(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 117263942 A
(43)申请公布日 2023.12.22

(21)申请号 202310913246.7

(22)申请日 2019.03.21

(30)优先权数据
62/646,083 2018.03.21 US
62/646,099 2018.03.21 US
62/649,834 2018.03.29 US
62/661,902 2018.04.24 US
62/737,819 2018.09.27 US

(62)分案原申请数据
201980034042.8 2019.03.21

(71)申请人 传达治疗有限公司
地址 美国马萨诸塞州
申请人 D·E·萧尔研究有限公司

(72)发明人 A·M·泰勒 A·莱斯卡博
E·H·凯利 K·C·肖特斯利夫斯
W·P·瓦尔特斯 M·A·穆尔科
T·H·麦克林 H·古奈丁
F·吉奥达内托 E·塞里恩

(74)专利代理机构 北京市柳沈律师事务所 11105
专利代理师 何伟

(51)Int.Cl.
C07D 487/04(2006.01)
C07D 519/00(2006.01)
C07D 498/22(2006.01)
C07D 471/22(2006.01)
C07D 498/20(2006.01)
C07D 401/04(2006.01)
C07D 401/12(2006.01)
C07D 491/107(2006.01)
C07D 491/147(2006.01)
C07D 513/04(2006.01)
C07D 213/70(2006.01)
C07D 241/18(2006.01)
C07D 417/06(2006.01)
C07D 221/20(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)
A61P 35/02(2006.01)
A61P 7/00(2006.01)
A61P 3/10(2006.01)

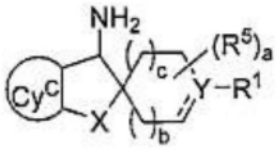
权利要求书4页 说明书470页 附图3页

(54)发明名称

SHP2磷酸酶抑制剂及其使用方法

(57)摘要

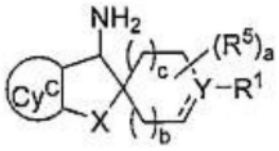
本发明涉及新颖化合物及其医药组合物,以及用本发明的化合物及组合物抑制SHP2磷酸酶的活性的方法。本发明进一步关于(但不限于)用本发明的化合物及组合物治疗与SHP2失调有关的病症的方法。



X

CN 117263942 A

1.式X化合物;



X

或其医药学上可接受的盐,其中;

X为-CH_2-、-CH(R^X)-、-C(R^X)$_2$-、-C(O)-、-NH-、-N(R^X)-或-O-;

Y为C、CH、C(R^Y)或N;

当Y为CH、C(R^Y)或N时,═══为单键;或当Y为C时,═══为双键;

R^1为L^1-Cy^B-L^2-R^2;

Cy^B为苯基;具有1至4个独立地选自氮、氧及硫的杂原子的单环5元至6元杂芳基;或具有1至5个独立地选自氮、氧及硫的杂原子的双环8元至10元杂芳基;其中Cy^B经m个R^3取代;

Cy^C为苯并基团;具有1至4个独立地选自氮、氧及硫的杂原子的5元至6元杂芳基并基团;3元至7元饱和或部分不饱和环脂族稠合基团;或具有1至2个独立地选自氮、氧及硫的杂原子的3元至7元饱和或部分不饱和杂环基团;其中在Cy^C为杂环基团或杂芳基并基团时,所述杂原子可出现在Cy^C内的任何位置处;且其中在每一情况下Cy^C经n个R^4取代;

L^1为共价键或-C(O)-;

L^2为共价键或C_{1-4}二价饱和或不饱和的直链或支链烃链,其中该链的一个或两个亚甲基单元视情况且独立地经以下替换:-CH(R^L)-、-C(R^L)$_2$-、C_{3-5}亚环烷基、-N(R)-、-N(R)C(O)-、-C(O)N(R)-、-N(R)S(O)$_2$-、-S(O)$_2$N(R)-、-O-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-S-、-S(O)-或-S(O)$_2$-;

R^2为氢、R^A或R^B,且在R^2为R^B时,R^2经q个R^C取代;

R^3、R^4、R^X、R^Y及R^L在每种情况下独立地为R^A或R^B且经r个R^C取代;

R^5在每种情况下独立地为R^A或R^B且经r个R^C取代;或两个R^5与它们的插入原子一起形成3元至6元碳环稠环或具有1至2个独立地选自氮、氧及硫的杂原子的3元至6元杂环稠环;

R^A在每种情况下独立地为氧代、卤素、-CN、-NO_2、-OR、-SR、-NR_2、-S(O)$_2$R、-S(O)$_2$$NR_2$、-S(O)R、-S(O)$NR_2$、-C(O)R、-C(O)OR、-C(O)$NR_2$、-C(O)N(R)OR、-OC(O)R、-OC(O)NR_2、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R、-N(R)C(O)NR_2、-N(R)C(NR)NR_2、-N(R)S(O)$_2$$NR_2$或-N(R)S(O)$_2$R;

R^B在每种情况下独立地为C_{1-6}脂族基;苯基;具有1至4个独立地选自氮、氧及硫的杂原子的5元至6元单环杂芳基环;具有1至4个独立地选自氮、氧及硫的杂原子的8元至10元双环杂芳基环;3元至7元饱和或部分不饱和碳环;具有1至2个独立地选自氮、氧及硫的杂原子的3元至7元饱和或部分不饱和单环杂环;或具有1至4个独立地选自氮、氧及硫的杂原子的7元至12元饱和或部分不饱和双环杂环;

R^C在每种情况下独立地为氧代、卤素、-CN、-NO_2、-OR、-SR、-NR_2、-S(O)$_2$R、-S(O)$_2$$NR_2$、-S(O)R、-S(O)$NR_2$、-OS(O)$_2$F、-C(O)R、-C(O)OR、-C(O)$NR_2$、-C(O)N(R)OR、-OC(O)R、-OC(O)NR_2、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R、-N(R)C(O)NR_2、-N(R)C(NR)NR_2、-N(R)S(O)$_2$$NR_2$、-N(R)S(O)$_2$R或视情况经取代的选自以下的基团:$C_{1-6}$脂族基;苯基;具有1至2个独立地选自氮、氧及硫的杂原

子的3元至7元饱和或部分不饱和杂环基团;及具有1至4个独立地选自氮、氧及硫的杂原子的5元至6元杂芳基环;

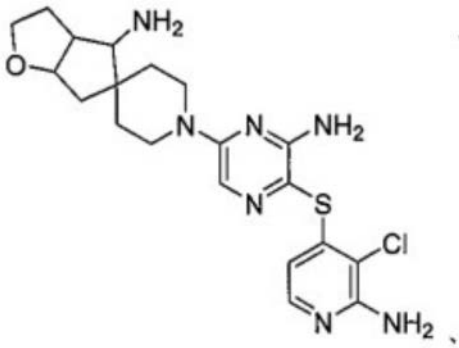
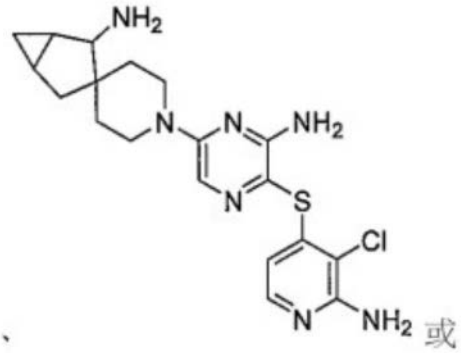
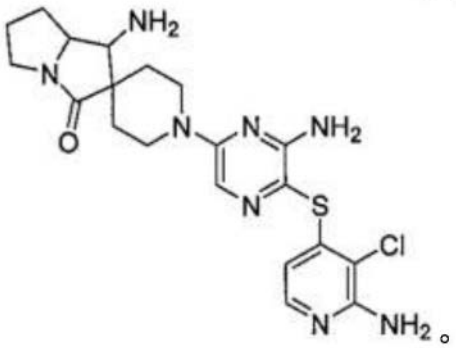
各R独立地为氢或视情况经取代的选自以下的基团:C_{1-6}脂族基;苯基;具有1至2个独立地选自氮、氧及硫的杂原子的3元至7元饱和或部分不饱和杂环基;及具有1至4个独立地选自氮、氧及硫的杂原子的5元至6元杂芳基环,或:

同一氮上的两个R基团与其插入原子一起形成除该氮以外,具有0至3个独立地选自氮、氧及硫的杂原子的4元至7元饱和或部分不饱和杂芳基环;

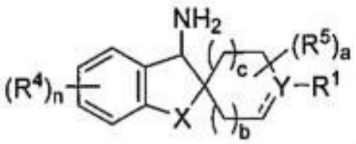
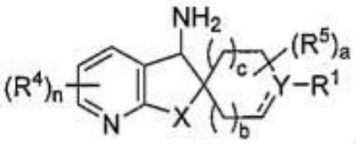
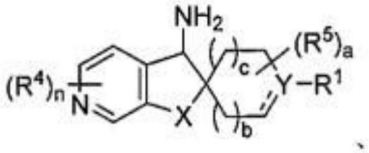
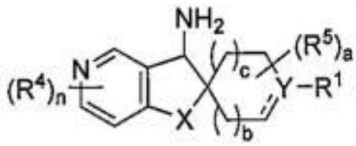
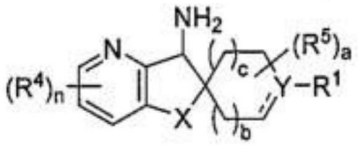
b及c中的每一个独立地为0或1;且

a、m、n、q及r中的每一个独立地为0、1、2、3或4;

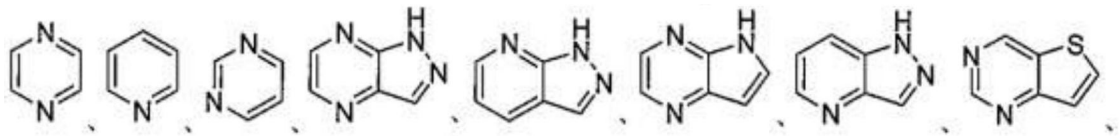
其中该化合物不为:

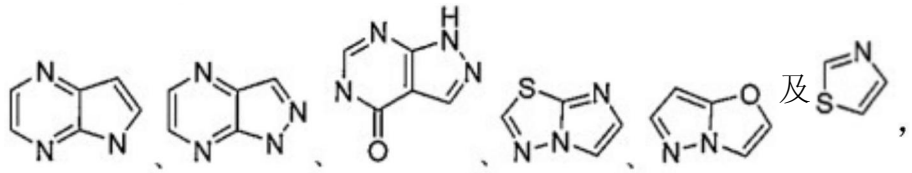

、

或

。

2.如权利要求1的化合物或其医药学上可接受的盐,其中该化合物具有下式中的一个:


、

、

、

或

。

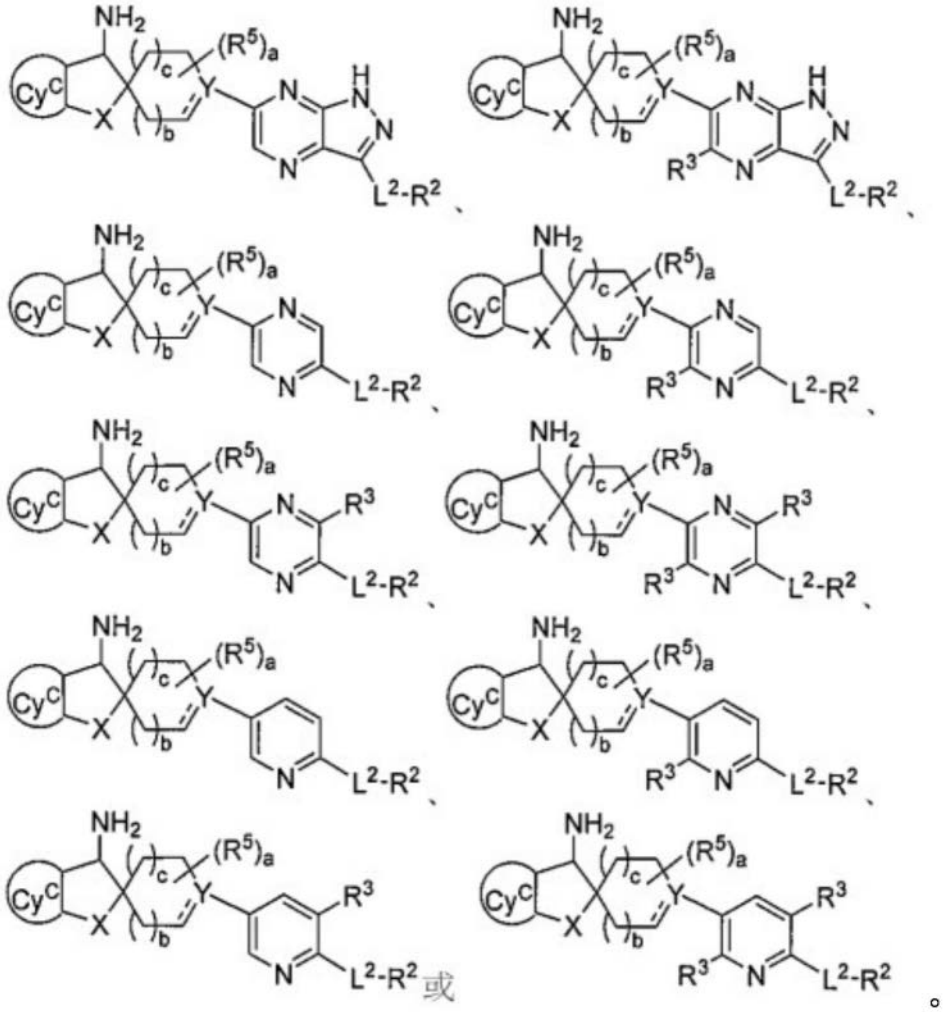
3.如权利要求1的化合物,其中Cy^B选自由以下组成的群组:





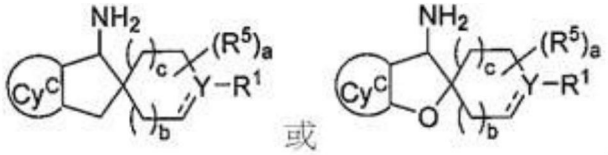
其中Cy^B经m个R^3取代。

4.如权利要求1的化合物或其医药学上可接受的盐,其中该化合物具有下式中的一个:



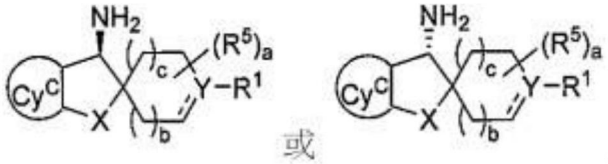
或。

5.如权利要求1的化合物或其医药学上可接受的盐,其中该化合物具有下式中的一个:



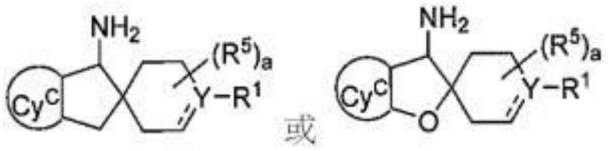
或。

6.如权利要求1的化合物或其医药学上可接受的盐,其中该化合物具有下式中的一个:



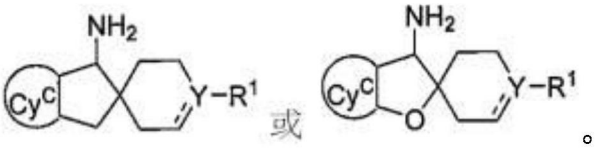
或。

7.如权利要求1的化合物或其医药学上可接受的盐,其中该化合物具有下式中的一个:



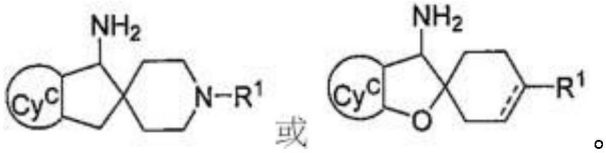
。

8.如权利要求1的化合物或其医药学上可接受的盐,其中该化合物具有下式中的一个:



。

9.如权利要求1的化合物或其医药学上可接受的盐,其中该化合物具有下式中的一个:



。

10.如权利要求1的化合物或其医药学上可接受的盐,其中变量a为2。

SHP2磷酸酶抑制剂及其使用方法

[0001] 本申请是中国发明专利申请(申请日:2019年3月21日;申请号:201980034042.8(国际申请号:PCT/US2019/023389);发明名称:SHP2磷酸酶抑制剂及其使用方法)的分案申请。

[0002] [相关申请案的交叉引用]

[0003] 本申请案主张2018年3月21日申请的美国临时申请案第62/646,099号、2018年3月29日申请的美国临时申请案第62/649,834号、2018年3月21日申请的美国临时申请案第62/646,083号、2018年4月24日申请的美国临时申请案第62/661,902号及2018年9月27日申请的美国临时申请案第62/737,819号的权益及优先权,所述申请案中每一者的内容在此以全文引用的方式并入本文中。

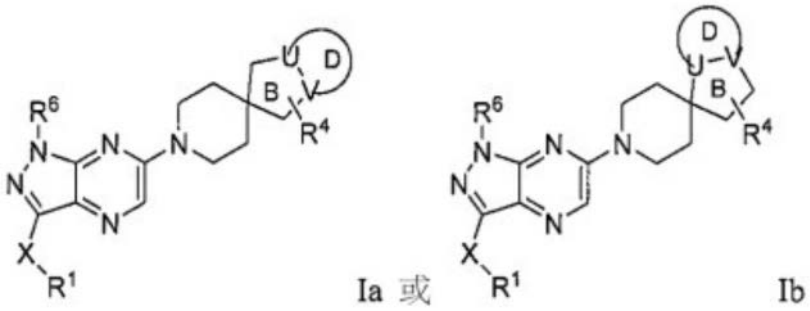
[0004] 【先前技术】

[0005] 含有Src同源区2(SH2)的蛋白酪胺酸磷酸酶2(SHP2)为由PTPN11基因编码的蛋白酪胺酸磷酸酶。SHP2含有两个Src同源区2(SH2)NH_2端结构域及一个C端蛋白酪胺酸磷酸酶结构域。其遍在表现于各种组织及细胞类型中。SHP2在调控细胞生物过程的各种信号传导路径中起着重要作用,且涉及各种生长因子及细胞介素的信号传导路径。在单个信号传导路径内,SHP2可同时在细胞内信号传导过程中起积极(信号增强)作用及消极(信号衰减)作用。据信,SHP2通过使其相关信号传导分子去磷酸化,从而使局部信号传导流衰减而起作用。然而,SHP2活动在大部分信号传导路径(例如,生长因子、细胞介素及细胞外基质受体)中的主要作用为增强信号转导。举例而言,SHP2为ERK/MAPK信号传导路径的正调控剂,其在调控细胞增殖及存活方面起关键作用。(SHP2磷酸酶的概述参见(例如)K.S.Grossman等人,Adv.Cancer Res.2010,106,53-89;及其中所引用的参考文献)。

[0006] 在基础状态下,SHP2通常由于其N端SH2(N-SH2)结构域与其催化(PTP)结构域之间的分子内相互作用而自动抑制,从而阻断对催化位点的接近。活化与SH2结构域相互作用的蛋白质诱导使此抑制逆转且允许受质接近催化位点的构形改变。PTPN11基因中影响SHP2的基础抑制所涉及的N-SH2或PTP结构域残基的突变产生SHP2蛋白的更易活化形式,其会引起不受调控或增加的SHP2活性。SHP2的此类活化突变体与诸如努南综合征(Noonan syndrome)的发育障碍有关,其中几乎SHP2的所有突变形式显示增加的PTP活性。因此,需要SHP2磷酸酶抑制剂化合物以及用该化合物治疗癌症及其他病症的方法。

【发明内容】

[0007] 在一些实施例中,本发明提供由下式表示的式Ia或式Ib化合物或其医药学上可接受的盐或立体异构体:

[0008] 

[0009] 其中

[0010] D选自由以下组成的群组:苯基;具有一个或两个各自独立地选自由S、O或N组成的群组的杂原子的5元或6元杂芳基;及C_{3-6}环烷基,其中D在可用碳上视情况经一个或两个各自独立地选自R^{D1}的取代基取代,且在氮(若存在)上视情况经一个或两个各自独立地选自R^{D2}的取代基取代;

[0011] U为C、CR^4或N;

[0012] V为C、CR^4或N;其中U或V中的至少一者必须为C、CR^4或N;

[0013] B与D稠合,使得D及B共享的两个原子均为碳或一个原子为碳且一个原子为氮;

[0014] R^4独立地选自由以下组成的群组:氢、-C(O)N$(R^6)_2$、-N$(R^6)_2$及-C_{1-3}烷基-N$(R^6)_2$;

[0015] R^6在每次出现时独立地选自由以下组成的群组:H、-(C_1-C_6)烷基、-C(O)OC_{1-4}烷基及苯基;

[0016] R^{D1}选自由以下组成的群组:羟基、氰基、卤素及-N$(R^6)_2$;

[0017] R^{D2}选自-(C_1-C_6)烷基及苯基;

[0018] X选自由以下组成的群组:键、-O-、-NR^{X1}-及-S(O)$_w$-(其中w为0、1或2);

[0019] R^1为选自由以下组成的群组的环部分:8元至12元双环杂芳基、苯基、5元至7元单环杂芳基及4元至7元杂环基,其中该环部分可视情况经一个、两个或更多个各自独立地选自由以下组成的群组的取代基取代:R^{10}、-OR^{10}、-S(O)$_w R^{10}$(其中w为0、1或2)、-C_{1-6}烷基-S(O)$_w$-C_{1-3}烷基、-N$(R^{10})_2$、-N(CO)R^{10}、-N-S(O)$_w$-R^{10}(其中w为0、1或2)、-OS(O)$_w$-R^{10}(其中w为0、1或2)、-S(O)$_w$-N$(R^{10})_2$(其中w为0、1或2)、-S(O)(NH)R^{10}、-N(H)-SO_2-C_{1-3}烷基、-N(SO_2-C_{1-3}烷基)$_2$、P(O)$(R^{10})_2$、-C(O)R^{10}、-C(O)OR^{10}、-C(O)N$(R^{10})_2$、氧代、卤素、羟基、氰基、硝基、-C(=N-OR^a)-C_{1-3}烷基、-C(=N-OR^a)-H、-S(O)(NR^a)-C_{1-3}烷基、苯基(其视情况经一个、两个或三个卤素、-O-苯基、C_{1-3}烷基或C_{1-3}卤烷基取代)、C_{1-3}烷基、C_{2-6}炔基、C_{1-3}卤烷基、C_{3-6}环烷基、杂环基(其视情况经一个、两个或三个卤素、氧代、C_{1-3}烷基或C_{1-3}卤烷基取代)及杂芳基(其视情况经一个、两个或三个卤素、-C(O)N$(R^{10})_2$、C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷基-O-C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷基-OH或C_{1-3}卤烷基取代);

[0020] R^{10}独立地选自由以下组成的群组:氢、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}环烷基、C_{5-6}环烯基、C_{2-6}杂烷基、杂环烷基、芳基及杂芳基;其中C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}环烷基、C_{5-6}环烯基、C_{2-6}杂烷基、杂环烷基、芳基及杂芳基可视情况经一个、两个、三个或更多个各自独立地选自由以下组成的群组的取代基取代:卤素、羟基、-NR^aC(O)-R^{20}、-C(O)-R^{20}、-C(NR^a)-R^b、-NR^aR^b、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤烷基及C_{1-6}烷氧基;

[0021] R^{20}选自由以下组成的群组:氢、羟基、卤素、-NR^aR^b、C_{1-6}烷基及C_{1-6}烷氧基;

[0022] R^{X1}选自由以下组成的群组:氢、-(C_1-C_6)烷基及苯基;且

[0023] R^a及R^b各自独立地选自由氢及C_{1-3}烷基组成的群。

[0024] 本发明亦提供例如含有本文所述化合物的医药组合物。此外,本发明提供一种通过向有需要的个体(例如人类)给予治疗有效量的本文所述化合物或组合物而抑制个体的SHP2磷酸酶活性的方法。

[0025] 本发明进一步提供例如一种通过向有需要的个体给予治疗有效量的本文所述化合物或组合物而治疗个体的病症的方法。病症的实例包括努南综合征、嗜中性白血球减少症、糖尿病、神经母细胞瘤、黑素瘤、急性骨髓白血病、青少年白血病、青少年骨髓单核细胞性白血病、乳癌、肺癌及结肠直肠癌。除本文所述的化合物或组合物以外,此方法可包括给予治疗有效量的抗体、抗体-药物结合物、免疫调节剂或组蛋白脱乙酰基酶抑制剂。

[0026] 本发明部分地基于在本申请案的实例部分中更充分描述的某些发现。举例而言,本发明部分地基于本文所揭示化合物的发现以及此类化合物展现的SHP2磷酸酶抑制。

[0027] 本发明的所述及其他实施例进一步描述于本申请案的以下部分中,包括实施方式、实例及申请专利范围。熟悉本领域的技术人员将自本文中的揭示内容而显而易知本发明的另外其他目标及优势,所述目标及优势仅为说明性的且不具有限定性。因此,熟悉本领域的一般技术人员将认识到其他实施例而不脱离本发明的精神及范畴。

[0028] 【图式简单说明】

[0029] 图1A.说明使用埃罗替尼(erlotinib)(EGFR抑制剂)及本发明的SHP2抑制剂对KYSE520(头颈部细胞的鳞状细胞癌)的协同生长抑制的等效线图。

[0030] 图1B.说明使用克唑替尼(crizotinib)(ALK抑制剂)及本发明的SHP2抑制剂对NCI-H3122(非小细胞肺癌细胞)的协同生长抑制的等效线图。

[0031] 图2A.说明使用司美替尼(selumetinib)(MEK抑制剂)及本发明的SHP2抑制剂对NCI-N87(胃癌细胞)的协同生长抑制的等效线图。

[0032] 图2B.说明使用ARS-1620(KRAS G12C抑制剂)及本发明的SHP2抑制剂对NCI-H23(KRAS G12C突变型非小细胞肺癌细胞)的协同生长抑制的等效线图。

[0033] 图3.说明使用AZD-4547(FGFR抑制剂)及本发明的SHP2抑制剂对HuH-7(肝细胞癌细胞)的协同生长抑制的等效线图。

[0034] 【实施方式】

[0035] 已在以下疾病中侦测到活化的SHP2突变:青少年骨髓单核细胞性白血病(例如,Q506P)、慢性骨髓单核细胞性白血病(例如,Y63C)、神经母细胞瘤(例如,T507K)、黑素瘤(例如,R138Q)、急性骨髓白血病(例如,G503V)、乳癌、肺癌(例如,E76V)、结肠直肠癌(例如,E76G)。(M.Bentires-Alj等人,Cancer Res.2004,64,8816-8820;及其中所引用的参考文献)。

[0036] SHP2磷酸酶抑制剂揭示于例如WO 2015/107493;WO 2015/107494;WO 2015/107495;及J.G.Fortanet等人,J.Med.Chem.2016,DOI:10.1021/acs.jmedchem.6b00680;及其中所引用的参考文献中。SHP2磷酸酶抑制的作用描述于例如Y.-N.P.Chen等人,Nature,2016,doi:10.1038/nature18621;J.Wang等人,J.Clin.Invest.2016,126,2077-2092;及其中所引用的参考文献中。

[0037] 本发明的化合物及/或组合物单独或与其他治疗组合可有效治疗、减轻及/或抑制与SHP2磷酸酶活性有关的病症,诸如努南综合征、豹皮综合征(Leopard Syndrome)、糖尿

病、神经母细胞瘤、黑素瘤、青少年白血病、青少年骨髓单核细胞性白血病(JMML)、慢性骨髓单核细胞性白血病、急性骨髓白血病、HER2阳性乳癌、三阴性乳癌、乳腺管癌、侵袭性乳腺管癌、非小细胞肺癌(包括肺腺癌)、结肠直肠癌、食道癌、胃癌、头颈部鳞状细胞癌(SCCHN)、嗜中性白血球减少症(柯士文综合征(Kostmann's syndrome))及全身性红斑性狼疮症。参见例如N.Aceto等人Nature Medicine,2012,28,529-538;C.M.Furcht等人Oncogene,2013,32,2346-2355;V.E.Schneeberger等人Oncotarget,2015,6,6191-6202;P.Cai等人,Biomedicine&Pharmacotherapy 2014,68,285-290;及其中所引用的参考文献。

[0038] 本文所描述的方法亦可包括另外给予治疗有效量的抗体、抗体-药物结合物、免疫调节剂或组蛋白脱乙酰基酶抑制剂。

[0039] 缩写及定义

[0040] 如本文所描述,本发明化合物可含有"视情况经取代"部分。一般而言,术语"经取代"无论前面是否有术语"视情况"均意谓指定部分的一或多个氢经适合的取代基替换。除非另有指示,否则"视情况经取代"的基团可在基团的各可取代位置处具有适合的取代基,且当任何既定结构中的多于一个位置可经多于一个选自指定基团的取代基取代时,在每一位置处的取代基可相同或不同。由本发明预想的取代基的组合较佳为使得形成稳定或化学上可行的化合物的那些取代基。如本文中所用,术语"稳定"系指化合物在经受允许其产生、侦测及(在某些实施例中)其回收、纯化及用于本文所揭示的一或多种目的的条件时不发生实质上改变。

[0041] "视情况经取代"的基团的可取代碳原子上的适合的单价取代基独立地为卤素;$-(CH_2)_{0-4}R^o$;$-(CH_2)_{0-4}OR^o$;$-O(CH_2)_{0-4}R^o$;$-O-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^o$;$-(CH_2)_{0-4}CH(OR^o)_2$;$-(CH_2)_{0-4}SR^o$;$-(CH_2)_{0-4}Ph$,其可经R^o取代;$-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}Ph$,其可经$R^o$取代;-CH=CHPh,其可经$R^o$取代;$-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}$-吡啶基,其可经$R^o$取代;$-NO_2$;-CN;$-N_3$;$-(CH_2)_{0-4}N(R^o)_2$;$-(CH_2)_{0-4}N(R^o)C(O)R^o$;$-N(R^o)C(S)R^o$;$-(CH_2)_{0-4}N(R^o)C(O)NR^o_2$;$-N(R^o)C(S)NR^o_2$;$-(CH_2)_{0-4}N(R^o)C(O)OR^o$;$-N(R^o)N(R^o)C(O)R^o$;$-N(R^o)N(R^o)C(O)NR^o_2$;$-N(R^o)N(R^o)C(O)OR^o$;$-(CH_2)_{0-4}C(O)R^o$;$-C(S)R^o$;$-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^o$;$-(CH_2)_{0-4}C(O)SR^o$;$-(CH_2)_{0-4}C(O)OSiR^o_3$;$-(CH_2)_{0-4}OC(O)R^o$;$-OC(O)(CH_2)_{0-4}SR^o$;$-SC(S)SR^o$;$-(CH_2)_{0-4}SC(O)R^o$;$-(CH_2)_{0-4}C(O)NR^o_2$;$-C(S)NR^o_2$;$-C(S)SR^o$;$-SC(S)SR^o$;$-(CH_2)_{0-4}OC(O)NR^o_2$;$-C(O)N(OR^o)R^o$;$-C(O)C(O)R^o$;$-C(O)CH_2C(O)R^o$;$-C(NOR^o)R^o$;$-(CH_2)_{0-4}SSR^o$;$-(CH_2)_{0-4}S(O)_2R^o$;$-(CH_2)_{0-4}S(O)_2OR^o$;$-(CH_2)_{0-4}OS(O)_2R^o$;$-S(O)_2NR^o_2$;$-(CH_2)_{0-4}S(O)R^o$;$-N(R^o)S(O)_2NR^o_2$;$-N(R^o)S(O)_2R^o$;$-N(OR^o)R^o$;$-C(NH)NR^o_2$;$-P(O)(OR^o)R^o$;$-P(O)R^o_2$;$-OP(O)R^o_2$;$-OP(O)(OR^o)_2$;$-SiR^o_3$;$-(C_{1-4}$直链或分支链伸烷基)O-$N(R^o)_2$;或-($C_{1-4}$直链或分支链伸烷基)C(O)O-$N(R^o)_2$,其中各$R^o$可如下文所定义经取代且独立地为氢、$C_{1-6}$脂族基、$-CH_2Ph$、$-O(CH_2)_{0-1}Ph$、$-CH_2-$(5元至6元杂芳基环)或者具有0至4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5元至6元饱和、部分不饱和或芳基环,或不管上述定义,两个独立出现的R^o与其插入原子一起形成具有0至4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的3元至12元饱和、部分不饱和或芳基单环或双环,其可如下文所定义经取代。

[0042] R^o(或由两个独立出现的R^o与其插入原子一起形成的环)上的适合的单价取代基独立地为卤素、$-(CH_2)_{0-2}R^\bullet$、-(卤基$R^\bullet$)、$-(CH_2)_{0-2}OH$、$-(CH_2)_{0-2}OR^\bullet$、$-(CH_2)_{0-2}CH(OR^\bullet)_2$、-O(卤基$R^\bullet$)、-CN、$-N_3$、$-(CH_2)_{0-2}C(O)R^\bullet$、$-(CH_2)_{0-2}C(O)OH$、$-(CH_2)_{0-2}C(O)OR^\bullet$、$-(CH_2)_{0-2}SR^\bullet$、$-(CH_2)_{0-2}SH$、$-(CH_2)_{0-2}NH_2$、$-(CH_2)_{0-2}NHR^\bullet$、$-(CH_2)_{0-2}NR^\bullet_2$、$-NO_2$、$-SiR^\bullet_3$、$-OSiR^\bullet_3$、$-C(O)SR^\bullet$、$-(C_{1-4}$直链

或分支链伸烷基)C(O)OR•或-SSR•,其中各R•未经取代或在前面有“卤基”的情况下仅经一或多个卤素取代,且独立地选自C_{1-4}脂族基、-CH_2Ph、-O(CH_2)$_{0-1}$Ph或具有0至4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5元至6元饱和、部分不饱和或芳基环。R°的饱和碳原子上的适合的二价取代基包括=O及=S。

[0043] “视情况经取代”的基团的饱和碳原子上的适合的二价取代基包括以下:=O、=S、=NNR*$_2$、=NNHC(O)R*、=NNHC(O)OR*、=NNHS(O)$_2$R*、=NR*、=NOR*、-O(C(R*$_2$))$_{2-3}$O-或-S(C(R*$_2$))$_{2-3}$S-,其中各独立出现的R*选自氢;C_{1-6}脂族基,其可如下文所定义经取代;或具有0至4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的未经取代的5元至6元饱和、部分不饱和或芳基环。结合至“视情况经取代”的基团的邻接可取代碳的适合的二价取代基包括:-O(CR*$_2$)$_{2-3}$O-,其中各独立出现的R*选自氢;C_{1-6}脂族基,其可如下文所定义经取代;或具有0至4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的未经取代的5元至6元饱和、部分不饱和或芳基环。

[0044] R*的脂族基上的适合的取代基包括卤素、-R•、-(卤基R•)、-OH、-OR•、-O(卤基R•)、-CN、-C(O)OH、-C(O)OR•、-NH_2、-NHR•、-NR•$_2$或-NO_2,其中各R•未经取代或在前面有“卤基”的情况下仅经一或多个卤素取代,且独立地为C_{1-4}脂族基、-CH_2Ph、-O(CH_2)$_{0-1}$Ph或具有0至4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5元至6元饱和、部分不饱和或芳基环。

[0045] “视情况经取代”的基团的可取代氮上的适合的取代基包括-R†、-NR†$_2$、-C(O)R†、-C(O)OR†、-C(O)C(O)R†、-C(O)CH_2C(O)R†、-S(O)$_2$R†、-S(O)$_2$NR†$_2$、-C(S)NR†$_2$、-C(NH)NR†$_2$或-N(R†)S(O)$_2$R†;其中各R†独立地为氢;C_{1-6}脂族基,其可如下文所定义经取代;未经取代的-OPh;或具有0至4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的未经取代的5元至6元饱和、部分不饱和或芳基环;或不管上述定义,两个独立出现的R†与其插入原子一起形成具有0至4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的未经取代的3元至12元饱和、部分不饱和或芳基单环或双环。

[0046] R†的脂族基上的适合的取代基独立地为卤素、-R•、-(卤基R•)、-OH、-OR•、-O(卤基R•)、-CN、-C(O)OH、-C(O)OR•、-NH_2、-NHR•、-NR•$_2$或-NO_2,其中各R•未经取代或在前面有“卤基”的情况下仅经一或多个卤素取代,且独立地为C_{1-4}脂族基、-CH_2Ph、-O(CH_2)$_{0-1}$Ph或具有0至4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5元至6元饱和、部分不饱和或芳基环。

[0047] 如本文所用,术语“异构体”系指具有相同化学式但结构或光学组态不同的化合物。如本文所用,术语“立体异构体”系指且包括具有相同分子式但原子及/或官能基的空间定位不同的异构分子。本发明化合物的所有立体异构体(例如,由于各个取代基上的不对称碳原子而可能存在的那些立体异构体),包括对映异构形式及非对映异构形式,涵盖在本发明的范畴内。

[0048] 如本文所用,术语“互变异构体”为平衡存在且容易自一种异构形式转化成另一种异构形式的两种或更多种结构异构体中的一者。应理解,互变异构体涵盖价互变异构体及质子互变异构体(亦称为互变异构体)。价互变异构体包括通过一些键结电子的重组相互转化。质子互变异构体包括经由质子的迁移相互转化,诸如酮-烯醇异构化及亚胺-烯胺异构化。

[0049] 如本文所用,术语“同位素取代”系指用原子的同位素取代该原子。如本文所用,术语“同位素”系指与自然界中主要存在的原子具有相同原子数但质量数(中子数)与该等自然界中主要存在的原子的质量数不同的原子。应理解,具有同位素取代的化合物系指其中所含有的至少一个原子经其同位素取代的化合物。可经其同位素取代的原子包括(但不限

于)氢、碳及氧。氢原子的同位素的实例包括^{2}H(亦表示为D)及^{3}H。碳原子的同位素的实例包括^{13}C及^{14}C。氧原子的同位素的实例包括^{18}O。

[0050] 除非另外指明,否则如本文所用,术语“烷基”系指具有直链、分支链、单环部分或多环部分或其组合的单价脂族烃基,其中该基团视情况在直链、分支链、单环部分或多环部分或其组合之一或多个碳原子处经各碳处之一或多个取代基取代,其中该一或多个取代基独立地为C_1-C_{10}烷基。“烷基”的实例包括甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、己基、庚基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、降莰基及其类似基团。

[0051] 如本文所用,术语“杂芳基”或“杂芳族基团”系指含有一或多个诸如氮、氧及硫的杂原子(例如一至三个杂原子)的单环芳族5元至6元环系统,或含有一或多个诸如氮、氧及硫的杂原子(例如一至三个杂原子)的8元至10元双环不饱和或部分不饱和环系统。可能时,该杂芳基环可经由碳或氮连接至相邻基团。杂芳基环的实例包括(但不限于)呋喃、噻吩、吡咯、噻唑、噁唑、异噻唑、异噁唑、咪唑、吡唑、三唑、吡啶或嘧啶、四氢喹啉等。

[0052] 术语“杂环基(heterocyclyl)”或“杂环基团(heterocyclic group)”系此项技术中公认的且系指饱和的4元至10元单环及双环结构,包括桥连环或稠合环,且其环结构包括一至三个诸如氮、氧及硫的杂原子。可能时,杂环基环可经由碳或氮连接至相邻基团。

[0053] 术语“医药学上可接受的盐”意欲包括衍生自无机酸或有机酸的盐,该等酸包括例如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、过氯酸、磷酸、甲酸、乙酸、乳酸、顺丁烯二酸、反丁烯二酸、丁二酸、酒石酸、乙醇酸、水杨酸、柠檬酸、甲磺酸、苯磺酸、苯甲酸、丙二酸、三氟乙酸、三氯乙酸、萘-2磺酸及其他酸;以及衍生自无机碱或有机碱的盐,所述碱包括例如钠、钾、钙、镁、锌、氨、离胺酸、精胺酸、组胺酸、多羟基胺或四氟硼酸盐。例示性医药学上可接受的盐见于例如Berge,等人(J.Pharm.Sci.1977,66(1),1;及Gould,P.L.,Int.J.Pharmaceutics 1986,33,201-217中(每一者在此以全文引用的方式并入)。医药学上可接受的盐亦意欲涵盖半盐,其中化合物:酸的比率分别为2:1。例示性半盐为衍生自包含两个羧酸基的酸的那些盐,所述酸诸如苹果酸、反丁烯二酸、顺丁烯二酸、丁二酸、酒石酸、戊二酸、草酸、己二酸及柠檬酸。其他例示性半盐为衍生自二质子矿物酸的那些盐,所述酸诸如硫酸。较佳例示性半盐包括(但不限于)半顺丁烯二酸盐、半反丁烯二酸盐及半丁二酸盐。

[0054] 如本文所用,术语“约”在本文中用于指大约、大致、在…左右或在…附近。当术语“约”与数值范围结合使用时,其通过向上及向下扩展所阐述数值的边界来调整其范围。一般而言,术语“约”在本文中用于通过向上或向下(较高或较低)的20%变化来调整数值以高于及低于所述值。

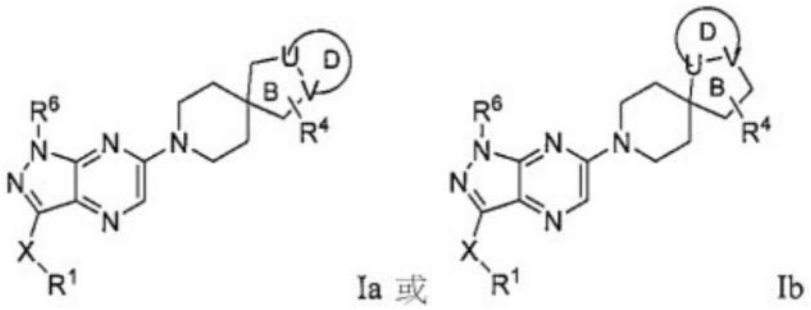
[0055] 如本文所用,“有效量”、“足够量”或“治疗有效量”系足以实现有益或所需结果(包括临床结果)的化合物的量。因此,有效量可足以例如减轻或改善与SHP2磷酸酶有关的病痛的严重程度及/或持续时间或其一或多个症状;预防与SHP2磷酸酶有关的病痛相关病状或症状的进展;或者增强或以其他方式改良另一疗法的预防效果或治疗效果。有效量亦包括避免或实质上减弱非所需副作用的化合物的量。

[0056] 如本文所用以及此项技术中所理解,“治疗”为获得有益或所需结果(包括临床结果)的方法。有益或所需临床结果包括(但不限于)一或多个症状或病状的缓解或改善、疾病或病痛的程度减轻、疾病或病痛的状态稳定(亦即不恶化)、疾病或病痛的扩散的预防、疾病或病痛进展的延迟或减缓、疾病或病痛状态的改善或缓和,以及缓解(无论部分或全部),无

论可侦测或不可侦测。“治疗”亦可意谓存活期与未接受治疗的预期存活期相比延长。

[0057] 词组“有需要”系指需要与SHP2磷酸酶活性有关的病状的症状或无症状减轻或另外可通过本发明的化合物及/或组合物缓解。

[0058] 在一些实施例中,本发明提供由下式表示的式Ia或式Ib化合物或其医药学上可接受的盐或立体异构体:

[0059] 

[0060] 其中

[0061] D(在本文式X及式XI中亦描述为Cy^C)选自由以下组成的群组:苯基;具有一个或两个各自独立地选自由S、O或N组成的群组的杂原子的5元或6元杂芳基;及C_{3-6}环烷基,其中D在可用碳上视情况经一个或两个各自独立地选自R^{D1}的取代基取代,且在氮(若存在)上视情况经一个或两个各自独立地选自R^{D2}的取代基取代;

[0062] U为C、CR^4或N;

[0063] V为C、CR^4或N;

[0064] 其中U或V中的至少一个必须为C或CR^4;

[0065] B与D稠合,使得D及B共享的两个原子均为碳或一个原子为碳且一个原子为氮;

[0066] R^4独立地选自由以下组成的群组:氢、-C(O)N$(R^6)_2$、-N$(R^6)_2$及-C_{1-3}烷基-N$(R^6)_2$;

[0067] R^6在每次出现时独立地选自由以下组成的群组:H、-(C_1-C_6)烷基、-C(O)OC_{1-4}烷基及苯基;

[0068] R^{D1}选自由以下组成的群组:羟基、氰基、卤素及-N$(R^6)_2$;

[0069] R^{D2}选自-(C_1-C_6)烷基及苯基;

[0070] X(在本文式X及式XI中亦描述为L^2)选自由以下组成的群组:键、-O-、-NR^{X1}-及-S(O)$_w$-(其中w为0、1或2);

[0071] R^1(在本文式X及式XI中亦描述为R^2)为选自由以下组成的群组的环部分:8元至12元双环杂芳基、苯基、5元至7元单环杂芳基及4元至7元杂环基,其中该环部分可视情况经一个、两个或更多个各自独立地选自由以下组成的群组的取代基取代:R^{10}、-OR^{10}、-S(O)$_w R^{10}$(其中w为0、1或2)、-C_{1-6}烷基-S(O)$_w$-C_{1-3}烷基、-N$(R^{10})_2$、-N(CO)R^{10}、-N-S(O)$_w$-R^{10}(其中w为0、1或2)、-OS(O)$_w$-R^{10}(其中w为0、1或2)、-S(O)$_w$-N$(R^{10})_2$(其中w为0、1或2)、-S(O)(NH)R^{10}、-N(H)-SO_2-C_{1-3}烷基、-N(SO_2-C_{1-3}烷基)$_2$、P(O)$(R^{10})_2$、-C(O)R^{10}、-C(O)OR^{10}、-C(O)N$(R^{10})_2$、氧代、卤素、羟基、氰基、硝基、-C(=N-OR^a)-C_{1-3}烷基、-C(=N-OR^a)-H、-S(O)(NR^a)-C_{1-3}烷基、苯基(其视情况经一个、两个或三个卤素、-O-苯基、C_{1-3}烷基或C_{1-3}卤烷基取代)、C_{1-3}烷基、C_{2-6}炔基、C_{1-3}卤烷基、C_{3-6}环烷基、杂环基(其视情况经一个、两个或三个卤素、氧代、C_{1-3}烷基或C_{1-3}卤烷基取代)及杂芳基(其视情况经一个、两个或三个卤素、-C(O)N$(R^{10})_2$、C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷基-O-C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷基-OH或C_{1-3}卤烷基取代);

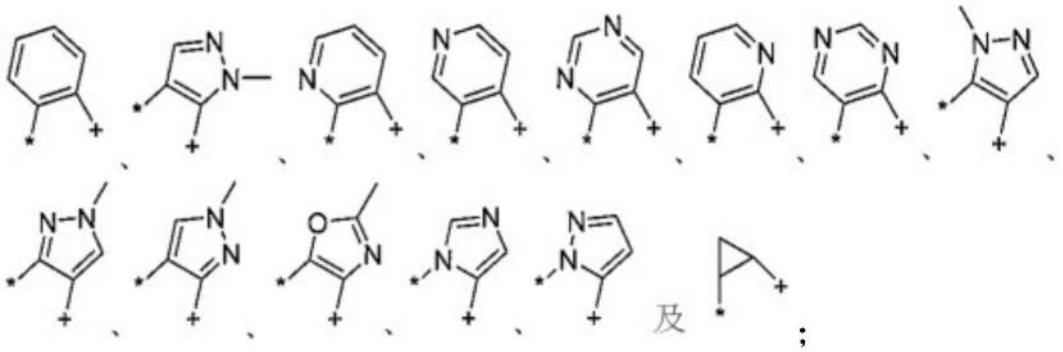
[0072] R^{10}独立地选自由以下组成的群组:氢、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}环烷基、C_{5-6}环烯基、C_{2-6}杂烷基、杂环烷基、芳基及杂芳基;其中C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}环烷基、C_{5-6}环烯基、C_{2-6}杂烷基、杂环烷基、芳基及杂芳基可视情况经一个、两个、三个或更多个各自独立地选自由以下组成的群组的取代基取代:卤素、羟基、-$NR^aC(O)-R^{20}$、-$C(O)-R^{20}$、-$C(NR^a)-R^b$、-NR^aR^b、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤烷基及C_{1-6}烷氧基;

[0073] R^{20}选自由以下组成的群组:氢、羟基、卤素、-NR^aR^b、C_{1-6}烷基及C_{1-6}烷氧基;

[0074] R^{X1}选自由以下组成的群组:氢、-(C_1-C_6)烷基及苯基;且

[0075] R^a及R^b各自独立地选自由氢及C_{1-3}烷基组成的群。

[0076] 在一些实施例中,D选自由以下组成的群组:

[0077] 

;

[0078] 其中*及+表示与环B的连接稠合点。

[0079] 在一些实施例中,X为键,R^1为含氮环部分且R^1经由氮键结。

[0080] 在一些实施例中,R^1选自由以下组成的群组:1,2,3,4-四氢喹啉-1-基、1,2,3,4-四氢-1,5-萘啶-1-基、1,2,3,4-四氢喹啉-1-基、1,2,3,4-四氢喹喔啉-1-基、1,2,3,4-四氢吡啶并[2,3-b]吡嗪-1-基、1H-苯并[d]咪唑-1-基、吲哚啉-1-基、2,3-二氢-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基、2,3-二氢-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基、异吲哚啉-2-基、2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧杂氮杂环庚三烯-4-基、2-(3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮)、2-(3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮)、2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-1-基、哌啶-1-基、1-(1,2,3,4-四氢-6H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-6-酮)、1,2,3,4-四氢-1,8-萘啶-1-基、1-(3,4-二氢-1,5-萘啶-2(1H)-酮)、2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂环庚三烯-1-基、1-(2,3-二氢喹啉-4(1H)-酮)、2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-1-基、1,2,3,4-四氢-1,6-萘啶-1-基、5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,3]二氮杂环庚三烯-4-基、3,4-二氢喹喔啉-1-基-2(1H)-酮、2,3,4,6-四氢-1,6-萘啶-1-基-5(1H)-酮、1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基、1,2,3,4-四氢-2,7-萘啶-2-基、1,2,3,4-四氢-2,6-萘啶-2-基、3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噻嗪-4-基1 1-二氧化物、1,2,3,4-四氢吡嗪并[2,3-d]哒嗪-1-基、1,4-二氢吡啶并[3,4-b]吡嗪-1-基-3(2H)-酮、5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-6-基、5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶-7-基、1,2,3,4-四氢吡啶并[3,4-b]吡嗪-1-基、5,8-二氢喋啶-5-基-7(6H)-酮、4,5,6,7-四氢噻吩并[3,2-b]吡啶-4-基或5,6,7,8-四氢吡嗪并[2,3-c]哒嗪-5-基,其中氮环部分可视情况经一个或两个各自独立地选自由以下组成的群组的取代基取代:Cl、F、-CN、C_{1-4}烷基、-OC_{1-4}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-4}炔基、C_{3-6}环烷基、C_{5-6}环烯基、-C(H)=N-OCH_3、-C(H)=N-OH、-$C(CH_3)$=N-OH、-$(CH_2)_{0-1}C(O)NH_2$、-$(CH_2)_{0-1}C(O)NHC_{1-4}$烷基、-$(CH_2)_{0-1}C(O)N(C_{1-4}$烷基$)_2$、-$(CH_2)_{0-1}C(O)OC_{1-4}$烷基、-$(CH_2)_{0-1}C(O)OH$、-$S(O)_2C_{1-4}$烷基、-$(CH_2)_{0-1}NH_2$、-$(CH_2)_{0-1}NHC_{1-4}$烷基、-$(CH_2)_{0-1}$($C_{1-4}$烷

基)$_2$、-$(CH_2)_{0-1}$NH(CO)C_{1-4}烷基、苯基、视情况经取代的杂芳基和及视情况经取代的杂环基,其中C_{1-4}烷基或C_{3-6}环烷基可视情况经一个、两个或三个氟原子、一个或两个羟基或者一个或两个-OC_{1-2}烷基取代。

[0081] 在一些实施例中,杂芳基选自由以下组成的群组:2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、1,2,4-三唑-3-基、噻唑-2-基、吡唑-1-基、吡唑-3-基、吡唑-4-基、咪唑-2-基、噁唑-2-基、噁唑-5-基、异噁唑-5-基、噻唑-2-基、噻唑-5-基、1,3,4-噻二唑-2-基及1,2,4-噁二唑-3-基、1,3,4-噁二唑-2-基、1,2,4-三唑-2-基、1,3,4-三唑-2-基;其中杂芳基可视情况经C_{1-2}烷基(其视情况经一个、两个或三个氟原子、一个或两个羟基或者一个或两个-OC_{1-2}烷基取代)取代。

[0082] 在一些实施例中,杂环基选自由以下组成的群组:四氢呋喃-3-基、吡咯烷-1-基、哌嗪-1-基、哌啶-4-基、哌啶-1-基、1,2,3,6-四氢吡啶-4-基、2,5-二氢呋喃-3-基、哌嗪-1-基-3-酮、N-吗啉基、四氢吡喃-2-基或1,2,4-噁二唑-3-基-5-酮,其中杂环基可视情况经羟基或C_{1-2}烷基(其视情况经一个、两个或三个氟原子、一个或两个羟基或者一个或两个-OC_{1-2}烷基取代)取代。

[0083] 在一些实施例中,R^1为1,2,3,4-四氢喹啉部分(其视情况经一个、两个或三个卤基、C_{1-3}烷基或C_{1-3}卤烷基取代)、C_{1-3}烷基、C_{1-3}卤烷基及杂芳基(其视情况经一个、两个或三个卤素、C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷基-O-C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷基-OH或C_{1-3}卤烷基取代)。

[0084] 在一些实施例中,R^1为1,2,3,4-四氢-1,5-萘啶部分(其视情况经一个、两个或三个卤基取代)、C_{1-3}烷基、C_{1-3}卤烷基及杂芳基(其视情况经一个、两个或三个卤素、-C(O)N$(R^{10})_2$、C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷基-O-C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷基-OH或C_{1-3}卤烷基取代)。

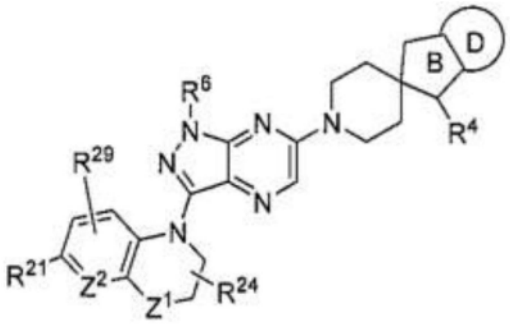
[0085] 在一些实施例中,R^1为1,2,3,4-四氢-1,5-萘啶部分(其视情况经一个、两个或三个卤基取代)、C_{1-3}烷基、C_{1-3}卤烷基及杂芳基(其视情况经一个、两个或三个卤素、-C(O)N$(R^{10})_2$、C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷基-O-C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷基-OH或C_{1-3}卤烷基取代)。

[0086] 在一些实施例中,R^1为苯基;其中苯基可视情况经一个、两个或三个各自独立地选自由-OR^{10}、卤素及氰基组成的群组的取代基取代。

[0087] 在一些实施例中,R^1为吡啶基;其中吡啶基可视情况经一个、两个或三个各自独立地选自由-OR^{10}、卤素及氰基组成的群组的取代基取代。

[0088] 在一些实施例中,R^1为吲哚基或吲哚啉基,其中吲哚基或吲哚啉基可视情况经一个、两个或三个各自独立地选自由-OR^{10}、卤素及氰基组成的群组的取代基取代;且其中吲哚基或吲哚啉基经由碳键结。

[0089] 本文亦揭示例如式II化合物或其医药学上可接受的盐或立体异构体,其中式II由下式表示:

[0090] 

(II)；

[0091] 其中：

[0092] D选自由以下组成的群组：苯基；具有一个或两个独立地选自由S、O或N组成的群组的杂原子的5元或6元杂芳基；及C_{3-6}环烷基，其中D在碳上视情况经一个或两个各自独立地选自R^{D1}的取代基取代，且在氮(若存在)上视情况经一个或两个各自独立地选自R^{D2}的取代基取代；

[0093] B与D稠合，使得D及B共享的两个原子均为碳；

[0094] Z^2选自由CR^{22}及N组成的群组；

[0095] Z^1选自由以下组成的群组：NR^{61}、$C(R^{23})_2$、C(O)及O；

[0096] R^{21}选自由以下组成的群组：氢、卤素、氰基、羟基、$N(R^6)_2$、C_1-C_6烷基、C_3-C_6环烷基、C_1-C_6烷氧基、-C(O)$N(R^6)_2$、杂环烷基、苯基及杂芳基，其中C_1-C_6烷基、C_3-C_6环烷基、C_1-C_6烷氧基、杂环烷基、苯基及杂芳基可各自经一个、两个或三个或更多个各自选自由以下组成的群组的取代基取代：卤基、-C(O)-OR^{26}、-C(O)R^{26}、-C(O)$N(R^6)_2$、-$N(R^6)_2$、C_{1-3}烷基(其视情况经羟基或甲氧基取代)、C_1-C_3烷氧基及C_{1-3}卤烷基；

[0097] R^{29}选自由以下组成的群组：氢、卤素、氰基、$N(R^6)_2$、C_1-C_6烷基、C_3-C_6环烷基、C_1-C_6烷氧基、-C(O)$N(R^6)_2$、杂环烷基、苯基及杂芳基，其中C_1-C_6烷基、C_3-C_6环烷基、C_1-C_6烷氧基、杂环烷基、苯基及杂芳基可各自经一个、两个或三个或更多个各自选自由以下组成的群组的取代基取代：卤基、-C(O)R^{26}、C(O)-OR^{26}、-C(O)$N(R^6)_2$、$N(R^6)_2$、C_{1-3}烷基(其视情况经羟基或甲氧基取代)及C_{1-3}卤烷基；

[0098] R^{22}在每次出现时独立地选自由以下组成的群组：氢、卤素、氰基、羟基、$N(R^6)_2$、C_1-C_6烷基、C_3-C_6环烷基、C_1-C_6烷氧基、-C(O)$N(R^6)_2$、杂环烷基、苯基及杂芳基，其中C_1-C_6烷基、C_3-C_6环烷基、C_1-C_6烷氧基、杂环烷基、苯基及杂芳基可各自经一个、两个或三个或更多个各自选自由以下组成的群组的取代基取代：卤基、-C(O)-OR^{26}、C(O)R^{26}、-C(O)$N(R^6)_2$、$N(R^6)_2$、C_{1-3}烷基(其视情况经羟基或甲氧基取代)、C_1-C_2烷氧基及C_{1-2}卤烷基；

[0099] R^{23}在每次出现时独立地选自由H、卤素及C_1-C_6烷基组成的群组；

[0100] R^{24}选自由H、卤素及C_1-C_6烷基组成的群组；

[0101] R^{26}选自由氢及C_{1-3}烷基组成的群组；

[0102] R^4独立地选自由以下组成的群组：氢、-C(O)$N(R^6)_2$及-$N(R^6)_2$；

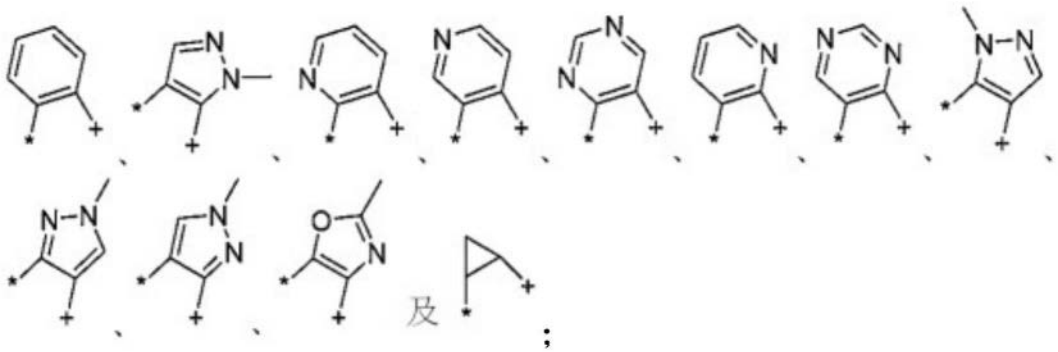
[0103] R^6在每次出现时独立地选自由以下组成的群组：氢、-(C_1-C_6)烷基及苯基；

[0104] R^{61}选自由以下组成的群组：氢、-(C_1-C_6)烷基、-C(O)-(C_1-C_6)烷基、C_{3-6}环烷基(其视情况经一个或两个羟基、C_{1-2}烷基及C_{1-2}烷氧基取代)及苯基；

[0105] R^{D1}选自由以下组成的群组：羟基、氰基、卤素及-$N(R^6)_2$；且

[0106] R^{D2}选自-(C_1-C_6)烷基及苯基。

[0107] 在一些实施例中,D选自由以下组成的群组:

[0108] 

[0109] 其中*及+表示与环B的连接稠合点。

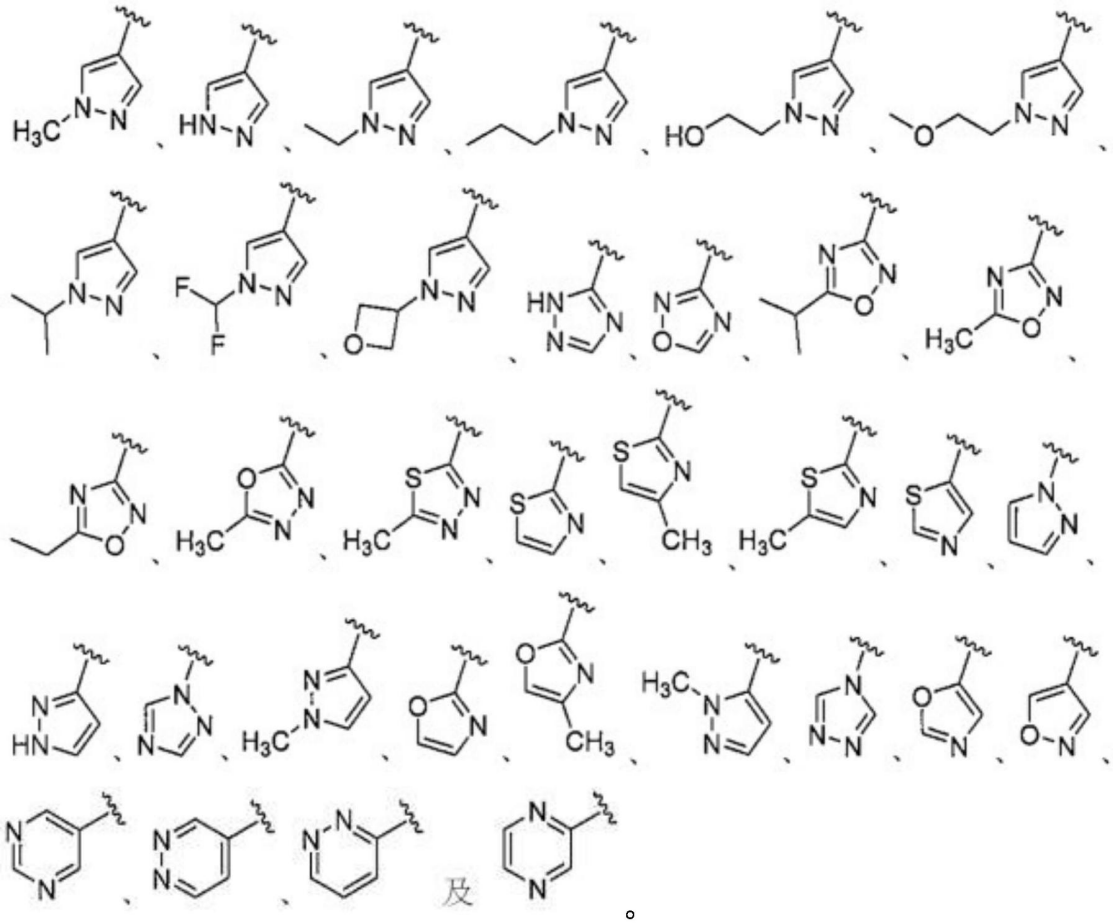
[0110] 在一些实施例中,Z^2为N。在一些实施例中,Z^2为CH。在一些实施例中,Z^1为$C(R^{23})_2$。

[0111] 在一些实施例中,R^{23}在每次出现时为氢。在一些实施例中,R^{23}在每次出现时为甲基。

[0112] 在一些实施例中,R^{22}及R^{24}在每次出现时为氢。

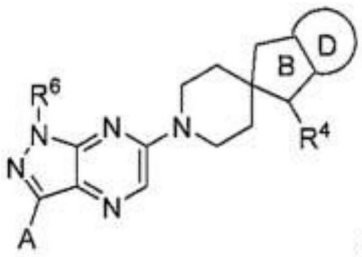
[0113] 在一些实施例中,R^{21}选自由以下组成的群组:氢、卤素、CF_3、$N(R^6)_2$、$C(O)N(R^6)_2$、杂芳基及苯基。在一些实施例中,R^{21}为$C(O)NHCH_3$。

[0114] 在一些实施例中,R^{21}为杂芳基。在一些实施例中,R^{21}选自由以下组成的群组:

[0115] 

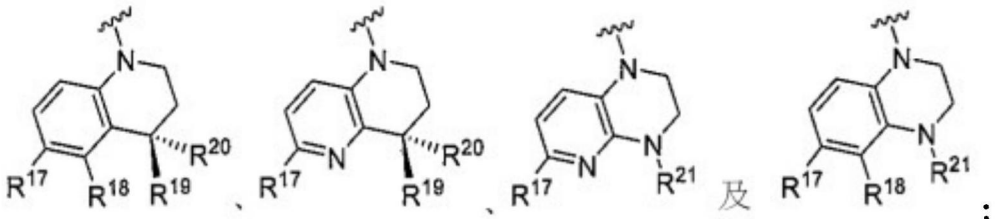
[0116] 在一些实施例中,R^{21}为氢。

[0117] 本文亦揭示例如由下式表示的式III化合物或其医药学上可接受的盐或立体异构体：

[0118]  (III)；

[0119] 其中：

[0120] A(本文针对式X及式XI亦描述为R^2,其中式X及式XI的L^2为共价键)选自由以下组成的群组：

[0121] ；

[0122] 其中：

[0123] R^{17}选自由以下组成的群组:H、Cl、F、CHF_2、CF_3、-CN、C_{1-4}烷基、C_{3-6}环烷基、C_{5-6}环烯基、-OC_{1-4}烷基、-O-杂芳基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、-C=N-OC_{1-4}烷基、-C=N-OH、-C(C_{1-4}烷基)=N-OH、-$(CH_2)_{0-1}$C(O)NH_2、-$(CH_2)_{0-1}$C(O)NHC_{1-4}烷基、-$(CH_2)_{0-1}$C(O)NHC_{1-4}烷基-杂芳基、-$(CH_2)_{0-1}$C(O)N(C_{1-4}烷基)$_2$、-$(CH_2)_{0-1}$C(O)OC_{1-4}烷基、-$(CH_2)_{0-1}$C(O)OH、-$(CH_2)_{0-1}$S(O)$_2C_{1-4}$烷基、-$(CH_2)_{0-1}NH_2$、-$(CH_2)_{0-1}$NHC_{1-4}烷基、-$(CH_2)_{0-1}$(C_{1-4}烷基)$_2$、-$(CH_2)_{0-1}$NH(CO)C_{1-4}烷基、苯基、杂芳基及杂环基，

[0124] 其中杂芳基及O-杂芳基可视情况经一或多个C_{1-2}烷基(其视情况经一个、两个或三个氟原子、一个或两个羟基或者一个或两个-OC_{1-2}烷基取代)取代;且

[0125] 其中杂环基可视情况经一或多个羟基或C_{1-2}烷基(其视情况经一个、两个或三个氟原子、一个或两个羟基或者一个或两个-OC_{1-2}烷基取代)取代；

[0126] R^{18}选自由以下组成的群组:H、Cl、F、-CN、NO_2、C_{1-4}烷基、C_{3-4}环烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、-OC_{1-4}烷基、-$(CH_2)_{0-1}$C(O)NH_2、-$(CH_2)_{0-1}$C(O)NHC_{1-4}烷基、-$(CH_2)_{0-1}$C(O)N(C_{1-4}烷基)$_2$、-$(CH_2)_{0-1}$C(O)OC_{1-4}烷基、-$(CH_2)_{0-1}$C(O)OH、NH_2、-NHC(O)C_{1-4}烷基、-NHS(O)$_2C_{1-4}$烷基、-N(S(O)$_2C_{1-4}$烷基)$_2$、-N(C_{1-4}烷基)S(O)$_2C_{1-4}$烷基、-N=S(O)(C_{1-4}烷基)$_2$、-$(CH_2)_{0-1}SC_{1-4}$烷基、-$(CH_2)_{0-1}$S(O)C_{1-4}烷基、-$(CH_2)_{0-1}$S(O)$_2C_{1-4}$烷基、-S(O)$_2C_{3-4}$环烷基、-S(O)$_2$杂芳基、-S(O)(=NH)C_{1-4}烷基、-S(O)(=NC_{1-4}烷基)C_{1-4}烷基、苯基、杂芳基及杂环基；

[0127] 其中苯基、杂芳基及杂环基可视情况经一或多个独立地选自由以下组成的群组的基团取代:F、C_{1-2}烷基(其视情况经一个、两个或三个氟原子、一个或两个羟基或者一个或两个-OC_{1-2}烷基取代)、环丙基、-C(O)NH_2、-C(O)NHC_{1-4}烷基、-C(O)N(C_{1-4}烷基)$_2$、-C(O)OC_{1-4}烷基及-C(O)OH；

[0128] R^{19}及R^{20}中的每一个独立地选自由H及-C_{1-4}烷基组成的群组;或

[0129] R^{19}及R^{20}与其所连接的碳原子一起形成可视情况经一个或两个氟原子取代的C_{2-4}

烯基部分；

[0130] R^{21}选自由以下组成的群组：H、C_{1-4}烷基、-C_{3-4}环烷基、-$(CH_2)_{0-4}C(O)C_{1-4}$烷基、-$(CH_2)_{0-}4C(O)OC_{1-4}$烷基、-$(CH_2)_{0-4}C(O)NH_2$、-$(CH_2)_{0-4}C(O)NHC_{1-4}$烷基、-$(CH_2)_{0-4}C(O)N(C_{1-4}$烷基$)_2$、-$(CH_2)_{0-4}S(O)_2C_{1-4}$烷基及杂环基；

[0131] 其中R^{17}、R^{18}、R^{19}、R^{20}或R^{21}的各C_{1-4}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{3-4}环烷基、C_{3-6}环烷基或C_{5-6}环烯基可视情况经一个、两个或三个氟原子、一个或两个羟基或者一个或两个-OC_{1-2}烷基取代；

[0132] R^6在每次出现时独立地选自由以下组成的群组：H、-(C_1-C_6)烷基、-$C(O)OC_{1-4}$烷基及苯基；

[0133] R^4独立地选自由以下组成的群组：氢、-$C(O)N(R^6)_2$及-$N(R^6)_2$；

[0134] D选自由以下组成的群组：苯基；具有一个或两个独立地选自由S、O或N组成的群组的杂原子的5元或6元杂芳基；及C_{3-6}环烷基，其中D在碳上视情况经一个或两个各自独立地选自R^{D1}的取代基取代，且在氮(若存在)上视情况经一个或两个各自独立地选自R^{D2}的取代基取代；

[0135] B与D稠合，使得D及B共享的两个原子均为碳；

[0136] R^{D1}选自由以下组成的群组：羟基、氰基、卤素及-$N(R^6)_2$；且

[0137] R^{D2}选自-(C_1-C_6)烷基及苯基。

[0138] 在一些实施例中，R^{17}选自由以下组成的群组：2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、1,2,4-三唑-3-基、噻唑-2-基、吡唑-1-基、吡唑-3-基、吡唑-4-基、咪唑-2-基、噁唑-2-基、噁唑-5-基、异噁唑-5-基、噻唑-2-基、噻唑-5-基、1,3,4-噻二唑-2-基、1,2,4-噁二唑-3-基、1,3,4-噁二唑-2-基、1,2,4-三唑-2-基及1,3,4-三唑-2-基；其中R^{17}可视情况经一个、两个或三个氟原子、一个或两个羟基或者一个或两个-OC_{1-2}烷基取代。

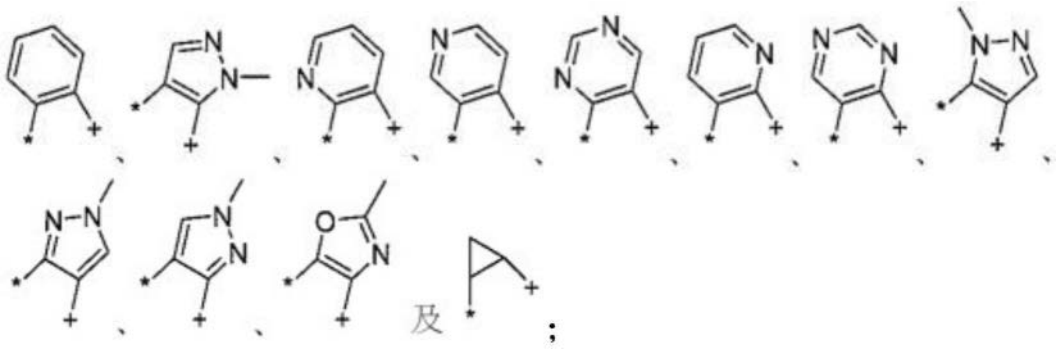
[0139] 在一些实施例中，R^{17}选自由以下组成的群组：四氢呋喃-3-基、吡咯烷-1-基、哌嗪-1-基、哌啶-4-基、哌啶-1-基、1,2,3,6-四氢吡啶-4-基、2,5-二氢呋喃-3-基、哌嗪-1-基-3-酮、N-吗啉基、四氢吡喃-2-基及1,2,4-噁二唑-3-基-5-酮；其中R^{17}可视情况经一或多个羟基或C_{1-2}烷基(其视情况经一个、两个或三个氟原子、一个或两个羟基或者一个或两个-OC_{1-2}烷基取代)取代。

[0140] 在一些实施例中，R^{18}选自组成的群组由以下组成的群组：苯基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、吡唑-3-基、吡唑-4-基、噻唑-2-基、1,2,4-噁二唑-3-基及1,3,4-噁二唑-2-基；其中R^{18}可视情况经一或多个独立地选自由以下组成的群组的基团取代：F、C_{1-2}烷基(其视情况经一个、两个或三个氟原子、一个或两个羟基或者一个或两个-OC_{1-2}烷基取代)、环丙基、-$C(O)NH_2$、-$C(O)NHC_{1-4}$烷基、-$C(O)N(C_{1-4}$烷基$)_2$、-$C(O)OC_{1-4}$烷基及-C(O)OH。

[0141] 在一些实施例中，R^{18}选自由以下组成的群组：-$(CH_2)_{0-1}$-(N-吗啉基)、四氢吡喃基、四氢呋喃基、环氧乙烷基、异噻唑烷-2-基-1,1-二氧化物及-$(CH_2)_{0-1}$-噁唑烷-3-基-2-酮；其中R^{18}可视情况经一或多个独立地选自由以下组成的群组的基团取代：F、C_{1-2}烷基(其视情况经一个、两个或三个氟原子、一个或两个羟基或者一个或两个-OC_{1-2}烷基取代)、环丙基、-$C(O)NH_2$、-$C(O)NHC_{1-4}$烷基、-$C(O)N(C_{1-4}$烷基$)_2$、-$C(O)OC_{1-4}$烷基及-C(O)OH。

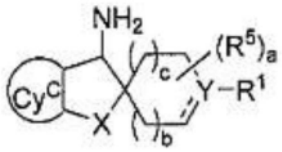
[0142] 在一些实施例中，R^{19}为-CH_3或-CHF_2，R^{20}为H，且R^{19}及R^{20}所连接的碳具有(R)构型。在一些实施例中，R^{19}为H，R^{20}为-CH_3或-CHF_2，且R^{19}及R^{20}所连接的碳具有(S)构型。

[0143] 在一些实施例中,D选自由以下组成的群组:

[0144] 

[0145] 其中*及+表示与环B的连接稠合点。

[0146] 在一些实施例中,本发明提供一种式X化合物;

[0147] 

X

[0148] 或其医药学上可接受的盐,其中;

[0149] X为-CH_2-、-CH(R^X)-、-C(R^X)$_2$-、-C(O)-、-NH-、-N(R^X)-或-O-;

[0150] Y为C、CH、C(R^Y)或N;

[0151] 当Y为CH、C(R^Y)或N时,═══为单键;或当Y为C时,═══为双键;

[0152] R1为L1-CyB-L2-R2;

[0153] Cy^B为苯基;具有1至4个独立地选自氮、氧及硫的杂原子的单环5元至6元杂芳基;或具有1至5个独立地选自氮、氧及硫的杂原子的双环8元至10元杂芳基;其中Cy^B经m个R^3取代;

[0154] Cy^C为苯并基团;具有1至4个独立地选自氮、氧及硫的杂原子的5元至6元杂芳基并基团;3元至7元饱和或部分不饱和环脂族稠合基团;或具有1至2个独立地选自氮、氧及硫的杂原子的3元至7元饱和或部分不饱和杂环基团;其中在Cy^C为杂环基团或杂芳基并基团时,所述杂原子可出现在Cy^C内的任何位置处;且其中在每一情况下Cy^C经n个R^4取代;

[0155] L^1为共价键或-C(O)-;

[0156] L^2为共价键或C_{1-4}二价饱和或不饱和的直链或支链烃链,其中该链的一个或两个亚甲基单元视情况且独立地经以下替换:-CH(R^L)-、-C(R^L)$_2$-、C_{3-5}亚环烷基、-N(R)-、-N(R)C(O)-、-C(O)N(R)-、-N(R)S(O)$_2$-、-S(O)$_2$N(R)-、-O-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-S-、-S(O)-或-S(O)$_2$-;

[0157] R^2为氢、R^A或R^B,且在R^2为R^B时,R^2经q个R^C取代;

[0158] R^3、R^4、R^X、R^Y及R^L在每种情况下独立地为R^A或R^B且经r个R^C取代;

[0159] R^5在每种情况下独立地为R^A或R^B且经r个R^C取代;或两个R^5与它们的插入原子一起形成3元至6元碳环稠环或具有1至2个独立地选自氮、氧及硫的杂原子的3元至6元杂环稠环;

[0160] R^A在每种情况下独立地为氧代、卤素、-CN、-NO_2、-OR、-SR、-NR_2、-S(O)$_2$R、-S(O)

$_2NR_2$、-S(O)R、-S(O)NR_2、-C(O)R、-C(O)OR、-C(O)NR_2、-C(O)N(R)OR、-OC(O)R、-OC(O)NR_2、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R、-N(R)C(O)NR_2、-N(R)C(NR)NR_2、-N(R)S(O)$_2NR_2$或-N(R)S(O)$_2$R;

[0161] R^B在每种情况下独立地为C_{1-6}脂族基;苯基;具有1至4个独立地选自氮、氧及硫的杂原子的5元至6元单环杂芳基环;具有1至4个独立地选自氮、氧及硫的杂原子的8元至10元双环杂芳基环;3元至7元饱和或部分不饱和碳环;具有1至2个独立地选自氮、氧及硫的杂原子的3元至7元饱和或部分不饱和单环杂环;或具有1至4个独立地选自氮、氧及硫的杂原子的7元至12元饱和或部分不饱和双环杂环;

[0162] R^C在每种情况下独立地为氧代、卤素、-CN、-NO_2、-OR、-SR、-NR_2、-S(O)$_2$R、-S(O)$_2NR_2$、-S(O)R、-S(O)NR_2、-OS(O)$_2$F、-C(O)R、-C(O)OR、-C(O)NR_2、-C(O)N(R)OR、-OC(O)R、-OC(O)NR_2、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R、-N(R)C(O)NR_2、-N(R)C(NR)NR_2、-N(R)S(O)$_2NR_2$、-N(R)S(O)$_2$R或视情况经取代的选自以下的基团:C_{1-6}脂族基;苯基;具有1至2个独立地选自氮、氧及硫的杂原子的3元至7元饱和或部分不饱和杂环基团;及具有1至4个独立地选自氮、氧及硫的杂原子的5元至6元杂芳基环;

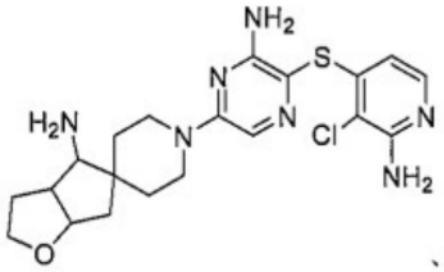
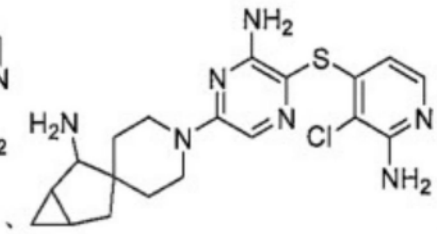
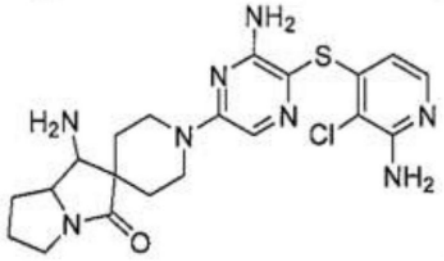
[0163] 各R独立地为氢或视情况经取代的选自以下的基团:C_{1-6}脂族基;苯基;具有1至2个独立地选自氮、氧及硫的杂原子的3元至7元饱和或部分不饱和杂环基团;及具有1至4个独立地选自氮、氧及硫的杂原子的5元至6元杂芳基环,或:

[0164] 同一氮上的两个R基团与其插入原子一起形成除该氮以外,具有0至3个独立地选自氮、氧及硫的杂原子的4元至7元饱和、部分不饱和或杂芳基环;

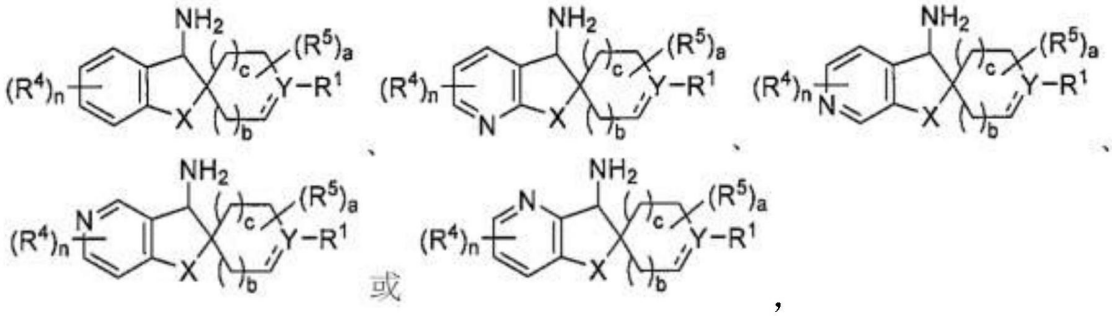
[0165] b及c中的每一个独立地为0或1;且

[0166] a、m、n、q及r中的每一个独立地为0、1、2、3或4;

[0167] 其中该化合物不为

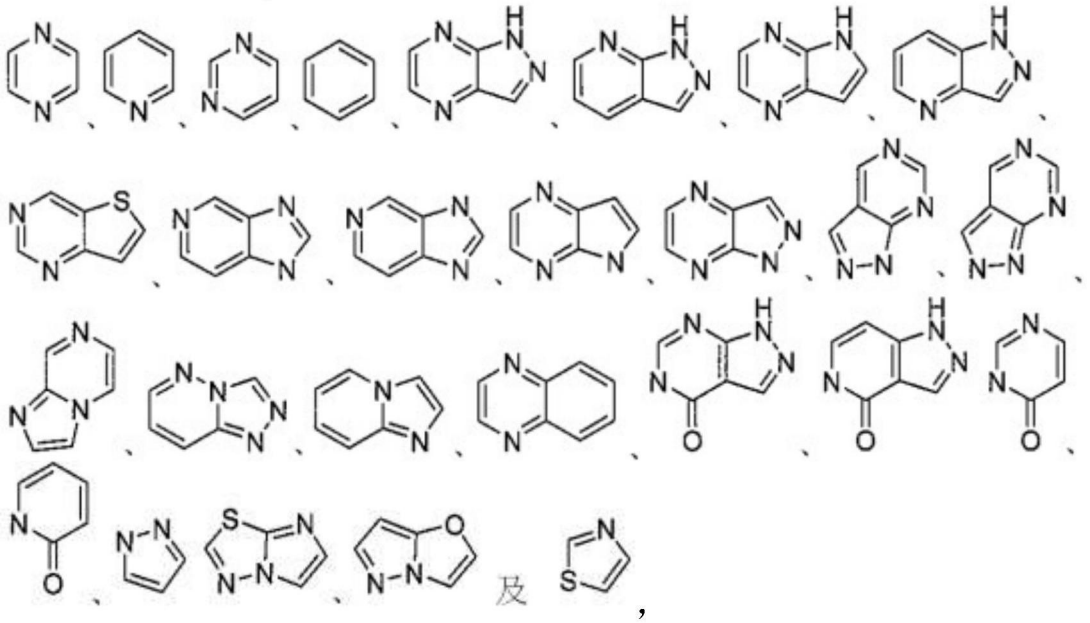
[0168] 
、
或
。

[0169] 在一些实施例中,一种本文所揭示的化合物或其医药学上可接受的盐,该化合物具有下式中的一个:

[0170] 

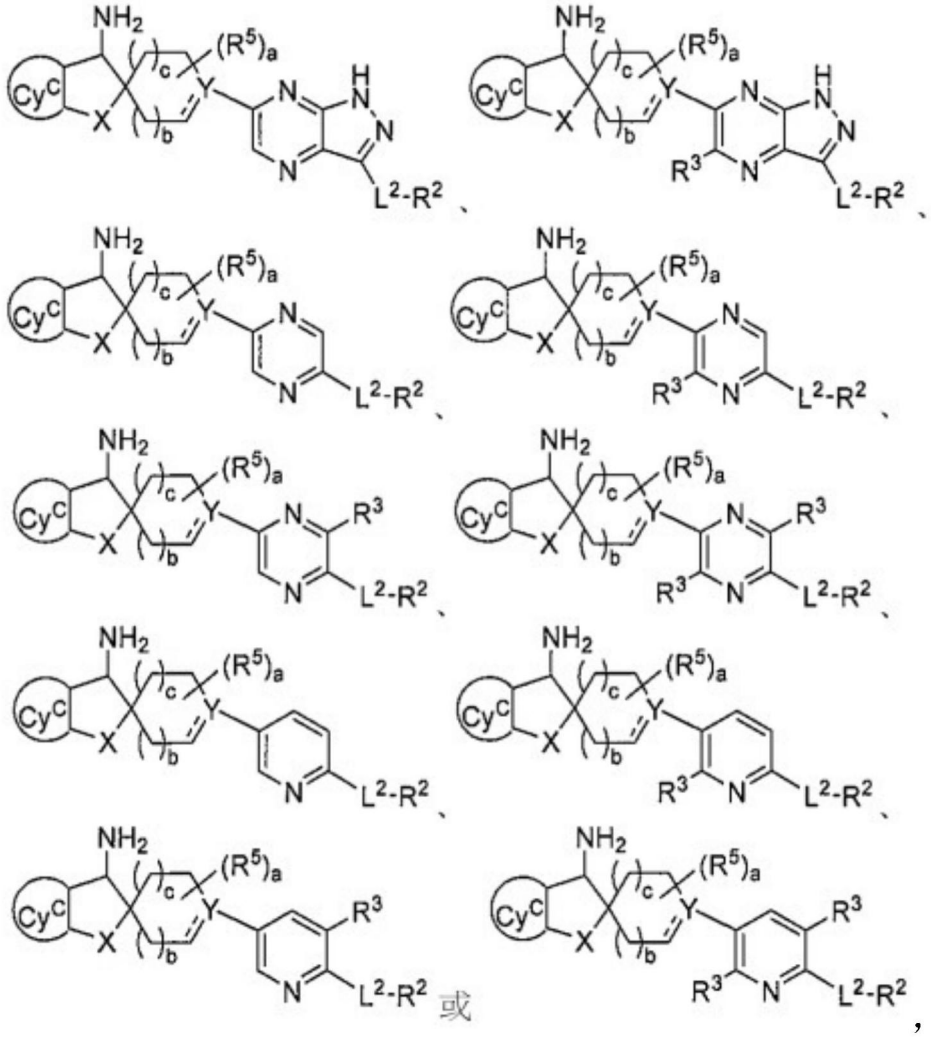
[0171] 其中X、Y、R^1、R^4、R^5、a、b、c及n中的每一个如本文中的实施例及类别以及子类别中所定义。

[0172] 在一些实施例中，Cy^B选自由以下组成的群组：

[0173] 

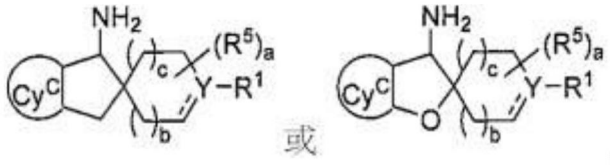
[0174] 其中Cy^B经m个R^3取代。

[0175] 在一些实施例中，一种本文所揭示的化合物或其医药学上可接受的盐，该化合物具有下式中的一个：

[0176] 

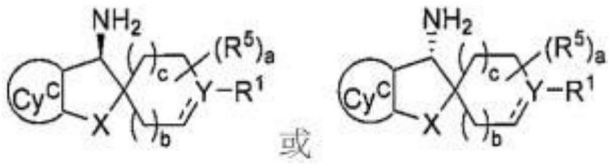
[0177] 其中Cy^C、X、Y、L^2、R^2、R^3、R^5、a、b及c中的每一个如本文中的实施例及类别以及子类别中所定义。

[0178] 在一些实施例中,一种本文所揭示的化合物或其医药学上可接受的盐,该化合物具有下式中的一个:

[0179] 

[0180] 其中Cy^C、Y、R^1、R^5、a、b及c中的每一个如本文中的实施例及类别以及子类别中所定义。

[0181] 在一些实施例中,一种本文所揭示的化合物或其医药学上可接受的盐,该化合物具有下式中的一个:

[0182] 

[0183] 其中Cy^C、X、Y、R^1、R^5、a、b及c中的每一个如本文中的实施例及类别以及子类别中所

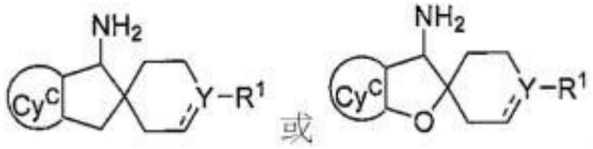
定义。

[0184] 在一些实施例中,一种本文所揭示的化合物或其医药学上可接受的盐,该化合物具有下式中的一个:

[0185] 

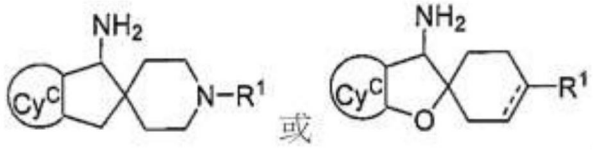
[0186] 其中Cy^C、Y、R^1、R^5及a中的每一个如本文中的实施例及类别以及子类别中所定义。

[0187] 在一些实施例中,一种本文所揭示的化合物或其医药学上可接受的盐,该化合物具有下式中的一个:

[0188] 

[0189] 其中Cy^C、Y及R^1中的每一个如本文中的实施例及类别以及子类别中所定义。

[0190] 在一些实施例中,一种本文所揭示的化合物或其医药学上可接受的盐,该化合物具有下式中的一个:

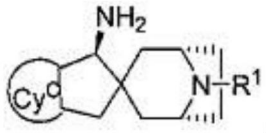
[0191] 

[0192] 其中Cy^C及R^1中的每一个如本文中的实施例及类别以及子类别中所定义。

[0193] 在一些实施例或其医药学上可接受的盐中,变量a为2。

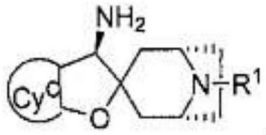
[0194] 在一些实施例或其医药学上可接受的盐中,两个R^5与它们的插入原子一起形成3元至6元碳环稠环或具有1至2个独立地选自氮、氧及硫的杂原子的3元至6元杂环稠环。

[0195] 在一些实施例中,本发明提供一种化合物或其医药学上可接受的盐,该化合物具有下式:

[0196] 

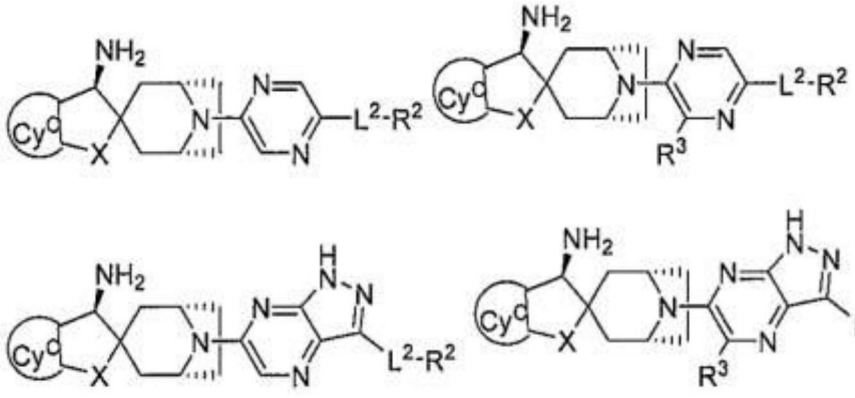
[0197] 其中Cy^C及R^1中的每一个如本文中的实施例及类别以及子类别中所定义。

[0198] 在一些实施例中,本发明提供一种化合物或其医药学上可接受的盐,该化合物具有下式:

[0199] 

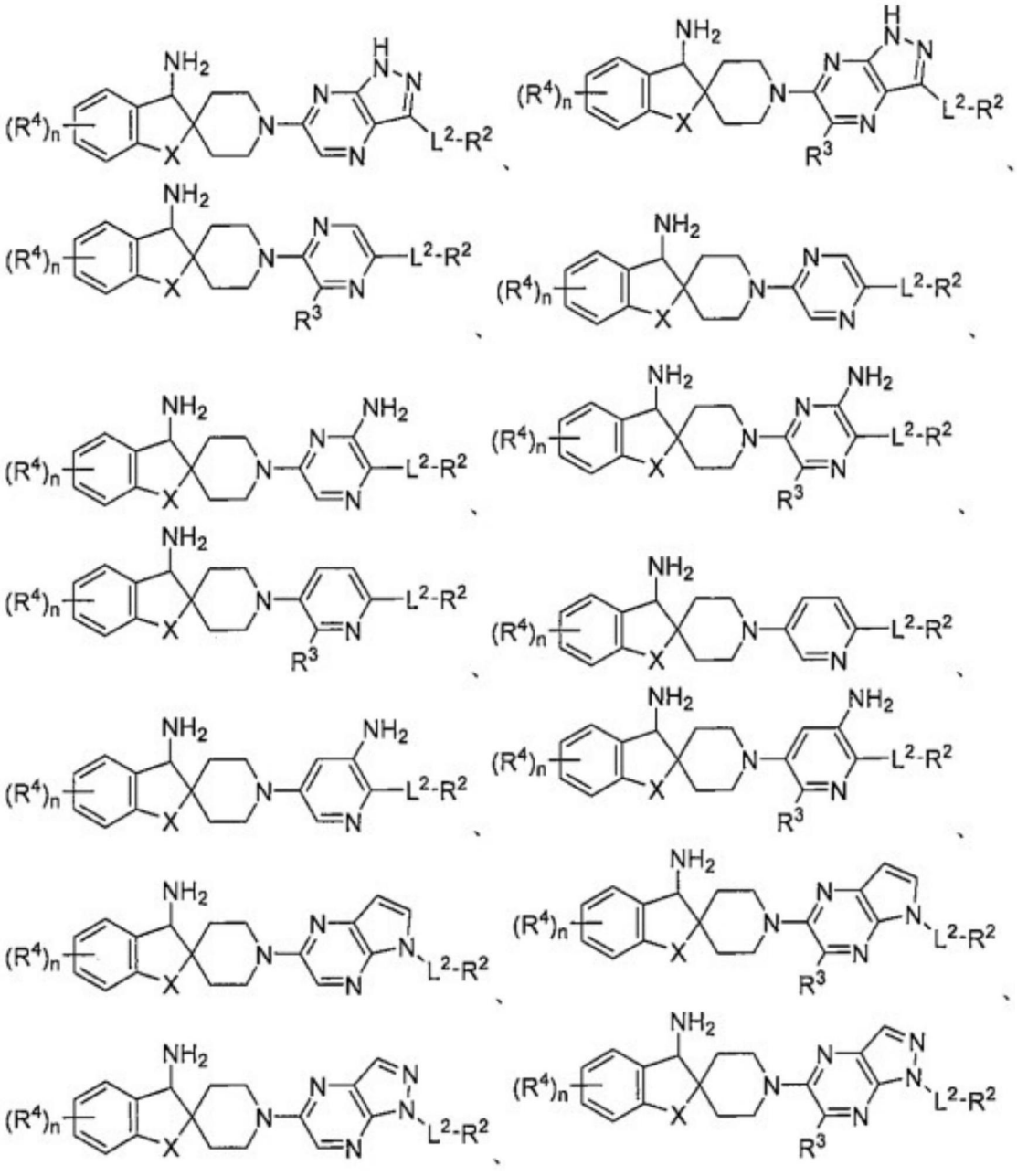
[0200] 其中Cy^C及R^1中的每一个如本文中的实施例及类别以及子类别中所定义。

[0201] 在一些实施例中,本发明提供一种化合物或其医药学上可接受的盐,该化合物具有下式中的一个:

[0202] 

[0203] 其中Cy^C、X、L^2及R^2中的每一个如本文中的实施例及类别以及子类别中所定义。

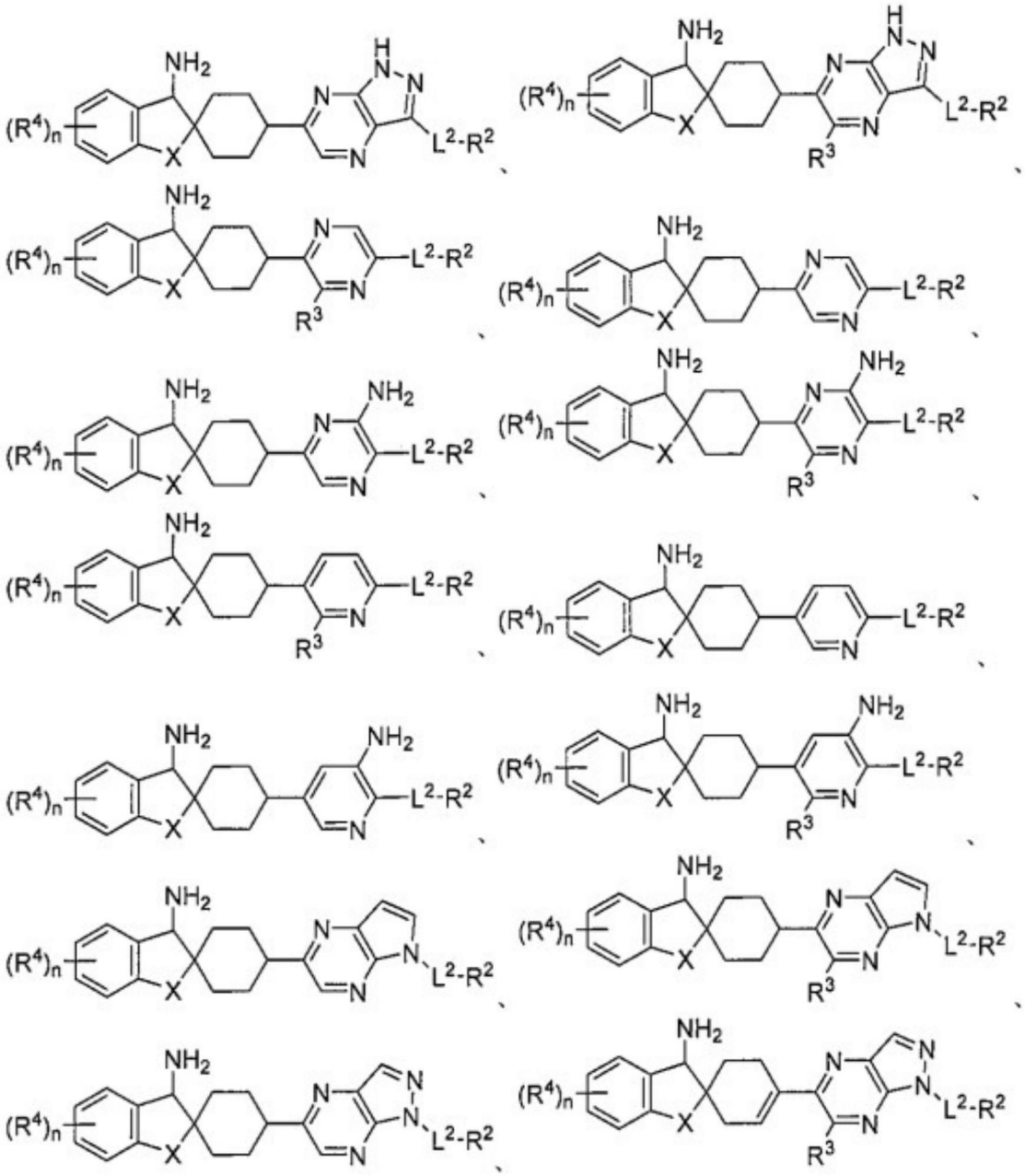
[0204] 在一些实施例中,一种本文所揭示的化合物或其医药学上可接受的盐,该化合物具有下式中的一个:

[0205] 

[0206]

[0207] 其中X、L^2、R^2、R^3、R^4及n中的每一个如本文中的实施例及类别以及子类别中所定义。

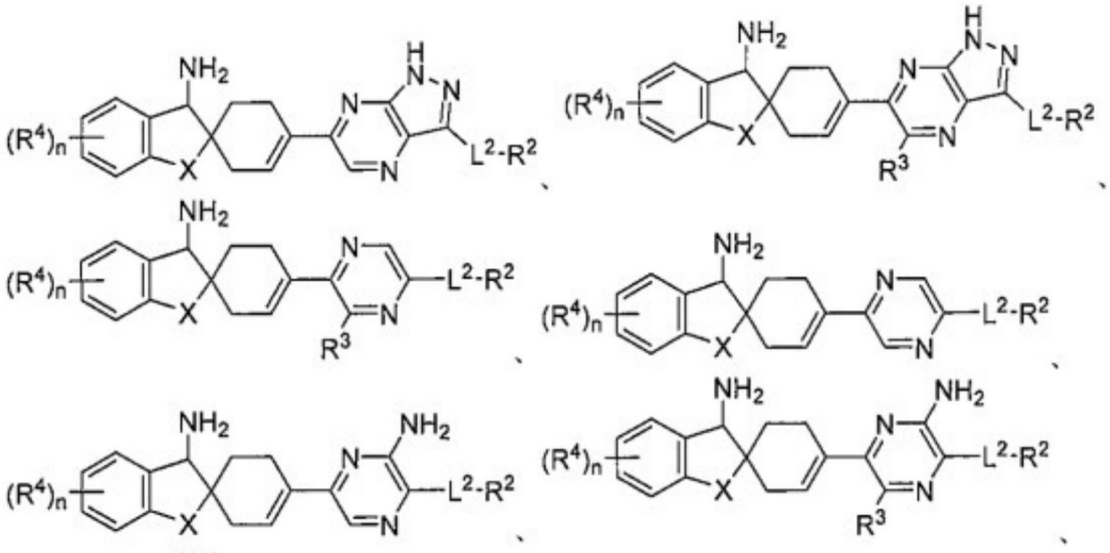
[0208] 在一些实施例中，一种本文所揭示的化合物或其医药学上可接受的盐，该化合物具有下式中的一个：

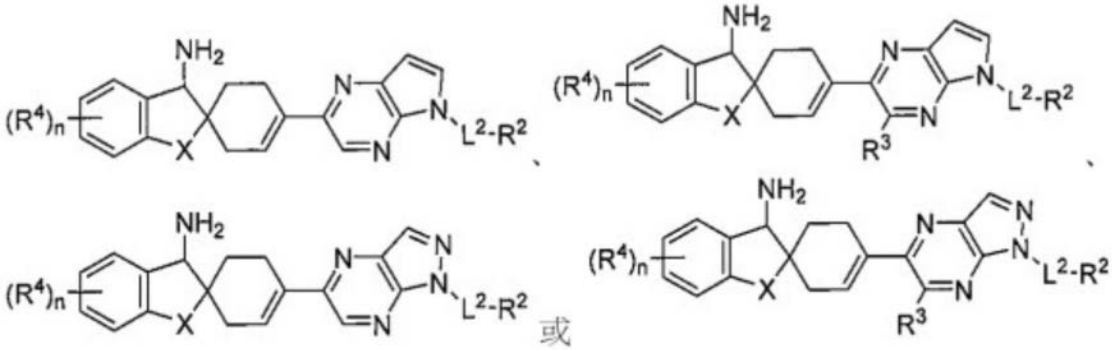
[0209] 

[0210]

[0211] 其中X、L^2、R^2、R^3、R^4及n中的每一个如本文中的实施例及类别以及子类别中所定义。

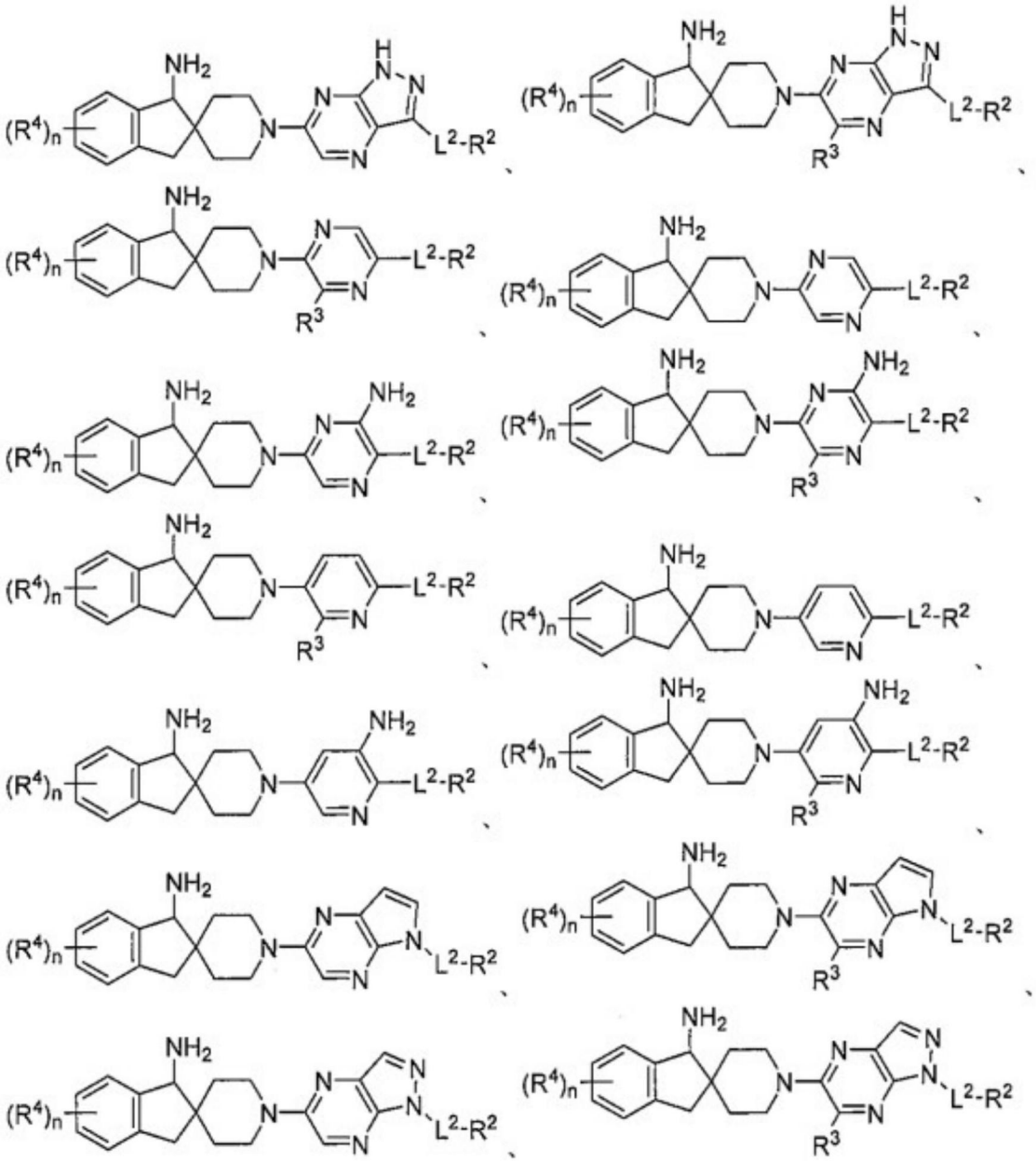
[0212] 在一些实施例中，一种本文所揭示的化合物或其医药学上可接受的盐，该化合物具有下式中的一个：

[0213] 

[0214] 

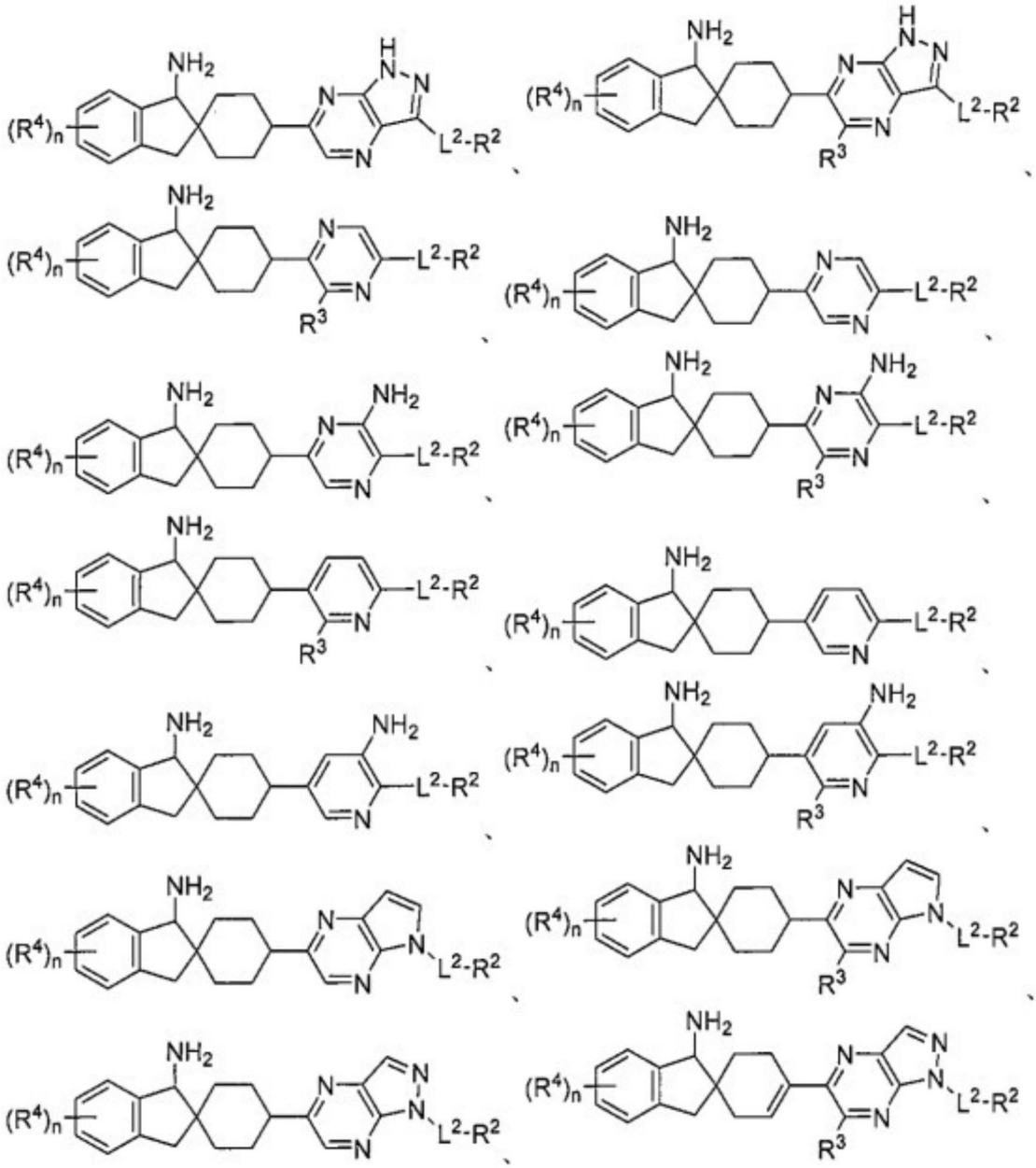
[0215] 其中X、L^2、R^2、R^3、R^4及n中的每一个如本文中的实施例及类别以及子类别中所定义。

[0216] 在一些实施例中,一种本文所揭示的化合物或其医药学上可接受的盐,该化合物具有下式中的一个:

[0217] 

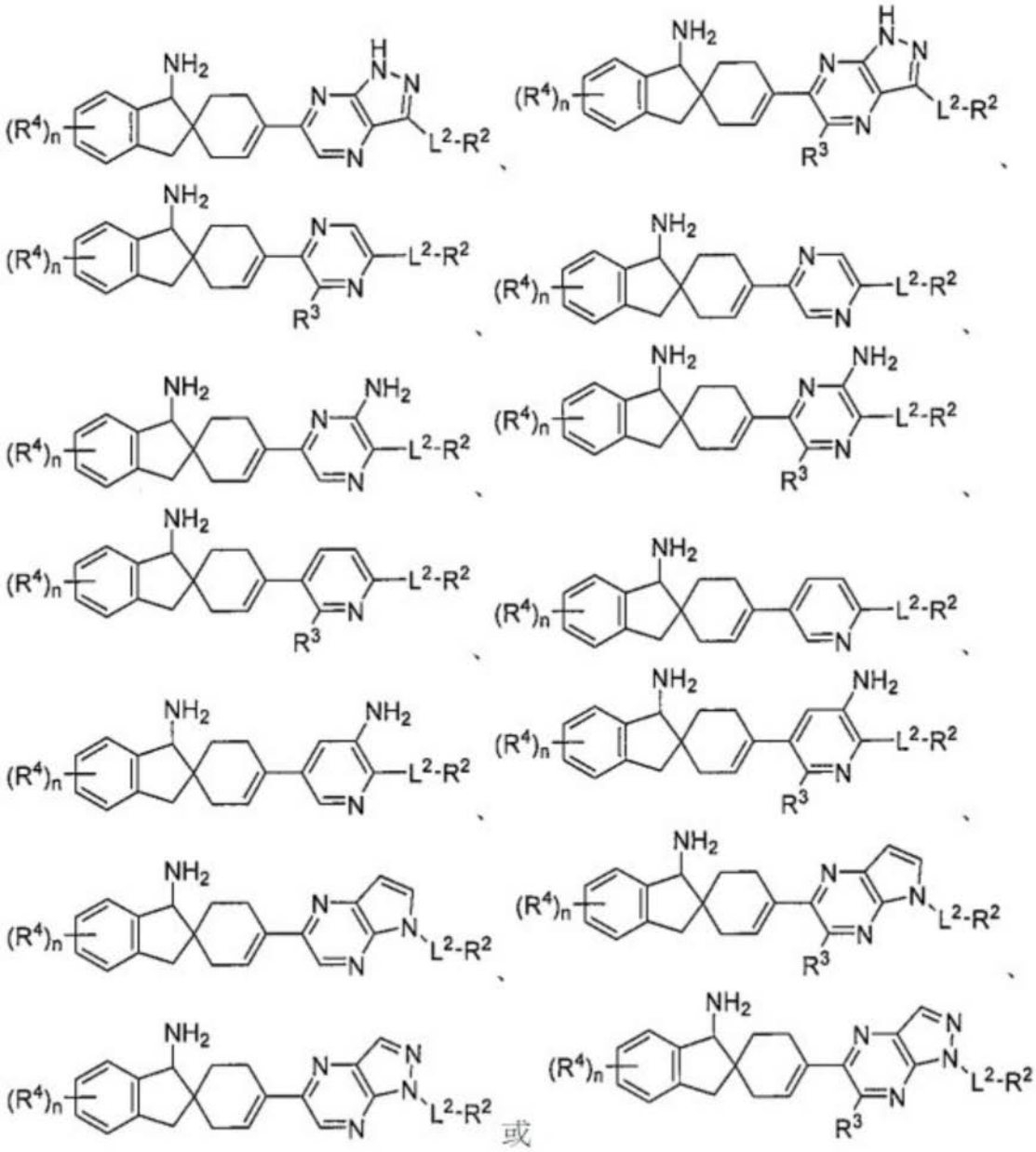
[0218] 其中L^2、R^2、R^3、R^4及n中的每一个如本文中的实施例及类别以及子类别中所定义。

[0219] 在一些实施例中,一种本文所揭示的化合物或其医药学上可接受的盐,该化合物具有下式中的一个:

[0220] 

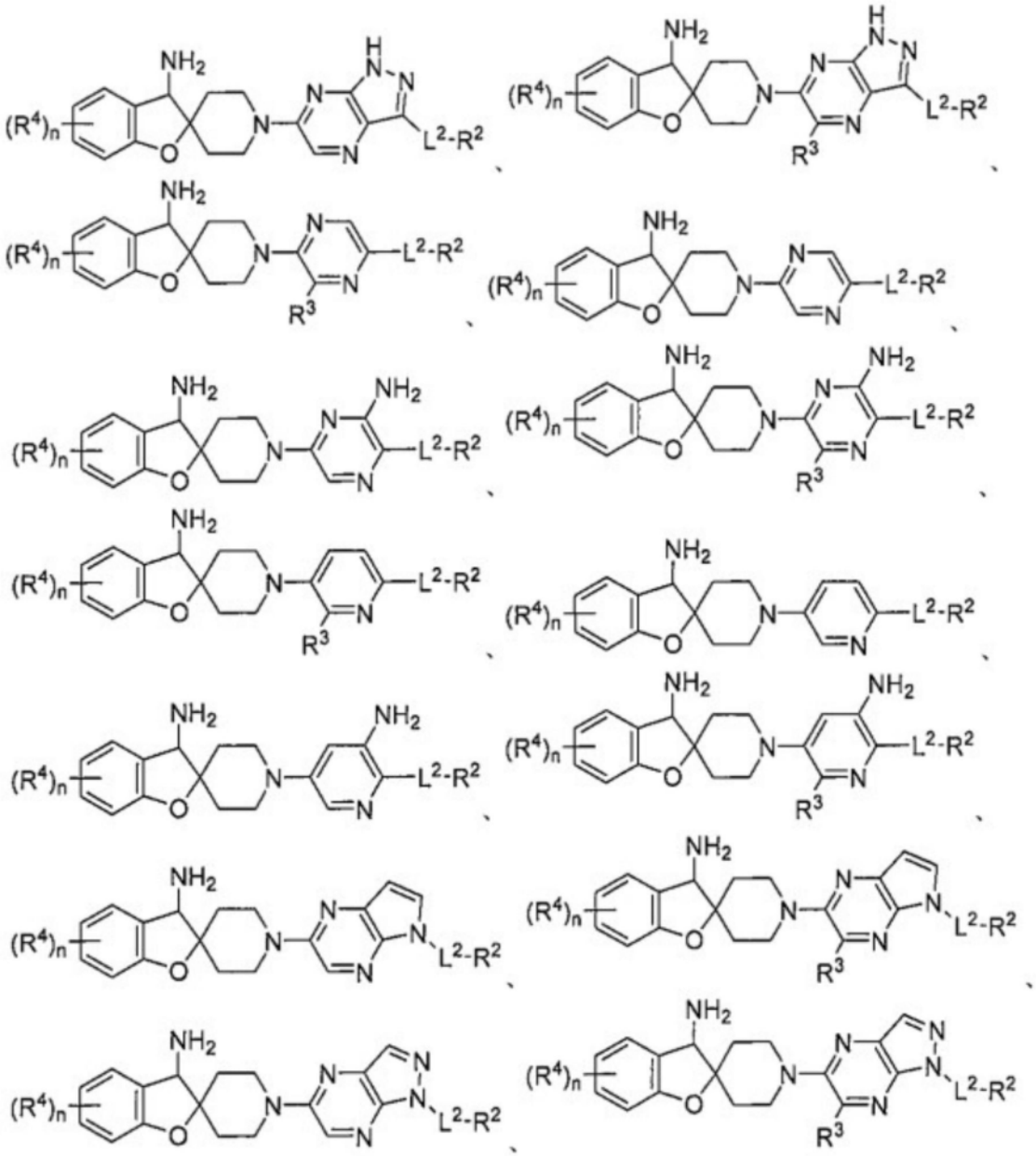
[0221] 其中L^2、R^2、R^3、R^4及n中的每一个如本文中的实施例及类别以及子类别中所定义。

[0222] 在一些实施例中,一种本文所揭示的化合物或其医药学上可接受的盐,该化合物具有下式中的一个:

[0223] 

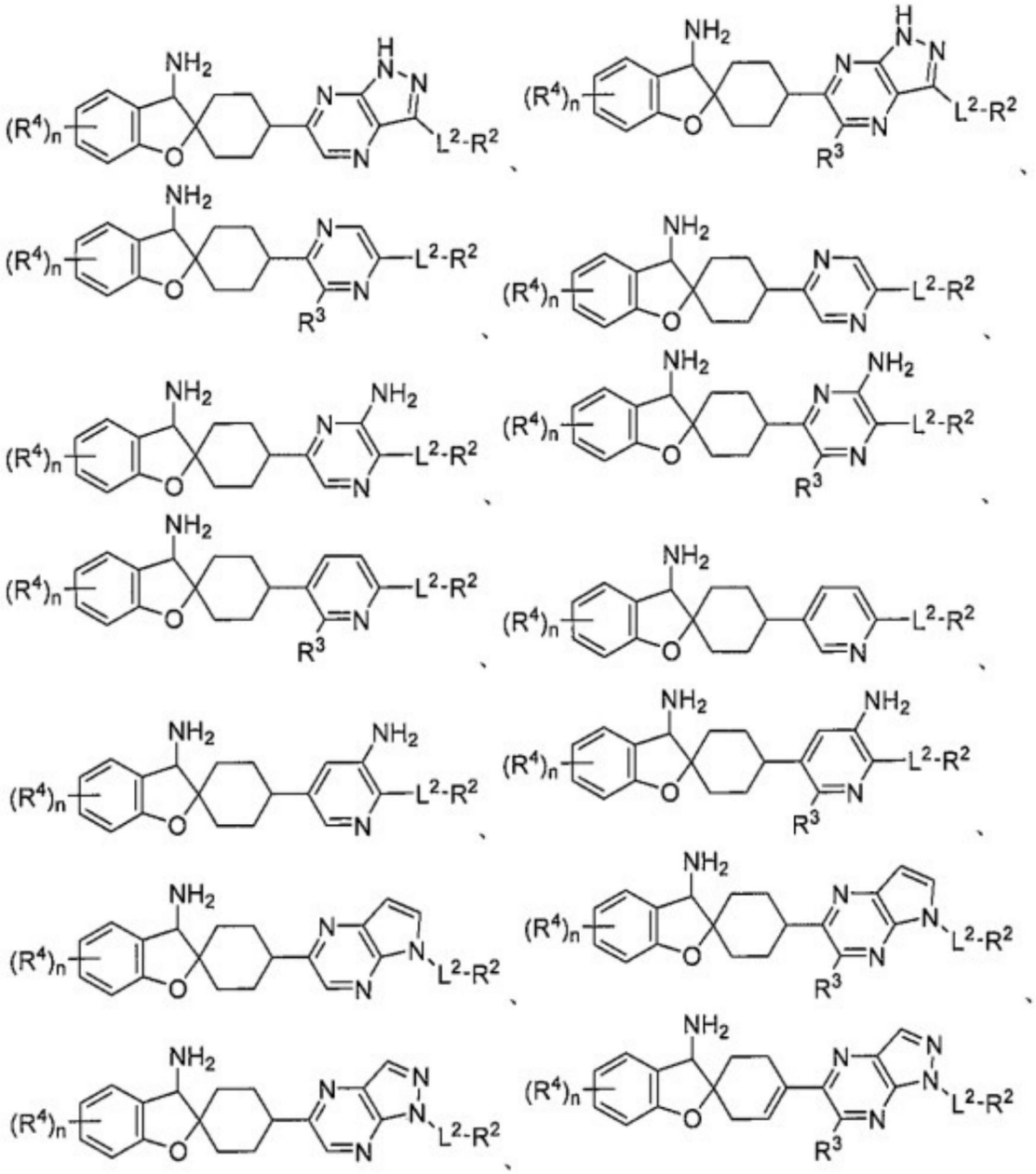
[0224] 其中L^2、R^2、R^3、R^4及n中的每一个如本文中的实施例及类别以及子类别中所定义。

[0225] 在一些实施例中,一种本文所揭示的化合物或其医药学上可接受的盐,该化合物具有下式中的一个:

[0226] 

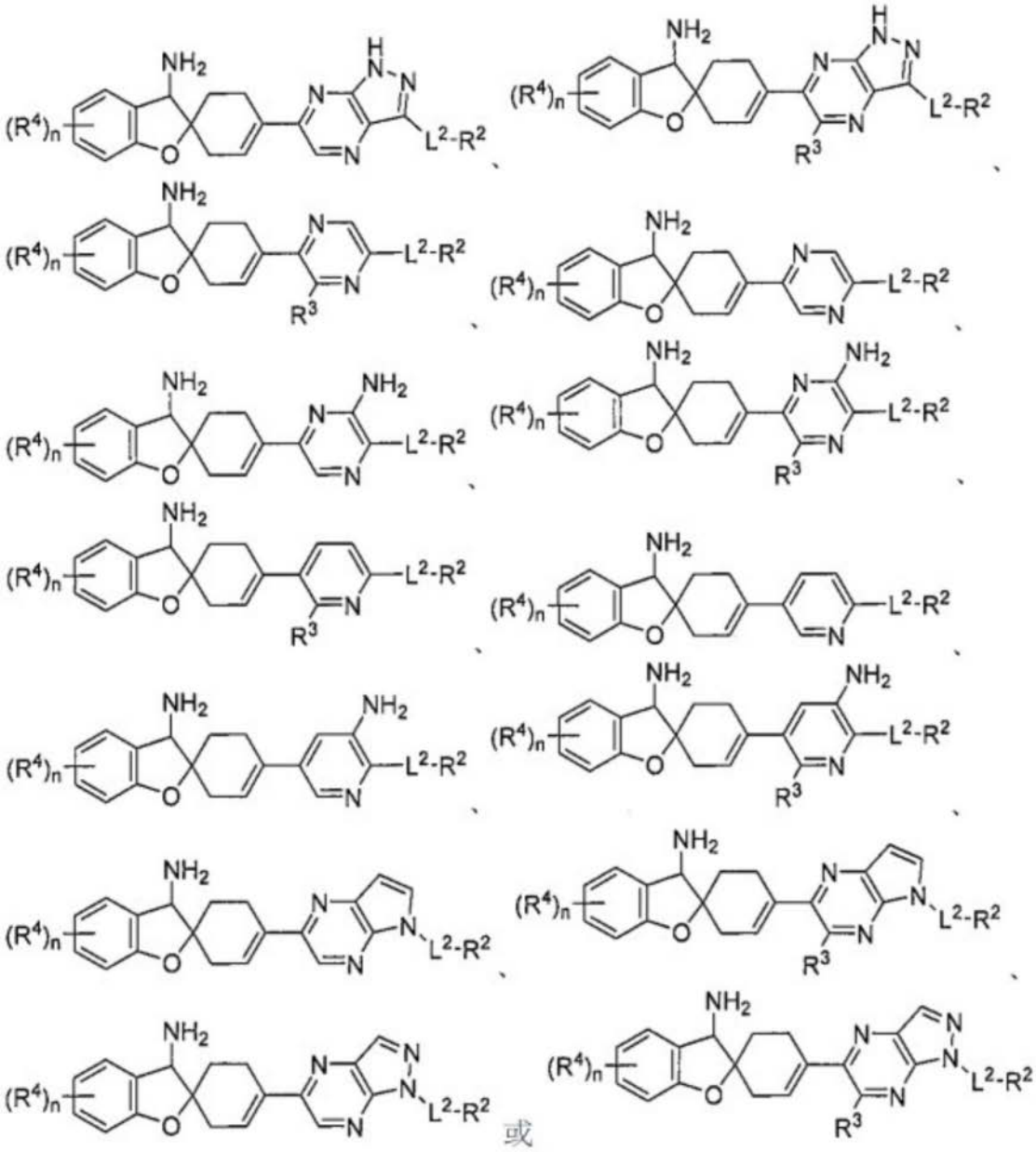
[0227] 其中L^2、R^2、R^3、R^4及n中的每一个如本文中的实施例及类别以及子类别中所定义。

[0228] 在一些实施例中,一种本文所揭示的化合物或其医药学上可接受的盐,该化合物具有下式中的一个:

[0229] 

[0230] 其中L^2、R^2、R^3、R^4及n中的每一个如本文中的实施例及类别以及子类别中所定义。

[0231] 在一些实施例中,一种本文所揭示的化合物或其医药学上可接受的盐,该化合物具有下式中的一个:

[0232] 

[0233] 其中L^2、R^2、R^3、R^4及n中的每一个如本文中的实施例及类别以及子类别中所定义。

[0234] 在一些实施例中,R^3在至少一种情况下为-CH_3、-CHF_2、-CH_2OH、-$CH(CH_3)OH$或环丙基。

[0235] 在一些实施例或其医药学上可接受的盐中,X为-CH_2-。

[0236] 在一些实施例或其医药学上可接受的盐中,X为-O-。

[0237] 在一些实施例或其医药学上可接受的盐中,Cy^C为苯并基团。

[0238] 在一些实施例或其医药学上可接受的盐中,Cy^C为具有1至4个独立地选自氮、氧及硫的杂原子的5元至6元杂芳基并基团。

[0239] 在一些实施例或其医药学上可接受的盐中,Y为-N-。

[0240] 在一些实施例或其医药学上可接受的盐中,Y为-CH_2-。

[0241] 在一些实施例或其医药学上可接受的盐中,L^1为共价键。

[0242] 在一些实施例或其医药学上可接受的盐中,L^1为-C(O)-。

[0243] 在一些实施例或其医药学上可接受的盐中,L^2为共价键。

[0244] 在一些实施例或其医药学上可接受的盐中，L^2为-S-。

[0245] 在一些实施例或其医药学上可接受的盐中，L^2为-O-。

[0246] 在一些实施例或其医药学上可接受的盐中，L^2为-C(O)-。

[0247] 在一些实施例或其医药学上可接受的盐中，L^2为C_{1-3}脂族基。

[0248] 在一些实施例或其医药学上可接受的盐中，n为1、2、3或4。

[0249] 在一些实施例或其医药学上可接受的盐中，n为0。

[0250] 在一些实施例或其医药学上可接受的盐中，R^4在至少一种情况下为氟。

[0251] 在一些实施例或其医药学上可接受的盐中，R^2为C_{1-6}脂族基；苯基；具有1至4个独立地选自氮、氧及硫的杂原子的5元至6元单环杂芳基环；具有1至4个独立地选自氮、氧及硫的杂原子的8元至10元双环杂芳基环；3元至7元饱和或部分不饱和碳环；具有1至2个独立地选自氮、氧及硫的杂原子的3元至7元饱和或部分不饱和单环杂环；或具有1至4个独立地选自氮、氧及硫的杂原子的7元至12元饱和或部分不饱和双环杂环；其中R^2经q个R^C取代。

[0252] 在一些实施例或其医药学上可接受的盐中，R^2为经q个R^C取代的C_{1-6}脂族基。

[0253] 在一些实施例或其医药学上可接受的盐中，R^2为经q个R^C取代的苯基。

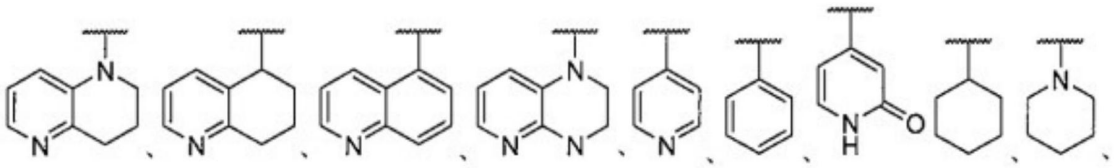
[0254] 在一些实施例或其医药学上可接受的盐中，R^2为经q个R^C取代的具有1至4个独立地选自氮、氧及硫的杂原子的8元至10元双环杂芳基环；具有1至4个独立地选自氮、氧及硫的杂原子的5元至6元单环杂芳基环。

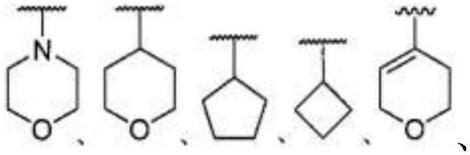
[0255] 在一些实施例或其医药学上可接受的盐中，R^2为经q个R^C取代的3元至7元饱和或部分不饱和碳环。

[0256] 在一些实施例或其医药学上可接受的盐中，R^2为经q个R^C取代的具有1至2个独立地选自氮、氧及硫的杂原子的3元至7元饱和或部分不饱和单环杂环。

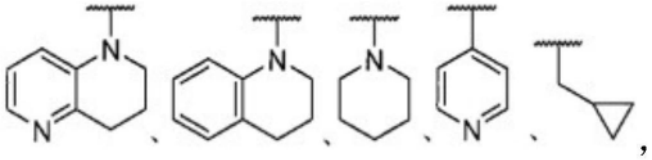
[0257] 在一些实施例或其医药学上可接受的盐中，R^2为经q个R^C取代的具有1至4个独立地选自氮、氧及硫的杂原子的7元至12元饱和或部分不饱和双环杂环。

[0258] 在一些实施例或其医药学上可接受的盐中，R^2为：

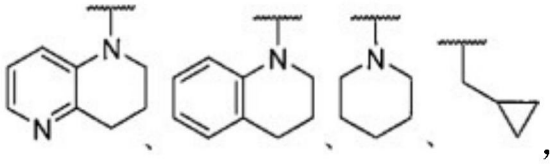
[0259] 

[0260] 异丙基、乙基或甲基，其各自经q个R^C取代。

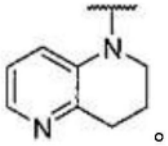
[0261] 在一些实施例或其医药学上可接受的盐中，R^2为：

[0262] 其各自经q个R^C取代。

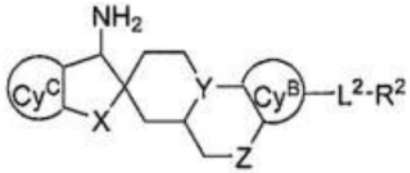
[0263] 在一些实施例或其医药学上可接受的盐中，R^2为：

[0264] ，其各自经q个R^C取代。

[0265] 在一些实施例或其医药学上可接受的盐中，R^2为：

[0266] 。

[0267] 在一些实施例中，本发明提供一种式XI化合物：

[0268] 

XI

[0269] 或其医药学上可接受的盐，其中；

[0270] X为$-CH_2-$、$-CH(R^X)-$、$-C(R^X)_2-$、-C(O)-、-NH-、$-N(R^X)-$或-O-；

[0271] Y为CH、$C(R^Y)$或N；

[0272] Z为$-CH_2-$、$-CH(R^Z)-$、$-C(R^Z)_2-$、-NH-、$-N(R^Z)-$或-O-；

[0273] Cy^B为苯基；具有1至4个独立地选自氮、氧及硫的杂原子的单环5元至6元杂芳基；或具有1至5个独立地选自氮、氧及硫的杂原子的双环8元至10元杂芳基；其中Cy^B经m个R^3取代；

[0274] Cy^C为苯并基团；具有1至4个独立地选自氮、氧及硫的杂原子的5元至6元杂芳基并基团；3元至7元饱和或部分不饱和环脂族稠合基团；或具有1至2个独立地选自氮、氧及硫的杂原子的3元至7元饱和或部分不饱和杂环基团；其中在Cy^C为杂环基团或杂芳基并基团时，所述杂原子可出现在Cy^C内的任何位置处；且其中在每一情况下Cy^C经n个R^4取代；

[0275] L^2为共价键或C_{1-4}二价饱和或不饱和的直链或支链烃链，其中该链的一个或两个亚甲基单元视情况且独立地经以下替换：$-CH(R^L)-$、$-C(R^L)_2-$、C_{3-5}亚环烷基、$-N(R)-$、$-N(R)C(O)-$、$-C(O)N(R)-$、$-N(R)S(O)_2-$、$-S(O)_2N(R)-$、-O-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-S-、-S(O)-或$-S(O)_2-$；

[0276] R^2为氢、R^A或R^B，且在R^2为R^B时，R^2经q个R^C取代；

[0277] R^3、R^4、R^X、R^Y、R^Z及R^L在每种情况下独立地为R^A或R^B且经r个R^C取代；

[0278] R^5在每种情况下独立地为R^A或R^B且经r个R^C取代；或两个R^5与它们的插入原子一起形成3元至6元碳环稠环或具有1至2个独立地选自氮、氧及硫的杂原子的3元至6元杂环稠环；

[0279] R^A在每种情况下独立地为氧代、卤素、-CN、$-NO_2$、-OR、-SR、$-NR_2$、$-S(O)_2R$、$-S(O)_2NR_2$、$-S(O)R$、$-S(O)NR_2$、$-C(O)R$、$-C(O)OR$、$-C(O)NR_2$、$-C(O)N(R)OR$、$-OC(O)R$、$-OC(O)NR_2$、$-N(R)C(O)OR$、$-N(R)C(O)R$、$-N(R)C(O)NR_2$、$-N(R)C(NR)NR_2$、$-N(R)S(O)_2NR_2$或$-N(R)S(O)_2R$；

[0280] R^B在每种情况下独立地为C_{1-6}脂族基；苯基；具有1至4个独立地选自氮、氧及硫的

杂原子的5元至6元单环杂芳基环;具有1至4个独立地选自氮、氧及硫的杂原子的8元至10元双环杂芳基环;3元至7元饱和或部分不饱和碳环;具有1至2个独立地选自氮、氧及硫的杂原子的3元至7元饱和或部分不饱和单环杂环;或具有1至4个独立地选自氮、氧及硫的杂原子的7元至12元饱和或部分不饱和双环杂环;

[0281] R^C在每种情况下独立地为氧代、卤素、-CN、-NO_2、-OR、-SR、-NR_2、-$S(O)_2R$、-$S(O)_2NR_2$、-S(O)R、-$S(O)NR_2$、-C(O)R、-C(O)OR、-$C(O)NR_2$、-C(O)N(R)OR、-OC(O)R、-$OC(O)NR_2$、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R、-$N(R)C(O)NR_2$、-$N(R)C(NR)NR_2$、-$N(R)S(O)_2NR_2$、-$N(R)S(O)_2R$或视情况经取代的选自以下的基团:C_{1-6}脂族基;苯基;具有1至2个独立地选自氮、氧及硫的杂原子的3元至7元饱和或部分不饱和杂环基团;及具有1至4个独立地选自氮、氧及硫的杂原子的5元至6元杂芳基环;

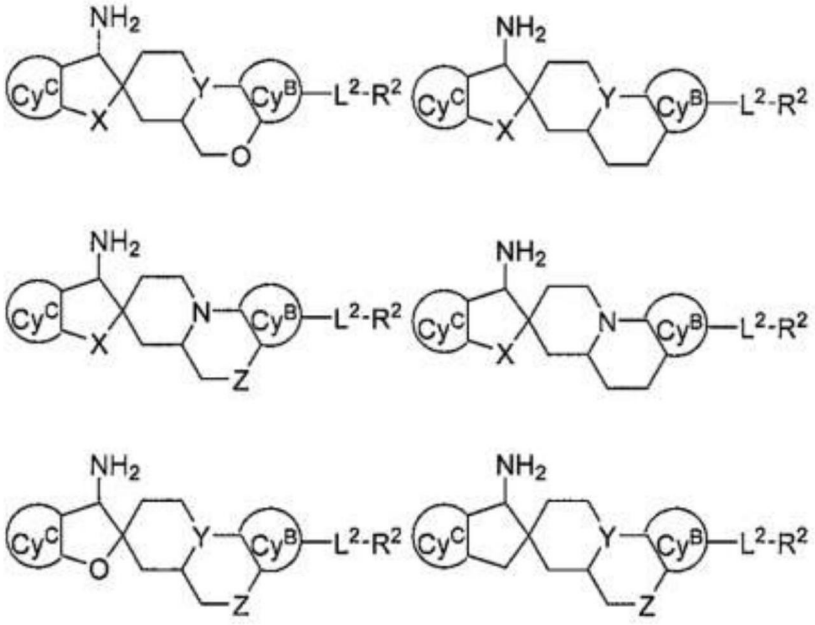
[0282] 各R独立地为氢或视情况经取代的选自以下的基团:C_{1-6}脂族基;苯基;具有1至2个独立地选自氮、氧及硫的杂原子的3元至7元饱和或部分不饱和杂环基团;及具有1至4个独立地选自氮、氧及硫的杂原子的5元至6元杂芳基环,或:

[0283] 同一氮上的两个R基团与其插入原子一起形成除该氮以外,具有0至3个独立地选自氮、氧及硫的杂原子的4元至7元饱和、部分不饱和或杂芳基环;

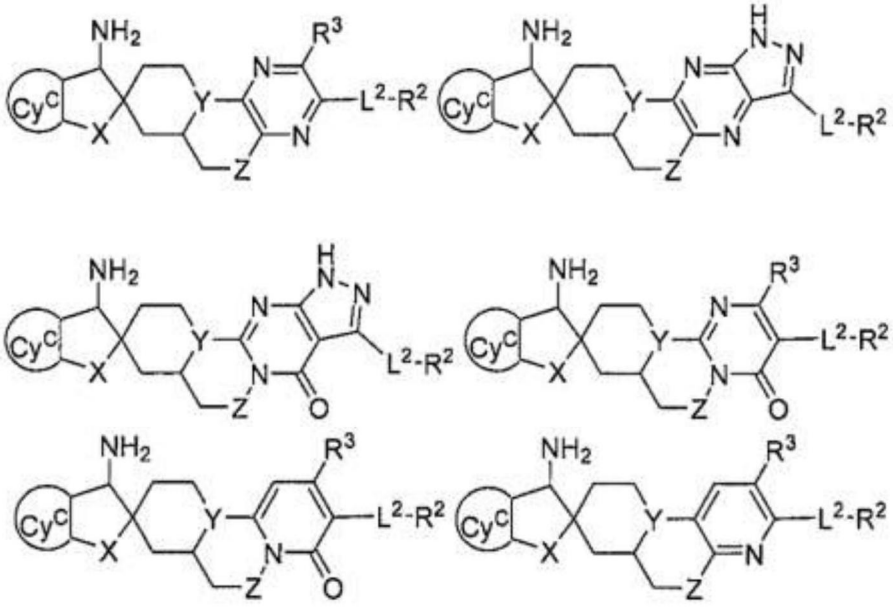
[0284] 中的每一个b及c中的每一个独立地为0或1;且

[0285] a、m、n、q及r中的每一个独立地为0、1、2、3或4

[0286] 在一些实施例中,本发明提供一种式XI化合物或其医药学上可接受的盐,该化合物具有下式中的一个:

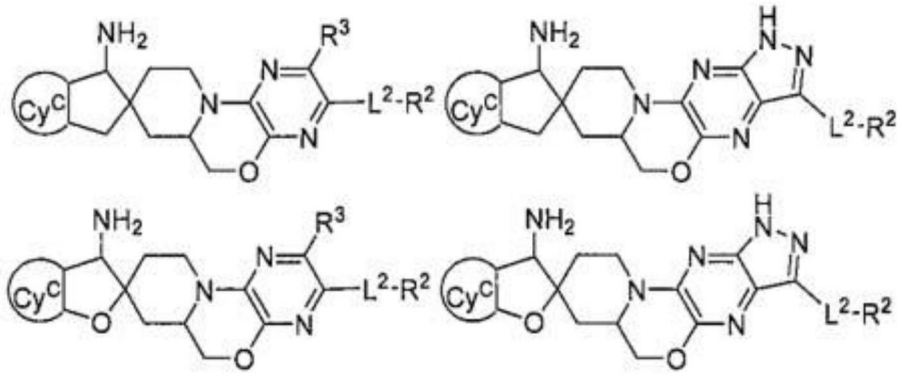


[0287]



[0288] 其中Cy^C、Cy^B、X、Y、Z、R^3、L^2及R^2中的每一个如本文中的实施例及类别以及子类别中所定义。

[0289] 在一些实施例中,本发明提供一种式XI化合物或其医药学上可接受的盐,该化合物具有下式中的一个:

[0290] 

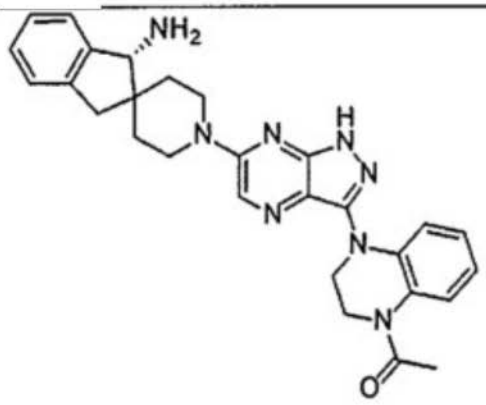
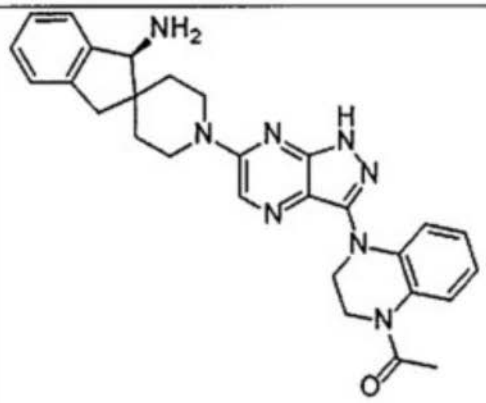
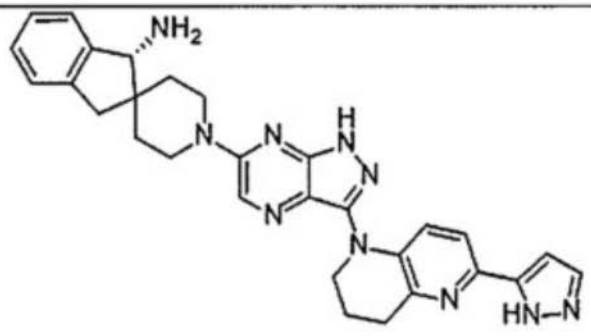
,

[0291] 其中Cy^C、R^3、L^2及R^2中的每一个如本文中的实施例及类别以及子类别中所定义。

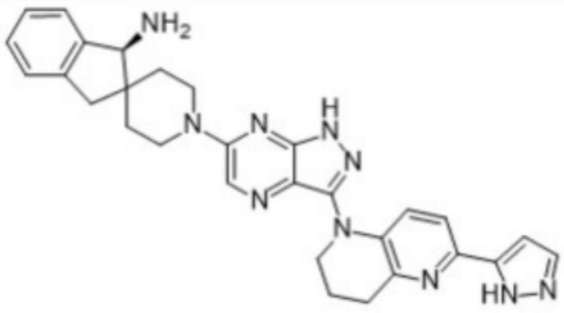
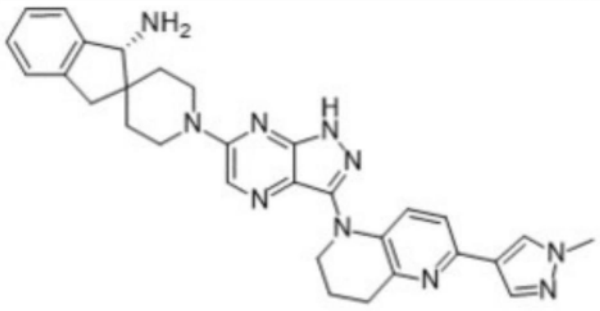
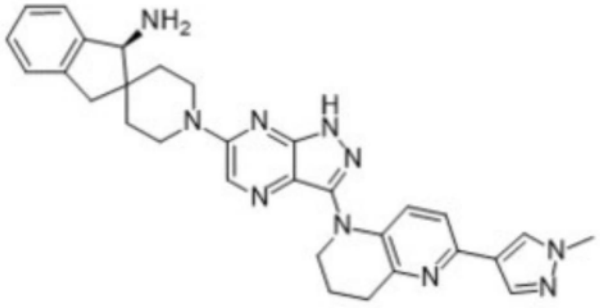
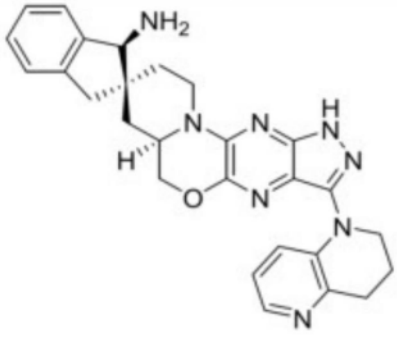
[0292] 本发明的化合物的实例包括本文表格和范例中所列的那些化合物或其医药学上可接受的盐、立体异构体或立体异构体混合物。在一些实施例中,本发明包含选自表1中所列的那些化合物的化合物或其医药学上可接受的盐、立体异构体或立体异构体混合物:

[0293] 表1.本发明的代表性化合物.

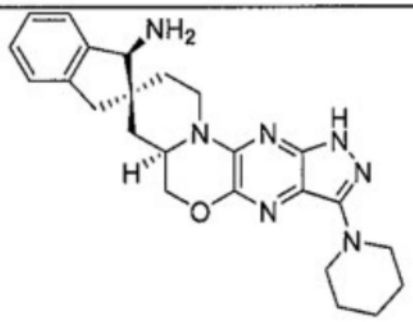
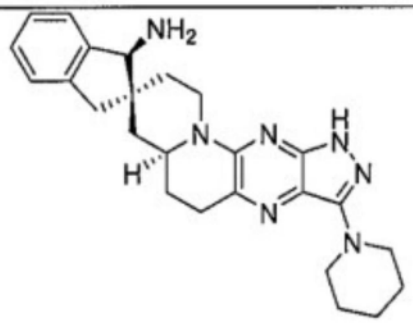
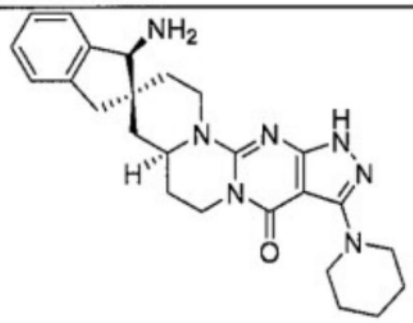
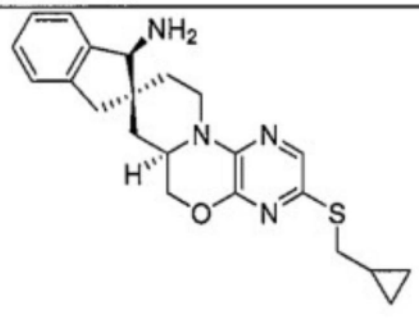
[0294]

实例	结构
1	 $C_{28}H_{30}N_8O$
2	 $C_{28}H_{30}N_8O$
3	 $C_{29}H_{30}N_{10}$

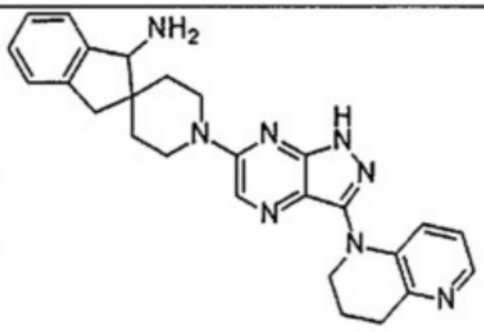
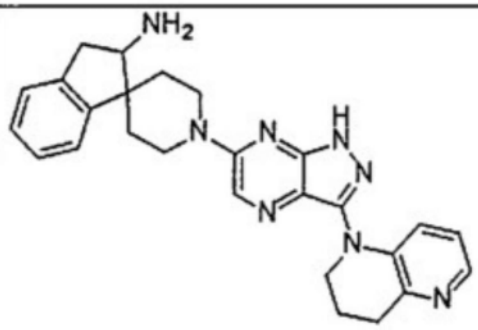
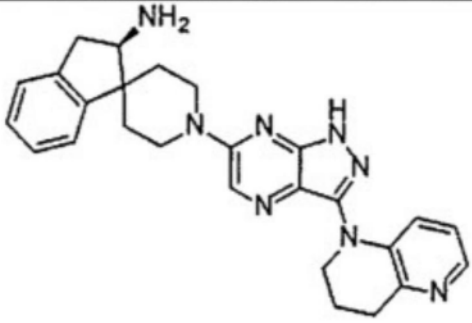
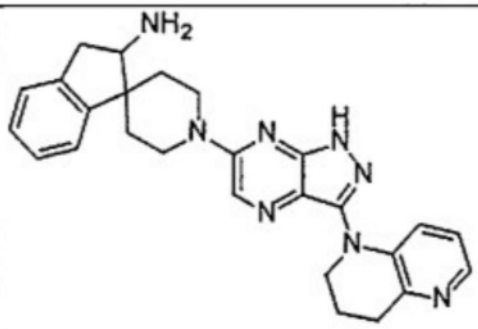
[0295]

4	 $C_{29}H_{30}N_{10}$
5	 $C_{30}H_{32}N_{10}$
6	 $C_{30}H_{32}N_{10}$
7	 $C_{27}H_{28}N_8O$

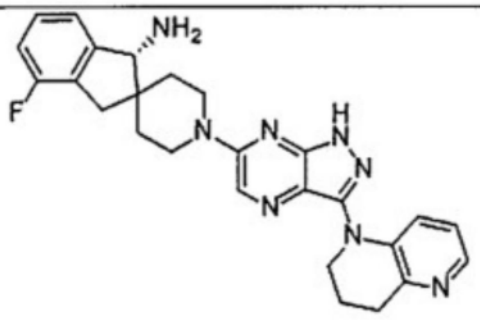
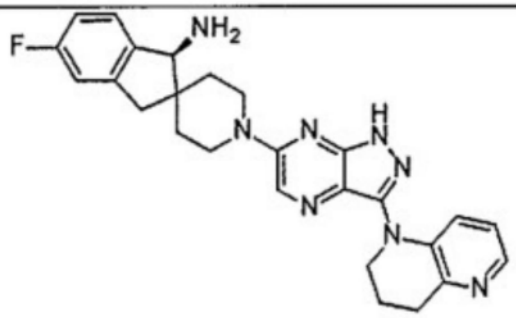
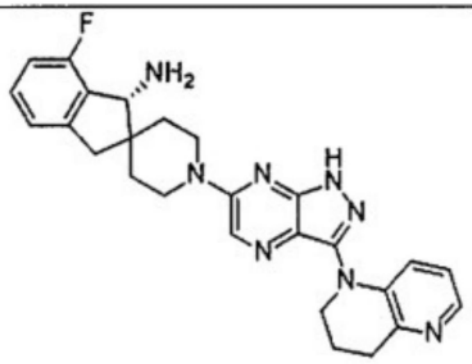
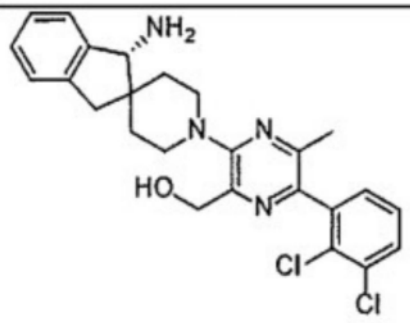
[0296]

8	 $C_{24}H_{29}N_7O$
9	 $C_{25}H_{31}N_7$
10	 $C_{25}H_{31}N_7O$
11	 $C_{22}H_{26}N_4OS$

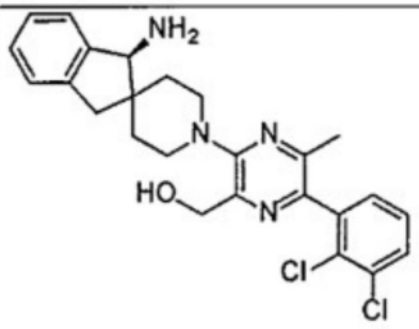
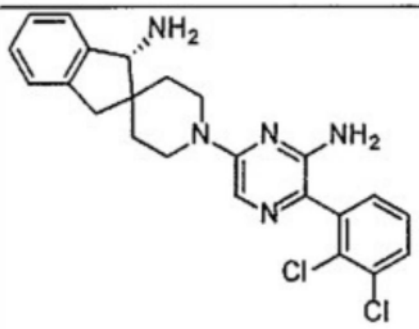
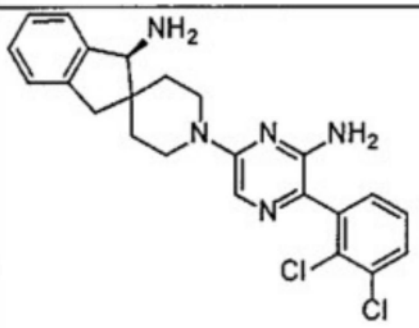
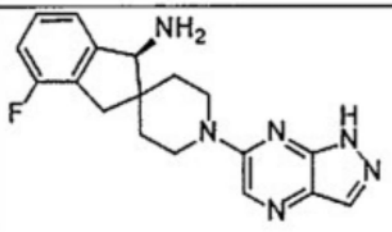
[0297]

12	 $C_{26}H_{28}N_8$
13	 $C_{26}H_{28}N_8$
14	 $C_{26}H_{28}N_8$
15	 $C_{26}H_{28}N_8$

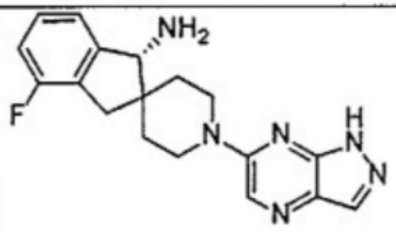
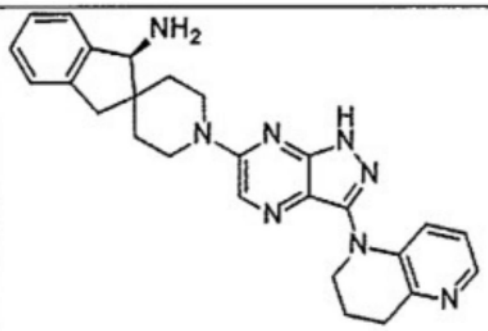
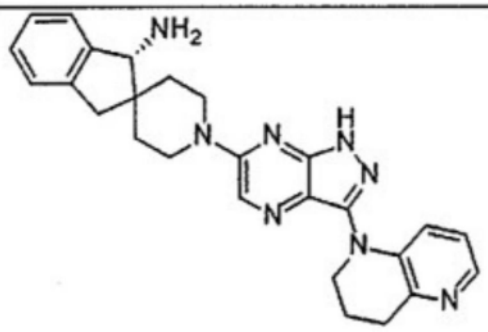
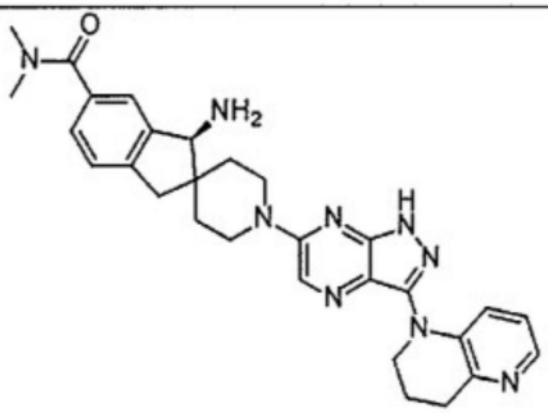
[0298]

16	 $C_{26}H_{27}FN_8$
17	 $C_{26}H_{27}FN_8$
18	 $C_{26}H_{27}FN_8$
19	 $C_{25}H_{26}Cl_2N_4O$

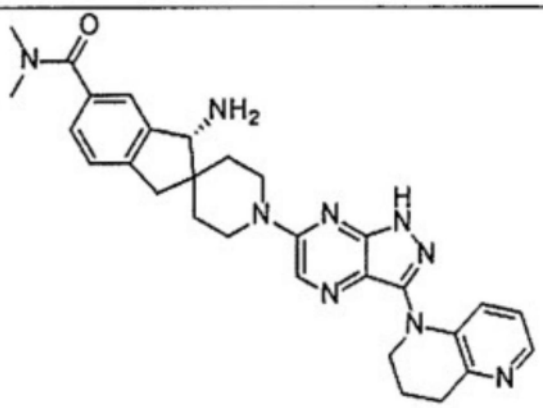
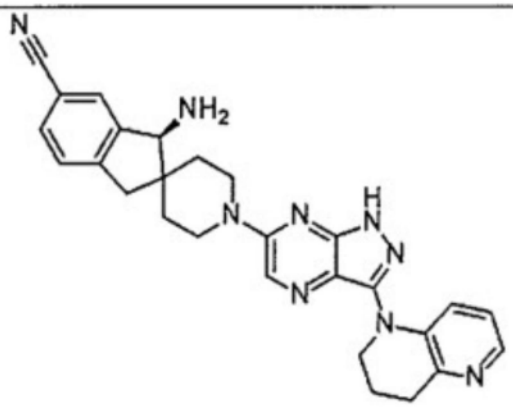
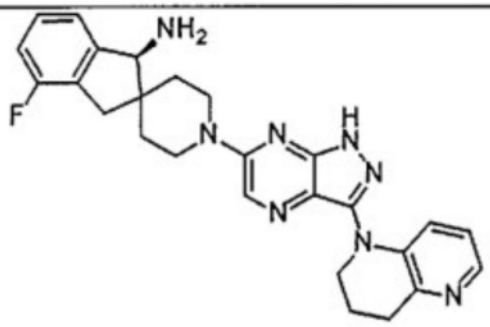
[0299]

20	 $C_{25}H_{26}Cl_2N_4O$
21	 $C_{23}H_{23}Cl_2N_5$
22	 $C_{23}H_{23}Cl_2N_5$
23	 $C_{18}H_{19}FN_6$

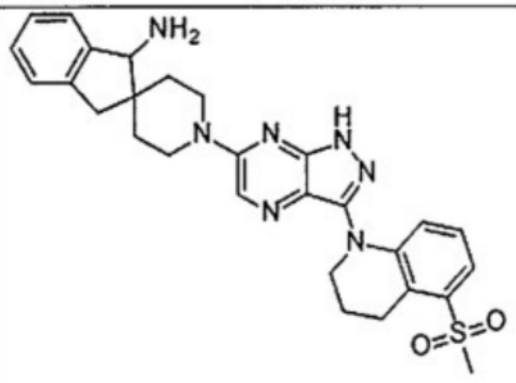
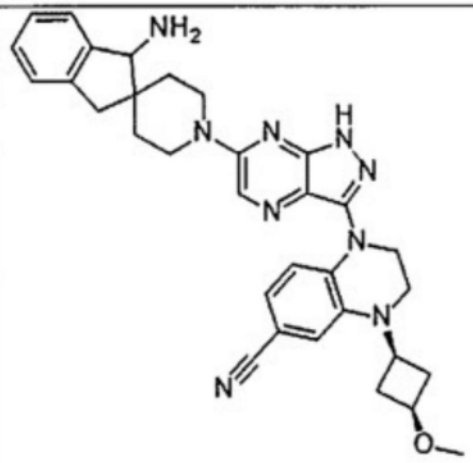
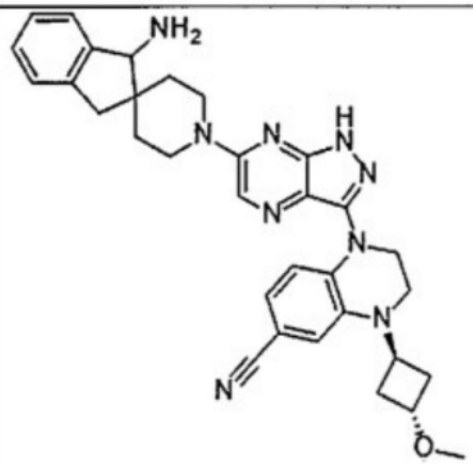
[0300]

24	 $C_{18}H_{19}FN_6$
25	 $C_{26}H_{28}N_8$
26	 $C_{26}H_{28}N_8$
27	 $C_{29}H_{33}N_9O$

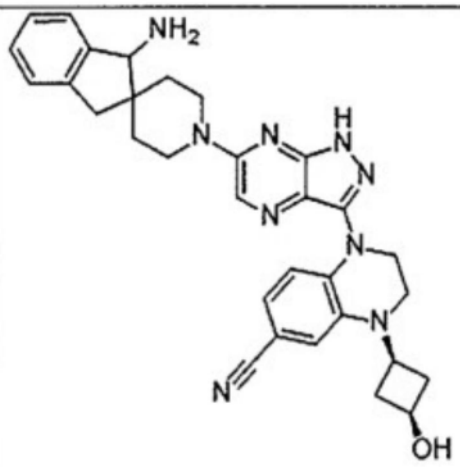
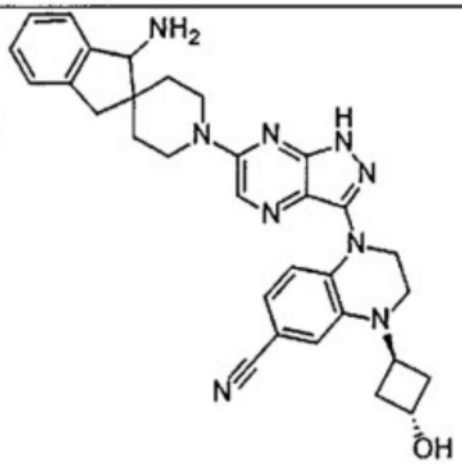
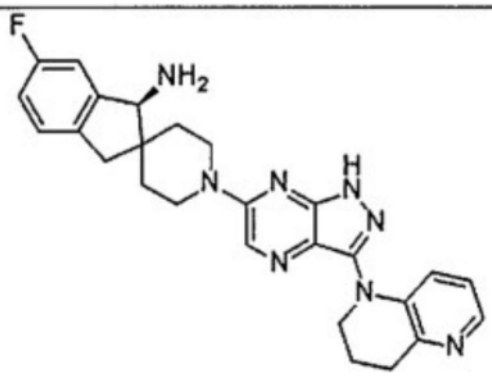
[0301]

	
28	$C_{29}H_{33}N_9O$
	
29	$C_{27}H_{27}N_9$
	
30	$C_{26}H_{27}FN_8$

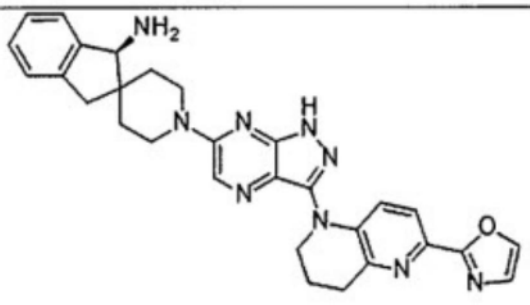
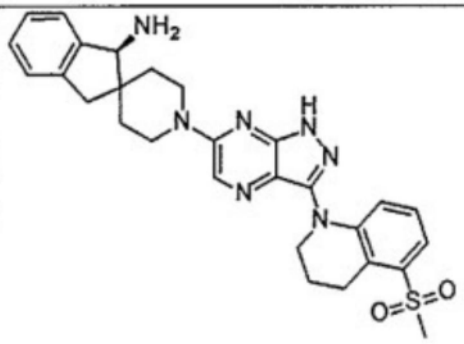
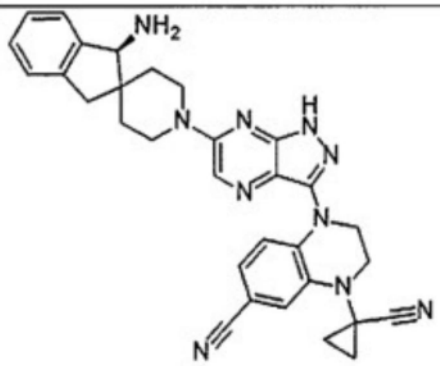
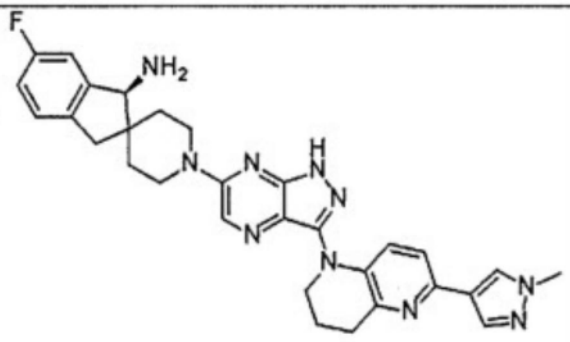
[0302]

31	 $C_{28}H_{31}N_7O_2S$
32	 $C_{32}H_{35}N_9O$
33	 $C_{32}H_{35}N_9O$

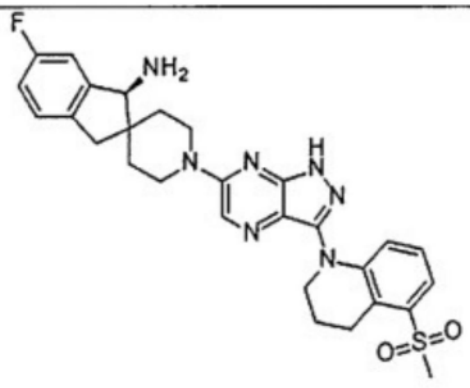
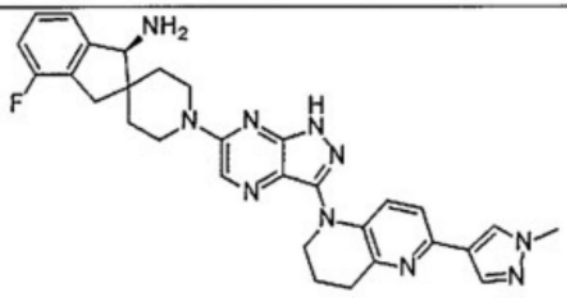
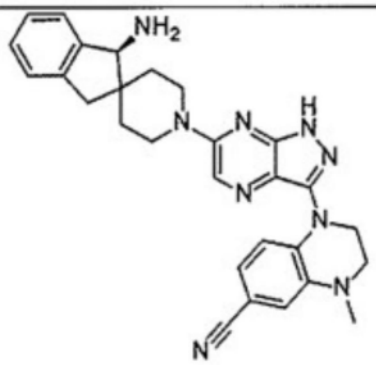
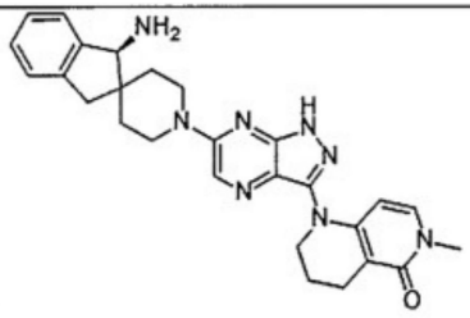
[0303]

34	 $C_{31}H_{33}N_9O$
35	 $C_{31}H_{33}N_9O$
36	 $C_{26}H_{27}FN_8$

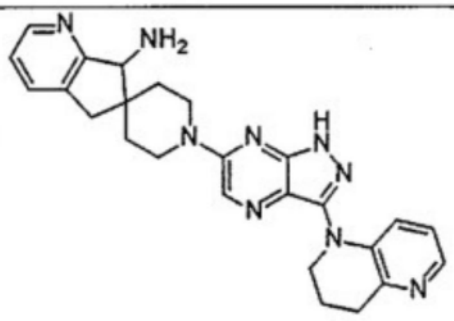
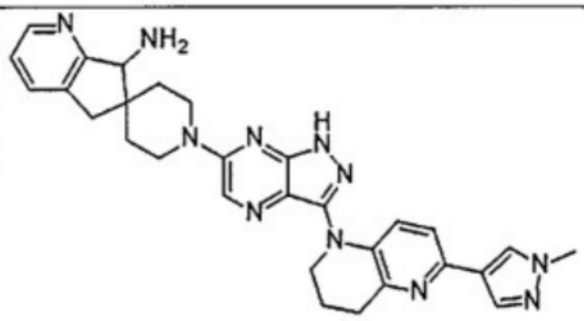
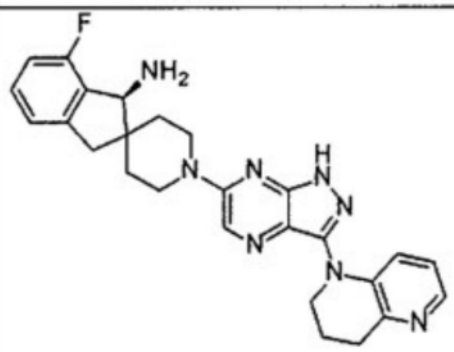
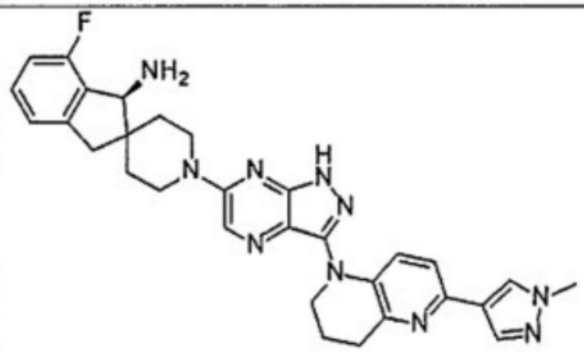
[0304]

37	 $C_{29}H_{29}N_9O$
38	 $C_{28}H_{31}N_7O_2S$
39	 $C_{31}H_{30}N_{10}$
40	 $C_{30}H_{31}FN_{10}$

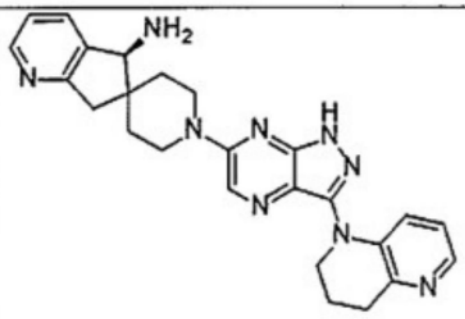
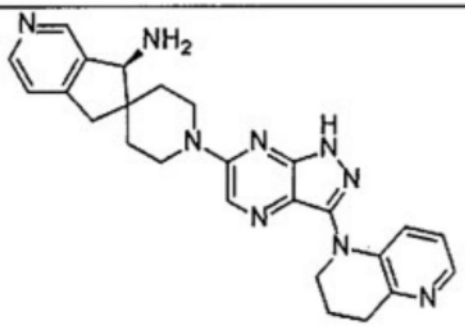
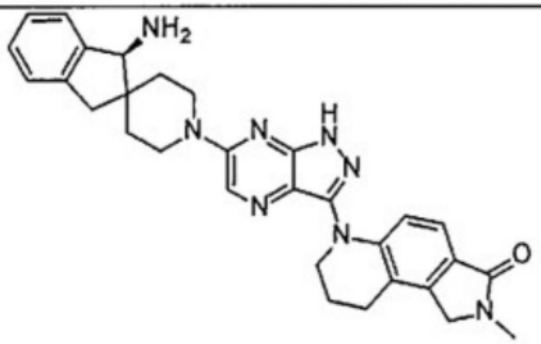
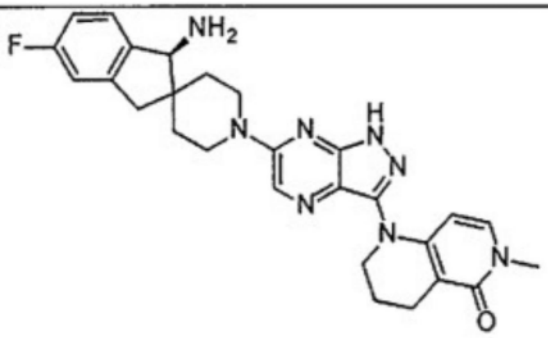
[0305]

41	 $C_{28}H_{30}FN_7O_2S$
42	 $C_{30}H_{31}FN_{10}$
43	 $C_{28}H_{29}N_9$
44	 $C_{27}H_{30}N_8O$

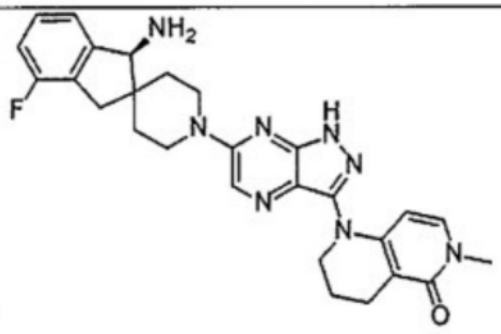
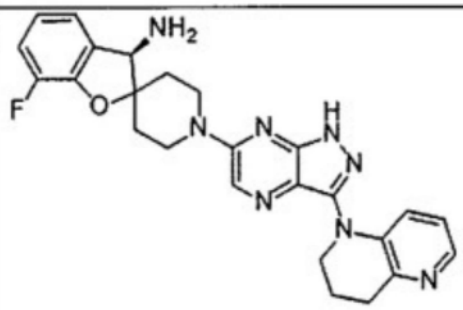
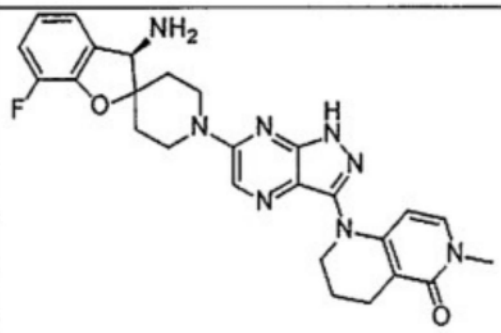
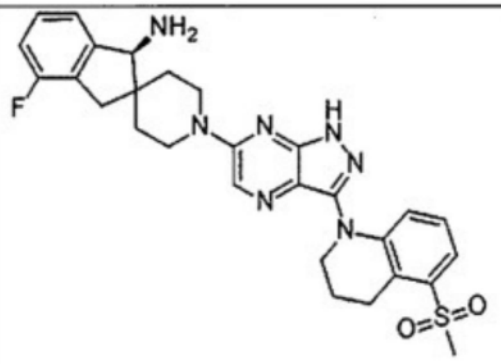
[0306]

45	 $C_{25}H_{27}N_9$
46	 $C_{29}H_{31}N_{11}$
47	 $C_{26}H_{27}FN_8$
48	 $C_{30}H_{31}FN_{10}$

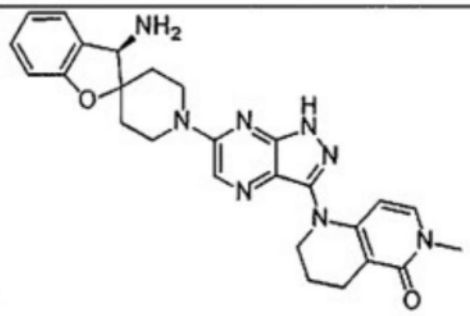
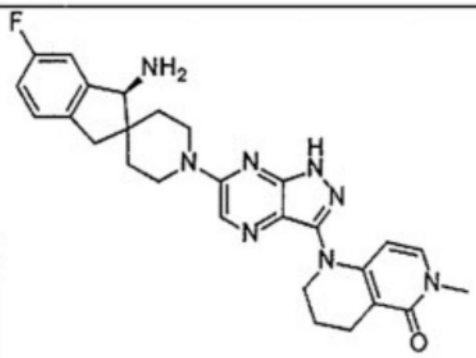
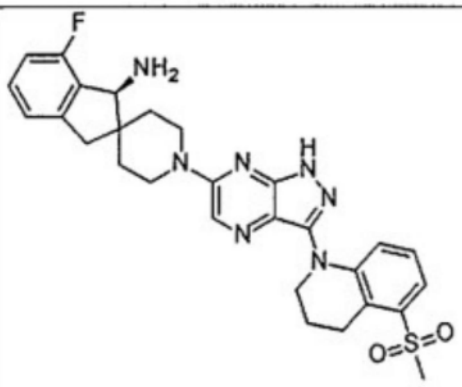
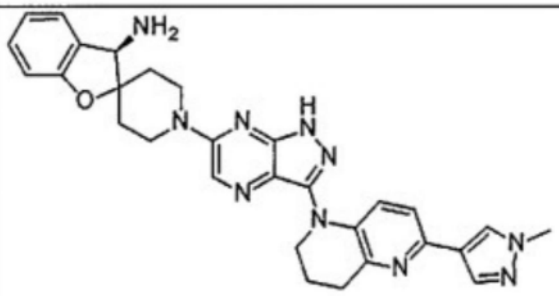
[0307]

49	 $C_{25}H_{27}N_9$
50	 $C_{25}H_{27}N_9$
51	 $C_{30}H_{32}N_8O$
52	 $C_{27}H_{29}FN_8O$

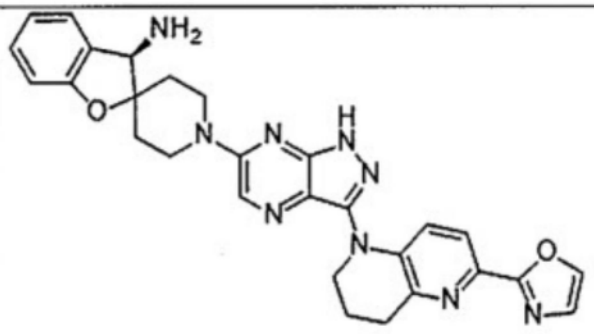
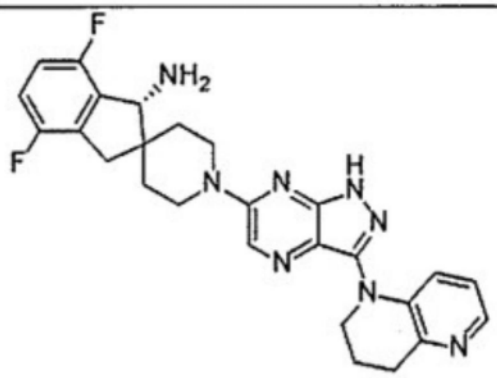
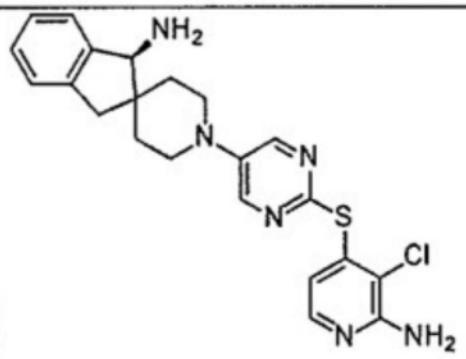
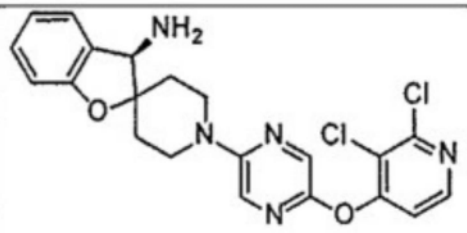
[0308]

53	 $C_{27}H_{29}FN_8O$
54	 $C_{25}H_{25}FN_8O$
55	 $C_{26}H_{27}FN_8O_2$
56	 $C_{28}H_{30}FN_7O_2S$

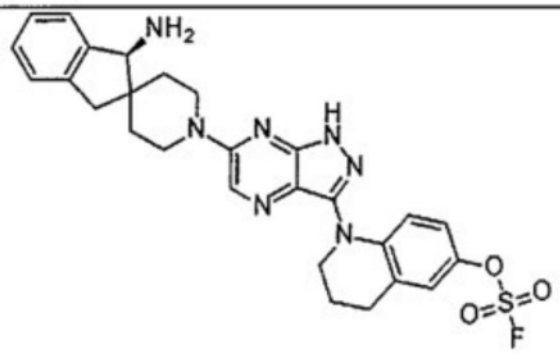
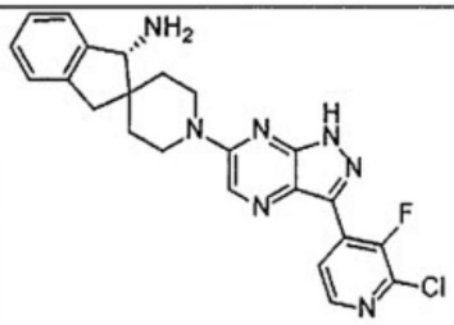
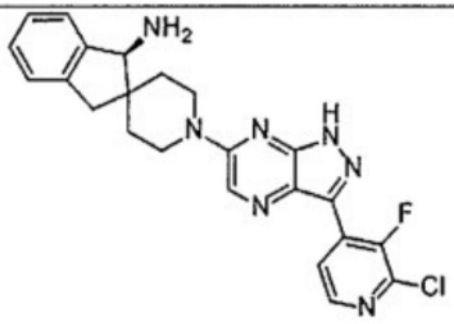
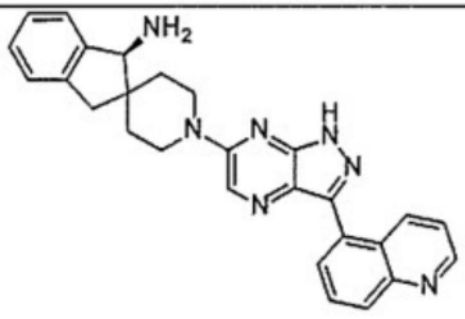
[0309]

57	 $C_{26}H_{28}N_8O_2$
58	 $C_{27}H_{29}FN_8O$
59	 $C_{28}H_{30}FN_7O_2S$
60	 $C_{29}H_{30}N_{10}O$

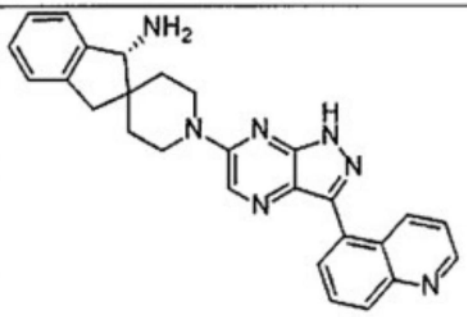
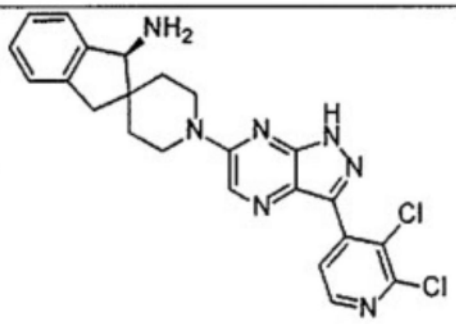
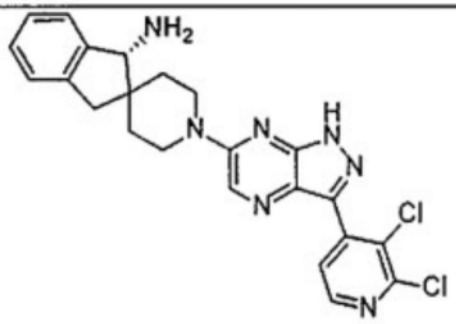
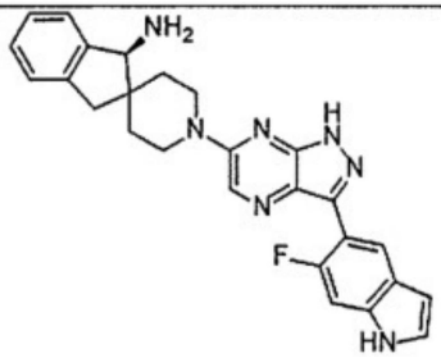
[0310]

61	 $C_{28}H_{27}N_9O_2$
62	 $C_{26}H_{26}F_2N_8$
63	 $C_{22}H_{23}ClN_6S$
64	 $C_{21}H_{19}Cl_2N_5O_2$

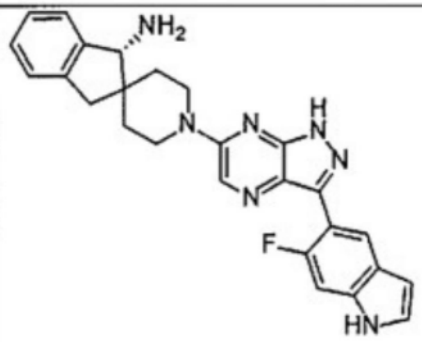
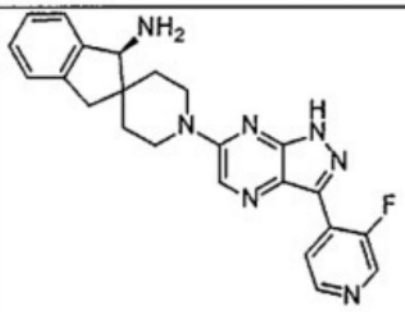
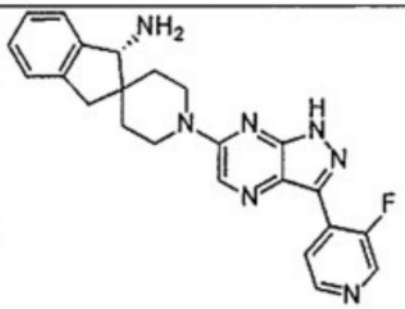
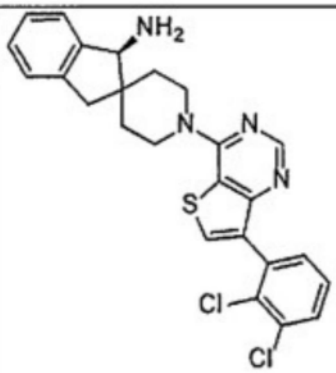
[0311]

65	 $C_{27}H_{28}FN_7O_3S$
66	 $C_{23}H_{21}ClFN_7$
67	 $C_{23}H_{21}ClFN_7$
68	 $C_{27}H_{25}N_7$

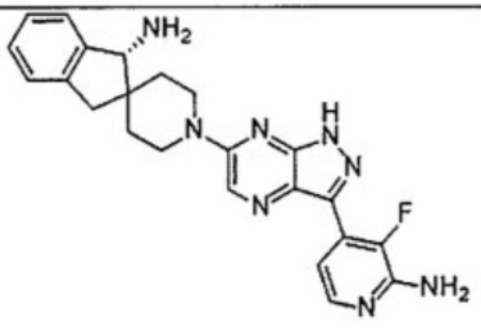
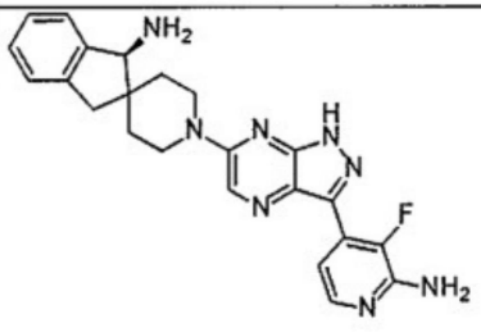
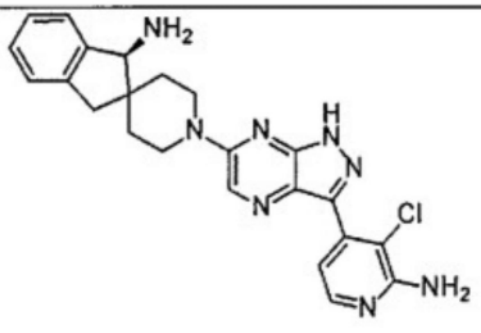
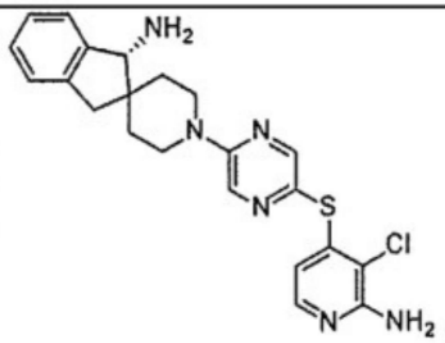
[0312]

69	 $C_{27}H_{25}N_7$
70	 $C_{23}H_{21}Cl_2N_7$
71	 $C_{23}H_{21}Cl_2N_7$
72	 $C_{26}H_{24}FN_7$

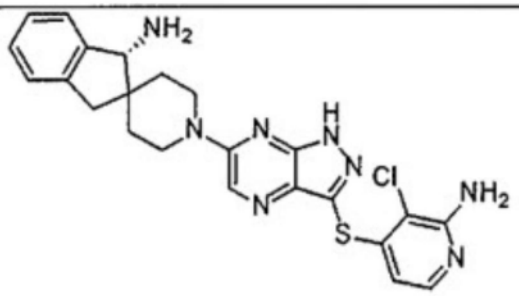
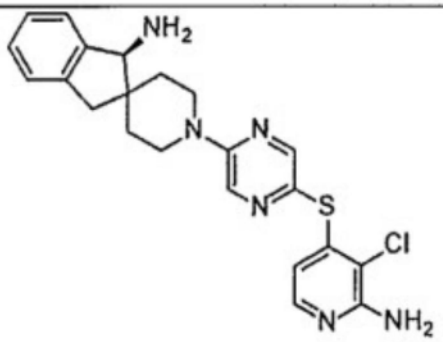
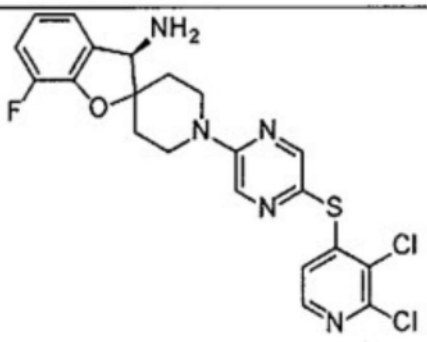
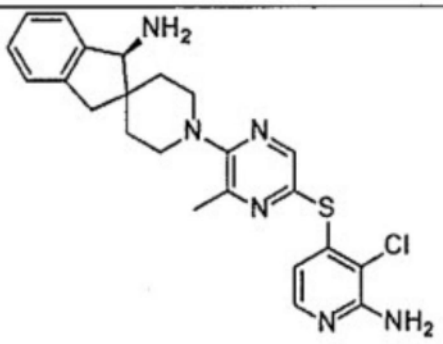
[0313]

73	 $C_{26}H_{24}FN_7$
74	 $C_{23}H_{22}FN_7$
75	 $C_{23}H_{22}FN_7$
76	 $C_{25}H_{22}Cl_2N_4S$

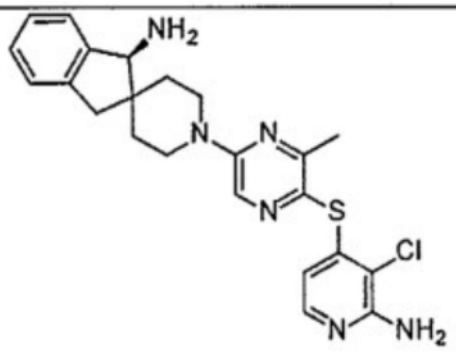
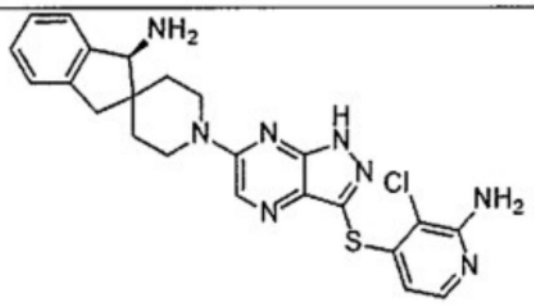
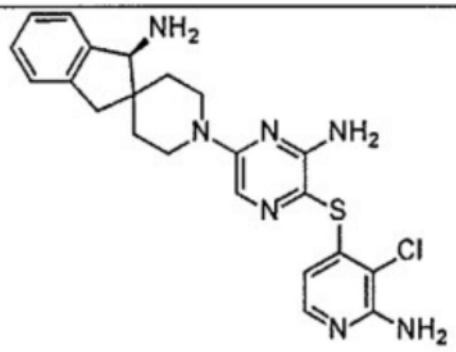
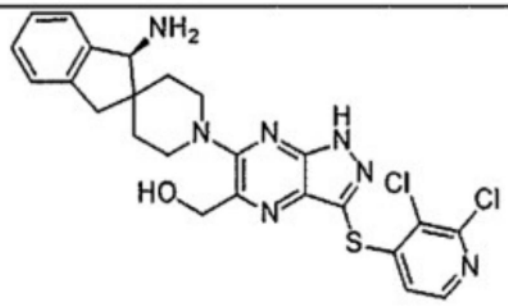
[0314]

77	 $C_{23}H_{23}FN_8$
78	 $C_{23}H_{23}FN_8$
79	 $C_{23}H_{23}ClN_8$
80	 $C_{22}H_{23}ClN_6S$

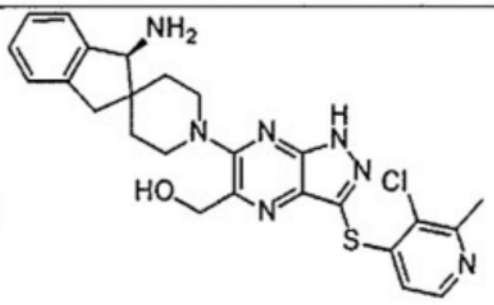
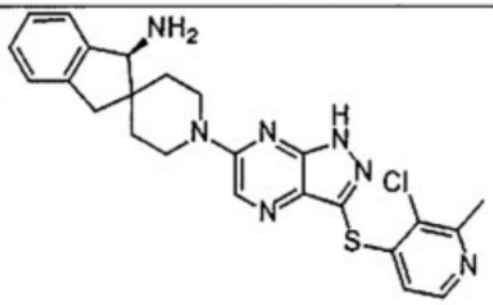
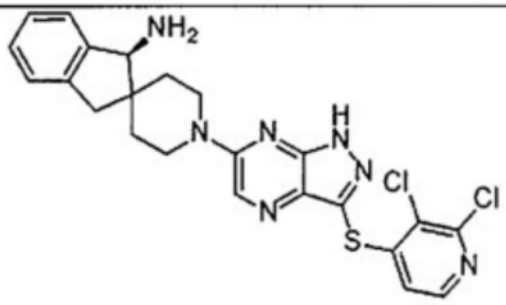
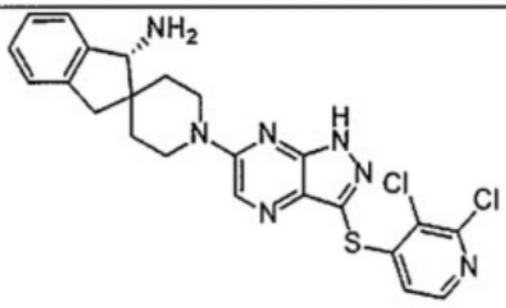
[0315]

80	 $C_{23}H_{23}ClN_8S$
81	 $C_{22}H_{23}ClN_6S$
82	 $C_{21}H_{18}Cl_2FN_5OS$
84	 $C_{23}H_{25}ClN_6S$

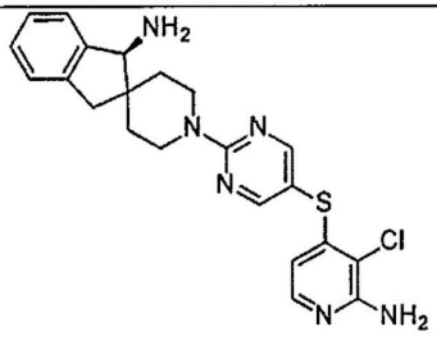
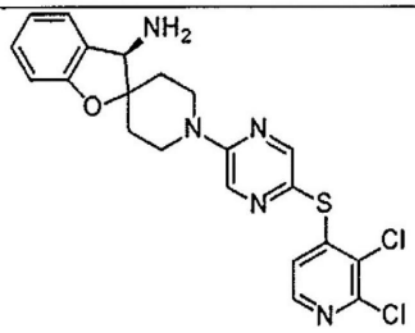
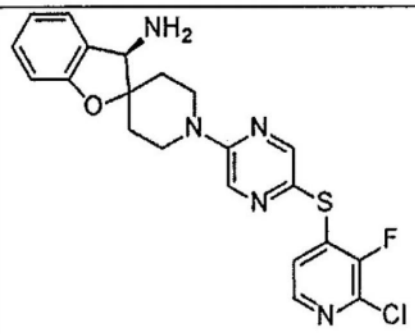
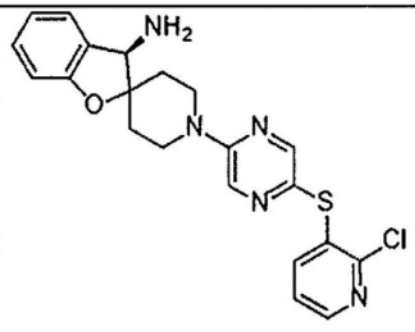
[0316]

84	 $C_{23}H_{25}ClN_6S$
86	 $C_{23}H_{23}ClN_8S$
87	 $C_{22}H_{24}ClN_7S$
88	 $C_{24}H_{23}Cl_2N_7OS$

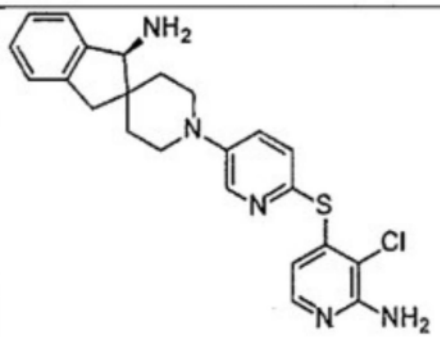
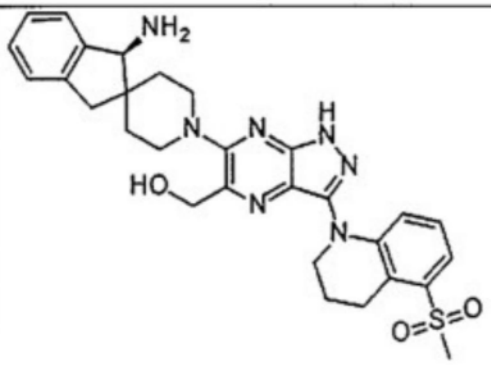
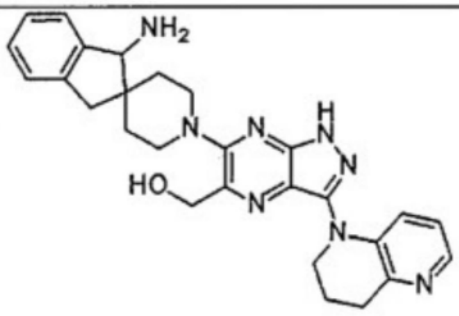
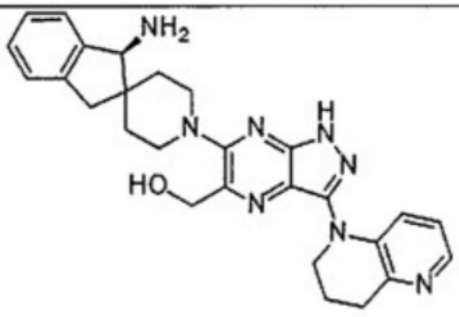
[0317]

89	 $C_{25}H_{26}ClN_7OS$
90	 $C_{24}H_{24}ClN_7S$
91	 $C_{23}H_{21}Cl_2N_7S$
92	 $C_{23}H_{21}Cl_2N_7S$

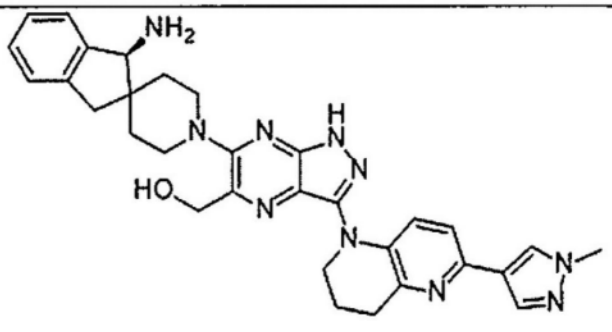
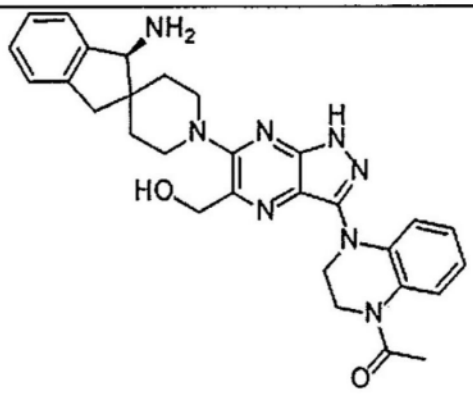
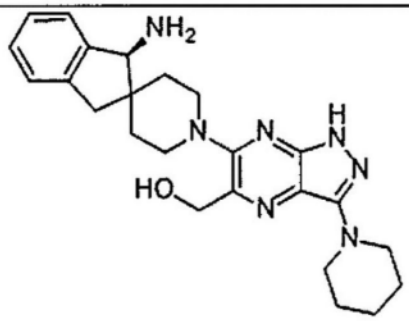
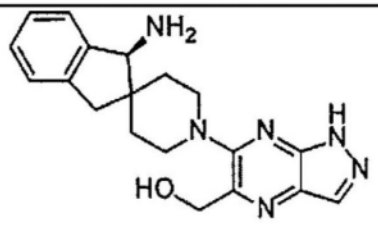
[0318]

93	 $C_{22}H_{23}ClN_6S$
94	 $C_{21}H_{19}Cl_2N_5OS$
95	 $C_{21}H_{19}ClFN_5OS$
96	 $C_{21}H_{20}ClN_5OS$

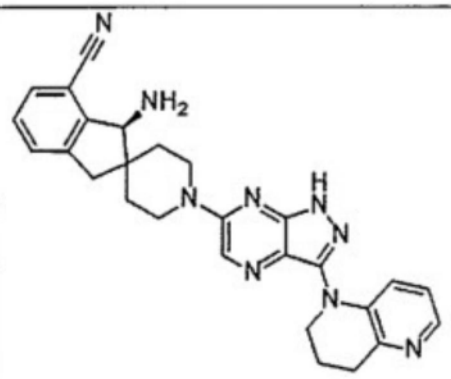
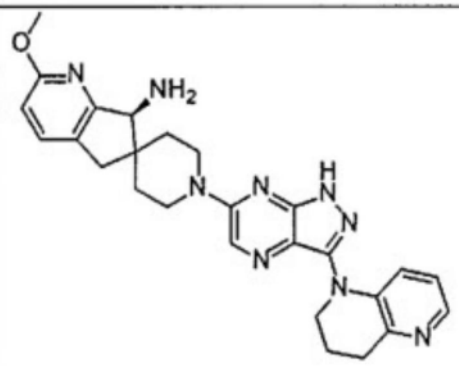
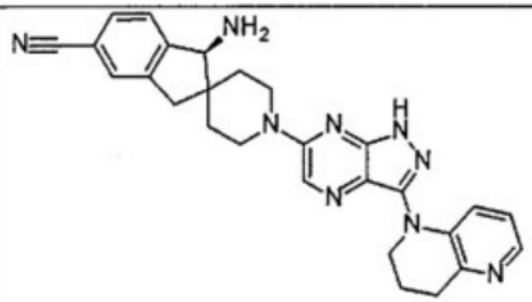
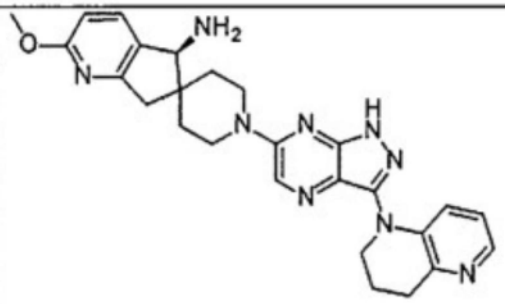
[0319]

97	 $C_{23}H_{24}ClN_5S$
98	 $C_{29}H_{33}N_7O_3S$
99	 $C_{27}H_{30}N_8O$
100	 $C_{27}H_{30}N_8O$

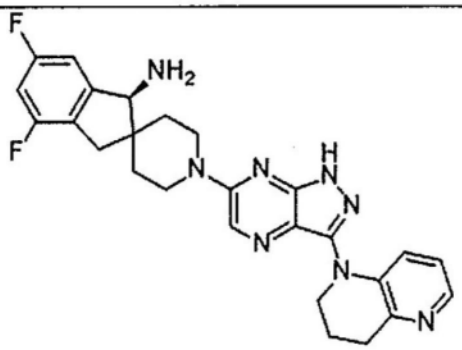
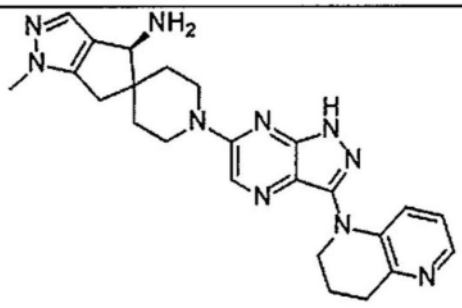
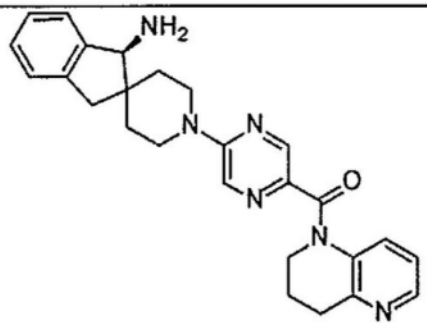
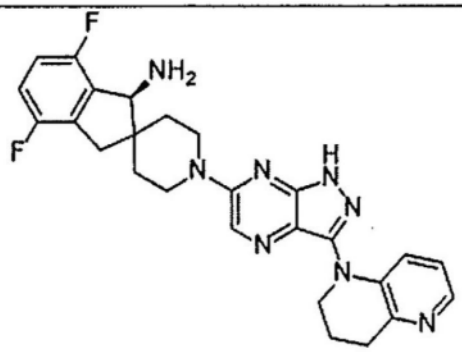
[0320]

101	 $C_{31}H_{34}N_{10}O$
102	 $C_{29}H_{32}N_8O_2$
103	 $C_{24}H_{31}N_7O$
104	 $C_{19}H_{22}N_6O$

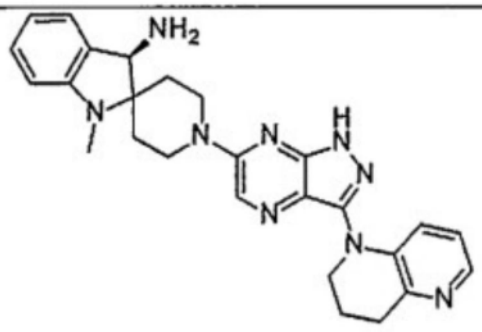
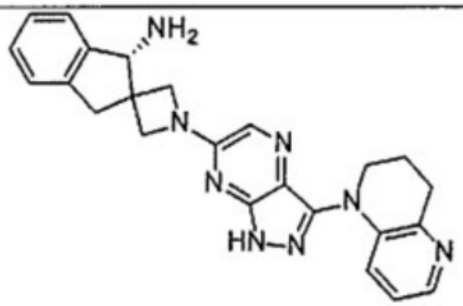
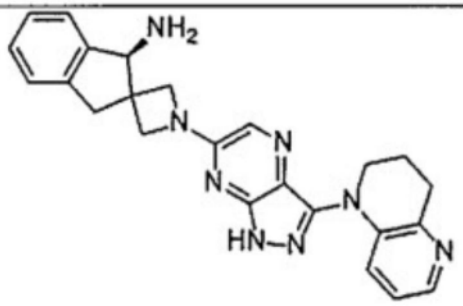
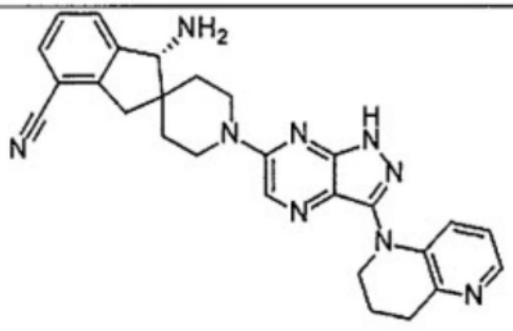
[0321]

105	 $C_{27}H_{27}N_9$
106	 $C_{26}H_{29}N_9O$
107	 $C_{27}H_{27}N_9$
108	 $C_{26}H_{29}N_9O$

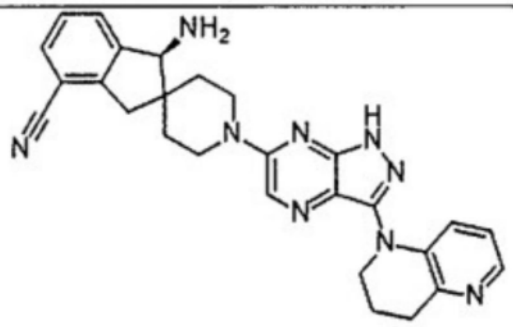
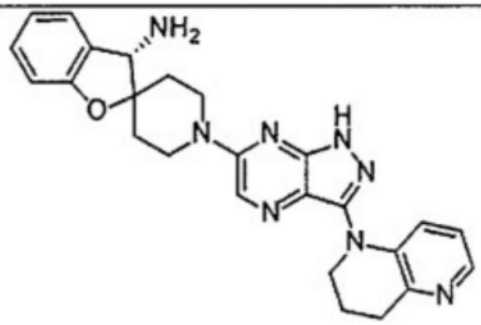
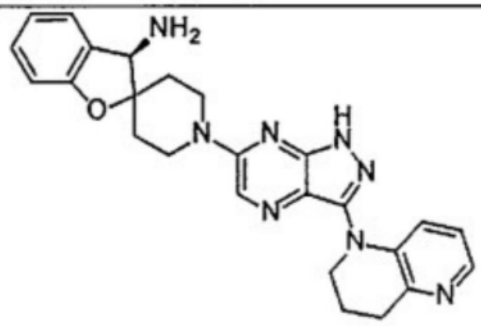
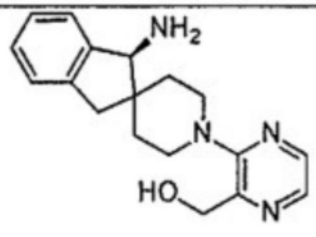
[0322]

109	 $C_{26}H_{26}F_2N_8$
110	 $C_{24}H_{28}N_{10}$
111	 $C_{26}H_{28}N_6O$
112	 $C_{26}H_{26}F_2N_8$

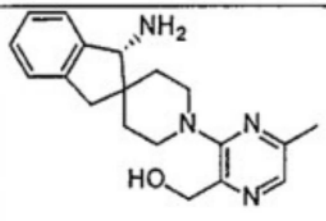
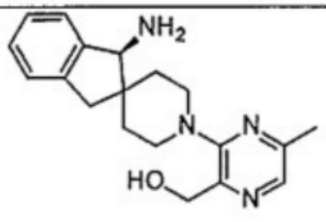
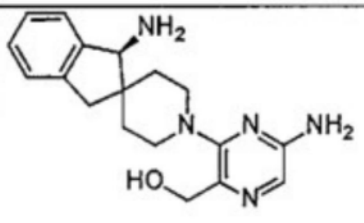
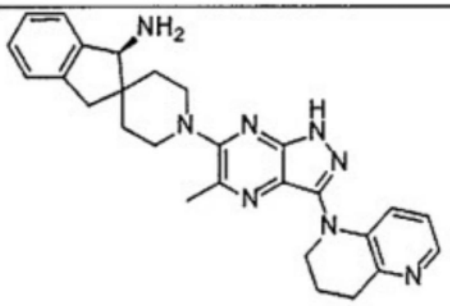
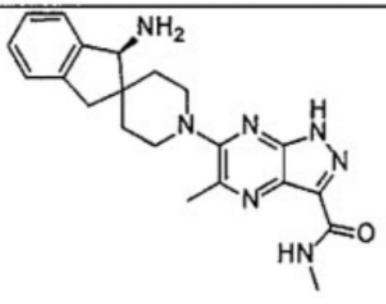
[0323]

113	 $C_{26}H_{29}N_9$
114	 $C_{24}H_{24}N_8$
115	 $C_{24}H_{24}N_8$
116	 $C_{27}H_{27}N_9$

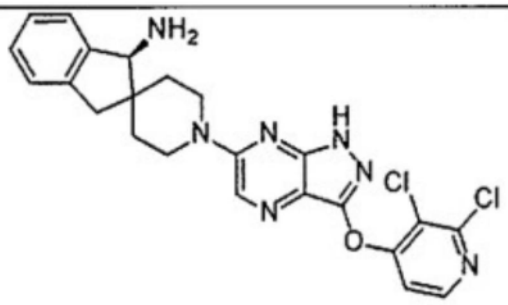
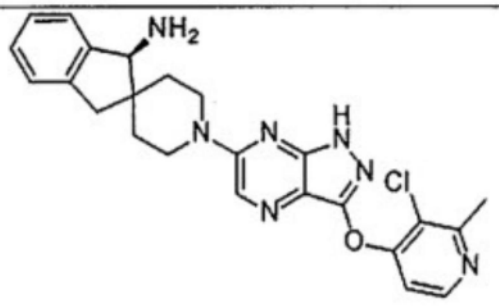
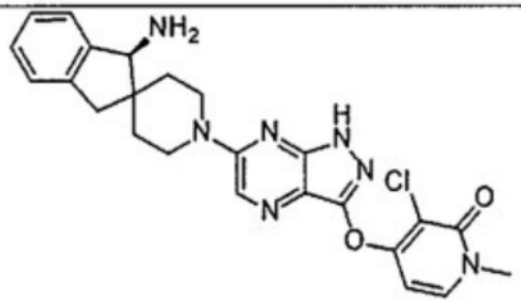
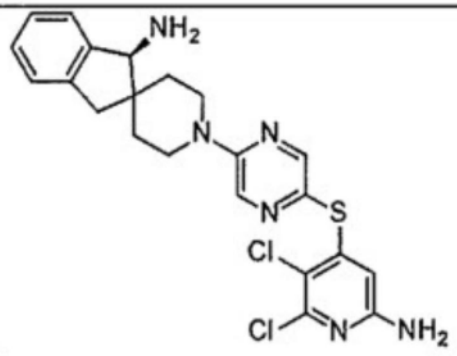
[0324]

117	 $C_{27}H_{27}N_9$
118	 $C_{25}H_{26}N_8O$
119	 $C_{25}H_{26}N_8O$
120	 $C_{18}H_{22}N_4O$

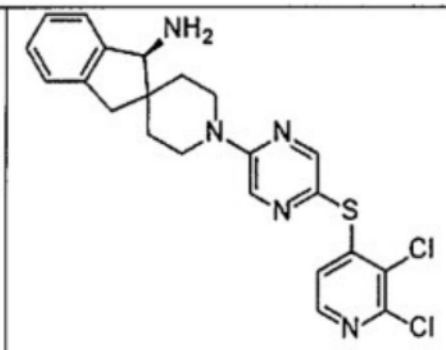
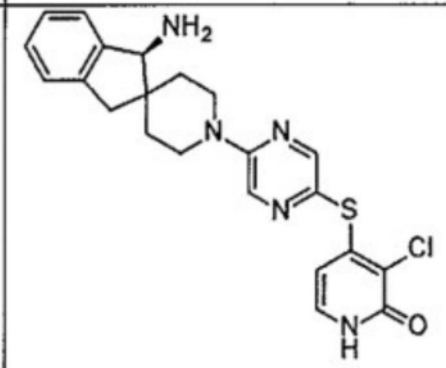
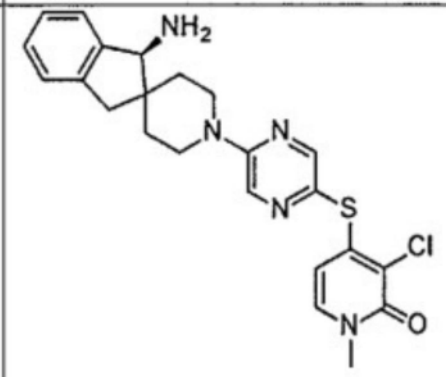
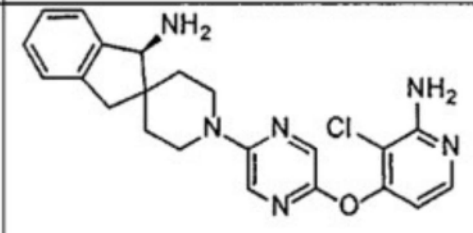
[0325]

121	 $C_{19}H_{24}N_4O$
122	 $C_{19}H_{24}N_4O$
123	 $C_{18}H_{23}N_5O$
124	 $C_{27}H_{30}N_8$
125	 $C_{21}H_{25}N_7O$

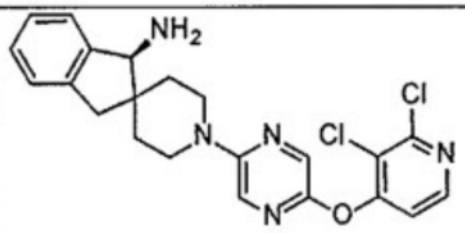
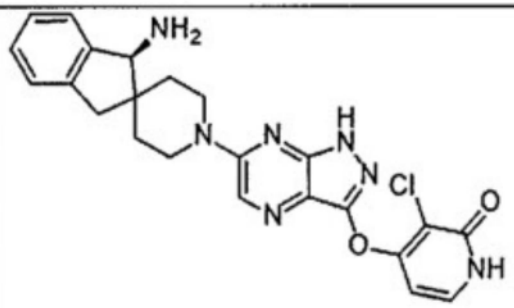
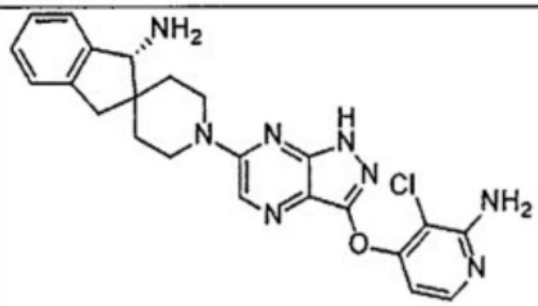
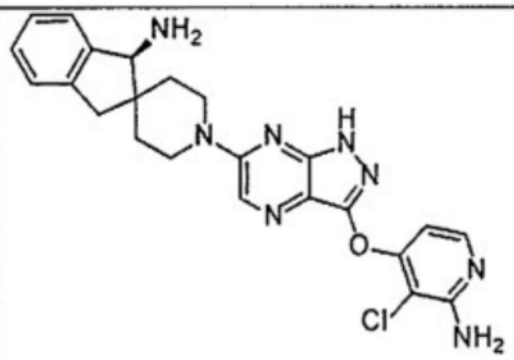
[0326]

126	 $C_{23}H_{21}Cl_2N_7O$
127	 $C_{24}H_{24}ClN_7O$
128	 $C_{24}H_{24}ClN_7O_2$
129	 $C_{22}H_{22}Cl_2N_6S$

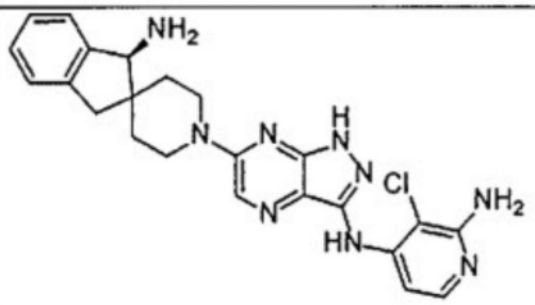
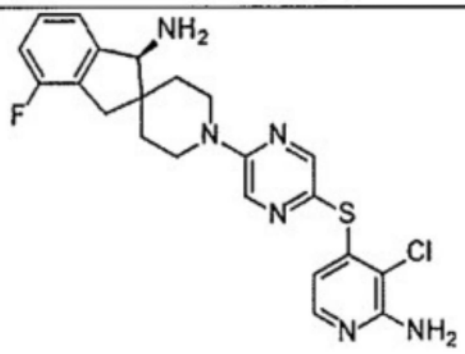
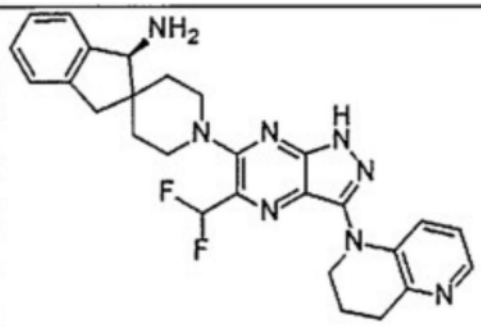
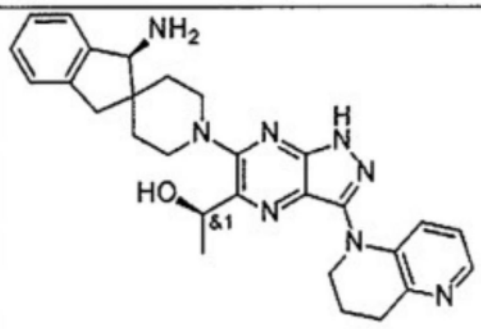
[0327]

130	 $C_{22}H_{21}Cl_2N_5S$
131	 $C_{22}H_{22}ClN_5OS$
132	 $C_{23}H_{24}ClN_5OS$
133	 $C_{22}H_{23}ClN_6O$

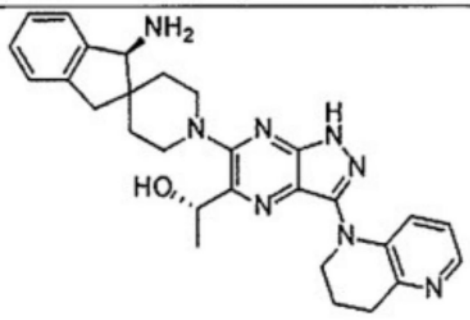
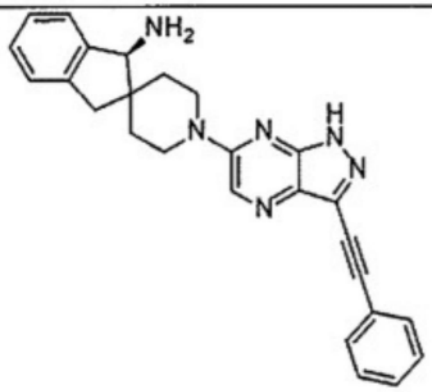
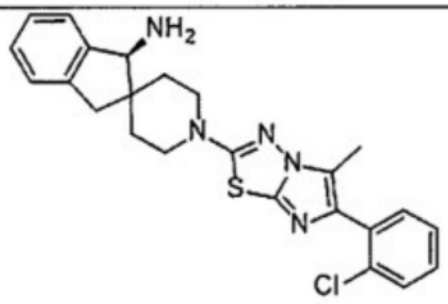
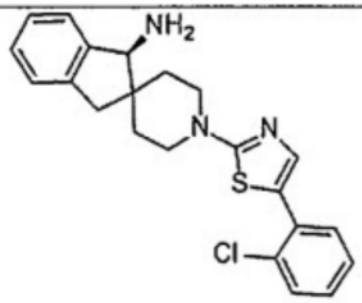
[0328]

134	 $C_{22}H_{21}Cl_2N_5O$
135	 $C_{23}H_{22}ClN_7O_2$
136	 $C_{23}H_{23}ClN_8O$
137	 $C_{23}H_{23}ClN_8O$

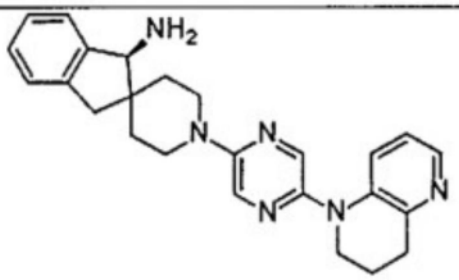
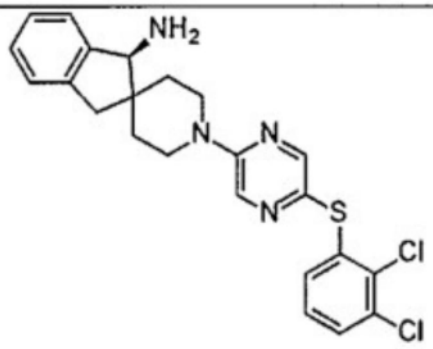
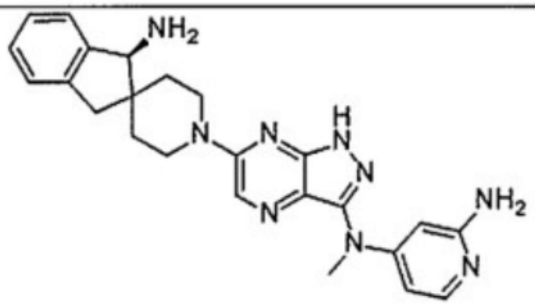
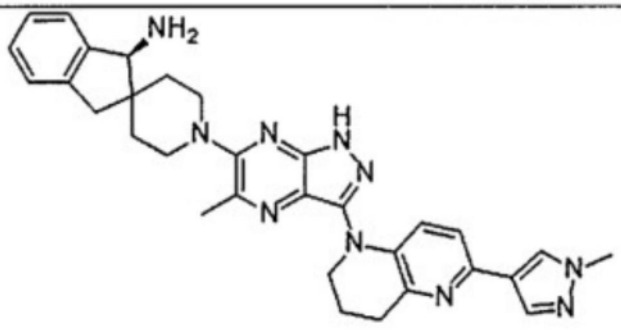
[0329]

138	 $C_{23}H_{24}ClN_9$
139	 $C_{22}H_{22}ClFN_6S$
140	 $C_{27}H_{28}F_2N_8$
141	 $C_{28}H_{32}N_8O$

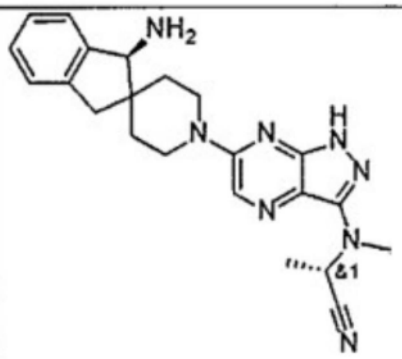
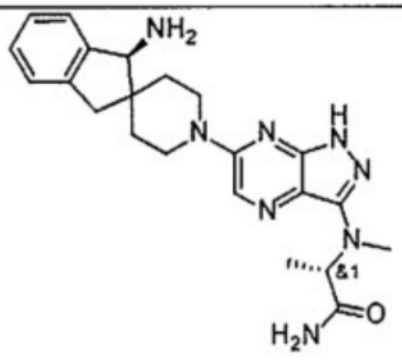
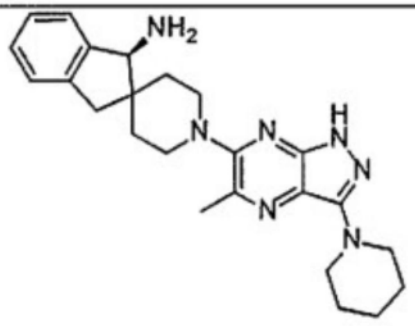
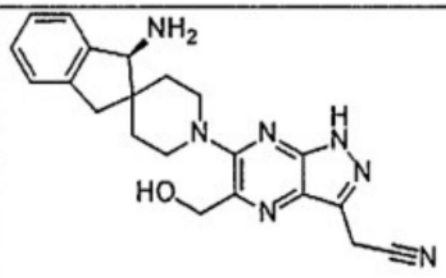
[0330]

142	 $C_{28}H_{32}N_8O$
143	 $C_{26}H_{24}N_6$
144	 $C_{24}H_{24}ClN_5S$
145	 $C_{22}H_{22}ClN_3S$

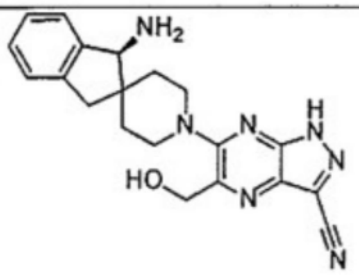
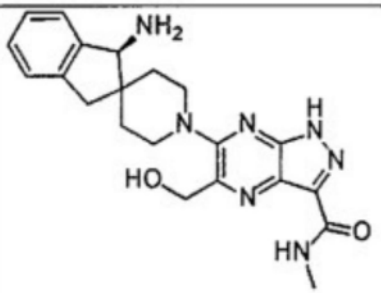
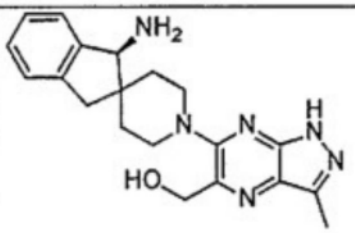
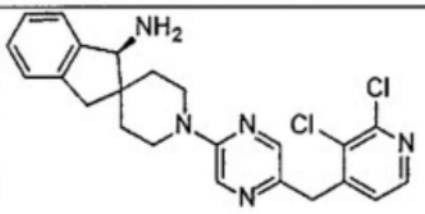
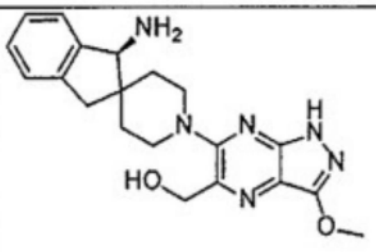
[0331]

146	 $C_{25}H_{28}N_6$
147	 $C_{23}H_{22}Cl_2N_4S$
148	 $C_{24}H_{27}N_9$
149	 $C_{31}H_{34}N_{10}$

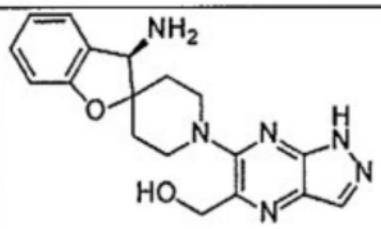
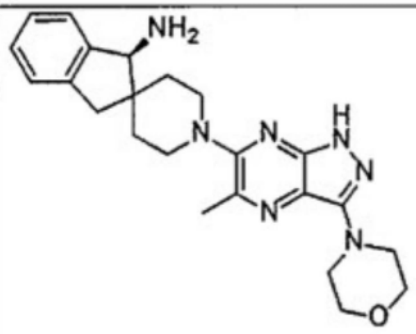
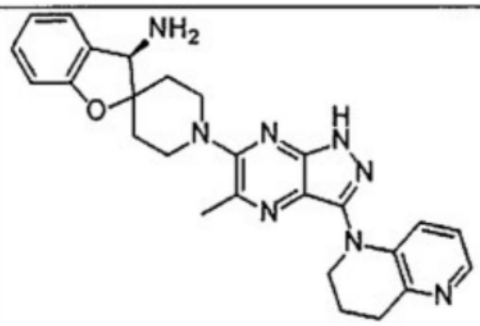
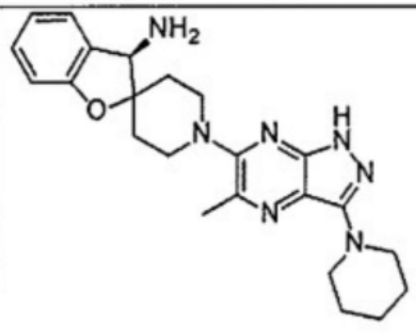
[0332]

