



## (12)发明专利

(10)授权公告号 CN 106458992 B

(45)授权公告日 2019.03.15

(21)申请号 201580027519.1

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

(22)申请日 2015.03.10

72001

(65)同一申请的已公布的文献号

代理人 孟慧岚 黄希贵

申请公布号 CN 106458992 A

(51)Int.Cl.

(43)申请公布日 2017.02.22

C07D 401/14(2006.01)

(30)优先权数据

C07D 471/10(2006.01)

14001145.3 2014.03.27 EP

C07D 471/20(2006.01)

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

C07D 498/10(2006.01)

2016.11.25

C07D 417/14(2006.01)

(86)PCT国际申请的申请数据

A61K 31/444(2006.01)

PCT/EP2015/000528 2015.03.10

A61K 31/4709(2006.01)

(87)PCT国际申请的公布数据

A61P 35/00(2006.01)

W02015/144290 EN 2015.10.01

A61P 29/00(2006.01)

(73)专利权人 默克专利股份公司

A61P 19/02(2006.01)

地址 德国达姆施塔特

(续)

专利权人 癌症研究科技有限公司

(72)发明人 K.席曼 F.施蒂贝尔

(56)对比文件

M.卡尔德里尼 J.布拉格 (续)

CN 103328463 A, 2013.09.25,

WO 2013/151708 A1, 2013.10.10,

WO 2013/166396 A2, 2013.11.07,

CN 102171202 A, 2011.08.31,

审查员 张旋

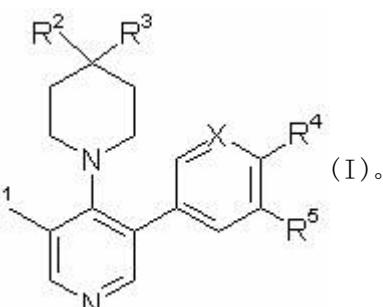
权利要求书7页 说明书96页

(54)发明名称

吡啶基哌啶

(57)摘要

本发明提供根据式(I)所述的新型的取代的  
吡啶基哌啶化合物，其是Wnt通路抑制剂，其制  
造、以及用于治疗过度增殖性疾病例如癌症、炎  
症性疾病或退行性疾病的用途。



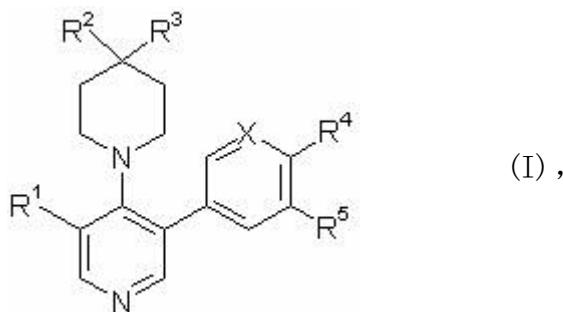
[接上页]

(72)发明人 A.马林格 D.瓦尔伯 C.林克  
S.R.克伦普勒

(51)Int.Cl.

*A61P 1/00(2006.01)*  
*A61P 17/00(2006.01)*

1. 式(I)的化合物、或者其立体异构体或互变异构体、或者前述每种的药学上可接受的盐、包括其所有比率的混合物，



其中：

X为CH或N；

R<sup>1</sup>为LA、Hal、CN；

R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>与它们所连接的C原子一起形成具有1-3个选自O、S和N的杂原子的5或6元的非芳族杂环，其被1或2个氧代基团取代，所述杂环可以进一步被LA或OH单取代，并且所述杂环可以与苯基或吡啶基形成稠环体系；

R<sup>4</sup>为Cyc；

R<sup>5</sup>为H；

或者

R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>与它们所连接的原子一起形成具有1-3个选自O、S和N的杂原子的5或6元杂环，其任选独立地被氧化、OH、LA、NH<sub>2</sub>、NH(LA)、N(LA)<sub>2</sub>、NHC(O)(LA)或HO(LA)-单取代、二取代或三取代；

Cyc为5或6元的单环、脂族或芳族的同素环或具有1-3个选自O、S和N的杂原子的杂环，其可以被氧化、LA、NH<sub>2</sub>、NH(LA)、N(LA)<sub>2</sub>、HO(LA)-单取代或二取代，或者被CA单取代；

LA为具有1、2、3、4或5个碳原子的非支链或支链的烷基，其可以是饱和的或者部分不饱和的，其中，1、2或3个H原子可以被Hal替代，和/或

1个CH<sub>3</sub>基团可以被CN替代，或者

1个CH<sub>2</sub>基团可以被-O-、-NH-或-SO<sub>2</sub>-替代，和/或

1个CH基团可以被N替代；

CA为具有3、4、5或6个碳原子的环烷基，或者

具有3、4、5或6个环碳原子和1或2个非环碳原子的环烷基烷基，在所述环烷基或环烷基烷基中，一个环原子可以被O替代，并且所述环烷基或环烷基烷基可以被OH单取代；

Hal为F、Cl、Br或I。

2. 根据权利要求1所述的化合物、或者其立体异构体或互变异构体、或者前述每种的药学上可接受的盐、包括其所有比率的混合物，其中所述化合物选自下列子式的化合物，并且对于每个子式而言任何未指定的残基都如权利要求1中所定义的，

子式1中

X为CH；

R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>与它们所连接的哌啶环一起形成2,8-二氮杂-螺[4.5]癸烷-1-酮-基、2,8-二氮杂-螺[4.5]癸烷-1,3-二酮-基、1-氧杂-3,8-二氮杂-螺[4.5]癸烷-2-酮-基、1,3,8-三氮

杂-螺[4.5]癸烷-2,4-二酮-基、1,4,9-三氮杂-螺[5.5]十一烷-5-酮-基、1,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸烷-4-酮-基、2-甲基-1,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸-2-烯-4-酮-基、1,4,9-三氮杂-螺[5.5]十一烷-2,5-二酮-基、1-甲基-1,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸烷-2,4-二酮-基、4-羟基-2,8-二氮杂-螺[4.5]癸烷-1-酮-基、1,2,8-三氮杂-螺[4.5]癸烷-3-酮-基、4-甲基-2,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸-3-烯-1-酮-基、(S)-3-三氟甲基-2,8-二氮杂-螺[4.5]癸烷-1-酮-基、(R)-3-三氟甲基-2,8-二氮杂-螺[4.5]癸烷-1-酮-基、4-乙基-2,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸-3-烯-1-酮-基、4-三氟甲基-2,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸-3-烯-1-酮-基、螺[1,3-二氢-吡咯并[3,2-b]吡啶-3,4'-哌啶]-2-酮-基、螺[吲哚啉-3,4'-哌啶]-2-酮-基、4-甲基-1-氧杂-3,8-二氮杂-螺[4.5]癸烷-2-酮-8-基；

子式2中

X为CH；

$R^2$ 、 $R^3$ 与它们所连接的C原子一起形成1,3-二氢-吲哚-2-酮-3-基或4-氮杂-1,3-二氢-吲哚-2-酮-3-基；

子式3中

X为CH；

$R^4$ 为吡啶基、1H-吡唑基、1H-咪唑基，

其每一个可以是未取代的，或者被LA、CA、OH或HO(LA) -单取代或者独立地二取代；

$R^5$ 为H；

子式4中

$R^4$ 、 $R^5$ 与它们所连接的苯基环一起形成2H-吲唑基，1H-吲唑基、2-氧化-2,3-二氢-苯并噁唑基、3H-苯并噁唑-2-酮-基、2-氧化-2,3-二氢-1H-吲哚基、3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮-基、2,3-二氢-1H-吲哚基、2,2-二氧化-2,3-二氢-1H-苯并[c]异噁唑基、1,1-二氧化-2,3-二氢-1H-苯并[b]噻吩基、3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮-基、异喹啉基、3,4-二氢-1H-[1,8]萘啶-2-酮-基、2-叔丁基-2,3-二氢-苯并[d]异噁唑 1,1-二氧化物-5-基、1,3-二氢-苯并[c]噻吩2,2-二氧化物-5-基，

其每一个可以是未取代的，或者被LA、OH、NH<sub>2</sub>、HO(LA) -或NH(LA) -、NHCOO(LA) 取代；

子式5中

X为CH；

$R^1$ 为Cl、F或CF<sub>3</sub>；

子式6中

X为CH；

$R^1$ 为Cl；

子式7中

X为CH；

$R^4$ 为1-甲基-1H-吡唑-3-基、6-氨基-吡啶-3-基、1-(2-羟基-乙基)-1H-吡唑-4-基、(2-羟基-2-甲基-丙基)-1H-吡唑-4-基、(2-甲磺酰基-乙基)-1H-吡唑-4-基、1,2-二甲基-1H-咪唑-4-基、1-异丙基-1H-吡唑-4-基、1-环丙基-1H-吡唑-4-基、1-氧杂环丁烷-3-基-1H-吡唑-4-基、(2-羟基-环戊基)-1H-吡唑-4-基、(2-氰基乙基)-1H-吡唑-4-基；

$R^5$ 为H；

## 子式8中

$R^4$ 、 $R^5$ 与它们所连接的苯基环一起形成2-乙基-2H-吲唑-5-基、1-甲基-1H-吲唑-5-基，1H-吲唑-5-基，1H-吲唑-6-基、1-甲基-1H-吲唑-6-基、2-甲基-2H-吲唑-5-基、2-氧化-2,3-二氢-苯并噁唑-5-基、2-氧化-2,3-二氢-1H-吲哚-6-基、(3H-苯并噁唑-2-酮)-5-基、1-甲基-2-氧化-2,3-二氢-1H-吲哚-5-基、1-甲基-2-氧化-2,3-二氢-1H-吲哚-6-基、(3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮)-7-基、1-甲基-2-氧化-2,3-二氢-1H-吲哚-5-基。1H-吲哚-6-基、2-氧化-2,3-二氢-1H-吲哚-6-基、3-氨基-1H-吲哚-6-基、1-甲基-2,2-二氧化-2,3-二氢-1H-苯并[c]异噁唑-5-基、2,2-二氧化-2,3-二氢-1H-苯并[c]异噁唑-5-基、2-异丙基-2H-吲唑-5-基、3-羟基-1,1-二氧化-2,3-二氢-1H-苯并[b]噁吟-5-基、异喹啉-6-基、2-叔丁基-1,1-二氧化-2,3-二氢-1H-苯并[d]异噁唑-5-基、3,4-二氢-1H-[1,8]萘啶-2-酮-6-基、2-氧化-2,3-二氢-1H-吲哚-6-基、(3H-苯并噁唑-2-酮)-5-基、(3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮)-7-基、2,3-二氢-1H-吲哚-6-基、(1H-吲唑-3-基)-氨基甲酸甲酯-5-基、1-甲基-1H-吲唑-3-基胺-6-基、1-甲基-1,3-二氢-苯并[c]异噁唑-2,2-二氧化物-5-基、甲基-(1H-吲唑-3-基)-胺-6-基；

## 子式12中

X为CH；

$R^2$ 、 $R^3$ 与它们所连接的哌啶环一起形成1,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸烷-4-酮-8-基、1-氧化-3,8-二氮杂-螺[4.5]癸烷-2-酮-8-基、2,8-二氮杂-螺[4.5]癸烷-1,3-二酮-8-基、2-甲基-1,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸-2-烯-4-酮-8-基、1,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸烷-2,4-二酮-8-基、1,4,9-三氮杂-螺[5.5]十一烷-5-酮-9-基、1,4,9-三氮杂-螺[5.5]十一烷-2,5-二酮-9-基、2,8-二氮杂-螺[4.5]癸烷-1-酮-8-基、4-甲基-1-氧化-3,8-二氮杂-螺[4.5]癸烷-2-酮-8-基；

## 子式13中

X为CH；

$R^1$ 为C1或CF<sub>3</sub>；

$R^2$ 、 $R^3$ 与它们所连接的哌啶环一起形成

1,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸烷-4-酮-8-基、1-氧化-3,8-二氮杂-螺[4.5]癸烷-2-酮-8-基、2,8-二氮杂-螺[4.5]癸烷-1,3-二酮-8-基、2-甲基-1,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸-2-烯-4-酮-8-基、1,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸烷-2,4-二酮-8-基、1,4,9-三氮杂-螺[5.5]十一烷-5-酮-9-基、1,4,9-三氮杂-螺[5.5]十一烷-2,5-二酮-9-基、2,8-二氮杂-螺[4.5]癸烷-1-酮-8-基、4-甲基-1-氧化-3,8-二氮杂-螺[4.5]癸烷-2-酮-8-基；

## 子式14中

X为CH；

$R^1$ 为C1或CF<sub>3</sub>；

$R^4$ 为1-甲基-1H-吡唑-3-基、6-氨基-吡啶-3-基、1-(2-羟基-乙基)-1H-吡唑-4-基、(2-羟基-2-甲基-丙基)-1H-吡唑-4-基、(2-甲磺酰基-乙基)-1H-吡唑-4-基、1,2-二甲基-1H-咪唑-4-基、1-异丙基-1H-吡唑-4-基、1-环丙基-1H-吡唑-4-基、1-氧化环丁烷-3-基-1H-吡唑-4-基、(2-羟基-环戊基)-1H-吡唑-4-基、(2-氰基乙基)-1H-吡唑-4-基；

$R^5$ 为H；

或者，

$R^4$ 、 $R^5$ 与它们所连接的苯基环一起形成1-甲基-2,2-二氧代-2,3-二氢-1H-苯并[c]异噻唑-5-基、1-甲基-1H-吲唑-6-基、2,2-二氧代-2,3-二氢-1H-苯并[c]异噻唑-5-基、3-氨基-1H-吲唑-6-基、1-甲基-1H-吲唑-5-基、1-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-吲哚-5-基、2-异丙基-2H-吲唑-5-基、2-氧代-2,3-二氢-苯并噁唑-5-基；

子式15中

X为CH；

$R^1$ 为Cl或CF<sub>3</sub>；

$R^2$ 、 $R^3$ 与它们所连接的哌啶环一起形成

1,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸烷-4-酮-8-基、1-氧杂-3,8-二氮杂-螺[4.5]癸烷-2-酮-8-基、2,8-二氮杂-螺[4.5]癸烷-1,3-二酮-8-基、2-甲基-1,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸-2-烯-4-酮-8-基、1,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸烷-2,4-二酮-8-基、1,4,9-三氮杂-螺[5.5]十一烷-5-酮-9-基、1,4,9-三氮杂-螺[5.5]十一烷-2,5-二酮-9-基、2,8-二氮杂-螺[4.5]癸烷-1-酮-8-基、4-甲基-1-氧杂-3,8-二氮杂-螺[4.5]癸烷-2-酮-8-基；

$R^4$ 为1-甲基-1H-吡唑-3-基、6-氨基-吡啶-3-基、1-(2-羟基-乙基)-1H-吡唑-4-基、(2-羟基-2-甲基-丙基)-1H-吡唑-4-基、(2-甲磺酰基-乙基)-1H-吡唑-4-基、1,2-二甲基-1H-咪唑-4-基、1-异丙基-1H-吡唑-4-基、1-环丙基-1H-吡唑-4-基、1-氧杂环丁烷-3-基-1H-吡唑-4-基、(2-羟基-环戊基)-1H-吡唑-4-基、(2-氰基乙基)-1H-吡唑-4-基；

$R^5$ 为H；

或者，

$R^4$ 、 $R^5$ 与它们所连接的苯基环一起形成1-甲基-2,2-二氧代-2,3-二氢-1H-苯并[c]异噻唑-5-基、1-甲基-1H-吲唑-6-基、2,2-二氧代-2,3-二氢-1H-苯并[c]异噻唑-5-基、3-氨基-1H-吲唑-6-基、1-甲基-1H-吲唑-5-基、1-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-吲哚-5-基、2-异丙基-2H-吲唑-5-基、2-氧代-2,3-二氢-苯并噁唑-5-基。

3. 选自下列的化合物、或者其立体异构体或互变异构体、或前述每种的药学上可接受的盐、包括其所有比率的混合物：

8-{3-氯-5-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苯基]-吡啶-4-基}-1,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸烷-4-酮；

4-氨基-5'-氯-3'-(1-甲基-2,2-二氧代-2,3-二氢-1H-苯并[c]异噻唑-5-基)-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶基-4-甲酰胺；

4-氨基-5'-氯-3'-(1-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-吲哚-6-基)-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶基-4-甲酰胺；

8-(3-氯-5-{4-[1-(2-羟基-2-甲基-丙基)-1H-吡唑-4-基]-苯基}-吡啶-4-基)-1-氧杂-3,8-二氮杂-螺[4.5]癸烷-2-酮；

8-(3-氯-5-{4-[1-(2-羟基-乙基)-1H-吡唑-4-基]-苯基}-吡啶-4-基)-1-氧杂-3,8-二氮杂-螺[4.5]癸烷-2-酮；

8-(3-氯-5-{4-[1-(2-甲磺酰基-乙基)-1H-吡唑-4-基]-苯基}-吡啶-4-基)-1-氧杂-3,8-二氮杂-螺[4.5]癸烷-2-酮；

8-[3-(3-氨基-1H-吲唑-6-基)-5-氯-吡啶-4-基]-2,8-二氮杂-螺[4.5]癸烷-1,3-二

酮；

8-[3-氯-5-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)-吡啶-4-基]-1,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸烷-2,4-二酮；

8-[3-氯-5-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)-吡啶-4-基]-2,8-二氮杂-螺[4.5]癸烷-1,3-二酮；

8-[3-氯-5-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)-吡啶-4-基]-2-甲基-1,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸-2-烯-4-酮；

8-[3-氯-5-(1-甲基-1H-吲唑-6-基)-吡啶-4-基]-1-氧杂-3,8-二氮杂-螺[4.5]癸烷-2-酮；

8-[3-氯-5-(1-甲基-1H-吲唑-6-基)-吡啶-4-基]-2,8-二氮杂-螺[4.5]癸烷-1,3-二酮；

8-[3-氯-5-(1-甲基-2,2-二氧化-2,3-二氢-1H-苯并[c]异噻唑-5-基)-吡啶-4-基]-1,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸烷-2,4-二酮；

8-[3-氯-5-(1-甲基-2,2-二氧化-2,3-二氢-1H-苯并[c]异噻唑-5-基)-吡啶-4-基]-1-氧杂-3,8-二氮杂-螺[4.5]癸烷-2-酮；

8-[3-氯-5-(1-甲基-2,2-二氧化-2,3-二氢-1H-苯并[c]异噻唑-5-基)-吡啶-4-基]-2,8-二氮杂-螺[4.5]癸烷-1,3-二酮；

8-[3-氯-5-(1-甲基-2,2-二氧化-2,3-二氢-1H-苯并[c]异噻唑-5-基)-吡啶-4-基]-2-甲基-1,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸-1-烯-4-酮；

8-[3-氯-5-(1-甲基-2-氧化-2,3-二氢-1H-吲哚-5-基)-吡啶-4-基]-1-氧杂-3,8-二氮杂-螺[4.5]癸烷-2-酮；

8-[3-氯-5-(1-甲基-2-氧化-2,3-二氢-1H-吲哚-5-基)-吡啶-4-基]-2,8-二氮杂-螺[4.5]癸烷-1,3-二酮；

8-[3-氯-5-(2,2-二氧化-2,3-二氢-1H-苯并[c]异噻唑-5-基)-吡啶-4-基]-2,8-二氮杂-螺[4.5]癸烷-1,3-二酮；

8-[3-氯-5-(2-乙基-2H-吲唑-5-基)-吡啶-4-基]-1-氧杂-3,8-二氮杂-螺[4.5]癸烷-2-酮；

8-[3-氯-5-(2-异丙基-2H-吲唑-5-基)-吡啶-4-基]-1-氧杂-3,8-二氮杂-螺[4.5]癸烷-2-酮；

8-[3-氯-5-(2-氧化-2,3-二氢-苯并[e]噁唑-5-基)-吡啶-4-基]-1-氧杂-3,8-二氮杂-螺[4.5]癸烷-2-酮；

8-[3-氯-5-(3-羟基-1,1-二氧化-2,3-二氢-1H-苯并[b]噁吟-5-基)-吡啶-4-基]-2,8-二氮杂-螺[4.5]癸烷-1-酮；

8-{3-[4-(1-异丙基-1H-吡唑-4-基)-苯基]-5-三氟甲基-吡啶-4-基}-1-氧杂-3,8-二氮杂-螺[4.5]癸烷-2-酮；

8-{3-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苯基]-5-三氟甲基-吡啶-4-基}-1-氧杂-3,8-二氮杂-螺[4.5]癸烷-2-酮；

8-{3-氯-5-[4-(1,2-二甲基-1H-咪唑-4-基)-苯基]-吡啶-4-基}-2,8-二氮杂-螺[4.5]癸烷-1-酮；

8-{3-氯-5-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苯基]-吡啶-4-基}-1,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸烷-2,4-二酮；

9-[3-氯-5-(1-甲基-2,2-二氧代-2,3-二氢-1H-苯并[c]异噻唑-5-基)-吡啶-4-基]-1,4,9-三氮杂-螺[5.5]十一烷-2,5-二酮；

9-[3-氯-5-(2-氧代-2,3-二氢-苯并噁唑-5-基)-吡啶-4-基]-1,4,9-三氮杂-螺[5.5]十一烷-5-酮；

9-{3-氯-5-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苯基]-吡啶-4-基}-1,4,9-三氮杂-螺[5.5]十一烷-2,5-二酮；

8-[3-氯-5-(1-甲基-2,2-二氧代-2,3-二氢-1H-216-苯并[c]异噻唑-5-基)-吡啶-4-基]-4-甲基-1-氧杂-3,8-二氮杂-螺[4.5]癸烷-2-酮。

4. 药物组合物，其包含作为活性成分的根据权利要求1至3中任一项所述的化合物、或者其立体异构体或互变异构体、或者前述每种的药学上可接受的盐、包括其所有比率的混合物；以及药学上可接受的载体。

5. 根据权利要求1至3中任一项所述的化合物、或者其立体异构体或互变异构体、或者前述每种的药学上可接受的盐、包括其所有比率的混合物在制备用于治疗过度增殖性疾病、炎症性疾病或退行性疾病的药物中的用途。

6. 根据权利要求5所述的用途，其中，所述过度增殖性疾病是癌症。

7. 根据权利要求6所述的用途，其中，所述癌症选自脑、肺、结肠、表皮、鳞状细胞、膀胱、胃、胰腺、乳腺、头部和颈部、肾区、肾脏、肝、卵巢、前列腺、子宫、食管、睾丸、妇科、甲状腺的癌症、黑素瘤、急性骨髓性白血病、多发性骨髓瘤、慢性骨髓性白血病、髓细胞白血病、卡波西肉瘤。

8. 根据权利要求5所述的用途，其中，所述炎症性疾病选自多发性硬化症、类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、或炎症性肠疾病。

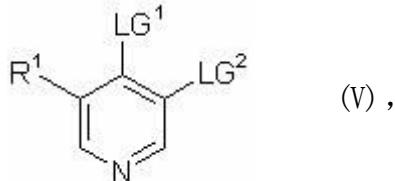
9. 根据权利要求5所述的用途，其中，所述退行性疾病选自骨关节炎或阿尔茨海默病。

10. 试剂盒，其由以下物质的独立包装组成：

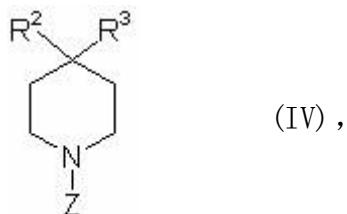
a) 有效量的根据权利要求1至3中任一项所述的化合物、或者其立体异构体或互变异构体、或前述每种的药学上可接受的盐、包括其所有比率的混合物，和

b) 有效量的其它药物活性成分。

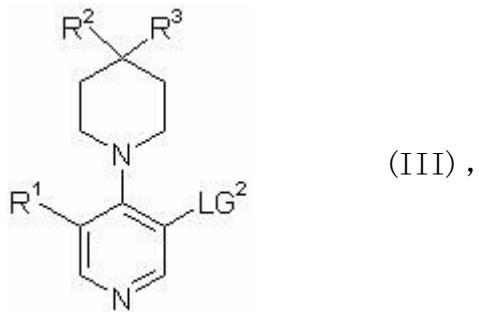
11. 用于制造根据权利要求1所述的式(I)的化合物的方法，其中，使式(V)的化合物，



与式(IV)的化合物反应

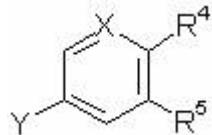


从而生成式(III)的化合物，



(III) ,

然后使其进一步与式(II)的化合物反应



其中：

$LG^1$ 、 $LG^2$ 独立地为Hal；

$Z$ 为H或者胺保护基团；

$Y$ 为硼酸或硼酸酯；和

$X$ 、 $R^1-R^5$ 和Hal如权利要求1-2中任一项所定义的；

从而生成式(I)的化合物。

## 吡啶基哌啶

### 发明领域

[0001] 本发明涉及在治疗哺乳动物中的过度增殖性疾病(例如癌症)以及炎症性或退行性疾病中有用的一系列新型取代的吡啶基哌啶化合物。本发明还包括这样的化合物在治疗哺乳动物中、特别是人类中的过度增殖性、炎症性或退行性疾病中的用途,以及含有这样的化合物的药物组合物。

[0002] 相关技术总结

[0003] Wnt蛋白包含一大家族在物种之间高度保存的富含半胱氨酸的分泌配体。目前,据信三种不同通路被Wnt信号传导激活:经典的Wnt/ $\beta$ -连环蛋白级联、非经典的平面细胞极性(planar cell polarity)通路和Wnt/ $Ca^{2+}$ 通路。这三种通路中,经典通路是最充分理解的,并具有最高的癌症相关性。因此,本项目关注经典Wnt/ $\beta$ -连环蛋白信号传导。

[0004] 在经典通路中, $\beta$ -连环蛋白是Wnt信号传导的关键中介体(mediator)。在不存在Wnt配体的情况下,含有Axin、腺瘤性结肠息肉(APC)、糖原合成酶激酶3 $\beta$ (GSK3 $\beta$ )和酪蛋白激酶1(CK1)的蛋白复合物在使 $\beta$ -连环蛋白磷酸化方面起作用,并由此将其标记为经由泛素化而破坏和通过蛋白酶体被降解。在Wnt结合到由七跨膜的Frizzled(Fz)家族成员、蛇形受体(serpentine receptor)和低密度脂蛋白受体相关蛋白质5/6(LRP5/6)组成的受体复合物后,Disheveled(Dsh)和Axin被补充到质膜。随后,Axin-APC-GSK3 $\beta$ 复合物受到抑制,未磷酸化的 $\beta$ -连环蛋白在细胞质中积聚,然后易位到细胞核中,在此处,其以与DNA-结合T细胞因子/淋巴增强因子(TCF/LEF)家族的成员组合的方式调节靶基因表达。已描述经典Wnt/ $\beta$ -连环蛋白信号传导的多个不同的靶基因(例如c-Myc、Cyclin D1、VEGF、生存素),其涉及细胞生长、迁移和存活(Logan & Nusse, Annu Rev Cell Dev Biol. 2004;20:781-810)。

[0005] 该Wnt/ $\beta$ -连环蛋白信号传导级联经常在不同肿瘤类型中被过度激活,并且该通路的多种蛋白充当致癌基因或肿瘤抑制因子(Giles 等人,Biochim Biophys Acta. 2003年6月5日;1653(1):1-24;van Es等人,Curr Opin Genet Dev. 2003年2月;13(1):28-33)。

[0006] 最明显地,肿瘤抑制因子APC在所有结肠癌的接近60%中突变。此外,许多结肠癌表达不能被磷酸化并因此稳定化的突变的 $\beta$ -连环蛋白。此外,已在肝细胞癌、肺癌和结肠癌中检测到肿瘤抑制因子Axin的功能丢失突变。因此,干扰Wnt/ $\beta$ -连环蛋白信号传导是用于治疗癌症的可想到的策略(在Dihlmann & von Knebel Doeberitz, Int. J. Cancer:113, 515-524 (2005);Luu等人,Curr Cancer Drug Targets. 2004年12月,4 (8):653-71中综述)。

[0007] WO 2010/041054公开了一系列作用于Wnt通路的化合物。

[0008] 但是,由于涉及该通路的治疗尚未商业化,仍然存在显著的未满足的医疗需要,因此必须识别和开发更有前景的Wnt通路抑制剂。

[0009] 例如,在WO 2010/041054的第73页公开的化合物“E60”在展现出有前景的抑制活性(参见第93页的表A)的同时,具有高的人肝微粒体内在清除率(CLint)。由于其与具有低CLint的化合物相比导致更高和/或更频繁的给药,因此其对于药物活性成分而言是不适宜的特性。

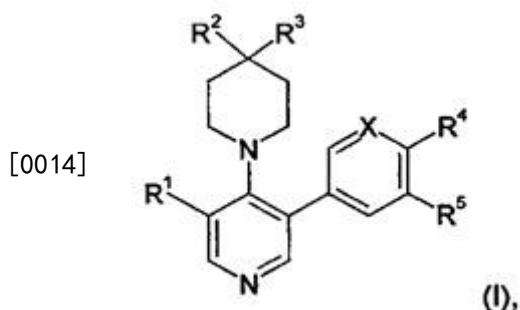
[0010] 其它的Wnt通路抑制剂被描述于PCT/EP2013/002966中。

## 发明内容

[0011] 因此,本发明的目的在于,提供在治疗哺乳动物中的炎症性或过度增殖性疾病(例如癌症)有用的新型Wnt通路抑制剂,其在它们的活性以及它们的溶解性、代谢清除率和生物利用度特性方面具有优异的药理特性。

[0012] 因此,本发明提供新型的取代的吡啶基哌啶化合物、或者它们的立体异构体或互变异构体、或者药学上可接受的盐,其为Wnt通路抑制剂,并且特别是在上文和下文中提及的疾病的治疗中作为药物是有用的。

[0013] 化合物由式(I)所定义:



[0015] 其中:

[0016] X为CH或N;

[0017] R<sup>1</sup>为LA、Hal、CN;

[0018] R<sup>2</sup>为H、Hal、NH<sub>2</sub>、LA、HO (LA) -、NH (LA) ;

[0019] R<sup>3</sup>为CN、CONH<sub>2</sub>、CONH (LA) ;

[0020] 或者

[0021] R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>与它们所连接的C原子一起形成具有1-3个选自O、S和N的杂原子的5或6元的非芳族杂环,其被1或2个氧代基团取代,所述杂环可以进一步被LA或OH单取代,并且所述杂环可以与苯基或吡啶基基团形成稠环体系;

[0022] R<sup>4</sup>为Cyc、CONH<sub>2</sub>、COO (LA) 或CONH (LA) ;

[0023] R<sup>5</sup>为H;

[0024] 或者

[0025] R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>与它们所连接的原子一起形成具有1-3个选自O、S和N的杂原子的5或6元杂环,其任选独立地被氧代基、OH、LA、NH<sub>2</sub>、NH (LA) 、N (LA) <sub>2</sub>、NHC00 (LA) 或HO (LA) -单取代、二取代或三取代;

[0026] Cyc为5或6元的单环、脂族或芳族的同素环或具有1-3个选自O、S和N的杂原子的杂环,其可以被氧代基、LA、NH<sub>2</sub>、NH (LA) 、N (LA) <sub>2</sub>、HO (LA) -单取代或二取代,或者被CA单取代;

[0027] LA是具有1、2、3、4或5个碳原子的非支链或支链的烷基,其可以是饱和的或者部分不饱和的,其中,1、2、或3个H原子可以被Hal替代,和/或

[0028] 1个CH<sub>3</sub>基团可以被CN替代,或者

[0029] 1个CH<sub>2</sub>基团可以被-O-、-NH-或-SO<sub>2</sub>-替代,和/或

[0030] 1个CH基团可以被N替代;

- [0031] CA是具有3、4、5或6个碳原子的环烷基,或者
- [0032] 具有3、4、5或6个环碳原子和1或2个非环碳原子的环烷基烷基,在所述环烷基或环烷基烷基中,一个环原子可以被O替代,并且所述环烷基或环烷基烷基可以被OH单取代;
- [0033] Hal为F、Cl、Br或I。
- [0034] 通常而言,所有出现多于一次的残基可以相同或者不同,即彼此独立。上文和下文中,残基和参数具有针对式(I)所说明的含义,除非明确地另有说明。
- [0035] 因此,本发明特别涉及式(I)的化合物,其中,至少一个所述残基具有一个下文所述的优选含义。
- [0036] Hal表示氟、氯、溴或碘,特别是氟或氯,并且优选为氯。
- [0037] “LA”表示例如 甲基、乙基、三氟甲基、二氟甲基、1,1,1-三氟乙基、丙基、异丙基、甲氧基乙基、二甲基氨基甲基、丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基、异丙烯基、乙烯基、乙炔基或丙-1-炔基。
- [0038] “CA”表示例如环丙基、(环丙基)甲基、环丁基、氧杂环丁烷基、羟基环戊基或(环戊基)乙基。
- [0039] “Cyc”表示例如苯基;噁唑烷-2-基、噁唑烷-3-基、噁唑烷-4-基或噁唑烷-5-基;异噁唑烷-2-基、异噁唑烷-3-基、异噁唑烷-4-基或异噁唑烷-5-基;2,3-二氢-2-呋喃基、2,3-二氢-3-呋喃基、2,3-二氢-4-呋喃基或2,3-二氢-5-呋喃基;2,5-二氢-2-呋喃基、2,5-二氢-3-呋喃基、2,5-二氢-4-呋喃基或2,5-二氢-5-呋喃基;四氢-2-呋喃基或四氢-3-呋喃基、四氢-1-咪唑基、四氢-2-咪唑基或四氢-4-咪唑基;2,3-二氢-1-吡唑基、2,3-二氢-2-吡唑基、2,3-二氢-3-吡唑基、2,3-二氢-4-吡唑基或2,3-二氢-5-吡唑基;四氢-1-吡唑基、四氢-3-吡唑基或四氢-4-吡唑基;1,4-二氢-1-吡啶基、1,4-二氢-2-吡啶基、1,4-二氢-3-吡啶基或1,4-二氢-4-吡啶基、1,2,3,4-四氢-1-吡啶基、1,2,3,4-四氢-2-吡啶基、1,2,3,4-四氢-3-吡啶基、1,2,3,4-四氢-4-吡啶基、1,2,3,4-四氢-5-吡啶基或1,2,3,4-四氢-6-吡啶基;1-哌啶基、2-哌啶基、3-哌啶基、1-哌啶基、5-哌啶基或6-哌啶基;2-吗啉基、3-吗啉基或4-吗啉基;四氢-2-吡喃基、四氢-3-吡喃基或四氢-4-吡喃基;六氢-1-哒嗪基、六氢-3-哒嗪基或六氢-4-哒嗪基;六氢-1-嘧啶基、六氢-2-嘧啶基、六氢-4-嘧啶基或六氢-5-嘧啶基;1-哌嗪基、2-哌嗪基或3-哌嗪基;2-呋喃基或3-呋喃基;1-吡咯基、2-吡咯基或3-吡咯基;1-吡咯烷基、2-吡咯烷基或3-吡咯烷基;1-咪唑基、2-咪唑基、4-咪唑基或5-咪唑基;1-吡唑基、3-吡唑基、4-吡唑基或5-吡唑基;2-吡啶基、3-吡啶基或4-吡啶基;2-嘧啶基、4-嘧啶基、5-嘧啶基或6-嘧啶基;吡嗪-2-基或吡嗪-3-基;哒嗪-3-基或哒嗪-4-基;1,2,3-三唑-1-基、1,2,3-三唑-4-基或1,2,3-三唑-5-基;1,2,4-三唑-1-基、1,2,4-三唑-3-基或1,2,4-三唑-5-基;1-四唑基或5-四唑基。
- [0040] 在一个优选的实施方案中,本发明的化合物符合式(I)的子式1至15,其中
- [0041] 子式1中
- [0042] X为CH;
- [0043] R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>与它们所连接的哌啶环一起形成2,8-二氮杂-螺[4.5]癸烷-1-酮-基、2,8-二氮杂-螺[4.5]癸烷-1,3-二酮-基、1-氧杂-3,8-二氮杂-螺[4.5]癸烷-2-酮-基、1,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸烷-2,4-二酮-基、1,4,9-三氮杂-螺[5.5]十一烷-5-酮-基、1,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸烷-4-酮-基、2-甲基-1,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸-2-烯-4-酮-基、1,4,9-三氮杂-螺

[5.5]十一烷-2,5-二酮-基、1-甲基-1,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸烷-2,4-二酮-基、4-羟基-2,8-二氮杂-螺[4.5]癸烷-1-酮-基、1,2,8-三氮杂-螺[4.5]癸烷-3-酮-基、4-甲基-2,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸-3-烯-1-酮-基、(S)-3-三氟甲基-2,8-二氮杂-螺[4.5]癸烷-1-酮-基、(R)-3-三氟甲基-2,8-二氮杂-螺[4.5]癸烷-1-酮-基、4-乙基-2,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸-3-烯-1-酮-基、4-三氟甲基-2,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸-3-烯-1-酮-基、螺[1,3-二氢-吡咯并[3,2-b]吡啶-3,4'-哌啶]-2-酮-基、螺[吲哚啉-3,4'-哌啶]-2-酮-基、4-甲基-1-氧杂-3,8-二氮杂-螺[4.5]癸烷-2-酮-8-基；

[0044] 子式2中

[0045] X为CH；

[0046] R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>与它们所连接的C原子一起形成1,3-二氢-吲哚-2-酮-3-基或4-氮杂-1,3-二氢-吲哚-2-酮-3-基；

[0047] 子式3中

[0048] X为CH；

[0049] R<sup>4</sup>为吡啶基、1H-吡唑基、1H-咪唑基，

[0050] 其每一个可以是未取代的，或者被LA、CA、OH或HO (LA) -单取代或者独立地二取代；

[0051] R<sup>5</sup>为H；

[0052] 子式4中

[0053] R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>与它们所连接的苯基环一起形成2H-吲哚基，1H-吲哚基、2-氧化代-2,3-二氢-苯并噁唑基、3H-苯并噁唑-2-酮-基、2-氧化代-2,3-二氢-1H-吲哚基、3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮-基、2,3-二氢-1H-吲哚基、2,2-二氧化代-2,3-二氢-1H-苯并[c]异噁唑基、1,1-二氧化代-2,3-二氢-1H-苯并[b]噁吩基、3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮-基、异喹啉基、3,4-二氢-1H-[1,8]萘啶-2-酮-基、2-叔丁基-2,3-二氢-苯并[d]异噁唑 1,1-二氧化物-5-基、1,3-二氢-苯并[c]噁吩2,2-二氧化物-5-基，

[0054] 其每一个可以是未取代的，或者被LA、OH、NH<sub>2</sub>、HO (LA) -或NH (LA) -、NHC(O)O (LA) 取代；

[0055] 子式5中

[0056] X为CH；

[0057] R<sup>1</sup>为Cl、F或CF<sub>3</sub>；

[0058] 子式6中

[0059] X为CH；

[0060] R<sup>1</sup>为Cl；

[0061] 子式7中

[0062] X为CH；

[0063] R<sup>4</sup>为1-甲基-1H-吡唑-3-基、6-氨基-吡啶-3-基、1-(2-羟基-乙基)-1H-吡唑-4-基、(2-羟基-2-甲基-丙基)-1H-吡唑-4-基、(2-甲磺酰基-乙基)-1H-吡唑-4-基、1,2-二甲基-1H-咪唑-4-基、1-异丙基-1H-吡唑-4-基、1-环丙基-1H-吡唑-4-基、1-氧杂环丁烷-3-基-1H-吡唑-4-基、(2-羟基-环戊基)-1H-吡唑-4-基、(2-氰基乙基)-1H-吡唑-4-基；

[0064] R<sup>5</sup>为H；

[0065] 子式8中

[0066]  $R^4, R^5$ 与它们所连接的苯基环一起形成2-乙基-2H-吲唑-5-基、1-甲基-1H-吲唑-5-基、1H-吲唑-5-基、1H-吲唑-6-基、1-甲基-1H-吲唑-6-基、2-甲基-2H-吲唑-5-基、2-氧化-2,3-二氢-苯并噁唑-5-基、2-氧化-2,3-二氢-1H-吲哚-6-基、(3H-苯并噁唑-2-酮)-5-基、1-甲基-2-氧化-2,3-二氢-1H-吲哚-5-基、1-甲基-2-氧化-2,3-二氢-1H-吲哚-6-基、(3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮)-7-基、1-甲基-2-氧化-2,3-二氢-1H-吲哚-5-基、1H-吲哚-6-基、2-氧化-2,3-二氢-1H-吲哚-6-基、3-氨基-1H-吲唑-6-基、1-甲基-2,2-二氧化-2,3-二氢-1H-苯并[c]异噁唑-5-基、2,2-二氧化-2,3-二氢-1H-苯并[c]异噁唑-5-基、2-异丙基-2H-吲唑-5-基、3-羟基-1,1-二氧化-2,3-二氢-1H-苯并[b]噻吩-5-基、异喹啉-6-基、2-叔丁基-1,1-二氧化-2,3-二氢-1H-苯并[d]异噁唑-5-基、3,4-二氢-1H-[1,8]萘啶-2-酮-6-基、2-氧化-2,3-二氢-1H-吲哚-6-基、(3H-苯并噁唑-2-酮)-5-基、(3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮)-7-基、2,3-二氢-1H-吲哚-6-基、(1H-吲唑-3-基)-氨基甲酸甲酯-5-基、1-甲基-1H-吲唑-3-基胺-6-基、1-甲基-1,3-二氢-苯并[c]异噁唑2,2-二氧化物-5-基、甲基-(1H-吲唑-3-基)-胺-6-基；

[0067] 子式9中

[0068] X为CH；

[0069]  $R^2$ 为LA、Hal、NH<sub>2</sub>；

[0070]  $R^3$ 为CN、CONH<sub>2</sub>；

[0071] 子式10中

[0072] X为CH；

[0073]  $R^2$ 为NH<sub>2</sub>、甲氧基甲基、羟基甲基、羟基乙基、F；

[0074]  $R^3$ 为CN、CONH<sub>2</sub>；

[0075] 子式11中

[0076] X为CH；

[0077]  $R^2$ 为NH<sub>2</sub>；

[0078]  $R^3$ 为CONH<sub>2</sub>；

[0079] 子式12中

[0080] X为CH；

[0081]  $R^2, R^3$ 与它们所连接的哌啶环一起形成1,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸烷-4-酮-8-基、1-氧杂-3,8-二氮杂-螺[4.5]癸烷-2-酮-8-基、2,8-二氮杂-螺[4.5]癸烷-1,3-二酮-8-基、2-甲基-1,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸-2-烯-4-酮-8-基、1,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸烷-2,4-二酮-8-基、1,4,9-三氮杂-螺[5.5]十一烷-5-酮-9-基、1,4,9-三氮杂-螺[5.5]十一烷-2,5-二酮-9-基、2,8-二氮杂-螺[4.5]癸烷-1-酮-8-基、4-甲基-1-氧杂-3,8-二氮杂-螺[4.5]癸烷-2-酮-8-基；

[0082] 子式13中

[0083] X为CH；

[0084]  $R^1$ 为Cl或CF<sub>3</sub>；

[0085]  $R^2, R^3$ 与它们所连接的哌啶环一起形成1,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸烷-4-酮-8-基、1-氧杂-3,8-二氮杂-螺[4.5]癸烷-2-酮-8-基、2,8-二氮杂-螺[4.5]癸烷-1,3-二酮-8-基、2-甲基-1,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸-2-烯-4-酮-8-基、1,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸烷-2,4-二酮-

8-基、1,4,9-三氮杂-螺[5.5]十一烷-5-酮-9-基、1,4,9-三氮杂-螺[5.5]十一烷-2,5-二酮-9-基、2,8-二氮杂-螺[4.5]癸烷-1-酮-8-基、4-甲基-1-氧杂-3,8-二氮杂-螺[4.5]癸烷-2-酮-8-基；

[0086] 子式14中

[0087] X为CH；

[0088] R<sup>1</sup>为Cl或CF<sub>3</sub>；

[0089] R<sup>4</sup>为1-甲基-1H-吡唑-3-基、6-氨基-吡啶-3-基、1-(2-羟基-乙基)-1H-吡唑-4-基、(2-羟基-2-甲基-丙基)-1H-吡唑-4-基、(2-甲磺酰基-乙基)-1H-吡唑-4-基、1,2-二甲基-1H-咪唑-4-基、1-异丙基-1H-吡唑-4-基、1-环丙基-1H-吡唑-4-基、1-氧杂环丁烷-3-基-1H-吡唑-4-基、(2-羟基-环戊基)-1H-吡唑-4-基、(2-氰基乙基)-1H-吡唑-4-基；

[0090] R<sup>5</sup>为H；

[0091] 或者，

[0092] R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>与它们所连接的苯基环一起形成1-甲基-2,2-二氧代-2,3-二氢-1H-苯并[c]异噻唑-5-基、1-甲基-1H-吲唑-6-基、2,2-二氧代-2,3-二氢-1H-苯并[c]异噻唑-5-基、3-氨基-1H-吲唑-6-基、1-甲基-1H-吲唑-5-基、1-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-吲哚-5-基、2-异丙基-2H-吲唑-5-基、2-氧代-2,3-二氢-苯并噁唑-5-基；

