烷基、-C₁₋₃烷氧基、-S-C₁₋₃烷基、-SO₂C₁₋₃烷基、-NHSO₂C₁₋₃烷基、-COC₁₋₃烷基、-CO-C₁₋₃烷氧基、-NHCO-C₁₋₃烷氧基、-O-OC₁₋₃烷基或羧基。

【0089】在式VI的一些實施方式中，每個 X_1 和 X_2 獨立地為-H、氬、-F、-Cl、-CN、-OH、-NH₂、甲基、乙基、丙基、異丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基或異丙氧基；且每個基團獨立地任選地被R_a取代或不取代；且每個R_a獨立地選自氬、-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-OH、-NH₂、-NO₂、氧代基、-CONH₂、-SO₂NH₂、-NH 甲基、-NH 乙基、-NH 丙基、-NH 異丙基、甲基、乙基、丙基、異丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基或羧基。

【0090】在式VI的一些實施方式中，每個 X_1 和 X_2 獨立地為-H、甲基、乙基或-CF₃。

【0091】在式VI的一些實施方式中， X_1 和 X_2 均為-H。

【0092】在式VI的一些實施方式中， X_1 與 X_2 共同形成3-元碳環基、4-元碳環基、5-元碳環基、6-元碳環基、7-元碳環基、8-元碳環基、3-元雜環基、4-元雜環基、5-元雜環基、6-元雜環基、7-元雜環基或8-元雜環基，且每個

雜環基含有 1 或 2 個選自 N、O 或 S 的雜原子；其中所述環系任選地被氬、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、-CN、-OH、-NO₂、羰基、=O、氧代基、羧基、C₁₋₃ 烷氧基或 C₁₋₃ 烷基取代或不取代。

【0093】在式 VI 的一些實施方式中，X₁ 與 X₂ 共同形成 3-元碳環基、4-元碳環基、5-元碳環基、6-元碳環基、3-元雜環基、4-元雜環基、5-元雜環基或 6-元雜環基，且每個雜環基含有 1 或 2 選自 N 或 O；其中所述環系任選地被氬、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、-CN、-OH、-NO₂、羰基、=O、氧代基、羧基、甲基、乙基、丙基、異丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基或異丙氧基取代或不取代。

【0094】在式 VI 的一些實施方式中，X₁ 與 X₂ 共同形成 3-元碳環基、4-元碳環基或 5-元碳環基，其中所述環系任選地被氬、-F、-Cl、甲基或乙基取代或不取代。

【0095】在式 VI 的一些實施方式中，X₁ 與 X₂ 共同形成 5-元橋環。

【0096】在式 VI 的一些實施方式中，兩個 X₁ 連接在一起形成 3-元碳環基、4-元碳環基、5-元碳環基、6-元碳環基、7-元碳環基、8-元碳環基、3-元雜環基、4-元雜環基、5-元雜環基、6-元雜環基、7-元雜環基或 8-元雜環基，且每個雜環基含有 1、2 或 3 個選自 N、O 或 S 的雜原子，且所述環系獨立地任選地被氬、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、-CN、-OH、-NO₂、羰基、=O、氧代基、羧基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 烷基、-NH(C₁₋₃ 烷基)、-N(C₁₋₃ 烷基)₂、-SO₂C₁₋₃ 烷基、3-元碳環基、4-元碳環基、5-元碳環基或 6-元碳環基取代或不取代。

【0097】在式 VI 的一些實施方式中，兩個 X₁ 連接在一起形成 3-元碳環基、4-元碳環基、5-元碳環基、6-元碳環基、3-元雜環基、4-元雜環基、5-元雜環基或 6-元雜環基，且每個雜環基含有 1 或 2 個選自 N 或 O 的雜原子；且所述環系獨立地任選地被氬、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、-CN、-OH、-NO₂、

羰基、=O、氧代基、羧基、甲基、乙基、丙基、異丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基或異丙氧基、-NH 甲基、-NH 乙基、-NH 丙基或-NH 異丙基取代或不取代。

【0098】在式 VI 的一些實施方式中，兩個 X_1 連接在一起形成環丙基、環丁基或環戊基、且每個基團獨立地任選地被氬、-F、-Cl、-NH₂、-CN、-OH、氧代基、羧基、甲基、乙基、丙基、異丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基或異丙氧基取代或不取代。

【0099】在式 VI 的一些實施方式中，兩個 X_1 連接在一起形成環丙基或環丁基。

【0100】在式 VI 的一些實施方式中，每個 R_2 和 R_3 獨立地為-H、氬、-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-OH、-N₃、-NO₂、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₂₋₄ 烯基、-NH(C₁₋₃ 烷基)、-N(C₁₋₃ 烷基)₂、-NH-O-C₁₋₃ 烷基、-NH-C₁₋₃ 亞烷基-O-C₁₋₃ 亞烷基、5-元雜環基、6-元雜環基、7-元雜環基、8-元雜環基、9-元雜環基、5-元碳環基、6-元碳環基、7-元碳環基、8-元碳環基或 9-元碳環基，且每個雜環基含有 1 或 2 個選自 N、O 或 S 的雜原子；且每個基團獨立地任選地被氬、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、-CN、-OH、-NO₂、羰基、=O、氧代基、羧基、甲基、乙基、丙基、異丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、-NH 甲基、-NH 乙基、-NH 丙基、-NH 異丙基、-N(CH₃)₂、-SCH₃、-SO₂CH₃ 或 3-元碳環基取代或不取代。

【0101】在式 VI 的一些實施方式中，每個 R_2 和 R_3 獨立地為-H、氬、-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-OH、-N₃、-NO₂、甲基、乙基、丙基、異丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、-NH 甲基、-NH 乙基、-NH 丙基、-NH 異丙基、-NHCH₃、-NHCH₂CH₃、-NHCH₂OCH₃、-NHCH₂CH₂CH₃、-NHCH₂OCH₂CH₃、-NHCH₂CH₂OCH₃、-NHCH₂CH₂OCH₂CH₃、5-元雜環基、6-

元雜環基、5-元碳環基或 6-元碳環基，且每個雜環基含有 1 或 2 個選自 N 或 O 的雜原子；且每個基團獨立地任選地被氬、-F、-Cl、-NH₂、-CN、-OH、羰基、=O、氧代基、羧基、甲基、乙基、丙基、異丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、-NH 甲基、-NH 乙基、-NH 丙基、-NH 異丙基、-N(CH₃)₂、-SCH₃、-SO₂CH₃ 或 3-元碳環基取代或不取代。

【0102】在式 VI 的一些實施方式中，每個 R₂ 和 R₃ 獨立地為-H、氬、-F、-Cl、-CN、-OH、甲基、乙基、丙基、異丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、-NH 甲基、-NH 乙基、-NH 丙基、-NH 異丙基、-N(CH₃)₂、-SCH₃、-SO₂CH₃、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、-CH₂D、CHD₂、-CD₃、-CH₂CH₂F、-CH₂CHF₂、-CH₂CD₃、-CH₂CF₃、-CH₂CH₂NH₂、-CH₂CH₂NHCH₃、-CH₂CH₂N(CH₃)₂、-CH₂CH₂CH₂F、-CH₂CH₂CD₃、-CH₂CH₂CF₃、-CH₂N(CH₃)₂、-CH(CH₃)(CD₃)、-CH(CF₃)₂、-CH(CD₃)₂、-CH₂NH 甲基、-CH₂NH 乙基、-CH₂NH 丙基或-CH₂NH 異丙基。

【0103】在式 VI 的一些實施方式中，q 為 0 或 1。

【0104】在式 VI 的一些實施方式中，Y 選自 O、-(CH₂)_mCO-(CH₂)_m-、-(CH₂)_mSO₂-(CH₂)_m-或-(CH₂)_m-CR₄R₅-(CH₂)_m-。

【0105】在式 VI 的一些實施方式中，m 為 0 或 1。

【0106】在式 VI 的一些實施方式中，R₄ 和 R₅ 獨立地為選自-H、氬、-F、-Cl、-Br、-I、-CN、羰基、=O、氧代基、羧基、C₁₋₃ 烷氧基或 C₁₋₃ 烷基；其中 C₁₋₃ 烷基或 C₁₋₃ 烷氧基分別獨立地任選地氬、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、-CN、-OH、-NO₂、羧基、氧代基、=O、-CONH₂、-C₁₋₃ 烷氧基、-C₁₋₃ 烷基、-C₁₋₃ 亞烷基-O-C₁₋₃ 烷基、-C₁₋₃ 亞烷基-COOH、-C₁₋₃ 亞烷基-NHCONH₂、-CO-N(C₁₋₃ 烷基)₂、-C₁₋₃ 亞烷基-NHCO-C₁₋₃ 烷基、-CO-CO-N(C₁₋₃ 烷基)₂、-CO-C₁₋₃ 烷基、-SONH₂、-SO₂NH₂、-SOC₁₋₃ 烷基、-SO₂C₁₋₃ 烷基、3-元雜環

基、4-元雜環基、5-元雜環基、6-元雜環基、5-元雜芳基或 6-元雜芳基取代或不取代；且每個雜芳基含有 1、2 或 3 個選自 N 或 O 的雜原子；每個雜環基含有 1 或 2 個選自 N 或 O 的雜原子；或

R₄ 與 R₅ 共同形成 3-元碳環基、4-元碳環基、5-元碳環基、6-元碳環基、7-元碳環基、8-元碳環基、3 元雜環基、4 元雜環基、5 元雜環基、6 元雜環基、7 元雜環基或 8 元雜環基，且每個雜環基含有 1、2 或 3 個選自 N、O 或 S 的雜原子；且每個環系獨立地任選地被氬、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、-CN、-OH、-NO₂、羰基、=O、氧代基、羧基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 烷基、-NH(C₁₋₃ 烷基)、-N(C₁₋₃ 烷基)₂、-S-C₁₋₃ 烷基、-SO₂C₁₋₃ 烷基、3-元碳環基、4-元碳環基、5-元碳環基或 6-元碳環基取代或不取代。

【0107】在式 VI 的一些實施方式中，R₄ 和 R₅ 獨立地為選自-H；氬；-F；-Cl；-Br；-I；-CN；羰基；=O；氧代基；羧基；甲基；乙基；丙基；異丙基；甲氧基；乙氧基；丙氧基；異丙氧基；或分別獨立地被氬、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、-CN、-OH、-NO₂、羧基、氧代基、=O、-CONH₂、甲基、乙基、丙基、異丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、-NH 甲基、-NH 乙基、-NH 丙基、-NH 異丙基、-CH₂OCH₃、-CH₂OCH₂CH₃、-CH₂OCH(CH₃)₂、-NHCH₂CH₃、-CH₂-NHCONH₂、-CO-N(CH₃)₂、-CH₂-NHCO-C₁₋₃ 烷基、-CO-CH₃、-SONH₂、-SO₂NH₂、-SOCH₃、-SO₂CH₃、含有 1 個選自 N 或 O 雜原子的 3-元雜環基取代的 C₁₋₃ 烷基或 C₁₋₃ 烷氧基；或

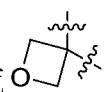
R₄ 與 R₅ 共同形成 3-元碳環基、4-元碳環基、5-元碳環基、4 元雜環基或 5 元雜環基，且每個雜環基含有 1 個選自 N 或 O；且每個基團獨立地任選地被氬、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、-CN、-OH、-NO₂、羰基、=O、氧代基、羧基、甲基、乙基、丙基、異丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、-NH

甲基、-NH乙基、-NH丙基、-NH異丙基、-SCH₃、-SO₂CH₃或3-元碳環基取代或不取代。

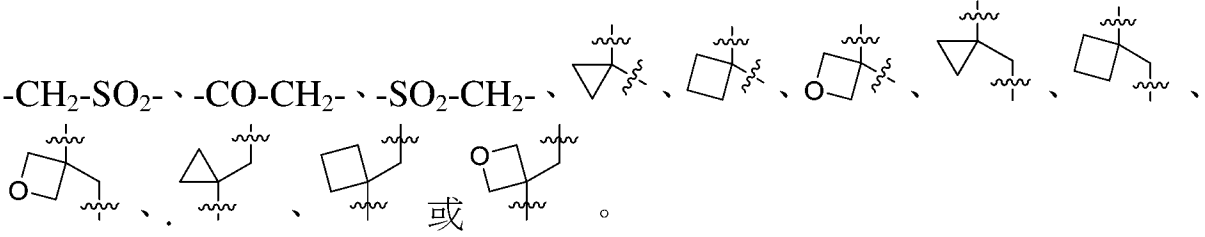
【0108】在式 VI 的一些實施方式中，R₄ 和 R₅ 獨立地為選自-H；氬；-F；-Cl；-Br；-I；-CN；羰基；=O；氧代基；羧基；甲基；乙基；丙基；異丙基；甲氧基；乙氧基；丙氧基；異丙氧基；或分別獨立地被氬、-F、-Cl、-Br、-NH₂、-CN、-OH、-NO₂、羧基、氧代基、=O、-CONH₂、甲基、乙基、丙基、異丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、-NH 甲基、-NH 乙基、-NH 丙基或-NH 異丙基取代的甲基、乙基、丙基、異丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基或異丙氧基；或

R₄ 與 R₅ 共同形成環丙基、環丁基、環戊基、4-元雜環基、5-元雜環基，且每個雜環基含有 1 個選自 O；且=每個基團獨立地任選地被氬、-F、-Cl、-Br、-NH₂、-CN、-OH、羰基、=O、氧代基、羧基、甲基、乙基、丙基、異丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、-NH 甲基、-NH 乙基、-NH 丙基或-NH 異丙基取代或不取代。

【0109】在式 VI 的一些實施方式中，R₄ 和 R₅ 獨立地為選自-H、氬、-F、甲基、-CH₂D、-CHF₂、-CH₂F、-CD₂H、-CD₃、-CF₃；或

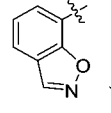
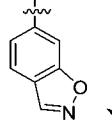
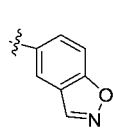
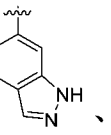
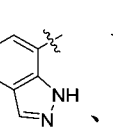
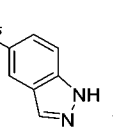
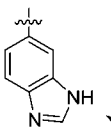
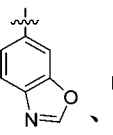
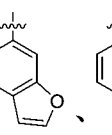
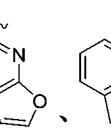
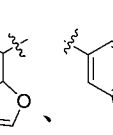
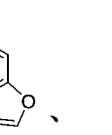
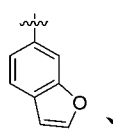
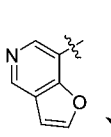
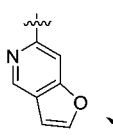
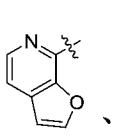
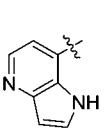
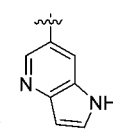
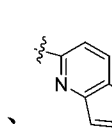
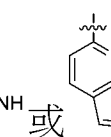
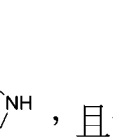
R₄ 與 R₅ 共同形成環丙基、環丁基或 。

【0110】在式 VI 的一些實施方式中，Y 選自 O、-CH₂-、-CH₂-CH₂-、-CH₂CF₂-、-CF₂-、-CF₂CH₂-、-CH(CH₃)-、-C(CH₃)₂-、-CH(CF₃)-、-CO-、-SO₂-、-CH₂-CO-、

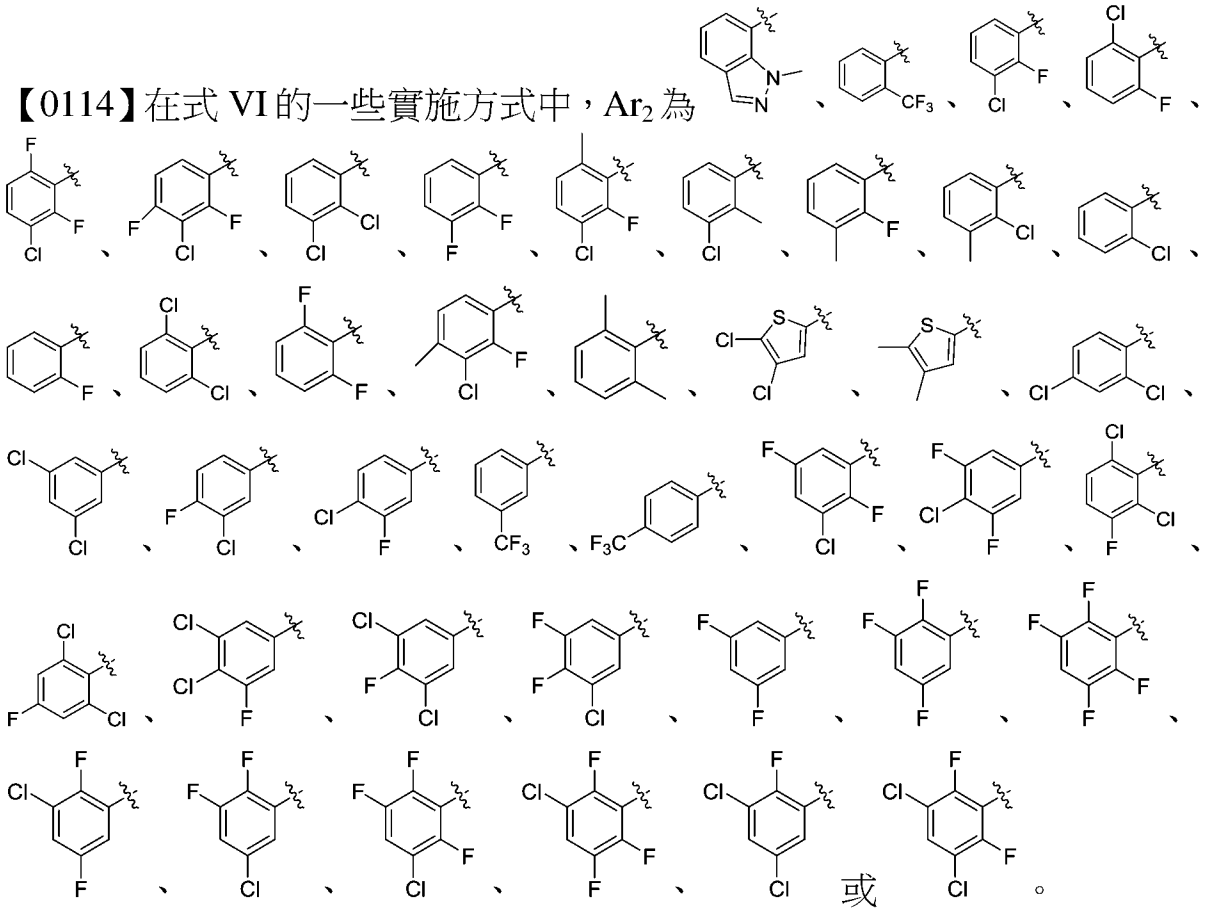


【0111】在式 VI 的一些實施方式中，Ar₂ 為 6-元芳基、7-元芳基、8-元芳基、9-元芳基、3-元雜環基、4-元雜環基、5-元雜環基、6-元雜環基、7-元雜環基、8-元雜環基、5-元雜芳基、6-元雜芳基、7-元雜芳基、8-元雜芳基或 9-元雜芳基；每個雜芳基含有 1、2、3 個選自 N、O 或 S 的雜原子；且每個基團獨立地任選地被 1 個或多個取代基取代或不取代，所述取代基獨立地選自氬；-F；-Cl；-Br；-I；-CN；-OH；-NH₂；-NO₂；羰基；=O；氧代基；甲基；乙基；丙基；異丙基；甲氧基；乙氧基；丙氧基；異丙氧基；或別獨立地被氬、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、-CN、-OH、-NO₂、羧基、氧代基、=O、甲基、乙基、丙基、異丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、-NH 甲基、-NH 乙基、-NH 丙基、-NH 異丙基、-N(CH₃)₂、-SCH₃、-SO₂CH₃ 或 3-元碳環基取代的 C₁₋₃ 烷基或 C₁₋₃ 烷氧基。

【0112】在式 VI 的一些實施方式中，Ar₂ 為 6-元芳基、5-元雜芳基或 9-元雜芳基，且每個雜芳基含有 1 或 2 個選自 N、O 或 S 的雜原子；且每個基團獨立地任選地被 1 個或多個取代基取代或不取代，所述取代基獨立地選自氬、-F、-Cl、-Br、-CN、-OH、-NH₂、羰基、=O、氧代基、甲基、乙基、丙基、異丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、-CH₂D、CHD₂ 或 -CD₃。

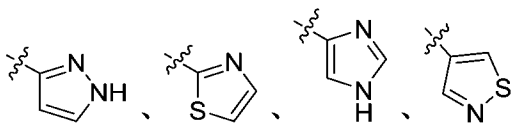
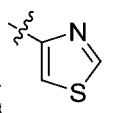
【0113】在式 VI 的一些實施方式中，Ar₂ 為苯基、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、 或 ，且每個基團獨立地任選地被 1 個或多個取代基取代或不取代，所述取代基獨立地

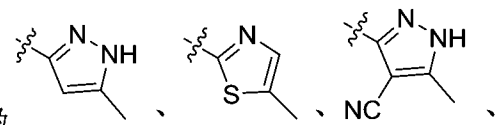
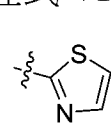
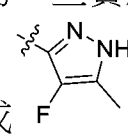
選自氬、-F、-Cl、-Br、-CN、-OH、-NH₂、甲基、乙基、丙基、異丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、-CH₂D、CHD₂或-CD₃。



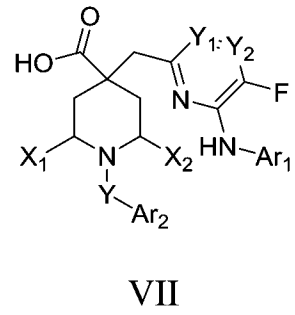
【0115】在式 VI 的一些實施方式中，Ar₁ 為 5-元雜芳基、6-元雜芳基、7-元雜芳基或 8-元雜芳基；每個雜芳基含有 1 或 2 個選自 N、O 或 S 的雜原子；且每個基團獨立地任選地被 1 個或多個取代基取代或不取代，所述取代基獨立地選自氬；-F；-Cl；-Br；-I；-CN；-OH；-NH₂；-NO₂；羰基；=O；氧代基；C₁₋₃ 烷基；C₁₋₃ 烷氧基；或分別獨立地被氬、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、-CN、-OH、-NO₂、羧基、氧代基、=O、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 烷基、-NH(C₁₋₃ 烷基)、-N(C₁₋₃ 烷基)₂、-S-C₁₋₃ 烷基、-SO₂C₁₋₃ 烷基、3-元碳環基、4-元碳環基、5-元碳環基或 6-元碳環基取代的 C₁₋₃ 烷基或 C₁₋₃ 烷氧基。

【0116】在式 VI 的一些實施方式中，Ar₁ 為含有 1 或 2 個選自 N 或 S 雜原子的 5-元雜芳基，且所述芳基獨立地任選地被氬、-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-OH、-NH₂、羰基、=O、氧代基、甲基、乙基、丙基、異丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基；-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、-CH₂D、CHD₂、-CD₃、-CH₂NH 甲基、-CH₂NH 乙基、-CH₂NH 丙基、-CH₂NH 異丙基、-CH₂N(CH₃)₂ 中的一個或多個取代。

【0117】在式 VI 的一些實施方式中，Ar₁ 為  或 ，且每個基團獨立地任選地被氬、-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-OH、-NH₂、羰基、=O、氧代基、甲基、乙基、丙基、異丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基或異丙氧基中的一個或多個取代。

【0118】在式 VI 的一些實施方式中，Ar₁ 為 、 或 。

【0119】在式 I 的一些實施方式中，所述化合物具有如式 VII 所示的通式結構或其藥學上可接受的鹽：



其中，
Y₁ 選自 CH 或 CR_{Y1}；
Y₂ 選自 CH 或 CR_{Y2}；

R_{Y2} 和 R_{Y2} 均獨立地選自氬、鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$ 、 $-\text{CO}-\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ 、 $-\text{S}-\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ 、 $-\text{SO}-\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ 、 $-\text{SO}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ 、 $\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ 、 $\text{C}_{1-6}\text{烷氧基}$ 、 $\text{C}_{3-10}\text{碳環基}$ 、 $\text{C}_{6-10}\text{芳基}$ 、 $\text{C}_{3-10}\text{雜環基}$ 或 $\text{C}_{5-10}\text{雜芳基}$ ；且所述的每個雜環基和每個雜芳基均獨立地任選地含有 1、2 或 3 個選自 N、O 或 S 的雜原子；且每個基團獨立地任選地被氬、鹵素、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、羰基、 $=\text{O}$ 、氧代基、羧基、 $\text{C}_{1-6}\text{烷氧基}$ 、 $\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$ 、 $-\text{S}-\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ 或 $-\text{SO}_2\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ 取代或不取代；

每個 X_1 和 X_2 均獨立地選自 $-\text{H}$ 、氬、鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、羧基、 $\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ 、 $\text{C}_{1-6}\text{烷氧基}$ 、 $-\text{C}_{1-6}\text{亞烷基}-\text{NR}_2\text{R}_3$ 、 $-\text{C}_{1-6}\text{亞烷基}-\text{O}-\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ 、 $-\text{C}_{1-6}\text{亞烷基}-\text{CO}-\text{OR}_2$ 、 $-\text{C}_{1-6}\text{亞烷基}-\text{CO}-\text{NR}_2\text{R}_3$ 、 $-\text{C}_{1-6}\text{亞烷基}-\text{NR}_2\text{CO}-\text{NR}_2\text{R}_3$ 、 $-\text{C}_{1-6}\text{亞烷基}-\text{NR}_2-\text{COC}_{1-6}\text{烷基}$ 、 $-\text{C}_{1-6}\text{亞烷基}-\text{C}_{3-10}\text{雜環基}$ 、 $-\text{C}_{1-6}\text{亞烷基}-\text{C}_{5-10}\text{雜芳基}$ 、 $-\text{CO}-\text{C}_{1-6}\text{亞烷基}-\text{NR}_2\text{R}_3$ 、 $-\text{CO}-\text{NR}_2-\text{C}_{3-10}\text{雜環基}$ 、 $-\text{CO}-\text{C}_{3-10}\text{雜環基}$ 、 $-\text{O}-\text{C}_{1-6}\text{亞烷基}-\text{CO}-\text{OR}_2$ 、 $-\text{O}-\text{C}_{1-6}\text{亞烷基}-\text{CO}-\text{NR}_2\text{R}_3$ 、 $-\text{O}-\text{C}_{1-6}\text{亞烷基}-\text{NR}_2\text{R}_3$ 、 $-\text{O}-\text{C}_{3-10}\text{雜環基}$ 、 $-\text{O}-\text{C}_{3-10}\text{碳環基}$ 、 $-\text{NR}_2-\text{C}_{1-6}\text{亞烷基}-\text{NR}_2\text{R}_3$ 、 $-\text{NR}_2-\text{C}_{1-6}\text{亞烷基}-\text{C}_{3-10}\text{雜環基}$ 、 $-\text{NR}_2-\text{C}_{1-6}\text{亞烷基}-\text{C}_{5-10}\text{雜芳基}$ 、 $-\text{NR}_2-\text{CO}-\text{C}_{5-10}\text{雜芳基}$ 、 $-\text{CO}-\text{OR}_2$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $\text{CO}-\text{NR}_2\text{OR}_2$ 、 $-\text{CO}-\text{NR}_2\text{R}_3$ 、 $-\text{NR}_2\text{R}_3$ 、 $-\text{N}(\text{R}_2)(\text{C}=\text{O})_q\text{R}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}_2)(\text{C}=\text{O})_q\text{NR}_2\text{R}_3$ 、 $-\text{N}(\text{R}_2)(\text{C}=\text{O})_q\text{OR}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}_2\text{R}_3$ 、 $\text{NR}_2\text{SO}_2\text{R}_2$ 、 COR_2 、 SO_2R_2 、 $\text{C}_{6-10}\text{芳基}$ 、 $\text{C}_{5-10}\text{雜芳基}$ 、 $\text{C}_{3-10}\text{雜環基}$ 或 $\text{C}_{3-10}\text{碳環基}$ ；且每個基團獨立地任選地被 R_a ；且每個 R_a 獨立地選自氬、鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、氧代基、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$ 、 $-\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ 、 $-\text{C}_{1-6}\text{烷氧基}$ 、 $-\text{S}-\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ 、 $-\text{SO}_2\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ 、 $-\text{COC}_{1-6}\text{烷基}$ 、 $-\text{CO}-\text{C}_{1-6}\text{烷氧基}$ 、 $-\text{NHCO}-\text{C}_{1-6}\text{烷氧基}$ 、 $-\text{O}-\text{OC}_{1-6}\text{烷基}$ 或羧基；且每個 q 選自 0、1、2 或 3；或

X_1 與 X_2 共同形成 C_{3-10} 碳環基或 C_{3-10} 雜環基，所述雜環基含有 1、2 或 3 個選自 N、O 或 S 的雜原子，其中所述碳環基和雜環基均獨立地任選地被氬、鹵素、-CN、-OH、 C_{1-6} 烷氧基或 C_{1-6} 烷基取代或不取代；或

每個 R_2 和 R_3 均獨立地選自 -H、氬、鹵素、-NH₂、-CN、-OH、-N₃、-NO₂、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、-NH(C_{1-6} 烷基)、-N(C_{1-6} 烷基)₂、-NH-O- C_{1-6} 烷基、-NH- C_{1-6} 亞烷基-O- C_{1-6} 亞烷基、 C_{5-10} 雜環基或 C_{5-10} 碳環基，且每個雜環基含有至少一個選自 N、O、S 的雜原子；且每個基團獨立地任選地被氬、鹵素、-NH₂、-CN、-OH、-NO₂、羰基、=O、氧代基、羧基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、-NH(C_{1-6} 烷基)、-N(C_{1-6} 烷基)₂、-S- C_{1-6} 烷基、-SO₂ C_{1-6} 烷基或- C_{3-8} 碳環基取代或不取代；

Y 選自 O、S、SO、-(CH₂)_mCO-(CH₂)_m-、-(CH₂)_mSO₂-(CH₂)_m-或-(CH₂)_m-CR₄R₅-(CH₂)_m-，且 m 為 0、1、2 或 3；

R_4 和 R_5 獨立地選自 -H、氬、鹵素、-CN、羰基、=O、氧代基、羧基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基；其中 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷氧基分別獨立地任選地被氬、鹵素、-NH₂、-CN、-OH、-NO₂、羧基、氧代基、=O、-CONH₂、- C_{1-6} 烷氧基、- C_{1-6} 烷基、- C_{1-6} 亞烷基-O- C_{1-6} 烷基、- C_{1-6} 亞烷基-COOH、- C_{1-6} 亞烷基-NHCONH₂、-CO-N(C_{1-6} 烷基)₂、- C_{1-6} 亞烷基-NHCO- C_{1-6} 烷基、-CO-CO-N(C_{1-6} 烷基)₂、-CO- C_{1-6} 烷基、-SONH₂、-SO₂NH₂、-SOC₁₋₆ 烷基、-SO₂ C_{1-6} 烷基、- C_{3-10} 雜環基或- C_{5-10} 雜芳基取代或不取代；或

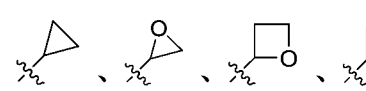
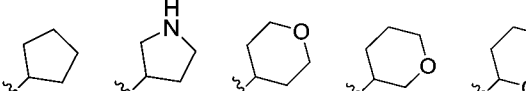
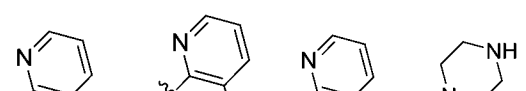
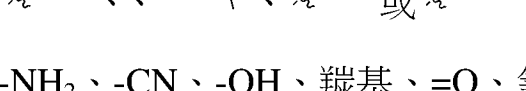
R_4 與 R_5 共同形成 C=O、 C_{3-10} 碳環基或含有 1、2 或 3 個選自 N、O 或 S 雜原子的 C_{3-10} 雜環基，且每個環系獨立地任選地被氬、鹵素、-NH₂、-CN、-OH、-NO₂、羰基、=O、氧代基、羧基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、-NH(C_{1-6} 烷基)、-N(C_{1-6} 烷基)₂、-S- C_{1-6} 烷基、-SO₂ C_{1-6} 烷基或- C_{3-8} 碳環基取代或不取代；

Ar₂ 為 C₆₋₁₀ 芳基、C₃₋₈ 碳環基或含有 1、2 或 3 個選自 N、O 或 S 的雜原子的 C₅₋₁₀ 雜芳基；且每個基團獨立地任選地被 1 個或多個取代基取代或不取代，所述取代基獨立地選自氬；鹵素；-CN；-OH；-NH₂；-NO₂；羰基；=O；氧代基；C₁₋₆ 烷基；C₁₋₆ 烷氧基；分別獨立地被氬、鹵素、-NH₂、-CN、-OH、-NO₂、羰基、氧代基、=O、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷基、-NH(C₁₋₆ 烷基)、-N(C₁₋₆ 烷基)₂、-S-C₁₋₆ 烷基或-SO₂C₁₋₆ 烷基取代的 C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 烷氧基；

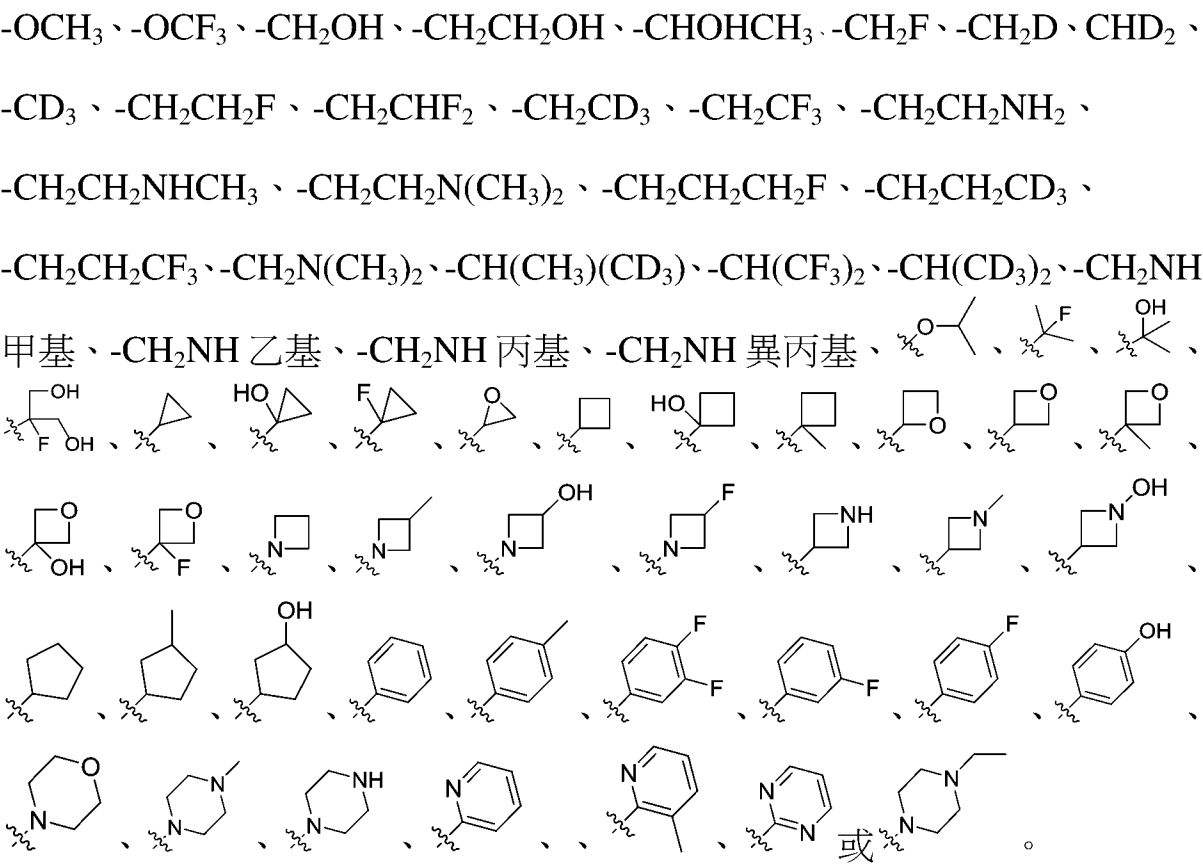
Ar₁ 為 C₆₋₁₀ 芳基、C₃₋₈ 碳環基或含有 1、2 或 3 個選自 N、O 或 S 的雜原子的 C₅₋₁₀ 雜芳基；且每個基團獨立地任選地被 1 個或多個取代基取代或不取代，所述取代基獨立地選自氬、鹵素、-CN、-OH、-NH₂；-NO₂；羰基；=O；氧代基；C₁₋₆ 烷基；C₁₋₆ 烷氧基；分別獨立地被氬、鹵素、-NH₂、-CN、-OH、-NO₂、羰基，氧代基、=O、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷基、-NH(C₁₋₆ 烷基)、-N(C₁₋₆ 烷基)₂、-S-C₁₋₆ 烷基、-SO₂C₁₋₆ 烷基或-C₃₋₈ 碳環基取代的 C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 烷氧基。

【0120】在式VII的一些實施方式中，R_{Y1}和R_{Y2}獨立地為氬、-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-OH、-NH₂、-NO₂、-NH(C₁₋₃ 烷基)、-N(C₁₋₃ 烷基)₂、-CO-C₁₋₃ 烷基、-S-C₁₋₃ 烷基、-SO-C₁₋₃ 烷基、-SO₂、-SO₂C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、3-元碳環基、4-元碳環基、5-元碳環基、6-元碳環基、7-元碳環基、8-元碳環基、5-元芳基、6-元芳基、3-元雜環基、4-元雜環基、5-元雜環基、6-元雜環基、7-元雜環基、8-元雜環基、5-元雜芳基或6-元雜芳基；每個雜環基和每個雜芳基含有1、2或3個選自N、O或S的雜原子；且每個基團獨立地任選地被氬、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、-CN、-OH、-NO₂、羰基、=O、氧代基、羰基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 烷基、-NH(C₁₋₃ 烷基)、-N(C₁₋₃ 烷基)₂、-S-C₁₋₃ 烷基或-SO₂C₁₋₃ 烷基取代或不取代。

【0121】在式 VII 的一些實施方式中， R_{Y1} 和 R_{Y2} 獨立地選自氬、-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-OH、-NH₂、-NO₂、甲基、乙基、丙基、異丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、-NH 甲基、-NH 乙基、-NH 丙基、-NH 異丙基、-N(CH₃)₂、-COCH₃、-COCH₂CH₃、-CO-C(CH₃)₂、-SCH₃、-SOCH₃、-SO₂、-SO₂CH₃、3-元碳環基、4-元碳環基、5-元碳環基、6-元芳基、3-元雜環基、4-元雜環基、5-元雜環基、6-元雜環基或 6-元雜芳基；每個雜環基和每個雜芳基含有 1 或 2 個選自 N 或 O 的雜原子；且每個基團獨立地任選地被氬、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、-CN、-OH、-NO₂、羰基、=O、氧代基、羧基、甲基、乙基、丙基、異丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基取代或不取代。

【0122】在式 VII 的一些實施方式中， R_{Y1} 和 R_{Y2} 獨立地選自氬、-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-OH、-NH₂、-NO₂、甲基、乙基、丙基、異丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、-NH 甲基、-NH 乙基、-NH 丙基、-NH 異丙基、-N(CH₃)₂、-COCH₃、-COCH₂CH₃、-CO-C(CH₃)₂、-SCH₃、-SOCH₃、-SO₂、-SO₂CH₃、、、、；且每個基團獨立地任選地被氬、-F、-Cl、-NH₂、-CN、-OH、羰基、=O、氧代基、羧基，甲基、乙基、丙基、異丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基取代或不取代。

【0123】在式 VII 的一些實施方式中， R_{Y1} 和 R_{Y2} 獨立地選自氬、-F、-Cl、-CN、甲基、乙基、異丙基、-NH 甲基、-COCH₃、-SOCH₃、-SO₂、-SO₂CH₃、-CHF₂、-CF₃、-COCH₃、-COCH₂CH₃、-CO-C(CH₃)₂、-CH(F)CH₃、-C(F)₂CH₃、



【0124】在式 VII 的一些實施方式中，每個 X₁ 和 X₂ 獨立地選自-H、氘、-F、
-Cl、-Br、-I、-CN、-OH、-NH₂、-NO₂、羧基、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、-C₁₋₃
亞烷基-NR₂R₃、-C₁₋₃ 亞烷基-O-C₁₋₃ 烷基、-C₁₋₃ 亞烷基-CO-OR₂、-C₁₋₃ 亞烷
基-CO-NR₂R₃、-C₁₋₃ 亞烷基-NR₂CO-NR₂R₃、-C₁₋₃ 亞烷基-C₃₋₆ 雜環基、-C₁₋₃
亞烷基-C₅₋₆ 雜芳基-CO-C₃₋₆ 雜環基、-O-C₃₋₆ 碳環基、-NR₂-C₁₋₃ 亞烷基
-NR₂R₃、-NR₂-C₁₋₃ 亞烷基-C₃₋₆ 雜環基、-CO-OR₂、-CO-NR₂OR₂、-CO-NR₂R₃、
-N(R₂)(C=O)_qR₂、-N(R₂)(C=O)_qNR₂R₃、-N(R₂)(C=O)_qOR₂、-SO₂NR₂R₃、
-NR₂SO₂R₂、-COR₂ 或-SO₂R；且每個基團獨立地任選地被 R_a 取代或不取代；
且每個 R_a 獨立地選自氘、-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-OH、-NH₂、-NO₂、氧
代基、-CONH₂、-SO₂NH₂、-NH(C₁₋₃ 烷基)、-N(C₁₋₃ 烷基)₂、-C₁₋₃ 烷基、-C₁₋₃
烷氧基、-S-C₁₋₃ 烷基、-SO₂C₁₋₃ 烷基、-NHSO₂C₁₋₃ 烷基、-COC₁₋₃ 烷基、-CO-C₁₋₃
烷氧基、-NHCO-C₁₋₃ 烷氧基、-O-OC₁₋₃ 烷基或羧基。

【0125】在式 VII 的一些實施方式中，每個 X_1 和 X_2 獨立地為 -H、氬、-F、-Cl、-CN、-OH、-NH₂、甲基、乙基、丙基、異丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基或異丙氧基；且每個基團獨立地任選地被 R_a 取代或不取代；且每個 R_a 獨立地選自氬、-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-OH、-NH₂、-NO₂、氧代基、-CONH₂、-SO₂NH₂、-NH 甲基、-NH 乙基、-NH 丙基、-NH 異丙基、甲基、乙基、丙基、異丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基或羧基。

【0126】在式 VII 的一些實施方式中，每個 X_1 和 X_2 獨立地為 -H、甲基、乙基或 -CF₃。

【0127】在式 VII 的一些實施方式中， X_1 和 X_2 均為 -H。

【0128】在式 VII 的一些實施方式中， X_1 與 X_2 共同形成 3-元碳環基、4-元碳環基、5-元碳環基、6-元碳環基、7-元碳環基、8-元碳環基、3-元雜環基、4-元雜環基、5-元雜環基、6-元雜環基、7-元雜環基或 8-元雜環基，且每個雜環基含有 1 或 2 個選自 N、O 或 S 的雜原子；其中所述環系任選地被氬、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、-CN、-OH、-NO₂、羰基、=O、氧代基、羧基、C₁₋₃ 烷氧基或 C₁₋₃ 烷基取代或不取代。

【0129】在式 VII 的一些實施方式中， X_1 與 X_2 共同形成 3-元碳環基、4-元碳環基、5-元碳環基、6-元碳環基、3-元雜環基、4-元雜環基、5-元雜環基或 6-元雜環基，且每個雜環基含有 1 或 2 選自 N 或 O；其中所述環系任選地被氬、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、-CN、-OH、-NO₂、羰基、=O、氧代基、羧基，甲基、乙基、丙基、異丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基或異丙氧基取代或不取代。

【0130】在式 VII 的一些實施方式中， X_1 與 X_2 共同形成 3-元碳環基、4-元碳環基或 5-元碳環基，其中所述環系任選地被氬、-F、-Cl、甲基或乙基取代或不取代。

【0131】在式 VII 的一些實施方式中， X_1 與 X_2 共同形成 5-元橋環。

【0132】在式 VII 的一些實施方式中，每個 R_2 和 R_3 獨立地為 -H、氬、-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-OH、-N₃、-NO₂、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₂₋₄ 烯基、-NH(C₁₋₃ 烷基)、-N(C₁₋₃ 烷基)₂、-NH-O-C₁₋₃ 烷基、-NH-C₁₋₃ 亞烷基-O-C₁₋₃ 亞烷基、5-元雜環基、6-元雜環基、7-元雜環基、8-元雜環基、9-元雜環基、5-元碳環基、6-元碳環基、7-元碳環基、8-元碳環基或 9-元碳環基，且每個雜環基含有 1 或 2 個選自 N、O 或 S 的雜原子；且每個基團獨立地任選地被氬、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、-CN、-OH、-NO₂、羰基、=O、氧代基、羧基、甲基、乙基、丙基、異丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、-NH 甲基、-NH 乙基、-NH 丙基、-NH 異丙基、-N(CH₃)₂、-SCH₃、-SO₂CH₃ 或 3-元碳環基取代或不取代。

【0133】在式 VII 的一些實施方式中，每個 R_2 和 R_3 獨立地為 -H、氬、-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-OH、-N₃、-NO₂、甲基、乙基、丙基、異丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、-NH 甲基、-NH 乙基、-NH 丙基、-NH 異丙基、-NHCH₃、-NHCH₂CH₃、-NHCH₂OCH₃、-NHCH₂CH₂CH₃、-NHCH₂OCH₂CH₃、-NHCH₂CH₂OCH₃、-NHCH(CH₃)₂、5-元雜環基、6-元雜環基、5-元碳環基或 6-元碳環基，且每個雜環基含有 1 或 2 個選自 N 或 O 的雜原子；且每個基團獨立地任選地被氬、-F、-Cl、-NH₂、-CN、-OH、羰基、=O、氧代基、羧基、甲基、乙基、丙基、異丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、-NH 甲基、-NH 乙基、-NH 丙基、-NH 異丙基、-N(CH₃)₂、-SCH₃、-SO₂CH₃ 或 3-元碳環基取代或不取代。

【0134】在式 VII 的一些實施方式中，每個 R_2 和 R_3 獨立地為 -H、氬、-F、-Cl、-CN、-OH、甲基、乙基、丙基、異丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、-NH 甲基、-NH 乙基、-NH 丙基、-NH 異丙基、-N(CH₃)₂、-SCH₃、

-SO₂CH₃、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、-CH₂D、CHD₂、-CD₃、-CH₂CH₂F、-CH₂CHF₂、
 -CH₂CD₃、-CH₂CF₃、-CH₂CH₂NH₂、-CH₂CH₂NHCH₃、-CH₂CH₂N(CH₃)₂、
 -CH₂CH₂CH₂F、-CH₂CH₂CD₃、-CH₂CH₂CF₃、-CH₂N(CH₃)₂、-CH(CH₃)(CD₃)、
 -CH(CF₃)₂、-CH(CD₃)₂、-CH₂NH 甲基、-CH₂NH 乙基、-CH₂NH 丙基或-CH₂NH
 異丙基。

【0135】在式 VII 的一些實施方式中，q 為 0 或 1。

【0136】在式 VII 的一些實施方式中，Y 選自 O、-(CH₂)_mCO-(CH₂)_m-、
 -(CH₂)_mSO₂-(CH₂)_m-或-(CH₂)_m-CR₄R₅-(CH₂)_m-。

【0137】在式 VII 的一些實施方式中，m 為 0 或 1。

【0138】在式 VII 的一些實施方式中，R₄ 和 R₅ 獨立地為選自-H、氬、-F、
 -Cl、-Br、-I、-CN、羰基、=O、氧代基、羧基、C₁₋₃ 烷氧基或 C₁₋₃ 烷基；
 其中 C₁₋₃ 烷基或 C₁₋₃ 烷氧基分別獨立地任選地氬、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、
 -CN、-OH、-NO₂、羧基、氧代基、=O、-CONH₂、-C₁₋₃ 烷氧基、-C₁₋₃ 烷基、
 -C₁₋₃ 亞烷基-O-C₁₋₃ 烷基、-C₁₋₃ 亞烷基-COOH、-C₁₋₃ 亞烷基-NHCONH₂、
 -CO-N(C₁₋₃ 烷基)₂、-C₁₋₃ 亞烷基-NHCO-C₁₋₃ 烷基、-CO-CO-N(C₁₋₃ 烷基)₂、
 -CO-C₁₋₃ 烷基、-SONH₂、-SO₂NH₂、-SOC₁₋₃ 烷基、-SO₂C₁₋₃ 烷基、3-元雜環
 基、4-元雜環基、5-元雜環基、6-元雜環基、5-元雜芳基或 6-元雜芳基取代
 或不取代；且每個雜芳基含有 1、2 或 3 個選自 N 或 O 的雜原子；每個雜
 環基含有 1 或 2 個選自 N 或 O 的雜原子；或

R₄ 與 R₅ 共同形成 3-元碳環基、4-元碳環基、5-元碳環基、6-元碳環基、7-
 元碳環基、8-元碳環基、3 元雜環基、4 元雜環基、5 元雜環基、6 元雜環基、
 7 元雜環基或 8 元雜環基，且每個雜環基含有 1、2 或 3 個選自 N、O 或 S
 的雜原子；且每個環系獨立地任選地被氬、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、-CN、
 -OH、-NO₂、羰基、=O、氧代基、羧基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 烷基、-NH(C₁₋₃

烷基)、 $-\text{N}(\text{C}_{1-3}\text{烷基})_2$ 、 $-\text{S}-\text{C}_{1-3}\text{烷基}$ 、 $-\text{SO}_2\text{C}_{1-3}\text{烷基}$ 、3-元碳環基、4-元碳環基、5-元碳環基或6-元碳環基取代或不取代。

【0139】在式 VII 的一些實施方式中， R_4 和 R_5 獨立地為選自-H；氬；-F；-Cl；-Br；-I；-CN；羰基；=O；氧代基；羧基；甲基；乙基；丙基；異丙基；甲氧基；乙氧基；丙氧基；異丙氧基；或分別獨立地被氬、-F、-Cl、-Br、-I、 $-\text{NH}_2$ 、-CN、-OH、 $-\text{NO}_2$ 、羧基、氧代基、=O、 $-\text{CONH}_2$ 、甲基、乙基、丙基、異丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、-NH 甲基、-NH 乙基、-NH 丙基、-NH 異丙基、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NHOCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{-NHCONH}_2$ 、 $-\text{CO-N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{-NHCO-C}_{1-3}\text{烷基}$ 、 $-\text{CO-CH}_3$ 、 $-\text{SONH}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{SOCH}_3$ 、 $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ 、含有 1 個選自 N 或 O 雜原子的 3-元雜環基取代的 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基；或

R_4 與 R_5 共同形成 3-元碳環基、4-元碳環基、5-元碳環基、4 元雜環基或 5 元雜環基，且每個雜環基含有 1 個選自 N 或 O；且每個基團獨立地任選地被氬、-F、-Cl、-Br、-I、 $-\text{NH}_2$ 、-CN、-OH、 $-\text{NO}_2$ 、羰基、=O、氧代基、羧基、甲基、乙基、丙基、異丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、-NH 甲基、-NH 乙基、-NH 丙基、-NH 異丙基、 $-\text{SCH}_3$ 、 $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ 或 3-元碳環基取代或不取代。

【0140】在式 VII 的一些實施方式中， R_4 和 R_5 獨立地為選自-H；氬；-F；-Cl；-Br；-I；-CN；羰基；=O；氧代基；羧基；甲基；乙基；丙基；異丙基；甲氧基；乙氧基；丙氧基；異丙氧基；或分別獨立地被氬、-F、-Cl、-Br、 $-\text{NH}_2$ 、-CN、-OH、 $-\text{NO}_2$ 、羧基、氧代基、=O、 $-\text{CONH}_2$ 、甲基、乙基、丙基、異丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、-NH 甲基、-NH

乙基、-NH 丙基或-NH 異丙基取代的甲基、乙基、丙基、異丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基或異丙氧基；或

R_4 與 R_5 共同形成環丙基、環丁基、環戊基、4-元雜環基或 5-元雜環基，且每個雜環基含有 1 個選自 O；且=每個基團獨立地任選地被氬、-F、-Cl、-Br、-NH₂、-CN、-OH、羰基、=O、氧代基、羧基、甲基、乙基、丙基、異丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、-NH 甲基、-NH 乙基、-NH 丙基或-NH 異丙基取代或不取代。

【0141】在式 VII 的一些實施方式中， R_4 和 R_5 獨立地為選自-H、氬、-F、甲基、-CH₂D、-CHF₂、-CH₂F、-CD₂H、-CD₃、-CF₃；或

R_4 與 R_5 共同形成環丙基、環丁基或 。

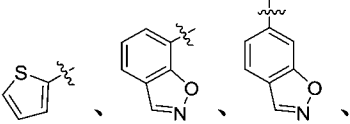
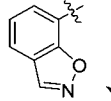
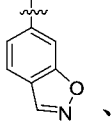
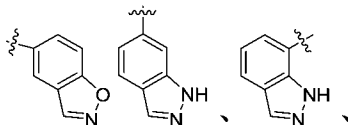
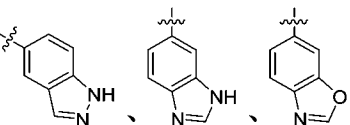
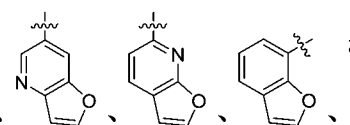
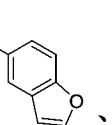
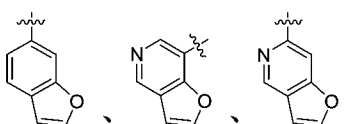
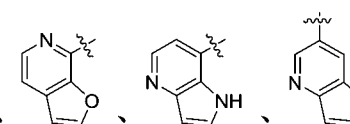
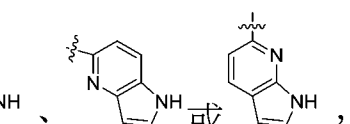
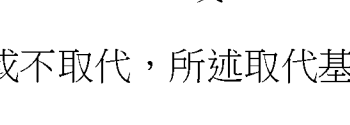
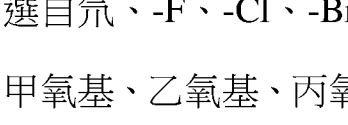
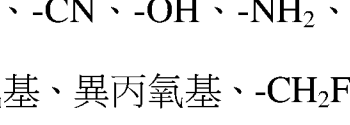
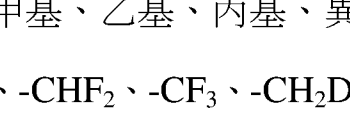
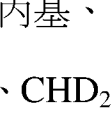
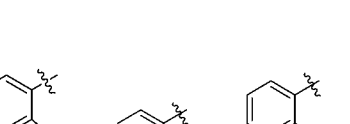
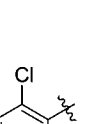
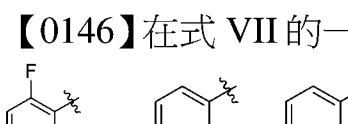
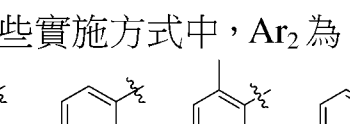
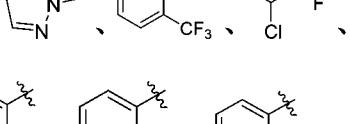
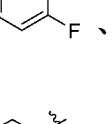
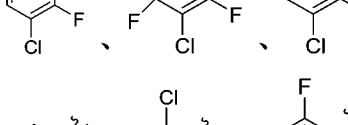
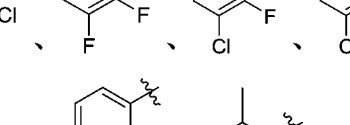
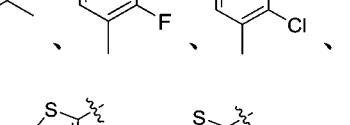
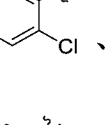
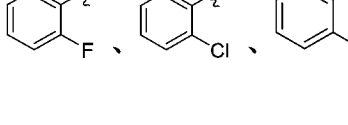
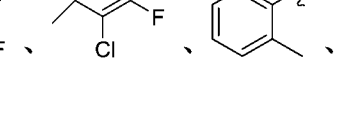
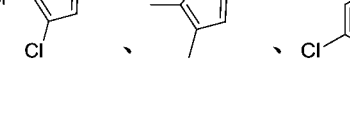
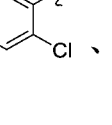
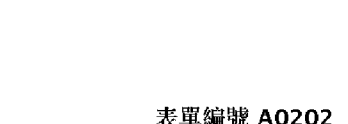
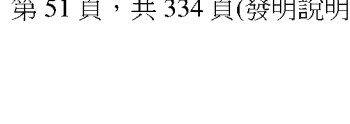
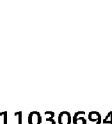
【0142】在式 VII 的一些實施方式中，Y 選自 O、-CH₂-、-CH₂-CH₂-、-CH₂CF₂-、-CF₂-、-CF₂CH₂-、-CH(CH₃)-、-C(CH₃)₂-、-CH(CF₃)-、-CO-、-SO₂-、

