



(10) 授权公告号 CN 114929709 B

(45) 授权公告日 2024. 08. 30

(21) 申请号 202080091113.0

(22) 申请日 2020.10.28

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 114929709 A

(43) 申请公布日 2022.08.19

(30) 优先权数据
62/927,268 2019.10.29 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2022.06.29

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/US2020/057740 2020.10.28

(87) PCT国际申请的公布数据
W02021/086966 EN 2021.05.06

(73) 专利权人 比奥根MA公司
地址 美国马萨诸塞州

(72) 发明人 N.杰农 K.M.古基安 L.张 Z.辛
J.韦塞尔斯 R.吉亚纳塔西奥

(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所
11105

专利代理师 牟科 邹宗亮

(51) Int.Cl.
C07D 491/107 (2006.01)
C07D 491/20 (2006.01)
C07D 417/06 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61K 31/438 (2006.01)

(56) 对比文件
CN 105143222 A, 2015.12.09
CN 107912040 A, 2018.04.13

审查员 汪国进

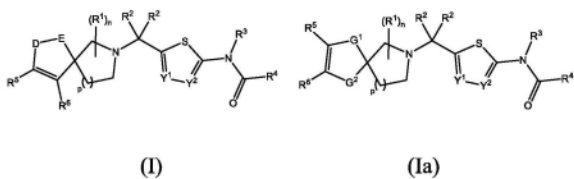
权利要求书10页 说明书79页

(54) 发明名称

螺环O-糖蛋白-2-乙酰胺基-2-脱氧-3-D-吡喃葡萄糖苷酶抑制剂

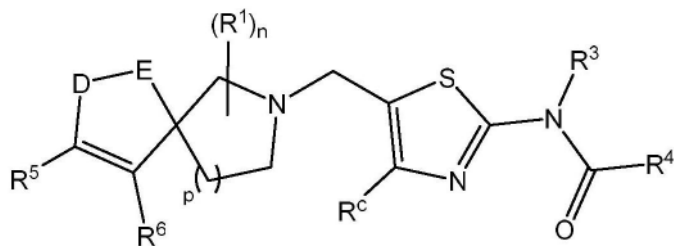
(57) 摘要

本文描述了由式(I)或式(Ia)表示的化合物



或其药学上可接受的盐,包含其的药物组合物以及其制备与使用方法。变量 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 Y^1 、 Y^2 、D、E、 G^1 、 G^2 、n和p如本文所定义。

1. 一种化合物,所述化合物由以下结构式 (II) 表示:



(II)

或其药学上可接受的盐,其中:

R^c 为卤基;

p 为 1 或 2;

n 为 0 或 1;

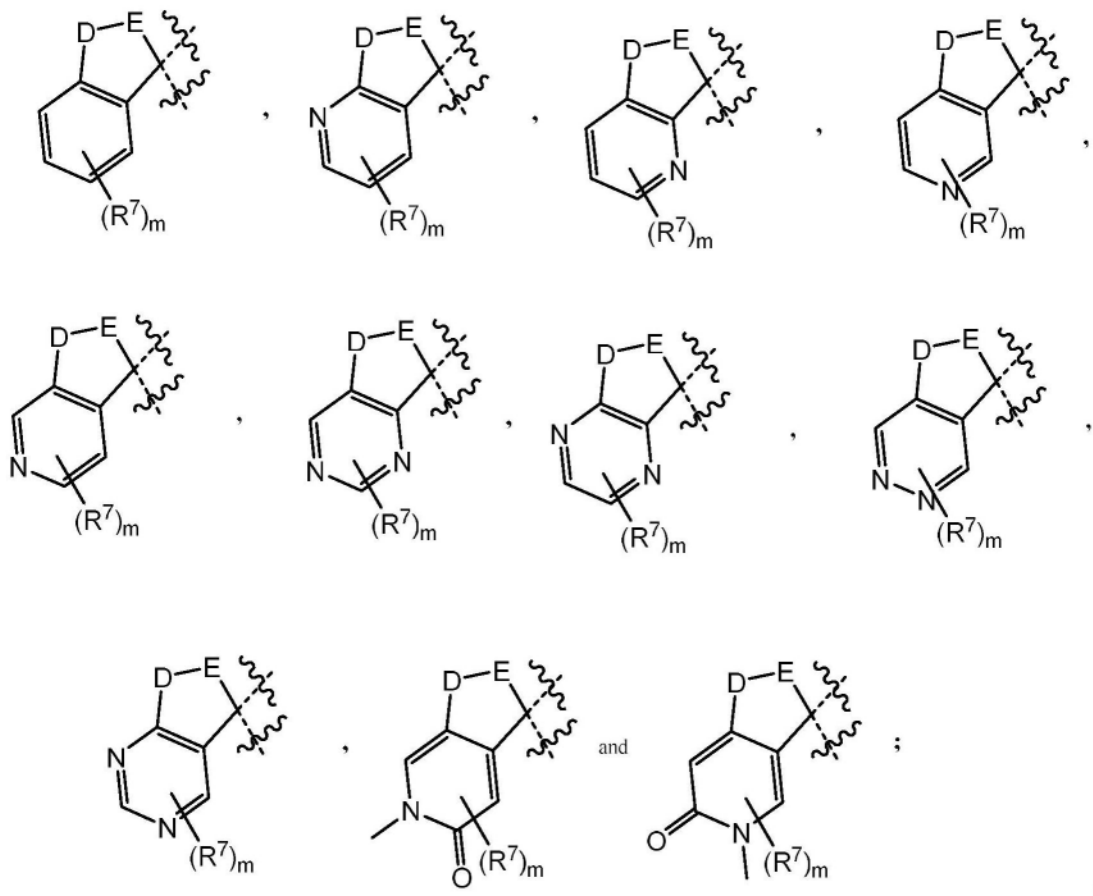
R^1 为 C_1 - C_4 烷基;

R^3 为 -H;

R^4 为 C_1 - C_4 烷基;

D-E 为 $O-CH_2$ 或 CH_2-O ;

R^5 和 R^6 与它们所连接的含有 D-E 的环共同形成双环,所述双环选自由以下组成的组:

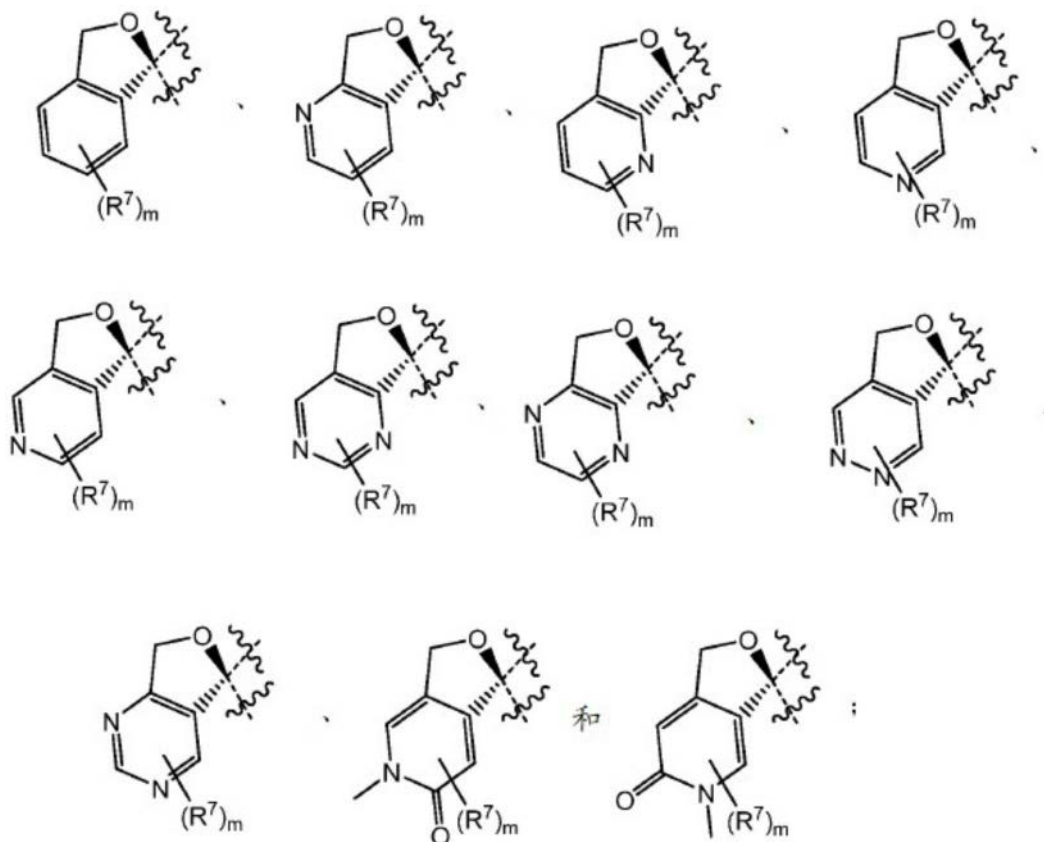


其中

m 为 0 或 1;

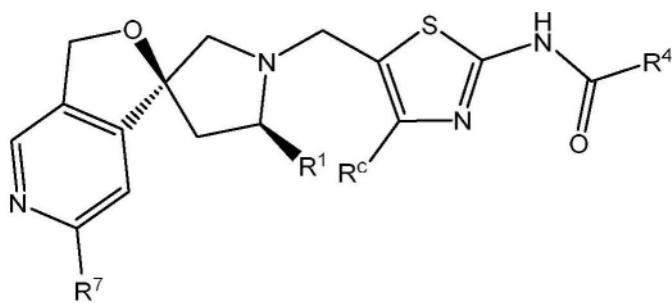
R^7 独立地选自由卤基和 C_1-C_4 烷氧基组成的组,其中所述 C_1-C_4 烷氧基任选地被1、2或3个独立地选自由卤基、羟基、 C_1-C_4 卤代烷基和 C_1-C_4 烷氧基的取代基取代。

2. 根据权利要求1所述的化合物,其中所述由D-E、 R^5 和 R^6 形成的双环选自由以下组成的组:



或其药学上可接受的盐。

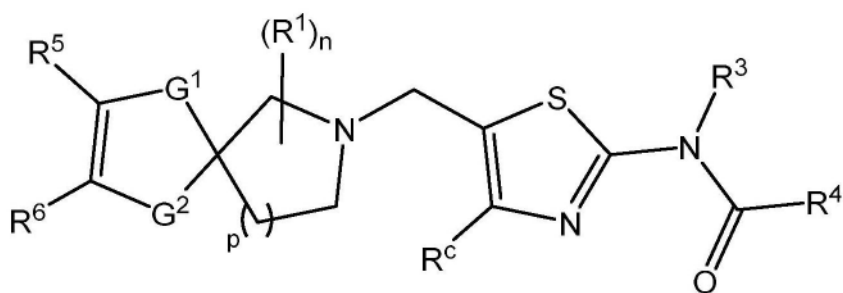
3. 根据权利要求1所述的化合物,其中所述化合物由以下结构式表示:



(III)

或其药学上可接受的盐。

4. 一种化合物,所述化合物由以下结构式 (IIa) 表示:



(IIa)

或其药学上可接受的盐,其中:

R^c 为卤基;

p 为1或2;

n 为0或1;

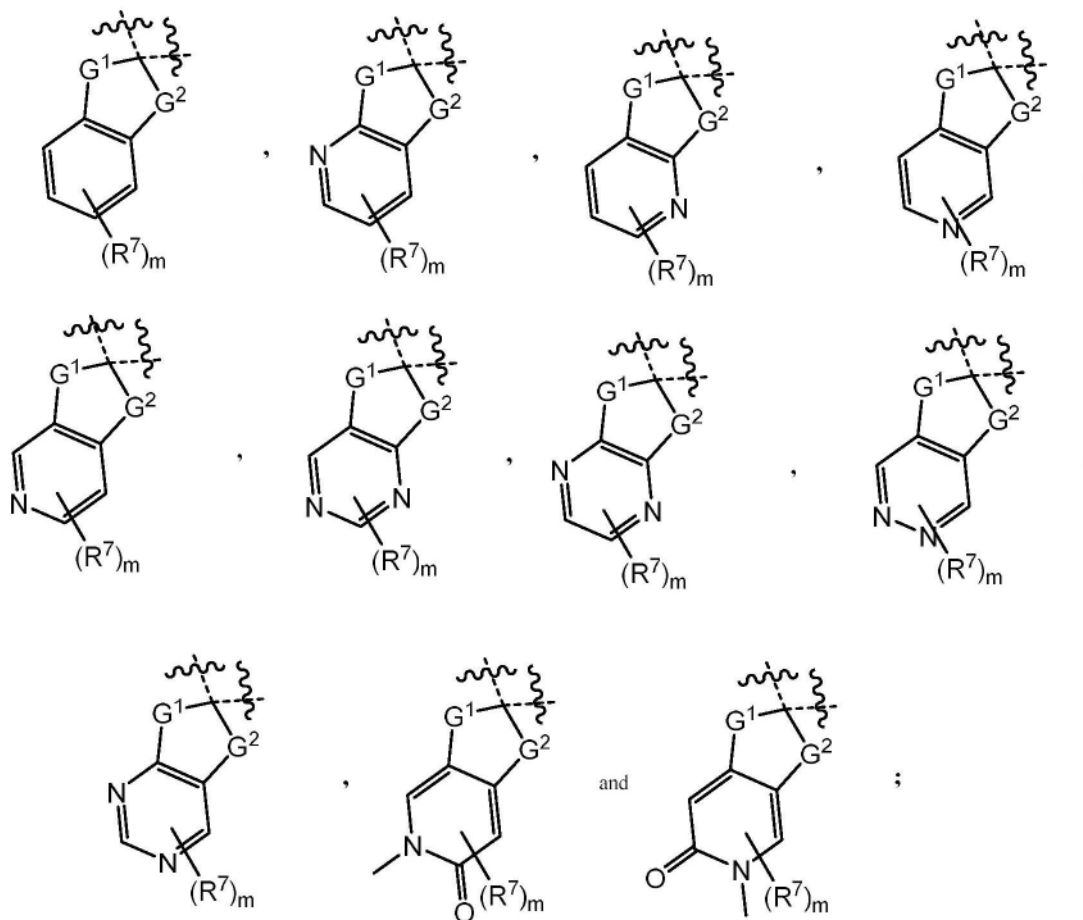
R^1 为 C_1 - C_4 烷基;

R^3 为-H;

R^4 为 C_1 - C_4 烷基;

G^1 为0并且 G^2 为 CH_2 ;或 G^1 为 CH_2 并且 G^2 为0;

R^5 和 R^6 与它们所连接的含有 G^1 和 G^2 的环共同形成双环,所述双环选自由以下组成的组:



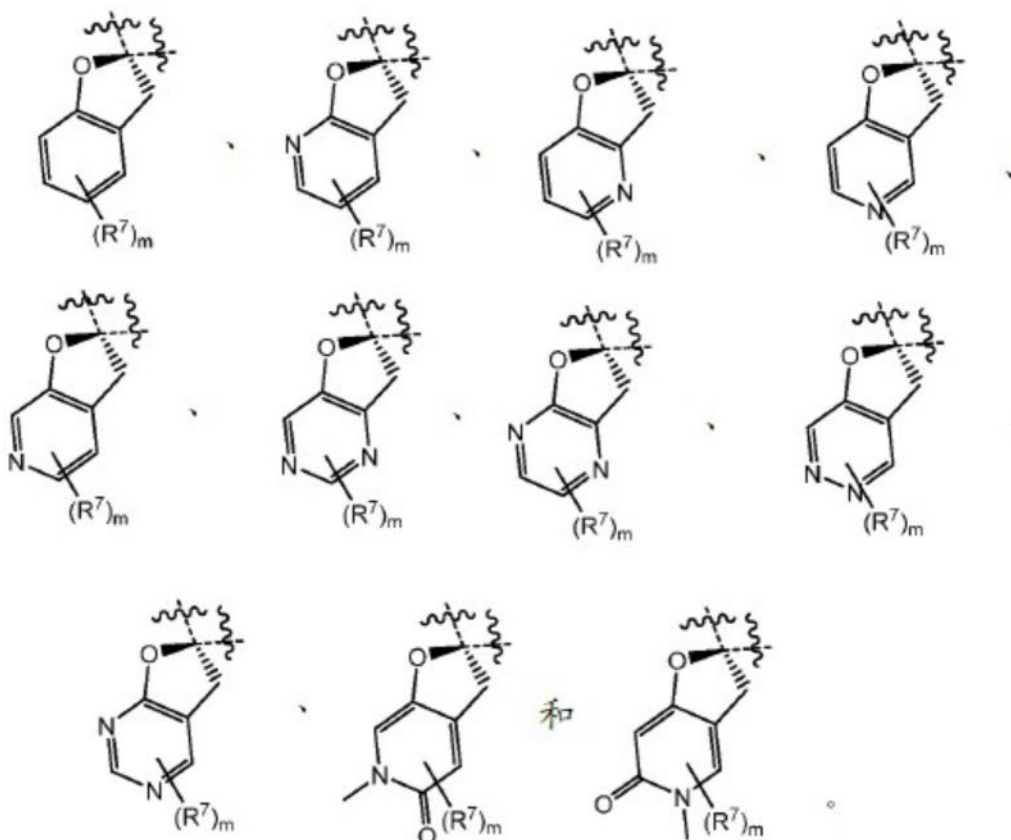
其中

m 为0或1;

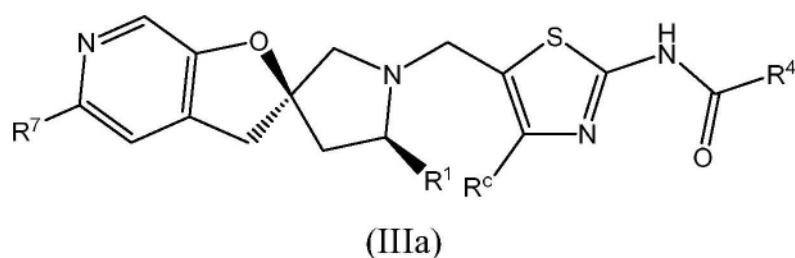
R^7 独立地选自卤基、羟基、 NR^8R^9 、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 卤代烷基、 C_1 - C_4 烷氧基和 C_3 - C_{10} 环烷基组成的组,其中所述 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基或 C_3 - C_{10} 环烷基任选地被1、2或3个独立地选自卤基、羟基、 C_1 - C_4 卤代烷基和 C_1 - C_4 烷氧基的取代基取代;并且

R^8 和 R^9 独立地选自H、 C_1 - C_4 烷基、 C_3 - C_6 环烷基和 C_1 - C_4 烷基- C_1 - C_4 烷氧基;或 R^8 和 R^9 与其所连接的氮原子一起组合形成氮杂环丁烷、哌嗪或吗啉,其中所述哌嗪或吗啉任选地被1或2个 C_1 - C_4 烷基取代。

5. 根据权利要求4所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中所述由 G^1 、 G^2 、 R^5 和 R^6 形成的双环选自自由以下组成的组:



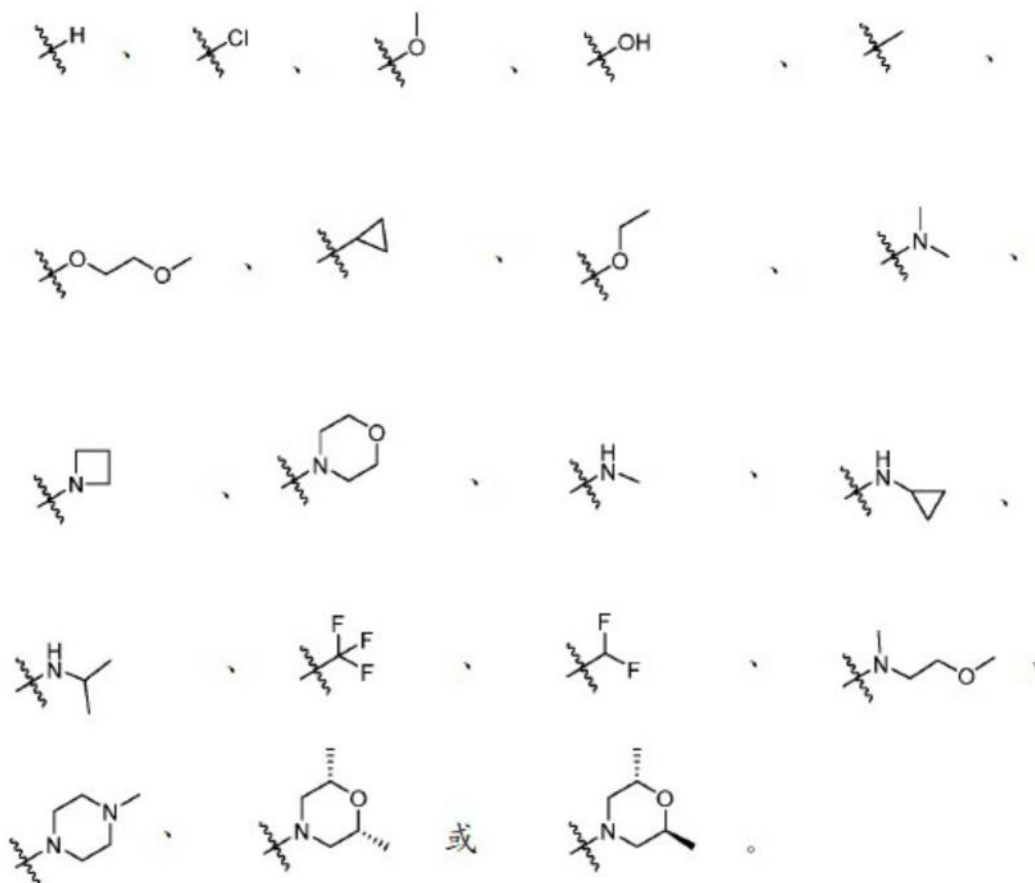
6. 根据权利要求5所述的化合物,其中所述化合物由下式表示:



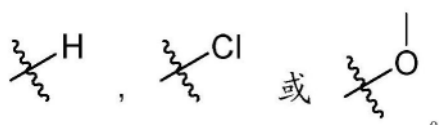
或其药学上可接受的盐。

7. 根据权利要求1至6中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中 R^1 为 C_1 - C_4 烷基; R^c 为F;并且 R^4 为 C_1 - C_4 烷基。

8. 根据权利要求4至6中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中 R^7 为



9. 根据权利要求1至3中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁷为



10. 根据权利要求8所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁷为



11. 一种化合物或其药学上可接受的盐,所述化合物选自由以下组成的组:

N-(4-氟-5-(((2R,5'S)-5'-甲基-3H-螺[苯并呋喃-2,3'-吡咯烷]-1'-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺;

N-(5-(((2R,5'S)-5'-甲基-3H-螺[苯并呋喃-2,3'-吡咯烷]-1'-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺;

N-(5-((3H-螺[苯并呋喃-2,3'-吡咯烷]-1'-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺;

N-(4-氟-5-((7-甲氧基-3H-螺[苯并呋喃-2,3'-吡咯烷]-1'-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺;

N-(5-((5-氯-3H-螺[苯并呋喃-2,3'-吡咯烷]-1'-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺;

N-(5-((5-氯-3H-螺[苯并呋喃-2,3'-吡咯烷]-1'-基)甲基)-4-氟噻唑-2-基)乙酰胺;

N-(5-((6-氯-3H-螺[呋喃并[3,2-c]吡啶-2,3'-吡咯烷]-1'-基)甲基)-4-氟噻唑-2-基)乙酰胺;

N- (5- ((6-氯-3H-螺[呋喃并[3,2-c]吡啶-2,3'-吡咯烷]-1'-基) 甲基) 噻唑-2-基) 乙酰胺;

N- (4-氟-5- (((2R,5'S)-5'-甲基-3H-螺[呋喃并[2,3-c]吡啶-2,3'-吡咯烷]-1'-基) 甲基) 噻唑-2-基) 乙酰胺;

N- (5- (((2R,5'S)-5-氯-5'-甲基-3H-螺[呋喃并[2,3-c]吡啶-2,3'-吡咯烷]-1'-基) 甲基) -4-氟噻唑-2-基) 乙酰胺;

N- (5- (((2R,5'S)-5-氯-5'-甲基-3H-螺[呋喃并[2,3-c]吡啶-2,3'-吡咯烷]-1'-基) 甲基) 噻唑-2-基) 乙酰胺;

N- (5- ((3H-螺[呋喃并[3,2-c]吡啶-2,3'-吡咯烷]-1'-基) 甲基) -4-氟噻唑-2-基) 乙酰胺;

N- (5- ((3H-螺[呋喃并[3,2-c]吡啶-2,3'-吡咯烷]-1'-基) 甲基) 噻唑-2-基) 乙酰胺;

N- (5- ((3H-螺[呋喃并[2,3-b]吡啶-2,3'-吡咯烷]-1'-基) 甲基) 噻唑-2-基) 乙酰胺;

N- (5- ((3H-螺[呋喃并[2,3-b]吡啶-2,3'-吡咯烷]-1'-基) 甲基) -4-氟噻唑-2-基) 乙酰胺;

N- (4-氟-5- (((2R,5'S)-5-甲氧基-5'-甲基-3H-螺[呋喃并[2,3-c]吡啶-2,3'-吡咯烷]-1'-基) 甲基) 噻唑-2-基) 乙酰胺;

N- (5- (((2R,5'S)-5-甲氧基-5'-甲基-3H-螺[呋喃并[2,3-c]吡啶-2,3'-吡咯烷]-1'-基) 甲基) 噻唑-2-基) 乙酰胺;

N- (4-氟-5- (((2R,5'S)-4-甲氧基-5'-甲基-3H-螺[呋喃并[3,2-c]吡啶-2,3'-吡咯烷]-1'-基) 甲基) 噻唑-2-基) 乙酰胺;

N- (4-氟-5- (((2S,5'S)-5'-甲基-3H-螺[呋喃并[3,2-b]吡啶-2,3'-吡咯烷]-1'-基) 甲基) 噻唑-2-基) 乙酰胺;

N- (4-氟-5- (((2S,5'S)-5-甲氧基-5'-甲基-3H-螺[呋喃并[3,2-b]吡啶-2,3'-吡咯烷]-1'-基) 甲基) 噻唑-2-基) 乙酰胺;

N- (4-氟-5- (((2R,5'S)-5'-甲基-5- (三氟甲基) -3H-螺[呋喃并[2,3-c]吡啶-2,3'-吡咯烷]-1'-基) 甲基) 噻唑-2-基) 乙酰胺;

N- (5- (((2R,5'S)-5'-甲基-5- (三氟甲基) -3H-螺[呋喃并[2,3-c]吡啶-2,3'-吡咯烷]-1'-基) 甲基) 噻唑-2-基) 乙酰胺;

N- (5- (((2R,5'S)-5,5'-二甲基-3H-螺[呋喃并[2,3-c]吡啶-2,3'-吡咯烷]-1'-基) 甲基) -4-氟噻唑-2-基) 乙酰胺;

N- (5- (((2R,5'S)-5-环丙基-5'-甲基-3H-螺[呋喃并[2,3-c]吡啶-2,3'-吡咯烷]-1'-基) 甲基) -4-氟噻唑-2-基) 乙酰胺;

N- (5- (((2R,5'S)-5-环丙基-5'-甲基-3H-螺[呋喃并[2,3-c]吡啶-2,3'-吡咯烷]-1'-基) 甲基) 噻唑-2-基) 乙酰胺;

N- (5- (((2R,5'S)-5- (二氟甲基) -5'-甲基-3H-螺[呋喃并[2,3-c]吡啶-2,3'-吡咯烷]-1'-基) 甲基) -4-氟噻唑-2-基) 乙酰胺;

N- (5- (((2R,5'S)-5- (二氟甲基) -5'-甲基-3H-螺[呋喃并[2,3-c]吡啶-2,3'-吡咯烷]-1'-基) 甲基) 噻唑-2-基) 乙酰胺;

N- (5- (((2R,5'S)-5- (二甲基氨基) -5'-甲基-3H-螺[呋喃并[2,3-c]吡啶-2,3'-吡咯

烷]-1'-基)甲基)-4-氟噻唑-2-基)乙酰胺;

N-(4-氟-5-(((2R,5'S)-5'-甲基-5-(甲基氨基)-3H-螺[呋喃并[2,3-c]吡啶-2,3'-吡咯烷]-1'-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺;

N-(4-氟-5-(((2R,5'S)-5-(异丙基氨基)-5'-甲基-3H-螺[呋喃并[2,3-c]吡啶-2,3'-吡咯烷]-1'-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺;

N-(5-(((2R,5'S)-5-(环丙基氨基)-5'-甲基-3H-螺[呋喃并[2,3-c]吡啶-2,3'-吡咯烷]-1'-基)甲基)-4-氟噻唑-2-基)乙酰胺;

N-(5-(((2R,5'S)-5-((2-甲氧基乙基)(甲基)氨基)-5'-甲基-3H-螺[呋喃并[2,3-c]吡啶-2,3'-吡咯烷]-1'-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺;

N-(4-氟-5-(((2R,5'S)-5-((2-甲氧基乙基)(甲基)氨基)-5'-甲基-3H-螺[呋喃并[2,3-c]吡啶-2,3'-吡咯烷]-1'-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺;

N-(5-(((2R,5'S)-5-(氮杂环丁烷-1-基)-5'-甲基-3H-螺[呋喃并[2,3-c]吡啶-2,3'-吡咯烷]-1'-基)甲基)-4-氟噻唑-2-基)乙酰胺;

N-(5-(((2R,5'S)-5-(氮杂环丁烷-1-基)-5'-甲基-3H-螺[呋喃并[2,3-c]吡啶-2,3'-吡咯烷]-1'-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺;

N-(4-氟-5-(((2R,5'S)-5'-甲基-5-吗啉基-3H-螺[呋喃并[2,3-c]吡啶-2,3'-吡咯烷]-1'-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺;

N-(5-(((2R,5'S)-5'-甲基-5-吗啉基-3H-螺[呋喃并[2,3-c]吡啶-2,3'-吡咯烷]-1'-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺;

N-(5-(((2R,5'S)-5-((2R,6S)-2,6-二甲基吗啉基)-5'-甲基-3H-螺[呋喃并[2,3-c]吡啶-2,3'-吡咯烷]-1'-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺;

N-(5-(((2R,5'S)-5-((2R,6S)-2,6-二甲基吗啉基)-5'-甲基-3H-螺[呋喃并[2,3-c]吡啶-2,3'-吡咯烷]-1'-基)甲基)-4-氟噻唑-2-基)乙酰胺;

N-(5-(((2R,5'S)-5-((2R,6R)-2,6-二甲基吗啉基)-5'-甲基-3H-螺[呋喃并[2,3-c]吡啶-2,3'-吡咯烷]-1'-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺;

N-(5-(((2R,5'S)-5-((2R,6R)-2,6-二甲基吗啉基)-5'-甲基-3H-螺[呋喃并[2,3-c]吡啶-2,3'-吡咯烷]-1'基)甲基)-4-氟噻唑-2-基)乙酰胺;

N-(5-(((2R,5'S)-5-((2S,6S)-2,6-二甲基吗啉基)-5'-甲基-3H-螺[呋喃并[2,3-c]吡啶-2,3'-吡咯烷]-1'基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺;

N-(5-(((2R,5'S)-5-((2S,6S)-2,6-二甲基吗啉基)-5'-甲基-3H-螺[呋喃并[2,3-c]吡啶-2,3'-吡咯烷]-1'-基)甲基)-4-氟噻唑-2-基)乙酰胺;

N-(5-(((2R,5'S)-5'-甲基-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3H-螺[呋喃并[2,3-c]吡啶-2,3'-吡咯烷]-1'-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺;

N-(4-氟-5-(((2R,5'S)-5'-甲基-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3H-螺[呋喃并[2,3-c]吡啶-2,3'-吡咯烷]-1'-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺;

N-(5-(((2R,5'S)-5-乙氧基-5'-甲基-3H-螺[呋喃并[2,3-c]吡啶-2,3'-吡咯烷]-1'-基)甲基)-4-氟噻唑-2-基)乙酰胺;

N-(4-氟-5-(((2R,5'S)-5-(2-甲氧基乙氧基)-5'-甲基-3H-螺[呋喃并[2,3-c]吡啶-2,3'-吡咯烷]-1'-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺;

N- (5- (((2R,5'S)-5',6-二甲基-5-氧代-5,6-二氢-3H-螺[呋喃并[2,3-c]吡啶-2,3'-吡咯烷]-1'-基)甲基)-4-氟噻唑-2-基) 乙酰胺;

N- (4-氟-5- (((2R,5'S)-5'-甲基-5-氧代-5,6-二氢-3H-螺[呋喃并[2,3-c]吡啶-2,3'-吡咯烷]-1'-基)甲基)噻唑-2-基) 乙酰胺;

N- (4-氟-5- (((5'S)-2-甲氧基-5'-甲基-7H-螺[呋喃并[2,3-b]吡啶-6,3'-吡咯烷]-1'-基)甲基)噻唑-2-基) 乙酰胺;

N- (5- ((2,3-二氢螺[茛-1,3'-哌啶]-1'-基)甲基)噻唑-2-基) 乙酰胺;

N- (5- ((2H-螺[苯并呋喃-3,3'-哌啶]-1'-基)甲基)-4-氟噻唑-2-基) 乙酰胺;

N- (5- ((3H-螺[异苯并呋喃-1,3'-哌啶]-1'-基)甲基)噻唑-2-基) 乙酰胺;

N- (5- ((3H-螺[异苯并呋喃-1,3'-哌啶]-1'-基)甲基)-4-氟噻唑-2-基) 乙酰胺;

N- (5- ((3H-螺[异苯并呋喃-1,3'-哌啶]-1'-基)甲基)-4-氟噻唑-2-基) 乙酰胺;

N- (5- ((3H-螺[异苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-1'-基)甲基)噻唑-2-基) 乙酰胺;

N- (4-氟-5- (((5'S)-5'-甲基-3H-螺[异苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-1'-基)甲基)噻唑-2-基) 乙酰胺;

N- (5- (((5'S)-5'-甲基-3H-螺[异苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-1'-基)甲基)噻唑-2-基) 乙酰胺;

N- (5- ((6'-甲基-3H-螺[异苯并呋喃-1,3'-哌啶]-1'-基)甲基)噻唑-2-基) 乙酰胺;

N- (5- ((5H-螺[呋喃并[3,4-b]吡啶-7,3'-哌啶]-1'-基)甲基)-4-氟噻唑-2-基) 乙酰胺;

N- (5- (((5'S)-5'-甲基-5H-螺[呋喃并[3,4-b]吡啶-7,3'-吡咯烷]-1'-基)甲基)噻唑-2-基) 乙酰胺;

N- (4-氟-5- (((5'S)-5'-甲基-5H-螺[呋喃并[3,4-b]吡啶-7,3'-吡咯烷]-1'-基)甲基)噻唑-2-基) 乙酰胺;

N- (4-氟-5- (((1S,5'S)-5'-甲基-3H-螺[呋喃并[3,4-c]吡啶-1,3'-吡咯烷]-1'-基)甲基)噻唑-2-基) 乙酰胺;

N- (4-氟-5- (((1R,5'S)-5'-甲基-3H-螺[呋喃并[3,4-c]吡啶-1,3'-吡咯烷]-1'-基)甲基)噻唑-2-基) 乙酰胺;

N- (5- (((1S,5'S)-5'-甲基-3H-螺[呋喃并[3,4-c]吡啶-1,3'-吡咯烷]-1'-基)甲基)噻唑-2-基) 乙酰胺;

N- (5- (((1R,5'S)-5'-甲基-3H-螺[呋喃并[3,4-c]吡啶-1,3'-吡咯烷]-1'-基)甲基)噻唑-2-基) 乙酰胺;

N- (5- ((3H-螺[呋喃并[3,4-c]吡啶-1,3'-吡咯烷]-1'-基)甲基)噻唑-2-基) 乙酰胺;

N- (5- ((3H-螺[呋喃并[3,4-c]吡啶-1,3'-吡咯烷]-1'-基)甲基)-4-氟噻唑-2-基) 乙酰胺;

N- (5- ((3H-螺[呋喃并[3,4-c]吡啶-1,3'-哌啶]-1'-基)甲基)噻唑-2-基) 乙酰胺;

N- (5- ((3H-螺[呋喃并[3,4-c]吡啶-1,3'-哌啶]-1'-基)甲基)-4-氟噻唑-2-基) 乙酰胺;

(R)-N- (5- ((3H-螺[呋喃并[3,4-c]吡啶-1,3'-哌啶]-1'-基)甲基)-4-氟噻唑-2-基) 乙酰胺;

(S)-N-(5-((3H-螺[呋喃并[3,4-c]吡啶-1,3'-哌啶]-1'-基)甲基)-4-氟噻唑-2-基)乙酰胺;

N-(5-(((3S,5'S)-5'-甲基-1H-螺[呋喃并[3,4-c]吡啶-3,3'-吡咯烷]-1'-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺;

N-(5-(((3R,5'S)-5'-甲基-1H-螺[呋喃并[3,4-c]吡啶-3,3'-吡咯烷]-1'-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺;

N-(4-氟-5-(((3S,5'S)-5'-甲基-1H-螺[呋喃并[3,4-c]吡啶-3,3'-吡咯烷]-1'-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺;

N-(4-氟-5-(((3R,5'S)-5'-甲基-1H-螺[呋喃并[3,4-c]吡啶-3,3'-吡咯烷]-1'-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺;

N-(5-((1H-螺[呋喃并[3,4-c]吡啶-3,3'-哌啶]-1'-基)甲基)-4-氟噻唑-2-基)乙酰胺;

N-(5-((1H-螺[呋喃并[3,4-c]吡啶-3,3'-哌啶]-1'-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺;

N-(4-氟-5-(((3S,5'S)-6-甲氧基-5'-甲基-1H-螺[呋喃并[3,4-c]吡啶-3,3'-吡咯烷]-1'-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺;

N-(4-氟-5-(((3R,5'S)-6-甲氧基-5'-甲基-1H-螺[呋喃并[3,4-c]吡啶-3,3'-吡咯烷]-1'-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺;

N-(5-(((3S,5'S)-6-甲氧基-5'-甲基-1H-螺[呋喃并[3,4-c]吡啶-3,3'-吡咯烷]-1'-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺;

N-(5-(((3R,5'S)-6-甲氧基-5'-甲基-1H-螺[呋喃并[3,4-c]吡啶-3,3'-吡咯烷]-1'-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺;

N-(4-氟-5-(((5'S)-4-甲氧基-5'-甲基-3H-螺[呋喃并[3,4-c]吡啶-1,3'-吡咯烷]-1'-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺;

N-(5-(((5'S)-4-甲氧基-5'-甲基-3H-螺[呋喃并[3,4-c]吡啶-1,3'-吡咯烷]-1'-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺;

N-(4-氟-5-(((5'S)-5'-甲基-7H-螺[呋喃并[3,4-b]吡啶-5,3'-吡咯烷]-1'-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺;

N-(5-(((5'S)-5'-甲基-7H-螺[呋喃并[3,4-b]吡啶-5,3'-吡咯烷]-1'-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺;

N-(4-氟-5-((4-甲氧基-3H-螺[呋喃并[3,4-c]吡啶-1,3'-哌啶]-1'-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺;

N-(5-((4-甲氧基-3H-螺[呋喃并[3,4-c]吡啶-1,3'-哌啶]-1'-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺;

N-(5-((4-氯-3H-螺[呋喃并[3,4-c]吡啶-1,3'-哌啶]-1'-基)甲基)-4-氟噻唑-2-基)乙酰胺;

(R)-N-(5-((4-氯-3H-螺[呋喃并[3,4-c]吡啶-1,3'-哌啶]-1'-基)甲基)-4-氟噻唑-2-基)乙酰胺;

(S)-N-(5-((4-氯-3H-螺[呋喃并[3,4-c]吡啶-1,3'-哌啶]-1'-基)甲基)-4-氟噻唑-2-基)乙酰胺;

外消旋-N-(5-((4-氯-3H-螺[呋喃并[3,4-c]吡啶-1,3'-哌啶]-1'-基)甲基)-4-氟噻唑-2-基)乙酰胺;

N-(5-((4-氯-3H-螺[呋喃并[3,4-c]吡啶-1,3'-哌啶]-1'-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺;

N-(4-氟-5-((4-氧代-4,5-二氢-3H-螺[呋喃并[3,4-c]吡啶-1,3'-哌啶]-1'-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺;

N-(5-((4-氧代-4,5-二氢-3H-螺[呋喃并[3,4-c]吡啶-1,3'-哌啶]-1'-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺;

N-(5-((5H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-7,3'-哌啶]-1'-基)甲基)-4-氟噻唑-2-基)乙酰胺;和

N-(5-((5H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-7,3'-哌啶]-1'-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺。