[0093] 子式15中

[0094] X为CH；

[0095] R<sup>1</sup>为Cl或CF<sub>3</sub>；

[0096] R<sup>2</sup>为NH<sub>2</sub>；

[0097] R<sup>3</sup>为CONH<sub>2</sub>；

[0098] 或者，

[0099] R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>与它们所连接的哌啶环一起形成1,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸烷-4-酮-8-基、1-氧杂-3,8-二氮杂-螺[4.5]癸烷-2-酮-8-基、2,8-二氮杂-螺[4.5]癸烷-1,3-二酮-8-基、2-甲基-1,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸-2-烯-4-酮-8-基、1,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸烷-2,4-二酮-8-基、1,4,9-三氮杂-螺[5.5]十一烷-5-酮-9-基、1,4,9-三氮杂-螺[5.5]十一烷-2,5-二酮-9-基、2,8-二氮杂-螺[4.5]癸烷-1-酮-8-基、4-甲基-1-氧杂-3,8-二氮杂-螺[4.5]癸烷-2-酮-8-基；

[0100] R<sup>4</sup>为1-甲基-1H-吡唑-3-基、6-氨基-吡啶-3-基、1-(2-羟基-乙基)-1H-吡唑-4-基、(2-羟基-2-甲基-丙基)-1H-吡唑-4-基、(2-甲磺酰基-乙基)-1H-吡唑-4-基、1,2-二甲基-1H-咪唑-4-基、1-异丙基-1H-吡唑-4-基、1-环丙基-1H-吡唑-4-基、1-氧杂环丁烷-3-基-1H-吡唑-4-基、2-羟基-环戊基)-1H-吡唑-4-基、(2-氰基乙基)-1H-吡唑-4-基；

[0101] R<sup>5</sup>为H；

[0102] 或者，

[0103] R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>与它们所连接的苯基环一起形成1-甲基-2,2-二氧代-2,3-二氢-1H-苯并[c]异噻唑-5-基、1-甲基-1H-吲唑-6-基、2,2-二氧代-2,3-二氢-1H-苯并[c]异噻唑-5-基、3-氨基-1H-吲唑-6-基、1-甲基-1H-吲唑-5-基、1-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-吲哚-5-基、2-异丙基-2H-吲唑-5-基、2-氧代-2,3-二氢-苯并噁唑-5-基；

[0104] 并且，剩余残基具有如针对式(I)所说明的含义。

[0105] 式(I)的化合物可以具有一个或多个手性中心。它们可以相应地存在于多种对映异构体形式中并且呈外消旋或者光学活性的形式。本发明因此还涉及这些化合物的光学活性形式、对映异构体、外消旋体、非对映异构体，总称为立体异构体。

[0106] 由于根据本发明所述的化合物的外消旋体或立体异构体的药物活性可能会不同，因此可以期望使用对映异构体。在这些情况中，可以通过本领域技术人员已知的化学或物理手段将终产物或者甚至中间体分离成对映异构化合物，或者甚至在合成中原样使用。

[0107] 在外消旋胺的情况下，通过与光学活性的拆分剂的反应从而由混合物形成非对映异构体。适合的拆分剂的实例是光学活性的酸，例如R和S形式的酒石酸、二乙酰基酒石酸、二苯甲酰基酒石酸、扁桃酸、苹果酸、乳酸、适合地N-保护的氨基酸（例如N-苯甲酰基脯氨酸或N-苯磺酰基脯氨酸）、或者多种光学活性的樟脑磺酸。还有利的是借助光学活性的拆分剂（例如，固定化在硅胶上的二硝基苯甲酰基苯基甘氨酸、纤维素三乙酸酯或其它碳水化合物的衍生物、或者手性衍生的甲基丙烯酸酯聚合物）的色谱对映异构体拆分。为该目的而适合的洗脱液是水性或者醇性溶剂混合物，例如己烷/异丙醇/乙腈，其例如为82:15:3的比率。

[0108] 一种用于拆分含有酯基团（例如乙酰酯）的外消旋体的简洁方法是使用酶，特别是酯酶。

[0109] 公知的是，原子可以具有不同于通常天然存在的原子的原子量或质量数的原子量或质量数。容易商业可得且可以通过公知的方法而并入本发明的化合物中的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、氟和氯的同位素，例如分别为<sup>2</sup>H、<sup>3</sup>H、<sup>13</sup>C、<sup>14</sup>C、<sup>15</sup>N、<sup>18</sup>O、<sup>17</sup>O、<sup>31</sup>P、<sup>32</sup>P、<sup>35</sup>S、<sup>18</sup>F和<sup>36</sup>Cl。将较重的同位素、特别是氘（<sup>2</sup>H）并入本发明的化合物中具有治疗优点，这归因于该同位素标记的化合物的较高的代谢稳定性。较高的代谢稳定性直接转换为提高的体内半衰期或更低的剂量。因此，这些同位素被包括在如在本发明的化合物中使用的原子H、C、N等的定义中。

[0110] 本发明的化合物可以呈前药化合物的形式。“前药化合物”意指在活体中的生理条件下例如通过氧化、还原、水解等（其每一种以酶促的方式或者不需要酶介入的方式进行）而被转化为根据本发明所述的生物活性化合物的衍生物。前药的实例是下述化合物，其中本发明的化合物中的氨基基团被酰基化、烷基化或磷酸化，例如为二十碳酰基氨基、丙氨酰基氨基、新戊酰氧基甲基氨基；或者其中羟基基团被酰基化、烷基化、磷酸化或者被转化为硼酸酯，例如乙酰氧基、棕榈酰氧基、新戊酰氧基、丁二酰氧基、富马酰氧基、丙氨酰氧基；或者其中羧基基团被酯化或者酰胺化；或者其中巯基基团与载体分子、例如多肽形成二硫键，其将药物选择性地递送至靶点和/或递送至细胞的胞液。这些化合物可以根据公知的方法由本发明的化合物生产。前药的其它实例是下述化合物，其中，本发明的化合物中的羧酸酯被转化为例如烷基-、芳基-、胆碱-、氨基、酰氧基甲酯、亚麻酰基（linolenoyl）-酯。

[0111] 在可能存在本发明的化合物或它们前药的互变异构、例如酮-烯醇互变异构时，以单独的方式和作为以任意比率的混合物一起的方式要求保护单个形式，例如酮或烯醇形式。这同样适用于立体异构体，例如对映异构体、顺式/反式异构体、构象异构体等等。

[0112] 如果需要的话，异构体可以通过本领域公知的方法、例如通过液相色谱法分离。这同样适用于对映异构体，例如通过使用手性固定相。此外，对映异构体可以通过以下方法分离：将它们转化为非对映异构体，即与对映异构体纯辅助化合物偶联，随后分离所得非对映异构体并分裂（cleavage）辅助残基。替代地，本发明的化合物的任意对映异构体可以由使

用光学纯起始材料由立体选择性合成而获得。

[0113] 本发明的化合物可以呈药学上可接受的盐、药学上可接受的溶剂合物、或药学上可接受的盐的药学上可接受的溶剂合物的形式。

[0114] 术语“药学上可接受的盐”是指由药学上可接受的碱或酸，包括无机碱或酸以及有机碱或酸制备的盐。在其中本发明的化合物含有一个或多个酸性或碱性基团的情况下，本发明还包含它们相应的药学上可接受的盐。因此，含有酸性基团的本发明的化合物可以以盐形式存在，并且可以根据本发明例如以碱金属盐、碱土金属盐的形式或者以铵盐的形式使用。这样的盐的更准确的实例包括钠盐、钾盐、钙盐、镁盐或与氨、或有机胺（例如乙胺、乙醇胺、三乙醇胺）、或氨基酸的盐。含有一个或多个碱性基团（可以被质子化的基团）的本发明的化合物可以以盐的形式存在，并且可以根据本发明以它们与无机或有机酸的加成盐的形式使用。合适的酸的实例包括盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸、硝酸、甲磺酸、对甲苯磺酸、萘二磺酸、草酸、乙酸、酒石酸、乳酸、水杨酸、苯甲酸、甲酸、丙酸、新戊酸、二乙基乙酸、丙二酸、丁二酸、庚二酸、富马酸、马来酸、苹果酸、氨基磺酸、苯基丙酸、葡萄糖酸、抗坏血酸、异烟酸、柠檬酸、己二酸和本领域技术人员已知的其它酸。如果本发明的化合物在分子中同时含有酸性和碱性基团，除了所提到的盐形式外，本发明还包括内盐或内铵盐（betaines）（两性离子）。各种盐可以通过本领域技术人员已知的惯用的方法获得，例如通过使这些与有机或无机的酸或碱在溶剂或分散剂中接触、或通过与其它盐的阴离子交换或阳离子交换来获得。本发明还包括本发明的化合物的所有盐，其因低生理相容性而不直接适用于药物，但是其可以例如作为用于化学反应或用于制备药学上可接受的盐的中间体而使用。

[0115] 术语“药学上可接受的溶剂合物”意指与药学上可接受的溶剂的加成形式，所述加成形式含有化学计量或非化学计量的量的溶剂。一些化合物具有在结晶固态中捕获固定摩尔比的溶剂分子从而形成溶剂合物的倾向。如果该溶剂是水，则形成的溶剂合物是水合物，例如单水合物或二水合物。如果该溶剂是醇，则形成的溶剂合物是醇合物，例如甲醇合物或乙醇合物。如果该溶剂是醚，则形成的溶剂合物是醚合物，例如二乙醚合物。

[0116] 因此，下列项目也符合本发明：

[0117] a) 所述化合物的所有立体异构体或互变异构体，包括其以所有比率的混合物；

[0118] b) 所述化合物的前药，或者这些前药的立体异构体或互变异构体；

[0119] c) 所述化合物和(a)与(b)中提及的项目的药学上可接受的盐；

[0120] d) 所述化合物和(a)、(b)与(c)中提及的项目的药学上可接受的溶剂合物。

[0121] 应当理解的是，上下文中所有对化合物的提及意指包括这些项目，特别是所述化合物的药学上可接受的溶剂合物或其药学上可接受的盐的药学上可接受的溶剂合物。

[0122] 此外，本发明涉及药物组合物，其包含本发明的化合物、或者其立体异构体或互变异构体、或者前述每种的药学上可接受的盐、包括其所有比率的混合物作为活性成分；以及药学上可接受的载体。

[0123] “药物组合物”是指一种或多种活性成分、和一种或多种构成载体的惰性成分；以及任何直接或间接地来自于任意两种或更多种成分的组合、复合或聚集的产物；或者来自一种或多种成分的分解的产物；或者来自一种或多种成分的其它类型反应或相互作用的产物。相应地，本发明的药物组合物涵盖通过掺混本发明的化合物与药学上可接受的载体而制成的任意组合物。

[0124] 本发明的药物组合物可以额外地包含一种或多种其它化合物作为活性成分,例如一种或多种额外的本发明的化合物、或者其它Wnt通路抑制剂。

[0125] 药物组合物包括适于口服、直肠、局部、肠胃外(包括皮下、肌肉内和静脉内)、眼部(眼睛)、肺部(鼻腔或口腔吸入)或鼻内给药的组合物,尽管在任何给定情况下最合适路径将取决于所治疗的病症的性质和严重程度、以及该活性成分的性质。它们可以方便地以单位剂量形式呈现,并且通过药学领域公知的任何方法制备。

[0126] 在一个实施方案中,所述化合物和药物组合物用于治疗癌症,例如脑、肺、结肠、表皮、鳞状细胞、膀胱、胃、胰腺、乳腺、头部和颈部、肾区(renal)、肾脏(kidney)、肝、卵巢、前列腺、子宫、食管、睾丸、妇科、甲状腺的癌症、黑素瘤,以及恶性血液病,例如急性骨髓性白血病、多发性骨髓瘤、慢性骨髓性白血病、髓细胞白血病、卡波西肉瘤或任何其它类型的实体或液体肿瘤。优选地,待治疗的癌症选自结肠癌、肺癌、乳腺癌和血液肿瘤类型。

[0127] 此外,所述化合物和药物组合物用于治疗炎症性疾病,例如多发性硬化症、类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮;炎症性肠疾病;或者退行性疾病,例如骨关节炎和阿尔茨海默病。

[0128] 上文和下文所定义的抗癌治疗可以被应用为单药治疗,或者可以在本文中公开的式(I)的化合物之外还涉及常规的手术或放射疗法或药物疗法。这样的药物疗法(例如化疗或靶向疗法)可以包括一种或多种(但优选一种)下述抗肿瘤剂:

[0129] - 烷基化剂,例如六甲蜜胺、苯达莫司汀、白消安、卡莫司汀、苯丁酸氮芥、盐酸氮芥、环磷酰胺、氮烯唑胺、异环磷酰胺、英丙舒凡甲苯磺酸盐、洛莫司汀、美法仑、二溴甘露醇、二溴卫矛醇、尼莫司汀、雷莫司汀、替莫唑胺、噻替派、曲奥舒凡、二氯甲基二乙胺(mechloirtamine)、卡波醌、阿帕齐醌、福莫司汀、葡萄糖酸盐、帕利伐米、哌泊溴烷、曲磷胺、尿嘧啶氮芥;

[0130] - 铂化合物,例如卡铂、顺铂、依铂、米铂水合物、奥沙利铂、洛铂、奈达铂、吡铂、沙铂;

[0131] - DNA改变剂,例如氨柔比星、比生群、地西他滨、米托蒽醌、甲苄肼、曲贝替定、氯法拉滨、安吖啶(amsacrine)、溴他里辛(brostamycin)、匹克生琼,larmustine;

[0132] - 拓扑异构酶抑制剂,例如依托泊苷、依立替康、雷佐生、索布佐生、替尼泊苷、拓泊替康、氨紫非特、贝洛替康、依利醋铵、伏利拉辛(voreloxin);

[0133] - 微管调节剂,例如卡巴他赛、多西他赛、艾日布林、伊沙匹隆、紫杉醇、长春碱、长春新碱、长春瑞滨、长春地辛、长春氟宁、康普瑞汀A4前药(fosbretabulin)、替司他赛;

[0134] - 抗代谢物,例如天冬酰胺酶、阿扎胞苷、左亚叶酸钙、卡培他滨、克拉屈滨、阿糖胞苷、依诺他滨、氟尿苷、氟达拉滨、氟尿嘧啶、吉西他滨、巯嘌呤、甲氨蝶呤、奈拉滨、培美曲塞、普拉曲沙、硫唑嘌呤、硫鸟嘌呤、卡莫氟、去氧氟尿苷、艾西拉滨、雷替曲塞、沙帕他滨、替加氟、曲麦克特;

[0135] - 抗癌抗生素,例如博来霉素、更生霉素、多柔比星、表柔比星、伊达比星、左旋咪唑、米替福新、丝裂霉素C、罗米地辛、链佐星、戊柔比星、净司他丁、佐柔比星、道诺霉素、光神霉素、阿柔比星、培来霉素、吡柔比星;

[0136] - 激素/拮抗剂,例如阿巴瑞克、阿比特龙、比卡鲁胺、布舍瑞林、卡鲁睾酮、氯烯雌醚、地加瑞克、地塞米松、雌二醇、氟可龙、氟甲睾酮、氟他胺、氟维司群、戈舍瑞林、组氨瑞

林、亮丙瑞林、甲地孕酮、米托坦、那法瑞林、诺龙、尼鲁米特、奥曲肽、泼尼松龙、雷洛昔芬、他莫昔芬、促甲状腺激素α、托瑞米芬、曲洛司坦、曲普瑞林、己烯雌酚、阿考比芬、达那唑、德舍瑞林、环硫雄醇、orteronel、恩杂鲁胺；

[0137] - 芳香化酶抑制剂，例如氨鲁米特、阿那曲唑、依西美坦、法乐唑、来曲唑、睾内脂、福美坦；

[0138] - 小分子激酶抑制剂，例如克唑替尼、达沙替尼、厄洛替尼、伊马替尼、拉帕替尼、尼洛替尼、帕唑帕尼、瑞格非尼、鲁索利替尼、索拉非尼、舒尼替尼、凡德他尼、维罗非尼、博舒替尼、吉非替尼、阿西替尼、阿法替尼、alisertib、达拉菲尼、达可替尼、dinaciclib、多韦替尼、恩扎妥林、尼达尼布、乐伐替尼、利尼伐尼、linsitinib、马赛替尼、米哚妥林、莫特塞尼、来那替尼、orantinib、哌立福辛、普纳替尼、拉多替尼、rigosertib、替吡法尼、tivantinib、tivozanib、曲美替尼、pimasertib、丙氨酸布立尼布、西地尼布、阿帕替尼、卡波替尼S-苹果酸盐、卡非佐米、依鲁替尼、埃克替尼；

[0139] - 光敏剂，例如甲氧沙林、卟吩姆钠、他拉泊芬、替莫泊芬；

[0140] - 抗体，例如阿仑单抗、贝西索单抗、贝伦妥单抗-维多汀、西妥昔单抗、地诺单抗、易普利单抗、奥法木单抗、帕尼单抗、利妥昔单抗、托西莫单抗、曲妥珠单抗、贝伐单抗、卡妥索单抗、elotuzumab、依帕珠单抗、farletuzumab、mogamulizumab、necitumumab、尼妥珠单抗、奥奴珠单抗、ocaratumumab、奥戈伏单抗、雷莫芦单抗、利妥木单抗、司妥昔单抗、托珠单抗、扎鲁木单抗、扎木单抗、马妥珠单抗、达妥珠单抗、onartuzumab、帕妥珠单抗、雷妥莫单抗、tabalumab；

[0141] - 细胞因子，例如阿地白介素、干扰素α、干扰素α2a、干扰素α2b、他索纳明、替西白介素、奥普瑞白介素；

[0142] - 药物共轭物，例如地尼白介素、替伊莫单抗、碘苄胍I123、松龙苯芥、曲妥珠单抗-emtansine、雌莫司汀、吉妥珠单抗奥唑米星、阿柏西普、cintredekin besudotox、依多曲肽、奥英妥珠单抗、那莫单抗、莫奥珠单抗、锝(99mTc)阿西莫单抗、vintafolide；

[0143] - 疫苗，例如前列腺癌疫苗(sipuleucel)、维特斯朋、emepepimut-S、结肠癌疫苗(oncoVAX)、rindopepimut、troVax、stimuvax；

[0144] - 其它药剂，例如阿利维A酸、贝沙罗汀、硼替佐米、依维莫司、伊班膦酸、咪唑莫特、来那度胺、蘑菇多糖、甲酰胺酸、米伐木肽、帕米磷酸、培加帕酶、喷司他丁、sipuleucel、西佐糖、他米巴罗汀、替西莫司、沙利度胺、维A酸、维莫德吉、唑来膦酸、沙利度胺、伏立诺他、塞来考昔、西仑吉肽、恩替诺特、依他硝唑、ganetespib、idronoxil、iniparib、ixazomib、氯尼达明、尼莫唑、帕比司他、培瑞维A酸、plitidesin、泊马度胺、procodazol、ridaforolimus、他喹莫德、telotristat、胸腺法新、替拉扎明、托多司他、trabedersen、乌苯美司、伐司朴达多、今又生(gendicine)、溶链菌、reolysin、盐酸瑞他霉素、trebananib、维鲁利秦。

[0145] 特别地，本发明涉及用于抑制哺乳动物中的异常细胞生长或者治疗过度增殖性病症的方法，其包括对哺乳动物以组合放射疗法的方式给药一定量的本发明的化合物或药物组合物，其中，化合物或药物组合物的量在与放射疗法组合的情况下对于抑制哺乳动物中的异常细胞生长或者治疗过度增殖性病症而言是有效的。用于给药放射疗法的技术是本领域公知的，并且这些技术可以被用于本文中所述的组合疗法。可以如本文中所描述地确定

该组合疗法中的本发明的化合物或药物组合物的给药。据信，本发明的化合物可以使得异常细胞对以杀死和/或抑制这样的细胞的生长为目的的采用辐射的治疗更加敏感。

[0146] 相应地，本发明进一步涉及用于使哺乳动物中的异常细胞对采用辐射的治疗敏感的方法，其包括对哺乳动物给药一定量的本发明的化合物或药物组合物，其量对于使异常细胞对采用辐射的治疗敏感而言是有效的。该方法中的化合物的量可以根据在本文中描述的用于确定这样的化合物的有效量的手段来确定。

[0147] 在实际使用中，可以根据常规的药学配混技术，将本发明的化合物作为活性成分与药物载体组合成紧密掺混物。载体可以采取广泛的形式，这取决于给药、例如口服或肠胃外(包括静脉内)给药所需的制剂形式。在制备用于口服剂型的组合物时，可以使用任何常用的药物介质，例如水、二醇、油、醇、调味剂、防腐剂、着色剂等。在口服液体制剂的情况下，可以使用任何常用的药物介质，例如混悬剂、酏剂和溶液；或者载体，例如淀粉、糖、微晶纤维素、稀释剂、造粒剂、润滑剂、粘合剂、崩解剂等。在口服固体制剂的情况下，组合物可以采取例如粉末、硬胶囊和软胶囊、以及片剂的形式，固体口服制剂比液体制剂更优选。

[0148] 由于其易于给药，因此片剂和胶囊代表最有利的口服单位剂型，在该情况下，显然使用固体药物载体。如果需要的话，片剂可以通过标准的水性或非水性技术包衣。这样的组合物和制剂应当含有至少0.1%的活性化合物。这些组合物中活性化合物的百分比当然可以变化，并且可以方便地为单位重量的约2%至约60%之间。这样的治疗可用组合物中的活性化合物的量使得将获得有效的剂量。活性化合物还可以以例如液滴或喷雾的形式进行鼻内给药。

[0149] 片剂、丸剂、胶囊等还可以含有粘合剂，例如黄蓍胶、阿拉伯树胶、玉米淀粉或明胶；赋形剂，例如磷酸二钙；崩解剂，例如玉米淀粉、马铃薯淀粉、藻酸；润滑剂，例如硬脂酸镁；以及甜味剂，例如蔗糖、乳糖或糖精。当单位剂型为胶囊时，除了上述类型的材料之外，其还可以含有液体载体，例如脂肪油。

[0150] 各种其它材料可以作为包衣存在，或用以改变剂量单位的物理形式而存在。例如，可以用虫胶、糖或这两者对片剂包衣。糖浆或酏剂可以在活性成分之外还含有作为甜味剂的蔗糖、作为防腐剂的对羟基苯甲酸甲酯和对羟基苯甲酸丙酯、染料、以及调味剂(例如樱桃或橘子调味剂)。

[0151] 本发明的化合物还可以肠胃外给药。可以在适当地混有表面活性剂(例如羟丙基纤维素)的水中制备这些活性化合物的溶液或悬浮液。还可以在丙三醇、液体聚乙二醇和其在油中的混合物中来制备分散液。在平常的储存与使用条件下，这些制剂含有用以防止微生物生长的防腐剂。

[0152] 适合于注射用途的药物形式包括无菌水溶液或分散液和用于临时制备无菌注射溶液或分散液的无菌粉末。在所有情况下，该形式必须是无菌的，并且必须是存在易于注射性的程度的流体。其必须在制造和储存条件下稳定，并且必须防腐以免受微生物、例如细菌和真菌的污染作用。该载体可以是包括例如水、乙醇、多元醇(例如丙三醇、丙二醇和液体聚乙二醇)、其合适的混合物、以及植物油的溶剂或分散介质。

[0153] 可以使用任何合适的给药途径以用于对哺乳动物、特别是人提供有效剂量的本发明的化合物。例如，可以使用口服、直肠、局部、肠胃外、眼、肺、鼻腔等途径。剂型包括片剂、锭剂、分散剂、混悬剂、溶液、胶囊、乳膏剂、软膏剂、气雾剂等。优选本发明的化合物是口服

给药的。

[0154] 所使用的活性成分有效剂量可以根据所使用的特定化合物、给药模式、所治疗的病况和所治疗的病况的严重程度而改变。这样的剂量可以容易地由本领域技术人员确定。

[0155] 当治疗本发明的化合物所适用的炎症性、退行性或过度增殖性疾病时,当以每千克体重约0.01毫克至约100毫克的日剂量(优选作为每日一次的剂量给予)给药本发明的化合物时,通常获得令人满意的结果。对于大多数大型哺乳动物而言,总的日剂量为约0.1毫克至约1000毫克,优选为约0.2毫克至约50毫克。在70kg的成年人的情况下,总的日剂量将通常为约0.2毫克至约200毫克。可以调节该给药方案以提供最佳的治疗反应。

[0156] 本发明还涉及套装(set)(试剂盒(kit)),其由以下物质的独立包装组成:

[0157] a) 有效量的根据本发明的化合物、或者其立体异构体或互变异构体、或前述中的每种的药学上可接受的盐、包括其所有比率的混合物,和

[0158] b) 有效量的其它药物活性成分。

[0159] 该套装包括合适的容器,例如盒、单独的瓶、袋或安瓿。

[0160] 例如,该套装可以包括独立的安瓿,其每一个含有呈溶解或冻干形式的有效量的根据本发明的化合物和有效量的其它药物活性成分。

[0161] 实验部分

[0162] 在本申请中可能出现的一些缩写如下所述:

[0163] 缩写

[0164]

名称	
aq.	水性
ATP	三磷酸腺苷
b	宽峰
Boc	氨基甲酸叔丁酯
Boc <sub>2</sub> O	二碳酸二叔丁酯
calc	计算的
CDCl <sub>3</sub>	氘代氯仿
cHec、CyHex	环己基
cHex	环己烷
d	双重态
dba	二苯甲叉基(dibenzylidene)丙酮
DCM	二氯甲烷
DMAP	4-(二甲基氨基)-吡啶
DME	乙二醇二甲醚
DMF	二甲基甲酰胺
DMSO	二甲亚砜
dppf	双(二苯基膦基)二茂铁
EDCI	1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺

Eq.	当量
ESI	电喷雾电离化
EtOAc	乙酸乙酯
EtOH	乙醇
h、hr	一个或多个小时
HMDS	六甲基二硅氮烷
HPLC	高压液相色谱
HRMS	高分辨率质谱
LC/MS	液相色谱耦合质谱
LiHMDS	六甲基二硅氮烷锂
m	多重态
m/z	质荷比
min	分钟
MS	质谱
MTBE	甲基叔丁基醚
N	当量浓度(normal) (浓度单位)
nd	未确定
NMP	N-甲基-2-吡咯烷酮
NMR, 1H	核磁共振, 质子
PMB	对甲氧基苯甲基
q	四重态(或四线态)
Rf	保留因子
RT	室温
Rt	保留时间
s	单重态
sat.	饱和的
t	三重态
TBAF	四丁基氯化铵
tert	叔(三级)
TFA	三氟乙酸
THF	四氢呋喃
TLC	薄层色谱
TMS	三甲基硅烷
UV	紫外
Xphos	2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯

[0165] 可以使用适当的材料根据下列方案和实施例的程序来制备本发明的化合物，并且通过下述具体实施例进一步例示。

[0166] 此外，通过利用本文中所述的程序，结合本领域的普通技术，可以容易地制备本文中要求保护的其它本发明的化合物。但是，实施例中举例说明的化合物不应被解释为形成

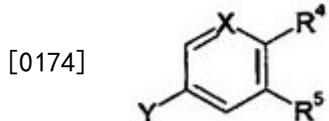
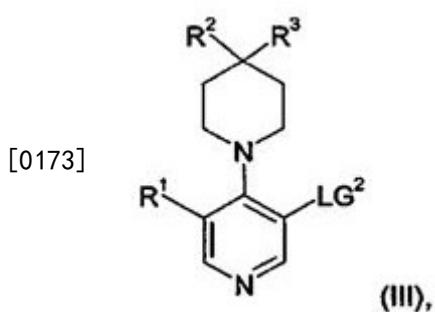
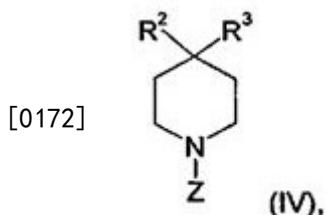
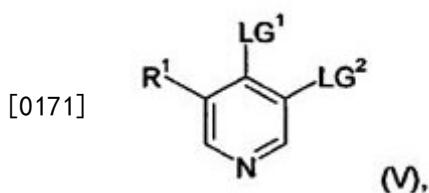
视为本发明的唯一属类。该实施例进一步举例说明了制备本发明的化合物的细节。本领域技术人员将容易理解的是下述制备程序的条件与工艺的已知变化可以用于制备这些化合物。

[0167] 本化合物通常被分离成其药学上可接受的盐的形式,例如上文所述的那些。可以通过下述方式生成对应于所分离的盐的胺游离碱(amine-free base):用合适的碱(例如碳酸氢钠、碳酸钠、氢氧化钠和氢氧化钾水溶液)中和,并将所释放的胺游离碱萃取到有机溶剂中,接着进行蒸发。以该方式分离的胺游离碱可以通过下述方式来进一步转化为另一种药学上可接受的盐:将其溶解在有机溶剂中,接着添加适当的酸,并接着进行蒸发、沉淀或结晶。

[0168] 将通过参照在下述实施例中描述的具体实施方案来举例说明本发明,但不受它们的限制。除非在方案中另有说明,变量具有与上述说明相同的含义。

[0169] 除非另有规定,所有起始材料都获自商业供应商,并且在没有进一步纯化的情况下使用。除非另有规定,所有温度以°C表示,并且所有反应在室温下进行。化合物通过硅胶色谱或制备型HPLC纯化。

[0170] 本发明还涉及用于制造式(I)的化合物的方法,其中,使式(V)的化合物与式(IV)的化合物反应从而生成式(III)的化合物,然后其进一步与式(II)的化合物反应从而生成式(I)的化合物,



[0175] LG<sup>1</sup>是在亲核芳族取代中通常使用的离去基团,优选为Hal,例如F、Cl或Br。LG<sup>2</sup>是能够在金属催化反应(例如Suzuki反应)中反应的反应性基团,例如Cl、Br或I。

[0176] Z为H、或者典型的胺保护基团,例如BOC,其在反应条件下被裂除( cleave off)。Y是硼酸或硼酸酯。

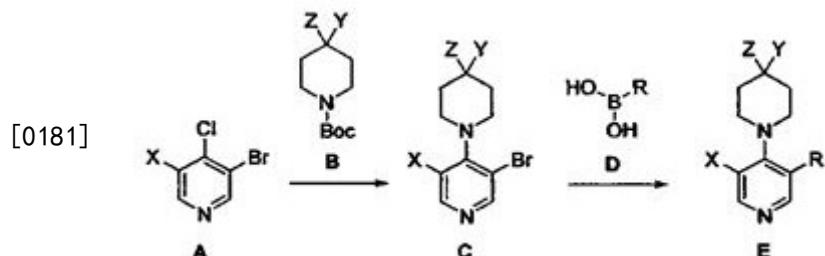
## 实施例

[0177] 下文所示的工作实施例意图为举例说明本发明的特定实施方案,并且不意图以任何方式限制说明书或权利要求书的范围。

[0178] 化学合成

[0179] 在本部分中,为根据式(I)所述的多个实施例化合物和它们的合成中间体提供实验细节。

[0180] 总体方案:



[0182] 总体程序:

[0183] 总体程序A:亲核芳族取代

[0184] 将吡啶A(1 eq.)和胺衍生物B(1 eq.)载于微波小瓶中。将加盖的小瓶用高真空抽空,并用氮气吹扫(各三次)。添加三乙胺(3 eq.)和干燥的NMP(或干燥的1-甲氧基-2-丙醇)(0.44 mol/L),并将混合物用高真空脱气,并用氮气吹扫(各三次)。将反应混合物逐滴添加在微波辐照下在220℃下加热1小时(或者直至完成),然后将其逐滴添加至水(NMP的10倍量)中。滤出所得到的沉淀物并将其用水洗涤,从而给出粗产物。如果产物不沉淀,则将混合物用EtOAc稀释,并分离有机层。用EtOAc萃取水层两次。将合并的有机层用水洗涤、经MgSO<sub>4</sub>干燥、过滤,并且将溶剂在减压下蒸发。将所得到的油、或者由上述过滤得到的沉淀物通过硅胶色谱(biotage, DCM/EtOH)纯化,从而给出白色固体形式的产物。

[0185] 当使用1-甲氧基-2-丙醇作为溶剂时,将混合物直接在真空下浓缩并通过硅胶色谱来纯化。

[0186] 总体程序B:Suzuki交叉偶联

[0187] 将溴吡啶C(1 eq.)、硼酸D(1 eq.)和Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> • CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>或Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.05 eq.)载于微波小瓶中。将加盖的小瓶用高真空抽空,并用氮气吹扫(各三次)。添加经脱气的乙腈(0.15 mol/L)和经脱气的碳酸钠水溶液(0.5 M, 1.4 eq.)。将混合物在微波辐照下在120℃下加热1小时,然后将其在减压下浓缩。将粗产物通过硅胶色谱(biotage, DCM/EtOH)纯化,从而给出产物。

[0188] 后处理(work up)和纯化方法A至R:

[0189] A - 将反应物用DCM和水稀释。将层进行分离并且将水层用DCM萃取,然后将合并的有机层经MgSO<sub>4</sub>干燥

[0190] B - 将反应物用EtOAc和水稀释。将层进行分离并且将水层用EtOAc萃取,然后将合并的有机层经MgSO<sub>4</sub>干燥

[0191] C - 蒸发溶剂(旋转蒸发仪或biotage V10,根据需要用甲苯共沸除去水、或者在高真空中干燥)

[0192] D - 将反应混合物倾倒至水上,并通过过滤收集固体

[0193] E - 通过使用SCX2筒(Cartridge)纯化

[0194] F - 通过制备型HPLC(Gilson,乙腈/水梯度+0.1%甲酸)纯化

[0195] G - 通过使用DCM/EtOH的制备型TLC纯化

[0196] H - 通过制备型HPLC(乙腈/水梯度)纯化

[0197] I - 通过使用DCM/EtOH的硅胶快速色谱纯化

[0198] J - 通过使用DCM/MeOH的硅胶快速色谱纯化

[0199] K - 通过使用CyHex/EtOAc的硅胶快速色谱纯化

[0200] L - 通过使用DCM/EtOAc的硅胶快速色谱纯化

[0201] M - 通过用DCM/Et<sub>2</sub>O研磨纯化

[0202] N - 通过用乙腈研磨纯化

[0203] O - 通过用CHCl<sub>3</sub>/CyHex研磨纯化

[0204] P - 通过用EtOAc研磨纯化

[0205] Q - 将反应混合物用乙腈稀释、过滤,并将滤液蒸发至干。

[0206] R - 将反应混合物用EtOAc稀释、过滤,并将滤液蒸发至干。

[0207] HPLC方法A至G:

[0208] HPLC方法(A)

[0209] 溶剂A:水 + 0.05% 甲酸

[0210] 溶剂B:乙腈 + 0.04% 甲酸

[0211] 流速:2.0 mL/min,波长:220nm

[0212] 梯度: 0.0 min 4 % B

[0213] 2.8 min 100 % B

[0214] 3.3 min 100 % B

[0215] 柱:Chromolith Performance RP-18e 100-3。

[0216] HPLC方法(B)

[0217] 溶剂A:水 + 0.1% TFA

[0218] 溶剂B:乙腈 + 0.1% TFA

[0219] 流速:2.0 mL/min,波长:220nm

[0220] 梯度: 0.0 min 1 % B

[0221] 0.2 min 1 % B

[0222] 3.8 min 100 % B

[0223] 4.2 min 100 % B

[0224] 柱:Chromolith Performance RP-18e 100 x 3 mm。

[0225] HPLC方法(C)

[0226] 溶剂A:水 + 0.1% 甲酸

[0227] 溶剂B:乙腈 + 0.08% 甲酸

[0228] 流速:0.9 mL/min,波长:220 nm

- [0229] 梯度: 0.0 min 2 % B  
[0230] 1.0 min 100 % B  
[0231] 1.3 min 100 % B  
[0232] 柱:Acquity UPLC® BEH C18 1.7 μM。  
[0233] HPLC方法(D)  
[0234] 溶剂A:水 + 0.1% 甲酸  
[0235] 溶剂B:MeOH + 0.1% 甲酸  
[0236] 流速:2.0 mL/min,波长:254nm  
[0237] 梯度: 0.0 min 10 % B  
[0238] 2.5 min 90 % B  
[0239] 3.5 min 90 % B  
[0240] 3.8 min 10 % B  
[0241] 4.0 min 10 % B  
[0242] 柱:Chromolith SpeedROD RP-18e 50 x 4.6 mm (Merck KGaA)。  
[0243] HPLC方法(E)  
[0244] 溶剂A:水 + 0.1% 甲酸  
[0245] 溶剂B:MeOH + 0.1% 甲酸  
[0246] 流速:1.5 mL/min,波长:254nm  
[0247] 梯度: 0.0 min 10 % B  
[0248] 2.5 min 90 % B  
[0249] 3.5 min 90 % B  
[0250] 3.8 min 10 % B  
[0251] 4.0 min 10 % B  
[0252] 柱:Purospher STAR RP-18e 30 x 4 mm (Merck KGaA)。  
[0253] HPLC方法(F)  
[0254] 溶剂A:水 + 0.1% 甲酸  
[0255] 溶剂B:MeOH + 0.1% 甲酸  
[0256] 流速:1.5 mL/min,波长:220nm  
[0257] 梯度: 0.0 min 10 % B  
[0258] 2.5 min 90 % B  
[0259] 3.5 min 90 % B  
[0260] 3.8 min 10 % B  
[0261] 4.0 min 10 % B  
[0262] 柱:Purospher STAR RP-18e 30 x 4 mm (Merck KGaA)。  
[0263] HPLC方法(G)  
[0264] 溶剂A:水 + 0.1% 甲酸  
[0265] 溶剂B:MeOH + 0.1% 甲酸  
[0266] 流速:1.5 mL/min,波长:254nm  
[0267] 梯度: 0.0 min 10 % B

[0268] 1.0 min 90 % B

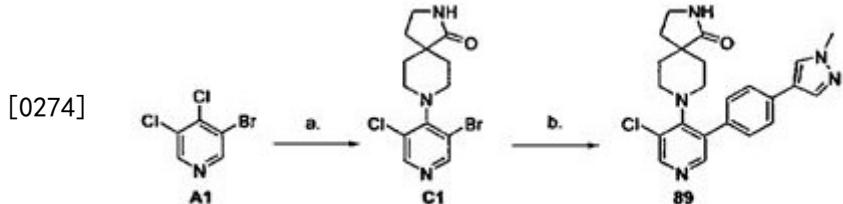
[0269] 3.5 min 90 % B

[0270] 3.8 min 10 % B

[0271] 4.0 min 10 % B

[0272] 柱:Purospher STAR RP-18e 30 x 4 mm (Merck KGaA)。

[0273] 8-{3-氯-5-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苯基]-吡啶-4-基}-2,8-二氮杂-螺[4.5]癸烷-1-酮的合成



[0275] a. 8-(3-溴-5-氯吡啶-4-基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮 C1

[0276] 根据总体程序A,由3-溴-4,5-二氯吡啶A1 (1.0 g, 4.41 mmol)、boc-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮 (1.35 g, 5.29 mmol) 和三乙胺 (1.8 mL, 13.22 mmol) 在1-甲氧基-2-丙醇 (11 mL) 中来合成,使用纯化方法C和I分离标题产物 (1.14 g, 75%)。

[0277]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ppm = 8.49 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 6.00 (bs, 1H), 3.41–3.32 (m, 6H), 2.20–2.11 (m, 4H), 1.58–1.52 (m, 2H)。LC-MS (ESI, m/z) Rt = 2.68 min – 346 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup> (HPLC方法E)。

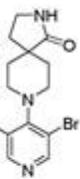
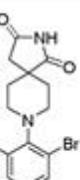
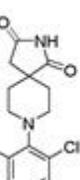
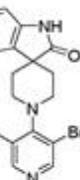
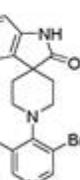
[0278] b. 8-{3-氯-5-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苯基]-吡啶-4-基}-2,8-二氮杂-螺[4.5]癸烷-1-酮 89

[0279] 根据总体程序B,由8-(3-溴-5-氯吡啶-4-基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮 C1 (250 mg, 0.725 mmol)、1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)-1H-吡唑 (268 mg, 0.943 mmol) 和Pd(dppf) $\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 mg, 0.036 mmol) 在经脱气的乙腈 (13 mL) 和碳酸钠水溶液 (0.5 M, 2.0 mL, 1.0 mmol) 中来合成,使用纯化方法A和I分离标题产物 (233 mg, 76%)。

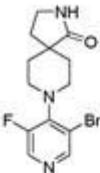
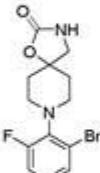
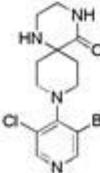
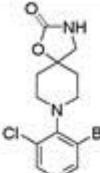
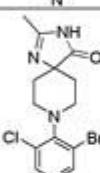
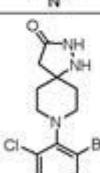
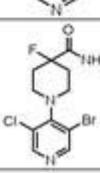
[0280]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ppm = 8.43 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.56 (d,  $J=8.3$ , 2H), 7.28 (d,  $J=8.3$ , 2H), 5.98 (bs, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.28 (t,  $J=6.8$ , 2H), 3.18 – 3.13 (m, 2H), 2.78 – 2.70 (m, 2H), 2.00 – 1.93 (m, 4H), 1.38 – 1.32 (m, 2H)。HRMS m/z (ESI<sup>+</sup>) [ $\text{M}+\text{H}$ ]<sup>+</sup>  $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{ClN}_5\text{O}$ , 计算值422.1742,发现值422.1730,Rt = 2.37 min (HPLC方法E)。

[0281] 表1:根据总体程序A制备的中间体C1至C15

[0282]

编号	结构	起始材料		纯化方法	NMR	MS	RT
C1		3- 溴 -4,5-二氯吡啶	boc-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮	C、I	1H NMR(500 MHz , CDCl <sub>3</sub> ) ppm = 8.49(s, 1H) 、 8.35(s , 1H) 、 6.00(bs , 1H) 、 3.41-3.32(m , 6H) 、 2.20-2.11(m , 4H) 、 1.58-1.52(m, 2H)	344/346	2.68(E)
C2		3- 溴 -4,5-二氯吡啶	2,8- 二 氮杂螺 [4.5]癸 烷 -1,3-二 酮	D	1H NMR(500 MHz , DMSO-d6) ppm = 11.18(bs, 1H)、 8.57(s, 1H)、 8.47(s, 1H)、 3.30-3.24(m , 4H) 、 2.69(s , 2H) 、 2.01-1.94(m , 2H)、 1.70-1.64(m, 2H)	358/360	2.50(E)
C3		3,4,5- 三 氯 吡 啶	2,8- 二 氮杂螺 [4.5]癸 烷 -1,3-二 酮	E、P	1H NMR(500 MHz , DMSO-d6) ppm = 8.27(s, 2H) 、 8.26(bs , 1H) 、 3.56-3.48(m , 2H) 、 3.38-3.30(m , 2H)、 2.74(s, 2H)、 2.33-2.25(m , 2H) 、 1.75-1.68(m, 2H)	314/316	2.43(D)
C4		3- 溴 -4,5-二氯吡啶	螺 [ 喹 啶 -4,3'- 吡 咠 并 [2,3-b] 吡 啶 ]-2'(1'H)- 酮 二 盐 酸 盐	D、J	1H NMR(500 MHz , CDCl <sub>3</sub> ) ppm = 8.52(s, 1H) 、 8.39(s , 1H) 、 8.28(dd , J=4.8 、 1.5 , 1H) 、 8.09(s , 1H) 、 7.19(dd , J=7.8 、 1.5 , 1H) 、 7.15(dd , J=7.8 、 4.8 , 1H)、 3.90-3.70(m , 4H)、 2.10(m, 4H)	393/395	2.91(E)
C5		3- 溴 -4,5-二氯吡啶	2- 氧 代 螺 [ 呋 喹 啶 -3,4'- 喹 啶 ]-1'- 甲 酸 叔 丁 酯	C、J	1H NMR(500 MHz , CDCl <sub>3</sub> ) ppm = 8.54(s, 1H) 、 8.41(s , 1H) 、 7.88(s , 1H) 、 7.47(d , J=7.6 , 1H) 、 7.26(td , J=7.8 、 1.1 , 1H) 、 7.09(td , J=7.6 、 1.1 , 1H) 、 6.94(d , J=7.8 , 1H) 、 3.89-3.77(m , 2H) 、 3.58-3.48(m , 2H) 、 2.15-2.06(m , 2H)、 2.04-1.94(m, 2H)	394/396	3.21(E)

[0283]

C6		3-溴-4-氯-5-氟吡啶	boc-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮	C、I	1H NMR(500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) ppm = 8.41(s, 1H)、8.24(d, J=3.6, 1H)、6.88(bs, 1H)、3.52-3.46(m, 2H)、3.40(t, J=6.8, 2H)、3.26-3.19(m, 2H)、2.17-2.09(m, 4H)、1.58-1.53(m, 2H)	328/330	2.55(E)
C7		3-溴-4-氯-5-氟吡啶	1- 氧杂 -3,8- 二氮杂螺[4.5]癸烷-2-酮乙酸盐	C、I	1H NMR(500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) ppm = 8.43(s, 1H)、8.27(d, J=3.3, 1H)、6.22(bs, 1H)、3.60-3.52(m, 2H)、3.44(s, 2H)、3.33-3.26(m, 2H)、2.14-2.08(m, 2H)、2.00-1.93(m, 2H)	330/332	2.32(E)
C8		3- 溴 -4,5-二氯吡啶	5- 氧代 -1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷-9-甲酸叔丁酯	D、I	1H NMR(500 MHz, DMSO) ppm = 8.53(s, 1H)、8.42(s, 1H)、7.52(s, 1H)、3.56(td, J=11.0、2.2, 2H)、3.15(td, J=11.0、2.2, 2H)、3.06-2.98(m, 2H)、2.85(t, J=4.6, 2H)、2.36(bs, 1H)、2.12(td, J=12.8、4.6, 2H)、1.68-1.59(m, 2H)。	359/361	1.44(E)
C9		3- 溴 -4,5-二氯吡啶	1- 氧杂 -3,8- 二氮杂螺[4.5]癸烷-2-酮乙酸盐	D		346/348	1.91(B)
C10		3- 溴 -4,5-二氯吡啶	2- 甲基 -1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-1-烯-4-酮二盐酸盐	A	-	359/361	1.65(A)
C11		3- 溴 -4,5-二氯吡啶	1,2,8-三氮杂-螺[4.5]癸烷-3-酮	C、A、J	-	345/347	1.66(A)
C12		3- 溴 -4,5-二氯吡啶	4- 氨基 甲酰基-4-氟-哌啶-1-甲酸叔丁酯	C、A、J	-	336/338	1.93(A)