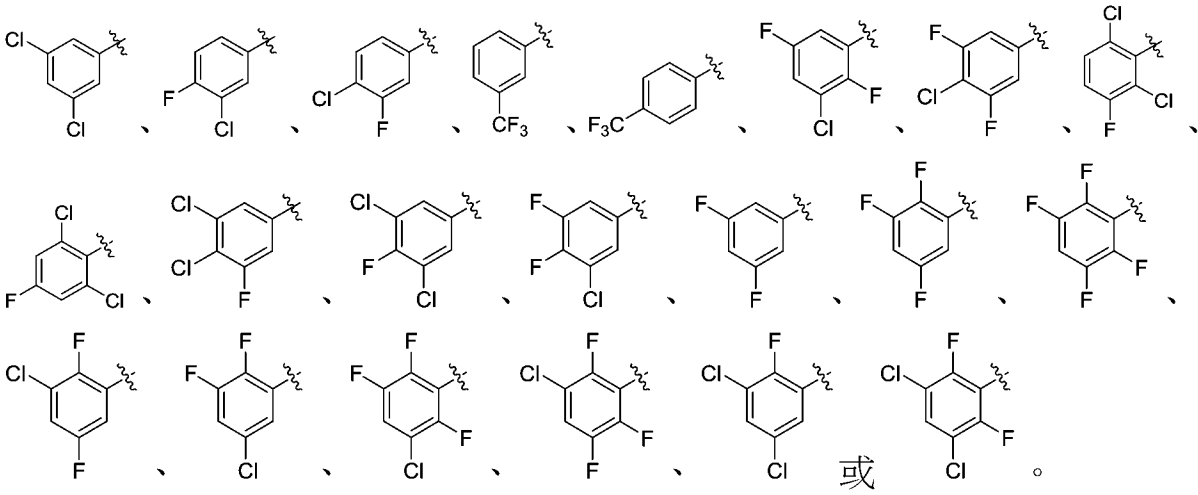
-CH₂-CO-、-CH₂-SO₂-、-CO-CH₂-、-SO₂-CH₂-、、、、、、、、、、 或 。

【0143】在式 VII 的一些實施方式中，Ar₂ 為 6-元芳基、7-元芳基、8-元芳基、9-元芳基、3-元雜環基、4-元雜環基、5-元雜環基、6-元雜環基、7-元雜環基、8-元雜環基、5-元雜芳基、6-元雜芳基、7-元雜芳基、8-元雜芳基或 9-元雜芳基；每個雜芳基含有 1、2、3 個選自 N、O 或 S 的雜原子；且每個基團獨立地任選地被 1 個或多個取代基取代或不取代，所述取代基獨立地選自氬；-F；-Cl；-Br；-I；-CN；-OH；-NH₂；-NO₂；羰基；=O；氧代基；甲基；乙基；丙基；異丙基；甲氧基；乙氧基；丙氧基；異丙氧基；或別獨立地被氬、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、-CN、-OH、-NO₂、羧基、氧

代基、=O、甲基、乙基、丙基、異丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、-NH 甲基、-NH 乙基、-NH 丙基、-NH 異丙基、-N(CH₃)₂、-SCH₃、-SO₂CH₃ 或 3-元碳環基取代的 C₁₋₃ 烷基或 C₁₋₃ 烷氧基。

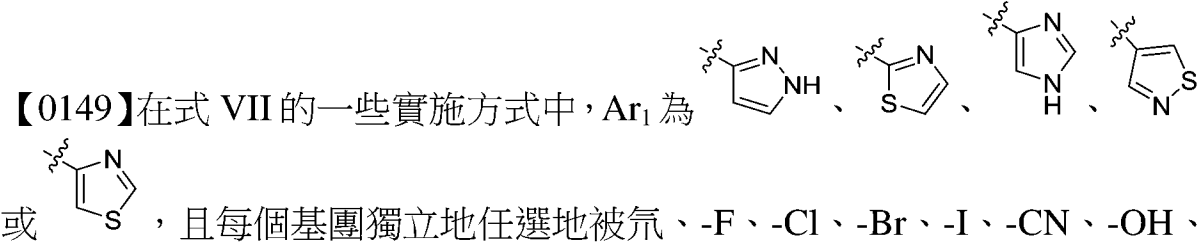
【0144】在式 VII 的一些實施方式中，Ar₂ 為 6-元芳基、5-元雜芳基或 9-元雜芳基，且每個雜芳基含有 1 或 2 個選自 N、O 或 S 的雜原子；且每個基團獨立地任選地被 1 個或多個取代基取代或不取代，所述取代基獨立地選自氬、-F、-Cl、-Br、-CN、-OH、-NH₂、羰基、=O、氧代基、甲基、乙基、丙基、異丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、-CH₂D、CHD₂ 或-CD₃。

【0145】在式 VII 的一些實施方式中，Ar₂ 為苯基、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、



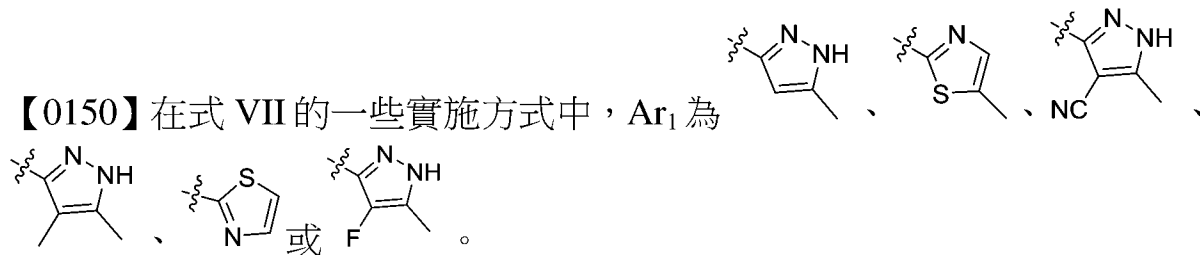
【0147】在式 VII 的一些實施方式中， Ar_1 為 5-元雜芳基、6-元雜芳基、7-元雜芳基或 8-元雜芳基；每個雜芳基含有 1 或 2 個選自 N、O 或 S 的雜原子；且每個基團獨立地任選地被 1 個或多個取代基取代或不取代，所述取代基獨立地選自氬；-F；-Cl；-Br；-I；-CN；-OH；-NH₂；-NO₂；羰基；=O；氧代基；C₁₋₃ 烷基；C₁₋₃ 烷氧基；或分別獨立地被氬、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、-CN、-OH、-NO₂、羧基、氧代基、=O、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 烷基、-NH(C₁₋₃ 烷基)、-N(C₁₋₃ 烷基)₂、-S-C₁₋₃ 烷基、-SO₂C₁₋₃ 烷基、3-元碳環基、4-元碳環基、5-元碳環基或 6-元碳環基取代的 C₁₋₃ 烷基或 C₁₋₃ 烷氧基。

【0148】在式 VII 的一些實施方式中， Ar_1 為含有 1 或 2 個選自 N 或 S 雜原子的 5-元雜芳基，且所述芳基獨立地任選地被氬、-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-OH、-NH₂、羰基、=O、氧代基、甲基、乙基、丙基、異丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基；-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、-CH₂D、CHD₂、-CD₃、-CH₂NH 甲基、-CH₂NH 乙基、-CH₂NH 丙基、-CH₂NH 異丙基、-CH₂N(CH₃)₂ 中的一個或多個取代。



-NH₂、羰基、=O、氧代基、甲基、乙基、丙基、異丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基或異丙氧基中的一個或多個取代。

【0150】在式 VII 的一些實施方式中，Ar₁ 為



【0151】本發明進一步提供了一種化合物或其藥學上可接受的鹽，其中所述化合物選自：

1.	1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸 步驟 1:1-(3-氯-2-氟苄基)哌啶-4-甲酸甲酯
2.	1-(3-氯-2-氟苄基)-2-乙基-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
3.	1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2,6-二甲基哌啶-4-羧酸
4.	1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-6-(噻唑-2-基胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
5.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((5-氟-6-((3-甲基-1H-吡唑-5-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
6.	(2R,4R)-1-(3-氯-2,6-二氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
7.	4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基-1-((1-甲基-1H-吡唑-7-基)甲基)哌啶-4-羧酸
8.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-乙基-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
9.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-環丙基-3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
10.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基-4-((3-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
11.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氯-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
12.	(2R,4R)-1-(2,6-二氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸

13.	(2R,4R)-1-(2,6-二甲基苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
14.	(2R,4R)-1-(2,3-二氯苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
15.	(2R,4R)-1-(2,3-二氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
16.	(2R,4R)-1-(2-氟-3-甲基苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
17.	(2R,4R)-1-(2,6-二氯苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
18.	(2R,4R)-1-(3-氯-4-氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
19.	(2R,4R)-1-(4-氯-3-氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
20.	(2R,4R)-1-(3,5-二氯苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
21.	(2R,4R)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基-1-(3-(三氟甲基)苄基)哌啶-4-羧酸
22.	(2R,4R)-1-(3,4-二氯-5-氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
23.	(2R,4R)-1-(3,5-二氯-4-氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
24.	(2R,4R)-1-(3,5-二氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
25.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基-4-((3-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
26.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((5-氟-2-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)嘧啶-4-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
27.	(2R,4R)-1-(3-氯-2,4-二氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
28.	(2S,4S)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-乙基-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
29.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基-4-((6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
30.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
31.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基-4-((4-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)嘧啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸

32.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3,5-二甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡嗪-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
33.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基-4-((5-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡嗪-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
34.	(2R,4R)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基-1-(2-(三氟甲基)苄基)哌啶-4-羧酸
35.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-5-甲基-6-((3-甲基-1H-吡唑-5-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
36.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-(2,6-二氟-3-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)苄基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
37.	(2R,4R)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基-1-(2-(三氟甲基)苯甲醯基)哌啶-4-羧酸
38.	(2R,4R)-1-(2-(3-氯-2-氟苄基)乙醯基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
39.	(2R,4R)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基-1-(2-(三氟甲基)苯甲醯基)哌啶-4-羧酸
40.	(2R,4R)-1-((R)-1-(3-氯-2-氟苄基)乙基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
41.	(2R,4R)-1-((S)-1-(3-氯-2-氟苄基)乙基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
42.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
43.	(2R,4R)-1-(2,6-二氯苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
44.	(2R,4R)-1-(2-(3-氯-2-氟苄基)-2-氧代乙基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
45.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基-4-((6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡嗪-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
46.	1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-4-(3-羥基氧雜環丁烷-3-基)-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
47.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-4-(3-羥基氧雜環丁烷-3-基)-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
48.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-4-(3-氟氧雜環丁烷-3-基)-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
49.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-4-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
50.	(2R,4R)-1-(3-氯-2,6-二氟苄基)-4-((3-氟-4-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸

51.	1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-4-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
52.	1-(2,3-二氟苄基)-4-((3-氟-4-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
53.	(2R,4R)-1-(2,3-二氯苄基)-4-((3-氟-4-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
54.	1-(2,3-二氯苄基)-4-((3-氟-4-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
55.	1-(3-氯-2,6-二氟苄基)-4-((3-氟-4-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
56.	1-(2,3-二氟苄乙基)-4-((3-氟-4-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
57.	1-(2,3-二氯苄乙基)-4-((3-氟-4-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
58.	1-(3-氯-2,6-二氟苄乙基)-4-((3-氟-4-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
59.	1-(2,6-二氯苄乙基)-4-((3-氟-4-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
60.	1-(2,4-二氯苄乙基)-4-((3-氟-4-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
61.	(2R,4R)-1-(2,3-二氟苄基)-4-((3-氟-4-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
62.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-4-(2-羥基丙烷-2-基)-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
63.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-4-異丙基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
64.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-(二氟甲基)-3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
65.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-乙基-3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
66.	1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-乙基-3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
67.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-氰基-3-氟-6-((3-甲基-1H-吡唑-5-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
68.	(2R,4R)-4-((4-乙醯基-3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
69.	4-((4-乙醯基-3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)哌啶-4-羧酸

70.	(2R,4R)-4-((4-乙醯基-5-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
71.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-(1,1-二氟乙基)-3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
72.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-氯-3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
73.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-氯-5-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
74.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-氯-3,5-二氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
75.	(2R,4R)-4-((4-(雜氮環丁烷-1-基)-3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
76.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-4-(1-羥基乙基)-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
77.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-4-(1-氟乙基)-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
78.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((5-氟-4-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
79.	1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((5-氟-4-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
80.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-4-丙醯基吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
81.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-4-(甲基磺醯基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
82.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-乙基-5-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
83.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3'-氟-6'-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
84.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4,5-二氯-3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
85.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-4-異丁醯-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
86.	2-(((2R,4R)-4-羧基-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-基)甲基)-3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)異煙酸
87.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-(二甲基胺基甲醯)-3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
88.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-4-(嗎啉-4-羰基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸

89.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-4-(4-甲基哌嗪-1-羰基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
90.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-氰基-5-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
91.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3,5-二氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
92.	1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3,5-二氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
93.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3,5-二氟-4-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
94.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-4-(2-氟丙烷-2-基)-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
95.	(1R,5S)-8-(3-氯-2-氟苄基)-3-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-羧酸
96.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-6-((4-氟-5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
97.	1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-(三氟甲基)哌啶-4-羧酸
98.	4-(3-氯-2-氟苄基)-7-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-4-氮雜螺[2.5]辛烷-7-羧酸
99.	(2R,4S)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)氧基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
100.	(2R,4R)-1-(2-氯-6-氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
101.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氰基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
102.	1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((6-((4,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-3-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
103.	1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((6-((4-氰基-5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-3-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸

104.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-氟基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
105.	1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-4-(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
106.	1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-4-(3-羟基氧雜環丁烷-3-基)-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
107.	1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-4-(3-羟基雜氮環丁烷-1-基)-6-((5-甲基噻唑-2-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
108.	1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
109.	(2R,4R)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基-1-((S)-1-(2-(三氟甲基)苯基)乙基)哌啶-4-羧酸
110.	(2R,4R)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基-1-((R)-1-(2-(三氟甲基)苯基)乙基)哌啶-4-羧酸
111.	(S)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-1-(1-(2-(三氟甲基)苯基)乙基)哌啶-4-羧酸
112.	(S)-1-(1-(3-氯-2-氟苄基)乙基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
113.	(R)-1-(1-(3-氯-2-氟苄基)乙基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
114.	(R)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-1-(1-(2-(三氟甲基)苯基)乙基)哌啶-4-羧酸
115.	4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-1-(2-(2-(三氟甲基)苯基)丙烷-2-基)哌啶-4-羧酸
116.	4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-1-(1-(2-(三氟甲基)苯基)環丙基)哌啶-4-羧酸

117.	4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-1-(3-(2-(三氟甲基)苯基)氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-羧酸
118.	1-((3-氯-2-氟苯基)二氟甲基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
119.	(R)-1-(1-(3-氯-2-氟苯基)-2,2,2-三氟乙基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
120.	(S)-1-(1-(3-氯-2-氟苯基)-2,2,2-三氟乙基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
121.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苯甲醯基)-2-乙基-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
122.	(2R,4R)-2-乙基-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-1-(2-(三氟甲基)苄基)哌啶-4-羧酸
123.	(2R,4R)-2-乙基-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-1-(2-(三氟甲基)苯甲醯基)哌啶-4-羧酸
124.	(2R,4R)-2-乙基-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-1-((2-(三氟甲基)苯基)磺醯基)哌啶-4-羧酸
125.	(2R,4R)-2-乙基-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-1-((S)-1-(2-(三氟甲基)苯基)乙基)哌啶-4-羧酸
126.	(2R,4R)-2-乙基-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-1-((R)-1-(2-(三氟甲基)苯基)乙基)哌啶-4-羧酸
127.	(2R,4R)-1-((3-氯-2-氟苯基)磺醯基)-2-乙基-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
128.	(2R,4R)-1-(1-(3-氯-2-氟苯基)環丙基)-2-乙基-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
129.	(2R,4R)-1-((3-氯-2-氟苯基)二氟甲基)-2-乙基-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸

130.	(2R,6R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2,6-二甲基哌啶-4-羧酸
131.	(3R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-3-甲基哌啶-4-羧酸
132.	(2R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
133.	(2R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-乙基-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
134.	1-(3-氯-2,6-二氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
135.	(2R)-1-(3-氯-2,6-二氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
136.	(2R)-1-(3-氯-2,6-二氟苄基)-2-乙基-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
137.	1-(3-氯-2,4-二氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
138.	(2R)-1-(3-氯-2,4-二氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
139.	(2R)-1-(3-氯-2,4-二氟苄基)-2-乙基-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
140.	1-(2,3-二氯苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
141.	(2R)-1-(2,3-二氯苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
142.	(2R)-1-(2,3-二氯苄基)-2-乙基-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸

143.	1-(2,3-二氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
144.	(2R)-1-(2,3-二氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
145.	(2R)-1-(2,3-二氟苄基)-2-乙基-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
146.	1-(3-氯-2-氟-6-甲基苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
147.	(2R)-1-(3-氯-2-氟-6-甲基苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
148.	(2R)-1-(3-氯-2-氟-6-甲基苄基)-2-乙基-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
149.	1-(3-氯-2-甲基苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
150.	(2R)-1-(3-氯-2-甲基苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
151.	(2R)-1-(3-氯-2-甲基苄基)-2-乙基-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
152.	4-((6-((1H-吡唑-3-基)胺基)-3-氟吡啶-2-基)甲基)-1-(2-氟-3-甲基苄基)哌啶-4-羧酸
153.	(2R)-4-((6-((1H-吡唑-3-基)胺基)-3-氟吡啶-2-基)甲基)-1-(2-氟-3-甲基苄基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
154.	(2R)-4-((6-((1H-吡唑-3-基)胺基)-3-氟吡啶-2-基)甲基)-2-乙基-1-(2-氟-3-甲基苄基)哌啶-4-羧酸
155.	4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-1-(2-氟苄基)哌啶-4-羧酸

156.	(2R)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-1-(2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
157.	(2R)-2-乙基-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-1-(2-氟苄基)哌啶-4-羧酸
158.	1-(2,6-二氯苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
159.	(2R)-1-(2,6-二氯苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
160.	(2R)-1-(2,6-二氯苄基)-2-乙基-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
161.	1-(2,6-二氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
162.	(2R)-1-(2,6-二氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
163.	(2R)-1-(2,6-二氟苄基)-2-乙基-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
164.	1-(3-氯-2-氟-4-甲基苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
165.	(2R)-1-(3-氯-2-氟-4-甲基苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
166.	(2R)-1-(3-氯-2-氟-4-甲基苄基)-2-乙基-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
167.	1-(2-(3-氯-2-氟苄基)丙烷-2-基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
168.	(2R,4R)-1-(2-(3-氯-2-氟苄基)丙烷-2-基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸

169.	(2R,4R)-1-(2-(3-氯-2-氟苯基)丙烷-2-基)-2-乙基-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
170.	1-(1-(3-氯-2-氟苯基)環丙基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
171.	(2R,4R)-1-(1-(3-氯-2-氟苯基)環丙基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
172.	1-(3-(3-氯-2-氟苯基)氧雜環丁烷-3-基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
173.	(2R,4R)-1-(3-(3-氯-2-氟苯基)氧雜環丁烷-3-基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
174.	(2R,4R)-1-(3-(3-氯-2-氟苯基)氧雜環丁烷-3-基)-2-乙基-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
175.	1-(1-(3-氯-2-氟苯基)環丁基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
176.	(2R,4R)-1-(1-(3-氯-2-氟苯基)環丁基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
177.	(2R,4R)-1-(1-(3-氯-2-氟苯基)環丁基)-2-乙基-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
178.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
179.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-乙基-4-((3-氟-4-(3-羥基氧雜環丁烷-3-基)-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
180.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-4-(氧雜環丁烷-3-基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
181.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-乙基-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-4-(氧雜環丁烷-3-基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸

182.	1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-4-(3-羟基杂氮环丁烷-1-基)-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
183.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-乙基-4-((3-氟-4-(3-羟基杂氮环丁烷-1-基)-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
184.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-4-(3-羟基杂氮环丁烷-1-基)-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
185.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
186.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-乙基-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
187.	(2R,4R)-4-((4-(杂氮环丁烷-3-基)-3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
188.	4-((4-(杂氮环丁烷-3-基)-3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)哌啶-4-羧酸
189.	(2R,4R)-4-((4-(杂氮环丁烷-3-基)-3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-乙基哌啶-4-羧酸
190.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-4-(1-甲基杂氮环丁烷-3-基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
191.	1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-4-(1-甲基杂氮环丁烷-3-基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
192.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-乙基-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-4-(1-甲基杂氮环丁烷-3-基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
193.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-乙基-4-((3-氟-4-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
194.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-乙基-4-((4-乙基-3-氟-6-((5-甲基-1H-吡

	唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
195.	1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-4-異丙基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
196.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-乙基-4-((3-氟-4-異丙基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
197.	1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-環丙基-3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
198.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-環丙基-3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-乙基哌啶-4-羧酸
199.	1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-4-(2-羥基丙烷-2-基)-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
200.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-乙基-4-((3-氟-4-(2-羥基丙烷-2-基)-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
201.	1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-4-苯基吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
202.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-4-苯基吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
203.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-乙基-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-4-苯基吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
204.	1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-4-(1-羥基環丙基)-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
205.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-4-(1-羥基環丙基)-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
206.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-乙基-4-((3-氟-4-(1-羥基環丙基)-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
207.	(2R,4R)-4-((4-(雜氮環丁烷-1-基)-3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺

	基)吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-乙基哌啶-4-羧酸
208.	4-((4-(雜氮環丁烷-1-基)-3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)哌啶-4-羧酸
209.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-(二氟甲基)-3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-乙基哌啶-4-羧酸
210.	1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-(二氟甲基)-3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
211.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-乙基-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
212.	1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
213.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
214.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-乙基-4-((3-氟-4-(1-羥基環丁基)-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
215.	1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-4-(1-羥基環丁基)-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
216.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-4-(1-羥基環丁基)-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
217.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-環丁基-3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-乙基哌啶-4-羧酸
218.	1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-環丁基-3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
219.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-環丁基-3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
220.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-氰基-3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-

	基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-乙基哌啶-4-羧酸
221.	1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-氰基-3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
222.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-乙基-4-((3-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
223.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氰基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-乙基哌啶-4-羧酸
224.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氯-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-乙基哌啶-4-羧酸
225.	1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
226.	1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氰基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
227.	1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氯-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
228.	(2S)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-乙基-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
229.	1-(1-(3-氯-2-氟苄基)乙基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
230.	1-(二氟(2-(三氟甲基)苯基)甲基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
231.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟-6-甲基苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
232.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟-4-甲基苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
233.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-4-(3-羥基雜氮環丁烷-1-

	基)-6-((5-甲基噻唑-2-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
234.	(2R,4R)-1-((4,5-二氯噻吩-2-基)甲基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
235.	(2R,4R)-1-((4,5-二甲基噻吩-2-基)甲基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
236.	(3R,4S)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-3-甲基哌啶-4-羧酸
237.	(2R,4R)-1-((3-氯-2-氟苄基)二氟甲基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
238.	1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-3-甲基哌啶-4-羧酸
239.	(3S,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-3-甲基哌啶-4-羧酸
240.	1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-4-(1-氟環丙基)-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
241.	1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-4-(甲基胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
242.	1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-4-異丙氧基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
243.	(2R,4R)-1-(((3-氯-2-氟苄基)磺醯基)甲基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
244.	1-(1-(3,5-二氯苯基)環丙基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
245.	1-(3-(3,5-二氯苯基)氧雜環丁烷-3-基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸

246.	(2R,4R)-1-(3-氯-4,5-二氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
247.	(2R,4R)-1-(2,3-二氟苄基)-4-((3-氟-4-(1-羟基环丙基)-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
248.	(2R,4R)-1-(2,3-二氟苄基)-4-((3-氟-4-(2-羟基丙烷-2-基)-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
249.	1-(2,3-二氟苄基)-4-((3-氟-4-(1-羟基环丙基)-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
250.	1-(2,3-二氟苄基)-4-((3-氟-4-(2-羟基丙烷-2-基)-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
251.	(2R,4R)-1-(2,3-二氟苄基)-2-乙基-4-((3-氟-4-(1-羟基环丙基)-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
252.	(2R,4R)-1-(2,3-二氟苄基)-2-乙基-4-((3-氟-4-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
253.	(2R,4R)-1-(2,3-二氟苄基)-2-乙基-4-((3-氟-4-(2-羟基丙烷-2-基)-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
254.	(2R,4R)-1-(2,3-二氯苄基)-2-乙基-4-((3-氟-4-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
255.	(2R,4R)-1-(3-氯-2,6-二氟苄基)-2-乙基-4-((3-氟-4-(1-羟基环丙基)-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
256.	(2R,4R)-1-(3-氯-2,6-二氟苄基)-2-乙基-4-((3-氟-4-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
257.	(2R,4R)-1-(3-氯-2,6-二氟苄基)-2-乙基-4-((3-氟-4-(2-羟基丙烷-2-基)-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
258.	1-(3-氯-2,6-二氟苄基)-4-((3-氟-4-(1-羟基环丙基)-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸

259.	1-(3-氯-2,6-二氟苄基)-4-((3-氟-4-(2-羟基丙烷-2-基)-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
260.	(2R,4R)-1-(3-氯-2,6-二氟苄基)-4-((3-氟-4-(1-羟基环丙基)-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
261.	(2R,4R)-1-(3-氯-2,6-二氟苄基)-4-((3-氟-4-(2-羟基丙烷-2-基)-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
262.	1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((6-乙基-5-氟-2-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)嘧啶-4-基)甲基)哌啶-4-羧酸
263.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((6-乙基-5-氟-2-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)嘧啶-4-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
264.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-乙基-4-((6-乙基-5-氟-2-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)嘧啶-4-基)甲基)哌啶-4-羧酸
265.	1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((5-氟-6-甲基-2-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)嘧啶-4-基)甲基)哌啶-4-羧酸
266.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((5-氟-6-甲基-2-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)嘧啶-4-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
267.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-乙基-4-((5-氟-6-甲基-2-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)嘧啶-4-基)甲基)哌啶-4-羧酸
268.	1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((5-氟-6-异丙基-2-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)嘧啶-4-基)甲基)哌啶-4-羧酸
269.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((5-氟-6-异丙基-2-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)嘧啶-4-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
270.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-乙基-4-((5-氟-6-异丙基-2-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)嘧啶-4-基)甲基)哌啶-4-羧酸
271.	1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((6-环丙基-5-氟-2-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)嘧啶-4-基)甲基)哌啶-4-羧酸

272.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((6-環丙基-5-氟-2-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)嘧啶-4-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
273.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((6-環丙基-5-氟-2-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)嘧啶-4-基)甲基)-2-乙基哌啶-4-羧酸
274.	1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((5-氟-6-(2-羥基丙烷-2-基)-2-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)嘧啶-4-基)甲基)哌啶-4-羧酸
275.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((5-氟-6-(2-羥基丙烷-2-基)-2-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)嘧啶-4-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
276.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-乙基-4-((5-氟-6-(2-羥基丙烷-2-基)-2-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)嘧啶-4-基)甲基)哌啶-4-羧酸
277.	1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((5-氟-2-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-6-苯基嘧啶-4-基)甲基)哌啶-4-羧酸
278.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((5-氟-2-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-6-苯基嘧啶-4-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
279.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-乙基-4-((5-氟-2-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-6-苯基嘧啶-4-基)甲基)哌啶-4-羧酸
280.	1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((5-氟-6-(1-羥基環丙基)-2-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)嘧啶-4-基)甲基)哌啶-4-羧酸
281.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((5-氟-6-(1-羥基環丙基)-2-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)嘧啶-4-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
282.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-乙基-4-((5-氟-6-(1-羥基環丙基)-2-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)嘧啶-4-基)甲基)哌啶-4-羧酸
283.	(2R,4R)-4-((6-(雜氮環丁烷-1-基)-5-氟-2-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)嘧啶-4-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-乙基哌啶-4-羧酸
284.	4-((6-(雜氮環丁烷-1-基)-5-氟-2-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)嘧啶-4-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)哌啶-4-羧酸

285.	(2R,4R)-4-((6-(雜氮環丁烷-1-基)-5-氟-2-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)嘧啶-4-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
286.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((6-(二氟甲基)-5-氟-2-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)嘧啶-4-基)甲基)-2-乙基哌啶-4-羧酸
287.	1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((6-(二氟甲基)-5-氟-2-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)嘧啶-4-基)甲基)哌啶-4-羧酸
288.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((6-(二氟甲基)-5-氟-2-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)嘧啶-4-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
289.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-乙基-4-((5-氟-2-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)甲基)哌啶-4-羧酸
290.	1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((5-氟-2-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)甲基)哌啶-4-羧酸
291.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((5-氟-2-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
292.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-乙基-4-((5-氟-6-(1-羥基環丁基)-2-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)嘧啶-4-基)甲基)哌啶-4-羧酸
293.	1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((5-氟-6-(1-羥基環丁基)-2-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)嘧啶-4-基)甲基)哌啶-4-羧酸
294.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((5-氟-6-(1-羥基環丁基)-2-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)嘧啶-4-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
295.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((6-環丁基-5-氟-2-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)嘧啶-4-基)甲基)-2-乙基哌啶-4-羧酸
296.	1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((6-環丁基-5-氟-2-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)嘧啶-4-基)甲基)哌啶-4-羧酸
297.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((6-環丁基-5-氟-2-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)嘧啶-4-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸

298.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((6-氰基-5-氟-2-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)嘧啶-4-基)甲基)-2-乙基哌啶-4-羧酸
299.	1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((6-氰基-5-氟-2-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)嘧啶-4-基)甲基)哌啶-4-羧酸
300.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((6-氰基-5-氟-2-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)嘧啶-4-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
301.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((5-氟-6-(3-羟基氧杂环丁烷-3-基)-2-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)嘧啶-4-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
302.	1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((5-氟-6-(3-羟基氧杂环丁烷-3-基)-2-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)嘧啶-4-基)甲基)哌啶-4-羧酸
303.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-乙基-4-((5-氟-6-(3-羟基氧杂环丁烷-3-基)-2-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)嘧啶-4-基)甲基)哌啶-4-羧酸
304.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((5-氟-2-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-6-(氧杂环丁烷-3-基)嘧啶-4-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
305.	1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((5-氟-2-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-6-(氧杂环丁烷-3-基)嘧啶-4-基)甲基)哌啶-4-羧酸
306.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-乙基-4-((5-氟-2-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-6-(氧杂环丁烷-3-基)嘧啶-4-基)甲基)哌啶-4-羧酸
307.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡嗪-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
308.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基-4-((5-甲基-2-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)嘧啶-4-基)甲基)哌啶-4-羧酸
309.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((6-氟-3-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-1,2,4-三嗪-5-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
310.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-乙基-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-

	基)胺基)吡嗪-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
311.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-乙基-4-((5-氟-2-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)嘧啶-4-基)甲基)哌啶-4-羧酸
312.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-乙基-4-((6-氟-3-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-1,2,4-三嗪-5-基)甲基)哌啶-4-羧酸
313.	1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡嗪-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
314.	1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((5-氟-2-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)嘧啶-4-基)甲基)哌啶-4-羧酸
315.	1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((6-氟-3-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-1,2,4-三嗪-5-基)甲基)哌啶-4-羧酸
316.	(2R)-1-(((3-氯-2-氟苄基)磺醯基)甲基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
317.	(2R)-1-((1-(3-氯-2-氟苄基)環丙基)甲基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
318.	(2R)-1-((1-(3-氯-2-氟苄基)環丁基)甲基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
319.	(2R)-1-((3-(3-氯-2-氟苄基)氧雜環丁烷-3-基)甲基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
320.	(2R)-1-(1-(3-氯-2-氟苄基)環丙基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
321.	(2R)-1-(1-(3-氯-2-氟苄基)環丁基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
322.	(2R)-1-(3-(3-氯-2-氟苄基)氧雜環丁烷-3-基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
323.	(2R)-1-(2-(3-氯-2-氟苄基)-2,2-二氟乙基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡

	唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
324.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-4-(甲基胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
325.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-4-異丙氧基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
326.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-4-(1-氟環丙基)-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
327.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-4-(2-羥基乙基)-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
328.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-4,5-二甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
329.	(2R,4R)-1-(2,3-二氟苯乙基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
330.	(2R,4R)-1-(2,3-二氯苯乙基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
331.	(2R,4R)-1-(3-氯-2,6-二氟苯乙基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
332.	(2R,4R)-1-(2,4-二氯苯乙基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
333.	(2R,4R)-1-(2-(3-氯-2-氟苯基)-2,2-二氟乙基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
334.	(2R,4R)-1-((1-(3-氯-2-氟苯基)環丙基)甲基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
335.	(2R,4R)-1-((1-(3-氯-2-氟苯基)環丁基)甲基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸

336.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-4-(2-氟-1,3-二羟基丙烷-2-基)-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
337.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基-4-((6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
338.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-4-吗啉基吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
339.	(2R,4R)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基-1-((2-(三氟甲基)苯基)磺酰基)哌啶-4-羧酸
340.	(2R,4R)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-4-(1-甲基杂氮环丁烷-3-基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基-1-((2-(三氟甲基)苯基)磺酰基)哌啶-4-羧酸
341.	(2R,4R)-4-((4-(杂氮环丁烷-1-基)-3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基-1-((2-(三氟甲基)苯基)磺酰基)哌啶-4-羧酸
342.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-4-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
343.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-5-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
344.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基-4-((4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)嘧啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
345.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基-4-((6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-4-(三氟甲氧基吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
346.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-4-(三氟甲氧基吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸

347.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基-4-((6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-3-(三氟甲基)吡嗪-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
348.	1-(3-氯-2,6-二氟苄基)-4-((4-乙基-3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
349.	4-((4-乙醯基-3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2,6-二氟苄基)哌啶-4-羧酸
350.	(2R,4R)-4-((4-乙醯基-3-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
351.	(2R,4R)-4-((4-乙醯基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
352.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3'-氟-3-甲基-6'-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
353.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-4-(嘧啶-2-基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
354.	(2R,4R)-4-((4-乙醯基-3-氯-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
355.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基-4-((6'-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)甲基)哌啶-4-羧酸
356.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基-4-((3-甲基-6'-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)甲基)哌啶-4-羧酸
357.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基-4-((6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-4-(嘧啶-2-基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
358.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基-4-((3'-甲基-6'-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)甲基)哌啶-4-羧酸
359.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3,3'-二甲基-6'-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸

360.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基-4-((3-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-4-(嘧啶-2-基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
361.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3'-氯-6'-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
362.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3'-氯-3-甲基-6'-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
363.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氯-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-4-(嘧啶-2-基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
364.	1-(3-氯-2-氟苄基)-4-(2,6-二氟-3-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)苄基)哌啶-4-羧酸
365.	(2R,4R)-4-((4-乙醯基-3,5-二氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
366.	(2R,4R)-4-((4-乙醯基-3-氟-5-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
367.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-(1,1-二氟乙基)-3,5-二氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
368.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3,5-二氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-4-(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
369.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3,5-二氟-4-(1-氟乙基)-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
370.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3,5-二氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-4-(甲基磺醯基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
371.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-(1,1-二氟乙基)-3-氟-5-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
372.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-5-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-4-(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-

	羧酸
373.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((5-氟-3-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
374.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-乙基-5-氟-3-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
375.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-氯-3-甲基-5-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
376.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((5-氟-3-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-4-丙醯基吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
377.	(2R,4R)-4-((4-乙醯基-3-甲基-5-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
378.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-乙基-5-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
379.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((5-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-4-丙醯基吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
380.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-乙基-3,5-二氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
381.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3,5-二氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-4-丙醯基吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
382.	1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-甲基-5-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
383.	1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-甲基-5-氟-4-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
384.	1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-乙基-5-氟-3-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
385.	1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-氯-3-甲基-5-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺

	基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
386.	1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-甲基-5-氟-6-((5-甲基-1H-吡啶-3-基)胺基)-4-丙醯基吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
387.	4-((4-乙醯基-3-甲基-5-氟-6-((5-甲基-1H-吡啶-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)哌啶-4-羧酸
388.	1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((5-氟-6-((5-甲基-1H-吡啶-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
389.	1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-乙基-5-氟-6-((5-甲基-1H-吡啶-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
390.	1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-氯-5-氟-6-((5-甲基-1H-吡啶-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
391.	1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((5-氟-6-((5-甲基-1H-吡啶-3-基)胺基)-4-丙醯基吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
392.	4-((4-乙醯基-5-氟-6-((5-甲基-1H-吡啶-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)哌啶-4-羧酸
393.	1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3,5-二氟-4-甲基-6-((5-甲基-1H-吡啶-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
394.	1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-乙基-3,5-二氟-6-((5-甲基-1H-吡啶-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
395.	1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-氯-3,5-二氟-6-((5-甲基-1H-吡啶-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
396.	1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3,5-二氟-6-((5-甲基-1H-吡啶-3-基)胺基)-4-丙醯基吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
397.	4-((4-乙醯基-3,5-二氟-6-((5-甲基-1H-吡啶-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)哌啶-4-羧酸
398.	1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-4,5-二甲基-6-((5-甲基-1H-吡啶-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸

	基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
399.	4-((4-乙醯基-3-氟-5-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)哌啶-4-羧酸
400.	1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-(1,1-二氟乙基)-3,5-二氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
401.	1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3,5-二氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-4-(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
402.	1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3,5-二氟-4-(1-氟乙基)-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
403.	1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3,5-二氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-4-(甲基磺醯基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
404.	1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-(1,1-二氟乙基)-3-氟-5-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
405.	1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-5-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-4-(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
406.	1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3,5-二甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
407.	1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3,4,5-三甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
408.	1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-乙基-3,5-二甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
409.	1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-氯-3,5-二甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
410.	1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3,5-二甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-4-丙醯基吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
411.	4-((4-乙醯基-3,5-二甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)

	甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)哌啶-4-羧酸
412.	1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((5-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
413.	1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4,5-二甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
414.	1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-乙基-5-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
415.	1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-氯-5-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
416.	1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((5-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-4-丙醯基吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
417.	4-((4-乙醯基-5-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)哌啶-4-羧酸
418.	1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-5-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
419.	1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-乙基-3-氟-5-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
420.	1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-氯-3-氟-5-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
421.	1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-5-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-4-丙醯基吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
422.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3,5-二甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
423.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基-4-((3,4,5-三甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
424.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-乙基-3,5-二甲基-6-((5-甲基-1H-吡

	唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
425.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-氯-3,5-二甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
426.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3,5-二甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-4-丙醯基吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
427.	(2R,4R)-4-((4-乙醯基-3,5-二甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
428.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基-4-((5-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
429.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4,5-二甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
430.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-乙基-5-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
431.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-氯-5-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
432.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基-4-((5-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-4-丙醯基吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
433.	(2R,4R)-4-((4-乙醯基-5-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
434.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-乙基-3-氟-5-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
435.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-氯-3-氟-5-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
436.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-5-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-4-丙醯基吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
437.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((5-氟-4-((R)-1-氟乙基)-6-((5-甲基-1H-

	吡啶-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
438.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((5-氟-4-((S)-1-氟乙基)-6-((5-甲基-1H-吡啶-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
439.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-(1,1-二氟乙基)-5-氟-6-((5-甲基-1H-吡啶-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
440.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((5-氟-6-((5-甲基-1H-吡啶-3-基)胺基)-4-(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
441.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((5'-氟-6'-((5-甲基-1H-吡啶-3-基)胺基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
442.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((5-氟-6-((5-甲基-1H-吡啶-3-基)胺基)-4-(嘧啶-2-基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
443.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((5'-氟-3-甲基-6'-((5-甲基-1H-吡啶-3-基)胺基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
444.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((5'-氟-6'-((5-甲基-1H-吡啶-3-基)胺基)-[3,4'-聯吡啶]-2'-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
445.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((5-氟-6-((5-甲基-1H-吡啶-3-基)胺基)-4-噻吩-3-基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
446.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((5-氟-6-((5-甲基-1H-吡啶-3-基)胺基)-4-(噁唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
447.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((5-氟-6-((5-甲基-1H-吡啶-3-基)胺基)-4-(噻唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
448.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((5-氟-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-6-((5-甲基-1H-吡啶-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
449.	6-(((2R,4R)-4-羧基-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-基)甲基)-3-氟-2-((5-甲基-1H-吡啶-3-基)胺基)異煙酸
450.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-(二甲基胺基甲鹽)-5-氟-6-((5-甲基

	-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
451.	(2R,4R)-4-((4-(雜氮環丁烷-1-羰基)-5-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
452.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((5-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-4-嗎啉-4-羰基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
453.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((5-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-4-(4-甲基哌嗪-1-羰基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
454.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-氯-5-氟-3-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
455.	(2R,4R)-4-((4-乙醯基-5-氟-3-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
456.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((5-氟-4-異丁醯-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
457.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((5-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-4-新戊醯吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
458.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3'-氟-5'-甲基-6'-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
459.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-5-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-4-(嘧啶-2-基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
460.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-5-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-4-(噁唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
461.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((5-氟-4-異丁醯-3-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
462.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((5-氟-3-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-4-新戊醯吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
463.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-4-異丁醯-5-甲基-6-((5-甲基-1H-

	吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
464.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-5-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-4-新戊醯吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
465.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3,5-二氟-4-((R)-1-氟乙基)-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
466.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3,5-二氟-4-((S)-1-氟乙基)-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
467.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3',5'-二氟-6'-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
468.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3,5-二氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-4-(嘧啶-2-基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
469.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3',5'-二氟-3-甲基-6'-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
470.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3',5'-二氟-6'-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-[3,4'-聯吡啶]-2'-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
471.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3,5-二氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-4-噻吩-3-基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
472.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3,5-二氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-4-(噁唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
473.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3,5-二氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-4-(噻唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
474.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3,5-二氟-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
475.	2-(((2R,4R)-4-羧基-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-基)甲基)-3,5-二氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)異煙酸

476.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-(二甲基胺基甲醯)-3,5-二氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
477.	(2R,4R)-4-((4-(雜氮環丁烷-1-羰基)-3,5-二氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
478.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3,5-二氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-4-嗎啉-4-羰基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
479.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3,5-二氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-4-(4-甲基哌嗪-1-羰基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
480.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3,5-二氟-4-異丁醯-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
481.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3,5-二氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-4-新戊醯吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
482.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-4-((R)-1-氟乙基)-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
483.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-4-((S)-1-氟乙基)-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
484.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3'-氟-6'-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-[3,4'-聯吡啶]-2'-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
485.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-4-噻嗪-3-基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
486.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-4-(噁唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
487.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-4-(噻唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
488.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸

489.	(2R,4R)-4-((4-(雜氮環丁烷-1-羰基)-3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
490.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-4-新戊醯吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
491.	1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-(1,1-二氟乙基)-3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸
492.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3,4-二氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
493.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-羥基-6-((3-甲基-1H-吡唑-5-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
494.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-4-(2,2,2-三氟乙醯基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
495.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-4-(氧雜環丁烷-3-羰基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
496.	(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-(2-氟-5-((5-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)胺基)苄基)-2-甲基哌啶-4-羧酸

【0152】 使用下面所描述的方法或本發明所屬技術領域中具通常知識者所理解的有關方法的變型，本發明的化合物可以用有機合成技術領域中具通常知識者所熟知的多種方法製備。本文中引用的參考文獻在此通過引用全部併入本文。

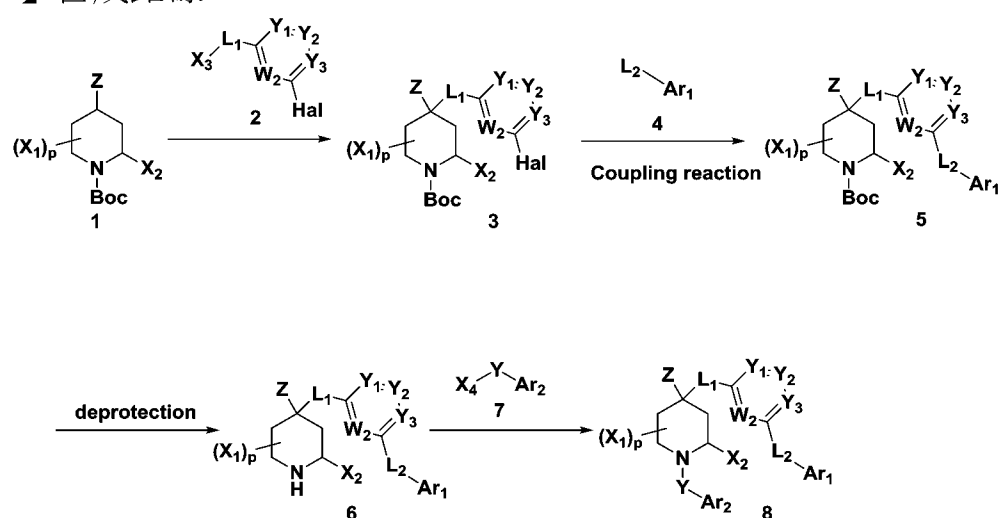
【0153】 下文所述的合成方法旨在作為本發明的例證，而不是將本發明的主題和所要求保護的化合物的範圍限於這些實施例。如未描述起始化合物的製備，則可從商業上獲得該化合物，或可按照本文描述的已知化合物或方法進行類似的製備。本文所述任何一種通式化合物均可參照下列方案所

示的方法合成。如本文所示，最終化合物是一種產物，其結構式與本文任一結構通式所描述的結構式相同。可以理解的是，通式中的任一化合物均可以通過適當選擇具有合適替代的試劑而製備。溶劑、溫度、壓力和其他反應條件可以很容易地由本發明所屬技術領域中具通常知識者進行選擇。保護基根據有機合成的標準方法進行操作(T. W. Green 和 P. G. M.

Wuts(1999)《有機合成中的保護基》，第3版，John Wiley & Sons)。這些基團在化合物合成的特定階段被去除，使用的方法對本發明所屬技術領域中具通常知識者而言是顯而易見的。

【0154】為了便於說明，合成路線1、2和3給出了製備本文所述化合物的一般合成方法。關於各反應步驟的更詳細的描述，參見下述的實施例。本發明所屬技術領域中具通常知識者理解，可以使用其他的合成途徑來合成化合物。此外，根據本發明，以下述方法制得的許多化合物可使用本發明所屬技術領域中具通常知識者熟知的常規化學法進行進一步修飾。

【0155】合成路線1

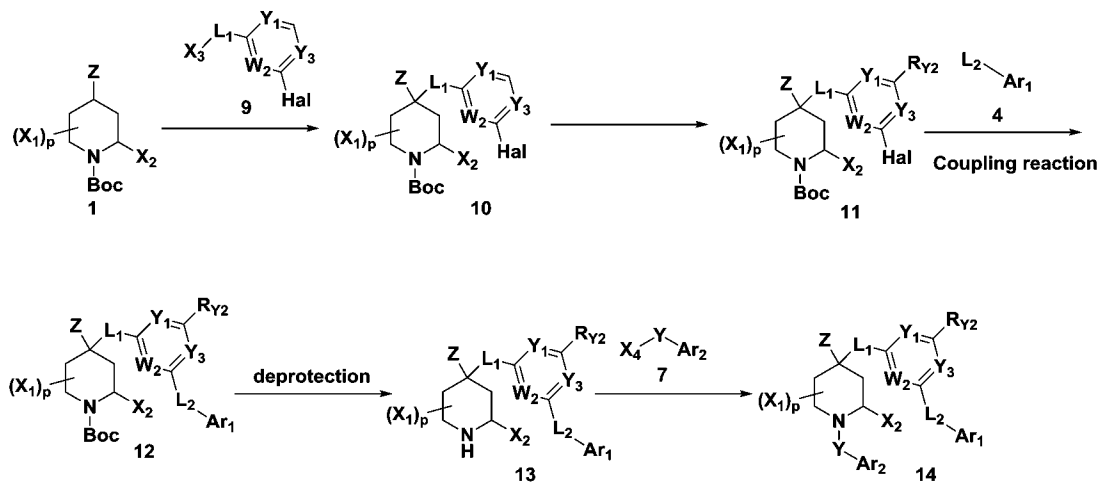


【0156】合成路線1描述了本發明的一般合成路線，其中本文前述定義L₁、L₂、Y、Y₁、Y₂、Y₃、p、X₁、X₂、Ar₁、Ar₂和Z等基團或官能團，可以轉化為期望的最終取代基。取代基Hal是鹵化物，X₃和X₄是一個離去基團，如

鹵化物或OH，它們可以很容易地轉化為離去基團，比如三氟甲烷磺酸鹽或
甲苯磺酸鹽。

【0157】如合成路線1所示，1與芳香雜環鹵化苺基2的親核取代反應得到3。
3和4經鈀催化交叉偶聯反應可以得到5。5經脫保護反應得到6。6與7的親核
取代或縮合反應可得到最終產物8。

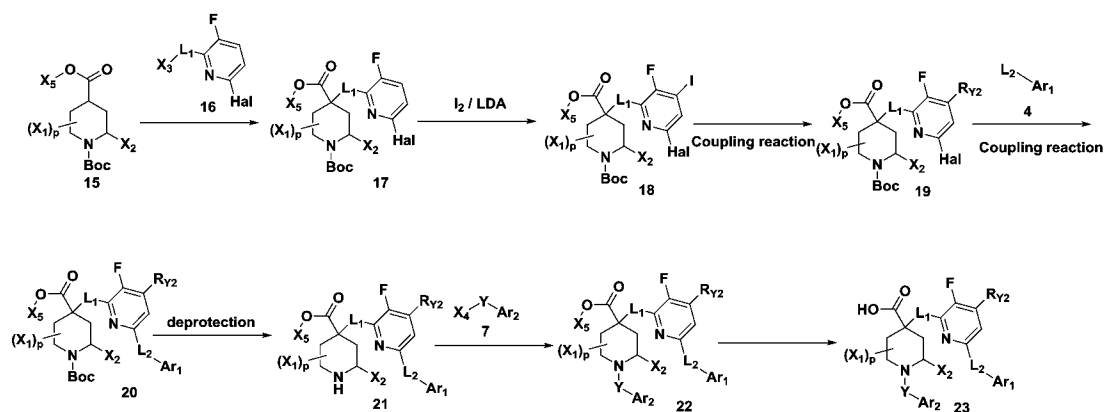
【0158】 合成路線2



【0159】 合成路線2描述了本發明的一般合成路線，其中本文前述定義L₁、
L₂、Y、Y₁、Y₂、Y₃、p、X₁、X₂、Ar₁、Ar₂和Z等基團或官能團，可以轉
化為期望的最終取代基。取代基Hal是鹵化物，X₃和X₄是一個離去基團，如
鹵化物或OH，它們可以很容易地轉化為離去基團，比如三氟甲烷磺酸鹽或
甲苯磺酸鹽。

【0160】如合成路線1所示，10與親核試劑在鹼性條件下反應生成11，鹼性
條件為例如鋰二異丙胺(LDA)、鋰二(三甲基矽基)醯胺(HMDSLi)等。其他
步驟的合成方法如方案1所示。

【0161】 合成路線3



【0162】合成路線3描述了本發明的一般合成路線，其中本文前述定義L₁、L₂、Y、Y₁、Y₂、Y₃、p、X₁、X₂、Ar₁、Ar₂和Z等基團或官能團，可以轉化為期望的最終取代基。取代基Hal是鹵化物，X₃和X₄是一個離去基團，如鹵化物或OH，它們可以很容易地轉化為離去基團，比如三氟甲烷磺酸鹽或甲苯磺酸鹽。X₅為保護基團，如C₁-C₄低級烷基、PMB等。

【0163】本發明通過下述實施例進行進一步說明，這些實施例可以合成和分離為自由鹼或鹽。

【0164】另一方面，本發明還提供一種藥物組合物，包含至少一種治療有效量的本發明結構式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)或者(VII)所示的通式化合物或其藥學上可接受的鹽，和至少一種藥學上可接受的輔料。在所述的藥物組合物中，結構式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)或者(VII)所示的所述化合物或其藥學上可接受的鹽與所述輔料的重量比為0.0001~10。

【0165】本發明還提供至少一種上述結構式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)或者(VII)所示的通式化合物或其藥學上可接受的鹽，和/或上述的藥物組合物用於製備藥物的用途。

【0166】在一些實施方式中，所述藥物用於治療或預防癌症或癌轉移。

【0167】在一些實施方式中，所述藥物用作 Aurora A 選擇抑制劑。

【0168】在一些實施方式中，所述癌症選自一種或多種以下病症：小細胞肺癌、結直腸癌、胃癌、前列腺癌、乳癌、三陰性乳癌、子宮頸癌、頭頸癌、食道癌、卵巢癌、非小細胞肺癌、非霍奇金淋巴瘤以及組合。

【0169】在一些優選的實施方式中，所述癌症選自小細胞肺癌、前列腺癌、三陰性乳癌、子宮頸癌或頭頸癌。

【0170】本發明提供了至少一種上述結構式 (I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI) 或者 (VII) 所示的通式化合物或其藥學上可接受的鹽，和/或上述的藥物組合物用於治療癌症或預防癌轉移的用途。

【0171】在一些實施方式中，所述癌症選自一種或多種以下病症：小細胞肺癌、結直腸癌、胃癌、前列腺癌、乳癌、三陰性乳癌、子宮頸癌、頭頸癌、食道癌、卵巢癌、非小細胞肺癌、非霍奇金淋巴瘤及其組合。

【0172】在一些優選的實施方式中，所述癌症選自小細胞肺癌、前列腺癌、三陰性乳癌、子宮頸癌或頭頸癌。

【0173】本發明提供了至少一種上述結構式 (I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI) 或者 (VII) 所示的通式化合物或其藥學上可接受的鹽，和/或上述的藥物組合物，其可用作 Aurora A 選擇抑制劑。

【0174】本發明提供了至少一種上述結構式 (I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI) 或者 (VII) 所示的通式化合物或其藥學上可接受的鹽，和/或上述的藥物組合物，其可作為藥物使用。

【0175】本發明進一步提供了一種治療患有 Aurora A 活性介導的疾病患者的方法，所述方法包括向需要這種治療的患者施用有效治療劑量的至少一種上述結構式 (I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI) 或者 (VII) 所示的通式化合物或其藥學上可接受的鹽，和/或上述的藥物組合物。

【0176】在一些實施方式中，所述由 Aurora A 活性介導的疾病是癌症。

【0177】在一些實施方式中，所述由 Aurora A 活性介導的疾病是小細胞肺癌、結直腸癌、胃癌、前列腺癌、乳癌、三陰性乳癌、子宮頸癌、頭頸癌、食道癌、卵巢癌、非小細胞肺癌、非霍奇金淋巴瘤或其上述疾病的任意組合。

【0178】在一些實施方式中，所述癌症選自小細胞肺癌、前列腺癌、三陰性乳癌、子宮頸癌或頭頸癌。

【0179】本發明還提供了一種治療哺乳動物癌症的方法，所述方法包括向需要這種治療的哺乳動物施用有效治療劑量的至少一種上述結構式 (I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI) 或者 (VII) 所示的通式化合物或其藥學上可接受的鹽，和/或上述的藥物組合物；所述癌症選自小細胞肺癌、結直腸癌、胃癌、前列腺癌、乳癌、三陰性乳癌、子宮頸癌、頭頸癌、食道癌、卵巢癌、非小細胞肺癌或非霍奇金淋巴瘤。

【0180】除非另有說明，術語「鹵素」本發明中是指氟、氯、溴或者碘。優選的，鹵素包括氟、氯和溴。術語「鹵代 C₁₋₆ 烷基」、「鹵代 C₂₋₆ 烯基」、「鹵代 C₂₋₆ 炔基」和「鹵代 C₁₋₆ 烷氧基」是指其中一個或多個（尤其是 1，2 或者 3 個）氫原子被鹵素原子取代，特別是氟或氯原子。在一些實施方案中，優選氟代 C₁₋₆ 烷基、氟代 C₂₋₆ 烯基、氟代 C₂₋₆ 炔基和氟代 C₁₋₆ 烷氧基，特別是氟代 C₁₋₃ 烷基，例如 CF₃、CHF₂、CH₂F、CH₂CH₂F、CH₂CHF₂、CH₂CF₃；氟代 C₁₋₃ 烷氧基，例如 OCF₃、OCHF₂、OCH₂F、OCH₂CH₂F、OCH₂CHF₂ 或者 OCH₂CF₃；特別是指 CF₃、OCF₃ 和 OCHF₂。

【0181】除非另有說明，本發明中的烷基包括具有直鏈、支鏈或環狀部分的飽和一價烴基。例如，烷基包括甲基、乙基、丙基、異丙基、環丙基、正丁基、異丁基、仲丁基、叔丁基、環丁基、正戊基、3-(2-甲基)丁基、2-戊基、2-甲基丁基、新戊基、環戊基、正己基、2-己基，2-甲基戊基和環

己基。類似地，本發明中 C_{1-8} 烷基的定義為以直鏈或支鏈排列的具有 1、2、3、4、5、6、7 或 8 個碳原子的基團。

【0182】亞烷基是指通過從上述定義的烷基中除去氫原子而獲得的雙官能基團。例如，亞甲基(即- CH_2-)，亞乙基(即- CH_2-CH_2- 或- $CH(CH_3)-$)和亞丙基(即- $CH_2-CH_2-CH_2-$ ，- $CH(-CH_2-CH_3)-$ 或- $CH_2-CH(CH_3)-$)。

【0183】烯基和炔基基團包括直鏈，支鏈或環狀的烯烴和炔烴。同樣地，「 C_{2-8} 烯基」和「 C_{2-8} 炔基」是指具有 2、3、4、5、6、7 或 8 個碳原子的線性或分支排列的烯基或炔基。

【0184】烷氧基是由上述描述的直鏈、支鏈或環狀烷基形成的氧醚。

【0185】除非另有說明，本文所用的術語「芳基」是指含有碳環原子的未取代或取代的單環或多環芳族烴。優選的芳基是單環或雙環的 6-10 元芳族環系。苯基和萘基是優選的芳基。最優選的芳基是苯基。

【0186】除非另有說明，否則本文所用的術語「雜環」或「雜環基」是指含有一個或多個雜原子的未取代和取代的單環或多環非芳族，部分不飽和或完全飽和的環體系。優選的雜原子包括 N、O 和 S，包括 N-氧化物，硫氧化物和二氧化物。優選該環為三至八元並且完全飽和或具有一個或多個不飽和度。本定義中包括多個取代度，優選一個，兩個或三個取代度。

【0187】這樣的雜環基的實例包括但不限於氮雜環丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、氧代哌嗪基、氧代哌啶基、氧代氮雜環庚基、氮雜環庚基、四氫呋喃基、二氧戊環基、四氫咪唑基、四氫噻唑基、四氫噁唑基、四氫吡喃基、嗎啉基、硫代嗎啉基、硫代嗎啉基亞磺、噁二唑或氧氮雜基。