150	 $C_{22}H_{26}N_8$
151	 $C_{22}H_{28}N_8O$
152	 $C_{24}H_{31}N_7$
153	 $C_{21}H_{23}N_7O$

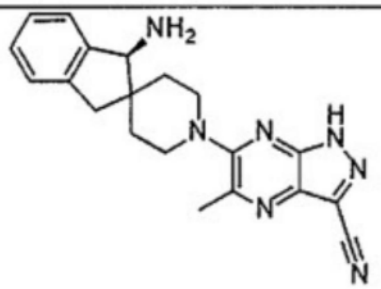
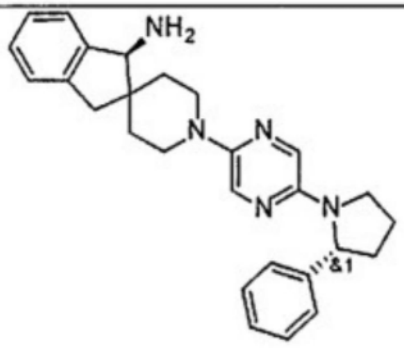
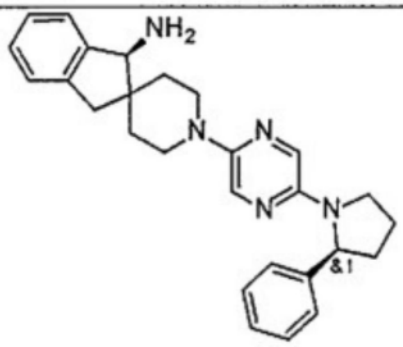
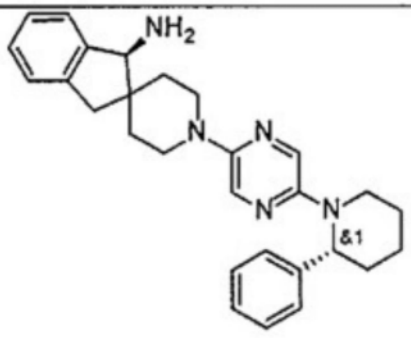
[0333]

154	 $C_{20}H_{21}N_7O$
155	 $C_{21}H_{25}N_7O_2$
156	 $C_{20}H_{24}N_6O$
157	 $C_{23}H_{23}Cl_2N_5$
158	 $C_{20}H_{24}N_6O_2$

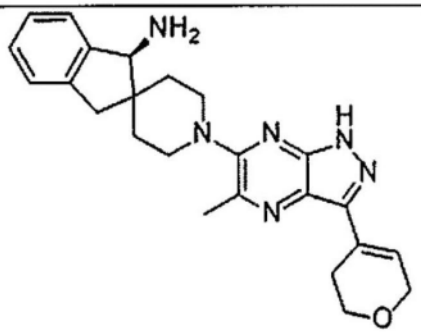
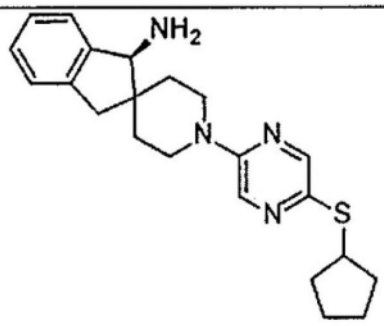
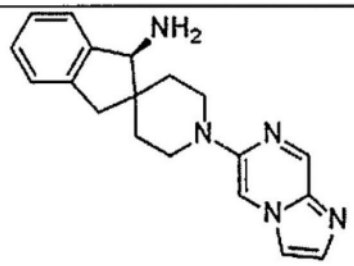
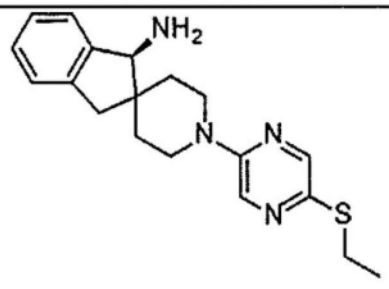
[0334]

159	 $C_{18}H_{20}N_6O_2$
160	 $C_{23}H_{29}N_7O$
161	 $C_{26}H_{28}N_8O$
162	 $C_{23}H_{29}N_7O$

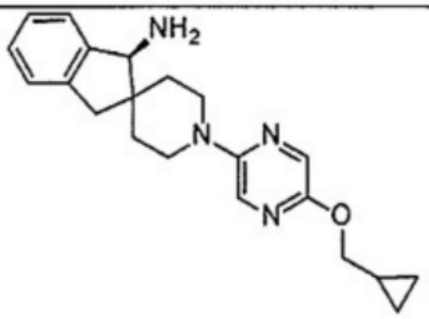
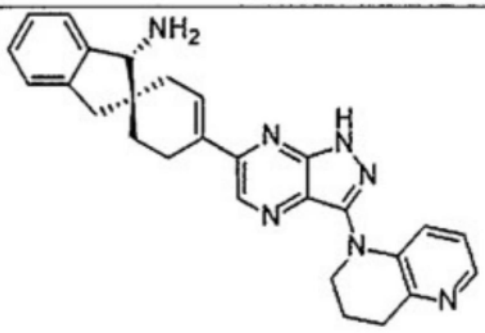
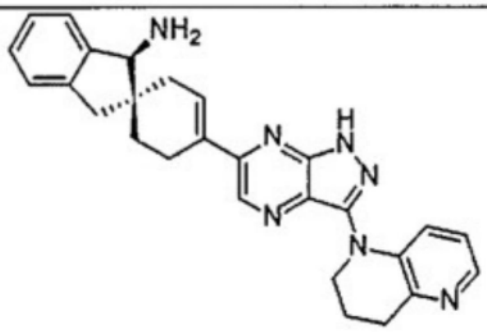
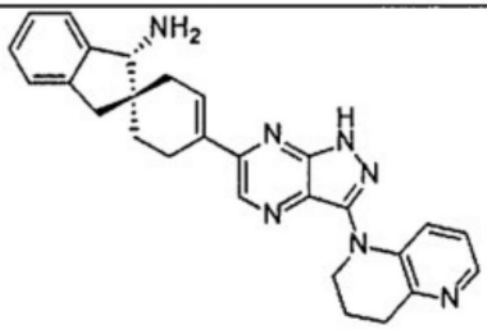
[0335]

163	 $C_{20}H_{21}N_7$
164	 $C_{27}H_{31}N_5$
165	 $C_{27}H_{31}N_5$
166	 $C_{28}H_{33}N_5$

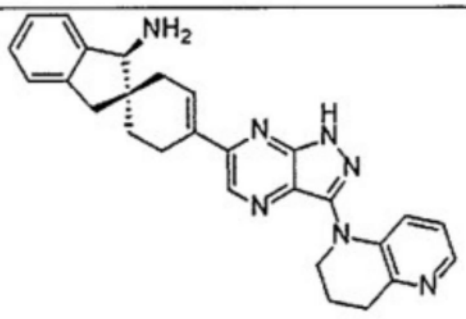
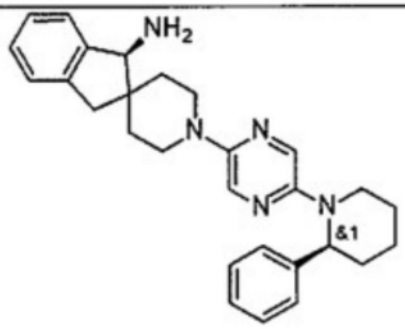
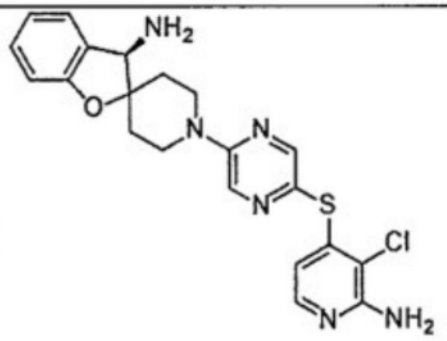
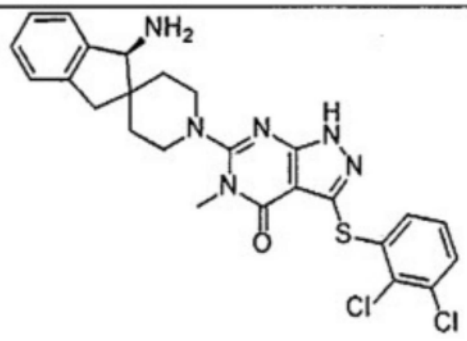
[0336]

167	 $C_{24}H_{28}N_6O$
168	 $C_{22}H_{28}N_4S$
169	 $C_{19}H_{21}N_5$
170	 $C_{19}H_{24}N_4S$

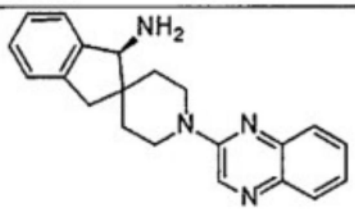
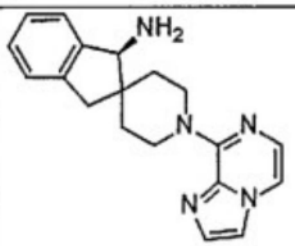
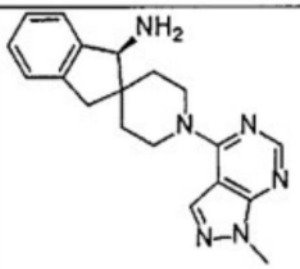
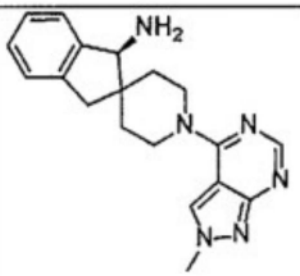
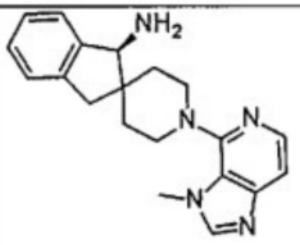
[0337]

171	 $C_{21}H_{26}N_4O$
172	 $C_{27}H_{27}N_7$
173	 $C_{27}H_{27}N_7$
174	 $C_{27}H_{27}N_7$

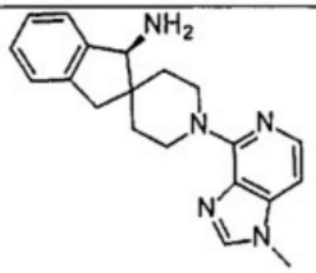
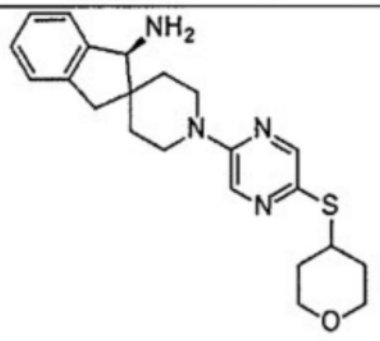
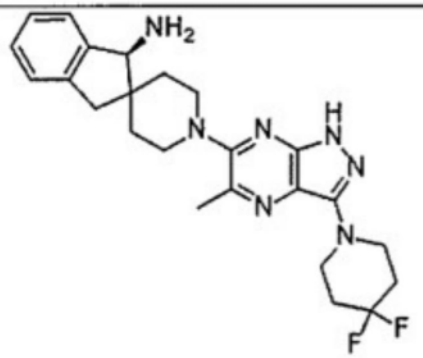
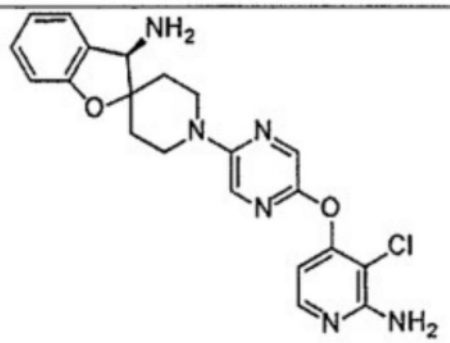
[0338]

175	 $C_{27}H_{27}N_7$
176	 $C_{28}H_{33}N_5$
177	 $C_{21}H_{21}ClN_6OS$
178	 $C_{25}H_{24}Cl_2N_6OS$

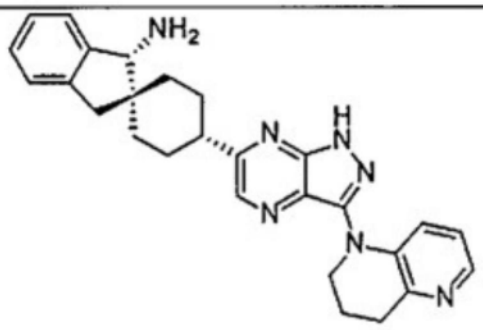
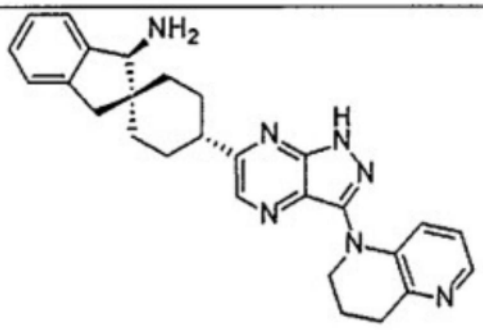
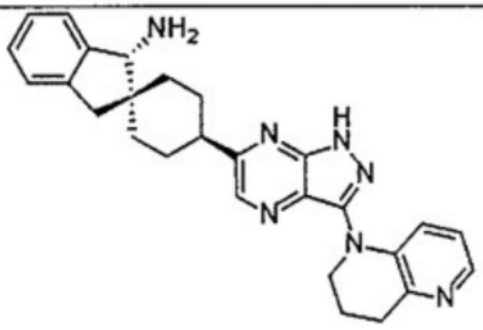
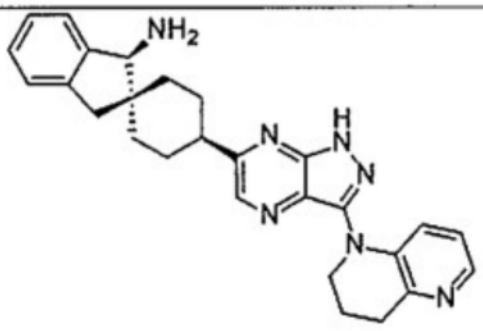
[0339]

179	 $C_{21}H_{22}N_4$
180	 $C_{19}H_{21}N_5$
181	 $C_{19}H_{22}N_6$
182	 $C_{19}H_{22}N_6$
183	 $C_{20}H_{23}N_5$

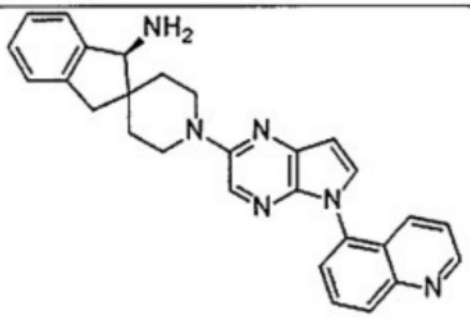
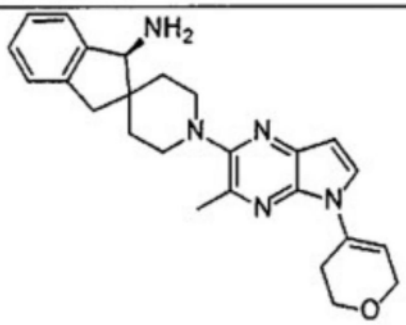
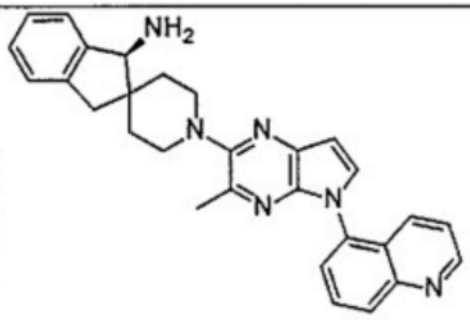
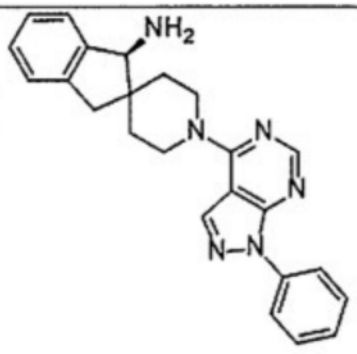
[0340]

184	 $C_{20}H_{23}N_5$
185	 $C_{22}H_{28}N_4OS$
186	 $C_{24}H_{29}F_2N_7$
187	 $C_{21}H_{21}ClN_6O_2$

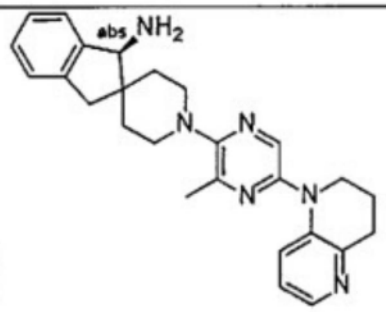
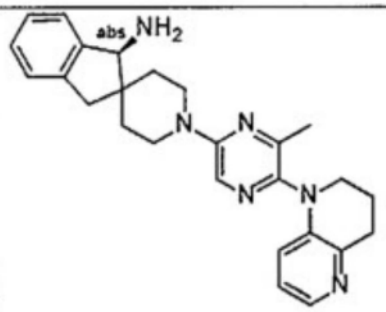
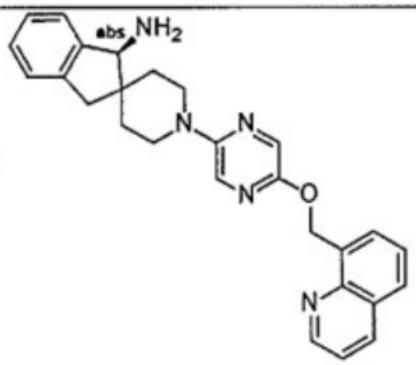
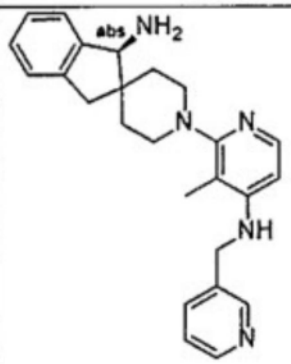
[0341]

188	 $C_{27}H_{29}N_7$
189	 $C_{27}H_{29}N_7$
190	 $C_{27}H_{29}N_7$
191	 $C_{27}H_{29}N_7$

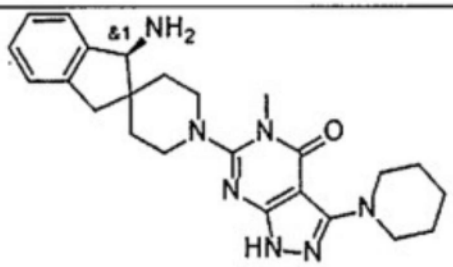
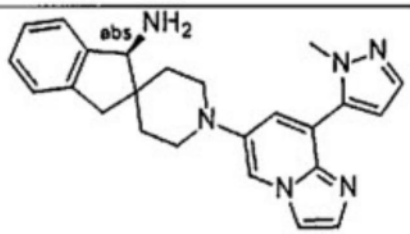
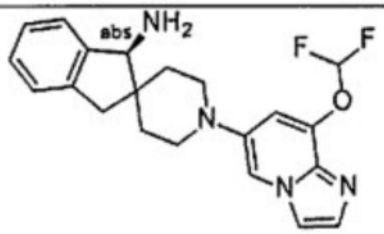
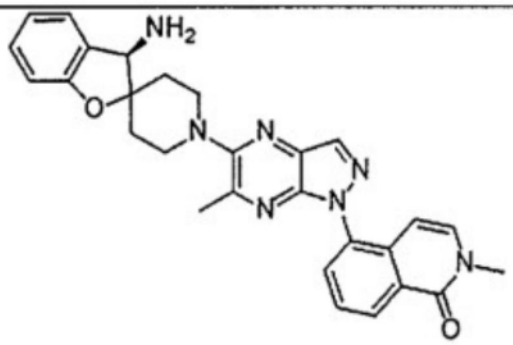
[0342]

192	 $C_{28}H_{26}N_6$
193	 $C_{25}H_{29}N_5O$
194	 $C_{29}H_{28}N_6$
195	 $C_{24}H_{24}N_6$

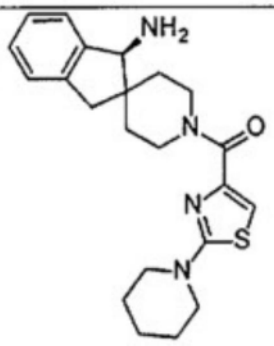
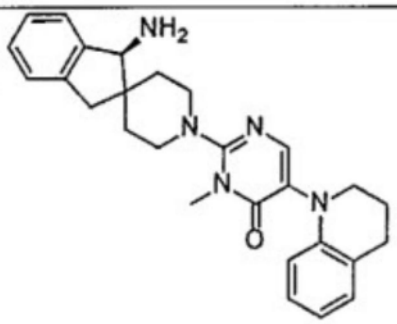
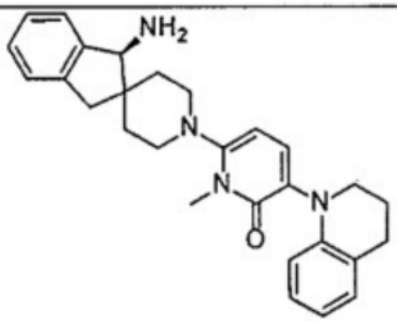
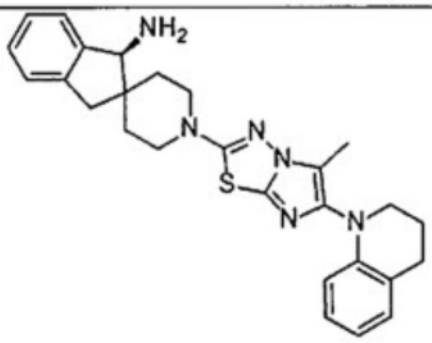
[0343]

196	 $C_{26}H_{30}N_6$
197	 $C_{26}H_{30}N_6$
198	 $C_{27}H_{27}N_5O$
199	 $C_{25}H_{29}N_5$

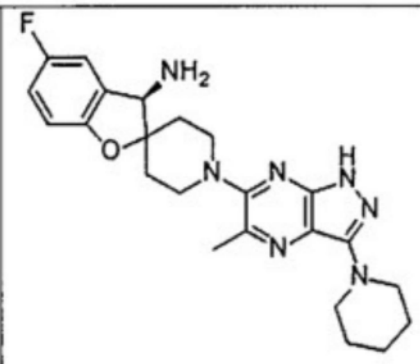
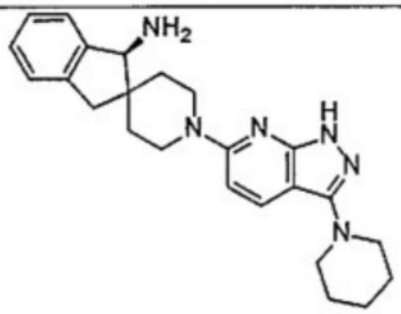
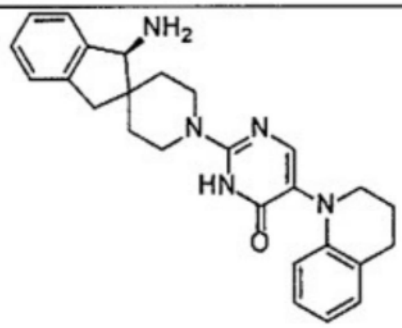
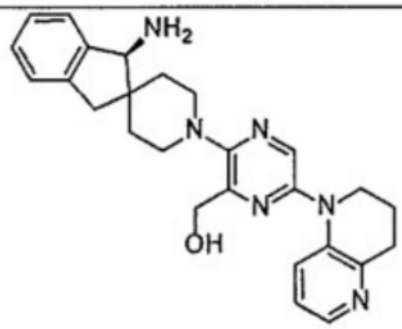
[0344]

200	 $C_{24}H_{31}N_7O$
201	 $C_{24}H_{26}N_6$
202	 $C_{21}H_{22}F_2N_4O$
203	 $C_{28}H_{27}N_7O_2$

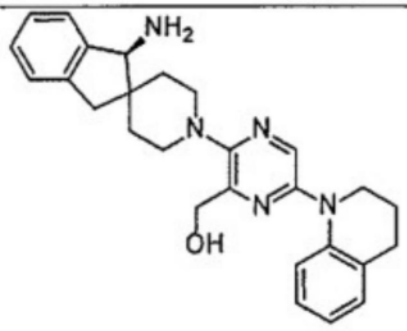
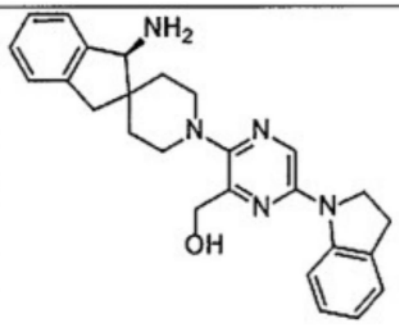
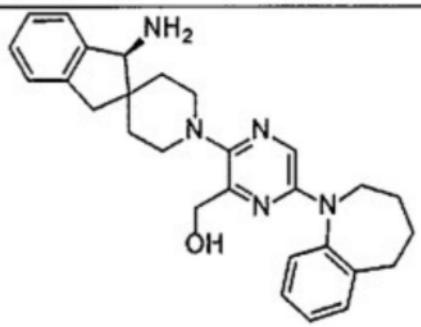
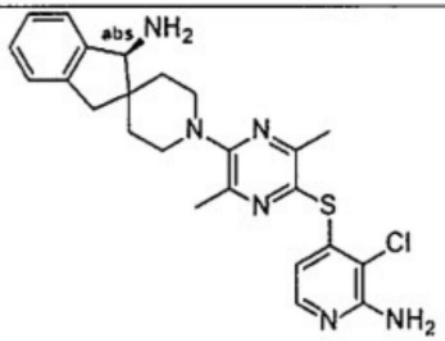
[0345]

204	 $C_{22}H_{28}N_4OS$
205	 $C_{27}H_{31}N_5O$
206	 $C_{28}H_{32}N_4O$
207	 $C_{27}H_{30}N_6S$

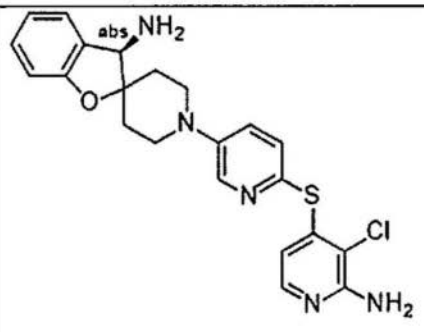
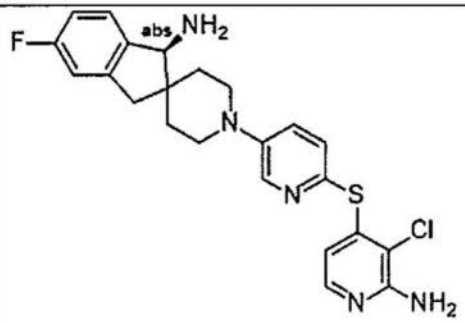
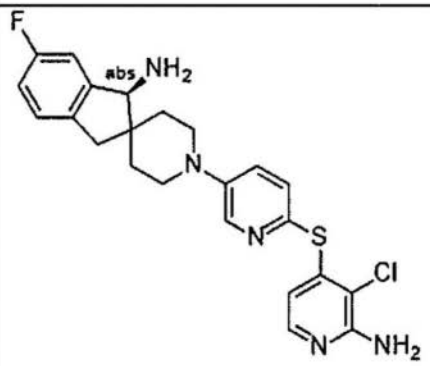
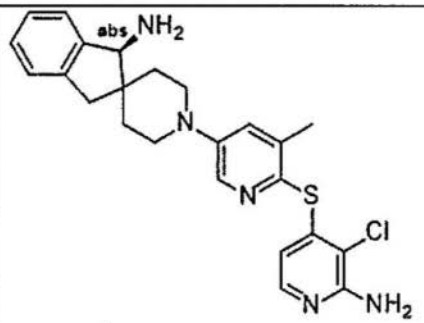
[0346]

208	 $C_{23}H_{28}FN_7O$
209	 $C_{24}H_{30}N_6$
210	 $C_{26}H_{29}N_5O$
211	 $C_{26}H_{30}N_6O$

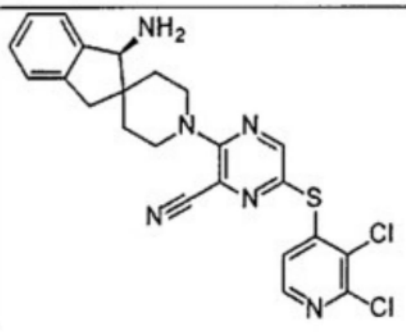
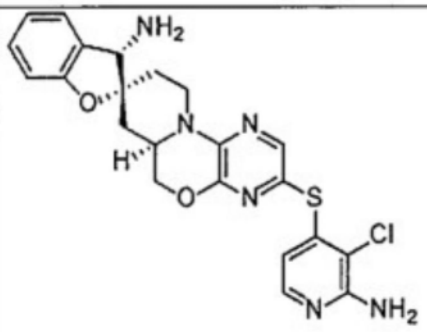
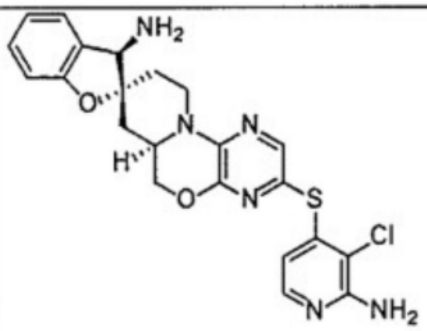
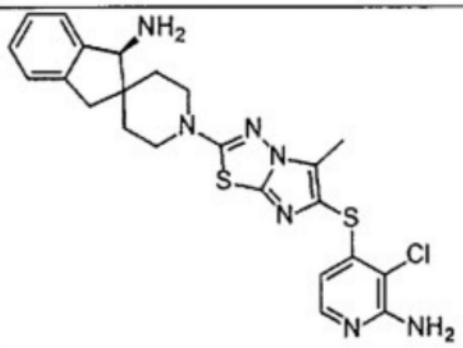
[0347]

212	 $C_{27}H_{31}N_5O$
213	 $C_{26}H_{29}N_5O$
214	 $C_{28}H_{33}N_5O$
215	 $C_{24}H_{27}ClN_6S$

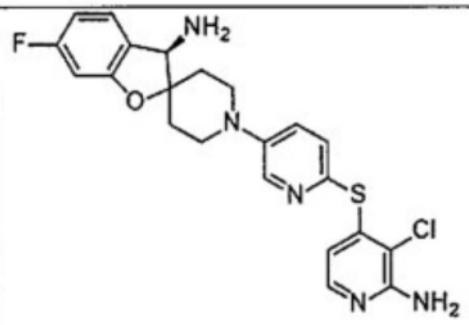
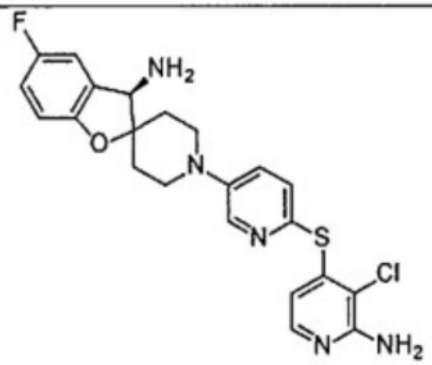
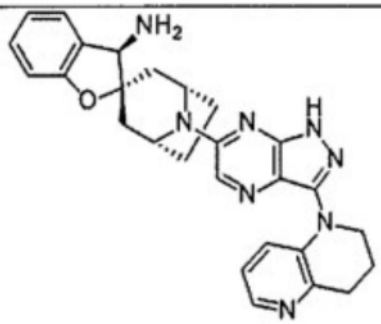
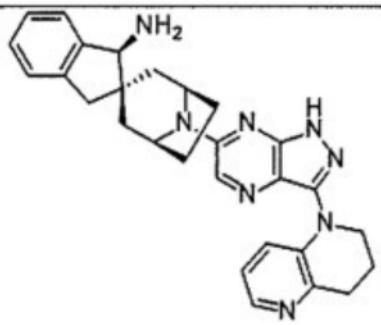
[0348]

216	 $C_{22}H_{22}ClN_5OS$
217	 $C_{23}H_{23}ClFN_5S$
218	 $C_{23}H_{23}ClFN_5S$
219	 $C_{24}H_{26}ClN_5S$

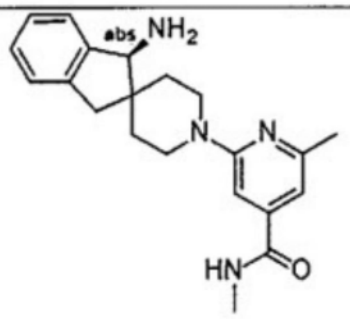
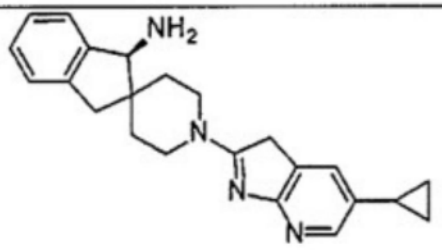
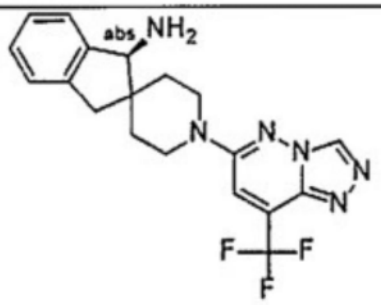
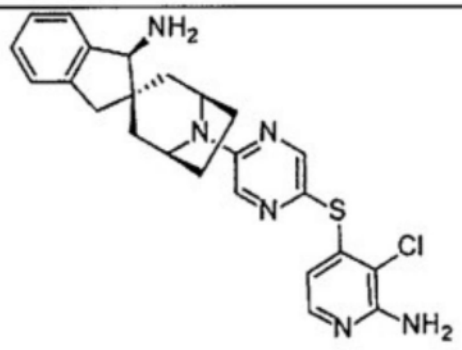
[0349]

	
220	$C_{23}H_{20}Cl_2N_6S$
	
221	$C_{22}H_{21}ClN_6O_2S$
	
222	$C_{22}H_{21}ClN_6O_2S$
	
223	$C_{23}H_{24}ClN_7S_2$

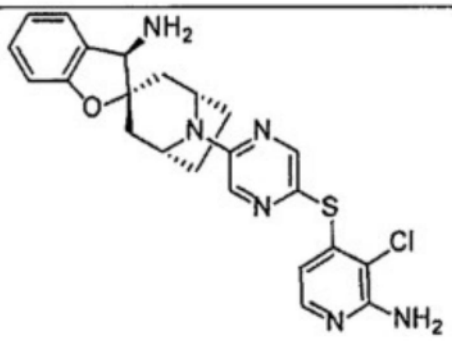
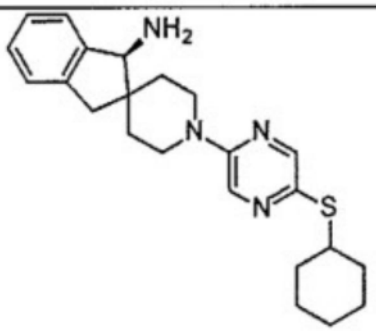
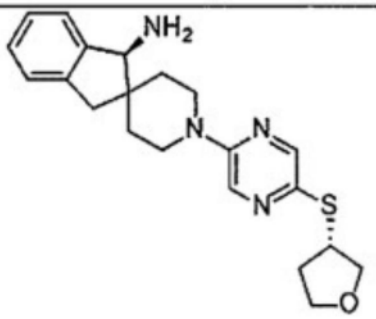
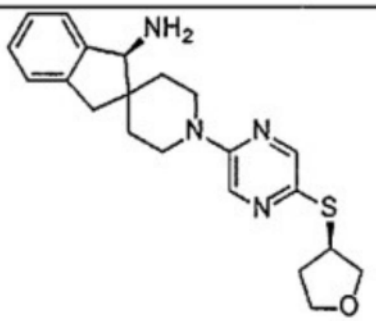
[0350]

224	 $C_{22}H_{21}ClFN_5OS$
225	 $C_{22}H_{21}ClFN_5OS$
226	 $C_{27}H_{28}N_8O$
227	 $C_{28}H_{30}N_8$

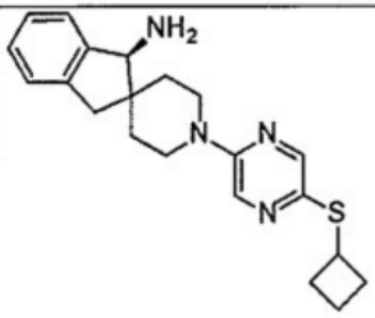
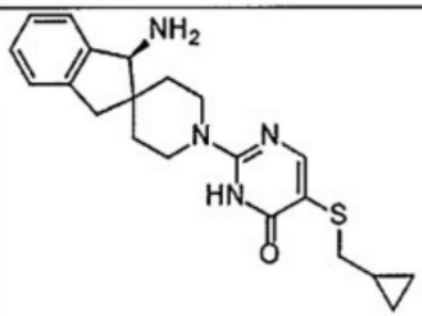
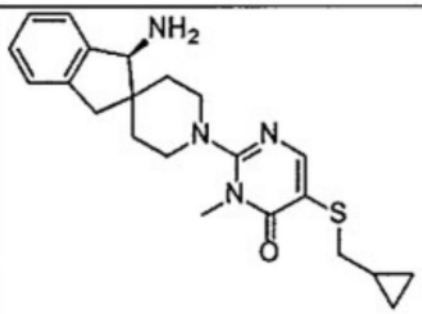
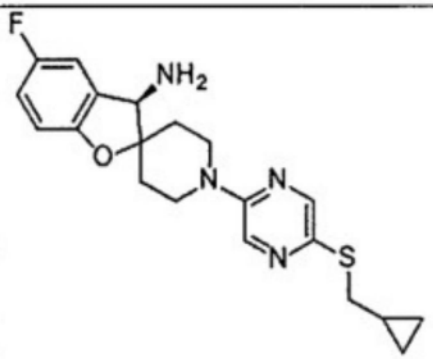
[0351]

228	 $C_{21}H_{26}N_4O$
229	 $C_{23}H_{26}N_4$
230	 $C_{19}H_{19}F_3N_6$
231	 $C_{24}H_{25}ClN_6S$

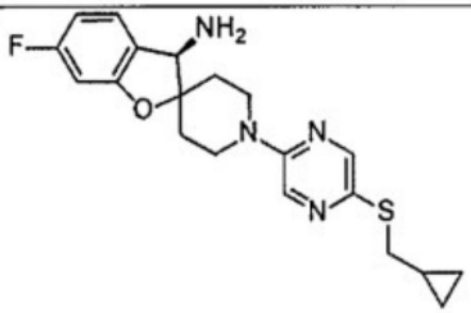
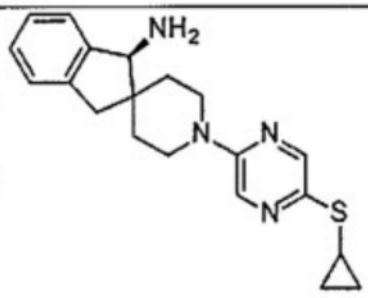
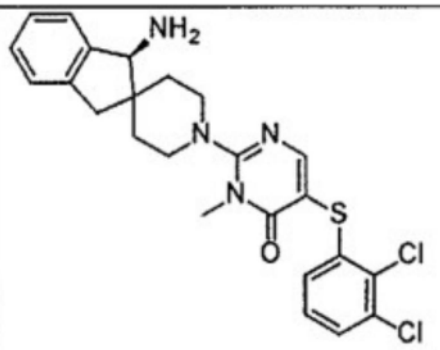
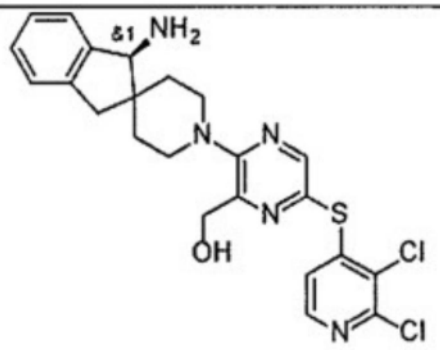
[0352]

232	 $C_{23}H_{23}ClN_6OS$
233	 $C_{23}H_{30}N_4S$
234	 $C_{21}H_{26}N_4OS$
235	 $C_{21}H_{26}N_4OS$

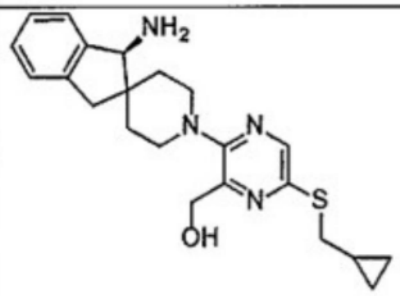
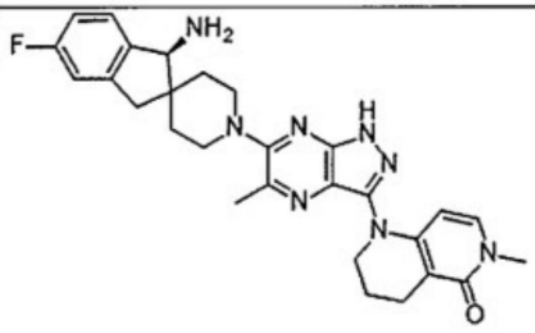
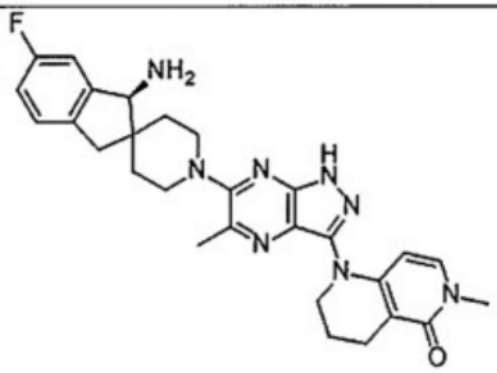
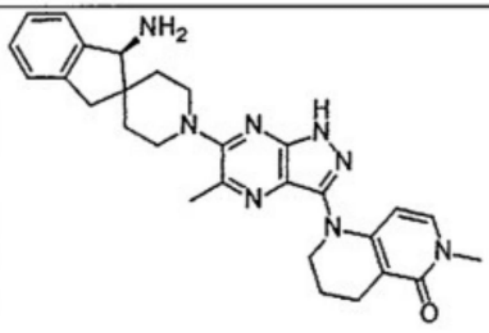
[0353]

236	 $C_{21}H_{26}N_4S$
237	 $C_{21}H_{26}N_4OS$
238	 $C_{22}H_{28}N_4OS$
239	 $C_{20}H_{23}FN_4OS$

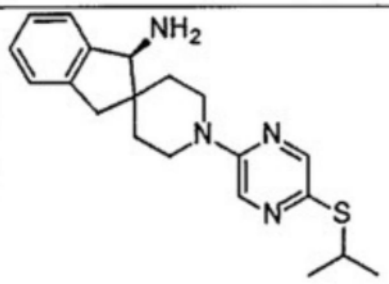
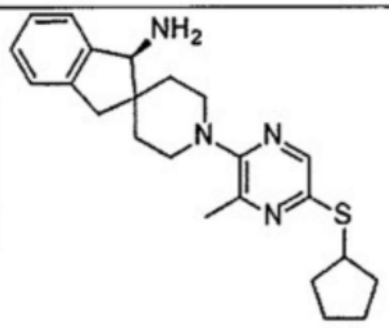
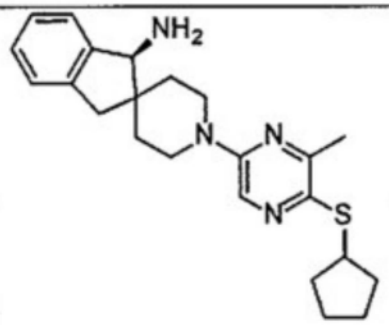
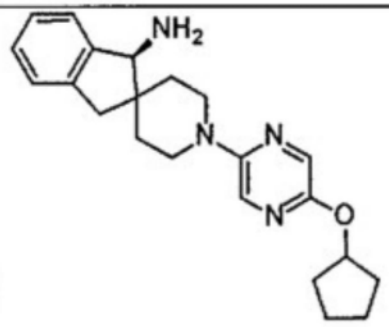
[0354]

240	 $C_{20}H_{23}FN_4OS$
241	 $C_{20}H_{24}N_4S$
242	 $C_{24}H_{24}Cl_2N_4OS$
243	 $C_{23}H_{23}Cl_2N_5OS$

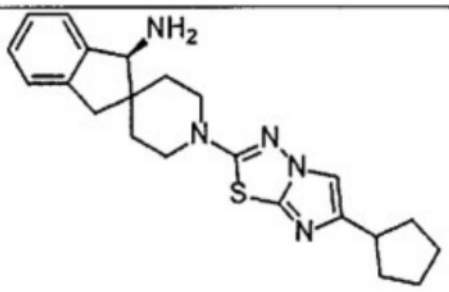
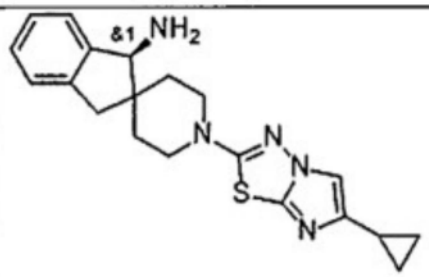
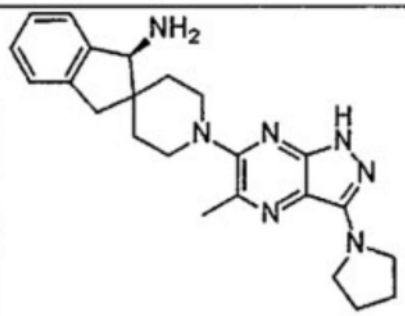
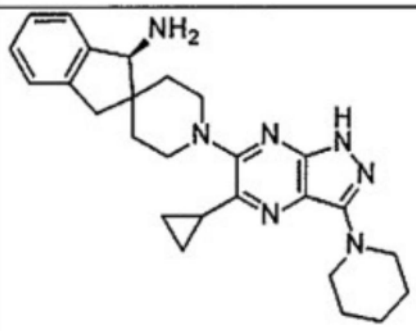
[0355]

244	 $C_{22}H_{28}N_4OS$
245	 $C_{28}H_{31}FN_8O$
246	 $C_{28}H_{31}FN_8O$
247	 $C_{28}H_{32}N_8O$

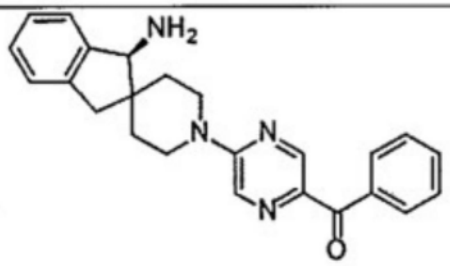
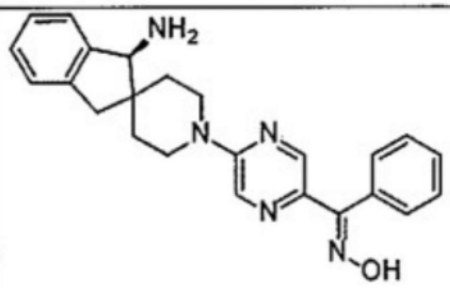
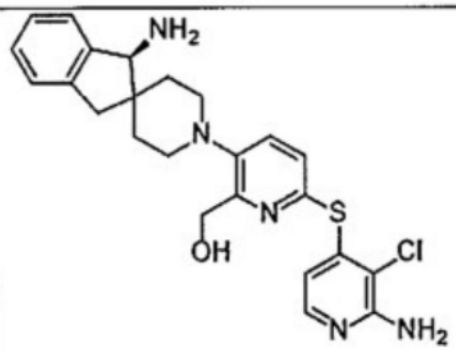
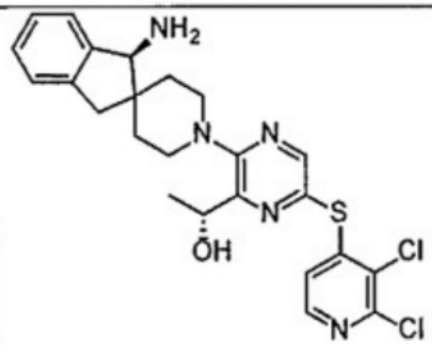
[0356]

248	 $C_{20}H_{26}N_4S$
249	 $C_{23}H_{30}N_4S$
250	 $C_{23}H_{30}N_4S$
251	 $C_{22}H_{28}N_4O$

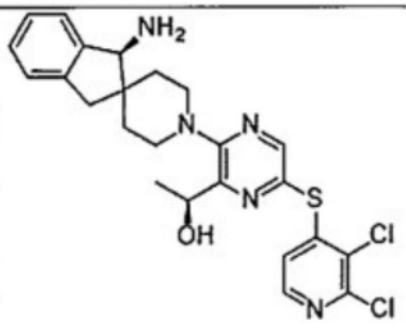
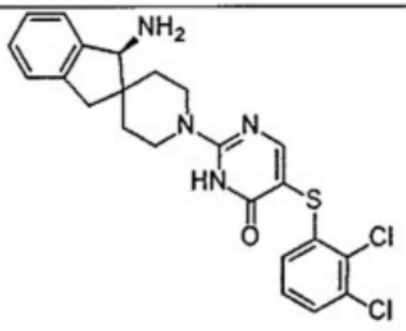
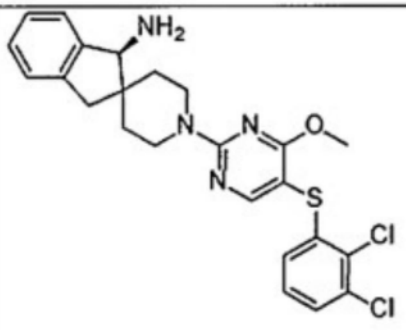
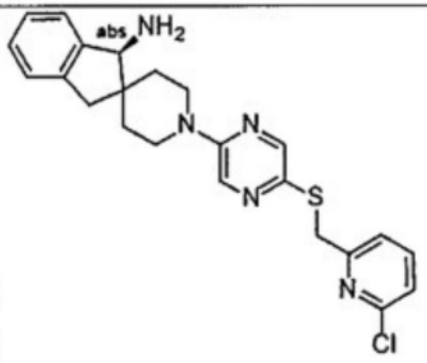
[0357]

252	 $C_{22}H_{27}N_5S$
253	 $C_{20}H_{23}N_5S$
254	 $C_{23}H_{29}N_7$
255	 $C_{26}H_{33}N_7$

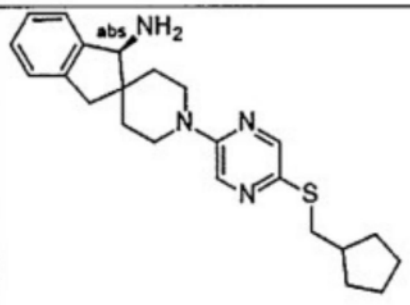
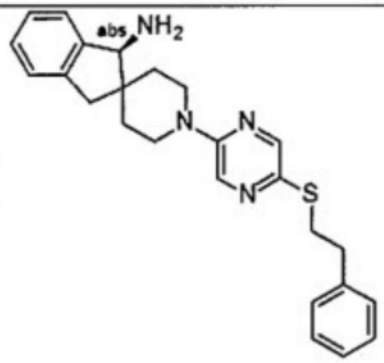
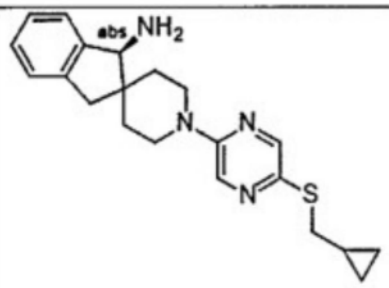
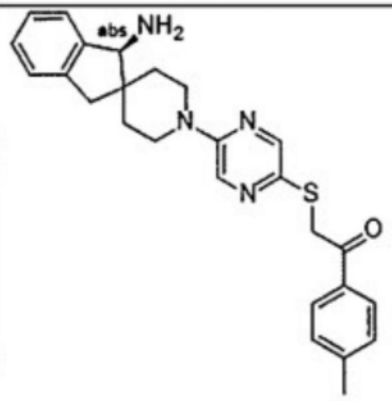
[0358]

256	 $C_{24}H_{24}N_4O$
257	 $C_{24}H_{25}N_5O$
258	 $C_{24}H_{26}ClN_5OS$
259	 $C_{24}H_{25}Cl_2N_5OS$

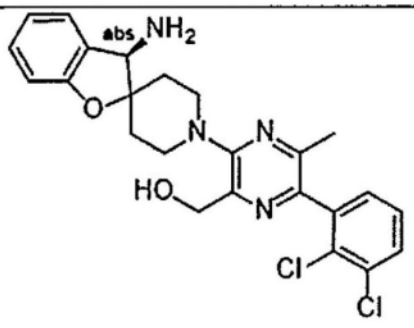
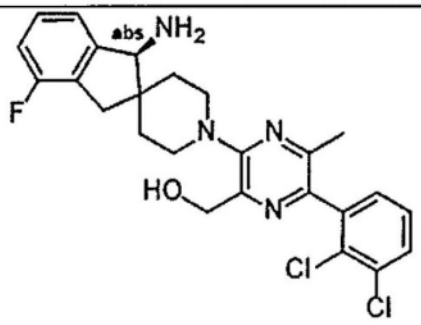
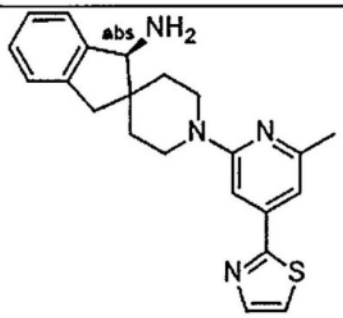
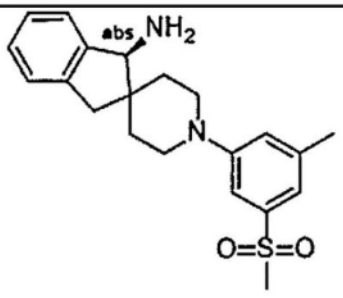
[0359]

260	 $C_{24}H_{25}Cl_2N_5OS$
261	 $C_{23}H_{22}Cl_2N_4OS$
262	 $C_{24}H_{24}Cl_2N_4OS$
263	 $C_{23}H_{24}ClN_5S$

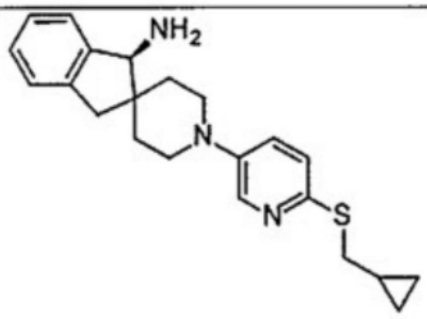
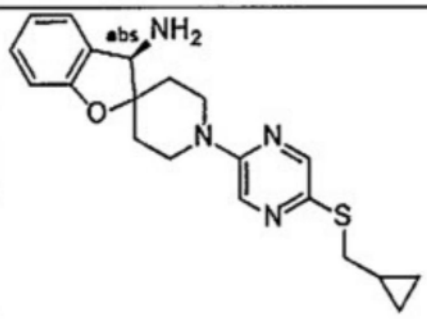
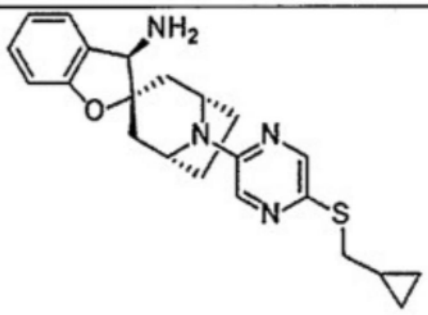
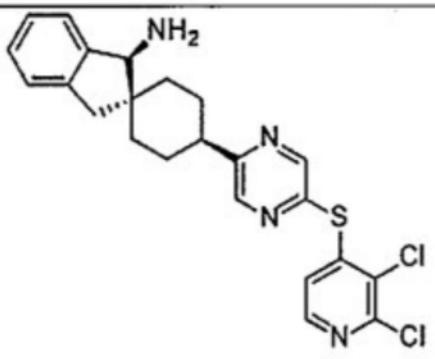
[0360]

264	 $C_{23}H_{30}N_4S$
265	 $C_{25}H_{28}N_4S$
266	 $C_{21}H_{26}N_4S$
267	 $C_{26}H_{28}N_4OS$

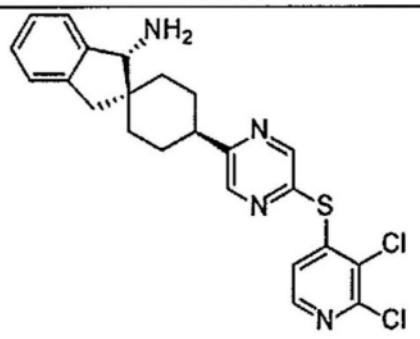
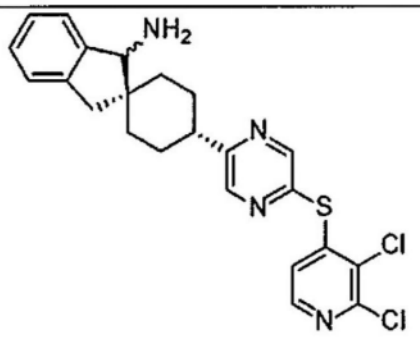
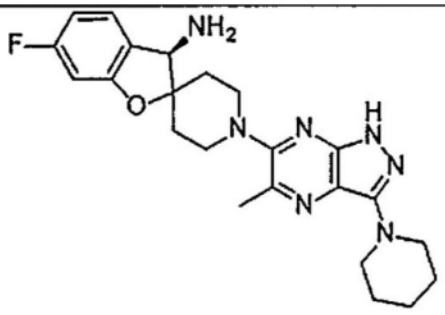
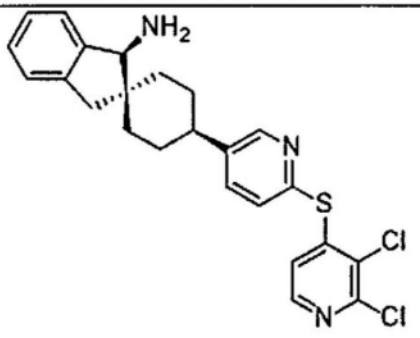
[0361]

268	 $C_{24}H_{24}Cl_2N_4O_2$
269	 $C_{25}H_{25}Cl_2FN_4O$
270	 $C_{22}H_{24}N_4S$
271	 $C_{21}H_{26}N_2O_2S$

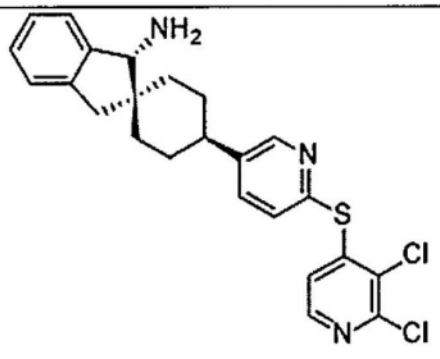
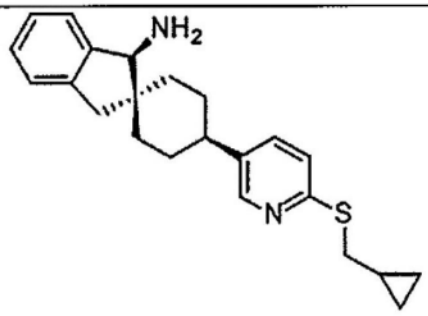
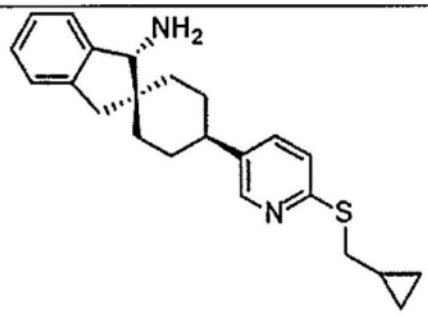
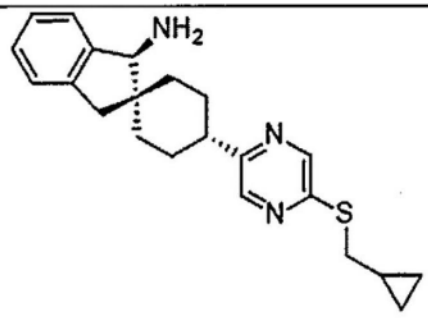
[0362]

272	 $C_{22}H_{27}N_3S$
273	 $C_{20}H_{24}N_4OS$
274	 $C_{22}H_{26}N_4OS$
275	 $C_{23}H_{22}Cl_2N_4S$

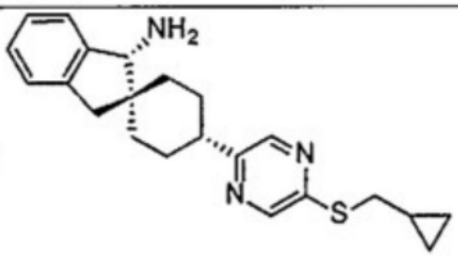
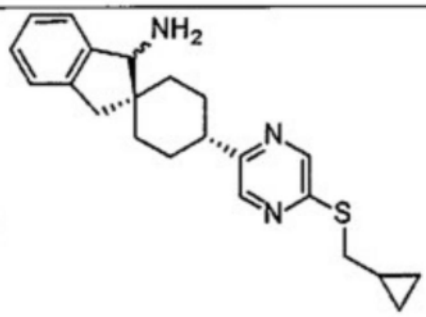
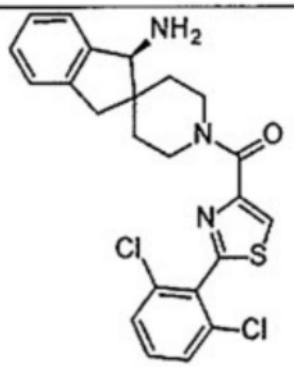
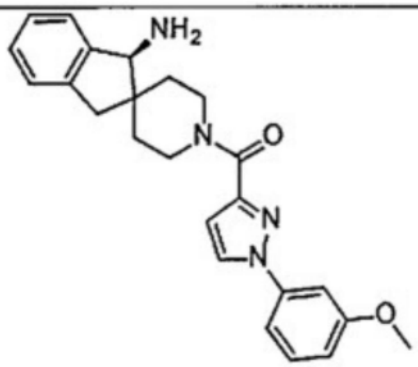
[0363]

276	 $C_{23}H_{22}Cl_2N_4S$
277	 $C_{23}H_{22}Cl_2N_4S$
278	 $C_{23}H_{28}FN_7O$
279	 $C_{24}H_{23}Cl_2N_3S$

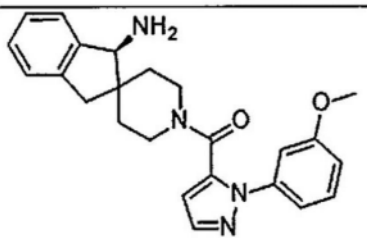
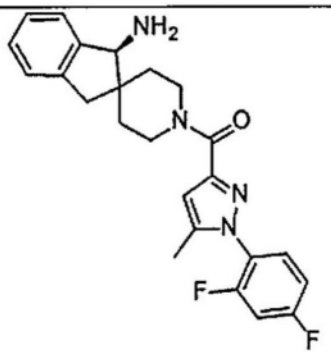
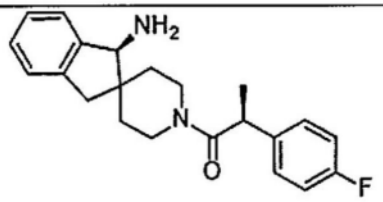
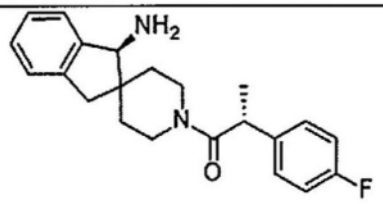
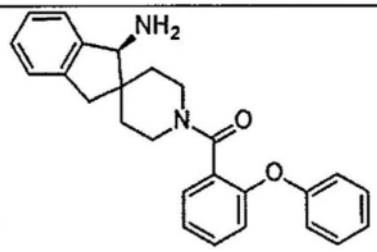
[0364]

280	 $C_{24}H_{23}Cl_2N_3S$
281	 $C_{23}H_{28}N_2S$
282	 $C_{23}H_{28}N_2S$
283	 $C_{22}H_{27}N_3S$

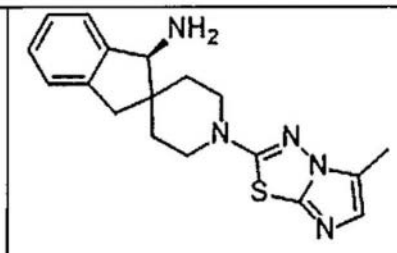
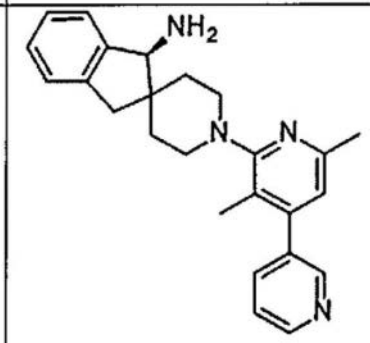
[0365]

284	 $C_{22}H_{27}N_3S$
285	 $C_{22}H_{27}N_3S$
286	 $C_{23}H_{21}Cl_2N_3OS$
287	 $C_{24}H_{26}N_4O_2$

[0366]

288	 $C_{24}H_{26}N_4O_2$
289	 $C_{24}H_{24}F_2N_4O$
290	 $C_{22}H_{25}FN_2O$
291	 $C_{22}H_{25}FN_2O$
292	 $C_{26}H_{26}N_2O_2$

[0367]

293	 $C_{18}H_{21}N_5S$
294	 $C_{25}H_{28}N_4$

[0368] 本发明的化合物或组合物可适用于得益于SHP2磷酸酶的抑制的应用。举例而言，SHP2磷酸酶的抑制可提供用于治疗癌症的治疗方法。(参见例如Y.-N.P.Chen等人,Nature,2016,doi:10.1038/nature18621;及其中所引用的参考文献;其中的每一个在此以全文引用的方式并入)。亦已发现SHP2磷酸酶的抑制改善全身性红斑性狼疮症的病原性。(参见例如J.Wang等人,J.Clin.Invest.2016,126,2077-2092;及其中所引用的参考文献;其中的每一个在此以全文引用的方式并入)。

[0369] 在一些实施例中,本发明的化合物或组合物可适用于抑制肿瘤细胞生长。在一些实施例中,本发明的化合物或组合物可适用于改善全身性红斑性狼疮症的病原性。在一些实施例中,本发明的化合物或组合物可适用于治疗各种其他病症,包括神经纤维瘤(例如,1型神经纤维瘤(NF1)、努南综合征(NS))、糖尿病、神经母细胞瘤、黑素瘤(参见Hill等人,Mol.Cancer Res.2019,17,583-593)、青少年白血病、青少年骨髓单核细胞性白血病(JMML,参见Yu等人,Mol.Cancer Ther.2013,12,1738-1748)、慢性骨髓单核细胞性白血病、急性骨髓白血病、HER2阳性乳癌(参见Hu等人,Oncol Rep.2014;32(1):205-12;及Zhao等人,Oncogene,doi:10.1038/s41388-018-0574-8)、三阴性乳癌(参见Sausgruber等人,Oncogene,2015,34,2272-2278)、乳腺管癌、侵袭性乳腺管癌、非小细胞肺癌(包括肺腺癌,参见Nichols等人,2018,Nat.Cell Biol.20,1064-1073;及Mainardi等人,2018,Nat Med.24(4):512-517)、结肠直肠癌、食道癌(Qi等人,2017,Int.J.Mol.Sci.18,134)、胃癌、头颈部鳞状细胞癌(SCCHN)、嗜中性白血球减少症(柯士文综合征)、卵巢癌(参见Sun等人,2019,Am J Cancer Res.;9(1):145-159)、FGFR1扩增型/突变型癌症(例如,FGFR1扩增型或突变型乳癌、肺癌或前列腺癌)、FGFR2扩增型癌症(例如,FGFR2扩增型胃癌)、FGFR2融合型/突变型癌症(例如,FGFR2融合型/突变型胆管癌)或FGFR3融合型/突变型癌症(例如,FGFR3融合型或突变型膀胱癌)。在一些实施例中,所治疗的病症为增生性病症。在一些实施例中,

所治疗的病症为实体肿瘤。在一些实施例中,所治疗的病症为神经纤维瘤(例如,1型神经纤维瘤(NF1)、努南综合征(NS))。在一些实施例中,所治疗的病症为糖尿病。在一些实施例中,所治疗的病症为神经母细胞瘤。在一些实施例中,所治疗的病症为黑素瘤。在一些实施例中,所治疗的病症为血液癌症。在一些实施例中,所治疗的病症为青少年白血病。在一些实施例中,所治疗的病症为青少年骨髓单核细胞性白血病(JMML)。在一些实施例中,所治疗的病症为慢性骨髓单核细胞性白血病。在一些实施例中,所治疗的病症为急性骨髓白血病。在一些实施例中,所治疗的病症为乳癌。在一些实施例中,所治疗的病症为HER2阳性乳癌。在一些实施例中,所治疗的病症为三阴性乳癌。在一些实施例中,所治疗的病症为乳腺管癌。在一些实施例中,所治疗的病症为侵袭性乳腺管癌。在一些实施例中,所治疗的病症为非小细胞肺癌(包括肺腺癌)。在一些实施例中,所治疗的病症为结肠直肠癌。在一些实施例中,所治疗的病症为食道癌。在一些实施例中,所治疗的病症为胃癌。在一些实施例中,所治疗的病症为头颈部鳞状细胞癌(SCCHN)。在一些实施例中,所治疗的病症为嗜中性白血球减少症(例如,柯士文综合征)。在一些实施例中,所治疗的病症为卵巢癌。在一些实施例中,所治疗的病症为FGFR1扩增型/突变型癌症(例如,FGFR1扩增型或突变型乳癌、肺癌或前列腺癌)。在一些实施例中,所治疗的病症为FGFR2扩增型癌症(例如,FGFR2扩增型胃癌)。在一些实施例中,所治疗的病症为FGFR2融合型/突变型癌症(例如,FGFR2融合型/突变型胆管癌)。在一些实施例中,所治疗的病症为FGFR3融合型/突变型癌症(例如,FGFR3融合型或突变型膀胱癌)。

[0370] 在一些实施例中,本发明的化合物或组合物可与其他治疗及/或癌症疗法组合使用。举例而言,本发明的化合物或组合物可与以下(但不限于以下)组合使用:抗体、抗体-药物结合物、激酶抑制剂、免疫调节剂及组蛋白脱乙酰基酶抑制剂。本发明的化合物或组合物亦可与如以下文献中所揭示的其他治疗及/或癌症疗法组合使用:WO 2015/107495;及其中所引用的参考文献;其中的每一个在此以全文引用的方式并入。

[0371] 举例而言,本文所揭示的化合物(或含有所述化合物的医药组合物)可单独或与另一治疗剂组合用于治疗本文所提及疾病中的一或多者。举例而言,在一些实施例中,所提供的化合物或其医药学上可接受的盐可与以下药剂中之一或多者组合使用:BCR-ABL抑制剂:例如伊马替尼(imatinib)、伊尼罗替尼(inilotinib)、尼罗替尼(nilotinib)、达沙替尼(dasatinib)、伯舒替尼(bosutinib)、普纳替尼(ponatinib)、巴氟替尼(bafetinib)、达鲁舍替(danusertib)、塞卡替尼(saracatinib)、PF03814735;ALK抑制剂(参见Dardaei等人,2018,Nat Med.;24(4):512-517):例如克唑替尼、NVP-TAE684、色瑞替尼(ceritinib)、艾乐替尼(alectinib)、布加替尼(brigatinib)、恩曲替尼(entrecinib)、劳拉替尼(lorlatinib);BRAF抑制剂(参见Prahallad等人,2015,Cell Rep.12,1978-1985):例如维罗非尼(vemurafenib)、达拉非尼(dabrafenib);FGFR抑制剂:例如英非替尼(infigratinib)、多韦替尼(dovitinib)、厄达替尼(erdafitinib)、BLU-554、AZD4547;FLT3抑制剂:例如舒尼替尼(sunitinib)、米哚妥林(midostaurin)、坦度替尼(tanutinib)、索拉非尼(sorafenib)、来他替尼(lestaurtinib)、喹杂替尼(quizartinib)及克诺拉尼(crenolanib);MEK抑制剂(参见Fedele等人,2018,BioRxiv 307876;Torres-Ayuso等人,2018,Cancer Discov.8,1210-1212;及Wong等人,2016,Oncotarget.2016年10月4日;7(40):65676-65695):例如曲美替尼(trametinib)、考比替尼(cobimetinib)、毕尼替尼

(binimetinib)、司美替尼;ERK抑制剂:例如优立替尼(ulixertinib)、MK-8353、LY-3214996;VEGF受体抑制剂:例如贝伐单抗(bevacizumab)、阿西替尼(axitinib)、阿柏西普(aflibercept)、布立尼布(brivanib)、莫替沙尼(motesanib)、帕瑞肽(pasireotide)、索拉非尼;酪胺酸激酶抑制剂:例如埃罗替尼、立尼法尼(linifanib)、舒尼替尼、帕唑帕尼(pazopanib);表皮生长因子受体(EGFR)抑制剂:吉非替尼(gefitnib)、奥希替尼(osimertinib)、西妥昔单抗(cetuximab)、帕尼单抗(panitumumab);HER2受体抑制剂:例如曲妥珠单抗(trastuzumab)、来那替尼(neratinib)、拉帕替尼(lapatinib);MET抑制剂:例如克唑替尼、卡博替尼(cabozantinib);CD20抗体:例如利妥昔单抗(rituximab)、托西莫单抗(tositumomab)、奥法木单抗(ofatumumab);DNA合成抑制剂:例如卡培他滨(capecitabine)、吉西他滨(gemcitabine)、奈拉滨(nelarabine)、羟基脲;抗赘生性药剂:例如奥沙利铂(oxaliplatin)、顺铂(cisplatin);HER二聚化抑制剂:例如帕妥珠单抗(pertuzumab);人类颗粒球群落刺激因子(G-CSF)调节剂:例如非格司亭(filgrastim);免疫调节剂:例如阿托珠单抗(afutuzumab)、来那度胺(lenalidomide)、沙立度胺(thalidomide)、泊利度胺(pomalidomide);CD40抑制剂:例如达西珠单抗(dacetuzumab);促凋亡受体促效剂(PARA):例如杜拉乐明(dulanermin);热休克蛋白(HSP)抑制剂:例如坦螺旋霉素(tanespimycin)(17-烯丙基胺基-17-去甲氧基格尔德霉素(17-allylamino-17-desmethoxygeldanamycin));刺猬蛋白(Hedgehog)拮抗剂:例如维莫德吉(vismodegib);蛋白酶体抑制剂:例如硼替佐米(bortezomib);PI3K抑制剂:例如皮克昔布(pictilisib)、达妥昔布(dactolisib)、布帕昔布(buparlisib)、泰尼昔布(taselisib)、艾德昔布(idelalisib)、杜维昔布(duvelisib)、温布昔布(umbralisib);磷脂酶A2抑制剂:例如阿那格雷(anagrelide);BCL-2抑制剂:例如维奈托克(venetoclax);芳香酶抑制剂:依西美坦(exemestane)、来曲唑(letrozole)、阿那曲唑(anastrozole)、芙仕得(faslodex)、他莫昔芬(tamoxifen);拓朴异构酶I抑制剂:例如伊立替康(irinotecan)、拓朴替康(topotecan);拓朴异构酶II抑制剂:例如依托泊苷(etoposide)、替尼泊苷(teniposide);mTOR抑制剂:例如替西罗莫司(temsirolimus)、地磷莫司(ridaforolimus)、依维莫司(everolimus)、西罗莫司(sirolimus);破骨细胞性骨骼再吸收抑制剂:例如唑来膦酸(zoledronic acid);CD33抗体药物结合物:例如吉妥单抗(gemtuzumab ozogamicin);CD22抗体药物结合物:例如奥英妥珠单抗(inotuzumab ozogamicin);CD20抗体药物结合物:例如替伊莫单抗(ibritumomab tiuxetan);生长抑素类似物:例如奥曲肽(octreotide);介白素-11(IL-11):例如奥普瑞介白素(oprelvekin);合成性红血球生成素:例如阿法达贝泊汀(darbepoetin alfa);核因子κB受体活化因子(RANK)抑制剂:例如地诺单抗(denosumab);血小板生成素模拟肽:例如罗米司亭(romiplostim);细胞生长刺激剂:例如帕利夫明(palifermin);抗类胰岛素生长因子-1受体(IGF-1R)抗体:例如非吉单抗(figitumumab);抗CS1抗体:例如埃罗妥珠单抗(elotuzumab);CD52抗体:例如阿仑单抗(alemtuzumab);CTLA-4抑制剂:例如曲美木单抗(tremelimumab)、伊匹单抗(ipilimumab);PD1抑制剂:例如纳武单抗(nivolumab)、派姆单抗(pembrolizumab);免疫黏附素:例如皮立珠单抗(pidilizumab)、AMP-224;PDL1抑制剂:例如MSB0010718C;YW243.55.S70、MPDL3280A;MEDI-4736、MSB-0010718C或MDX-1105;LAG-3抑制剂:例如BMS-986016;GITR促效剂;GITR融合蛋白及抗GITR抗体;组蛋白脱乙酰基酶抑制剂(HDI):例如伏立诺他(voninostat);抗CTLA4抗

体:例如曲美木单抗、伊匹单抗;烷基化剂:例如替莫唑胺(temozolomide)、放线菌素d(dactinomycin)、美法仑(melphalan)、六甲蜜胺(altretamine)、卡莫司汀(carmustine)、苯达莫司汀(bendamustine)、白消安(busulfan)、卡铂(carboplatin)、洛莫司汀(lomustine)、顺铂、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、环磷酰胺、达喀尔巴嗪(dacarbazine)、六甲蜜胺、异环磷酰胺、丙卡巴肼(procarbazine)、二氯甲基二乙胺(mechlorethamine)、氮芥(mustine)及二氯甲基二乙胺、链脲菌素(streptozocin)、噻替派(thiotepa);生物反应调节剂:例如卡介苗(bacillus calmette-guerin)、地尼白介素(denileukin diftitox);抗肿瘤抗生素:例如阿霉素(doxorubicin)、博莱霉素(bleomycin)、道诺霉素(daunorubicin)、道诺霉素脂质体、米托蒽醌(mitoxantrone)、表柔比星(epirubicin)、埃达霉素(idarubicin)、丝裂霉素C;抗微管剂:例如雌氮芥(estramustine);组织蛋白酶K抑制剂:例如奥当卡替(odanacatib);埃博霉素(Epothilone)类似物:例如伊沙匹隆(ixabepilone);TpoR促效剂:例如艾曲波帕(eltrombopag);抗有丝分裂剂:例如多烯紫杉醇(docetaxel);肾上腺类固醇抑制剂:例如胺鲁米特(aminoglutethimide);抗雄激素:例如尼鲁米特(nilutamide);雄激素受体抑制剂:例如恩杂鲁胺(enzalutamide)、乙酸阿比特龙(abiraterone acetate)、奥特罗那(orteronel)、加利特龙(galeterone)及西维诺尼(seviteronel)、比卡鲁胺(bicalutamide)、氟他胺(flutamide);雄激素:例如氟甲睾酮(fluoxymesterone);CDK1抑制剂:例如阿昔迪布(alvocidib)、帕博西尼(palbociclib)、瑞博西尼(ribociclib)、曲拉西尼(trilaciclib)、阿贝西尼(abemaciclib);促性腺激素释放激素(GnRH)受体促效剂:例如亮丙立德(leuprolide)或乙酸亮丙立德;紫杉烷(Taxane)抗赘生剂:例如卡巴他赛(cabazitaxel)、拉洛他赛(larotaxel);5-HTla受体促效剂:例如扎利罗登(xaliproden);HPV疫苗:例如GlaxoSmithKline出售的Cervarix®、Merck出售的Gardasil®;铁螯合剂:例如地拉罗司(deferasirox);抗代谢物:例如克拉瑞滨(claribine)、5-氟尿嘧啶、6-硫代鸟嘌呤、培美曲塞(pemetrexed)、阿糖胞苷(cytarabine)、阿糖胞苷脂质体、地西他滨(decitabine)、羟基脲、氟达拉滨(fludarabine)、氟尿苷(floxuridine)、克拉屈滨(cladribine)、甲胺喋呤(methotrexate)、喷司他汀(pentostatin);双膦酸盐:例如帕米膦酸盐(pamidronate);去甲基剂:例如5-阿扎胞苷(5-azacitidine)、地西他滨;抗肿瘤植物碱:例如太平洋紫杉醇结合蛋白(paclitaxel protein-bound);长春碱(vinblastine)、长春新碱(vincristine)、长春瑞宾(vinorelbine)、太平洋紫杉醇;类视黄素:例如亚利崔托宁(alitretinoin)、维甲酸(tretinoin)、异维甲酸、贝瑟罗汀(bexarotene);糖皮质类固醇:例如氢化可的松(hydrocortisone)、地塞米松(dexamethasone)、泼尼龙(prednisolone)、强体松(prednisone)、甲基泼尼龙;细胞介素:例如介白素-2、介白素-11(oprevelkin)、α干扰素阿尔法(IFN-α);雌激素受体下调剂:氟维司群(fulvestrant);抗雌激素:例如他莫昔芬、托瑞米芬(toremifene);选择性雌激素受体调节剂(SERM):例如雷洛昔芬(raloxifene);促黄体素释放激素(LHRH)促效剂:例如戈舍瑞林(goserelin);孕酮:例如甲地孕酮(megestrol);细胞毒性剂:三氧化二砷、天冬酰胺酶(亦称为L-天冬酰胺酶、欧文菌属L-天冬酰胺酶;抗恶心药物:例如NK-1受体拮抗剂(例如,卡索匹坦(casopitant));细胞保护剂:例如阿米福汀(amifostine)、甲酰四氢叶酸(leucovorin);及免疫检查点抑制剂。术语“免疫检查点”系指CD4及CD8 T细胞的细胞表面上的一组分子。免疫检查点分子包括(但不限于)计划性死亡1

(PD-1)、细胞毒性T淋巴细胞抗原4(CTLA-4)、B7H1、B7H4、OX-40、CD 137、CD40及LAG3。可充当适用于本发明方法的免疫检查点抑制剂的免疫治疗剂包括(但不限于)PD-L1、PD-L2、CTLA4、TIM3、LAG3、VISTA、BTLA、TIGIT、LAIR1、CD 160、2B4及/或TGFRβ的抑制剂。

[0372] 本文所述化合物可充当异位抑制剂,且通过靶向SHP2的自动抑制构形而阻断SHP2的活化。

[0373] 本文所述化合物亦可经由并入催化SHP2的破坏的药剂中而抑制SHP2功能。举例而言,所述化合物可并入蛋白水解靶向嵌合体(PROTAC)中。PROTAC为双功能分子,其中一个部分能够接合E3泛蛋白连接酶且另一部分能够结合意欲通过细胞蛋白质量控制机制进行降解的标靶蛋白。标靶蛋白至特定E3接合酶的募集产生其破坏标记(亦即,泛素化)且随后通过蛋白酶体降解。可使用任何E3接合酶。PROTAC中与E3接合酶接合的部分经由连接符连接至PROTAC中与标靶蛋白接合的部分,该连接符由可变原子链组成。因此,SHP2至E3接合酶的募集将引起SHP2蛋白的破坏。该可变原子链可包括例如环、杂原子及/或重复聚合单元。该可变原子链可为坚硬或可挠性的。该可变原子链可使用标准技术连接至上文所描述的两个部分。

[0374] 本文所述化合物可连接至可变链的一端,而可变链的另一端可结合至E3接合酶。因此,SHP2至接合酶的募集将引起SHP2蛋白的破坏。

[0375] 在一些实施例中,本发明的化合物或组合物可与抗体组合使用。在一些实施例中,本发明的化合物或组合物可与抗体-药物结合物组合使用。在一些实施例中,本发明的化合物或组合物可与激酶抑制剂组合使用。在一些实施例中,本发明的化合物或组合物可与免疫调节剂组合使用。在一些实施例中,本发明的化合物或组合物可与组蛋白脱乙酰基酶抑制剂组合使用。

[0376] 在一些实施例中,本发明提供一种治疗SHP2介导的病症的方法,其包含向有需要的个体给予本文所描述的化合物,其中该病症选自WO2019051084A1中所描述的那些病症,该文献在此以全文引用的方式并入。

[0377] 在一些实施例中,本发明提供一种治疗SHP2介导的病症的方法,其包含向有需要的个体给予本文所描述的化合物以及另一治疗剂,其中该另一治疗剂不为SHP2抑制剂且选自WO2019051084A1中所描述的那些治疗剂,该文献在此以全文引用的方式并入。

[0378] 在一些实施例中,所揭示化合物可以介于以下范围内的剂量给予给需要治疗的个体:每天每公斤待治疗个体体重约0.0001mg至约100mg,诸如每公斤约1.0mg至10mg。然而,其他变量在本发明的范畴内。

[0379] 所揭示化合物可单独或与医药学上可接受的载剂组合给予,所述载剂诸如稀释剂、填充剂、水溶液及甚至有机溶剂。本发明的化合物及/或组合物可以锭剂、散剂、口含锭、糖浆、可注射溶液及其类似者的形式给予。诸如调味剂、黏合剂、赋形剂及其类似者的其他成分在本发明的范畴内。

[0380] 在一些实施例中,医药学上可接受的组合物可含有介于以下范围内的浓度的所揭示化合物及/或其医药学上可接受的盐:约0.01至约90wt%、约0.01至约80wt%、约0.01至约70wt%、约0.01至约60wt%、约0.01至约50wt%、约0.01至约40wt%、约0.01至约30wt%、约0.01至约20wt%、约0.01至约2.0wt%、约0.01至约1wt%、约0.05至约0.5wt%、约1至约30wt%或约1至约20wt%。组合物可以溶液、悬浮液、软膏或胶囊及其类似者的形式调配。医

药组合物可以水溶液的形式制备,且可含有其他组分,诸如防腐剂、缓冲剂、张力剂、抗氧化剂、稳定剂、黏度调节成分及其类似者。

[0381] 在一些实施例中,本发明提供包含所揭示化合物或其医药学上可接受的盐的医药组合物及/或药剂的用途,其用于治疗由SHP2磷酸酶引起或与SHP2磷酸酶有关的疾病病况及/或病状的方法中。举例而言,本文提供用有效量的所揭示化合物且视情况有效量的诸如本文所揭示的另一化合物(例如,治疗剂)来治疗有需要的个体(例如,患有癌症(例如白血病、乳癌、肺癌及/或结肠直肠癌)的个体)的方法。

[0382] 在一些实施例中,治疗方法包含以下步骤:i)确定需要此类治疗的个体;(ii)提供所揭示化合物(例如式Ia、式Ib、式II、式III、式X或式XI化合物)或其医药学上可接受的盐;及(iii)以治疗有效量给予该所揭示化合物(例如式Ia、式Ib、式II、式III、式X或式XI化合物)以治疗、抑制及/或预防需要此类治疗的个体的疾病病况或病状。

[0383] 在一些实施例中,治疗方法包含以下步骤:i)确定需要此类治疗的个体;(ii)提供包含所揭示化合物(例如式Ia、式Ib、式II、式III、式X或式XI化合物)或其医药学上可接受的盐的组合物;及(iii)以治疗有效量给予该组合物以治疗、抑制及/或预防需要此类治疗的个体的疾病病况或病状。

[0384] 在一些实施例中,个体为动物。动物包括动物界的所有成员,但不限于人类、小鼠、大鼠、猫、猴、狗、马及猪。在一些实施例中,个体为人类。在一些实施例中,个体为小鼠、大鼠、猫、猴、狗、马或猪。

[0385] 在一些实施例中,本发明的化合物或组合物经口、静脉内、吸入、鼻内、眼内、体表、皮下、直肠、阴道内或鞘内给予。在一些实施例中,化合物或组合物经口给予。在一些实施例中,化合物或组合物经静脉内给予。

[0386] 在一些实施例中,所述方法包含向个体给予有效量的所揭示化合物(例如式Ia、式Ib、式II、式III、式X或式XI化合物)或其医药学上可接受的盐;或包含所揭示化合物(例如式Ia、式Ib、式II、式III、式X或式XI化合物)或其医药学上可接受的盐及医药学上可接受的载剂的组合物。

[0387] 医药学上可接受的载剂为熟悉本领域的技术人员所熟知,且包括例如佐剂、稀释剂、赋形剂、填充剂、润滑剂及媒剂。在一些实施例中,载剂为稀释剂、佐剂、赋形剂或媒剂。在一些实施例中,载剂为稀释剂、佐剂或赋形剂。在一些实施例中,载剂为稀释剂或佐剂。在一些实施例中,载剂为赋形剂。通常,医药学上可接受的载剂针对活性化合物系化学惰性的,且在使用条件下系无毒的。医药学上可接受的载剂的实例可包括例如水或盐水溶液、聚合物(诸如聚乙二醇)、碳水化合物及其衍生物、油、脂肪酸或醇类。作为医药载剂的油的非限制性实例包括石油、动物油、植物油或合成来源的油,诸如花生油、大豆油、矿物油、芝麻油及其类似者。医药载剂亦可为盐水、阿拉伯胶(gum acacia)、明胶、淀粉糊、滑石、角蛋白、胶态二氧化硅、脲及其类似者。此外,亦可使用助剂、稳定剂、增稠剂、润滑剂及着色剂。适合的医药载剂的其他实例描述于例如以下文献中:Remington's:The Science and Practice of Pharmacy,第22版(Allen,Loyd V.,Jr编,Pharmaceutical Press(2012));Modern Pharmaceutics,第5版(Alexander T.Florence,Juergen Siepmann,CRC Press(2009));Handbook of Pharmaceutical Excipients,第7版(Rowe,Raymond C.;Sheskey,Paul J.;Cook,Walter G.;Fenton,Marian E.编,Pharmaceutical Press(2012))(其中的每一个在

此以全文引用的方式并入)。

[0388] 在一些实施例中,治疗、预防及/或抑制与SHP2磷酸酶有关的病状的方法包含以下步骤:i)确定需要此类治疗的个体;(ii)提供所揭示化合物(例如式Ia、式Ib、式II、式III、式X或式XI化合物)或其医药学上可接受的盐;或包含所揭示化合物(例如式Ia、式Ib、式II、式III、式X或式XI化合物)或其医药学上可接受的盐及医药学上可接受的载剂的组合物;及(iii)以治疗有效量给予该化合物或组合物以治疗、预防及/或抑制需要此类治疗的个体的与SHP2磷酸酶有关的疾病病况或病状。

[0389] 在一些实施例中,本发明化合物调配成医药组合物,以供以适合于活体内给予的生物兼容形式给予给个体。根据另一态样,本发明提供一种医药组合物,其包含所揭示化合物(例如式Ia、式Ib、式II、式III、式X或式XI化合物)与医药学上可接受的稀释剂及/或载剂的混合物。医药学上可接受的载剂在与组合物的其他成分兼容且不对其接受者有害的意义上为“可接受的”。本文中所使用的医药学上可接受的载剂可选自各种有机或无机物质,所述物质用作医药调配物的物质且经并入作为镇痛剂、缓冲剂、黏合剂、崩解剂、稀释剂、乳化剂、赋形剂、增量剂、滑动剂、增溶剂、稳定剂、悬浮剂、张力剂、媒剂及黏度增加剂。亦可添加医药添加剂,诸如抗氧化剂、芳香剂、着色剂、风味改善剂、防腐剂及甜味剂。可接受的医药载剂的实例包括羧甲基纤维素、结晶纤维素、甘油、阿拉伯胶、乳糖、硬脂酸镁、甲基纤维素、粉末、盐水、海藻酸钠、蔗糖、淀粉、滑石及水以及其他。在一些实施例中,术语“医药学上可接受”意谓经联邦政府或洲政府的监管机构批准或在美国药典或其他公认的药典中列出适用于动物,且更具体而言适用于人类。

[0390] 诸如清洁剂的表面活性剂亦适用于调配物中。表面活性剂的特定实例包括聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯醇、乙酸乙烯酯及乙烯吡咯烷酮的共聚物、聚乙二醇、苯甲醇、甘露糖醇、甘油、山梨糖醇或脱水山梨糖醇的聚氧乙烯化酯;卵磷脂或羧甲基纤维素钠;或丙烯酸衍生物,诸如甲基丙烯酸酯及其他;阴离子表面活性剂,诸如碱性硬脂酸盐,具体而言硬脂酸钠、硬脂酸钾或硬脂酸铵;硬脂酸钙或硬脂酸三乙醇胺;烷基硫酸盐,具体而言月桂基硫酸钠及鲸蜡基硫酸钠;十二烷基苯磺酸钠或二辛基磺基丁二酸钠;或脂肪酸,具体而言衍生自椰子油的那些脂肪酸;阳离子表面活性剂,诸如具有式$N^{+}R'R''R'''R''''Y^{-}$的水溶性四级铵盐,其中R基团相同或不同,视情况为羟化烃基,且Y^{-}为强酸的阴离子,诸如卤素、硫酸根及磺酸根阴离子;溴化鲸蜡基三甲铵为可使用的阳离子表面活性剂中的一者,其为具有式$N^{+}R'R''R'''$的胺盐,其中R基团相同或不同,视情况为羟化烃基;盐酸十八烷基胺为可使用的阳离子表面活性剂中的一者;非离子表面活性剂,诸如脱水山梨糖醇的视情况聚氧乙烯化酯,具体而言聚山梨醇酯80或聚氧乙烯化烷基醚;硬脂酸聚乙二醇、蓖麻油的聚氧乙烯化衍生物、聚甘油酯、聚氧乙烯化脂肪醇、聚氧乙烯化脂肪酸或环氧乙烷及环氧丙烷的共聚物;两性表面活性剂,诸如甜菜碱的经取代月桂基化合物。

[0391] 在向个体给予时,所揭示化合物(例如式Ia、式Ib、式II、式III、式X或式XI化合物)及医药学上可接受的载剂可为无菌的。适合的医药载剂亦可包括赋形剂,诸如淀粉、葡萄糖、乳糖、蔗糖、明胶、麦芽、稻米、面粉、白垩、硅胶、硬脂酸钠、单硬脂酸甘油酯、滑石、氯化钠、脱脂奶粉、甘油、丙烯、乙二醇、聚乙二醇300、水、乙醇、聚山梨醇酯20及其类似者。必要时,本发明的组合物亦可含有少量润湿剂或乳化剂,或pH缓冲剂。

[0392] 本发明的医药调配物是通过医药技术中熟知的方法制备。视情况,亦添加一或多

种辅助成分(例如,缓冲剂、调味剂、表面活性剂及其类似者)。载剂的选择通过化合物的溶解度及化学性质、所选投药途径及标准医药实践决定。

[0393] 另外,本发明的化合物及/或组合物是通过包括经口给予、舌下或颊内给予的已知程序给予给人类或动物个体。在一些实施例中,化合物及/或组合物经口给予。

[0394] 对于经口投与,本发明化合物的调配物可以诸如胶囊、锭剂、散剂、颗粒的剂型或以悬浮液或溶液的形式提供。胶囊调配物可为明胶、软胶囊或固体。锭剂及胶囊调配物可进一步含有一或多种佐剂、黏合剂、稀释剂、崩解剂、赋形剂、填充剂或润滑剂,其中的每一个为此项技术中已知。此类实例包括碳水化合物(诸如乳糖或蔗糖)、无水磷酸氢钙、玉米淀粉、甘露糖醇、木糖醇、纤维素或其衍生物、微晶纤维素、明胶、硬脂酸盐、二氧化硅、滑石、乙醇酸淀粉钠、阿拉伯胶、调味剂、防腐剂、缓冲剂、崩解剂及着色剂。经口给予的组合物可含有一或多种视情况选用的药剂,例如甜味剂,诸如果糖、阿斯巴甜糖(aspartame)或糖精;调味剂,诸如胡椒薄荷、冬青油或樱桃;着色剂;及防腐剂,以提供医药学上可口的制剂。

[0395] 在一些实施例中,组合物呈诸如锭剂、胶囊或单次剂量小瓶的单位剂型。适合的单位剂量(亦即治疗有效量)可在针对指定所选化合物的给予的每一条件以适当方式设计的临床试验期间判定,且当然将视所需临床指标而变化。

[0396] 根据本发明的方法,本发明化合物以治疗有效量向个体给予,例如以减轻或改善个体的与SHP2磷酸酶活性有关的症状。此量容易通过熟悉本领域的技术人员基于已知程序判定,所述程序包括对在活体内确定的滴定曲线的分析以及本文所揭示的方法及分析。

[0397] 在一些实施例中,所述方法包含给予治疗有效剂量的本发明化合物。在一些实施例中,治疗有效剂量为每公斤体重至少约0.0001mg、每公斤体重至少约0.001mg、每公斤体重至少约0.01mg、每公斤体重至少约0.05mg、每公斤体重至少约0.1mg、每公斤体重至少约0.25mg、每公斤体重至少约0.3mg、每公斤体重至少约0.5mg、每公斤体重至少约0.75mg、每公斤体重至少约1mg、每公斤体重至少约2mg、每公斤体重至少约3mg、每公斤体重至少约4mg、每公斤体重至少约5mg、每公斤体重至少约6mg、每公斤体重至少约7mg、每公斤体重至少约8mg、每公斤体重至少约9mg、每公斤体重至少约10mg、每公斤体重至少约15mg、每公斤体重至少约20mg、每公斤体重至少约25mg、每公斤体重至少约30mg、每公斤体重至少约40mg、每公斤体重至少约50mg、每公斤体重至少约75mg、每公斤体重至少约100mg、每公斤体重至少约200mg、每公斤体重至少约250mg、每公斤体重至少约300mg、每公斤体重至少约350mg、每公斤体重至少约400mg、每公斤体重至少约450mg、每公斤体重至少约500mg、每公斤体重至少约550mg、每公斤体重至少约600mg、每公斤体重至少约650mg、每公斤体重至少约700mg、每公斤体重至少约750mg、每公斤体重至少约800mg、每公斤体重至少约900mg或每公斤体重至少约1000mg。应认识到,本文所列剂量中的任一者可构成上限或下限剂量范围,且可与任何其他剂量组合以构成包含上限值及下限值的剂量范围。

[0398] 在一些实施例中,治疗有效剂量介于每公斤体重约0.1mg至约10mg、每公斤体重约0.1mg至约6mg、每公斤体重约0.1mg至约4mg或每公斤体重约0.1mg至约2mg的范围内。

[0399] 在一些实施例中,治疗有效剂量介于约1至500mg、约2至150mg、约2至120mg、约2至80mg、约2至40mg、约5至150mg、约5至120mg、约5至80mg、约10至150mg、约10至120mg、约10至80mg、约10至40mg、约20至150mg、约20至120mg、约20至80mg、约20至40mg、约40至150mg、约40至120mg或约40至80mg的范围内。

[0400] 在一些实施例中,所述方法包含单次给药或给予(例如,以单次注射或沉积的形式)。替代地,所述方法包含在约2至约28天或约7至约10天或约7至约15天或更长时间内,向有需要的个体每日给予一次、每日给予两次、每日给予三次或每日给予四次。在一些实施例中,所述方法包含长期给予。在其他实施例中,所述方法包含在数周、数月、数年或数十年的疗程内给予。在其他实施例中,所述方法包含在数周的疗程内给予。在其他实施例中,所述方法包含在数月的疗程内给予。在其他实施例中,所述方法包含在数年的疗程内给予。在其他实施例中,所述方法包含在数十年的疗程内给予。

[0401] 所给予剂量可视已知因子而变化,所述因子诸如活性成分的药力学特征以及其投药模式及途径;活性成分的给予时间;接受者的年龄、性别、健康状况及体重;症状的性质及程度;并行治疗的种类、治疗频率及所需效果;以及分泌速率。所有所述因子皆容易判定,且熟悉本领域的技术人员可使用所述因子来调整或滴定剂量及/或给药方案。

[0402] 组合物中所采用的精确剂量亦将视投药途径而定,且应根据医师判断及各个体的情况决定。在本发明的特定实施例中,经口给予本发明化合物的适合剂量范围通常为每天约1mg至每天约1000mg。在一些实施例中,口服剂量为每天约1mg至每天约800mg。在一些实施例中,口服剂量为每天约1mg至每天约500mg。在一些实施例中,口服剂量为每天约1mg至每天约250mg。在一些实施例中,口服剂量为每天约1mg至每天约100mg。在一些实施例中,口服剂量为每天约5mg至每天约50mg。在一些实施例中,口服剂量为每天约5mg。在一些实施例中,口服剂量为每天约10mg。在一些实施例中,口服剂量为每天约20mg。在一些实施例中,口服剂量为每天约30mg。在一些实施例中,口服剂量为每天约40mg。在一些实施例中,口服剂量为每天约50mg。在一些实施例中,口服剂量为每天约60mg。在一些实施例中,口服剂量为每天约70mg。在一些实施例中,口服剂量为每天约100mg。应认识到,本文所列剂量中的任一者可构成上限或下限剂量范围,且可与任何其他剂量组合以构成包含上限值及下限值的剂量范围。

[0403] 本发明的化合物及/或组合物中的任一者可提供于包含所述化合物及/或组合物的试剂盒中。因此,在一些实施例中,本发明的化合物及/或组合物提供于试剂盒中。

[0404] 熟悉本领域的技术人员将认识到,或能够仅使用习知实验来确定本文中所描述的本发明的特定实施例的许多等效物。所述等效物意欲在本发明的范畴内。

[0405] 通过以下非限制性实例进一步描述本发明。

[0406] 实例

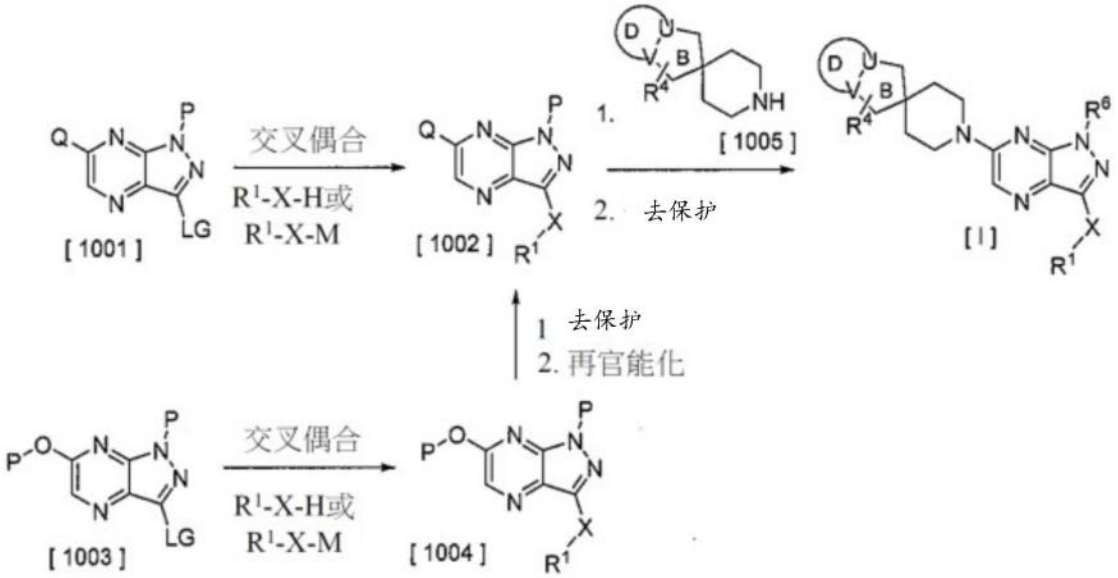
[0407] 本文所述的化合物可基于本文所含的教示及此项技术中已知的合成程序以多种方式来制备。在下文所描述合成方法的描述中,应理解,除非另外指示,否则所有提出的反应条件(包括溶剂选择、反应氛围、反应温度、实验持续时间及处理程序)均可经选择作为该反应的标准条件。熟习有机合成的技术者应理解,分子各个部分上所存在的官能基必须与所提出的试剂及反应物兼容。不与反应条件兼容的取代基将对于熟悉本领域的技术人员显而易见,且因此指示替代方法。用于实例的起始物质为市售的或容易通过标准方法由已知物质来制备。

[0408] 本文中鉴别为“中间物”的化合物中的至少一些经涵盖作为本发明化合物。

[0409] 本文提供实例以有助于对本发明更透彻理解。以下实例用于说明制备及实践本发明的主题的例示性模式。然而,本发明的范畴不应理解为限于此等实例中所揭示的特定实

施例,所述实例仅为说明性的。举例而言,式(I)化合物一般可根据例示性流程1制备:

[0410]



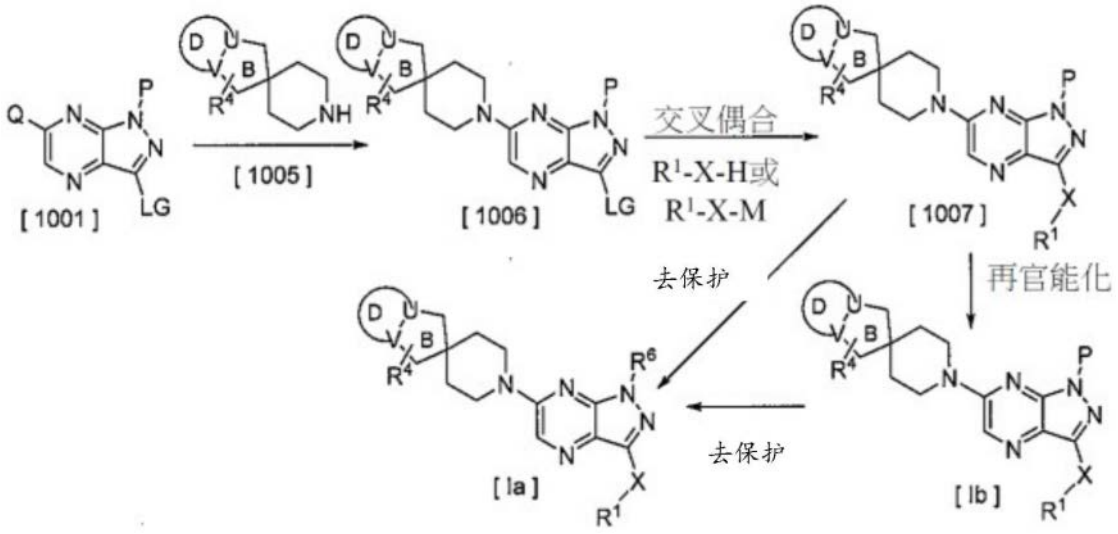
[0411] 流程1

[0412] 其中X、R^1、R^6、R^4、U、B及D如本文中其他处所定义,Q独立地为卤素(诸如Cl、Br、I及其类似者)或任何其他脱离基(诸如OSO_2Me、OMs、OTs、OTf及其类似者)。LG为脱离基,诸如Cl、Br、I、OTs、OTf及其类似者,且P为保护基,诸如4-甲氧基苯甲基及其类似者。可使用的替代保护基描述于例如Greene等人,Protective Groups in Organic Synthesis(第4版2006)中。

[0413] 如流程1中所展示,芳基化合物(诸如式1001化合物)与金属化部分或其他活化部分进行交叉偶合反应,得到式1002化合物。式1002化合物随后与胺(诸如化合物1005)进行取代反应,接着去除保护基,得到式(I)化合物。在一些实施例中,LG为I。在一些实施例中,LG为Cl。在一些实施例中,LG为OTf或OTs。替代地,受保护的杂芳基醚(诸如式1003化合物)进行交叉偶合反应,得到式1004化合物。随后去除醚保护基且活化所得羟基以形成Q基团(诸如OSO_2Me、OMs、OTs、OTf及其类似者),形成式1002化合物,其随后可向前用于制备具有式(I)的化合物。

[0414] 替代地,本发明化合物一般可根据例示性流程2制备:

[0415]



[0416] 流程2

[0417] 其中X、R^1、R^6、R^4、U、B及D如本文中其他处所定义,Q独立地为卤素(诸如Cl、Br、I及其类似者)或任何其他脱离基(诸如OSO_2Me、OMs、OTs、OTf及其类似者)。LG为脱离基,诸如Cl、Br、I、OTs、OTf及其类似者,且P为保护基,诸如4-甲氧基苯甲基及其类似者。可使用的替代保护基描述于例如Greene等人,Protective Groups in Organic Synthesis(第4版2006)中。

[0418] 如流程2中所展示,芳基化合物(诸如式1001化合物)与胺(诸如1005)进行取代反应,得到式1006化合物。式1006化合物随后与金属化部分或其他活化部分进行交叉偶合反应,得到式1007化合物。在一些实施例中,可去除式1007化合物的保护基,产生式(I)化合物。在其他实施例中,式1007化合物可保持受保护,且R^1部分上的官能基通过一般熟悉本领域的技术人员已知的方法再官能化。

[0419] 在一些实施例中,交叉偶合反应为布赫瓦尔德-哈特维希反应(Buchwald-Hartwig reaction)。在一些实施例中,交叉偶合反应为Chan-Lam偶合反应。在一些实施例中,交叉偶合反应为乌尔曼反应(Ullmann reaction)。在一些实施例中,交叉偶合反应为铃木反应(Suzuki reaction)。在一些实施例中,交叉偶合反应为Stille反应。在一些实施例中,交叉偶合反应为根岸反应(Negishi reaction)。在一些实施例中,交叉偶合反应为桧山反应(Hiyama reaction)。如一般技术者将显而易见,可使用其他交叉偶合反应。

[0420] 在一些实施例中,在酸性条件(诸如含HBr的AcOH)下去除保护基。去除保护基的条件将视保护基的性质而定。去除各种保护基的条件可见于例如Greene等人,Protective Groups in Organic Synthesis(第4版2006)中。

[0421] 监测反应,且使用以下方法中的一者来表征最终产物。LCMS标准条件为:Waters HPLC系统,其装备有Alliance 2695主模块、Waters996二极管数组侦测器及ZQ micromass ESI-MS侦测器。移动相A:H_2O(10.0mM NH_4HCO_2),移动相B:CH_3CN。HPLC条件为:XBridge C18管柱,4.6×30mm,3.5μm,0.0至0.2分钟等度(5%B),0.2至2.0分钟梯度(5-100%B),3.0至3.0分钟等度(100%B);流动速率:3.0mL/min;UV通道:254nm。

[0422] 使用半制备型HPLC A、半制备型HPLC B或半制备型SFC来进行一些外消旋产物的纯化。半制备型HPLC A:Gilson 215系统,其装备有Waters 996二极管数组侦测器及Waters 2525泵。半制备型HPLC B:Waters 2767系统,其装备有Waters 996二极管数组侦测器、2×Waters515泵、Waters 2525泵及ZQ micromass ESI-MS侦测器。半制备型SFC:Mettler Toledo Minigram SFC,其装备有Knauer K-2501UV侦测器及Alcott型号1719自动取样器。

[0423] 使用分析型HPLC A进行产物均质性及对映异构体过量判定:Agilent 1100HPLC系统,其装备有Agilent G1315A二极管数组侦测器。

[0424] 缩写:

[0425] Ac:乙酰基

[0426] AcOH或HOAc:乙酸

[0427] ACN或MeCN:乙腈

[0428] Anhyd:无水

[0429] Aq:水溶液

[0430] BINAP:2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联萘基

[0431] Bn:苯甲基

[0432] Boc:叔丁氧基羰基

[0433] Boc_2O:二碳酸二叔丁酯

[0434] BPO:过氧化苯甲酰

[0435] BOP:苯并三唑-1-基氧基参(二甲基胺基)鏻六氟磷酸盐

[0436] CSA:樟脑磺酸

[0437] d:天

[0438] DAST:三氟化二乙基胺基硫

[0439] dba:二苯亚甲基丙酮

[0440] DBU:1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯

[0441] DCE:1,2-二氯乙烷

[0442] DCM:二氯甲烷

[0443] DEA:二乙胺

[0444] DHP:二氢吡喃

[0445] DIBAL-H:氢化二异丁基铝

[0446] DIPEA:N,N-二异丙基乙胺

[0447] DMA:N,N-二甲基乙酰胺

[0448] DME:1,2-二甲氧基乙烷

[0449] DMAP:4-二甲基胺基吡啶

[0450] DMF:N,N-二甲基甲酰胺

[0451] DMSO:二甲亚砜

[0452] dppf:1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁

[0453] EDC或EDCI:1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳化二亚胺盐酸盐

[0454] ee:对映异构体过量

[0455] ESI:电喷雾电离

[0456] EA:乙酸乙酯

[0457] EtOAc:乙酸乙酯

[0458] EtOH:乙醇

[0459] FA:甲酸

[0460] h或hrs:小时

[0461] HATU:N,N,N',N'-四甲基-O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)六氟磷酸盐

[0462] HCl:盐酸

[0463] HPLC:高效液相层析

[0464] IPA:异丙醇

[0465] K_2CO_3:碳酸钾

[0466] LAH:氢化锂铝

[0467] LDA:二异丙胺基锂

[0468] M:莫耳

[0469] MeOH:甲醇

[0470] Me_2S:二甲硫

[0471] MeONa:甲醇钠

[0472] MeI:碘甲烷

[0473] min:分钟

[0474] mL:毫升

[0475] mM:毫摩尔

[0476] mmol:毫摩尔

[0477] MTBE:甲基叔丁基醚

[0478] nBuLi:正丁基锂

[0479] NaOH:氢氧化钠

[0480] Na_2SO_4:硫酸钠

[0481] NBS:N-溴丁二酰亚胺

[0482] NCS:N-氯丁二酰亚胺

[0483] NMP:N-甲基吡咯烷

[0484] NMR:核磁共振

[0485] ℃:摄氏度

[0486] PE:石油醚

[0487] $POCl_3$:氧氯化磷

[0488] PPh_3:三苯膦

[0489] Rel:相对

[0490] R.T.或rt:室温

[0491] RuPhos:2-二环已基膦基-2',6'-二异丙氧基联苯sat:饱和

[0492] SFC:超临界流体层析

[0493] $SOCl_2$:二氯化硫

[0494] TBAB:溴化四丁基铵

[0495] TEA:三乙胺

[0496] Tf:三氟甲烷磺酸酯

[0497] TfAA、TFMSA或Tf_2O:三氟甲烷磺酸酐

[0498] TFA:三氟乙酸

[0499] TIPS:三异丙基硅烷基

[0500] THF:四氢呋喃

[0501] THP:四氢吡喃

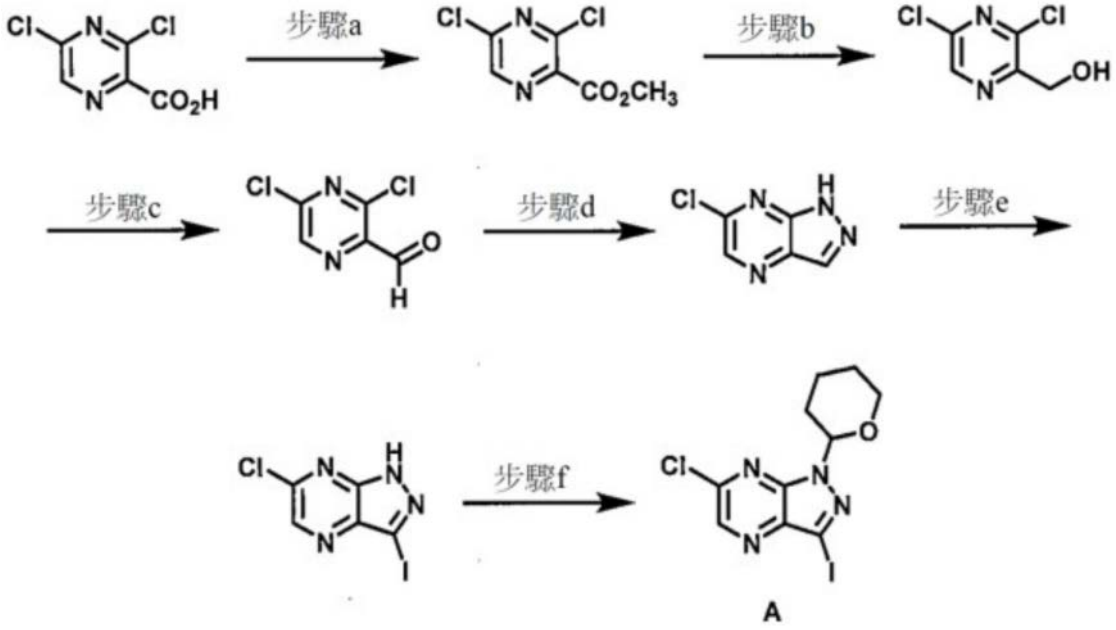
[0502] TLC:薄层层析

[0503] wt:重量

[0504] Xantphos:4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基二苯并吡喃

[0505] 中间物的合成:

[0506] 6-氯-3-碘-1-(氧杂环已烷-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪,中间物A

[0507] 

[0508] 步骤a:在100mL圆底烧瓶中,将3,5-二氯吡嗪-2-甲酸(3.65g,18.9mmol)及$NaHCO_3$(4.70g,22.7mmol)溶解于二甲基甲酰胺(38mL)中。逐滴添加碘甲烷(7.14mL,113mmol),且在室温下搅拌所得混合物隔夜。混合物用水(50mL)稀释且用乙酸乙酯(3×15mL)萃取。经合并的有机物用盐水(4×10mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且减压浓缩。在高真空干燥2至3小时之后,获得呈微黄色固体状的3,5-二氯吡嗪-2-甲酸甲酯(3.77g,96%)。^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ8.57(s,1H),4.03(s,3H)。

[0509] 步骤b:将3,5-二氯吡嗪-2-甲酸甲酯(5.0g,24.2mmol)溶解于无水四氢呋喃(242mL)与甲醇(27mL)的9:1混合物中。用冰/水浴将混合物冷却至1.5至2℃,且在此温度下搅拌10分钟。随后谨慎添加硼氢化锂于THF(13.3mL,26.6mmol)中的2M溶液,保持温度低于4至5℃。添加后,在0至4℃下再搅拌反应混合物10至15分钟。向烧瓶中添加甲醇(120mL),且在室温下搅拌混合物15分钟。将反应物缓慢倾入1M HCl溶液(100mL)与乙酸乙酯(200mL)的混合物中。在室温下搅拌所得混合物15分钟。水层用乙酸乙酯(3×150mL)萃取,且经合并的有机物用盐水(2×100mL)洗涤,经无水$MgSO_4$干燥,过滤且减压浓缩。在高真空干燥2小时之后,获得呈黄色油状物的(3,5-二氯吡嗪-2-基)甲醇(4.3g,99%产率)。^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ8.52(s,1H),4.85(s,2H)。

[0510] 步骤c:将(3,5-二氯吡嗪-2-基)甲醇(4.3g,24mmol)溶解于二氯甲烷(100mL)中,且随后一次添加全量MnO_2(20.2g,240mmol)。在室温下搅拌所得深色不匀相混合物16小时。此后,将反应混合物用音波处理5分钟,且向反应混合物中添加另外的MnO_2(4g)。在室温下搅拌所得悬浮液2小时。随后经由硅藻土垫过滤混合物,且用二氯甲烷洗涤滤饼。减压浓缩滤液,在高真空干燥30分钟之后,得到呈浅黄色油状物的3,5-二氯吡嗪-2-甲醛(2.36g,56%产率)。^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ10.29(s,1H),8.71(s,1H)。

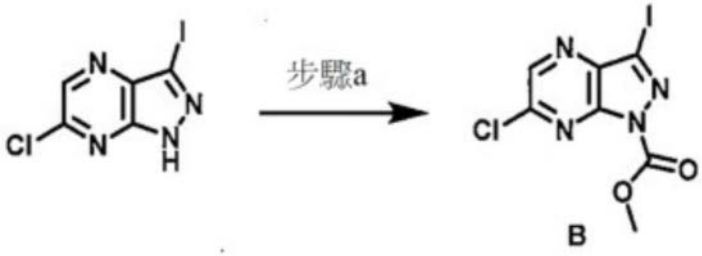
[0511] 步骤d:将3,5-二氯吡嗪-2-甲醛(2.9g,16.4mmol)溶解于N-甲基-2-吡咯烷酮(16mL)中,随后逐滴添加水合肼(0.78mL,49.2mmol)。在65℃下搅拌所得棕色悬浮液40分钟。此后,添加另外的水合肼(0.4mL),且在65℃下搅拌混合物2小时。将混合物冷却至室温,倾入1MHCl溶液(100mL)中,且添加乙酸乙酯(400mL)。水层用乙酸乙酯(2×100mL)萃取,且

经合并的有机物用盐水(300mL)洗涤,经无水$MgSO_4$干燥,过滤且减压浓缩。通过逆相层析(0至50%梯度的乙腈/10mM甲酸铵水溶液)纯化黄色粗残余物,冻干后得到呈淡棕色固体状的6-氯-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪(800mg,32%产率)。^{1}H-NMR(500MHz,CD_3OD)δ8.58(s,1H),8.34(s,1H)。

[0512] 步骤e:将6-氯-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪溶解于乙腈(24mL)中。依次添加N-碘丁二酰亚胺(3.43g,14.5mmol)及四氟硼酸溶液(2.8mL,21.7mmol,48%于水中)。随后在回流下搅拌所得棕色/橙色混合物2小时。形成米色/棕色沉淀且将混合物冷却至室温,随后将混合物置放于冰/水浴中5分钟。通过过滤收集所得固体且用冷的乙腈洗涤,在高真空干燥之后得到呈黄色固体状的6-氯-3-碘-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪(1.81g,89%产率)。LCMS[M+H]$^+$=280.9;^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ8.59(s,1H)。

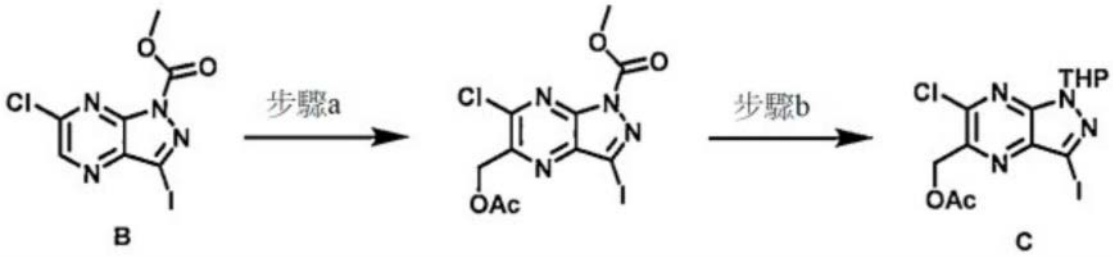
[0513] 步骤f:将6-氯-3-碘-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪(850mg,3mmol)溶解于二氯甲烷(15mL)中。向烧瓶中依次添加3,4-二氢-2H-吡喃(0.85mL,9.1mmol)及单水合对甲苯磺酸(176mg,0.91mmol)。在室温下搅拌所得混合物10分钟。混合物随时间变得匀相且变成浅黑色。此后,向烧瓶中添加饱和$NaHCO_3$水溶液(20mL),且搅拌该两相混合物10分钟。分离各层,且有机层用盐水(20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且减压浓缩。通过急骤层析(0至50%梯度的乙酸乙酯/己烷)纯化粗残余物,在高真空干燥隔夜之后,得到呈灰白色固体状的6-氯-3-碘-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪(1.02g,93%产率)。LCMS[M+H]$^+$=364.9,[M-THP+H]$^+$=281.0;^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ8.56(s,1H),5.96(dd,J=10.4,2.6Hz,1H),4.16-4.06(m,1H),3.82-3.74(m,1H),2.72-2.58(m,1H),2.21-2.11(m,1H),2.01-1.94(m,1H),1.89-1.70(m,2H),1.69-1.59(m,1H)。

[0514] 6-氯-3-碘-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-甲酸甲酯,中间物B

[0515] 

[0516] 步骤a:将氢化钠(213mg,5.34mmol)于DMF(10mL)中的溶液冷却至0℃,随后添加6-氯-3-碘-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪(1g,3.56mmol,经由中间物A的步骤a至e合成)。使反应混合物升温至室温且搅拌反应物2.25小时。随后使反应混合物冷却至0至10℃且添加氯甲酸甲酯(817μL,10.6mmol),并且搅拌反应混合物20分钟。完成后,添加水(20mL),随后将混合物倾入水(60mL)中。过滤反应混合物,且用水洗涤固体,得到呈白色固体状的6-氯-3-碘-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-甲酸甲酯(1.71g,粗产物)。LCMS m/z[M+H]$^+$=338.9。

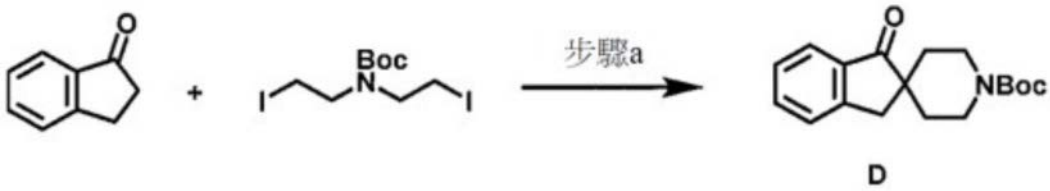
[0517] 乙酸[6-氯-3-碘-1-(氧杂环己烷-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-5-基]甲酯,中间物C

[0518] 

[0519] 步骤a:向圆底烧瓶中装入6-氯-3-碘-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-甲酸甲酯(525mg,1.55mmol,中间物B)、2-(乙酰氧基)乙酸(1.46g,12.4mmol)、硝酸银(52.6mg,0.31mmol)以及乙腈(15mL)及水(9mL)。向混合物中添加过硫酸铵(2.82g,12.4mmol),且将反应物加热至85℃。2小时后,将反应物冷却至室温且倾入乙酸乙酯及盐水中。将有机层预吸收至硅胶上且通过管柱层析纯化(用乙酸乙酯及庚烷溶离),得到呈白色固体状的5-[(乙酰氧基)甲基]-6-氯-3-碘-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-甲酸甲酯(225mg,35%产率)。LCMS m/z[M+H]$^+$=410.9。

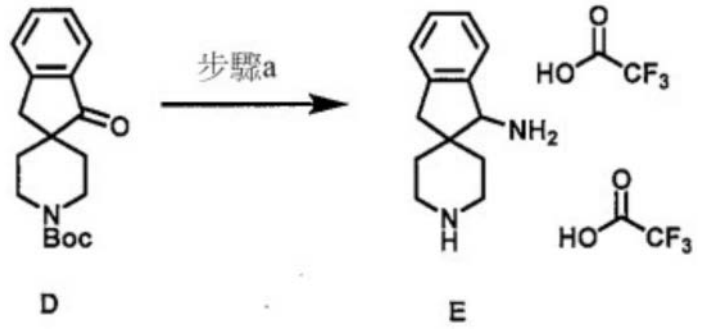
[0520] 步骤b:在室温下向含有含5-[(乙酰氧基)甲基]-6-氯-3-碘-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-甲酸甲酯(220mg,0.5358mmol)的二氯甲烷(4mL)的反应管中装入哌啶(52.9μL,0.5358mmol)。15分钟后,添加另外的哌啶(0.2当量)。15分钟后,添加3,4-二氢-2H-吡喃(145μL,1.60mmol)及4-甲基苯-1-磺酸(92.2mg,0.5358mmol)。30分钟后,将反应混合物预吸收至硅胶上且通过管柱层析纯化(用乙酸乙酯及庚烷溶离),得到呈白色固体状的乙酸[6-氯-3-碘-1-(氧杂环己烷-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-5-基]甲酯。LCMS m/z[M+H]$^+$=437.0。

[0521] 3-氧代-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁酯,中间物D

[0522] 

[0523] 向NaH(486mg,60%)于DMF(20mL)中的溶液中添加含2,3-二氢-1H-茚-1-酮(541mg,4.10mmol)的DMF(10mL)。在10℃下搅拌反应物30分钟。随后添加含N-(2-氯乙基)-N-(2-碘乙基)胺基甲酸叔丁酯(1.37g,4.10mmol)的DMF(10mL),并且搅拌反应物且将其加热至50℃后保持12小时。反应混合物用水(100.0mL)稀释且用乙酸乙酯(100.0mL×2)萃取。经合并的有机层用水(100.0mL)及盐水(100.0mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且减压浓缩,得到残余物。通过管柱层析(石油醚/乙酸乙酯=100:0至100:10)纯化残余物,得到呈棕色油状物的3-氧代-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁酯(220mg,18%产率)。LCMS m/z[M+H-100]$^+$=202.1。

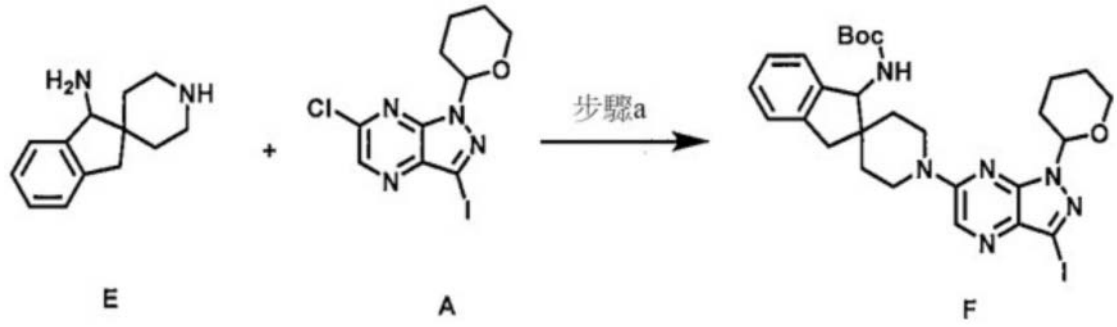
[0524] 1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-胺,中间物E

[0525] 

D E

[0526] 在微波小瓶中添加5-氯-1-氧代-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁酯(500mg,1.65mmol,中间物D)及MeOH(2.5mL)。随后向反应混合物中添加乙酸胺(1.90g,24.7mmol)及亚胺基甲烷化三硼烷-1-基鎓三氢化钠(175mg,1.98mmol),在微波下在110℃下加热该反应混合物1小时。随后,添加另外15当量的乙酸铵及1.2当量的氰基硼氢化钠,且在110℃下在微波下加热反应混合物1.5小时。随后浓缩反应混合物,且随后添加2N NaOH(5mL)。随后用EtOAc(2×5mL)萃取混合物,且有机层经Na_2SO_4干燥。过滤并浓缩混合物,得到呈无色油状物的粗产物。通过管柱层析(0至10%MeOH/DCM+1%NH_4OH)纯化油状物,得到1-胺基-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯(185mg,0.612mmol)。随后将此中间物溶解于DCM(4mL)中且添加TFA(1mL),并且在室温下搅拌反应混合物16小时。真空浓缩反应混合物,且使残余物与甲苯共沸3次。分离呈泡沫固体状的1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-胺(307mg,43%产率,2TFA盐)。LCMS m/z$[M+H]^+$=203.1。

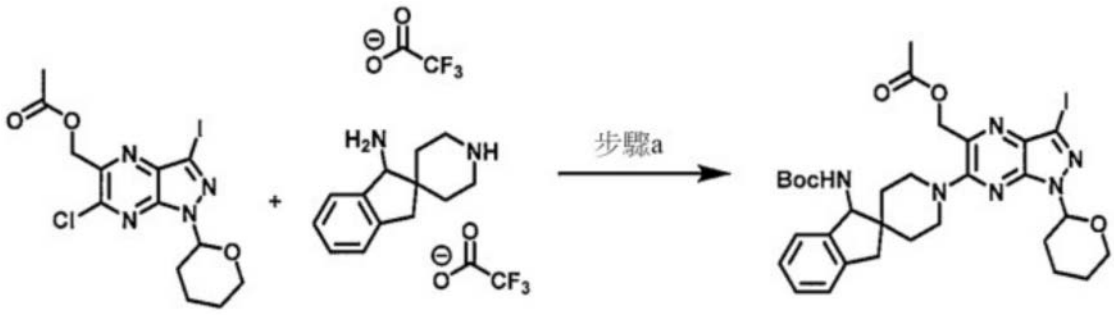
[0527] (1'-(3-碘-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-基)胺基甲酸叔丁酯,中间物F

[0528] 

E A F

[0529] 步骤a:将1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-胺二盐酸盐(800.0mg,2.9mmol,中间物E)、6-氯-3-碘-1-(氧杂环己烷-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪(1.05g,2.9mmol,中间物A)及Et_3N(2.0mL,14.4mmol)于DMF(20mL)中的混合物在60℃下搅拌1小时。向反应混合物中添加Boc_2O(757.0mg,3.5mmol),且在60℃下再搅拌反应物2小时。反应混合物用EtOAc(150mL)稀释且用水(100mL×3)洗涤。浓缩有机层且通过硅胶管柱(EtOAc/石油醚=0至20%)纯化,得到呈白色固体状的N-{1'-[3-碘-1-(氧杂环己烷-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基]-1,3-二氢螺[茚-2,4′-哌啶]-3-基}胺基甲酸叔丁酯(1.50g,82%产率)。LCMS m/z$[M+H]^+$=653.1。

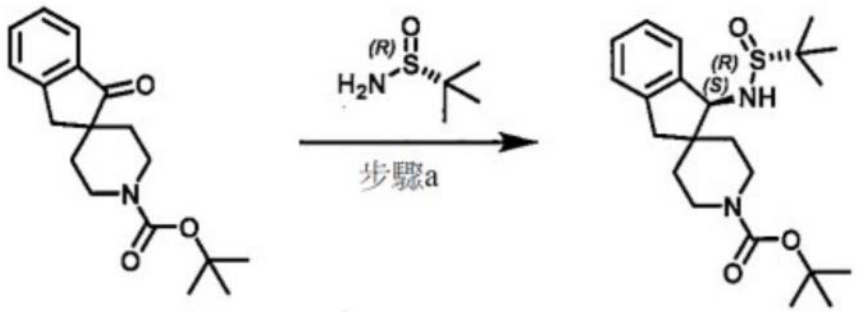
[0530] 乙酸(6-(1-((叔丁氧基羰基)胺基)-1,3-二氢螺[茚-2,4′-哌啶]-1′-基)-3-碘-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-5-基)甲酯,中间物G

[0531] 

C E G

[0532] 步骤a:向具有含乙酸[6-氯-3-碘-1-(氧杂环己烷-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-5-基]甲酯(76mg,0.1740mmol,中间物C)的DMF(0.13mL,1mL)的小瓶中添加含1,3-二氢螺[茚-2,4′-哌啶]-3-胺二三氟乙酸盐(89.4mg,0.2088mmol,中间物E)的1mL DMF及乙基双(丙-2-基)胺(121μL,0.696mmol,许尼希氏碱)。密封小瓶且将混合物加热至75℃。1小时后,添加更多的二氢螺[茚-2,4′-哌啶]-3-胺二三氟乙酸盐以及许尼希氏碱(240μL)。在形成乙酸(6-(1-胺基-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1′-基)-3-碘-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-5-基)甲酯之后,添加二碳酸叔丁酯(56.9mg,0.261mmol)且在室温下搅拌反应混合物48小时。为了完成转化,添加另外35mg Boc_2O,且将反应混合物加热至75℃后保持20分钟。将反应混合物冷却至室温,随后添加5%w/w LiCl溶液且用EtOAc萃取混合物。真空浓缩有机层且通过管柱层析(10g管柱,10至50%EtOAc/己烷)纯化残余物,得到乙酸(6-(1-((叔丁氧基羰基)胺基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基)-3-碘-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-5-基)甲酯(85mg,71%产率)。LCMS m/z$[M+H]^+$=703.3。

[0533] (S)-1-(((R)-叔丁基亚磺酰基)胺基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁酯,中间物H

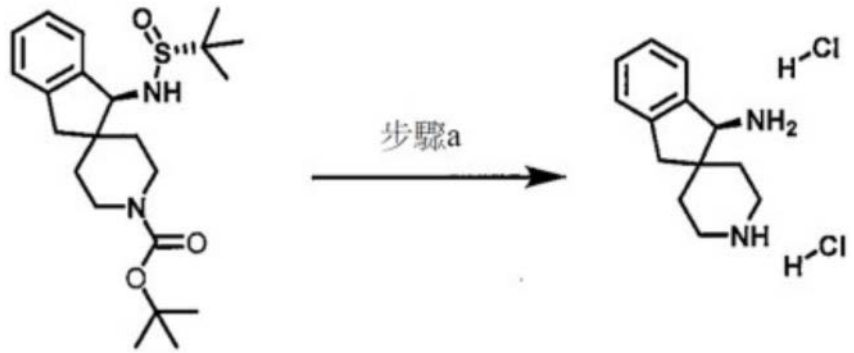
[0534] 

D H

[0535] 步骤a:将3-氧代-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁酯(1g,3.31mmol,中间物D)溶解于2-Me-THF(20mL)中。随后添加四钛-1-基鎓四乙醇化物(4.50mL,13.2mmol),接着添加(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(721mg,5.95mmol),且在90℃下搅拌反应混合物16小时。随后将反应混合物冷却至0℃且逐份添加硼氢化锂(1+)(79.2mg,3.64mmol),并且搅拌混合物0.5小时。反应物随后用甲醇淬灭且真空浓缩。添加EtOAc及水且用EtOAc萃取混合物,且有机层经Na_2SO_4干燥、过滤并浓缩。通过管柱层析(24g管柱,0至100%EtOAc/庚烷)纯化残余物,得到呈白色固体状的(3S)-3-{[(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰基]胺基}-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁酯(500mg,21%产率)。LCMS m/z$[M+H-100]^+$=307.0。

[0536] (S)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-胺,中间物I

[0537]

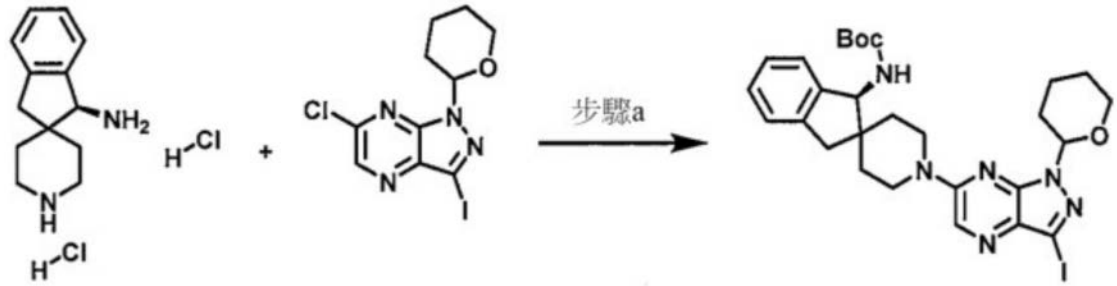


H I

[0538] 步骤a:将(3S)-3-{[(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰基]胺基}-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁酯(500mg,1.22mmol,中间物H)溶解于MeOH(15mL)中且添加盐酸(3.05mL,12.2mmol),并且在室温下搅拌反应混合物16小时。随后添加另外1mL 4N HCl且在室温下搅拌反应混合物1小时,随后将反应混合物加热至60℃后保持2小时。随后浓缩反应混合物。向残余物中添加MBTE,随后过滤残余物,得到呈白色固体状的(S)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-胺(335mg,99%产率)。LCMS m/z[M+H]$^+$=203.1。

[0539] ((1S)-1'-(3-碘-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-基)胺基甲酸叔丁酯,中间物J

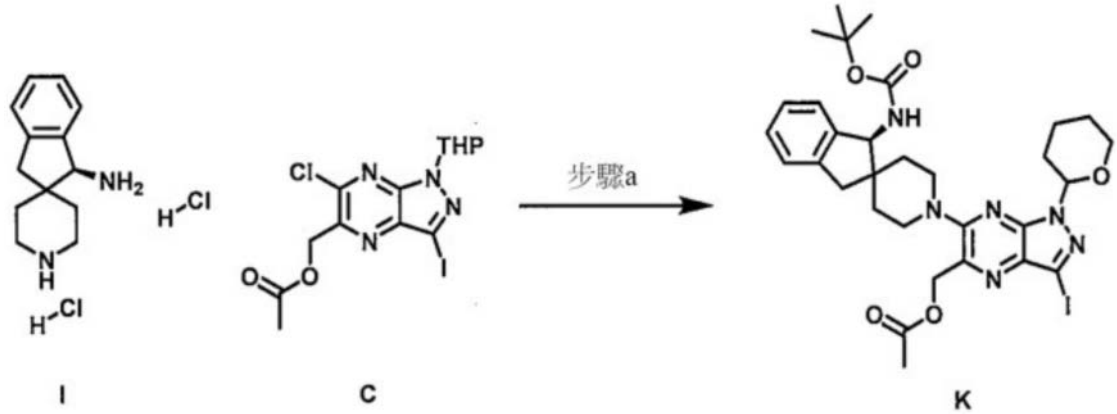
[0540]



I A J

[0541] 步骤a:将(3S)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-胺二盐酸盐(1.37g,5.01mmol,中间物I)溶解于DMF(15mL)中,随后添加6-氯-3-碘-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪(2g,7.13mmol,中间物A),接着添加乙基双(丙-2-基)胺(4.97mL,28.5mmol)。在75℃下搅拌反应物3小时,形成(1S)-1'-(3-碘-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-胺。将反应混合物冷却至室温,随后分成两份。向约10mL反应混合物中添加二碳酸二叔丁酯(1.79mL,7.84mmol),且在室温下搅拌反应混合物16小时。向反应混合物中添加EtOAc及水,且用EtOAc萃取反应物3次。经合并的有机层经$MgSO_4$干燥,过滤且浓缩至硅胶上。通过管柱层析(0至45%EtOAc/庚烷)纯化混合物,得到((1S)-1'-(3-碘-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-基)胺基甲酸叔丁酯(955mg,1.51mmol)。LCMS m/z[M+H]$^+$=631.1。

[0542] 乙酸(6-((S)-1-((叔丁氧基羰基)胺基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基)-3-碘-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-5-基)甲酯,中间物K

[0543] 

I C K

[0544] 步骤a:将乙酸[6-氯-3-碘-1-(氧杂环己烷-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-5-基]甲酯(528mg,1.21mmol,中间物C)溶解于DMF(10mL)中。随后向反应物中添加(3S)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-胺二盐酸盐(335mg,1.21mmol,中间物I),接着添加乙基双(丙-2-基)胺(844μL,4.84mmol),且在75℃下搅拌混合物16小时。随后将反应混合物冷却至室温并添加二碳酸二叔丁酯(305μL,1.33mmol),且在室温下搅拌反应物3小时。反应物随后用EtOAc及水稀释。分离各层,随后有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤且直接浓缩至SiO_2上。通过管柱层析(0至50%EtOAc/庚烷)纯化混合物,得到呈灰白色固体状的乙酸(6-((S)-1-((叔丁氧基羰基)胺基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基)-3-碘-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-5-基)甲酯(500mg,54%产率)。LCMS m/z$[M+H]^+$=703.3。

[0545] 1-(1,2,3,4-四氢喹喔啉-1-基)乙-1-酮,中间物L

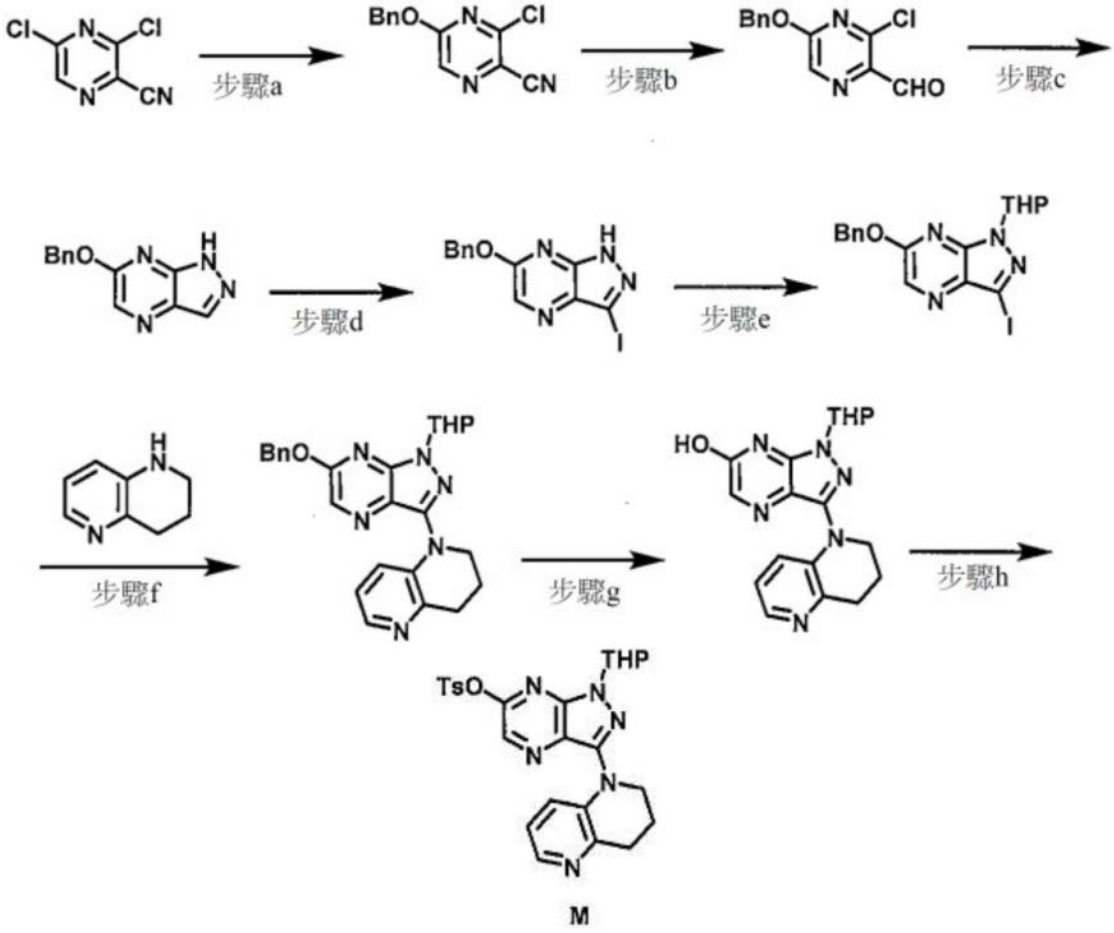
[0546] 

L

[0547] 步骤a:向1,2,3,4-四氢喹喔啉(500.0mg,3.7mmol,CAS编号3476-89-9)及Et_3N(770.0μL,5.6mmol)于DCM(20mL)中的0℃溶液中添加含AcCl(289.0μL,4.1mmol)的DCM(5mL),且在0℃下搅拌反应物0.5小时。浓缩反应物且通过硅胶管柱(EtOAc/石油醚=50%)纯化,得到呈黄色固体状的1-(1,2,3,4-四氢喹喔啉-1-基)乙-1-酮(530.0mg,80.9%产率)。LCMS m/z$[M+H]^+$=177.1。

[0548] 4-甲基苯-1-磺酸1-(氧杂环己烷-2-基)-3-(1,2,3,4-四氢-1,5-萘啶-1-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基酯,中间物M

[0549]



[0550] 步骤a:将BnOH(30.8g,0.285mol,29.6mL,1.1当量)于THF(450mL)中的溶液冷却至0℃。在0℃下向混合物中缓慢添加NaH(12.4g,0.311mol,60%油分散液,1.2当量)。添加之后,在25℃下搅拌混合物1小时。在-78℃下向所得溶液中添加3,5-二氯吡嗪-2-甲腈(45.0g,258.64mmol,1.0当量)于THF(450mL)中的溶液,且在-78℃下搅拌混合物0.5小时。随后将反应物倾入水(1.00L)中且用EtOAc(1.00L×3)萃取。经合并的有机层用盐水(500mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤且浓缩。在25℃下将残余物在10:1的石油醚/EtOAc(1.50L)中浆化0.5小时。过滤混合物且用石油醚(200mL)洗涤滤饼。减压干燥滤饼,得到呈白色固体状的5-(苯甲氧基)-3-氯吡嗪-2-甲腈(79.3g,300mmol,58%产率,93%纯度)。LCMS m/z$[M+H]^+$=245.9。^{1}H NMR(400MHz $CDCl_3$)δ8.23(s,1H),7.51-7.39(m,5H),5.48(s,2H)。

[0551] 步骤b:在N_2、-78℃下向5-(苯甲氧基)-3-氯吡嗪-2-甲腈(20.0g,75.6mmol,1.0当量)于THF(200mL)中的溶液中添加DIBAL-H(1.0M,227mL,3.0当量)。在-78℃下搅拌混合物1小时。在-78℃下通过10%HOAc水溶液(2.00L)淬灭反应物且用EtOAc(1.50L×3)萃取。用饱和$NaHCO_3$水溶液将经合并的有机层的pH调整至8至9并且分离该有机层。有机层用盐水(1.00L)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤且浓缩。将残余物在EtOAc(300mL)与石油醚(6.00L)的混合溶液中浆化。通过过滤收集沉淀,得到呈棕色油状物的5-(苯甲氧基)-3-氯吡嗪-2-甲醛(11.3g)。LCMS m/z$[2M+H]^+$=497.9;^{1}H NMR(400MHz $CDCl_3$)δ10.27(s,1H),8.33(s,1H),7.50-7.40(m,5H),5.51(s,2H)。

[0552] 步骤c:在25℃下搅拌5-(苯甲氧基)-3-氯吡嗪-2-甲醛(11.3g,45.4mmol,1.0当

量)及$NH_2NH_2.H_2O$(6.96g,137mmol,6.76mL,3.0当量)于EtOH(113mL)中的混合物。随后在25℃下向混合物中添加Et_3N(23.0g,228mmol,31.6mL,5.00当量)。将混合物加热至80℃且在80℃下搅拌16小时。随后浓缩反应物,得到残余物。残余物用EtOAc(500mL)溶解且用饱和NH_4Cl水溶液(500mL)洗涤。有机层经Na_2SO_4干燥,过滤且浓缩,得到呈棕色固体状的6-(苯甲氧基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪(9.5g,84%纯度,步骤b至c的产率47%)。LCMS m/z[M+H]$^+$=227.0;^{1}H NMR(400MHz $CDCl_3$)δ11.07(br s,1H),8.29(s,1H),8.25(s,1H),7.50-7.47(m,2H),7.44-7.36(m,3H),5.46(s,2H)。

[0553] 步骤d:在25℃下向6-(苯甲氧基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪(9.50g,35.4mmol,1.0当量)于DMF(190mL)中的溶液中添加NIS(10.4g,46.0mmol,1.3当量)。随后将混合物加热至80℃且搅拌1小时。随后将反应物冷却至25℃且随后倾入冰水(2.00L)中。用EtOAc(2.00L)萃取混合物。有机层用10%Na_2SO_3水溶液(500mL×2)及盐水(500mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤且浓缩,得到呈黄色固体状的6-(苯甲氧基)-3-碘-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪(24.7g,97%产率)。LCMS m/z[M+H]$^+$=352.8;^{1}HNMR(400MHz $CDCl_3$)δ10.73(br s,1H),8.27(s,1H),8.03(s,1H),7.50-7.47(m,2H),7.44-7.38(m,3H),5.46(s,2H)。

[0554] 步骤e:向6-(苯甲氧基)-3-碘-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪(12.1g,34.3mmol,1.0当量)于DCM(20.0mL)中的溶液中添加DHP(8.65g,103mmol,9.40mL,3.0当量)及$TsOH.H_2O$(1.96g,10.3mmol,0.3当量)。在25℃下搅拌混合物0.5小时。合并三个并行的批料以用于处理。将混合物倾入饱和$NaHCO_3$溶液(250mL)中且随后用EtOAc(250mL×2)萃取。有机层经合并且用盐水(500mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤且随后真空浓缩。通过硅胶层析(石油醚:EtOAc=30:1)纯化残余物,得到呈黄色固体状的6-(苯甲氧基)-3-碘-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪(34.0g,72%产率)。LCMS m/z[M+H]$^+$=436.8;^{1}H NMR(400MHz $CDCl_3$)δ8.24(s,1H),7.51(br d,J=6.8Hz,2H),7.45-7.37(m,3H),5.87(dd,J=2.6,10.2Hz,1H),5.50(d,J=1.6Hz,2H),4.19-4.11(m,1H),3.84-3.75(m,1H),2.74-2.61(m,1H),2.23-2.14(m,1H),1.99(br dd,J=2.4,12.8Hz,1H),1.86-1.75(m,2H),1.69-1.63(m,1H)。

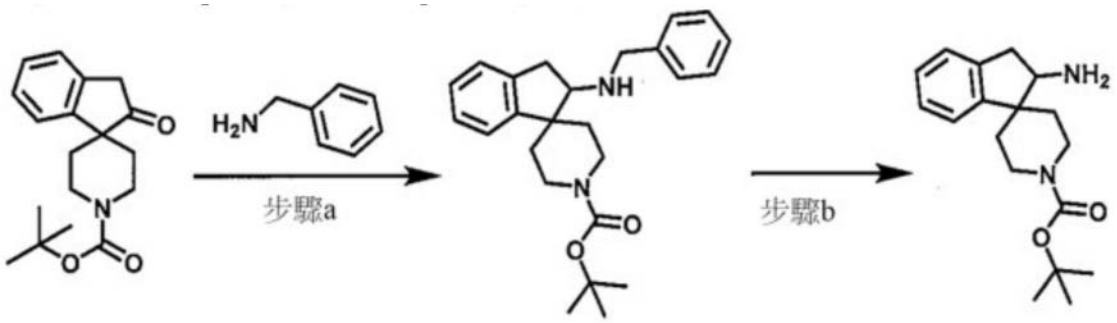
[0555] 步骤f:在N_2、25℃下向6-(苯甲氧基)-3-碘-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪(12.9g,27.9mmol,1.00当量)及1,2,3,4-四氢-1,5-萘啶(3.74g,27.9mmol,1.00当量)于甲苯(130mL)中的混合物中添加RuPhos(2.60g,5.57mmol,0.2当量)、$Pd_2(dba)_3$(766mg,836μmol,0.03当量)及Cs_2CO_3(27.3g,83.6mmol,3.0当量)。将混合物加热至100℃且在100℃下搅拌20小时。过滤混合物,且向滤液中添加水(500mL)并用EtOAc(500mL)萃取。经合并的有机层用0.5M HCl水溶液(200mL)洗涤。用DCM(200mL×2)进一步萃取水层。经合并的有机层(EtOAc及DCM)用饱和$NaHCO_3$(200mL)、盐水(200mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤且浓缩。通过快速硅胶层析(330g硅石管柱,溶离剂为10至30%乙酸乙酯/石油醚)纯化残余物,得到呈黄色固体状的1-(6-(苯甲氧基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-3-基)-1,2,3,4-四氢-1,5-萘啶(17.6g,64%产率)。LCMS m/z[M+H]$^+$=443.1;^{1}H NMR(400MHz $CDCl_3$)δ8.12(s,1H),8.05(dd,J=1.2,4.6Hz,1H),7.70(dd,J=1.2,8.4Hz,1H),7.52(br d,J=6.8Hz,2H),7.45-7.35(m,3H),6.97(dd,J=4.6,8.4Hz,1H),5.86(dd,J=2.4,10.2Hz,1H),5.50(d,J=2.2Hz,2H),4.19-4.12(m,2H),3.86-3.76(m,1H),3.07(t,J=6.6Hz,2H),2.73-2.58(m,1H),2.25-2.13(m,3H),1.98(br d,J=12.8Hz,1H),1.80(br t,J

＝9.7Hz,2H),1.74-1.63(m,2H)。

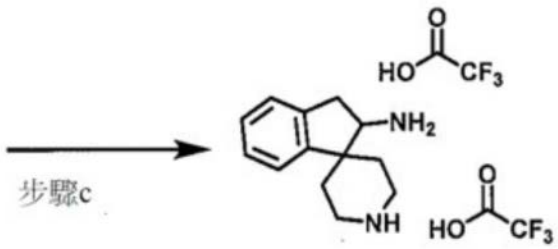
[0556] 步骤g:在N_2下向1-(6-(苯甲氧基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-3-基)-1,2,3,4-四氢-1,5-萘啶(9.00g,20.4mmol,1.00当量)于MeOH(950mL)中的溶液中添加$Pd(OH)_2/C$(1.14g,4.07mmol,50％纯度,0.20当量)。将悬浮液真空脱气且用H_2净化若干次。将混合物在25℃下在H_2(50psi)下搅拌30小时。合并2个并行的批料以用于处理。过滤混合物且减压干燥滤饼,得到呈浅黑色固体状的含有$Pd(OH)_2/C$的3-(3,4-二氢-1,5-萘啶-1(2H)-基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-醇(13.7g)。^{1}H NMR(400MHz $CDCl_3$)δ12.60(br s,1H),8.05-7.91(m,2H),7.64(br d,J＝8.4Hz,1H),7.02(dd,J＝4.4,8.2Hz,1H),5.68(br d,J＝8.7Hz,1H),4.02(br s,2H),3.94(br d,J＝11.2Hz,1H),3.67-3.58(m,1H),2.94(br t,J＝6.4Hz,2H),2.40-2.30(m,1H),2.11-1.98(m,3H),1.89(br d,J＝10.8Hz,1H),1.71(br s,1H),1.55(br s,2H)。

[0557] 步骤h:在25℃下向3-(3,4-二氢-1,5-萘啶-1(2H)-基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-醇(7.00g,19.9mmol,1.0当量)于DCM(70.0mL)中的混合物中添加DIPEA(2.82g,21.9mmol,3.81mL,1.1当量)。随后将混合物冷却至0℃,且在0℃下添加p-TsCl(4.54g,23.9mmol,1.20当量)于DCM(70.0mL)中的溶液。在0至10℃下搅拌混合物1小时。合并2个并行的批料以用于处理。将反应物倾入冰水(250mL)中且用EtOAc(250mL×3)萃取。经合并的有机层用盐水(200mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤且浓缩。通过硅胶层析(石油醚:EtOAc＝5:1至1:1)纯化残余物,得到呈红色泡沫状的4-甲基苯磺酸3-(3,4-二氢-1,5-萘啶-1(2H)-基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基酯(16.4g,76％产率)。LCMS m/z$[M+H]^+$＝507.1;^{1}H NMR(400MHz $CDCl_3$)δ8.23(s,1H),8.10(dd,J＝1.4,4.6Hz,1H),8.00(d,J＝8.4Hz,2H),7.76(dd,J＝1.4,8.4Hz,1H),7.41(d,J＝8.2Hz,2H),7.00(dd,J＝4.6,8.4Hz,1H),5.68(dd,J＝2.4,10.5Hz,1H),4.19-4.13(m,2H),4.10(br s,1H),3.72(dt,J＝2.4,11.2Hz,1H),3.06(t,J＝6.6Hz,2H),2.59-2.51(m,1H),2.49(s,3H),2.22-2.11(m,3H),1.91(br dd,J＝2.2,12.9Hz,1H),1.79-1.71(m,2H),1.64(br d,J＝6.8Hz,1H)。

[0558] 2,3-二氢螺[茚-1,4'-哌啶]-2-胺,中间物N



[0559]



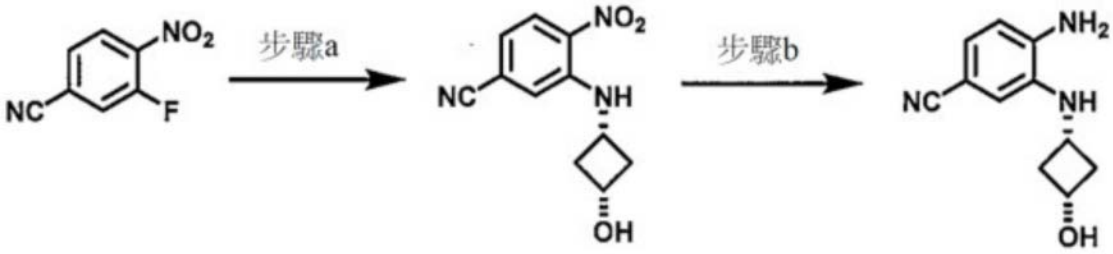
N

[0560] 步骤a:将2-氧代-2,3-二氢螺[茚-1,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁酯(500mg,1.65mmol,CAS编号241819-85-2)及1-苯基甲胺(264mg,2.47mmol)溶解于DCE(10mL)中。随后添加乙酸(9.42μL,0.165mmol)且在室温下搅拌反应混合物1小时。接着,添加氰基硼酸钠(155mg,2.47mmol)且在室温下搅拌反应物48小时。随后将反应物加热至50℃后保持2.5小时,随后添加AcOH(90μL),且在50℃下再搅拌反应物48小时。反应物随后用饱和碳酸氢钠水溶液(5mL)稀释且用EtOAc(3×10mL)萃取。经合并的有机相用盐水洗涤且浓缩。通过管柱层析(0至100%EtOAc/庚烷)纯化残余物,得到呈黄色油状物的2-(苯甲基胺基)-2,3-二氢螺[茚-1,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁酯(242mg,37%产率)。LCMS m/z[M+H]$^+$=393.5。

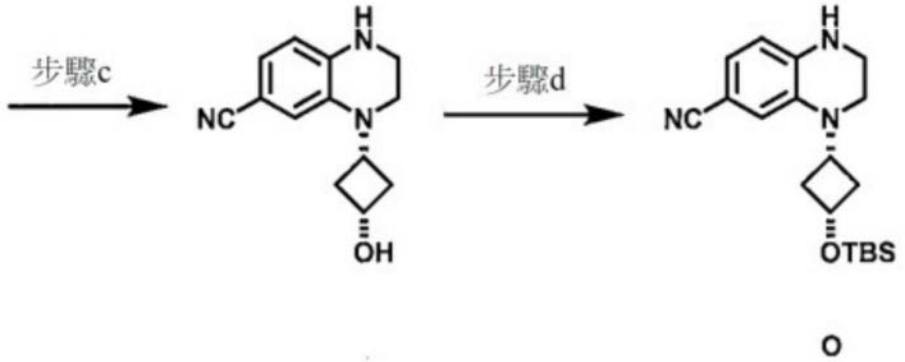
[0561] 步骤b:将2-(苯甲基胺基)-2,3-二氢螺[茚-1,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁酯(242mg,0.616mmol)及三氟乙酸(70.2mg,0.616mmol)溶解于MeOH(5mL)中。随后在室温下使反应混合物循环通过3巴氢气下具有10%Pd/C滤筒的H-Cube 2小时。随后浓缩反应混合物且通过管柱层析(0至100%EtOAc/庚烷,接着0至10%MeOH/DCM+1%NH_4OH)纯化,得到2-胺基-2,3-二氢螺[茚-1,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁酯(68mg,37%产率)。

[0562] 步骤c:将2-胺基-2,3-二氢螺[茚-1,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁酯(68mg,0.23mmol)溶解于MeOH(2mL)中,随后添加TFA(1mL)且在室温下搅拌反应混合物1小时。浓缩反应混合物,用甲苯冲洗且高真空干燥1小时,得到2,3-二氢螺[茚-1,4'-哌啶]-2-胺(40.0mg,41%产率,2TFA)。LCMS m/z[M+H]$^+$=203.3。

[0563] 4-[顺-3-[(叔丁基二甲基硅烷基)氧基]环丁基]-1,2,3,4-四氢喹喔啉-6-甲腈,中间物O



[0564]



[0565] 步骤a:在40℃下向顺-3-胺基环丁-1-醇盐酸盐(3.04g,24.6mmol)及Et_3N(10.3mL,73.8mmol)于EtOH(100.0mL)中的溶液中添加3-氟-4-硝基苯甲腈(4.10g,24.6mmol)。在40℃下搅拌混合物0.5小时。随后真空浓缩混合物,得到粗产物。用1:4的EtOAc:石油醚湿磨固体并搅拌20分钟。过滤混合物且真空干燥滤饼,得到呈橙色固体状的3-[(3-羟基环丁基)胺基]-4-硝基苯甲腈(5.60g,98%产率)。LCMS m/z[M+H]$^+$=234.0。

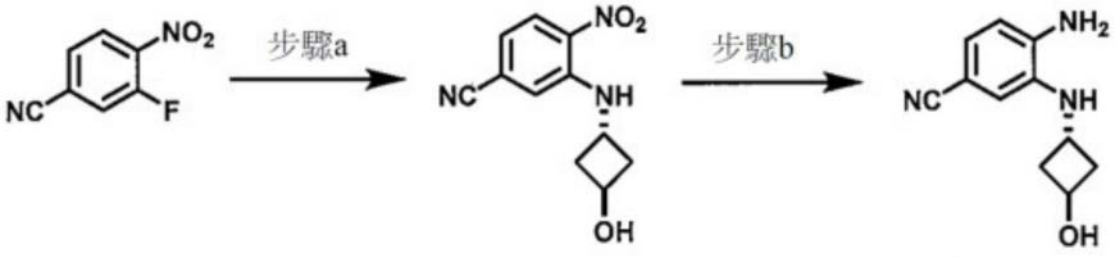
[0566] 步骤b:将3-[(3-羟基环丁基)胺基]-4-硝基苯甲腈(5.60g,24.0mmol)及Pd/C(1.00g,10%)于MeOH(100.0mL)中的溶液在10℃下在H_2(15psi)下搅拌12小时。随后过滤反应混合物且真空浓缩滤液,得到呈黄色胶状物的4-胺基-3-[(3-羟基环丁基)胺基]苯甲腈(5.00g,定量粗产率)。LCMS m/z[M+H]$^+$=203.9。

[0567] 步骤c:将4-胺基-3-[(3-羟基环丁基)胺基]苯甲腈(5.00g,24.6mmol)、1,2-二溴乙烷(18.40g,98.4mmol)、TBAB(31.70g,98.4mmol)及TEA(13.7mL,98.4mmol)的溶液在60℃下搅拌12小时。将溶液添加至H_2O(500.0mL)中且随后用EtOAc(500.0mL×2)萃取。经合并的有机层用盐水(500.0mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且真空浓缩,得到呈橙色胶状物的粗产物。通过快速硅胶层析(80g管柱,0%至65%的乙酸乙酯/石油醚)纯化残余物,得到呈橙色油状物的4-[顺-3-羟基环丁基]-1,2,3,4-四氢喹喔啉-6-甲腈(3.50g,62%产率)。LCMS m/z[M+H]$^+$=230.1

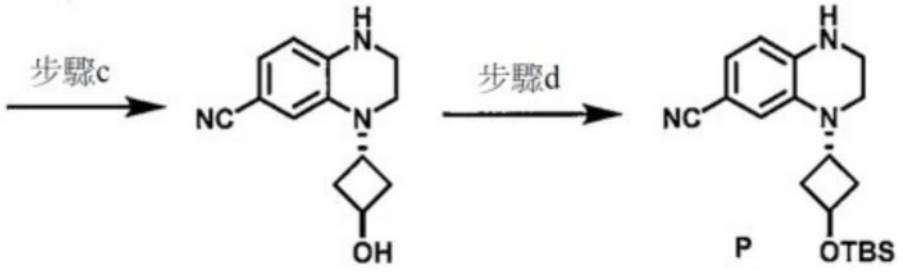
[0568] 步骤d:将4-[顺-3-羟基环丁基]-1,2,3,4-四氢喹喔啉-6-甲腈(3.50g,15.2mmol)、TBSCl(2.96g,19.7mmol)及咪唑(2.06g,30.4mmol)于CH_2Cl_2(30.0mL)中的溶液在40℃下搅拌0.5小时。真空浓缩混合物。通过快速硅胶层析(40g管柱,0%至15%的乙酸乙酯/石油醚)纯化残余物,得到呈橙色油状物的4-[顺-3-[(叔丁基二甲基硅烷基)氧基]环丁基]-1,2,3,4-四氢喹喔啉-6-甲腈(2.50g,48%产率)。LCMS m/z[M+H]$^+$=343.9。HPLC:在254nm下93.5%纯度。^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$):6.83-6.86(m,1H),6.57(s,1H),6.30-6.33(m,1H),4.36(s,1H),4.01-4.05(m,1H),3.45-3.49(m,2H),3.17-3.23(m,1H),3.01-3.06(m,2H),2.65-2.70(m,2H),1.89-1.95(m,2H),0.82(s,9H),0.00(s,6H)。

[0569] 4-(反-3-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)环丁基)-1,2,3,4-四氢喹喔啉-6-甲腈,

中间物P

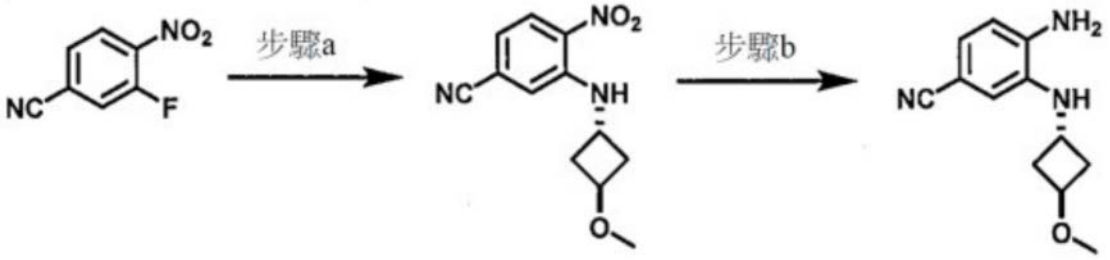


[0570]

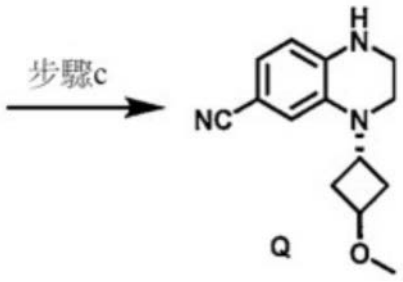


[0571] 如针对中间物O所描述,在步骤a中偶合反-3-胺基环丁-1-醇盐酸盐来合成4-(反-3-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)环丁基)-1,2,3,4-四氢喹喔啉-6-甲腈。最终中间物的表征:LCMS m/z[M+H]$^+$=344.2。^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$):6.81-6.88(m,1H),6.50-6.51(m,1H),6.31-6.34(m,1H),4.29-4.36(m,1H),3.90-3.97(m,1H),3.49-3.50(m,2H),3.01-3.04(m,2H),2.24-2.34(m,4H),0.85(s,9H),0.01(s,6H)。

[0572] 4-(反-3-甲氧基环丁基)-1,2,3,4-四氢喹喔啉-6-甲腈,中间物Q

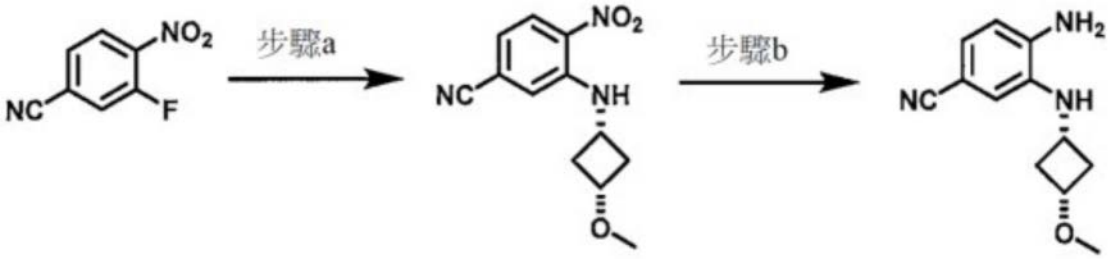


[0573]

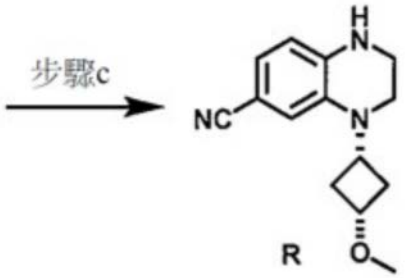


[0574] 如中间物O的步骤a至c中所描述,在步骤a中偶合反-3-甲氧基环丁-1-胺盐酸盐来合成4-(反-3-甲氧基环丁基)-1,2,3,4-四氢喹喔啉-6-甲腈。最终中间物的表征:LCMS m/z[M+H]$^+$=243.9;^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ=7.02-6.95(m,2H),6.64(s,1H),6.42(d,J=8.0Hz,1H),4.09-3.98(m,2H),3.59(t,J=5.0Hz,2H),3.32(s,3H),3.12(t,J=5.0Hz,2H),2.46-2.32(m,4H)。

[0575] 4-(顺-3-甲氧基环丁基)-1,2,3,4-四氢喹喔啉-6-甲腈,中间物R



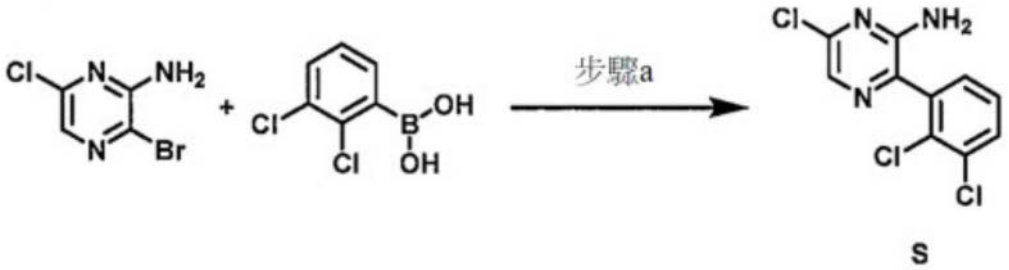
[0576]



[0577] 如中间物O的步骤a至c中所描述,在步骤a中偶合顺-3-甲氧基环丁-1-胺盐酸盐来合成4-(顺-3-甲氧基环丁基)-1,2,3,4-四氢喹喔啉-6-甲腈。最终中间物的表征:LCMS m/z $[M+H]^+$=244.1;^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$):6.94(d,J=8.0Hz,1H),6.67(s,1H),6.41(d,J=8.0Hz,1H),4.37(br,1H),3.70-3.78(m,1H),3.56(t,J=4.8Hz,2H),3.38-3.48(m,1H),3.30(s,3H),3.13(t,J=4.8Hz,2H),2.73-2.83(m,2H),1.93-2.03(m,2H)。

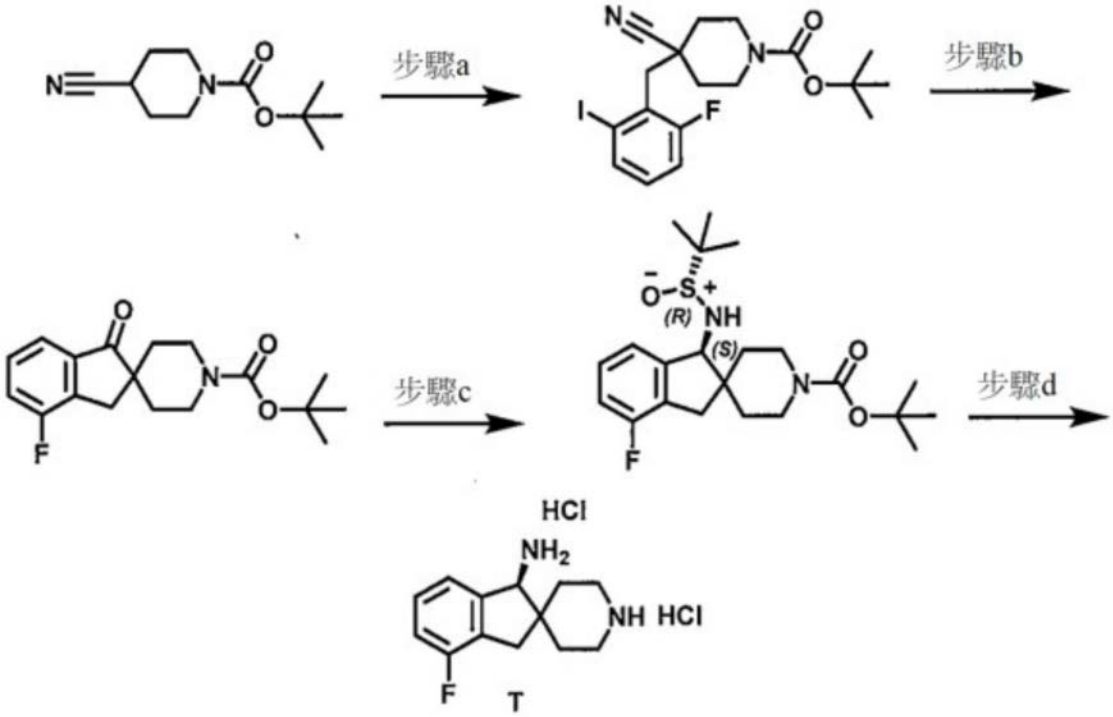
[0578] 6-氯-3-(2,3-二氯苯基)吡嗪-2-胺,中间物S

[0579]



[0580] 步骤a:将3-溴-6-氯吡嗪-2-胺(600mg,2.87mmol,1.0当量,CAS编号212779-21-0)、(2,3-二氯苯基)硼酸(547mg,2.87mmol,1.0当量)、Pd(dppf)Cl_2(210mg,287μmol,0.1当量)及K_3PO_4(1.82g,8.61mmol,3.0当量)于二噁烷(15mL)及H_2O(3mL)中的混合物抽成真空且用N_2气体再填充3次,随后在70℃下搅拌12小时。减压浓缩混合物,得到残余物,通过管柱层析(石油醚/乙酸乙酯=1:0至10:1)对其进行纯化,得到呈黄色固体状的6-氯-3-(2,3-二氯苯基)吡嗪-2-胺(630mg,80%产率)。LCMS m/z $[M+H]^+$=273.9/275.9。

[0581] (S)-4-氟-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-胺二盐酸盐,中间物T

[0582] 

[0583] 步骤a:向圆底烧瓶中装入4-氰基哌啶-1-甲酸叔丁酯(533mg,2.53mmol)及THF(10mL),之后冷却至-78℃以供添加锂双(丙-2-基)胺(2.90mL,2.90mmol)。45分钟后,添加2-(溴甲基)-1-氟-3-碘苯(954mg,3.03mmol)于THF(2mL)中的溶液,且使反应物升温至室温。45分钟后,用水及乙酸乙酯稀释反应物。将有机层预吸收在硅胶(4g)上且通过管柱层析纯化(用乙酸乙酯/庚烷溶离),得到呈无色油状物的4-氰基-4-[(2-氟-6-碘苯基)甲基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(860mg,76%产率)。LCMS m/z[M+H]$^+$=445.1。

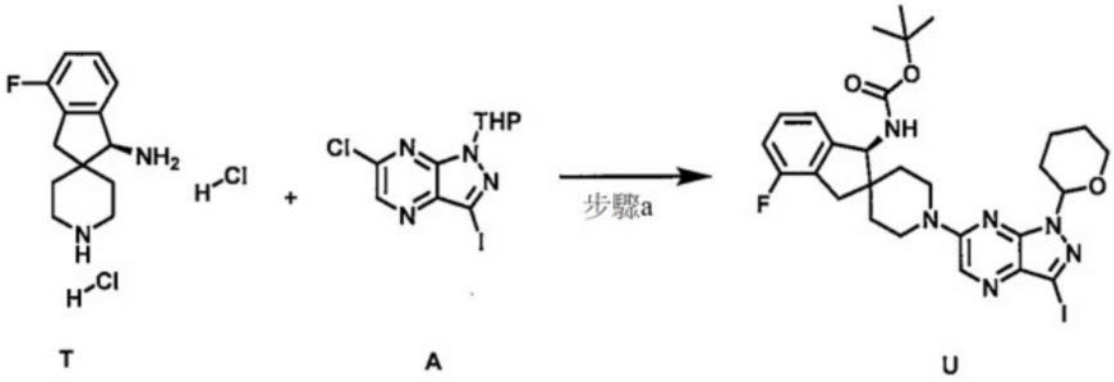
[0584] 步骤b:向圆底烧瓶中装入4-氰基-4-[(2-氟-6-碘苯基)甲基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(860mg,1.93mmol)、Pd/P(tBu)$_3$G2(98.8mg,0.1930mmol)、DMF(15mL)、水(1.5mL)及三乙胺(320μL,2.31mmol)。将氮气鼓泡通过混合物5分钟,之后将小瓶密封且加热至130℃。3小时后,添加另外的Pd/P(tBu)$_3$G2(98.8mg,0.1930mmol)及三乙胺(233mg,2.31mmol),且在130℃下搅拌混合物隔夜。将反应物冷却至室温且分配于乙酸乙酯、水与盐水之间。将有机层预吸收在硅胶(4g)上且通过管柱层析纯化(用乙酸乙酯及庚烷溶离),得到4-氟-1-氧代-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁酯(280mg,0.8767mmol)。LCMS m/z[M+H]$^+$=320.7。

[0585] 步骤c:向反应管中装入4-氟-1-氧代-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁酯(280mg,0.8767mmol)、(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(158mg,1.31mmol)、2-MeTHF及四钛-1-基鎓四乙醇化物(1.19mL,3.50mmol)。将小瓶密封且加热至80℃后保持隔夜。将混合物冷却至室温,且向其中装入锂酸硼鎓(28.5mg,1.31mmol)。2小时后,反应物用甲醇淬灭且真空浓缩。将残余物溶解于乙酸乙酯及水中。向水层中装入硅藻土,过滤且用乙酸乙酯反萃取。将经合并的有机溶离份预吸收在硅胶(4g)上且通过管柱层析纯化(用乙酸乙酯及庚烷溶离),得到呈无色油状物的(3S)-7-氟-3-{[(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰基]胺基}-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁酯(175mg,0.412mmol)。LCMS m/z[M+H]$^+$=425.2。

[0586] 步骤d:向反应管中装入(3S)-7-氟-3-{[(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰基]胺基}-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁酯(170mg,0.40mmol)及甲醇(3mL),接着装入盐酸(1mL,4.00mmol)。在室温下搅拌反应混合物16小时。随后真空移除溶剂,且用甲基叔丁基醚

湿磨残余物。过滤且风干至恒重之后,分离呈白色固体状的(S)-4-氟-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-胺二盐酸盐(150mg)。LCMS m/z[M+H]$^+$=221.1。

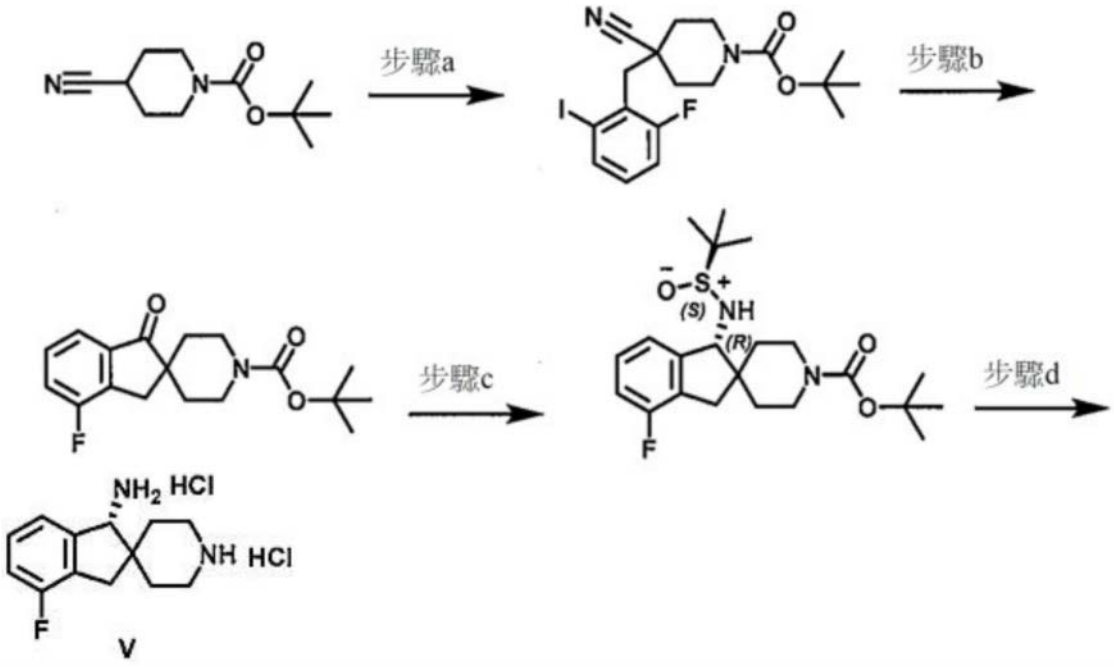
[0587] ((1S)-4-氟-1'-(3-碘-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-基)胺基甲酸叔丁酯,中间物U

[0588] 

T A U

[0589] 步骤a:将(3S)-4-氟-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-胺二盐酸盐(1.38g,4.70mmol,中间物T)溶解于DMF(12mL)中。随后添加6-氯-3-碘-1-(氧杂环己烷-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪(1.71g,4.70mmol,中间物A),接着添加乙基双(丙-2-基)胺(3.27mL,18.8mmol),且在75℃下搅拌反应混合物2小时。随后将反应混合物冷却至室温并添加二碳酸二叔丁酯(1.17mL,5.17mmol),且在室温下搅拌反应混合物2小时。反应混合物随后用EtOAc及水稀释。分离各层,随后有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤且浓缩至SiO_2上。经由管柱层析(0至100%EtOAc/庚烷)纯化混合物,得到N-[(3S)-7-氟-1'-[3-碘-1-(氧杂环己烷-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基]-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(392mg,13%产率)。LCMS m/z[M+H]$^+$=649.5。

[0590] (R)-4-氟-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-胺二盐酸盐,中间物V

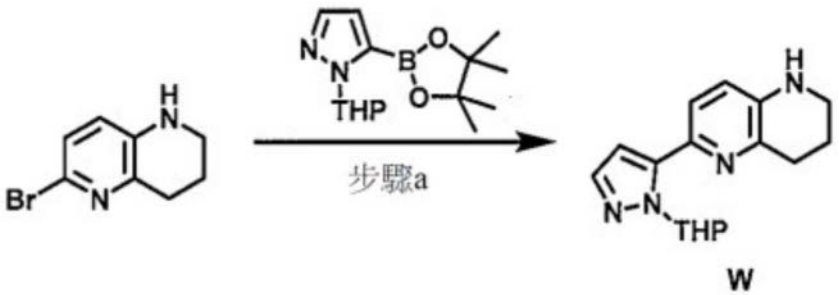
[0591] 

V

[0592] 如针对中间物T所描述,在步骤c中使用(S)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺形成(3R)-7-氟-3-{[(S)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰基]胺基}-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁

酯,来合成(R)-4-氟-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-胺二盐酸盐。分离呈白色固体状的(R)-4-氟-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-胺二盐酸盐。LCMS m/z[M+H]$^+$=221.2。

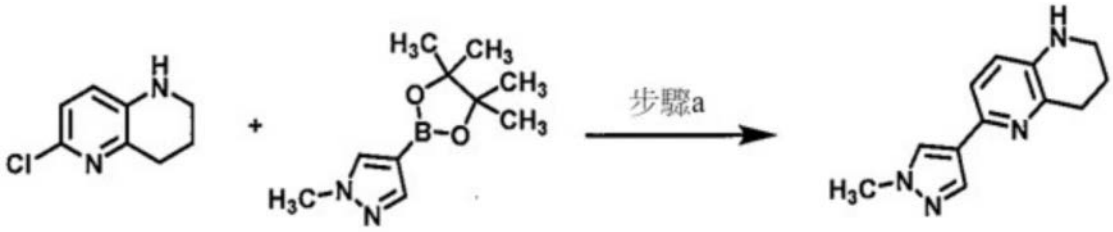
[0593] 6-[1-(氧杂环己烷-2-基)-1H-吡唑-5-基]-1,2,3,4-四氢-1,5-萘啶,中间物W

[0594] 

W

[0595] 步骤a:向6-溴-1,2,3,4-四氢-1,5-萘啶(4.0g,18.7mmol)于二噁烷(50mL)及H_2O(5mL)中的溶液中添加Cs_2CO_3(12.1g,37.4mmol)、1-(氧杂环己烷-2-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(7.8g,28.0mmol,CAS编号903550-26-5)及Pd(dppf)Cl_2(684mg,935mmol)。在N_2氛围下在100℃下搅拌混合物12小时。随后真空浓缩反应混合物且通过硅胶管柱(溶离:石油醚:乙酸乙酯=1:0至1:3)纯化,得到呈黄色固体状的6-[1-(氧杂环己烷-2-基)-1H-吡唑-5-基]-1,2,3,4-四氢-1,5-萘啶(3.7g,70%产率)。LCMS m/z[M+H]$^+$=284.9。^{1}HNMR(400MHz,CD_3OD):δ7.55~7.54(m,1H),7.25(d,J=6.4Hz,1H),6.92(d,J=6.4Hz,1H),6.48(s,1H),5.94~5.90(m,1H),4.04~4.00(m,1H),3.61~3.60(m,1H),3.34~3.32(m,2H),2.94~2.92(m,2H),2.48~2.41(m,1H),2.12~2.08(m,3H),1.92~1.90(m,1H),1.78~1.48(m,3H)。

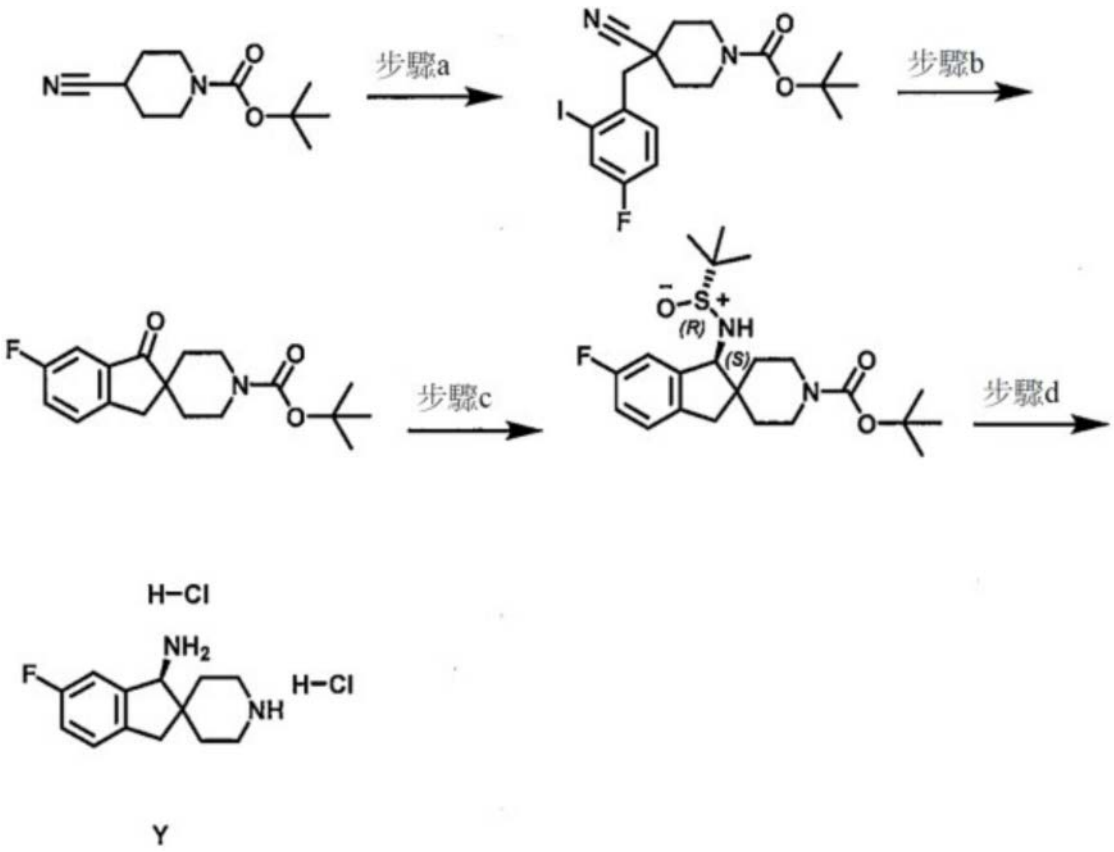
[0596] 6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,2,3,4-四氢-1,5-萘啶,中间物X

[0597] 

X

[0598] 步骤a:在N_2下向6-氯-1,2,3,4-四氢-1,5-萘啶(2g,11.8mmol)及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(2.93g,14.1mmol)于二噁烷(35.0mL)及H_2O(5.0mL)中的混合物中添加Pd(dppf)Cl_2(1.29g,1.77mmol)及K_3PO_4(5.49g,25.9mmol)。在N_2下在100℃下搅拌混合物3小时。随后真空浓缩混合物且通过快速硅胶层析(石油醚/EtOAc=1/0至0/1)纯化,得到呈棕色固体状的产物6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,2,3,4-四氢-1,5-萘啶(1.30g,52%产率)。LCMS m/z[M]$^+$=214.9。

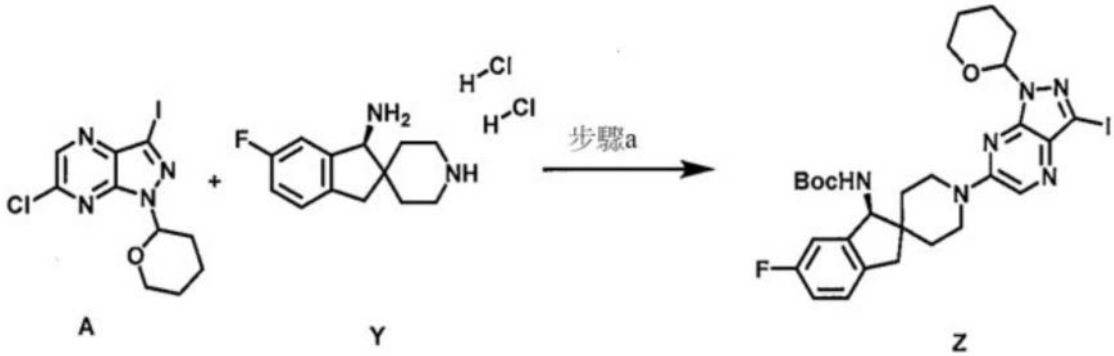
[0599] (S)-6-氟-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-胺二盐酸盐,中间物Y

[0600] 

Y

[0601] 如上文针对中间物T所描述,在步骤a中使用1-(溴甲基)-4-氟-2-碘苯进行偶合来合成(S)-6-氟-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-胺。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ8.80-9.04(m,2H),8.65(br s,3H),7.42(dd,J=2.44,9.03Hz,1H),7.32(dd,J=5.37,8.30Hz,1H),7.19(dt,J=2.44,8.79Hz,1H),4.41(br d,J=4.64Hz,1H),3.69-3.74(m,1H),3.31(br d,J=13.18Hz,1H),2.89-3.20(m,5H),1.94-2.10(m,1H),1.68-1.84(m,2H),1.47-1.61(m,1H),0.99-1.18(m,4H)。

[0602] ((3S)-5-氟-1'-(3-碘-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基)胺基甲酸叔丁酯,中间物Z

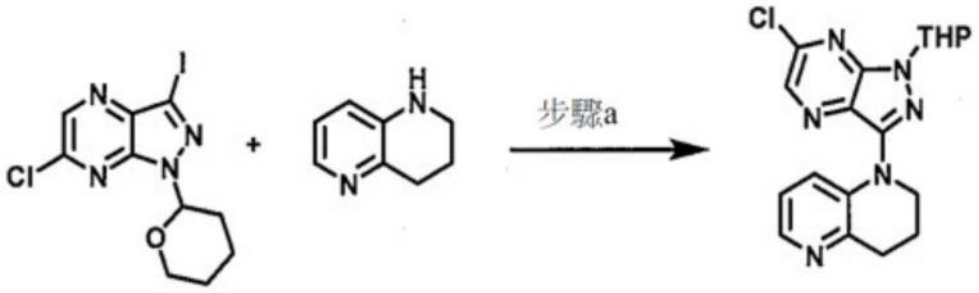
[0603] 

A Y Z

[0604] 步骤a:向含6-氯-3-碘-1-(氧杂环己烷-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪(150mg,0.4114mmol,中间物A)的DMF(4mL)中装入乙基双(丙-2-基)胺(355μL,2.05mmol)及(S)-6-氟-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-胺二盐酸盐(120mg,0.411mmol,中间物Y),且将溶液加热至75℃后保持4小时。随后添加另外0.2当量的6-氯-3-碘-1-(氧杂环己烷-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪(中间物A),且在75℃下搅拌反应物2小时。随后将反应物冷却至室温并添

加二碳酸二叔丁酯(107mg,0.4936mmol),且在室温下搅拌反应物16小时。随后将混合物分配于盐水与EA之间。将有机层预吸收在SiO_2(2g)上且通过管柱层析(12g管柱,20至70%EA/庚烷)纯化,得到呈白色固体状的((3S)-5-氟-1'-(3-碘-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基)胺基甲酸叔丁酯(175mg,66%产率)。LCMS m/z$[M+H]^+$=649.2。

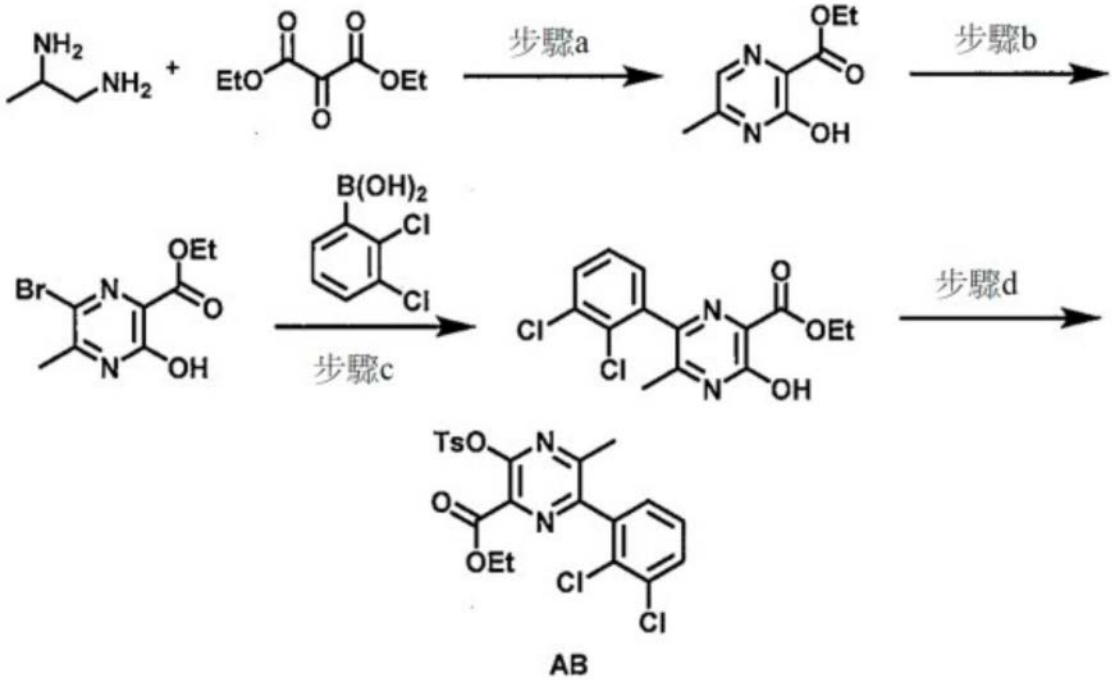
[0605] 1-(6-氯-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-3-基)-1,2,3,4-四氢-1,5-萘啶,中间物AA

[0606] 

A AA

[0607] 步骤a:向小瓶中装入含6-氯-3-碘-1-(氧杂环己烷-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪(2g,5.48mmol,中间物A)、XantPhos-Pd-G4(263mg,0.274mmol)、1,2,3,4-四氢-1,5-萘啶(720mg,5.37mmol)及Cs_2CO_3(3.54g,10.9mmol)的PhMe(20mL)。将混合物用氮气鼓泡10分钟,随后将小瓶密封且加热至60℃后保持48小时。冷却反应混合物,添加水及EA。有机层用盐水洗涤,干燥且浓缩。通过管柱层析(Si-40g管柱,50至90%EA/庚烷)纯化残余物,得到呈橙色固体状的1-(6-氯-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-3-基)-1,2,3,4-四氢-1,5-萘啶(1.48g,73%产率)。LCMS m/z$[M+H]^+$=371.3。

[0608] 6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基-3-(甲苯磺酰基氧基)吡嗪-2-甲酸乙酯,中间物AB

[0609] 

AB

[0610] 步骤a:在0℃下向丙烷-1,2-二胺(5.00g,67.4mmol,5.76mL,1.00当量)于EtOH(25.0mL)中的经搅拌混合物中逐滴添加2-氧代丙二酸二乙酯(11.7g,67.4mmol,10.4mL,

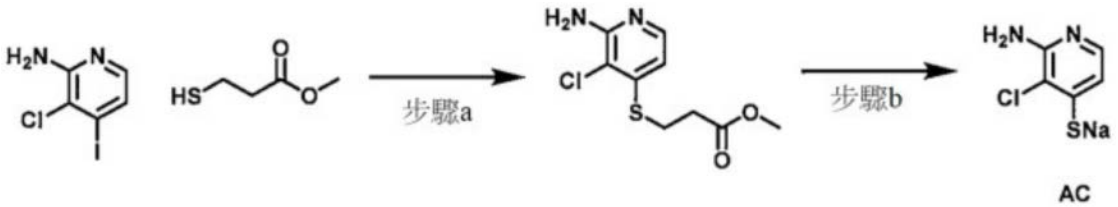
1.00当量)。使混合物升温至25℃。在25℃下搅拌反应物2小时,随后在95℃下搅拌反应物18小时。浓缩反应混合物,随后通过管柱层析(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=20:1至0:1,随后石油醚/乙酸乙酯/EtOH=8:3:1)纯化残余物,得到呈黄色固体状的3-羟基-5-甲基吡嗪-2-甲酸乙酯(2.24g,18%产率)。^{1}H NMR(400MHz DMSO-d_6)12.8(br s,1H),7.35(br s,1H),4.25(q,J=7.2Hz,2H),2.24(s,3H),1.26(t,J=7.2Hz,3H)。

[0611] 步骤b:在N_2、0℃下向3-羟基-5-甲基吡嗪-2-甲酸乙酯(2.24g,12.3mmol,1.00当量)于DMF(11.2mL)中的经搅拌溶液中一次添加全量NBS(2.30g,12.9mmol,1.05当量),随后在20℃下搅拌混合物2小时。将反应混合物倾入H_2O(60.0mL)中,其中形成固体沉淀。过滤悬浮液且减压干燥固体滤过物,得到呈淡黄色固体状的6-溴-3-羟基-5-甲基吡嗪-2-甲酸乙酯(1.90g,59%产率)。LCMS m/z[M+H]$^+$=262.9;^{1}H NMR(400MHz DMSO-d_6)12.8(br s,1H),4.30(q,J=7.2Hz,2H),2.45(s,3H),1.29(t,J=7.2Hz,3H)。

[0612] 步骤c:在20℃、N_2下向6-溴-3-羟基-5-甲基吡嗪-2-甲酸乙酯(1.90g,7.28mmol,1.00当量)及K_2CO_3(4.02g,29.1mmol,4当量)于ACN(9.50mL)及H_2O(1.90mL)中的经搅拌混合物中添加(2,3-二氯苯基)硼酸(1.39g,7.28mmol,1.00当量)及Pd(dppf)Cl_2·CH_2Cl_2(594mg,728μmol,0.10当量)。在90℃下搅拌混合物1小时。随后向混合物中添加H_2O(20.0mL)且用0.5N HCl酸化至pH=7。随后用乙酸乙酯(40.0mL×3)萃取混合物。经合并的有机层用盐水(30.0mL×2)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤且浓缩。通过快速硅胶层析(石油醚/乙酸乙酯=50/1至1/1,R_f=0.6)纯化残余物,得到呈黄色固体状的6-(2,3-二氯苯基)-3-羟基-5-甲基吡嗪-2-甲酸乙酯(700mg,29%产率)。LCMS m/z[M+H]$^+$=327.1;^{1}H NMR(400MHz $CDCl_3$)11.47(br s,1H),7.57(d,J=7.6Hz,1H),7.34(t,J=7.6Hz,1H),7.27-7.25(m,1H),4.56(q,J=6.8Hz,2H),2.42(s,3H),1.45(td,J=7.2Hz,0.8Hz,3H)。

[0613] 步骤d:将乙基-6-(2,3-二氯苯基)-3-羟基-5-甲基吡嗪-2-甲酸酯(150.0mg,458.0μmol)、TsCl(130.0mg,686.0μmol)及DIPEA(241.0μL,1.37mmol)于CH_2Cl_2(3.0mL)中的溶液在20℃下搅拌1小时。将溶液倾入H_2O(10.0mL)中且用CH_2Cl_2(10.0mL×2)萃取。经合并的有机层用盐水(20.0mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且浓缩,得到呈橙色油状物的6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基-3-[(4-甲基苯磺酰基)氧基]吡嗪-2-甲酸乙酯(240.0mg,定量粗产率),其不经进一步纯化即用于下一步骤中。LCMS m/z[M+H]$^+$=481.0/483.0。

[0614] 2-胺基-3-氯吡啶-4-硫醇钠,中间物AC

[0615] 

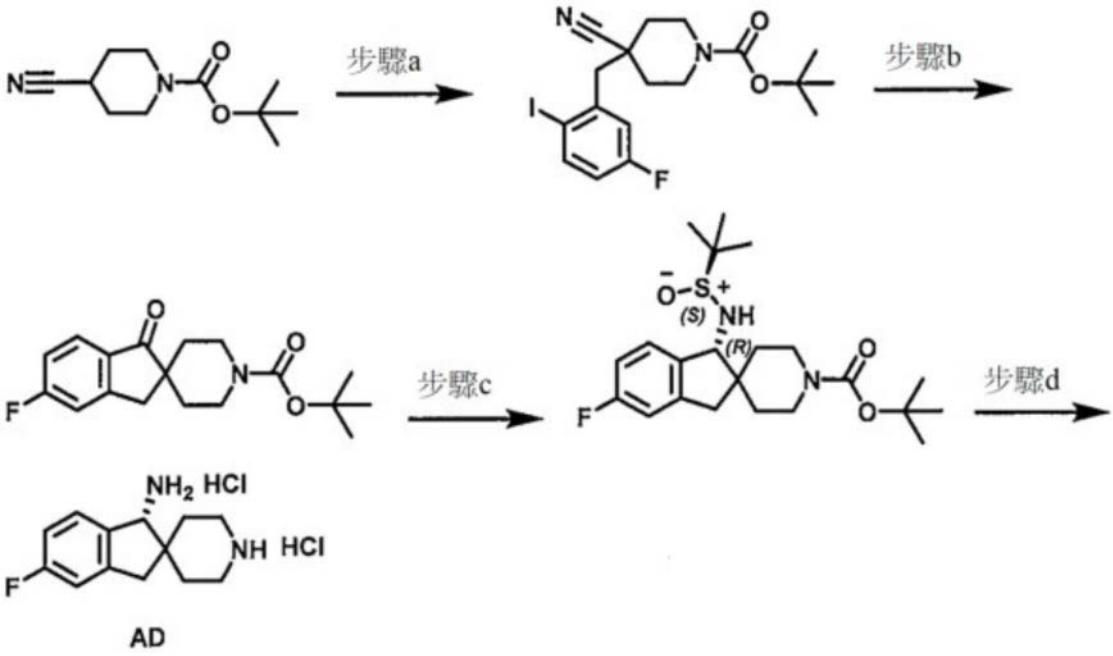
AC

[0616] 步骤a:向250mL圆底烧瓶中装入3-氯-4-碘吡啶-2-胺(1g,3.92mmol)、9-{[5-(二苯基磷烷基)-9,9-二甲基-9H-二苯并吡喃-4-基]二苯基-4-磷烷基}-O-甲烷磺酰基-8-甲基-8-4-氮杂-9-钯三环[8.4.0.0^2,7]十四-1(14),2,4,6,10,12-六烯-9,9-双(基鎓)-10-酸-9-醇盐(188mg,0.196mmol)、二噁烷(30mL)、3-硫基丙酸甲酯(476μL,4.31mmol)及乙基双(丙-2-基)胺(1.36mL,7.84mmol)。将混合物用氮气鼓泡5分钟,随后在100℃下搅拌混合物1小时。反应混合物用EA稀释,经由硅藻土过滤且用EA洗涤。将滤液预吸收在SiO_2(8g)上

且通过管柱层析(40g管柱,0至50％EA/己烷)纯化,得到3-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫基)丙酸甲酯(890mg,92％产率)。LCMS m/z[M]$^+$=246.9。

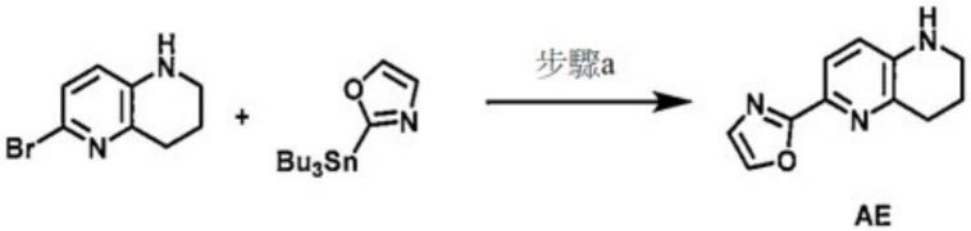
[0617] 步骤b:将3-[(2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫基]丙酸甲酯(890mg,3.60mmol)及乙氧基钠(1.40mL,3.78mmol)溶解于THF(10mL)中。在25℃下搅拌混合物10分钟。用DCM(10至15mL)稀释混合物并搅拌直至长晶;5分钟后,悬浮液中形成大量固体。添加另外的DCM(86mL),过滤反应物,且滤饼用DCM洗涤并风干。分离呈红色/棕色固体状的2-胺基-3-氯吡啶-4-硫醇钠(473mg,71％产率),其在使用前储存于冷冻机中。LCMS m/z[M+H-Na]$^+$=160.9。

[0618] (S)-5-氟-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-胺,中间物AD

[0619] 

[0620] 如上文针对中间物T所描述,在步骤a中使用2-(溴甲基)-4-氟-1-碘苯进行偶合且在步骤c中使用(S)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺来合成(S)-5-氟-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-胺。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δppm 8.94(br s,2H)8.58(br s,3H)7.61(br dd,J=7.81,5.86Hz,1H)7.07-7.18(m,2H)4.37(br d,J=4.39Hz,1H)3.71(s,1H)3.31(br d,J=13.43Hz,1H)3.13-3.22(m,2H)2.87-3.10(m,3H)1.95-2.11(m,1H)1.64-1.85(m,2H)1.50(br d,J=14.40Hz,1H)1.09(s,4H)。

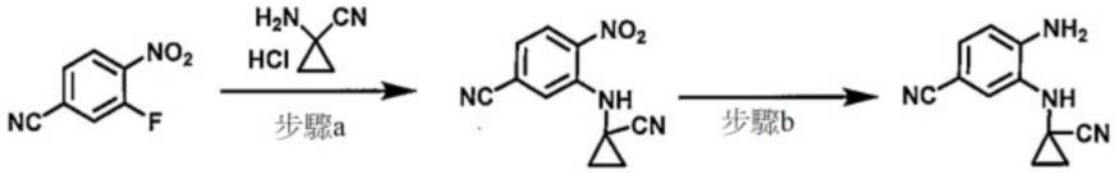
[0621] 6-(1,3-噁唑-2-基)-1,2,3,4-四氢-1,5-萘啶,中间物AE

[0622] 

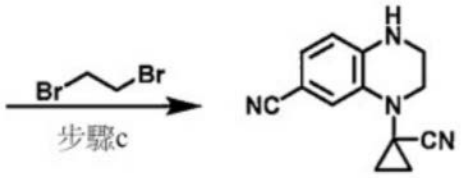
[0623] 步骤a:将6-溴-1,2,3,4-四氢-1,5-萘啶(1g,4.69mmol,CAS编号1219022-46-4)、2-(三丁基锡烷基)-1,3-噁唑(2.51g,7.03mmol)、$Pd_2(dba)_3$(429mg,469μmol)及XPhos(447mg,938μmol)于二噁烷(30mL)中的混合物在N_2氛围下在100℃下搅拌12小时。冷却至室温后,添加KF(2g),且在20℃下搅拌反应混合物0.5小时。反应混合物用乙酸乙酯(60mL)稀

释且用H_2O(30mL×2)洗涤。有机相用盐水(15mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且真空浓缩,得到残余物。通过硅胶层析(乙酸乙酯作为溶离剂)纯化残余物,得到呈黄色油状物的6-(1,3-噁唑-2-基)-1,2,3,4-四氢-1,5-萘啶(260mg,28%产率)。LCMS m/z[M]$^+$=201.9。

[0624] 4-(1-氰基环丙基)-1,2,3,4-四氢喹喔啉-6-甲腈,中间物AF



[0625]



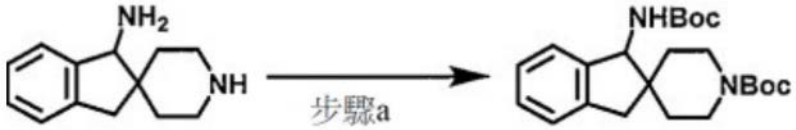
AF

[0626] 步骤a:向1-胺基环丙烷-1-甲腈盐酸盐(4.0g,33.7mmol)及TEA(13.9mL,101mmol)于EtOH(60.0mL)中的混合物中添加3-氟-4-硝基苯甲腈(5.6g,33.7mmol)。在90℃下搅拌混合物12小时。真空浓缩混合物且通过快速硅胶层析(石油醚/EtOAc=1/0至3/1)纯化,得到呈黄色固体状的产物3-[(1-氰基环丙基)胺基]-4-硝基苯甲腈(2.8g,36%产率)。^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.34-8.24(m,2H),7.64(s,1H),7.20-7.18(m,1H),1.82-1.79(m,2H),1.45-1.42(m,2H)。

[0627] 步骤b:向3-[(1-氰基环丙基)胺基]-4-硝基苯甲腈(2.5g,10.9mmol)于MeOH(40.0mL)中的混合物中添加10%湿Pd/C(300.0mg)。在15℃、H_2(15psi)下搅拌混合物2小时。过滤混合物且真空浓缩滤液,得到残余物。通过快速硅胶层析(石油醚/EtOAc=1/0至1/1)纯化残余物,得到呈棕色固体状的产物4-胺基-3-[(1-氰基环丙基)胺基]苯甲腈(1.1g,51%产率)。^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.22-7.20(m,1H),7.11-7.05(m,1H),6.68(d,J=12.0Hz,1H),4.29(s,1H),3.70(s,2H),1.58-1.51(m,2H),1.23-1.19(m,2H)。

[0628] 步骤c:将4-胺基-3-[(1-氰基环丙基)胺基]苯甲腈(500.0mg,2.5mmol)、TBAB(3.2g,10.0mmol)、TEA(1.1mL,8.6mmol)及1,2-二溴乙烷(1.5mL,17.4mmol)的混合物在60℃下搅拌24小时。将混合物倾入水(50mL)中且用DCM(50mL×3)萃取。有机层用盐水洗涤且经无水Na_2SO_4干燥,过滤且真空浓缩滤液,得到残余物。通过快速硅胶层析(石油醚/EtOAc=1/0至1/1)纯化残余物,得到呈灰白色固体状的产物4-(1-氰基环丙基)-1,2,3,4-四氢喹喔啉-6-甲腈(175.0mg,经合并产物)。LCMS m/z[M+H]$^+$=224.9;^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ=7.10(s,1H),6.96(d,J=8.0Hz,1H),6.38(d,J=8.0Hz,1H),4.32(s,1H),3.46(t,J=4.6Hz,2H),3.46(t,J=4.6Hz,2H),1.55(s,2H),1.21(s,2H)。

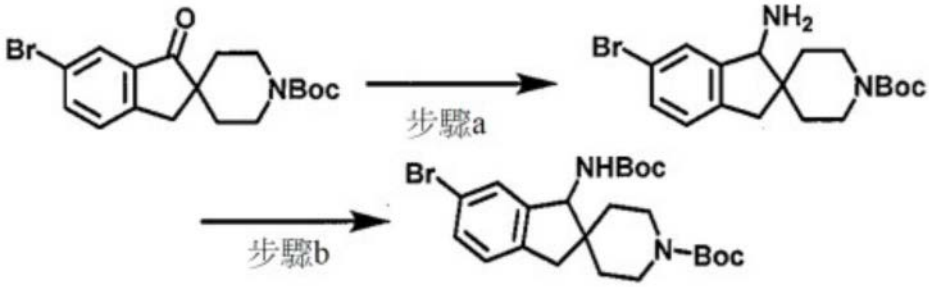
[0629] 3-{[(叔丁氧基)羰基]胺基}-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁酯,中间物AG

[0630] 

E AG

[0631] 步骤a:将1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-胺(100mg,494μmol,中间物E)、Boc_2O(322mg,1.48mmol)及TEA(149mg,1.48mmol)于DCM(3mL)中的混合物在30℃下搅拌2小时。随后减压浓缩混合物。通过管柱层析(石油醚/乙酸乙酯=1:0至10:1)纯化残余物,得到呈无色油状物的3-{[(叔丁氧基)羰基]胺基}-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁酯(30mg,62%纯度,15%产率)。LCMS m/z$[M+Na]^+$=425.1。

[0632] 6-溴-1-((叔丁氧基羰基)胺基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁酯,中间物AH

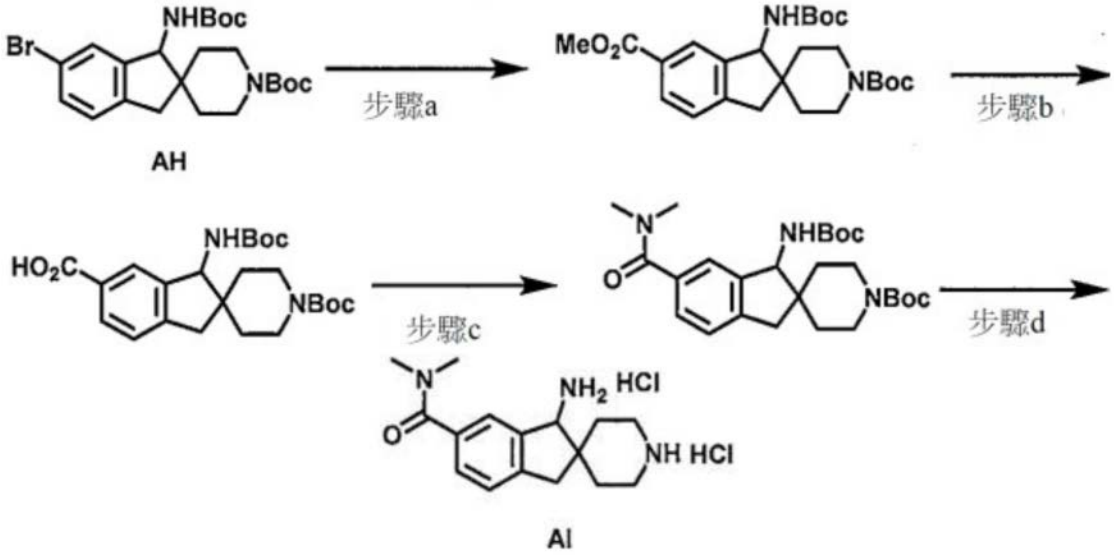
[0633] 

AH

[0634] 步骤a:将6-溴-1-氧代-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁酯(1.5g,3.94mmol,经由中间物AL的步骤a至c合成)、$AcONH_4$(3.03g,39.4mmol)及$NaBH_3CN$(297mg,4.72mmol)于EtOH(30mL)中的溶液在80℃下搅拌1小时。随后每小时向混合物中添加3次另外的$AcONH_4$(3.03g,39.4mmol)及$NaBH_3CN$(297mg,4.72mmol)且在80℃下搅拌混合物,随后在80℃下搅拌混合物9小时。将溶液添加至10%NaOH(150mL)中且随后用EtOAc(200mL×2)萃取。经合并的有机层用盐水(200mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且真空浓缩,得到呈黄色胶状物的1-胺基-6-溴-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁酯(1.5g,定量粗产率)。LCMS m/z$[M+H]^+$=381.0/383.0。

[0635] 步骤b:将1-胺基-6-溴-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁酯(1.5g,3.93mmol)、Boc_2O(1.02g,4.71mmol)及Et_3N(1.61mL,11.7mmol)于DCM(30mL)中的溶液在20℃下搅拌1小时。将溶液添加至H_2O(100mL)中且随后用CH_2Cl_2(50mL×2)萃取。经合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且真空浓缩,得到呈黄色胶状物的粗产物。通过快速硅胶层析(40g,0%至10%的乙酸乙酯/石油醚)纯化残余物,得到呈黄色胶状物的6-溴-1-((叔丁氧基羰基)胺基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁酯(1.4g,74%)。LCMS m/z$[M+H-100]^+$=381.0/383.0。

[0636] 1-胺基-N,N-二甲基-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-6-甲酰胺,中间物AI

[0637] 

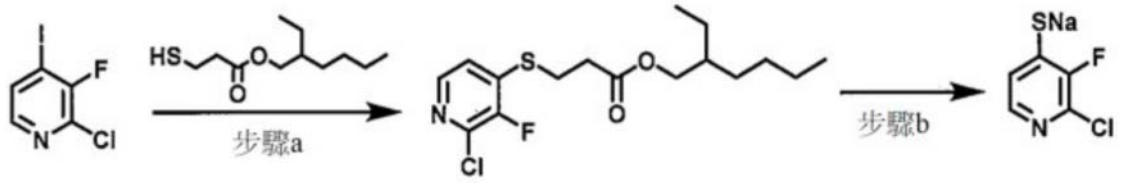
[0638] 步骤a:将6-溴-1-((叔丁氧基羰基)胺基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁酯(300.0mg,623.0μmol)、Pd(dppf)Cl_2(45.6mg,62.3μmol)及TEA(256.0μL,1.86mmol)于MeOH(20.0mL)中的溶液在CO(50psi)下在80℃下搅拌12小时。浓缩混合物,得到残余物,通过快速硅胶层析(12g,0%至15%的乙酸乙酯/石油醚)对其进行纯化,得到呈白色固体状的(3S)-3-{[(叔丁氧基)羰基]胺基}-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1',5-二甲酸1'-叔丁酯5-甲酯(200.0mg,70%产率)。LCMS m/z[M+H]$^+$=461.2。

[0639] 步骤b:将(3S)-3-{[(叔丁氧基)羰基]胺基}-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1',5-二甲酸1'-叔丁酯5-甲酯(200.0mg,434.0μmol)及LiOH·H_2O(91.1mg,2.17mmol)于MeOH/H_2O(3.0mL/3.0mL)中的溶液在50℃下搅拌0.5小时。将反应混合物用2N HCl调整至pH=4且用CH_2Cl_2(10.0mL×2)萃取。减压浓缩经合并的有机层,得到呈黄色油状物的产物1'-[(叔丁氧基)羰基]-3-{[(叔丁氧基)羰基]胺基}-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-5-甲酸(150.0mg,78%产率)。LCMS m/z[M+H]$^+$=447.2。

[0640] 步骤c:将1'-[(叔丁氧基)羰基]-1-{[(叔丁氧基)羰基]胺基}-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-6-甲酸(200.0mg,447.0μmol)、二甲胺盐酸盐(109.0mg,1.34mmol)、HATU(254.0mg,670.0μmol)及TEA(245.0μL,1.78mmol)于DMF(5.0mL)中的溶液在50℃下搅拌0.5小时。将反应混合物倾入H_2O(20.0mL)中且用EtOAc(20.0mL×2)萃取。经合并的有机层用盐水(20.0mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且减压浓缩,得到呈黄色油状物的产物1-{[(叔丁氧基)羰基]胺基}-6-(二甲基胺甲酰基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁酯(200.0mg,95%产率)。LCMS m/z[M+H]$^+$=474.2。

[0641] 步骤d:将1-{[(叔丁氧基)羰基]胺基}-6-(二甲基胺甲酰基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁酯(200.0mg,422.0μmol)于HCl/MeOH(5.0mL,4M)中的溶液在20℃下搅拌0.5小时。减压浓缩反应混合物,得到呈黄色油状物的产物1-胺基-N,N-二甲基-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-6-甲酰胺二盐酸盐(150.0mg,定量粗产率)。LCMS m/z[M+H]$^+$=274.1。

[0642] 2-氯-3-氟吡啶-4-硫醇钠,中间物AJ

[0643] 

AJ

[0644] 步骤a:向2-氯-3-氟-4-碘吡啶(900mg,3.5mmol)及3-硫基丙酸2-乙基己酯(912mg,4.2mmol)于二噁烷(10mL)中的混合物中添加$Pd_2(dba)_3$(319mg,0.3mmol)、XantPhos(403mg,0.7mmol)及DIPEA(1.8mL,10.4mmol)。将反应混合物用N_2净化3分钟,且在N_2下在100℃下搅拌12小时。减压浓缩反应混合物,得到残余物,通过管柱层析(石油醚:乙酸乙酯=100:0至100:10)对其进行纯化,得到呈黄色固体状的3-[(2-氯-3-氟吡啶-4-基)硫基]丙酸2-乙基己酯(410mg,34%产率)。LCMS m/z$[M+H]^+$=348.1。

[0645] 步骤b:将3-[(2-氯-3-氟吡啶-4-基)硫基]丙酸2-乙基己酯(200mg,0.6mmol)及MeONa(37.1mg,0.7mmol)于THF(1.0mL)中的混合物在20℃下搅拌1小时。将混合物用DCM(0.5mL)稀释且在0℃下搅拌30分钟。过滤反应混合物且滤饼用DCM洗涤并风干,得到呈淡黄色固体状的2-氯-3-氟吡啶-4-硫醇钠(80mg,75%产率)。LCMS m/z$[M+H]^+$=164.0。

[0646] 3-氯-5-甲基吡嗪-2-甲酸甲酯,中间物AK

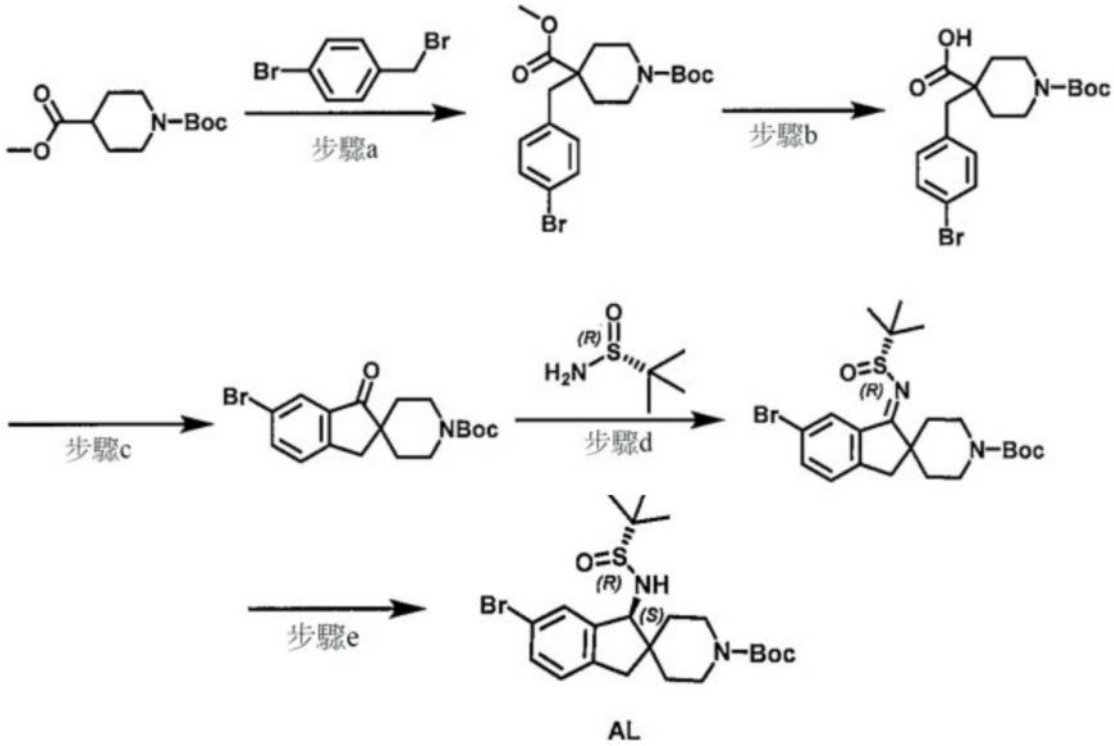
[0647] 

AK

[0648] 步骤a:将3,5-二氯吡嗪-2-甲酸甲酯(2.0g,9.7mmol,经由中间物A的步骤a合成)、三甲基-1,3,5,2,4,6-三氧杂硼杂环己烷(2.4g,19.3mmol)、$Pd(PPh_3)_4$(558mg,483μmol)及Cs_2CO_3(6.3g,19.3mmol)于二噁烷(70mL)中的混合物在N_2氛围下在110℃下搅拌12小时。真空浓缩反应混合物,得到残余物,通过硅胶层析(乙酸乙酯/石油醚=0%至50%)对其进行纯化,得到呈黄色固体状的3-氯-5-甲基吡嗪-2-甲酸甲酯(250mg,14%产率)。LCMS m/z$[M+H]^+$=187.0。

[0649] (1S)-6-溴-1-{[(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰基]胺基}-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁酯,中间物AL

[0650]



AL

[0651] 步骤a:在N_2、-78℃下向哌啶-1,4-二甲酸1-叔丁酯4-甲酯(10.00g,41.10mmol)于THF(150.0mL)中的溶液中添加LDA(24.6mL,49.3mmol,2M)。在-78℃下搅拌混合物1小时。在-78℃下向混合物中添加含1-溴-4-(溴甲基)苯(10.70g,43.10mmol)的THF(50.0mL)。随后在N_2下在20℃下搅拌混合物11小时。反应混合物用H_2O(400.0mL)淬灭且用EtOAc(400.0mL×2)萃取。经合并的有机层用盐水(300.0mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且浓缩,得到黄色残余物。通过快速硅胶层析(120g管柱,0%至5%的乙酸乙酯/石油醚)纯化残余物,得到呈黄色油状物的4-[(4-溴苯基)甲基]哌啶-1,4-二甲酸1-叔丁酯4-甲酯(11.40g,67%产率)。LCMS m/z[M+H-100]$^+$=312.0/314.0。

[0652] 步骤b:将4-[(4-溴苯基)甲基]哌啶-1,4-二甲酸1-叔丁酯4-甲酯(11.40g,27.6mmol)及KOH(7.74g,138.0mmol)于MeOH/H_2O(50.0mL/50.0mL)中的溶液在60℃下搅拌16小时。将混合物用2N HCl调整至pH=5且用CH_2Cl_2(150.0mL×2)萃取。经合并的有机层用盐水(200.0mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且浓缩,得到呈白色固体状的4-[(4-溴苯基)甲基]-1-[(叔丁氧基)羰基]哌啶-4-甲酸(10.8g,99%产率)。LCMS m/z[M+H-100]$^+$=298.0/300.0。

[0653] 步骤c:在N_2、20℃下向4-[(4-溴苯基)甲基]-1-[(叔丁氧基)羰基]哌啶-4-甲酸(10.00g,25.1mmol)于DCM(150.0mL)中的溶液中添加$SOCl_2$(3.64mL,50.2mmol)。在20℃下搅拌混合物1小时,此时观察到白色悬浮液。在0℃下向混合物中逐份添加$AlCl_3$(5.01g,37.6mmol)。在N_2下在20℃下搅拌混合物2小时。反应混合物随后通过2NNaOH淬灭且调整至pH=10。接着,在20℃下向混合物中添加Boc_2O(10.90g,50.2mmol)。在20℃下搅拌混合物1小时。过滤反应混合物,且用CH_2Cl_2(100.0mL×2)萃取滤液。经合并的有机层用盐水(200.0mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且浓缩,得到黄色残余物。通过快速硅胶层析(80g管柱,0%至10%的乙酸乙酯/石油醚)纯化残余物,得到呈橙色固体状的6-溴-1-氧代-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁酯(6.00g,63%产率)。LCMS m/z[M+H-100]$^+$=280.0/

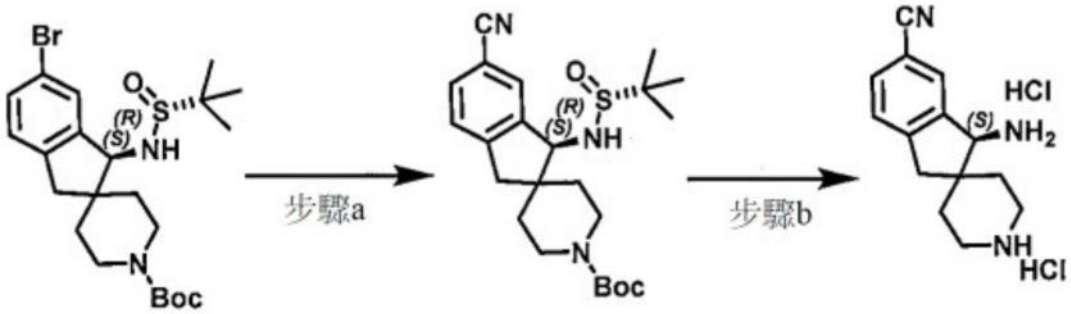
282.0。

[0654] 步骤d:向6-溴-1-氧代-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁酯(1.00g,2.62mmol)及$Ti(OEt)_4$(2.17mL,10.4mmol)于2-Me-THF(20.0mL)中的溶液中添加(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(635.0mg,5.24mmol)。在N_2下在90℃下搅拌反应混合物12小时。含(1E)-6-溴-1-{[(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰基]亚胺基}-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁酯(1.30g,粗产物)的2-Me-THF(20.0mL)不经进一步纯化即直接用于下一步骤中。

[0655] 步骤e:在0℃下向(1E)-6-溴-1-{[(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰基]亚胺基}-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁酯(1.30g,2.68mmol)于2-Me-THF(20.0mL)中的溶液中添加$LiBH_4$(2.68mL,5.36mmol)。在20℃下搅拌混合物1小时。反应混合物用MeOH淬灭,随后用H_2O(200.0mL)湿磨且用EtOAc(200.0mL×2)萃取。经合并的有机层用盐水(200.0mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且浓缩,得到橙色残余物。通过快速硅胶层析(40g管柱,0%至30%的乙酸乙酯/石油醚)纯化残余物,得到呈白色固体状的(1S)-6-溴-1-{[(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰基]胺基}-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁酯(550.0mg,42%产率)。LCMS m/z$[M+H]^+$=485.1/487.1。

[0656] (S)-1-胺基-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-6-甲腈,中间物AM

[0657]