[0284]

C13		3- 溴 -4,5-二氯吡啶	(S)-1-氧代-3-三氟甲基-2,8-二氮杂-螺[4.5]癸烷-2-甲酸叔丁酯	C、B	-	412/414	2.26(A)
C14		3- 溴 -4,5-二氯吡啶	(R)-1-氧代-3-三氟甲基-2,8-二氮杂-螺[4.5]癸烷-2-甲酸叔丁酯	C、B	-	412/414	2.24(A)
C15		3- 溴 -4,5-二氯吡啶	1,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸烷-2,4-二酮盐酸盐	D	-	359/361	1.75(A)
C16		3- 溴 -4,5-二氯吡啶	4- 甲基-1-氧杂-3,8-二氮杂-螺[4.5]癸烷-2-酮	D	-	360/362	1.93(A)

[0285] 表2:根据总体程序B制备的实施例E

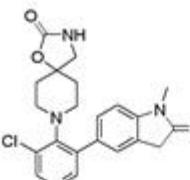
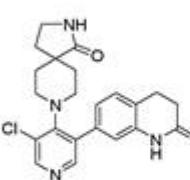
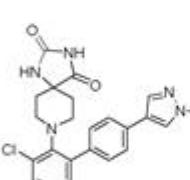
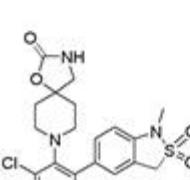
[0286]

编号	结构	起始材料	纯化方法	NMR	MS	RT
1		C2	1-甲基-1H-吲唑-5-基硼酸	C、H 1H NMR(500 MHz, DMSO-d6) ppm = 11.06(s, 1H)、8.55(s, 1H)、8.28(s, 1H)、8.15-8.11(m, 1H)、7.79-7.74(m, 2H)、7.36(dd, J=8.5、1.6, 1H)、4.10(s, 3H)、3.14-3.05(m, 2H)、2.68-2.58(m, 2H)、2.43(s, 2H)、1.77(td, J=12.3、4.1, 2H)、1.51-1.42(m, 2H)。	410	1.81(B)
2		C15	1-甲基-1H-吲唑-5-基硼酸	R、H -	411	1.71(B)
3		C1	5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯并[d]𫫇唑-2(3H)-酮	C、J、H 1H NMR(500 MHz, DMSO-d6) ppm = 11.78(s, 1H)、8.55(s, 1H)、8.25(s, 1H)、7.51(s, 1H)、7.40(d, J=8.2, 1H)、7.09(d, J=1.7, 1H)、7.05(dd, J=8.2、1.8, 1H)、3.15-3.05(m, 4H)、2.70-2.60(m, 2H)、1.83(t, J=6.8, 2H)、1.75-1.64(m, 2H)、1.32-1.21(m, 2H)。	399	1.84(B)
4		C9	1-甲基-1H-吲唑-5-基硼酸	R、H 1H NMR(400 MHz, DMSO-d6) ppm = 8.59(s, 1H)、8.30(s, 1H)、8.14(s, 1H)、7.80-7.76(m, 2H)、7.43(s, 1H)、7.36(dd, J=8.7、1.5, 1H)、4.11(s, 3H)、3.16(s, 2H)、3.03-2.94(m, 2H)、2.93-2.83(m, 2H)、1.77-1.66(m, 4H)。	398	1.76(B)

[0287]

6		C1	1-异丙基-4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)-1H-吡唑	Q, J	1H NMR(500 MHz, DMSO-d6) ppm = 8.45(s, 1H)、8.31-8.28(m, 1H)、8.20(s, 1H)、7.93(d, J=0.8, 1H)、7.72-7.67(m, 2H)、7.48(s, 1H)、7.35-7.29(m, 2H)、4.52(hept, J=6.7, 1H)、3.11(t, J=6.8, 2H)、3.04(dt, J=12.7, 3.8, 2H)、2.72-2.62(m, 2H)、1.83(t, J=6.8, 2H)、1.72(td, J=12.4, 4.2, 2H)、1.46(d, J=6.7, 6H)、1.29-1.22(m, 2H)。	450	2.08(B)
8		C9	5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮	R, H	1H NMR(400 MHz, DMSO-d6) ppm = 11.78(s, 1H)、8.54(s, 1H)、8.25(s, 1H)、7.45(s, 1H)、7.41(d, J=8.2, 1H)、7.10(d, J=1.7, 1H)、7.05(dd, J=8.2, 1.8, 1H)、3.19(s, 2H)、2.99-2.86(m, 4H)、1.79-1.68(m, 4H)。	401	1.62(B)
9		C9	1-甲基-4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)-1H-吡唑	R, H	1H NMR(500 MHz, DMSO-d6) ppm = 8.58(s, 1H)、8.29(s, 1H)、8.23(s, 1H)、7.95(s, 1H)、7.73-7.69(m, 2H)、7.46(s, 1H)、7.38-7.33(m, 2H)、3.88(s, 3H)、3.19(s, 2H)、3.04-2.90(m, 4H)、1.80-1.72(m, 4H)	424	1.92(B)
10		C9	(1-甲基-1H-噁唑-6-基)硼酸	R, H	1H NMR(500 MHz, DMSO-d6) ppm = 8.59(s, 1H)、8.36(s, 1H)、8.11(d, J=0.9, 1H)、7.90-7.86(m, 1H)、7.71-7.69(m, 1H)、7.43(s, 1H)、7.10(dd, J=8.3, 1.3, 1H)、4.09(s, 3H)、3.16(s, 2H)、3.00-2.88(m, 4H)、1.76-1.67(m, 4H)。	398	1.89(B)

[0288]

11		C9	1- 甲 基 -5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基) 喹唑啉-2-酮	R 、 H	1H NMR(500 MHz , DMSO-d6) ppm = 8.54(s, 1H) 、 8.22(s , 1H) 、 7.46(s , 1H) 、 7.32-7.28(m , 1H) 、 7.26-7.23(m , 1H) 、 7.12(d , J=8.0 , 1H) 、 3.61(s , 2H) 、 3.20(s , 2H) 、 3.17(s , 3H) 、 2.99-2.90(m , 4H) 、 1.80-1.69(m, 4H)。	413	1.70(B)
12		C1	7-(4,4,5,5- 四 甲 基 -[1,3,2] 二 氧 杂 硼 杂 环 戊 烷 -2- 基 )-3,4- 二 氢 -1H- 喹 啶 -2- 酮	R 、 H	1H NMR(500 MHz , DMSO-d6) ppm = 8.73-8.70(m , 1H) 、 8.34-8.32(m , 1H) 、 7.26-7.21(m , 1H) 、 6.91-6.86(m , 1H) 、 6.85-6.80(m , 1H) 、 3.42-3.30(m , 2H) 、 3.16-3.11(m , 2H) 、 2.96-2.85(m , 4H) 、 2.45(t , J=7.6 , 2H) 、 1.90(t , J=6.8 , 2H) 、 1.82-1.74(m , 2H) 、 1.41-1.34(m, 2H)。	412	1.78(B)
13		C15	1- 甲 基 -4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)-1H-吡唑	C 、 H	1H NMR(500 MHz , DMSO-d6) ppm = 10.61(s , 1H) 、 8.53(s , 2H) 、 8.24(s , 1H) 、 8.19(s , 1H) 、 7.94-7.89(m , 1H) 、 7.69-7.64(m , 2H) 、 7.38-7.32(m , 2H) 、 3.89(s , 3H) 、 3.20-3.10(m , 2H) 、 3.05-2.94(m , 2H) 、 1.90-1.79(m , 2H) 、 1.56-1.46(m, 2H)。	437	1.83(B)
16		C9	1- 甲 基 -5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,3-二氢苯并 [c] 异 嘧 啶 2,2-二氧化物	Q 、 J、 H	1H NMR(500 MHz , DMSO-d6) ppm = 8.53(s, 1H) 、 8.22(s , 1H) 、 7.47(s , 1H) 、 7.40-7.37(m , 1H) 、 7.36-7.31(m , 1H) 、 7.09(d , J=8.2 , 1H) 、 4.72(s , 2H) 、 3.20(s , 2H) 、 3.11(s , 3H) 、 3.00-2.87(m , 4H) 、 1.80-1.67(m, 4H)。	449	1.75(B)

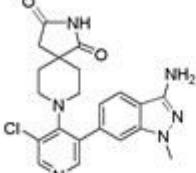
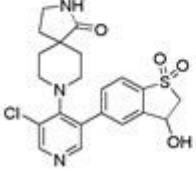
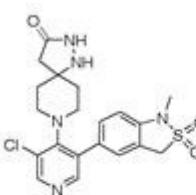
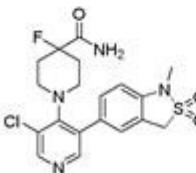
[0289]

18		C1	1,2-二甲基-4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)-1H-咪唑	Q 、 H	1H NMR(500 MHz, DMSO-d6) ppm = 8.52(s, 1H) 、 8.25(s, 1H) 、 8.13(s, 1H) 、 7.87-7.80(m, 2H) 、 7.57-7.52(m, 2H) 、 7.50(s, 1H) 、 3.79(s, 3H) 、 3.15-3.01(m, 4H) 、 2.76-2.66(m, 2H) 、 2.64(s, 3H) 、 1.83(t, J=6.8, 2H) 、 1.69(td, J=12.7, 4.2, 2H) 、 1.31-1.20(m, 2H)。	437	1.64(B)
19		C10	1-甲基-1H-吡唑-5-基硼酸	R 、 H	1H NMR(500 MHz, DMSO-d6) ppm = 8.52(s, 1H) 、 8.25(s, 1H) 、 8.12-8.11(m, 1H) 、 7.80-7.78(m, 1H) 、 7.75(d, J=8.7, 1H) 、 7.40(dd, J=8.7, 1.6, 1H) 、 4.10(s, 3H) 、 3.21-3.13(m, 2H) 、 3.04-2.93(m, 2H) 、 2.28(s, 3H) 、 1.81-1.72(m, 2H) 、 1.66-1.44(m, 2H)。	409	1.53(A)
20		C10	1-甲基-4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)-1H-吡唑	R 、 H	1H NMR(500 MHz, DMSO-d6) ppm = 8.51(s, 1H) 、 8.23(s, 1H) 、 8.20(s, 1H) 、 7.95-7.91(m, 1H) 、 7.71-7.65(m, 2H) 、 7.41-7.34(m, 2H) 、 3.89(s, 3H) 、 3.22-3.14(m, 2H) 、 3.06-2.97(m, 2H) 、 2.31(s, 3H) 、 1.87-1.77(m, 2H) 、 1.70-1.49(m, 2H)。	435	1.63(A)
22		C1	4-(N-甲基氨基羰基)苯基硼酸	C 、 H	1H NMR(400 MHz, DMSO-d6) ppm = 8.52(q, J=4.4, 1H) 、 8.48(s, 1H) 、 8.20(s, 1H) 、 7.97-7.91(m, 2H) 、 7.50(s, 1H) 、 7.47-7.40(m, 2H) 、 3.11(t, J=6.8, 2H) 、 3.07-2.96(m, 2H) 、 2.81(d, J=4.5, 3H) 、 2.62(t, J=11.7, 2H) 、 1.82(t, J=6.8, 2H) 、 1.69(td, J=12.3, 4.2, 2H) 、 1.23(d, J=12.9, 2H)。	399	1.34(A)

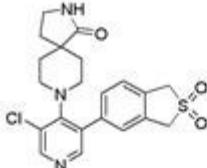
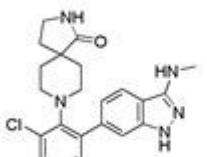
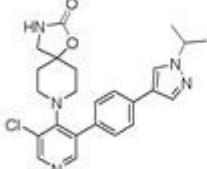
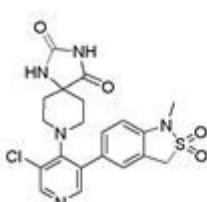
[0290]

24		C1	3-氨基-1-甲基-1H-吡唑-6-硼酸	C 、 H	1H NMR(500 MHz , DMSO-d6) ppm = 8.57(s, 1H) 、 8.31(s , 1H) 、 7.78(d , J=8.2 , 1H) 、 7.49(s , 1H) 、 7.39(s , 1H) 、 6.92-6.86(m, 1H) 、 3.79(s , 3H) 、 3.17-3.06(m , 4H) 、 2.75-2.66(m , 2H) 、 1.80(t , J=6.8 , 2H) 、 1.70(td , J=12.4 , 4.1, 2H) 、 1.29-1.22(m, 2H)。	412	1.64(B)
25		C12	1- 甲 基 -4-(4-(4,4,5,5-四甲基 -1,3,2-二氧杂硼 杂环戊烷-2-基) 苯基)-1H-吡唑	C 、 H	1H NMR(400 MHz , DMSO-d6) ppm = 8.48(s, 1H) 、 8.23(s , 1H) 、 8.20(s , 1H) 、 7.94-7.92(m , 1H) 、 7.70-7.66(m , 2H) 、 7.49-7.45(m , 1H) 、 7.36-7.31(m , 3H) 、 3.88(s , 3H) 、 3.05-2.95(m, 2H) 、 2.81(t , J=12.1 , 2H) 、 2.15-1.93(m , 2H) 、 1.65(t, J=12.3, 2H)。	414	1.61(A)
26		C1	2- 叔 丁 基 -1,1- 二 氧 代 -2,3- 二 氢 -1H- 苯 并 [d] 异 噻 咪 -5- 硼 酸	R 、 H	1H NMR(500 MHz , DMSO-d6) ppm = 8.57(s, 1H) 、 8.26(s , 1H) 、 7.87(d , J=8.1 , 1H) 、 7.62(s , 1H) 、 7.57-7.54(m , 1H) 、 7.53(s , 1H) 、 4.63(s , 2H) 、 3.16-3.07(m , 4H) 、 2.80-2.71(m , 2H) 、 1.88(t , J=6.8 , 2H) 、 1.72-1.64(m , 2H) 、 1.49(s , 9H) 、 1.30-1.24(m, 2H)	489	2.05(B)
27		C9	3-氨基-1-甲基-1H-吡唑-6-硼酸	R 、 H	1H NMR(500 MHz , DMSO-d6) ppm = 8.59(s, 1H) 、 8.34(s , 1H) 、 7.83-7.78(m , 1H) 、 7.46-7.42(m , 2H) 、 6.90(dd , J=8.2, 1.3, 1H) 、 3.80(s , 3H) 、 3.17(s , 2H) 、 3.00-2.87(m , 4H) 、 1.76-1.69(m, 4H)。	413	1.59(B)

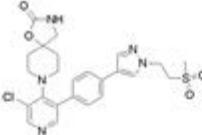
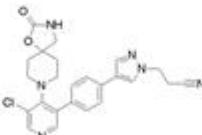
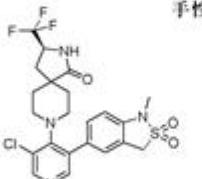
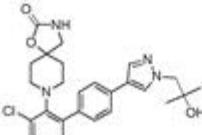
[0291]

28		C2	3-氨基-1-甲基-1H-唑-6-硼酸	R 、 H	1H NMR(500 MHz , DMSO-d6) ppm = 11.07(s , 1H) 、 8.58(s , 1H) 、 8.33(s , 1H) 、 7.80(d , J=8.2 , 1H) 、 7.43-7.40(m , 1H) 、 6.90(dd , J=8.2 , 1.3 , 1H) 、 3.81(s , 3H) 、 3.18-3.09(m , 2H) 、 2.70(t , J=11.9 , 2H) 、 2.46(s , 2H) 、 1.84-1.74(m , 2H) 、 1.53-1.44(m , 2H)	425	1.61(B)
29		C1	3-羟基-1,1-二氧代-2,3-二氢-1H-苯并[b]噻吩-5-硼酸	R 、 H	1H NMR(500 MHz , DMSO-d6) ppm = 9.06(s , 1H) 、 8.81(s , 1H) 、 8.43(d , J=7.9 , 1H) 、 8.34-8.30(m , 1H) 、 8.19(dd , J=7.9 , 1.5 , 1H) 、 6.69(s , 1H) 、 6.07(t , J=6.4 , 1H) 、 4.51(dd , J=13.4 , 6.9 , 1H) 、 4.06-3.99(m , 1H) 、 3.95(dd , J=13.4 , 5.9 , 1H) 、 3.82-3.71(m , 3H) 、 3.69-3.61(m , 1H) 、 3.49-3.41(m , 1H) 、 2.60-2.52(m , 2H) 、 2.44-2.35(m , 1H) 、 2.05-1.98(m , 1H) 、 1.78-1.65(m , 2H)	448	1.64(B)
30		C11	1- 甲 基 -5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,3-二氢苯并 [c] 异 嘧 啡 2,2-二氧化物	C 、 H	1H NMR(500 MHz , DMSO-d6) ppm = 9.54-9.12(m , 1H) 、 8.52(s , 1H) 、 8.21(s , 1H) 、 7.37-7.30(m , 2H) 、 7.07(d , J=8.2 , 1H) 、 4.72(s , 2H) 、 3.10(s , 3H) 、 3.05-2.94(m , 2H) 、 2.86-2.76(m , 2H) 、 2.29-2.18(m , 2H) 、 1.74-1.60(m , 4H)。	448	1.35(A)
31		C12	1- 甲 基 -5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,3-二氢苯并 [c] 异 嘧 啡 2,2-二氧化物	C 、 H	1H NMR(500 MHz , DMSO-d6) ppm = 8.47(s , 1H) 、 8.19(s , 1H) 、 7.51(s , 1H) 、 7.46-7.39(m , 1H) 、 7.39-7.35(m , 1H) 、 7.33(dd , J=8.2 , 1.8 , 1H) 、 7.06(d , J=8.2 , 1H) 、 4.71(s , 2H) 、 3.10(s , 3H) 、 3.03-2.95(m , 2H) 、 2.90-2.81(m , 2H) 、 2.09-1.91(m , 2H) 、 1.63(t , J=12.5 , 2H)	439	1.53(A)

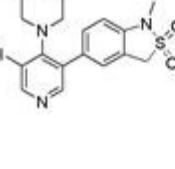
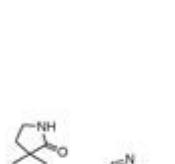
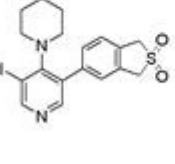
[0292]

32		C1	2-(2,2-二氧代-2,3-二氢-1H-苯并[c]噁吩-5-基)-4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷	Q、H	1H NMR(500 MHz, DMSO-d6) ppm = 8.55(s, 1H)、8.25(s, 1H)、7.55-7.49(m, 2H)、7.44-7.40(m, 1H)、7.37(dd, J=7.8, 1.7, 1H)、4.57(s, 4H)、3.16-3.05(m, 4H)、2.75-2.67(m, 2H)、1.86(t, J=6.8, 2H)、1.75-1.65(m, 2H)、1.29-1.23(m, 2H)。	432	1.71(B)
34		C1	[3-(甲基氨基)-1H-吡唑-6-基]硼酸	Q、H	1H NMR(500 MHz, DMSO-d6) ppm = 11.85(s, 1H)、8.58(s, 1H)、8.29(s, 1H)、7.81(d, J=8.2, 1H)、7.50(s, 1H)、7.28(s, 1H)、6.92-6.89(m, 1H)、3.17-3.05(m, 4H)、2.91(s, 3H)、2.71-2.61(m, 2H)、1.80(t, J=6.8, 2H)、1.75-1.66(m, 2H)、1.29-1.22(m, 2H)。	411	1.61(B)
36		C9	1-异丙基-4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)-1H-吡唑	Q、J	1H NMR(400 MHz, DMSO-d6) ppm = 8.46(s, 1H)、8.31(d, J=0.8, 1H)、8.21(s, 1H)、7.94(d, J=0.8, 1H)、7.72(d, J=8.2, 2H)、7.44(s, 1H)、7.33(d, J=8.2, 2H)、4.52(hept, J=6.6, 1H)、3.21-3.16(m, 2H)、2.96-2.85(m, 4H)、1.80-1.67(m, 4H)、1.46(d, J=6.7, 6H)。	452	2.04(B)
37		C15	1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,3-二氢苯并[c]异噁唑-2,2-二氧化物	C、J、H	1H NMR(500 MHz, DMSO-d6) ppm = 10.63(s, 1H)、8.49-8.40(m, 2H)、8.18(s, 1H)、7.38-7.30(m, 2H)、7.03(d, J=8.1, 1H)、4.75(s, 2H)、3.14-3.04(m, 5H)、2.96-2.83(m, 2H)、1.88-1.76(m, 2H)、1.53-1.44(m, 2H)。	462	1.46(A)

[0293]

39		C9	1-(2-甲磺酰基-乙基)-4-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-苯基]-1H-吡唑	Q 、 H	1H NMR(400 MHz , DMSO-d6) ppm = 8.47(s, 1H) 、 8.36(s , 1H) 、 8.21(s , 1H) 、 8.04(s , 1H) 、 7.74-7.69(m , 2H) 、 7.44(s , 1H) 、 7.38-7.32(m , 2H) 、 4.59(t , J=6.9 , 2H) 、 3.75(t , J=6.9 , 2H) 、 3.18(s , 2H) 、 2.94-2.87(m , 7H) 、 1.78-1.70(m , 4H)。	516	1.57(A)
40		C9	3-{4-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-苯基]-1H-吡唑-1-基}-丙腈	Q 、 H	1H NMR(400 MHz , DMSO-d6) ppm = 8.47(s, 1H) 、 8.36-8.33(m , 1H) 、 8.22(s , 1H) 、 8.07-8.04(m , 1H) 、 7.74-7.70(m , 2H) 、 7.44(s , 1H) 、 7.39-7.33(m , 2H) 、 4.43(t , J=6.4 , 2H) 、 3.18(s , 2H) 、 3.12(t , J=6.4 , 2H) 、 2.94-2.88(m , 4H) 、 1.78-1.70(m , 4H)。	463	1.62(A)
42		C13	手性 1- 甲 基 -5- (4,4,5,5-四甲基 -1,3,2-二氧杂硼杂环 戊 烷 -2- 基 )-1,3-二 氢 苯 并 [c] 异 嘧 啡 2,2-二 氧 化 物	Q 、 H	1H NMR(500 MHz , DMSO-d6) ppm = 8.52(s, 1H) 、 8.44(s , 1H) 、 8.18(s , 1H) 、 7.38-7.36(m , 1H) 、 7.36-7.32(m , 1H) 、 7.06(d , J=8.1 , 1H) 、 4.77-4.68(m , 2H) 、 4.33-4.23(m , 1H) 、 3.15-3.11(m , 1H) 、 3.10(s , 3H) 、 3.00-2.94(m , 1H) 、 2.80-2.63(m , 2H) 、 2.24(dd , J=13.8 、 8.9 , 1H) 、 1.85-1.74(m , 2H) 、 1.62(td , J=12.0 、 4.2 , 1H) 、 1.35-1.23(m , 2H)。	515	1.80(A)
43		C9	2-甲基-1-{4-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-苯基]-1H-吡唑-1-基}-丙-2-醇	C 、 H	1H NMR(500 MHz , DMSO-d6) ppm = 8.46(s, 1H) 、 8.21(s , 1H) 、 8.19-8.16(m , 1H) 、 7.97-7.94(m , 1H) 、 7.74-7.68(m , 2H) 、 7.44(s , 1H) 、 7.37-7.30(m , 2H) 、 4.72(s , 1H) 、 4.05(s , 2H) 、 3.19(s , 2H) 、 2.95-2.85(m , 4H) 、 1.79-1.69(m , 4H) 、 1.10(s , 6H)。	482	1.62(A)

[0294]

46		C10	1- 甲 基 -5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,3-二氢苯并 [c] 异 嘧 啡 2,2-二氧化物	Q 、 H	1H NMR(500 MHz , DMSO-d6) ppm = 8.52(s, 1H) 、 8.23(s, 1H) 、 7.45-7.43(m , 1H) 、 7.40-7.36(m , 1H) 、 7.06(d , J=8.2 , 1H) 、 4.72(s , 2H) 、 3.21-3.14(m , 2H) 、 3.11(s , 3H) 、 3.07-2.99(m , 2H) 、 2.38(s , 3H) 、 1.83-1.74(m , 2H) 、 1.70-1.61(m , 2H)。	460	0.74(C)
47		C1	2-甲基-1-{4-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-苯基]-吡唑-1-基}-丙-2-醇	B、J	1H NMR(400 MHz , DMSO-d6) ppm = 8.45(s, 1H) 、 8.19(s, 1H) 、 8.17-8.14(m , 1H) 、 7.95-7.93(m , 1H) 、 7.71-7.67(m , 2H) 、 7.48(s , 1H) 、 7.36-7.30(m , 2H) 、 4.72(s , 1H) 、 4.05(s , 2H) 、 3.11(t , J=6.8 , 2H) 、 3.07-3.01(m , 2H) 、 2.73-2.63(m , 2H) 、 1.84(t , J=6.8 , 2H) 、 1.72(td , J=12.3 , 4.2 , 2H) 、 1.30-1.22(m , 2H) 、 1.11(s , 6H)。	480	1.91(B)
48		C9	2-(2,2-二氧代-2,3-二氢-1H-苯并[c]噻吩-5-基)-4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷	Q 、 H	1H NMR(400 MHz , DMSO-d6) ppm = 8.49(s, 1H) 、 8.19(s , 1H) 、 7.52(d , J=7.9 , 1H) 、 7.47(s , 1H) 、 7.45-7.41(m , 1H) 、 7.33(dd , J=7.9, 1.7 , 1H) 、 4.58(s , 2H) 、 4.55(s , 2H) 、 3.19(s , 2H) 、 2.98-2.82(m , 4H) 、 1.78-1.64(m , 4H)。	434	1.65(B)
50		C9	异 嘧 啡-6-基-硼酸	C 、 H	1H NMR(500 MHz , DMSO-d6) ppm = 9.39(s, 1H) 、 8.57(d , J=5.7 , 1H) 、 8.54(s , 1H) 、 8.33(s , 1H) 、 8.25(d , J=8.4 , 1H) 、 8.02-7.98(m , 1H) 、 7.90(d , J=5.7 , 1H) 、 7.66(dd , J=8.4 , 1.7 , 1H) 、 7.41(s , 1H) 、 3.14(s , 2H) 、 2.98-2.85(m , 4H) 、 1.74-1.63(m , 4H)。	395	1.31(A)

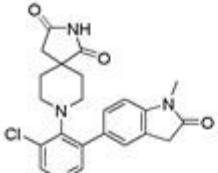
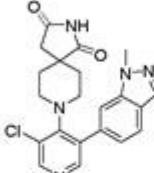
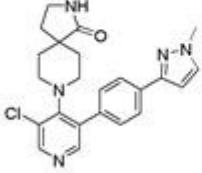
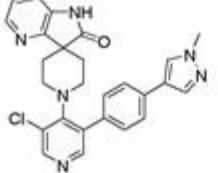
[0295]

53		手性	C14	1- 甲 基 -5- (4,4,5,5-四甲基 -1,3,2-二氧杂硼 杂环戊烷 -2-基)-1,3-二氢苯 并 [c] 异 嘙 啡 2,2-二氧化物	B、H	1H NMR(500 MHz , DMSO-d6) ppm = 8.54(s, 1H) 、 8.45(s , 1H) 、 8.18(s , 1H) 、 7.38-7.33(m , 2H) 、 7.06(d , J=8.2 , 1H) 、 4.78-4.68(m , 2H) 、 4.33-4.25(m , 1H) 、 3.14-3.10(m , 1H) 、 3.09(s , 3H) 、 2.99-2.93(m , 1H) 、 2.76-2.62(m , 2H) 、 2.24(dd , J=13.8 、 8.9 , 1H) 、 1.82-1.75(m , 2H) 、 1.62(td , J=12.2 、 4.2 , 1H) 、 1.35-1.22(m , 2H)。	515	1.84(A)
55			C9	1-(氧杂环丁烷-3-基)-4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)-1H-吡唑	B、H	1H NMR(500 MHz , DMSO-d6) ppm = 8.49-8.44(m , 2H) 、 8.22(s , 1H) 、 8.12(s , 1H) 、 7.75(d , J=8.0 , 2H) 、 7.47(s , 1H) 、 7.35(d , J=8.0 , 2H) 、 5.60(p , J=7.0 , 1H) 、 4.99-4.91(m , 4H) 、 3.18(s , 2H) 、 2.95-2.83(m , 4H) 、 1.76-1.70(m , 4H)。	466	1.64(A)
56			C1	(外消旋)-2-{4-[4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-inden-2-基]-1-基}-环戊醇	C 、 H	1H NMR(500 MHz , DMSO-d6) ppm = 8.45(s, 1H) 、 8.29(s , 1H) 、 8.20(s , 1H) 、 7.97(s , 1H) 、 7.73-7.67(m , 2H) 、 7.51(s , 1H) 、 7.35-7.29(m , 2H) 、 5.13-5.05(m , 1H) 、 4.42-4.34(m , 1H) 、 4.29-4.21(m , 1H) 、 3.10(t , J=6.8 , 2H) 、 3.07-2.99(m , 2H) 、 2.72-2.61(m , 2H) 、 2.24-2.13(m , 1H) 、 2.05-1.93(m , 2H) 、 1.87-1.66(m , 6H) 、 1.63-1.53(m , 1H) 、 1.29-1.19(m , 2H)。	492	1.65(A)

[0296]

53		手性	C14	1- 甲 基 -5- (4,4,5,5-四甲基 -1,3,2-二氧杂硼 杂环戊烷 -2-基)-1,3-二氢苯 并 [c] 异 嘙 啡 2,2-二氧化物	B、H	1H NMR(500 MHz , DMSO-d6) ppm = 8.54(s, 1H) 、 8.45(s , 1H) 、 8.18(s , 1H) 、 7.38-7.33(m , 2H) 、 7.06(d , J=8.2 , 1H) 、 4.78-4.68(m , 2H) 、 4.33-4.25(m , 1H) 、 3.14-3.10(m , 1H) 、 3.09(s , 3H) 、 2.99-2.93(m , 1H) 、 2.76-2.62(m , 2H) 、 2.24(dd , J=13.8 、 8.9 , 1H) 、 1.82-1.75(m , 2H) 、 1.62(td , J=12.2 、 4.2 , 1H) 、 1.35-1.22(m , 2H)。	515	1.84(A)
55			C9	1-(氧杂环丁烷-3-基)-4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)-1H-吡唑	B、H	1H NMR(500 MHz , DMSO-d6) ppm = 8.49-8.44(m , 2H) 、 8.22(s , 1H) 、 8.12(s , 1H) 、 7.75(d , J=8.0 , 2H) 、 7.47(s , 1H) 、 7.35(d , J=8.0 , 2H) 、 5.60(p , J=7.0 , 1H) 、 4.99-4.91(m , 4H) 、 3.18(s , 2H) 、 2.95-2.83(m , 4H) 、 1.76-1.70(m , 4H)。	466	1.64(A)
56			C1	(外消旋)-2-{4-[4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-inden-2-基]-苯基}-1H-吡唑-1-基}-环戊醇	C 、 H	1H NMR(500 MHz , DMSO-d6) ppm = 8.45(s, 1H) 、 8.29(s , 1H) 、 8.20(s , 1H) 、 7.97(s , 1H) 、 7.73-7.67(m , 2H) 、 7.51(s , 1H) 、 7.35-7.29(m , 2H) 、 5.13-5.05(m , 1H) 、 4.42-4.34(m , 1H) 、 4.29-4.21(m , 1H) 、 3.10(t , J=6.8 , 2H) 、 3.07-2.99(m , 2H) 、 2.72-2.61(m , 2H) 、 2.24-2.13(m , 1H) 、 2.05-1.93(m , 2H) 、 1.87-1.66(m , 6H) 、 1.63-1.53(m , 1H) 、 1.29-1.19(m , 2H)。	492	1.65(A)

[0297]

65		C2	1- 甲 基 -5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基) 呋唑啉-2-酮	C, I	<sup>1</sup> H NMR(500 MHz , DMSO-d6) ppm = 11.10(s , 1H) 、 8.45(s , 1H) 、 8.18(s , 1H) 、 7.27(s , 1H) 、 7.25(d , J=8.0 , 1H) 、 7.09(d , J=8.0 , 1H) 、 3.65(s , 2H) 、 3.17(s , 3H) 、 3.05-2.99(m , 2H) 、 2.71-2.62(m , 2H) 、 2.50(s , 2H) 、 1.82-1.72(m , 2H) 、 1.49-1.42(m , 2H)	425	1.96(E)
66		C2	(1- 甲 基 -1H- 呋 哌-6-基) 硼 酸	C, I	<sup>1</sup> H NMR(500 MHz , DMSO-d6) ppm = 11.07(bs , 1H) 、 8.50(s , 1H) 、 8.30(s , 1H) 、 8.11(d , J=0.7 , 1H) 、 7.86(dd , J=8.2 、 0.7 , 1H) 、 7.69(s , 1H) 、 7.09(dd , J=8.2 、 1.1 , 1H) 、 4.10(s , 3H) 、 3.11-3.02(m , 2H) 、 2.72-2.61(m , 2H) 、 2.43(s , 2H) 、 1.80-1.73(m , 2H) 、 1.48-1.43(m , 2H)	410	2.27(E)
67		C1	1- 甲 基 -3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)-1H-吡唑	C, I	<sup>1</sup> H NMR(500 MHz , CDCl3) ppm = 8.45(s , 1H) 、 8.24(s , 1H) 、 7.90(d , J=8.2 , 2H) 、 7.43(d , J=2.2 , 1H) 、 7.32(d , J=8.2 , 2H) 、 6.61(d , J=2.2 , 1H) 、 6.10(bs , 1H) 、 3.98(s , 3H) 、 3.27(t , J=6.9 , 2H) 、 3.19-3.13(m , 2H) 、 2.75-2.67(m , 2H) 、 2.04-1.95(m , 2H) 、 1.97(t , J=6.9 , 2H) 、 1.37-1.30(m , 2H)	422	1.58(G )
68		C4	1- 甲 基 -4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)-1H-吡唑	C, I	<sup>1</sup> H NMR(500 MHz , CDCl3) ppm = 8.48(s , 1H) 、 8.29(s , 2H) 、 8.23(dd , J=4.6 、 1.9 , 1H) 、 7.84(s , 1H) 、 7.68(s , 1H) 、 7.63(d , J=8.1 , 2H) 、 7.41(d , J=8.1 , 2H) 、 7.14-7.09(m , 2H) 、 3.98(s , 3H) 、 3.49-3.30(m , 4H) 、 1.99-1.90(m , 4H)	471	2.61(E)

[0298]

69		C5	1- 甲 基 -4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)-1H-吡唑	C 、 I, P	1H NMR(500 MHz , CDCl <sub>3</sub> ) ppm = 8.50(s , 1H) 、 8.29(s , 1H) 、 7.85(s , 1H) 、 7.70(s , 1H) 、 7.65(d , J=8.2 , 7.2H) 、 7.40(d , J=8.2 , 2H) 、 7.33(bs , 1H) 、 7.30(d , J=7.4 , 1H) 、 7.22(td , J=7.4 , 1.2 , 1H) 、 7.04(td , J=7.4 , 0.9 , 1H) 、 6.86(d , J=7.4 , 1H) 、 3.99(s , 3H) 、 3.52-3.44(m , 2H) 、 3.18-3.10(m , 2H) 、 1.94-1.81(m , 4H)	470	3.01(E)
71		C8	1- 甲 基 -4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)-1H-吡唑	C 、 I, E	1H NMR(500 MHz , CDCl <sub>3</sub> ) ppm = 8.44(s , 1H) 、 8.22(s , 1H) 、 7.83(s , 1H) 、 7.69(s , 1H) 、 7.59(d , J=8.2 , 2H) 、 7.32(d , J=8.2 , 2H) 、 5.82(s , 1H) 、 3.98(s , 3H) 、 3.39-3.32(m , 2H) 、 3.09-2.99(m , 6H) 、 2.33-2.23(m , 2H) 、 1.63-1.55(m , 2H)	437	1.78(E)
72		C8	5-(4,4,5,5- 四 甲 基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮	C 、 I, E	1H NMR(500 MHz , CDCl <sub>3</sub> ) ppm = 8.43(s , 1H) 、 8.21(s , 1H) 、 7.28(d , J=8.0 , 1H) 、 7.25(s , 1H) 、 7.05(dd , J=8.0 , 1.6 , 1H) 、 6.14(bs , 1H) 、 3.36(s , 2H) 、 3.15(t , J=10.5 , 2H) 、 3.09-3.00(m , 4H) 、 2.18(t , J=10.5 , 2H) 、 1.59-1.50(m , 2H)	414	1.27(E)
76		C6	1- 甲 基 -5-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯并[c]异噁唑-2,2-二氧化物	C 、 I, E	1H NMR(500 MHz , CDCl <sub>3</sub> ) ppm = 8.27(d , J=4.4 , 1H) 、 8.10(s , 1H) 、 7.48(d , J=8.2 , 1H) 、 7.45(s , 1H) 、 6.84(d , J=8.2 , 1H) 、 5.95(s , 1H) 、 4.48(s , 2H) 、 3.33(t , J=6.9 , 2H) 、 3.26-3.21(m , 2H) 、 3.20(s , 3H) 、 3.04-2.97(m , 2H) 、 2.05(t , J=6.9 , 2H) 、 1.86-1.79(m , 2H) 、 1.37-1.31(m , 2H)	431	1.7(E)

[0299]

79		C7	1- 甲 基 -4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)-1H-吡唑	C, I	<sup>1</sup> H NMR(500 MHz , CDCl <sub>3</sub> ) ppm = 8.28(d , J=4.0 , 1H) 、 8.16(s , 1H) 、 7.82(s , 1H) 、 7.69(s , 1H) 、 7.56(d , J=8.2 , 2H) 、 7.41(d , J=8.2 , 2H) 、 5.81(s , 1H) 、 3.98(s , 3H) 、 3.28(s , 2H) 、 3.31-3.24(m , 2H) 、 3.09-3.03(m , 2H) 、 1.91-1.85(m , 2H) 、 1.74-1.67(m , 2H)	408	2.07(E)
80		C7	1- 甲 基 -5-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,3-二氢苯并 [c] 异 嘧 啡 2,2-二氧化物	C , I, E	<sup>1</sup> H NMR(500 MHz , CDCl <sub>3</sub> ) ppm = 8.27(d , J=4.0 , 1H) 、 8.08(s , 1H) 、 7.40(d , J=8.2 , 1H) 、 7.32(s , 1H) 、 6.82(d , J=8.2 , 1H) 、 5.98(s , 1H) 、 4.42(s , 2H) 、 3.33(s , 2H) 、 3.28-3.21(m , 2H) 、 3.20(s , 3H) 、 3.07-3.01(m , 2H) 、 1.91-1.81(m , 2H) 、 1.72-1.65(m , 2H)	433	1.7(E)
84		C2	5-(4-(4,4,5,5- 四 甲 基-1,3,2-二 氧 杂 硼 杂 环 戊 烷-2- 基)-1,3-二 氧 苯 并 [c] 异 嘙 啡 2,2-二 氧 化 物	C , I, E	<sup>1</sup> H NMR(500 MHz , DMSO-d <sub>6</sub> ) ppm = 11.10(bs , 1H) 、 8.44(s , 1H) 、 8.18(s , 1H) 、 7.26(s , 1H) 、 7.19(d , J=8.0 , 1H) 、 6.87(d , J=8.0 , 1H) 、 4.54(s , 2H) 、 3.05-2.98(m , 2H) 、 2.72-2.62(m , 2H) 、 2.50(s , 2H) 、 1.82-1.73(m , 2H) 、 1.51-1.45(m , 2H)	447	1.83(E)
86		C2	1- 甲 基 -4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)-1H-吡唑	C, I	<sup>1</sup> H NMR(500 MHz , DMSO-d <sub>6</sub> ) ppm = 11.12(bs , 1H) 、 8.48(s , 1H) 、 8.23(s , 1H) 、 8.22(s , 1H) 、 7.95(d , J=0.8 , 1H) 、 7.69(d , J=8.2 , 1H) 、 7.34(d , J=8.2 , 1H) 、 3.89(s , 3H) 、 3.08-3.02(m , 2H) 、 2.70-2.62(m , 2H) 、 2.48(s , 2H) 、 1.85-1.7(m , 2H) 、 1.53-1.47(m , 2H)	436	2.31(E)

[0300]

87		C2	1- 甲 基 -5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,3-二氢苯并 [c] 异 嘙 啡 2,2-二氧化物	C 、 I、 P	1H NMR(500 MHz , DMSO-d6) δ 11.12(bs , 1H) 、 8.46(s , 1H) 、 8.19(s , 1H) 、 7.34(s , 1H) 、 7.34(d , J=8.6 , 1H) 、 7.06(d , J=8.6 , 1H) 、 4.75(s , 2H) 、 3.10(s , 3H) 、 3.05-2.99(m , 2H) 、 2.71-2.60(m , 2H) 、 2.50(s , 2H) 、 1.81-1.73(m , 2H) 、 1.50-1.44(m , 2H)	461	2.04(E)
89		C1	1- 甲 基 -4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)-1H-吡唑	A、 I	1H NMR(500 MHz , CDCl3) ppm = 8.43(s , 1H) 、 8.21(s , 1H) 、 7.81(s , 1H) 、 7.68(s , 1H) 、 7.56(d , J=8.3 , 2H) 、 7.28(d , J=8.3 , 2H) 、 5.98(bs , 1H) 、 3.96(s , 3H) 、 3.28(t , J=6.8 , 2H) 、 3.18-3.13(m , 2H) 、 2.78-2.70(m , 2H) 、 2.00-1.93(m , 4H) 、 1.38-1.32(m , 2H)	422	2.37(E)
90		C3	4-(4-(4,4,5,5- 四 甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)吗啉	C 、 I、 F	1H NMR(500 MHz , CDCl3) ppm = 8.44(bs , 1H) 、 8.23(bs , 1H) 、 8.07(bs , 1H) 、 7.18(d , J=8.7 , 2H) 、 6.99(d , J=8.7 , 2H) 、 3.92-3.88(m , 4H) 、 3.26-3.23(m , 4H) 、 3.25-3.20(m , 2H) 、 2.80-2.70(m , 2H) 、 2.55(s , 2H) 、 2.15-2.06(m , 2H) 、 1.51-1.79(m , 2H)	441	2.20(D)
91		C1	1- 甲 基 -1H- 吲 啡 -5-基 硼 酸	C、 I	1H NMR(500 MHz , CDCl3) ppm = 8.45(s , 1H) 、 8.24(s , 1H) 、 8.04(d , J=0.9 , 1H) 、 7.65(s , 1H) 、 7.49(d , J=8.6 , 1H) 、 7.32(dd , J=8.6 、 1.5 , 1H) 、 5.71(bs , 1H) 、 4.14(s , 3H) 、 3.25(t , J=6.9 , 2H) 、 3.18-3.12(m , 2H) 、 2.75-2.67(m , 2H) 、 1.96-1.89(m , 4H) 、 1.35-1.29(m , 2H)	396	2.11(E)

[0301]