12. 一种药物组合物,所述药物组合物包含根据权利要求1至11中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体或稀释剂。

13. 根据权利要求1至11中任一项所述的化合物或根据权利要求12所述的药物组合物用于制备用于抑制受试者的O-GlcNAc酶的药物的用途,所述受试者患有选自神经退行性疾病、糖尿病、癌症和应激反应的疾病或疾患。

14. 根据权利要求13所述的用途,其中所述神经退行性疾病包括tau蛋白病。

15. 根据权利要求13所述的用途,其中所述疾病或疾患选自痴呆、肌萎缩性侧索硬化、布鲁特病、皮质基底节变性、弥漫性神经原纤维缠结伴发钙化、唐氏综合征、癫痫症、格斯特曼-施特劳斯纳-史茵克病、哈勒沃登-施帕茨病、缺血性中风、轻度认知障碍、多系统萎缩、肌强直性营养不良、尼曼-皮克病、苍白球-脑桥-黑质变性、朊病毒病、变异型克-雅病、致命性家族性失眠症、库鲁病、进行性皮质上神经胶质瘤病、进行性核上性麻痹、斯蒂尔-理查德森-欧斯基综合征、亚急性硬化性全脑炎、亨廷顿病和帕金森病。

16. 根据权利要求15所述的用途,其中所述疾病或疾患选自痴呆、肌萎缩性侧索硬化、癫痫症、缺血性中风、轻度认知障碍、亨廷顿病和帕金森病。

17. 根据权利要求15所述的用途,其中所述痴呆为阿尔茨海默病、嗜银颗粒性痴呆、拳击手型痴呆、家族性英国型痴呆、家族性丹麦型痴呆、与17号染色体相关联的额颞叶痴呆伴发帕金森症、关岛型帕金森症-痴呆复合征、皮克病和仅缠结性痴呆。

18. 根据权利要求15所述的用途,其中所述肌萎缩性侧索硬化为肌萎缩性侧索硬化伴发认知障碍。

19. 根据权利要求15所述的用途,其中所述缺血性中风为急性缺血性中风。

20. 根据权利要求15所述的用途,其中所述帕金森病是瓜德罗普岛型帕金森症或脑炎后帕金森症。

21. 根据权利要求13、15和16中任一项所述的用途,其中所述疾病或疾患是阿尔茨海默病。

22. 根据权利要求1至11中任一项所述的化合物或根据权利要求12所述的药物组合物用于制备用于抑制有需要的受试者中的O-GlcNAcase的药物的用途。

23. 根据权利要求1至11中任一项所述的化合物或根据权利要求12所述的药物组合物用于制备用于治疗以脑中tau的过度磷酸化为特征的疾病或疾患的药物的用途。

螺环O-糖蛋白-2-乙酰胺基-2-脱氧-3-D-吡喃葡萄糖苷酶抑制剂

[0001] 相关申请

[0002] 本申请依据35 U.S.C. §119 (e) 要求2019年10月29日提交的美国临时申请第62/927,268号的申请日权益,所述临时申请的全部内容通过引用并入本文。

背景技术

[0003] 大范围的细胞蛋白质(细胞核与细胞质)是通过添加经由O-糖苷键连接的单糖2-乙酰胺基-2-脱氧- β -D-吡喃葡萄糖苷(β -N-乙酰基葡萄糖胺)而进行翻译后修饰。这种单糖通常称为O-连接的N-乙酰基葡萄糖胺或O-GlcNAc。负责将 β -N-乙酰基葡萄糖胺(GlcNAc)翻译后连接至众多细胞核细胞质蛋白质的特异性丝氨酸和苏氨酸残基的酶是O-GlcNAc转移酶(OGTase)。第二种酶,称为O-糖蛋白-2-乙酰胺基-2-脱氧-3-D-吡喃葡萄糖苷酶或O-GlcNAcase或OGA,去除这种翻译后修饰以释放蛋白质,使O-GlcNAc修饰成为在蛋白质的生命期间发生若干次的动态周期。

[0004] O-GlcNAc修饰的蛋白质调控大范围的重要细胞功能,包括例如转录、蛋白酶体降解和细胞信号传导。O-GlcNAc也在许多结构蛋白质上发现,包括负责稳定微管的关键细胞网络的细胞骨架蛋白质“tau”,所述细胞网络是使蛋白质和营养素分布在神经元内所必需的。重要的是,tau已明确牵涉于包括tau蛋白病、阿尔茨海默病(Alzheimer's disease)、帕金森病(Parkinson's disease)、痴呆和癌症的若干疾病的病因学中。

[0005] 充分确立阿尔茨海默病和许多相关tau蛋白病,包括进行性核上性麻痹(PSP)和肌萎缩性侧索硬化(ALS),部分地以神经原纤维缠结(NFT)的发展为特征。这些NFT是成对螺旋丝(PHF)的聚集体并且由异常形式的tau组成。在AD患者中,tau变得过度磷酸化,从而破坏其正常功能,形成PHF并最终聚集形成NFT。

[0006] tau的六种同功型在人脑中发现。在AD患者中,tau的所有六种同功型在NFT中发现,并且全部明显过度磷酸化。健康脑组织中的tau仅带有2或3个磷酸酯基,而在AD患者脑中那些平均带有8个磷酸酯基。

[0007] 最近已发现,磷酸化水平的增加导致O-GlcNAc水平降低,并且反之,增加的O-GlcNAc水平与降低的磷酸化水平相关联。已显示,在脑中降低的葡萄糖可用性导致tau过度磷酸化。葡萄糖转运和代谢的逐渐损失导致O-GlcNAc减少和tau(和其他蛋白质)的过度磷酸化。因此,对O-GlcNAcase的抑制,此举通过防止O-GlcNAc从tau中去除而防止tau过度磷酸化,应补偿健康个体以及患有阿尔茨海默病或相关神经退行性疾病的患者的脑内的葡萄糖代谢的年龄相关损失。

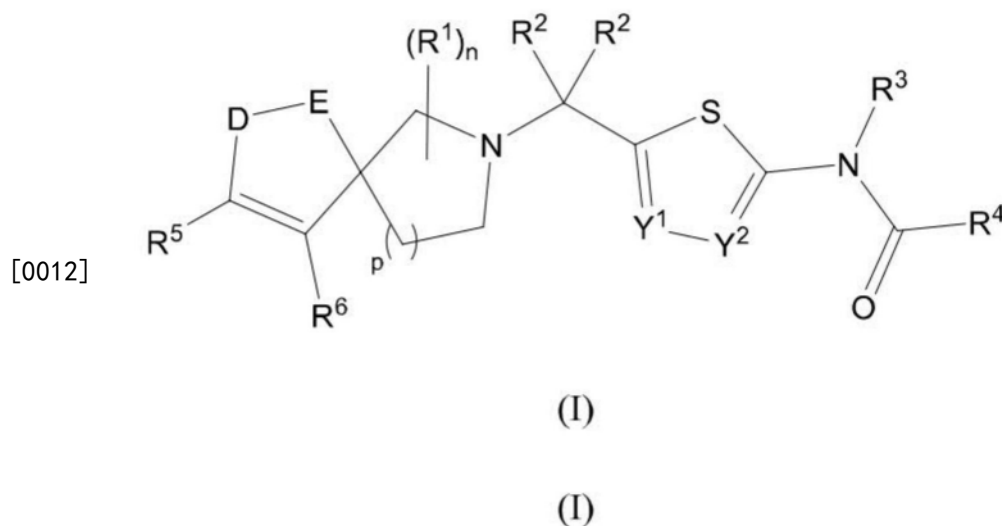
[0008] 然而,开发用于阻断哺乳动物糖苷酶(包括O-GlcNAcase)的功能的抑制剂中的主要挑战在于大量功能相关酶存在于高等真核生物的组织中。因此,在研究一种特定酶的细胞和有机体生理作用中非选择性抑制剂的使用因伴随抑制此类功能相关酶所产生的复杂表型而变得复杂。在 β -N-乙酰基氨基葡萄糖苷酶的情况下,起作用以阻断O-GlcNAcase功能的现有化合物为非特异性的并且强效起作用以抑制溶酶体 β -氨基己糖苷酶。

[0009] 鉴于前述技术挑战并考虑到对O-GlcNAcase的调控用于治疗AD、tau蛋白病和其他神经性疾病的潜力,仍需要开发强效和选择性O-GlcNAcase抑制剂。

发明内容

[0010] 本文描述了可用于治疗各种疾病、病症和医学疾患,包括但不限于与由O-GlcNAcase修饰的蛋白质相关的那些的化合物。

[0011] 本发明的化合物的第一个实施方案由以下结构式表示:



[0013] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0014] Y^1 和 Y^2 各自为 CR^c 或N,其中 Y^1 或 Y^2 中的至少一者为N;

[0015] R^c 为-H、卤基、 C_1 - C_4 烷基或 C_1 - C_4 卤代烷基;

[0016] p为1或2;

[0017] n为0或为1至8的整数;

[0018] 当n不为0时, R^1 在每次出现时独立地为卤基、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 卤代烷基或 C_1 - C_4 烷氧基;

[0019] R^2 在每次出现时独立地为-H、卤基、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 卤代烷基、 C_3 - C_{10} 环烷基或 C_3 - C_{10} 卤代环烷基;或者,两个 R^2 与其所连接的碳原子一起形成 C_3 - C_{10} 环烷基;

[0020] R^3 为-H或 C_1 - C_4 烷基;

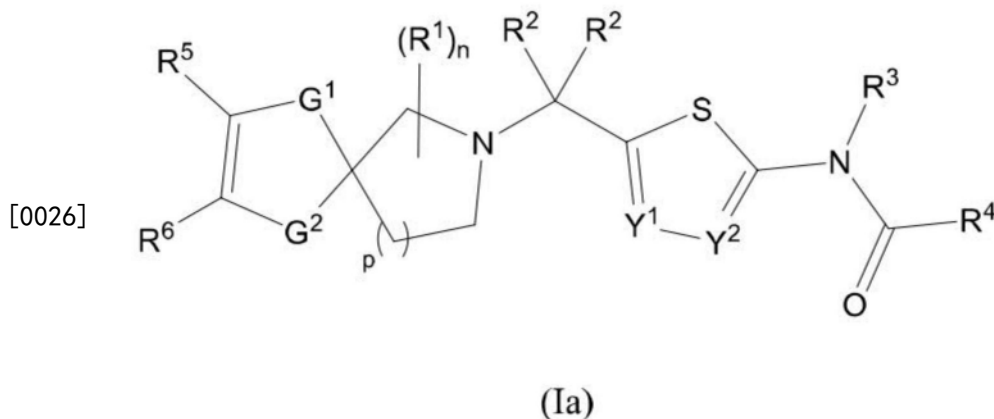
[0021] R^4 为 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 卤代烷基或 C_3 - C_6 环烷基;或者, R^3 和 R^4 与其间插原子一起形成5至7元杂环,其中所述杂环任选地被1、2或3个独立地选自卤基、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 卤代烷基和 C_1 - C_4 烷氧基组成的组的取代基取代;

[0022] D-E选自由 CH_2CH_2 、 $O-CH_2$ 和 CH_2-O 组成的组;

[0023] R^5 和 R^6 接合形成与含有D-E的环耦合的芳基、5或6元杂芳基或者部分饱和杂环基,其中由 R^5 和 R^6 形成的环可任选地含有1、2或3个独立地选自氮、氧和硫的杂原子并且所述环可任选地被1、2或3个 R^7 取代基取代,其中 R^7 独立地选自卤基、羟基、氧代基、 NR^8R^9 、氰基、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 卤代烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_3 - C_{10} 环烷基和 C_3 - C_{10} 卤代环烷基组成的组,其中所述 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基或 C_3 - C_{10} 环烷基任选地被1、2或3个独立地选自卤基、羟基、 C_1 - C_4 卤代烷基和 C_1 - C_4 烷氧基的取代基取代;并且

[0024] R^8 和 R^9 独立地选自H、 C_1 - C_4 烷基、 C_3 - C_6 环烷基和 C_1 - C_4 烷基- C_1 - C_4 烷氧基；或 R^8 和 R^9 可与其所连接的氮原子一起组合形成 C_3 - C_6 杂环烷基环，所述环可含有一个选自N和O的额外杂原子，其中所述杂环烷基可任选地被1或2个 C_1 - C_4 烷基取代。

[0025] 本发明的化合物的另一个实施方案由以下结构式表示：



[0027] 或其药学上可接受的盐，其中：

[0028] Y^1 和 Y^2 各自为 CR^c 或N，其中 Y^1 或 Y^2 中的至少一者为N；

[0029] R^c 为-H、卤基、 C_1 - C_4 烷基或 C_1 - C_4 卤代烷基；

[0030] p为1或2；

[0031] n为0或为1至8的整数；

[0032] 当n不为0时， R^1 在每次出现时独立地为卤基、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 卤代烷基或 C_1 - C_4 烷氧基；

[0033] R^2 在每次出现时独立地为-H、卤基、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 卤代烷基、 C_3 - C_{10} 环烷基或 C_3 - C_{10} 卤代环烷基；或者，两个 R^2 与其所连接的碳原子一起形成 C_3 - C_{10} 环烷基；

[0034] R^3 为-H或 C_1 - C_4 烷基；

[0035] R^4 为 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 卤代烷基或 C_3 - C_6 环烷基；或者， R^3 和 R^4 与其间插原子一起形成5至7元杂环，其中所述杂环任选地被1、2或3个独立地选自卤基、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 卤代烷基和 C_1 - C_4 烷氧基组成的组的取代基取代；

[0036] G^1 为0并且 G^2 为 CH_2 ；或 G^1 为 CH_2 并且 G^2 为0；

[0037] R^5 和 R^6 接合形成与含有 G^1 和 G^2 的环稠合的芳基、5或6元杂芳基或者部分饱和杂环基，其中由 R^5 和 R^6 形成的环可任选地含有1、2或3个独立地选自氮、氧和硫的杂原子并且所述环可任选地被1、2或3个 R^7 取代基取代，其中 R^7 独立地选自卤基、羟基、氧代基、 NR^8R^9 、氰基、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 卤代烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_3 - C_{10} 环烷基和 C_3 - C_{10} 卤代环烷基组成的组，其中所述 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基或 C_3 - C_{10} 环烷基任选地被1、2或3个独立地选自卤基、羟基、 C_1 - C_4 卤代烷基和 C_1 - C_4 烷氧基的取代基取代；并且

[0038] R^8 和 R^9 独立地选自H、 C_1 - C_4 烷基、 C_3 - C_6 环烷基和 C_1 - C_4 烷基- C_1 - C_4 烷氧基；或 R^8 和 R^9 可与其所连接的氮原子一起组合形成 C_3 - C_6 杂环烷基环，所述环可含有一个选自N和O的额外杂原子，其中所述杂环烷基可任选地被1或2个 C_1 - C_4 烷基取代。

[0039] 提供了一种药物组合物，所述药物组合物包含至少一种本文所述的化合物或其药学上可接受的盐，和至少一种药学上可接受的赋形剂。

[0040] 还提供了一种治疗患有选自神经退行性疾病、tau蛋白病、糖尿病、癌症和应激反

应的疾病或疾患的受试者的方法,所述方法包括向所述受试者施用有效量的本文所述的化合物或其药学上可接受的盐或有效量的药物组合物,所述药物组合物包含至少一种本文所述的化合物或其药学上可接受的盐,和至少一种药学上可接受的赋形剂。

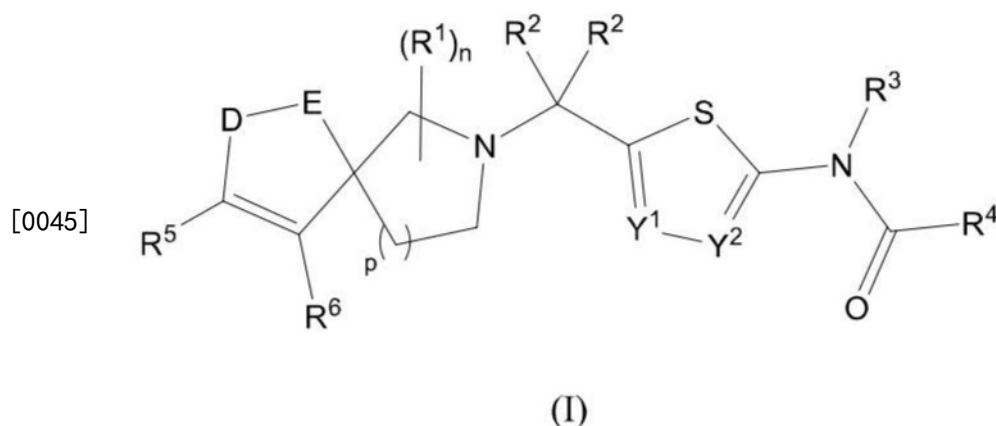
[0041] 还提供了一种抑制有需要的受试者中的O-GlcNAcase的方法,所述方法包括向所述受试者施用有效量的本文所述的化合物或其药学上可接受的盐或有效量的药物组合物,所述药物组合物包含至少一种本文所述的化合物或其药学上可接受的盐,和至少一种药学上可接受的赋形剂。

[0042] 还提供了一种治疗以脑中tau的过度磷酸化为特征的疾病或疾患的方法,所述方法包括向受试者施用有效量的本文所述的化合物或其药学上可接受的盐或有效量的药物组合物,所述药物组合物包含至少一种本文所述的化合物或其药学上可接受的盐,和至少一种药学上可接受的赋形剂。在一个实施方案中,以脑中tau的过度磷酸化为特征的疾病或疾患是阿尔茨海默病。

具体实施方式

[0043] 本文描述了可用于治疗各种疾病、病症和医学疾患,包括但不限于与由O-GlcNAcase修饰的蛋白质相关的那些的化合物。

[0044] 在第一个实施方案中,本发明的化合物由结构式(I)表示:



[0046] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0047] Y^1 和 Y^2 各自为 CR^c 或N,其中 Y^1 或 Y^2 中的至少一者为N;

[0048] R^c 为-H、卤基、 C_1 - C_4 烷基或 C_1 - C_4 卤代烷基;

[0049] p为1或2;

[0050] n为0或为1至8的整数;

[0051] 当n不为0时, R^1 在每次出现时独立地为卤基、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 卤代烷基或 C_1 - C_4 烷氧基;

[0052] R^2 在每次出现时独立地为-H、卤基、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 卤代烷基、 C_3 - C_{10} 环烷基或 C_3 - C_{10} 卤代环烷基;或者,两个 R^2 与其所连接的碳原子一起形成 C_3 - C_{10} 环烷基;

[0053] R^3 为-H或 C_1 - C_4 烷基;

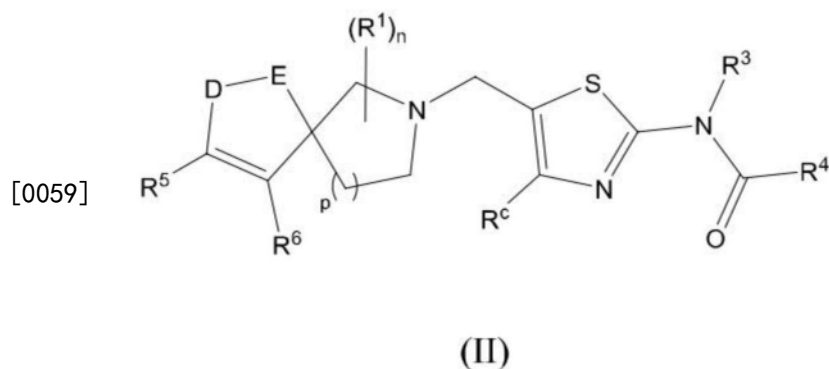
[0054] R^4 为 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 卤代烷基或 C_3 - C_6 环烷基;或者, R^3 和 R^4 与其间插原子一起形成5至7元杂环,其中所述杂环任选地被1、2或3个独立地选自由卤基、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 卤代烷基和 C_1 - C_4 烷氧基组成的组的取代基取代;

[0055] D-E选自由 CH_2CH_2 、 $\text{O}-\text{CH}_2$ 和 CH_2-O 组成的组；

[0056] R^5 和 R^6 接合形成与含有D-E的环稠合的芳基、5或6元杂芳基或者部分饱和杂环基，其中由 R^5 和 R^6 形成的环可任选地含有1、2或3个独立地选自氮、氧和硫的杂原子并且所述环可任选地被1、2或3个 R^7 取代基取代，其中 R^7 独立地选自自由卤基、羟基、氧代基、 NR^8R^9 、氰基、 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 卤代烷基、 C_1-C_4 烷氧基、 C_3-C_{10} 环烷基和 C_3-C_{10} 卤代环烷基组成的组，其中所述 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 烷氧基或 C_3-C_{10} 环烷基任选地被1、2或3个独立地选自卤基、羟基、 C_1-C_4 卤代烷基和 C_1-C_4 烷氧基的取代基取代；并且

[0057] R^8 和 R^9 独立地选自H、 C_1-C_4 烷基、 C_3-C_6 环烷基和 C_1-C_4 烷基- C_1-C_4 烷氧基；或 R^8 和 R^9 可与其所连接的氮原子一起组合形成 C_3-C_6 杂环烷基环，所述环可含有一个选自N和O的额外杂原子，其中所述杂环烷基可任选地被1或2个 C_1-C_4 烷基取代。

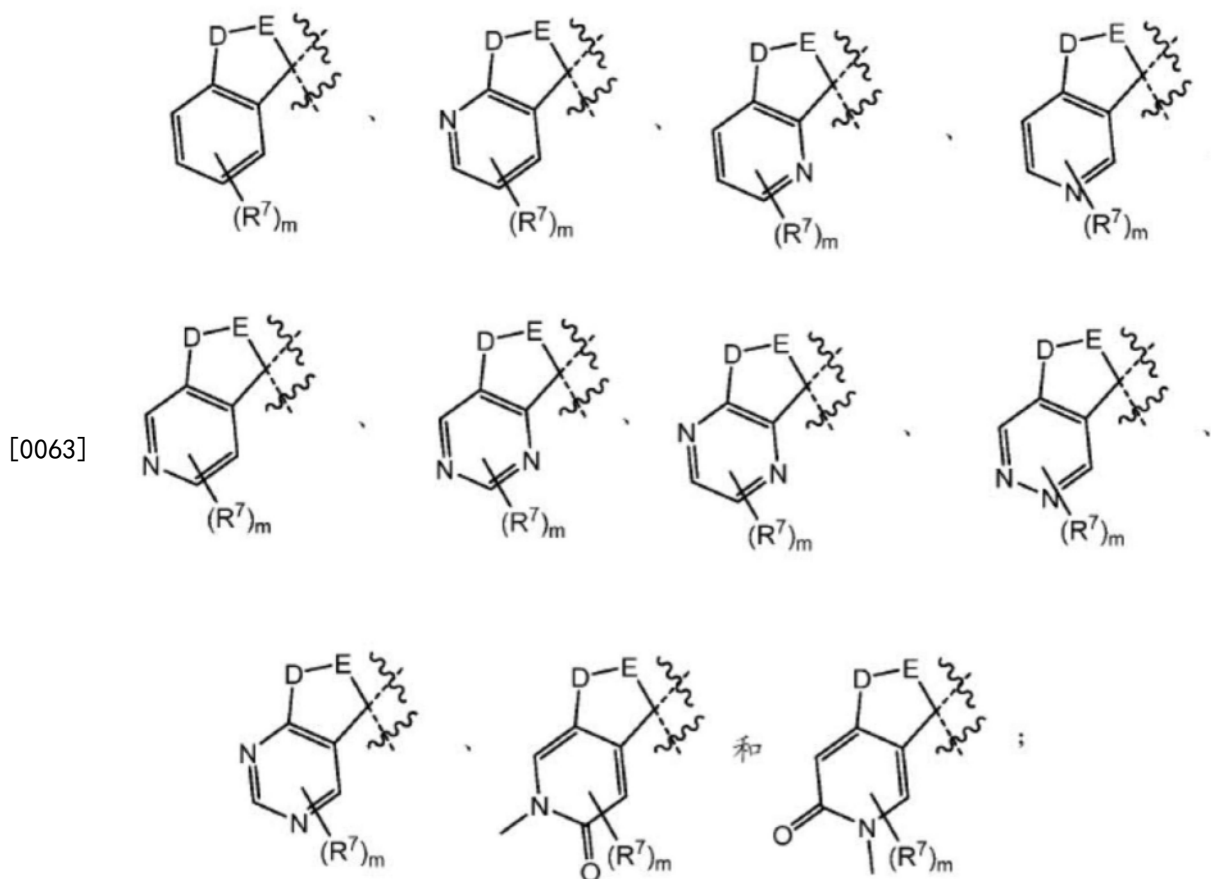
[0058] 在第二个实施方案中，本发明的化合物由结构式 (II) 表示：



[0060] 或其药学上可接受的盐。

[0061] 在第三个实施方案中，根据第一个或第二个实施方案的本发明的化合物或其药学上可接受的盐，其中：

[0062] 由D-E、 R^5 和 R^6 形成的双环选自以下组成的组：



[0064] 其中D-E选自由 CH_2CH_2 、 $\text{O}-\text{CH}_2$ 和 CH_2-O 组成的组；

[0065] m 为0、1或2；

[0066] R^7 独立地选自由卤基、羟基、 NR^8R^9 、 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 卤代烷基、 C_1-C_4 烷氧基、 C_3-C_{10} 环烷基和 C_3-C_{10} 卤代环烷基组成的组，其中所述 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 烷氧基或 C_3-C_{10} 环烷基任选地被1、2或3个独立地选自卤基、羟基、 C_1-C_4 卤代烷基和 C_1-C_4 烷氧基的取代基取代；并且

[0067] R^8 和 R^9 独立地选自H、 C_1-C_4 烷基、 C_3-C_6 环烷基和 C_1-C_4 烷基- C_1-C_4 烷氧基；或 R^8 和 R^9 可与其所连接的氮原子一起组合形成氮杂环丁烷、哌嗪、吗啉或哌啶，所述哌嗪、吗啉或哌啶可任选地被1或2个 C_1-C_4 烷基取代。

[0068] 在第四个实施方案中，在根据第一个、第二个或第三个实施方案的本发明的化合物或其药学上可接受的盐中，其中：

[0069] Y^1 为 CR^c 并且 Y^2 为N；

[0070] R^c 为卤基、 C_1-C_4 烷基或 C_1-C_4 卤代烷基；

[0071] D-E为 CH_2-O ；

[0072] m 为0、1或2；

[0073] n 为0或1；并且

[0074] R^1 为H、卤基或 C_1-C_4 烷基。

[0075] 在第五个实施方案中，在根据第一个、第二个或第三个实施方案的本发明的化合物或其药学上可接受的盐中，其中：

[0076] Y^1 为 CR^c 并且 Y^2 为N；

[0077] R^c 为卤基、 C_1-C_4 烷基或 C_1-C_4 卤代烷基；

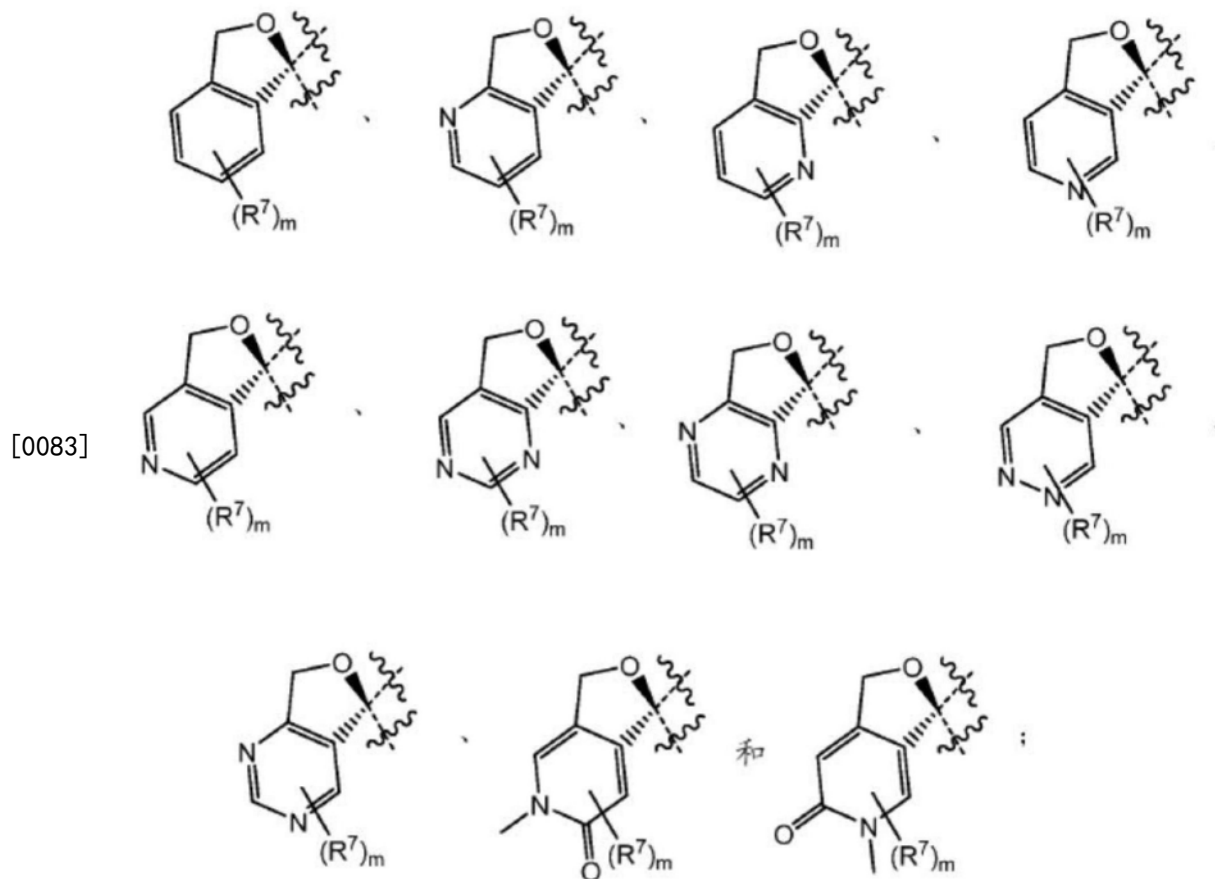
[0078] D-E为O-CH₂;

[0079] m为0、1或2;

[0080] n为0或1;并且

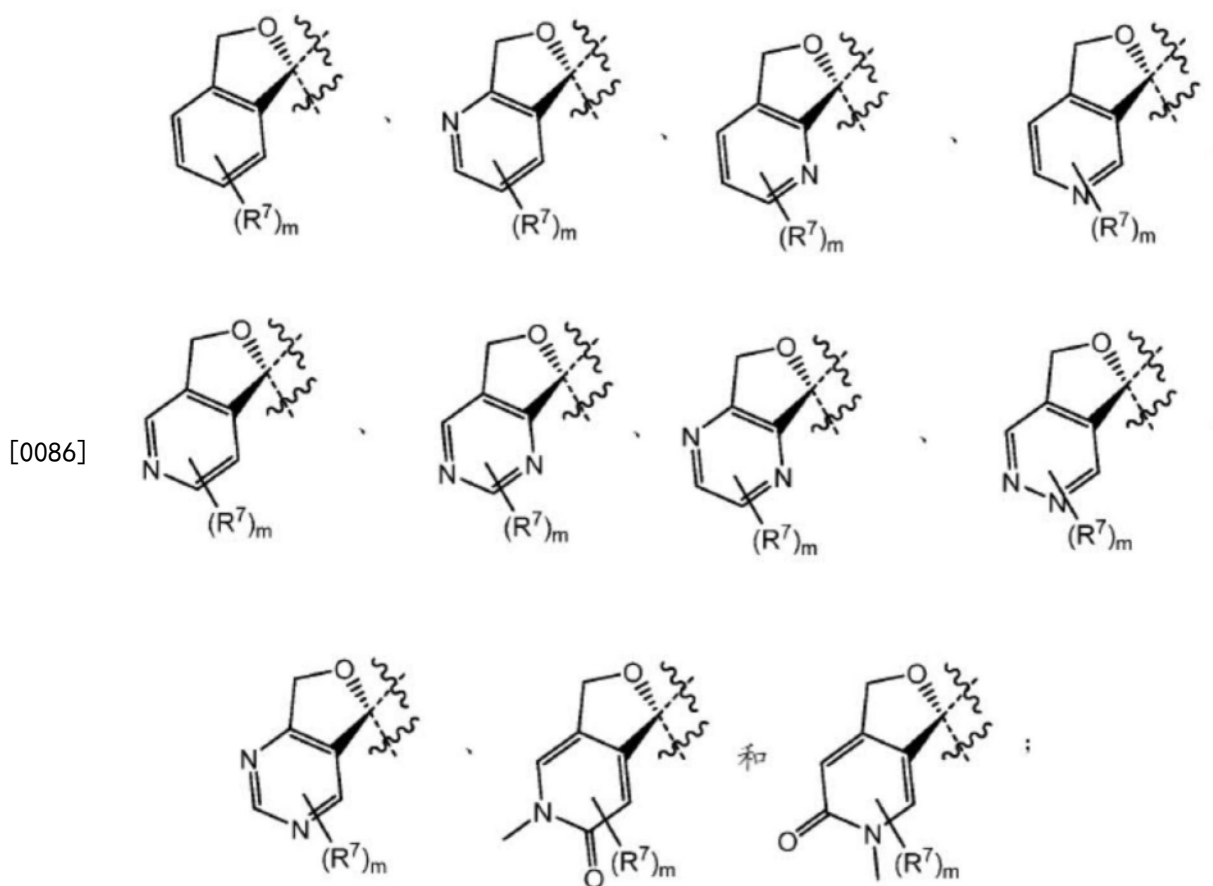
[0081] R¹为H、卤基或C₁-C₄烷基。

[0082] 在第六个实施方案中,在根据第一个、第二个、第三个或第四个实施方案的本发明的化合物中,其中由D-E、R⁵和R⁶形成的双环选自由以下组成的组:



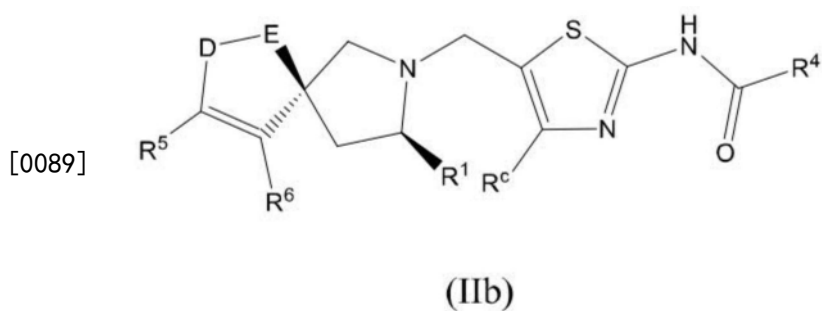
[0084] 或其药学上可接受的盐。

[0085] 在第七个实施方案中,在根据第一个、第二个、第三个或第四个实施方案的本发明的化合物中,其中由D-E、R⁵和R⁶形成的双环选自由以下组成的组:



[0087] 或其药学上可接受的盐。

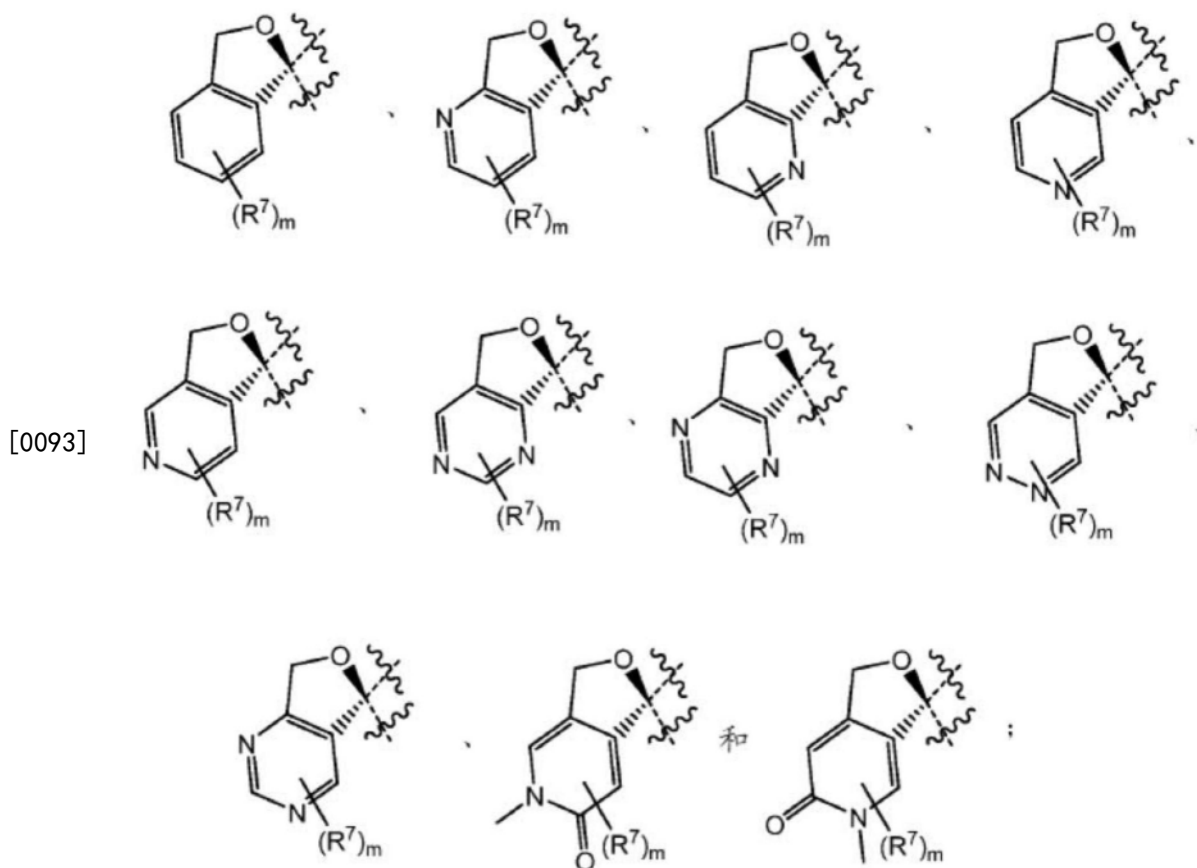
[0088] 在第八个实施方案中,根据第一个、第二个、第三个、第四个或第六个实施方案的化合物,其中所述化合物由以下结构式表示:



[0090] R^c 为卤基;

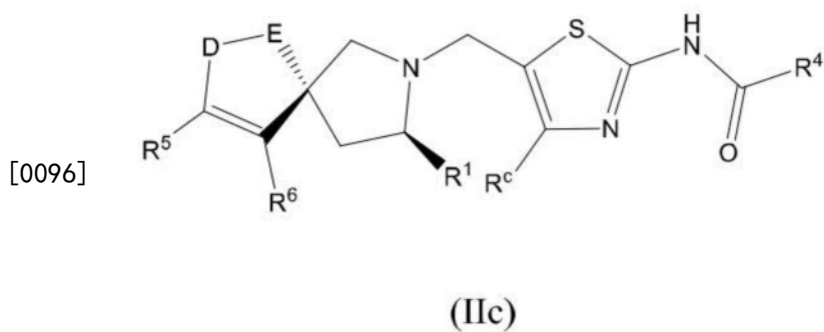
[0091] R^1 为 CH_3 或 CH_2CH_3 ;并且

[0092] 由D-E、 R^5 和 R^6 形成的双环选自由以下组成的组:



[0094] 或其药学上可接受的盐。

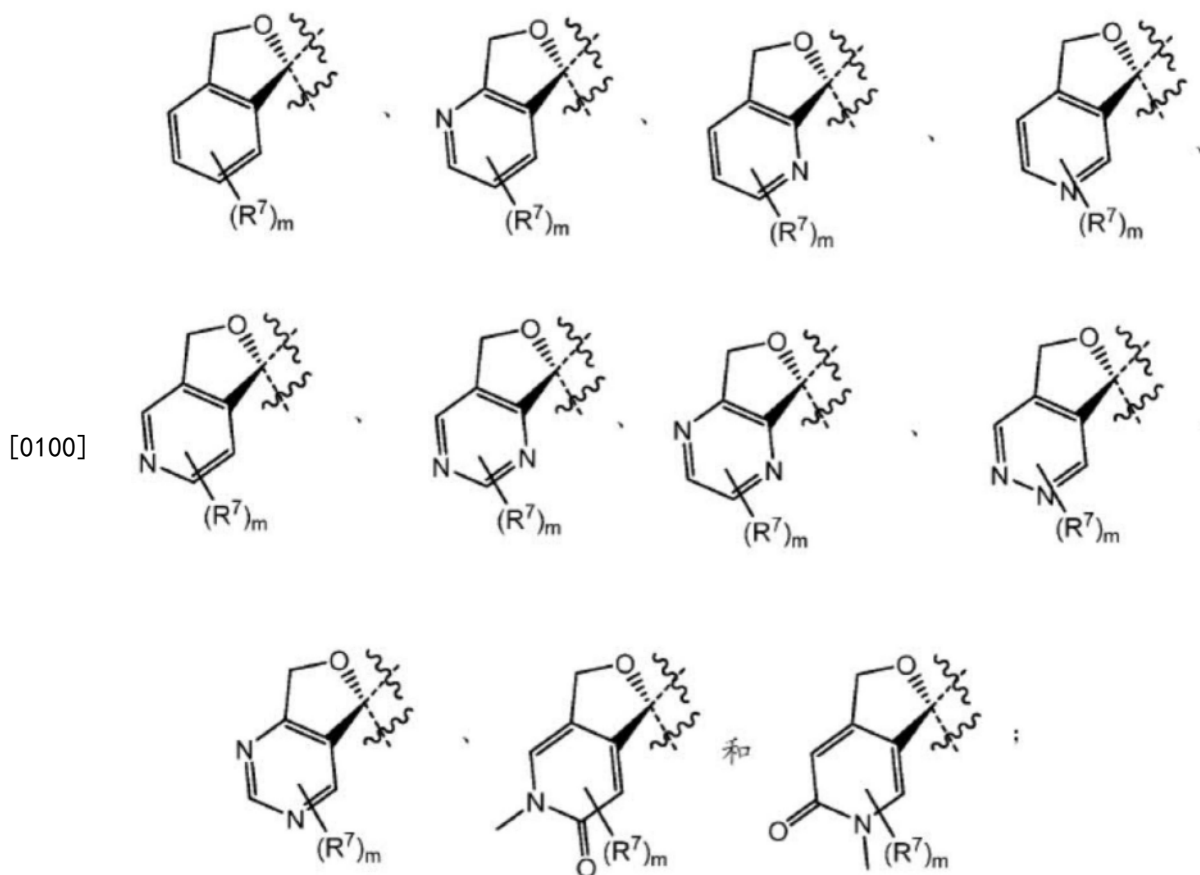
[0095] 在第九个实施方案中,根据第一个、第二个、第三个、第四个或第六个实施方案的化合物,其中所述化合物由以下结构式表示:



[0097] R^c 为卤基;

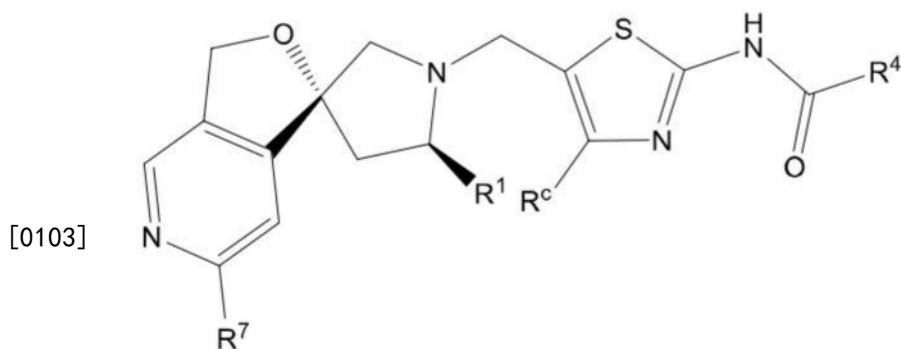
[0098] R^1 为 CH_3 或 CH_2CH_3 ;并且

[0099] 由D-E、 R^5 和 R^6 形成的双环选自由以下组成的组:



[0101] 或其药学上可接受的盐。

[0102] 在第十个实施方案中,根据第一个、第二个、第三个、第四个、第七个或第九个实施方案的化合物,其中所述化合物由以下结构式表示:



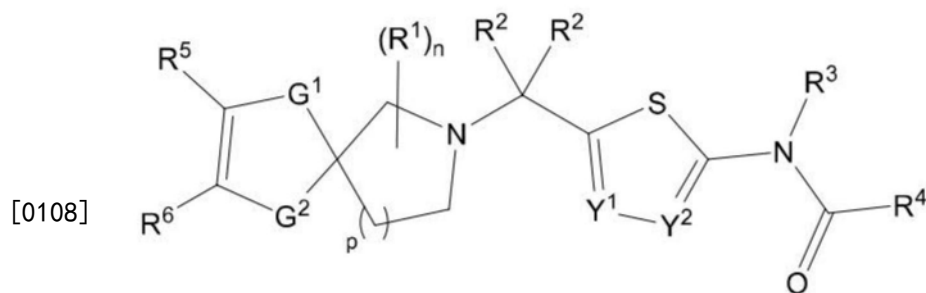
(III)

[0104] R^c 为卤基;

[0105] R^1 为 CH_3 或 CH_2CH_3 ;

[0106] 或其药学上可接受的盐。

[0107] 在第十一个实施方案中,本发明的化合物由结构式 (Ia) 表示:



(Ia)

[0109] Y^1 和 Y^2 各自为 CR^c 或N,其中 Y^1 或 Y^2 中的至少一者为N;

[0110] R^c 为-H、卤基、 C_1 - C_4 烷基或 C_1 - C_4 卤代烷基;

[0111] p 为1或2;

[0112] n 为0或为1至8的整数;

[0113] 当 n 不为0时, R^1 在每次出现时独立地为卤基、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 卤代烷基或 C_1 - C_4 烷氧基;

[0114] R^2 在每次出现时独立地为-H、卤基、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 卤代烷基、 C_3 - C_{10} 环烷基或 C_3 - C_{10} 卤代环烷基;或者,两个 R^2 与其所连接的碳原子一起形成 C_3 - C_{10} 环烷基;

[0115] R^3 为-H或 C_1 - C_4 烷基;

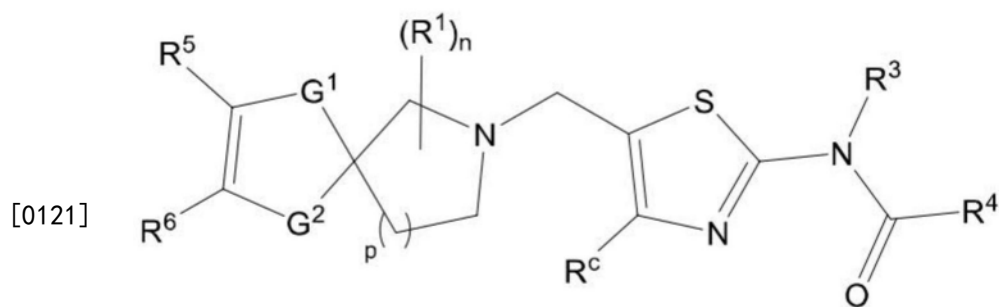
[0116] R^4 为 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 卤代烷基或 C_3 - C_6 环烷基;或者, R^3 和 R^4 与其间插原子一起形成5至7元杂环,其中所述杂环任选地被1、2或3个独立地选自由卤基、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 卤代烷基和 C_1 - C_4 烷氧基组成的组的取代基取代;

[0117] G^1 为0并且 G^2 为 CH_2 ;或 G^1 为 CH_2 并且 G^2 为0;

[0118] R^5 和 R^6 接合形成与含有 G^1 和 G^2 的环稠合的芳基、5或6元杂芳基或者部分饱和杂环基,其中由 R^5 和 R^6 形成的环可任选地含有1、2或3个独立地选自氮、氧和硫的杂原子并且所述环可任选地被1、2或3个 R^7 取代基取代,其中 R^7 独立地选自由卤基、羟基、氧代基、 NR^8R^9 、氰基、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 卤代烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_3 - C_{10} 环烷基和 C_3 - C_{10} 卤代环烷基组成的组,其中所述 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基或 C_3 - C_{10} 环烷基任选地被1、2或3个独立地选自卤基、羟基、 C_1 - C_4 卤代烷基和 C_1 - C_4 烷氧基的取代基取代;并且

[0119] R^8 和 R^9 独立地选自H、 C_1 - C_4 烷基、 C_3 - C_6 环烷基和 C_1 - C_4 烷基- C_1 - C_4 烷氧基;或 R^8 和 R^9 可与其所连接的氮原子一起组合形成 C_3 - C_6 杂环烷基环,所述环可含有一个选自N和O的额外杂原子,其中所述杂环烷基可任选地被1或2个 C_1 - C_4 烷基取代。

[0120] 在第十二个实施方案中,第十个实施方案的化合物由结构式(IIa)表示:

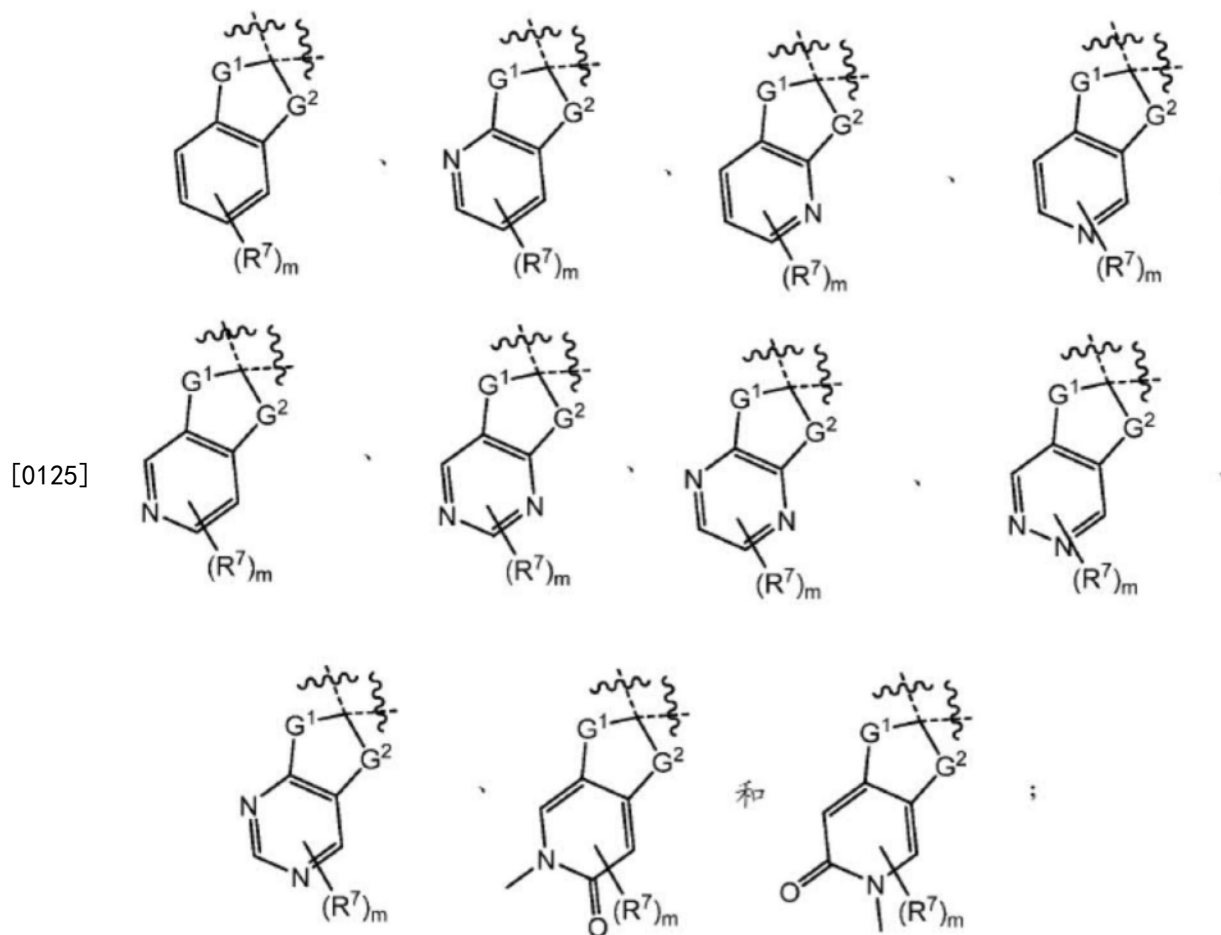


(IIa)

[0122] 或其药学上可接受的盐。

[0123] 在第十三个实施方案中,根据第十一个或第十二个实施方案的本发明的化合物或其药学上可接受的盐,其中:

[0124] 由G¹和G²、R⁵和R⁶形成的双环选自以下组成的组:



[0126] m为0、1或2;

[0127] R⁷独立地选自卤基、羟基、NR⁸R⁹、C₁-C₄烷基、C₁-C₄卤代烷基、C₁-C₄烷氧基、C₃-C₁₀环烷基和C₃-C₁₀卤代环烷基组成的组,其中所述C₁-C₄烷基、C₁-C₄烷氧基或C₃-C₁₀环烷基任选地被1、2或3个独立地选自卤基、羟基、C₁-C₄卤代烷基和C₁-C₄烷氧基的取代基取代;并且

[0128] R⁸和R⁹独立地选自H、C₁-C₄烷基、C₃-C₆环烷基和C₁-C₄烷基-C₁-C₄烷氧基;或R⁸和R⁹可与其所连接的氮原子一起组合形成氮杂环丁烷、哌嗪、吗啉或哌啶,所述哌嗪、吗啉或哌啶

可任选地被1或2个C₁-C₄烷基取代。

[0129] 在第十四个实施方案中,根据第十一个、第十二个或第十三个实施方案的本发明的化合物或其药学上可接受的盐,其中:

[0130] Y¹为CR^c并且Y²为N;

[0131] R^c为卤基、C₁-C₄烷基或C₁-C₄卤代烷基;

[0132] G¹为0并且G²为CH₂;

[0133] m为0、1或2;

[0134] n为0或1;并且

[0135] R¹为H、卤基或C₁-C₄烷基。

[0136] 在第十五个实施方案中,根据第十一个、第十二个或第十三个实施方案的本发明的化合物或其药学上可接受的盐,其中:

[0137] Y¹为CR^c并且Y²为N;

[0138] R^c为卤基、C₁-C₄烷基或C₁-C₄卤代烷基;

[0139] G¹为CH₂并且G²为CH₂;

[0140] m为0、1或2;

[0141] n为0或1;并且

[0142] R¹为H、卤基或C₁-C₄烷基。

[0143] 在第十六个实施方案中,根据第十一个、第十二个或第十三个实施方案的本发明的化合物或其药学上可接受的盐,其中:

[0144] Y¹为CR^c并且Y²为N;

[0145] R^c为卤基、C₁-C₄烷基或C₁-C₄卤代烷基;

[0146] G¹为CH₂并且G²为0;

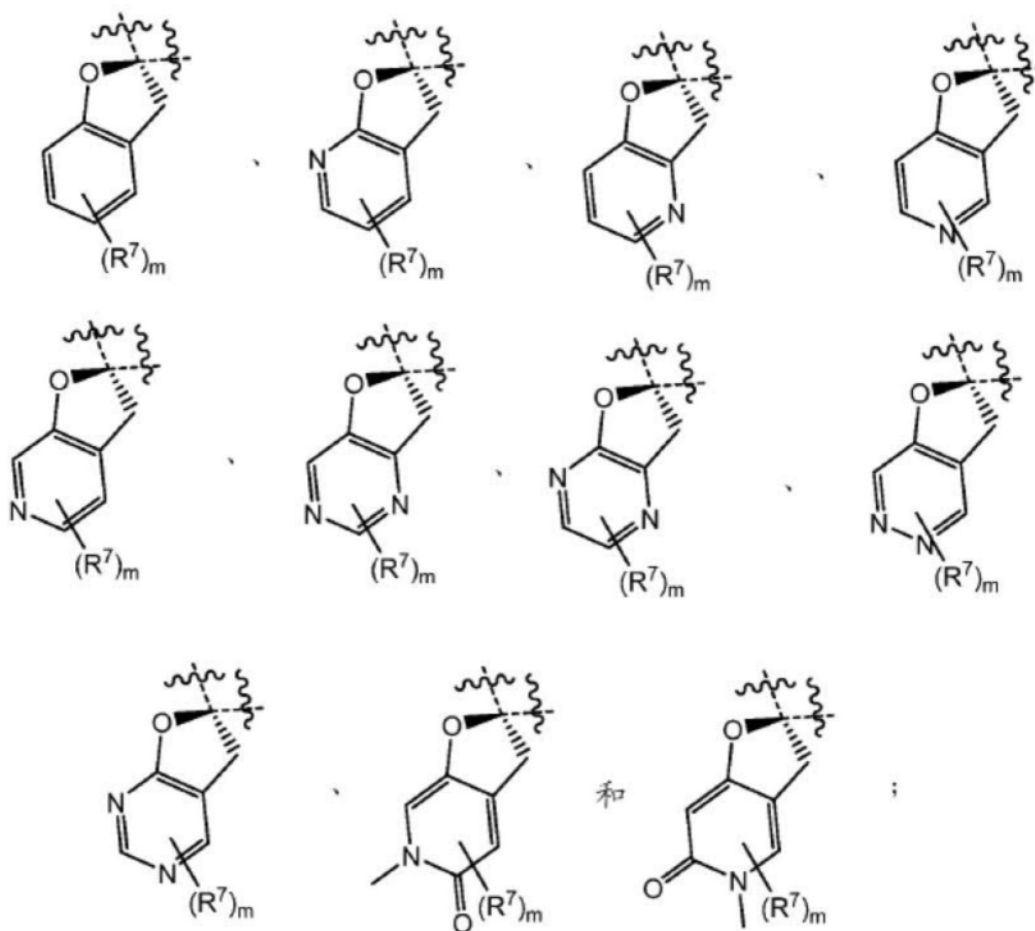
[0147] m为0、1或2;

[0148] n为0或1;并且

[0149] R¹为H、卤基或C₁-C₄烷基。

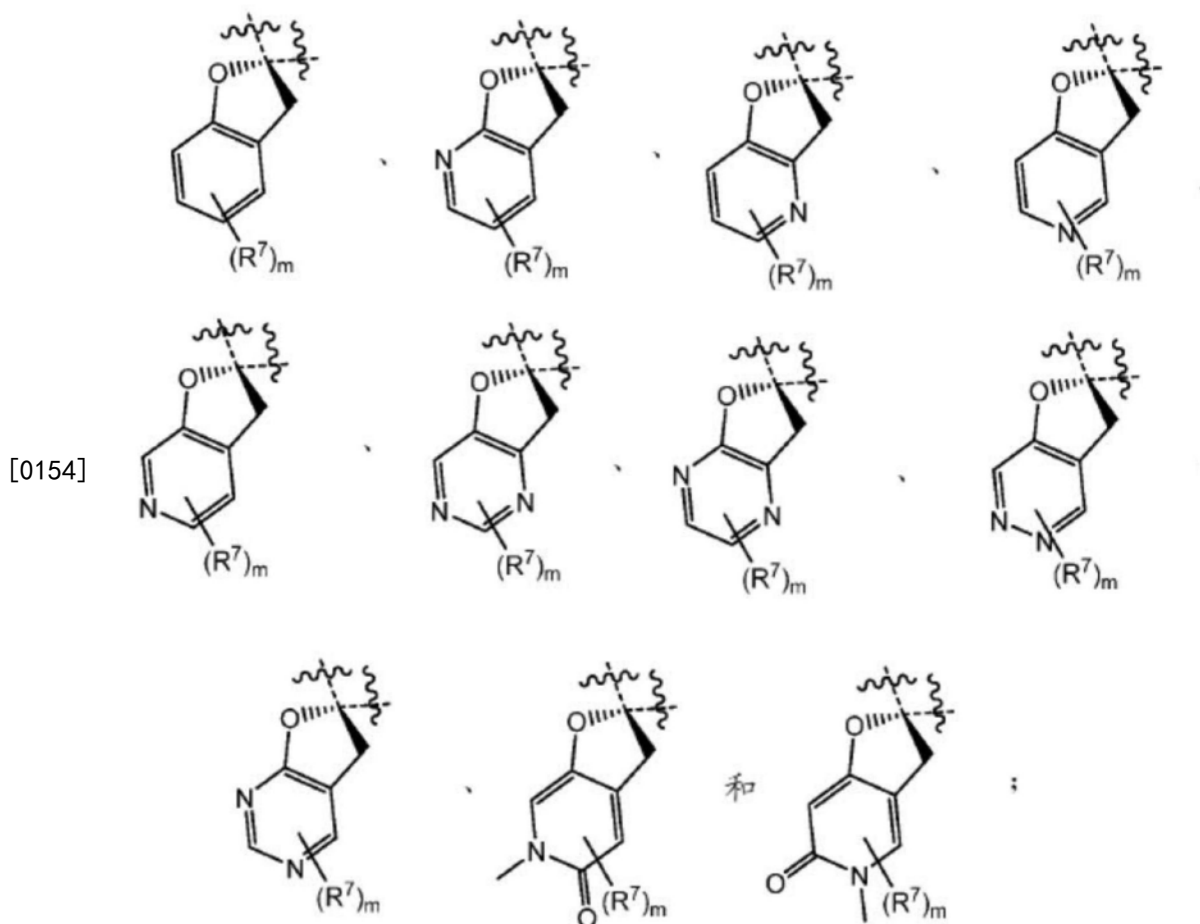
[0150] 在第十七个实施方案中,在根据第十一个、第十二个、第十三个或第十四个实施方案的本发明的化合物中,其中由G¹和G²、R⁵和R⁶形成的双环选自由以下组成的组:

[0151]



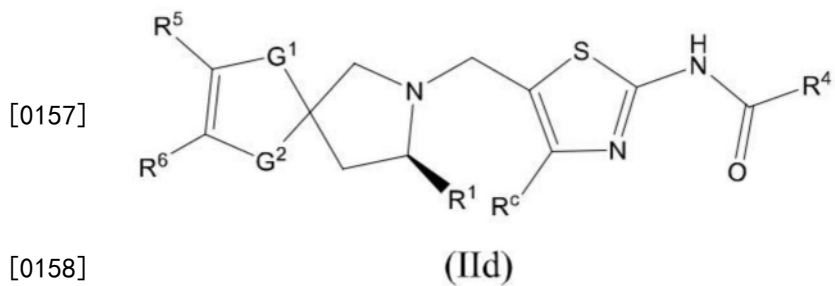
[0152] 或其药学上可接受的盐。

[0153] 在第十八个实施方案中,在根据第十一个、第十二个、第十三个或第十四个实施方案的本发明的化合物中,其中由 G^1 和 G^2 、 R^5 和 R^6 形成的双环选自由以下组成的组:



[0155] 或其药学上可接受的盐。

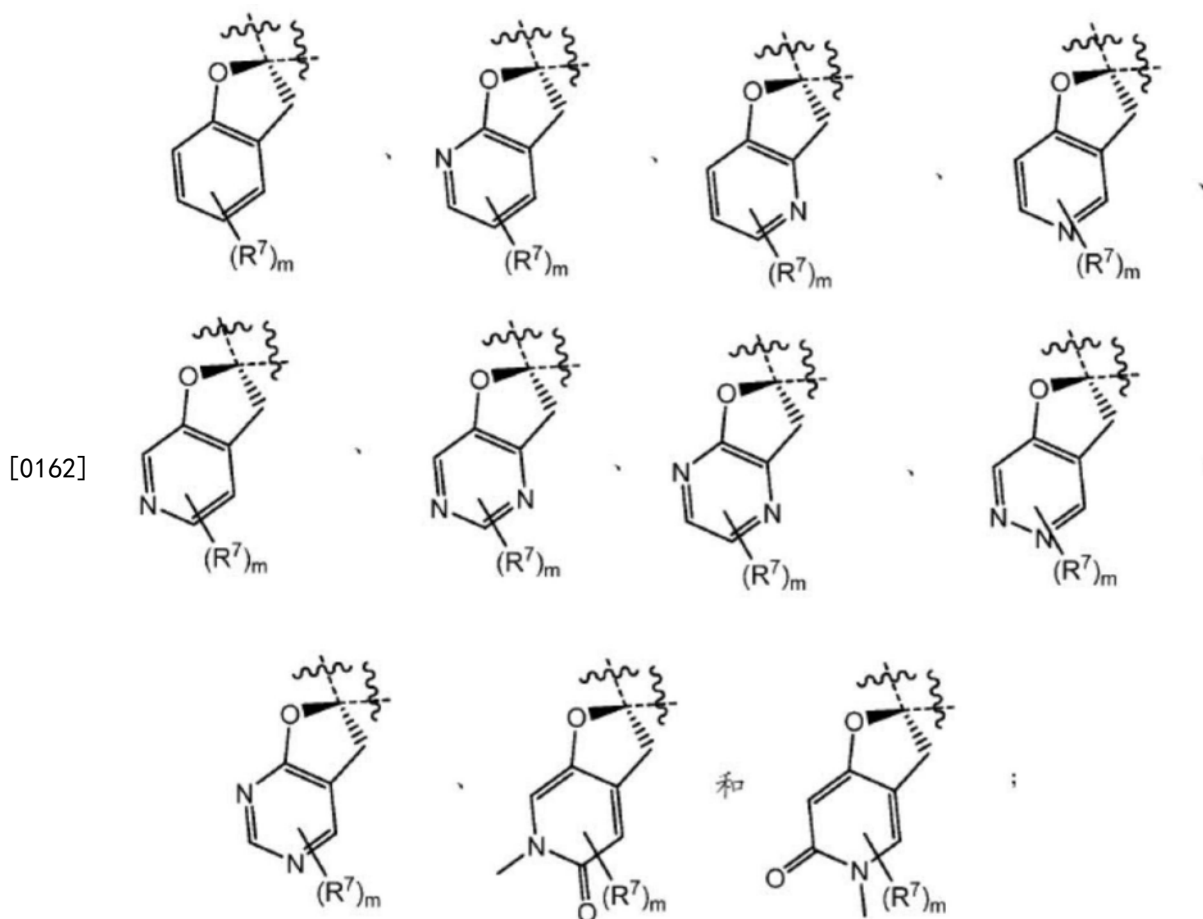
[0156] 在第十九个实施方案中,在根据第十一个、第十二个、第十三个或第十四个实施方案的本发明的化合物中,其中所述化合物由以下结构式表示:



[0159] R^c 为卤基;

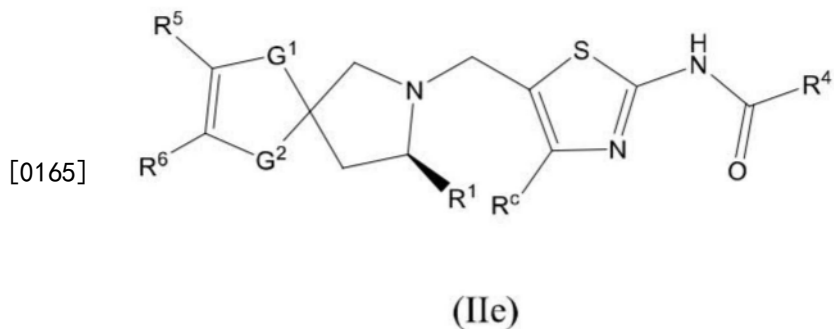
[0160] R¹为CH₃或CH₂CH₃;并且

[0161] 由 G^1 、 G^2 、 R^5 和 R^6 形成的双环选自由以下组成的组：



[0163] 或其药学上可接受的盐。

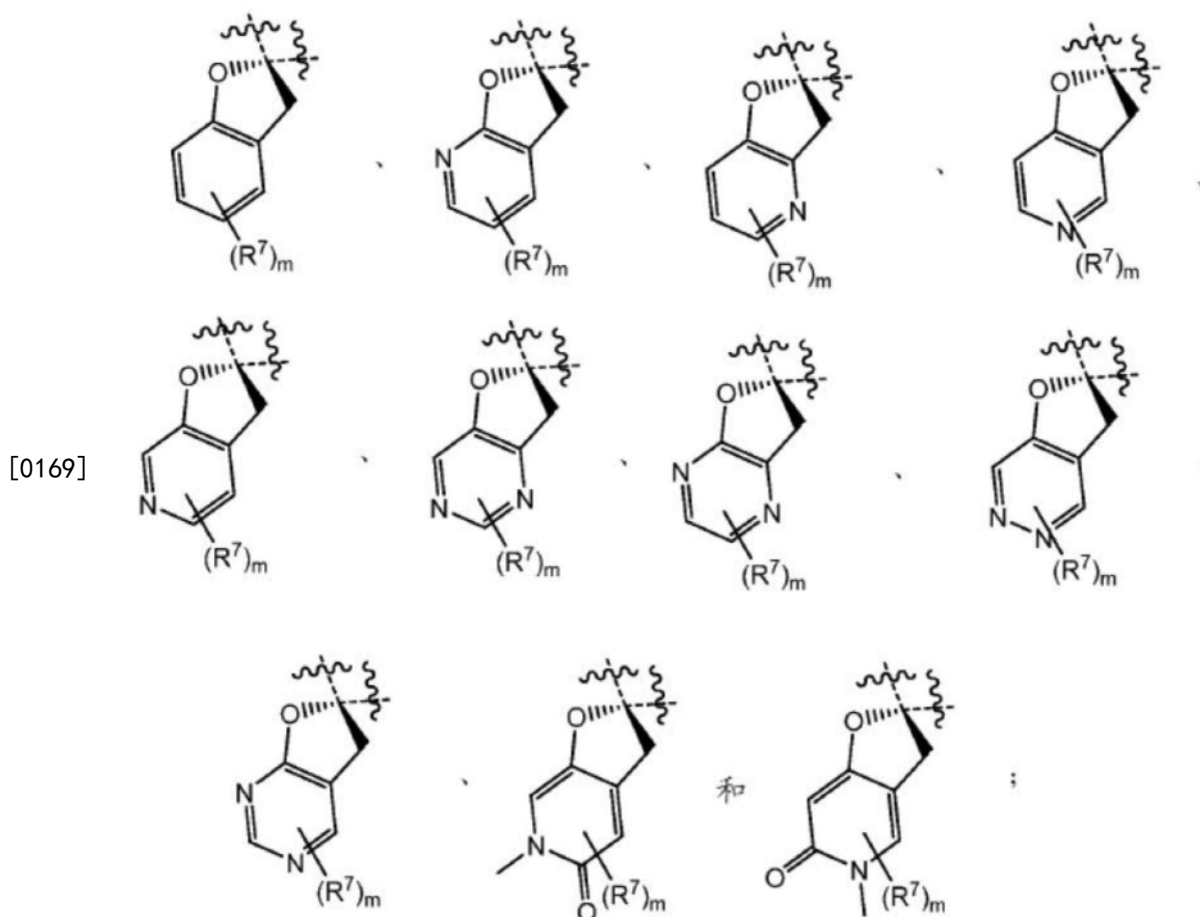
[0164] 在第二十一个实施方案中,在根据第十一个、第十二个、第十三个或第十四个实施方案的本发明的化合物中,其中所述化合物由以下结构式表示:



[0166] R^c 为卤基;

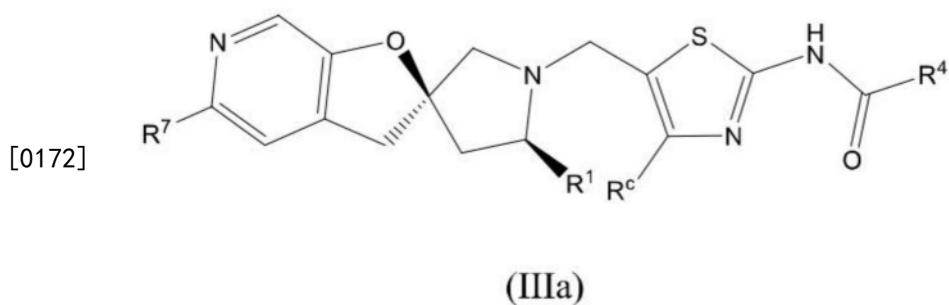
[0167] R^1 为 CH_3 或 CH_2CH_3 ;并且

[0168] 由 G^1 、 G^2 、 R^5 和 R^6 形成的双环选自由以下组成的组:



[0170] 或其药学上可接受的盐。

[0171] 在第二十个实施方案中,第十一个、第十二个、第十三个或第十四个实施方案的化合物具有式(IIIa):



[0173] R^c 为卤基;并且

[0174] R^1 为 CH_3 或 CH_2CH_3 ;

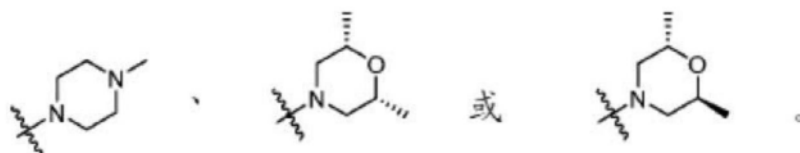
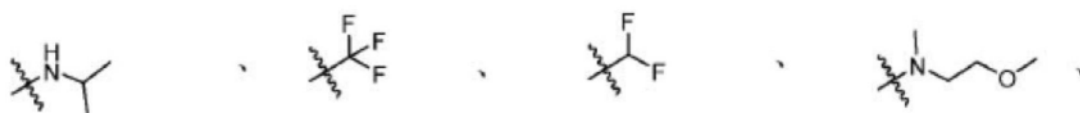
[0175] 或其药学上可接受的盐。

[0176] 在第二十二个实施方案中,根据前述实施方案中的任一者的本发明的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^1 为 CH_3 或 CH_2CH_3 ; R^c 为F或Cl; R^3 为-H; R^4 为 CH_3 、 CH_2CH_3 或环丙基;并且其中其余变量如第一个、第二个、第三个或第四个实施方案或第七个实施方案中所定义。

[0177] 在另一个实施方案中, R^7 选自由以下组成的组:



[0178]



[0179] 在一个实施方案中,本发明的化合物,例如根据先前实施方案中的任一者的化合物,选自以下:

[0180] N-(4-氟-5-(((2R,5'S)-5'-甲基-3H-螺[苯并呋喃-2,3'-吡咯烷]-1'-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺;

[0181] N-(5-(((2R,5'S)-5'-甲基-3H-螺[苯并呋喃-2,3'-吡咯烷]-1'-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺;

[0182] N-(5-((3H-螺[苯并呋喃-2,3'-吡咯烷]-1'-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺;

[0183] N-(4-氟-5-((7-甲氧基-3H-螺[苯并呋喃-2,3'-吡咯烷]-1'-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺;

[0184] N-(5-((5-氯-3H-螺[苯并呋喃-2,3'-吡咯烷]-1'-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺;

[0185] N-(5-((5-氯-3H-螺[苯并呋喃-2,3'-吡咯烷]-1'-基)甲基)-4-氟噻唑-2-基)乙酰胺;

[0186] N-(5-((6-氯-3H-螺[呋喃并[3,2-c]吡啶-2,3'-吡咯烷]-1'-基)甲基)-4-氟噻唑-2-基)乙酰胺;

[0187] N-(5-((6-氯-3H-螺[呋喃并[3,2-c]吡啶-2,3'-吡咯烷]-1'-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺;

[0188] N-(4-氟-5-(((2R,5'S)-5'-甲基-3H-螺[呋喃并[2,3-c]吡啶-2,3'-吡咯烷]-1'-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺;

[0189] N-(5-(((2R,5'S)-5-氯-5'-甲基-3H-螺[呋喃并[2,3-c]吡啶-2,3'-吡咯烷]-1'-

基) 甲基)-4-氟噻唑-2-基) 乙酰胺;

[0190] N-(5-(((2R,5'S)-5-氯-5'-甲基-3H-螺[呋喃并[2,3-c]吡啶-2,3'-吡咯烷]-1'-基) 甲基) 噻唑-2-基) 乙酰胺;

[0191] N-(5-((3H-螺[呋喃并[3,2-c]吡啶-2,3'-吡咯烷]-1'-基) 甲基)-4-氟噻唑-2-基) 乙酰胺;

[0192] N-(5-((3H-螺[呋喃并[3,2-c]吡啶-2,3'-吡咯烷]-1'-基) 甲基) 噻唑-2-基) 乙酰胺;

[0193] N-(5-((3H-螺[呋喃并[2,3-b]吡啶-2,3'-吡咯烷]-1'-基) 甲基) 噻唑-2-基) 乙酰胺;

[0194] N-(5-((3H-螺[呋喃并[2,3-b]吡啶-2,3'-吡咯烷]-1'-基) 甲基)-4-氟噻唑-2-基) 乙酰胺;

[0195] N-(4-氟-5-(((2R,5'S)-5-甲氧基-5'-甲基-3H-螺[呋喃并[2,3-c]吡啶-2,3'-吡咯烷]-1'-基) 甲基) 噻唑-2-基) 乙酰胺;

[0196] N-(5-(((2R,5'S)-5-甲氧基-5'-甲基-3H-螺[呋喃并[2,3-c]吡啶-2,3'-吡咯烷]-1'-基) 甲基) 噻唑-2-基) 乙酰胺;

[0197] N-(4-氟-5-(((2R,5'S)-4-甲氧基-5'-甲基-3H-螺[呋喃并[3,2-c]吡啶-2,3'-吡咯烷]-1'-基) 甲基) 噻唑-2-基) 乙酰胺;

[0198] N-(4-氟-5-(((2S,5'S)-5'-甲基-3H-螺[呋喃并[3,2-b]吡啶-2,3'-吡咯烷]-1'-基) 甲基) 噻唑-2-基) 乙酰胺;

[0199] N-(4-氟-5-(((2S,5'S)-5-甲氧基-5'-甲基-3H-螺[呋喃并[3,2-b]吡啶-2,3'-吡咯烷]-1'-基) 甲基) 噻唑-2-基) 乙酰胺;

[0200] N-(4-氟-5-(((2R,5'S)-5'-甲基-5-(三氟甲基)-3H-螺[呋喃并[2,3-c]吡啶-2,3'-吡咯烷]-1'-基) 甲基) 噻唑-2-基) 乙酰胺;

[0201] N-(5-(((2R,5'S)-5'-甲基-5-(三氟甲基)-3H-螺[呋喃并[2,3-c]吡啶-2,3'-吡咯烷]-1'-基) 甲基) 噻唑-2-基) 乙酰胺;

[0202] N-(5-(((2R,5'S)-5,5'-二甲基-3H-螺[呋喃并[2,3-c]吡啶-2,3'-吡咯烷]-1'-基) 甲基)-4-氟噻唑-2-基) 乙酰胺;

[0203] N-(5-(((2R,5'S)-5-环丙基-5'-甲基-3H-螺[呋喃并[2,3-c]吡啶-2,3'-吡咯烷]-1'-基) 甲基)-4-氟噻唑-2-基) 乙酰胺;

[0204] N-(5-(((2R,5'S)-5-环丙基-5'-甲基-3H-螺[呋喃并[2,3-c]吡啶-2,3'-吡咯烷]-1'-基) 甲基) 噻唑-2-基) 乙酰胺;

[0205] N-(5-(((2R,5'S)-5-(二氟甲基)-5'-甲基-3H-螺[呋喃并[2,3-c]吡啶-2,3'-吡咯烷]-1'-基) 甲基)-4-氟噻唑-2-基) 乙酰胺;

[0206] N-(5-(((2R,5'S)-5-(二氟甲基)-5'-甲基-3H-螺[呋喃并[2,3-c]吡啶-2,3'-吡咯烷]-1'-基) 甲基) 噻唑-2-基) 乙酰胺;

[0207] N-(5-(((2R,5'S)-5-(二甲基氨基)-5'-甲基-3H-螺[呋喃并[2,3-c]吡啶-2,3'-吡咯烷]-1'-基) 甲基)-4-氟噻唑-2-基) 乙酰胺;

[0208] N-(4-氟-5-(((2R,5'S)-5'-甲基-5-(甲基氨基)-3H-螺[呋喃并[2,3-c]吡啶-2,3'-吡咯烷]-1'-基) 甲基) 噻唑-2-基) 乙酰胺;