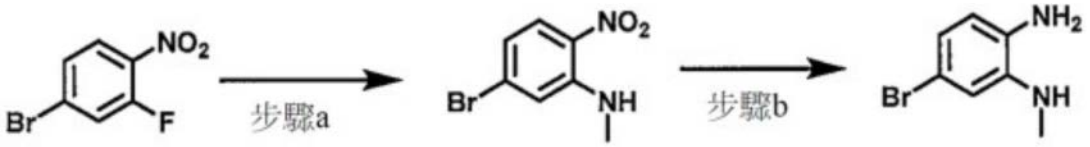


AL AM

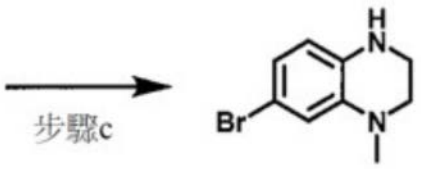
[0658] 步骤a:将(1S)-6-溴-1-{[(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰基]胺基}-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁酯(550.0mg,1.13mmol,中间物AL)、$Zn(CN)_2$(265.0mg,2.26mmol)及XantPhos-Pd-G4(108.0mg,113.0μmol)于DMF(20.0mL)中的溶液在N_2下在100℃下搅拌12小时。将反应混合物倾入H_2O(100.0mL)中且用EtOAc(100.0mL×2)萃取。经合并的有机层用盐水(200.0mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且浓缩,得到橙色残余物。通过快速硅胶层析(12g管柱,0%至50%的乙酸乙酯/石油醚)纯化残余物,得到呈白色固体状的(1S)-6-氰基-1-{[(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰基]胺基}-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁酯(490.0mg,100%产率)。LCMS m/z$[M+H]^+$=432.2。

[0659] 步骤b:将(1S)-6-氰基-1-{[(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰基]胺基}-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁酯(450.0mg,1.04mmol)于HCl/MeOH(15.0mL,4M)中的溶液在20℃下搅拌0.5小时。浓缩反应混合物,得到呈白色固体状的产物(S)-1-胺基-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-6-甲腈二盐酸盐(450.0mg,70%纯度,定量粗产率)。LCMS m/z$[M+H]^+$=228.1。

[0660] 7-溴-1-甲基-1,2,3,4-四氢喹喔啉,中间物AN



[0661]



AN

[0662] 步骤a:向4-溴-2-氟-1-硝基苯(25.0g,113.0mmol)于MeOH(100.0mL)及THF(50.0mL)中的混合物中逐滴添加$MeNH_2$(67.5mL,135.0mmol,2M于THF中)。在10℃下搅拌混合物12小时。随后向混合物中添加更多的$MeNH_2$(60.0mL,2M于THF中),且在45℃下搅拌混合物12小时。真空浓缩混合物,得到残余物。将水(200.0mL)添加至混合物中,且用EtOAc(200.0mL×2)萃取混合物。有机层用盐水洗涤且经无水Na_2SO_4干燥,过滤,且真空浓缩滤液,得到呈黄色固体状的5-溴-N-甲基-2-硝基苯胺(25.5g,98%产率)。^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)7.95(d,J=9.2Hz,2H),6.93(d,J=1.6Hz,1H),6.71-6.68(m,1H),7.48(s,1H),2.94(d,J=5.2Hz,3H)。

[0663] 步骤b:向5-溴-N-甲基-2-硝基苯胺(10.0g,43.2mmol)于MeOH(150.0mL)中的混合物中逐滴添加含连二亚硫酸钠(67.5g,388.0mmol)的H_2O(60.0mL)。在60℃下搅拌混合物12小时。随后过滤混合物且真空浓缩滤液。残余物用EtOAc(200.0mL×3)萃取,有机层用H_2O(100.0mL)及盐水(100.0mL)洗涤,随后经无水Na_2SO_4干燥。过滤混合物且真空浓缩滤液,得到呈棕色油状物的产物5-溴-N1-甲基苯-1,2-二胺(8.60g,粗产物)。

[0664] 步骤c:将5-溴-N1-甲基苯-1,2-二胺(1.0g,4.97mmol)、1,2-二溴乙烷(2.13mL,24.8mmol)及TBAB(4.80g,14.9mmol)的混合物在60℃下搅拌12小时。真空浓缩混合物且通过快速硅胶层析(石油醚/EtOAc=1/0至2/1)纯化,得到呈棕色固体状的7-溴-1-甲基-1,2,3,4-四氢喹喔啉(233.0mg,21%产率)。LCMS m/z$[M+H]^+$=226.9/228.9。

[0665] 4-甲基-1,2,3,4-四氢喹喔啉-6-甲腈,中间物AO

[0666]

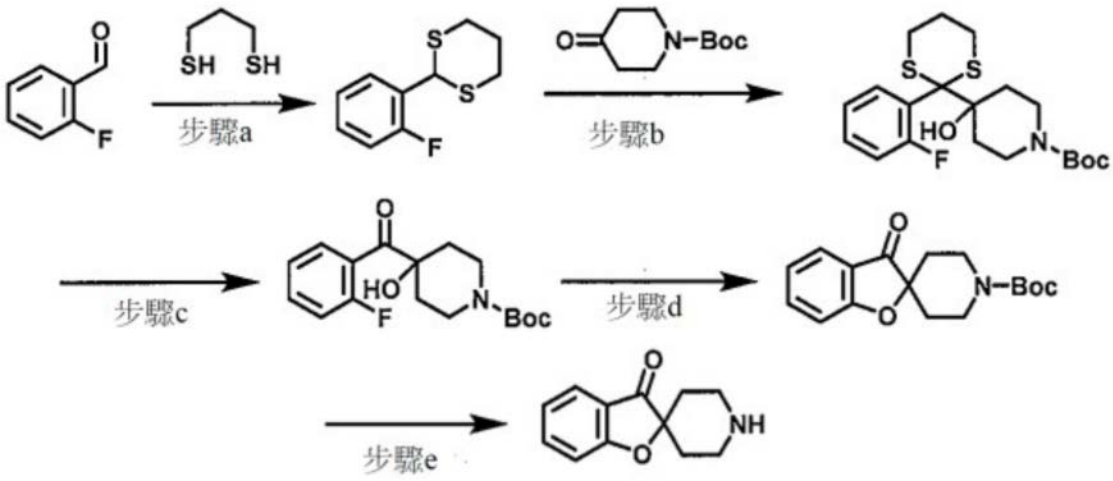


AN AO

[0667] 步骤a:在N_2下向7-溴-1-甲基-1,2,3,4-四氢喹喔啉(500.0mg,2.20mmol)及Zn$(CN)_2$(516.0mg,4.40mmol)于DMF(10.0mL)中的混合物中添加$[(t\text{-}Bu)_3P]_2Pd$(224.0mg,440.0μmol)。在N_2、120℃下搅拌混合物12小时。TLC(石油醚/EtOAc=2/1)显示形成新斑点且无起始物质剩余。将经合并的混合物倾入水(50.0mL)中且用EtOAc(50.0mL×3)萃取。经合并的有机层用盐水(50.0mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且减压浓缩,得到棕色残余物。通过快速硅胶层析(石油醚/EtOAc=1/0至2/1)纯化残余物,得到呈棕色固体状的产物4-甲

基-1,2,3,4-四氢喹喔啉-6-甲腈(370.0mg,95.0%纯度)。LCMS m/z[M]$^+$=173.8。

[0668] 3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-3-酮,中间物AP



[0669]

AP

[0670] 步骤a:向2-氟苯甲醛(4g,32.2mmol)于DCM(20mL)中的溶液中添加丙烷-1,3-二硫醇(3.5mg,32.2mmol)及I_2(244mg,966μmol)。在25℃下搅拌混合物12小时。将反应混合物倾入$Na_2S_2O_3$溶液(0.4M,180mL)中,且添加150mL NaOH溶液。分离有机相,且水相用CH_2Cl_2(200mL)萃取。经合并的有机溶离份用水(150mL)、盐水(150mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,随后过滤且减压蒸发,得到黄色固体。自CH_2Cl_2:石油醚(1:1)再结晶,得到呈白色固体状的2-(2-氟苯基)-1,3-二噻烷(5.00g,72%产率)。LCMS m/z[M+H]$^+$=215.0。

[0671] 步骤b:在-78℃下向2-(2-氟苯基)-1,3-二噻烷(4g,18.6mmol)于THF(50mL)中的混合物中缓慢添加LDA(18.6mL,37.2mmol)。在-20℃下搅拌所得混合物0.5小时,随后在-78℃下添加4-氧代哌啶-1-甲酸叔丁酯(3.7g,18.6mmol)。在-78℃下搅拌反应混合物2小时。随后将反应混合物倾入饱和NH_4Cl(50mL)中且用EtOAc(80mL×3)萃取。经合并的有机溶离份用水(100mL)、盐水(100mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,随后过滤且减压蒸发,得到黄色油状物。通过硅胶管柱(溶离:石油醚:乙酸乙酯=5:1至2:1)纯化该油状物,得到呈白色固体状的产物4-[2-(2-氟苯基)-1,3-二噻烷-2-基]-4-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯(3.20g,42%产率)。LCMS m/z[M-100]$^+$=313.9。

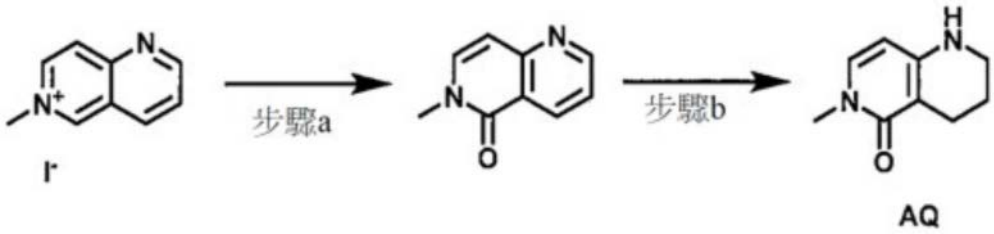
[0672] 步骤c:向4-[2-(2-氟苯基)-1,3-二噻烷-2-基]-4-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯(2g,4.83mmol)于DCM(20mL)及H_2O(5mL)中的混合物中添加吡啶(2mL)、吡啶·HBr_3(1.82g,5.79mmol)及TBAB(158mg,483μmol)。在25℃下搅拌混合物12小时。将溶液倾入水(30mL)中且用DCM(50mL×3)萃取。经合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,随后过滤且减压蒸发。通过硅胶管柱(溶离:石油醚:乙酸乙酯=5:1至1:1)纯化粗产物,得到呈黄色固体状的4-(2-氟苯甲酰基)-4-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.20g,77%产率)。LCMS m/z[M-100]$^+$=223.9。

[0673] 步骤d:向4-(2-氟苯甲酰基)-4-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯(600mg,1.85mmol)于二噁烷(5mL)中的溶液中添加t-BuOK(207mg,1.85mmol)。在70℃下搅拌混合物2小时。减压浓缩混合物且用水(20mL)稀释,通过EtOAc(30mL×3)萃取。经合并的有机层用盐水(30.0mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且减压浓缩,得到残余物。通过管柱层析(石油醚:乙酸乙酯=

100:0至100:10)纯化残余物,得到呈白色固体状的3-氧代-3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯(210mg,75%产率)。LCMS m/z[M-100]$^+$=203.9。

[0674] 步骤e:向3-氧代-3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁酯(300mg,988μmol)于二噁烷(2mL)中的溶液中添加HCl/二噁烷(2.46mL,4M)。在20℃下搅拌混合物12小时。将反应混合物浓缩至干燥,添加MeOH(2mL)及K_2CO_3(100mg)。过滤混合物且将滤液浓缩至干燥,得到呈白色固体状的3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-3-酮(150mg,75%产率)。LCMS m/z[M+H]$^+$=204.9。

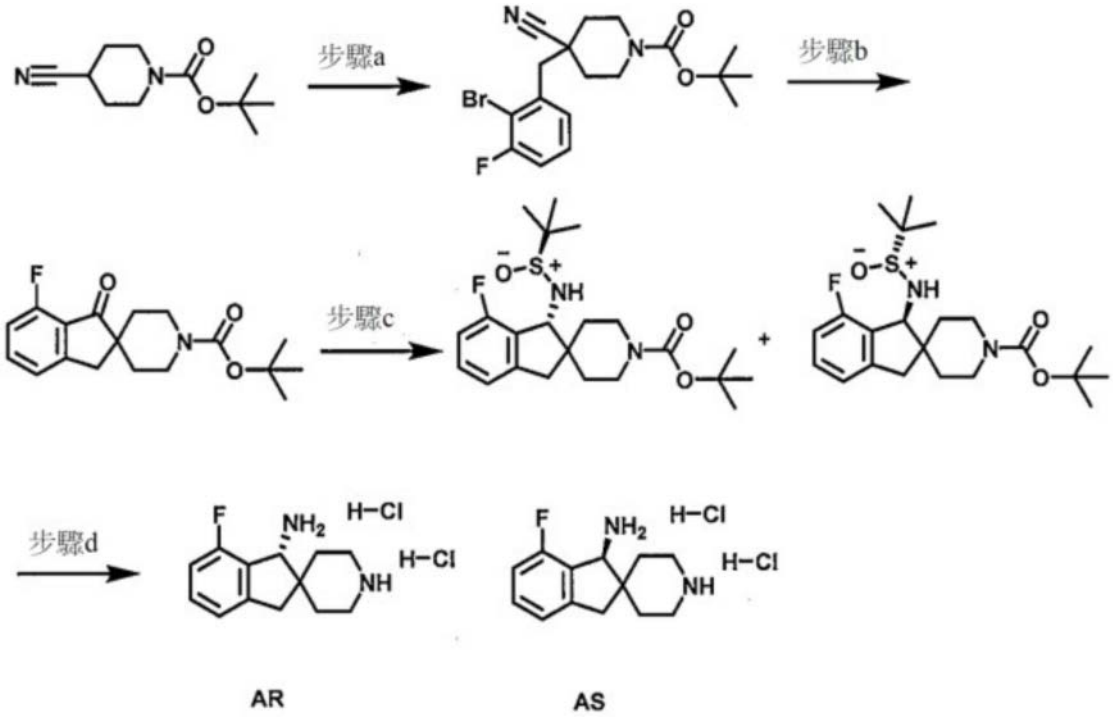
[0675] 6-甲基-2,3,4,6-四氢-1,6-萘啶-5(1H)-酮,中间物AQ

[0676] 

[0677] 步骤a:将6-甲基-1,6-萘啶-6-鎓碘化物(1.56g,5.73mmol,CAS编号37960-58-0)悬浮于水(10mL)中且冷却至0℃。向反应物中装入含氢氧化钠(1.25g,31.5mmol)的水(10mL)及含三钾六(亚胺基甲烷化)铁(4.04g,12.3mmol)的水(10mL)。将溶液在0℃下搅拌1小时,随后在室温下搅拌16小时。混合物用$CHCl_3$萃取,干燥且预吸收在SiO_2(3g)上。通过管柱层析(Si-40g管柱,0至10%MeOH/DCM)纯化残余物,得到呈淡黄色固体状的6-甲基-1,6-萘啶-5(6H)-酮(540mg,59%产率)。LCMS m/z[M+H]$^+$=161.1;^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.90(dd,J=1.89,4.67Hz,1H),8.71(dd,J=1.26,8.08Hz,1H),7.42(dd,J=4.55,8.08Hz,1H),7.32(d,J=7.58Hz,1H),6.79(d,J=7.58Hz,1H),3.63(s,3H)。

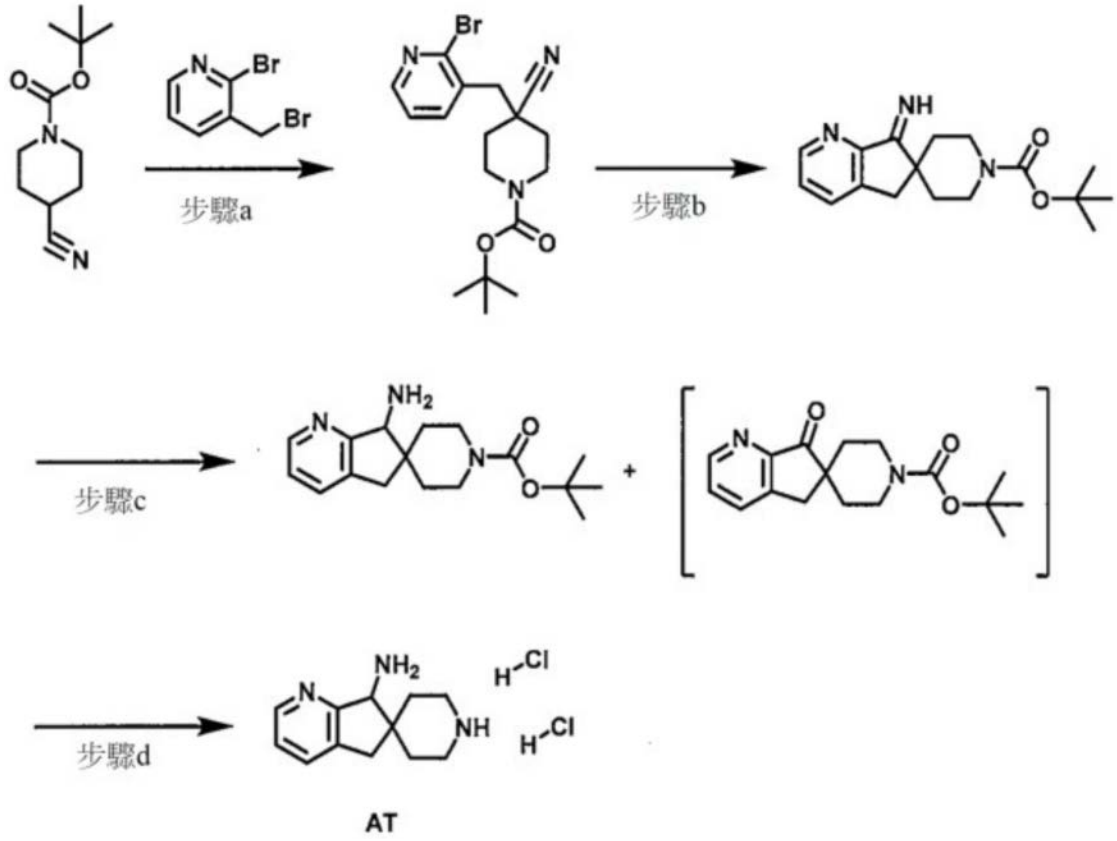
[0678] 步骤b:将6-甲基-5,6-二氢-1,6-萘啶-5-酮(109mg,0.6805mmol)溶解于MeOH(10mL)中。使溶液循环通过H-Cube,1mL/min,10%Pd/C,70巴,70℃。1小时后,移除溶剂且用DCM冲洗残余物,得到呈白色固体状的6-甲基-2,3,4,6-四氢-1,6-萘啶-5(1H)-酮(105mg,94%产率)。LCMS m/z[M+H]$^+$=165.0。

[0679] (R)-7-氟-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-胺,中间物AR;及(S)-7-氟-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-胺,中间物AS

[0680] 

[0681] 如上文针对中间物T所描述,在步骤a中使用2-溴-1-(溴甲基)-3-氟苯作为偶合搭配物来合成(R)-7-氟-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-胺及(S)-7-氟-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-胺。在步骤c中使用(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺,且在还原期间形成非对映异构体混合物,可通过制备型HPLC分离该混合物,得到(R)-1-(((S)-叔丁基亚磺酰基)胺基)-7-氟-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁酯(较早洗脱的异构体,^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ7.26(dt,J=5.25,7.75Hz,1H),7.04(d,J=7.57Hz,1H),6.95(t,J=8.79Hz,1H),5.68(d,J=9.77Hz,1H),4.44(d,J=10.01Hz,1H),3.78(br d,J=11.96Hz,1H),3.59-3.72(m,1H),3.00(br d,J=16.11Hz,3H),2.77(br d,J=16.11Hz,1H),1.71(br t,J=10.25Hz,1H),1.34-1.56(m,11H),1.21-1.31(m,1H),1.10(s,9H))及(S)-1-(((R)-叔丁基亚磺酰基)胺基)-7-氟-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁酯(较晚洗脱的异构体,^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ7.27(dt,J=5.25,7.75Hz,1H),7.05(d,J=7.32Hz,1H),6.95(t,J=8.67Hz,1H),5.51(d,J=7.57Hz,1H),4.38(d,J=7.57Hz,1H),3.52-3.72(m,2H),2.95-3.19(m,3H),2.80(br d,J=15.87Hz,1H),1.59-1.74(m,2H),1.38(s,9H),1.18-1.33(m,2H),1.08(s,9H))。(R)-7-氟-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-胺及(S)-7-氟-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-胺的表征:两种对映异构体的LCMS m/z[M+H]$^+$=221.1。

[0682] 5,7-二氢螺[环戊并[b]吡啶-6,4'-哌啶]-7-胺,中间物AT



[0683]

AT

[0684] 步骤a:将含4-氰基哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.65g,7.84mmol)的THF(10mL)冷却至-78℃且向其中装入锂双(丙-2-基)胺(9.01mL,9.01mmol)(添加时最大温度为-65℃),并且在-78℃下搅拌反应物1.5小时。随后添加含几滴DMF的2-溴-3-(溴甲基)吡啶(1.93g,7.72mmol)(注意,物质极具刺激性)于THF(2mL)中的溶液,且在-78℃下搅拌反应物2小时。随后使反应物升温至0℃,接着使其升温至室温,且搅拌反应物16小时。用水及EA稀释反应物。将有机层预吸收在SiO_2(7g)上且通过管柱层析(Si-80g管柱,25至50%EA/庚烷)纯化,得到呈无色油状物的4-((2-溴吡啶-3-基)甲基)-4-氰基哌啶-1-甲酸叔丁酯(910mg,31%产率),其在静置后固化成蜡质固体。LCMS m/z$[M-tBu]^+$=324.0/326.0。

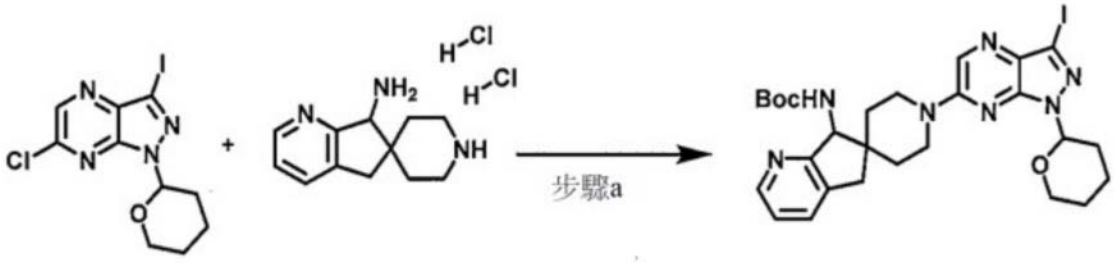
[0685] 步骤b:将含4-[(2-溴吡啶-3-基)甲基]-4-氰基哌啶-1-甲酸叔丁酯(910mg,2.39mmol)的2-MeTHF(15mL)冷却至0℃,且向其中装入氯(丙-2-基)镁(氯锂)(3.67mL,4.78mmol),且在0℃下搅拌反应物30分钟。接着,将反应物冷却至-78℃且向其中装入丁基锂(1.04mL,2.62mmol),并且在-78℃下搅拌反应物1小时。随后添加另外0.25当量的nBuLi,且再搅拌反应物45分钟。反应混合物随后用水淬灭且用EA(2×)萃取。干燥并浓缩有机层,得到7-亚胺基-5,7-二氢螺[环戊并[b]吡啶-6,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁酯(700mg,97%产率)。LCMS m/z$[M+H]^+$=246.0/302.0。

[0686] 步骤c:将7-亚胺基-5,7-二氢螺[环戊并[b]吡啶-6,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁酯(720mg,2.38mmol)溶解于EA(15mL)中,且在H-Cube中运转90分钟(5巴,40℃)。随后通过旋转蒸发移除溶剂,且通过制备型HPLC(5至40%ACN/水/FA)纯化粗残余物。7-胺基-5,7-二氢螺[环戊并[b]吡啶-6,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁酯(208mg,29%产率)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ8.32-8.43(m,1H),8.21(s,1H),7.56-7.69(m,1H),7.13-7.27(m,1H),3.94(s,1H),3.74(br d,J=12.94Hz,2H),2.99(br d,J=16.11Hz,3H),2.62(br d,J=16.11Hz,1H),

2.45-2.51(m,3H),1.49-1.71(m,2H),1.31-1.48(m,8H),1.04(br d,J＝13.43Hz,1H)。亦分离副产物7-氧代-5,7-二氢螺[环戊并[b]吡啶-6,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁酯(100mg)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ8.75(d,J＝3.66Hz,1H),8.07(d,J＝7.81Hz,1H),7.62(dd,J＝4.64,7.81Hz,1H),3.93(br d,J＝12.94Hz,2H),3.11(s,2H),2.99(br s,2H),1.59(dt,J＝4.27,12.63Hz,2H),1.30-1.52(m,10H)。

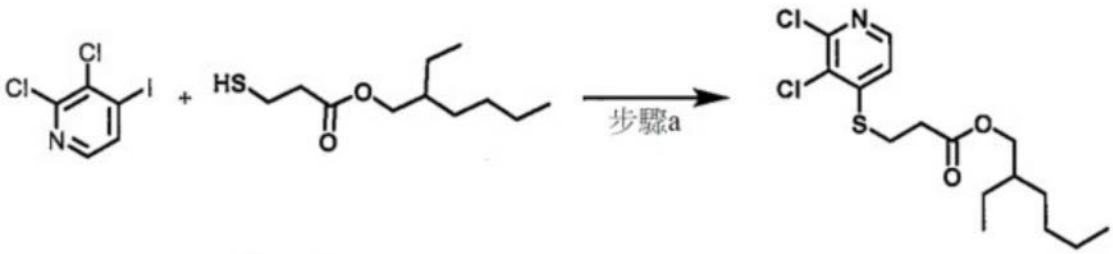
[0687] 步骤d:向含7-胺基-5,7-二氢螺[环戊并[b]吡啶-6,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁酯(208mg,0.6855mmol)的MeOH(5mL)中装入盐酸(1.71mL,6.85mmol),且在室温下搅拌反应物2.5小时。随后将反应物加热至50℃后保持5小时。将反应物冷却至室温且搅拌16小时。随后通过旋转蒸发移除溶剂且用MTBE冲洗,得到呈白色固体状的5,7-二氢螺[环戊并[b]吡啶-6,4'-哌啶]-7-胺二盐酸盐(188mg,99%产率)。LCMS m/z[M+H]$^+$＝204.0。

[0688] (1'-(3-碘-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)-5,7-二氢螺[环戊并[b]吡啶-6,4'-哌啶]-7-基)胺基甲酸叔丁酯,中间物AU

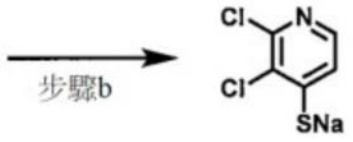
[0689] 

[0690] 步骤a:向含6-氯-3-碘-1-(氧杂环己烷-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪(244mg,0.6697mmol,中间物A)的DMF(4mL)中装入乙基双(丙-2-基)胺(580μL,3.34mmol)及5,7-二氢螺[环戊并[b]吡啶-6,4'-哌啶]-7-胺二盐酸盐(185mg,0.6697mmol,中间物AT),且将溶液加热至80℃后保持4小时。随后将反应物冷却至室温并添加二碳酸二叔丁酯(175mg,0.8036mmol),且在室温下搅拌反应物16小时。随后添加另外0.25当量的二碳酸二叔丁酯,且在室温下再搅拌反应物2.5小时。随后将反应混合物分配于盐水与EA之间。将有机层预吸收在SiO_2(2g)上且通过管柱层析(Si 12g管柱,70至100%EA/庚烷)纯化混合物,得到呈黄色固体状的(1'-(3-碘-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)-5,7-二氢螺[环戊并[b]吡啶-6,4'-哌啶]-7-基)胺基甲酸叔丁酯(260mg,73%产率)。LCMS m/z[M+H]$^+$＝632.1。

[0691] 2,3-二氯吡啶-4-硫醇钠,中间物AV



[0692]

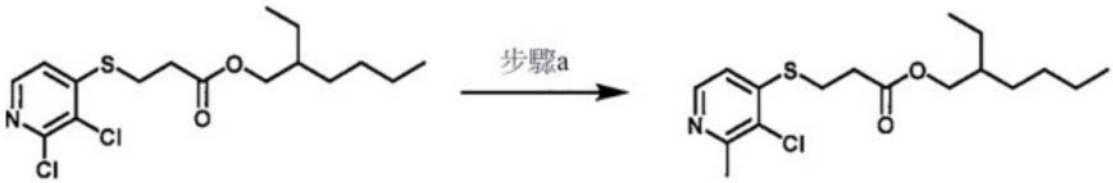


AV

[0693] 步骤a:向2,3-二氯-4-碘吡啶(2g,7.30mmol)及3-硫基丙酸2-乙基己酯(1.75g,8.01mmol)于二噁烷(20mL)中的溶液中添加XantPhos(844mg,1.46mmol)、Pd_2dba_3(668mg,0.7300mmol)及DIPEA(3.81mL,21.9mmol)。随后在N_2下在100℃下搅拌混合物12小时。随后向反应混合物中添加盐水及EtOAc,接着用EtOAc(3×)萃取该反应混合物。经合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤且与SiO_2一起蒸发。通过管柱层析(6至50%EtOAc/己烷)纯化混合物,得到3-((2,3-二氯吡啶-4-基)硫基)丙酸2-乙基己酯(1.6g,60%产率)。LCMS m/z$[M+H]^+$=363.9/365.9。

[0694] 步骤b:将3-[(2,3-二氯吡啶-4-基)硫基]丙酸2-乙基己酯(307mg,0.8426mmol)溶解于THF(0.3M,2.8mL)中并添加乙氧基钠(329μL,0.8847mmol,21%于EtOH中),且在室温下搅拌反应物10分钟。用DCM(10至15mL)稀释混合物并搅拌直至长晶;5分钟后悬浮液中形成大量固体。过滤混合物,得到(2,3-二氯吡啶-4-基)硫化物(sulfanide)(79mg,46%产率)。LCMS m/z$[M+H-Na]^+$=179.9/181.9。

[0695] 3-氯-2-甲基吡啶-4-硫醇钠,中间物AW



[0696]

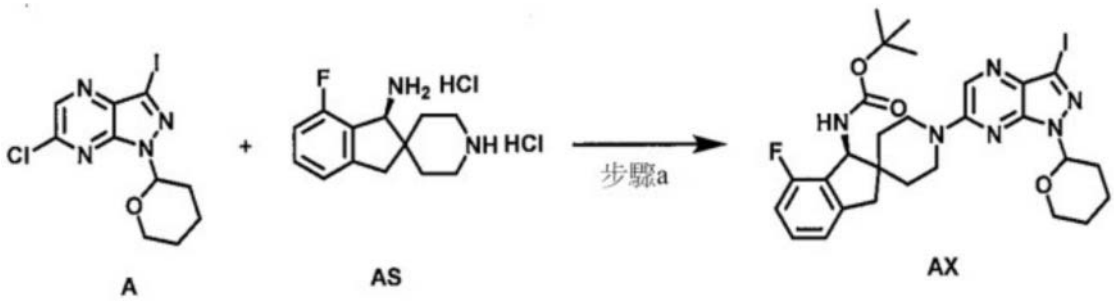


AW

[0697] 步骤a:向3-[(2,3-二氯吡啶-4-基)硫基]丙酸2-乙基己酯(800mg,2.19mmol,经由中间物AV的步骤a合成)及三甲基硼氧杂环己烷(411mg,3.28mmol)于二噁烷(0.3M,7mL)及水(4M,0.5mL)中的溶液中添加XphosG4(376mg,0.438mmol)及Pd_2dba_3(376mg,0.438mmol)。将混合物脱气3分钟,随后加热至110℃后保持2小时。随后将混合物冷却至室温,且添加EtOAc及盐水。混合物用EtOAc萃取,且有机层经Na_2SO_4干燥,过滤且真空浓缩。经由管柱层析(40g管柱,0至60%EtOAc)纯化残余物,得到3-((3-氯-2-甲基吡啶-4-基)硫基)丙酸2-乙基己酯(317mg,42%产率)。LCMS m/z$[M]^+$=343.9。

[0698] 步骤b:将3-[(3-氯-2-甲基吡啶-4-基)硫基]丙酸2-乙基己酯(317mg,0.922mmol)溶解于THF(0.3M,3mL)中并添加乙氧基钠(360μL,0.968mmol)[21%于EtOH中],且在室温下搅拌混合物10分钟。用DCM(10至15mL)稀释混合物并搅拌直至长晶。5分钟后,悬浮液中形成大量固体。过滤混合物,得到(3-氯-2-甲基吡啶-4-基)硫化物(146mg,全产率)。LCMS m/z[M+H-Na]$^+$=159.9/161.9。

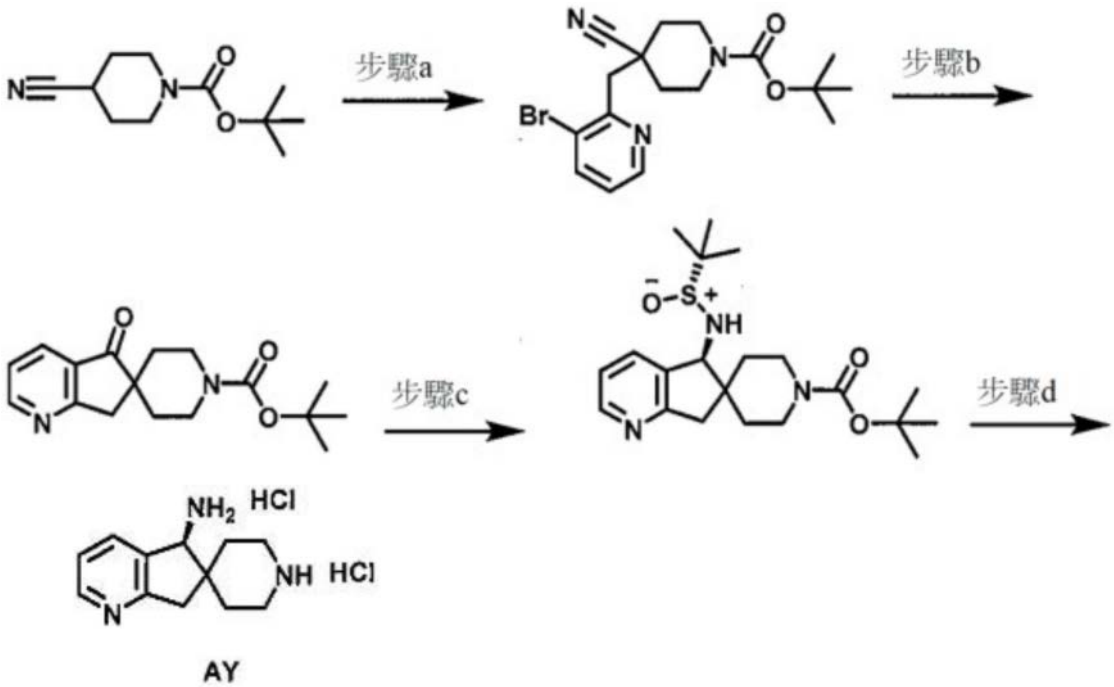
[0699] ((3S)-4-氟-1'-(3-碘-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基)胺基甲酸叔丁酯,中间物AX

[0700] 

A AS AX

[0701] 步骤a:向含6-氯-3-碘-1-(氧杂环己烷-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪(91.9mg,0.252mmol,中间物A)的DMF(4mL)中装入乙基双(丙-2-基)胺(218μL,1.26mmol)及(S)-7-氟-1,3-二氢螺[茚-2,4′-哌啶]-1-胺二盐酸盐(74mg,0.252mmol,中间物AS),且将溶液加热至80℃后保持3小时。将反应物冷却至室温并添加二碳酸二叔丁酯(66.0mg,0.303mmol),且在室温下搅拌反应物16小时。随后添加另外0.25当量的二碳酸二叔丁酯,且再搅拌反应物2.5小时。随后将反应物分配于盐水与EA之间。将有机层预吸收在SiO_2(2g)上且通过管柱层析(Si-12g管柱,20至70%EA/庚烷)纯化,得到呈白色固体状的((3S)-4-氟-1′-(3-碘-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4′-哌啶]-3-基)胺基甲酸叔丁酯(90mg,55%产率)。LCMS m/z[M+Na]$^+$=671.1。

[0702] (S)-5,7-二氢螺[环戊并[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-胺,中间物AY

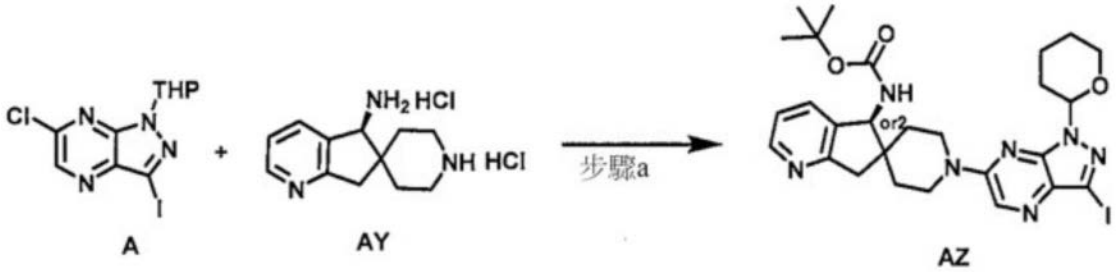
[0703] 

AY

[0704] 如针对中间物T所描述,在步骤a中使用3-溴-2-(溴甲基)吡啶作为偶合搭配物来

合成(S)-5,7-二氢螺[环戊并[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-胺。LCMS m/z[M+H]$^+$=204.1。

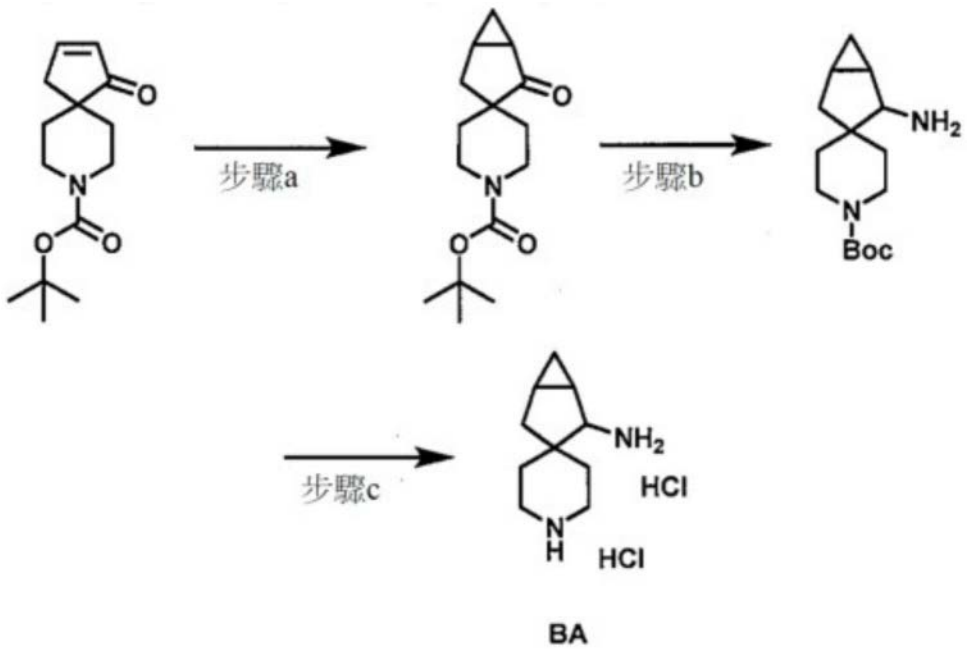
[0705] N-[(5S)-1'-[3-碘-1-(氧杂环己烷-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基]-5,7-二氢螺[环戊并[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-基]胺基甲酸叔丁酯,中间物AZ

[0706] 

A AY AZ

[0707] 步骤a:将6-氯-3-碘-1-(氧杂环己烷-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪(223mg,0.6118mmol,中间物A)溶解于DMF(5mL)中。接下来,添加(5S)-5,7-二氢螺[环戊并[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-胺二盐酸盐(169mg,0.6118mmol,中间物AY),接着添加乙基双(丙-2-基)胺(425μL,2.44mmol),且在75℃下搅拌反应物2小时。接下来,添加二碳酸二叔丁酯(153μL,0.6729mmol),且在室温下搅拌反应物1.5小时。反应混合物随后用EtOAc稀释且用水萃取。分离各层,且有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤且浓缩至SiO_2上。通过管柱层析(0至100%EtOAc/庚烷)纯化混合物,得到N-[(5S)-1'-[3-碘-1-(氧杂环己烷-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基]-5,7-二氢螺[环戊并[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-基]胺基甲酸叔丁酯(167mg,43%产率)。LCMS m/z[M+H]$^+$=632.1。

[0708] 螺[双环[3.1.0]己烷-3,4'-哌啶]-2-胺,中间物AB

[0709] 

BA

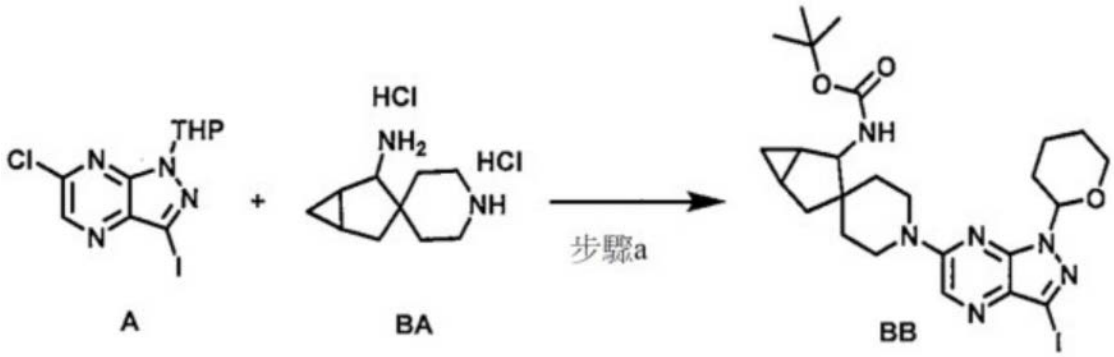
[0710] 步骤a:向50mL烧瓶中添加无水DMSO(5mL),随后用N_2气体鼓泡且装备热电偶。分小份向溶液中添加氢化钠(173mg,4.36mmol,60%于油中),同时监测温度以免超出35℃。随后分小份添加三甲基(氧代)-λ^6-硫基鎓碘化物(959mg,4.36mmol),同时监测温度。随后在室温下搅拌悬浮液45分钟。同时,将1-氧代-8-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-8-甲酸叔丁酯(1g,3.97mmol,如PCT国际申请案2016203406中所描述合成)溶解于2.5mL无水DMSO中。随后将此溶液逐滴添加至反应混合物中,同时剧烈搅拌并监测温度以免超出27℃。随后在室温下搅

拌反应混合物16小时。随后逐滴添加10mL水,且用二乙醚(2×30mL)萃取溶液。经合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤且真空浓缩。通过管柱层析(0至100%EtOAc/庚烷)纯化残余物,得到呈无色油状物的4-氧代螺[双环[3.1.0]己烷-3,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁酯(422mg,40%产率)。LCMS m/z[M+H-100]$^+$=166.0。

[0711] 步骤b:将盐酸(288mg,7.91mmol)溶解于EtOH(15mL)中,随后添加4-氧代螺[双环[3.1.0]己烷-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯(210mg,0.791mmol),接着添加乙酸胺(909mg,11.8mmol)及$NaCNBH_3$(54.6mg,0.870mmol)。随后在微波中在130℃下加热反应混合物1小时。添加另外的$NaCNBH_3$(54.6mg,0.870mmol),且在微波中在130℃下再搅拌混合物1小时。随后真空浓缩反应混合物,且用NaOH(2N,15mL)处理残余物。用EtOAc(2×5mL)萃取混合物,且经合并的有机层经Na_2SO_4干燥。真空浓缩溶液且通过管柱层析(0至100%EtOAc/庚烷,接着0至10%MeOH/DCM+0.1%NH_4OH,其中产物在约7%MeOH下溶离)纯化,得到4-胺基螺[双环[3.1.0]己烷-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯(70.0mg,33%产率)。LCMS m/z[M+H-56]$^+$=211.1。

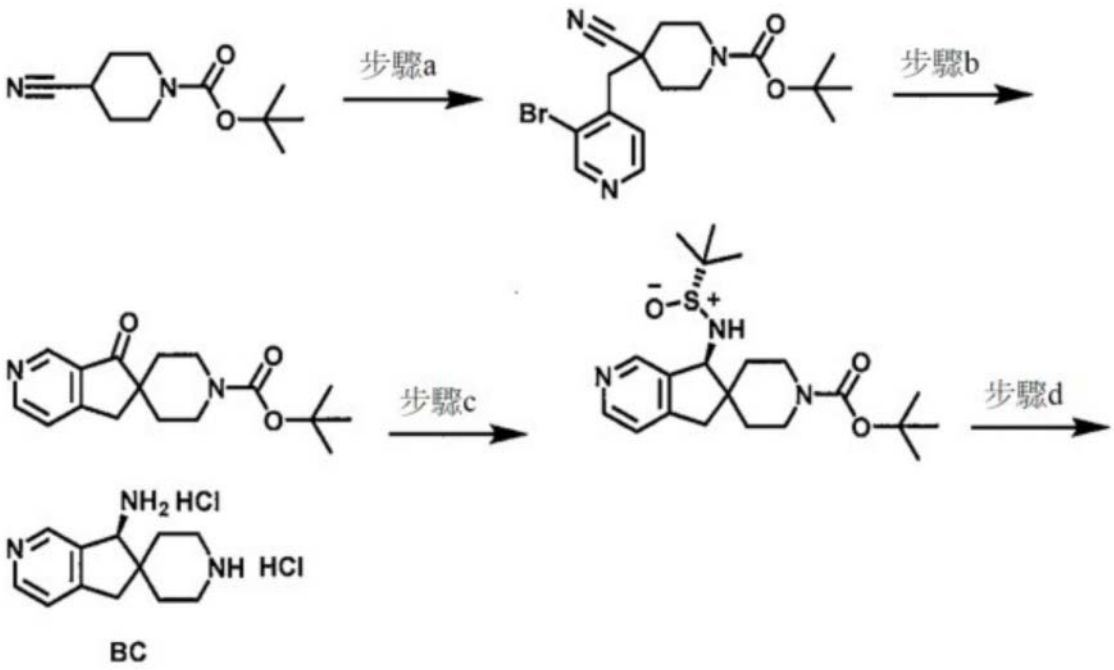
[0712] 步骤c:将4-胺基螺[双环[3.1.0]己烷-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯(70.0mg,0.26mmol)溶解于3mL MeOH中。随后添加HCl(4N于二噁烷中,1mL),且在室温下搅拌反应混合物16小时。随后真空浓缩反应混合物且用MeOH冲洗,得到螺[双环[3.1.0]己烷-3,4'-哌啶]-4-胺二盐酸盐(76.0mg,定量粗产率)。LCMS m/z[M+H]$^+$=167.0。

[0713] (1'-(3-碘-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)螺[双环[3.1.0]己烷-3,4'-哌啶]-2-基)胺基甲酸叔丁酯,中间物BB

[0714] 

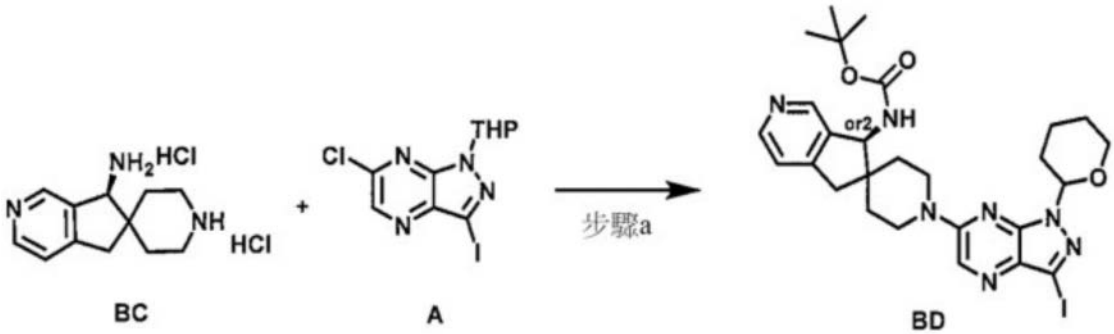
[0715] 步骤a:将螺[双环[3.1.0]己烷-3,4'-哌啶]-4-胺二盐酸盐(120mg,0.502mmol,中间物BA)及6-氯-3-碘-1-(氧杂环己烷-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪(182mg,0.502mmol,中间物A)放入圆底烧瓶中且溶解于DMF(2mL)中。随后添加乙基双(丙-2-基)胺(435μL,2.50mmol)且在室温下搅拌反应混合物2小时。接下来,添加二碳酸二叔丁酯(114μL,0.502mmol)且在室温下搅拌反应混合物2.5小时。随后真空浓缩反应混合物且通过管柱层析(0至100%EtOAc/庚烷)纯化,得到(1'-(3-碘-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)螺[双环[3.1.0]己烷-3,4'-哌啶]-2-基)胺基甲酸叔丁酯(185mg,62%产率)。LCMS m/z[M]$^+$=594.3。

[0716] (S)-5,7-二氢螺[环戊并[c]吡啶-6,4'-哌啶]-7-胺,中间物BC

[0717] 

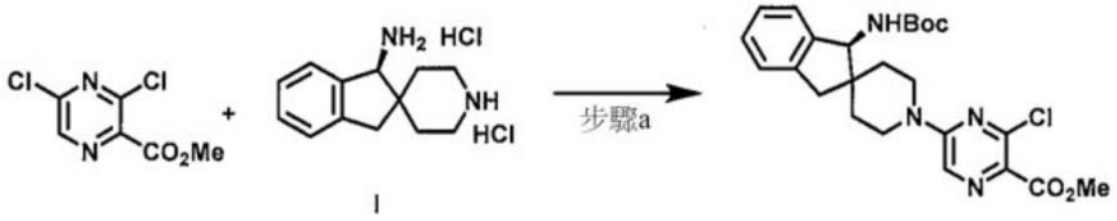
[0718] 如针对中间物T及中间物AY所描述,在步骤a中偶合甲烷磺酸(3-溴吡啶-4-基)甲酯来合成(S)-5,7-二氢螺[环戊并[c]吡啶-6,4'-哌啶]-7-胺。LCMS m/z[M+H]$^+$=204.1。

[0719] N-[(7R)-1'-[3-碘-1-(氧杂环己烷-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基]-5,7-二氢螺[环戊并[c]吡啶-6,4'-哌啶]-7-基]胺基甲酸叔丁酯,中间物BD

[0720] 

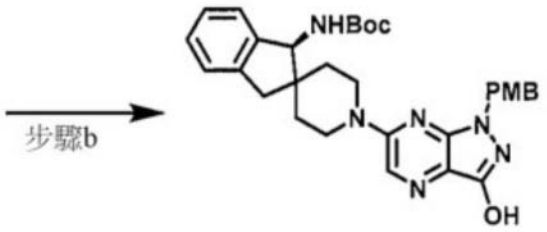
[0721] 如针对中间物AZ所描述,在步骤a中偶合6-氯-3-碘-1-(氧杂环己烷-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪(中间物A)及(S)-5,7-二氢螺[环戊并[c]吡啶-6,4'-哌啶]-7-胺二盐酸盐(中间物BC)来合成N-[(7R)-1'-[3-碘-1-(氧杂环己烷-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基]-5,7-二氢螺[环戊并[c]吡啶-6,4'-哌啶]-7-基]胺基甲酸叔丁酯。LCMS m/z[M+H]$^+$=632.1。

[0722] N-[(3S)-1'-{3-羟基-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基}-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯,中间物BE



I

[0723]

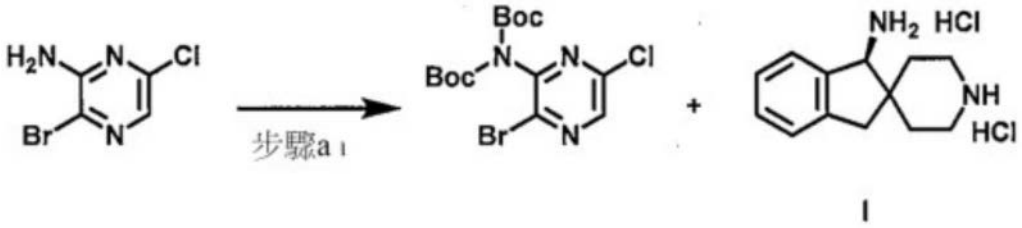


BE

[0724] 步骤a:将3,5-二氯吡嗪-2-甲酸甲酯(1.0g,4.83mmol,CAS编号330786-09-9)、(3S)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-胺二盐酸盐(1.65g,4.83mmol,中间物I)及CsF(3.66g,24.1mmol)于DMF(15mL)中的混合物在70℃下搅拌2小时。随后将Boc_2O(1.57g,7.24mmol)及TEA(1mL)添加至混合物中,且在20℃下搅拌混合物1小时。混合物用H_2O(50mL)稀释且用EtOAc(50mL×2)萃取。有机层用盐水(50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且减压浓缩。通过管柱层析(石油醚/乙酸乙酯=1:0至5:1)纯化残余物,得到呈黄色固体状的5-[(3S)-3-{[(叔丁氧基)羰基]胺基}-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基]-3-氯吡嗪-2-甲酸甲酯(1.58g,69%产率)。LCMS m/z$[M+H]^+$=473.1。

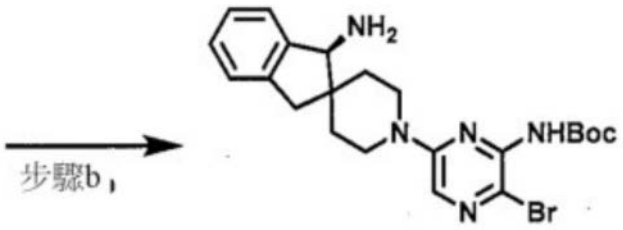
[0725] 步骤b:将5-[(3S)-3-{[(叔丁氧基)羰基]胺基}-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基]-3-氯吡嗪-2-甲酸甲酯(1.5g,3.17mmol)、$PMBNHNH_2$·2HCl(927mg,4.12mmol)及TEA(2.01mL,15.8mmol)于EtOH(20mL)中的混合物在80℃下搅拌10小时。减压浓缩混合物且通过管柱层析(DCM/MeOH=1:0至10:1)纯化残余物,得到呈黄色固体状的N-[(3S)-1'-{3-羟基-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基}-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(2.6g,定量粗产率)。LCMS m/z$[M+H]^+$=557.2。

[0726] (S)-(6-(1-胺基-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基)-3-溴吡嗪-2-基)胺基甲酸叔丁酯及(S)-(6-(1-胺基-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基)-3-溴吡嗪-2-基)(叔丁氧基羰基)胺基甲酸叔丁酯(混合物),中间物BF



I

[0727]



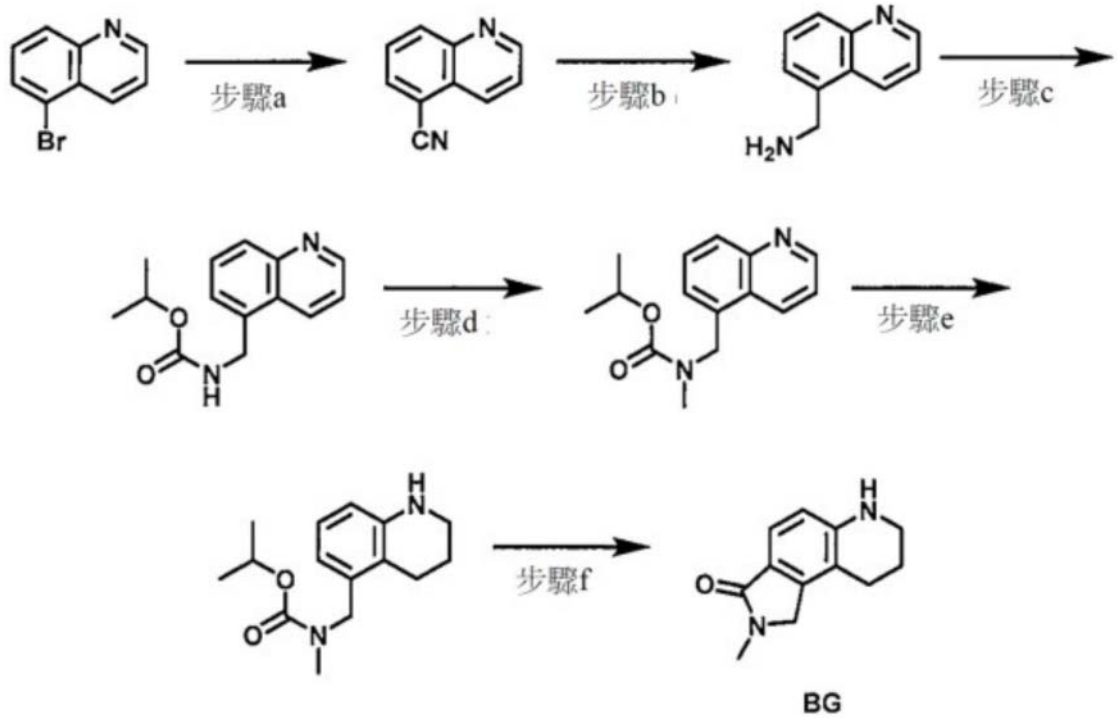
BF

[0728] 步骤a:将3-溴-6-氯吡嗪-2-胺(300mg,1.4mmol,CAS编号212779-21-0)、DMAP(87mg,0.7mmol)及$(Boc)_2O$(936mg,4.3mmol)于DCM(15mL)中的混合物在25℃下搅拌16小时。随后用H_2O(15mL×2)及盐水(15mL)洗涤反应混合物。有机相经无水Na_2SO_4干燥,过滤且浓缩,得到残余物。通过快速硅胶层析(石油醚:乙酸乙酯=100:0至100:10)纯化残余物,得到呈白色固体状的N-(3-溴-6-氯吡嗪-2-基)-N-[(叔丁氧基)羰基]胺基甲酸叔丁酯(580mg,99%产率)。LCMS m/z$[M+Na]^+$=429.8/431.8。

[0729] 步骤b:将N-(3-溴-6-氯吡嗪-2-基)-N-[(叔丁氧基)羰基]胺基甲酸叔丁酯(270mg,0.7mmol)、(3S)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-胺(200mg,1.0mmol,中间物I)及DIPEA(0.3mL,2.0mmol)添加至DMF(2mL)中。在85℃下搅拌混合物12小时。反应混合物随后用EtOAc(50mL)稀释。混合物用H_2O(15mL×3)及盐水(15mL×3)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且浓缩,得到残余物。通过快速硅胶层析(DCM:MeOH=100:5)纯化残余物,得到呈黄色油状物的(S)-(6-(1-胺基-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基)-3-溴吡嗪-2-基)胺基甲酸叔丁酯与(S)-(6-(1-胺基-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基)-3-溴吡嗪-2-基)(叔丁氧基羰基)胺基甲酸叔丁酯的混合物(200mg)。LCMS m/z$[M+H]^+$=474.4/476.1;574.1/576.1。

[0730] 2-甲基-6,7,8,9-四氢-1H-吡咯并[3,4-f]喹啉-3-酮,中间物BG

[0731]



BG

[0732] 步骤a:将5-溴喹啉(2.0g,9.61mmol,1.0当量)、$Zn(CN)_2$(2.26g,19.23mmol,2.0当量)及XantPhos-Pd-G4(924.8mg,961.3μmol,0.1当量)于二噁烷(20.0mL)及H_2O(2.0mL)中的混合物在N_2下在80℃下搅拌16小时。减压浓缩反应混合物。通过硅胶管柱层析(石油醚/乙酸乙酯=1:1)纯化残余物,得到呈白色固体状的喹啉-5-甲腈(1.28g,84.6%产率)。LCMS m/z$[M+H]^+$=155.1。

[0733] 步骤b:向喹啉-5-甲腈(780.0mg,5.06mmol,1.0当量)于MeOH(10.0mL)中的溶液中添加Raney-Ni(300.0mg,5.11mmol,1.0当量)及$NH_3 \cdot H_2O$(1.91g,2.10mL,28%溶液)。将反应混合物脱气且用H_2再填充三次。在H_2(15psi)下在15℃下搅拌反应混合物16小时。反应混合物经由硅藻土垫过滤且用MeOH(5.0mL×4)洗涤。减压浓缩滤液,得到绿色残余物。通过硅胶管柱层析(DCM:MeOH=10:1)纯化残余物,得到呈绿色油状物的5-喹啉基甲胺(550.0mg,69%产率)。LCMS m/z$[M]^+$=158.1。

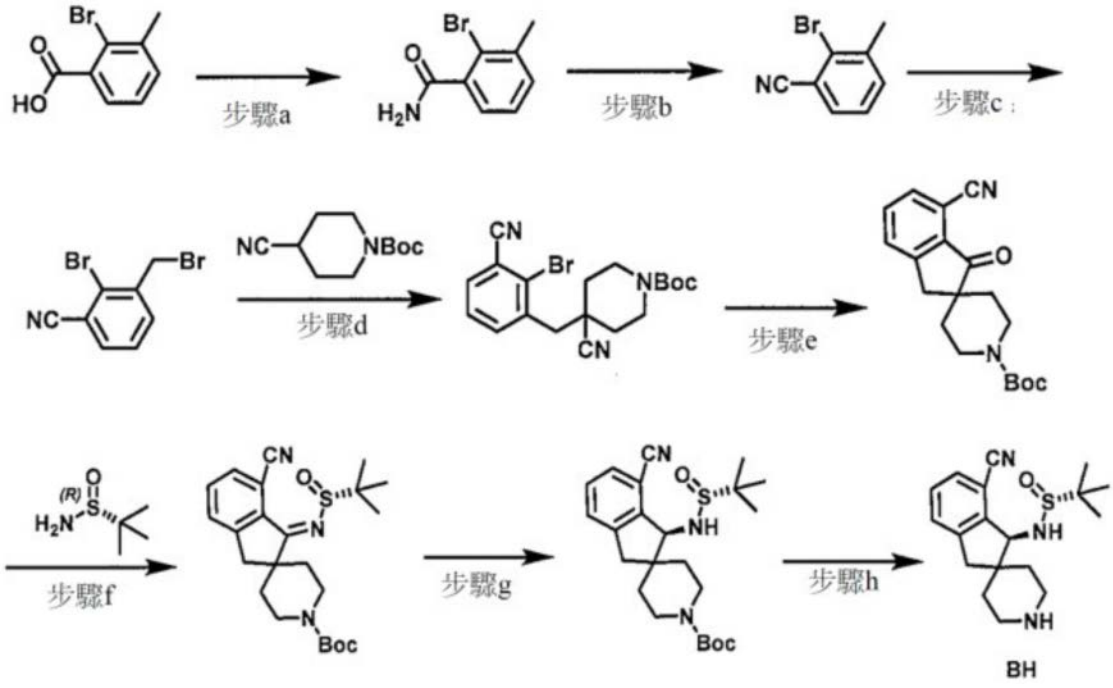
[0734] 步骤c:向5-喹啉基甲胺(550.0mg,3.48mmol,1.0当量)于DCM(7.0mL)中的溶液中添加氯甲酸异丙酯(852.1mg,6.95mmol,965.0μL,2.0当量)及TEA(1.06g,10.43mmol,1.45mL,3.0当量)。在N_2下在15℃下搅拌反应混合物16小时。减压浓缩反应混合物,得到黄色残余物。通过硅胶管柱层析(石油醚/乙酸乙酯=0:1)纯化残余物,得到呈白色固体状的N-(5-喹啉基甲基)胺基甲酸异丙酯(670.0mg,79%产率)。LCMS m/z$[M+H]^+$=245.1。

[0735] 步骤d:向异丙基-N-(5-喹啉基甲基)胺基甲酸酯(830.0mg,3.40mmol,1.0当量)及Cs_2CO_3(3.32g,10.19mmol,3.0当量)于DMF(10.0mL)中的溶液中添加MeI(578.7mg,4.08mmol,253.8μL,1.2当量)于DMF(2.0mL)中的溶液。在N_2下在15℃下搅拌反应混合物16小时。减压浓缩反应混合物。残余物用水(70.0mL)洗涤且用EtOAc(50.0mL×3)萃取。减压浓缩经合并的有机层,得到红色残余物。通过硅胶管柱层析(DCM:MeOH=10:1)纯化残余物,得到呈红色油状物的异丙基-N-甲基-N-(5-喹啉基甲基)胺基甲酸酯(610.0mg)。通过硅胶管柱层析(石油醚/乙酸乙酯=0:1)再次纯化粗产物,得到呈黄色油状物的异丙基-N-甲基-N-(5-喹啉基甲基)胺基甲酸酯(210.0mg,24%产率)。LCMS m/z$[M+H]^+$=259.1。

[0736] 步骤e:向异丙基-N-甲基-N-(5-喹啉基甲基)胺基甲酸酯(130.0mg,503.3μmol,1.0当量)于MeOH(3.0mL)中的溶液中添加PtO_2(20.0mg,88.08μmol,1.75当量)。将反应混合物脱气且用H_2再填充三次。在H_2(15psi)下在30℃下搅拌反应混合物16小时。反应混合物经由硅藻土垫过滤且用MeOH(5.0mL×3)洗涤。减压浓缩滤液,得到呈绿色油状物的产物N-甲基-N-(1,2,3,4-四氢喹啉-5-基甲基)胺基甲酸异丙酯(115.0mg,87%产率)。LCMS m/z[M+H]$^+$=262.9;^{1}HNMR(400MHz,甲醇-d_4):δ6.95-6.91(m,1H),6.51(d,J=8.0Hz,1H),6.43(d,J=7.2Hz,1H),4.98-4.92(m,1H),4.43(s,2H),3.26-3.23(m,2H),2.84(s,3H),2.68-2.65(m,2H),2.00-1.94(m,2H),1.31-1.29(m,6H)。

[0737] 步骤f:向N-甲基-N-(1,2,3,4-四氢喹啉-5-基甲基)胺基甲酸异丙酯(60.0mg,228.7μmol,1.0当量)于DCM(3.8mL)中的溶液中添加P_2O_5(324.6mg,2.29mmol,10.0当量)。在N_2下在40℃下搅拌反应混合物16小时。反应混合物通过添加饱和$NaHCO_3$水溶液而调整至pH=8且用DCM(30.0mL×2)萃取。经合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥且减压浓缩,得到黄色残余物。通过制备型HPLC(NH_4HCO_3)(管柱:Waters Xbridge 150×25 5u;移动相:[水(10mM NH_4HCO_3)-ACN];B%:15%至45%,7min)纯化粗产物,得到呈白色固体状的2-甲基-6,7,8,9-四氢-1H-吡咯并[3,4-f]喹啉-3-酮(20.0mg,43%产率)。LCMS m/z[M+H]$^+$=202.9。

[0738] (R)-N-[(1S)-7-氰基-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-基]-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺,中间物BH

[0739] 

[0740] 步骤a:将2-溴-3-甲基苯甲酸(10.0g,46.5mmol,CAS编号53663-39-1)、DIPEA(38.2mL,232.0mmol)、HATU(22.9g,60.4mmol)及DMF(80.0mL)的混合物在25℃下搅拌1小时。随后添加NH_4Cl(7.4g,139.0mmol),且在25℃下搅拌所得混合物12小时。浓缩反应混合物以移除DMF。随后向残余物中添加水(200.0mL)。过滤混合物且用水(100.0mL×2)洗涤滤饼,得到呈棕色固体状的2-溴-3-甲基苯甲酰胺(8.7g,87%产率)。LCMS m/z[M+H]$^+$=214.0/216.0。

[0741] 步骤b:在0℃下向2-溴-3-甲基苯甲酰胺(8.5g,39.7mmol)及TEA(8.2mL,

59.5mmol)于DCM(100.0mL)中的反应混合物中缓慢添加TFAA(8.3mL,59.5mmol)。在0℃下搅拌反应混合物15分钟。反应混合物随后用H_2O(20.0mL)淬灭且用DCM(50.0mL)萃取。经合并的有机层用盐水(20.0mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且减压浓缩,得到残余物。通过快速硅胶层析(12g管柱,0%至30%的EtOAc/石油醚)纯化残余物,得到呈淡黄色固体状的2-溴-3-甲基苯甲腈(8.3g,全产率)。LCMS m/z[M+H]$^+$=197.9/199.9。

[0742] 步骤c:将2-溴-3-甲基苯甲腈(4.0g,20.4mmol)、NBS(4.3g,24.4mmol)及BPO(491.0mg,2.0mmol)于CCl_4(30.0mL)中的混合物在N_2氛围下在85℃下搅拌12小时。过滤且浓缩反应混合物。通过管柱层析(石油醚/EtOAc=1:0至3:1)纯化残余物,得到呈白色固体状的2-溴-3-(溴甲基)苯甲腈(2.3g,42%产率)。

[0743] 步骤d:向4-氰基哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.9g,9.2mmol)于THF(20.0mL)中的-78℃溶液中逐滴添加LDA(6.9mL,13.8mmol,2M于THF中),且在-78℃下搅拌1小时。随后向反应物中添加2-溴-3-(溴甲基)苯甲腈(2.1g,7.7mmol),且在-78℃下搅拌反应混合物0.5小时。随后使反应混合物升温至20℃。反应混合物用饱和NH_4Cl溶液(30.0mL)淬灭且用EtOAc(50.0mL×2)萃取。经合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤且浓缩,得到残余物。通过快速硅胶层析(20g管柱,0%至25%的石油醚/EtOAc)纯化残余物,得到呈黄色油状物的4-[(2-溴-3-氰基苯基)甲基]-4-氰基哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.8g,57%产率)。LCMS m/z[M+H]$^+$=304.0/306.0。

[0744] 步骤e:将4-[(2-溴-3-氰基苯基)甲基]-4-氰基哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.3g,3.3mmol)、P(t-Bu)$_3$-Pd-G4(387.0mg,0.7mmol)及TEA(915.0μL,6.6mmol)于DMF(13.5mL)及H_2O(1.5mL)中的混合物在N_2氛围下在130℃下搅拌12小时。反应混合物用水(80.0mL)淬灭且用EtOAc(100.0mL×2)萃取。经合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤且浓缩,得到残余物。通过快速硅胶层析(20g管柱,0%至25%的EtOAc/石油醚)纯化残余物,得到呈黄色油状物的7-氰基-1-氧代-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁酯(400.0mg,1.2mmol,37%产率)。LCMS m/z[M+Na]$^+$=349.1。

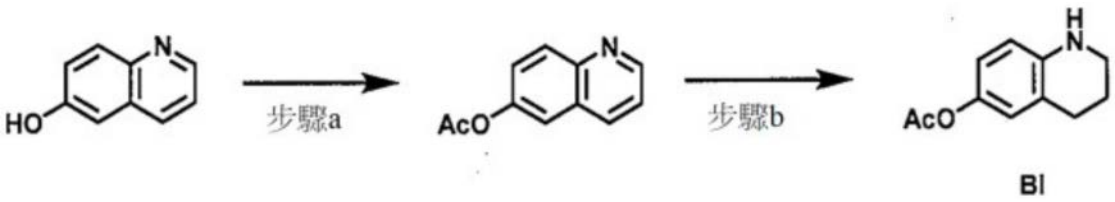
[0745] 步骤f:将7-氰基-1-氧代-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯(400.0mg,1.2mmol)、(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(591.0mg,4.9mmol)、Ti(OEt)$_4$(1.7g,7.3mmol)及2-Me-THF(10.0mL)的反应混合物在N_2氛围下在90℃下搅拌12小时。在24小时内,重复2次在90℃下添加(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(591.0mg,4.9mmol)及Ti(OEt)$_4$(1.7g,7.3mmol)。粗产物溶液直接用于下一步骤中。

[0746] 步骤g:在0℃下向(1Z)-7-氰基-1-{[(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰基]亚胺基}-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯(524.0mg,1.2mmol)于2-Me-THF(10.0mL)中的粗产物溶液中添加$NaBH_4$(13.7mg,0.4mmol)。在0℃下搅拌反应混合物0.5小时。随后再次添加$NaBH_4$(13.7mg,0.4mmol),且在0℃下搅拌所得混合物0.5小时。反应混合物用MeOH(1.0mL)、EtOAc(80.0mL)及H_2O(50.0mL)淬灭。过滤反应混合物,且用EtOAc(80.0mL×2)洗涤滤饼。用EtOAc(80.0mL×2)萃取滤液。经合并的有机层用盐水(20.0mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且减压浓缩,得到残余物。通过快速硅胶层析(20g管柱,0%至50%的EtOAc/石油醚)纯化残余物,得到呈黄色固体状的(1S)-7-氰基-1-{[(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰基]胺基}-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯(250.0mg,48%产率)。LCMS m/z[M+Na]$^+$=454.2。

[0747] 步骤h:向(1S)-7-氰基-1-{[(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰基]胺基}-1,3-二氢螺

[茚-2,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁酯(200.0mg,0.5mmol)于DCM(8.0mL)中的反应混合物中添加TFA(0.8mL)。在25℃下搅拌反应混合物0.5小时。随后用TEA将反应混合物调整至pH=7至8。浓缩混合物,得到呈黄色油状物的(R)-N-[(1S)-7-氰基-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-基]-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(153.0mg,92%产率)。LCMS m/z[M+H]$^+$=332.1。

[0748] 乙酸1,2,3,4-四氢喹啉-6-基酯,中间物BI

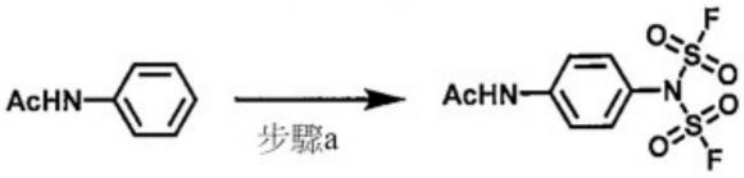
[0749] 

BI

[0750] 步骤a:在0℃下向喹啉-6-醇(1.00g,6.88mmol)及TEA(2.84mL,20.6mmol)于DCM(50.0mL)中的溶液中逐滴添加乙酰氯(1.07g,13.7mmol)。在20℃下搅拌反应混合物1小时。将反应混合物倾入H_2O(100.0mL)中且用DCM(50.0mL×2)萃取。经合并的有机层用盐水(50.0mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且减压浓缩,得到橙色残余物。通过快速硅胶层析(20g管柱,0%至30%的乙酸乙酯/石油醚)纯化残余物,得到呈黄色油状物的产物乙酸喹啉-6-基酯(1.20g,94%产率)。LCMS m/z[M+H]$^+$=188.0。

[0751] 步骤b:将乙酸喹啉-6-基酯(1.20g,6.41mmol)及PtO_2(218.0mg,961.0μmol)于THF(50.0mL)中的溶液在H_2(15psi)下在20℃下搅拌12小时。过滤反应混合物且减压浓缩滤液,得到残余物,通过快速硅胶层析(20g管柱,0%至20%的乙酸乙酯/石油醚)对其进行纯化,得到呈黄色油状物的乙酸1,2,3,4-四氢喹啉-6-基酯(1.00g,82%产率)。LCMS m/z[M+H]$^+$=192.1。

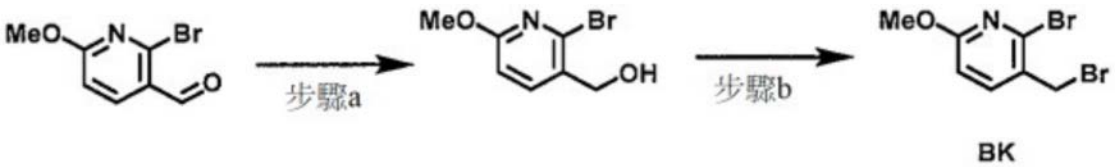
[0752] [(4-乙酰胺基苯基)(氟磺酰基)胺基]磺酰氟,中间物BJ

[0753] 

BJ

[0754] 步骤a:在20℃、N_2下向$LiN(SO_2F)_2$(2.74g,14.7mmol)及$PhI(OAc)_2$(3.54g,11.0mmol)于DCE(30.0mL)中的溶液中逐滴添加含N-苯基乙酰胺(1.00g,7.39mmol)的DCE(20.0mL)。在90℃下搅拌反应混合物20分钟。减压浓缩反应混合物,得到残余物,通过快速硅胶层析(40g管柱,0%至35%的乙酸乙酯/石油醚)对其进行纯化,得到呈黄色固体状的[(4-乙酰胺基苯基)(氟磺酰基)胺基]磺酰氟(1.35g,58%产率)。LCMS m/z[M+H]$^+$=314.9。

[0755] 2-溴-3-(溴甲基)-6-甲氧基吡啶,中间物BK

[0756] 

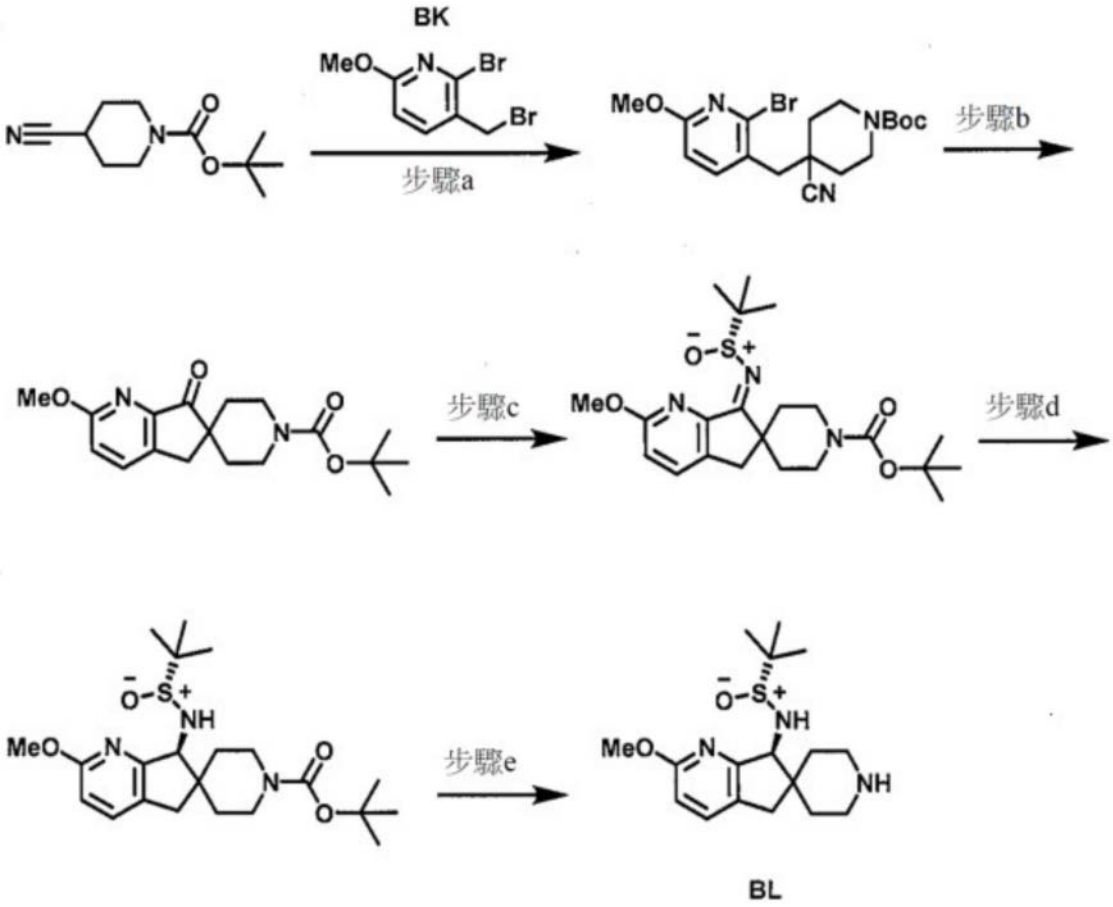
BK

[0757] 步骤a:在25℃下向2-溴-6-甲氧基吡啶-3-甲醛(3.75g,17.3mmol,CAS编号1060810-41-4)于MeOH(120mL)中的混合物中逐份添加$NaBH_4$(327.0mg,8.6mmol)。在25℃下

搅拌混合物5分钟。用H_2O(150mL)淬灭反应物。减压移除MeOH。用乙酸乙酯(100mL×3)萃取经合并的混合物。经合并的有机层用盐水(150mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且浓缩,得到残余物。通过快速硅胶层析(石油醚:乙酸乙酯=100:0至100:20)纯化残余物,得到呈黄色油状物的(2-溴-6-甲氧基吡啶-3-基)甲醇(4.7g,经合并产物)。LCMS m/z[M+H]$^+$=218.0/220.0。

[0758] 步骤b:在DCM(200mL)中添加化合物(2-溴-6-甲氧基吡啶-3-基)甲醇(4.50g,20.6mmol)及CBr_4(8.19g,24.7mmol)。随后在0℃下逐滴添加含PPh_3(6.47g,24.7mmol)的DCM(50mL)。在0℃下搅拌混合物0.5小时。随后用盐水(100mL)淬灭反应物且分离经分配的层。用DCM(100mL×2)萃取水相。经合并的有机层用盐水(150mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且浓缩,得到残余物。通过快速硅胶层析(石油醚:乙酸乙酯=100:10)纯化残余物,得到呈白色固体状的2-溴-3-(溴甲基)-6-甲氧基吡啶(5.7g,99%产率)。LCMS m/z[M+H]$^+$=281.8。

[0759] (R)-N-[(7S)-2-甲氧基-5,7-二氢螺[环戊并[b]吡啶-6,4'-哌啶]-7-基]-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺,中间物BL

[0760] 

[0761] 步骤a:将化合物4-氰基哌啶-1-甲酸叔丁酯(2.43g,11.6mmol)放入THF(100mL)中。在0℃下向混合物中逐滴添加LDA(10.6mL,21.2mmol,2M于THF中)。在0℃下搅拌混合物0.5小时。在0℃下向混合物中逐滴添加含2-溴-3-(溴甲基)-6-甲氧基吡啶(3.0g,10.6mmol,中间物BK)的THF(50mL)。使混合物升温至25℃且搅拌2小时。通过添加饱和NH_4Cl(100mL)来淬灭反应物。用乙酸乙酯(100mL×2)萃取混合物。经合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且浓缩,得到残余物。通过快速硅胶层析(石油醚:乙

酸乙酯＝100:0至100:20)纯化残余物,得到呈黄色油状物的4-[(2-溴-6-甲氧基吡啶-3-基)甲基]-4-氰基哌啶-1-甲酸叔丁酯(2.7g,62%产率)。LCMS m/z[M+H]$^+$＝410.0/412.0。

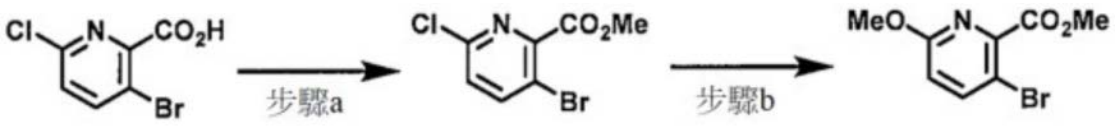
[0762] 步骤b:在2-Me-THF(20mL)及PhMe(20mL)中添加化合物4-[(2-溴-6-甲氧基吡啶-3-基)甲基]-4-氰基哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.7g,4.1mmol)。在-78℃下添加i-PrMgCl·LiCl(6.4mL,8.3mmol,1.3M于THF中)及n-BuLi(1.7mL,4.1mmol,2.5M于己烷中)。在-78℃下搅拌反应混合物1小时。使混合物缓慢升温至25℃且搅拌15小时。反应物用饱和NH_4Cl(20mL)淬灭。用HCl(2N)将混合物调整至pH＝5至6。用乙酸乙酯(50mL×3)萃取混合物。经合并的有机相用盐水(50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且浓缩,得到残余物。通过快速硅胶层析(石油醚:乙酸乙酯＝100:0至100:30)纯化残余物,得到呈白色固体状的2-甲氧基-7-氧代-5,7-二氢螺[环戊并[b]吡啶-6,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁酯(160mg,12%产率)。LCMS m/z[M+H]$^+$＝333.1

[0763] 步骤c:向2-甲氧基-7-氧代-5,7-二氢螺[环戊并[b]吡啶-6,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁酯(160mg,0.5mmol)及$Ti(OEt)_4$(0.5mL,2.4mmol)于2-Me-THF(10mL)中的溶液中添加(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(116mg,1.0mmol)。在N_2下在90℃下搅拌反应混合物12小时。添加另外的(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(116mg,1.0mmol)及$Ti(OEt)_4$(0.5mL,2.4mmol)。在N_2下在90℃下再搅拌反应混合物12小时。用EtOAc(20mL)稀释反应物并添加H_2O(10mL),其中形成大量白色固体。过滤混合物且用乙酸乙酯(10mL×3)萃取滤液。经合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且浓缩,得到残余物。通过制备型TLC(乙酸乙酯/石油醚＝1/1)纯化残余物,得到呈黄色油状物的(7Z)-2-甲氧基-7-{[(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰基]亚胺基}-5,7-二氢螺[环戊并[b]吡啶-6,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁酯(70.0mg,33%产率)。LCMS m/z[M+H]$^+$＝436.1。

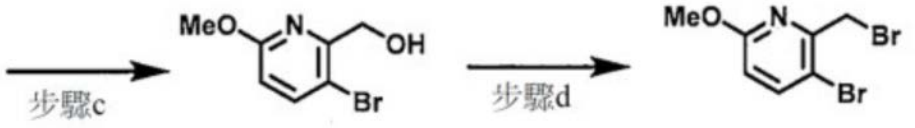
[0764] 步骤d:在0℃下向含化合物(7Z)-2-甲氧基-7-{[(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰基]亚胺基}-5,7-二氢螺[环戊并[b]吡啶-6,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁酯(70mg,160μmol)的THF(2mL)中添加$NaBH_4$(18mg,480μmol)。在25℃下搅拌混合物1小时。用MeOH淬灭反应混合物。将溶液添加至H_2O(10mL)及EtOAc(10mL)中。过滤混合物且用EtOAc(10mL×2)萃取。经合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且浓缩,得到残余物。通过制备型TLC(乙酸乙酯:石油醚＝1:1)纯化残余物,得到呈无色油状物的(7S)-2-甲氧基-7-{[(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰基]胺基}-5,7-二氢螺[环戊并[b]吡啶-6,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁酯(70mg,定量粗产率)。LCMS m/z[M+H]$^+$＝438.1。

[0765] 步骤e:在TFA(0.2mL)及DCM(2mL)的溶液中添加(7S)-2-甲氧基-7-{[(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰基]胺基}-5,7-二氢螺[环戊并[b]吡啶-6,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁酯(70mg,0.2mmol)。在25℃下搅拌混合物0.5小时。用TEA将混合物调整至pH＝8至9。浓缩混合物,得到呈无色油状物的(R)-N-[(7S)-2-甲氧基-5,7-二氢螺[环戊并[b]吡啶-6,4'-哌啶]-7-基]-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(60mg,粗产物)。LCMS m/z[M+H]$^+$＝338.1。

[0766] 3-溴-2-(溴甲基)-6-甲氧基吡啶,中间物BM



[0767]



BM

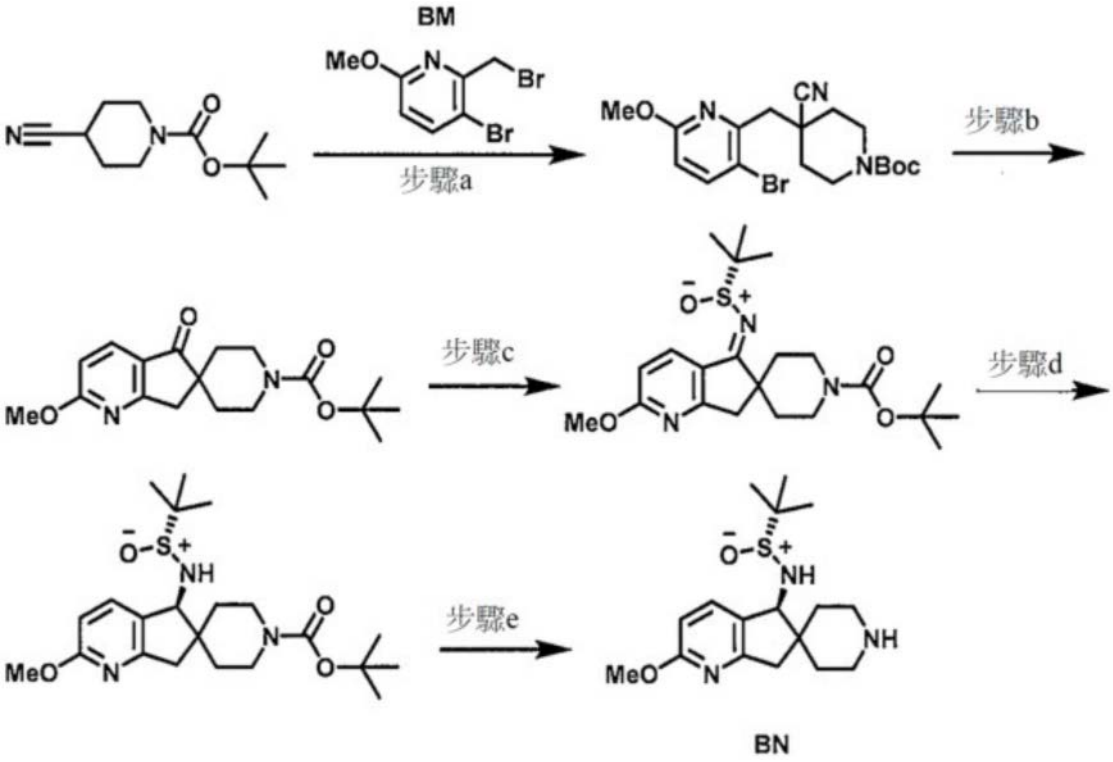
[0768] 步骤a:将3-溴-6-氯吡啶-2-甲酸(10.0g,42.2mmol,CAS编号929000-66-8)于MeOH(100.0mL)/$SOCl_2$(10.0mL)中的混合物在80℃下搅拌3小时。真空浓缩反应混合物,得到呈黄色固体状的3-溴-6-氯吡啶-2-甲酸甲酯(10.4g,99%产率)。

[0769] 步骤b:在N_2氛围、0℃下,经20分钟向3-溴-6-氯吡啶-2-甲酸甲酯(5.0g,19.9mmol)及MeOH(1.0mL,25.8mmol)于THF(15.0mL,经NaH新鲜干燥)中的溶液中缓慢添加t-BuOK(29.8mL,29.8mmol,1M于THF中)。在0℃下搅拌反应混合物5分钟。反应混合物用冰冷的饱和NH_4Cl溶液(30.0mL)淬灭且用EtOAc(50.0mL×2)快速萃取。经合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥、过滤且浓缩。通过快速硅胶层析(40g管柱,0%至10%的EtOAc/石油醚)纯化残余物,得到呈无色油状物的甲基-3-溴-6-甲氧基吡啶-2-甲酸酯(4.5g,92.0%产率)。

[0770] 步骤c:向甲基-3-溴-6-甲氧基吡啶-2-甲酸酯(9.0g,36.5mmol)于MeOH(30mL)中的混合物中添加$NaBH_4$(1.38g,36.5mmol)。在25℃下搅拌混合物0.5小时。每0.5小时重复2次在25℃下添加$NaBH_4$(1.38g,36.5mmol)。浓缩反应混合物。通过快速硅胶层析(40g管柱,0%至15%的EtOAc/石油醚)纯化残余物,得到呈无色油状物的(3-溴-6-甲氧基吡啶-2-基)甲醇(6.40g,81%产率)。LCMS m/z$[M+H]^+$=217.7/219.7。

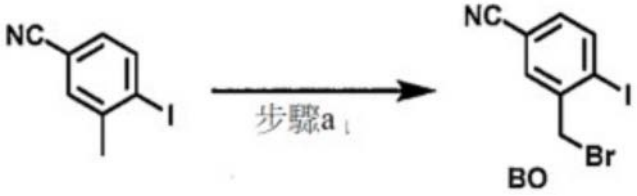
[0771] 步骤d:向DCM(30mL)中添加(3-溴-6-甲氧基吡啶-2-基)甲醇(2.5g,11.4mmol)及CBr_4(4.5g,13.6mmol)。在0℃下向反应混合物中逐滴添加含PPh_3(3.6g,13.6mmol)的DCM(10mL)。在0℃下搅拌混合物0.5小时。浓缩反应物,得到残余物。通过快速硅胶层析(40g管柱,0%至10%的EtOAc/石油醚)纯化残余物,得到呈无色油状物的3-溴-2-(溴甲基)-6-甲氧基吡啶(2.69g,84%产率)。LCMS m/z$[M+H]^+$=281.8。

[0772] (R)-N-[(5S)-2-甲氧基-5,7-二氢螺[环戊并[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-基]-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺,中间物BN

[0773] 

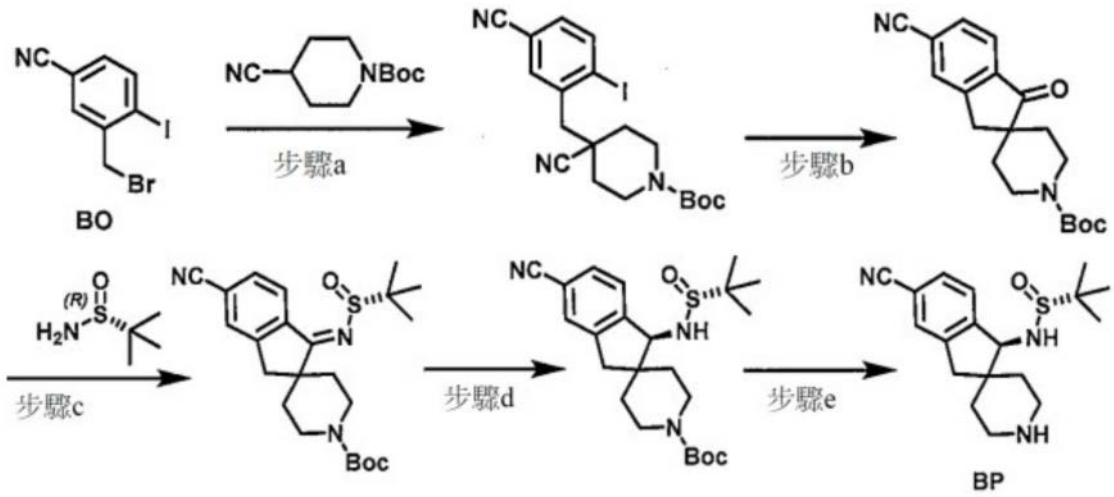
[0774] 如针对中间物BL所描述,在步骤a中偶合4-氰基哌啶-1-甲酸叔丁酯与3-溴-2-(溴甲基)-6-甲氧基吡啶(中间物BM)来合成(R)-N-[(5S)-2-甲氧基-5,7-二氢螺[环戊并[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-基]-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺。在步骤b中,以下条件用于环化:含P(t-Bu)$_3$-Pd-G4及TEA的DMF及H_2O,130℃,12小时。最终中间物BN的LCMS:LCMS m/z[M+H]$^+$=338.1。

[0775] 3-(溴甲基)-4-碘苯甲腈,中间物BO

[0776] 

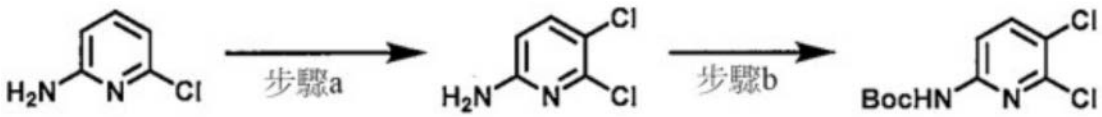
[0777] 步骤a:在DCE(30.0mL)中添加4-碘-3-甲基苯甲腈(2.00g,8.20mmol)、BPO(199.0mg,822.0μmol)及NBS(2.20g,12.30mmol),并且将反应混合物抽成真空并用N_2再填充3次,且在80℃下搅拌2小时。添加另一批NBS(1.50g,8.44mmol),且在80℃下再搅拌混合物12小时。减压浓缩反应混合物且通过快速硅胶层析(石油醚:EtOAc=100:0至100:5)纯化,得到呈白色固体状的3-(溴甲基)-4-碘苯甲腈(1.60g,61%产率)。^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)8.03-8.00(m,1H),7.77-7.72(m,1H),7.28-7.24(m,1H),4.58(s,2H)。

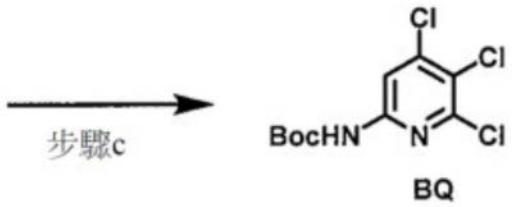
[0778] (R)-N-[(1S)-5-氰基-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-基]-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺,中间物BP

[0779] 

[0780] 如经由中间物BH的步骤d至h所描述,在步骤a中以4-氰基哌啶-1-甲酸叔丁酯及3-(溴甲基)-4-碘苯甲腈(中间物BO)为起始物质来合成(R)-N-[(1S)-5-氰基-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-基]-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺。最终产物的表征:LCMS m/z[M]$^+$=331.9。

[0781] (4,5,6-三氯吡啶-2-基)胺基甲酸叔丁酯,中间物BQ



[0782] 

[0783] 步骤a:将6-氯吡啶-2-胺(2.5g,19.4mmol)及NCS(2.8g,21.3mmol)于MeCN(40mL)中的混合物在80℃下搅拌18小时。真空浓缩反应混合物,得到残余物,通过硅胶层析(乙酸乙酯/石油醚=0%至30%)对其进行纯化,得到呈白色固体状的5,6-二氯吡啶-2-胺(2.1g,66%产率)。LCMS m/z[M+H]$^+$=162.8。

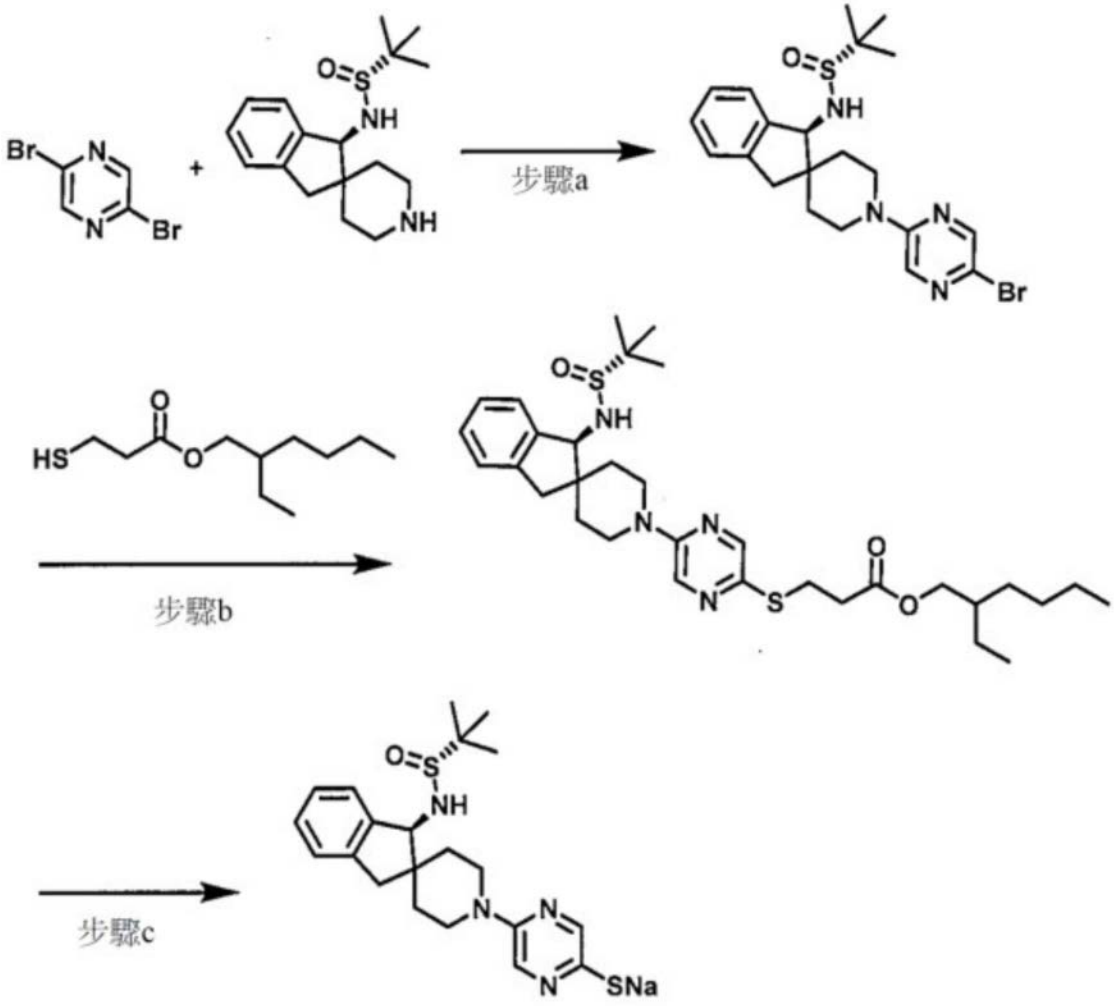
[0784] 步骤b:在0℃下向5,6-二氯吡啶-2-胺(2.1g,12.8mmol)于无水THF(20mL)中的溶液中添加NaHMDS(25.6mL,25.6mmol)。在此温度下搅拌反应混合物30分钟,随后添加(Boc)$_2$O(2.9g,13.4mmol)于无水THF(10mL)中的溶液。在0℃下搅拌所得混合物1.5小时。混合物用饱和NH_4Cl淬灭且用乙酸乙酯(50mL×2)萃取。有机相用盐水(20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且真空浓缩,得到残余物,通过硅胶层析(乙酸乙酯/石油醚=0%至10%)对其进行纯化,得到呈无色油状物的(5,6-二氯吡啶-2-基)胺基甲酸叔丁酯(2.5g,74%产率)。

[0785] 步骤c:在N_2氛围下向(5,6-二氯吡啶-2-基)胺基甲酸叔丁酯(1.2g,4.6mmol)于无水THF(15mL)中的-70℃混合物中添加LDA(5.7mL,11.4mmol)。在此温度下搅拌2小时后,添加含NCS(1.1g,8.2mmol)的THF(5mL)。将所得混合物在-70℃下搅拌2小时且在20℃下搅拌10小时。反应混合物用H_2O(40mL)稀释且用乙酸乙酯(45mL×2)萃取。经合并的有机相用盐水(20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且真空浓缩,得到残余物,通过硅胶层析(乙酸乙酯/

石油醚＝0％至5％)对其进行纯化,得到呈无色油状物的(4,5,6-三氯吡啶-2-基)胺基甲酸叔丁酯(1.3g,纯度:30％)。

[0786] (R)-2-甲基-N-[(3S)-1'-[5-(钠硫基)吡嗪-2-基]-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]丙烷-2-亚磺酰胺,中间物BR

[0787]



BR

[0788] 步骤a:将(R)-N-[(3S)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(450mg,1.5mmol,经由实例120的步骤a合成)、2,5-二溴吡嗪(416mg,1.8mmol)及TEA(1.0mL,7.3mmol)于DMF(10mL)中的混合物在80℃下搅拌2小时。反应混合物随后用乙酸乙酯(30mL)稀释且用H_2O(20mL×2)洗涤。有机相用盐水(10mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且真空浓缩,得到残余物。通过硅胶层析(乙酸乙酯/石油醚＝0％至70％)纯化残余物,得到呈棕色固体状的(R)-N-[(3S)-1'-(5-溴吡嗪-2-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(580mg,86％产率)。LCMS m/z$[M+H]^+$＝463.0/465.0。

[0789] 步骤b:将(R)-N-[(3S)-1'-(5-溴吡嗪-2-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(550mg,1.2mmol)、3-巯基丙酸2-乙基己酯(307mg,1.4mmol)、$Pd_2(dba)_3$(108mg,118μmol)、XantPhos(136mg,236μmol)及TEA(0.5mL,3.5mmol)于甲苯(30mL)中的混合物在N_2氛围下在100℃下搅拌12小时。真空浓缩反应混合物,得到残余物,通过硅胶层析(乙酸乙酯/石油醚＝0％至55％)对其进行纯化,得到呈黄色油状物的3-((5-

((S)-1-((R)-1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基)吡嗪-2-基)硫基)丙酸2-乙基己酯(650mg,92%产率)。LCMS m/z[M+H]$^+$=601.6。

[0790] 步骤c:向3-((5-((S)-1-((R)-1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基)吡嗪-2-基)硫基)丙酸2-乙基己酯(650mg,1.1mmol)于无水THF(3.0mL)中的混合物中添加MeONa(116mg,2.2mmol),在N_2氛围下在20℃下搅拌所得混合物12小时。随后真空浓缩反应混合物,得到粗产物,用石油醚:乙酸乙酯=10:1(15mL)对其进行湿磨并过滤。收集固体且真空干燥,得到呈黄色固体状的(R)-2-甲基-N-[(3S)-1'-[5-(钠硫基)吡嗪-2-基]-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]丙烷-2-亚磺酰胺(650mg,纯度:70%)。LCMS m/z[M+H-Na]$^+$=417.0。

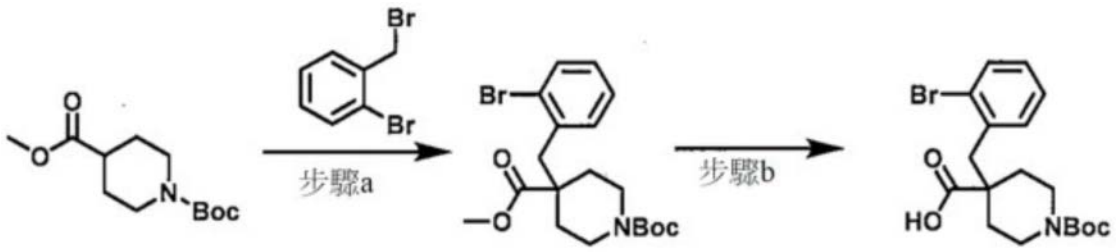
[0791] 2-溴-5-((2,3-二氯吡啶-4-基)氧基)吡嗪,中间物BS

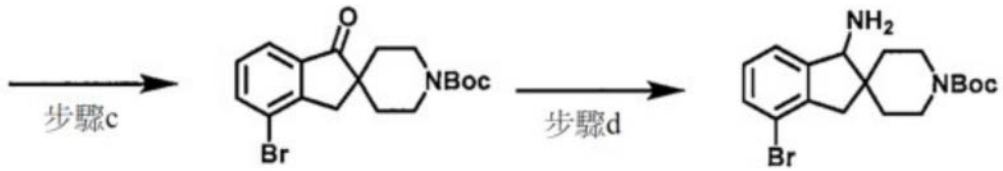
[0792] 

BS

[0793] 步骤a:将2,5-二溴吡嗪(287mg,1.2mmol)、2,3-二氯吡啶-4-醇(300mg,1.8mmol)及Cs_2CO_3(593mg,1.8mmol)于DMF(5.0mL)中的混合物在85℃下搅拌24小时。减压浓缩反应混合物。残余物用水(30.0mL)稀释且用乙酸乙酯(50.0mL×2)萃取。经合并的有机层用H_2O(30.0mL)及盐水(30.0mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且减压浓缩,得到残余物。通过管柱层析(石油醚:乙酸乙酯=100:0至100:15)纯化残余物,得到呈淡黄色油状物的2-溴-5-((2,3-二氯吡啶-4-基)氧基)吡嗪(530mg)。LCMS m/z[M+H]$^+$=321.8。

[0794] 7-溴-3-氧代-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁酯,中间物BT

[0795] 



BT

[0796] 步骤a:在N_2、-78℃下向哌啶-1,4-二甲酸1-叔丁酯4-甲酯(10.0g,41.1mmol)于THF(150.0mL)中的溶液中添加LDA(24.6mL,49.3mmol,2M)。在-78℃下搅拌混合物1小时。随后在-78℃下添加1-溴-2-(溴甲基)苯(12.3g,49.3mmol)于THF(50.0mL)中的溶液。在N_2下在20℃下搅拌混合物11小时。将混合物倾入H_2O(300.0mL)中且用EtOAc(300.0mL×2)萃取。

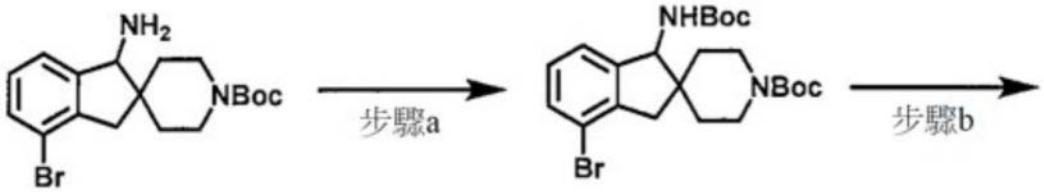
经合并的有机相用盐水(300.0mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且真空浓缩,得到呈黄色油状物的4-(2-溴苯甲基)哌啶-1,4-二甲酸1-(叔丁酯)4-甲酯(20g,50%纯度)。

[0797] 步骤b:将4-[(2-溴苯基)甲基]哌啶-1,4-二甲酸1-叔丁酯4-甲酯(20.0g,50%纯度)及KOH(13.5g,242.0mmol)于MeOH/H_2O(50.0mL/50.0mL)中的溶液在60℃下搅拌12小时。将混合物减压浓缩至约50.0mL。残余物用H_2O(300.0mL)稀释,用EtOAc/石油醚(1/10,220.0mL)萃取。丢弃有机相。水相用6N HCl酸化至pH=5至6,随后用EtOAc(250.0mL×2)萃取。经合并的有机相通过盐水(100.0mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且浓缩,得到呈白色固体状的4-[(2-溴苯基)甲基]-1-[(叔丁氧基)羰基]哌啶-4-甲酸(5.98g,15.0mmol)。LCMS m/z$[M+H]^+$=298.0。

[0798] 步骤c:在N_2、20℃下向4-[(2-溴苯基)甲基]-1-[(叔丁氧基)羰基]哌啶-4-甲酸(6.2g,14.7mmol)于DCM(100.0mL)中的溶液中添加$SOCl_2$(2.1mL,29.4mmol)。在20℃下搅拌混合物1小时。观察到白色悬浮液,随后在0℃下逐份添加$AlCl_3$(2.9g,22.0mmol)。在N_2下在20℃下搅拌混合物2小时。用2N NaOH将混合物调整至pH=9。向混合物中添加$(Boc)_2O$(7.6mL,33.5mmol)且在20℃下搅拌12小时。用DCM(100.0mL×2)萃取混合物。经合并的有机相经无水Na_2SO_4干燥,过滤且减压浓缩,得到残余物。通过快速硅胶层析(乙酸乙酯/石油醚=0至10%)纯化残余物,得到呈黄色固体状的7-溴-3-氧代-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁酯(1.6g,4.2mmol)。

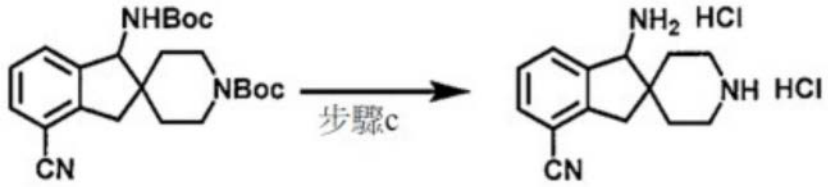
[0799] 步骤d:向7-溴-3-氧代-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁酯(1.1g,2.9mmol)于EtOH(20.0mL)中的溶液中逐份(4次)添加NH_4OAc(8.9g,115.0mmol)及$NaBH_3CN$(907.0mg,14.4mmol)。在80℃下搅拌混合物12小时。减压浓缩混合物,得到残余物。残余物用EtOAc(100.0mL×2)萃取,且经合并的有机相用2N NaOH水溶液(50.0mL×2)洗涤。经分离的有机相经无水Na_2SO_4干燥,过滤且减压浓缩,得到1-胺基-4-溴-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁酯(1.1g,定量粗产率)。LCMS m/z$[M+H]^+$=381.0/383.0。

[0800] 1-胺基-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-4-甲腈,中间物BU



BT

[0801]



BU

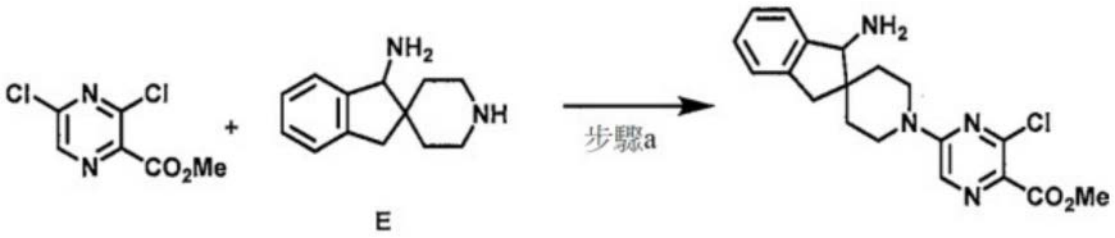
[0802] 步骤a:向3-胺基-7-溴-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁酯(1.1g,中间物BT)于DCM(10.0mL)中的溶液中添加$(Boc)_2O$(1.3g,5.8mmol)及Et_3N(1.2mL,8.6mmol)。在20℃下搅拌混合物1小时。减压浓缩反应混合物且通过快速硅胶层析(乙酸乙酯/石油醚=0

至10%)纯化,得到呈白色固体状的7-溴-3-{[(叔丁氧基)羰基]胺基}-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁酯(840.0mg,1.7mmol)。LCMS m/z[M+H]$^+$=481.1/483.1。

[0803] 步骤b:向7-溴-3-{[(叔丁氧基)羰基]胺基}-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁酯(600.0mg,1.2mmol)于DMF(20.0mL)中的溶液中添加Zn(CN)$_2$(1.2g,9.9mmol)及XantPhos-Pd-G4(119.0mg,124.0μmol)。在N_2下在100℃下搅拌混合物12小时。过滤经合并的混合物,用EtOAc(50.0mL×3)萃取且用盐水(50.0mL)洗涤。有机相经无水Na_2SO_4干燥,过滤且减压浓缩,得到残余物。通过快速硅胶层析(乙酸乙酯/石油醚=0至15%)纯化残余物,得到呈白色固体状的3-{[(叔丁氧基)羰基]胺基}-7-氰基-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁酯(500.0mg,67%产率)。LCMS m/z[M+Na]$^+$=450.1。

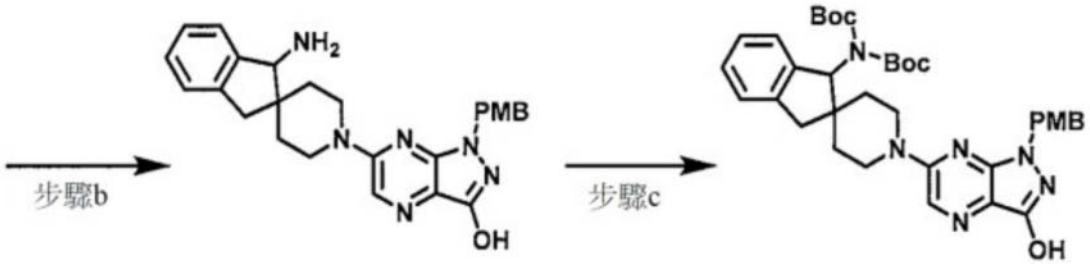
[0804] 步骤c:向3-{[(叔丁氧基)羰基]胺基}-7-氰基-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁酯(250.0mg,584.0μmol)于MeOH(5.0mL)中的溶液中添加HCl/MeOH(5.0mL,4M),且在20℃下搅拌混合物12小时。减压浓缩混合物,得到呈白色固体状的1-胺基-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-4-甲腈二盐酸盐(150mg,86%粗产率)。LCMS m/z[M+H]$^+$=228.1。

[0805] N-[(叔丁氧基)羰基]-N-(1'-{3-羟基-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基}-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基)胺基甲酸叔丁酯,中间物BV



E

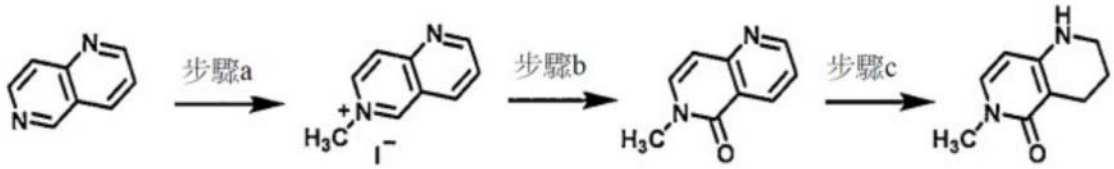
[0806]



BV

[0807] 如针对上文中间物BE所描述,在步骤a中偶合3,5-二氯吡嗪-2-甲酸甲酯及1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-胺(中间物E)来合成6-{3-胺基-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基}-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-3-醇。随后根据以下条件在步骤c中对6-{3-胺基-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基}-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-3-醇(300mg,657μmol)进行保护:在20℃下搅拌含Boc_2O(285mg,1.31mmol)及TEA(250μL,1.97mmol)的DCM(5mL)5小时。减压浓缩混合物,得到呈黄色油状物的N-[(叔丁氧基)羰基]-N-(1'-{3-羟基-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基}-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基)胺基甲酸叔丁酯(500mg,80%纯度,93%产率)。LCMS m/z[M+H]$^+$=657.2。

[0808] 6-甲基-1,2,3,4,5,6-六氢-1,6-萘啶-5-酮,中间物BW

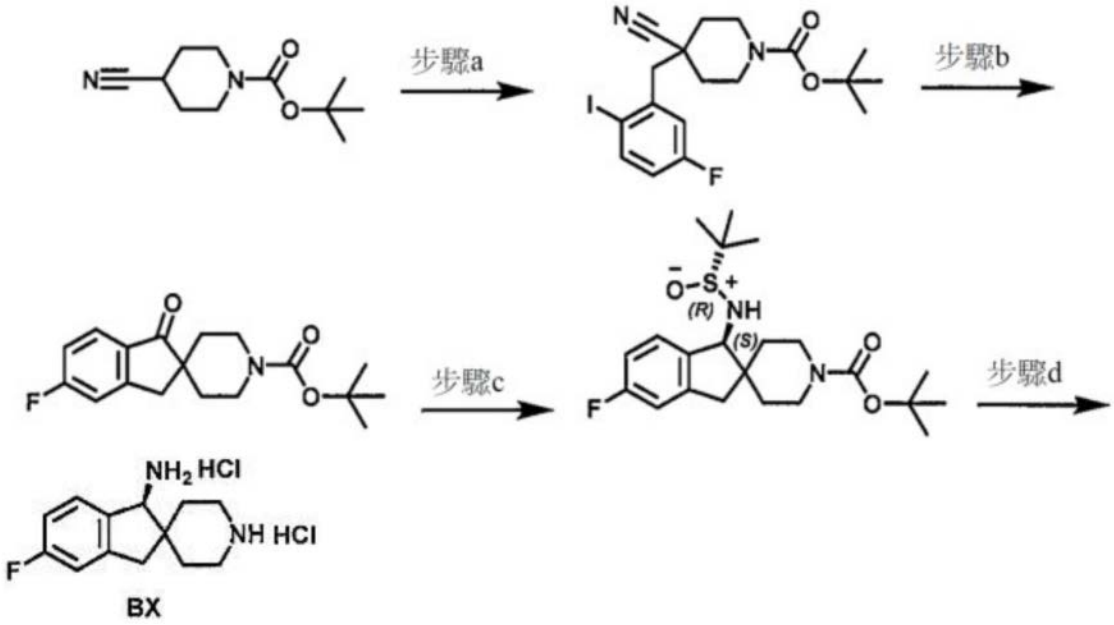
[0809] 

[0810] 步骤a:将1,6-萘啶(0.965g,7.41mmol)溶解于MeOH(8.5mL)中且向其中装入碘甲烷(921μL,14.8mmol)。将小瓶密封且加热至65℃,并且搅拌16小时。移除溶剂,将残余物溶解于少量MeOH(1至2mL)中且向其中装入乙酸乙酯。过滤混合物,用EA洗涤且风干至恒重,得到6-甲基-1,6-萘啶-6-鎓碘化物(1.56g)。

[0811] 步骤b:将6-甲基-1,6-萘啶-6-鎓碘化物(1.56g,5.73mmol)悬浮于水(10mL)中且冷却至0℃。向反应物中装入含NaOH(1.25g,31.5mmol)的水(10mL)及含三钾六(亚胺基甲烷化)铁(4.04g,12.3mmol)的水(10mL)。将溶液在0℃下搅拌1小时,随后在室温下搅拌隔夜。混合物用$CHCl_3$萃取,干燥并浓缩。通过快速硅胶层析(用MeOH:DCM=0:100至10:90溶离)纯化残余物,得到呈淡黄色固体状的6-甲基-5,6-二氢-1,6-萘啶-5-酮(540mg)。LCMS:$[M+H]^+$=161。

[0812] 步骤c:将6-甲基-5,6-二氢-1,6-萘啶-5-酮(109mg,0.6805mmol)溶解于MeOH(10mL)中。在70℃、70巴H_2下,以1mL/min泵送溶液通过10%Pd/C滤筒,持续90分钟。移除溶剂,得到呈白色固体状的6-甲基-1,2,3,4,5,6-六氢-1,6-萘啶-5-酮(90mg)。LCMS m/z$[M+H]^+$=165。

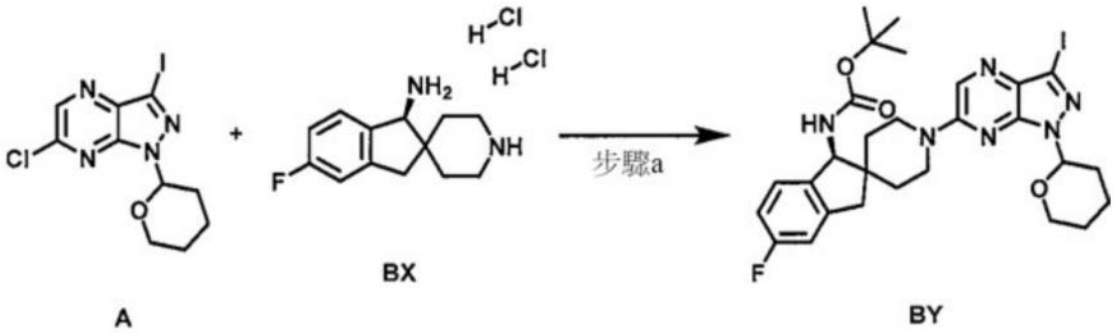
[0813] (S)-5-氟-1,3-二氢螺[茚-2,4′-哌啶]-1-胺,中间物BX

[0814] 

[0815] 如针对中间物T所描述,在步骤a中使用2-(溴甲基)-4-氟-1-碘苯进行偶合来合成(S)-5-氟-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-胺。最终中间物的表征:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δppm 8.94(br s,2H)8.58(br s,3H)7.61(br dd,J=7.81,5.86Hz,1H)7.07-7.18(m,2H)4.37(br d,J=4.39Hz,1H)3.71(s,1H)3.31(br d,J=13.43Hz,1H)3.13-3.22(m,2H)2.87-3.10(m,3H)1.95-2.11(m,1H)1.64-1.85(m,2H)1.50(br d,J=14.40Hz,1H)1.09(s,4H)。

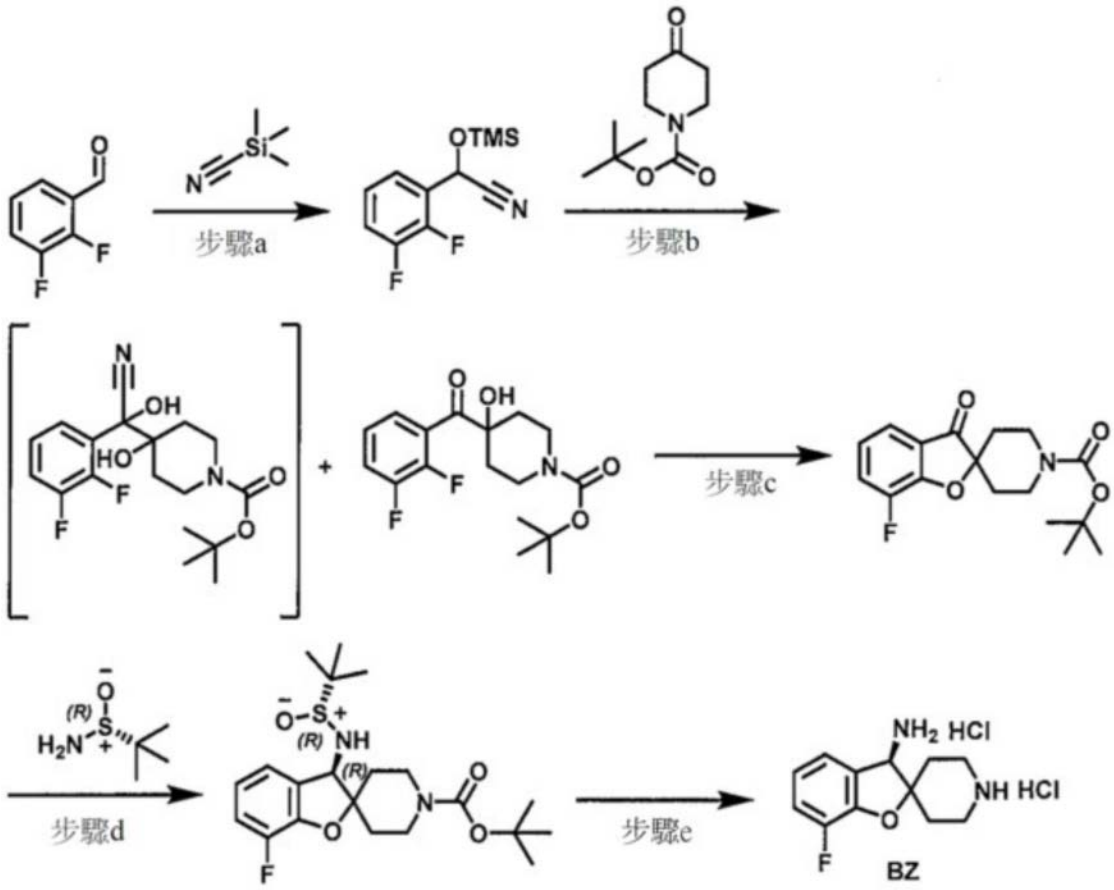
[0816] ((1S)-5-氟-1'-(3-碘-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)-

1,3-二氢螺[茚-2,4′-哌啶]-1-基)胺基甲酸叔丁酯,中间物BY

[0817] 

[0818] 如针对中间物J所描述,偶合6-氯-3-碘-1-(氧杂环己烷-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪(中间物A)与(S)-5-氟-1,3-二氢螺[茚-2,4′-哌啶]-1-胺(中间物BX)来合成((1S)-5-氟-1'-(3-碘-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-基)胺基甲酸叔丁酯。最终中间物BY的表征:LCMS m/z[M+H]$^+$=649.2。

[0819] (R)-7-氟-3H-螺[苯并呋喃-2,4'-哌啶]-3-胺,中间物BZ

[0820] 

[0821] 步骤a:向2,3-二氟苯甲醛(10g,70.3mmol)及N,N-二甲基吡啶-4-胺(103mg,0.8436mmol)于ACN(100mL)中的混合物中添加三甲基硅烷甲腈(7.87g,79.4mmol),其中使用冷浴来抵消添加期间的少量发热。在室温下搅拌反应物5小时。浓缩反应物,得到呈黄色油状物的2-(2,3-二氟苯基)-2-((三甲基硅烷基)氧基)乙腈。

[0822] 步骤b:将含2-(2,3-二氟苯基)-2-[(三甲基硅烷基)氧基]乙腈(8.45g,35.0mmol)的THF(65mL)冷却至-78℃且向其中装入1M LHMDS(38.5mL,38.5mmol),在添加期间不允许温度上升超过-65℃。在-78℃下搅拌反应混合物1.5小时,随后添加含4-氧代哌啶-1-甲酸

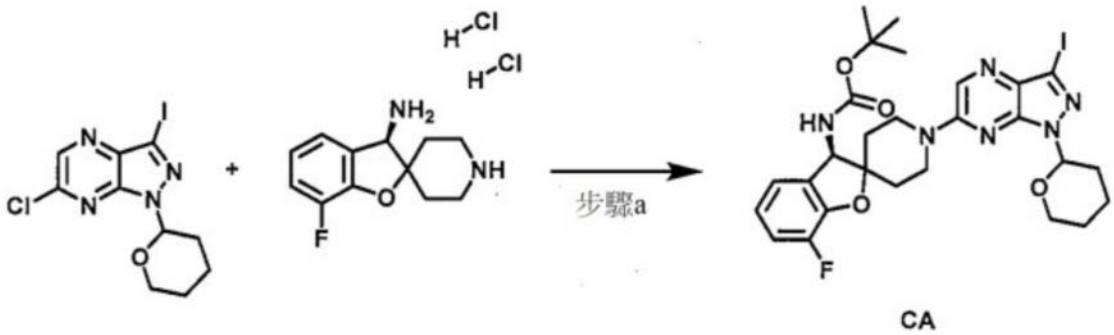
叔丁酯(7.67g,38.5mmol)的THF(10mL),在添加期间同样不允许温度上升超过-65℃,且在-78℃下搅拌反应物3小时。随后向反应混合物中添加盐酸(84.0mL,84.0mmol),且使溶液升温至室温并搅拌16小时。分离有机层且用EA反萃取水层。有机层经干燥,浓缩且通过管柱层析(330g管柱,0至40%EA/庚烷)纯化,得到呈无色油状物的4-(氰基(2,3-二氟苯基)(羟基)甲基)-4-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯(4.5g)以及呈白色固体状的4-(2,3-二氟苯甲酰基)-4-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯(4.3g)。LCMS m/z[M+H-100]$^+$=241.9。

[0823] 步骤c:将4-(2,3-二氟苯甲酰基)-4-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯(2.25g,6.59mmol)及(叔丁氧基)钾(7.24mL,7.24mmol)溶解于THF(3mL)中,且将其在70℃下在微波中加热1小时。随后添加水且用EA萃取混合物。干燥并浓缩经合并的有机层,得到呈淡黄色油状物的7-氟-3-氧代-3H-螺[苯并呋喃-2,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁酯。LCMS m/z[M+H-100]$^+$=222.2。

[0824] 步骤d:向7-氟-3-氧代-3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁酯(4.2g,13.0mmol)及(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(2.36g,19.5mmol)于2-MeTHF(5mL)中的混合物中添加四钛-1-基鎓四乙醇化物(17.7mL,52.0mmol)。随后将小瓶密封且加热至95℃后保持16小时。随后将反应混合物冷却且用2-MeTHF(20mL)稀释,并且进一步冷却至-10℃。随后向溶液中添加锂酸硼鎓(283mg,13.0mmol),且搅拌反应混合物20分钟。随后向反应混合物中添加乙酸乙酯并搅拌10分钟。随后向剧烈搅拌的盐水溶液中逐滴添加反应混合物。搅拌所得悬浮液15分钟,向其中装入硅藻土,随后过滤。分离各层,且将有机层预吸收在SiO_2(8g)上。通过管柱层析(25g管柱,25至75EA/庚烷)纯化混合物,得到呈白色泡沫状的(R)-3-(((R)-叔丁基亚磺酰基)胺基)-7-氟-3H-螺[苯并呋喃-2,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁酯(1.6g,29%产率)。^{1}HNMR(400MHz,甲醇-d_4)δ7.44(d,J=7.6Hz,1H),7.30-7.26(m,1H),7.13-7.08(m,1H),4.92(s,1H),3.67-3.62(m,1H),3.50-3.36(m,3H),2.59-2.47(m,1H),2.31-2.10(m,3H)。

[0825] 步骤e:向含(3R)-7-氟-3-{[(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰基]胺基}-3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁酯(1.54g,3.61mmol)的MeOH(25mL)中装入盐酸(9.02mL,36.1mmol),且在室温下搅拌反应混合物5小时。随后移除溶剂且用MTBE冲洗,得到呈白色固体状的(R)-7-氟-3H-螺[苯并呋喃-2,4'-哌啶]-3-胺二盐酸盐。LCMS m/z[M+H]$^+$=649.2。

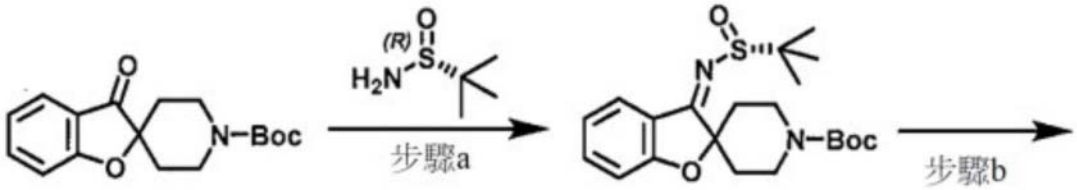
[0826] ((3R)-7-氟-1'-(3-碘-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)-3H-螺[苯并呋喃-2,4'-哌啶]-3-基)胺基甲酸叔丁酯,中间物CA

[0827] 

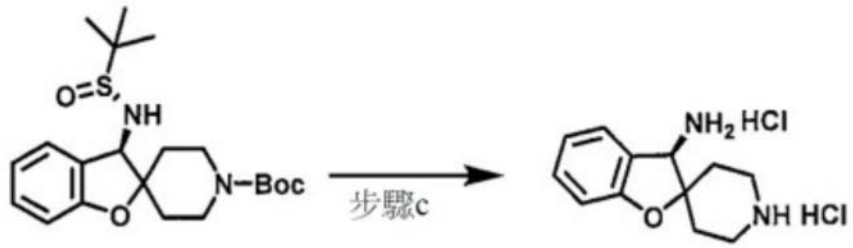
CA

[0828] 如针对中间物J所描述,偶合6-氯-3-碘-1-(氧杂环己烷-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪(中间物A)与(3R)-7-氟-3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-3-胺二盐酸盐(中间物BZ)来合成((3R)-7-氟-1′-(3-碘-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)-3H-螺[苯并呋喃-2,4'-哌啶]-3-基)胺基甲酸叔丁酯。LCMS m/z[M+H]$^+$=651.2。

[0829] (R)-3H-螺[苯并呋喃-2,4'-哌啶]-3-胺,中间物CB



[0830]



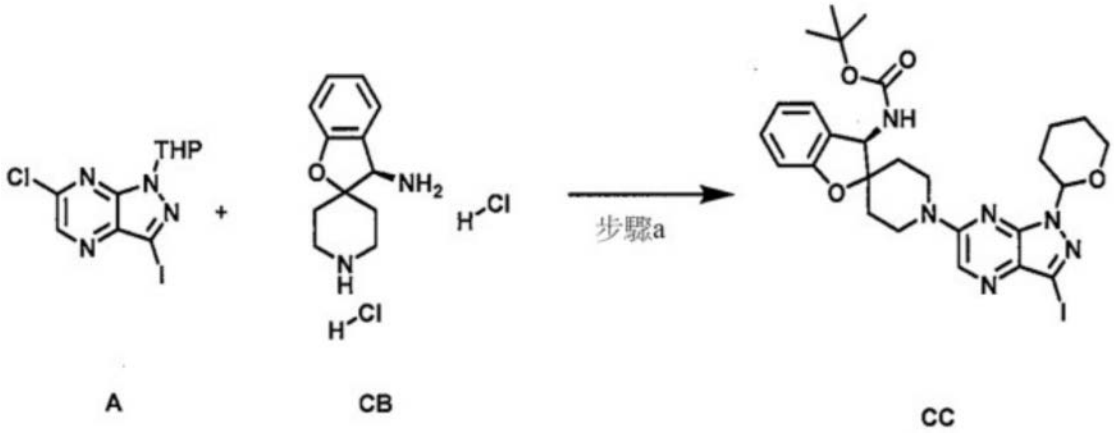
CB

[0831] 步骤a:将3-氧代-3H-螺[苯并呋喃-2,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁酯(200mg,659μmol,经由中间物AP的步骤a至d合成)、$Ti(OEt)_4$(599mg,2.63mmol)及(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(119mg,988μmol)于2-Me-THF(10mL)中的混合物在N_2氛围下在80℃下搅拌12小时。随后浓缩反应混合物,得到(R,Z)-3-((叔丁基亚磺酰基)亚胺基)-3H-螺[苯并呋喃-2,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁酯(600mg,定量粗产率)。LCMS m/z[M+Na]$^+$=429.0。

[0832] 步骤b:在0℃下向(3Z)-3-{[(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰基]亚胺基}-3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁酯(5.5g,粗产物)于THF(50mL)中的混合物中添加氢化锂硼烷(331mg,15.1mmol),随后在25℃下搅拌所得混合物2小时。反应混合物用饱和NH_4Cl淬灭,用H_2O(200mL)稀释,随后用乙酸乙酯(200mL×2)萃取。有机相用盐水(200mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且真空浓缩,得到残余物。通过硅胶管柱(溶离:石油醚:乙酸乙酯=1:0至1:3)纯化残余物,得到呈白色固体状的(3R)-3-{[(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰基]胺基}-3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁酯(4.1g,74%产率)。LCMS m/z[M+Na]$^+$=431.0。

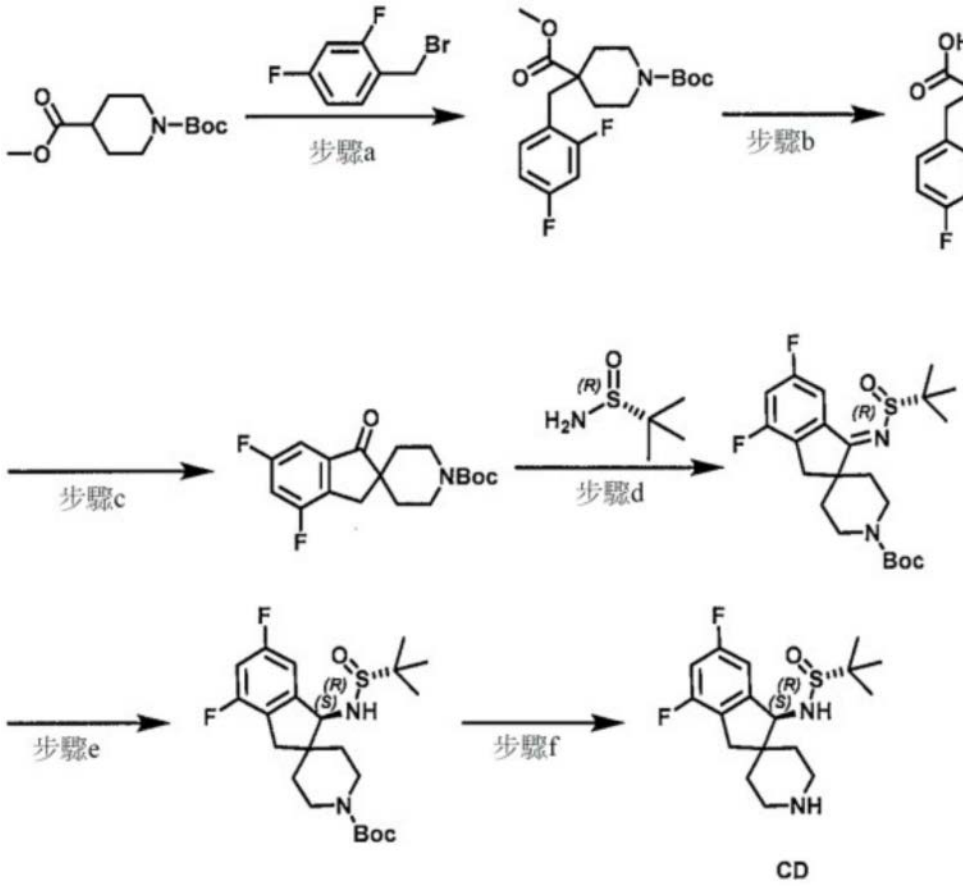
[0833] 步骤c:将(3R)-3-{[(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰基]胺基}-3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁酯(1.15g,2.81mmol)溶解于20mL MeOH中,随后添加盐酸(7.00mL,28.0mmol)。在60℃下搅拌反应混合物30分钟。随后将反应混合物浓缩至油状物。添加MTBE且产物沉淀。过滤混合物,且用MTBE洗涤固体并干燥,得到(3R)-3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-3-胺二盐酸盐(750mg,96%产率)。

[0834] ((3R)-1'-(3-碘-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)-3H-螺[苯并呋喃-2,4'-哌啶]-3-基)胺基甲酸叔丁酯,中间物CC

[0835] 

[0836] 如针对中间物J所描述,偶合6-氯-3-碘-1-(氧杂环己烷-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪(中间物A)与(R)-3H-螺[苯并呋喃-2,4'-哌啶]-3-胺二盐酸盐(中间物CB)来合成((3R)-1'-(3-碘-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)-3H-螺[苯并呋喃-2,4'-哌啶]-3-基)胺基甲酸叔丁酯。LCMS m/z[M+H-100]$^+$=533.3。

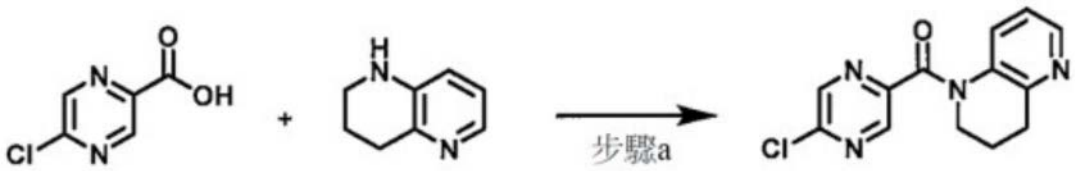
[0837] (R)-N-[(1S)-4,6-二氟-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-基]-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺,中间物CD

[0838] 

[0839] 如针对中间物AL所描述,在步骤a中偶合哌啶-1,4-二甲酸1-叔丁酯4-甲酯及1-(溴甲基)-2,4-二氟苯来合成(R)-N-[(1S)-4,6-二氟-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-基]-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺。随后如下去除(1S)-4,6-二氟-1-{[(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰基]胺基}-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁酯的保护基:将(1S)-4,6-二氟-1-{[(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰基]胺基}-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁酯

(190mg,429μmol)于DCM(5mL)及TFA(1mL)中的混合物在20℃下搅拌2小时。减压浓缩混合物且用MeOH稀释残余物。用Na_2CO_3将混合物调整至pH=8。过滤混合物且减压浓缩滤液,得到呈黄色油状物的(R)-N-[(1S)-4,6-二氟-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-基]-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(140mg,96%产率)。LCMS m/z[M+H]$^+$=343.0。

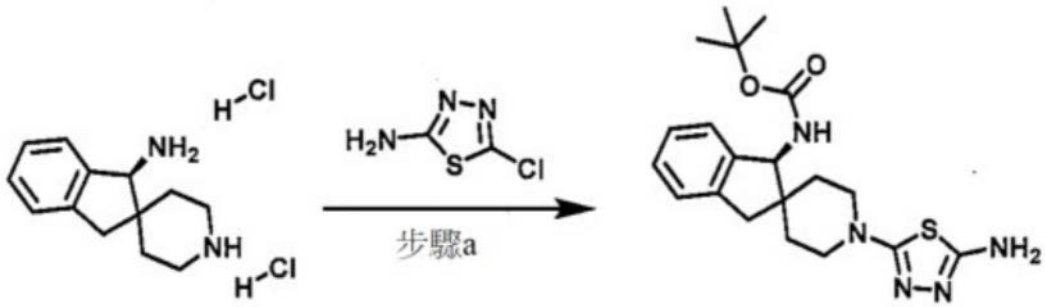
[0840] (5-氯吡嗪-2-基)(3,4-二氢-1,5-萘啶-1(2H)-基)甲酮,中间物CE

[0841] 

CE

[0842] 步骤a:向可重复密封的反应小瓶中装入5-氯吡嗪-2-甲酸(500mg,3.15mmol)及二氯化硫(5.73mL,78.7mmol)。向混合物中装入DMF(3滴),且将其加热至80℃后保持3.5小时。真空移除溶剂且用甲苯冲洗,得到黄色结晶固体。将固体悬浮于DCM(4mL)中,冷却至0至5℃,且向其中装入三乙胺(1.74mL,12.6mmol)及1,2,3,4-四氢-1,5-萘啶(422mg,3.15mmol),并且搅拌反应混合物1小时。随后向反应混合物中装入碳酸氢盐且用DCM萃取。有机层经干燥,浓缩且通过管柱层析(Si-25g管柱,70至100%EA/庚烷)纯化,得到(5-氯吡嗪-2-基)(3,4-二氢-1,5-萘啶-1(2H)-基)甲酮(748mg,86%产率)。LCMS m/z[M+H]$^+$=275.1。

[0843] (S)-(1'-(5-胺基-1,3,4-噻二唑-2-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-基)胺基甲酸叔丁酯,中间物CF

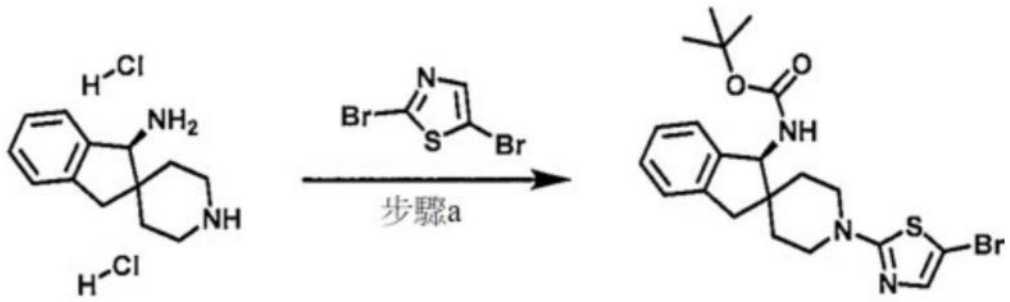
[0844] 

I CF

[0845] 步骤a:向一次性试管中装入(S)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-胺(203mg,0.738mmol,中间物I)、三乙胺(148mg,1.47mmol)、5-氯-1,3,4-噻二唑-2-胺(100mg,0.738mmol,CAS编号37566-40-8)及搅拌棒。添加DMF(2mL)且在80℃下搅拌溶液2小时,此时形成中间物(S)-5-(1-胺基-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺。随后将反应混合物分配于EtOAc与水之间。分离各层,且浓缩水层并高真空干燥。随后将残余物再悬浮于DCM(2mL)中,且添加三乙胺(200μL)及二碳酸二叔丁酯(186μL,0.8113mmol)。在室温下搅拌反应混合物2小时。真空浓缩混合物,随后通过管柱层析(0至10%MeOH/DCM+1%NH_4OH)纯化,得到N-[(3S)-1'-(5-胺基-1,3,4-噻二唑-2-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(101mg,34%产率)。LCMS m/z[M+H]$^+$=402.6。

[0846] N-[(3S)-1'-(5-溴-1,3-噻唑-2-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲

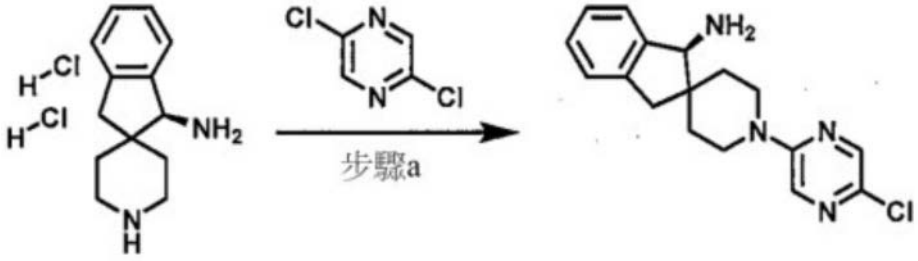
酸叔丁酯,中间物CG

[0847] 

I CG

[0848] 步骤a:将2,5-二溴-1,3-噻唑(106mg,0.436mmol)、(S)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-胺二盐酸盐(120mg,0.436mmol,中间物I)及三乙胺(121μL,0.873mmol)于2mL DMF中的混合物在100℃下加热20小时。将反应混合物冷却至室温并添加二碳酸二叔丁酯(109μL,0.480mmol),且在室温下搅拌混合物48小时。随后将反应混合物分配于EtOAc与水之间。用EtOAc萃取水层3×。经合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤且真空浓缩。通过管柱层析(0至100%乙酸乙酯/庚烷)纯化残余物,得到N-[(3S)-1'-(5-溴-1,3-噻唑-2-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(47.0mg,23%产率)。LCMS m/z[M+H]$^+$=464.5/466.5。

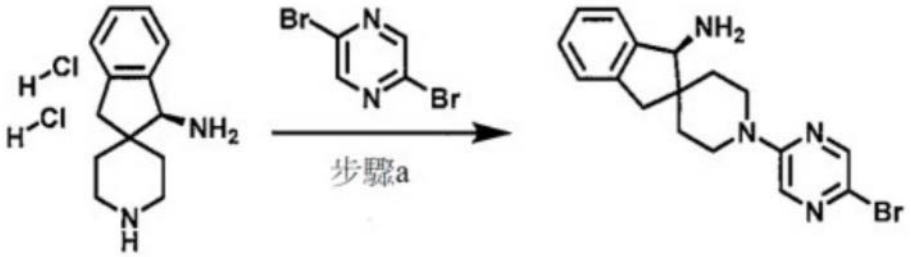
[0849] (S)-1'-(5-氯吡嗪-2-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-胺,中间物CH

[0850] 

I CH

[0851] 步骤a:将2,5-二氯吡嗪(50mg,0.336mmol)、碳酸二铯(1+)(436mg,1.34mmol)及(3S)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-胺二盐酸盐(92.3mg,0.336mmol,中间物I)溶解于DMF(2mL)中。在80℃下搅拌反应混合物3小时。随后将反应混合物分配于EtOAc与水之间,且用EtOAc萃取水层3次。有机层经合并,经Na_2SO_4干燥,过滤且真空浓缩。通过管柱层析(0至10%MeOH/DCM+1%NH_4OH)纯化残余物,得到(3S)-1'-(5-氯吡嗪-2-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-胺(52.0mg,49%产率)。LCMS m/z[M+H]$^+$=315.4。

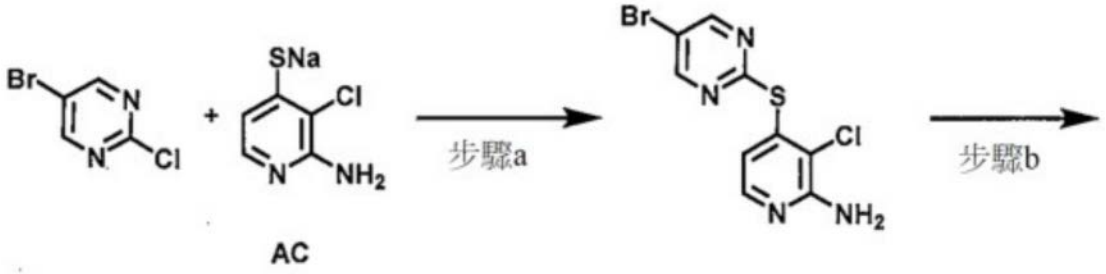
[0852] (S)-1'-(5-溴吡嗪-2-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-胺,中间物CI

[0853] 

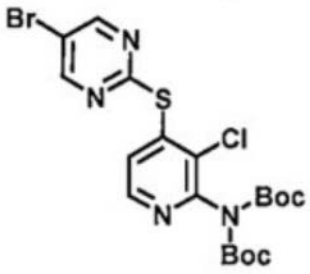
I CI

[0854] 步骤a:在DMF(20mL)中添加2,5-二溴吡嗪(1.23g,5.19mmol)、(S)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-胺二盐酸盐(1.3g,4.72mmol,中间物I)及TEA(3.26mL,23.6mmol)。在85℃下搅拌反应混合物12小时。混合物随后用乙酸乙酯(100mL)稀释,有机层经分离且用H_2O(20mL×3)、盐水(30mL×3)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且浓缩,得到残余物。通过快速硅胶层析(DCM:MeOH=100:0至100:5)纯化残余物,得到呈黄色油状物的(S)-1'-(5-溴吡嗪-2-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-胺(1.2g,71%产率)。LCMS m/z[M+H]$^+$=360.0/362.0。

[0855] N-{4-[(5-溴嘧啶-2-基)硫基]-3-氯吡啶-2-基}-N-[(叔丁氧基)羰基]胺基甲酸叔丁酯,中间物CJ



AC

[0856] 

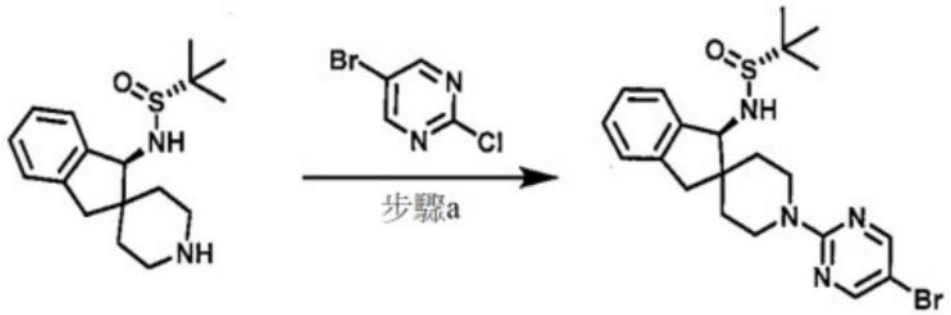
CJ

[0857] 步骤a:将5-溴-2-氯嘧啶(550mg,2.84mmol)、3-氯-4-(钠硫基)吡啶-2-胺(491mg,2.69mmol,中间物AC)及Cs_2CO_3(1.85g,5.68mmol)于DMF(5mL)中的混合物在80℃下搅拌1小时。混合物用H_2O(20mL)稀释,随后用EtOAc(20mL×2)萃取。有机层用盐水(20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且减压浓缩。通过管柱层析(石油醚/乙酸乙酯=1:0至3:1)纯化残余物,得到呈黄色固体状的4-[(5-溴嘧啶-2-基)硫基]-3-氯吡啶-2-胺(530mg,59%产率)。LCMS m/z[M+H]$^+$=318.8。

[0858] 步骤b:将4-[(5-溴嘧啶-2-基)硫基]-3-氯吡啶-2-胺(200mg,629μmol)、Boc_2O(164mg,754μmol)及DMAP(115mg,943μmol)于DCM(10mL)中的混合物在25℃下搅拌12小时。

减压浓缩混合物。通过管柱层析(石油醚/乙酸乙酯＝1:0至10:1)纯化残余物,得到呈黄色固体状的N-{4-[(5-溴嘧啶-2-基)硫基]-3-氯吡啶-2-基}-N-[(叔丁氧基)羰基]胺基甲酸叔丁酯(300mg,92％产率)。LCMS m/z[M+H]$^+$＝518.9;^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.87(s,2H),8.51-8.49(d,J＝5.2Hz,1H),7.94-7.92(d,J＝5.2Hz,1H),1.36(s,18H)。

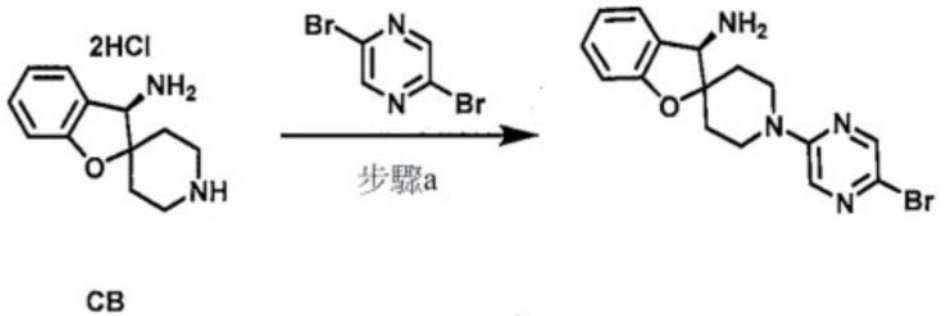
[0859] (R)-N-[(3S)-1'-(5-溴嘧啶-2-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺,中间物CK

[0860] 

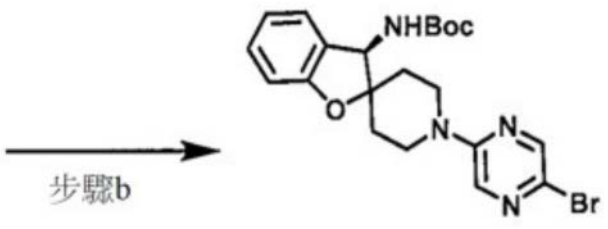
CK

[0861] 步骤a:将(R)-N-((S)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(200mg,652μmol,经由实例120的步骤a合成)、5-溴-2-氯嘧啶(126mg,652μmol)、XantPhos-Pd-G4(62.7mg,65.2μmol)及Cs_2CO_3(423mg,1.30mmol)于DMF(10mL)中的混合物在N_2氛围下在80℃下搅拌10小时。混合物用H_2O(20mL)稀释,随后用EtOAc(20mL×2)萃取。经合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且减压浓缩。通过管柱层析(石油醚/乙酸乙酯＝1:0至3:1)纯化残余物,得到呈白色固体状的(R)-N-[(3S)-1'-(5-溴嘧啶-2-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(140mg,46％产率)。LCMS m/z[M+H]$^+$＝465.0。

[0862] N-[(3R)-1'-(5-溴吡嗪-2-基)-3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯,中间物CL

[0863] 

CB

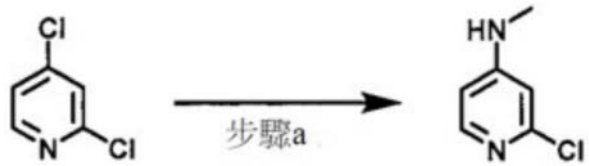


CL

[0864] 步骤a:将(3R)-3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-3-胺盐酸盐(100mg,0.4mmol,中间物CB)、2,5-二溴吡嗪(108mg,0.5mmol)及TEA(230μL,1.7mmol)于DMF(2.0mL)中的混合物在85℃下搅拌12小时。此反应混合物直接用于下一步骤。LCMS m/z[M+H]$^+$=361.9。

[0865] 步骤b:向反应混合物中添加(Boc)$_2$O(134mg,0.6mmol)。在70℃下搅拌反应混合物2小时。减压浓缩反应混合物,得到残余物,通过管柱层析(石油醚:乙酸乙酯=100:0至100:100,乙酸乙酯:甲醇=100:0至100:10)对其进行纯化,得到呈白色固体状的N-[(3R)-1'-(5-溴吡嗪-2-基)-3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(110mg,58%产率)。LCMS m/z[M+H]$^+$=460.9。

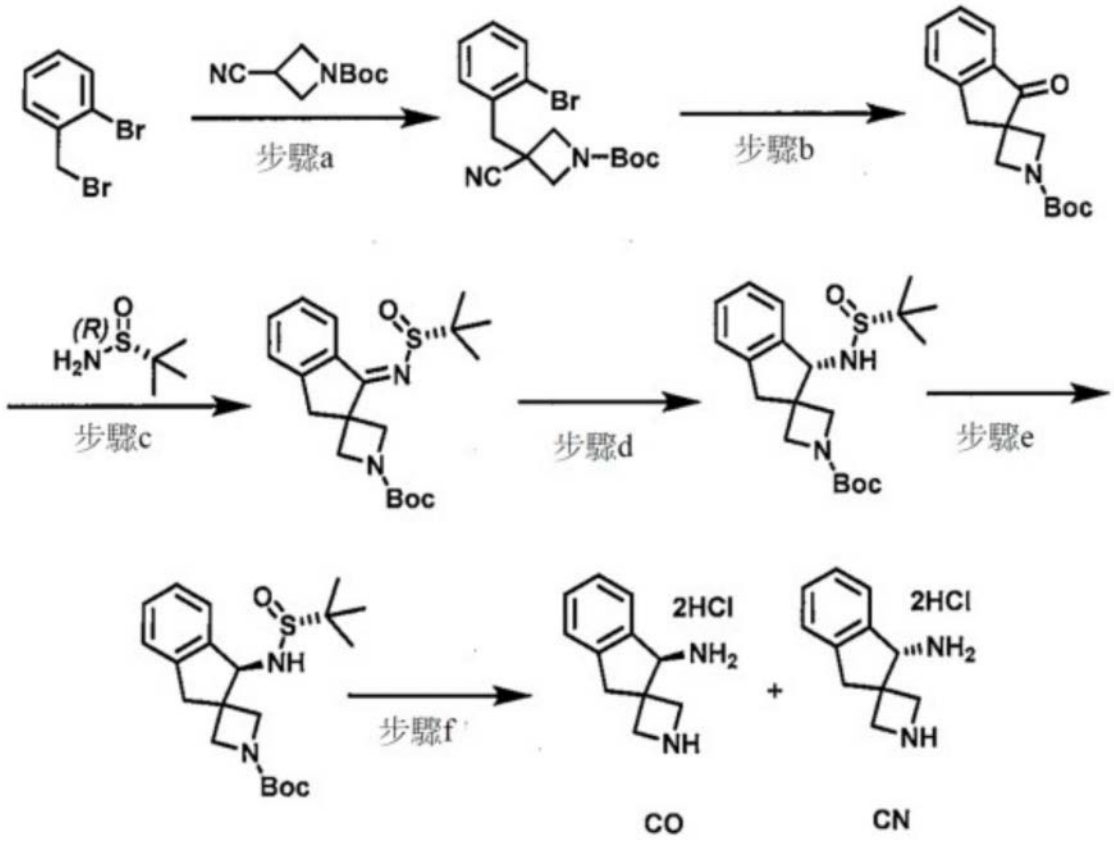
[0866] 2-氯-N-甲基吡啶-4-胺(中间物CM)

[0867] 

CM

[0868] 步骤a:将2,4-二氯吡啶(1.00g,6.75mmol)及MeNH$_2$水溶液(30.0mL)于MeOH(10.0mL)中的混合物在密封试管中在85℃下搅拌12小时。将反应混合物倾入H$_2$O(100.0mL)中且用EtOAc(100.0mL×2)萃取。经合并的有机层用盐水(200.0mL)洗涤,经无水Na$_2$SO$_4$干燥,过滤且减压浓缩滤液,得到残余物。通过快速硅胶层析(20g,0%至30%的乙酸乙酯/石油醚)纯化残余物,得到呈白色固体状的2-氯-N-甲基吡啶-4-胺(600.0mg,62%产率)。LCMS m/z[M+H]$^+$=143.0;^{1}HNMR(400MHz,CD$_3$OD):7.78-7.80(m,1H),6.47-6.52(m,2H),2.80-2.83(m,3H)。

[0869] (1'S)-1',3'-二氢螺[氮杂环丁烷-3,2'-茚]-1'胺,中间物CN;及(1'R)-1',3'-二氢螺[氮杂环丁烷-3,2'-茚]-1'胺,中间物CO

[0870] 

[0871] 步骤a:在N_2、-78℃下向3-氰基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(3.60g,19.70mmol,CAS编号142253-54-1)于THF(40mL)中的溶液中逐滴添加LDA(11.8mL,23.60mmol,2.0M)。在0℃下搅拌混合物15分钟。随后在-78℃下向混合物中添加含1-溴-2-(溴甲基)苯(5.40g,21.60mmol)的THF(20mL)。在N_2下在0至25℃下搅拌混合物12小时。反应混合物随后通过H_2O(150mL)淬灭且用EtOAc(150mL×2)萃取。经合并的有机层用盐水(150mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且减压浓缩,得到残余物。通过快速硅胶层析(乙酸乙酯/石油醚=0至10%)纯化残余物,得到呈淡黄色油状物的3-[(2-溴苯基)甲基]-3-氰基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(1.00g,14%产率)。^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$):δ7.10-7.57(m,4H),4.20(d,J=8.8Hz,2H),4.03(d,J=8.8Hz,2H),3.34(s,2H),1.37(s,9H)。

[0872] 步骤b:将3-[(2-溴苯基)甲基]-3-氰基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(800.0mg,2.27mmol)、$PdCl_2$(Amphos)(160.0mg,227.0μmol,CAS编号887919-35-9)及TEA(918.0mg,9.08mmol)于DMA/H_2O(10mL,10/1)中的混合物在N_2、120℃下搅拌12小时。随后将反应混合物倾入EtOAc(50mL)中且用水(30mL×3)洗涤。有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤,浓缩且通过硅胶层析(乙酸乙酯/石油醚=0至20%)纯化,得到呈黄色固体状的1'-氧代-1',3'-二氢螺[氮杂环丁烷-3,2'-茚]-1-甲酸叔丁酯(520.0mg,84%产率)。^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$):δ7.40-7.83(m,4H),4.26(d,J=8.4Hz,2H),3.90(d,J=8.4Hz,2H),3.49(s,2H),1.49(s,9H)。

[0873] 步骤c:将1'-氧代-1',3'-二氢螺[氮杂环丁烷-3,2'-茚]-1-甲酸叔丁酯(520.0mg,1.90mmol)、(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(460.0mg,3.80mmol,CAS编号196929-78-9)及Ti(OEt)$_4$(3.50g,15.20mmol)于2-Me-THF(10mL)中的混合物在100℃下搅拌12小时。反应混合物直接用于下一步骤中。

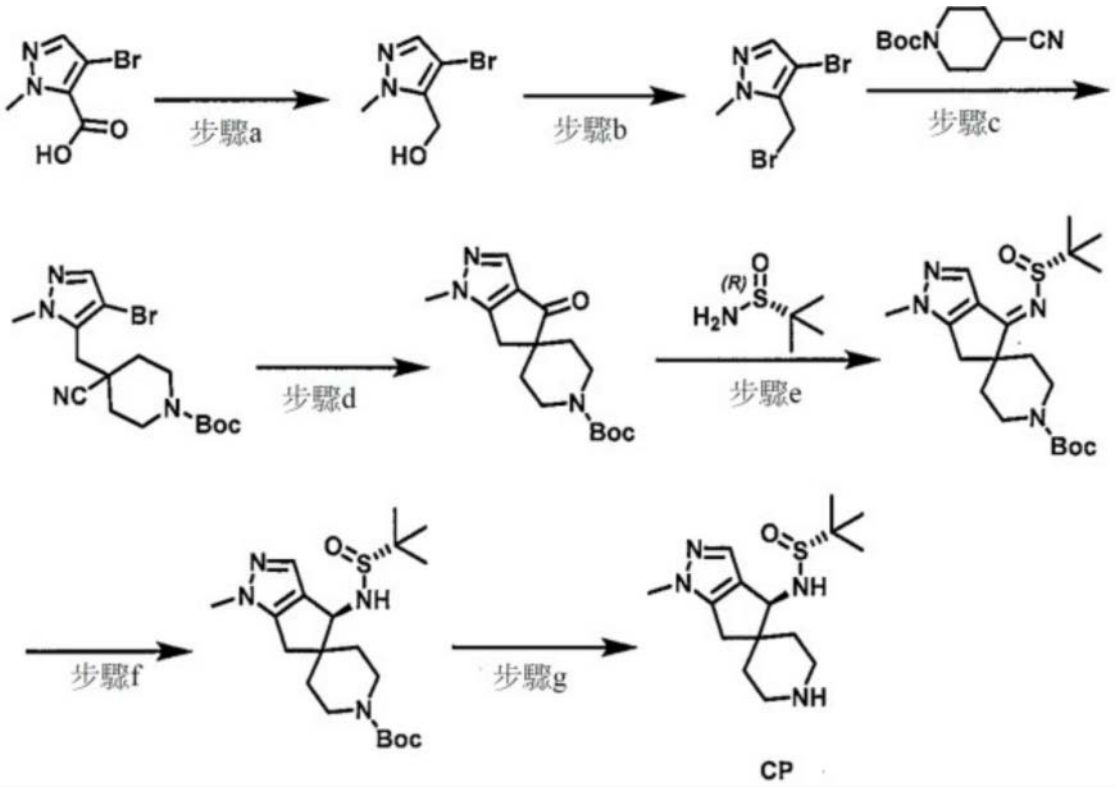
[0874] 步骤d:在-78℃下向1'-((叔丁基亚磺酰基)亚胺基)-1',3'-二氢螺[氮杂环丁烷-

3,2'-茚]-1-甲酸(R)-叔丁酯(1.90mmol,来自步骤c)于2-Me-THF(10mL)中的混合物中缓慢添加L-selectride(2.85mmol,2.85mL,1.0M于THF中,CAS编号38721-52-7)。添加后,在0℃下搅拌混合物1小时。反应混合物随后用MeOH(10mL)淬灭,将其倾入EtOAc(500mL)及H_2O(5mL)中,且搅拌0.5小时。经由硅藻土过滤混合物且用EtOAc(300mL×2)洗涤。浓缩滤液且通过硅胶管柱(EtOAc/石油醚=30至50%)纯化,得到呈淡黄色固体状的(1'S)-1'-{[(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰基]胺基}-1',3'-二氢螺[氮杂环丁烷-3,2'-茚]-1-甲酸叔丁酯(300.0mg,42%产率,较快溶离的异构体)以及呈淡黄色固体状的(1'R)-1'-{[(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰基]胺基}-1',3'-二氢螺[氮杂环丁烷-3,2'-茚]-1-甲酸叔丁酯(280.0mg,39%产率,较慢洗脱的异构体)。任意指定对映异构体的绝对构型。(1'S)-1'-{[(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰基]胺基}-1',3'-二氢螺[氮杂环丁烷-3,2'-茚]-1-甲酸叔丁酯的表征:^{1}HNMR(400MHz,DMSO_d_6):δ7.21-7.45(m,4H),5.91(br,1H),4.63(d,J=9.6Hz,1H),4.15(br,1H),3.84(br,2H),3.50(br,1H),3.21(d,J=15.6Hz,1H),3.06(d,J=15.6Hz,1H),1.35(s,9H),1.18(s,9H)。LCMS m/z[M+H]$^+$=323.1。(1'R)-1'-{[(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰基]胺基}-1',3'-二氢螺[氮杂环丁烷-3,2'-茚]-1-甲酸叔丁酯的表征:^{1}H NMR(400MHz,DMSO_d_6):δ7.19-7.30(m,4H),5.92(d,J=8.4Hz,1H),4.63(d,J=9.6Hz,1H),4.23(br,1H),3.84-4.10(m,2H),3.66(br,1H),3.27(d,J=15.6Hz,1H),3.07(d,J=15.6Hz,1H),1.38(s,9H),1.19(s,9H)。LCMS m/z[M+H]$^+$=323.1。

[0875] 步骤e:将(1'S)-1'-{[(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰基]胺基}-1',3'-二氢螺[氮杂环丁烷-3,2'-茚]-1-甲酸叔丁酯(300.0mg,792.0μmol)于2MHCl/MeOH(20mL)中的溶液在25℃下搅拌1小时。浓缩反应混合物,得到呈淡黄色固体状的(1'S)-1',3'-二氢螺[氮杂环丁烷-3,2'-茚]-1'-胺二盐酸盐(240.0mg,123%粗产率)。

[0876] 步骤f:将(1′R)-1'-{[(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰基]胺基}-1',3'-二氢螺[氮杂环丁烷-3,2'-茚]-1-甲酸叔丁酯(280.0mg,739.0μmol)于2MHCl/MeOH(20mL)中的溶液在25℃下搅拌1小时。浓缩反应混合物,得到呈淡黄色固体状的(1'R)-1',3'-二氢螺[氮杂环丁烷-3,2'-茚]-1'-胺二盐酸盐(220.0mg,120%粗产率)。

[0877] (R)-2-甲基-N-[(4S)-1-甲基-4,6-二氢-1H-螺[环戊并[c]吡唑-5,4′-哌啶]-4-基]丙烷-2-亚磺酰胺,中间物CP

[0878] 

[0879] 步骤a:向4-溴-1-甲基-1H-吡唑-5-甲酸(4.80g,23.4mmol,CAS编号84547-84-2)于THF(40.00mL)中的混合物中添加BH_3/THF(93.60mL,1M)。在N_2氛围下在80℃下搅拌混合物12小时。向混合物中添加EtOAc(200mL)。用饱和$NaHCO_3$(200mL×3)洗涤混合物。有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤且浓缩,得到残余物。通过管柱层析(石油醚:乙酸乙酯=100:0至100:10)纯化残余物,得到呈白色固体状的(4-溴-1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲醇(4.10g,92%产率)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6):δ7.26(s,1H),4.62(s,2H),3.86(s,3H)。

[0880] 步骤b:在DCM(100mL)中添加化合物(4-溴-1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲醇(3.00g,15.7mmol)及CBr_4(6.23g,18.8mmol)。随后在0℃下逐滴添加含PPh_3(4.93g,18.8mmol)的DCM(50mL),且在0℃下搅拌混合物0.5小时。用盐水(100mL)淬灭反应物且分离经分配的层。用DCM(100mL×2)萃取水相。经合并的有机层用盐水(150mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且浓缩,得到残余物。通过快速硅胶层析(石油醚:乙酸乙酯=100:0至100:10)纯化残余物,得到呈无色油状物的4-溴-5-(溴甲基)-1-甲基-1H-吡唑(3.20g,81%产率)。LCMS m/z[M+H]$^+$=252.8,254.8,256.8。

[0881] 步骤c:将化合物4-氰基哌啶-1-甲酸叔丁酯(2.96g,14.1mmol)放入THF(100mL)中。在0℃下向混合物中逐滴添加LDA(8.85mL,17.7mmol,2M于THF中),且在0℃下搅拌混合物0.5小时。随后使混合物冷却至-78℃。随后在-78℃下向混合物中逐滴添加含4-溴-5-(溴甲基)-1-甲基-1H-吡唑(3g,11.8mmol)的THF(50mL),且在-78℃下搅拌混合物1小时。通过添加饱和NH_4Cl(100mL)而淬灭反应物,且用乙酸乙酯(100mL×2)萃取混合物。经合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且浓缩,得到残余物。通过快速硅胶层析(石油醚:乙酸乙酯=100:0至100:50)纯化残余物,得到呈白色固体状的4-[(4-溴-1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲基]-4-氰基哌啶-1-甲酸叔丁酯(3.30g,73%产率)。LCMS m/z[M-56+MeCN+H]$^+$=368.0,370.0。

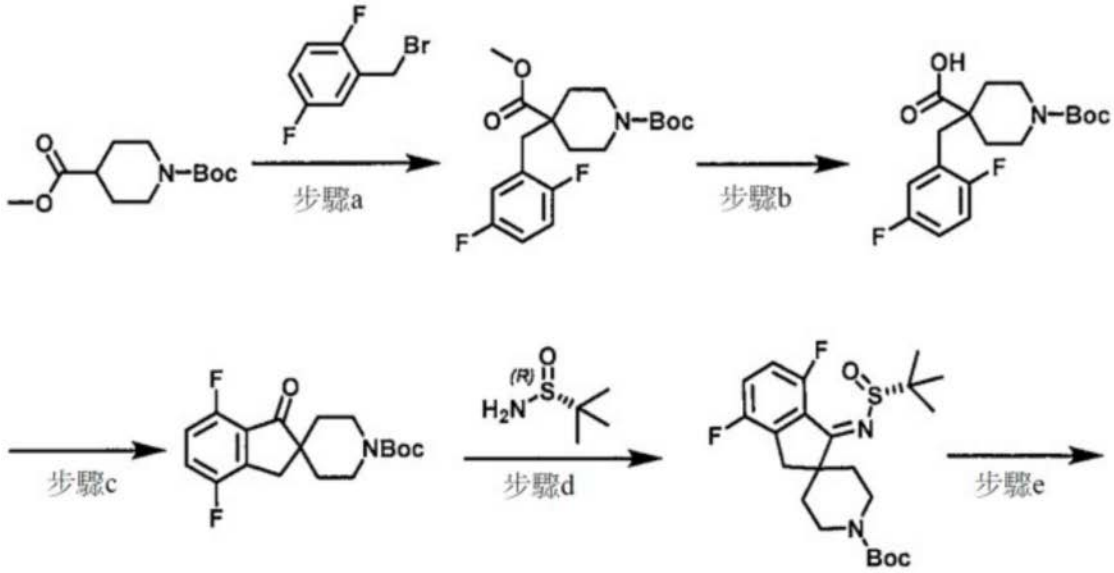
[0882] 步骤d:将化合物4-[(4-溴-1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲基]-4-氰基哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.00g,2.6mmol)、$PdCl_2$(AmPhos)(92.0mg,130μmol)及TEA(1.43mL,10.4mmol)放入DMA(50.00mL)及H_2O(1.00mL)中。将反应混合物抽成真空且使用N_2再填充3次。在120℃下搅拌反应混合物12小时。混合物用乙酸乙酯(150mL)稀释,用H_2O(50mL×5)、盐水(100mL×2)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且浓缩,得到残余物。通过快速硅胶层析(石油醚:乙酸乙酯=100:50)纯化残余物,得到呈黄色固体状的1-甲基-4-氧代-4,6-二氢-1H-螺[环戊并[c]吡唑-5,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁酯(560mg,71%产率)。LCMS m/z$[M+H]^+$=306.0。

[0883] 步骤e:向1-甲基-4-氧代-4,6-二氢-1H-螺[环戊并[c]吡唑-5,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯(200.0mg,654μmol)及$Ti(OEt)_4$(1.34mL,6.54mmol)于2-Me-THF(5.00mL)中的溶液中添加(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(316mg,2.61mmol)。在N_2下在90℃下搅拌反应混合物12小时。在N_2下在100℃下再搅拌反应混合物24小时。混合物直接用于下一步骤中。LCMS m/z$[M+H]^+$=409.1。

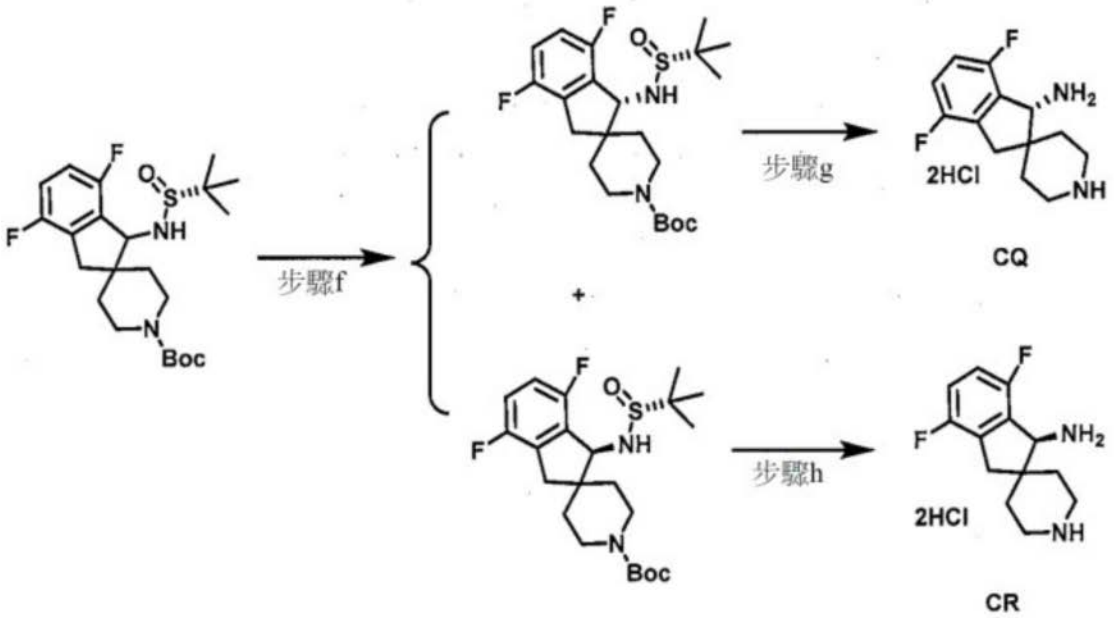
[0884] 步骤f:在0℃下,在(4Z)-1-甲基-4-{[(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰基]亚胺基}-4,6-二氢-1H-螺[环戊并[c]吡唑-5,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁酯(260.0mg,636μmol)于2-Me-THF(5.00ml)中的混合物中添加$NaBH_4$(48.0mg,1.27mmol)。在25℃下搅拌混合物12小时。用乙酸乙酯(50mL)稀释混合物。在搅拌下添加H_2O(20mL),形成大量白色固体。过滤混合物。分离滤液,且用乙酸乙酯(20mL×2)萃取水相。经合并的有机相用盐水(50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且浓缩,得到残余物。通过快速硅胶层析(石油醚:乙酸乙酯=100:20至100:80)纯化残余物,得到呈黄色油状物的(4S)-1-甲基-4-{[(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰基]胺基}-4,6-二氢-1H-螺[环戊并[c]吡唑-5,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁酯(150.0mg,57%产率)。LCMS m/z$[M+H]^+$=411.1。^{1}HNMR(400MHz,CD_3OD):δ7.53(s,1H),4.35(s,1H),3.90~4.00(m,2H),3.85(s,3H),3.00~3.30(m,2H),2.86(s,2H),1.60~2.10(m,4H),1.27(s,9H),1.22(s,9H)。

[0885] 步骤g:向TFA(1.00mL)及DCM(10.00mL)的溶液中添加化合物(4S)-1-甲基-4-{[(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰基]胺基}-4,6-二氢-1H-螺[环戊并[c]吡唑-5,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁酯(150.0mg,365μmol)。在25℃下搅拌混合物1小时。随后用TEA将混合物调整至pH=8至9。浓缩混合物,得到(R)-2-甲基-N-[(4S)-1-甲基-4,6-二氢-1H-螺[环戊并[c]吡唑-5,4'-哌啶]-4-基]丙烷-2-亚磺酰胺(200.0mg,177%粗产率)。LCMS m/z$[M+H]^+$=311.1。

[0886] (1R)-4,7-二氟-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-胺,中间物CQ;及(1S)-4,7-二氟-1,3-二氢螺[茚-2,4′-哌啶]-1-胺,中间物CR



[0887]



[0888] 步驟a:將哌啶-1,4-二甲酸1-叔丁酯4-甲酯(25.70g,106.0mmol,CAS编号124443-68-1)溶解于THF(200mL)中,且將反应混合物冷却至-78℃。随后添加LDA(57.5mL,115.0mmol),且在-78℃下搅拌反应混合物2小时。随后添加2-(溴甲基)-1,4-二氟苯(20.00g,96.6mmol,CAS编号85117-99-3)于THF(100mL)中的溶液,且使反应混合物升温至20℃并搅拌2小时。反应混合物用盐水(300mL)淬灭、用EtOAc(300mL×2)萃取,有机相经无水Na_2SO_4干燥,过滤且减压浓缩。通过快速硅胶层析(石油醚:乙酸乙酯=100:0至100:10)纯化残余物,得到呈黄色油状物的4-[(2,5-二氟苯基)甲基]哌啶-1,4-二甲酸1-叔丁酯4-甲酯(25.00g,70%产率)。LCMS m/z[M+H-Boc]$^+$=269.9。

[0889] 步驟b:在MeOH(150mL)及H_2O(150mL)的混合物中添加4-[(2,5-二氟苯基)甲基]哌啶-1,4-二甲酸1-叔丁酯4-甲酯(25.00g,67.6mmol)及KOH(30.20g,540mmol),在60℃下搅拌反应混合物12小时。将反应混合物减压浓缩至约200mL,随后用石油醚(200mL×3)萃取。通过添加6N HCl将水相调整至pH=4,随后用乙酸乙酯(300mL×3)萃取。经合并的有机相用盐水(200mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且减压浓缩,得到呈白色固体状的1-[(叔丁氧

基)羰基]-4-[(2,5-二氟苯基)甲基]哌啶-4-甲酸(20.00g,83%产率)。LCMS m/z[M+H-Boc]$^+$=256.0。

[0890] 步骤c:将1-[(叔丁氧基)羰基]-4-[(2,5-二氟苯基)甲基]哌啶-4-甲酸(10.00g,28.1mmol)溶解于1,2-二氯乙烷(200mL)中,且将反应混合物冷却至0℃。随后添加$SOCl_2$(4.1mL,56.2mmol),且使反应混合物升温至20℃并搅拌4小时。随后添加$AlCl_3$(5.60g,42.1mmol),且在75℃下搅拌反应混合物12小时。通过添加2N NaOH将反应混合物调整至pH=12,随后添加$(Boc)_2O$(9.8mL,42.1mmol),且在25℃下搅拌反应混合物2小时。反应混合物经减压浓缩,用EtOAc(500mL)稀释,用H_2O(300mL×3)、盐水(300mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且减压浓缩。通过快速硅胶层析(石油醚:乙酸乙酯=100:0至100:20)纯化残余物,得到呈棕色固体状的4,7-二氟-1-氧代-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯(6.50g,69%产率)。LCMS m/z[M+H-Boc]$^+$=237.8。

[0891] 步骤d:在2-Me-THF(40mL)中添加4,7-二氟-1-氧代-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯(2.50g,7.4mmol)、(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(3.58g,29.6mmol)、$Ti(OEt)_4$(9.3mL,44.4mmol),且在90℃下搅拌反应混合物48小时。反应混合物不经进一步纯化即用于下一步骤(3.26g粗产物,经计算为理论产率)。LCMS m/z[M+H]$^+$=441.0。

[0892] 步骤e:将含(1Z)-4,7-二氟-1-{[(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰基]亚胺基}-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁酯(3.26g,粗产物)的2-Me-THF(40mL)冷却至0℃,随后添加$NaBH_4$(136.0mg,3.7mmol)。使反应混合物升温至20℃并搅拌2小时。反应混合物随后用H_2O(50mL)及EtOAc(100mL)淬灭,过滤且用EtOAc(50mL×2)洗涤滤饼。滤过物用H_2O(100mL×2)及盐水(100mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且减压浓缩,并且通过快速硅胶层析(石油醚:乙酸乙酯=100:0至100:50)纯化,得到呈黄色固体状的4,7-二氟-1-{[(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰基]胺基}-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁酯(2.70g,83%产率)。LCMS m/z[M+H]$^+$=443.0。^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$):δ6.89-6.74(m,2H),4.57-4.51(m,1H),3.79-3.72(m,1H),3.42-3.40(m,1H),3.10-3.01(m,4H),1.86-1.69(m,2H),1.55-1.45(m,1H),1.40-1.38(m,9H),1.20-1.16(m,1H),1.13-1.12(m,9H)。SFC:e.e.=51.36%,水相法设置:AD-3-EtOH-DEA-5-40-25mL,小瓶:1:E,5,通道名称:PDA Ch1 220nm@4.8nm。

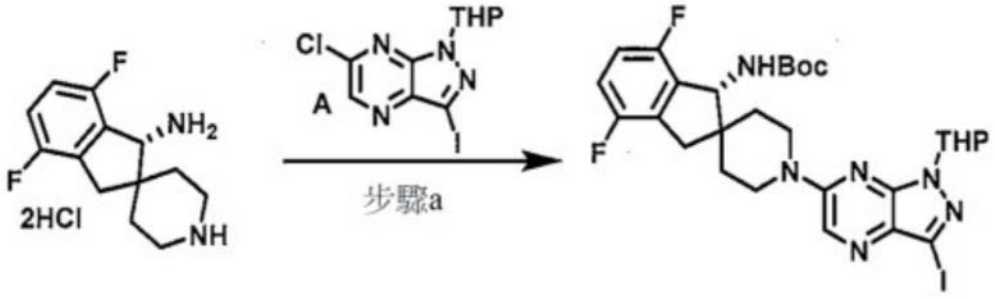
[0893] 步骤f:通过制备型HPLC(NH_3·H_2O)纯化4,7-二氟-1-{[(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰基]胺基}-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯(2.50g,5.6mmol),得到呈黄色固体状的产物(1R)-4,7-二氟-1-{[(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰基]胺基}-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯(900.0mg,36%产率)(LCMS m/z[M+H]$^+$=443.1;^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6):δ7.14-7.04(m,2H),5.63-5.60(m,1H),4.44-4.41(m,1H),3.65-3.56(m,2H),3.18-2.85(m,3H),1.71-1.69(m,2H),1.41-1.38(m,9H),1.32-1.26(m,2H),1.13-1.12(m,9H))及呈黄色固体状的(1S)-4,7-二氟-1-{[(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰基]胺基}-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯(900.0mg,36%产率)(LCMS m/z[M+H]$^+$=443.1;^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6):δ7.14-7.04(m,2H),5.79-5.76(m,1H),4.55-4.43(m,1H),3.80-3.67(m,2H),3.08-2.82(m,4H),1.76-1.71(m,1H),1.56-1.30(m,11H),1.11(s,9H))。

[0894] 步骤g:在4N HCl/MeOH(20mL)中添加(1R)-4,7-二氟-1-{[(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰基]胺基}-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁酯(900.0mg,2.0mmol),在25℃下搅拌反应混合物2小时。通过过滤收集白色沉淀并干燥,得到呈白色固体状的(1R)-4,7-二

氟-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-胺二盐酸盐(500.0mg,79%产率)。LCMS m/z[M+H]$^+$=239.0;^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6):δ9.33-9.23(m,2H),8.87(s,3H),7.30-7.18(m,2H),4.60(s,1H),3.42-3.33(m,2H),3.12-2.97(m,4H),2.24-2.04(m,2H),1.71-1.49(m,2H)。

[0895] 步骤h:在4N HCl/MeOH(6mL)中添加(1S)-4,7-二氟-1-{[(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰基]胺基}-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁酯(300.0mg,677.0μmol),在25℃下搅拌反应混合物1小时。通过过滤收集沉淀并干燥,得到呈白色固体状的(1S)-4,7-二氟-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-胺二盐酸盐(150.0mg,71%产率)。LCMS m/z[M+H]$^+$=239.0;^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6):δ9.21-9.15(m,2H),8.81(s,3H),7.31-7.19(m,2H),4.62(s,1H),3.38-3.33(m,2H),3.17-2.98(m,4H),2.22-2.01(m,2H),1.72-1.50(m,2H)。

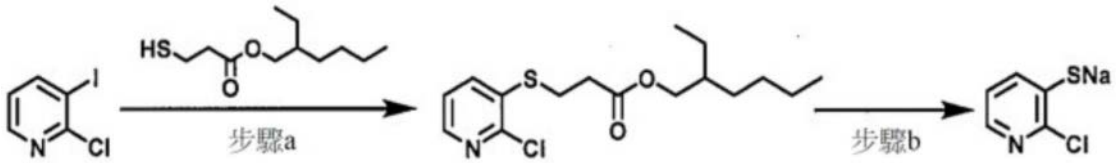
[0896] N-[(3R)-4,7-二氟-1'-[3-碘-1-(氧杂环己烷-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基]-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯,中间物CS

[0897] 

CQ CS

[0898] 步骤a:在DMF(6mL)中添加6-氯-3-碘-1-(氧杂环己烷-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪(150.0mg,411.0μmol,中间物A)、(1R)-4,7-二氟-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-胺二盐酸盐(127.0mg,411.0μmol,中间物CQ)、TEA(283.0μL,2.1mmol),且在80℃下搅拌反应混合物12小时。添加(Boc)$_2$0(94.3μL,411.0μmol),且在25℃下搅拌反应混合物2小时。减压浓缩反应混合物且通过快速硅胶层析(石油醚:乙酸乙酯=100:0至100:20)纯化,得到呈黄色固体状的N-[(3R)-4,7-二氟-1'-[3-碘-1-(氧杂环己烷-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基]-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(200.0mg,73%产率)。LCMS m/z[M+H]$^+$=667.1。

[0899] 2-氯吡啶-3-硫醇钠,中间物CT

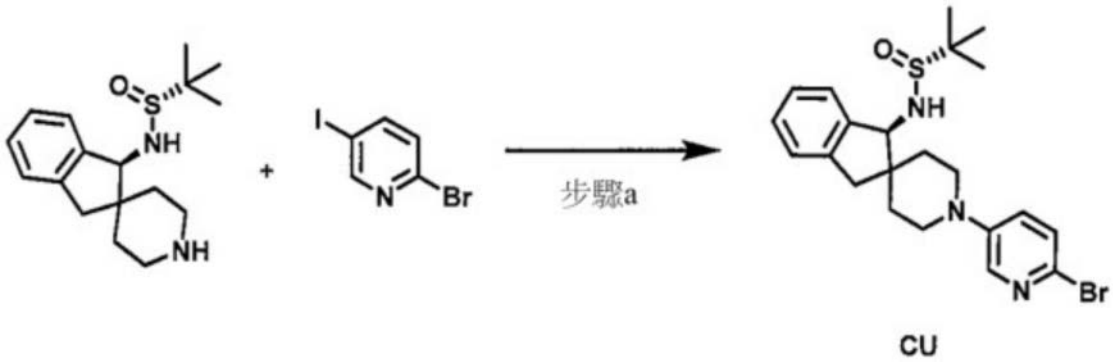
[0900] 

CT

[0901] 步骤a:向2-氯-3-碘吡啶(1.00g,4.17mmol,CAS编号78607-36-0)及3-巯基丙酸2-乙基己酯(1.13g,5.21mmol,CAS编号50448-95-8)于二噁烷(30mL)中的混合物中添加$Pd_2(dba)_3$(317mg,347μmol)、XantPhos(401.0mg,695μmol)及DIPEA(1.80mL,10.4mmol)。将反应混合物用N_2净化3分钟,且在N_2保护下在100℃下搅拌12小时。减压浓缩反应混合物。通过管柱层析(石油醚:乙酸乙酯=100:0至100:20)纯化残余物,得到呈淡黄色固体状的3-[(2-氯吡啶-3-基)硫基]丙酸2-乙基己酯(1.00g,88%产率)。LCMS m/z[M+H]$^+$=330.1。

[0902] 步骤b:将3-[(2-氯吡啶-3-基)硫基]丙酸2-乙基己酯(500.0mg,1.51mmol)及MeONa(122.0mg,2.26mmol)于THF(5mL)中的混合物在0℃下搅拌1小时。随后在20℃下搅拌混合物溶液1小时。将混合物用DCM(5mL)稀释并搅拌0.5小时,此时大量固体沉淀。添加另外的DCM且通过过滤收集固体,得到呈黄色固体状的2-氯吡啶-3-硫醇钠(111.0mg,44%产率)。LCMS m/z[M+H]$^+$=218.0。

[0903] (R)-N-[(3S)-1'-(6-溴吡啶-3-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺,中间物CU

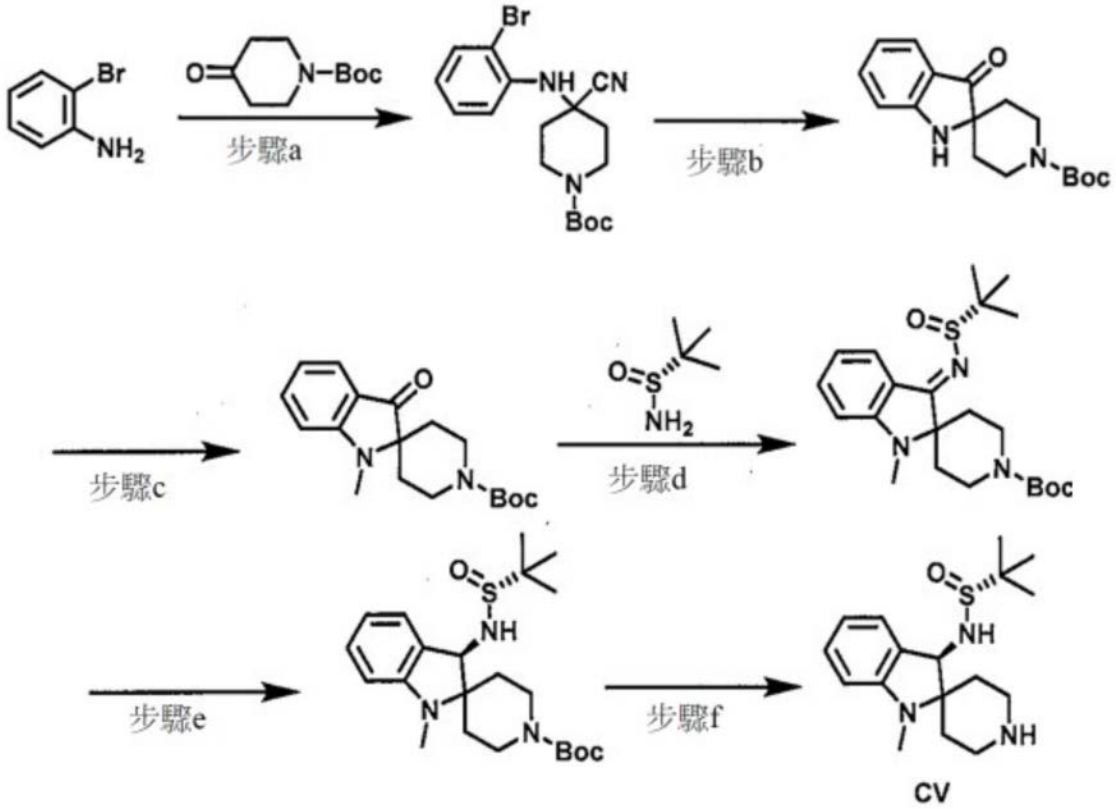
[0904] 

CU

[0905] 步骤a:在N_2下向(R)-N-[(3S)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(50.0mg,163.0μmol,经由实例120的步骤a合成)及2-溴-5-碘吡啶(46.2mg,163μmol,CAS编号73290-22-9)于甲苯(3.0mL)中的混合物中添加XantPhos-Pd-G4(15.6mg,16.3μmol)及Cs_2CO_3(116.0mg,358.0μmol)。在N_2、80℃下搅拌混合物12小时。随后减压浓缩混合物且通过快速硅胶层析(DCM/MeOH=1/0至10/1)纯化残余物,得到呈棕色油状物的(R)-N-[(3S)-1'-(6-溴吡啶-3-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(60.0mg,80%产率)。LCMS m/z[M+H]$^+$=462.0。

[0906] (R)-2-甲基-N-((R)-1-甲基螺[吲哚啉-2,4'-哌啶]-3-基)丙烷-2-亚磺酰胺,中间物CV

[0907]



[0908] 步驟a:在N_2氛围、25℃下向2-溴苯胺(10.00g,58.1mmol,CAS编号615-36-1)及4-氧代哌啶-1-甲酸叔丁酯(11.50g,58.1mmol,CAS编号79099-07-3)于HOAc(80mL)中的反应混合物中添加Me_3SiCN(7.98mL,63.9mmol,CAS编号7677-24-9)。在25℃下搅拌反应混合物12小时。将经合并的反应混合物倾入冰冷的NH_4OH溶液(500mL,28%溶液)中,随后用EtOAc(300mL×2)萃取。经合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且减压浓缩,得到残余物。残余物用石油醚(100mL)湿磨,随后过滤,得到呈白色固体状的4-[(2-溴苯基)胺基]-4-氰基哌啶-1-甲酸叔丁酯(19.00g,86%产率)。^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.52-7.50(m,1H),7.27-7.24(m,1H),7.20-7.18(m,1H),6.80-6.77(m,1H),4.40(s,1H),3.90(br s,2H),3.42-3.35(m,2H),2.37(br d,J=13.6Hz,2H),1.93-1.86(m,2H),1.47(s,9H)。

[0909] 步驟b:将4-[(2-溴苯基)胺基]-4-氰基哌啶-1-甲酸叔丁酯(6.00g,15.7mmol)、$PdCl_2(Amphos)_2$(1.11g,1.57mmol,CAS编号887919-35-9)及TEA(8.67mL,62.7mmol)于DMA(120mL)及H_2O(2.4mL)中的混合物在N_2氛围下在120℃下搅拌12小时。反应混合物用水(120mL)稀释,随后用EtOAc(100mL×3)萃取。有机层用水(80mL×2)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且浓缩。通过快速硅胶层析(220g,0%至20%的EtOAc/石油醚)纯化残余物,得到呈黄色固体状的3-氧代螺[吲哚啉-2,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁酯(1.95g,41%产率)。LCMS m/z $[M+Na]^+$=324.9。

[0910] 步驟c:在N_2氛围下向3-氧代螺[吲哚啉-2,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁酯(450.0mg,1.5mmol)于THF(9mL)中的反应混合物中添加NaHMDS(2.21mL,2.2mmol,1M于THF中)。在0℃下搅拌反应混合物0.5小时。随后添加$(MeO)_2SO_2$(1.86g,14.8mmol)且在0℃下搅拌所得混合物0.5小时。将经合并的反应混合物倾入饱和$NaHCO_3$(40mL)中,且用EtOAc(50mL×2)萃取。经合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且减压浓缩,得到残余物。通过快速硅胶层析(40g,0%至15%的EtOAc/石油醚)纯化残余物,得到呈黄色油状物的产物

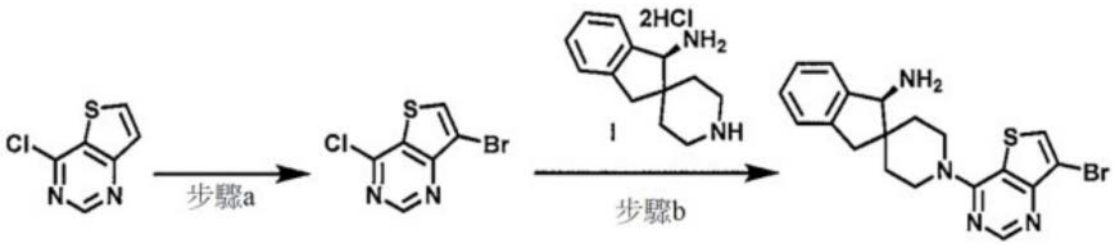
(1.4g)。随后向残余物中添加NaOH溶液(20mL,4M于水中),且在25℃下搅拌混合物1小时。随后用EtOAc(50mL×2)萃取混合物。经合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤且减压浓缩,得到呈绿色油状物的1-甲基-3-氧代螺[吲哚啉-2,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁酯(500.0mg,定量粗产率)。LCMS m/z[M+Na]$^+$=338.9;^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.57(d,J=7.6Hz,1H),7.49-7.45(m,1H),6.74-6.66(m,2H),4.14-3.97(m,2H),3.67-3.65(m,2H),2.89(s,3H),1.88(br s,2H),1.53-1.38(m,12H)。

[0911] 步骤d:将1-甲基-3-氧代-1,3-二氢螺[吲哚-2,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁酯(600.0mg,1.9mmol)、(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(916.0mg,7.6mmol)及$Ti(OEt)_4$(6mL)的反应混合物在N_2氛围下在100℃下搅拌12小时。重复一次在100℃下添加(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(916.0mg,7.6mmol)。在100℃下搅拌所得混合物20小时。经合并的反应混合物用EtOAc(50mL)及H_2O(50mL)淬灭。过滤反应混合物,且用EtOAc(50mL×2)洗涤滤饼。分离滤液且用EtOAc(50mL×2)萃取水溶液。经合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且减压浓缩,得到残余物。通过快速硅胶层析(40g,0%至33%的EtOAc/石油醚)纯化残余物,得到呈黄色固体状的(3E)-1-甲基-3-{[(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰基]亚胺基}-1,3-二氢螺[吲哚-2,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁酯(190.0mg,20%产率)。LCMS m/z[M+H]$^+$=420.1。

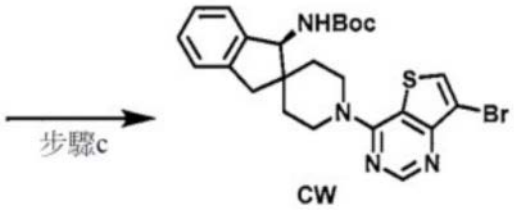
[0912] 步骤e:在25℃下向(3E)-1-甲基-3-{[(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰基]亚胺基}-1,3-二氢螺[吲哚-2,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁酯(190.0mg,0.4mmol)于2-Me-THF(4mL)中的混合物中添加$NaBH_4$(170.0mg,4.5mmol)及MeOH(1mL)。在40℃下搅拌混合物0.5小时。用MeOH(1mL)淬灭反应混合物,且将其倾入H_2O(50mL)与EtOAc(60mL)的混合物中。分离混合物且用EtOAc(60mL×2)萃取水溶液。经合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且真空浓缩,得到残余物。通过制备型TLC(石油醚/EtOAc=1/1)纯化残余物,得到呈黄色固体状的(3R)-1-甲基-3-{[(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰基]胺基}-1,3-二氢螺[吲哚-2,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁酯(157.0mg,83%产率)。LCMS m/z[M+Na]$^+$=444.1;^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.22-7.17(m,2H),6.71(t,J=7.6Hz,1H),6.46(d,J=8.0Hz,1H),4.61(d,J=9.2Hz,1H),4.36-4.20(m,2H),3.61(br d,J=9.2Hz,1H),3.18-2.92(m,2H),2.01-1.88(m,1H),1.47-1.46(m,11H),1.28-1.23(m,1H),1.17(s,9H)。

[0913] 步骤f:向(3R)-1-甲基-3-{[(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰基]胺基}-1,3-二氢螺[吲哚-2,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁酯(157.0mg,0.4mmol)于DCM(4mL)中的反应混合物中添加TFA(0.4mL)。将反应混合物在25℃下搅拌0.5小时,且随后在40℃下搅拌0.5小时。用TEA将反应混合物调整至pH=7至8。随后浓缩混合物,得到呈黄色油状物的(R)-2-甲基-N-((R)-1-甲基螺[吲哚啉-2,4'-哌啶]-3-基)丙烷-2-亚磺酰胺(119.0mg,定量粗产率)。LCMS m/z[M+H]$^+$=321.9。

[0914] (S)-(1'-(7-溴噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-基)胺基甲酸叔丁酯,中间物CW



[0915]



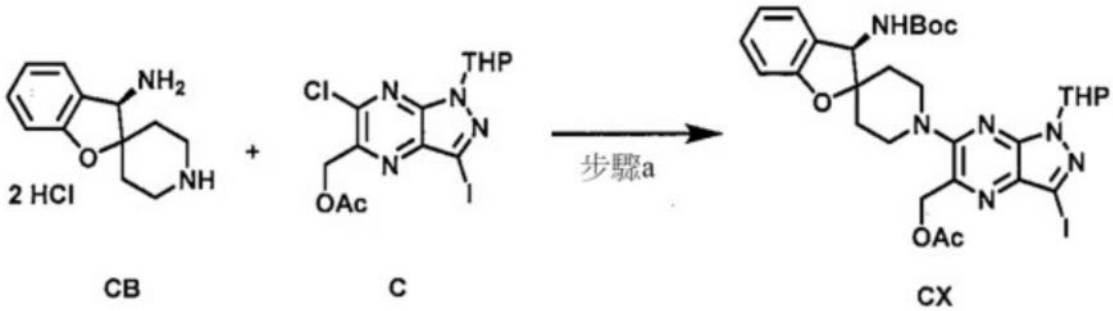
[0916] 步骤a:在MeCN(20mL)中添加化合物4-氯噻吩并[3,2-d]嘧啶(800mg,4.68mmol,CAS编号16269-66-2)、NBS(1.05g,4.68mmol)及HOAc(0.2mL)。在85℃下搅拌混合物18小时。随后用乙酸乙酯(30mL×3)萃取混合物。经合并的有机层用盐水(20mL×2)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且浓缩,得到残余物。通过快速硅胶层析(乙酸乙酯/石油醚=0/100至15/100)纯化残余物,得到呈白色固体状的7-溴-4-氯噻吩并[3,2-d]嘧啶(229mg,20%产率)。LCMS m/z$[M+H]^+$=250.8;^{1}HNMR 2(400MHz,$CDCl_3$)δ9.14(s,1H),8.09(s,1H)。

[0917] 步骤b:将化合物7-溴-4-氯噻吩并[3,2-d]嘧啶(210mg,841μmol)、(S)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-胺二盐酸盐(254mg,925μmol,中间物I)及TEA(582μL,4.20mmol)放入DMF(10mL)中。将反应混合物抽成真空且使用N_2再填充3次。在85℃下搅拌反应混合物12小时。浓缩反应混合物并添加H_2O(30mL),且用乙酸乙酯(100mL)萃取混合物。经合并的有机层用H_2O(20mL×5)及盐水(30mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且浓缩,得到呈黄色固体状的残余物(330mg,94%产率)。LCMS m/z$[M+H]^+$=415.0。

[0918] 步骤c:将化合物(3S)-1(S)-1'-(7-溴噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-胺(330mg,794μmol)、TEA(400mg,4.0mmol)及$(Boc)_2O$(519mg,2.4mmol)放入DMF(10mL)中。在25℃下搅拌反应混合物2小时。浓缩反应混合物并添加H_2O(20mL),随后用乙酸乙酯(30mL×3)萃取。经合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且浓缩,得到残余物。通过快速硅胶层析(石油醚:乙酸乙酯=100:0至100:40)纯化残余物,得到呈白色固体状的(S)-(1'-(7-溴噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-基)胺基甲酸叔丁酯(240.0mg,59%产率)。LCMS m/z$[M+H]^+$=517.0。

[0919] 乙酸(6-((R)-3-((叔丁氧基羰基)胺基)-3H-螺[苯并呋喃-2,4'-哌啶]-1'-基)-3-碘-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-5-基)甲酯,中间物

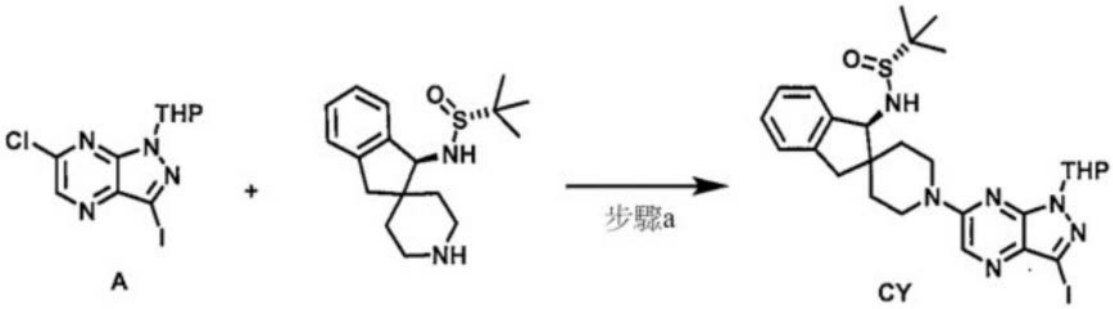
[0920]



CB C CX

[0921] 步骤a:向(R)-3H-螺[苯并呋喃-2,4'-哌啶]-3-胺二盐酸盐(230mg,0.8mmol,中间物CB)及乙酸[6-氯-3-碘-1-(氧杂环己烷-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-5-基]甲酯(361mg,0.8mmol,中间物C)于DMF(5.0mL)中的溶液中添加TEA(573μL,4.1mmol)。在70℃下搅拌反应物12小时。随后向溶液中添加$(Boc)_2O$(379μL,1.7mmol),且在70℃下再搅拌反应物2小时。减压浓缩反应混合物,得到残余物,通过管柱层析(石油醚:乙酸乙酯=100:0至100:20)对其进行纯化。得到呈白色固体状的乙酸(6-((R)-3-((叔丁氧基羰基)胺基)-3H-螺[苯并呋喃-2,4'-哌啶]-1'-基)-3-碘-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-5-基)甲酯(550mg,94%产率)。LCMS m/z$[M+H]^+$=705.0。

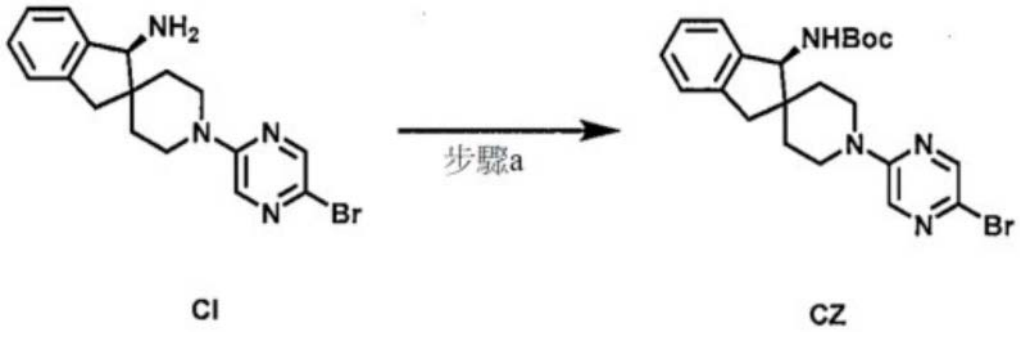
[0922] (R)-N-((1S)-1'-(3-碘-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺,中间物CY

[0923] 

[0924] 步骤a:将6-氯-3-碘-1-(氧杂环己烷-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪(12g,32.9mmol,中间物A)、(R)-N-((S)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(10.0g,32.9mmol,经由实例120的步骤a合成)及CsF(14.9g,98.6mmol)于DMSO(150mL)中的溶液在60℃下搅拌2小时。将反应混合物倾入H_2O(700mL)中且用EtOAc(700mL×2)萃取。经合并的有机层用盐水(800mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且减压浓缩滤液,得到橙色残余物。通过快速硅胶层析(220g,0%至50%的乙酸乙酯/石油醚)纯化残余物,得到呈黄色固体状的(R)-N-((1S)-1'-(3-碘-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(12.5g,60%产率)。LCMS m/z$[M+H]^+$=635.0;

[0925] ^{1}HNMR(400MHz,CD_3OD):8.31(s,1H),7.33-7.36(m,1H),7.22-7.27(m,3H),5.78-5.83(m,1H),4.62(s,1H),4.46-4.55(m,3H),4.03-4.06(m,1H),3.72-3.77(m,1H),3.34-3.37(m,1H),3.23-3.27(m,1H),2.82-2.87(m,1H),2.54-2.58(m,1H),2.10-2.19(m,2H),1.90-1.93(m,2H),1.68-1.80(m,4H),1.52-1.64(m,1H),1.31(s,9H)。

[0926] N-[(3S)-1'-(5-溴吡嗪-2-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯,中间物CZ

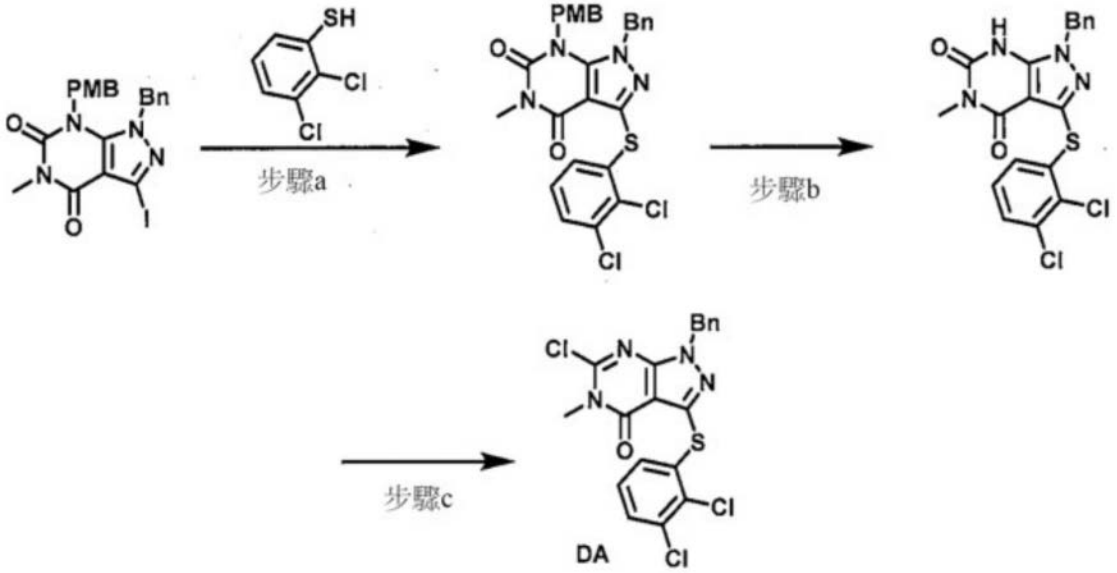
[0927] 

CI CZ

[0928] 步骤a:向(3S)-1'-(5-溴吡嗪-2-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-胺(1.30g,3.6mmol,中间物CI)于DMF(15mL)中的溶液中添加Boc_2O(1.65mL,7.22mmol)。在25℃下搅拌所得混合物12小时。反应混合物用水(30mL)稀释,随后用EtOAc(50mL×2)萃取。有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤且浓缩,得到残余物。通过快速硅胶层析(40g管柱,0%至15%的EtOAc/石油醚)纯化残余物,得到呈黄色固体状的N-[(3S)-1'-(5-溴吡嗪-2-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(815mg,50%产率)。LC-MS(M+H)$^+$m/z=459.0。

[0929] 1-苯甲基-6-氯-3-[(2,3-二氯苯基)硫基]-5-甲基-1H,4H,5H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮,中间物DA

[0930]



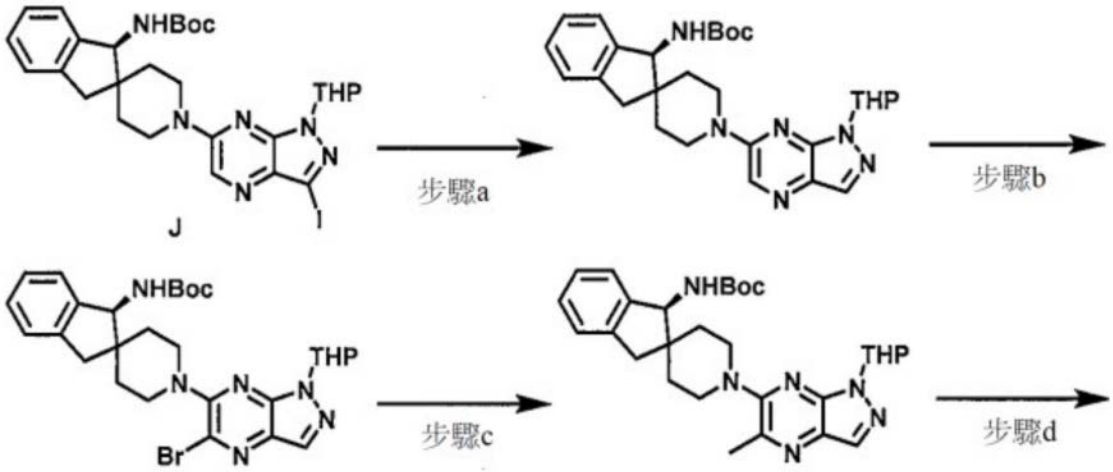
[0931] 步骤a:向1-苯甲基-3-碘-7-[(4-甲氧基苯基)甲基]-5-甲基-1H,4H,5H,6H,7H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4,6-二酮(2.00g,4.0mmol,CAS号2055938-41-3)及2,3-二氯苯-1-硫醇(1.06g,6.0mmol)于二噁烷(20mL)中的混合物中添加$Pd_2(dba)_3$(291mg,0.4mmol)、XantPhos(370.0mg,0.8mmol)及DIPEA(1.4mL,8.0mmol)。将混合物抽成真空且使用N_2再填充3次,并且在120℃下搅拌10小时。随后减压浓缩混合物,得到残余物,且通过快速硅胶层析(石油醚:乙酸乙酯=100:0至100:30)纯化,得到呈淡红色固体状的1-苯甲基-3-[(2,3-二氯苯基)硫基]-7-[(4-甲氧基苯基)甲基]-5-甲基-1H,4H,5H,6H,7H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4,6-二酮(1.00g,45%产率)。LC-MS(M+H)$^+$m/z=552.9。

[0932] 步骤b:将1-苯甲基-3-[(2,3-二氯苯基)硫基]-7-[(4-甲氧基苯基)甲基]-5-甲基-1H,4H,5H,6H,7H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4,6-二酮(950.0mg,1.7mmol)于TfOH(0.2mL)及TFA(20mL)中的溶液在70℃下搅拌1小时。反应混合物用DCM(30mL)稀释,经减压浓缩,得到残余物。残余物用H_2O(10mL)稀释,通过添加NaOH水溶液(1N)调整至pH=9至10,且用乙酸乙酯(50mL×3)萃取。经合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且浓缩,得到残余物。用石油醚及乙酸乙酯(10:1)湿磨残余物,此时形成大量沉淀。通过过滤收集固体,且用石油醚:乙酸乙酯=(10:1,20mL)洗涤滤饼,随后干燥,得到呈淡棕色固体状的1-苯甲基-3-[(2,3-二氯苯基)硫基]-5-甲基-1H,4H,5H,6H,7H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4,6-二酮(740.0mg,100%产率)。^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$):8.75(s,1H),7.11-7.18(m,5H),6.87-6.92(m,1H),6.62-6.65(m,1H),5.41(s,2H),3.25(s,3H)。

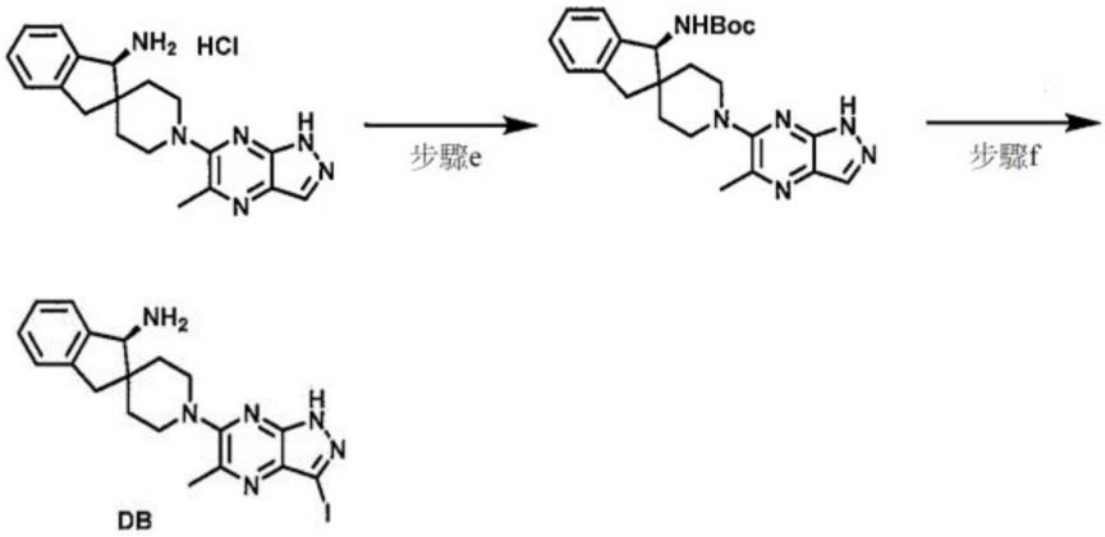
[0933] 步骤c:向1-苯甲基-3-[(2,3-二氯苯基)硫基]-5-甲基-1H,4H,5H,6H,7H-吡唑并

[3,4-d]嘧啶-4,6-二酮(300.0mg,0.7mmol)及DIPEA(1.2mL,6.9mmol)的混合物中添加$POCl_3$(1.7mL,18.5mmol)。在120℃下搅拌反应混合物12小时。减压浓缩反应混合物,得到残余物,用乙酸乙酯(50mL)稀释该残余物。将混合物缓慢添加至冰冷的饱和$NaHCO_3$(30mL)中,且分离经分配的层。用乙酸乙酯(50mL×3)萃取水相。经合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且减压浓缩,得到残余物。通过快速硅胶层析(石油醚:乙酸乙酯=100:0至100:50)纯化残余物,得到呈黄色固体状的1-苯甲基-6-氯-3-[(2,3-二氯苯基)硫基]-5-甲基-1H,4H,5H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮(220.0mg,71%产率)。LC-MS(M+H)$^+$m/z=450.9。

[0934] (3S)-1'-{3-碘-5-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基}-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-胺,中间物DB



[0935]



[0936] 步骤a:将((1S)-1'-(3-碘-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-基)胺基甲酸叔丁酯(500.0mg,792.0μmol,中间物J)、10%Pd/C(100.0mg)及TEA(220.0μL,1.58mmol)于THF(15.0ml)中的溶液在H_2(15psi)下在20℃下搅拌12小时。过滤反应混合物且浓缩滤液,得到呈黄色固体状的N-[(3S)-1'-[1-(氧杂环己烷-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基]-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(380.0mg,95%产率)。LCMS(ESI$^+$)m/z:505.1(M+H)$^+$。

[0937] 步骤b:向N-[(3S)-1'-[1-(氧杂环己烷-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基]-1,

3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(380.0mg,753.0μmol)于AcOH/ACN(10.0mL/10.0mL)中的溶液中添加NBS(134.0mg,753.0μmol)。在20℃下搅拌反应混合物0.5小时。随后减压浓缩反应混合物。残余物用H_2O(100.0mL)湿磨且用EtOAc(100.0mL×2)萃取。经合并的有机层用饱和$NaHCO_3$(100.0mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且减压浓缩滤液,得到残余物。通过快速硅胶层析(12g管柱,0%至20%的乙酸乙酯/石油醚)纯化残余物,得到呈白色固体状的N-[(3S)-1'-[5-溴-1-(氧杂环己烷-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基]-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(330.0mg,75%产率)。LCMS(ESI$^+$)m/z:583.0(M+H)$^+$。

[0938] 步骤c:将N-[(3S)-1'-[5-溴-1-(氧杂环己烷-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基]-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(330.0mg,565.0μmol)、三甲基-1,3,5,2,4,6-三氧杂硼杂环己烷(141.0mg,1.13mmol,CAS编号823-96-1)、Pd(dppf)Cl_2(82.7mg,113.0μmol,CAS编号72287-26-4)及K_2CO_3(233.0mg,1.69mmol)于二噁烷/H_2O(10.0mL/2.0mL)中的溶液在N_2下在90℃下搅拌12小时。将反应混合物倾入H_2O(100.0mL)中且用EtOAc(100.0mL×2)萃取。经合并的有机层用盐水(200.0mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且减压浓缩滤液,得到残余物。通过快速硅胶层析(12g管柱,0%至30%的乙酸乙酯/石油醚)纯化残余物,得到呈黄色油状物的N-[(3S)-1'-[5-甲基-1-(氧杂环己烷-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基]-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(250.0mg,85%产率)。LCMS(ESI$^+$)m/z:519.2(M+H)$^+$。

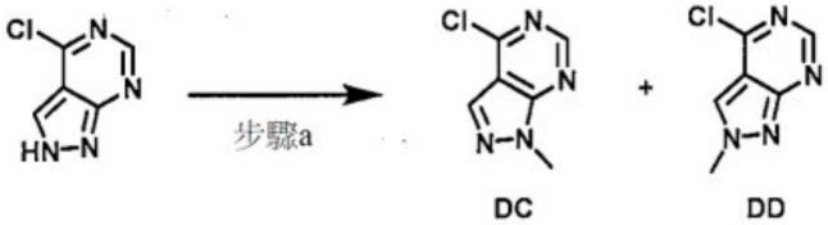
[0939] 步骤d:将N-[(3S)-1'-[5-甲基-1-(氧杂环己烷-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基]-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(250.0mg,482.0μmol)于HCl/MeOH(15.0mL,4M)中的溶液在20℃下搅拌1小时。随后浓缩反应混合物,用EtOAc湿磨且搅拌20分钟。过滤混合物且浓缩滤饼,得到呈黄色固体状的(S)-1'-(5-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-胺盐酸盐(180.0mg,101%粗产率)。LCMS(ESI$^+$)m/z:335.1(M+H)$^+$。

[0940] 步骤e:将化合物(3S)-1'-{5-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基}-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-胺盐酸盐(100.0mg,269.0μmol)及TEA(111μL,807.0μmol)溶解于DCM(10mL)中。随后添加含$(Boc)_2O$(73.8μL,322.0μmol)的DCM(0.13mL)。在25℃下搅拌混合物2小时。混合物用H_2O(10mL×2)、盐水(10mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且浓缩,得到残余物。通过快速硅胶层析(石油醚:乙酸乙酯=100:0至100:30)纯化残余物,得到呈黄色油状物的N-[(3S)-1'-{5-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基}-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(70.0mg,60%产率)。LCMS(ESI$^+$)m/z:435.1(M+H)$^+$。

[0941] 步骤f:在DMF(2mL)中添加N-[(3S)-1'-{5-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基}-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(70.0mg,161.0μmol)及NIS(54.2mg,241.0μmol)。在110℃下搅拌反应混合物16小时。用饱和Na_2SO_3(10mL)与饱和$NaHCO_3$(10mL)的混合物淬灭混合物并搅拌10分钟,此时形成大量沉淀。随后添加H_2O(10mL)且搅拌混合物1分钟,随后用乙酸乙酯(10mL×3)萃取。经合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且浓缩,得到呈棕色固体状的(3S)-1'-{3-碘-5-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基}-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-胺(60.0mg,81%产率)。LCMS(ESI$^+$)m/z:461.0(M+H)$^+$。

[0942] 4-氯-1-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶,中间物DC;及4-氯-2-甲基-2H-吡唑并[3,

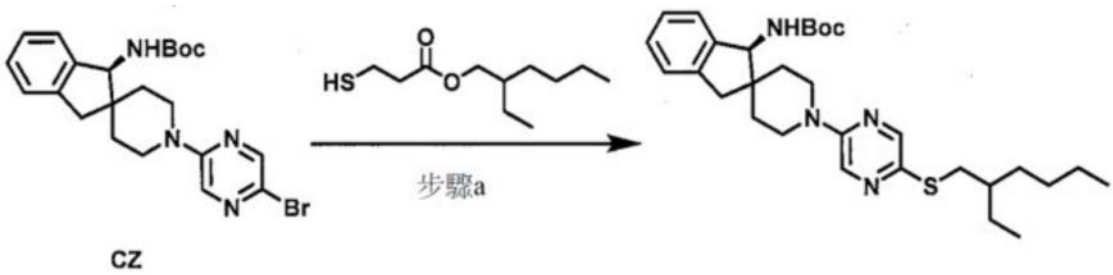
4-d]嘧啶,中间物DD

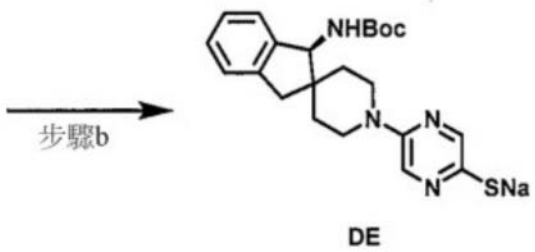
[0943] 

DC DD

[0944] 步骤a:将4-氯-2H-吡唑并[3,4-d]嘧啶(1.00g,6.5mmol,CAS编号5399-92-8)溶解于THF(33.0mL)中。随后在0℃下添加NaHMDS(10mL,1.0M于THF中),且搅拌混合物5分钟。在N_2气体保护下,在0℃下经5分钟缓慢添加MeI(1.03mL,16.7mmol)。使反应混合物升温至25℃且搅拌1小时。用H_20(200mL)及CH_2Cl_2(200mL)稀释混合物,随后分离经分配的层。用CH_2Cl_2(50mL×3)萃取水相。经合并的有机层用盐水(200mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且浓缩,得到残余物。通过快速硅胶层析(乙酸乙酯:石油醚=0:100至100:100)纯化残余物,得到呈黄色固体状的4-氯-1-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶(98.3mg,9.1%产率)(LCMS(ESI+)m/z:169(M+H)$^+$;^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.87(s,1H),8.47(s,1H),4.09(s,3H))以及呈黄色固体状的4-氯-2-甲基-2H-吡唑并[3,4-d]嘧啶(242mg,22%产率)(LCMS(ESI+)m/z:169(M+H)$^+$;^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.91(s,1H),8.80(s,1H),4.25(s,3H))。

[0945] (S)-5-(1-((叔丁氧基羰基)胺基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基)吡嗪-2-硫醇钠,中间物DE

[0946] 



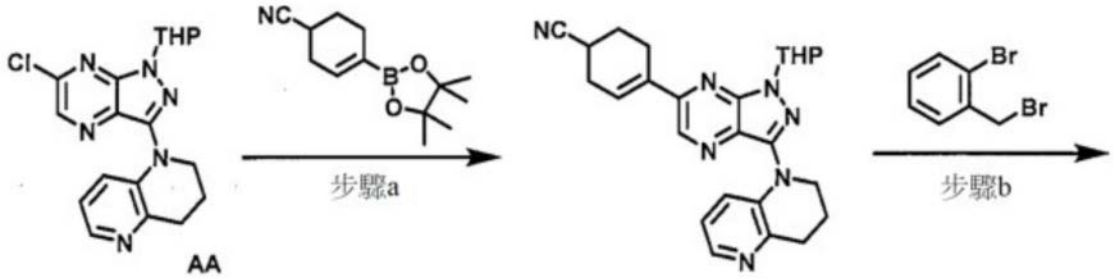
DE

[0947] 步骤a:将(1'-(5-溴吡嗪-2-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-基)胺基甲酸(S)-叔丁酯(590.0mg,1.3mmol,中间物CZ)、3-巯基丙酸2-乙基己酯(334.0mg,1.5mmol,CAS编号50448-95-8)、$Pd_2(dba)_3$(117.0mg,0.13mmol)、XantPhos(148.0mg,0.26mmol,CAS编号161265-03-8)及TEA(522μL,3.8mmol)于甲苯(15mL)中的混合物在N_2氛围下在100℃下搅拌12小时。随后浓缩反应混合物,得到残余物。通过硅胶层析(乙酸乙酯/石油醚=0%至15%)纯化残余物,得到呈黄色油状物的3-((5-((S)-1-((叔丁氧基羰基)胺基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基)吡嗪-2-基)硫基)丙酸2-乙基己酯(690mg,90%产率)。LCMS(ESI+)m/z:597.2(M+H)$^+$。

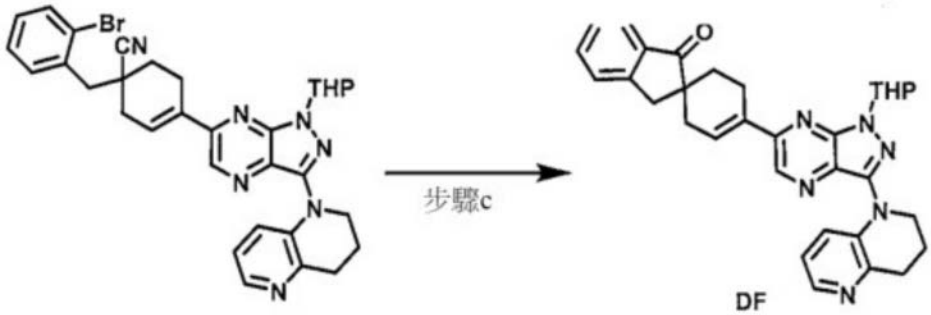
[0948] 步骤b:向3-((5-((S)-1-((叔丁氧基羰基)胺基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-

1'-基)吡嗪-2-基)硫基)丙酸2-乙基己酯(690.0mg,1.2mmol)于无水THF(10mL)中的混合物中添加MeONa(124.0mg,2.3mmol)。在N_2氛围下在20℃下搅拌所得混合物3小时。随后浓缩反应混合物,得到粗产物,用石油醚:乙酸乙酯=10:1(50mL)湿磨该粗产物。收集固体且真空干燥,得到呈红色固体状的(S)-5-(1-((叔丁氧基羰基)胺基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基)吡嗪-2-硫醇钠(500.0mg,100%产率)。LCMS(ESI$^+$)m/z:413.1(M-Na+H)$^+$。

[0949] 4-[1-(氧杂环己烷-2-基)-3-(1,2,3,4-四氢-1,5-萘啶-1-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基]-1',3'-二氢螺[环己烷-1,2'-茚]-3-烯-3'-酮,中间物DF



[0950]