【0188】除非另有說明，否則本文所用的術語「雜芳基」本身或作為另一個取代基的一部分是指含有碳和至少一個雜原子的芳族環系。雜芳基可以是單環或多環的，取代或未取代的。單環雜芳基可以在環中具有 1 至 4 個

雜原子，而多環雜芳基可以含有 1 至 10 個雜原子。多環雜芳基環可以含有稠合的螺環或橋環，例如，環雜芳基是多環雜芳基。雙環雜芳基環可含有 8 至 12 個成員原子。單環雜芳基環可含有 5 至 8 個成員原子（碳數和雜原子）。雜芳基的實例包括但不限於噻吩基、呋喃基、咪唑基、異噁唑基、噁唑基、吡唑基、吡咯基、噻唑基、噻二唑基、三唑基、吡啶基、噻嗪基、吡嗪基、氮雜吡嗪基、吡啶基、苯並咪唑基、苯並呋喃基、苯並噻吩基、苯並異噁唑基、苯並噁唑基、苯並吡唑基、苯並噻唑基、苯並噻二唑基、苯並三唑基腺嘌呤基、喹啉基或異喹啉基。

【0189】除非另有說明，本文所用的術語「環烷基」本身或作為另一個取代基的一部分是指取代或未取代的單環，二環或多環非芳族飽和或部分未取代的烴基，其任選地包括亞烷基連接基，通過其環烷基可以被連接。示例性的「環烷基」基團包括但不限於環丙基、環丁基、環戊基、環己基等。

【0190】術語「羰基」、「-C=O」、「C=O」、「-CO」、「-C(O)」及「CO」是指基團。

【0191】術語「氧代」是指基團=O。

【0192】每當術語「烷基」或「芳基」或其前綴詞根中的任一個出現在取代基（例如芳烷基或二烷基胺基）的名稱中時，除非另有說明，其本身或作為另一取代基的一部分，應解釋為包括上面給出的「烷基」和「芳基」的限制。所指定的碳原子數（例如，C₁₋₆）應獨立地指烷基部分中的碳原子數或其中烷基作為其前綴根的較大取代基的烷基部分中的碳原子數。

【0193】「取代的」是指一個基團中的一個或多個(首選 1-6 個，更首選的 1-3 個)氫原子分別被相同的或不同的取代基所取代。具有代表性的取代基包括，但不限於，X、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₂₀ 環烷基、-OR₁₃、SR₁₃、=O、

$=S$ 、 $-C(O)R_{13}$ 、 $-C(S)R_{13}$ 、 $=NR_{13}$ 、 $-C(O)OR_{13}$ 、 $-C(S)OR_{13}$ 、 $-NR_{13}R_{14}$ 、 $-C(O)NR_{13}R_{14}$ 、氰基、硝基、 $-S(O)_2R_{13}$ 、 $-OS(O)_2OR_{13}$ 、 $-OS(O)_2R_{13}$ 或 $-OP(O)(OR_{13})(OR_{14})$ ；其中任一個 X 是一個獨立的鹵素（F、Cl、Br 或 I）， R_{13} 和 R_{14} 獨立地選自氫、低級烷基或低級鹵代烷基。優選的取代基是： $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、三氟甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、異丁氧基、叔丁氧基、 $-SCH_3$ 、 $-SC_2H_5$ 、甲醛基、 $-C(OCH_3)$ 、氰基、硝基、 CF_3 、 $-OCF_3$ 、胺基、二甲胺基、甲硫基、磺醯基或乙醯基。特別優選的取代基是 $-F$ 、 $-Cl$ 或 $-Br$ 。

【0194】本文所述的化合物，例如式 (I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI) 或者 (VII) 的某些化合物可以含有 R 或 S 構型的不對稱取代的碳原子（或掌性中心）。本發明包括外消旋混合物、相對和絕對立體異構物，以及相對和絕對立體異構物的混合物。

【0195】本文所述的化合物，當以化學名稱或繪製的結構式特別指定為 R-或 S-異構物時，應分別理解為主要構型為 R-異構物或 S-異構物。例如，在本文所述的任何實施方案中，這種 R-或 S-指定的異構物可以基本上不含（如通過掌性 HPLC 確定的小於 5%，小於 1% 或不可檢測的）各個掌性中心的另一個異構物。R-或 S-異構物可以通過本申請中例舉的方法製備，例如通過在合成過程中使用掌性助劑如 R-或 S-叔丁基亞磺醯胺。本文製備優勢構型 R-或 S-異構物的其他方法包括但不限於立體異構物混合物（例如外消旋混合物）的掌性 HPLC 純化。使用 HPLC 分離立體異構物（例如鏡像異構物和/或非鏡像異構物）的一般方法是本領域已知的。

【0196】本文所述的化合物可以以同位素標記或富集的形式存在，其含有一個或多個原子質量或質量數不同於自然界中最為豐富的原子質量或質量數的原子。同位素可以是放射性或非放射性同位素。諸如氫、碳、磷、硫、

氟、氯和碘等原子的同位素包括但不限於 2H 、 3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 和 ^{125}I 。含有這些和/或其他原子的其他同位素的化合物在本發明的範圍內。在一些實施方案中，本文所述的任何化合物的一個或多個氫原子可以被氘取代以提供相應的經過標記或富集的化合物。如本文所用，術語「受試者」（在本發明中可選地稱為「患者」）是指已經成為治療，觀察或實驗對象的動物，首選哺乳動物，最優選人。

【0197】除非另有說明，否則本文使用的術語「環系」（亦可能稱之為「環系統」）包括但不限於碳環，雜環，雜芳環等，也可以僅包括雜環和/或雜芳環，並且和具體包括根據上下文需要確定哪些環，但無論如何，「環系」不包括基於 C_{1-6} 烷基或 C_{1-3} 烷基基團的環烷基，並且不包括基於 C_{1-6} 烷氧基或 C_{1-3} 烷氧基。

【0198】通式 I、II、III、IV、V、VI 或 VII 的化合物可具有不同的異構形式。例如，任何不對稱碳原子可以存在於(R)-、(S)-或(R、S)-構型中，首選以(R)-或(S)-構型存在。雙鍵或尤其是環上的取代基可以以順式(=Z-)或反式(=E-)形式存在。因此這些化合物可以作為異構物的混合物或首選以純異構物存在，首選以純非鏡像異構物或純鏡像異構物存在。

【0199】當使用複數形式（例如化合物、鹽）時，其包括單數（例如單一化合物、單鹽）。「化合物」不排除（例如在藥物製劑中）存在多於一種通式 I、II、III 或 IV 化合物（或其鹽），「a」僅代表不定冠詞。因此「A」可以首選地被理解為「一個或多個」，不應被理解為「一個」。

【0200】本發明中，術語「組合物」是指包括含有特定量的特定成分的產品，也包括任何直接或間接由特定量的特定成分的組合而成的任何產品。因此，以本發明化合物作為活性成分的藥物組合物以及製備本發明化合物的方法也是本發明的一部分。此外，本發明化合物的一些結晶形式可以以

多晶型物的形式存在，並且包括在本發明中。此外，一些化合物可以與水（即水合物）或普通有機溶劑形成溶劑化物，並且這樣的溶劑化物也包括在本發明的範圍內。

【0201】 本發明的化合物也可以以藥學上可接受的鹽的形式存在。為了用於藥物，本發明化合物的鹽指無毒的「藥學上可接受的鹽」。藥學上可接受的鹽包括藥學上可接受的酸性/陰離子或鹼性/陽離子鹽。藥學上可接受的酸性/陰離子鹽通常採取其中鹼性氮被無機酸或有機酸質子化的形式，代表性的有機酸或無機酸包括但不限於鹽酸、氫溴酸、氫碘酸、高氯酸、硫酸、硝酸、磷酸、乙酸、丙酸、乙醇酸、乳酸、琥珀酸、馬來酸、富馬酸、蘋果酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、扁桃酸、甲磺酸、羥基乙磺酸、草酸、雙羥萘酸、2-萘磺酸、對甲苯磺酸、環己烷胺基磺酸、水楊酸、糖精或三氟乙酸。藥學上可接受的鹼性/陽離子鹽包括但不限於鋁、鈣、氯普魯卡因、膽鹼、二乙醇胺、乙二胺、鋰、鎂、鉀、鈉和鋅。

【0202】 本發明化合物的前體藥物也包括在本發明的保護範圍內。通常情況下，這樣的前體藥物是本發明化合物的功能性衍生物，其易於在體內轉化成所需的化合物。因此，在本發明的治療方法中，術語「給藥」

（administering）將包括用具體公開的本發明所述的化合物，也包括用可能未具體公開的化合物，但是這些化合物在給予患者後可在體內轉化為特定的化合物，用於治療的各種病症或不適。選擇和製備合適的前體藥物的常規方法多有描述，例如 1985 年出版的由 H.Bundgaard 和 Elsevier 編著的《前體藥物設計》等。

【0203】 本發明中，特定位置的任何取代基或變量的定義與該分子中其他位置的該取代基或變量的定義無關。應當理解，本發明化合物上的取代基

和取代形式可以由本領域普通具通常知識者選擇，以提供化學穩定的並且可以通過本領域已知的技術及本文提出的那些方法容易合成的化合物。

【0204】本發明包括的所述化合物可以含有一個或多個不對稱中心及因此可能產生的非鏡像異構物和旋光異構物。本發明包括所有那些可能的非鏡像異構物以及它們的外消旋混合物，它們的基本上純的可拆分的鏡像異構物，所有可能的幾何異構物及其藥學上可接受的鹽。

【0205】以上式 I、II、III、IV、V、VI 或 VII 未表示出在特定位置上確定的立體化學。本發明包括式 I、II、III、IV、V、VI 或 VII 的所有立體異構物及其藥學上可接受的鹽。此外，還包括立體異構物的混合物以及分離的明確的立體異構物。在用於製備這些化合物的合成方法過程中，或在使用本發明所屬技術領域中具通常知識者已知的外消旋化或差向異構化方法的過程中，這些方法的產物可以是立體異構物的混合物。

【0206】除非特別說明外，當式 I、II、III、IV、V、VI 或 VII 化合物存在互變異構物時，本發明包括任何可能的互變異構物和其藥學上可接受的鹽，以及它們的混合物。

【0207】當式 I、II、III、IV、V、VI 或 VII 的化合物及其藥學上可接受的鹽存在溶劑合物的形式或多晶型的形式時，本發明包括任何可能的溶劑合物和多晶型形式。形成溶劑化物的溶劑的種類不作特別限制，只要溶劑在藥理學上可接受即可。例如，可以使用水、乙醇、丙醇、丙酮等。

【0208】術語「藥學上可接受的鹽」是指由藥學上可接受的無毒的鹼或酸製備的鹽。當本發明化合物是酸性的時，其相應的鹽可以方便地由藥學上可接受的無毒的鹼（包括無機鹼和有機鹼）製備。當本發明化合物是鹼性的時，其相應的鹽可以方便地由藥學上可接受的無毒的酸（包括無機酸和有機酸）製備。由於式 I、II、III、IV、V、VI 或 VII 的化合物供製藥使用，

因此它們優選以基本上純的形式提供，例如至少 60%純，更適合至少 75 %純，特別是至少 98%純（%以重量為基準）。

【0209】本發明的藥物組合物包含作為活性成分的由式 I、II、III、IV、V、VI 或 VII（或其藥學上可接受的鹽）表示的化合物，藥學上可接受的載體和任選的其它治療成分或佐劑。儘管在任何給定情況下最合適的途徑取決於具體的主體及其病症（該活性成分被施用於該病症）的性質和嚴重程度，但該組合物包括適合於口服、直腸、局部和腸胃外（包括皮下、肌內和靜脈內）給藥的組合物。藥物組合物可以方便地以單位劑量形式存在並且可以通過藥學領域中公知的任何方法製備。

【0210】實踐中，根據常規藥學混合技術，本發明作為活性成分的式 I、II、III、IV、V、VI 或 VII 表示的化合物或其前藥或代謝物或其藥學上可接受的鹽可以與藥物載體在緊密混合（intimate admixture）中結合。取決於給藥所需的製劑形式，例如口服或腸胃外（包括靜脈內），載體可以採取多種形式。因此，本發明的藥物組合物可以作為適合於口服給藥的獨立的單位提供，例如各自含有預定量活性成分的膠囊、扁囊劑（cachets）或片劑。此外，所述組合物可以以粉末、顆粒、溶液、水性液體中的懸浮液、非水性液體、水包油乳液或油包水液體乳劑的形式存在。除了上述常用劑型外，式 I、II、III、IV、V、VI 或 VII 表示的化合物或其藥學上可接受的鹽還可以通過控釋裝置和/或遞送裝置給藥。該組合物可以通過任何藥學方法製備。通常，這些方法包括使活性成分與包含一種或多種必需成分的載體結合的步驟。通常，所述組合物通過將活性成分與液體載體或細碎的固體載體或它們兩者均勻且緊密地混合（uniformly and intimately admixing）來製備。然後可以將產品方便地塑造成所需的形式。

【0211】因此，本發明的藥物組合物可以包括藥學上可接受的載體和式 I、II、III 或 IV 的化合物或藥學上可接受的鹽。式 I、II、III、IV、V、VI 或 VII 的化合物或其藥學上可接受的鹽還可以與一種或多種其他治療活性化合物聯合包含在藥物組合物中。

【0212】所用的藥物載體例如可以是固體、液體或氣體。固體載體的實例包括乳糖、石膏粉（terra alba）、蔗糖、滑石、明膠、瓊脂、果膠、阿拉伯膠、硬脂酸鎂和硬脂酸。液體載體的實例是糖漿、花生油、橄欖油和水。氣體載體的例子包括二氧化碳和氮氣。在製備用於口服劑型的組合物時，可以使用任何方便的藥物介質。例如，可以使用水、乙二醇、油、醇、調味劑、防腐劑、著色劑等來形成口服液體製劑（例如混懸劑、酏劑（elixirs）和溶液）；而載體如澱粉、糖、微晶纖維素、稀釋劑、成粒劑、潤滑劑、黏合劑、崩解劑等可用於形成口服固體製劑（如粉劑、膠囊劑和片劑）。由於易於給藥，所以片劑和膠囊劑是首選的口服劑量單位，由此使用固體藥物載體。任選地，片劑可以通過標準水性或非水性技術進行包衣。

【0213】含有本發明組合物的片劑可以通過壓制或模塑來製備，任選地與一種或多種輔助成分或助劑一起製備。壓制片劑可以通過在合適的機器中壓制如粉末或顆粒的自由流動形式的活性成分來製備，任選地與黏合劑、潤滑劑、惰性稀釋劑、表面活性劑或分散劑混合來製備。模塑片劑可以通過在合適的機器中模塑用惰性液體稀釋劑潤濕的粉狀化合物的混合物來製備。每片首選含有約 0.05mg 至約 5g 的所述活性成分，每個扁囊劑或膠囊首選含有約 0.05mg 至約 5g 的所述活性成分。例如，意圖用於對人口服給藥的製劑可以含有約 0.5mg 至約 5g 的活性劑，與合適和方便量的載體材料混合，所述載體材料可以在總組合物的約 5 至約 95% 之間變化。單位劑型

通常含有約 1mg 至約 2g 之間的活性成分，典型地為 25mg、50mg、100mg、200mg、300mg、400 mg、500mg、600 mg、800 mg 或 1000mg。

【0214】適用於腸胃外給藥的本發明藥物組合物可以製備成活性化合物在水中的溶液或混懸液。合適的表面活性劑可以包含例如羥丙基纖維素。分散體也可以在甘油、液體聚乙二醇及其在油中的混合物中製備。此外，可以包含防腐劑以防止微生物的有害生長。

適於注射使用的本發明藥物組合物包括無菌水溶液或分散液。此外，所述組合物可以是用於臨時製備這種無菌可注射溶液或分散體的無菌粉末形式。在所有情況下，最終的注射劑必須是無菌的，並且必須是有效的液體，以便於注射。所述藥物組合物在製造和儲存條件下必須穩定；因此優選應該防止如細菌和真菌的微生物的污染作用。載體可以是含有例如水、乙醇、多元醇（例如甘油、丙二醇和液體聚乙二醇）、植物油及其合適混合物的溶劑或分散介質。

【0215】本發明的藥物組合物可以是適合於局部使用的形式，例如氣霧劑、乳膏劑、軟膏劑、洗劑、撲粉（dusting powder）等。此外，所述組合物可以是適用於在透皮裝置中使用的形式。利用本發明的式 I、II、III、IV、V、VI 或 VII 表示的化合物或其藥學上可接受的鹽，這些製劑可以通過常規處理方法來製備。例如，通過混合親水性材料和水以及約 5 重量%至約 10 重量%的所述化合物來製備乳膏或軟膏，以產生具有所需稠度的乳膏或軟膏。

【0216】本發明的藥物組合物可以是適於直腸給藥的形式及所述載體是固體。優選地，所述混合物形成單位劑量栓劑。合適的載體包括可可脂和本領域常用的其他材料。栓劑可以通過首先將所述組合物與軟化或熔化的載體混合，然後在模具中冷卻和成型而方便地形成。

【0217】除了上述載體成分之外，上述藥物製劑可以視情況包括一種或多種另外的載體成分，例如稀釋劑、緩衝劑、調味劑、黏合劑、表面活性劑、增稠劑、潤滑劑、防腐劑（包括抗氧化劑）等。此外，可以包含其他佐劑以使製劑與目標受體的血液等滲。含有式 I、II、III、IV、V、VI 或 VII 描述的化合物或其藥學上可接受的鹽的組合物也可以製備成粉末或液體濃縮物形式。

【0218】一般而言，可採用每天約 0.01mg/kg 體重至約 150mg / kg 體重的劑量水平，或者可選地約 0.5mg 至約 7g 每名患者每天的劑量水平治療上述病症。例如，通過施用每天每千克體重的約 0.01 至 50mg 的化合物，或者每名患者每天約 0.5mg 至約 3.5g 的化合物，炎症、癌症、牛皮癬、變態反應/哮喘、免疫系統的疾病和病症、中樞神經系統（CNS）的疾病和病症可以被有效治療。

【0219】然而，應當理解的是對於任何特定患者的具體劑量水平將取決於各種因素，包括年齡、體重、一般健康狀況、性別、飲食、給藥時間、給藥途徑、排泄速率、藥物聯合以及正在進行治療的特定疾病的嚴重程度。

【0220】從以下對發明的書面描述中，這些和其他方面將變得明白。

【圖式簡單說明】

【0221】無

【實施方式】

【0222】以下實施例用以更好地理解本發明。除非另有明確說明，所有份數和百分比均以重量計，所有溫度均為攝氏。

【0223】依據本文所提供的指導和本領域中已知的合成方法，可以以多種方式製備本發明所描述的化合物。下面合成方法的描述，需要瞭解的是，除非另有說明，反應條件包括溶劑的選擇、反應氣氛、反應溫度、實驗時間和檢查程序，都可以選擇作為該反應的條件標準。有機合成領域具通常知識者知曉，分子各部分的功能應該與所用試劑和反應相容。對於本發明所屬技術領域中具通常知識者而言，與反應條件不相容的取代基是顯而易見的，因此指出了替代方法。實施例的起始材料可以在市場上獲得，也可以用標準方法從已知材料中製備。

【0224】本文中提供的實施例有助於更全面地理解本發明。下述實施例用來說明製備和實施的本發明主題的示例。然而，本發明的範圍不應被解釋為限於這些實施例所公開的僅為說明性的具體實施例。

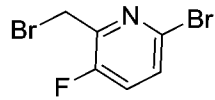
【0225】簡寫：

CCl ₄	四氯化碳
EtOAc	乙酸乙酯
ACN	乙腈
MeOH	甲醇
DCM	二氯甲烷
DIBAH	二異丁基氫化鋁
EtOH	乙醇
NaBH ₄	硼氫化鈉
NH ₄ Cl	氯化銨
THF	四氫呋喃
K ₃ PO ₄	磷酸鉀
H ₂	氫
DIEA	N,N-二異丙基乙胺
Pd/C	鈀碳催化劑
LDA	二異丙基胺基鋰
CsF	氟化銫
K ₂ CO ₃	碳酸鉀
XPhos	2-二環己基磷-2,4,6-三異丙基聯苯
XPhos.Pd.G2	(2-二環己基磷基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯基)(2'-

	胺基-1,1'-聯苯-2-基)氯化鈹(II)
Cs ₂ CO ₃	碳酸鈯
HCl	鹽酸
HATU	O-(7-氮雜苯並三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯
DAST	二乙胺基三氟化硫
SOCl ₂	氯化亞砷
DMAP	4-二甲胺基吡啶
HOBt	1-羥基苯並三唑
Pd ₂ (dba) ₃	三(二亞苺基丙酮)二鈰(0)
Pd(dppf)Cl ₂	[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈰
ETCI	1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳二亞胺鹽酸鹽
NCS	N-氯代丁二醯亞胺
AIBN	偶氮二異丁腈
NBS	N-溴代丁二醯亞胺
TFA	2,2,2-三氟乙酸
RT	室溫
min	分鐘
h	小時
INT	中間體
TLC	薄層色譜法
Prep - TLC	製備薄層色譜法
Prep - HPLC	製備高效液相色譜法

【0226】 中間體的合成：

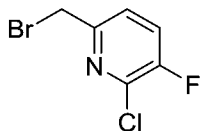
【0227】 中間體A1：6-溴-2-(溴甲基)-3-氟吡啶



【0228】 在氮氣環境下，向6-溴-3-氟-2-甲基吡啶(20.17g, 106.15mmol)的CCl₄(300mL)溶液中加入NBS(28.49g, 160.07mmol)和過氧化苯甲醯(5.17g, 21.34mmol)，混合物在回流下攪拌過夜。反應完成後冷卻至室溫。向所得混合物中加入飽和的碳酸氫鈉水溶液，加入EA萃取，有機相用飽和食鹽水洗滌，用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮。粗品通過C18反相柱層析

經ACN/H₂O洗脫純化得到白色固體6-溴-2-(溴甲基)-3-氟吡啶(13.78g, Y=48%)。LCMS(ESI, m/z): 270[M+H]⁺。

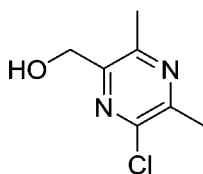
【0229】中間體A2：2-(溴甲基)-6-氯-3-氟吡啶



【0230】在氮氣環境下，向2-氯-3-氟-6-甲基吡啶(23.55g, 161.787mmol)的ACN(400mL)溶液中加入NBS(43.06g, 241.932mmol)和AIBN(14.10g, 85.867mmol)，混合物加熱至80℃，攪拌過夜。反應完畢後，冷卻至室溫。向混合物中加入飽和碳酸氫鈉水溶液，用EA萃取，分液，有機相用飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮。殘餘物通過C18反相柱層析經ACN/H₂O洗脫純化得到黃色油狀的2-(溴甲基)-6-氯-3-氟吡啶(18.72g, Y=52%)。LCMS(ESI, m/z): 224, 226[M+H]⁺。

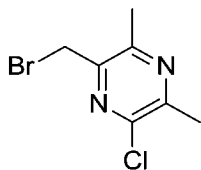
【0231】中間體A3：2-(溴甲基)-6-氯-3,5-二甲基吡嗪

【0232】步驟1: (6-氯-3,5-二甲基吡嗪-2-基)甲醇



【0233】在氮氣環境下，將6-氯-3,5-二甲基吡嗪-2-甲酸乙酯(0.846g, 3.941mmol)溶於無水THF，在-30℃~-50℃下，緩慢加入DIBALH(3.9mL, 3.900mmol)1M的THF溶液。所得混合物自然升溫至室溫後，在0~10℃下，將反應液用飽和的氯化銨水溶液(20mL)淬滅。所得溶液用飽和食鹽水稀釋，並用50mL的EA萃取，分液。有機相用飽和食鹽水洗滌，用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮。殘餘物通過矽膠色譜法經EA/己烷(0~30%)洗脫純化得到白色固體702mg。LCMS(ESI, m/z): 173[M+H]⁺。

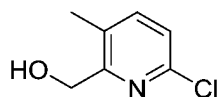
【0234】步驟2: 2-(溴甲基)-6-氯-3,5-二甲基吡嗪



【0235】將(6-氯-3,5-二甲基吡嗪-2-基)甲醇(0.642g, 3.719mmol)、三苯基膦(2.986g, 11.385mmol)的THF(40mL)溶液冷卻至0°C~10°C。向上述溶液中加入NBS(2.085g, 11.715mmol)的THF(20mL)溶液。反應液自然升溫至室溫並攪拌2h。所得溶液用飽和食鹽水稀釋，用50mL的EA萃取，分液。有機相用飽和食鹽水洗滌，用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮。殘餘物通過矽膠色譜法經EA/己烷(0~10%)洗脫純化得到白色固體的標題化合物559mg。LCMS(ESI, m/z): 235,237[M+H]⁺。

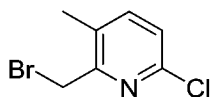
【0236】中間體 A4:2-(溴甲基)-6-氯-3-甲基吡啶

【0237】步驟 1: (6-氯-3-甲基吡啶 2-基)甲醇



【0238】在 0°C 下，向 6-氯-3-甲基吡啶-2-甲酸甲酯(2.046g, 11.023mmol)的甲醇(30mL)溶液中加入 NaBH₄(570mg, 15.066mmol)。反應液在室溫下攪拌3h。所得溶液加水淬滅，並用 EA 萃取，分液。有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮。殘餘物通過 C18 反相柱層析經 ACN/H₂O 洗脫純化得到黃色油狀的(6-氯-3-甲基吡啶 2-基)甲醇(1.23g, Y=71%)。LCMS(ESI, m/z):158[M+H]⁺。

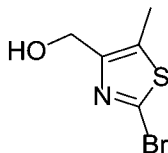
【0239】步驟 2: 2-(溴甲基)-6-氯-3-甲基吡啶



【0240】 0°C 下，向(6-氯-3-甲基吡啶 2-基)甲醇(804mg, 4.946mmol)的 DCM(10mL)溶液加入三溴化磷(2.880g, 10.640mmol)，室溫下攪拌 3h。反應液用飽和碳酸氫鈉水溶液淬滅，所得混合物用 EA 萃取，用無水硫酸鈉乾燥，過濾並減壓濃縮。殘餘物通過 C18 反相柱層析經 ACN/H₂O 洗脫純化得到黃色油狀的 2-(溴甲基)-6-氯-3-甲基吡啶(326mg, Y=29%)。LCMS(ESI, m/z): 220[M+H]⁺。

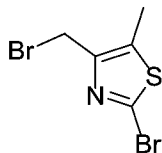
【0241】 中間體 A5:2-溴-4-(溴甲基)-5-甲基噻唑

【0242】 步驟 1: (2-溴-5-甲基噻唑-4-基)甲醇



【0243】 0°C 下，向 2-溴-5-甲基噻唑-4-甲酸甲酯(5.179g, 21.937mmol)的甲醇(100mL)和水(10mL)溶液中加入 NaBH₄(4.474g, 118.258mmol)。反應體系在室溫下攪拌 3h。將所得反應液用水淬滅，用 EA 萃取，分液。有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮殘餘物通過 C18 反相柱層析經洗脫純化 ACN/H₂O 得到黃色油狀的(2-溴-5-甲基噻唑-4-基)甲醇(1996mg, Y=44%)。LCMS(ESI, m/z): 208[M+H]⁺。

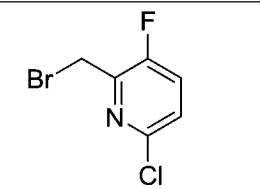
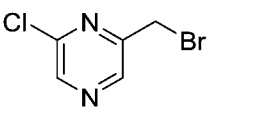
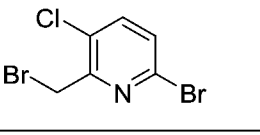
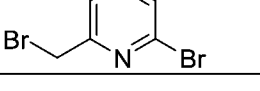
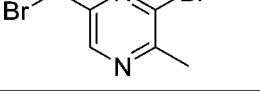
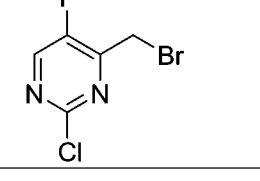
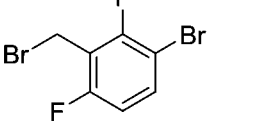
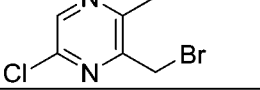
【0244】 步驟 2: 2-溴-4-(溴甲基)-5-甲基噻唑



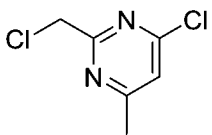
【0245】 0°C 下，向(2-溴-5-甲基噻唑-4-基)甲醇(1.70g, 8.170mmol)的四氫呋喃(20mL)溶液中加入三苯基膦(2.37g, 9.036mmol)和四氯化碳(3.00g, 9.046mmol)。反應體系在室溫下攪拌 3h。將所得反應液用水稀釋，用 EA 萃取，分液。有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮。殘餘物通過

C18反相柱層析經ACN/H₂O洗脫純化得到黃色油狀的2-溴-4-(溴甲基)-甲基噻唑(890mg, Y=40%)。LCMS(ESI, m/z): 270[M+H]⁺。

【0246】使用上述步驟和相應的起始原料合成下列化合物。

中間體 A6	
中間體 A7	
中間體 A8	
中間體 A9	
中間體 A10	
中間體 A11	
中間體 A12	
中間體 A13	

【0247】中間體A14: 4-氯-2-(氯甲基)-6-甲基嘧啶

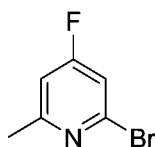


【0248】2-(氯甲基)-6-甲基嘧啶-4-醇(1.87g, 11.792mmol)和三氯氧磷(15 mL)的混合物在80℃攪拌1h。反應結束後，冷卻至室溫，加入飽和碳酸氫鈉水

溶液將pH值調節至7~8。所得混合物用DCM(50 mL)萃取，分液。有機相用飽和食鹽水(100 mL)洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮。殘餘物通過C18反相柱層析經ACN/H₂O洗脫純化得到黃色油狀的4-氯-2-(氯甲基)-6-甲基嘧啶(1.74 g, Y=83%)。LCMS (ESI, m/z):177 [M+H]⁺。

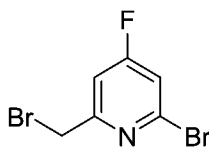
【0249】中間體A15: 2-溴-6-(溴甲基)-4-氟吡啶

【0250】步驟1: 2-溴-4-氟-6-甲基吡啶



【0251】向 2-溴-6-甲基吡啶 4-胺基(2.08g, 11.121mmol)的氟化氫吡啶(30mL)溶液中加入亞硝酸鈉(1.42g, 20.581mmol)。反應體系加熱至 55°C，並攪拌 3h。反應結束，冷卻至室溫，將所得反應液用飽和碳酸氫鈉水溶液淬滅，EA 萃取，分液。有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮。殘餘物通過 C18 反相柱層析經 ACN/H₂O 洗脫純化得到黃色油狀的 2-溴-4-氟-6-甲基吡啶(669mg, Y=32%)。LCMS(ESI, m/z): 190,192 [M+H]⁺。

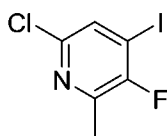
【0252】步驟 2: 2-溴-6-(溴甲基)-4-氟吡啶



【0253】使用類似於中間體 A1 合成中所描述的步驟，將 2-溴-4-氟-6-甲基吡啶(341mg, 1.795mmol)轉換為棕色油狀的標題化合物(483g, Y=100%)。LCMS(ESI, m/z): 270 [M+H]⁺。

【0254】中間體 A16: 2-(溴甲基)-6-氯-4-環丙基-3-氟吡啶

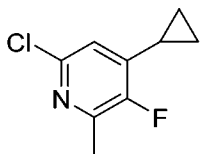
【0255】步驟 1：6-氯-3-氟-4-碘-2-甲基吡啶



【0256】在氮氣環境下，將二異丙胺(13.54g, 133.809mmol)的 THF(30mL)溶液降溫至-78℃，逐滴加入正丁基鋰(2.5M)的正己烷(47mL, 117.500mmol)溶液。反應液升溫至 0℃，攪拌 1h。在-78℃下加入 6-氯-3-氟-2-甲基吡啶(10.37g, 71.241mmol)的 THF(20ml)溶液，所得溶液在-40℃下攪拌 1h。

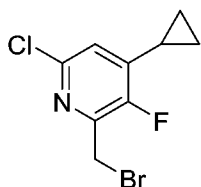
【0257】在-78℃下，加入碘(24.71g, 97.357mmol)的 THF(20ml)溶液，所得溶液在-60℃下攪拌 1h。反應結束後，用飽和 NH₄Cl 水溶液淬滅，用 EA 萃取，分液。有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮。殘餘物通過 C18 反相柱層析經 ACN/H₂O 洗脫純化得到白色固體的 6-氯-3-氟-4-碘-2-甲基吡啶(13.46g, Y=70%)。LCMS(ESI, m/z): 272 [M+H]⁺。

【0258】步驟 2：6-氯-4-環丙基-3-氟-2-甲基吡啶



【0259】在氮氣環境下，向 6-氯-3-氟-4-碘-2-甲基吡啶(2083mg, 7.673mmol)的甲苯(30mL)和水(5mL)溶液中加入環丙基硼酸(1207mg, 14.052mmol)、醋酸鉍(353mg, 1.572mmol)、三環己基磷氟硼酸鹽(1135mg, 3.082mmol)和 K₃PO₄(6319mg, 29.769mmol)。將反應體系加熱至 110℃，攪拌 12h。冷卻至室溫後，將所得反應液用水稀釋，加 EA 萃取，分液。有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮。殘餘物通過 C18 反相柱層析經 ACN/H₂O 洗脫純化得白色固體 6-氯-4-環丙基-3-氟-2-甲基吡啶(1.30g, Y=91%)。LCMS(ESI, m/z): 186 [M+H]⁺。

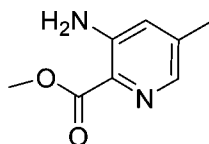
【0260】步驟 3：2-(溴甲基)-6-氯-4-環丙基-3-氟吡啶



【0261】使用類似於中間體 A2 合成中所描述的步驟，用 6-氯-4-環丙基-3-氟-2-甲基吡啶(1.30g, 7.003mmol)合成黃色油狀的標題化合物(302mg, Y=16%)。LCMS(ESI, m/z): 264 [M+H]⁺。

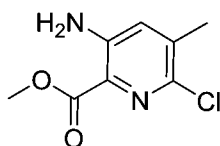
【0262】中間體 A17: 2-(溴甲基)-6-氯-3-氟-5-甲基吡啶

【0263】步驟 1: 3-胺基-5-甲基吡啶-2-甲酸甲酯



【0264】3-胺基-5-甲基-2-氰基吡啶(4.75g, 35.674mmol)的 12M 鹽酸(50mL)水溶液回流攪拌 24h。反應完成後，減壓旋蒸溶劑。所得殘餘物中加入甲醇(100mL)和 98%硫酸(10mL)。將反應體系回流 24h 後，用飽和的碳酸氫鈉水溶液將溶液的 pH 調至 7~8，用 DCM 萃取，分液。有機相用飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮得到黃色固體 3-胺基-5-甲基吡啶-2-甲酸甲酯(4.70g, Y=72%)。LCMS(ESI, m/z): 167 [M+H]⁺。

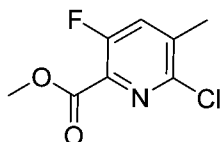
【0265】步驟 2: 3-胺基-6-氯-5-甲基吡啶-2-甲酸甲酯



【0266】在氮氣環境下，向 3-胺基-5-甲基吡啶-2-甲酸甲酯(8.5g, 51.150mmol)的 ACN(100mL)溶液中加入 NCS(9.20g, 68.897mmol)。將反應體系加熱至 70℃，並攪拌 12h。冷卻至室溫後，將所得反應液用水稀釋，用 EA 萃取，分液。有機相用飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌，用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾

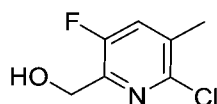
液減壓濃縮。殘餘物通過 C18 反相柱層析經 ACN/H₂O 洗脫純化得到黃色油狀的 3-胺基-6-氯-5-甲基吡啶-2-甲酸甲酯(6.17g, Y=60%)。LCMS(ESI, m/z): 201 [M+H]⁺。

【0267】步驟 3: 6-氯-3-氟-5-甲基吡啶-2-甲酸甲酯



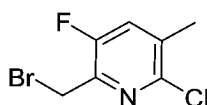
【0268】使用類似於中間體 A15 合成中所描述的步驟 1 的方法，用 3-胺基-6-氯-5-甲基吡啶-2-甲酸甲酯(5.96g, 29.708mmol)合成得到黃色油狀的標題化合物(3.67g, Y=65%)。LCMS(ESI, m/z): 204 [M+H]⁺。

【0269】步驟 4: (6-氯-3-氟-5-甲基吡啶 2-基)甲醇



【0270】使用類似於中間體 A5 合成中所描述的步驟 4 的方法，用將 6-氯-3-氟-5-甲基吡啶-2-甲酸甲酯(3.57g, 18.832mmol)合成得到白色固體的標題化合物(1.60g, Y=48%)。LCMS(ESI, m/z): 176 [M+H]⁺。

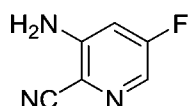
【0271】步驟 5: 2-(溴甲基)-6-氯-3-氟-5-甲基吡啶



【0272】使用類似於中間體 A5 合成中所描述的步驟 1 的方法，用(6-氯-3-氟-5-甲基吡啶 2-基)甲醇(1.50g, 8.543mmol)合成得到黃色油狀的標題化合物(1.93g, Y=95%)。LCMS(ESI, m/z): 238 [M+H]⁺。

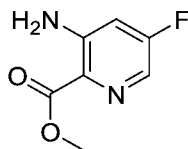
【0273】中間體 A18: 2-(溴甲基)-3,5-二氟吡啶

【0274】步驟 1: 3-胺基-5-氟-2-氰基吡啶



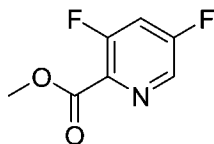
【0275】向 5-氟-3-硝基-2-氰基吡啶(20.01g, 119.751mmol)的甲醇(250mL)溶液中加入 Pd/C(9.23g, 86.732mmol)，氫氣置換，加壓反應，攪拌反應 16h。反應完成後，將混合物過濾，用甲醇(200mLx3)洗滌濾餅。將濾液減壓濃縮，得到黃色固體的 3-胺基-5-氟-2-氰基吡啶(15.42g, 94%)。LCMS(ESI, m/z): 138 [M+H]⁺。

【0276】步驟 2: 3-胺基-5-氟吡啶-2-甲酸甲酯



【0277】將 3-胺基-5-氟-2-氰基吡啶(17.49g, 127.558mmol)的 12M 鹽酸(250mL)溶液回流 24h。減壓蒸乾溶劑。所得殘餘物溶於甲醇(300mL)和 98%硫酸(60mL)中，反應體系回流 24h，冷卻至室溫。所得溶液中加入飽和的碳酸氫鈉溶液，將 pH 調至 7~8。用 DCM 萃取，有機相用飽和食鹽水洗滌，用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮得到黃色固體 3-胺基-5-氟吡啶-2-甲酸甲酯(16.60g, Y=76%)。LCMS(ESI, m/z): 171 [M+H]⁺。

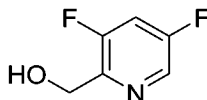
【0278】步驟 3: 3,5-二氟吡啶-2-甲酸甲酯



【0279】向 3-胺基-5-氟吡啶-2-甲酸甲酯(16.60g, 97.566mmol)的氟化氫吡啶(220mL)溶液中加入亞硝酸鈉(13.87g, 201.028mmol)。反應體系加熱至 55°C，攪拌 3h。冷卻至室溫後，將所得反應液用飽和碳酸氫鈉水溶液淬滅，用 EA 萃取，分液。有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾並減壓濃縮。殘餘物通過

C18 反相柱層析經 ACN/H₂O 洗脫純化得到黃色油狀的 3,5-二氟吡啶-2-甲酸甲酯(10.86g, Y=64%)。LCMS(ESI, m/z): 174 [M+H]⁺。

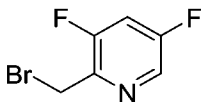
【0280】步驟 4: (3,5-二氟吡啶-2-基)甲醇



【0281】0°C 下，向 3,5-二氟吡啶-甲酸甲酯(10.86g, 62.732mmol)的甲醇(100mL)和水(20mL)的溶液中加入 NaBH₄(7.39g, 195.335mmol)。反應體系室溫下攪拌 3h。將所得反應液用水淬滅，用 EA 萃取，分液。有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾並減壓濃縮。殘餘物通過 C18 反相柱層析經 ACN/H₂O 洗脫純化得到黃色油狀的(3,5-二氟吡啶-2-基)甲醇(8.19g, Y=90%)。

LCMS(ESI, m/z): 146 [M+H]⁺。

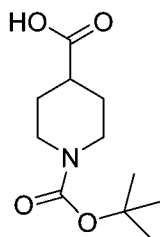
【0282】步驟 5: 2-(溴甲基)-3,5-二氟吡啶



【0283】使用類似於中間體 A5 合成中所描述的步驟 2 的方法，用(3,5-二氟吡啶-2-基)甲醇(8.19g, 56.441mmol)合成得到黃色油狀的標題化合物(9.16g, Y=78%)。LCMS(ESI, m/z): 208,210 [M+H]⁺。

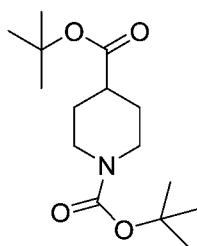
【0284】中間體 B1：二叔丁基-哌啶-1,4-二羧酸

【0285】步驟 1: 1-(叔丁氧羰基)哌啶-4-羧酸



【0286】向 1-(叔丁基)4-甲基哌啶-1,4-二羧酸(4.95g, 20.35mmol)、THF(90mL)、甲醇(90mL)和水(30mL)的混合溶液中加入氫氧化鋰(2.39g, 99.715mmol)。反應體系室溫下攪拌過夜。所得混合物用 1NHCl 水溶液將 pH 值調節至 5，用 EA(500mL)萃取，用飽和食鹽水洗滌。有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾並減壓濃縮得到白色固體 1-(叔丁氧羰基)哌啶-4-羧酸(4.55g, 粗品)。無需任何進一步純化可直接用於下一步。LCMS(ESI, m/z): 230 [M+H]⁺。

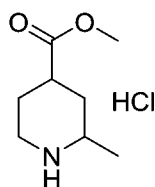
【0287】步驟 2: 二叔丁基哌啶-1,4-二羧酸



【0288】將 1-(叔丁氧羰基)哌啶-4-羧酸(4.55g, 粗品)、4-二甲氨基吡啶(0.64g, 5.24mmol)和二碳酸二叔丁酯(9.02g, 41.33mmol)加入叔丁醇(50mL)溶液中，室溫下攪拌過夜。反應溶液加熱至 30°C，並攪拌過夜。減壓旋蒸去除溶劑後，所得殘餘物通過矽膠色譜法經 EA/己烷(0~10%)洗脫純化得到白色固體的二叔丁基哌啶-1,4-二羧酸(5.23g, Y=92%)。LCMS(ESI, m/z): 286 [M+H]⁺。

【0289】中間體 B2：二叔丁基(2R,4R)-2-甲基哌啶-1,4-二羧酸

【0290】步驟 1: 2-甲基哌啶-4-甲酸甲酯鹽酸鹽

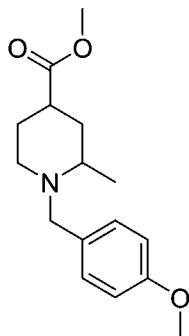


【0291】將 2-氯-6-甲基異煙酸甲酯(99.10g, 533.924mmol)、二氧化鉑(10.46g, 46.064mmol)和醋酸(1.0L)的混合溶液用氫氣置換，並用 H₂ 加壓。反應體系

在 65°C 下加熱 24h。將反應溶液過濾，濾液減壓濃縮。殘餘物加入甲基叔丁基醚(1L)，並室溫攪拌。所得固體用甲基叔丁基醚(2×500mL)淋洗，收集濾餅並在真空下減壓乾燥，得到白色固體的標題化合物(101.70g)。

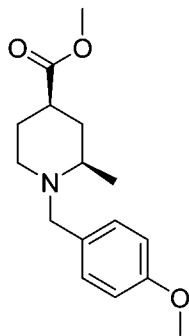
LCMS(ESI, m/z): 158 [M+H]⁺。

【0292】 步驟 2: 1-(4-甲氧苄基)-2-甲基哌啶-4-甲酸甲酯



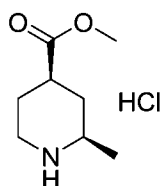
【0293】 將 2-甲基哌啶-4-甲酸甲酯(99.62g, 514.379mmol)、碳酸鉀(284.360g, 2.058mol)，ACN(1.2L)混合後回流 2h，冷卻至室溫。所得溶液逐滴加入 4-甲氧基苄氯(80.556g, 514.379mmol)，攪拌過夜。過濾反應體系，將濾液減壓濃縮。殘餘物溶於 EtOAc 中，加入 4N HCl 溶液調 pH 值至 1，分液。有機相用飽和碳酸氫鈉溶液和食鹽水洗滌，用無水硫酸鈉乾燥，過濾並減壓濃縮。殘餘物通過 C18 反相柱層析經 ACN/H₂O 洗脫純化得到 1-(4-甲氧苄基)甲基]-2-甲基哌啶-4-甲酸甲酯(113.09g)。LCMS(ESI, m/z): 278 [M+H]⁺。

【0294】 步驟 3: (2R,4R)-1-(4-甲氧苄基)-2-甲基哌啶-4-甲酸甲酯



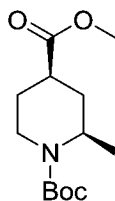
【0295】通過掌性色譜法分離 1-(4-甲氧苄基)-2-甲基哌啶-4-甲酸甲酯(36.67g)。
 固定相：CHIRALPAKIA，柱尺寸：0.46cm I.D.×15cm L，流動相：正己烷/EtOH 0.1% DIEA=75/25 (V/V)，流速：1.0mL/min，波長：UV210nm，溫度：25℃。收集第一個洗脫的鏡像異構物為標題化合物(20.01g，轉化率 54.67%； R_r =2.615min；LCMS(ESI, m/z): 278 $[M+H]^+$)，收集第二個洗脫的鏡像異構物 15.88g， R_r =4.449min；LCMS(ESI, m/z): 278 $[M+H]^+$ 。

【0296】步驟 4: (2R,4R)-2-甲基哌啶-4-羧酸甲酯鹽酸鹽



【0297】向(2R,4R)-1-(4-甲氧苄基)-2-甲基哌啶-4-甲酸甲酯(50.75g, 182.977mmol)的甲醇(500mL)溶液中加入 Pd/C(10.44g, 98.102mmol),用氫氣置換，並用氫氣加壓。反應體系加熱至 45℃並攪拌 16h。將反應溶液過濾，濾餅用甲醇(200mL×3)淋洗。收集濾液，減壓濃縮。向殘餘物加入 4M HCl/EA，室溫下攪拌 2h。濾餅用 EA 淋洗，收集濾餅真空乾燥得白色固體的(2R,4R)-2-甲基哌啶-4-羧酸甲酯鹽酸鹽(32.97g, Y=93%)。LCMS(ESI, m/z): 158 $[M+H]^+$ 。

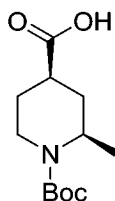
【0298】步驟 5: 1-(叔丁基)4-甲基-(2R,4R)-2-甲基哌啶-1,4-二羧酸



【0299】(2R,4R)-2-甲基哌啶-4-羧酸甲酯鹽酸鹽(32.87g, 169.721mmol)、DIEA(102.58g, 793.702mmol)、DMAP(3.14g, 25.703mmol)和二碳酸二叔丁酯(56.31g, 258.011mmol)的 DCM(500mL)溶液的混合液室溫下攪拌 2h。所

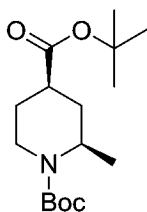
得溶液用水稀釋，用 DCM 萃取。有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾並減壓濃縮。殘餘物通過矽膠色譜法純化(洗脫劑：DCM/己烷 0%~100%)得到黃色油狀的 1-(叔丁基)4-甲基(2R,4R)-2-甲基哌啶-1,4-二羧酸(37.11g, Y=84.97%)。LCMS(ESI, m/z): 258 [M+H]⁺。

【0300】步驟 6: (2R,4R)-1-(叔丁氧羰基)-2-甲基哌啶-4-羧酸



【0301】向 1-(叔丁基)4-甲基(2R,4R)-2-甲基哌啶-1,4-二羧酸(37.11g, 144.214mmol)的 THF(260mL)和水(130mL)的混合物中加入氫氧化鋰(16.95g, 707.775mmol)。室溫下攪拌過夜。向所得溶液加入 1N HCl 水溶液將 pH 調至 3~4，用 EA 萃取。有機相用飽和食鹽水洗滌，用無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮得黃色油狀物(2R,4R)-1-(叔丁氧羰基)-2-甲基哌啶-4-羧酸(39.5g,粗品)。LCMS(ESI, m/z): 244 [M+H]⁺。

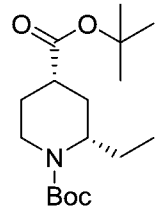
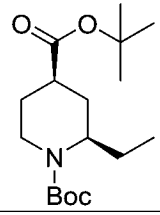
【0302】步驟 7: 二-叔丁基 (2R,4R)-2-甲基哌啶-1,4-二羧酸



【0303】在氮氣環境下，將(2R,4R)-1-(叔丁氧羰基)-2-甲基哌啶-4-羧酸(39.5g, 粗品)、DMAP(4.84g, 39.618mmol)和二碳酸二叔丁酯(63.94g, 292.972mmol)的叔丁醇(400mL)混合液室溫下攪拌過夜。將所得反應液用水稀釋，用 EA 萃取，分液。有機相用飽和食鹽水洗滌，用無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮。殘餘物通過矽膠色譜法純化(洗脫劑：乙酸乙酯/正己烷 0~10%)得到白色固

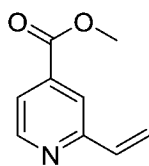
體的二-叔丁基 (2R,4R)-2-甲基哌啶-1,4-二羧酸(35.7g, Y=73%)。LCMS(ESI, m/z): 300 [M+H]⁺。

【0304】通過上述方法用相應的起始原料合成下列化合物。

中間體 B3	
中間體 B4	

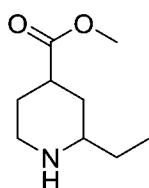
【0305】中間體 B5：1-(3-氯-2-氟苄基)-2-乙基哌啶-4-甲酸甲酯

【0306】步驟 1: 2-乙基異煙酸甲酯



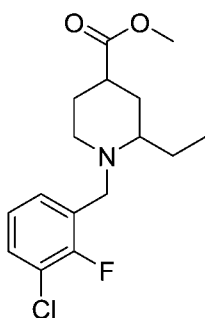
【0307】在氮氣環境下，向 2-溴異煙酸甲酯(3.05 g, 14.12 mmol)的 1,4-二氧六環(60 mL)中加入三丁基乙基錫(7.44 g, 23.46 mmol)，四三苯基磷鉀(1.72 g, 1.49 mmol)和氟化銫(4.37 g, 28.77 mmol)。反應體系在 80°C 下攪拌 4 h。冷卻至室溫後，所得混合物用 EA(50 mL)稀釋，過濾。收集濾液，並將濾液減壓濃縮。殘餘物通過矽膠色譜法經 EA/正己烷(10%~30%)得到黃色油狀物 2-乙基異煙酸甲酯(1.65 g)。LCMS(ESI, m/z): 164 [M+H]⁺。

【0308】步驟 2: 2-乙基哌啶-4-甲酸甲酯



【0309】向 2-乙基異煙酸甲酯(1.65 g, 10.11 mmol)的 HOAc(30 mL)溶液中加入 PtO_2 (0.48 g, 2.11 mmol)。用氫氣置換，並用加壓 H_2 。在 65°C 下攪拌 16h。所得混合物冷卻至室溫、過濾。濾餅用 HOAc (3×50 mL)洗滌，減壓旋乾濾液得到淡黃色油狀的粗品 2-乙基哌啶-4-甲酸甲酯(1.83 g)。LCMS (ESI, m/z): 172 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

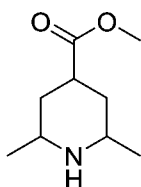
【0310】步驟 3:1-(3-氯-2-氟苄基)-2-乙基哌啶-4-甲酸甲酯



【0311】向 2-乙基哌啶-4-甲酸甲酯(1.83 g, 10.50 mmol)的 ACN(30 mL)溶液中加入 K_2CO_3 (4.65 g, 33.65 mmol)和 1-(溴甲基)-3-氯-2-氟苯(3.05 g, 13.06 mmol)。反應體系室溫下攪拌 16h。所得混合物用 EA(50 mL)稀釋，過濾。濾餅用 EA(3×50 mL)洗滌，真空濃縮濾液。殘餘物通過矽膠色譜法經 EA/己烷(0%~30%)洗脫純化得到無色油狀物 1-(3-氯-2-氟苄基)-2-乙基哌啶-4-甲酸甲酯(2.36 g)。LCMS (ESI, m/z): 314 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0312】中間體 B6：1-(3-氯-2-氟苄基)-2,6-二甲基哌啶-4-甲酸甲酯

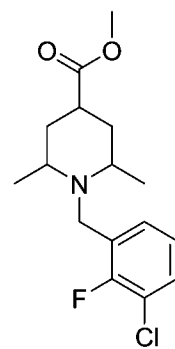
【0313】步驟 1：2,6-二甲基哌啶-4-甲酸甲酯



【0314】將 2,6-二甲基異煙酸甲酯(1.92g, 11.623mmol)、二氧化鉑(236 mg, 1.039 mmol)加入至醋酸(20 mL)中，體系用氫氣置換，並用 H_2 加壓。反應

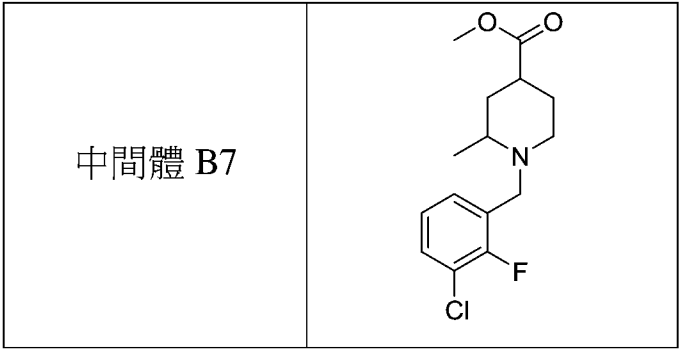
體系在 65°C 下加熱 24h。過濾所得混合物，將濾液減壓濃縮。將殘餘物加入甲基叔丁基醚(20 mL)中，室溫下攪拌 1h。收集固體，真空乾燥得到白色固體的 2,6-二甲基-哌啶-4-甲酸甲酯(1.72g, Y=94%)。LCMS (ESI, m/z): 172 [M+H]⁺。

【0315】步驟 2：1-(3-氯-2-氟苄基)-2,6-二甲基哌啶-4-甲酸甲酯

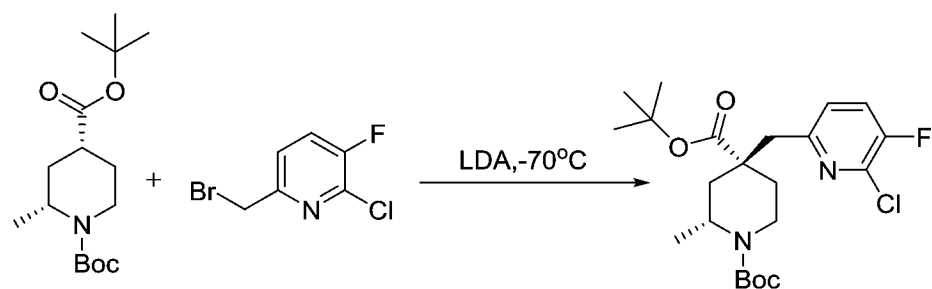


【0316】室溫下，向 2,6-二甲基哌啶-4-甲酸甲酯(520 mg, 3.037mmol)的乙腈(30ml)溶液中加入 1-(溴甲基)-3-氯-2-氟苯(830mg, 3.714mmol)和 K₂CO₃(1.26g, 9.117mmol)。所得混合物室溫下攪拌 3h，然後過濾，濾液減壓濃縮。殘餘物通過 C18 反相柱層析經 ACN/H₂O 洗脫純化得到黃色油狀物 1-(3-氯-2-氟苄基)-2,6-二甲基-哌啶-4-甲酸甲酯(500 mg, Y=52%)。LCMS (ESI, m/z): 314 [M+H]⁺。

【0317】通過上述方法用相應的起始原料合成下列化合物。



【0318】中間體 C1: 二叔丁基(2R,4R)-4-((6-氯-5- 氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-1,4-二羧酸

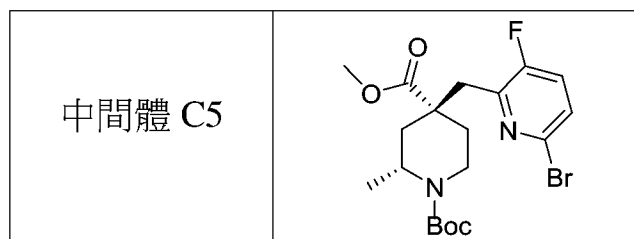


【0319】在氮氣環境下，二異丙胺(928 mg, 9.171 mmol)的 THF(2 ml)溶液冷卻到-70℃~-80℃。加入正丁基鋰 2.5 M 的 THF(4.0 ml, 10 mmol)溶液，所得溶液在 0℃下攪拌 30 min。然後緩慢加入中間體 B2(1.28 g, 4.275 mmol)的 THF(4 ml)溶液，反應體系在-50℃~-70℃下攪拌反應。