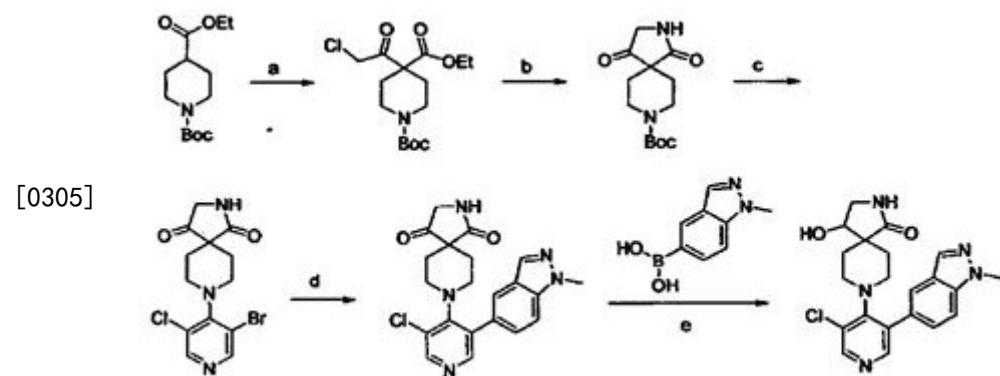
92		C1	2- 甲 基 -5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-2H-吡唑	C、 H	<sup>1</sup> H NMR(500 MHz , DMSO-d6) ppm = 8.61(s, 1H) 、 8.42(s , 1H) 、 8.32(s , 1H) 、 7.74-7.71(m , 1H) 、 7.69(d , J=8.9 , 1H) 、 7.49(s , 1H) 、 7.18(dd , J=8.8 , 1.6 , 1H) 、 4.20(s , 3H) 、 3.22-3.14(m , 2H) 、 3.09(t , J=6.8 , 2H) 、 2.79-2.67(m , 2H) 、 1.81(t , J=6.8 , 2H) 、 1.70(td , J=12.4 , 4.2 , 2H) 、 1.30-1.22(m , 2H)。	396	1.81(B)
93		C1	7- 氧 代 -5,6,7,8- 四 氢 -[1,8] 萘 啶 -3- 硼 酸	Q、 F	<sup>1</sup> H NMR(500 MHz , DMSO-d6) ppm = 10.60(s , 1H) 、 8.55(s , 1H) 、 8.28(s , 1H) 、 8.11(d , J=2.2 , 1H) 、 7.66-7.62(m , 1H) 、 7.52(s , 1H) 、 3.17-3.07(m , 4H) 、 2.97(t , J=7.6 , 2H) 、 2.84-2.74(m , 2H) 、 2.60-2.53(m , 2H) 、 1.88(t , J=6.8 , 2H) 、 1.72-1.62(m , 2H) 、 1.32-1.24(m , 2H)。	412	1.64(B)
94		C9	2- 异 丙 基 -5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-2H-吡唑	B、 H	<sup>1</sup> H NMR(400 MHz , DMSO-d6) ppm = 8.50-8.44(m , 2H) 、 8.22(s , 1H) 、 7.73-7.66(m , 2H) 、 7.41(s , 1H) 、 7.17(dd , J=8.9 , 1.7 , 1H) 、 4.86/hept , J=6.3 , 1H) 、 3.16(s , 2H) 、 2.99-2.85(m , 4H) 、 1.77-1.66(m , 4H) 、 1.58(d , J=6.6 , 6H)。	426	1.60(A)
95		C9	2- 乙 基 -5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-2H-吡唑	B、 H	<sup>1</sup> H NMR(400 MHz , DMSO-d6) ppm = 8.48-8.44(m , 2H) 、 8.23(s , 1H) 、 7.73-7.66(m , 2H) 、 7.41(s , 1H) 、 7.17(dd , J=8.8 , 1.8 , 1H) 、 4.49(q , J=7.3 , 2H) 、 3.15(s , 2H) 、 2.97-2.85(m , 4H) 、 1.75-1.65(m , 4H) 、 1.54(t , J=7.3 , 3H)。	412	1.52(A)

[0302]

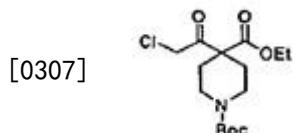
96		C16	1- 甲 基 -5- (4,4,5,5-四甲基- 1,3,2-二氧杂硼 杂环戊烷-2-基)- 1,3-二氢苯并[c] 异噻唑 2,2-二氧 化物	快 速 色 谱 (MeO H/EtO Ac)	-	463	1,59(A)
97		C16	8-{3-氯- 1- 甲 基 -4-(4- (4,4,5,5-四甲基- 1,3,2-二氧杂硼 杂环戊烷-2-基) 苯基)-1H-吡唑	快 速 色 谱 (MeO H/EtO Ac)	-	438	1,70(A)
98		96		手 性 HPLC	1H NMR(500 MHz , DMSO-d6) ppm = 8.45(s, 1H) 、 8.17(s , 1H) 、 7.56(s , 1H) 、 7.41-7.39(m , 1H) 、 7.33 - 7.30(m , 1H) 、 7.09(d , J=8.2 Hz , 1H) 、 4.70(s , 2H) 、 3.45(q , J=6.5 Hz , 1H) 、 3.10(s , 3H) 、 3.01-2.81(m , 4H) 、 1.73-1.53(m , 4H) 、 1.00(d , J=6.4 Hz, 3H)。	463	1,59(A)
99		96		手 性 HPLC	-	463	1,59(A)
100		97		手 性 HPLC	1H NMR(400 MHz , DMSO-d6) ppm = 8.46(s, 1H) 、 8.22(s , 1H) 、 8.21(s , 1H) 、 7.94(s , 1H) 、 7.73-7.67(m , 2H) 、 7.54(s , 1H) 、 7.36-7.31(m , 2H) 、 3.88(s , 3H) 、 3.44(q , J=6.4 Hz , 1H) 、 3.03-2.93(m , 2H) 、 2.93-2.79(m , 2H) 、 1.71-1.59(m , 4H) 、 0.99(d , J=6.5 Hz, 3H)。	438	1,69(A)

[0303] 不按照总体方案进行的化合物制备

[0304] 1.8-[3-氯-5-(1-甲基-1H-吗啉-5-基)-吡啶-4-基]-4-羟基-2,8-二氮杂-螺[4.5]癸烷-1-酮 70的制备

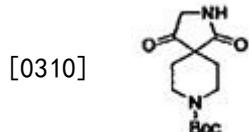


[0306] 1a. 4-(2-氯乙酰基) 呓啶-1,4-二甲酸1-叔丁基4-乙基酯



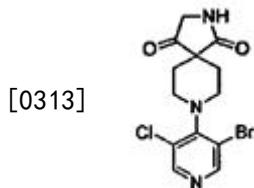
[0308] 在-78°C下,在氮气下对二异丙胺(1.318 mL, 9.33 mmol)在THF(50 mL)中的溶液添加正丁基锂(己烷中1.6 M, 5.46 mL, 8.74 mmol)。10分钟后,逐滴添加哌啶-1,4-二甲酸1-叔丁基4-乙基 酯(2.0 g, 7.77 mmol)在THF(5 mL)中的溶液,并将反应混合物搅拌30分钟,然后通过套管转移至氯乙酰氯(3.53 mL, 44.3 mmol)在THF(20 mL)中的溶液中。将混合物暖热至RT,并且在添加饱和NaHCO<sub>3</sub>和EtOAc之前将白色浑浊悬浮液在RT下搅拌20分钟。将层分离,并将水层用EtOAc萃取两次。将合并的有机层用盐水洗涤、经MgSO<sub>4</sub>干燥、并在真空中浓缩。将残留物通过硅胶色谱(EtOAc/CyHex, 1:20至1:4,与0.1%的Et<sub>3</sub>N)纯化从而给出淡棕色油形式的产物(2.3 g, 89%,不纯物),其将在没有进一步纯化的情况下在下一步骤中使用。

[0309] 1b. 1,4-二氧代-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯



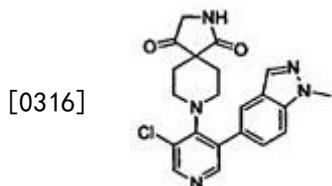
[0311] 对4-(2-氯乙酰基) 呓啶-1,4-二甲酸1-叔丁基4-乙基酯(0.5 g, 1.498 mmol)在DMF(3 mL)中的溶液添加叠氮化钠(0.107 g, 1.648 mmol),并将混合物在RT下搅拌3小时,然后将其用水稀释。将水层用EtOAc/CyHex(1:1)萃取三次,并将合并的有机层用盐水洗涤、经MgSO<sub>4</sub>干燥、过滤、并在真空中浓缩。将粗产物溶解于EtOH(50 mL)中,并添加Pd/C(10 wt%, 100 mg, 1.498 mmol)。将烧瓶用H<sub>2</sub>吹扫,然后在H<sub>2</sub>-氛围下在40°C下反应16小时。将残留物滤出并将所得到的溶液在回流下搅拌2小时,然后蒸发溶剂。通过硅胶色谱(DCM/EtOH, 99:1至97:3)进行的纯化给出淡黄色固体形式的产物(150 mg, 37%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm = 6.77 (s, 1H), 3.91 (s, 2H), 3.75 – 3.83 (m, 2H), 3.58 (ddd, J= 13.2, 8.2, 3.7, 2H), 1.76 – 1.86 (m, 2H), 1.66 – 1.72 (m, 2H), 1.46 (s, 9H)。HRMS m/z (ESI<sup>+</sup>) [M-Boc+H]<sup>+</sup> C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, 计算值169.0972, 发现值169.0975, Rt = 2.44 min (HPLC方法E)。

[0312] 1c. 8-(3-溴-5-氯吡啶-4-基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1,4-二酮



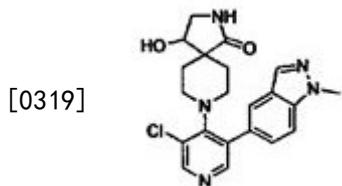
[0314] 根据总体程序A,通过使1,4-二氧代-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯和3-溴-4,5-二氯吡啶反应来制备标题化合物,并且将其通过纯化方法C和I进行纯化。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm = 8.50 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 3.95 (s, 2H), 3.51 – 3.62 (m, 4H), 2.03 – 2.11 (m, 2H), 1.90 (td, J=13.5, 4.6, 2H)。HRMS m/z (ESI<sup>+</sup>) [M+H]<sup>+</sup> C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>BrClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, 计算值357.9952,发现值357.9944, Rt = 2.6 min (HPLC方法E)。

[0315] 1d. 8-(3-氯-5-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)吡啶-4-基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1,4-二酮



[0317] 根据总体程序B,通过使8-(3-溴-5-氯吡啶-4-基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1,4-二酮和1-甲基-1H-吲唑-5-硼酸反应来制备标题化合物,并且将其通过纯化方法C、J和N进行纯化。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, MeOD/CDCl<sub>3</sub>, 1:1) ppm = 8.36 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.06 (d, J=0.9, 1H), 7.71 (dd, J=1.5, 0.9, 1H), 7.62 (td, J=8.8, 0.9, 1H), 7.38 (dd, J=8.8, 1.5, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.78 (s, 2H), 3.07 – 3.19 (m, 4H), 1.81 – 1.86 (m, 2H), 1.59 – 1.66 (m, 2H)。HRMS m/z (ESI<sup>+</sup>) [M+H]<sup>+</sup> C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>, 计算值410.1378,发现值410.1370, Rt = 2.2 min (HPLC方法E)。

[0318] 1e. 8-[3-氯-5-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)-吡啶-4-基]-4-羟基-2,8-二氮杂-螺[4.5]癸烷-1-酮 70

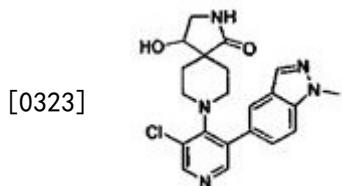


[0320] 对8-(3-氯-5-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)吡啶-4-基)-2,8-二氮杂螺[4.5]-癸烷-1,4-二酮(10 mg, 0.024 mmol)在MeOH (0.5 mL) 和CHCl<sub>3</sub> (0.5 mL) 中的溶液添加硼氢化钠(2.7 mg, 0.071 mmol),并在添加饱和NH<sub>4</sub>Cl (0.5 mL) 之前将混合物在RT下搅拌30分钟,并且将悬浮液在真空中浓缩。将残留物用水和CHCl<sub>3</sub>溶解,并且将层进行分离。将水层用氯仿萃取两次,并将合并的有机层用水洗涤、经MgSO<sub>4</sub>干燥、并在真空中浓缩。将所得到的棕色油通过制备型TLC (DCM/MeOH) 进行纯化,从而给出白色固体形式的产物(9.6 mg, 96%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, MeOD) ppm = 8.38 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.08 (d, J=0.9, 1H), 7.74 (dd, J=1.5, 0.7, 1H), 7.67 (td, J=8.6, 0.7, 1H), 7.39 (dd, J=8.7, 1.6, 1H), 4.11

(s, 3H), 4.10 – 4.13 (m, 1H), 3.51 (dd,  $J=11.0, 5.2, 1H$ ), 3.13 – 3.24 (m, 2H), 3.08 (dd,  $J=11.0, 2.3, 1H$ ), 2.85 – 2.97 (m, 2H), 1.73 – 1.82 (m, 2H), 1.66 (ddd,  $J=13.4, 9.4, 4.0, 1H$ ), 1.37 – 1.44 (m, 1H)。HRMS  $m/z$  (ESI $^+$ ) [M+H] $^+$  C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>C1N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>, 计算值412.1535, 发现值412.1527, Rt = 1.85 min (HPLC方法E)。

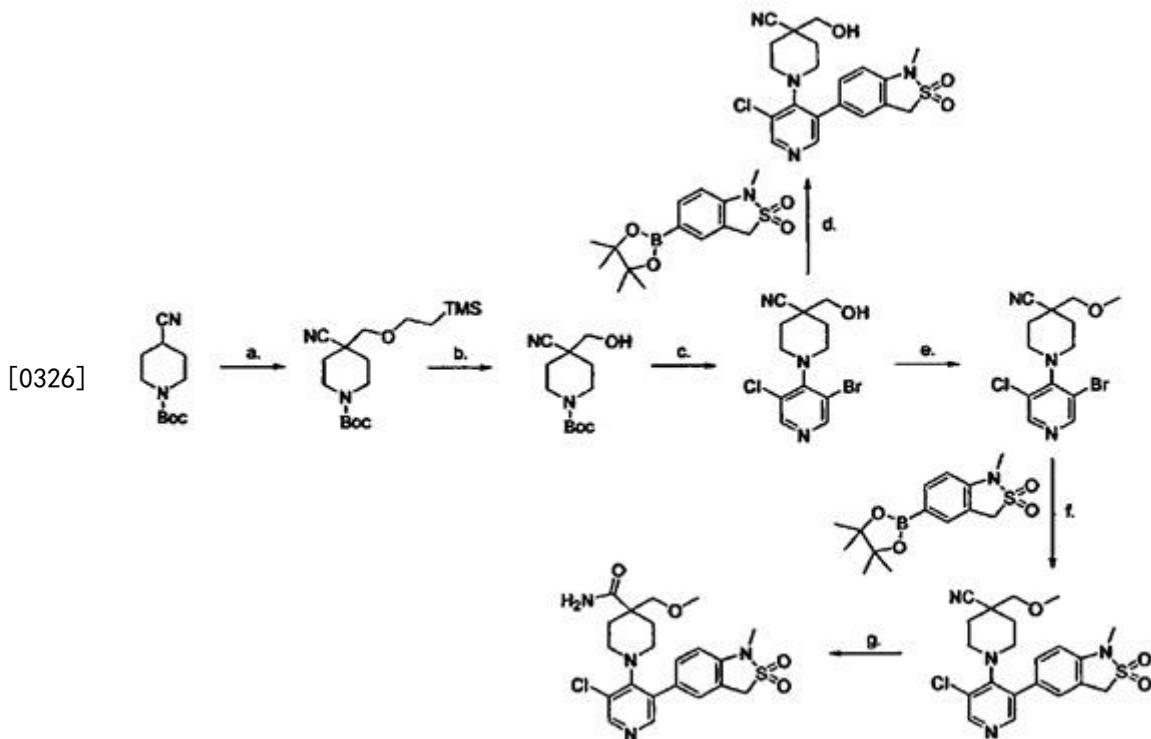
[0321] 类似于该程序,还可以使用1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,3-二氢苯并[c]异噻唑2,2-二氧化物代替1-甲基-1H-吲唑-5-硼酸,从而合成化合物51。

[0322] 8-[3-氯-5-(1-甲基-2,2-二氧化代-2,3-二氢-1H-苯并[c]异噻唑-5-基)-吡啶-4-基]-4-羟基-2,8-二氮杂-螺[4.5]癸烷-1-酮 51

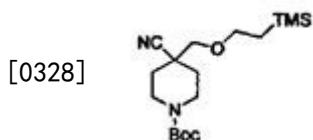


[0324]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm = 8.53 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.38 – 7.33 (m, 2H), 7.07 – 7.03 (m, 1H), 4.77 – 4.66 (m, 2H), 4.05 – 4.01 (m, 1H), 3.42 – 3.33 (m, 2H), 3.17 – 3.07 (m, 5H), 2.95 – 2.83 (m, 2H), 1.72 – 1.64 (m, 1H), 1.62 – 1.45 (m, 2H), 1.39 – 1.31 (m, 1H)。LCMS (方法A) :Rt 1.31 min, (M+H) 463。

[0325] 2. (1-(3-氯吡啶-4-基)哌啶-4-基)甲醇衍生物77、85的制备

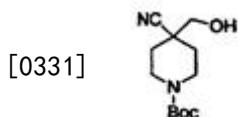


[0327] 2a. 4-氰基-4-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯



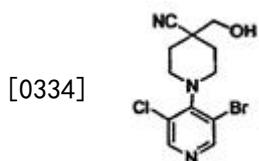
[0329] 在氮气氛围下,在0℃下对N-boc-4-氰基哌啶(8.5 g,40.4 mmol)在THF(130 mL)中的溶液逐滴添加LiHMDS(在THF中1M,60.6 mL,60.6 mmol)。将反应混合物暖热至RT,并在RT下搅拌1小时。逐滴添加2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基氯(10.73 mL,60.6 mmol),并将混合物在RT下搅拌过夜,然后将混合物用水和EtOAc稀释。将层分离,并将水层用EtOAc萃取三次。将合并的有机层经MgSO<sub>4</sub>干燥、并浓缩。将所得到的油通过硅胶色谱(biotage,CyHex/EtOAc,100:0至85:15)进行纯化,从而给出白色固体形式的产物(8.3 g,60%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm = 4.19 – 4.09 (m, 2H), 3.60 (t, J=9.2, 2H), 3.42 (s, 2H), 3.05 (dd, J=10.8, 10.8, 2H), 1.93 (dd, J=12.8, 4.5, 2H), 1.51 (dd, J=12.8, 4.5, 2H), 1.46 (s, 9H), 0.95 (t, J=9.2, 2H), 0.03 (s, 9H)。HRMS m/z (ESI<sup>+</sup>) [M-Boc+H]<sup>+</sup> C<sub>12</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>OSi,计算值241.1731,发现值241.1740,Rt = 3.33 min (HPLC方法E)。

[0330] 2b.4-氰基-4-(羟基甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯



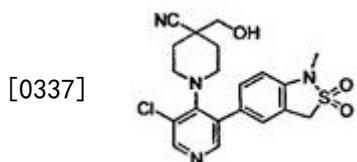
[0332] 对4-氰基-4-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.0 g, 2.94 mmol)在THF(5 mL)中的溶液添加TBAF(THF中1M,5.87 mL,5.87 mmol),并将混合物加热至80℃,保持3小时。将额外的TBAF(THF中1M,5.87 mL,5.87 mmol)添加至反应混合物,并将暗黄色溶液在80℃下搅拌48小时,然后将其用水和EtOAc稀释。将层分离,并将水层用EtOAc萃取三次。将合并的有机层经MgSO<sub>4</sub>干燥、并浓缩。将所得到的油通过硅胶色谱(biotage,DCM/EtOH,100:0至96:4)进行纯化,从而给出白色固体形式的产物(530 mg, 75%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, MeOD) ppm = 4.14 (dd, J=13.8, 3.5, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.12 – 2.92 (m, 2H), 1.96 – 1.88 (m, 2H), 1.50 (dd, J=13.8, 3.5, 2H), 1.47 (s, 9H)。HRMS m/z (ESI<sup>+</sup>) [M-Boc+H]<sup>+</sup> C<sub>7</sub>H<sub>13</sub>N<sub>2</sub>O,计算值141.1022,发现值141.1025,Rt = 2.43 min(非UV-活化) (HPLC方法E)。

[0333] 2c.1-(3-溴-5-氯吡啶-4-基)-4-(羟基甲基)哌啶-4-甲腈



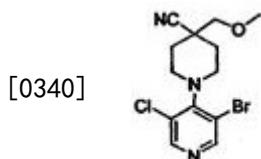
[0335] 根据总体程序A,通过使3-溴-4,5-二氯吡啶和4-氰基-4-(羟基甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯反应来制备标题化合物,并且将其通过纯化方法D和K进行纯化。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO) ppm = 8.59 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 5.52 (t, J=5.6, 1H), 3.54 (d, J=5.6, 2H), 3.42 (td, J=13.0, 3.0, 2H), 3.32 (s, 2H), 1.98 – 1.90 (m, 2H), 1.68 (td, J=13.0, 3.0, 2H)。HRMS m/z (ESI<sup>+</sup>) [M+H]<sup>+</sup> C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>BrClN<sub>3</sub>O,计算值330.0003,发现值330.0003,Rt = 3.05 min (HPLC方法E)。

[0336] 2d. 5'-氯-4-羟基甲基-3'-(1-甲基-2,2-二氧化代-2,3-二氢-1H-苯并[c]异噻唑-5-基)-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶基-4-甲腈 85



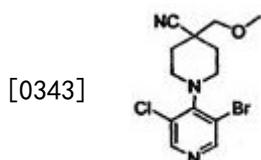
[0338] 根据总体程序B,通过使1-(3-溴-5-氯吡啶-4-基)-4-(羟基甲基)哌啶-4-甲腈和1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧化杂硼杂环戊烷-2-基)-1,3-二氢苯并[c]异噻唑2,2-二氧化物反应来制备标题化合物,并且将其通过纯化方法C、I和E进行纯化。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, MeOD) ppm = 8.43 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.42 – 7.35 (m, 2H), 7.03 (d, J= 8.7, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.22 – 3.15 (m, 2H), 3.06 – 2.91 (m, 2H), 1.87 – 1.75 (m, 2H), 1.62 (td, J=4.21, 12.9, 2H)。HRMS m/z (ESI<sup>+</sup>) [M+H]<sup>+</sup> C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S, 计算值433.1096,发现值433.1098,Rt = 2.15 min (HPLC方法E)。

[0339] 2e. 1-(3-溴-5-氯吡啶-4-基)-4-(甲氧基甲基)哌啶-4-甲腈



[0341] 在0℃下对1-(3-溴-5-氯吡啶-4-基)-4-(羟基甲基)哌啶-4-甲腈(100 mg, 0.302 mmol)在干燥的DMF (1 mL) 中的溶液添加氢化钠(矿物油中60%, 14.5 mg, 0.363 mmol), 并将混合物在0℃下搅拌20分钟, 然后添加碘甲烷(0.023 mL, 0.363 mmol)。将混合物经20分钟暖热至RT, 并在RT下搅拌1小时, 然后将混合物用水和EtOAc稀释。将层分离, 并将水层用EtOAc萃取两次。将合并的有机层用水洗涤两次、经MgSO<sub>4</sub>干燥、并浓缩。将所得到的残留物通过硅胶色谱(biotage, CyHex/EtOAc, 95:5至70:30)进行纯化, 从而给出无色结晶油形式的产物(91 mg, 87%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm = 8.48 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 3.62 (dt, J=12.5, 3.1, 2H), 3.46 (s, 2H), 3.43 (s, 3H), 3.32 – 3.20 (m, 2H), 2.05 – 1.98 (m, 2H), 1.79 (dt, J=12.5, 3.1, 2H)。HRMS m/z (ESI<sup>+</sup>) [M+H]<sup>+</sup> C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>BrClN<sub>3</sub>O, 计算值344.0160,发现值344.0147,Rt = 2.91 min (HPLC方法E)。

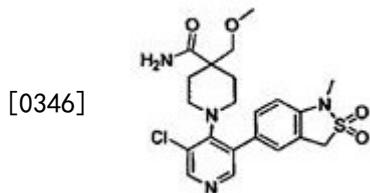
[0342] 2f. 1-(3-氯-5-(1-甲基-2,2-二氧化-1,3-二氢苯并[c]异噻唑-5-基)吡啶-4-基)-4-(甲氧基甲基)哌啶-4-甲腈



[0344] 根据总体程序B,通过使1-(3-溴-5-氯吡啶-4-基)-4-(甲氧基甲基)哌啶-4-甲腈和1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧化杂硼杂环戊烷-2-基)-1,3-二氢苯并[c]异噻唑2,2-二氧化物反应来制备标题化合物,并且将其通过纯化方法C和L进行纯化。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm = 8.47 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.26 (dd, J=8.2, 1.5, 1H), 7.22 (d, J=1.5, 1H), 6.85 (d, J=8.2, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.40 (s,

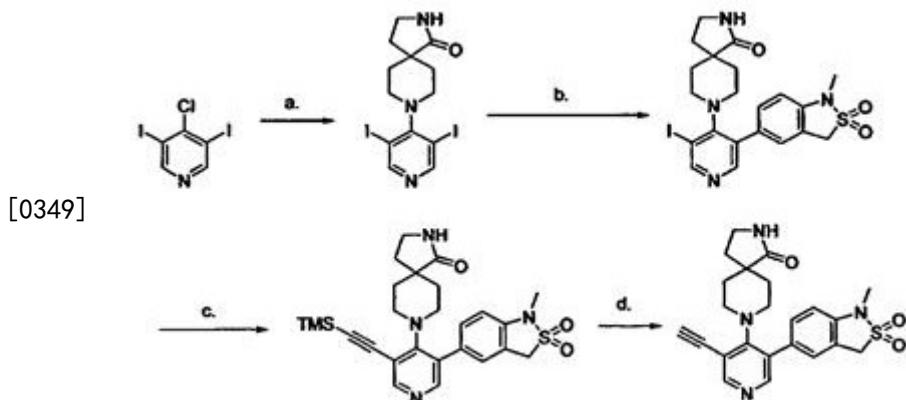
2H), 3.20 (s, 3H), 3.09 (dt, J=12.9, 3.1, 2H), 2.97 (t, J=12.9, 2H), 1.88 – 1.82 (m, 2H), 1.64 (td, J=12.7, 4.2, 2H)。HRMS m/z (ESI<sup>+</sup>) [M+H]<sup>+</sup> C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>C1N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S, 计算值447.1252, 发现值447.1248, Rt = 2.58 min (HPLC方法E)。

[0345] 2g.5'-氯-4-甲氧基甲基-3'-(1-甲基-2,2-二氧化-2,3-二氢-1H-苯并[c]异噻唑-5-基)-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶基-4-甲酰胺 77

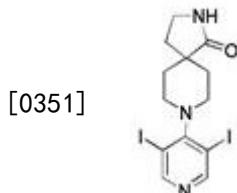


[0347] 在0℃下对1-(3-氯-5-(1-甲基-2,2-二氧化-2,3-二氢-1H-苯并[c]异噻唑-5-基)吡啶-4-基)-4-(甲氧基甲基)哌啶-4-甲腈(30 mg, 0.067 mmol)添加水(30 μl)和浓H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>(717 μl, 13.42 mmol)的冰冷混合物, 并将黄色溶液在50℃下搅拌3小时。将混合物滴入冰冷的水中, 并添加固体NaOH(pH 14)。为中和混合物, 添加饱和NaHCO<sub>3</sub>(pH 9)并将混合物用EtOAc稀释。将层分离, 并将水层用EtOAc萃取三次。将合并的有机层用水洗涤、经MgSO<sub>4</sub>干燥、并在真空中浓缩。将所得到的残留物通过硅胶色谱(biotage, DCM/EtOH, 100:0至93:7)并通过使用SCX2-筒(载有DCM/MeOH, 9:1, 用DCM/MeOH中的1N NH<sub>3</sub>, 9:1洗脱)来纯化, 从而给出白色固体形式的产物(14 mg, 45%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm = 8.44 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.27 – 7.25 (m, 1H), 7.21 (d, J=1.5, 1H), 6.82 (d, J=8.2, 1H), 6.37 (bs, 1H), 5.51 (bs, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.34 (s, 2H), 3.19 (s, 3H), 2.99 – 2.85 (m, 4H), 1.95 (dt, J=13.6, 4.2, 2H), 1.51 (ddd, J=13.6, 9.3, 4.2, 2H)。HRMS m/z (ESI<sup>+</sup>) [M+H]<sup>+</sup> C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>C1N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S, 计算值465.1358, 发现值465.1356, Rt = 2.04 min (HPLC方法E)。

[0348] 3.8-[3-乙炔基-5-(1-甲基-2,2-二氧化-2,3-二氢-1H-苯并[c]异噻唑-5-基)-吡啶-4-基]-2,8-二氮杂-螺[4.5]癸烷-1-酮 81 的制备

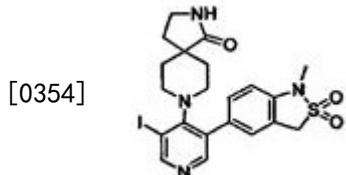


[0350] 3a. 8-(3,5-二碘吡啶-4-基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮



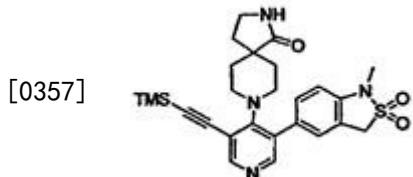
[0352] 根据总体程序A,通过使4-氯-3,5-二碘吡啶(1.0 g, 2.74 mmol)和8-boc-2,8-二氮杂-螺-[4.5]癸烷-1-酮反应来制备标题化合物,并且将其通过纯化方法D和L进行纯化。<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO) ppm = 8.78 (bs, 2H), 7.59 (s, 1H), 3.45 (td, J=12.0, 3.1, 2H), 3.21 (t, J=6.7, 2H), 2.95 (dt, J=12.0, 3.1, 2H), 2.03 (t, J=6.7, 2H), 1.98 (td, J=13.0, 3.5, 2H), 1.46 (dt, J=13.0, 3.5, 2H)。HRMS m/z (ESI<sup>+</sup>) [M + H]<sup>+</sup> C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>I<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O, 计算值483.9377,发现值483.9382,Rt = 2.85 min (HPLC方法E)。

[0353] 3b. 8-(3-碘-5-(1-甲基-2,2-二氧化-1,3-二氢苯并[c]异噻唑-5-基)吡啶-4-基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮



[0355] 根据总体程序B,通过使8-(3,5-二碘吡啶-4-基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮和1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,3-二氢苯并[c]异噻唑2,2-二氧化物反应来制备标题化合物,并且将其通过纯化方法C和G进行纯化。<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm = 8.83 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.21 (d, J=8.2, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.80 (d, J=8.2, 1H), 6.59 (bs, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.30 (t, J=6.8, 2H), 3.18 (s, 3H), 3.15 - 3.06 (m, 2H), 2.76 - 2.58 (m, 2H), 2.03 - 1.82 (m, 2H), 1.91 (t, J=6.8, 2H), 1.50 - 1.40 (m, 2H)。HRMS m/z (ESI<sup>+</sup>) [M+H]<sup>+</sup> C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>IN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S, 计算值539.0608,发现值539.0618,Rt = 2.20 min (HPLC方法E)。

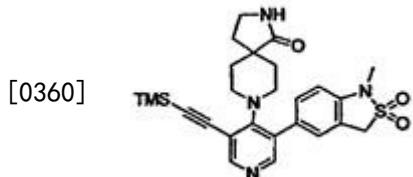
[0356] 3c. 8-(3-(1-甲基-2,2-二氧化-1,3-二氢苯并[c]异噻唑-5-基)-5-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)吡啶-4-基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮



[0358] 将8-(3-碘-5-(1-甲基-2,2-二氧化-1,3-二氢苯并[c]异噻唑-5-基)吡啶-4-基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮(47 mg, 0.087 mmol)、TMS-乙炔(0.015 mL, 0.105 mmol)、碘化铜(1.663 mg, 8.73 μmol)和三乙胺(0.017 mL, 0.131 mmol)在干燥的DMF(1.0 mL)中的混合物进行脱气。添加Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(6.13 mg, 8.73 μmol),并将混合物在50℃下搅拌1小时,然后添加水和EtOAc。将层分离,并将水层用EtOAc萃取三次。将合并的有机层经MgSO<sub>4</sub>干燥、并在真空中浓缩。将所得到的棕色油通过硅胶色谱(biotage, DCM/MeOH, 100:0至94:6)并通过使用SCX2筒(载有DCM/MeOH, 10:1, 用DCM/MeOH中的1N NH<sub>3</sub>, 9:1洗脱)进行纯化,并进一步通过制备型HPLC(Gilson, 乙腈/水梯度 + 0.1% 甲酸梯度)进行纯化,从而给出结晶无色油形式的产物(18 mg, 41%),其含有脂族杂质和少量的炔烃去保护的产物。<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm = 8.47 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.28 (d, J=7.9, 1H), 6.81 (d, J=7.9, 1H), 6.17 (s, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.40 - 3.28 (m, 4H), 3.18 (s, 3H), 3.05 - 2.97 (m, 2H), 2.00 (t, J=5.5, 2H), 1.91 - 1.80 (m, 2H),

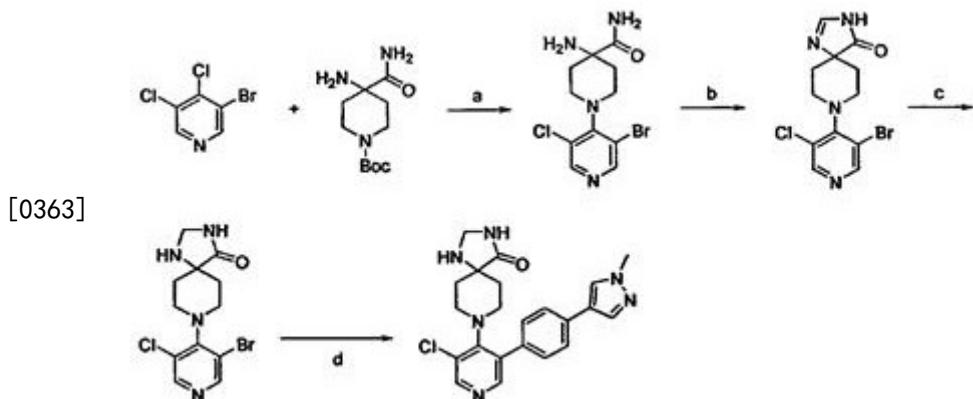
1.37 (dt,  $J=13.8, 5.5, 2H$ ) , 0.28 (s, 9H) 。HRMS  $m/z$  (ESI $^+$ )  $[M+H]^+$  C<sub>26</sub>H<sub>33</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>SSi, 计算值509.2037, 发现值509.2060, Rt = 2.48 min (HPLC方法E)。

[0359] 3d. 8-[3-乙炔基-5-(1-甲基-2,2-二氧化-2,3-二氢-1H-苯并[c]异噻唑-5-基)-吡啶-4-基]-2,8-二氮杂-螺[4.5]癸烷-1-酮 81

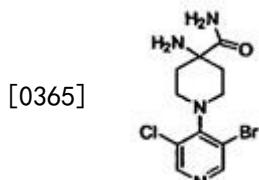


[0361] 对8-(3-(1-甲基-2,2-二氧化-1,3-二氢苯并[c]异噻唑-5-基)-5-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)吡啶-4-基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮 (18.7 mg, 0.037 mmol) 在MeOH (0.5 mL) 中的溶液添加碳酸钾 (5.59 mg, 0.040 mmol), 并将混合物在RT下搅拌1小时, 然后添加水和DCM。将层分离, 并将水层用DCM萃取三次。将合并的有机层经MgSO<sub>4</sub>干燥、并在真空中浓缩。将所得到的棕色油通过硅胶色谱 (biotage, DCM/MeOH, 100:0至93:7), 通过使用SCX2-筒 (载有DCM/MeOH, 10:1, 用DCM/MeOH中的1N NH<sub>3</sub>, 9:1洗脱), 并通过制备型TLC (DCM/MeOH, 35:1) 来进行纯化, 从而给出结晶无色油形式的产物 (9 mg, 56%)。<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>/MeOD, 1:1) ppm = 8.37 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.34 (d,  $J=1.8, 1H$ ), 7.31 (dd,  $J=8.2, 1.8, 1H$ ), 6.91 (d,  $J=8.2, 1H$ ), 4.52 (s, 2H), 3.73 (s, 1H), 3.39 (dt,  $J=13.7, 3.5, 2H$ ), 3.30 (t,  $J=6.9, 2H$ ), 3.17 (s, 3H), 3.02 - 2.92 (m, 2H), 2.03 (t,  $J=6.9, 2H$ ), 1.89 - 1.79 (m, 2H), 1.35 (dt,  $J=13.7, 3.5, 2H$ )。HRMS  $m/z$  (ESI $^+$ )  $[M+H]^+$  C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S, 计算值437.1642, 发现值437.1644, Rt = 1.76 min (HPLC方法E)。

[0362] 4.8-(3-氯吡啶-4-基)-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-4-酮衍生物 88的制备



[0364] 4a. 4-氨基-1-(3-溴-5-氯吡啶-4-基)哌啶-4-甲酰胺

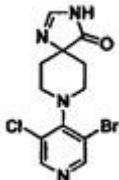


[0366] 根据总体程序A, 通过使3-溴-4,5-二氯吡啶和4-氨基-4-氨基甲酰基哌啶-1-甲酸叔丁酯反应来制备标题化合物, 并且将其通过纯化方法D和I进行纯化。<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz,

DMSO) ppm = 8.53 (s, 2H), 8.42 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 3.54 (td, J=12.2, 3.0, 2H), 3.09 (td, J=12.2, 3.0, 2H), 2.08 (td, J=12.9, 4.3, 2H), 1.93 (s, 2H), 1.48 – 1.41 (m, 1H)。HRMS m/z (ESI<sup>+</sup>) [M+H]<sup>+</sup> C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>BrC<sub>1</sub>N<sub>4</sub>O, 计算值 333.0112, 发现值 333.0110, Rt = 1.12 min (HPLC方法E)。

[0367] 4b. 8-(3-溴-5-氯吡啶-4-基)-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-1-烯-4-酮

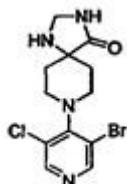
[0368]



[0369] 使用采用热风枪的温和加热, 将4-氨基-1-(3-溴-5-氯吡啶-4-基)哌啶-4-甲酰胺 (150 mg, 0.450 mmol) 溶解在原甲酸三乙酯 (0.6 mL, 0.450 mmol) 和乙酸 (0.3 mL, 0.450 mmol) 中。将小瓶用氩气吹扫、密封并在微波中在100℃下加热5分钟。将混合物在真空中浓缩, 并通过硅胶色谱 (biotage, DCM/EtOH) 进行纯化, 从而给出白色固体形式的产物 (124 mg, 80%)。<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm = 8.53 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 3.83 – 3.73 (m, 2H), 3.45 – 3.36 (m, 2H), 2.28 – 2.16 (m, 2H), 1.65 – 1.52 (m, 2H)。HRMS m/z (ESI<sup>+</sup>) [M+H]<sup>+</sup> C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>BrC<sub>1</sub>N<sub>4</sub>O, 计算值 342.9956, 发现值 342.9952, Rt = 2.46 min (HPLC方法E)。

[0370] 4c. 8-(3-溴-5-氯吡啶-4-基)-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-4-酮

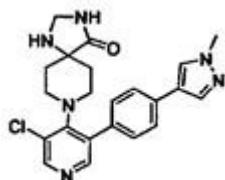
[0371]



[0372] 在氮气氛围下, 对8-(3-溴-5-氯吡啶-4-基)-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-1-烯-4-酮 (173 mg, 0.503 mmol) 在MeOH (5 mL) 和DCM (3 mL) 中的溶液添加硼氢化钠 (38.1 mg, 1.007 mmol), 并将混合物在RT下搅拌3小时。将反应物用0.5M NaOH淬灭, 并添加EtOAc。将层进行分离, 并将水层用EtOAc萃取三次。将合并的有机层用水洗涤、经MgSO<sub>4</sub>干燥、并在真空中浓缩。将所得到的棕色油通过硅胶色谱 (biotage, DCM/EtOH) 进行纯化, 从而给出白色固体形式的产物 (150 mg, 86%)。<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm = 8.50 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.20 (bs, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.57 (td, J=12.7, 3.2, 2H), 3.36 – 3.25 (m, 2H), 2.19 (td, J=12.7, 3.2, 2H), 1.96 (bs, 1H), 1.68 – 1.56 (m, 2H)。HRMS m/z (ESI<sup>+</sup>) [M+H]<sup>+</sup> C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>BrC<sub>1</sub>N<sub>4</sub>O, 计算值 345.0112, 发现值 345.0107, Rt = 1.78 min (HPLC方法E)。

[0373] 4d. 8-{3-氯-5-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苯基]-吡啶-4-基}-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-4-酮 88

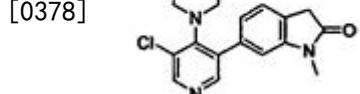
[0374]



[0375] 根据总体程序B,通过使8-(3-溴-5-氯吡啶-4-基)-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-4-酮和1-甲基-4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)-1H-吡唑反应来制备标题化合物,并且将其通过纯化方法C、I、E和M进行纯化。<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm = 8.45 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.58 (d, J=8.2, 2H), 7.30 (d, J=8.2, 2H), 6.43 (bs, 1H), 4.32 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.18 - 3.08 (m, 2H), 2.96 (t, J=10.5, 2H), 2.07 - 1.99 (m, 2H), 1.45 (t, J=10.5, 2H)。HRMS m/z (ESI<sup>+</sup>) [M+H]<sup>+</sup> C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>C1N<sub>6</sub>O, 计算值423.1695,发现值423.1691,Rt = 1.94 min (HPLC方法E)。

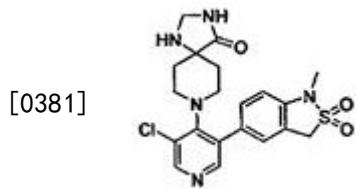
[0376] 使用相同的程序,使用下述各化合物来合成化合物 74、75、78、82:1-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吲哚啉-2-酮;1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,3-二氢苯并[c]异噻唑 2,2-二氧化物;1-异丙基-4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)-1H-吡唑;或者1-甲基-1H-吲唑-5-硼酸。

[0377] 8-[3-氯-5-(1-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-吲哚-6-基)-吡啶-4-基]-1,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸烷-4-酮 74



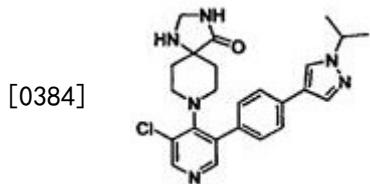
[0379] <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO) ppm = 8.45 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.99 (bs, 1H), 7.36 (d, J=7.5, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.98 (dd, J=7.5, 1.4, 1H), 4.04 (s, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.18 (s, 3H), 3.04 - 2.94 (m, 2H), 2.89 (t, J=12.1, 2H), 1.69 (td, J=12.1, 4.3, 2H), 1.36 - 1.29 (m, 2H)。HRMS m/z (ESI<sup>+</sup>) [M+H]<sup>+</sup> C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>C1N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>, 计算值412.1535,发现值412.1530,Rt = 1.59 min (HPLC方法E)

[0380] 8-[3-氯-5-(1-甲基-2,2-二氧代-2,3-二氢-1H-苯并[c]异噻唑-5-基)-吡啶-4-基]-1,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸烷-4-酮 75



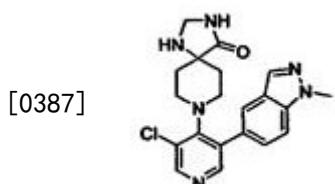
[0382] <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, MeOD) ppm = 8.39 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.38 - 7.33 (m, 2H), 7.01 (d, J=8.7, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.26 (s, 2H), 3.16 (s, 3H), 3.19 - 3.12 (m, 2H), 3.05 - 2.96 (m, 2H), 1.97 - 1.86 (m, 2H), 1.51 - 1.45 (m, 2H)。HRMS m/z (ESI<sup>+</sup>) [M+H]<sup>+</sup> C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>C1N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S, 计算值448.1205,发现值448.1193,Rt = 1.58 min (HPLC方法E)。

[0383] 8-{3-氯-5-[4-(1-异丙基-1H-吡唑-4-基)-苯基]-吡啶-4-基}-1,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸烷-4-酮 78



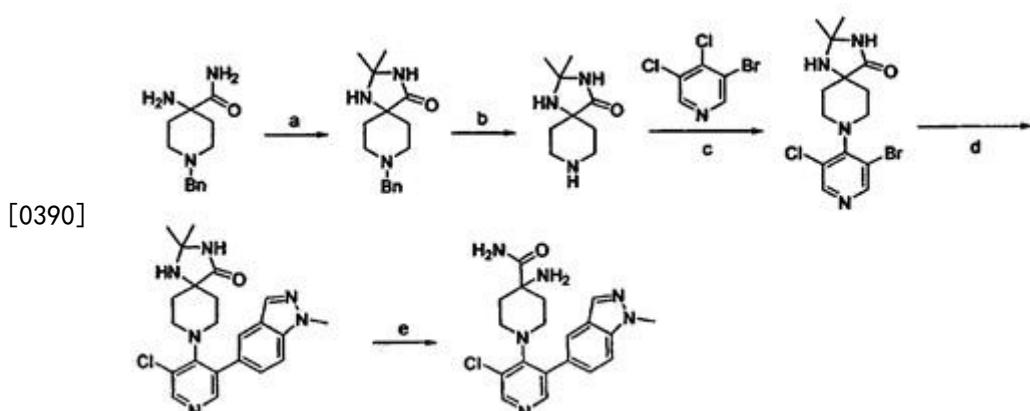
[0385]  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ppm = 8.45 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.85 (d,  $J=0.8$ , 1H), 7.76 (d,  $J=0.8$ , 1H), 7.60 (d,  $J=8.2$ , 2H), 7.30 (d,  $J=8.2$ , 2H), 6.47 (bs, 1H), 4.57 (p,  $J=6.7$ , 1H), 4.32 (s, 2H), 3.13 (dt,  $J=12.4$ , 3.2, 2H), 2.95 (dt,  $J=12.4$ , 3.2, 2H), 2.04 (dt,  $J=12.8$ , 4.4, 2H), 1.59 (d,  $J=6.7$ , 3H), 1.57 (d,  $J=6.7$ , 3H), 1.46 – 1.40 (m, 2H)。HRMS  $m/z$  (ESI $^+$ )  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{ClN}_6\text{O}$ , 计算值 451.2008, 发现值 451.1997,  $\text{Rt} = 2.33$  min (HPLC方法E)。