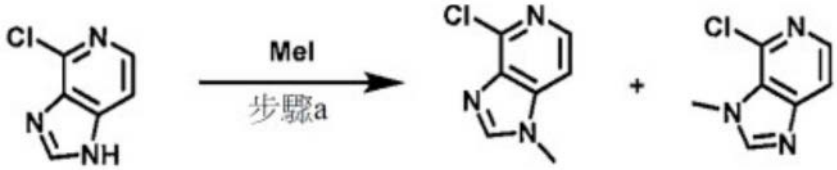
[0951] 步骤a:将化合物1-[6-氯-1-(氧杂环己烷-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-3-基]-1,2,3,4-四氢-1,5-萘啶(4.00g,10.7mmol,中间物AA)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)环己-3-烯-1-甲腈(2.72g,11.7mmol,CAS编号1310384-20-3)、Pd(dppf)Cl_2(782.0mg,1.1mmol)及Cs_2CO_3(6.97g,21.4mmol)放入溶剂二噁烷(250mL)及H_2O(25mL)中。将反应混合物抽成真空且使用N_2再填充3次;随后在90℃下搅拌反应混合物12小时。随后浓缩反应混合物且添加H_2O(200mL),随后用乙酸乙酯(300mL×3)萃取混合物。经合并的有机层用盐水(500mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且浓缩,得到残余物。通过快速硅胶层析(石油醚:乙酸乙酯=100:50至100:90)纯化残余物,得到呈黄色固体状的4-[1-(氧杂环己烷-2-基)-3-(1,2,3,4-四氢-1,5-萘啶-1-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基]环己-3-烯-1-甲腈(4.70g,99.5%产率)。LCMS(ESI$^+$)m/z:442.1(M+H)$^+$。

[0952] 步骤b:将4-[1-(氧杂环己烷-2-基)-3-(1,2,3,4-四氢-1,5-萘啶-1-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基]环己-3-烯-1-甲腈(2.70g,6.1mmol)及1-溴-2-(溴甲基)苯(1.67g,6.7mmol)溶解于THF(150mL)中。随后在-10℃下向混合物中逐滴添加LDA(3.66mL,7.3mmol,2M于THF中)。在0℃下搅拌混合物0.5小时,随后使其升温至25℃后保持1小时。接下来,在0℃下向混合物中逐滴添加另外的LDA(3.66mL,7.3mmol,2M于THF中)。在0℃下搅拌混合物0.5小时,随后使其升温至25℃后保持1小时。通过添加饱和NH_4Cl(200mL)来淬灭反应混合物,随后用乙酸乙酯(200mL×3)萃取混合物。经合并的有机层用盐水(300mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且浓缩,得到残余物。通过快速硅胶层析(石油醚:乙酸乙酯=100:20至

100:80)纯化残余物,得到呈黄色固体状的1-[(2-溴苯基)甲基]-4-[1-(氧杂环己烷-2-基)-3-(1,2,3,4-四氢-1,5-萘啶-1-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基]环己-3-烯-1-甲腈(1.70g,26%产率)。LCMS(ESI$^+$)m/z:610.0,612.0(M+H)$^+$。

[0953] 步骤c:将1-[(2-溴苯基)甲基]-4-[1-(氧杂环己烷-2-基)-3-(1,2,3,4-四氢-1,5-萘啶-1-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基]环己-3-烯-1-甲腈(700.0mg,1.1mmol)、$PdCl_2(AmPhos)_2$(23.1mg,32.6μmol)及TEA(631μL,4.6mmol)放入DMA(25mL)及H_2O(0.5mL)中。将反应混合物抽成真空且使用N_2再填充3次。在120℃下搅拌反应混合物12小时。随后用乙酸乙酯(100mL)稀释混合物。混合物用H_2O(30mL×5)、盐水(50mL×2)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且浓缩,得到残余物。通过快速硅胶层析(石油醚:乙酸乙酯=100:50至100:80)纯化残余物,得到呈黄色油状物的4-[1-(氧杂环己烷-2-基)-3-(1,2,3,4-四氢-1,5-萘啶-1-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基]-1',3'-二氢螺[环己烷-1,2'-茚]-3-烯-3'-酮(520mg,86%产率)。LCMS(ESI$^+$)m/z:533.1(M+H)$^+$。

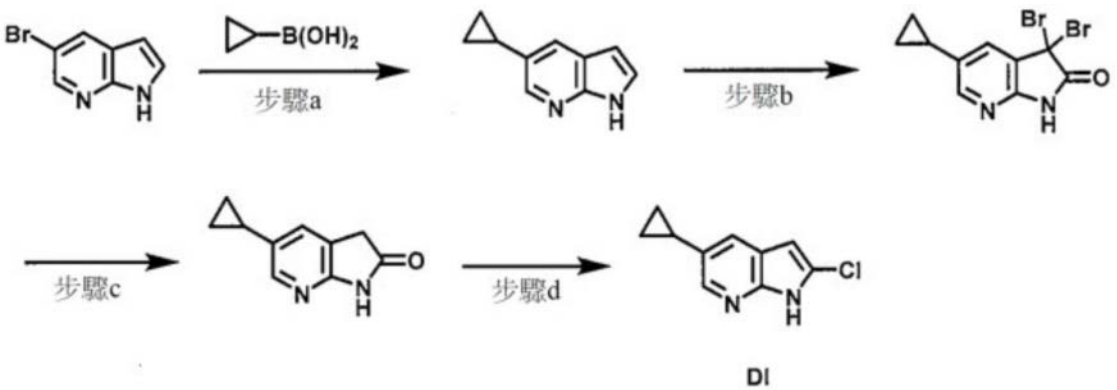
[0954] 4-氯-1-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶,中间物DG;及4-氯-3-甲基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶,中间物DH

[0955] 

DG DH

[0956] 步骤a:在N_2、20℃下向4-氯-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶(1g,6.51mmol,CAS编号81053-66-9)于DMSO/THF(2.5mL/25mL)中的溶液中添加NaHMDS(9.76mL,9.76mmol)。在20℃下搅拌反应混合物1小时。随后,在20℃下向反应混合物中添加MeI(1.21mL,19.5mmol)。随后在20℃下搅拌反应混合物11小时。过滤反应混合物且浓缩滤液,得到残余物。通过制备型HPLC($NH_3 \cdot H_2O$)纯化残余物,得到呈白色固体状的4-氯-1-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶(中间物DG)(257.2mg,24%产率),LCMS(ESI+)m/z:167.8(M+H)$^+$;^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.16~8.14(m,1H),7.92(s,1H),7.27~7.25(m,1H),3.71(s,3H);以及呈白色固体状的4-氯-3-甲基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶(中间物DH)(201.8mg,19%产率),LC-MS(ESI+)m/z:167.8(M+H)$^+$,1HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.34~8.13(m,1H),7.98(m,1H),7.79~7.54(m,1H),7.29(m,1H),4.34~4.09(m,3H)。

[0957] 2-氯-5-环丙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶,中间物DI

[0958] 

DI

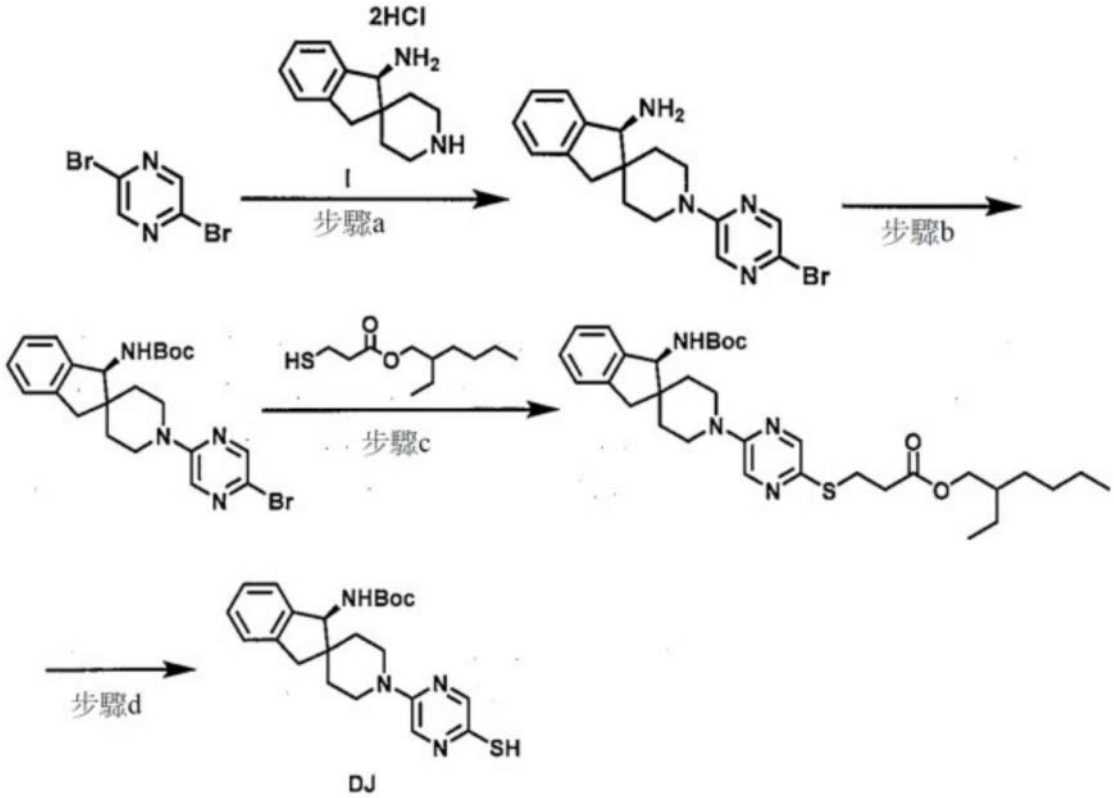
[0959] 步骤a:将5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(8.00g,40.6mmol,CAS号183208-35-7)、环丙基硼酸(8.01g,93.3mmol)及K_2CO_3(16.60g,121.0mmol)于甲苯(100.0mL)中的混合物在N_2氛围下在25℃下搅拌0.5小时。随后,添加$Pd_2(dba)_3$(1.85g,2.0mmol)及SPhos(1.66g,4.1mmol),且在N_2氛围下在100℃下搅拌所得混合物11.5小时。随后真空浓缩反应混合物,得到残余物,随后将残余物溶解于乙酸乙酯(200.0mL)中且用H_2O(150.0mL×3)洗涤。有机相用盐水(50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且真空浓缩,得到残余物。通过硅胶层析(乙酸乙酯/石油醚=0%至35%)纯化残余物,得到呈黄色固体状的5-环丙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(2.70g,42%产率)。LC-MS(ESI^+)m/z 159.0$(M+H)^+$。

[0960] 步骤b:向5-环丙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(2.10g,13.2mmol)于t-BuOH(120.0mL)中的搅拌溶液中逐份添加三溴化吡啶鎓(12.50g,39.5mmol),随后在25℃下搅拌所得混合物12小时。真空浓缩反应混合物,得到残余物,随后将残余物溶解于乙酸乙酯(200.0mL)中且用H_2O(150.0mL×2)洗涤。有机相用盐水(50.0mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且真空浓缩,得到呈黄色固体状的3,3-二溴-5-环丙基-1H,2H,3H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-酮(4.3g,粗产物)。LC-MS(ESI^+)m/z330.9$(M+H)^+$。

[0961] 步骤c:向3,3-二溴-5-环丙基-1H,2H,3H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-酮(4.30g,12.9mmol)于AcOH(20.0mL)及MeOH(20.0mL)中的混合物中添加Zn(4.21g,64.5mmol),且在25℃下搅拌所得混合物2小时。随后过滤反应混合物且真空浓缩,得到残余物,随后将残余物溶解于乙酸乙酯(100.0mL)中且用H_2O(80.0mL×2)洗涤。有机相用盐水(25.0mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且真空浓缩,得到残余物,用EtOH(20mL)湿磨残余物,得到呈棕色固体状的5-环丙基-1H,2H,3H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-酮(1.50g,67%产率)。LC-MS(ESI^+)m/z 174.9$(M+H)^+$。

[0962] 步骤d:将5-环丙基-1H,2H,3H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-酮(700.0mg,4.0mmol)于$POCl_3$(6.50mL,69.9mmol)中的混合物在110℃下搅拌4小时。随后真空浓缩反应混合物,得到残余物,将残余物溶解于DCM(20.0mL)中且用饱和Na_2CO_3调整至pH=8,随后用DCM(25.0mL×3)萃取。有机相用盐水(25.0mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且真空浓缩,得到残余物。通过硅胶层析(乙酸乙酯/石油醚=0%至35%)纯化残余物,得到呈黄色固体状的2-氯-5-环丙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(410.0mg,34%产率)。LC-MS(ESI^+)m/z 193.0$(M+H)^+$。

[0963] N-[(3S)-1'-(5-硫基吡嗪-2-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯,中间物DJ

[0964] 

[0965] 步骤a:将2,5-二溴吡嗪(4.00g,16.8mmol,CAS编号23229-26-7)、(3S)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-胺二盐酸盐(5.06g,18.4mmol,中间物I)及TEA(11.6mL,84.0mmol)于DMF(50mL)中的混合物在80℃下搅拌3小时。随后将粗产物溶液冷却至室温且直接用于下一步骤。LC-MS(ESI$^+$)m/z:341.9,343.9(M-NH_2)$^+$。

[0966] 步骤b:向(S)-1'-(5-溴吡嗪-2-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-胺(6.03g,16.7mmol)于DMF(50mL)中的粗产物溶液中添加$(Boc)_2O$(5.73mL,25.0mmol)。在25℃下搅拌所得混合物12小时。混合物随后用EtOAc(500mL)稀释。接下来,混合物用H_2O(100mL×5)、盐水(500mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且浓缩,得到残余物。通过硅胶层析(乙酸乙酯/石油醚=0%至15%)纯化残余物,得到呈黄色固体状的(1'-(5-溴吡嗪-2-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-基)胺基甲酸(S)-叔丁酯(7.60g,99%产率)。LC-MS(ESI$^+$)m/z:459.2,461.2(M+H)$^+$。

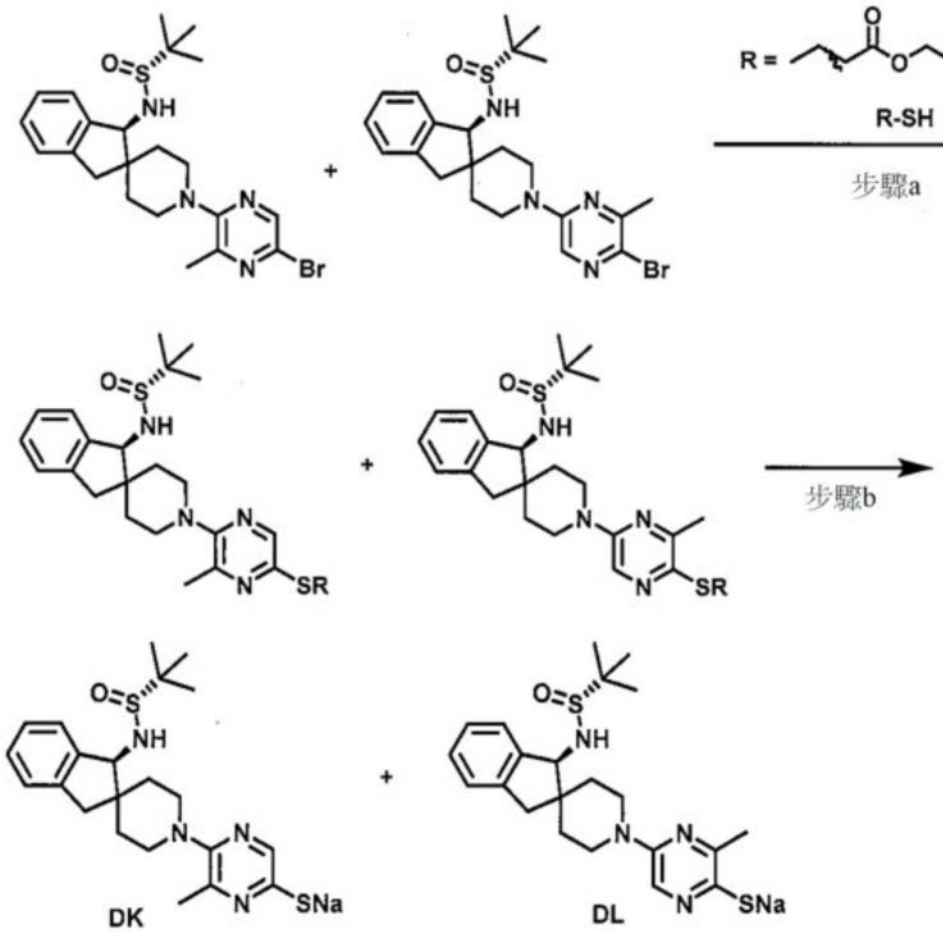
[0967] 步骤c:向二噁烷(60mL)中添加(1'-(5-溴吡嗪-2-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-基)胺基甲酸(S)-叔丁酯(3.00g,6.53mmol)、3-硫基丙酸2-乙基己酯(1.56g,7.18mmol,CAS编号50448-95-8)、XantPhos(752g,1.30mmol)、$Pd_2(dba)_3$(597.0mg,0.65mmol)及DIPEA(3.40mL,19.5mmol)。将反应混合物抽成真空且用N_2再填充3次。在100℃下搅拌溶液12小时。随后减压移除溶剂。用DCM(100mL)及H_2O(100mL)湿磨残余物,且滤出黄色固体。分离有机层且用DCM(100mL×2)萃取水层。经合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且浓缩,得到棕色残余物。通过急骤管柱层析(石油醚/EtOAc=100:0至100:15)纯化残余物,得到呈黄色油状物的3-({5-[(3S)-3-{[(叔丁氧基)羰基]胺基}-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基]吡嗪-2-基}硫基)2-乙基己基丙酸甲酯(3.0g,77%产率)。LC-MS(ESI$^+$)m/z:597.2(M+H)$^+$。

[0968] 步骤d:将化合物3-({5-[(3S)-3-{[(叔丁氧基)羰基]胺基}-1,3-二氢螺[茚-2,

4'-哌啶]-1'-基]吡嗪-2-基}磺酰基)丙酸2-乙基己酯(200.0mg,335μmol)溶解于THF(1.00mL)中。将反应混合物冷却至-78℃,且在N_2下经10分钟逐滴添加t-BuOK(1.00mL,1M于THF中)。在-78℃下搅拌反应混合物20分钟。在-78℃下,将反应混合物用DCM(30mL)稀释且用HCl/MeOH(2N)酸化至pH=6。用H_2O(20mL)及盐水(20ml)洗涤混合物。有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤且浓缩,得到呈黄色油状物的N-[(3S)-1'-(5-硫基吡嗪-2-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(138.0mg,100%产率,粗产物)。

[0969] 5-((S)-1-(((R)-叔丁基亚磺酰基)胺基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基)-6-甲基吡嗪-2-硫醇钠,中间物DK;及5-((S)-1-(((R)-叔丁基亚磺酰基)胺基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基)-3-甲基吡嗪-2-硫醇钠,中间物DL

[0970]

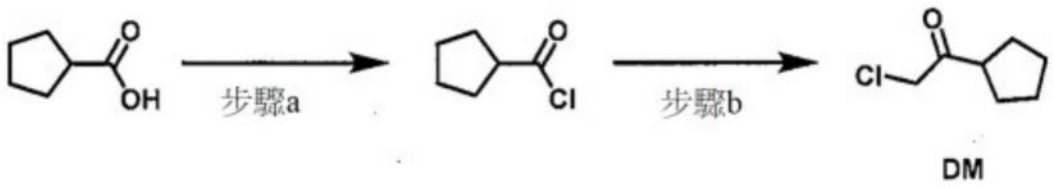


[0971] 步骤a:将(R)-N-((S)-1'-(5-溴-3-甲基吡嗪-2-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺及(R)-N-((S)-1'-(5-溴-6-甲基吡嗪-2-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(320.0mg,670.0μmol,经由实例83及84的步骤a合成)、3-硫基丙酸2-乙基己酯(292.0mg,1.3mmol,CAS编号50448-95-8)、XantPhos(77.5mg,134.0μmol)、DIPEA(344.0μL,2.0mmol)及$Pd_2(dba)_3$(61.3mg,67.0μmol)于1,4-二噁烷(15.0mL)中的混合物在N_2氛围下在110℃下搅拌12小时。真空浓缩反应混合物,得到残余物,通过硅胶层析(乙酸乙酯/石油醚=0%至55%)对其进行纯化,得到呈黄色油状物的3-((5-((S)-1-(((R)-叔丁基亚磺酰基)胺基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基)-6-甲基吡嗪-2-基)硫基)丙酸2-乙基己酯及3-((5-((S)-1-(((R)-叔丁基亚磺酰基)胺基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基)-3-甲基吡嗪-2-基)硫基)丙酸2-乙基己酯

(400.0mg)。LC-MS(ESI$^+$)m/z 615.2(M+H)$^+$。

[0972] 步骤b:向3-((5-((S)-1-(((R)-叔丁基亚磺酰基)胺基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基)-6-甲基吡嗪-2-基)硫基)丙酸2-乙基己酯及3-((5-((S)-1-(((R)-叔丁基亚磺酰基)胺基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基)-3-甲基吡嗪-2-基)硫基)丙酸2-乙基己酯(390.0mg,634.0μmol)于无水THF(10.0mL)中的混合物中添加MeONa(68.0mg,1.3mmol),且在N_2氛围下在20℃下搅拌所得混合物1小时。真空浓缩反应混合物,得到残余物,用石油醚:乙酸乙酯=10:1(20mL)对其进行湿磨并过滤。合并固体且真空干燥,得到呈黄色固体状的5-((S)-1-(((R)-叔丁基亚磺酰基)胺基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基)-6-甲基吡嗪-2-硫醇钠及5-((S)-1-(((R)-叔丁基亚磺酰基)胺基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基)-3-甲基吡嗪-2-硫醇钠(260mg,91%产率)。LC-MS(ESI$^+$)m/z 431.1(M+H-Na)$^+$。

[0973] 2-氯-1-环戊基乙-1-酮,中间物DM

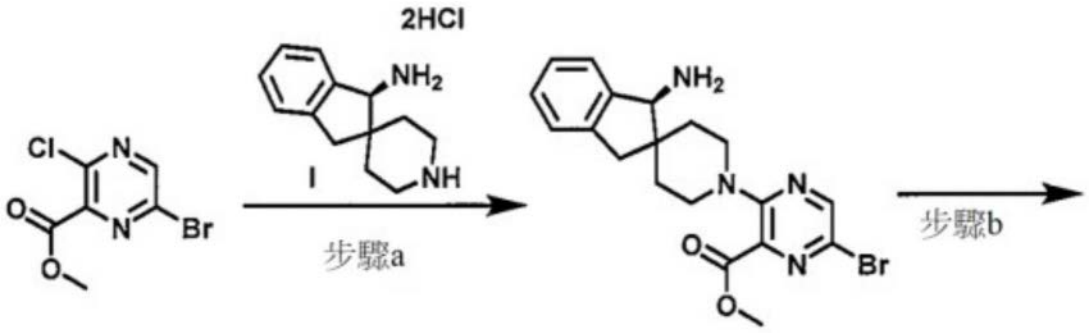
[0974] 

DM

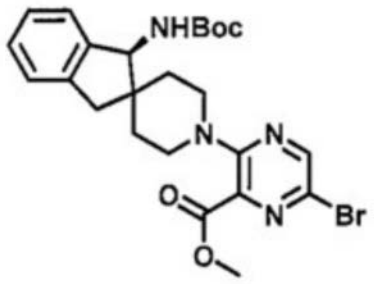
[0975] 步骤a:向环戊烷甲酸(3.00g,26.2mmol)于$SOCl_2$(10.0mL)中的混合物中添加DMF(2滴),且在N_2氛围下在50℃下搅拌所得混合物3小时。真空浓缩混合物,得到残余物,将残余物溶解于DCM(30.0mL)中且随后再次真空浓缩,得到呈无色油状物的环戊烷碳酰氯(3.40g,98%粗产率)。

[0976] 步骤b:向环戊烷碳酰氯(3.40g,25.6mmol)于无水THF(60.0mL)中的0℃混合物中缓慢添加$TMSCHN_2$(38.4mL,76.8mmol),随后在此温度下搅拌混合物0.5小时。随后将所得混合物升温至20℃且搅拌11.5小时。真空浓缩混合物,得到残余物,随后将残余物溶解于THF(60.0mL)中,且在0℃下缓慢添加HCl/1,4-二噁烷(4M,19.2mL)。将所得混合物升温至20℃且搅拌2小时。随后真空浓缩混合物,得到残余物,将残余物溶解于乙酸乙酯(50.0mL)中且用饱和$NaHCO_3$(30.0mL)洗涤。有机相用盐水(20.0mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且真空浓缩,得到残余物。通过硅胶层析(乙酸乙酯/石油醚=0%至5%)纯化残余物,得到呈黄色油状物的2-氯-1-环戊基乙-1-酮(2.50g,67%产率)。^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$):δ4.16(s,2H),3.14-3.06(m,1H),1.87-1.59(m,8H)。

[0977] 6-溴-3-[(3S)-3-{[(叔丁氧基)羰基]胺基}-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基]吡嗪-2-甲酸甲酯,中间物DN



[0978]

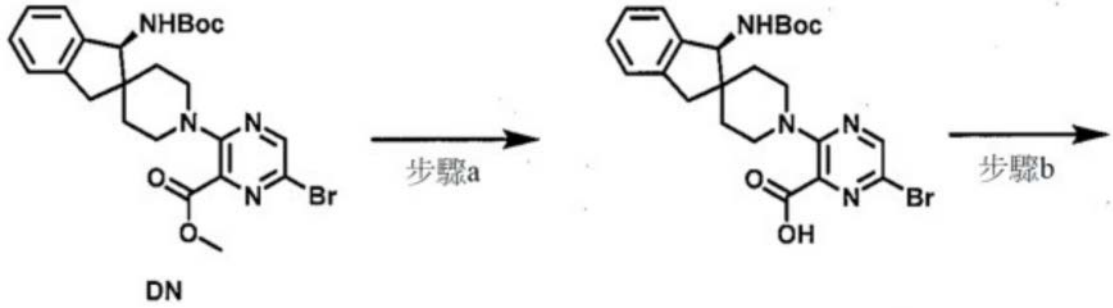


DN

[0979] 步骤a:将6-溴-3-氯吡嗪-2-甲酸甲酯(3g,11.9mmol,CAS编号1256921-67-1)、TEA(8.26mL,59.5mmol)及(S)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-胺二盐酸盐(3.27g,11.9mmol,中间物I)放入DMF(80mL)中。将反应混合物抽成真空且使用N_2再填充3次。随后在50℃下搅拌反应混合物2小时。混合物不经进一步纯化即用于下一步骤。LC-MS(ESI$^+$)m/z:440.8(M+Na)$^+$。

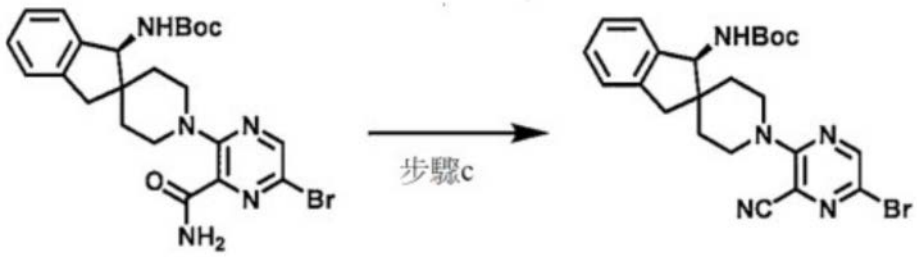
[0980] 步骤b:将3-[(3S)-3-胺基-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基]-6-溴吡嗪-2-甲酸甲酯(4.96g,11.8mmol)、TEA(8.20mL,59.0mmol)及$(Boc)_2O$(7.72g,35.4mmol)放入DMF(80mL)中。在25℃下搅拌反应混合物2小时。随后经合并的混合物用EtOAc(1L)稀释,用H_2O(300mL×5)、盐水(800mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且浓缩,得到残余物。通过快速硅胶层析(乙酸乙酯/石油醚=0/100至20/100)纯化残余物,得到呈黄色油状物的6-溴-3-[(3S)-3-{[(叔丁氧基)羰基]胺基}-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基]吡嗪-2-甲酸甲酯(7.67g,经合并产物)。LC-MS(ESI$^+$)m/z:425.2(M-NHBoc+Na)$^+$。

[0981] N-[(3S)-1'-(5-溴-3-氰基吡嗪-2-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯,中间物D0



DN

[0982]



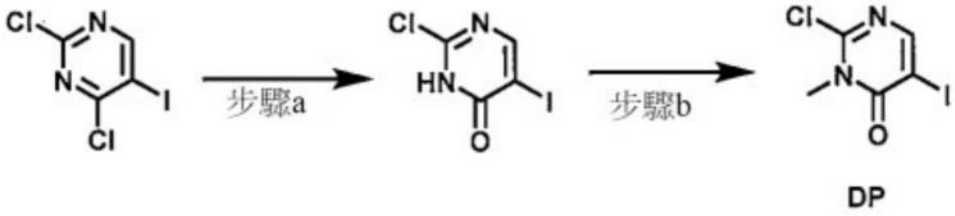
DO

[0983] 步骤a:将6-溴-3-[(3S)-3-{[(叔丁氧基)羰基]胺基}-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基]吡嗪-2-甲酸甲酯(500.0mg,966μmol,中间物DN)及NaOH(386mg,9.66mmol)放入MeOH/H_2O=5mL/5mL中。在25℃下搅拌反应混合物12小时。浓缩反应混合物且用乙酸乙酯(40mL×2)萃取,并且分离经分配的层。经合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且浓缩,得到呈黄色固体状的6-溴-3-[(3S)-3-{[(叔丁氧基)羰基]胺基}-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基]吡嗪-2-甲酸(600mg,1.19mmol,定量粗产率)。LC-MS(ESI$^+$)m/z:503.0(M+H)$^+$。

[0984] 步骤b:将6-溴-3-[(3S)-3-{[(叔丁氧基)羰基]胺基}-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基]吡嗪-2-甲酸(600.0mg,1.19mmol)、DIPEA(1.83g,14.2mmol)、HATU(676mg,1.78mmol)及DMF(10mL)的混合物在25℃下搅拌1小时。随后添加NH_4Cl(631mg,11.8mmol),且在25℃下搅拌所得混合物12小时。混合物随后用EtOAc(200mL)稀释。混合物用H_2O(60mL×5)、盐水(200mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且浓缩,得到呈黄色固体状的N-[(3S)-1'-(5-溴-3-胺甲酰基吡嗪-2-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(480mg,80%产率)。LC-MS(ESI$^+$)m/z:504.0(M+H)$^+$。

[0985] 步骤c:在0℃下向N-[(3S)-1'-(5-溴-3-胺甲酰基吡嗪-2-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(480mg,955μmol)及TEA(197μL,1.43mmol)于DCM(10.0mL)中的反应混合物中缓慢添加TFFA(201μL,1.43mmol)。在0℃下搅拌反应混合物15分钟。随后反应混合物用H_2O(20.0mL)淬灭且用DCM(50.0mL)萃取。经合并的有机层用盐水(20.0mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且减压浓缩,得到残余物。通过快速硅胶层析(12g管柱,0%至10%的EtOAc/石油醚)纯化残余物,得到呈淡黄色油状物的N-[(3S)-1'-(5-溴-3-氰基吡嗪-2-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(361mg,78%产率)。LC-MS(ESI+)m/z:506.0(M+Na)$^+$。

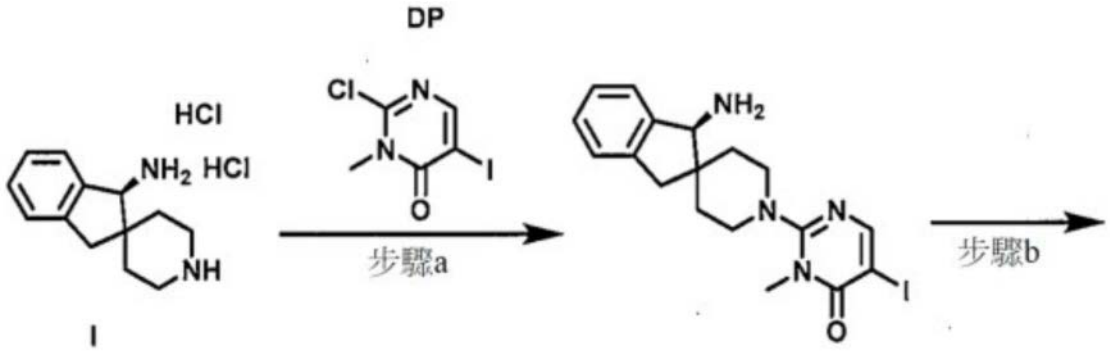
[0986] 2-氯-5-碘-3-甲基-3,4-二氢嘧啶-4-酮,中间物DP

[0987] 

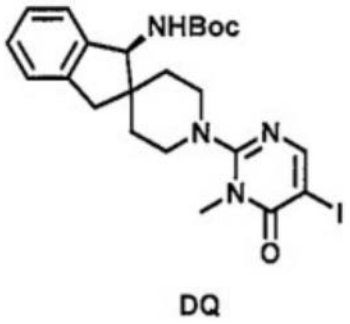
[0988] 步骤a:向2,4-二氯-5-碘嘧啶(3.5g,12.7mmol,CAS编号13544-44-0)于THF(60ml)中的溶液中添加氢氧化钠(1N,45mL)。在15℃下搅拌反应混合物12小时。随后用乙酸乙酯(50mL×1)萃取混合物。水层用HCl水溶液(2N)调整至pH=5至6且用乙酸乙酯(50mL×4)萃取。经合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且浓缩,得到残余物。通过快速硅胶层析(石油醚:乙酸乙酯=100:20至100:60)纯化残余物,得到呈黄色固体状的2-氯-5-碘-3,4-二氢嘧啶-4-酮(620mg,19%产率)。LC-MS(ESI+)m/z:256.8(M+H)$^+$。

[0989] 步骤b:在0℃下向2-氯-5-碘-3,4-二氢嘧啶-4-酮(400mg,1.55mmol)于DMF(10mL)中的溶液中逐滴添加LDA(1.55mL,2.0M于THF中)。在0℃下搅拌混合物5分钟,随后添加MeI(212.0μL,3.41mmol)。使混合物升温至15℃,且在此温度下搅拌18小时。混合物随后用H_2O(20mL)稀释且用乙酸乙酯(200mL×3)萃取。经合并的有机层用饱和NH_4Cl(60mL×2)、盐水(100mL×2)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且浓缩,得到残余物。通过快速硅胶层析(乙酸乙酯/石油醚=0/100至30/100)纯化残余物,得到呈白色固体状的2-氯-5-碘-3-甲基-3,4-二氢嘧啶-4-酮(234.0mg,56%产率)。LC-MS(ESI$^+$)m/z:270.7(M+H)$^+$。

[0990] (1'-(5-碘-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-2-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-基)胺基甲酸(S)-叔丁酯,中间物DQ



[0991]

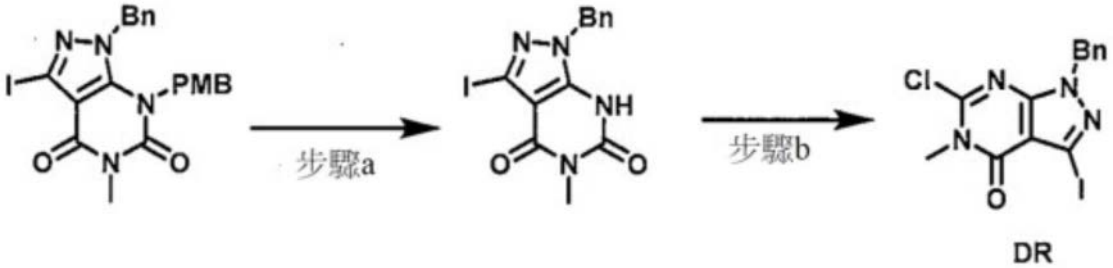


[0992] 步骤a:将2-氯-5-碘-3-甲基-3,4-二氢嘧啶-4-酮(234.0mg,865μmol,中间物DP)、DIPEA(766μL,4.32mmol)及(S)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-胺二盐酸盐(283mg,

1.03mmol,中间物I)放入DMF(10mL)中。将反应混合物抽成真空且使用N_2再填充3次。在100℃下搅拌反应混合物2小时。将混合物冷却至室温,且其不经进一步纯化即用于下一步骤中。LC-MS(ESI$^+$)m/z:458.9(M+H)$^+$。

[0993] 步骤b:将2-[(3S)-3-胺基-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基)-5-碘-3-甲基嘧啶-4(3H)-酮(377.0mg,864μmol)、TEA(362μL,2.59mmol)及$(Boc)_2O$(295μL,1.29mmol)于DMF(10mL)中的混合物在15℃下搅拌2小时。随后浓缩混合物且通过快速硅胶层析(石油醚:EtOAc=100:0至100:60)纯化,得到呈无色油状物的(1'-(5-碘-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-2-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-基)胺基甲酸(S)-叔丁酯(150.0mg,32%产率)。LC-MS(ESI+)m/z:537.1(M+Na)$^+$。

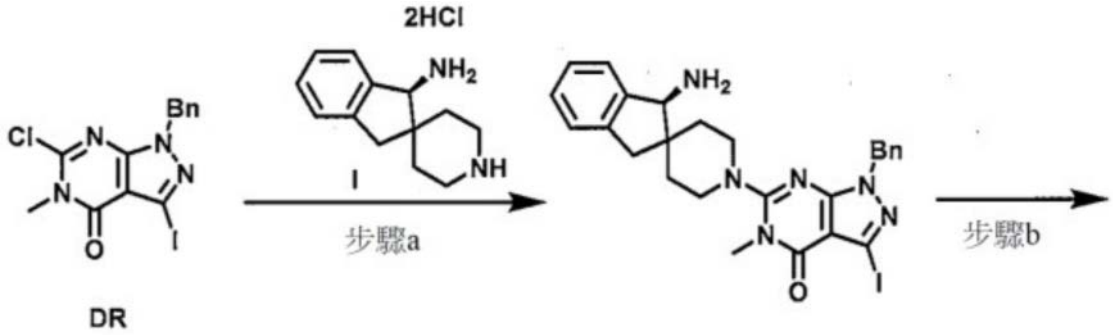
[0994] 1-苯甲基-6-氯-3-碘-5-甲基-1H,4H,5H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮,中间物DR

[0995] 

[0996] 步骤a:将1-苯甲基-3-碘-7-(4-甲氧基苯甲基)-5-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4,6(5H,7H)-二酮(1.0g,2.0mmol,CAS编号2055938-41-3,如PCT国际申请案2016203404中所描述合成)于TFA(10mL)及TfOH(0.1mL)中的混合物在70℃下搅拌15小时。随后浓缩混合物,得到残余物,用饱和NH_4Cl水溶液(100mL)湿磨该残余物,随后用EtOAc(100mL×2)萃取。浓缩经合并的有机层,得到残余物,用EtOAc(3mL)湿磨该残余物,此时形成沉淀。通过过滤收集固体,得到呈绿色固体状的1-苯甲基-3-碘-5-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4,6(5H,7H)-二酮(600mg,79%产率)。LC-MS(ESI$^+$)m/z:383.0(M+H)$^+$。

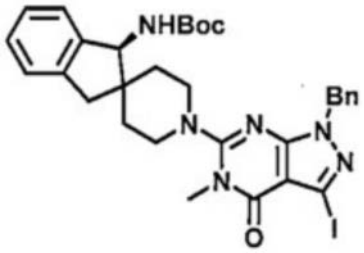
[0997] 步骤b:在$POCl_3$(5mL)中添加1-苯甲基-3-碘-5-甲基-1H,4H,5H,6H,7H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4,6-二酮(500mg,1.30mmol)及DIPEA(681μL,3.90mmol)。在120℃下搅拌混合物12小时。随后浓缩反应混合物,得到残余物,用EtOAc(20mL)稀释该残余物。将混合物缓慢添加至冰冷且饱和的$NaHCO_3$水溶液(30mL)中。分离经分配的层,且用乙酸乙酯(20mL×3)萃取水相。经合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且浓缩,得到残余物。通过快速硅胶层析(乙酸乙酯/石油醚=0/100至30/100)纯化残余物,得到呈灰色固体状的1-苯甲基-6-氯-3-碘-5-甲基-1H,4H,5H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮(400mg,998μmol)。LC-MS(ESI$^+$)m/z:401.2(M+H)$^+$。

[0998] (1'-(1-苯甲基-3-碘-5-甲基-4-氧代-4,5-二氢-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4′-哌啶]-1-基)胺基甲酸(S)-叔丁酯,中间物DS



DR

[0999]



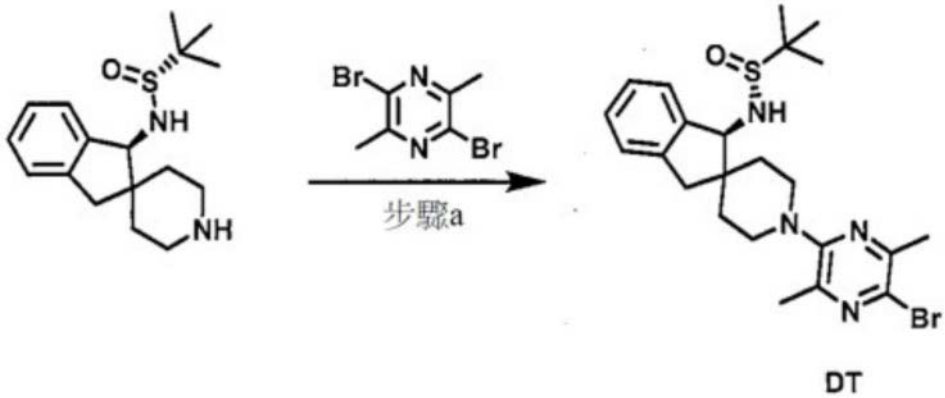
DS

[1000] 步骤a:在DMSO(2.00mL)中添加1-苯甲基-6-氯-3-碘-5-甲基-1H,4H,5H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮(210.0mg,524μmol,中间物DR)、(3S)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-胺二盐酸盐(172.0mg,628μmol,中间物I)及DIPEA(455μL,2.61mmol)。在120℃下搅拌反应混合物12小时。将反应混合物冷却至室温,且粗产物溶液不经进一步纯化即用于下一步骤中。LC-MS(ESI$^+$)m/z:550.0$(M-NH_2)^+$。

[1001] 步骤b:将$(Boc)_2O$(178μL,783μmol)添加至(S)-6-(1-胺基-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基)-1-苯甲基-3-碘-5-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4(5H)-酮(296.0mg,522μmol)于DMSO(3mL)中的混合物中。在30℃下搅拌混合物2小时。随后混合物用EtOAc(30mL)稀释。混合物用H_2O(20mL×3)、盐水(30mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且浓缩,得到残余物。通过快速硅胶层析(乙酸乙酯/石油醚=0/100至50/100)纯化残余物,得到呈黄色固体状的(1'-(1-苯甲基-3-碘-5-甲基-4-氧代-4,5-二氢-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-基)胺基甲酸(S)-叔丁酯(200.0mg,58%产率)。LC-MS(ESI$^+$)m/z:667.1$(M+H)^+$。

[1002] (R)-N-((S)-1'-(5-溴-3,6-二甲基吡嗪-2-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺,中间物DT

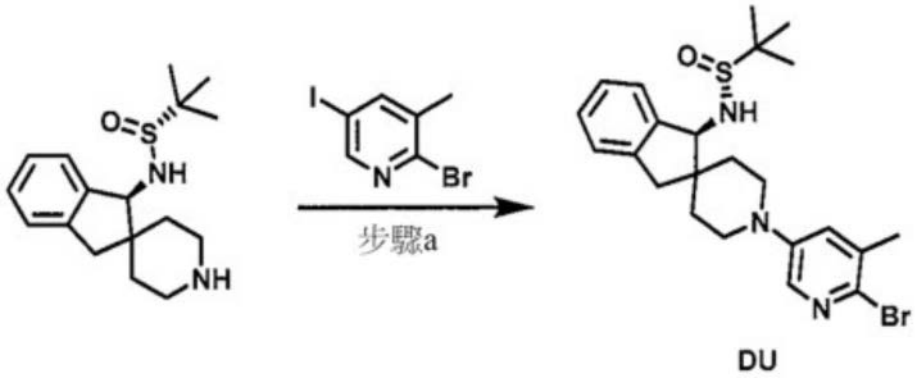
[1003]



DT

[1004] 步骤a:向(R)-N-((S)-1,3-二氢螺[茚-2,4′-哌啶]-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(1.00g,3.76mmol,经由实例120的步骤a合成)于DMF(10.0mL)中的溶液中添加2,5-二溴-3,6-二甲基吡嗪(1.33g,3.76mmol,CAS编号121594-49-8)及TEA(1.90g,18.8mmol,2.62mL),且在80℃下搅拌所得混合物12小时。混合物随后用H_2O(50mL)稀释且用90mL乙酸乙酯(30mL×3)萃取。经合并的有机层用盐水(50mL×2)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤且减压浓缩,得到残余物。通过管柱层析(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=10/1至1/1)纯化残余物,得到呈黄色油状物的(R)-N-((S)-1'-(5-溴-3,6-二甲基吡嗪-2-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(1.12g,2.07mmol,55%产率)。LC-MS(ESI$^+$)m/z:493.2(M+H)$^+$;^{1}HNMR(400MHz,CDCl3):δ7.33(d,J=6.8Hz 1H),7.25-7.20(m,3H),4.58(d,J=10Hz,1H),3.66(d,J=10Hz1H),3.46-3.40(m,2H),3.15(d,J=16Hz 1H),3.07-3.01(m,1H),2.96-2.91(m,1H),2.75(d,J=16Hz 1H),2.50(d,J=12.4Hz 6H),2.41-2.34(m,1H),2.00-1.94(m,1H),1.67(d,J=13.6 1H),1.40-1.37(m,1H),1.30(s,9H)。

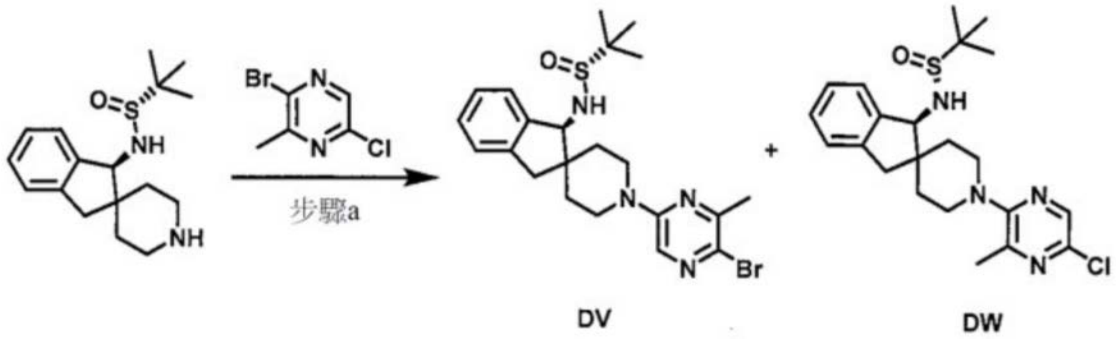
[1005] (R)-N-((S)-1′-(6-溴-5-甲基吡啶-3-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺,中间物DU

[1006] 

DU

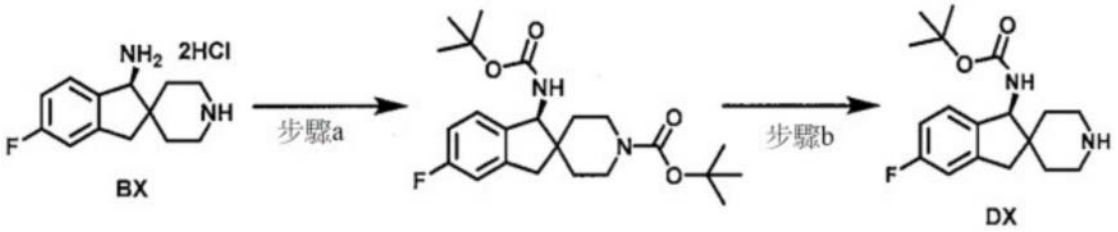
[1007] 步骤a:向2-溴-5-碘-3-甲基吡啶(500mg,167.8μmol,CAS号65550-78-9)于甲苯(1.00mL)中的溶液中添加(R)-N-((S)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(594.8mg,1.68mmol,经由实例120的步骤a合成)、Cs_2CO_3(1.64g,5.03mmol,3.00当量)及Xantphos-Pd-G4(161.5mg,167.8μmol,0.10当量),且在80℃下搅拌所得混合物12小时。随后用H_2O(20mL)稀释混合物,且用乙酸乙酯(20.0mL×3)萃取混合物。合并有机萃取物且用盐水(50.0mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤且浓缩,得到黄色残余物。通过制备型HPLC(管柱:Phenomenex luna C18 250×50mm×10μm;移动相:[水(0.225%FA)-ACN];B%:55%至85%,10分钟)纯化黄色残余物,得到呈黄色固体状的(R)-N-((S)-1'-(6-溴-5-甲基吡啶-3-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(330mg,678μmol,40%产率)。LC-MS(ESI$^+$)m/z:478.1(M+H)$^+$;^{1}HNMR(400MHz,CDCl3)δ7.87(d,J=2.8Hz,1H),7.34-7.32(m,1H),7.26-7.21(m,3H),7.09(d,J=2.8Hz,1H),4.59(d,J=10Hz,2H),3.62-3.50(m,3H),3.1(d,J=16Hz,1H),2.98-2.87(m,2H),2.75(d,J=16Hz,1H),2.43(m,1H),2.33(s,3H),2.01-1.94(m,1H),1.72-1.71(m,1H),1.44-1.40(m,1H),1.31(s,9H)。

[1008] (R)-N-((S)-1'-(5-溴-6-甲基吡嗪-2-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺,中间物DV;及(R)-N-((S)-1'-(5-氯-3-甲基吡嗪-2-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺,中间物DW

[1009] 

[1010] 步骤a:向2-溴-5-氯-3-甲基吡嗪(400mg,1.93mmol,CAS编号1260664-82-1)于DMF(2.00mL)中的溶液中添加(R)-N-((S)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(683.36mg,1.93mmol,经由实例120的步骤a合成)及TEA(975.53mg,9.64mmol,1.34mL),且在80℃下搅拌混合物3小时。随后用FA将混合物调整至pH 6至7。随后通过制备型HPLC(管柱:Phenomenex Synergi Max-RP 150×50mm×10μm;移动相:[水(0.225%FA)-ACN];B%:48%至78%,10分钟)纯化混合物,得到呈白色固体状的(R)-N-((S)-1'-(5-溴-6-甲基吡嗪-2-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(290mg,607.38μmol,32%产率)(LC-MS(ESI^+)m/z:479.2$(M+H)^+$)以及呈白色固体状的(R)-N-((S)-1'-(5-氯-3-甲基吡嗪-2-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(135mg,312μmol,16%产率)(LC-MS(ESI^+)m/z:433.2$(M+H)^+$)。

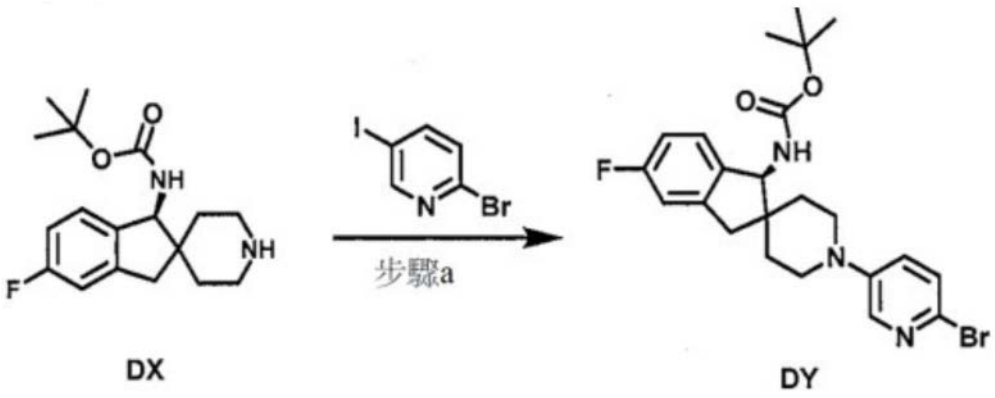
[1011] (S)-(5-氟-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-基)胺基甲酸叔丁酯,中间物DX

[1012] 

[1013] 步骤a:向(S)-5-氟-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-胺(3.00g,10.2mmol,中间物BX)于DMF(30.0mL)中的溶液中添加NaOH(2.29g,57.3mmol)。在25℃下搅拌混合物5分钟,随后向混合物中添加Boc_2O(6.70g,30.7mmol)。在25℃下搅拌混合物5小时。随后将混合物倾入水(50.0mL)中且用乙酸乙酯(40.0mL×3)萃取。经合并的有机层用盐水(40.0mL×3)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤且减压浓缩,得到残余物。通过制备型HPLC(管柱:Phenomenex Gemini C18 250×50mm×10μm;移动相:[水(0.05%氢氧化氨v/v)-ACN];B%:65%至90%,28分钟)纯化残余物,得到呈白色固体状的(S)-1-((叔丁氧基羰基)胺基)-5-氟-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁酯(3.21g,7.59mmol,74%产率)。LC-MS(ESI^+)m/z:421.2$(M+H)^+$。

[1014] 步骤b:向(S)-1-((叔丁氧基羰基)胺基)-5-氟-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁酯(3.21g,7.59mmol)于DCM(30.0mL)中的溶液中添加$ZnBr_2$(3.42g,15.2mmol,759μL),且在25℃下搅拌混合物12小时。随后减压浓缩混合物,得到残余物。通过制备型HPLC(管柱:Phenomenex luna C18 250×50mm×10μm;移动相:[水(0.225%FA)-ACN];B%:10%至25%,13分钟)纯化混合物,得到呈白色油状物的(S)-(5-氟-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-基)胺基甲酸叔丁酯(1.5g,4.68mmol,62%产率)。LC-MS(ESI^+)m/z:321.2$(M+H)^+$。

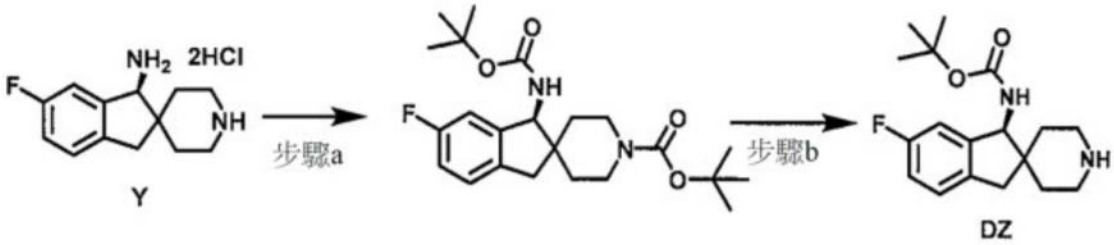
[1015] (S)-(1'-(6-溴吡啶-3-基)-5-氟-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-基)胺基甲酸叔丁酯,中间物DY

[1016] 

DX DY

[1017] 步骤a:向2-溴-5-碘吡啶(1.33g,4.68mmol)、(S)-(5-氟-1,3-二氢螺[茚-2,4′-哌啶]-1-基)胺基甲酸叔丁酯(1.50g,4.68mmol,中间物DX)及Cs_2CO_3(4.58g,14.04mmol)于甲苯(15.0mL)中的溶液中添加XantPhos-Pd-G4(451mg,468μmol),且在80℃下搅拌混合物12小时。随后过滤混合物且减压浓缩滤液,得到残余物。通过制备型HPLC(管柱:Phenomenex Gemini C18 250×50mm×10μm;移动相:[水(0.05%氢氧化氨v/v)-ACN];B%:58%至83%,28分钟)纯化残余物,得到呈黄色固体状的(S)-(1'-(6-溴吡啶-3-基)-5-氟-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-基)胺基甲酸叔丁酯(645mg,1.34mmol,29%产率)。LC-MS(ESI^+)m/z:478.3$(M+H)^+$。

[1018] (S)-(5-氟-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基)胺基甲酸叔丁酯,中间物DZ

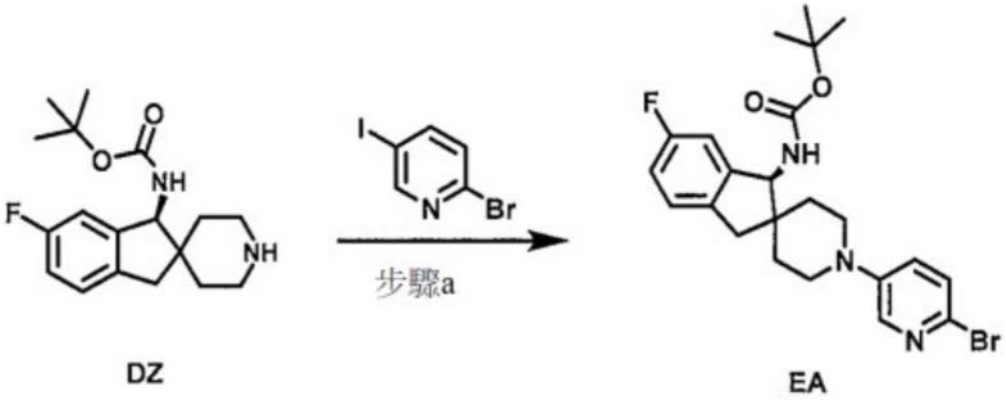
[1019] 

Y DZ

[1020] 步骤a:向(S)-6-氟-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-胺(2.00g,6.82mmol,中间物Y)于DMF(20.0mL)中的溶液中添加Boc_2O(4.47g,20.5mmol,4.70mL)及NaOH(1.53g,38.2mmol),且在25℃下搅拌混合物5小时。将混合物倾入水(40.0mL)中且用乙酸乙酯(30.0mL×3)萃取。经合并的有机层用盐水(30.0mL×3)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤且减压浓缩,得到残余物。通过制备型HPLC(管柱:Phenomenex Gemini C18250×50mm×10μm;移动相:[水(0.05%氢氧化氨v/v)-ACN];B%:64%至89%,28分钟)纯化残余物,得到呈白色固体状的(S)-1-((叔丁氧基羰基)胺基)-6-氟-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁酯(1.78g,4.23mmol,62%产率)。LC-MS(ESI^+)m/z:421.1$(M+H)^+$。

[1021] 步骤b:向(S)-1-((叔丁氧基羰基)胺基)-6-氟-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁酯(1.78g,4.23mmol)于DCM(20.0mL)中的溶液中添加$ZnBr_2$(1.91g,8.47mmol,424μL),且在25℃下搅拌混合物12小时。减压浓缩混合物,得到残余物。通过制备型HPLC(管柱:Phenomenex luna C18 250×50mm×10μm;移动相:[水(0.225%FA)-ACN];B%:10%至25%,13分钟)纯化混合物,得到呈白色油状物的(S)-(5-氟-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基)胺基甲酸叔丁酯(1.1g,3.43mmol,81%产率)。LC-MS(ESI^+)m/z:321.1$(M+H)^+$。

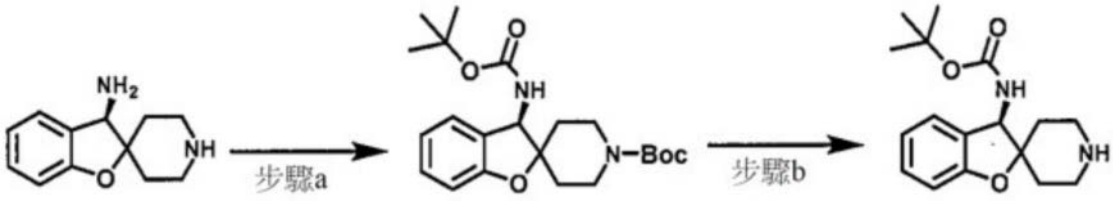
[1022] (S)-(1'-(6-溴吡啶-3-基)-5-氟-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-基)胺基甲酸叔丁酯,中间物EA

[1023] 

DZ EA

[1024] 步骤a:向2-溴-5-碘吡啶(975mg,3.43mmol)、(S)-(5-氟-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基)胺基甲酸叔丁酯(1.10g,3.43mmol,中间物DZ)及Cs_2CO_3(3.36g,10.3mmol)于甲苯(15.0mL)中的溶液中添加XantPhos-Pd-G4(330mg,343μmol)。在80℃下搅拌混合物12小时。随后用硅藻土过滤混合物且减压浓缩滤液,得到残余物。通过制备型HPLC(管柱:Phenomenex Gemini C18 250×50mm×10μm;移动相:[水(0.05%氢氧化氨v/v)-ACN];B%:57%至82%,35分钟)纯化混合物,得到呈白色固体状的(S)-(1'-(6-溴吡啶-3-基)-5-氟-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-基)胺基甲酸叔丁酯(596mg,1.25mmol,36%产率)。LC-MS(ESI^+)m/z:500.1(M+23)$^+$;^{1}HNMR(400MHz,CDCl3):δ8.04(d,J=3.20Hz,1H),7.31-7.14(m,1H),7.14-7.10(m,1H),7.56-7.53(m,2H),6.98-6.93(m,2H),5.02(d,J=10.0Hz,1H),4.68(d,J=10.0Hz,1H),3.57-3.50(m,2H),3.02-2.92(m,3H),2.72(d,J=15.6Hz,1H),2.04-2.01(m,1H),1.84-1.78(m,2H),1.49(s,9H),1.44-1.40(m,1H)。

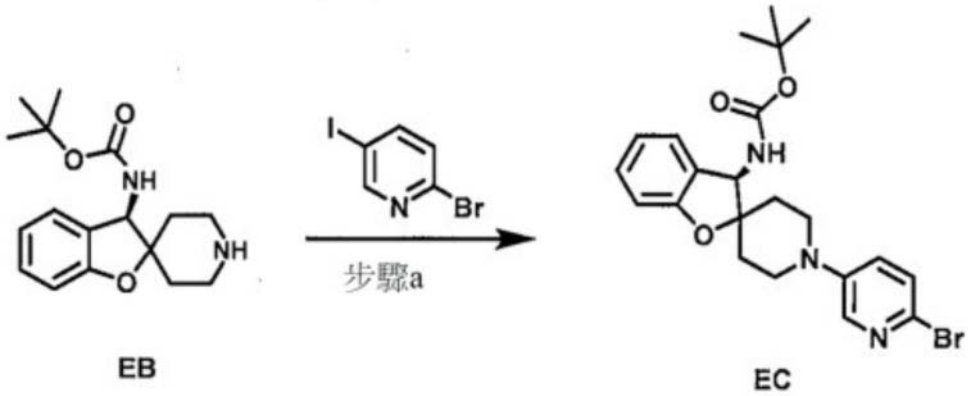
[1025] (R)-(3H-螺[苯并呋喃-2,4'-哌啶]-3-基)胺基甲酸叔丁酯,中间物EB

[1026] 

CB EB

[1027] 步骤a:如中间物DZ的步骤b中所描述,使用$ZnBr_2$对(R)-3-((叔丁氧基羰基)胺基)-3H-螺[苯并呋喃-2,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁酯(经由中间物CB(R)-3H-螺[苯并呋喃-2,4'-哌啶]-3-胺的Boc保护合成(与Boc_2O在标准条件下合成))进行单去保护,得到(R)-(3H-螺[苯并呋喃-2,4'-哌啶]-3-基)胺基甲酸叔丁酯。

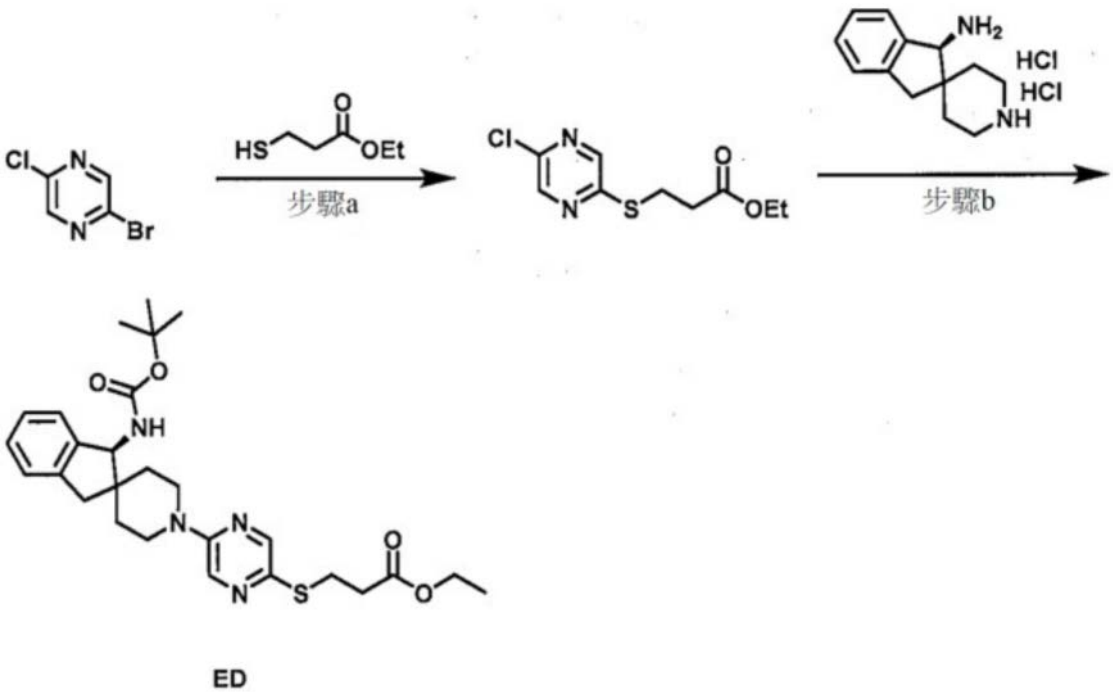
[1028] (R)-N-((R)-1'-(6-溴吡啶-3-基)-3H-螺[苯并呋喃-2,4'-哌啶]-3-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺,中间物EC

[1029] 

EB EC

[1030] 步骤a:向2-溴-5-碘吡啶(1.00g,3.52mmol)、(R)-(3H-螺[苯并呋喃-2,4'-哌啶]-3-基)胺基甲酸叔丁酯(1.09g,3.52mmol,中间物EB)及Cs_2CO_3(3.44g,10.6mmol)于甲苯(10.0mL)中的溶液中添加XantPhos-Pd-G4(339mg,352μmol)。在80℃下搅拌混合物12小时。随后过滤混合物且减压浓缩滤液,得到残余物。通过制备型HPLC(管柱:Phenomenex Synergi C18 250×50×10μm;移动相:[水(0.05%氢氧化氨v/v)-ACN];B%:46%至71%,36分钟,80%分钟)纯化残余物,得到呈白色固体状的(R)-N-((R)-1'-(6-溴吡啶-3-基)-3H-螺[苯并呋喃-2,4'-哌啶]-3-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(570mg,1.23mmol,35%产率)。LC-MS(ESI+)m/z:466.1(M+H)+;^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$):δ8.04(d,J=3.20Hz,1H),7.31-7.29(m,3H),7.14-7.11(m,1H),7.56-7.53(m,2H),6.96-6.95(m,1H),6.85(d,J=8.00Hz,1H),4.73(d,J=10.8Hz,1H),3.72(d,J=10.8Hz,1H),3.66-3.53(m,2H),3.26-3.22(m,2H),2.28-2.16(m,1H),2.16-2.13(m,1H),1.96-1.83(m,2H),1.28(s,9H)。

[1031] (S)-3-((5-(1-((叔丁氧基羰基)胺基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基)吡嗪-2-基)硫基)丙酸乙酯,中间物ED

[1032] 

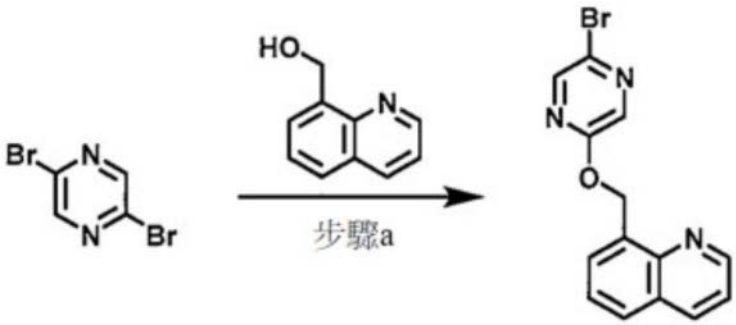
ED

[1033] 步骤a:在N_2下向2-溴-5-氯吡嗪(46.0g,237mmol)及3-巯基丙酸乙酯(31.9g,237mmol)于二噁烷(460mL)中的混合物中一次添加全量的DIPEA(61.4g,475mmol,82.8mL)、

Xantphos(13.7g,23.8mmol)及$Pd_2(dba)_3$(10.8g,11.8mmol)。在N_2下在80℃下搅拌混合物2小时。随后过滤混合物且真空浓缩滤液。通过管柱层析(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=1:0至5:1,石油醚:乙酸乙酯=10:1)纯化残余物,得到呈淡黄色油状物的3-((5-氯吡嗪-2-基)硫基)丙酸乙酯(52.0g,192mmol,81%产率)。LC-MS(ESI+)m/z:247.1(M+H)+;1HNMR(400MHz,$CDCl_3$):δ8.37(s,1H),8.20(s,1H),4.18-4.13(m,2H),3.40(t,J=7.0Hz,2H),2.73(t,J=7.2Hz,2H),1.25(t,J=7.2Hz,3H)。

[1034] 步骤b:在25℃下向3-((5-氯吡嗪-2-基)硫基)丙酸乙酯(18.0g,72.9mmol)及(S)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-胺(20.1g,72.9mmol,中间物I,2HCl)于NMP(180mL)中的溶液中添加Na_2CO_3(30.9g,291mmol)。随后将混合物加热至130℃且搅拌1小时。随后使混合物冷却至25℃。接下来,向反应混合物中添加$(Boc)_2O$(7.00g,32.1mmol,7.37mL)及DIPEA(4.15g,32.1mmol,5.59mL),且在25℃下搅拌混合物1小时。随后在25℃下向混合物中添加另外的$(Boc)_2O$(10.5g,48.2mmol,11.1mL)及DIPEA(5.28g,40.9mmol,7.12mL),且再搅拌混合物1小时。随后将反应混合物倾入水(600mL)中,其中形成沉淀,且用EtOAc(200mL×2)萃取混合物。经合并的有机层用0.500N HCl(250mL×2)、盐水(200mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤且浓缩。通过硅胶管柱层析纯化残余物(用石油醚:乙酸乙酯=1:0至3:1溶离),得到呈黄色油状物的(S)-3-((5-(1-((叔丁氧基羰基)胺基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基)吡嗪-2-基)硫基)丙酸乙酯(7.50g,14.3mmol,20%产率)。LC-MS(ESI+)m/z:513.3(M+H)+;1HNMR(400MHz,$CDCl_3$):δ8.071(d,J=2.80Hz,2H),7.29-7.27(m,1H),7.25-7.20(m,3H),5.01(d,J=10.0Hz,1H),4.67(s,1H),4.18-4.11(m,4H),3.29-3.26(m,2H),3.19-3.16(m,2H),3.05(d,J=16.0Hz 1H),2.79(d,J=15.6Hz 1H),2.69-2.65(m,2H),1.94-1.93(m,1H),1.74-1.71(m,2H),1.46(s,9H),1.28-1.24(m,3H)。

[1035] 8-(((5-溴吡嗪-2-基)氧基)甲基)喹啉,中间物EE

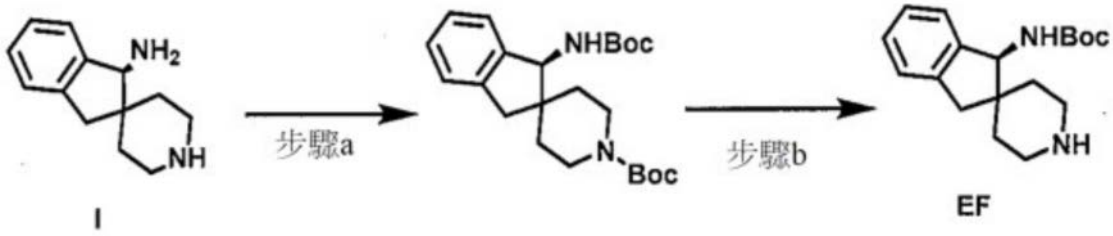
[1036] 

EE

[1037] 步骤a:在0℃下向喹啉-8-基甲醇(1.70g,10.7mmol)于DMF(65.0mL)中的溶液中添加NaH(428mg,10.7mmol,于矿物油中的60%分散液)。随后在0℃下搅拌混合物1小时。接下来,向混合物中添加2,5-二溴吡嗪(2.12g,8.91mmol)。随后在0至25℃下搅拌反应混合物6小时。随后将混合物倾入水(200mL)中且用乙酸乙酯(150mL×3)萃取。有机层用盐水(100mL×2)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤且浓缩。通过管柱层析(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=1/0至10/1,R_f=0.40)纯化残余物,得到呈黄色固体状的8-(((5-溴吡嗪-2-基)氧基)甲基)喹啉(1.80g,5.68mmol,64%产率)。LC-MS(ESI+)m/z:318.0(M+H)+;1HNMR(400MHz,$CDCl_3$):δ8.98-8.97(m,1H),8.24-8.14(m,3H),7.87-7.82(m,2H),7.57(t,J=7.6Hz,1H),7.48-7.45

(m,1H),6.13(s,2H)。

[1038] (S)-(1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-基)胺基甲酸叔丁酯,中间物EF

[1039] 

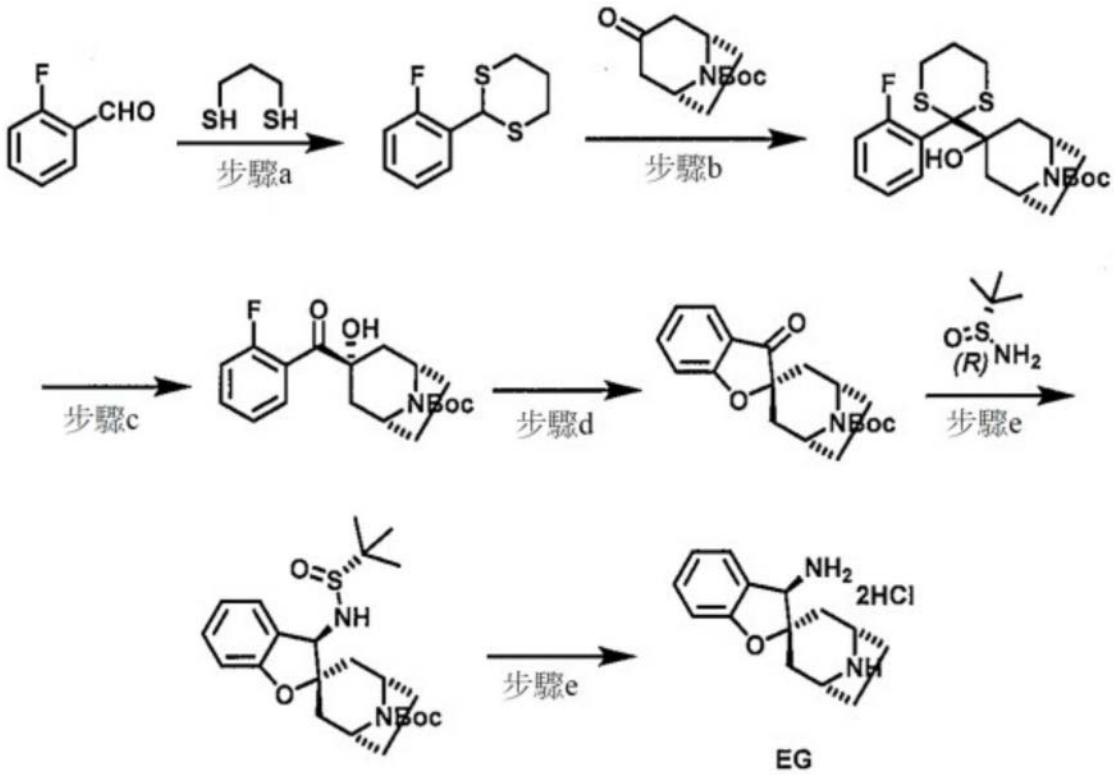
I EF

[1040] 步骤a:向(S)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-胺(3.00g,10.9mmol,中间物I,2HCl)于DMF(30.0mL)中的溶液中添加NaOH(2.44g,61.0mmol)。在25℃下搅拌混合物5分钟,随后向混合物中添加Boc_2O(7.14g,32.7mmol,7.51mL)。在25℃下再搅拌混合物16小时。随后将混合物倾入水(100mL)中且用乙酸乙酯(50.0mL×3)萃取。经合并的有机层用饱和NH_4Cl溶液(50.0mL×2)、盐水(50.0mL×2)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤且减压浓缩,得到呈白色固体状的(S)-1-((叔丁氧基羰基)胺基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁酯(5.07g,定量粗产率)。LC-MS(ESI^+)m/z:495.4$(M-172)^+$;^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$):δ7.25-7.19(m,4H),4.96(br d,J=10.0Hz,1H),4.63(br d,J=9.2Hz,1H),3.93(br d,J=12.4Hz,2H),3.05-2.96(m,3H),2.73(br d,J=15.6Hz,1H),1.83-1.76(m,1H),1.63-1.59(m,3H),1.49-1.47(m,18H)。

[1041] 步骤b:向(S)-1-((叔丁氧基羰基)胺基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁酯(4.00g,9.94mmol)于DCM(40.0mL)中的溶液中添加$ZnBr_2$(4.48g,19.9mmol,995μL),且在25℃下搅拌混合物12小时。随后,向混合物中添加另外的$ZnBr_2$(2.24g,9.94mmol,497μL),且在25℃下再搅拌混合物4小时。随后减压浓缩混合物以移除DCM。用MeOH(50.0mL)溶解残余物,且用氢氧化铵(25.0mL,约28%溶液)调整至pH 8至9。随后过滤混合物且浓缩滤液,得到残余物。通过逆相HPLC(FA条件)纯化残余物,得到呈红色固体状的(S)-(1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-基)胺基甲酸叔丁酯(1.50g,50%产率)。LC-MS(ESI^+)m/z:303.2$(M+H)^+$;^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$):δ7.24-7.19(m,4H),4.95(br d,J=9.6Hz,1H),4.71(br d,J=10.0Hz,1H),4.33(br s,2H),3.14-2.87(m,5H),2.73(br d,J=15.6Hz,1H),1.91-1.84(m,1H),1.69(br d,J=14.0Hz,1H),1.49(s,9H),1.35(br d,J=14.0Hz,1H)。

[1042] (3R)-3H-8'-氮杂螺[苯并呋喃-2,3'-双环[3.2.1]辛烷]-3-胺,中间物EG

[1043]



[1044] 步骤a:在0℃下向2-氟苯甲醛(200g,168mL,1.61mol)及丙烷-1,3-二硫醇(176g,163mL,1.63mol)于DCM(1.00L)中的溶液中逐滴添加三氟化硼-Et_2O(103mL,402mmol,48%溶液)。随后在25℃下搅拌反应物1小时。随后将反应混合物倾入水(200mL)中并分离有机相,且用二氯甲烷(200mL×2)萃取水相。经合并的有机溶离份用盐水(200mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,随后过滤且减压蒸发。在25℃下用石油醚(1.00L)湿磨粗产物1小时,且随后过滤。真空干燥残余物,得到呈白色固体状的2-(2-氟苯基)-1,3-二噻烷(302g,1.40mol,87%产率)。1HNMR(400MHz,$CDCl_3$):δ7.64-7.62(m,1H),7.31-7.25(m,1H),7.18-7.16(m,1H),7.08-7.06(m,1H),5.57(s,1H),3.15-3.09(m,2H),2.94-2.90(m,2H),2.20-2.16(m,1H),1.97-1.93(m,2H)。

[1045] 步骤b:在N_2氛围下,在搅拌下将2-(2-氟苯基)-1,3-二噻烷(100g,464mmol)于THF(500mL)中的混合物冷却至-50至-40℃后保持30分钟。在-50至-40℃下向混合物中逐滴添加LDA(2.00M,278mL),持续30分钟。随后使混合物升温至-30至-20℃后保持1小时。接下来,再次将混合物冷却至-50至-40℃,且向混合物中逐滴添加(1R,5S)-3-氧代-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯(109g,487mmol,CAS编号185099-67-6)于THF(200mL)中的溶液,持续1小时。添加后,在-50至-40℃下再搅拌混合物1小时。使混合物升温至0℃,且将其在25℃下用饱和NH_4Cl(500mL)淬灭且在25℃下用乙酸乙酯(500mL×2)萃取。有机相经Na_2SO_4干燥,过滤且真空浓缩滤液,得到粗产物。在25℃下用石油醚(500mL)湿磨粗产物1小时,且随后过滤。真空干燥残余物,得到呈白色固体状的(1R,3r,5S)-3-(2-(2-氟苯基)-1,3-二噻烷-2-基)-3-羟基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯(182g,414mmol,89%产率)。LC-MS(ESI^+)m/z:340.1$(M-99)^+$;1HNMR(400MHz,$CDCl_3$):δ8.03(t,J=7.6Hz,1H),7.32-7.31(m,1H),7.18(t,J=7.2Hz,1H),7.10-7.05(m,1H),4.21(s,1H),4.13(s,1H),2.82-2.76(m,2H),2.62-2.55(m,4H),2.42(s,1H),2.06-2.01(m,2H),1.84 -1.81(m,4H),1.89 -

1.55(m,1H),1.46(s,9H)。

[1046] 步骤c:在0℃下向(1R,3r,5S)-3-(2-(2-氟苯基)-1,3-二噻烷-2-基)-3-羟基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯(180g,409mmol)、吡啶(66.1mL,818.mmol)、$Py \cdot HBr_3$(26.4g,81.8mmol)于水(90.0mL)及DCM(900mL)中的混合物中添加TBAB(261g,818mmol)。在25℃下搅拌混合物2小时。随后将反应混合物倾入水(2.00L)中且用DCM(1.00L×3)萃取。经合并的有机层用盐水(1.00L)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,随后过滤且减压蒸发,得到残余物。得到呈黄色胶状物的(1R,3r,5S)-3-(2-氟苯甲酰基)-3-羟基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯(140g,98%粗产率),且其不经进一步纯化即用于下一步骤中。

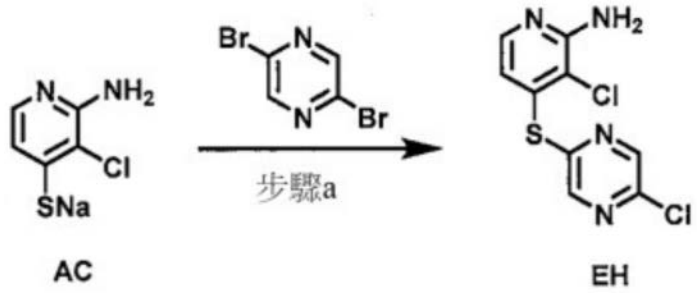
[1047] 步骤d:在20℃下向(1R,3r,5S)-3-(2-氟苯甲酰基)-3-羟基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯(140g,400mmol)于二噁烷(700mL)中的混合物中添加t-BuOK(67.4g,601mmol)。随后在70℃下搅拌混合物2小时。将反应混合物倾入水(1.50L)中且用乙酸乙酯(1.00L×2)萃取。经合并的有机层用盐水(1.00L)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,随后过滤且减压蒸发。通过管柱层析(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=50/1至20/1)纯化残余物,得到呈黄色固体状的(1'R,2r,5'S)-3-氧代-3H-8'-氮杂螺[苯并呋喃-2,3'-双环[3.2.1]辛烷]-8'-甲酸叔丁酯(45.0g,135mmol,34%产率)。LC-MS(ESI^+)m/z:352.1$(M+Na)^+$;^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$):δ7.63(t,J=8Hz,2H),7.12-7.00(m,2H),4.40-4.29(m,2H),2.33-2.23(m,4H),2.04(d,J=4.8Hz,2H),1.55(d,J=13.6Hz,2H),1.51(s,9H)。

[1048] 步骤e:在25℃下向(1'R,2r,5'S)-3-氧代-3H-8'-氮杂螺[苯并呋喃-2,3'-双环[3.2.1]辛烷]-8'-甲酸叔丁酯(45.0g,135mmol)于2-Me-THF(90.0mL)中的溶液中添加$Ti(OEt)_4$(92.7g,406mmol,84.3mL)及(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(32.8g,271mmol)。随后在90℃下搅拌混合物96小时。随后将反应混合物冷却至-5至0℃,且经1小时谨慎地逐份添加$LiBH_4$(3.25g,149mmol,1.10当量)(保持温度在-5至0℃下),随后在-5至0℃下搅拌混合物2小时。通过在0至10℃下添加甲醇(2.00mL)来淬灭溶液并添加2-[2-[双(2-羟乙基)胺基]乙基-(2-羟乙基)胺基]乙醇(50.0g),且在20℃下搅拌混合物1小时。随后,向混合物中添加0.5N HCl以将pH调整至1.00,且用乙酸乙酯(2.00L×3)萃取混合物。经合并的有机层用盐水(1.00L)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,随后使用石油醚/乙酸乙酯=1:1(2L×3)经由SiO_2过滤,且减压蒸发。随后,向粗残余物中添加甲基叔丁基醚(100mL)且在20℃下搅拌混合物2小时,随后过滤并干燥滤饼,得到呈白色固体状的(1'R,2r,3R,5'S)-3-(((R)-叔丁基亚磺酰基)胺基)-3H-8'-氮杂螺[苯并呋喃-2,3'-双环[3.2.1]辛烷]-8'-甲酸叔丁酯(28.0g,64.1mmol,47%产率)。LC-MS(ESI^+)m/z:335.0$(M-99)^+$;^{1}HNMR(400MHz,DMSO):δ7.27(d,J=7.6Hz,1H),7.20(t,J=7.2Hz,1H),6.91-6.87(m,1H),6.80(d,J=8Hz,1H),6.03(d,J=10Hz,1H),4.47(d,J=10Hz,1H),4.21(s,1H),4.14(s,1H),2.33-2.31(m,1H),2.16(d,J=7.2Hz,2H),1.97-1.76(m,5H),1.43(s,9H),1.15(s,9H)。

[1049] 步骤f:向(1'R,2r,3R,5'S)-3-(((R)-叔丁基亚磺酰基)胺基)-3H-8'-氮杂螺[苯并呋喃-2,3'-双环[3.2.1]辛烷]-8'-甲酸叔丁酯(10.0g,22.9mmol)于MeOH(20.0mL)中的溶液中添加HCl/MeOH(4.00M,50.0mL)。在20℃下搅拌混合物2小时。减压浓缩反应混合物以移除甲醇,得到残余物。在20℃下用乙酸乙酯(50.0mL)湿磨残余物30分钟。随后过滤混合物且减压浓缩滤饼,得到呈白色固体状的(1'R,2r,3R,5'S)-3H-8'-氮杂螺[苯并呋喃-2,3'-双环[3.2.1]辛烷]-3-胺(6.5g,21.4mmol,94%产率,2HCl)。LC-MS(ESI^+)m/z:231.1$(M+H)^+$

;^{1}HNMR(400MHz,DMSO):δ9.74(s,1H),9.36(s,1H),8.98(s,3H),7.71(d,J=7.6Hz,1H),7.36-7.33(m,1H),7.02-6.95(m,2H),4.53(s,1H),4.19(s,1H),4.00(s,1H),3.16(s,2H),2.82-2.77(m,1H),2.41-2.40(m,1H),2.27-2.23(m,2H),2.14 -2.02(m,3H),1.87(d,J=15.2Hz,1H)。

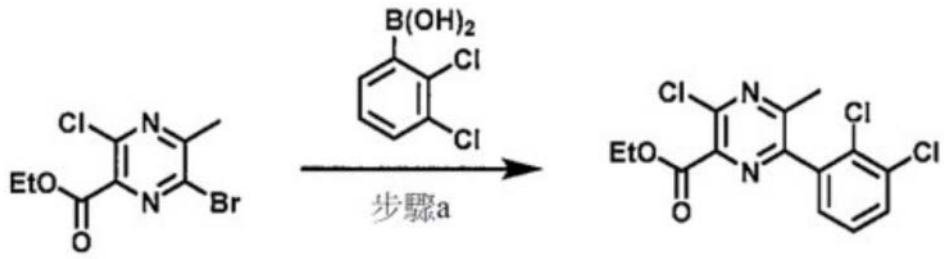
[1050] 3-氯-4-((5-氯吡嗪-2-基)硫基)吡啶-2-胺,中间物EH

[1051] 

AC EH

[1052] 步骤a:在25℃下向2-溴-5-氯吡嗪(20.0g,103mmol)及2-胺基-3-氯吡啶-4-硫醇钠(18.9g,103mmol,中间物AC)于二噁烷(80.0mL)中的溶液中添加$Pd_2(dba)_3$(3.79g,4.14mmol)、Xantphos(2.99g,5.17mmol)及DIPEA(26.7g,207mmol,36.0mL)。随后将混合物加热至80℃且在80℃下搅拌3小时。随后将混合物冷却至25℃并过滤。用乙酸乙酯(50.0mL×3)洗涤滤饼。浓缩经合并的有机层,得到残余物。通过管柱层析(SiO_2,石油醚:乙酸乙酯=20:1至3:1,TLC:石油醚:乙酸乙酯=3:1,R_f=0.25)纯化残余物两次,得到呈黄色固体状的3-氯-4-((5-氯吡嗪-2-基)硫基)吡啶-2-胺(3.00g,10.4mmol,10%产率)。LC-MS(ESI^+)m/z:273.0$(M+H)^+$;^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$):δ8.50(d,J=1.2Hz,1H),8.34(d,J=1.2Hz,1H),7.87(d,J=4.0Hz,1H),8.55(d,J=4.0Hz,1H),8.52(s,2H)。

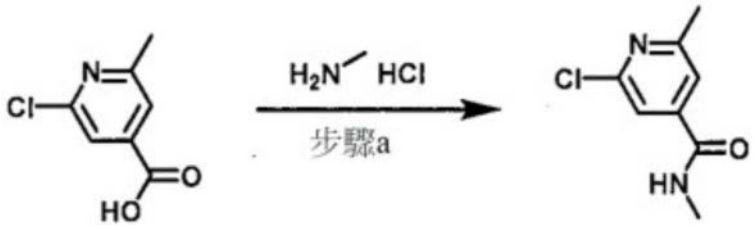
[1053] 3-氯-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡嗪-2-甲酸乙酯,中间物EI

[1054] 

EI

[1055] 步骤a:在25℃下向6-溴-3-氯-5-甲基吡嗪-2-甲酸乙酯(1.00g,3.58mmol,CAS编号2091009-80-0)及K_2CO_3(494mg,3.58mmol)于ACN(10.0mL)及H_2O(2.00mL)中的溶液中添加(2,3-二氯苯基)硼酸(887mg,4.65mmol)及Pd(dppf)Cl_2(262mg,358μmol)。将溶液加热至80℃且搅拌2小时。反应混合物随后通过添加水(20.0mL)而淬灭且用乙酸乙酯(20.0mL×3)萃取。经合并的有机层用饱和NaCl(20.0mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤且减压浓缩,得到红色油状物。通过硅胶层析(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=100/1至0/1)纯化残余物,得到呈白色固体状的3-氯-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡嗪-2-甲酸乙酯(683mg,1.98mmol,55%产率)。LC-MS(ESI^+)m/z:345.0/347.0$(M+H)^+$。

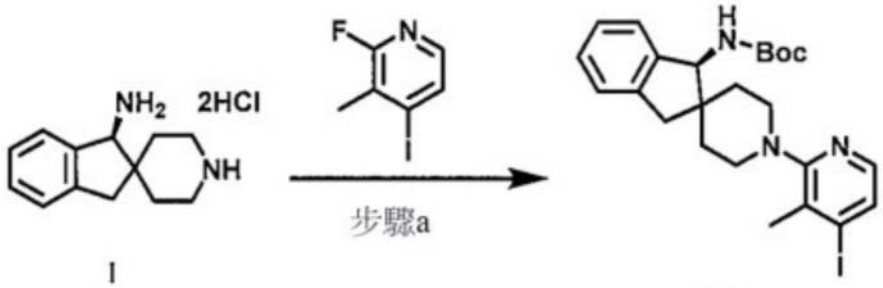
[1056] 2-氯-N,6-二甲基异烟碱酰胺,中间物EJ

[1057] 

EJ

[1058] 步骤a:向2-氯-6-甲基异烟碱酸(500mg,2.91mmol,CAS编号25462-85-5)、甲胺盐酸盐(984mg,14.6mmol)及TEA(2.03mL,14.6mmol)于DMF(20.0mL)中的经搅拌溶液中添加HATU(2.22g,5.83mmol)。在15℃下搅拌反应混合物2小时。随后将反应混合物倾入H_2O(50.0mL)中且用乙酸乙酯(30.0mL×3)萃取。经合并的有机层用盐水(30.0mL×3)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤且浓缩。通过管柱层析(石油醚/乙酸乙酯=50/1至2/1,R_f=0.35)纯化残余物,得到呈黄色油状物的2-氯-N,6-二甲基异烟碱酰胺(900mg,粗产物)。LC-MS(ESI^+)m/z:185.0$(M+H)^+$;^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$):δ7.44(s,1H),7.41(s,1H),6.37(br s,1H),3.02(d,J=4.4Hz,3H),2.59(s,3H)。

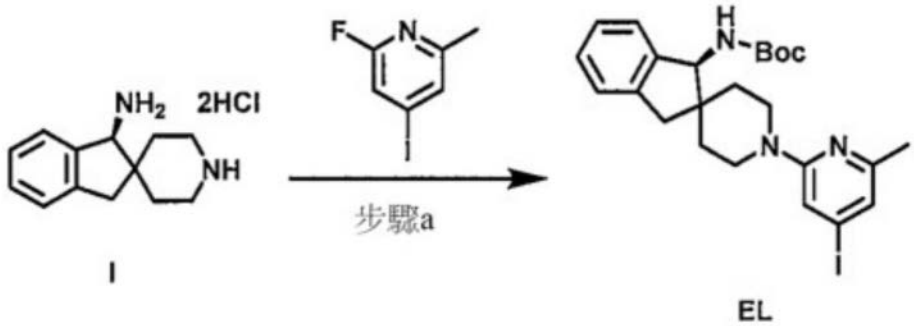
[1059] (S)-(1'-(4-碘-3-甲基吡啶-2-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-基)胺基甲酸叔丁酯,中间物EK

[1060] 

I EK

[1061] 步骤a:在20℃下向2-氟-4-碘-3-甲基吡啶(1.00g,4.22mmol,CAS编号153034-80-1)及DIPEA(2.94mL,16.9mmol)于NMP(5.00mL)中的经搅拌溶液中添加(S)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-胺(1.39g,5.06mmol,2HCl,中间物I)。在120℃下搅拌混合物14小时。随后添加更多DIPEA(2.00mL),且在130℃下搅拌反应混合物14小时。接下来,在15℃下添加Boc_2O(1.38g,6.33mmol,1.45mL),且在15℃下搅拌反应混合物4小时。反应混合物随后用H_2O(20.0mL)稀释且用乙酸乙酯(30.0mL×3)萃取。经合并的有机层用盐水(20.0mL×2)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤且减压浓缩,得到残余物。通过管柱层析(石油醚/乙酸乙酯=1/0至5/1,R_f=0.50)纯化残余物,得到呈淡黄色油状物的粗产物(600mg)。通过逆MPLC(FA条件)纯化油状物,得到呈黄色胶状物的(S)-(1'-(4-碘-3-甲基吡啶-2-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-基)胺基甲酸叔丁酯(110mg,212μmol,5%产率)。LC-MS(ESI^+)m/z:520.1$(M+H)^+$;1HNMR(400MHz,$CDCl_3$):δ7.73(d,J=5.2Hz,1H),7.39(d,J=5.2Hz,1H),7.31-7.29(m,1H),7.24-7.20(m,3H),5.01(d,J=10.0Hz,1H),4.68(d,J=10.4Hz,1H),3.31(d,J=10.8Hz,2H),3.07-2.90(m,4H),2.80(d,J=16.0Hz,1H),2.41(s,3H),2.12-2.07(m,1H),1.86-1.80(m,1H),1.73-1.67(m,1H),1.51(s,9H)。

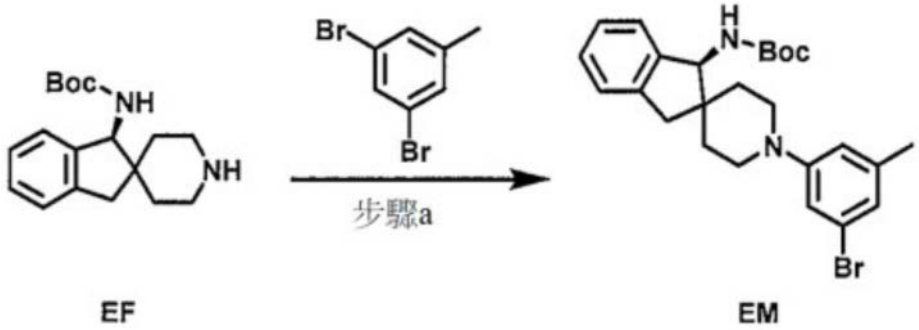
[1062] (S)-(1'-(4-碘-6-甲基吡啶-2-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-基)胺基甲酸叔丁酯,中间物EL

[1063] 

I EL

[1064] 步骤a:在25℃下向2-氟-4-碘-6-甲基吡啶(800mg,3.38mmol,CAS编号884494-45-5)及(S)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-胺(1.11g,4.05mmol,中间物I,2HCl)于NMP(10.0mL)中的溶液中添加DIPEA(2.35mL,13.50mmol),随后在120℃下搅拌混合物24小时。随后,在120℃下,在搅拌下经3小时添加另外的(S)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-胺(464mg,1.69mmol,中间物I,2HCl)及DIPEA(1.18mL,6.75mmol)。接下来,在搅拌下向混合物中添加$(Boc)_2O$(1.10g,5.06mmol,1.16mL),随后在25℃下搅拌反应物12小时。将反应混合物倾入水(100mL)中,且随后用乙酸乙酯(100mL×2)萃取水相。经合并的有机相用盐水(100mL×3)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤且真空浓缩。通过管柱层析(100至200目硅胶,石油醚/乙酸乙酯=100/1至20/1,产物R_f=0.48)纯化粗产物,得到呈黄色固体状的(S)-(1'-(4-碘-6-甲基吡啶-2-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-基)胺基甲酸叔丁酯(860mg,49%产率)。LC-MS(ESI^+)m/z:520.1$(M+H)^+$。

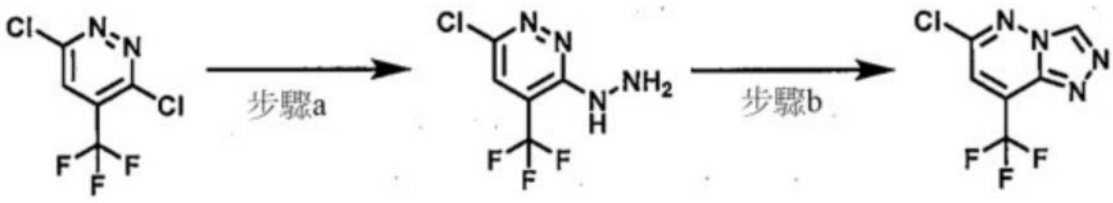
[1065] (S)-(1'-(3-溴-5-甲基苯基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-基)胺基甲酸叔丁酯,中间物EM

[1066] 

EF EM

[1067] 步骤a:在N_2下向1,3-二溴-5-甲基苯(450mg,1.80mmol,CAS编号1611-92-3)、(S)-(1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-基)胺基甲酸叔丁酯(327mg,1.08mmol,中间物EF)及Cs_2CO_3(1.76g,5.40mmol)于二噁烷(2mL)中的溶液中添加Xantphos(208mg,360μmol)及$Pd_2(dba)_3$(165mg,180μmol),随后在100℃下搅拌混合物4小时。将反应混合物倾入水(100mL)中,随后用乙酸乙酯(100mL×2)萃取水相。经合并的有机相用盐水(100mL×2)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤且真空浓缩,得到粗产物,通过硅胶层析(100至200目硅胶,石油醚/乙酸乙酯=100/1至5/1,R_f=0.45)对其进行纯化,得到呈黄色油状物的(S)-(1'-(3-溴-5-甲基苯基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-基)胺基甲酸叔丁酯(180mg,35%产率)。LC-MS(ESI^+)m/z:471.1$(M+H)^+$;^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$):δ7.63-7.65(m,2H),7.53-7.58(m,2H),7.12(s,1H),7.08(s,1H),6.86-6.88(m,1H),3.72(s,3H),3.51-3.54(m,1H),3.02(s,3H),2.88-2.90(m,2H),2.72-2.74(m,2H),2.27-2.30(m,4H),1.27-1.55(m,9H)。

[1068] 6-氯-8-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪,中间物EN

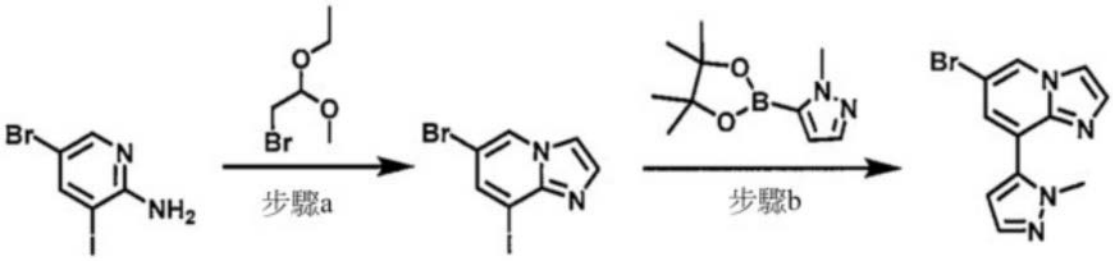
[1069] 

EN

[1070] 步骤a:向3,6-二氯-4-(三氟甲基)哒嗪(4.50g,20.7mmol,CAS编号1057672-68-0)于EtOH(45.0mL)中的混合物中添加TEA(3.18mL,22.8mmol)及$NH_2NH_2.H_2O$(4.86g,97.1mmol,4.72mL),且在85℃下搅拌混合物3小时。减压浓缩混合物,得到残余物。通过制备型HPLC(FA条件)纯化残余物,得到呈棕色固体状的6-氯-3-肼基-4-(三氟甲基)哒嗪(1.10g,5.18mmol,25%产率)。LC-MS(ESI^+)m/z:213.1$(M+H)^+$;^{1}HNMR(400MHz,MeOD):δ7.75(s,1H)。

[1071] 步骤b:向6-氯-3-肼基-4-(三氟甲基)哒嗪(1.10g,5.18mmol,FA)添加HCOOH(11.0mL),且在100℃下搅拌混合物3小时。减压浓缩混合物以移除HCOOH,随后将残余物倾入$NaHCO_3$水溶液(30.0mL)中且用乙酸乙酯(20.0mL×3)萃取。经合并的有机层用盐水(30.0mL)洗涤且减压浓缩,得到呈棕色固体状的6-氯-8-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪(950mg,4.27mmol,83%产率)。LC-MS(ESI^+)m/z:223.0$(M+H)^+$;^{1}HNMR(400MHz,MeOD):δ9.59(s,1H),7.94(s,1H)。

[1072] 6-溴-8-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)咪唑并[1,2-a]吡啶,中间物EO

[1073] 

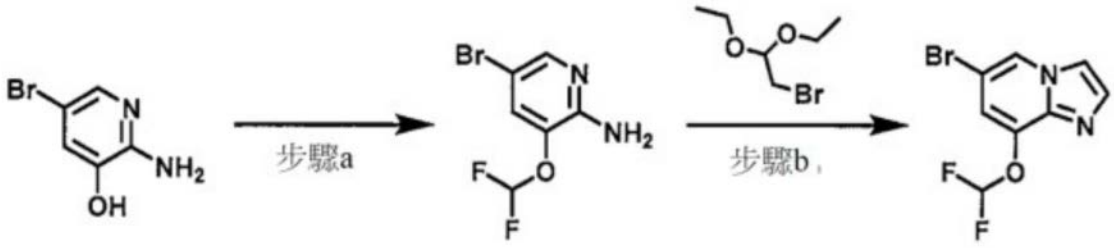
EO

[1074] 步骤a:向5-溴-3-碘吡啶-2-胺(10.0g,33.5mmol,CAS编号381233-96-1)及2-溴-1,1-二乙氧基乙烷(7.91g,40.1mmol,6.04mL)于EtOH(100mL)中的混合物中添加HCl(10.0M,20.0mL),且在75℃下搅拌反应混合物16小时。减压浓缩反应混合物以移除EtOH,用H_2O(200mL)稀释残余物,且用$NaHCO_3$水溶液将混合物调整至pH=9。通过管柱层析(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=10/1至1/1,R_f=0.21)纯化残余物,得到呈黄色固体状的6-溴-8-碘咪唑并[1,2-a]吡啶(3.40g,10.5mmol,32%产率)。LC-MS(ESI^+)m/z:322.9$(M+H)^+$;^{1}HNMR(400MHz,MeOD):δ8.72(d,J=1.6Hz,1H),7.98-7.97(d,J=1.2Hz,1H),7.88(s,1H),7.61(d,J=1.2Hz,1H)。

[1075] 步骤b:将6-溴-8-碘咪唑并[1,2-a]吡啶(1.20g,3.72mmol)、1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(773mg,3.72mmol,CAS编号847818-74-0)、K_2CO_3(770mg,5.57mmol)、Pd(dppf)$Cl_2.CH_2Cl_2$(607mg,743μmol)于H_2O(1.20mL)及1,4-二噁烷(12.0mL)中的混合物脱气,且随后将其在N_2下加热至60℃后保持16小时。混合物用H_2O(100mL)稀释且用乙酸乙酯(100mL×2)萃取,经合并的有机层用盐水(150mL)洗涤,经减压

浓缩,得到残余物。通过管柱层析(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=10/1至1/1,R_f=0.30)纯化残余物,得到呈黄色固体状的6-溴-8-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)咪唑并[1,2-a]吡啶(0.70g,2.53mmol,68%产率)。LC-MS(ESI+)m/z:277.1(M+H)+;1HNMR(400MHz,MeOD):δ8.86-8.85(d,J=1.6Hz,1H),7.96(s,1H),7.63(d,J=1.2Hz 1H),7.60-7.59(d,J=2.0Hz,1H),7.48(d,J=2.0Hz 1H),6.57(d,J=2.0Hz 1H),3.82(s,3H)。

[1076] 6-溴-8-(二氟甲氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶,中间物EP

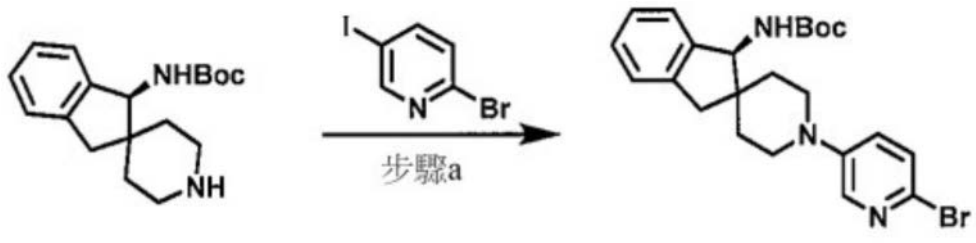
[1077] 

EP

[1078] 步骤a:在10至20℃下向2-胺基-5-溴吡啶-3-醇(5.00g,23.5mmol,CAS编号39903-01-0)于DME(50.0mL)中的混合物中逐滴添加含NaOH(3.00g,75.0mmol)的H_2O(30.0mL)。将反应混合物真空脱气,且在10至20℃下使氯(二氟)甲烷(15.0psi)传递通过反应混合物,并且搅拌混合物16小时。将反应混合物倾入H_2O(100mL)中,随后用乙酸乙酯(50.0mL×4)萃取。经合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,且减压浓缩,得到残余物。通过管柱层析(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=1/0至0/1)纯化残余物,得到呈黄色固体状的5-溴-3-(二氟甲氧基)吡啶-2-胺(1.70g,6.20mmol,26%产率)。LC-MS(ESI+)m/z:238.7(M+H)+。

[1079] 步骤b:向5-溴-3-(二氟甲氧基)吡啶-2-胺(1.00g,4.18mmol)于EtOH(10.0mL)中的混合物中添加2-溴-1,1-二乙氧基乙烷(1.07g,5.44mmol,818μL)及HBr(7.45g,30.4mmol,5.00mL,33%于HOAc中),且在90℃下搅拌混合物16小时。减压浓缩混合物以移除EtOH,且将残余物溶解于乙酸乙酯(50.0mL)中且用$NaHCO_3$(50mL)及盐水(50.0mL)洗涤。有机层经Na_2SO_4干燥,随后减压浓缩,得到呈棕色固体状的6-溴-8-(二氟甲氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶(900mg,3.42mmol,82%产率)。LC-MS(ESI+)m/z:265.1(M+H)+;1HNMR(400MHz,MeOD):δ8.67(s,1H),7.98(d,1H),7.67(s,1H),7.29(s,1H),7.46-7.10(m,1H)。

[1080] (S)-(1'-(6-溴吡啶-3-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-基)胺基甲酸叔丁酯,中间物EQ

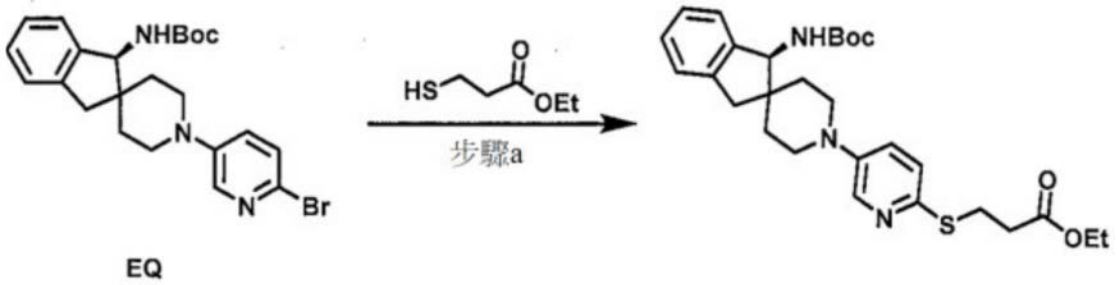
[1081] 

EF EQ

[1082] 步骤a:将(S)-(1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-基)胺基甲酸叔丁酯(1.00g,3.31mmol,中间物EF)、2-溴-5-碘吡啶(1.03g,3.64mmol)、Cs_2CO_3(3.23g,9.92mmol)、$Pd_2(dba)_3$(303mg,331μmol)及RuPhos(308mg,661μmol)于DMSO(20.0mL)中的混合物脱气并用N_2

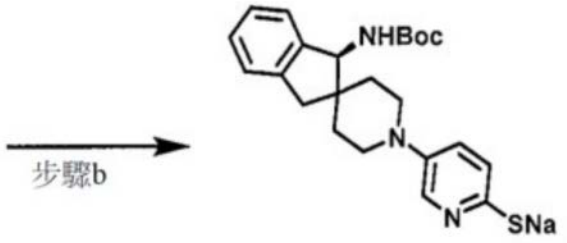
净化三次,且随后在N_2氛围下在100℃下搅拌混合物3.5小时。将反应物倾入H_2O中,随后过滤且收集滤饼。通过管柱层析(SiO_2,石油醚:乙酸乙酯=1:0至0:1,R_f=0.45)纯化残余物,得到呈橙色固体状的(S)-(1'-(6-溴吡啶-3-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-基)胺基甲酸叔丁酯(740mg,49%产率)。LC-MS(ESI$^+$)m/z:458.2(M+H)$^+$;^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$):δ8.04(d,J=3.2Hz,2H),7.33-7.28(m,2H),7.25-7.19(m,3H),7.12-7.09(m,1H),5.02(d,J=10Hz,1H),4.66(d,J=9.6Hz,1H),3.58-3.50(m,2H),3.04-2.93(m,3H),2.76(d,J=15.6Hz,1H),2.08-2.01(m,1H),1.86-1.75(m,2H),1.49(s,9H)。

[1083] (S)-5-(1-((叔丁氧基羰基)胺基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基)吡啶-2-硫醇钠,中间物ER



EQ

[1084]

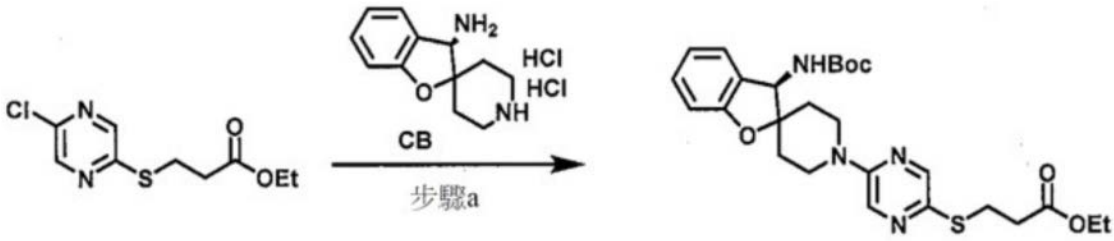


ER

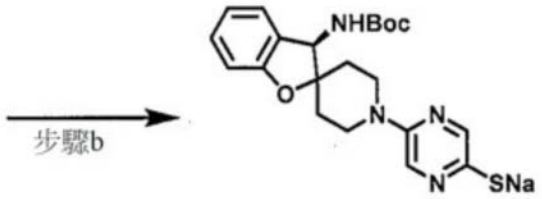
[1085] 步骤a:将(S)-(1'-(6-溴吡啶-3-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-基)胺基甲酸叔丁酯(900mg,1.96mmol,中间物EQ)、3-巯基丙酸乙酯(316mg,2.36mmol)、$Pd_2(dba)_3$(89.9mg,98.1μmol)、Xantphos(113mg,196μmol)、DIPEA(761mg,5.89mmol,1.03mL)及二噁烷(10.0mL)的混合物在N_2下在80℃下搅拌2小时。随后过滤混合物且真空浓缩溶液。通过管柱层析(SiO_2,石油醚:乙酸乙酯=10:1至3:1,R_f=0.3)纯化残余物,得到呈黄色油状物的(S)-3-((5-(1-((叔丁氧基羰基)胺基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基)吡啶-2-基)硫基)丙酸乙酯(1.10g,1.83mmol,93%产率)。LC-MS(ESI$^+$)m/z:512.2(M+H)$^+$;1HNMR(400MHz,$CDCl_3$):δ8.19(s,1H),7.29-7.23(m,4H),7.21-7.11(m,2H),5.02(d,J=10Hz,1H),4.66(d,J=9.6Hz,1H),4.19-4.13(m,2H),3.74-3.54(m,2H),3.39-3.60(m,2H),3.00-2.77(m,3H),2.75-2.71(m,3H),2.05(s,1H),1.87-1.84(m,2H),1.57(s,9H),1.49-1.24(m,3H)。

[1086] 步骤b:在0℃下向(S)-3-((5-(1-((叔丁氧基羰基)胺基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基)吡啶-2-基)硫基)丙酸酯(0.50g,977μmol)于THF(5.00mL)中的溶液中添加EtONa(99.7mg,1.47mmol)于EtOH(1.00mL)中的溶液。在0℃下搅拌混合物0.5小时,随后使其升温至25℃且在25℃下搅拌2小时。随后真空浓缩混合物,得到呈红色固体状的(S)-5-(1-((叔丁氧基羰基)胺基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基)吡啶-2-硫醇钠(423mg,定量粗产率)。LC-MS(ESI$^+$)m/z:412.2(M-23+2H)$^+$。

[1087] (R)-5-(3-((叔丁氧基羰基)胺基)-3H-螺[苯并呋喃-2,4'-哌啶]-1'-基)吡嗪-2-硫醇钠,中间物ES



[1088]



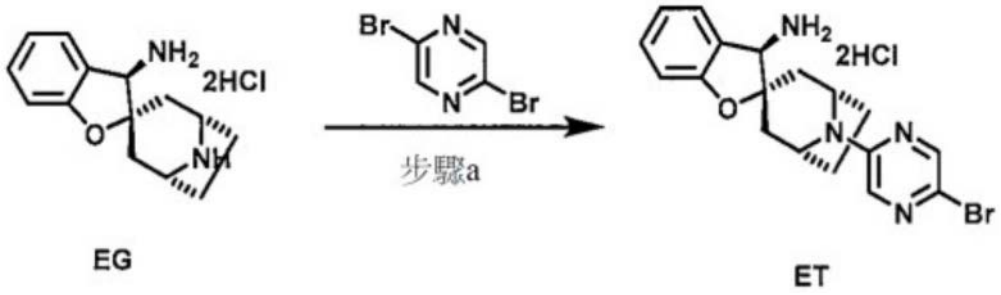
ES

[1089] 步骤a:在25℃下向3-((5-氯吡嗪-2-基)硫基)丙酸乙酯(2.00g,8.11mmol,经由中间物ED的步骤a合成)及(R)-3H-螺[苯并呋喃-2,4'-哌啶]-3-胺二盐酸盐(2.25g,8.11mmol,中间物CB)于NMP(20.0mL)中的溶液中添加Na_2CO_3(3.44g,32.4mmol)。随后将混合物加热至130℃且在130℃下搅拌1小时。接下来,将混合物冷却至25℃并添加Boc_2O(1.95g,8.92mmol,2.05mL)及DIPEA(1.15g,8.92mmol,1.55mL),且在25℃下搅拌混合物12小时。随后将混合物倾入水(100mL)中且用乙酸乙酯(100mL×2)萃取。经合并的有机层用0.5N HCl溶液(50.0mL)、饱和$NaHCO_3$溶液(50.0mL)、盐水(50.0mL)洗涤,随后经Na_2SO_4干燥,过滤且浓缩。通过管柱层析(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=1/0至3/1,产物R_f=0.40)纯化残余物,得到呈黄色油状物的(R)-3-((5-(3-((叔丁氧基羰基)胺基)-3H-螺[苯并呋喃-2,4'-哌啶]-1'-基)吡嗪-2-基)硫基)丙酸乙酯(600mg,1.15mmol,14%产率)。LC-MS(ESI^+)m/z:515.2$(M+H)^+$;^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$):δ8.09(d,J=10.8Hz,2H),7.32(d,J=7.6Hz,1H),7.24(d,J=7.6Hz,1H),6.93(t,J=7.4Hz,1H),6.83(d,J=8.0Hz,1H),5.02(d,J=8.8Hz,1H),4.71(d,J=8.8Hz,1H),4.22-4.16(m,1H),4.13 -4.08(m,2H),3.47-3.42(m,2H),3.28(t,J=7.2Hz,2H),2.69(t,J=7.2Hz,2H),1.97-1.92(m,4H),1.45(s,9H),1.40(s,1H),1.27(t,J=7.2Hz,3H)。

[1090] 步骤b:在0℃下向(R)-3-((5-(3-((叔丁氧基羰基)胺基)-3H-螺[苯并呋喃-2,4'-哌啶]-1'-基)吡嗪-2-基)硫基)丙酸乙酯(350mg,680μmol)于THF(5.00mL)中的溶液中添加EtONa(69.4mg,1.02mmol,8.52μL)于EtOH(1.00mL)中的溶液。随后在0℃下搅拌混合物0.5小时,且使其升温至25℃并搅拌1.5小时。真空浓缩混合物,得到呈黄色固体状的(R)-5-(3-((叔丁氧基羰基)胺基)-3H-螺[苯并呋喃-2,4'-哌啶]-1'-基)吡嗪-2-硫醇钠(290mg,定量粗产率)。LC-MS(ESI^+)m/z:415.2$(M-23+2H)^+$。

[1091] ((1'R,2r,3R,5'S)-8'-(5-溴吡嗪-2-基)-3H-8'-氮杂螺[苯并呋喃-2,3'-双环[3.2.1]辛烷]-3-基)胺基甲酸叔丁酯,中间物ET

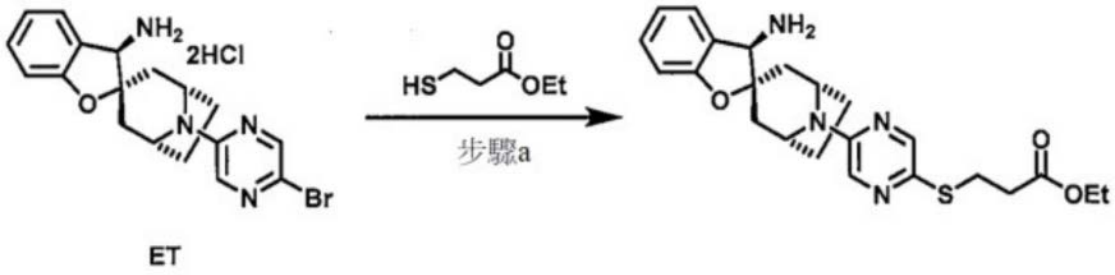
[1092]



EG ET

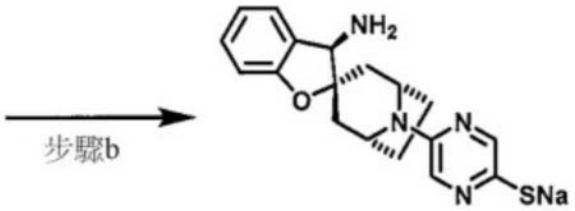
[1093] 步骤a:在25℃下向2,5-二溴吡嗪(1.00g,4.20mmol)及(1'R,2r,3R,5'S)-3H-8'-氮杂螺[苯并呋喃-2,3'-双环[3.2.1]辛烷]-3-胺(1.53g,5.04mmol,中间物EG,2HCl)于DMSO(10.0mL)中的溶液中添加二异丙胺(3.40g,33.6mmol,4.75mL)。随后将混合物加热至100至110℃,且在100至110℃下搅拌混合物3小时。将混合物冷却至25℃且向混合物中添加$(Boc)_2O$(1.65g,7.57mmol,1.74mL),并且在25℃下搅拌混合物6小时。混合物用H_2O(40.0mL)稀释且用乙酸乙酯(40.0mL×3)萃取。经合并的有机层用盐水(30.0mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤且减压浓缩,得到残余物。通过管柱层析(SiO_2,石油醚:乙酸乙酯=20:1至16:1,R_f=0.50)纯化残余物,得到呈淡黄色固体状的((1'R,2r,3R,5'S)-8'-(5-溴吡嗪-2-基)-3H-8'-氮杂螺[苯并呋喃-2,3'-双环[3.2.1]辛烷]-3-基)胺基甲酸叔丁酯(1.60g,3.14mmol,75%产率)。LC-MS(ESI$^+$)m/z:487.2(M+H)$^+$。

[1094] 5-((1'R,2r,3R,5'S)-3-((叔丁氧基羰基)胺基)-3H-8'-氮杂螺[苯并呋喃-2,3'-双环[3.2.1]辛烷]-8'-基)吡嗪-2-硫醇钠,中间物EU



ET

[1095]



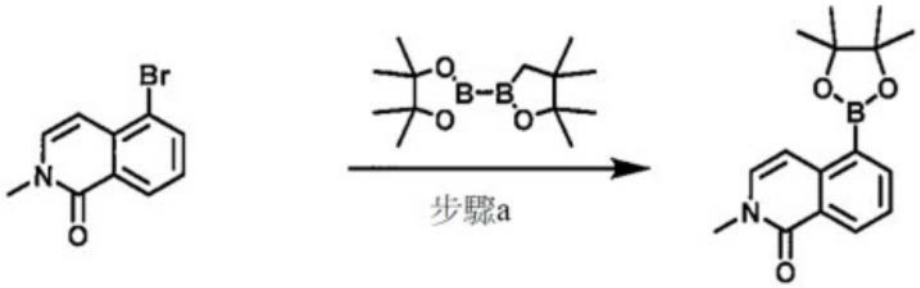
EU

[1096] 步骤a:将((1'R,2r,3R,5'S)-8'-(5-溴吡嗪-2-基)-3H-8'-氮杂螺[苯并呋喃-2,3'-双环[3.2.1]辛烷]-3-基)胺基甲酸叔丁酯(1.50g,2.92mmol,中间物ET)、3-巯基丙酸乙酯(392mg,2.92mmol)、$Pd_2(dba)_3$(134mg,146μmol)、XantPhos(169mg,292μmol)及DIPEA(756mg,5.85mmol,1.02mL)于二噁烷(15.0mL)中的混合物脱气并用N_2净化三次,且在N_2氛围下在80℃下搅拌混合物2小时。随后经由硅藻土过滤混合物,且减压浓缩反应混合物以移除二噁烷。通过制备型HPLC($NH_3 \cdot H_2O$条件)纯化残余物,得到呈白色固体状的3-((5-((1'R,2r,3R,5'S)-3-((叔丁氧基羰基)胺基)-3H-8'-氮杂螺[苯并呋喃-2,3'-双环[3.2.1]辛

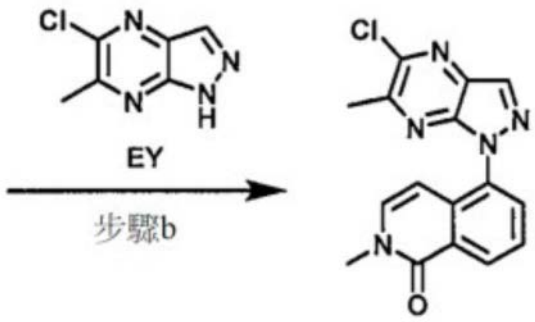
烷]-8'-基)吡嗪-2-基)硫基)丙酸乙酯(1.40g,2.59mmol,78%产率)。LC-MS(ESI$^+$)m/z:541.6(M+H)$^+$;1HNMR(400MHz,$CDCl_3$):δ8.06(s,1H),7.98(s,1H),7.23-7.20(m,2H),6.91-6.87(m,1H),6.80-6.78(m,1H),4.84(d,J=9.2Hz,1H),4.64-4.54(m,3H),4.19-4.12(m,2H),3.29-3.25(m,2H),2.72-2.68(m,2H),2.43-2.42(m,2H),2.21-2.20(m,2H),2.18-2.17(m,2H),2.07-2.06(m,1H),2.06-2.05(m,1H),1.49-1.45(m,3H),1.34(s,6H),1.27(s,3H)。

[1097] 步骤b:在0℃下向3-((5-((1'R,2r,3R,5'S)-3-((叔丁氧基羰基)胺基)-3H-8'-氮杂螺[苯并呋喃-2,3'-双环[3.2.1]辛烷]-8'-基)吡嗪-2-基)硫基)丙酸乙酯(500mg,924μmol)于THF(1.00mL)中的溶液中添加EtONa(100mg,1.48mmol)于EtOH(1.00mL)中的溶液。在0℃下搅拌混合物0.5小时。随后使混合物升温至25℃且在25℃下搅拌1小时。接下来,在25℃下向混合物中添加另外的EtONa(31.4mg,462μmol)于EtOH(1.00mL)中的溶液,且在25℃下搅拌混合物1小时。在25℃下真空浓缩反应混合物,得到呈黄色固体状的5-((1'R,2r,3R,5'S)-3-((叔丁氧基羰基)胺基)-3H-8'-氮杂螺[苯并呋喃-2,3'-双环[3.2.1]辛烷]-8'-基)吡嗪-2-硫醇钠(400mg,98%粗产率)。LC-MS(ESI$^+$)m/z:441.2(M-Na+2H)$^+$。

[1098] 5-(5-氯-6-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基)-2-甲基异喹啉-1(2H)-酮,中间物EV



[1099]



EV

[1100] 步骤a:在25℃下向4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷)(478mg,1.88mmol)、5-溴-2-甲基异喹啉-1(2H)-酮(320mg,1.34mmol,CAS编号1367905-79-0)于二噁烷(6.00mL)中的溶液中添加KOAc(396mg,4.03mmol)及Pd(dppf)Cl_2(49.2mg,67.2μmol)。将溶液真空脱气且用N_2净化若干次。随后将混合物加热至100℃且在100℃下搅拌4小时。将混合物冷却至25℃且减压浓缩,得到残余物。残余物用水(10.0mL)及乙酸乙酯(10.0mL)稀释,随后用乙酸乙酯(10.0mL×2)萃取。经合并的有机层用盐水(10.0mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤且浓缩。通过管柱层析(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=4/1至3/1,R_f=0.40)纯化残余物,得到呈白色固体状的2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)异喹啉-1(2H)-酮(302mg,900μmol,67%产率)。LC-MS(ESI$^+$)m/z:

286.1(M+H)$^+$。

[1101] 步骤b:在25℃下向2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)异喹啉-1(2H)-酮(350mg,1.04mmol)、5-氯-6-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪(172mg,1.02mmol,中间物EY)于DMF(5.00mL)中的溶液中添加Cu(OAc)$_2$(189mg,1.04mmol)及吡啶(324mg,4.09mmol,330μL)。随后将混合物加热至100至110℃且搅拌6小时。将混合物冷却至25℃且将其倾入H_2O(5.00mL)中。随后用乙酸乙酯(10.0mL×3)萃取混合物。经合并的有机层用盐水(5mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤且减压浓缩,得到残余物。通过制备型HPLC(管柱:Phenomenex Synergi C18 150×25×10μm;移动相:[水(0.2%FA)-ACN];B%:33%至63%,11分钟)纯化残余物,得到呈黄色固体状的5-(5-氯-6-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基)-2-甲基异喹啉-1(2H)-酮(20.0mg,61.4μmol,6%产率)。LC-MS(ESI$^+$)m/z:326.1(M+H)$^+$;^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$):δ8.64(d,J=8.0Hz,1H),8.43(s,1H),7.84-7.82(m,1H),7.66(t,J=7.4Hz,1H),7.06(d,J=7.6Hz,1H),6.27(d,J=7.6Hz,1H),3.63(s,3H),2.76(s,3H)。

[1102] (R)-2-甲基-N-((R)-3H-螺[苯并呋喃-2,4'-哌啶]-3-基)丙烷-2-亚磺酰胺,中间物EW

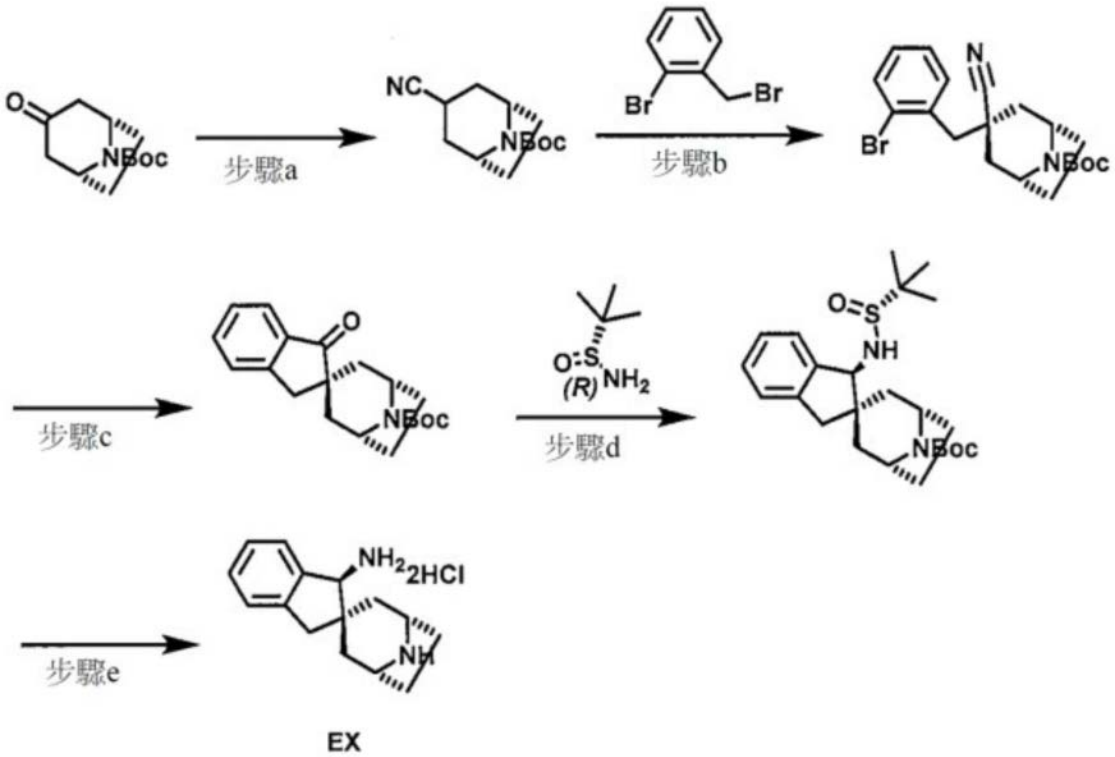
[1103] 

EW

[1104] 步骤a:将(3R)-3-{[(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰基]胺基}-3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁酯(500mg,1.22mmol,经由中间物CB的步骤a至b合成)于TFA(2mL)及DCM(10mL)中的溶液在30℃下搅拌2小时。随后减压浓缩反应混合物。残余物用DCM(10mL)及MeOH(1mL)稀释,且用K_2CO_3固体调整至pH=8。过滤溶液且减压浓缩滤液,得到呈淡黄色固体状的(R)-2-甲基-N-((R)-3H-螺[苯并呋喃-2,4'-哌啶]-3-基)丙烷-2-亚磺酰胺(370mg,1.19mmol)。LC-MS(ESI$^+$)m/z:309.1(M+H)$^+$。

[1105] (1'S)-1',3'-二氢-8-氮杂螺[双环[3.2.1]辛烷-3,2'-茚]-1'-胺,中间物EX(RTX-1136712)

[1106]



EX

[1107] 步骤a:在N_2氛围下在0℃下将叔丁醇钾(373g,3.33mol)悬浮于DME(900mL)中。随后经30分钟逐滴添加溶解于DME(900mL)中的甲苯磺酰基甲基异腈(390g,2.00mol),保持温度低于5℃,且随后在0℃下再搅拌1小时。接下来,在0℃下逐滴添加异丙醇(160g,2.66mol,204mL),且再搅拌反应混合物30分钟。随后经30分钟逐滴添加溶解于DME(900mL)中的(1R,5S)-3-氧代-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯(300g,1.33mol),维持反应温度低于5℃。添加后,在0℃下搅拌反应混合物1小时,随后使其升温至20℃并搅拌12小时。随后经由硅藻土过滤反应混合物且用乙酸乙酯(300mL×2)洗涤残余物。合并有机层且蒸发,得到粗产物。通过管柱层析(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=50:1至30:1)纯化粗产物,得到呈白色固体状的(1R,5S)-3-氰基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯(210g,888mmol,67%产率)。1HNMR(400MHz,$CDCl_3$):δ4.22(m,2H),2.99-2.90(m,1H),2.00(t,J=2.6Hz,4H),1.85-1.81(m,2H),1.59(d,J=8Hz,4H),1.45(s,9H)。

[1108] 步骤b:在-70℃下向(1R,5S)-3-氰基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯(100g,423mmol)于THF(700mL)中的溶液中添加LDA(2.00M,253mL),且在-70℃下搅拌混合物1小时。随后向混合物中添加含1-溴-2-(溴甲基)苯(111g,444mmol)的THF(300mL),且在-70℃下搅拌混合物2小时。随后将反应混合物倾入冰冷的饱和NH_4Cl溶液(1.00L)中且用乙酸乙酯(1.00L×2)萃取。有机层用盐水(1.00L×1)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤且真空浓缩,得到残余物。用石油醚/乙酸乙酯(20/1,500mL)湿磨残余物,得到呈白色固体状的(1R,3s,5S)-3-(2-溴苯甲基)-3-氰基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯(145g,353mmol,84%产率)。任意指定立体化学。LC-MS(ESI$^+$)m/z:351.1(M-55)$^+$;1HNMR(400MHz,$CDCl_3$):δ7.59(d,J=0.8Hz,1H),7.57-7.51(m,1H),7.30-7.28(m,1H),7.14-7.16(m,1H),4.30(s,1H),4.19(s,1H),3.08(s,2H),2.23(t,J=4.8Hz,2H),2.05-1.93(m,6H),1.44(s,9H)。

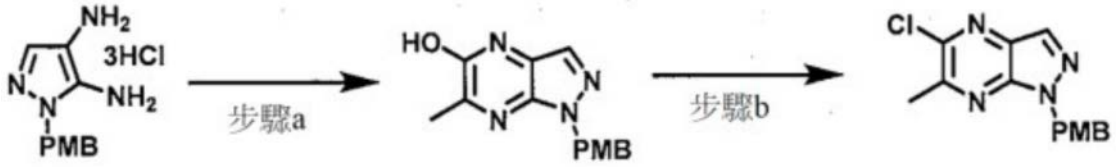
[1109] 步骤c:在氮气氛围、20℃下向(1R,3s,5S)-3-(2-溴苯甲基)-3-氰基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯(145g,353mmol)于DMA(1.00L)及H_2O(100mL)中的溶液中添加

TEA(214g,2.12mol,295mL)及$PdCl_2(Amphos)_2$(5.01g,7.08mmol,5.01mL)。随后将混合物加热至100℃且在100℃下搅拌18小时。随后将反应混合物进一步加热至130℃且在130℃下搅拌24小时。随后将反应混合物倾入饱和NH_4Cl溶液(1.00L)中且用乙酸乙酯(1.00L×2)萃取。经合并的有机层用0.50N HCl(1.00L)、饱和$NaHCO_3$溶液(1.00L)及盐水(800mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤且浓缩。用石油醚/乙酸乙酯(200/1,500mL)湿磨残余物并过滤,得到呈黄色固体状的(1R,3s,5S)-1'-氧代-1',3'-二氢-8-氮杂螺[双环[3.2.1]辛烷-3,2'-茚]-8-甲酸叔丁酯(108g,321mmol,91%产率)。LC-MS(ESI+)m/z:272.1(M-55)+;1HNMR(400MHz,$CDCl_3$):δ7.71(d,J=7.6Hz,1H),7.58-7.52(m,1H),7.35(t,J=6.8Hz,2H),4.37(s,1H),4.28(s,1H),3.13 -2.99(m,2H),2.09-1.92(m,6H),1.82-1.55(m,2H),1.51(s,9H)。

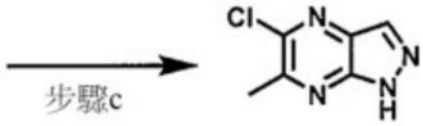
[1110] 步骤d:在25℃下向(1R,3s,5S)-1'-氧代-1',3'-二氢-8-氮杂螺[双环[3.2.1]辛烷-3,2'-茚]-8-甲酸叔丁酯(100g,297mmol)于$Ti(OEt)_4$(330g,1.45mol,300mL)中的溶液中添加(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(108g,893mmol)。随后将反应混合物加热至90℃并搅拌5天。随后将反应混合物冷却至-5至0℃且添加2-Me-THF(200mL),接着经2小时谨慎地逐份添加$LiBH_4$(7.13g,327mmol),保持温度在-5至0℃,在-5至0℃下再搅拌混合物2小时。通过在0至10℃下添加甲醇(4.00mL)而淬灭溶液且添加2-[2-[双(2-羟乙基)胺基]乙基-(2-羟乙基)胺基]乙醇(500g),并且在20℃下搅拌混合物1小时。随后向混合物中添加1.00N HCl以将pH调整为1.00,且用乙酸乙酯(3.00L×3)萃取混合物。经合并的有机层用盐水(2.00L×1)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,随后用石油醚:乙酸乙酯=1:1(3.00L×3)经由SiO_2过滤,且减压蒸发。通过管柱层析(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=8/1至3/1,石油醚/乙酸乙酯=3/1,R_f=0.20)纯化粗产物,得到呈棕色胶状物的(1R,1'S,3s,5S)-1'-(((R)-叔丁基亚磺酰基)胺基)-1',3'-二氢-8-氮杂螺[双环[3.2.1]辛烷-3,2'-茚]-8-甲酸叔丁酯(52.5g,120mmol,41%产率)。LC-MS(ESI+)m/z:433.2(M+H)+;1HNMR(400MHz,DMSO):δ7.30-7.28(m,1H),7.18-7.14(m,3H),5.50(d,J=4Hz,1H),4.50(d,J=5.2Hz,1H),4.06-4.00(m,2H),3.09(d,J=15.2Hz,1H),2.29 -2.19(m,2H),2.15 -2.06(m,1H),1.83(s,3H),1.69(s,2H),1.42(s,9H),1.10(s,9H)。

[1111] 步骤e:向(1R,1'S,3s,5S)-1'-(((R)-叔丁基亚磺酰基)胺基)-1',3'-二氢-8-氮杂螺[双环[3.2.1]辛烷-3,2'-茚]-8-甲酸叔丁酯(10.0g,22.9mmol)于MeOH(25.0mL)中的溶液中添加HCl/MeOH(4.00M,49.7mL),且在20℃下搅拌混合物2小时。随后减压浓缩反应混合物以移除MeOH,得到残余物。在20℃下用二氯甲烷/甲醇=1/1(50.0mL)湿磨残余物30分钟。随后过滤混合物且减压浓缩滤饼,得到呈白色固体状的(1R,1'S,3s,5S)-1',3'-二氢-8-氮杂螺[双环[3.2.1]辛烷-3,2'-茚]-1'-胺(6.50g,21.5mmol,94%产率,2HCl)。1HNMR(400MHz,DMSO):δ9.61(s,1H),9.44(s,1H),8.64(s,3H),7.60(d,J=7.6Hz,1H),7.33-7.24(m,3H),4.57(s,1H),3.94(s,1H),3.83(s,1H),3.45(d,J=15.6Hz,1H),2.59(d,J=15.6Hz,1H),2.34-2.23(m,1H),2.11 -2.03(m,2H),2.04-1.98(m,4H),1.47(d,J=10.8Hz,1H)。

[1112] 5-氯-6-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪,中间物EY



[1113]



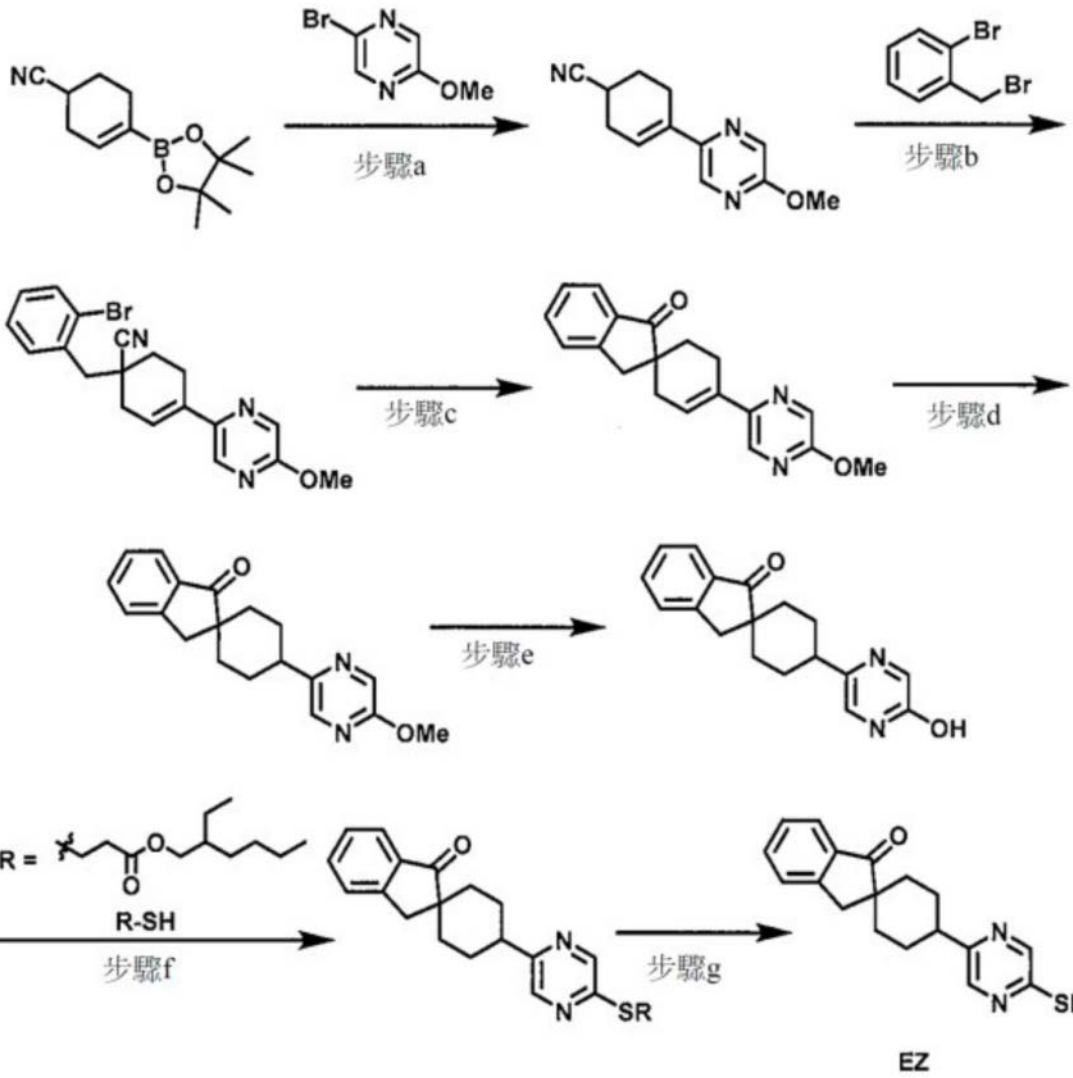
EY

[1114] 步骤a:在75℃下向1-(4-甲氧基苯甲基)-1H-吡唑-4,5-二胺(159g,485mmol)于EtOH(1.60L)中的经搅拌溶液中逐滴添加2-氧代丙酸(42.7g,485mmol,34.2mL)于EtOH(600mL)中的溶液,且在75℃下搅拌反应混合物1小时。随后浓缩反应混合物,得到残余物。通过管柱层析(石油醚/乙酸乙酯=5/1至0/1,R_f=0.20)纯化残余物,得到呈黄色固体状的粗产物(45.0g)。通过逆相HPLC(0.1%FA条件)进一步纯化粗产物,得到呈黄色固体状的1-(4-甲氧基苯甲基)-6-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-5-醇(12.0g,40.9mmol,8%产率)。LC-MS(ESI$^+$)m/z:271.2(M+H)$^+$;^{1}HNMR(400MHz,DMSO):δ12.14(s,1H),7.46(s,1H),7.18(d,J=8.8Hz,2H),6.86(d,J=8.8Hz 2H),5.42(s,2H),3.71(s,3H),2.39(s,3H)。

[1115] 步骤b:在0℃下向1-(4-甲氧基苯甲基)-6-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-5-醇(12.0g,44.4mmol)于1,4-二噁烷(220mL)中的溶液中逐滴添加$POCl_3$(37.7g,246mmol,22.9mL)。随后在80℃下搅拌混合物12小时。随后浓缩反应混合物,得到残余物。通过快速硅胶层析(石油醚/乙酸乙酯=20/0至5/1,R_f=0.50)纯化残余物,得到呈黄色固体状的5-氯-1-(4-甲氧基苯甲基)-6-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪(6.00g,20.7mmol,47%产率)。LC-MS(ESI$^+$)m/z:289.2(M+H)$^+$;^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$):δ8.12(s,1H),7.32(d,J=8.4Hz,2H),6.85(d,J=6.8Hz,2H),5.59(s,2H),3.78(s,3H),2.81(s,3H)。

[1116] 步骤c:将5-氯-1-(4-甲氧基苯甲基)-6-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪于CF_3COOH(47.4g,416mmol,30.8mL)中的溶液在70℃下搅拌5小时。随后真空浓缩反应混合物且将残余物溶解于水(200mL)中。用饱和$NaHCO_3$(200mL)将pH调整至8,且用乙酸乙酯(500mL×3)萃取混合物。经合并的有机层用盐水(200mL×2)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤且浓缩,得到呈黄色固体状的粗产物。通过逆相HPLC(0.1%HCl条件)纯化粗产物,得到呈淡黄色固体状的5-氯-6-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪(1.40g,8.24mmol,40%产率)。LC-MS(ESI$^+$)m/z:169.2(M+H)$^+$;^{1}HNMR(400MHz,DMSO):δ14.10(s,1H),8.34(s,1H),2.69(s,1H)。

[1117] 4-(5-巯基吡嗪-2-基)螺[环己烷-1,2'-茚]-1'(3'H)-酮,中间物EZ



[1118]

[1119] 步骤a:将2-溴-5-甲氧基吡嗪(5.08g,26.9mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)环己-3-烯-1-甲腈(6.00g,25.7mmol,CAS编号1310384-20-3)、K_2CO_3(10.6g,77.1mmol)及Pd(dppf)Cl_2(1.88g,2.57mmol,CAS编号72287-26-4)于二噁烷(150.00mL)及H_2O(15.00mL)中的混合物在N_2氛围下在100℃下搅拌12小时。随后浓缩反应混合物且添加H_2O(200mL)。混合物用乙酸乙酯(300mL×3)萃取,且经合并的有机层用盐水(500mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且浓缩,得到残余物。通过快速硅胶层析(石油醚:乙酸乙酯=100:0至100:30)纯化残余物,得到呈白色固体状的4-(5-甲氧基吡嗪-2-基)环己-3-烯-1-甲腈(4.80g,87%产率)。LC-MS(ESI$^+$)m/z:216.0(M+H)$^+$。

[1120] 步骤b:将4-(5-甲氧基吡嗪-2-基)环己-3-烯-1-甲腈(1.90g,8.82mmol)及1-溴-2-(溴甲基)苯(2.42g,9.70mmol,CAS编号3433-80-5)溶解于THF(200mL)中。随后,在-10℃下向混合物中逐滴添加LDA(4.85mL,9.70mmol,2M于THF中)。在0℃下搅拌混合物0.5小时,随后使混合物升温至25℃后保持1小时。在-10℃下向混合物中逐滴添加另一批LDA(4.41mL,8.82mmol,2M于THF中)。在0℃下搅拌混合物0.5小时,随后使混合物升温至25℃后保持1小时。通过添加饱和NH_4Cl(200mL)来淬灭经合并的反应混合物。混合物用乙酸乙酯(200mL×3)萃取,且经合并的有机层用盐水(200mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且浓缩,得到残余物。通过快速硅胶层析(石油醚:乙酸乙酯=100:0至100:20)纯化残余物,得到呈

黄色固体状的1-[(2-溴苯基)甲基]-4-(5-甲氧基吡嗪-2-基)环己-3-烯-1-甲腈(3.00g,89%产率)。LC-MS(ESI+)m/z:383.7,385.7(M+H)$^+$。

[1121] 步骤c:将1-[(2-溴苯基)甲基]-4-(5-甲氧基吡嗪-2-基)环己-3-烯-1-甲腈(3.00g,7.80mmol)、$PdCl_2(AmPhos)_2$(276mg,390μmol,CAS编号887919-35-9)及TEA(4.31mL,31.2mmol)放入DMA(50.00mL)及H_2O(1.00mL)中。将反应混合物抽成真空且使用N_2再填充三次。在120℃下搅拌反应混合物12小时。随后浓缩混合物,得到残余物。通过快速硅胶层析(石油醚:乙酸乙酯=100:0至100:20)纯化残余物,得到呈黄色油状物的4-(5-甲氧基吡嗪-2-基)-1',3'-二氢螺[环己烷-1,2'-茚]-3-烯-3'-酮(2.20g,92%产率)。LC-MS(ESI+)m/z:307.0(M+H)$^+$。

[1122] 步骤d:将4-(5-甲氧基吡嗪-2-基)-1',3'-二氢螺[环己烷-1,2'-茚]-3-烯-3'-酮(1.60g,5.22mmol)溶解于MeOH(90.0mL)及THF(10.0mL)中,随后添加10%Pd/C(160.0mg,湿)。将反应混合物抽成真空且使用H_2再填充三次。随后在H_2(15psi)下在25℃下搅拌反应混合物12小时。随后过滤混合物且浓缩滤液,得到残余物。通过快速硅胶层析(石油醚:乙酸乙酯=100:20)纯化残余物,得到呈无色油状物的4-(5-甲氧基吡嗪-2-基)-1',3'-二氢螺[环己烷-1,2'-茚]-3'-酮(1.20g,75%产率)。LC-MS(ESI+)m/z:308.9(M+H)$^+$。

[1123] 步骤e:将4-(5-甲氧基吡嗪-2-基)-1',3'-二氢螺[环己烷-1,2'-茚]-3'-酮(900.0mg,2.91mmol)放入HBr/AcOH(33%,15.0mL)中,且在100℃下搅拌反应混合物1小时。随后浓缩混合物,得到残余物。浓缩反应混合物并添加H_2O(10.0mL),随后用DCM(20.0mL×3)萃取溶液。经合并的有机层用盐水(30.0mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且浓缩,得到残余物。通过快速硅胶层析(DCM:MeOH=100:0至100:5)纯化残余物,得到呈黄色固体状的4-(5-羟基吡嗪-2-基)-1',3'-二氢螺[环己烷-1,2'-茚]-3'-酮(80.0mg,58%产率)。LC-MS(ESI+)m/z:295.1(M+H)$^+$。

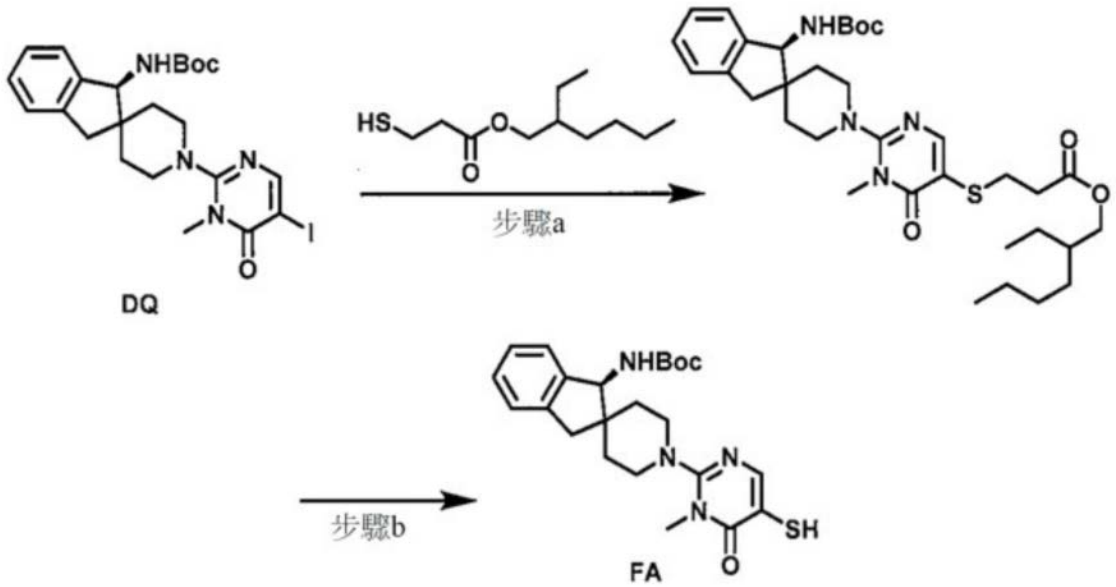
[1124] 步骤f:将4-(5-羟基吡嗪-2-基)螺[环己烷-1,2'-茚]-1'(3'H)-酮(500mg,1.69mmol)溶解于DMF(10mL)中。添加BOP(2.23g,5.06mmol)且在20℃下搅拌反应混合物5分钟。接下来,添加3-硫基丙酸2-乙基己酯(575μL,2.53mmol)及DBU(1.50mL,10.1mmol),且在20℃下搅拌反应混合物1小时。添加另外的3-硫基丙酸2-乙基己酯(1.91mL,8.45mmol),且在20℃下搅拌混合物12小时。随后用EtOAc(30mL)及H_2O(20mL)稀释混合物,且分离经分配的层。水相用乙酸乙酯(20mL×2)萃取,且经合并的有机层用盐水(30mL×3)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且浓缩,得到残余物。通过快速硅胶层析(石油醚/乙酸乙酯=100:0至100:15)纯化残余物,得到呈无色油状物的3-((5-(1'-氧代-1',3'-二氢螺[环己烷-1,2'-茚]-4-基)吡嗪-2-基)硫基)丙酸2-乙基己酯(410mg,49%产率)。LC-MS(ESI$^+$)m/z:495.2(M+H)$^+$。

[1125] 步骤g:将3-((5-(1'-氧代-1',3'-二氢螺[环己烷-1,2'-茚]-4-基)吡嗪-2-基)硫基)丙酸2-乙基己酯(220.0mg,444μmol)溶解于THF(1.00mL)中。将反应混合物冷却至-78℃,且在N_2下经10分钟逐滴添加t-BuOK(1.33mL,1.33mmol,1M于THF中)。随后在-78℃下搅拌反应混合物20分钟。随后在-78℃下,反应混合物用DCM(30mL)稀释且用HCl/MeOH(2N)酸化至pH=6。用H_2O(20mL)及盐水(20ml)洗涤混合物。有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤且浓缩,得到呈黄色固体状的4-(5-巯基吡嗪-2-基)螺[环己烷-1,2'-茚]-1'(3'H)-酮(137.0mg,441μmol,100%粗产率)。LC-MS(ESI+)m/z:311.0(M+H)$^+$。

[1126] N-[(3S)-1'-(1-甲基-6-氧代-5-硫基-1,6-二氢嘧啶-2-基)-1,3-二氢螺[茚-2,

4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯,中间物FA

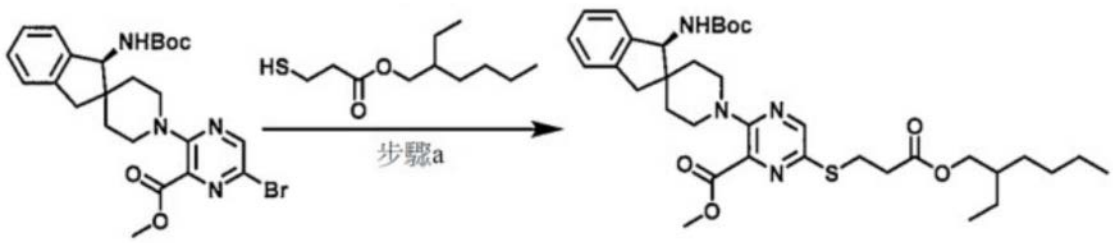
[1127]



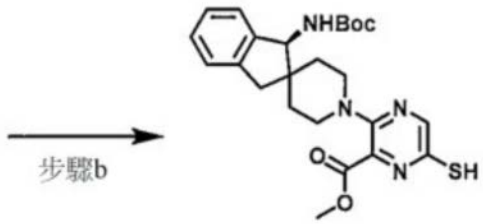
[1128] 步骤a:将N-[(3S)-1'-(5-碘-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-2-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(400.0mg,745μmol,中间物DQ)、$Pd_2(dba)_3$(68.2mg,74μmol)、XantPhos(86.2mg,149μmol)、丁酸2-乙基己酯(162.0mg,745μmol)及DIPEA(367μL,2.2mmol)于二噁烷(10.00mL)中的混合物在N_2氛围下在100℃下搅拌12小时。浓缩混合物且通过硅胶层析(乙酸乙酯/石油醚=0%至60%)纯化,得到呈黄色油状物的3-({2-[(3S)-3-{[(叔丁氧基)羰基]胺基}-1,3-二氢螺[茚-2,4′-哌啶]-1'-基]-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-5-基}磺酰基)丙酸2-乙基己酯(236.0mg,51%产率)。LC-MS(ESI+)m/z:627.3$(M+H)^+$。

[1129] 步骤b:在-78℃下经10分钟向3-({2-[(3S)-3-{[(叔丁氧基)羰基]胺基}-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基]-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-5-基}磺酰基)丙酸2-乙基己酯(236.0mg,376μmol)于无水THF(1.50mL)中的混合物中添加t-BuOK(1.12mL,1.1mmol,1M于THF中)。在N_2氛围下在-78℃下搅拌混合物0.5小时。随后在-78℃下,反应混合物用DCM(30mL)稀释且用HCl/EtOAc(2N,1.00mL)酸化至pH=6。混合物用盐水(20mL)洗涤,且有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤且浓缩,得到呈红色油状物的N-[(3S)-1'-(1-甲基-6-氧代-5-硫基-1,6-二氢嘧啶-2-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(120.0mg,72%粗产率)。LC-MS(ESI^+)m/z:443.1$(M+H)^+$。

[1130] 3-[(3S)-3-{[(叔丁氧基)羰基]胺基}-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基]-6-硫基吡嗪-2-甲酸甲酯,中间物FB



[1131] DN

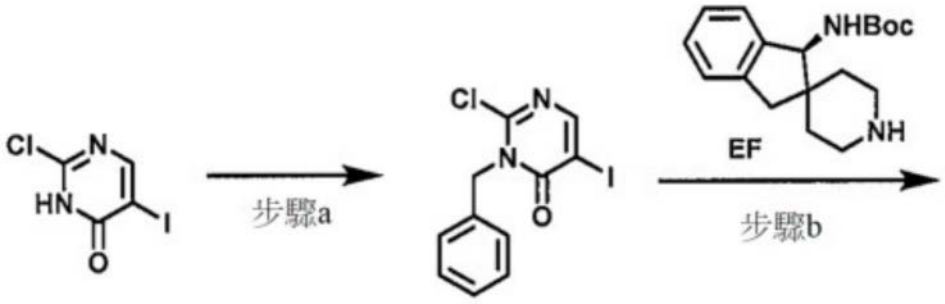


FB

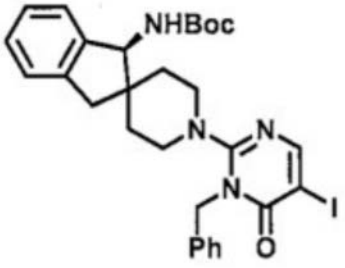
[1132] 步骤a:将6-溴-3-[(3S)-3-{[(叔丁氧基)羰基]胺基}-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基]吡嗪-2-甲酸甲酯(500mg,966μmol,中间物DN)、3-硫基丙酸2-乙基己酯(231mg,1.06mmol)、$Pd_2(dba)_3$(88.4mg,96.6μmol)、Xantphos(111mg,193μmol)及DIPEA(249mg,1.93mmol)放入二噁烷(20mL)中。将反应混合物抽成真空且使用N_2再填充3次,且随后在100℃下搅拌10小时。随后浓缩反应混合物,添加H_2O(20mL),且用乙酸乙酯(30mL×3)萃取溶液。经合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且浓缩,得到残余物。通过快速硅胶层析(石油醚:乙酸乙酯=100:40)纯化残余物,得到呈黄色油状物的3-[(3S)-3-{[(叔丁氧基)羰基]胺基}-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基]-6-({3-[(2-乙基己基)氧基]-3-氧代丙基}硫基)吡嗪-2-甲酸甲酯(450mg,71%产率)。LC-MS(ESI+)m/z:655.3(M+H)+。

[1133] 步骤b:将化合物3-[(3S)-3-{[(叔丁氧基)羰基]胺基}-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基]-6-({3-[(2-乙基己基)氧基]-3-氧代丙基}硫基)吡嗪-2-甲酸甲酯(250.0mg,381.0μmol)溶解于THF(1.5mL)中。将反应混合物冷却至-78℃,且在N_2下经10分钟逐滴添加t-BuOK(1.14mL,1.1mmol,1M于THF中)。在-78℃下搅拌反应混合物0.5小时。在-78℃下,将反应混合物用DCM(20mL)稀释且用HCl/MeOH(4N)酸化至pH=5至6。用H_2O(20mL)及盐水(20ml)洗涤混合物。有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤且浓缩,得到3-[(3S)-3-{[(叔丁氧基)羰基]胺基}-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基]-6-硫基吡嗪-2-甲酸酯(179.0mg,100%粗产率)。

[1134] N-[(3S)-1'-(1-苯甲基-5-碘-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-2-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯,中间物FC



[1135]

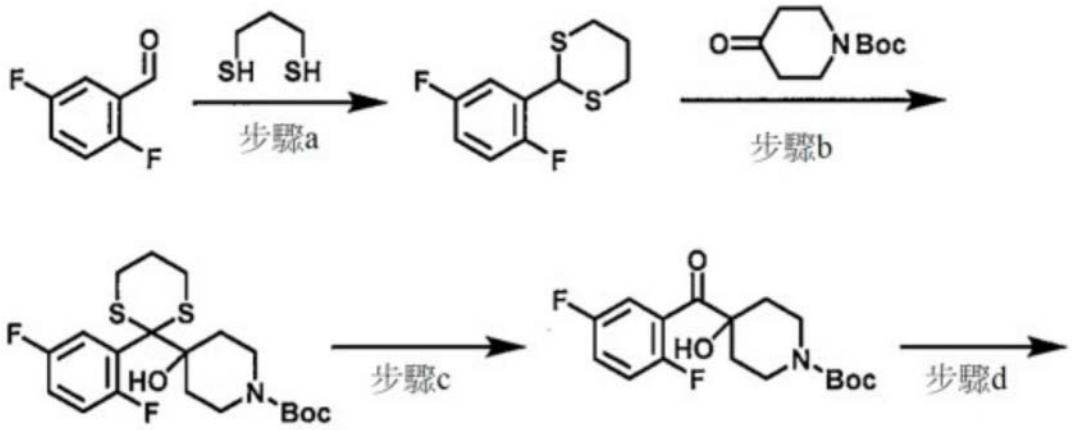


FC

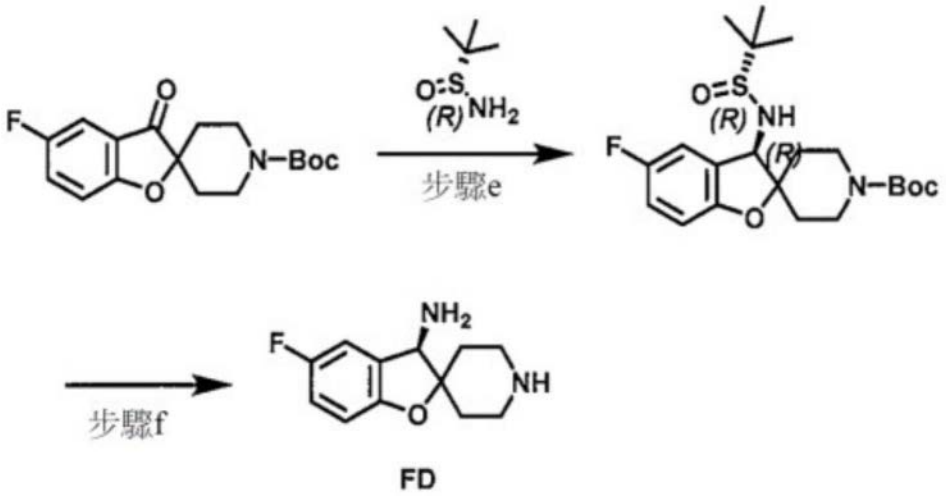
[1136] 步骤a:在DMF(40mL)中添加2-氯-5-碘-3,4-二氢嘧啶-4-酮(1.5g,5.8mmol,经由中间物DP的步骤a合成)、K_2CO_3(2.4g,17.5mmol)及苯甲基溴(2.0g,11.6mmol)。在50℃下搅拌反应混合物2小时。混合物用EtOAc(100mL)稀释,用H_2O(40mL×2)、盐水(20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且浓缩,得到残余物。通过快速硅胶层析(石油醚:乙酸乙酯=100:0至100:20)纯化残余物,得到呈黄色油状物的3-苯甲基-2-氯-5-碘-3,4-二氢嘧啶-4-酮(750.0mg,2.2mmol,37%产率)。LC-MS(ESI$^+$)m/z:346.8(M+H)$^+$。

[1137] 步骤b:将3-苯甲基-2-氯-5-碘-3,4-二氢嘧啶-4-酮(750.0mg,2.2mmol)、N-[(3S)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(783.0mg,2.6mmol,中间物EF)及TEA(1.5mL,10.8mmol)放入DMF(15mL)中。将反应混合物抽成真空且使用N_2再填充三次,随后在70℃下搅拌反应混合物2小时。反应混合物随后用水(40mL)稀释,且用EtOAc(80mL×2)萃取。有机层用H_2O(40mL)及盐水(40mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且浓缩。通过快速硅胶层析(20g管柱,0%至30%的EtOAc/石油醚)纯化残余物,得到呈白色固体状的N-[(3S)-1'-(1-苯甲基-5-碘-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-2-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(730.0mg,1.2mmol,55%产率)。LC-MS(ESI$^+$)m/z:613.1(M+H)$^+$。

[1138] (R)-5-氟-3H-螺[苯并呋喃-2,4'-哌啶]-3-胺,中间物FD



[1139]



[1140] 步骤a:在0℃下向丙烷-1,3-二硫醇(119g,1.11mol,111mL)及2,5-二氟苯甲醛(150g,1.06mol,114mL)于DCM(750mL)中的溶液中逐滴添加$BF_3.Et_2O$(78.0g,263mmol,67.8mL,48%溶液)。随后在25℃下搅拌反应物1小时。反应混合物随后用水(500mL)稀释且用CH_2Cl_2(500mL×3)萃取,且真空浓缩有机层。将残余物在石油醚(400mL)中浆化且通过过滤收集,得到呈白色固体状的2-(2,5-二氟苯基)-1,3-二噻烷(180g,774mmol,73%产率)。^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$):δ7.36(dd,J_{ab}=2.8Hz,J_{ac}=8.4Hz,H),7.02-6.97(m,2H),5.50(s,1H),3.15-3.08(m,2H),2.95-2.91(m,2H),2.21-2.17(m,H),1.97-1.93(m,H)。

[1141] 步骤b:将2-(2,5-二氟苯基)-1,3-二噻烷(100g,430mmol)于THF(400mL)中的溶液冷却至-50至-40℃。随后在-50至-40℃下向混合物中添加LDA(2M,258mL),且使混合物升温至-30至-20℃后保持1小时。随后将混合物冷却至-50至-40℃,且向混合物中逐滴添加4-氧代哌啶-1-甲酸叔丁酯(90.0g,451mmol)于THF(200mL)中的溶液。添加后,在-50至-40℃下再搅拌混合物1小时。随后在25℃下,混合物用饱和NH_4Cl(600mL)淬灭且用乙酸乙酯(400mL×2)萃取。有机相经Na_2SO_4干燥,过滤且真空浓缩滤液,得到粗产物。在25℃下用石油醚(400mL)湿磨粗产物1小时,且随后过滤。真空干燥残余物,得到呈白色固体状的4-(2-(2,5-二氟苯基)-1,3-二噻烷-2-基)-4-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯(132g,286mmol,67%产率)。LC-MS(ESI$^+$)m/z:332.1(M-100)$^+$;^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$):δ7.85-7.80(m,H),7.05-7.00(m,2H),3.91(s,2H),2.97(s,2H),2.86-2.81(m,2H),2.66-2.61(m,2H),2.55(s,H),1.90-1.87(m,2H),1.79(t,J=16.4Hz,3H),1.41(s,9H)。

[1142] 步骤c:在0℃下向4-(2-(2,5-二氟苯基)-1,3-二噻烷-2-基)-4-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯(147g,318mmol)、吡啶(50.4g,637mmol,51.4mL)、TBAB(20.56g,63.77mmol)于H_2O(73.5mL)及CH_2Cl_2(735mL)中的溶液中添加吡啶-HBr_3(203g,637mmol)。随后在25℃下搅拌混合物2小时。随后将溶液倾入水(750mL)中且用CH_2Cl_2(500mL×3)萃取。经合并的有机层用盐水(500mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,随后过滤。真空浓缩滤液,得到呈黄色固体状的4-(2,5-二氟苯甲酰基)-4-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯(109g,定量粗产率)。

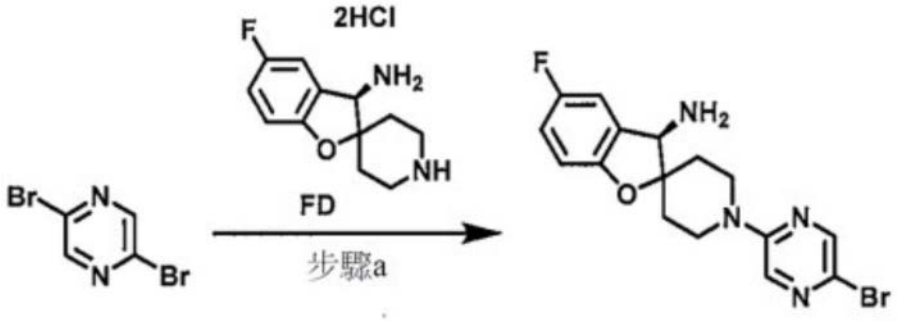
[1143] 步骤d:在25℃下向4-(2,5-二氟苯甲酰基)-4-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯(109g,319mmol)于二噁烷(440mL)中的混合物中添加t-BuOK(53.7g,478mmol)。随后在70℃下搅拌混合物2小时。随后将溶液倾入水(1.00L)中且用乙酸乙酯(500mL×3)萃取。经合并的有机层用盐水(500mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,随后过滤且减压蒸发。通过管柱层析(SiO_2,石油醚:乙酸乙酯=1:0至8:1,R_f=0.30,石油醚:乙酸乙酯=3:1)纯化粗产物。用石油醚(50.0mL)进一步湿磨混合物,得到呈淡黄色固体状的5-氟-3-氧代-3H-螺[苯并呋喃-2,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁酯(32.0g,93.1mmol,29%产率)。LC-MS(ESI+)m/z:265.8$(M-55)^+$;^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$):δ7.38-7.32(m,H),7.32-7.27(m,H),7.12(dd,J_{ab}=4.0Hz,J_{ac}=9.2Hz,H),4.15(s,2H),3.22(s,2H),1.98-1.90(m,2H),1.61(d,J=13.6Hz,2H),1.50(s,9H)。

[1144] 步骤e:在25℃下向5-氟-3-氧代-3H-螺[苯并呋喃-2,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁酯(31.0g,90.2mmol)于2-甲基四氢呋喃(217mL)中的溶液中添加$Ti(OEt)_4$(61.8g,271mmol,56.1mL)及(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(21.9g,180mmol)。随后在90℃下搅拌混合物18小时。随后将反应混合物冷却至0℃,且在0至10℃下添加$LiBH_4$(2.94g,134.9mmol),并且在0至10℃下搅拌混合物2小时。通过在0至10℃下添加甲醇(15.0mL)而淬灭混合物并添加2-[2-[双(2-羟乙基)胺基]乙基-(2-羟乙基)胺基]乙醇(50.0g),且在25℃下搅拌混合物30分钟。向混合物中添加10%柠檬酸溶液(800mL),且用乙酸乙酯(400mL×3)萃取溶液。经合并的有机层用盐水(80.0mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,随后经由SiO_2过滤且减压蒸发,得到黄色油状物。通过管柱层析(SiO_2,石油醚:乙酸乙酯=10:1至2:1,R_f=0.30、0.35)纯化黄色油状物,得到黄色固体。将黄色固体在甲基叔丁基醚(120mL)中浆化并过滤,得到白色固体。通过管柱层析(SiO_2,石油醚:乙酸乙酯=10:1至2:1,R_f=0.30)纯化白色固体,得到呈白色固体状的(R)-3-(((R)-叔丁基亚磺酰基)胺基)-5-氟-3H-螺[苯并呋喃-2,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁酯(15.0g,34.4mmol,38%产率)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO):δ7.06-7.01(m,H),6.82(dd,J=4.00Hz,J=8.40Hz,H),6.13(d,J=10.80Hz,H),4.65(d,J=10.40Hz,H),4.01-3.88(m,H),3.04(s,H),1.85-1.69(m,4H),1.42(s,9H),1.19(s,9H)。

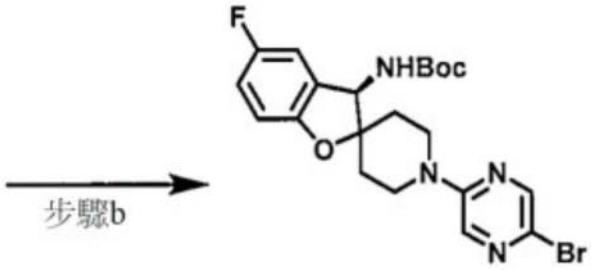
[1145] 步骤f:在25℃下向(R)-3-(((R)-叔丁基亚磺酰基)胺基)-5-氟-3H-螺[苯并呋喃-2,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁酯(16.0g,37.5mmol)于甲醇(32.0mL)中的混合物中添加HCl/MeOH(4.00M,80.0mL),且在25℃下搅拌混合物2小时。随后真空浓缩反应混合物,得到白色固体。将白色固体在乙酸乙酯(50.0mL)中浆化,过滤,且真空干燥滤饼,得到呈白色固体状的(R)-5-氟-3H-螺[苯并呋喃-2,4'-哌啶]-3-胺(10.0g,33.3mmol,89%产率,2HCl)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO):δ9.71(d,J=8.00Hz,H),9.39(d,J=9.20Hz,H),9.18(s,H),9.39(dd,J=2.40Hz,J=8.00Hz,H),7.20-7.15(m,H),9.39(d,J=9.20Hz,H),9.39(dd,J=4.00Hz,J=8.80Hz,H),4.75(s,H),4.75(s,H),3.42(d,J=12.80Hz,H),3.21(d,J=12.00Hz,H),3.03(s,2H),2.43-2.37(m,H),2.17(d,J=13.20Hz,H),1.99(d,J=12.40Hz,H),1.87(d,J=

12.40Hz,H)。

[1146] N-[(3R)-1'-(5-溴吡嗪-2-基)-5-氟-3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯,中间物FE



[1147]

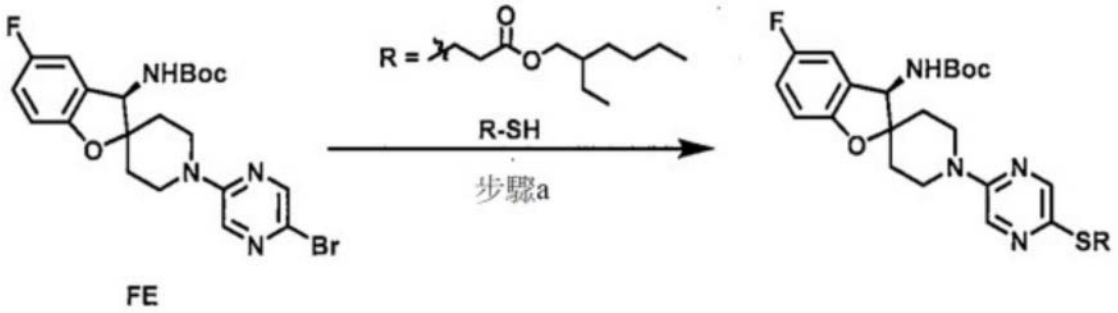


FE

[1148] 步骤a:将2,5-二溴吡嗪(200.0mg,0.8mmol,CAS编号23229-25-6)、(3R)-5-氟-3H-螺[1-苯并呋喃-2,4′-哌啶]-3-胺二盐酸盐(272.0mg,0.9mmol,中间物FD)及TEA(580μL,4.2mmol)于DMF(10mL)中的混合物在80℃下搅拌2.5小时。粗产物溶液直接用于下一步骤中。LC-MS(ESI$^+$)m/z:361.6(M-NH_2)$^+$。

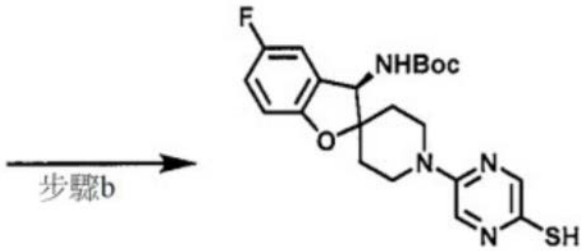
[1149] 步骤b:在15℃下向(R)-1'-(5-溴吡嗪-2-基)-5-氟-3H-螺[苯并呋喃-2,4′-哌啶]-3-胺(318.0mg,0.8mmol)于DMF(10mL)中的粗产物溶液中添加Boc_2O(383μL,1.7mmol)。在15℃下搅拌反应混合物12小时。反应混合物随后用水(30mL)稀释,且用EtOAc(50mL×2)萃取。有机层用H_2O(40mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且浓缩。通过快速硅胶层析(20g管柱,0%至10%的EtOAc/石油醚)纯化残余物,得到呈黄色固体状的N-[(3R)-1'-(5-溴吡嗪-2-基)-5-氟-3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(270.0mg,0.6mmol,两个步骤的产率67%)。LC-MS(ESI$^+$)m/z:479.0(M+H)$^+$。

[1150] N-[(3R)-5-氟-1'-(5-硫基吡嗪-2-基)-3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯,中间物FF



FE

[1151]

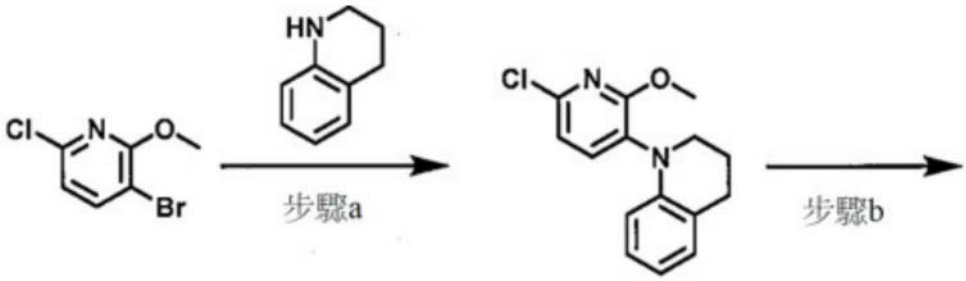


FF

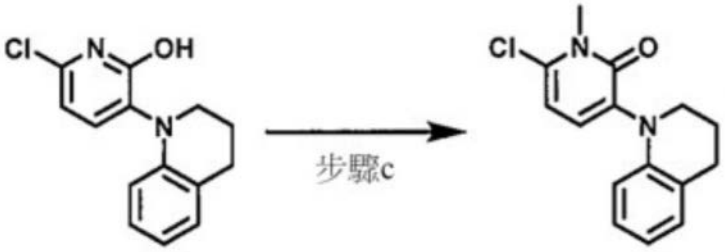
[1152] 步骤a:将N-[(3R)-1'-(5-溴吡嗪-2-基)-5-氟-3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(270.0mg,0.6mmol,中间物FE)、3-硫基丙酸2-乙基己酯(135.0mg,0.6mmol,CAS编号50448-95-8)、$Pd_2(dba)_3$(51.5mg,0.06mmol)、XantPhos(65.1mg,0.1mmol)及DIPEA(276μL,1.7mmol)于二噁烷(10mL)中的混合物在N_2氛围下在100℃下搅拌12小时。将反应混合物倾入H_2O(20mL)中且用EtOAc(40mL×2)萃取。经合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且减压浓缩,得到残余物。通过硅胶层析(乙酸乙酯/石油醚=0%至15%)纯化残余物,得到呈黄色固体状的3-({5-[(3R)-3-{[(叔丁氧基)羰基]胺基}-5-氟-3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-1'-基]吡嗪-2-基}磺酰基)丙酸2-乙基己酯(220.0mg,0.4mmol,63%产率)。LC-MS(ESI+)m/z:617.2$(M+H)^+$。

[1153] 步骤b:在-78℃下经10分钟向3-({5-[(3R)-3-{[(叔丁氧基)羰基]胺基}-5-氟-3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-1'-基]吡嗪-2-基}磺酰基)丙酸2-乙基己酯(220.0mg,0.4mmol)于无水THF(1.5mL)中的混合物中添加t-BuOK(1.1mL,1.1mmol,1M于THF中),且在N_2氛围下在-78℃下搅拌所得混合物0.5小时。随后在-78℃下,反应混合物用DCM(30mL)稀释且用HCl/EtOAc(2N,1mL)酸化至pH=6。用H_2O(20mL)及盐水(20ml)洗涤混合物。有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤且浓缩,得到呈红色油状物的N-[(3R)-5-氟-1'-(5-硫基吡嗪-2-基)-3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(154.0mg,100%粗产率)。

[1154] 6-氯-1-甲基-3-(1,2,3,4-四氢喹啉-1-基)-1,2-二氢吡啶-2-酮,中间物FG



[1155]



FG

[1156] 步骤a:将3-溴-6-氯-2-甲氧基吡啶(1.0g,4.5mmol,CAS编号1211526-62-3)、1,2,3,4-四氢喹啉(656.0mg,4.9mmol,CAS编号25448-04-8)、$Pd_2(dba)_3$(616.0mg,0.7mmol)、t-BuONa(646.0mg,6.7mmol)及XantPhos(1.6g,2.7mmol)的混合物添加至甲苯(30mL)中。将反应混合物抽成真空且使用N_2再填充三次,并且在100℃下搅拌反应混合物12小时。随后过滤反应混合物且用EtOAc(80mL×2)洗涤。用H_2O(30mL×2)洗涤滤过物,且有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤且浓缩。通过快速硅胶层析(40g管柱,0%至5%的EtOAc/石油醚)纯化残余物,得到呈黄色油状物的1-(6-氯-2-甲氧基吡啶-3-基)-1,2,3,4-四氢喹啉(1.3g,4.5mmol,101%粗产率)。LC-MS(ESI+)m/z:274.9$(M+H)^+$。

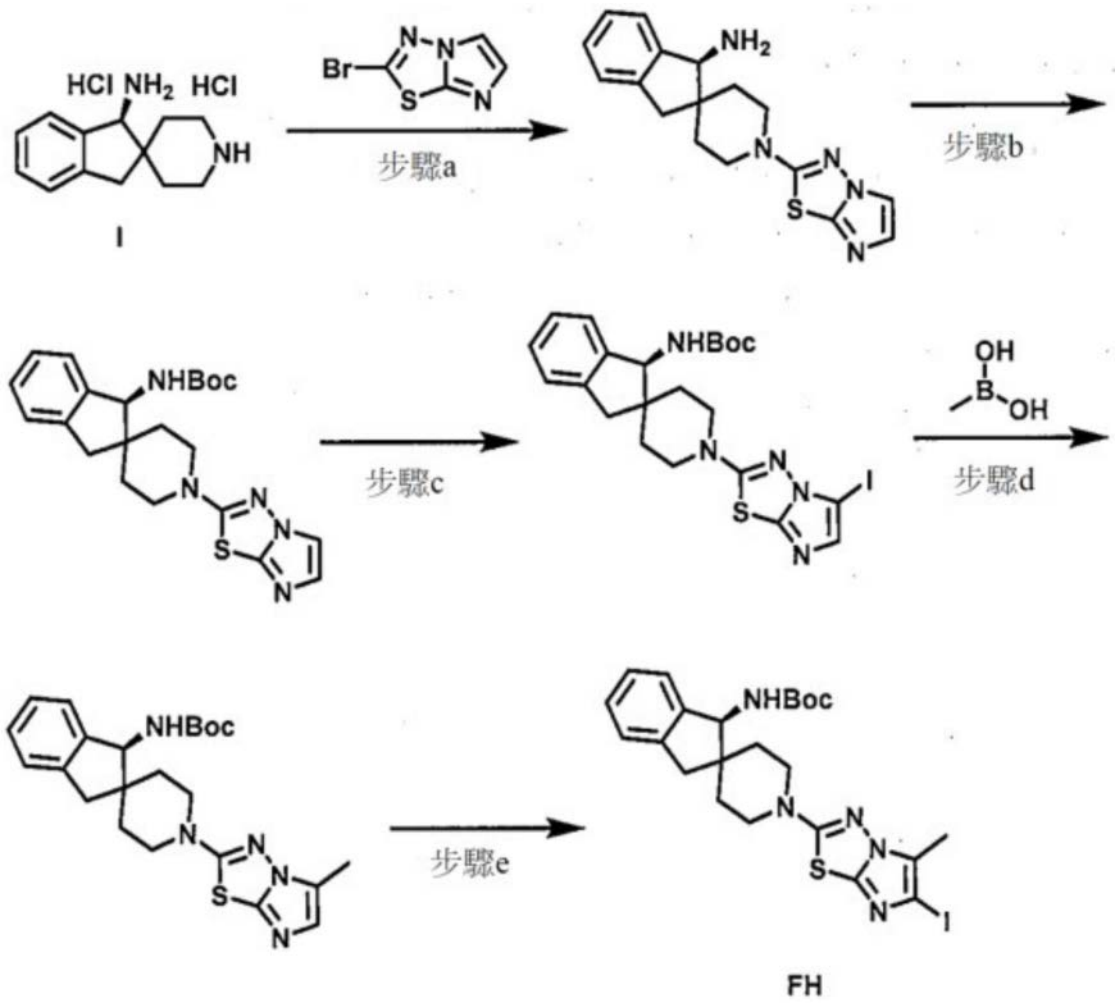
[1157] 步骤b:将1-(6-氯-2-甲氧基吡啶-3-基)-1,2,3,4-四氢喹啉(1.3g,4.5mmol)及TMSI(6.5mL,45.3mmol)于DCM(20mL)中的混合物在50℃下搅拌12小时。随后添加另外的TMSI(6.5mL,45.3mmol),且在50℃下搅拌所得混合物50小时。反应混合物随后用DCM(60mL)及H_2O(40mL)稀释,且用DCM(50mL×2)萃取。有机层用盐水(20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且浓缩。通过快速硅胶层析(20g管柱,0%至10%的EtOAc/石油醚)纯化残余物,得到呈黄色固体状的6-氯-3-(1,2,3,4-四氢喹啉-1-基)吡啶-2-醇(550.0mg,2.1mmol,47%产率)。LC-MS(ESI^+)m/z:260.9$(M+H)^+$。

[1158] 步骤c:在N_2氛围、0℃下向NaH(166.0mg,4.2mmol,于矿物油中的60%分散液)于DMF(10mL)中的溶液中添加6-氯-3-(1,2,3,4-四氢喹啉-1-基)吡啶-2-醇(550.0mg,2.1mmol)。在0℃下搅拌混合物20分钟,随后添加碘甲烷(326μL,5.3mmol),且使混合物升温至15℃并在N_2氛围下在此温度下搅拌1小时。混合物随后用MeOH(1mL)淬灭,用H_2O(40mL)稀释,且水相用乙酸乙酯(100mL×3)萃取。经合并的有机层用水(30mL×2)洗涤,接着用盐水(20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且浓缩,得到残余物。通过快速硅胶层析(20g管柱,乙酸乙酯/石油醚=0/100至30/100)纯化残余物,得到呈黄色油状物的6-氯-1-甲基-3-(1,2,3,4-四氢喹啉-1-基)-1,2-二氢吡啶-2-酮(400.0mg,1.5mmol,69%产率)。LC-MS(ESI+)m/z:275.0$(M+H)^+$。

[1159] (S)-(1'-(6-碘-5-甲基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-2-基)-1,3-二氢螺[茚-2,

4'-哌啶]-1-基)胺基甲酸叔丁酯,中间物FH

[1160]



[1161] 步骤a:将2-溴咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑(3.0g,14.7mmol,CAS编号1137142-58-5)、(1S)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-胺二盐酸盐(4.04g,14.7mmol,中间物I)及DIPEA(12.8mL,73.5mmol)于DMF(50.0mL)中的混合物在100℃下搅拌3小时。反应混合物直接用于下一步骤。LC-MS(ESI+)m/z:326.2$(M+H)^+$。

[1162] 步骤b:向(1S)-1'-{咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-2-基}-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-胺(4.7g,14.4mmol)于DMF(50.0mL)中的混合物中添加$(Boc)_2O$(4.94mL,21.6mmol),且在20℃下搅拌所得混合物1小时。混合物随后用乙酸乙酯(150.0mL)稀释且用H_2O(80.0mL×3)洗涤。有机相用盐水(50.0mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且真空浓缩,得到残余物。通过硅胶层析(乙酸乙酯/石油醚=0%至75%)纯化残余物,得到呈白色固体状的N-[(1S)-1'-{咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-2-基}-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-基]胺基甲酸叔丁酯(4.10g,9.63mmol,2个步骤的产率67%)。LC-MS(ESI+)m/z:426.0$(M+H)^+$。

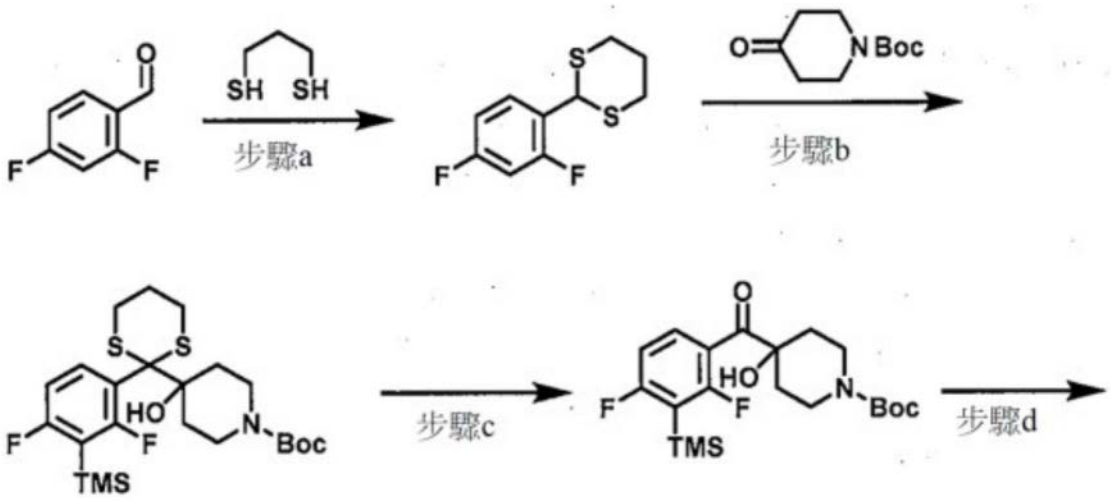
[1163] 步骤c:向N-[(1S)-1'-{咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-2-基}-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-基]胺基甲酸叔丁酯(2.0g,4.69mmol)于DMF(30.0mL)中的0℃混合物中添加NIS(1.15g,5.15mmol),且在0℃下搅拌所得混合物3.5小时。混合物随后用乙酸乙酯(80.0mL)稀释且用H_2O(50.0mL×2)洗涤。有机相用盐水(30.0mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且真空浓缩,得到残余物。通过硅胶层析(乙酸乙酯/石油醚=0%至45%)纯化残余物,得到呈黄色固体状的N-[(1S)-1'-{5-碘咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-2-基}-1,3-二氢螺

[茚-2,4'-哌啶]-1-基]胺基甲酸叔丁酯(1.75g,3.17mmol,68%产率)。少量双碘化产物亦在反应期间形成,且在纯化期间移除。LC-MS(ESI+)m/z:551.9$(M+H)^+$。

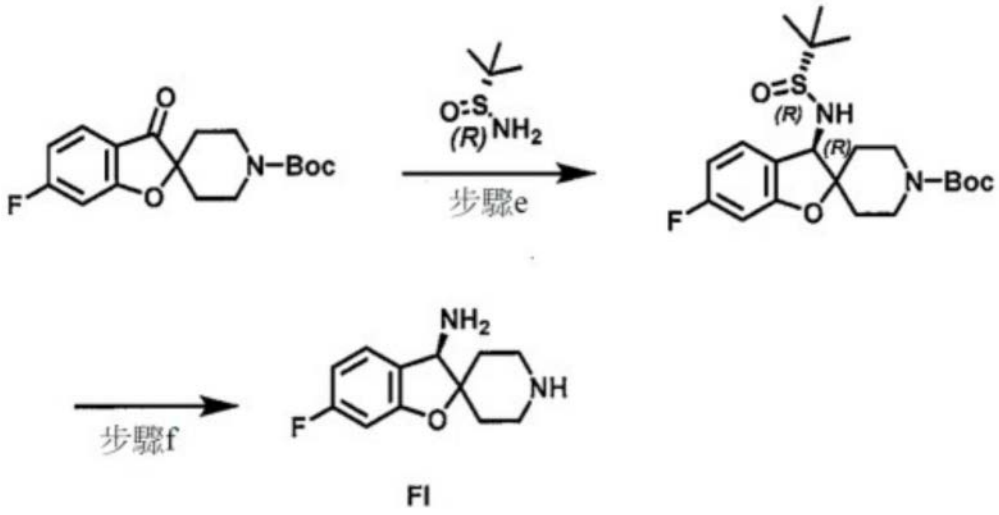
[1164] 步骤d:将N-[(1S)-1'-{5-碘咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-2-基}-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-基]胺基甲酸叔丁酯(1.7g,3.08mmol)、甲基硼酸(921mg,15.4mmol)、Cs_2CO_3(2.00g,6.16mmol)及$Pd(PPh_3)_4$(355mg,308μmol)于1,4-二噁烷(20.0mL)中的混合物在N_2氛围、135℃下在微波照射下搅拌1小时。随后真空浓缩混合物,得到残余物,将其溶解于乙酸乙酯(30.0mL)中,用H_2O(20.0mL×2)及盐水(15.0mL)洗涤。有机相经无水Na_2SO_4干燥,过滤且真空浓缩,得到残余物,通过硅胶层析(乙酸乙酯/石油醚=0%至95%)对其进行纯化,得到呈黄色固体状的N-[(1S)-1'-{5-甲基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-2-基}-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-基]胺基甲酸叔丁酯(780mg,1.77mmol,57%产率)。LC-MS(ESI+)m/z:440.2$(M+H)^+$。

[1165] 步骤e:将N-[(1S)-1'-{5-甲基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-2-基}-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-基]胺基甲酸叔丁酯(1.3g,1.77mmol,纯度:60%)及NIS(595mg,2.65mmol)于DMF(15.0mL)中的混合物在15℃下搅拌1.5小时。混合物随后用乙酸乙酯(50.0mL)稀释且用H_2O(25.0mL×3)洗涤。有机相用盐水(20.0mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且真空浓缩,得到残余物。通过硅胶层析(乙酸乙酯/石油醚=0%至40%)纯化残余物,得到呈黄色固体状的N-[(1S)-1'-{6-碘-5-甲基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-2-基}-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-基]胺基甲酸叔丁酯(460mg,813μmol,46%产率)。LC-MS(ESI+)m/z:566.0$(M+H)^+$。

[1166] (R)-6-氟-3H-螺[苯并呋喃-2,4'-哌啶]-3-胺,中间物FI



[1167]



FI

[1168] 步骤a:在0℃下向2,4-二氟苯甲醛(150g,1.06mol,114mL)及丙烷-1,3-二硫醇(119g,1.11mol,111mL)于CH_2Cl_2(750mL)中的溶液中逐滴添加$BF_3.Et_2O$(78.0g,263mmol,67.8mL,48%溶液)。随后在25℃下搅拌反应物1小时。反应混合物随后用水(500mL)淬灭且用CH_2Cl_2(300mL×2)萃取。有机层经Na_2SO_4干燥,过滤且真空浓缩滤液。将残余物在石油醚(50.0mL)中浆化且通过过滤收集,得到呈白色固体状的2-(2,4-二氟苯基)-1,3-二噻烷(192g,826mmol,78%产率)。LC-MS(ESI^+)m/z:233.0$(M+H)^+$;^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$):δ7.61-7.55(m,H),6.88-6.81(m,H),6.80-6.77(m,H),5.47(s,1H),3.12-3.05(m,2H),2.91-2.88(m,2H),2.18-2.13(m,H),1.92-1.89(m,H)。

[1169] 步骤b:将2-(2,4-二氟苯基)-1,3-二噻烷(123g,529mmol)于THF(615mL)中的溶液冷却至-50至-40℃。在-50至-40℃下向混合物中添加LDA(2M,317mL)。随后使混合物升温至-30至-20℃后保持1小时。接下来,将混合物冷却至-50至-40℃,并且向混合物中逐滴添加TMSCl(60.4g,555mmol,70.5mL)。添加后,在-50至-40℃下再搅拌混合物1小时。在-50至-40℃下向混合物中添加另外的LDA(2M,397mL)。随后使混合物升温至-30至-20℃后保持1小时。随后将混合物冷却至-50至-40℃,且在-50至-40℃下向混合物中添加4-氧代哌啶-1-甲酸叔丁酯(110g,555mmol)于THF(246mL)中的溶液。在-50至-40℃下搅拌混合物1小时。随后在25℃下,混合物用NH_4Cl水溶液(1.50L)淬灭且用乙酸乙酯(1.00L×2)萃取。有机相经

Na_2SO_4干燥,过滤且真空浓缩滤液,得到粗产物。通过管柱层析(SiO_2,石油醚:乙酸乙酯=1:0至10:1,石油醚:乙酸乙酯=3:1,R_f=0.45)纯化混合物,得到呈黄色油状物的4-(2-(2,4-二氟-3-(三甲基硅烷基)苯基)-1,3-二噻烷-2-基)-4-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯(234g,459mmol,87%产率)。LC-MS(ESI$^+$)m/z:504.2(M+H)$^+$;^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$):δ7.98-7.92(m,H),6.77(t,J=8.0Hz,H),3.81(s,2H),2.88(s,2H),2.74(t,J=7.2Hz,2H),2.52-2.45(m,2H),1.78-1.75(m,2H),1.64-1.60(t,J=7.2Hz,4H),1.31(s,9H),0.26(s,9H)。

[1170] 步骤c:在0℃下向4-(2-(2,4-二氟-3-(三甲基硅烷基)苯基)-1,3-二噻烷-2-基)-4-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯(210g,412mmol)、吡啶(65.2g,824mmol,66.5mL)及TBAB(26.5g,82.4mmol)于CH_2Cl_2(1.05L)及H_2O(105mL)中的溶液中添加吡啶-HBr_3(263g,824mmol)。随后在25℃下搅拌混合物2小时。将溶液倾入水(1.50L)中且用CH_2Cl_2(800mL×3)萃取。经合并的有机层用盐水(1.50L)洗涤,经Na_2SO_4干燥,随后过滤且真空浓缩滤液,得到呈棕色油状物的4-(2,4-二氟-3-(三甲基硅烷基)苯甲酰基)-4-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯(171g,定量粗产率)。LC-MS(ESI$^+$)m/z:313.9(M-100)$^+$。

[1171] 步骤d:在25℃下向4-(2,4-二氟-3-(三甲基硅烷基)苯甲酰基)-4-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯(171g,413mmol)于二噁烷(650mL)中的溶液中添加t-BuOK(69.6g,620mmol)。随后在70℃下搅拌混合物2小时。将溶液倾入水(1.00L)中且用乙酸乙酯(800mL×3)萃取。经合并的有机层用盐水(1.00L)洗涤,经Na_2SO_4干燥,随后过滤且减压蒸发。通过管柱层析(SiO_2,石油醚:乙酸乙酯=100:1至25:1,R_f=0.30,石油醚:乙酸乙酯=3:1)纯化粗产物,得到呈黄色固体状的6-氟-3-氧代-3H-螺[苯并呋喃-2,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁酯(52.0g,160mmol,39%产率)。LC-MS(ESI$^+$)m/z:222.1(M-100)$^+$;^{1}HNMR(400MHz,DMSO):δ7.78(dd,J_{ab}=2.0Hz,J_{ac}=8.4Hz,H),7.27(dd,J_{ab}=2.0Hz,J_{ac}=9.6Hz,H),7.07-7.04(m,H),4.00(d,J=13.6Hz,2H),3.14(s,2H),2.88(s,2H),2.74(t,J=7.2Hz,2H),1.74-1.64(m,4H),1.43(s,9H)。

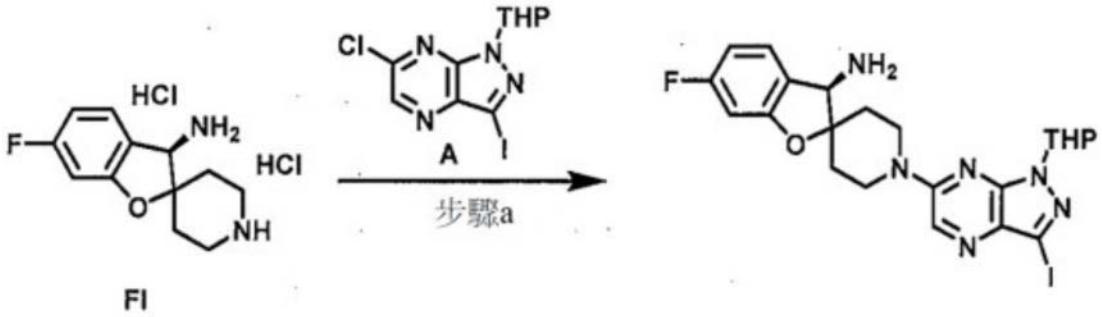
[1172] 步骤e:在15℃下向6-氟-3-氧代-3H-螺[苯并呋喃-2,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁酯(40.0g,123mmol)于2-Me-THF(80.0mL)中的溶液中添加$Ti(OEt)_4$(84.5g,370mmol,76.9mL)及(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(29.9g,247mmol)。随后在90℃下搅拌混合物18小时。接下来,在0℃下向混合物中添加$LiBH_4$(2.96g,135mmol),且在15℃下搅拌混合物2小时。通过0℃的MeOH(20.0mL)淬灭溶液并添加2-[2-[双(2-羟乙基)胺基]乙基-(2-羟乙基)胺基]乙醇(40.0g),且在15℃下搅拌混合物1小时。混合物用0.5N HCl调整至pH=1且用乙酸乙酯(600mL×3)萃取。有机层用盐水(800mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,随后经由SiO_2过滤且真空浓缩滤液。随后用MTBE(100mL)湿磨混合物,得到呈白色固体状的(R)-3-(((R)-叔丁基亚磺酰基)胺基)-6-氟-3H-螺[苯并呋喃-2,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁酯(27.0g,62.1mmol,50%产率)。LC-MS(ESI$^+$)m/z:371.1(M-55)$^+$;^{1}HNMR(400MHz,DMSO):δ7.26(t,J=6.4Hz,H),6.75(dd,J_{ab}=2.4Hz,J_{ac}=9.6Hz,2H),6.09(d,J=10.4Hz,H),4.61(d,J=10.4Hz,H),3.96(t,J=16.8Hz,2H),3.04(s,2H),1.89-1.82(m,4H),1.42(s,9H),1.17(s,9H)。

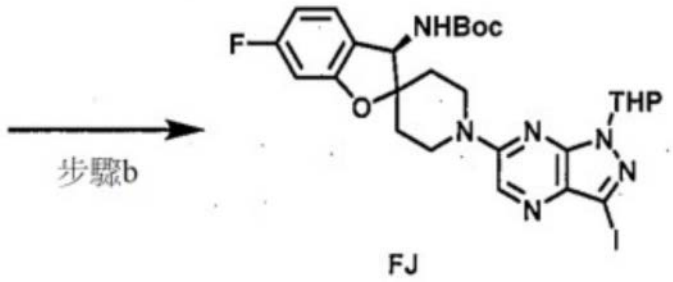
[1173] 步骤f:在15℃下向(R)-3-(((R)-叔丁基亚磺酰基)胺基)-6-氟-3H-螺[苯并呋喃-2,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁酯(15.0g,34.5mmol)于MeOH(30.0mL)中的溶液中添加HCl/MeOH(4M,75.0mL),且在15℃下搅拌混合物1小时。真空浓缩混合物。在15℃下用石油醚:乙酸乙酯=3:1(40.0mL)湿磨粗产物1小时,得到呈白色固体状的(R)-6-氟-3H-螺[苯并呋喃-2,

4'-哌啶]-3-胺(10.08g,34.1mmol,99%产率,2HCl)。LC-MS(ESI$^+$)m/z:347.8(M-16)$^+$;^{1}HNMR(400MHz,DMSO):δ9.58(s,H),9.36(s,H),9.03(s,3H),7.79(dd,J_{ab}=5.6Hz,J_{ac}=8.0Hz,H),6.90-6.83(m,2H),4.72(s,H),3.43(s,H),3.24(d,J=12.8Hz,H),3.06(s,H),2.50-2.41(m,H),2.19(d,J=12.4Hz,H),2.02-2.00(m,H),1.91(d,J=1.6Hz,H)。

[1174] N-[(3R)-6-氟-1'-[3-碘-1-(氧杂环己烷-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基]-3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯,中间物FJ

[1175]

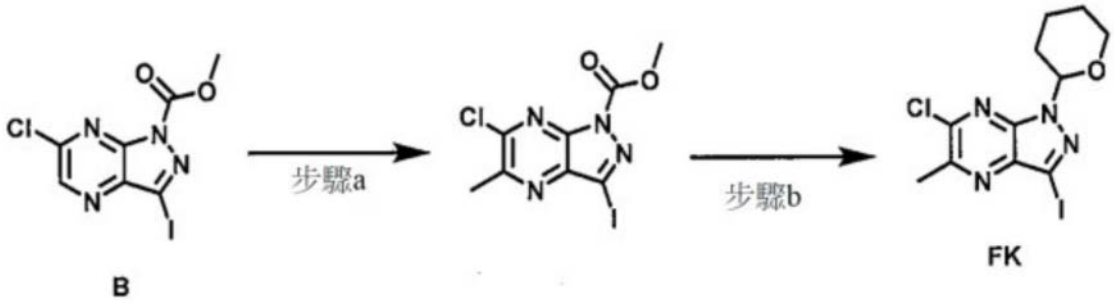




[1176] 步骤a:将(3R)-6-氟-3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-3-胺二盐酸盐(800.0mg,2.7mmol,中间物FI)、6-氯-3-碘-1-(氧杂环己烷-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪(1.03g,2.8mmol,中间物A)及TEA(1.86mL,13.5mmol)于DMF(25.0mL)中的混合物在80℃下搅拌3小时。将反应混合物冷却至室温,且其不经进一步纯化即直接用于下一步骤中。LC-MS(ESI$^+$)m/z:551.0(M+H)$^+$。

[1177] 步骤b:向(3R)-6-氟-1'-[3-碘-1-(氧杂环己烷-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基]-3H-螺[1-苯并呋喃-2,4′-哌啶]-3-胺(1.45g,2.6mmol)于DMF(25.0mL)中的混合物中添加(Boc)$_2$0(1.20mL,5.3mmol),且在15℃下搅拌混合物2小时。混合物随后用乙酸乙酯(70.0mL)稀释且用$H_2$0(30.0mL×3)洗涤。有机相用盐水(20.0mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且真空浓缩,得到残余物。通过硅胶层析(乙酸乙酯/石油醚,0%至40%)纯化残余物,得到呈白色固体状的N-[(3R)-6-氟-1'-[3-碘-1-(氧杂环己烷-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基]-3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(1.30g,76%产率)。LC-MS(ESI$^+$)m/z:651.1(M+H)$^+$。

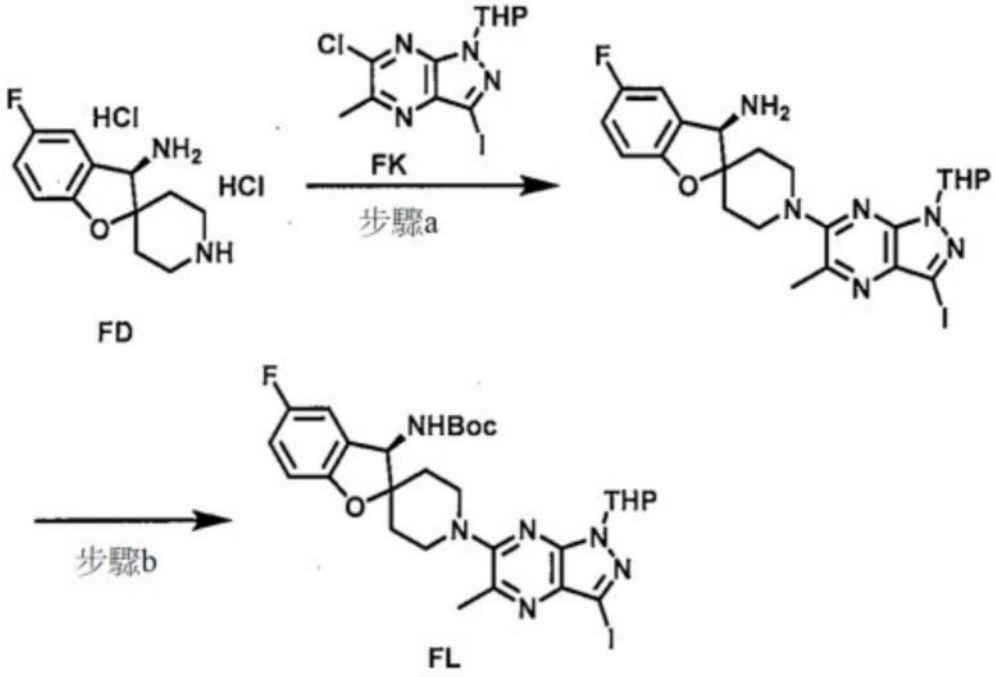
[1178] 6-氯-3-碘-5-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪,中间物FK

[1179] 

[1180] 步骤a:在70℃下向6-氯-3-碘-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-甲酸甲酯(10.0g,29.5mmol,中间物B)及过硫酸铵(20.2g,88.6mmol,19.3mL)于CH_3CN(100mL)及H_2O(50.0mL)中的混合物中逐滴添加乙酸(8.87g,148mmol,8.45mL)及$AgNO_3$(50.2g,295mmol)于CH_3CN(40.0mL)及H_2O(20.0mL)中的溶液,随后在70至90℃下搅拌混合物10分钟。随后将混合物冷却至室温,且用饱和$NaHCO_3$溶液调整至pH=8。随后过滤混合物,且用DCM(200mL×3)萃取滤液。经合并的有机层用盐水(200mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤且减压浓缩,得到呈黄色固体状的6-氯-3-碘-5-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-甲酸甲酯(33.0g,65.5mmol,55.5%产率)。LC-MS(ESI$^+$)m/z:352.9(M+H)$^+$;^{1}HNMR(400MHz,DMSO):δ4.07(s,3H),2.75(s,3H)。

[1181] 步骤b:在25℃下向6-氯-3-碘-5-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-甲酸甲酯(28.0g,55.6mmol)于DCM(300mL)中的溶液中添加哌啶(5.21g,61.2mmol,6.04mL),且在25℃下搅拌混合物1小时。随后在25℃下向混合物中添加TsOH.H_2O(13.8g,72.3mmol)及DHP(4.68g,55.6mmol,5.08mL),且在25℃下搅拌混合物1小时。随后用饱和$NaHCO_3$溶液(10.0mL×2)及盐水(100mL)洗涤混合物。有机层经Na_2SO_4干燥,过滤且浓缩,且通过管柱层析(SiO_2,石油醚:乙酸乙酯=20:1至10:1,R_f=0.80)纯化残余物,得到呈白色固体状的6-氯-3-碘-5-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪(11.0g,27.2mmol,48%产率)。LC-MS(ESI$^+$)m/z:379.0(M+H)$^+$;^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$):δ5.94(dd,J_1=2.4Hz,J_2=10Hz,1H),4.14-4.10(m,1H),3.83-3.76(m,1H),2.82(s,3H),2.70-2.59(m,1H),2.17-2.13(m,1H),1.99-1.96(m,1H),1.83-1.74(m,2H),1.65-1.63(m,1H)。

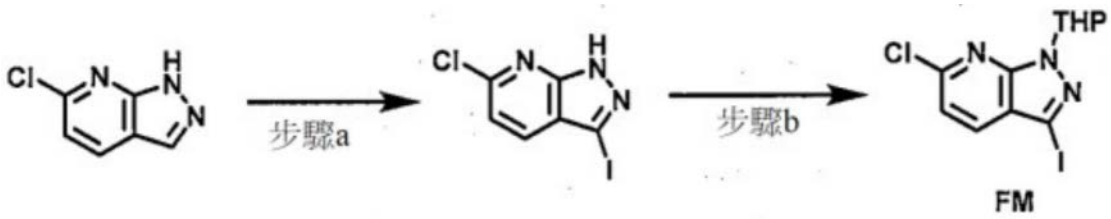
[1182] N-[(3R)-5-氟-1'-[3-碘-5-甲基-1-(氧杂环己烷-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基]-3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯,中间物FL

[1183] 

[1184] 步骤a:将(R)-5-氟-3H-螺[苯并呋喃-2,4'-哌啶]-3-胺二盐酸盐(350.0mg,1.2mmol,中间物FD)、6-氯-3-碘-5-甲基-1-(氧杂环己烷-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪(446.0mg,1.2mmol,中间物FK)及TEA(815.0μL,5.9mmol)于DMF(10.0mL)中的混合物在80℃下搅拌4小时。随后将反应混合物冷却至室温,且其不经进一步纯化即直接用于下一步骤中。LC-MS(ESI$^+$)m/z 565.0(M+H)$^+$。

[1185] 步骤b:向(3R)-5-氟-1'-[3-碘-5-甲基-1-(氧杂环己烷-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基]-3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-3-胺(650.0mg,1.2mmol)于DMF(10.0mL)中的混合物中添加(Boc)$_2$O(527.0μL,2.3mmol),且在15℃下搅拌混合物1小时。混合物随后用乙酸乙酯(40.0mL)稀释且用H_2O(25.0mL×3)洗涤。有机相用盐水(15.0mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且真空浓缩,得到残余物。通过硅胶层析(乙酸乙酯/石油醚=0%至25%)纯化残余物,得到呈黄色固体状的N-[(3R)-5-氟-1'-[3-碘-5-甲基-1-(氧杂环己烷-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基]-3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(520.0mg,68%产率)。LC-MS(ESI$^+$)m/z:665.0(M+H)$^+$。

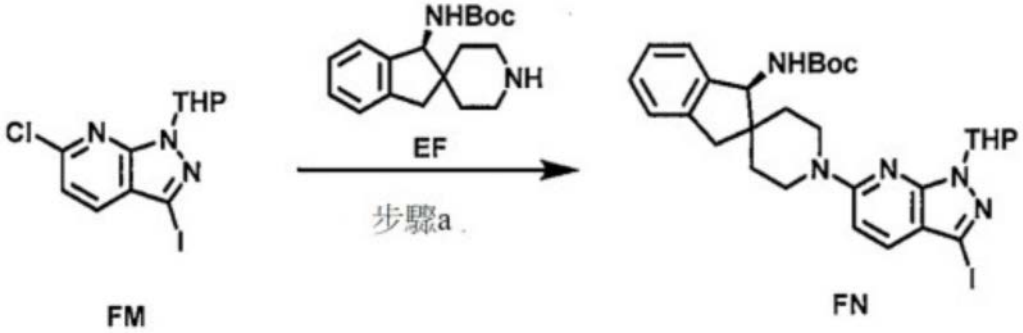
[1186] 6-氯-3-碘-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶,中间物FM

[1187] 

[1188] 步骤a:向6-氯-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶(350.0mg,2.3mmol,CAS编号63725-51-9)于DMF(15.0mL)中的混合物中添加NIS(764.0mg,3.4mmol),且在110℃下搅拌所得混合物12小时。随后用饱和Na_2SO_3(15.0mL)及饱和$NaHCO_3$(15.0mL)淬灭反应混合物,搅拌10分钟,随后添加H_2O(15.0mL),且搅拌混合物5分钟。随后通过过滤收集固体,用H_2O(50.0mL)洗涤且减压干燥,得到呈黄色固体状的6-氯-3-碘-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶(580.0mg,91%产率)。LC-MS(ESI$^+$)m/z 279.8(M+H)$^+$。

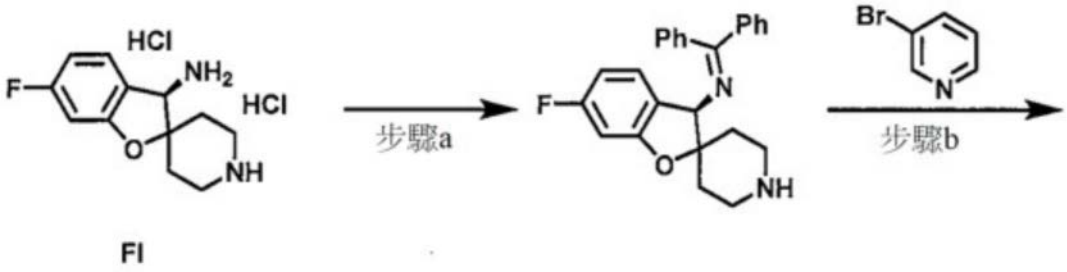
[1189] 步骤b:将6-氯-3-碘-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶(580.0mg,2.1mmol)、DHP(520.0mg,6.2mmol)及CSA(48.0mg,207.0μmol)于DCM(15.0mL)中的混合物在45℃下搅拌2小时。随后将混合物倾入饱和$NaHCO_3$(40.0mL)中且用DCM(25.0mL×3)萃取。有机相用盐水(20.0mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且真空浓缩,得到残余物。通过硅胶层析(乙酸乙酯/石油醚,0%至13%)纯化残余物,得到呈白色固体状的6-氯-3-碘-1-(氧杂环己烷-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶(640.0mg,85%产率)。LC-MS(ESI+)m/z 363.8(M+H)+。

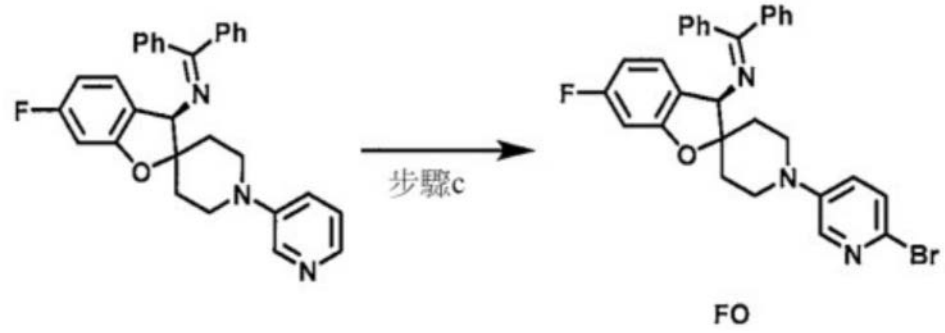
[1190] ((1S)-1'-(3-碘-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-基)胺基甲酸叔丁酯,中间物FN

[1191] 

[1192] 步骤a:将N-[(3S)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(520.0mg,1.7mmol,中间物EF)、6-氯-3-碘-1-(氧杂环己烷-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶(621.0mg,1.7mmol,中间物FM)及TEA(709.0μL,5.1mmol)于DMF(15.0mL)中的混合物在90℃下搅拌18小时。混合物随后用乙酸乙酯(40.0mL)稀释且用H_2O(20.0mL×3)洗涤。有机相用盐水(10.0mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且真空浓缩,得到残余物。通过硅胶层析(乙酸乙酯/石油醚=0%至23%)纯化残余物,得到呈黄色固体状的N-[(3S)-1'-[3-碘-1-(氧杂环己烷-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基]-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(290.0mg,27%产率)。LC-MS(ESI+)m/z 630.1(M+H)+。

[1193] N-[(3R)-1'-(6-溴吡啶-3-基)-6-氟-3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-3-基]-1,1-二苯基甲亚胺,中间物FO



[1194] 

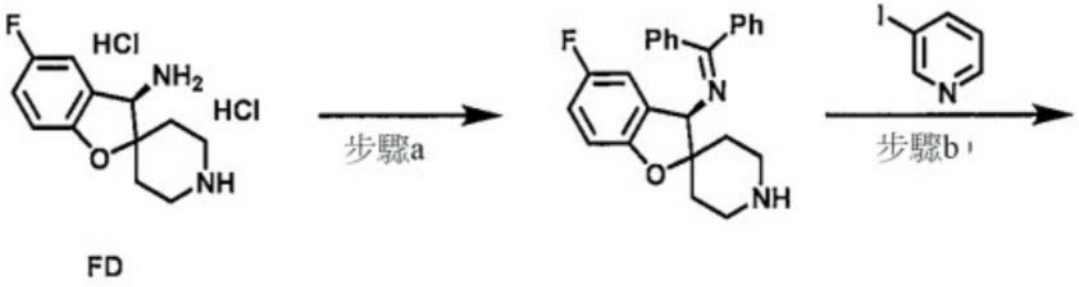
[1195] 步骤a:将(R)-6-氟-3H-螺[苯并呋喃-2,4'-哌啶]-3-胺二盐酸盐(600.0mg,2.0mmol,中间物FI)、二苯基甲亚胺(329.0mg,1.8mmol)及TEA(841.0μL,6.1mmol)于MeCN(30.0mL)中的混合物在80℃下搅拌12小时。随后减压浓缩反应混合物,得到残余物,通过硅胶层析(二氯甲烷:甲醇=0%至7%)对其进行纯化,得到呈白色固体状的(R)-N-(二苯基亚甲基)-6-氟-3H-螺[苯并呋喃-2,4'-哌啶]-3-胺(750.0mg,96%产率)。LC-MS(ESI$^+$)m/z:387.1(M+H)$^+$。

[1196] 步骤b:将(R)-N-(二苯基亚甲基)-6-氟-3H-螺[苯并呋喃-2,4'-哌啶]-3-胺(750.0mg,1.9mmol)、3-溴吡啶(458.0mg,2.9mmol)、Cs_2CO_3(1.58g,4.9mmol)及XantPhos-Pd-G4(186.0mg,194.0μmol)于甲苯(35.0mL)中的混合物在N_2氛围下在100℃下搅拌12小时。随后减压浓缩混合物,得到残余物,通过硅胶层析(乙酸乙酯/石油醚=0%至65%)对其进行纯化,得到呈黄色固体状的N-[(3R)-6-氟-1'-(吡啶-3-基)-3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-3-基]-1,1-二苯基甲亚胺(230.0mg,26%产率)。LC-MS(ESI$^+$)m/z:464.1(M+H)$^+$。

[1197] 步骤c:向N-[(3R)-6-氟-1'-(吡啶-3-基)-3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-3-基]-1,1-二苯基甲亚胺(230.0mg,496.0μmol)于MeCN(10.0mL)及DCM(5.0mL)中的0℃混合物中添加NBS(87.7mg,496.0μmol),且在0℃下搅拌所得混合物0.5小时。随后减压浓缩混合物,得到残余物,通过硅胶层析(乙酸乙酯/石油醚=0%至20%)对其进行纯化,得到呈白色固体状的N-[(3R)-1'-(6-溴吡啶-3-基)-6-氟-3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-3-基]-1,1-二苯基甲亚胺(230.0mg,85.5%产率)。LC-MS(ESI$^+$)m/z:544.0(M+H)$^+$;

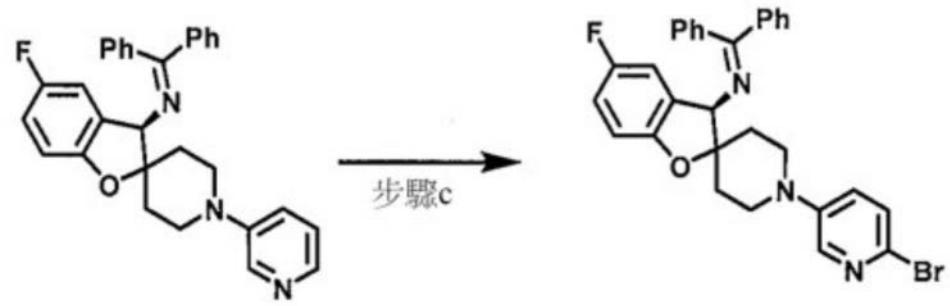
[1198] ^{1}HNMR(400MHz,甲醇-d_4):δ7.96(d,J=3.2Hz,1H),7.57-7.55(m,2H),7.47-7.39(m,3H),7.35-7.30(m,1H),7.27-7.21(m,3H),7.16-7.12(m,2H),7.04-7.01(m,1H),6.92-6.86(m,1H),6.53-6.46(m,2H),4.67(s,1H),3.46-3.41(m,1H),3.29-3.12(m,3H),2.32-2.28(m,1H),1.98-1.90(m,1H),1.74-1.69(m,1H),1.59-1.54(m,1H)。

[1199] N-[(3R)-1'-(6-溴吡啶-3-基)-6-氟-3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-3-基]-1,1-二苯基甲亚胺,中间物FP



FD

[1200]



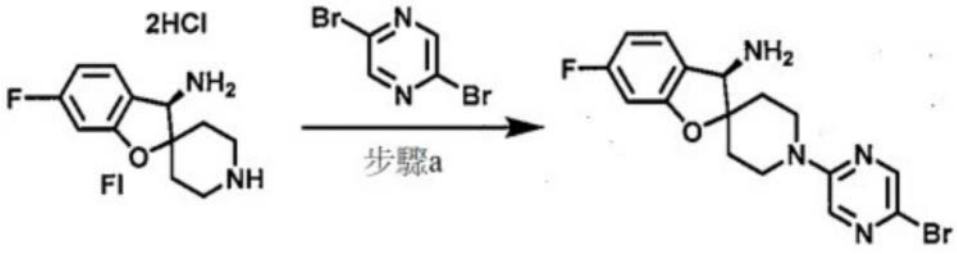
FP

[1201] 步骤a:向(3R)-5-氟-3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-3-胺(500.0mg,2.2mmol,中间物FD)于MeCN(5.00mL)中的溶液中添加TEA(678.0mg,6.7mmol),且在95℃下搅拌反应混合物1小时。接下来向反应混合物中添加二苯基甲亚胺(405.0mg,2.24mmol),且在95℃下搅拌反应物10小时。随后浓缩反应混合物且通过硅胶层析(DCM/MeOH=30/1至8/1)纯化残余物,得到呈白色固体状的(R)-N-(二苯基亚甲基)-5-氟-3H-螺[苯并呋喃-2,4'-哌啶]-3-胺(600mg,69%产率)。LC-MS(ESI^+)m/z:387.0$(M+H)^+$。

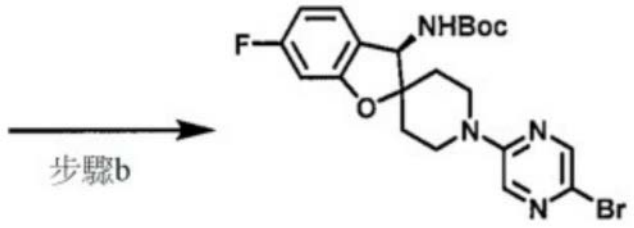
[1202] 步骤b:将N-[(3R)-5-氟-3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-3-基]-1,1-二苯基甲亚胺(600.0mg,1.5mmol)、$Pd_2(dba)_3$(141.0mg,0.15mmol)、t-BuONa(446.0mg,4.65mmol)、3-溴吡啶(489.0mg,3.1mmol)及BINAP(193.0mg,0.3mmol)于甲苯(5.00mL)中的混合物在N_2氛围下在100℃下搅拌12小时。随后浓缩混合物,得到残余物,通过硅胶层析(乙酸乙酯/石油醚=0%至70%)对其进行纯化,得到呈黄色固体状的N-[(3R)-5-氟-1'-(吡啶-3-基)-3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-3-基]-1,1-二苯基甲亚胺(700.0mg,97%产率)。LC-MS(ESI^+)m/z:464.1$(M+H)^+$。

[1203] 步骤c:在0℃下向N-[(3R)-6-氟-1'-(吡啶-3-基)-3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-3-基]-1,1-二苯基甲亚胺(300.0mg,0.6mmol)于MeCN(5.00mL)及DCM(2.50mL)中的混合物中添加NBS(114.0mg,0.6mmol),且在0℃下搅拌所得混合物0.5小时。随后浓缩反应混合物且通过硅胶层析(石油醚/EtOAc=30/1至1/1)纯化,得到呈黄色固体状的N-[(3R)-1'-(6-溴吡啶-3-基)-6-氟-3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-3-基]-1,1-二苯基甲亚胺(330.0mg,94%产率)。LC-MS(ESI^+)m/z:544.1$(M+H)^+$。

[1204] N-[(3R)-1'-(5-溴吡嗪-2-基)-6-氟-3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯,中间物FQ



[1205]



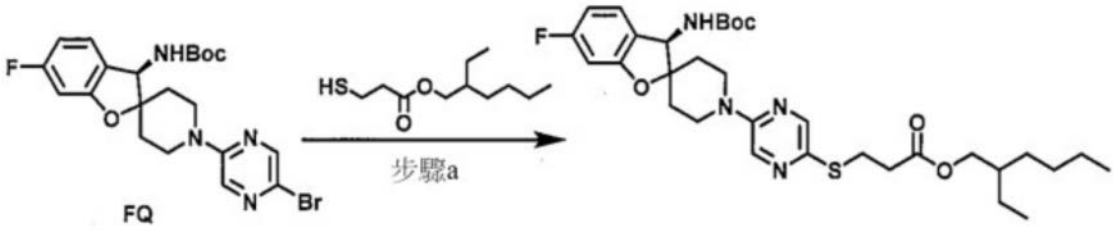
FQ

[1206] 步骤a:将2,5-二溴吡嗪(200.0mg,0.8mmol,CAS编号23229-25-6)、(3R)-6-氟-3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-3-胺二盐酸盐(272.0mg,0.9mmol,中间物FI)及TEA(580μL,4.2mmol)于DMF(10mL)中的混合物在80℃下搅拌2小时。将溶液冷却至室温,且其直接用于下一步骤中。LC-MS(ESI^+)m/z:361.8$(M-NH_2)^+$。

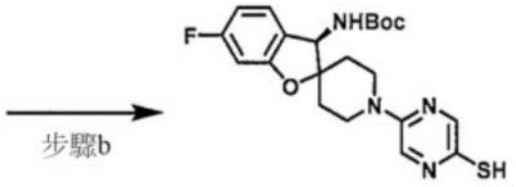
[1207] 步骤b:在15℃下向(3R)-1'-(5-溴吡嗪-2-基)-6-氟-3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-哌

啶]-3-胺(318.0mg,0.8mmol)于DMF(10mL)中的溶液中添加二碳酸二叔丁酯(383μL,1.7mmol),且在15℃下搅拌反应混合物12小时。反应混合物随后用水(30mL)稀释,且用EtOAc(50mL×2)萃取。有机层用H_2O(40mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且浓缩。通过快速硅胶层析(20g管柱,0%至10%的EtOAc/石油醚)纯化残余物,得到呈黄色固体状的N-[(3R)-1'-(5-溴吡嗪-2-基)-6-氟-3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(260.0mg,0.5mmol,两个步骤的产率65%)。LC-MS(ESI+)m/z:478.9(M+H)+。

[1208] N-[(3R)-6-氟-1'-(5-硫基吡嗪-2-基)-3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯,中间物FR



[1209]