【0320】向上述反應液中加入中間體 A2(1094 mg, 4.874 mmol)的溶液，在-70℃~-80℃下攪拌 2 h。所得溶液用飽和氯化銨溶液(50 mL)淬滅，用 EtOAc(100 ml×3)萃取。將有機相減壓濃縮，殘餘物通過 C18 反相柱層析經 ACN/H₂O 洗脫純化得到 879 mg 標題化合物。LCMS (ESI, m/z): 443 [M+H]⁺。

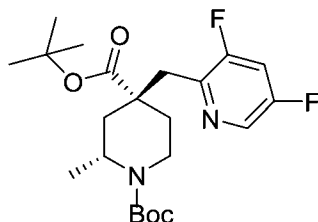
【0321】通過上述方法用相應的起始原料合成下列化合物。

中間體 C2	
中間體 C3	
中間體 C4	



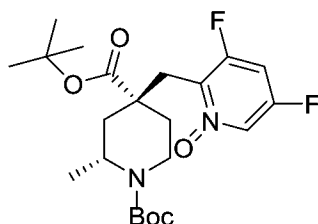
【0322】 中間體 C6: 二-叔丁基 (2R,4R)-4-((6-氯-3,5-二氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-1,4-二羧酸

【0323】 步驟 1: 二-叔丁基-(2R,4R)-4-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基-哌啶-1,4-二羧酸



【0324】 使用類似於中間體 C1 合成中所描述的步驟，用中間體 A18 (5.62 g, 27.019 mmol)和中間體 B2(5.98 g, 19.973 mmol)合成得到黃色油狀的標題化合物(7.47 g, Y=88%)。MS:427 [M+H]⁺。

【0325】 步驟 2: 2-(((2R,4R)-1,4-二(叔丁氧羰基)-2-甲基哌啶-4-基)甲基)-3,5-二氟吡啶-1-氧化物

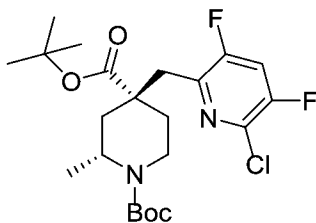


【0326】 0℃，向二叔丁基-(2R,4R)-4-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-1,4-二羧酸(7.47 g, 17.515 mmol)的 DCM(60 mL)溶液中加入間氯過氧苯甲酸(6.12 g,35.465 mmol)。將反應體系室溫下攪拌 4h。將所得反應液用水稀釋，用 EA 萃取。有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾並減壓濃縮。殘餘物通過 C18 反相柱層析經 ACN/H₂O 洗脫純化得到黃色油狀的 2-(((2R,4R)-1,4-

二(叔丁氧羰基)-2-甲基哌啶-4-基)甲基)-3,5-二氟吡啶-1-氧化物(2.06 g

Y=27%)。MS: 443 [M+1]⁺。

【0327】步驟 3: 二-叔丁基-(2R,4R)-4-((6-氯-3,5-二氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-1,4-二羧酸

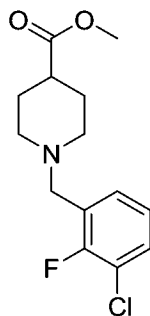


【0328】0℃下，向 2-(((2R,4R)-1,4-二(叔丁氧羰基)-2-甲基哌啶-4-基)甲基)-3,5-二氟吡啶-1-氧化物(2.06 g, 4.656 mmol)的 DMF(10 mL)溶液中加入三氯氧磷(6.41 g, 41.805 mmol)。將反應體系室溫下攪拌 4h。將所得反應液用水稀釋，用 EA 萃取。有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾並減壓濃縮。殘餘物通過 C18 反相柱層析經 ACN/H₂O 洗脫純化得到黃色油狀的二-叔丁基-(2R,4R)-4-((6-氯-3,5-二氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-1,4-二羧酸 (1.23 g Y=57%)。MS: 461 [M+1]⁺。

【0329】實施例 1

【0330】1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸

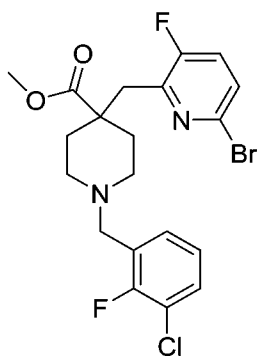
【0331】步驟 1: 1-(3-氯-2-氟苄基)哌啶-4-甲酸甲酯



【0332】向 4-哌啶-甲酸甲酯(1.04 g, 7.26 mmol)的 ACN(10 mL)溶液中加入 K₂CO₃(3.15 g, 22.79 mmol)和 1-(溴甲基)-3-氯-2-氟苄(1.91 g, 8.55 mmol)。將

反應體系室溫下攪拌 16h，用 EA(50 mL)稀釋，過濾。濾餅用 EA(3×50 mL)洗滌，合併濾液，並減壓濃縮。殘餘物通過矽膠色譜法經(EA/己烷，0%-30%)洗脫純化得到無色油狀的 1-(3-氯-2-氟苄基)哌啶-4-甲酸甲酯(1.69 g)。LCMS (ESI, m/z):286[M+H]⁺。

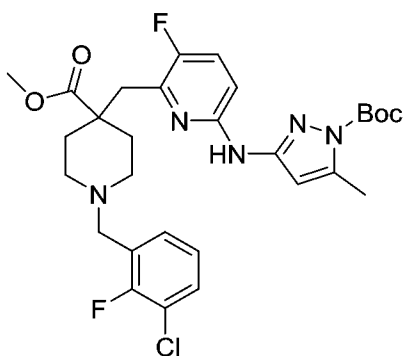
【0333】步驟 2: 4-((6-溴-3-氟吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)哌啶-4-甲酸甲酯



【0334】在氮氣環境下，將 1-(3-氯-2-氟苄基)哌啶-4-甲酸甲酯(1.18 g, 4.13 mmol)的 THF(15 mL)溶液冷卻至-70℃，然後逐滴加入 LDA 的己烷(2M, 5 mL)溶液。反應體系在-70℃下攪拌 30min。加入中間體 A1(1.43 g, 5.32 mmol)的 THF(5 mL)。反應液在-70℃下攪拌 90 min。用飽和氯化銨溶液(20 mL)淬滅，用 EA(3×50 mL)萃取。

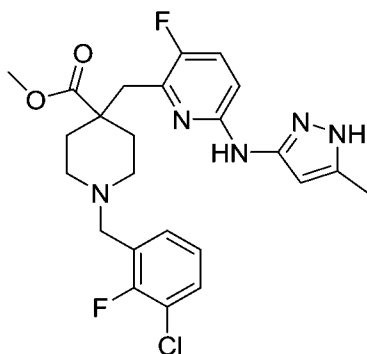
【0335】有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾並減壓濃縮。殘餘物通過矽膠色譜法經 EA/己烷(0%~30%)洗脫純化得到淡黃色油狀的 4-((6-溴-3-氟吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-哌啶-4-甲酸甲酯(480 mg)。LCMS (ESI, m/z): 473 [M+H]⁺。

【0336】步驟 3: 4-((6-((1-(叔丁氧羰基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-3-氟吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)哌啶-4-甲酸甲酯



【0337】在氮氣環境下，向 4-((6-溴-3-氟吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)哌啶-4-甲酸甲酯(201 mg, 0.42 mmol)的 1,4-二氧六環(10 mL)溶液中，加入 3-胺基-5-甲基-1H-吡唑-1-甲酸叔丁酯(95 mg, 0.48 mmol)、Xphos.Pd.G2 (39 mg, 0.05 mmol)、Xphos(25 mg, 0.057 mmol)和 Cs_2CO_3 (282 mg, 0.87 mmol)。反應體系在 110°C 攪拌 2h，冷卻至室溫，倒入水(50 mL)中。所得混合物用 EA (3×50 mL)萃取。合併有機相，減壓濃縮，殘餘物通過矽膠柱層析法經(EA/己烷=10%~50%)洗脫純化得到類白色固體 4-((6-((1-(叔丁氧羰基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-3-氟吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)哌啶-4-甲酸甲酯(79 mg)。LCMS(ESI, m/z): 590 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

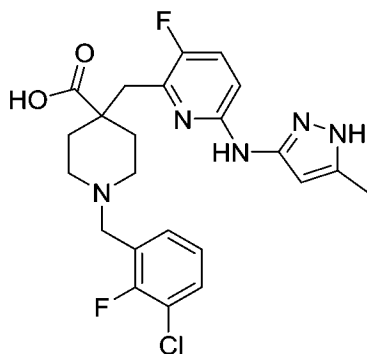
【0338】步驟 4: 1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-甲酸甲酯



【0339】向 4-((6-((1-(叔丁氧羰基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-3-氟吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)哌啶-4-甲酸甲酯(79 mg, 0.13 mmol)的 DCM(5 mL)溶液中加入 TFA(5 mL)，反應體系室溫下攪拌 2 h，用飽和 NaHCO_3 (20 mL)溶液淬滅。反應體系用 DCM(20 mL)萃取。有機相用無水硫酸鈉乾燥，

過濾，真空濃縮濾液得到淡黃色油狀的 1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(68 mg)。LCMS(ESI, m/z): 490 [M+H]⁺。

【0340】步驟 5:1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸



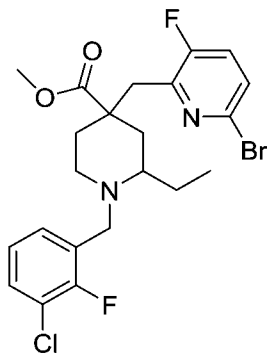
【0341】向 1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(68 mg, 0.13 mmol)的 MeOH(3 mL)和水(1 mL)的混合液中加入氫氧化鈉(46 mg, 1.15 mmol)。將反應體系在 70°C 下攪拌過夜，減壓濃縮。殘餘物中加入鹽酸溶液將 pH 調至 6~7。混合物用 EA(3×20 mL)萃取，減壓濃縮合併的有機相，殘餘物通過 prep-HPLC 純化得到類白色固體的 1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸 (38 mg)。LCMS (ESI, m/z): 476 [M+H]⁺。

【0342】¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.72 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.53 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.32 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 6.4, 1H), 6.08 (s, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.41 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 2.97-2.89 (m, 2H), 2.89 (s, 2H), 2.30-2.11 (m, 5H), 1.79 (t, J=12.5, 2H)。

【0343】實施例 2

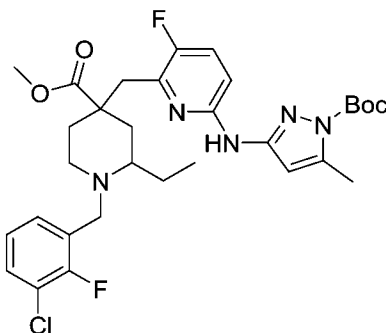
【0344】1-(3-氯-2-氟苄基)-2-乙基-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸

【0345】步驟 1: 4-((6-溴-3-氟吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟-苄基)-2-乙基哌啶-4-甲酸甲酯



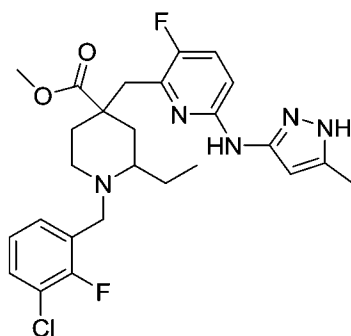
【0346】使用類似於實施例 1 合成中所描述的步驟 2，用中間體 B5(1.10 g, 3.51 mmol)和中間體 A1(1.19 g, 4.43 mmol)合成得到淡黃色油狀的標題化合物(1.07 g)。LCMS (ESI, m/z): 501 [M+H]⁺。

【0347】步驟 2: 4-((6-((1-(叔丁氧羰基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-3-氟吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-乙基哌啶-4-甲酸甲酯



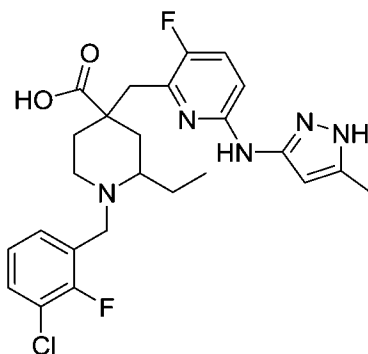
【0348】使用類似於實施例 1 合成中所描述的步驟 3，用 4-((6-溴-3-氟吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-乙基哌啶-4-甲酸甲酯(208 mg, 0.41 mmol)合成得到無色油狀的標題化合物(201 mg)。LCMS (ESI, m/z): 618 [M+H]⁺。

【0349】步驟 3: 1-(3-氯-2-氟苄基)-2-乙基-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-甲酸甲酯



【0350】使用類似於實施例 1 合成中所描述的步驟 4，用 4-((6-((1-(叔丁氧羰基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-3-氟吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-乙基哌啶-4-甲酸甲酯(201 mg, 0.33 mmol)合成得到淡黃色固體的標題化合物(170 mg)。LCMS (ESI, m/z): 518 [M+H]⁺。

【0351】步驟 4: 1-(3-氯-2-氟苄基)-2-乙基-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸

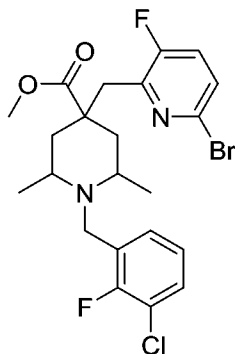


【0352】使用類似於實施例 1 合成中所描述的步驟 5，用 1-(3-氯-2-氟苄基)-2-乙基-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(170 mg, 0.33 mmol)合成得到類白色固體的標題化合物(23 mg)。LCMS (ESI, m/z): 504 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, MeOD)δ 7.73-7.67 (m, 1H), 7.64-7.47 (m, 2H), 7.38-7.31 (m, 1H), 6.92-6.88 (m, 1H), 6.02 (s, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.75-3.67 (m, 1H), 3.53-3.36 (m, 3H), 3.27-3.04 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.31-2.05 (m, 3H), 1.91-1.77 (m, 2H), 1.09 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

【0353】實施例 3

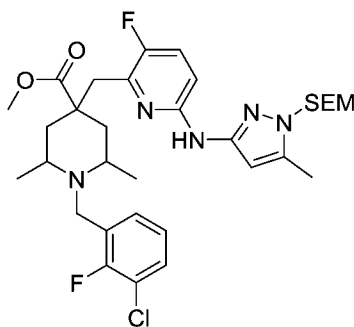
【0354】 1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡啶-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2,6-二甲基哌啶-4-羧酸

【0355】 步驟 1：4-((6-溴-3-氟吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2,6-二甲基哌啶-4-甲酸甲酯



【0356】 使用類似於實施例 1 合成中所描述的步驟 2，用中間體 B6(604mg, 1.929mmol)合成得到黃色油狀的標題化合物(443 mg, Y=46%)。LCMS (ESI, m/z): 503 [M+H]⁺。

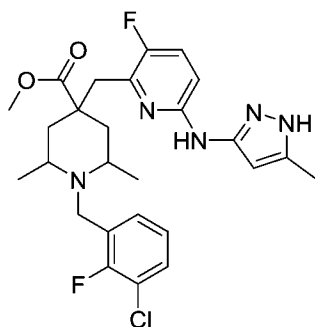
【0357】 步驟 2：1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基甲基)-1H-吡啶-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2,6-二甲基哌啶-4-甲酸甲酯



【0358】 在氮氣環境下，向 4-((6-溴-3-氟吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2,6-二甲基哌啶-4-甲酸甲酯(391 mg, 0.779 mmol)的 1,4-二氧六環(20 ml)溶液中加入 5-甲基-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基甲基)-1H-吡啶-3-胺基(328 mg, 1.443 mmol)、XPhos.Pd.G2(98 mg, 0.125 mmol)、Xphos(121 mg, 0.254 mmol)和 Cs₂CO₃(570 mg, 1.749 mmol)。混合物升溫至 110℃攪拌反應 5h。冷卻至

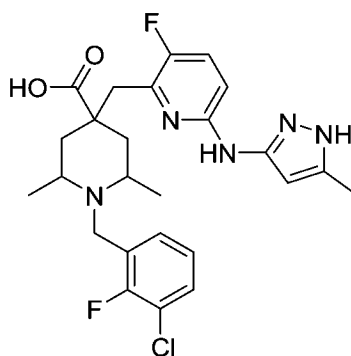
室溫。將所得反應液用水稀釋，用 EA 萃取。有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾並減壓濃縮。殘餘物通過 C18 反相柱層析經乙腈/水洗脫純化得到黃色油狀的 1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基甲基)-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2,6-二甲基哌啶-4-甲酸甲酯(295 mg, Y=58%)。LCMS (ESI, m/z): 648 [M+H]⁺。

【0359】步驟 3: 1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2,6-二甲基哌啶-4-甲酸甲酯



【0360】向 1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基甲基)-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2,6-二甲基哌啶-4-甲酸甲酯 (295mg, 0.455mmol) 的 DCM(1 mL) 溶液中加入 TFA(10 mL)。反應體系室溫下攪拌 2h，用飽和的碳酸氫鈉溶液(50 mL)淬滅。所得混合物用 DCM(50 mL) 萃取。有機相用飽和食鹽水(100 mL)洗滌，用無水硫酸鈉乾燥，過濾並減壓濃縮。殘餘物通過 C18 反相柱層析經 ACN/H₂O 洗脫純化得到黃色油狀的 1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2,6-二甲基哌啶-4-甲酸甲酯(171 mg, Y= 73%)。LCMS (ESI, m/z): 518 [M+H]⁺。

【0361】步驟 4：1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2,6-二甲基哌啶-4-羧酸

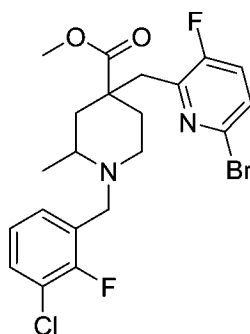


【0362】使用類似於實施例 1 合成中所描述的步驟 5，用 1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2,6-二甲基哌啶-4-甲酸甲酯(97 mg, 0.187 mmol)合成得到白色固體的標題化合物(15 mg)。
LCMS(ESI, m/z): 504[M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO)δ 9.07 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.39 (m, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.03 (m, 1H), 6.17 (s, 1H), 4.03 (s, 2H), 3.66 (s, 2H), 2.78 (s, 1H), 2.67 (s, 1H), 2.43 (s, 1H), 2.33 (s, 1H), 2.16 (s, 3H), 2.05 (d, J = 12.7 Hz, 2H), 1.24 (s, 3H), 0.86 (d, J = 5.7 Hz, 3H)。

【0363】實施例 4

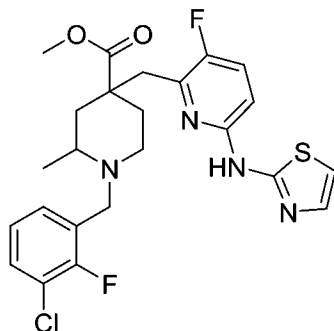
【0364】1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-6-(噁唑-2-基胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸

【0365】步驟 1: 4-((6-溴-3-氟吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-甲酸甲酯



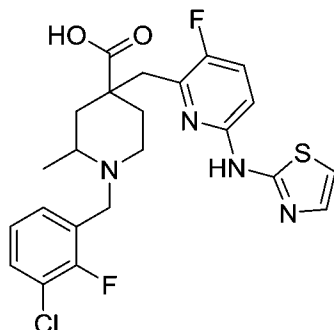
【0366】使用類似於實施例 1 合成中所描述的步驟 2，用中間體 B7(2.12 g, 4.963 mmol)和中間體 A1(1.52 g, 6.802 mmol)合成得到黃色油狀的標題化合物(904 mg)。LCMS(ESI, m/z): 467, 469 [M+H]⁺。

【0367】步驟 2: 1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-6-(噻唑-2-基胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-甲酸甲酯



【0368】在氮氣環境下，向 4-((6-溴-3-氟吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-甲酸甲酯 (151 mg, 0.31 mmol) 的 1,4-二氧六環 (5 mL) 溶液中加入 2-胺基噻唑 (53 mg, 0.53 mmol)、三(二亞苄基丙酮)二鈾 (157 mg, 0.17 mmol)、2-(二環己基膦)-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三異丙基--[1,1'-聯苯] (99 mg, 0.18 mmol) 和 Cs_2CO_3 (346 mg, 1.06 mmol)。反應體系在 110°C 下攪拌 4h。冷卻至室溫後，倒入水 (50 mL) 中。混合液用 EA (3×50 mL) 萃取。合併有機相，減壓濃縮，殘餘物通過矽膠色譜分析法經 EA/己烷 20%~100% 洗脫純化得到淡黃色固體 1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-6-(噻唑-2-基胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-甲酸甲酯 (130 mg)。LCMS (ESI, m/z): 507 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0369】步驟 3: 1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-6-(噻唑-2-基胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸



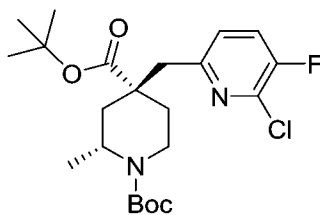
【0370】使用類似於實施例 1 合成中所描述的步驟 5，用 1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-6-(噻唑-2-基胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-甲酸甲酯 (130

mg, 0.26 mmol)合成得到淡黃色固體的標題化合物(14 mg)。LCMS (ESI, m/z): 493 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.75-7.67 (m, 1H), 7.63-7.53 (m, 2H), 7.46 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.41-7.30 (m, 1H), 7.11-7.01 (m, 2H), 4.40 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 4.04-3.90 (m, 1H), 3.66-3.36 (m, 4H), 2.43-2.19 (m, 2H), 2.11-19.2 (m, 2H), 1.63 (s, 3H)。

【0371】 實施例 5

【0372】 (2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((5-氟-6-((3-甲基-1H-吡啶-5-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸

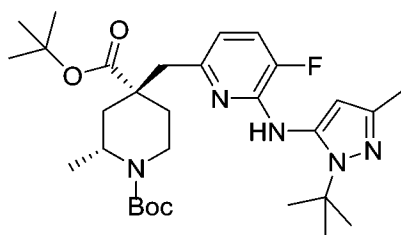
【0373】 步驟 1: 二叔丁基-(2R, 4R)-4-((6-氯-5-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-1,4-二羧酸



【0374】 在氮氣環境下，將二異丙胺(928 mg, 9.171 mmol)的 THF(2 ml)溶液冷卻至-70°C~-80°C，逐滴加入正丁基鋰 2.5 M 的 THF(4.0 ml, 10 mmol)溶液。所得溶液在 0°C 下攪拌 30 min。然後緩慢加入中間體 B2(1.28 g, 4.275 mmol)的 THF(4 ml)溶液，反應體系在-50°C~-70°C 下攪拌 1h。

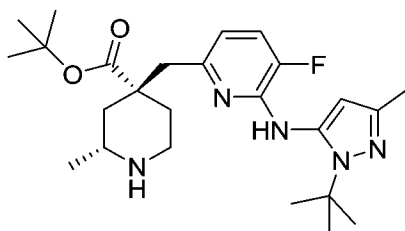
【0375】 加入中間體 A2(1094 mg, 4.874 mmol)的 THF(4 ml)溶液，將反應液在-70°C~-80°C 下攪拌 2h。然後用飽和氯化銨溶液(50 mL)淬滅。所得溶液用乙酸乙酯(100 ml×3)萃取。減壓濃縮有機相。殘餘物通過 C18 反相柱層析經 ACN/H₂O 洗脫純化得到標題化合物 879 mg。LCMS(ESI, m/z): 443 $[M+H]^+$ 。

【0376】 步驟 2：二叔丁基-(2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-3-甲基-1H-吡啶-5-基)胺基)-5-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-1,4-二羧酸



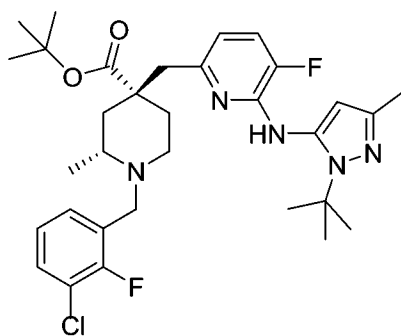
【0377】在氮氣環境下，二叔丁基-(2R,4R)-4-((6-氯-5-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-1,4-二羧酸(1071 mg, 2.418 mmol)、三(二亞苄基丙酮)二鈣(553 mg, 603.899 μ mol)、4,5-雙二苯基磷-9,9-二甲基氧雜蒽(413 mg, 713.771 μ mol)、1-叔丁基-3-甲基-1H-吡唑-5-胺(398 mg, 2.598 mmol)和 K_3PO_4 (1442 mg, 6.793 mmol)的 1,4-二氧六環 (30 ml)溶液的混合物在 110°C 下攪拌 5h。所得溶液冷卻至室溫，用飽和食鹽水稀釋，用 EA 萃取。有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾並減壓濃縮。殘餘物通過 C18 反相柱層析經 ACN/ H_2O 洗脫純化得到黃色固體的標題化合物 0.83 g。LCMS (ESI, m/z): 560 $[M+H]^+$ 。

【0378】步驟 3：(2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基)胺基)-5-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁基酯



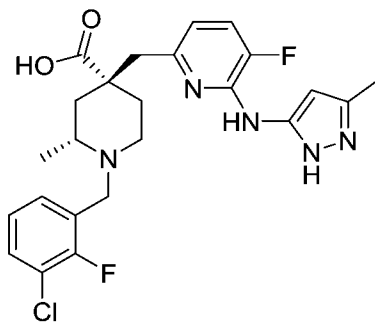
【0379】向二叔丁基-(2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基)胺基)-5-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-1,4-二羧酸(1.98g, 3.538mmol)的二氯甲烷(24 ml)溶液中加入三氟乙酸(4 ml)，並在室溫下攪拌 4 h。將反應液用飽和碳酸氫鈉溶液(100 ml)淬滅，用 DCM 萃取。有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾並減壓濃縮。粗品通過 C18 反相柱層析經 ACN/ H_2O /0.03 甲酸洗脫純化得到黃色固體的標題化合物 1.24 g。LCMS (ESI, m/z): 460 $[M+H]^+$ 。

【0380】步驟 4：(2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基)胺基)-5-氟吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯



【0381】將(2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基)胺基)-5-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯(1.19 g, 2.589 mmol)、碳酸鉀(1.65 g, 11.939 mmol)和 1-(溴甲基)-3-氯-2-氟苯(1.38 g, 9.96 mmol)加入至 ACN(30 mL)中，混合溶液室溫下攪拌 6h。所得混合物經過濾並減壓濃縮。粗品通過矽膠柱色譜法經 EA/己烷(0%~30%)洗脫純化得到黃色固體的標題化合物 1.309 g。LCMS (ESI, m/z): 602 [M+H]⁺。

【0382】步驟 5：(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((5-氟-6-((3-甲基-1H-吡唑-5-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸



【0383】(2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基)胺基)-5-氟吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯(1.28 g, 2.126 mmol)的甲酸(20 mL)溶液回流攪拌 4h。將所得溶液濃縮，殘餘物在 0°C 下溶於水(40 mL)中，用氫氧化鈉溶液(5M)將 pH 調至 6~7。所得混合物用 DCM(3×100 mL)萃取，有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾並減壓濃縮。粗品通過 C18 反相柱層析經 MeOH/水洗脫純化得到白色固體的標題化合物 658 mg。LCMS (ESI, m/z): 490 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.56-7.42 (m, 2H), 7.29 (dd, J

= 11.1, 8.0 Hz, 1H), 7.23 (t, 1H), 6.68 (dd, J = 8.0, 3.1 Hz, 1H), 6.08 (s, 1H), 4.41 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.78 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.28-3.16 (m, 2H), 3.12 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 2.97 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 2.86 (t, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.92 (t, 2H), 1.84 (dd, J = 14.2, 10.6 Hz, 2H), 1.32 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。

【0384】使用上述製備步驟，用相應的起始原料和中間體合成表 1 中的以下實施例化合物。

表1

實施例	結構式	化學名稱	¹ H NMR & MS: (M+H) ⁺
6.		(2R,4R)-1-(3-氯-2,6-二氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	¹ H NMR (400 MHz, MeOD)δ 7.57 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.10 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.78 (s, 1H), 4.39 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.84 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.16 (d, J = 66.6 Hz, 3H), 3.00 (s, 1H), 2.87 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.07 – 1.66 (m, 4H), 1.34 (t, J = 18.2 Hz, 3H). MS: 508(M+H) ⁺
7.		4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基-1-((1-甲基-1H-咪唑-7-基)甲基)哌啶-4-羧酸	¹ H NMR (400 MHz, DMSO)δ 8.16 (s, 1H), 7.92 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 10.2, 4.9 Hz, 2H), 6.95 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 4.36 (s, 3H), 4.29 (s, 2H), 3.52 (d, J = 9.5 Hz, 2H), 3.28 (d, J = 13.5 Hz, 3H), 3.13 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.07 – 1.85 (m, 2H), 1.57 (dd, J = 14.3, 6.1 Hz, 4H). MS: 492(M+H) ⁺

實施例	結構式	化學名稱	¹ H NMR & MS: (M+H) ⁺
8.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-乙基-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	¹ H NMR (400 MHz, MeOD)δ 7.43 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.37 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.13 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.68 (s, 1H), 4.34 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 3.82 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.18 – 3.08 (m, 2H), 3.03 (s, 2H), 2.87 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.89 (dd, J = 37.2, 15.9 Hz, 6H), 0.85 (dd, J = 18.8, 11.9 Hz, 3H). MS: 504 (M+H) ⁺
9.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-環丙基-3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	¹ H NMR (400 MHz, MeOD)δ 7.68 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.33 (d, J = 4.2 Hz, 2H), 3.88 (s, 2H), 3.39 (s, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.24 (s, 1H), 2.21 (s, 1H), 2.10 (s, 4H), 1.57 (d, J = 5.8 Hz, 3H), 1.14 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 0.83 (s, 2H). MS: 530 (M+H) ⁺
10.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基-4-((3-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	¹ H NMR (400 MHz, MeOD)δ 7.85 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.67 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 10.4, 4.0 Hz, 1H), 7.32 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.91 (s, 1H), 4.41 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.96 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 3.54-3.35 (m, 3H), 3.31-3.30 (m, 2H), 2.44-2.07 (m, 10H), 1.57 (s, 3H). MS: 486 (M+H) ⁺
11.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氯-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	¹ H NMR (400 MHz, MeOD)δ = 7.76 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.70 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.57 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.35 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.02 (s, 1H), 4.39 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.90 (s, 1H), 3.59-3.37 (m, 4H), 2.40 (s, 3H), 2.35-2.04 (m, 4H), 1.60 (d, J = 6.0, 3H), 1.43-1.35 (m, 1H). MS: 506 (M+H) ⁺

實施例	結構式	化學名稱	¹ H NMR & MS: (M+H) ⁺
12.		(2R,4R)-1-(2,6-二氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	¹ H NMR (400 MHz, MeOD)δ 7.57 – 7.35 (m, 1H), 7.25 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.01 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 6.66 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.69 (s, 1H), 4.40 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 3.91 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 3.28 (d, J = 30.3 Hz, 1H), 3.20 – 2.86 (m, 4H), 2.12 (s, 3H), 1.86 (dd, J = 31.0, 19.9 Hz, 4H), 1.30 (t, J = 19.4 Hz, 3H). MS: 474 (M+H) ⁺
13.		(2R,4R)-1-(2,6-二甲基苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	¹ H NMR (400 MHz, MeOD)δ 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.41 – 7.28 (m, 1H), 7.22 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 6.85 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.91 (s, 1H), 4.42 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 4.02 (s, 1H), 3.45 (s, 2H), 3.30 (s, 3H), 2.52 (s, 6H), 2.32 (s, 3H), 2.29 – 1.99 (m, 4H), 1.65 (d, J = 5.8 Hz, 3H). MS: 466 (M+H) ⁺
14.		(2R,4R)-1-(2,3-二氯苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	¹ H NMR (400 MHz, MeOD)δ 7.61 (s, 2H), 7.40 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 6.80 (s, 1H), 5.80 (s, 1H), 4.59 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 4.05 (s, 1H), 3.66 – 3.38 (m, 2H), 3.08 (d, J = 45.2 Hz, 3H), 2.18 (d, J = 32.8 Hz, 3H), 1.99 (d, J = 58.4 Hz, 4H), 1.37 (d, J = 35.4 Hz, 3H). MS: 506 (M+H) ⁺
15.		(2R,4R)-1-(2,3-二氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	¹ H NMR (400 MHz, MeOD)δ 7.35 – 7.17 (m, 3H), 7.14 (s, 1H), 6.65 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.69 (s, 1H), 4.36 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 3.82 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.22 (s, 1H), 3.18 – 3.06 (m, 2H), 2.97 (s, 1H), 2.83 (t, J = 11.2 Hz, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.89 (dd, J = 35.3, 16.3 Hz, 4H), 1.29 (d, J = 5.5 Hz, 3H). MS: 474 (M+H) ⁺

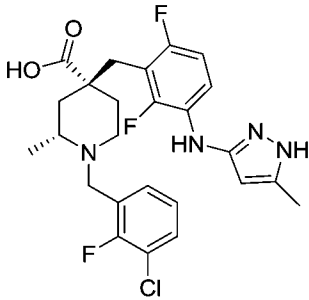
實施例	結構式	化學名稱	¹ H NMR & MS: (M+H) ⁺
16.		(2R,4R)-1-(2-氟-3-甲基苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	¹ H NMR (400 MHz, MeOD)δ 7.37 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 7.17 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.82 (s, 1H), 4.58 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 4.09 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 3.60 (s, 1H), 3.30 – 3.10 (m, 4H), 2.34 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.09 (dd, J = 39.6, 20.0 Hz, 4H), 1.49 (d, J = 5.7 Hz, 3H). MS: 470 (M+H) ⁺
17.		(2R,4R)-1-(2,6-二氯苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	¹ H NMR (400 MHz, MeOD)δ 7.51 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.42 (dd, J = 17.7, 9.9 Hz, 2H), 6.78 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.85 (d, J = 34.4 Hz, 1H), 4.63 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 4.19 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 3.47 (s, 1H), 3.29 (s, 2H), 3.07 (s, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.87 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 1.49 (t, J = 12.1 Hz, 3H). MS: 506 (M+H) ⁺
18.		(2R,4R)-1-(3-氯-4-氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	¹ H NMR (400 MHz, MeOD)δ 7.64 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.32 (dd, J = 17.4, 8.6 Hz, 2H), 6.78 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.80 (s, 1H), 4.48 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 3.85 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 3.46 – 3.35 (m, 1H), 3.24 (t, J = 13.1 Hz, 2H), 3.07 (s, 1H), 2.96 (s, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.01 (d, J = 46.3 Hz, 4H), 1.41 (d, J = 5.1 Hz, 3H). MS: 490 (M+H) ⁺
19.		(2R,4R)-1-(4-氯-3-氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	¹ H NMR (400 MHz, MeOD)δ 7.83 (s, 1H), 7.75 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 7.65 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.77 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.80 (s, 1H), 4.59 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.95 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 3.39 (d, J = 22.0 Hz, 1H), 3.25 (t, J = 14.0 Hz, 2H), 3.01 (d, J = 27.8 Hz, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.00 (d, J = 53.4 Hz, 4H), 1.51 – 1.35 (m, 3H). MS: 490 (M+H) ⁺

實施例	結構式	化學名稱	¹ H NMR & MS: (M+H) ⁺
20.		(2R,4R)-1-(3,5-二氯苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	¹ H NMR (400 MHz, MeOD)δ 7.47 (d, J = 5.6 Hz, 3H), 7.42 – 7.22 (m, 1H), 6.83 – 6.70 (m, 1H), 5.80 (s, 1H), 4.40 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 3.69 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 3.30 – 3.14 (m, 3H), 2.96 (s, 1H), 2.85 (t, J = 11.0 Hz, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.95 (dd, J = 39.8, 15.4 Hz, 4H), 1.33 (t, J = 8.2 Hz, 3H). MS: 506 (M+H) ⁺
21.		(2R,4R)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-1-(3-(三氟甲基)苄基)哌啶-4-羧酸	¹ H NMR (400 MHz, MeOD)δ 7.83 (s, 1H), 7.75 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 7.65 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.77 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.80 (s, 1H), 4.59 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.95 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 3.39 (d, J = 22.0 Hz, 1H), 3.25 (t, J = 14.0 Hz, 2H), 3.01 (d, J = 27.8 Hz, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.00 (d, J = 53.4 Hz, 4H), 1.51 – 1.35 (m, 3H). MS: 506 (M+H) ⁺
22.		(2R,4R)-1-(3,4-二氯-5-氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	¹ H NMR (400 MHz, MeOD)δ 7.53 (s, 1H), 7.39 (s, 2H), 6.78 (s, 1H), 5.79 (s, 1H), 4.37 (s, 1H), 3.69 (s, 1H), 3.21 (d, J = 51.7 Hz, 3H), 2.84 (s, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.02 (s, 4H), 1.33 (s, 3H). MS: 524 (M+H) ⁺
23.		(2R,4R)-1-(3,5-二氯-4-氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	¹ H NMR (400 MHz, MeOD)δ 7.58 (s, 2H), 7.40 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 5.79 (s, 1H), 4.39 (s, 1H), 3.81 – 3.62 (m, 1H), 3.15 (s, 3H), 2.86 (s, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.04 (s, 4H), 1.31 (s, 3H). MS: 524 (M+H) ⁺

實施例	結構式	化學名稱	¹ H NMR & MS: (M+H) ⁺
24.		(2R,4R)-1-(3,5-二氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	¹ H NMR (400 MHz, MeOD)δ 7.36 (s, 1H), 7.12 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 7.00 (s, 1H), 6.77 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.79 (s, 1H), 4.44 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 3.78 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 3.35 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.23 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 3.01 (s, 1H), 2.89 (s, 1H), 2.23 (s, 3H), 1.98 (d, J = 43.1 Hz, 4H), 1.36 (d, J = 4.4 Hz, 3H). MS: 474 (M+H) ⁺
25.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基-4-((3-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	¹ H NMR (400 MHz, MeOD)δ 8.05 (s, 1H), 7.48 (dt, J = 14.3, 6.7 Hz, 2H), 7.22 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 5.92 (s, 1H), 3.15 (m, 4H), 2.82 (s, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.14 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 2.03 (d, J = 14.8 Hz, 2H), 1.91 (m, 2H), 1.34 (d, J = 6.2 Hz, 3H). MS: 487 (M+H) ⁺
26.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((5-氟-2-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)嘧啶-4-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	MS: 491 (M+H) ⁺
27.		(2R,4R)-1-(3-氯-2,4-二氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	¹ H NMR (400 MHz, MeOD)δ 7.50 (dd, J = 14.5, 7.9 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.18 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.77 (s, 1H), 4.38 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 3.81 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.23 (s, 3H), 3.01 (s, 1H), 2.84 (t, J = 11.3 Hz, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.10 – 1.77 (m, 4H), 1.35 (d, J = 5.8 Hz, 3H). MS: 508 (M+H) ⁺

實施例	結構式	化學名稱	¹ H NMR & MS: (M+H) ⁺
28.		(2S,4S)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-乙基-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	¹ H NMR (400 MHz, MeOD)δ 7.38 (ddt, J = 60.4, 51.4, 7.7 Hz, 4H), 6.75 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 5.77 (s, 1H), 4.37 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 3.84 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 3.26 – 3.14 (m, 2H), 3.04 (s, 2H), 2.88 (t, J = 11.5 Hz, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.11 – 1.78 (m, 5H), 1.72 – 1.48 (m, 1H), 1.04 – 0.81 (m, 3H). MS: 504 (M+H) ⁺
29.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基-4-((6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	¹ H NMR (400 MHz, MeOD)δ 7.86 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.68-7.53 (m, 2H), 7.24 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.90-4.78 (m, 2H), 4.38 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.99-3.87 (m, 1H), 3.51-3.40 (m, 2H), 3.29 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.18-1.99 (m, 3H), 1.56 (s, 3H), 1.25-1.16 (m, 1H). MS: 472 (M+H) ⁺
30.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	¹ H NMR (400 MHz, MeOD)δ 7.74-7.65 (m, 2H), 7.35 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.03 (s, 1H), 4.46 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 4.08-3.96 (m, 1H), 3.61-3.46 (m, 3H), 3.42-3.36 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.28-1.99 (m, 4H), 1.61 (s, 3H), 1.35-1.26 (m, 1H). MS: 409 (M+H) ⁺
31.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基-4-((4-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)嘧啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	MS: 409 (M+H) ⁺

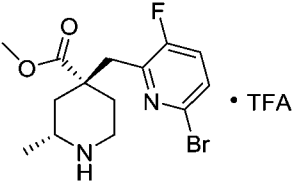
實施例	結構式	化學名稱	¹ H NMR & MS: (M+H) ⁺
32.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3,5-二甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	¹ H NMR (400 MHz, MeOD)δ 7.75 – 7.64 (m, 2H), 7.35 (t, 1H), 6.48 (s, 1H), 4.52 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 4.13 (s, 1H), 3.79 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 3.72 – 3.48 (m, 2H), 3.41 (m, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.40 – 2.17 (m, 4H), 1.57 (d, J = 5.6 Hz, 3H). MS: 501(M+H) ⁺
33.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基-4-((5-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	¹ H NMR (400 MHz, DMSO)δ 7.76 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.64 – 7.57 (m, 2H), 7.37 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.33 (s, 1H), 4.85 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 4.33 (d, J = 13.5 Hz, 2H), 3.89 (s, 1H), 3.44-3.40 (s, 1H), 3.08-3.10 (dd, J = 31.8, 13.6 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.09-2.08 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 1.99 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 1.87-1.85 (t, J = 13.2 Hz, 2H), 1.42 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.27 (d, J = 22.2 Hz, 1H). MS: 487(M+H) ⁺
34.		(2R,4R)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基-1-(2-(三氟甲基)苄基)哌啶-4-羧酸	¹ H NMR (400 MHz, DMSO)δ 9.15 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 7.79 (d, J = 64.3 Hz, 4H), 7.43 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.11 (s, 1H), 4.06 (s, 2H), 3.38 – 3.33 (m, 1H), 3.22 (s, 2H), 3.04 – 3.15 (m, 2H), 2.34 – 2.20 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.96 (d, J = 14.0 Hz, 2H), 1.44 (s, 3H). MS: 506(M+H) ⁺
35.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-5-甲基-6-((3-甲基-1H-吡唑-5-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	¹ H NMR (400 MHz, MeOD)δ 7.71-7.65 (m, 2H), 7.58 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.36 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.20 (s, 1H), 4.45 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.02-3.93 (m, 1H), 3.58-3.35 (m, 4H), 3.32-3.25 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.26-2.11 (m, 2H), 2.11-2.01 (m, 1H), 1.63 (s, 3H). MS: 504(M+H) ⁺

實施例	結構式	化學名稱	¹ HNMR & MS: (M+H) ⁺
36.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-(2,6-二氟-3-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)苄基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.94 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.76 (dd, J = 15.3, 7.6 Hz, 1H), 7.59 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.44 – 7.25 (m, 1H), 6.90 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 4.82 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.38 (dd, J = 23.0, 12.8 Hz, 2H), 3.85 (s, 1H), 3.41 (s, 1H), 3.21 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 3.15 (s, 1H), 2.92 (d, J = 20.5 Hz, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.10 – 2.07 (m, 1H), 1.92 – 1.82 (m, 2H), 1.51 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.33 (d, J = 6.4 Hz, 1H). MS: 507(M+H) ⁺

【0385】 實施例37

【0386】 (2R,4R)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基-1-(2-(三氟甲基)苯甲酰基)哌啶-4-羧酸

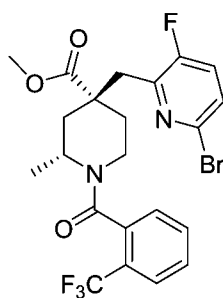
【0387】 步驟 1: (2R,4R)-4-((6-溴-3-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-甲酸甲酯三氟乙酸鹽



【0388】 向中間體 C5(310 mg, 0.898 mmol)的 DCM(4 ml)溶液中加入三氟乙酸(2 mL)。所得溶液室溫下攪拌 1h。減壓濃縮得到黃色油狀的(2R,4R)-4-((6-溴-3-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-甲酸甲酯三氟乙酸鹽(310 mg)。

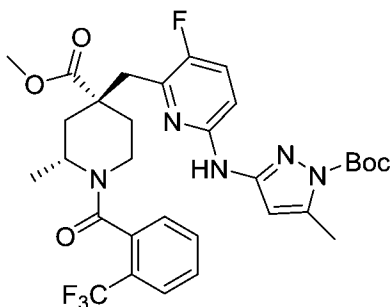
LCMS (ESI, m/z): 517 [M+H]⁺。

【0389】 步驟 2: (2R,4R)-4-((6-溴-3-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基-1-(2-(三氟甲基)苯甲酰基)哌啶-4-甲酸甲酯



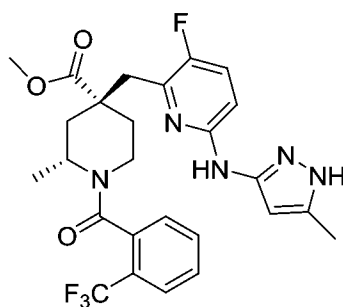
【0390】向(2R,4R)-4-((6-溴-3-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-甲酸甲酯三氟乙酸鹽(310 mg, 0.898 mmol)的 DMF(10ml)溶液中加入 2-(三氟甲基)苯甲酸(255 mg, 1.341 mmol)、DIEA(698 mg, 6.911 mmol)和 HATU(689 mg, 1.812 mmol)。所得溶液室溫下攪拌 3h，過濾所得混合物，將濾液減壓濃縮，殘餘物通過 C18 反相柱層析經 ACN/H₂O 洗脫純化得到黃色油狀的 (2R,4R)-4-((6-溴-3-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基-1-(2-(三氟甲基)苯甲酰基)哌啶-4-甲酸甲酯 (451 mg, Y=97%)。LCMS (ESI, m/z): 517 [M+H]⁺。

【0391】步驟 3: (2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁氧羰基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-3-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基-1-(2-(三氟甲基)苯甲酰基)哌啶-4-甲酸甲酯



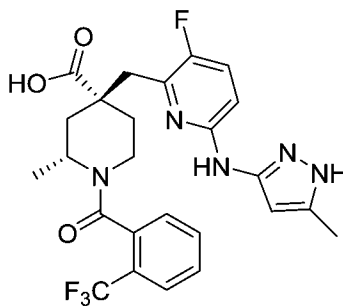
【0392】使用類似於實施例 1 合成中所描述的步驟 3，用 1-(2R,4R)-4-((6-溴-3-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基-1-(2-(三氟甲基)苯甲酰基)哌啶-4-甲酸甲酯 (451 mg, 0.872 mmol) 合成得到黃色油狀的標題化合物(450 mg)。LCMS(ESI, m/z): 634 [M+H]⁺。

【0393】步驟 4: (2R,4R)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基-1-(2-(三氟甲基)苯甲酰基)哌啶-4-甲酸甲酯



【0394】使用類似於實施例 1 合成中所描述的步驟 4，用(2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁氧羰基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-3-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基-1-(2-(三氟甲基)-苯甲醯基)哌啶-4-甲酸甲酯(450 mg, 0.699 mmol)合成得到黃色油狀的標題化合物(391 mg)。LCMS (ESI, m/z): 534 [M+H]⁺。

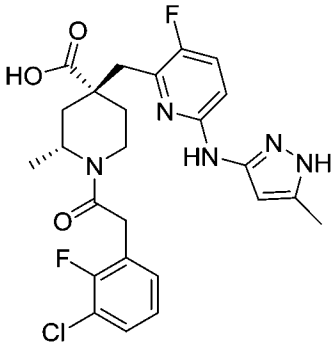
【0395】步驟 5: (2R,4R)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基 1) 甲基)-2-甲基-1-(2-(三氟甲基)苯甲醯基)哌啶-4-羧酸



【0396】使用類似於實施例 1 合成中所描述的步驟 5，用(2R,4R)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-吡啶-2-基)甲基)-2-甲基-1-(2-(三氟甲基)苯甲醯基)哌啶-4-甲酸甲酯(191 mg, 0.367 mmol)合成得到白色固體的標題化合物 11 mg。LCMS(ESI, m/z): 520 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.89 – 7.26 (m, 5H), 6.89 (dd, J = 15.6, 6.3 Hz, 1H), 6.07 – 5.91 (m, 1H), 3.75 – 3.34 (m, 2H), 3.25 – 2.94 (m, 3H), 2.57 – 2.26 (m, 4H), 2.16 – 1.77 (m, 2H), 1.52 (dd, J = 27.1, 13.7 Hz, 1H), 1.24 (ddd, J = 31.3, 22.2, 7.1 Hz, 3H)。

【0397】採用上述步驟，用相應的起始原料和中間體合成表 2 中的以下實施例。

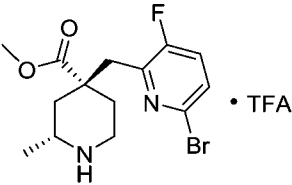
表2

實施例	結構式	化學名稱	¹ H NMR & MS: (M+H) ⁺
38		(2R,4R)-1-(2-(3-氯-2-氟苯基)乙基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.25 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.07 (s, 1H), 6.99 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.65 (s, 1H), 4.25 (s, 1H), 3.66 (dd, J = 34.5, 19.0 Hz, 4H), 2.86 (dd, J = 25.6, 8.9 Hz, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.06 (dd, J = 34.9, 27.2 Hz, 4H), 1.19 (s, 3H). MS: 518 (M+H) ⁺

【0398】實施例39

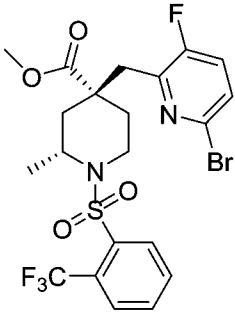
【0399】(2R,4R)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基-1-(2-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-羧酸

【0400】步驟 1: (2R,4R)-4-((6-溴-3-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-甲酸甲酯三氟乙酸鹽



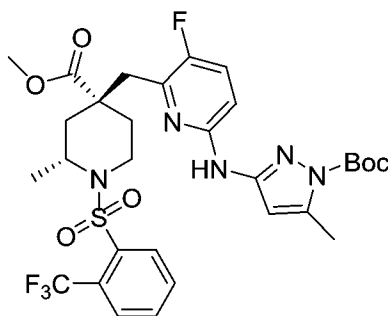
【0401】使用類似於實施例 37 合成中所描述的步驟 1，用中間體 C5(1.54 g, 3.458 mmol)合成得到黃色油狀的標題化合物(1.33 g)。LCMS(ESI, m/z): 345, 347 [M+H]⁺。

【0402】步驟 2: (2R,4R)-4-((6-溴-3-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基-1-((2-(三氟甲基)苯基)磺基)哌啶-4-甲酸甲酯



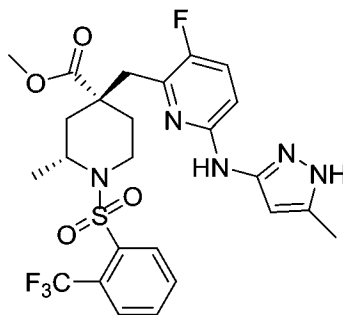
【0403】向(2R,4R)-4-((6-溴-3-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-甲酸甲酯三氟乙酸鹽(1.33 g, 3.853 mmol)和 K_2CO_3 (1.62 g, 11.721 mmol)的 THF(15 ml)溶液的混合物中加入 2-(三氟甲基)苯磺醯氯(1.42 g, 5.805 mmol)。所得溶液在 60°C 下攪拌 3h，過濾，將濾液減壓濃縮。殘餘物通過 C18 反相柱層析經 ACN/H₂O 洗脫純化得到黃色油狀的(2R,4R)-4-((6-溴-3-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基-1-((2-(三氟甲基)苯基)磺醯基)哌啶-4-甲酸甲酯(1.07 g)。LCMS(ESI, m/z): 553,555 [M+H]⁺。

【0404】步驟 3: (2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁氧羰基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-3-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基-1-((2-(三氟甲基)苯基)磺醯基)哌啶-4-甲酸甲酯



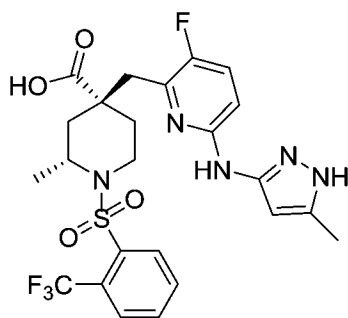
【0405】使用類似於實施例 1 合成中所描述的步驟 3，用(2R,4R)-4-((6-溴-3-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基-1-((2-(三氟甲基)苯基)磺醯基)哌啶-4-甲酸甲酯(1.07 g, 1.927 mmol)合成得到黃色油狀的標題化合物(2.56 g)。LCMS(ESI, m/z): 670 [M+H]⁺。

【0406】步驟 4: (2R,4R)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基-1-((2-(三氟甲基)苯基)磺醯基)哌啶-4-甲酸甲酯



【0407】使用類似於實施例 1 合成中所描述的步驟 4，用(2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁氧羰基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-3-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基-1-((2-(三氟甲基)苯基)磺醯基)哌啶-4-甲酸甲酯(2.51 g, 3.746 mmol)合成得到黃色油狀的標題化合物(812 mg)。LCMS(ESI, m/z): 570 [M+H]⁺。

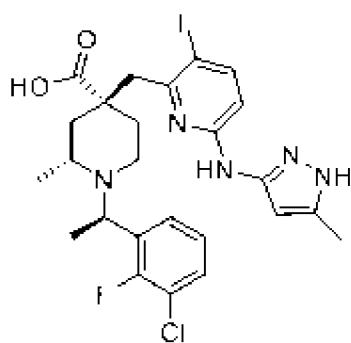
【0408】步驟 5: (2R,4R)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基-1-((2-(三氟甲基)苯基)磺醯基)哌啶-4-羧酸



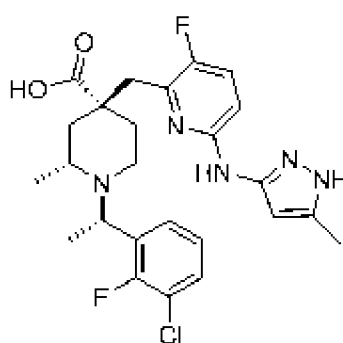
【0409】使用類似於實施例 1 合成中所描述的步驟 5，用(2R,4R)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-吡啶-2-基)甲基)-2-甲基-1-((2-(三氟甲基)苯基)磺醯基)哌啶-4-甲酸甲酯(812 mg, 1.425 mmol)合成得到白色固體的標題化合物 215 mg。LCMS(ESI, m/z): 556 [M+H]⁺。 ¹H NMR(400 MHz, MeOD)δ 8.22(dd, J = 5.6, 3.6 Hz, 1H), 7.95(dd, J = 5.6, 3.6 Hz, 1H), 7.85-7.77(m, 2H), 7.59(t, J = 8.9 Hz, 1H), 6.88(dd, J = 9.0, 3.1 Hz, 1H), 6.01(d, J = 0.4 Hz, 1H), 4.35-4.20(m, 1H), 3.69-3.58(m, 1H), 3.47-3.35(m, 1H), 3.15(dd, J = 13.7, 2.8 Hz, 1H), 2.99(dd, J = 13.7, 2.4 Hz, 1H), 2.41(s, 3H), 2.37(s, 1H), 2.21-2.10(m, 1H), 1.90(dd, J = 13.9, 5.7 Hz, 1H), 1.54-1.41(m, 1H), 1.14(d, J = 7.2 Hz, 3H)。

【0410】實施例 40&實施例 41

【0411】(2R,4R)-1-((R)-1-(3-氯-2-氟苯基)乙基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸&(2R,4R)-1-((S)-1-(3-氯-2-氟苯基)乙基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸

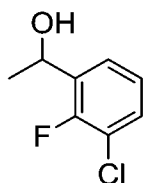


實施例 40



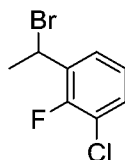
實施例 41

【0412】步驟 1: 1-(3-氯-2-氟苯基)乙-1-醇



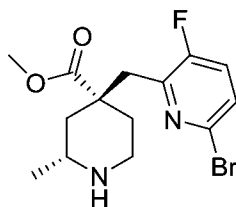
【0413】在 0°C 下，向 1-(3-氯-2-氟苯基)乙-1-酮(2.69 g, 15.587mmol)的甲醇 (20 mL)溶液加入硼氫化鈉(1.24 g, 32.778 mmol)。所得溶液在 0 °C 下攪拌反應 1h，用 1N HCl 溶液(50 mL)淬滅，將所得反應液用水稀釋，乙酸乙酯萃取。有機相用無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮。殘餘物通過矽膠色譜法經 EA/己烷(0%~20%)洗脫純化得到黃色油狀的 2.57 g。

【0414】步驟 2: 1-(1-溴乙基)-3-氯-2-氟苯



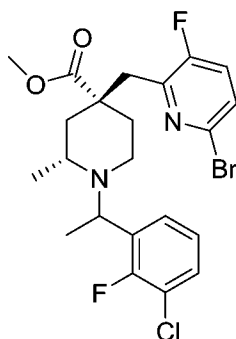
【0415】1-(3-氯-2-氟苯基)乙-1-醇(2.57 g, 14.719 mmol)、三溴化磷(4.03 g, 14.888 mmol)和 4-二甲胺基吡啶(120 mg, 0.982 mmol)的 DCM(20 mL)溶液的混合物在室溫下攪拌 1h。將所得溶液減壓濃縮。殘餘物通過矽膠色譜法經 EA/己烷(0~10%)洗脫純化得到無色油狀的標題化合物 2.12 g。

【0416】步驟 3: (2R,4R)-4-((6-溴-3-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-甲酸甲酯鹽酸鹽