[0386] 8-[3-氯-5-(1-甲基-1H-𫫇唑-5-基)-吡啶-4-基]-1,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸烷-4-酮 82

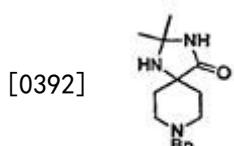


[0388]  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ppm = 8.47 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.06 (d,  $J=0.6$ , 1H), 7.67 (d,  $J=0.6$ , 1H), 7.51 (d,  $J=8.6$ , 1H), 7.34 (dd,  $J=8.6$ , 0.6, 1H), 5.73 (bs, 1H), 4.30 (s, 2H), 4.15 (s, 3H), 3.13 (dt,  $J=13.1$ , 4.3, 2H), 2.92 (t,  $J=11.4$ , 2H), 2.00 (td,  $J=13.1$ , 4.3, 2H), 1.45 – 1.38 (m, 2H)。LCMS (方法A) :  $\text{Rt} = 1.31$  min,  $(\text{M}+\text{H})$  463。HRMS  $m/z$  (ESI $^+$ )  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{ClN}_6\text{O}$ , 计算值 397.1538, 发现值 397.1519,  $\text{Rt} = 1.86$  min (HPLC方法E)

[0389] 5.4-氨基-1-(3-氯吡啶-4-基)哌啶-4-甲酰胺 83 的制备



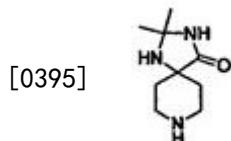
[0391] 5a. 8-苯甲基-2,2-二甲基-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-4-酮



[0393] 将N-苯甲基-4-氨基-哌啶-4-甲酰胺(1.6 g, 6.86 mmol)、2-二甲氧基丙烷(26

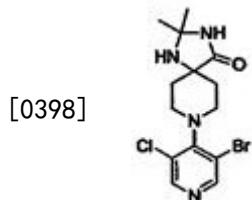
mL, 6.86 mmol) 和乙酸(13 mL, 6.86 mmol) 的溶液在微波辐照下在150℃下加热25分钟。通过与甲苯共沸蒸发除去溶剂，并将粗产物通过硅胶色谱(biotage, DCM/MeOH中的25% aq. NH<sub>4</sub>OH (1/9)) 进行纯化，从而给出白色固体形式的产物(1.6 g, 85%)。<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm = 7.42 – 7.21 (m, 5H), 6.93 (bs, 1H), 3.63 (s, 2H), 2.90 (dt, J= 10.0, 4.0 2H), 2.42 (t, J=10.0, 2H), 2.16 – 2.08 (m, 2H), 1.65 – 1.55 (m, 2H), 1.44 (s, 6H)。HRMS m/z (ESI<sup>+</sup>) [M+H]<sup>+</sup> C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O, 计算值274.1914, 发现值274.1924, Rt = 0.60 min (HPLC方法E)。

[0394] 5b.2,2-二甲基-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-4-酮



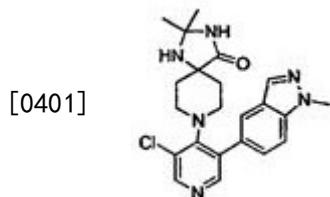
[0396] 对8-苯甲基-2,2-二甲基-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-4-酮(1.5 g, 5.49 mmol) 在EtOH(25 mL) 中的溶液添加浓乙酸(0.941 mL, 16.46 mmol) 和氢氧化钯(碳上20 wt%, 165 mg, 2.140 mmol)，并将悬浮液在H<sub>2</sub>-氛围下在40℃下搅拌8小时。将混合物经Celite过滤，并将残留物用MeOH(250 mL) 洗涤。将滤液在真空中浓缩，并将所得到的残留物用SCX2筒(载有DCM/MeOH, 9:1, 用DCM/MeOH中的1N NH<sub>3</sub>, 9:1洗脱) 进行纯化，从而给出白色固体形式的产物(850 mg, 85%)。<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO) ppm = 8.16 (s, 1H), 2.77 (dt, J=12.0, 2.8, 2H), 2.66 (dt, J=12.0, 2.8, 2H), 1.62 (td, J=12.5, 4.4, 2H), 1.31 – 1.22 (m, 2H), 1.26 (s, 6H)。HRMS m/z (ESI<sup>+</sup>) [M+H]<sup>+</sup> C<sub>9</sub>H<sub>18</sub>N<sub>3</sub>O, 计算值184.1444, 发现值184.1444, Rt = 0.22 min (HPLC方法E)。

[0397] 5c.8-(3-溴-5-氯吡啶-4-基)-2,2-二甲基-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-4-酮



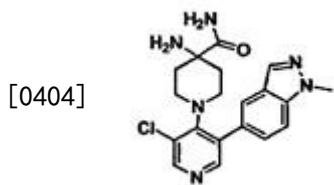
[0399] 根据总体程序A, 通过使3-溴-4,5-二氯吡啶和2,2-二甲基-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-4-酮反应来制备标题化合物，并且将其通过纯化方法D和I进行纯化。<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO) ppm = 8.55 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.29 (bs, 1H), 3.46 (td, J=12.3, 2.1, 2H), 3.23 – 3.14 (m, 2H), 2.87 (bs, 1H), 1.95 (td, J=12.3, 4.3, 2H), 1.55 – 1.47 (m, 2H), 1.31 (s, 6H)。HRMS m/z (ESI<sup>+</sup>) [M+H]<sup>+</sup> C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>BrClN<sub>4</sub>O, 计算值373.0425, 发现值373.0420, Rt = 1.95 min (HPLC方法E)。

[0400] 5d.8-(3-氯-5-(1-甲基-1H-𫫇唑-5-基)吡啶-4-基)-2,2-二甲基-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-4-酮



[0402] 根据总体程序B,通过使8-(3-溴-5-氯吡啶-4-基)-2,2-二甲基-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-4-酮和1-甲基-1H-吲唑-5-硼酸反应来制备标题化合物,并且将其通过纯化方法C、I和E进行纯化。<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO) ppm = 8.43 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.11 (d, J=1.0, 1H), 7.75 (d, J=8.7, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.33 (dd, J=8.7, 1.0, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.04 - 2.96 (m, 2H), 2.82 (t, J=12.0 2H), 2.60 (s, 1H), 1.76 (td, J=12.0, 4.0, 2H), 1.33 - 1.25 (m, 2H), 1.21 (s, 6H)。HRMS m/z (ESI<sup>+</sup>) [M+H]<sup>+</sup> C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>C1N<sub>6</sub>O, 计算值425.1851,发现值425.1846,Rt = 1.95 min (HPLC方法E)。

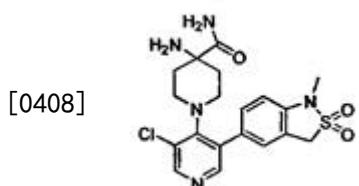
[0403] 5e. 4-氨基-5'-氯-3'-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶基-4-甲酰胺 83



[0405] 在氮气氛围下,对8-(3-氯-5-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)吡啶-4-基)-2,2-二甲基-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-4-酮(16 mg, 0.038 mmol)在MeOH(1.2 mL)中的溶液添加HCl(1M, 0.075 mL, 0.151 mmol),并将混合物在微波辐照下在100℃下加热2小时,然后将混合物用饱和NaHCO<sub>3</sub>溶液和EtOAc稀释。将层进行分离,将水层用EtOAc萃取三次,并将合并的有机层用盐水洗涤、经MgSO<sub>4</sub>干燥、过滤、并在真空中浓缩。将所得到的棕色固体通过硅胶色谱(biotage, DCM/EtOH)进行纯化,从而给出淡黄色油,将其进一步使用SCX2-筒(载有DCM/MeOH, 9:1, 用DCM/MeOH中的1N NH<sub>3</sub>, 5:1洗脱)来纯化,从而给出白色固体形式的产物(5 mg, 35%)。<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO) ppm = 8.44 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.10 (d, J=1.1, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.73 (d, J=8.8, 1H), 7.34 (dd, J=8.8, 1.1, 1H), 6.98 (bs, 2H), 4.09 (s, 3H), 2.96 - 2.79 (m, 4H), 1.95 - 1.85 (m, 2H), 1.33 - 1.21 (m, 2H)。HRMS m/z (ESI<sup>+</sup>) [M+H]<sup>+</sup> C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>C1N<sub>6</sub>O, 计算值385.1538,发现值385.1540,Rt = 1.34 min (HPLC方法E)。

[0406] 使用同样的路线,使用下述各化合物来合成化合物 44和73:1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,3-二氢苯并[c]异噻唑 2,2-二氧化物;或1-甲基 6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吲哚啉-2-酮。

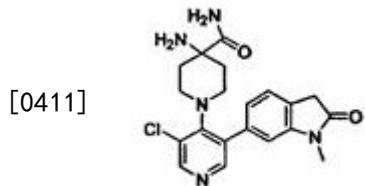
[0407] 4-氨基-5'-氯-3'-(1-甲基-2,2-二氧化代-2,3-二氢-1H-苯并[c]异噻唑-5-基)-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶基-4-甲酰胺 44



[0409] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d6) ppm = 8.90 (d, J=1.2, 1H), 8.49 (d, J=1.2, 1H), 7.48 - 7.41 (m, 2H), 7.09 (d, J=8.2, 1H), 4.73 (s, 2H), 3.36 - 3.18 (m, 4H), 3.16 (s, 3H), 2.36 - 2.23 (m, 2H), 1.93 - 1.82 (m, 2H)。LCMS (方法A) :Rt

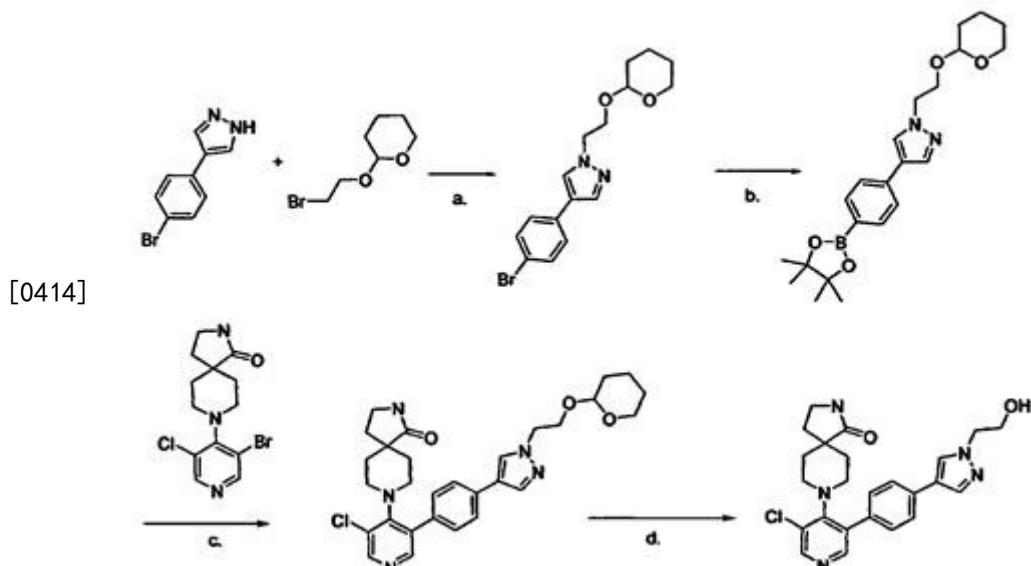
1.12 min, (M+H) 436。

[0410] 4-氨基-5'-氯-3'-(1-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-吲哚-6-基)-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶基-4-甲酰胺 73

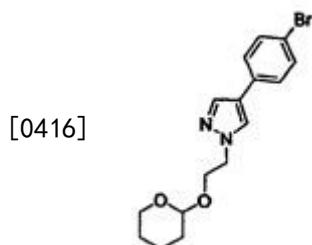


[0412]  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ppm = 8.48 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.35 (d,  $J=7.4$ , 1H), 7.35 (s, 1H), 6.99 (dd,  $J=7.4$ , 1.3, 1H), 6.83 (s, 1H), 5.39 (s, 1H), 3.61 (s, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.17 – 3.10 (m, 2H), 2.97 (t,  $J=11.4$ , 2H), 2.26 – 2.17 (m, 2H), 1.66 (bs, 2H), 1.42 – 1.35 (m, 2H)。LCMS(方法 E) :Rt 1.27 min, (M+H) 400。

[0413] 6.8-(3-氯-5-{4-[1-(2-羟基-乙基)-1H-吡唑-4-基]-苯基}-吡啶-4-基)-2,8-二氮杂-螺[4.5]癸烷-1-酮 5 的制备



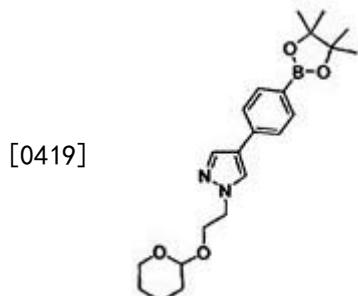
[0415] 6a. 4-(4-溴-苯基)-1-[2-(四氢-吡喃-2-基氧基)-乙基]-1H-吡唑



[0417] 将4-(4-溴苯基)吡唑(2.00 g, 8.97 mmol)溶解在乙腈(300 mL)中。添加碳酸铯(4.38 g, 13.4 mmol)和2-(2-溴-乙氧基)-四氢吡喃(96 %, 2.54 g, 11.7 mmol), 并在RT下搅拌15小时。接着, 将混合物在70°C下搅拌24小时。将淡黄色反应混合物经硅藻土过滤, 并用EtOAc洗涤。将滤液蒸发至干, 并且在没有进一步纯化的情况下在下一步骤中使用, 从而生成黄色油(94 %纯度, 3.10 g, 8.31 mmol, 93 %)。LC/MS(方法 B) :Rt 2.52 min, (M+H)

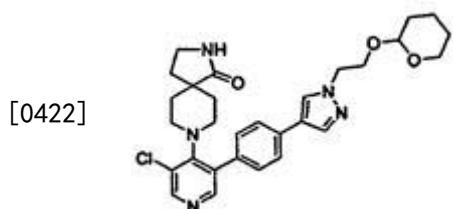
353。

[0418] 6b.1-[2-(四氢-吡喃-2-基氧基)-乙基]-4-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-苯基]-1H-吡唑



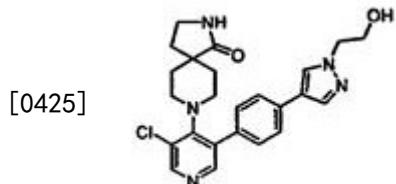
[0420] 将4-(4-溴-苯基)-1-[2-(四氢-吡喃-2-基氧基)-乙基]-1H-吡唑(94 %, 3.10 g, 8.31 mmol)溶解在THF(100 mL)中，并添加双(频哪醇合(pinacolato))二硼(4.22 g, 16.6 mmol)、乙酸钾(2.45 g, 24.9 mmol)和Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>•CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(664 mg, 0.83 mmol)，并将混合物在氮气氛围下在70℃下搅拌15小时。将反应混合物用EtOAc稀释、过滤并蒸发。将暗棕色残留物通过快速色谱(DCM/MeOH)进行纯化，从而生成2.35 g(94 %纯度, 5.55 mmol, 67 %)的黄色粘稠油。LC/MS(方法B):Rt 3.17 min, (M+H) 399。

[0421] 6c.8-[3-氯-5-(4-{1-[2-(四氢-吡喃-2-基氧基)-乙基]-1H-吡唑-4-基}-苯基)-吡啶-4-基]-2,8-二氮杂-螺[4.5]癸烷-1-酮



[0423] 将8-(3-溴-5-氯-吡啶-4-基)-2,8-二氮杂-螺[4.5]癸烷-1-酮(1.20 g, 3.10 mmol)悬浮于乙腈(100 mL)中。添加1-[2-(四氢-吡喃-2-基氧基)-乙基]-4-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-苯基]-1H-吡唑(94 %纯度, 1.97 g, 4.65 mmol)、碳酸钠溶液(0.5 M, 12.4 mL, 6.20 mmol)和Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>•CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(127 mg, 0.16 mmol)。将反应混合物在70℃下搅拌15小时。将反应混合物用EtOAc处理、减压下通过Celite过滤、并蒸发至干。将棕色残留物通过快速色谱(DCM/MeOH)进行纯化，从而给出1.00 g(60 %)的蜂蜜色固体形式的标题化合物。LC/MS(方法B):Rt 2.22 min, (M+H) 536。

[0424] 6d.8-(3-氯-5-{4-[1-(2-羟基-乙基)-1H-吡唑-4-基]-苯基}-吡啶-4-基)-2,8-二氮杂-螺[4.5]癸烷-1-酮 5

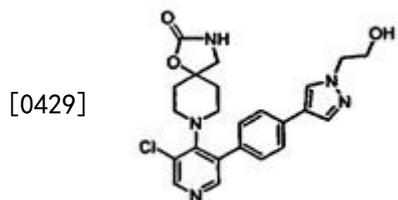


[0426] 将8-[3-氯-5-(4-{1-[2-(四氢-吡喃-2-基氧基)-乙基]-1H-吡唑-4-基}-苯基)-吡啶-4-基]-2,8-二氮杂-螺[4.5]癸烷-1-酮(1.00 g, 1.87 mmol)溶解于DCM SeccoSolv®

(40 mL) 中，并用二氧杂环己烷中的HCl (4 M, 1.85 mL, 7.39 mmol) 进行处理。形成米色沉淀物，并将悬浮液在RT下搅拌15小时。将所得到的溶液过滤，并将残留物用DCM洗涤。将残留物溶解于水中，并用碳酸钠处理。形成棕色沉淀物。添加DCM，并将混合物通过相分离器过滤。将溶剂蒸发至干，并且将残留物通过快速色谱 (DCM/MeOH) 进行纯化。将固体残留物从二乙醚/乙腈结晶化，将其过滤并用二乙醚洗涤，从而得到灰白色固体 (449 mg, 55 %)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO) ppm = 8.45 (s, 1H), 8.24 – 8.17 (m, 2H), 7.95 (d, J=1.0, 1H), 7.72 – 7.61 (m, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.38 – 7.29 (m, 2H), 4.94 – 4.83 (m, 1H), 4.21 – 4.08 (m, 2H), 3.82 – 3.68 (m, 2H), 3.14 – 3.00 (m, 4H), 2.71 – 2.58 (m, 2H), 1.86 – 1.79 (m, 2H), 1.78 – 1.64 (m, 2H), 1.25 (d, J=12.8, 2H)。LC/MS (方法 B) :Rt 1.80 min, (M+H) 452。

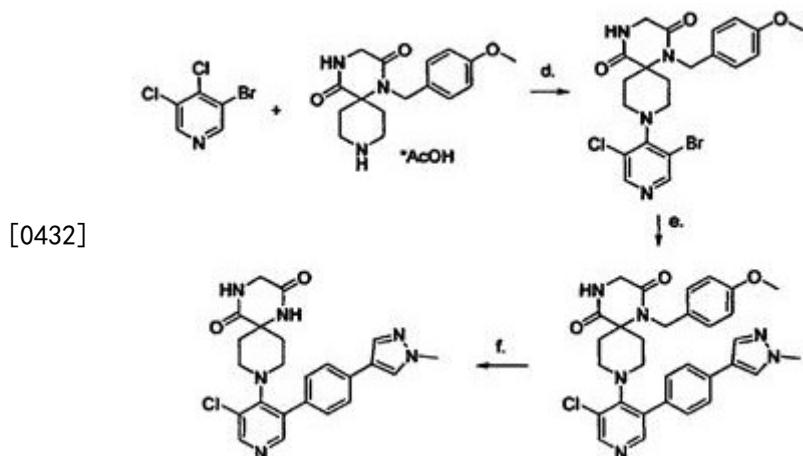
[0427] 类似于该程序，还由中间体C9合成化合物 15。

[0428] 8-(3-氯-5-{4-[1-(2-羟基-乙基)-1H-吡唑-4-基]-苯基}-吡啶-4-基)-1-氧杂-3,8-二氮杂-螺[4.5]癸烷-2-酮

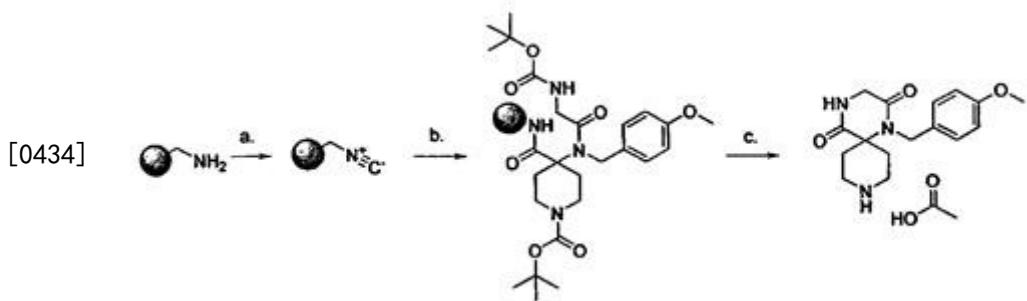


[0430] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d6) ppm = 8.54 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.75 – 7.69 (m, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.38 – 7.31 (m, 2H), 4.17 (t, J=5.6, 2H), 3.78 (t, J=5.6, 2H), 3.19 (s, 2H), 3.03 – 2.86 (m, 4H), 1.81 – 1.68 (m, 4H)。LCMS (方法 B) :Rt 1.75 min, (M+H) 454。

[0431] 7.9-{3-氯-5-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苯基]-吡啶-4-基}-1,4,9-三氮杂-螺[5.5]十一烷-2,5-二酮 17 的制备



[0433] 1-(4-甲氧基-苯甲基)-1,4,9-三氮杂-螺[5.5]十一烷-2,5-二酮乙酸盐的制备



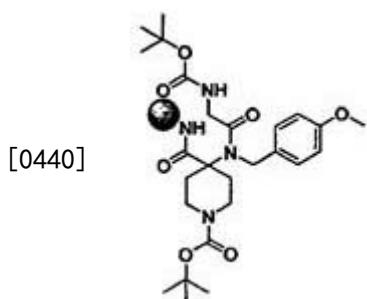
[0435] 类似于在Habashita, Hiromu; Kokubo, Masaya; Hamano, Shin-ichi; Hamanaka, Nobuyuki; Toda, Masaaki; Shibayama, Shiro; Tada, Hideaki; Sagawa, Kenji; Fukushima, Daikichi; Maeda, Kenji; Mitsuya, Hiroaki, J. Med. Chem. 2006, 4140-4144中报道的方法。

[0436] 7a. 亚甲基-异腈树脂

[0437]

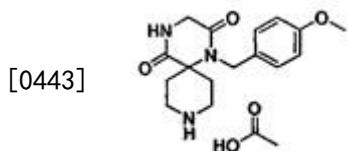
[0438] 将氨基甲基聚苯乙烯树脂(2.00 g, 2.86 mmol)用DMF(20 mL x 2)洗涤,并将其悬浮于DMF(20 mL)和甲酸乙酯(30 mL)的混合物中。将悬浮液在没有搅拌的情况下加热至70 °C,保持15小时。冷却至RT后,将树脂过滤并用DMF(2 x 25 mL)、DCM(4 x 25 mL)、MeOH(4 x 25 mL)和DCM(4 x 25 mL)洗涤。将树脂在减压下干燥,从而给出N-甲酰化的氨基甲基树脂。将树脂悬浮于DCM(50 mL)中,接着用三乙胺(2.38 mL, 17.2 mmol)、四氯化碳(1.67 mL, 17.2 mmol)和三苯基膦(4.50 g, 17.2 mmol)处理。将混合物在没有搅拌的情况下加热至50 °C,保持2小时。冷却至RT后,将树脂过滤并用DCM(4 x 50 mL)、MeOH(2 x 50 mL)和DCM(4 x 50 mL)洗涤。将树脂在减压下干燥,从而给出黄色的亚甲基-异腈树脂(2.70 g, 2.86 mmol)。

[0439] 7b. 聚合物键合的4-[ (2-叔丁氧基羰基氨基-乙酰基)- (4-甲氧基-苯甲基)-氨基]-4-氨基甲酰基-哌啶-1-甲酸叔丁酯



[0441] 将亚甲基-异腈树脂(2.70 g, 2.86 mmol)用THF/MeOH(1:1, 40 mL)洗涤,并将树脂悬浮于THF/MeOH(1:1, 40mL)中。添加1-Boc-4-哌啶酮(2.85 g, 14.3 mmol)、4-甲氧基苯甲基胺(1.96 g, 14.3 mmol)和N-(叔丁氧基羰基)-氨基乙酸(2.51 g, 14.3 mmol)。将混合物在没有搅拌的情况下在70°C下加热2天。冷却至RT后,将树脂过滤并用MeOH/THF(1:1, 3 x 50 mL)和DCM(4 x 50 mL)洗涤。将树脂在减压下干燥,从而给出黄色树脂形式的标题化合物(4.0g, 100%)。

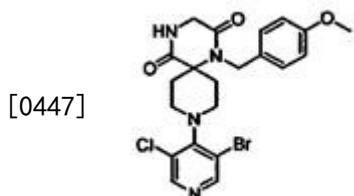
[0442] 7c. 1-(4-甲氧基-苯甲基)-1,4,9-三氮杂-螺[5.5]十一烷-2,5-二酮乙酸盐



[0444] 将聚合物键合的4-[ (2-叔丁氧基羰基氨基-乙酰基) - (4-甲氧基-苯甲基) - 氨基] - 4-氨基甲酰基-哌啶-1-甲酸叔丁酯(3.50 g, 2.50 mmol)悬浮于DCM中。在0℃下,添加三氟乙酸(7 mL),将混合物暖热至RT并继续振荡4小时。过滤后,将树脂用DCM(3 x 40 mL)、甲苯(2 x 40 mL)和甲苯中的1.25 M乙酸(50 mL)洗涤。将树脂悬浮于甲苯中的1.25 M乙酸(50 mL)中,并在回流下加热2天。

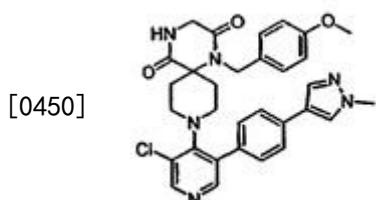
[0445] 将树脂过滤并用DCM/MeOH(1:1, 2 x 40 mL)洗涤。收集滤液并将其蒸发至干。将残留物溶解于MeOH中,并用二乙醚缓慢处理。将所得到的沉淀物在减压下过滤、用二乙醚洗涤、并在减压下干燥,从而产生灰白色固体形式的标题化合物(560 mg, 54%)。LC/MS(方法B):Rt 1.69 min, (M+H) 304。

[0446] 7d. 9-(3-溴-5-氯-吡啶-4-基)-1-(4-甲氧基-苯甲基)-1,4,9-三氮杂-螺[5.5]十一烷-2,5-二酮



[0448] 将3-溴-4,5-二氯-吡啶(250 mg, 1.10 mmol)和1-(4-甲氧基-苯甲基)-1,4,9-三氮杂-螺[5.5]十一烷-2,5-二酮乙酸盐(400 mg, 1.10 mmol)溶解于NMP(8 mL)和三乙胺(0.46 mL, 3.31 mmol)中,并在微波辐照下在220℃下搅拌1小时。将混合物倒入水(80 mL)中,并用DCM(2 x 100 mL)萃取。将有机层干燥并蒸发至干。将油状残留物(含NMP)通过快速色谱(DCM/MeOH)纯化。将溶剂蒸发至干。将残留物溶解于DCM(3 mL)中,并用二乙醚(35 mL)处理。将所得到的沉淀物过滤、并在减压下干燥,从而给出灰白色固体形式的标题化合物(180 mg, 33%)。LC/MS(方法B):Rt 2.43 min, (M+H) 495。

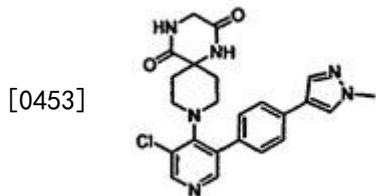
[0449] 7e. 9-{3-氯-5-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苯基]-吡啶-4-基}-1-(4-甲氧基-苯甲基)-1,4,9-三氮杂-螺[5.5]十一烷-2,5-二酮



[0451] 将9-(3-溴-5-氯-吡啶-4-基)-1-(4-甲氧基-苯甲基)-1,4,9-三氮杂-螺[5.5]十一烷-2,5-二酮(90.0 mg, 0.18 mmol)和1-甲基-4-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧化杂硼杂环戊烷-2-基)-苯基]-1H-吡唑(77.7 mg, 0.27 mmol)溶解于乙腈(4 mL)中。添加碳酸钠溶液(0.5 M, 0.73 mL, 0.36 mmol)和Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> • CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(7.44 mg, 0.01 mmol)。将微波小瓶封闭、脱气并用氮气吹扫,并在微波辐照下在120℃下搅拌1小时。将混合物过滤、蒸发、并通过快速色谱(DCM/MeOH)进行纯化。将含产物的部分合并并蒸发,从而给出白色固体形式

的标题化合物 (61.0 mg, 59%)。LC/MS (方法 B) :Rt 2.38 min, (M+H) 685。

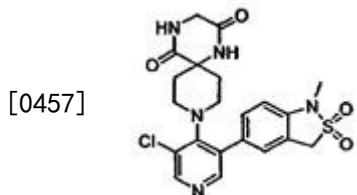
[0452] 7f. 9-{3-氯-5-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苯基]-吡啶-4-基}-1,4,9-三氮杂-螺[5.5]十一烷-2,5-二酮 17



[0454] 将9-{3-氯-5-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苯基]-吡啶-4-基}-1-(4-甲氧基-苯甲基)-1,4,9-三氮杂-螺[5.5]十一烷-2,5-二酮 (61.0 mg, 0.11 mmol) 的混合物溶解于三氟乙酸 (4 mL) 中，并在RT下搅拌15小时。将混合物蒸发并通过制备型HPLC (MeCN/水) 进行纯化。将含产物的部分合并并冻干，从而给出白色片形式的标题化合物 (32.2 mg, 52%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm = 8.55 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.97 – 7.94 (m, 1H), 7.93 (d, J=0.8, 1H), 7.71 – 7.63 (m, 2H), 7.39 – 7.31 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.71 (d, J=2.3, 2H), 3.20 – 3.04 (m, 4H), 2.05 – 1.93 (m, 2H), 1.67 – 1.56 (m, 2H)。LC/MS (方法 B) :Rt 1.73 min, (M+H) 451。

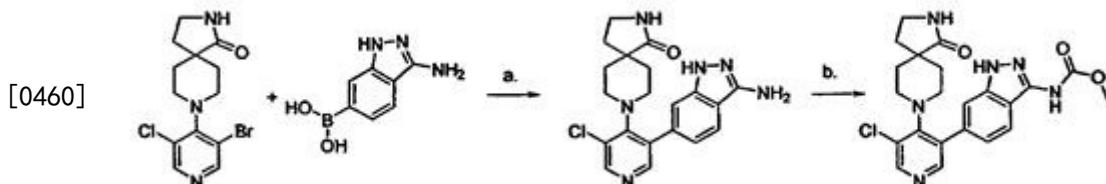
[0455] 根据该程序，还使用1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,3-二氢苯并[c]异噻唑 2,2-二氧化物代替1-甲基-4-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-苯基]-1H-吡唑来合成化合物 21。

[0456] 9-[3-氯-5-(1-甲基-2,2-二氧化代-2,3-二氢-1H-苯并[c]异噻唑-5-基)-吡啶-4-基]-1,4,9-三氮杂-螺[5.5]十一烷-2,5-二酮 21



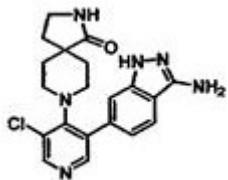
[0458] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm = 8.52 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.40 – 7.33 (m, 2H), 7.04 (d, J=8.2, 1H), 4.73 (s, 2H), 3.73 – 3.72 (m, 2H), 3.13 – 3.05 (m, 7H), 1.99 – 1.91 (m, 2H), 1.60 – 1.53 (m, 2H)。LC/MS (方法 B) :Rt 1.63 min, (M+H) 476。

[0459] 8. {6-[5-氯-4-(1-氧化代-2,8-二氮杂-螺[4.5]癸-8-基)-吡啶-3-基]-1H-吲唑-3-基}-氨基甲酸甲酯 23 的制备



[0461] 8a. 8-[3-(3-氨基-1H-吲唑-6-基)-5-氯-吡啶-4-基]-2,8-二氮杂-螺[4.5]癸烷-1-酮 7

[0462]

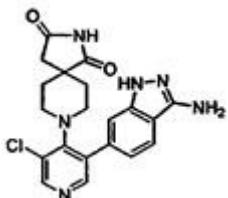


[0463] 在螺旋帽容器中,将8-(3-溴-5-氯-吡啶-4-基)-2,8-二氮杂-螺[4.5]癸烷-1-酮(1.50 g, 4.09 mmol)和(3-氨基-1H-吲唑-6-基)硼酸盐酸盐(1.10 g, 4.91 mmol)溶解于乙腈(75 mL)中。添加碳酸钠溶液(0.5 M, 24.6 mL, 12.3 mmol)和Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> • CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(167 mg, 0.20 mmol)。将氮气吹扫通过混合物10分钟,并将混合物在80℃下搅拌2天。将混合物用乙腈(100 mL)稀释、过滤并蒸发至干。将残留物通过快速色谱(DCM/MeOH)纯化。将油状残留物溶解于DCM/MeOH(3:1, 20 mL)中,并用二乙醚(100 mL)缓慢处理。将所得到的米色沉淀物过滤、用二乙醚(20 mL)洗涤并在减压下在50℃下干燥15小时,从而生成淡棕色固体形式的标题化合物(346 mg, 21 %)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 11.49 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.75 (d, J=8.2, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.22 – 7.16 (m, 1H), 6.82 (dd, J=8.2, 1.3, 1H), 5.39 (s, 2H), 3.09 (t, J=6.8, 2H), 3.06 – 2.99 (m, 2H), 2.66 – 2.55 (m, 2H), 1.78 (t, J=6.8, 2H), 1.70 (td, J=12.4, 4.2, 2H), 1.26 – 1.17 (m, 2H)。LC/MS(方法B): Rt 1.59 min, (M+H) 397。

[0464] 根据该程序,由中间体C2合成化合物 14。

[0465] 8-[3-(3-氨基-1H-吲唑-6-基)-5-氯-吡啶-4-基]-2,8-二氮杂-螺[4.5]癸烷-1,3-二酮

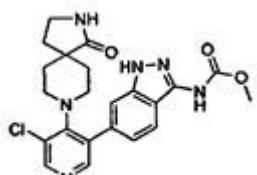
[0466]



[0467] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 12.71 – 11.46 (m, 1H), 11.08 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.89 (d, J=8.3, 1H), 7.34 – 7.30 (m, 1H), 6.96 (dd, J=8.3, 1.4, 1H), 3.16 – 3.07 (m, 2H), 2.70 – 2.59 (m, 2H), 2.44 (s, 2H), 1.79 (td, J=12.3, 4.1, 2H), 1.52 – 1.45 (m, 2H)。LC/MS(方法B): Rt 1.54 min, (M+H) 411。

[0468] 8b. {6-[5-氯-4-(1-氧代-2,8-二氮杂-螺[4.5]癸-8-基)-吡啶-3-基]-1H-吲唑-3-基}-氨基甲酸甲酯 23

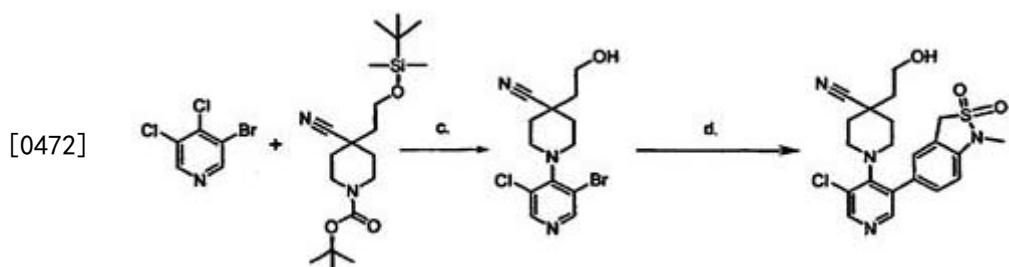
[0469]



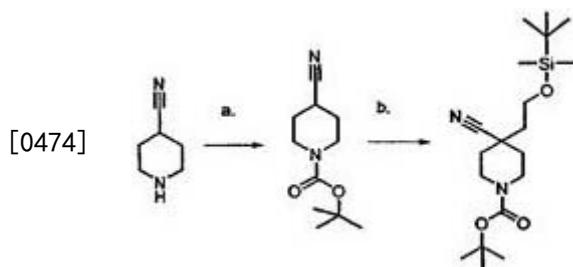
[0470] 对螺旋帽容器中的8-[3-(3-氨基-1H-吲唑-6-基)-5-氯-吡啶-4-基]-2,8-二氮杂-螺[4.5]癸烷-1-酮(30.0 mg, 0.076 mmol)在吡啶(1 mL)中的溶液,在冰冷的条件下添加氯甲酸甲酯(5.86 μl, 0.076 mmol)。将反应混合物在冷却的条件下搅拌3小时。添加额外

的氯甲酸甲酯(5.90  $\mu\text{l}$ , 0.076 mmol), 并将反应混合物在RT下搅拌额外17小时。添加额外的氯甲酸甲酯(10.0  $\mu\text{l}$ , 0.13 mmol), 并继续在RT下搅拌4小时。添加额外的氯甲酸甲酯(2.00 mmol), 并继续搅拌4天。将红色的反应混合物蒸发至干, 并直接通过制备型HPLC(MeCN, 水)进行纯化, 从而给出灰白色固体形式的标题化合物(11 mg, 25 %)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm = 12.75 (s, 1H), 9.88 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.84 (d, J=8.4, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.01 (dd, J=8.4, 1.4, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.19 – 3.11 (m, 2H), 3.09 (t, J=6.8, 2H), 2.72 – 2.61 (m, 2H), 1.80 (t, J=6.8, 2H), 1.75 – 1.66 (m, 2H), 1.31 – 1.22 (m, 2H)。LC/MS(方法 B): Rt 1.82 min, (M+H) 455。

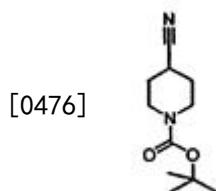
[0471] 9.5'-氯-4-(2-羟基-乙基)-3'-(1-甲基-2,2-二氧代-2,3-二氢-1H-苯并[c]异噻唑-5-基)-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶基-4-甲腈 33 的制备



[0473] 4-[2-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧基)-乙基]-4-氰基-哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备

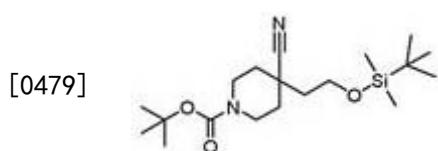


[0475] 9a. 4-氰基-哌啶-1-甲酸叔丁酯



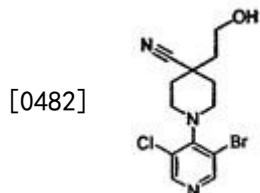
[0477] 将4-氰基哌啶(5.00 g, 0.044 mol)溶解在1,4-二氧杂环己烷(50 mL)中, 并在RT下对反应混合物逐滴添加二碳酸二叔丁酯(10.4 mL, 0.049 mol)。将混合物在相同的温度下搅拌过夜。将反应混合物用DCM稀释、用NaHCO<sub>3</sub>溶液和NaCl溶液洗涤、经硫酸钠干燥、过滤并蒸发至干, 从而给出淡黄色油形式的标题化合物(9.00 g, 97 %), 其在没有进一步纯化的情况下即使用。LC/MS(方法 B): Rt 2.00 min, (M+Na) 233.