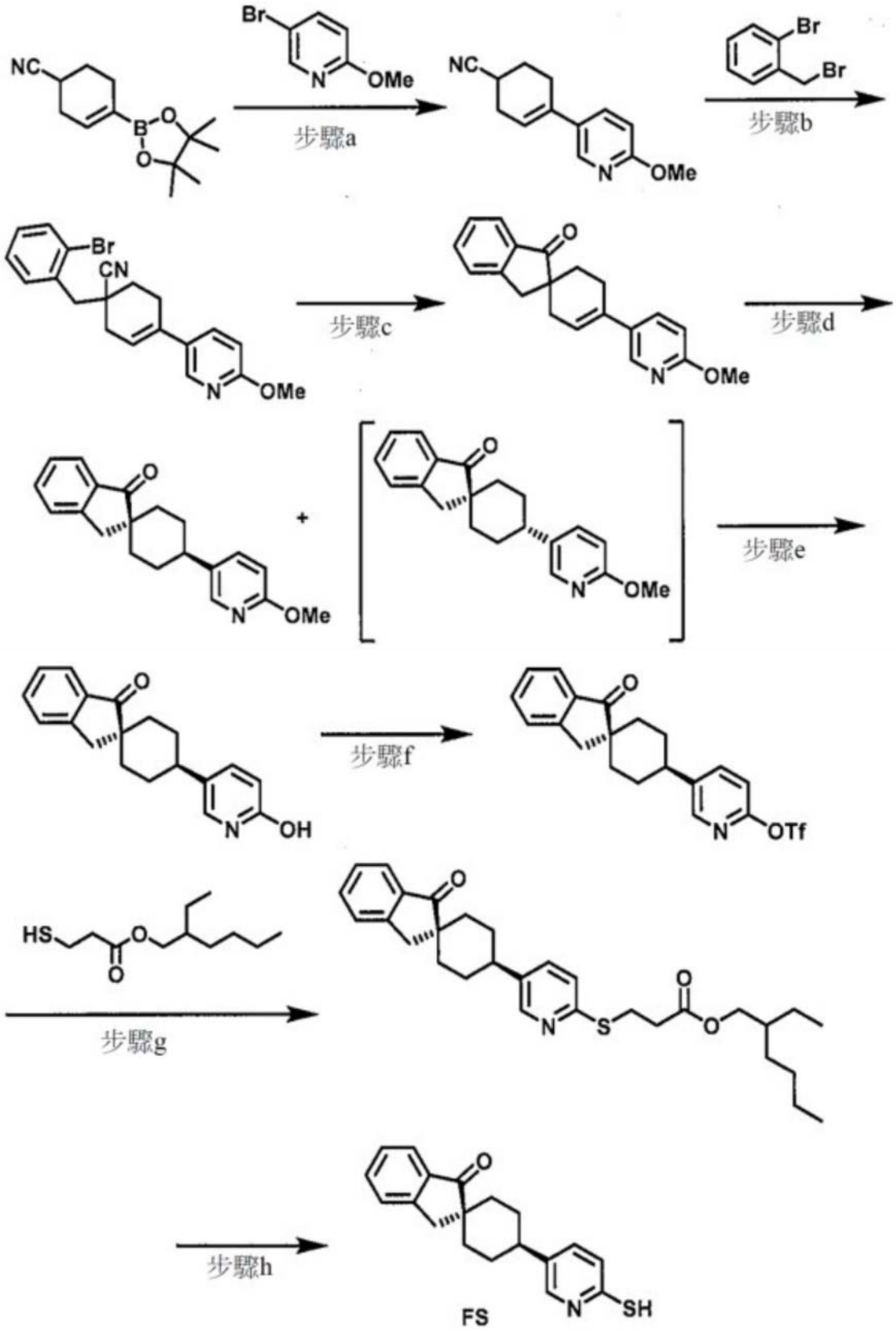
FR

[1210] 步骤a:将(1'-(5-溴吡嗪-2-基)-5-氟-3H-螺[苯并呋喃-2,4'-哌啶]-3-基)胺基甲酸(R)-叔丁酯(260.0mg,0.5mmol,中间物FQ)、3-硫基丙酸2-乙基己酯(130.0mg,0.6mmol,CAS编号50448-95-8)、$Pd_2(dba)_3$(49.6mg,0.05mmol)、XantPhos(62.7mg,0.11mmol)及DIPEA(265μL,1.6mmol)于二噁烷(10mL)中的混合物在N_2氛围下在100℃下搅拌12小时。随后将反应混合物倾入H_2O(20mL)中且用EtOAc(40mL×2)萃取。经合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且减压浓缩,得到残余物。通过硅胶层析(乙酸乙酯/石油醚=0%至15%)纯化残余物,得到呈黄色固体状的3-({5-[(3R)-3-{[(叔丁氧基)羰基]胺基}-6-氟-3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-1'-基]吡嗪-2-基}硫基)2-乙基己基丙酸甲酯(190.0mg,0.3mmol,57%产率)。LC-MS(ESI+)m/z:617.2(M+H)+。

[1211] 步骤b:在-78℃下经10分钟向3-({5-[(3R)-3-{[(叔丁氧基)羰基]胺基}-6-氟-3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-1'-基]吡嗪-2-基}磺酰基)丙酸2-乙基己酯(188.0mg,0.3mmol)于无水THF(1.5mL)中的混合物中添加t-BuOK(0.9mL,0.9mmol,1M于THF中),且在N_2氛围下在-78℃下搅拌所得混合物0.5小时。在-78℃下,反应混合物用DCM(30mL)稀释且用HCl/EtOAc(2N,1mL)酸化至pH=6。随后用H_2O(20mL)及盐水(20ml)洗涤混合物。有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤且浓缩,得到呈红色油状物的N-[(3R)-6-氟-1'-(5-硫基吡嗪-2-基)-3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(131.0mg,100%粗产率)。

[1212] (1s,4s)-4-(6-硫基吡啶-3-基)-1',3'-二氢螺[环己烷-1,2'-茚]-3'-酮,中间物FS

[1213]



[1214]

[1215] 步骤a:将4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)环己-3-烯-1-甲腈(4.5g,19.3mmol,CAS编号1310384-20-3)、5-溴-2-甲氧基吡啶(4.0g,21.2mmol,CAS编号13472-85-0)、K_2CO_3(5.3g,38.6mmol)及Pd(dppf)Cl_2(1.4g,1.9mmol)放入二噁烷(300mL)及H_2O(30mL)中。将反应混合物抽成真空且使用N_2再填充3次,并且在100℃下搅拌反应混合物

12小时。随后浓缩反应混合物并添加H_2O(100mL),且用EtOAc(150mL×3)萃取混合物。经合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且浓缩,得到残余物。通过快速硅胶层析(石油醚:乙酸乙酯=100:0至100:30)纯化残余物,得到呈白色固体状的4-(6-甲氧基吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲腈(3.8g,17.7mmol,92%产率)。LC-MS(ESI$^+$)m/z:215.1(M+H)$^+$。

[1216] 步骤b:将4-(6-甲氧基吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲腈(1.9g,8.9mmol)及1-溴-2-(溴甲基)苯(2.4g,9.7mmol,CAS编号3433-80-5)溶解于THF(200mL)中。随后在-10℃下向混合物中逐滴添加LDA(4.9mL,9.7mmol,2M于THF中)。在0℃下搅拌混合物0.5小时,随后使混合物升温至25℃后保持1小时。在-10℃下向混合物中逐滴添加另外的LDA(4.4mL,8.9mmol,2M于THF中)。在0℃下搅拌混合物0.5小时,随后使混合物升温至25℃后保持1小时。通过添加饱和NH_4Cl(100mL)来淬灭经合并的反应混合物。随后用乙酸乙酯(200mL×3)萃取混合物。经合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且浓缩,得到残余物。通过快速硅胶层析(石油醚:乙酸乙酯=100:0至100:20)纯化残余物,得到呈黄色油状物的1-[(2-溴苯基)甲基]-4-(6-甲氧基吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲腈(3.3g,经合并的产物)。

[1217] 步骤c:将1-[(2-溴苯基)甲基]-4-(6-甲氧基吡啶-3-基)环己-3-烯-1-甲腈(3.3g,8.6mmol)、$PdCl_2(AmPhos)_2$(304.0mg,0.4mmol,CAS编号887919-35-9)及TEA(4.8mL,34.4mmol)放入DMA(60mL)及H_2O(1.2mL)中。将反应混合物抽成真空且使用N_2再填充3次,并且在120℃下搅拌反应混合物12小时。浓缩混合物,得到残余物,通过快速硅胶层析(石油醚:乙酸乙酯=100:0至100:20)对其进行纯化,得到呈黄色固体状的4-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1',3'-二氢螺[环己烷-1,2'-茚]-3-烯-3'-酮(2.3g,88%产率)。LC-MS(ESI+)m/z:306.2(M+H)$^+$。

[1218] 步骤d:将4-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1',3'-二氢螺[环己烷-1,2'-茚]-3-烯-3'-酮(2.3g,7.5mmol)溶解于MeOH(100mL)及THF(6mL)中。随后添加10%Pd/C(300.0mg,湿),且将反应混合物抽成真空并使用H_2再填充3次。随后在H_2(50psi)下在25℃下搅拌反应混合物12小时。随后过滤混合物且浓缩滤液,得到残余物。通过快速硅胶层析(80g,乙酸乙酯/石油醚=0/100至18/100)纯化残余物,得到呈黄色固体状的(1s,4s)-4-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1',3'-二氢螺[环己烷-1,2'-茚]-3'-酮(1.02g,3.3mmol,44%产率)(LC-MS(ESI+)m/z:307.9(M+H)$^+$;^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.08(s,1H),7.73(d,J=7.6Hz,1H),7.65-7.56(m,2H),7.42-7.37(m,2H),6.73(d,J=8.4Hz,1H),3.93(s,3H),2.99(s,2H),2.61-2.59(m,1H),2.40-2.30(m,2H),1.97(br d,J=12.4Hz,2H),1.73-1.68(m,4H)以及呈黄色固体状的(1r,4r)-4-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1',3'-二氢螺[环己烷-1,2'-茚]-3'-酮(0.7g,2.3mmol,30%产率)。LC-MS(ESI+)m/z:307.9(M+H)$^+$。

[1219] 步骤e:向(1s,4s)-4-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1',3'-二氢螺[环己烷-1,2'-茚]-3'-酮(1.02g,3.3mmol)于DCM(70mL)中的混合物中添加TMSI(7.1mL,49.6mmol)。在50℃下搅拌混合物12小时。随后用DCM(80mL)稀释混合物并添加H_2O(30mL)。分离经分配的层,且用DCM(40mL×2)萃取水相。经合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且浓缩,得到残余物。用EtOAc(5mL)湿磨残余物,此时形成沉淀,且通过过滤收集固体。用EtOAc(1mL)洗涤滤饼并干燥,得到呈黄色固体状的(1s,4s)-4-(6-羟基吡啶-3-基)-1',3'-二氢螺[环己烷-1,2'-茚]-3'-酮(900.0mg,3.1mmol,93%产率)。LC-MS(ESI$^+$)m/z:293.9(M+H)$^+$。

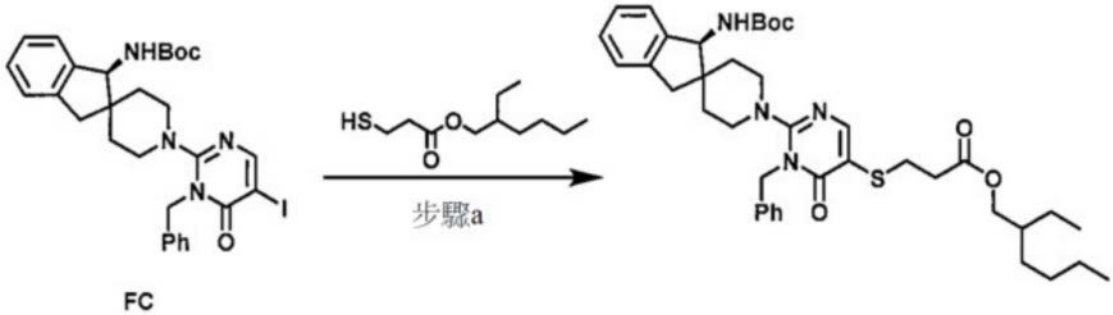
[1220] 步骤f:将(1s,4s)-4-(6-羟基吡啶-3-基)-1',3'-二氢螺[环己烷-1,2'-茚]-3'-

酮(800.0mg,2.7mmol)及TEA(5.6mL,40.8mmol)溶解于DCM(35mL)中并添加Tf_2O(3.2mL,19.0mmol)。在20℃下搅拌混合物2小时。随后混合物用DCM(60mL)稀释,用H_2O(40mL)及盐水(15mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且浓缩,得到残余物。通过快速硅胶层析(乙酸乙酯/石油醚=0/100至20/100)纯化残余物,得到呈黄色固体状的三氟甲烷磺酸5-[(1s,4s)-3'-氧代-1',3'-二氢螺[环己烷-1,2'-茚]-4-基]吡啶-2-基酯(1.02g,2.4mmol,89%产率)。LC-MS(ESI+)m/z:426.0(M+H)+。

[1221] 步骤g:将三氟甲烷磺酸5-[(1s,4s)-3'-氧代-1',3'-二氢螺[环己烷-1,2'-茚]-4-基]吡啶-2-基酯(900.0mg,2.1mmol)、3-硫基丙酸2-乙基己酯(506.0mg,2.3mmol)、XantPhos(244.0mg,0.4mmol)、$Pd_2(dba)_3$(193.0mg,0.2mmol)及DIPEA(1.1mL,6.3mol)添加至二噁烷(30mL)中。将反应混合物抽成真空且使用N_2再填充3次,并且在100℃下搅拌溶液12小时。反应混合物随后用DCM(50mL)稀释,过滤且浓缩,得到残余物。通过急骤管柱层析(40g管柱,石油醚/EtOAc=100:0至100:10)纯化残余物,得到呈黄色油状物的3-((5-((1s,4s)-1'-氧代-1',3'-二氢螺[环己烷-1,2'-茚]-4-基)吡啶-2-基)硫基)丙酸2-乙基己酯(1.45g,2.9mmol,经合并的产物)。LC-MS(ESI+)m/z:494.2(M+H)+。

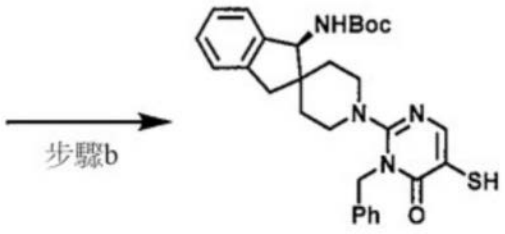
[1222] 步骤h:将3-((5-((1s,4s)-1'-氧代-1',3'-二氢螺[环己烷-1,2'-茚]-4-基)吡啶-2-基)硫基)丙酸2-乙基己酯(500.0mg,1.0mmol)溶解于THF(6mL)中。将反应混合物冷却至-78℃,且在N_2下经10分钟逐滴添加t-BuOK(3.0mL,1M于THF中)。在-78℃下搅拌反应混合物30分钟。随后在-78℃下,反应混合物用DCM(50mL)稀释且用HCl/MeOH(2N)酸化至pH=5至6。用H_2O(30mL×3)及盐水(20ml)洗涤混合物。有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤且浓缩,得到呈黄色固体状的(1s,4s)-4-(6-硫基吡啶-3-基)-1',3'-二氢螺[环己烷-1,2'-茚]-3'-酮(312.0mg,100%粗产率)。

[1223] N-[(3S)-1'-(1-苯甲基-6-氧代-5-硫基-1,6-二氢嘧啶-2-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯,中间物FT



FC

[1224]



FT

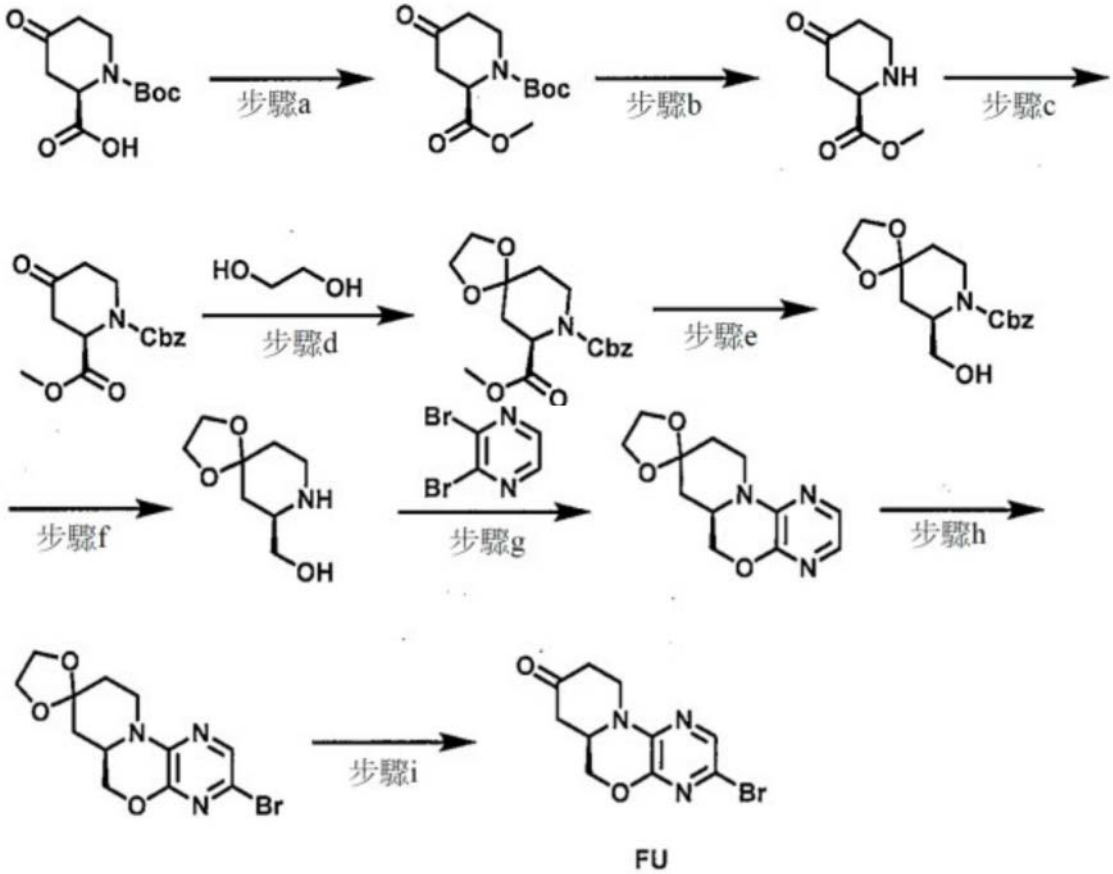
[1225] 步骤a:将N-[(3S)-1'-(1-苯甲基-5-碘-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-2-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(400.0mg,0.6mmol,中间物FC)、$Pd_2(dba)_3$

(59.7mg,0.06mmol)、DIPEA(247.0mg,1.9mmol)、XantPhos(75.5mg,0.1mmol)及3-巯基丙酸2-乙基己酯(283.0mg,1.3mmol)于1,4-二噁烷(10.00mL)中的混合物在N_2氛围下在100℃下搅拌12小时。随后真空浓缩混合物,得到残余物,通过硅胶层析(乙酸乙酯/石油醚=0%至85%)对其进行纯化,得到呈黄色固体状的3-({1-苯甲基-2-[(3S)-3-{[(叔丁氧基)羰基]胺基}-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-5-基}磺酰基)丙酸2-乙基己酯(400.0mg,83%产率)。LC-MS(ESI$^+$)m/z:703.4(M+H)$^+$。

[1226] 步骤b:将3-({1-苯甲基-2-[(3S)-3-{[(叔丁氧基)羰基]胺基}-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-5-基}磺酰基)丙酸2-乙基己酯(400.0mg,0.5mmol)溶解于THF(6.00mL)中。将反应混合物冷却至-78℃,且在N_2下逐滴添加t-BuOK(3.03mL,1M于THF中)。在-78℃下搅拌反应混合物60分钟。随后在-78℃下,反应混合物用DCM(50mL)稀释且用HCl/MeOH(2N)酸化至pH=5至6。用H_2O(30mL×3)及盐水(20ml)洗涤混合物。有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤且浓缩,得到呈黄色固体状的N-[(3S)-1'-(1-苯甲基-6-氧代-5-硫基-1,6-二氢嘧啶-2-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(280.0mg,95%粗产率)。LC-MS(ESI$^+$)m/z:519.1(M+H)$^+$。

[1227] (10R)-5-溴-8-氧杂-1,3,6-三氮杂三环[8.4.0.$0^{2,7}$]十四-2(7),3,5-三烯-12-酮,中间物FU

[1228]



FU

[1229] 步骤a:向(R)-1-(叔丁氧基羰基)-4-氧代哌啶-2-甲酸(90.0g,370mmol)于DMF(450mL)中的经搅拌溶液中添加Cs_2CO_3(133g,407mmol),且在20℃下搅拌混合物10分钟。随后向混合物中逐滴添加CH_3I(78.2g,551mmol,34.3mL),且在20℃下搅拌反应混合物2小时。过滤反应混合物且用乙酸乙酯(500mL)洗涤滤饼。将滤液倾入H_2O(2.00L)中且用乙酸乙酯

(500mL×2)萃取。经合并的有机层用盐水(500mL×2)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤且浓缩,得到呈黄色油状物的(R)-4-氧代哌啶-1,2-二甲酸1-(叔丁酯)2-甲酯(92.0g,88%粗产率)。^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$):δ5.13-4.85(m,1H),4.11-4.04(m,1H),3.75-3.56(m,4H),2.78(s,2H),2.51(s,2H),1.47(s,9H)。

[1230] 步骤b:在20℃下向(R)-4-氧代哌啶-1,2-二甲酸1-(叔丁酯)2-甲酯(92.0g,358mmol)于DCM(230mL)中的经搅拌溶液中添加TFA(354g,3.11mol,230mL),且在20℃下搅拌混合物2小时。随后浓缩反应混合物,得到呈黄色油状物的(R)-4-氧代哌啶-2-甲酸甲酯(97.0g,定量粗产率,TFA)。^{1}HNMR(400MHz,MeOD):δ4.21-4.12(m,1H),3.85(s,3H),3.46-3.39(m,1H),3.21-3.08(m,1H),2.45-2.37(m,1H),2.15-2.01(m,1H),1.95-1.76(m,2H)。

[1231] 步骤c:在0℃下向(R)-4-氧代哌啶-2-甲酸甲酯(80.0g,295mmol,TFA)及TEA(149g,1.47mol,205mL)于DCM(400mL)中的经搅拌溶液中添加CbzCl(75.5g,442mmol,62.9mL)。随后在15℃下搅拌反应物12小时。接下来,在0℃下添加CbzCl(30.0mL)且在15℃下搅拌反应混合物2小时。随后向反应混合物中添加H_2O(1.00L),且用DCM(500mL×3)萃取混合物。经合并的有机层用盐水(500mL×3)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤且浓缩。通过管柱层析(石油醚/乙酸乙酯=1/0至2/1)(石油醚/乙酸乙酯=2/1,R_f=0.60)纯化残余物,得到呈黄色油状物的(R)-4-氧代哌啶-1,2-二甲酸1-苯甲酯2-甲酯(46.0g,153mmol,3个步骤的产率50%)。LC-MS(ESI$^+$)m/z:291.9(M+H)$^+$;^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$):δ7.38-7.36(m,5H),5.24-5.02(m,3H),4.17-4.13(m,1H),3.76-3.66(m,4H),2.90-2.74(m,2H),2.55-2.51(m,2H)

[1232] 步骤d:将(R)-4-氧代哌啶-1,2-二甲酸1-苯甲酯2-甲酯(41.0g,141mmol)、乙烷-1,2-二醇(34.9g,563mmol,31.5mL)及4-甲基苯磺酸(水合物)(2.68g,14.1mmol)于甲苯(205mL)中的溶液加热至110℃,且在110℃下搅拌2小时,用迪安-斯塔克分水器(Dean-Stark trap)移除水。将反应混合物倾入饱和$NaHCO_3$水溶液(500mL)中且用乙酸乙酯(300mL×2)萃取。经合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤且浓缩,得到呈黄色油状物的(R)-1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-7,8-二甲酸8-苯甲酯7-甲酯(47.2g,定量粗产率)。^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$):δ7.38-7.28(m,5H),5.18-5.11(m,2H),5.06-4.92(m,1H),4.25-4.12(m,1H),4.02-3.87(m,4H),3.75-3.70(m,3H),3.46-3.32(m,1H),2.45-2.36(m,2H),1.89-1.64(m,2H)。

[1233] 步骤e:在N_2、0℃下向(R)-1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-7,8-二甲酸8-苯甲酯7-甲酯(48.0g,143mmol)于THF(480mL)中的经搅拌溶液中逐份添加LAH(10.9g,286mmol)。在20℃下搅拌反应混合物2小时。随后在10℃下用H_2O(10.9mL)淬灭反应混合物,随后添加15%NaOH水溶液(10.9mL)及Na_2SO_4固体(50.0g)。在20℃下搅拌所得混合物0.5小时。随后过滤混合物且用乙酸乙酯(500mL×2)洗涤滤饼,并浓缩滤液,得到呈淡黄色油状物的(R)-7-(羟甲基)-1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸苯甲酯(38.2g,87%粗产率)。^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$):δ7.38-7.29(m,5H),4.70(s,2H),3.99-3.94(m,4H),3.85(dd,J=11.6,4.0Hz,1H),3.38(dd,J=11.2,2.0Hz,1H),2.90-2.84(m,1H),2.50-2.43(m,1H),2.31-2.27(m,1H),1.95-1.88(m,1H),1.80(td,J=12.8,4.4Hz,1H),1.69-1.63(m,2H)。

[1234] 步骤f:在N_2下向(R)-7-(羟甲基)-1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸苯甲酯(41.0g,133mmol)于MeOH(410mL)中的经搅拌溶液中添加Pd/C(4.10g,10wt%)。将悬浮液真空脱气且用H_2净化若干次。在15℃下在H_2(50psi)下搅拌混合物14小时。随后过滤反应混合物,且在N_2下向滤液中添加Pd/C(5.00g,10wt)。将悬浮液真空脱气且用H_2净化若干次。在

40℃下在H_2(50psi)下再次搅拌混合物4小时。过滤反应混合物且浓缩滤液。将残余物溶解于MeOH(400mL)中且在N_2下添加Pd/C(5.00g,10wt%)。将悬浮液真空脱气且用H_2净化若干次。在50℃下在H_2(50psi)下搅拌混合物20小时。最后,在N_2下添加$Pd(OH)_2$(5.00g,20wt%)。将悬浮液真空脱气且用H_2净化若干次。在50℃下在H_2(50psi)下搅拌混合物20小时。过滤反应混合物且浓缩滤液,得到呈黄色油状物的(R)-(1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-7-基)甲醇(25.0g,定量粗产率)。^{1}HNMR(400MHz,MeOD):δ3.96-3.93(m,4H),3.61-3.59(m,2H),2.89-2.85(m,1H),2.53-2.47(m,1H),2.37-2.32(m,1H),1.81-1.76(m,2H),1.71-1.67(m,2H)。

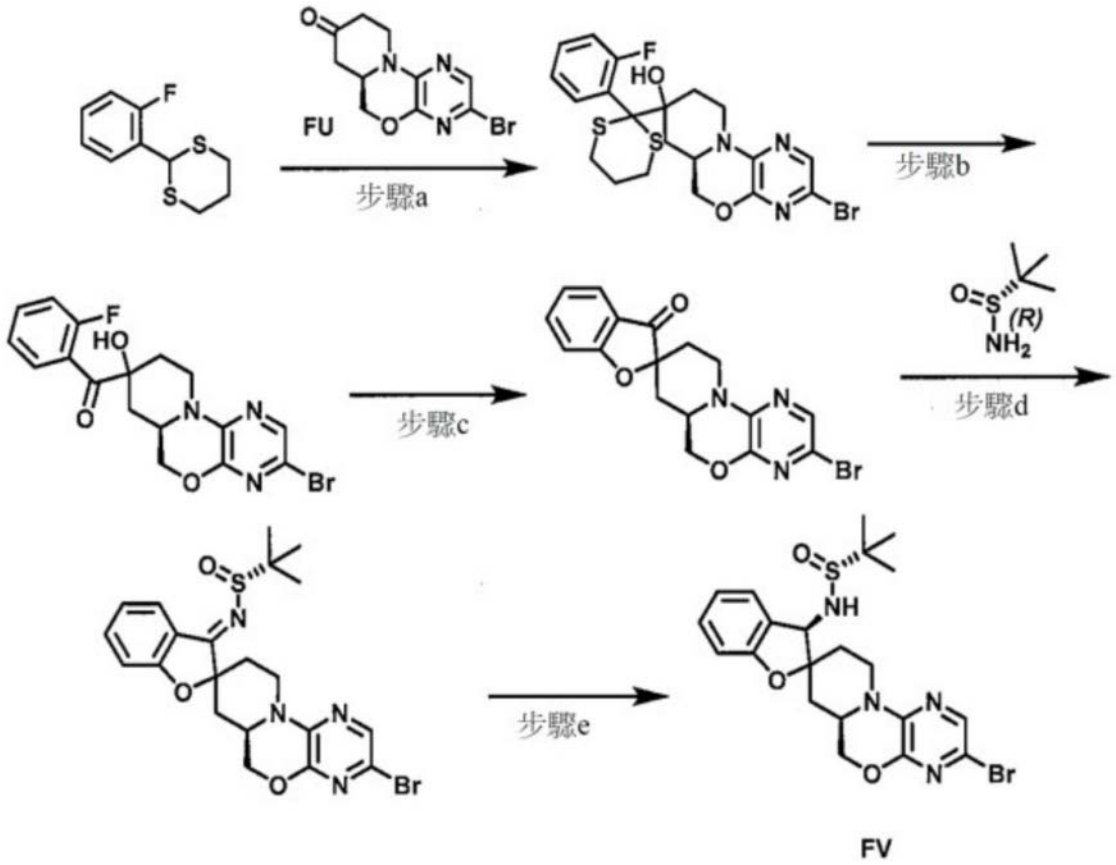
[1235] 步骤g:向(R)-(1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-7-基)甲醇(16.5g,95.3mmol)及CsF(43.4g,286mmol,10.5mL)于DMSO(120mL)中的溶液中添加2,3-二溴吡嗪(22.7g,95.3mmol)。在130℃下搅拌混合物2.5小时。反应混合物随后用H_2O(500mL)稀释且用乙酸乙酯(300mL×3)萃取。经合并的有机层用盐水(200mL×2)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤且减压浓缩,得到残余物。通过快速硅胶层析(石油醚/乙酸乙酯=50/1至1/2,R_f=0.20)纯化残余物,得到呈黄色油状物的(R)-6a,7,9,10-四氢-6H-螺[吡嗪并[2,3-b]吡啶并[1,2-d][1,4]噁嗪-8,2'-[1,3]二氧杂环戊烷](7.90g,29.5mmol,4个步骤的产率26%)。LC-MS(ESI$^+$)m/z:250.1$(M+H)^+$;^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$):δ7.71(d,J=2.8Hz,1H),7.45(d,J=2.8Hz,1H),4.64-4.60(m,1H),4.39(dd,J=11.2,2.8Hz,1H),4.14-4.10(m,1H),4.01(s,4H),3.62-3.56(m,1H),3.00-2.93(m,1H),1.85-1.75(m,3H),1.61-1.58(m,1H)。

[1236] 步骤h:向(R)-6a,7,9,10-四氢-6H-螺[吡嗪并[2,3-b]吡啶并[1,2-d][1,4]噁嗪-8,2'-[1,3]二氧杂环戊烷](7.90g,29.5mmol)于DCM(79.0mL)中的经搅拌溶液中添加NBS(5.25g,29.5mmol)。在15℃下搅拌混合物0.5小时。随后用盐水(50.0mL×2)洗涤反应混合物。有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。在15℃下用100mL石油醚/乙酸乙酯(20/1)湿磨残余物15分钟。过滤悬浮液,减压干燥滤饼,得到呈黄色固体状的(R)-3-溴-6a,7,9,10-四氢-6H-螺[吡嗪并[2,3-b]吡啶并[1,2-d][1,4]噁嗪-8,2'-[1,3]二氧杂环戊烷](9.40g,28.6mmol,97%产率)。LC-MS(ESI$^+$)m/z:328.0$(M+H)^+$;^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$):δ7.80(s,1H),4.55-4.38(m,1H),4.40(dd,J=11.6,3.2Hz,1H),4.12(dd,J=11.2,7.6Hz,1H),4.02-3.99(m,4H),3.60-3.57(m,1H),3.00-2.92(m,1H),1.84-1.75(m,3H),1.60-1.53(m,1H)。

[1237] 步骤i:在15℃下向(R)-3-溴-6a,7,9,10-四氢-6H-螺[吡嗪并[2,3-b]吡啶并[1,2-d][1,4]噁嗪-8,2'-[1,3]二氧杂环戊烷](8.80g,26.8mmol)的经搅拌溶液中添加HCOOH(1.29g,26.8mmol,44.0mL)。随后在40℃下搅拌溶液4小时。随后浓缩反应混合物。通过管柱层析(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=6/1至2/1,R_f=0.30)纯化残余物,得到呈黄色胶状物的(R)-3-溴-6a,7,9,10-四氢吡嗪并[2,3-b]吡啶并[1,2-d][1,4]噁嗪-8(6H)-酮(7.07g,24.0mmol,90%产率)。LC-MS(ESI$^+$)m/z:284.0$(M+H)^+$;^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$):δ7.87(s,1H),4.87-4.82(m,1H),4.53(dd,J=11.6,3.2Hz,1H),4.22(dd,J=11.6,6.0Hz,1H),3.81-3.75(m,1H),3.21-3.18(m,1H),2.60-2.46(m,4H)。

[1238] N-[(3R,7'R)-12'-溴-3H-9'-氧杂-2',11',14'-三氮杂螺[1-苯并呋喃-2,5'-三环[8.4.0.$0^{2,7}$]十四烷]-1'(10'),11',13'-三烯-3-基]-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺,中间物FV

[1239]



[1240] 步骤a:在N_2、-78℃下向2-(2-氟苯基)-1,3-二噻烷(900.0mg,4.19mmol,经由中间物AP的步骤a合成)于THF(20.0mL)中的溶液中添加LDA(2.19mL,4.39mmol,2M)。在-78℃下搅拌反应混合物0.5小时,随后在-78℃下添加含(10R)-5-溴-8-氧杂-1,3,6-三氮杂三环[8.4.0.$0^{2,7}$]十四-2(7),3,5-三烯-12-酮(600.0mg,2.11mmol,中间物FU)的THF(10.0mL)。随后在N_2下在10℃下搅拌反应混合物11.5小时。随后将反应混合物倾入H_2O(100.0mL)中且用EtOAc(100.0mL×2)萃取。浓缩经合并的层且用EtOAc:石油醚=1:1湿磨残余物,得到呈黄色固体状的(10R)-5-溴-12-[2-(2-氟苯基)-1,3-二噻烷-2-基]-8-氧杂-1,3,6-三氮杂三环[8.4.0.$0^{2,7}$]十四-2(7),3,5-三烯-12-醇(700.0mg,67.3%产率)。LC-MS(ESI$^+$)m/z:497.9及499.9$(M+H)^+$。

[1241] 步骤b:在25℃下向(10R)-5-溴-12-[2-(2-氟苯基)-1,3-二噻烷-2-基]-8-氧杂-1,3,6-三氮杂三环[8.4.0.$0^{2,7}$]十四-2(7),3,5-三烯-12-醇(700.0mg,1.40mmol)于DCM/H_2O(30.0mL/3.0mL)中的溶液中添加吡啶(0.5mL)、Pyr·HBr_3(668.0mg,2.09mmol)及TBAB(90.2mg,280.0μmol)。在25℃下搅拌反应混合物12小时。随后将反应混合物倾入H_2O(100.0mL)中且用DCM(100.0mL×2)萃取。经合并的有机层用盐水(200.0mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且减压浓缩滤液,得到残余物。通过快速硅胶层析(20g管柱,0%至35%的乙酸乙酯/石油醚)纯化残余物,得到呈黄色油状物的(10R)-5-溴-12-(2-氟苯甲酰基)-8-氧杂-1,3,6-三氮杂三环[8.4.0.$0^{2,7}$]十四-2(7),3,5-三烯-12-醇(530.0mg,93%产率)。LC-MS(ESI$^+$)m/z:407.9及409.9$(M+H)^+$。

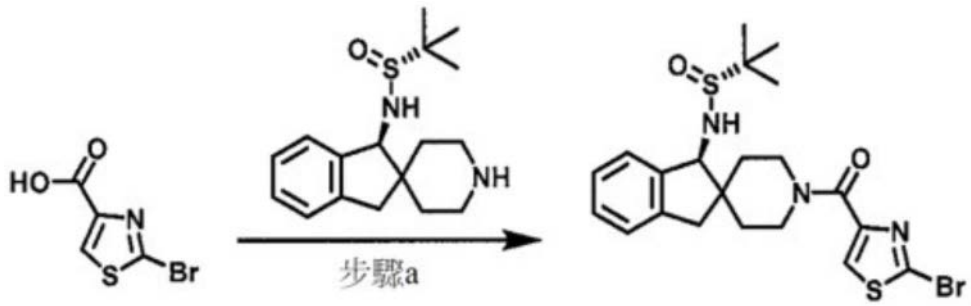
[1242] 步骤c:将(10R)-5-溴-12-(2-氟苯甲酰基)-8-氧杂-1,3,6-三氮杂三环[8.4.0.$0^{2,7}$]十四-2(7),3,5-三烯-12-醇(500.0mg,1.22mmol)及t-BuOK(341.0mg,3.05mmol)于二噁

烷(15.0mL)中的溶液在70℃下搅拌2小时。将反应混合物倾入H_2O(100.0mL)中且用EtOAc(100.0mL×2)萃取。经合并的有机层用盐水(200.0mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且减压浓缩,得到残余物。通过快速硅胶层析(20g管柱,0%至25%的乙酸乙酯/石油醚)纯化残余物,得到呈白色固体状的(7'R)-12'-溴-3H-9'-氧杂-2',11',14'-三氮杂螺[1-苯并呋喃-2,5'-三环[8.4.0.$0^{2,7}$]十四烷]-1'(10'),11',13'-三烯-3-酮(210.0mg,44%产率)。LC-MS(ESI$^+$)m/z:387.9及389.9$(M+H)^+$。

[1243] 步骤d:向(7'R)-12'-溴-3H-9'-氧杂-2',11',14'-三氮杂螺[1-苯并呋喃-2,5'-三环[8.4.0.$0^{2,7}$]十四烷]-1'(10'),11',13'-三烯-3-酮(210.0mg,0.54mmol)及$Ti(OEt)_4$(492.0mg,2.16mmol)于2-Me-THF(15.0mL)中的溶液中添加(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(130.0mg,1.08mmol)。在N_2下在90℃下搅拌反应混合物12小时。将反应混合物冷却至室温,且其不经进一步纯化即用于下一步骤中。LC-MS(ESI$^+$)m/z:491.0及493.0$(M+H)^+$。

[1244] 步骤e:在-78℃下向N-[(7'R)-12'-溴-3H-9'-氧杂-2',11',14'-三氮杂螺[1-苯并呋喃-2,5'-三环[8.4.0.$0^{2,7}$]十四烷]-1'(10'),11',13'-三烯-3-亚基]-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(270.0mg,0.55mmol)于2-Me-THF(15.0mL)中的溶液中添加$LiBH_4$(23.7mg,1.09mmol),且在-78℃下搅拌反应混合物2小时。随后将反应混合物倾入H_2O(100.0mL)中且用EtOAc(100.0mL×2)萃取。经合并的有机层用盐水(200.0mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且减压浓缩,得到残余物。通过快速硅胶层析(4g,0%至50%的乙酸乙酯/石油醚)纯化残余物,得到呈黄色油状物的N-[(3R,7'R)-12'-溴-3H-9'-氧杂-2',11',14'-三氮杂螺[1-苯并呋喃-2,5'-三环[8.4.0.$0^{2,7}$]十四烷]-1'(10'),11',13'-三烯-3-基]-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(250.0mg,92%产率)。LC-MS(ESI$^+$)m/z:493.0及495.0$(M+H)^+$。

[1245] (S)-N-((S)-1'-(2-溴噻唑-4-羰基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺,中间物FW

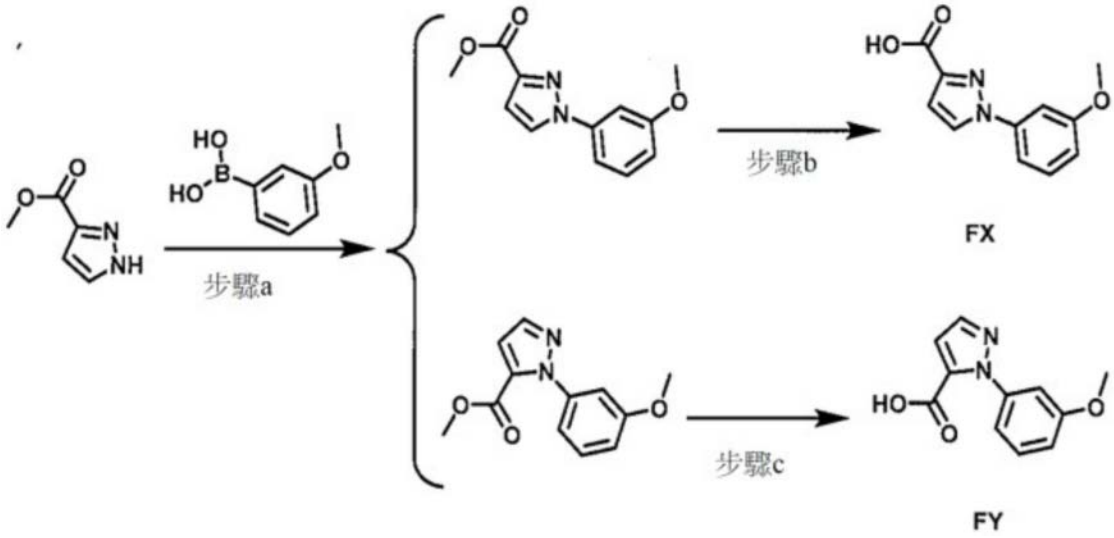
[1246] 

FW

[1247] 步骤a:将2-溴-1,3-噻唑-4-甲酸(200.0mg,961μmol)、TEA(671μL,4.80mmol)、HATU(547.0mg,1.44mmol)及(R)-N-((S)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(352.0mg,1.15μmol,经由实例120的步骤a合成)放入DMF(15mL)中。将反应混合物抽成真空且使用N_2再填充3次,并且在25℃下搅拌反应混合物1小时。混合物随后用EtOAc(100mL)稀释,且混合物用H_2O(30mL×5)、盐水(50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且浓缩,得到残余物。通过硅胶层析(乙酸乙酯/石油醚=0%至80%)纯化残余物,得到呈黄色油状物的(S)-N-((S)-1'-(2-溴噻唑-4-羰基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(458mg,96%产率)。LC-MS(ESI+)m/z:498.0$(M+H)^+$。

[1248] 1-(3-甲氧基苯基)-1H-吡唑-3-甲酸,中间物FX;1-(3-甲氧基苯基)-1H-吡唑-5-

甲酸,中间物FY

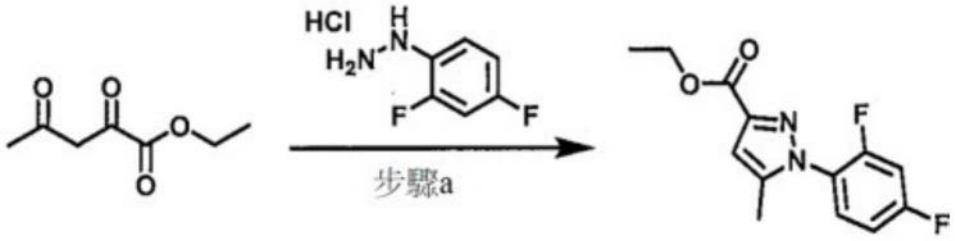
[1249] 

[1250] 步骤a:将1H-吡唑-3-甲酸甲酯(500.0mg,3.96mmol)、3-甲氧基苯基硼酸(901.0mg,5.9mmol)、$Cu(OAc)_2$(1.43g,7.9mmol)及TEA(2.7mL,19.7mmol)于DCM(15mL)中的混合物在O_2氛围下在40℃下搅拌12小时。随后过滤反应混合物。浓缩滤液,且通过快速硅胶层析(80g管柱,0%至30%的EtOAc/石油醚)纯化残余物,得到呈黄色油状物的1-(3-甲氧基苯基)-1H-吡唑-3-甲酸甲酯(190mg,21%产率,较高极性)(LC-MS(ESI^+)m/z:232.9$(M+H)^+$)以及呈黄色固体状的1-(3-甲氧基苯基)-1H-吡唑-5-甲酸甲酯(30.0mg,3%产率)(LC-MS(ESI^+)m/z:232.9$(M+H)^+$)。

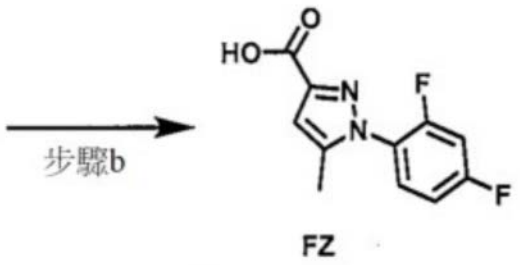
[1251] 步骤b:向1-(3-甲氧基苯基)-1H-吡唑-3-甲酸甲酯(190.0mg,0.82mmol)于MeOH(3.00mL)中的混合物中添加含NaOH(327mg,8.18mmol)的H_2O(2mL)。随后在60℃下搅拌反应混合物1小时。随后浓缩反应混合物且用水(10mL)淬灭。用稀HCl(1.2M)将混合物调整至pH=5至6,此时形成沉淀。通过过滤收集固体并真空干燥,得到呈灰白色固体状的1-(3-甲氧基苯基)-1H-吡唑-3-甲酸(95.0mg,53%产率)。LC-MS(ESI^+)m/z:218.9$(M+H)^+$。

[1252] 步骤c:向1-(3-甲氧基苯基)-1H-吡唑-5-甲酸甲酯(30mg,0.13mmol)于MeOH(1.00mL)中的反应混合物中添加含NaOH(51.5mg,1.29mmol)的H_2O(1mL)。在60℃下搅拌反应混合物1小时。随后浓缩反应混合物且用水(10mL)淬灭。用稀HCl溶液(1.2M)将混合物调整至pH=5至6,此时形成沉淀。用EtOAc(20mL×2)萃取反应混合物。有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤且浓缩,得到呈白色固体状的1-(3-甲氧基苯基)-1H-吡唑-5-甲酸(28.1mg,0.13mmol,定量粗产率)。LC-MS(ESI^+)m/z:218.9$(M+H)^+$。

[1253] 1-(2,4-二氟苯基)-5-甲基-1H-吡唑-3-甲酸,中间物FZ



[1254]

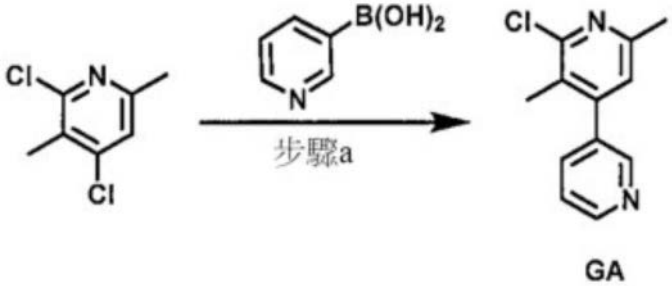


[1255] 步骤a:向2,4-二氧代戊酸乙酯(1.00g,6.3mmol)于EtOH(25.0mL)中的混合物中添加(2,4-二氟苯基)肼盐酸盐(1.25g,7.0mmol)及AcOH(2.52mL,44.2mmol),且在60℃下搅拌所得混合物12小时。真空浓缩混合物,得到残余物,将残余物溶解于乙酸乙酯(30.0mL)中且用饱和$NaHCO_3$(20.0mL×2)洗涤。有机相用盐水(10.0mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且真空浓缩,得到残余物,通过硅胶层析(乙酸乙酯/石油醚=0%至25%)对其进行纯化,得到呈黄色固体状的1-(2,4-二氟苯基)-5-甲基-1H-吡唑-3-甲酸乙酯(1.00g,60%产率)。LC-MS(ESI^+)m/z266.9$(M+H)^+$;^{1}HNMR(400MHz,CDCl3):δ7.51-7.47(m,1H),7.05-7.00(m,2H),6.76(s,1H),4.46-4.40(m,2H),2.24(s,3H),1.41(t,J=7.2Hz,3H)。

[1256] 步骤b:将1-(2,4-二氟苯基)-5-甲基-1H-吡唑-3-甲酸乙酯(400.0mg,1.5mmol)及LiOH·H_2O(315.0mg,7.5mmol)于MeOH(20.0mL)及H_2O(8.0mL)中的混合物在20℃下搅拌12小时。真空浓缩反应混合物,得到残余物,将其溶解于H_2O(25.0mL)中且用2M HCl调整至pH=4。随后用乙酸乙酯(30.0mL×2)萃取混合物,且有机相用盐水(20.0mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且真空浓缩,得到呈黄色固体状的1-(2,4-二氟苯基)-5-甲基-1H-吡唑-3-甲酸(310mg,86.8%产率)。LC-MS(ESI^+)m/z 239.0$(M+H)^+$。

[1257] 2'-氯-3',6'-二甲基-3,4'-联吡啶,中间物GA

[1258]

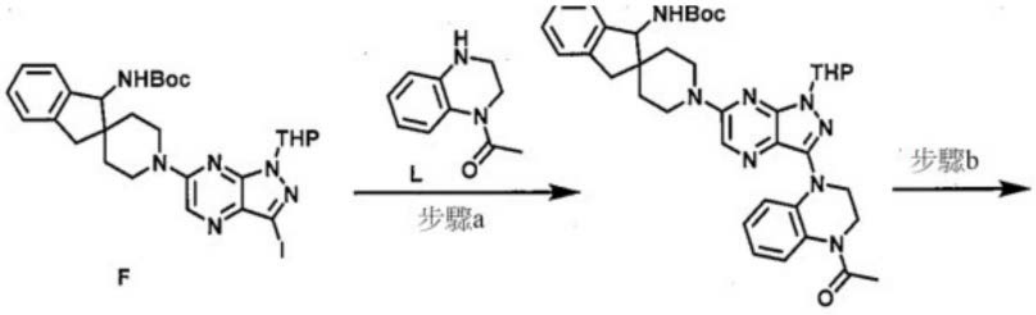


[1259] 步骤a:在二噁烷(6mL)及H_2O(2mL)中添加2,4-二氯-3,6-二甲基吡啶(300.0mg,1.7mmol,CAS编号83791-90-6)、(吡啶-3-基)硼酸(271.0mg,2.2mmol,CAS编号1692-25-7)、Pd(dppf)Cl_2(124.0mg,0.2mmol)、K_2CO_3(715.0mg,5.1mmol)的混合物。将反应混合物抽成真空且使用N_2再填充3次,并且在100℃下搅拌反应混合物12小时。将反应混合物倾入H_2O(20mL)中且用EtOAc(40mL×2)萃取。经合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且减压浓缩,得到残余物。通过快速硅胶层析(20g管柱,0%至50%的EtOAc/石油

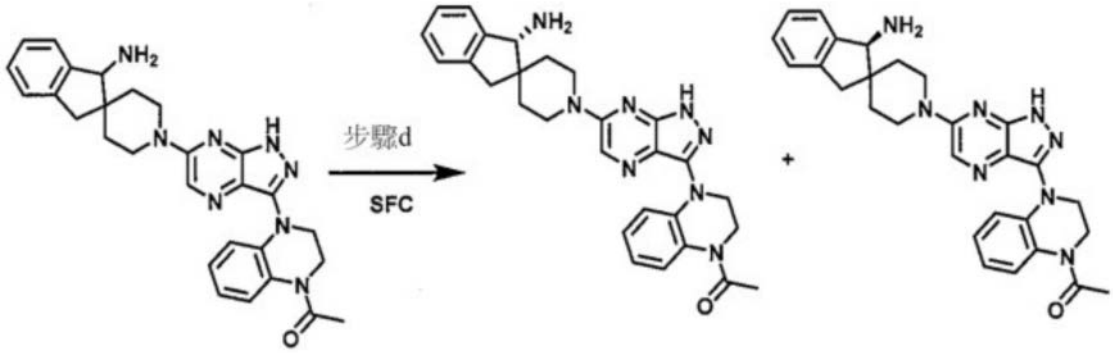
醚)纯化残余物,得到呈棕色固体状的2'-氯-3',6'-二甲基-3,4'-联吡啶(270.0mg,1.2mmol,73%产率)。LC-MS(ESI+)m/z:218.9(M+H)$^+$。^{1}HNMR(400MHz,CD_3OD)δ9.36(s,1H),9.18(d,J=5.6Hz,1H),8.98(d,J=8.0Hz,1H),8.40-8.37(m,1H),8.18(s,1H),2.83(s,3H),2.46(s,3H)。

[1260] 实例:

[1261] 方法1,实例1及2:1-(4-{6-[(3R)-3-胺基-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基]-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-3-基}-1,2,3,4-四氢喹喔啉-1-基)乙-1-酮(RTX-1084025)及(1-(4-{6-[(3S)-3-胺基-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基]-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-3-基}-1,2,3,4-四氢喹喔啉-1-基)乙-1-酮的合成



[1262]



[1263] 步骤a:将N-{1'-[3-碘-1-(氧杂环己烷-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基]-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基}胺基甲酸叔丁酯(150.0mg,237.0μmol,中间物F)、1-(1,2,3,4-四氢喹喔啉-1-基)乙-1-酮(50.0mg,284.0μmol,中间物L)、XantPhos-Pd-G4(22.7mg,23.7μmol)及Cs_2CO_3(155.0mg,474.0μmol)于PhMe(10mL)中的混合物在N_2下在100℃下搅拌12小时。真空浓缩反应混合物。通过硅胶管柱(EtOAc/石油醚=30至60%)纯化残余物,得到呈黄色固体状的N-{1'-[3-(4-乙酰基-1,2,3,4-四氢喹喔啉-1-基)-1-(氧杂环己烷-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基]-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基}胺基甲酸叔丁酯(130.0mg,81.2%产率)。

[1264] 步骤b:将N-{1'-[3-(4-乙酰基-1,2,3,4-四氢喹喔啉-1-基)-1-(氧杂环己烷-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基]-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基}胺基甲酸叔丁酯(120.0mg,176.0μmol)于TFA(1mL)及DCM(5mL)中的溶液在N_2下在20℃下搅拌12小时。随后将反应混合物倾入饱和$NaHCO_3$(50mL)中,且用DCM(30mL×2)萃取。有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤且真空浓缩。通过硅胶管柱(MeOH/DCM=0至10%)纯化残余物,得到呈黄色固体状的1-[4-(6-{3-胺基-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基}-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-3-基)-

1,2,3,4-四氢喹喔啉-1-基]乙-1-酮(85.0mg,91％纯度,89％产率)。LCMS m/z[M+H]$^+$=495.2。

[1265] 步骤c:通过制备型SFC(管柱:DAICEL CHIRALPAK AS-H(250mm×30mm,5μm),移动相:A:CO_2,B:乙醇(0.1％$NH_3 \cdot H_2O$),梯度:保持50％B,流动速率:50mL/min,管柱温度:35℃)分离1-[4-(6-{3-胺基-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基}-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-3-基)-1,2,3,4-四氢喹喔啉-1-基]乙-1-酮(85.0mg,171.0μmol),得到呈黄色固体状的1-(4-{6-[(3R)-3-胺基-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基]-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-3-基}-1,2,3,4-四氢喹喔啉-1-基)乙-1-酮(32.0mg,较快洗脱的异构体,38％产率)(LCMS m/z[M+H]$^+$=495.0,^{1}HNMR(400MHz,CDCl3):δ8.06(s,1H),7.35(d,J=8.4Hz,1H),7.22-7.30(m,1H),7.12-7.18(m,3H),6.92-7.08(m,2H),6.73-6.83(m,1H),4.18-4.28(m,2H),4.10-4.17(m,2H),3.90-4.07(m,3H),3.15-3.35(m,2H),3.05(d,J=7.2Hz,1H),2.69(d,J=7.2Hz,1H),2.24(s,3H),1.70-1.90(m,2H),1.53-1.60(m,1H),1.30-1.40(m,1H),SFC ee:100％)以及呈黄色固体状的1-(4-{6-[(3S)-3-胺基-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基]-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-3-基}-1,2,3,4-四氢喹喔啉-1-基)乙-1-酮(35.0mg,较慢洗脱的异构体,41％产率)(LCMS m/z[M+H]$^+$=495.0,^{1}HNMR(400MHz,CDCl3):δ8.06(s,1H),7.35(d,J=8.4Hz,1H),7.22-7.30(m,1H),7.12-7.18(m,3H),6.92-7.08(m,2H),6.73-6.83(m,1H),4.18-4.28(m,2H),4.10-4.17(m,2H),3.90-4.07(m,3H),3.15-3.35(m,2H),3.05(d,J=7.2Hz,1H),2.69(d,J=7.2Hz,1H),2.24(s,3H),1.70-1.90(m,2H),1.53-1.60(m,1H),1.30-1.40(m,1H);SFC ee:98.5％)。

[1266] 方法1表:通过使步骤a中的各种胺与碘化物交叉偶合,经由方法1合成的化合物

[1267]

实例编号[a]	步骤a胺	步骤a	LCMS	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ

[1268]

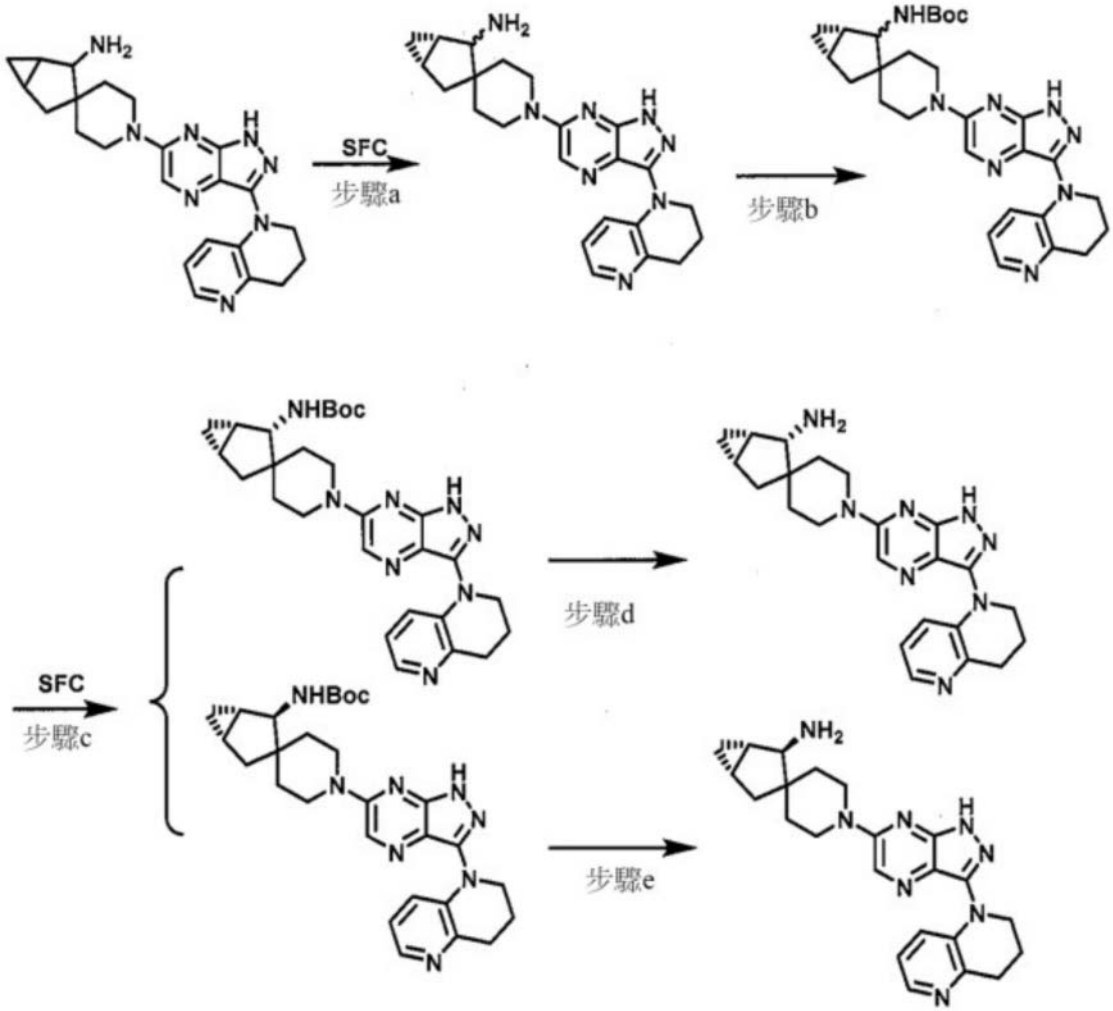
		碘化物	m/z (M+H)+	
3	W	F	519.2	12.52-13.27 (m, 2H), 8.33 (s, 1H), 7.40-7.80 (m, 3H), 7.28-7.38 (m, 1H), 7.10-7.23 (m, 3H), 6.66 (s, 1H), 4.21-4.41 (m, 2H), 3.94-4.04 (m, 2H), 3.88 (s, 1H), 3.18-3.27 (m, 2H),3.10 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 2.94-3.03 (m, 2H), 2.68 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 2.05-2.16 (m, 2H), 1.75-1.87 (m, 1H), 1.62-1.75 (m, 1H), 1.48-1.59 (m, 1H), 1.10-1.21 (m, 1H)。
4	W	F	519.1	8.37 (s, 1H), 8.13 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.55 -7.53 (m, 1H), 7.44 -7.42 (m, 3H), 7.03 (s, 1H), 4.57-4.54(m, 1H), 4.44-4.41 (m, 2H), 4.12-4.11 (m, 2H), 3.44-3.42 (m, 2H), 3.39-3.38 (m, 2H), 3.33-3.32 (m, 2H), 2.34-2.32 (m, 2H), 1.96-1.93 (m, 1H), 1.84-1.81 (m, 2H), 1.71-1.68 (m, 1H)。
5	X	F	533.1	8.12 (m, 1H), 7.90 (m,1H), 7.79 (m, 1H), 7.32-7.29 (m, 1H), 7.27-7.24 (m, 1H), 7.18-7.11 (m, 4H), 4.34-4.27 (m, 2H), 3.98 (s, 1H), 3.88-3.84 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.29-3.26 (m, 2H), 3.10-3.06 (m, 1H), 2.98-2.94 (m, 2H), 2.85-2.80 (m, 1H), 2.13-2.06 (m, 2H), 1.80-1.68 (m, 2H), 1.55-1.42 (m, 2H)。
6	X	F	533.2	8.12 (m, 1H), 7.90 (m,1H), 7.79 (m, 1H), 7.32-7.29 (m, 1H), 7.27-7.24 (m, 1H), 7.18-7.11 (m, 4H), 4.34-4.27 (m, 2H), 3.98 (s, 1H), 3.88-3.84 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.29-3.26 (m, 2H), 3.10-3.06 (m, 1H), 2.98-2.94 (m, 2H), 2.85-2.80 (m, 1H), 2.13-2.06 (m, 2H), 1.80-1.68 (m, 2H), 1.55-1.42 (m, 2H)。
7	1,2,3,4-四氢-1,5-萘啶 (CAS编号 13993-61-8)	BB	417.2	

[1269] [a]步骤a在任何时候皆在80至100℃下进行2至12小时。NaOtBu亦可用作碱。步骤b进行2至12小时;HCl/MeOH亦可用于去除保护基。

[1270] 以与方法1类似的方式合成的化合物:

[1271] 实例8、9、10及11:(1S,2S,5S)-1'-(3-(3,4-二氢-1,5-萘啶-1(2H)-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)螺[双环[3.1.0]己烷-3,4'-哌啶]-2-胺;(1S,2R,5S)-1'-(3-(3,4-二氢-1,5-萘啶-1(2H)-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)螺[双环[3.1.0]己烷-3,4'-哌啶]-2-胺;(1R,2R,5R)-1′-(3-(3,4-二氢-1,5-萘啶-1(2H)-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)螺[双环[3.1.0]己烷-3,4'-哌啶]-2-胺;以及((1R,2S,5R)-1'-(3-(3,4-二氢-1,5-萘啶-1(2H)-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)螺[双环[3.1.0]己烷-3,4'-哌啶]-2-胺的合成

[1272]



[1273] 步骤a:通过制备型SFC分离1′-(3-(3,4-二氢-1,5-萘啶-1(2H)-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)螺[双环[3.1.0]己烷-3,4'-哌啶]-2-胺(40.0mg,96.0μmol)。管柱:DAICEL CHIRALCEL OJ-H(250mm×30mm,5μm)。条件:0.1%$NH_3 \cdot H_2O$ EtOH。开始B 30%,结束B 30%。流动速率:50mL/min。获得呈黄色固体状的(1S,5S)-1'-(3-(3,4-二氢-1,5-萘啶-1(2H)-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)螺[双环[3.1.0]己烷-3,4'-哌啶]-2-胺(16.0mg,96μmol,40%产率),且获得呈黄色固体状的(1R,5R)-1'-(3-(3,4-二氢-1,5-萘啶-1(2H)-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)螺[双环[3.1.0]己烷-3,4'-哌啶]-2-胺(16.0mg,96μmol,40%产率)。任意指定非对映异构体的绝对立体化学。

[1274] 步骤b:将(1S,5S)-1'-(3-(3,4-二氢-1,5-萘啶-1(2H)-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)螺[双环[3.1.0]己烷-3,4'-哌啶]-2-胺(16.0mg,38.4μmol)、$(Boc)_2O$(8.4mg,38.4μmol)及TEA(10.6μL,76.8μmol)于DCM(1.0mL)中的溶液在15℃下搅拌15分钟。减压浓缩反应混合物。通过TLC(乙酸乙酯,1%$NH_3 \cdot H_2O$)纯化残余物。获得呈黄色固体状的((1S,5S)-1'-(3-(3,4-二氢-1,5-萘啶-1(2H)-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)螺[双环[3.1.0]己烷-3,4'-哌啶]-2-基)胺基甲酸叔丁酯(18.0mg,34.8μmol,91%产率)。LCMS m/z $[M+H]^+$=517.2。

[1275] 步骤c:通过制备型SFC分离((1S,5S)-1'-(3-(3,4-二氢-1,5-萘啶-1(2H)-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)螺[双环[3.1.0]己烷-3,4'-哌啶]-2-基)胺基甲酸叔丁酯

(18mg,34.8μmol)。管柱:DAICEL CHIRALPAK AD-H(250mm×30mm,5μm)。条件:0.1%NH_3·H_2OEtOH。开始B 40%,结束B 40%。流动速率:70mL/min。获得呈黄色固体状的((1S,2S,5S)-1'-(3-(3,4-二氢-1,5-萘啶-1(2H)-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)螺[双环[3.1.0]己烷-3,4'-哌啶]-2-基)胺基甲酸叔丁酯(5.00mg,9.67μmol,100%ee,R_t=2.584min),且获得呈黄色固体状的((1S,2R,5S)-1'-(3-(3,4-二氢-1,5-萘啶-1(2H)-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)螺[双环[3.1.0]己烷-3,4'-哌啶]-2-基)胺基甲酸叔丁酯(10.0mg,19.3μmol,100%ee,R_t=3.266min)。管柱:Chiralpak AD-3 100×4.6mm I.D.,3μm,移动相:A:CO_2,B:40%乙醇(0.05%DEA),流动速率:2.8mL/min,管柱温度:40℃。

[1276] 步骤d:将((1S,2S,5S)-1'-(3-(3,4-二氢-1,5-萘啶-1(2H)-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)螺[双环[3.1.0]己烷-3,4'-哌啶]-2-基)胺基甲酸酯(5.0mg,9.7μmol)于HCl/MeOH(2.0mL,4N)中的溶液在15℃下搅拌0.5小时。减压浓缩反应混合物,得到呈黄色固体状的产物(1S,4S,5S)-1'-[3-(1,2,3,4-四氢-1,5-萘啶-1-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基]螺[双环[3.1.0]己烷-3,4'-哌啶]-4-胺盐酸盐(4.3mg,9.5μmol,95%产率)。LCMS m/z$[M+H]^+$=417.2。^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$):δ8.31(s,1H),8.03-8.06(m,2H),7.55-7.58(m,1H),4.51-4.56(m,1H),4.36-4.40(m,1H),4.07-4.10(m,2H),3.26-3.30(m,3H),3.15-3.24(m,2H),2.26-2.34(m,2H),2.17-2.22(m,1H),1.94-1.97(m,1H),1.62-1.80(m,5H),1.47-1.52(m,1H),0.88-0.94(m,1H),0.59-0.63(m,1H)。

[1277] 步骤e:将((1S,2R,5S)-1'-(3-(3,4-二氢-1,5-萘啶-1(2H)-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)螺[双环[3.1.0]己烷-3,4'-哌啶]-2-基)胺基甲酸叔丁酯(10.0mg,19.3μmol)于HCl/MeOH(2mL,4N)中的溶液在15℃下搅拌0.5小时。减压浓缩反应混合物,得到呈黄色固体状的产物(1S,4R,5S)-1'-[3-(1,2,3,4-四氢-1,5-萘啶-1-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基]螺[双环[3.1.0]己烷-3,4'-哌啶]-4-胺(7.2mg,17.2μmol,76.2%产率)。LCMS m/z$[M+H]^+$=417.2。^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$):δ8.32(s,1H),8.03-8.06(m,2H),7.55-7.59(m,1H),4.45-4.53(m,2H),4.07-4.10(m,2H),3.65-6.67(m,1H),3.27-3.30(m,2H),3.14-3.21(m,2H),2.28-2.34(m,2H),2.16-2.22(m,1H),2.01-2.05(m,1H),1.79-1.88(m,2H),1.69-1.73(m,2H),1.54-1.64(m,2H),0.80-0.85(m,1H),0.68-0.73(m,1H)。

[1278] 步骤f:将(1R,5R)-1'-(3-(3,4-二氢-1,5-萘啶-1(2H)-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)螺[双环[3.1.0]己烷-3,4'-哌啶]-2-胺(16.0mg,38.4μmol)、$(Boc)_2O$(8.8μL,38.4μmol)及TEA(10.6μL,76.8μmol)于DCM(2.0mL)中的溶液在10℃下搅拌1小时。减压浓缩反应混合物。通过TLC(乙酸乙酯,1%NH_3.H_2O)纯化残余物,得到呈黄色固体状的((1R,5R)-1'-(3-(3,4-二氢-1,5-萘啶-1(2H)-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)螺[双环[3.1.0]己烷-3,4'-哌啶]-2-基)胺基甲酸叔丁酯(18.0mg,34.8μmol,90.9%产率)。LCMS m/z$[M+H]^+$=517.3。

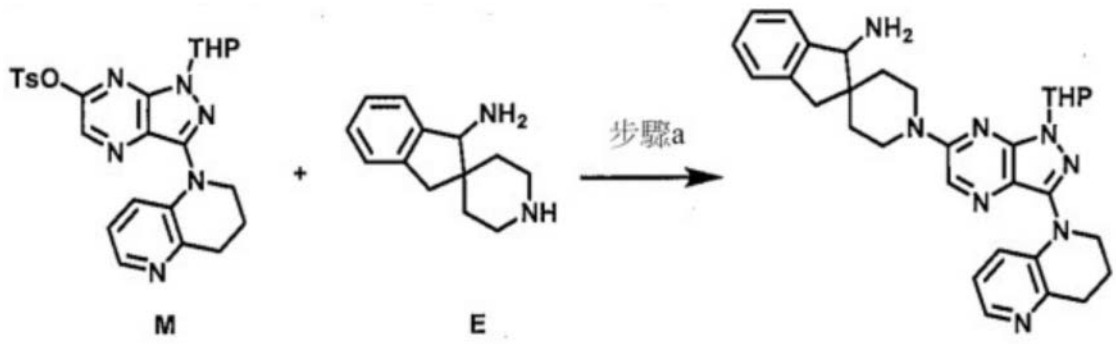
[1279] 步骤g:通过制备型SFC分离((1R,5R)-1'-(3-(3,4-二氢-1,5-萘啶-1(2H)-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)螺[双环[3.1.0]己烷-3,4'-哌啶]-2-基)胺基甲酸叔丁酯(18.0mg,34.8μmol)。管柱:Phenomenex-Cellulose-2(250mm×30mm,5μm)。条件:0.1%NH_3·H_2OEtOH。开始B 40%,结束B 40%。流动速率:60mL/min。获得呈黄色固体状的((1R,2R,5R)-1'-(3-(3,4-二氢-1,5-萘啶-1(2H)-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)螺[双环[3.1.0]己烷-3,4'-哌啶]-2-基)胺基甲酸叔丁酯(6.0mg,11.6μmol,34%产率,SFC e.e.=

100.0%,R_t=3.660min),且获得呈黄色固体状的((1R,2S,5R)-1'-(3-(3,4-二氢-1,5-萘啶-1(2H)-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)螺[双环[3.1.0]己烷-3,4'-哌啶]-2-基)胺基甲酸叔丁酯(11.0mg,21.2μmol,61%产率,SFC e.e.=97.3%,R_t=4.290min)。管柱:Lux Cellulose-2 150×4.6mm I.D.,3μm,移动相:A:CO_2,B:40%乙醇(0.05%DEA),流动速率:2.8mL/min,管柱温度:40℃。

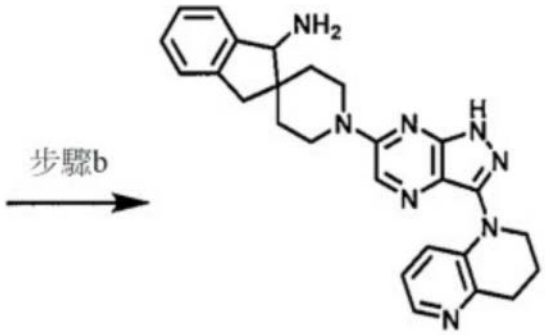
[1280] 步骤h:将((1R,2R,5R)-1'-(3-(3,4-二氢-1,5-萘啶-1(2H)-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)螺[双环[3.1.0]己烷-3,4'-哌啶]-2-基)胺基甲酸叔丁酯(6.0mg,11.6μmol)于HCl/MeOH(2.0mL,4N)中的溶液在10℃下搅拌1小时。减压浓缩反应混合物,得到产物(1R,2R,5R)-1'-(3-(3,4-二氢-1,5-萘啶-1(2H)-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)螺[双环[3.1.0]己烷-3,4'-哌啶]-2-胺(5.0mg,10.2μmol,88%产率,2HCl盐)。LCMS m/z[M+H]$^+$=417.1;^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$):δ8.32(s,1H),8.04-8.07(m,2H),7.56-7.59(m,1H),4.52-4.55(m,1H),4.37-4.40(m,1H),4.07-4.10(m,2H),3.26-3.30(m,3H),3.18-3.24(m,2H),2.29-2.34(m,2H),2.18-2.21(m,1H),1.94-1.97(m,1H),1.62-1.80(m,5H),1.48-1.52(m,1H),0.89-0.94(m,1H),0.60-0.63(m,1H)。

[1281] 步骤i:将((1R,2S,5R)-1'-(3-(3,4-二氢-1,5-萘啶-1(2H)-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)螺[双环[3.1.0]己烷-3,4'-哌啶]-2-基)胺基甲酸叔丁酯(11.0mg,21.2μmol)于HCl/MeOH(2.0mL,4N)中的溶液在10℃下搅拌1小时。减压浓缩反应混合物,得到产物(1R,2S,5R)-1'-(3-(3,4-二氢-1,5-萘啶-1(2H)-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)螺[双环[3.1.0]己烷-3,4'-哌啶]-2-胺(9.3mg,19.0μmol,90%产率,2HCl盐)。LCMS m/z[M+H]$^+$=417.1;^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$):δ8.33(s,1H),8.04-8.07(m,2H),7.56-7.59(m,1H),4.45-4.53(m,2H),4.07-4.10(m,2H),3.66-6.67(m,1H),3.28-3.30(m,2H),3.14-3.21(m,2H),2.28-2.34(m,2H),2.16-2.22(m,1H),2.01-2.05(m,1H),1.80-1.89(m,2H),1.69-1.73(m,2H),1.55-1.66(m,2H),0.81-0.86(m,1H),0.70-0.73(m,1H)。

[1282] 方法2,实例12:1'-(3-(3,4-二氢-1,5-萘啶-1(2H)-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-胺的合成



[1283]



[1284] 步骤a:将4-甲基苯-1-磺酸1-(氧杂环己烷-2-基)-3-(1,2,3,4-四氢-1,5-萘啶-1-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基酯(531mg,1.05mmol,中间物M)及1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-胺(214mg,1.05mmol,中间物E)溶解于DMF(25mL)中。添加二异丙基乙胺(916μL,5.25mmol),且在110℃下加热反应混合物16小时。冷却后,通过逆相HPLC(0至30%乙腈/HCl水溶液)纯化混合物,冻干后得到1'-[1-(氧杂环己烷-2-基)-3-(1,2,3,4-四氢-1,5-萘啶-1-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基]-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-胺(12.0mg,21%产率)。LCMS m/z[M]$^+$=537.6。

[1285] 步骤b:将1'-[1-(氧杂环己烷-2-基)-3-(1,2,3,4-四氢-1,5-萘啶-1-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基]-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-胺溶解于4M HCl/二噁烷(200μL)中,且在60℃下加热2小时。冷却后,通过逆相HPLC(5至10%乙腈/HCl水溶液)纯化混合物,得到1'-[1-(氧杂环己烷-2-基)-3-(1,2,3,4-四氢-1,5-萘啶-1-基)-1i-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基]-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-胺(6.0mg,60%产率)。LCMS m/z(M+H)$^+$=453.2;^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.57(br s,1H),8.32(s,1H),8.23(s,1H),7.89(dd,J=1.22,4.64Hz,1H),7.48(dd,J=1.22,8.30Hz,1H),7.27-7.35(m,1H),7.15-7.21(m,1H),6.95(dd,J=4.52,8.42Hz,1H),4.31(br dd,J=7.20,12.08Hz,2H),3.93-3.99(m,2H),3.90(s,1H),3.17-3.31(m,4H),3.10(br d,J=15.87Hz,1H),2.93(br t,J=6.47Hz,2H),2.69(br d,J=15.87Hz,1H),2.06(td,J=6.20,11.78Hz,2H),1.65-1.85(m,2H),1.53(br d,J=12.94Hz,1H),1.17(br d,J=13.43Hz,1H)。

[1286] 方法2表:通过使步骤a中的各种胺与甲苯磺酸酯交叉偶合,经由方法1合成的化合物

[1287]

实例编号[a]	步骤a胺	步骤a甲苯磺酸酯	LCMS m/z (M+H)+	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ
13	N	M	453.5	12.84 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.08 (br d, J=4.88 Hz, 1H), 7.95 (br s, 3H), 7.32-7.42 (m, 2H), 7.22-7.30 (m, 2H), 6.35-6.66 (m, 2H), 4.18-4.28 (m, 2H), 4.14 (br s, 1H), 3.95-4.06 (m, 2H), 3.58 (br t, J=10.99 Hz, 2H), 3.40-3.49 (m, 1H), 3.11 (br t, J=6.23 Hz, 2H), 2.92 (br d, J=17.09 Hz, 1H), 2.53 (s, 2H), 2.04-2.21 (m, 3H), 1.71-1.94 (m, 2H), 1.47-1.56 (m, 1H)
14[b]	N	M	453.2	8.23 (s, 1H), 7.88 (d, *J* = 20 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 10 Hz, 1H), 7.31-7.19 (m, 5H), 4.40-4.28 (m, 1H), 4.26-4.15 (m, 1H), 4.12 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 3.95-3.93 (m, 2H), 3.59-3.46 (m, 3H), 3.10-3.07 (m, 2H), 2.91 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 2.25-2.14 (m, 3H), 1.94-1.78 (m, 2H), 1.67-1.60 (m, 1H)
15[b]	N	M	453.2	8.16 (s, 1H), 7.77-7.76 (m, 1H), 7.25-7.23 (m, 2H), 7.19-7.17 (m, 1H), 7.12-7.10 (m, 2H), 6.92-6.89 (m, 1H), 4.23-4.14 (m, 2H), 3.86-3.84 (m, 2H), 3.69-3.56 (m, 2H), 3.34-3.23 (m, 2H), 2.96-2.93 (m, 2H), 2.69 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 2.13-2.07 (m, 2H), 2.01-1.89 (m, 2H), 1.80-1.70 (m, 1H), 1.63-1.57 (m, 1H)
16	V	M	471.2	12.58 (br s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.23 (s, 2H), 7.89 (d, J=3.66 Hz, 1H), 7.48 (d, J=8.30 Hz, 1H), 7.21-7.28 (m, 1H), 7.16-7.21 (m, 1H), 7.01 (br t, J=8.54 Hz, 1H), 6.95 (dd, J=4.39, 8.30 Hz, 1H), 4.31 (br d, J=13.43 Hz, 2H), 3.95 (br dd, J=5.49, 10.86 Hz, 3H), 3.28 (q, J=11.07 Hz, 2H), 3.15 (br d, J=16.11 Hz, 1H), 2.93 (br t, J=6.47 Hz, 2H), 2.72 (br d, J=15.87 Hz, 1H), 2.01-2.10 (m, 2H), 1.66-1.84 (m, 2H), 1.55 (br d, J=12.94 Hz, 1H), 1.21 (br d, J=12.70 Hz, 1H)
17	AD	M	471.2	12.57 (br s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.89 (dd, J=1.22, 4.39 Hz, 1H), 7.48 (dd, J=1.22, 8.30 Hz, 1H), 7.33 (dd, J=5.62, 8.06 Hz, 1H), 6.87-7.08 (m, 3H), 4.30 (br d, J=13.43 Hz, 2H), 3.85-3.98 (m, 3H), 3.24 (q, J=11.56 Hz, 3H), 3.10 (br d, J=16.11 Hz, 1H), 2.93 (t, J=6.59 Hz, 2H), 2.71 (br d, J=16.11 Hz, 1H), 2.01-2.10 (m, 2H), 1.64-1.82 (m, 2H), 1.52 (br d, J=13.18 Hz, 1H), 1.21 (br d, J=13.67 Hz, 1H)

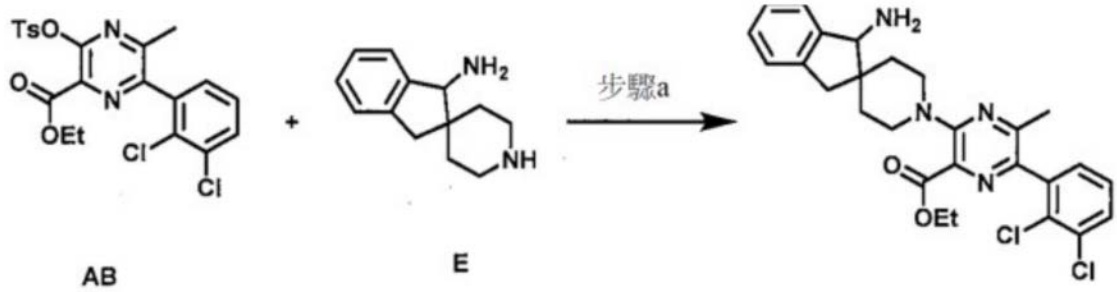
[1288]

18	AR	M	471.3	12.58 (br s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.18 (s, 2H), 7.89 (d, J=4.15 Hz, 1H), 7.48 (d, J=8.56 Hz, 1H), 7.23-7.32 (m, 1H), 7.08 (d, J=7.26 Hz, 1H), 6.89-7.04 (m, 2H), 4.23 (s, 1H), 4.03-4.19 (m, 2H), 3.89-3.97 (m, 2H), 3.38-3.51 (m, 2H), 3.15 (s, 1H), 3.08 (br d, J=16.08 Hz, 1H), 2.93 (br t, J=6.35 Hz, 2H), 2.86 (br d, J=16.08 Hz, 1H), 1.99-2.14 (m, 2H), 1.78-1.91 (m, 1H), 1.53-1.63 (m, 2H), 1.42 (br d, J=13.48 Hz, 1H)

[1289] [a]步骤a在任何时候皆在100至110℃下进行3至16小时。步骤b在任何时候皆在60至80℃下进行1至3小时。[b]步骤b后经由SFC分离化合物。条件:管柱:DAICEL CHIRALPAK IC(250mm×30mm,10μm);移动相:0.1%$NH_3 \cdot H_2O$,EtOH。开始B:55%,结束B:55%。流动速率:70mL/min。任意指定对映异构体的绝对立体化学。

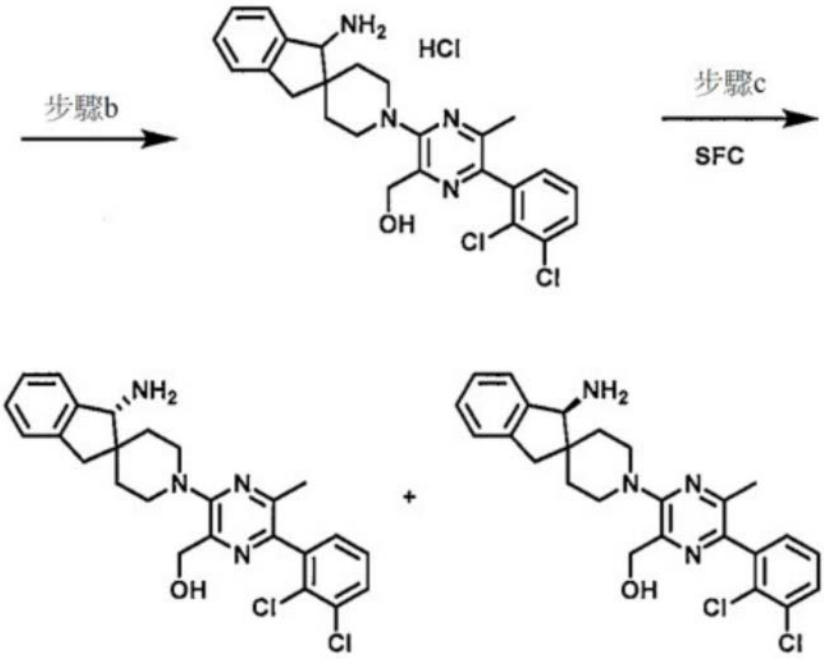
[1290] 以与方法2类似的方式合成的化合物:

[1291] 实例19及20:(R)-(3-(1-胺基-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基)-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡嗪-2-基)甲醇及(S)-(3-(1-胺基-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基)-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡嗪-2-基)甲醇的合成



AB E

[1292]



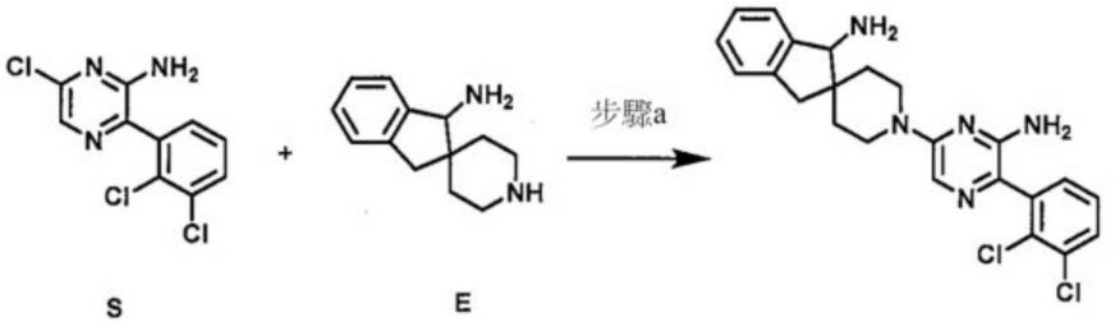
[1293] 步驟a:将6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基-3-[(4-甲基苯磺酰基)氧基]吡嗪-2-甲酸乙酯(240.0mg,498.0μmol,中间物AB)及1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-胺二盐酸盐(164.0mg,597.0μmol,中间物E)于DIPEA及NMP(4.0mL/2.0mL)中的溶液在90℃下搅拌12小时。将溶液倾入H_2O(20.0mL)中且用EtOAc(20.0mL×2)萃取。经合并的有机层用盐水(20.0mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且减压浓缩,得到残余物。通过快速硅胶层析(12g,0%至75%的乙酸乙酯/石油醚)纯化残余物,得到呈橙色油状物的3-{3-胺基-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基}-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡嗪-2-甲酸乙酯(350.0mg,定量粗产率)。LCMS m/z$(M+H)^+$=511.1/513.1。

[1294] 步骤b:在N_2、0℃下向3-{3-胺基-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基}-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡嗪-2-甲酸乙酯(300.0mg,586.0μmol)于CH_2Cl_2(5.0mL)中的溶液中添加DIBAL-H(878.0μL,878.0μmol,1M)。在20℃下搅拌混合物1小时。在0℃下向混合物中添加10%AcOH(30.0mL)。随后用CH_2Cl_2(20.0mL×2)萃取混合物,且经合并的有机层用饱和$NaHCO_3$(30.0mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且减压浓缩,得到残余物。通过制备型HPLC(HCl)纯化残余物,得到呈黄色固体状的(3-{3-胺基-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基}-

6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡嗪-2-基)甲醇盐酸盐(40.0mg,14%产率)。

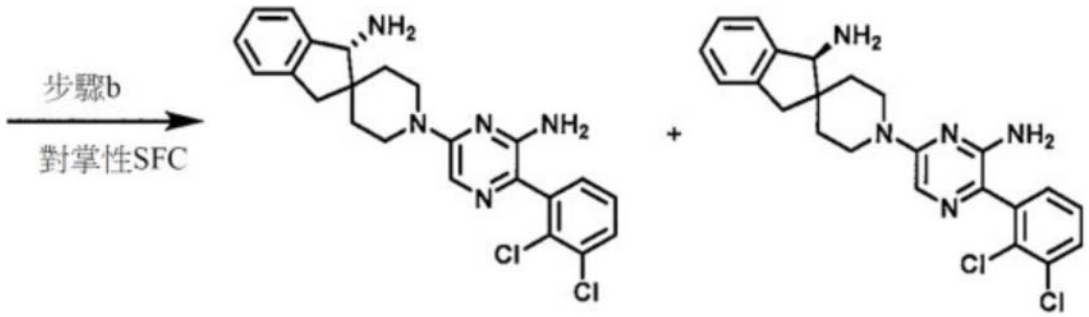
[1295] 步骤c:通过制备型SFC(管柱:DAICEL CHIRALPAK AS-H(250mm×30mm,5μm),移动相:0.1%$NH_3 \cdot H_2O$ MeOH(开始B:40%,结束B:40%),流动速率:55mL/min)分离(3-{3-胺基-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基}-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡嗪-2-基)甲醇盐酸盐(40.0mg,79.0mmol),得到呈白色固体状的产物(R)-(3-(1-胺基-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基)-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡嗪-2-基)甲醇(7.70mg,20.8%产率,R_t=3.18分钟,较快洗脱的异构体)以及呈白色固体状的(S)-(3-(1-胺基-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基)-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡嗪-2-基)甲醇(8.50mg,22.9%产率,R_t=3.41分钟,较慢洗脱的异构体)。任意指定对映异构体的绝对立体化学。(R)-(3-(1-胺基-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基)-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡嗪-2-基)甲醇的表征:LCMS m/z $(M+H)^+$=469.1;^{1}HNMR(400MHz,CD_3OD):7.52-7.55(m,1H),7.24-7.32(m,3H),7.09-7.13(m,3H),4.59(s,2H),3.91(s,1H),3.57-3.61(m,2H),3.01-3.14(m,3H),2.68-2.73(m,1H),2.16(s,3H),1.83-1.94(m,2H),1.51-1.55(m,1H),1.37-1.41(m,1H)。SFC:e.e.=96.2%。(S)-(3-(1-胺基-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基)-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡嗪-2-基)甲醇的表征:LCMS m/z $(M+H)^+$=469.1;^{1}HNMR(400MHz,CD_3OD):7.64-7.66(m,1H),7.38-7.44(m,3H),7.22-7.25(m,3H),4.71(s,2H),4.03(s,1H),3.69-3.73(m,2H),3.13-3.26(m,3H),2.80-2.85(m,1H),2.28(s,3H),1.93-2.07(m,2H),1.63-1.67(m,1H),1.49-1.53(m,1H)。SFC:e.e.=97.3%,管柱:Chiralpak AS-3 100×4.6mm I.D.,3μm,移动相:A:CO_2,B:甲醇(0.1%乙醇胺),梯度:在4.5分钟内5%至40%B,且在40%下保持2.5分钟,随后5%B持续1分钟,流动速率:2.8mL/min,管柱温度:40℃。

[1296] 方法3,实例21及22:(3R)-1'-[6-胺基-5-(2,3-二氯苯基)吡嗪-2-基]-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-胺及(3S)-1'-[6-胺基-5-(2,3-二氯苯基)吡嗪-2-基]-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-胺的合成



S E

[1297]



[1298] 步骤a:将6-氯-3-(2,3-二氯苯基)吡嗪-2-胺(150mg,546μmol,1.0当量,中间物S)、1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-胺二盐酸盐(165mg,600μmol,1.1当量,中间物E)及Cs_2CO_3(886mg,2.72mmol,5.0当量)于NMP(1mL)中的混合物在N_2氛围下在140℃下搅拌2小时。混合物用饱和$NaHCO_3$(20mL)稀释,随后用EtOAc(20mL×2)萃取。有机层用盐水(20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且减压浓缩。通过管柱层析(DCM/MeOH=1:0至20:1)纯化残余物,得到呈黄色油状物的1'-[6-胺基-5-(2,3-二氯苯基)吡嗪-2-基]-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-胺(150mg,63%产率)。LCMS m/z$[M+H]^+$=440.1。

[1299] 步骤b:通过SFC(管柱:DAICEL CHIRALPAK AD(250mm×30mm,10μm);条件:0.1%$NH_3 \cdot H_2O$ EtOH;开始B:50%;结束B:50%;流动速率:70mL/min)分离残余物1'-[6-胺基-5-(2,3-二氯苯基)吡嗪-2-基]-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-胺(150mg,340μmol,1.0当量),得到呈黄色固体状的(3R)-1'-[6-胺基-5-(2,3-二氯苯基)吡嗪-2-基]-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-胺(31.7mg,21%产率,较快洗脱的异构体),且获得呈黄色固体状的(3S)-1'-[6-胺基-5-(2,3-二氯苯基)吡嗪-2-基]-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-胺(42.6mg,29%产率,较慢洗脱的异构体)。任意指定对映异构体的绝对立体化学。(3R)-1'-[6-胺基-5-(2,3-二氯苯基)吡嗪-2-基]-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-胺的表征资料:LCMS m/z$(M+H)^+$=439.9;^{1}HNMR(400MHz,甲醇-d_4):δ7.63-7.59(m,1H),7.48(s,1H),7.41-7.33(m,3H),7.25-7.21(m,3H),4.26-4.22(m,2H),3.99(s,1H),3.25-3.15(m,3H),2.86-2.81(m,1H),1.92-1.76(m,2H),1.62-1.58(m,1H),1.48-1.43(m,1H)。SFC:e.e.=90.6%,R_t=5.279分钟。管柱:Chiralpak AD-3 100×4.6mm I.D.,3μm,移动相:40%乙醇(0.1%乙醇胺)/CO_2。流动速率:2.8mL/min。管柱温度:40℃。(3S)-1'-[6-胺基-5-(2,3-二氯苯基)吡嗪-2-基]-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-胺的表征资料:LCMS m/z$(M+H)^+$=439.9;^{1}HNMR(400MHz,甲醇-d_4):δ7.63-7.60(m,1H),7.48(s,1H),7.43-7.33(m,3H),7.26-7.21(m,3H),4.26-4.22(m,2H),3.99(s,1H),3.25-3.15(m,3H),2.86-2.81(m,1H),1.92-1.76(m,2H),1.62-1.58(m,1H),1.48-1.43(m,1H)。SFC:e.e.=84.2%,R_t=7.362分钟。管柱:Chiralpak AD-3 100×4.6mm I.D.,3μm,移动相:40%乙醇(0.1%乙醇胺)/CO_2。流动速率:2.8mL/min。管柱温度:40℃。

[1300] 方法3表:通过使步骤a中的各种胺与氯化物偶合,经由方法3合成的化合物

[1301]

实例编号[e]	步骤a胺	步骤a氯化物	LCMS m/z (M+H)+	1H NMR (400 MHz,CD3OD) δ ppm
23[a]	T	6-氯-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪(经由中间物A的步骤a至d合成)	339.0	(DMSO) 13.06 (br s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.19-7.25 (m, 1H), 7.12-7.16 (m, 1H), 6.96 (br t, J=8.67 Hz, 1H), 6.68 (br s, 1H), 4.30 (br t, J=12.21 Hz, 2H), 3.85 (s, 1H), 3.21-3.28 (m, 2H), 3.13 (br d, J=15.87 Hz, 1H), 2.63 (br d, J=15.87 Hz, 1H), 2.06 (s, 1H), 1.64-1.83 (m, 2H), 1.55 (br d, J=12.94 Hz, 1H), 1.13 (br d, J=13.43 Hz, 1H)
24[a]	V	6-氯-1H-吡唑并[3,4-b]	339.0	(DMSO) 13.05 (br s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.01 (br s, 1H), 7.18-7.26 (m,

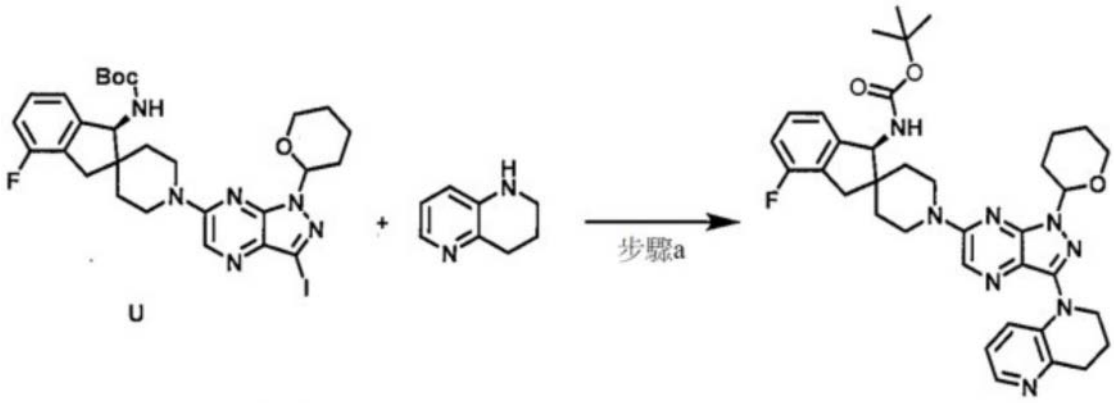
[1302]

		吡嗪(经由中间物A的步骤a至d合成)		1H), 7.14 (d, J=7.32 Hz, 1H), 6.97 (br t, J=8.67 Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 4.24-4.35 (m, 2H), 3.86 (s, 1H), 3.21-3.27 (m, 1H), 3.13 (br d, J=15.87 Hz, 1H), 2.63 (br d, J=15.87 Hz, 1H), 2.53 (s, 1H), 1.78 (dt, J=4.03, 12.51 Hz, 1H), 1.70 (dt, J=4.03, 12.63 Hz, 1H), 1.55 (br d, J=13.18 Hz, 1H), 1.13 (br d, J=13.92 Hz, 1H)
25[b]	**E**	**AA**	453.2	8.28 (s, 1 H) 7.91 (d, J=3.6 Hz, 1 H) 7.54 - 7.49 (m, 2 H) 7.41 - 7.34 (m, 3 H) 7.13 (dd, J=8.4, 4.8 Hz, 1 H) 4.52 (d, J=13.6 Hz, 1 H) 4.42 - 4.38 (m, 2 H) 3.99 - 3.97 (m, 2 H) 3.44 - 3.40 (m, 2 H) 3.24 - 3.22 (m, 2 H) 3.09 (t, J=6.4 Hz, 2 H) 2.24 - 2.21 (m, 2 H) 1.93 - 1.64 (m, 4 H)
26[b]	**E**	**AA**	453.2	(CDCl3) 1.45 (d, J=13.6 Hz, 1 H), 1.66 â€" 1.93 (m, 4 H) 2.21 (t, J=5.6 Hz, 2 H) 2.78 (d, J=15.6 Hz, 1 H) 3.08 - 3.16 (m, 3 H) 3.32 â€" 3.35 (m, 2 H) 4.03 (s, 1 H) 4.10 (t, J=5.6 Hz, 2 H) 4.29 â€" 4.34 (m, 2 H) 6.96 â€" 6.99 (m, 1 H) 7.25 - 7.27 (m, 3 H) 7.36 (d, J=4.4 Hz, 1 H) 7.66 (d, J=7.6 Hz, 1 H) 8.06 â€" 8.07 (m, 1 H) 8.16 (s, 1 H) 9.94 (br s, 1 H)
27[c]	**AI**	**AA**	524.2	8.26 (s, 1H), 7.87-7.89 (m, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.31-7.36 (m, 3H), 6.99-7.04 (m, 1H), 4.41-4.47 (m, 2H), 4.01 (s, 1H), 3.94-3.97 (m, 2H), 3.35-3.39
28[c]	**AI**	**AA**	524.2	8.26 (s, 1H), 7.87-7.89 (m, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.31-7.36 (m, 3H), 6.99-7.04 (m, 1H), 4.41-4.47 (m, 2H), 4.01 (s, 1H), 3.94-3.97 (m, 2H), 3.35-3.39
29[d]	**AM**	**AA**	478.2	8.25 (s, 1H), 7.87-7.89 (m, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.56-7.61 (m, 1H), 7.42-7.47 (m, 1H), 7.32-7.36 (m, 1H), 7.00-7.03 (m, 1H), 4.41-4.47 (m, 2H), 4.03

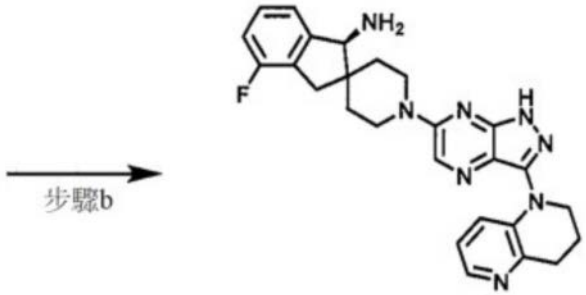
[1303] [a]许尼希氏碱用作胺,且在100℃下加热反应物5小时。由于胺系手性的,因此不进行步骤b SFC。[b]在步骤a中,TEA用作碱,且在85℃下加热混合物12小时。在手性分离之前,在室温下使用HCl/MeOH对THP中间物进行去保护,持续0.5小时。[c]在纯化前用BOC基团对步骤A后的中间物进行保护,随后在手性分离前用HCl/MeOH进行去保护。[d]CsF用作步骤a中的碱,

且反应在70℃下进行0.5小时。在处理前用BOC基团对步骤a的中间物进行保护,随后在最终纯化前用HCl/MeOH进行去保护。由于胺系手性的,因此没有步骤b。[e]任意指定对映异构体的绝对立体化学。

[1304] 方法4,实例30:(S)-1'-(3-(3,4-二氢-1,5-萘啶-1(2H)-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)-4-氟-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-胺的合成



[1305]



[1306] 步骤a:向圆底烧瓶中装入((1S)-4-氟-1'-(3-碘-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-基)胺基甲酸叔丁酯(1.3g,2.00mmol,中间物U)、1,2,3,4-四氢-1,5-萘啶(295mg,2.20mmol)、甲烷磺酸9-{[5-(二苯基磷烷基)-9,9-二甲基-9H-二苯并吡喃-4-基]二苯基-λ^5-磷烷基}-8-甲基-8-氮杂-9-钯三环[8.4.0.$0^{2,7}$]十四-1(14),2(7),3,5,10,12-六烯-9-基酯(192mg,0.2mmol)及(叔丁氧基)钠(288mg,3.00mmol)。将烧瓶抽成真空且用N_2回填三次。随后添加甲苯(30mL)且在80℃下搅拌反应物2小时。随后将反应物冷却至室温,并且用EtOAc稀释且预吸收至硅胶(5g)上。通过管柱层析(0至100%EtOAc/庚烷)纯化混合物,得到((1S)-1'-(3-(3,4-二氢-1,5-萘啶-1(2H)-基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)-4-氟-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-基)胺基甲酸叔丁酯(1.09g,83%产率)。LCMS m/z(M+H)$^+$=655.7。

[1307] 步骤b:将((1S)-1'-(3-(3,4-二氢-1,5-萘啶-1(2H)-基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)-4-氟-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-基)胺基甲酸叔丁酯(1.09g,1.66mmol)溶解于MeOH(15mL)中并添加盐酸(4.15mL,16.6mmol),且在60℃下搅拌2小时。浓缩反应物,随后通过制备型HPLC(5至30%B,FA)纯化,得到(S)-1'-(3-(3,4-二氢-1,5-萘啶-1(2H)-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)-4-氟-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-胺(465mg,60%产率)。LCMS m/z(M+H)$^+$=471.46;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)位移12.59(s,1H),8.33(s,1H),8.14(s,1H),7.89(dd,J=1.52,4.55Hz,1H),7.49(dd,J=1.39,8.46Hz,1H),7.22-7.35(m,2H),7.09(t,J=8.21Hz,1H),6.96(dd,J=4.55,8.34Hz,1H),4.33(dt,J=4.29,9.09Hz,2H),4.14(s,1H),3.90-4.00(m,2H),3.17(br d,J=16.17Hz,

1H),2.93(t,J＝6.44Hz,2H),2.85(br d,J＝15.92Hz,1H),2.53(s,1H),2.00-2.13(m,2H),1.66-1.86(m,2H),1.56(br d,J＝13.14Hz,1H),1.34(br d,J＝13.64Hz,1H)。

[1308] 方法4表:通过使步骤a中的各种胺与碘化物交叉偶合,经由方法4合成的化合物

[1309]

实例编号[a]	步骤a胺	步骤a碘化物	LCMS m/z (M+H)+	^{1}H NMR (400 MHz,DMSO-d6) δ ppm
31[b]	5-甲烷磺酰基-1,2,3,4-四氢-喹啉(CAS编号343944-90-1)	F	530.1	12.64 (br s, 1H), 8.29 (s, 2H), 7.34 (dd, J=0.98, 7.57 Hz, 1H), 7.28-7.32 (m, 1H), 7.10-7.22 (m, 5H), 4.22-4.37 (m, 2H), 3.81-3.90 (m, 3H), 3.18-3.24 (m, 7H), 3.09 (br d, J=15.63 Hz, 2H), 2.66 (br d, J=15.63 Hz, 1H), 2.02 (td, J=6.23, 11.96 Hz, 2H), 1.79 (dt, J=3.91, 12.45 Hz, 1H), 1.68 (dt, J=3.66, 12.45 Hz, 1H), 1.53 (br d, J=12.94 Hz, 1H), 1.14 (br d, J=13.18 Hz, 1H)
32[c]	R	F	562.2	8.27 (s, 1H), 7.29-7.37 (m, 1H), 7.14-7.24 (m, 3H), 6.84-6.92 (m, 2H), 6.82 (s, 1H), 4.28 (br d, J=13.43 Hz, 2H), 3.94-4.00 (m, 2H), 3.91 (br s,

[1310]

				1H), 3.69 (br dd, J=7.20, 14.04 Hz, 2H), 3.54-3.63 (m, 1H), 3.17-3.32 (m, 4H), 3.03-3.16 (m, 4H), 2.64-2.75 (m, 3H), 1.81-1.92 (m, 2H), 1.70-1.80 (m, 1H), 1.60-1.69 (m, 1H), 1.51 (br d, J=12.94 Hz, 1H), 1.24 (br d, J=12.21 Hz, 1H)
33[c]	**Q**	**F**	562.2	8.28-8.33 (m, 1H), 7.32-7.39 (m, 1H), 7.17-7.26 (m, 3H), 6.92 (s, 2H), 6.70 (s, 1H), 4.31 (br d, J=13.18 Hz, 2H), 4.11 (td, J=7.20, 14.40 Hz, 2H), 3.97-4.05 (m, 3H), 3.94 (ddd, J=3.66, 6.35, 9.77 Hz, 1H), 3.28-3.33 (m, 2H), 3.25 (br d, J=9.28 Hz, 1H), 3.16-3.21 (m, 3H), 3.11 (br d, J=15.87 Hz, 1H), 3.00 (br d, J=2.20 Hz, 1H), 2.77 (br d, J=15.87 Hz, 1H), 2.26-2.40 (m, 4H), 1.76 (dt, J=3.66, 12.45 Hz, 1H), 1.62-1.71 (m, 1H), 1.52 (br d, J=12.94 Hz, 1H), 1.27 (br d, J=13.18 Hz, 1H)
34[c]	**O**	**F**	548.2	8.26 (br s, 1 H) 7.34 (br d, J=6.74 Hz, 1 H) 7.17 - 7.26 (m, 3 H) 6.85 - 6.89 (m, 1 H) 6.80 - 6.85 (m, 1 H) 6.78 (s, 1 H) 4.28 (br d, J=10.11 Hz, 2 H) 3.96 (br s, 5 H) 3.40 - 3.49 (m, 1 H) 3.18 - 3.30 (m, 5 H) 3.09 (br d, J=16.08 Hz, 1 H) 2.77 (br d, J=16.08 Hz, 1 H) 2.61 - 2.70 (m, 2 H) 1.81 - 1.90 (m, 2 H) 1.69 - 1.77 (m, 1 H) 1.61 - 1.68 (m, 1 H) 1.50 (br d, J=13.23 Hz, 1 H) 1.30 (br d, J=11.41 Hz, 1 H)
35[b]	**P**	**F**	548.2	8.27-8.32 (m, 1H), 7.37 (br d, J=5.86 Hz, 1H), 7.18-7.28 (m, 3H), 6.86-6.94 (m, 2H), 6.67 (s, 1H), 4.31 (br dd, J=4.27, 9.40 Hz, 2H), 4.22 (ddd, J=3.78, 7.02, 10.44 Hz, 1H), 4.11-4.18 (m, 1H), 3.97-4.05 (m, 3H), 3.19-3.32 (m, 4H), 3.11 (br d, J=15.87 Hz, 1H), 2.80 (br d, J=15.87 Hz, 1H), 2.29-2.39 (m, 2H), 2.18-2.27 (m, 2H), 1.63-1.80 (m, 2H), 1.51 (br d, J=12.45 Hz, 1H), 1.31 (br d, J=12.45 Hz, 1H)
36	1,2,3,4-四氢-1,5-萘啶	**Z**	471.2	12.57 (br s, 1 H) 8.31 (s, 1 H) 8.20 (s, 1 H) 7.86 - 7.92 (m, 1 H) 7.48 (dd, J =8.30, 0.78 Hz, 1 H) 7.21 (dd, J =8.04, 5.45 Hz, 1 H) 7.09 (dd, J

[1311]

				=8.82, 1.82 Hz, 1 H) 6.93 - 7.00 (m, 2 H) 4.31 (br t, J =11.93 Hz, 2 H) 3.91 - 3.97 (m, 2 H) 3.89 (s, 1 H) 3.23 (br dd, J =21.65, 11.28 Hz, 2 H) 3.08 (br d, J=15.56 Hz, 1 H) 2.93 (t, J=6.48 Hz, 2 H) 2.64 (br d, J=15.30 Hz, 1 H) 2.06 (quin, J=6.09 Hz, 2 H) 1.81 (td, J =12.58, 3.89 Hz, 1 H) 1.67 (td, J =12.58, 3.89 Hz, 1 H) 1.55 (br d, J =12.97 Hz, 1 H) 1.14 (br d, J=12.97 Hz, 1 H
37	**AE**	**J**	520.2	(CD3OD) 8.38 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.02-8.10 (m, 2H), 7.53-7.55 (m, 2H), 7.41-7.46 (m, 2H), 7.34-7.38 (m, 1H), 4.54-4.57 (m, 1H), 4.41-4.44 (m, 2H), 4.13-4.16 (m, 2H), 3.44-3.52 (m, 2H), 3.38-3.42 (m, 2H), 3.24 (s, 2H), 2.32-2.38 (m, 2H), 1.91-1.99 (m, 1H), 1.81-1.88 (m, 2H), 1.67-1.70 (m, 1H)。
38	5-甲烷磺酰基-1,2,3,4-四氢喹啉(CAS编号 343944-90-1)	**J**	530.5	12.64 (br s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.30-7.37 (m, 2H), 7.11-7.22 (m, 5H), 4.30 (dt, J=3.76, 8.36 Hz, 2H), 3.91 (s, 1H), 3.86 (t, J=5.83 Hz, 2H), 3.25-3.30 (m, 3H), 3.21 (br d, J=6.22 Hz, 3H), 3.10 (br d, J=15.82 Hz, 1H), 2.69 (br d, J=15.82 Hz, 1H), 2.02 (quin, J=6.09 Hz, 2H), 1.79 (dt, J=4.15, 12.58 Hz, 1H), 1.69 (dt, J=3.89, 12.58 Hz, 1H), 1.53 (br d, J=12.45 Hz, 1H), 1.17 (br d, J=14.00 Hz, 1H)
39	**AF**	**J**	543.2	12.85 (br s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.29-7.35 (m, 2H), 7.16-7.21 (m, 3H), 7.09-7.13 (m, 1H), 7.05-7.08 (m, 1H), 4.26-4.36 (m, 2H), 4.04 (br t, J=4.54 Hz, 2H), 3.89 (s, 1H), 3.27 (br d, J=11.15 Hz, 4H), 3.10 (br d, J=15.56 Hz, 2H), 2.68 (d, J=15.82 Hz, 1H), 1.64-1.83 (m, 4H), 1.53 (br d, J=12.71 Hz, 1H), 1.44 (br d, J=2.59 Hz, 2H), 1.17 (br d, J=13.23 Hz, 1H)
40	**X**	**Z**	551.2	12.51 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.55 (d, J=8.56 Hz, 1H), 7.23 (d, J=8.56 Hz, 1H), 7.19 (dd, J=5.45, 7.78 Hz, 1H), 7.06 (br d, J=7.78 Hz, 1H), 6.91-6.97 (m, 1H), 4.25-4.36 (m, 2H), 3.94-4.00 (m, 2H), 3.81-3.87 (m, 4H), 3.14-3.26 (m, 2H),

[1312]

				3.07 (br d, J=15.56 Hz, 1H), 2.93 (br t, J=6.48 Hz, 2H), 2.59 (br d, J=15.30 Hz, 1H), 2.04-2.08 (m, 2H), 1.81 (dt, J=3.89, 12.58 Hz, 1H), 1.63-1.71 (m, 1H), 1.55 (br d, J=13.23 Hz, 1H), 1.09 (br d, J=13.23 Hz, 1H)
41	5-甲烷磺酰基-1,2,3,4-四氢喹啉(CAS编号343944-90-1)	**Z**	548.5	12.64 (br s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.34 (d, J=7.52 Hz, 1H), 7.17-7.23 (m, 2H), 7.10-7.16 (m, 1H), 7.08 (br d, J=8.04 Hz, 1H), 6.91-6.99 (m, 1H), 4.31 (br t, J=13.35 Hz, 2H), 3.83-3.89 (m, 4H), 3.23 (s, 4H), 3.07 (br d, J=15.56 Hz, 2H), 2.61 (br d, J=15.30 Hz, 1H), 2.02 (quin, J=5.96 Hz, 2H), 1.80 (dt, J=3.76, 12.51 Hz, 1H), 1.61-1.71 (m, 1H), 1.55 (br d, J=12.71 Hz, 1H), 1.11 (br d, J=13.23 Hz, 1H)
42	**X**	**U**	551.2	12.51 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.82 (d, J=0.76 Hz, 1H), 7.55 (d, J=8.59 Hz, 1H), 7.19-7.28 (m, 2H), 7.13-7.18 (m, 1H), 6.98 (t, J=8.59 Hz, 1H), 4.30 (dt, J=3.79, 8.08 Hz, 2H), 3.95-4.00 (m, 2H), 3.90 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.24 (br s, 1H), 3.14 (d, J=15.92 Hz, 1H), 2.93 (t, J=6.44 Hz, 2H), 2.67 (br d, J=15.92 Hz, 1H), 2.02-2.12 (m, 2H), 1.65-1.84 (m, 3H), 1.55 (br d, J=12.13 Hz, 1H), 1.16 (br d, J=13.14 Hz, 1H)
43	**AO**	**J**	492.2	(CD3OD) 8.21 (s, 1H), 7.35-7.34 (m, 1H), 7.21-7.17 (m, 3H), 6.85-6.80 (m, 3H), 4.37 (d, J = 13.6 Hz, 2H), 3.45 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 3.94 (s, 1H), 3.46-3.36 (m, 4H), 3.16 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 2.96 (s, 3H), 2.81 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 1.90-1.76 (m, 2H), 1.61 (d, J = 14.0 Hz, 1H),2.69 (d, J = 11.2 Hz, 1H)。
44	**AQ**	**J**	483.4	12.78 (br s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.30-7.37 (m, 1H), 7.14-7.25 (m, 4H), 5.86 (d, J=7.83 Hz, 1H), 4.26-4.37 (m, 2H), 3.92 (s, 1H), 3.71-3.80 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.26 (br d, J=13.89 Hz, 2H), 3.11 (d, J=15.66 Hz, 1H), 2.65-2.76 (m, 1H), 1.93 (quin, J=5.87 Hz, 2H), 1.80 (dt, J=4.04, 12.51 Hz, 1H), 1.69 (dt, J=3.66, 12.44 Hz, 1H), 1.53 (br d,

[1313]

				J=12.63 Hz, 1H), 1.18 (br d, J=13.89 Hz, 1H)
45[b]	1,2,3,4-四氢-1,5-萘啶	**AU**	454.2	12.57 (s, 1H), 8.30-8.35 (m, 2H), 7.89 (d, J=4.15 Hz, 1H), 7.60 (br d, J=7.26 Hz, 1H), 7.48 (d, J=8.30 Hz, 1H), 7.16 (dd, J=4.93, 7.26 Hz, 1H), 6.95 (dd, J=4.41, 8.30 Hz, 1H), 4.22 (br t, J=12.84 Hz, 2H), 3.92-3.97 (m, 2H), 3.88 (s, 1H), 3.36 (br s, 2H), 3.08 (br d, J=16.08 Hz, 1H), 2.93 (t, J=6.35 Hz, 2H), 2.67 (br d, J=16.08 Hz, 1H), 2.03-2.09 (m, 2H), 1.74-1.86 (m, 2H), 1.58 (br d, J=13.23 Hz, 1H), 1.15 (br d, J=13.48 Hz, 1H)
46[b]	**X**	**AU**	534.3	12.51 (s, 1H), 8.33 (br d, J=4.41 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.60 (d, J=7.52 Hz, 1H), 7.55 (d, J=8.56 Hz, 1H), 7.23 (d, J=8.82 Hz, 1H), 7.16 (dd, J=5.19, 7.26 Hz, 1H), 4.18-4.27 (m, 2H), 3.95-4.00 (m, 2H), 3.88 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.36 (br s, 2H), 3.08 (br d, J=16.08 Hz, 1H), 2.93 (br t, J=6.48 Hz, 2H), 2.67 (br d, J=15.82 Hz, 1H), 2.07 (quin, J=5.83 Hz, 2H), 1.75-1.86 (m, 2H), 1.58 (br d, J=13.48 Hz, 1H), 1.15 (br d, J=13.48 Hz, 1H)
47	1,2,3,4-四氢-1,5-萘啶	**AX**	471.3	12.58 (br s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.20 (s, 2H), 7.89 (d, J=4.15 Hz, 1H), 7.48 (d, J=8.30 Hz, 1H), 7.22-7.29 (m, 1H), 7.07 (d, J=7.52 Hz, 1H), 6.93-7.01 (m, 2H), 4.10-4.20 (m, 3H), 4.02-4.09 (m, 2H), 3.91-3.97 (m, 3H), 3.45 (dt, J=10.89, 13.23 Hz, 3H), 3.05 (br d, J=16.08 Hz, 1H), 2.93 (t, J=6.48 Hz, 2H), 2.82 (br d, J=16.08 Hz, 1H), 2.53 (s, 1H), 2.03-2.10 (m, 2H), 1.81-1.89 (m, 1H), 1.51-1.61 (m, 2H), 1.41 (br d, J=13.48 Hz, 1H)
48	**X**	**AX**	551.3	12.51 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.55 (d, J=8.56 Hz, 1H), 7.16-7.30 (m, 2H), 7.04 (d, J=7.26 Hz, 1H), 6.94 (t, J=8.82 Hz, 1H), 3.95-4.12 (m, 5H), 3.84 (s, 3H), 3.44-3.55 (m, 2H), 3.01 (br d, J=16.08 Hz, 1H), 2.93 (br t, J=6.35 Hz, 2H), 2.77 (br d, J=16.08 Hz, 1H), 2.03-2.10 (m, 2H), 1.82-1.91 (m, 1H), 1.48-1.58 (m, 2H), 1.38-1.46 (m, 1H)

[1314]

49	1,2,3,4-四氢-1,5-萘啶	**AZ**	454.2	12.57 (s, 1H), 8.27-8.40 (m, 2H), 7.87-7.92 (m, 1H), 7.64 (d, J=7.26 Hz, 1H), 7.48 (d, J=8.30 Hz, 1H), 7.16 (dd, J=5.19, 7.26 Hz, 1H), 6.95 (dd, J=4.67, 8.30 Hz, 1H), 4.26-4.36 (m, 2H), 3.91-3.97 (m, 2H), 3.89 (s, 1H), 3.20-3.29 (m, 3H), 3.12 (d, J=16.34 Hz, 1H), 2.93 (t, J=6.48 Hz, 2H), 2.76 (br d, J=16.08 Hz, 1H), 2.01-2.10 (m, 3H), 1.68-1.83 (m, 2H), 1.55 (br d, J=12.97 Hz, 1H), 1.14 (br d, J=12.97 Hz, 1H)
50	1,2,3,4-四氢-1,5-萘啶	**BD**	454.3	12.56 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.34 (d, J=4.67 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.89 (d, J=4.41 Hz, 1H), 7.48 (d, J=8.30 Hz, 1H), 7.23 (d, J=4.93 Hz, 1H), 6.95 (dd, J=4.67, 8.30 Hz, 1H), 4.27 (br t, J=12.19 Hz, 2H), 3.90-3.98 (m, 3H), 3.20-3.28 (m, 2H), 3.10 (d, J=16.60 Hz, 1H), 2.93 (t, J=6.48 Hz, 2H), 2.68 (br d, J=16.60 Hz, 1H), 2.03-2.09 (m, 2H), 1.85 (br d, J=6.22 Hz, 1H), 1.67-1.80 (m, 3H), 1.52 (br d, J=13.48 Hz, 1H), 1.14 (br d, J=13.74 Hz, 1H)
51	**BG**	**J**	521.4	12.72 (s, 1H), 8.27 (br s, 3H), 7.51 (d, J=7.26 Hz, 1H), 7.27-7.39 (m, 3H), 7.18 (d, J=8.30 Hz, 1H), 6.97 (d, J=8.56 Hz, 1H), 4.30-4.42 (m, 5H), 3.85-3.95 (m, 2H), 3.20 (br d, J=16.08 Hz, 1H), 2.99-3.07 (m, 4H), 2.77 (br t, J=6.35 Hz, 2H), 1.99-2.10 (m, 2H), 1.70-1.83 (m, 2H), 1.53 (br d, J=12.97 Hz, 2H)
52	**BW**	**BY**	501.5	12.78 (br s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.33 (dd, J=5.45, 8.04 Hz, 1H), 7.19 (d, J=7.78 Hz, 1H), 6.96-7.07 (m, 2H), 5.86 (d, J=7.52 Hz, 1H), 4.30 (br dd, J=2.33, 12.97 Hz, 2H), 3.88 (s, 1H), 3.72-3.79 (m, 3H), 3.30 (s, 4H), 3.25 (br d, J=14.00 Hz, 3H), 3.10 (br d, J=16.08 Hz, 1H), 2.71 (br d, J=16.08 Hz, 1H), 1.93 (quin, J=5.90 Hz, 2H), 1.73-1.83 (m, 1H), 1.63-1.72 (m, 1H), 1.53 (br d, J=12.97 Hz, 1H)
53	**BW**	**U**	501.5	12.78 (br s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.22-7.31 (m, 1H), 7.15-7.21 (m, 2H), 7.01 (t, J=8.69 Hz, 1H), 5.86 (d, J=7.78 Hz, 1H), 4.27-4.35 (m, 2H),

[1315]

				3.97 (br s, 1H), 3.73-3.77 (m, 2H), 3.25-3.34 (m, 5H), 3.15 (d, J=15.82 Hz, 1H), 2.72 (br d, J=15.82 Hz, 1H), 1.93 (quin, J=5.90 Hz, 2H), 1.75-1.84 (m, 1H), 1.66-1.74 (m, 1H), 1.56 (br d, J=12.97 Hz, 1H), 1.21 (br d, J=12.97 Hz, 1H)
54	1,2,3,4-四氢-1,5-萘啶	**CA**	473.5	12.65 (br s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.90 (dd, J=1.17, 4.54 Hz, 1H), 7.45-7.52 (m, 1H), 7.22 (d, J=7.26 Hz, 1H), 7.14 (dd, J=8.56, 10.63 Hz, 1H), 6.96 (dd, J=4.54, 8.43 Hz, 1H), 6.91 (dt, J=4.28, 7.84 Hz, 1H), 4.41 (br d, J=13.48 Hz, 1H), 4.29-4.35 (m, 2H), 3.93-3.99 (m, 2H), 3.41-3.48 (m, 3H), 2.94 (t, J=6.48 Hz, 2H), 1.97-2.10 (m, 3H), 1.87-1.93 (m, 1H), 1.80-1.86 (m, 2H)
55	**BW**	**CA**	503.5	12.83 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.20 (d, J=7.78 Hz, 1H), 7.15 (d, J=7.52 Hz, 1H), 7.07 (dd, J=8.30, 10.89 Hz, 1H), 6.86 (dt, J=4.41, 7.78 Hz, 1H), 5.86 (d, J=7.52 Hz, 1H), 4.36 (br d, J=13.23 Hz, 1H), 4.28 (br d, J=13.74 Hz, 1H), 4.15 (s, 1H), 3.72-3.78 (m, 3H), 3.43-3.53 (m, 3H), 3.30 (s, 3H), 1.90-2.01 (m, 4H), 1.74-1.88 (m, 4H)
56	5-甲烷磺酰基-1,2,3,4-四氢喹啉(CAS编号343944-90-1)	**U**	548.4	12.69 (s, 1H), 8.34 (s, 2H), 7.32-7.41 (m, 2H), 7.10-7.25 (m, 2H), 4.28-4.48 (m, 3H), 3.84-3.90 (m, 1H), 3.27-3.37 (m, 2H), 3.15-3.26 (m, 4H), 3.07 (br d, J=16.17 Hz, 1H), 2.02 (td, J=6.19, 11.87 Hz, 2H), 1.69-1.86 (m, 3H), 1.49-1.61 (m, 2H), 0.99-1.28 (m, 5H)
57	**BW**	**CC**	485.5	12.83 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.35 (d, J=7.33 Hz, 1H), 7.12-7.24 (m, 2H), 6.89 (dt, J=0.88, 7.39 Hz, 1H), 6.81 (d, J=8.08 Hz, 1H), 5.86 (d, J=7.83 Hz, 1H), 4.26-4.44 (m, 2H), 4.17 (s, 1H), 3.68-3.80 (m, 2H), 3.39-3.53 (m, 2H), 3.30 (s, 4H), 1.88-2.04 (m, 3H), 1.67-1.88 (m, 4H)
58	**BW**	**Z**	501.5	8.35 (s, 1 H), 8.26 - 8.30 (m, 1 H), 7.23 - 7.26 (m, 1 H), 7.20 (d, J=7.78 Hz, 1 H), 7.14 (dd, J=8.95, 1.94 Hz, 1 H), 6.93 - 7.06 (m, 1 H), 5.85 (d, J=7.52 Hz, 1 H), 4.32 (br d, J=13.48 Hz, 2 H), 3.96 (s, 1 H), 3.67 - 3.77 (m, 2 H), 3.30 - 3.33 (m, 3 H), 3.16 -

[1316]

				3.29 (m, 2 H), 3.09 (d, J=15.82 Hz, 1 H), 2.66 - 2.75 (m, 1 H), 2.48 (br s, 2 H), 1.88 - 1.97 (m, 2 H), 1.74 - 1.84 (m, 1 H), 1.67 (td, J=12.45, 3.89 Hz, 1 H), 1.55 (br d, J=12.97 Hz, 1 H), 1.16 - 1.30 (m, 1 H)。
59	5-甲烷磺酰基-1,2,3,4-四氢喹啉(CAS编号343944-90-1)	**AX**	548.6	12.64 (br s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.34 (dd, J=1.26, 7.58 Hz, 1H), 7.17-7.26 (m, 2H), 7.10-7.16 (m, 1H), 7.04 (d, J=7.33 Hz, 1H), 6.95 (t, J=8.97 Hz, 1H), 3.99-4.13 (m, 3H), 3.82-3.89 (m, 2H), 3.43-3.53 (m, 2H), 3.19-3.24 (m, 5H), 3.02 (d, J=16.17 Hz, 1H), 2.78 (d, J=16.17 Hz, 1H), 2.02 (quin, J=6.13 Hz, 2H), 1.81-1.90 (m, 1H), 1.49-1.59 (m, 2H), 1.41 (br d, J=13.64 Hz, 1H)
60	**X**	**CC**	535.1	(CD3OD) 8.40-8.37 (m, 2H), 8.14-8.12 (m, 2H), 7.77-7.75 (m, 1H), 7.59-7.58 (m, 1H), 7.46-7.42 (m, 1H), 7.11-7.01 (m, 2H), 4.99-4.91 (m, 2H), 4.87-4.86 (m, 1H), 4.84-7.77 (m, 1H), 4.70-4.68 (m, 1H), 4.13-4.11 (m, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.58-3.32 (m, 2H), 2.35-2.31 (m, 2H), 2.19-2.15 (m, 2H), 1.95-1.92 (m, 2H)。
61	**AE**	**CC**	522.1	12.95 (br, 1H), 8.79 (br, 3H), 8.45 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.75-7.73 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.71-7.68 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.63-7.60 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.39-7.34 (m, 2H), 7.04-6.97 (m, 2H), 4.66-4.43 (m, 3H), 4.04-4.01 (m, 2H), 3.42-3.35 (m, 2H), 3.08-3.04 (m, 2H), 2.18-1.84 (m, 6H)。
62	1,2,3,4-四氢-1,5-萘啶	**CS**	489.0	(CD3OD) 8.36 (s, 1H), 8.08-8.05 (m, 2H), 7.61-7.55 (m, 1H), 7.26-7.15 (m, 2H), 4.69 (s, 1H), 4.56-4.40 (m, 2H), 4.12-4.09 (m, 2H), 3.53-3.45 (m, 2H), 3.31-3.26 (m, 4H), 2.34-2.29 (m, 2H), 2.00-1.83 (m, 3H), 1.73-1.68 (m, 1H)。
63[d]	(*R*)-*N*-[(3*S*)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(经由实例**120**的步骤a合成)	**CJ**	439.1	(CD3OD) 8.58 (s, 2H), 7.74-7.72 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.55-7.36 (m, 4H), 6.95-6.92 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.45 (s, 1H), 3.96-3.82 (m, 2H), 3.29-3.19 (m, 4H), 2.04-1.68 (m, 4H)。
64[d]	**CB**	**BS**	444.0	(CD3OD) 8.19-8.20 (m, 1H), 8.12-8.13 (m, 1H), 8.00-8.01 (m, 1H), 7.39-7.42 (m, 1H), 7.18-7.23 (m, 1H),

[1317]

				7.02-7.03 (m, 1H), 6.90-6.94 (m, 1H), 6.80-6.82 (m, 1H), 4.33-4.37 (m, 1H), 4.23-4.26 (m, 1H), 4.13 (s, 1H), 3.42-3.49 (m, 2H), 1.95-2.05 (m, 2H), 1.84-1.88 (m, 1H)。
176[d]	(2S)-2-苯基哌啶(CAS编号70665-05-3)	**CZ**	440.1	(CD3OD) δ 8.15 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.50 - 7.40 (m, 1H), 7.38 - 7.30 (m, 8H), 4.37 (s, 1H), 4.29 (d, J=14.0 Hz, 1H), 4.13 (d, J=13.6 Hz, 1H), 4.00 - 3.92 (m, 1H), 3.69 - 3.66 (m, 1H), 3.26 - 3.20 (m, 2H), 3.14 (s, 2H), 2.36 - 2.08 (m, 5H), 1.95 - 1.60 (m, 6H)。
196[e]	1,2,3,4-四氢-1,5-萘啶	**DW**	427.3	(MeOD-d4) 8.19 (s, 1H), 8.19-8.15 (m, 2H), 8.13 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.64-7.60 (m, 1H), 7.55 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.42-7.35 (m, 3H), 4.49 (s, 1H), 3.93-3.90 (m, 2H), 3.70-3.56 (m, 2H), 3.56-3.37 (m, 2H), 3.2 5-3.19 (m, 4H), 2.59 (s, 3H), 2.28-2.25 (m, 2H), 2.24-2.05 (m, 2H), 1.89 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 1.74 (d, J = 13.6 Hz, 1H)。
197[d]	1,2,3,4-四氢-1,5-萘啶	**DV**	427.3	(MeOD-d4) 8.19 (s, 1H), 7.98 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.55-7.52 (m, 2H), 7.42-7.37 (m, 2H), 7.37-7.35 (m, 1H), 7.20 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.44-4.42 (m, 2H), 4.32-4.28 (m, 1H), 3.69-3.67 (m, 2H), 3.42-3.36 (m, 2H) , 3.26-3.21 (m, 4H), 2.35 (s, 3H), 2.31-2.25 (m, 2H), 1.97-1.96 (m, 1H), 1.87-1.78 (m 1H), 1.69 (d, J = 13.2 Hz, 1H)。
198[d,f]	EF	**EE**	438.3	8.96 - 8.95 (m, 1H), 8.43 - 8.41 (m, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.02 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.96 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.88 (d, J=0.8 Hz, 1H), 7.84 (d, J=6.8 Hz, 1H), 7.64 - 7.59 (m, 2H), 7.38 - 7.36 (m, 1H), 7.24 - 7.19 (m, 3H), 5.94 (s, 2H), 4.00 - 3.99 (m, 3H), 3.08 - 2.98 (m, 3H), 2.71 (d, J=16.0 Hz, 1H), 1.84 - 1.67 (m, 2H), 1.49 (br d, J=12.8 Hz, 1H), 1.23 (br d, J=13.2 Hz, 1H)。
199	吡啶-3-基甲胺(CAS编号3731-52-0)	**EK**	400.3	13.19 (br s, 1 H), 8.76 (br s, 2 H), 8.63 (br s, 1 H), 8.51 (br s, 1 H), 8.20 (br s, 1 H), 7.82 - 7.78 (m, 2 H), 7.64 (br d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.42 (br s, 1 H), 7.33 - 7.29 (m, 3 H), 6.65 (br d, J =

[1318]

				7.2 Hz, 1 H), 4.66 (br d, J = 5.6 Hz, 2 H), 4.38 (br s, 1 H), 3.22 - 3.14 (m, 5 H), 2.95 (br d, J = 16.0 Hz, 1 H), 2.16 (s, 3 H), 2.06 - 1.90 (m, 2 H) 1.64 - 1.53 (m, 2 H)
200[g]	**哌啶**	**DS**	434.1	(MeOD-d4) 8.56 (s, 1H), 7.46 (d, J=6.5 Hz, 1H), 7.36 - 7.23 (m, 3H), 4.23 (s, 1H), 3.59 - 3.48 (m, 5H), 3.47 - 3.40 (m, 4H), 3.21 - 3.11 (m, 3H), 2.97 (d, J=16.1 Hz, 1H), 2.04 - 1.93 (m, 2H), 1.78 - 1.59 (m, 8H)
201	EF	**EO**	399.2	(MeOD-d4) 8.52 (s, 1 H), 8.13 - 8.10 (m, 1 H), 7.86 - 7.85 (m, 1 H), 7.59 - 7.57 (m, 1 H), 7.52 - 7.51 (m , 1 H), 7.48 - 7.46 (d, J = 6.8 Hz, 1 H), 7.34 - 7.28 (m, 4 H), 6.53 (d, J = 2.0 Hz 1 H), 4.32 - 4.29 (m, 1 H), 3.81 (s, 3 H), 3.50 - 3.47 (m, 2 H), 3.15 - 3.11 (m, 2 H), 3.05 - 3.0 (m, 2 H), 2.05 - 1.94 (m, 2 H), 1.75 - 1.67 (m, 2 H)
202[h]	EF	**EP**	385.2	(MeOD-d4) 8.40 (s, 2H), 7.91 (s, 1 H), 7.82 (s, 1 H), 7.53 (s, 1 H), 7.51 (s , 1 H), 7.42 - 7.32 (m, 3 H), 7.39 - 7.02 (m, 1 H), 7.05 (s, 1 H), 4.43 (s, 1 H), 3.54 - 3.50 (d, J = 12.4 Hz, 1 H), 3.46 - 3.54 (m, 2 H), 3.45 - 3.41 (d, J = 12.4 Hz, 2 H), 3.12 (s, 2 H), 3.02 - 2.94 (m, 2 H), 2.06 - 2.01 (m, 1 H), 1.97 - 1.90 (m, 1 H), 1.83 - 1.80 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 1.70 - 1.66 (d, J = 12.8 Hz, 1H)
203[e,i]	EW	**EV**	477.1 $(M\text{-}NH_2)^+$	(CDCl3) 8.59 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.86 - 7.84 (m, 1H), 7.64 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.25 - 7.23 (m, 1H), 7.05 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.95 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.42 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.29 (s, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.56 - 3.47 (m, 2H), 3.45 - 3.41 (m, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.25 - 2.18 (m, 1H), 2.08 (s, 1H), 1.97 (t, J = 5.8 Hz, 1H)。
204	哌啶	**FW**	397.1	(MeOD-d4) 7.54~7.56 (m, 1H), 7.32~7.43 (m, 4H), 4.91~4.93 (m, 4H), 4.48 (s, 1H), 3.50~3.73 (m, 4H), 3.15~3.28 (m, 2H), 1.61~1.97 (m, 10H)。
205[k]	**1,2,3,4-四氢喹啉**	**DQ**	442.1	(MeOD-d4) 7.83 (s, 1H), 7.51 (m,

[1319]

				1H), 7.42 - 7.17 (m, 4H), 7.06 - 6.76 (m, 2H), 6.61 (m, 1H), 6.29 (m, 1H), 4.37 (s, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.55 - 3.44 (m, 4H), 3.24 - 3.06 (m, 4H), 2.86 (m, 2H), 2.13 - 1.91 (m, 4H), 1.79 - 1.64 (m, 2H)
206[k]	EF	**FG**	441.1	8.60 (s, 3H), 7.60 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.38 - 7.30 (m, 4H), 6.90 (d, J=7.6 Hz, 1H), 6.81 - 6.77 (m, 1H), 6.49 (t, J=7.2 Hz, 1H), 6.12 (d, J=8.0 Hz, 1H), 5.91 (d, J=7.6 Hz, 1H), 4.40 (d, J=4.4 Hz, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.41 - 3.38 (m, 2H), 3.18 - 2.93 (m, 4H), 2.84 - 2.73 (m, 4H), 1.97 - 1.91 (m, 4H), 1.62 - 1.54 (m, 2H)。
207[l]	**1,2,3,4-四氢喹啉**	**FH**	471.1	(MeOD-d4) 7.55 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.47-7.36 (m, 3H), 7.08 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.99 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.76 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.42 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.49 (s, 1H), 4.08-4.00 (m, 1H), 3.93-3.85 (m, 1H), 3.66-3.55 (m, 4H), 3.23 (s, 2H), 2.92 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.16-1.92 (m, 4H), 1.90-1.82 (m, 1H), 1.77-1.69 (m, 1H)。
208	**哌啶**	**FL**	438.1	(MeOD-d4) 7.38-7.35 (m, 1H), 7.21-7.16 (m, 1H), 7.02-6.99 (m, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.21-4.14 (m, 1H), 4.14-3.91 (m, 5H), 3.55-3.42 (m, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.39-2.31 (m, 1H), 2.18-1.93 (m, 3H), 1.86-1.75 (m, 6H)。
209[m]	**哌啶**	**FN**	403.0	(MeOD-d4) 8.06 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.33-7.22 (m, 3H), 6.76 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.46-4.37 (m, 1H), 4.33-4.24 (m, 2H), 3.58-3.51 (m, 4H), 3.40-3.28 (m, 2H), 3.11 (s, 2H),1.83-1.75 (m, 1H), 1.73-1.62 (m, 8H), 1.58-1.50 (m, 1H)。
210[n]	**1,2,3,4-四氢喹啉**	**FC**	428.1	(MeOD-d4) 7.83 (s, 1H), 7.53 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.43 - 7.36 (m, 3H), 6.98 (d, J=7.2 Hz, 1H), 6.91- 6.89 (m, 1H), 6.65 (t, J=7.2 Hz, 1H), 6.40 (d, J=8.0 Hz, 1H), 4.48 (s, 1H), 4.34 (br d, J=13.6 Hz, 1H), 4.19 (br d, J=14.0 Hz, 1H), 3.60 - 3.48 (m, 4H), 3.22 (d, J=4.8 Hz, 2H), 2.84 (t, J=6.4 Hz, 2H), 2.09 - 1.72 (m, 6H)。

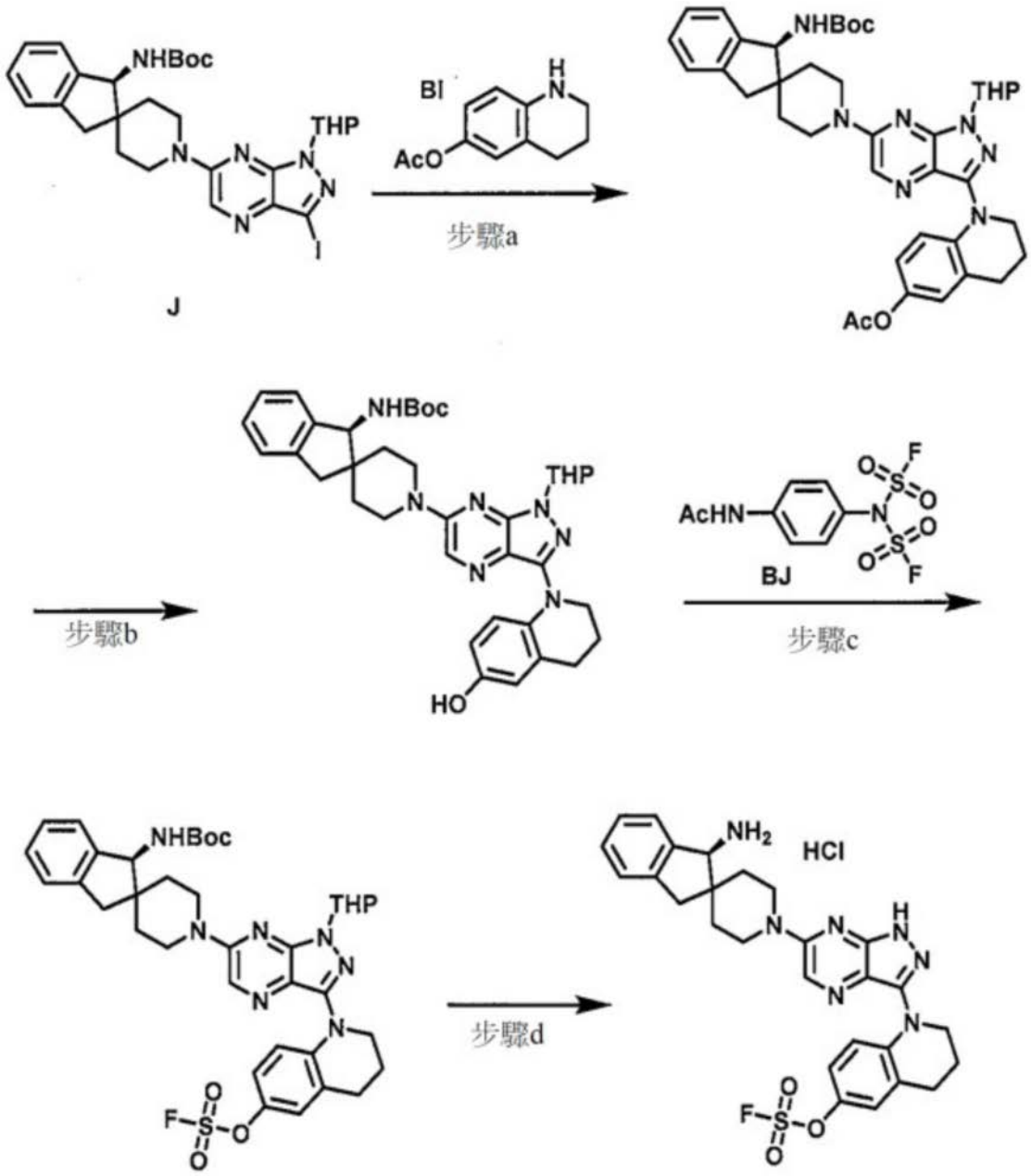
[1320] [a]RuPhos及RuPhos-Pd-G2或RuPhos与$Pd_2(dba)_3$与Cs_2CO_3或NaOtBu作为碱，或XantPhos-Pd-G4与$Pd_2(dba)_3$及Cs_2CO_3亦可用作用于步骤a中的偶合的催化剂系统。步骤a在80至110℃下进行2至16小时。步骤2在MeOH或EtOAc中在25至60℃下进行2至6小时。[b]化合物系外消旋的。[c]化合物为非对映异构体的混合物。[d]在步骤a中使用溴化物而非碘化物。[e]在步

骤a中使用氯化物而非碘化物。[f]在步骤b中使用TFA来进行去保护。[g]步骤a使用含Cs_2CO_3及XantPhos-Pd-G4的甲苯,在100℃下持续12小时。对于步骤b,在100℃下使用TFA及TfOH(10:1)持续16小时,来实现去保护。[h]步骤a与含BrettPhos-Pd-G3及NaOtBu的甲苯在100℃下进行16小时。[i]Sphos-G4与含Cs_2CO_3的二噁烷用于步骤a,其在90℃下进行12小时。[j]不需要去保护步骤b。[k]在步骤a中使用含RuPhos-Pd-G4、RuPhos、Cs_2CO_3及NaI的甲苯,在120℃下持续12小时。[l]CPhos-Pd-G3用作催化剂,在步骤a中使用含tBuON的甲苯,在90℃下持续12小时。[m]在步骤a中,在tBuOH中使用tBuXPhos-Pd-G3与含tBuXPhos及tBuONa的tBuOH,在70℃下持续12小时。[n]在步骤b中,在100℃下使用TFA及TfOH来进行去保护。

[1321] 以与方法4类似的方式合成的化合物:

[1322] 实例65:氟硫酸1-{6-[(3S)-3-胺基-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基]-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-3-基}-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基酯的合成

[1323]



[1324] 步骤a:将N-[(3S)-1'-[3-碘-1-(氧杂环己烷-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-

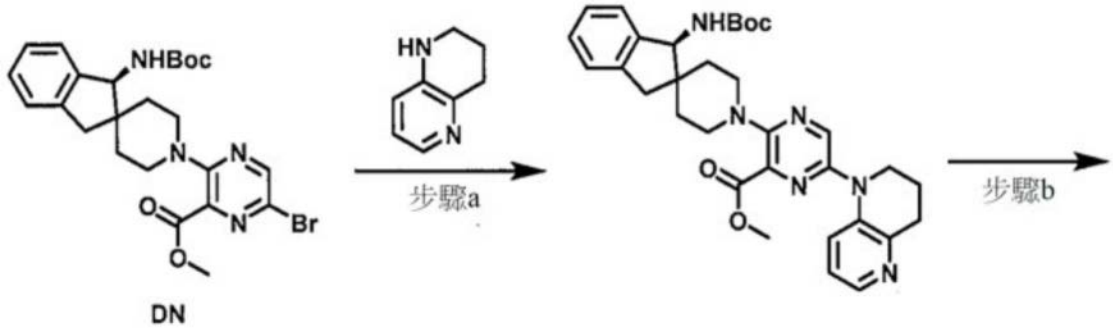
基]-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(400.0mg,634.0μmol,中间物J)、乙酸1,2,3,4-四氢喹啉-6-基酯(240.0mg,1.26mmol,中间物BI)、XantPhos-Pd-G4(60.9mg,63.4μmol)及Cs_2CO_3(206.0mg,634.0μmol)于甲苯(15.0mL)中的溶液在N_2下在85℃下搅拌12小时。减压浓缩反应混合物。混合物用H_2O(80.0mL)湿磨且用EtOAc(80.0mL×2)萃取。经合并的有机层用盐水(50.0mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且浓缩,得到呈棕色固体状的产物乙酸1-{6-[(3S)-3-{[(叔丁氧基)羰基]胺基}-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基]-1-(氧杂环己烷-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-3-基}-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基酯(450.0mg,定量粗产率)。LCMS m/z(M+H)$^+$=694.3。

[1325] 步骤b:将乙酸1-{6-[(3S)-3-{[(叔丁氧基)羰基]胺基}-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基]-1-(氧杂环己烷-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-3-基}-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基酯(450.0mg,648.0μmol)于2NNaOH/MeOH(10.0mL/20.0mL)中的溶液在20℃下搅拌0.5小时。随后用2N HCl将反应混合物调整至pH=5。将反应混合物倾入H_2O(80.0mL)中且用EtOAc(80.0mL×2)萃取。经合并的有机层用盐水(60.0mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且浓缩,得到橙色残余物。通过快速硅胶层析(24g管柱,0%至30%的乙酸乙酯/石油醚)纯化残余物,得到呈黄色油状物的N-[(3S)-1'-[3-(6-羟基-1,2,3,4-四氢喹啉-1-基)-1-(氧杂环己烷-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基]-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(400.0mg,95%产率)。LCMS m/z(M+H)$^+$=652.2。

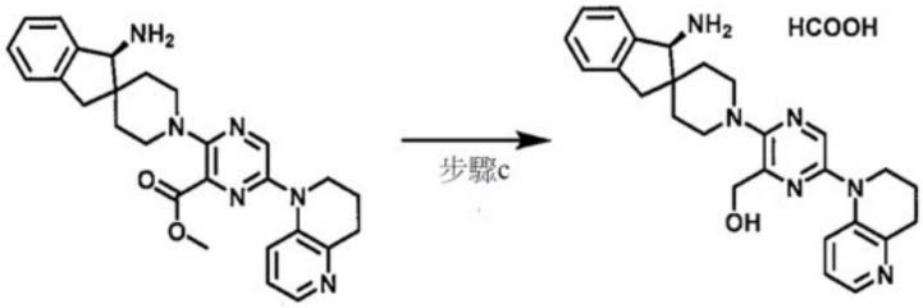
[1326] 步骤c:将N-[(3S)-1'-[3-(6-羟基-1,2,3,4-四氢喹啉-1-基)-1-(氧杂环己烷-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基]-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(350.0mg,536.0μmol)、[(4-乙酰胺基苯基)(氟磺酰基)胺基]磺酰氟(252.0mg,804.0μmol,中间物BJ)及DBU(173.0μL,1.17mmol)于THF(9.0mL)中的溶液在20℃下搅拌12小时。随后将反应混合物倾入H_2O(50.0mL)中且用EtOAc(50.0mL×2)萃取。经合并的有机层用盐水(50.0mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且浓缩,得到黄色残余物。通过快速硅胶层析(12g管柱,0%至20%的乙酸乙酯/石油醚)纯化残余物,得到呈黄色固体状的氟硫酸1-(6-((S)-1-((叔丁氧基羰基)胺基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-3-基)-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基酯(250.0mg,64%产率)。LCMS m/z(M+H)$^+$=734.2。

[1327] 步骤d:将氟硫酸1-(6-((S)-1-((叔丁氧基羰基)胺基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-3-基)-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基酯(230.0mg,313.0μmol)于HCl/MeOH(20.0mL,4M)中的溶液在20℃下搅拌0.5小时。减压浓缩反应混合物,得到残余物,将其用MeOH(5.0mL)稀释且通过制备型HPLC(HCl)纯化,得到呈橙色固体状的氟硫酸1-{6-[(3S)-3-胺基-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基]-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-3-基}-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基酯盐酸盐(115.2mg,623%产率)。LCMS m/z(M+H)$^+$=550.1;^{1}HNMR(400MHz,CD_3OD):8.30(s,1H),7.52-7.55(m,1H),7.41-7.44(m,2H),7.36-7.39(m,1H),7.17-7.19(m,1H),6.95-7.00(m,2H),4.52-4.56(m,1H),4.40-4.44(m,2H),3.94-3.98(m,2H),3.39-3.52(m,2H),3.19-3.24(m,2H),2.94-2.98(m,2H),2.12-2.16(m,2H),1.81-1.94(m,3H),1.66-1.70(m,1H)。

[1328] 实例211:{3-[(3S)-3-胺基-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基]-6-(1,2,3,4-四氢-1,5-萘啶-1-基)吡嗪-2-基}甲醇的合成

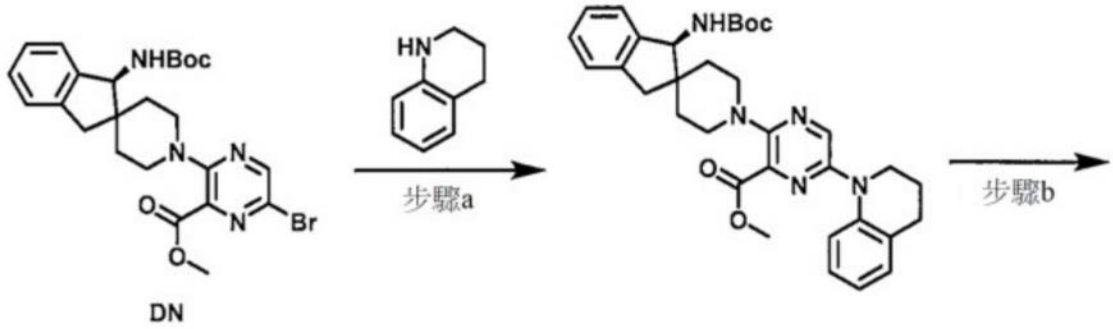


[1329]

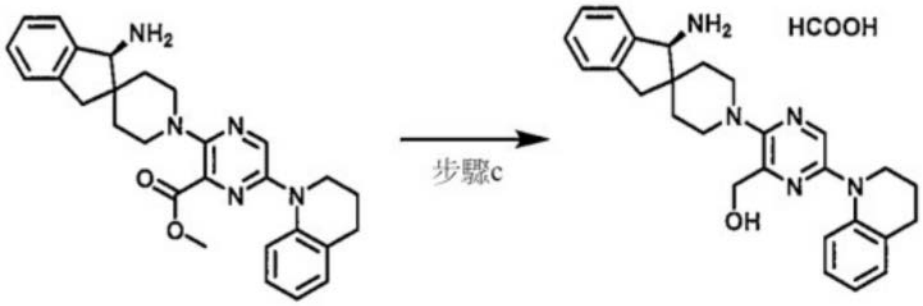


[1330] 步骤c:将3-[(3S)-3-胺基-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基]-6-(1,2,3,4-四氢-1,5-萘啶-1-基)吡嗪-2-甲酸甲酯(100mg,212μmol,经由方法4合成,在步骤a中的偶合中使用6-溴-3-[(3S)-3-{[(叔丁氧基)羰基]胺基}-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基]吡嗪-2-甲酸甲酯(中间物DN)及1,2,3,4-四氢-1,5-萘啶,其中Xantphos-Pd-G4及Cs_2CO_3作为反应物;且在室温下进行步骤b去保护2小时)及$LiBH_4$(12.0mg,318μmol)放入THF(6mL)及MeOH(4mL)中。在20℃下搅拌反应混合物12小时。随后浓缩混合物且通过制备型HPLC(HCOOH)纯化,得到呈黄色固体状的{3-[(3S)-3-胺基-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基]-6-(1,2,3,4-四氢-1,5-萘啶-1-基)吡嗪-2-基}甲醇(4.00mg,4%产率)。LC-MS(ESI+)m/z:443.1(M+H)+;^{1}HNMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.68-8.44(m,1H),8.68-8.42(m,1H),8.15(s,1H),8.00(m,1H),7.65(m,1H),7.36-7.26(m,3H),7.19-7.07(m,1H),4.71(s,2H),4.28(s,1H),3.89(m,2H),3.52-3.36(m,2H),3.22-3.08(m,4H),3.05-2.96(m,3H),2.20-2.10(m,2H),2.07-1.92(m,2H),1.74-1.59(m,2H)。

[1331] 实例212:{3-[(3S)-3-胺基-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基]-6-(1,2,3,4-四氢喹啉-1-基)吡嗪-2-基}甲醇的合成

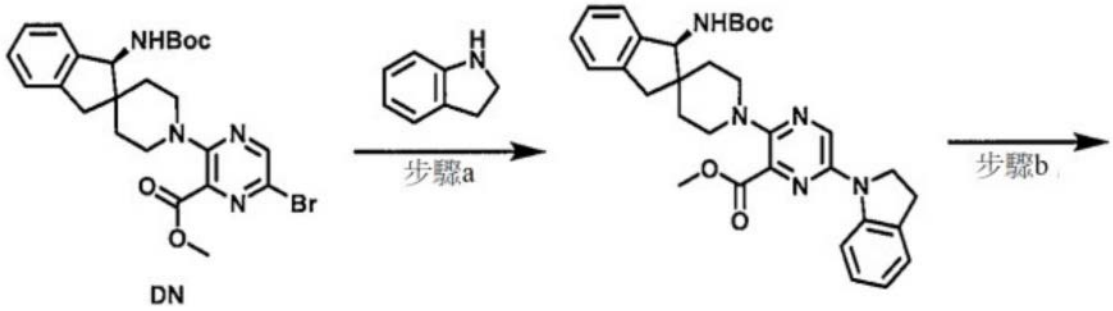


[1332]

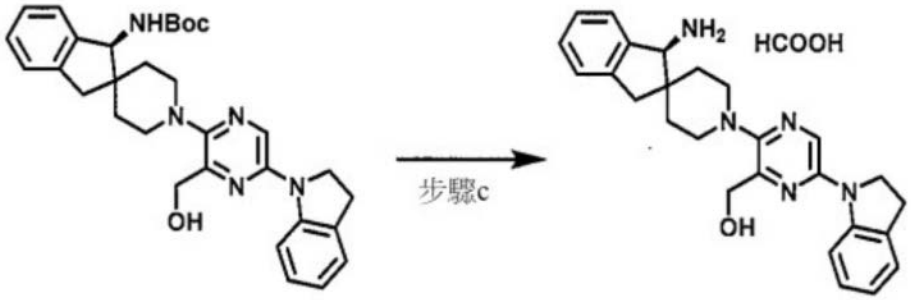


[1333] 步骤c:将甲基-3-[(3S)-3-胺基-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基]-6-(1,2,3,4-四氢喹啉-1-基)吡嗪-2-甲酸酯(30mg,63.8μmol,经由方法4合成,在步骤a中的偶合中使用甲基-6-溴-3-[(3S)-3-{[(叔丁氧基)羰基]胺基}-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基]吡嗪-2-甲酸酯(中间物DN)及1,2,3,4-四氢喹啉,其中Xantphos-Pd-G4及Cs_2CO_3作为反应物;且在室温下进行步骤b去保护0.5小时)及$LiBH_4$(2.79mg,127μmol)放入THF(5mL)中。在30℃下搅拌反应混合物2小时。随后浓缩混合物且通过制备型HPLC(HCOOH)纯化,得到呈黄色固体状的{3-[(3S)-3-胺基-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基]-6-(1,2,3,4-四氢喹啉-1-基)吡嗪-2-基}甲醇(5.30mg,HCOOH盐,17%产率)。LC-MS(ESI$^+$)m/z:442.1(M+H)$^+$;^{1}HNMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=8.56(s,1H),8.14(s,1H),7.46(m,1H),7.37-7.25(m,3H),7.24-7.13(m,2H),7.12-7.04(m,1H),6.99-6.89(m,1H),4.71(s,2H),4.23(s,1H),3.96-3.86(m,2H),3.30-3.20(m,2H),3.20-3.05(m,3H),3.04-2.91(m,1H),2.83(m,2H),2.08-1.91(m,4H),1.64(m,2H)。

[1334] 实例213:(S)-(3-(1-胺基-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基)-6-(吲哚啉-1-基)吡嗪-2-基)甲醇的合成



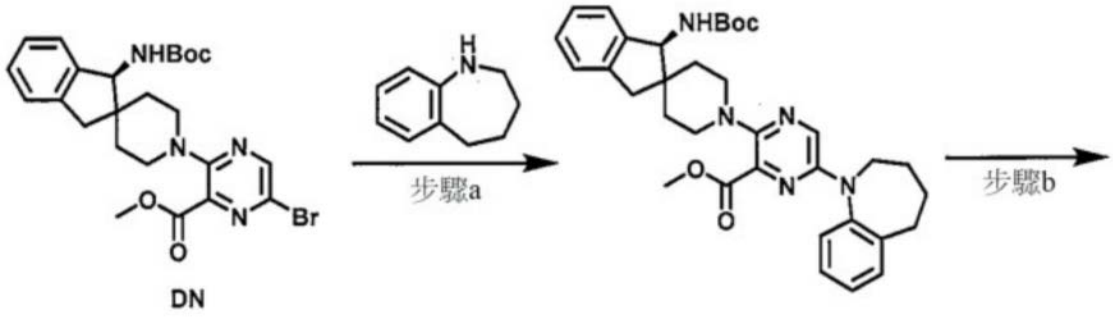
[1335]



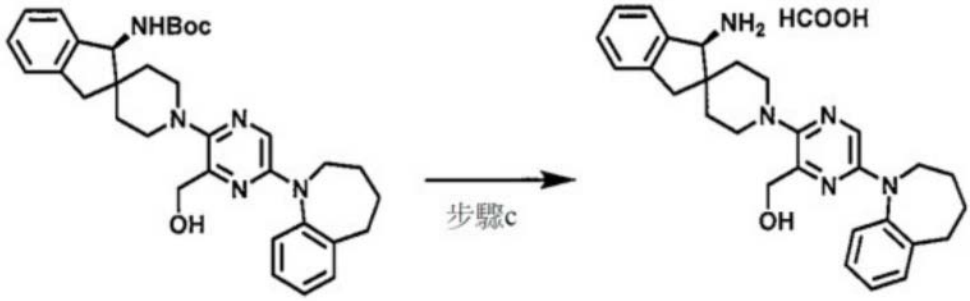
[1336] 步骤b:在N_2、0℃下向3-[(3S)-3-{[(叔丁氧基)羰基]胺基}-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基]-6-(2,3-二氢-1H-吲哚-1-基)吡嗪-2-甲酸甲酯(178mg,320μmol,经由方法4合成,在步骤a中偶合6-溴-3-[(3S)-3-{[(叔丁氧基)羰基]胺基}-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基]吡嗪-2-甲酸甲酯(中间物DN)与吲哚啉,在100℃下使用含XantPhos-Pd-G4及Cs_2CO_3的PhMe,持续12小时)于THF(10mL)中的溶液中添加DIBAL-H(480μL,480μmol,1M于甲苯中)。在相同温度下再搅拌溶液2小时。随后向反应混合物中缓慢添加EtOAc(20mL)及10%AcOH(50mL),随后用EtOAc(50mL×3)萃取溶液。经合并的有机层用$NaHCO_3$水溶液洗涤,接着用盐水(50mL×3)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且浓缩,得到残余物。通过快速硅胶层析(乙酸乙酯/石油醚=0/100至30/100)纯化残余物,得到呈黄色油状物的N-[(3S)-1'-[5-(2,3-二氢-1H-吲哚-1-基)-3-(羟甲基)吡嗪-2-基]-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(64.0mg,38%产率)。LC-MS(ESI$^+$)m/z:528.1(M+H)$^+$。

[1337] 步骤c:将N-[(3S)-1'-[5-(2,3-二氢-1H-吲哚-1-基)-3-(羟甲基)吡嗪-2-基]-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(50.0mg,94.7μmol)溶解于EtOAc(1.00mL)中。随后添加HCl/EtOAc(1.00mL,4N),且在10℃下搅拌混合物2小时。减压浓缩反应混合物。将残余物用MeOH(5.0mL)溶解,且用固体Na_2CO_3调整至pH=7至8并且通过制备型HPLC(HCOOH)纯化。获得呈黄色固体状的(S)-(3-(1-胺基-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基)-6-(吲哚啉-1-基)吡嗪-2-基)甲醇甲酸盐(31.4mg,70%产率)。LC-MS(ESI+)m/z:428.1(M+H)$^+$;^{1}HNMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.55(s,1H),8.26(m,1H),7.92(s,1H),7.52(m,1H),7.43-7.28(m,3H),7.25-7.05(m,2H),6.95-6.82(m,1H),4.85-4.73(m,2H),4.39(s,1H),4.10(m,2H),3.31-3.19(m,4H),3.18-3.06(m,4H),2.12-1.81(m,2H),1.80-1.53(m,2H)。

[1338] 实例214:(S)-(3-(1-胺基-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基)-6-(2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂环庚三烯-1-基)吡嗪-2-基)甲醇的合成



[1339]



[1340] 步骤a:将6-溴-3-[(3S)-3-{[(叔丁氧基)羰基]胺基}-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基]吡嗪-2-甲酸甲酯(800.0mg,1.5mmol)、Xantphos-Pd-G4(147.0mg,154μmol,中间物DN)、Cs_2CO_3(1.00g,3.08mmol)及2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂环庚三烯(226.0mg,1.5mmol,CAS编号1701-57-1)于甲苯(25.00mL)中的溶液在N_2下在100℃下搅拌12小时。浓缩混合物且通过快速硅胶层析(石油醚:EtOAc=100:0至100:20)纯化,得到呈绿色油状物的3-[(3S)-3-{[(叔丁氧基)羰基]胺基}-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基]-6-(2,3,4,5-四氢-1H-1-苯并氮杂环庚三烯-1-基)吡嗪-2-甲酸甲酯(267.0mg,30%产率)。LC-MS(ESI+)m/z:584.3$(M+H)^+$。

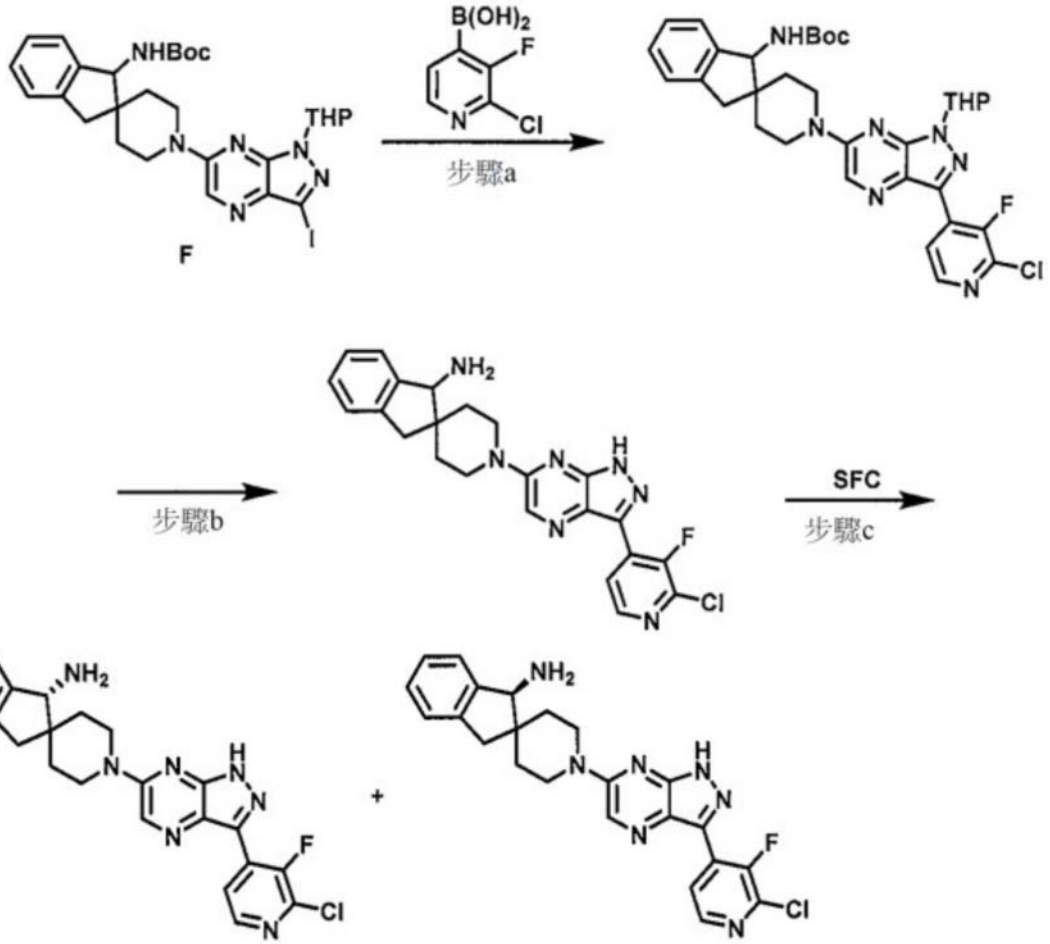
[1341] 步骤b:在N_2、0℃下向3-[(3S)-3-{[(叔丁氧基)羰基]胺基}-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基]-6-(2,3,4,5-四氢-1H-1-苯并氮杂环庚三烯-1-基)吡嗪-2-甲酸甲酯(265.0mg,453μmol)于THF(10.00mL)中的溶液中添加DIBAL-H(679μL,679μmol,1M于甲苯中)。在相同温度下再搅拌溶液2小时。向反应混合物中缓慢添加EtOAc(20mL)及10%AcOH(50mL),随后用EtOAc(50mL×3)萃取溶液。经合并的有机层用$NaHCO_3$水溶液(50mL)洗涤,接着用盐水(50mL×3)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且浓缩,得到残余物。通过快速硅胶层析(乙酸乙酯/石油醚=0/100至20/100)纯化残余物,得到呈黄色油状物的N-[(3S)-1'-[3-(羟甲基)-5-(2,3,4,5-四氢-1H-1-苯并氮杂环庚三烯-1-基)吡嗪-2-基]-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(166.0mg,66%产率)。LC-MS(ESI+)m/z:556.2$(M+H)^+$。

[1342] 步骤c:将N-[(3S)-1'-[3-(羟甲基)-5-(2,3,4,5-四氢-1H-1-苯并氮杂环庚三烯-1-基)吡嗪-2-基]-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(90.0mg,161μmol)添加至HCl/EtOAc(8.00mL,4M)中。在10℃下搅拌混合物2小时。随后将残余物用MeOH(5.00mL)溶解,且用固体Na_2CO_3调整至pH=7至8并且通过制备型HPLC(HCOOH)纯化。获得呈黄色固体状的(S)-(3-(1-胺基-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基)-6-(2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂环庚三烯-1-基)吡嗪-2-基)甲醇甲酸盐(15.4mg,19%产率)。LC-MS(ESI+)m/z:456.1$(M+H)^+$;^1H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=8.56(s,1H),7.47(m,1H),7.41-7.37(m,

1H),7.37-7.22(m,7H),4.73(s,2H),4.26(s,1H),4.10-3.67(m,2H),3.18-2.93(m,6H),2.78-2.64(m,2H),2.03-1.82(m,4H),1.81-1.56(m,4H)。

[1343] 方法5,实例66及67:(3R)-1'-[3-(2-氯-3-氟吡啶-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基]-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-胺及(3S)-1'-[3-(2-氯-3-氟吡啶-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基]-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-胺的合成

[1344]



[1345] 步骤a:向(2-氯-3-氟吡啶-4-基)硼酸(99.9mg,570.0μmol)、N-{1'-[3-碘-1-(氧杂环己烷-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基]-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基}胺基甲酸叔丁酯(300.0mg,475.0μmol,中间物F)于二噁烷(10.0mL)及H_2O(1.0mL)中的溶液中添加Pd(dppf)Cl_2(34.7mg,47.5μmol)及Cs_2CO_3(462.0mg,1.4mmol),且在N_2下在100℃下搅拌所得混合物12小时。随后浓缩反应混合物,用EtOAc(100.0mL)稀释,且用H_2O(50.0mL×2)及盐水(50.0mL)洗涤。有机相经无水Na_2SO_4干燥,过滤且减压浓缩,得到残余物,通过快速硅胶层析(乙酸乙酯/石油醚=0至30%)对其进行纯化,得到呈黄色固体状的(1'-(3-(2-氯-3-氟吡啶-4-基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-基)胺基甲酸叔丁酯(135.0mg,45%产率)。LCMS m/z$(M+H)^+$=634.2。

[1346] 步骤b:将N-{1'-[3-(2-氯-3-氟吡啶-4-基)-1-(氧杂环己烷-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基]-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基}胺基甲酸叔丁酯(100.0mg,0.158mmol)溶解于HCl/MeOH(5.0mL,4N)中,且在20℃下搅拌12小时。随后减压浓缩混合物,得到残余物,将其用MeOH(10.0mL)稀释且用固体K_2CO_3调整至pH=8至9。过滤混合物且减压浓缩,得到残余物,通过快速硅胶层析(MeOH/DCM=0至8%)对其进行纯化,得到呈黄色固体

状的1'-[3-(2-氯-3-氟吡啶-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基]-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-胺盐酸盐(40.0mg,56%产率)。LCMS m/z(M+H)$^+$=430.0。

[1347] 步骤c:通过制备型手性SFC(管柱:DAICEL CHIRALPAK IC(250mm×30mm,5μm);条件:0.1%$NH_3 \cdot H_2O$ EtOH;开始:50%,结束:50%;流动速率:50mL/min)分离1'-[3-(2-氯-3-氟吡啶-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基]-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-胺(40.0mg,88.9μmol),得到呈白色固体状的(3R)-1'-[3-(2-氯-3-氟吡啶-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基]-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-胺(5.70mg,12.6μmol,较快洗脱的异构体,R_t=4.410分钟,14%产率,e.e.=100.0%)以及呈白色固体状的(3S)-1'-[3-(2-氯-3-氟吡啶-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基]-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-胺(5.20mg,11.5μmol,较慢洗脱的异构体,R_t=4.957分钟,13%产率,e.e.=96.7%)。任意指定对映异构体的绝对立体化学。(3R)-1'-[3-(2-氯-3-氟吡啶-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基]-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-胺的表征资料:LCMS m/z(M+H)$^+$=450.1;^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6):8.52-8.60(m,1H),8.32-8.43(m,2H),7.27-7.33(m,1H),7.10-7.23(m,1H),4.28-4.44(m,1H),3.85(s,1H),3.21-3.27(m,2H),3.10(d,J=15.6Hz,1H),2.65(d,J=15.6Hz,1H),1.77-1.87(m,1H),1.64-1.76(m,1H),1.50-1.61(m,1H),1.09-1.19(m,1H)。SFC:e.e.=100%,(3S)-1'-[3-(2-氯-3-氟吡啶-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基]-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-胺的表征资料:LCMS m/z(M+H)$^+$=450.1;^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6):8.55-8.59(m,1H),8.34-8.42(m,2H),7.25-7.33(m,1H),7.12-7.24(m,1H),4.28-4.45(m,1H),3.85(s,1H),3.20-3.28(m,2H),3.10(d,J=15.6Hz,1H),2.65(d,J=15.6Hz,1H),1.77-1.89(m,1H),1.65-1.76(m,1H),1.50-1.61(m,1H),1.09-1.19(m,1H)。SFC:e.e.=96.7%。

[1348] 方法5表:通过使步骤a中的(1'-(3-碘-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-基)胺基甲酸叔丁酯(中间物F)与各种硼酸交叉偶合,经由方法5合成的化合物

[1349]

实例编号[a]	步骤a硼酸	LCMS m/z (M+H)+	^{1}H NMR (400 MHz,CD3OD) δ ppm
68	(喹啉-5-基)-硼酸	448.2	(CDCl3) 12.46 (br, 1H), 9.12 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.88-8.85 (m, 1H), 8.25-8.18 (m, 2H), 8.07 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.79-7.74 (m, 1H), 7.39-7.36 (m, 1H), 7.29-7.27 (m, 1H), 7.17-7.15 (m, 3H), 4.31-4.26 (m, 2H), 3.95 (s, 1H), 3.33-3.23 (m, 2H), 3.07 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 2.73-2.68 (m, 1H), 1.90-1.73 (m, 2H), 1.62-1.58 (m, 1H), 1.39-1.35 (m, 1H)。
69	(喹啉-5-基)-硼酸	448.2	(DMSO) 9.23 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.98-8.95 (m, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.37 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.93-7.89 (m, 1H), 7.61-7.58 (m, 1H), 7.32-7.31 (m, 1H), 7.22-7.14 (m, 3H), 4.42-4.35 (m, 2H), 3.86 (s, 1H), 3.30-3.26 (m, 2H), 3.13 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 2.66 (m, J = 15.2 Hz, 1H), 1.90-1.69 (m, 1H), 1.60-1.56 (m, 1H), 1.17-1.14 (m, 1H)。
70	(2,3-二氯-吡啶-4-基)-硼酸(CAS编号 951677-39-7)	466.1	8.47-8.42 (m, 2H), 7.84 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.44-7.34 (m, 3H), 4.60-4.38 (m, 3H), 3.53-3.41 (m, 2H), 3.24 (s, 2H), 1.98-1.68 (m, 4H)。
71	(2,3-二氯-吡啶-4-基)-硼酸(CAS编号 951677-39-7)	66.1	8.48-8.43 (m, 2H), 7.84 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.45-7.34 (m, 3H), 4.59-4.43 (m, 3H), 3.52-3.41 (m, 2H), 3.25 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.01-1.67 (m, 4H)。
72	6-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吲哚(CAS编号1207623-96-8)	454.2	8.63 (s, 1H), 8.51 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.47-7.34 (m, 5H), 6.62-6.61 (m, 1H), 4.67-4.51 (m, 2H), 4.46 (s, 1H), 3.60-3.49 (m, 2H), 3.26 (s, 2H), 2.02-1.71 (m, 4H)。
73	6-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吲哚(CAS编号1207623-96-8)	454.2	8.62 (s, 1H), 8.51 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.47-7.34 (m, 5H), 6.62-6.61 (m, 1H), 4.66-4.46 (m, 3H), 3.60-3.49 (m, 2H), 3.26 (s, 2H), 2.01-1.71 (m, 4H)。
74	(3-氟吡啶-4-基)-硼酸	416.1	9.15-9.19 (m, 1H), 9.04-9.06 (m, 1H),

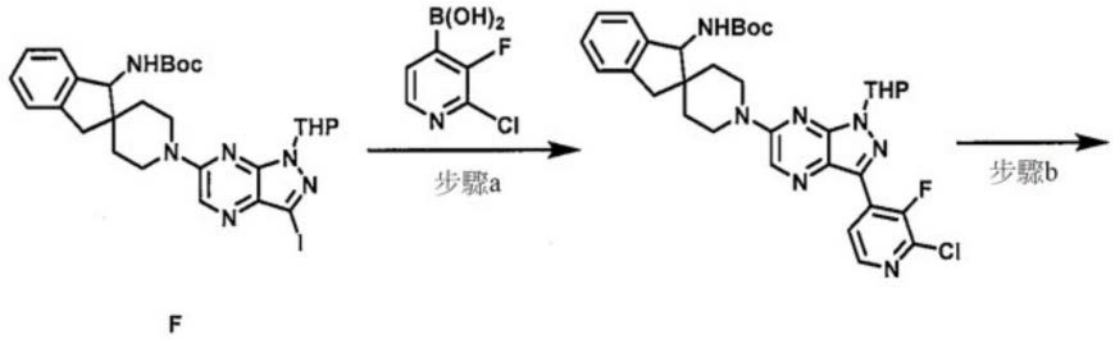
[1350]

	(CAS编号 458532-97-3)		8.77-8.79 (m, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.53-7.56 (m, 1H), 7.41-7.47 (m, 2H), 7.35-7.39 (m, 1H), 4.58-4.62 (m, 1H), 4.46-4.55 (m, 1H), 4.45 (s, 1H), 3.43-3.54 (m, 2H), 3.25 (s, 2H), 1.82-2.00 (m, 3H), 1.69-1.73 (m, 1H)。
75	(3-氟吡啶-4-基)硼酸 (CAS编号 458532-97-3)	416.1	9.35-9.55 (m, 1H), 9.07-9.08 (m, 1H), 8.79-8.80 (m, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.53-7.56 (m, 1H), 7.42-7.46 (m, 2H), 7.34-7.39 (m, 1H), 4.58-4.62 (m, 1H), 4.46-4.55 (m, 1H), 4.45 (s, 1H), 3.43-3.54 (m, 2H), 3.25 (s, 2H), 1.83-2.00 (m, 3H), 1.68-1.72 (m, 1H)。
76	(2,3-二氯苯基)-硼酸	481.0	8.53-8.64 (m, 5H), 7.50-7.51 (m, 1H), 7.36-7.48 (m, 6H), 4.61-4.71 (m, 2H), 4.42-4.44 (m, 1H), 3.49-3.80 (m, 1H),3.41 (s, 4H), 3.04-3.09 (m, 1H), 1.90-1.95 (m, 2H), 1.69-1.73 (m, 2H)。

[1351] [a]可使用其他铃木偶合条件,诸如$Pd_2(dba)_3$、XPhos(30.2mg,63.4μmol)及K_3PO_4。步骤b在任何时候皆在室温下进行1至12小时。任意指定对映异构体的绝对立体化学。[b]使用(S)-(1'-(7-溴噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-基)胺基甲酸叔丁酯(中间物CW)代替中间物F来进行交叉偶合。化合物系手性的,不需要步骤c。

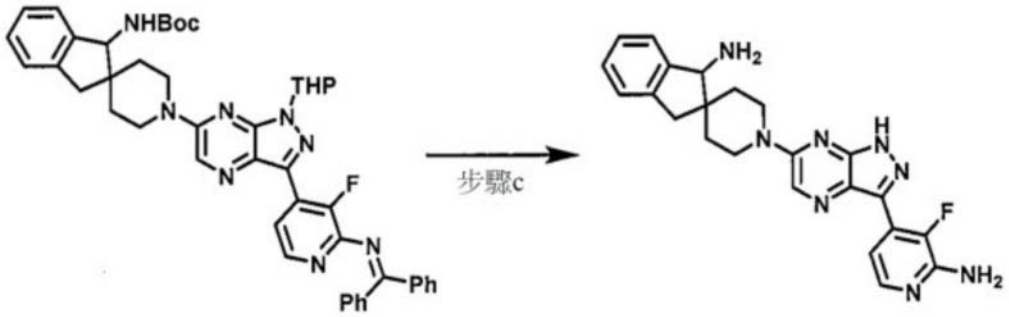
[1352] 以与方法5类似的方式合成的化合物:

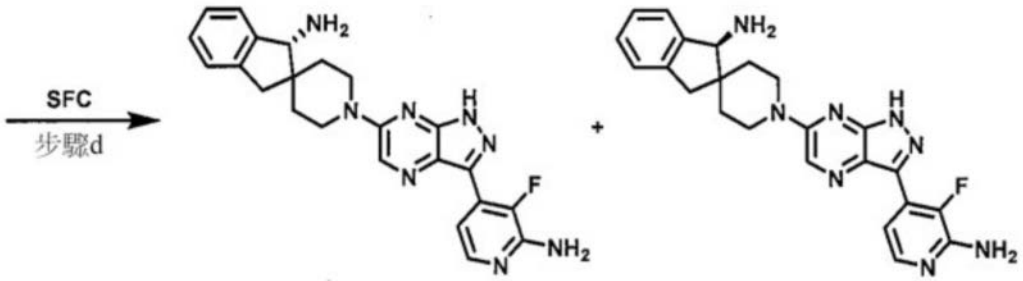
[1353] 实例77及78:(R)-1'-(3-(2-胺基-3-氟吡啶-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-胺、(S)-1′-(3-(2-胺基-3-氟吡啶-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4′-哌啶]-1-胺的合成



F

[1354]





[1355] 步驟a:將N-{1'-[3-碘-1-(氧杂环己烷-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基]-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基}胺基甲酸叔丁酯(200.0mg,317.0μmol,中间物F)、(3-氯-2-氟苯基)硼酸(82.8mg,475.0μmol)、Pd(dppf)Cl_2(34.7mg,47.5μmol)及Na_2CO_3(67.2mg,634.0μmol)于二噁烷(10.0mL)及H_2O(2.0mL)中的混合物在100℃下搅拌12小时。浓缩混合物,用EtOAc(50.0mL×3)萃取且用盐水(50.0mL)洗涤。有机相经无水Na_2SO_4干燥,过滤且减压浓缩,得到残余物,通过快速硅胶层析(乙酸乙酯/石油醚=0至15%)对其进行纯化,得到呈黄色固体状的N-{1'-[3-(2-氯-3-氟吡啶-4-基)-1-(氧杂环己烷-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基]-1,3-二氢螺[茚-2,4′-哌啶]-3-基}胺基甲酸叔丁酯(70.0mg,35%产率)。LCMS m/z(M+Na)$^+$=656.2。

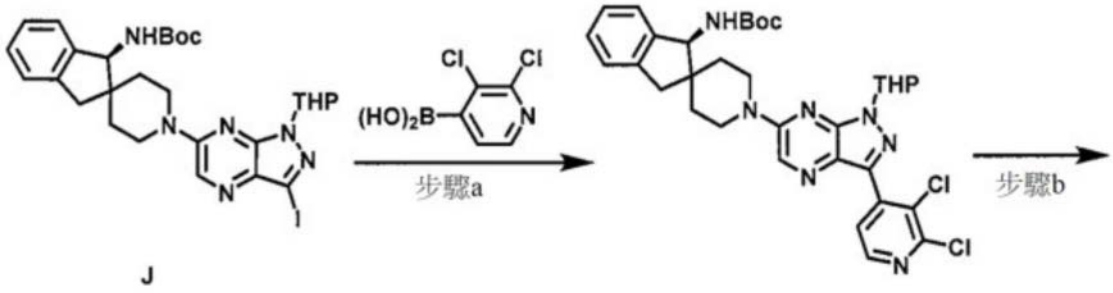
[1356] 步驟b:將N-{1'-[3-(2-氯-3-氟吡啶-4-基)-1-(氧杂环己烷-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基]-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基}胺基甲酸叔丁酯(130.0mg,204.0μmol)、$Pd_2(dba)_3$(18.6mg,20.4μmol)、二苯基甲亚胺(55.4mg,306.0μmol)、Cs_2CO_3(199.0mg,612.0μmol)及BINAP(25.4mg,40.8μmol)于甲苯(5.0mL)中的混合物抽成真空且使用N_2再填充3次,在100℃下搅拌反应混合物12小时。浓缩经合并的混合物,用EtOAc(50.0mL×2)萃取且用盐水(50.0mL)洗涤。有机相经无水Na_2SO_4干燥,过滤且减压浓缩,得到残余物,通过快速硅胶层析(乙酸乙酯/石油醚=0至35%)对其进行纯化,得到呈黄色固体状的N-[1'-(3-{2-

[(二苯基亚甲基)胺基]-3-氟吡啶-4-基}-1-(氧杂环己烷-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(120.0mg,62%产率)。LCMS m/z $(M+H)^+$=779.4。

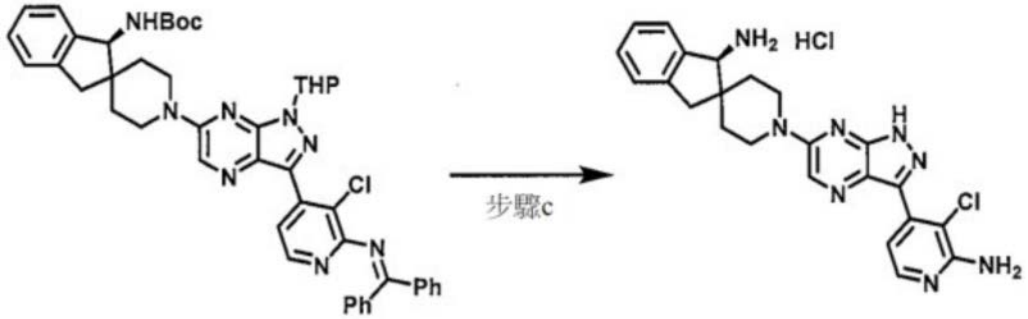
[1357] 步骤c:向(1'-(3-(2-((二苯基亚甲基)胺基)-3-氟吡啶-4-基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-基)胺基甲酸叔丁酯(120.0mg,154.0μmol)于MeOH(2.0mL)中的溶液中添加HCl/MeOH(2.0mL,4N),且在20℃下搅拌混合物12小时。浓缩混合物,得到残余物,将其用DCM/石油醚(1/2,5.0mL×3)洗涤。真空干燥固体,得到呈黄色固体状的1'-(3-(2-胺基-3-氟吡啶-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-胺(70.0mg,定量粗产率)。LCMS m/z $(M+H)^+$=431.1。

[1358] 步骤d:通过制备型SFC(管柱:DAICEL CHIRALPAK AS-H(250mm×30mm,5μm),移动相:0.1%$NH_3 \cdot H_2O$ EtOH(开始B:55%,结束B:55%),流动速率:50mL/min)分离1'-[3-(2-胺基-3-氟吡啶-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基]-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-胺(70.0mg,162.0μmol),得到呈白色固体状的(R)-1'-(3-(2-胺基-3-氟吡啶-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-胺(16.6mg,R_t=4.631分钟,较快洗脱的异构体)以及呈白色固体状的(S)-1'-(3-(2-胺基-3-氟吡啶-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-胺(13.8mg,R_t=5.070分钟,较慢洗脱的异构体)。(R)-1'-(3-(2-胺基-3-氟吡啶-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-胺的表征:LCMS m/z $(M+H)^+$=431.1;^{1}HNMR(400MHz,甲醇-d_4):8.38(s,1H),7.81(d,J=5.2Hz,1H),7.33-7.41(m,2H),7.16-7.26(m,3H),4.34-4.49(m,2H),3.95(s,1H),3.33-3.45(m,2H),3.17(d,J=15.6Hz,1H),2.81(d,J=15.6Hz,1H),1.74-1.96(m,2H),1.57-1.70(m,1H),1.41-1.51(m,1H)。SFC:e.e.=98.7%。(S)-1'-(3-(2-胺基-3-氟吡啶-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-胺的表征:LCMS m/z $(M+H)^+$=431.1;^{1}HNMR(400MHz,甲醇-d_4):8.52(s,1H),7.96(t,J=6.2Hz,1H),7.80(d,J=6.4Hz,1H),7.53(d,J=7.2Hz,1H),7.38-7.45(m,2H),7.31-7.38(m,1H),4.52-4.62(m,1H),4.39-4.50(m,2H),3.37-3.55(m,2H),3.23(s,2H),1.90-2.01(m,1H),1.76-1.89(m,2H),1.63-1.74(m,1H)。SFC:e.e.=97.2%,管柱:Chiralpak AS-H 150×4.6mm I.D.,5μm,移动相:A:CO_2,B:乙醇(0.05%DEA),梯度:在5%保持0.5分钟,随后5%至40%B持续3.5分钟,且在40%保持2.5分钟,随后5%B持续1.5分钟,流动速率:3mL/min,管柱温度:40℃。

[1359] 实例79:(3S)-1'-[3-(2-胺基-3-氯吡啶-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基]-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-胺的合成

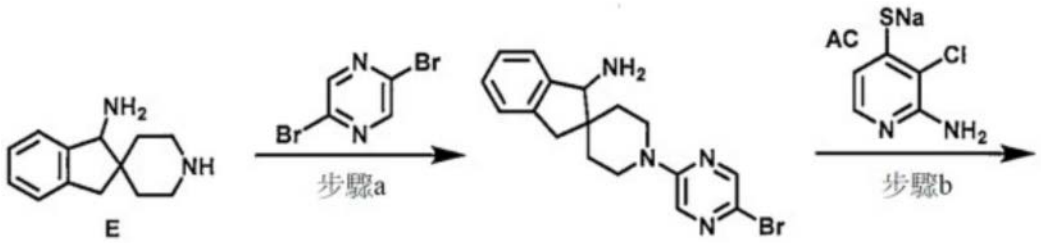


[1360]

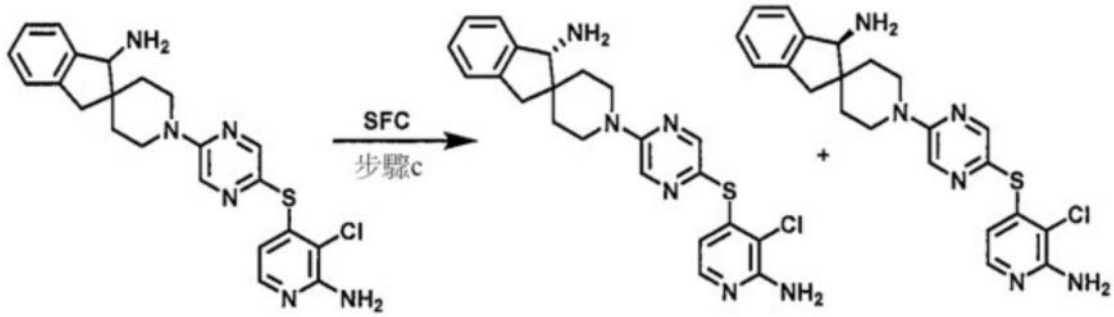


[1361] 如上文针对实例77所描述,在步骤a中偶合N-[(3S)-1'-[3-碘-1-(氧杂环己烷-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基]-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(中间物J)与(2,3-二氯吡啶-4-基)硼酸来合成(3S)-1'-[3-(2-胺基-3-氯吡啶-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基]-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-胺盐酸盐。由于胺系手性的,因此不需要手性分离。分离呈黄色固体状的(3S)-1'-[3-(2-胺基-3-氯吡啶-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基]-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-胺盐酸盐(29.3mg,54%产率)。LCMS m/z(M+H)$^+$=447.1;^{1}HNMR(400MHz,甲醇-d_4):δ8.50(s,1H),7.99(d,J=6.8Hz,1H),7.63(d,J=6.8Hz,1H),7.54(d,J=7.2Hz,1H),7.46-7.34(m,3H),4.60-4.44(m,3H),3.54-3.41(m,2H),3.24(s,2H),2.04-1.68(m,4H)。SFC:e.e.=94.0%,R_t=5.008分钟,管柱:Chiralpak AS-H 150×4.6mm I.D.,5μm,移动相:A:CO_2,B:乙醇(0.1%乙醇胺),梯度:在5%保持0.5分钟,随后5%至40%B持续3.5分钟,且在40%保持2.5分钟,随后5%B持续1.5分钟,流动速率:3mL/min,管柱温度:40℃。

[1362] 方法6,实例80及81:(R)-1'-(5-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫基)吡嗪-2-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-胺及(S)-1'-(5-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫基)吡嗪-2-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-胺的合成



[1363]



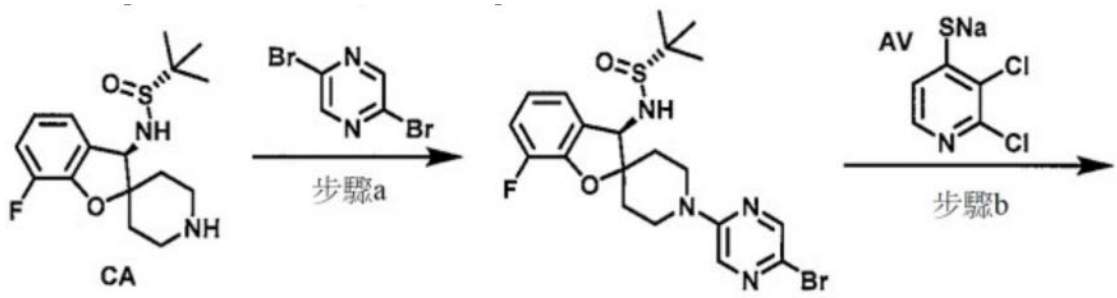
[1364] 步骤a:在DMF(20mL)中添加化合物2,5-二溴吡嗪(500mg,2.1mmol)、1,3-二氢螺[茚-2,4′-哌啶]-3-胺二盐酸盐(815mg,2.5mmol,中间物E)及TEA(1.5mL,10.5mmol),且在85℃下搅拌混合物12小时。随后用乙酸乙酯(100mL)稀释混合物。混合物用H_2O(20mL×3)及盐水(30mL×3)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且浓缩,得到残余物。通过快速硅胶层析(DCM:MeOH=100:0至100:5)纯化残余物,得到呈黄色油状物的1'-(5-溴吡嗪-2-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-胺(740mg,98%产率)。

[1365] 步骤b:在二噁烷(10mL)中添加化合物1'-(5-溴吡嗪-2-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-胺(200mg,0.5mmol)、2-胺基-3-氯吡啶-4-硫醇钠(131mg,0.7mmol,中间物AC)、$Pd_2(dba)_3$(51mg,0.05mmol)、XantPhos(64mg,0.1mmol)、DIPEA(0.5mL,2.8mmol)。将反应混合物抽成真空且使用N_2再填充3次。在110℃下搅拌反应混合物12小时。过滤混合物且浓缩滤液,得到残余物。通过快速硅胶层析(石油醚:乙酸乙酯=100:20至100:100,随后EtOAc:MeOH=100:5)纯化残余物,得到呈黄色固体状的1'-{5-[(2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫烷基]吡嗪-2-基}-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-胺(150mg,61%产率)。LCMS m/z$(M+H)^+$=439.1。

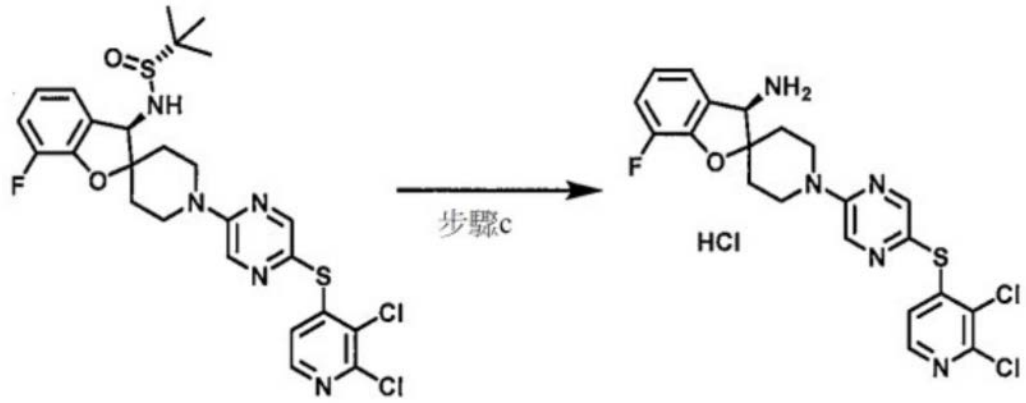
[1366] 步骤c:通过手性SFC(管柱:DAICEL CHIRALCEL OD(250mm×30mm,10μm);移动相:55%MeOH(0.1%$NH_3\cdot H_2O$)/CO_2;流动速率:70mL/min)分离化合物外消旋-1'-(5-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫基)吡嗪-2-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-胺(150mg,341μmol),得到呈灰白色固体状的(R)-1'-(5-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫基)吡嗪-2-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-胺(43.5mg,29%产率,R_t=1.546分钟,较快洗脱的异构体)以及呈灰白色固体状的(S)-1'-(5-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫基)吡嗪-2-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-胺(46.5mg,31%产率,R_t=1.982分钟,较慢洗脱的异构体)。任意指定对映异构体的绝对立体化学。(R)-1'-(5-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫基)吡嗪-2-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-胺的表征:LCMS m/z$(M+H)^+$=439.1;^{1}HNMR(400MHz,CD_3OD):δ8.23(s,1H),8.17(s,1H),7.49~7.52(m,1H),7.26~7.28(m,1H),7.09~7.13(m,3H),5.83~5.85(m,1H),4.23~4.27(m,2H),3.88(s,1H),3.24-3.29(m,2H),3.05~3.10(m,1H),2.72~2.77(m,1H),1.65~1.81(m,2H),1.51~1.55(m,1H),1.35~1.39(m,1H);SFC:e.e.=

93.6%,R_t=1.546分钟。(S)-1'-(5-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫基)吡嗪-2-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-胺的表征:LCMS m/z(M+H)$^+$=439.1;^{1}HNMR(400MHz,CD_3OD):δ8.35(s,1H),8.29(s,1H),7.61~7.64(m,1H),7.38~7.40(m,1H),7.21~7.26(m,3H),5.95~5.97(m,1H),4.35~4.38(m,2H),3.98(s,1H),3.37-3.40(m,2H),3.17~3.22(m,1H),2.82~2.87(m,1H),1.77~1.94(m,2H),1.63~1.67(m,1H),1.46~1.50(m,1H)。SFC:e.e.=98.37%,R_t=1.982分钟。管柱:Chiralcel OD-3 50×4.6mm I.D.,3μm。移动相:40%甲醇(0.05%DEA)/CO_2。流动速率:4mL/min。管柱温度:40℃。

[1367] 实例82:(3R)-1'-{5-[(2,3-二氯吡啶-4-基)硫烷基]吡嗪-2-基}-7-氟-3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-3-胺的合成



[1368]



[1369] 步驟a:将(R)-N-[(3R)-7-氟-3H-螺[1-苯并呋喃-2,4′-哌啶]-3-基]-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(150.0mg,459μmol,中间物CA)、2,5-二溴吡嗪(130.0mg,550μmol,CAS编号23229-25-6)及TEA(316μL,2.3mmol)于DMF(10mL)中的混合物在80℃下搅拌12小时。混合物用H_2O(25mL)稀释,随后用乙酸乙酯(30mL×2)萃取。有机相用盐水(15mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且真空浓缩,得到残余物。通过硅胶层析(乙酸乙酯/石油醚=0%至60%)纯化残余物,得到呈黄色油状物的(R)-N-[(3R)-1'-(5-溴吡嗪-2-基)-7-氟-3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-3-基]-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(180.0mg,81%产率)。LCMS m/z(M+H)$^+$=482.9、484.9。

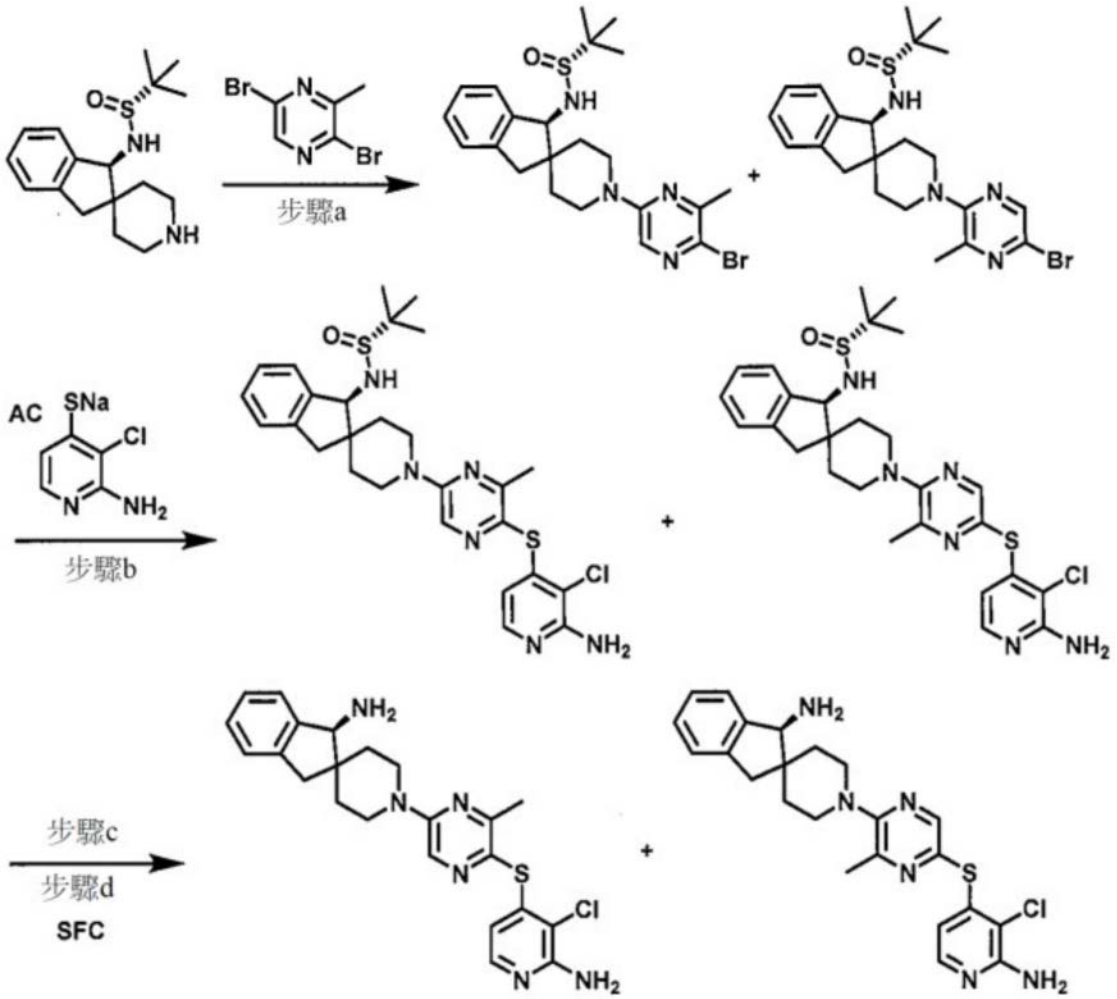
[1370] 步骤b:将(R)-N-[(3R)-1'-(5-溴吡嗪-2-基)-7-氟-3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-3-基]-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(180.0mg,372μmol)、2,3-二氯-4-(钠硫烷基)吡啶(90.1mg,446μmol,中间物AV)、$Pd_2(dba)_3$(34.0mg,37.2μmol)、XantPhos(43.0mg,74.4μmol)及DIPEA(182μL,1.1mmol)于1,4-二噁烷(10.0mL)中的混合物在N_2氛围下在110℃下搅拌12小时。真空浓缩反应混合物,得到残余物。通过硅胶层析(乙酸乙酯/石油醚=0%至80%)纯化残余物,得到呈黄色油状物的(R)-N-[(3R)-1'-{5-[(2,3-二氯吡啶-4-基)硫烷基]吡嗪-2-基}-7-氟-3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-3-基]-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(150mg,69%

产率)。LCMS m/z(M+H)$^+$=582.0。

[1371] 步骤c:将(R)-N-[(3R)-1'-{5-[(2,3-二氯吡啶-4-基)硫烷基]吡嗪-2-基}-7-氟-3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-3-基]-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(140.0mg,240μmol)于HCl/MeOH(4M,10mL)中的混合物在25℃下搅拌0.5小时。减压浓缩混合物,得到残余物,通过制备型HPLC(HCl)对其进行纯化,得到呈黄色固体状的(3R)-1'-{5-[(2,3-二氯吡啶-4-基)硫烷基]吡嗪-2-基}-7-氟-3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-3-胺盐酸盐(84.1mg,68%产率)。LCMS m/z(M+H)$^+$=477.8;^{1}HNMR(400MHz,甲醇-d_4):δ8.50(d,J=0.8Hz,1H),8.39(d,J=0.8Hz,1H),8.04(d,J=5.6Hz,1H),),7.41(d,J=7.6Hz,1H),7.30-7.25(m,1H),7.11-7.06(m,1H),6.76(d,J=5.2Hz,1H),4.79-4.71(m,2H),4.53-4.49(m,1H),3.61-3.48(m,2H),2.26-2.16(m,2H),2.06-1.91(m,2H)。

[1372] 以与方法6类似的方式合成的化合物:

[1373] 实例83及84:(S)-1'-(5-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-6-甲基吡嗪-2-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-胺及(S)-1'-(5-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-3-甲基吡嗪-2-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-胺的合成

[1374] 

[1375] 步骤a:将(R)-N-[(3S)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(600mg,2.0mmol,经由实例120的步骤a合成)、2,5-二溴-3-甲基吡嗪(586mg,2.3mmol,CAS编号1260672-37-4)及TEA(1.3mL,9.8mmol)于DMF(15mL)中的混合物在80℃下搅拌2小时。反应混合物用乙酸乙酯(40mL)稀释且用H_2O(30mL×2)洗涤。有机相用盐水(10mL)洗涤,

经无水Na_2SO_4干燥,过滤且真空浓缩,得到残余物。通过硅胶层析(乙酸乙酯/石油醚=0%至70%)纯化残余物,得到呈白色固体状的(R)-N-((S)-1'-(5-溴-6-甲基吡嗪-2-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺及(R)-N-((S)-1'-(5-溴-3-甲基吡嗪-2-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(380mg,3:1比率的(R)-N-((S)-1'-(5-溴-6-甲基吡嗪-2-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺与(R)-N-((S)-1'-(5-溴-3-甲基吡嗪-2-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺)。LCMS m/z(M+H)$^+$=477.0/479.0。

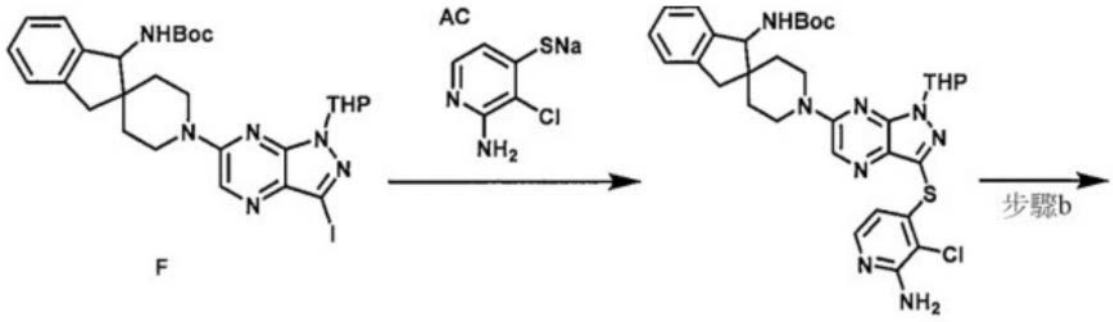
[1376] 步骤b:将(R)-N-((S)-1'-(5-溴-6-甲基吡嗪-2-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺及(R)-N-((S)-1'-(5-溴-3-甲基吡嗪-2-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(350mg,733μmol)、3-氯-4-(钠硫烷基)吡啶-2-胺(160mg,879μmol,中间物AC)、$Pd_2(dba)_3$(67.1mg,73.3μmol)、XantPhos(84.4mg,146μmol)及DIPEA(391μmL,2.2mmol)于二噁烷(15mL)中的混合物在N_2氛围下在110℃下搅拌12小时。真空浓缩反应混合物,得到残余物,通过硅胶层析(甲醇/二氯甲烷=0%至10%)对其进行纯化,得到呈棕色固体状的(R)-N-((S)-1'-(5-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-6-甲基吡嗪-2-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺及(R)-N-((S)-1'-(5-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-3-甲基吡嗪-2-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(420mg)。LCMS m/z(M+H)$^+$=557.0。

[1377] 步骤c:将(R)-N-((S)-1'-(5-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-6-甲基吡嗪-2-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺及(R)-N-((S)-1'-(5-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-3-甲基吡嗪-2-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(350mg,628μmol)于HCl/MeOH(4M,5mL)中的混合物在20℃下搅拌0.5小时。减压浓缩混合物,得到残余物,通过制备型HPLC($NH_3 \cdot H_2O$)对其进行纯化,得到呈黄色固体状的(S)-1'-(5-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-6-甲基吡嗪-2-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-胺及(S)-1'-(5-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-3-甲基吡嗪-2-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-胺(160mg,混合物)。

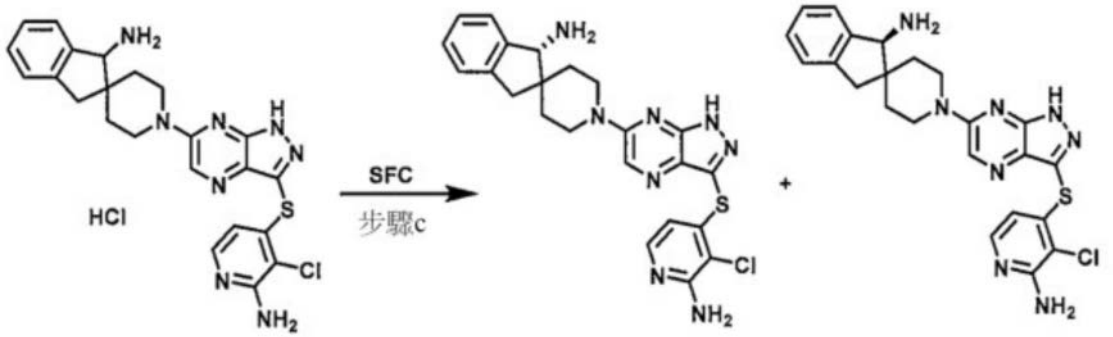
[1378] 步骤d:通过制备型SFC(管柱:DAICEL CHIRALCEL OJ-H(250mm×30mm,5μm),移动相:0.1%$NH_3 \cdot H_2O$ MeOH(开始B:40%,结束B:40%),流动速率:60mL/min)分离混合物(S)-1'-(5-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-6-甲基吡嗪-2-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-胺及(S)-1'-(5-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-3-甲基吡嗪-2-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-胺(160mg),得到产物呈白色固体状的(S)-1'-(5-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-6-甲基吡嗪-2-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-胺(99mg,35%产率,R_t=5.58分钟,较慢洗脱的异构体)以及呈白色固体状的(S)-1'-(5-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-3-甲基吡嗪-2-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-胺(32.9mg,12%产率,R_t=4.65分钟,较快洗脱的异构体)。(S)-1'-(5-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-6-甲基吡嗪-2-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-胺的表征:LCMS m/z(M+H)$^+$=453.0;^{1}HNMR(400MHz,甲醇-d_4):δ8.03(s,1H),7.49(d,J=5.6Hz,1H),7.28-7.26(m,1H),7.14-7.09(m,3H),5.71(d,J=5.2Hz,1H),4.71-4.39(m,2H),4.28-4.23(m,2H),3.86(s,1H),3.07(d,J=15.6Hz,1H),2.71(d,J=15.6Hz,1H),2.34(s,3H),1.80-1.64(m,2H),1.54-1.49(m,1H),1.37-1.32(m,1H);SFC:e.e.=100%。(S)-1'-(5-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-3-甲基吡嗪-2-

基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-胺的表征:LCMS m/z(M+H)$^+$=453.0;^{1}HNMR(400MHz,甲醇-d_4):δ8.15(s,1H),7.51(d,J=5.6Hz,1H),7.29-7.27(m,1H),7.11-7.09(m,3H),5.88(d,J=5.6Hz,1H),3.88(s,1H),3.63-3.59(m,2H),3.12-3.01(m,3H),2.69(d,J=15.6Hz,1H),2.46(s,3H),1.94-1.78(m,2H),1.55-1.52(m,1H),1.39-1.36(m,1H)。SFC:e.e.=95.5%;Chiralcel OJ-3 100×4.6mm I.D.,3μm;移动相:A:CO_2,B:乙醇(0.05%DEA);梯度:5%至40%B持续4分钟,且在40%保持2.5分钟,随后5%B保持1.5分钟;流动速率:2.8mL/min;温度:35℃。

[1379] 方法7,实例85及86:(R)-1'-(3-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-胺及(S)-1'-(3-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-胺的合成



[1380]



[1381] 步骤a:向(1'-(3-碘-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-基)胺基甲酸叔丁酯(200mg,317μmol,中间物F)及2-胺基-3-氯吡啶-4-硫醇钠(86.7mg,475μmol,中间物AC)于二噁烷(5.0mL)中的溶液中添加$Pd_2(dba)_3$(29mg,31.7μmol)、XantPhos(36.6mg,63.4μmol)及Cs_2CO_3(206.0mg,634.0μmol)。将反应混合物用N_2净化3分钟,且在100℃下搅拌反应物12小时。减压浓缩反应混合物。通过管柱层析(石油醚:乙酸乙酯=100:0至100:70)且随后通过制备型TLC(DCM:MeOH=10:1)纯化残余物,得到呈淡黄色固体状的产物(1'-(3-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-基)胺基甲酸叔丁酯(120mg,57%产率)。LCMS m/z(M+H)$^+$=663.1。

[1382] 步骤b:将(1'-(3-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-基)胺基甲酸叔丁酯(120mg,180μmol)于HCl/MeOH(5.0mL,4M)中的溶液在15℃下搅拌1小时。减压浓缩反应混合物,得到产物1'-{3-[(2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫烷基]-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基}-1,3-二氢

螺[茚-2,4'-哌啶]-3-胺盐酸盐(85mg,92%产率)。LCMS m/z(M+H)$^+$=479.1。

[1383] 步骤c:通过SFC分离化合物1'-(3-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-胺(75mg,156μmol),得到各对映异构体粗产物。分离条件:管柱:DAICEL CHIRALPAK AS-H(250mm×30mm,5μm)。条件:0.1%$NH_3 \cdot H_2O$EtOH。开始B 50%,结束B 50%。流动速率:50mL/min。随后通过制备型TLC(二氯甲烷:甲醇=10:1)纯化各对映异构体。获得呈白色固体状的(R)-1'-(3-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-胺(30.0mg,40%产率)。LCMS m/z(M+H)$^+$=479.1;^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$+CD_3OD):δ8.20(s,1H),7.45-7.47(m,1H),7.24-7.27(m,1H),7.14-7.21(m,3H),5.86-5.87(m,1H),4.26-4.29(m,2H),3.92(s,1H),3.23-3.28(m,2H),3.02-3.06(m,1H),2.72-2.75(m,1H),1.68-1.82(m,2H),1.58-1.61(m,1H),1.40-1.43(m,1H)。SFC:e.e.=96.2%,R_t=5.272分钟。获得呈白色固体状的(S)-1'-(3-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-胺(27.0mg,36%产率)。LCMS m/z(M+H)$^+$=479.1;^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$+CD_3OD):δ8.20(s,1H),7.48-7.50(m,1H),7.27-7.28(m,1H),7.17-7.20(m,3H),5.88-5.89(m,1H),4.25-4.28(m,2H),3.94(s,1H),3.22-3.28(m,2H),3.03-3.07(m,1H),2.71-2.75(m,1H),1.69-1.84(m,2H),1.58-1.62(m,1H),1.39-1.43(m,1H)。SFC:e.e.=97.8%,R_t=5.808分钟。管柱:Chiralpak AS-3100×4.6mm I.D.,3μm。移动相:A:CO_2,B:乙醇(0.05%DEA)。梯度:5%至40%B持续4.5分钟,且在40%保持2.5分钟,随后5%B保持1分钟。流动速率:2.8mL/min,管柱温度:40℃。

[1384] 方法7表:通过使步骤a中的硫盐与各种溴化物或碘化物交叉偶合,经由方法7合成的化合物

[1385]

实例编号[a]	步骤a SNa盐	步骤a碘化物或溴化物	LCMS m/z (M+H)$^+$	^{1}H NMR (400 MHz,CD_3OD) δ ppm
87[b]	AC	BF	453.9	7.69 (s, 1H), 7.64~7.67 (m, 1H), 7.52~7.55 (m, 1H), 7.36~7.44 (m, 3H), 6.27~6.29 (m, 1H), 4.30~4.46 (m, 3H), 3.36~3.41 (m, 2H), 3.21 (s, 2H), 1.75-1.93 (m, 3H), 1.60~1.63 (m, 1H)。
88[b]	AV	K	528.0	(DMSO) 8.09 (s, 1 H) 7.50 (d, J=5.71

[1386]

				Hz, 1 H) 5.69 - 5.80 (m, 1 H) 4.55 (s, 2 H) 4.17 - 4.25 (m, 1 H) 3.83 (d, J=9.34 Hz, 2 H) 3.61 - 3.77 (m, 4 H) 3.36 (d, J=4.41 Hz, 1 H) 2.87 - 3.07 (m, 2 H) 1.79 - 1.91 (m, 2 H) 1.75 (br s, 1 H) 1.61 (br d, J=12.97 Hz, 1 H) 1.17 (d, J=6.48 Hz, 3 H)。
89[b]	**AW**	**K**	508.3	(DMSO) 8.09 (s, 1 H) 7.50 (d, J=5.71 Hz, 1 H) 5.69 - 5.80 (m, 1 H) 4.55 (s, 2 H) 4.17 - 4.25 (m, 1 H) 3.83 (d, J=9.34 Hz, 2 H) 3.61 - 3.77 (m, 4 H) 3.36 (d, J=4.41 Hz, 1 H) 2.87 - 3.07 (m, 2 H) 1.79 - 1.91 (m, 2 H) 1.75 (br s, 1 H) 1.61 (br d, J=12.97 Hz, 1 H) 1.17 (d, J=6.48 Hz, 3 H)。
90[b]	**AW**	**J**	478.1	8.46 (s, 1H), 8.22-8.24 (d, J = 6.4, 1H), 7.53-7.55 (d, J = 7.2, 1H), 7.34-7.47 (m, 3H), 7.10-7.11 (d, J = 6.4, 1H), 4.56-4.59 (m, 1H), 4.43-4.47 (m, 2H), 3.43-3.54 (m, 2H), 3.24 (s, 2H), 2.83 (s, 3H), 1.81-1.99 (m, 3H), 1.68-1.71 (m, 1H)。
91[c]	**AV**	**J**	498.0	8.43 (s, 1H), 7.93-7.95 (d, J = 5.2, 1H), 7.51-7.53 (d, J = 7.6, 1H), 7.35-7.46 (m, 3H), 6.62-6.63 (d, J = 5.2, 1H), 4.54-4.57 (m, 1H), 4.43-4.47 (m, 2H), 3.43-3.52 (m, 2H), 3.24 (s, 2H), 1.79-1.96 (m, 3H), 1.67-1.71 (m, 1H)。
92	**AV**	**J**	498.0	8.43 (s, 1H), 7.93-7.95 (d, J = 5.6, 1H), 7.51-7.53 (d, J = 7.2, 1H), 7.35-7.46 (m, 3H), 6.62-6.63 (d, J = 5.2, 1H), 4.54-4.58 (m, 1H), 4.43-4.47 (m, 2H), 3.43-3.52 (m, 2H), 3.24 (s, 2H), 1.78-1.96 (m, 3H), 1.67-1.71 (m, 1H)。
93[b]	**AC**	**CK**	439.0	(DMSO) 8.68 (br, 3H), 8.52 (s, 2H), 7.84-7.81 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.63-7.28 (m, 4H), 6.30-6.28 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.64-4.53 (m, 2H), 4.36-4.34 (m, 1H), 3.33-2.99 (m, 4H), 1.82-1.52 (m, 4H)。
94[b]	**AV**	**CL**	460.0	8.48-8.49 (m, 1H), 8.38-8.39 (m, 1H), 8.03-8.04 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.56-7.58 (m, 1H), 7.42-7.46 (m, 1H), 7.07-7.11 (m, 1H), 7.02-7.04 (m, 1H), 6.74-6.75 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.67-4.73 (m, 2H), 4.47-4.50 (m, 1H), 3.47-3.59 (m, 2H), 2.11-2.20 (m, 2H), 1.85-1.97 (m, 2H)。
95[b]	**AJ**	**CL**	444.0	8.44-8.45 (m, 1H), 8.37-8.38 (m, 1H), 7.99-8.00 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.56-7.58 (m, 1H), 7.42-7.46 (m, 1H), 7.07-7.11

[1387]

				(m, 1H), 7.01-7.04 (m, 1H), 6.92-6.94 (m, 1H), 4.66-4.71 (m, 2H), 4.44-4.48 (m, 1H), 3.45-3.59 (m, 2H), 2.12-2.16 (m, 2H), 1.84-1.97 (m, 2H)。
96[b]	**CT**	**CL**	426.0	8.39 (s, 1H), 8.32(s, 1H), 8.19-8.22 (m, 1H), 7.55-7.58 (m, 1H), 7.41-7.47 (m, 2H), 7.27-7.30 (m, 1H), 7.01-7.10 (m, 2H), 4.63-4.76 (m, 2H), 4.41-4.45 (m, 1H), 3.44-3.54 (m, 2H), 2.08-2.15 (m, 2H), 1.86-1.96 (m, 2H)。
97[b]	**AC**	**CU**	438.0	8.45 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.67-7.63 (m, 2H), 7.55 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.44-7.42 (m, 3H), 4.45 (s, 3H), 4.00-3.87 (m, 2H), 3.29-3.16 (m, 4H), 2.06-1.69 (m, 4H)。
177[b]	**AC**	**CL**	440.9	8.50-8.51 (m, 1H), 8.40-8.41 (m, 1H), 7.65-7.67 (m, 1H), 7.56-7.58 (m, 1H), 7.42-7.46 (m, 1H), 7.07-7.11 (m, 1H), 7.01-7.04 (m, 1H), 6.36-6.38 (m, 1H),4.68-4.74 (m, 2H), 4.48-4.52 (m, 1H), 3.47-3.60 (m, 2H), 2.11-2.24 (m, 2H), 1.87-1.98 (m, 2H)。
215[b]	**AC**	**DT**	467.2	7.64(d,J = 6.8 Hz 1H), 7.54(d, J = 7.6 Hz,1H), 7.43-7.38 (m, 2H), 7.36-7.32 (m, 1H), 6.27(d, J = 6.8 Hz 1H), 4.45(s, 1H), 3.93(d,J= 14 Hz , 1H), 3.82 (d, J = 13.6 Hz 1H), 3.34 (d,J= 2.8 Hz 1H),3.27 -3.23(m, 1H), 3.19(s, 2 H), 2.55 (d, 6H) 2.09-2.02 (m, 1H), 1.96-1.89(m, 1H), 1.82(d,J= 13.2 Hz 1 H), 1.68(d,J =13.6 Hz,1 H)
216[b]	**AC**	**EC**	440.0	78.63 (s, 1H), 7.92-7.90 (m, 2H), 7.72 (d, J = 6.80 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 7.60 Hz, 1H), 7.44-7.40 (m, 1H), 7.09-7.05 (m, 1H), 7.00 (d, J = 8.40 Hz, 1H), 6.38 (d, J = 7.20 Hz, 1H), 4.70 (s, 1H), 4.24 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 4.04 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.60-3.48 (m, 2H), 2.36-2.30 (m, 1H), 2.14-2.11 (m, 1H), 2.05-2.01(m, 1H), 1.97-1.93 (m, 1H)。
217[b]	**AC**	**DY**	456.2	8.61 (d, J = 2.00 Hz, 1H), 7.95-7.91 (m, 2H), 7.73 (d, J = 6.80 Hz, 1H), 7.56-7.53 (m, 1H), 7.15-7.09 (m, 2H), 6.39 (d, J = 6.80 Hz, 1H), 4.45 (s, 1H), 4.09 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.98 (d, J = 14 H z, 1H), 3.45-3.39 (m, 2H), 3.26-3.17 (m, 2H), 2.09-2.04 (m, 1H), 2.03-1.93 (m, 1H), 1.86 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 1.72 (d, J

[1388]

				= 13.2 Hz, 1H)。
218[b]	**AC**	**EA**	456.0	8.63 (s, 1H), 7.98-7.93 (m, 2H), 7.74 (d, J = 6.80 Hz, 1H), 7.40-7.38 (m, 1H), 7.30-7.27 (m, 1H), 7.27-7.16 (m, 1H), 6.41 (d, J = 6.80 Hz, 1H), 4.49 (s, 1H), 4.12 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 4.01 (d, J = 14 Hz, 1H), 3.45-3.38 (m, 2H), 3.23-3.12 (m, 2H), 2.07-1.98 (m, 2H), 1.83 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 1.74 (d, J = 12.8 Hz, 1H)。
219[b,d]	**AC**	**DU**	452.2	8.48(d,J = 2.8 Hz 1H), 7.90(d, J = 2.4 Hz,1H), 7.72 (d J=7.2 Hz, 1H), 7.53 (d,J=7.2 Hz 1H), 7.44-7.34(m,3H),6.27(d,J= 7.2 Hz 1H),4.46(s,1H),4.11(d, J = 14 Hz 1H), 3.99 (d,J= 13.6 Hz 1H),3.44-3.36(m , 2H), 3.26-3.16(m,2 H), 2.49 (s, 3H) 2.08-1.93 (m, 2H), 1.83(d,J= 12.8 Hz 1H), 1.71(d,J= 12.8 Hz 1 H)。
220[b,e]	**AV**	**DO**	466.0	8.54 (s, 2H), 8.10 (m, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.41 - 7.30 (m, 3H), 6.93 (m, 1H), 4.62 (m, 2H), 4.36 (s, 1H), 3.60 (m, 2H), 3.29 - 3.10 (m, 2H), 2.08 - 1.86 (m, 2H), 1.83 - 1.68 (m, 2H)
221[f]	**AC**	**FV**	469.0	8.03 (s, 1H), 7.63-7.65 (m, 1H), 7.44-7.46 (m, 1H), 7.19-7.24 (m, 1H), 6.91-6.96 (m, 1H), 6.76-6.79 (m, 1H), 6.06-6.08 (m, 1H), 4.75-4.79 (m, 1H), 4.45-4.51 (m, 2H), 4.19-4.25 (m, 1H), 3.82-3.85 (m, 1H), 3.15-3.22 (m, 1H), 2.54-2.58 (m, 1H), 1.94-2.08 (m, 3H), 1.60-1.67 (m, 1H)。
222[f]	**AC**	**FV**	469.0	8.09 (s, 1H), 7.68-7.71 (m, 1H), 7.59-7.62 (m, 1H), 7.41-7.46 (m, 1H), 7.08-7.12 (m, 1H), 7.00-7.03 (m, 1H), 6.55-6.57 (m, 1H), 4.76 (s, 1H), 4.67-4.71 (m, 2H), 4.37-4.42 (m, 1H), 4.08-4.15 (m, 1H), 3.35-3.40 (m, 1H), 2.14-2.20 (m, 2H), 1.98-2.02 (m, 2H)。
223[b]	**AC**	**FH**	498.1	7.69 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.46-7.35 (m, 3H), 6.44 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.49 (s, 1H), 4.05-4.00 (m, 1H), 3.93-3.87 (m, 1H), 3.61-3.50 (m, 2H), 3.27-3.18 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.08-1.92 (m, 2H), 1.86-1.81 (m, 1H), 1.74-1.70 (m, 1H)。
224[b,d]	**AC**	**FO**	458.0	8.65 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.95-7.89 (m, 2H), 7.73 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.61-7.57 (m, 1H), 6.87-6.79 (m, 2H), 6.38 (d, J =

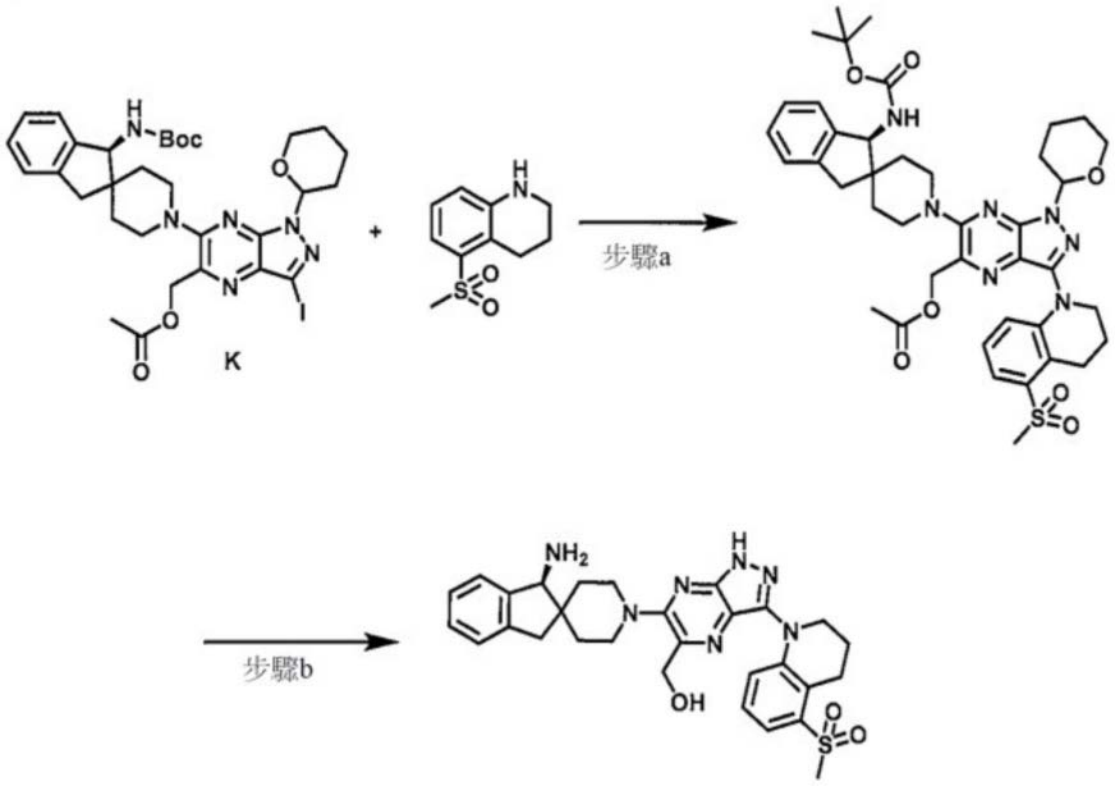
[1389]

				7.2 Hz, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.28-4.20 (m, 1H), 4.09-4.00 (m, 1H), 3.60-3.48 (m, 2H), 2.38-2.32 (m, 1H), 2.17-1.97 (m, 3H)。
225[b,d]	**AC**	**FP**	458.0	8.57 (s, 1H),7.82-7.66 (m, 3H), 7.36-7.30 (m, 1H), 7.21-7.15 (m, 1H), 7.01-6.94 (s, 1H), 4.71 (m, 1H), 4.22-4.11 (m, 1H), 4.03-3.94 (m, 1H), 3.55-3.99 (m, 2H), 2.34-1.94 (m, 4H)。

[1390] [a]步骤a在任何时候皆在100至120℃下进行12小时。步骤b在任何时候皆进行1至12小时。[b]由于偶合中使用的溴化物或碘化物是手性的,因此不需要SFC步骤c。[c]对于经由SFC分离的化合物,任意指定对映异构体的绝对立体化学。[d]DIPEA用作步骤a中碱。[e]HCl/EtOAc(4M)用于步骤b中的去保护。[f]步骤b在90℃下进行1小时。不需要SFC步骤c;通过制备型HPLC(HCl)分离非对映异构体,且任意指定绝对立体化学。

[1391] 方法8,实例98:(S)-(6-(1-胺基-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基)-3-(5-(甲磺酰基)-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-5-基)甲醇的合成

[1392]



[1393] 步骤a:向可重复密封的反应小瓶中装入乙酸{6-[(1S)-1-{[(叔丁氧基)羰基]胺基}-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基]-3-碘-1-(氧杂环己烷-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-5-基}甲酯(100mg,0.1423mmol,中间物K)、5-甲烷磺酰基-1,2,3,4-四氢喹啉(33.0mg,0.1565mmol)、甲烷磺酸9-{[5-(二苯基磷烷基)-9,9-二甲基-9H-二苯并吡喃-4-基]二苯基-?5-磷烷基}-8-甲基-8-氮杂-9-钯三环[8.4.0.02,7]十四-1(14),2(7),3,5,10,12-六烯-9-基酯(13.6mg,0.01423mmol)及碳酸二铯(1+)(92.7mg,0.2846mmol)。将小瓶抽成真空且用N_2气体回填3次,随后添加甲苯(5mL)且在95℃下搅拌反应物72小时。随后将反应混合物预吸收至硅胶上且通过管柱层析(10g管柱,使用0至100%EA/庚烷)纯化,得到

乙酸{6-[(3S)-3-{[(叔丁氧基)羰基]胺基}-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基]-3-(5-甲烷磺酰基-1,2,3,4-四氢喹啉-1-基)-1-(氧杂环己烷-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-5-基}甲酯(59.0mg,53%产率)。LCMS m/z(M+H)$^+$=786.4。