- [0209] N-(4-氟-5-(((2R,5'S)-5-(异丙基氨基)-5'-甲基-3H-螺[呋喃并[2,3-c]吡啶-2,3'-吡咯烷]-1'-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺;
- [0210] N-(5-(((2R,5'S)-5-(环丙基氨基)-5'-甲基-3H-螺[呋喃并[2,3-c]吡啶-2,3'-吡咯烷]-1'-基)甲基)-4-氟噻唑-2-基)乙酰胺;
- [0211] N-(5-(((2R,5'S)-5-((2-甲氧基乙基)(甲基)氨基)-5'-甲基-3H-螺[呋喃并[2,3-c]吡啶-2,3'-吡咯烷]-1'-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺;
- [0212] N-(4-氟-5-(((2R,5'S)-5-((2-甲氧基乙基)(甲基)氨基)-5'-甲基-3H-螺[呋喃并[2,3-c]吡啶-2,3'-吡咯烷]-1'-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺;
- [0213] N-(5-(((2R,5'S)-5-(氮杂环丁烷-1-基)-5'-甲基-3H-螺[呋喃并[2,3-c]吡啶-2,3'-吡咯烷]-1'-基)甲基)-4-氟噻唑-2-基)乙酰胺;
- [0214] N-(5-(((2R,5'S)-5-(氮杂环丁烷-1-基)-5'-甲基-3H-螺[呋喃并[2,3-c]吡啶-2,3'-吡咯烷]-1'-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺;
- [0215] N-(4-氟-5-(((2R,5'S)-5'-甲基-5-吗啉基-3H-螺[呋喃并[2,3-c]吡啶-2,3'-吡咯烷]-1'-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺;
- [0216] N-(5-(((2R,5'S)-5'-甲基-5-吗啉基-3H-螺[呋喃并[2,3-c]吡啶-2,3'-吡咯烷]-1'-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺;
- [0217] N-(5-(((2R,5'S)-5-((2R,6S)-2,6-二甲基吗啉基)-5'-甲基-3H-螺[呋喃并[2,3-c]吡啶-2,3'-吡咯烷]-1'-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺;
- [0218] N-(5-(((2R,5'S)-5-((2R,6S)-2,6-二甲基吗啉基)-5'-甲基-3H-螺[呋喃并[2,3-c]吡啶-2,3'-吡咯烷]-1'-基)甲基)-4-氟噻唑-2-基)乙酰胺;
- [0219] N-(5-(((2R,5'S)-5-((2R,6R)-2,6-二甲基吗啉基)-5'-甲基-3H-螺[呋喃并[2,3-c]吡啶-2,3'-吡咯烷]-1'-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺;
- [0220] N-(5-(((2R,5'S)-5-((2R,6R)-2,6-二甲基吗啉基)-5'-甲基-3H-螺[呋喃并[2,3-c]吡啶-2,3'-吡咯烷]-1'-基)甲基)-4-氟噻唑-2-基)乙酰胺;
- [0221] N-(5-(((2R,5'S)-5-((2S,6S)-2,6-二甲基吗啉基)-5'-甲基-3H-螺[呋喃并[2,3-c]吡啶-2,3'-吡咯烷]-1'-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺;
- [0222] N-(5-(((2R,5'S)-5-((2S,6S)-2,6-二甲基吗啉基)-5'-甲基-3H-螺[呋喃并[2,3-c]吡啶-2,3'-吡咯烷]-1'-基)甲基)-4-氟噻唑-2-基)乙酰胺;
- [0223] N-(5-(((2R,5'S)-5'-甲基-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3H-螺[呋喃并[2,3-c]吡啶-2,3'-吡咯烷]-1'-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺;
- [0224] N-(4-氟-5-(((2R,5'S)-5'-甲基-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3H-螺[呋喃并[2,3-c]吡啶-2,3'-吡咯烷]-1'-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺;
- [0225] N-(5-(((2R,5'S)-5-乙氧基-5'-甲基-3H-螺[呋喃并[2,3-c]吡啶-2,3'-吡咯烷]-1'-基)甲基)-4-氟噻唑-2-基)乙酰胺;
- [0226] N-(4-氟-5-(((2R,5'S)-5-(2-甲氧基乙氧基)-5'-甲基-3H-螺[呋喃并[2,3-c]吡啶-2,3'-吡咯烷]-1'-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺;
- [0227] N-(5-(((2R,5'S)-5',6-二甲基-5-氧代-5,6-二氢-3H-螺[呋喃并[2,3-c]吡啶-2,3'-吡咯烷]-1'-基)甲基)-4-氟噻唑-2-基)乙酰胺;
- [0228] N-(4-氟-5-(((2R,5'S)-5'-甲基-5-氧代-5,6-二氢-3H-螺[呋喃并[2,3-c]吡啶-

2,3'-吡咯烷]-1'-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺;

[0229] N-(4-氟-5-(((5'S)-2-甲氧基-5'-甲基-7H-螺[呋喃并[2,3-b]吡嗪-6,3'-吡咯烷]-1'-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺;

[0230] N-(5-((2,3-二氢螺[茚-1,3'-哌啶]-1'-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺;

[0231] N-(5-((2H-螺[苯并呋喃-3,3'-哌啶]-1'-基)甲基)-4-氟噻唑-2-基)乙酰胺;

[0232] N-(5-((3H-螺[异苯并呋喃-1,3'-哌啶]-1'-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺;

[0233] N-(5-((3H-螺[异苯并呋喃-1,3'-哌啶]-1'-基)甲基)-4-氟噻唑-2-基)乙酰胺;

[0234] N-(5-((3H-螺[异苯并呋喃-1,3'-哌啶]-1'-基)甲基)-4-氟噻唑-2-基)乙酰胺;

[0235] N-(5-((3H-螺[异苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-1'-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺;

[0236] N-(4-氟-5-(((5'S)-5'-甲基-3H-螺[异苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-1'-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺;

[0237] N-(5-(((5'S)-5'-甲基-3H-螺[异苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-1'-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺;

[0238] N-(5-((6'-甲基-3H-螺[异苯并呋喃-1,3'-哌啶]-1'-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺;

[0239] N-(5-((5H-螺[呋喃并[3,4-b]吡啶-7,3'-哌啶]-1'-基)甲基)-4-氟噻唑-2-基)乙酰胺;

[0240] N-(5-(((5'S)-5'-甲基-5H-螺[呋喃并[3,4-b]吡啶-7,3'-吡咯烷]-1'-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺;

[0241] N-(4-氟-5-(((5'S)-5'-甲基-5H-螺[呋喃并[3,4-b]吡啶-7,3'-吡咯烷]-1'-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺;

[0242] N-(4-氟-5-(((1S,5'S)-5'-甲基-3H-螺[呋喃并[3,4-c]吡啶-1,3'-吡咯烷]-1'-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺;

[0243] N-(4-氟-5-(((1R,5'S)-5'-甲基-3H-螺[呋喃并[3,4-c]吡啶-1,3'-吡咯烷]-1'-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺;

[0244] N-(5-(((1S,5'S)-5'-甲基-3H-螺[呋喃并[3,4-c]吡啶-1,3'-吡咯烷]-1'-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺;

[0245] N-(5-(((1R,5'S)-5'-甲基-3H-螺[呋喃并[3,4-c]吡啶-1,3'-吡咯烷]-1'-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺;

[0246] N-(5-((3H-螺[呋喃并[3,4-c]吡啶-1,3'-吡咯烷]-1'-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺;

[0247] N-(5-((3H-螺[呋喃并[3,4-c]吡啶-1,3'-吡咯烷]-1'-基)甲基)-4-氟噻唑-2-基)乙酰胺;

[0248] N-(5-((3H-螺[呋喃并[3,4-c]吡啶-1,3'-哌啶]-1'-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺;

[0249] N-(5-((3H-螺[呋喃并[3,4-c]吡啶-1,3'-哌啶]-1'-基)甲基)-4-氟噻唑-2-基)乙酰胺;

[0250] (R)-N-(5-((3H-螺[呋喃并[3,4-c]吡啶-1,3'-哌啶]-1'-基)甲基)-4-氟噻唑-2-基)乙酰胺;

- [0251] (S)-N-(5-((3H-螺[呋喃并[3,4-c]吡啶-1,3'-哌啶]-1'-基)甲基)-4-氟噻唑-2-基)乙酰胺;
- [0252] N-(5-(((3S,5'S)-5'-甲基-1H-螺[呋喃并[3,4-c]吡啶-3,3'-吡咯烷]-1'-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺;
- [0253] N-(5-(((3R,5'S)-5'-甲基-1H-螺[呋喃并[3,4-c]吡啶-3,3'-吡咯烷]-1'-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺;
- [0254] N-(4-氟-5-(((3S,5'S)-5'-甲基-1H-螺[呋喃并[3,4-c]吡啶-3,3'-吡咯烷]-1'-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺;
- [0255] N-(4-氟-5-(((3R,5'S)-5'-甲基-1H-螺[呋喃并[3,4-c]吡啶-3,3'-吡咯烷]-1'-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺;
- [0256] N-(5-((1H-螺[呋喃并[3,4-c]吡啶-3,3'-哌啶]-1'-基)甲基)-4-氟噻唑-2-基)乙酰胺;
- [0257] N-(5-((1H-螺[呋喃并[3,4-c]吡啶-3,3'-哌啶]-1'-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺;
- [0258] N-(4-氟-5-(((3S,5'S)-6-甲氧基-5'-甲基-1H-螺[呋喃并[3,4-c]吡啶-3,3'-吡咯烷]-1'-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺;
- [0259] N-(4-氟-5-(((3R,5'S)-6-甲氧基-5'-甲基-1H-螺[呋喃并[3,4-c]吡啶-3,3'-吡咯烷]-1'-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺;
- [0260] N-(5-(((3S,5'S)-6-甲氧基-5'-甲基-1H-螺[呋喃并[3,4-c]吡啶-3,3'-吡咯烷]-1'-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺;
- [0261] N-(5-(((3R,5'S)-6-甲氧基-5'-甲基-1H-螺[呋喃并[3,4-c]吡啶-3,3'-吡咯烷]-1'-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺;
- [0262] N-(4-氟-5-(((5'S)-4-甲氧基-5'-甲基-3H-螺[呋喃并[3,4-c]吡啶-1,3'-吡咯烷]-1'-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺;
- [0263] N-(5-(((5'S)-4-甲氧基-5'-甲基-3H-螺[呋喃并[3,4-c]吡啶-1,3'-吡咯烷]-1'-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺;
- [0264] N-(4-氟-5-(((5'S)-5'-甲基-7H-螺[呋喃并[3,4-b]吡啶-5,3'-吡咯烷]-1'-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺;
- [0265] N-(5-(((5'S)-5'-甲基-7H-螺[呋喃并[3,4-b]吡啶-5,3'-吡咯烷]-1'-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺;
- [0266] N-(4-氟-5-((4-甲氧基-3H-螺[呋喃并[3,4-c]吡啶-1,3'-哌啶]-1'-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺;
- [0267] N-(5-((4-甲氧基-3H-螺[呋喃并[3,4-c]吡啶-1,3'-哌啶]-1'-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺;
- [0268] N-(5-((4-氯-3H-螺[呋喃并[3,4-c]吡啶-1,3'-哌啶]-1'-基)甲基)-4-氟噻唑-2-基)乙酰胺;
- [0269] (R)-N-(5-((4-氯-3H-螺[呋喃并[3,4-c]吡啶-1,3'-哌啶]-1'-基)甲基)-4-氟噻唑-2-基)乙酰胺;
- [0270] (S)-N-(5-((4-氯-3H-螺[呋喃并[3,4-c]吡啶-1,3'-哌啶]-1'-基)甲基)-4-氟噻

唑-2-基)乙酰胺;

[0271] 外消旋-N-(5-((4-氯-3H-螺[呋喃并[3,4-c]吡啶-1,3'-哌啶]-1'-基)甲基)-4-氟噻唑-2-基)乙酰胺;

[0272] N-(5-((4-氯-3H-螺[呋喃并[3,4-c]吡啶-1,3'-哌啶]-1'-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺;

[0273] N-(4-氟-5-((4-氧代-4,5-二氢-3H-螺[呋喃并[3,4-c]吡啶-1,3'-哌啶]-1'-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺;

[0274] N-(5-((4-氧代-4,5-二氢-3H-螺[呋喃并[3,4-c]吡啶-1,3'-哌啶]-1'-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺;

[0275] N-(5-((5H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-7,3'-哌啶]-1'-基)甲基)-4-氟噻唑-2-基)乙酰胺;和

[0276] N-(5-((5H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-7,3'-哌啶]-1'-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺;

[0277] 或其药学上可接受的盐。

[0278] 在另一个实施方案中,本发明的化合物选自本文范例中所述的化合物。包括其药学上可接受的盐以及中性形式。

[0279] 如本文所用,术语“烷基”是指完全饱和支链或直链烃部分。除非另有指定,否则烷基包含1至12个碳原子,优选1至8个碳原子,更优选1至6个碳原子或最优选1至4个碳原子。烷基的代表性实例包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、新戊基和正己基。

[0280] 如本文所用,术语“烷氧基”是指基团-OR,其中R为烷基或环烷基,所述术语正如上文所定义。烷氧基的非限制性实例包括:-OCH₃、-OCH₂CH₃、-OCH₂CH₂CH₃、-OCH(CH₃)₂、-OCH(CH₂)₂、-O-环丙基、-O-环丁基、-O-环戊基和-O-环己基。

[0281] 如本文所用,术语“芳基或C₆₋₁₀芳基”是指具有单个(例如苯基)或稠合环系统(例如萘)的6至10元芳香族碳环部分。典型的芳基是苯基。单环芳香族环系的实例包括但不限于苯基等。双环芳香族环系的实例包括但不限于萘基等。如本文所用,双环芳基或双环芳香族环系包括其中单环芳基稠合至另一个单环芳基的双环系统,和其中单环芳基稠合至单环脂族环的双环系统。

[0282] 基团中碳原子的数目在本文中以前缀“C_{x-xx}”指定,其中x和xx是整数。例如,“C₁₋₄烷基”是具有1至4个碳原子的烷基。

[0283] 如本文所用,术语“卤素”或“卤基”可为氟、氯、溴或碘。

[0284] 如本文所用,术语“卤代烷基”是指被一个或多个如本文所定义的卤基取代的如本文所定义的烷基。

[0285] 如本文所用,术语“C₃₋₆环烷基”是指完全饱和碳环(例如环丙基、环丁基、环戊基和环己基)等。

[0286] 如本文所用,术语“3至6元杂环”或“C₃₋₆杂环”是指具有3至6个环原子的完全饱和单环,其含有1至2个独立地选自硫、氧和/或氮的杂原子。典型的“C₃₋₆杂环”基团包括氧杂环丁烷基、四氢呋喃基、二氢呋喃基、1,4-二氧杂环己烷基、吗啉基、1,4-二硫杂环己烷基、哌嗪基、哌啶基、1,3-二氧戊环基、吡咯啉基、吡咯烷基、四氢吡喃基、氧硫杂环戊烷基、二硫杂

环戊烷基、1,3-二氧杂环己烷基、1,3-二硫杂环己烷基、氧硫杂环己烷基、硫代吗啉基、硫代吗啉基1,1-二氧化物、四氢-噻喃1,1-二氧化物、1,4-二氮杂环庚烷基。

[0287] 术语“部分饱和杂环基”或“完全或部分饱和4至7元杂环”是指非芳香族环,其为部分或完全饱和的并且可呈单环、双环(包括稠合杂环)或螺环存在。除非另有指定,否则杂环通常是含有1至3个独立地选自硫、氧和/或氮的杂原子(优选1、2或3个杂原子)的4至7元环。部分饱和杂环还包括其中杂环稠合至芳基或杂芳基环的基团(例如2,3-二氢苯并呋喃基、吡啶基或2,3-二氢吡啶基、2,3-二氢苯并噻吩基、2,3-二氢苯并噻唑基、1,2,3,4-四氢喹啉基、1,2,3,4-四氢异喹啉基、5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-b]吡嗪基。

[0288] 如本文所用,术语“杂环基”、“杂环基基团”、“杂环”和“杂环状环”可互换使用以指代饱和、不饱和和非芳香族、单环或双环(例如稠合、螺合或桥联)环系,其具有3至12个环成员,或特别是3至6个环成员或5至7元杂环,其中至少一者是杂原子,并且其中至多四者(例如1、2、3或4)可为杂原子,其中杂原子独立地选自O、S和N,并且其中C可被氧化(例如C(=O)),N可被氧化(例如N(O))或季铵化(例如N⁺),并且S可任选地氧化成亚砷和砷。单环杂环系统的实例包括氮杂环丙烷基、氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、硫杂环丁烷基、吡咯烷基、四氢呋喃基、硫杂环戊烷基、咪唑烷基、吡唑烷基、异噻唑烷基、异噻唑烷基、哌啶基、四氢吡喃基、硫杂环己烷基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、二氧杂环己烷基、二硫杂环己烷基、氮杂环庚烷基、氧杂环庚烷基、硫杂环庚烷基、二氢呋喃基、咪唑基、二氢吡喃基、乙内酰脲基、吡咯烷酮基、四氢噻喃基、四氢吡啶基和噻喃基等。双环杂环系统的实例包括苯并[1,3]二氧杂环戊烯基、四氢吡啶基和2-氮杂螺[3.3]庚基等。如本文所用,双环杂环基或双环杂环系统包括其中单环杂环基稠合至另一个单环杂环基的双环系统;其中单环杂环基稠合至环脂族环的双环系统;和其中单环杂环基稠合至苯基环的双环系统。

[0289] 如本文所用,术语“杂芳基”或“5至6元杂芳基”、“杂芳基基团”、“杂芳族”和“杂芳族环”可互换使用以指代芳香族5至6元单环系统,所述单环系统在以下环系统内含有至少一个杂原子(例如氧、硫、氮或其组合):5至6元芳香族环系(例如吡咯基、吡啶基、吡唑基、噻吩基、呋喃基、噁唑基、咪唑基、四唑基、三嗪基、嘧啶基、吡嗪基、噻唑基等);9至10元芳香族环系(例如2,3-二氢苯并呋喃、2,3-二氢呋喃并[2,3-b]吡啶、2,3-二氢呋喃并[3,2-b]吡啶、2,3-二氢呋喃并[2,3-c]吡啶、2,3-二氢呋喃并[3,2-c]吡啶、3,3a-二氢呋喃并[3,2-c]吡啶-6(2H)-酮、2,3-二氢呋喃并[2,3-c]吡啶-5(7aH)-酮等)。

[0290] 如本文所用,术语“环烷基”是指3-12个碳原子、3-6个碳原子或5-7个碳原子的完全饱和单环或双环(例如稠合、螺合或桥联)环脂族基团。

[0291] 如本文所用,术语“卤代环烷基”是指被一个或多个如本文所定义的卤基取代的如本文所定义的环烷基。

[0292] 如本文所用,涉及双环系统的术语“稠合”是具有碳环基或杂环基环的双环系统,其中所述环的两个相邻原子由一个或多个(优选一个至三个)选自C、N、O或S的原子连接(桥联)。稠合环系统可具有4-10个环成员。

[0293] 如本文所用,涉及双环系统的术语“螺”是具有两个各自独立地选自碳环基或杂环基的环的双环系统,其中两个环结构具有一个共用环原子。螺环系统具有5至7个环成员。示例性螺环碳环基包括螺[2.2]戊基和螺[3.3]庚基。

[0294] 本文所公开的化合物的药学上可接受的盐也包括于本发明中。在本文所提供的化

合物具有足够碱性或酸性以形成稳定无毒酸盐或碱盐的情况下,化合物以药学上可接受的盐形式制备和施用可为适当的。药学上可接受的盐的实例是与酸形成的有机酸加成盐,从而形成生理学上可接受的阴离子,例如甲苯磺酸盐、甲磺酸盐、乙酸盐、柠檬酸盐、丙二酸盐、酒石酸盐、丁二酸盐、苯甲酸盐、抗坏血酸盐、 α -酮戊二酸盐或 α -甘油磷酸盐。也可形成无机盐,包括盐酸盐、硫酸盐、硝酸盐、碳酸氢盐和碳酸盐。

[0295] 药学上可接受的盐可使用本领域中所熟知的标准程序获得,例如通过使足够碱性的化合物(例如胺)与适合的酸反应;得到生理学上可接受的阴离子。也可制得羧酸的碱金属(例如钠、钾或锂)或碱土金属(例如钙)盐。

[0296] 药学上可接受的碱加成盐可由无机碱和有机碱制备。适合的碱包括但不限于碱金属氢氧化物、碱土金属氢氧化物、碳酸盐、碳酸氢盐等。

[0297] 所公开的化合物或其药学上可接受的盐中的一些在分子中含有一个或多个不对称中心。根据本公开,未指定立体化学的任何结构应理解为涵盖所有呈纯或基本上纯形式的各种立体异构体(例如非对映异构体和对映异构体),以及其混合物(例如外消旋混合物或对映异构体富集的混合物)。在本领域中熟知如何制备此类光学活性形式(例如通过重结晶技术拆分外消旋形式,从光学活性起始物质合成,通过手性合成或使用手性固定相进行色谱分离)。所公开的化合物可呈互变异构形式存在并且涵盖混合物和独立的个别互变异构体。另外,一些化合物可展现多形性。

[0298] 当所公开的方法中使用的化合物的特定立体异构体(例如对映异构体、非对映异构体等)以名称或结构描绘时,化合物的立体化学纯度为至少60%、70%、80%、90%、95%、97%、99%、99.5%或99.9%。“立体化学纯度”意指所需立体异构体相对于所有立体异构体的组合重量的重量百分比。

[0299] 当所公开的化合物的立体化学以结构命名或描绘,并且所命名或描绘的结构涵盖多于一种立体异构体(例如在非对映异构对中)时,应了解,包括所涵盖的立体异构体中的一者或所涵盖的立体异构体的任何混合物。应进一步了解,所命名或描绘的立体异构体的立体异构体纯度以重量计为至少60%、70%、80%、90%、99%或99.9%。在这种情况下,立体异构体纯度是通过用混合物中由名称或结构涵盖的立体异构体的总重量除以混合物中所有立体异构体的总重量来确定。

[0300] 在一个实施方案中,由氘占据的任何位置意在同样包括高于氘的天然丰度的氘富集。例如,一个或多个氢原子被氘置换,所述氘的丰度是氘的天然丰度(0.015%)的至少3340倍(即,至少并入50.1%氘)、至少3500倍(在每个指定氘原子处并入52.5%氘)、至少4000倍(并入60%氘)、至少4500倍(并入67.5%氘)、至少5000倍(75%氘)、至少5500倍(并入82.5%氘)、至少6000倍(并入90%氘)、至少6333.3倍(并入95%氘)、至少6466.7倍(并入97%氘)、至少6600倍(并入99%氘)或至少6633.3倍(并入99.5%氘)。在一个实施方案中,氘在所有位置处以其天然丰度存在。如本文所述的化合物或其药学上可接受的盐可呈互变异构形式存在,并且涵盖混合物和独立的个别互变异构体。

[0301] 本发明的一个方面包括一种用于抑制细胞中的糖苷酶和/或糖苷酶信号通路的方法,所述方法包括使细胞与有效量的式(I)至(IIIA)中的任一者的化合物或其药学上可接受的盐接触。糖苷酶优选为糖苷水解酶,更优选为家族84糖苷水解酶,甚至更优选为O-糖蛋白-2-乙酰胺基-2-脱氧-3-D-吡喃葡萄糖苷酶(O-GlcNAcase或OGA),最优选为哺乳动物O-

GlcNAcase。在一个实施方案中,体外或体内使细胞接触。在一个实施方案中,使细胞接触包括向受试者施用化合物。

[0302] 本发明的一个方面包括一种用于抑制有需要的受试者中的糖苷酶和/或糖苷酶信号通路的方法,所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的式(I)至(IIIA)中的任一者的化合物或其药学上可接受的盐,从而活化受试者中的糖苷酶。糖苷酶优选为糖苷水解酶,更优选为家族84糖苷水解酶,甚至更优选为O-糖蛋白-2-乙酰胺基-2-脱氧-3-D-吡喃葡萄糖苷酶(O-GlcNAcase或OGA),最优选为哺乳动物O-GlcNAcase。

[0303] 本发明的一个方面包括一种用于促进真核细胞(例如哺乳动物细胞)存活或增加细胞寿命的方法,所述方法包括向受试者施用治疗有效量的式(I)至(IIIA)中的任一者的化合物或其药学上可接受的盐,从而促进真核细胞存活或增加细胞寿命。

[0304] 本发明的一个方面包括一种用于治疗受试者中由O-GlcNAcase活性引起、介导和/或传播的疾病或疾患的方法,所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的式(I)至(IIIA)中的任一者的化合物或其药学上可接受的盐。优选地,疾病或疾患是神经性病症、糖尿病、癌症或应激反应。更优选地,疾病或疾患是神经性病症。在一个实施方案中,神经性病症是一种或多种选自以下的tau蛋白病:急性缺血性中风(AIS)、阿尔茨海默病、痴呆、肌萎缩性侧索硬化(ALS)、肌萎缩性侧索硬化伴发认知障碍(ALSci)、嗜银颗粒性痴呆、布鲁特病(Bluit disease)、皮质基底节变性(CBP)、拳击手型痴呆、弥漫性神经原纤维缠结伴发钙化、唐氏综合征(Down's syndrome)、癫痫症、家族性英国型痴呆、家族性丹麦型痴呆、与17号染色体相关联的额颞叶痴呆伴发帕金森症(FTDP-17)、格斯特曼-施特劳斯纳-史茵克病(Gerstmann-Straussler-Scheinker disease)、瓜德罗普岛型帕金森症(Guadeloupean parkinsonism)、哈勒沃登-施帕茨病(Halleorden-Spatz disease)(神经变性伴发1型脑铁积聚)、缺血性中风、轻度认知障碍(MCI)、多系统萎缩、肌强直性营养不良、尼曼-皮克病(Niemann-Pick disease)(C型)、苍白球-脑桥-黑质变性、关岛型帕金森症-痴呆复合征(Parkinsonism-dementia complex of Guam)、皮克病(Pick's disease)(PiD)、脑炎后帕金森症(PEP)、朊病毒病(Prion disease)(包括克-雅病(Creutzfeldt-Jakob Disease)(GJD)、变异型克-雅病(vCJD)、致命性家族性失眠症、库鲁病(Kuru)、进行性皮质上神经胶质瘤病、进行性核上性麻痹(PSP)、斯蒂尔-理查德森-欧斯基综合征(Steele-Richardson-Olszewski syndrome)、亚急性硬化性全脑炎、仅缠结性痴呆、亨廷顿病(Huntington's disease)和帕金森病。在另一个实施方案中,神经性病症是一种或多种选自以下的tau蛋白病:急性缺血性中风(AIS)、阿尔茨海默病、痴呆、肌萎缩性侧索硬化(ALS)、肌萎缩性侧索硬化伴发认知障碍(ALSci)、嗜银颗粒性痴呆、癫痫症、轻度认知障碍(MCI)、亨廷顿病和帕金森病。在又一个实施方案中,神经性病症是阿尔茨海默病。

[0305] 本发明的一个方面包括一种用于治疗受试者中以tau的过度磷酸化(例如脑中tau的过度磷酸化)为特征的疾病或疾患的方法,所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的式(I)至(IIIA)中的任一者的化合物或其药学上可接受的盐。在一个实施方案中,疾病或疾患选自急性缺血性中风(AIS)、阿尔茨海默病、痴呆、肌萎缩性侧索硬化(ALS)、肌萎缩性侧索硬化伴发认知障碍(ALSci)、嗜银颗粒性痴呆、布鲁特病、皮质基底节变性(CBP)、拳击手型痴呆、弥漫性神经原纤维缠结伴发钙化、唐氏综合征、癫痫症、家族性英国型痴呆、家族性丹麦型痴呆、与17号染色体相关联的额颞叶痴呆伴发帕金森症(FTDP-17)、格斯特曼-施

特劳斯纳-史茵克病、瓜德罗普岛型帕金森症、哈勒沃登-施帕茨病(神经变性伴发1型脑铁积聚)、缺血性中风、轻度认知障碍(MCI)、多系统萎缩、肌强直性营养不良、尼曼-皮克病(C型)、苍白球-脑桥-黑质变性、关岛型帕金森症-痴呆复合征、皮克病(PiD)、脑炎后帕金森症(PEP)、朊病毒病(包括克-雅病(GJD)、变异型克-雅病(vCJD)、致命性家族性失眠症、库鲁病、进行性皮质上神经胶质瘤病、进行性核上性麻痹(PSP)、斯蒂尔-理查德森-欧斯基综合征、亚急性硬化性全脑炎、仅缠结性痴呆、亨廷顿病和帕金森病。在另一个实施方案中,疾病或疾患选自急性缺血性中风(AIS)、阿尔茨海默病、痴呆、肌萎缩性侧索硬化(ALS)、肌萎缩性侧索硬化伴发认知障碍(ALSci)、嗜银颗粒性痴呆、癫痫症、缺血性中风、轻度认知障碍(MCI)、亨廷顿病和帕金森病。在又一个实施方案中,疾病或疾患是阿尔茨海默病。

[0306] 如本文所用,术语“受试者”和“患者”可互换使用,并且意指需要治疗的哺乳动物,例如伴侣动物(例如狗、猫等)、农场动物(例如乳牛、猪、马、绵羊、山羊等)和实验动物(例如大鼠、小鼠、豚鼠等)。通常,受试者是需要治疗的人。

[0307] 如本文所用,术语“治疗(treating)”或“治疗(treatment)”是指获得所需药理和/或生理作用。作用可为治疗性的,其包括部分地或基本上实现以下结果中的一者或多者:减轻疾病、病症或综合征的程度;改善或改进与病症相关的临床症状或指标;以及抑制或降低疾病、病症或综合征进展的可能性。

[0308] 术语“有效量”意指式(I)至(IIIA)中的任一者的化合物或其药学上可接受的盐的量,例如每千克体重0.1mg至1000mg,当向受试者施用,所述量产生有益或所需结果,包括临床结果,即,与对照相比,逆转、减轻、抑制、降低或减缓由式(I)至(IIIA)中的任一者的化合物或其药学上可接受的盐可治疗的疾病或疾患的进展,降低由式(I)至(IIIA)中的任一者的化合物或其药学上可接受的盐可治疗的疾病或疾患或其一种或多种症状复发的可能性,例如,如由临床症状所确定。表述“有效量”也涵盖有效增加正常生理功能的量,例如介于每天0.01mg/kg至每天500mg/kg之间。

[0309] 本发明的另一个实施方案是一种药物组合物,所述药物组合物包含至少一种本文所述的化合物或其药学上可接受的盐,和至少一种药学上可接受的载体。

[0310] 还包括式(I)至(IIIA)中的任一者的化合物或其药学上可接受的盐的用途,其用于制造用以治疗一种或多种本文所述的疾病或疾患的药剂。本文还包括药物组合物,所述药物组合物包含式(I)至(IIIA)中的任一者的化合物或其药学上可接受的盐,任选地以及药学上可接受的载体,所述药物组合物用于制造用以治疗一种或多种本文所述的疾病或疾患的药剂。还包括式(I)至(IIIA)中的任一者的化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗患有的一种或多种本文所述的疾病或疾患的受试者。进一步包括药物组合物,所述药物组合物包含式(I)至(IIIA)中的任一者的化合物或其药学上可接受的盐,任选地以及药学上可接受的载体,所述药物组合物用于治疗一种或多种本文所述的疾病或疾患。

[0311] 术语“药学上可接受的载体”是指不会不利地影响与其一起配制的化合物的药理活性并且对人类使用也安全的无毒载体、稀释剂、佐剂、媒介物或赋形剂。本公开的组合物中可使用的药学上可接受的载体包括但不限于离子交换剂;氧化铝;硬脂酸铝;硬脂酸镁;卵磷脂;血清蛋白,例如人血清白蛋白;缓冲物质,例如磷酸盐;甘氨酸;山梨酸;山梨酸钾;饱和和植物脂肪酸的偏甘油酯混合物;水;盐或电解质,例如硫酸鱼精蛋白、磷酸氢二钠、磷酸氢钾、氯化钠、锌盐;胶态氧化硅;三硅酸镁;聚乙烯吡咯烷酮;基于纤维素的物质(例如微晶

纤维素、羟丙基甲基纤维素、乳糖单水合物、月桂基硫酸钠和交联羧甲基纤维素钠);聚乙二醇;羧甲基纤维素钠;聚丙烯酸酯;蜡;聚乙烯-聚氧丙烯-嵌段聚合物;聚乙二醇;和羊毛脂。

[0312] 还可包括其他赋形剂,例如调味剂;甜味剂;和防腐剂,例如对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸乙酯、对羟基苯甲酸丙酯和对羟基苯甲酸丁酯。适合赋形剂的更完整列表可见于Handbook of Pharmaceutical Excipients(第5版,Pharmaceutical Press(2005))中。本领域技术人员将知晓如何制备适合于各种类型的施用途径的制剂。用于选择和制备适合制剂的常规程序和成分在例如Remington's Pharmaceutical Sciences(2003,第20版)中和1999年出版的The United States Pharmacopeia:The National Formulary(USP 24 NF19)中描述。

[0313] 式(I)至(IIIA)中的任一者的化合物或其药学上可接受的盐或本发明教导的组合物可例如通过口服、肠胃外、舌下、局部、经直肠、经鼻、经颊、经阴道、透皮、贴剂、泵施用或经由植入式储集器施用,并且将相应地配制药物组合物。肠胃外施用包括静脉内、腹膜内、皮下、肌肉内、经上皮、经鼻、肺内、鞘内、经直肠和局部施用模式。肠胃外施用可通过经所选时间段连续输注。

[0314] 本公开中所包括的其他施用形式如WO 2013/075083、WO 2013/075084、WO 2013/078320、WO 2013/120104、WO 2014/124418、WO 2014/151142和WO 2015/023915中所述,其内容通过引用并入本文。

[0315] 如本文所述的化合物或其药学上可接受的盐的可用剂量可通过比较其在动物模型中的体外活性与体内活性来确定。用于将小鼠和其他动物中的有效剂量外推至人类的方法是本领域已知的;例如,参见美国专利第4,938,949号,其通过引用整体并入。

[0316] 范例

[0317] 一般方法

[0318] 使用20-40 μ M(粒度)、250-400目或400-632目硅胶,使用具有ELSD纯化系统的Teledyne ISCO Combiflash RF或Grace Reveleris X2进行硅胶色谱法。

[0319] 分析型HPLC

[0320] 酸性HPLC:在具有Ultimate C18 3.0 $\times$ 50mm,3 μ m柱的Shimadzu 20A仪器上,以含2.75mL/4L TFA的水(溶剂A)和含2.5mL/4L TFA的乙腈(溶剂B)洗脱,通过以下方法进行:

[0321] 方法A:使用以下洗脱梯度:经6分钟0%-60%(溶剂B)并且在60%下保持2分钟,流动速率1.2ml/min。波长:UV 220nm、215nm和254nm。

[0322] 方法B:使用以下洗脱梯度:经6分钟10%-80%(溶剂B)并且在60%下保持2分钟,流动速率1.2ml/min。波长:UV 220nm、215nm和254nm。

[0323] 方法C:使用以下洗脱梯度:经6分钟30%-90%(溶剂B)并且在60%下保持2分钟,流动速率1.2ml/min。波长:UV 220nm、215nm和254nm。

[0324] 碱性HPLC:在具有Xbrige Shield RP-18,5 μ m,2.1 $\times$ 50mm柱的Shimadzu 20A仪器上,以含2mL/4L NH₃H₂O的水(溶剂A)和乙腈(溶剂B)洗脱,通过以下方法进行:

[0325] 方法D:使用以下洗脱梯度:经4.0分钟0%-60%(溶剂B)并且在60%下保持2分钟,流动速率1.2ml/min。

[0326] 方法E:使用以下洗脱梯度:经4.0分钟10%-80%(溶剂B)并且在60%下保持2分钟,流动速率1.2ml/min。

[0327] 方法F:使用以下洗脱梯度:经4.0分钟30%-90%(溶剂B)并且在60%下保持2分钟,流动速率1.2ml/min。

[0328] 分析型LCMS

[0329] 酸性LCMS:在配备有C18柱(2.1mm x 30mm,3.0mm或2.1mm x 50mm,C18,1.7um)的Shimadzu 2010系列、Shimadzu 020系列或Waters Acquity UPLC BEH.(MS离子化:ESI)仪器上,以含1.5mL/4L TFA的水(溶剂A)和含0.75mL/4L TFA的乙腈(溶剂B)洗脱,使用以下方法进行:

[0330] 1.5分钟方法:

[0331] 一般方法:使用以下洗脱梯度:经0.7分钟5%-95%(溶剂B)并且在95%下保持0.4分钟,流动速率1.5ml/min。波长:UV 220nm和254nm。

[0332] 2分钟方法:

[0333] 方法A:使用以下洗脱梯度:经0.9分钟0%-60%(溶剂B)并且在60%下保持0.6分钟,流动速率1.2ml/min。波长:UV 220nm和254nm。

[0334] 方法B:使用以下洗脱梯度:经0.9分钟10%-80%(溶剂B)并且在60%下保持0.6分钟,流动速率1.2ml/min。波长:UV 220nm和254nm。

[0335] 方法C:使用以下洗脱梯度:经0.9分钟30%-90%(溶剂B)并且在60%下保持0.6分钟,流动速率1.2ml/min。波长:UV 220nm和254nm。

[0336] 3.5分钟方法:

[0337] 初始条件,溶剂A-95%:溶剂B-5%;0.0-0.1分钟保持初始;在0.1-3.25分钟之间线性匀变至溶剂A-5%:溶剂B-95%;在3.25-3.5分钟之间保持溶剂A-5%:溶剂B-95%。二极管阵列/MS检测。

[0338] 4分钟方法:

[0339] 方法A:使用以下洗脱梯度:经3分钟0%-60%(溶剂B)并且在60%下保持0.5分钟,流动速率0.8ml/min。波长:UV 220nm和254nm。

[0340] 方法B:使用以下洗脱梯度:经3分钟10%-80%(溶剂B)并且在60%下保持0.5分钟,流动速率0.8ml/min。波长:UV 220nm和254nm。

[0341] 方法C:使用以下洗脱梯度:经3分钟30%-90%(溶剂B)并且在60%下保持0.5分钟,流动速率0.8ml/min。波长:UV 220nm和254nm。

[0342] 7分钟方法:

[0343] 方法A:使用以下洗脱梯度:经6分钟0%-60%(溶剂B)并且在60%下保持0.5分钟,流动速率0.8ml/min。波长:UV220nm和254nm。

[0344] 方法B:使用以下洗脱梯度:经6分钟10%-80%(溶剂B)并且在60%下保持0.5分钟,流动速率0.8ml/min。波长:UV 220nm和254nm。

[0345] 方法C:使用以下洗脱梯度:经6分钟30%-900%(溶剂B)并且在60%下保持0.5分钟,流动速率0.8ml/min。波长:UV 220nm和254nm。

[0346] 碱性LCMS:

[0347] 在配备有XBridge Shield RP18,5um柱(2.1mm x 30mm,3.0mm内径)或2.1mm x 50mm,C18,1.7um柱的Shimadzu 2020系列或Waters Acquity UPLC BEH(MS离子化:ESI)仪器上,以含2mL/4L $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 的水(溶剂A)和乙腈(溶剂B)洗脱,使用以下方法进行:

[0348] 3分钟方法:

[0349] 方法A:使用以下洗脱梯度:经2分钟0%-60%(溶剂B)并且在60%下保持0.48分钟,流动速率1ml/min。波长:UV 220nm和254nm。

[0350] 方法B:使用以下洗脱梯度:经2分钟10%-80%(溶剂B)并且在60%下保持0.48分钟,流动速率1ml/min。波长:UV 220nm和254nm。

[0351] 方法C:使用以下洗脱梯度:经2分钟30%-90%(溶剂B)并且在60%下保持0.48分钟,流动速率1ml/min。波长:UV 220nm和254nm。

[0352] 3.5分钟方法:

[0353] 初始条件,溶剂A-95%:溶剂B-5%;0.0-0.1分钟保持初始;在0.1-3.25分钟之间线性匀变至溶剂A-5%:溶剂B-95%;在3.25-3.5分钟之间保持溶剂A-5%:溶剂B-95%。二极管阵列/MS检测。

[0354] 7分钟方法:

[0355] 方法A:使用以下洗脱梯度:经6分钟0%-60%(溶剂B)并且在60%下保持0.5分钟,流动速率0.8ml/min。波长:UV 220nm和254nm。

[0356] 方法B:使用以下洗脱梯度:经6分钟10%-80%(溶剂B)并且在60%下保持0.5分钟,流动速率0.8ml/min。波长:UV 220nm和254nm。

[0357] 方法C:使用以下洗脱梯度:经6分钟30%-90%(溶剂B)并且在60%下保持0.5分钟,流动速率0.8ml/min。波长:UV 220nm和254nm。

[0358] SFC分析型分离

[0359] 仪器:Waters UPC2分析型SFC(SFC-H)。柱:ChiralCel OJ,150×4.6mm内径,3μm。流动相:A用于CO₂并且B用于乙醇(0.05%DEA)。梯度:B40%。流动速率:2.5mL/min。背压:100巴。柱温:35℃。波长:220nm

[0360] 制备型HPLC纯化

[0361] 一般方法:在具有UV检测的Gilson UV/VIS-156上在220/254nm Gilson 281自动收集下进行制备型HPLC。

[0362] 酸性条件:使用两种酸分级系统:盐酸和甲酸。

[0363] 方法A:盐酸:YMC-Actus Triart C18 150x30mm x 5um,梯度使用0-100%乙腈与水 and 相应酸(0.05%HCl)。