[0478] 9b. 4-[2-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧基)-乙基]-4-氰基-哌啶-1-甲酸叔丁酯



[0480] 将4-氰基-哌啶-1-甲酸叔丁酯(2.00 g, 9.51 mmol)溶解于THF SeccoSolv® (40 mL) 中。在-10℃下,逐滴添加双(三甲基甲硅烷基) 氨化锂(THF/乙苯中的1.06 M溶液, 13.5 mL, 14.3 mmol)。对该溶液, 在-10℃下逐滴添加(2-溴-乙氧基)-叔丁基-二甲基-硅烷(3.09 mL, 14.3 mmol) 在THF SeccoSolv® (20 mL) 中的溶液。将反应混合物暖热至RT, 并搅拌额外4小时。将反应混合物用水和EtOAc处理, 并将层分离。将有机层经硫酸钠干燥、过滤, 并将溶剂蒸发至干。将黄色油通过快速色谱(庚烷/DCM) 进行纯化, 从而得到无色油形式的标题化合物(2.00 g, 41 %)。LC/MS(方法 B) :Rt 3.62 min, (M+Na) = 391。

[0481] 9c. 3'-溴-5'-氯-4-(2-羟基-乙基)-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶基-4-甲腈

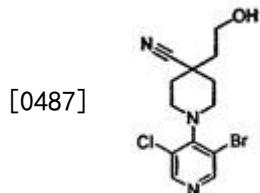


[0483] 在微波容器中, 将3-溴-4,5-二氯-吡啶(515 mg, 2.27 mmol) 溶解于NMP(6 mL) 中。在RT下添加4-[2-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧基)-乙基]-4-氰基-哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.10 g, 2.27 mmol) 和三乙胺(0.94 mL, 6.80 mmol)。在微波辐照下, 将混合物在220℃下搅拌2小时。将暗棕色的反应混合物用100 mL的水和EtOAc(100 mL) 处理。将有机层分离, 并将水层用EtOAc萃取。将合并的有机层干燥、过滤并蒸发至干。将油状残留物通过快速色谱(DCM/MeOH) 进行纯化, 从而给出白色固体形式的标题化合物(250 mg, 70 %纯度, 22 %)。LC/MS(方法 B) :Rt 2.38 min, (M+H) 344/346。

[0484] 另外, 将甲硅烷基保护的衍生物3'-溴-4-[2-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧基)-乙基]-5'-氯-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶基-4-甲腈以34 %的产率(350 mg) 进行分离。LC/MS(方法 B) :Rt 3.78 min, (M+H) 458/460。

[0485] 在螺旋帽玻璃容器中, 将3-溴-4-[2-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧基)-乙基]-5'-氯-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶基-4-甲腈(350 mg, 0.76 mmol) 溶解于THF SeccoSolv® (10 mL) 中, 并添加四正丁基氟化铵三水合物(397 mg, 1.52 mmol)。将反应混合物在RT下搅拌15小时。将反应混合物蒸发至干, 并将油状残留物用EtOAc和水处理。将有机层用水洗涤、经硫酸钠干燥并蒸发至干。将棕色残留物通过快速色谱(DCM/MeOH) 进行纯化, 从而生成白色固体形式的标题化合物(241 mg, 92 %)。LC/MS(方法 B) :Rt 2.39 min, (M+H) 344/346。

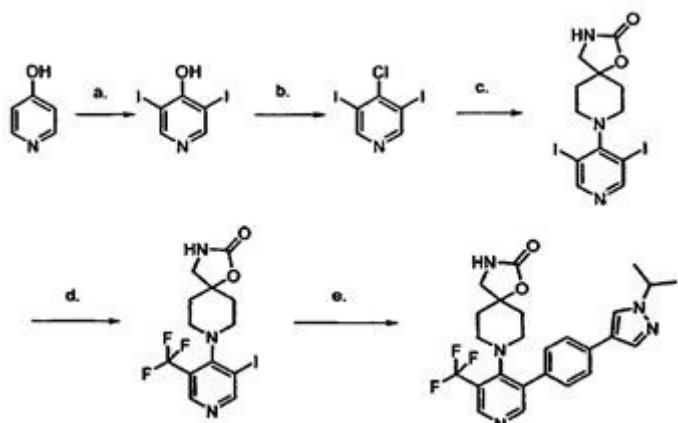
[0486] 9d. 5'-氯-4-(2-羟基-乙基)-3'-(1-甲基-2,2-二氧化-2,3-二氢-1H-苯并[c]异噻唑-5-基)-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶基-4-甲腈 33



[0488] 在微波小瓶中, 将3'-溴-5'-氯-4-(2-羟基-乙基)-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶基-4-甲腈(70 %纯度, 125 mg, 0.25 mmol) 溶解于乙腈(3 mL) 中。添加1-甲基-5-(4,4,5,

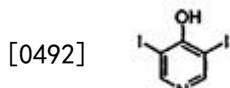
5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,3-二氢-苯并[c]异噻唑 2,2-二氧化物 (78.5 mg, 0.25 mmol)、碳酸钠溶液 0.5 M (1.02 mL, 0.51 mmol) 和 Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> • CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10.4 mg, 0.013 mmol)。将封闭的小瓶用氮气吹扫两次，并在微波辐照下在 120°C 下加热 1 小时。将反应混合物用 EtOAc 和水处理。将有机层经硫酸钠干燥、过滤，并将溶剂在减压下蒸发。将棕色残留物通过制备型 HPLC (MeCN/水) 进行纯化，从而给出米色固体形式的标题化合物 (27.2 mg, 19 %)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm = 8.53 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.40 – 7.35 (m, 2H), 7.07 (d, J=8.0, 1H), 4.67 (s, 2H), 3.58 (t, J=6.8, 2H), 3.10 (s, 3H), 3.09 – 3.03 (m, 2H), 2.90 – 2.78 (m, 2H), 1.87 – 1.79 (m, 2H), 1.71 (t, J=6.7, 2H), 1.58 – 1.47 (m, 2H)。LC/MS (方法 B) : Rt 2.51 min, (M+H) 447。

[0489] 10.8-{3-[4-(1-异丙基-1H-吡唑-4-基)-苯基]-5-三氟甲基-吡啶-4-基}-1-氧杂-3,8-二氮杂-螺[4.5]癸烷-2-酮 38 的制备



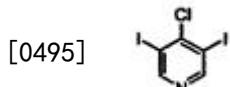
[0490]

[0491] 10a. 3,5-二碘-吡啶-4-醇



[0493] 在 3 L 三颈圆底烧瓶中，将 1,4-二氢吡啶-4-酮 (50.0 g, 0.50 mol) 和 N-碘代琥珀酰亚胺 (232 g, 1.00 mmol) 悬浮在乙腈 (1 L) 中。将反应混合物回流 3 小时。将混合物用冰浴冷却，然后过滤并用乙腈 (150 mL) 洗涤。在减压下将淡黄色固体在 60°C 下干燥 15 小时，从而获得淡黄色固体形式的 165 g (95 %) 的标题化合物。LC/MS (方法 B) : Rt 1.34 min, (M+H) 348。

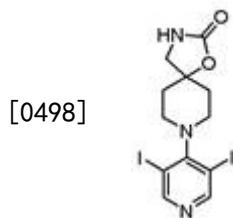
[0494] 10b. 4-氯-3,5-二碘-吡啶



[0496] 在 3 L 三颈圆底烧瓶中，将 3,5-二碘-吡啶-4-醇 (150 g, 432 mmol) 悬浮在 DMF (1 L) 中。在 70°C 下对该混合物逐滴添加磷酰氯 (39.7 mL, 432 mmol) (略微放热的反应)。将混合物进一步加热至 95°C，保持 30 分钟。将暗棕色混合物冷却至 RT 并倒入 6 L 的冰水中。形成米色沉淀物。缓慢添加 NaHCO<sub>3</sub> 直至不再观察到气体形成。将固体过滤并用水 (2 L) 洗涤。将残留物悬浮于乙腈 (800 mL) 中，并再次过滤。将残留物用乙腈 (100 mL) 洗涤，并在减压下在 60°C 下干燥 15 小时，从而生成 142 g (95 % 纯度, 85 %) 的黄色固体，其在没有进一步纯化的

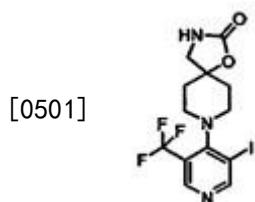
情况下即使用。LC/MS (方法 B) :Rt 3.06 min, (M+H) 366。

[0497] 10c. 8-(3,5-二碘-吡啶-4-基)-1-氧杂-3,8-二氮杂-螺[4.5]癸烷-2-酮



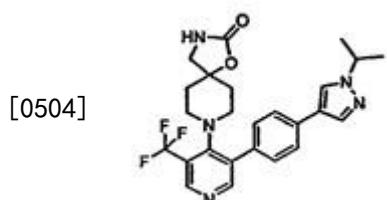
[0499] 在微波容器中,将4-氯-3,5-二碘-吡啶(95 %纯度,1.00 g,2.63 mmol)和1-氧杂-3,8-二氮杂-螺[4.5]癸烷-2-酮乙酸盐(0.68 g,3.15 mmol)悬浮于NMP(10 mL)和三乙胺(1.10 mL,7.88 mmol)中。在8次微波辐照下将混合物在220°C下搅拌2小时。将混合物倒入水(1 L)中。将所得到的沉淀物过滤并用水(100 mL)洗涤。将其再溶解于DCM(80 mL)中,蒸发至干,并将残留物通过快速色谱(DCM/MeOH)进行纯化。将蒸发后所得到的残留物悬浮于DCM(15 mL)中,并用二乙醚(50 mL)稀释。将沉淀物滤出,并用二乙醚(30 mL)洗涤。在减压下将其在60°C下干燥3小时,从而生成白色固体形式的标题化合物(2.12 g,20 %)。LC/MS (方法 B) :Rt 2.19 min, (M+H) 486。

[0500] 10d. 8-(3-碘-5-三氟甲基-吡啶-4-基)-1-氧杂-3,8-二氮杂-螺[4.5]癸烷-2-酮



[0502] 将容纳有氟化银(I)(281 mg,2.21 mmol)的Schlenk小瓶抽空并用氮气吹扫3次。在RT下添加DMF(35 mL)和(三氟甲基)三甲基硅烷(98 %,0.40 mL,2.65 mmol),并将所得到的棕色悬浮液在RT下搅拌15分钟。添加细铜粉(粒度< 63 μm,212 mg,3.33 mmol),并将所得到的暗红色悬浮液在RT下再搅拌3小时。反应混合物变绿,并且在容器壁上形成银沉淀物。添加8-(3,5-二碘-吡啶-4-基)-1-氧杂-3,8-二氮杂-螺[4.5]癸烷-2-酮(1.00 g,1.99 mmol),并将悬浮液在90°C下搅拌3小时。将绿色悬浮液用DMF(20 mL)稀释、经Celite过滤、并用DMF(5 mL)洗涤。将滤液蒸发至干。将所得到的残留物溶解于DCM(5 mL)中,并用二乙醚(25 mL)处理。将所得到的橙色沉淀物过滤、并用二乙醚(8 mL)洗涤。将沉淀物废弃。将滤液蒸发至干,并进一步通过快速色谱(DCM/MeOH)进行纯化,从而给出橙色油状晶体形式的标题化合物(498 mg,46 %)。LC/MS (方法 B) :Rt 2.58 min, (M+H) 428。

[0503] 10e. 8-{3-[4-(1-异丙基-1H-吡唑-4-基)-苯基]-5-三氟甲基-吡啶-4-基}-1-氧杂-3,8-二氮杂-螺[4.5]癸烷-2-酮 38

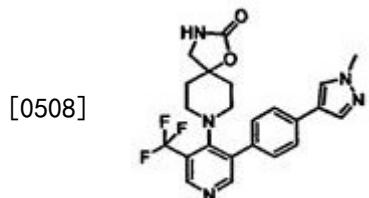


[0505] 在微波容器中,将1-异丙基-4-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷-

2-基)-苯基]-1H-吡唑(144 mg, 0.46 mmol)、(1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁)-氯化钯(II)(8.49 mg, 0.01 mmol)和8-(3-碘-5-三氟甲基-吡啶-4-基)-1-氧杂-3,8-二氮杂-螺[4.5]癸烷-2-酮(124 mg, 0.23 mmol)溶解于乙腈(4 mL)中，并添加碳酸钠溶液(0.5 M, 1.38 mL, 0.69 mmol)。将小瓶封闭、脱气、用氮气吹扫，并在微波辐照下在120℃下搅拌1小时。将混合物用乙腈(5 mL)稀释、过滤，并将溶剂蒸发。将残留物通过快速色谱(DCM/MeOH)纯化。将纯固体溶解于1N HCl(2 mL)中并冻干，从而生成黄色结晶油形式的标题化合物的盐酸盐(45.4 mg, 38 %)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm = 8.87 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.75 (d, J=8.1, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.41 (d, J=8.1, 2H), 4.52 (hept, J=6.7, 1H), 3.15 (s, 2H), 2.99 – 2.94 (m, 4H), 1.70 – 1.57 (m, 4H), 1.47 (d, J=6.7, 6H)。LC/MS(方法 C): Rt 1.03 min, (M+H) 486。

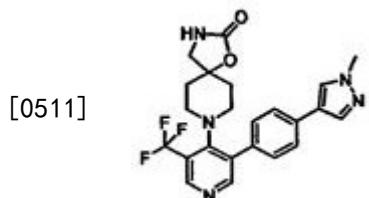
[0506] 根据该程序，使用关键中间体1-甲基-4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)-1H-吡唑或boc-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮、和1-甲基-4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)-1H-吡唑分别合成化合物 35和45。

[0507] 8-{3-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苯基]-5-三氟甲基-吡啶-4-基}-1-氧杂-3,8-二氮杂-螺[4.5]癸烷-2-酮 35



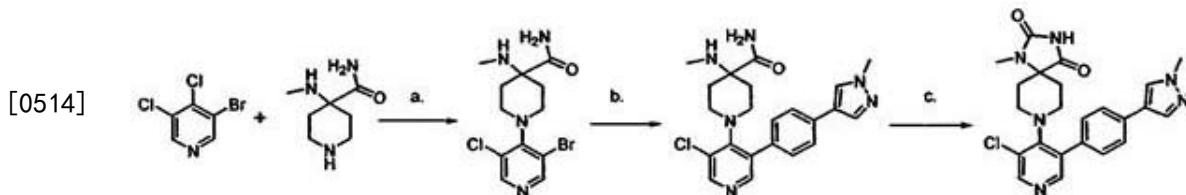
[0509] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm = 8.80 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.24 – 8.20 (m, 1H), 7.96 – 7.92 (m, 1H), 7.73 – 7.68 (m, 2H), 7.43 – 7.36 (m, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.12 (s, 2H), 2.96 – 2.82 (m, 4H), 1.70 – 1.56 (m, 4H)。LC/MS(方法 B): Rt 1.98 min, (M+H) 458。

[0510] 8-{3-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苯基]-5-三氟甲基-吡啶-4-基}-2,8-二氮杂-螺[4.5]癸烷-1-酮 45

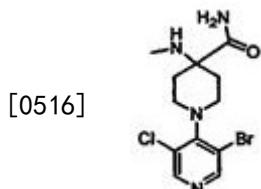


[0512] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm = 8.82 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.94 (d, J=0.8, 1H), 7.72 – 7.67 (m, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.41 – 7.36 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.11 – 2.98 (m, 4H), 2.73 – 2.62 (m, 2H), 1.71 (t, J=6.8, 2H), 1.63 (td, J=12.4, 4.1, 2H), 1.21 – 1.13 (m, 2H)。LC/MS(方法 C): Rt 0.93 min, (M+H) 456。

[0513] 11.8-{3-氯-5-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苯基]-吡啶-4-基}-1-甲基-1,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸烷-2,4-二酮 49 的制备

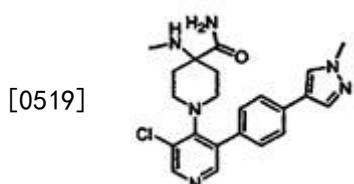


[0515] 11a. 3'-溴-5'-氯-4-甲基氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶基-4-甲酰胺



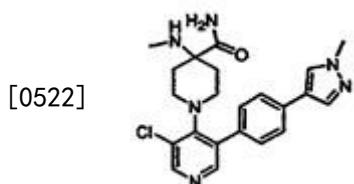
[0517] 在微波容器中,将3-溴-4,5-二氯-吡啶(400 mg,1.76 mmol)溶解于NMP(5 mL)中。添加4-甲基氨基-哌啶-4-甲酰胺(416 mg,2.64 mmol)和三乙胺(0.73 mL,5.29 mmol)。在微波辐照下,将封闭的小瓶在220℃下搅拌1小时。将棕色反应混合物用水处理。由于没有形成晶体,因此将混合物蒸发至干并通过快速色谱(DCM/MeOH)进行纯化,从而给出淡棕色固体形式的标题化合物(467 mg,72 %)。LC/MS(方法 B):Rt 1.24 min, (M+H) 347/349。

[0518] 11b. 5'-氯-4-甲基氨基-3'-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苯基]-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶基-4-甲酰胺



[0520] 在微波容器中,将3'-溴-5'-氯-4-甲基氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶基-4-甲酰胺(233 mg,0.637 mmol)和1-甲基-4-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-苯基]-1H-吡唑(300 mg,0.96 mmol)溶解于乙腈(5 mL)中。添加碳酸钠溶液(0.5 M,2.60 mL,1.27 mmol)和1,1-双(二苯基膦基)二茂铁二氯化钯(II),99 %(47.0 mg,0.064 mmol)。在微波辐照下,将封闭的小瓶在120℃下搅拌1小时。在减压下将反应混合物蒸发至干。将粗产物通过快速色谱(DCM/MeOH)进行纯化,从而给出米色固体形式的标题化合物(59.3 mg,21 %)。LC/MS(方法 B):Rt 1.33 min, (M+H) 425。

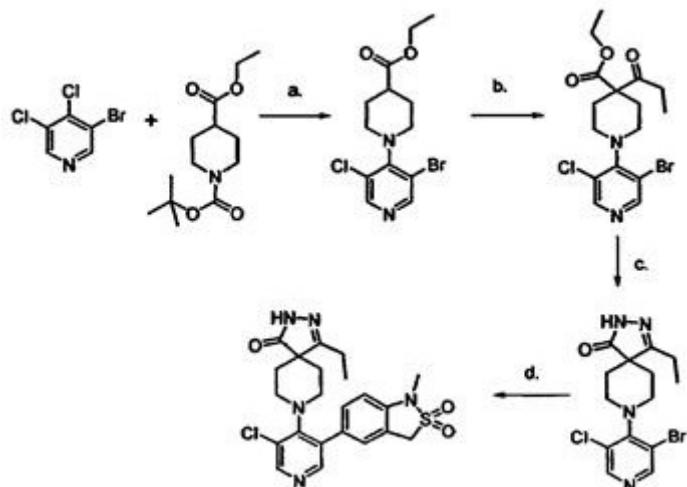
[0521] 11c. 8-{3-氯-5-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苯基]-吡啶-4-基}-1-甲基-1,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸烷-2,4-二酮 49



[0523] 在螺旋帽容器中,将5'-氯-4-甲基氨基-3'-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苯基]-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶基-4-甲酰胺(20.0 mg,0.047 mmol)溶解于THF SeccoSolv®(3 mL)中。添加N-乙基二异丙胺(16.0 μl,0.094 mmol)和1,1'-羰基二咪唑(7.63 mg,0.047 mmol),并将反应混合物在60℃下搅拌15小时。通过LC/MS没有观察到转

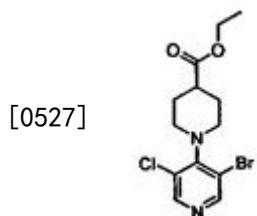
化。对反应混合物添加固体氢化钠(石蜡油中的60 %悬浮液,4.52 mg,0.113 mmol),并将反应混合物在RT下搅拌3天。通过LC/MS观察到7 %的转化率。添加额外的氢化钠(石蜡油中的60 %悬浮液,5.00 mg,0.125 mmol)和1,1'-羰基二咪唑(4.00 mg,0.025 mmol),并在70℃下继续搅拌15小时。将反应混合物蒸发至干。缓慢添加水。将混合物蒸发,然后通过制备型HPLC(MeCN/水)进行纯化,从而生成白色蓬松固体形式的标题化合物(4.04 mg,16 %)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm = 10.77 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.95 – 7.92 (m, 1H), 7.72 – 7.67 (m, 2H), 7.41 – 7.36 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.37 – 3.27 (m, 2H), 3.12 – 3.04 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 1.90 – 1.78 (m, 2H), 1.56 (d, J=13.1, 2H)。LC/MS(方法 B):Rt 1.88 min, (M+H) 451。

[0524] 12.8-[3-氯-5-(1-甲基-2,2-二氧化代-2,3-二氢-1H-苯并[c]异噻唑-5-基)-吡啶-4-基]-4-乙基-2,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸-3-烯-1-酮 52 的制备



[0525]

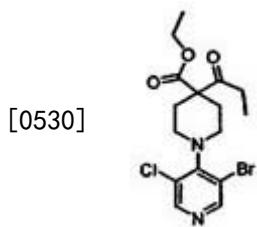
[0526] 12a.3'-溴-5'-氯-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶基-4-甲酸乙酯



[0527]

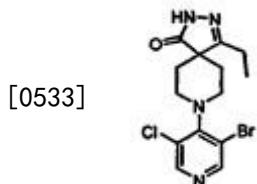
[0528] 在微波容器中,将3-溴-4,5-二氯-吡啶(1.00 g,4.41 mmol)和1-boc-哌啶-4-甲酸乙酯(99 %,1.68 mL,6.61 mmol)溶解于NMP(10 mL)中。添加三乙胺(1.83 mL,13.2 mmol),并在微波辐照下在220℃下搅拌1小时。在搅拌的同时,将混合物倒入水(200 mL)中。将产物用EtOAc(2 x 250mL)萃取。将有机层合并、用水(2 x 100mL)洗涤、经硫酸钠干燥并蒸发至干。将粗残留物进一步通过快速色谱(庚烷/EtOAc)进行纯化,从而给出450 mg(29 %)的无色油形式的标题化合物。LC/MS(方法 B):Rt 2.77 min, (M+H) 347。

[0529] 12b.3'-溴-5'-氯-4-丙酰基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶基-4-甲酸乙酯



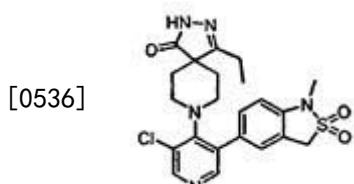
[0531] 在Schlenk管中,将3'-溴-5'-氯-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶基-4-甲酸乙酯(450 mg,1.29 mmol)溶解于THF SeccoSolv® (10 mL)中。将混合物冷却至0℃,并经由注射器经15分钟在0℃下添加悬浮在THF SeccoSolv® (10 mL)中的双(三甲基甲硅烷基)氨基锂,20 % (1.34 mL,1.20 mmol)。20分钟后,在室温下添加丙酰氯(149 μl,1.68 mmol)。将混合物在RT下搅拌15小时,然后在RT下添加额外部分的丙酰氯(149 μl,1.68 mmol)。在相同的温度下继续搅拌1小时。将混合物用MeOH (10 mL)淬灭、蒸发至干并通过快速色谱(CyHex/EtOAc)进行纯化。将溶剂蒸发至干,从而给出无色油形式的标题化合物(80 %纯度,35.7 mg,6 %)。LC/MS(方法 B):Rt 2.95 min, (M+H) 403。

[0532] 12c.8-(3-溴-5-氯-吡啶-4-基)-4-乙基-2,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸-3-烯-1-酮



[0534] 在微波容器中,将3'-溴-5'-氯-4-丙酰基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶基-4-甲酸乙酯,80 % (35.7 mg,0.09 mmol)溶解于1-丁醇(2 mL)中,添加氢氧化肼鎓(hydrazinium) (2.00 mL),并在微波辐照下将混合物在100℃下搅拌1小时。将混合物蒸发至干。将粗残留物通过快速色谱(DCM/MeOH)进行纯化,从而生成无色油形式的标题化合物(16.0 mg,49 %)。LC/MS(方法 B):Rt 2.27 min, (M+H) 371。

[0535] 12d.8-[3-氯-5-(1-甲基-2,2-二氧化代-2,3-二氢-1H-苯并[c]异噻唑-5-基)-吡啶-4-基]-4-乙基-2,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸-3-烯-1-酮 52

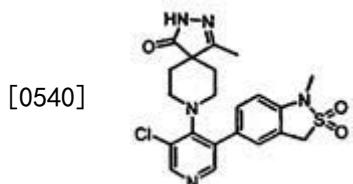


[0537] 在微波容器中,将1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,3-二氢-苯并[c]异噻唑 2,2-二氧化物(26.6 mg,0.09 mmol)和(1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁)-二氯化钯(II)(1.59 mg,0.002 mmol)悬浮于DMF(2 mL)中。对该悬浮液添加溶解于DMF(2 mL)中的8-(3-溴-5-氯-吡啶-4-基)-4-乙基-2,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸-3-烯-1-酮(16.0 mg,0.04 mmol)和碳酸钠溶液(0.5 M,0.26 mL,0.13 mmol)。将小瓶封闭、脱气、用氮气吹扫,并在微波辐照下在120℃下搅拌1小时。将混合物用DMF(5 mL)稀释、过滤并蒸发至干。将粗残留物通过制备型HPLC(MeCN/水)进行纯化,从而给出白色固体形式的标题化合物(10.8 mg,43 %)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm = 11.00 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.43 - 7.38 (m, 2H), 7.08 (d, J=8.0. 1H), 4.71 (s, 2H),

3.39 – 3.35 (m, 2H), 3.10 (s, 3H), 2.94 – 2.86 (m, 2H), 2.24 (q, J=7.3, 2H), 1.76 – 1.65 (m, 2H), 1.49 – 1.40 (m, 2H), 1.08 (t, J=7.2, 3H)。LC/MS(方法 B): Rt 1.97 min, (M+H) 474。

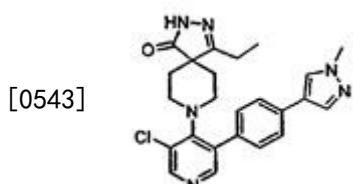
[0538] 根据该程序, 使用关键中间体乙酰氯来代替丙酰氯, 并使用1-甲基-4-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-苯基]-1H-吡唑来代替1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,3-二氢-苯并[c]异噻唑 2,2-二氧化物, 分别合成化合物 41和54。

[0539] 8-[3-氯-5-(1-甲基-2,2-二氧化代-2,3-二氢-1H-苯并[c]异噻唑-5-基)-吡啶-4-基]-4-甲基-2,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸-3-烯-1-酮 41



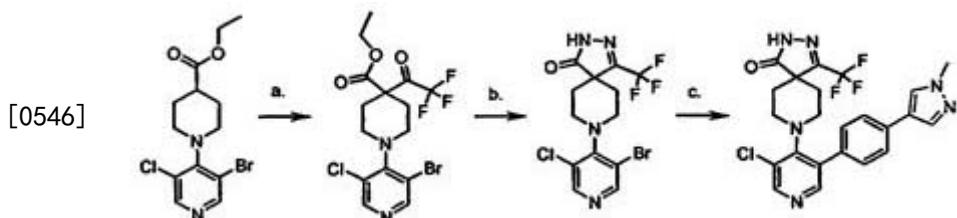
[0541]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-d6) ppm = 10.93 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.41 – 7.37 (m, 2H), 7.08 – 7.04 (m, 1H), 4.70 (s, 2H), 3.41 – 3.32 (m, 2H), 3.10 (s, 3H), 2.90 – 2.81 (m, 2H), 1.89 (s, 3H), 1.74 – 1.63 (m, 2H), 1.49 – 1.39 (m, 2H)。LC/MS(方法 A): Rt 1.62 min, (M+H) 460。

[0542] 8-{3-氯-5-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苯基]-吡啶-4-基}-4-乙基-2,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸-3-烯-1-酮 54



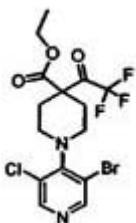
[0544]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 10.96 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.74 – 7.66 (m, 2H), 7.43 – 7.36 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.49 – 3.41 (m, 2H), 3.02 – 2.94 (m, 2H), 2.22 (q, J=7.3, 2H), 1.78 – 1.67 (m, 2H), 1.47 – 1.39 (m, 2H), 1.06 (t, J=7.3, 3H)。LC/MS(方法 B): Rt 2.04 min, (M+H) 449。

[0545] 13.8-{3-氯-5-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苯基]-吡啶-4-基}-4-三氟甲基-2,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸-3-烯-1-酮 59 的制备



[0547] 13a.3'-溴-5'-氯-4-(2,2,2-三氟-乙酰基)-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶基-4-甲酸乙酯

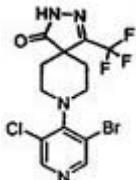
[0548]



[0549] 将3'-溴-5'-氯-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶基-4-甲酸乙酯(1.90 g, 5.47 mmol)溶解于THF SeccoSolv® (35 mL)中。将混合物冷却至0°C，并且在0°C下经30分钟逐滴添加双(三甲基甲硅烷基)氨基锂(20 %纯度, 6.67 mL, 7.11 mmol)。20分钟后，添加三氟乙酸酐(1.14 mL, 8.20 mmol)。将反应混合物在0°C下搅拌2小时，并在RT下额外搅拌15小时。将混合物用MeOH (15 mL)稀释、过滤，并将溶剂蒸发至干。将粗残留物溶解于EtOAc (150 mL)中，并用饱和碳酸氢钠溶液(100 mL)洗涤。将有机层用盐水(50 mL)洗涤、经硫酸钠干燥、过滤并蒸发至干。将残留物进一步通过快速色谱(庚烷/EtOAc)进行纯化，从而给出350 mg (14 %)的无色油形式的标题化合物。LC/MS (方法 B) :Rt 2.69 min, (M+H) 347/349。

[0550] 13b. 8-(3-溴-5-氯-吡啶-4-基)-4-三氟甲基-2,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸-3-烯-1-酮

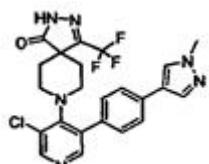
[0551]



[0552] 在微波容器中，将3'-溴-5'-氯-4-(2,2,2-三氟-乙酰基)-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶基-4-甲酸乙酯(350 mg, 0.47 mmol)溶解在1-丁醇(3 mL)中，添加氢氧化肼(2 mL)，并在微波辐照下将反应混合物在100°C下搅拌1小时。将混合物蒸发至干，并将粗残留物通过快速色谱(庚烷/EtOAc)进行纯化，从而给出白色固体形式的标题化合物(180 mg, 92 %)。LC/MS (方法 B) :Rt 2.45 min, (M+H) 411/413。

[0553] 13c. 8-{3-氯-5-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苯基]-吡啶-4-基}-4-三氟甲基-2,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸-3-烯-1-酮 59

[0554]

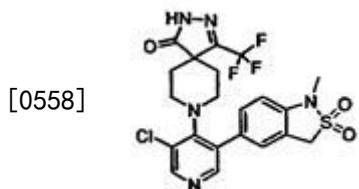


[0555] 在微波容器中，将1-甲基-4-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-苯基]-1H-吡唑(62.1 mg, 0.22 mmol)、(1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁)-二氯化钯(II)(5.38 mg, 0.01 mmol)和8-(3-溴-5-氯-吡啶-4-基)-4-三氟甲基-2,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸-3-烯-1-酮(60.0 mg, 0.15 mmol)溶解于DMF(4 mL)中，并添加碳酸钠溶液(0.5 M, 0.58 mL, 0.29 mmol)。将小瓶封闭、脱气、用氮气吹扫，并在微波辐照下在120°C下搅拌1小时。将反应混合物用乙腈(5 mL)稀释、过滤并蒸发至干。将粗残留物通过制备型HPLC(MeCN/水)进行纯化，从而给出25.0 mg (28%)的白色固体形式的标题化合物的TFA盐。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm = 12.14 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.92 (d, J=0.8, 1H), 7.72 - 7.65 (m, 2H), 7.42 - 7.35 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.54

- 3.43 (m, 2H), 3.02 - 2.92 (m, 2H), 1.99 - 1.88 (m, 2H), 1.76 - 1.66 (m, 2H)。LC/MS (方法 B) :Rt 2.26 min, (M+H) 489。

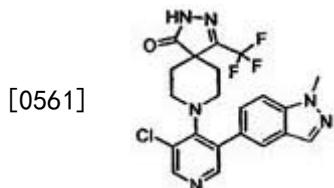
[0556] 根据该程序,通过将1-甲基-4-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-苯基]-1H-吡唑替换为1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,3-二氢-苯并[c]异噻唑 2,2-二氧化物、或1-甲基-1H-吲唑-5-硼酸,分别合成化合物 58和61。

[0557] 8-[3-氯-5-(1-甲基-2,2-二氧化代-2,3-二氢-1H-苯并[c]异噻唑-5-基)-吡啶-4-基]-4-三氟甲基-2,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸-3-烯-1-酮 58



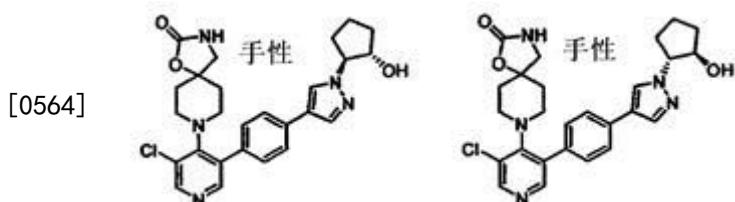
[0559]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-d6) ppm = 12.19 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.44 - 7.37 (m, 2H), 7.06 (d, J=8.0, 1H), 4.68 (s, 2H), 3.47 - 3.36 (m, 2H), 3.10 (s, 3H), 2.95 - 2.85 (m, 2H), 1.99 - 1.87 (m, 2H), 1.78 - 1.68 (m, 2H)。LC/MS (方法 B) :Rt 2.22 min, (M+H) 514。

[0560] 8-[3-氯-5-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)-吡啶-4-基]-4-三氟甲基-2,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸-3-烯-1-酮 61



[0562]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 12.13 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.11 - 8.10 (m, 1H), 7.81 - 7.78 (m, 1H), 7.75 (d, J=8.6, 1H), 7.42 (dd, J=8.6, 1.6, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.49 - 3.37 (m, 2H), 3.01 - 2.92 (m, 2H), 1.94 - 1.83 (m, 2H), 1.72 - 1.62 (m, 2H)。LC/MS (方法 B) :Rt 2.19 min, (M+H) 463。

[0563] 14.8-(3-氯-5-{4-[1-((1S,2S)-2-羟基-环戊基)-1H-吡唑-4-基]-苯基}-吡啶-4-基)-1-氧杂-3,8-二氮杂-螺[4.5]癸烷-2-酮 62 和 8-(3-氯-5-{4-[1-((1R,2R)-2-羟基-环戊基)-1H-吡唑-4-基]-苯基}-吡啶-4-基)-1-氧杂-3,8-二氮杂-螺[4.5]癸烷-2-酮 63 的制备



[0565] 通过手性HPLC,以40  $\mu\text{L}$ /次的方式将溶解于MeOH (1 mL) 中的42.6 mg (0.085 mmol) 的外消旋混合物分离为所包含的对映异构纯的材料,从而一并生成14.4 mg (34 %) 的作为62的淡黄色晶体和14.3 mg (34 %) 的作为63的淡黄色晶体。HPLC/MS (手性) :Rt 8.78

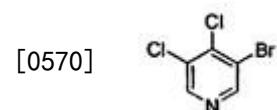
min(下述方法,62),Rt 11.21 min(下述方法,63)。

[0566] 仪器:SFC Berger Minigram;柱:ChiralPak AD-H;洗脱液:CO<sub>2</sub>/MeOH + 0.5 % 二乙胺 60:40,等度;流速:5 mL/min;检测:220 nm。

[0567] 62:1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 8.46 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.74 – 7.70 (m, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.34 – 7.31 (m, 2H), 5.09 (d, J=5.0, 1H), 4.40 – 4.34 (m, 1H), 4.28 – 4.22 (m, 1H), 3.18 (s, 2H), 2.94 – 2.84 (m, 4H), 2.22 – 2.14 (m, 1H), 2.05 – 1.93 (m, 2H), 1.83 – 1.75 (m, 2H), 1.75 – 1.69 (m, 4H), 1.62 – 1.53 (m, 1H). LC/MS: Rt 1.80 min, (M+H) 494。63:1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 8.47 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.74 – 7.70 (m, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.35 – 7.31 (m, 2H), 5.10 (d, J=4.9, 1H), 4.41 – 4.34 (m, 1H), 4.29 – 4.22 (m, 1H), 3.18 (s, 2H), 2.94 – 2.85 (m, 4H), 2.22 – 2.14 (m, 1H), 2.05 – 1.93 (m, 2H), 1.82 – 1.70 (m, 6H), 1.61 – 1.53 (m, 1H)。

[0568] 化合物 A 的制备

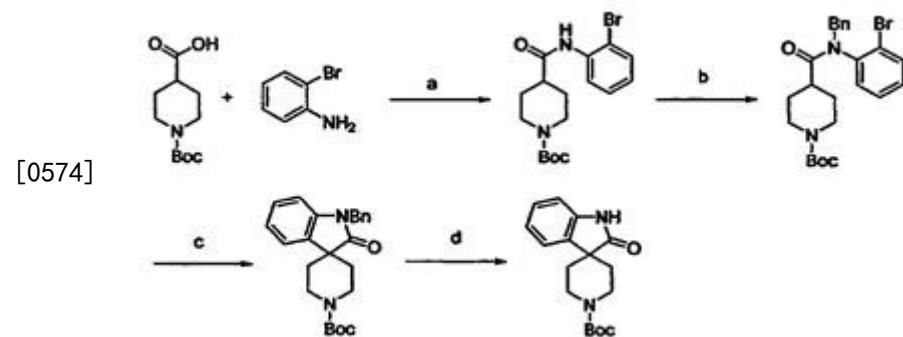
[0569] 3-溴-4,5-二氯吡啶A1



[0571] 在-78℃下,将正丁基锂(hex中1.6 M,7.15 mL,11.43 mmol)添加至二异丙胺(1.689 mL,11.95 mmol)在THF(30 mL)中的溶液中。将反应物搅拌30分钟,然后经7分钟逐滴添加THF(10 mL)中的3-溴-5-氯吡啶(2 g,10.39 mmol)。将反应物搅拌45分钟,得到黄色/棕色悬浮液。在-78℃下添加THF(7 mL)中的六氯乙烷(4.92 g,20.79 mmol),并将暗棕色的反应混合物在-78℃下搅拌75分钟。移除冷却浴,并将棕色悬浮液暖热至RT(约30分钟)。然后用饱和的NH<sub>4</sub>Cl水溶液(100 mL)淬灭清澈的棕色溶液,并将水层用乙醚(3 x 70 mL)萃取。将合并的有机层用水(2 x 100 mL)和盐水(70 mL)洗涤、经MgSO<sub>4</sub>干燥、过滤,并且在真空中蒸发溶剂。将粗产物通过快速色谱(DCM/CyHex 1:4至1:3,粗产物可溶于洗脱液中)进行纯化,从而给出白色固体形式的产物(2.05 g,87%)。<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.64 (s, 1H), 8.54 (s, 1H)。LCMS(方法 E):Rt 3.01 min, (M+H) 225/227。

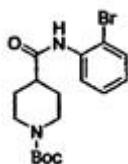
[0572] 取代的哌啶(B)的制备

[0573] 1,2-氧代螺[吲哚啉-3,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁酯的制备



[0575] 1a.4-((2-溴苯基)氨基甲酰基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

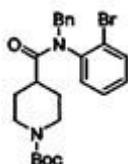
[0576]



[0577] 将EDCI (1.568 g, 8.18 mmol) 添加至1-(叔丁氧基羰基) 呓啶-4-甲酸 (1.25 g, 5.45 mmol)、2-溴苯胺 (0.938 g, 5.45 mmol) 和DMAP (0.133 g, 1.090 mmol) 在DCM (20 mL) 的溶液中。将反应物在RT下搅拌24小时。添加更多的1-(叔丁氧基羰基) 呓啶-4-甲酸 (300 mg), 并将反应物在RT下再搅拌24小时。在总计48小时后, 将反应混合物用DCM (150 mL) 稀释, 并用HCl水溶液 (0.5 M, 75 mL)、水 (75 mL)、NaHCO<sub>3</sub> (75 mL) 和盐水 (75 mL) 洗涤。将有机层经MgSO<sub>4</sub>干燥、过滤, 并蒸发溶剂。将粗产物溶解于少量的氯仿中, 并用等体积的CyHex稀释。将产物装载至硅胶柱上, 并用EtOAc/CyHex (1:10至1:5) + 1% Et<sub>3</sub>N洗脱, 从而提供白色固体形式的标题化合物 (1.5g, 72%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm = 8.35 (d, J=8.1, 1H), 7.70 (bs, 1H), 7.54 (dd, J=8.1, 1.4, 1H), 7.33–7.30 (m, 1H), 6.98 (ddd, J=8.1, 7.5, 1.6, 1H), 4.20 (bs, 2H), 2.90–2.75 (m, 2H), 2.47 (tt, J=11.6, 3.8, 11.6, 1H), 1.97 (bd, J=12.1, 2H), 1.75 (dq, J = 4.3, 12.1 Hz, 2H), 1.47 (s, 9H)。

[0578] 1b. 4-(苯甲基(2-溴苯基)氨基甲酰基) 呓啶-1-甲酸叔丁酯

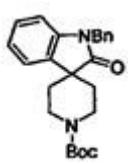
[0579]



[0580] 对经搅拌、冷却的氢化钠 (0.188 g, 4.70 mmol) 在DMF (10 mL) 中的悬浮液添加溶解在DMF (10 mL) 中的4-((2-溴苯基)氨基甲酰基) 呓啶-1-甲酸叔丁酯 (1.5 g, 3.91 mmol)。将反应混合物在0°C下搅拌15分钟, 并在RT下搅拌30分钟。此时, 已停止冒泡, 并将反应混合物冷却至0°C。添加苯甲基溴 (0.562 mL, 4.70 mmol) 并将溶液缓慢暖热至RT。2小时后, 反应完成。将水小心地添加至反应混合物中, 得到白色浆料。将浆料倒入水 (250 mL) 中, 并用乙醚 (3 x 100 mL) 萃取。将合并的有机层用盐水 (100 mL) 洗涤、经MgSO<sub>4</sub>干燥、过滤, 并蒸发溶剂。将粗产物通过快速色谱 (EtOAc/CyHex, 1:10至1:5) 进行纯化, 从而给出白色固体形式的标题化合物 (1.63g, 88%)。<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm = 7.71 (dd, J = 7.7, 1.7, 1H), 7.27–7.15 (m, 7H), 6.76 (dd, J=7.5, 1.7, 1H), 5.63 (d, J=14.3, 1H), 4.04 (bs, 2H), 3.98 (d, J=14.3, 1H), 2.51 (bs, 1H), 2.37 (bs, 1H), 2.07 (tt, J=11.3, 3.9, 1H), 1.86 (ddd, J=15.8, 12.8, 4.4, 1H), 1.74–1.63 (m, 2H), 1.51 (d, J=12.9, 1H), 1.43 (s, 9H)。没有发现LCMS。

[0581] 1c. 1-苯甲基-2-氧代螺[吲哚啉-3,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁酯

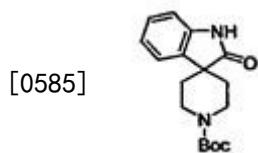
[0582]



[0583] 将叔丁醇钠 (0.469 g, 4.88 mmol)、乙酸钯 (0.037 g, 0.163 mmol) 和三环己基膦

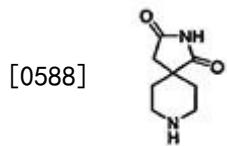
(0.046 g, 0.163 mmol) 装入圆底烧瓶中, 并通过三次真空/氮气循环来除去空气。添加二氧杂环己烷(23 mL), 并且在搅拌5分钟后, 添加4-(苯甲基(2-溴苯基)氨基甲酰基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.54 g, 3.25 mmol) 在二氧杂环己烷(10 mL) 中的溶液。将反应物加热至60°C, 保持3小时, 然后冷却至RT。将反应物倒入饱和氨水中, 并用乙醚(3 x 60 mL)萃取。将合并的有机层用盐水(60 mL)洗涤、经MgSO<sub>4</sub>干燥、过滤, 并蒸发溶剂。通过快速色谱(硅胶, EtOAc/CyHex 1:40至1:3) 进行的纯化提供了乳白色固体形式的标题化合物(674 mg, 53%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm = 7.33–7.29 (m, 3H), 7.27–7.24 (m, 3H), 7.17 (dt, J = 7.7, 1.2, 1H), 7.03 (dt, J=7.6, 1.0, 7.6, 1H), 6.74 (d, J=7.8, 1H), 4.91 (s, 2H), 3.90 (ddd, J =13.0, 9.0, 3.8, 2H), 3.82 (bs, 2H), 1.91–1.88 (m, 2H), 1.85–1.77 (m, 2H), 1.51 (s, 9H)。LC-MS (ESI, m/z) Rt = 3.30 min – 293 (M-Boc+H)<sup>+</sup> (HPLC方法E)。

[0584] 1d. 2-氧化螺[吲哚啉-3,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁酯



[0586] 在氮气氛围下在-78°C下, 将氨水(17 mL) 在100 mL三颈烧瓶中冷凝。添加钠(173 mg, 7.53 mmol) 金属, 并将混合物在-78°C下搅拌5分钟。对混合物添加1-苯甲基-2-氧化螺[吲哚啉-3,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁酯(633 mg, 1.613 mmol) 在THF(3.5 mL) 中的溶液, 并将所得到的溶液搅拌1小时。将反应物用5.5 mL的MeOH淬灭, 并将过量的NH<sub>3</sub>在RT下以对空气敞开的方式蒸发过夜。将溶剂蒸发, 并将粗样品通过快速色谱(硅胶, EtOAc/CyHex 1:3至1:1) 进行纯化, 从而给出白色固体形式的标题化合物(397 mg, 81%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm = 8.10 (s, 1H), 7.28 (d, J=7.3, 1H), 7.23 (dt, J=7.7, 1.2, 1H), 7.04 (dt, J=7.6, 1.0, 1H), 6.91 (d, J=7.7, 1H), 3.86 (ddd, J=12.9, 8.8, 3.8, 2H), 3.82–3.72 (bs, 2H), 1.88 (td, J=13.3, 4.7, 2H), 1.83–1.73 (m, 2H), 1.50 (s, 9H)。LC-MS (ESI, m/z) Rt = 2.96 min – 203 (M-Boc+H)<sup>+</sup> (HPLC方法E)。

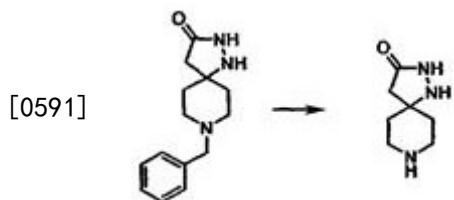
[0587] 2,2,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-1,3-二酮的制备



[0589] 对8-苯甲基-2,2,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-1,3-二酮(1.2 g, 4.65 mmol) 和浓乙酸(0.266 mL, 4.65 mmol) 在乙醇(20 mL) 中的悬浮液添加氢氧化钯(碳上20 wt%, 潮湿, 360 mg, 4.65 mmol), 并将混合物在H<sub>2</sub>-氛围下在RT下搅拌24小时。将混合物经Celite过滤, 用EtOH和MeOH中的1M NH<sub>3</sub>洗涤。将滤液在SCX2筒(载有DCM, 用DCM/MeOH 9/1洗脱副产物, 用DCM/MeOH/NH<sub>3</sub> 9/1/0.01洗脱产物) 上浓缩纯化, 从而给出白色固体形式的产物(754 g, 97%)。<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO) ppm = 2.86 (dt, J=12.5, 3.9, 2H), 2.56 (s, 2H), 2.53 – 2.44 (m, 2H), 1.65 (td, J=12.5, 3.9, 2H), 1.41 (dd, J=12.5, 1.4, 2H)。HRMS m/z (ESI<sup>+</sup>) [M+H]<sup>+</sup> C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, 计算值169.0972, 发现值169.0971, Rt= 0.17 (HPLC方法)

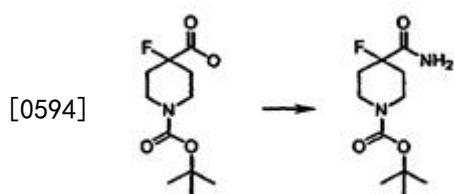
E)

[0590] 3.1,2,8-三氮杂-螺[4.5]癸烷-3-酮的制备



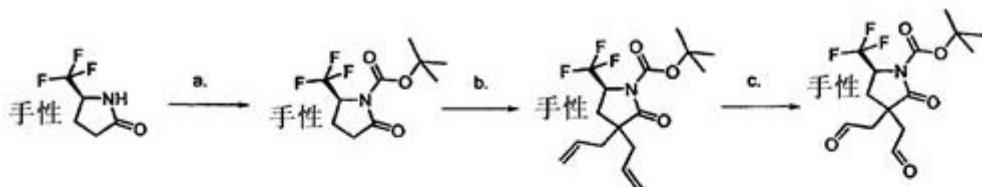
[0592] 将1.00 g (3.87 mmol) 8-苯甲基-1,2,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-3-酮 (95 %) 溶解于 MeOH (10 mL) 中, 然后添加0.50 g 的Pd/C (5 %, E101 R), 并在氢气下将反应混合物在RT下搅拌15小时。将混合物过滤, 并将溶剂蒸发, 从而给出668 mg (100 %) 的淡棕色油, 将其在没有进一步纯化的情况下用于下一步骤。LC/MS (方法 A) :Rt = 0.43 min, (M+H) 156。

[0593] 4,4-氨基甲酰基-4-氟-哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备

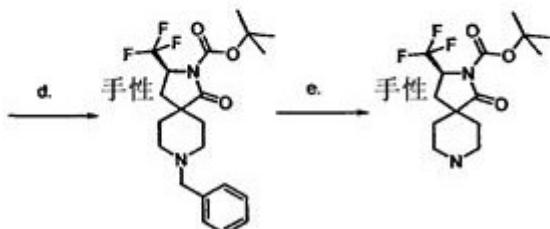


[0595] 在-15℃下, 将1-boc-4-氟-4-哌啶甲酸 (300 mg, 1.15 mmol) 在乙二醇二甲醚 (15 mL) 中的溶液用4-甲基吗啉 (0.13 mL, 1.15 mmol) 和氯甲酸异丙酯 (甲苯中的1 M溶液, 1.38 mL, 1.38 mmol) 处理。在搅拌10分钟后, 添加氨溶液 (二氧杂环己烷中0.5 M, 3.50 mL, 1.75 mmol)。将反应混合物在RT下搅拌18小时。将溶剂在减压下蒸发, 将粗产物溶解于EtOAc中, 用1N NaOH溶液、水和盐水洗涤, 并将有机层经硫酸钠干燥、过滤并蒸发至干, 从而得到185 mg (65 %) 的白色粉末。将产物在没有进一步纯化的情况下用于下一步骤。LC/MS (方法 A) : Rt = 1.79 min, (M+H) 173。