[1394] 步骤b:将乙酸{6-[(3S)-3-{[(叔丁氧基)羰基]胺基}-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基]-3-(5-甲烷磺酰基-1,2,3,4-四氢喹啉-1-基)-1-(氧杂环己烷-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-5-基}甲酯(92mg,0.117mmol)溶解于DCM(3mL)中并添加TFA(1mL),且在室温下搅拌16小时。随后添加甲苯且浓缩反应混合物。随后将残余物溶解于THF(5mL)中并添加氢氧化锂(1+)(1.17mL,1.17mmol)(1N),且在室温下搅拌反应混合物2小时。随后浓缩反应混合物,且将残余物溶解于含另外甲酸(65.9μL,1.75mmol)的DMSO中。通过逆相制备型HPLC(使用10至40%B(FA))纯化溶液,得到{6-[(3S)-3-胺基-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基]-3-(5-甲烷磺酰基-1,2,3,4-四氢喹啉-1-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-5-基}甲醇(18.0mg,产率)。LCMS m/z(M+H)$^+$=560.2;1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ12.86-13.16(m,1H),7.33-7.39(m,2H),7.11-7.24(m,5H),4.54(s,2H),4.00(s,1H),3.88-3.93(m,2H),3.73-3.81(m,2H),3.21-3.26(m,5H),3.04-3.17(m,3H),2.71(br d,J=15.87Hz,1H),2.04(quin,J=6.04Hz,2H),1.81-1.99(m,2H),1.56(br d,J=12.70Hz,1H),1.27(br d,J=12.94Hz,1H)。

[1395] 方法8表:通过使乙酸(6-((S)-1-((叔丁氧基羰基)胺基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基)-3-碘-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-5-基)甲酯(中间物K)与步骤a中的各种胺交叉偶合,经由方法8合成的化合物

[1396]

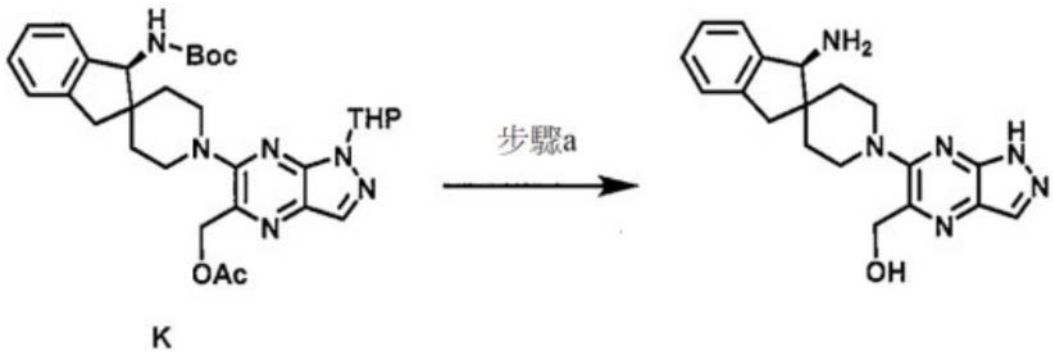
实例编号[a]	步骤a胺	LCMS m/z (M+H)+	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm
99[b]	1,2,3,4-四氢-1,5-萘啶	483.2	8.27 (s, 1 H) 7.81 - 7.88 (m, 1 H) 7.45 (d, J=7.52 Hz, 1 H) 7.30 - 7.38 (m, 3 H) 7.23 - 7.29 (m, 1 H) 6.95 - 7.01 (m, 1 H) 4.55 (s, 2 H) 4.31 (s, 1 H) 3.87 - 3.93 (m, 2 H) 3.61 - 3.77 (m, 2 H) 3.05 - 3.15 (m, 3 H) 2.94 - 3.02 (m, 1 H) 2.91 (t, J=6.48 Hz, 2 H) 1.99 - 2.08 (m, 2 H) 1.78 - 1.91 (m, 2 H) 1.59 (br d, J=12.45 Hz, 1 H) 1.51 (br d, J=12.45 Hz, 1 H)。
100	1,2,3,4-四氢-1,5-萘啶	483.2	12.94 (br s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.91 (dd, J=1.34, 4.52 Hz, 1H), 7.42-7.49 (m, 2H), 7.24-7.33 (m, 2H), 6.96 (dd, J=4.64, 8.30 Hz, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.26 (s, 1H), 3.95-4.02 (m, 2H), 3.72-3.86 (m, 2H), 3.08-3.19 (m, 3H), 2.85-2.98 (m, 3H), 2.08 (quin, J=5.98 Hz, 2H), 1.86-1.97 (m, 2H), 1.43-1.59 (m, 2H)
101	X	563.3	12.87 (br s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.53 (d, J=8.54 Hz, 1H), 7.32-7.36 (m, 1H), 7.15-7.26 (m, 4H), 5.27 (br s, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.99-4.04 (m, 2H), 3.94 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.76 (br t, J=11.35 Hz, 2H), 3.02-3.17 (m, 4H), 2.95 (br t, J=6.47 Hz, 2H), 2.64-2.70 (m, 1H), 2.04-2.12 (m, 2H), 1.91-1.99 (m, 1H), 1.81-1.90 (m, 1H), 1.56 (br d, J=12.21 Hz, 1H), 1.22 (br d, J=12.94 Hz, 1H)
102	L	525.2	13.01 (br s, 1H), 7.30-7.36 (m, 1H), 7.13-7.25 (m, 3H), 6.96 (br s, 1H), 6.81-6.82 (m, 1H), 6.78 (br t, J=7.13 Hz, 1H), 5.26 (br s, 1H), 4.55 (br s, 2H), 4.08 (br d, J=4.93 Hz, 2H), 3.93-3.98 (m, 2H), 3.91 (s, 1H), 3.75 (br t, J=14.78 Hz, 2H), 3.02-3.17 (m, 3H), 2.65 (br d, J=15.82 Hz, 1H), 2.23 (s, 3H), 1.91-1.99 (m, 1H), 1.85 (br t, J=10.76 Hz, 1H), 1.56 (br d, J=12.45 Hz, 1H), 1.16-1.23 (m, 1H)
103	哌啶	434.2	(CDCl3) 7.32-7.38 (m, 1H), 7.18-7.26 (m, 3H), 4.78 (s, 2H), 4.03 (s, 1H), 3.63-3.71 (m, 4H), 3.46-3.57 (m, 2H), 3.04-3.23 (m, 3H), 2.68-2.77 (m, 1H), 1.85-2.07 (m, 2H), 1.71-1.80 (m, 5H), 1.67-1.70 (m, 2H), 1.39-1.46 (m, 1H)。

[1397] [a]步骤a在95至110℃下进行12至72小时。亦可使用HCl/乙腈或其他溶剂来实现步骤b去保护。[b]在步骤a中,在16小时后添加另外的催化剂/碱,且反应在100℃下再进行16小时。化合物系外消旋的。

[1398] 以与方法8类似的方式合成的化合物:

[1399] 实例104:(S)-(6-(1-胺基-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-5-基)甲醇的合成

[1400]

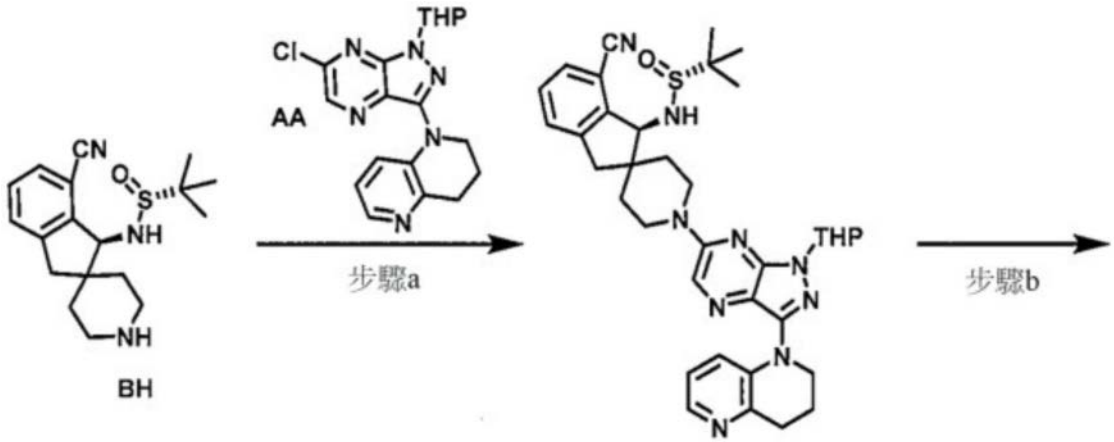


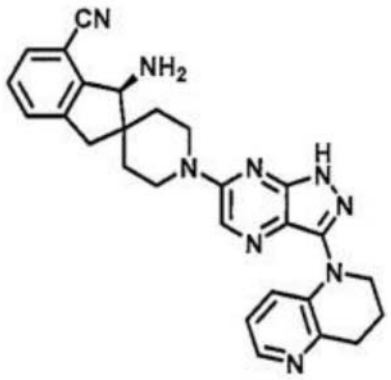
K

[1401] 步骤a:将乙酸{6-[(3S)-3-{[(叔丁氧基)羰基]胺基}-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基]-1-(氧杂环己烷-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-5-基}甲酯(98.0mg,0.17mmol,中间物K)溶解于DCM(2mL)中并添加TFA(0.5mL),且在室温下搅拌反应混合物16小时,形成中间物乙酸(S)-(6-(1-胺基-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-5-基)甲酯。随后添加甲苯且真空浓缩反应物,随后添加THF且再次浓缩混合物以移除TFA。接下来,将残余物再溶解于2mL THF及0.5mL水中,随后添加LiOH且在室温下搅拌反应混合物3小时。随后真空浓缩反应物,且将残余物再溶解于含甲酸的DMSO中。通过制备型HPLC(5至30%ACN/水/FA)纯化残余物,得到呈黄色固体状的(S)-(6-(1-胺基-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-5-基)甲醇。LCMS m/z[M+H]$^+$=351.1;1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)ppm:8.28-8.33(m,1H),8.13-8.19(m,1H),7.37-7.43(m,1H),7.18-7.28(m,4H),4.59-4.63(m,2H),4.06-4.12(m,1H),3.63-3.74(m,2H),3.06-3.14(m,2H),2.75-2.82(m,1H),1.83-1.97(m,2H),1.51-1.60(m,2H),1.33-1.41(m,2H)。

[1402] 方法9,实例105:(3S)-3-胺基-1'-[3-(1,2,3,4-四氢-1,5-萘啶-1-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基]-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-4-甲腈的合成

[1403]





[1404] 步骤a:将(R)-N-[(1S)-7-氰基-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-基]-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(153.0mg,0.5mmol,中间物BH)、1-[6-氯-1-(氧杂环己烷-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-3-基]-1,2,3,4-四氢-1,5-萘啶(188.0mg,0.5mmol,中间物AA)、TEA(640.0μL,4.6mmol)及DMF(4.0mL)的混合物在85℃下搅拌12小时。浓缩反应混合物且用H_2O(30.0mL)淬灭。用EtOAc(40.0mL×3)萃取反应混合物。经合并的有机层用盐水(20.0mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且减压浓缩,得到残余物。通过制备型TLC(DCM/CH_3OH=10/1)纯化残余物,得到呈黄色固体状的(3S)-3-胺基-1'-[1-(氧杂环己烷-2-基)-3-(1,2,3,4-四氢-1,5-萘

啶-1-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基]-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-4-甲腈(217.0mg,71%产率)。LCMS m/z(M+H)$^+$=666.2。

[1405] 步骤b:将(R)-N-[(3S)-4-氰基-1'-[1-(氧杂环己烷-2-基)-3-(1,2,3,4-四氢-1,5-萘啶-1-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基]-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(167.0mg,0.3mmol)添加至HCl/MeOH(20.0mL,4M)中。在50℃下搅拌反应混合物0.5小时。浓缩经合并的反应混合物,且通过制备型HPLC(碱性条件)纯化残余物。获得呈黄色固体状的(3S)-3-胺基-1'-[3-(1,2,3,4-四氢-1,5-萘啶-1-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基]-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-4-甲腈(88.8mg,61%产率)。LCMS m/z(M+H)$^+$=478.0;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.60(s,1H),8.33(s,1H),7.91(d,J=1.6Hz,1H),7.64(d,J=7.6Hz,1H),7.56-7.48(m,2H),7.48-7.41(m,1H),6.97(t,J=4.4Hz,1H),4.20-4.09(m,3H),3.97-3.94(m,2H),3.44-3.41(m,2H),3.10(d,J=12.8Hz,1H),2.94(t,J=6.4Hz,2H),2.86(d,J=16.4Hz,1H),2.10-2.05(m,2H),1.84-1.43(m,4H)。

[1406] 方法9表:通过使1-(6-氯-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-3-基)-1,2,3,4-四氢-1,5-萘啶(中间物AA)与步骤a中的各种胺交叉偶合,经由方法9合成的化合物

[1407]

实例编号[a]	步骤a胺	LCMS m/z (M+H)$^+$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm
106	BL	484.1	(CD3OD) 8.26 (s, 1H), 7.87~7.89 (m, 1H), 7.55~7.58 (m, 1H), 7.31~7.34 (m, 1H), 7.00~7.04 (m, 1H), 6.64~6.67 (m, 1H), 4.36~4.40 (m, 2H), 3.94~3.97 (m, 5H), 3.91 (s, 1H), 3.40~3.51 (m, 2H), 3.04~3.11 (m, 3H), 2.77~2.82 (m, 1H), 2.18~2.26 (m, 2H), 1.86~1.98 (m, 2H), 1.68~1.73 (m, 1H), 1.51~1.55 (m, 1H)。
107	BO	478.1	13.03 (br, 1H), 8.89 (s, 3H), 8.44 (s, 1H), 8.15 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.86-7.80 (m, 3H), 7.63-7.58 (m, 1H), 4.50-4.43 (m, 3H), 4.07-4.04 (m, 2H), 3.37-3.24 (m, 5H), 3.05 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 2.20-2.14 (m, 2H), 1.92-1.75 (m, 2H), 1.61-1.53 (m, 2H)。
108	BN	484.1	(CD3OD) 8.37 (s, 1H), 8.23 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.07 - 8.04 (m, 2H), 7.57 (dd, J=6.0, 8.4 Hz, 1H), 7.17 (d, J=8.8 Hz, 1H), 4.60 - 4.55 (m, 2H), 4.46 (br d, J=14.0 Hz, 1H), 4.12 - 4.07 (m, 5H), 3.56 - 3.34 (m, 4H), 3.28 - 3.26 (m, 2H), 2.33 - 2.27 (m, 2H), 2.01 - 1.76 (m, 4H)
109	CD	489.1	13.04 (m, 1H), 8.93 (s, 3H), 8.43 (s, 1H), 8.16-8.12 (m, 2H), 7.62-7.57 (m, 1H), 7.46-7.43 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 4.44-4.42 (m, 3H), 4.06-4.03 (m, 2H), 3.22-3.26 (m, 5H), 3.03-2.98 (m, 1H), 2.17-2.14 (m, 2H), 1.86-1.82 (m, 2H), 1.62 (m, 2H)。
110	CP	457.1	8.37 (s, 1H), 8.03~8.07 (m, 2H), 7.54~7.60 (m, 2H), 4.58~4.62 (m, 1H), 4.46~4.50 (m, 1H), 4.23 (s, 1H), 4.08~4.24 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.48~3.51 (m, 1H), 3.28~3.32 (m, 3H), 3.18~3.23 (m, 1H), 2.96~3.01 (m, 1H), 2.29~2.36 (m, 2H), 1.98~2.02 (m, 2H), 1.84~1.89 (m, 2H)。
111[b]	I	441.2	8.41 (d, J=1.26 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.12-8.23 (m, 2H), 7.46 (br d, J=7.58 Hz, 1H), 7.27-7.37 (m, 1H), 7.11-7.23 (m, 3H), 7.05 (dd, J=4.67, 8.21 Hz, 1H), 4.23-4.35 (m, 2H),

[1408]

			3.88 (s, 1H), 3.83 (dd, J=5.31, 6.57 Hz, 2H), 3.17-3.24 (m, 2H), 3.08 (d, J=15.92 Hz, 1H), 2.91 (t, J=6.82 Hz, 2H), 2.62-2.70 (m, 1H), 1.94-2.03 (m, 2H), 1.75 (dt, J=4.17, 12.57 Hz, 1H), 1.58-1.68 (m, 1H), 1.51 (br d, J=12.13 Hz, 1H), 1.14 (br d, J=13.39 Hz, 1H)
112	**CR**	489.1	(CD3OD) 8.37 (s, 1H), 8.08-8.05 (m, 2H), 7.61-7.58 (m, 1H), 7.28-7.14 (m, 2H), 4.89 (s, 1H), 4.58-4.41 (m, 2H), 4.12-4.06 (m, 2H), 3.52-3.41 (m, 2H), 3.31-3.28 (m, 4H), 2.34-2.29 (m, 2H), 2.04-1.98 (m, 1H), 1.91-1.85 (m, 2H), 1.72-1.68 (m, 1H)。
113	**CV**	468.1	(CD3OD) 9.68 (br s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.06 - 8.05 (m, 1H), 7.66 (d, d, J=7.2 Hz,, 1H), 7.26 - 7.24 (m, 1H), 7.17 - 7.15 (m, 1H), 6.98 - 6.95 (m, 1H), 6.73 (t, J=7.2 Hz, 1H), 6.45 (d, J=7.6 Hz, 1H), 4.57 - 4.44 (m, 2H), 4.25 (s, 1H), 4.11 - 4.09 (m, 2H), 3.30 - 3.25 (m, 2H), 3.09 (t, J=6.4 Hz, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.24 - 2.19 (m, 3H), 1.95 - 1.77 (m, 2H), 1.47 - 1.44 (m, 1H)。
114[c]	**CN**	425.1	(CDCl3) 11.02 (br, 1H), 7.93-7.96 (m, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.49-7.53 (m, 1H), 7.15-7.27 (m, 4H), 6.80-6.85 (m, 1H), 4.35 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.33 (s, 1H), 4.30 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.19 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.04-4.08 (m, 2H), 3.89 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.38 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 3.19 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 3.06-3.11 (m, 2H), 2.15-2.23 (m, 1H)。
115[c]	**CO**	425.1	(CDCl3) 11.11 (br, 1H), 8.02-8.05 (m, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.58-7.62 (m, 1H), 7.25-7.36 (m, 4H), 6.90-6.94 (m, 1H), 4.44 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.24 (s, 1H), 4.21 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.10 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.96-4.00 (m, 2H), 3.80 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.29 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 3.10 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 2.97-3.02 (m, 2H), 2.07-2.14 (m, 1H)。
226	**EG**	481.3	(CD3OD)10.37 - 10.07 (br, 1H), 8.07 - 8.05 (m, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.71 - 7.68 (m, 1H), 7.26 - 7.24 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.22 - 7.18 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.99 - 6.96 (q, J = 4.0 Hz, 1H), 6.92 - 6.88 (t, J= 8.0 Hz, 1H), 6.82 - 6.80 (d, J = 8Hz, 1H), 4.83 (s, 1H), 4.73 (s, 1H), 4.12 - 4.09 (t, J = 6 Hz, 2H), 3.89 (s, 1H), 3.11 - 3.08 (t, J = 6 Hz, 2H), 2.56 - 2.47 (m, 2H), 2.37 - 2.32 (m, 1H), 2.24 - 2. 18 (m, 2H), 2.16 - 2.10 (m, 2H), 2.07 - 1.97 (m, 2H), 1.91 - 1.87 (m, 1H)。
227	**EX**	479.3	(CDCl3) 10.03 - 9.99 (br, 1H), 8.06 - 8.05 (m, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.70 - 7.61 (m, 1H), 7.36 - 7.34 (m, 1H), 7.22 - 7.20 (m, 1H), 7.19 - 7.16 (m, 1H), 7.12 - 7.10 (m, 1H), 6.98 - 6.95 (q, J = 4.0 Hz, 1H), 4.73 (s, 1H), 4.64 (s, 1H), 4.25 (s, 1H), 4.12 - 4.09 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.11 - 3.08 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.92 - 2.88 (d, J = 16 Hz, 1H), 2.47 - 2.44 (d, J = 12 Hz, 1H), 2.34 - 2.30 (d, J = 16 Hz, 1H), 2.24 - 2.21 (m, 2H), 2.20 - 2.18 (m, 2H), 2.14 - 2.08 (m, 2H), 1.98 - 1.86 (m, 2H), 1.68 - 1.65 (d, J = 12 Hz, 1H)。

[1409] [a]步骤a在任何时候皆在70至100℃下进行2至12小时。许尼希氏碱亦可用于步骤a中,且CsF亦可用作添加剂。步骤b在任何时候皆在25至50℃下进行。[b]代替中间物AA,(中间物CE)用作步骤a中的偶合搭配物。不需要去保护步骤b。[c]在步骤a之后,在纯化前用Boc_2O保护中间物;任意指定对映异构体的绝对构型。

[1410] 方法9表2:通过使(S)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-胺(中间物I)与步骤a中的

各种氯化物交叉偶合,经由方法9合成的化合物

[1411]

实例编号[a]	步骤a氯化物	LCMS m/z (M+H)+	^{1}H NMR (400 MHz,CD3OD) δ ppm
178[b]	DA	527.0	7.36-7.39 (m, 2H), 7.20-7.26 (m, 3H), 7.10-1.15 (m, 1H), 6.95-6.97 (m, 1H), 4.01 (s, 1H), 3.54-3.58 (m, 2H), 3.51 (s, 3H), 3.12-3.19 (m, 3H), 2.77-2.82 (m, 1H), 1.92-2.06 (m, 2H), 1.63-1.67 (m, 1H), 1.46-1.50 (m, 1H)。
179[c,d]	2-氯-喹喔啉 (CAS编号 1448-87-9)	330.9	9.13 (s, 1H), 8.04-8.02 (m, 1H), 7.96-7.94 (m, 1H), 7.84-7.80 (m, 1H), 7.67-7.62(m, 1H), 7.57 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.47-7.36 (m, 3H), 4.67-4.64 (m, 1H), 4.53-4.50 (m, 2H), 3.84-3.74 (m, 2H), 3.30-3.24 (m, 2H), 2.17-2.00 (m, 3H), 1.83 (d, J = 12.8 Hz, 1H)。
180[d]	8-氯咪唑并[1,2-a]吡嗪 (CAS编号 69214-33-1)	319.9	(DMSO-d6) 7.97-7.95 (m, 1H), 7.93 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.61-7.59 (m, 1H), 7.38-7.35 (m, 2H), 7.28-7.21 (m, 3H), 5.28-5.21 (m, 2H), 3.88 (s, 1H), 3.38-3.35 (m, 2H), 3.17 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 2.70 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 1.91-1.72 (m, 2H), 1.58 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 1.18 (d, J = 13.2 Hz, 1H)。
181[d]	DC	335.1	8.26 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.41 - 7.34 (m, 1H), 7.30 - 7.15 (m, 3H), 3.99 (br s, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.56 (br d, J=11.6 Hz, 2H), 3.33 (td, J=1.6, 3.3 Hz, 2H), 3.22 (d, J=15.8 Hz, 1H), 2.90 - 2.81 (m, 1H), 1.98 - 1.75 (m, 2H), 1.70 (br d, J=13.3 Hz, 1H), 1.53 (br d, J=13.1 Hz, 1H)
182[d]	DD	335.1	8.57 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.49 - 7.13 (m, 4H), 4.69 - 4.56 (m, 2H), 4.20 - 4.10 (m, 3H), 4.02 - 3.95 (m, 1H), 3.65 - 3.47 (m, 2H), 3.33 (td, J=1.6, 3.3 Hz, 6H), 3.27 - 3.17 (m, 1H), 2.87 (d, J=15.8 Hz, 1H), 1.99 - 1.78 (m, 2H), 1.75 - 1.66 (m, 1H), 1.53 (br d, J=13.6 Hz, 1H)
183[e]	DH	334.0	7.99 (s, 1H), 7.87 (d, J=5.8 Hz, 1H), 7.43 - 7.35 (m, 1H), 7.28 - 7.16 (m, 3H), 6.94 (d, J=5.8 Hz, 1H), 4.81 - 4.71 (m, 2H), 3.97 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.46 - 3.34 (m, 2H), 3.17 (d, J=15.8 Hz, 1H), 2.82 (d, J=15.8 Hz, 1H), 2.00 - 1.81 (m, 2H), 1.65 - 1.55 (m, 1H), 1.52 - 1.41 (m, 1H)

[1412]

184[e]	**DG**	334.0	8.24 (s, 1H), 8.02 (d, J=5.8 Hz, 1H), 7.45 - 7.33 (m, 2H), 7.29 - 7.17 (m, 3H), 4.23 (s, 3H), 4.09 - 3.98 (m, 1H), 3.41 (br dd, J=3.5, 12.0 Hz, 2H), 3.27 - 3.13 (m, 3H), 2.81 (br d, J=15.8 Hz, 1H), 2.22 - 1.87 (m, 2H), 1.72 (br s, 1H), 1.54 (br d, J=12.5 Hz, 1H)
228[d,f]	**EJ**	351.2	(CDCl3) 8.47 (br d, J = 4.4 Hz, 1 H), 7.30 - 7.28 (m, 1 H), 7.17 - 7.13 (m, 3 H), 6.93 (s, 1 H), 6.78 (s, 1 H), 4.21 - 4.13 (m, 2 H), 3.81 (s, 1 H), 3.11 - 3.01 (m, 3 H), 2.75 (d, J = 4.4 Hz, 3 H), 2.61 (br d, J = 15.6 Hz, 1 H), 2.33 (s, 3 H), 1.79 - 1.71 (m, 1 H), 1.65 - 1.60 (m, 1 H), 1.48 (br d, J = 13.6 Hz, 1 H), 1.10 - 1.05 (m, 1 H)
229[d,g]	**DI**	359.1	(CD3OD) δ 7.83 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.56 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.46-7.36 (m, 3H), 4.66-4.51 (m, 2H), 4.03-3.88 (m, 1H), 3.75-3.57 (m, 2H), 3.31-3.20 (m, 2H), 2.12-1.86 (m, 4H), 1.78-1.72 (m, 1H), 1.10-1.04 (m, 2H), 0.81-0.77 (m, 2H)。
230[d,h]	**EN**	389.1	(CD3OD) 9.38 (s, 1H), 7.82 (s, 1 H), 7.31 - 7.29 (m, 1 H), 7.20 - 7.15 (m, 3 H), 4.18 - 4.11 (m , 2 H), 3.86 (s, 1 H), 3.26 - 3.16 (m, 4 H), 3.09 - 3.05 (d, J = 15.6 Hz, 1 H), 2.66 (s, 1 H), 1.87 - 1.80 (m, 1 H), 1.77 - 1.70 (m, 1 H), 1.56 - 1.53 (d, J = 13.2 Hz, 1 H), 1.17 - 1.13(d, J = 13.2 Hz, 1 H)
231[d,i]	**EH**	465.2	(CDCl3) 2.89 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.73 - 7.72 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.36 - 7.34 (m, 1H), 7.21 - 7.18 (m, 2H), 7.15 - 7.13 (m, 1H), 6.10 - 6.18 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.66 (s, 1H), 4.58 (s, 1H), 4.24 (s, 1H), 2.95 - 2.91 (d, 16 Hz, 1H), 2.47 - 2.43 (d, 16 Hz, 1H), 2.37 - 2.33 (d, 16 Hz, 1H), 2.21 - 2.17 (m, 2H), 2.13 - 2.04 (m, 2H), 1.94 - 1.81 (m, 2H), 1.68 - 1.64 (d, 16 Hz, 1H)。
232[d,j]	**EH**	467.2	(CDCl3) 8.30 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.14 (8.30 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.74 - 7.72 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.26 - 7.25 (m, 1H), 7.24 - 7.20 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.94 - 6.90 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.83 -6.81 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.11 - 6.09 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.78 (s, 1H), 4.68 (s, 1H), 3.92 (s, 1H), 2.56 - 2.47 (m, 2H), 2.33 - 2.28 (m, 1H), 2.17 - 2.08 (m, 2H) 2.00 - 1.99 (m, 2H) 1.91 - 1.88 (m, 1H)

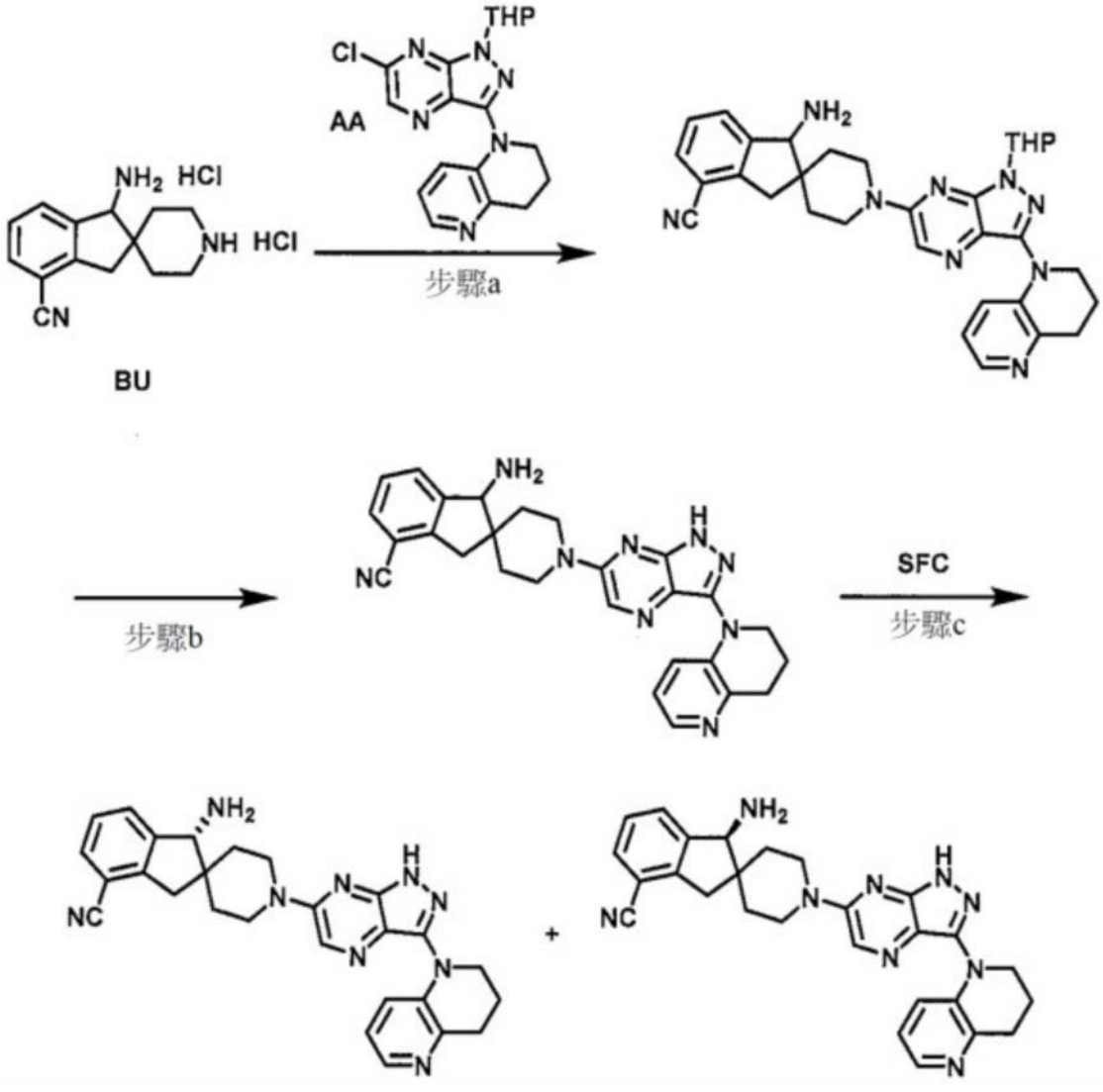
[1413] [a]步骤a在任何时候皆在70至100℃下进行2至12小时。许尼希氏碱亦可用于步骤a中,且CsF亦可用作添加剂。步骤b在任何时候皆在25至50℃下进行。[b]在步骤a中,DIPEA用作碱,且将其在120℃下加热12小时。在步骤b中,TfOH/TFA用于去保护,其在100℃下进行16小时。[c]步骤1于DMF中在80℃下进行12小时,其中Cs_2CO_3作为碱。[d]不需要步骤2去保护。[e]用碳酸氢钠使中间物I游离碱化,随后添加2滴NMP且将混合物加热至140℃后保持4小时。不需要去保护步骤。[f]DIPEA用作步骤a中的碱,其在180℃下进行1小时。[g]使用含K_2CO_3的IPrOh,在微

波、120℃下进行7小时来实现步骤a中的偶合。不需要步骤b，且使用硅胶层析(0至8％的MeOH/DCM)随后使用制备型HPLC(HCl)纯化产物，得到最终产物。[h]步骤a在含DIPEA的NMP中在180℃下进行2小时，[i]中间物EX而非中间物I用作步骤a中的胺。[j]中间物EG而非中间物I用作步骤a中的胺，使用DIPEA作为碱，于NMP中在130℃下进行1小时而实现。

[1414] 以与方法9类似的方式合成的化合物：

[1415] 实例116及117：(R)-1-胺基-1'-(3-(3,4-二氢-1,5-萘啶-1(2H)-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-4-甲腈及(S)-1-胺基-1'-(3-(3,4-二氢-1,5-萘啶-1(2H)-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-4-甲腈的合成

[1416]

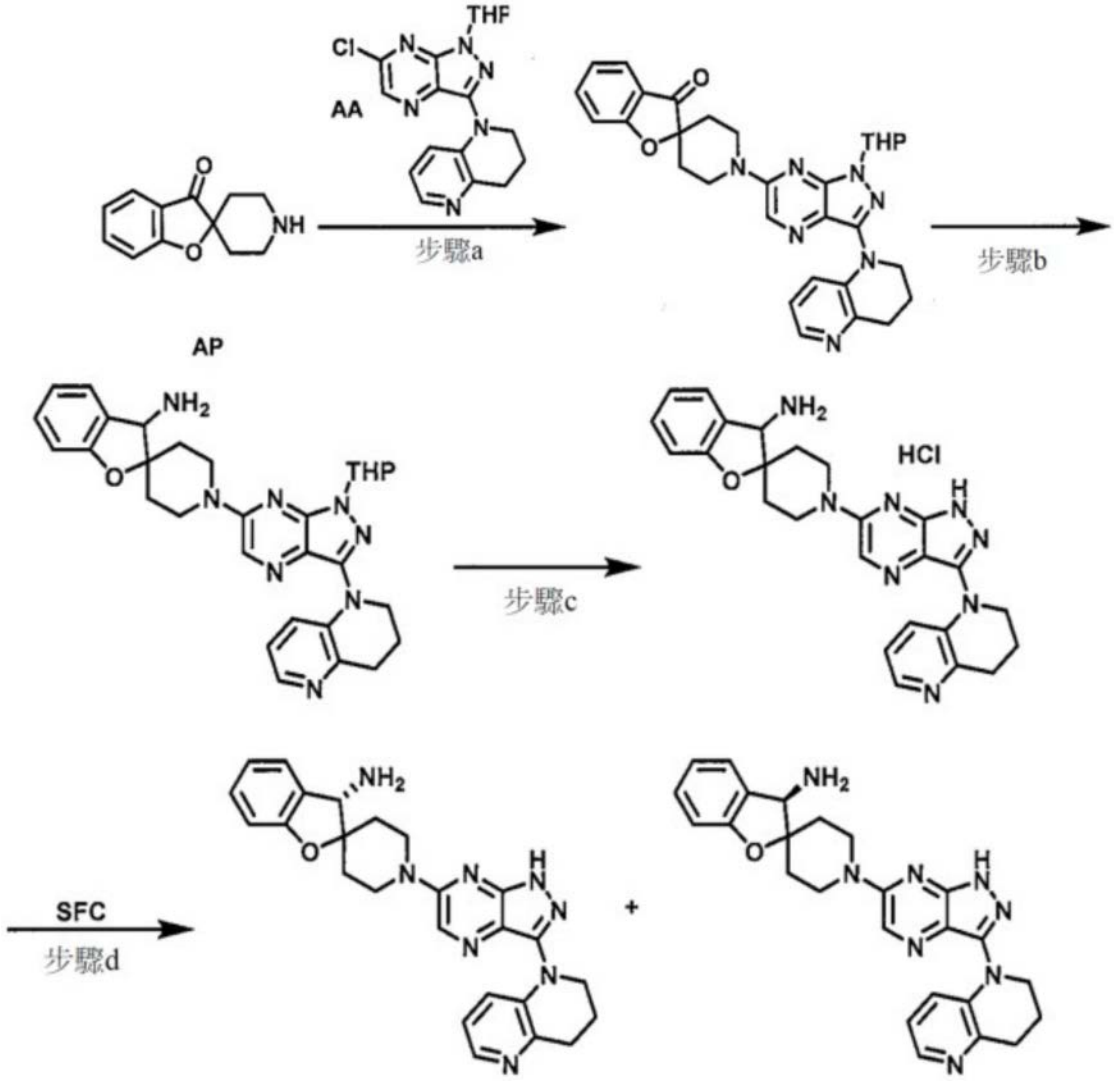


[1417] 如上文实例105、方法9中所描述，在步骤a中偶合1-胺基-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-4-甲腈(中间物BU)与1-[6-氯-1-(氧杂环己烷-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-3-基]-1,2,3,4-四氢-1,5-萘啶(中间物AA)来合成(R)-1-胺基-1'-(3-(3,4-二氢-1,5-萘啶-1(2H)-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-4-甲腈及(S)-1-胺基-1'-(3-(3,4-二氢-1,5-萘啶-1(2H)-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-4-甲腈。通过制备型SFC(管柱：DAICEL CHIRALPAK AD(250mm×30mm,10μm)，移动相：0.1％$NH_3 \cdot H_2O$ IPA(开始B：55％，结束B：55％)，流动速率：70mL/min)分离3-胺

基-1'-[3-(1,2,3,4-四氢-1,5-萘啶-1-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基]-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-7-甲腈(100.0mg),得到产物呈黄色固体状的(R)-1-胺基-1'-(3-(3,4-二氢-1,5-萘啶-1(2H)-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-4-甲腈(43.7mg,R_t=5.24分钟,较快洗脱的异构体)以及呈黄色固体状的(S)-1-胺基-1'-(3-(3,4-二氢-1,5-萘啶-1(2H)-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-4-甲腈(31.0mg,R_t=8.44分钟,较慢洗脱的异构体)。任意指定对映异构体的绝对立体化学。(R)-1-胺基-1'-(3-(3,4-二氢-1,5-萘啶-1(2H)-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-4-甲腈:LCMS m/z(M+H)$^+$=478.2;^{1}HNMR(400MHz,甲醇-d_4):8.23(s,1H),7.83-7.89(m,1H),7.68(d,J=7.6Hz,1H),7.57(d,J=7.6Hz,1H),7.40(t,J=7.8Hz,1H),7.29-7.34(m,1H),6.96-7.02(m,1H),4.63(s,1H),4.34-4.48(m,2H),4.03(s,1H),3.90-3.97(m,2H),3.34-3.44(m,2H),2.92-3.07(m,3H),2.13-2.25(m,2H),1.78-1.99(m,2H),1.60-1.72(m,1H),1.37-1.49(m,1H)。SFC:e.e.=90.0%。(S)-1-胺基-1'-(3-(3,4-二氢-1,5-萘啶-1(2H)-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-4-甲腈:LCMS m/z(M+H)$^+$=478.2;^{1}HNMR(400MHz,甲醇-d_4):8.23(s,1H),7.82-7.90(m,1H),7.68(d,J=7.6Hz,1H),7.57(d,J=7.6Hz,1H),7.40(t,J=7.8Hz,1H),7.28-7.34(m,1H),6.96-7.04(m,1H),4.62(s,1H),4.35-4.47(m,2H),4.04(s,1H),3.89-3.97(m,2H),3.34-3.45(m,2H),2.94-3.08(m,3H),2.13-2.25(m,2H),1.78-1.99(m,2H),1.61-1.71(m,1H),1.38-1.48(m,1H)。SFC:e.e.=99.5%。管柱:Chiralpak AD-3100×4.6mm I.D.,3μm,移动相:40%异丙醇(0.1%乙醇胺)/CO_2,流动速率:2.8mL/min,管柱温度:40℃。

[1418] 实例118及119:(S)-1'-(3-(3,4-二氢-1,5-萘啶-1(2H)-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)-3H-螺[苯并呋喃-2,4'-哌啶]-3-胺及(R)-1'-(3-(3,4-二氢-1,5-萘啶-1(2H)-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)-3H-螺[苯并呋喃-2,4'-哌啶]-3-胺的合成

[1419]



[1420] 步骤a:将3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-3-酮(100mg,492μmol,中间物AP)、1-[6-氯-1-(氧杂环己烷-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-3-基]-1,2,3,4-四氢-1,5-萘啶(200mg,541μmol,中间物AA)及TEA(148mg,1.47mmol)于DMF(5mL)中的混合物在80℃下搅拌12小时。反应混合物用乙酸乙酯(50mL)稀释且用H_2O(30mL×2)洗涤。有机相用盐水(15mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且真空浓缩,得到残余物,通过硅胶层析(溶离剂:石油醚:乙酸乙酯=1:1)对其进行纯化,得到呈黄色固体状的1'-(3-(3,4-二氢-1,5-萘啶-1(2H)-基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)-3H-螺[苯并呋喃-2,4'-哌啶]-3-酮(250mg,95%产率)。LCMS m/z(M+H)$^+$=538.1。

[1421] 步骤b:将1'-[1-(氧杂环己烷-2-基)-3-(1,2,3,4-四氢-1,5-萘啶-1-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基]-3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-3-酮(230mg,427μmol)、$AcONH_4$(640mg,8.5mmol)及$NaBH_3CN$(26.8mg,0.42mmol)于EtOH(15mL)中的溶液在60℃下搅拌1小时。在20℃下重复2次添加$AcONH_4$(640mg,8.5mmol)及$NaBH_3CN$(26.8mg,0.42mmol)。在60℃下再搅拌反应混合物11小时。将反应混合物倾入H_2O(40mL)中且随后用EtOAc(40mL×2)萃取。经合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且减压浓缩,得到呈黄色固体状的粗产物,通过制备型HPLC($NH_3\cdot H_2O$)对其进行纯化,得到呈黄色固体状的1'-[1-(氧杂环己烷-2-基)-3-(1,2,3,4-四氢-1,5-萘啶-1-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基]-3H-螺

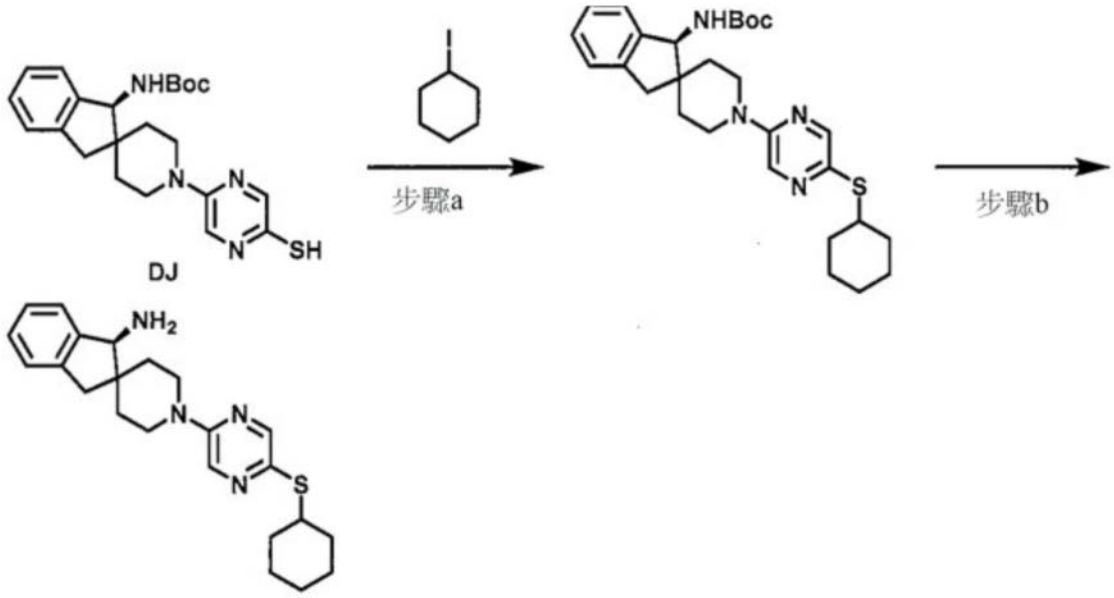
[1-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-3-胺(87.0mg,38%产率)。LCMS m/z(M+H)$^+$=539.1。

[1422] 步骤c:向1'-[1-(氧杂环己烷-2-基)-3-(1,2,3,4-四氢-1,5-萘啶-1-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基]-3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-3-胺(87mg,161μmol)于MeOH(5mL)中的混合物中添加HCl/MeOH(400μL,4M)。在20℃下搅拌混合物2小时。真空浓缩混合物,得到残余物,通过制备型HPLC(HCl)对其进行纯化,得到呈黄色固体状的1'-[3-(1,2,3,4-四氢-1,5-萘啶-1-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基]-3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-3-胺盐酸盐(78.0mg,99%产率)。LCMS m/z(M+H)$^+$=455.0。

[1423] 步骤d:通过SFC(管柱:DAICEL CHIRALPAK AY 250mm×30mm,10μm;条件:0.1% $NH_3 \cdot H_2O$ ETOH;开始B:45%;结束B:45%;流动速率(ml/min):70)分离产物外消旋-1'-(3-(3,4-二氢-1,5-萘啶-1(2H)-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)-3H-螺[苯并呋喃-2,4'-哌啶]-3-胺盐酸盐(78mg,158μmol),得到呈黄色固体状的(S)-1'-(3-(3,4-二氢-1,5-萘啶-1(2H)-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)-3H-螺[苯并呋喃-2,4'-哌啶]-3-胺(30.7mg,43%产率,较快洗脱的异构体),且获得呈黄色固体状的(R)-1'-(3-(3,4-二氢-1,5-萘啶-1(2H)-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)-3H-螺[苯并呋喃-2,4'-哌啶]-3-胺(39.2mg,55%产率,较慢洗脱的异构体)。(S)-1'-(3-(3,4-二氢-1,5-萘啶-1(2H)-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)-3H-螺[苯并呋喃-2,4'-哌啶]-3-胺的表征:LCMS m/z(M+H)$^+$=455.0;^{1}HNMR(400MHz,甲醇-d_4):δ8.30(s,1H),7.89-7.88(m,1H),7.42-7.40(m,1H),7.34-7.33(m,1H),7.23-7.22(m,1H),7.15-7.12(m,1H),6.93-6.92(m,1H),6.84-6.82(m,1H),4.51-4.49(m,2H),4.20(s,1H),3.97-3.96(m,2H),3.58-3.48(m,2H),3.08-3.01(m,2H),2.23-2.20(m,2H),2.02-2.00(m,2H),1.88-1.86(m,2H)。SFC:e.e.=96.4%,R_t=4.82分钟。(R)-1'-(3-(3,4-二氢-1,5-萘啶-1(2H)-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)-3H-螺[苯并呋喃-2,4'-哌啶]-3-胺的表征:LCMS m/z(M+H)$^+$=455.0;^{1}HNMR(400MHz,MeOD-d_4):δ8.22(s,1H),7.82-7.81(m,1H),7.45-7.39(m,2H),7.38-7.31(m,1H),7.03-6.99(m,1H),6.96-6.93(m,1H),6.92-6.89(m,1H),4.85 -4.82(m,1H),4.74-4.66(m,2H),3.90-3.87(m,2H),3.48-3.42(m,2H),3.01-2.98(m,2H),2.14-2.12(m,2H),1.96-1.92(m,2H),1.87-1.82(m,2H)。SFC:e.e.=94.5%,R_t=7.86分钟,管柱:Chiralpak IC-3 150×4.6mm I.D.,3μm。移动相:40%乙醇(0.05%DEA)/CO_2;流动速率:2.5mL/min。管柱温度:35℃。

[1424] 方法10,实例233:(3S)-1'-[5-(环己基硫烷基)吡嗪-2-基]-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-胺的合成

[1425]



[1426] 步骤a:将N-[(3S)-1'-(5-硫烷基吡嗪-2-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(65.0mg,157μmol,中间物DJ)、碘环己烷(42.8mg,204μmol)及K_2CO_3(65.0mg,471μmol)于DMF(2.00mL)中的混合物在N_2下在70℃下搅拌12小时。经合并的反应混合物用EtOAc(100mL)稀释,用H_2O(20mL×3)及盐水(40mL×2)洗涤,随后经无水Na_2SO_4干燥,过滤且浓缩。通过快速硅胶层析(12g管柱,0%至15%的EtOAc/石油醚)纯化残余物,得到呈黄色固体状的N-[(3S)-1'-[5-(环己基硫烷基)吡嗪-2-基]-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(81.0mg,经合并的产物)。LC-MS(ESI$^+$)m/z:517.1(M+Na)$^+$。

[1427] 步骤b:将N-[(3S)-1'-[5-(环己基硫烷基)吡嗪-2-基]-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(80.0mg,161μmol)于HCl/MeOH(5.00mL,4M)中的混合物在25℃下搅拌0.5小时。随后浓缩反应混合物,得到残余物。将残余物溶解于MeOH(5.00mL)中,且用固体Na_2CO_3将反应混合物调整至pH=8至9。随后过滤混合物且浓缩滤液,得到残余物。通过制备型HPLC(碱性条件)纯化残余物,得到呈黄色固体状的(3S)-1'-[5-(环己基硫烷基)吡嗪-2-基]-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-胺(23.6mg,37%产率)。LC-MS(ESI$^+$)m/z:395.1(M+H)$^+$;^{1}HNMR(400MHz,CD_3OD):δ8.17(d,J=1.3Hz,1H),8.09(d,J=1.3Hz,1H),7.42-7.34(m,1H),7.27-7.17(m,3H),4.21(td,J=3.5,13.5Hz,2H),3.96(s,1H),3.31-3.19(m,3H),3.16(d,J=15.8Hz,1H),2.80(d,J=15.8Hz,1H),2.02-1.73(m,6H),1.70-1.56(m,2H),1.46-1.29(m,6H)。

[1428] 方法10表:通过使步骤a中的各种硫醇与各种碘化物或溴化物交叉偶合,经由方法10合成的化合物

[1429]

实例编号	步骤a硫醇	步骤a溴化物或碘化物	LCMS m/z $(M+H)^+$	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm
234[a]	DJ	3-溴氧杂环戊烷(CAS编号19311-37-6)	383.0	8.19 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.41 - 7.34 (m, 1H), 7.26 - 7.16 (m, 3H), 4.21 (br d, J=13.4 Hz, 2H), 4.12 - 4.04 (m, 1H), 3.95 (m, 3H), 3.89 - 3.79 (m, 1H), 3.70 (dd, J=4.8, 9.1 Hz, 1H), 3.30 - 3.10 (m, 3H), 2.80 (d, J=15.6 Hz, 1H),

[1430]

				2.35 (br dd, J=6.9, 13.3 Hz, 1H), 1.98 - 1.73 (m, 3H), 1.66 - 1.57 (m, 1H), 1.48 - 1.39 (m, 1H)
235[a]	**DJ**	3-溴氧杂环戊烷(CAS编号19311-37-6)	383.1	8.21 - 8.16 (m, 1H), 8.12 - 8.08 (m, 1H), 7.43 - 7.35 (m, 1H), 7.26 - 7.16 (m, 3H), 4.21 (br d, J=13.4 Hz, 2H), 4.08 (dd, J=6.8, 8.7 Hz, 1H), 4.01 - 3.90 (m, 3H), 3.88 - 3.79 (m, 1H), 3.70 (dd, J=4.8, 9.1 Hz, 1H), 3.37 (s, 2H), 3.31 - 3.10 (m, 3H), 2.80 (br d, J=15.6 Hz, 1H), 2.35 (br dd, J=7.0, 13.4 Hz, 1H), 1.98 - 1.69 (m, 3H), 1.60 (br d, J=13.4 Hz, 1H), 1.43 (br d, J=13.3 Hz, 1H)
236[b]	**DJ**	溴环丁烷	367.0	8.16 (d, J=1.3 Hz, 1H), 8.04 (d, J=1.3 Hz, 1H), 7.41 - 7.36 (m, 1H), 7.26 - 7.19 (m, 3H), 4.25 - 4.15 (m, 2H), 4.05 - 3.93 (m, 2H), 3.31 - 3.12 (m, 3H), 2.82 (d, J=15.8 Hz, 1H), 2.47 - 2.35 (m, 2H), 2.15 - 1.72 (m, 6H), 1.60 (br dd, J=1.9, 13.4 Hz, 1H), 1.45 (br dd, J=1.5, 13.6 Hz, 1H)
237[c]	**FT**	(溴甲基)环丙烷	383.0	8.06 (s, 1H), 7.55-7.47 (m, 1H), 7.43 - 7.29 (m,

[1431]

				3H), 4.72- 4.59 (m, 1H), 4.46-4.36 (m, 1H), 4.32-4.22 (m, 1H), 3.62-3.40 (m, 2H), 3.25-3.13 (m, 3H), 3.09-2.94(m, 1H),0 1.96 - 1.83 (m, 4H), 1.72-1.63 (m, 2H),1.53-1.47 (m, 1H), 1.15 - 1.05 (m, 2H)。
238[d]	**FA**	(溴甲基)环丙烷	397.1	8.52 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.42 - 7.26 (m, 3H), 4.39 (s, 1H), 3.71 - 3.44 (m, 5H), 3.25 - 3.04 (m, 4H), 2.72 (m, 2H), 2.10 - 1.84 (m, 2H), 1.80 - 1.51 (m, 2H), 0.95 (m, 1H), 0.62 - 0.40 (m, 2H), 0.29 - 0.07 (m, 2H)
239[d]	**FF**	(溴甲基)环丙烷	387.0	8.25 (s, 1H), 8.02 (m, 1H), 7.92 (m, 1H), 7.01 (m, 1H), 6.93 - 6.79 (m, 1H), 6.67 (m, 1H), 4.28 - 4.12 (m, 2H), 4.02 (s, 1H), 3.29 - 3.14 (m, 2H), 2.75 (m, 2H), 1.89 - 1.73 (m, 2H), 1.71 - 1.52 (m, 2H), 0.94 - 0.72 (m, 1H), 0.45 - 0.22 (m, 2H), 0.10 -0.09 (m, 2H)
240[d]	**FR**	(溴甲基)环丙烷	387.0	8.21 (s, 1H), 8.01 (m, 1H), 7.90 (m, 1H), 7.27 (m, 1H), 6.62 - 6.40 (m, 2H), 4.34 - 4.14 (m, 2H), 4.03 (m, 1H),

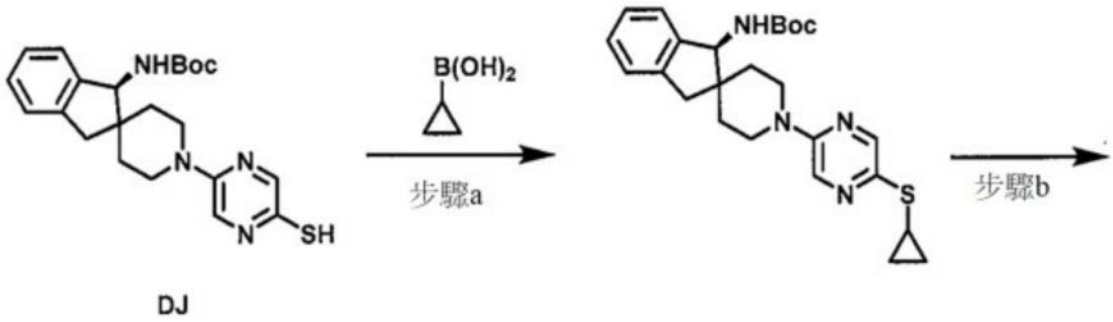
[1432]

				3.28 - 3.11 (m, 2H), 2.74 (m, 2H), 1.92 - 1.75 (m, 2H), 1.73 - 1.52 (m, 2H), 0.82 (s, 1H), 0.45 - 0.22 (m, 2H), 0.10 - 0.15 (m, 2H)

[1433] [a]通过手性SFC(DAICEL CHIRALCEL OD-H(250mm×30mm,5μm);移动相:30%EtOH(0.1%$NH_3 \cdot H_2O$)/CO_2;流动速率:70mL/min)分离步骤b的外消旋化合物。任意指定绝对构型。[b]步骤a在80℃下进行12小时。[c]在步骤a中使用TEA/DMF,在室温下进行1小时。步骤b使用TFA/TfOH进行去保护,在100℃下进行1小时。[d]TEA用作步骤a中的碱。EtAOc用作步骤b中的溶剂。

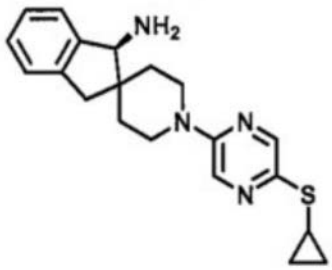
[1434] 以与方法10类似的方式合成的化合物:

[1435] 实例241:(S)-1'-(5-(环丙基硫基)吡嗪-2-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-胺的合成



DJ

[1436]

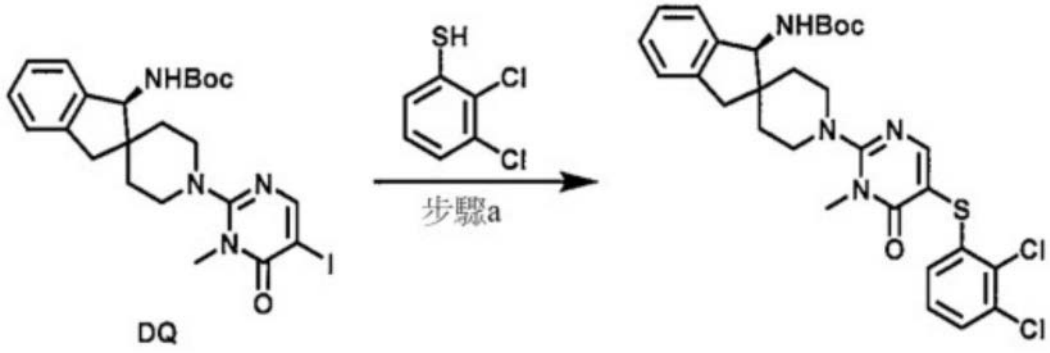


[1437] 步骤a:将N-[(3S)-1'-(5-硫烷基吡嗪-2-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(130.0mg,315μmol,中间物DJ)、环丙基硼酸(134.0mg,1.57mmol)、$Cu(OAc)_2$(114.0mg,630μmol)及TEA(261μL,1.88mmol)于DCM(10mL)中的混合物在O_2下在40℃下搅拌12小时。随后过滤反应混合物且浓缩滤液,得到残余物。通过快速硅胶层析(4g管柱,0%至20%的EtOAc/石油醚)纯化残余物,得到呈白色固体状的N-[(3S)-1'-[5-(环丙基硫烷基)吡嗪-2-基]-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(42.0mg,30%产率)。LC-MS(ESI^+)m/z:453.1$(M+H)^+$。

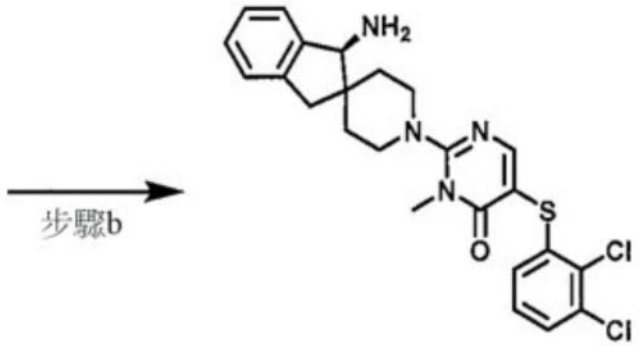
[1438] 步骤b:将N-[(3S)-1'-[5-(环丙基硫烷基)吡嗪-2-基]-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(40.0mg,88.3μmol)于HCl/MeOH(5.00mL,4M)中的混合物在25℃下搅拌0.5小时。浓缩混合物,得到残余物,且将残余物溶解于MeOH(3mL)中。用固体Na_2CO_3将

混合物调整至pH＝9至10。随后过滤混合物且通过制备型HPLC(碱性条件)纯化滤过物,得到呈黄色固体状的(S)-1'-(5-(环丙基硫基)吡嗪-2-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-胺(13.1mg,42％产率)。LC-MS(ESI$^+$)m/z:352.9(M+H)$^+$;^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.20(d,J＝1.5Hz,1H),8.13(d,J＝1.5Hz,1H),7.43-7.35(m,1H),7.27-7.17(m,3H),4.19(m,2H),3.97(s,1H),3.30-3.12(m,3H),2.82(d,J＝15.8Hz,1H),2.38-2.28(m,1H),1.97-1.72(m,2H),1.61(m,1H),1.45(m,1H),1.09-1.00(m,2H),0.72-0.63(m,2H)。

[1439] 实例242:(S)-2-(1-胺基-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基)-5-((2,3-二氯苯基)硫基)-3-甲基嘧啶-4(3H)-酮的合成



[1440]

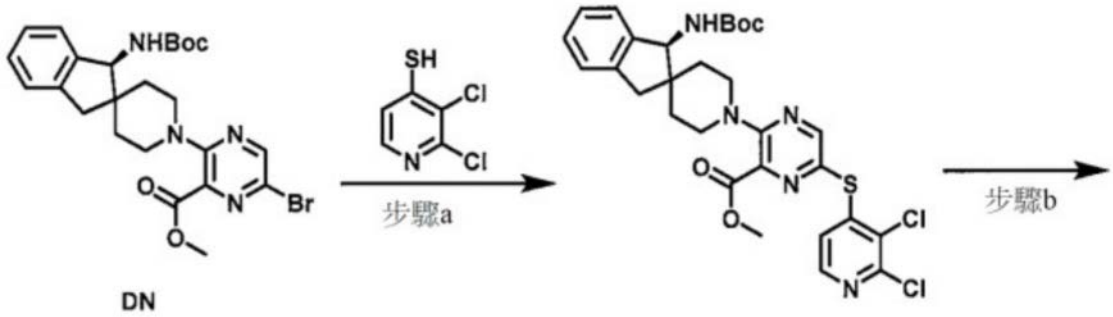


[1441] 步驟a:将(1'-(5-碘-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-2-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-基)胺基甲酸叔丁酯(S)-叔丁酯(75.0mg,139μmol,中间物DQ)、XantPhos(16.0mg,27.8μmol)、DIPEA(46.1μL,278μmol)、$Pd_2(dba)_3$(12.7mg,13.9μmol)及2,3-二氯苯硫酚(29.7mg,166μmol,CAS编号17231-95-7)放入二噁烷(4.0mL)中。将反应混合物抽成真空且使用N_2再填充3次。在100℃下搅拌反应混合物12小时。随后浓缩反应混合物且通过快速硅胶层析(石油醚:乙酸乙酯＝100:0至100:60)纯化,得到呈棕色油状物的(1'-(5-((2,3-二氯苯基)硫基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-2-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-基)胺基甲酸(S)-叔丁酯(90.0mg,110％粗产率)。LC-MS(ESI+)m/z:587.1(M+H)$^+$。

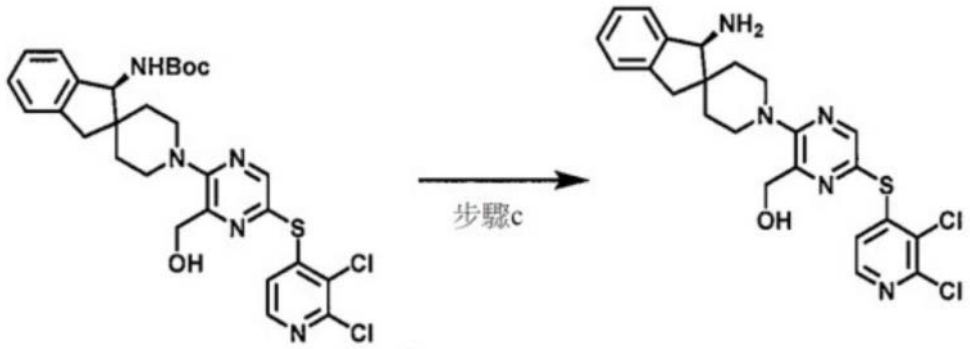
[1442] 步驟b:将(1'-(5-((2,3-二氯苯基)硫基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-2-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-基)胺基甲酸(S)-叔丁酯(88mg,149μmol)于HCl/EtOAc(6.00mL,4M)中的混合物在15℃下搅拌1小时。减压浓缩反应混合物。将残余物用MeOH(5.00mL)溶解且用固体Na_2CO_3调整至pH＝7至8。随后过滤混合物且通过制备型HPLC(HCOOH)纯化滤过物,得到呈白色固体状的(S)-2-(1-胺基-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基)-5-((2,3-二氯苯基)硫基)-3-甲基嘧啶-4(3H)-酮(34.0mg,43％产率)。LC-MS(ESI+)m/z:487.0(M+H)$^+$;^{1}HNMR(400MHz,甲醇-d_4)δ＝8.53(s,1H),8.15(s,1H),7.52(m,1H),7.45-7.29

(m,4H),7.15(m,1H),6.89(m,1H),4.40(s,1H),3.90-3.62(m,2H),3.56(s,3H),3.39-3.34(m,1H),3.32-3.27(m,1H),3.24-3.06(m,2H),2.15-1.86(m,2H),1.85-1.56(m,2H)。

[1443] 实例243:{3-[(3S)-3-胺基-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基]-6-[(2,3-二氯吡啶-4-基)硫烷基]吡嗪-2-基}甲醇的合成



[1444]



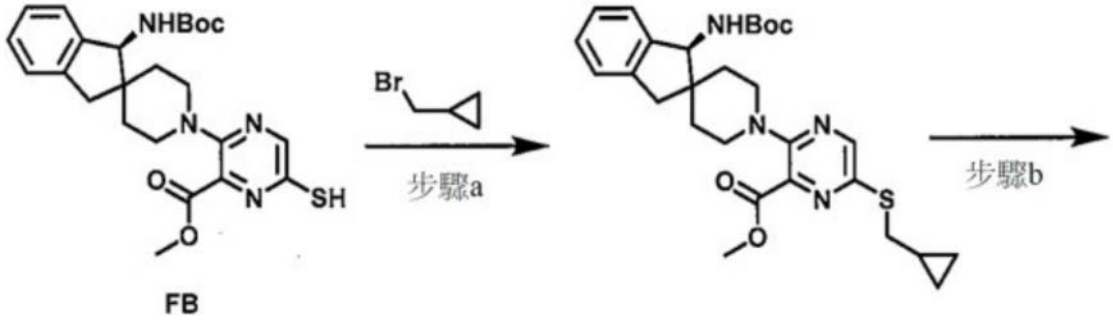
[1445] 步驟a:向6-溴-3-(1-((叔丁氧基羰基)胺基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基)吡嗪-2-甲酸(S)-甲酯(3g,5.79mmol,中间物DN)及2,3-二氯吡啶-4-硫醇(1.14g,6.36mmol,CAS编号1803809-56-4)于二噁烷(30mL)中的溶液中添加$Pd_2(dba)_3$(529mg,579μmol)、XantPhos(665mg,1.15mmol)及DIPEA(3mL,17.3mmol)。将反应混合物抽成真空且使用N_2再填充3次,并且在120℃下搅拌反应混合物12小时。随后减压浓缩反应混合物,得到残余物,通过管柱层析(石油醚:乙酸乙酯=100:0至100:20)对其进行纯化,得到呈黄色油状物的3-(1-((叔丁氧基羰基)胺基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基)-6-((2,3-二氯吡啶-4-基)硫基)吡嗪-2-甲酸甲酯(S)-甲酯(1.70g,48%产率)。LC-MS(ESI+)m/z:616.1(M+H)+。

[1446] 步驟b:在N_2、-78℃下向3-[(3S)-3-{[(叔丁氧基)羰基]胺基}-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基]-6-[(2,3-二氯吡啶-4-基)硫烷基]吡嗪-2-甲酸甲酯(500mg,810μmol)于THF(15mL)中的溶液中添加DIBAL-H(806μL,1.21mmol,1.5M于甲苯中)。在相同温度下再搅拌溶液2小时。随后在-78℃下通过10%AcOH水溶液(50mL)淬灭反应物,且用EtOAc(50mL×3)萃取。用饱和$NaHCO_3$水溶液将经合并的有机层的pH调整至8至9并且分离该等有机层。有机层用盐水(100mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且浓缩,得到残余物。通过快速硅胶层析(石油醚:乙酸乙酯=100:0至100:30)纯化残余物,得到呈黄色固体状的N-[(3S)-1'-{5-[(2,3-二氯吡啶-4-基)硫烷基]-3-甲酰基吡嗪-2-基}-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(260mg,55%产率)。LC-MS(ESI+)m/z:588.0(M+H)+。

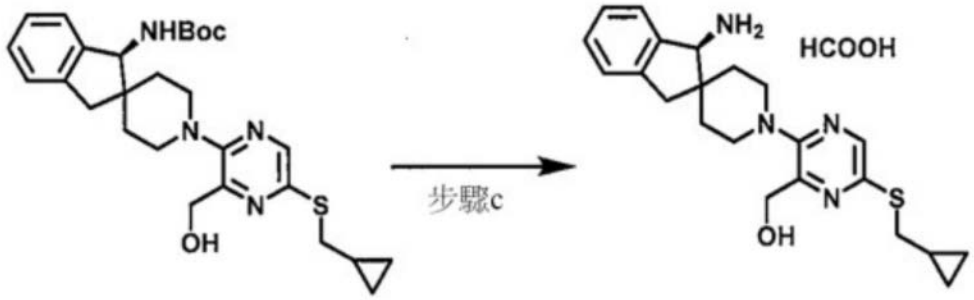
[1447] 步驟c:将N-[(3S)-1'-{5-[(2,3-二氯吡啶-4-基)硫烷基]-3-(羟甲基)吡嗪-2-基}-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(120mg,203μmol)添加至HCl/MeOH

(10mL,2M)中。在25℃下搅拌混合物2小时。随后用固体Na_2CO_3将混合物调整至pH=7至8。过滤混合物且浓缩滤液,得到残余物。将残余物溶解于MeOH(4mL)中。随后浓缩混合物且通过制备型HPLC(FA)纯化,得到呈白色固体状的{3-[(3S)-3-胺基-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基]-6-[(2,3-二氯吡啶-4-基)硫烷基]吡嗪-2-基}甲醇甲酸盐(19.2mg,18%产率)。LC-MS(ESI+)m/z 488.0(M+H)+;1HNMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.43(s,1H),8.50-8.37(m,1H),8.26(s,1H),7.91(d,J=5.3Hz,1H),7.38(d,J=7.5Hz,1H),7.31-7.16(m,3H),6.73(d,J=5.3Hz,1H),4.64-4.58(m,2H),4.56-4.45(m,2H),4.23(s,1H),3.99-3.71(m,2H),3.30-3.22(m,2H),3.15-2.88(m,2H),2.01-1.75(m,2H),1.70-1.44(m,2H)。

[1448] 实例244:(S)-(3-(1-胺基-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基)-6-((环丙基甲基)硫基)吡嗪-2-基)甲醇的合成



[1449]



[1450] 步骤a:将3-[(3S)-3-{[(叔丁氧基)羰基]胺基}-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基]-6-硫烷基吡嗪-2-甲酸甲酯(179.0mg,380.0μmol,中间物FB)、(溴甲基)环丙烷(153.0mg,1.1mmol)及TEA(260μL,1.9mmol)于DMF(5.0mL)中的混合物在N_2下在70℃下搅拌12小时。经合并的反应混合物用EtOAc(100mL)稀释,用H_2O(20mL×3)、盐水(40mL×2)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且浓缩。通过快速硅胶层析(12g管柱,0%至15%的EtOAc/石油醚)纯化残余物,得到呈黄色固体状的3-[(3S)-3-{[(叔丁氧基)羰基]胺基}-1,3-二氢螺[茚-2,4′-哌啶]-1′-基]-6-[(环丙基甲基)硫烷基]吡嗪-2-甲酸甲酯(230.0mg,经合并的产物)。LC-MS(ESI+)m/z:525.1(M+H)+。

[1451] 步骤b:在N_2、-78℃下向3-[(3S)-3-{[(叔丁氧基)羰基]胺基}-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基]-6-[(环丙基甲基)硫烷基]吡嗪-2-甲酸甲酯(230.0mg,438.0μmol)于THF(15.0mL)中的溶液中添加DIBAL-H(873.0μL,1.3mmol,1.5M于甲苯中)。使溶液升温至20℃并搅拌4小时。在-78℃下用10%AcOH水溶液(20mL)淬灭反应物,且用EtOAc(30mL×3)萃取。用饱和$NaHCO_3$水溶液将经合并的有机层的pH调整至8至9并且分离该有机层。有机层用盐水(100mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且浓缩,得到残余物。通过快速硅胶层析(石油醚:乙

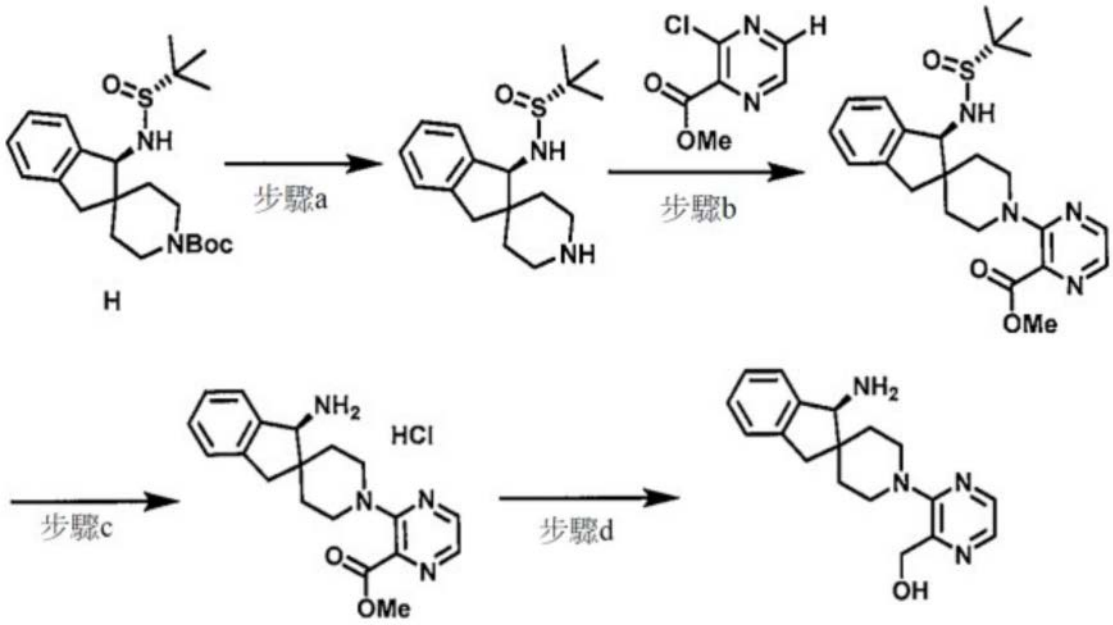
酸乙酯＝100:0至100:100)纯化残余物,得到呈黄色油状物的N-[(3S)-1'-{5-[(环丙基甲基)硫烷基]-3-(羟甲基)吡嗪-2-基}-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(50.0mg,23％产率)。LC-MS(ESI$^+$)m/z:519.1(M+Na)$^+$。

[1452] 步骤c:将N-[(3S)-1'-{5-[(环丙基甲基)硫烷基]-3-(羟甲基)吡嗪-2-基}-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(49.0mg,98.6μmol)的混合物溶解于EtOAc(0.5mL)中。随后添加HCl/EtOAc(0.5mL,4M)且在25℃下搅拌反应物1小时。反应混合物随后用MeCN(5mL)稀释且用固体Na_2CO_3调整至pH＝7至8。添加MeOH(2.00mL)且过滤混合物,并且浓缩滤液,得到残余物。通过制备型HPLC(HCOOH)纯化残余物,得到呈白色固体状的(S)-(3-(1-胺基-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基)-6-((环丙基甲基)硫基)吡嗪-2-基)甲醇甲酸盐(2.1mg,5％产率)。LC-MS(ESI+)m/z:397.1(M+H)$^+$;^{1}HNMR(400MHz,CD_3OD):δ8.57(br d,J＝2.3Hz,1H),8.10(s,1H),7.47(d,J＝7.5Hz,1H),7.37-7.24(m,3H),4.70(s,2H),4.25(s,1H),3.56-3.40(m,2H),3.20-3.09(m,5H),3.04-2.94(m,1H),2.04-1.90(m,2H),1.64(m,2H),1.18-1.06(m,1H),0.64-0.51(m,2H),0.35-0.25(m,2H)。

[1453] 经由其他方法合成的化合物:

[1454] 实例120:{3-[(3S)-3-胺基-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基]吡嗪-2-基}甲醇的合成

[1455]



[1456] 步骤a:将(1S)-1-{[(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰基]胺基}-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁酯(1.30g,3.19mmol,中间物H)于TFA/DCM(3.0mL/15.0mL)中的溶液在20℃下搅拌0.5小时。减压浓缩反应混合物。残余物用MeOH(20.0mL)稀释,用固体Na_2CO_3调整至pH＝9,过滤且浓缩,得到呈黄色固体状的(R)-N-[(3S)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(2.00g,粗产物,50％纯度)。LCMS m/z[M+H]$^+$＝307.1。

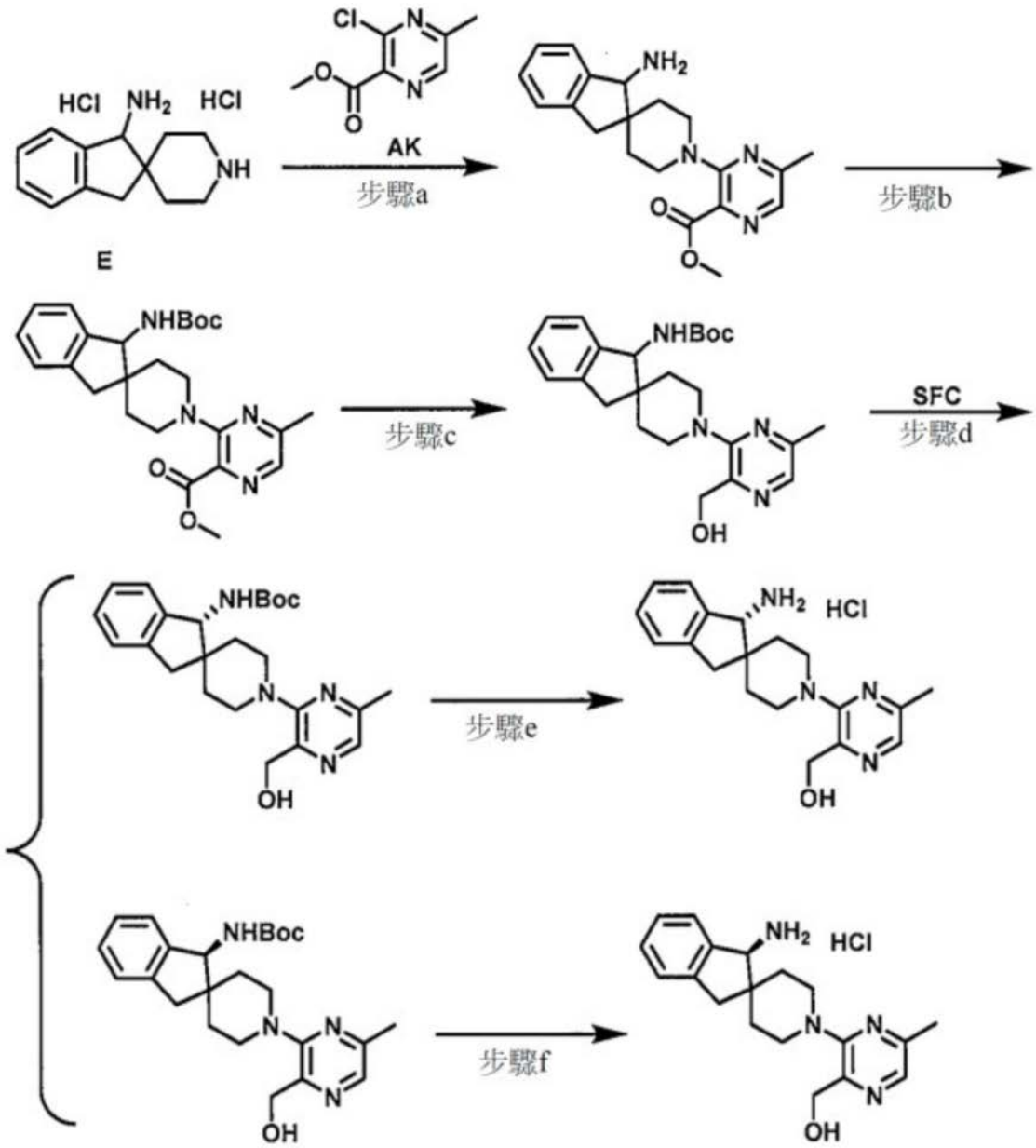
[1457] 步骤b:将3-氯吡嗪-2-甲酸甲酯(200.0mg,1.15mmol,CAS编号27825-21-4)、(R)-N-[(3S)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(772.0mg,1.26mmol,50％纯度)及CsF(522.0mg,3.44mmol)于DMSO(15.0mL)中的溶液在60℃下搅拌1小时。将反应混合物倾入H_2O(60.0mL)中且用EtOAc(60.0mL×2)萃取。经合并的有机层用盐水(40.0mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且减压浓缩,得到橙色残余物。通过快速硅胶层析

(12g管柱,0％至65％的乙酸乙酯/石油醚)纯化残余物,得到呈黄色油状物的3-[(3S)-3-{[(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰基]胺基}-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基]吡嗪-2-甲酸甲酯(450.0mg,89％产率)。LCMS m/z[M+H]$^+$=443.1。

[1458] 步骤c:将3-[(3S)-3-{[(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰基]胺基}-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基]吡嗪-2-甲酸甲酯(450.0mg,1.01mmol)于HCl/MeOH(20.0mL,4M)中的溶液在20℃下搅拌1小时。减压浓缩反应混合物,得到呈橙色固体状的产物3-[(3S)-3-胺基-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基]吡嗪-2-甲酸甲酯盐酸盐(400.0mg,定量粗产率)。LCMS m/z[M+H]$^+$=339.1。

[1459] 步骤d:在N_2、0℃下向3-[(3S)-3-胺基-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基]吡嗪-2-甲酸甲酯盐酸盐(350.0mg,933.0μmol)于DCM(20.0mL)中的溶液中添加DIBAL-H(3.73mL,3.73mmol,1M于甲苯中)。在0℃下搅拌反应混合物1小时。用10％AcOH淬灭反应混合物。减压浓缩反应混合物,得到残余物,通过制备型HPLC($NH_3 \cdot H_2O$)对其进行纯化,得到呈白色固体状的{3-[(3S)-3-胺基-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基]吡嗪-2-基}甲醇(58.2mg,20％产率)。LCMS m/z[M+H]$^+$=311.1;^{1}HNMR(400MHz,CD_3OD):8.12-8.18(m,2H),7.39-7.42(m,1H),7.21-7.24(m,3H),4.72(s,2H),4.03(s,1H),3.53-3.57(m,2H),3.11-3.19(m,3H),2.79-2.84(m,1H),1.91-2.05(m,2H),1.61-1.66(m,1H),1.48-1.52(m,1H)。

[1460] 实例121及122:(R)-(3-(1-胺基-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基)-5-甲基吡嗪-2-基)甲醇及(S)-(3-(1-胺基-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基)-5-甲基吡嗪-2-基)甲醇的合成



[1461]

[1462] 步骤a:将3-氯-5-甲基吡嗪-2-甲酸甲酯(250mg,1.3mmol,中间物AK)、1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-胺二盐酸盐(473mg,1.7mmol,中间物E)及CsF(1.0g,6.6mmol)于DMSO(15mL)中的混合物在80℃下搅拌12小时。反应混合物不经进一步纯化即直接用于下一步骤。LCMS m/z(M+H)$^+$=352.9。

[1463] 步骤b:将3-{3-胺基-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基}-5-甲基吡嗪-2-甲酸甲酯(450mg,1.3mmol,于步骤a的DMSO中)及(Boc)$_2$O(548mg,2.5mmol)于NaOH水溶液(2N,30mL)中的混合物在20℃下搅拌12小时。用乙酸乙酯(50mL×2)萃取反应混合物。有机相用盐水(20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且真空浓缩,得到残余物。通过硅胶层析(乙酸乙酯/石油醚=0%至50%)纯化残余物,得到呈黄色固体状的3-(3-{[(叔丁氧基)羰基]胺基}-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基)-5-甲基吡嗪-2-甲酸甲酯(490mg,85%产率)。LCMS m/z(M+H)$^+$=453.2。

[1464] 步骤c:向$LiAlH_4$(100mg,2.6mmol)于无水THF(10mL)中的0℃混合物中添加3-(3-{[(叔丁氧基)羰基]胺基}-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基)-5-甲基吡嗪-2-甲酸甲酯

(400mg,883μmol)于THF(10mL)中的溶液,且在此温度下搅拌所得混合物2小时。用15%NaOH(0.1mL)淬灭反应混合物并过滤。真空浓缩滤液,得到残余物,通过制备型HPLC($NH_3 \cdot H_2O$)对其进行纯化,得到呈棕色固体状的N-{1'-[3-(羟甲基)-6-甲基吡嗪-2-基]-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基}胺基甲酸叔丁酯(80mg,21%产率)。LCMS m/z(M+H)$^+$=425.1。

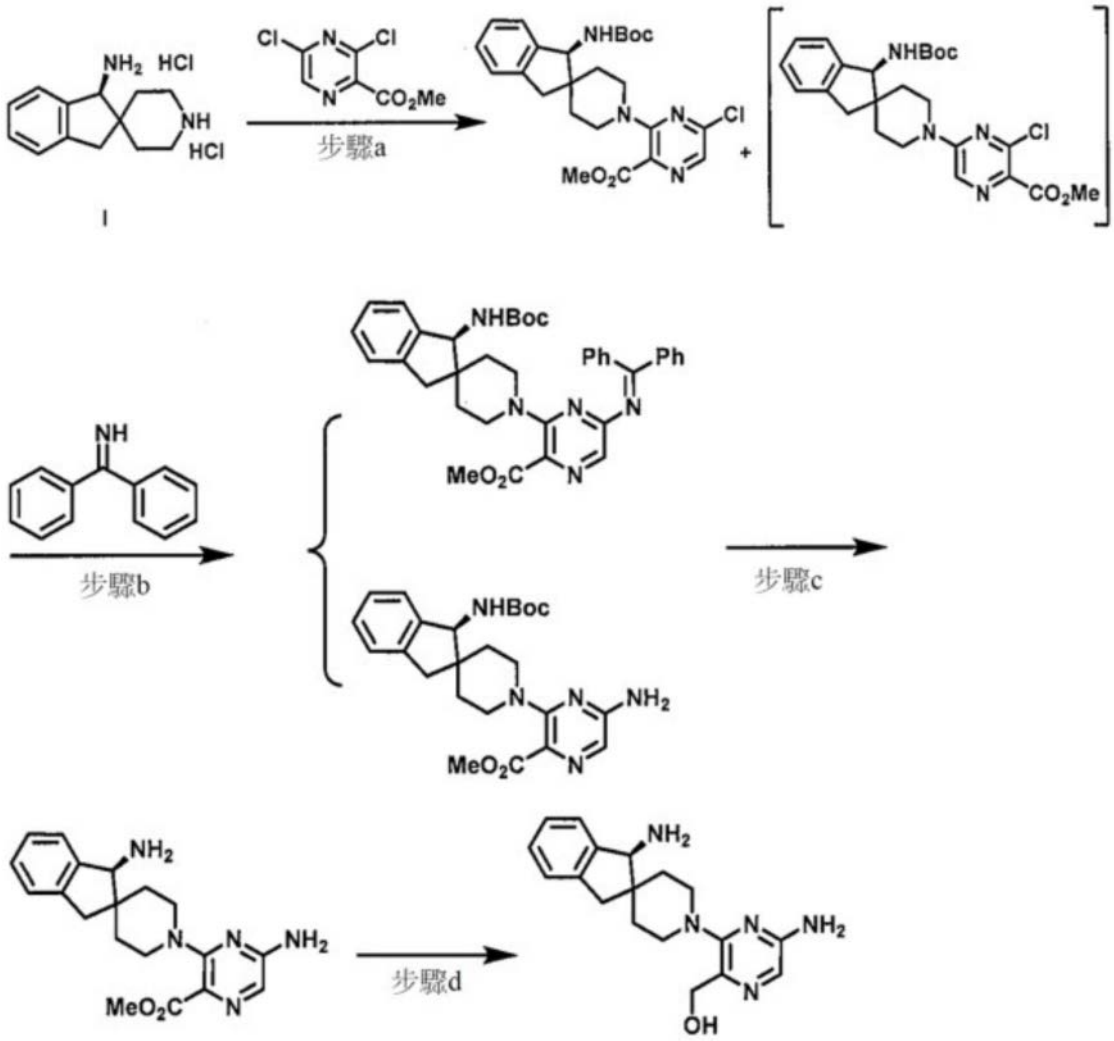
[1465] 步骤d:通过制备型SFC(管柱:DAICEL CHIRALPAK AY-H(250mm×30mm,5μm),移动相:0.1%$NH_3 \cdot H_2O$ EtOH(开始B:45%,结束B:45%),流动速率:70mL/min)分离化合物N-{1'-[3-(羟甲基)-6-甲基吡嗪-2-基]-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基}胺基甲酸叔丁酯(80mg,188μmol),得到产物呈白色固体状的(R)-(1'-(3-(羟甲基)-6-甲基吡嗪-2-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-基)胺基甲酸叔丁酯(35mg,44%产率,R_t=1.79分钟,较快洗脱的异构体)以及呈白色固体状的(S)-(1'-(3-(羟甲基)-6-甲基吡嗪-2-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-基)胺基甲酸叔丁酯(37mg,46%产率,R_t=4.81分钟,较慢洗脱的异构体)。任意指定对映异构体的绝对立体化学。两种对映异构体的LCMS m/z(M+H)$^+$=425.1,两种对映异构体SFC:e.e.=100%,Chiralpak AY 150×4.6mm I.D.,3μm;移动相:40%乙醇(0.05%DEA)/CO_2;流动速率:2.5mL/min;温度:35℃。

[1466] 步骤e:将N-[(3R)-1'-[3-(羟甲基)-6-甲基吡嗪-2-基]-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(33mg,77.7μmol)于HCl/MeOH(4M,2mL)中的混合物在15℃下搅拌2小时。真空浓缩反应混合物,得到呈黄色固体状的产物(R)-(3-(1-胺基-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基)-5-甲基吡嗪-2-基)甲醇盐酸盐(23.3mg,90%产率)。LCMS m/z(M+H)$^+$=325.0;^{1}HNMR(400MHz,甲醇-d_4):δ7.99(s,1H),7.55(d,J=7.2Hz,1H),7.45-7.34(m,3H),4.93(s,2H),4.47(s,1H),4.01-3.98(m,1H),3.88-3.84(m,1H),3.49-3.38(m,2H),3.21(d,J=4.8Hz,2H),2.63(s,3H),2.10-2.03(m,1H),1.97-1.90(m,1H),1.83-1.80(m,1H),1.69-1.65(m,1H)。

[1467] 步骤f:将N-[(3S)-1'-[3-(羟甲基)-6-甲基吡嗪-2-基]-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(37mg,87.1μmol)于HCl/MeOH(4M,2mL)中的混合物在15℃下搅拌2小时。真空浓缩反应混合物,得到呈黄色固体状的产物(S)-(3-(1-胺基-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基)-5-甲基吡嗪-2-基)甲醇盐酸盐(28.7mg,91%产率)。LCMS m/z(M+H)$^+$=324.9;^{1}HNMR(400MHz,甲醇-d_4):δ8.00(s,1H),7.55(d,J=7.6Hz,1H),7.45-7.34(m,3H),4.92(s,2H),4.46(s,1H),4.01-3.97(m,1H),3.86-3.83(m,1H),3.48-3.37(m,2H),3.21(s,2H),2.62(s,3H),2.09-2.02(m,1H),1.96-1.89(m,1H),1.83-1.80(m,1H),1.69-1.65(m,1H)。

[1468] 实例123:{5-胺基-3-[(3S)-3-胺基-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基]吡嗪-2-基}甲醇的合成

[1469]



[1470] 步骤a:将3,5-二氯吡嗪-2-甲酸甲酯(1.0g,4.83mmol)、(3S)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-胺二盐酸盐(1.65g,4.83mmol,中间物I)及CsF(3.66g,24.1mmol)于DMF(15mL)中的混合物在70℃下搅拌2小时。将Boc_2O(1.57g,7.24mmol)及TEA(1mL)添加至混合物中,且在20℃下搅拌混合物1小时。混合物用H_2O(50mL)稀释,用EtOAc(50mL×2)萃取。有机层用盐水(50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且减压浓缩,并且通过管柱层析(石油醚/乙酸乙酯=1:0至5:1)纯化残余物,得到呈黄色固体状的5-[(3S)-3-{[(叔丁氧基)羰基]胺基}-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基]-3-氯吡嗪-2-甲酸甲酯(1.58g,69%产率)以及呈黄色固体状的3-[(3S)-3-{[(叔丁氧基)羰基]胺基}-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基]-5-氯吡嗪-2-甲酸甲酯(320mg,14%产率)。两种异构体的LCMS m/z $(M+H)^+$=473.1。

[1471] 步骤b:将3-[(3S)-3-{[(叔丁氧基)羰基]胺基}-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基]-5-氯吡嗪-2-甲酸甲酯(280mg,592μmol)、二苯基甲亚胺(128mg,710μmol)、Cs_2CO_3(577mg,1.77mmol)、$Pd_2(dba)_3$(27.1mg,29.6μmol)及BINAP(36.8mg,59.2μmol)于PhMe(10mL)中的混合物抽成真空且使用N_2再填充3次。在100℃下搅拌混合物12小时。减压浓缩反应物。残余物用H_2O(20mL)稀释且用EtOAc(20mL×2)萃取。有机层用盐水(20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且减压浓缩。通过管柱层析(石油醚/乙酸乙酯=1:0至3:1)纯化残余物,得到混合物3-[(3S)-3-{[(叔丁氧基)羰基]胺基}-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基]-5-[(二苯基亚甲基)胺基]吡嗪-2-甲酸甲酯(LCMS m/z $(M+H)^+$=618.2)及5-胺基-3-

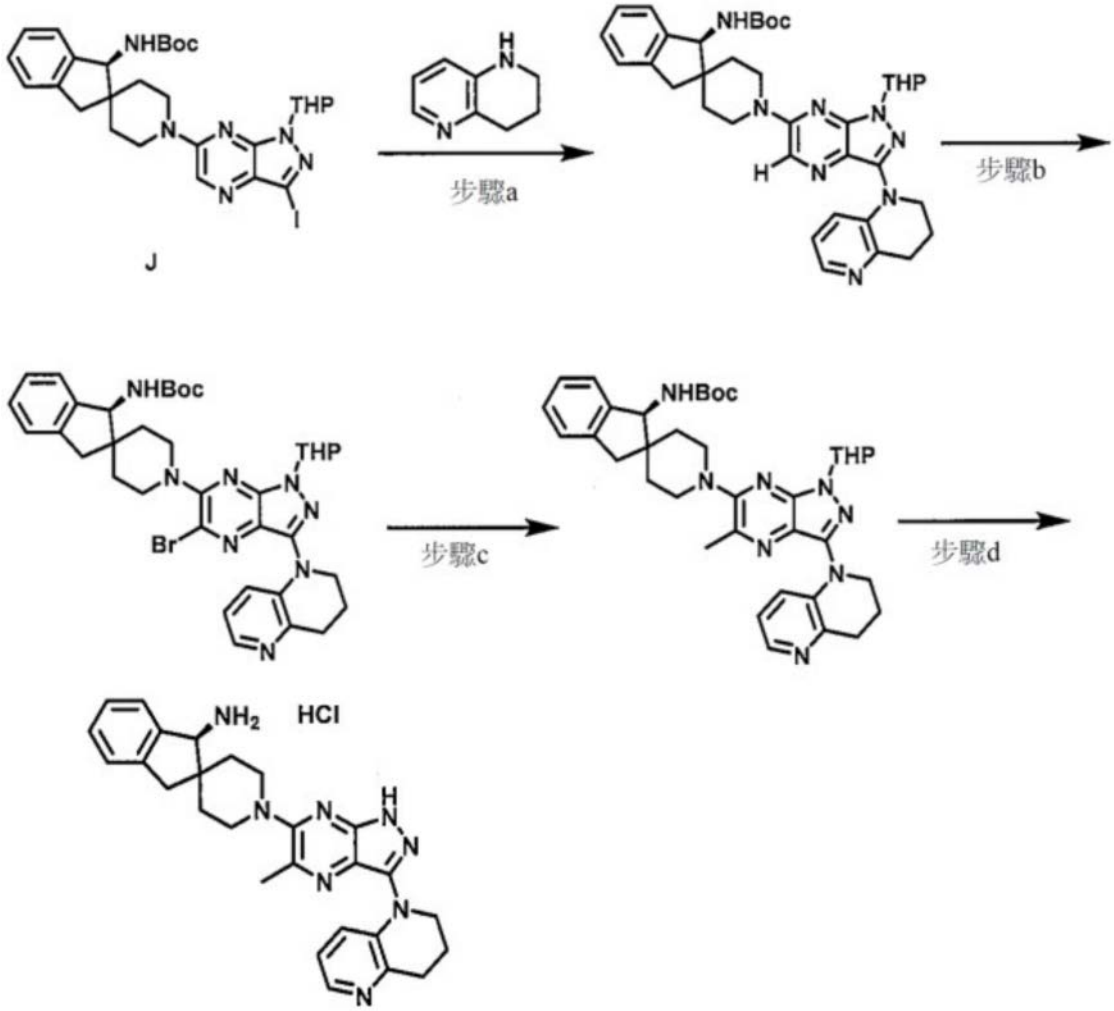
[(3S)-3-{[(叔丁氧基)羰基]胺基}-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基]吡嗪-2-甲酸甲酯(LCMS m/z(M+H)$^+$=454.2)(260mg,两种异构体的混合物的纯度73%)。

[1472] 步骤c:将3-[(3S)-3-{[(叔丁氧基)羰基]胺基}-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基]-5-[(二苯基亚甲基)胺基]吡嗪-2-甲酸甲酯及5-胺基-3-[(3S)-3-{[(叔丁氧基)羰基]胺基}-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基]吡嗪-2-甲酸甲酯(240mg,73%纯度)于HCl/MeOH(4M,10mL)中的混合物在25℃下搅拌2小时。减压浓缩混合物且用MeOH稀释残余物。用固体Na_2CO_3将混合物调整至pH=8。过滤混合物且减压浓缩滤液。通过管柱层析(DCM/MeOH=1:0至10:1)纯化残余物,得到呈黄色油状物的5-胺基-3-[(3S)-3-胺基-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基]吡嗪-2-甲酸甲酯(70mg)。LCMS m/z(M+H)$^+$=354.1

[1473] 步骤d:向5-胺基-3-[(3S)-3-胺基-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基]吡嗪-2-甲酸甲酯(130mg,367μmol)于THF(10mL)中的溶液中添加$LiAlH_4$(139mg,3.66mmol)。在25℃下搅拌混合物1小时。随后混合物用THF(30mL)稀释。添加15%NaOH(0.14mL)并过滤混合物。减压浓缩滤液且通过制备型HPLC($NH_3 \cdot H_2O$)纯化残余物,得到呈白色固体状的{5-胺基-3-[(3S)-3-胺基-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基]吡嗪-2-基}甲醇(20.2mg,17%产率)。LCMS m/z(M+H)$^+$=326.2;^{1}HNMR(400MHz,甲醇-d_4):δ7.47(s,1H),7.41-7.38(m,1H),7.23-7.20(m,3H),4.57(s,2H),3.99(s,1H),3.57-3.53(m,2H),3.14-3.08(m,3H),2.81-2.76(m,1H),1.97-1.89(m,2H),1.60-1.56(m,1H),1.47-1.43(m,1H)。

[1474] 实例124:(S)-1'-(3-(3,4-二氢-1,5-萘啶-1(2H)-基)-5-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-胺的合成

[1475]



[1476] 步骤a:向N-[(3S)-1'-[3-碘-1-(氧杂环己烷-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基]-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(500mg,0.8mmol,中间物J)及1,2,3,4-四氢-1,5-萘啶(136mg,1.0mmol)于甲苯(5.0mL)中的混合物中添加XantPhos-Pd-G4(60.4mg,79.2μmol)及Cs_2CO_3(514mg,1.6mmol)。将反应混合物用N_2净化3分钟,且在100℃下搅拌12小时。减压浓缩反应混合物,得到残余物,通过管柱层析(石油醚:乙酸乙酯=100:0至100:80)对其进行纯化。获得呈黄色固体状的产物N-[(3S)-1'-[1-(氧杂环己烷-2-基)-3-(1,2,3,4-四氢-1,5-萘啶-1-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基]-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(460mg,91%产率)。LCMS m/z$[M+H]^+$=637.3。

[1477] 步骤b:向N-[(3S)-1'-[1-(氧杂环己烷-2-基)-3-(1,2,3,4-四氢-1,5-萘啶-1-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基]-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(430mg,0.7mmol)于MeCN(2.5mL)及AcOH(2.5mL)中的溶液中添加NBS(132mg,0.7mmol)。在25℃下搅拌反应物12小时。减压浓缩反应混合物,得到残余物,通过管柱层析(石油醚:乙酸乙酯=100:0至100:70)对其进行纯化。获得呈黄色固体状的产物N-[(3S)-1'-[5-溴-1-(氧杂环己烷-2-基)-3-(1,2,3,4-四氢-1,5-萘啶-1-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基]-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(400mg,83%产率)。LCMS m/z$[M+H]^+$=715.1/717.1。

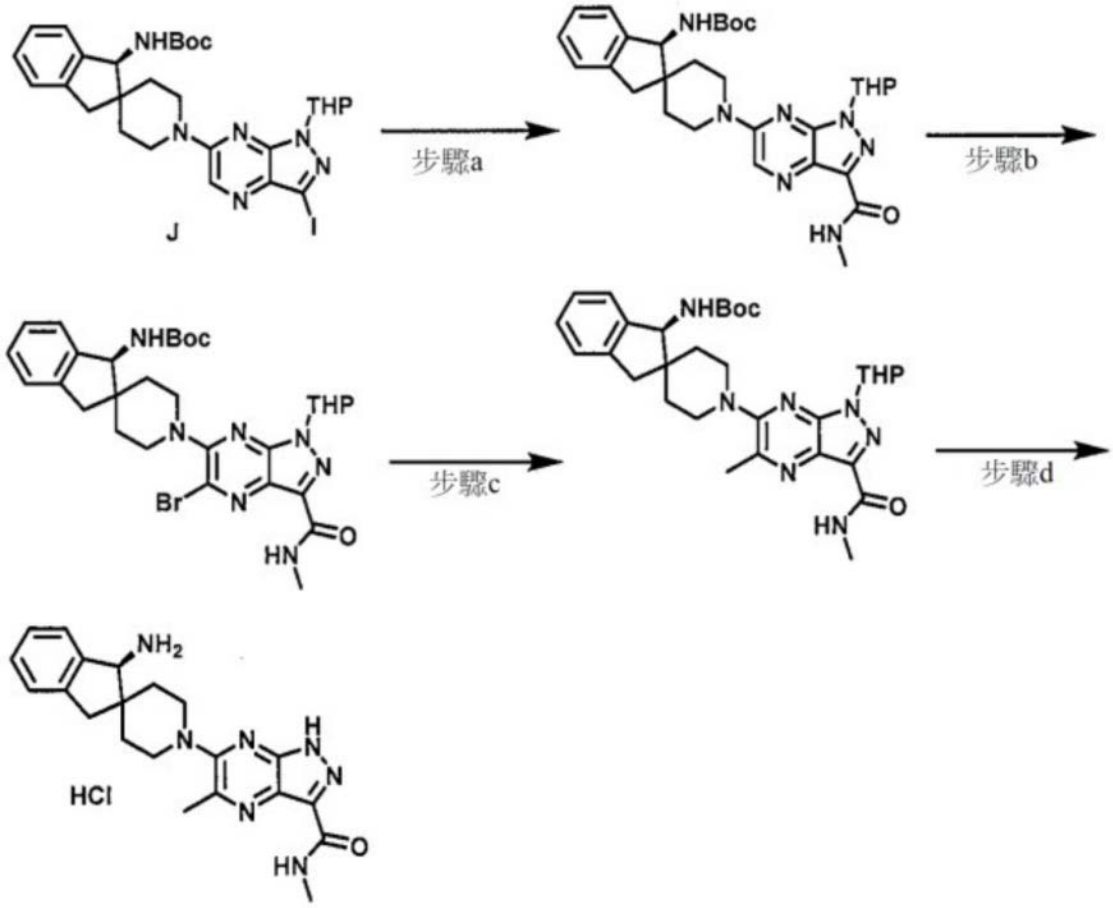
[1478] 步骤c:向((1S)-1'-(5-溴-3-(3,4-二氢-1,5-萘啶-1(2H)-基)-1-(四氢-2H-吡

喃-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-基)胺基甲酸叔丁酯(400mg,0.6mmol)及三甲基-1,3,5,2,4,6-三氧杂硼杂环己烷(76.9mg,0.6mmol)于二噁烷(5.0mL)及H_2O(0.5mL)中的混合物中添加Pd(dppf)Cl_2(40.8mg,55.8μmol)及K_2CO_3(153mg,1.1mmol)。将反应混合物用N_2净化3分钟,且在N_2下在100℃下搅拌12小时。减压浓缩反应混合物,得到残余物,通过管柱层析(石油醚:乙酸乙酯=100:0至100:70)对其进行纯化。获得呈黄色固体状的产物((1S)-1'-(3-(3,4-二氢-1,5-萘啶-1(2H)-基)-5-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-基)胺基甲酸叔丁酯(240mg,66%产率)。^{1}HNMR(400MHz,CDCl3):8.06-8.07(m,1H),7.82-7.84(m,1H),7.31-7.37(m,1H),7.27-7.26(m,3H),6.99-7.03(m,1H),5.78-5.81(m,1H),5.06-5.10(m,1H),4.70-4.73(m,1H),4.11-4.18(m,3H),3.84-4.00(m,2H),3.74-3.79(m,1H),3.22-3.29(m,1H),3.05-3.11(m,3H),2.81-2.85(m,1H),2.61-2.64(m,1H),2.14-2.25(m,4H),1.90-1.97(m,2H),1.70-1.85(m,4H),1.52(s,9H)。

[1479] 步骤d:将N-[(3S)-1'-[5-甲基-1-(氧杂环己烷-2-基)-3-(1,2,3,4-四氢-1,5-萘啶-1-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基]-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(230mg,0.4mmol)于HCl/MeOH(10.0mL,4M)中的溶液在25℃下搅拌12小时。减压浓缩反应混合物。将残余物溶解于MeOH(8.0mL)中,且通过逆相制备型HPLC(HCl)纯化溶液。获得呈黄色固体状的产物(S)-1'-(3-(3,4-二氢-1,5-萘啶-1(2H)-基)-5-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-胺盐酸盐(145mg,82%产率)。LCMS m/z[M+H]$^+$=467.2;^{1}HNMR(400MHz,甲醇-d_4):8.04-8.06(d,J=5.6,1H),7.93-7.96(d,J=8.4,1H),7.54-7.58(m,2H),7.40-7.46(m,2H),7.34-7.38(m,1H),4.48(s,1H),4.08-4.11(m,2H),3.77-3.81(m,1H),3.67-3.71(m,1H),3.24-3.30(m,4H),3.21(s,2H),2.64(s,3H),2.30-2.37(m,2H),2.07-2.14(m,1H),1.95-2.02(m,1H),1.84-1.87(m,1H),1.70-1.73(m,1H)。SFC:e.e.=98.4%。

[1480] 实例125:6-[(3S)-3-胺基-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基]-N,5-二甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-3-甲酰胺的合成

[1481]



[1482] 步骤a:将N-[(3S)-1'-[3-碘-1-(氧杂环己烷-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基]-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(250mg,396μmol,中间物J)、甲胺盐酸盐(534mg,7.9mmol)、$Pd_2(dppf)Cl_2$(28.9mg,39.6μmol)及TEA(1.1mL,7.9mmol)于MeOH(10mL)中的混合物在CO氛围(50psi)下在80℃下搅拌12小时。真空浓缩反应混合物,得到残余物,将其溶解于乙酸乙酯(50mL)中,随后用H_2O(25mL×2)洗涤。有机相用盐水(10mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且真空浓缩,得到残余物,通过硅胶层析(乙酸乙酯/石油醚=0%至95%)对其进行纯化,得到呈棕色固体状的N-[(3S)-1'-[3-(甲基胺甲酰基)-1-(氧杂环己烷-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基]-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(210mg,95%产率)。LCMS m/z$[M+H]^+$=562.1。

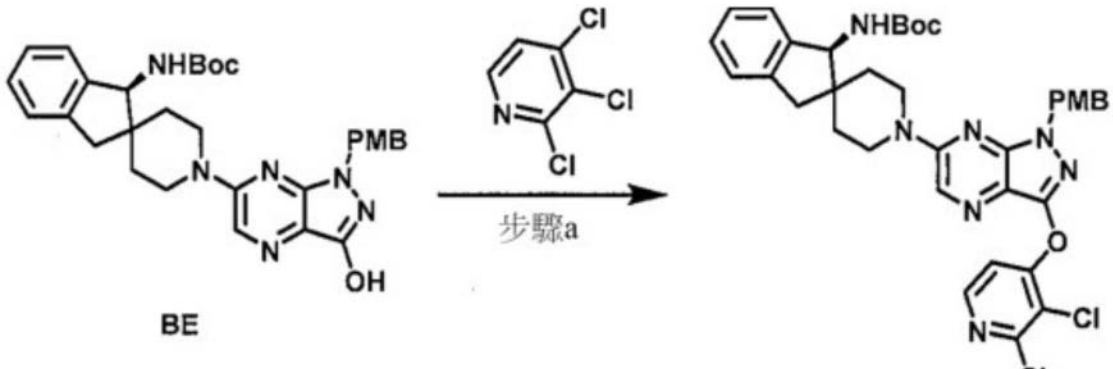
[1483] 步骤b:将N-[(3S)-1'-[3-(甲基胺甲酰基)-1-(氧杂环己烷-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基]-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(210mg,373μmol)、NBS(132mg,746μmol)于MeCN(10mL)及AcOH(1mL)中的混合物在25℃下搅拌12小时。真空浓缩反应混合物,得到残余物,将其溶解于乙酸乙酯(20mL)中,随后用饱和$NaHCO_3$(15mL×2)洗涤。有机相用盐水(5mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且真空浓缩,得到残余物。通过硅胶层析(乙酸乙酯/石油醚=0%至80%)纯化残余物,得到呈黄色油状物的N-[(3S)-1'-[5-溴-3-(甲基胺甲酰基)-1-(氧杂环己烷-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基]-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(100mg,42%产率)。LCMS m/z$[M+H]^+$=640.1。

[1484] 步骤c:将N-[(3S)-1'-[5-溴-3-(甲基胺甲酰基)-1-(氧杂环己烷-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基]-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(100mg,156μmol)、三甲基-1,3,5,2,4,6-三氧杂硼杂环己烷(194mg,1.6mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$(11.4mg,

15.6μmol)及K_2CO_3(43.0mg,312μmol)于1,4-二噁烷(10mL)/H_2O(1mL)中的混合物在N_2氛围下在90℃下搅拌12小时。真空浓缩反应混合物,得到残余物,通过硅胶层析(乙酸乙酯作为溶离剂)对其进行纯化,得到呈棕色油状物的N-[(3S)-1'-[5-甲基-3-(甲基胺甲酰基)-1-(氧杂环己烷-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基]-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(50.0mg,56%产率)。LCMS m/z[M+H]$^+$=576.2。

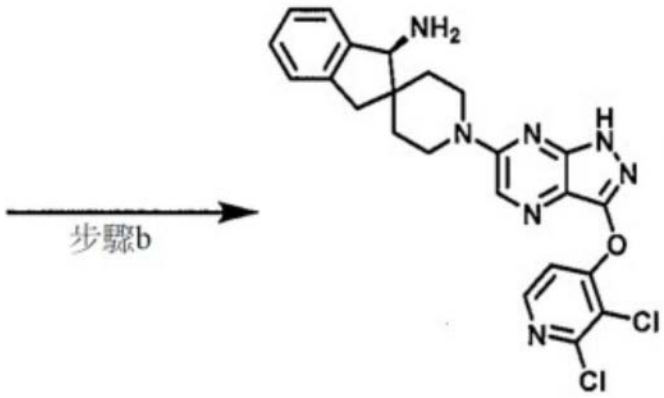
[1485] 步骤d:将N-[(3S)-1'-[5-甲基-3-(甲基胺甲酰基)-1-(氧杂环己烷-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基]-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(50mg,86.8μmol)于HCl/MeOH(4M,2mL)中的混合物在25℃下搅拌1小时。减压浓缩混合物,得到残余物,通过制备型HPLC(HCl)对其进行纯化,得到呈黄色固体状的6-[(3S)-3-胺基-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基]-N,5-二甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-3-甲酰胺盐酸盐(15.5mg,42%产率)。LCMS m/z[M+H]$^+$=392.1;^{1}HNMR(400MHz,甲醇-d_4):δ7.55(d,J=7.2Hz,1H),7.45-7.34(m,3H),4.49(s,1H),3.80-3.68(m,2H),3.31-3.21(m,4H),3.07(s,3H),2.74(s,3H),2.14-1.96(m,2H),1.86-1.83(m,1H),1.73-1.70(m,1H)。

[1486] 实例126:(3S)-1'-{3-[(2,3-二氯吡啶-4-基)氧基]-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基}-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-胺的合成



BE

[1487]



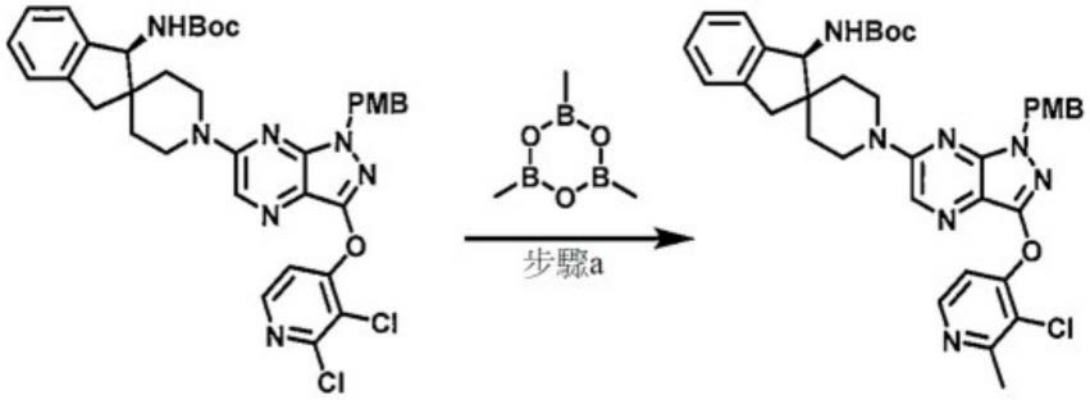
[1488] 步骤a:将N-[(3S)-1'-{3-羟基-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基}-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(2.6g,67%纯度,3.12mmol,中间物BE)、2,3,4-三氯吡啶(682mg,3.74mmol)及Cs_2CO_3(3.05g,9.36mmol)于DMF(30mL)中的混合物在70℃下搅拌12小时。随后混合物用H_2O(50mL)稀释,且用EtOAc(50mL×2)萃取。有机层用盐水(50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且减压浓缩。通过管柱层析(石油醚/乙酸乙酯=1:0至3:1)纯化残余物,得到呈黄色油状物的N-[(3S)-1'-{3-[(2,3-二氯吡啶-4-基)氧基]-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基}-1,3-二氢螺[茚-2,

4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(1.58g,72%产率)。LCMS m/z[M+H]$^+$=702.1。

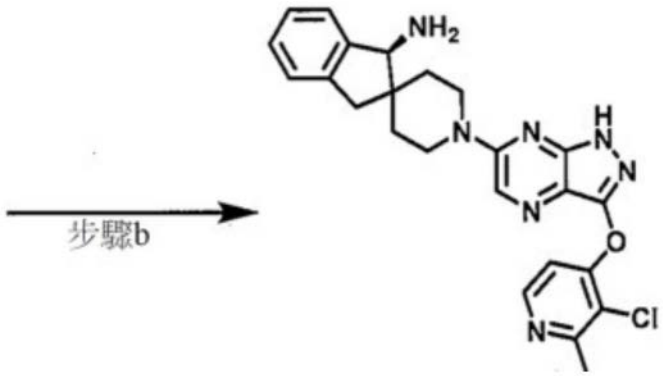
[1489] 步骤b:将N-[(3S)-1'-{3-[(2,3-二氯吡啶-4-基)氧基]-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基}-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(100mg,142μmol)于TFA(5mL)及TfOH(0.5mL)中的混合物在20℃下搅拌10小时。减压浓缩经合并的混合物且用MeOH稀释残余物。用固体Na_2CO_3将混合物调整至pH=8。过滤混合物且通过制备型HPLC($NH_3 \cdot H_2O$)纯化滤过物,得到呈白色固体状的(3S)-1'-{3-[(2,3-二氯吡啶-4-基)氧基]-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基}-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-胺(30mg,44%产率)。LCMS m/z[M+Na]$^+$=504.0。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6+甲醇_d_4):δ8.37(s,1H),8.22-8.20(d,J=6.4Hz,1H),7.41-7.39(m,1H),7.28-7.22(m,3H),7.13-7.11(d,J=6.4Hz,1H),4.44-4.43(m,2H),3.99(s,1H),3.42-3.32(m,2H),3.23-3.19(m,1H),2.87-2.82(m,1H),1.93-1.83(m,2H),1.68-1.64(m,1H),1.49-1.45(m,1H)。

[1490] 实例127:(3S)-1'-{3-[(3-氯-2-甲基吡啶-4-基)氧基]-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基}-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-胺的合成

[1491]



[1492]

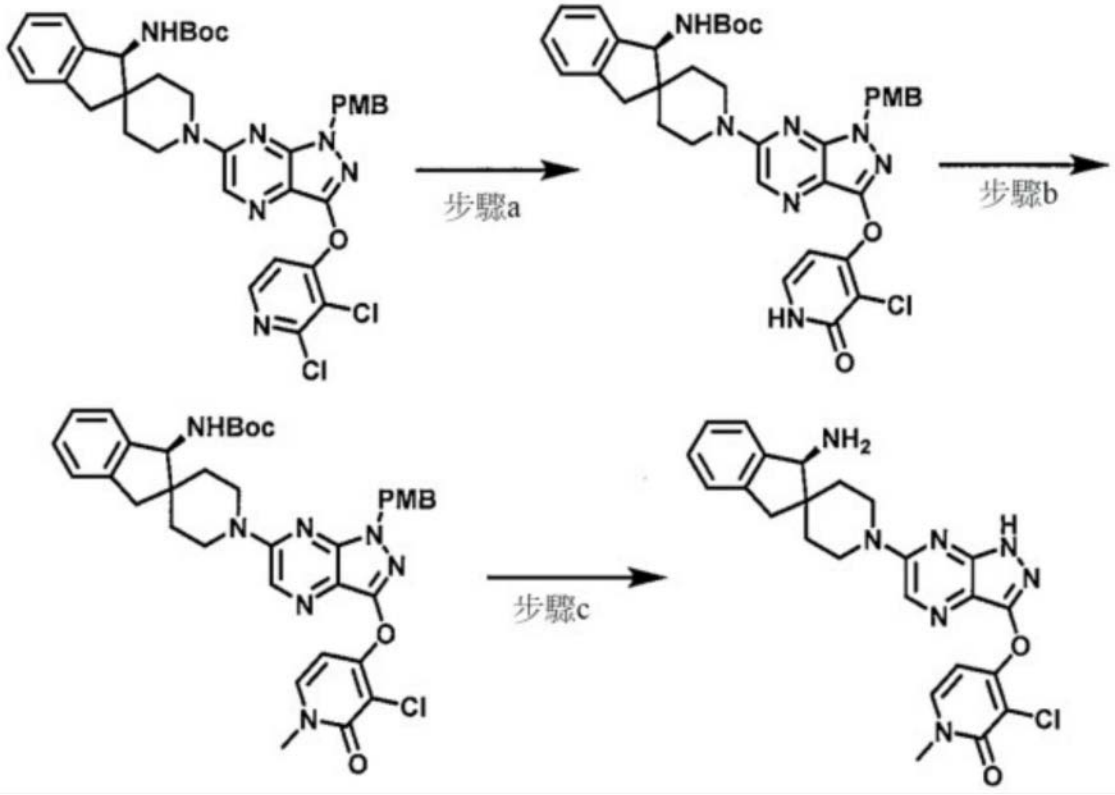


[1493] 步骤a:将N-[(3S)-1'-{3-[(2,3-二氯吡啶-4-基)氧基]-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基}-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(100mg,142μmol,经由实例126的步骤a合成)、三甲基-1,3,5,2,4,6-三氧杂硼杂环己烷(35.6mg,284μmol)、Pd(dppf)Cl_2(10.3mg,14.2μmol)及$K_3PO_4 \cdot 3H_2O$(113mg,425μmol)于H_2O(0.5ml)及二噁烷(5mL)中的混合物抽成真空且使用N_2再填充3次。在100℃下搅拌混合物12小时。随后减压浓缩反应混合物且通过管柱层析(石油醚/乙酸乙酯=1:0至2:1)纯化残余物,得到呈黄色固体状的N-[(3S)-1'-{3-[(3-氯-2-甲基吡啶-4-基)氧基]-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基}-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(170mg,与另一相同反应物的经合并产物)。LCMS m/z[M+H]$^+$=682.2。

[1494] 步骤b:将N-[(3S)-1'-{3-[(3-氯-2-甲基吡啶-4-基)氧基]-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基}-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(150mg,219μmol)于TFA(5mL)及TfOH(0.5mL)中的混合物在90℃下搅拌0.5小时。随后减压浓缩混合物且用MeOH稀释残余物。用固体Na_2CO_3将混合物调整至pH=8。过滤混合物且通过制备型HPLC($NH_3 \cdot H_2O$)纯化滤过物,得到呈白色固体状的(3S)-1'-{3-[(3-氯-2-甲基吡啶-4-基)氧基]-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基}-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-胺(23.7mg,23%产率)。LCMS m/z[M+H]$^+$=462.1;^{1}HNMR(400MHz,甲醇_d_4):δ8.29(s,1H),8.21-8.19(d,J=5.6Hz,1H),7.39-7.36(m,1H),7.26-7.20(m,3H),6.96-6.94(d,J=5.6Hz,1H),4.44-4.39(m,2H),3.97(s,1H),3.39-3.35(m,2H),3.21-3.16(m,1H),2.85-2.80(m,1H),2.67(s,3H),1.91-1.80(m,2H),1.65-1.61(m,1H),1.48-1.44(m,1H)。

[1495] 实例128:(S)-4-((6-(1-胺基-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-3-基)氧基)-3-氯-1-甲基吡啶-2(1H)-酮的合成

[1496]



[1497] 步驟a:将N-[(3S)-1'-{3-[(2,3-二氯吡啶-4-基)氧基]-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基}-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(450mg,499μmol,经由实例126的步骤a合成)、$Pd_2(dba)_3$(46mg,50μmol)、t-BuXPhos(43mg,100μmol)及KOH(83mg,1.49mmol)于二噁烷(5mL)及H_2O(5mL)中的混合物在N_2下在100℃下搅拌10小时。随后用EtOAc(10mL×2)萃取反应混合物。经合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且减压浓缩。通过管柱层析(石油醚/乙酸乙酯=1:0至1:2)纯化残余物,得到呈黄色固体状的N-[(3S)-1'-{3-[(3-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)氧基]-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基}-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(150mg,44%产率)。LCMS m/z[M+H]$^+$=684.1。

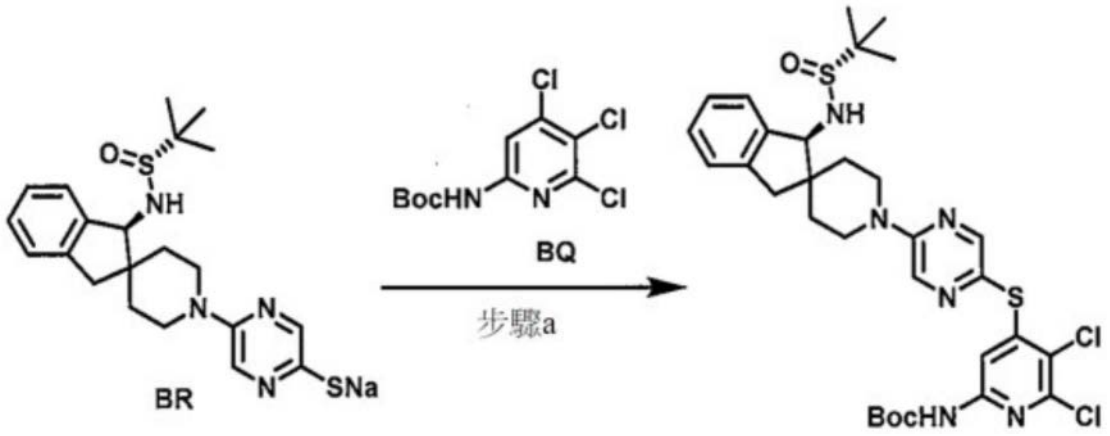
[1498] 步骤b:向N-[(3S)-1'-{3-[(3-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)氧基]-1-[(4-甲

氧基苯基)甲基]-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基}-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(140mg,204μmol)及Cs_2CO_3(199mg,612μmol)于DMF(5mL)中的混合物中添加MeI(70.1μL,1.12mmol)。在25℃下搅拌混合物0.5小时。经合并的混合物用H_2O(20mL)稀释且用EtOAc(20mL×2)萃取。经合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且减压浓缩。通过管柱层析(石油醚/乙酸乙酯=1:1至1:2)纯化残余物,得到呈黄色油状物的N-[(3S)-1'-{3-[(3-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)氧基]-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基}-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(140mg)。LCMS m/z$[M+H]^+$=698.2。

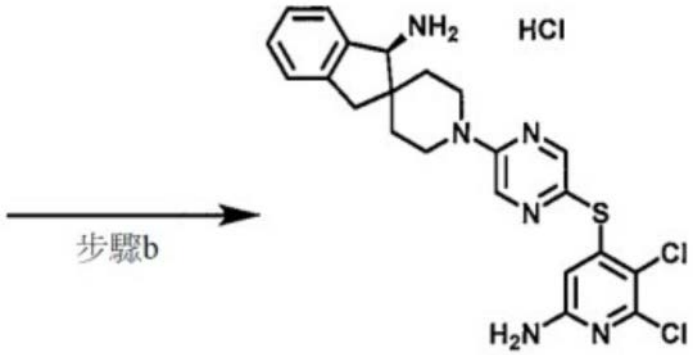
[1499] 步骤c:将N-[(3S)-1'-{3-[(3-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)氧基]-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基}-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(130mg,186μmol)于TFA(3mL)及TfOH(0.3mL)中的混合物在90℃下搅拌0.5小时。减压浓缩混合物且用MeOH稀释残余物,随后用Na_2CO_3调整至pH=8。通过制备型HPLC($NH_3 \cdot H_2O$)纯化混合物,得到呈白色固体状的(S)-4-((6-(1-胺基-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-3-基)氧基)-3-氯-1-甲基吡啶-2(1H)-酮(24.2mg,27%产率)。LCMS m/z$[M+H]^+$=477.9;^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6+甲醇_d_4):δ8.38(s,1H),7.66-7.63(d,J=7.6Hz,1H),7.42-7.23(m,4H),6.21-6.18(d,J=7.6Hz,1H),4.48-4.43(m,2H),3.98(s,1H),3.63(s,3H),3.37-333(m,2H),3.25-3.20(m,1H),2.87-2.82(m,1H),1.90-1.33(m,4H)。

[1500] 实例129:(S)-1'-(5-((6-胺基-2,3-二氯吡啶-4-基)硫基)吡嗪-2-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-胺的合成

[1501]



[1502]



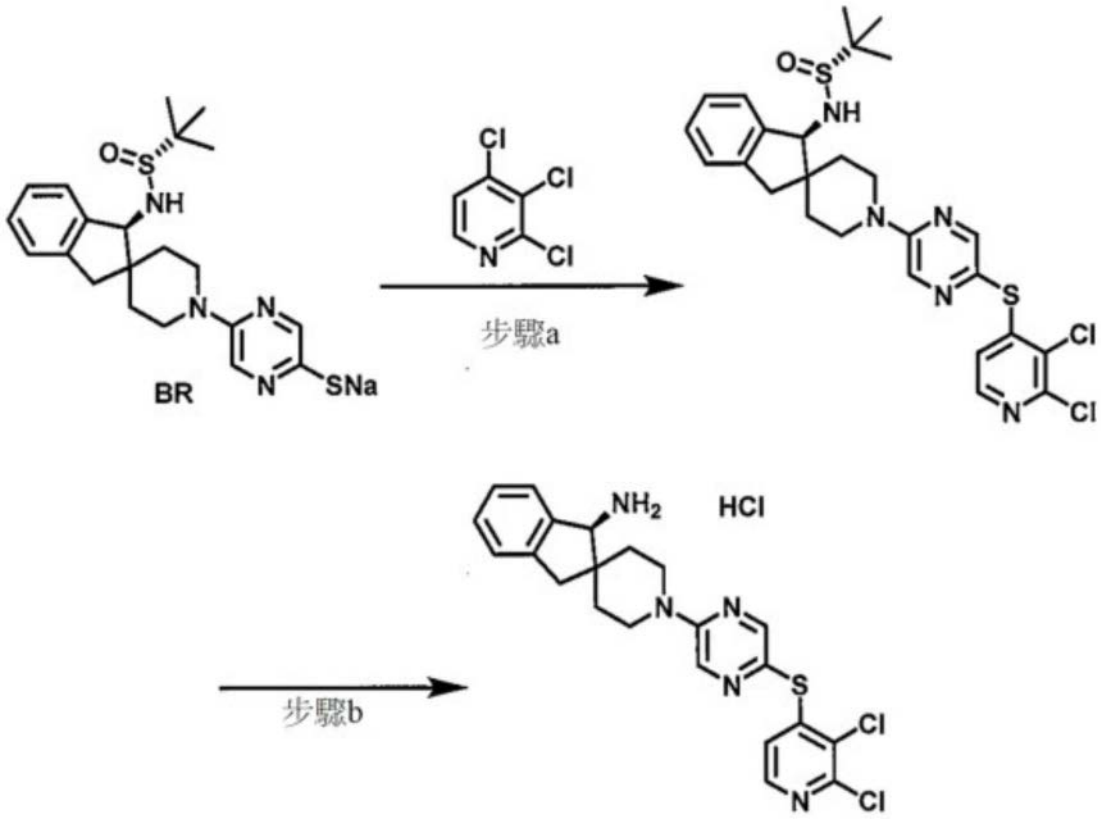
[1503] 步骤a:将(R)-2-甲基-N-[(3S)-1'-[5-(钠硫烷基)吡嗪-2-基]-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]丙烷-2-亚磺酰胺(550mg,877μmol,中间物BR)、N-(4,5,6-三氯吡啶-2-

基)胺基甲酸叔丁酯(866mg,877μmol,中间物BQ)及Cs_2CO_3(570mg,1.8mmol)于DMF(30mL)中的混合物在70℃下搅拌12小时。反应混合物用乙酸乙酯(60mL)稀释,用H_2O(40mL×2)洗涤。有机相用盐水(15mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且真空浓缩,得到残余物,通过硅胶层析(乙酸乙酯/石油醚=0%至70%)对其进行纯化,得到呈黄色固体状的产物N-[5,6-二氯-4-({5-[(3S)-3-{[(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰基]胺基}-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基]吡嗪-2-基}硫烷基)吡啶-2-基]胺基甲酸叔丁酯(330mg,56%产率)。LCMS m/z[M+H]$^+$=677.1。

[1504] 步骤b:将N-[5,6-二氯-4-({5-[(3S)-3-{[(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰基]胺基}-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基]吡嗪-2-基}硫烷基)吡啶-2-基]胺基甲酸叔丁酯(300mg,442μmol)于HCl/MeOH(4M,10mL)中的混合物在20℃下搅拌0.5小时。减压浓缩混合物,得到粗产物,用MeOH(3mL)湿磨该粗产物并过滤,得到呈黄色固体状的(S)-1'-(5-((6-胺基-2,3-二氯吡啶-4-基)硫基)吡嗪-2-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-胺盐酸盐(167.5mg,74%产率)。LCMS m/z[M+H]$^+$=472.9;^{1}HNMR(400MHz,甲醇-d_4):δ8.43(d,J=1.6Hz,1H),8.34(d,J=1.2Hz,1H),7.54(d,J=7.6Hz,1H),7.44-7.35(m,3H),5.93(s,1H),4.52-4.34(m,3H),3.48-3.36(m,2H),3.24(s,2H),1.97-1.67(m,4H)。

[1505] 实例130:(3S)-1'-{5-[(2,3-二氯吡啶-4-基)硫烷基]吡嗪-2-基}-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-胺的合成

[1506]

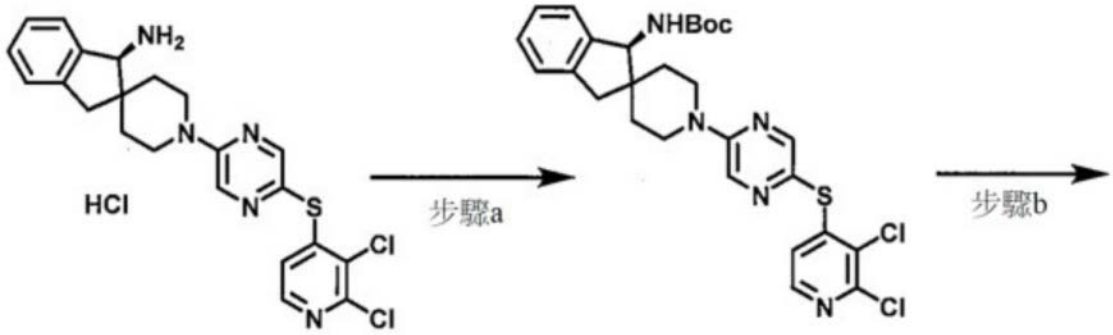


[1507] 步骤a:将(R)-2-甲基-N-[(3S)-1'-[5-(钠硫烷基)吡嗪-2-基]-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]丙烷-2-亚磺酰胺(1.2g,纯度:70%,中间物BR)、2,3,4-三氯吡啶(547mg,2.1mmol)及Cs_2CO_3(1.2g,3.8mmol)于DMF(50mL)中的混合物在70℃下搅拌2小时。混合物用乙酸乙酯(110mL)稀释且用H_2O(100mL×2)洗涤。经合并的有机相用盐水(20mL)洗

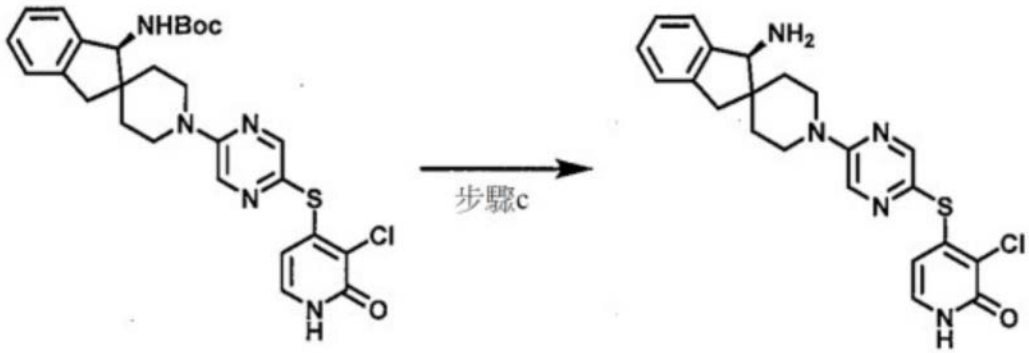
涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且真空浓缩,得到残余物,通过硅胶层析(乙酸乙酯/石油醚=0%至80%)对其进行纯化,得到呈白色固体状的(R)-N-[(3S)-1'-{5-[(2,3-二氯吡啶-4-基)硫烷基]吡嗪-2-基}-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(900mg,84%产率)。LCMS m/z$[M+H]^+$=562.0/564.0。

[1508] 步骤b:将(R)-N-[(3S)-1'-{5-[(2,3-二氯吡啶-4-基)硫烷基]吡嗪-2-基}-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(80mg,142μmol)于HCl/MeOH(4M,2mL)中的混合物在20℃下搅拌0.5小时。减压浓缩混合物,得到粗产物。将残余物用MeOH(2mL)湿磨,过滤且真空浓缩,得到呈黄色固体状的(3S)-1'-{5-[(2,3-二氯吡啶-4-基)硫烷基]吡嗪-2-基}-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-胺盐酸盐(32.1mg,46%产率)。LCMS m/z$[M+H]^+$=457.9;^{1}HNMR(400MHz,甲醇-d_4):δ8.44(s,1H),8.36(s,1H),8.03(d,J=5.2Hz,1H),7.54(d,J=7.2Hz,1H),7.46-7.35(m,3H),6.73(d,J=5.2Hz,1H),4.53-4.36(m,3H),3.49-3.37(m,2H),3.24(s,2H),1.96-1.67(m,4H)。

[1509] 实例131:4-({5-[(3S)-3-胺基-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基]吡嗪-2-基}硫烷基)-3-氯-1,2-二氢吡啶-2-酮的合成



[1510]

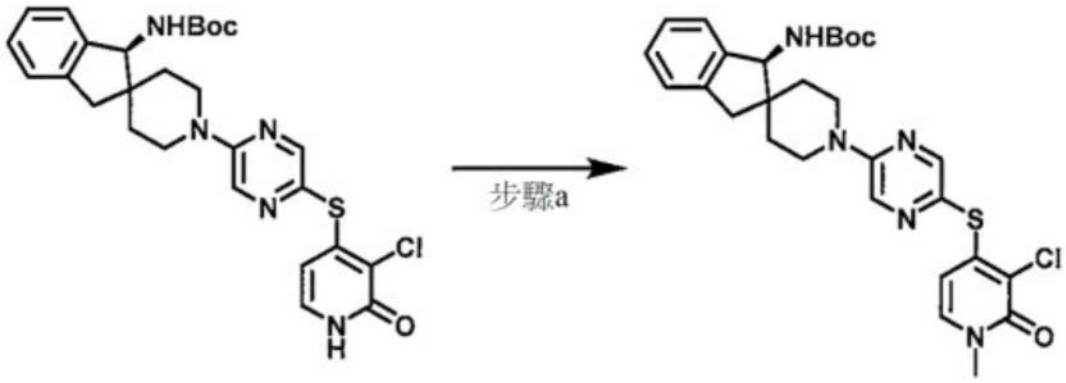


[1511] 步骤a:将(3S)-1'-{5-[(2,3-二氯吡啶-4-基)硫烷基]吡嗪-2-基}-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-胺盐酸盐(700mg,1.4mmol,实例130)、$(Boc)_2O$(609mg,2.8mmol)及TEA(1.0mL,7.1mmol)于DCM(20mL)中的混合物在20℃下搅拌3小时。混合物用H_2O(30mL)稀释且用二氯甲烷(30mL×3)萃取。经合并的有机相用盐水(20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且真空浓缩,得到残余物。通过硅胶层析(乙酸乙酯/石油醚=0%至50%)纯化残余物,得到呈白色固体状的N-[(3S)-1'-{5-[(2,3-二氯吡啶-4-基)硫烷基]吡嗪-2-基}-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(720mg,91%产率)。LCMS m/z$[M+H]^+$=558.0/560.0。

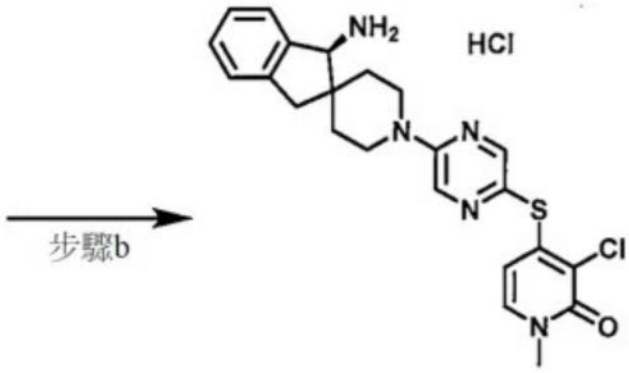
[1512] 步骤b:将N-[(3S)-1'-{5-[(2,3-二氯吡啶-4-基)硫烷基]吡嗪-2-基}-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(700mg,1.3mmol)、KOH(210mg,3.8mmol)、t-BuXPhos(106mg,250μmol)及$Pd_2(dba)_3$(114mg,125μmol)于二噁烷(10mL)及H_2O(10mL)中的混合物在N_2氛围下在100℃下搅拌12小时。反应混合物用H_2O(40mL)稀释且用乙酸乙酯(40mL×3)萃取。有机相用盐水(30mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且真空浓缩,得到残余物。通过硅胶层析(乙酸乙酯作为溶离剂)纯化残余物,得到呈黄色固体状的N-[(3S)-1'-{5-[(3-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)硫烷基]吡嗪-2-基}-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(420mg,62%产率)。LCMS m/z$[M+H]^+$=540.1。

[1513] 步骤c:将N-[(3S)-1'-{5-[(3-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)硫烷基]吡嗪-2-基}-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(110mg,203μmol)于HCl/MeOH(4M,2mL)中的混合物在20℃下搅拌1小时。减压浓缩混合物并冻干,得到呈黄色固体状的4-({5-[(3S)-3-胺基-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基]吡嗪-2-基}硫烷基)-3-氯-1,2-二氢吡啶-2-酮盐酸盐(87.4mg,90%产率)。LCMS m/z$[M+H]^+$=439.9;^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6):δ 8.58(s,3H),8.53(s,1H),8.36(s,1H),7.60(d,J=7.6Hz,1H),7.38-7.24(m,5H),5.52(d,J=6.8Hz,1H),4.42-4.29(m,3H),3.30-3.22(m,3H),3.01(d,J=16.0Hz,1H),1.87-1.75(m,2H),1.60-1.54(m,2H)。

[1514] 实例132:4-({5-[(3S)-3-胺基-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基]吡嗪-2-基}硫烷基)-3-氯-1-甲基-1,2-二氢吡啶-2-酮的合成



[1515]

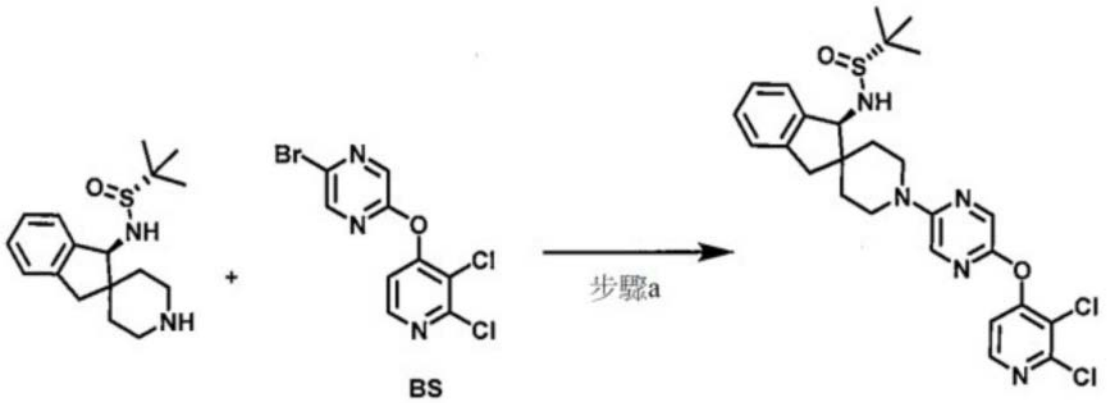


[1516] 步骤a:向N-[(3S)-1'-{5-[(3-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)硫烷基]吡嗪-2-基}-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(250mg,462μmol,经由实例131的步骤a至b合成)及Cs_2CO_3(449mg,1.4mmol)于DMF(20mL)中的混合物中添加MeI(745μL,

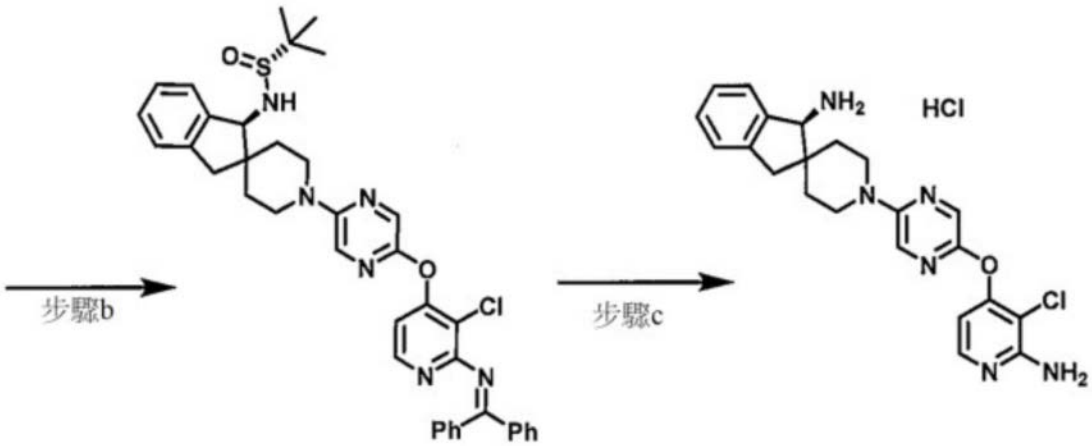
11.9mmol),在20℃下搅拌所得混合物0.5小时。反应混合物用乙酸乙酯(50mL)稀释且用H_2O(40mL×2)洗涤。有机相用盐水(10mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且真空浓缩,得到残余物。通过硅胶层析(乙酸乙酯作为溶离剂)纯化残余物,得到呈黄色固体状的N-[(3S)-1'-{5-[(3-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)硫烷基]吡嗪-2-基}-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(250mg,98%产率)。LCMS m/z[M+H]$^+$=554.0。

[1517] 步骤b:将N-[(3S)-1'-{5-[(3-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)硫烷基]吡嗪-2-基}-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(240mg,433μmol)于HCl/MeOH(4M,10mL)中的混合物在20℃下搅拌0.5小时。减压浓缩混合物,得到残余物,将该残余物冻干,得到呈黄色固体状的4-({5-[(3S)-3-胺基-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基]吡嗪-2-基}硫烷基)-3-氯-1-甲基-1,2-二氢吡啶-2-酮盐酸盐(161mg,76%产率)。LCMS m/z[M+H]$^+$=453.9;^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.62(s,3H),8.53(s,1H),8.35(s,1H),7.61(d,J=7.2Hz,1H),7.55(d,J=7.6Hz,1H),7.38-7.28(m,3H),5.59(d,J=7.2Hz,1H),4.42-4.29(m,3H),3.44(s,3H),3.30-3.22(m,3H),3.01(d,J=16.0Hz,1H),1.88-1.77(m,2H),1.61-1.54(m,2H)。

[1518] 实例133:(3S)-1'-{5-[(2-胺基-3-氯吡啶-4-基)氧基]吡嗪-2-基}-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-胺的合成



[1519]



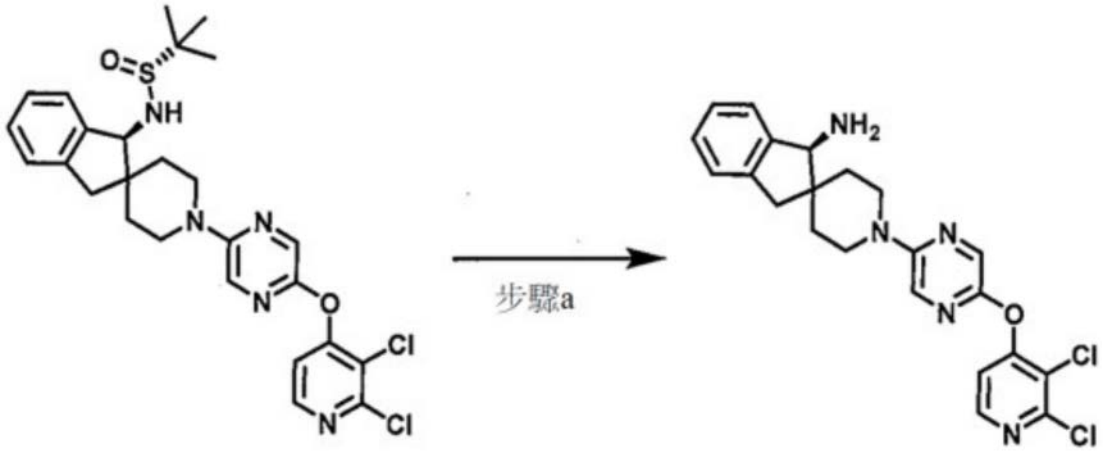
[1520] 步骤a:向2-溴-5-[(2,3-二氯吡啶-4-基)氧基]吡嗪(500mg,1.6mmol,中间物BS)及(R)-N-[(3S)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(570mg,1.9mmol,经由实例120的步骤a合成)于甲苯(5.0mL)中的混合物中添加RuPhos-Pd-G4(131mg,0.2mmol)、RuPhos(144mg,0.3mmol)及Cs_2CO_3(1.0g,3.1mmol)。将反应混合物用N_2净

化3分钟,且在N_2下在100℃下搅拌12小时。减压浓缩反应混合物。残余物用水(100.0mL)稀释且用乙酸乙酯(200.0mL×2)萃取。经合并的有机层用H_2O(100.0mL)及盐水(100.0mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且减压浓缩,得到残余物。通过管柱层析(石油醚:乙酸乙酯=100:0至100:60)纯化残余物,得到呈淡黄色固体状的(R)-N-[(3S)-1'-{5-[(2,3-二氯吡啶-4-基)氧基]吡嗪-2-基}-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(220mg,26%产率)。LCMS m/z$[M+H]^+$=546.0。

[1521] 步骤b:向(R)-N-((S)-1'-(5-((2,3-二氯吡啶-4-基)氧基)吡嗪-2-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(220mg,0.4mmol)及二苯基甲亚胺(134μL,0.8mmol)于甲苯(5.0mL)中的混合物中添加$Pd_2(dba)_3$(36.7mg,40.2μmol)、BINAP(50.0mg,80.4μmol)及Cs_2CO_3(261mg,0.8mmol)。将反应混合物用N_2净化3分钟,且在N_2下在100℃下搅拌12小时。减压浓缩反应混合物,得到残余物。通过管柱层析(石油醚:乙酸乙酯=100:0至100:70)纯化残余物,得到呈黄色固体状的(R)-N-((S)-1'-(5-((3-氯-2-((二苯基亚甲基)胺基)吡啶-4-基)氧基)吡嗪-2-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(170mg,61%产率)。LCMS m/z$[M+H]^+$=691.1。

[1522] 步骤c:将(R)-N-[(3S)-1'-[5-({3-氯-2-[(二苯基亚甲基)胺基]吡啶-4-基}氧基)吡嗪-2-基]-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(150mg,0.2mmol)于HCl/MeOH(5.0mL,0.5M)中的溶液在25℃下搅拌1小时。通过制备型HPLC(HCl)纯化反应混合物,得到呈黄色固体状的(3S)-1'-{5-[(2-胺基-3-氯吡啶-4-基)氧基]吡嗪-2-基}-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-胺盐酸盐(85.0mg,86%产率)。LCMS m/z$[M+H]^+$=423.1;^{1}HNMR(400MHz,甲醇-d_4):8.16-8.17(m,1H),8.05(s,1H),7.86-7.88(d,J=7.2,1H),7.53-7.55(d,J=7.6,1H),7.40-7.45(m,2H),7.34-7.38(m,1H),7.65-7.67(d,J=7.2,1H),4.44(s,1H),4.35-4.39(m,1H),4.21-4.25(m,1H),3.37-3.41(m,1H),3.30-3.32(m,1H),3.17-3.26(m,2H),1.77-1.99(m,3H),1.64-1.67(m,1H)。

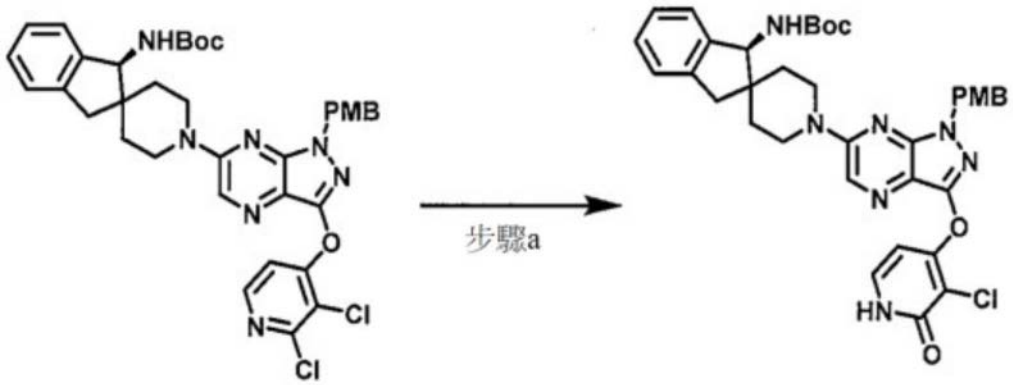
[1523] 实例134:(3S)-1'-{5-[(2,3-二氯吡啶-4-基)氧基]吡嗪-2-基}-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-胺的合成

[1524] 

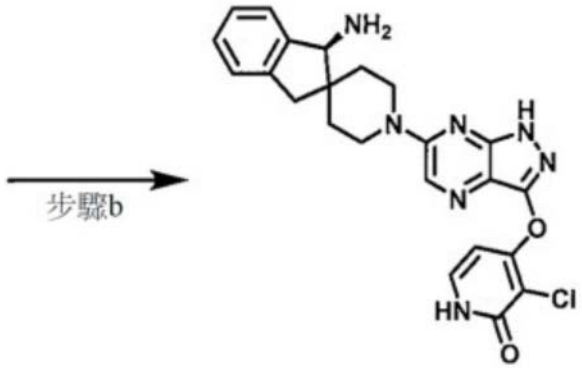
[1525] 步骤a:将(R)-N-[(3S)-1'-{5-[(2,3-二氯吡啶-4-基)氧基]吡嗪-2-基}-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(90mg,0.2mmol,经由实例133的步骤a合成)于HCl/MeOH(5.0mL,0.5M)中的溶液在25℃下搅拌0.5小时。完成后,用固体K_2CO_3将反应混合物调整至pH=8。过滤反应物且通过制备型HPLC($NH_3.H_2O$)纯化滤过物,得到呈白色固

体状的(3S)-1'-{5-[(2,3-二氯吡啶-4-基)氧基]吡嗪-2-基}-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-胺(30mg,41%产率)。LCMS m/z[M+H]$^+$=442.0;^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$):8.08-8.10(d,J=5.6,1H),7.99(s,1H),7.70(s,1H),7.25-7.27(m,1H),7.14-7.17(m,3H),6.77-6.79(d,J=5.6,1H),4.01-4.09(m,2H),3.93(s,1H),3.09-3.19(m,2H),3.00-3.04(m,1H),2.65-2.69(m,1H),1.79-1.86(m,1H),1.69-1.76(m,1H),1.55-1.59(m,1H),1.31-1.35(m,1H)。

[1526] 实例135:4-({6-[(3S)-3-胺基-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基]-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-3-基}氧基)-3-氯-1,2-二氢吡啶-2-酮的合成



[1527]



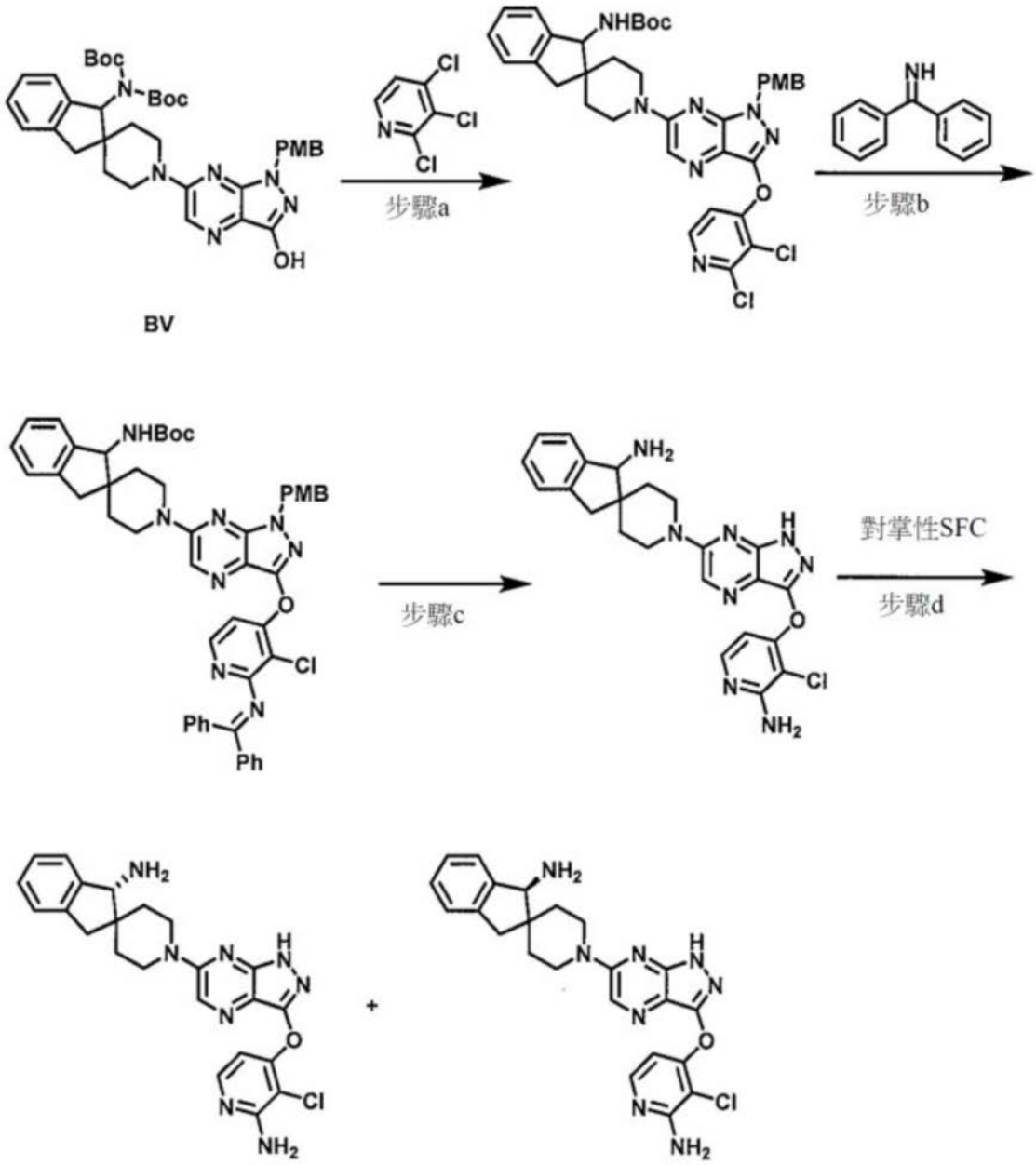
[1528] 步骤a:将N-[(3S)-1'-{3-[(2,3-二氯吡啶-4-基)氧基]-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基}-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(250mg,355μmol,经由实例126的步骤a合成)、$Pd_2(dba)_3$(33mg,36μmol)、t-BuXPhos(30mg,71μmol)及KOH(59mg,1.1mmol)于二噁烷(5mL)及H_2O(5mL)中的混合物在N_2下在100℃下搅拌10小时。随后用EtOAc(10mL×2)萃取反应混合物。有机层用盐水(10mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且减压浓缩。通过管柱层析(石油醚/乙酸乙酯=1:0至1:2)纯化残余物,得到呈黄色固体状的N-[(3S)-1'-{3-[(3-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)氧基]-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基}-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(180mg,74%产率)。LCMS m/z[M+H]$^+$=684.1。

[1529] 步骤b:将N-[(3S)-1'-{3-[(3-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)氧基]-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基}-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(160mg,233μmol)于TFA(3mL)及TfOH(0.5mL)中的混合物在90℃下搅拌0.5小时。减压浓缩混合物且用MeOH稀释残余物,用Na_2CO_3调整至pH=8。通过制备型HPLC($NH_3 \cdot H_2O$)纯化混合物,得到呈白色固体状的4-({6-[(3S)-3-胺基-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-

1'-基]-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-3-基}氧基)-3-氯-1,2-二氢吡啶-2-酮(24.2mg,22%产率)。LCMS m/z[M+H]$^+$=464.2;^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.43(s,1H),7.37-7.29(m,2H),7.19-7.16(m,3H),5.98-5.96(m,1H),4.38-4.30(m,2H),3.84(s,1H),3.18-3.08(m,3H),2.67-2.62(m,1H),1.83-1.53(m,3H),1.15-1.11(m,1H)。

[1530] 实例136及137:rel-(R)-1'-(3-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)氧基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-胺及rel-(S)-1'-(3-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)氧基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-胺的合成

[1531]



[1532] 步驟a:将N-[(叔丁氧基)羰基]-N-(1'-{3-羟基-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基}-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基)胺基甲酸叔丁酯(500mg,80%纯度,609μmol,中间物BV)、2,3,4-三氯吡啶(133mg,730μmol)及Cs_2CO_3(593mg,1.82mmol)于DMF(5mL)中的的混合物在100℃下搅拌24小时。混合物用H_2O(20mL)稀释且用EtOAc(20mL×2)萃取。经合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且减压浓缩,得到残余

物。通过管柱层析(石油醚/乙酸乙酯=1:0至3:1)纯化残余物,得到呈黄色固体状的N-(1'-{3-[(2,3-二氯吡啶-4-基)氧基]-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基}-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基)胺基甲酸叔丁酯(160mg,37%产率)。LCMS m/z[M+H]$^+$=702.2。

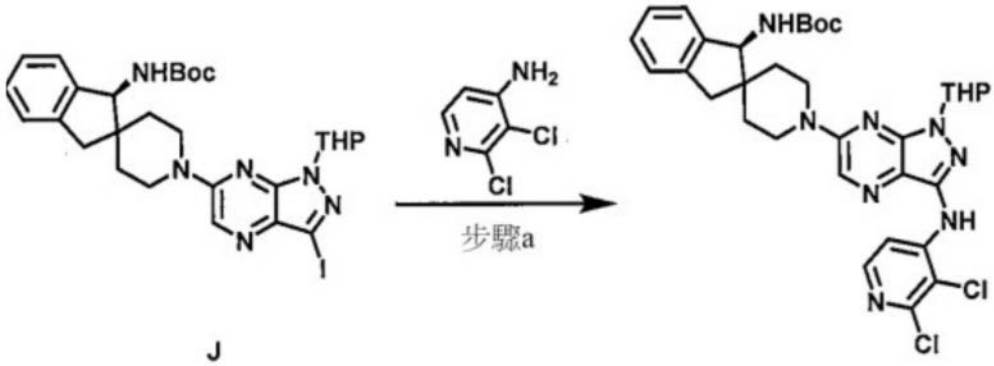
[1533] 步骤b:将N-(1'-{3-[(2,3-二氯吡啶-4-基)氧基]-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基}-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基)胺基甲酸叔丁酯(140mg,199μmol)、$Pd_2(dba)_3$(18.2mg,19.9μmol)、二苯基亚胺(43.1mg,238μmol)、Cs_2CO_3(194mg,597μmol)及BINAP(24.7mg,39.8μmol)于PhMe(10mL)中的混合物抽成真空且使用N_2再填充3次。随后在100℃下搅拌反应混合物12小时。减压浓缩混合物,得到残余物,通过管柱层析(石油醚/乙酸乙酯=1:0至3:1)对其进行纯化,得到呈黄色油状物的N-{1'-[3-({3-氯-2-[(二苯基亚甲基)胺基]吡啶-4-基}氧基)-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基]-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基}胺基甲酸叔丁酯(120mg,71%产率)。LCMS m/z[M+H]$^+$=847.2。

[1534] 步骤c:将N-{1'-[3-({3-氯-2-[(二苯基亚甲基)胺基]吡啶-4-基}氧基)-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基]-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基}胺基甲酸叔丁酯(110mg,129μmol)于TFA(3mL)及TfOH(0.3mL)中的混合物在20℃下搅拌5小时。减压浓缩混合物,得到残余物,通过管柱层析(DCM/MeOH=1:0至10:1)对其进行纯化,得到呈黄色油状物的1'-{3-[(2-胺基-3-氯吡啶-4-基)氧基]-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基}-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-胺(35.0mg,59%产率)。LCMS m/z[M+H]$^+$=463.1。

[1535] 步骤d:通过手性SFC(管柱:DAICEL CHIRALCEL OJ-H(250mm×30mm,5μm);条件:0.1%$NH_3\cdot H_2O$ MeOH;开始B 40%;结束B 40%;流动速率:50mL/min)分离1'-{3-[(2-胺基-3-氯吡啶-4-基)氧基]-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基}-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-胺(30mg,64.8μmol)。获得呈白色固体状的产物rel-(R)-1'-(3-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)氧基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-胺(10mg,33%产率,较快洗脱的异构体),且获得呈白色固体状的产物rel-(S)-1'-(3-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)氧基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-胺(10mg,33%产率,较慢洗脱的异构体)。任意指定对映异构体的绝对立体化学。rel-(R)-1'-(3-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)氧基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-胺的表征:LCMS m/z[M+H]$^+$=463.1;^{1}HNMR(400MHz,甲醇_d_4):δ8.32(s,1H),7.73-7.75(d,J=6Hz,1H),7.40-7.42(m,1H),7.21-7.29(m,3H),6.27-6.29(d,J=6Hz,1H),4.42-4.47(m,2H),4.06(s,1H),3.36-3.44(m,2H),3.19-3.23(m,1H),2.90-2.94(m,1H),1.80-1.93(m,2H),1.64-1.67(m,1H),1.52-1.55(m,1H)。SFC:e.e.=99.5%,R_t=4.992分钟。rel-(S)-1'-(3-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)氧基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-胺的表征:LCMS m/z[M+H]$^+$=463.1;^{1}HNMR(400MHz,甲醇_d_4):δ8.32(s,1H),7.73-7.75(d,J=6Hz,1H),7.38-7.40(m,1H),7.21-7.28(m,3H),6.27-6.29(d,J=6Hz,1H),4.42-4.47(m,2H),4.00(s,1H),3.36-3.44(m,2H),3.18-3.22(m,1H),2.84-2.88(m,1H),1.79-1.94(m,2H),1.63-1.67(m,1H),1.47-1.51(m,1H)。SFC:e.e.=96.6%,R_t=5.265分钟。管柱:Chiralcel OJ-H 150×4.6mm I.D.,5μm。移动相:A:CO_2,B:甲醇(0.05%DEA)。梯度:在5%保持0.5分钟,随后5%至40%B持续3.5分钟,且在40%保持2.5分钟,随后

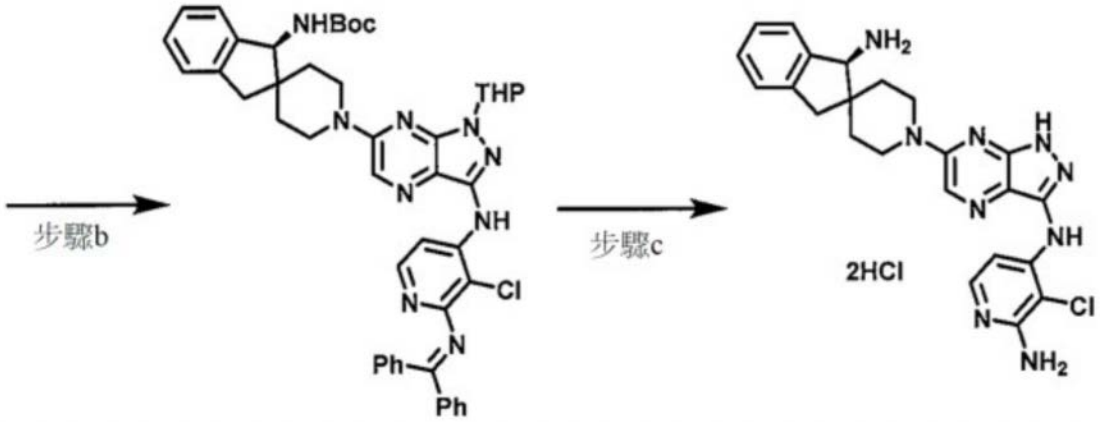
5%B保持1.5分钟。流动速率:3mL/min。管柱温度:40℃。

[1536] 实例138:(S)-N4-(6-(1-胺基-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-3-基)-3-氯吡啶-2,4-二胺的合成



J

[1537]



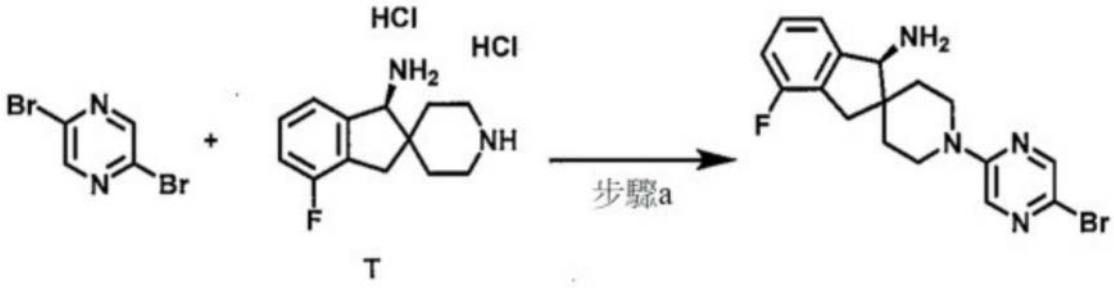
[1538] 步驟a:将((1S)-1'-(3-碘-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-基)胺基甲酸叔丁酯(350.0mg,555.0μmol,来自中间物J)、2,3-二氯吡啶-4-胺(135.0mg,832.0μmol,CAS编号184416-83-9)、XantPhos-Pd-G4(47.6mg,55.4μmol)及Cs_2CO_3(270.0mg,832.0μmol)于PhMe(10mL)中的混合物在100℃下搅拌12小时。浓缩反应混合物且通过硅胶管柱(EtOAc/石油醚=0至30%)对其进行纯化,得到呈黄色固体状的N-[(3S)-1'-{3-[(2,3-二氯吡啶-4-基)胺基]-1-(氧杂环己烷-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基}-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(200.0mg,54%产率)。LCMS m/z$[M+H]^+$=665.1。

[1539] 步骤b:将N-[(3S)-1'-{3-[(2,3-二氯吡啶-4-基)胺基]-1-(氧杂环己烷-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基}-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(180.0mg,270.0μmol)、Ph_2C=NH(73.4mg,405.0μmol)、Cs_2CO_3(177.0mg,540.0μmol)、$Pd_2(dba)_3$(24.7mg,27.0μmol)及BINAP(33.6mg,54.0μmol)于PhMe(10mL)中的混合物在N_2下在100℃下搅拌12小时。浓缩反应混合物且通过硅胶管柱(EtOAc/石油醚=0至30%)对其进行纯化,得到呈黄色固体状的N-[(3S)-1'-[3-({3-氯-2-[(二苯基亚甲基)胺基]吡啶-4-基}胺基)-1-(氧杂环己烷-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基]-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(120.0mg,55%产率)。LCMS m/z$(M+H-Ph_2C)^+$=646.2。

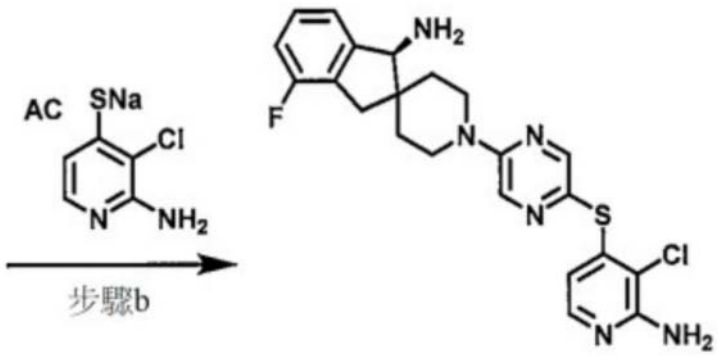
[1540] 步骤c:将N-[(3S)-1'-[3-({3-氯-2-[(二苯基亚甲基)胺基]吡啶-4-基}胺基)-1-(氧杂环己烷-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基]-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]胺

基甲酸叔丁酯(120.0mg,148.0μmol)于4MHCl/MeOH(10.0mL)中的溶液在25℃下搅拌1小时。浓缩反应混合物且将其溶解于MeOH(5mL)中,并且通过制备型HPLC(HCl)对其进行纯化,得到呈黄色固体状的(S)-N4-(6-(1-胺基-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-3-基)-3-氯吡啶-2,4-二胺(23.0mg)。通过手性SFC(管柱:DAICEL CHIRALPAK AS-H 250mm×30mm,5μm;移动相:A:CO_2,B:乙醇(0.1%$NH_3 \cdot H_2O$);梯度:保持50%B;流动速率:50mL/min;管柱温度:35℃)分离(S)-N4-(6-(1-胺基-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-3-基)-3-氯吡啶-2,4-二胺(e.e.=70%)。由于引入了一些杂质,因此通过制备型HPLC(HCl)再次纯化产物,得到呈黄色固体状的(S)-N4-(6-(1-胺基-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-3-基)-3-氯吡啶-2,4-二胺二盐酸盐(8.0mg)。LCMS m/z[M+H]$^+$=462.1。^{1}HNMR(400MHz,CD_3OD):8.40(s,1H),7.65(d,J=7.2Hz,1H),7.55(d,J=7.2Hz,1H),7.35-7.45(m,3H),7.17(d,J=7.6Hz,1H),4.40-4.60(m,3H),3.40-3.55(m,2H),3.24(s,2H),1.65-2.00(m,4H);SFC:e.e.=98.8%,R_t=3.501分钟。管柱:AS-3 100×4.6mm I.D.,3μm;移动相:A:CO_2,B:乙醇(0.05%DEA);等度:40%B;流动速率:2.8mL/min;管柱温度:35℃。

[1541] 实例139:(S)-1'-(5-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫基)吡嗪-2-基)-4-氟-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-胺的合成



[1542]



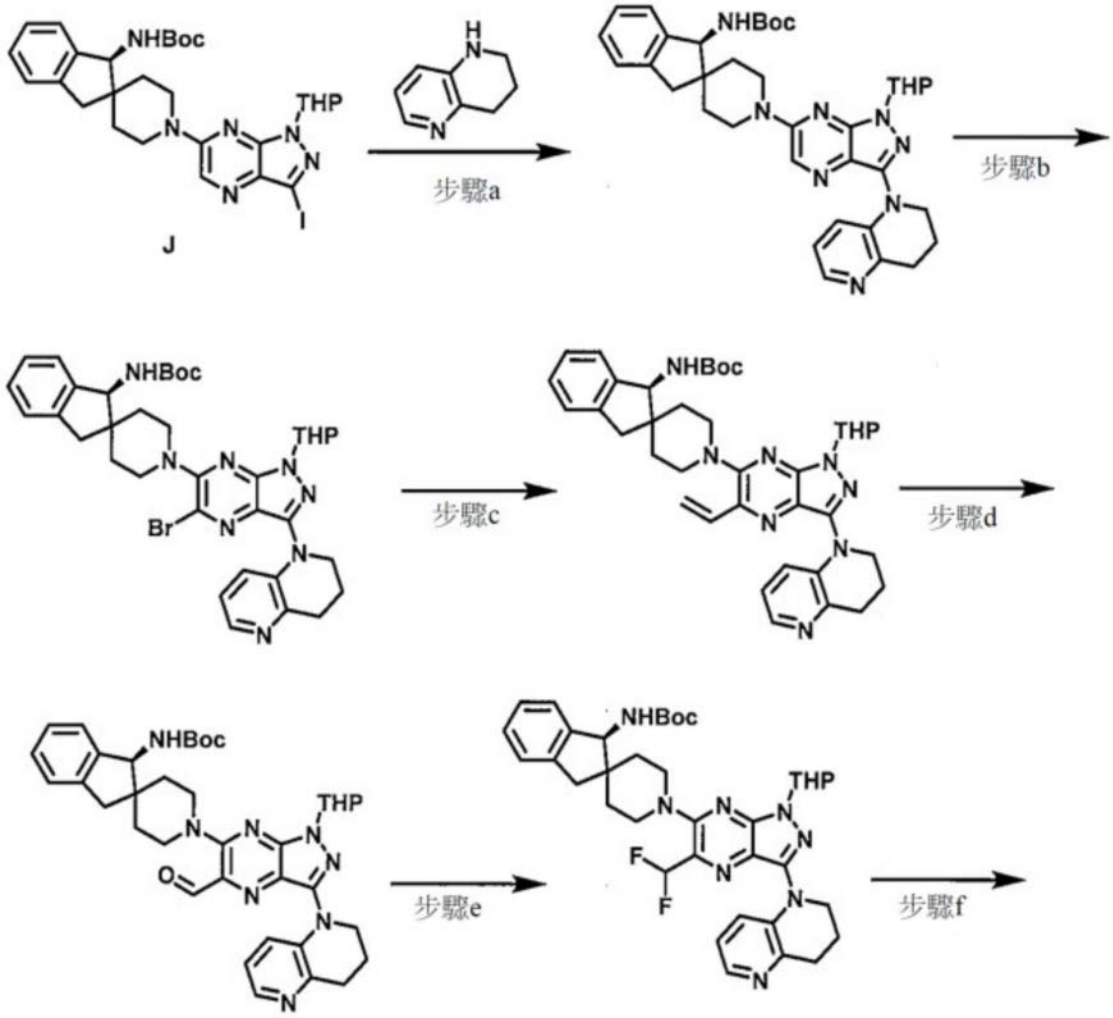
[1543] 步驟a:在DMF(0.23M,17mL)中添加2,5-二溴吡嗪(1.02g,4.31mmol)、(3S)-7-氟-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-胺二盐酸盐(1.15g,3.92mmol,中间物T)及TEA(2.69mL,19.5mmol)。在85℃下搅拌混合物12小时。向反应混合物中添加EtOAc及盐水,且用EtOAc萃取溶液(3×)。有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。通过管柱层析(0至20%MeOH/DCM+0.1%NH_4OH)纯化残余物,得到(S)-1'-(5-溴吡嗪-2-基)-4-氟-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-胺(1.36g,84%产率)。LCMS m/z[M]$^+$=377.3。

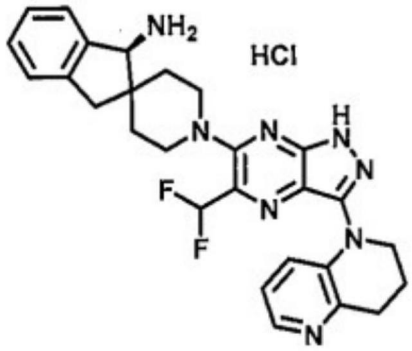
[1544] 步驟b:将(3S)-1'-(5-溴吡嗪-2-基)-7-氟-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-胺(1.36g,3.60mmol)、3-氯-4-(钠硫烷基)吡啶-2-胺(657mg,3.60mmol,中间物AC)及Pd-

Xantphos-G4(346mg,0.3600mmol)放入微波小瓶中,且将其抽成真空并用氮气回填。添加DIPEA(3.13mL,18.0mmol)及二噁烷(15mL),且将反应物在微波中加热至110℃后保持16小时。反应物经由硅藻土过滤,且用EtOAc冲洗并浓缩。通过管柱层析(100g管柱,0至20%MeOH/DCM+0.1%NH_4OH)纯化残余物。通过逆相HPLC(5至40%ACN/水+0.1%甲酸)再纯化物质,得到(S)-1'-(5-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫基)吡嗪-2-基)-4-氟-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-胺(173mg,10%产率)。LCMS m/z[M+H]$^+$=457.3;^{1}HNMR(500MHz,DMSO-d6)δppm 8.46(d,J=0.78Hz,1H),8.27-8.30(m,1H),8.23-8.27(m,1H),7.65(d,J=5.19Hz,1H),7.24-7.30(m,1H),7.19-7.24(m,1H),7.00-7.07(m,1H),5.75-5.89(m,1H),4.22-4.35(m,2H),4.03(s,1H),3.21-3.31(m,2H),3.14(d,J=16.08Hz,1H),2.77(d,J=15.82Hz,1H),1.74-1.81(m,1H),1.65-1.73(m,1H),1.52-1.59(m,1H),1.26-1.32(m,1H)。

[1545] 实例140:(S)-1'-(5-(二氟甲基)-3-(3,4-二氢-1,5-萘啶-1(2H)-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-胺的合成

[1546]



[1547] 

[1548] 步骤a:将((1S)-1'-(3-碘-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-基)胺基甲酸叔丁酯(1.50g,2.37mmol,中间物J)、1,2,3,4-四氢-1,5-萘啶(381.0mg,2.84mmol)、XantPhos-Pd-G4(227.0mg,237.0μmol)及Cs_2CO_3(1.54g,4.74mmol)于PhMe(50.0mL)中的溶液在N_2下在100℃下搅拌12小时。将反应混合物倾入H_2O(200.0mL)中且用EtOAc(200.0mL×2)萃取。经合并的有机层用盐水(200.0mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且减压浓缩,得到棕色残余物。通过快速硅胶层析(40g管柱,0%至65%的乙酸乙酯/石油醚)纯化残余物,得到呈黄色油状物的((1S)-1'-(3-(3,4-二氢-1,5-萘啶-1(2H)-基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-基)胺基甲酸叔丁酯(1.20g,80%产率)。LCMS m/z$[M+H]^+$=637.2。

[1549] 步骤b:在20℃下向((1S)-1'-(3-(3,4-二氢-1,5-萘啶-1(2H)-基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-基)胺基甲酸叔丁酯(1.20g,1.88mmol)于MeCN/AcOH(30.0mL/30.0mL)中的溶液中逐份添加NBS(334.0mg,1.88mmol)。在20℃下搅拌反应混合物1小时。减压浓缩反应混合物。残余物用饱和$NaHCO_3$(150.0mL)湿磨且用EtOAc(150.0mL×2)萃取。经合并的有机层用盐水(200.0mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且减压浓缩,得到残余物。通过快速硅胶层析(40g管柱,0%至60%的乙酸乙酯/石油醚)纯化残余物,得到呈黄色油状物的N-[(3S)-1'-[5-溴-1-(氧杂环己烷-2-基)-3-(1,2,3,4-四氢-1,5-萘啶-1-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基]-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(1.25g,93%产率)。LCMS m/z$[M+H]^+$=715.1/717.1。

[1550] 步骤c:将N-[(3S)-1'-[5-溴-1-(氧杂环己烷-2-基)-3-(1,2,3,4-四氢-1,5-萘啶-1-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基]-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(1.25g,1.74mmol)、乙烯基三氟硼酸钾(466.0mg,3.48mmol)、Pd(dppf)Cl_2(254.0mg,348.0μmol)及$K_3PO_4 \cdot 3H_2O$(2.60g,5.22mmol)于i-PrOH/H_2O(20.0mL/2.0mL)中的溶液在N_2下在100℃下搅拌12小时。将反应混合物倾入H_2O(200.0mL)中且用EtOAc(200.0mL×2)萃取。经合并的有机层用盐水(150.0mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且减压浓缩滤液,得到棕色残余物。通过快速硅胶层析(40g管柱,0%至75%的乙酸乙酯/石油醚)纯化残余物,得到呈黄色固体状的N-[(3S)-1'-[5-乙烯基-1-(氧杂环己烷-2-基)-3-(1,2,3,4-四氢-1,5-萘啶-1-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基]-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(1.00g,87%产率)。LCMS m/z$[M+H]^+$=663.2。

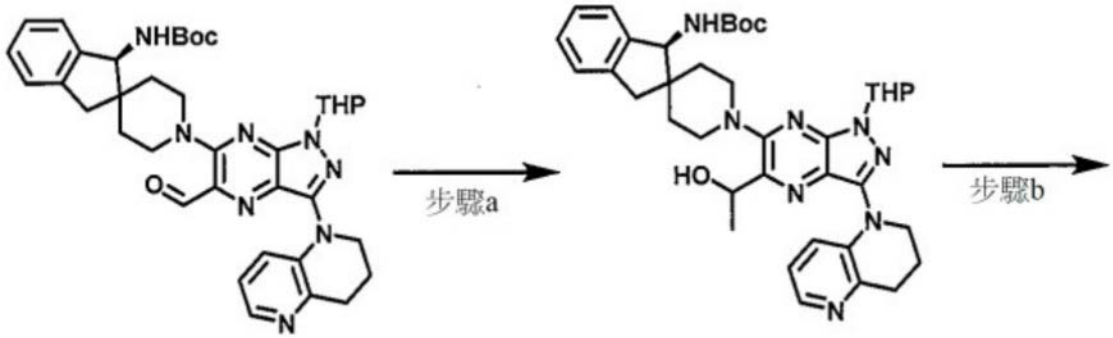
[1551] 步骤d:在20℃下向N-[(3S)-1'-[5-乙烯基-1-(氧杂环己烷-2-基)-3-(1,2,3,4-四氢-1,5-萘啶-1-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基]-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]

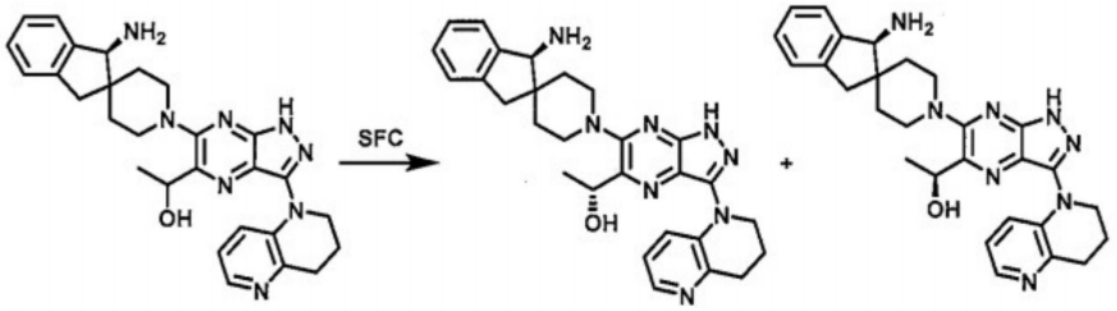
胺基甲酸叔丁酯(1.00g,1.50mmol)于丙酮/H_2O(21.0mL/7.0mL)中的溶液中添加$K_2OsO_4 \cdot 2H_2O$(55.2mg,150.0μmol)及$NaIO_4$(963.0mg,4.50mmol)。在20℃下搅拌反应混合物1小时。过滤反应混合物且减压浓缩滤液,得到残余物。通过快速硅胶层析(40g管柱,0%至70%的乙酸乙酯/石油醚)纯化残余物,得到呈黄色固体状的N-[(3S)-1'-[5-甲酰基-1-(氧杂环己烷-2-基)-3-(1,2,3,4-四氢-1,5-萘啶-1-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基]-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(520.0mg,52%产率)。LCMS m/z[M+H]$^+$=665.2。

[1552] 步骤e:在N_2、0℃下向N-[(3S)-1'-[5-甲酰基-1-(氧杂环己烷-2-基)-3-(1,2,3,4-四氢-1,5-萘啶-1-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基]-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(250.0mg,376.0μmol)于DCM(5.0mL)中的溶液中添加DAST(303.0mg,1.88mmol)。在0℃下搅拌反应混合物1小时。反应混合物用H_2O(30.0mL)淬灭且用DCM(20.0mL×2)萃取。经合并的有机层用盐水(20.0mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且减压浓缩,得到棕色残余物。通过快速硅胶层析(12g管柱,0%至70%的乙酸乙酯/石油醚)纯化残余物,得到呈橙色油状物的N-[(3S)-1'-[5-(二氟甲基)-1-(氧杂环己烷-2-基)-3-(1,2,3,4-四氢-1,5-萘啶-1-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基]-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(50.0mg,19%产率)。LCMS m/z[M+H]$^+$=687.2。

[1553] 步骤f:将N-[(3S)-1'-[5-(二氟甲基)-1-(氧杂环己烷-2-基)-3-(1,2,3,4-四氢-1,5-萘啶-1-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基]-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(50.0mg,72.8μmol)于HCl/MeOH(3.0mL,4M)中的溶液在20℃下搅拌2小时。减压浓缩反应混合物。残余物用MeOH(3.0mL)稀释且通过制备型HPLC(HCl)纯化。获得呈黄色固体状的产物(S)-1'-(5-(二氟甲基)-3-(3,4-二氢-1,5-萘啶-1(2H)-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-胺盐酸盐(4.30mg,11%产率)。LCMS m/z[M+H]$^+$=503.1;^{1}HNMR(400MHz,CD_3OD):8.31-8.34(m,1H),8.10-8.12(m,1H),7.61-7.64(m,1H),7.54-7.57(m,1H),7.36-7.44(m,3H),6.86-7.12(m,1H),4.48(s,1H),4.21-4.25(m,2H),3.71-3.86(m,2H),3.36-3.43(m,2H),3.29-3.31(m,2H),3.21(s,2H),2.31-2.37(m,2H),2.11-2.13(m,1H),2.01-2.10(m,1H),1.83-1.87(m,1H),1.69-1.73(m,1H)。

[1554] 实例141及实例142:(R)-1-(6-((S)-1-胺基-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基)-3-(3,4-二氢-1,5-萘啶-1(2H)-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-5-基)乙-1-醇及(S)-1-(6-((S)-1-胺基-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基)-3-(3,4-二氢-1,5-萘啶-1(2H)-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-5-基)乙-1-醇的合成

[1555] 

[1556] 

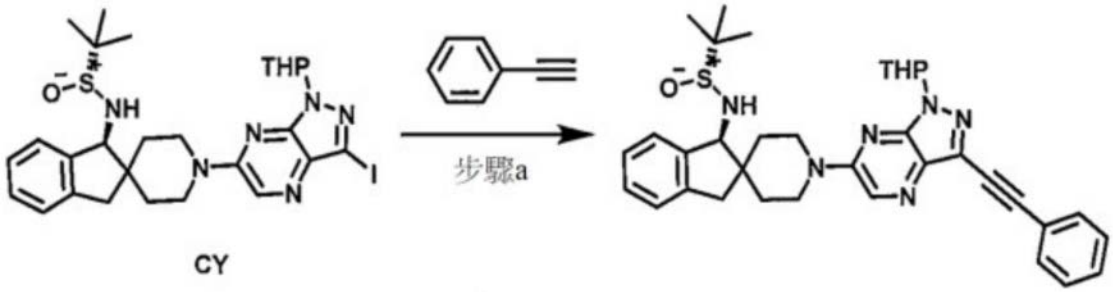
[1557] 步骤a:在N_2、20℃下向N-[(3S)-1'-[5-甲酰基-1-(氧杂环己烷-2-基)-3-(1,2,3,4-四氢-1,5-萘啶-1-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基]-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(260.0mg,391.0μmol,经由实例140的步骤a至d合成)于THF(10.0mL)中的溶液中添加MeMgBr(390.0μL,1.17mmol,3M于THF中)。在20℃下搅拌反应混合物3小时。反应混合物用H_2O(30.0mL)淬灭且用EtOAc(50.0mL×2)萃取。经合并的有机层用盐水(50.0mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且减压浓缩滤液,得到棕色残余物。通过快速硅胶层析(12g管柱,0%至85%的乙酸乙酯/石油醚)纯化残余物,得到呈黄色固体状的N-[(3S)-1'-[5-(1-羟乙基)-1-(氧杂环己烷-2-基)-3-(1,2,3,4-四氢-1,5-萘啶-1-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基]-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(200.0mg,75%产率)。LCMS m/z$[M+H]^+$=681.2。

[1558] 步骤b:将N-[(3S)-1'-[5-(1-羟乙基)-1-(氧杂环己烷-2-基)-3-(1,2,3,4-四氢-1,5-萘啶-1-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基]-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(200.0mg,293.0μmol)于TFA/DCM(5.0mL/5.0mL)中的溶液在30℃下搅拌12小时。减压浓缩反应混合物。残余物用MeOH(5.0mL)稀释,用固体Na_2CO_3调整至pH=9,且通过制备型HPLC($NH_3\cdot H_2O$)对其进行纯化。获得呈黄色固体状的1-{6-[(3S)-3-胺基-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基]-3-(1,2,3,4-四氢-1,5-萘啶-1-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-5-基}乙-1-醇(40.0mg,28%产率)。LCMS m/z$[M+H]^+$=497.1。

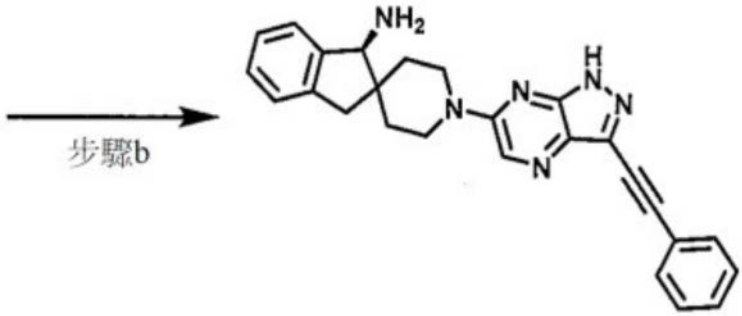
[1559] 步骤c:通过制备型SFC(管柱:DAICEL CHIRALPAK AD(250mm×30mm,10μm),移动相:0.1%$NH_3\cdot H_2O$ ETOH(开始B:40%,结束B:40%),流动速率:70ML/MIN)分离1-{6-[(3S)-3-胺基-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基]-3-(1,2,3,4-四氢-1,5-萘啶-1-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-5-基}乙-1-醇(40.0mg,80.5μmol),得到呈黄色固体状的(R)-1-(6-((S)-1-胺基-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基)-3-(3,4-二氢-1,5-萘啶-1(2H)-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-5-基)乙-1-醇(9.6mg,24%产率,R_t=3.92分钟,较快洗脱的异构体)以及呈黄色固体状的(S)-1-(6-((S)-1-胺基-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基)-3-(3,4-二氢-1,5-萘啶-1(2H)-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-5-基)乙-1-醇(10.5mg,26%产率,R_t=4.74分钟,较慢洗脱的异构体)。任意指定非对映异构体的绝对立体化学。(R)-1-(6-((S)-1-胺基-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基)-3-(3,4-二氢-1,5-萘啶-1(2H)-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-5-基)乙-1-醇的表征:LCMS m/z$[M+H]^+$=497.1;^{1}HNMR(400MHz,CD_3OD):7.78-7.80(m,1H),7.40-7.43(m,1H),7.28-7.31(m,1H),7.09-7.13(m,3H),6.92-6.95(m,1H),5.05-5.13(m,1H),3.91-3.99(s,3H),3.65-3.80(m,1H),3.40-3.50(m,1H),3.15-3.20(m,1H),3.00-3.08(m,2H),2.88-2.98(m,2H),2.70-2.75(m,1H),2.08-2.12(m,2H),1.89-2.05(m,2H),1.55-1.60(m,1H),1.38-1.42(m,4H);SFC:e.e.=97.6%。(S)-1-(6-((S)-1-

胺基-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基)-3-(3,4-二氢-1,5-萘啶-1(2H)-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-5-基)乙-1-醇的表征:LCMS m/z[M+H]$^+$=497.1;^{1}HNMR(400MHz,CD_3OD):7.78-7.80(m,1H),7.40-7.43(m,1H),7.28-7.31(m,1H),7.09-7.13(m,3H),6.92-6.95(m,1H),5.05-5.13(m,1H),3.91-3.99(s,3H),3.65-3.80(m,1H),3.40-3.50(m,1H),3.15-3.20(m,1H),3.00-3.08(m,2H),2.88-2.98(m,2H),2.70-2.75(m,1H),2.08-2.12(m,2H),1.89-2.05(m,2H),1.55-1.60(m,1H),1.38-1.42(m,4H)。SFC:e.e.=96.4%。

[1560] 实例143:(S)-1'-(3-(苯基乙炔基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-胺的合成

[1561] 

CY

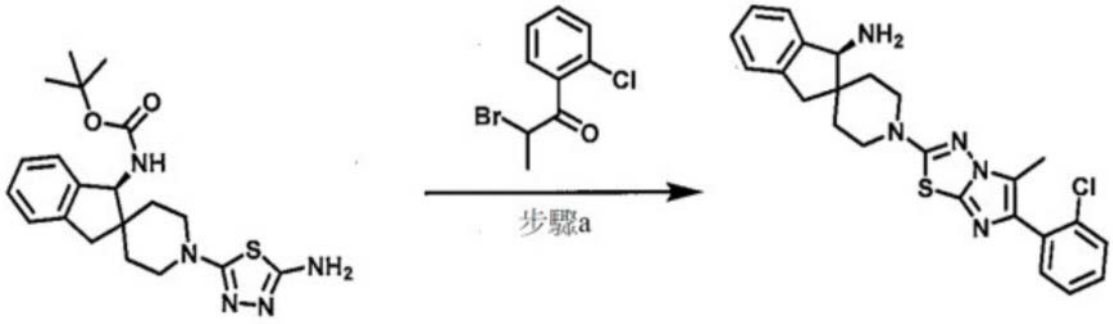
[1562] 

[1563] 步骤a:于密封试管中,将(R)-N-[(3S)-1'-[3-碘-1-(氧杂环己烷-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基]-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(250mg,0.394mmol,中间物CY)、乙炔苯(47.5μL,0.4332mmol)、乙基双(丙-2-基)胺(69.4μL,0.3978mmol)、碘化亚铜(3.74mg,0.0197mmol)及XPhos-Pd-G4(33.9mg,0.0394mmol)添加至MeCN(5mL)中。将混合物用N_2鼓泡5分钟,且在80℃下搅拌反应物20小时。真空移除溶剂且通过管柱层析(Si-12g管柱,25至100%EA/庚烷)纯化粗产物,得到(R)-2-甲基-N-((1S)-1'-(3-(苯基乙炔基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-基)丙烷-2-亚磺酰胺。LCMS m/z[M+H]$^+$=609.4。

[1564] 步骤b:向含(R)-2-甲基-N-[(3S)-1'-[1-(氧杂环己烷-2-基)-3-(2-苯基乙炔基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基]-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]丙烷-2-亚磺酰胺(120mg,0.197mmol)的MeOH(2mL)中装入盐酸(492μL,1.97mmol),且将其加热至60℃后保持2小时。真空移除溶剂且通过制备型HPLC(10至40%ACN/水/FA)纯化粗产物,得到呈白色固体状的(S)-1'-(3-(苯基乙炔基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-胺(50mg,60%产率)。LCMS m/z[M+H]$^+$=421.6;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)位移13.35-13.65(m,1H),8.49(s,1H),8.21(s,1H),7.58-7.65(m,2H),7.44-7.49(m,3H),7.31-7.36(m,1H),7.16-7.23(m,3H),4.28-4.39(m,2H),3.93(s,1H),3.30(br s,2H),3.11(d,J=15.92Hz,1H),2.71(d,J=15.66Hz,1H),1.76-1.86(m,1H),1.70(dt,J=3.79,12.51Hz,

1H),1.55(br d,J=12.63Hz,1H),1.21(br d,J=12.63Hz,1H)。

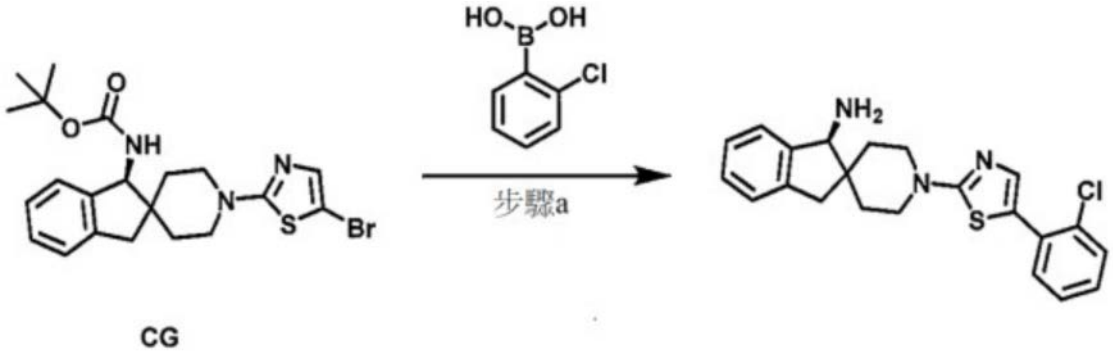
[1565] 实例144:(S)-1'-(6-(2-氯苯基)-5-甲基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-2-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-胺的合成

[1566] 

CF

[1567] 步骤a:将N-[(3S)-1'-(5-胺基-1,3,4-噻二唑-2-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(101mg,0.252mmol,中间物CF)溶解于10mL丙酮中,随后添加2-溴-1-(2-氯苯基)丙-1-酮(80.8μL,0.503mmol,CAS编号75815-22-4),且在回流下加热反应物16小时。随后移除溶剂且将残余物溶解于6N HCl(12mL)中,并且在100℃下搅拌反应物1.5小时。随后添加另外当量的2-溴-1-(2-氯苯基)丙-1-酮(124mg,0.503mmol),且将反应物在100℃下搅拌45分钟,随后在室温下搅拌48小时。真空浓缩反应混合物且通过制备型HPLC(5至30%B,FA)对其进行纯化。得到(3S)-1'-[6-(2-氯苯基)-5-甲基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-2-基]-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-胺(8.20mg,0.0182mmol)。LCMS m/z $[M+H]^+$=450.5;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)位移7.50-7.54(m,1H),7.44-7.48(m,1H),7.35-7.41(m,2H),7.29-7.34(m,1H),7.14-7.21(m,3H),3.90(s,1H),3.69-3.79(m,2H),3.41(br d,J=3.03Hz,2H),3.07(d,J=15.66Hz,1H),2.61-2.69(m,1H),2.27(s,3H),1.83-1.92(m,1H),1.77(dt,J=4.29,12.63Hz,1H),1.53-1.60(m,1H),1.19(br d,J=15.41Hz,1H)。

[1568] 实例145:(S)-1'-(5-(2-氯苯基)噻唑-2-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-胺的合成

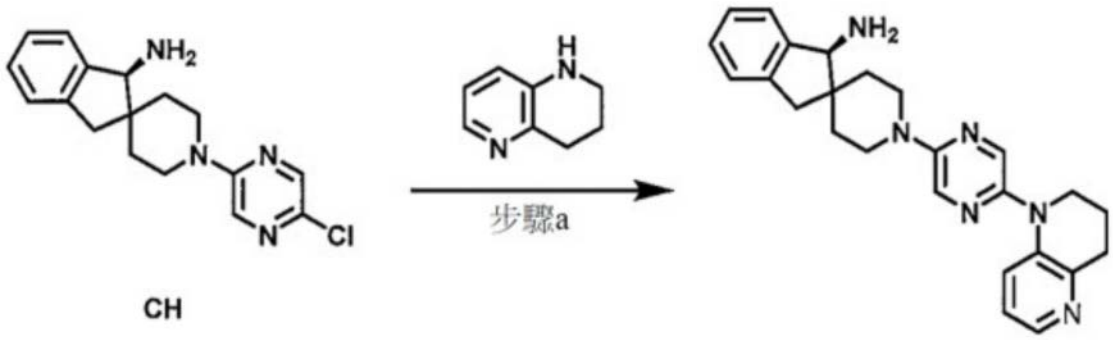
[1569] 

CG

[1570] 步骤a:将N-[(3S)-1'-(5-溴-1,3-噻唑-2-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(48mg,0.103mmol,中间物CG)、(2-氯苯基)硼酸(17.7mg,0.114mmol)、甲烷过氧化钾氢化钾(28.9mg,0.207mmol)及钯肆(11.9mg,0.0103mmol)溶解于DMF/水(10:1)中。在微波中在100℃下加热反应混合物30分钟。将反应物分配于水与EtOAc之间,且用EtOAc萃取混合物(2×)。经合并的有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤且真空浓缩。通过管柱层析(0至100%EtOAc/庚烷)纯化残余物,得到N-[(3S)-1'-[5-(2-氯苯基)-1,3-噻唑-

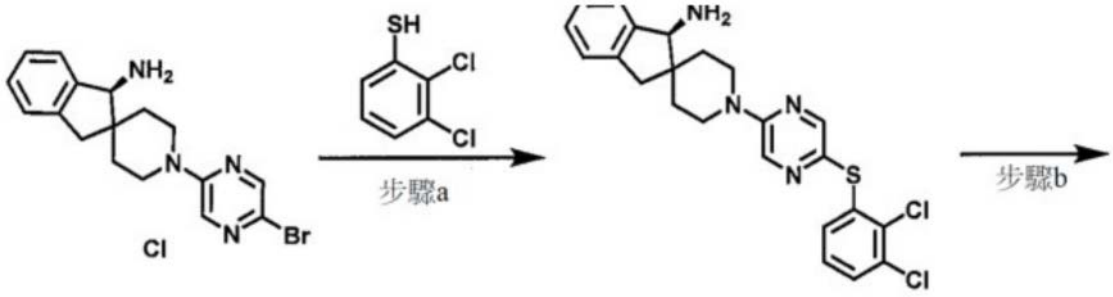
2-基]-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(29.0mg,57%产率)。随后将此中间物溶解于DCM(750μL)中,随后添加TFA(200μL),且在室温下搅拌反应混合物15分钟。浓缩反应混合物,随后通过HPLC(10至40%B(FA))对其进行纯化,得到(3S)-1'-[5-(2-氯苯基)-1,3-噻唑-2-基]-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-胺(14.9mg,37%产率)。LCMS m/z[M+H]$^+$=396.5;^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)位移7.58(dd,J=1.53,7.93Hz,1H),7.50-7.55(m,2H),7.33-7.39(m,2H),7.27-7.31(m,1H),7.19-7.24(m,3H),4.03(s,1H),3.84(br d,J=13.12Hz,2H),3.24-3.28(m,3H),3.08(d,J=15.86Hz,1H),2.74(d,J=15.86Hz,1H),1.80-1.87(m,1H),1.70-1.79(m,1H),1.54(br dd,J=1.37,13.27Hz,1H),1.28(br d,J=12.81Hz,1H)。

[1571] 实例146:(3S)-1'-[5-(1,2,3,4-四氢-1,5-萘啶-1-基)吡嗪-2-基]-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-胺的合成

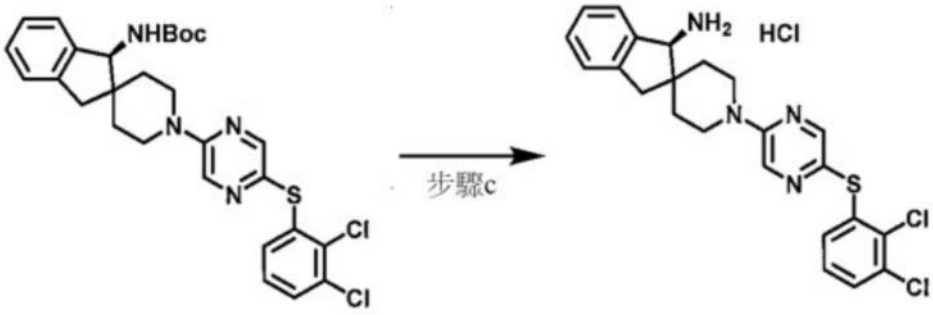
[1572] 

[1573] 步骤a:在小瓶中,称取(3S)-1'-(5-氯吡嗪-2-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-胺(52mg,0.165mmol,中间物CH)、1,2,3,4-四氢-1,5-萘啶(24.3mg,0.182mmol)、甲烷磺酸9-{[5-(二苯基磷烷基)-9,9-二甲基-9H-二苯并吡喃-4-基]二苯基-λ^5-磷烷基}-8-甲基-8-氮杂-9-钯三环[8.4.0.0^{2,7}]十四-1(14),2(7),3,5,10,12-六烯-9-基酯(15.8mg,0.0165mmol)及(叔丁氧基)钠(23.7mg,0.248mmol)。将反应混合物抽成真空且用N_2回填,随后添加甲苯(2mL)且在80℃下搅拌反应物20分钟。随后浓缩反应混合物,且将残余物再溶解于DMSO中,并且通过逆相HPLC(5至30%B(FA))对其进行纯化,得到呈黄色固体状的(3S)-1'-[5-(1,2,3,4-四氢-1,5-萘啶-1-基)吡嗪-2-基]-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-胺(12.0mg,18%产率)。LCMS m/z(M+H)$^+$=413.6;^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)位移8.24(s,2H),8.14(d,J=1.22Hz,1H),8.07(d,J=1.22Hz,1H),7.87(dd,J=1.22,4.58Hz,1H),7.36-7.41(m,1H),7.17-7.27(m,3H),7.09(dd,J=1.22,8.24Hz,1H),6.93(dd,J=4.58,8.24Hz,1H),4.12(dt,J=3.97,8.39Hz,2H),4.03(s,1H),3.61-3.65(m,2H),3.06-3.14(m,3H),2.89(t,J=6.41Hz,2H),2.76(d,J=15.86Hz,1H),1.98-2.04(m,2H),1.79(dt,J=4.27,12.51Hz,1H),1.70(dt,J=4.12,12.43Hz,1H),1.50(br d,J=11.90Hz,1H),1.27(br d,J=12.81Hz,1H)。

[1574] 实例147:(S)-1'-(5-((2,3-二氯苯基)硫基)吡嗪-2-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-胺的合成



[1575]



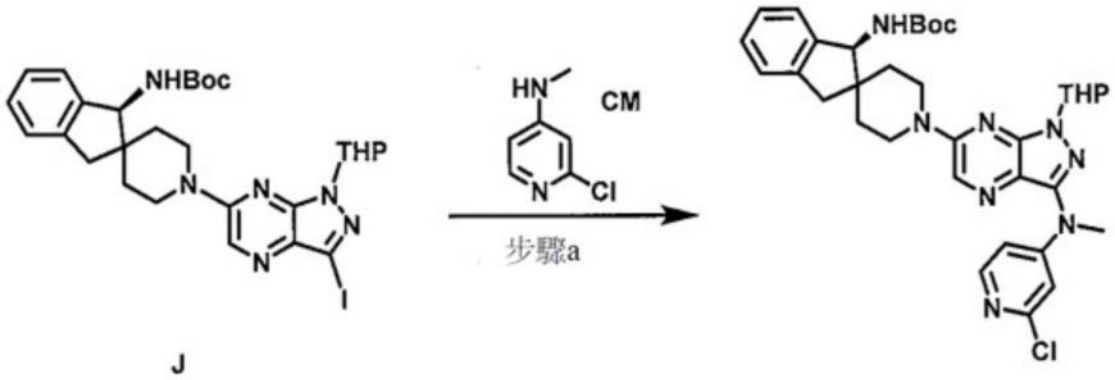
[1576] 步骤a:在二噁烷(10mL)中添加化合物(S)-1'-(5-溴吡嗪-2-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4′-哌啶]-1-胺(200.0mg,556μmol,中间物CI)、2,3-二氯苯-1-硫醇(129.0mg,722μmol,CAS编号17231-95-7)、$Pd_2(dba)_3$(50.9mg,55.6μmol)、XantPhos(64.2mg,111μmol)及DIPEA(485μL,2.78mmol)。将反应混合物抽成真空且用N_2再填充3次。在110℃下搅拌反应混合物12小时。随后添加H_2O(20mL),且用乙酸乙酯(30mL×3)萃取反应混合物。经合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且浓缩,得到(S)-1'-(5-((2,3-二氯苯基)硫基)吡嗪-2-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4′-哌啶]-1-胺(300mg,定量粗产率)。LCMS m/z(M+53)$^+$=509。

[1577] 步骤b:将(S)-1'-(5-((2,3-二氯苯基)硫基)吡嗪-2-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4′-哌啶]-1-胺(254.0mg,555μmol)、二碳酸二叔丁酯(328μL,1.10mmol)及TEA(228μL,1.66mmol)溶解于DCM(10mL)中,且在室温下搅拌混合物13小时。反应混合物用H_2O(10mL×2)、盐水(15mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且真空浓缩,得到残余物。通过制备型TLC(石油醚:乙酸乙酯=3:1)纯化残余物,得到呈黄色固体状的N-[(3S)-1'-{5-[(2,3-二氯苯基)硫烷基]吡嗪-2-基}-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(95.0mg,30.7%产率)。LCMS m/z(M+H)$^+$=456.9。

[1578] 步骤c:在HCl/MeOH(5.0mL,4M)中添加化合物N-[(3S)-1'-{5-[(2,3-二氯苯基)硫烷基]吡嗪-2-基}-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(100.0mg,179μmol),且在25℃下搅拌混合物0.5小时。随后浓缩混合物,得到残余物,通过制备型HPLC(HCl)对其进行纯化,得到呈黄色固体状的(3S)-1'-{5-[(2,3-二氯苯基)硫烷基]吡嗪-2-基}-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-胺盐酸盐(35.5mg,85%产率)。LCMS m/z(M+H)$^+$=457.0;^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.53(s,3H),8.49(s,1H),8.30(s,1H),7.57~7.60(m,1H),7.46~7.49(m,1H),7.23~7.38(m,4H),6.84~6.87(m,1H),4.35~4.39(m,2H),4.25~4.30(m,1H),3.19~3.28(m,3H),2.98~3.03(m,1H),1.73~1.85(m,2H),1.51~1.59(m,2H)。

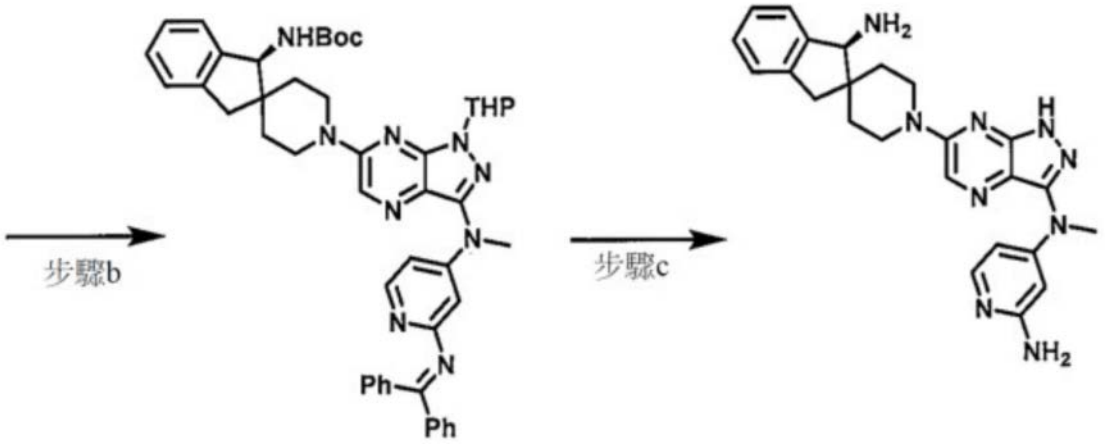
[1579] 实例148:(S)-N4-(6-(1-胺基-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1′-基)-1H-吡唑并

[3,4-b]吡嗪-3-基)-N4-甲基吡啶-2,4-二胺的合成



J

[1580]



[1581] 步骤a:将N-[(3S)-1'-[3-碘-1-(氧杂环己烷-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基]-1,3-二氢螺[茚-2,4′-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(300.0mg,475.0μmol,中间物J)、2-氯-N-甲基吡啶-4-胺(87.9mg,617.0μmol,中间物CM)、XantPhos-Pd-G4(45.6mg,47.5μmol)及Cs_2CO_3(308.0mg,950.0μmol)于PhMe(10.0mL)中的溶液在N_2下在90℃下搅拌12小时。随后将反应混合物倾入H_2O(30.0mL)中且用EtOAc(50.0mL×2)萃取。经合并的有机层用盐水(50.0mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且减压浓缩滤液,得到棕色残余物。通过快速硅胶层析(12g管柱,0%至35%的乙酸乙酯/石油醚)纯化残余物,得到呈黄色固体状的N-[(3S)-1'-{3-[(2-氯吡啶-4-基)(甲基)胺基]-1-(氧杂环己烷-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基}-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(230.0mg,75%产率)。LCMS m/z(M+H)$^+$=645.1。

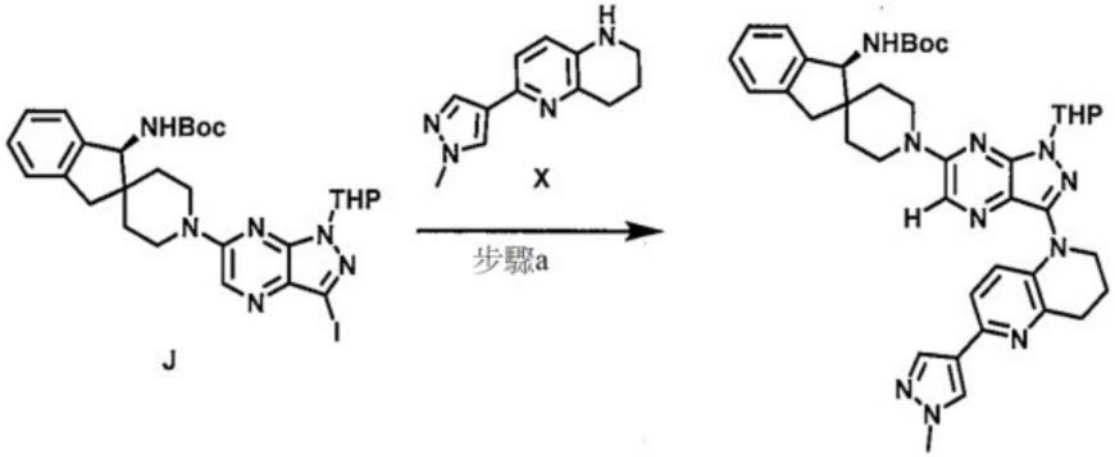
[1582] 步骤b:将N-[(3S)-1'-{3-[(2-氯吡啶-4-基)(甲基)胺基]-1-(氧杂环己烷-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基}-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(150.0mg,232.0μmol)、二苯基甲亚胺(63.0mg,348.0μmol)、$Pd_2(dba)_3$(21.2mg,23.2μmol)、XPhos(44.2mg,92.8μmol)及t-BuONa(66.8mg,696.0μmol)于PhMe(5.0mL)中的溶液在N_2下在100℃下搅拌12小时。减压浓缩反应混合物。将残余物用EtOAc(10.0mL)湿磨,过滤且浓缩滤液,得到呈橙色固体状的N-[(3S)-1'-[3-({2-[(二苯基亚甲基)胺基]吡啶-4-基}(甲基)胺基)-1-(氧杂环己烷-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基]-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(250.0mg,137%粗产率)。LCMS m/z(M+H)$^+$=790.2。

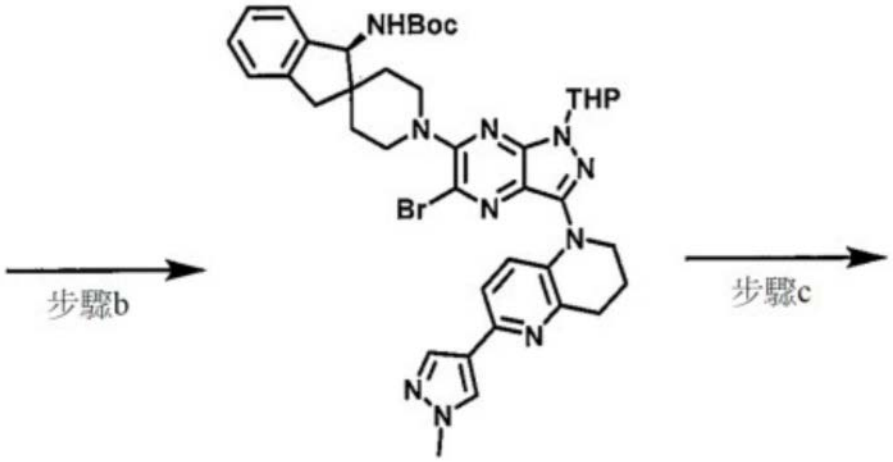
[1583] 步骤c:将N-[(3S)-1'-[3-({2-[(二苯基亚甲基)胺基]吡啶-4-基}(甲基)胺基)-1-(氧杂环己烷-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基]-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]

胺基甲酸叔丁酯(250.0mg,316.0μmol)于HCl/MeOH(6.0mL,4M)中的溶液在20℃下搅拌2小时。将反应混合物倾入H_2O(20.0mL)中且用EtOAc(30.0mL×2)萃取。减压浓缩水相。将残余物用MeOH(5.0mL)稀释,通过制备型HPLC(HCl)及制备型SFC纯化。获得呈黄色固体状的(S)-N4-(6-(1-胺基-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-3-基)-N4-甲基吡啶-2,4-二胺(9.7mg,35%产率)。LCMS m/z(M+H)$^+$=442.1;^{1}HNMR(400MHz,CD_3OD):8.34(s,1H),7.54-7.56(m,1H),7.41-7.43(m,1H),7.26-7.30(m,3H),6.31-6.34(m,1H),6.13-6.14(m,1H),4.41-4.48(m,2H),4.10-4.14(m,1H),3.53(s,3H),3.38-3.45(m,2H),3.19-3.24(m,1H),2.93-2.98(m,1H),1.82-1.92(m,2H),1.55-1.69(m,2H)。SFC:e.e.=96.9%,R_t=2.23分钟。管柱:ChiralCel OD-3 150×4.6mm I.D.,3μm,移动相:40%甲醇(0.1%乙醇胺),流动速率:2.5mL/min,管柱温度:40℃。

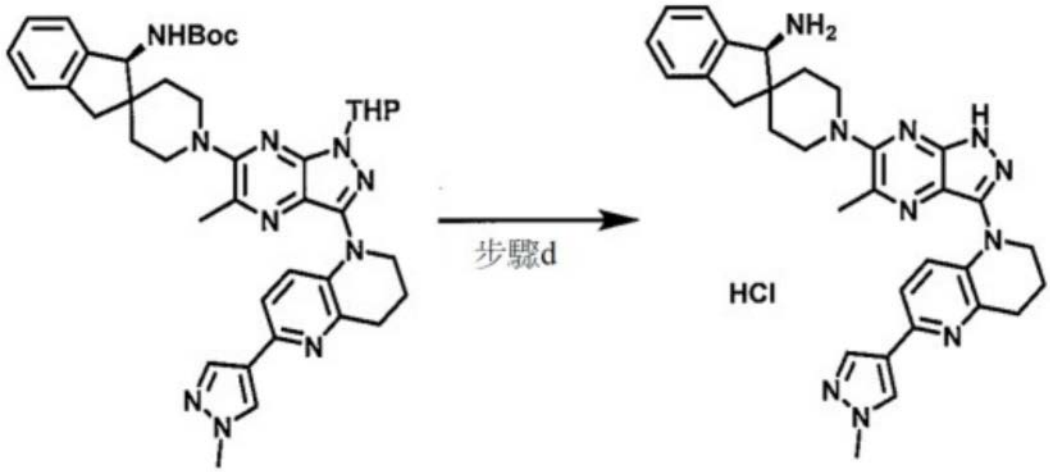
[1584] 实例149:(3S)-1'-{5-甲基-3-[6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,2,3,4-四氢-1,5-萘啶-1-基]-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基}-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-胺的合成

[1585]





[1586]



[1587] 步骤a:在PhMe(16mL)中添加N-[(3S)-1'-[3-碘-1-(氧杂环己烷-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基]-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(300.0mg,475.0μmol,中间物J)、6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,2,3,4-四氢-1,5-萘啶(122.0mg,570.0μmol,中间物X)、Xantphos-Pd-G4(45.6mg,47.5μmol,CAS编号1599466-81-5)及Cs_2CO_3(462.0mg,1.42mmol)。将反应混合物抽成真空且用N_2再填充3次,且在100℃下搅拌12小时。减压浓缩反应混合物且通过快速硅胶层析(石油醚:乙酸乙酯=100:0至100:90)对其进行纯化,得到呈黄色固体状的N-[(3S)-1'-{3-[6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,2,3,4-四氢-1,5-萘啶-1-基]-1-(氧杂环己烷-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基}-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(320.0mg,94%产率)。LCMS m/z(M+H)$^+$=717.3。

[1588] 步骤b:将N-[(3S)-1'-{3-[6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,2,3,4-四氢-1,5-萘啶-1-基]-1-(氧杂环己烷-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基}-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(320.0mg,446.0μmol)溶解于ACN(10mL)与AcOH(10mL)的混合物中,添加NBS(79.3mg,446.0μmol),且在25℃下搅拌反应混合物2小时。减压浓缩反应混合物且通过快速硅胶层析(石油醚:乙酸乙酯=100:30至0:100)对其进行纯化,得到呈黄色固体状的N-[(3S)-1'-{5-溴-3-[6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,2,3,4-四氢-1,5-萘啶-1-基]-1-(氧杂环己烷-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基}-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(320.0mg,90%产率)。LCMS m/z(M+H)$^+$=797.2。

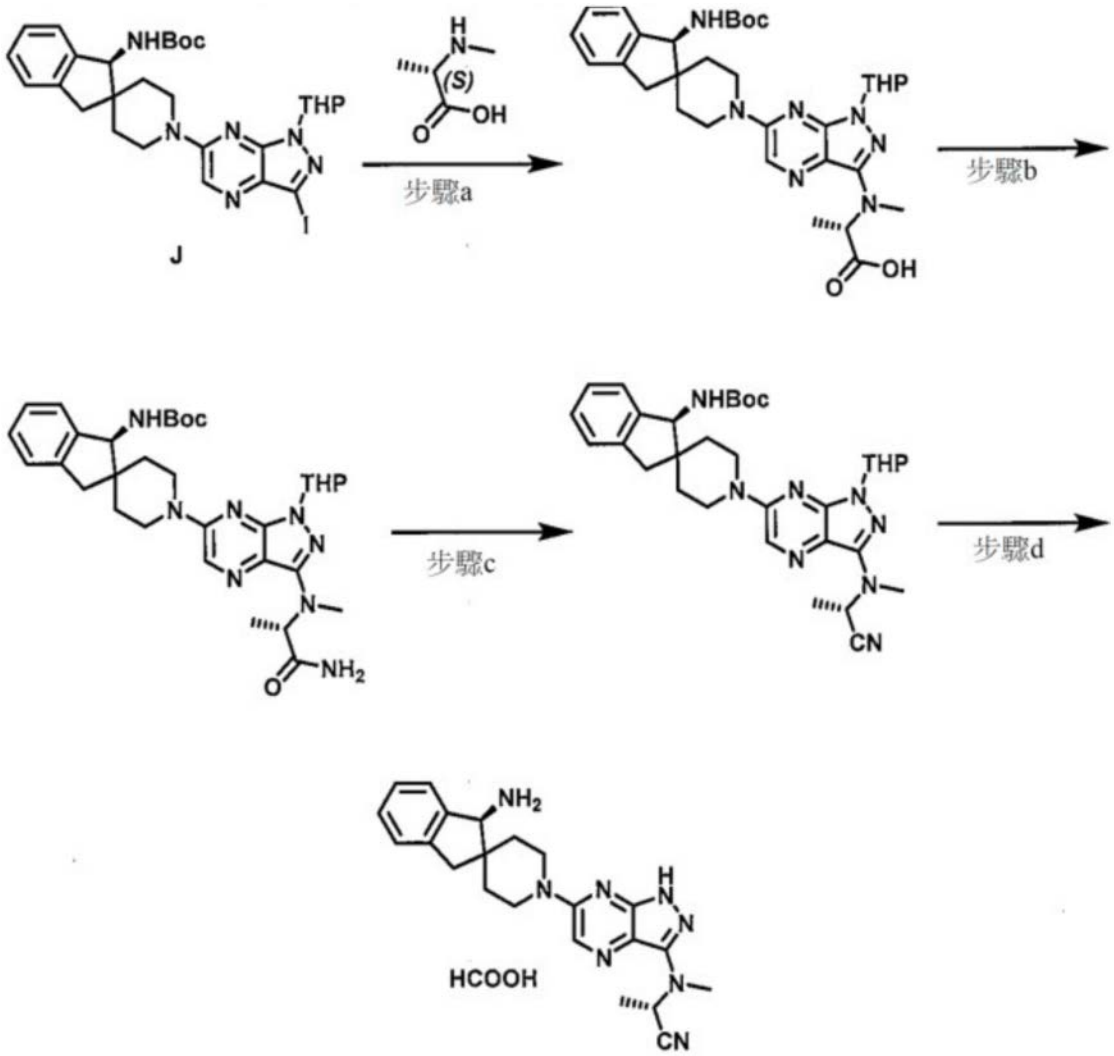
[1589] 步骤c:在二噁烷(16mL)与H_2O(4mL)的混合物中添加N-[(3S)-1'-{5-溴-3-[6-(1-

甲基-1H-吡唑-4-基)-1,2,3,4-四氢-1,5-萘啶-1-基]-1-(氧杂环己烷-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基}-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(220.0mg,276.0μmol)、Pd(dppf)Cl_2(20.2mg,27.6μmol)、Cs_2CO_3(179.0mg,552.0μmol)及$MeB(OH)_2$(81.4mg,1.38mmol)。将反应混合物抽成真空且用N_2再填充3次,且在100℃下搅拌12小时。减压浓缩反应混合物且通过快速硅胶层析(石油醚:乙酸乙酯=100:50至100:100)对其进行纯化,得到呈黄色固体状的N-[(3S)-1'-{5-甲基-3-[6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,2,3,4-四氢-1,5-萘啶-1-基]-1-(氧杂环己烷-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基}-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(180.0mg,90%产率)。LCMS m/z$(M+H)^+$=731.3。

[1590] 步骤d:在4N HCl/MeOH(6mL)中添加N-[(3S)-1'-{5-甲基-3-[6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,2,3,4-四氢-1,5-萘啶-1-基]-1-(氧杂环己烷-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基}-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(180.0mg,246.0μmol),在25℃下搅拌反应混合物2小时。减压浓缩反应混合物且通过制备型HPLC(HCl)对其进行纯化,得到呈黄色固体状的(3S)-1'-{5-甲基-3-[6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,2,3,4-四氢-1,5-萘啶-1-基]-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基}-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-胺盐酸盐(45.4mg,34%产率)。LCMS m/z$(M+H)^+$=547.1。^{1}HNMR(400MHz,甲醇-d_4):δ8.50(s,1H),7.99(d,J=6.8Hz,1H),7.63(d,J=6.8Hz,1H),7.54(d,J=7.2Hz,1H),7.46-7.34(m,3H),4.60-4.44(m,3H),3.54-3.41(m,2H),3.24(s,2H),2.04-1.68(m,4H)。

[1591] 实例150:(S)-2-((6-((S)-1-胺基-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-3-基)(甲基)胺基)丙腈的合成

[1592]



[1593] 步骤a:将N-[(3S)-1'-[3-碘-1-(氧杂环己烷-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基]-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(500.0mg,792.0μmol,中间物J)、(2S)-2-(甲基胺基)丙酸(244.0mg,2.4mmol,CAS编号29475-64-7)、K_2CO_3(327.0mg,2.40mmol)及奈米铜粉末(100.0mg,1.60mmol)于NMP(10.0mL)中的混合物在130℃下在微波照射下搅拌1.5小时。反应混合物随后用H_2O(100.0mL)稀释,用HCl(2N)调整至pH=5至6且用DCM(100.0mL×3)萃取。经合并的有机相经无水Na_2SO_4干燥,过滤且减压浓缩,得到呈黄色油状物的N-(6-((S)-1-((叔丁氧基羰基)胺基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-3-基)-N-甲基-L-丙胺酸(1.00g,104%粗产率)。LCMS m/z$(M+H)^+$=606.3。

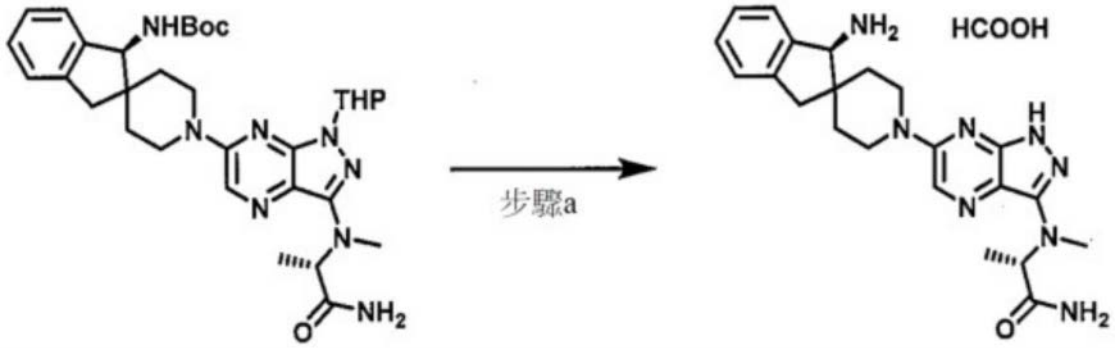
[1594] 步骤b:将(2S)-2-({6-[(3S)-3-{[(叔丁氧基)羰基]胺基}-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基]-1-(氧杂环己烷-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-3-基}(甲基)胺基)丙酸(1.00g,粗产物)、1H-1,2,3-苯并三唑-1-醇铵(375.0mg,2.5mmol,CAS编号63307-62-0)及EDCI(473.0mg,2.5mmol)于DMF(10.0mL)中的混合物在N_2下在20℃下搅拌12小时。反应物用H_2O(200.0mL)稀释且用EtOAc(150.0mL×3)萃取。经合并的有机相用盐水(300.0mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且减压浓缩,得到残余物。通过快速硅胶层析(乙酸乙酯/石油醚=0至90%)纯化残余物,得到呈黄色油状物的((1S)-1'-(3-(((S)-1-胺基-1-氧代丙-2-基)

(甲基)胺基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-基)胺基甲酸叔丁酯(700.0mg)。LCMS m/z(M+H)$^+$=605.3。

[1595] 步骤c:在0℃下向((1S)-1'-(3-(((S)-1-胺基-1-氧代丙-2-基)(甲基)胺基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-基)胺基甲酸叔丁酯(350.0mg,578.0μmol)及Et_3N(158.0μL,1.2mmol)于DCM(10.0mL)中的溶液中逐滴添加TFAA(161.0μL,1.2mmol),且在25℃下搅拌混合物12小时。反应混合物用H_2O(50.0mL)淬灭且用DCM(50.0mL×2)萃取。经合并的有机层用盐水(50.0mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且减压浓缩,得到残余物。通过快速硅胶层析(乙酸乙酯/石油醚=0至30%)纯化残余物,得到呈黄色油状物的N-[(3S)-1'-(3-{[(1S)-1-氰基乙基](甲基)胺基}-1-(氧杂环己烷-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(100.0mg,28%产率)。LCMS m/z(M+H)$^+$=609.1。

[1596] 步骤d:将N-[(3S)-1'-(3-{[(1S)-1-氰基乙基](甲基)胺基}-1-(氧杂环己烷-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(120.0mg,204.0μmol)溶解于CH_3CN(2.0mL)及HCl(2.0mL,2N)中,且在25℃下搅拌12小时。混合物通过$NaHCO_3$(水溶液)调整至pH=8至9且用EtOAc(50.0mL×3)萃取。经合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤且减压浓缩,得到残余物。通过制备型HPLC($NH_3\cdot H_2O$)纯化残余物,得到呈淡黄色固体状的(S)-2-((6-((S)-1-胺基-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-3-基)(甲基)胺基)丙腈(23.4mg,28%产率)。LCMS m/z(M+H)$^+$=403.0;^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$):δ9.85(s,1H),8.04(s,1H),7.31-7.38(m,1H),7.19-7.26(m,3H),5.90(q,J=7.2Hz,1H),4.20-4.33(m,2H),4.01(s,1H),3.24-3.38(m,2H),3.20(s,3H),3.05-3.16(m,1H),2.69-2.81(m,1H),1.75-1.96(m,3H),1.66(d,J=7.2Hz,3H),1.37-1.46(m,1H)。