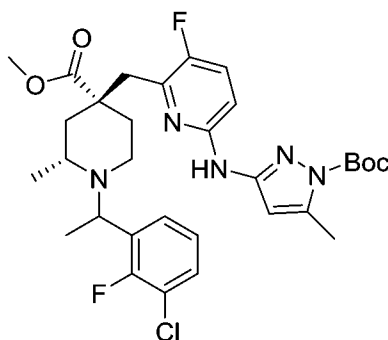
【0417】使用類似於實施例 37 合成中所描述的步驟 1，用中間體 C5(2.10 g, 4.719 mmol)合成得到黃色油狀的標題化合物(1.75 g)。LCMS(ESI, m/z): 345, 347 $[M+H]^+$ 。

【0418】步驟 4: (2R,4R)-4-((6-溴-3-氟吡啶-2-基)甲基)-1-(-1-(3-氯-2-氟苯基)乙基)-2-甲基哌啶-4-甲酸甲酯



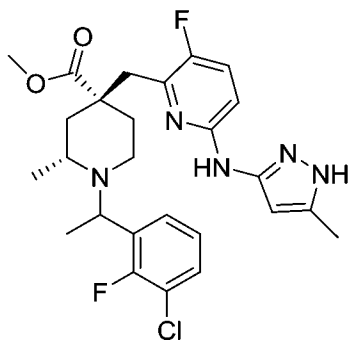
【0419】使用類似於實施例 1 合成中所描述的步驟 1，用(2R,4R)-4-((6-溴-3-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-甲酸甲酯(1.03 g, 2.984 mmol)合成得到黃色油狀的標題化合物(756 mg, Y=51%)。LCMS(ESI, m/z): 501, 503 $[M+1]^+$ 。

【0420】步驟 5: (2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁氧羰基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-3-氟吡啶-2-基)甲基)-1-(-1-(3-氯-2-氟苯基)乙基)-2-甲基哌啶-4-甲酸甲酯



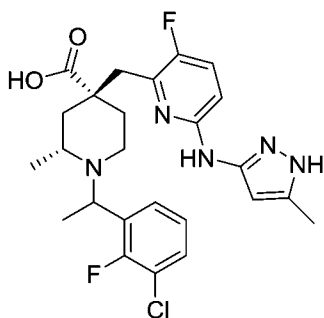
【0421】使用類似於實施例 1 合成中所描述的步驟 3，用(2R,4R)-4-((6-溴-3-氟吡啶-2-基)甲基)-1-(-1-(3-氯-2-氟苯基)乙基)-2-甲基哌啶-4-甲酸甲酯(756 mg, 1.509 mmol)合成得到黃色油狀的標題化合物(953mg)。LCMS(ESI, m/z): 618 [M+H]⁺。

【0422】步驟 6: (2R,4R)-1-(-1-(3-氯-2-氟苯基)乙基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-甲酸甲酯



【0423】使用類似於實施例 1 合成中所描述的步驟 4，用(2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁氧羰基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-3-氟吡啶-2-基)甲基)-1-(-1-(3-氯-2-氟苯基)乙基)-2-甲基哌啶-4-甲酸甲酯(953 mg, 1.542 mmol)合成得到黃色固體的標題化合物(421 mg)。LCMS(ESI, m/z): 518 [M+H]⁺。

【0424】步驟 7: (2R,4R)-1-(-1-(3-氯-2-氟苯基)乙基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸



【0425】使用類似於實施例 1 合成中所描述的步驟 5，用(2R,4R)-1-(-1-(3-氯-2-氟苯基)乙基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-

甲基哌啶-4-甲酸甲酯(421 mg, 0.813 mmol)合成得到白色固體的標題化合物 224 mg。LCMS(ESI, m/z): 504 [M+H]⁺。

【0426】(2R,4R)-1-(1-(3-氯-2-氟苯基)乙基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸進一步通過 Prep-HPLC 純化得到白色固體的實施例 40(121 mg)和實施例 41(87 mg)。

【0427】實施例 40

【0428】LCMS(ESI, m/z): 504 [M+H]⁺。

【0429】¹H NMR(400 MHz, MeOD)δ 7.85-7.53(m, 3H), 7.37(t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.91(dd, J = 8.9, 2.8 Hz, 1H), 6.03(s, 1H), 3.92(s, 1H), 3.64-3.42(m, 2H), 3.40-3.33(m, 3H), 2.40(s, 3H), 2.19(d, J = 37.9 Hz, 4H), 1.80(d, J = 5.3 Hz, 3H), 1.59(s, 3H)。

【0430】實施例 41

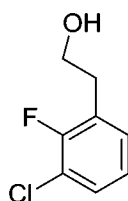
【0431】LCMS(ESI, m/z): 504 [M+H]⁺。

【0432】¹H NMR(400 MHz, MeOD)δ 7.70(t, J = 7.0 Hz, 2H), 7.57(t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.39(t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.88(dd, J = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 6.01(s, 1H), 5.46(s, 1H), 3.67(d, J = 35.9 Hz, 1H), 3.50(s, 1H), 3.14(dd, J = 20.5, 12.4 Hz, 2H), 2.90(s, 1H), 2.40(s, 3H), 2.26(d, J = 14.5 Hz, 2H), 2.11(d, J = 25.2 Hz, 1H), 1.81(s, 3H), 1.61(s, 1H), 1.45-1.11(m, 3H)。

【0433】實施例 42

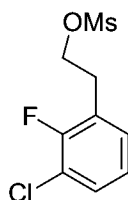
【0434】(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苯乙基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸

【0435】步驟 1: 2-(3-氯-2-氟苯基)乙-1-醇



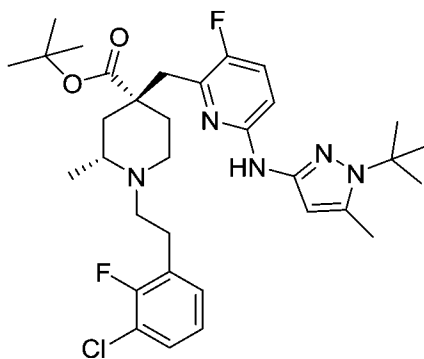
【0436】向 2-(3-氯-2-氟苯基)醋酸(510 mg, 2.704 mmol)的 THF(5 mL)溶液中加入硼烷四氫呋喃錯合物(5.4 ml)。所得溶液回流攪拌 3h。然後將反應體系蒸發除去溶劑，殘餘物通過矽膠色譜法經 EA/己烷(0~30%)洗脫純化得到油狀的 2-(3-氯-2-氟苯基)乙-1-醇(466 mg)。

【0437】步驟 2: 3-氯-2-氟苯乙基甲磺酸酯



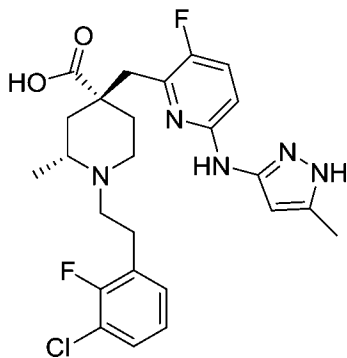
【0438】在 0°C~5°C 下，向 2-(3-氯-2-氟苯基)乙-1-醇(107 mg, 0.613 mmol)和三乙胺(183 mg, 1.808 mmol)的二氯甲烷(4 ml)溶液的混合物中逐滴加入甲磺醯氯(129 mg, 1.126 mmol)。將反應體系攪拌 2h，用水(10 mL)淬滅。所得溶液用 DCM(3×30 mL)萃取，合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥，真空濃縮得到黃色油狀的 3-氯-2-氟苯乙基甲磺酸酯(164 mg, 0.649 mmol)。無需任何進一步純化可直接用於下一步。

【0439】步驟 3: (2R,4R)-4-(((6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-3-氟吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苯乙基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯



【0440】向(2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-yl)胺基)-3-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯(97 mg, 0.211 mmol)、碳酸鉀(138 mg, 0.999 mmol)的 ACN(4 ml)溶液的混合物中加入 3-氯-2-氟苯乙基甲基磺酸酯(164 mg, 0.649 mmol)。反應體系在 80°C 下攪拌 15h，然後過濾出固體，真空濃縮所得溶液。殘餘物通過矽膠色譜法經 EA/己烷(0~70%)洗脫純化得到黃色油狀的標題化合物(17 mg, 0.130 mmol)。LCMS(ESI, m/z): 616 [M+1]⁺。

【0441】步驟 4: (2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苯乙基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸



【0442】使用類似於實施例 5 合成中所描述的步驟 5，用(2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-3-氟吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苯乙基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯(17 mg, 0.130 mmol)得到白色固體的標題化合物(12 mg)。LCMS(ESI, m/z): 504 [M+H]⁺。 ¹H NMR(400 MHz, MeOD)δ 7.57(t, J = 9.0 Hz, 1H), 7.45(t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.35(s, 1H), 7.19(t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.88(dd, J = 9.0, 3.1 Hz, 1H), 6.00(d, J = 9.7 Hz, 1H), 3.77(s, 2H), 3.68 – 3.33(m, 5H), 3.20-3.08(m, 2H), 2.36(s, 3H), 2.21(d, J = 11.9 Hz, 2H), 2.05(s, 2H), 1.44(s, 3H)。

【0443】採用上述步驟，用相應的起始原料和中間體合成表 3 中的以下實施例。

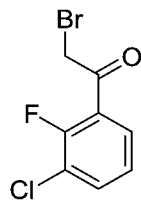
表3

實施例	結構式	化學名稱	¹ HNMR & MS: (M+H) ⁺
43		(2R,4R)-1-(2,6-二氯苯基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	¹ H NMR (400 MHz, MeOD)δ 7.61 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 7.53 – 7.43 (m, 2H), 7.32 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 9.0, 3.0 Hz, 1H), 6.02 (s, 1H), 3.84 (s, 1H), 3.68 – 3.35 (m, 6H), 2.38 (d, J = 3.8 Hz, 3H), 2.19 (t, J = 30.8 Hz, 4H), 1.50 (d, J = 13.7 Hz, 3H), -0.00 (s, 2H). MS: 520 (M+H) ⁺

【0444】 實施例 44

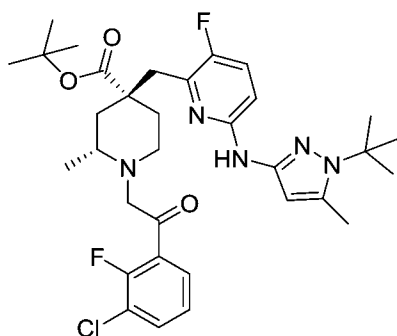
【0445】 (2R,4R)-1-(2-(3-氯-2-氟苯基)-2-氧代乙基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸

【0446】 步驟 1: 2-溴-1-(3-氯-2-氟苯基)乙-1-酮



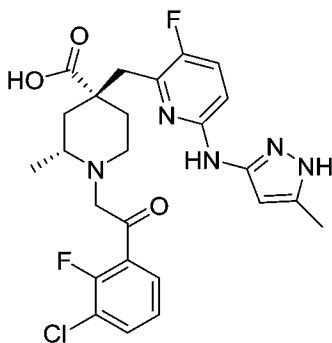
【0447】 1-(3-氯-2-氟苯基)乙-1-酮(1.004 g, 5.817 mmol)、NBS(1.393 g, 7.827 mmol)、磷酸二氫鉀(0.282 g, 2.072 mmol)和乙醇(12 mL)的混合液回流 3h。將反應體系蒸發去除溶劑，殘餘物通過 C18 反相柱層析經 ACN/H₂O 洗脫純化得到棕色油狀的 2-溴-1-(3-氯-2-氟苯基)乙-1-酮(297 mg, 1.181 mmol)。LCMS (ESI, m/z): 251,253 [M+1]⁺。

【0448】 步驟 2: (2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-3-氟吡啶-2-基)甲基)-1-(2-(3-氯-2-氟苯基)-2-氧代乙基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯



【0449】 0℃下，向(2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-3-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯(156 mg, 0.339 mmol)、2-溴-1-(3-氯-2-氟苯基)乙-1-酮(109 mg, 0.433 mmol)的 THF(8 ml)溶液的混合液中加入三乙胺(362 mg, 3.577 mmol)。將所得溶液室溫下攪拌過夜。將反應體系蒸發去除溶劑後，殘餘物通過矽膠柱色譜法 EA/己烷(0%~30%)洗脫純化得到黃色油狀的(2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-3-氟吡啶-2-基)甲基)-1-(2-(3-氯-2-氟苯基)-2-氧代乙基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯(68 mg, 0.107 mmol)。LCMS (ESI, m/z): 630 [M+1]⁺。

【0450】 步驟 3: (2R,4R)-1-(2-(3-氯-2-氟苯基)-2-氧代乙基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸



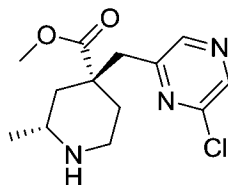
【0451】 使用類似於實施例 5 合成中所描述的步驟 5，用(2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-3-氟吡啶-2-基)甲基)-1-(2-(3-氯-2-氟苯基)-2-氧代乙基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯 (68 mg, 0.107 mmol) 合成得到白色固體的標題化合物(34 mg)。LCMS (ESI, m/z): 518 [M+1]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.00 (ddd, J = 8.0, 6.4, 1.6 Hz, 1H), 7.92-7.83 (m, 1H), 7.62 (t, J =

9.0 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 9.0, 3.1 Hz, 1H), 4.86 (d, J = 18.0 Hz, 1H), 4.05-3.87 (m, 1H), 3.71 (s, 2H), 3.56 (t, J = 11.1 Hz, 2H), 3.46 (s, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.24 (s, 2H), 2.10 (d, J = 14.1 Hz, 2H), 1.42 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。

【0452】實施例 45

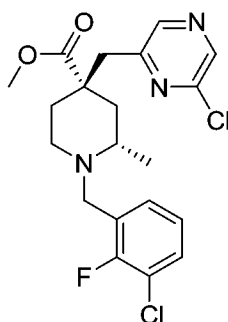
【0453】(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基-4-((6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡嗪-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸

【0454】步驟 1: (2R,4R)-4-((6-氯吡嗪-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-甲酸甲酯



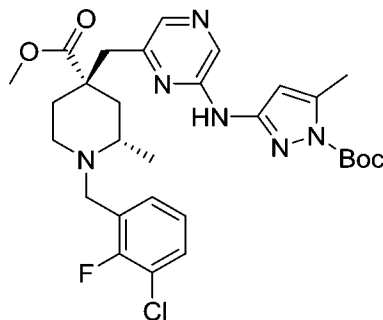
【0455】使用類似於實施例 37 合成中所描述的步驟 1，用中間體 C4(298 mg, 0.776 mmol)合成得到黃色油狀的標題化合物(210 mg)。LCMS(ESI, m/z): 284 [M+H]⁺。

【0456】步驟 2: (2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((6-氯吡嗪-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-甲酸甲酯



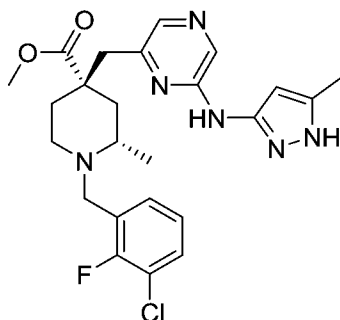
【0457】使用類似於實施例 1 合成中所描述的步驟 1，用(2R,4R)-4-((6-氯吡嗪-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-甲酸甲酯(210 mg, 0.064 mmol)合成得到黃色油狀的標題化合物(216 mg, 粗品)。LCMS(ESI, m/z): 426 [M+H]⁺。

【0458】步驟 3: (2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁氧羰基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡嗪-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-甲酸甲酯



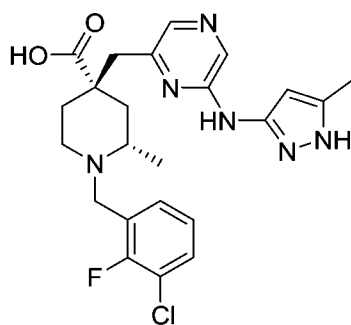
【0459】使用類似於實施例 1 合成中所描述的步驟 3，用(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((6-氯吡嗪-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-甲酸甲酯(216 mg, 粗品)合成得到黃色油狀的標題化合物(923 mg)。LCMS(ESI, m/z): 587 [M+H]⁺。

【0460】步驟 4: (2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基-4-((6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡嗪-2-基)甲基)哌啶-4-甲酸甲酯



【0461】使用類似於實施例 1 合成中所描述的步驟步驟 4，用(2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁氧羰基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡嗪-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-甲酸甲酯(923 mg)合成得到黃色油狀的標題化合物(325 mg, 粗品)。LCMS (ESI, m/z): 487 [M+H]⁺。

【0462】步驟 5: (2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基-4-((6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡嗪-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸

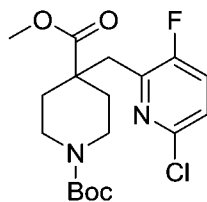


【0463】使用類似於實施例 1 合成中所描述的步驟 5，用(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基-4-((6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡嗪-2-基)甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(325 mg)合成得到黃色固體的標題化合物 9 mg。LCMS (ESI, m/z): 487 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.61 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.77 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.68 (s, 2H), 7.59 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 7.38 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 6.28 (s, 1H), 3.54 (s, 50H), 3.14 (d, J = 9.9 Hz, 4H), 2.50 (m, 109H), 2.33 (s, 1H), 2.23 (s, 4H), 2.23 (s, 6H), 2.02 (d, J = 13.4 Hz, 3H), 1.88 (m, 4H), 1.48 (d, J = 6.1 Hz, 5H)。

【0464】實施例 46

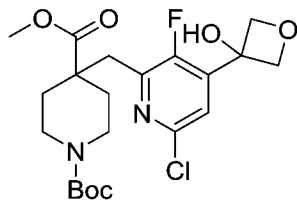
【0465】1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-4-(3-羥基氧雜環丁烷-3-基)-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸

【0466】步驟 1: 1-(叔丁基)-4-甲基-4-((6-溴-3-氟吡啶-2-基)甲基)哌啶-1,4-二羧酸



【0467】使用類似於實施例 5 合成中所描述的步驟 1，用 1-(叔丁基)-4-甲基哌啶-1,4-二羧酸(2.47 g, 10.152 mmol)、中間體 A6(2.95 g, 13.142mmol)合成得到黃色油狀的標題化合物(1808 mg, Y=46%)。LCMS (ESI, m/z): 387 $[M+H]^+$ 。

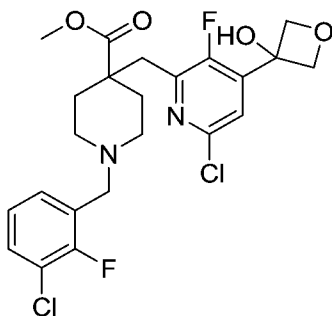
【0468】步驟 2: 1-(叔丁基)-4-甲基-4-((6-氯-3-氟-4-(3-羥基氧雜環丁烷-3-基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-1,4-二羧酸



【0469】在氮氣環境下，將二異丙胺(374 mg, 3.696 mmol)的 THF(5 mL)溶液冷卻至 -78°C 。在 10 min 內逐滴加入正丁基鋰(2.5M)的己烷 (1.3 mL, 3.250 mmol)溶液，保持內部溫度低於 -40°C 。所得溶液在 0°C 下攪拌 30 min，然後在 -78°C 下逐滴加入 1-(叔丁基)-4-甲基-4-((6-溴-3-氟吡啶-2-基)甲基)哌啶-1,4-二羧酸(777 mg, 2.013 mmol)的 THF(5 ml)溶液。將反應體系在 -40°C 想攪拌 1h。

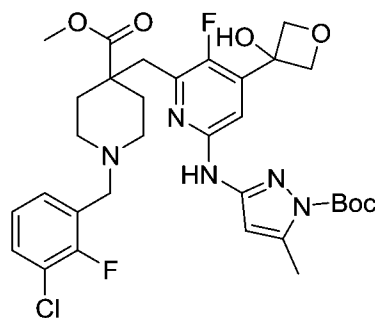
【0470】加入 3-氧雜環丁酮(295 mg, 4.094 mmol)的 THF(5 ml)溶液，所得溶液在 -60°C 下攪拌 1h。用飽和 NH_4Cl 溶液淬滅，所得混合物用 EA 萃取。有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾並減壓濃縮。殘餘物通過 C18 反相柱層析經 ACN/ H_2O 洗脫純化得到黃色油狀的 1-(叔丁基)-4-甲基-4-((6-氯-3-氟-4-(3-羥基氧雜環丁烷-3-基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-1,4-二羧酸(476 mg, Y=52%)。LCMS (ESI, m/z): 459 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0471】步驟 3: 1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((6-氯-3-氟-4-(3-羥基氧雜環丁烷-3-基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-甲酸甲酯



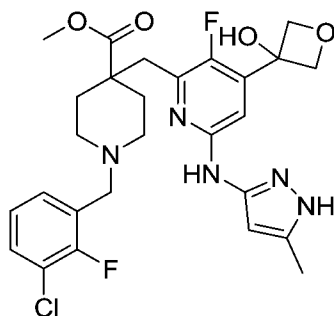
【0472】使用類似於實施例 5 合成中所描述的步驟 3 和 4，用 1-(叔丁基)-4-甲基-4-((6-氯-3-氟-4-(3-羥基氧雜環丁烷-3-基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-1,4-二羧酸(476 mg, 1.037 mmol)合成得到黃色油狀的標題化合物(168 mg, Y=32%)。LCMS (ESI, m/z): 501 [M+H]⁺。

【0473】步驟 4: 4-((6-((1-(叔丁氧羰基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-3-氟-4-(3-羥基氧雜環丁烷-3-基)吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)哌啶-4-甲酸甲酯



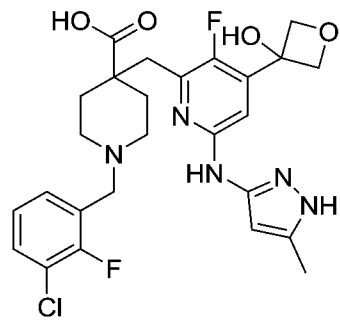
【0474】使用類似於實施例 1 合成中所描述的步驟 3，用 1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((6-氯-3-氟-4-(3-羥基氧雜環丁烷-3-基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(168 mg, 0.335 mmol)合成得到黃色油狀的標題化合物(255 mg, 粗品)。LCMS (ESI, m/z): 662 [M+H]⁺。

【0475】步驟 5: 1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-4-(3-羥基氧雜環丁烷-3-基)-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-甲酸甲酯



【0476】使用類似於實施例 1 合成中所描述的步驟 4，用 4-((6-((1-(叔丁氧羰基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-3-氟-4-(3-羥基氧雜環丁烷-3-基)吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)哌啶-4-甲酸甲酯(255 mg, 粗品)合成得到黃色油狀的標題化合物(65 mg, 粗品)。LCMS (ESI, m/z): 562 [M+H]⁺。

【0477】步驟 6: 1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-4-(3-羥基氧雜環丁烷-3-基)-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸



【0478】使用類似於實施例 1 合成中所描述的步驟 5，用 1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-4-(3-羥基氧雜環丁烷-3-基)-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-甲酸甲酯(65 mg)合成得到黃色固體的標題化合物 10 mg。
◦ LCMS (ESI, m/z): 548 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, MeOD)δ 7.69 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.33 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 5.99 (s, 1H), 5.08 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 4.80 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.53 (m, 3H), 3.17 (d, J = 13.1 Hz, 3H), 2.46 (s, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.93 (s, 2H), 1.31 (s, 2H)。

【0479】採用上述步驟，用相應的起始原料和中間體合成表4中的以下實施例。

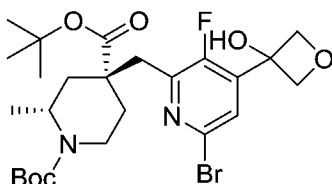
表4

實施例	結構式	化學名稱	¹ H NMR & MS: (M+H) ⁺
47		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-4-(3-羥基氧雜環丁烷-3-基)-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	¹ H NMR (400 MHz, MeOD)δ 7.68 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.55 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 7.34 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 5.95 (s, 1H), 5.07 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 4.79 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 4.33 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 3.91 (s, 2H), 3.44 (d, J = 29.1 Hz, 4H), 2.33 (s, 3H), 2.15 (dd, J = 73.5, 26.6 Hz, 5H), 1.57 (d, J = 6.0 Hz, 3H). MS: 562 (M+H) ⁺

【0480】實施例 48

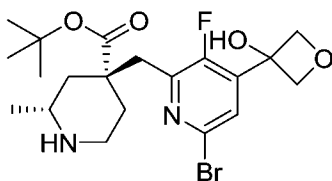
【0481】(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-4-(3-氟氧雜環丁烷-3-基)-6-((5-甲基-1H-吡啶-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸

【0482】步驟 1：二叔丁基-(2R,4R)-4-((6-溴-3-氟-4-(3-羟基氧雜環丁烷-3-基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-1,4-二羧酸



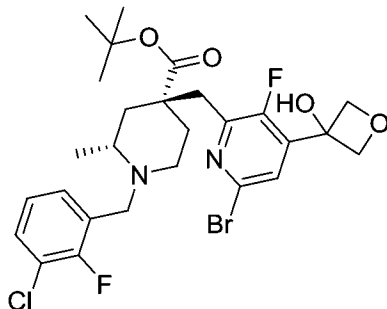
【0483】使用類似於實施例 43 合成中所描述的步驟 2，用中間體 C2(881mg, 1.808mmol)合成得到黃色油狀的標題化合物(826 mg, Y=83%)。LCMS(ESI, m/z): 559 [M+H]⁺。

【0484】步驟 2：(2R,4R)-4-((6-溴-3-氟-4-(3-羟基氧雜環丁烷-3-基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯



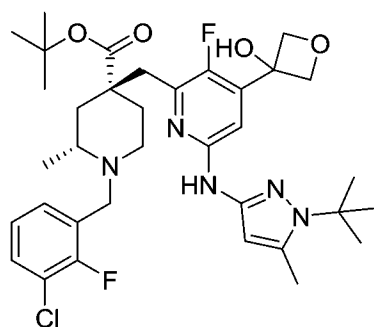
【0485】使用類似於實施例 5 合成中所描述的步驟 3，用二叔丁基-(2R,4R)-4-((6-溴-3-氟-4-(3-羟基氧雜環丁烷-3-基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-1,4-二羧酸 (826 mg, 1.476 mmol)合成得到黃色油狀的標題化合物(669 mg, Y=98%)。LCMS (ESI, m/z): 459 [M+H]⁺。

【0486】步驟 3：(2R,4R)-4-((6-溴-3-氟-4-(3-羟基氧雜環丁烷-3-基)吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯



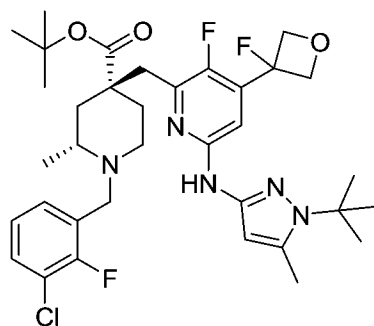
【0487】使用類似於實施例 5 合成中所描述的步驟 4，用(2R,4R)-4-((6-溴-3-氟-4-(3-羥基氧雜環丁烷-3-基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯 (669 mg, 1.456 mmol) 合成得到黃色油狀的標題化合物(577 mg, Y=66%)。LCMS(ESI, m/z): 601 [M+H]⁺。

【0488】步驟 4：(2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-3-氟-4-(3-羥基氧雜環丁烷-3-基)吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯



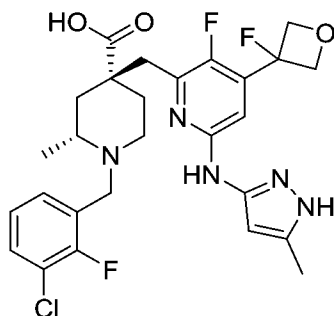
【0489】使用類似於實施例 5 合成中所描述的步驟 2，用(2R,4R)-4-((6-溴-3-氟-4-(3-羥基氧雜環丁烷-3-基)吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯 (577 mg, 958.62 μmol) 合成得到黃色油狀的標題化合物 (445 mg, Y=69%)。LCMS (ESI, m/z): 674 [M+H]⁺。

【0490】步驟 5：(2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-3-氟-4-(3-氟氧雜環丁烷-3-基)吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯



【0491】向(2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-3-氟-4-(3-羥基氧雜環丁烷-3-基)吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯(194 mg, 0.288 mmol)的 DCM(10 ml)溶液中加入 DAST(0.5 mL)。反應液在室溫下攪拌 2h，用飽和碳酸氫鈉溶液淬滅。將所得反應液用水稀釋，用 EA 萃取。有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾並減壓濃縮。殘餘物通過矽膠色譜法經 EA/己烷(0%~30%)洗脫純化得到黃色油狀的標題化合物(146 mg, Y=75%)。LCMS (ESI, m/z): 676 [M+H]⁺。

【0492】步驟 6：(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-4-(3-氟氧雜環丁烷-3-基)-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸



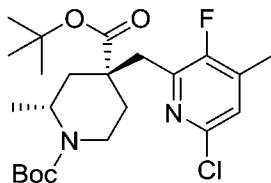
【0493】使用類似於實施例 5 合成中所描述的步驟 5，用(2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-3-氟-4-(3-氟氧雜環丁烷-3-基)吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯(146 mg, 215.909 μmol)合成得到白色固體的標題化合物 21 mg。LCMS (ESI, m/z): 564 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.71 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.56 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 7.36 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 6.03 (s, 1H), 5.07 (m, 4H), 3.97 (d, J = 23.5 Hz, 2H), 3.47 (dd, J = 24.6, 3.3 Hz, 4H), 2.37 (s, 3H), 2.10 (m, 5H), 1.60 (m, 3H)。

【0494】實施例 49

【0495】(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-4-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸

第 169 頁，共 334 頁(發明說明書)

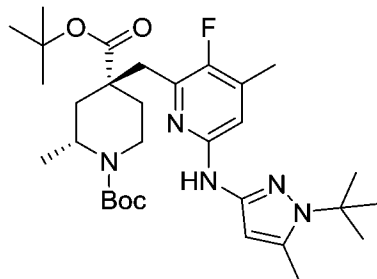
【0496】步驟 1: 二叔丁基-(2R,4R)-4-((6-氯-3-氟-4-甲基吡啶 2-基)甲基)-2-甲基哌啶-1,4-二羧酸



【0497】在氮氣環境下，將二異丙胺(2.13 g, 21.050 mmol)的 THF(10 mL)溶液冷卻至-78℃。加入正丁基鋰(2.5M)的己烷(7.2 mL, 18.286 mmol)溶液，將反應體系在 0℃ 下攪拌 30 min。在 10 min 內逐滴加入中間體 C2(4.05 g, 9.143 mmol)的 THF(5 mL)溶液，保持內部溫度低於-40℃。所得溶液在-40℃ 下攪拌 1h。

【0498】在-70℃ 以下，逐滴加入碘甲烷(2.22 mg, 15.641 mmol)的 THF(5 mL)溶液，並攪拌 1h。將反應體系用飽和 NH₄Cl 溶液淬滅，用 EA 萃取。有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾並減壓濃縮。殘餘物通過 C18 反相柱層析經 ACN/H₂O 洗脫純化得到黃色油狀的二叔丁基-(2R,4R)-4-((6-氯-3-氟-4-甲基吡啶 2-基)甲基)-2-甲基哌啶-1,4-二羧酸(3.55 g, Y=85%)。LCMS(ESI, m/z): 457 [M+H]⁺。

【0499】步驟 2: 二叔丁基-(2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-3-氟-4-甲基吡啶 2-基)甲基)-2-甲基哌啶-1,4-二羧酸

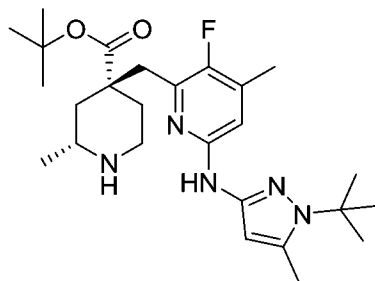


【0500】將二叔丁基-(2R,4R)-4-((6-氯-3-氟-4-甲基吡啶 2-基)甲基)-2-甲基哌啶-1,4-二羧酸(3.54 g, 7.747 mmol)、三(二亞苄基丙酮)二鈾(2.01 g, 2.195 mmol)、4,5-雙二苯基膦-9,9-二甲基氧雜蒽(1.43 g, 2.471 mmol)、1-叔丁基-3-

甲基-1H-吡唑-5-胺(1.56 mg, 10.181 mmol)和 K_3PO_4 (5.30 g, 24.969 mmol)加入至 1,4-二氧六環 (50 ml)中，氮氣置換三次，混合物在 110°C 下攪拌 5h。所得溶液室溫下冷卻後，用飽和食鹽水稀釋，用 EA 萃取。有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾並減壓濃縮。殘餘物通過 C18 反相柱層析經 ACN/H₂O 洗脫純化得到黃色固體的標題化合物(4.03 g, 7.024 mmol, Y=91%)。

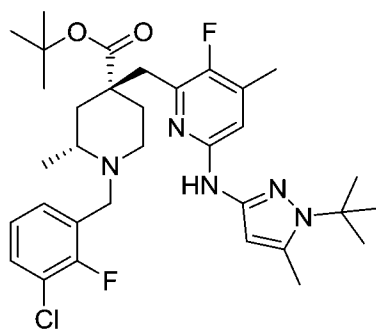
LCMS(ESI, m/z): 574 [M+H]⁺。

【0501】步驟 3: (2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-3-氟-4-甲基吡啶 2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯



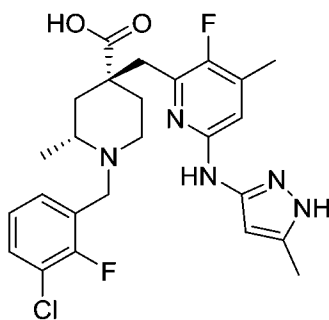
【0502】二叔丁基-(2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-3-氟-4-甲基吡啶 2-基)甲基)-2-甲基哌啶-1,4-二羧酸(3.95 g, 6.885 mmol)的二氯甲烷(60 ml)溶液中加入三氟乙酸(6 ml)，室溫下攪拌 4h。將反應液用飽和碳酸氫鈉溶液(100 ml)淬滅，用二氯甲烷萃取。有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾並減壓濃縮。粗品通過 C18 反相柱層析經 ACN/H₂O 洗脫純化得到黃色固體的標題化合物(3.47 g, 7.326mmol, Y=106%)。LCMS (ESI, m/z): 474 [M+H]⁺。

【0503】步驟 4: (2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-3-氟-4-甲基吡啶 2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯



【0504】(2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-3-氟-4-甲基吡啶 2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯(3.39 g, 7.158 mmol)、碳酸鉀 (3.49 g, 25.252 mmol)和 1-(溴甲基)-3-氯-2-氟苯 (1.48 g, 6.623 mmol)的 ACN(10 mL)溶液的混合物在室溫下攪拌 6h。將所得混合物過濾，真空濃縮。粗品通過矽膠柱色譜法經 EA/己烷 (0~30%)洗脫純化得到黃色固體的標題化合物(3.02 g, 4.410 mmol, Y=68%)。LCMS (ESI, m/z): 616 [M+H]⁺。

【0505】步驟 5: (2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-4-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸



【0506】將 (2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-3-氟-4-甲基吡啶 2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯(1.81 g, 2.937 mmol)的甲酸(10 mL)溶液回流攪拌 4h。將所得溶液減壓濃縮，0℃下，殘餘物溶於水(60 mL)中，用氫氧化鈉溶液(5 M)將 pH 調至 6~7。所得混合物用 DCM(3×100 mL)萃取。有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾並減壓濃縮。粗品通過 C18 反相柱層析經 MeOH/水洗脫純化得到白色固體的標題化合物(1.25 g, 2.480mmol, Y=84%)。LCMS(ESI, m/z): 504 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400

MHz, MeOD) δ 7.71 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.56 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 7.36 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 5.94 (s, 1H), 4.36 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 3.89 (s, 1H), 3.44 (t, J = 19.8 Hz, 8H), 2.40-2.04 (m, 7H), 1.60 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 1.31 (s, 1H)。

【0507】採用上述步驟，用相應的起始原料和中間體合成表5中的以下實施例。

表5

實施例	結構式	化學名稱	¹ H NMR & MS: (M+H) ⁺
50		(2R,4R)-1-(3-氯-2,6-二氟苄基)-4-((3-氟-4-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.60 (dd, J = 14.3, 8.6 Hz, 1H), 7.13 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 5.77 (d, J = 17.9 Hz, 1H), 4.41 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.87 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.20 (d, J = 38.9 Hz, 3H), 3.03 (s, 1H), 2.88 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 2.24 (d, J = 16.1 Hz, 6H), 1.95 (dd, J = 38.0, 18.5 Hz, 4H), 1.43 – 1.37 (m, 3H). MS: 522(M+H) ⁺
51		1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-4-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.22 (s, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.28 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.81 (s, 1H), 4.27 (s, 2H), 3.37 (s, 5H), 3.12 (d, J = 22.1 Hz, 3H), 2.37 (s, 2H), 2.27 (s, 4H), 1.86 (s, 2H). MS: 490(M+H) ⁺
52		1-(2,3-二氟苄基)-4-((3-氟-4-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.27 (s, 1H), 7.47 – 7.16 (m, 2H), 6.67 (s, 1H), 5.81 (s, 1H), 4.20 (s, 2H), 3.40 – 3.34 (m, 3H), 3.08 (dd, J = 73.2, 39.5 Hz, 5H), 2.30 (d, J = 35.5 Hz, 6H), 1.82 (s, 2H). MS: 474 (M+H) ⁺

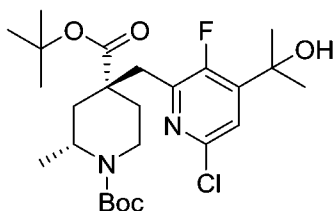
實施例	結構式	化學名稱	¹ H NMR & MS: (M+H) ⁺
53		(2R,4R)-1-(2,3-二氯苄基)-4-((3-氟-4-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	¹ H NMR (400 MHz, MeOD)δ 7.47 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.25 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 5.66 (d, J = 17.9 Hz, 1H), 4.39 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.82 (s, 1H), 3.31 (dd, J = 58.4, 5.0 Hz, 1H), 3.15 (s, 2H), 2.90 (s, 1H), 2.79 (s, 1H), 2.13 (d, J = 14.0 Hz, 6H), 1.83 (d, J = 55.0 Hz, 4H), 1.25 (d, J = 7.2 Hz, 3H). MS: 520 (M+H) ⁺
54		1-(2,3-二氯苄基)-4-((3-氟-4-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	¹ H NMR (400 MHz, MeOD)δ 8.27 (s, 1H), 7.60 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.11 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 5.78 (s, 1H), 4.10 (dd, J = 16.5, 9.4 Hz, 2H), 3.23 – 2.66 (m, 6H), 2.27 (s, 4H), 2.19 (s, 2H), 1.78 (t, J = 11.1 Hz, 2H), 1.44 – 1.16 (m, 2H). MS: 506 (M+H) ⁺
55		1-(3-氯-2,6-二氟苄基)-4-((3-氟-4-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	¹ H NMR (400 MHz, MeOD)δ 8.27 (s, 1H), 7.60 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.11 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 5.78 (s, 1H), 4.10 (dd, J = 16.5, 9.4 Hz, 2H), 3.23 – 2.66 (m, 6H), 2.27 (s, 4H), 2.19 (s, 2H), 1.78 (t, J = 11.1 Hz, 2H), 1.49 – 0.73 (m, 4H). MS: 508 (M+H) ⁺
56		1-(2,3-二氟苄基)-4-((3-氟-4-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	¹ H NMR (400 MHz, MeOD)δ 7.18 (dd, J = 20.6, 10.0 Hz, 3H), 6.75 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 5.94 (s, 1H), 3.67 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 3.34 (s, 2H), 3.23 – 2.99 (m, 6H), 2.48 (d, J = 14.7 Hz, 2H), 2.33 (d, J = 15.3 Hz, 6H), 1.95 (s, 2H). MS: 488 (M+H) ⁺
57		1-(2,3-二氯苄基)-4-((3-氟-4-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	¹ H NMR (400 MHz, MeOD)δ 7.49 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.40 – 7.20 (m, 2H), 6.78 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 5.99 (s, 1H), 3.70 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 3.45 (d, J = 19.0 Hz, 2H), 3.21 (s, 2H), 3.09 (t, J = 12.9 Hz, 2H), 2.50 (t, J = 16.2 Hz, 2H), 2.36 (d, J = 20.6 Hz, 6H), 2.00 (t, J = 13.8 Hz, 2H), 0.00 (d, J = 3.1 Hz, 2H). MS: 520 (M+H) ⁺

實施例	結構式	化學名稱	¹ H NMR & MS: (M+H) ⁺
58		1-(3-氯-2,6-二氟苄基)-4-((3-氟-4-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	¹ H NMR (400 MHz, MeOD)δ 7.48 (dd, J = 14.4, 8.6 Hz, 1H), 7.06 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 5.96 (s, 1H), 3.69 (d, J = 10.1 Hz, 2H), 3.15 (d, J = 21.2 Hz, 4H), 2.49 (d, J = 13.7 Hz, 2H), 2.34 (d, J = 17.2 Hz, 6H), 1.95 (s, 2H), 0.01 – -0.01 (m, 4H). MS: 522 (M+H) ⁺
59		1-(2,6-二氯苄基)-4-((3-氟-4-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	¹ H NMR (400 MHz, MeOD)δ 7.43 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.29 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 5.97 (s, 1H), 3.75 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 3.39 (t, J = 19.5 Hz, 3H), 3.28 – 3.04 (m, 5H), 2.50 (d, J = 13.3 Hz, 2H), 2.35 (d, J = 18.0 Hz, 6H), 2.01 (d, J = 13.7 Hz, 2H). MS: 520 (M+H) ⁺
60		1-(2,4-二氯苄基)-4-((3-氟-4-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	¹ H NMR (400 MHz, MeOD)δ 7.51 (s, 1H), 7.35 (dd, J = 15.7, 8.1 Hz, 2H), 6.77 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 5.97 (s, 1H), 3.69 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 3.19 (s, 4H), 3.09 (t, J = 13.3 Hz, 2H), 2.48 (d, J = 14.3 Hz, 2H), 2.35 (d, J = 18.3 Hz, 6H), 1.97 (t, J = 12.9 Hz, 2H), -0.00 (s, 2H). MS: 520 (M+H) ⁺
61		(2R,4R)-1-(2,3-二氟苄基)-4-((3-氟-4-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	¹ H NMR (400 MHz, MeOD)δ 7.60 (dd, J = 14.3, 8.6 Hz, 1H), 7.13 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 5.77 (d, J = 17.9 Hz, 1H), 4.41 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.87 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.20 (d, J = 38.9 Hz, 3H), 3.03 (s, 1H), 2.88 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 2.24 (d, J = 16.1 Hz, 6H), 1.95 (dd, J = 38.0, 18.5 Hz, 4H), 1.43 – 1.37 (m, 3H). MS: 488 (M+H) ⁺

【0508】 實施例 62

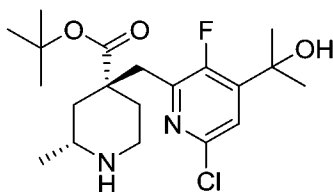
【0509】 (2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-4-(2-羥基丙烷-2-基)-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸

【0510】步驟 1: 二叔丁基-(2R,4R)-4-((6-氯-3-氟-4-(2-羥基丙烷-2-基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-1,4-二羧酸



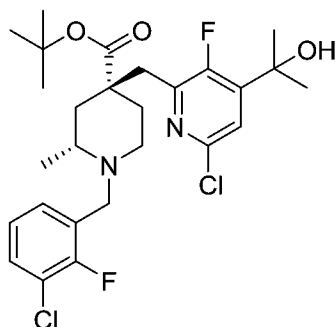
【0511】在氮氣環境下， -78°C 將二異丙胺(365 mg, 3.607 mmol)的 THF(5 mL)溶液中加入正丁基鋰(2.5M)的己烷(1.2 mL, 3.000 mmol)溶液。將反應體系在 0°C 下攪拌 30 min， -70°C 逐滴加入中間體 C3(616 mg, 1.391 mmol)的 THF(5 mL)溶液。所得溶液在 -40°C 下攪拌 1h。在 10 min 內，向上述反應液中逐滴加入丙酮(1.17 g, 0.202 mol)的 THF(5 mL)溶液，保持其內部溫度低於 -70°C ，並攪拌 1h。將反應液用飽和 NH_4Cl 溶液淬滅。所得混合物用 EA 萃取，有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾並減壓濃縮。殘餘物通過 C18 反相柱層析經 ACN/ H_2O 洗脫純化得到黃色油狀的二叔丁基-(2R,4R)-4-((6-氯-3-氟-4-(2-羥基丙烷-2-基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-1,4-二羧酸(519 mg, Y=74%)。LCMS(ESI, m/z): 501[M+H]⁺。

【0512】步驟 2: (2R,4R)-4-((6-氯-3-氟-4-(2-羥基丙烷-2-基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯



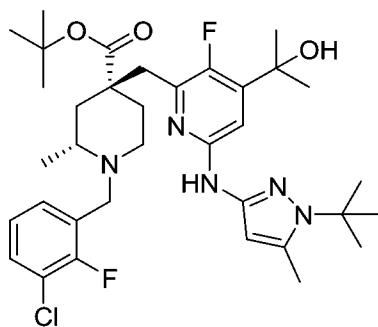
【0513】使用類似於實施例 5 合成中所描述的步驟 3，用二叔丁基-(2R,4R)-4-((6-氯-3-氟-4-(2-羥基丙烷-2-基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-1,4-二羧酸(519 mg, 1.036 mmol)得到黃色油狀的標題化合物(326 mg, Y=79%)。LCMS(ESI, m/z): 401 [M+H]⁺。

【0514】步驟 3: (2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((6-氯-3-氟-4-(2-羥基丙烷-2-基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯



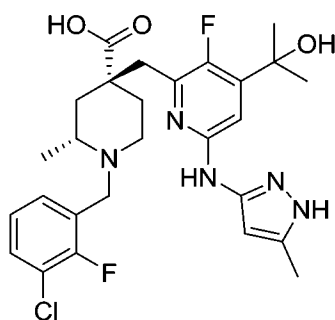
【0515】使用類似於實施例 5 合成中所描述的步驟 4，用(2R,4R)-4-((6-氯-3-氟-4-(2-羥基丙烷-2-基)-吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯(326 mg, 0.813 mmol)合成得到黃色油狀的標題化合物(377 mg, Y=85%)。LCMS(ESI, m/z): 543 [M+H]⁺。

【0516】步驟 4: (2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-3-氟-4-(2-羥基丙烷-2-基)吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯



【0517】使用類似於實施例 5 合成中所描述的步驟 2，用(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((6-氯-3-氟-4-(2-羥基丙烷-2-基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯(243 mg, 0.447 mmol)得到黃色油狀的標題化合物(168 mg, Y=57%)。LCMS(ESI, m/z): 660 [M+H]⁺。

【0518】步驟 5: (2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-4-(2-羥基丙烷-2-基)-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸

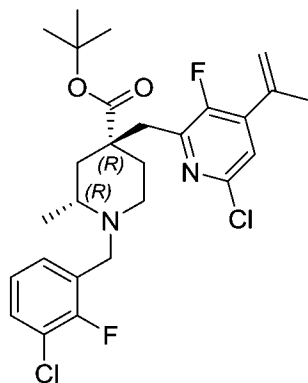


【0519】使用類似於實施例 5 合成中所描述的步驟 5，用(2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)-胺基)-3-氟-4-(2-羥基丙烷-2-基)吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯(168 mg, 0.254 mmol)合成得到白色固體標題化合物(34 mg)。LCMS(ESI, m/z): 548 [M+H]⁺。 ¹H NMR(400 MHz, MeOD)δ 7.34(m, 2H), 7.08(t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.84(s, 1H), 5.56(s, 1H), 4.13(s, 1H), 3.52(d, J = 17.6 Hz, 2H), 3.12(d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.74(s, 2H), 2.11(s, 3H), 1.76(s, 2H), 1.69(s, 2H), 1.45(s, 6H), 1.19(s, 3H)。

【0520】實施例 63

【0521】(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-4-異丙基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸

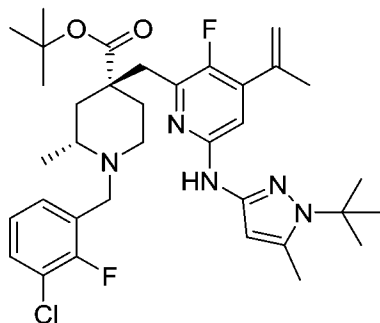
【0522】步驟 1: (2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((6-氯-3-氟-4-(丙-1-烯-2-基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯



【0523】向(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((6-氯-3-氟-4-(2-羥基丙烷-2-基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯(185 mg, 0.340 μmol)的 THF(5 mL)溶液中加入氯化亞砷(2.5 ml)和吡啶(1mL)。將反應體系室溫下攪拌 2h。所得

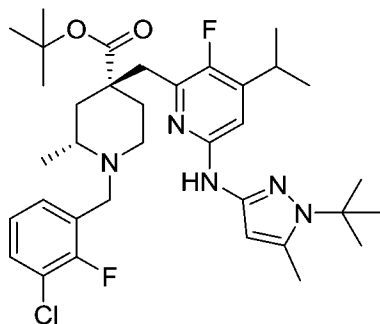
混合物用飽和碳酸氫鈉溶液淬滅，用 DCM(50 mL)萃取。有機相用鹽水洗滌，(50 mL)用無水硫酸鈉乾燥，過濾並減壓濃縮。殘餘物通過 C18 反相柱層析經 ACN/H₂O 洗脫純化得到黃色油狀的(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((6-氯-3-氟-4-(丙-1-烯-2-基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯(118 mg Y=66%)。LCMS(ESI, m/z): 525 [M+H]⁺。

【0524】步驟 2: (2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-3-氟-4-(丙-1-烯-2-基)吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯



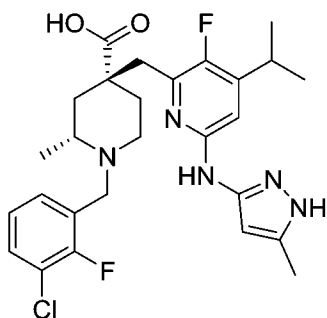
【0525】使用類似於實施例 5 合成中所描述的步驟 2，用(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((6-氯-3-氟-4-(丙-1-烯-2-基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯(118 mg, 0.225 mmol)合成得到黃色油狀的標題化合物(111 mg, Y=77%)。LCMS(ESI, m/z): 642 [M+H]⁺。

【0526】步驟 3: (2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-3-氟-4-異丙基吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯



【0527】(2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-3-氟-4-(丙-1-烯-2-基)吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯(111 mg, 0.173 mmol)和 Pd/C(32 mg)的 EA(20 mL)溶液，用氫氣置換，並用 H₂ 加壓。將反應體系在室溫下攪 4h。過濾所得混合物，減壓除去濾液。殘餘物通過 C18 反相柱層析經 ACN/H₂O 洗脫純化得到黃色油狀的 (2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-3-氟-4-異丙基吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯(95mg, Y=85%)。 LCMS(ESI, m/z): 644 [M+H]⁺。

【0528】步驟 4: (2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-4-異丙基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸

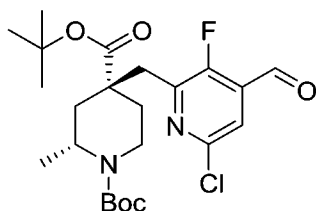


【0529】使用類似於實施例 5 合成中所描述的步驟 5，用(2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)-胺基)-3-氟-4-異丙基吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯(95mg, 0.147 mmol)合成得到白色固體的標題化合物(35mg)。LCMS(ESI, m/z): 532 [M+H]⁺。 ¹H NMR(400 MHz, MeOD)δ 7.68(t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.56(dd, J = 16.2, 8.7 Hz, 1H), 7.33(t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.78(d, J = 4.6 Hz, 1H), 5.97(s, 1H), 3.41(d, J = 5.5 Hz, 4H), 3.20(m, 2H), 2.38(s, 3H), 2.13(m, 6H), 1.59(d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.29(d, J = 6.9 Hz, 6H)。

【0530】實施例 64

【0531】(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-(二氟甲基)-3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸

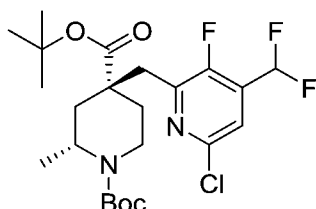
【0532】步驟 1: 二叔丁基-(2R,4R)-4-((6-氯-3-氟-4-甲醯吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-1,4-二羧酸



【0533】在氮氣環境下，在-78°C下，向二異丙胺(1.68 g, 16.603 mmol)的 THF(10 mL)溶液中加入正丁基鋰(2.5M)的己烷(4 mL, 10.00 mmol)溶液。反應體系在 0°C 攪拌 30 min。10 min 內向反應體系逐滴加入中間體 C3(2.16 g, 4.876 mmol)的 THF(15 mL)溶液，保持內部溫度低於-78°C，並在-40°C下攪拌 1h。

【0534】在-78°C，向上述溶液中加入 DMF(2.19 g, 29.962 mmol)的 THF(5 mL)溶液。所得溶液在-78°C下攪拌 1h。將反應液用飽和 NH₄Cl 溶液淬滅，用 EA 萃取。有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾並減壓濃縮。殘餘物通過 C18 反相柱層析經 ACN/H₂O 洗脫純化得到黃色油狀的二叔丁基-(2R,4R)-4-((6-氯-3-氟-4-甲醯吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-1,4-二羧酸(1316 mg, Y=57%)。LCMS(ESI, m/z): 471 [M+H]⁺。

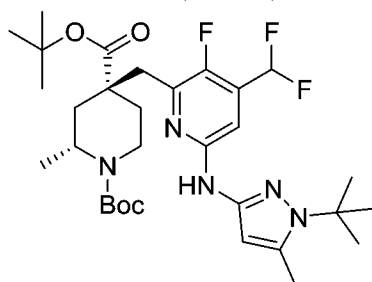
【0535】步驟 2: 二叔丁基-(2R,4R)-4-((6-氯-4-(二氟甲基)-3-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-1,4-二羧酸



【0536】向二叔丁基-(2R,4R)-4-((6-氯-3-氟-4-甲醯吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-1,4-二羧酸(0.189g, 401.307 μmol)的 DCM(50 mL)溶液中加入 DAST(0.5 mL)。將反應體系室溫下攪拌 2h，用飽和碳酸氫鈉溶液淬滅，用 DCM 萃取

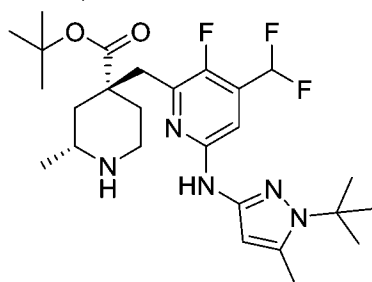
。有機相用飽和食鹽水洗滌，用無水硫酸鈉乾燥，過濾並減壓濃縮。殘餘物通過 C18 反相柱層析經 ACN/H₂O 洗脫純化得到黃色油狀的二叔丁基 (2R,4R)-4-((6-氯-4-(二氟甲基)-3- 氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-1,4-二羧酸 (151 mg Y=76%)。LCMS(ESI, m/z): 493 [M+H]⁺。

【0537】 步驟 3: 二叔丁基-(2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-4-(二氟甲基)-3-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-1,4-二羧酸



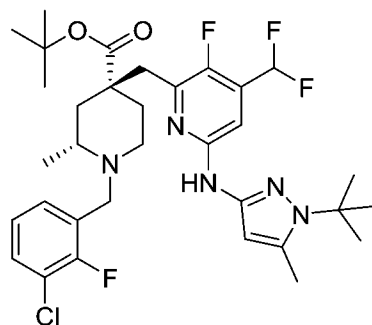
【0538】 使用類似於實施例 5 合成中所描述的步驟 2，用二叔丁基-(2R,4R)-4-((6-氯-4-(二氟甲基)-3-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-1,4-二羧酸 (0.151g, 306.314 μmol) 合成得到黃色油狀的標題化合物 (107 mg, Y=57%)。LCMS(ESI, m/z): 610 [M+H]⁺。

【0539】 步驟 4: (2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-4-(二氟甲基)-3-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯



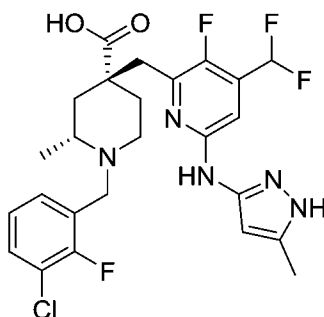
【0540】 使用類似於實施例 5 合成中所描述的步驟 3，用二叔丁基 (2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-4-(二氟甲基)-3-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-1,4-二羧酸 (0.107g, 175.490 μmol) 合成得到黃色油狀的標題化合物 (72 mg, Y=80%)。LCMS(ESI, m/z): 510 [M+H]⁺。

【0541】步驟 5: (2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-4-(二氟甲基)-3-氟吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯



【0542】使用類似於實施例 5 合成中所描述的步驟 4，用(2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-4-(二氟甲基)-3-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯(72 mg, 141.176 μmol)合成得到黃色油狀的標題化合物(68 mg, Y=74%)。LCMS(ESI, m/z): 652 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0543】步驟 6: (2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-(二氟甲基)-3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸



【0544】使用類似於實施例 5 合成中所描述的步驟 5，用(2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)-胺基)-4-(二氟甲基)-3-氟吡啶-2-基)甲基

-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯(68 mg, 104.294 μmol)合成得到白色固體的標題化合物(11 mg)。LCMS(ESI, m/z):540 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H