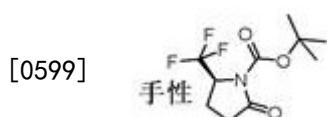
[0596] 5. (S)-1-氧化代-3-三氟甲基-2,8-二氮杂-螺[4.5]癸烷-2-甲酸叔丁酯的制备



[0597]

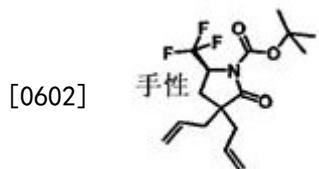


[0598] 5a. (S)-2-氧化代-5-三氟甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯



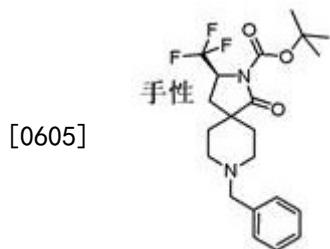
[0600] 将 (S)-5-三氟甲基-吡咯烷-2-酮 (4.02 g, 26.3 mmol) 和三乙胺 (4.37 mL, 31.5 mmol) 溶解于 DCM (15 mL) 中。对该混合物，在 RT 下在 20 分钟内逐滴添加二碳酸二叔丁酯 (6.88 g, 31.5 mmol) 在 DCM (20 mL) 中的溶液。将混合物在 RT 下搅拌另外 24 小时。将反应混合物在 DCM 中稀释，并用水洗涤三次，然后用盐水洗涤。将有机层经硫酸钠干燥、过滤、并蒸发。当冷却至 RT 时，油状产物结晶，从而给出白色固体形式的 6.50 g (98 %) 的标题化合物。LC/MS (方法 A) :Rt 2.13 min, (M+H-56) 198。

[0601] 5b. (S)-3,3-二烯丙基-2-氧代-5-三氟甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯



[0603] 对经在氮气下在 -65 °C 下搅拌的 (S)-2-氧代-5-三氟甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (3.00 g, 11.7 mmol) 在 THF SeccoSolv ® (100 mL) 中的溶液添加双(三甲基甲硅烷基)氨基锂 (THF 中的 1M 溶液, 29.3 mL, 29.3 mmol)。搅拌 15 分钟后，经由注射器添加 1,3-二甲基-3,4,5,6-四氢-2(1H)-嘧啶酮 (9.02 g, 70.4 mmol)，然后添加 3-溴-1-丙烯 (7.09 g, 58.6 mmol)。在 -60 °C 下搅拌 30 分钟后，将温度缓慢升高至 -30 °C，并将反应混合物搅拌另外 90 分钟。将混合物用饱和 NH4Cl 溶液淬灭，并用 DCM 萃取。将有机相用水洗涤两次，然后用盐水洗涤，经硫酸钠干燥、过滤并蒸发至干。将黄色粗产物通过快速色谱 (庚烷/EtOAc) 进行纯化，从而得到无色油形式的 2.58 g (65 %) 的标题化合物。LC/MS (方法 A) :Rt 2.72 min, (M+H-56) 278。

[0604] 5c-d. (S)-2-氧代-3,3-双(2-氧代-乙基)-5-三氟甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯/(S)-8-苯甲基-1-氧代-3-三氟甲基-2,8-二氮杂-螺[4.5]癸烷-2-甲酸叔丁酯

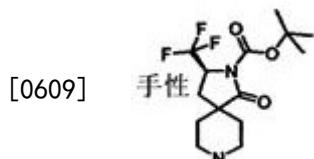


[0606] 将 (S)-3,3-二烯丙基-2-氧代-5-三氟甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (2.58 g, 7.74 mmol) 溶解于 DCM (60 mL) 中。将清澈无色溶液冷却至 -70 °C (干冰/异 PrOH)。将氧气 (75 L/h) 通过溶液，并启动臭氧发生器 (Fischer M503) (15 分钟后为淡蓝色溶液)。15 分钟后，将臭氧流用氮气替换，得到清澈的无色溶液，并且添加三苯基膦聚合物担载 (bound) (200–400 目, ~3 mmol/g, 5.20 g, 15.6 mmol)。移除干冰/异 PrOH 浴，并将溶液在 RT 下维持搅拌 1 小时。将聚合物滤出，并将滤液在没有进一步纯化的情况下直接用于下一步骤中。LC/MS (方法 A) :Rt 1.61 min, (M+H) 337。

[0607] 对粗材料 (S)-2-氧代-3,3-双(2-氧代-乙基)-5-三氟甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯在 DCM (100 mL) 中的溶液添加苯甲胺 (900 mg, 8.40 mmol)、N-乙基二异丙胺 (1.38 mL, 8.09 mmol) 和分子筛 (0.4 nm 珠粒, 1.50 g)，并将溶液搅拌 5 分钟。添加三乙酰氧基硼氢化钠 (4.90 g, 23.1 mmol)，并将混合物在 RT 下搅拌 16 小时。将混合物用 DCM 稀释，并用水和盐水

洗涤。将有机层经硫酸钠干燥，并将溶剂蒸发。将残留物悬浮在二乙醚中，并超声处理从而形成白色沉淀物，其被滤出并干燥，从而给出980 mg (31 %, 2步) 的白色固体形式的标题化合物。LC/MS (方法 A) :Rt 1.75 min, (M+H) 413。

[0608] 5e. (S)-1-氧代-3-三氟甲基-2,8-二氮杂-螺[4.5]癸烷-2-甲酸叔丁酯

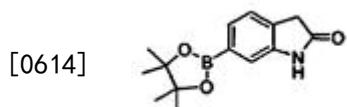


[0610] 将 (S)-8-苯甲基-1-氧代-3-三氟甲基-2,8-二氮杂-螺[4.5]癸烷-2-甲酸叔丁酯 (980 mg, 2.38 mmol) 溶解于MeOH (10 mL) 和乙酸 (1 mL) 中。添加0.50 g的Pd/C (5 %) , 并将反应混合物在氢气下在RT下搅拌15小时。添加额外的0.50 g Pd/C (5 %) , 并在氢气下继续搅拌15小时。将反应混合物过滤，并将溶剂在减压下蒸发。将残留物悬浮于EtOAc中、用饱和碳酸钠溶液洗涤，并将混合物用EtOAc萃取两次，从而给出游离碱。将有机层经硫酸钠干燥、过滤并蒸发，从而给出淡黄色油形式的标题化合物 (512 mg, 67 %)。LC/MS (方法 A) :Rt 1.44 min, (M+H) 323。

[0611] 使用同样的路线，由 (R)-5-三氟甲基-吡咯烷-2-酮合成对应的对映异构体。

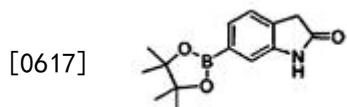
[0612] 硼酸酯中间体(D)的制备

[0613] 1.6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基) 呃哚啉-2-酮的制备



[0615] 如下装载四个微波小瓶：将6-溴𫫇唑啉-2-酮 (500 mg, 2.36 mmol)、双(频哪醇合)二硼 (898 mg, 3.54 mmol)、乙酸钾 (694 mg, 7.07 mmol) 和Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> • CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (96.0 mg, 0.118 mmol) 溶解于DME (17 mL) 中。将反应物在80℃下加热过夜。然后合并四个小瓶的内容物，将其浓缩并通过柱色谱 (CyHex/EtOAc) 进行纯化，从而提供白色固体形式的标题化合物 (2.27 g, 75%，纯度80%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm = 8.57 (bs, 1H), 7.48 (d, J= 7.3, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.23 (d, J=7.3, 1H), 3.55 (s, 2H), 1.33 (s, 12H); LC-MS (ESI, m/z) Rt = 2.75 min - 260 (M+H)<sup>+</sup> (HPLC方法E)。

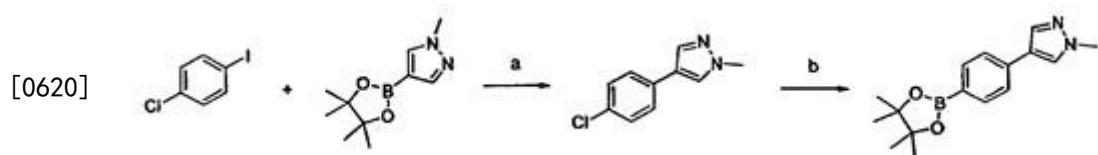
[0616] 2.1-甲基-3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基) 苯基)-1H-吡唑的合成



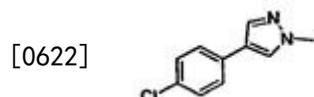
[0618] 将3-(4-溴苯基)-1-甲基-1H-吡唑 (500 mg, 2.11 mmol)、双(频哪醇合)二硼 (876 mg, 3.45 mmol)、乙酸钾 (621 mg, 6.33 mmol) 和Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> • CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (86 mg, 0.105 mmol) 装载入微波小瓶中，然后添加DME (15 mL)。将反应混合物在油浴中在80℃下搅拌过夜，然后进行浓缩。将残留物通过柱色谱 (CyHex/EtOAc) 进行纯化，从而提供白色固体形式的标题化合物 (551 mg, 92%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm = 7.83 (d, J=8.3, 2H), 7.80 (d, J=8.3, 2H), 7.37 (d, J= 2.2, 1H), 6.57 (d, J=2.2, 1H), 3.95 (s, 3H), 1.35 (s,

12H) ;LC-MS (ESI, m/z) Rt = 3.06 min - 285 (M+H)<sup>+</sup> (HPLC方法E)。

[0619] 3.1-甲基-4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)-1H-吡唑的制备

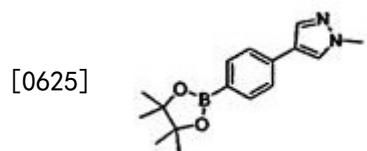


[0621] 3a. 4-(4-氯苯基)-1-甲基-1H-吡唑



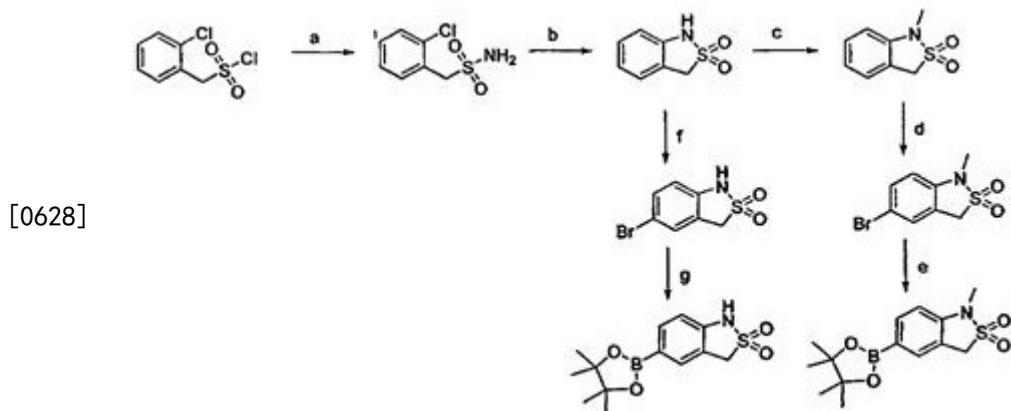
[0623] 将1-氯-4-碘苯(6.39 g, 26.8 mmol)、1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(5.58 g, 26.8 mmol)、碳酸钠(6.25 g, 59.0 mmol)和Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2.20 g, 2.68 mmol)装载入烧瓶中,然后添加THF/H<sub>2</sub>O 3/1(117 mL)的混合物。将反应混合物在油浴中在80℃下加热过夜。然后在真空下将其浓缩,并将残留物通过柱色谱(CyHex/EtOAc)进行纯化,从而提供白色固体形式的标题化合物(3.80 g, 74%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm = 7.72 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.38 (d, J=8.7, 2H), 7.31 (d, J=8.7, 2H), 3.93 (s, 3H); LC-MS (ESI, m/z) Rt = 2.88 min - 193 (M+H)<sup>+</sup> (HPLC方法E)。

[0624] 3b. 1-甲基-4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)-1H-吡唑

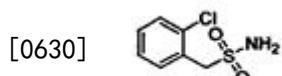


[0626] 将4-(4-氯苯基)-1-甲基-1H-吡唑(3.30 g, 17.1 mmol)、双(频哪醇合)二硼(5.20 g, 20.6 mmol)、乙酸钾(5.00 g, 51.4 mmol)、Xphos(650 mg, 1.37 mmol)和Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub>(310 mg, 0.343 mmol)装载入烧瓶中,然后添加二氧杂环己烷(34.3 mL)。将反应混合物在油浴中在85℃下搅拌过夜。将溶剂蒸发,并将粗产物通过柱色谱(CyHex/EtOAc)进行纯化,从而提供白色固体形式的标题化合物(3.9 g, 被10%的1-甲基-4-苯基-1H-吡唑污染,修正产率为75%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm = 7.79 (d, J=8.3, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.47 (d, J=8.3, 2H), 3.93 (s, 3H), 1.35 (s, 12H); LC-MS (ESI, m/z) Rt = 3.06 min - 285 (M+H)<sup>+</sup> (HPLC方法E)。

[0627] 4.1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,3-二氢苯并[c]异噻唑 2,2-二氧化物和5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,3-二氢苯并[c]异噻唑 2,2-二氧化物的制备

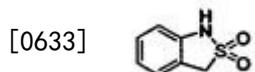


[0629] 4a. (2-氯苯基) 甲磺酰胺



[0631] 将2-氯苯甲基磺酰氯(1.86 g, 8.26 mmol)溶解于丙酮(27 mL)中, 然后添加氢氧化铵(18.0 mL, 158 mmol)。将反应物在RT下搅拌2.5小时, 并将溶剂蒸发。将反应混合物用EtOAc稀释, 并添加水。将两层分离, 并将水层用EtOAc萃取。将合并的有机层经硫酸镁干燥、并在真空下浓缩。将粗产物通过柱色谱(DCM/EtOH)进行纯化, 从而提供白色固体形式的标题化合物(1.50 g, 88%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm = 7.56 – 7.53 (m, 1H), 7.47 – 7.44 (m, 1H), 7.36 – 7.30 (m, 2H), 4.66 (bs, 2H), 4.57 (s, 2H); Rt = 1.77 min (HPLC方法F)。

[0632] 4b. 1,3-二氢苯并[c]异噻唑-2,2-二氧化物



[0634] 将(2-氯苯基)甲磺酰胺(450 mg, 2.19 mmol)、三(二苯甲叉基丙酮)二钯(100 mg, 0.109 mmol)、2-二叔丁基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯(186 mg, 0.438 mmol)和碳酸钾(605 mg, 4.38 mmol)装载入微波小瓶中, 并添加THF(8.8 mL)。将反应混合物在80℃下搅拌13小时, 然后用饱和NH<sub>4</sub>Cl溶液淬灭。然后将溶剂蒸发, 并将残留物通过柱色谱(CyHex/丙酮)进行纯化, 从而提供白色固体形式的标题化合物(296 mg, 80%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm = 7.31 – 7.26 (m, 1H), 7.26 – 7.23 (m, 1H), 7.07 (td, J=7.6, 0.9, 1H), 6.90 (d, J=8.0, 1H), 6.48 (bs, 1H), 4.39 (s, 2H); Rt = 1.69 min (HPLC方法F)。

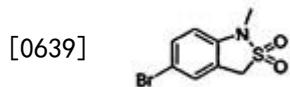
[0635] 4c. 1-甲基-1,3-二氢苯并[c]异噻唑-2,2-二氧化物



[0637] 对1,3-二氢苯并[c]异噻唑-2,2-二氧化物(280 mg, 1.655 mmol)和碳酸钾(229 mg, 1.66 mmol)在DMF(5 mL)中的悬浮液, 添加碘甲烷(414 μl, 6.62 mmol)。将反应物在RT下搅拌6小时, 然后用饱和NH<sub>4</sub>Cl溶液淬灭。将反应混合物浓缩, 并通过柱色谱(CyHex/丙酮)进行纯化, 从而提供白色固体形式的标题化合物(270 mg, 89%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm = 7.37 – 7.32 (m, 1H), 7.27 – 7.24 (m, 1H), 7.02 (td, J=7.6, 1.0, 1H),

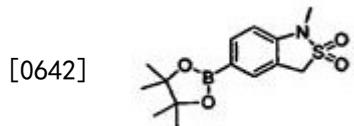
6.73 (d,  $J=8.0$ , 1H), 4.34 (s, 2H), 3.14 (s, 3H);  $R_t = 2.07$  min (HPLC方法F)。

[0638] 4d.5-溴-1-甲基-1,3-二氢苯并[c]异噻唑-2,2-二氧化物



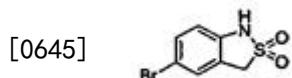
[0640] 将1-甲基-1,3-二氢苯并[c]异噻唑-2,2-二氧化物(272 mg, 1.49 mmol)溶解于DMF(1.5 mL)中,然后添加N-溴代琥珀酰亚胺(264 mg, 1.49 mmol)。将反应混合物在RT下搅拌4小时。添加水后,将反应混合物浓缩。将残留物通过柱色谱(CyHex/丙酮)进行纯化,从而提供白色固体形式的标题化合物(330 mg, 85%)。 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ppm = 7.45 – 7.41 (m, 1H), 7.37 – 7.35 (m, 1H), 6.59 (d,  $J=8.5$ , 1H), 4.30 (s, 2H), 3.09 (s, 3H);  $R_t = 2.46$  min (HPLC方法E)。

[0641] 4e.1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,3-二氢苯并[c]异噻唑 2,2-二氧化物



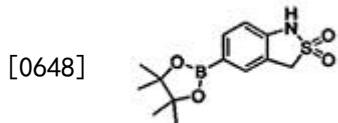
[0643] 将5-溴-1-甲基-1,3-二氢苯并[c]异噻唑-2,2-二氧化物(267 mg, 1.02 mmol)、双(频哪醇合)二硼(388 mg, 1.53 mmol)、乙酸钾(300 mg, 3.06 mmol)和Pd(dppf) $\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (42.0 mg, 0.051 mmol)装载入微波小瓶中,并添加DME(7.4 mL)。将反应物在油浴中在80°C下搅拌过夜。将反应物浓缩,并通过柱色谱(CyHex/丙酮)进行纯化,从而提供白色固体形式的标题化合物(290 mg, 92%)。 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ppm = 7.80 – 7.77 (m, 1H), 7.69 – 7.67 (m, 1H), 6.71 (d,  $J=8.0$ , 1H), 4.32 (s, 2H), 3.15 (s, 3H), 1.33 (s, 12H); LC-MS (ESI, m/z)  $R_t = 2.82$  min – 310 ( $\text{M}+\text{H})^+$  (HPLC方法E)。

[0644] 4f.5-溴-1,3-二氢苯并[c]异噻唑 2,2-二氧化物



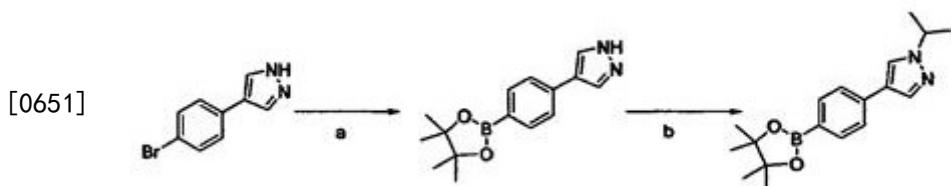
[0646] 将1,3-二氢-苯并[c]异噻唑 2,2-二氧化物(0.50 g, 3.14 mmol, 1.00 eq.)在RT下在氮气氛围下溶解于乙酸(5 mL)中。经5分钟逐滴添加乙酸(5 mL)中的溴(0.45 g, 3.14 mmol, 1.00 eq.),并将反应混合物搅拌0.5小时。添加乙酸钾(0.28 g, 3.14 mmol, 1.00 eq.),并将反应混合物浓缩至干。将残留物溶解在(taken in)2 %  $\text{NaHCO}_3$ 溶液中,并搅拌10分钟。将该溶液用浓 $\text{HCl}$ (2.5 mL)酸化至pH 2,并用MTBE(50 mL)萃取。将MTBE层用水(50 mL)、盐水溶液(25 mL)洗涤、经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥、并浓缩,从而得到棕色固体形式的粗产物。将粗产物用石油醚(10 mL)研磨,过滤成淡棕色固体(HPLC纯度约86 %),将其进一步通过柱色谱进行纯化,所述柱色谱使用60–120目硅胶、石油醚中的15 %乙酸乙酯作为洗脱液,从而得到黄色固体(HPLC纯度约90 %)。然后将所得到的产物用乙醇(5 mL)研磨,过滤并干燥,从而得到淡黄色固体形式的标题化合物(0.35 g, 47.7 %, 94%纯度)。

[0647] 4g.5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,3-二氢苯并[c]异噻唑 2,2-二氧化物

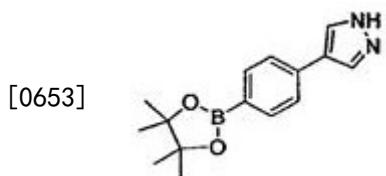


[0649] 将5-溴-1,3-二氢苯并[c]异噻唑 2,2-二氧化物(500 mg, 2.02 mmol)、双(频哪醇合)二硼(768 mg, 3.02 mmol)、乙酸钾(593 mg, 6.05 mmol)和Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> • CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(82 mg, 0.10 mmol)装载入微波小瓶中，并添加DME(14.6 mL)。将反应混合物在80°C下加热过夜。将溶剂蒸发，并将粗产物通过硅胶柱色谱(CyHex/丙酮)进行纯化，从而给出白色固体形式的标题化合物(580 mg，被23%的频哪醇污染，修正产率75%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm = 7.72 (d, J=7.9, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.85 (d, J=7.9, 1H), 6.79 (s, 1H), 4.37 (s, 2H), 1.33 (s, 12H)。LC-MS (ESI, m/z) Rt = 2.67 min - 232 (M-SO<sub>2</sub>+H)<sup>+</sup> (HPLC方法E)。

[0650] 5.1-异丙基-4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)-1H-吡唑的制备

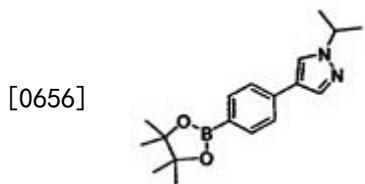


[0652] 5a. 4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)-1H-吡唑



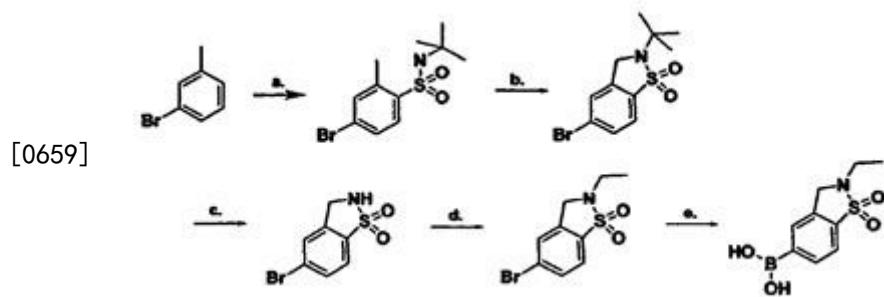
[0654] 将4-(4-溴苯基)-1H-吡唑(1.00 g, 4.48 mmol)、双(频哪醇合)二硼烷(bis(pinacolate)diborane)(1.70 g, 6.72 mmol)、乙酸钾(1.32 g, 13.45 mmol)和Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> • CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(183 mg, 0.224 mmol)装载入烧瓶中，并添加DME(32.5 mL)。将反应物在80°C下加热过夜。添加另外170 mg的Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> • CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>，并将反应混合物加热30小时。添加水和DCM之后，将水层用DCM萃取。将有机层经MgSO<sub>4</sub>干燥、过滤，并将溶剂在减压下蒸发。将粗产物通过硅胶色谱(CyHex/EtOAc)进行纯化，从而给出白色固体形式的标题化合物(820 mg，68%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm = 7.94 (s, 2H), 7.84 (d, J= 8.2, 2H), 7.54 (d, J= 8.2, 2H), 1.38 (s, 12H)。LC-MS (ESI, m/z) Rt = 2.94 min - 271 (M+H)<sup>+</sup> (HPLC方法E)。

[0655] 5b. 1-异丙基-4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)-1H-吡唑

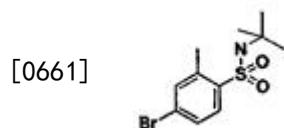


[0657] 对4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)-1H-吡唑(390 mg, 1.43 mmol)在DMF(7.1 mL)中的溶液添加碳酸钾(515 mg, 3.72 mmol)和2-碘丙烷(180  $\mu$ L, 1.80 mmol)。将反应物在RT下搅拌过夜。添加另外180  $\mu$ L的2-碘丙烷, 并将反应混合物在RT下搅拌一天。在该阶段转化不完全, 因此添加额外的360  $\mu$ L的2-碘丙烷, 并将反应混合物在RT下搅拌2天。然后将其过滤并在减压下浓缩。将粗产物通过硅胶色谱(CyHex/EtOAc)进行纯化, 从而给出白色固体形式的标题化合物(150 mg, 34%)。 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ppm = 7.83 (s, 1H), 7.81 (d,  $J$ = 8.2, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.51 (d,  $J$ = 8.2, 2H), 4.54 (七重态(septuplet),  $J$ =6.7, 1H), 1.56 (d,  $J$ =6.7, 6H), 1.37 (s, 12H)。LC-MS (ESI, m/z) Rt = 3.20 min – 313 ( $\text{M}+\text{H})^+$  (HPLC方法E)。

[0658] 6. 二羟基硼烷基-2-乙基-2,3-二氢-苯并[d]异噻唑 1,1-二氧化物的制备

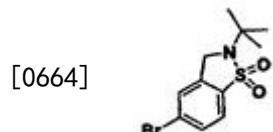


[0660] 6a. 4-溴-N-(叔丁基)-2-甲基苯磺酰胺



[0662] 在N<sub>2</sub>下, 在容纳有溶解于无水DCM(50 mL)的3-溴甲苯(3.55 mL, 29.2 mmol)的100 mL三颈烧瓶中, 在-20℃下(具有CH<sub>3</sub>CN的干冰浴)经15分钟逐滴添加氯磺酸(13.7 mL, 205 mmol)。将反应混合物在N<sub>2</sub>氛围下在0℃下搅拌2小时, 并在RT下搅拌4小时。将反应混合物小心地倾倒于冰上, 并将所得到的悬浮液用DCM(3 x 80 mL)萃取。将合并的有机相用冷饱和盐水洗涤, 经MgSO<sub>4</sub>干燥、过滤并浓缩直至达到50 mL。在N<sub>2</sub>下, 对容纳有溶解于无水DCM(30 mL)中的三乙胺(4.27 mL, 30.7 mmol)和叔丁胺(3.23 mL, 30.7 mmol)的100 mL三颈烧瓶, 在RT下添加上述制备的磺酰氯的溶液。在保持温度低于20℃的情况下, 经20分钟完成添加。将反应混合物在RT下搅拌15小时直至完成。将混合物用HCl(0.1 N, 100 mL)、饱和NaHCO<sub>3</sub>溶液和盐水洗涤。然后将有机层经MgSO<sub>4</sub>干燥、过滤并浓缩, 从而给出微黄色固体形式的标题化合物(8.09 g, 90 %)。

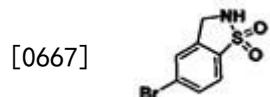
[0663] 6b. 5-溴-2-叔丁基-2,3-二氢-1,2-苯并异噻唑 1,1-二氧化物



[0665] 在容纳有CHCl<sub>3</sub>(40 mL)中的4-溴-N-(叔丁基)-2-甲基苯磺酰胺(8.09 g, 26.4 mmol)的150 mL烧瓶中, 在RT下一次性添加N-溴代琥珀酰亚胺(4.70 g, 26.4 mmol), 接着添加 $\alpha,\alpha'$ -偶氮异丁腈(86.8 mg, 0.53 mmol)。将反应混合物在回流下搅拌16小时。浓缩并在

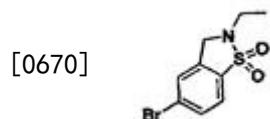
MeOH (40 mL) 中稀释后,添加氢氧化钠 (2.11 g, 52.8 mmol), 并将反应混合物在RT下在剧烈搅动下搅拌3小时。将混合物倒入水中,并将所得到的悬浮液过滤,从而给出白色固体,将其用二乙醚洗涤,并经MgSO<sub>4</sub>干燥,从而给出白色固体形式的标题化合物 (1.72 g, 21.4 %)。

[0666] 6c.5-溴-2,3-二氢-苯并[d]异噻唑 1,1-二氧化物



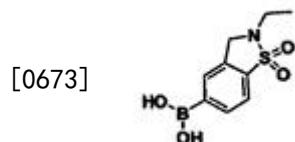
[0668] 在螺旋帽小瓶中,将5-溴-2-叔丁基-2,3-二氢-苯并[d]异噻唑 1,1-二氧化物 (388 mg, 1.28 mmol) 溶解于三氟乙酸 (6 mL) 中,并将混合物在50℃下搅拌16小时。将混合物蒸发至干,并将淡米色残留物通过快速色谱(正庚烷/DCM)进行纯化,从而生成灰白色的固体 (316 mg, 1.28 mmol, 100%)。Rt = 2.063 min (HPLC方法B)。

[0669] 6d.5-溴-2-乙基-2,3-二氢-苯并[d]异噻唑 1,1-二氧化物



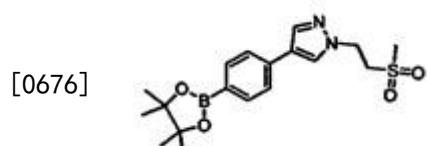
[0671] 在12 mL螺旋帽容器中,将5-溴-2,3-二氢-苯并[d]异噻唑 1,1-二氧化物 (316 mg, 1.28 mmol) 溶解于DMF (8 mL) 中,添加碳酸钾 (0.44 g, 3.20 mmol) 和碘乙烷 (399 mg, 2.56 mmol),并将反应混合物在RT下搅拌2天。将混合物用50 mL 水处理。将所形成的白色沉淀物在真空下过滤,并用水洗涤。将固体溶解于DCM中,通过相分离器过滤,并蒸发至干,从而给出灰白色固体形式的246 mg (60%) 的标题化合物。Rt = 2.477 min (HPLC方法B)。

[0672] 6e.5-二羟基硼烷基-2-乙基-2,3-二氢-苯并[d]异噻唑 1,1-二氧化物



[0674] 在50 mL螺旋帽容器中,将5-溴-2-乙基-2,3-二氢-苯并[d]异噻唑 1,1-二氧化物 (246 mg, 0.89 mmol) 溶解于四氢呋喃 (15 mL) 中。添加双(频哪醇合)二硼 (339 mg, 1.34 mmol)、乙酸钾 (262 mg, 2.67 mmol) 和Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> • CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (72.7 mg, 0.089 mmol)。将红色反应混合物在70℃下搅拌16小时。将暗棕色反应混合物用EtOAc处理、过滤并蒸发。将粗残留物通过快速色谱(正庚烷/DCM)进行纯化,从而给出白色固体形式的107 mg (45%) 的标题化合物。Rt = 1.82 min (HPLC方法B)。

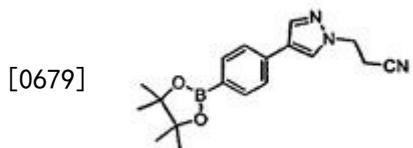
[0675] 7.1-(2-甲磺酰基-乙基)-4-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-苯基]-1H-吡唑的制备



[0677] 对螺旋帽容器装入4-溴-1-(2-甲磺酰基-乙基)-1H-吡唑 (200 mg, 0.75 mmol)、1-甲基-4-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-苯基]-1H-吡唑 (506 mg,

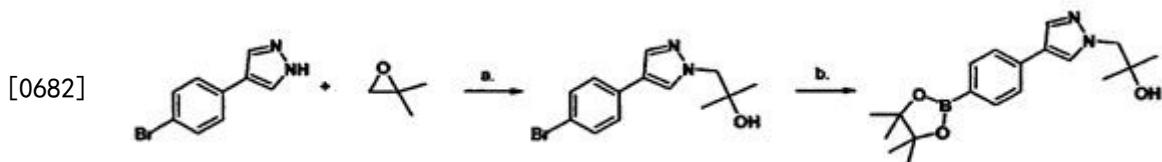
1.50 mmol)、碳酸钾(207 mg, 1.50 mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> • CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(30.7 mg, 0.038 mmol)、乙腈(10 mL)和水(2 mL)。在微波辐照下,将反应混合物在90°C下搅拌1小时。将溶剂蒸发,对残留物与乙腈进行超声处理,并将不可溶部分滤出。将滤液蒸发至干,并通过快速色谱(DCM/庚烷)进行纯化,从而给出具有约70%的估算纯度的108 mg(27%)的灰白色产物。LC/MS(方法 A):R<sub>t</sub> = 2.30 min, (M+H) 377。

[0678] 8.3-{4-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-苯基]-吡唑-1-基}-丙腈的制备

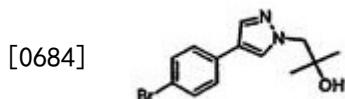


[0680] 对10 mL螺旋帽容器装入3-(4-溴-吡唑-1-基)-丙腈(250 mg, 1.25 mmol)、1-甲基-4-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-苯基]-1H-吡唑(842 mg, 2.50 mmol)、碳酸钾(345 mg, 2.50 mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> • CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(51.03 mg; 0.062 mmol; 5.00 mol%),然后添加乙腈(10 mL)和水(2 mL)。将混合物在120°C下在微波炉中加热1小时。将溶剂蒸发,在乙腈中对残留物进行超声处理,并将不可溶部分滤出。将滤液蒸发,并将粗产物通过快速色谱(正庚烷/DCM)进行纯化,从而给出117 mg(29%)的无色油。

[0681] 9.2-甲基-1-{4-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-苯基]-吡唑-1-基}-丙-2-醇的制备

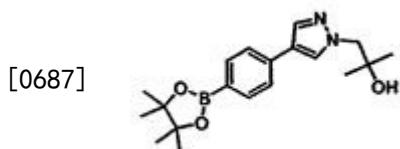


[0683] 9a.1-[4-(4-溴-苯基)-吡唑-1-基]-2-甲基-丙-2-醇



[0685] 在厚壁反应管中,将4-(4-溴-苯基)-1H-吡唑(500 mg, 2.24 mmol)溶解于DMF(5 mL)中。添加碳酸钾(435 mg, 3.14 mmol)和2,2-二甲基-环氧乙烷(0.40 mL, 4.48 mmol),并将其加热至100°C,保持15小时。冷却至RT后,将反应混合物用水稀释并用EtOAc萃取两次。将合并的有机层经硫酸钠干燥、过滤并将溶剂蒸发至干,从而得到白色固体形式的639 mg(96%)的标题化合物。LC/MS(方法 B):R<sub>t</sub> 2.17 min, (M+H) 295/297。

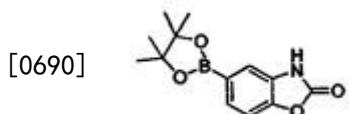
[0686] 9b.2-甲基-1-{4-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-苯基]-吡唑-1-基}-丙-2-醇



[0688] 在螺旋帽玻璃容器中,将1-[4-(4-溴-苯基)-吡唑-1-基]-2-甲基-丙-2-醇(639

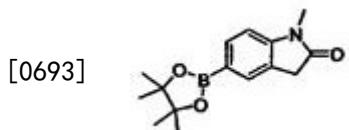
mg, 2.16 mmol)、双(频哪醇合)二硼(1.10 g, 4.33 mmol)、乙酸钾(636 mg, 6.48 mmol)和1,1-双(二苯基膦基)二茂铁二氯化钯(II)(99%, 158 mg, 0.22 mmol)悬浮于乙腈(30 mL)中。将混合物在70℃下搅拌15小时。将反应混合物过滤，并将溶剂蒸发至干。将残留物通过快速色谱(庚烷/EtOAc)进行纯化，从而给出黄色固体形式的标题化合物(280 mg, 73 %纯度, 25 %)。LC/MS(方法B): Rt = 2.37 min, (M+H)<sup>+</sup> 243。

[0689] 10.5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮的制备



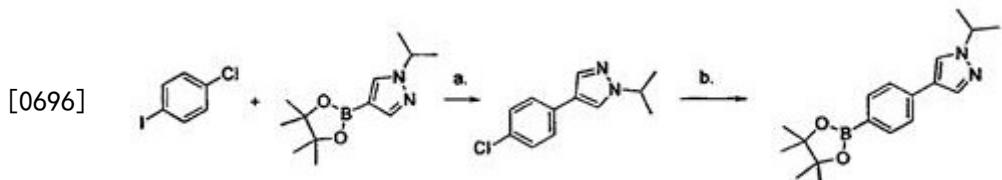
[0691] 将5-溴-2-苯并噁唑啉酮(200 mg, 0.935 mmol)、双(频哪醇合)二硼烷(309 mg, 1.215 mmol)、乙酸钾(275 mg, 2.80 mmol)和Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> • CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(153 mg, 0.187 mmol)装载入微波小瓶中。将加盖的小瓶用高真空抽空，并将其用氮气吹扫(各三次)。添加干燥的THF(4 mL)，并将混合物再次通过使用高真空脱气，并再次用氮气吹扫(各三次)。将混合物常规地在80℃下加热3天，然后将其经Celite过滤并将残留物用CHCl<sub>3</sub>/MeOH洗涤。将滤液在真空中浓缩，并将所得到的棕色油通过硅胶色谱(biotage, DCM/EtOH)进行纯化，从而给出淡黄色粘性固体形式的含双(频哪醇合)二硼烷的产物(40 mg, 16%，纯度76%)。<sup>1</sup>H-NMR(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm = 7.99 (bs, 1H), 7.62 (dd, J=8.0, 1.0, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.22 (d, J=8.0, 1H), 1.36 (s, 12H)。HRMS m/z (ESI<sup>+</sup>) [M+H]<sup>+</sup> C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>BN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>，计算值261.1281,发现值261.1284, Rt = 2.89 min(HPLC方法E)。

[0692] 11.1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吲哚啉-2-酮的制备

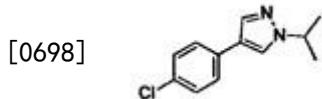


[0694] 将5-溴-1-甲基吲哚啉-2-酮(537 mg, 2.375 mmol)、双(频哪醇合)二硼烷(987 mg, 3.89 mmol)、乙酸钾(636 mg, 6.48 mmol)和Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> • CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(88 mg, 0.108 mmol)装载入微波小瓶中，并添加DME(15.6 mL)。将反应混合物在80℃下加热过夜，然后进行浓缩。将粗产物通过硅胶色谱(biotage, CyHex/EtOAc)进行纯化，从而给出产物(500 mg, 85%)。<sup>1</sup>H-NMR(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm = 7.78 (d, J=7.7, 1H), 7.69 (s, 1H), 6.84 (d, J=7.7, 1H), 3.52 (s, 2H), 3.24 (s, 3H), 1.36 (s, 12H)。LC-MS(ESI, m/z) Rt = 2.90 min - 274 (M+H)<sup>+</sup> (HPLC方法E)。

[0695] 12.1-异丙基-4-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-苯基]-1H-吡唑的制备

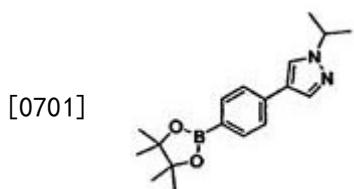


[0697] 12a.4-(4-氯-苯基)-1-异丙基-1H-吡唑



[0699] 在50 mL螺旋帽广口瓶中,将1-氯-4-碘-苯(500 mg,2.08 mmol)和1-异丙基-4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(500 mg,2.12 mmol)溶解于乙腈(20 mL)中。添加碳酸钠溶液(0.5 M,8.30 mL,4.15 mmol)和1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-氯化钯(II)DCM复合物(0.17 g,0.21 mmol)。将反应混合物在90℃下搅拌1小时,然后用乙腈(30 mL)稀释、过滤,并将滤液蒸发至干。将粗残留物通过快速色谱(庚烷/DCM)进行纯化。将溶剂蒸发至干,从而得到379 mg(83 %)的淡棕色固体。LC/MS(方法 B):Rt 3.04 min, (M+H) 221。

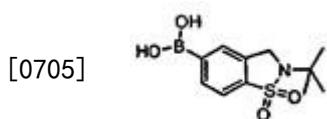
[0700] 12b.1-异丙基-4-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-苯基]-1H-吡唑



[0702] 将4-(4-氯-苯基)-1-异丙基-1H-吡唑(379 mg,1.72 mmol)、双(频哪醇合)二硼(872 mg,3.43 mmol)、2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯(98 %,65.5 mg,0.14 mmol)、三(二苯甲叉基丙酮)二钯(0)(47.2 mg,0.05 mmol)和乙酸钾(506 mg,5.15 mmol)悬浮于乙腈(12 mL)中。将容器封闭、脱气并用氮气吹扫。将反应混合物在90℃下搅拌15小时。添加双(频哪醇合)二硼(872 mg,3.43 mmol)、2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯(98 %,65.5 mg,0.14 mmol)和三(二苯甲叉基丙酮)二钯(0)(47.2 mg,0.05 mmol)。将反应混合物进一步在90℃下搅拌2天。然后将混合物用乙腈(15 mL)稀释、过滤并蒸发至干。将粗残留物通过快速色谱(庚烷/DCM)进行纯化,从而得到250 mg(47 %)的无色油。LC/MS(方法 B):Rt 3.29 min, (M+H) 313。

[0703] 使用同样的程序合成1,2-二甲基-4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)-1H-咪唑、1-(氧杂环丁烷-3-基)-4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)-1H-吡唑、和1-环丙基-4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)-1H-吡唑。

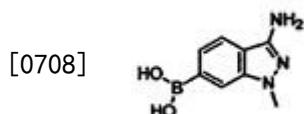
[0704] 13.2-叔丁基-1,1-二氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]异噻唑-5-硼酸的制备



[0706] 在螺旋帽容器中,将5-溴-2-叔丁基-2,3-二氢-苯并[d]异噻唑 1,1-二氧化物(500 mg,1.64 mmol)溶解于THF SeccoSolv®(25 mL)中。添加双(频哪醇合)二硼(835 mg,3.29 mmol)、乙酸钾(484 mg,4.93 mmol)和Pd(dppf)Cl₂ • CH₂Cl₂(134 mg,0.16 mmol),并将红色的反应混合物在70℃下搅拌15小时。将黑色的反应混合物用EtOAc处理、过滤并在减

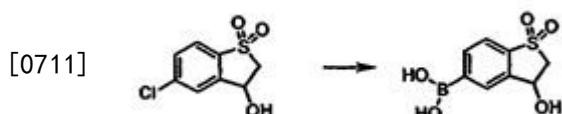
压下蒸发至干。将暗棕色残留物通过快速色谱(庚烷/DCM)进行纯化,从而给出灰白色固体形式的标题化合物(442 mg,100 %)。LC/MS(方法 B):Rt = 2.04 min,(M+Na) 292.

[0707] 14.3-氨基-1-甲基-1H-吲唑-6-硼酸的制备



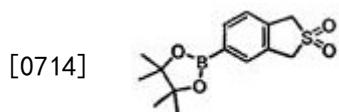
[0709] 在螺旋帽容器中,将3-氨基-6-溴-1-甲基-1H-吲唑(100 mg,0.44 mmol)溶解于四氢呋喃 SeccoSolv® (4 mL) 中。添加双(频哪醇合)二硼(225 mg,0.89 mmol)、乙酸钾(130 mg,1.33 mmol)和Pd(dppf) Cl<sub>2</sub> • CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(36.1 mg,0.044 mmol),并将红色的反应混合物在70°C下搅拌3天。将暗色反应混合物用EtOAc处理、过滤,并将滤液在减压下蒸发至干。将暗棕色残留物通过快速色谱(DCM/MeOH)进行纯化,从而给出淡黄色固体形式的标题化合物(113 mg,55 %纯度,74 %)。LC/MS(方法 B):Rt = 1.38 min,(M+H) 192。

[0710] 15.3-羟基-1,1-二氧代-2,3-二氢-1H-苯并[b]噻吩-5-硼酸的制备



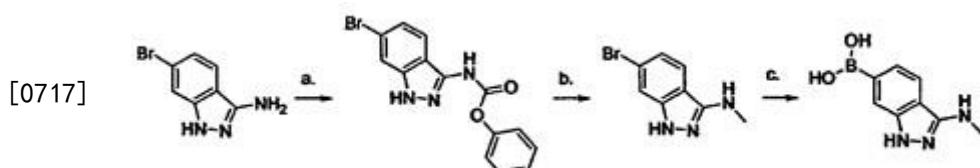
[0712] 在螺旋帽容器中,将5-氯-3-羟基-2,3-二氢-1{6}-苯并噻吩-1.1-二酮(300 mg,1.37 mmol)溶解于1,4-二氧杂环己烷(5 mL)中。添加双(频哪醇合)二硼(523 mg,2.06 mmol)、乙酸钾(404 mg,4.12 mmol)、2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯,98 %(52.3 mg,0.11 mmol)和三(二苯甲叉基丙酮)二钯(0),99 %(25.1 mg,0.027 mmol),并将红色反应混合物在85°C下搅拌2天。将暗棕色残留物通过快速色谱(DCM/MeOH)进行纯化,从而给出312 mg(100 %)的黄色固体形式的标题化合物。LC/MS(方法 B):Rt 1.00 min,M+H-18 = 211.