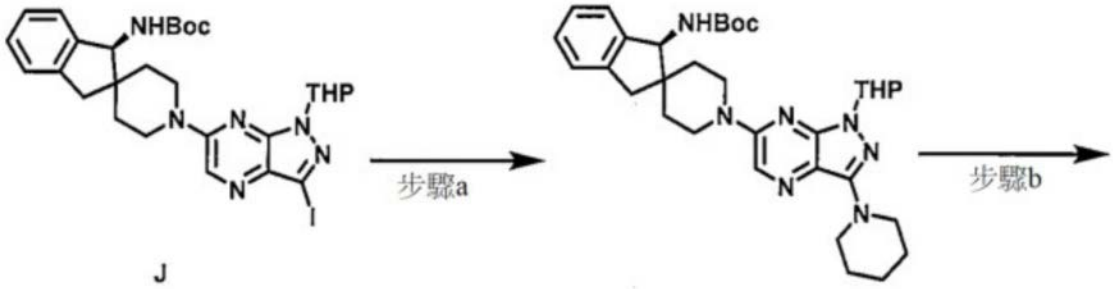
[1597] 实例151:(2S)-2-({6-[(3S)-3-胺基-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基]-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-3-基}(甲基)胺基)丙酰胺的合成

[1598] 

[1599] 步骤a:将N-[(3S)-1'-(3-{[(1S)-1-胺甲酰基乙基](甲基)胺基}-1-(氧杂环己烷-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(200.0mg,330.0μmol,经由实例150的步骤a至b合成)溶解于EtOAc(5.0mL)及HCl/EtOAc(3.0mL,4N)中,且在25℃下搅拌12小时。混合物用H_2O(10.0mL)稀释,通过无水Na_2CO_3调整至pH=8至9且用EtOAc(50.0mL×3)萃取。经合并的有机相经无水Na_2SO_4干燥,过滤且减压浓缩,得到残余物。通过制备型HPLC(FA)纯化残余物,得到呈黄色固体状的(2S)-2-({6-[(3S)-3-胺基-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基]-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-3-基}(甲基)

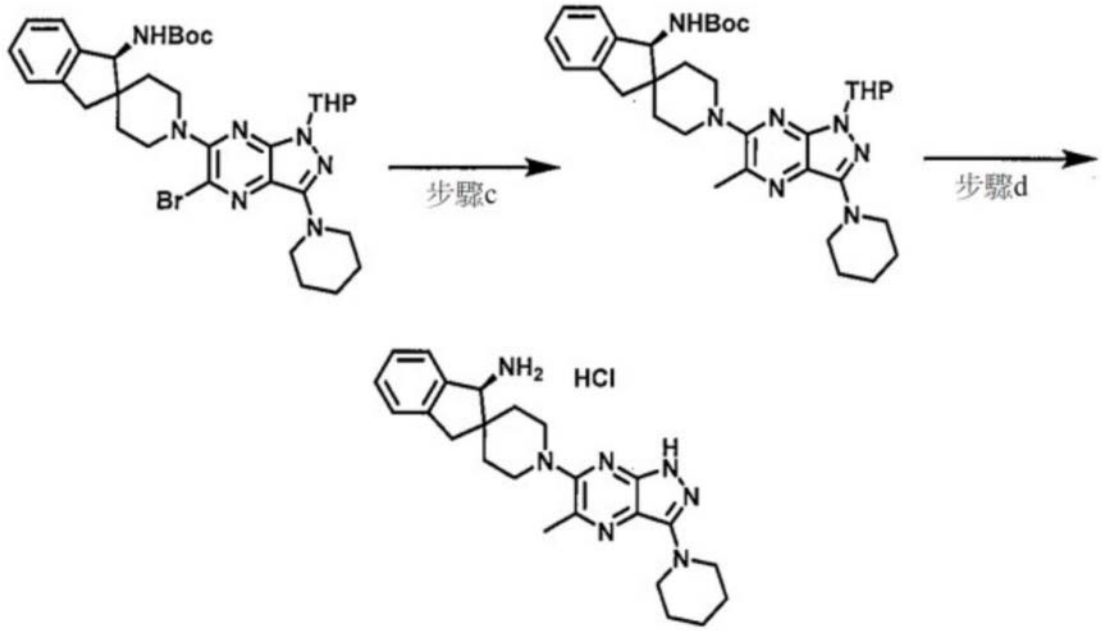
胺基)丙酰胺甲酸盐(12.3mg,26.3μmol,8%产率)。LCMS m/z(M+H)$^+$=421.2;^{1}HNMR(400MHz,DMSO_d_6):δ11.82(s,1H),8.24(s,1H),8.18(s,1H),7.31-7.42(m,1H),7.17-7.27(m,3H),7.02(s,1H),5.23(q,J=6.9Hz,1H),4.2-4.42(m,2H),4.00(s,1H),3.08-3.20(m,3H),2.97(s,3H),2.75(m,1H),1.62-1.84(m,2H),1.46-1.56(m,1H),1.18-1.31(m,4H)。

[1600] 实例152:(3S)-1'-[5-甲基-3-(哌啶-1-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基]-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-胺的合成



J

[1601]



[1602] 步骤a:向((1S)-1'-(3-碘-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-基)胺基甲酸叔丁酯(500.0mg,0.8mmol,中间物J)及哌啶(80.8mg,1.0mmol)于甲苯(10.0mL)中的混合物中添加XantPhos-Pd-G4(76.1mg,79.2μmol,CAS编号1621274-19-8)及Cs_2CO_3(513.0mg,1.6mmol)。将反应混合物抽成真空且使用N_2再填充3次。在100℃下搅拌反应混合物12小时。减压浓缩反应混合物,得到残余物,通过管柱层析(石油醚:乙酸乙酯=100:0至100:30)对其进行纯化,得到呈黄色固体状的N-[(3S)-1'-[1-(氧杂环己烷-2-基)-3-(哌啶-1-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基]-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(250.0mg,54%产率)。LCMS m/z(M+H)$^+$=588.3。

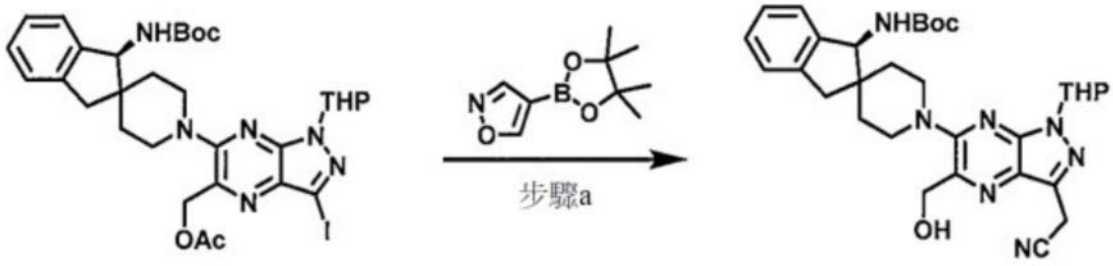
[1603] 步骤b:向N-[(3S)-1'-[1-(氧杂环己烷-2-基)-3-(哌啶-1-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基]-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(250.0mg,0.4mmol)于MeCN(5.0mL)及AcOH(3.0mL)中的溶液中添加NBS(90.6mg,0.5mmol)。在25℃下搅拌反应混合物12小时。减压浓缩反应混合物,得到残余物,通过管柱层析(石油醚:乙酸乙酯=100:0

至100:30)对其进行纯化。获得呈黄色固体状的产物N-[(3S)-1'-[5-溴-1-(氧杂环己烷-2-基)-3-(哌啶-1-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基]-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(130.0mg,46%产率)。LCMS m/z(M+H)$^+$=666.1。

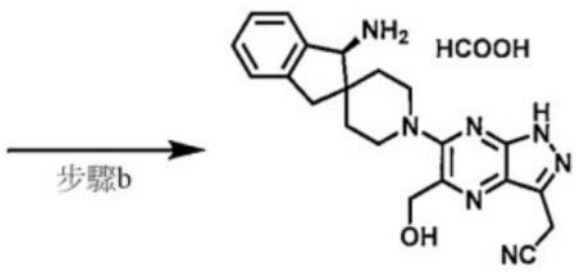
[1604] 步骤c:向N-[(3S)-1'-[5-溴-1-(氧杂环己烷-2-基)-3-(哌啶-1-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基]-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(130.0mg,0.2mmol)及三甲基硼氧杂环己烷(48.9mg,0.4mmol)于二噁烷(5.0mL)及H_2O(0.5mL)中的混合物中添加Pd(dppf)Cl_2(14.2mg,19.5μmol)及K_2CO_3(53.7mg,0.4mmol)。将反应混合物用N_2净化3分钟,且在N_2下在100℃下搅拌12小时。随后减压浓缩反应混合物,得到残余物,通过管柱层析(石油醚:乙酸乙酯=100:0至100:30)对其进行纯化。获得呈黄色固体状的产物N-[(3S)-1'-[5-甲基-1-(氧杂环己烷-2-基)-3-(哌啶-1-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基]-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(80.0mg,68%产率)。LCMS m/z(M+H)$^+$=602.3。

[1605] 步骤d:将N-[(3S)-1'-[5-甲基-1-(氧杂环己烷-2-基)-3-(哌啶-1-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基]-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(75.0mg,0.1mmol)于HCl/MeOH(5.0mL,4M)中的溶液在30℃下搅拌2小时。减压浓缩反应混合物。用MeOH(5.0mL)溶解残余物,且通过制备型HPLC(HCl)对其进行纯化,得到呈黄色固体状的(3S)-1'-[5-甲基-3-(哌啶-1-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基]-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-胺盐酸盐(40.0mg,71%产率)。LCMS m/z(M+H)$^+$=418.1;^{1}HNMR(400MHz,甲醇-d_4):7.54-7.56(m,1H),7.35-7.45(m,3H),7.47(m,1H),3.99-4.03(m,1H),3.85-3.97(m,5H),3.36-3.40(m,1H),3.25-3.32(m,1H),3.21(s,2H),2.66(s,3H),2.03-2.11(m,1H),1.91-1.98(m,1H),1.75-1.87(m,7H),1.68-1.72(m,1H)。

[1606] 实例153:2-{6-[(3S)-3-胺基-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基]-5-(羟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-3-基}乙腈的合成



[1607] K

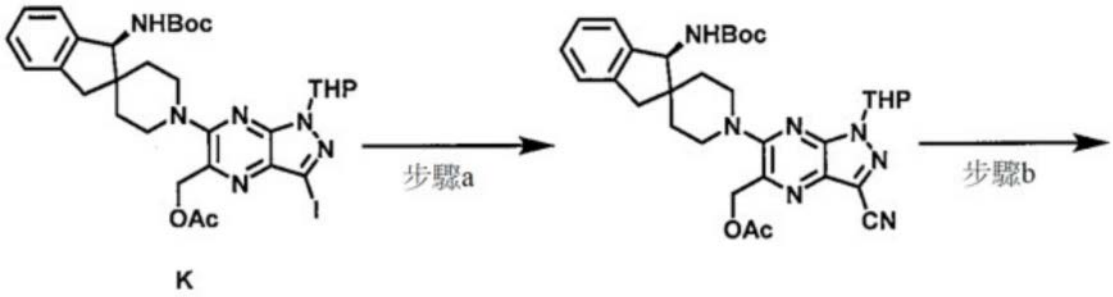


[1608] 步骤a:在N_2下向乙酸{6-[(3S)-3-{[(叔丁氧基)羰基]胺基}-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基]-3-碘-1-(氧杂环己烷-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-5-基}甲酯(300.0mg,426.0μmol,中间物K)及4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-

1,2-噁唑(83.0mg,426.0μmol,CAS编号928664-98-6)于二噁烷(8mL)及H_2O(2mL)中的混合物中添加Pd(dppf)Cl_2(31.1mg,42.6μmol)及K_2CO_3(146.0mg,1.0mmol)。在N_2、100℃下搅拌混合物12小时。减压浓缩混合物,得到黄色固体。通过快速硅胶层析(石油醚/EtOAc=1/0至1/1)纯化残余物,得到呈黄色固体状的N-[(3S)-1'-[3-(氰基甲基)-5-(羟甲基)-1-(氧杂环己烷-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基]-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(90.0mg,37%产率)。LCMS m/z$(M+H)^+$=574.1。

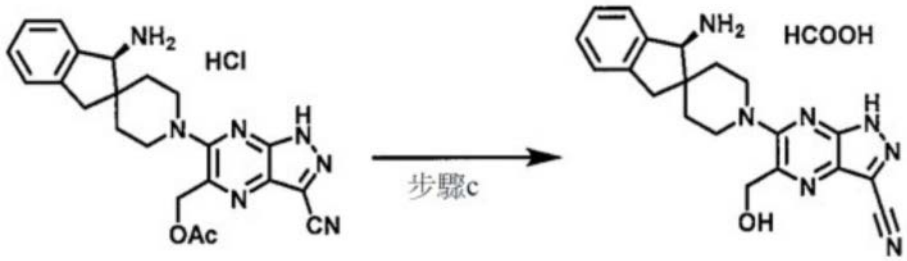
[1609] 步骤b:向N-[(3S)-1'-[3-(氰基甲基)-5-(羟甲基)-1-(氧杂环己烷-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基]-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(60.0mg,104.0μmol)于DCM(1mL)中的混合物中添加TFA(1mL)。在30℃下搅拌混合物2小时。将混合物用固体Na_2CO_3调整至pH=8,且通过制备型HPLC(HCOOH)对其进行纯化,得到呈白色固体状的2-{6-[(3S)-3-胺基-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基]-5-(羟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-3-基}乙腈甲酸盐(15.0mg,33%产率)。LCMS m/z$(M+H)^+$=390.2;^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD-d_4):8.54(s,1H),7.53-7.51(m,1H),7.42-7.34(m,3H),4.83(s,2H),4.41(s,1H),4.27(s,2H),3.85-3.73(m,2H),3.31-3.11(m,4H),2.10-1.97(m,2H),1.79-1.68(m,2H)。

[1610] 实例154:6-[(3S)-3-胺基-1,3-二氢螺[茚-2,4′-哌啶]-1'-基]-5-(羟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-3-甲腈的合成



K

[1611]

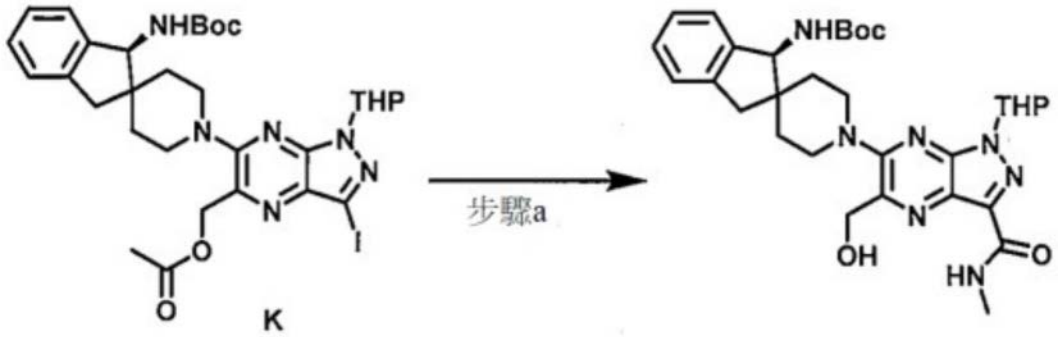


[1612] 步骤a:在N_2下向乙酸{6-[(3S)-3-{[(叔丁氧基)羰基]胺基}-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基]-1-(氧杂环己烷-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-5-基}甲酯(300.0mg,426.0μmol,中间物K)及Zn$(CN)_2$(100.0mg,852.0μmol)于DMF(10mL)中的混合物中添加[(t-Bu)$_3$P]$_2$Pd(43.5mg,85.2μmol,CAS编号53199-31-8)。在N_2、110℃下搅拌混合物12小时。随后将混合物倾入水(50mL)中且用EtOAc(50mL×3)萃取。有机层用盐水(60mL×3)洗涤且经无水Na_2SO_4干燥,过滤且减压浓缩,得到黄色固体。通过快速硅胶层析(石油醚/EtOAc=1/0至3/1)纯化残余物,得到呈黄色固体状的乙酸{6-[(3S)-3-{[(叔丁氧基)羰基]胺基}-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基]-3-氰基-1-(氧杂环己烷-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-5-基}甲酯(250.0mg,98%产率)。LCMS m/z$(M+Na)^+$=624.1。

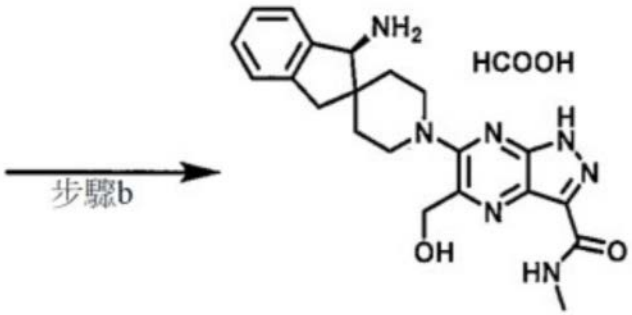
[1613] 步骤b:将乙酸{6-[(3S)-3-{[(叔丁氧基)羰基]胺基}-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基]-3-氰基-1-(氧杂环己烷-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-5-基}甲酯(150.0mg,249.0μmol)于HCl/EtOAc(2mL,4M)中的混合物在30℃下搅拌12小时。减压浓缩混合物,得到呈棕色固体状的乙酸{6-[(3S)-3-胺基-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基]-3-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-5-基}甲酯盐酸盐(113.0mg,100%产率)。LCMS m/z(M+Na)$^+$=440.0。

[1614] 步骤c:向乙酸{6-[(3S)-3-胺基-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基]-3-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-5-基}甲酯盐酸盐(113.0mg,248.0μmol)于THF(3mL)及H_2O(1mL)中的混合物中添加LiOH·H_2O(31.2mg,744.0μmol)。在30℃下搅拌混合物12小时。随后减压浓缩混合物,得到黄色油状物。通过制备型HPLC(HCOOH)纯化残余物,得到呈白色固体状的6-[(3S)-3-胺基-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基]-5-(羟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-3-甲腈甲酸盐(35.0mg,34%产率)。LCMS m/z(M+Na)$^+$=398.0;^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD-d_4):8.54(s,1H),7.52-7.50(m,1H),7.40-7.34(m,3H),4.83(s,2H),4.40(s,1H),3.92-3.80(m,2H),3.33-3.11(m,4H),2.10-1.96(m,2H),1.79-1.68(m,2H)。

[1615] 实例155:6-[(3S)-3-胺基-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基]-5-(羟甲基)-N-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-3-甲酰胺的合成



[1616]

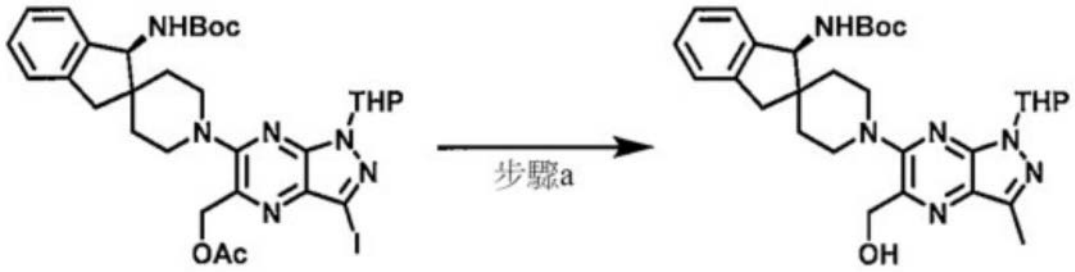


[1617] 步骤a:将乙酸{6-[(3S)-3-{[(叔丁氧基)羰基]胺基}-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基]-3-碘-1-(氧杂环己烷-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-5-基}甲酯(500.0mg,711.0μmol,中间物K)、$MeNH_2$·HCl(475.0mg,7.1mmol)、Pd(dppf)Cl_2(52.0mg,71.1μmol)及TEA(2mL)于MeOH(20mL)中的混合物抽成真空且使用CO再填充3次,随后在CO(50psi)下在80℃下搅拌12小时。减压浓缩混合物,且通过管柱层析(DCM/MeOH=1:0至10:1)纯化残余物,得到170.0mg呈棕色固体状的((1S)-1'-(5-(羟甲基)-3-(甲基胺甲酰基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-基)胺基甲酸叔丁酯(170.0mg,66%纯度,27%产率)。LCMS m/z(M+H)$^+$=592.2。

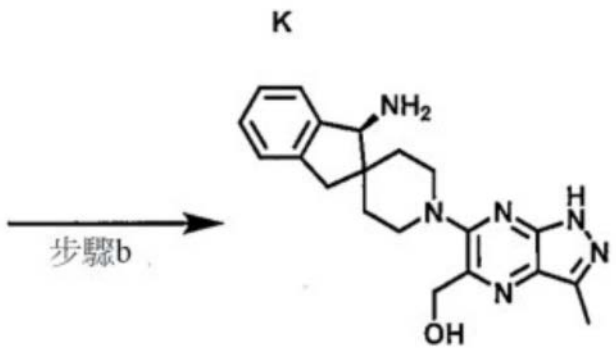
[1618] 步骤b:将N-[(3S)-1'-[5-(羟甲基)-3-(甲基胺甲酰基)-1-(氧杂环己烷-2-基)-

1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基]-1,3-二氢螺[茚-2,4′-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(170.0mg,66%纯度,189.0μmol)于HCl/EtOAc(4M,3mL)中的混合物在30℃下搅拌1小时。减压浓缩混合物。将残余物用EtOAc(10mL)稀释且用K_2CO_3调整至pH=8。过滤混合物且减压浓缩滤液。通过制备型HPLC(FA)纯化混合物,得到呈黄色固体状的6-[(3S)-3-胺基-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基]-5-(羟甲基)-N-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-3-甲酰胺(甲酸)(17.3mg,20%产率)。LCMS m/z(M+H)$^+$=408.1;^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$+MeOD-d_4):δ8.27(br,1H),7.36-7.32(m,1H),7.24-7.20(m,3H),4.76-4.74(m,2H),4.09(m,1H),3.31-3.30(m,2H),3.16-2.83(m,7H),1.62-1.59(m,2H),1.54-1.50(m,2H)。

[1619] 实例156:{6-[(3S)-3-胺基-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基]-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-5-基}甲醇的合成



[1620]



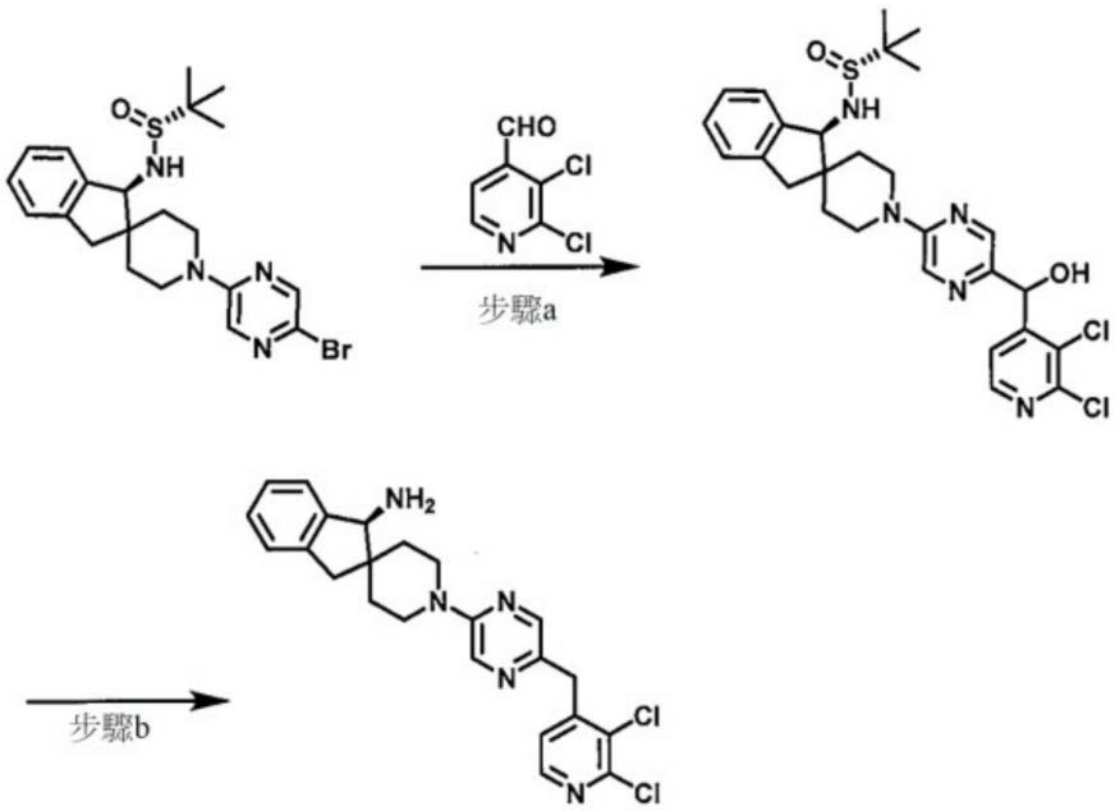
[1621] 步骤a:将乙酸(6-((S)-1-((叔丁氧基羰基)胺基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基)-3-碘-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-5-基)甲酯(150mg,213μmol,中间物K)、K_3PO_4·$3H_2O$(529mg,1.06mmol)、三甲基硼氧杂环己烷(267mg,2.13mmol,CAS编号823-96-1)及$Pd(PPh_3)_4$(24.6mg,21.3μmol)溶解于PhMe/H_2O(10mL/1mL)中。将经合并的反应混合物抽成真空且使用N_2再填充3次。在100℃下搅拌反应混合物12小时。用乙酸乙酯(30mL)及H_2O(20mL)稀释反应混合物。分离经分配的层,且用乙酸乙酯(30mL×3)萃取水相。经合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且浓缩,得到残余物。通过快速硅胶层析(石油醚:乙酸乙酯=100:0至100:40)纯化残余物,得到呈黄色油状物的乙酸(6-((S)-1-((叔丁氧基羰基)胺基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基)-3-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-5-基)甲酯(130mg,112%粗产率)。LCMS m/z(M+H)$^+$=591.2。

[1622] 步骤b:将乙酸{6-[(3S)-3-{[(叔丁氧基)羰基]胺基}-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基]-3-甲基-1-(氧杂环己烷-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-5-基}甲酯(120mg,203μmol)添加至HCl水溶液(14mL,4N)中,且在25℃下搅拌反应混合物6小时。用饱和Na_2CO_3

溶液将反应混合物调整至pH＝7至8。通过制备型HPLC($NH_3 \cdot H_2O$)纯化混合物,得到{6-[(3S)-3-胺基-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基]-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-5-基}甲醇(1.40mg,2%产率)。LCMS m/z(M+H)$^+$＝365.1;^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ7.34-7.37(m,1H),7.18-7.20(m,3H),4.76(s,3H),3.65-3.66(m,1H),3.32-3.37(m,2H),3.13-3.26(m,3H),3.04-3.07(m,H),2.77(s,3H),1.96-1.97(m,2H),1.48-1.61(m,1H),1.47-1.48(m,1H)。

[1623] 实例157:(3S)-1'-{5-[(2,3-二氯吡啶-4-基)甲基]吡嗪-2-基}-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-胺的合成

[1624]

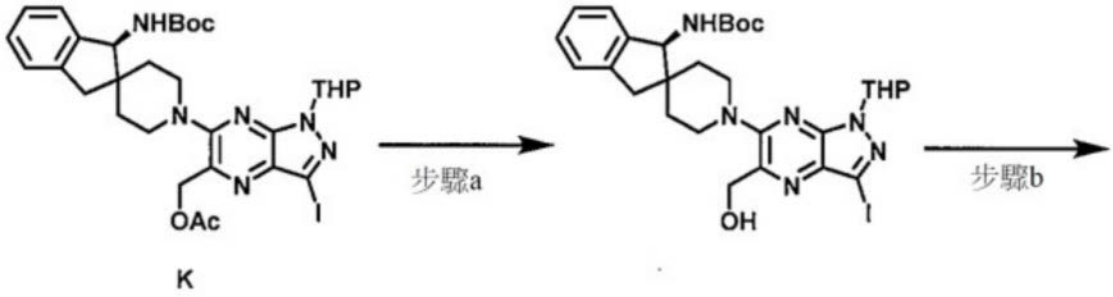


[1625] 步骤a:向(R)-N-((S)-1'-(5-溴吡嗪-2-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(400.0mg,0.9mmol,经由中间物BR的步骤a合成)于THF(10mL)中的反应混合物中添加CuCl(341.0mg,3.5mmol),且在25℃下搅拌反应混合物0.5小时。随后在N_2氛围、-78℃下向反应混合物中添加n-BuLi(1.38mL,3.5mmol,2.5M于THF中)。在-78℃下搅拌所得混合物1小时。接下来,添加2,3-二氯吡啶-4-甲醛(758.0mg,4.3mmol,CAS编号884495-41-4),且在-78℃下搅拌所得混合物1小时。反应混合物用饱和NH_4Cl(20mL)淬灭且用EtOAc(40mL×2)萃取。经合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且减压浓缩,得到残余物。通过快速硅胶层析(20g管柱,0%至100%的EtOAc/石油醚)纯化残余物,得到呈黄色油状物的(R)-N-((1S)-1'-(5-((2,3-二氯吡啶-4-基)(羟基)甲基)吡嗪-2-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(155.0mg,32%产率)。LCMS m/z(M+H)$^+$＝560.0。

[1626] 步骤b:在25℃下向(R)-N-[(3S)-1'-{5-[(2,3-二氯吡啶-4-基)(羟基)甲基]吡嗪-2-基}-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(155.0mg,0.3mmol)于THF(1mL)中的反应混合物中添加PBr_3(74.8mg,0.3mmol)。将所得混合物在25℃

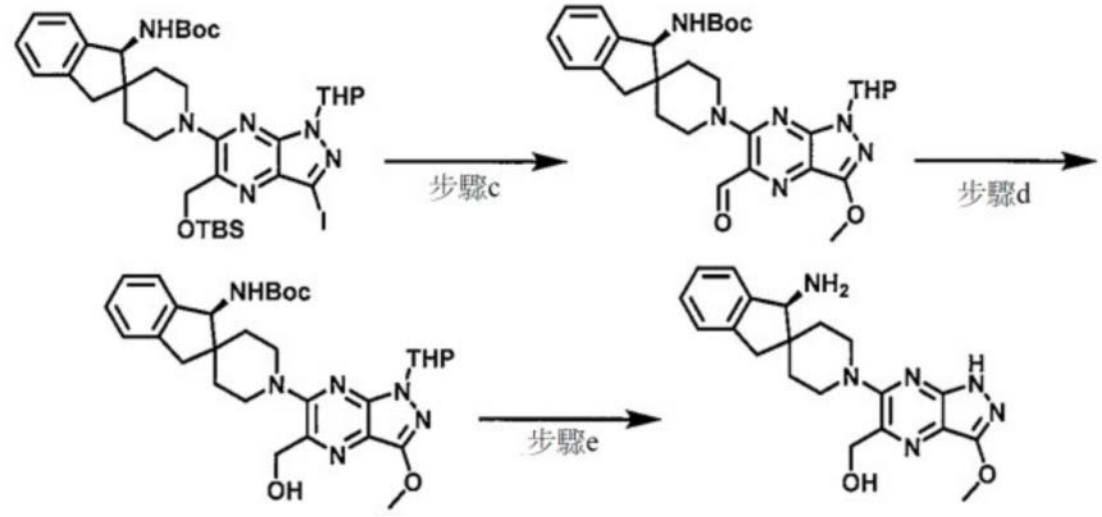
下搅拌0.5小时,且随后在80℃下搅拌2小时。经合并的反应混合物通过0℃的H_2O(15mL)淬灭且用固体Na_2CO_3调整至pH=10至11。用EtOAc(30mL×3)萃取反应混合物。经合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且减压浓缩,得到残余物。通过制备型HPLC(碱性条件)纯化残余物,得到呈灰白色固体状的(3S)-1'-{5-[(2,3-二氯吡啶-4-基)甲基]吡嗪-2-基}-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-胺(3.7mg,3%产率)。LCMS m/z(M+H)$^+$=440.0;^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.20(d,J=5.2Hz,1H),8.11(s,1H),8.02(s,1H),7.34-7.33(m,1H),7.24-7.16(m,3H),7.14-7.10(m,1H),4.21-4.11(m,4H),3.99(s,1H),3.24-3.15(m,2H),3.09(d,J=15.6Hz,1H),2.74(d,J=16.0Hz,1H),1.90-1.79(m,3H),1.41-1.34(m,1H)。

[1627] 实例158:{6-[(3S)-3-胺基-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基]-3-甲氧基-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-5-基}甲醇的合成



K

[1628]



[1629] 步驟a:向K_2CO_3(146.0mg,1.1mmol)于MeOH(10mL)中的混合物中添加乙酸{6-[(3S)-3-{[(叔丁氧基)羰基]胺基}-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基]-3-碘-1-(氧杂环己烷-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-5-基}甲酯(250.0mg,355.0μmol,中间物K)。在20℃下搅拌混合物12小时。随后减压浓缩混合物。通过管柱层析(石油醚/乙酸乙酯=1:0至3:1)纯化残余物,得到呈黄色油状物的N-[(3S)-1'-[5-(羟甲基)-3-碘-1-(氧杂环己烷-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基]-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(210.0mg,90%产率)。LCMS m/z(M+H)$^+$=661.1。

[1630] 步驟b:将N-[(3S)-1'-[5-(羟甲基)-3-碘-1-(氧杂环己烷-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基]-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(190.0mg,287.0μmol)及TBSCl(64.5mg,430.0μmol)于TEA(1mL)及DCE(5mL)中的混合物在70℃下搅拌2小时。混合物用H_2O(20mL)稀释,随后用EtOAc(20mL×2)萃取。有机层用盐水(20mL)洗涤,经无水

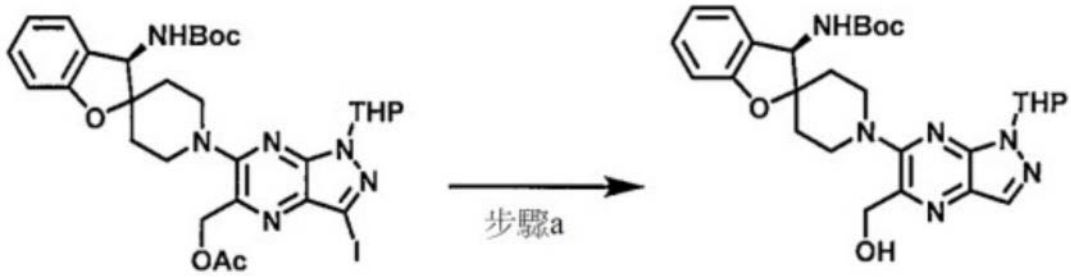
Na_2SO_4干燥,过滤且减压浓缩。通过管柱层析(石油醚/乙酸乙酯=10:0至10:1)纯化残余物,得到呈黄色油状物的N-[(3S)-1'-(5-{[(叔丁基二甲基硅烷基)氧基]甲基}-3-碘-1-(氧杂环己烷-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(200.0mg,90%产率)。LCMS m/z(M+H)$^+$=775.1。

[1631] 步骤c:将N-[(3S)-1'-(5-{[(叔丁基二甲基硅烷基)氧基]甲基}-3-碘-1-(氧杂环己烷-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(140.0mg,180.0μmol)、Cs_2CO_3(117.0mg,360.0μmol)、CuI(3.4mg,18.0μmol)及3,4,7,8-四甲基-1,10-啡啉(8.5mg,36.0μmol)于MeOH(5mL)中的混合物在100℃下在微波照射下搅拌2小时。移除TBS基团,且羟基在反应过程中氧化成醛。减压浓缩混合物。通过管柱层析(石油醚/乙酸乙酯=1:0至5:1)纯化残余物,得到呈黄色油状物的N-[(3S)-1'-[5-甲酰基-3-甲氧基-1-(氧杂环己烷-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基]-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(40.0mg,40%产率)。LCMS m/z(M+H)$^+$=563.2。

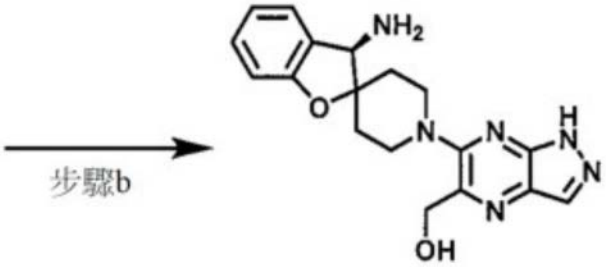
[1632] 步骤d:在N_2氛围、0℃下向N-[(3S)-1'-[5-甲酰基-3-甲氧基-1-(氧杂环己烷-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基]-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(40.0mg,71.0μmol)于MeOH(5mL)中的混合物中添加$NaBH_4$(5.4mg,142.0μmol)。在0℃下搅拌混合物0.5小时。混合物随后用饱和NH_4Cl(20mL)淬灭且用EtOAc(20mL)萃取。有机层用盐水(10mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且减压浓缩,得到呈黄色固体状的N-[(3S)-1'-[5-(羟甲基)-3-甲氧基-1-(氧杂环己烷-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基]-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(35.0mg,88%产率)。LCMS m/z(M+H)$^+$=565.2。

[1633] 步骤e:将N-[(3S)-1'-[5-(羟甲基)-3-甲氧基-1-(氧杂环己烷-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基]-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(35.0mg,61.9μmol)于DCM(3mL)及TFA(0.3mL)中的混合物在30℃下搅拌12小时。随后减压浓缩混合物。将残余物用EtOAc(10mL)稀释且通过K_2CO_3调整至pH=7。过滤混合物且减压浓缩滤液。随后通过制备型HPLC($NH_3 \cdot H_2O$)纯化混合物,得到呈白色固体状的{6-[(3S)-3-胺基-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基]-3-甲氧基-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-5-基}甲醇(6.7mg,29%产率)。LCMS m/z(M+H)$^+$=381.0;^{1}HNMR(400MHz,MeOD-d_4):δ7.42-7.39(m,1H),7.26-7.20(m,3H),4.77(s,2H),4.12(s,3H),4.02(s,1H),3.75-3.72(m,2H),3.24-2.79(m,4H),2.05-1.96(m,2H),1.67-1.32(m,2H)。

[1634] 实例159:{6-[(3R)-3-胺基-3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-1'-基]-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-5-基}甲醇的合成



[1635] CX

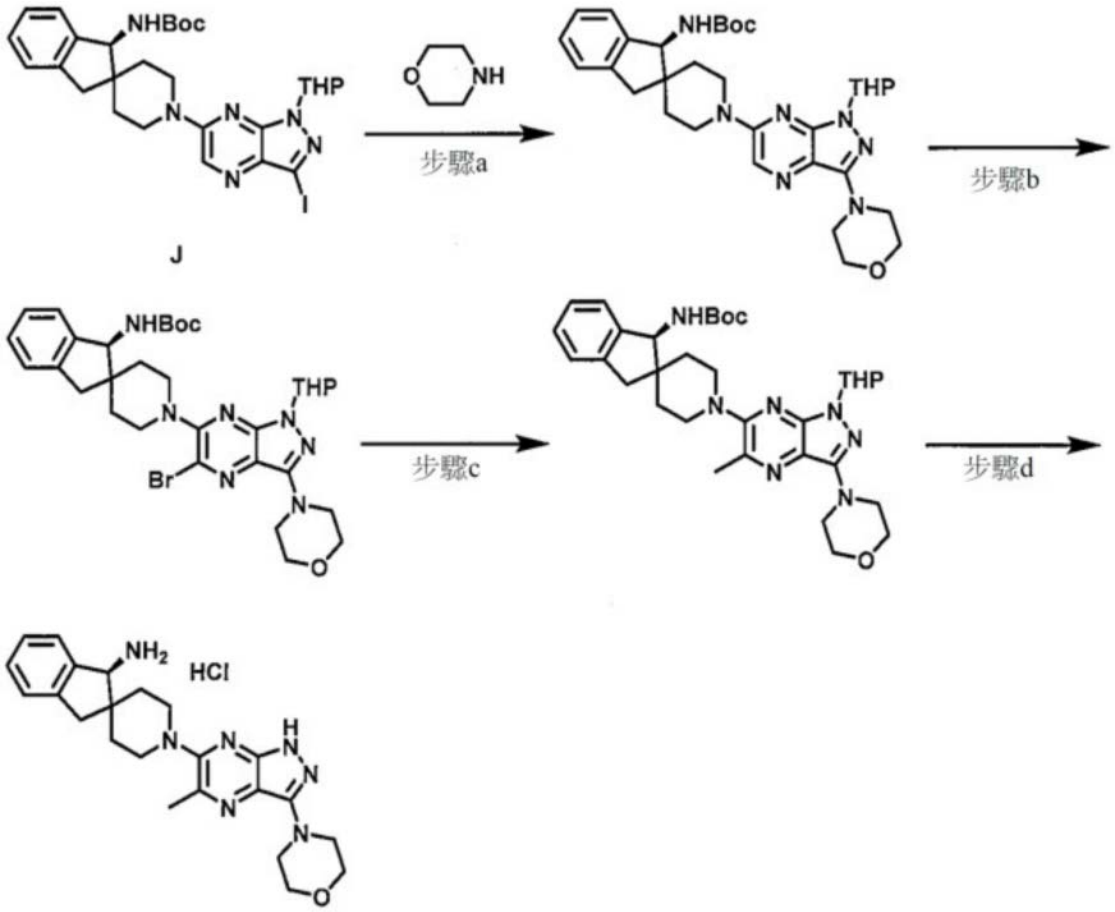


[1636] 步骤a:向乙酸{6-[(3R)-3-{[(叔丁氧基)羰基]胺基}-3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-1'-基]-3-碘-1-(氧杂环己烷-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-5-基}甲酯(200mg,0.3mmol,中间物CX)于二噁烷(5.0mL)中的混合物中添加Cs_2CO_3(183mg,0.6mmol)、XantPhos-Pd-G4(21.5mg,28.3μmol)及Et_3SiH(223μL,1.4mmol)。将反应混合物用N_2净化3分钟,且在N_2下在100℃下搅拌12小时。减压浓缩反应混合物,得到残余物,通过管柱层析(石油醚:乙酸乙酯=100:0至100:50)对其进行纯化。获得呈黄色固体状的N-[(3R)-1'-[5-(羟甲基)-1-(氧杂环己烷-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基]-3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(100mg,66%产率)。LCMS m/z(M+H)$^+$=537.2。

[1637] 步骤b:将N-[(3R)-1'-[5-(羟甲基)-1-(氧杂环己烷-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基]-3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(100mg,186μmol)于THF(3.0mL)及HCl/H_2O(3mL,2M)中的溶液在30℃下搅拌12小时。减压浓缩反应混合物,得到残余物。将残余物用H_2O(5.0mL)溶解且用固体K_2CO_3调整至pH=8,随后通过制备型HPLC($NH_3\cdot H_2O$)纯化。获得呈白色固体状的{6-[(3R)-3-胺基-3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-1'-基]-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-5-基}甲醇(10.0mg,15%产率)。LCMS m/z(M+H)$^+$=353.1;^{1}HNMR(400MHz,甲醇-d_4):8.13(s,1H),7.40-7.42(m,1H),7.18-7.22(m,1H),6.90-6.94(m,1H),6.80-6.82(m,1H),4.83(s,2H),4.17(s,1H),3.80-3.84(m,1H),3.70-3.74(m,1H),3.42-3.49(m,2H),2.15-2.23(m,1H),2.00-2.08(m,2H),1.80-1.90(m,1H)。

[1638] 实例160:(3S)-1'-[5-甲基-3-(吗啉-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基]-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-胺的合成

[1639]



[1640] 步骤a:在N_2下向N-[(3S)-1'-[3-碘-1-(氧杂环己烷-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基]-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(300.0mg,475.0μmol,中间物J)及吗啉(82.7mg,950.0μmol)于甲苯(10.0mL)中的混合物中添加Cs_2CO_3(338.0mg,1.0mmol)、RuPhos(33.2mg,71.2μmol,CAS编号787618-22-8)及RuPhos-Pd-G4(40.3mg,47.5μmol,CAS号1599466-85-9)。在N_2、100℃下搅拌混合物12小时。随后减压浓缩混合物,且通过快速硅胶层析(石油醚/EtOAc=1/0至1/1)对其进行纯化,得到呈棕色固体状的N-[(3S)-1'-[3-(吗啉-4-基)-1-(氧杂环己烷-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基]-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(250.0mg,89%产率)。LCMS m/z(ESI$^+$)(M+Na)$^+$=612.2。

[1641] 步骤b:在N_2、-20℃下向N-[(3S)-1'-[3-(吗啉-4-基)-1-(氧杂环己烷-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基]-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(230.0mg,390.0μmol)于ACN(4.0mL)及AcOH(4.0mL)中的混合物中添加NBS(72.8mg,409.0μmol)。在N_2、-20℃下搅拌混合物1小时。减压浓缩混合物,得到棕色油状物。用饱和$NaHCO_3$将油状物调整至pH=8,且用EtOAc(40.0mL×3)萃取混合物。经合并的有机层用盐水(50.0mL)洗涤且经无水Na_2SO_4干燥,过滤且减压浓缩,得到棕色油状物。通过快速硅胶层析(石油醚/EtOAc=1/0至3/1)纯化残余物,得到呈棕色油状物的N-[(3S)-1'-[5-溴-3-(吗啉-4-基)-1-(氧杂环己烷-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基]-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(140.0mg)。LCMS m/z(M+H)$^+$=668.1、670.1。

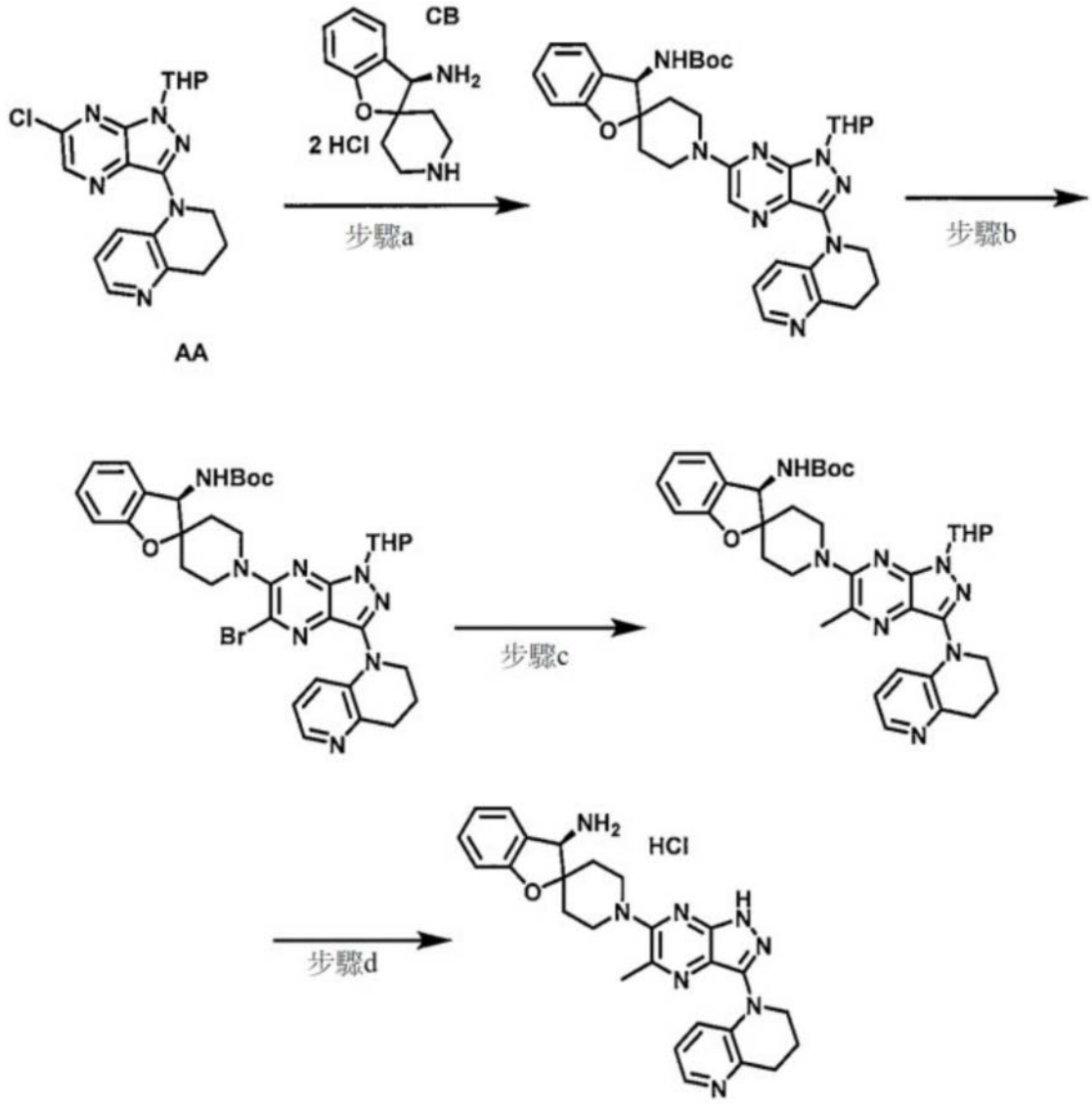
[1642] 步骤c:在N_2下向N-[(3S)-1'-[5-溴-3-(吗啉-4-基)-1-(氧杂环己烷-2-基)-1H-

吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基]-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(120.0mg,179.0μmol)及K_2CO_3(61.6mg,447.0μmol)于二噁烷(5mL)及H_2O(0.5mL)中的混合物中添加Pd(dppf)Cl_2(13.0mg,17.9μmol,CAS编号72287-26-4)及三甲基硼氧杂环己烷(49.7μL,358.0μmol,CAS编号823-96-1)。在N_2、90℃下搅拌混合物12小时。减压浓缩混合物,且通过快速硅胶层析(石油醚/EtOAc=1/0至3/1)对其进行纯化,得到呈棕色固体状的N-[(3S)-1'-[5-甲基-3-(吗啉-4-基)-1-(氧杂环己烷-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基]-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(80.0mg,74%产率)。LCMS m/z(M+H)$^+$=604.2。

[1643] 步骤d:将N-[(3S)-1'-[5-甲基-3-(吗啉-4-基)-1-(氧杂环己烷-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基]-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(80.0mg,132.0μmol)于HCl/EtOAc(4mL,4M)中的混合物在30℃下搅拌12小时。减压浓缩混合物,得到棕色固体。将含固体的EtOAc(10.0mL)在20℃下搅拌10分钟。过滤混合物且冻干滤饼,得到呈棕色固体状的(3S)-1'-[5-甲基-3-(吗啉-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基]-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-胺盐酸盐(48.0mg,80%产率)。LCMS m/z(M+H)$^+$=420.0。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD-d_4):7.54(d,J=7.2Hz,1H),7.45-7.35(m,3H),4.47(s,1H),3.91-3.87(m,5H),3.82-3.80(m,5H),3.28-7.25(m,2H),3.20(s,2H),2.64(s,3H),2.09-2.03(m,2H),1.96-1.68(m,2H)。

[1644] 实例161:(3R)-1'-[5-甲基-3-(1,2,3,4-四氢-1,5-萘啶-1-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基]-3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-3-胺的合成

[1645]



[1646] 步骤a:将(3R)-3H-螺[1-苯并呋喃-2,4′-哌啶]-3-胺二盐酸盐(1.10g,3.96mmol,中间物CB)、1-[6-氯-1-(氧杂环己烷-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-3-基]-1,2,3,4-四氢-1,5-萘啶(1.46g,3.96mmol,中间物AA)及TEA(3.31mL,23.7mmol)于DMSO(25.0mL)中的溶液在80℃下搅拌4小时。向混合物中添加Boc_2O(1.69g,7.78mmol)。在20℃下搅拌反应混合物0.5小时。随后将反应混合物倾入H_2O(250.0mL)中且用EtOAc(100.0mL×2)萃取。经合并的有机层用盐水(200.0mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且减压浓缩滤液,得到残余物。通过快速硅胶层析(40g,0%至65%的乙酸乙酯/石油醚)纯化残余物,得到呈黄色固体状的N-[(3R)-1'-[1-(氧杂环己烷-2-基)-3-(1,2,3,4-四氢-1,5-萘啶-1-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基]-3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(1.40g,56%产率)。LCMS m/z$(M+H)^+$=639.1。

[1647] 步骤b:向N-[(3R)-1'-[1-(氧杂环己烷-2-基)-3-(1,2,3,4-四氢-1,5-萘啶-1-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基]-3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(1.40g,2.19mmol)于MeCN/AcOH(25.0mL/25.0mL)中的溶液中添加NBS(389.0mg,2.19mmol)。在20℃下搅拌反应混合物1小时。随后用H_2O淬灭反应混合物且减压浓缩。残余物用H_2O(200.0mL)湿磨且用EtOAc(150.0mL×2)萃取。经合并的有机层用盐水(200.0mL)洗

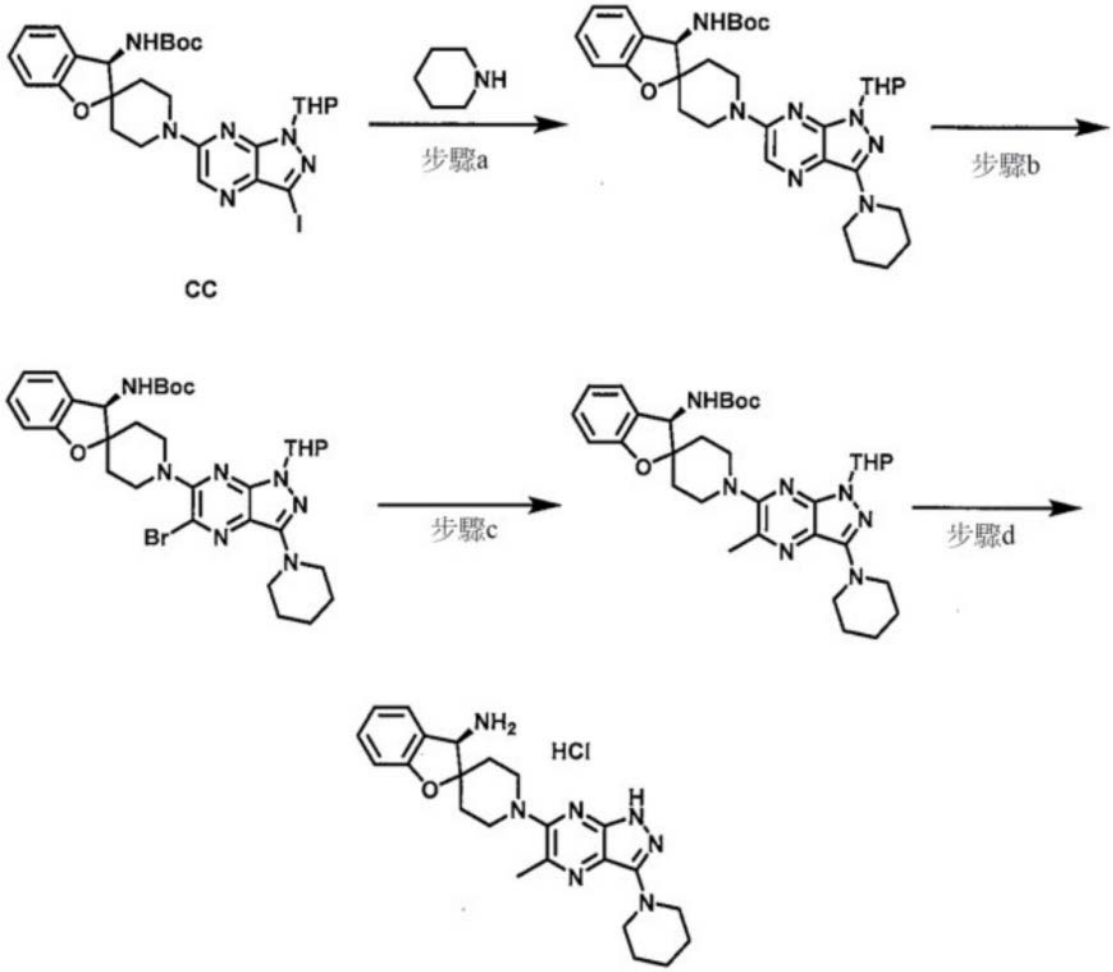
涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且减压浓缩滤液,得到残余物。通过快速硅胶层析(40g,0%至35%的乙酸乙酯/石油醚)纯化残余物,得到呈黄色固体状的N-[(3R)-1'-[5-溴-1-(氧杂环己烷-2-基)-3-(1,2,3,4-四氢-1,5-萘啶-1-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基]-3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(1.25g,80%产率)。LCMS m/z $(M+H)^+$=717.0。

[1648] 步骤c:将N-[(3R)-1'-[5-溴-1-(氧杂环己烷-2-基)-3-(1,2,3,4-四氢-1,5-萘啶-1-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基]-3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(1.25g,1.74mmol)、三甲基硼氧杂环己烷(436.0mg,3.48mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$(254.0mg,348.0μmol)及K_2CO_3(720.0mg,5.22mmol)于二噁烷/H_2O(50.0mL/5.0mL)中的溶液在N_2下在90℃下搅拌12小时。将反应混合物倾入H_2O(150.0mL)中且用EtOAc(200.0mL×2)萃取。经合并的有机层用盐水(200.0mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且减压浓缩滤液,得到残余物。通过快速硅胶层析(40g,0%至50%的乙酸乙酯/石油醚)纯化残余物,得到呈黄色固体状的N-[(3R)-1'-[5-甲基-1-(氧杂环己烷-2-基)-3-(1,2,3,4-四氢-1,5-萘啶-1-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基]-3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(860.0mg,76%产率)。LC-MS(ESI^+)m/z:653.1$(M+H)^+$。

[1649] 步骤d:将N-[(3R)-1'-[5-甲基-1-(氧杂环己烷-2-基)-3-(1,2,3,4-四氢-1,5-萘啶-1-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基]-3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(860.0mg,1.31mmol)于HCl/MeOH(30.0mL,4M)中的溶液在20℃下搅拌1小时。减压浓缩反应混合物,得到固体。将固体用EtOAc湿磨且搅拌0.5小时。随后过滤混合物且冻干滤饼。获得呈橙色固体状的(3R)-1'-[5-甲基-3-(1,2,3,4-四氢-1,5-萘啶-1-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基]-3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-3-胺盐酸盐(589.3mg,89%产率)。LC-MS(ESI^+)m/z:469.1$(M+H)^+$。^{1}HNMR(400MHz,CD_3OD):8.05-8.07(m,1H),7.94-7.97(m,1H),7.57-7.62(m,2H),7.41-7.44(m,1H),7.06-7.11(m,1H),7.00-7.03(m,1H),4.75(s,1H),4.08-4.12(m,2H),3.92-3.94(m,1H),3.74-3.78(m,1H),3.41-3.53(m,2H),3.29-3.32(m,2H),2.67(s,3H),2.33-2.41(m,3H),2.10-2.18(m,2H),1.98-2.06(m,1H)。

[1650] 实例162:(3R)-1'-[5-甲基-3-(哌啶-1-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基]-3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-3-胺的合成

[1651]



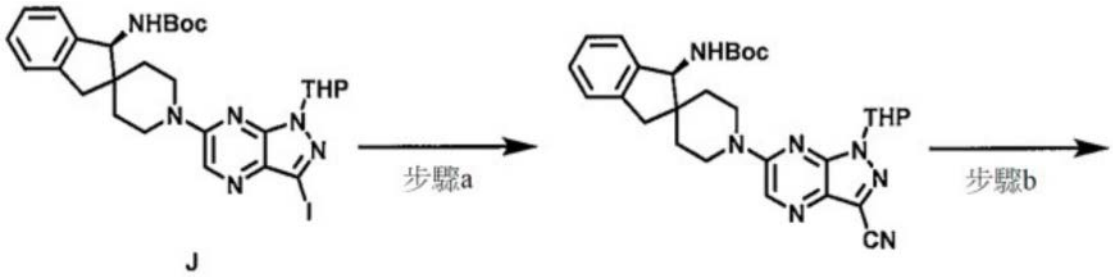
[1652] 步骤a:将N-[(3R)-1'-[3-碘-1-(氧杂环己烷-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基]-3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(702.0mg,1.1mmol,中间物CC)、哌啶(121.0mg,1.4mmol,CAS编号110-89-4)、XantPhos-Pd-G4(105.0mg,0.1mmol,CAS编号1621274-19-8)及Cs_2CO_3(716.0mg,2.2mmol)于PhMe(15mL)中的溶液在N_2下在110℃下搅拌12小时。反应混合物用H_2O(80mL)稀释且用EtOAc(80mL×3)萃取。经合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且浓缩,得到残余物。通过快速硅胶层析(20g,0%至35%的EtOAc/石油醚)纯化残余物,得到呈黄色油状物的N-[(3R)-1'-[1-(氧杂环己烷-2-基)-3-(哌啶-1-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基]-3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(160.0mg,0.3mmol,24.6%产率)。LCMS(ESI$^+$)m/z:590.2(M+H)$^+$。

[1653] 随后经由如实例161中所描述的步骤b至d合成(3R)-1'-[5-甲基-3-(哌啶-1-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基]-3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-3-胺盐酸盐,其中步骤b在0℃而非25℃下进行1小时。分离呈棕色固体状的(3R)-1'-[5-甲基-3-(哌啶-1-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基]-3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-3-胺盐酸盐(69.0mg,步骤d中产率90%)。LC-MS(ESI$^+$)m/z:420.1(M+H)$^+$。^{1}HNMR(400MHz,CD_3OD)δ7.56(d,J=7.6Hz,1H),7.41(t,J=7.6Hz,1H),7.06(t,J=7.6Hz,1H),6.99(d,J=8.4Hz,1H),4.69(s,1H),4.08(d,J=12.4Hz,1H),3.92-3.87(m,5H),3.53-3.40(m,2H),2.65(s,3H),2.34-2.28(m,1H),2.14-1.93(m,3H),1.77(s,6H)。

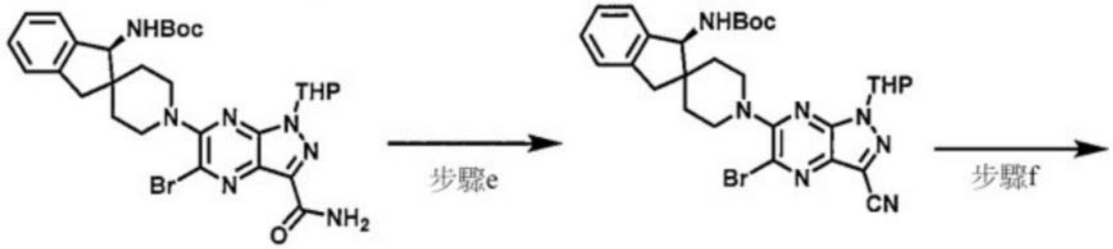
[1654] 实例163:6-[(3S)-3-胺基-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基]-5-甲基-1H-吡唑

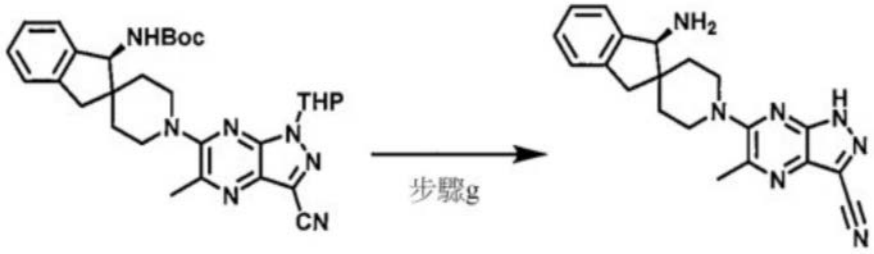
并[3,4-b]吡嗪-3-甲腈的合成

[1655]



[1656]





[1657] 步骤a:将N-[(3S)-1'-[3-碘-1-(氧杂环己烷-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基]-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(600.0mg,951μmol,中间物J)、Zn(CN)$_2$(272.0mg,1.9mmol)及[(t-Bu$_3$P)$_2$]Pd(48.5mg,95.1μmol)于DMF(30mL)中的混合物在N_2氛围下在130℃下搅拌12小时。反应混合物用乙酸乙酯(45mL)稀释,用H_2O(35mL×2)及盐水(20mL)洗涤,随后经无水Na_2SO_4干燥,过滤且真空浓缩,得到残余物。通过硅胶层析(乙酸乙酯/石油醚=0%至40%)纯化残余物,得到呈黄色固体状的N-[(3S)-1'-[3-氰基-1-(氧杂环己烷-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基]-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(360.0mg,72%产率)。LCMS(ESI$^+$)m/z:552.1(M+Na)$^+$。

[1658] 步骤b:将N-[(3S)-1'-[3-氰基-1-(氧杂环己烷-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基]-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(360mg,679μmol)于MeOH(8.0mL)及NaOH水溶液(10%,8.0mL)中的混合物在90℃下搅拌1小时。真空浓缩混合物,得到残余物,将残余物用H_2O(20mL)稀释且用2N NaOH调整至pH=4,随后用乙酸乙酯(30mL×3)萃取。经合并的有机相用盐水(20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且真空浓缩,得到呈黄

色固体状的6-[(3S)-3-{[(叔丁氧基)羰基]胺基}-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基]-1-(氧杂环己烷-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-3-甲酸(360.0mg,97%产率)。LCMS(ESI$^+$)m/z:549.1(M+H)$^+$。

[1659] 步骤c:将6-[(3S)-3-{[(叔丁氧基)羰基]胺基}-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基]-1-(氧杂环己烷-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-3-甲酸(360.0mg,656μmol)、1H-1,2,3-苯并三唑-1-醇铵(149.0mg,984μmol)及EDCI(188mg,984μmol)于DMF(15.0mL)中的混合物在25℃下搅拌1小时。反应混合物用乙酸乙酯(40mL)稀释,随后用H_2O(30mL×3)洗涤。经合并的有机相用盐水(10mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且真空浓缩,得到残余物。通过硅胶层析(甲醇/石油醚=0%至10%)纯化残余物,得到呈黄色油状物的N-[(3S)-1'-[3-胺甲酰基-1-(氧杂环己烷-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基]-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(220.0mg,61%产率)。LCMS(ESI$^+$)m/z:548.1(M+H)$^+$。

[1660] 步骤d:向N-[(3S)-1'-[3-胺甲酰基-1-(氧杂环己烷-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基]-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(220.0mg,401μmol)于MeCN(10.0mL)及AcOH(1.0mL)中的混合物中添加NBS(106.0mg,601μmol),且在25℃下搅拌所得混合物12小时。真空浓缩反应混合物,得到残余物,将其溶解于乙酸乙酯(25mL)中,随后用饱和$NaHCO_3$(15mL×2)洗涤。有机相用盐水(10mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且真空浓缩,得到残余物,通过硅胶层析(甲醇/二氯甲烷=0%至10%)对其进行纯化,得到呈黄色固体状的N-[(3S)-1'-{5-溴-3-胺甲酰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基}-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(210mg,97%产率)。LCMS(ESI$^+$)m/z:543.0及544.0(M+H)$^+$。

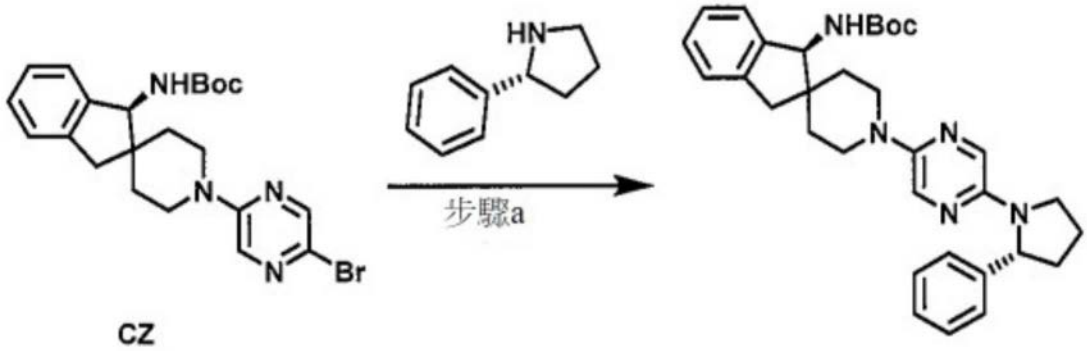
[1661] 步骤e:将N-[(3S)-1'-{5-溴-3-胺甲酰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基}-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(210.0mg,387μmol)、TFAA(108.0μL,774μmol)及TEA(160.0μL,1.2mmol)于DCM(10mL)中的混合物在N_2氛围下在25℃下搅拌12小时。反应混合物用饱和$NaHCO_3$(25mL)稀释,随后用DCM(30mL×3)萃取。经合并的有机相用盐水(20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且真空浓缩,得到残余物,通过硅胶层析(乙酸乙酯/石油醚=0%至35%)对其进行纯化,得到呈黄色固体状的N-[(3S)-1'-{5-溴-3-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基}-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(100mg,50%产率)。LCMS(ESI$^+$)m/z:546.0(M+Na)$^+$。

[1662] 步骤f:将N-[(3S)-1'-{5-溴-3-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基}-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(100.0mg,190μmol)、三甲基-1,3,5,2,4,6-三氧杂硼杂环己烷(71.5mg,570μmol)、Pd(dppf)Cl_2(13.9mg,19.0μmol)及K_2CO_3(52.4mg,380μmol)于1,4-二噁烷(10.0mL)及H_2O(1.0mL)中的混合物在N_2氛围下在90℃下搅拌12小时。真空浓缩反应混合物,得到残余物,通过硅胶层析(乙酸乙酯/石油醚=0%至30%)对其进行纯化,得到呈黄色油状物的N-[(3S)-1'-{3-氰基-5-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基}-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(35.0mg,40%产率)。LCMS(ESI$^+$)m/z:404.0(M+H-Boc)$^+$。

[1663] 步骤g:将N-[(3S)-1'-[3-氰基-5-甲基-1-(氧杂环己烷-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基]-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(35.0mg,64.3μmol)于TFA(1.0mL)中的混合物在25℃下搅拌2小时。真空浓缩反应混合物,得到残余物,将其溶解于MeOH(5mL)中且用固体Na_2CO_3调整至pH=8。过滤混合物且真空浓缩,得到残余物,通过制

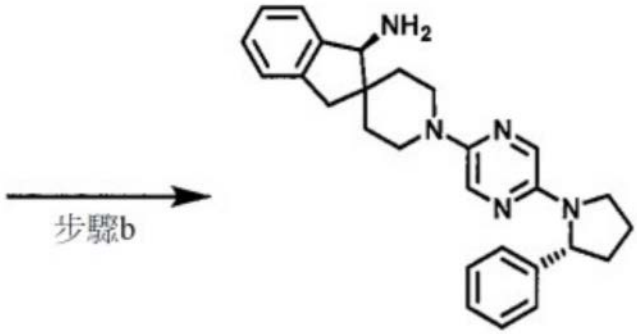
备型HPLC($NH_3 \cdot H_2O$)对其进行纯化,得到呈黄色固体状的6-[(3S)-3-胺基-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基]-5-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-3-甲腈(2.8mg,12%产率)。LCMS(ESI$^+$)m/z:343.1(M+H-NH_2)$^+$。^{1}HNMR(400MHz,甲醇-d_4):7.45-7.43(m,1H),7.32-7.24(m,3H),4.15(s,1H),3.74-3.69(m,2H),3.26-3.15(m,3H),2.92(d,J=16.0Hz,1H),2.70(s,3H),2.07-1.96(m,2H),1.70-1.59(m,2H)。

[1664] 实例164:(3S)-1'-{5-[(2S)-2-苯基吡咯烷-1-基]吡嗪-2-基}-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-胺的合成



CZ

[1665]

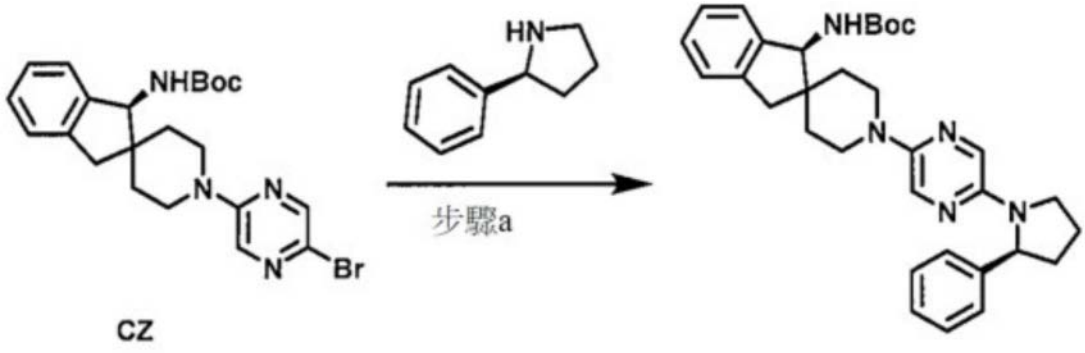


[1666] 步骤a:将(1'-(5-溴吡嗪-2-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-基)胺基甲酸(S)-叔丁酯(150.0mg,326μmol,中间物CZ)、(2R)-2-苯基吡咯烷(47.9mg,326μmol,CAS编号56523-47-8)、Cs_2CO_3(318.0mg,978μmol)、RuPhos-Pd-G4(27.7mg,32.6μmol)及RuPhos(30.4mg,65.2μmol)于甲苯(6.00mL)中的混合物在N_2氛围下在100℃下搅拌12小时。随后添加H_2O(10mL),且用乙酸乙酯(15mL×3)萃取混合物。经合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且浓缩,得到残余物。通过快速硅胶层析(乙酸乙酯/石油醚=0/100至25/100)纯化残余物,得到呈绿色油状物的N-[(3S)-1'-{5-[(2R)-2-苯基吡咯烷-1-基]吡嗪-2-基}-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(79.0mg,46%产率)。LCMS(ESI$^+$)m/z:526.2(M+H)$^+$。

[1667] 步骤b:将化合物N-[(3S)-1'-{5-[(2R)-2-苯基吡咯烷-1-基]吡嗪-2-基}-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(79.0mg,150μmol)添加至HCl/二噁烷(6.00mL,4M)中。在25℃下搅拌混合物0.5小时。用H_2O(20mL)及EtOAc(20mL)稀释混合物,随后分离经分配的层。用EtOAc(20mL×3)萃取水相。经合并的有机层用盐水(30mL×2)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且浓缩,得到残余物。通过制备型HPLC($NH_3 \cdot H_2O$)纯化残余物,得到呈黄色固体状的(3S)-1'-{5-[(2S)-2-苯基吡咯烷-1-基]吡嗪-2-基}-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-胺(21.0mg,33%产率)。LCMS(ESI$^+$)m/z:426.1(M+H)$^+$。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=7.80(s,1H),7.37(s,1H),7.33-7.25(m,3H),7.21-7.14(m,6H),4.94-4.92(m,1H),

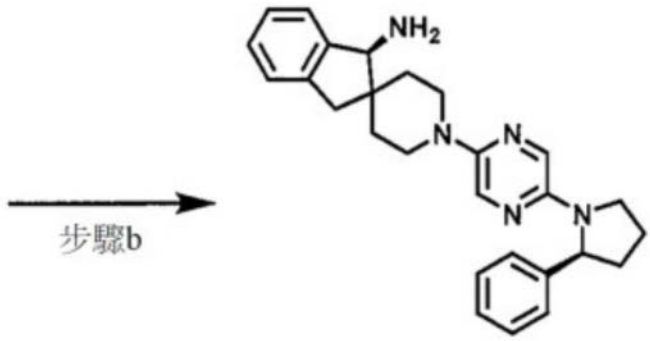
3.54-3.47(m,3H),3.46-3.43(m,2H),2.98(m,1H),2.91-2.78(m,2H),2.56(m,1H),2.44-2.31(m,1H),2.00-1.88(m,2H),1.82-1.60(m,3H),1.45(m,1H),1.07(m,1H)。

[1668] 实例165:(3S)-1'-{5-[(2S)-2-苯基吡咯烷-1-基]吡嗪-2-基}-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-胺的合成



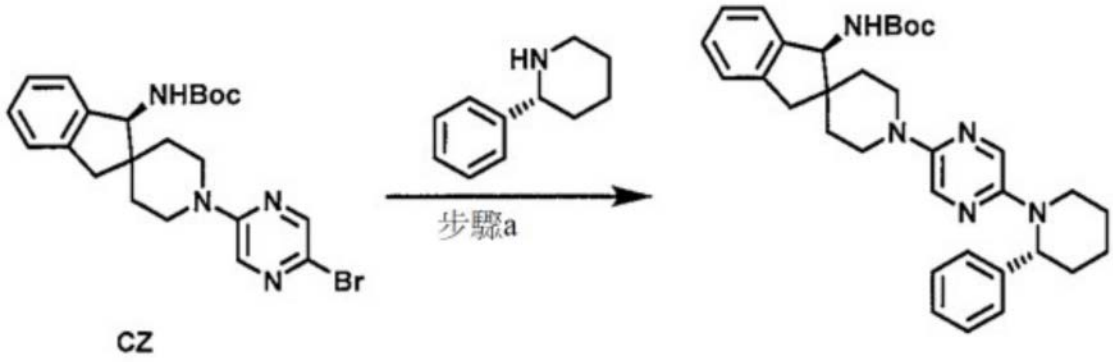
CZ

[1669]

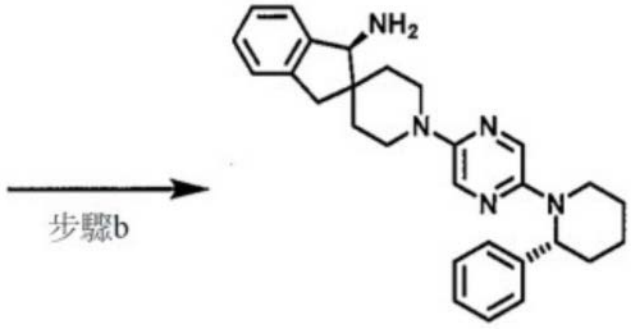


[1670] 在步骤1中的偶合中使用(2S)-2-苯基吡咯烷(CAS编号59347-91-0),如实例164中所描述来合成(3S)-1'-{5-[(2S)-2-苯基吡咯烷-1-基]吡嗪-2-基}-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-胺。(3S)-1'-{5-[(2S)-2-苯基吡咯烷-1-基]吡嗪-2-基}-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-胺的表征资料:LCMS(ESI$^+$)m/z:426.3(M+H)$^+$;^{1}HNMR(400MHz,CD_3CN)δ=7.68(m,1H),7.38(m,1H),7.32-7.26(m,3H),7.25-7.14(m,6H),4.93(m,1H),3.86(s,1H),3.85-3.69(m,3H),3.59-3.48(m,1H),3.01(m,1H),2.98-2.84(m,2H),2.41-2.40(m,1H),2.48-2.36(m,1H),2.04-1.96(m,2H),1.88-1.76(m,2H),1.68(m,1H),1.49(m,1H),1.21-1.11(m,1H)。

[1671] 实例166:(S)-1'-(5-((R)-2-苯基哌啶-1-基)吡嗪-2-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-胺的合成



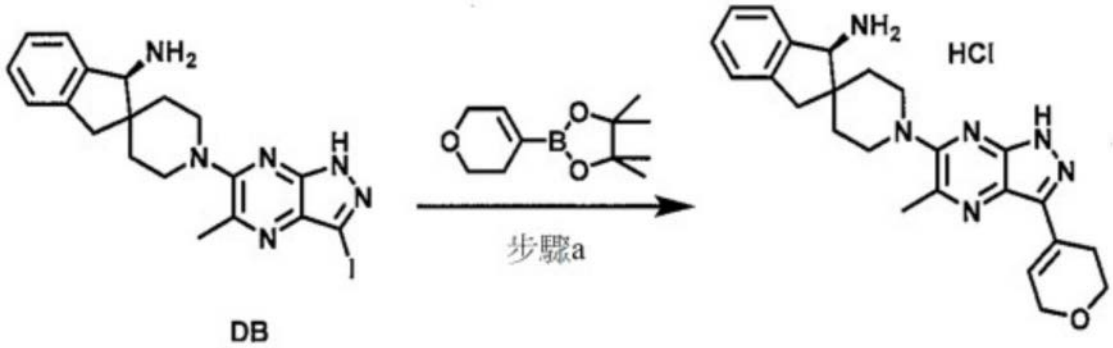
[1672]



[1673] 在步骤1中的偶合中使用(2R)-2-苯基哌啶(CAS编号58613-54-0),如实例164中所描述来合成(S)-1'-(5-((R)-2-苯基哌啶-1-基)吡嗪-2-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-胺。(S)-1'-(5-((R)-2-苯基哌啶-1-基)吡嗪-2-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-胺的表征资料:LCMS(ESI$^+$)m/z:440.2(M+H)$^+$;^{1}HNMR(400MHz,CD_3CN)δ=7.79(s,1H),7.69(s,1H),7.35-7.24(m,5H),7.19(s,4H),5.10-4.98(m,1H),3.94-3.79(m,3H),3.74-3.63(m,1H),3.34(m,1H),3.09-2.93(m,3H),2.65(m,1H),2.07-2.01(m,2H),1.85-1.69(m,4H),1.62-1.50(m,3H),1.21(m,1H)。

[1674] 实例167:(3S)-1'-[3-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-5-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基]-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-胺的合成

[1675]



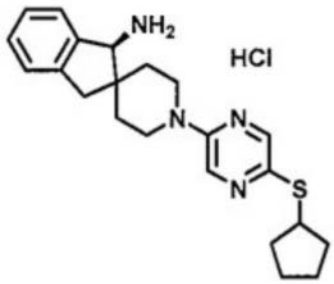
[1676] 步骤a:将(3S)-1'-{3-碘-5-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基}-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-胺(60.0mg,130μmol,中间物DB)、2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(32.5mg,155.0μmol)、Pd(dppf)Cl_2(9.5mg,13.0μmol)及Cs_2CO_3(84.7mg,260.0μmol)放入溶剂二噁烷(15mL)及H_2O(1.5mL)中。将反应混合物抽成真空且使用N_2再填充3次。在90℃下搅拌反应混合物12小时。浓缩反应混合物且添加H_2O(20mL),随后用乙酸乙酯(20mL×3)萃取混合物。经合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且浓缩,得到残余物。通过制备型HPLC(HCl)纯化残余物,得到呈黄色固

体状的(3S)-1'-[3-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-5-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基]-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-胺(5.0mg,9.2%产率,HCl盐)。LCMS(ESI$^+$)m/z:417.1(M+H)$^+$;^{1}HNMR(400MHz,CD_3OD):δ7.53~7.56(m,1H),7.30~7.44(m,4H),4.47(s,1H),4.40~4.42(m,2H),3.97~4.00(m,2H),3.63~3.76(m,2H),2.69~2.73(m,2H),2.68(s,3H),1.95-2.63(m,2H),1.81~1.86(m,1H),1.69~1.73(m,1H)。

[1677] 实例168:(3S)-1'-[5-(环戊基硫烷基)吡嗪-2-基]-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-胺的合成



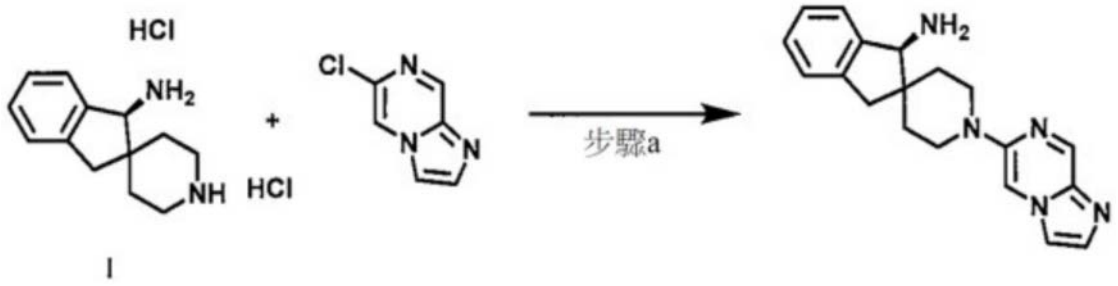
[1678]



[1679] 步骤a:向溴环戊烷(163.0mg,1.1mmol,CAS编号137-43-9)及TEA(228μL,1.7mmol)于DMF(2mL)中的反应混合物中添加N-[(3S)-1'-[5-(钠硫烷基)吡嗪-2-基]-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(120.0mg,0.3mmol,中间物DE)。在25℃下搅拌反应混合物1小时。经合并的反应混合物用水(20mL)淬灭,随后用EtOAc(50mL×2)萃取。有机层用水(50mL×2)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且浓缩。通过制备型TLC(石油醚/EtOAc=4/1)纯化残余物,得到呈白色固体状的N-[(3S)-1'-[5-(环戊基硫烷基)吡嗪-2-基]-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(55.0mg,33%产率)。LCMS(ESI$^+$)m/z:481.0(M+H)$^+$。

[1680] 步骤b:将N-[(3S)-1'-[5-(环戊基硫烷基)吡嗪-2-基]-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(50.0mg,0.1mmol)于HCl/MeOH(2mL,4M)中的混合物在25℃下搅拌0.5小时。浓缩经合并的反应混合物,得到残余物。通过制备型HPLC(HCl条件)纯化残余物,得到呈黄色固体状的(3S)-1'-[5-(环戊基硫烷基)吡嗪-2-基]-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-胺盐酸盐(28.6mg,75%产率)。LCMS(ESI$^+$)m/z:381.0(M+H)$^+$;^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.26(s,1H),8.17(s,1H),7.51(d,J=7.6Hz,1H),7.41-7.33(m,3H),4.40(s,1H),4.33(d,J=14Hz,1H),4.19(d,J=14.4Hz,1H),3.76-3.73(m,1H),3.38-3.33(m,2H),3.19(s,2H),2.05-1.62(m,12H)。

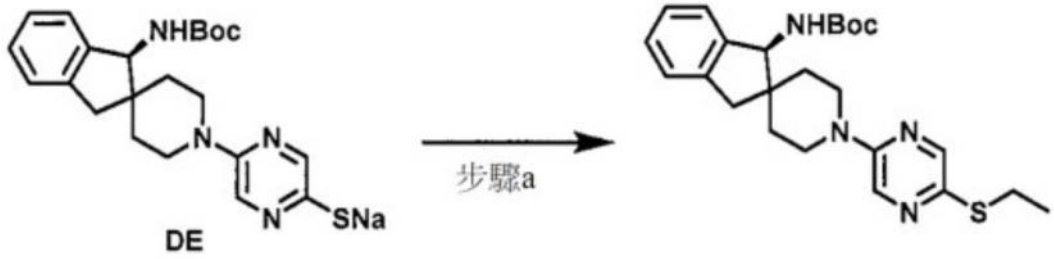
[1681] 实例169:(3S)-1'-{咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基}-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-胺的合成

[1682] 

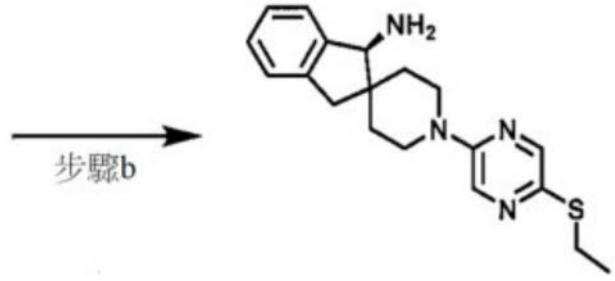
I

[1683] 步骤a:将(3S)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-胺二盐酸盐(240.0mg,872μmol,中间物I)溶解于MeOH(2.00mL)中。随后用固体Na_2CO_3将混合物调整至pH=9至10,随后过滤混合物。接下来,向滤液中添加6-氯咪唑并[1,2-a]吡嗪(121.0mg,792μmol,CAS编号76537-23-0)。浓缩混合物,得到残余物。向残余物中添加NMP(2滴),随后在150℃下搅拌混合物2小时。完成后,将混合物冷却至室温且通过制备型HPLC($NH_3 \cdot H_2O$)纯化,得到呈灰色固体状的(3S)-1'-{咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基}-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-胺(27.2mg,11%产率)。LCMS(ESI$^+$)m/z:320.1(M+H)$^+$;^{1}HNMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=8.77(m,1H),7.94-7.84(m,2H),7.69(m,1H),7.47-7.36(m,1H),7.23-7.16(m,3H),3.99(s,1H),3.93-3.83(m,2H),3.15-3.11(m,4H),2.79(m,1H),2.10-1.83(m,2H),1.65(m,1H),1.56-1.46(m,1H)。

[1684] 实例170:(3S)-1'-[5-(乙基硫烷基)吡嗪-2-基]-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-胺的合成



DE

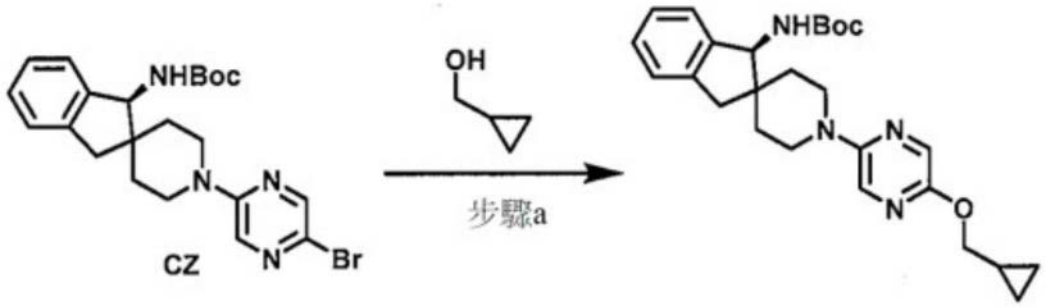
[1685] 

[1686] 步骤a:向碘乙烷(179.0mg,1.2mmol)及TEA(190μL,1.4mmol)于DMF(2mL)中的反应混合物中添加N-[(3S)-1'-[5-(钠硫烷基)吡嗪-2-基]-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(100.0mg,0.2mmol,中间物DE)。在25℃下搅拌反应混合物0.5小时。经合并的反应混合物用水(20mL)淬灭,随后用EtOAc(50mL×2)萃取。有机层用水(50mL×2)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且浓缩。通过制备型TLC(石油醚/EtOAc=4/1)纯化残余物,得到呈淡黄色固体状的N-[(3S)-1'-[5-(乙基硫烷基)吡嗪-2-基]-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(76.0mg)。LCMS(ESI$^+$)m/z:441.1(M+H)$^+$。

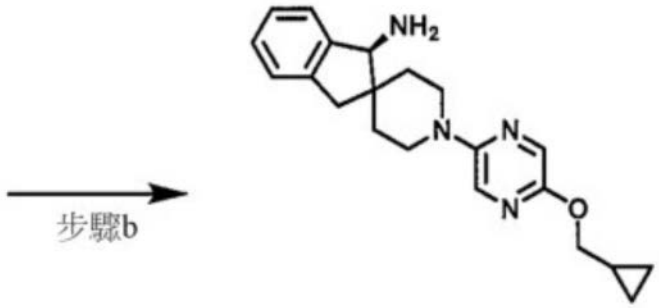
[1687] 步骤b:将N-[(3S)-1'-[5-(乙基硫烷基)吡嗪-2-基]-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(76.0mg,0.172mmol)于HCl/MeOH(2mL,4M)中的混合物在25℃下

搅拌0.5小时。随后浓缩反应混合物,得到残余物。通过制备型HPLC(中性条件)纯化残余物,得到呈黄色油状物的(3S)-1'-[5-(乙基硫烷基)吡嗪-2-基]-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-胺(16.0mg,27%产率)。LCMS(ESI$^+$)m/z:340.9(M+H)$^+$;^{1}HNMR(400MHz,CD_3OD)δ8.15(s,1H),8.05(s,1H),7.38-7.35(m,1H),7.21-7.18(m,3H),4.19-4.13(m,2H),3.94(s,1H),3.23-3.11(m,3H),2.98(q,J=7.2Hz,2H),2.78(d,J=15.6Hz,1H),1.85-1.76(m,2H),1.60-1.44(m,2H),1.26(t,J=7.2Hz,3H)。

[1688] 实例171:(3S)-1'-[5-(环丙基甲氧基)吡嗪-2-基]-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-胺的合成



[1689]

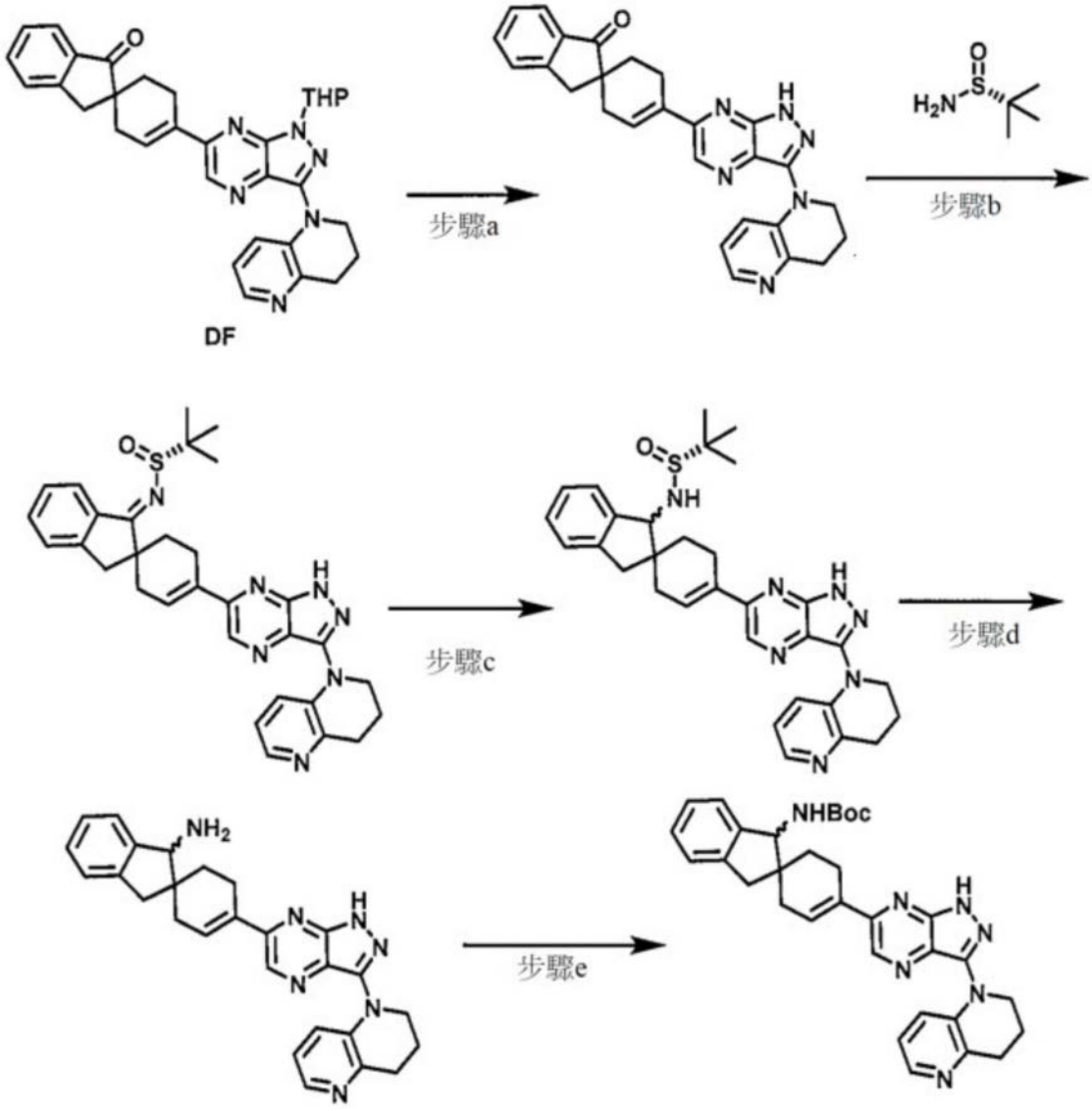


[1690] 步骤a:将N-[(3S)-1'-(5-溴吡嗪-2-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(200.0mg,0.4mmol,中间物CZ)、Cs_2CO_3(285.0mg,0.9mmol)、CuI(8.3mg,0.04mmol)及Me_4-啡啉(20.5mg,0.09mmol,CAS编号1660-93-1)于环丙基甲醇(3mL)中的混合物用N_2鼓泡5分钟;随后在100℃下在微波照射下搅拌8小时。反应混合物随后用H_2O(20mL)稀释且用EtOAc(30mL×2)萃取。有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤且浓缩。通过快速硅胶层析(12g管柱,0%至15%的EtOAc/石油醚)纯化残余物,得到呈黄色油状物的N-[(3S)-1'-[5-(环丙基甲氧基)吡嗪-2-基]-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(148.0mg,75%产率)。

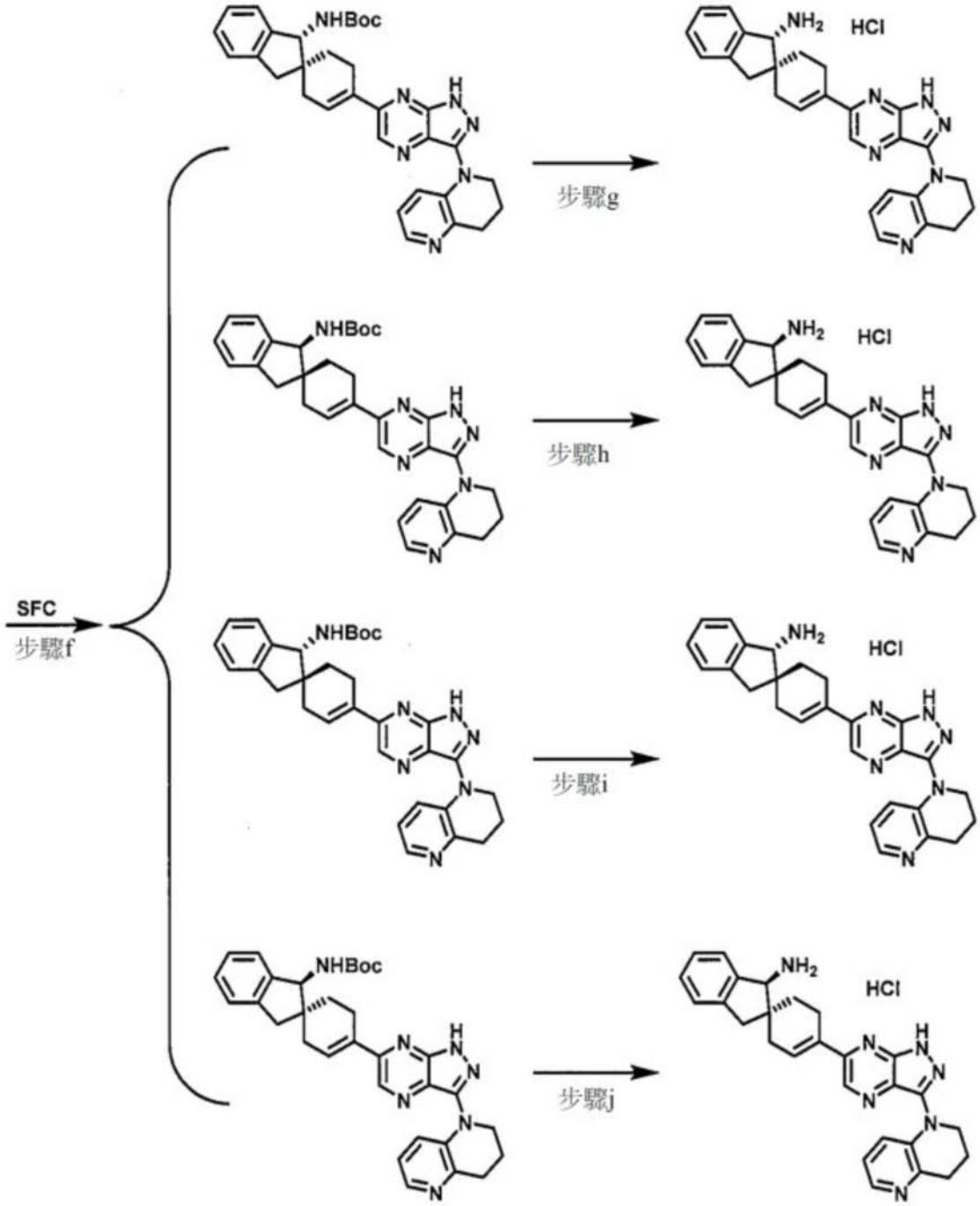
[1691] 步骤b:向N-[(3S)-1'-[5-(环丙基甲氧基)吡嗪-2-基]-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(90.0mg,0.2mmol)于DCM(4mL)中的反应混合物中添加TFA(0.4mL)。在25℃下搅拌反应混合物1小时。随后用固体Na_2CO_3将反应混合物调整至pH=8至9,并过滤。浓缩滤液,得到残余物,通过制备型HPLC(碱性条件)对其进行纯化,得到呈黄色油状物的(3S)-1'-[5-(环丙基甲氧基)吡嗪-2-基]-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-胺(17.8mg,25%产率)。LCMS(ESI$^+$)m/z:351.1(M+H)$^+$;^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.91(s,1H),7.65(s,1H),7.34(d,J=5.2Hz,1H),7.24-7.21(m,3H),4.06(d,J=6.8Hz,2H),4.00(s,1H),3.94-3.89(m,2H),3.12-3.03(m,3H),2.71(d,J=16.0Hz,1H),1.90-1.80(m,2H),1.61-1.60(m,1H),1.41-1.26(m,2H),0.64-0.60(m,2H),0.37-0.34(m,2H)。

[1692] 实例172、173、174、175：(1S,1'R)-4-(3-(3,4-二氢-1,5-萘啶-1(2H)-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)-1',3'-二氢螺[环己[3]烯-1,2'-茚]-1'-胺(172)、(1R,1'S)-4-(3-(3,4-二氢-1,5-萘啶-1(2H)-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)-1',3'-二氢螺[环己[3]烯-1,2'-茚]-1'-胺(173)、(1R,1'R)-4-(3-(3,4-二氢-1,5-萘啶-1(2H)-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)-1',3'-二氢螺[环己[3]烯-1,2'-茚]-1'-胺(174)及(1S,1'S)-4-(3-(3,4-二氢-1,5-萘啶-1(2H)-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)-1',3'-二氢螺[环己[3]烯-1,2'-茚]-1'-胺(175)的合成

[1693]



[1694]



[1695] 步骤a:将4-[1-(氧杂环己烷-2-基)-3-(1,2,3,4-四氢-1,5-萘啶-1-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基]-1',3'-二氢螺[环己烷-1,2'-茚]-3-烯-3'-酮(580.0mg,1.1mmol,中间物DF)添加至HCl/MeOH(15.00mL,4M)中。在25℃下搅拌混合物1小时。随后浓缩混合物,得到残余物。用EtOAC:MeOH=10:1湿磨残余物,此时形成黄色固体,通过过滤收集固体。随后将固体溶解于MeOH(25mL)中,且用TEA将混合物调整至pH=9至10。浓缩混合物,得到呈黄色固体状的4-[3-(1,2,3,4-四氢-1,5-萘啶-1-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基]-1',3'-二氢螺[环己烷-1,2'-茚]-3-烯-3'-酮(450.0mg,93%粗产率)。LCMS(ESI$^+$)m/z:449.0(M+H)$^+$。

[1696] 步骤b:向4-[3-(1,2,3,4-四氢-1,5-萘啶-1-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基]-1',3'-二氢螺[环己烷-1,2'-茚]-3-烯-3'-酮(250.0mg,557μmol)及Ti(OEt)$_4$(1.14mL,

5.6mmol)于2-Me-THF(3.00mL)中的溶液中添加(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(269.0mg,2.2mmol)。在N_2下在95℃下搅拌反应混合物72小时。随后用EtOAc(100mL)稀释混合物并添加H_2O(20mL),其中形成白色固体。过滤混合物,且分离滤液中经分配的层。用乙酸乙酯(50mL×2)萃取水相。经合并的有机层用H_2O(100mL)、盐水(100mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且浓缩,得到呈黄色油状物的(R)-2-甲基-N-{4-[3-(1,2,3,4-四氢-1,5-萘啶-1-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基]-1',3'-二氢螺[环己烷-1,2'-茚]-3-烯-3'-亚基}丙烷-2-亚磺酰胺(300.0mg,98%粗产率)。LCMS(ESI^+)m/z:552.1$(M+H)^+$。

[1697] 步骤c:将(R)-2-甲基-N-{4-[3-(1,2,3,4-四氢-1,5-萘啶-1-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基]-1',3'-二氢螺[环己烷-1,2'-茚]-3-烯-3'-亚基}丙烷-2-亚磺酰胺(300.0mg,543μmol)溶解于2-Me-THF(10.00mL)中。随后在-20℃下添加$NaBH_4$(40.8mg,1.1mmol),且使混合物升温至25℃并搅拌2小时。用H_2O(5mL)淬灭反应物,随后用乙酸乙酯(10mL×3)萃取混合物。经合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且浓缩,得到呈黄色油状物的(R)-N-(4-(3-(3,4-二氢-1,5-萘啶-1(2H)-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)-1',3'-二氢螺[环己[3]烯-1,2'-茚]-1'-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(300mg,100%产率,粗产物)。LCMS(ESI^+)m/z:554.1$(M+H)^+$。

[1698] 步骤d:将(R)-N-(4-(3-(3,4-二氢-1,5-萘啶-1(2H)-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)-1',3'-二氢螺[环己[3]烯-1,2'-茚]-1'-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(300.0mg,541μmol)添加至HCl/MeOH(5mL,4M)中。在25℃下搅拌混合物0.5小时。随后浓缩混合物,得到残余物,接下来将残余物溶解于MeOH(5mL)中。用TEA将混合物调整至pH=9至10。随后浓缩混合物,得到呈黄色固体状的4-(3-(3,4-二氢-1,5-萘啶-1(2H)-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)-1',3'-二氢螺[环己[3]烯-1,2'-茚]-1'-胺(243mg,100%产率,粗产物)。LCMS(ESI^+)m/z:450.0$(M+H)^+$。

[1699] 步骤e:将4-(3-(3,4-二氢-1,5-萘啶-1(2H)-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)-1',3'-二氢螺[环己[3]烯-1,2'-茚]-1'-胺(243.0mg,540μmol)及TEA(149μL,1.08mmol)溶解于DCM(13ml)中。随后添加含$(Boc)_2O$(135μL,594μmol)的DCM(2mL),且在25℃下搅拌混合物2小时。混合物随后用H_2O(10mL×2)、盐水(10mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且浓缩,得到残余物。通过制备型HPLC(石油醚:乙酸乙酯=1:2)纯化残余物,得到呈黄色固体状的(4-(3-(3,4-二氢-1,5-萘啶-1(2H)-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)-1',3'-二氢螺[环己[3]烯-1,2'-茚]-1'-基)胺基甲酸叔丁酯(105mg,35%产率)。LCMS(ESI^+)m/z:550.1$(M+H)^+$。

[1700] 步骤f:通过手性SFC(DAICEL CHIRALPAK AD(250mm×30mm,10μm),移动相:40% IPA(0.1%$NH_3 \cdot H_2O$)/CO_2;流动速率:80mL/min)分离(4-(3-(3,4-二氢-1,5-萘啶-1(2H)-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)-1',3'-二氢螺[环己[3]烯-1,2'-茚]-1'-基)胺基甲酸叔丁酯(105.0mg,191μmol),得到((1R,1'R)-4-(3-(3,4-二氢-1,5-萘啶-1(2H)-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)-1',3'-二氢螺[环己[3]烯-1,2'-茚]-1'-基)胺基甲酸叔丁酯及((1S,1'S)-4-(3-(3,4-二氢-1,5-萘啶-1(2H)-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)-1',3'-二氢螺[环己[3]烯-1,2'-茚]-1'-基)胺基甲酸叔丁酯,以及((1R,1'S)-4-(3-(3,4-二氢-1,5-萘啶-1(2H)-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)-1',3'-二氢螺[环己烷-1,2'-茚]-3-烯-1'-基)胺基甲酸叔丁酯与((1S,1'R)-4-(3-(3,4-二氢-1,5-萘啶-1(2H)-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)-1',3'-二氢螺[环己烷-1,2'-茚]-3-烯-1'-基)胺基甲酸叔丁酯的

混合物。随机指定所有四种异构体的绝对立体化学构型。

[1701] 通过手性SFC(管柱:DAICEL CHIRALPAK AD(250mm×30mm,10μm);移动相:40%IPA(0.1%$NH_3.H_2O$)/CO_2;流动速率:70mL/min)进一步纯化((1R,1'R)-4-(3-(3,4-二氢-1,5-萘啶-1(2H)-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)-1',3'-二氢螺[环己[3]烯-1,2'-茚]-1'-基)胺基甲酸叔丁酯(12mg),得到呈黄色固体状的产物((1R,1'R)-4-(3-(3,4-二氢-1,5-萘啶-1(2H)-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)-1',3'-二氢螺[环己[3]烯-1,2'-茚]-1'-基)胺基甲酸叔丁酯(10.0mg,84%产率)。LCMS(ESI+)m/z:550.1(M+H)$^+$。

[1702] 获得呈黄色固体状的产物((1S,1'S)-4-(3-(3,4-二氢-1,5-萘啶-1(2H)-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)-1',3'-二氢螺[环己[3]烯-1,2'-茚]-1'-基)胺基甲酸叔丁酯(32.0mg,31%产率)。LC-MS(ESI$^+$)m/z:550.1(M+H)$^+$。

[1703] 通过手性SFC(管柱:DAICEL CHIRALPAK IG(250mm×30mm,10μm),移动相:55%EtOH(0.1%$NH_3.H_2O$)/CO_2;流动速率:80mL/min)分离((1R,1'S)-4-(3-(3,4-二氢-1,5-萘啶-1(2H)-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)-1',3'-二氢螺[环己烷-1,2'-茚]-3-烯-1'-基)胺基甲酸叔丁酯与((1S,1'R)-4-(3-(3,4-二氢-1,5-萘啶-1(2H)-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)-1',3'-二氢螺[环己烷-1,2'-茚]-3-烯-1'-基)胺基甲酸叔丁酯的混合物(50mg),得到呈黄色固体状的((1R,1'S)-4-(3-(3,4-二氢-1,5-萘啶-1(2H)-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)-1',3'-二氢螺[环己烷-1,2'-茚]-3-烯-1'-基)胺基甲酸叔丁酯(42.0mg,60%产率;LCMS(ESI$^+$)m/z:550.1(M+H)$^+$)及((1S,1'R)-4-(3-(3,4-二氢-1,5-萘啶-1(2H)-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)-1',3'-二氢螺[环己烷-1,2'-茚]-3-烯-1'-基)胺基甲酸叔丁酯(8.0mg,20%产率,LC-MS(ESI$^+$)m/z:550.1(M+H)$^+$)。

[1704] 步骤g:将((1S,1'R)-4-(3-(3,4-二氢-1,5-萘啶-1(2H)-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)-1',3'-二氢螺[环己[3]烯-1,2'-茚]-1'-基)胺基甲酸叔丁酯(10.0mg,18.1μmol)添加至HCl/MeOH(5mL,4M)中,且在25℃下搅拌混合物1小时。随后浓缩混合物,得到残余物。冻干残余物,得到呈棕色固体状的(1S,1'R)-4-(3-(3,4-二氢-1,5-萘啶-1(2H)-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)-1',3'-二氢螺[环己[3]烯-1,2'-茚]-1'-胺盐酸盐(7.60mg,HCl盐,86%产率)。LCMS(ESI$^+$)m/z:450.1(M+H)$^+$;^{1}HNMR(400MHz,CD_3OD):δ8.80(s,1H),7.97~8.06(m,2H),7.42~7.51(m,2H),7.24~7.31(m,3H),6.94(s,1H),4.39(s,1H),4.06~4.10(m,2H),3.14~3.20(m,2H),2.90~3.04(m,2H),2.67~2.86m,2H),2.49-2.60(m,1H),2.32~2.39(m,1H),2.20~2.27(m,2H),1.77~1.92(m,2H)。SFC:e.e.=99.6%,R_t=4.217分钟。管柱:Chiralpak AS-3 100×4.6mm I.D.,3μm。移动相:A:CO_2;B:乙醇(0.05%DEA)。梯度:5%至40%B持续4分钟,且在40%保持2.5分钟,随后5%B保持1.5分钟。流动速率:2.8mL/min。管柱温度:35℃。随机指定绝对立体化学。

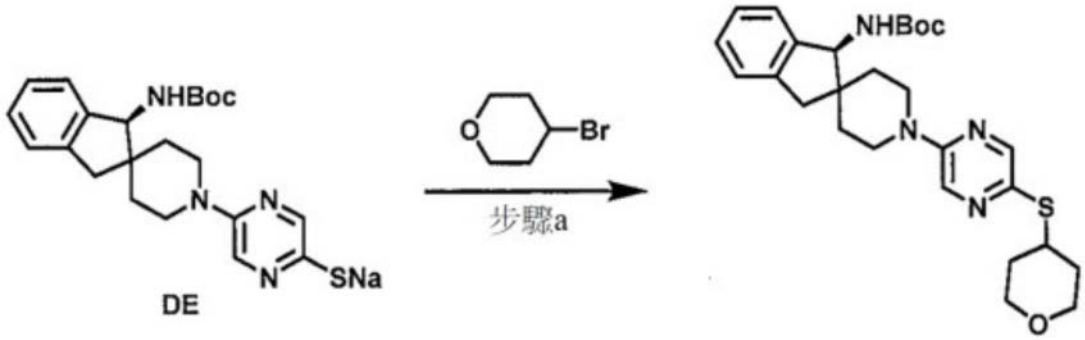
[1705] 步骤h:将((1R,1'S)-4-(3-(3,4-二氢-1,5-萘啶-1(2H)-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)-1',3'-二氢螺[环己[3]烯-1,2'-茚]-1'-基)胺基甲酸叔丁酯(42mg,76.4μmol)添加至HCl/MeOH(5mL,4M)中,且在25℃下搅拌混合物1小时。随后浓缩混合物,得到残余物。冻干残余物,得到呈棕色固体状的(1R,1'S)-4-(3-(3,4-二氢-1,5-萘啶-1(2H)-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)-1',3'-二氢螺[环己[3]烯-1,2'-茚]-1'-胺盐酸盐(36.4mg,HCl盐,98%产率)。LCMS(ESI$^+$)m/z:450.1(M+H)$^+$;^{1}HNMR(400MHz,CD_3OD):δ8.89(s,1H),8.09~8.17(m,2H),7.55~7.60(m,2H),7.35~7.41(m,3H),6.96(s,1H),4.49(s,1H),

4.18～4.22(m,2H),3.27～3.32(m,2H),3.20～3.25(m,1H),3.09～3.16(m,1H),2.91～2.96m,1H),2.71-2.81(m,1H),2.51～2.57(m,1H),2.31～2.38(m,3H),1.94～2.05(m,2H)。SFC:e.e.＝99.1%,R_t＝4.552分钟。管柱:Chiralpak AS-3 100×4.6mm I.D.,3μm。移动相:A:CO_2;B:乙醇(0.05%DEA)。梯度:5%至40%B持续4分钟,且在40%保持2.5分钟,随后5%B保持1.5分钟。流动速率:2.8mL/min。管柱温度:35℃。随机指定绝对立体化学。

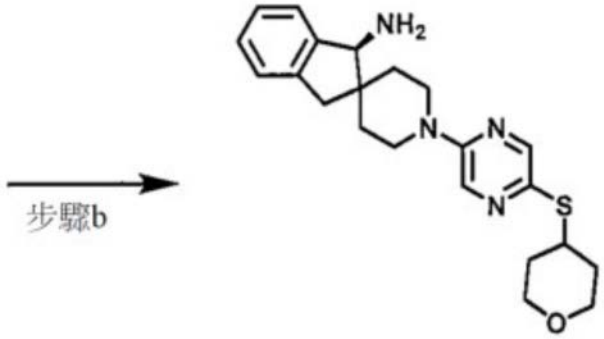
[1706] 步骤i:将((1S,1'R)-4-(3-(3,4-二氢-1,5-萘啶-1(2H)-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)-1',3'-二氢螺[环己[3]烯-1,2'-茚]-1'-基)胺基甲酸叔丁酯(8mg,14.5μmol)添加至HCl/MeOH(5mL,4M)中,且在25℃下搅拌混合物1小时。随后浓缩混合物,得到残余物。冻干残余物,得到呈棕色固体状的(1R,1'R)-4-(3-(3,4-二氢-1,5-萘啶-1(2H)-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)-1',3'-二氢螺[环己[3]烯-1,2'-茚]-1'-胺盐酸盐(6.90mg,HCl盐,98%产率)。LC-MS(ESI$^+$)m/z:450.1(M+H)$^+$;^{1}HNMR(400MHz,CD_3OD):δ8.89(s,1H),8.08～8.17(m,2H),7.55～7.60(m,2H),7.35～7.42(m,3H),6.96(s,1H),4.48(s,1H),4.17～4.21(m,2H),3.26～3.32(m,2H),3.19～3.24(m,1H),3.08～3.15(m,1H),2.90～2.95m,1H),2.74-2.81(m,1H),2.51～2.56(m,1H),2.31～2.36(m,3H),1.95～2.06(m,2H)。SFC:e.e.＝100.0%,R_t＝4.552分钟。管柱:Chiralpak AS-3 100×4.6mm I.D.,3μm。移动相:A:CO_2;B:乙醇(0.05%DEA)。梯度:5%至40%B持续4分钟,且在40%保持2.5分钟,随后5%B保持1.5分钟。流动速率:2.8mL/min。管柱温度:35℃。随机指定绝对立体化学。

[1707] 步骤j:将((1S,1'S)-4-(3-(3,4-二氢-1,5-萘啶-1(2H)-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)-1',3'-二氢螺[环己[3]烯-1,2'-茚]-1'-基)胺基甲酸叔丁酯(32.0mg,58.2μmol)添加至HCl/MeOH(5.00mL,4M)中,且在25℃下搅拌混合物1小时。随后浓缩混合物,得到残余物。冻干残余物,得到呈棕色固体状的(1S,1'S)-4-(3-(3,4-二氢-1,5-萘啶-1(2H)-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)-1',3'-二氢螺[环己[3]烯-1,2'-茚]-1'-胺盐酸盐(26.9mg,HCl盐,95%产率)。LCMS(ESI$^+$)m/z:450.1(M+H)$^+$;^{1}HNMR(400MHz,CD_3OD):δ8.79(s,1H),7.97～8.05(m,2H),7.42～7.51(m,2H),7.24～7.31(m,3H),6.94(s,1H),4.39(s,1H),4.06～4.10(m,2H),3.16～3.20(m,2H),2.90～3.04(m,2H),2.67～2.86m,2H),2.49-2.55(m,1H),2.32～2.39(m,1H),2.20～2.27(m,2H),1.77～1.92(m,2H)。SFC:e.e.＝98.6%,R_t＝4.217分钟。管柱:Chiralpak AS-3 100×4.6mm I.D.,3μm。移动相:A:CO_2;B:乙醇(0.05%DEA)。梯度:5%至40%B持续4分钟,且在40%保持2.5分钟,随后5%B保持1.5分钟。流动速率:2.8mL/min。管柱温度:35℃。随机指定绝对立体化学。

[1708] 实例185:(S)-1'-(5-((四氢-2H-吡喃-4-基)硫基)吡嗪-2-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-胺的合成



[1709]

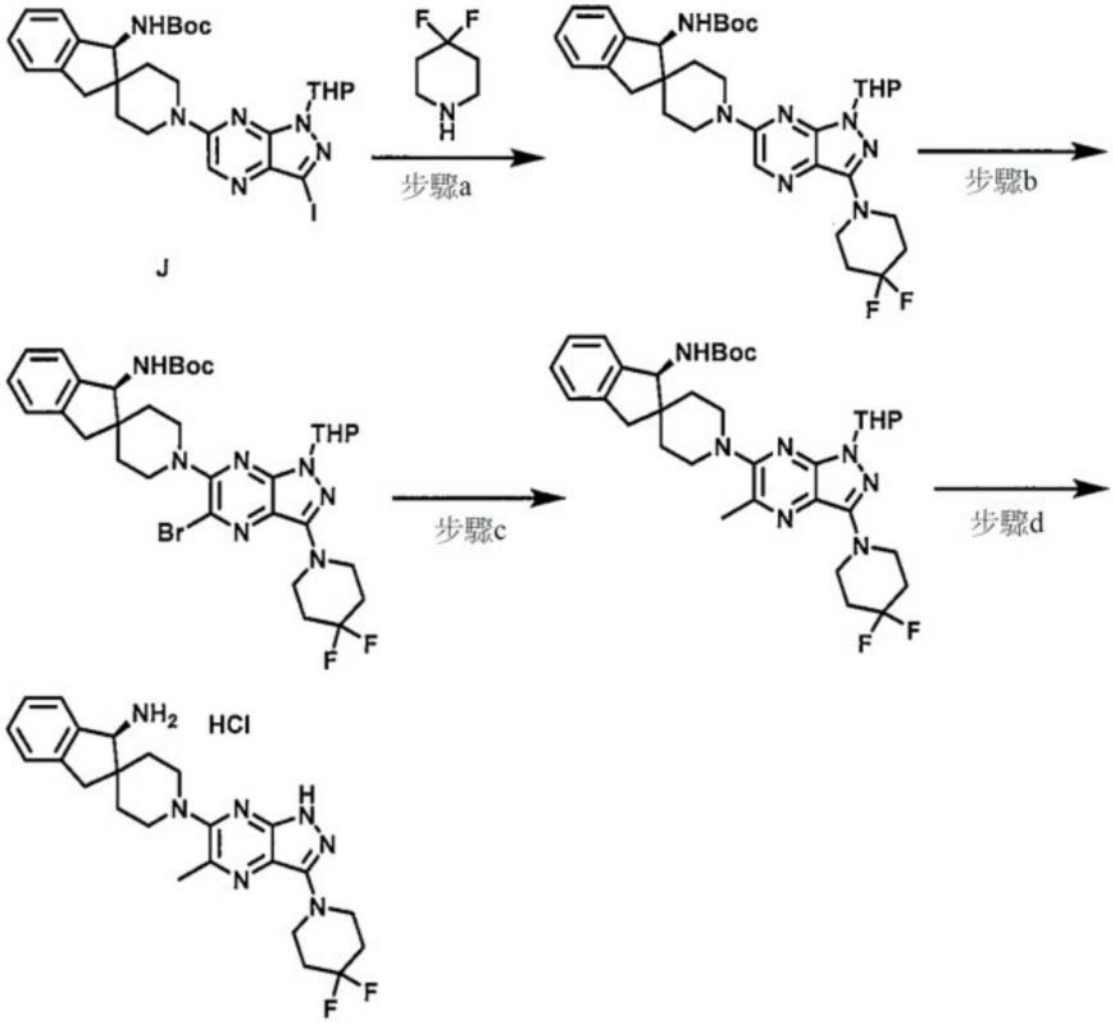


[1710] 步骤a:向4-溴噁烷(227.0mg,1.4mmol,CAS编号25637-16-5)及TEA(287μL,2.1mmol)于DMF(2.00mL)中的反应混合物中添加(S)-5-(1-((叔丁氧基羰基)胺基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基)吡嗪-2-硫醇钠(150.0mg,0.3mmol,中间物DE),且在25℃下搅拌反应混合物1小时。经合并的反应混合物随后用水(20mL)淬灭,且用EtOAc(50mL×2)萃取。有机层用水(50mL×2)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且浓缩。通过制备型TLC(石油醚/EtOAc=4/1)纯化残余物,得到呈淡黄色固体状的(1'-(5-((四氢-2H-吡喃-4-基)硫基)吡嗪-2-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-基)胺基甲酸(S)-叔丁酯(28.0mg,20%产率)。LCMS(ESI^+)m/z:497.1$(M+H)^+$。

[1711] 步骤b:将(1'-(5-((四氢-2H-吡喃-4-基)硫基)吡嗪-2-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-基)胺基甲酸(S)-叔丁酯(16mg,0.03mmol)于HCl/MeOH(2mL,4M)中的混合物在25℃下搅拌0.5小时。随后浓缩反应混合物,得到残余物。将残余物溶解于MeOH(5mL)中,且用固体Na_2CO_3将反应混合物调整至pH=8至9。过滤混合物且浓缩滤液,得到残余物。通过制备型HPLC(中性条件)纯化残余物,得到呈黄色固体状的(S)-1'-(5-((四氢-2H-吡喃-4-基)硫基)吡嗪-2-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-胺(13.2mg,0.03mmol,经合并的产物)。LCMS(ESI^+)m/z:397.1$(M+H)^+$;^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.18(s,1H),8.10(s,1H),7.37-7.35(m,1H),7.23-7.18(m,3H),4.22-4.18(m,1H),3.94-3.91(m,3H),3.49-3.42(m,3H),3.22-3.12(m,3H),2.78(d,J=16.0Hz,1H),1.92-1.44(m,8H)。

[1712] 实例186:(3S)-1'-[3-(4,4-二氟哌啶-1-基)-5-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基]-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-胺的合成

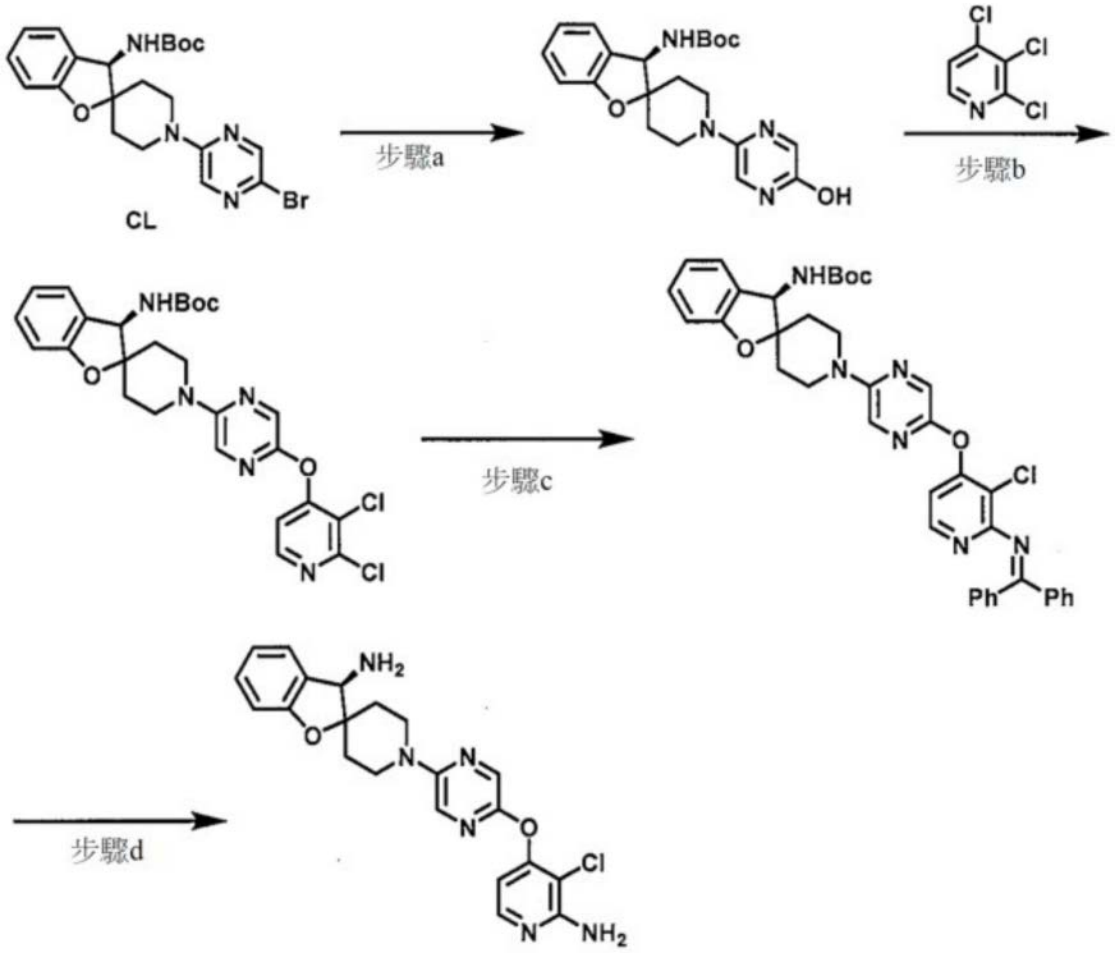
[1713]



[1714] 在步骤a中偶合((1S)-1'-(3-碘-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-基)胺基甲酸叔丁酯(中间物J)与4,4-二氟哌啶(CAS编号21987-29-1),如针对实例152所描述合成(3S)-1'-[3-(4,4-二氟哌啶-1-基)-5-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基]-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-胺。最终化合物的表征:LCMS(ESI$^+$)m/z:454.1(M+H)$^+$;^{1}HNMR(400MHz,甲醇-d_4)δ7.53(m,1H),7.44-7.30(m,3H),4.48-4.41(m,1H),4.01-3.93(m,4H),3.93-3.75(m,2H),3.30-3.21(m,2H),3.19(s,2H),2.68-2.59(m,3H),2.25-1.60(m,8H)。

[1715] 实例187:(3R)-1'-{5-[(2-胺基-3-氯吡啶-4-基)氧基]吡嗪-2-基}-3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-3-胺的合成

[1716]



[1717] 步骤a:将N-[(3R)-1'-(5-溴吡嗪-2-基)-3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(680.0mg,1.5mmol,中间物CL)、KOH(247.0mg,4.4mmol)、t-BuXPhos(124.0mg,294μmol)及$Pd_2(dba)_3$(134.0mg,147μmol)于1,4-二噁烷(8.0mL)及H_2O(8.0mL)中的混合物在N_2氛围下在100℃下搅拌3小时。将反应混合物冷却至0℃,随后用1N HCl酸化至pH=5,且用乙酸乙酯(20mL×3)萃取。有机相用盐水(20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且真空浓缩,得到残余物,通过硅胶层析(石油醚/乙酸乙酯=0%至90%)对其进行纯化,得到呈黄色固体状的N-[(3R)-1'-(5-羟基吡嗪-2-基)-3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(210.0mg,36%产率)。LCMS(ESI^+)m/z:399.0$(M+H)^+$。

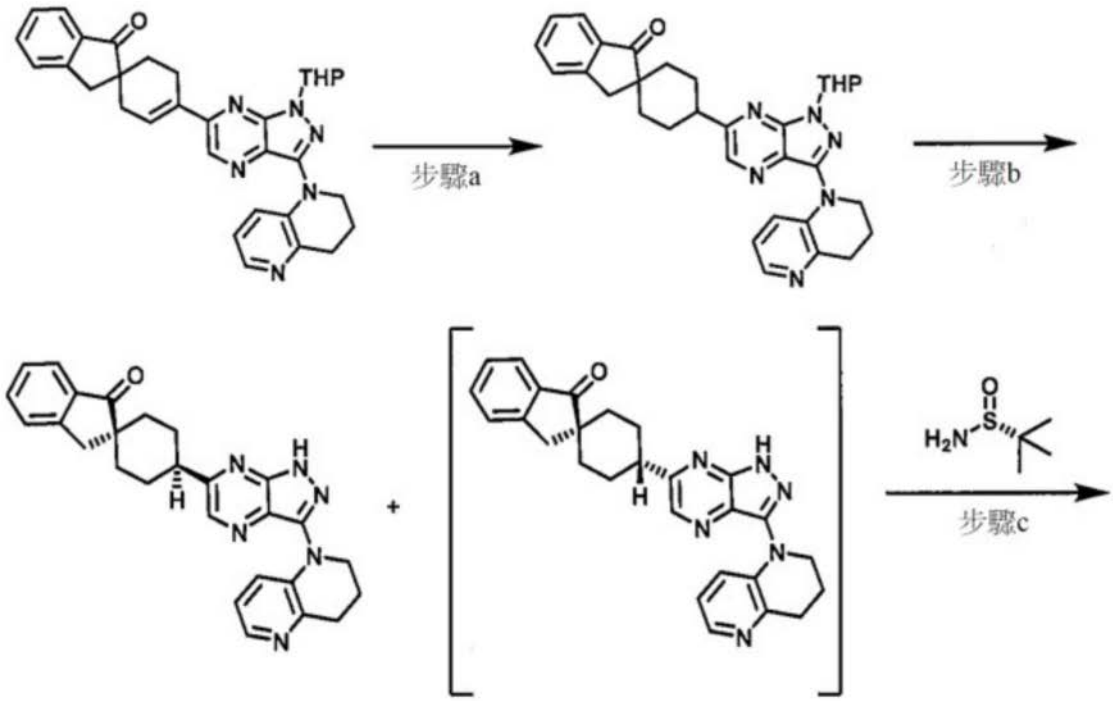
[1718] 步骤b:将N-[(3R)-1'-(5-羟基吡嗪-2-基)-3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(200.0mg,501μmol)、2,3,4-三氯吡啶(109.0mg,601μmol,CAS编号55934-02-6)及Cs_2CO_3(326.0mg,1.0mmol)于DMF(15.0mL)中的混合物在80℃下搅拌2.5小时。反应混合物用乙酸乙酯(30mL)稀释,随后用H_2O(20mL×2)洗涤。有机相用盐水(10mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且真空浓缩,得到残余物。通过硅胶层析(乙酸乙酯/石油醚=0%至40%)纯化残余物,得到呈黄色油状物的N-[(3R)-1'-{5-[(2,3-二氯吡啶-4-基)氧基]吡嗪-2-基}-3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(150.0mg,55%产率)。LCMS(ESI^+)m/z:544.0$(M+H)^+$。

[1719] 步骤c:将N-[(3R)-1'-{5-[(2,3-二氯吡啶-4-基)氧基]吡嗪-2-基}-3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(150.0mg,275μmol)、二苯基甲亚胺(99.6mg,550μmol)、BINAP(34.2mg,55.0μmol)、Cs_2CO_3(179.0mg,550μmol)及$Pd_2(dba)_3$(25.1mg,27.5

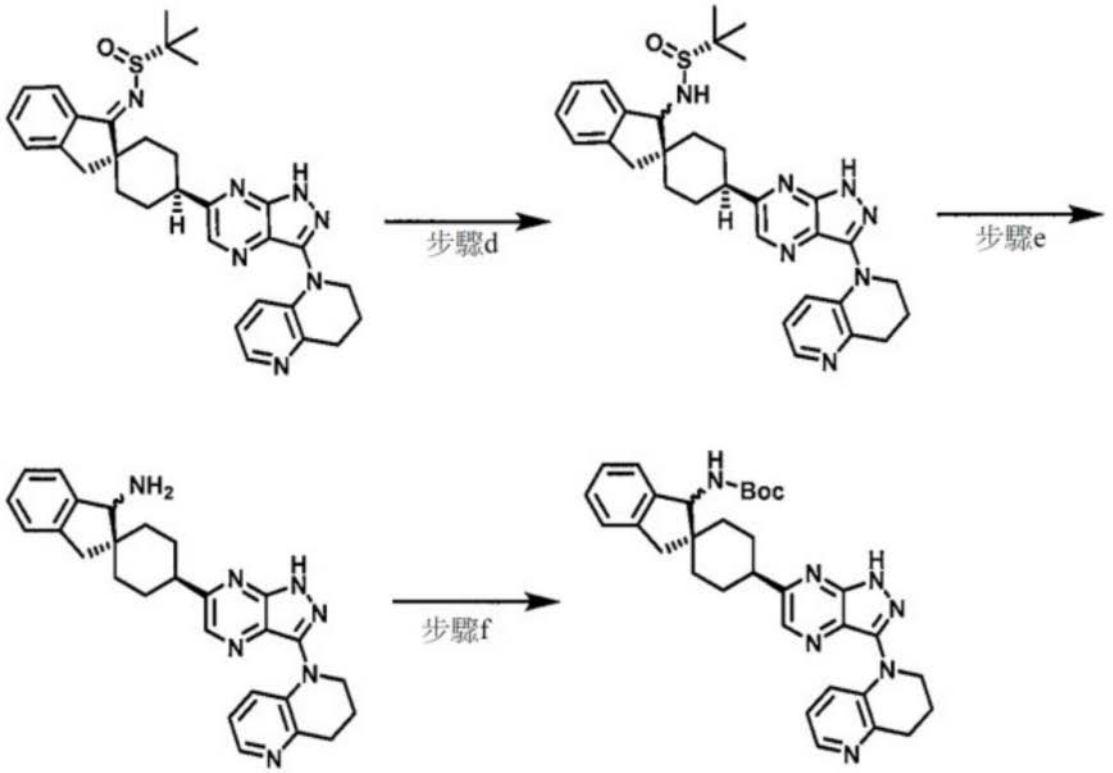
μmol)于甲苯(15.0mL)中的混合物在N_2氛围下在100℃下搅拌12小时。真空浓缩反应混合物,得到残余物,通过硅胶层析(乙酸乙酯/石油醚=0%至40%)对其进行纯化,得到呈黄色油状物的N-[(3R)-1'-[5-({3-氯-2-[(二苯基亚甲基)胺基]吡啶-4-基}氧基)吡嗪-2-基]-3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(120.0mg,63%产率)。LCMS(ESI$^+$)m/z:689.1(M+H)$^+$。

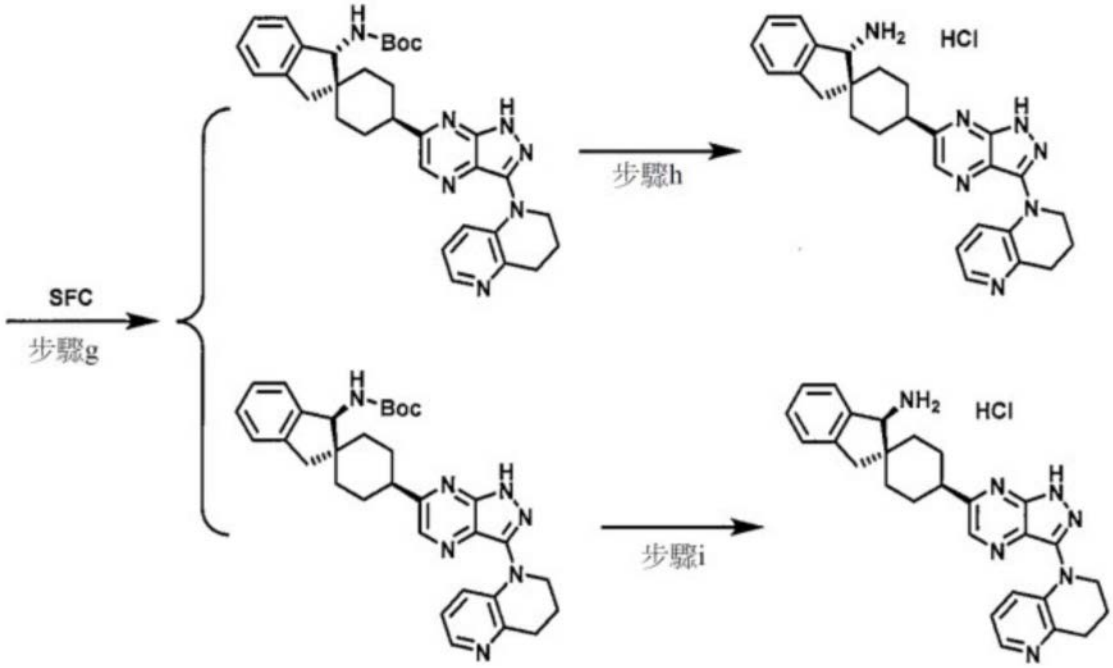
[1720] 步骤d:将N-[(3R)-1'-[5-({3-氯-2-[(二苯基亚甲基)胺基]吡啶-4-基}氧基)吡嗪-2-基]-3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(120.0mg,174μmol)于HCl/MeOH(2M,5.0mL)中的混合物在25℃下搅拌3小时。真空浓缩反应混合物,得到残余物,将其溶解于MeOH(5mL)中且用固体Na_2CO_3调整至pH=8。过滤混合物且真空浓缩,得到残余物,通过制备型HPLC($NH_3 \cdot H_2O$)对其进行纯化,得到呈白色固体状的(3R)-1'-{5-[(2-胺基-3-氯吡啶-4-基)氧基]吡嗪-2-基}-3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-3-胺(39.3mg,53%产率)。LCMS(ESI$^+$)m/z:425.1(M+H)$^+$;^{1}HNMR(400MHz,甲醇-d_4):8.05(d,J=1.2Hz,1H),7.96(d,J=1.2Hz,1H),7.77(d,J=5.6Hz,1H),7.40(d,J=7.2Hz,1H),7.20(t,J=7.6Hz,1H),6.92(t,J=7.6Hz,1H),6.81(d,J=8.0Hz,1H),6.22(d,J=5.6Hz,1H),4.36-4.28(m,1H),4.24-4.18(m,1H),4.12(s,1H),3.49-3.39(m,2H),2.03-1.81(m,4H)。

[1721] 实例188及189:(1s,1'R,4S)-4-(3-(3,4-二氢-1,5-萘啶-1(2H)-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)-1',3'-二氢螺[环己烷-1,2'-茚]-1'-胺及(1s,3'S,4R)-4-[3-(1,2,3,4-四氢-1,5-萘啶-1-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基]-1',3'-二氢螺[环己烷-1,2'-茚]-3'-胺的合成



[1722]



[1723] 

[1724] 步骤a:将4-[1-(氧杂环己烷-2-基)-3-(1,2,3,4-四氢-1,5-萘啶-1-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基]-1',3'-二氢螺[环己烷-1,2'-茚]-3-烯-3'-酮(500.0mg,938μmol,中间物DF)溶解于MeOH(50mL)中。随后添加10%Pd/C(50mg,湿),且将反应混合物抽成真空并使用H_2气体再填充3次。在H_2(15psi)下在25℃下搅拌反应混合物72小时。反应混合物随后经由硅藻土垫过滤且用MeOH(20mL)洗涤。浓缩滤液,得到呈黄色油状物的4-[1-(氧杂环己烷-2-基)-3-(1,2,3,4-四氢-1,5-萘啶-1-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基]-1',3'-二氢螺[环己烷-1,2'-茚]-3'-酮(501mg,100%产率,粗产物)。LCMS(ESI$^+$)m/z:535.0(M+H)$^+$。

[1725] 步骤b:将4-[1-(氧杂环己烷-2-基)-3-(1,2,3,4-四氢-1,5-萘啶-1-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基]-1',3'-二氢螺[环己烷-1,2'-茚]-3'-酮(501.0mg,937μmol)添加至HCl/MeOH(4mL,4M)中。在25℃下搅拌混合物1小时。随后浓缩混合物,且通过制备型HPLC(HCl)对其进行纯化,得到(1s,4s)-4-[3-(1,2,3,4-四氢-1,5-萘啶-1-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基]-1',3'-二氢螺[环己烷-1,2'-茚]-3'-酮(HCl盐)及(1r,4r)-4-[3-(1,2,3,4-四氢-1,5-萘啶-1-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基]-1',3'-二氢螺[环己烷-1,2'-茚]-3'-酮(HCl盐)。冻干后,将(1s,4s)-4-[3-(1,2,3,4-四氢-1,5-萘啶-1-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基]-1',3'-二氢螺[环己烷-1,2'-茚]-3'-酮(HCl盐)溶解于MeOH(5mL)中。将混合物用TEA调整至pH=9至10并浓缩,得到呈黄色固体状的(1s,4s)-4-[3-(1,2,3,4-四氢-1,5-萘啶-1-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基]-1',3'-二氢螺[环己烷-1,2'-茚]-3'-酮(游离碱)(50mg,12%产率)。LCMS(ESI$^+$)m/z:451.0(M+H)$^+$。^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$):δ10.57(s,1H),8.46(s,1H),8.01~8.03(m,1H),7.66~7.68(m,1H),7.58~7.62(m,1H),7.50~7.55(m,1H),7.28~7.37(m,2H),6.90~6.93(m,1H),4.08~4.12(m,2H),2.97~3.07(m,5H),2.47~2.57(m,2H),2.12~2.19(m,2H),1.99~2.03(m,2H),1.84~1.89(m,2H),1.60~1.68(m,2H),1.50~1.54(m,2H)。亦将(1r,4r)-4-[3-(1,2,3,4-四氢-1,5-萘啶-1-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基]-1',3'-二氢螺[环己烷-1,2'-茚]-3'-酮(HCl盐)溶解于MeOH(5mL)中。将混合物用TEA调整至pH=9至10并浓缩,得到(1r,4r)-4-[3-(1,2,3,4-四氢-1,5-萘啶-1-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基]-1',3'-二氢螺[环己烷-1,2'-茚]-3'-

酮(80mg,19%产率)。LCMS(ESI$^+$)m/z:451.0(M+H)$^+$。^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$):δ10.27(s,1H),8.39(s,1H),8.02~8.04(m,1H),7.72~7.75(m,1H),7.61~7.64(m,1H),7.53~7.58(m,1H),7.38~7.41(m,1H),7.31~7.35(m,1H),6.90~6.94(m,1H),4.10~4.13(m,2H),2.98~3.10(m,5H),2.12~2.18(m,2H),2.02~2.07(m,2H),1.82~1.98(m,4H),1.55~1.7(m,2H)。

[1726] 步骤c:向(1s,4s)-4-[3-(1,2,3,4-四氢-1,5-萘啶-1-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基]-1',3'-二氢螺[环己烷-1,2'-茚]-3'-酮(80mg,177μmol)及$Ti(OEt)_4$(362μL,1.76mmol,CAS编号3087-36-3)于2-Me-THF(1mL)中的溶液中添加(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(85.8mg,708μmol,CAS编号196929-78-9)。在N_2下在95℃下搅拌反应混合物72小时。随后用EtOAc(30mL)稀释混合物且添加H_2O(20mL),其中形成大量白色固体。过滤混合物且用乙酸乙酯(10mL×2)萃取滤液。经合并的有机层用H_2O(30mL)、盐水(30mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且浓缩,得到呈黄色油状物的(R)-2-甲基-N-[(1S,4S)-4-[3-(1,2,3,4-四氢-1,5-萘啶-1-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基]-1',3'-二氢螺[环己烷-1,2'-茚]-3'-亚基]丙烷-2-亚磺酰胺(90.0mg,92%产率,粗产物)。LCMS(ESI$^+$)m/z:554.1(M+H)$^+$。

[1727] 步骤d:将(R)-2-甲基-N-[(1s,4s)-4-[3-(1,2,3,4-四氢-1,5-萘啶-1-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基]-1',3'-二氢螺[环己烷-1,2'-茚]-3'-亚基]丙烷-2-亚磺酰胺(90.0mg,162μmol)溶解于2-MeTHF(10mL)中。随后在-20℃下添加$NaBH_4$(12.2mg,324μmol)。随后使混合物升温至25℃并搅拌2小时。用H_2O(10mL)淬灭反应物,且用乙酸乙酯(20mL×3)萃取混合物。经合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且浓缩,得到呈黄色油状物的(R)-N-((1s,4s)-4-(3-(3,4-二氢-1,5-萘啶-1(2H)-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)-1',3'-二氢螺[环己烷-1,2'-茚]-1'-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(90.0mg,100%产率,粗产物)。LCMS(ESI$^+$)m/z:578.1(M+Na)$^+$。

[1728] 步骤e:将(R)-N-((1s,4s)-4-(3-(3,4-二氢-1,5-萘啶-1(2H)-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)-1',3'-二氢螺[环己烷-1,2'-茚]-1'-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(90mg,161μmol)添加至HCl/MeOH(5mL,4M)中。在25℃下搅拌混合物0.5小时。随后浓缩混合物,得到残余物,将残余物溶解于MeOH(5mL)中。用TEA将混合物调整至pH=9至10。随后浓缩混合物,得到呈黄色固体状的(1s,4s)-4-(3-(3,4-二氢-1,5-萘啶-1(2H)-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)-1',3'-二氢螺[环己烷-1,2'-茚]-1'-胺(72.0mg,99%产率,粗产物)。LCMS(ESI$^+$)m/z:452.0(M+H)$^+$。

[1729] 步骤f:将(1s,4s)-4-(3-(3,4-二氢-1,5-萘啶-1(2H)-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)-1',3'-二氢螺[环己烷-1,2'-茚]-1'-胺(72mg,159μmol)及TEA(43.9μL,318μmol)溶解于DCM(8ml)中。随后添加含$(Boc)_2O$(39.8μL,174μmol)的DCM(2mL)。在25℃下搅拌混合物2小时。混合物随后用H_2O(10mL×2)、盐水(10mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且浓缩,得到残余物。通过制备型TLC(石油醚:乙酸乙酯=1:3)纯化残余物,得到呈黄色固体状的N-[(1s,4s)-4-[3-(1,2,3,4-四氢-1,5-萘啶-1-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基]-1',3'-二氢螺[环己烷-1,2'-茚]-3'-基]胺基甲酸叔丁酯(30.0mg,34%产率)。LCMS(ESI$^+$)m/z:552.1(M+H)$^+$。

[1730] 步骤g:通过手性SFC(管柱:DAICEL CHIRALPAK AD(250mm×30mm,10μm);移动相:45%EtOH(0.1%$NH_3\cdot H_2O$)/CO_2;流动速率:70mL/min)分离N-[(1s,4s)-4-[3-(1,2,3,4-四

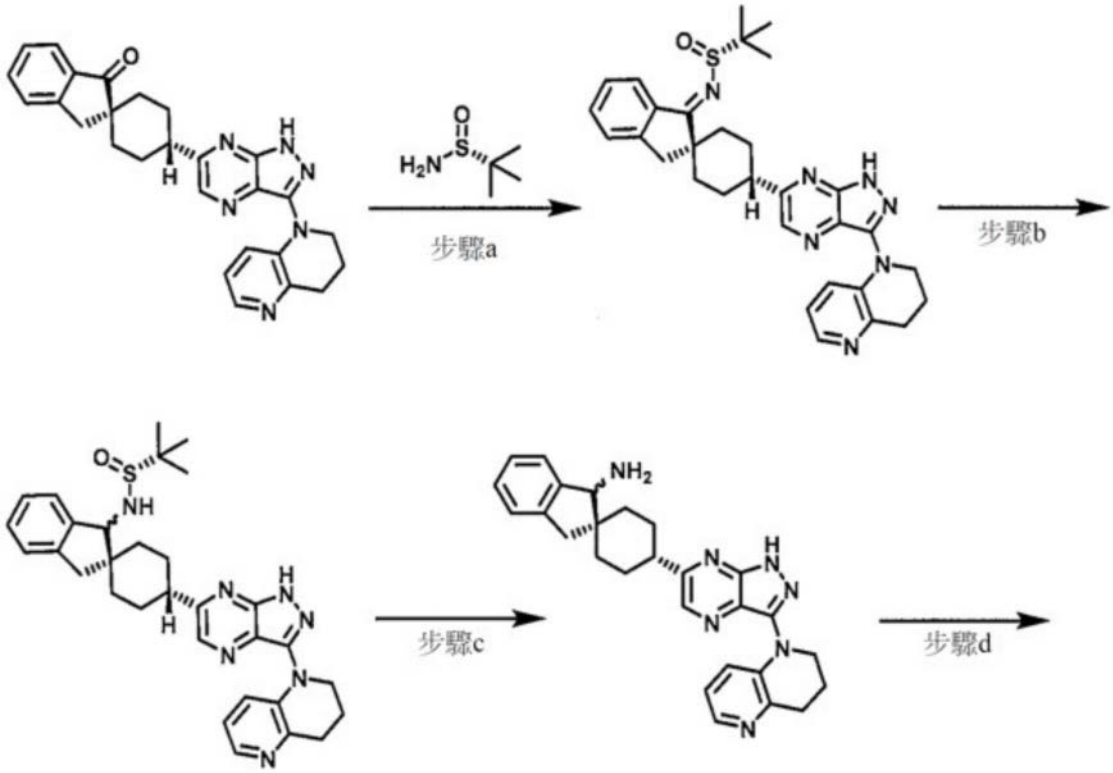
氢-1,5-萘啶-1-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基]-1',3'-二氢螺[环己烷-1,2'-茚]-3'-基]胺基甲酸叔丁酯(30.0mg,54.3μmol),得到呈灰白色固体状的N-[(1S,3'R,4S)-4-[3-(1,2,3,4-四氢-1,5-萘啶-1-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基]-1',3'-二氢螺[环己烷-1,2'-茚]-3'-基]胺基甲酸叔丁酯(5.00mg,17%产率,R_t=2.772分钟,单峰)及呈灰白色固体状的N-[(1s,3'S,4R)-4-[3-(1,2,3,4-四氢-1,5-萘啶-1-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基]-1',3'-二氢螺[环己烷-1,2'-茚]-3'-基]胺基甲酸叔丁酯(8.00mg,27%产率,R_t=2.928分钟,单峰)。LC-MS(ESI$^+$)m/z:552.1(M+H)$^+$。任意指定非对映异构体的绝对构型。

[1731] 步骤h:将((1s,1'R,4S)-4-(3-(3,4-二氢-1,5-萘啶-1(2H)-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)-1',3'-二氢螺[环己烷-1,2'-茚]-1'-基)胺基甲酸叔丁酯(5.0mg,9.06μmol)添加至HCl/MeOH(5.00mL,4M)中,且在25℃下搅拌混合物1小时。随后浓缩混合物,得到残余物。冻干残余物,得到呈黄色固体状的(1s,1'R,4S)-4-(3-(3,4-二氢-1,5-萘啶-1(2H)-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)-1',3'-二氢螺[环己烷-1,2'-茚]-1'-胺盐酸盐(4.0mg,HCl盐,90%产率)。LCMS(ESI$^+$)m/z:452.1(M+H)$^+$;^{1}HNMR(400MHz,CD_3OD):δ8.62(s,1H),8.09~8.15(m,2H),7.56~7.59(m,2H),7.27~7.43(m,3H),4.72(s,1H),4.17~4.21(m,2H),3.08~3.27(m,4H),2.71~2.90(m,1H),2.33~2.38(m,2H),1.96-2.11(m,6H),1.75~1.90(m,1H),1.60~1.69(m,1H);SFC:e.e.=100%,R_t=4.576分钟。管柱:Chiralcel OD-3 100×4.6mm I.D.,3μm。移动相:A:CO_2,B:甲醇(0.05%DEA)。梯度:5%至40%B持续4.5分钟,且在40%保持2.5分钟,随后5%B保持1分钟。流动速率:2.8mL/min。管柱温度:40℃。

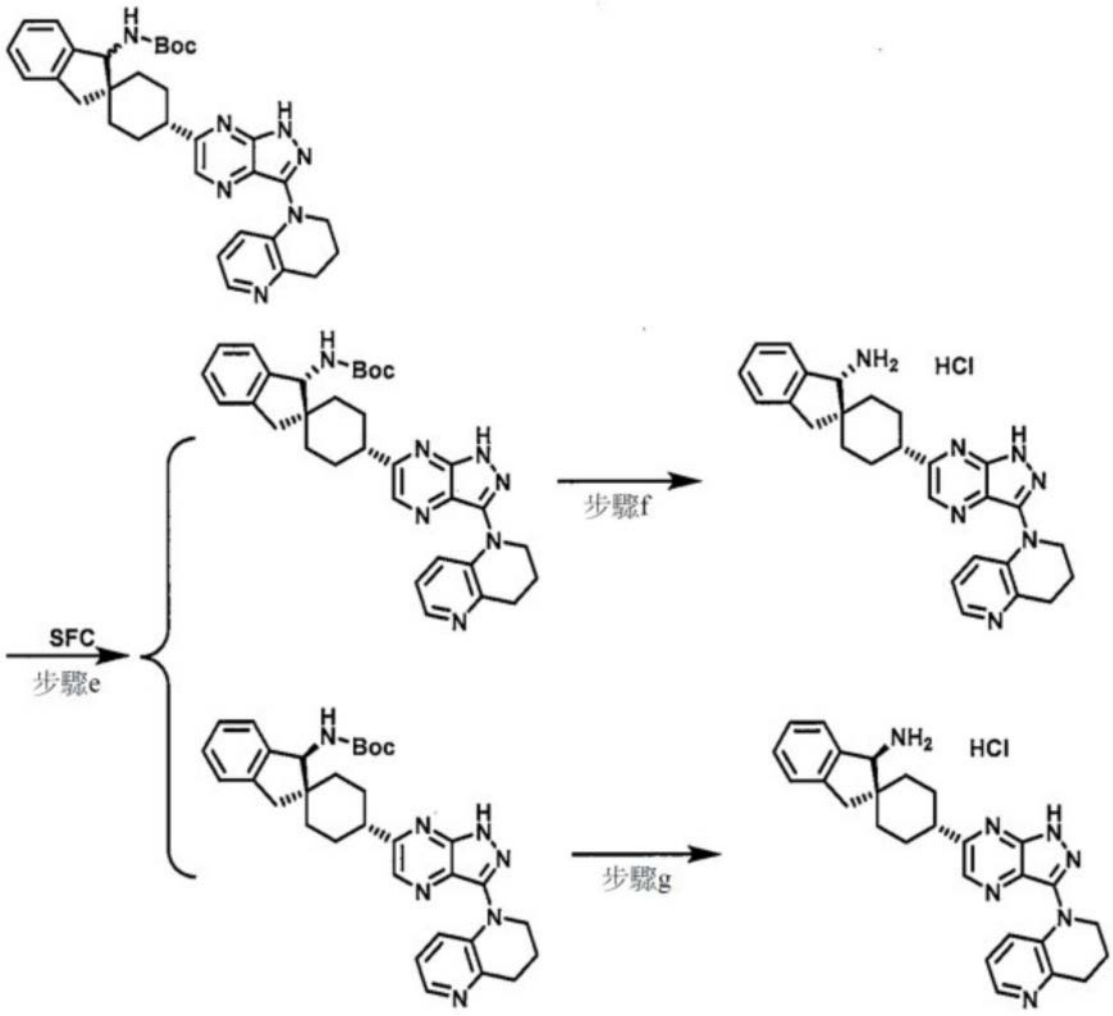
[1732] 步骤i:将N-[(1s,3'S,4R)-4-[3-(1,2,3,4-四氢-1,5-萘啶-1-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基]-1',3'-二氢螺[环己烷-1,2'-茚]-3'-基]胺基甲酸叔丁酯(8.0mg,14.5μmol)添加至HCl/MeOH(5.00mL,4M)中,且在25℃下搅拌混合物1小时。随后浓缩混合物,得到残余物。冻干残余物,得到呈黄色固体状的(1s,3'S,4R)-4-[3-(1,2,3,4-四氢-1,5-萘啶-1-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基]-1',3'-二氢螺[环己烷-1,2'-茚]-3'-胺盐酸盐(6.50mg,HCl盐,92%产率)。LCMS(ESI$^+$)m/z:452.1(M+H)$^+$;^{1}HNMR(400MHz,CD_3OD):δ8.62(s,1H),8.09~8.15(m,2H),7.56~7.59(m,2H),7.34~7.43(m,3H),4.72(s,1H),4.17~4.20(m,2H),3.18~3.30(m,4H),2.71~2.83(m,1H),2.31~2.38(m,2H),1.96-2.12(m,6H),1.76~1.80(m,1H),1.62~1.69(m,1H);SFC:e.e.=100%,R_t=4.375分钟。管柱:Chiralcel OD-3 100×4.6mm I.D.,3μm。移动相:A:CO_2,B:甲醇(0.05%DEA)。梯度:5%至40%B持续4.5分钟,且在40%保持2.5分钟,随后5%B保持1分钟。流动速率:2.8mL/min。管柱温度:40℃。

[1733] 实例190及191:(1r,3'R,4R)-4-[3-(1,2,3,4-四氢-1,5-萘啶-1-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基]-1',3'-二氢螺[环己烷-1,2'-茚]-3'-胺及(1r,3'S,4S)-4-[3-(1,2,3,4-四氢-1,5-萘啶-1-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基]-1',3'-二氢螺[环己烷-1,2'-茚]-3'-胺的合成

[1734]



[1735]



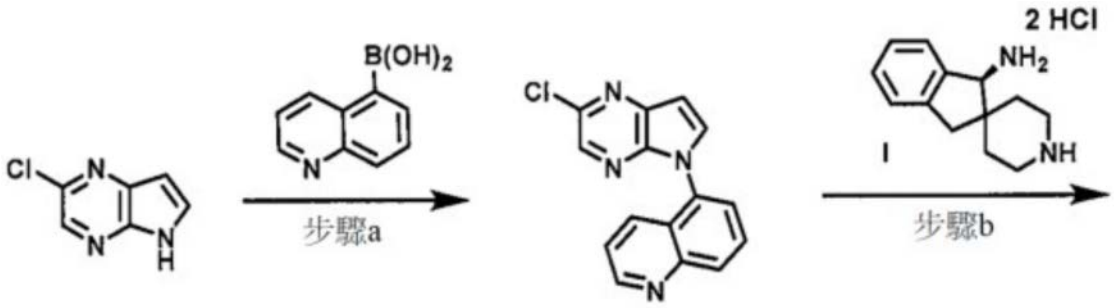
[1736] 经由步骤a至d,用(1r,4r)-4-[3-(1,2,3,4-四氢-1,5-萘啶-1-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基]-1',3'-二氢螺[环己烷-1,2′-茚]-3'-酮(90mg,199μmol,经由实例188至189的步骤a及b合成)形成中间物N-[(1r,4r)-4-[3-(1,2,3,4-四氢-1,5-萘啶-1-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基]-1',3'-二氢螺[环己烷-1,2'-茚]-3'-基]胺基甲酸叔丁酯,该等步骤以与上文针对实例188至189的步骤c至f所描述类似的方式进行。

[1737] 步骤e:通过手性SFC(管柱:DAICEL CHIRALPAK AS(250mm×50mm,10μm);移动相:30%EtOH(0.1%$NH_3 \cdot H_2O$)/CO_2;流动速率:65mL/min)分离N-[(1r,4r)-4-[3-(1,2,3,4-四氢-1,5-萘啶-1-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基]-1',3'-二氢螺[环己烷-1,2'-茚]-3'-基]胺基甲酸叔丁酯(50.0mg,90.6μmol),得到呈黄色固体状的N-[(1r,3'R,4R)-4-[3-(1,2,3,4-四氢-1,5-萘啶-1-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基]-1',3'-二氢螺[环己烷-1,2'-茚]-3'-基]胺基甲酸叔丁酯(5.00mg,10%产率,R_t=3.268分钟)(LCMS(ESI$^+$)m/z:552.1(M+H)$^+$)以及呈黄色固体状的N-[(1r,3'S,4S)-4-[3-(1,2,3,4-四氢-1,5-萘啶-1-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基]-1',3'-二氢螺[环己烷-1,2'-茚]-3'-基]胺基甲酸叔丁酯(13.0mg,26%产率,R_t=3.400分钟)(LCMS(ESI$^+$)m/z:552.1(M+H)$^+$)。任意指定非对映异构体的绝对构型。

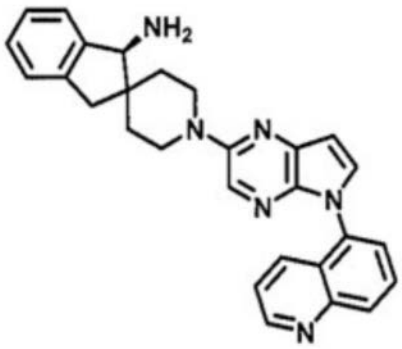
[1738] 步骤f:将N-[(1r,3'R,4R)-4-[3-(1,2,3,4-四氢-1,5-萘啶-1-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基]-1',3'-二氢螺[环己烷-1,2'-茚]-3'-基]胺基甲酸叔丁酯(5.0mg,9.06μmol)添加至HCl/MeOH(5mL,4M)中,且在25℃下搅拌混合物1小时。随后浓缩混合物,得到残余物。冻干残余物,得到呈黄色固体状的(1r,3'R,4R)-4-[3-(1,2,3,4-四氢-1,5-萘啶-1-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基]-1',3'-二氢螺[环己烷-1,2'-茚]-3'-胺盐酸盐(3.7mg,HCl盐,84%产率)。LCMS(ESI$^+$)m/z:452.1(M+H)$^+$;^{1}HNMR(400MHz,CD_3OD):δ8.58(s,1H),8.09~8.15(m,2H),7.58~7.60(m,1H),7.51~7.54(m,1H),7.35~7.42(m,3H),4.38(s,1H),4.17~4.20(m,2H),3.05~3.32(m,4H),2.31~2.38(m,2H),2.09~2.15(m,1H),1.96~2.06(m,4H),1.77~1.86(m,4H);SFC:e.e.=99.1%,R_t=5.401分钟。管柱:Chiralpak AS-3 150×4.6mm I.D.,3μm。移动相:A:CO_2,B:乙醇(0.05%DEA)。梯度:5%至40%B持续5分钟,且在40%保持2.5分钟,随后5%B保持2.5分钟。流动速率:2.5mL/min。管柱温度:35℃。

[1739] 步骤g:将N-[(1r,3'S,4S)-4-[3-(1,2,3,4-四氢-1,5-萘啶-1-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基]-1',3'-二氢螺[环己烷-1,2'-茚]-3'-基]胺基甲酸叔丁酯(13.0mg,23.5μmol)添加至HCl/MeOH(5mL,4M)中,且在25℃下搅拌混合物1小时。随后浓缩混合物,得到残余物。冻干残余物,得到呈棕色固体状的(1r,3'S,4S)-4-[3-(1,2,3,4-四氢-1,5-萘啶-1-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基]-1',3'-二氢螺[环己烷-1,2'-茚]-3'-胺盐酸盐(11.0mg,HCl盐,96%产率)。LCMS(ESI$^+$)m/z:452.1(M+H)$^+$;^{1}HNMR(400MHz,CD_3OD):δ8.58(s,1H),8.09~8.15(m,2H),7.57~7.61(m,1H),7.51~7.54(m,1H),7.35~7.42(m,3H),4.38(s,1H),4.17~4.21(m,2H),3.29~3.33(m,4H),2.31~2.38(m,2H),2.11~2.18(m,1H),1.96~2.06(m,4H),1.78~1.86(m,4H);SFC:e.e.=98.7%,R_t=5.817分钟。管柱:Chiralpak AS-3 150×4.6mm I.D.,3μm。移动相:A:CO_2,B:乙醇(0.05%DEA)。梯度:5%至40%B持续5分钟,且在40%保持2.5分钟,随后5%B保持2.5分钟。流动速率:2.5mL/min。管柱温度:35℃。

[1740] 实例192:(3S)-1'-[5-(喹啉-5-基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基]-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-胺的合成



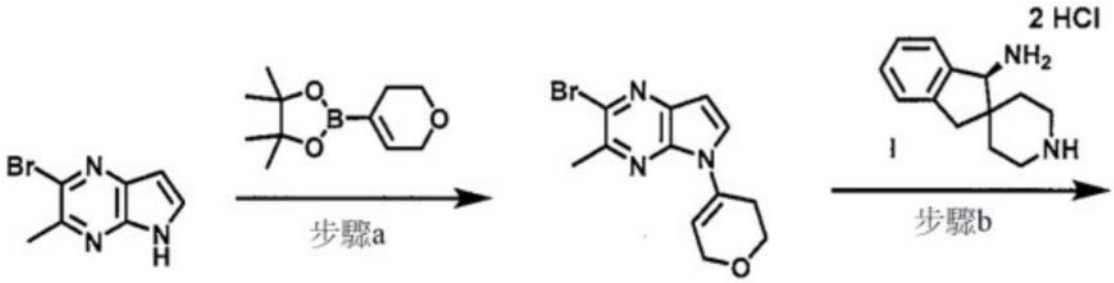
[1741]



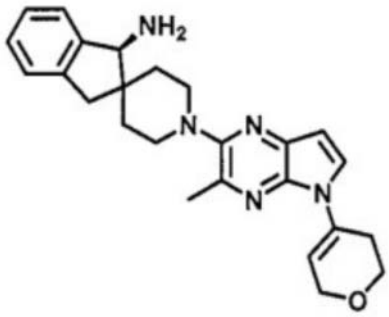
[1742] 步骤a:将2-氯-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪(200.0mg,1.3mmol,CAS编号889447-19-2)、(喹啉-5-基)硼酸(674.0mg,3.9mmol,CAS编号355386-94-6)、$Cu(OAc)_2$(472.0mg,2.6mmol)及TEA(722μL,5.2mmol)于DCM(6mL)中的混合物在O_2氛围下在40℃下搅拌12小时。过滤且浓缩反应混合物。通过硅胶管柱(溶离:石油醚:乙酸乙酯=100:0至2:1)纯化残余物,得到呈灰白色固体状的5-{2-氯-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-5-基}喹啉(265.0mg,0.9mmol,73%产率)。LC-MS(ESI^+)m/z:280.9$(M+H)^+$。

[1743] 步骤b:向5-{2-氯-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-5-基}喹啉(160.0mg,0.6mmol)及(3S)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-胺二盐酸盐(310.0mg,1.1mmol,中间物I,通过固体Na_2CO_3碱化)的混合物中添加NMP(4滴)。在140℃下搅拌混合物7小时。通过制备型HPLC(碱性条件)纯化反应混合物,得到呈白色固体状的(3S)-1'-[5-(喹啉-5-基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基]-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-胺(32.2mg,0.07mmol)。LC-MS(ESI^+)m/z:447.1$(M+H)^+$;^{1}HNMR(400MHz,CD_3OD)δ8.93(s,1H),8.21-8.19(m,1H),7.93-7.88(m,3H),7.75-7.70(m,2H),7.37-7.36(m,1H),7.21-7.18(m,3H),6.69(d,J=3.6Hz,1H),4.13(d,J=12.8Hz,2H),3.95(s,1H),3.28-3.12(m,3H),2.79(d,J=15.6Hz,1H),1.94-1.81(m,2H),1.62-1.45(m,2H)。

[1744] 实例193:(3S)-1'-[5-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-3-甲基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基]-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-胺的合成

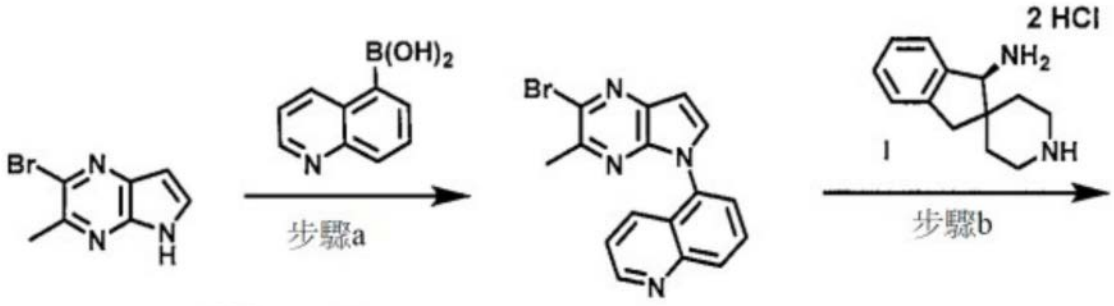


[1745]

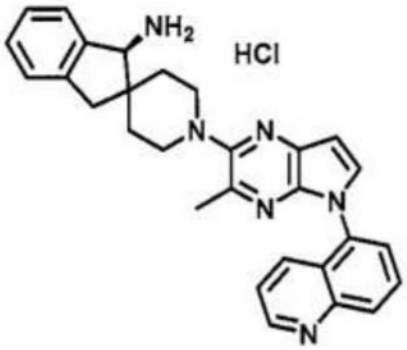


[1746] 在与上文步骤1相同的条件下,使2-溴-3-甲基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪(CAS编号1260812-97-2)与2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(CAS编号287944-16-5)偶合36小时,如上文针对实例192所描述来合成(3S)-1'-[5-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-3-甲基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基]-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-胺。最终产物的表征:LC-MS(ESI$^+$)m/z:416.1(M+H)$^+$;^{1}HNMR(400MHz,CD_3OD)δ7.64(s,1H),7.40-7.38(m,1H),7.23-7.19(m,3H),6.53(d,J=4.0Hz,1H),6.41-6.40(m,1H),4.37(s,2H),4.02-4.00(m,3H),3.15-3.08(m,3H),2.84-2.78(m,3H),2.62(s,3H),2.04-1.97(m,2H),1.67-1.49(m,2H)。

[1747] 实例194:(3S)-1'-[3-甲基-5-(喹啉-5-基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基]-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-胺的合成



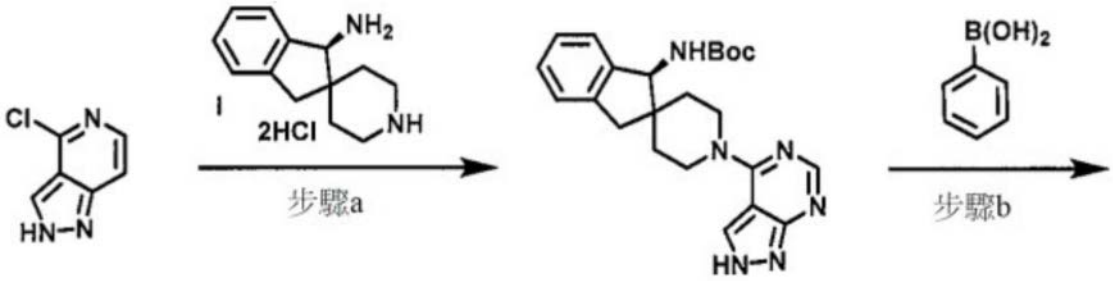
[1748]



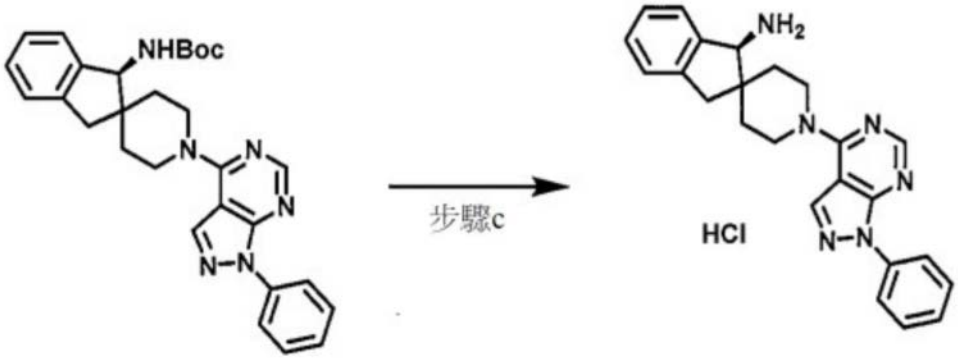
[1749] 在与上文步骤1相同的条件下,使2-溴-3-甲基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪(CAS编号

1260812-97-2)与(喹啉-5-基)硼酸(CAS编号355386-94-6)偶合36小时,如上文针对实例192所描述合成(3S)-1'-[3-甲基-5-(喹啉-5-基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基]-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-胺。最终产物的表征:LC-MS(ESI$^+$)m/z:461.1(M+H)$^+$;^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ9.37(d,J=3.6Hz,1H),8.86(d,J=6.0Hz,1H),8.50-8.37(m,2H),8.16-8.14(m,3H),7.58(d,J=7.2Hz,1H),7.43-7.35(m,3H),7.04(s,1H),4.56(s,1H),3.79-3.60(m,4H),3.27-3.23(m,2H),2.64(s,3H),2.33-2.19(m,2H),2.02-1.81(m,2H)。

[1750] 实例195:(3S)-1'-{1-苯基-1H吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基}-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-胺的合成



[1751]



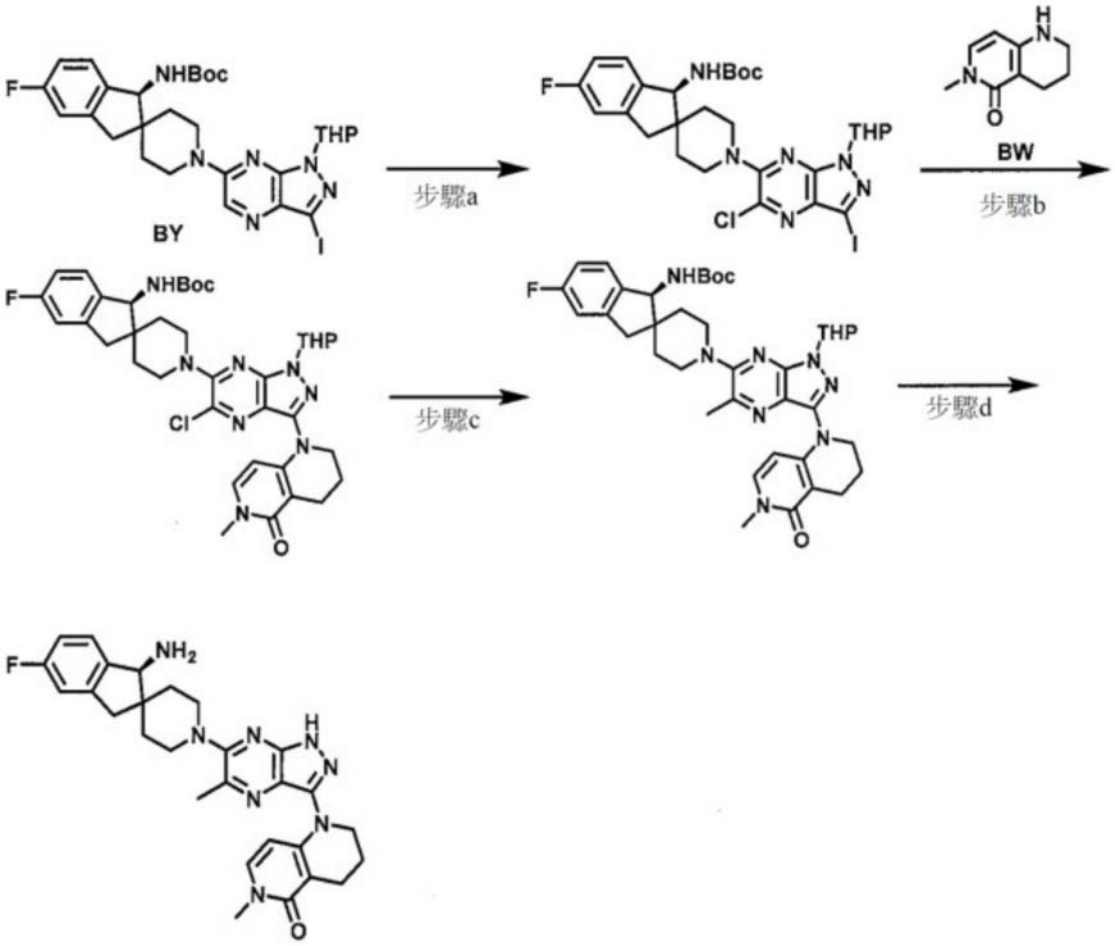
[1752] 步骤a:在DMF(6mL)中添加(3S)-1,3-二氢螺[茚-2,4′-哌啶]-3-胺二盐酸盐(200.0mg,726.0μmol,中间物I)、4-氯-2H-吡唑并[3,4-d]嘧啶(112.0mg,726.0μmol)及DIPEA(632.0μL,3.6mmol),在80℃下搅拌反应混合物2小时。添加$(Boc)_2O$(201.0μL,871.0μmol),且在80℃下搅拌反应混合物1小时。减压浓缩反应混合物且通过快速硅胶层析(石油醚:乙酸乙酯=100:0至100:70)对其进行纯化,得到呈黄色固体状的N-[(3S)-1′-{2H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基}-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(200.0mg,66%产率)。LC-MS(ESI$^+$)m/z:421.1(M+H)$^+$。

[1753] 步骤b:在THF(10mL)中添加N-[(3S)-1′-{2H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基}-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(200.0mg,475.0μmol)、$PhB(OH)_2$(115.0mg,950.0μmol)、$Cu(OAc)_2$(189.0mg,950.0μmol)及DMAP(173.0mg,1.4mmol),且将反应混合物抽成真空并用O_2再填充3次,并且在氧气(气球)下在80℃下搅拌72小时。随后减压浓缩反应混合物且通过快速硅胶层析(石油醚:EtOAc=100:0至100:80)对其进行纯化,得到呈黄色固体状的N-[(3S)-1'-{1-苯基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基}-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(50.0mg,21%产率)。LC-MS(ESI$^+$)m/z:497.1(M+H)$^+$;^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.60(br,1H),8.38(br,1H),8.18(d,J=8Hz,2H),7.59-7.54(m,2H),7.37-7.34(m,1H),7.26-7.19(m,4H),4.85(d,J=9.6Hz,1H),4.42(br,2H),3.64(br,2H),3.15(d,J=16Hz,1H),2.81(d,J=15.6Hz,1H),1.72-1.65(m,4H),1.36(s,9H)。

[1754] 步骤c:将N-[(3S)-1'-{1-苯基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基}-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(50.0mg,100.0μmol)添加至4M HCl/MeOH(4mL)中,且在25℃下搅拌反应混合物2小时。随后减压浓缩反应混合物,用EtOAc(10mL)稀释并过滤,得到呈白色固体状的(3S)-1'-{1-苯基-1H吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基}-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-胺盐酸盐(35.0mg,81.0%产率)。LC-MS(ESI$^+$)m/z:397.1(M+H)$^+$;^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.72(br,1H),8.54(br,3H),8.49(s,1H),8.24(d,J=7.6Hz,2H),7.67-7.62(m,3H),7.48-7.39(s,4H),4.75(s,2H),7.48(s,1H),4.52-4.50(m,2H),3.38-3.35(m,1H),3.15(d,J=16Hz,1H),1.95-1.65(m,4H)。

[1755] 实例245:1-{6-[(3S)-3-胺基-6-氟-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基]-5-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-3-基}-6-甲基-1,2,3,4,5,6-六氢-1,6-萘啶-5-酮的合成

[1756]



[1757] 步骤a:将N-[(3S)-6-氟-1'-[3-碘-1-(氧杂环己烷-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基]-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(500.0mg,770μmol,中间物BY)溶解于MeCN/AcOH(10mL/10mL)中。随后添加NCS(123.0mg,924μmol),且在70℃下搅拌混合物2小时。混合物随后用EtOAc(100mL)稀释。混合物随后用饱和$NaHCO_3$(50mL)、H_2O(30mL×3)及盐水(60mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且浓缩,得到残余物。通过快速硅胶层析(石油醚:乙酸乙酯=100:0至100:20)纯化残余物,得到呈黄色油状物的N-[(3S)-1′-[5-氯-3-碘-1-(氧杂环己烷-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基]-6-氟-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(363mg,69%产率)。LC-MS(ESI+)m/z:683.0(M+H)$^+$。

[1758] 步骤b:将N-[(3S)-1'-[5-氯-3-碘-1-(氧杂环己烷-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡

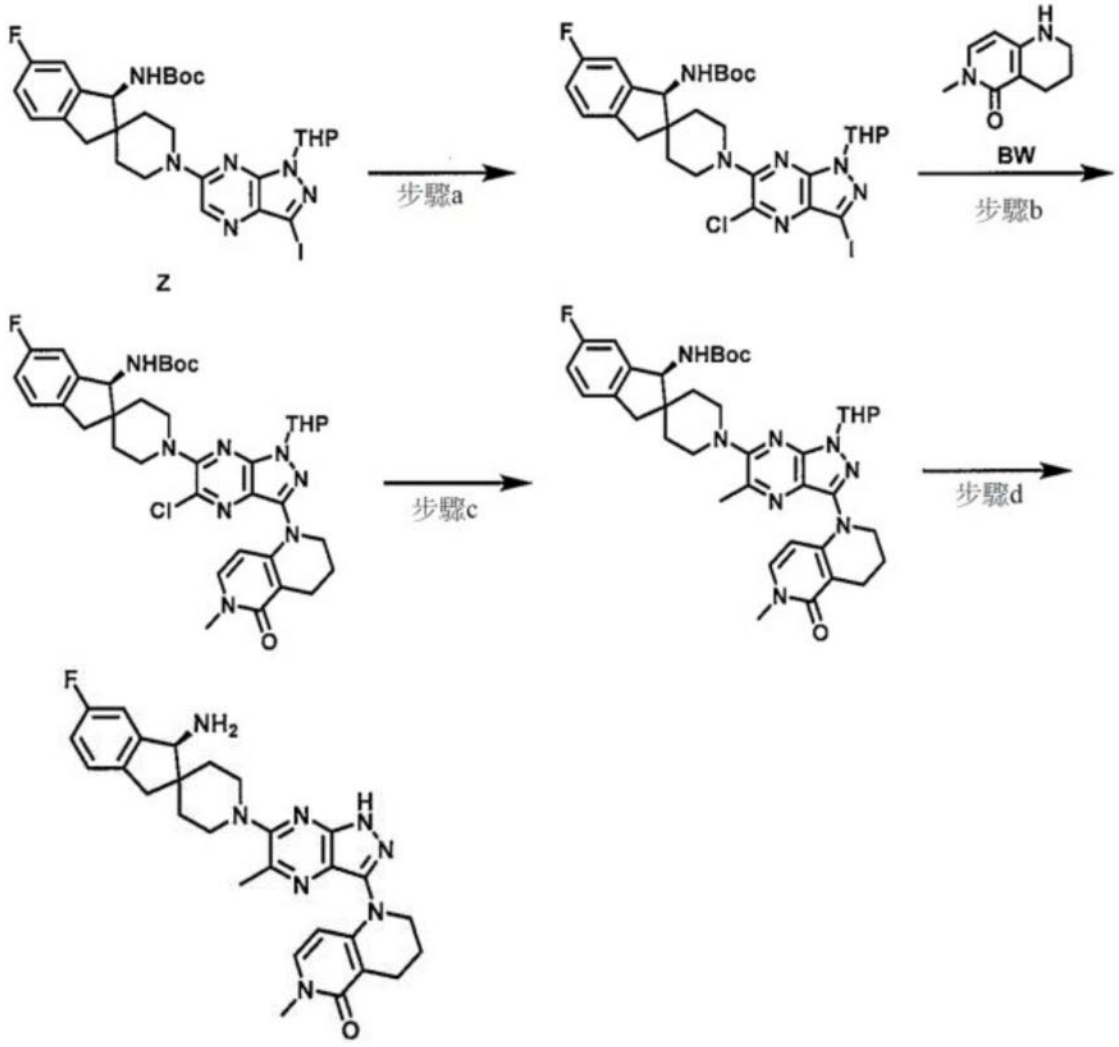
嗪-6-基]-6-氟-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(363.0mg,531μmol)、6-甲基-1,2,3,4,5,6-六氢-1,6-萘啶-5-酮(87.1mg,531μmol,中间物BW)、Xantphos-Pd-G4(50.9mg,53.1μmol)及Cs_2CO_3(518.0mg,1.59mmol)于甲苯(10.0mL)中的溶液在N_2下在70℃下搅拌12小时。反应混合物用H_2O(40mL)稀释且用EtOAc(40mL×3)萃取。经合并的有机层用盐水(50.0mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且浓缩,得到残余物。通过快速硅胶层析(EtOAc:MeOH=100:0至100:5)纯化残余物,得到呈黄色液体状的N-[(3S)-1'-[5-氯-3-(6-甲基-5-氧代-1,2,3,4,5,6-六氢-1,6-萘啶-1-基)-1-(氧杂环己烷-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基]-6-氟-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(73.0mg,19%产率)。LC-MS(ESI+)m/z:719.2$(M+H)^+$。

[1759] 步骤c:将N-[(3S)-1'-[5-氯-3-(6-甲基-5-氧代-1,2,3,4,5,6-六氢-1,6-萘啶-1-基)-1-(氧杂环己烷-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基]-6-氟-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(73.0mg,101μmol)、三甲基硼氧杂环己烷(86.5μL,3.5M于THF中)、Pd(dppf)Cl_2(7.39mg,10.1μmol)及K_2CO_3(27.9mg,202μmol)放入溶剂二噁烷(5.00mL)及H_2O(1.00mL)中。将反应混合物抽成真空且使用N_2再填充3次。在90℃下搅拌反应混合物12小时。浓缩反应混合物并添加H_2O(20mL),随后用乙酸乙酯(30mL×3)萃取溶液。经合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且浓缩,得到残余物。通过快速硅胶层析(EtOAc:MeOH=100:0至100:10)纯化残余物,得到呈黄色固体状的N-[(3S)-6-氟-1'-[5-甲基-3-(6-甲基-5-氧代-1,2,3,4,5,6-六氢-1,6-萘啶-1-基)-1-(氧杂环己烷-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基]-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(61.0mg,87%产率)。LC-MS(ESI+)m/z:699.2$(M+H)^+$。

[1760] 步骤d:将N-[(3S)-6-氟-1'-[5-甲基-3-(6-甲基-5-氧代-1,2,3,4,5,6-六氢-1,6-萘啶-1-基)-1-(氧杂环己烷-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基]-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(61.0mg,87.2μmol)添加至HCl/MeOH(5mL,4M)中。在25℃下搅拌反应混合物0.5小时。减压浓缩反应混合物且通过制备型HPLC(HCl)对其进行纯化,得到呈黄色固体状的1-{6-[(3S)-3-胺基-6-氟-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基]-5-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-3-基}-6-甲基-1,2,3,4,5,6-六氢-1,6-萘啶-5-酮盐酸盐(23.3mg,52%产率)。LC-MS(ESI^+)m/z:515.2$(M+H)^+$;^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=7.54-7.57(m,1H),7.37-7.39(m,1H),7.08-7.18(m,2H),6.13-6.15(m,1H),4.46(s,1H),3.88-3.91(m,2H),3.66-3.79(m,2H),3.62(s,3H),3.16-3.26(m,4H),2.75-2.78(m,2H),2.65(s,3H),2.05-2.20(m,3H),1.94-1.99(m,1H),1.85-1.88(m,1H),1.69-1.73(m,1H)。

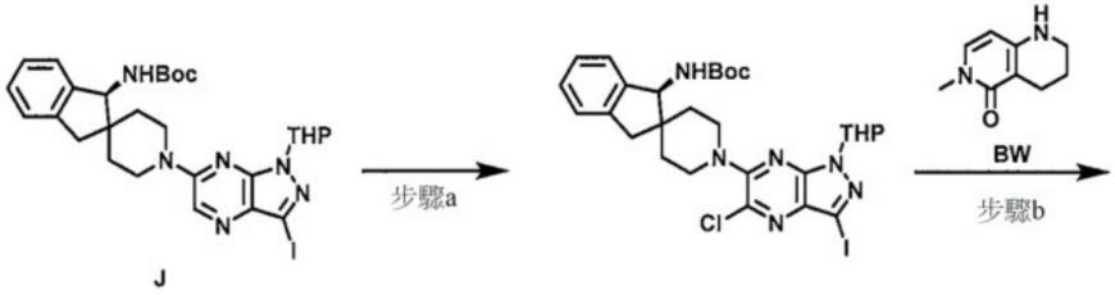
[1761] 实例246:1-{6-[(3S)-3-胺基-5-氟-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基]-5-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-3-基}-6-甲基-1,2,3,4,5,6-六氢-1,6-萘啶-5-酮的合成

[1762]

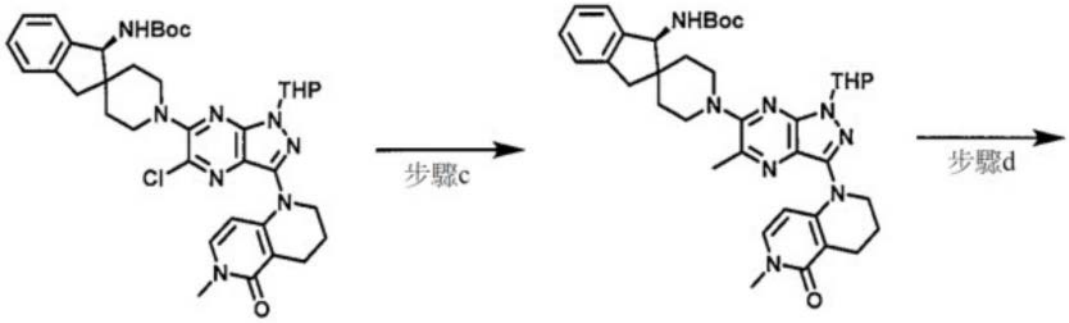


[1763] 在步骤a中以N-[(3S)-5-氟-1'-[3-碘-1-(氧杂环己烷-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基]-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(中间物Z)为起始物质,如针对实例245所描述合成1-{6-[(3S)-3-胺基-5-氟-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基]-5-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-3-基}-6-甲基-1,2,3,4,5,6-六氢-1,6-萘啶-5-酮盐酸盐,步骤a在70℃下进行12小时而非2小时。最终产物1-{6-[(3S)-3-胺基-5-氟-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基]-5-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-3-基}-6-甲基-1,2,3,4,5,6-六氢-1,6-萘啶-5-酮盐酸盐(59.7mg,45%产率,黄色固体)的表征:LC-MS(ESI$^+$)m/z:515.2(M+H)$^+$;^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6):δ13.22(br,1H),8.70(s,3H),7.47~7.49(m,1H),7.34~7.38(m,1H),7.17~7.27(m,2H),5.81~5.83(m,1H),4.43~4.45(m,1H),3.71~3.85(m,2H),3.63~3.66(m,2H),3.41~3.52(m,2H),3.34(s,3H),2.90~3.19(m,4H),2.56(s,3H),1.91~2.08(m,4H),1.59~1.67(m,2H)。

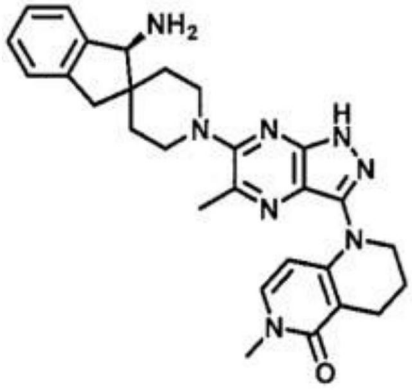
[1764] 实例247:1-{6-[(3S)-3-胺基-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基]-5-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-3-基}-6-甲基-1,2,3,4,5,6-六氢-1,6-萘啶-5-酮的合成



[1765]

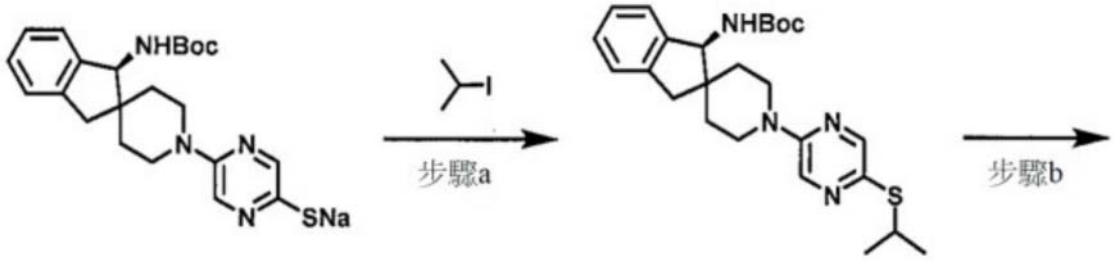


[1766]

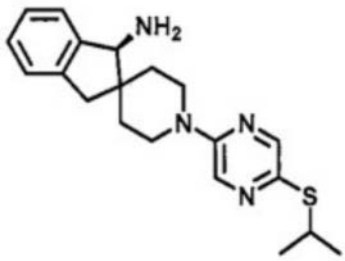


[1767] 在步骤a中以N-[(3S)-1'-[3-碘-1-(氧杂环己烷-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基]-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(中间物J)为起始物质,如针对实例245所描述合成1-{6-[(3S)-3-胺基-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基]-5-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-3-基}-6-甲基-1,2,3,4,5,6-六氢-1,6-萘啶-5-酮。最终产物1-{6-[(3S)-3-胺基-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基]-5-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-3-基}-6-甲基-1,2,3,4,5,6-六氢-1,6-萘啶-5-酮(35.0mg,69%产率,黄色固体)的表征:LC-MS(ESI$^+$)m/z:497.2(M+H)$^+$;^{1}HNMR(400MHz,甲醇-d_4)7.53-7.55(m,1H),7.31-7.46(m,4H),6.06-6.08(m,1H),4.48(s,1H),3.87-3.90(m,2H),3.67-3.80(m,2H),3.58(s,3H),3.20-3.27(m,4H),2.73-2.77(m,2H),2.65(s,3H),2.05-2.19(m,3H),1.96-2.01(m,1H),1.83-1.86(m,1H),1.70-1.73(m,1H)。

[1768] 实例248:(3S)-1'-[5-(丙-2-基硫烷基)吡嗪-2-基]-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-胺的合成



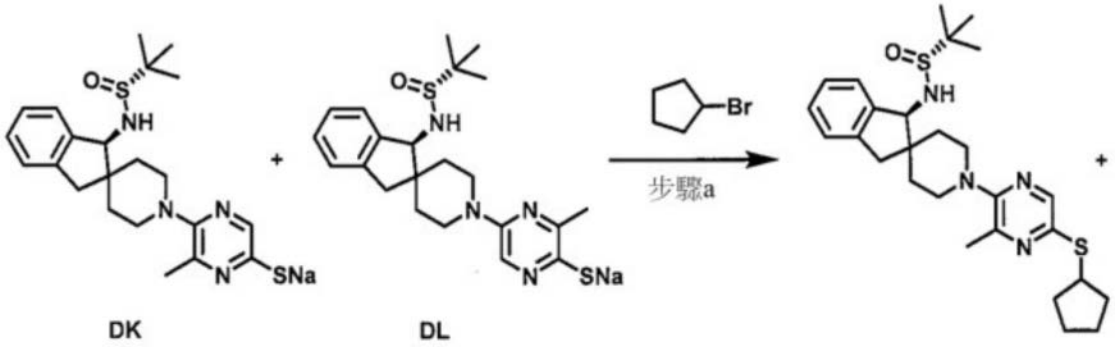
[1769] DE



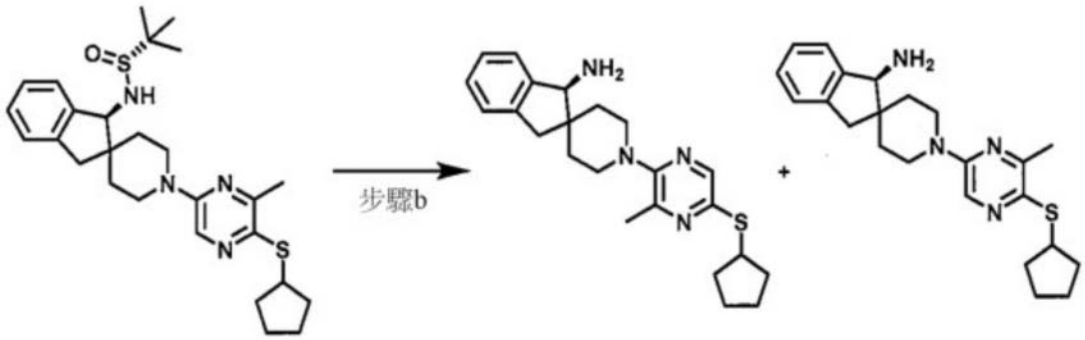
[1770] 步骤a:向2-碘丙烷(469.0mg,2.8mmol)及TEA(574μL,4.1mmol)于DMF(8mL)中的反应混合物中添加N-[(3S)-1'-[5-(钠硫烷基)吡嗪-2-基]-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(300.0mg,0.7mmol,中间物DE)。在25℃下搅拌反应混合物1小时。反应混合物随后用水(20mL)淬灭,且用EtOAc(50mL×2)萃取。有机层用水(50mL×2)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且浓缩。通过快速硅胶层析(40g管柱,0%至25%的EtOAc/石油醚)纯化残余物,得到呈黄色固体状的N-[(3S)-1'-[5-(丙-2-基硫烷基)吡嗪-2-基]-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(20.0mg,0.04mmol)。LC-MS(ESI$^+$)m/z:455.2(M+H)$^+$。

[1771] 步骤b:将N-[(3S)-1'-[5-(丙-2-基硫烷基)吡嗪-2-基]-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(20.0mg,0.04mmol)于HCl/MeOH(2mL,4M)中的混合物在25℃下搅拌0.5小时。浓缩经合并的反应混合物,得到残余物。将残余物溶解于MeOH(5mL)中,且用固体Na_2CO_3将反应混合物调整至pH=8至9。过滤混合物且浓缩滤液,得到残余物。通过制备型HPLC(碱性条件)纯化残余物,得到呈黄色固体状的(3S)-1'-[5-(丙-2-基硫烷基)吡嗪-2-基]-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-胺(17.9mg,0.05mmol,经合并的产物)。LC-MS(ESI$^+$)m/z:354.9(M+H)$^+$;^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.17(d,J=1.6Hz,1H),8.08(d,J=1.6Hz,1H),7.37-7.35(m,1H),7.23-7.18(m,3H),4.22-4.17(m,2H),3.94(s,1H),3.49-3.46(m,1H),3.24-3.12(m,3H),2.79(d,J=15.6Hz,1H),1.87-1.75(m,2H),1.60-1.40(m,2H),1.27(d,J=6.8Hz,6H)。

[1772] 实例249及250:(3S)-1'-[5-(环戊基硫烷基)-3-甲基吡嗪-2-基]-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-胺及(3S)-1'-[5-(环戊基硫烷基)-6-甲基吡嗪-2-基]-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-胺的合成



[1773]

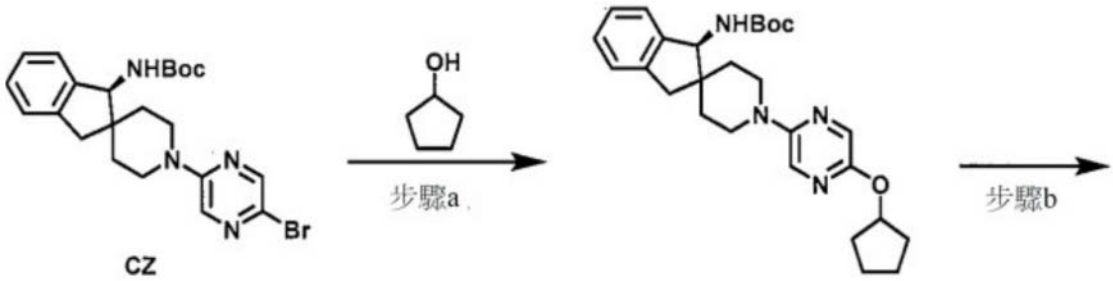


[1774] 步骤a:将5-((S)-1-(((R)-叔丁基亚磺酰基)胺基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基)-6-甲基吡嗪-2-硫醇钠(中间物DK)及5-((S)-1-(((R)-叔丁基亚磺酰基)胺基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基)-3-甲基吡嗪-2-硫醇钠(中间物DL)(250.0mg,552.0μmol)、溴环戊烷(163.0mg,1.1mmol)及Cs_2CO_3(451.0mg,1.4mmol)于DMF(15.0mL)中的混合物在N_2氛围下在70℃下搅拌3小时。混合物用乙酸乙酯(40.0mL)稀释,随后用H_2O(25.0mL×2)洗涤。有机相用盐水(15.0mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且真空浓缩,得到残余物。通过硅胶层析(乙酸乙酯/石油醚=0%至50%)纯化残余物,得到呈黄色油状物的(R)-N-((S)-1'-(5-(环戊基硫基)-3-甲基吡嗪-2-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺及(R)-N-((S)-1'-(5-(环戊基硫基)-6-甲基吡嗪-2-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(230mg,84%产率)。LC-MS(ESI^+)m/z 499.1$(M+H)^+$。

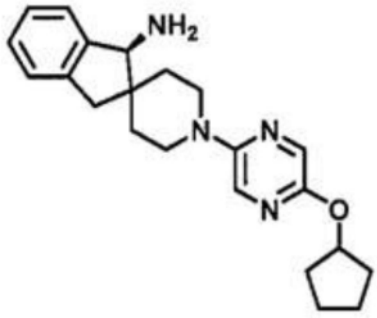
[1775] 步骤b:将(R)-N-((S)-1'-(5-(环戊基硫基)-3-甲基吡嗪-2-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺及(R)-N-((S)-1'-(5-(环戊基硫基)-6-甲基吡嗪-2-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(220.0mg,441.0μmol)于HCl/MeOH(4M,10mL)中的混合物在20℃下搅拌1小时。随后减压浓缩混合物,得到残余物,将其溶解于MeOH(5.0mL)中且用固体Na_2CO_3调整至pH=8至9。过滤混合物且真空浓缩,得到残余物,通过制备型HPLC($NH_3 \cdot H_2O$)对其进行纯化,得到呈白色固体状的(3S)-1'-[5-(环戊基硫烷基)-3-甲基吡嗪-2-基]-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-胺(14.4mg,8%产率)以及呈白色固体状的(3S)-1'-[5-(环戊基硫烷基)-6-甲基吡嗪-2-基]-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-胺(39.2mg,23%产率)。(3S)-1'-[5-(环戊基硫烷基)-3-甲基吡嗪-2-基]-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-胺的表征:LC-MS(ESI^+)m/z 395.1$(M+H)^+$;^{1}HNMR(400MHz,甲醇-d_4):δ8.00(s,1H),7.38(d,J=4.4Hz,1H),7.25-7.17(m,3H),3.98(s,1H),3.92-3.85(s,1H),3.41(d,J=12.4Hz,2H),3.13-3.01(m,3H),2.76(d,J=15.6Hz,1H),2.51(s,3H),

2.15-2.09(m,2H),2.03-1.1.79(m,4H),1.71-1.58(m,5H),1.46(d,J＝13.2Hz,1H)。SFC:e.e.＝98.6%,R_t＝3.007分钟,Chiralpak AS-3 100×4.6mm I.D.,3μm;移动相:A:CO_2,B:乙醇(0.05%DEA);梯度:5%至40%B持续4.5分钟,且在40%保持2.5分钟,随后5%B保持1分钟;流动速率:2.8mL/min;温度:40℃。(3S)-1'-[5-(环戊基硫烷基)-6-甲基吡嗪-2-基]-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-胺的表征:LC-MS(ESI$^+$)m/z 395.0(M+H)$^+$;^{1}HNMR(400MHz,甲醇-d_4):δ7.97(s,1H),7.37(d,J＝4.0Hz,1H),7.25-7.16(m,3H),4.16(d,J＝13.2Hz,2H),3.94(s,1H),3.88-3.82(s,1H),3.21-3.12(m,3H),2.78(d,J＝15.6Hz,1H),2.40(s,3H),2.12-2.02(m,2H),1.91-1.73(m,4H),1.70-1.56(m,5H),1.42(d,J＝13.6Hz,1H)。SFC:e.e.＝97.8%,R_t＝3.377分钟,与其他区位异构物的管柱条件相同。

[1776] 实例251:(3S)-1'-[5-(环戊氧基)吡嗪-2-基]-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-胺的合成

[1777] 

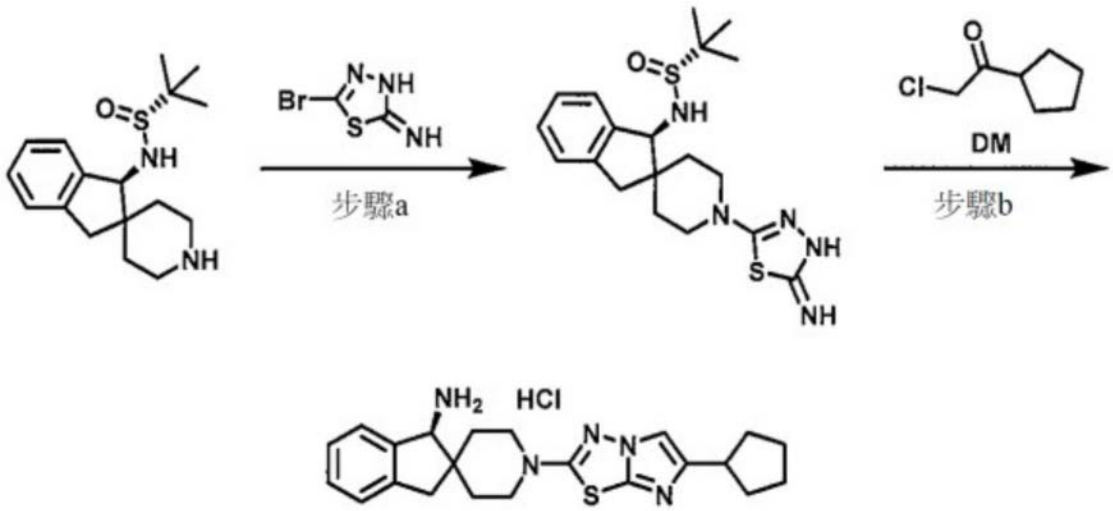
CZ

[1778] 

[1779] 步骤a:将(1'-(5-溴吡嗪-2-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-基)胺基甲酸(S)-叔丁酯(100.0mg,217μmol,中间物CZ)、Cs_2CO_3(141.0mg,434μmol)、3,4,7,8-四甲基-1,10-啡啉(10.2mg,43.4μmol)及CuI(4.1mg,21.7μmol)于环戊醇(2mL)中的混合物用N_2鼓泡5分钟,随后在130℃下在微波照射下搅拌2小时。过滤反应混合物且浓缩滤液,得到残余物。通过制备型HPLC(碱性条件)纯化残余物,得到呈白色固体状的(1'-(5-(环戊氧基)吡嗪-2-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-基)胺基甲酸(S)-叔丁酯(20.0mg,20%产率)。LC-MS(ESI$^+$)m/z:465.1(M+H)$^+$。

[1780] 步骤b:将N-[(3S)-1'-[5-(环戊氧基)吡嗪-2-基]-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(20.0mg,43.0μmol)于TFA(0.1mL)及DCM(1.0mL)中的混合物在25℃下搅拌0.5小时。随后浓缩混合物,得到残余物。将残余物溶解于MeOH(3mL)中,且用固体Na_2CO_3将混合物调整至pH＝9至10。随后过滤混合物且通过制备型HPLC(碱性条件)纯化滤过物,得到呈黄色固体状的(3S)-1'-[5-(环戊氧基)吡嗪-2-基]-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-胺(5.30mg,34%产率)。LC-MS(ESI$^+$)m/z:365.0(M+H)$^+$;^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD):δ7.66(s,2H),7.32-7.23(m,1H),7.17-7.00(m,3H),5.12(br t,J＝5.3Hz,1H),3.92-3.77(m,3H),3.07-2.93(m,3H),2.67(d,J＝15.6Hz,1H),1.90-1.63(m,8H),1.57-1.29(m,4H)。

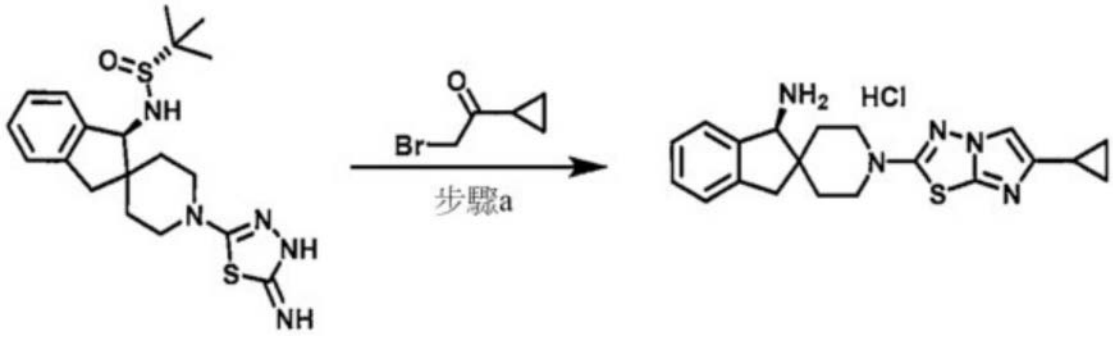
[1781] 实例252:(1S)-1'-{6-环戊基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-2-基}-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-胺的合成

[1782] 

[1783] 步骤a:将5-溴-2,3-二氢-1,3,4-噻二唑-2-亚胺(300.0mg,1.7mmol,CAS编号37566-39-5)、(R)-N-[(3S)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(781.0mg,1.7mmol,经由实例120的步骤a合成,65%纯度)及TEA(686.0μL,5.0mmol)于EtOH(25.0mL)中的混合物在80℃下搅拌4小时。随后真空浓缩混合物,得到残余物,通过硅胶层析(二氯甲烷:甲醇=0%至8%)对其进行纯化,得到呈棕色固体状的(R)-N-[(3S)-1'-(5-亚胺基-4,5-二氢-1,3,4-噻二唑-2-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(1.1g,98%产率,60%纯度)。LC-MS(ESI$^+$)m/z 406.1(M+H)$^+$。

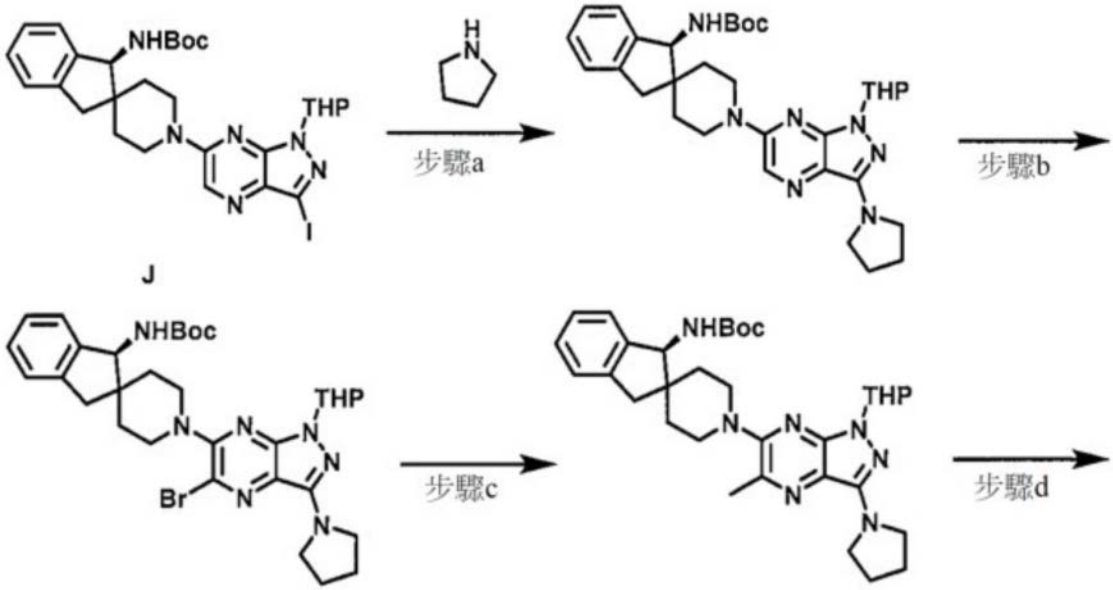
[1784] 步骤b:将(R)-N-[(3S)-1'-(5-亚胺基-4,5-二氢-1,3,4-噻二唑-2-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(300.0mg,443.0μmol)及2-氯-1-环戊基乙-1-酮(97.3mg,664.0μmol,中间物DM)于EtOH(10.0mL)中的混合物在N_2氛围下在90℃下搅拌12小时。减压浓缩混合物,得到残余物,通过硅胶层析(二氯甲烷:甲醇=0%至13%)对其进行纯化,得到呈白色固体状的粗产物。随后通过制备型HPLC(HCl)再纯化固体,得到呈白色固体状的(1S)-1′-{6-环戊基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-2-基}-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-胺盐酸盐(81.0mg,43%产率)。LC-MS(ESI$^+$)m/z 394.0(M+H)$^+$;^{1}HNMR(400MHz,甲醇-d_4):δ7.86(d,J=0.8Hz,1H),7.56(d,J=7.2Hz,1H),7.45-7.35(m,3H),4.49(s,1H),4.02-3.96(m,1H),3.89-3.82(m,1H),3.62-3.52(m,2H),3.29-3.25(m,1H),3.24-3.19(m,2H),2.24-2.16(m,2H),2.08-1.69(m,10H)。

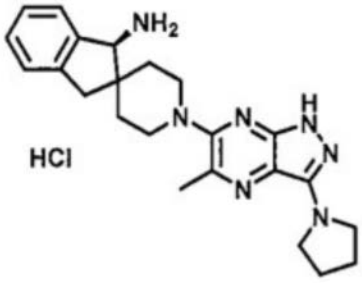
[1785] 实例253:(1S)-1'-{6-环丙基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-2-基}-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-胺的合成

[1786] 

[1787] 步骤a:将(R)-N-[(3S)-1'-(5-亚胺基-4,5-二氢-1,3,4-噻二唑-2-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(200.0mg,493.0μmol,经由实例252的步骤a合成)及2-溴-1-环丙基乙-1-酮(120.0mg,739.0μmol,CAS编号69267-75-0)于EtOH(15.0mL)中的混合物在N_2氛围下在90℃下搅拌18小时。随后减压浓缩混合物,得到残余物,通过硅胶层析(二氯甲烷:甲醇=0%至13%)对其进行纯化,得到呈白色固体状的粗产物。随后通过制备型HPLC(HCl)纯化固体,得到呈白色固体状的(1S)-1'-{6-环丙基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-2-基}-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-胺盐酸盐(30.1mg,15%产率)。LC-MS(ESI$^+$)m/z366.0(M+H)$^+$;^{1}HNMR(400MHz,甲醇-d_4):δ7.77(s,1H),7.55(d,J=7.2Hz,1H),7.45-7.34(m,3H),4.49(s,1H),4.01-3.94(m,1H),3.88-3.82(m,1H),3.62-3.51(m,2H),3.26-3.16(m,2H),2.11-1.91(m,3H),1.87-1.81(m,1H),1.74-1.67(m,1H),1.15-1.10(m,2H),0.90-0.86(m,2H)。

[1788] 实例254:(1S)-1'-[5-甲基-3-(吡咯烷-1-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基]-1,3-二氢螺[茚-2,4′-哌啶]-1-胺的合成

[1789] 

[1790] 

[1791] 步骤a:将N-[(1S)-1'-[3-碘-1-(氧杂环己烷-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基]-1,3-二氢螺[茚-2,4′-哌啶]-1-基]胺基甲酸叔丁酯(350.0mg,555.0μmol,中间物J)、吡咯烷(197.0mg,2.8mmol)、XantPhos-Pd-G4(53.3mg,55.4μmol,CAS编号1621274-19-8)及Cs_2CO_3(358.0mg,1.1mmol)于甲苯(20.0mL)中的混合物在N_2氛围下在90℃下搅拌12小时。真空浓缩反应混合物,得到残余物,通过硅胶层析(乙酸乙酯/石油醚=0%至45%)对其进行纯化,得到呈黄色固体状的N-[(1S)-1′-[1-(氧杂环己烷-2-基)-3-(吡咯烷-1-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基]-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-基]胺基甲酸叔丁酯(180.0mg,

57％产率)。LC-MS(ESI$^+$)m/z 574.3(M+H)$^+$。

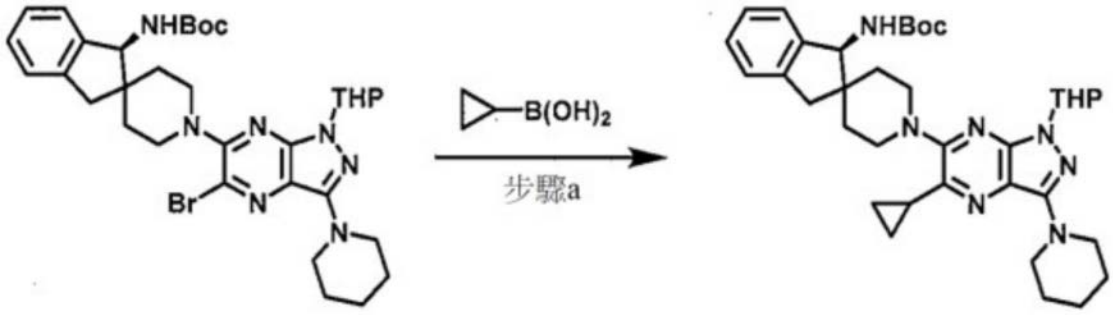
[1792] 步骤b:向N-[(1S)-1'-[1-(氧杂环己烷-2-基)-3-(吡咯烷-1-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基]-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-基]胺基甲酸叔丁酯(180.0mg,313.0μmol)于MeCN(5.0mL)及AcOH(5.0mL)中的混合物中添加NBS(60.8mg,344.0μmol),且在20℃下搅拌混合物1小时。随后真空浓缩混合物,得到残余物,将其溶解于乙酸乙酯(30.0mL)中,随后用饱和$NaHCO_3$(20.0mL)及盐水(10.0mL)洗涤。有机相经无水Na_2SO_4干燥,过滤且真空浓缩,得到残余物。通过硅胶层析(乙酸乙酯/石油醚=0％至35％)纯化残余物,得到呈黄色油状物的N-[(1S)-1'-[5-溴-1-(氧杂环己烷-2-基)-3-(吡咯烷-1-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基]-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-基]胺基甲酸叔丁酯(130mg,64％产率)。LC-MS(ESI$^+$)m/z 654.1(M+H)$^+$。

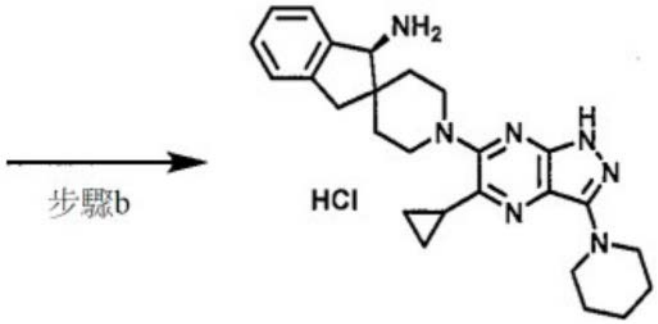
[1793] 步骤c:将N-[(1S)-1'-[5-溴-1-(氧杂环己烷-2-基)-3-(吡咯烷-1-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基]-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-基]胺基甲酸叔丁酯(130.0mg,199.0μmol)、三甲基硼氧杂环己烷(74.9mg,597.0μmol,CAS编号823-96-1)、K_2CO_3(54.9mg,398.0μmol)及Pd(dppf)Cl_2(14.5mg,19.9μmol)于1,4-二噁烷(10.0mL)及H_2O(3.0mL)中的混合物在N_2氛围下在90℃下搅拌12小时。随后真空浓缩反应混合物,得到残余物。通过硅胶层析(乙酸乙酯/石油醚=0％至40％)纯化残余物,得到呈黄色固体状的N-[(1S)-1'-[5-甲基-1-(氧杂环己烷-2-基)-3-(吡咯烷-1-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基]-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-基]胺基甲酸叔丁酯(80.0mg,69％产率)。LC-MS(ESI$^+$)m/z588.3(M+H)$^+$。

[1794] 步骤d:将N-[(1S)-1'-[5-甲基-1-(氧杂环己烷-2-基)-3-(吡咯烷-1-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基]-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-基]胺基甲酸叔丁酯(80.0mg,136.0μmol)于HCl/MeOH(2M,3mL)中的混合物在20℃下搅拌2小时。随后减压浓缩混合物,得到残余物,通过制备型HPLC(HCl)对其进行纯化,得到呈红色固体状的(1S)-1'-[5-甲基-3-(吡咯烷-1-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基]-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-胺盐酸盐(36.5mg,61％产率)。LC-MS(ESI$^+$)m/z 404.1(M+H)$^+$;^{1}HNMR(400MHz,甲醇-d_4):δ7.56(d,J=7.6Hz,1H),7.45-7.35(m,3H),4.48(s,1H),4.09-3.84(m,6H),3.42-3.33(m,2H),3.22(s,2H),2.66(s,3H),2.16-1.68(m,8H)。

[1795] 实例255:(3S)-1'-[5-环丙基-3-(哌啶-1-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基]-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-胺的合成

[1796]

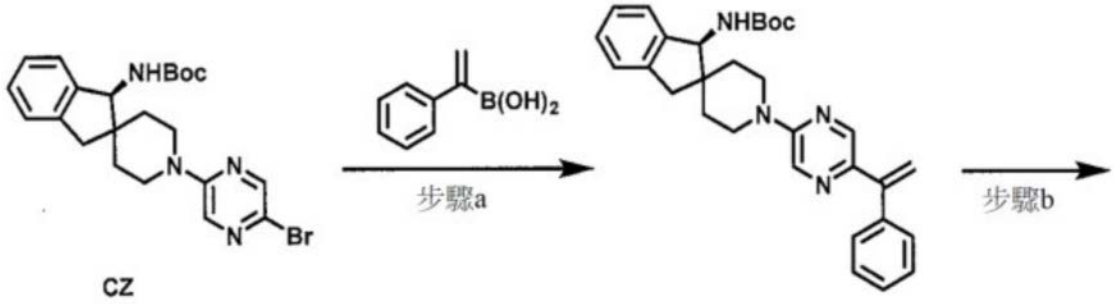


[1797] 

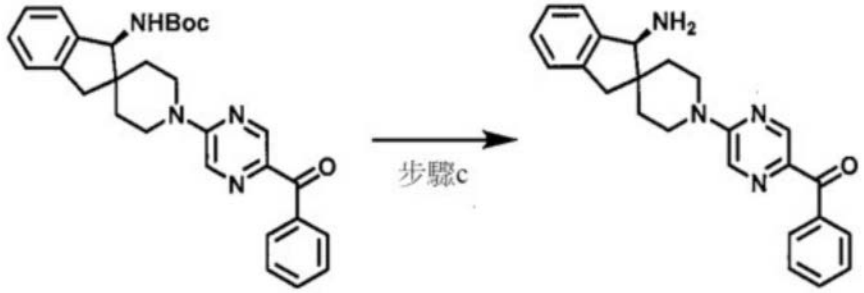
[1798] 步骤a:将N-[(3S)-1'-[5-溴-1-(氧杂环己烷-2-基)-3-(哌啶-1-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基]-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(170.0mg,255.0μmol,经由实例152的步骤a至b合成)、环丙基硼酸(54.7mg,637.0μmol)、K_2CO_3(105.0mg,764.0μmol)、SPhos(20.8mg,50.9μmol)及$Pd_2(dba)_3$(23.2mg,25.4μmol)于甲苯(20.0mL)中的混合物在N_2氛围下在100℃下搅拌12小时。随后真空浓缩混合物,得到残余物,将其溶解于乙酸乙酯(30.0mL)中且用H_2O(20.0mL×2)洗涤。有机相用盐水(10.0mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且真空浓缩,得到残余物。通过硅胶层析(乙酸乙酯/石油醚=0%至25%)纯化残余物,得到呈黄色油状物的N-[(3S)-1'-[5-环丙基-1-(氧杂环己烷-2-基)-3-(哌啶-1-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基]-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(110.0mg,69%产率)。LC-MS(ESI+)m/z 628.4(M+H)+。

[1799] 步骤b:将N-[(3S)-1'-[5-环丙基-1-(氧杂环己烷-2-基)-3-(哌啶-1-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基]-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(110.0mg,175.0μmol)于HCl/MeOH(2M,5mL)中的混合物在20℃下搅拌2小时。减压浓缩混合物,得到残余物,通过制备型HPLC(HCl)对其进行纯化,得到呈黄色固体状的(3S)-1'-[5-环丙基-3-(哌啶-1-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基]-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-胺盐酸盐(73.2mg,87%产率)。LC-MS(ESI+)m/z 444.1(M+H)+;^{1}HNMR(400MHz,甲醇-d_4):δ7.56(d,J=7.2Hz,1H),,7.45-7.35(m,3H),4.49(s,1H),4.26-4.14(m,2H),3.93(s,4H),3.46-3.37(m,2H),3.22(s,2H),2.30-2.22(m,1H),2.14-2.07(m,1H),2.02-1.96(m,1H),1.88-1.80(m,7H),1.73-1.70(m,1H),1.21-1.15(m,4H)。

[1800] 实例256:(S)-(5-(1-胺基-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基)吡嗪-2-基)(苯基)甲酮的合成



[1801]



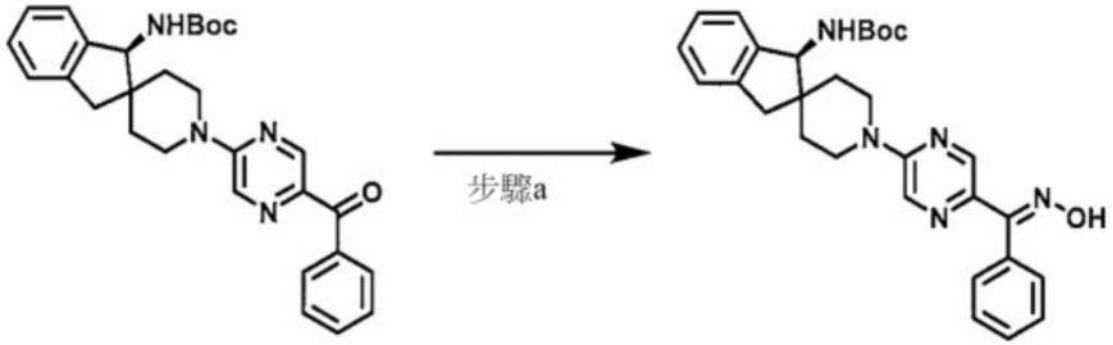
[1802] 步骤a:将(1'-(5-溴吡嗪-2-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-基)胺基甲酸(S)-叔丁酯(100mg,217μmol,中间物CZ)、(1-苯基乙烯基)硼酸(38.4mg,260μmol)、Pd(dppf)Cl_2(15.8mg,21.7μmol)及Cs_2CO_3(141mg,434μmol)放入二噁烷(10mL)及H_2O(1mL)的溶液中。将反应混合物抽成真空且使用N_2再填充3次。随后在100℃下搅拌反应混合物12小时。随后浓缩反应混合物并添加H_2O(30mL),且用EtOAc(50mL×3)萃取溶液。经合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且浓缩,得到残余物。通过快速硅胶层析(石油醚:乙酸乙酯=100:0至100:20)纯化残余物,得到呈黄色油状物的(1'-(5-(1-苯基乙烯基)吡嗪-2-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-基)胺基甲酸(S)-叔丁酯(90.0mg,87%产率)。LC-MS(ESI$^+$)m/z:483.1(M+H)$^+$。

[1803] 步骤b:将N-[(3S)-1'-[5-(1-苯基乙烯基)吡嗪-2-基]-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(90.0mg,186μmol)、$K_2OsO_4 \cdot 2H_2O$(92.7mg,279μmol)及$NaIO_4$(59.6mg,279μmol)于丙酮(10.00mL)及H_2O(5.00mL)中的混合物在25℃下搅拌2小时。随后用乙基醚(30mL)及H_2O(20mL)稀释混合物。过滤混合物且分离经分配的层。用乙酸乙酯(30mL×3)萃取水相。经合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且浓缩,得到残余物。通过快速硅胶层析(乙酸乙酯/石油醚=0/100至40/100)纯化残余物,得到呈黄色油状物的N-[(3S)-1'-(5-苯甲酰基吡嗪-2-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(60.0mg,67%产率)。LC-MS(ESI$^+$)m/z:507.1(M+H)$^+$。

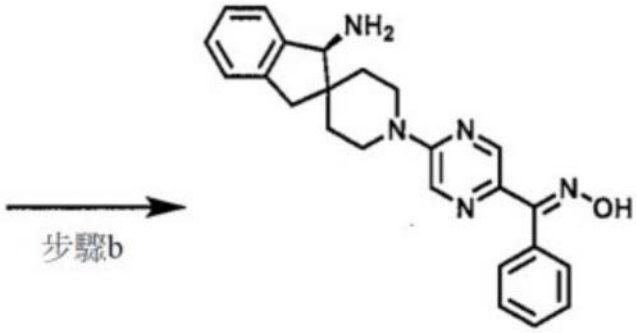
[1804] 步骤c:将(1'-(5-苯甲酰基吡嗪-2-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-基)胺基甲酸(S)-叔丁酯(40mg,82.5μmol)于TFA(0.1mL)及DCM(1mL)中的溶液在25℃下搅拌1小时。随后用固体Na_2CO_3将混合物调整至pH=9至10。过滤混合物且浓缩滤液,得到残余物。将残余物溶解于MeCN(3mL)中且通过制备型HPLC(碱性条件)对其进行纯化,得到呈白色固体状的(S)-(5-(1-胺基-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基)吡嗪-2-基)(苯基)甲酮(6.50mg,16.9μmol,21%产率)。LC-MS(ESI$^+$)m/z 385.1(M+H)$^+$;^{1}HNMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=8.74(s,1H),8.30(s,1H),7.97(d,J=7.8Hz,2H),7.67-7.60(m,1H),7.56-7.48(m,2H),7.42-7.37(m,1H),7.30-7.20(m,3H),4.48(d,J=13.8Hz,2H),4.01(s,1H),3.48-3.39(m,2H),3.21

(d,J＝15.8Hz,1H),2.87(d,J＝15.9Hz,1H),1.97-1.76(m,2H),1.72-1.61(m,1H),1.51(d,J＝13.9Hz,1H)。

[1805] 实例257:(3S)-1'-{5-[(羟亚胺基)(苯基)甲基]吡嗪-2-基}-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-胺的合成



[1806]

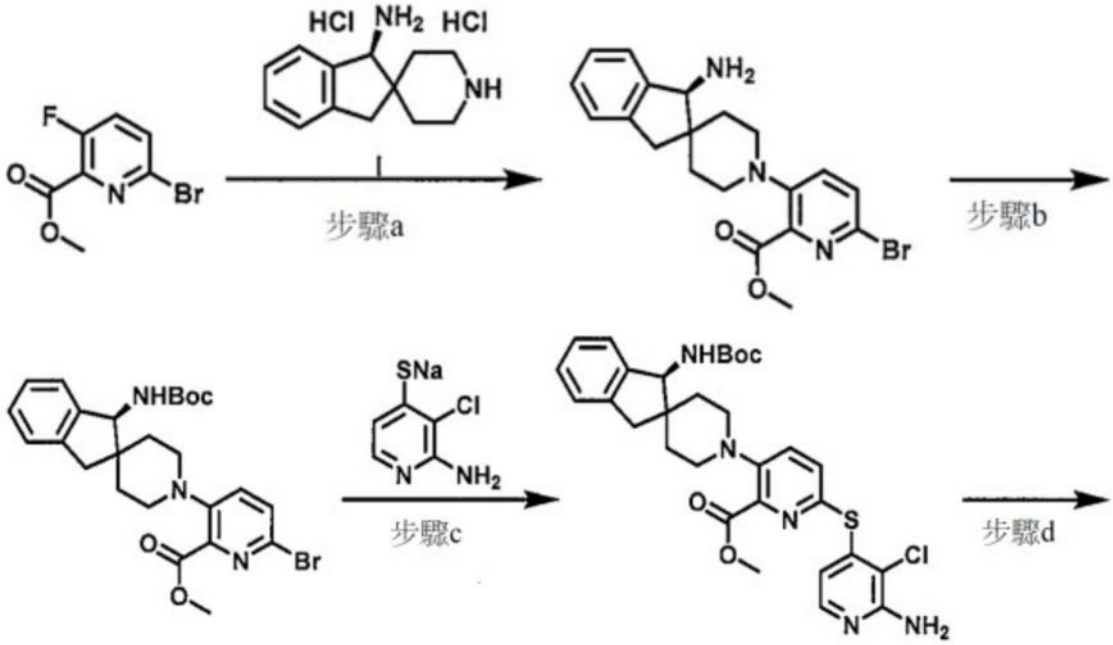


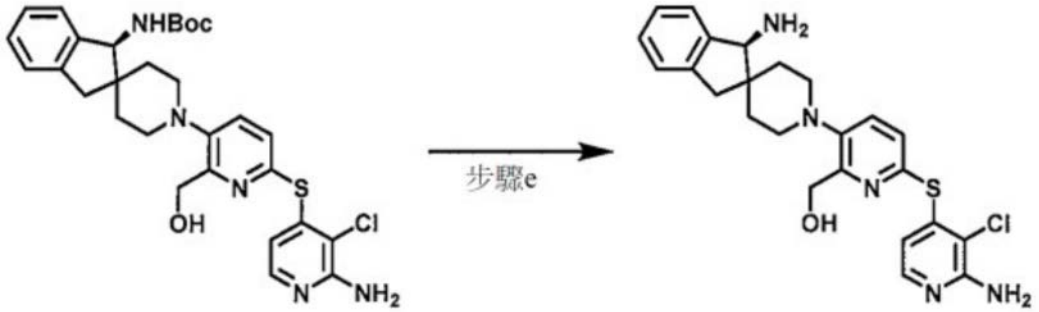
[1807] 步骤a:将N-[(3S)-1'-(5-苯甲酰基吡嗪-2-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(50mg,0.1mmol,经由实例256的步骤a及b合成)、$NH_2OH \cdot HCl$(70.8mg,1.0mmol)、TEA(713μl,5.2mmol)及$NH_2OH \cdot HCl$(286mg,4.1mmol)于MeOH(5.0mL)中的混合物在25℃下搅拌2小时。用乙基醚(30mL)及H_2O(20mL)稀释混合物。随后过滤混合物且分离经分配的层。用乙酸乙酯(30mL×3)萃取水相。经合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且浓缩,得到残余物。通过快速硅胶层析(乙酸乙酯/石油醚＝0/100至80/100)纯化残余物,得到呈黄色油状物的(1'-(5-((羟亚胺基)(苯基)甲基)吡嗪-2-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-基)胺基甲酸(S,E)-叔丁酯(80mg,53%产率)。LC-MS(ESI^+)m/z:500.2$(M+H)^+$。