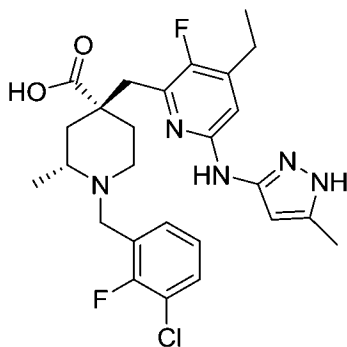
NMR(400 MHz, DMSO) δ 7.77(t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.60(t, J = 6.5 Hz, 1H), 7.39(t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.30-7.01(m, 2H), 6.12(s, 1H), 4.85(d, J = 13.4 Hz, 1H), 4.36-4.23(m, 1H), 3.89(s, 2H), 3.28-3.12(m, 3H), 2.71-2.64(m, 1H), 2.32(dd, J =

11.0, 9.2 Hz, 1H), 2.28-2.13(m, 3H), 1.97-1.81(m, 2H), 1.42(t, J = 27.9 Hz, 3H)

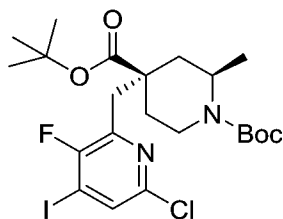
。

【0545】 實施例 65

【0546】 (2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-乙基-3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸



【0547】 步驟 1: 二叔丁基-(2R,4R)-4-((6-氯-3-氟-4-碘吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-1,4-二羧酸

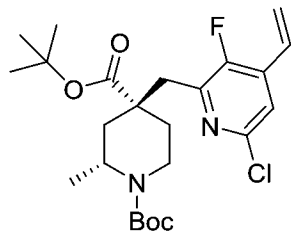


【0548】 在氮氣環境下，在-78℃向二異丙胺(1.380 g, 13.636 mmol)的 THF(15 mL)溶液中逐滴加入正丁基鋰(2.5M)的己烷(2.4 mL, 6.00 mmol)溶液。所得溶液在 0℃下攪拌 30 min。低於-78℃下，加入中間體 C3(3.02 g, 6.818 mmol)的 THF(10 mL)溶液，將反應體系在-78℃下攪拌 1h。

【0549】 -70℃下，向反應體系中逐滴加入碘(2.06 g, 8.116 mmol)的 THF(5 mL)溶液。將反應也在-60℃下攪拌 1h，用飽和 NH₄Cl 溶液淬滅，用 EA 萃取。有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾並減壓濃縮。殘餘物通過 C18 反相柱層析經 ACN/H₂O 洗脫純化得到黃色固體的二叔丁基-(2R,4R)-4-((6-氯-3-氟-4-碘

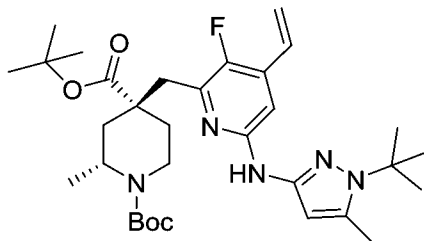
吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-1,4-二羧酸(2.8 g, Y=72%)。LCMS(ESI, m/z): 569 [M+H]⁺。

【0550】步驟 2：二叔丁基-(2R,4R)-4-((6-氯-3-氟-4-乙基吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-1,4-二羧酸



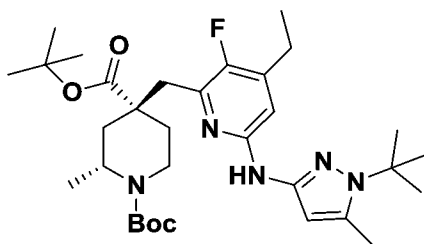
【0551】在氮氣環境下，二叔丁基-(2R,4R)-4-((6-氯-3-氟-4-碘吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-1,4-二羧酸(504 mg, 886.003 μmol)、三丁基(乙基)錫(310 mg, 977.619 μmol)、C₅F₃(180 mg, 1.185 mmol)和四(三苯基膦)鈀(112 mg, 737.311 μmol)的 1,4-二氧六環(15 mL)溶液在 95°C 下攪拌 4h。將反應體系冷卻至室溫後，用 EA(130 mL)稀釋，用鹽水洗滌。有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾並減壓濃縮。殘餘物通過矽膠柱色譜法經 EA/己烷(0%~10%)洗脫純化得到白色油狀的標題化合物(394 mg, Y=95%)。LCMS(ESI, m/z): 469[M+H]⁺。

【0552】步驟 3：二叔丁基-(2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-3-氟-4-乙基吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-1,4-二羧酸



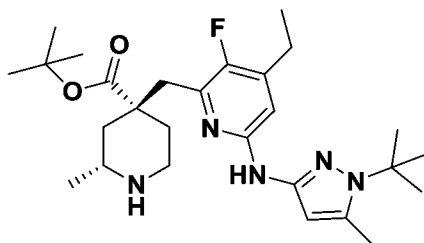
【0553】使用類似於實施例 5 合成中所描述的步驟 2，用二叔丁基-(2R,4R)-4-((6-氯-3-氟-4-乙基吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-1,4-二羧酸(394 mg, 840.107 μmol)合成得到白色油狀的標題化合物(110 mg, Y=22%)。LCMS(ESI, m/z): 586[M+H]⁺。

【0554】步驟 4：二叔丁基-(2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)-胺基)-4-乙基-3-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-1,4-二羧酸



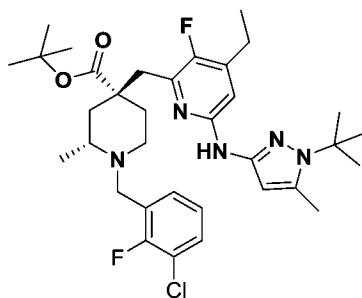
【0555】二叔丁基-(2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-3-氟-4-乙基吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-1,4-二羧酸(110 mg, 187.793 μmol)和 Pd/C(175mg)的 MeOH(10 mL)溶液，用氫氣置換，並用 H_2 加壓。所得混合物在溫下攪拌 4h。過濾後，濾餅用 MeOH 洗滌，將濾液減壓濃縮得到黃色油狀的標題化合物(110 mg)。LCMS(ESI, m/z): 588[M+H]⁺。

【0556】步驟 5：(2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-4-乙基-3-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯



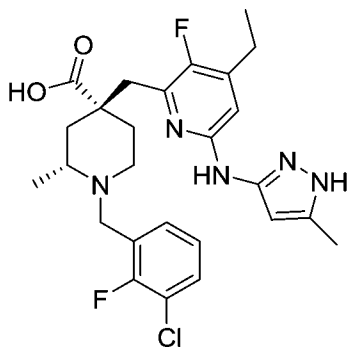
【0557】使用類似於實施例 5 合成中所描述的步驟 3，用二叔丁基-(2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-4-乙基-3-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-1,4-二羧酸(110 mg, 187.15 μmol)合成得到黃色油狀的標題化合物(107 mg, 粗品)。LCMS(ESI, m/z): 488[M+H]⁺。

【0558】步驟 6: (2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-4-乙基-3-氟吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯



【0559】使用類似於實施例 5 合成中所描述的步驟 4，用(2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-4-乙基-3-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯(107 mg)合成得到黃色油狀的標題化合物(70 mg, Y=50%)。LCMS(ESI, m/z):616[M+H]⁺。

【0560】步驟 7：(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-乙基-3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸



【0561】使用類似於實施例 5 合成中所描述的步驟 5，用(2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-4-乙基-3-氟吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯(70 mg, 110.074 μmol)合成得到白色固體的標題化合物(38 mg, Y=71%)。LCMS(ESI, m/z): 518 [M+H]⁺。 ¹H NMR(400 MHz, MeOD)δ 7.69-7.66(t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.56-7.54(t, J = 6.7 Hz, 1H), 7.34-7.32(t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.77(d, J = 4.3 Hz, 1H), 5.98(s, 1H), 4.36(s, 1H), 3.90(s, 1H), 3.41(s, 4H), 2.73(q, J = 7.5 Hz, 3H), 2.38(s, 3H), 2.20(s, 2H), 2.08-2.06(m, 2H), 1.60-1.57(s, 3H), 1.29-1.24(t, J = 7.4 Hz, 3H)。

【0562】採用上述步驟，用相應的起始原料和中間體合成表6中的以下實施例。

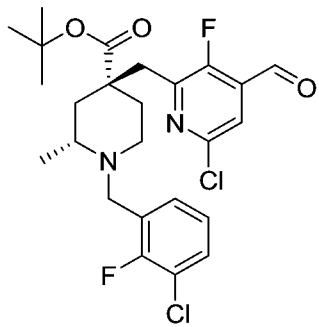
表6

實施例	結構式	化學名稱	¹ H NMR & MS: (M+H) ⁺
66		1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-乙基-3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.66 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 7.32 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 6.03 (s, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.61 – 3.50 (m, 2H), 3.25 (s, 2H), 3.13 (t, J = 12.3 Hz, 2H), 2.73 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.44 (d, J = 14.4 Hz, 5H), 2.12 (t, J = 13.0 Hz, 2H), 1.25 (dt, J = 26.2, 12.3 Hz, 3H). MS: 504 (M+H) ⁺

【0563】實施例 67

【0564】(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-氟基-3-氟-6-((3-甲基-1H-吡唑-5-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸

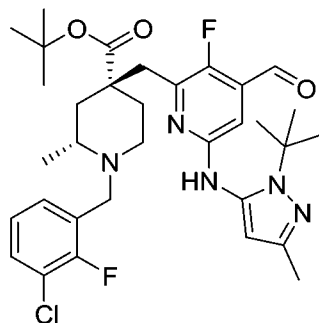
【0565】步驟 1: (2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((6-氯-3-氟-4-甲醯吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯



【0566】在氮氣環境下，在-78℃向(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((6-氯-3-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯(0.258g, 531.528 μmol)的 THF(10 mL)溶液中加入二異丙基胺基鋰(2.0M)的己烷(2.0 mL, 4.000 mmol)溶液。所得溶液在-40℃下攪拌 1h。

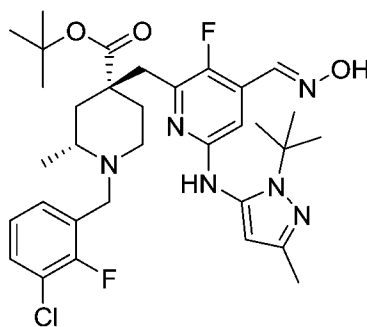
【0567】 -78°C 下，向上述溶液中逐滴滴加 DMF(0.5 mL)的 THF(10 ml)溶液。所得溶液在-78°C 下攪拌 1h。將反應體系用飽和 NH_4Cl 溶液淬滅，用 EA 萃取。有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾並減壓濃縮。殘餘物通過 C18 反相柱層析經 ACN/ H_2O 洗脫純化得到黃色油狀的(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((6-氯-3-氟-4-甲醯吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯(78 mg, Y=29%)。LCMS(ESI, m/z): 513 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0568】 步驟 2: (2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基)胺基)-3-氟-4-甲醯吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯



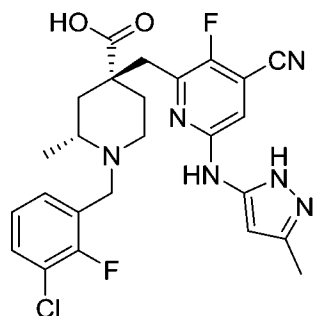
【0569】 使用類似於實施例 5 合成中所描述的步驟 2，用(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((6-氯-3-氟-4-甲醯吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯(78 mg, 151.927 μmol)合成得到黃色油狀的標題化合物(95 mg, Y=100%)。LCMS(ESI, m/z): 630 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0570】 步驟 3: (2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基)胺基)-3-氟-4-((E)-(羥亞胺基)甲基)吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯



【0571】將(2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基)胺基)-3-氟-4-甲醯吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯(96 mg, 152.341 μmol)、鹽酸羥胺(27 mg, 388.541 μmol)和碳酸鉀(75 mg, 542.670 μmol)的甲醇(3 mL)溶液的混合物室溫下攪拌 3h。所得溶液中加入水，用 EA 萃取。有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾並減壓濃縮。殘餘物通過 C18 反相柱層析經 ACN/H₂O 洗脫純化得到黃色油狀的標題化合物(98 mg Y=100%)。LCMS(ESI, m/z): 645 [M+H]⁺。

【0572】步驟 4: (2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-氰基-3-氟-6-((3-甲基-1H-吡唑-5-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸

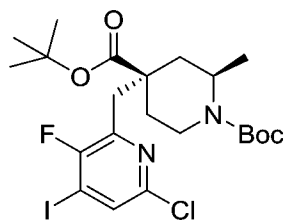


【0573】使用類似於實施例 5 合成中所描述的步驟 5，用(2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基)胺基)-3-氟-4-((E)-(羥亞胺基)甲基)吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯(98 mg, 151.895 μmol)合成得到白色固體的標題化合物(7 mg)。LCMS(ESI, m/z):515 [M+H]⁺。

【0574】實施例 68

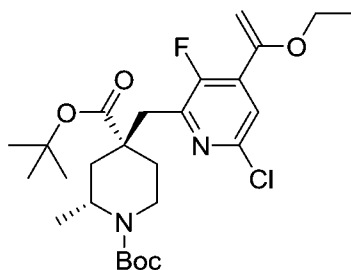
【0575】(2R,4R)-4-((4-乙醯基-3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-羧酸

【0576】步驟 1: 二叔丁基-(2R,4R)-4-((6-氯-3-氟-4-碘吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-1,4-二羧酸



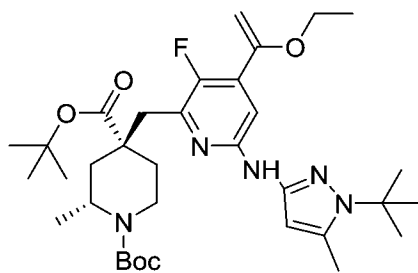
【0577】使用類似於實施例 65 合成中所描述的步驟 1，用中間體 C3(3.02 g, 6.818 mmol)得到黃色固體的標題化合物(2.8 g, Y=72%)。LCMS(ESI, m/z): 569 [M+H]⁺。

【0578】步驟 2: 二叔丁基-(2R,4R)-4-((6-氯-4-(1-乙氧基乙烯基)-3-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-1,4-二羧酸



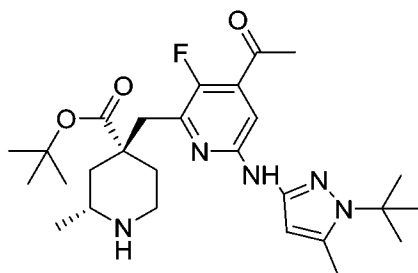
【0579】在氮氣環境下，向二-叔丁基-(2R,4R)-4-((6-氯-3-氟-4-碘吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-1,4-二羧酸(1.54 g, 2.707 mmol)的 1,4-二氧六環(20 mL)溶液中加入三丁基(1-乙氧基乙烯基)-錫(1.11 g, 3.074 mmol)、雙(三苯基膦)氯化鉀(II)、(0.39 g, 552.465 μmol)和氟化銫(0.84 g, 5.530 mmol)。將反應體系在 90°C 下回流 3h。冷卻至室溫後，過濾，將濾液用 EA 稀釋，並用鹽水洗滌。有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾並減壓濃縮。殘餘物通過 C18 反相柱層析經 ACN/H₂O 洗脫純化得到黃色油狀的二-叔丁基(2R,4R)-4-((6-胺基-4-(1-乙氧基乙烯基)-3-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-1,4-二羧酸(960 mg, Y=72%)。LCMS(ESI, m/z): 494 [M+H]⁺。

【0580】步驟 3: 二叔丁基-(2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-4-(1-乙氧基乙烯基)-3-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-1,4-二羧酸



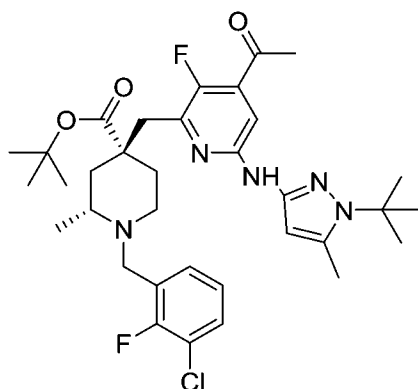
【0581】使用類似於實施例 5 合成中所描述的步驟 2，用二叔丁基
 -(2R,4R)-4-((6-胺基-4-(1-乙氧基乙烯基)-3-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶
 -1,4-二羧酸(960 mg, 1.871 mmol)得到黃色油狀的標題化合物(1.06 g, Y=90%)
 。 LCMS(ESI, m/z): 630 [M+H]⁺。

【0582】步驟 4: (2R,4R)-4-((4-乙醯基-6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)
 胺基)-3-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯



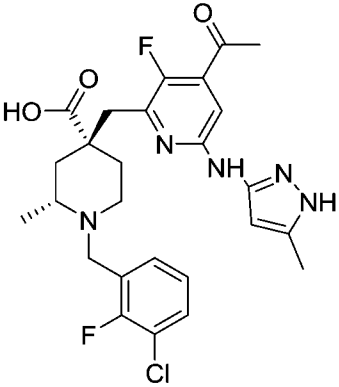
【0583】使用類似於實施例 5 合成中所描述的步驟 3，用二叔丁基
 -(2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-4-(1-乙氧基乙烯基)
)-3-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-1,4-二羧酸(806 mg, 1.280 mmol)得到為
 黃色油狀的標題化合物(766 mg)。 LCMS(ESI, m/z): 502 [M+H]⁺。

【0584】步驟 5: (2R,4R)-4-((4-乙醯基-6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)
 胺基)-3-氟吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯



【0585】使用類似於實施例 5 合成中所描述的步驟 4，用(2R,4R)-4-((4-乙醯基-6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-3- 氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯(766 mg, 1.527 mmol)合成得到白色固體的標題化合物(420 mg)。LCMS(ESI, m/z): 644 [M+H]⁺。

【0586】步驟 6: (2R,4R)-4-((4-乙醯基-3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-羧酸



【0587】使用類似於實施例 5 合成中所描述的步驟 5，用(2R,4R)-4-((4-乙醯基-6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-3-氟吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯(74 mg, 114.872 μmol)合成得到白色固體的標題化合物(21 mg)。LCMS (ESI, m/z): 532 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, MeOD)δ 8.42 (s, 1H), 7.49 (dt, J = 23.1, 7.1 Hz, 2H), 7.23 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 5.88 (s, 1H), 4.44 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.86 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 3.30-3.29 (m, 2H), 3.25 (s, 1H), 3.05 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 2.90 (t, J = 10.6 Hz, 1H), 2.58 (d, J = 3.5 Hz, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.10-1.81 (m, 4H), 1.37 (d, J = 6.1 Hz, 3H)。

【0588】採用上述步驟，用相應的起始原料和中間體合成表7中的以下實施例。

表7

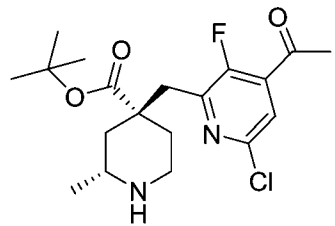
實施例	結構式	化學名稱	¹ HNMR & MS: (M+H) ⁺

實施例	結構式	化學名稱	¹ H NMR & MS: (M+H) ⁺
69		4-((4-乙醯基-3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)哌啶-4-羧酸	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.66 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.32 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 6.13 (s, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.64 – 3.49 (m, 4H), 3.12 (t, J = 12.6 Hz, 2H), 2.64 (d, J = 3.6 Hz, 3H), 2.48 – 2.43 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.15 (t, J = 12.4 Hz, 2H). MS: 518(M+H) ⁺
70		(2R,4R)-4-((4-乙醯基-5-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.70 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.62 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.36 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.25 (s, 1H), 4.42 (s, 1H), 3.99 (s, 1H), 3.42 (d, J = 59.9 Hz, 5H), 2.68 (d, J = 3.5 Hz, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.24 – 1.94 (m, 4H), 1.59 (s, 3H). MS: 532(M+H) ⁺

【0589】實施例 71

【0590】(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-(1,1-二氟乙基)-3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸

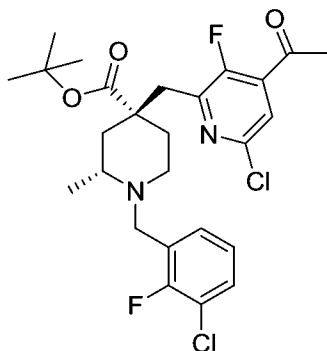
【0591】步驟 1：(2R,4R)-4-((4-乙醯基-6-氯-3-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯



【0592】室溫下，向二叔丁基-(2R,4R)-4-((6-氯-4-(1-乙氧基乙烯基)-3-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-1,4-二羧酸(346 mg, 674.411 μmol)的 DCM(15mL)溶液中加入三氟乙酸(1.5 mL)。將反應體系攪拌 4h，0℃ 下用碳酸氫鈉溶液淬滅，用 DCM(100 mL)萃取。有機相用飽和食鹽水洗滌，用無水硫酸鈉乾

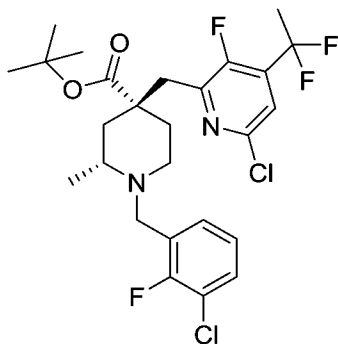
燥，過濾並減壓濃縮得到標題化合物(340 mg)，為黃色油狀粗品。LCMS(ESI, m/z): 385 [M+H]⁺。

【0593】步驟 2：(2R,4R)-4-((4-乙醯基-6-氯-3-氟吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯



【0594】使用類似於實施例 5 合成中所描述的步驟 4，用(2R,4R)-4-((4-乙醯基-6-氯-3-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯(340 mg)合成得到黃色油狀的標題化合物(148 mg, Y=32%)。LCMS(ESI, m/z): 527 [M+H]⁺。

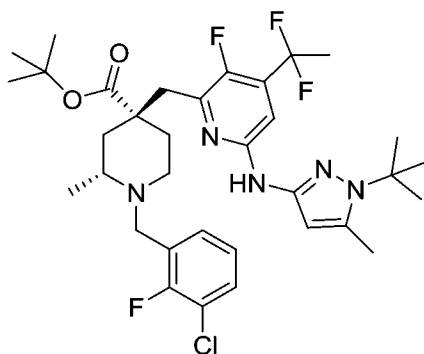
【0595】步驟 3：(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((6-氯-4-(1,1-二氟乙基)-3-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯



【0596】在氮氣環境下，向(2R,4R)-4-((4-乙醯基-6-氯-3-氟吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯(133 mg, 345.570 μmol)的甲苯(5 mL)溶液中加入雙(2-甲氧基乙基)胺基三氟化硫(377 mg, 1.704 mmol)。反應體系在 75°C 下攪拌 10h，0°C 下用碳酸氫鈉溶液淬滅，用 EA(50 mL)萃取。有機相用飽和食鹽水洗滌，用無水硫酸鈉乾燥，過濾並減壓濃縮。殘餘

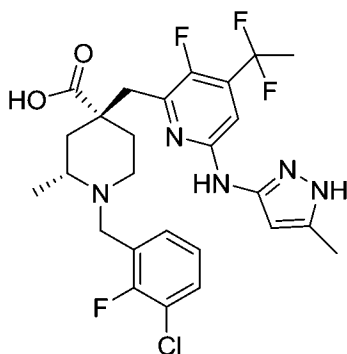
物通過 TLC 純化得到白色固體的標題化合物(82mg, Y=43%)。LCMS(ESI, m/z): 549[M+H]⁺。

【0597】步驟 4: (2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-4-(1,1-二氟乙基)-3-氟吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯



【0598】使用類似於實施例 5 合成中所描述的步驟 2，用(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((6-氯-4-(1,1-二氟乙基)-3-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯(82 mg, 149.246 μmol)合成得到白色固體的標題化合物(72 mg, 73% yield)。LCMS(ESI, m/z): 666 [M+H]⁺。

【0599】步驟 5: (2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-(1,1-二氟乙基)-3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸



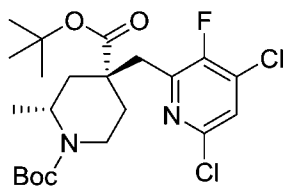
【0600】使用類似於實施例 5 合成中所描述的步驟 5，用(2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)-胺基)-4-(1,1-二氟乙基)-3-氟吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯(72 mg, 108.077 μmol)合成得到白色固體的標題化合物(21 mg, Y=70%)。LCMS(ESI, m/z): 554[M+H]⁺。

^1H NMR (400 MHz, DLCMS(ESI, m/z)O) δ 7.77 (d, $J = 28.1$ Hz, 2H), 7.35 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.18 (s, 1H), 4.80 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.99-4.014.38 (s, 1H), 3.39 (d, $J = 14.4$ Hz, 3H), 3.28-3.27 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 3.13-3.11 (s, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.03-2.02 (d, $J = 11.1$ Hz, 2H), 2.01-1.95 (d, $J = 19.5$ Hz, 2H), 1.44 (d, $J = 5.3$ Hz, 3H), 1.36 - 1.15 (m, 1H)。

【0601】實施例 72

【0602】(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-氯-3-氟-6-((5-甲基-1H-吡啶-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸

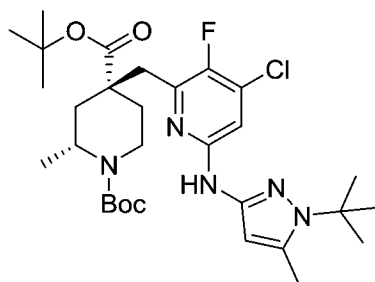
【0603】步驟 1: 二叔丁基-(2R,4R)-4-((4,6-二氯-3-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-1,4-二羧酸



【0604】在氮氣環境下，在 -78°C 向二異丙胺(3.37 g, 33.304 mmol)的 THF(15 mL)溶液中逐滴加入正丁基鋰(2.5M)的己烷(11 mL, 27.5 mmol)溶液。所得溶液在 0°C 下攪拌 30 min，然後在 -78°C 下加入中間體 C3(6.30 g, 14.223 mmol)的 THF(15 mL)溶液。所得溶液在 -40°C 下攪拌 1h。

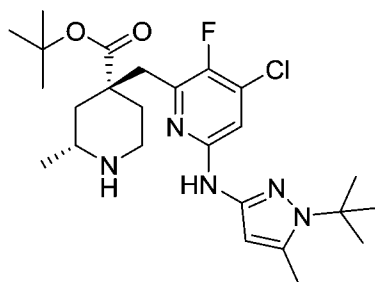
【0605】 -78°C 下，向上述溶液中逐滴加入六氯乙烷(2.38 g, 10.053 mmol)的 THF(15 mL)溶液。所得溶液在 -40°C 下攪拌 1h。用飽和 NH_4Cl 溶液淬滅，用 EA 萃取。有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾並減壓濃縮。殘餘物通過 C18 反相柱層析經 ACN/ H_2O 洗脫純化得到黃色油狀的二叔丁基-(2R,4R)-4-((4,6-二氯-3-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-1,4-二羧酸(2.30 g, $\text{Y}=34\%$)。LCMS(ESI, m/z):477 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0606】步驟 2: 二叔丁基-(2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-4-氯-3-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-1,4-二羧酸



【0607】在氮氣環境下，二叔丁基-(2R,4R)-4-((4,6-二氯-3-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-1,4-二羧酸(2.3 g, 4.818 mmol)、三(二亞苄基丙酮)二鈣(437 mg, 477.233 μ mol)、4,5-雙(二苯基膦)-9,9-二甲基氧雜蒽(198 mg, 953.955 μ mol)、1-叔丁基-3-甲基-1H-吡唑-5-胺(797 mg, 5.202 mmol)和 Cs_2CO_3 (3137 mg, 9.628 mmol)的 N,N-二甲基乙醯胺(180 ml)溶液的混合物在 110°C 下攪拌 5h。所得溶液冷卻至室溫後，用鹽水稀釋，用 EA 萃取。有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾並減壓濃縮。殘餘物通過 C18 反相柱層析經 ACN/ H_2O 洗脫純化得到黃色固體的標題化合物(1.38 g, Y=48%)。LCMS(ESI, m/z): 594 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

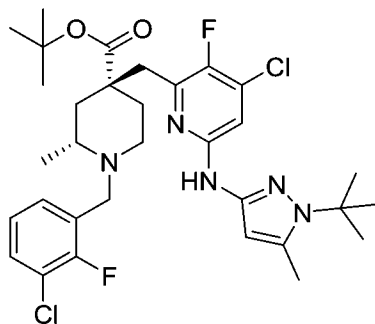
【0608】步驟 3: (2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-4-氯-3-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯



【0609】向二叔丁基-(2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-4-氯-3-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-1,4-二羧酸(1.38 g, 2.323 mmol)的二氯甲烷(20 ml)溶液中加入三氟乙酸(2 ml)，並室溫攪拌 4h。將反應液用飽

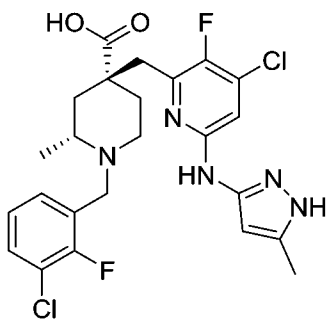
和碳酸氫鈉溶液(100 ml)淬滅，用 DCM 萃取。有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾並減壓濃縮。粗品通過 C18 反相柱層析經 ACN/H₂O/0.03 甲酸洗脫純化得到黃色固體的標題化合物(1.24 g, Y=69%)。LCMS(ESI, m/z): 494 [M+H]⁺。

【0610】步驟 4: (2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-4-氯-3-氟吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯



【0611】(2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-4-氯-3-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯(792 mg, 1.603 mmol)、碳酸鉀(0.69 g, 4.993 mmol)和 1-(溴甲基)-3-氯-2-氟苯(0.4 g, 1.790 mmol)的 ACN(20 mL)溶液的混合物室溫下攪拌 6h。將所得混合物過濾，真空濃縮。粗品通過矽膠柱色譜法經 EA/正己烷(0%~30%)洗脫純化得到黃色固體的標題化合物(910 mg, Y=89%)。LCMS(ESI, m/z): 636 [M+H]⁺。

【0612】步驟 5: (2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-氯-3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸



【0613】將(2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-4-氯-3-氟吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯(910 mg, 1.429

第 199 頁，共 334 頁(發明說明書)

mmol)的甲酸(10 mL)溶液回流攪拌 4h。將所得溶液濃縮。0℃下，將殘餘物溶於水(40 mL)，用氫氧化鈉溶液(5 M)將 pH 調至 6~7。所得混合物用 DCM(3×100 mL)萃取。有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾並減壓濃縮。粗品通過 C18 反相柱層析經 MeOH/水洗脫純化得到白色固體的標題化合物(612 mg, 1.167mmol, Y=82%)。LCMS (ESI, m/z): 524 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.50 (dt, J = 18.9, 7.1 Hz, 2H), 7.23 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.40 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.79 (t, J = 18.0 Hz, 1H), 3.23 (s, 2H), 3.23 – 3.02 (m, 1H), 3.02 (s, 1H), 2.83 (s, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.08-1.86 (m, 4H), 1.37 (d, J = 6.0 Hz, 3H)。

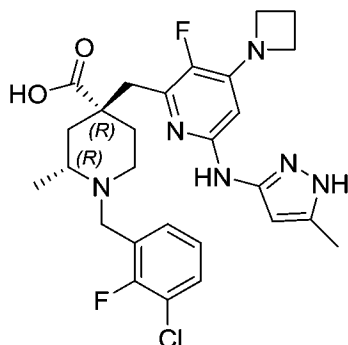
【0614】採用上述步驟，用相應的起始原料和中間體合成表8中的以下實施例。

表8

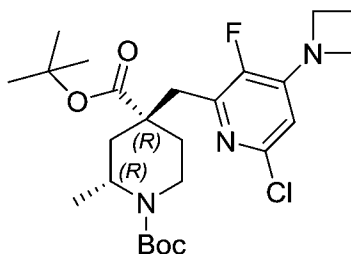
實施例	結構式	化學名稱	¹ HNMR & MS: (M+H) ⁺
73		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-氯-5-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.67 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.33 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.14 (t, J = 18.3 Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 4.94 (d, J = 11.1 Hz, 2H), 4.46 (t, J = 21.8 Hz, 1H), 4.08 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 3.69 – 3.38 (m, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.21 – 1.92 (m, 4H), 1.58 (d, J = 6.0 Hz, 3H). MS: 524(M+H) ⁺
74		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-氯-3,5-二氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.67 (dt, J = 19.3, 7.0 Hz, 2H), 7.36 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.25 (s, 1H), 4.45 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 4.00 (s, 1H), 3.51 (dd, J = 53.6, 35.6 Hz, 4H), 2.44 (s, 3H), 2.26 (d, J = 12.9 Hz, 2H), 2.08 (d, J = 25.5 Hz, 3H), 1.59 (s, 3H). MS: 542(M+H) ⁺

【0615】 實施例 75

【0616】(2R,4R)-4-((4-(雜氮環丁烷-1-基)-3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-羧酸

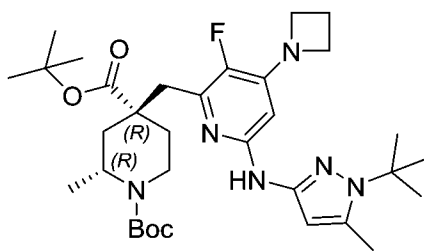


【0617】步驟 1: 二叔丁基-(2R,4R)-4-((4-(雜氮環丁烷-1-基)-6-氯-3-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-1,4-二羧酸



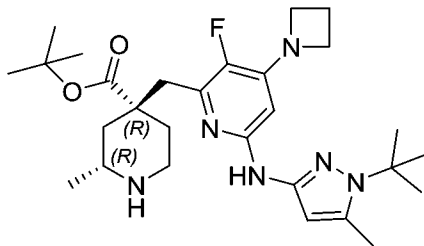
【0618】二叔丁基-(2R,4R)-4-((4,6-二氯-3-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-1,4-二羧酸(102 mg, 213.659 μmol)的 1-甲基-3-吡咯烷酮(5 mL)溶液中加入雜氮環丁烷(64 mg, 1.121 mmol)和 N,N-二異丙基乙胺(123 mg, 951.700 μmol)。所得混合物在 110°C 下攪拌 2h，冷卻至室溫。將反應體系中加入飽和食鹽水(15 mL)，用 EtOAc(60 mL)萃取。有機相用鹽水洗滌，用無水硫酸鈉乾燥，過濾並減壓濃縮。殘餘物通過矽膠柱色譜法經 EA/己烷(10~20%)洗脫純化得到白色油狀的標題化合物(136 mg, 粗品)。LCMS (ESI, m/z):498 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0619】步驟 2: 二叔丁基-(2R,4R)-4-((4-(雜氮環丁烷-1-基)-6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-3-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-1,4-二羧酸



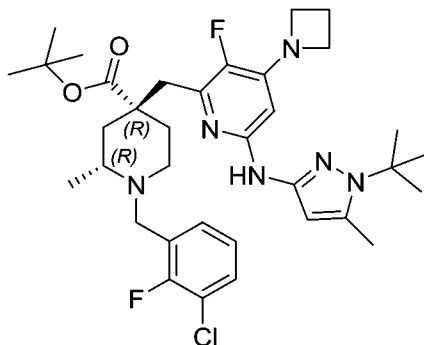
【0620】使用類似於實施例 5 合成中所描述的步驟 2，用二叔丁基
 -(2R,4R)-4-((4-(雜氮環丁烷-1-基)-6-氯-3-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶
 -1,4-二羧酸(136 mg, 273.076 μmol) 合成得到白色油狀的標題化合物(132 mg,
 Y=78%)。LCMS (ESI, m/z): 615 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0621】步驟 3：(2R,4R)-4-((4-(雜氮環丁烷-1-基)-6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-
 吡唑-3-基)胺基)-3-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯



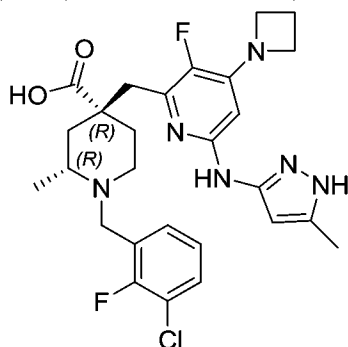
【0622】使用類似於實施例 5 合成中所描述的步驟 3，用二叔丁基
 -(2R,4R)-4-((4-(雜氮環丁烷-1-基)-6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基
)-3-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-1,4-二羧酸(132 mg, 214.707 μmol)合成得
 到標題化合物(115 mg)，為黃色油狀粗品。LCMS (ESI, m/z): 515 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0623】步驟 4：(2R,4R)-4-((4-(雜氮環丁烷-1-基)-6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-
 吡唑-3-基)胺基)-3-氟吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-甲酸
 叔丁酯



【0624】使用類似於實施例 5 合成中所描述的步驟 4，用(2R,4R)-4-((4-(雜氮環丁烷-1-基)-6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-3-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯(115 mg, 223.441 μmol)得到黃色油狀的標題化合物(102 mg, Y=69%)。LCMS (ESI, m/z): 657[M+H]⁺。

【0625】步驟 5 : (2R,4R)-4-((4-(雜氮環丁烷-1-基)-3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-羧酸

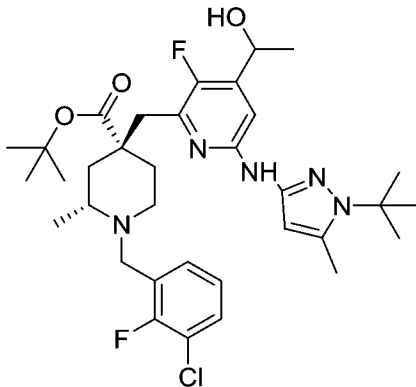


【0626】使用類似於實施例 5 合成中所描述的步驟 5，用(2R,4R)-4-((4-(雜氮環丁烷-1-基)-6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-3-氟吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯(102 mg, 155.196 μmol)得到白色固體的標題化合物(21 mg, Y=25%)。LCMS(ESI, m/z): 545[M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.71-7.67 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.56-7.54 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.35-7.33 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 5.73 (s, 1H), 5.65-5.63 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.35 (s, 5H), 3.84 (s, 2H), 3.43 (dd, J = 29.3, 16.3 Hz, 4H), 2.54 (dd, J = 15.3, 7.8 Hz, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.21-2.19 (m, 2H), 2.06-2.05 (m, 1H), 1.60 (s, 3H)。

【0627】實施例 76

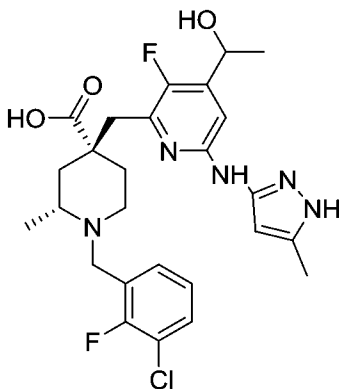
【0628】(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-4-(1-羥基乙基)-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸

【0629】步驟 1: (2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-3-氟-4-(1-羥基乙基)吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯



【0630】向(2R,4R)-4-((4-乙醯基-6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-3-氟吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯(180 mg, 279.419 μmol)的甲醇(5 mL)溶液中加入 NaBH_4 (25 mg, 660.809 μmol)。所得混合物室溫下攪拌 1.5h。所得溶液用飽和食鹽水(10ml)稀釋，用 EA(10ml)萃取。有機相用飽和食鹽水洗滌，用無水硫酸鈉乾燥，並減壓濃縮，得到白色固體的(2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-3-氟-4-(1-羥基乙基)吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯(222 mg)。LCMS (ESI, m/z): 647 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0631】步驟 2: (2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-4-(1-羥基乙基)-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸

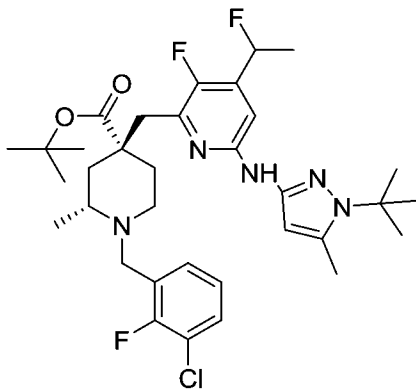


【0632】 使用類似於實施例 5 合成中所描述的步驟 5，用(2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-3-氟-4-(1-羥基乙基)吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯(64 mg, 99.039 μmol)得到白色固體的標題化合物(46 mg)。LCMS (ESI, m/z): 571 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.68 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.55 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.33 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 5.06 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 4.93 (s, 1H), 4.34 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.89 (s, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.31 (s, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.16 (t, J = 32.8 Hz, 4H), 1.58 (d, J = 5.6 Hz, 3H), 1.44 (d, J = 6.5 Hz, 3H)。

【0633】 實施例 77

【0634】 (2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-4-(1-氟乙基)-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸

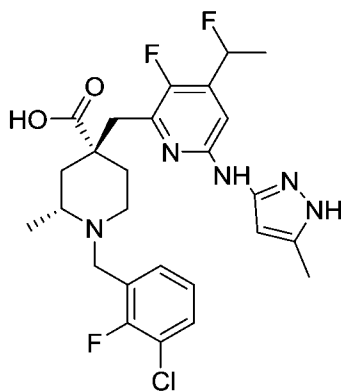
【0635】 步驟 1: (2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-3-氟-4-(1-氟乙基)吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯



【0636】 向(2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-3-氟-4-(1-羥基乙基)吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯(120 mg, 185.699 μmol) 的 DCM(3 mL)溶液中加入 DAST(64 mg, 397.050 μmol)。所得溶液在 0°C 下攪拌 1h。用飽和 NaHCO_3 溶液淬滅，用 EA 萃取。有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾並減壓濃縮得到黃色油狀的(2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-3-氟-4-(1-羥基乙基)吡啶-2-基)甲基

)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯(81 mg)。 $^{\circ}$ LCMS (ESI, m/z): 649 [M+H]⁺。

【0637】 步驟 2: (2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-4-(1-氟乙基)-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸

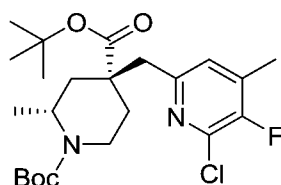


【0638】 使用類似於實施例 5 合成中所描述的步驟 5，用(2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-3-氟-4-(1-氟乙基)吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯(81 mg, 124.961 μ mol)得到白色固體的標題化合物(56 mg)。 $^{\circ}$ LCMS (ESI, m/z): 573 [M+H]⁺。 ^{1} H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.68 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.54 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 7.33 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 6.01 (s, 1H), 5.88 (dd, J = 46.9, 6.5 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 3.90 (s, 1H), 3.36 (d, J = 36.1 Hz, 5H), 2.38 (s, 3H), 2.33 - 1.91 (m, 4H), 1.73 - 1.47 (m, 6H)。

【0639】 實施例 78

【0640】 (2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((5-氟-4-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸

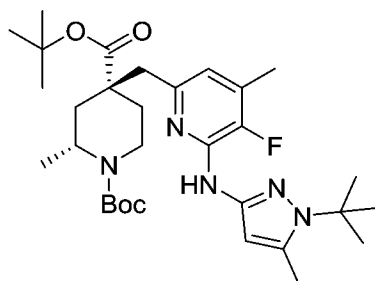
【0641】 步驟 1 : 二叔丁基-(2R,4R)-4-((6-氯-5-氟-4-甲基吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-1,4-二羧酸



【0642】在氮氣環境下，在-70~-60℃向二異丙胺(2.46 g, 24.311 mmol)的 THF(10 ml)溶液中加入正丁基鋰 2.5 M 的 THF(8.4 ml, 21086 mmol)溶液。將反應體系在-10℃~0℃下攪拌 1h。將所得溶液緩慢加入中間體 C1(4.67 g, 10.543 mmol)的 THF(10 ml)溶液。將反應溶液在-70℃~-60℃下攪拌 1h。

【0643】向上述溶液中加入碘甲烷(1.82 g, 12.822 mmol)的 THF(2 ml)溶液。所得溶液在-70℃~-60℃下攪拌 2h。將反應液用飽和氯化銨溶液淬滅，用 EtOAc 萃取。合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥，並減壓濃縮。殘餘物通過 C18 反相柱層析經 ACN/H₂O 洗脫純化得到黃色油狀的標題化合物 2.84 g。LCMS (ESI, m/z): 457 [M+H]⁺。

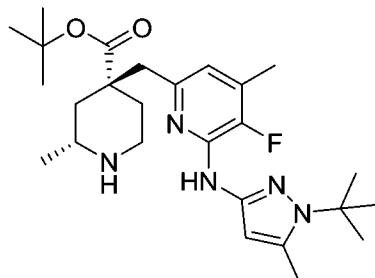
【0644】步驟 2：二叔丁基-(2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-5-氟-4-甲基吡啶 2-基)甲基)-2-甲基哌啶-1,4-二羧酸



【0645】在氮氣環境下，將二叔丁基-(2R,4R)-4-((6-氯-5-氟-4-甲基吡啶 2-基)甲基)-2-甲基哌啶-1,4-二羧酸 (2.77 g, 6.062 mmol)、三(二亞苄基丙酮)二鉀 (1.63 g, 1.780 mmol)、4,5-雙(二苯基膦)-9,9-二甲基氧雜蒽(1.06 g, 1.832 mmol)、1-叔丁基-3-甲基-1H-吡唑-5-胺(1.22 g, 7.962 mmol)和 K₃PO₄(5.56 g, 26.194 mmol)的 1,4-二氧六環(30 ml)溶液的混合物在 110℃下攪拌 5h。所得溶液冷卻至室溫後，用飽和食鹽水稀釋，用 EA 萃取。有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾並減壓濃縮。殘餘物通過 C18 反相柱層析經 ACN/H₂O 洗脫純化得

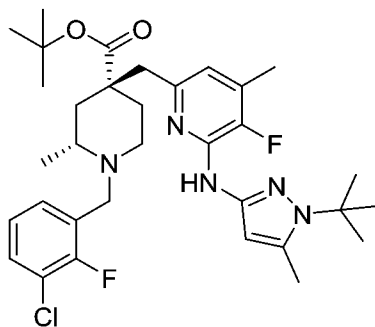
到黃色固體的標題化合物(2.92 g, 5.089mmol, Y=83%)。LCMS (ESI, m/z): 574 [M+H]⁺。

【0646】步驟 3：(2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-5-氟-4-甲基吡啶 2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯



【0647】向二叔丁基-(2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-5-氟-4-甲基吡啶 2-基)甲基)-2-甲基哌啶-1,4-二羧酸(2.92 g, 5.089 mmol)的二氯甲烷(30 ml)溶液中加入三氟乙酸(3 ml)，並在室溫下攪拌 4h。將反應體系用飽和碳酸氫鈉溶液(100 ml)淬滅，用 DCM 萃取。有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾並減壓濃縮。粗品通過 C18 反相柱層析經 ACN/H₂O/0.03 甲酸洗脫純化得到黃色固體的標題化合物(1.71 g, 3.610mmol, Y=71%)。LCMS (ESI, m/z): 474 [M+H]⁺。

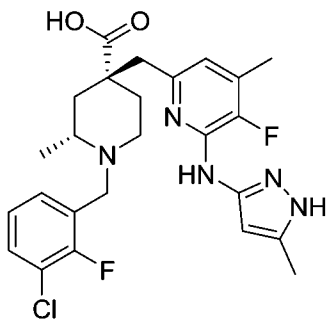
【0648】步驟 4：(2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-5-氟-4-甲基吡啶 2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯



【0649】將(2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-5-氟-4-甲基吡啶 2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯(1.70 g, 3.589 mmol)、碳酸鉀(2.54 g, 18.387 mmol)、1-(溴甲基)-3-氯-2-氟苯(0.91 g, 4.072 mmol)的 ACN(20

mL)溶液的混合物室溫下攪拌 6h。過濾所得混合物，並減壓濃縮。粗品經矽膠柱色譜法經 EA/正己烷(0~30%) 洗脫純化得到黃色固體的標題化合物 (1.96 g, 3.818mmol, Y=89%)。LCMS (ESI, m/z): 616 [M+H]⁺。

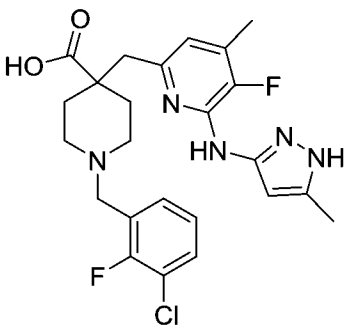
【0650】步驟 5 : (2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((5-氟-4-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸



【0651】將(2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-5-氟-4-甲基吡啶 2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯(1.95 g, 3.165 mmol)的甲酸(15 mL)溶液回流攪拌 1.5h。濃縮所得溶液，0℃下將殘餘物溶於水(40 mL)，用氫氧化鈉溶液(5 M)將 pH 調至 6~7。所得混合物用 DCM 萃取。有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾並減壓濃縮。粗品通過 C18 反相柱層析經 MeOH/水洗脫純化得到白色固體的標題化合物(1.595 g, 2.937mmol, Y=93%)。LCMS (ESI, m/z): 504 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.47 – 7.33 (m, 2H), 7.12 (t, 1H), 6.47 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 5.93 (s, 1H), 4.29 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.68 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 3.13 (s, 1H), 3.04 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 2.96 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 2.87 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 2.75 (t, 1H), 2.16 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.83 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 1.75 (t, 2H), 1.22 (d, J = 6.0 Hz, 3H)。

【0652】採用上述步驟，用相應的起始原料和中間體合成表9中的以下實施例。

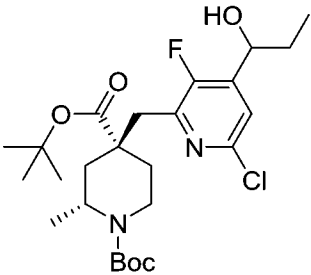
表9

實施例	結構式	化學名稱	¹ H NMR & MS: (M+H) ⁺
79		1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((5-氟-4-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.73 – 7.59 (m, 2H), 7.33 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 6.13 (s, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.56 (d, J = 12.7 Hz, 2H), 3.40 – 3.50 (m, 1H), 3.14 (s, 2H), 3.18 – 3.09 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.40 (d, J = 19.8 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.07 (t, J = 12.8 Hz, 2H). MS: 490(M+H) ⁺

【0653】實施例 80

【0654】(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-4-丙醯基吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸

【0655】步驟 1: 二叔丁基-(2R,4R)-4-((6-氯-3-氟-4-(1-羥丙基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-1,4-二羧酸

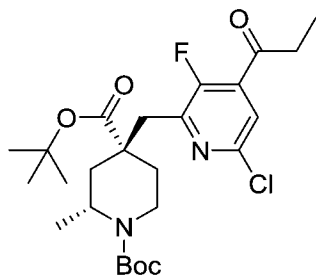


【0656】在氮氣環境下，將二異丙胺(228 mg, 2.253 mmol)的THF(2 ml)溶液冷卻至-78℃，加入正丁基鋰2.5 M的THF(1.0 ml, 2.500 mmol)溶液。所得溶液在0℃下攪拌1h，緩慢加入中間體C3(4.67 g, 10.543 mmol)的THF(2 ml)溶液。所得溶液在-30℃~-40℃下攪拌1h。

【0657】-70℃~-60℃下，將丙醛(102 mg, 1.756 mmol)的THF(1 ml)溶液加入至上述溶液。所得溶液攪拌2h，將反應體系用飽和氯化銨溶液淬滅，用EA萃取。合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥，並減壓濃縮。殘餘物通過C18反相柱層析ACN/H₂O洗脫純化得到白色固體的標題化合物(426 mg, Y=74%)。

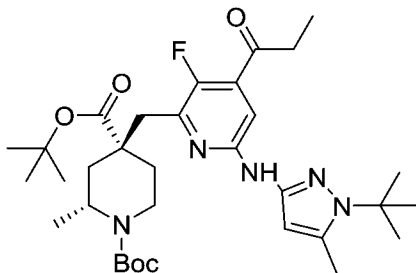
LCMS (ESI, m/z): 501 [M+H]⁺。

【0658】步驟 2: 二叔丁基-(2R,4R)-4-((6-氯-3-氟-4-丙醯基吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-1,4-二羧酸



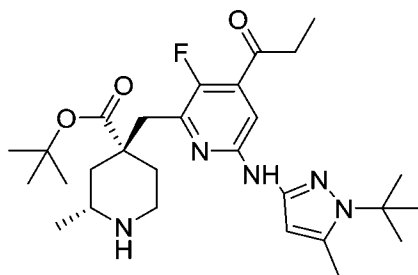
【0659】向二叔丁基-(2R,4R)-4-((6-氯-3-氟-4-(1-羥丙基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-1,4-二羧酸(483 mg, 0.964 mmol)的 DCM(10 ml)溶液中加入戴斯-馬丁氧化劑(818 mg, 1.929 mmol)。將反應體系室溫下攪拌 2h。所得混合物加入水，用 DCM 萃取。有機相用飽和食鹽水洗滌，用無水硫酸鈉乾燥，過濾並減壓濃縮。殘餘物通過 C18 反相柱層析經 ACN/H₂O 洗脫純化得到黃色油狀的二-叔丁基 (2R,4R)-4-((6-氯-3-氟-4-丙醯基吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-1,4-二羧酸(389 mg, Y=81%)。LCMS (ESI, m/z): 499 [M+H]⁺。

【0660】步驟 3: 二叔丁基-(2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-3-氟-4-丙醯基吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-1,4-二羧酸



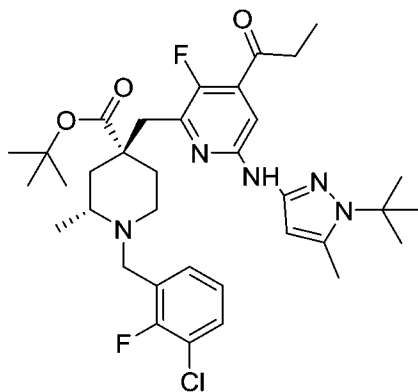
【0661】使用類似於實施例 5 合成中所描述的步驟 2，用二叔丁基-(2R,4R)-4-((6-氯-3-氟-4-丙醯基吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-1,4-二羧酸(389 mg, 779.538 μmol) 得到黃色油狀的標題化合物(122 mg, Y=25%)。LCMS (ESI, m/z): 616 [M+H]⁺。

【0662】步驟 4: (2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-3-氟-4-丙醯基吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯



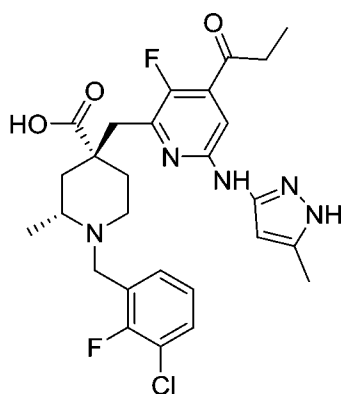
【0663】使用類似於實施例 5 合成中所描述的步驟 3，用二叔丁基-(2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-3-氟-4-丙醯基吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-1,4-二羧酸(177 mg, 287.442 μmol)合成得到黃色油狀的標題化合物(148 mg)。LCMS (ESI, m/z): 516 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0664】步驟 5: (2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-3-氟-4-丙醯基吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯



【0665】使用類似於實施例 5 合成中所描述的步驟 4，用(2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-3-氟-4-丙醯基吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯(148 mg, 287.010 μmol)合成得到黃色油狀的標題化合物(112 mg, Y=59%)。LCMS (ESI, m/z): 658 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

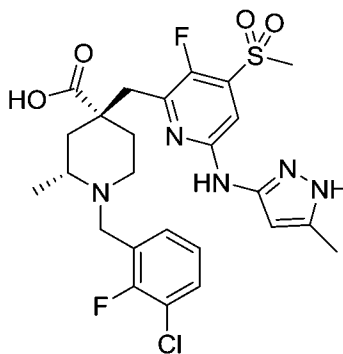
【0666】步驟 6: (2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-4-丙醯基吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸



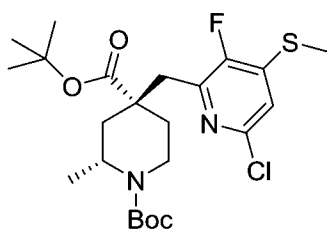
【0667】使用類似於實施例 5 合成中所描述的步驟 5，用(2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-3-氟-4-丙醯基吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯(112 mg, 170.156 μmol) 合成得到白色固體的標題化合物 66 mg。LCMS (ESI, m/z): 546 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.62-7.51 (m, 2H), 7.24 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.04 (t, $J = 6.7$ Hz, 1H), 6.00 (s, 1H), 4.40-4.28 (m, 1H), 3.92 (s, 1H), 3.61-3.23 (m, 5H), 2.93 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.24-1.94 (m, 4H), 1.49 (t, $J = 21.0$ Hz, 3H), 1.09 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H)。

【0668】實施例 81

【0669】(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-4-(甲基磺醯基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸

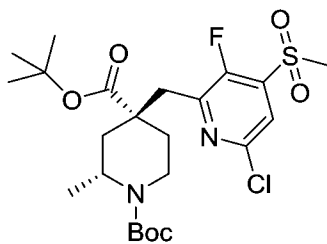


【0670】步驟 1：二叔丁基-(2R,4R)-4-((6-氯-3-氟-4-(甲硫基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-1,4-二羧酸



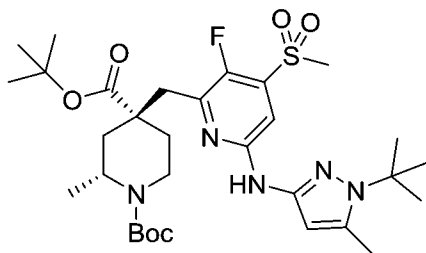
【0671】在氮氣環境下，向二叔丁基-(2R,4R)-4-((6-氯-3-氟-4-碘吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-1,4-二羧酸(457mg, 803.397 μ mol)的 1,4-二氧六環 (15 mL) 溶液中加入三(二亞苄基丙酮)二鈾(153 mg, 0.167 mmol)、甲硫醇鈉(168 mg, 2.413 mmol)、二異丙基乙胺(450 mg, 3.482mmol)、4,5-雙(二苯基膦)-9,9-二甲基氧雜蒽(217 mg, 375.032 μ mol)。將反應體系在 100℃下攪拌 3h。冷卻至室溫後，用水稀釋。所得溶液用 EA(150 mL)萃取。有機相用碳酸氫鈉溶液和水洗滌，用無水硫酸鈉乾燥，過濾並減壓濃縮。殘餘物通過矽膠柱色譜法經 EA/己烷(10%~20%) 洗脫純化得到白色固體的標題化合物(380 mg, Y=90%)。LCMS (ESI, m/z): 489[M+H]⁺。