[0364] 方法B:甲酸:Phenomenex Synergi C18 150x30mm x 4um,梯度使用0-100%乙腈与水 and 相应酸(0.225%甲酸),梯度形状针对个别分离进行优化。

[0365] 中性条件:Xtimate C18 150x25mm x 5um,梯度使用0-100%(水(10mM NH₄HCO₃)-ACN),梯度形状针对个别分离进行优化。

[0366] 碱性条件:Waters Xbridge Prep OBD C18 150x30 10um,梯度使用0-100%水(0.04%NH₃H₂O+10mM NH₄HCO₃)-乙腈,梯度形状针对个别分离进行优化。

[0367] 制备型HPLC-MS纯化

[0368] 所用柱:

[0369] 酸:Waters SunFire Prep,C18 5um, OBD 19x100mm

[0370] 碱:Waters XSelect CSH Prep C18 5um OBD 19x100mm

[0371] 梯度概况:12分钟过柱:初始条件:A-95%:B-5%;0.0-0.5分钟保持初始;在0.5-

7.5分钟之间从A-5%线性匀变至可变B-% (典型范围为B-40%至B-75%); 7.5-8.0分钟从B-%线性匀变至B-95%; 在8.0-10.0分钟之间保持A-5%:B-95%; DAD/MS检测结束; 在10.0-10.5分钟之间线性匀降至初始条件并保持初始1.5分钟。

[0372] 流动相:酸:A:含0.1%三氟乙酸的水(v/v);流动相B:含0.1%三氟乙酸的乙腈(v/v)。碱:A:含0.1%氨的水(v/v);流动相B:含0.1%氨的乙腈(v/v)

[0373] 制备型SFC纯化

[0374] 仪器:MG IIII制备型SFC(SFC-1)。柱:ChiralCel OJ,250×30mm内径,5μm。流动相:A用于CO₂并且B用于乙醇(0.1%NH₃H₂O)。梯度:B50%。流动速率:40mL/min。背压:100巴。柱温:38℃。波长:220nm。周期时间:约8分钟。

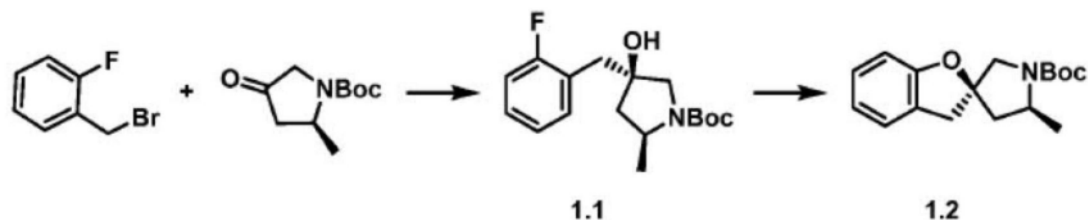
[0375] ¹H-NMR

[0376] 在Bruker Avance III HD 500MHz、Bruker Avance III 500MHz、Bruker Avance III 400MHz、Varian UNITYplus 400、Varian-400VNMRS或Varian-400 MR上记录NMR光谱。化学位移以百万分率(ppm)单位表示。偶合常数(J)以赫兹(Hz)为单位。分裂模式描述表观多重性并指定为s(单峰)、d(二重峰)、t(三重峰)、dd(双二重峰)、dt(双三重峰)、dq(双四重峰)、m(多重峰)、br(宽峰)。

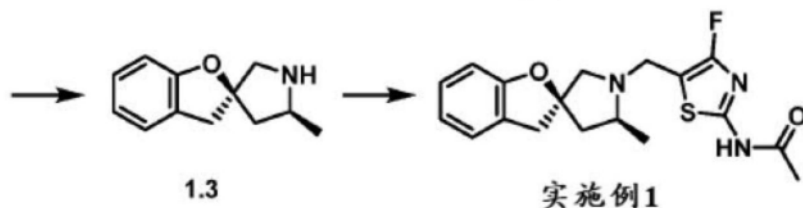
[0377] 以下一般反应方案1、2、3和4提供可用于制备本发明化合物的细节。必需的中间体在一些情况下可购得或可根据文献程序制备。说明性反应方案不受所列化合物或受出于说明性目的所采用的任何特定取代基限制,如反应方案中所示的取代基标记(即,R基团)不一定与权利要求中所用的所述取代基标记相关联,并且为清楚起见,在上文式(I)的定义下允许多个取代基的情况下,单个取代基常常显示连接至化合物。

[0378] 一般程序1

[0379] 实施例1:N-(4-氟-5-(((2R,5'S)-5'-甲基-3H-螺[苯并呋喃-2,3'-吡咯烷]-1'-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺:



[0380]



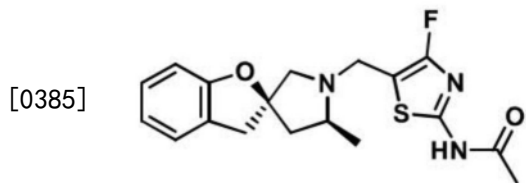
[0381] 化合物1.1: (2S, 4R) - 4- (2- 氟苯甲基) - 4- 羟基- 2- 甲基吡咯烷- 1- 甲酸叔丁酯: 在回流下, 向镁粉 (372mg, 15.3mmol) 和分子碘 (26mg, 100μmol) 于乙醚 (5.0mL) 中的混合物中缓慢添加1- (溴甲基) - 2- 氟- 苯 (1.15g, 6.07mmol)。在回流下搅拌混合物30分钟。冷却降温, 使金属下沉并获取格氏试剂(Grignard reagent)的顶部澄清溶液, 并且在-78℃下滴加至 (2S) - 2- 甲基- 4- 氧代- 吡咯烷- 1- 甲酸叔丁酯 (1.00g, 5.02mmol) 于乙醚 (30.0mL) 中的溶液中。然后在室温下搅拌反应物1小时。然后添加饱和NH₄Cl, 用EtOAc萃取产物。然后分离有机

层,干燥并浓缩。通过硅胶色谱法(含0-100%EtOAc的庚烷-)纯化粗物质,得到标题化合物(552mg,35%产率)。¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δ 7.27-7.30(m,1H),7.22-7.26(m,1H),7.04-7.15(m,2H),3.96(br s,1H),3.55(br d,J=11.80Hz,1H),3.35(dd,J=1.13,11.67Hz,1H),2.95(s,2H),2.23(dd,J=8.66,13.18Hz,1H),1.62(br dd,J=3.01,13.05Hz,1H),1.47(s,9H),1.35(d,J=6.27Hz,3H);LCMS(ESI):[M+H]⁺310。

[0382] 化合物1.2:(2R,5'S)-5'-甲基-3H-螺[苯并呋喃-2,3'-吡咯烷]-1'-甲酸叔丁酯:将(2S,4R)-4-(2-氟苯甲基)-4-羟基-2-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(400mg,1.29mmol)和叔丁醇钾(363mg,3.23mmol)于THF(8.0mL)中的混合物在65℃下加热过夜。冷却降温,添加水,用EtOAc萃取产物。然后分离有机层,干燥并浓缩。通过硅胶色谱法(含0-80%EtOAc的庚烷)纯化粗物质,得到标题化合物(178mg,48%产率)。¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δ 7.10-7.20(m,2H),6.86(t,J=7.40Hz,1H),6.78(brd,J=8.03Hz,1H),3.93-4.13(m,1H),3.79(br d,J=11.29Hz,1H),3.51(br d,J=17.07Hz,1H),3.11-3.34(m,2H),2.18-2.28(m,1H),2.06-2.15(m,1H),1.46-1.53(m,9H),1.44(br s,3H);LCMS(ESI):[M-tBu]⁺234。

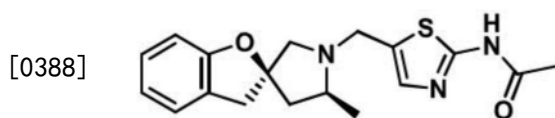
[0383] 化合物1.3:(2R,5'S)-5'-甲基-3H-螺[苯并呋喃-2,3'-吡咯烷]:向(2R,5'S)-5'-甲基-3H-螺[苯并呋喃-2,3'-吡咯烷]-1'-甲酸叔丁酯(130mg,449.2 μ mol)于DCM(3.0mL)中的溶液中添加TFA(344 μ L,4.49mmol)。在室温下搅拌混合物过夜。除去所有溶剂,得到标题化合物(185mg,99%产率,2TFA)。LCMS(ESI):[M+H]⁺190。

[0384] 实施例1:N-(4-氟-5-(((2R,5'S)-5'-甲基-3H-螺[苯并呋喃-2,3'-吡咯烷]-1'-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺:



[0386] 向(2R,5'S)-5'-甲基-3H-螺[苯并呋喃-2,3'-吡咯烷](185mg,443 μ mol,2TFA)于EtOAc(3.0mL)中的溶液中添加休尼格碱(Hunigs base)(57mg,443.3 μ mol)。搅拌5分钟。添加三乙酰氧基硼氢化钠(282mg,1.3mmol),接着添加N-(4-氟-5-甲酰基-噻唑-2-基)乙酰胺(167mg,887 μ mol)。在60℃下加热反应物2小时。冷却降温,用NaHCO₃水溶液洗涤反应混合物,分离有机层,干燥并浓缩。通过硅胶色谱法(含0-80%EtOAc-EtOH 3:1与2%NH₄OH的庚烷)纯化粗物质,得到标题化合物(56mg,35%产率)。¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄) δ 7.21(d,J=7.53Hz,1H),7.10-7.17(m,1H),6.87-6.93(m,1H),6.78(d,J=8.03Hz,1H),4.62-4.73(m,1H),4.45-4.55(m,1H),3.94(br dd,J=6.53,15.81Hz,1H),3.79(dd,J=1.88,11.92Hz,1H),3.42-3.51(m,1H),3.36(s,2H),2.76(dd,J=10.04,14.31Hz,1H),2.24-2.33(m,1H),2.21(s,3H),1.58(d,J=6.78Hz,3H);LCMS(ESI):[M+H]⁺362。

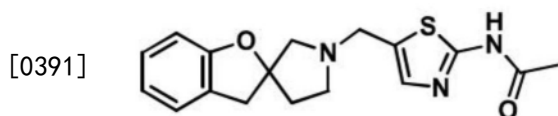
[0387] 实施例2:N-(5-(((2R,5'S)-5'-甲基-3H-螺[苯并呋喃-2,3'-吡咯烷]-1'-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺:



[0389] 向(2R,5'S)-5'-甲基-3H-螺[苯并呋喃-2,3'-吡咯烷](化合物1.3,30mg,

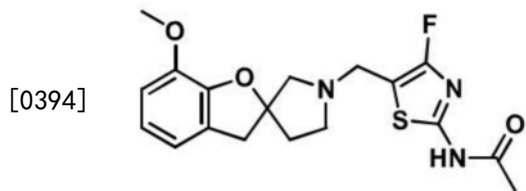
132.9 μ mol)和N-[5-(氯甲基)噻唑-2-基]乙酰胺(51mg,266 μ mol)于乙腈(1.0mL)中的混合物中添加休尼格碱(86mg,664.6 μ mol)。在室温下搅拌反应物2小时。除去所有溶剂,通过硅胶色谱法(含0-80%EtOAc-EtOH 3:1与2%NH₄OH的庚烷)纯化粗物质,得到标题化合物(18mg,39%产率)。¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄) δ 7.27(s,1H),7.11(d,J=7.53Hz,1H),7.05(t,J=7.65Hz,1H),6.78(dt,J=0.75,7.40Hz,1H),6.67(d,J=7.78Hz,1H),4.13(d,J=14.05Hz,1H),3.64(d,J=14.31Hz,1H),3.25(d,J=11.04Hz,1H),3.16(s,2H),2.67-2.83(m,1H),2.47(d,J=10.54Hz,1H),2.31(dd,J=7.91,13.68Hz,1H),2.19(s,3H),2.00(ddd,J=1.13,8.47,13.74Hz,1H),1.26(d,J=6.02Hz,3H);LCMS(ESI):[M+H]⁺344。

[0390] 实施例3:N-(5-((3H-螺[苯并呋喃-2,3'-吡咯烷]-1'-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺:



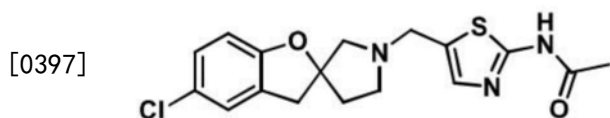
[0392] 以与实施例2类似的方式从3H-螺[苯并呋喃-2,3'-吡咯烷]和N-(5-(氯甲基)噻唑-2-基)乙酰胺制备标题化合物。¹H NMR(500MHz,甲醇-d₄) δ 7.27(s,1H),7.13(d,J=7.32Hz,1H),7.06(t,J=7.71Hz,1H),6.79(dt,J=0.76,7.40Hz,1H),6.67(d,J=7.93Hz,1H),3.82-3.92(m,2H),3.18-3.28(m,2H),3.01(d,J=10.53Hz,1H),2.89-2.96(m,1H),2.73-2.79(m,2H),2.29(ddd,J=5.49,7.40,13.35Hz,1H),2.18-2.22(m,3H),2.05-2.13(m,1H);LCMS(ESI):[M+H]⁺330。

[0393] 实施例4:N-(4-氟-5-((7-甲氧基-3H-螺[苯并呋喃-2,3'-吡咯烷]-1'-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺:



[0395] 以与实施例1类似的方式从7-甲氧基-3H-螺[苯并呋喃-2,3'-吡咯烷]和N-(4-氟-5-甲酰基噻唑-2-基)乙酰胺制备标题化合物。¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄) δ 6.77(s,3H),3.73-3.85(m,5H),3.17-3.29(m,2H),3.03(d,J=10.54Hz,1H),2.87-2.98(m,1H),2.74-2.86(m,2H),2.25-2.36(m,1H),2.18(s,3H),2.03-2.14(m,1H);LCMS(ESI):[M+H]⁺378。

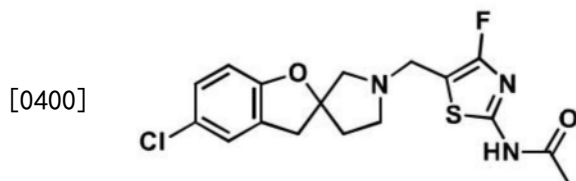
[0396] 实施例5:N-(5-((5-氯-3H-螺[苯并呋喃-2,3'-吡咯烷]-1'-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺:



[0398] 以与实施例2类似的方式从5-氯-3H-螺[苯并呋喃-2,3'-吡咯烷]和N-(5-(氯甲基)噻唑-2-基)乙酰胺制备标题化合物。¹H NMR(500MHz,甲醇-d₄) δ 7.27(s,1H),7.11-7.16(m,1H),7.04(dd,J=2.29,8.39Hz,1H),6.65(d,J=8.54Hz,1H),3.79-3.95(m,2H),3.19-3.29(m,2H),3.01(d,J=10.68Hz,1H),2.92(td,J=7.44,9.23Hz,1H),2.73-2.80(m,2H),

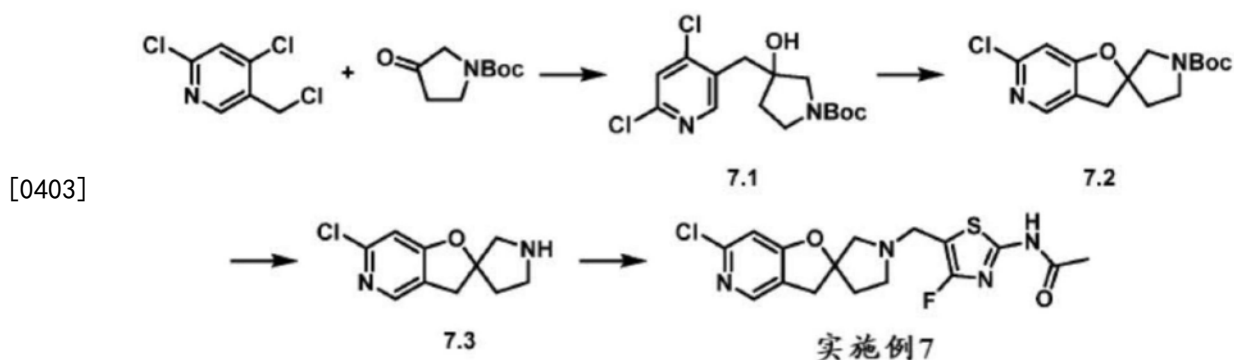
2.25-2.33 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.09 (ddd, $J=7.02, 8.05, 13.77\text{Hz}$, 1H); LCMS (ESI): $[M+H]$ 364。

[0399] 实施例6: N-(5-((5-氯-3H-螺[苯并呋喃-2,3'-吡咯烷]-1'-基)甲基)-4-氟噻唑-2-基)乙酰胺:



[0401] 以与实施例1类似的方式从5-氯-3H-螺[苯并呋喃-2,3'-吡咯烷]和N-(4-氟-5-甲酰基噻唑-2-基)乙酰胺制备标题化合物。 ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 7.14 (d, $J=1.00\text{Hz}$, 1H), 7.05 (dd, $J=1.63, 8.41\text{Hz}$, 1H), 6.65 (d, $J=8.53\text{Hz}$, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.17-3.29 (m, 2H), 3.02 (d, $J=10.54\text{Hz}$, 1H), 2.88-2.97 (m, 1H), 2.72-2.81 (m, 2H), 2.25-2.35 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.05-2.14 (m, 1H); LCMS (ESI): $[M+H]$ 382。

[0402] 实施例7: N-(5-((6-氯-3H-螺[呋喃并[3,2-c]吡啶-2,3'-吡咯烷]-1'-基)甲基)-4-氟噻唑-2-基)乙酰胺:



[0404] 化合物7.1: 3-((4,6-二氯吡啶-3-基)甲基)-3-羟基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯: 在氩气氛下, 使镁屑 (7.1g, 297.7mmol) 悬浮于无水THF (600mL) 中。向其中添加碘 (0.1g, 0.394mmol) 并搅拌混合物30分钟, 接着滴加2,4-二氯-5-(氯甲基)吡啶 (45g, 229mmol) 于THF (50mL) 中的溶液。搅拌混合物3小时并以多份添加3-氧代吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (42.5g, 229mmol)。然后搅拌反应混合物过夜。将饱和 NH_4Cl 水溶液 (600mL) 添加至反应混合物中, 用EtOAc (2 $\times$) 萃取。将合并的萃取物干燥并在真空中蒸发。通过硅胶柱色谱法纯化粗物质, 获得呈黄色油状的标题化合物 (8.3g, 10%产率)。LCMS (ESI): $[M+H]$ 347。

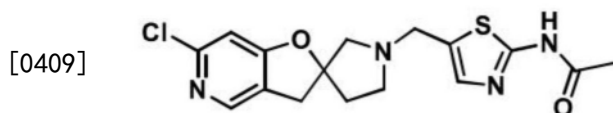
[0405] 化合物7.2: 6-氯-3H-螺[呋喃并[3,2-c]吡啶-2,3'-吡咯烷]-1'-甲酸叔丁酯: 向3-((4,6-二氯吡啶-3-基)甲基)-3-羟基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (8g, 23.0mmol) 于无水二噁烷 (100mL) 中的溶液中以整份添加叔丁醇钾 (5.2g, 46.3mmol)。在90 $^\circ\text{C}$ 下加热混合物过夜。将反应混合物冷却至室温并减压浓缩。对粗物质进行硅胶色谱法, 得到呈黄色固体状的标题化合物 (4.2g, 59%产率)。LCMS (ESI): $[M+H]$ 311。

[0406] 化合物7.3: 6-氯-3H-螺[呋喃并[3,2-c]吡啶-2,3'-吡咯烷]: 以与化合物1.3类似的方式从6-氯-3H-螺[呋喃并[3,2-c]吡啶-2,3'-吡咯烷]-1'-甲酸叔丁酯制备标题化合物。LCMS (ESI): $[M+H]$ 211。

[0407] 以与实施例1类似的方式从6-氯-3H-螺[呋喃并[3,2-c]吡啶-2,3'-吡咯烷]和N-

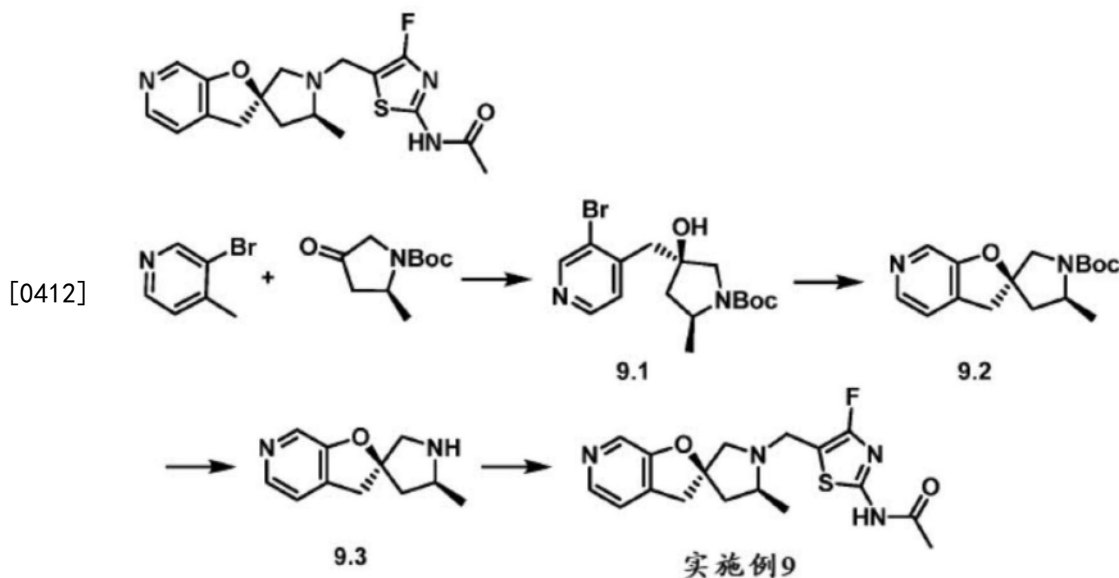
(4-氟-5-甲酰基噻唑-2-基)乙酰胺制备标题化合物。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ8.01 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.32 (br s, 1H), 3.29-3.30 (m, 1H), 3.08 (d, J=10.79Hz, 1H), 2.95 (td, J=7.40, 9.03Hz, 1H), 2.73-2.85 (m, 2H), 2.30-2.40 (m, 1H), 2.12-2.21 (m, 4H); LCMS (ESI): [M+H]⁺ 383。

[0408] 实施例8: N-(5-((6-氯-3H-螺[呋喃并[3,2-c]吡啶-2,3'-吡咯烷]-1'-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺:



[0410] 以与实施例2类似的方式从6-氯-3H-螺[呋喃并[3,2-c]吡啶-2,3'-吡咯烷]和N-(5-(氯甲基)噻唑-2-基)乙酰胺制备标题化合物。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ8.01 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 3.82-3.95 (m, 2H), 3.35 (br d, J=11.29Hz, 1H), 3.26 (s, 1H), 3.25-3.30 (m, 1H), 3.07 (d, J=11.04Hz, 1H), 2.94 (td, J=7.40, 9.03Hz, 1H), 2.72-2.84 (m, 2H), 2.34 (ddd, J=5.77, 7.34, 13.74Hz, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.11-2.19 (m, 1H); LCMS (ESI): [M+H]⁺ 365。

[0411] 实施例9: N-(4-氟-5-(((2R,5'S)-5'-甲基-3H-螺[呋喃并[2,3-c]吡啶-2,3'-吡咯烷]-1'-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺:



[0413] 化合物9.1: (2S,4R)-4-((3-溴吡啶-4-基)甲基)-4-羟基-2-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯: 在-20℃下向3-溴-4-甲基-吡啶(864mg, 5.02mmol)于乙醚(20.0mL)中的溶液中滴加LDA(2M, 于THF中, 2.51mL)。在-20℃下搅拌反应物2小时。然后滴加(2S)-2-甲基-4-氧代-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(500mg, 2.51mmol)于乙醚(5.0mL)中的溶液, 并且在-20℃下搅拌混合物3小时, 然后在室温下搅拌过夜。然后由NH₄Cl水溶液淬灭反应物, 用EtOAc(3x)萃取。合并的有机层然后用NaHCO₃水溶液、盐水洗涤, 然后干燥并浓缩。通过硅胶色谱法(含0-100% EtOAc的庚烷)纯化粗物质, 得到标题化合物(281mg, 30%产率)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ8.73 (s, 1H), 8.45 (d, J=4.77Hz, 1H), 7.38 (d, J=5.02Hz, 1H), 3.88-4.08 (m, 1H), 3.57 (br s, 1H), 3.34-3.43 (m, 1H), 3.08-3.18 (m, 2H), 2.28 (dd, J=8.66, 13.18Hz, 1H),

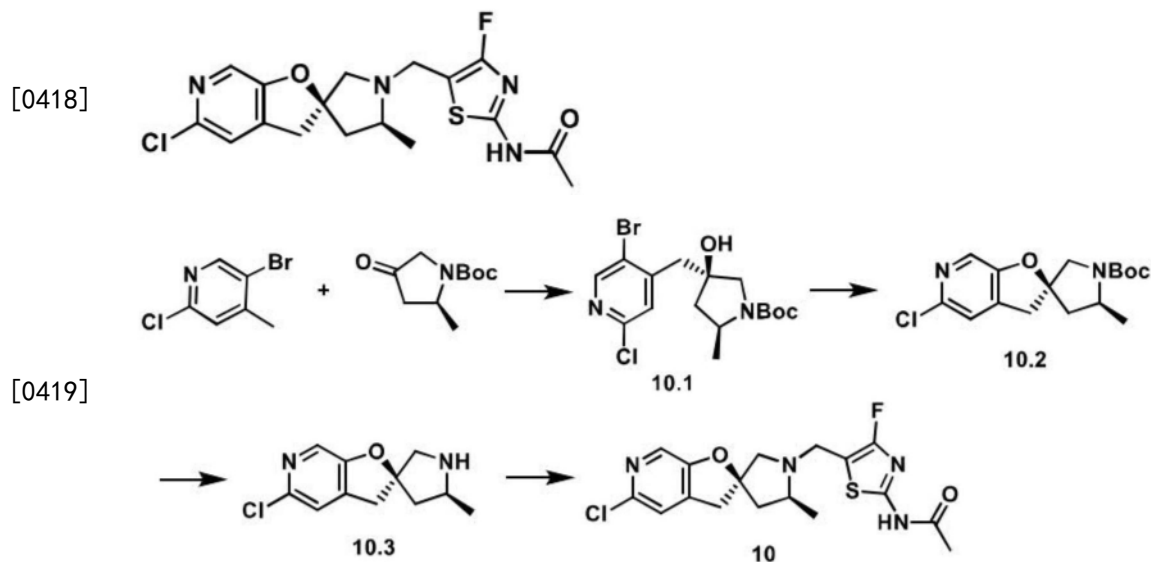
1.62-1.70 (m, 1H), 1.45-1.51 (m, 9H), 1.30-1.39 (m, 3H); LCMS (ESI): [M+H] 371。

[0414] 化合物9.2: (2R,5'S)-5'-甲基-3H-螺[呋喃并[2,3-c]吡啶-2,3'-吡咯烷]-1'-甲酸叔丁酯:在密封管中在85℃下于氮气下,将(2S,4R)-4-((3-溴吡啶-4-基)甲基)-4-羟基-2-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(270mg,727μmol)、[2-(2-氨基苯基)苯基]-甲基磺酰氧基-钯;二(叔丁基)-[3,6-二甲氧基-2-(2,4,6-三异丙基苯基)苯基]磷烷(12.4mg,14.5μmol)、叔丁醇钠(105mg,1.09mmol)于二噁烷(6.0mL)中的混合物加热1小时。冷却降温,滤除固体,浓缩滤液并通过硅胶色谱法(含0-60%EtOAc-EtOH3:1与2%NH₄OH的庚烷)纯化,得到标题化合物(177mg,83%产率)。¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δ 8.13-8.21 (m, 2H), 7.16 (d, J=4.77Hz, 1H), 4.04-4.23 (m, 1H), 3.82 (br d, J=12.55Hz, 1H), 3.34-3.63 (m, 1H), 3.16-3.32 (m, 2H), 2.26 (dd, J=8.53, 13.55Hz, 1H), 1.98-2.17 (m, 1H), 1.39-1.55 (m, 12H); LCMS (ESI): [M+H] 291。

[0415] 化合物9.3: (2R,5'S)-5'-甲基-3H-螺[呋喃并[2,3-c]吡啶-2,3'-吡咯烷]:以与化合物1.3类似的方式从(2R,5'S)-5'-甲基-3H-螺[呋喃并[2,3-c]吡啶-2,3'-吡咯烷]-1'-甲酸叔丁酯制备标题化合物。LCMS (ESI): [M+H] 191

[0416] 以与实施例1类似的方式从(2R,5'S)-5'-甲基-3H-螺[呋喃并[2,3-c]吡啶-2,3'-吡咯烷]和N-(4-氟-5-甲酰基噻唑-2-基)乙酰胺制备标题化合物。¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄) δ 8.01 (d, J=4.77Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.27 (dd, J=0.88, 4.89Hz, 1H), 3.98 (dd, J=1.00, 14.56Hz, 1H), 3.65 (d, J=14.81Hz, 1H), 3.32-3.34 (m, 1H), 3.29 (s, 2H), 2.69-2.82 (m, 1H), 2.54 (d, J=10.54Hz, 1H), 2.35 (dd, J=7.91, 13.93Hz, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.03 (ddd, J=1.38, 8.28, 13.93Hz, 1H), 1.27 (d, J=6.02Hz, 3H); LCMS (ESI): [M+H] 363。

[0417] 实施例10:N-(5-(((2R,5'S)-5-氯-5'-甲基-3H-螺[呋喃并[2,3-c]吡啶-2,3'-吡咯烷]-1'-基)甲基)-4-氟噻唑-2-基)乙酰胺:



[0420] 化合物10.1: (2S,4R)-4-((5-溴-2-氯吡啶-4-基)甲基)-4-羟基-2-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯:在-20℃下,将n-BuLi(2.5M,于己烷中,11.62mL)滴加至N-异丙基丙-2-胺(2.94g,29.06mmol,4.08mL)于THF(50.0mL)中的溶液中。在-20℃下搅拌LDA溶液1小时。向其中滴加5-溴-2-氯-4-甲基-吡啶(5.0g,24.22mmol)于THF(15mL)中的溶液,并且在-20℃下搅拌混合物2小时。然后滴加(2S)-2-甲基-4-氧代-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(4.83g,

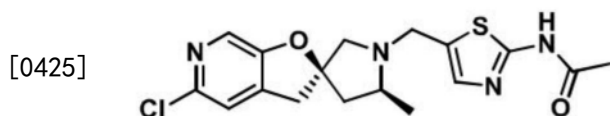
24.22mmol) 于 THF (15mL) 中的溶液。在 -20℃ 下搅拌混合物 30 分钟并且缓慢升温至室温过夜。将 NH_4Cl 水溶液添加至混合物中, 用 EtOAc 萃取, 干燥有机层, 并浓缩。用 DCM/庚烷 (1:10) 稀释粗固体。然后用庚烷洗涤固体, 得到 3.73g 呈灰白色固体状的标题化合物。浓缩母液并通过硅胶色谱法 (含 0-60% EtOAc 的庚烷) 纯化, 得到另外 450mg 标题化合物 (总产率 42.5%)。 ^1H NMR (500MHz, 甲醇- d_4) δ 8.50 (s, 1H), 7.57 (br s, 1H), 3.95 (br s, 1H), 3.48 (d, $J=11.44\text{Hz}$, 1H), 3.27 (br d, $J=11.44\text{Hz}$, 1H), 3.03-3.14 (m, 2H), 2.23-2.32 (m, 1H), 1.62-1.72 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.33 (d, $J=6.41\text{Hz}$, 3H)。LCMS (ESI): $[\text{M}-\text{tBu}]$ 349/351。

[0421] 化合物 10.2: (2R, 5'S) -5-氯-5'-甲基-3H-螺[呋喃并[2,3-c]吡啶-2,3'-吡咯烷]-1'-甲酸叔丁酯: 将叔丁醇钠 (1.05g, 10.94mmol)、DPEO (540.6mg, 1.82mmol)、CuI (347.4mg, 1.82mmol) 和新鲜活化分子筛 (3.7g) 于二噁烷 (80mL) 中的混合物用氮气喷射 10 分钟。将混合物加热至 80℃ 持续 10 分钟。冷却降温。然后将混合物添加至 (2S, 4R) -4-[(5-溴-2-氯-4-吡啶基) 甲基]-4-羟基-2-甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (3.70g, 9.12mmol) 于二噁烷 (50mL) 中的氮气吹扫溶液中。然后在 80℃ 下加热反应物 1 小时。滤除固体, 浓缩滤液并通过硅胶色谱法 (含 0-80% EtOAc 的庚烷) 纯化, 得到标题化合物 (2.15g, 72% 产率)。 ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 7.81 (s, 1H), 7.31 (d, $J=0.75\text{Hz}$, 1H), 4.03-4.16 (m, 1H), 3.75 (br d, $J=12.30\text{Hz}$, 1H), 3.54 (d, $J=12.30\text{Hz}$, 1H), 3.32-3.42 (m, 2H), 2.36 (br s, 1H), 2.11 (br d, $J=13.05\text{Hz}$, 1H), 1.48 (br s, 9H), 1.40 (d, $J=6.53\text{Hz}$, 3H); LCMS (ESI): $[\text{M}+\text{H}]$ 325。

[0422] 化合物 10.3: (2R, 5'S) -5-氯-5'-甲基-3H-螺[呋喃并[2,3-c]吡啶-2,3'-吡咯烷]: 以与化合物 1.3 类似的方式从 (2R, 5'S) -5-氯-5'-甲基-3H-螺[呋喃并[2,3-c]吡啶-2,3'-吡咯烷]-1'-甲酸叔丁酯制备标题化合物。LCMS (ESI): $[\text{M}+\text{H}]$ 225。

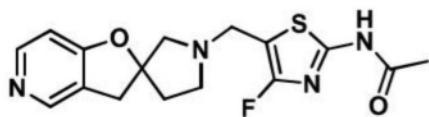
[0423] 以与实施例 1 类似的方式从 (2R, 5'S) -5-氯-5'-甲基-3H-螺[呋喃并[2,3-c]吡啶-2,3'-吡咯烷] 和 N-(4-氟-5-甲酰基-噻唑-2-基) 乙酰胺制备标题化合物。 ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 7.76 (d, $J=0.75\text{Hz}$, 1H), 7.26 (d, $J=0.75\text{Hz}$, 1H), 3.97 (dd, $J=0.88, 14.68\text{Hz}$, 1H), 3.64 (d, $J=14.81\text{Hz}$, 1H), 3.32-3.34 (m, 1H), 3.28 (s, 2H), 2.69-2.83 (m, 1H), 2.53 (d, $J=10.79\text{Hz}$, 1H), 2.35 (dd, $J=8.03, 14.05\text{Hz}$, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.97-2.07 (m, 1H), 1.26 (d, $J=6.02\text{Hz}$, 3H); LCMS (ESI): $[\text{M}+\text{H}]$ 397。

[0424] 实施例 11: N-(5-(((2R, 5'S) -5-氯-5'-甲基-3H-螺[呋喃并[2,3-c]吡啶-2,3'-吡咯烷]-1'-基) 甲基) 噻唑-2-基) 乙酰胺:

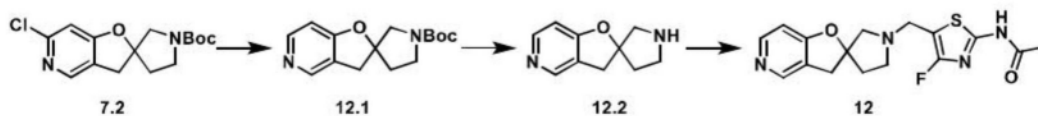


[0426] 以与实施例 2 类似的方式从 (2R, 5'S) -5-氯-5'-甲基-3H-螺[呋喃并[2,3-c]吡啶-2,3'-吡咯烷] 和 N-(5-(氯甲基) 噻唑-2-基) 乙酰胺制备标题化合物。 ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 7.76 (s, 1H), 7.23-7.28 (m, 2H), 4.13 (dd, $J=1.00, 14.31\text{Hz}$, 1H), 3.64 (d, $J=14.31\text{Hz}$, 1H), 3.25-3.29 (m, 3H), 2.69-2.82 (m, 1H), 2.49 (d, $J=10.79\text{Hz}$, 1H), 2.35 (dd, $J=7.78, 14.05\text{Hz}$, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.99-2.08 (m, 1H), 1.26 (d, $J=6.27\text{Hz}$, 3H); LCMS (ESI): $[\text{M}+\text{H}]$ 379。

[0427] 实施例 12: N-(5-((3H-螺[呋喃并[3,2-c]吡啶-2,3'-吡咯烷]-1'-基) 甲基)-4-氟噻唑-2-基) 乙酰胺:



[0428]

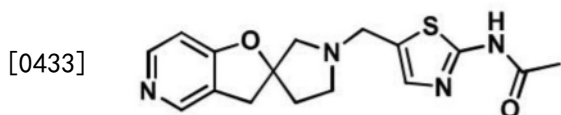


[0429] 化合物12.1:3H-螺[呋喃并[3,2-c]吡啶-2,3'-吡咯烷]-1'-甲酸叔丁酯:向6-氯-3H-螺[呋喃并[3,2-c]吡啶-2,3'-吡咯烷]-1'-甲酸叔丁酯(化合物7.2,3.2g,10.3mmol)于无水MeOH(60mL)中的溶液中添加10%Pd/C(0.5g)。用氢气(气球)回充混合物,在氢气(气球)下在室温下搅拌过夜。然后过滤反应混合物。浓缩滤液。通过快速柱色谱法纯化粗物质,得到呈黄色油状的标题化合物(2.3g,81%产率)。LCMS(ESI):[M+H]⁺277。

[0430] 化合物12.2:3H-螺[呋喃并[3,2-c]吡啶-2,3'-吡咯烷]:以与化合物1.3类似的方式从3H-螺[呋喃并[3,2-c]吡啶-2,3'-吡咯烷]-1'-甲酸叔丁酯制备标题化合物。LCMS (ESI): [M+H]⁺ 177。

[0431] 以与实施例2类似的方式从3H-螺[呋喃并[3,2-c]吡啶-2,3'-吡咯烷]和N-(5-(氯甲基)-4-氟噻唑-2-基)乙酰胺制备标题化合物。¹H NMR(400MHz, 甲醇-d₄) δ8.23(d, J=0.75Hz, 1H), 8.19(d, J=5.77Hz, 1H), 6.81(d, J=5.77Hz, 1H), 3.79(d, J=1.00Hz, 2H), 3.33-3.40(m, 2H), 3.07(d, J=10.79Hz, 1H), 2.96(td, J=7.40, 9.03Hz, 1H), 2.74-2.86(m, 2H), 2.33(ddd, J=5.77, 7.40, 13.68Hz, 1H), 2.11-2.22(m, 4H); LCMS(ESI): [M+H]⁺ 349。

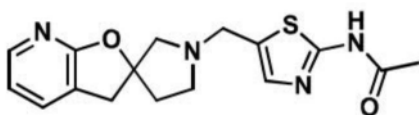
[0432] 实施例13:N-(5-((3H-螺[呋喃并[3,2-c]吡啶-2,3'-吡咯烷]-1'-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺:



[0433]

[0434] 以与实施例2类似的方式从3H-螺[呋喃并[3,2-c]吡啶-2,3'-吡咯烷]和N-(5-(氯甲基)噻唑-2-基)乙酰胺制备标题化合物。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ8.23 (d, J=0.75Hz, 1H), 8.19 (d, J=5.77Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.80 (d, J=5.77Hz, 1H), 3.83-3.94 (m, 2H), 3.34 (d, J=7.78Hz, 2H), 3.05 (d, J=11.04Hz, 1H), 2.95 (td, J=7.37, 9.10Hz, 1H), 2.73-2.84 (m, 2H), 2.29-2.39 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.10-2.18 (m, 1H); LCMS (ESI): [M+H]⁺ 331。

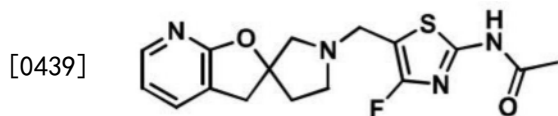
[0435] 实施例14:N-(5-((3H-螺[呋喃并[2,3-b]吡啶-2,3'-吡咯烷]-1'-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺:



[0436]