[1808] 步骤b:将N-[(3S)-1'-{5-[(E)-(羟亚胺基)(苯基)甲基]吡嗪-2-基}-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(80mg,160μmol)于HCl/MeOH(10ml)中的溶液在25℃下搅拌1小时。随后用固体Na_2CO_3将混合物调整至pH＝9至10。过滤混合物且浓缩滤液,得到残余物。将残余物溶解于HCl/MeOH(10mL)中。通过制备型HPLC(碱性条件)纯化混合物,得到呈白色固体状的(3S)-1'-{5-[(羟亚胺基)(苯基)甲基]吡嗪-2-基}-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-胺(甲酸)(9.30mg,13%产率)。LC-MS(ESI^+)m/z:385.1.$(M+H)^+$;^{1}HNMR(400MHz,甲醇-d_4)δ＝8.61-8.43(m,2H),8.35-8.26(m,1H),7.57-7.27(m,10H),7.61-7.24(m,1H),4.46-4.26(m,3H),3.44-3.35(m,2H),3.26-3.11(m,2H),1.95-1.78(m,2H),1.76-1.59(m,2H),10.35 -1.23(m,1H)。

[1809] 实例258:{3-[(3S)-3-胺基-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基]-6-[(2-胺基-3-

氯吡啶-4-基)硫烷基]吡啶-2-基}甲醇的合成

[1810] 

[1811] 

[1812] 步骤a:将6-溴-3-氟吡啶-2-甲酸甲酯(500.0mg,2.1mmol,CAS编号1214332-47-4)、(3S)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-胺二盐酸盐(586.0mg,2.1mmol,中间物I)及TEA(1.46mL,10.6mmol)于DMF(50.0mL)中的混合物在80℃下搅拌3小时。反应混合物不经进一步处理即直接使用。LC-MS(ESI$^+$)m/z 417.9(M+H)$^+$。

[1813] 步骤b:向3-[(3S)-3-胺基-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基]-6-溴吡啶-2-甲酸甲酯(886.0mg,2.1mmol)于DMF(50.0mL)中的混合物中添加(Boc)$_2$O(722μL,3.2mmol),在20℃下搅拌混合物2小时。混合物随后用乙酸乙酯(120.0mL)稀释且用H_2O(80.0mL×2)洗涤。有机相用盐水(50.0mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且真空浓缩,得到残余物,通过硅胶层析(乙酸乙酯/石油醚=0%至35%)对其进行纯化,得到呈黄色固体状的6-溴-3-[(3S)-3-{[(叔丁氧基)羰基]胺基}-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基]吡啶-2-甲酸甲酯(700mg,64%产率)。LC-MS(ESI$^+$)m/z 538.0(M+Na)$^+$。

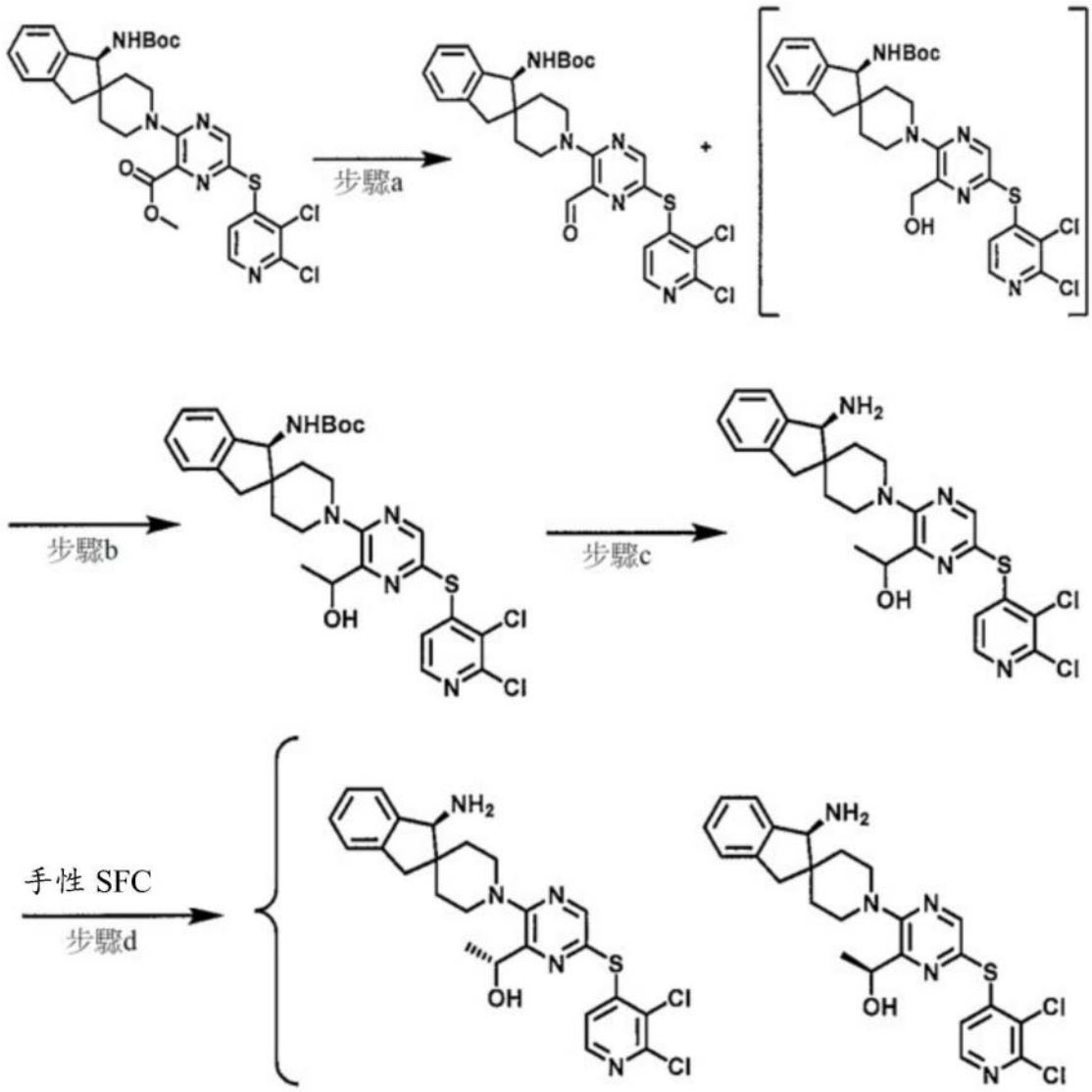
[1814] 步骤c:将6-溴-3-[(3S)-3-{[(叔丁氧基)羰基]胺基}-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基]吡啶-2-甲酸甲酯(320.0mg,619.0μmol)、3-氯-4-(钠硫烷基)吡啶-2-胺(146.0mg,804.0μmol,中间物AC)、XantPhos(71.1mg,123.0μmol)、DIPEA(352.0μL,1.9mmol)及$Pd_2(dba)_3$(56.6mg,61.9μmol)于1,4-二噁烷(15.0mL)中的混合物在N_2氛围下在100℃下搅拌12小时。随后真空浓缩混合物,得到残余物,通过硅胶层析(乙酸乙酯/石油醚=0%至85%)对其进行纯化,得到呈棕色固体状的6-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-3-

(1-((叔丁氧基羰基)胺基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基)吡啶甲酸(S)-甲酯(290.0mg,79%产率)。LC-MS(ESI$^+$)m/z596.1(M+H)$^+$。

[1815] 步骤d:在0℃下向6-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-3-(1-((叔丁氧基羰基)胺基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基)吡啶甲酸(S)-甲酯(290.0mg,486.0μmol)于无水THF(10.0mL)中的混合物中缓慢添加DIBAL-H(2.42mL,2.42mmol),随后使所得混合物升温至15℃且在N_2氛围下搅拌5小时。混合物用10%AcOH(20.0mL)淬灭,随后用乙酸乙酯(20.0mL×2)萃取。用饱和$NaHCO_3$(20.0mL)及盐水(10.0mL)洗涤有机相。有机相经无水Na_2SO_4干燥,过滤且真空浓缩,得到残余物,通过硅胶层析(甲醇/二氯甲烷=0%至8%)对其进行纯化,得到呈黄色固体状的N-[(3S)-1'-{6-[(2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫烷基]-2-(羟甲基)吡啶-3-基}-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(50.0mg,18%产率)。LC-MS(ESI$^+$)m/z 568.1(M+H)$^+$。

[1816] 步骤e:将N-[(3S)-1'-{6-[(2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫烷基]-2-(羟甲基)吡啶-3-基}-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(50.0mg,88.0μmol)于HCl/EtOAc(4M,2.0mL)及EtOAc(2.0mL)中的混合物在15℃下搅拌1小时。减压浓缩混合物,得到残余物,将其溶解于MeOH(5.0mL)中且用固体Na_2CO_3调整至pH=8.0。过滤混合物且真空浓缩,得到残余物,通过制备型HPLC($NH_3\cdot H_2O$)对其进行纯化,得到呈白色固体状的{3-[(3S)-3-胺基-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基]-6-[(2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫烷基]吡啶-2-基}甲醇(4.2mg,10%产率)。LC-MS(ESI$^+$)m/z 490.0(M+Na)$^+$;^{1}HNMR(400MHz,甲醇-d_4):δ 7.66-7.64(m,2H),7.55(d,J=8.0Hz,1H),7.43-7.40(m,1H),7.27-7.22(m,3H),6.17(d,J=5.6Hz,1H),4.78(s,2H),4.05(s,1H),3.21-3.12(m,3H),3.06-2.99(m,2H),2.82(d,J=16.0Hz,1H),2.08-1.96(m,2H),1.69-1.64(m,1H),1.55-1.51(m,1H)。

[1817] 实例259及260:(1R)-1-{3-[(3S)-3-胺基-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基]-6-[(2,3-二氯吡啶-4-基)硫烷基]吡嗪-2-基}乙-1-醇及(1S)-1-{3-[(3S)-3-胺基-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基]-6-[(2,3-二氯吡啶-4-基)硫烷基]吡嗪-2-基}乙-1-醇的合成

[1818] 

[1819] 步骤a:在N_2、-78℃下向3-[(3S)-3-{[(叔丁氧基)羰基]胺基}-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基]-6-[(2,3-二氯吡啶-4-基)硫烷基]吡嗪-2-甲酸甲酯(500.0mg,810μmol,经由实例243的步骤a合成)于THF(15.00mL)中的溶液中添加DIBAL-H(806μL,1.21mmol,1.5M于甲苯中)。在相同温度下搅拌溶液2小时。在-78℃下通过10%AcOH水溶液(50mL)淬灭反应物,且用EtOAc(50mL×3)萃取。用饱和$NaHCO_3$水溶液将经合并的有机层的pH调整至8至9并且分离该有机层。有机层用盐水(100mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且浓缩,得到残余物。通过快速硅胶层析(石油醚:乙酸乙酯=100:0至100:30)纯化残余物。获得呈黄色固体状的产物N-[(3S)-1'-{5-[(2,3-二氯吡啶-4-基)硫烷基]-3-甲酰基吡嗪-2-基}-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(260.0mg,55%产率)。LC-MS(ESI$^+$)m/z:586.0(M+H)$^+$。亦获得呈黄色油状物的副产物N-[(3S)-1'-{5-[(2,3-二氯吡啶-4-基)硫烷基]-3-(羟甲基)吡嗪-2-基}-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(120mg,25%产率)。LC-MS(ESI$^+$)m/z:588.0(M+H)$^+$。

[1820] 步骤b:在-78℃下向N-[(3S)-1'-{5-[(2,3-二氯吡啶-4-基)硫烷基]-3-甲酰基吡嗪-2-基}-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(200.0mg,340μmol)于THF(3.00mL)中的混合物中缓慢添加MeMgBr(153μL,462μmol,3M于二乙基醚中)。使混合物升温

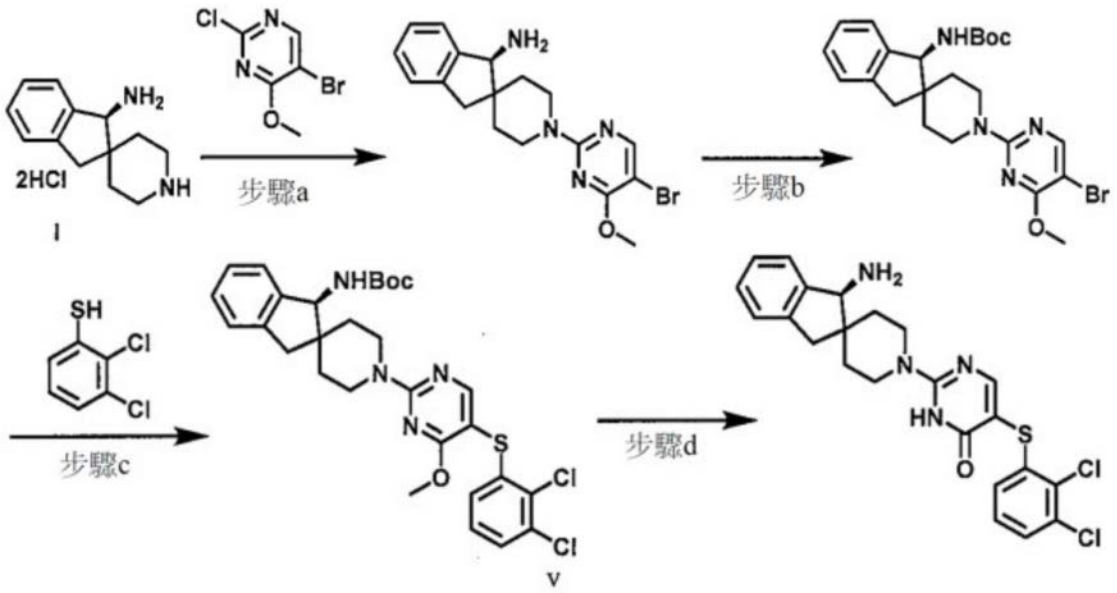
至0℃后保持1小时。在0℃下添加另外的MeMgBr(153μL,462μmol,3M于二乙基醚中)。在0℃下搅拌混合物1小时。随后用H_2O(10mL)淬灭反应物。过滤混合物,且用EtOAc(20mL×3)萃取滤液。经合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且浓缩,得到残余物。通过管柱层析(石油醚/乙酸乙酯=100:0至100:30)纯化残余物,得到呈黄色固体状的N-[(3S)-1'-{5-[(2,3-二氯吡啶-4-基)硫烷基]-3-(1-羟乙基)吡嗪-2-基}-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(202mg,335μmol,99%产率)。LC-MS(ESI$^+$)m/z:602.1(M+H)$^+$。

[1821] 步骤c:将N-[(3S)-1'-{5-[(2,3-二氯吡啶-4-基)硫烷基]-3-(1-羟乙基)吡嗪-2-基}-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(200.0mg,331μmol)溶解于EtOAc(2.00mL)中。随后添加HCl/EtOAc(2.00mL,4M),且在25℃下搅拌混合物1小时。通过过滤收集所沉淀的黄色固体。将固体溶解于MeOH(5.00mL)中。用固体$NaHCO_3$将混合物调整至pH=8至9。过滤混合物且通过制备型HPLC(HCOOH)纯化滤过物,得到呈黄色固体状的1-{3-[(3S)-3-胺基-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基]-6-[(2,3-二氯吡啶-4-基)硫烷基]吡嗪-2-基}乙-1-醇(甲酸)(100.0mg,HCOOH盐,55%产率)。LC-MS(ESI$^+$)m/z:502.0(M+H)$^+$。

[1822] 步骤d:将1-{3-[(3S)-3-胺基-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基]-6-[(2,3-二氯吡啶-4-基)硫烷基]吡嗪-2-基}乙-1-醇(100.0mg,199μmol,HCOOH盐)用固体$NaHCO_3$碱化且通过手性SFC(DAICEL CHIRALPAK AD(250mm×30mm,10μm;移动相:50%EtOH(0.1%$NH_3\cdot H_2O$)/CO_2;流动速率:70mL/min)分离,得到两种非对映异构体,通过第二制备型HPLC(HCOOH条件)进一步纯化该等非对映异构体。任意指定非对映异构体的绝对构型。获得呈白色固体状的(1R)-1-{3-[(3S)-3-胺基-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基]-6-[(2,3-二氯吡啶-4-基)硫烷基]吡嗪-2-基}乙-1-醇(甲酸)(26.2mg,24%产率):LC-MS(ESI$^+$)m/z:502.0(M+H)$^+$;^{1}HNMR(400MHz,CD_3OD):δ8.53(s,1H),8.39(s,1H),8.05(d,J=5.4Hz,1H),7.52(d,J=7.4Hz,1H),7.45-7.30(m,3H),6.90(d,J=5.4Hz,1H),5.10(q,J=6.4Hz,1H),4.42(s,1H),4.01-3.88(m,1H),3.86-3.77(m,1H),3.42-3.36(m,1H),3.32-3.26(m,1H),3.23-3.10(m,2H),2.09-1.90(m,2H),1.79(m,1H),1.67(m,1H),1.54(d,J=6.4Hz,3H);SFC:e.e.=100%,R_t=1.561分钟。管柱:Chiralpak AD-3 50×4.6mm I.D.,3μm。移动相:40%乙醇(0.05%DEA)/CO_2。流动速率:4mL/min。管柱温度:35℃。获得呈白色固体状的(1S)-1-{3-[(3S)-3-胺基-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基]-6-[(2,3-二氯吡啶-4-基)硫烷基]吡嗪-2-基}乙-1-醇(甲酸)(19.8mg,18%产率):LC-MS(ESI$^+$)m/z:502.0(M+H)$^+$;^{1}HNMR(400MHz,CD_3OD):δ8.55(s,1H),8.39(s,1H),8.05(d,J=5.4Hz,1H),7.51(d,J=7.4Hz,1H),7.42-7.29(m,3H),6.90(d,J=5.4Hz,1H),5.09(q,J=6.3Hz,1H),4.36(s,1H),4.09-3.97(m,1H),3.80-3.69(m,1H),3.45-3.34(m,1H),3.31-3.22(m,1H),3.21-3.09(m,2H),2.08(m,1H),1.97-1.86(m,1H),1.78-1.64(m,2H),1.53(d,J=6.4Hz,3H。SFC:e.e.=100%,R_t=2.320分钟,与针对其他非对映异构体所陈述的条件相同。

[1823] 实例261:2-[(3S)-3-胺基-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基]-5-[(2,3-二氯苯基)硫烷基]-3,4-二氢嘧啶-4-酮的合成

[1824]



[1825] 步骤a:将5-溴-2-氯-4-甲氧基嘧啶(1.00g,4.5mmol,CAS编号57054-92-9)、(3S)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-胺二盐酸盐(1.40g,4.9mmol,中间物I)及TEA(3.10mL,22.3mmol)于DMF(20.00mL)中的混合物在50℃下搅拌1小时。混合物直接用于下一步骤中。LC-MS(ESI$^+$)m/z:388.9、390.9(M+H)$^+$。

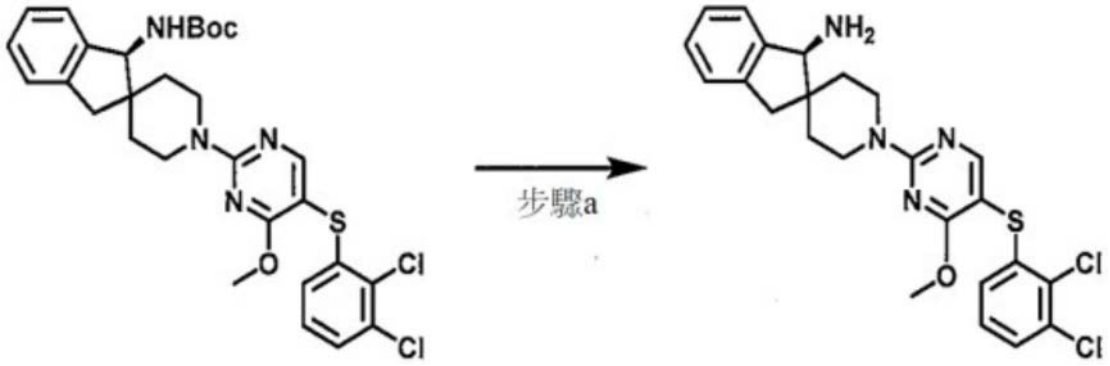
[1826] 步骤b:向(3S)-1'-(5-溴-4-甲氧基嘧啶-2-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-胺(1.70g,4.5mmol)于DMF(20.00mL)中的混合物中添加(Boc)$_2$O(1.50mL,6.7mmol)。在25℃下搅拌混合物3小时。混合物随后用EtOAc(100mL)稀释,用H_2O(30mL×3)、盐水(50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且浓缩,得到残余物。通过快速硅胶层析(石油醚:乙酸乙酯=100:0至100:20)纯化残余物,得到呈白色固体状的N-[(3S)-1'-(5-溴-4-甲氧基嘧啶-2-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(2.20g,100%产率)。LC-MS(ESI$^+$)m/z:489.0、491.0(M+H)$^+$。

[1827] 步骤c:将N-[(3S)-1'-(5-溴-4-甲氧基嘧啶-2-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(300.0mg,612μmol)及2,3-二氯苯-1-硫醇(120.0mg,673μmol)溶解于二噁烷(20.0mL)中。随后依次添加XantPhos(70.5mg,122μmol)、$Pd_2(dba)_3$(55.9mg,61.2μmol)及DIPEA(318μL,1.8mmol)。将混合物抽成真空且使用N_2再填充3次。随后在120℃下搅拌反应混合物10小时。随后减压移除溶剂,得到黑色残余物,通过管柱层析(石油醚/EtOAc=100:0至100:60)对其进行纯化,得到呈黄色固体状的N-[(3S)-1'-{5-[(2,3-二氯苯基)硫烷基]-4-甲氧基嘧啶-2-基}-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(260.0mg,72%产率)。LC-MS(ESI$^+$)m/z:609.1(M+Na)$^+$。

[1828] 步骤d:将N-[(3S)-1'-{5-[(2,3-二氯苯基)硫烷基]-4-甲氧基嘧啶-2-基}-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(50.0mg,85.0μmol)放入HBr水溶液(48%,20mL)中。在100℃下搅拌反应混合物6小时。随后浓缩混合物,得到残余物。将残余物溶解于MeOH(2.00mL)中且用固体Na_2CO_3调整至pH=7至8,随后通过制备型HPLC(FA)对其进行纯化,得到呈白色固体状的2-[(3S)-3-胺基-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基]-5-[(2,3-二氯苯基)硫烷基]-3,4-二氢嘧啶-4-酮(6.80mg,17%产率)。LC-MS(ESI$^+$)m/z:472.9(M+H)$^+$;^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.02(s,1H),7.42(d,J=7.4Hz,1H),7.34-7.17(m,4H),7.05(t,J=

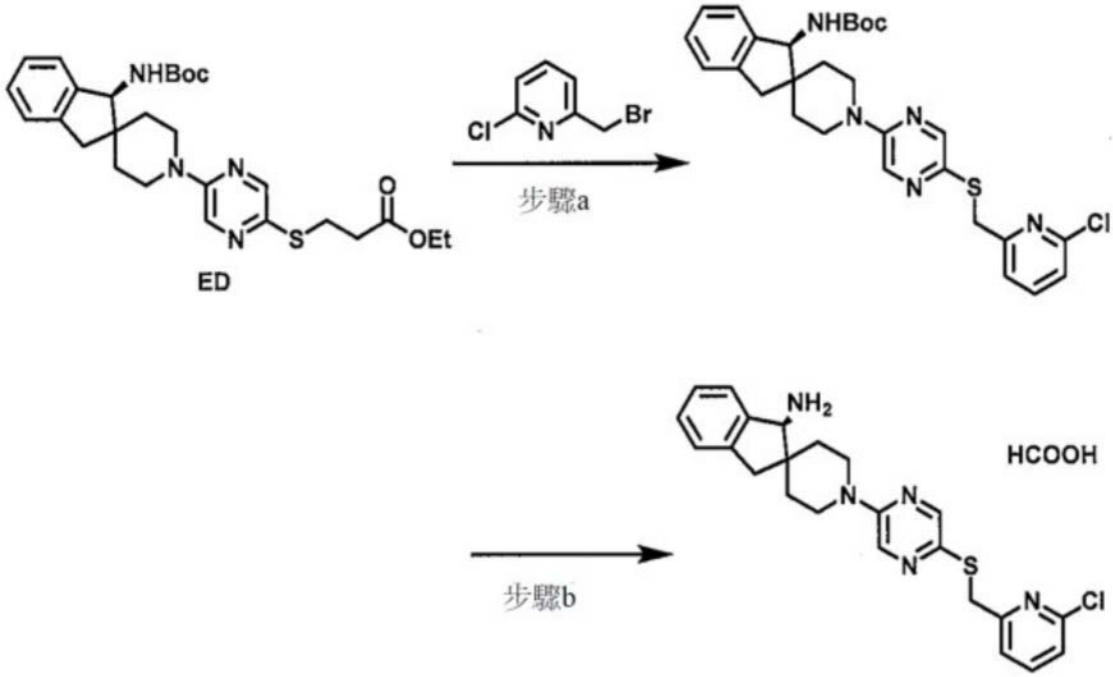
8.0Hz,1H),6.80(d,J＝7.9Hz,1H),4.43-4.28(m,2H),4.16(d,J＝13.9Hz,1H),3.45-3.28(m,2H),3.17-3.03(m,2H),2.12-1.46(m,4H)。

[1829] 实例262:(S)-1'-(5-((2,3-二氯苯基)硫基)-4-甲氧基嘧啶-2-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-胺的合成

[1830] 

[1831] 步骤a:将(1'-(5-((2,3-二氯苯基)硫基)-4-甲氧基嘧啶-2-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-基)胺基甲酸(S)-叔丁酯(50.0mg,85.0μmol,经由实例261的步骤a至c合成)放入HCl/EtOAc(10mL,4M)中。随后在25℃下搅拌混合物2小时。随后浓缩混合物且通过制备型HPLC(FA)对其进行纯化,得到呈白色固体状的(S)-1'-(5-((2,3-二氯苯基)硫基)-4-甲氧基嘧啶-2-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-胺甲酸盐(19.4mg,HCOOH盐,43%产率)。LC-MS(ESI$^+$)m/z:487.0(M+H)$^+$;^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.55(s,1H),8.22(s,1H),7.49(d,J＝7.3Hz,1H),7.41-7.26(m,4H),7.12(t,J＝8.0Hz,1H),6.63(d,J＝8.1Hz,1H),4.78-4.65(m,2H),4.31(s,1H),3.97-3.89(m,3H),3.47-3.36(m,2H),3.27-3.18(m,1H),3.16-3.05(m,1H),1.81(d,J＝4.2,12.4Hz,2H),1.72-1.57(m,2H)。

[1832] 实例263:(S)-1'-(5-(((6-氯吡啶-2-基)甲基)硫基)吡嗪-2-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-胺的合成

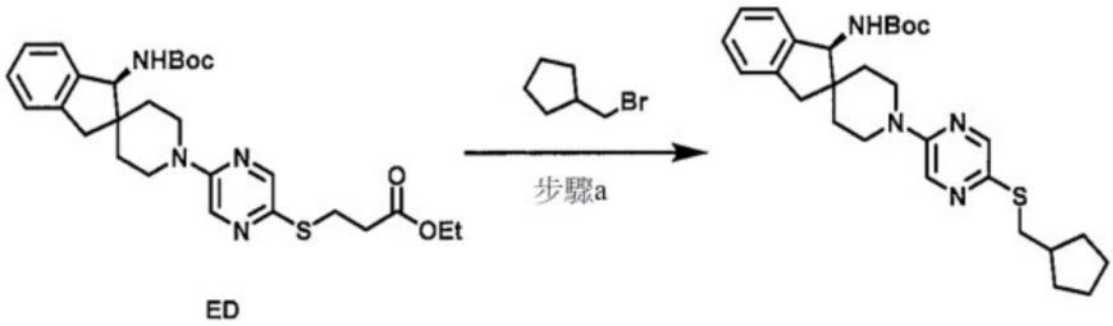
[1833] 

[1834] 步骤a:在0℃下向(S)-3-((5-(1-((叔丁氧基羰基)胺基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-

哌啶]-1'-基)吡嗪-2-基)硫基)丙酸乙酯(190mg,371μmol,中间物ED)及2-(溴甲基)-6-氯吡啶(191mg,927μmol,CAS编号63763-79-1)于THF(8.00mL)中的溶液中添加EtONa(101mg,1.48mmol)于EtOH(1.60mL)中的溶液。随后在0至25℃下搅拌混合物16小时。随后将混合物倾入水(50.0mL)中且用乙酸乙酯(50.0mL×2)萃取。经合并的有机层用盐水(50.0mL×2)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤且浓缩,得到呈淡黄色油状物的(S)-(1'-(5-(((6-氯吡啶-2-基)甲基)硫基)吡嗪-2-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-基)胺基甲酸叔丁酯(335mg,定量粗产率)。LC-MS(ESI$^+$)m/z:538.3(M+H)$^+$。

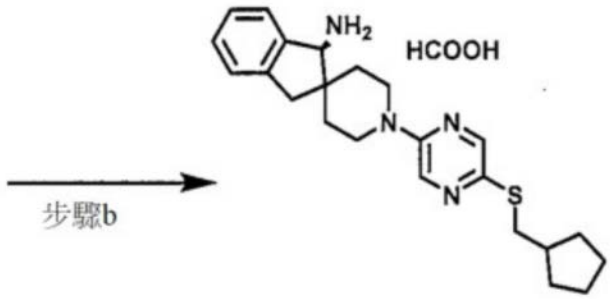
[1835] 步骤b:在25℃下向(S)-(1'-(5-(((6-氯吡啶-2-基)甲基)硫基)吡嗪-2-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-基)胺基甲酸叔丁酯(320mg,595μmol)于DCM(12.8mL)中的溶液中添加TFA(1.97g,17.3mmol,1.28mL)。在25℃下搅拌混合物12小时。混合物随后用饱和$NaHCO_3$溶液调整至pH 7至8且用DCM(20.0mL×3)萃取。有机层用盐水(20.0mL×2)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤且浓缩。通过制备型HPLC(管柱:Phenomenex Synergi Max-RP 150×50mm×10μm;移动相:[水(0.225%FA)-ACN];B%:16%至46%,10分钟)纯化残余物,得到呈淡黄色固体状的(S)-1'-(5-(((6-氯吡啶-2-基)甲基)硫基)吡嗪-2-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-胺(79.2mg,158μmol,27%产率)。LC-MS(ESI$^+$)m/z:438.2(M+H)$^+$;^{1}H NMR(400MHz DMSO-d_6):δ8.30-8.26(m,2H),8.03(d,J=1.2Hz,1H),7.78(t,J=7.8Hz,1H),7.38-7.32(m,3H),7.22-7.17(m,3H),4.31(s,2H),4.16-4.12(m,2H),3.91(s,1H),3.16-3.05(m,3H),2.70-2.66(m,1H),1.78-1.62(m,2H),1.49(br d,J=12.8Hz,1H),1.16(br d,J=12.8Hz,1H)。

[1836] 实例264:(S)-1'-(5-((环戊基甲基)硫基)吡嗪-2-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-胺的合成



ED

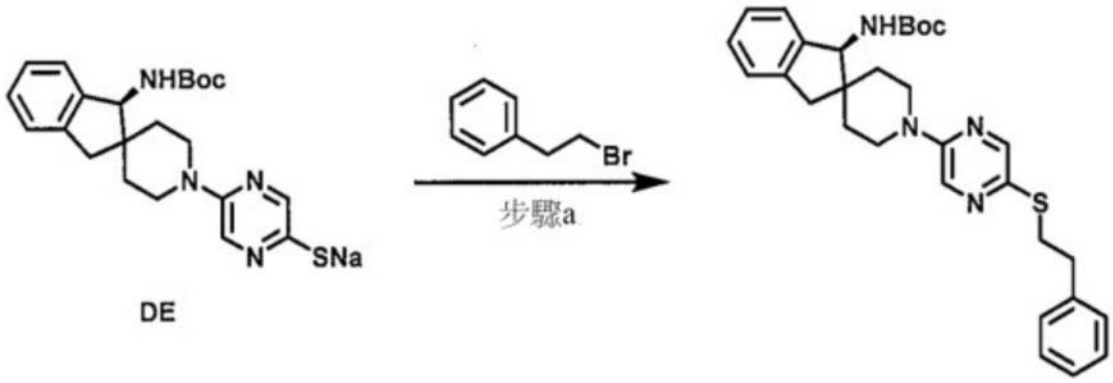
[1837]



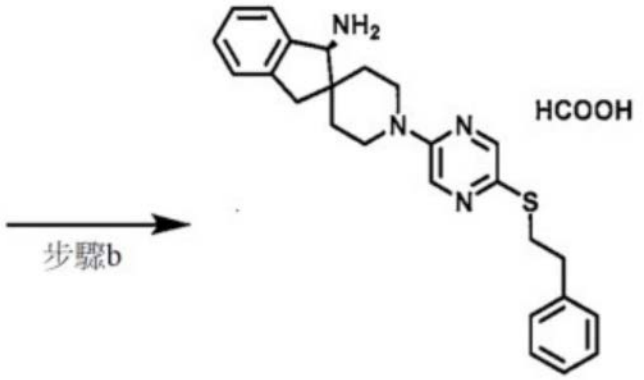
[1838] 在步骤a中偶合(S)-3-((5-(1-((叔丁氧基羰基)胺基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基)吡嗪-2-基)硫基)丙酸乙酯(中间物ED)与(溴甲基)环戊烷,如上文针对实例263所描述合成(S)-1'-(5-((环戊基甲基)硫基)吡嗪-2-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-胺。(S)-1'-(5-((环戊基甲基)硫基)吡嗪-2-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-胺的表

征:LC-MS(ESI$^+$)m/z:395.2(M+H)$^+$;^{1}H NMR(400MHz DMSO-d_6):δ8.34-8.27(m,1H),8.06(d,J=1.2Hz,1H),7.33-7.31(m,1H),7.21-7.14(m,3H),4.14-4.09(m,2H),3.88(s,1H),3.18-2.99(m,5H),2.65(br d,J=16.0Hz,1H),2.09-1.98(m,1H),1.80-1.44(m,10H),1.27-1.19(m,2H),1.13(br d,J=12.4Hz,1H)。

[1839] 实例265:(S)-1'-(5-(苯乙基硫基)吡嗪-2-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-胺的合成



[1840]

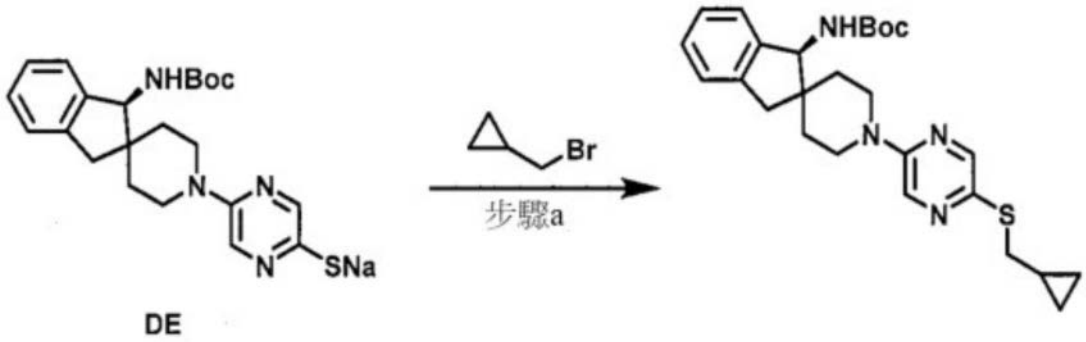


[1841] 步骤a:在25℃下向(2-溴乙基)苯(696mg,3.76mmol,508μL)及TEA(571mg,5.64mmol,785μL)于DMF(15.0mL)中的溶液中添加(S)-5-(1-((叔丁氧基羰基)胺基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基)吡嗪-2-硫醇钠(350mg,805μmol,中间物DE),且在25℃下搅拌混合物1小时。将反应混合物倾入水(50.0mL)中且用乙酸乙酯(50.0mL×3)萃取。有机层用盐水(50.0mL×2)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤且浓缩。通过制备型HPLC(管柱:Phenomenex Synergi C18 150×25×10μm;移动相:[水(0.225%FA)-ACN];B%:70%至100%,10分钟)纯化残余物,得到呈淡黄色固体状的(S)-(1'-(5-(苯乙基硫基)吡嗪-2-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-基)胺基甲酸叔丁酯(130mg,30%产率)LC-MS(ESI$^+$)m/z:517.3(M+H)$^+$。

[1842] 步骤b:在25℃下向(S)-(1'-(5-(苯乙基硫基)吡嗪-2-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-基)胺基甲酸叔丁酯(150mg,290μmol)于MeOH(5.00mL)中的溶液中添加HCl/MeOH(4M,2.00mL),且在25℃下搅拌混合物12小时。随后真空浓缩混合物。用MeOH(4.00mL)溶解残余物,且用氢氧化铵(25至28%)将混合物的pH调整至8至9。通过制备型HPLC(管柱:Xtimate C18 150×25mm×5μm;移动相:[水(0.05%氢氧化氨v/v)-ACN];B%:56%至86%,10分钟)纯化混合物,得到残余物。用CH_3CN(3.00mL)溶解残余物,且向混合物中添加HCOOH(78.7mg,1.64mmol)于H_2O(30.0mL)中的溶液。冻干混合物,得到呈淡黄色固体状的(S)-1'-(5-(苯乙基硫基)吡嗪-2-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-胺(57.3mg,120μmol,85%产

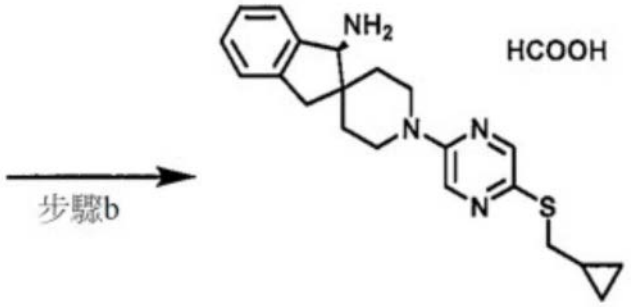
率)。LC-MS(ESI$^+$)m/z:417.2(M+H)$^+$;^{1}H NMR(400MHz DMSO-d_6):δ8.31(d,J=1.2Hz,1H),8.25(s,1H),8.07(d,J=1.6Hz,1H),7.35-7.18(m,9H),4.14(br d,J=13.2Hz,2H),3.94(s,1H),3.27-3.24(m,2H),3.17-3.06(m,4H),2.87(t,J=7.6Hz,2H),2.69(d,J=16.0Hz,1H),1.08-1.73(m,1H),1.71-1.63(m,1H),1.50(br d,J=12.8Hz,1H),1.18(br d,J=14.4Hz,1H)。

[1843] 实例266:(S)-1'-(5-((环丙基甲基)硫基)吡嗪-2-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-胺的合成



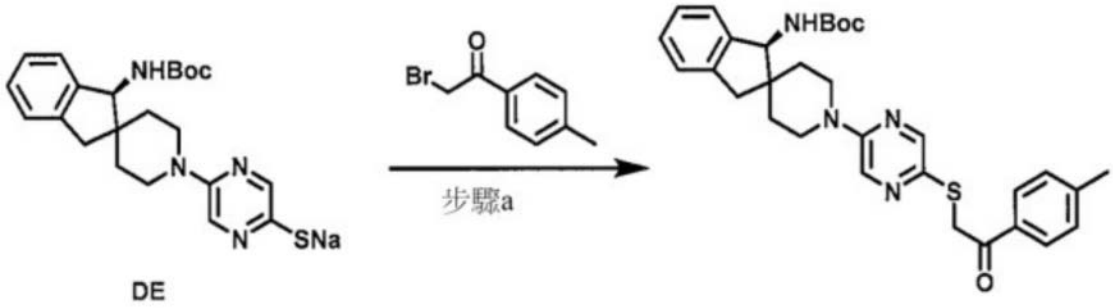
DE

[1844]

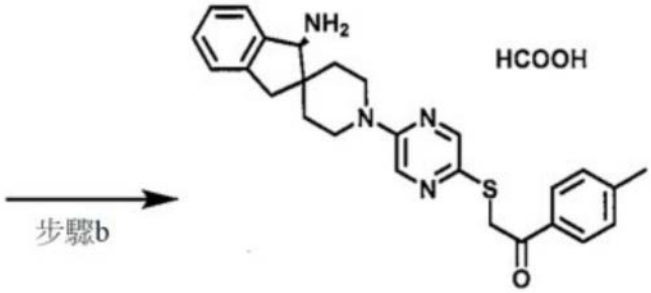


[1845] 在步骤a中,在TEA作为碱的情况下偶合(S)-5-(1-((叔丁氧基羰基)胺基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基)吡嗪-2-硫醇钠(中间物DE)与(溴甲基)环丙烷,如针对实例265所描述合成(S)-1'-(5-((环丙基甲基)硫基)吡嗪-2-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-胺。(S)-1'-(5-((环丙基甲基)硫基)吡嗪-2-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-胺的表征:LC-MS(ESI$^+$)m/z:350.2(M-17)$^+$;^{1}H NMR(400MHz DMSO-d_6):δ8.28-8.25(m,2H),8.07(d,J=1.6Hz,1H),7.34-7.33(m,1H),7.22-7.17(m,3H),4.15-4.10(m,2H),3.92(s,1H),3.16-3.05(m,4H),2.95(d,J=6.8Hz,2H),2.69(br d,J=10.0Hz,1H),1.80-1.62(m,2H),1.49(br d,J=3.2Hz,1H),1.17(br d,J=14.0Hz,1H),1.04-0.97(m,1H),0.51-0.47(m,2H),0.22-0.19(m,2H)。

[1846] 实例267:(S)-2-((5-(1-胺基-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基)吡嗪-2-基)硫基)-1-(对甲苯基)乙-1-酮的合成

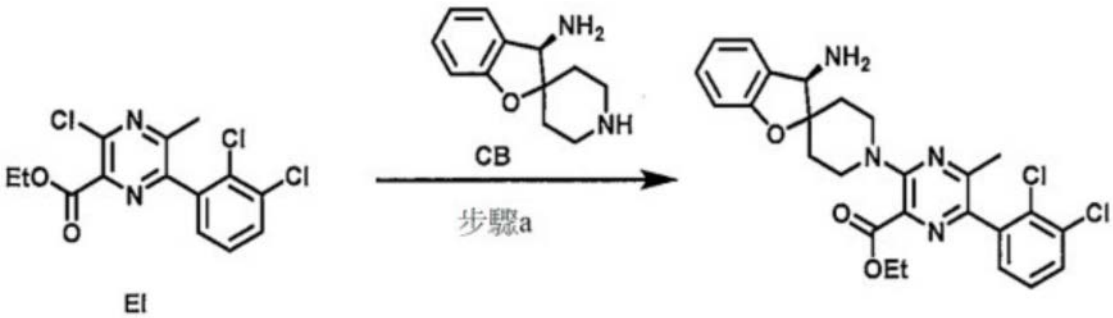


[1847]

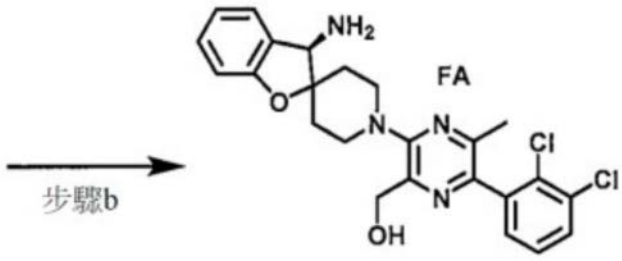


[1848] 在步骤a中使用TEA作为碱,偶合(S)-5-(1-((叔丁氧基羰基)胺基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基)吡嗪-2-硫醇钠(中间物DE)与2-溴-1-(对甲苯基)乙-1-酮(CAS编号619-41-0),如针对实例265所描述合成(S)-2-((5-(1-胺基-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基)吡嗪-2-基)硫基)-1-(对甲苯基)乙-1-酮,步骤a在室温下进行12小时。在步骤b中,使用含TFA的DCM代替含HCl的MeOH来进行去保护。(S)-2-((5-(1-胺基-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基)吡嗪-2-基)硫基)-1-(对甲苯基)乙-1-酮的表征:LC-MS(ESI$^+$)m/z:445.2(M+H)$^+$;^{1}H NMR(400MHz DMSO-d_6):δ8.25-8.22(m,2H),8.06(d,J=1.2Hz,1H),7.89(d,J=8.4Hz,2H),7.34(br d,J=7.6Hz,3H),7.20-7.18(m,3H),4.57(s,2H),4.13(br d,J=13.6Hz,2H),3.94(s,1H),3.15-3.05(m,4H),2.69(br d,J=15.6Hz,1H),2.39(s,3H),1.78-1.62(m,2H),1.48(br d,J=13.6Hz,1H),1.17(br d,J=13.6Hz,1H)。

[1849] 实例268:(R)-(3-(3-胺基-3H-螺[苯并呋喃-2,4'-哌啶]-1'-基)-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡嗪-2-基)甲醇的合成



[1850]

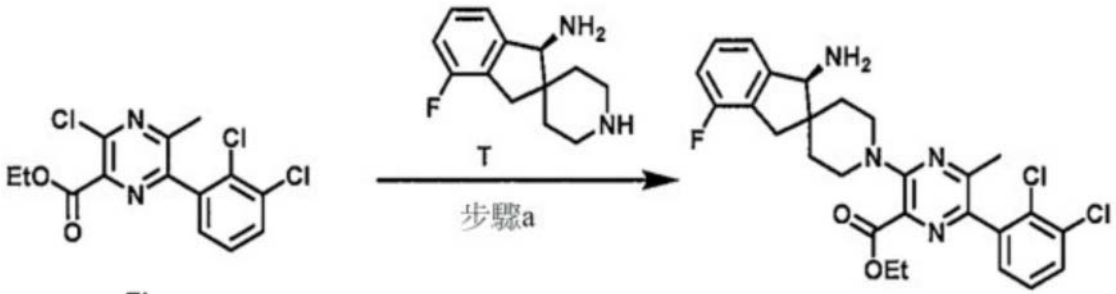


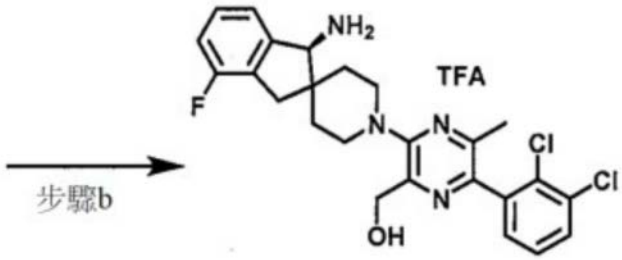
[1851] 步骤a:在20℃下向3-氯-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡嗪-2-甲酸乙酯(382mg,1.10mmol,中间物EI)及DIPEA(428mg,3.31mmol,577μL)于DMF(5.00mL)中的溶液中添加(R)-3H-螺[苯并呋喃-2,4'-哌啶]-3-胺(337mg,1.21mmol,中间物CB,2HCl)。将溶液加热至100℃且搅拌15小时。用H_2O(20.0mL)稀释反应混合物,随后过滤且减压干燥滤饼,得到呈黄色固体状的(R)-3-(3-胺基-3H-螺[苯并呋喃-2,4'-哌啶]-1'-基)-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡嗪-2-甲酸乙酯(498mg,88%产率)。LC-MS(ESI$^+$)m/z:513.4(M+H)$^+$;^{1}H NMR(400MHz MeOD):δ7.64-7.62(m,1H),7.43-7.39(m,2H),7.37-7.35(m,1H),7.20(t,J=6.4Hz,1H),6.94-6.70(m,1H),6.82(d,J=8.0Hz,1H),4.12-4.36(m,2H),4.18(s,1H),4.10-4.93(m,2H),3.55-3.47(m,2H),2.27(s,3H),1.98-1.97(m,1H),1.83-1.82(m,3H),1.39-1.28(m,3H)。

[1852] 步骤b:在N_2、-78℃下向(R)-3-(3-胺基-3H-螺[苯并呋喃-2,4'-哌啶]-1'-基)-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡嗪-2-甲酸乙酯(498mg,970μmol)于DCM(10.0mL)中的溶液中添加DIBAL-H(1M,3.88mL)。在-78℃下搅拌溶液2小时。在-20℃下通过添加盐水(30.0mL)来淬灭反应混合物,且随后过滤并用DCM(20.0mL×3)萃取滤液。经合并的有机层用盐水(10.0mL×2)洗涤,经Na_2SO_4干燥且减压浓缩,得到残余物,通过制备型HPLC(管柱:Phenomenex Synergi C18 150×25×10μm;移动相:[水(0.225%FA)-ACN];B%:30%至60%,9分钟)对其进行纯化,得到呈灰白色固体状的(R)-(3-(3-胺基-3H-螺[苯并呋喃-2,4'-哌啶]-1'-基)-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡嗪-2-基)甲醇(30.0mg,57.2μmol,5%产率)。LC-MS(ESI$^+$)m/z:471.3(M+H)$^+$;^{1}H NMR(400MHz MeOD):δ8.51(s,1H),7.65-7.63(m,1H),7.47-7.45(d,J=7.6Hz,1H),7.42-7.41(d,J=7.6Hz,1H),7.37-7.35(m,1H),7.29(t,J=5.6Hz,1H),6.97(t,J=14.4Hz,1H),6.89(d,J=8.0Hz,1H),4.71(s,2H),4.39(s,1H),3.90(d,J=13.2Hz,1H),3.75(d,J=13.6Hz,1H),3.47-3.41(m,2H),2.28(s,3H),2.21(s,1H),2.05-2.01(m,2H),1.89-1.86(m,1H)。

[1853] 实例269:(S)-(3-(1-胺基-4-氟-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基)-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡嗪-2-基)甲醇的合成

[1854]



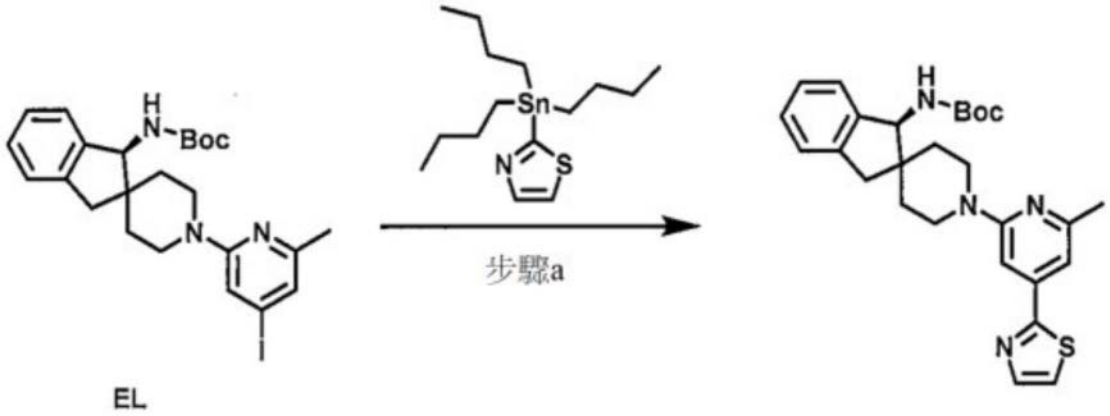


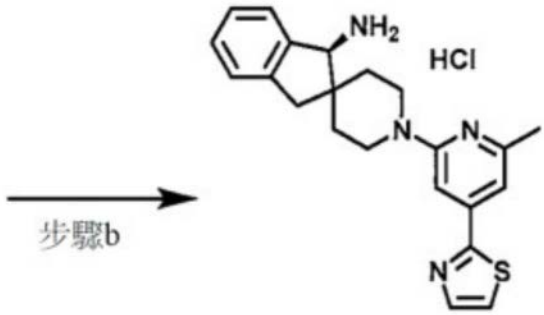
[1855] 在步骤a中偶合3-氯-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡嗪-2-甲酸乙酯(中间物EI)与

(S)-4-氟-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-胺(中间物T),如上文实例268中所描述合成(S)-(3-(1-胺基-4-氟-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基)-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡嗪-2-基)甲醇;且使步骤b达到室温,搅拌12小时。通过制备型HPLC(管柱:Phenomenex Synergi C18150×25×10μm;移动相:[水(0.1%TFA)-ACN];B%:30%至60%,13分钟)纯化(S)-(3-(1-胺基-4-氟-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基)-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡嗪-2-基)甲醇,得到化合物(39.8mg,65.5μmol,7%产率,TFA):LC-MS(ESI^+)m/z:487.1$(M+H)^+$;^1H NMR(400MHz MeOD):δ7.64(dd,J=1.6Hz,8.0Hz,1H),7.43(d,J=7.6Hz,1H),7.41-7.38(m,1H),7.36(dd,J=1.6Hz,7.6Hz,2H),7.16(t,J=16.4Hz,1H),4.67(s,2H),4.51(s,1H),3.85-3.81(m,1H),3.75-3.72(m,1H),3.26(d,J=3.2Hz,1H),3.24-3.22(m,1H),3.16(s,1H),3.13-3.12(m,1H),2.27(s,3H),2.08-1.91(m,2H),1.81-1.78(m,1H),1.70-1.67(m,1H)。

[1856] 实例270:(S)-1'-(6-甲基-4-(噻唑-2-基)吡啶-2-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-胺的合成

[1857]

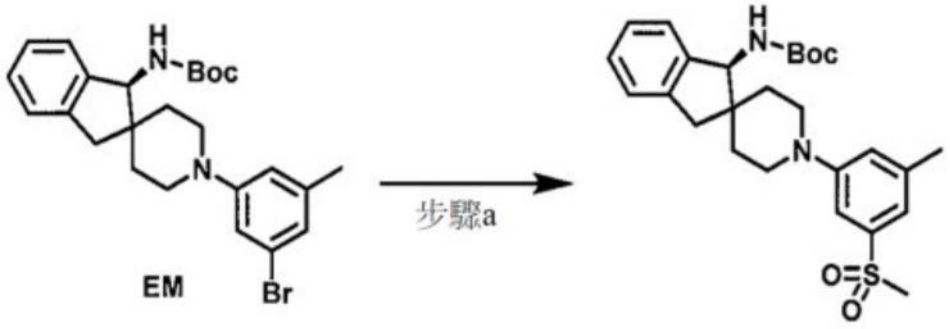




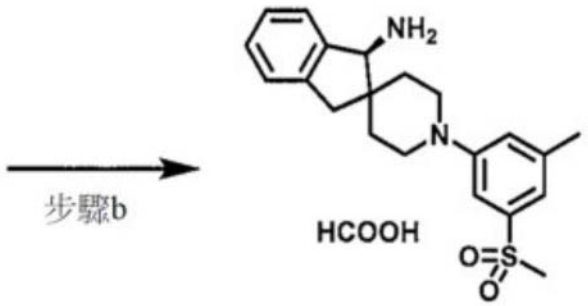
[1858] 步骤a:在N_2下向(S)-(1'-(4-碘-6-甲基吡啶-2-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-基)胺基甲酸叔丁酯(860mg,1.66mmol,中间物EL)、CsF(755mg,4.97mmol,183μL)及$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(116mg,166μmol)于二噁烷(20.0mL)中的溶液中添加2-(三丁基锡烷基)噻唑(929mg,2.48mmol,CAS编号121359-48-6),随后在100℃下搅拌混合物3小时。将反应混合物倾入水(50.0mL)中,随后用乙酸乙酯(50.0mL×2)萃取水相。经合并的有机相用盐水(50.0mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤且真空浓缩。通过硅胶层析(100至200目硅胶,石油醚/乙酸乙酯=100/1至8/1,产物R_f=0.20)纯化粗产物,得到呈黄色固体状的(S)-(1'-(6-甲基-4-(噻唑-2-基)吡啶-2-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-基)胺基甲酸叔丁酯(580mg,1.16mmol,70%产率)。LC-MS(ESI^+)m/z:477.3$(M+H)^+$。

[1859] 步骤b:向(S)-(1'-(6-甲基-4-(噻唑-2-基)吡啶-2-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-基)胺基甲酸叔丁酯(580mg,1.22mmol)于EtOAc(10.0mL)中的溶液中添加HCl/EtOAc(4M,304μL),随后在25℃下搅拌混合物1小时。真空浓缩反应混合物,得到粗产物,将其用水(20.0mL)稀释。用乙酸乙酯(20.0mL)萃取水相,随后冻干水相,得到呈黄色固体状的(S)-1'-(6-甲基-4-(噻唑-2-基)吡啶-2-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-胺(101.63mg,232μmol,19%产率,HCl)。LC-MS(ESI$^+$)m/z:377.2(M+H)$^+$;^{1}H NMR(400MHz DMSO):δ8.74(s,2H),8.13-8.15(m,2H),7.64(d,J=7.6Hz,1H),7.51(s,1H),7.28-7.36(m,4H),4.31-4.46(m,3H),3.43-3.49(m,2H),3.25-3.29(m,1H),2.99(d,J=16.4Hz,1H),2.63(s,3H),1.89-1.99(m,2H),1.59-1.70(m,2H)。

[1860] 实例271:(S)-1'-(3-甲基-5-(甲磺酰基)苯基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-胺的合成



[1861]

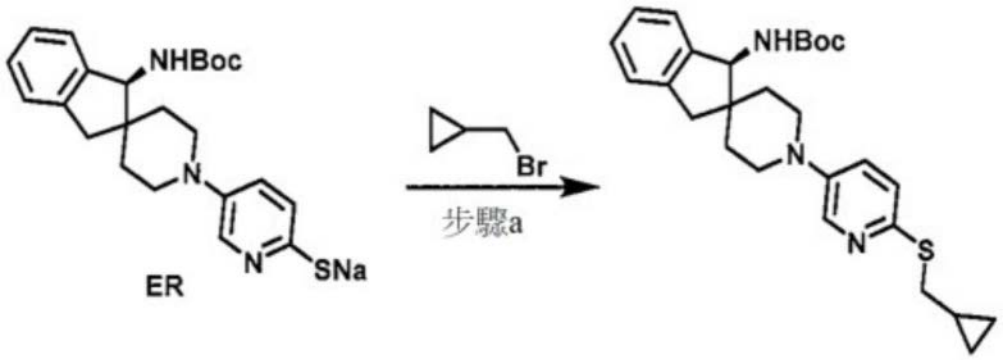


[1862] 步骤a:将(S)-(1'-(3-溴-5-甲基苯基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-基)胺基甲酸叔丁酯(130mg,276μmol,中间物EM)、$MeSO_2Na$(28.2mg,276μmol)、L-脯胺酸(6.35mg,55.2μmol)、K_2CO_3(7.62mg,55.2μmol)及CuI(5.25mg,27.6μmol)于DMSO(4mL)中的混合物在微波下在140℃下照射2小时。随后将反应混合物倾入H_2O(40.0mL)中,且用乙酸乙酯(40.0mL×2)萃取水相。经合并的有机相用盐水(40mL×2)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且真空浓缩,得到呈棕色油状物的(S)-(1'-(3-甲基-5-(甲磺酰基)苯基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-基)胺基甲酸叔丁酯(60mg,46%产率)。LC-MS(ESI$^+$)m/z:471.2(M+H)$^+$。

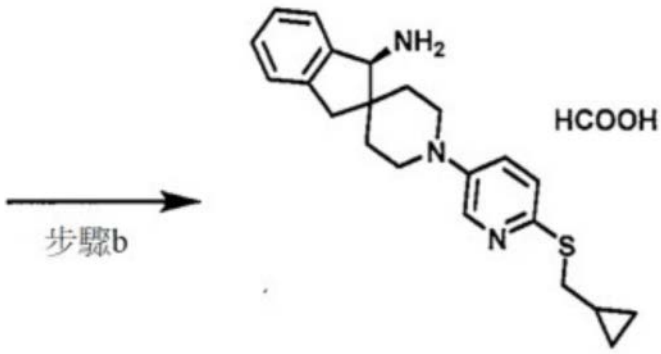
[1863] 步骤b:在25℃下经1小时向(S)-(1'-(3-甲基-5-(甲磺酰基)苯基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-基)胺基甲酸叔丁酯(60mg,127μmol)于EtOAc(2mL)中的溶液中添加HCl/EtOAc(4M,319μL)。真空浓缩反应混合物,得到残余物,且随后用水(20.0mL)稀释残余物。用乙酸乙酯(20.0mL×2)萃取水相,随后真空浓缩水相。通过制备型HPLC(管柱:Phenomenex Synergi C_{18} 150×25×10μm;移动相:[水(0.225%FA)-ACN];B%:6%至36%,10分钟)纯化粗产物,且真空浓缩溶离剂以移除ACN。冻干剩余的水溶液,得到呈黄色固体状

的(S)-1'-(3-甲基-5-(甲磺酰基)苯基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-胺(7.40mg,17.4μmol,14%产率,FA)。LC-MS(ESI$^+$)m/z:317.2(M+H)$^+$;^{1}H NMR(400MHz MeOD-d_4):δ7.48-7.50(m,1H),7.29-7.37(m,4H),7.19(s,1H),7.14(s,1H),4.35-4.37(m,1H),3.65-3.77(m,2H),3.05-3.16(m,7H),2.40(s,3H),1.84-1.98(m,2H),1.62-1.74(m,2H)。

[1864] 实例272:(S)-1'-(6-((环丙基甲基)硫基)吡啶-3-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-胺甲酸盐的合成



[1865]

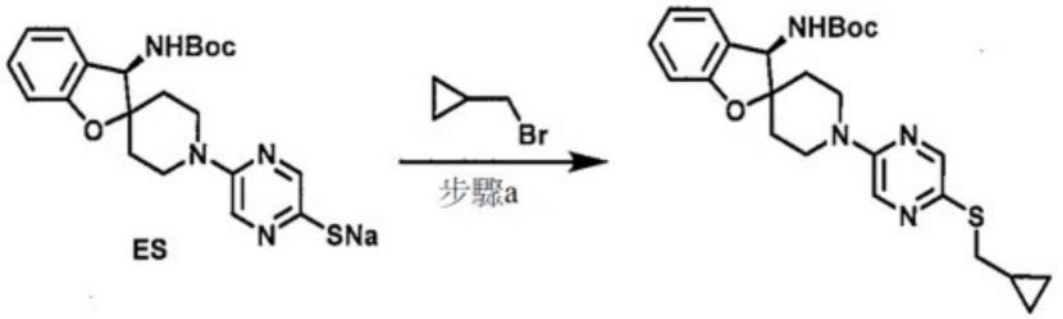


[1866] 步骤a:在25℃下向(S)-5-(1-((叔丁氧基羰基)胺基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基)吡啶-2-硫醇钠(423mg,977μmol,中间物ER)于DMF(10.0mL)中的溶液中添加TEA(692mg,6.84mmol,952μL)及(溴甲基)环丙烷(613mg,4.54mmol,435μL),且在25℃下搅拌混合物2小时。随后将反应混合物倾入水(50.0mL)中且用乙酸乙酯(50.0mL×3)萃取。有机层用盐水(50.0mL×2)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤且浓缩,得到呈黄色固体状的(S)-(1'-(6-((环丙基甲基)硫基)吡啶-3-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-基)胺基甲酸叔丁酯(500mg,定量粗产率)。LC-MS(ESI$^+$)m/z:466.3(M+H)$^+$。

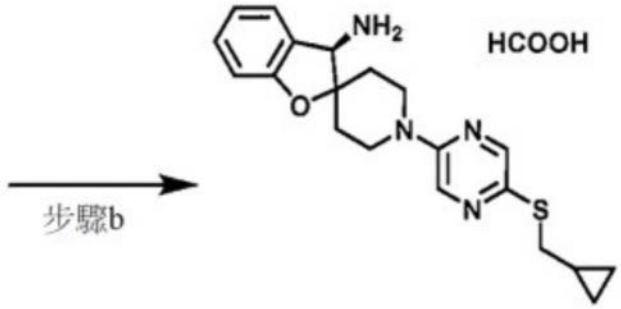
[1867] 步骤b:在25℃下向(S)-(1'-(6-((环丙基甲基)硫基)吡啶-3-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-基)胺基甲酸叔丁酯(500mg,1.07mmol)于DCM(10.0mL)中的溶液中添加TFA(1.50mL,20.2mmol),且在25℃下搅拌混合物16小时。混合物随后用饱和$NaHCO_3$溶液调整至pH 7至8且用DCM(20.0mL×3)萃取。有机层用盐水(20.0mL×2)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤且浓缩。通过制备型HPLC(管柱:Phenomenex Synergi C18 150×25×10μm;移动相:[水(0.2%FA)-ACN];B%:10%至40%,11分钟)纯化残余物,得到呈黄色固体状的(S)-1'-(6-((环丙基甲基)硫基)吡啶-3-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-胺甲酸盐(60.7mg,141μmol,13%产率,FA)。LC-MS(ESI$^+$)m/z:366.3(M+H)$^+$;^{1}H NMR(400MHz DMSO-d_6):δ8.26(s,1H),8.19(d,J=3.0Hz,1H),7.38(t,J=3.6Hz,1H),7.30(dd,J=3.0,8.8Hz,1H),7.23-7.19(m,3H),7.13(d,J=8.8Hz,1H),4.01(s,1H),3.56(br d,J=12.6Hz,2H),3.06-2.99

(m,3H),2.94-2.83(m,2H),2.69(d,J＝16.2Hz,1H),1.91-1.72(m,2H),1.50(br d,J＝13.2Hz,1H),1.27(br d,J＝11.4Hz,1H),1.11-0.99(m,1H),0.53-0.46(m,2H),0.28-0.20(m,2H)。

[1868] 实例273:(R)-1'-(5-((环丙基甲基)硫基)吡嗪-2-基)-3H-螺[苯并呋喃-2,4'-哌啶]-3-胺的合成

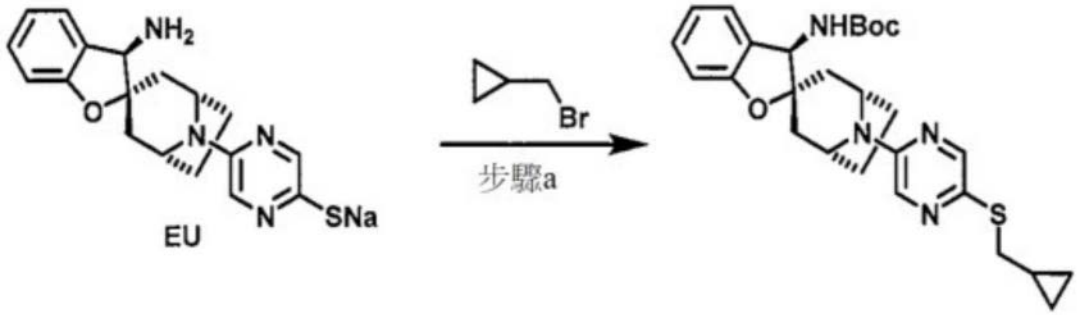


[1869]

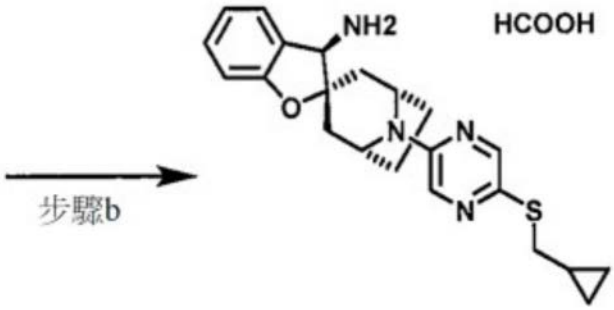


[1870] 在步骤a中偶合(R)-5-(3-((叔丁氧基羰基)胺基)-3H-螺[苯并呋喃-2,4'-哌啶]-1'-基)吡嗪-2-硫醇钠(中间物ES)与(溴甲基)环丙烷,如上文针对实例272所描述合成(R)-1'-(5-((环丙基甲基)硫基)吡嗪-2-基)-3H-螺[苯并呋喃-2,4'-哌啶]-3-胺。(R)-1'-(5-((环丙基甲基)硫基)吡嗪-2-基)-3H-螺[苯并呋喃-2,4'-哌啶]-3-胺的表征:LC-MS(ESI$^+$)m/z:369.2(M+H)$^+$;^{1}H NMR(400MHz MeOD-d_4):δ8.45(s,1H),8.21(d,J＝1.4Hz,1H),8.12(d,J＝1.6Hz,1H),7.47(d,J＝7.6Hz,1H),7.35-7.31(m,1H),7.02-6.98(m,1H),6.92(d,J＝8.0Hz,1H),4.43-4.40(m,2H),4.23(br d,J＝13.2Hz,1H),3.45-3.39(m,2H),2.95(d,J＝7.2Hz,2H),2.05-2.01(m,2H),1.85-1.81(m,2H),1.05-1.02(m,1H),0.54-0.51(m,2H),0.21-0.20(m,2H)。

[1871] 实例274:(1'R,2r,3R,5'S)-8'-(5-((环丙基甲基)硫基)吡嗪-2-基)-3H-8'-氮杂螺[苯并呋喃-2,3'-双环[3.2.1]辛烷]-3-胺的合成

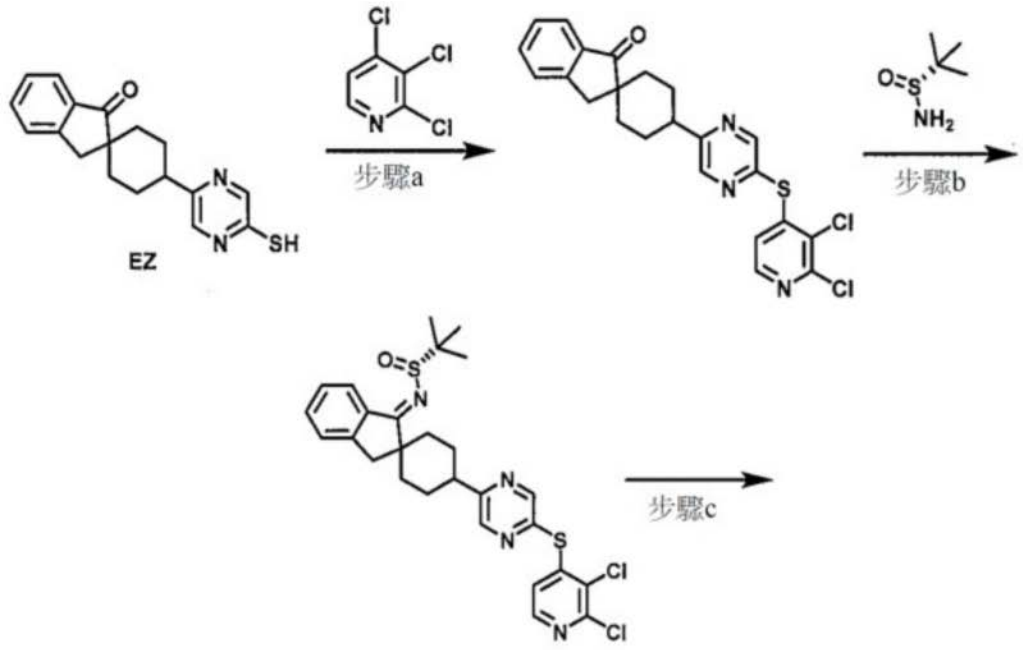


[1872]

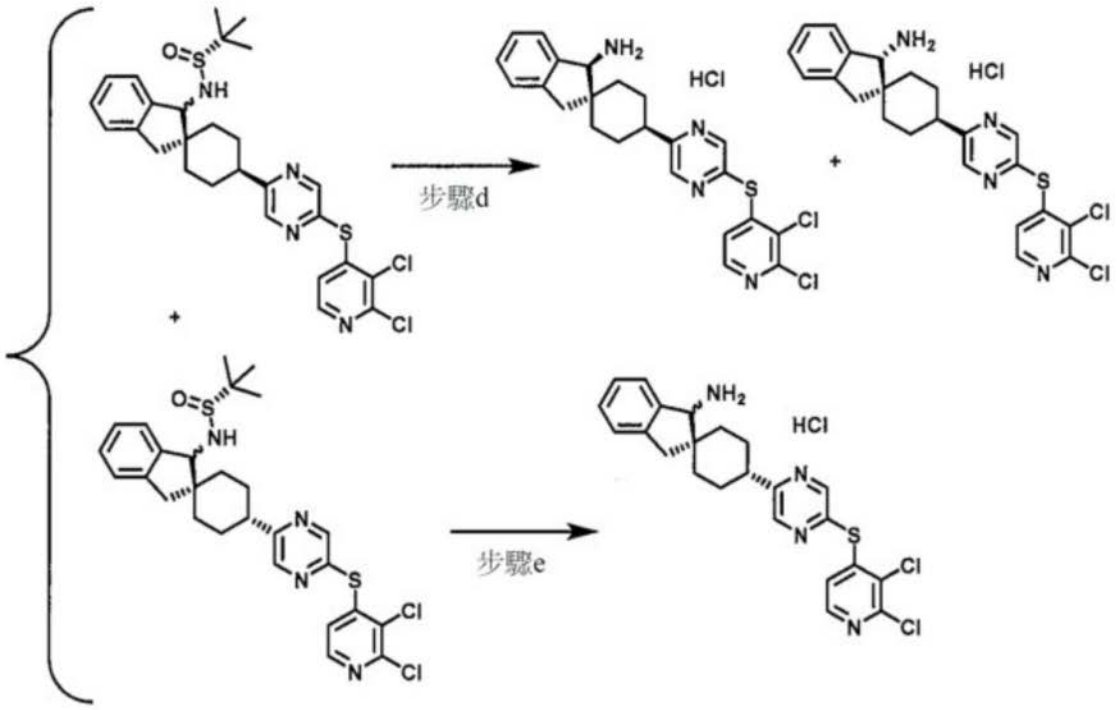


[1873] 在步骤a中偶合5-((1'R,2r,3R,5'S)-3-((叔丁氧基羰基)胺基)-3H-8'-氮杂螺[苯并呋喃-2,3'-双环[3.2.1]辛烷]-8'-基)吡嗪-2-硫醇钠(中间物EU)与(溴甲基)环丙烷,如上文针对实例272所描述合成(1'R,2r,3R,5'S)-8'-(5-((环丙基甲基)硫基)吡嗪-2-基)-3H-8'-氮杂螺[苯并呋喃-2,3'-双环[3.2.1]辛烷]-3-胺。(1'R,2r,3R,5'S)-8'-(5-((环丙基甲基)硫基)吡嗪-2-基)-3H-8'-氮杂螺[苯并呋喃-2,3'-双环[3.2.1]辛烷]-3-胺的表征:LC-MS(ESI$^+$)m/z:378.1(M-NH_2)$^+$;^{1}H NMR(400MHz DMSO-d6):δ8.20-8.19(m,2H),8.09(s,1H),7.24(d,J=7.2Hz,1H),7.14(t,J=7.6Hz,1H),6.84(t,J=7.2Hz,1H),6.77(d,J=8.0Hz,1H),4.66(s,1H),4.58(s,1H),3.85(s,1H),2.96(d,J=7.2Hz,2H),2.30(d,J=7.2Hz,2H),2.26-2.22(m,1H),1.97-1.92(m,3H),1.74(d,J=14.8Hz,1H),1.62(d,15.2Hz,1H),1.04-1.01(m,1H),0.50(d,J=7.6Hz,2H),0.21(d,J=4.8Hz,2H)。

[1874] 实例275、276及277:(1s,3'S,4R)-4-{5-[(2,3-二氯吡啶-4-基)硫烷基]吡嗪-2-基}-1',3'-二氢螺[环己烷-1,2'-茚]-3'-胺、(1s,3'R,4S)-4-{5-[(2,3-二氯吡啶-4-基)硫烷基]吡嗪-2-基}-1',3'-二氢螺[环己烷-1,2'-茚]-3'-胺及(1r,4r)-4-(5-((2,3-二氯吡啶-4-基)硫基)吡嗪-2-基)-1',3'-二氢螺[环己烷-1,2'-茚]-1'-胺的合成



[1875]



[1876] 步骤a:将4-(5-硫烷基吡嗪-2-基)-1',3'-二氢螺[环己烷-1,2'-茚]-3'-酮(137.0mg,441μmol,中间物EZ)、2,3,4-三氯吡啶(120.0mg,661μmol)及TEA(304μL,2.20mmol)于DMF(5.00mL)中的混合物在N_2下在70℃下搅拌12小时。反应混合物随后用EtOAc(100mL)稀释,用H_2O(20mL×3)、盐水(40mL×2)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且浓缩,得到残余物。通过快速硅胶层析(12g管柱,0%至20%的EtOAc/石油醚)纯化残余物,得到呈无色油状物的4-{5-[(2,3-二氯吡啶-4-基)硫烷基]吡嗪-2-基}-1',3'-二氢螺[环己烷-1,2'-茚]-3'-酮(200.0mg,99%产率)。LC-MS(ESI+)m/z:456.0$(M+H)^+$。

[1877] 步骤b:向4-{5-[(2,3-二氯吡啶-4-基)硫烷基]吡嗪-2-基}-1',3'-二氢螺[环己烷-1,2'-茚]-3'-酮(200mg,438μmol)及$Ti(OEt)_4$(899μL,4.37mmol)于2-Me-THF(1.00mL)

中的溶液中添加(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(212.0mg,1.75mmol)。在N_2下在95℃下搅拌反应混合物48小时。随后将混合物冷却至室温,且其直接用于下一步骤中。LC-MS(ESI$^+$)m/z:559.1、561.0$(M+H)^+$。

[1878] 步骤c:在20℃下向(R)-N-(4-{5-[(2,3-二氯吡啶-4-基)硫烷基]吡嗪-2-基}-1',3'-二氢螺[环己烷-1,2'-茚]-3'-亚基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(240mg,428μmol)于2-Me-THF(5.00mL)中的混合物中添加$NaBH_4$(32.3mg,856μmol)。在20℃下搅拌混合物1小时。随后用MeOH(1mL)淬灭反应物。用EtOAc(50mL)及H_2O(20mL)稀释混合物,且在25℃下搅拌混合物5分钟,其中形成白色固体。过滤混合物且分离滤液中经分配的层。用乙酸乙酯(20mL×3)萃取水层。经合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且浓缩,得到残余物。通过快速硅胶层析(石油醚:乙酸乙酯=100:0至100:60)及制备型TLC(石油醚/乙酸乙酯=1:1)纯化残余物,得到两种产物(R)-N-((1s,4S)-4-(5-((2,3-二氯吡啶-4-基)硫基)吡嗪-2-基)-1',3'-二氢螺[环己烷-1,2'-茚]-1'-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺及(R)-N-((1r,4R)-4-(5-((2,3-二氯吡啶-4-基)硫基)吡嗪-2-基)-1',3'-二氢螺[环己烷-1,2'-茚]-1'-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺。获得呈无色油状物的主要产物(R)-N-((1s,4S)-4-(5-((2,3-二氯吡啶-4-基)硫基)吡嗪-2-基)-1',3'-二氢螺[环己烷-1,2'-茚]-1'-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(40.0mg,71.2μmol),LC-MS(ESI$^+$)m/z:561.1$(M+H)^+$。获得呈无色油状物的产物(R)-N-((1r,4R)-4-(5-((2,3-二氯吡啶-4-基)硫基)吡嗪-2-基)-1',3'-二氢螺[环己烷-1,2'-茚]-1'-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(40.0mg,16%产率),LC-MS(ESI$^+$)m/z:560.9$(M+H)^+$。任意指定非对映异构体的绝对构型。

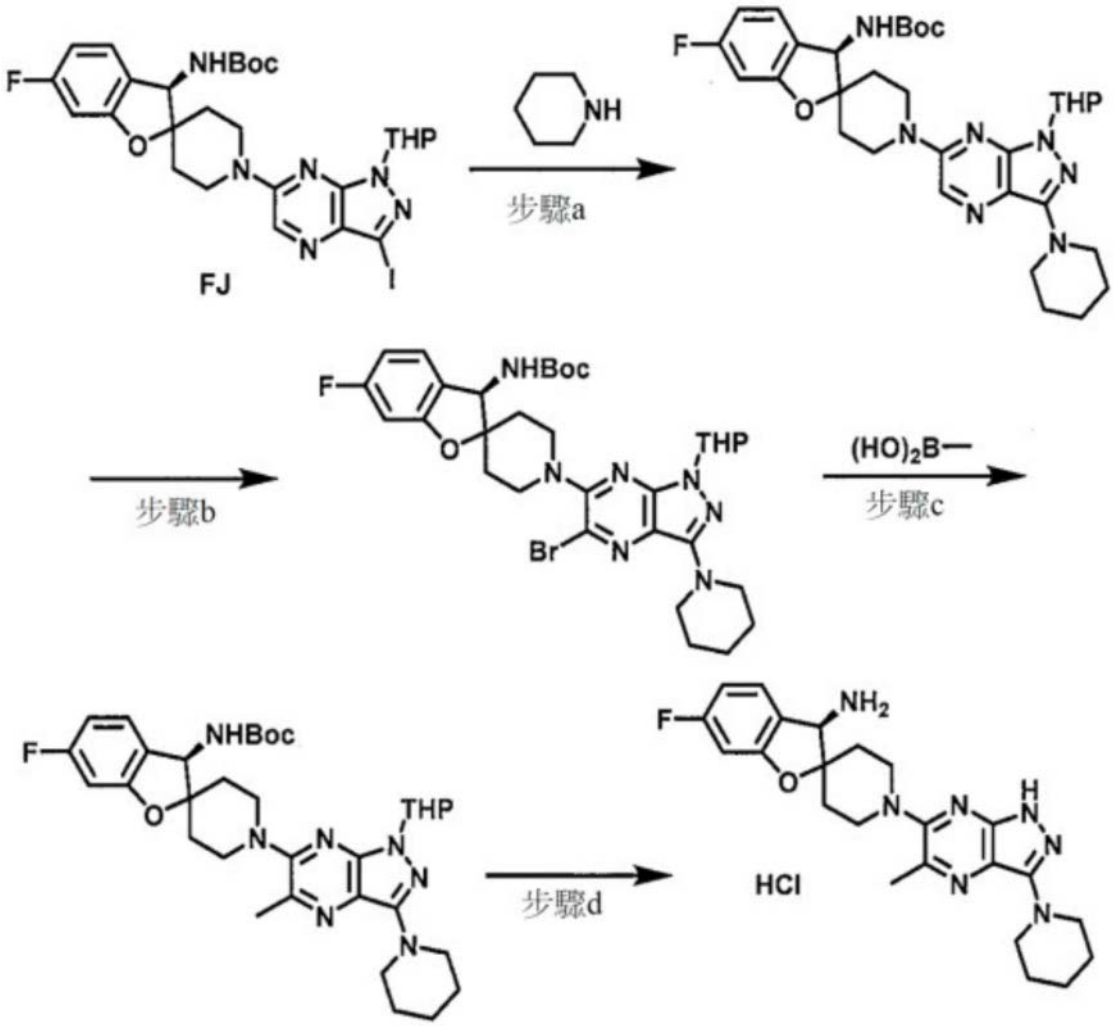
[1879] 步骤d:将(R)-2-甲基-N-[(1s,4s)-4-{5-[(2,3-二氯吡啶-4-基)硫烷基]吡嗪-2-基}-1',3'-二氢螺[环己烷-1,2'-茚]-3'-基]丙烷-2-亚磺酰胺(40.0mg,71.2μmol)溶解于HCl/MeOH(2mL,4M)中。在25℃下搅拌混合物1小时。随后浓缩混合物且通过制备型HPLC(HCl)对其进行纯化,得到两种非对映异构体。任意指定非对映异构体的绝对构型。获得呈白色固体状的产物(1s,3'S,4R)-4-{5-[(2,3-二氯吡啶-4-基)硫烷基]吡嗪-2-基}-1',3'-二氢螺[环己烷-1,2'-茚]-3'-胺盐酸盐(11.2mg,22.6μmol,HCl盐,32%产率)。LC-MS(ESI+)m/z:439.9$(M-NH_2)^+$;^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.79(d,J=1.3Hz,1H),8.68(d,J=1.3Hz,1H),8.14(d,J=5.3Hz,1H),7.52(d,J=7.4Hz,1H),7.46-7.29(m,3H),7.13(d,J=5.4Hz,1H),4.37(s,1H),3.16(d,J=6.3Hz,2H),3.05-2.91(m,1H),2.07(br d,J=3.1Hz,1H),2.02-1.70(m,7H)。呈白色固体状的产物(1s,3'R,4S)-4-{5-[(2,3-二氯吡啶-4-基)硫烷基]吡嗪-2-基}-1',3'-二氢螺[环己烷-1,2'-茚]-3'-胺盐酸盐(1.0mg,HCl盐,3%产率)。LC-MS(ESI+)m/z:439.9$(M-NH_2)^+$;^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.83-8.77(m,1H),8.71-8.59(m,1H),8.18-8.11(m,1H),7.51(d,J=7.5Hz,1H),7.45-7.31(m,3H),7.13(d,J=5.3Hz,1H),4.36(s,1H),3.25-3.09(m,2H),3.03-2.88(m,1H),2.14-2.04(m,1H),2.00-1.72(m,7H)。SFC:e.e.=100%,管柱:Chiralpak AS-3 100×4.6mm I.D.,3μm。移动相:A:CO_2,B:乙醇(0.05%DEA)。梯度:5%至40%B持续4分钟,且在40%保持2.5分钟,随后5%B保持1.5分钟。流动速率:2.8mL/min。管柱温度:35℃。ABPR:1500psi。

[1880] 步骤e:将(R)-2-甲基-N-[(1r,4r)-4-{5-[(2,3-二氯吡啶-4-基)硫烷基]吡嗪-2-基}-1',3'-二氢螺[环己烷-1,2'-茚]-3'-基]丙烷-2-亚磺酰胺(20.0mg,35.6μmol)溶解于HCl/MeOH(2.00mL,4M)中。在25℃下搅拌混合物1小时。浓缩反应混合物且通过制备型HPLC

(HCl)对其进行纯化,得到呈白色固体状的(1r,4r)-4-(5-((2,3-二氯吡啶-4-基)硫基)吡嗪-2-基)-1',3'-二氢螺[环己烷-1,2'-茚]-1'-胺盐酸盐(4.0mg,23%产率)。任意指定绝对构型。LC-MS(ESI+)m/z:440.0$(M-NH_2)^+$;^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.79(s,1H),8.72-8.64(m,1H),8.20-8.09(m,1H),7.60-7.48(m,1H),7.46-7.29(m,3H),7.19-7.08(m,1H),4.69(s,0.60H),4.36(s,0.36H),3.28-3.12(m,1H),3.11-2.92(m,1H),2.79(d,J=16.3Hz,1H),2.16-1.54(m,8H)。SFC:管柱:Chiralcel OJ-3 100×4.6mm I.D.,3μm。移动相:A:CO_2,B:乙醇(0.05%DEA)。梯度:5%至40%B持续4分钟,且在40%保持2.5分钟,随后5%B保持1.5分钟。流动速率:2.8mL/min。管柱温度:35℃。ABPR:1500psi。

[1881] 实例278:(3R)-6-氟-1'-[5-甲基-3-(哌啶-1-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基]-3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-3-胺的合成

[1882]



[1883] 步骤a:将N-[(3R)-6-氟-1'-[3-碘-1-(氧杂环己烷-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基]-3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(1.3.0g,2.0mmol,中间物FJ)、哌啶(546.0μL,6.0mmol)、Cs_2CO_3(1.95g,6.0mmol)及XantPhos-Pd-G4(191.0mg,199.0μmol)于甲苯(30.0mL)中的混合物在N_2氛围下在100℃下搅拌12小时。随后真空浓缩混合物,得到残余物,通过硅胶层析(乙酸乙酯/石油醚=0%至35%)对其进行纯化,得到呈黄色固体状的N-[(3R)-6-氟-1'-[1-(氧杂环己烷-2-基)-3-(哌啶-1-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基]-3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(510.0mg,43%产

率)。LC-MS(ESI$^+$)m/z:608.1(M+H)$^+$。

[1884] 步骤b:向N-[(3R)-6-氟-1'-[1-(氧杂环己烷-2-基)-3-(哌啶-1-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基]-3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(510.0mg,839.0μmol)于MeCN(10.0mL)及AcOH(10.0mL)中的混合物中添加NBS(221.0mg,1.3mmol),且在15℃下搅拌所得混合物1小时。随后真空浓缩混合物,得到残余物,通过硅胶层析(乙酸乙酯/石油醚=0%至25%)对其进行纯化,得到呈黄色固体状的N-[(3R)-1'-[5-溴-1-(氧杂环己烷-2-基)-3-(哌啶-1-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基]-6-氟-3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(330.0mg,57%产率)。LC-MS(ESI$^+$)m/z:686.1(M+H)$^+$。

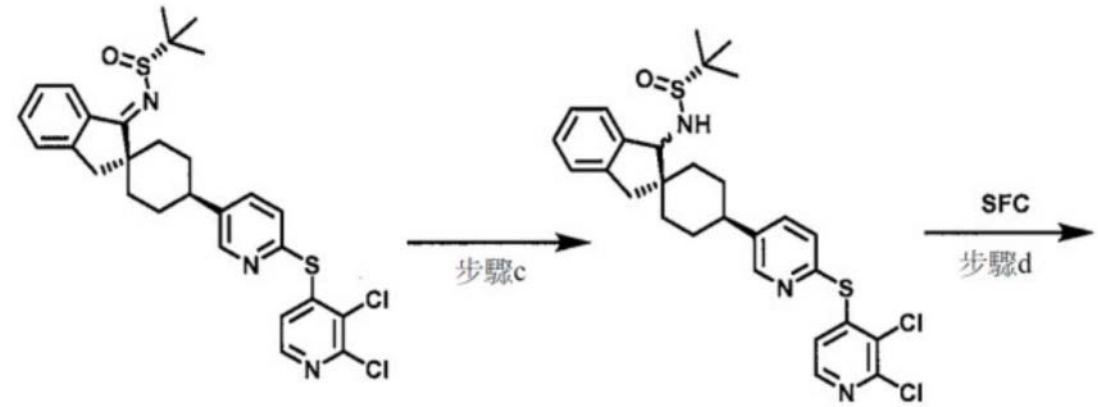
[1885] 步骤c:将N-[(3R)-1'-[5-溴-1-(氧杂环己烷-2-基)-3-(哌啶-1-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基]-6-氟-3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(330.0mg,480.0μmol)、甲基硼酸(143.0mg,2.4mmol)、K_2CO_3(165.0mg,1.2mmol)及Pd(dppf)Cl_2(35.1mg,48.0μmol)于1,4-二噁烷(15.0mL)及H_2O(5.0mL)中的混合物在N_2氛围下在90℃下搅拌12小时。随后真空浓缩混合物,得到残余物,通过硅胶层析(乙酸乙酯/石油醚=0%至25%)对其进行纯化,得到呈黄色固体状的N-[(3R)-6-氟-1'-[5-甲基-1-(氧杂环己烷-2-基)-3-(哌啶-1-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基]-3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(200.0mg,67%产率)。LC-MS(ESI$^+$)m/z 622.2(M+H)$^+$。

[1886] 步骤d:将N-[(3R)-6-氟-1'-[5-甲基-1-(氧杂环己烷-2-基)-3-(哌啶-1-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基]-3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(200.0mg,321.0μmol)于HCl/MeOH(4M,10.0mL)中的混合物在15℃下搅拌1小时。随后减压浓缩混合物,得到残余物,通过制备型HPLC(HCl)对其进行纯化,得到呈黄色固体状的(3R)-6-氟-1'-[5-甲基-3-(哌啶-1-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基]-3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-3-胺盐酸盐(102.1mg,67%产率)。LC-MS(ESI+)m/z:438.1(M+H)$^+$;^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ7.61-7.58(m,1H),6.86-6.79(m,2H),4.73(s,1H),4.24-4.15(m,1H),4.08-3.90(m,5H),3.56-3.43(m,2H),2.68(s,3H),2.40-2.32(m,1H),2.19-1.96(m,3H),1.87-1.74(m,6H)。

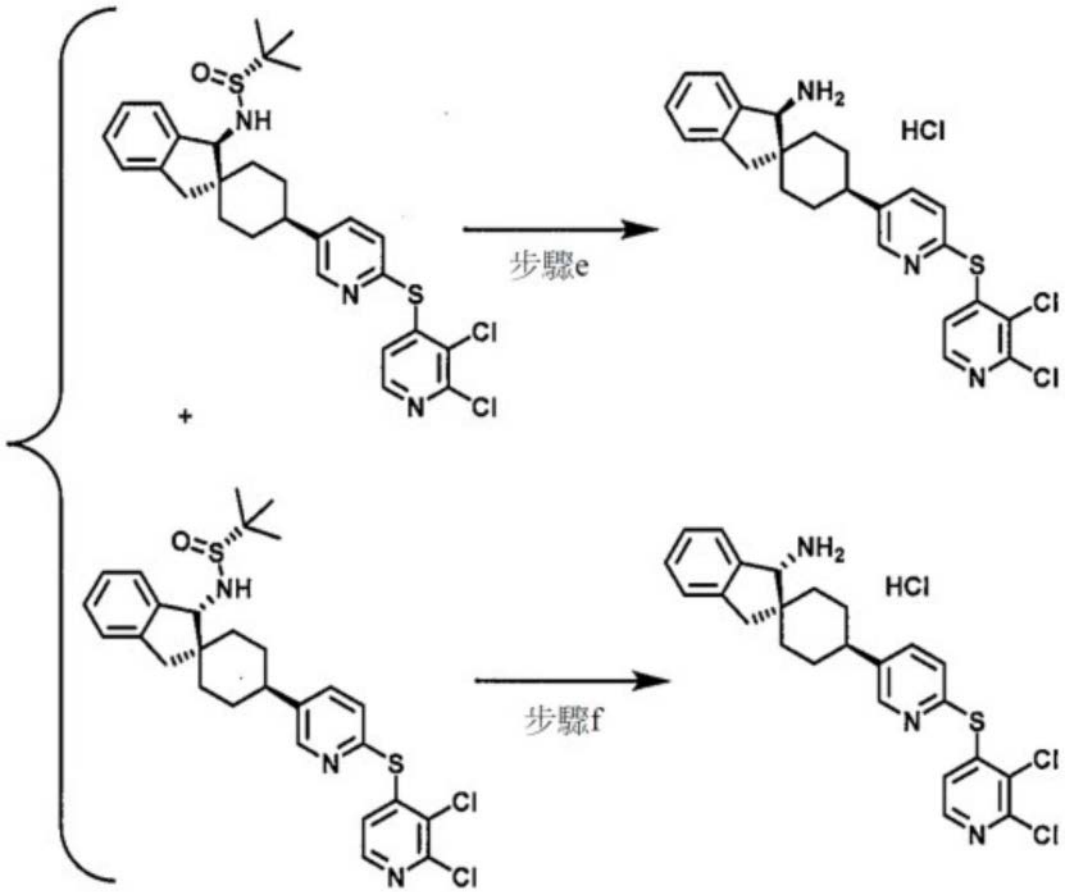
[1887] 实例279及280:(1s,3'S,4R)-4-{6-[(2,3-二氯吡啶-4-基)硫烷基]吡啶-3-基}-1',3'-二氢螺[环己烷-1,2'-茚]-3'-胺及(1s,1'R,4S)-4-(6-((2,3-二氯吡啶-4-基)硫基)吡啶-3-基)-1',3'-二氢螺[环己烷-1,2'-茚]-1'-胺的合成



[1888]



[1889]



[1890] 步骤a:将(1s,4s)-4-(6-硫烷基吡啶-3-基)-1',3'-二氢螺[环己烷-1,2'-茚]-3'-酮(312.0mg,1.0mmol,中间物FS)、2,3,4-三氯吡啶(273.0mg,1.5mmol,CAS编号55934-02-6)及TEA(693μL,5.0mmol)于DMF(10mL)中的混合物在N_2下在70℃下搅拌14小时。反应混

合物随后用EtOAc(80mL)稀释,用H_2O(50mL×3)及盐水(40mL×2)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且浓缩。通过快速硅胶层析(20g管柱,0%至30%的EtOAc/石油醚)纯化残余物,得到呈黄色油状物的(1s,4s)-4-{6-[(2,3-二氯吡啶-4-基)硫烷基]吡啶-3-基}-1',3'-二氢螺[环己烷-1,2'-茚]-3'-酮(215.0mg,0.5mmol,47%产率)。LC-MS(ESI$^+$)m/z:454.9(M+H)$^+$。

[1891] 步骤b:向(1s,4s)-4-{6-[(2,3-二氯吡啶-4-基)硫烷基]吡啶-3-基}-1',3'-二氢螺[环己烷-1,2'-茚]-3'-酮(210.0mg,0.5mmol)及Ti(OEt)$_4$(945μL,4.6mmol)于2-Me-THF(1mL)中的溶液中添加(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(558.0mg,4.6mmol)。在N_2下在95℃下搅拌反应混合物64小时。随后将混合物冷却至室温,且其直接用于下一步骤中。

[1892] 步骤c:在20℃下向(R)-2-甲基-N-[(1s,4s)-4-{6-[(2,3-二氯吡啶-4-基)硫烷基]吡啶-3-基}-1',3'-二氢螺[环己烷-1,2'-茚]-3'-亚基]丙烷-2-亚磺酰胺(257.0mg,0.5mmol)于2-Me-THF(5mL)中的混合物中添加$NaBH_4$(34.7mg,0.9mmol),且在20℃下搅拌混合物1小时。随后用MeOH(1mL)淬灭反应物,且用EtOAc(50mL)及H_2O(20mL)稀释混合物。在25℃下搅拌混合物5分钟,其中形成沉淀。过滤混合物,且分离滤液中经分配的层。用乙酸乙酯(20mL×3)萃取水层。经合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且浓缩,得到残余物。通过快速硅胶层析(石油醚:乙酸乙酯=100:0至100:50)纯化残余物,得到(R)-2-甲基-N-[(1s,4s)-4-{6-[(2,3-二氯吡啶-4-基)硫烷基]吡啶-3-基}-1',3'-二氢螺[环己烷-1,2'-茚]-3'-基]丙烷-2-亚磺酰胺(110.0mg,0.2mmol,43%产率)。LC-MS(ESI+)m/z:560.0(M+H)$^+$。

[1893] 步骤d:通过SFC(管柱:Chiralpak AD-3 50×4.6mm I.D.,3μm;移动相:A:CO_2;B:乙醇(0.05%DEA);等度:40%B;流动速率:4mL/min;管柱温度:35℃;ABPR:1500psi)分离(R)-2-甲基-N-[(1s,4s)-4-{6-[(2,3-二氯吡啶-4-基)硫烷基]吡啶-3-基}-1',3'-二氢螺[环己烷-1,2'-茚]-3'-基]丙烷-2-亚磺酰胺(110.0mg,0.2mmol),得到呈黄色固体状的(R)-2-甲基-N-[(1s,3'S,4R)-4-{6-[(2,3-二氯吡啶-4-基)硫烷基]吡啶-3-基}-1',3'-二氢螺[环己烷-1,2'-茚]-3'-基]丙烷-2-亚磺酰胺(65.0mg,0.1mmol)以及呈黄色固体状的(R)-2-甲基-N-[(1s,3'R,4S)-4-{6-[(2,3-二氯吡啶-4-基)硫烷基]吡啶-3-基}-1',3'-二氢螺[环己烷-1,2'-茚]-3'-基]丙烷-2-亚磺酰胺(10.0mg,0.02mmol)。

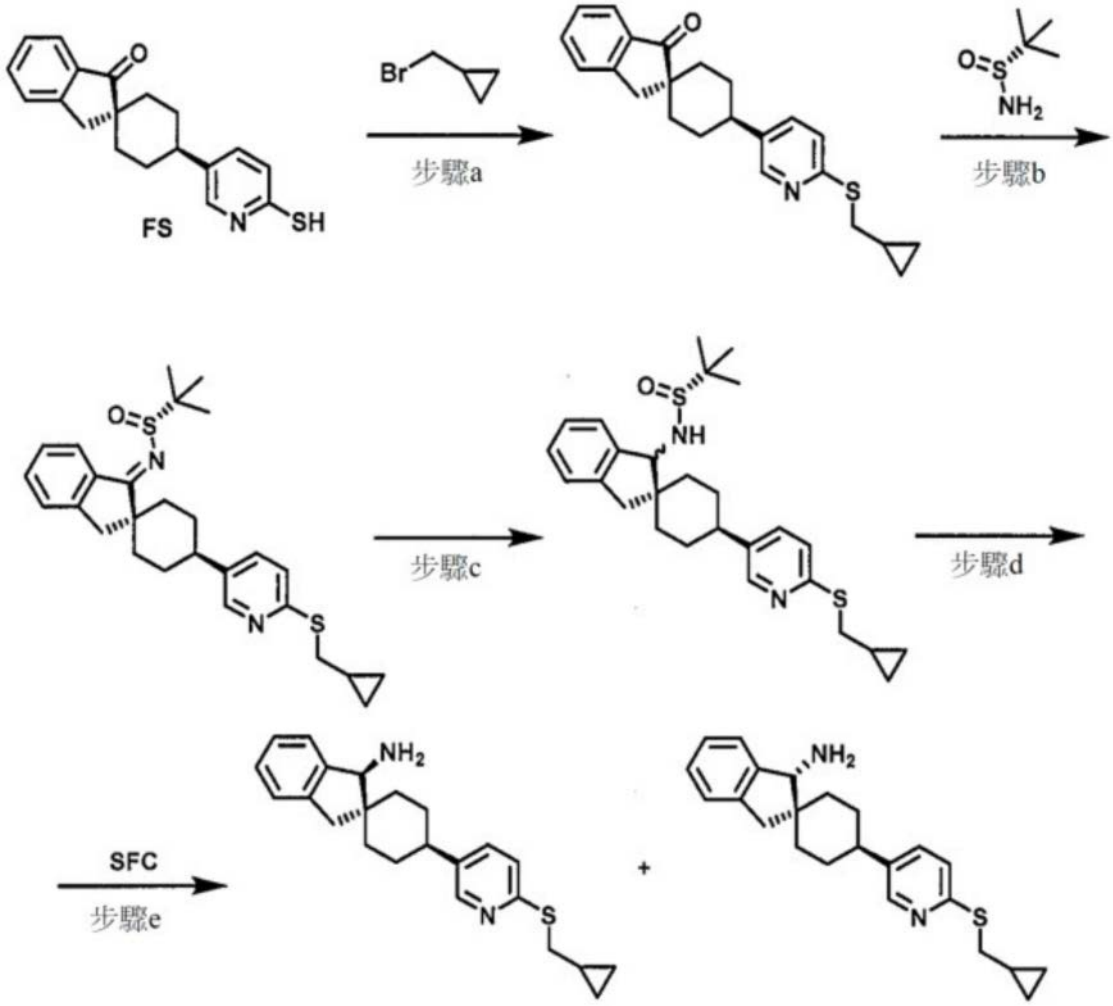
[1894] 步骤e:将(R)-2-甲基-N-[(1s,3'S,4R)-4-{6-[(2,3-二氯吡啶-4-基)硫烷基]吡啶-3-基}-1',3'-二氢螺[环己烷-1,2'-茚]-3'-基]丙烷-2-亚磺酰胺(65.0mg,0.1mmol)于HCl/MeOH(5mL,4M)中的混合物在25℃下搅拌15分钟。随后浓缩反应混合物,且通过制备型HPLC(HCl)纯化残余物,得到呈白色固体状的(1s,3'S,4R)-4-{6-[(2,3-二氯吡啶-4-基)硫烷基]吡啶-3-基}-1',3'-二氢螺[环己烷-1,2'-茚]-3'-胺盐酸盐(25.5mg,45%产率)。LC-MS(ESI+)m/z:439.0(M-NH_2)$^+$;^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.94(br s,1H),8.49(br d,J=8.0Hz,1H),8.21(br d,J=5.2Hz,1H),8.04(br d,J=8.0Hz,1H),7.58(d,J=7.2Hz,1H),7.42-7.30(m,3H),7.13(br d,J=4.8Hz,1H),4.83(s,1H),3.24(d,J=16.4Hz,1H),3.00(br s,1H),2.73(d,J=16.0Hz,1H),2.10-1.90(m,6H),1.71-1.61(m,2H)。SFC:e.e.=99%,R_t=2.169分钟。管柱:Chiralpak AD-3 50×4.6mm I.D.,3μm。移动相:A:CO_2,B:乙醇(0.05%DEA)。等度:60%B。流动速率:3mL/min。管柱温度:35℃。ABPR:1500psi。

[1895] 步骤f:将(R)-N-((1s,1'R,4S)-4-(6-((2,3-二氯吡啶-4-基)硫基)吡啶-3-基)-1',3'-二氢螺[环己烷-1,2'-茚]-1'-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(10.0mg,0.02mmol)于

HCl/MeOH(2mL,4M)中的混合物在15℃下搅拌15分钟。随后浓缩反应混合物。通过制备型HPLC(HCl)纯化残余物,得到呈白色固体状的(1s,1'R,4S)-4-(6-((2,3-二氯吡啶-4-基)硫基)吡啶-3-基)-1',3'-二氢螺[环己烷-1,2'-茚]-1'-胺盐酸盐(1.9mg,0.004mmol,22%产率)。LC-MS(ESI+)m/z:439.0$(M-NH_2)^+$;^{1}HNMR(400MHz,CD_3OD)δ8.67(s,1H),8.09(d,J=5.2Hz,1H),7.97(s,1H),7.73(d,J=8.4Hz,1H),7.56(d,J=7.2Hz,1H),7.42-7.35(m,3H),6.95(d,J=5.2Hz,1H),4.76(s,1H),3.24(d,J=16.4Hz,1H),2.876(br s,1H),2.75(d,J=16.4Hz,1H),2.08-1.82(m,7H),1.67-1.65(m,1H)。SFC:e.e.=94%,R_t=0.937分钟。管柱:Chiralpak AD-3 50×4.6mm I.D.,3μm。移动相:A:CO_2;B:乙醇(0.05%DEA)。等度:60%B。流动速率:3mL/min。管柱温度:35℃。ABPR:1500psi。

[1896] 实例281及282:(1s,3'S,4R)-4-{6-[(环丙基甲基)硫烷基]吡啶-3-基}-1',3'-二氢螺[环己烷-1,2'-茚]-3'-胺及(1s,3'R,4S)-4-{6-[(环丙基甲基)硫烷基]吡啶-3-基}-1',3'-二氢螺[环己烷-1,2'-茚]-3'-胺的合成

[1897]



[1898] 步骤a:将(1s,4s)-4-(6-硫烷基吡啶-3-基)-1',3'-二氢螺[环己烷-1,2'-茚]-3'-酮(110.0mg,355μmol,中间物FS)、(溴甲基)环丙烷(143.0mg,1.1mmol)及TEA(179.0mg,1.7mmol)于DMF(2.00mL)中的混合物在N_2下在70℃下搅拌12小时。反应混合物随后用EtOAc(100mL)稀释,用H_2O(20mL×3)、盐水(40mL×2)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且浓缩。通过快速硅胶层析(12g管柱,0%至15%的EtOAc/石油醚)纯化残余物,得到呈黄色油状物的

(1s,4s)-4-{6-[(环丙基甲基)硫烷基]吡啶-3-基}-1',3'-二氢螺[环己烷-1,2'-茚]-3'-酮(120.0mg,93%产率)。LC-MS(ESI$^+$)m/z:364.0(M+H)$^+$。

[1899] 步骤b:向(1s,4s)-4-{6-[(环丙基甲基)硫烷基]吡啶-3-基}-1',3'-二氢螺[环己烷-1,2'-茚]-3'-酮(120.0mg,330μmol)及Ti(OEt)$_4$(679μL,3.30mmol)于2-Me-THF(3.00mL)中的溶液中添加(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(159.0mg,1.3mmol)。随后在N_2下在95℃下搅拌反应混合物96小时。将混合物冷却至室温,且其直接用于下一步骤中。LC-MS(ESI$^+$)m/z:467.2(M+H)$^+$。

[1900] 步骤c:在20℃下向(R)-2-甲基-N-[(1s,4s)-4-{6-[(环丙基甲基)硫烷基]吡啶-3-基}-1',3'-二氢螺[环己烷-1,2'-茚]-3'-亚基]丙烷-2-亚磺酰胺(150.0mg,321μmol)于2-Me-THF(5.00mL)中的混合物中添加$NaBH_4$(24.2mg,642μmol),且搅拌反应物2小时。随后用MeOH(1.00mL)淬灭反应物,且用EtOAc(50mL)及H_2O(20mL)稀释混合物。在25℃下搅拌混合物5分钟,此时形成沉淀,并且过滤混合物。分离滤液中经分配的层,且用乙酸乙酯(20mL×3)萃取水层。经合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且浓缩,得到残余物。通过快速硅胶层析(石油醚:乙酸乙酯=100:0至100:30)纯化残余物,得到呈黄色固体状的(R)-2-甲基-N-[(1s,4s)-4-{6-[(环丙基甲基)硫烷基]吡啶-3-基}-1',3'-二氢螺[环己烷-1,2'-茚]-3'-基]丙烷-2-亚磺酰胺(40.0mg,27%产率)。LC-MS(ESI$^+$)m/z:469.1(M+H)$^+$。

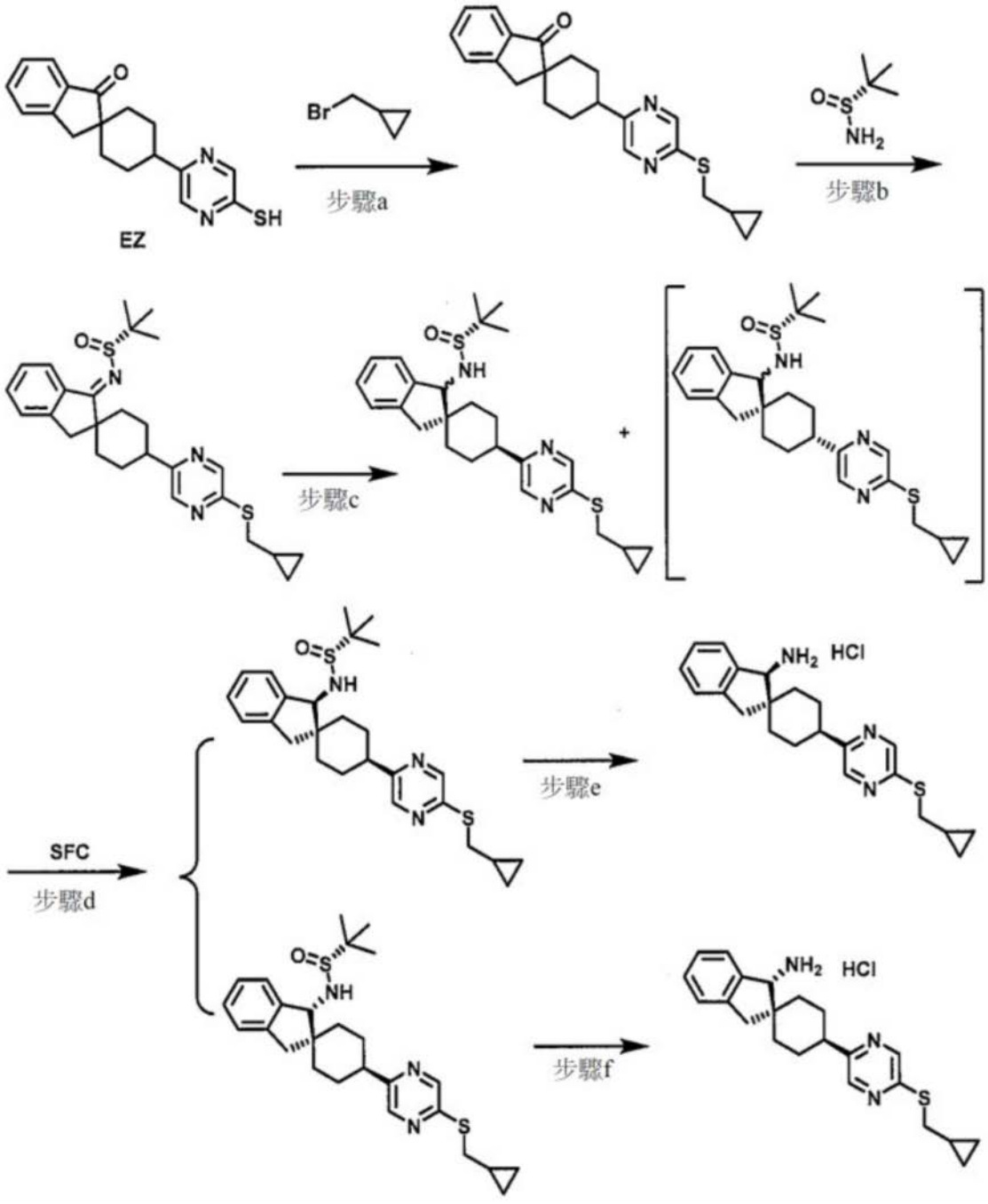
[1901] 步骤d:将(R)-2-甲基-N-[(1s,4s)-4-{6-[(环丙基甲基)硫烷基]吡啶-3-基}-1',3'-二氢螺[环己烷-1,2'-茚]-3'-基]丙烷-2-亚磺酰胺(40.0mg,85.3μmol)溶解于EtOAc(0.5mL)中。随后添加HCl/EtOAc(0.5mL,4M)且在20℃下搅拌混合物1小时,其中形成黄色固体。通过过滤收集黄色固体,得到呈黄色固体状的(1s,4s)-4-{6-[(环丙基甲基)硫烷基]吡啶-3-基}-1',3'-二氢螺[环己烷-1,2'-茚]-3'-胺盐酸盐(20.0mg,HCl盐,58%产率)。LC-MS(ESI$^+$)m/z:365.0(M+H)$^+$。

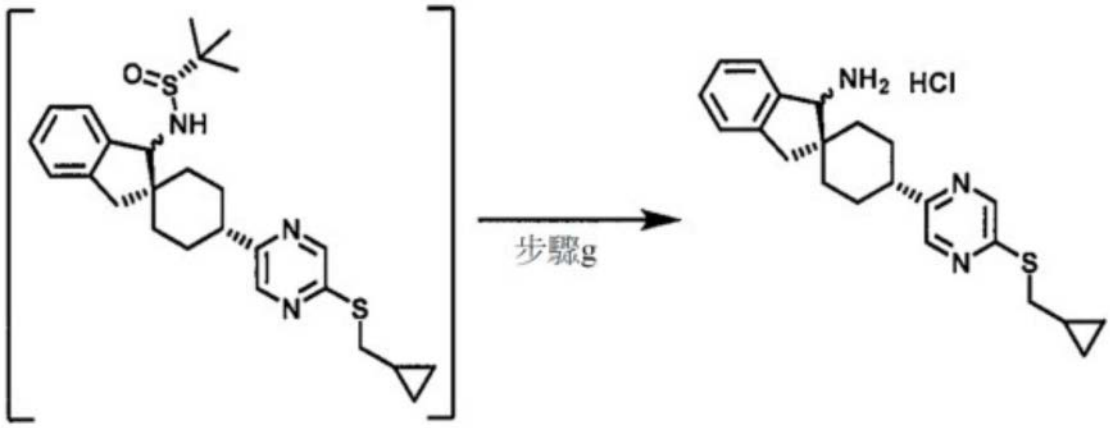
[1902] 步骤e:通过手性SFC(DAICEL CHIRALPAK AS(250mm×30mm,10μm);移动相:35%EtOH(0.1%$NH_3\cdot H_2O$)/CO_2,流动速率:80mL/min)分离(1s,4s)-4-{6-[(环丙基甲基)硫烷基]吡啶-3-基}-1',3'-二氢螺[环己烷-1,2'-茚]-3'-胺(20.0mg,54.8μmol,HCl盐),得到呈黄色固体状的(1s,3'S,4R)-4-{6-[(环丙基甲基)硫烷基]吡啶-3-基}-1',3'-二氢螺[环己烷-1,2'-茚]-3'-胺(3.10mg,16%产率)(LC-MS(ESI+)m/z:365.1(M+H)$^+$;^{1}HNMR(400MHz,甲醇-d_4):δ8.37-8.25(m,1H),7.69-7.53(m,1H),7.41(br d,J=6.0Hz,1H),7.34-7.09(m,4H),4.25(s,1H),3.28-3.01(m,3H),2.69-2.43(m,2H),2.23-2.04(m,1H),1.94-1.58(m,6H),1.53-1.34(m,2H),1.12(m,7.7,12.0Hz,1H),0.65-0.53(m,2H),0.34-0.25(m,2H);SFC:e.e.=100%,R_t=2.169分钟;管柱:Chiralpak AS-3 100×4.6mm I.D.,3μm;移动相:A:CO_2,B:乙醇(0.05%DEA);梯度:5%至40%B持续4分钟,且在40%保持2.5分钟,随后5%B保持1.5分钟;流动速率:2.8mL/min;管柱温度:35℃;ABPR:1500psi)以及呈白色固体状的(1s,3'R,4S)-4-{6-[(环丙基甲基)硫烷基]吡啶-3-基}-1',3'-二氢螺[环己烷-1,2'-茚]-3'-胺(3.1mg,16%产率)(LC-MS(ESI$^+$)m/z:365.1(M+H)$^+$;^{1}HNMR(400MHz,甲醇-d_4):δ8.34(d,J=2.1Hz,1H),7.64(dd,J=2.3,8.3Hz,1H),7.57(d,J=7.5Hz,1H),7.45-7.25(m,4H),4.78(s,1H),3.28-3.04(m,3H),2.79-2.62(m,2H),2.10-1.90(m,2H),1.84-1.54(m,4H),1.52-1.35(m,1H),1.18-1.06(m,1H),0.96-0.86(m,1H),0.64-0.54(m,2H),0.38-0.26(m,

2H))。任意指定非对映异构体的绝对构型。

[1903] 实例283、284及285：(1s,3'S,4R)-4-{5-[(环丙基甲基)硫烷基]吡嗪-2-基}-1',3'-二氢螺[环己烷-1,2'-茚]-3'-胺、(1s,1'R,4S)-4-(5-((环丙基甲基)硫基)吡嗪-2-基)-1',3'-二氢螺[环己烷-1,2'-茚]-1'-胺及(1r,4r)-4-{5-[(环丙基甲基)硫烷基]吡嗪-2-基}-1',3'-二氢螺[环己烷-1,2'-茚]-3'-胺的合成

[1904]



[1905] 

[1906] 步骤a:将4-(5-硫烷基吡嗪-2-基)-14-(5-巯基吡嗪-2-基)螺[环己烷-1,2'-茚]-1'(3'H)-酮(137.0mg,441μmol,中间物EZ)、(溴甲基)环丙烷(178.0mg,1.32mmol)及TEA(304μL,2.20mmol)于DMF(2.00mL)中的混合物在N_2下在70℃下搅拌12小时。反应混合物用EtOAc(50mL)稀释,用H_2O(20mL×3)、盐水(20mL×2)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且浓缩,得到残余物。通过快速硅胶层析(0%至15%的EtOAc/石油醚)纯化残余物,得到呈黄色油状物的4-(5-((环丙基甲基)硫基)吡嗪-2-基)螺[环己烷-1,2'-茚]-1'(3'H)-酮(160.0mg,438μmol,100%产率)。LC-MS(ESI$^+$)m/z:364.9(M+H)$^+$。

[1907] 步骤b:向4-{5-[(环丙基甲基)硫烷基]吡嗪-2-基}-1',3'-二氢螺[环己烷-1,2'-茚]-3'-酮(160.0mg,438μmol)及$Ti(OEt)_4$(899μL,4.37mmol)于2-Me-THF(1.00mL)中的溶液中添加(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(212.0mg,1.75mmol)。在N_2下在95℃下搅拌反应混合物48小时。随后将混合物冷却至室温,且其直接用于下一步骤中。LC-MS(ESI$^+$)m/z:468.2(M+H)$^+$。

[1908] 步骤c:在20℃下向(R)-N-(4-{5-[(环丙基甲基)硫烷基]吡嗪-2-基}-1',3'-二氢螺[环己烷-1,2'-茚]-3'-亚基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(200.0mg,427μmol)于2-Me-THF(5mL)中的混合物中添加$NaBH_4$(32.2mg,854μmol)。在20℃下搅拌混合物1小时。随后用MeOH(1mL)淬灭反应物,且用EtOAc(50mL)及H_2O(20mL)稀释混合物。在25℃下搅拌混合物5分钟,此时形成沉淀,且过滤混合物。分离滤液中经分配的层,且用乙酸乙酯(20mL×3)萃取水层。经合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且浓缩,得到残余物。通过快速硅胶层析(石油醚:乙酸乙酯=100:0至100:30)纯化残余物,得到呈无色油状物的主要产物(R)-N-((1S,4S)-4-(5-((环丙基甲基)硫基)吡嗪-2-基)-1',3'-二氢螺[环己烷-1,2'-茚]-1'-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(60.0mg,30%产率)。LC-MS(ESI$^+$)m/z:470.1(M+H)$^+$。通过制备型HPLC(HCOOH)进一步纯化另一产物(30.0mg),得到呈白色固体状(5.0mg,2.5%产率)的(R)-N-((1r,4R)-4-(5-((环丙基甲基)硫基)吡嗪-2-基)-1',3'-二氢螺[环己烷-1,2'-茚]-1'-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(5.0mg,3%产率)。LC-MS(ESI$^+$)m/z:470.1(M+H)$^+$。任意指定非对映异构体的绝对构型。

[1909] 步骤d:通过手性SFC(DAICEL CHIRALCEL OD(250mm×30mm,10μm);移动相:35%EtOH(0.1%NH_3H_2O)/CO_2;流动速率:70mL/min)分离(R)-2-甲基-N-[(1s,4s)-4-{5-[(环丙基甲基)硫烷基]吡嗪-2-基}-1',3'-二氢螺[环己烷-1,2'-茚]-3'-基]丙烷-2-亚磺酰胺(60.0mg,127μmol),得到呈白色固体状的(R)-2-甲基-N-[(1s,3'S,4R)-4-{5-[(环丙基甲基)硫烷基]吡嗪-2-基}-1',3'-二氢螺[环己烷-1,2'-茚]-3'-基]丙烷-2-亚磺酰胺

(16.0mg,27％产率)(LC-MS(ESI$^+$)m/z:470.1(M+H)$^+$)以及呈白色固体状的(R)-2-甲基-N-[(1s,3'R,4S)-4-{5-[(环丙基甲基)硫烷基]吡嗪-2-基}-1',3'-二氢螺[环己烷-1,2'-茚]-3'-基]丙烷-2-亚磺酰胺(9.0mg,15％产率)(LC-MS(ESI$^+$)m/z:470.1(M+H)$^+$)。

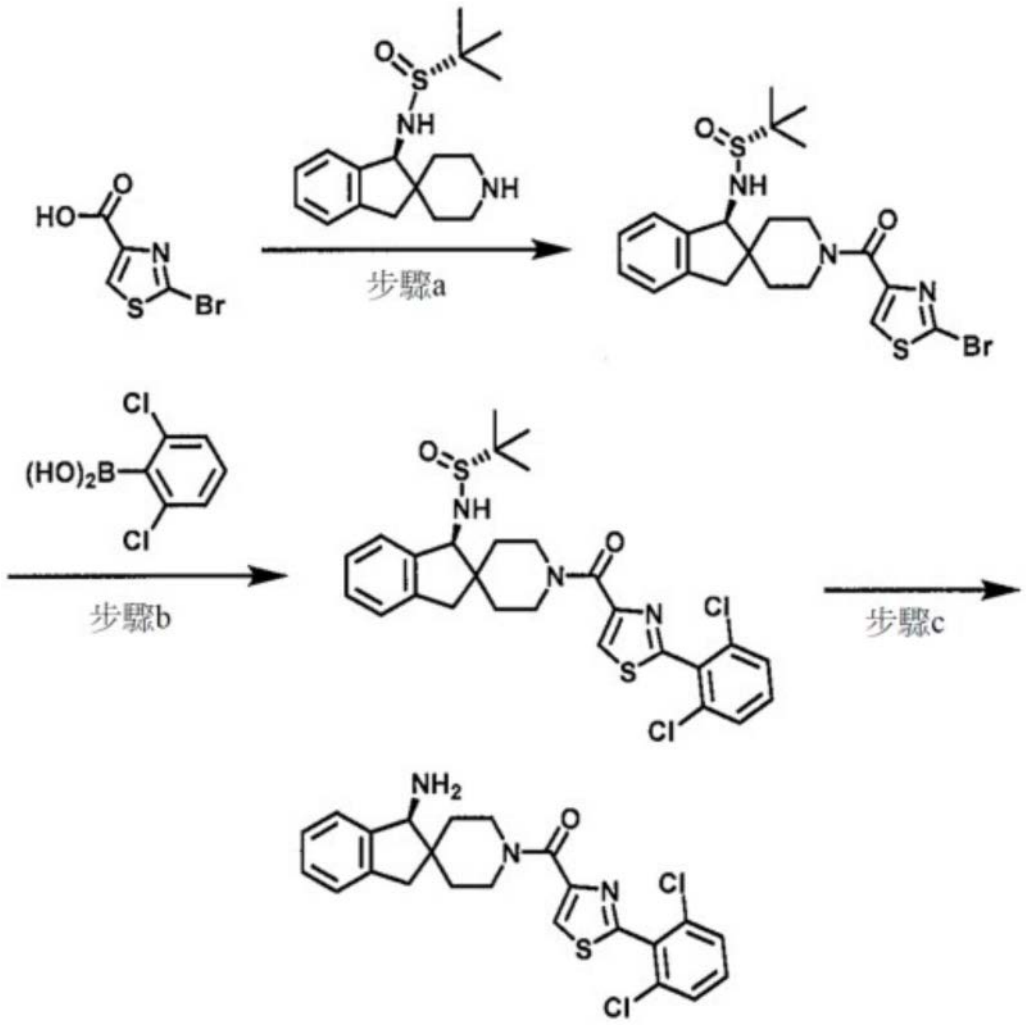
[1910] 步骤e:将(R)-2-甲基-N-[(1s,3′S,4R)-4-{5-[(环丙基甲基)硫烷基]吡嗪-2-基}-1',3'-二氢螺[环己烷-1,2'-茚]-3'-基]丙烷-2-亚磺酰胺(16.0mg,34.0μmol)溶解于EtOAc(0.25mL)中,随后添加HCl/EtOAc(0.25mL,4M)。在20℃下搅拌混合物0.5小时,此时形成沉淀。通过过滤收集固体且通过制备型HPLC(HCl)对其进行纯化,得到呈黄色固体状的(1s,3'S,4R)-4-{5-[(环丙基甲基)硫烷基]吡嗪-2-基}-1',3'-二氢螺[环己烷-1,2'-茚]-3'-胺盐酸盐(8.4mg,HCl盐,62％产率)。LC-MS(ESI$^+$)m/z:349.1(M-NH$_2$)$^+$;^{1}H NMR(400MHz,CD$_3$OD)δ8.53-8.41(m,2H),7.51(d,J=7.5Hz,1H),7.44-7.28(m,3H),4.35(s,1H),3.23-3.09(m,4H),2.91-2.76(m,1H),2.08-1.98(m,1H),1.97-1.69(m,7H),1.16(dt,^{J}=4.7,7.8Hz,1H),0.69-0.54(m,2H),0.38-0.29(m,2H)。SFC:e.e.=100％,R$_t$=2.922分钟。管柱:Chiralpak AS-3 100×4.6mm I.D.,3μm。移动相:A:CO$_2$,B:乙醇(0.05％DEA)。梯度:5％至40％B持续4分钟,且在40％保持2.5分钟,随后5％B保持1.5分钟。流动速率:2.8mL/min。管柱温度:35℃。ABPR:1500psi。任意指定非对映异构体的绝对构型。

[1911] 步骤f:将(R)-N-((1s,1'R,4S)-4-(5-((环丙基甲基)硫基)吡嗪-2-基)-1',3'-二氢螺[环己烷-1,2'-茚]-1'-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(9.0mg,19.1μmol)溶解于EtOAc(0.25mL)中,随后添加HCl/EtOAc(0.25mL,4M)且在20℃下搅拌混合物0.5小时,此时形成固体沉淀。通过过滤收集黄色固体,得到呈黄色固体状的(1s,1'R,4S)-4-(5-((环丙基甲基)硫基)吡嗪-2-基)-1',3'-二氢螺[环己烷-1,2'-茚]-1'-胺盐酸盐(6.9mg,HCl盐,90％产率)。LC-MS(ESI+)m/z:349.0(M-NH$_2$)$^+$;^{1}HNMR(400MHz,CD$_3$OD)δ8.56-8.38(m,2H),7.54(d,J=7.3Hz,1H),7.43-7.28(m,3H),4.69(s,1H),3.26-3.10(m,3H),2.97-2.84(m,1H),2.74(d,J=16.3Hz,1H),2.09-1.78(m,6H),1.75-1.51(m,2H),1.20-1.07(m,1H),0.64-0.52(m,2H),0.36-0.25(m,2H)。SFC:e.e.=100％,R$_t$=2.827分钟。管柱:Chiralpak AS-3 100×4.6mm I.D.,3μm。移动相:A:CO$_2$,B:乙醇(0.05％DEA)。梯度:5％至40％B持续4分钟,且在40％保持2.5分钟,随后5％B保持1.5分钟。流动速率:2.8mL/min。管柱温度:35℃。ABPR:1500psi。任意指定非对映异构体的绝对构型。

[1912] 步骤g:将(R)-2-甲基-N-[(1r,4r)-4-{5-[(环丙基甲基)硫烷基]吡嗪-2-基}-1',3'-二氢螺[环己烷-1,2'-茚]-3'-基]丙烷-2-亚磺酰胺(5.0mg,10.6μmol)添加至HCl/MeOH(1mL,4M)中,且在25℃下搅拌混合物1小时。随后浓缩混合物且通过制备型HPLC(HCl)对其进行纯化,得到呈非对映异构体混合物形式的白色固体状的(1r,4r)-4-{5-[(环丙基甲基)硫烷基]吡嗪-2-基}-1',3'-二氢螺[环己烷-1,2'-茚]-3'-胺盐酸盐(2.2mg,HCl盐,52％产率)。LC-MS(ESI$^+$)m/z:348.9(M-NH$_2$)$^+$;^{1}HNMR(400MHz,CD$_3$OD)δ8.56-8.38(m,2H),7.54(d,J=7.3Hz,1H),7.43-7.28(m,3H),4.69(s,1H),3.26-3.10(m,3H),2.97-2.84(m,1H),2.74(d,J=16.3Hz,1H),2.09-1.78(m,6H),1.75-1.51(m,2H),1.20-1.07(m,1H),0.64-0.52(m,2H),0.36-0.25(m,2H)。SFC:R$_t$=3.453分钟及R$_t$=2.443分钟。管柱:Chiralcel OJ-3 100×4.6mm I.D.,3μm。移动相:A:CO$_2$,B:乙醇(0.05％DEA)。梯度:5％至40％B持续4分钟,且在40％保持2.5分钟,随后5％B保持1.5分钟。流动速率:2.8mL/min。管柱温度:35℃。ABPR:1500psi。任意指定非对映异构体的绝对构型。

[1913] 实例286:(1S)-1'-[2-(2,6-二氯苯基)-1,3-噻唑-4-羰基]-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-胺的合成

[1914]



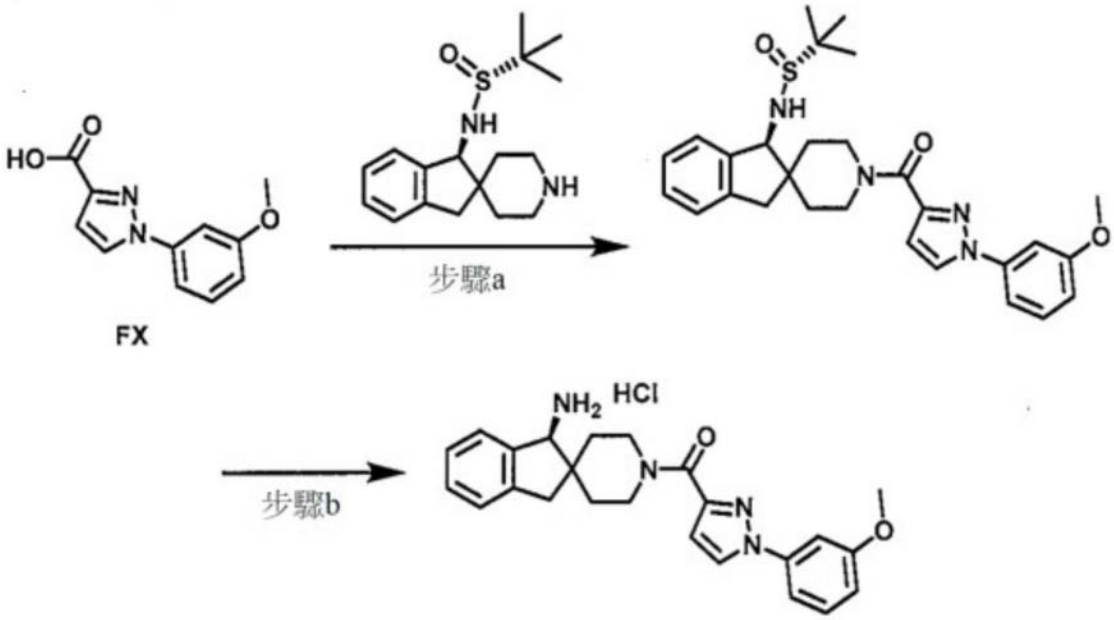
[1915] 步骤a:将(R)-N-((S)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(352.0mg,1.15mmol,经由实例120的步骤a合成)、2-溴-1,3-噻唑-4-甲酸(200mg,961μmol)、HATU(547mg,1.44mmol)及TEA(671μL,4.80mmol)放入DMF(10mL)中。在25℃下搅拌反应混合物12小时。混合物用EtOAc(100mL)稀释,且混合物用H_2O(30mL×5)、盐水(50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且浓缩,得到残余物。通过快速硅胶层析(乙酸乙酯/石油醚=0%至80%)纯化残余物,得到呈黄色油状物的(R)-N-((S)-1'-(2-溴噻唑-4-羰基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(400mg,84%产率)。LC-MS(ESI+)m/z:498.0$(M+H)^+$。

[1916] 步骤b:将(S)-N-[(1S)-1'-(2-溴-1,3-噻唑-4-羰基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-基]-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(200.0mg,402μmol)、双(三-叔丁基膦)钯(20.5mg,40.2μmol)、DIPEA(114.0mg,884μmol)及(2,6-二氯苯基)硼酸(92.0mg,482μmol)放入二噁烷/H_2O(10/0.6mL)中。将反应混合物抽成真空且使用N_2再填充3次,并且在120℃下搅拌反应混合物3小时。随后浓缩反应混合物并添加H_2O(30mL),且用乙酸乙酯(30mL×3)萃取溶液。经合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且浓缩,得到残余物。通过快速硅胶层析(石油醚:乙酸乙酯=100:50至100:100,随后EtOAc:MeOH=100:10)纯化残余物,

得到呈黄色油状物的(S)-N-[(1S)-1'-[2-(2,6-二氯苯基)-1,3-噻唑-4-羰基]-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-基]-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(27.0mg,12%产率)。LC-MS(ESI$^+$)m/z:584.0(M+Na)$^+$。

[1917] 步骤c:将(S)-N-[(1S)-1'-[2-(2,6-二氯苯基)-1,3-噻唑-4-羰基]-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-基]-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(27.0mg,47.9μmol)于HCl/MeOH(4mL,4M)中的混合物在25℃下搅拌0.5小时。浓缩经合并的反应混合物,得到残余物。将残余物溶解于MeOH(5mL)中,且用固体Na_2CO_3将反应混合物调整至pH=8至9。过滤混合物,且通过制备型HPLC(碱性条件)纯化滤过物,得到呈白色固体状的(1S)-1'-[2-(2,6-二氯苯基)-1,3-噻唑-4-羰基]-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-胺(4.10mg,19%产率)。LC-MS(ESI$^+$)m/z:458.0(M+H)$^+$。^{1}HNMR(400MHz,CD_3OD)δ8.27(s,1H),7.64-7.49(m,3H),7.37(s,1H),7.26-7.16(m,3H),4.49(m,1H),4.18(m,1H),3.98(m,1H),3.55-3.34(m,2H),3.16(s,1H),2.82(s,1H),2.12-1.77(m,2H),1.76-1.22(m,3H)。

[1918] 实例287:(1S)-1'-[1-(3-甲氧基苯基)-1H-吡唑-3-羰基]-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-胺的合成

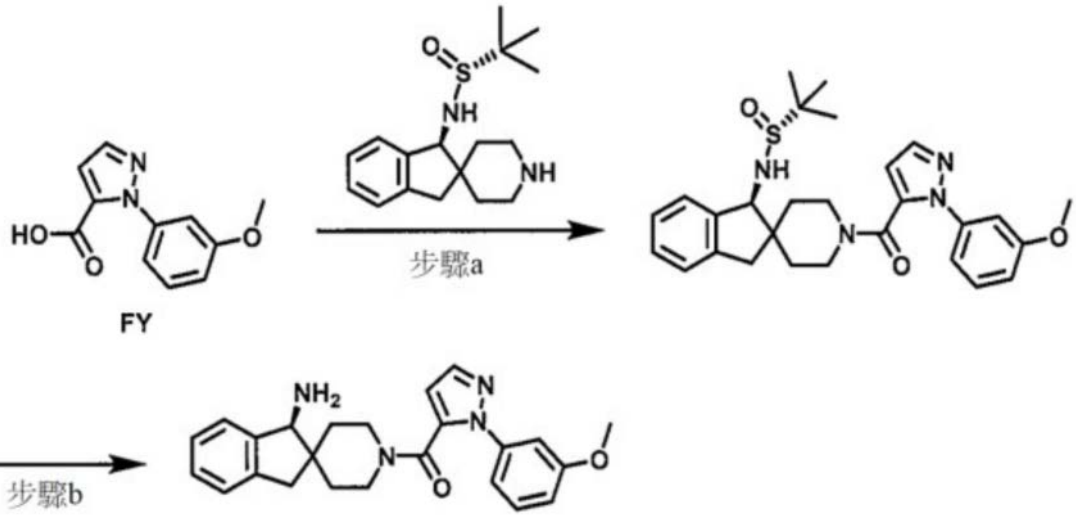
[1919] 

[1920] 步骤a:将1-(3-甲氧基苯基)-1H-吡唑-3-甲酸(95.0mg,0.44mmol,中间物FX)、TEA(303μL,2.17mmol)及HATU(248.0mg,0.65mmol)放入DMF(5mL)中,且在25℃下搅拌反应混合物1小时。随后添加(R)-N-[(3S)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(173mg,0.57mmol,经由实例120的步骤a合成),且在25℃下搅拌所得混合物12小时。用EtOAc(50mL)稀释混合物。混合物用H_2O(30mL×2)、盐水(20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且浓缩,得到残余物。通过硅胶层析(乙酸乙酯/石油醚=0%至100%)纯化残余物,得到呈黄色油状物的(R)-N-[(3S)-1'-[1-(3-甲氧基苯基)-1H-吡唑-3-羰基]-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(126.0mg,57%产率)。LC-MS(ESI+)m/z:507.1(M+H)$^+$。

[1921] 步骤b:将(R)-N-[(3S)-1'-[1-(3-甲氧基苯基)-1H-吡唑-3-羰基]-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(126mg,0.2486mmol)溶解于HCl/MeOH(2mL,4M)中,且在25℃下搅拌1小时。随后浓缩混合物,得到残余物,通过制备型HPLC(HCl)

对其进行纯化,得到呈白色固体状的(1S)-1'-[1-(3-甲氧基苯基)-1H-吡唑-3-羰基]-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-胺盐酸盐(43.2mg,34%产率)。LC-MS(ESI$^+$)m/z:403.1(M+H)$^+$;^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=8.48~8.51(m,4H),7.62~7.64(m,1H),7.40~7.44(m,3H),7.27~7.38(m,3H),6.92~6.98(m,1H),6.79~6.80(m,1H),4.30~4.60(m,3H),3.86(s,3H),3.22~3.40(m,1H),2.99~3.04(m,3H),1.78~1.89(m,2H),1.54~1.65(m,2H)。

[1922] 实例288:(1S)-1'-[1-(3-甲氧基苯基)-1H-吡唑-5-羰基]-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-胺的合成

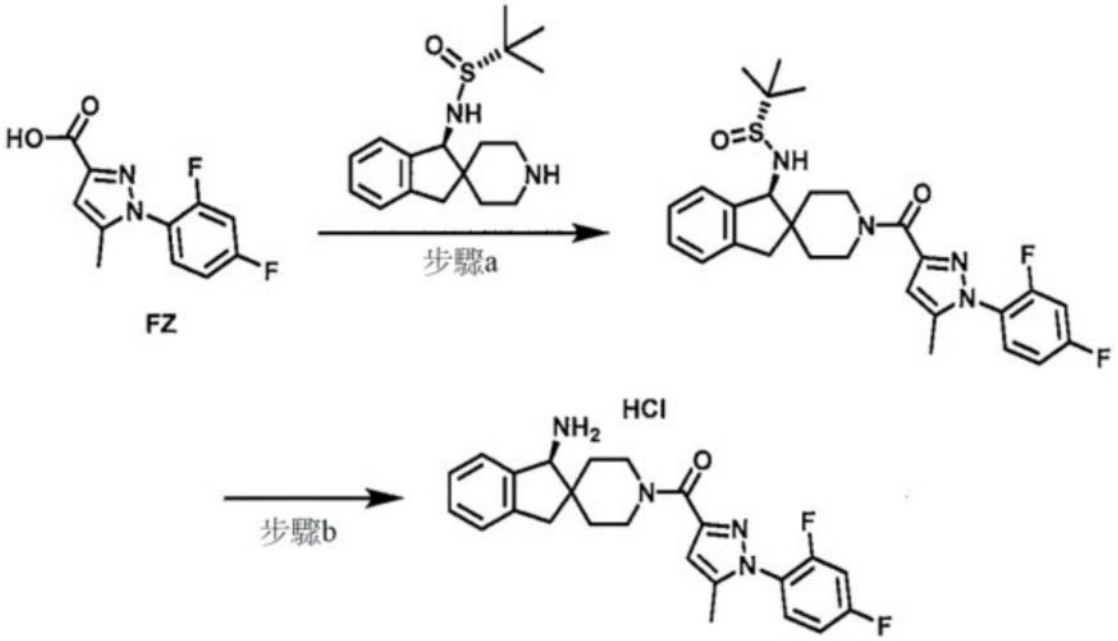
[1923] 

[1924] 步骤a:将化合物1-(3-甲氧基苯基)-1H-吡唑-5-甲酸(28.1mg,0.13mmol,中间物FY)、TEA(90.1μL,0.64mmol)及HATU(73.3mg,0.19mmol)放入DMF(2mL)中。在25℃下搅拌反应混合物1小时。随后添加(R)-N-[(3S)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(51.2mg,0.1673mmol,经由实例120的步骤a合成),且在25℃下搅拌所得混合物12小时。随后用EtOAc(50mL)稀释混合物。混合物用H_2O(30mL×2)、盐水(20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且浓缩,得到残余物。通过制备型TLC(乙酸乙酯:石油醚=1:0)纯化残余物,得到呈黄色油状物的(R)-N-[(3S)-1'-[1-(3-甲氧基苯基)-1H-吡唑-5-羰基]-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(37.0mg,57%产率)。LC-MS(ESI+)m/z:507.1(M+H)$^+$。

[1925] 步骤b:将N-[(1S)-1′-[1-(3-甲氧基苯基)-1H-吡唑-5-羰基]-1,3-二氢螺[茚-2,4′-哌啶]-1-基]胺基甲酸叔丁酯(37.0mg,73.6μmol)于HCl/MeOH(5mL,4M)中的溶液在25℃下搅拌1小时。随后减压浓缩反应混合物且通过制备型HPLC(NH_3·H_2O)对其进行纯化,得到呈白色固体状的(1S)-1'-[1-(3-甲氧基苯基)-1H-吡唑-5-羰基]-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-胺(14.7mg,50%产率)。LC-MS(ESI$^+$)m/z:403.2(M+H)$^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=7.76~7.78(m,1H),7.41~7.46(m,1H),7.26~7.29(m,1H),7.14~7.18(m,3H),6.99~7.07(m,3H),6.64~6.67(m,1H),4.17~4.24(m,1H),3.72~3.80(m,4H),2.99~3.17(m,3H),2.89~2.96(m,1H),2.52~2.56(m,1H),1.44~1.63(m,2H),1.19~1.32(m,1H),0.82~1.10(m,1H)。

[1926] 实例289:(1S)-1'-[1-(2,4-二氟苯基)-5-甲基-1H-吡唑-3-羰基]-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-胺的合成

[1927]

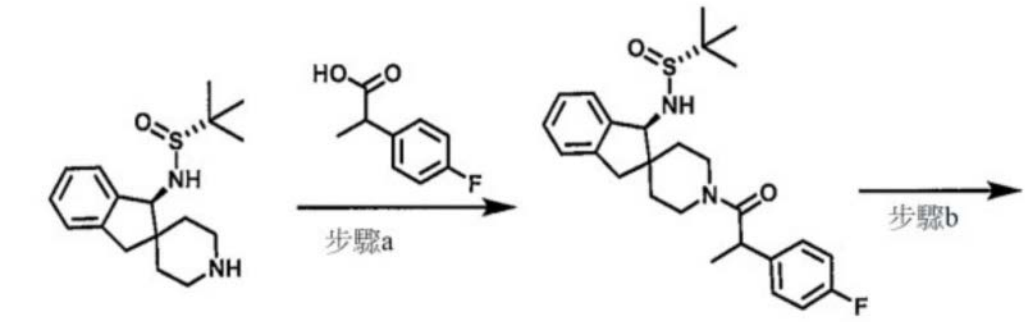


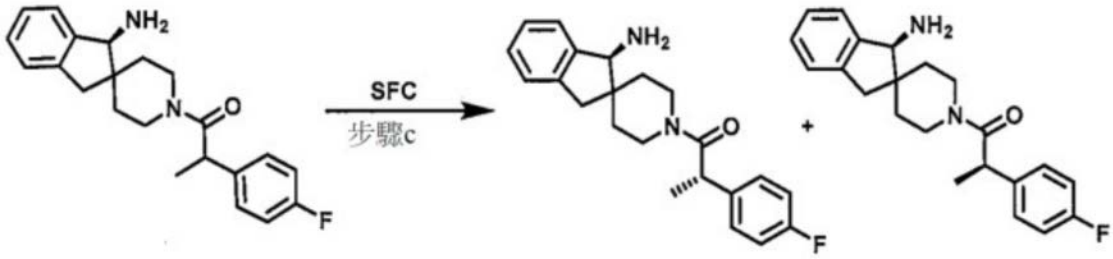
[1928] 步骤a:将1-(2,4-二氟苯基)-5-甲基-1H-吡唑-3-甲酸(140.0mg,587.0μmol,中间物FZ)、(R)-N-[(1S)-1,3-二氢螺[茚-2,4′-哌啶]-1-基]-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(307.0mg,704.0μmol,经由实例120的步骤a合成)、HATU(334.0mg,880.0μmol)及TEA(242.0μL,1.8mmol)于DMF(10.0mL)中的混合物在20℃下搅拌12小时。混合物用乙酸乙酯(50.0mL)稀释且用H_2O(30.0mL×2)洗涤。有机相用盐水(15.0mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且真空浓缩,得到残余物。通过硅胶层析(甲醇/二氯甲烷=0%至10%)纯化残余物,得到呈白色固体状的(R)-N-[(1S)-1'-[1-(2,4-二氟苯基)-5-甲基-1H-吡唑-3-羰基]-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-基]-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(250mg,81%产率)。LC-MS(ESI$^+$)m/z 527.2(M+H)$^+$。

[1929] 步骤b:将(R)-N-[(1S)-1'-[1-(2,4-二氟苯基)-5-甲基-1H-吡唑-3-羰基]-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-基]-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(240.0mg,455.0μmol)于HCl/MeOH(4M,5.0mL)中的混合物在20℃下搅拌0.5小时。随后减压浓缩混合物,得到残余物,通过制备型HPLC(HCl)对其进行纯化,得到呈白色固体状的(1S)-1'-[1-(2,4-二氟苯基)-5-甲基-1H-吡唑-3-羰基]-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-胺盐酸盐(151mg,73%产率)。LC-MS(ESI$^+$)m/z:406.0(M-NH_2)$^+$;^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ7.64-7.17(m,7H),6.60(d,J=4.0Hz,1H),4.64-4.37(m,3H),3.60-3.50(m,1H),3.28-3.15(m,3H),2.25(s,3H),1.91-1.57(m,4H)。

[1930] 实例290及291:(S)-1-((S)-1-胺基-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基)-2-(4-氟苯基)丙-1-酮及(R)-1-((S)-1-胺基-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基)-2-(4-氟苯基)丙-1-酮的合成

[1931]





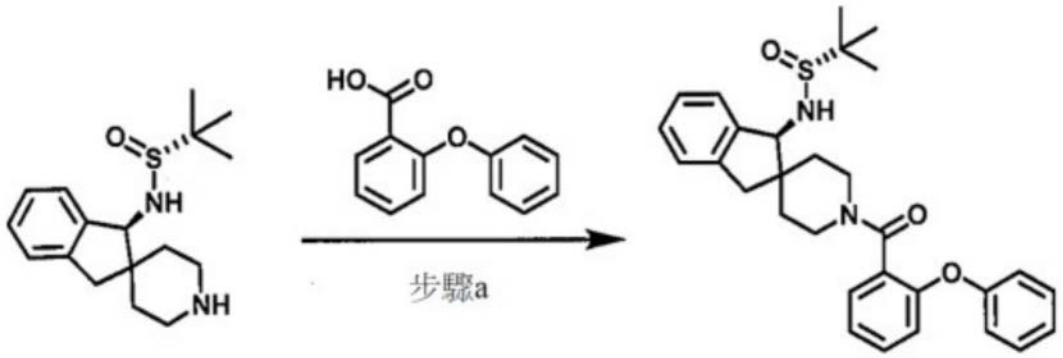
[1932] 步骤a:将(R)-N-[(3S)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(652.0mg,2.13mmol,经由实例120的步骤a合成)、2-(4-氟苯基)丙酸(300.0mg,1.78mmol)、HATU(1.01g,2.67mmol)及TEA(1.24mL,8.90mmol)放入DMF(10mL)中。在25℃下搅拌反应混合物1小时。混合物用EtOAc(100mL)稀释,且混合物用H_2O(30mL×5)、盐水(50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且浓缩,得到残余物。通过快速硅胶层析(乙酸乙酯/石油醚=0%至75%)纯化残余物,得到呈黄色油状物的(R)-N-[(3S)-1'-[2-(4-氟苯基)丙酰基]-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(370mg,46%产率)。LC-MS(ESI$^+$)m/z:457.1$(M+H)^+$。

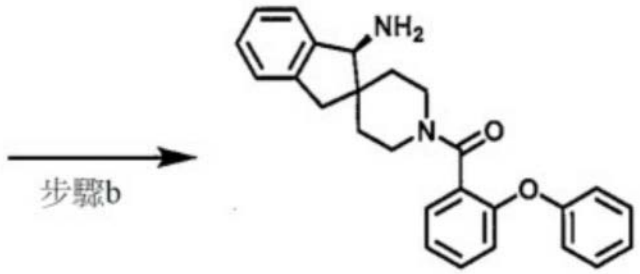
[1933] 步骤b:将(R)-N-[(3S)-1'-[2-(4-氟苯基)丙酰基]-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(180.0mg,394μmol)于HCl/MeOH(5mL,4M)中的混合物在25℃下搅拌0.5小时。随后浓缩经合并的反应混合物,得到残余物。将残余物溶解于MeOH(5.00mL)中,且用固体Na_2CO_3将反应混合物调整至pH=8至9。过滤混合物且浓缩滤液,得到呈白色固体状的1-[(3S)-3-胺基-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基]-2-(4-氟苯基)丙-1-酮(110mg,80%产率)。LC-MS(ESI$^+$)m/z:336.0$(M-NH_2)^+$。

[1934] 步骤c:通过手性SFC(DAICEL CHIRALPAK AD(250mm×30mm,10μm);移动相:45% $NH_3 \cdot H_2O$/IPA/CO_2;流动速率:80mL/min)分离1-((S)-1-胺基-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基)-2-(4-氟苯基)丙-1-酮(110mg,312μmol),得到呈白色固体状的(S)-1-((S)-1-胺基-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基)-2-(4-氟苯基)丙-1-酮(37.8mg,107μmol,35%产率,R_t=4.004分钟)(LC-MS(ESI$^+$)m/z:336.0$(M-NH_2)^+$;^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ7.39-7.27(m,3H),7.18(m,3H),7.12-7.03(m,2H),4.44-4.24(m,1H),4.15(m,1H),3.98-3.68(m,2H),3.44-3.34(m,1H),3.16-2.94(m,2H),2.81-2.60(m,1H),1.78-1.63(m,1H),1.51(s,1H),1.40(m,5H);SFC:e.e.=100%,R_t=3.988分钟)以及呈白色固体状的(R)-1-((S)-1-胺基-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-基)-2-(4-氟苯基)丙-1-酮(40.9mg,116μmol,38%产率,R_t=4.926分钟)(LC-MS(ESI$^+$)m/z:336.0$(M-NH_2)^+$;7.40-7.24(m,3H),7.17(s,3H),7.12-7.01(m,2H),4.45-4.25(m,1H),4.16(m,1H),3.95-3.78(m,2H),3.39-3.33(m,1H),3.11-2.97(m,2H),2.79-2.54(m,1H),1.84-1.20(m,7H);SFC:e.e.=99.5%,R_t=4.898分钟)。管

柱:Chiralpak AD-3100×4.6mm I.D.,3μm。移动相:A:CO_2,B:异丙醇(0.05%DEA)。梯度:5%至40%B持续4分钟,且在40%保持2.5分钟,随后5%B保持1.5分钟。流动速率:2.8mL/min。管柱温度:35℃。任意指定非对映异构体的绝对构型。

[1935] 实例292:(3S)-1'-(2-苯氧基苯甲酰基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-胺的合成

[1936] 



[1937] 步骤a:将(R)-N-[(3S)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(171.0mg,559μmol,经由实例120的步骤a合成)、2-苯氧基苯甲酸(100.0mg,466μmol,CAS编号2243-42-7)、HATU(265.0mg,699μmol)及TEA(325μL,2.3mmol)放入DMF(10.00mL)中。在25℃下搅拌反应混合物12小时。混合物用EtOAc(100mL)稀释,且用H_2O(30mL×5)、盐水(50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且浓缩,得到残余物。通过快速硅胶层析(乙酸乙酯/石油醚=0%至75%)纯化残余物,得到呈黄色油状物的(R)-2-甲基-N-[(3S)-1'-(2-苯氧基苯甲酰基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]丙烷-2-亚磺酰胺(190.0mg,81%产率)。LC-MS(ESI^+)m/z:525.1$(M+Na)^+$。

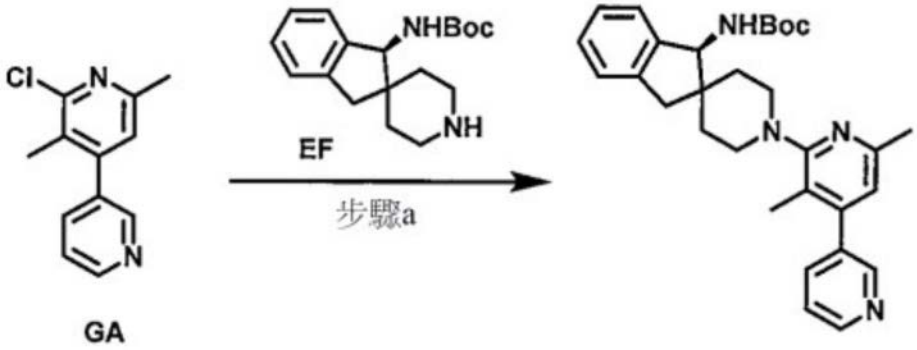
[1938] 步骤b:将(R)-2-甲基-N-[(3S)-1'-(2-苯氧基苯甲酰基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]丙烷-2-亚磺酰胺(188.0mg,374μmol)于HCl/MeOH(5.00mL,4M)中的混合物在25℃下搅拌0.5小时。浓缩反应混合物,得到残余物。通过制备型HPLC(HCl)纯化残余物,得到呈白色固体状的(3S)-1'-(2-苯氧基苯甲酰基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-胺盐酸盐(63.2mg,39%产率)。LC-MS(ESI^+)m/z:399.1$(M+H)^+$;^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.71-8.38(m,3H),7.64-7.56(m,1H),7.48-7.15(m,9H),7.10-7.00(m,2H),6.90(br d,J=8.0Hz,1H),4.47-4.02(m,2H),3.54-3.45(m,1H),3.33-3.09(m,3H),3.05-2.83(m,1H),1.94-1.60(m,2H),1.57-1.26(m,2H)。

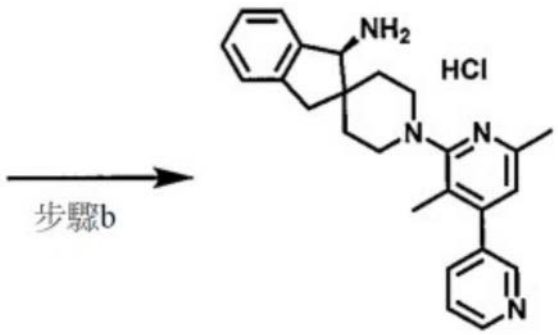
[1939] 实例293:(S)-1'-(5-甲基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-2-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-胺的合成

[1940] 

[1941] 步骤a:将(1'-(5-甲基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-2-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-基)胺基甲酸(S)-叔丁酯(100.0mg,181.0μmol,经由中间物FH的步骤a至b合成)于HCl/MeOH(4M,10.0mL)中的混合物在20℃下搅拌1小时。减压浓缩混合物,得到残余物。通过制备型HPLC(HCl)纯化残余物,得到呈白色固体状的(S)-1'-(5-甲基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-2-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-胺盐酸盐(20.6mg,30%产率)。LC-MS(ESI$^+$)m/z:339.0(M+H)$^+$;^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4):δ7.55(d,J=7.6Hz,1H),7.44-7.35(m,4H),4.49(s,1H),4.05-4.00(m,1H),3.91-3.86(m,1H),3.64-3.54(m,2H),3.27-3.18(m,2H),2.49(d,J=1.2Hz,3H),2.08-1.84(m,3H),1.75-1.69(m,1H)。

[1942] 实例294:(3S)-1'-{3',6'-二甲基-[3,4'-联吡啶]-2'-基}-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-胺的合成

[1943] 

[1944] 

[1945] 步骤a:在甲苯(6mL)中添加2'-氯-3',6'-二甲基-3,4'-联吡啶(190.0mg,0.9mmol,中间物GA)、N-[(3S)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(338.0mg,1.1mmol,中间物EF)、RuPhos-Pd-G4(73.8mg,0.08mmol,CAS编号1599466-85-9)、RuPhos(81.0mg,0.2mmol,CAS编号787618-22-8)、Cs_2CO_3(852.0mg,2.6mmol)及NaI(194.0mg,1.3mmol)的混合物。将反应混合物抽成真空且使用N_2再填充3次,并且在120℃下搅拌反应混合物12小时。随后将反应混合物倾入H_2O(40mL)中且用EtOAc(80mL×2)萃取。经合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且减压浓缩,得到残余物。通过快速硅胶层析(10g,0%至10%的MeOH/DCM)纯化残余物,得到呈棕色油状物的N-[(3S)-1'-

{3',6'-二甲基-[3,4'-联吡啶]-2'-基}-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(134.0mg,0.3mmol,32%产率)。LC-MS(ESI$^+$)m/z:485.1(M+H)$^+$。

[1946] 步骤b:将N-[(3S)-1'-{3',6'-二甲基-[3,4'-联吡啶]-2'-基}-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基]胺基甲酸叔丁酯(120.0mg,0.2mmol)于HCl/MeOH(5mL,4M)中的混合物在15℃下搅拌1小时。随后浓缩混合物且通过制备型HPLC(HCl条件)纯化残余物,得到呈黄色固体状的(3S)-1'-{3',6'-二甲基-[3,4'-联吡啶]-2'-基}-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-胺盐酸盐(44.9mg,0.11mmol,43%产率)。LC-MS(ESI$^+$)m/z:385.1(M+H)$^+$;^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD):δ9.38(m,1H),9.14(d,J=5.6Hz,1H),8.98(d,J=8.0Hz,1H),8.35(t,J=6.4Hz,1H),7.59-7.54(m,1H),7.42-7.28(m,4H),4.56(s,1H),4.00-3.82(m,2H),3.57-3.47(m,2H),3.25-3.19(m,2H),2.70(s,3H),2.32(s,3H),2.14-1.72(m,4H)。

[1947] SHP2异位抑制分析.

[1948] SHP2经由将双酪胺酰基磷酸化肽结合至其Src同源2(SH2)域而异位活化。后一活化步骤引起SHP2的自身抑制界面释放,其又使得SHP2蛋白酪胺酸磷酸酶(PTP)具有活性且可用于基质识别及反应催化。使用瞬时荧光分析格式的代替基质DiFMUP监控SHP2的催化活性。

[1949] 更具体而言,使用50μl的最终反应体积及以下分析缓冲液条件,在平底、低凸缘、非结合表面的96孔黑色聚苯乙烯培养盘(Corning,目录号3575)中,在室温下再进行磷酸酶反应:60mM HEPES,pH 7.2,75mM NaCl,75mM KCl,1mM EDTA,0.005%Brij-35,5mM DTT。

[1950] 使用如下分析监测本发明化合物(浓度自0.003μM变化至100μM)对SHP2的抑制,其中将0.25nM SHP2与0.5μM肽IRS1_pY1172(dPEG8)pY1222(序列:H2N-LN(pY)IDLDLV(dPEG8)LST(pY)ASINFQK-酰胺)一起培育。在25℃下培育30至60分钟之后,向反应物中添加代替基质DiFMUP(Invitrogen,目录号D6567,100μM最终),且使用微板读取器(PolarStar,BMG),在355nm激发及460nm放射下持续监测10分钟内DiFMUP至6,8-二氟-7-羟基-4-甲基香豆素(DiFMU)的转化。使用与基于对照的标准化拟合的标准化IC_{50}回归曲线来分析抑制剂量反应曲线。

[1951] SHP2异位抑制分析的结果描绘于下表中。表示为"A"的化合物具有小于或等于50nM的IC_{50}值;表示为"B"的化合物具有大于50nM但小于或等于1μM的IC_{50}值;表示为"C"的化合物具有大于1μM但小于或等于10μM的IC_{50}值;且表示为"D"的化合物具有大于10μM的IC_{50}值。

[1952] 表2.SHP2异位抑制分析的结果。

[1953]

实例	SHP2 IC_{50}
1	A
2	A
3	A
4	A
5	A
6	A
7	A
8	A
9	A
10	A
11	A
12	A
13	A
14	A
15	B
16	C
17	A
18	A
19	B
20	A
21	A

[1954]

22	A
23	C
24	A
25	A
26	A
27	A
28	A
29	A
30	A
31	A
32	A
33	A
34	A
35	A
36	A
37	A
38	A
39	A
40	D
41	A
42	A
43	A
44	A
45	A
46	A
47	A
48	A
49	A
50	A
51	A
52	A
53	A
54	A
55	A
56	A
57	A
58	A
59	A
60	A
61	A
62	A
63	B
64	A
65	A
66	B
67	A
68	A
69	A
70	B
71	A
72	A
73	A
74	A
75	A
76	A
77	A
78	A
79	A
80	A
80	A
81	A
82	A
84	A
84	A
86	A
87	A
88	A
89	A
90	B
91	C
92	A
93	A
94	A
95	A
96	A
97	B
98	B
99	A
100	B
101	B
102	A
103	A
104	A
105	A
106	A
107	A
108	A
109	A
110	A
111	A
112	A
113	A
114	A
115	A
116	C
117	A

[1955]

118	A
119	A
120	A
121	A
122	A
123	A
124	A
125	A
126	A
127	B
128	A
129	A
130	A
131	A
132	A
133	A
134	A
135	A
136	A
137	A
138	A
139	A
140	A
141	A
142	A
143	A
144	A
145	A
146	A
147	A
148	A
149	A
150	B
151	A
152	A
153	A
154	A
155	A
156	A
157	A
158	A
159	A
160	A
161	A
162	D
163	C
164	A
165	D

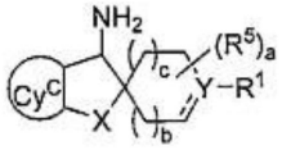
166	A
167	A
168	A
169	C
170	B
171	A
172	C
173	D
174	A
175	C
176	D
177	A
178	D
179	A
180	C
181	C
182	D
183	D
184	B
185	C
186	A
187	A
188	D
189	A
190	A
191	C
192	C
193	A
194	A
195	A
196	A
197	A
198	D
199	A
200	A
201	A
202	A
203	A
204	A
205	B
206	A
207	C
208	C
209	C
210	D
211	B
212	A
213	B

[1956]

214	A
215	A
216	B
217	A
218	A
219	A
220	A
221	A
222	A
223	A
224	B
225	D
226	A
227	D
228	D
229	A
230	C
231	D
232	A
233	A
234	A
235	D
236	A
237	A
238	A
239	B
240	A
241	A
242	A
243	B
244	A
245	C
246	D
247	C
248	A
249	A
250	A
251	D
252	A
253	A
254	D
255	A
256	A
257	A
258	A
259	A
260	D
261	A
262	B
263	A
264	A
265	A
266	A
267	A
268	A
269	A
270	C
271	A
272	A
273	A
274	C
275	C
276	A
277	B
278	A
279	A
280	A
281	B
282	A
283	D
284	B
285	A
286	A
287	A
288	D
289	A
290	A
291	D
292	D
293	A
294	A

[1957] 本发明涉及如下方面：

[1958] 1.式X化合物；

[1959] 

X

[1960] 或其医药学上可接受的盐,其中;

[1961] X为-CH_2-、-CH(R^X)-、-C(R^X)$_2$-、-C(O)-、-NH-、-N(R^X)-或-O-;

[1962] Y为C、CH、C(R^Y)或N;

[1963] 当Y为CH、C(R^Y)或N时,---为单键;或当Y为C时,---为双键;

[1964] R^1为L^1-Cy^B-L^2-R^2;

[1965] Cy^B为苯基;具有1至4个独立地选自氮、氧及硫的杂原子的单环5元至6元杂芳基;或具有1至5个独立地选自氮、氧及硫的杂原子的双环8元至10元杂芳基;其中Cy^B经m个R^3取代;

[1966] Cy^C为苯并基团;具有1至4个独立地选自氮、氧及硫的杂原子的5元至6元杂芳基并基团;3元至7元饱和或部分不饱和环脂族稠合基团;或具有1至2个独立地选自氮、氧及硫的杂原子的3元至7元饱和或部分不饱和杂环基团;其中在Cy^C为杂环基团或杂芳基并基团时,所述杂原子可出现在Cy^C内的任何位置处;且其中在每一情况下Cy^C经n个R^4取代;

[1967] L^1为共价键或-C(O)-;

[1968] L^2为共价键或C_{1-4}二价饱和或不饱和的直链或支链烃链,其中该链的一个或两个亚甲基单元视情况且独立地经以下替换:-CH(R^L)-、-C(R^L)$_2$-、C_{3-5}亚环烷基、-N(R)-、-N(R)C(O)-、-C(O)N(R)-、-N(R)S(O)$_2$-、-S(O)$_2$N(R)-、-O-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-S-、-S(O)-或-S(O)$_2$-;

[1969] R^2为氢、R^A或R^B,且在R^2为R^B时,R^2经q个R^C取代;

[1970] R^3、R^4、R^X、R^Y及R^L在每种情况下独立地为R^A或R^B且经r个R^C取代;

[1971] R^5在每种情况下独立地为R^A或R^B且经r个R^C取代;或两个R^5与它们的插入原子一起形成3元至6元碳环稠环或具有1至2个独立地选自氮、氧及硫的杂原子的3元至6元杂环稠环;

[1972] R^A在每种情况下独立地为氧代、卤素、-CN、-NO_2、-OR、-SR、-NR_2、-S(O)$_2$R、-S(O)$_2$$NR_2$、-S(O)R、-S(O)$NR_2$、-C(O)R、-C(O)OR、-C(O)$NR_2$、-C(O)N(R)OR、-OC(O)R、-OC(O)NR_2、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R、-N(R)C(O)NR_2、-N(R)C(NR)NR_2、-N(R)S(O)$_2$$NR_2$或-N(R)S(O)$_2$R;

[1973] R^B在每种情况下独立地为C_{1-6}脂族基;苯基;具有1至4个独立地选自氮、氧及硫的杂原子的5元至6元单环杂芳基环;具有1至4个独立地选自氮、氧及硫的杂原子的8元至10元双环杂芳基环;3元至7元饱和或部分不饱和碳环;具有1至2个独立地选自氮、氧及硫的杂原子的3元至7元饱和或部分不饱和单环杂环;或具有1至4个独立地选自氮、氧及硫的杂原子的7元至12元饱和或部分不饱和双环杂环;

[1974] R^C在每种情况下独立地为氧代、卤素、-CN、-NO_2、-OR、-SR、-NR_2、-S(O)$_2$R、-S(O)$_2$$NR_2$、-S(O)R、-S(O)$NR_2$、-OS(O)$_2$F、-C(O)R、-C(O)OR、-C(O)$NR_2$、-C(O)N(R)OR、-OC(O)R、-OC(O)NR_2、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R、-N(R)C(O)NR_2、-N(R)C(NR)NR_2、-N(R)S(O)$_2$$NR_2$、-N(R)S(O)$_2$R或视情况经取代的选自以下的基团:$C_{1-6}$脂族基;苯基;具有1至2个独立地选自氮、氧

及硫的杂原子的3元至7元饱和或部分不饱和杂环基团;及具有1至4个独立地选自氮、氧及硫的杂原子的5元至6元杂芳基环;

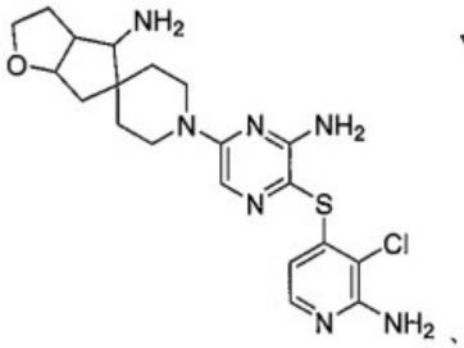
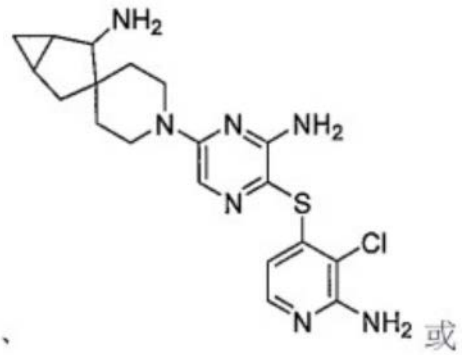
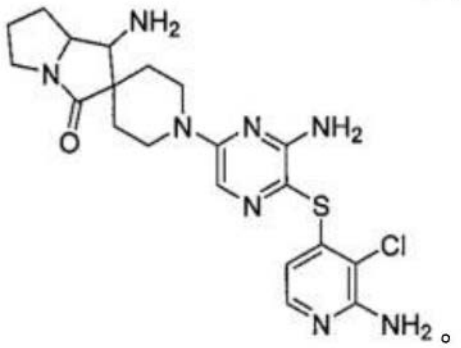
[1975] 各R独立地为氢或视情况经取代的选自以下的基团:C_{1-6}脂族基;苯基;具有1至2个独立地选自氮、氧及硫的杂原子的3元至7元饱和或部分不饱和杂环基;及具有1至4个独立地选自氮、氧及硫的杂原子的5元至6元杂芳基环,或:

[1976] 同一氮上的两个R基团与其插入原子一起形成除该氮以外,具有0至3个独立地选自氮、氧及硫的杂原子的4元至7元饱和或部分不饱和杂芳基环;

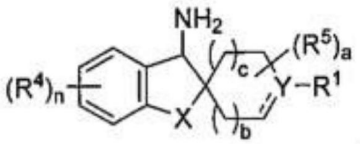
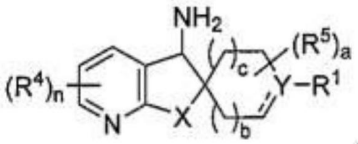
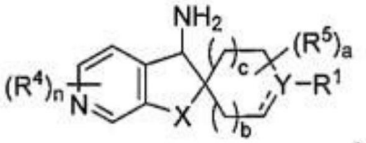
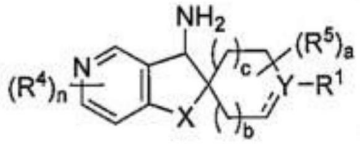
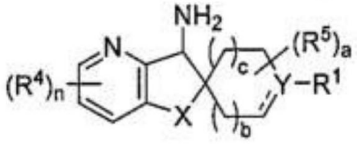
[1977] b及c中的每一个独立地为0或1;且

[1978] a、m、n、q及r中的每一个独立地为0、1、2、3或4;

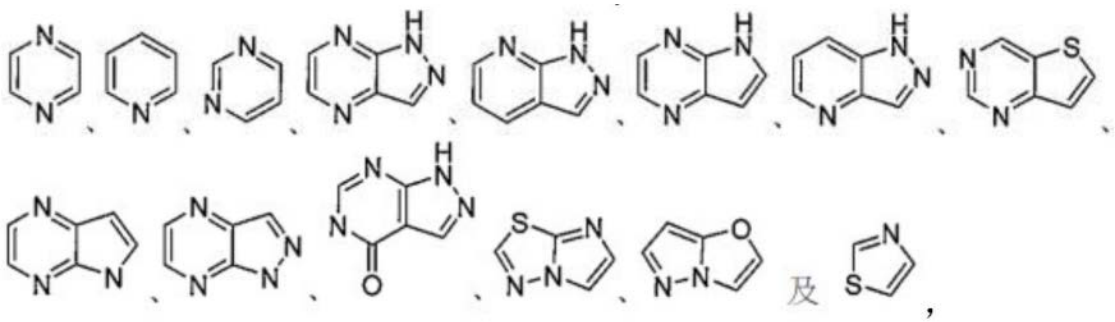
[1979] 其中该化合物不为:

[1980]  、 或  。

[1981] 2.如方面1的化合物或其医药学上可接受的盐,其中该化合物具有下式中的一个:

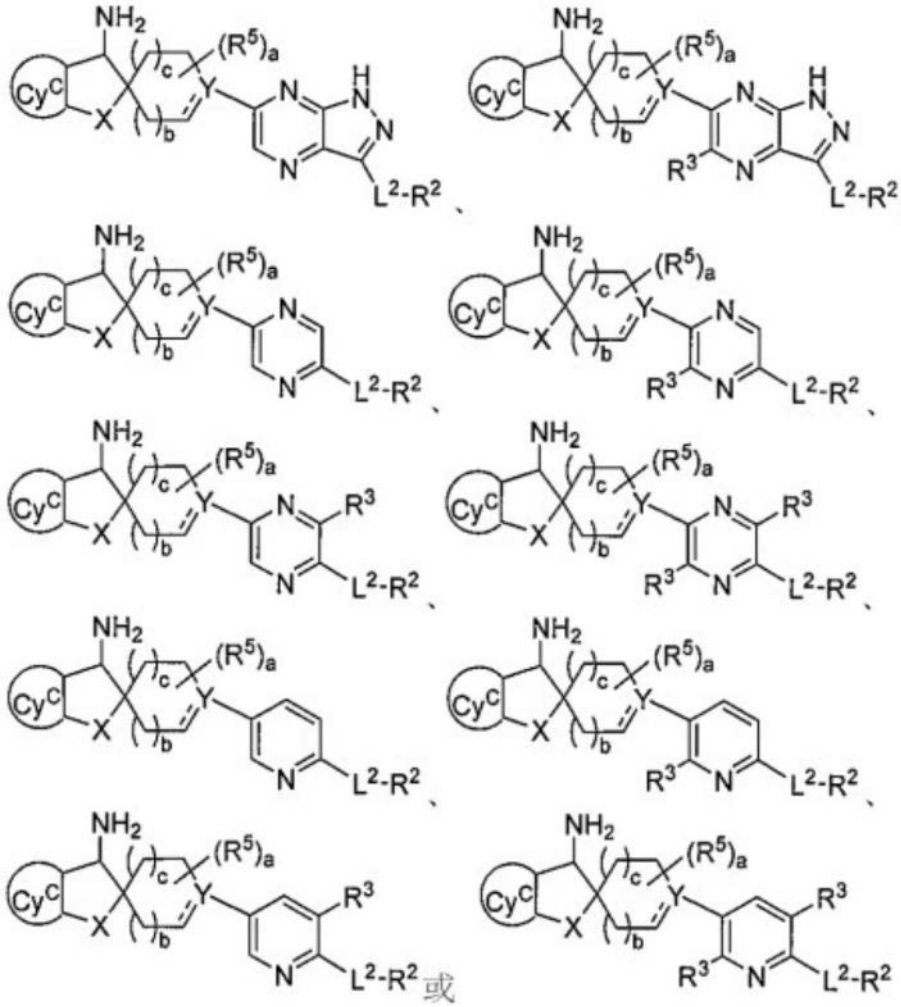
[1982]  、 、 、 或  。

[1983] 3.如方面1的化合物,其中Cy^B选自由以下组成的群组:

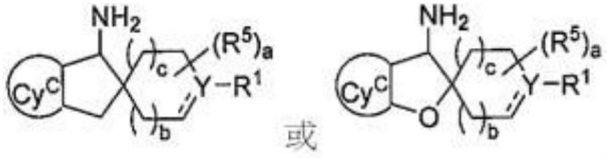
[1984] 

[1985] 其中Cy^B经m个R^3取代。

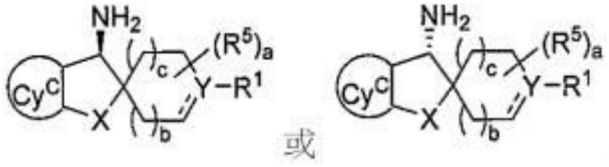
[1986] 4.如方面1的化合物或其医药学上可接受的盐,其中该化合物具有下式中的一个:

[1987] 

[1988] 5.如方面1的化合物或其医药学上可接受的盐,其中该化合物具有下式中的一个:

[1989] 

[1990] 6.如方面1的化合物或其医药学上可接受的盐,其中该化合物具有下式中的一个:

[1991] 

。

[1992] 7.如方面1的化合物或其医药学上可接受的盐,其中该化合物具有下式中的一个:

[1993] 

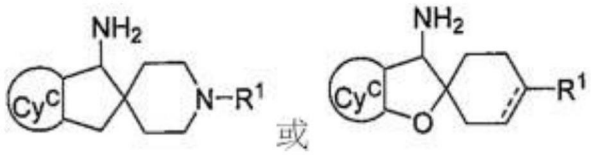
。

[1994] 8.如方面1的化合物或其医药学上可接受的盐,其中该化合物具有下式中的一个:

[1995] 

。

[1996] 9.如方面1的化合物或其医药学上可接受的盐,其中该化合物具有下式中的一个:

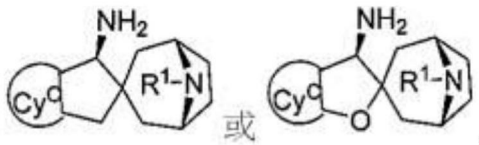
[1997] 

。

[1998] 10.如方面1的化合物或其医药学上可接受的盐,其中变量a为2。

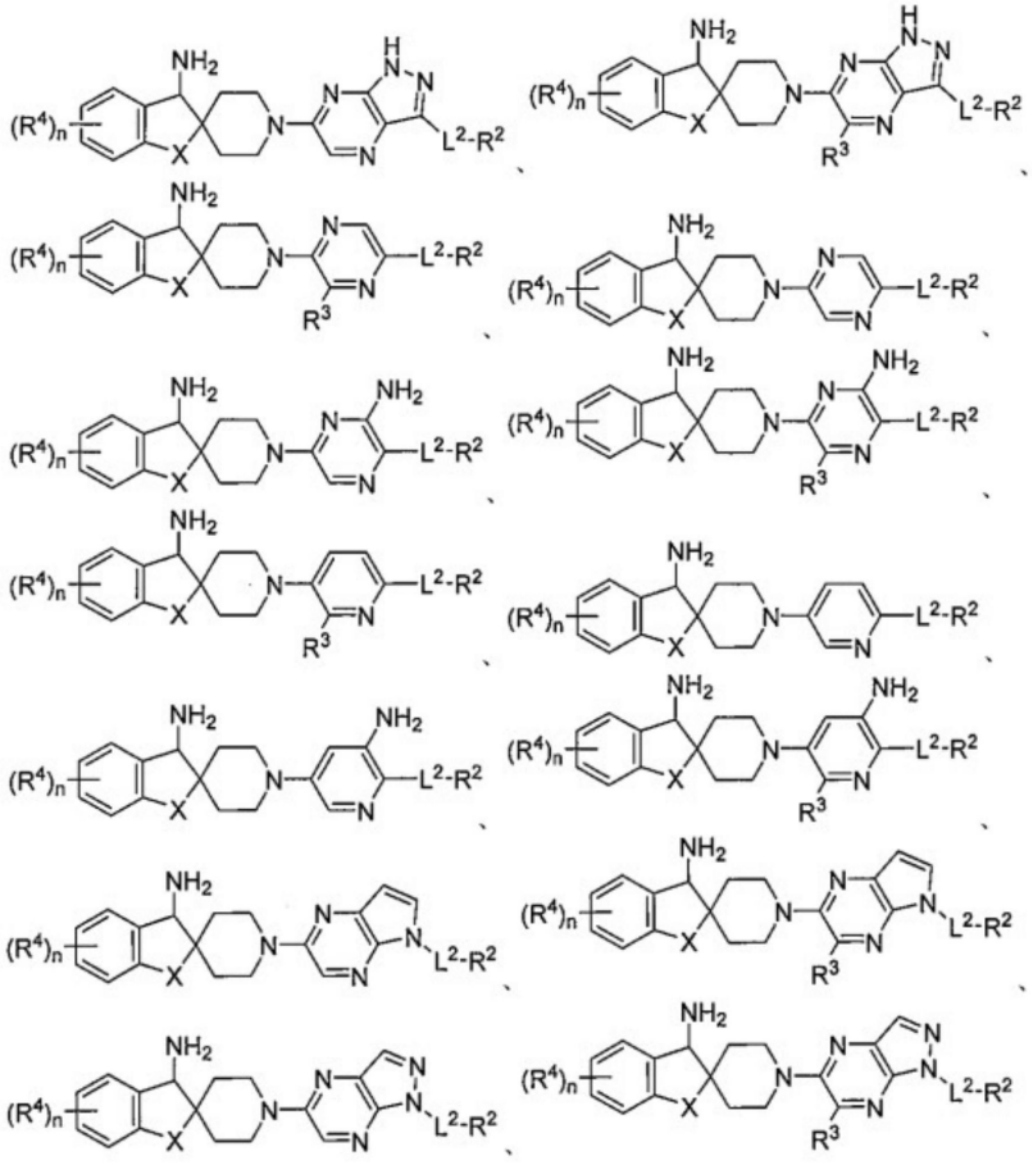
[1999] 11.如方面1的化合物或其医药学上可接受的盐,其中两个R^5与它们的插入原子一起形成3元至6元碳环稠环或具有1至2个独立地选自氮、氧及硫的杂原子的3元至6元杂环稠环。

[2000] 12.如方面11的化合物或其医药学上可接受的盐,该化合物具有下式中的一个:

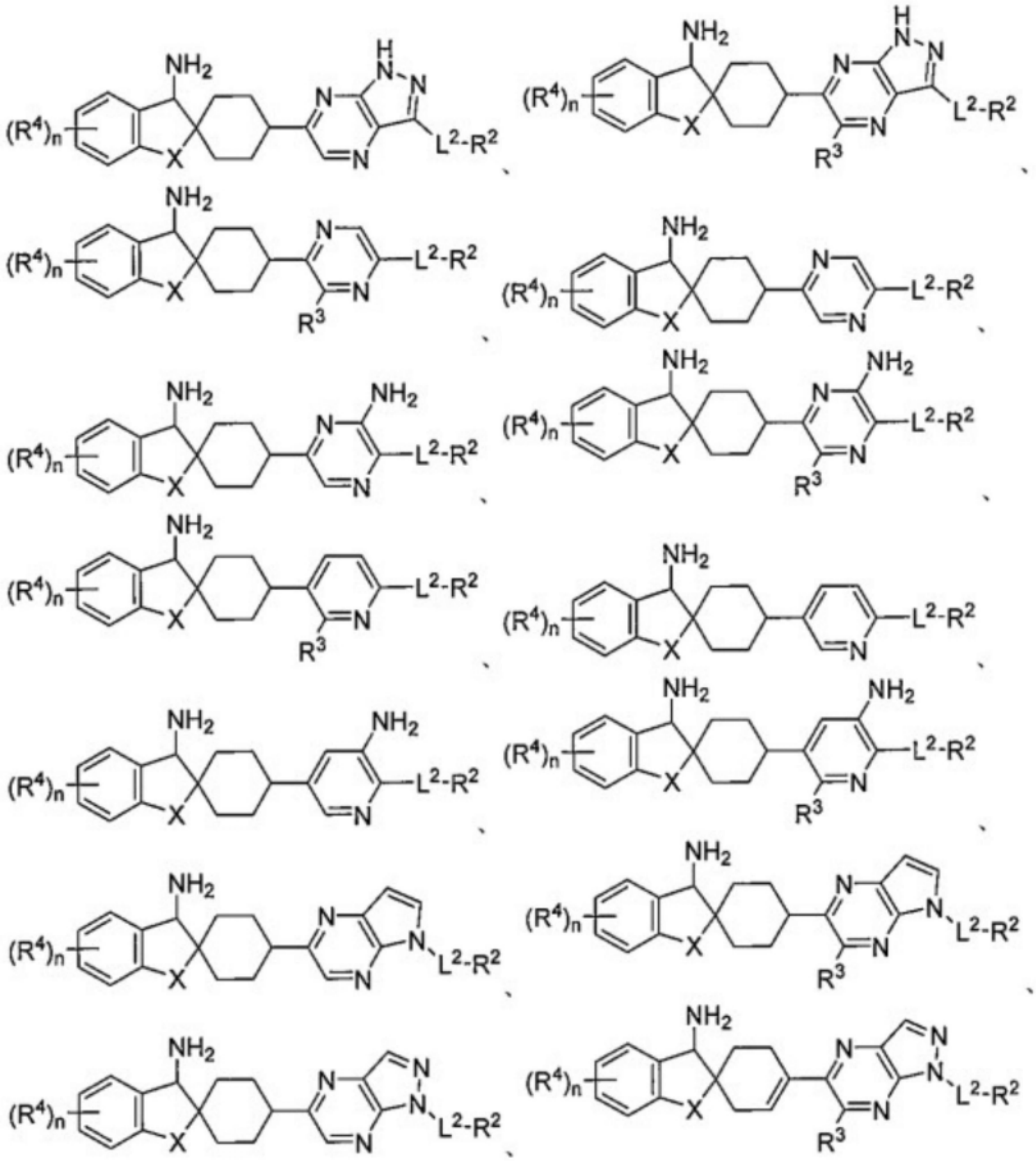
[2001] 

。

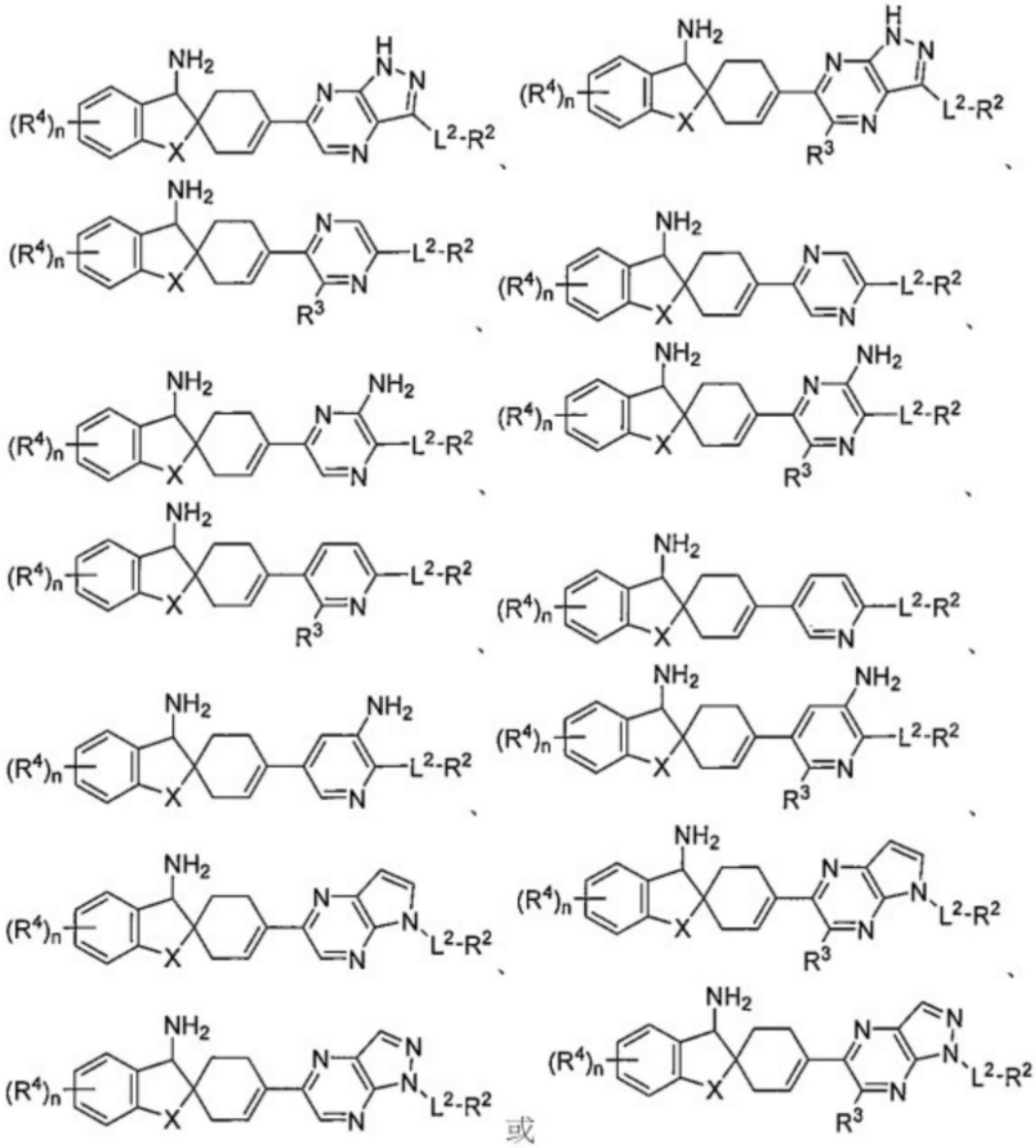
[2002] 13.如方面1的化合物或其医药学上可接受的盐,该化合物具有下式:

[2003] 

[2004] 14.如方面1的化合物或其医药学上可接受的盐,该化合物具有下式:

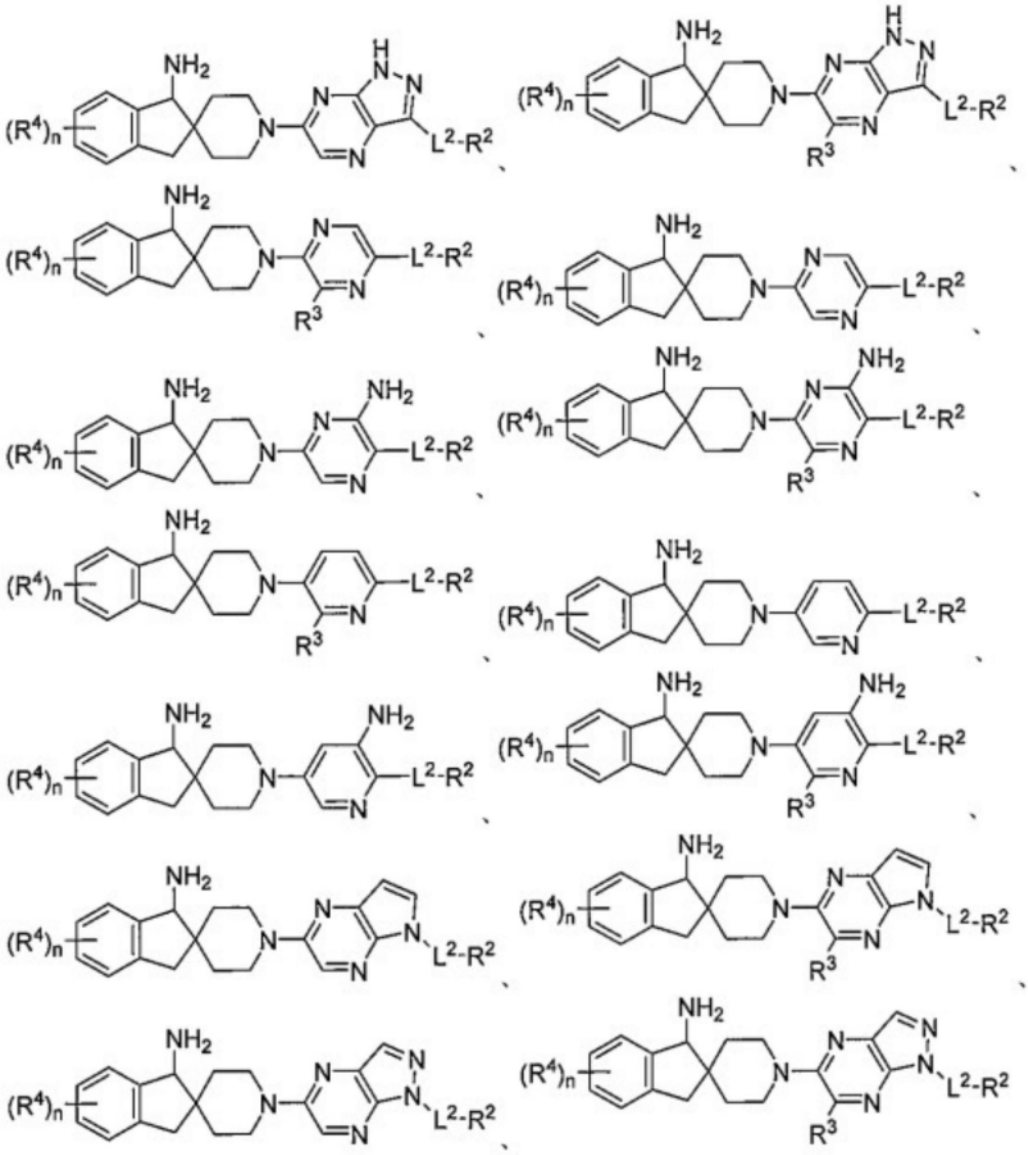
[2005] 

[2006] 15.如方面1的化合物或其医药学上可接受的盐,该化合物具有下式:

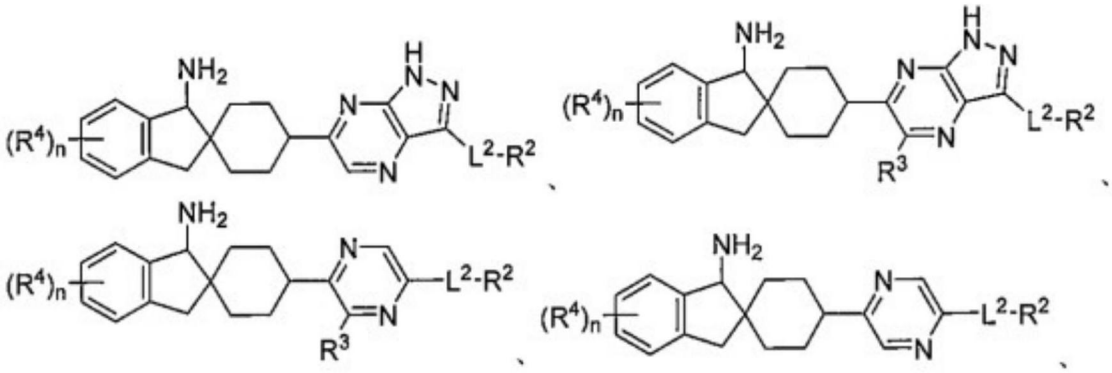
[2007] 

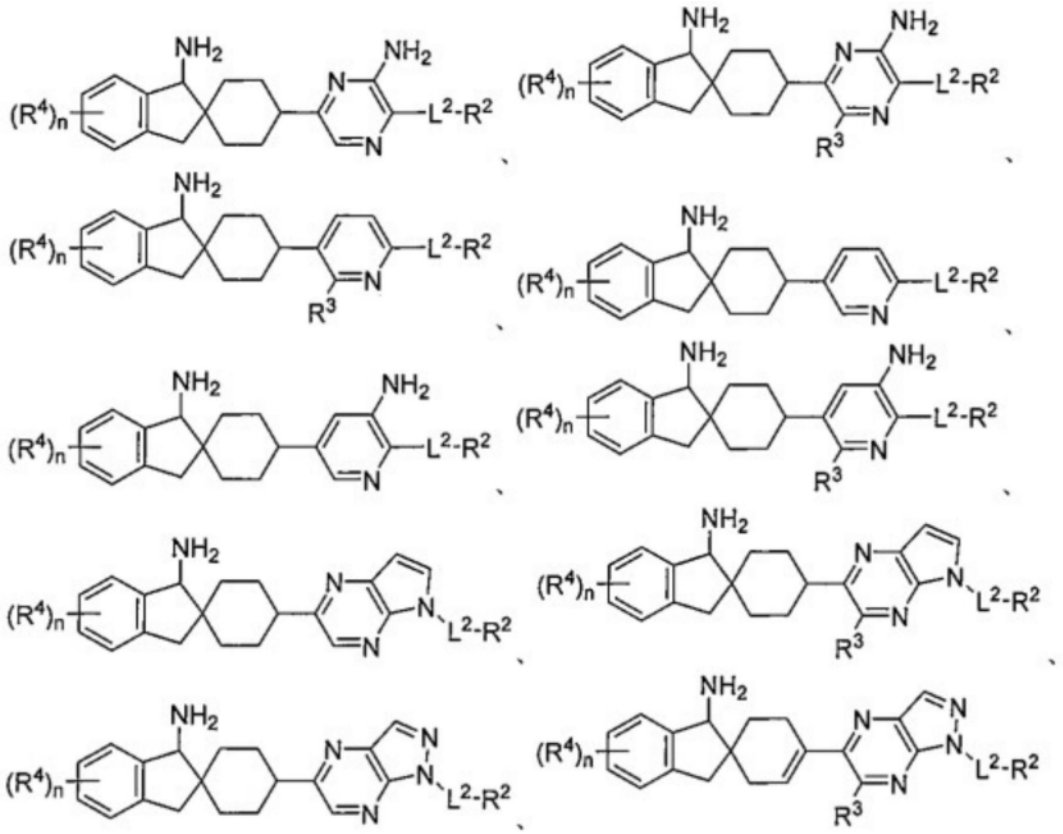
。

[2008] 16.如方面1的化合物或其医药学上可接受的盐,该化合物具有下式:

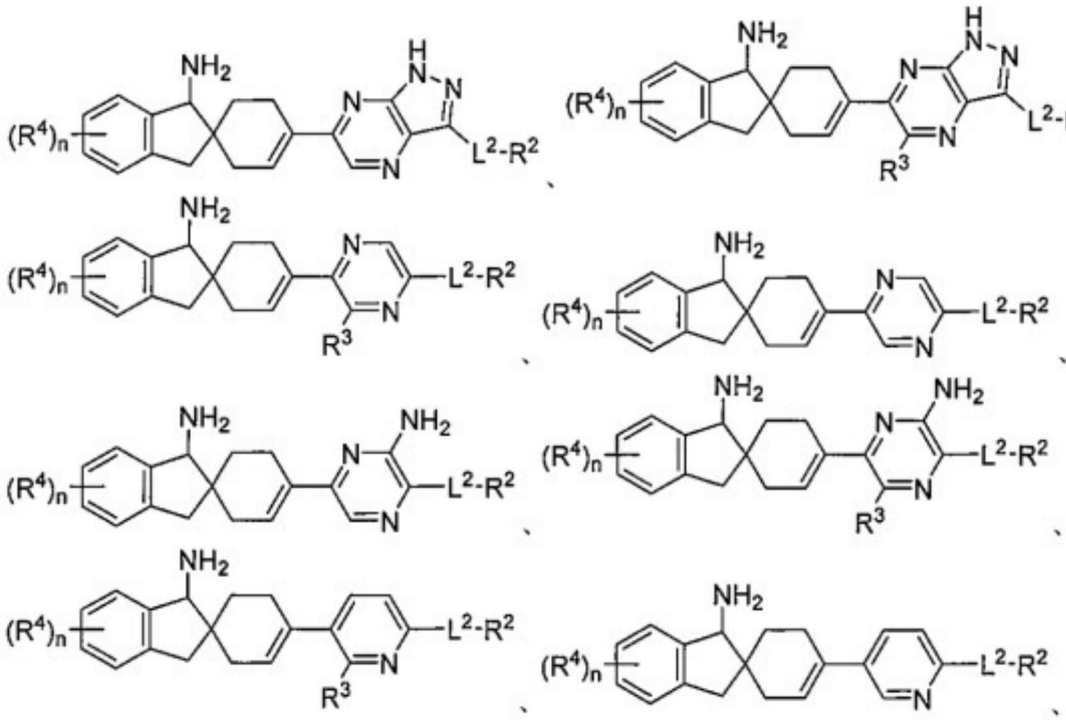
[2009] 

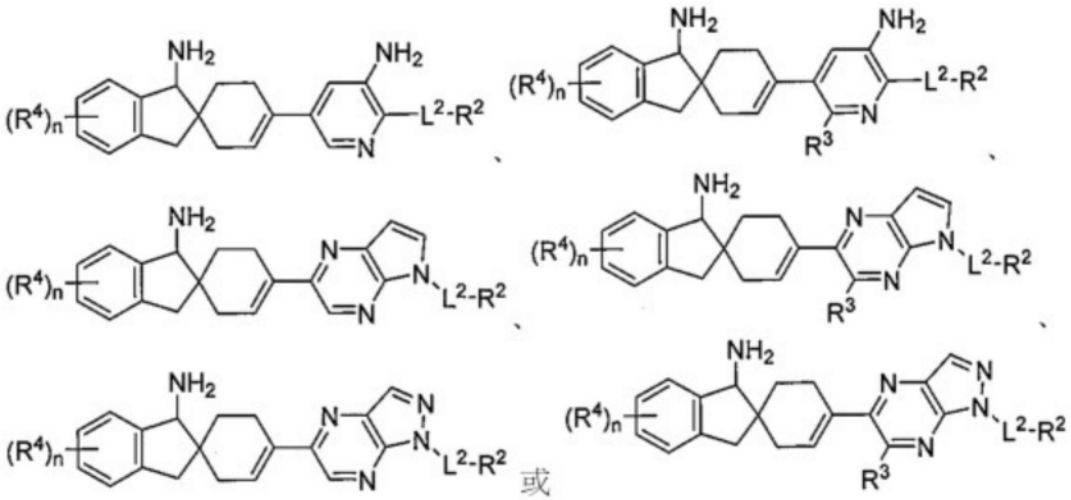
[2010] 17.如方面1的化合物或其医药学上可接受的盐,该化合物具有下式:

[2011] 

[2012] 

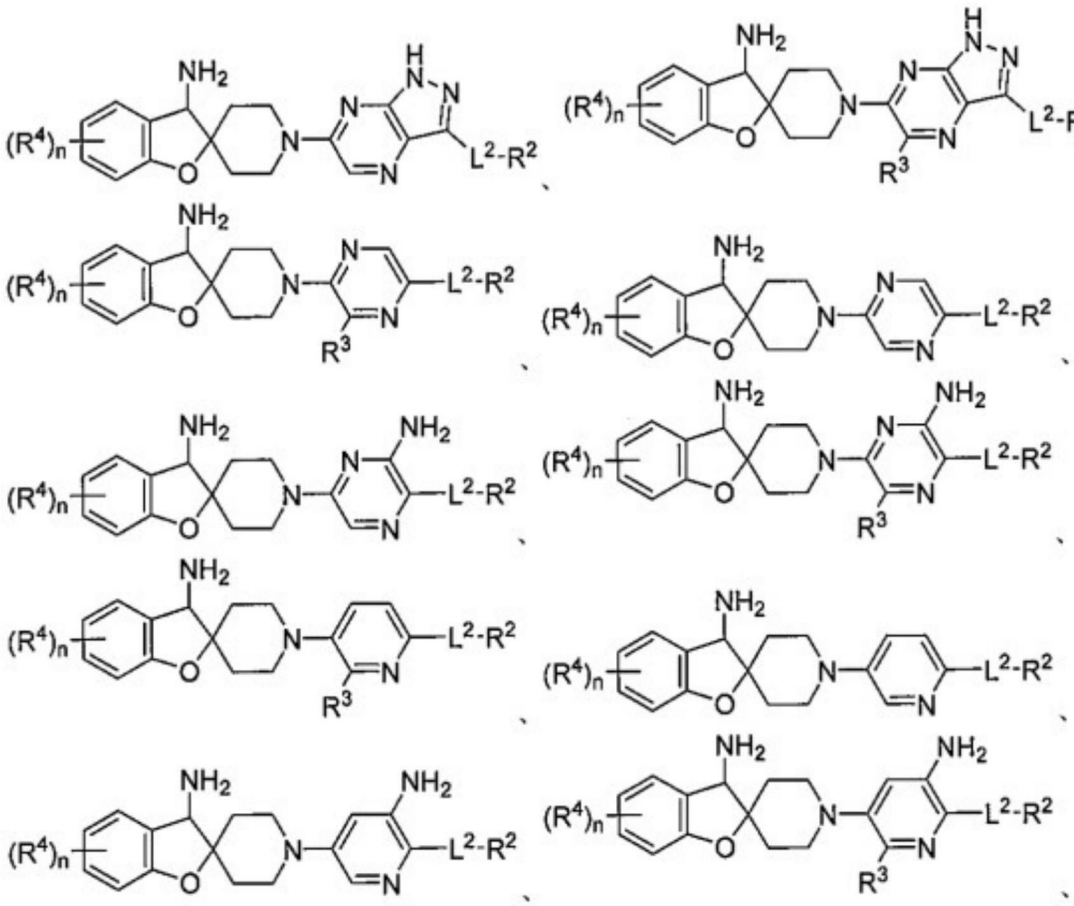
[2013] 18.如方面1的化合物或其医药学上可接受的盐,该化合物具有下式:

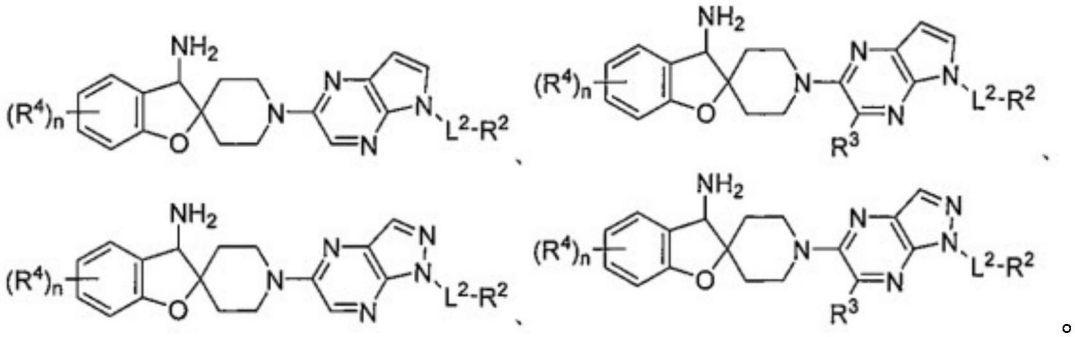
[2014] 

[2015] 

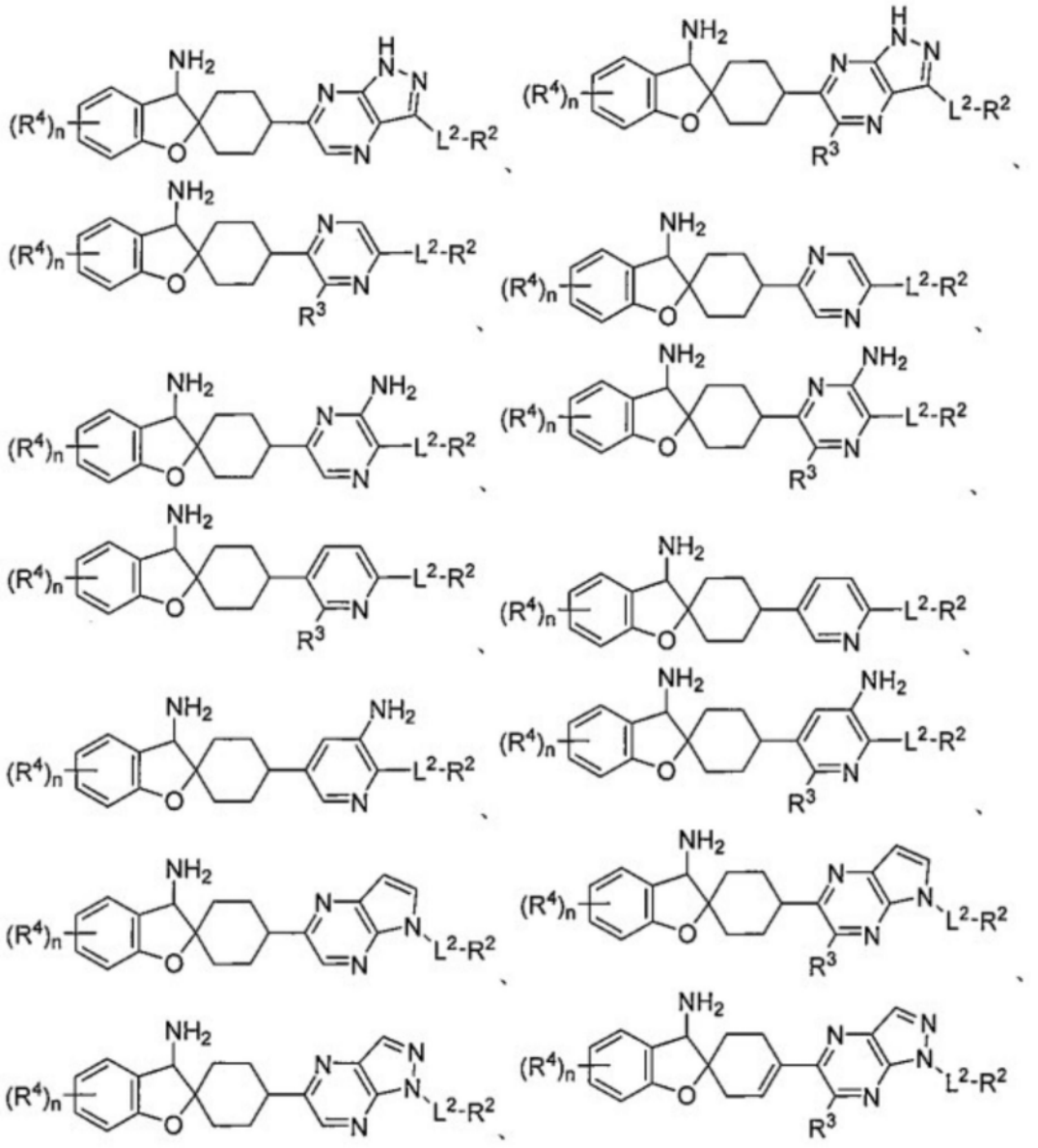
。

[2016] 19.如方面1的化合物或其医药学上可接受的盐,该化合物具有下式:

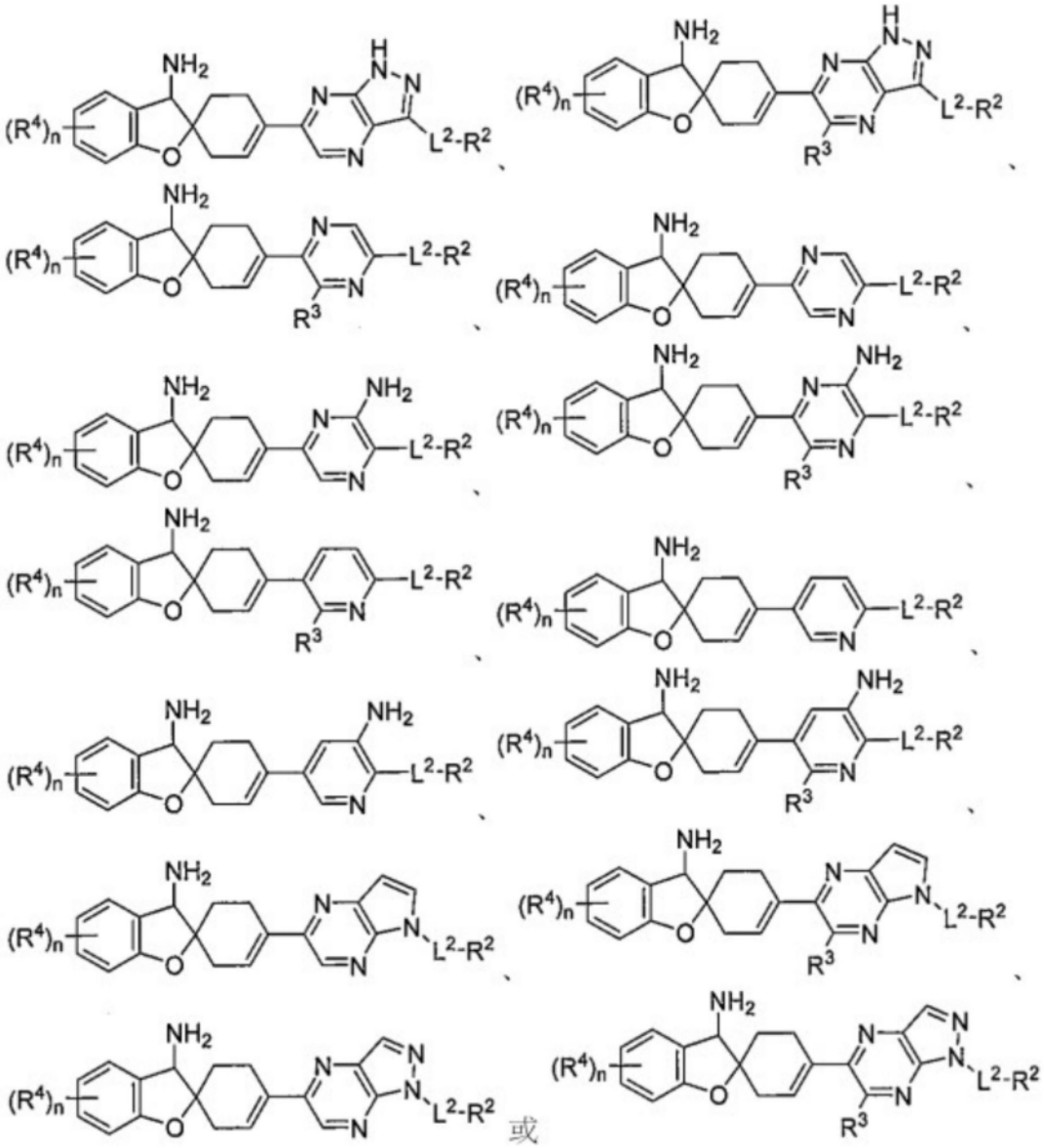
[2017] 

[2018] 

[2019] 20.如方面1的化合物或其医药学上可接受的盐,该化合物具有下式:

[2020] 

[2021] 21.如方面1的化合物或其医药学上可接受的盐,该化合物具有下式:

[2022] 

[2023] 22.如前述方面中任一项的化合物,其中R^3在至少一种情况下为-CH_3、-CHF_2、-CH_2OH、-$CH(CH_3)OH$或环丙基。

[2024] 23.如前述方面中任一项的化合物或其医药学上可接受的盐,其中X为-CH_2-。

[2025] 24.如前述方面中任一项的化合物或其医药学上可接受的盐,其中X为-O-。

[2026] 25.如前述方面中任一项的化合物或其医药学上可接受的盐,其中Cy^C为苯并基团。

[2027] 26.如前述方面中任一项的化合物或其医药学上可接受的盐,其中Cy^C为具有1至4个独立地选自氮、氧及硫的杂原子的5元至6元杂芳基并基团。

[2028] 27.如前述方面中任一项的化合物或其医药学上可接受的盐,其中Y为-N-。

[2029] 28.如前述方面中任一项的化合物或其医药学上可接受的盐,其中Y为-CH_2-。

[2030] 29.如前述方面中任一项的化合物或其医药学上可接受的盐,其中L^1为共价键。

[2031] 30.如前述方面中任一项的化合物或其医药学上可接受的盐,其中L^1为-C(O)-。

[2032] 31.如前述方面中任一项的化合物或其医药学上可接受的盐,其中L^2为共价键。

[2033] 32.如前述方面中任一项的化合物或其医药学上可接受的盐,其中L^2为-S-。

[2034] 33.如前述方面中任一项的化合物或其医药学上可接受的盐,其中L^2为-O-。

[2035] 34.如前述方面中任一项的化合物或其医药学上可接受的盐,其中L^2为-C(O)-。

[2036] 35.如前述方面中任一项的化合物或其医药学上可接受的盐,其中L^2为C_{1-3}脂族基。

[2037] 36.如前述方面中任一项的化合物或其医药学上可接受的盐,其中n为1、2、3或4。

[2038] 37.如前述方面中任一项的化合物或其医药学上可接受的盐,其中n为0。

[2039] 38.如前述方面中任一项的化合物或其医药学上可接受的盐,其中R^4在至少一种情况下为氟。

[2040] 39.如前述方面中任一项的化合物或其医药学上可接受的盐,其中R^2为C_{1-6}脂族基;苯基;具有1至4个独立地选自氮、氧及硫的杂原子的5元至6元单环杂芳基环;具有1至4个独立地选自氮、氧及硫的杂原子的8元至10元双环杂芳基环;3元至7元饱和或部分不饱和碳环;具有1至2个独立地选自氮、氧及硫的杂原子的3元至7元饱和或部分不饱和单环杂环;或具有1至4个独立地选自氮、氧及硫的杂原子的7元至12元饱和或部分不饱和双环杂环;其中R^2经q个R^C取代。

[2041] 40.如前述方面中任一项的化合物或其医药学上可接受的盐,其中R^2为经q个R^C取代的C_{1-6}脂族基。

[2042] 41.如前述方面中任一项的化合物或其医药学上可接受的盐,其中R^2为经q个R^C取代的苯基。

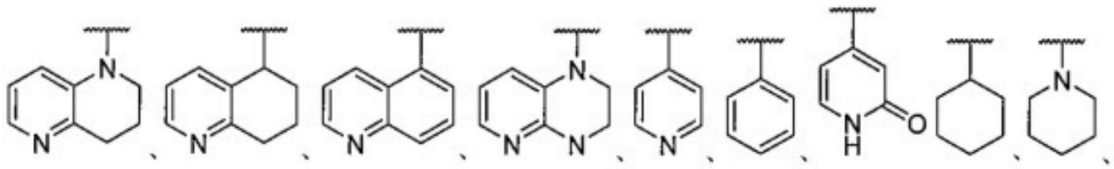
[2043] 42.如前述方面中任一项的化合物或其医药学上可接受的盐,其中R^2为经q个R^C取代的具有1至4个独立地选自氮、氧及硫的杂原子的8元至10元双环杂芳基环;具有1至4个独立地选自氮、氧及硫的杂原子的5元至6元单环杂芳基环。

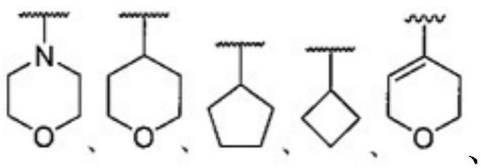
[2044] 43.如前述方面中任一项的化合物或其医药学上可接受的盐,其中R^2为经q个R^C取代的3元至7元饱和或部分不饱和碳环。

[2045] 44.如前述方面中任一项的化合物或其医药学上可接受的盐,其中R^2为经q个R^C取代的具有1至2个独立地选自氮、氧及硫的杂原子的3元至7元饱和或部分不饱和单环杂环。

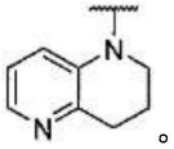
[2046] 45.如前述方面中任一项的化合物或其医药学上可接受的盐,其中R^2为经q个R^C取代的具有1至4个独立地选自氮、氧及硫的杂原子的7元至12元饱和或部分不饱和双环杂环。

[2047] 46.如前述方面中任一项的化合物或其医药学上可接受的盐,其中R^2为:

[2048] 

[2049] 异丙基、乙基或甲基,其各自经q个R^C取代。

[2050] 47.如前述方面中任一项的化合物或其医药学上可接受的盐,其中R^2为:

[2051] 。

[2052] 48.化合物,其选自表1所列的化合物、及其医药学上可接受的盐、立体异构体或立体异构体混合物。

[2053] 49.一种医药组合物,其包含如方面1至48中任一项的化合物及医药学上可接受的载剂。

[2054] 50.一种抑制个体的SHP2磷酸酶活性的方法,包括向有需要的个体给予治疗有效量的如方面1至48中任一项的化合物或如方面49的组合物。

[2055] 51.如方面50的方法,其中进一步包括给予治疗有效量的以下物质:抗体、抗体-药物结合物、免疫调节剂或组蛋白脱乙酰基酶抑制剂。

[2056] 52.如方面50或51的方法,其中所述个体为人类。

[2057] 53.一种治疗个体的病症的方法,包括向有需要的个体给予治疗有效量的如方面1至48中任一项的化合物或如方面49的组合物。

[2058] 54.如方面53的方法,进一步包括给予治疗有效量的以下物质:抗体、抗体-药物结合物、免疫调节剂或组蛋白脱乙酰基酶抑制剂。

[2059] 55.如方面53或54的方法,其中所述病症为努南综合征。

[2060] 56.如方面53或54的方法,其中所述病症为嗜中性白血球减少症。

[2061] 57.如方面53或54的方法,其中所述病症为糖尿病。

[2062] 58.如方面53或54的方法,其中所述病症为神经母细胞瘤。

[2063] 59.如方面53或54的方法,其中所述病症为黑素瘤。

[2064] 60.如方面53或54的方法,其中所述病症为急性骨髓白血病。

[2065] 61.如方面53或54的方法,其中所述病症为青少年白血病。

[2066] 62.如方面53或54的方法,其中所述病症为青少年骨髓单核细胞性白血病。

[2067] 63.如方面53或54的方法,其中所述病症为乳癌。

[2068] 64.如方面53或54的方法,其中所述病症为肺癌。

[2069] 65.如方面53或54的方法,其中所述病症为结肠直肠癌。

[2070] 以引用的方式并入

[2071] 出于所有目的,本文中提及的所有公开案及专利均以全文引用的方式并入本文中,如同各个别公开案或专利特定地且独立地以引用的方式并入。在有冲突的情况下,以本申请案(包括本文中的任何定义)为准。

[2072] 等效物

[2073] 尽管已论述本发明的特定实施例,但以上说明为说明性而非限制性的。熟悉本领域的技术人员在审阅本说明书时将显而易知本发明的许多变化形式。本发明的完整范畴以及其等效物的完整范畴,及说明书,以及此类变化形式,应参照申请专利范围确定。

[2074] 除非另外指示,否则本说明书及申请专利范围中所使用的表达成分数量、反应条件等的所有数字应理解为在所有情况下皆由术语“约”修饰。因此,除非有相反指示,否则本说明书及所附申请专利范围中所阐述的数值参数为近似值,其可视本发明设法获得的所需特性而变化。

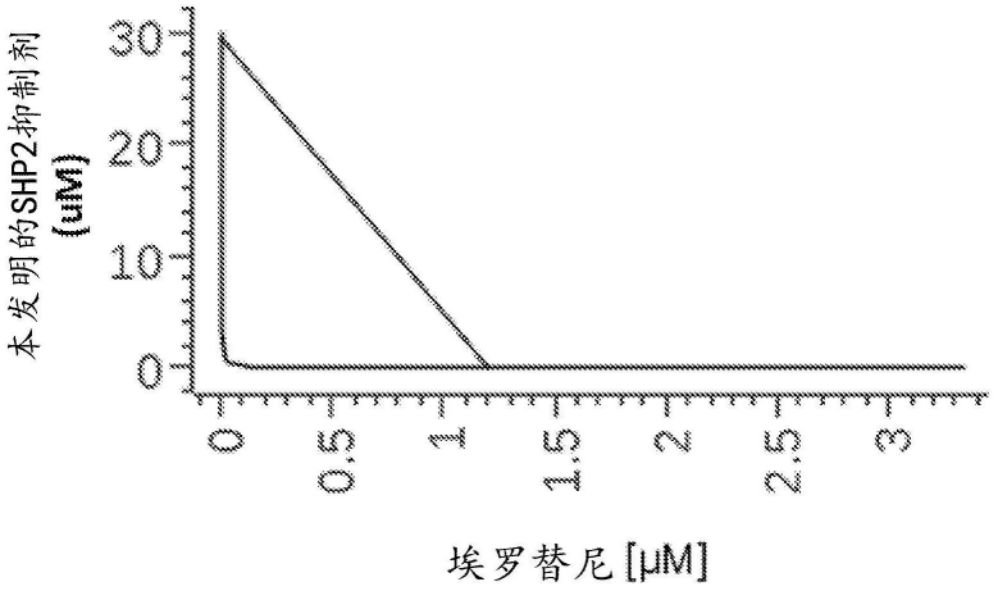

本发明的SHP2抑制剂 (uM)
0
10
20
30
0
0.5
1
1.5
2
2.5
3
埃罗替尼 [μM]

图1A

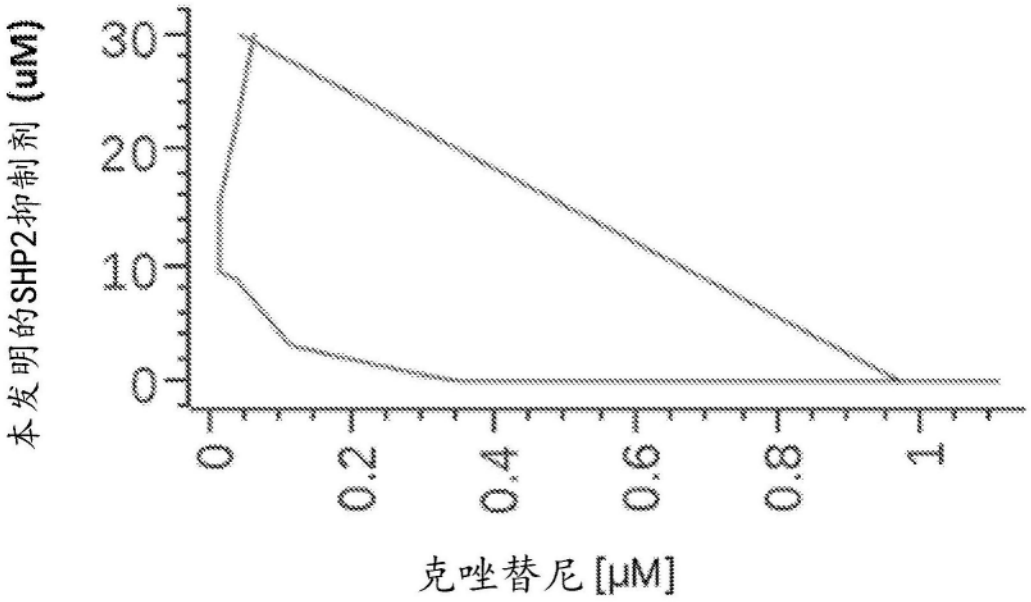

本发明的SHP2抑制剂 (uM)
0
10
20
30
0
0.2
0.4
0.6
0.8
1
克唑替尼 [μM]

图1B

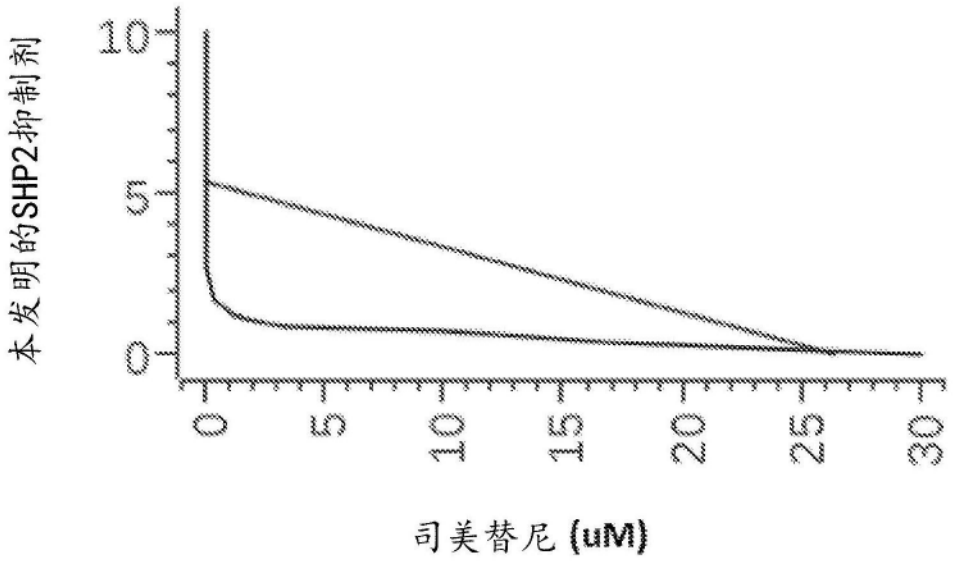

本发明的SHP2抑制剂
0
5
10
0
5
10
15
20
25
30
司美替尼 (uM)

图2A

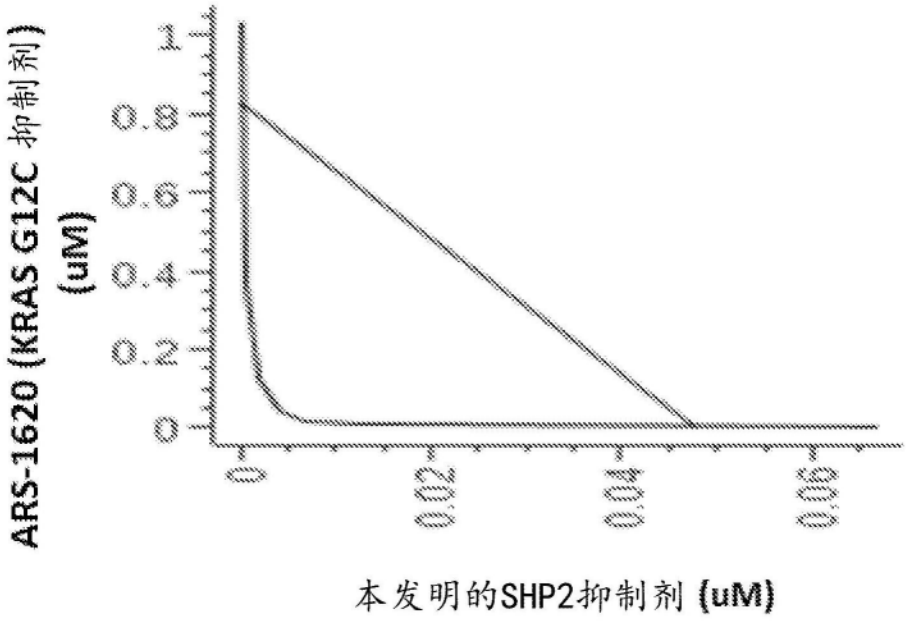

ARS-1620 (KRAS G12C 抑制剂)
(uM)
0
0.2
0.4
0.6
0.8
1
0
0.02
0.04
0.06
本发明的SHP2抑制剂 (uM)

图2B

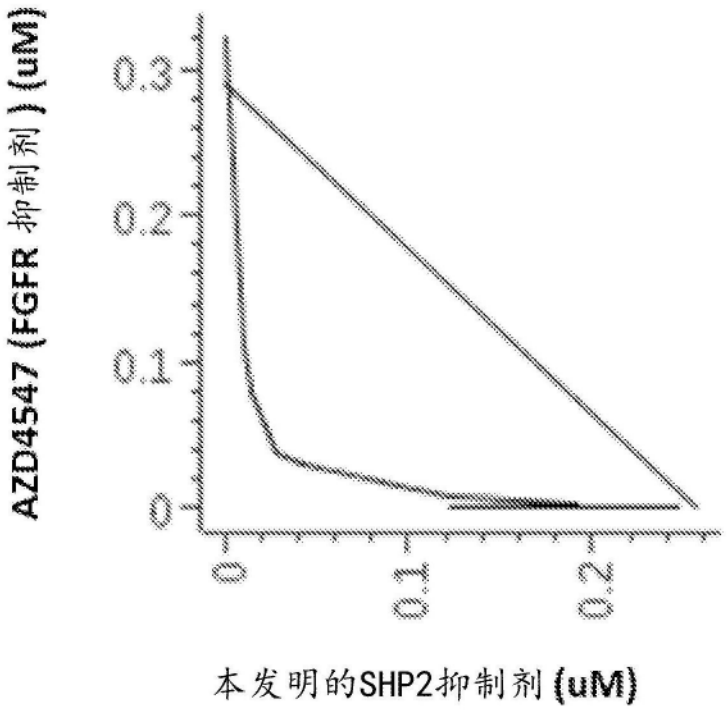


图3