【0672】步驟 2：二叔丁基-(2R,4R)-4-((6-氯-3-氟-4-(甲基磺醯基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-1,4-二羧酸



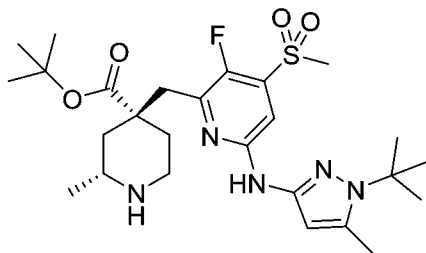
【0673】室溫下，向二叔丁基-(2R,4R)-4-((6-氯-3-氟-4-(甲硫基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-1,4-二羧酸(330 mg, 674.789 μ mol)的 DCM(20 mL)溶液中加入間氯過氧苯甲酸(733 mg, 4.248 mmol)。將反應體系攪拌 10h。所得混合物用碳酸氫鈉溶液淬滅，用 DCM(100 mL)萃取。有機相用飽和食鹽水洗滌，用無水硫酸鈉乾燥，過濾並減壓濃縮。殘餘物通過 prep-TLC 純化得到白色固體的標題化合物(207 mg, Y=59%)。LCMS (ESI, m/z): 521[M+H]⁺。

【0674】步驟 3：二叔丁基-(2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-3-氟-4-(甲基磺醯基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-1,4-二羧酸



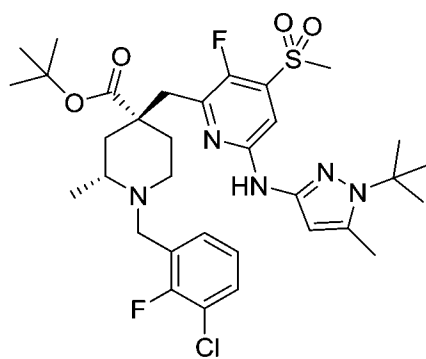
【0675】使用類似於實施例 5 合成中所描述的步驟 2，用二-叔丁基-(2R,4R)-4-((6-氯-3-氟-4-(甲基磺醯基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-1,4-二羧酸(207 mg, 397.282 μmol)合成得到白色固體的標題化合物(212 mg, 83% yield)。LCMS (ESI, m/z): 638[M+H]⁺。

【0676】步驟 4：(2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-3-氟-4-(甲基磺醯基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯



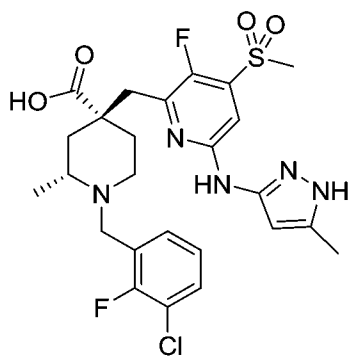
【0677】使用類似於實施例 5 合成中所描述的步驟 3，用二叔丁基-(2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-3-氟-4-(甲基磺醯基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-1,4-二羧酸(212 mg, 332.391 μmol)合成得到標題化合物(225 mg)，為白色固體粗品。LCMS (ESI, m/z): 538[M+H]⁺。

【0678】步驟 5：(2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-3-氟-4-(甲基磺醯基)吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯



【0679】使用類似於實施例 5 合成中所描述的步驟 4，用(2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-3-氟-4-(甲基磺醯基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯(225 mg, 418.458 μmol)合成得到白色油狀的標題化合物(122 mg)。LCMS (ESI, m/z): 680[M+H]⁺。

【0680】步驟 6：(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-4-(甲基磺醯基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸



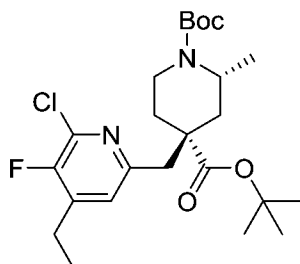
【0681】使用類似於實施例 5 合成中所描述的步驟 5，用(2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-3-氟-4-(甲基磺醯基)吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯(122 mg, 418.458 μmol)合成得到白色固體的標題化合物(92 mg, Y=90%)。LCMS (ESI, m/z): 568[M+H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 9.56 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 7.76 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 18.3, 11.0 Hz, 2H), 7.38 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.14 (s, 1H), 4.85 (d, J = 14.1 Hz, 2H), 4.32 (d, J = 14.1 Hz, 2H), 3.46 (s, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.28 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 3.18 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.94-1.84 (m, 2H), 1.45-1.47 (d, J = 5.8 Hz, 3H)。

【0682】實施例 82

【0683】(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-乙基-5-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸

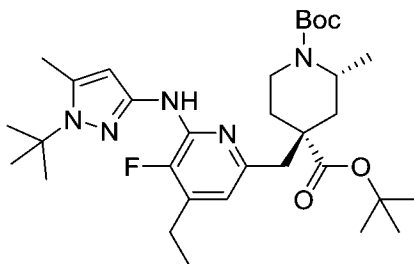
【0684】步驟 1: 二叔丁基-(2R,4R)-4-((6-氯-4-乙基-5-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-1,4-二羧酸



【0685】低於-40℃下，向二異丙胺(625 mg, 6.177 mmol)的 THF(2 mL)溶液中逐滴加入正丁基鋰(2.5M)的己烷(2.0 mL, 5.00 mmol)溶液。將反應液在 0℃下攪拌 30 min。低於-70℃下加入中間體 C3(831 mg, 1.876 mmol)的 THF(5 mL)溶液。所得溶液在-40℃下攪拌 1h。

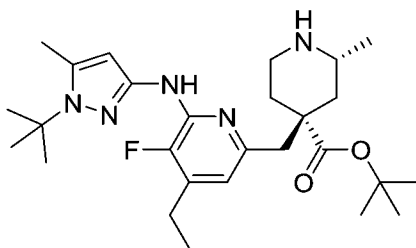
【0686】低於-70℃下，將碘甲烷(430 mg, 3.029 mmol)的 THF(2 mL)逐滴加入上述溶液。所得溶液在-30℃攪拌 1h。將反應體系用飽和 NH₄Cl 溶液淬滅，用 EA 萃取。有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾並減壓濃縮。殘餘物通過 C18 反相柱層析經 ACN/H₂O 洗脫純化得到黃色油狀的二叔丁基-(2R,4R)-4-((6-氯-4-乙基-5-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-1,4-二羧酸(249 mg, Y=28%)。LCMS (ESI, m/z):471 [M+H]⁺。

【0687】步驟 2: 二叔丁基-(2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-4-乙基-5-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-1,4-二羧酸



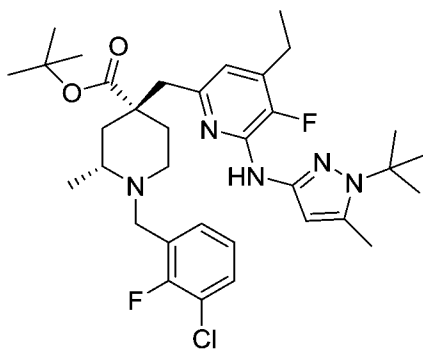
【0688】使用類似於實施例 5 合成中所描述的步驟 2，用二叔丁基-(2R,4R)-4-((6-氯-4-乙基-5-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-1,4-二羧酸(249 mg, 528.658 μmol)合成得到黃色油狀的標題化合物(153 mg, Y=61%)。LCMS (ESI, m/z): 588 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0689】步驟 3：(2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-4-乙基-5-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯



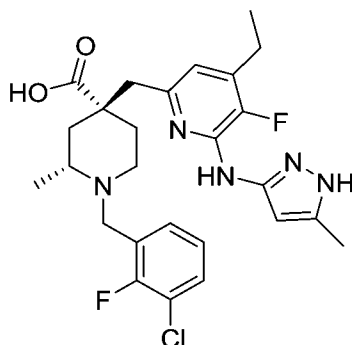
【0690】使用類似於實施例 5 合成中所描述的步驟 3，用二叔丁基-(2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-4-乙基-5-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-1,4-二羧酸(153 mg, 253.502 μmol)合成得到黃色油狀的標題化合物(78 mg, Y=63%)。LCMS (ESI, m/z): 488 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0691】步驟 4：(2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-4-乙基-5-氟吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯



【0692】使用類似於實施例 5 合成中所描述的步驟 4，用(2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-4-乙基-5-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯 (78 mg, 159.836 μmol)合成得到黃色油狀的標題化合物 (61mg, Y=61%)。LCMS (ESI, m/z): 630 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

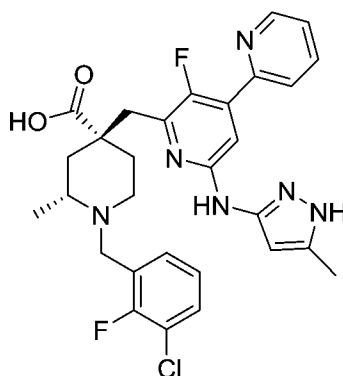
【0693】步驟 5: (2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-乙基-5-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸



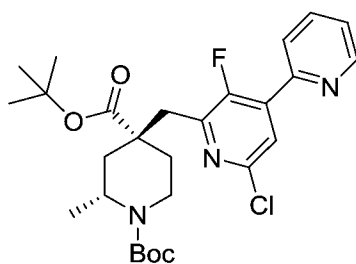
【0694】使用類似於實施例 5 合成中所描述的步驟 5，用(2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-4-乙基-5-氟吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯(61 mg, 96.793 μmol)合成得到白色固體的標題化合物 16 mg。LCMS (ESI, m/z): 518 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.70 (s, 2H), 7.36 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 6.15 (s, 1H), 3.50 (s, 2H), 3.33 (s, 2H), 3.32 (s, 2H), 2.78 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.08 (d, $J = 77.6$ Hz, 5H), 1.62 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H), 1.30 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H)。

【0695】實施例 83

【0696】(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3'-氟-6'-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸

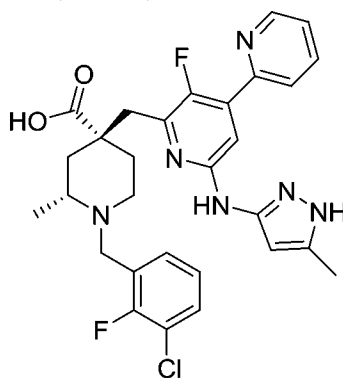


【0697】步驟 1: 二-叔丁基-(2R,4R)-4-((6'-氯-3'-氟-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)甲基)-2-甲基哌啶-1,4-二羧酸



【0698】在氮氣環境下，向二-叔丁基-(2R,4R)-4-((6-氯-3-氟-4-碘吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-1,4-二羧酸(450 mg, 791.074 μmol)的 THF(12 mL)溶液和水(4 mL)的混合物中加入 2-吡啶硼酸(149 mg, 1.212 mmol)、[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈣(102 mg, 0.139 mmol)、 K_3PO_4 (914 mg, 4.306 mmol)。將反應體系在 90°C 下攪拌 3h。冷卻至室溫後，所得混合物用水稀釋，用 EA(100 mL)萃取。有機相用飽和食鹽水洗滌，用無水硫酸鈉乾燥，過濾並減壓濃縮。殘餘物通過 TLC 純化得到白色油狀的標題化合物(87 mg, 22% yield)。LCMS (ESI, m/z): 520 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0699】步驟 2：(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3'-氟-6'-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸



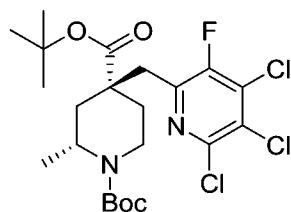
【0700】使用類似於實施例 5 合成中所描述的步驟 2、步驟 3、步驟 4、步驟 5，用二叔丁基(2R,4R)-4-((6'-氯-3'-氟-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)甲基)-2-甲基哌啶-1,4-二羧酸(87 mg, 167.296 μmol)合成得到白色固體的標題化合物(14 mg)。LCMS (ESI, m/z): 567 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 7.99-7.96(t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.78-7.74 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.63-7.60 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.51-7.48 (dd, $J = 7.2, 5.4$ Hz, 2H), 7.40-7.35 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.29 – 6.98

(m, 1H), 6.17 (s, 1H), 4.86 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 3.94 (s, 1H), 3.45 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 3.31 (t, J = 16.8 Hz, 2H), 3.19 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 2.30 (m, 3H), 1.99-1.80 (m, 1H), 1.48-1.50 (t, J = 10.6 Hz, 3H), 1.39-1.10 (m, 3H)。

【0701】 實施例 84

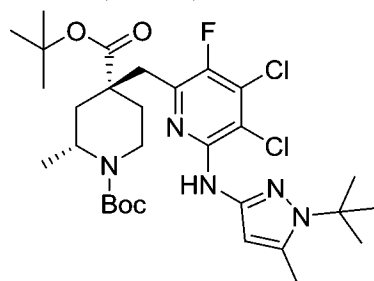
【0702】 (2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4,5-二氯-3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸

【0703】 步驟 1: 二叔丁基-(2R,4R)-2-甲基-4-((4,5,6-三氯-3-氟吡啶-2-基)甲基)哌啶-1,4-二羧酸



【0704】 使用類似於實施例 72 合成中所描述的步驟 1，用二叔丁基-(2R,4R)-4-((6-氯-3-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-1,4-二羧酸(1.50 g, 3.386 mmol)得到黃色油狀的標題化合物(1.38 g, Y=80%)。LCMS (ESI, m/z):511 [M+H]⁺。

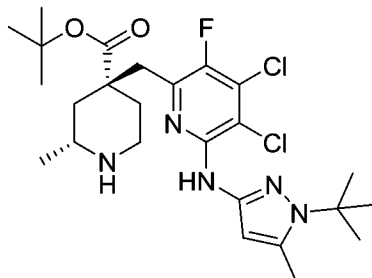
【0705】 步驟 2: 二叔丁基-(2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-4,5-二氯-3-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-1,4-二羧酸



【0706】 使用類似於實施例 5 合成中所描述的步驟 2，用二叔丁基-(2R,4R)-2-甲基-4-((4,5,6-三氯-3-氟吡啶-2-基)甲基)哌啶-1,4-二羧酸(2.10 g, 4.103 mmol)

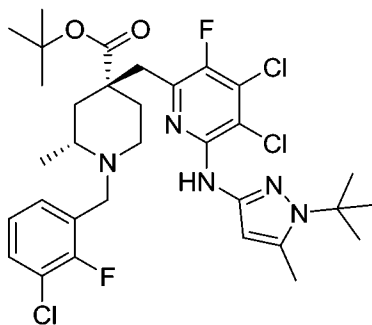
合成得到黃色油狀的標題化合物(1.21 g, Y=47%)。LCMS (ESI, m/z):628 [M+H]⁺。

【0707】步驟 3: (2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-4,5-二氯-3-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯



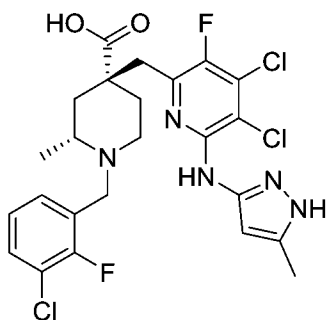
【0708】使用類似於實施例 5 合成中所描述的步驟 3，用二叔丁基-(2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-4,5-二氯-3-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-1,4-二羧酸(1.21g, 1.925 mmol)合成得到黃色油狀的標題化合物(0.98 g, Y=96%)。LCMS (ESI, m/z):528 [M+H]⁺。

【0709】步驟 4: (2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-4,5-二氯-3-氟吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯



【0710】使用類似於實施例 5 合成中所描述的步驟 4，用(2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-4,5-二氯-3-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯(0.98g, 1.856 mmol)合成得到黃色油狀的標題化合物(0.86 g, Y=69%)。LCMS (ESI, m/z): 671 [M+H]⁺。

【0711】步驟 5: (2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4,5-二氯-3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸

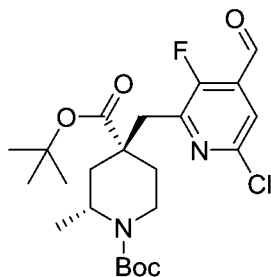


【0712】使用類似於實施例 5 合成中所描述的步驟 5，用(2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-4,5-二氯-3-氟吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯(0.86 g, 1.282 mmol)合成得到白色固體的標題化合物 589 mg。LCMS (ESI, m/z): 558 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.70 (dd, J = 14.9, 7.0 Hz, 2H), 7.35 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.40 (s, 1H), 4.93 (s, 2H), 4.53 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 4.18-3.99 (m, 1H), 3.74-3.50 (m, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.28-2.06 (m, 4H), 1.61 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。

【0713】實施例 85

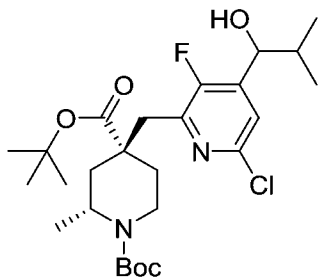
【0714】(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-4-異丁醯-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸

【0715】步驟 1: 二叔丁基-(2R,4R)-4-((6-氯-3-氟-4-甲醯吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-1,4-二羧酸



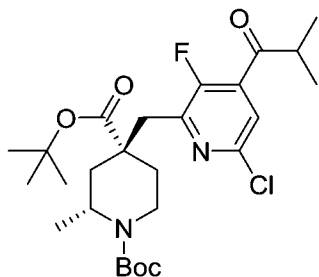
【0716】使用類似於實施例 64 合成中所描述的步驟 1，用中間體 C3(1.22 g, 2.754 mmol)合成得到白色固體的標題化合物(1.071 g, 2.274 mmol)。LCMS (ESI, m/z): 471 [M+H]⁺。

【0717】步驟 2: 二叔丁基-(2R,4R)-4-((6-氯-3-氟-4-(1-羥基-2-甲基丙基)-吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-1,4-二羧酸



【0718】在氮氣環境下，在 0°C~5°C 向(2R,4R)-4-((6-氯-3-氟-4-甲醯吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-1,4-二羧酸(839 mg, 1.781 mmol)的 THF(10 mL)溶液中加入異丙基溴化鎂(2.8 ml, 1 mol/L)。所得溶液攪拌 2h。將反應液用飽和氯化銨溶液淬滅，用 EA 萃取。有機相用飽和食鹽水洗滌，用無水硫酸鈉乾燥，並減壓濃縮。粗品經 prep-TLC 純化，使用梯度 EA/Hex =1/5 溶劑洗脫得到白色固體的(2R,4R)-4-((6-氯-3-氟-4-(1-羥基-2-甲基丙基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-1,4-二羧酸(323 mg, 0.627mmol)。LCMS (ESI, m/z): 515 [M+H]⁺。

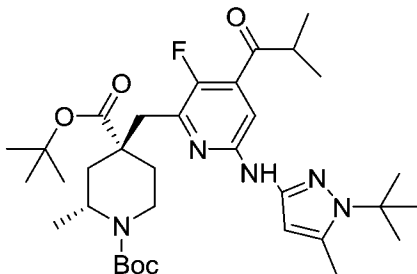
【0719】步驟 3: 二叔丁基-(2R,4R)-4-((6-氯-3-氟-4-異丁醯基吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-1,4-二羧酸



【0720】將(2R,4R)-4-((6-氯-3-氟-4-(1-羥基-2-甲基丙基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-1,4-二羧酸(323 mg, 627.116 μmol)、戴斯-馬丁氧化劑(877.753 mg, 2.069 mmol)的二氯甲烷(10 mL)溶液室溫下攪拌 5h。用飽和硫代硫酸鈉淬滅，用 DCM 萃取。減壓濃縮有機相，粗品通過 prep-TLC 使用梯度 EA/Hex=1/5 洗脫純化得到黃色油狀的二叔丁基-(2R,4R)-4-((6-氯-3-氟-4-異

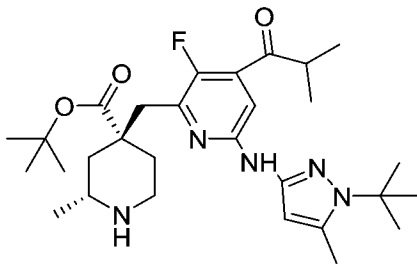
丁醯基吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-1,4-二羧酸(315 mg)。LCMS (ESI, m/z): 513 $[M+H]^+$ 。

【0721】步驟 4: 二叔丁基-(2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-3-氟-4-異丁醯基吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-1,4-二羧酸



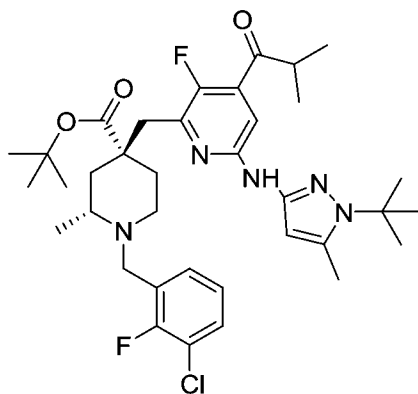
【0722】使用類似於實施例 5 合成中所描述的步驟 2，用二叔丁基-(2R,4R)-4-((6-氯-3-氟-4-異丁醯基吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-1,4-二羧酸(315 mg, 0.613 mmol)合成得到黃色固體的標題化合物(333 mg)。LCMS (ESI, m/z): 630 [M+H]⁺。

【0723】步驟 5: (2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-3-氟-4-異丁醯基吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯



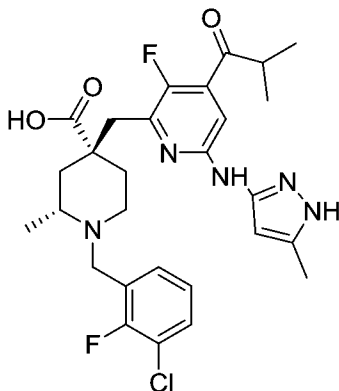
【0724】使用類似於實施例 5 合成中所描述的步驟 3，用二叔丁基-(2R,4R)-4-(((6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-3-氟-4-異丁醯基吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-1,4-二羧酸 (333 mg, 0.529 mmol) 得到黃色固體的標題化合物 (233 mg)。LCMS (ESI, m/z): 530 [M+H]⁺。

【0725】步驟 6: (2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-3-氟-4-異丁醯基吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯



【0726】使用類似於實施例 5 合成中所描述的步驟 4，用(2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-3-氟-4-異丁醯基吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯 (233 mg, 0.440 mmol)合成得到標題化合物(375 mg)黃色固體的 LCMS(ESI, m/z): 672 [M+H]⁺.

【0727】步驟 7: (2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-4-異丁醯基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸



【0728】使用類似於實施例 5 合成中所描述的步驟 5，用(2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-3-氟-4-異丁醯基吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯(375 mg, 0.558 mmol)合成得到白色固體的標題化合物(94 mg)。LCMS (ESI, m/z): 560 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.47 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.82 (dd, J = 16.7, 10.6 Hz, 1H), 6.30 (dd, J = 16.7, 1.9 Hz, 1H), 5.81 (dd, J = 10.6, 1.9 Hz, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.60-4.37 (m, 2H), 3.83 (t, J = 13.6 Hz, 2H), 2.89-2.69 (m, 2H), 2.03 (d, J = 10.7 Hz, 3H), 1.51 (d, J = 4.1 Hz, 2H), 1.46 (t, J =

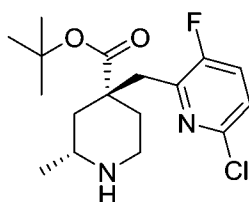
6.7 Hz, 3H), 1.29 (s, 1H), 1.18 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.00 (dd, $J = 12.2, 6.8$ Hz, 3H)

。

【0729】 實施例 86

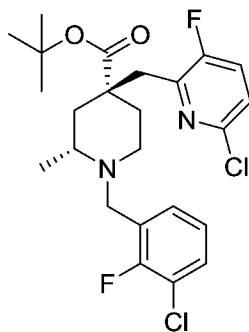
【0730】 2-(((2R,4R)-4-羧基-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-基)甲基)-3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)異煙酸

【0731】 步驟 1：(2R,4R)-4-((6-氯-3-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯



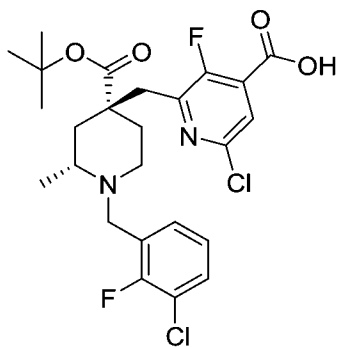
【0732】 使用類似於實施例 5 合成中所描述的步驟 3，用中間體 C3(3.79 g, 8.556 mmol) 合成得到黃色油狀的標題化合物 (2.63 g, $Y=89\%$)。LCMS (ESI, m/z): 343 $[M+H]^+$ 。

【0733】 步驟 2：(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((6-氯-3-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-基甲酸叔丁酯



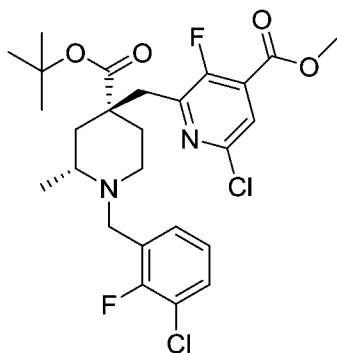
【0734】 使用類似於實施例 5 合成中所描述的步驟 4，用(2R,4R)-4-((6-氯-3-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯(2.63 g, 7.671 mmol)合成得到黃色油狀的標題化合物(2.09 g, $Y=56\%$)。LCMS (ESI, m/z): 485 $[M+H]^+$ 。

【0735】 步驟 3：2-(((2R,4R)-4-(叔丁氧羰基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-基)甲基)-6-氯-3-氟異煙酸



【0736】在氮氣環境下，在-78℃向二異丙胺 (1.18 g, 11.661 mmol)的 THF(5 mL)溶液中加入正丁基鋰(2.5M)的己烷(3.5 mL, 8.75 mmol)溶液。將反應體系在 0℃攪拌 30 min。逐滴加入(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((6-氯-3-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯(2.09 g, 4.306 mmol)的 THF(5 ml)溶液。所得溶液在-40℃下攪拌 1h。向反應體系中鼓入二氧化碳，並將溶液在-60℃下攪拌 1h。所得溶液用飽和 NH_4Cl 溶液淬滅，用 EA 萃取。有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾並減壓濃縮。殘餘物通過 C18 反相柱層析經 ACN/ H_2O 洗脫純化得到白色固體的 2-(((2R,4R)-4-(叔丁氧羰基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-基)甲基)-6-氯-3-氟異煙酸(906 mg, Y=40%)。LCMS (ESI, m/z): 529 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0737】步驟 4：甲基-2-(((2R,4R)-4-(叔丁氧羰基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-基)甲基)-6-氯-3-氟異煙酸

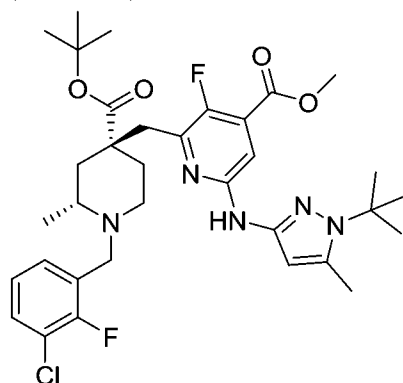


【0738】室溫下，向 2-(((2R,4R)-4-(叔丁氧羰基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-基)甲基)-6-氯-3-氟異煙酸(906 mg, 1.711 mmol)的 DMF(30ml) 溶液中加入碘甲烷(408 mg, 2.874 mmol)、 K_2CO_3 (489 mg, 3.538 mmol)。所得溶液室

溫下攪拌 3h。將反應體系過濾，減壓除去濾液。殘餘物通過 C18 反相柱層析經 ACN/H₂O 洗脫純化得到黃色油狀的甲基-2-(((2R,4R)-4-(叔丁氧羰基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-基)甲基)-6-氯-3-氟異煙酸(607 mg Y=65%)。

◦ LCMS (ESI, m/z): 543 [M+H]⁺。

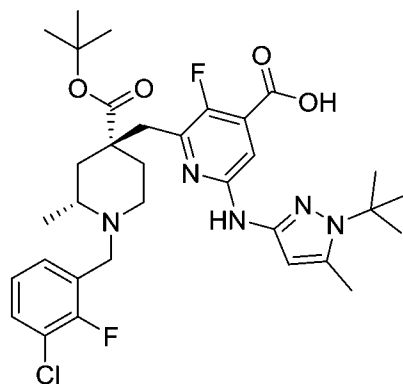
【0739】 步驟 5: 甲基-2-(((2R,4R)-4-(叔丁氧羰基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-基)甲基)-6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-3-氟異煙酸



【0740】 使用類似於實施例 5 合成中所描述的步驟 2，用甲基-2-(((2R,4R)-4-(叔丁氧羰基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-基)甲基)-6-氯-3-氟異煙酸(426 mg, 783.911 μmol)合成得到黃色油狀的標題化合物(433mg, Y=84%)。

LCMS (ESI, m/z): 660 [M+H]⁺。

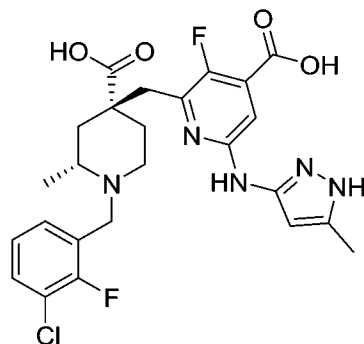
【0741】 步驟 6: 2-(((2R,4R)-4-(叔丁氧羰基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-基)甲基)-6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-3-氟異煙酸



【0742】 將甲基-2-(((2R,4R)-4-(叔丁氧羰基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-基)甲基)-6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-3-氟異煙酸(433 mg,

655.870 μmol)、氫氧化鋰(122 mg, 2.907 mmol)的甲醇(10 mL)溶液和水(10 mL)的混合物室溫下攪拌 3h。所得溶液中加入 1N HCl 溶液將 pH 調至 5，用 EA(100 mL)萃取。有機相用飽和食鹽水洗滌，用無水硫酸鈉乾燥，過濾，並減壓濃縮得到黃色固體的 2-(((2R,4R)-4-(叔丁氧羰基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-基)甲基)-6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-3-氟異煙酸(402 mg, 粗品)。粗品無需純化直接投下一步。LCMS (ESI, m/z): 646 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0743】步驟 7：2-(((2R,4R)-4-羧基-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-基)甲基)-3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)異煙酸

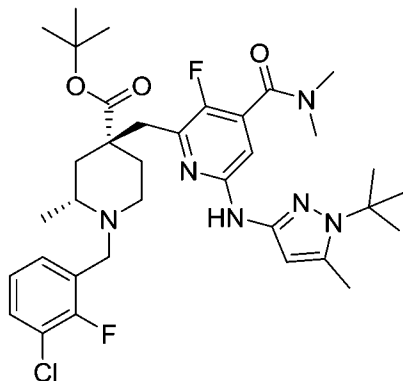


【0744】使用類似於實施例 5 合成中所描述的步驟 5，用 2-(((2R,4R)-4-(叔丁氧羰基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-基)甲基)-6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-3-氟異煙酸(47 mg, 72.737 μmol)合成得到白色固體的標題化合物 (24 mg)。LCMS (ESI, m/z): 534 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.68 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.60 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.32 (m, 2H), 6.09 (s, 1H), 3.56 (s, 2H), 3.41 (t, J = 25.3 Hz, 4H), 2.42 (s, 3H), 2.21 (m, 5H), 1.61 (s, 3H)。

【0745】實施例 87

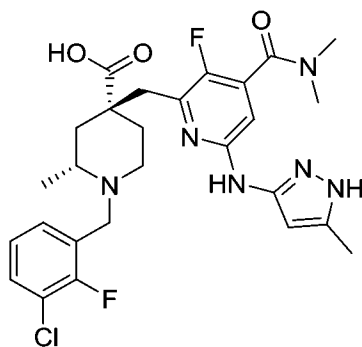
【0746】(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-(二甲基胺基甲醯)-3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸

【0747】步驟 1: (2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-4-(二甲基胺基甲醯)-3-氟吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯



【0748】向 2-(((2R,4R)-4-(叔丁氧羰基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-基)甲基)-6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-3-氟異煙酸(100 mg, 0.154 mmol)的 ACN(30ml)溶液中加入二甲胺(20.931 mg, 464.277 μ mol)、三乙胺(46.980 mg, 464.277 μ mol)和 HATU(117.688 mg, 309.518 μ mol)。所得溶液室溫下攪拌 3h。將所得混合物過濾，減壓除去濾液。殘餘物通過 C18 反相柱層析經 ACN/H₂O 洗脫純化得到黃色油狀的(2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-4-(二甲基胺基甲醯)-3-氟吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯(72 mg Y=69%)。LCMS (ESI, m/z): 673 [M+H]⁺。

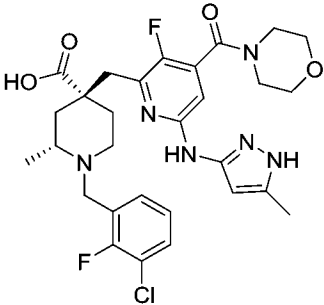
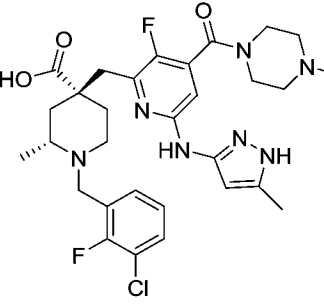
【0749】步驟 2: (2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-(二甲基胺基甲醯)-3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸



【0750】使用類似於實施例 5 合成中所描述的步驟 5，用(2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-4-(二甲基胺基甲醯)-3-氟吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯(72 mg, 106.984 μmol)合成得到白色固體的標題化合物(24 mg)。LCMS (ESI, m/z): 561 [M+H]⁺。 ¹ NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.64 (dt, J = 13.8, 7.1 Hz, 2H), 7.34 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.10 (s, 1H), 3.56 (s, 2H), 3.41 (t, J = 24.0 Hz, 4H), 3.13 (s, 3H), 2.97 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.26 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 2.05 (dd, J = 67.0, 21.9 Hz, 4H), 1.61 (d, J = 5.7 Hz, 3H)。

【0751】採用上述步驟，用相應的起始原料和中間體合成表10以下實施例。

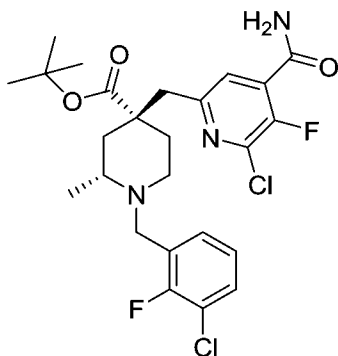
表10

實施例	結構式	化學名稱	¹ H NMR & MS: (M+H) ⁺
88		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-4-(嗎啉-4-羰基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.49 (dd, J = 15.1, 7.3 Hz, 2H), 7.22 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 5.90 (s, 1H), 3.76 (s, 4H), 3.67 (s, 2H), 3.39 (s, 2H), 3.16 (m, 4H), 2.77 (s, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.02 (m, 5H), 1.33 (d, J = 4.2 Hz, 3H). MS:603(M+H) ⁺
89		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-4-(4-甲基哌啶-1-羰基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.66 (d, J = 7.3 Hz, 3H), 7.33 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 3.75 (d, J = 26.1 Hz, 2H), 3.56 (d, J = 67.8 Hz, 8H), 3.34 (s, 2H), 3.21 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.14 (t, J = 47.8 Hz, 5H), 1.59 (s, 3H). MS:616(M+H) ⁺

【0752】實施例 90

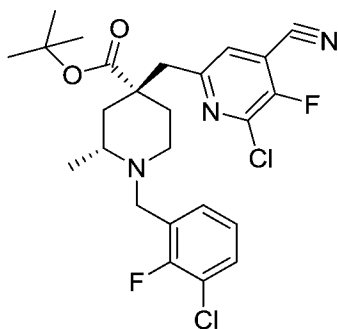
【0753】(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-氰基-5-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸

【0754】步驟 1: (2R,4R)-4-((4-胺基甲醯-6-氯-5-氟吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯



【0755】將 6-(((2R,4R)-4-(叔丁氧羰基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-基)甲基)-2-氯-3-氟異煙酸(699 mg, 1.320 mmol)的 DMF(8 mL)溶液、氯化銨(204 mg, 3.814 mmol)、1-羥基苯並三唑 (191 mg, 1.414 mmol)、1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳二亞胺鹽酸鹽(423 mg, 2.207 mmol)、三乙胺(315 mg, 3.113 mmol)的混合物室溫下攪拌 20h。將反應液用飽和食鹽水稀釋，用 EA 萃取。有機相用飽和食鹽水洗滌，用無水硫酸鈉乾燥，過濾並減壓濃縮。殘餘物通過 C18 反相柱層析經 ACN/H₂O 洗脫純化得到白色固體的(2R,4R)-4-((4-胺基甲醯-6-氯-5-氟吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯(573 mg)。LCMS (ESI, m/z): 530 [M+H]⁺。

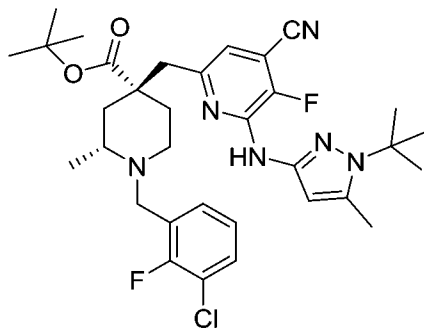
【0756】步驟 2: (2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((6-氯-4-氰基-5- 氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯



【0757】0℃~5℃下，向(2R,4R)-4-((4-胺基甲醯-6-氯-5-氟吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯(473 mg, 893.459 μmol)和吡啶

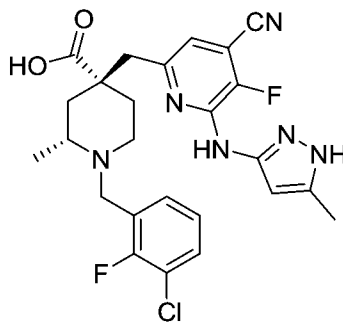
(298 mg, 3.767 mmol)的 THF(6 mL)溶液的混合物中加入三氟乙酸酐(530 mg, 2.523)。所得溶液室溫下攪拌 3h。將反應液用飽和碳酸氫鈉溶液淬滅，用 EA 萃取。有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾並減壓濃縮。殘餘物通過 C18 反相柱層析經 ACN/H₂O 洗脫純化得到(2R,4R)-1-(3-氯-2- 氟苄基)-4-((6-氯-4-氰基-5-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯(547mg)。LCMS (ESI, m/z): 510 [M+H]⁺。

【0758】 步驟 3: (2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-4- 氰基-5-氟吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯



【0759】 使用類似於實施例 5 合成中所描述的步驟 2，用(2R,4R)-1-(3-氯-2- 氟苄基)-4-((6-氯-4-氰基-5-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯 (547 mg, 1.072 mmol)合成得到白色固體的標題化合物(87 mg)。LCMS (ESI, m/z): 627 [M+H]⁺。

【0760】 步驟 4: (2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-氰基-5-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸

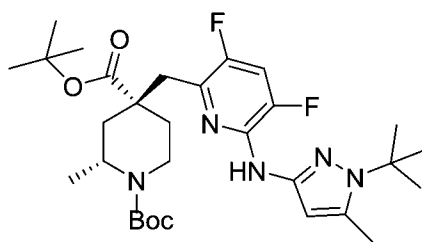


【0761】使用類似於實施例 5 合成中所描述的步驟 5，用(2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-4-氰基-5-氟吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯(87 mg, 0.139 mmol)合成得到黃色固體的標題化合物(47 mg)。LCMS (ESI, m/z): 515 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.67 (dt, J = 14.1, 7.0 Hz, 2H), 7.35 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 4.44 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 4.02 (s, 2H), 3.50 (s, 1H), 3.50 (s, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.18 (dd, J = 51.9, 37.7 Hz, 4H), 1.56 (s, 3H)。

【0762】實施例 91

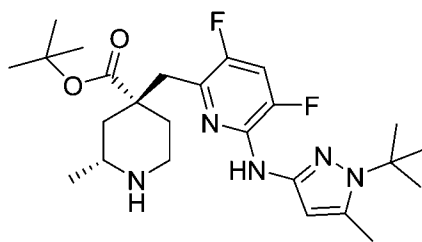
【0763】(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3,5-二氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸

【0764】步驟 1: 二叔丁基-(2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-3,5-二氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-1,4-二羧酸



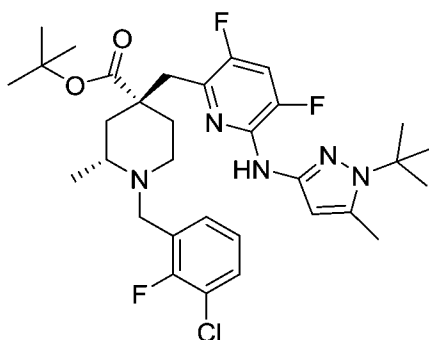
【0765】使用類似於實施例 5 合成中所描述的步驟 2，用中間體 C6(275 mg, 596.606 μmol)合成得到黃色油狀的標題化合物(178 mg, Y=52%)。LCMS (ESI, m/z): 578 [M+H]⁺。

【0766】步驟 2: (2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-3,5-二氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯



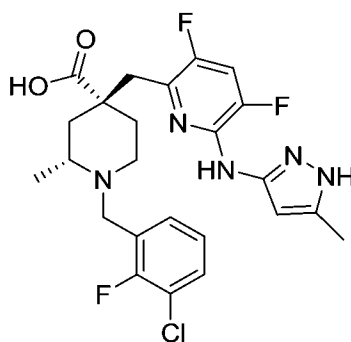
【0767】使用類似於實施例 5 合成中所描述的步驟 3，用二叔丁基-(2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-3,5-二氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-1,4-二羧酸(178 mg, 308.116 μmol)得到黃色油狀的標題化合物(131 mg, Y=89%)。LCMS (ESI, m/z):478 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0768】步驟 3: (2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-3,5-二氟吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯



【0769】使用類似於實施例 5 合成中所描述的步驟 4，用(2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-3,5-二氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯(131 mg, 274.294 μmol)合成得到黃色油狀的標題化合物(77 mg, Y=45%)。LCMS (ESI, m/z):620 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0770】步驟 4: (2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3,5-二氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸



【0771】使用類似於實施例 5 合成中所描述的步驟 5，用(2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-3,5-二氟吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯(77 mg, 124.164 μmol)合成得到白色固體的

標題化合物 48 mg。LCMS (ESI, m/z): 508 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.59 (m, 3H), 7.24 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.10 (s, 1H), 3.44 (s, 2H), 3.22 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 3.20 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.06 (dd, J = 30.2, 18.6 Hz, 5H), 1.52 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。

【0772】採用上述步驟，用相應的起始原料和中間體合成表11中的以下實施例。

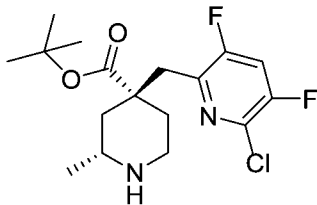
表11

實施例	結構式	化學名稱	¹ HNMR & MS: (M+H) ⁺
92		1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3,5-二氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.67 (ddd, J = 20.1, 14.1, 8.2 Hz, 3H), 7.32 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.56 (d, J = 12.9 Hz, 2H), 3.25 (s, 2H), 3.11 (t, J = 12.8 Hz, 2H), 2.43 (d, J = 18.8 Hz, 5H), 2.08 (t, J = 12.3 Hz, 2H). MS: 494(M+H) ⁺

【0773】實施例 93

【0774】(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3,5-二氟-4-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸

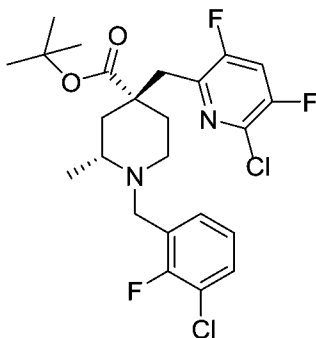
【0775】步驟 1: (2R,4R)-4-((6-氯-3,5-二氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯



【0776】將中間體 C6(1.23 g, 2.668 mmol)的二氯甲烷(18 ml)溶液中加入三氟乙酸(2 ml)，並在室溫下攪拌 1h。將反應液用飽和碳酸氫鈉溶液(100 ml)淬滅，用 DCM 萃取。有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾並減壓濃縮得到黃色

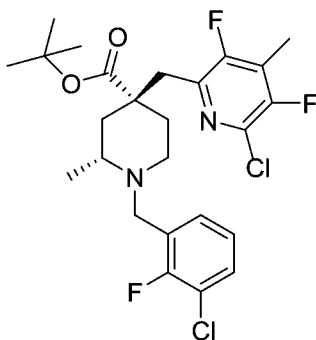
固體的標題化合物(0.93 g, 2.577 mmol, Y=97%)。LCMS (ESI, m/z): 361
[M+H]⁺。

【0777】步驟 2: (2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((6-氯-3,5-二氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯



【0778】將(2R,4R)-4-((6-氯-3,5-二氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯(0.93 g, 2.577 mmol)、碳酸鉀(0.91 g, 6.584 mmol)和 1-(溴甲基)-3-氯-2-氟苯(0.59 g, 2.640 mmol)的 ACN(10 mL)溶液的混合物室溫下攪拌 2h。過濾所得混合物，並真空濃縮。粗品通過矽膠柱色譜法經 EA/己烷(0%~30%)洗脫純化得到黃色油狀的標題化合物(0.91 g, Y=70%)。LCMS (ESI, m/z): 503
[M+H]⁺。

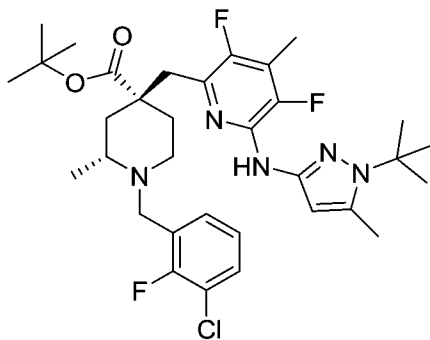
【0779】步驟 3: (2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((6-氯-3,5-二氟-4-甲基吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯



【0780】在氮氣環境下，在-70℃~-60℃向二異丙胺(527 mg, 5.208 mmol)的 THF(3 ml)溶液中加入正丁基鋰 2.5 M 的 THF(1.5 ml, 3.75 mmol)溶液。在-10℃~0℃下將溶液攪拌 1h。緩慢加入(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((6-氯-3,5-

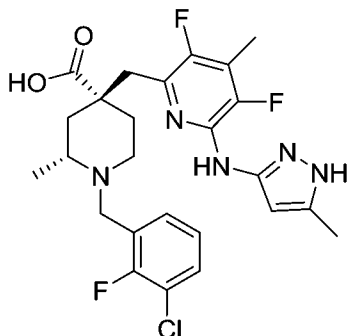
二氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯(0.91 g, 1.808 mmol)的 THF(5 ml)溶液，在 $-70^{\circ}\text{C} \sim -60^{\circ}\text{C}$ 下攪拌 1h。將碘甲烷(450 mg, 3.170 mmol)的 THF(3 ml)溶液中加入上述溶液。所得溶液在 $-70^{\circ}\text{C} \sim -60^{\circ}\text{C}$ 下攪拌 2h。將反應液用飽和氯化銨溶液(100 mL)淬滅，用 EtOAc 萃取。合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥，真空濃縮。殘餘物通過 C18 反相柱層析經 ACN/ H_2O 洗脫純化得到黃色油狀的標題化合物(0.92 g, 1.778 mmol, Y=98%)。LCMS (ESI, m/z): 517 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0781】步驟 4: (2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡啶-3-基)胺基)-3,5-二氟-4-甲基吡啶 2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯



【0782】在氮氣環境下，(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((6-氯-3,5-二氟-4-甲基吡啶 2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯(0.92 g, 1.778 mmol)、三(二亞苄基丙酮)二鈹(488.467 mg, 533.426 μmol)、4,5-雙(二苯基膦)-9,9-二甲基氧雜蒽(411.533 mg, 711.235 μmol)、1-叔丁基-3-甲基-1H-吡啶-5-胺 (354.180 mg, 2.312 mmol)和 K_3PO_4 (754.856 mg, 3.556 mmol)的 1,4-二氧六環 (15 ml) 溶液的混合物在 110°C 下攪拌 5h。所得溶液冷卻至室溫後，用飽和食鹽水稀釋，用 EA 萃取。有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾並減壓濃縮。殘餘物通過 C18 反相柱層析經 ACN/ H_2O 洗脫純化得到黃色油狀的標題化合物(714 mg, 1.126mmol, Y=63%)。LCMS (ESI, m/z): 634 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0783】步驟 5: (2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3,5-二氟-4-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸

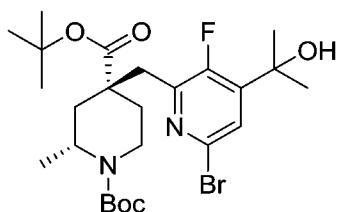


【0784】將(2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-3,5-二氟-4-甲基吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯(714 mg, 1.126 mmol)的甲酸(15 mL)溶液回流攪拌 4h。將所得溶液減壓濃縮，0℃下殘餘物溶於水(40 mL)，用氫氧化鈉溶液(5 M)將 pH 調至 6~7。所得混合物用 DCM 萃取。有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾並減壓濃縮。粗品通過 C18 反相柱層析經 MeOH/水洗脫純化得到白色固體的標題化合物(349 mg, 668.632 μmol, Y=59%)。LCMS (ESI, m/z): 522 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.35 (m, 2H), 7.09 (s, 1H), 5.89 (s, 1H), 4.18 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.53 (m, 1H), 3.06 (s, 2H), 2.95 (s, 1H), 2.80 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 2.59 (t, J = 11.2 Hz, 1H), 2.13 (s, 6H), 1.83 (t, J = 11.1 Hz, 2H), 1.73 (s, 2H), 1.19 (d, J = 6.1 Hz, 3H)。

【0785】實施例94

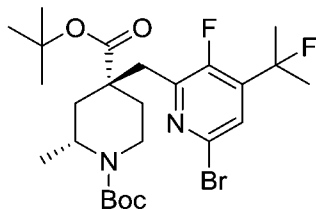
【0786】(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-4-(2-氟丙烷-2-基)-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸

【0787】步驟 1: 二叔丁基-(2R,4R)-4-((6-溴-3-氟-4-(2-羥基丙烷-2-基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-1,4-二羧酸



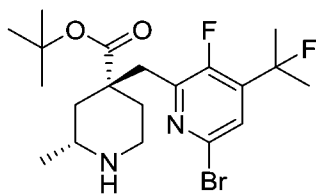
【0788】使用類似於實施例 62 合成中所描述的步驟 1，用中間體 C2(635 mg, 1.303mmol)合成得到黃色油狀的標題化合物(431mg, Y=61%)。LCMS (ESI, m/z): 545 [M+H]⁺。

【0789】步驟 2: 二叔丁基-(2R,4R)-4-((6-溴-3-氟-4-(2-氟丙烷-2-基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-1,4-二羧酸



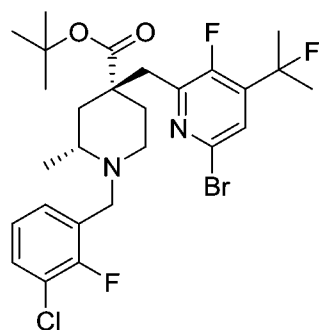
【0790】向二叔丁基-(2R,4R)-4-((6-溴-3-氟-4-(2-羥基丙烷-2-基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-1,4-二羧酸(431 mg, 0.790 mmol)的 DCM(20 ml)溶液中加入 DAST(0.5 mL)。將反應體系室溫下攪拌 2h。所得溶液用飽和碳酸氫鈉溶液淬滅，用 DCM(50 mL)萃取。有機相用鹽水(100 mL)洗滌，用無水硫酸鈉乾燥，過濾並減壓濃縮。殘餘物通過 C18 反相柱層析經 ACN/H₂O 洗脫純化得到黃色油狀的二叔丁基-(2R,4R)-4-((6-溴-3-氟-4-(2-氟丙烷-2-基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-1,4-二羧酸(387 mg, Y=89%)。LCMS (ESI, m/z): 547 [M+H]⁺。

【0791】步驟 3: (2R,4R)-4-((6-溴-3-氟-4-(2-氟丙烷-2-基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯



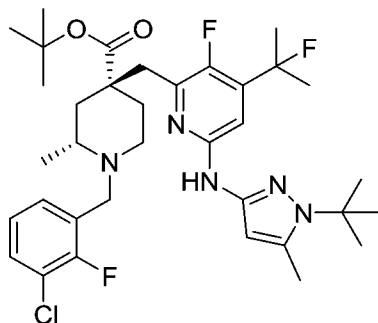
【0792】使用類似於實施例 5 合成中所描述的步驟 3，用二叔丁基-(2R,4R)-4-((6-溴-3-氟-4-(2-氟丙烷-2-基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-1,4-二羧酸(387 mg, 706.885 μmol)合成得到黃色油狀的標題化合物(268 mg, Y=85%)。LCMS (ESI, m/z): 447 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0793】步驟 4: (2R,4R)-4-((6-溴-3-氟-4-(2-氟丙烷-2-基)吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯



【0794】使用類似於實施例 5 合成中所描述的步驟 4，用(2R,4R)-4-((6-溴-3-氟-4-(2-氟丙烷-2-基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯(268 mg, 599.075 μmol)合成得到黃色油狀的標題化合物(167 mg, Y=47%)。LCMS (ESI, m/z): 589 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

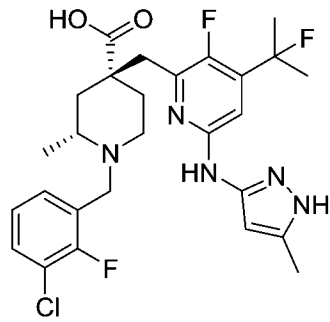
【0795】步驟 5: 叔丁基-(2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-3-氟-4-(2-氟丙烷-2-基)吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-羧基



【0796】使用類似於實施例 5 合成中所描述的步驟 2，用(2R,4R)-4-((6-溴-3-氟-4-(2-氟丙烷-2-基)吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-甲酸

叔丁酯(167 mg, 283.092 μmol)合成得到黃色油狀的標題化合物(168 mg, Y=89%)。LCMS (ESI, m/z): 662 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0797】步驟 6: (2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-4-(2-氟丙烷-2-基)-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸



【0798】使用類似於實施例 5 合成中所描述的步驟 5，用(2R,4R)-4-((6-((1-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-3-氟-4-(2-氟丙烷-2-基)吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-甲酸叔丁酯(168 mg, 253.690 μmol) 合成得到白色固體的標題化合物(27 mg)。LCMS (ESI, m/z): 550 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.70 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.56 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 7.36 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 5.99 (s, 1H), 3.42 (s, 4H), 2.37 (s, 3H), 2.19 (dd, J = 43.0, 16.1 Hz, 5H), 1.74 (d, J = 22.7 Hz, 6H), 1.58 (d, J = 6.1 Hz, 3H)。

【0799】採用上述步驟或改進的步驟，用相應的起始原料和中間體合成表 12 中的以下實施例。

表12

實施例	結構式	化學名稱	MS: (M+H)+
95.		(1R,5S)-8-(3-氯-2-氟苄基)-3-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-羧酸	502

實施例	結構式	化學名稱	MS: (M+H)+
96.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-6-((4-氟-5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	508
97.		1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-(三氟甲基)哌啶-4-羧酸	544
98.		4-(3-氯-2-氟苄基)-7-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-4-氮雜螺[2.5]辛烷-7-羧酸	502
99.		(2R,4S)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)氧基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	492
100.		(2R,4R)-1-(2-氯-6-氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	490

實施例	結構式	化學名稱	MS: (M+H)+
101.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氰基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	497
102.		1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((6-((4,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-3-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	504
103.		1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((6-((4-氰基-5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-3-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	515
104.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-氰基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	497
105.		1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-4-(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	546

實施例	結構式	化學名稱	MS: (M+H)+
106.		1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-4-(3-羟基氧杂环丁烷-3-基)-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	548
107.		1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-4-(3-羟基杂氮环丁烷-1-基)-6-((5-甲基噻唑-2-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	564
108.		1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	574
109.		(2R,4R)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基-1-((S)-1-(2-(三氟甲基)苯基)乙基)哌啶-4-羧酸	520
110.		(2R,4R)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基-1-((R)-1-(2-(三氟甲基)苯基)乙基)哌啶-4-羧酸	520

實施例	結構式	化學名稱	MS: (M+H)+
111.		(S)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-1-(1-(2-(三氟甲基)苯基)乙基)哌啶-4-羧酸	505
112.		(S)-1-(1-(3-氯-2-氟苯基)乙基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	490
113.		(R)-1-(1-(3-氯-2-氟苯基)乙基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	490
114.		(R)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-1-(1-(2-(三氟甲基)苯基)乙基)哌啶-4-羧酸	506
115.		4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-1-(2-(2-(三氟甲基)苯基)丙烷-2-基)哌啶-4-羧酸	520

實施例	結構式	化學名稱	MS: (M+H)+
116.		4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-1-(1-(2-(三氟甲基)苯基)環丙基)哌啶-4-羧酸	518
117.		4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-1-(3-(2-(三氟甲基)苯基)氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-羧酸	534
118.		1-((3-氯-2-氟苯基)二氟甲基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	512
119.		(R)-1-(1-(3-氯-2-氟苯基)-2,2,2-三氟乙基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	544
120.		(S)-1-(1-(3-氯-2-氟苯基)-2,2,2-三氟乙基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	544