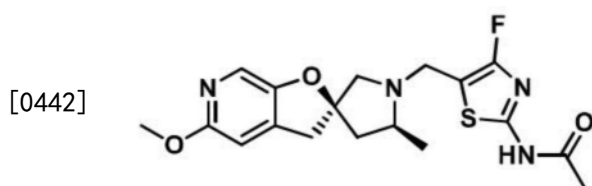
[0437] 以与实施例2类似的方式从3H-螺[呋喃并[2,3-b]吡啶-2,3'-吡咯烷]和N-(5-(氯甲基)噻唑-2-基)乙酰胺制备标题化合物。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 11.87 (br s, 1H), 7.90-8.15 (m, 1H), 7.43 (dd, J=1.51, 7.28Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.78 (dd, J=5.14, 7.15Hz, 1H), 3.83-4.03 (m, 2H), 3.17-3.38 (m, 2H), 2.93-3.13 (m, 3H), 2.77-2.91 (m, 1H), 2.41 (ddd, J=3.14, 7.15, 13.30Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.98-2.14 (m, 1H); LCMS (ESI): [M+H]⁺ 331。

[0438] 实施例15:N-(5-((3H-螺[呋喃并[2,3-b]吡啶-2,3'-吡咯烷]-1'-基)甲基)-4-氟噻唑-2-基)乙酰胺:



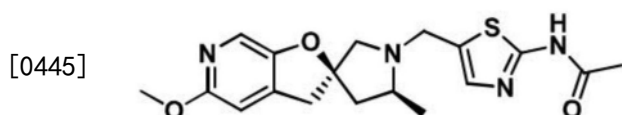
[0440] 以与实施例1类似的方式从3H-螺[呋喃并[2,3-b]吡啶-2,3'-吡咯烷]和N-(4-氟-5-甲酰基噻唑-2-基)-乙酰胺制备标题化合物。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ7.97 (br d, J=5.02Hz, 1H), 7.69 (d, J=7.03Hz, 1H), 6.98 (dd, J=5.27, 7.28Hz, 1 H), 4.63 (d, J=2.26Hz, 2H), 3.75-4.00 (m, 2H), 3.42-3.72 (m, 4H), 2.34-2.64 (m, 2H), 2.22 (s, 3H); LCMS (ESI): [M+H] 349。

[0441] 实施例16:N-(4-氟-5-(((2R,5'S)-5-甲氧基-5'-甲基-3H-螺[呋喃并[2,3-c]吡啶-2,3'-吡咯烷]-1'-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺:



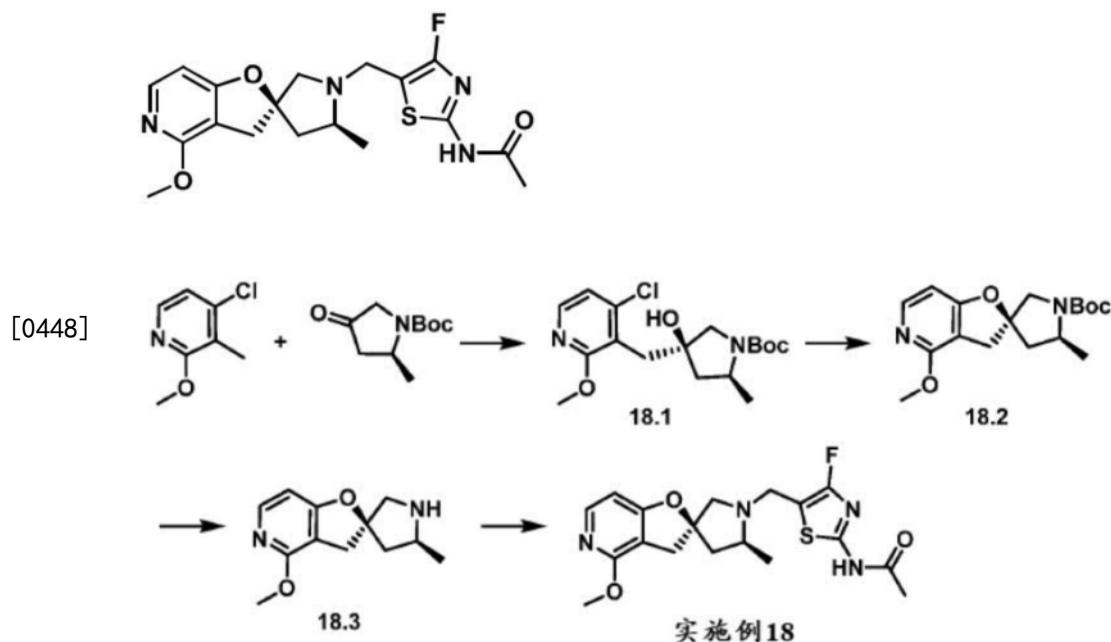
[0443] 以与实施例9类似的方式从5-溴-2-甲氧基-4-甲基吡啶、(S)-2-甲基-4-氧代吡咯烷-1-甲酸叔丁酯和N-(4-氟-5-甲酰基-噻唑-2-基)乙酰胺制备标题化合物。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ7.48 (d, J=0.75Hz, 1H), 6.65 (d, J=0.75Hz, 1H), 3.96 (dd, J=0.88, 14.68Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.64 (d, J=14.56Hz, 1H), 3.27 (d, J=10.79Hz, 1H), 3.19 (d, J=0.75Hz, 2H), 2.68-2.80 (m, 1H), 2.50 (d, J=10.54Hz, 1H), 2.32 (dd, J=7.91, 13.93Hz, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.99 (ddd, J=1.25, 8.28, 13.80Hz, 1H), 1.25 (d, J=6.02Hz, 3H); LCMS (ESI): [M+H] 393。

[0444] 实施例17:N-(5-(((2R,5'S)-5-甲氧基-5'-甲基-3H-螺[呋喃并[2,3-c]吡啶-2,3'-吡咯烷]-1'-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺:



[0446] 以与实施例2类似的方式从(2R,5'S)-5-甲氧基-5'-甲基-3H-螺[呋喃并[2,3-c]吡啶-2,3'-吡咯烷]和N-(4-氟-5-甲酰基-噻唑-2-基)乙酰胺制备标题化合物。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ7.47 (d, J=0.75Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.64 (d, J=1.00Hz, 1H), 4.13 (d, J=14.31Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.64 (d, J=14.31Hz, 1H), 3.25 (d, J=11.29Hz, 1H), 3.19 (d, J=1.00Hz, 2H), 2.67-2.81 (m, 1H), 2.47 (d, J=10.79Hz, 1H), 2.32 (dd, J=7.91, 13.93Hz, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.00 (ddd, J=1.25, 8.47, 13.87Hz, 1H), 1.26 (d, J=6.27Hz, 3H); LCMS (ESI): [M+H] 375。

[0447] 实施例18:N-(4-氟-5-(((2R,5'S)-4-甲氧基-5'-甲基-3H-螺[呋喃并[3,2-c]吡啶-2,3'-吡咯烷]-1'-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺:



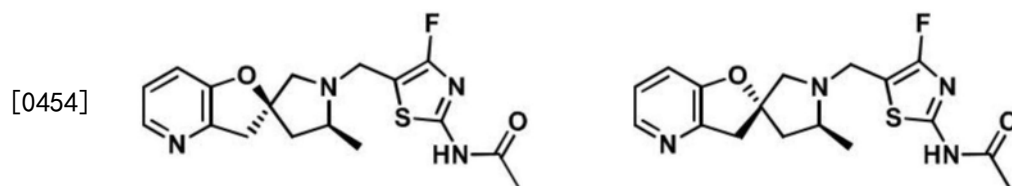
[0449] 化合物18.1: (2S,4R)-4-((4-氯-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-4-羟基-2-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯: 以与化合物10.1类似的方式从4-氯-2-甲氧基-3-甲基吡啶和(S)-2-甲基-4-氧代吡咯烷-1-甲酸叔丁酯制备标题化合物。39%产率。LCMS (ESI): [M-tBu]⁺ 301。

[0450] 化合物18.2: (2R,5'S)-4-甲氧基-5'-甲基-3H-螺[呋喃并[3,2-c]吡啶-2,3'-吡咯烷]-1'-甲酸叔丁酯: 将(2S)-4-[(4-氯-2-甲氧基-3-吡啶基)甲基]-4-羟基-2-甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(120mg, 336μmol)于DMSO(2.0mL)中的溶液冷却至0℃, 然后添加叔丁醇钾(113mg, 1.01mmol), 然后在室温下搅拌过夜。用NH₄Cl水溶液淬灭反应物, 用EtOAc萃取。然后分离有机层, 干燥并浓缩。通过硅胶色谱法(含0-100% EtOAc的庚烷)纯化粗物质, 得到标题化合物(53mg, 24%产率)。LCMS (ESI): [M+H]⁺ 321。

[0451] 化合物18.3: (2R,5'S)-4-甲氧基-5'-甲基-3H-螺[呋喃并[3,2-c]吡啶-2,3'-吡咯烷]: 以与化合物1.3类似的方式从(2R,5'S)-4-甲氧基-5'-甲基-3H-螺[呋喃并[3,2-c]吡啶-2,3'-吡咯烷]-1'-甲酸叔丁酯制备标题化合物。97%产率。LCMS (ESI): [M+H]⁺ 221。

[0452] 以与实施例1类似的方式从(2R,5'S)-4-甲氧基-5'-甲基-3H-螺[呋喃并[3,2-c]吡啶-2,3'-吡咯烷]和N-(4-氟-5-甲酰基噻唑-2-基)乙酰胺制备标题化合物。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ 7.84(d, J=6.27Hz, 1H), 6.56-6.67(m, 1H), 5.53(br s, 1H), 4.56-4.71(m, 1H), 4.39-4.54(m, 2H), 4.12-4.23(m, 1H), 4.01-4.09(m, 1H), 3.93-4.00(m, 3H), 3.36-3.52(m, 2H), 2.18-2.26(m, 3H), 1.50-1.70(m, 1H), 1.43(d, J=6.78Hz, 3H), 1.32(br dd, J=2.51, 7.78Hz, 1H); LCMS (ESI): [M+H]⁺ 393。

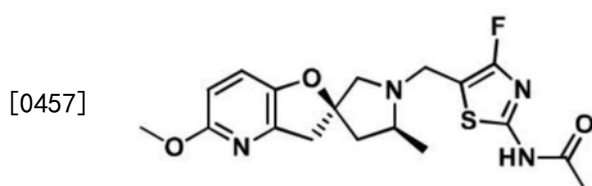
[0453] 实施例19: N-(4-氟-5-(((2S,5'S)-5'-甲基-3H-螺[呋喃并[3,2-b]吡啶-2,3'-吡咯烷]-1'-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺:



[0455] 以与实施例9类似的方式从3-溴-2-甲基吡啶、(S)-2-甲基-4-氧代吡咯烷-1-甲酸

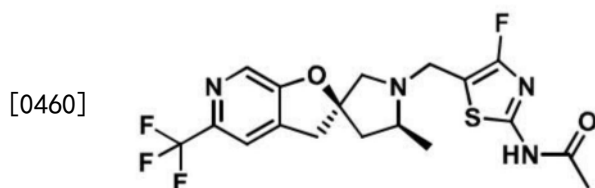
叔丁酯和N-(4-氟-5-甲酰基噻唑-2-基)乙酰胺制备标题化合物。在硅胶色谱法(含0-80% EtOAc-EtOH 3:1与2%NH₄OH的庚烷)后分离出两种非对映异构体。任意指定季碳上的手性中心。P1:¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄) δ7.93(dd, J=1.88, 4.64Hz, 1H), 7.08-7.17(m, 2H), 3.98(dd, J=0.75, 14.56Hz, 1H), 3.65(d, J=14.81Hz, 1H), 3.33(s, 1H), 3.30(br s, 2H), 2.71-2.87(m, 1H), 2.57(d, J=10.79Hz, 1H), 2.39(dd, J=8.03, 14.05Hz, 1H), 2.18(s, 3H), 1.97-2.09(m, 1H), 1.27(d, J=6.27Hz, 3H); LCMS(ESI): [M+H]⁺ 363。P2:¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄) δ7.93(dd, J=1.38, 4.89Hz, 1H), 7.05-7.18(m, 2H), 3.99(d, J=14.56Hz, 1H), 3.73(d, J=14.56Hz, 1H), 3.35-3.44(m, 1H), 3.23-3.30(m, 2H), 2.83-3.11(m, 2H), 2.41(dd, J=6.15, 13.43Hz, 1H), 2.19(s, 3H), 1.76(dd, J=9.91, 13.43Hz, 1H), 1.23(d, J=6.02Hz, 3H); LCMS(ESI): [M+H]⁺ 363。

[0456] 实施例20:N-(4-氟-5-(((2S,5'S)-5-甲氧基-5'-甲基-3H-螺[呋喃并[3,2-b]吡啶-2,3'-吡咯烷]-1'-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺:



[0458] 以与实施例10类似的方式从3-溴-6-甲氧基-2-甲基吡啶、(S)-2-甲基-4-氧代吡咯烷-1-甲酸叔丁酯和N-(4-氟-5-甲酰基噻唑-2-基)乙酰胺制备标题化合物。¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄) δ7.07(d, J=8.78Hz, 1H), 6.53(d, J=8.53Hz, 1H), 4.59(br d, J=7.28Hz, 1H), 4.08-4.26(m, 1H), 3.79-3.99(m, 4H), 3.39-3.55(m, 1H), 3.25(s, 2H), 2.79(br s, 1H), 2.50(br d, J=9.29Hz, 1H), 2.19(s, 3H), 2.05-2.16(m, 1H), 1.36(br d, J=5.77Hz, 3H)。LCMS(ESI): [M+H]⁺ 393。

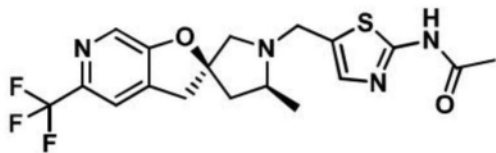
[0459] 实施例21:N-(4-氟-5-(((2R,5'S)-5'-甲基-5-(三氟甲基)-3H-螺[呋喃并[2,3-c]吡啶-2,3'-吡咯烷]-1'-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺:



[0461] 以与实施例10类似的方式从5-溴-4-甲基-2-(三氟甲基)吡啶、(S)-2-甲基-4-氧代吡咯烷-1-甲酸叔丁酯和N-(4-氟-5-甲酰基噻唑-2-基)乙酰胺制备标题化合物。¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄) δ8.10(s, 1H), 7.65(d, J=0.75Hz, 1H), 3.98(dd, J=0.88, 14.68Hz, 1H), 3.65(d, J=14.56Hz, 1H), 3.36(s, 2H), 2.71-2.85(m, 1H), 2.56(d, J=10.79Hz, 1H), 2.38(dd, J=8.03, 14.05Hz, 1H), 2.18(s, 3H), 2.05(ddd, J=1.25, 8.28, 14.05Hz, 1H), 1.27(d, J=6.02Hz, 3H); LCMS(ESI): [M+H]⁺ 431。

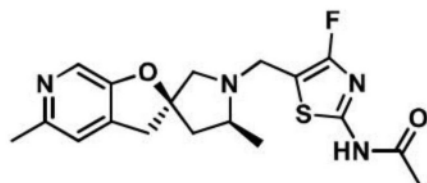
[0462] 实施例22:N-(5-(((2R,5'S)-5'-甲基-5-(三氟甲基)-3H-螺[呋喃并[2,3-c]吡啶-2,3'-吡咯烷]-1'-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺:

[0463]

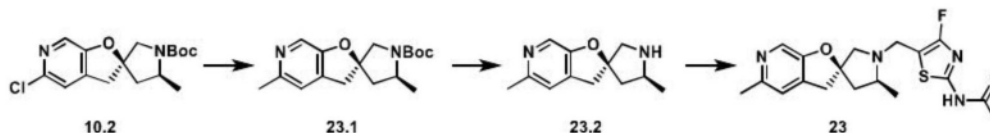


[0464] 以与实施例2类似的方式从(2R,5'S)-5'-甲基-5-(三氟甲基)-3H-螺[咪唑并[2,3-c]吡啶-2,3'-吡咯烷]和N-(5-(氯甲基)噻唑-2-基)乙酰胺制备标题化合物。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ8.09(s, 1H), 7.65(d, J=0.75Hz, 1H), 7.27(s, 1H), 4.14(dd, J=1.00, 14.31Hz, 1H), 3.65(d, J=14.31Hz, 1H), 3.35(s, 2H), 3.33(s, 1H), 2.72-2.84(m, 1H), 2.52(d, J=11.04Hz, 1H), 2.38(dd, J=7.78, 14.05Hz, 1H), 2.19(s, 3H), 2.06(ddd, J=1.38, 8.34, 14.12Hz, 1H), 1.27(d, J=6.27Hz, 3H); LCMS (ESI): [M+H]⁺ 413。

[0465] 实施例23:N-(5-(((2R,5'S)-5,5'-二甲基-3H-螺[咪唑并[2,3-c]吡啶-2,3'-吡咯烷]-1'-基)甲基)-4-氟噻唑-2-基)乙酰胺:



[0466]

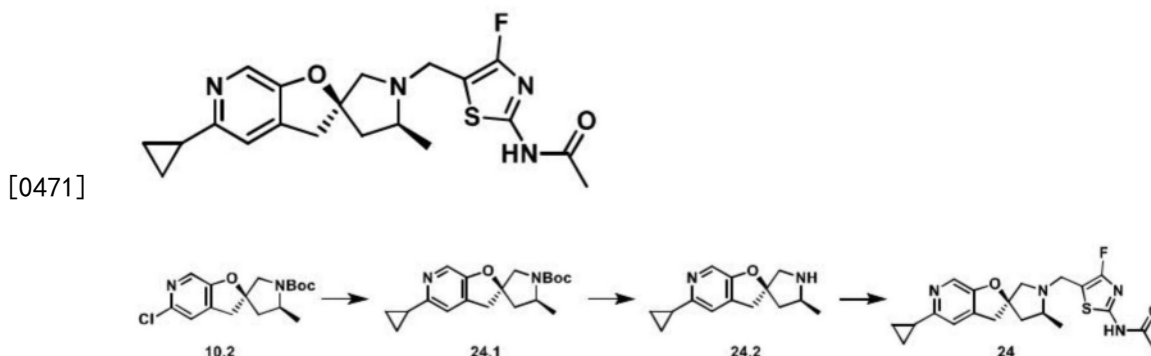


[0467] 化合物23.1: (2R,5'S)-5,5'-二甲基-3H-螺[咪唑并[2,3-c]吡啶-2,3'-吡咯烷]-1'-甲酸叔丁酯: 将(2R,5'S)-5-氯-5'-甲基-3H-螺[咪唑并[2,3-c]吡啶-2,3'-吡咯烷]-1'-甲酸叔丁酯(化合物10.2, 100mg, 307.88μmol)、2,4,6-三甲基-1,3,5,2,4,6-三氧杂三硼环己烷(386mg, 3.08mmol)、K₂CO₃ (2M, 水溶液, 308μL) 和Pd(dppf)Cl₂DCM(30.79μmol)于DME(2.0mL)中的混合物用氮气吹扫并在微波中在120℃下加热20分钟。用EtOAc稀释反应混合物, 用盐水洗涤。分离有机层, 干燥并浓缩。通过硅胶色谱法(含0-100% EtOAc的庚烷)纯化粗物质, 得到标题化合物(45mg, 48%产率)。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ7.86(s, 1H), 7.17(s, 1H), 4.02-4.11(m, 1H), 3.72(br d, J=12.05Hz, 1H), 3.52(d, J=12.30Hz, 1H), 3.31-3.37(m, 1H), 3.21-3.28(m, 1H), 2.44(s, 3H), 2.35(br d, J=7.53Hz, 1H), 2.08(br d, J=12.55Hz, 1H), 1.48(br s, 9H), 1.41(d, J=6.27Hz, 3H); LCMS (ESI): [M+H]⁺ 305。

[0468] 化合物23.2: (2R,5'S)-5,5'-二甲基-3H-螺[咪唑并[2,3-c]吡啶-2,3'-吡咯烷]: 以与化合物1.3类似的方式从(2R,5'S)-5,5'-二甲基-3H-螺[咪唑并[2,3-c]吡啶-2,3'-吡咯烷]-1'-甲酸叔丁酯制备标题化合物。LCMS (ESI): [M+H]⁺ 205。

[0469] 以与实施例1类似的方式从(2R,5'S)-5,5'-二甲基-3H-螺[咪唑并[2,3-c]吡啶-2,3'-吡咯烷]和N-(4-氟-5-甲酰基噻唑-2-基)乙酰胺制备标题化合物。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ8.17(s, 1H), 7.72(s, 1H), 4.72(d, J=14.81Hz, 1H), 4.51(d, J=14.81Hz, 1H), 3.89-4.05(m, 2H), 3.71(s, 2H), 3.58(d, J=12.55Hz, 1H), 2.86(dd, J=9.54, 14.81Hz, 1H), 2.67(s, 3H), 2.41(ddd, J=1.88, 6.15, 14.81Hz, 1H), 2.21(s, 3H), 1.59(d, J=6.78Hz, 3H); LCMS (ESI): [M+H]⁺ 377。

[0470] 实施例24:N-(5-(((2R,5'S)-5-环丙基-5'-甲基-3H-螺[呋喃并[2,3-c]吡啶-2,3'-吡咯烷]-1'-基)甲基)-4-氟噻唑-2-基)乙酰胺:

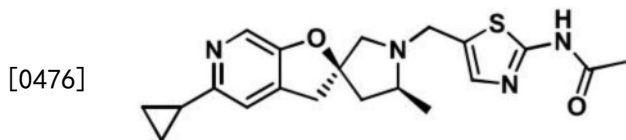


[0472] 化合物24.1:(2R,5'S)-5-环丙基-5'-甲基-3H-螺[呋喃并[2,3-c]吡啶-2,3'-吡咯烷]-1'-甲酸叔丁酯:将(2R,5'S)-5-氯-5'-甲基-3H-螺[呋喃并[2,3-c]吡啶-2,3'-吡咯烷]-1'-甲酸叔丁酯(化合物10.2,200mg,615.76 μ mol)、环丙基-(三氟)-硼酸钾(182mg,1.23mmol)、Cs₂CO₃水溶液(2M,616 μ L)和4-二(叔丁基)磷烷基-N,N-二甲基-苯胺;二氯钼(44mg,61.58 μ mol)于二噁烷(5.0mL)中的混合物用氮气吹扫并在110℃下加热过夜。用EtOAc稀释,用水(3x)、然后用盐水洗涤。然后分离有机层,干燥并浓缩。通过HPLC纯化粗物质,得到标题化合物(128mg,47%产率)。LCMS(ESI):[M+H]⁺331。

[0473] 化合物24.2:(2R,5'S)-5-环丙基-5'-甲基-3H-螺[呋喃并[2,3-c]吡啶-2,3'-吡咯烷]:以与化合物1.3类似的方式从(2R,5'S)-5-环丙基-5'-甲基-3H-螺[呋喃并[2,3-c]吡啶-2,3'-吡咯烷]-1'-甲酸叔丁酯制备标题化合物。LCMS(ESI):[M+H]⁺231。

[0474] 以与实施例1类似的方式从(2R,5'S)-5-环丙基-5'-甲基-3H-螺[呋喃并[2,3-c]吡啶-2,3'-吡咯烷]和N-(4-氟-5-甲酰基噻唑-2-基)乙酰胺制备标题化合物。¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄) δ 8.08(s,1H),7.49(s,1H),4.72(d,J=14.81Hz,1H),4.52(d,J=14.81Hz,1H),3.89-4.04(m,2H),3.67(s,2H),3.58(d,J=12.55Hz,1H),2.86(dd,J=9.79,14.81Hz,1H),2.40(ddd,J=1.88,6.09,14.87Hz,1H),2.27(tt,J=4.96,8.34Hz,1H),2.21(s,3H),1.59(d,J=6.78Hz,3H),1.30-1.39(m,2H),1.06-1.13(m,2H);LCMS(ESI):[M+H]⁺403。

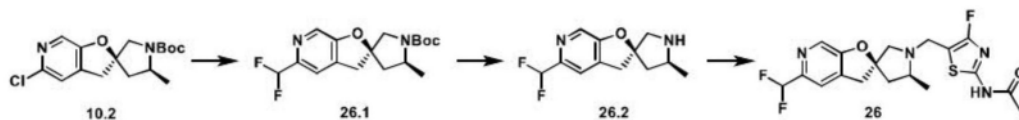
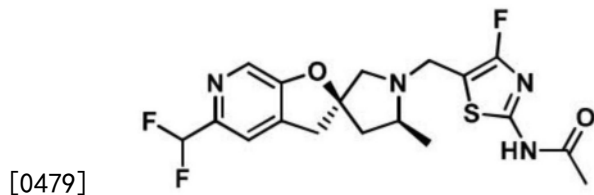
[0475] 实施例25:N-(5-(((2R,5'S)-5-环丙基-5'-甲基-3H-螺[呋喃并[2,3-c]吡啶-2,3'-吡咯烷]-1'-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺:



[0477] 以与实施例2类似的方式从(2R,5'S)-5-环丙基-5'-甲基-3H-螺[呋喃并[2,3-c]吡啶-2,3'-吡咯烷]和N-(5-(氯甲基)噻唑-2-基)乙酰胺制备标题化合物。¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄) δ 8.08(s,1H),7.64(s,1H),7.48(s,1H),4.84(s,1H),4.60(d,J=14.05Hz,1H),3.99(td,J=6.56,9.47Hz,1H),3.90(dd,J=1.76,12.80Hz,1H),3.66(s,2H),3.59(d,J=12.80Hz,1H),2.84(dd,J=9.54,14.81Hz,1H),2.40(br dd,J=4.02,14.56Hz,1H),2.19-2.31(m,4H),1.57(d,J=6.78Hz,3H),1.29-1.37(m,2H),1.04-1.13(m,2H);LCMS(ESI):[M+H]⁺

H]385。

[0478] 实施例26:N-(5-(((2R,5'S)-5-(二氟甲基)-5'-甲基-3H-螺[呋喃并[2,3-c]吡啶-2,3'-吡咯烷]-1'-基)甲基)-4-氟噻唑-2-基)乙酰胺:

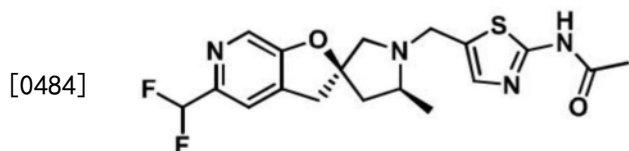


[0480] 化合物26.1:(2R,5'S)-5-(二氟甲基)-5'-甲基-3H-螺[呋喃并[2,3-c]吡啶-2,3'-吡咯烷]-1'-甲酸叔丁酯:将(2R,5'S)-5-氯-5'-甲基-3H-螺[呋喃并[2,3-c]吡啶-2,3'-吡咯烷]-1'-甲酸叔丁酯(化合物10.2,200mg,615.76 μ mol)、[1,3-双[2,6-双(1-甲基乙基)苯基]-2-亚咪唑烷基](二氟甲基)银(428mg,800.49 μ mol)、三(二苯亚甲基丙酮)二钯(28mg,30.79 μ mol)、DPEPhos(33mg,61.58 μ mol)于甲苯(8.0mL)中的混合物用氮气吹扫,然后在密封小瓶中在80℃下加热过夜。滤除固体,浓缩滤液并通过硅胶色谱法(含0-50% EtOAc的庚烷)纯化,得到标题化合物(82mg,35%产率)。¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄) δ 8.08(s,1H),7.59(s,1H),6.46-6.81(m,1H),4.05-4.16(m,1H),3.78(br d,J=12.55Hz,1H),3.56(d,J=12.30Hz,1H),3.39-3.47(m,1H),3.38(s,2H),2.38(br s,1H),2.13(br d,J=12.80Hz,1H),1.48(br s,9H),1.42(d,J=6.53Hz,3H);LCMS(ESI):[M+H]⁺341。

[0481] 化合物26.2:(2R,5'S)-5-(二氟甲基)-5'-甲基-3H-螺[呋喃并[2,3-c]吡啶-2,3'-吡咯烷]:以与化合物1.3类似的方式从(2R,5'S)-5-(二氟甲基)-5'-甲基-3H-螺[呋喃并[2,3-c]吡啶-2,3'-吡咯烷]-1'-甲酸叔丁酯制备标题化合物。LCMS(ESI):[M+H]⁺241。

[0482] 以与实施例1类似的方式从(2R,5'S)-5-(二氟甲基)-5'-甲基-3H-螺[呋喃并[2,3-c]吡啶-2,3'-吡咯烷]和N-(4-氟-5-甲酰基噻唑-2-基)乙酰胺制备标题化合物。¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄) δ 8.03(s,1H),7.54(s,1H),6.44-6.80(m,1H),3.98(dd,J=0.88,14.68Hz,1H),3.66(d,J=14.56Hz,1H),3.33-3.36(m,3H),2.72-2.83(m,1H),2.56(d,J=10.79Hz,1H),2.37(dd,J=7.91,13.93Hz,1H),2.18(s,3H),2.04(ddd,J=1.51,8.28,14.05Hz,1H),1.27(d,J=6.02Hz,3H);LCMS(ESI):[M+H]⁺413。

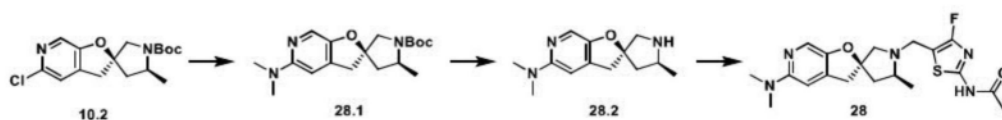
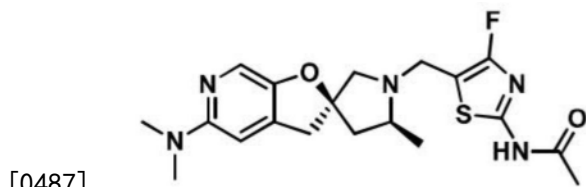
[0483] 实施例27:N-(5-(((2R,5'S)-5-(二氟甲基)-5'-甲基-3H-螺[呋喃并[2,3-c]吡啶-2,3'-吡咯烷]-1'-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺:



[0485] 以与实施例2类似的方式从(2R,5'S)-5-(二氟甲基)-5'-甲基-3H-螺[呋喃并[2,3-c]吡啶-2,3'-吡咯烷]和N-(5-(氯甲基)噻唑-2-基)乙酰胺制备标题化合物。¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄) δ 8.03(s,1H),7.54(s,1H),7.27(s,1H),6.44-6.78(m,1H),4.14(dd,J=

0.75, 14.31Hz, 1H), 3.65 (d, $J=14.31\text{Hz}$, 1H), 3.33 (s, 2H), 3.28 (br d, $J=1.00\text{Hz}$, 1H), 2.73-2.84 (m, 1H), 2.52 (d, $J=10.79\text{Hz}$, 1H), 2.37 (dd, $J=7.91, 13.93\text{Hz}$, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.01-2.10 (m, 1H), 1.27 (d, $J=6.02\text{Hz}$, 3H); LCMS (ESI): $[M+H]^+$ 395。

[0486] 实施例28: N-(5-(((2R,5'S)-5-(二甲基氨基)-5'-甲基-3H-螺[呋喃并[2,3-c]吡啶-2,3'-吡咯烷]-1'-基)甲基)-4-氟噻唑-2-基)乙酰胺:

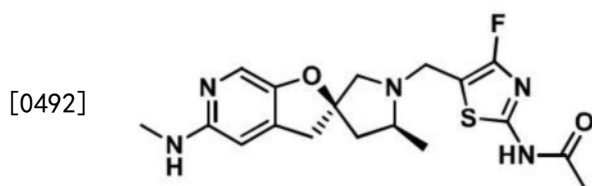


[0488] 化合物28.1: (2R,5'S)-5-(二甲基氨基)-5'-甲基-3H-螺[呋喃并[2,3-c]吡啶-2,3'-吡咯烷]-1'-甲酸叔丁酯: 将(2R,5'S)-5-氯-5'-甲基-3H-螺[呋喃并[2,3-c]吡啶-2,3'-吡咯烷]-1'-甲酸叔丁酯(化合物10.2, 70mg, 215.52 μmol)、叔丁醇钠(41mg, 431.04 μmol)、[1-(2-二苯基磷烷基-1-萘基)-2-萘基]-二苯基-磷烷(13mg, 21.55 μmol)和 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (10mg, 10.78 μmol)于甲苯(2.0mL)中的混合物用氮气吹扫, 添加二甲胺(2M, 于THF中, 539 μL)并且在密封小瓶中在110 $^{\circ}\text{C}$ 下加热反应物过夜。滤除固体, 浓缩滤液并通过硅胶色谱法(含0-80% EtOAc-EtOH 3:1与2% NH_4OH 的庚烷)纯化, 得到标题化合物(51mg, 71%产率)。 ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 7.49 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 4.08 (td, $J=7.00, 9.60\text{Hz}$, 1H), 3.69 (br d, $J=12.30\text{Hz}$, 1H), 3.51 (d, $J=12.05\text{Hz}$, 1H), 3.18-3.29 (m, 2H), 3.05 (s, 6H), 2.28-2.43 (m, 1H), 2.02-2.10 (m, 1H), 1.48 (br s, 9H), 1.40 (d, $J=6.53\text{Hz}$, 3H); LCMS (ESI): $[M+H]^+$ 334。

[0489] 化合物28.2: (2R,5'S)-N,N,5'-三甲基-3H-螺[呋喃并[2,3-c]吡啶-2,3'-吡咯烷]-5-胺: 以与化合物1.3类似的方式从(2R,5'S)-5-(二甲基氨基)-5'-甲基-3H-螺[呋喃并[2,3-c]吡啶-2,3'-吡咯烷]-1'-甲酸叔丁酯制备标题化合物。LCMS (ESI): $[M+H]^+$ 234。

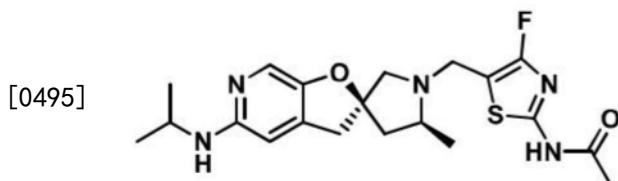
[0490] 以与实施例1类似的方式从(2R,5'S)-N,N,5'-三甲基-3H-螺[呋喃并[2,3-c]吡啶-2,3'-吡咯烷]-5-胺和N-(4-氟-5-甲酰基噻唑-2-基)乙酰胺制备标题化合物。 ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 7.38 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 4.69 (br d, $J=14.30\text{Hz}$, 1H), 4.49 (br d, $J=14.56\text{Hz}$, 1H), 3.89 (br d, $J=12.05\text{Hz}$, 2H), 3.50-3.64 (m, 3H), 3.19-3.27 (m, 6H), 2.73-2.90 (m, 1H), 2.32 (br d, $J=9.79\text{Hz}$, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.58 (d, $J=6.53\text{Hz}$, 3H); LCMS (ESI): $[M+H]^+$ 406。

[0491] 实施例29: N-(4-氟-5-(((2R,5'S)-5'-甲基-5-(甲基氨基)-3H-螺[呋喃并[2,3-c]吡啶-2,3'-吡咯烷]-1'-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺:



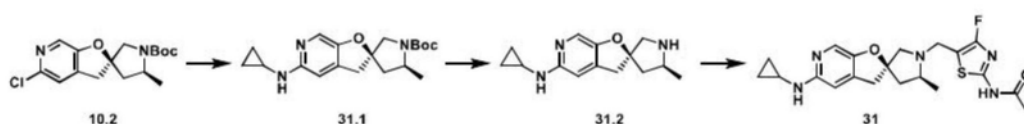
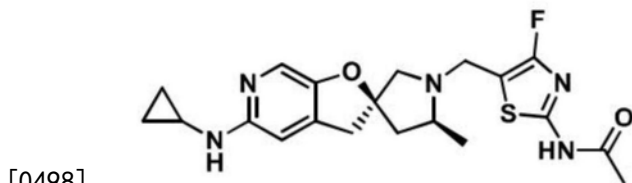
[0493] 以与实施例28类似的方式从甲胺、(2R,5'S)-5-氯-5'-甲基-3H-螺[呋喃并[2,3-c]吡啶-2,3'-吡咯烷]-1'-甲酸叔丁酯(化合物10.2)和N-(4-氟-5-甲酰基噻唑-2-基)乙酰胺制备标题化合物。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ7.32 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 4.70 (d, J=14.56Hz, 1H), 4.51 (d, J=14.81Hz, 1H), 3.87-4.01 (m, 2H), 3.49-3.58 (m, 3H), 2.98 (s, 3H), 2.82 (dd, J=9.66, 14.68Hz, 1H), 2.32 (br dd, J=4.27, 14.81Hz, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.58 (d, J=6.78Hz, 3H); LCMS (ESI): [M+H]⁺ 392。

[0494] 实施例30:N-(4-氟-5-(((2R,5'S)-5-(异丙基氨基)-5'-甲基-3H-螺[呋喃并[2,3-c]吡啶-2,3'-吡咯烷]-1'-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺:



[0496] 以与实施例28类似的方式从异丙胺、(2R,5'S)-5-氯-5'-甲基-3H-螺[呋喃并[2,3-c]吡啶-2,3'-吡咯烷]-1'-甲酸叔丁酯(化合物10.2)和N-(4-氟-5-甲酰基噻唑-2-基)乙酰胺制备标题化合物。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ7.29 (d, J=0.75Hz, 1H), 6.94 (d, J=0.75Hz, 1H), 4.71 (d, J=14.81Hz, 1H), 4.52 (d, J=14.81Hz, 1H), 3.88-4.00 (m, 2H), 3.81 (五重峰, J=6.34Hz, 1H), 3.50-3.59 (m, 3H), 2.76-2.88 (m, 1H), 2.28-2.36 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.58 (d, J=6.78Hz, 3H), 1.29 (dd, J=1.13, 6.40Hz, 6H); LCMS (ESI): [M+H]⁺ 420。

[0497] 实施例31:N-(5-(((2R,5'S)-5-(环丙基氨基)-5'-甲基-3H-螺[呋喃并[2,3-c]吡啶-2,3'-吡咯烷]-1'-基)甲基)-4-氟噻唑-2-基)乙酰胺:



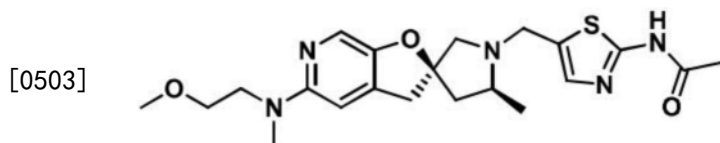
[0499] 化合物31.1:(2R,5'S)-5-(环丙基氨基)-5'-甲基-3H-螺[呋喃并[2,3-c]吡啶-2,3'-吡咯烷]-1'-甲酸叔丁酯:以与实施例28类似的方式从环丙胺和(2R,5'S)-5-氯-5'-甲基-3H-螺[呋喃并[2,3-c]吡啶-2,3'-吡咯烷]-1'-甲酸叔丁酯(化合物10.2)制备标题化合物。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ7.44 (s, 1H), 6.71 (d, J=0.75Hz, 1H), 3.97-4.17 (m, 1H), 3.68 (br d, J=12.05Hz, 1H), 3.49 (d, J=12.30Hz, 1H), 3.11-3.27 (m, 2H), 2.45 (tt, J=3.42, 6.74Hz, 1H), 2.24-2.37 (m, 1H), 1.97-2.11 (m, 1H), 1.48 (br s, 9H), 1.40 (d, J=6.27Hz, 3H), 0.69-0.78 (m, 2H), 0.42-0.50 (m, 2H); LCMS (ESI): [M+H]⁺ 346。

[0500] 化合物31.2:(2R,5'S)-N-环丙基-5'-甲基-3H-螺[呋喃并[2,3-c]吡啶-2,3'-吡咯烷]-5-胺:向(2R,5'S)-5-(环丙基氨基)-5'-甲基-3H-螺[呋喃并[2,3-c]吡啶-2,3'-吡咯烷]-1'-甲酸叔丁酯(45mg, 130.27μmol)于DCM(1.0mL)中的溶液中添加HCl(4M, 于二噁烷中, 326μL)。在室温下搅拌混合物过夜。除去所有溶剂, 用乙醚湿磨粗固体, 然后干燥, 得到