[0713] 16.2-(2,2-二氧代-2,3-二氢-1H-苯并[c]噻吩-5-基)-4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷的制备



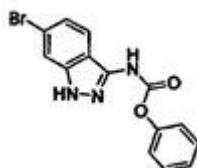
[0715] 在螺旋帽容器中,将5-溴-1,3-二氢-苯并[c]噻吩2,2-二氧化物(100 mg,0.40 mmol)、双(频哪醇合)二硼(206 mg,0.81 mmol)、乙酸钾(119 mg,1.21 mmol)和Pd(dppf) Cl<sub>2</sub> • CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(33.1 mg,0.04 mmol)悬浮于THF SeccoSolv® (5 mL) 中。将氮气鼓泡通过混合物5分钟。将反应混合物在70°C下搅拌15小时。将混合物用THF(7 mL)稀释、过滤并将滤液蒸发至干。将粗残留物通过快速色谱(庚烷/DCM)进行纯化,从而生成灰白色固体形式的89.0 mg(75 %)的标题化合物。LC/MS(方法 B):Rt = 2.53 min,(M+Na) 317。

[0716] 17.[3-(甲基氨基)-1H-吲唑-6-基]硼酸的制备



[0718] 17a. (6-溴-1H-吲唑-3-基)-氨基甲酸苯酯

[0719]

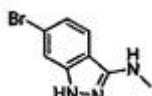


[0720] 在螺旋帽容器中,将6-溴-1H-吲唑-3-胺(95 %,1.00 g,4.48 mmol)溶解于吡啶 SeccoSolv® (20) 中。在0℃下,逐滴添加氯甲酸苯酯,99 %(0.62 mL,4.93 mmol)。将混合物在0℃下搅拌4小时,然后将混合物用DCM(50 mL)和水(50 mL)稀释。将有机层分离、用盐水洗涤、经硫酸钠干燥、过滤,并将溶剂蒸发至干。将残留物通过快速色谱(庚烷/DCM)进行纯化,从而生成白色固体形式的标题化合物(54 mg,3 %)。LC/MS (方法 B) :Rt = 2.62 min, (M+H) 332/334。

[0721] 另外,分离出白色固体形式的346 mg(17 %) 的3-氨基-6-溴-1H-吲唑-1-甲酸苯酯。

[0722] 17b. (6-溴-1H-吲唑-3-基)-甲胺

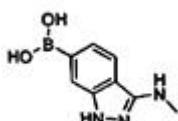
[0723]



[0724] 在螺旋帽容器中,将(6-溴-1H-吲唑-3-基)-氨基甲酸苯酯(54.0 mg,0.16 mmol)溶解于THF SeccoSolv® (3 mL) 中。在N<sub>2</sub>氛围下,在RT(放热反应!)下对溶液逐滴添加氢化锂铝溶液(THF中的1.0 M,325 μl,0.33 mmol)。溶液由无色转变为黄色。将混合物在RT下搅拌2小时,然后用水(2 mL)处理,并用THF(8 mL)稀释。将悬浮液经Celite过滤。将滤液蒸发至干,从而给出黄色固体形式的41.1 mg(99 %)的标题化合物,其在没有进一步纯化的情况下即使用。LC/MS (方法 B) :Rt 1.95 min, (M+H) 226。

[0725] 17c.[3-(甲基氨基)-1H-吲唑-6-基]硼酸

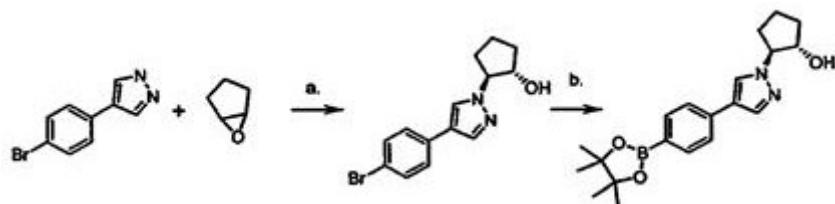
[0726]



[0727] 在微波容器中,将(6-溴-1H-吲唑-3-基)-甲胺(41.0 mg,0.16 mmol)、双(频哪醇合)二硼(82.0 mg,0.32 mmol)、乙酸钾(47.5 mg,0.48 mmol)和Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> • CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(13.2 mg,0.02 mmol)悬浮于乙腈(4 mL)中。将小瓶封闭、脱气、用氮气吹扫,并在微波中在120℃下搅拌1小时。将混合物用乙腈(10 mL)稀释、过滤,并将滤液蒸发至干。粗残留物(230 mg,13 %纯度,100 %)在没有进一步纯化的情况下即使用。LC/MS (方法 B) :Rt = 1.83 min, (M+H) 192。

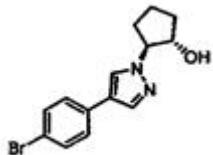
[0728] 18. (外消旋)-2-{4-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-苯基]-吡唑-1-基}-环戊醇的制备

[0729]



[0730] 18a. (外消旋)-2-[4-(4-溴-苯基)-吡唑-1-基]-环戊醇

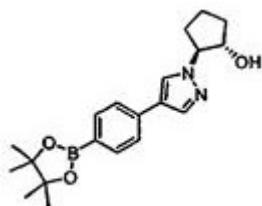
[0731]



[0732] 在厚壁反应管中,将4-(4-溴-苯基)-1H-吡唑(500 mg, 2.24 mmol)溶解于DMF(5 mL)中。添加碳酸钾(465 mg, 3.36 mmol)和1,2-环氧基环戊烷(390 mg, 4.48 mmol),并将管用特氟龙螺旋帽密封,并在140℃下搅拌3天。冷却至RT后,将反应物用水稀释,并将所得到的沉淀物过滤,并在真空中干燥,从而给出白色晶体形式的606 mg(87 %)的标题化合物。LC/MS(方法 A):Rt 2.27 min, (M+H) 307/309。

[0733] 18b. (外消旋)-2-{4-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-苯基]-吡唑-1-基}-环戊醇

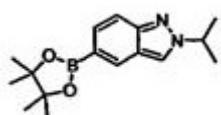
[0734]



[0735] 在微波容器中,将(外消旋)-2-[4-(4-溴-苯基)-吡唑-1-基]-环戊醇(255 mg, 0.82 mmol)、双(频哪醇合)二硼(415 mg, 1.63 mmol)、乙酸钾(240 mg, 2.45 mmol)和1,1-双(二苯基膦基)二茂铁二氯化钯(II)(99%, 60.0 mg, 0.082 mmol)悬浮于乙腈(10 mL)中。在微波辐照下,将封闭的小瓶在70 °C下搅拌1小时4次。然后,将反应混合物再次在80 °C下搅拌15小时。将反应混合物过滤并蒸发。将粗残留物通过快速色谱进行纯化,从而给出淡黄色油形式的标题化合物(93 %纯度, 168 mg, 54 %)。LC/MS(方法 A):Rt = 2.43 min, (M+H) 355。

[0736] 19. 2-异丙基-5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-2H-吲唑的制备

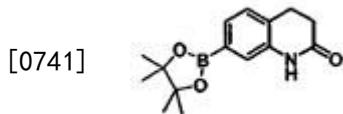
[0737]



[0738] 对微波容器装入5-溴-2-异丙基-2H-吲唑(97 %, 159 mg, 0.67 mmol)、乙酸钾(196 mg, 2.00 mmol)和1,1-双(二苯基膦基)二茂铁二氯化钯(II)DCM复合物(27.2 mg, 0.033 mmol),并添加乙腈(80 mL)。在微波辐照下,将混合物在100°C下搅拌90分钟。将混合物用EtOAc稀释,用水洗涤两次,并用盐水洗涤一次。将有机层经硫酸钠干燥、过滤,并将溶剂蒸发。将暗红色残留物通过制备型色谱进行纯化,从而给出无色油形式的标题化合物(90 %纯度, 25.3 mg, 12 %)。LC/MS(方法 A):Rt = 2.36, (M+H) 287。

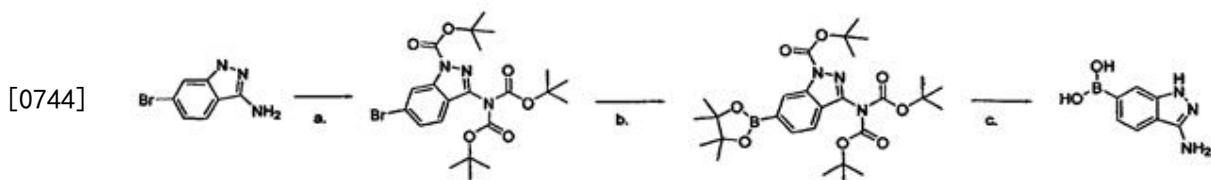
[0739] 使用同样的程序,合成2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-2H-吲唑、和2-乙基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-2H-吲唑。

[0740] 20. 7-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮的制备

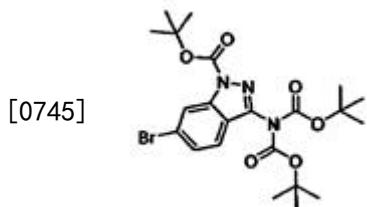


[0742] 在螺旋帽容器中,将7-溴-3,4-二氢-1H-咪唑-2-酮(100 mg,0.44 mmol)溶解于THF SeccoSolv®(3 mL)中。添加双(频哪醇合)二硼(225 mg,0.89 mmol)、乙酸钾(130 mg,1.33 mmol)和1,1-双(二苯基膦基)二茂铁二氯化钯(II) DCM复合物(18.1 mg,0.022 mmol),并将红色反应混合物在70℃下搅拌过夜。将暗色反应混合物用水(30 mL)处理。将棕色沉淀物过滤,并用水洗涤,从而生成92.0 mg(86 %纯度,65 %)的被识别为标题化合物的微褐色固体。LC/MS(方法 B):Rt 2.70 min, (M+H) 274。

[0743] 21.(3-氨基-1H-吲唑-6-基)硼酸的制备

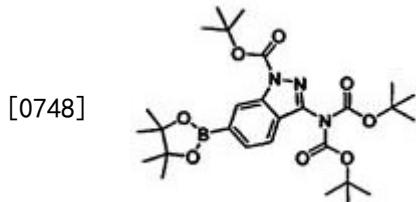


21a.3-[双(叔丁氧基羰基)氨基]-6-溴-1H-吲唑-1-甲酸叔丁酯



[0746] 在螺旋帽容器中,将6-溴-1H-吲唑-3-胺(95 %纯度,500 mg,2.36 mmol)和4-(二甲基氨基)-吡啶(57.6 mg,0.47 mmol)溶解于THF SeccoSolv®(10 mL)中。添加二碳酸二叔丁酯(2.52 mL,11.8 mmol)和三乙胺(3.27 mL,23.6 mmol),并将反应溶液在RT下搅拌3天。将反应混合物用100 mL的水处理。油状残留物没有结晶。将混合物溶解在EtOAc中,并用水洗涤、干燥、过滤并蒸发至干,从而给出无色油形式的标题化合物(1.01 g,73 %纯度,86 %),其在没有进一步纯化的情况下即使用。LC/MS(方法 B):Rt 3.87 min, (M+Na) 534/536。

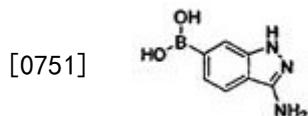
[0747] 21b.3-[双(叔丁氧基羰基)氨基]-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吲唑-1-甲酸叔丁酯



[0749] 在螺旋帽容器中,将3-[双(叔丁氧基羰基)氨基]-6-溴-1H-吲唑-1-甲酸叔丁酯(73 %纯度,980 mg,1.91)溶解于THF SeccoSolv®(16 mL)中。添加双(频哪醇合)二硼(486 mg,1.91 mmol)、乙酸钾(375 mg,3.83 mmol)和Pd(dppf)Cl₂ • CH₂Cl₂(78.1 mg,0.096 mmol),并将红色反应混合物在70℃下搅拌15小时。添加双(频哪醇合)二硼(486 mg,1.91 mmol)、乙酸钾(130 mg,1.33 mmol)和Pd(dppf)Cl₂ • CH₂Cl₂(78.1 mg,0.096 mmol),并在70℃下继

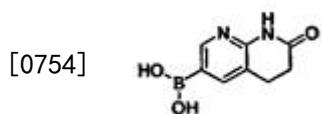
续搅拌额外的4小时。将黑色反应混合物用EtOAc处理、过滤并在减压下蒸发至干。将暗棕色残留物通过快速色谱(庚烷/DCM)进行纯化,从而给出黄色固体形式的标题化合物(1.00 g, 90 %纯度,84 %)。LC/MS(方法 B):Rt 3.82 min, (M+H) 560。

[0750] 21c. (3-氨基-1H-𫫇唑-6-基)硼酸 盐酸盐



[0752] 将3-[双(叔丁氧基羰基)氨基]-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)𫫇唑-1-甲酸叔丁酯(90 %纯度,1.00 g,1.79 mmol)用二氧杂环己烷中的HCl(25 mL)处理。将淡黄色溶液在RT下搅拌15小时。将溶液蒸发至干,并将残留物用二乙醚处理,从而得到米色固体。将混合物过滤,并将残留物用二乙醚洗涤。得到米色固体形式的390 mg(97 %)的标题化合物。LC/MS(方法 B):Rt 1.32 min, (M+H) 178。

[0753] 22.7-氧化-5,6,7,8-四氢-[1,8]萘啶-3-硼酸

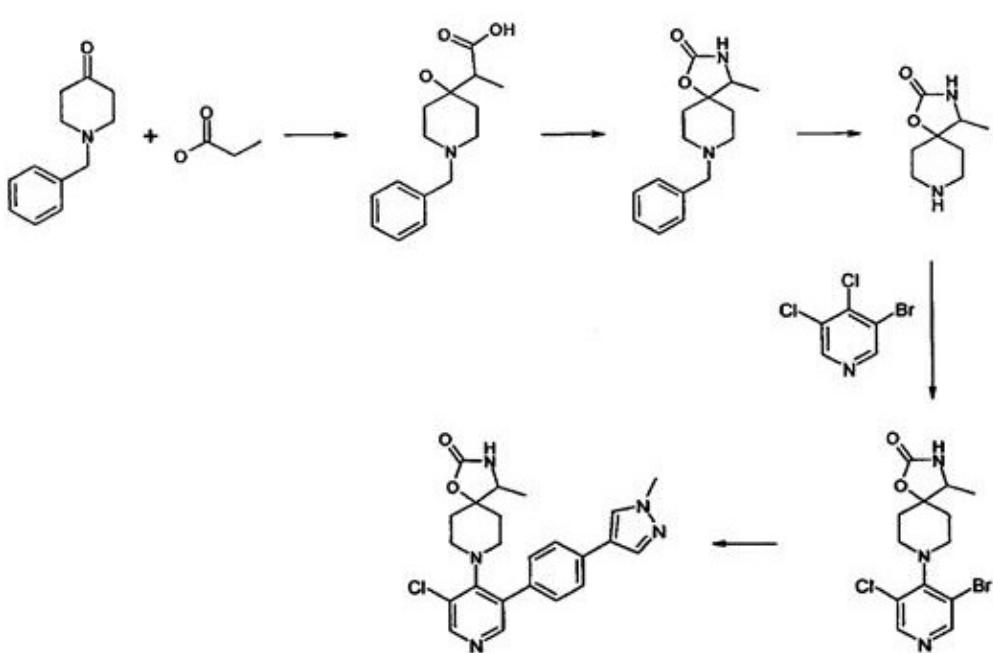


[0755] 在螺旋帽容器中,将6-溴-3,4-二氢-1H-[1,8]萘啶-2-酮(100 mg,0.44 mmol)溶解于四氢呋喃 SeccoSolv® (3 mL) 中。添加双(频哪醇合)二硼(145 mg,0.57 mmol)、乙酸钾(130 mg,1.32 mmol)和1,1

[0756] 双(二苯基膦基)二茂铁二氯化钯(II) DCM复合物(18.0 mg,0.022 mmol),并将红色反应混合物在80°C下搅拌过夜。将粗混合物过滤,将溶剂蒸发至干,并将暗色残留物通过色谱(DCM/MeOH)进行纯化,从而给出100 mg(84 %纯度,99 %产率)的被识别为标题化合物的灰白色固体。LC/MS(方法 B):Rt 1.29 min, (M+H) 193。

[0757] 23. 8-{3-氯-5-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苯基]-吡啶-4-基}-4-甲基-1-氧化-3,8-二氮杂-螺[4.5]癸烷-2-酮 97 的制备

[0758]



[0759] 23a. 8-苯甲基-4-甲基-1-氧杂-3,8-二氮杂-螺[4.5]癸烷-2-酮

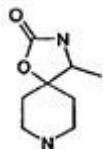
[0760] 向维持在氩气下的100 mL烧瓶添加二异丙胺(3.20 mL, 22.8 mmol)和四氢呋喃(30 mL)。将烧瓶的内容物冷却至0°C，并维持在该温度下。添加正丁基锂溶液(14.3 mL, 22.8 mmol)，将温度升高至20°C，接着在该温度下搅拌5分钟。添加丙酸(0.76 mL, 10.1 mmol)，并将混合物在20°C下搅拌15分钟。将混合物冷却至-70°C，并以使温度保持低于-50°C的速率添加1-苯甲基-哌啶-4-酮(2.40 g, 12.7 mmol)在四氢呋喃(10 mL)中的溶液。将混合物暖热至室温，并倒入二乙醚和水中。将有机层废弃。将水相蒸发、用甲醇研磨、过滤，并将滤液蒸发至干，从而生成淡黄色晶体形式的2.48 g (74%) 的标题化合物。

[0761] 23b. 2,2-二甲基-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-4-酮

[0762] 将2-(1-苯甲基-4-羟基-哌啶-4-基)-丙酸(2.48 g, 9.42 mmol)、叠氮磷酸二苯酯(1.70 mL, 7.53 mmol)、三乙胺(1.00 mL, 7.53 mmol)和甲苯(80 mL)的混合物在回流下加热18小时。蒸发溶剂给出残留物，将所述残留物溶解在二氯甲烷中并用1 N盐酸和碳酸氢钠溶液洗涤。将有机相蒸发至干，然后用二乙醚研磨，从而生成淡黄色固体形式的834 mg (34%) 的标题化合物。

[0763] 23c. 4-甲基-1-氧杂-3,8-二氮杂-螺[4.5]癸烷-2-酮

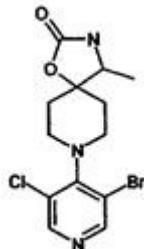
[0764]



[0765] 将2,2-二甲基-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-4-酮(834 mg, 3.20 mmol)溶解于甲醇(10 mL)中。添加1.00 g的Pd/C(5 %)，并将反应混合物在氢气下在RT下搅拌15小时。将反应混合物过滤，并将溶剂在减压下蒸发。将残留物悬浮于乙酸乙酯中、用饱和碳酸钠溶液洗涤，并将水相用乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机层经硫酸钠干燥、过滤并蒸发，从而给出无色固体形式的标题化合物(486 mg, 89 %)。

[0766] 23d. 8-(3-溴-5-氯-吡啶-4-基)-4-甲基-1-氧杂-3,8-二氮杂-螺[4.5]癸烷-2-酮

[0767]



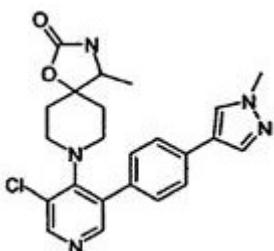
[0768] 在微波容器中，将3-溴-4,5-二氯-吡啶(430 mg, 1.90 mmol)溶解于1-甲基-2-吡咯烷酮(5 mL)中。添加4-甲基-1-氧杂-3,8-二氮杂-螺[4.5]癸烷-2-酮(484 mg, 2.84 mmol)和三乙胺(0.79 mL, 5.69 mmol)。在微波辐照下，将封闭的小瓶在220 °C下搅拌1小时。将棕色反应混合物用水处理。将米色沉淀物滤出、用水洗涤并在真空中干燥，从而生成

[0769] 微棕色固体形式的293 mg (43%) 的标题化合物。

[0770] 23e. 8-{3-氯-5-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苯基]-吡啶-4-基}-4-甲基-1-氧杂-3,8-

[0771] 二氮杂-螺[4.5]癸烷-2-酮 97

[0772]



[0773] 在微波容器中,将8-(3-溴-5-氯-吡啶-4-基)-4-甲基-1-氧杂-3,8-二氮杂-螺[4.5]癸烷-2-酮(145 mg,0.40 mmol)和1-甲基-4-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-苯基]-1H-吡唑(280 mg,0.80 mmol)溶解于乙腈(5 mL)中。添加碳酸钠溶液,0.5 M(1.60 mL,0.80 mmol)和1,1

[0774] 双(二苯基膦基)二茂铁二氯钯(II)(30.0 mg,0.04 mmol)。在微波辐照下,将封闭的小瓶在120℃下搅拌1小时。将反应混合物蒸发至干。将粗产物通过快速色谱(乙酸乙酯/甲醇)进行纯化,从而生成白色固体形式的113 mg(64%)的标题化合物。R<sub>t</sub> = 1.70 min(HPLC方法A)。

[0775] 通过手性HPLC,将外消旋混合物分离成对映异构体,从而得到实施例100。使用同样的路径,分别使用硼酸1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,3-二氢-苯并[c]异噻唑 2,2-二氧化物合成化合物 96,并将其分离成其对映异构体98和99。

[0776] 生物活性

[0777] 1.Wnt通路活性的细胞测定

[0778] 使用基于荧光素酶报告子(reporter)细胞的测定来测试化合物的Wnt通路抑制活性。使用HEK293荧光素酶报告子细胞系,其含有雌激素受体-散乱蛋白(ER-DSH)构建体(construct)和T细胞因子(TCF)依赖性基因启动子荧光素酶构建体。

[0779] 将化合物以30 μM 至低至1 nM的浓度在细胞上培育24小时,所述细胞通过加入雌激素(1 μM)而诱导为TCF依赖性转录。荧光素酶活性使用ONE GLO荧光素酶测定系统(Promega)和ENVISION 酶标仪(microplate reader)(Perkin Elmer)确定。

[0780] 对于分析,将所得到的数据相对于未处理的载体对照物进行标准化,并使用Assay Explorer软件(Accelrys)对其进行拟合以测定IC<sub>50</sub>值。

[0781] 进行额外的测试以证实化合物对Wnt通路的特异性;在含有TCF依赖性基因启动子的HEK293细胞中,使用ATP定量读数来测试化合物对细胞存活率的抑制。本发明的化合物在该测试中无活性,指向Wnt通路的特异性活性。

[0782] 为了评估化合物对Wnt通路的抑制性效力,如下表3所示,确定IC<sub>50</sub>值。

[0783] 2.CLint(内在清除率)测定

[0784] 仪器

[0785] 使用Tecan Genesis工作站(RWS ASY 150/8)来实施微粒体培育。使用耦合至ABSciex API3000质谱的Waters ACQUITY UPLC系统来进行分析。使用Assay Explorer(Symyx)来实施数据分析。

[0786] UPLC条件

[0787] 柱: Acquity UPLC BEH C18, 2.1 x 50mm, 1.7  $\mu\text{m}$  (Waters)

[0788] 流动相: A = 水中的0.1%甲酸

[0789] B = 乙腈

梯度:	时间	%A	%B
-----	----	----	----

初始	90	10	
----	----	----	--

0.47	5	95	
------	---	----	--

0.65	5	95	
------	---	----	--

[0790] 0.66 90 10

流速: 0.750 mL/min

检测: ESI, MRM

进样: 10  $\mu\text{L}$

柱温度: 50°C。

#### 化学品

[0792] 0.1 M 磷酸钾缓冲液, pH 7.4, 含有1 mM MgCl<sub>2</sub>

[0793] 磷酸盐缓冲液中的15 mM NADPH

[0794] 磷酸盐缓冲液中的5.0 mg 蛋白质/mL 肝微粒体

[0795] 乙腈

[0796] 水中的20% DMSO。

#### 微粒体培育

[0798] 各实验由12个测试化合物和2个参比化合物组成。将参比化合物以混合物(cocktail)的形式进行培育。

[0799] 以2个步骤由10 mM DMSO储备溶液完成测试化合物的稀释。首先, 将4  $\mu\text{L}$  储备溶液添加至196  $\mu\text{L}$  的磷酸钾缓冲液 pH 7.4中的20% DMSO中。在第二步中, 将10  $\mu\text{L}$  的第一稀释液添加至1890  $\mu\text{L}$  的磷酸钾缓冲液和100  $\mu\text{L}$  内标物溶液中, 至0.8  $\mu\text{M}$  的最终浓度。将100  $\mu\text{L}$  的最终化合物稀释液等分至96深孔板中。将12.5  $\mu\text{L}$  肝微粒体添加至各孔(0.5 mg/mL最终蛋白质浓度), 并将样品在37°C和800 rpm搅动下预培育5分钟。

[0800] 预培育后, 将250  $\mu\text{L}$  的冷乙腈添加至0 min样品以防止反应。接着, 除了不具有辅因子的0分钟和30分钟的对照之外, 将12.5  $\mu\text{L}$  NADPH溶液添加至所有的孔, 从而开始培育, 所述对照组中, NADPH被磷酸盐缓冲液替代。

[0801] 通过对单独的孔添加250  $\mu\text{L}$  的冷乙腈, 从而在5、10、20、和30分钟之后停止培育。

[0802] 然后将经淬灭的样品在4000g下在4°C下离心1小时。将100  $\mu\text{L}$  的上清液转移至96孔板中用以分析。

#### 数据分析

[0804] 各化合物的代谢稳定性通过测量LC-MS/MS峰面积随时间的改变来确定。使用Assay Explorer软件来自动计算下降的斜率k。然后根据下式计算各化合物的内在清除率(CL<sub>int</sub>) :

[0805] CL<sub>int</sub> ( $\mu\text{L}/\text{min}/\text{mg}$  蛋白质) = k 1000 /蛋白质浓度。

[0806] 针对各化合物的CLint示于下表3中。

[0807] 表3: 化合物 1至100的效力和稳定性

[0808]

实施例编号	化学名称	7df3 IC50 (uM)	人Clint [μL/min/mg]
1	8-[3-氯-5-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)-吡啶-4-基]-2,8-二氮杂-螺[4.5]癸烷-1,3-二酮	0.0034	11
2	8-[3-氯-5-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)-吡啶-4-基]-1,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸烷-2,4-二酮	0.046	15
3	5-[5-氯-4-(1-氧代-2,8-二氮杂-螺[4.5]癸-8-基)-吡啶-3-基]-3H-苯并噁唑-2-酮	0.0044	35
4	8-[3-氯-5-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)-吡啶-4-基]-1-氧杂-3,8-二氮杂-螺[4.5]癸烷-2-酮	0.01	23
5	8-(3-氯-5-{4-[1-(2-羟基-乙基)-1H-吡唑-4-基]-苯基}-吡啶-4-基)-2,8-二氮杂-螺[4.5]癸烷-1-酮	0.0046	40
6	8-{3-氯-5-[4-(1-异丙基-1H-吡唑-4-基)-苯基]-吡啶-4-基}-2,8-二氮杂-螺[4.5]癸烷-1-酮	0.0062	90
7	8-[3-(3-氨基-1H-吲唑-6-基)-5-氯-吡啶-4-基]-2,8-二氮杂-螺[4.5]癸烷-1-酮	0.014	27
8	8-[3-氯-5-(2-氧代-2,3-二氢-苯并噁唑-5-基)-吡啶-4-基]-1-氧杂-3,8-二氮杂-螺[4.5]癸烷-2-酮	0.0097	16
9	8-{3-氯-5-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苯基]-吡啶-4-基}-1-氧杂-3,8-二氮杂-螺[4.5]癸烷-2-酮	0.015	40
10	8-[3-氯-5-(1-甲基-1H-吲唑-6-基)-吡啶-4-基]-1-氧杂-3,8-二氮杂-螺[4.5]癸烷-2-酮	0.028	13
11	8-[3-氯-5-(1-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-吲哚-5-基)-吡啶-4-基]-1-氧杂-3,8-二氮杂-螺[4.5]癸烷-2-酮	0.033	<10
12	7-[5-氯-4-(1-氧代-2,8-二氮杂-螺[4.5]癸-8-基)-吡啶-3-基]-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮	0.043	27
13	8-{3-氯-5-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苯基]-吡啶-4-基}-1,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸烷-2,4-二酮	0.023	<10
14	8-[3-(3-氨基-1H-吲唑-6-基)-5-氯-吡啶-4-基]-2,8-二氮杂-螺[4.5]癸烷-1,3-二酮	0.018	<10
15	8-(3-氯-5-{4-[1-(2-羟基-乙基)-1H-吡唑-4-基]-苯基}-吡啶-4-基)-1-氧杂-3,8-二氮杂-螺[4.5]癸烷-2-酮	0.017	<10
16	8-[3-氯-5-(1-甲基-2,2-二氧代-2,3-二氢-1H-216-苯并[c]异噻唑-5-基)-吡啶-4-基]-1-氧杂-3,8-二氮杂-螺[4.5]癸烷-2-酮	0.0014	18
17	9-{3-氯-5-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苯基]-吡啶-4-基}-1,4,9-三氮杂-螺[5.5]十一烷-2,5-二酮	0.011	11
18	8-{3-氯-5-[4-(1,2-二甲基-1H-咪唑-4-基)-苯基]-吡啶-4-基}-2,8-二氮杂-螺[4.5]癸烷-1-酮	0.019	13
19	8-[3-氯-5-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)-吡啶-4-基]-2-甲基-1,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸-2-烯-4-酮	0.021	<10
20	8-{3-氯-5-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苯基]-吡啶-4-基}-2-甲基-1,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸-2-烯-4-酮	0.022	24
21	9-[3-氯-5-(1-甲基-2,2-二氧代-2,3-二氢-1H-216-苯并[c]异噻唑-5-基)-吡啶-4-基]-1,4,9-三氮杂-螺[5.5]十一烷-2,5-二酮	0.031	<10
22	4-[5-氯-4-(1-氧代-2,8-二氮杂-螺[4.5]癸-8-基)-吡啶-3-基]-N-甲基-苯甲酰胺	0.046	27
23	{6-[5-氯-4-(1-氧代-2,8-二氮杂-螺[4.5]癸-8-基)-吡啶-3-基]-1H-吲唑-3-基}-氨基甲酸甲酯	0.039	49
24	8-[3-(3-氨基-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-5-氯-吡啶-4-基]-2,8-二氮杂-螺[4.5]癸烷-1-酮	0.0018	78
25	5'-氯-4-氟-3'-(4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苯基)-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶基-4-甲酰胺	0.007	23
26	8-[3-(2-叔丁基-1,1-二氧代-2,3-二氢-1H-116-苯并[d]异噻唑-5-基)-5-氯-吡啶-4-基]-2,8-二氮杂-螺[4.5]癸烷-1-酮	0.02	30
27	8-[3-(3-氨基-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-5-氯-吡啶-4-基]-1-氧杂-3,8-二氮杂-螺[4.5]癸烷-2-酮	0.002	58
28	8-[3-(3-氨基-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-5-氯-吡啶-4-基]-2,8-二氮杂-螺[4.5]癸烷-1,3-二酮	0.0013	60
29	8-[3-氯-5-(3-羟基-1,1-二氧代-2,3-二氢-1H-116-苯并[b]噻吩-5-基)-吡啶-4-基]-2,8-二氮杂-螺[4.5]癸烷-1-酮	0.016	12
30	8-[3-氯-5-(1-甲基-2,2-二氧代-2,3-二氢-1H-216-苯并[c]异噻唑-5-基)-吡啶-4-基]-1,2,8-三氮杂-螺[4.5]癸烷-3-酮	0.013	27
31	5'-氯-4-氟-3'-(1-甲基-2,2-二氧代-2,3-二氢-1H-216-苯并[c]异噻唑-5-基)-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶基-4-甲酰胺	0.0028	51
32	8-[3-氯-5-(2,2-二氧代-2,3-二氢-1H-216-苯并[c]噻吩-5-基)-吡啶-4-基]-2,8-二氮杂-螺[4.5]癸烷-1-酮	0.0047	70
33	5'-氯-4-(2-羟基-乙基)-3'-(1-甲基-2,2-二氧代-2,3-二氢-1H-216-苯并[c]异噻唑-5-基)-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶基-4-甲腈	0.0006	88

34	8-[3-氯-5-(3-甲基氨基-1H-吲唑-6-基)-吡啶-4-基]-2,8-二氮杂-螺[4.5]癸烷-1-酮	0.0029	52
35	8-[3-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苯基]-5-三氟甲基-吡啶-4-基]-1-氧杂-3,8-二氮杂-螺[4.5]癸烷-2-酮	0.024	<10
36	8-[3-氯-5-[4-(1-异丙基-1H-吡唑-4-基)-苯基]-吡啶-4-基]-1-氧杂-3,8-二氮杂-螺[4.5]癸烷-2-酮	0.022	40
37	8-[3-氯-5-(1-甲基-2,2-二氧代-2,3-二氢-1H-216-苯并[c]异噻唑-5-基)-吡啶-4-基]-1,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸烷-2,4-二酮	0.036	11
38	8-[3-[4-(1-异丙基-1H-吡唑-4-基)-苯基]-5-三氟甲基-吡啶-4-基]-1-氧杂-3,8-二氮杂-螺[4.5]癸烷-2-酮	0.033	16
39	8-(3-氯-5-[4-[1-(2-甲磺酰基-乙基)-1H-吡唑-4-基]-苯基]-吡啶-4-基)-1-氧杂-3,8-二氮杂-螺[4.5]癸烷-2-酮	0.014	12
40	3-(4-[5-氯-4-(2-氧代-1-氧杂-3,8-二氮杂-螺[4.5]癸-8-基)-吡啶-3-基]-苯基)-吡唑-1-基)-丙腈	0.0039	61
41	8-[3-氯-5-(1-甲基-2,2-二氧代-2,3-二氢-1H-216-苯并[c]异噻唑-5-基)-吡啶-4-基]-4-甲基-2,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸-3-烯-1-酮	0.000075	85
42	(S)-8-[3-氯-5-(1-甲基-2,2-二氧代-2,3-二氢-1H-216-苯并[c]异噻唑-5-基)-吡啶-4-基]-3-三氟甲基-2,8-二氮杂-螺[4.5]癸烷-1-酮	0.0024	57
43	8-(3-氯-5-[4-[1-(2-羟基-2-甲基-丙基)-1H-吡唑-4-基]-苯基]-吡啶-4-基)-1-氧杂-3,8-二氮杂-螺[4.5]癸烷-2-酮	0.05	11
44	4-氨基-5'-氯-3'-(1-甲基-2,2-二氧代-2,3-二氢-1H-216-苯并[c]异噻唑-5-基)-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶基-4-甲酰胺	0.0051	<10
45	8-[3-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苯基]-5-三氟甲基-吡啶-4-基]-2,8-二氮杂-螺[4.5]癸烷-1-酮	0.0035	81
46	8-[3-氯-5-(1-甲基-2,2-二氧代-2,3-二氢-1H-216-苯并[c]异噻唑-5-基)-吡啶-4-基]-2-甲基-1,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸-1-烯-4-酮	0.034	16
47	8-(3-氯-5-[4-[1-(2-羟基-2-甲基-丙基)-1H-吡唑-4-基]-苯基]-吡啶-4-基)-2,8-二氮杂-螺[4.5]癸烷-1-酮	0.013	23
48	8-[3-氯-5-(2,2-二氧代-2,3-二氢-1H-216-苯并[c]噻吩-5-基)-吡啶-4-基]-1-氧杂-3,8-二氮杂-螺[4.5]癸烷-2-酮	0.042	23
49	8-(3-氯-5-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苯基]-吡啶-4-基)-1-甲基-1,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸烷-2,4-二酮	0.00069	20
50	8-(3-氯-5-异喹啉-6-基-吡啶-4-基)-1-氧杂-3,8-二氮杂-螺[4.5]癸烷-2-酮	0.023	28
51	8-[3-氯-5-(1-甲基-2,2-二氧代-2,3-二氢-1H-216-苯并[c]异噻唑-5-基)-吡啶-4-基]-4-羟基-2,8-二氮杂-螺[4.5]癸烷-1-酮	0.0024	38
52	8-[3-氯-5-(1-甲基-2,2-二氧代-2,3-二氢-1H-216-苯并[c]异噻唑-5-基)-吡啶-4-基]-4-乙基-2,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸-3-烯-1-酮	0.00002	70
53	(R)-8-[3-氯-5-(1-甲基-2,2-二氧代-2,3-二氢-1H-216-苯并[c]异噻唑-5-基)-吡啶-4-基]-3-三氟甲基-2,8-二氮杂-螺[4.5]癸烷-1-酮	0.015	42
54	8-[3-氯-5-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苯基]-吡啶-4-基]-4-乙基-2,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸-3-烯-1-酮	0.00092	82
55	8-[3-氯-5-[4-(1-氧杂环丁烷-3-基-1H-吡唑-4-基)-苯基]-吡啶-4-基]-1-氧杂-3,8-二氮杂-螺[4.5]癸烷-2-酮	0.02	23
56	8-(3-氯-5-[4-[1-((1S,2S)-2-羟基-环戊基)-1H-吡唑-4-基]-苯基]-吡啶-4-基)-2,8-二氮杂-螺[4.5]癸烷-1-酮	0.0076	44
57	8-(3-氯-5-[4-[1-((1S,2S)-2-羟基-环戊基)-1H-吡唑-4-基]-苯基]-吡啶-4-基)-1-氧杂-3,8-二氮杂-螺[4.5]癸烷-2-酮	0.018	32
58	8-[3-氯-5-(1-甲基-2,2-二氧代-2,3-二氢-1H-216-苯并[c]异噻唑-5-基)-吡啶-4-基]-4-三氟甲基-2,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸-3-烯-1-酮	0.0033	89
59	8-[3-氯-5-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苯基]-吡啶-4-基]-4-三氟甲基-2,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸-3-烯-1-酮	0.017	43
60	8-[3-氯-5-[4-(1-环丙基-1H-吡唑-4-基)-苯基]-吡啶-4-基]-1-氧杂-3,8-二氮杂-螺[4.5]癸烷-2-酮	0.0061	23
61	8-[3-氯-5-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)-吡啶-4-基]-4-三氟甲基-2,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸-3-烯-1-酮	0.017	38

62	8-(3-氯-5-{4-[1-((1S,2S)-2-羟基-环戊基)-1H-吡唑-4-基]-苯基}-吡啶-4-基)-1-氧杂-3,8-二氮杂-螺[4.5]癸烷-2-酮	0.034	37
63	8-(3-氯-5-{4-[1-((1R,2R)-2-羟基-环戊基)-1H-吡唑-4-基]-苯基}-吡啶-4-基)-1-氧杂-3,8-二氮杂-螺[4.5]癸烷-2-酮	0.03	29
64	8-[3-氯-5-(2-氧化-2,3-二氢-1H-吲哚-6-基)-吡啶-4-基]-2,8-二氮杂-螺[4.5]癸烷-1-酮	0.019	49
65	8-[3-氯-5-(1-甲基-2-氧化-2,3-二氢-1H-吲哚-5-基)-吡啶-4-基]-2,8-二氮杂-螺[4.5]癸烷-1,3-二酮	0.021	<10
66	8-[3-氯-5-(1-甲基-1H-吲哚-6-基)-吡啶-4-基]-2,8-二氮杂-螺[4.5]癸烷-1,3-二酮	0.015	<10
67	8-[3-氯-5-[4-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-苯基]-吡啶-4-基]-2,8-二氮杂-螺[4.5]癸烷-1-酮	0.041	30
68		0.0014	65
69		0.0011	89
70	8-[3-氯-5-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-吡啶-4-基]-4-羟基-2,8-二氮杂-螺[4.5]癸烷-1-酮	0.02	24
71	9-[3-氯-5-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苯基]-吡啶-4-基]-1,4,9-三氮杂-螺[5.5]十一烷-5-酮	0.012	49
72	9-[3-氯-5-(2-氧化-2,3-二氢-苯并噁唑-5-基)-吡啶-4-基]-1,4,9-三氮杂-螺[5.5]十一烷-5-酮	0.035	<10
73	4-氨基-5'-氯-3'-(1-甲基-2-氧化-2,3-二氢-1H-吲哚-6-基)-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶基-4-甲酰胺	0.012	17
74	8-[3-氯-5-(1-甲基-2-氧化-2,3-二氢-1H-吲哚-6-基)-吡啶-4-基]-1,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸烷-4-酮	0.02	20
75	8-[3-氯-5-(1-甲基-2,2-二氧化-2,3-二氢-1H-216-苯并[c]异噁唑-5-基)-吡啶-4-基]-1,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸烷-4-酮	0.0047	20
76	8-[3-氟-5-(1-甲基-2,2-二氧化-2,3-二氢-1H-216-苯并[c]异噁唑-5-基)-吡啶-4-基]-2,8-二氮杂-螺[4.5]癸烷-1-酮	0.0091	36
77	5'-氯-4-甲氧基甲基-3'-(1-甲基-2,2-二氧化-2,3-二氢-1H-216-苯并[c]异噁唑-5-基)-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶基-4-甲酰胺	0.00043	75
78	8-[3-氯-5-[4-(1-丙基-1H-吡唑-4-基)-苯基]-吡啶-4-基]-1,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸烷-4-酮	0.0038	30
79	8-[3-氟-5-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苯基]-吡啶-4-基]-1-氧杂-3,8-二氮杂-螺[4.5]癸烷-2-酮	0.043	24
80	8-[3-氟-5-(1-甲基-2,2-二氧化-2,3-二氢-1H-216-苯并[c]异噁唑-5-基)-吡啶-4-基]-1-氧杂-3,8-二氮杂-螺[4.5]癸烷-2-酮	0.012	18
81	8-[3-乙炔基-5-(1-甲基-2,2-二氧化-2,3-二氢-1H-216-苯并[c]异噁唑-5-基)-吡啶-4-基]-2,8-二氮杂-螺[4.5]癸烷-1-酮	0.00066	66
82	8-[3-氯-5-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-吡啶-4-基]-1,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸烷-4-酮	0.0073	47
83	4-氨基-5'-氯-3'-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶基-4-甲酰胺	0.0071	37
84	8-[3-氯-5-(2-二氧化-2,3-二氢-1H-216-苯并[c]异噁唑-5-基)-吡啶-4-基]-2,8-二氮杂-螺[4.5]癸烷-1,3-二酮	0.015	<10
85	5'-氯-4-羟基甲基-3'-(1-甲基-2,2-二氧化-2,3-二氢-1H-216-苯并[c]异噁唑-5-基)-3,4,5,6-四氢-2H-[1,4']联吡啶基-4-甲腈	0.0007	51
86	8-[3-氯-5-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苯基]-吡啶-4-基]-2,8-二氮杂-螺[4.5]癸烷-1,3-二酮	0.0022	21
87	8-[3-氯-5-(1-甲基-2,2-二氧化-2,3-二氢-1H-216-苯并[c]异噁唑-5-基)-吡啶-4-基]-2,8-二氮杂-螺[4.5]癸烷-1,3-二酮	0.00016	13
88	8-[3-氯-5-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苯基]-吡啶-4-基]-1,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸烷-4-酮	0.0032	<10
89	8-[3-氯-5-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苯基]-吡啶-4-基]-2,8-二氮杂-螺[4.5]癸烷-1-酮	0.0062	83
90	8-[3-氯-5-(4-吗啉-4-基-苯基)-吡啶-4-基]-2,8-二氮杂-螺[4.5]癸烷-1,3-二酮	0.0088	66
91	8-[3-氯-5-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-吡啶-4-基]-2,8-二氮杂-螺[4.5]癸烷-1-酮	0.0082	79
92	8-[3-氯-5-(2-甲基-2H-吲哚-5-基)-吡啶-4-基]-2,8-二氮杂-螺[4.5]癸烷-1-酮	0.014	33
93	6-[5-氯-4-(1-氧化-2,8-二氮杂-螺[4.5]癸-8-基)-吡啶-3-基]-3,4-二氢-1H-[1,8]萘啶-2-酮	0.034	48
94	8-[3-氯-5-(2-丙基-2H-吲哚-5-基)-吡啶-4-基]-1-氧杂-3,8-二氮杂-螺[4.5]癸烷-2-酮	0.028	<10
95	8-[3-氯-5-(2-乙基-2H-吲哚-5-基)-吡啶-4-基]-1-氧杂-3,8-二氮杂-螺[4.5]癸烷-2-酮	0.0045	<10
96	8-[3-氯-5-(1-甲基-2,2-二氧化-2,3-二氢-1H-216-苯并[c]异噁唑-5-基)-吡啶-4-基]-4-甲基-1-氧杂-3,8-二氮杂-螺[4.5]癸烷-2-酮	0.0042	39
97	8-[3-氯-5-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苯基]-吡啶-4-基]-4-甲基-1-氧杂-3,8-二氮杂-螺[4.5]癸烷-2-酮	0.042	26

98	(S)-8-[3-氯-5-(1-甲基-2,2-二氧代-2,3-二氢-1H-216-苯并[c]异噻唑-5-基)-吡啶-4-基]-4-甲基-1-氧杂-3,8-二氮杂-螺[4.5]癸烷-2-酮	0.0043	35
99	(R)-8-[3-氯-5-(1-甲基-2,2-二氧代-2,3-二氢-1H-216-苯并[c]异噻唑-5-基)-吡啶-4-基]-4-甲基-1-氧杂-3,8-二氮杂-螺[4.5]癸烷-2-酮	0.0052	39
100	(R)-8-{3-氯-5-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苯基]-吡啶-4-基}-4-甲基-1-氧杂-3,8-二氮杂-螺[4.5]癸烷-2-酮	0.037	31