實施例	結構式	化學名稱	MS: (M+H)+
121.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苯甲醯基)-2-乙基-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	518
122.		(2R,4R)-2-乙基-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-1-(2-(三氟甲基)苄基)哌啶-4-羧酸	520
123.		(2R,4R)-2-乙基-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-1-(2-(三氟甲基)苄基)哌啶-4-羧酸	534
124.		(2R,4R)-2-乙基-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-1-((2-(三氟甲基)苯基)磺醯基)哌啶-4-羧酸	570
125.		(2R,4R)-2-乙基-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-1-((S)-1-(2-(三氟甲基)苯基)乙基)哌啶-4-羧酸	534

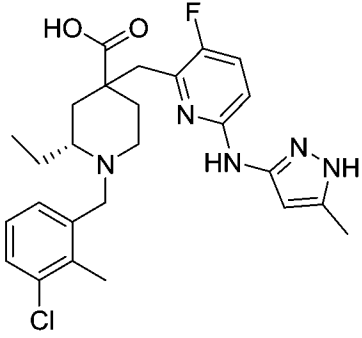
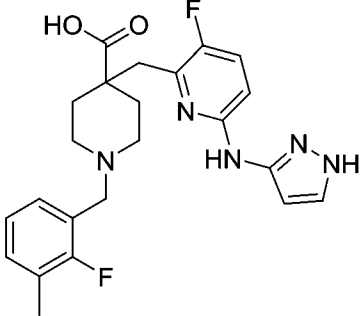
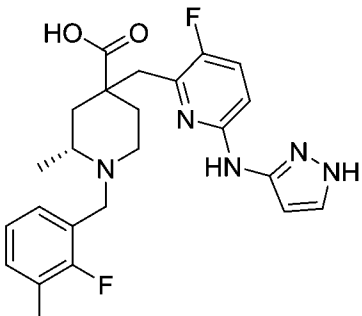
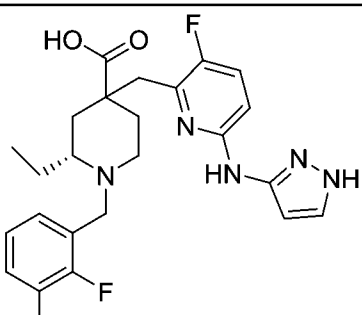
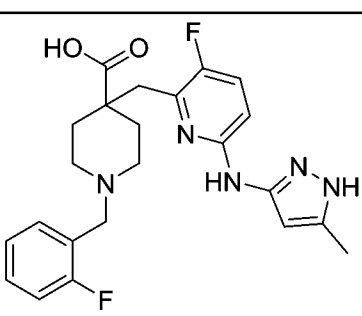
實施例	結構式	化學名稱	MS: (M+H)+
126.		(2R,4R)-2-乙基-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-1-((R)-1-(2-(三氟甲基)苯基)乙基)哌啶-4-羧酸	534
127.		(2R,4R)-1-((3-氯-2-氟苯基)磺酰基)-2-乙基-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	554
128.		(2R,4R)-1-(1-(3-氯-2-氟苯基)環丙基)-2-乙基-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	530
129.		(2R,4R)-1-((3-氯-2-氟苯基)二氟甲基)-2-乙基-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	540
130.		(2R,6R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2,6-二甲基哌啶-4-羧酸	504

實施例	結構式	化學名稱	MS: (M+H)+
131.		(3R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-3-甲基哌啶-4-羧酸	490
132.		(2R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	490
133.		(2R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-乙基-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	504
134.		1-(3-氯-2,6-二氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	494
135.		(2R)-1-(3-氯-2,6-二氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	508

實施例	結構式	化學名稱	MS: (M+H)+
136.		(2R)-1-(3-氯-2,6-二氟苄基)-2-乙基-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	522
137.		1-(3-氯-2,4-二氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	494
138.		(2R)-1-(3-氯-2,4-二氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	508
139.		(2R)-1-(3-氯-2,4-二氟苄基)-2-乙基-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	522
140.		1-(2,3-二氯苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	492

實施例	結構式	化學名稱	MS: (M+H)+
141.		(2R)-1-(2,3-二氯苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	506
142.		(2R)-1-(2,3-二氯苄基)-2-乙基-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	520
143.		1-(2,3-二氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	460
144.		(2R)-1-(2,3-二氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	474
145.		(2R)-1-(2,3-二氟苄基)-2-乙基-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	488

實施例	結構式	化學名稱	MS: (M+H)+
146.		1-(3-氯-2-氟-6-甲基苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	490
147.		(2R)-1-(3-氯-2-氟-6-甲基苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	504
148.		(2R)-1-(3-氯-2-氟-6-甲基苄基)-2-乙基-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	518
149.		1-(3-氯-2-甲基苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	472
150.		(2R)-1-(3-氯-2-甲基苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	486

實施例	結構式	化學名稱	MS: (M+H)+
151.		(2R)-1-(3-氯-2-甲基苄基)-2-乙基-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	500
152.		4-((6-((1H-吡唑-3-基)胺基)-3-氟吡啶-2-基)甲基)-1-(2-氟-3-甲基苄基)哌啶-4-羧酸	442
153.		(2R)-4-((6-((1H-吡唑-3-基)胺基)-3-氟吡啶-2-基)甲基)-1-(2-氟-3-甲基苄基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	456
154.		(2R)-4-((6-((1H-吡唑-3-基)胺基)-3-氟吡啶-2-基)甲基)-2-乙基-1-(2-氟-3-甲基苄基)哌啶-4-羧酸	470
155.		4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-1-(2-氟苄基)哌啶-4-羧酸	442

實施例	結構式	化學名稱	MS: (M+H)+
156.		(2R)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-1-(2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	456
157.		(2R)-2-乙基-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-1-(2-氟苄基)哌啶-4-羧酸	470
158.		1-(2,6-二氯苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	492
159.		(2R)-1-(2,6-二氯苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	506
160.		(2R)-1-(2,6-二氯苄基)-2-乙基-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	520

實施例	結構式	化學名稱	MS: (M+H)+
161.		1-(2,6-二氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	560
162.		(2R)-1-(2,6-二氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	474
163.		(2R)-1-(2,6-二氟苄基)-2-乙基-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	488
164.		1-(3-氯-2-氟-4-甲基苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	490
165.		(2R)-1-(3-氯-2-氟-4-甲基苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	504

實施例	結構式	化學名稱	MS: (M+H)+
166.		(2R)-1-(3-氯-2-氟-4-甲基苄基)-2-乙基-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	518
167.		1-(2-(3-氯-2-氟苄基)丙烷-2-基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	504
168.		(2R,4R)-1-(2-(3-氯-2-氟苄基)丙烷-2-基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	518
169.		(2R,4R)-1-(2-(3-氯-2-氟苄基)丙烷-2-基)-2-乙基-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	532
170.		1-(1-(3-氯-2-氟苄基)環丙基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	502

實施例	結構式	化學名稱	MS: (M+H)+
171.		(2R,4R)-1-(1-(3-氯-2-氟苯基) 環丙基)-4-((3-氟-6-((5-甲基 -1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基) 甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	516
172.		1-(3-(3-氯-2-氟苯基)氧雜環丁 烷-3-基)-4-((3-氟-6-((5-甲基 -1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基) 甲基)哌啶-4-羧酸	518
173.		(2R,4R)-1-(3-(3-氯-2-氟苯基) 氧雜環丁烷-3-基)-4-((3-氟 -6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺 基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌 啶-4-羧酸	532
174.		(2R,4R)-1-(3-(3-氯-2-氟苯基) 氧雜環丁烷-3-基)-2-乙基 -4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡 唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲 基)哌啶-4-羧酸	545
175.		1-(1-(3-氯-2-氟苯基)環丁 基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡 唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲 基)哌啶-4-羧酸	516

實施例	結構式	化學名稱	MS: (M+H)+
176.		(2R,4R)-1-(1-(3-氯-2-氟苄基) 環丁基)-4-((3-氟-6-((5-甲基 -1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基) 甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	530
177.		(2R,4R)-1-(1-(3-氯-2-氟苄基) 環丁基)-2-乙基-4-((3-氟-6-((5- 甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶 -2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	544
178.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄 基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡 唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲 基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	490
179.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2- 乙基-4-((3-氟-4-(3-羟基氧雜環 丁烷-3-基)-6-((5-甲基-1H-吡 唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌 啶-4-羧酸	576
180.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄 基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡 唑-3-基)胺基)-4-(氧雜環丁烷 -3-基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基 哌啶-4-羧酸	546

實施例	結構式	化學名稱	MS: (M+H)+
181.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-乙基-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-4-(氧雜環丁烷-3-基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	560
182.		1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-4-(3-羟基雜氮環丁烷-1-基)-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	547
183.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-乙基-4-((3-氟-4-(3-羟基雜氮環丁烷-1-基)-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	575
184.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-4-(3-羟基雜氮環丁烷-1-基)-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	561
185.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	588

實施例	結構式	化學名稱	MS: (M+H)+
186.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-乙基-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	602
187.		(2R,4R)-4-((4-(雜氮環丁烷-3-基)-3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	545
188.		4-((4-(雜氮環丁烷-3-基)-3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)哌啶-4-羧酸	531
189.		(2R,4R)-4-((4-(雜氮環丁烷-3-基)-3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-乙基哌啶-4-羧酸	559
190.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-4-(1-甲基雜氮環丁烷-3-基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	559

實施例	結構式	化學名稱	MS: (M+H)+
191.		1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-4-(1-甲基雜氮環丁烷-3-基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	545
192.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-乙基-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-4-(1-甲基雜氮環丁烷-3-基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	573
193.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-乙基-4-((3-氟-4-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	518
194.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-乙基-4-((4-乙基-3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	532
195.		1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-4-異丙基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	518

實施例	結構式	化學名稱	MS: (M+H)+
196.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-乙基-4-((3-氟-4-異丙基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	546
197.		1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-環丙基-3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	516
198.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-環丙基-3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-乙基哌啶-4-羧酸	544
199.		1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-4-(2-羥基丙烷-2-基)-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	534
200.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-乙基-4-((3-氟-4-(2-羥基丙烷-2-基)-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	562

實施例	結構式	化學名稱	MS: (M+H)+
201.		1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-4-苯基吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	552
202.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-4-苯基吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	566
203.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-乙基-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-4-苯基吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	580
204.		1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-4-(1-羥基環丙基)-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	532
205.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-4-(1-羥基環丙基)-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	546

實施例	結構式	化學名稱	MS: (M+H)+
206.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-乙基-4-((3-氟-4-(1-羥基環丙基)-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	560
207.		(2R,4R)-4-((4-(雜氮環丁烷-1-基)-3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-乙基哌啶-4-羧酸	559
208.		4-((4-(雜氮環丁烷-1-基)-3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)哌啶-4-羧酸	531
209.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-(二氟甲基)-3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-乙基哌啶-4-羧酸	554
210.		1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-(二氟甲基)-3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	526

實施例	結構式	化學名稱	MS: (M+H)+
211.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-乙基-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	572
212.		1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	544
213.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	558
214.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-乙基-4-((3-氟-4-(1-羟基環丁基)-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	574
215.		1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-4-(1-羟基環丁基)-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	546

實施例	結構式	化學名稱	MS: (M+H)+
216.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-4-(1-羥基環丁基)-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	560
217.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-環丁基-3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-乙基哌啶-4-羧酸	558
218.		1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-環丁基-3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	530
219.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-環丁基-3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	544
220.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-氰基-3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-乙基哌啶-4-羧酸	529

實施例	結構式	化學名稱	MS: (M+H)+
221.		1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-氰基-3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	501
222.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-乙基-4-((3-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	500
223.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氰基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-乙基哌啶-4-羧酸	511
224.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氯-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-乙基哌啶-4-羧酸	520
225.		1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	472

實施例	結構式	化學名稱	MS: (M+H)+
226.		1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氰基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	483
227.		1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氯-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	492
228.		(2S)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-乙基-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	504
229.		1-(1-(3-氯-2-氟苄基)乙基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	490
230.		1-(二氟(2-(三氟甲基)苯基)甲基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	527

實施例	結構式	化學名稱	MS: (M+H)+
231.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟-6-甲基苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	504
232.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟-4-甲基苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	504
233.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-4-(3-羥基雜氮環丁烷-1-基)-6-((5-甲基噻唑-2-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	578
234.		(2R,4R)-1-((4,5-二氯噻吩-2-基)甲基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	512
235.		(2R,4R)-1-((4,5-二甲基噻吩-2-基)甲基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	472

實施例	結構式	化學名稱	MS: (M+H)+
236.		(3R,4S)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-3-甲基哌啶-4-羧酸	490
237.		(2R,4R)-1-((3-氯-2-氟苄基)二氟甲基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	526
238.		1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-3-甲基哌啶-4-羧酸	490
239.		(3S,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-3-甲基哌啶-4-羧酸	490
240.		1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-4-(1-氟環丙基)-3-甲基哌啶-4-羧酸	534

實施例	結構式	化學名稱	MS: (M+H)+
241.		1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	505
242.		1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-4-異丙氧基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	534
243.		(2R,4R)-1-(((3-氯-2-氟苄基)磺醯基)甲基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	554
244.		1-(1-(3,5-二氯苯基)環丙基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	518
245.		1-(3-(3,5-二氯苯基)氧雜環丁烷-3-基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	534

實施例	結構式	化學名稱	MS: (M+H)+
246.		(2R,4R)-1-(3-氯-4,5-二氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	508
247.		(2R,4R)-1-(2,3-二氟苄基)-4-((3-氟-4-(1-羥基環丙基)-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	530
248.		(2R,4R)-1-(2,3-二氟苄基)-4-((3-氟-4-(2-羥基丙烷-2-基)-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	532
249.		1-(2,3-二氟苄基)-4-((3-氟-4-(1-羥基環丙基)-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	516
250.		1-(2,3-二氟苄基)-4-((3-氟-4-(2-羥基丙烷-2-基)-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	518

實施例	結構式	化學名稱	MS: (M+H)+
251.		(2R,4R)-1-(2,3-二氟苄基)-2-乙基-4-((3-氟-4-(1-羥基環丙基)-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	544
252.		(2R,4R)-1-(2,3-二氟苄基)-2-乙基-4-((3-氟-4-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	502
253.		(2R,4R)-1-(2,3-二氟苄基)-2-乙基-4-((3-氟-4-(2-羥基丙烷-2-基)-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	546
254.		(2R,4R)-1-(2,3-二氯苄基)-2-乙基-4-((3-氟-4-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	534
255.		(2R,4R)-1-(3-氯-2,6-二氟苄基)-2-乙基-4-((3-氟-4-(1-羥基環丙基)-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	578

實施例	結構式	化學名稱	MS: (M+H)+
256.		(2R,4R)-1-(3-氯-2,6-二氟苄基)-2-乙基-4-((3-氟-4-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	536
257.		(2R,4R)-1-(3-氯-2,6-二氟苄基)-2-乙基-4-((3-氟-4-(2-羥基丙烷-2-基)-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	580
258.		1-(3-氯-2,6-二氟苄基)-4-((3-氟-4-(1-羥基環丙基)-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	550
259.		1-(3-氯-2,6-二氟苄基)-4-((3-氟-4-(2-羥基丙烷-2-基)-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	552
260.		(2R,4R)-1-(3-氯-2,6-二氟苄基)-4-((3-氟-4-(1-羥基環丙基)-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	564

實施例	結構式	化學名稱	MS: (M+H)+
261.		(2R,4R)-1-(3-氯-2,6-二氟苄基)-4-((3-氟-4-(2-羥基丙烷-2-基)-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	566
262.		1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((6-乙基-5-氟-2-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)嘧啶-4-基)甲基)哌啶-4-羧酸	505
263.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((6-乙基-5-氟-2-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)嘧啶-4-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	519
264.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-乙基-4-((6-乙基-5-氟-2-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)嘧啶-4-基)甲基)哌啶-4-羧酸	533
265.		1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((5-氟-6-甲基-2-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)嘧啶-4-基)甲基)哌啶-4-羧酸	491

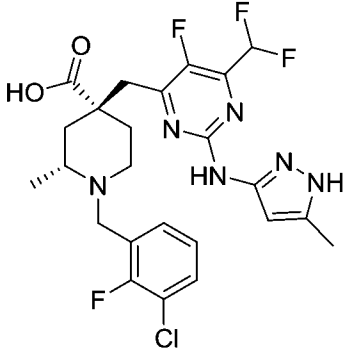
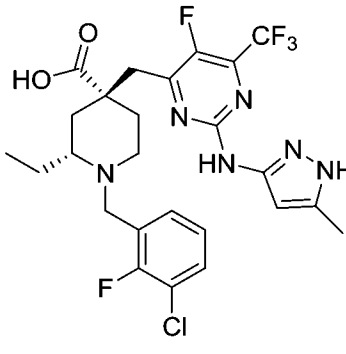
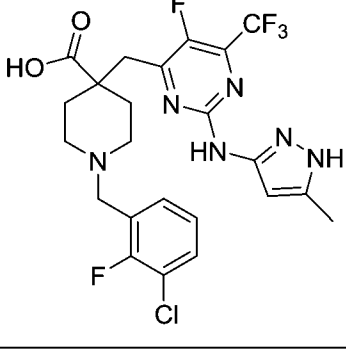
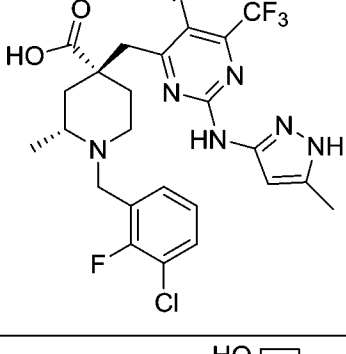
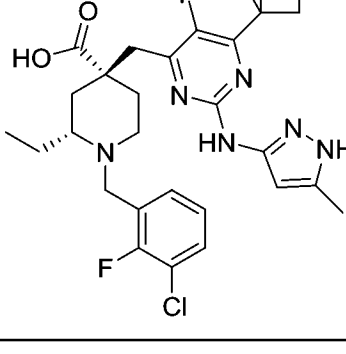
實施例	結構式	化學名稱	MS: (M+H)+
266.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((5-氟-6-甲基-2-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)嘧啶-4-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	505
267.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-乙基-4-((5-氟-6-甲基-2-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)嘧啶-4-基)甲基)哌啶-4-羧酸	519
268.		1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((5-氟-6-異丙基-2-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)嘧啶-4-基)甲基)哌啶-4-羧酸	519
269.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((5-氟-6-異丙基-2-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)嘧啶-4-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	533
270.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-乙基-4-((5-氟-6-異丙基-2-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)嘧啶-4-基)甲基)哌啶-4-羧酸	547

實施例	結構式	化學名稱	MS: (M+H)+
271.		1-(3-氯-2-氟苄基)-4-(((6-環丙基-5-氟-2-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)嘧啶-4-基)甲基)哌啶-4-基)哌啶-4-羧酸	517
272.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-(((6-環丙基-5-氟-2-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)嘧啶-4-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-基)哌啶-4-羧酸	531
273.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-(((6-環丙基-5-氟-2-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)嘧啶-4-基)甲基)-2-乙基哌啶-4-基)哌啶-4-羧酸	545
274.		1-(3-氯-2-氟苄基)-4-(((5-氟-6-(2-羥基丙烷-2-基)-2-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)嘧啶-4-基)甲基)哌啶-4-基)哌啶-4-羧酸	535
275.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-(((5-氟-6-(2-羥基丙烷-2-基)-2-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)嘧啶-4-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-基)哌啶-4-羧酸	549

實施例	結構式	化學名稱	MS: (M+H)+
276.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-乙基-4-((5-氟-6-(2-羥基丙烷-2-基)-2-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)嘧啶-4-基)甲基)哌啶-4-羧酸	563
277.		1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((5-氟-2-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-6-苯基嘧啶-4-基)甲基)哌啶-4-羧酸	553
278.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((5-氟-2-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-6-苯基嘧啶-4-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	567
279.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-乙基-4-((5-氟-2-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-6-苯基嘧啶-4-基)甲基)哌啶-4-羧酸	581

實施例	結構式	化學名稱	MS: (M+H)+
280.		1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((5-氟-6-(1-羥基環丙基)-2-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)嘧啶-4-基)甲基)哌啶-4-羧酸	533
281.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((5-氟-6-(1-羥基環丙基)-2-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)嘧啶-4-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	547
282.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-乙基-4-((5-氟-6-(1-羥基環丙基)-2-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)嘧啶-4-基)甲基)哌啶-4-羧酸	561
283.		(2R,4R)-4-((6-(雜氮環丁烷-1-基)-5-氟-2-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)嘧啶-4-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-乙基哌啶-4-羧酸	560

實施例	結構式	化學名稱	MS: (M+H)+
284.		4-((6-(雜氮環丁烷-1-基)-5-氟-2-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)嘧啶-4-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)哌啶-4-羧酸	532
285.		(2R,4R)-4-((6-(雜氮環丁烷-1-基)-5-氟-2-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)嘧啶-4-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	546
286.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((6-(二氟甲基)-5-氟-2-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)嘧啶-4-基)甲基)-2-乙基哌啶-4-羧酸	555
287.		1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((6-(二氟甲基)-5-氟-2-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)嘧啶-4-基)甲基)哌啶-4-羧酸	527

實施例	結構式	化學名稱	MS: (M+H)+
288.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((6-(二氟甲基)-5-氟-2-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)嘧啶-4-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	541
289.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-乙基-4-((5-氟-2-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)甲基)哌啶-4-羧酸	573
290.		1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((5-氟-2-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)甲基)哌啶-4-羧酸	545
291.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((5-氟-2-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	559
292.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-乙基-4-((5-氟-6-(1-羥基環丁基)-2-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)嘧啶-4-基)甲基)哌啶-4-羧酸	575

實施例	結構式	化學名稱	MS: (M+H)+
293.		1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((5-氟-6-(1-羥基環丁基)-2-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)嘧啶-4-基)甲基)哌啶-4-羧酸	547
294.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((5-氟-6-(1-羥基環丁基)-2-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)嘧啶-4-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	561
295.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((6-環丁基-5-氟-2-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)嘧啶-4-基)甲基)-2-乙基哌啶-4-羧酸	559
296.		1-(3-氯-2-氟苄基)-4-(((6-環丁基-5-氟-2-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)嘧啶-4-基)甲基)哌啶-4-羧酸	531
297.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-(((6-環丁基-5-氟-2-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)嘧啶-4-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	545

實施例	結構式	化學名稱	MS: (M+H)+
298.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-(((6-氟基-5-氟-2-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)嘧啶-4-基)甲基)-2-乙基哌啶-4-羧酸	530
299.		1-(3-氯-2-氟苄基)-4-(((6-氟基-5-氟-2-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)嘧啶-4-基)甲基)哌啶-4-羧酸	502
300.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-(((6-氟基-5-氟-2-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)嘧啶-4-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	516
301.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-(((5-氟-6-(3-羟基氧杂环丁烷-3-基)-2-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)嘧啶-4-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	563
302.		1-(3-氯-2-氟苄基)-4-(((5-氟-6-(3-羟基氧杂环丁烷-3-基)-2-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)嘧啶-4-基)甲基)哌啶-4-羧酸	549

實施例	結構式	化學名稱	MS: (M+H)+
303.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-乙基-4-((5-氟-6-(3-羟基氧杂环丁烷-3-基)-2-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)嘧啶-4-基)甲基)哌啶-4-羧酸	577
304.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((5-氟-2-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-6-(氧杂环丁烷-3-基)嘧啶-4-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	547
305.		1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((5-氟-2-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-6-(氧杂环丁烷-3-基)嘧啶-4-基)甲基)哌啶-4-羧酸	533
306.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-乙基-4-((5-氟-2-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-6-(氧杂环丁烷-3-基)嘧啶-4-基)甲基)哌啶-4-羧酸	561

實施例	結構式	化學名稱	MS: (M+H)+
307.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡嗪-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	491
308.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基-4-((5-甲基-2-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)嘧啶-4-基)甲基)哌啶-4-羧酸	487
309.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((6-氟-3-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-1,2,4-三嗪-5-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	492
310.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-乙基-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡嗪-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	505
311.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-乙基-4-((5-氟-2-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)嘧啶-4-基)甲基)哌啶-4-羧酸	505

實施例	結構式	化學名稱	MS: (M+H)+
312.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-乙基-4-(((6-氟-3-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-1,2,4-三嗪-5-基)甲基)吡啶-4-羧酸	506
313.		1-(3-氯-2-氟苄基)-4-(((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)吡啶-2-基)甲基)吡啶-4-羧酸	477
314.		1-(3-氯-2-氟苄基)-4-(((5-氟-2-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)嘧啶-4-基)甲基)吡啶-4-羧酸	477
315.		1-(3-氯-2-氟苄基)-4-(((6-氟-3-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-1,2,4-三嗪-5-基)甲基)吡啶-4-羧酸	478
316.		(2R)-1-(((3-氯-2-氟苄基)磺醯基)甲基)-4-(((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)吡啶-2-基)甲基)吡啶-4-羧酸	554

實施例	結構式	化學名稱	MS: (M+H)+
317.		(2R)-1-((1-(3-氯-2-氟苯基)環丙基)甲基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	530
318.		(2R)-1-((1-(3-氯-2-氟苯基)環丁基)甲基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	544
319.		(2R)-1-((3-(3-氯-2-氟苯基)氧雜環丁烷-3-基)甲基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	546
320.		(2R)-1-(1-(3-氯-2-氟苯基)環丙基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	530

實施例	結構式	化學名稱	MS: (M+H)+
321.		(2R)-1-(1-(3-氯-2-氟苄基)環丁基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	544
322.		(2R)-1-(3-(3-氯-2-氟苄基)氧雜環丁烷-3-基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	546
323.		(2R)-1-(2-(3-氯-2-氟苄基)-2,2-二氟乙基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	540
324.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-4-(甲基胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	519

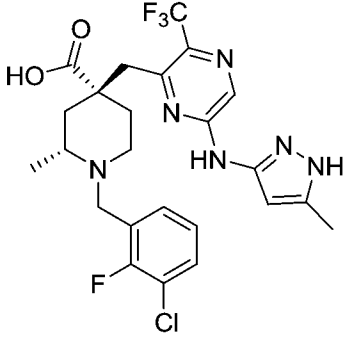
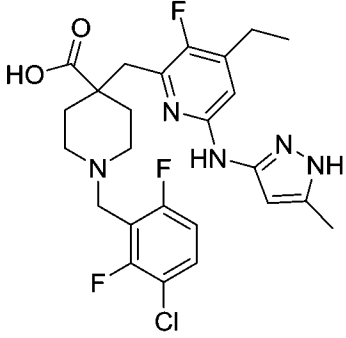
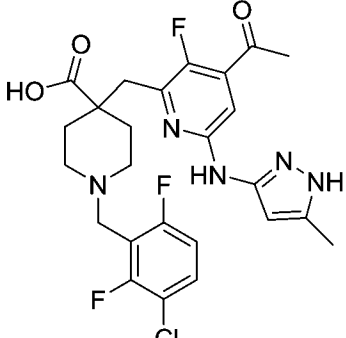
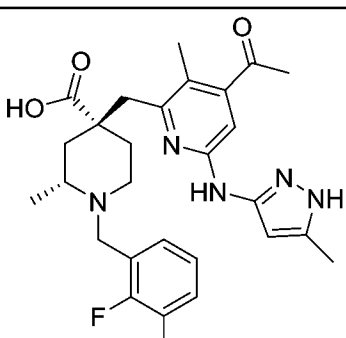
實施例	結構式	化學名稱	MS: (M+H)+
325.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-4-異丙氧基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	548
326.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-4-(1-氟環丙基)-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	548
327.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-4-(2-羥基乙基)-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	534
328.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-4,5-二甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	518
329.		(2R,4R)-1-(2,3-二氟苯基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	487

實施例	結構式	化學名稱	MS: (M+H)+
330.		(2R,4R)-1-(2,3-二氯苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	520
331.		(2R,4R)-1-(3-氯-2,6-二氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	522
332.		(2R,4R)-1-(2,4-二氯苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	520
333.		(2R,4R)-1-(2-(3-氯-2-氟苯基)-2,2-二氟乙基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	540

實施例	結構式	化學名稱	MS: (M+H)+
334.		(2R,4R)-1-((1-(3-氯-2-氟苯基)環丙基)甲基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	530
335.		(2R,4R)-1-((1-(3-氯-2-氟苯基)環丁基)甲基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	544
336.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-4-(2-氟-1,3-二羥基丙烷-2-基)-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	582
337.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基-4-((6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	540

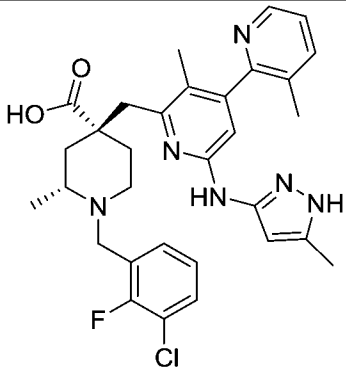
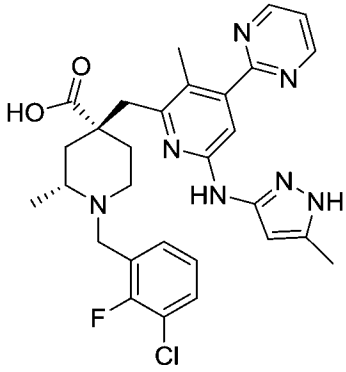
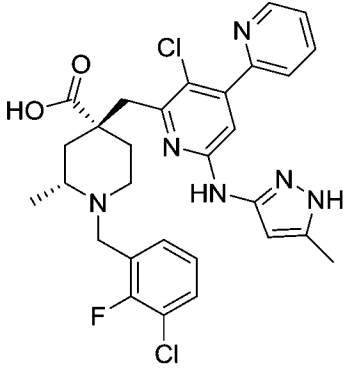
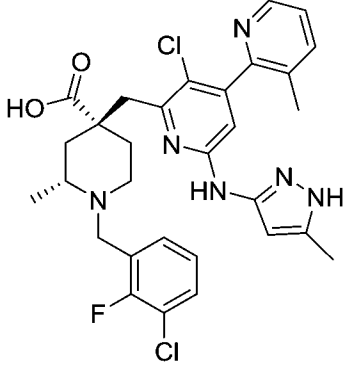
實施例	結構式	化學名稱	MS: (M+H)+
338.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-2-甲基)-2-甲基吡啶-4-羧酸	575
339.		(2R,4R)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-4-(4-甲基咪嗪-1-基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基-1-((2-(三氟甲基)苯基)磺醯基)哌啶-4-羧酸	654
340.		(2R,4R)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-4-(1-甲基雜氮環丁烷-3-基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基-1-((2-(三氟甲基)苯基)磺醯基)哌啶-4-羧酸	625
341.		(2R,4R)-4-((4-(雜氮環丁烷-1-基)-3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基-1-((2-(三氟甲基)苯基)磺醯基)哌啶-4-羧酸	611

實施例	結構式	化學名稱	MS: (M+H)+
342.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-4-(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	560
343.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-5-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	504
344.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基-4-((4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)嘧啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	473
345.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基-4-((6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-4-(三氟甲氧基吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	556
346.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-4-(三氟甲氧基吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	574

實施例	結構式	化學名稱	MS: (M+H)+
347.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基-4-(((6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)吡啶-4-羧酸	541
348.		1-(3-氯-2,6-二氟苄基)-4-((4-乙基-3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)吡啶-4-羧酸	522
349.		4-((4-乙基-3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2,6-二氟苄基)吡啶-4-羧酸	536
350.		(2R,4R)-4-((4-乙基-3-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	528

實施例	結構式	化學名稱	MS: (M+H)+
351.		(2R,4R)-4-((4-乙醯基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	514
352.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3'-氟-3-甲基-6'-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	581
353.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-4-(噻啶-2-基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	568
354.		(2R,4R)-4-((4-乙醯基-3-氯-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	548

實施例	結構式	化學名稱	MS: (M+H)+
355.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基-4-((6'-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)甲基)哌啶-4-羧酸	549
356.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基-4-((3-甲基-6'-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)甲基)哌啶-4-羧酸	563
357.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基-4-((6'-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-4-(嘧啶-2-基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	550
358.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基-4-((3'-甲基-6'-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)甲基)哌啶-4-羧酸	563

實施例	結構式	化學名稱	MS: (M+H)+
359.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3,3'-二甲基-6'-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	577
360.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基-4-((3-甲基-6'-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-4-(噻啶-2-基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	564
361.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3'-氯-6'-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	583
362.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3'-氯-3-甲基-6'-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	598

實施例	結構式	化學名稱	MS: (M+H)+
363.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氯-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-4-(嘧啶-2-基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	584
364.		1-(3-氯-2-氟苄基)-4-(2,6-二氟-3-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)苄基)哌啶-4-羧酸	493
365.		(2R,4R)-4-((4-乙醯基-3,5-二氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	550
366.		(2R,4R)-4-((4-乙醯基-3-氟-5-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	546
367.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-(1,1-二氟乙基)-3,5-二氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	572

實施例	結構式	化學名稱	MS: (M+H)+
368.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3,5-二氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-4-(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	578
369.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3,5-二氟-4-(1-氟乙基)-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	554
370.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3,5-二氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-4-(甲基磺醯基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	586
371.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-(1,1-二氟乙基)-3-氟-5-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	568

實施例	結構式	化學名稱	MS: (M+H)+
372.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-5-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-4-(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	574
373.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((5-氟-3-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	504
374.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-乙基-5-氟-3-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	532
375.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-氯-3-甲基-5-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	538
376.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((5-氟-3-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-4-丙醯基吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	560

實施例	結構式	化學名稱	MS: (M+H)+
377.		(2R,4R)-4-((4-乙醯基-3-甲基-5-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	546
378.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-乙基-5-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	518
379.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((5-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-4-丙醯基吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	546
380.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-乙基-3,5-二氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	536
381.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3,5-二氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-4-丙醯基吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	564

實施例	結構式	化學名稱	MS: (M+H)+
382.		1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-甲基-5-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	490
383.		1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-甲基-5-氟-4-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	504
384.		1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-乙基-5-氟-3-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	518
385.		1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-氯-3-甲基-5-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	524
386.		1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-甲基-5-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-4-丙醯基吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	546

實施例	結構式	化學名稱	MS: (M+H)+
387.		4-((4-乙醯基-3-甲基-5-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)哌啶-4-羧酸	532
388.		1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((5-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	476
389.		1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-乙基-5-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	504
390.		1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-氯-5-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	510
391.		1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((5-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-4-丙醯基吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	532

實施例	結構式	化學名稱	MS: (M+H)+
392.		4-((4-乙醯基-5-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)哌啶-4-羧酸	518
393.		1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3,5-二氟-4-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	508
394.		1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-乙基-3,5-二氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	522
395.		1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-氯-3,5-二氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	528
396.		1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3,5-二氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-4-丙醯基吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	550

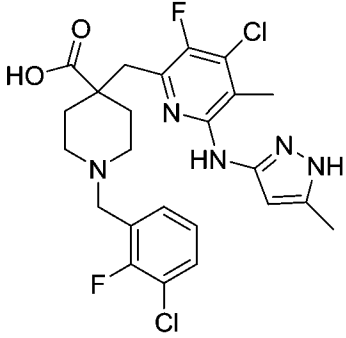
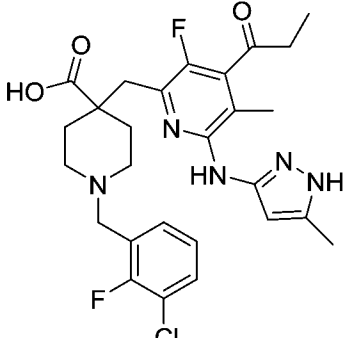
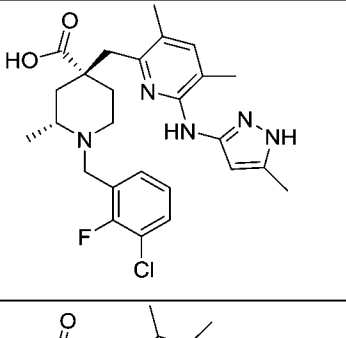
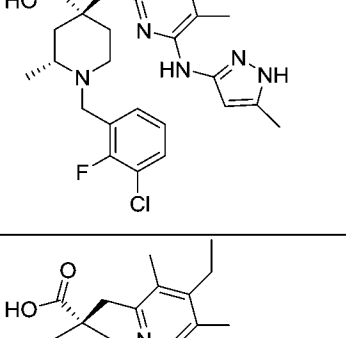
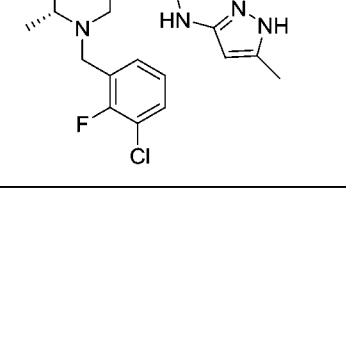
實施例	結構式	化學名稱	MS: (M+H)+
397.		4-((4-乙醯基-3,5-二氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)哌啶-4-羧酸	536
398.		1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-4,5-二甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	504
399.		4-((4-乙醯基-3-氟-5-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)哌啶-4-羧酸	532
400.		1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-(1,1-二氟乙基)-3,5-二氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	558

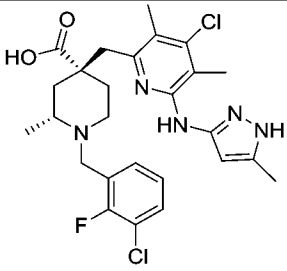
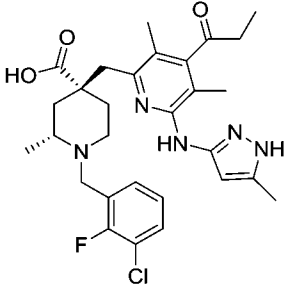
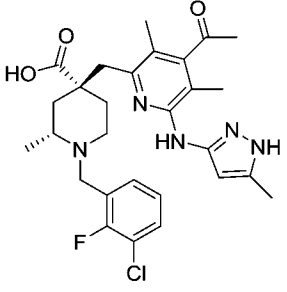
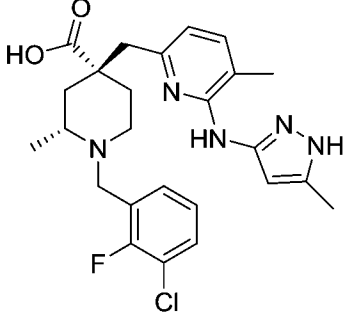
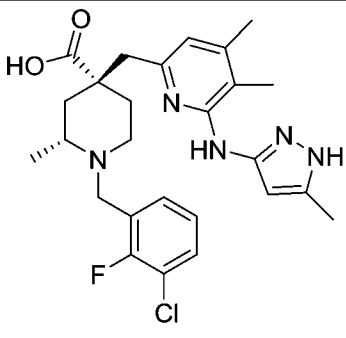
實施例	結構式	化學名稱	MS: (M+H)+
401.		1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3,5-二氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-4-(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	564
402.		1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3,5-二氟-4-(1-氟乙基)-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	540
403.		1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3,5-二氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-4-(甲基磺醯基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	572
404.		1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-(1,1-二氟乙基)-3-氟-5-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	554

實施例	結構式	化學名稱	MS: (M+H)+
405.		1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-5-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-4-(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	560
406.		1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3,5-二甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	486
407.		1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3,4,5-三甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	500
408.		1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-乙基-3,5-二甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	514
409.		1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-氯-3,5-二甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	520

實施例	結構式	化學名稱	MS: (M+H)+
410.		1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3,5-二甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-4-丙醯基吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	542
411.		4-((4-乙醯基-3,5-二甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)哌啶-4-羧酸	528
412.		1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((5-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	472
413.		1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4,5-二甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	486
414.		1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-乙基-5-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	500

實施例	結構式	化學名稱	MS: (M+H)+
415.		1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-氯-5-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	506
416.		1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((5-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-4-丙醯基吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	528
417.		4-((4-乙醯基-5-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)哌啶-4-羧酸	514
418.		1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-5-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	490
419.		1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-乙基-3-氟-5-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	518

實施例	結構式	化學名稱	MS: (M+H)+
420.		1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-氯-3-氟-5-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	524
421.		1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-5-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-4-丙醯基吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	546
422.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3,5-二甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	500
423.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基-4-((3,4,5-三甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	514
424.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-乙基-3,5-二甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	528

實施例	結構式	化學名稱	MS: (M+H)+
425.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-氯-3,5-二甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	534
426.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3,5-二甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-4-丙醯基吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	556
427.		(2R,4R)-4-((4-乙醯基-3,5-二甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	542
428.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基-4-((5-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	486
429.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4,5-二甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	500

實施例	結構式	化學名稱	MS: (M+H)+
430.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-乙基-5-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	514
431.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-氯-5-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	520
432.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基-4-((5-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-4-丙醯基吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	542
433.		(2R,4R)-4-((4-乙醯基-5-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	528
434.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-乙基-3-氟-5-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	532

實施例	結構式	化學名稱	MS: (M+H)+
435.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-氯-3-氟-5-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	538
436.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-5-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-4-丙酰基吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	560
437.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((5-氟-4-((R)-1-氟乙基)-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	536
438.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((5-氟-4-((S)-1-氟乙基)-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	536
439.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-(1,1-二氟乙基)-5-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	554

實施例	結構式	化學名稱	MS: (M+H)+
440.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((5-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-4-(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	560
441.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((5'-氟-6'-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	567
442.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((5-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-4-(嘧啶-2-基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	568
443.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((5'-氟-3-甲基-6'-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	581
444.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((5'-氟-6'-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-[3,4'-聯吡啶]-2'-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	567

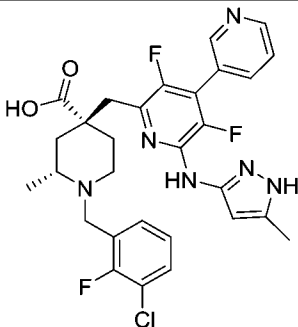
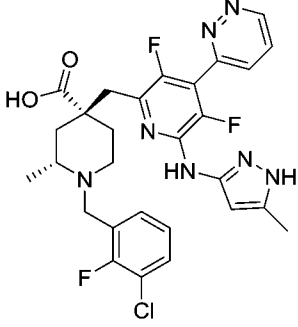
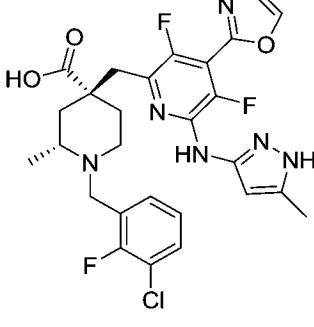
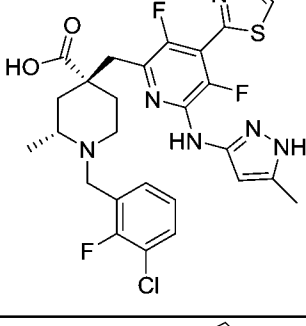
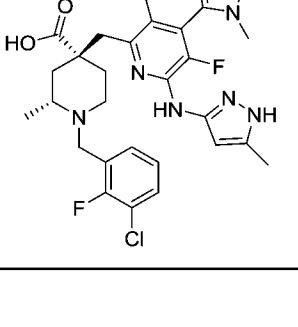
實施例	結構式	化學名稱	MS: (M+H)+
445.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((5-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-4-噻嗪-3-基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	568
446.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((5-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-4-噁唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	557
447.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((5-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-4-噻唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	573
448.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((5-氟-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	570
449.		6-(((2R,4R)-4-羧基-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-基)甲基)-3-氟-2-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)異煙酸	534

實施例	結構式	化學名稱	MS: (M+H)+
450.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-(二甲基胺基甲鹽)-5-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	561
451.		(2R,4R)-4-((4-(雜氮環丁烷c-1-羰基)-5-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	573
452.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((5-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-4-嗎啉-4-羰基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	603
453.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((5-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-4-(4-甲基哌嗪-1-羰基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	616
454.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-氯-5-氟-3-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	538

實施例	結構式	化學名稱	MS: (M+H)+
455.		(2R,4R)-4-((4-乙醯基-5-氟-3-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	546
456.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((5-氟-4-異丁醯-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	560
457.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((5-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-4-新戊醯吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	574
458.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3'-氟-5'-甲基-6'-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	581
459.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-5-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-4-(嘧啶-2-基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	582

實施例	結構式	化學名稱	MS: (M+H)+
460.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-5-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-4-(噁唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	571
461.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((5-氟-4-異丁醯-3-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	574
462.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((5-氟-3-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-4-新戊醯吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	588
463.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-4-異丁醯-5-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	574
464.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-5-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-4-新戊醯吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	588

實施例	結構式	化學名稱	MS: (M+H)+
465.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3,5-二氟-4-((R)-1-氟乙基)-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	554
466.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3,5-二氟-4-((S)-1-氟乙基)-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	554
467.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3',5'-二氟-6'-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	585
468.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3,5-二氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-4-(嘧啶-2-基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	586
469.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3',5'-二氟-3-甲基-6'-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	599

實施例	結構式	化學名稱	MS: (M+H)+
470.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3',5'-二氟-6'-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-[3,4'-聯吡啶]-2'-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	585
471.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3,5-二氟-6'-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-4-噻嗪-3-基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	586
472.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3,5-二氟-6'-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-4-(噁唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	575
473.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3,5-二氟-6'-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-4-(噻唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	591
474.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3,5-二氟-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-6'-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	588

實施例	結構式	化學名稱	MS: (M+H)+
475.		2-(((2R,4R)-4-羧基-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-基)甲基)-3,5-二氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)異煙酸	552
476.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-(二甲基胺基甲醯)-3,5-二氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	579
477.		(2R,4R)-4-((4-(雜氮環丁烷-1-羰基)-3,5-二氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	591
478.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3,5-二氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-4-嗎啉-4-羰基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	621
479.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3,5-二氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-4-(4-甲基哌嗪-1-羰基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	634

實施例	結構式	化學名稱	MS: (M+H)+
480.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3,5-二氟-4-異丁醯基)-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	578
481.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3,5-二氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-4-新戊醯吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	592
482.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-4-((R)-1-氟乙基)-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	536
483.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-4-((S)-1-氟乙基)-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	536
484.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3'-氟-6'-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-[3,4'-聯吡啶]-2'-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	567

實施例	結構式	化學名稱	MS: (M+H)+
485.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-4-噻嗪-3-基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	568
486.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-4-噁唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	557
487.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-4-噻唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	573
488.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	570
489.		(2R,4R)-4-((4-(雜氮環丁烷-1-羰基)-3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	573

實施例	結構式	化學名稱	MS: (M+H)+
490.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-4-新戊醯吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	574
491.		1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-(1,1-二氟乙基)-3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸	540
492.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3,4-二氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	508
493.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((4-羥基-6-((3-甲基-1H-吡唑-5-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	508
494.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-4-(2,2,2-三氟乙醯基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸	586

實施例	結構式	化學名稱	MS: (M+H)+
495.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-4-(氧雜環丁烷-3-羰基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基吡啶-4-羧酸	574
496.		(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-(2-氟-5-((5-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)胺基)苄基)-2-甲基吡啶-4-羧酸	490

【0800】藥理測試

【0801】目前正在臨床開發中的 Aurora A 選擇性抑制劑 LY3295668 用作對照化合物。

【0802】實施例 A: Aurora A 和 Aurora B 的激酶檢測

【0803】根據以下方法測量測試化合物對 Aurora A 和 Aurora B 的抑制活性。

【0804】利用 Mobility shift assay 的方法，檢測化合物在激酶 Aur A 和 Aur B 上的 IC₅₀ 值。檢測結果見表 A。

【0805】實驗方法：

【0806】(1) 配製 1x 激酶緩衝液[50 mM 4-羥乙基哌嗪乙磺酸(HEPES), PH 7.5, 0.01% Brij-35, 10 mM MgCl₂, 2 mM 二硫蘇糖醇(DTT)]。

【0807】(2) 化合物配製：

化合物溶液用 DMSO 配製。在 384 孔板中稀釋成 100 倍終濃度的溶液。然後用 Echo 550 轉移 250nL 到 384 反應板中備用。陰性對照孔和陽性對照孔中分別加入 250nL 的 100%DMSO。

【0808】(3) 用 1x 激酶緩衝液配製 2.5 倍濃度的激酶溶液。

【0809】(4) 在化合物孔和陽性對照孔分別加 10 μ L 的 2.5 倍濃度的激酶溶液；在陰性對照孔中加 10 μ L 的 1x 激酶緩衝液。

【0810】(5) 1000rpm 離心 30 秒，振盪混勻後室溫孵育 10 分鐘。

【0811】(6) 用 1x 激酶緩衝液配製 25/15 倍終濃度的 ATP 和激酶底物(Kinase substrate) 21 的混合溶液。

【0812】(7) 加入 15 μ L 的 25/15 倍終濃度的 ATP 和底物的混合溶液，起始反應。

【0813】(8) 將 384 孔板 1000rpm 離心 30 秒，振盪混勻後室溫孵育相應的時間。

【0814】(9) 加入 30 μ L 反應終止液停止激酶反應，1000rpm 離心 30 秒，振盪混勻。

【0815】(10) 用 Caliper EZ Reader II 讀取轉化率。

【0816】數據分析：

【0817】計算公式如下：

$$\text{抑制率}\% = \frac{\text{Conversion}\%_{\text{max}} - \text{Conversion}\%_{\text{sample}}}{\text{Conversion}\%_{\text{max}} - \text{Conversion}\%_{\text{min}}} \times 100$$

其中：Conversion%_sample 是樣品的轉化率讀數；Conversion%_min：陰性對照孔均值，代表沒有酶活孔的轉化率讀數；Conversion%_max：陽性對照孔均值，代表沒有化合物抑制孔的轉化率讀數。

【0818】擬合量效曲線：

【0819】以濃度的 log 值作為X軸，百分比抑制率為Y軸，採用分析軟體 GraphPad Prism5的log(inhibitor) vs. response -Variable slope擬合量效曲線，從而得出IC₅₀值。

【0820】計算公式：Y=Bottom +(Top-Bottom)/(1+10^((LogIC₅₀-X)*HillSlope))

第 328 頁，共 334 頁(發明說明書)

表A

實施例	Aurora A IC ₅₀ /nM	IC ₅₀ 比- Aur B/ Aur A
1	1.3	2288
2	2.9	1236
5	0.59	1311
6	0.33	6112
8	1.2	1288
10	1.0	979
11	0.64	2264
12	2.4	2560
15	0.55	1755
16	1.7	1812
17	3.2	2974
21	3.1	1789
23	0.91	613
26	2.9	1499
27	0.81	622
29	1.4	586
30	1.1	782
33	1.5	3757
35	1.9	2403
38	0.85	986
39	0.57	3019
41	2.7	3682
45	0.88	523
49	0.70	443
50	0.52	845
51	0.22	2833
52	1.3	1285
53	0.55	562
54	0.43	2041

實施例	Aurora A IC ₅₀ /nM	IC ₅₀ 比- Aur B/ Aur A
55	0.88	3835
66	0.57	716
67	1.6	759
69	0.91	1444
72	0.64	582
73	0.76	779
74	0.67	3358
78	0.37	1219
79	0.61	2036
81	0.77	1353
84	1.4	4026
90	0.54	1479
91	1.1	451
92	0.74	4393
102	0.93	804
LY3295668	1.0	741

【0821】 實施例 B: 細胞增殖檢測

【0822】採用 CellTiter-Glo (Promega, Cat# G1111)方法檢測化合物對小細胞肺癌 NCI-H2171 和 NCI-H446 增殖的抑制作用。化合物用 DMSO 配製成儲備液。收穫處於對數生長期的細胞並採用細胞計數儀進行細胞計數。用台盼藍排斥法檢測細胞活力。用完全培養液稀釋調整細胞濃度至 1.0x10⁵ cells/mL，100 µL/孔加入 96 孔板中，96 孔板置於 37°C、5%CO₂ 和 95%濕度條件下過夜。第二天，每孔中加入不同濃度的化合物，DMSO 的含量為 0.2%。96 孔板置細胞培養箱中孵育 5 天。96 孔板中 50 µL/孔加入

CellTiter-Glo 試劑。室溫條件下震盪孵育 5 分鐘後再靜置孵育 10 min。微孔板檢測儀(Spark, Tecan)檢測發光度值。

【0823】使用GraphPad Prism 8.0軟體分析數據，利用非線性S曲線回歸來擬合數據得出劑量-效應曲線，並由此計算IC₅₀值。本發明中化合物的IC₅₀值見表B。

表B		
實施例	NCI-H2171 IC ₅₀ /nM	NCI-H446 IC ₅₀ /nM
5	30	80
6	55	103
8	75	119
30	62	128
49	18	24
50	25	73
53	57	154
69	41	87
72	23	56
73	27	63
78	13	32
LY3295668	47	67

【0824】實施例 C: 體內藥效檢測

【0825】本實驗採用 NCI-H446 和 NCI-H69 人源小細胞肺癌皮下移植模型，BALB/C nude 小鼠於右側背部皮下接種 3×10⁶ NCI-H446 或 1×10⁷NCI-H69 細胞，待腫瘤生長至平均 100-200mm³時，根據腫瘤大小和小鼠體重隨機分組給藥。根據相對腫瘤抑制率(TGI)進行抗腫瘤活性評價。

【0826】使用電子天平稱量動物體重，每週稱量 2 次；使用遊標卡尺測量腫瘤體積，測量腫瘤的長徑和短徑，每週測量 2 次，計算腫瘤體積。腫瘤大小計算公式：腫瘤體積(mm³)=0.5 ×(腫瘤長徑 × 腫瘤短徑²)。

【0827】用單因子變異數分析(one way ANOVA)檢驗方法比較各治療組腫瘤體積與對照組比較有無顯著性差異，所有數據均用 SPSS 22.0 進行分析，p < 0.05 則認為統計學有顯著性差異。

【0828】檢測結果如表C所示。

表C

實施例	劑量 mg/kg	給藥方式	給藥頻率	療程/天	TV (mm ³) ^a	TGI _{TV} (%)	p ^b
對照組 (Vehicle)	--	po.	BIDx10 天, QDx19 天	29	1551±126	-	-
5	15	po.		29	27±5	98	0.000
49	15	po.		29	160±26	90	0.000
72	15	po.		29	176±25	89	0.000
78	15	po.		29	65±14	96	0.000
LY3295668	15	po.		29	245±27	84	0.000

註：a: mean±sem；b: vs.Vehicle

【0829】實施例D: 大鼠體內PK

【0830】化合物溶解在10%DMSO，30%PEG400，60%生理鹽水中，配製成溶液。SD雄性大鼠單次口服和靜脈給予化合物，不同時間點(0(pre-dose), 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 7, 24 hours post-dose)採血，離心收集血漿，-80℃保存。LC-MS/MS檢測血漿藥物濃度。檢測結果如表D所示。

表D

實施例	IV: 3 mg/kg	PO: 10 mg/kg

	CL (mL/min/kg)	Vss (L/kg)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{last} (h*ng/mL)	F%	t _{1/2} (h)
5	2.74	0.56	26600	179482	168	4.25
6	0.67	0.18	34900	215445	86	6.3
49	1.05	0.22	21033	201715	127	2.95
50	1.45	0.26	16100	172609	140	3.62
78	0.585	0.22	28900	235572	85.8	4.61
LY3295668	1.52	0.29	15033	91211	81	3.37

【0831】綜上所述，本發明的化合物可用作抗腫瘤藥物，因為它不僅在Aurora A選擇性抑制活性基礎上表現出的優異的細胞生長抑制作用。它們在體內模型中也顯示出很強的抗腫瘤作用。

【0832】本發明提供的化合物優選配製成通過各種途徑給藥的藥物組合物。最優選地，該藥物組合物用於口服給藥，這種藥物組合物及其製備方法在本發明所屬技術領域中是習知的，可參見如雷明頓：藥學科學與實踐(阿.詹納羅等人編，第19版，麥克出版公司，1995)[REMGINTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY (A. Gennaro, et al, eds., 19th ed., Mack Publishing Co., 1995)]，結構式I、II、III、IV、V、VI或VII所示化合物通常在很寬的劑量範圍內有效。

【0833】例如，每日劑量通常落在約0.2mg至100mg劑量的範圍內，優選0.2mg至50mg劑量，更優選0.2mg至20mg劑量。在一些情況下，低於上述範圍下限的劑量程度可能就足夠了，而在其他情況下，可以採用更大的劑量。上述劑量範圍並不以任何方式限制本發明的範圍。應該理解的是，化合物的實際給藥量將由醫生根據相關情況確定，包括待治療的病症、選擇的給藥途徑、實際的給藥化合物、個體患者的年齡、體重和反應，以及患者病症的嚴重程度。

【符號說明】

【0834】 無

【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種化合物或其藥學上可接受的鹽，其中所述化合物為：

(2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((5-氟-4-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸。

【請求項2】 一種化合物: (2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((5-氟-4-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸。

【請求項3】 一種藥物組合物，包含治療有效量的如請求項1中所述的化合物或其藥學上可接受的鹽，及至少一種藥學上可接受的輔料。

【請求項4】 如請求項3所述的藥物組合物，其中所述化合物或其藥學上可接受的鹽與所述輔料的重量比為0.0001~10。

【請求項5】 如請求項3所述的藥物組合物，更包含至少一種另一活性組分。

【請求項6】 一種如請求項1 所述的化合物或其藥學上可以接受的鹽，及/或如請求項3所述的藥物組合物用於製備藥物的用途。

【請求項7】 如請求項6所述的用途，其中所述藥物用於治療或阻止癌症或癌轉移。

【請求項8】 如請求項6所述的用途，其中所述藥物用作Aurora A選擇抑制劑。

【請求項9】 如請求項7所述的用途，其中所述癌症選自一種或多種下列病症：小細胞肺癌、結直腸癌、胃癌、前列腺癌、乳癌、三陰性乳癌、子宮頸癌、頭頸癌、食道癌、卵巢癌、非小細胞肺癌、非霍奇金淋巴瘤以及組合。

【請求項10】 如請求項7所述的用途，其中所述癌症選自小細胞肺癌、前列腺癌、三陰性乳癌、子宮頸癌或頭頸癌。