标题化合物 (36mg, 98% 产率, 盐酸盐)。LCMS (ESI) : [M+H] 246。

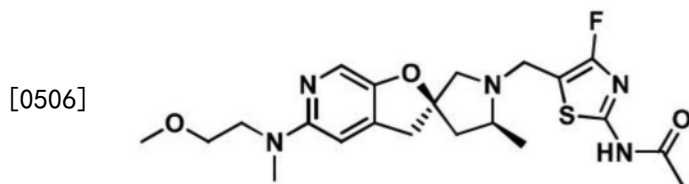
[0501] 向 (2R,5'S)-N-环丙基-5'-甲基-3H-螺[呋喃并[2,3-c]吡啶-2,3'-吡咯烷]-5-胺 (35mg, 124.21 μ mol, 盐酸盐) 和 N-[5-(氯甲基)-4-氟-噻唑-2-基]乙酰胺 (39mg, 186.31 μ mol) 于乙腈 (1.00mL) 中的混合物中添加三乙胺 (497 μ mol, 69 μ L)。在室温下搅拌反应物过夜。除去所有溶剂, 通过 HPLC 纯化粗物质, 得到呈白色粉末状的标题化合物 (3.3mg, 6% 产率)。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ 7.38 (d, J=0.75Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 4.71 (d, J=14.81Hz, 1H), 4.52 (d, J=14.56Hz, 1H), 3.86-4.02 (m, 2H), 3.49-3.62 (m, 3H), 2.77-2.86 (m, 1H), 2.61 (tt, J=3.45, 6.84Hz, 1H), 2.33 (ddd, J=1.88, 6.02, 14.68Hz, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.58 (d, J=6.78Hz, 3H), 0.94-1.03 (m, 2H), 0.63-0.71 (m, 2H); LCMS (ESI) : [M+H] 418。

[0502] 实施例32: N-(5-(((2R,5'S)-5-((2-甲氧基乙基)(甲基)氨基)-5'-甲基-3H-螺[呋喃并[2,3-c]吡啶-2,3'-吡咯烷]-1'-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺:



[0504] 以与实施例31类似的方式从 2-甲氧基-N-甲基乙-1-胺、(2R,5'S)-5-氯-5'-甲基-3H-螺[呋喃并[2,3-c]吡啶-2,3'-吡咯烷]-1'-甲酸叔丁酯 (化合物10.2) 和 N-(5-(氯甲基)噻唑-2-基)乙酰胺制备标题化合物。¹H NMR (500MHz, 甲醇-d₄) δ 7.47 (d, J=0.61Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.59 (d, J=0.92Hz, 1H), 4.13 (d, J=14.34Hz, 1H), 3.58-3.68 (m, 3H), 3.51-3.56 (rn, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.24 (d, J=10.53Hz, 1H), 3.15 (d, J=0.76Hz, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.70-2.80 (m, 1H), 2.47 (d, J=10.68Hz, 1H), 2.31 (dd, J=7.86, 13.81Hz, 1H), 2.17-2.22 (m, 3H), 1.99 (ddd, J=1.14, 8.39, 13.81Hz, 1H), 1.26 (d, J=6.10Hz, 3H); LCMS (ESI) : [M+H] 432。

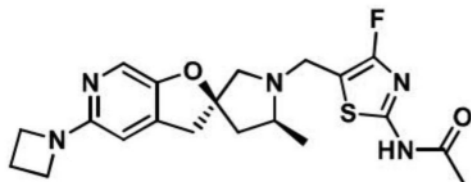
[0505] 实施例33: N-(4-氟-5-(((2R,5'S)-5-((2-甲氧基乙基)(甲基)氨基)-5'-甲基-3H-螺[呋喃并[2,3-c]吡啶-2,3'-吡咯烷]-1'-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺:



[0507] 以与实施例31类似的方式从 (2R,5'S)-N-(2-甲氧基乙基)-N,5'-二甲基-3H-螺[呋喃并[2,3-c]吡啶-2,3'-吡咯烷]-5-胺和 N-(5-(氯甲基)-4-氟噻唑-2-基)乙酰胺制备标题化合物。¹H NMR (500MHz, 甲醇-d₄) δ 7.48 (d, J=0.76Hz, 1H), 6.60 (d, J=0.92Hz, 1H), 3.96 (d, J=14.65Hz, 1H), 3.59-3.69 (m, 3H), 3.51-3.57 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.22-3.28 (m, 1H), 3.15 (d, J=0.61Hz, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.69-2.81 (m, 1H), 2.50 (d, J=10.68Hz, 1H), 2.28-2.35 (m, 1H), 2.16-2.20 (m, 3H), 1.98 (ddd, J=1.22, 8.39, 13.89Hz, 1H), 1.25 (d, J=6.10Hz, 3H); LCMS (ESI) : [M+H] 450。

[0508] 实施例34: N-(5-(((2R,5'S)-5-(氮杂环丁烷-1-基)-5'-甲基-3H-螺[呋喃并[2,3-c]吡啶-2,3'-吡咯烷]-1'-基)甲基)-4-氟噻唑-2-基)乙酰胺:

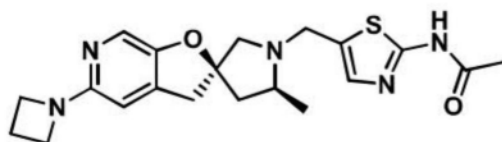
[0509]



[0510] 以与实施例28类似的方式从氮杂环丁烷、(2R,5'S)-5-氯-5'-甲基-3H-螺[呋喃并[2,3-c]吡啶-2,3'-吡咯烷]-1'-甲酸叔丁酯(化合物10.2)和N-(4-氟-5-甲酰基噻唑-2-基)乙酰胺制备标题化合物。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ7.37 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.61 (br d, J=14.56Hz, 1H), 4.39 (br d, J=16.06Hz, 1H), 4.23 (t, J=7.65Hz, 4H), 3.80 (br d, J=11.80Hz, 2H), 3.50 (s, 2H), 3.35-3.45 (m, 1H), 2.75 (dd, J=9.66, 14.68Hz, 1H), 2.53 (五重峰, J=7.72Hz, 2H), 2.23-2.31 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.53 (d, J=6.78Hz, 3H); LCMS (ESI): [M+H] 418。

[0511] 实施例35:N-(5-(((2R,5'S)-5-(氮杂环丁烷-1-基)-5'-甲基-3H-螺[呋喃并[2,3-c]吡啶-2,3'-吡咯烷]-1'-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺:

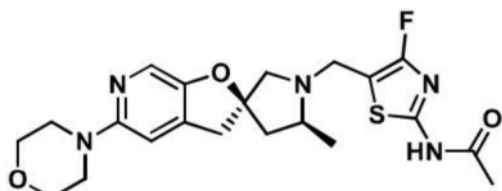
[0512]



[0513] 以与实施例2类似的方式从(2R,5'S)-5-(氮杂环丁烷-1-基)-5'-甲基-3H-螺[呋喃并[2,3-c]吡啶-2,3'-吡咯烷]和N-(5-(氯甲基)噻唑-2-基)乙酰胺制备标题化合物。LCMS (ESI): [M+H] 400。

[0514] 实施例36:N-(4-氟-5-(((2R,5'S)-5'-甲基-5-吗啉基-3H-螺[呋喃并[2,3-c]吡啶-2,3'-吡咯烷]-1'-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺:

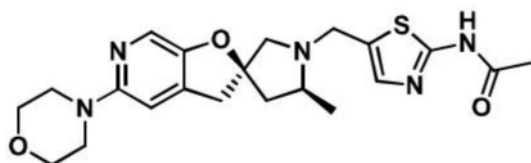
[0515]



[0516] 以与实施例28类似的方式从吗啉、(2R,5'S)-5-氯-5'-甲基-3H-螺[呋喃并[2,3-c]吡啶-2,3'-吡咯烷]-1'-甲酸叔丁酯(化合物10.2)和N-(4-氟-5-甲酰基噻唑-2-基)乙酰胺制备标题化合物。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ7.49 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 4.71 (d, J=14.81Hz, 1H), 4.53 (d, J=14.81Hz, 1H), 3.91-4.03 (m, 2H), 3.81-3.88 (m, 4H), 3.53-3.63 (m, 7H), 2.84 (dd, J=9.79, 14.56Hz, 1H), 2.30-2.39 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.59 (d, J=6.78Hz, 3H); LCMS (ESI): [M+H] 448。

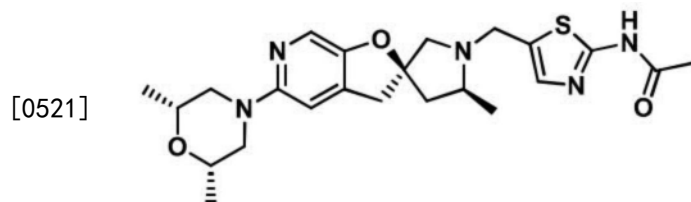
[0517] 实施例37:N-(5-(((2R,5'S)-5'-甲基-5-吗啉基-3H-螺[呋喃并[2,3-c]吡啶-2,3'-吡咯烷]-1'-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺:

[0518]



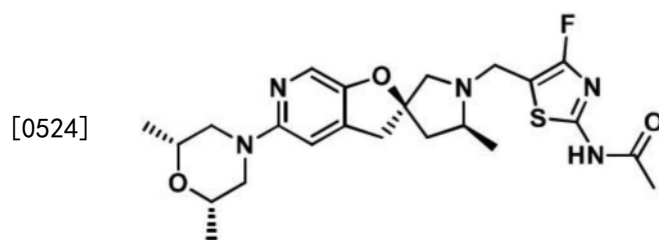
[0519] 以与实施例2类似的方式从(2R,5'S)-5'-甲基-5-吗啉基-3H-螺[呋喃并[2,3-c]吡啶-2,3'-吡咯烷]和N-(5-(氯甲基)噻唑-2-基)乙酰胺制备标题化合物。LCMS(ESI):[M+H]430。

[0520] 实施例38:N-(5-(((2R,5'S)-5-((2R,6S)-2,6-二甲基吗啉基)-5'-甲基-3H-螺[呋喃并[2,3-c]吡啶-2,3'-吡咯烷]-1'-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺:



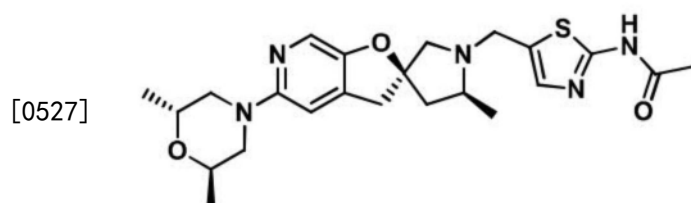
[0522] 以与实施例31类似的方式从(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉、(2R,5'S)-5-氯-5'-甲基-3H-螺[呋喃并[2,3-c]吡啶-2,3'-吡咯烷]-1'-甲酸叔丁酯(化合物10.2)和N-(5-(氯甲基)噻唑-2-基)乙酰胺制备标题化合物。¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄) δ7.64(s,1H),7.47(s,1H),7.36(s,1H),4.83(s,1H),4.60(d,J=14.31Hz,1H),3.93-4.06(m,1H),3.80-3.92(m,3H),3.69-3.79(m,2H),3.54-3.62(m,3H),2.73-2.87(m,3H),2.29-2.40(m,1H),2.22(s,3H),1.56(d,J=6.78Hz,3H),1.25(d,J=6.27Hz,6H);LCMS(ESI):[M+H]458。

[0523] 实施例39:N-(5-(((2R,5'S)-5-((2R,6S)-2,6-二甲基吗啉基)-5'-甲基-3H-螺[呋喃并[2,3-c]吡啶-2,3'-吡咯烷]-1'-基)甲基)-4-氟噻唑-2-基)乙酰胺:



[0525] 以与实施例31类似的方式从(2R,5'S)-5-((2R,6S)-2,6-二甲基吗啉基)-5'-甲基-3H-螺[呋喃并[2,3-c]吡啶-2,3'-吡咯烷]和N-(5-(氯甲基)-4-氟噻唑-2-基)乙酰胺制备标题化合物。¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄) δ7.48(s,1H),7.33(s,1H),4.70(d,J=14.81Hz,1H),4.51(d,J=14.81Hz,1H),3.85-3.98(m,4H),3.69-3.80(m,2H),3.51-3.59(m,3H),2.71-2.87(m,3H),2.33(ddd,J=1.63,5.83,14.62Hz,1H),2.21(s,3H),1.58(d,J=6.53Hz,3H),1.25(d,J=6.02Hz,6H);LCMS(ESI):[M+H]476。

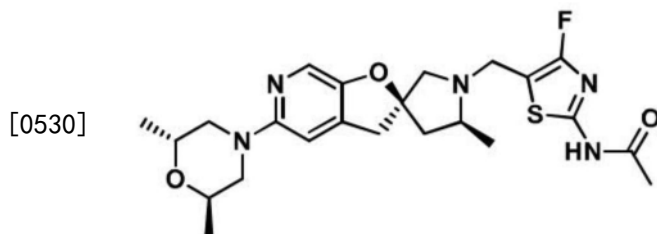
[0526] 实施例40:N-(5-(((2R,5'S)-5-((2R,6R)-2,6-二甲基吗啉基)-5'-甲基-3H-螺[呋喃并[2,3-c]吡啶-2,3'-吡咯烷]-1'-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺:



[0528] 以与实施例31类似的方式从(2R,6R)-2,6-二甲基吗啉、(2R,5'S)-5-氯-5'-甲基-3H-螺[呋喃并[2,3-c]吡啶-2,3'-吡咯烷]-1'-甲酸叔丁酯(化合物10.2)和N-(5-(氯甲基)噻唑-2-基)乙酰胺制备标题化合物。¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄) δ7.64(s,1H),7.46(s,1H),

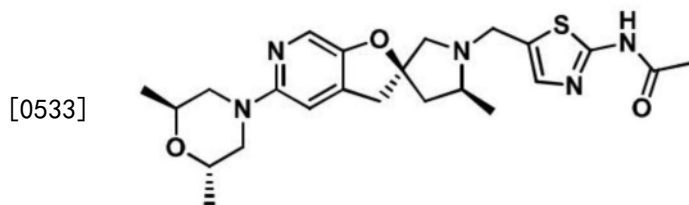
7.31 (s, 1H), 4.82 (s, 1H), 4.60 (d, J=14.31Hz, 1H), 4.19 (dt, J=3.39, 6.71Hz, 2H), 3.94-4.05 (m, 1H), 3.84 (dd, J=1.76, 12.55Hz, 1H), 3.64 (dd, J=3.26, 12.80Hz, 2H), 3.54-3.60 (m, 3H), 3.32-3.37 (m, 2H), 2.82 (dd, J=9.66, 14.68Hz, 1H), 2.30-2.39 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 1.56 (d, J=6.78Hz, 3H), 1.25 (d, J=6.27Hz, 6H); LCMS (ESI): [M+H] 458.

[0529] 实施例41: N-(5-(((2R,5'S)-5-((2R,6R)-2,6-二甲基吗啉基)-5'-甲基-3H-螺[呋喃并[2,3-c]吡啶-2,3'-吡咯烷]-1'-基)甲基)-4-氟噻唑-2-基)乙酰胺:



[0531] 以与实施例31类似的方式从(2R,5'S)-5-((2R,6R)-2,6-二甲基吗啉基)-5'-甲基-3H-螺[呋喃并[2,3-c]吡啶-2,3'-吡咯烷]和N-(5-(氯甲基)-4-氟噻唑-2-基)乙酰胺制备标题化合物。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ 7.46 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 4.71 (d, J=14.56Hz, 1H), 4.52 (d, J=14.81Hz, 1H), 4.19 (双五重峰, J=3.26, 6.59Hz, 2H), 3.87-4.02 (m, 2H), 3.64 (dd, J=3.51, 12.80Hz, 2H), 3.51-3.60 (m, 3H), 3.32-3.37 (m, 2H), 2.78-2.87 (m, 1H), 2.33 (ddd, J=1.63, 5.96, 14.74Hz, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.58 (d, J=6.78Hz, 3H), 1.25 (d, J=6.27Hz, 6H); LCMS (ESI): [M+H] 476.

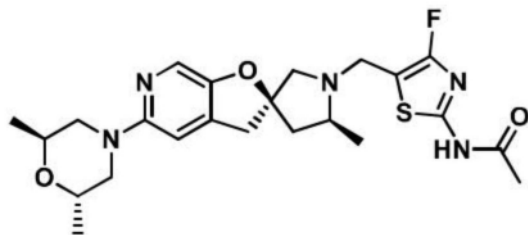
[0532] 实施例42: N-(5-(((2R,5'S)-5-((2S,6S)-2,6-二甲基吗啉基)-5'-甲基-3H-螺[呋喃并[2,3-c]吡啶-2,3'-吡咯烷]-1'-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺:



[0534] 以与实施例31类似的方式从(2S,6S)-2,6-二甲基吗啉、(2R,5'S)-5-氯-5'-甲基-3H-螺[呋喃并[2,3-c]吡啶-2,3'-吡咯烷]-1'-甲酸叔丁酯(化合物10.2)和N-(5-(氯甲基)噻唑-2-基)乙酰胺制备标题化合物。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ 7.64 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 4.82 (s, 1H), 4.59 (d, J=14.30Hz, 1H), 4.13-4.24 (m, 2H), 3.98 (td, J=6.40, 9.54Hz, 1H), 3.82 (dd, J=1.88, 12.42Hz, 1H), 3.63 (dd, J=3.39, 12.67Hz, 2H), 3.52-3.59 (m, 3H), 3.34 (br d, J=7.03Hz, 2H), 2.82 (dd, J=9.66, 14.68Hz, 1H), 2.29-2.40 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 1.56 (d, J=6.78Hz, 3H), 1.25 (d, J=6.53Hz, 6H); LCMS (ESI): [M+H] 458.

[0535] 实施例43: N-(5-(((2R,5'S)-5-((2S,6S)-2,6-二甲基吗啉基)-5'-甲基-3H-螺[呋喃并[2,3-c]吡啶-2,3'-吡咯烷]-1'-基)甲基)-4-氟噻唑-2-基)乙酰胺:

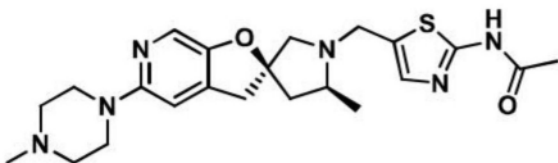
[0536]



[0537] 以与实施例31类似的方式从(2R,5'S)-5-((2S,6S)-2,6-二甲基吗啉基)-5'-甲基-3H-螺[呋喃并[2,3-c]吡啶-2,3'-吡咯烷]和N-(5-(氯甲基)-4-氟噻唑-2-基)乙酰胺制备标题化合物。¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄) δ7.47(s,1H),7.26(s,1H),4.70(d,J=14.56Hz,1H),4.51(d,J=14.81Hz,1H),4.18(双五重峰,J=3.39,6.56Hz,2H),3.85-3.99(m,2H),3.62(dd,J=3.39,12.67Hz,2H),3.50-3.58(m,3H),3.33(s,1H),3.28(s,1H),2.82(dd,J=9.66,14.68Hz,1H),2.29-2.38(m,1H),2.21(s,3H),1.58(d,J=6.78Hz,3H),1.25(d,J=6.27Hz,6H);LCMS(ESI):[M+H]⁺476。

[0538] 实施例44:N-(5-(((2R,5'S)-5'-甲基-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3H-螺[呋喃并[2,3-c]吡啶-2,3'-吡咯烷]-1'-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺:

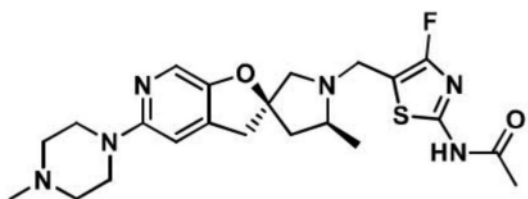
[0539]



[0540] 以与实施例31类似的方式从1-甲基哌嗪、(2R,5'S)-5-氯-5'-甲基-3H-螺[呋喃并[2,3-c]吡啶-2,3'-吡咯烷]-1'-甲酸叔丁酯(化合物10.2)和N-(5-(氯甲基)噻唑-2-基)乙酰胺制备标题化合物。¹H NMR(500MHz,甲醇-d₄) δ7.56(s,1H),7.26(s,1H),6.78(d,J=0.76Hz,1H),4.12(dd,J=0.61,14.34Hz,1H),3.63(d,J=14.34Hz,1H),3.33-3.41(m,4H),3.24(d,J=10.68Hz,1H),3.17(s,2H),2.68-2.79(m,1H),2.58(t,J=4.96Hz,4H),2.46(d,J=10.83Hz,1H),2.28-2.38(m,4H),2.17-2.21(m,3H),1.99(ddd,J=0.99,8.39,13.81Hz,1H),1.26(d,J=6.10Hz,3H);LCMS(ESI):[M+H]⁺443。

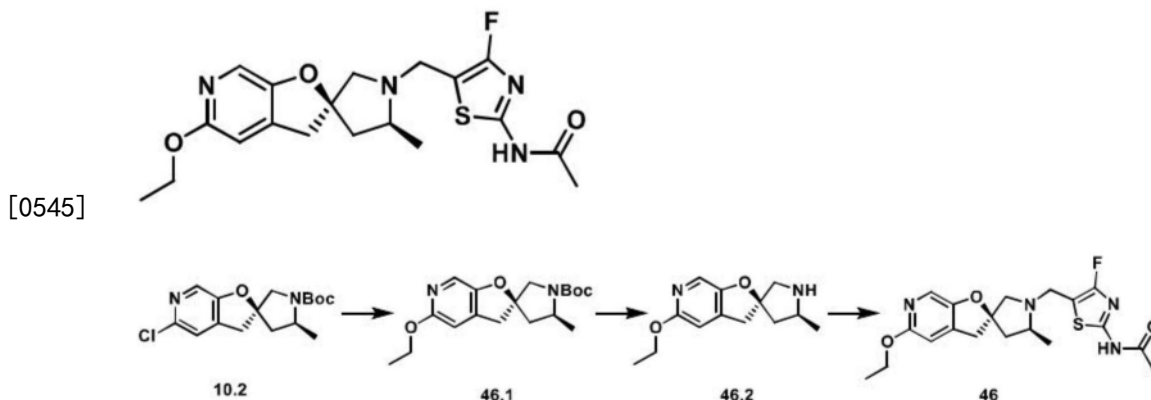
[0541] 实施例45:N-(4-氟-5-(((2R,5'S)-5'-甲基-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3H-螺[呋喃并[2,3-c]吡啶-2,3'-吡咯烷]-1'-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺:

[0542]



[0543] 以与实施例31类似的方式从(2R,5'S)-5'-甲基-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3H-螺[呋喃并[2,3-c]吡啶-2,3'-吡咯烷]和N-(5-(氯甲基)-4-氟噻唑-2-基)乙酰胺制备标题化合物。¹H NMR(500MHz,甲醇-d₄) δ7.56(d,J=0.76Hz,1H),6.79(d,J=0.76Hz,1H),3.96(d,J=14.50Hz,1H),3.63(d,J=14.65Hz,1H),3.33-3.43(m,4H),3.26(d,J=10.68Hz,1H),3.18(s,2H),2.69-2.80(m,1H),2.58(t,J=5.04Hz,4H),2.49(d,J=10.68Hz,1H),2.28-2.38(m,4H),2.14-2.21(m,3H),1.98(ddd,J=1.22,8.39,13.89Hz,1H),1.25(d,J=6.10Hz,3H);LCMS(ESI):[M+H]⁺461。

[0544] 实施例46:N-(5-(((2R,5'S)-5-乙氧基-5'-甲基-3H-螺[呋喃并[2,3-c]吡啶-2,3'-吡咯烷]-1'-基)甲基)-4-氟噻唑-2-基)乙酰胺:

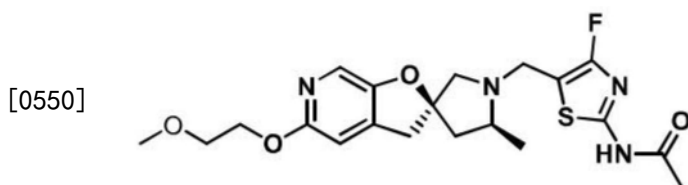


[0546] 化合物46.1:(2R,5'S)-5-乙氧基-5'-甲基-3H-螺[呋喃并[2,3-c]吡啶-2,3'-吡咯烷]-1'-甲酸叔丁酯:将(2R,5'S)-5-氯-5'-甲基-3H-螺[呋喃并[2,3-c]吡啶-2,3'-吡咯烷]-1'-甲酸叔丁酯(化合物10.2,100mg,308 μ mol)、[2-(2-氨基苯基)苯基]-甲基磺酰氧基-钯;二(叔丁基)-[3,6-二甲氧基-2-(2,4,6-三异丙基苯基)苯基]磷烷(5.3mg,6.16 μ mol)、叔丁醇钠(60mg,615.76 μ mol)于二噁烷(3.0mL)中的混合物用氮气吹扫5分钟。然后添加乙醇(71mg,1.54mmol),并且在密封管中在85℃下于氮气下加热混合物1小时。滤除固体,浓缩滤液并通过硅胶色谱法(含0-100%EtOAc的庚烷)纯化,得到标题化合物(54mg,52%产率)。¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄) δ 7.51(d,J=0.75Hz,1H),6.67(d,J=0.75Hz,1H),4.21(q,J=7.03Hz,2H),4.02-4.13(m,1H),3.70(br d,J=12.30Hz,1H),3.51(d,J=12.05Hz,1H),3.16-3.28(m,2H),2.33(br d,J=7.28Hz,1H),2.06(br d,J=13.55Hz,1H),1.48(br s,9H),1.39-1.42(m,3H),1.33(t,J=7.03Hz,3H);LCMS(ESI):[M+H]⁺335。

[0547] 化合物46.2:(2R,5'S)-5-乙氧基-5'-甲基-3H-螺[呋喃并[2,3-c]吡啶-2,3'-吡咯烷]:以与化合物1.3类似的方式从(2R,5'S)-5-乙氧基-5'-甲基-3H-螺[呋喃并[2,3-c]吡啶-2,3'-吡咯烷]-1'-甲酸叔丁酯制备标题化合物。LCMS(ESI):[M+H]⁺235。

[0548] 以与实施例1类似的方式从(2R,5'S)-5-乙氧基-5'-甲基-3H-螺[呋喃并[2,3-c]吡啶-2,3'-吡咯烷]和N-(4-氟-5-甲酰基噻唑-2-基)乙酰胺制备标题化合物。¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄) δ 7.60(s,1H),6.83(br s,1H),4.69(d,J=14.56Hz,1H),4.51(d,J=14.81Hz,1H),4.25(q,J=7.03Hz,2H),3.95(td,J=6.37,9.85Hz,1H),3.85(d,J=12.05Hz,1H),3.39-3.53(m,3H),2.78(dd,J=9.79,14.56Hz,1H),2.26-2.35(m,1H),2.21(s,3H),1.58(d,J=6.78Hz,3H),1.36(t,J=7.03Hz,3H);LCMS(ESI):[M+H]⁺407。

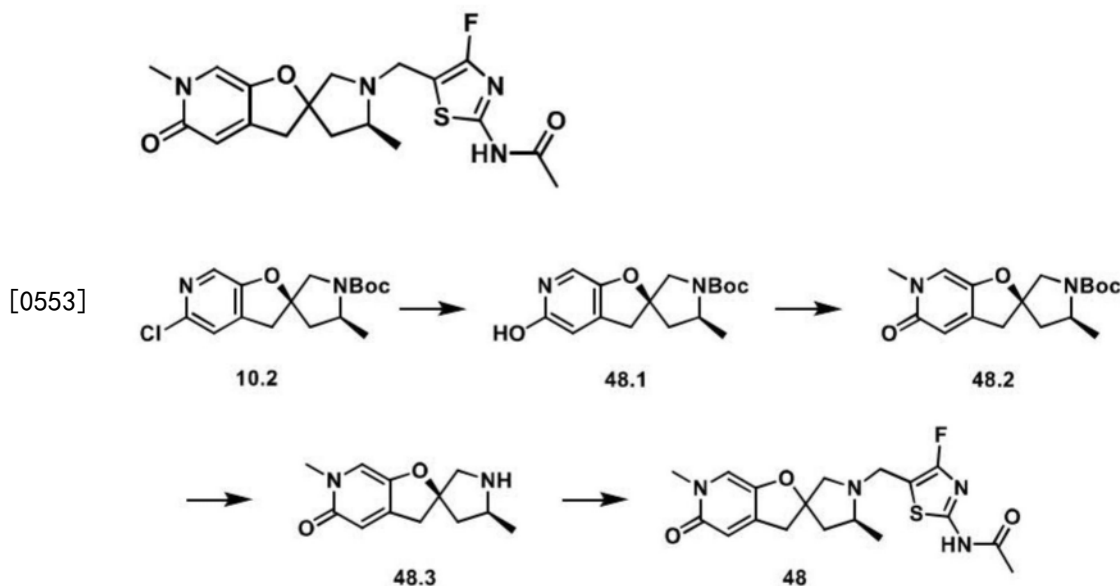
[0549] 实施例47:N-(4-氟-5-(((2R,5'S)-5-(2-甲氧基乙氧基)-5'-甲基-3H-螺[呋喃并[2,3-c]吡啶-2,3'-吡咯烷]-1'-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺:



[0551] 以与实施例46类似的方式从2-甲氧基乙-1-醇、(2R,5'S)-5-氯-5'-甲基-3H-螺[呋喃并[2,3-c]吡啶-2,3'-吡咯烷]-1'-甲酸叔丁酯(化合物10.2)和N-(4-氟-5-甲酰基噻

唑-2-基)乙酰胺制备标题化合物。¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄) δ7.58(s,1H),6.77(s,1H),4.68(d,J=14.56Hz,1H),4.51(d,J=14.81Hz,1H),4.33(dd,J=4.14,5.40Hz,2H),3.89-4.01(m,1H),3.83(dd,J=1.76,12.05Hz,1H),3.67-3.74(m,2H),3.48(br d,J=12.30Hz,1H),3.41(s,2H),3.39(s,3H),2.77(dd,J=9.91,14.43Hz,1H),2.29(br dd,J=4.14,14.68Hz,1H),2.21(s,3H),1.58(d,J=6.78Hz,3H);LCMS(ESI):[M+H]437。

[0552] 实施例48:N-(5-(((2R,5'S)-5',6-二甲基-5-氧代-5,6-二氢-3H-螺[呋喃并[2,3-c]吡啶-2,3'-吡咯烷]-1'-基)甲基)-4-氟噻唑-2-基)乙酰胺:



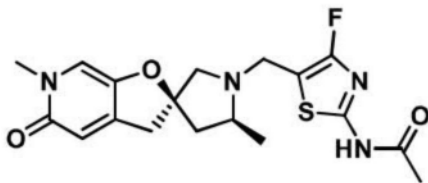
[0554] 化合物48.1:(2R,5'S)-5-羟基-5'-甲基-3H-螺[呋喃并[2,3-c]吡啶-2,3'-吡咯烷]-1'-甲酸叔丁酯:在密封管中在65℃下于氮气下,将(2R,5'S)-5-氯-5'-甲基-3H-螺[呋喃并[2,3-c]吡啶-2,3'-吡咯烷]-1'-甲酸叔丁酯(化合物10.2,100mg,308μmol)、环丙醇(89mg,1.54mmol)、[2-(2-氨基苯基)苯基]-甲基磺酰氧基-钯;二(叔丁基)-[3,6-二甲氧基-2-(2,4,6-三异丙基苯基)苯基]磷烷(5.3mg,6.16μmol)、叔丁醇钠(59mg,615.76μmol)和NaI(46mg,308μmol)于二噁烷(3.0mL)中的混合物加热过夜。滤除固体,浓缩滤液并通过HPLC纯化,得到标题化合物(22mg,23%产率)。LCMS(ESI):[M+H]307。

[0555] 化合物48.2:(2R,5'S)-5',6-二甲基-5-氧代-5,6-二氢-3H-螺[呋喃并[2,3-c]吡啶-2,3'-吡咯烷]-1'-甲酸叔丁酯:将(2R,5'S)-5-羟基-5'-甲基-3H-螺[呋喃并[2,3-c]吡啶-2,3'-吡咯烷]-1'-甲酸叔丁酯(20mg,65.28μmol)、碘甲烷(1.14g,8.03mmol)、K₂CO₃(27mg,195.84μmol)于丙酮(1.0mL)中的混合物在室温下搅拌48小时。除去所有溶剂,通过硅胶色谱法(含0-80%EtOAc-EtOH3:1与2%NH₄OH的庚烷)纯化粗物质,得到标题化合物(18mg,90%产率)。¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄) δ7.24(s,1H),6.55(s,1H),4.07(br dd,J=6.78,11.54Hz,1H),3.69(br d,J=12.30Hz,1H),3.49-3.56(m,4H),3.15-3.29(m,2H),2.35(br s,1H),2.03(s,1H),1.47(br s,9H),1.37(d,J=6.53Hz,3H);LCMS(ESI):[M+H]321。

[0556] 化合物48.3:(2R,5'S)-5',6-二甲基-3H-螺[呋喃并[2,3-c]吡啶-2,3'-吡咯烷]-5(6H)-酮:以与化合物31.2类似的方式从(2R,5'S)-5',6-二甲基-5-氧代-5,6-二氢-3H-螺[呋喃并[2,3-c]吡啶-2,3'-吡咯烷]-1'-甲酸叔丁酯制备标题化合物。LCMS(ESI):[M+H]

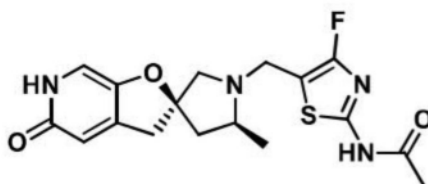
221。

[0557]

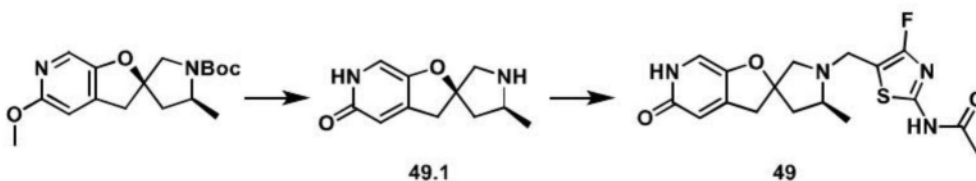


[0558] 以与实施例31类似的方式从(2R,5'S)-5',6-二甲基-3H-螺[咪唑并[2,3-c]吡啶-2,3'-吡咯烷]-5(6H)-酮和N-(5-(氯甲基)-4-氟噻唑-2-基)乙酰胺制备标题化合物。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ7.21 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 4.68 (d, J=14.56Hz, 1H), 4.49 (d, J=14.56Hz, 1H), 3.91 (br s, 1H), 3.82 (dd, J=2.01, 12.30Hz, 1H), 3.45-3.52 (m, 4H), 3.37 (s, 2H), 2.72-2.83 (m, 1H), 2.19-2.31 (m, 4H), 1.56 (d, J=6.78Hz, 3H); LCMS (ESI): [M+H]⁺ 393。

[0559] 实施例49: N-(4-氟-5-(((2R,5'S)-5'-甲基-5-氧代-5,6-二氢-3H-螺[咪唑并[2,3-c]吡啶-2,3'-吡咯烷]-1'-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺:



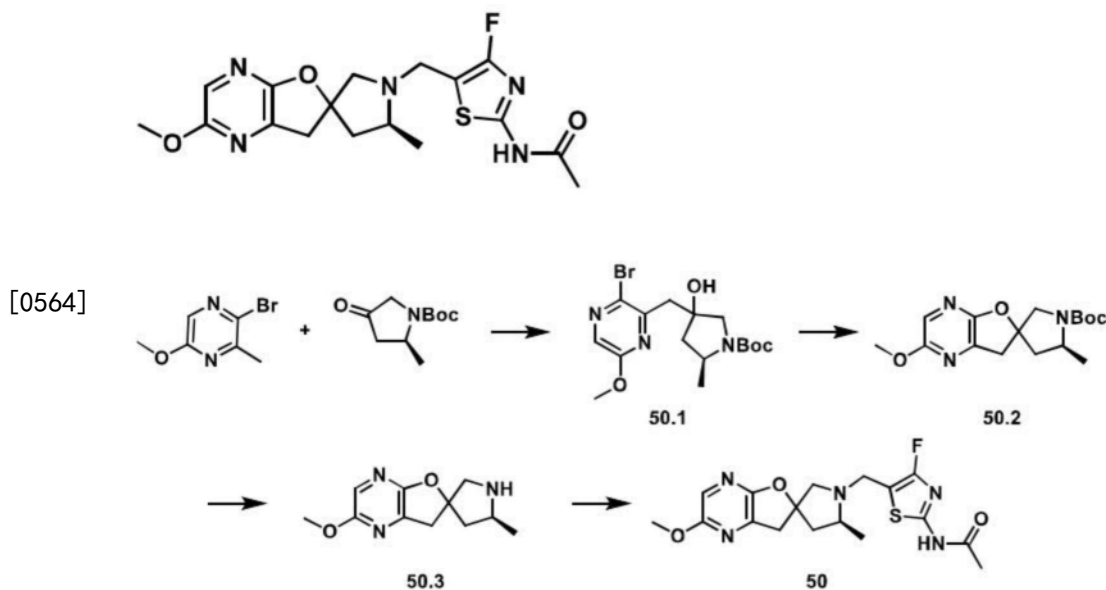
[0560]



[0561] 化合物49.1: (2R,5'S)-5'-甲基-3H-螺[咪唑并[2,3-c]吡啶-2,3'-吡咯烷]-5(6H)-酮: 向(2R,5'S)-5-甲氧基-5'-甲基-3H-螺[咪唑并[2,3-c]吡啶-2,3'-吡咯烷]-1'-甲酸叔丁酯(来自实施例16的中间体, 100mg, 312.13μmol)和NaI (234mg, 1.56mmol)于乙腈(2.0mL)中的混合物中滴加TMSCl (170mg, 1.56mmol)。在室温下搅拌反应混合物1小时。添加水(100μL)并在65℃下搅拌混合物3小时。浓缩粗物质并通过HPLC纯化, 得到标题化合物(76mg, 76%产率, 三氟乙酸盐), 其未经进一步纯化即用于下一步骤中。LCMS (ESI): [M+H]⁺ 207。

[0562] 以与实施例1类似的方式从(2R,5'S)-5'-甲基-3H-螺[咪唑并[2,3-c]吡啶-2,3'-吡咯烷]-5(6H)-酮和N-(4-氟-5-甲酰基噻唑-2-基)乙酰胺制备标题化合物。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ7.00 (s, 1H), 6.52 (d, J=0.75Hz, 1H), 4.68 (d, J=14.81Hz, 1H), 4.47-4.54 (m, 1H), 3.88-4.00 (m, 1H), 3.81-3.87 (m, 1H), 3.46-3.53 (m, 1H), 3.40 (s, 2H), 2.77 (dd, J=9.79, 14.56Hz, 1H), 2.25-2.32 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 1.56 (d, J=6.78Hz, 3H); LCMS (ESI): [M+H]⁺ 379。

[0563] 实施例50: N-(4-氟-5-(((5'S)-2-甲氧基-5'-甲基-7H-螺[咪唑并[2,3-b]吡嗪-6,3'-吡咯烷]-1'-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺:



[0565] 化合物50.1: (2S)-4-((3-溴-6-甲氧基吡嗪-2-基)甲基)-4-羟基-2-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯:在0℃下,将n-BuLi (2.5M, 于己烷中, 1.99mL) 滴加至N-异丙基丙-2-胺 (502mg, 4.97mmol, 698uL) 于THF (3.0mL) 中的溶液中。在0℃下搅拌LDA溶液30分钟。在另一个烧瓶中,将2-溴-5-甲氧基-3-甲基-吡嗪 (1.0g, 4.97mmol) 于THF (6.0mL) 中的溶液冷却至-78℃。向其中滴加LDA溶液。在-78℃下搅拌混合物1小时。然后滴加 (2S)-2-甲基-4-氧代-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (660.18mg, 3.31mmol) 于THF (3.0mL) 中的溶液。在-78℃下搅拌混合物30分钟并缓慢升温至室温过夜。用NH₄Cl水溶液淬灭反应物,用EtOAc稀释,用水 (3x)、然后用盐水洗涤。然后分离有机层,干燥并浓缩。通过硅胶色谱法 (含0-100%EtOAc的庚烷) 纯化粗物质,得到标题化合物 (486mg, 33%产率)。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ7.90 (s, 1H), 3.81-4.05 (m, 5H), 3.76 (d, J=12.05Hz, 1H), 3.41-3.60 (m, 1H), 3.05-3.26 (m, 1H), 2.30-2.48 (m, 1H), 1.78-1.87 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.35 (d, J=6.53Hz, 3H); LCMS (ESI): [M-Boc] 302/304。

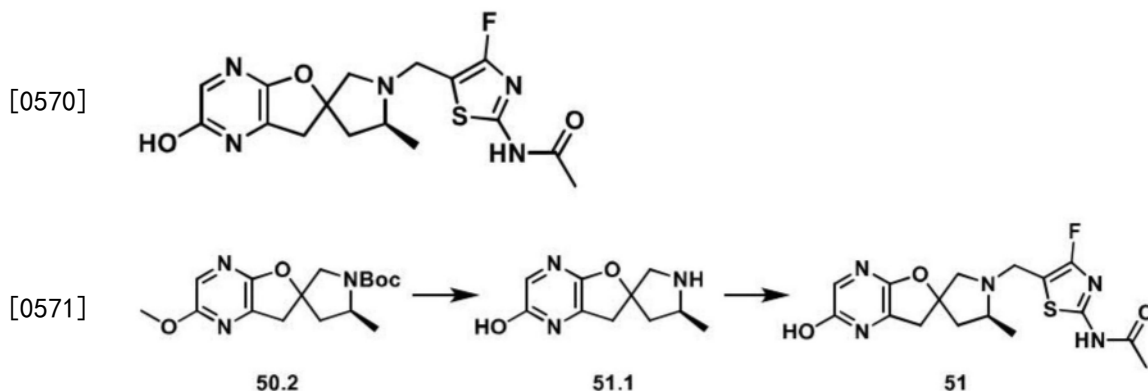
[0566] 化合物50.2: (5'S)-2-甲氧基-5'-甲基-7H-螺[呋喃并[2,3-b]吡嗪-6,3'-吡咯烷]-1'-甲酸叔丁酯:将叔丁醇钠 (154mg, 1.60mmol)、[2-(2-氨基苯基)苯基]-甲基磺酰氧基-钯;二(叔丁基)-[3,6-二甲氧基-2-(2,4,6-三异丙基苯基)苯基]磷烷 (18.3mg, 21.38umol) 和 (2S)-4-[(3-溴-6-甲氧基-吡嗪-2-基)甲基]-4-羟基-2-甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (430mg, 1.07mmol) 于二噁烷 (8.0mL) 中的混合物在80℃下加热30分钟。用EtOAc稀释,用盐水洗涤。然后分离有机层,干燥并浓缩。通过硅胶色谱法 (含0-80%EtOAc的庚烷) 纯化粗物质,得到呈无色油状的标题化合物 (62mg, 18%产率)。LCMS (ESI): [M-tBu] 266。

[0567] 化合物50.3: (5'S)-2-甲氧基-5'-甲基-7H-螺[呋喃并[2,3-b]吡嗪-6,3'-吡咯烷]:以与化合物1.3类似的方式从 (5'S)-2-甲氧基-5'-甲基-7H-螺[呋喃并[2,3-b]吡嗪-6,3'-吡咯烷]-4'-甲酸叔丁酯制备标题化合物。LCMS (ESI): [M+H] 222。

[0568] 以与实施例31类似的方式从 (5'S)-2-甲氧基-5'-甲基-7H-螺[呋喃并[2,3-b]吡嗪-6,3'-吡咯烷] 和N-(5-(氯甲基)-4-氟噻唑-2-基)乙酰胺制备标题化合物。¹H NMR (500MHz, 甲醇-d₄) δ7.58 (t, J=1.22Hz, 1H), 4.70 (d, J=14.65Hz, 1H), 4.53 (d, J=14.65Hz, 1H), 3.93-4.03 (m, 2H), 3.89-3.92 (m, 3H), 3.53 (br d, J=12.36Hz, 1H), 3.49 (s,

2H), 2.81 (dd, $J=9.99, 14.57\text{Hz}$, 1H), 2.39 (br dd, $J=3.81, 14.34\text{Hz}$, 1H), 2.22 (s, 3H), 1.60 (d, $J=6.71\text{Hz}$, 3H); LCMS (ESI): $[M+H]^+$ 394。

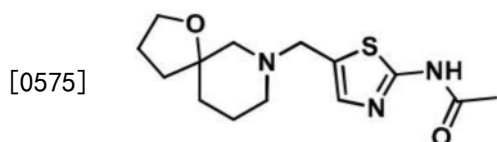
[0569] 实施例51: N-(4-氟-5-(((5'S)-2-羟基-5'-甲基-7H-螺[呋喃并[2,3-b]吡嗪-6,3'-吡咯烷]-1'-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺



[0572] 化合物51.1: (5'S)-5'-甲基-7H-螺[呋喃并[2,3-b]吡嗪-6,3'-吡咯烷]-2-醇: 向(5'S)-2-甲氧基-5'-甲基-7H-螺[呋喃并[2,3-b]吡嗪-6,3'-吡咯烷]-1'-甲酸叔丁酯(化合物50.2, 50mg, 156 μmol)于DCM(2.0mL)中的溶液中添加HCl(4M, 于二噁烷中, 233 μL)。在室温下搅拌混合物过夜。除去所有溶剂, 用乙醚湿磨粗固体, 然后干燥, 得到标题化合物(40mg, 105%产率, 盐酸盐), 其未经进一步纯化即用于下一步骤中。LCMS (ESI): $[M+H]^+$ 208。

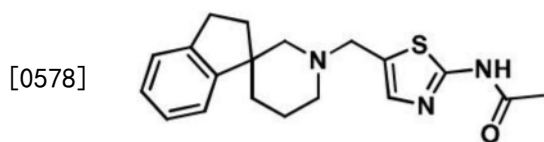
[0573] 以与实施例31类似的方式从(5'S)-5'-甲基-7H-螺[呋喃并[2,3-b]吡嗪-6,3'-吡咯烷]-2-醇和N-(5-(氯甲基)-4-氟噻唑-2-基)乙酰胺制备标题化合物。 ^1H NMR(400MHz, 甲醇- d_4) δ 7.51 (s, 1H), 4.64-4.73 (m, 1H), 4.48 (d, $J=14.81\text{Hz}$, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.58-3.78 (m, 2H), 2.77-3.03 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.06-2.19 (m, 1H), 1.53-1.61 (m, 3H); LCMS (ESI): $[M+H]^+$ 380。

[0574] 实施例52: N-(5-((1-氧杂-7-氮杂螺[4.5]癸-7-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺:



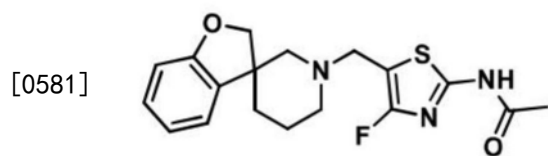
[0576] 以与实施例2类似的方式从1-氧杂-7-氮杂螺[4.5]癸烷和N-(5-(氯甲基)噻唑-2-基)乙酰胺制备标题化合物。 ^1H NMR(400MHz, 甲醇- d_4) δ 7.21 (s, 1H), 3.55-3.91 (m, 4H), 2.12-2.67 (m, 4H), 2.19 (s, 3H), 1.42-2.01 (m, 8H)。LCMS (ESI): $[M+H]^+$ 296。

[0577] 实施例53: N-(5-((2,3-二氢螺[茚-1,3'-哌啶]-1'-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺:



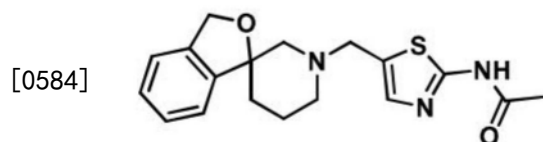
[0579] 以与实施例2类似的方式从2,3-二氢螺[茚-1,3'-哌啶]和N-(5-(氯甲基)噻唑-2-基)乙酰胺制备标题化合物。 ^1H NMR(400MHz, 甲醇- d_4) δ 7.01-7.30 (m, 5H), 3.52-3.77 (m, 2H), 2.73-2.95 (m, 3H), 2.50 (br d, $J=10.54\text{Hz}$, 1H), 2.35 (br d, $J=5.52\text{Hz}$, 1H), 2.13-2.25 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.97-2.11 (m, 1H), 1.43-1.94 (m, 5H)。LCMS (ESI): $[M+H]^+$ 342。

[0580] 实施例54:N-(5-((2H-螺[苯并呋喃-3,3'-哌啶]-1'-基)甲基)-4-氟噻唑-2-基)乙酰胺:



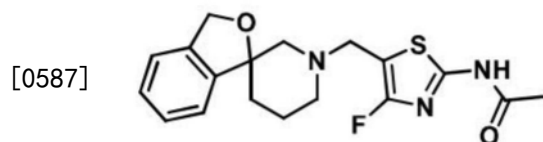
[0582] 以与实施例1类似的方式从2H-螺[苯并呋喃-3,3'-哌啶]和N-(4-氟-5-甲酰基噻唑-2-基)乙酰胺制备标题化合物。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ7.01-7.18 (m, 2H), 6.77-6.88 (m, 1H), 6.69 (dd, J=1.00, 8.03Hz, 1H), 4.48-4.61 (m, 1H), 4.18-4.31 (m, 1H), 3.50-3.65 (m, 2H), 2.81-2.93 (m, 1H), 2.65 (d, J=11.04Hz, 1H), 2.11-2.31 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.51-1.82 (m, 4H)。LCMS (ESI): [M+H]⁺ 362。

[0583] 实施例55:N-(5-((3H-螺[异苯并呋喃-1,3'-哌啶]-1'-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺:



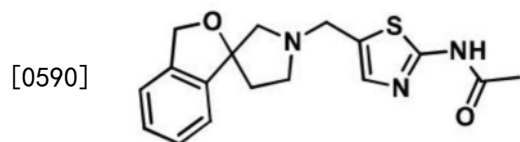
[0585] 以与实施例2类似的方式从3H-螺[异苯并呋喃-1,3'-哌啶]和N-(5-(氯甲基)噻唑-2-基)乙酰胺制备标题化合物。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ7.13-7.39 (m, 5H), 4.95-5.10 (m, 2H), 3.67-3.85 (m, 2H), 2.77 (br s, 1H), 2.66 (d, J=11.80Hz, 1H), 2.31-2.47 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.97 (br s, 1H), 1.64-1.80 (m, 3H)。LCMS (ESI): [M+H]⁺ 344。

[0586] 实施例56:N-(5-((3H-螺[异苯并呋喃-1,3'-哌啶]-1'-基)甲基)-4-氟噻唑-2-基)乙酰胺:



[0588] 以与实施例1类似的方式从3H-螺[异苯并呋喃-1,3'-哌啶]和N-(4-氟-5-甲酰基噻唑-2-基)乙酰胺制备标题化合物。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ7.19-7.39 (m, 4H), 5.00-5.09 (m, 2H), 3.69 (d, J=0.75Hz, 2H), 2.75-2.89 (m, 1H), 2.69 (d, J=11.55Hz, 1H), 2.36-2.51 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.92-2.03 (m, 1H), 1.65-1.81 (m, 3H)。LCMS (ESI): [M+H]⁺ 362。

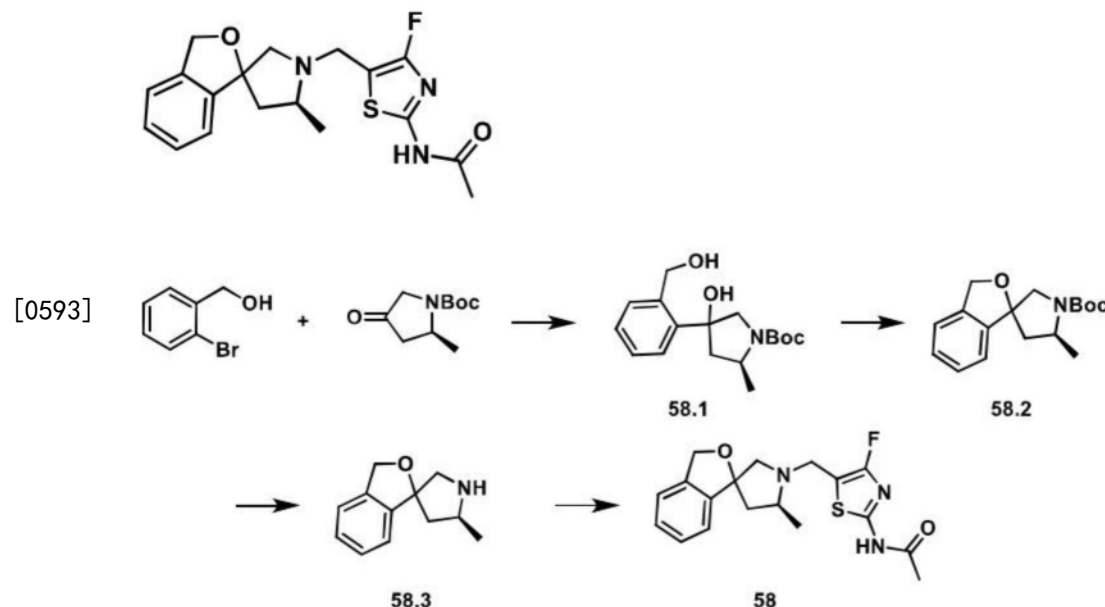
[0589] 实施例57:N-(5-((3H-螺[异苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-1'-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺:



[0591] 以与实施例2类似的方式从3H-螺[异苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]和N-(5-(氯甲基)噻唑-2-基)乙酰胺制备标题化合物。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ7.16-7.39 (m, 5H), 4.98-5.04 (m, 2H), 3.90 (dd, J=0.88, 1.63Hz, 2H), 2.78-3.04 (m, 4H), 2.10-2.33 (m, 2H), 2.22 (s, 3H)。

LCMS (ESI) : [M+H] 330。

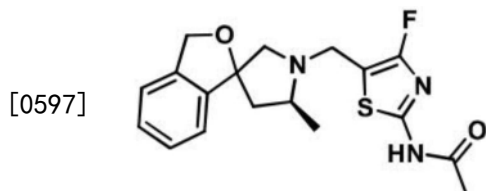
[0592] 实施例58:N-(4-氟-5-(((5'S)-5'-甲基-3H-螺[异苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-1'-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺:



[0594] 化合物58.1: (2S)-4-羟基-4-(2-(羟基甲基)苯基)-2-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯:在-78℃下将n-BuLi (2.5M, 于己烷中, 18ml, 45.0mmol) 滴加至 (2-溴苯基) 甲醇 (4.0g, 21.40mmol) 于THF (50ml) 中的溶液中, 并在-78℃下搅拌所得混合物1小时。向混合物中滴加 (S)-2-甲基-4-氧代吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (4.25g, 21.40mmol) 于THF (15ml) 中的溶液, 并且在-78℃下搅拌混合物30分钟, 然后升温至室温过夜。然后由NH₄Cl水溶液淬灭反应物, 用EtOAc (3x) 萃取。合并的有机层用水、盐水洗涤, 然后干燥并浓缩。通过硅胶色谱法 (含50% EtOAc的己烷) 纯化粗物质, 得到标题化合物 (2.0g, 30%产率)。LCMS (ESI) : [M+H] 308。

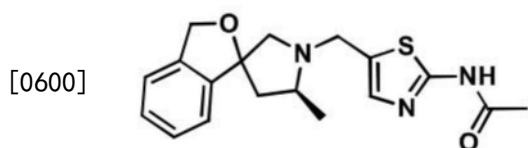
[0595] 化合物58.2: (5'S)-5'-甲基-3H-螺[异苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-1'-甲酸叔丁酯:在0℃下将MsCl (0.56ml, 7.17mmol) 滴加至 (2S)-4-羟基-4-(2-(羟基甲基)苯基)-2-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (2.0g, 6.50mmol) 和TEA (2.3ml, 16.29mmol) 于EtOAc (55ml) 中的溶液中, 并且在室温下搅拌所得悬浮液过夜。添加水并用EtOAc (3x) 萃取反应物。合并的有机层然后用水、盐水洗涤, 然后干燥并浓缩。通过硅胶色谱法 (含10-20% EtOAc的己烷) 纯化粗物质, 得到标题化合物 (1.30g, 69%产率)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.28-7.35 (m, 2H), 7.20-7.26 (m, 1H), 7.13-7.20 (m, 1H), 5.07-5.13 (m, 2H), 4.03-4.38 (m, 1H), 3.74 (br d, J=12.05Hz, 1H), 3.60 (br s, 1H), 2.39 (dd, J=8.66, 13.43Hz, 1H), 1.99 (td, J=1.73, 13.36Hz, 1H), 1.42-1.52 (m, 12H); LCMS (ESI) : [M+H] 290。

[0596] 化合物58.3: (5'S)-5'-甲基-3H-螺[异苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]:以与化合物1.3类似的方式从 (5'S)-5'-甲基-3H-螺[异苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-1'-甲酸叔丁酯制备标题化合物。LCMS (ESI) : [M+H] 190。



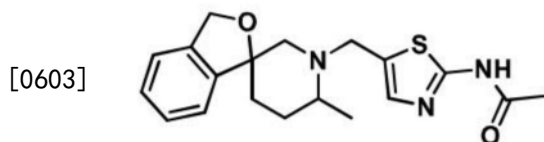
[0598] 以与实施例1类似的方式从(5'S)-5'-甲基-3H-螺[异苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]和N-(4-氟-5-甲酰基-噻唑-2-基)制备标题化合物。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ7.24-7.32 (m, 2H), 7.15-7.24 (m, 2H), 4.93-5.05 (m, 2H), 3.96-4.05 (m, 1H), 3.67 (d, J=14.56Hz, 1H), 3.22 (d, J=10.29Hz, 1H), 2.78-2.92 (m, 1H), 2.55 (d, J=10.54Hz, 1H), 2.43 (dd, J=7.91, 13.93Hz, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.96-2.04 (m, 1H), 1.29 (d, J=6.27Hz, 3H)。LCMS (ESI): [M+H] 362。

[0599] 实施例59:N-(5-(((5'S)-5'-甲基-3H-螺[异苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-1'-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺:



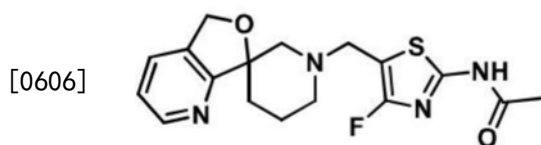
[0601] 以与实施例2类似的方式从(5'S)-5'-甲基-3H-螺[异苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]和N-[5-(氯甲基)噻唑-2-基]制备标题化合物。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ7.23-7.31 (m, 3H), 7.16-7.23 (m, 2H), 4.90-5.05 (m, 2H), 4.16 (dd, J=0.88, 14.18Hz, 1H), 3.64 (d, J=14.31Hz, 1H), 3.19 (d, J=10.29Hz, 1H), 2.74-2.91 (m, 1H), 2.50 (d, J=10.54Hz, 1H), 2.42 (dd, J=7.78, 13.80Hz, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.01 (ddd, J=1.25, 8.72, 13.87Hz, 1H), 1.29 (d, J=6.02Hz, 3H)。LCMS (ESI): [M+H] 344。

[0602] 实施例60:N-(5-((6'-甲基-3H-螺[异苯并呋喃-1,3'-哌啶]-1'-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺:



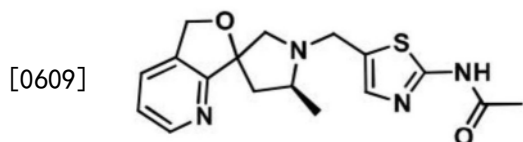
[0604] 以与实施例59类似的方式从(2-溴苯基)甲醇、2-甲基-5-氧代哌啶-1-甲酸叔丁酯和N-(5-(氯甲基)噻唑-2-基)乙酰胺制备标题化合物。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ7.52-7.65 (m, 1H), 7.14-7.30 (m, 4H), 4.92-5.10 (m, 2H), 3.92-4.03 (m, 1H), 3.72 (d, J=14.56Hz, 1H), 2.81 (d, J=11.04Hz, 1H), 2.65-2.75 (m, 1H), 2.71 (br s, 1H), 2.42 (d, J=11.80Hz, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.86-2.01 (m, 2H), 1.53-1.75 (m, 2H), 1.15-1.34 (m, 3H)。LCMS (ESI): [M+H] 358。

[0605] 实施例61:N-(5-((5H-螺[呋喃并[3,4-b]吡啶-7,3'-哌啶]-1'-基)甲基)-4-氟噻唑-2-基)乙酰胺:



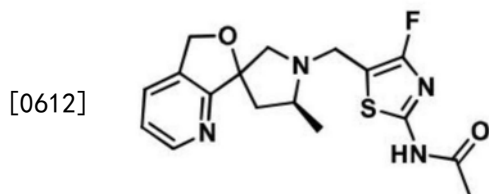
[0607] 以与实施例58类似的方式从(2-溴吡啶-3-基)甲醇、3-氧代哌啶-1-甲酸叔丁酯和N-(4-氟-5-甲酰基噻唑-2-基)乙酰胺制备标题化合物。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ8.34-8.46 (m, 1H), 7.75 (qd, J=1.13, 7.65Hz, 1H), 7.32 (dd, J=5.02, 7.78Hz, 1H), 5.08 (d, J=0.75Hz, 2H), 3.63-3.79 (m, 2H), 2.89-3.05 (m, 1H), 2.78 (d, J=11.80Hz, 1H), 2.47 (d, J=11.55Hz, 1H), 2.21-2.35 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.04-2.10 (m, 1H), 1.65-1.88 (m, 3H)。LCMS (ESI): [M+H]⁺ 363。

[0608] 实施例62:N-(5-(((5'S)-5'-甲基-5H-螺[呋喃并[3,4-b]吡啶-7,3'-吡咯烷]-1'-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺:



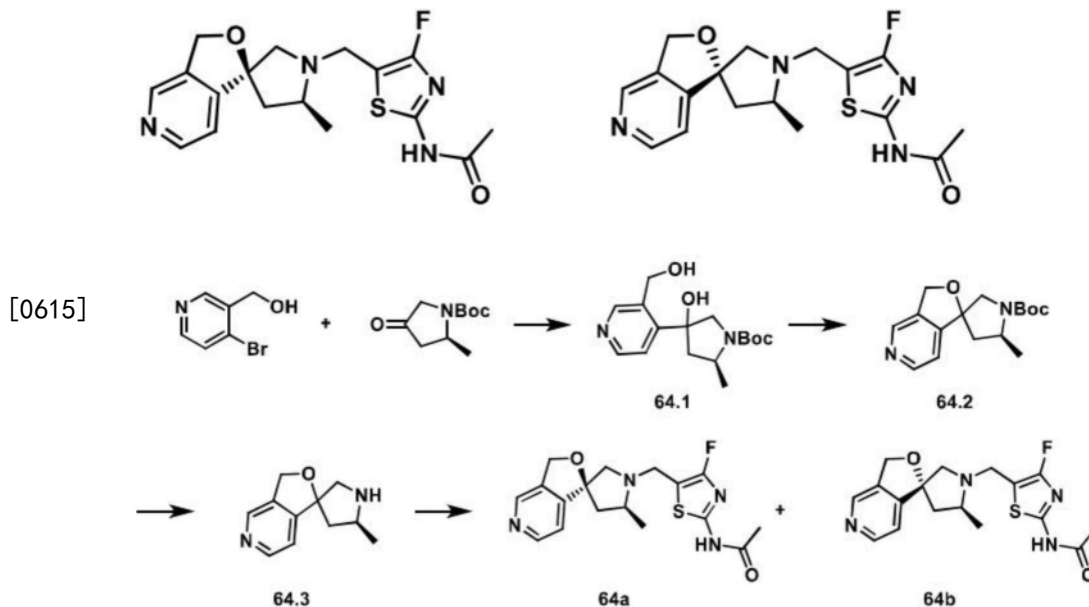
[0610] 以与实施例59类似的方式从(2-溴吡啶-3-基)甲醇、(S)-2-甲基-4-氧代吡咯烷-1-甲酸叔丁酯和N-(5-(氯甲基)噻唑-2-基)乙酰胺制备标题化合物。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ8.44 (dd, J=1.25, 5.02Hz, 1H), 7.71 (dd, J=1.25, 7.78Hz, 1H), 7.30 (dd, J=5.02, 7.53Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 5.01 (q, J=13.22Hz, 2H), 4.18 (dd, J=0.75, 14.31Hz, 1H), 3.64 (d, J=14.05Hz, 1H), 3.18 (d, J=10.29Hz, 1H), 2.82-2.93 (m, 1H), 2.60 (d, J=10.54Hz, 1H), 2.52 (dd, J=7.78, 13.80Hz, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.94-2.00 (m, 1H), 1.30 (d, J=6.27Hz, 3H); LCMS (ESI): [M+H]⁺ 345。

[0611] 实施例63:N-(4-氟-5-(((5'S)-5'-甲基-5H-螺[呋喃并[3,4-b]吡啶-7,3'-吡咯烷]-1'-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺:



[0613] 以与实施例58类似的方式从(2-溴吡啶-3-基)甲醇、(S)-2-甲基-4-氧代吡咯烷-1-甲酸叔丁酯和N-(5-(氯甲基)-4-氟噻唑-2-基)乙酰胺制备标题化合物。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ8.43 (dd, J=1.51, 5.02Hz, 1H), 7.72 (dd, J=1.38, 7.65Hz, 1H), 7.30 (dd, J=5.02, 7.78Hz, 1H), 4.97-5.09 (m, 2H), 4.02 (d, J=14.31Hz, 1H), 3.68 (d, J=14.56Hz, 1H), 3.21 (d, J=10.29Hz, 1H), 2.83-2.95 (m, 1H), 2.66 (d, J=10.29Hz, 1H), 2.52 (dd, J=8.03, 13.80Hz, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.95 (ddd, J=1.25, 8.78, 13.80Hz, 1H), 1.29 (d, J=6.02Hz, 3H); LCMS (ESI): [M+H]⁺ 363。

[0614] 实施例64:N-(4-氟-5-(((1S,5'S)-5'-甲基-3H-螺[呋喃并[3,4-c]吡啶-1,3'-吡咯烷]-1'-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺和N-(4-氟-5-(((1R,5'S)-5'-甲基-3H-螺[呋喃并[3,4-c]吡啶-1,3'-吡咯烷]-1'-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺:



[0616] 化合物64.1: (2S)-4-羟基-4-(3-(羟基甲基)吡啶-4-基)-2-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯:在-78℃下将n-BuLi (2.5M, 于己烷中, 13.1ml, 32.76mmol) 滴加至(4-溴吡啶-3-基)甲醇(2.80g, 14.89mmol)于THF (30mL) 中的溶液中, 并且在-78℃下搅拌所得混合物2小时。向混合物中滴加(S)-2-甲基-4-氧代吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(2.96g, 14.89mmol)于THF (10mL) 中的溶液, 并且在-78℃下搅拌混合物30分钟, 然后在室温下搅拌过夜。用NH₄Cl水溶液淬灭反应物, 用EtOAc (3x) 萃取产物。合并的有机层用水、盐水洗涤, 然后干燥并浓缩。通过硅胶色谱法纯化粗物质, 得到标题化合物(1.63g, 35.5%产率)。LCMS (ESI): [M+H]⁺ 309。

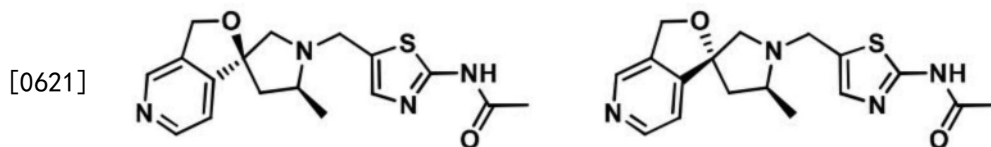
[0617] 化合物64.2: (5'S)-5'-甲基-3H-螺[呋喃并[3,4-c]吡啶-1,3'-吡咯烷]-1'-甲酸叔丁酯:在-78℃下将n-BuLi (2.5M, 于己烷中, 4.23ml, 10.60mmol) 添加至(2S)-4-羟基-4-(3-(羟基甲基)吡啶-4-基)-2-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1.63g, 5.30mmol)于THF (24mL) 中的经搅拌溶液中。然后在-78℃下搅拌反应物1小时。添加对甲苯磺酰氯(1.11g, 5.82mmol)于THF (5mL) 中的溶液并且在室温下搅拌所得混合物过夜。然后将混合物倒入NH₄Cl水溶液中。用EtOAc (2x) 萃取产物。合并的有机层用盐水洗涤, 干燥并浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化粗产物, 得到标题化合物(600mg, 39%产率)。LCMS (ESI): [M+H]⁺ 291。

[0618] 化合物64.3: (5'S)-5'-甲基-3H-螺[呋喃并[3,4-c]吡啶-1,3'-吡咯烷]:以与化合物31.2类似的方式从(2'S)-2'-甲基螺[3H-呋喃并[3,4-c]吡啶-1,4'-吡咯烷]-1'-甲酸叔丁酯制备标题化合物。LCMS (ESI): [M+H]⁺ 191。

[0619] 以与实施例31类似的方式从(5'S)-5'-甲基-3H-螺[呋喃并[3,4-c]吡啶-1,3'-吡咯烷]和N-(5-(氯甲基)-4-氟噻唑-2-基)乙酰胺制备标题化合物。在HPLC后获得两种非对映异构体(任意指定季碳上的手性中心): P1: ¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ 8.75 (br s, 2H), 7.91 (d, J=5.52Hz, 1H), 5.21-5.37 (m, 2H), 4.75 (d, J=14.56Hz, 1H), 4.54 (d, J=14.56Hz, 1H), 3.96-4.15 (m, 1H), 3.89 (dd, J=1.63, 11.92Hz, 1H), 3.64 (d, J=11.80Hz, 1H), 2.99 (dd, J=9.66, 14.43Hz, 1H), 2.26-2.40 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.61 (d, J=6.78Hz, 3H); LCMS (ESI): [M+H]⁺ 363; 和P2: ¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ 8.70 (br s, 2H), 7.74 (d, J=5.27Hz, 1H), 5.21-5.34 (m, 2H), 4.76 (d, J=14.81Hz, 1H), 4.60 (d, J=14.56Hz, 1H), 3.96-4.16 (m, 2H), 3.73 (dd, J=1.76, 13.30Hz, 1H), 2.64-2.72 (m, 1H), 2.23-2.32 (m, 1H), 2.22 (s, 3H),

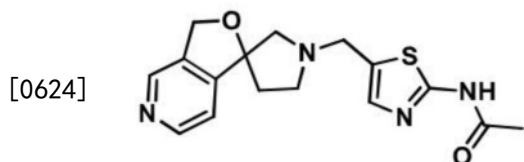
1.58 (d, $J=6.53\text{Hz}$, 3H); LCMS (ESI): $[M+H]$ 363。

[0620] 实施例65: N-(5-(((1S,5'S)-5'-甲基-3H-螺[呋喃并[3,4-c]吡啶-1,3'-吡咯烷]-1'-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺和N-(5-(((1R,5'S)-5'-甲基-3H-螺[呋喃并[3,4-c]吡啶-1,3'-吡咯烷]-1'-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺:



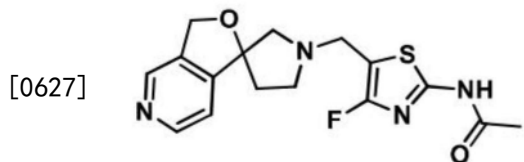
[0622] 以与实施例64类似的方式从(5'S)-5'-甲基-3H-螺[呋喃并[3,4-c]吡啶-1,3'-吡咯烷]和N-(5-(氯甲基)噻唑-2-基)乙酰胺制备标题化合物。通过HPLC分离两种异构体。任意指定季碳上的手性中心。P1: ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.77 (br d, $J=9.04\text{Hz}$, 2H), 7.90-8.00 (m, 1H), 7.61-7.71 (m, 1H), 5.17-5.40 (m, 2H), 4.91 (br s, 1H), 4.54-4.75 (m, 1H), 3.97-4.18 (m, 1H), 3.76-3.88 (m, 1H), 3.68 (d, $J=12.30\text{Hz}$, 1H), 2.98 (dd, $J=9.66$, 14.43Hz, 1H), 2.28-2.44 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 1.54-1.64 (m, 3H); LCMS (ESI): $[M+H]$ 345; P2: ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.64-8.78 (m, 2H), 7.82 (d, $J=5.52\text{Hz}$, 1H), 7.68 (s, 1H), 5.22-5.37 (m, 2H), 4.92 (br s, 1H), 4.69 (d, $J=14.05\text{Hz}$, 1H), 4.11 (td, $J=5.96$, 12.17Hz, 1H), 3.98 (d, $J=13.30\text{Hz}$, 1H), 3.80 (dd, $J=1.76$, 13.30Hz, 1H), 2.70 (ddd, $J=1.63$, 5.71, 13.99Hz, 1H), 2.29 (dd, $J=11.92$, 13.93Hz, 1H), 2.22 (s, 3H), 1.56 (d, $J=6.53\text{Hz}$, 3H); LCMS (ESI): $[M+H]$ 345。

[0623] 实施例66: N-(5-((3H-螺[呋喃并[3,4-c]吡啶-1,3'-吡咯烷]-1'-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺:



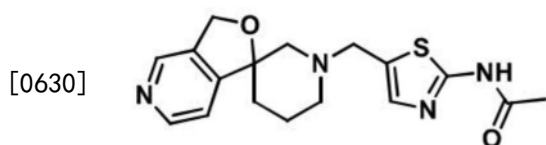
[0625] 以与实施例64类似的方式从3H-螺[呋喃并[3,4-c]吡啶-1,3'-吡咯烷]和N-(5-(氯甲基)噻唑-2-基)乙酰胺制备标题化合物。 ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.79 (br s, 2H), 7.97 (d, $J=5.52\text{Hz}$, 1H), 7.65 (s, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.71-4.82 (m, 2H), 3.70-3.89 (m, 4H), 2.51-2.73 (m, 2H), 2.20-2.27 (m, 3H); LCMS (ESI): $[M+H]$ 331。

[0626] 实施例67: N-(5-((3H-螺[呋喃并[3,4-c]吡啶-1,3'-吡咯烷]-1'-基)甲基)-4-氟噻唑-2-基)乙酰胺:



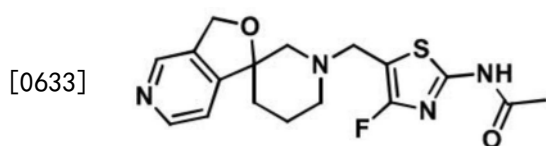
[0628] 以与实施例64类似的方式从3H-螺[呋喃并[3,4-c]吡啶-1,3'-吡咯烷]和N-(5-(氯甲基)-4-氟噻唑-2-基)乙酰胺制备标题化合物。 ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.75-8.91 (m, 2H), 8.07 (d, $J=5.77\text{Hz}$, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.59-4.74 (m, 2H), 3.71-3.92 (m, 4H), 2.52-2.76 (m, 2H), 2.21 (s, 3H); LCMS (ESI): $[M+H]$ 349。

[0629] 实施例68:N-(5-((3H-螺[呋喃并[3,4-c]吡啶-1,3'-哌啶]-1'-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺:



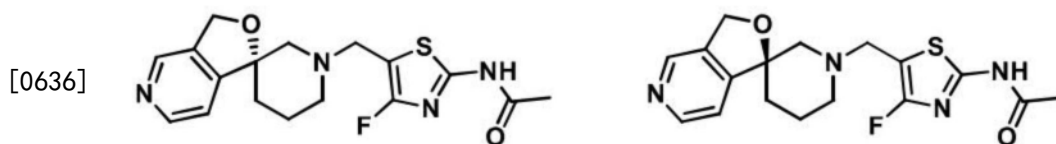
[0631] 以与实施例64类似的方式从(4-溴吡啶-3-基)甲醇、3-氧代哌啶-1-甲酸叔丁酯和N-(5-(氯甲基)噻唑-2-基)乙酰胺制备标题化合物。¹H NMR(400MHz, 甲醇-d₄) δ8.42-8.49(m, 2H), 7.58(d, J=5.02Hz, 1H), 7.21(s, 1H), 5.05-5.18(m, 2H), 3.77(s, 2H), 2.52-2.70(m, 4H), 2.19(s, 3H), 1.56-2.00(m, 4H)。LCMS(ESI): [M+H]⁺ 345。

[0632] 实施例69:N-(5-((3H-螺[呋喃并[3,4-c]吡啶-1,3'-哌啶]-1'-基)甲基)-4-氟噻唑-2-基)乙酰胺:



[0634] 以与实施例1类似的方式从3H-螺[呋喃并[3,4-c]吡啶-1,3'-哌啶] (如化合物64.3所述以类似方式制备) 和N-(4-氟-5-甲酰基噻唑-2-基)乙酰胺制备标题化合物。¹H NMR(400MHz, 甲醇-d₄) δ8.36-8.54(m, 2H), 7.55(d, J=4.77Hz, 1H), 5.02-5.19(m, 2H), 3.67(dd, J=0.75, 3.01Hz, 2H), 2.50-2.77(m, 4H), 2.17(s, 3H), 1.86-1.95(m, 1H), 1.65-1.84(m, 3H)。LCMS(ESI): [M+H]⁺ 363。

[0635] 实施例70: (R)-N-(5-((3H-螺[呋喃并[3,4-c]吡啶-1,3'-哌啶]-1'-基)甲基)-4-氟噻唑-2-基)乙酰胺和(S)-N-(5-((3H-螺[呋喃并[3,4-c]吡啶-1,3'-哌啶]-1'-基)甲基)-4-氟噻唑-2-基)乙酰胺:

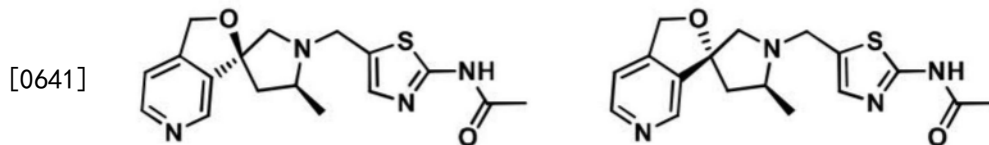


[0637] 通过SFC(使用Chiralpak AD-H, 30x250mm柱, 5μm, 含40% MeOH(含有0.1% Et₂NH))的CO₂作为流动相, 流动速率100mL/min, ABPR 120巴, MBPR 40psi, 柱温40℃)纯化外消旋-N-(5-((3H-螺[呋喃并[3,4-c]吡啶-1,3'-哌啶]-1'-基)甲基)-4-氟噻唑-2-基)乙酰胺(实施例69, 74mg), 按洗脱次序得到:

[0638] 峰1(任意指定绝对立体化学), (R)-N-(5-((3H-螺[呋喃并[3,4-c]吡啶-1,3'-哌啶]-1'-基)甲基)-4-氟噻唑-2-基)乙酰胺(25mg)。¹H NMR(400MHz, 甲醇-d₄) δ8.39-8.52(m, 2H), 7.55(d, J=5.02Hz, 1H), 5.05-5.20(m, 2H), 3.54-3.76(m, 2H), 2.46-2.70(m, 4H), 2.17(s, 3H), 1.87-1.98(m, 1H), 1.68-1.82(m, 3H)。LCMS(ESI): [M+H]⁺ 363。

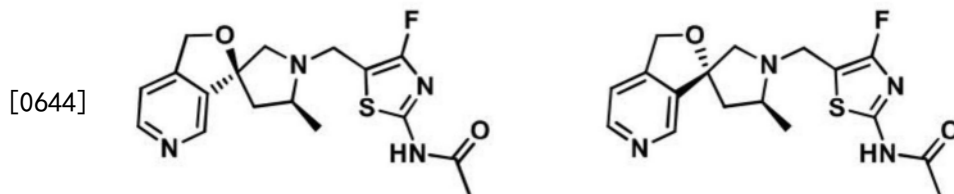
[0639] 峰2(任意指定绝对立体化学), (S)-N-(5-((3H-螺[呋喃并[3,4-c]吡啶-1,3'-哌啶]-1'-基)甲基)-4-氟噻唑-2-基)乙酰胺(25mg)。¹H NMR(400MHz, 甲醇-d₄) δ8.37-8.53(m, 2H), 7.55(d, J=5.02Hz, 1H), 5.01-5.19(m, 2H), 3.54-3.76(m, 2H), 2.50-2.70(m, 4H), 2.17(s, 3H), 1.85-1.99(m, 1H), 1.69-1.82(m, 3H)。LCMS(ESI): [M+H]⁺ 363。

[0640] 实施例71:N-(5-(((3S,5'S)-5'-甲基-1H-螺[呋喃并[3,4-c]吡啶-3,3'-吡咯烷]-1'-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺和N-(5-(((3R,5'S)-5'-甲基-1H-螺[呋喃并[3,4-c]吡啶-3,3'-吡咯烷]-1'-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺:



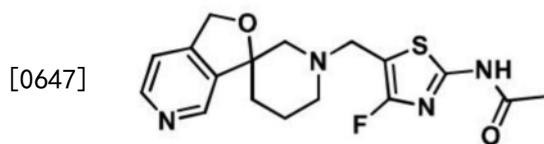
[0642] 以与实施例64类似的方式从(3-溴吡啶-4-基)甲醇、(S)-2-甲基-4-氧代吡咯烷-1-甲酸叔丁酯和N-(5-(氯甲基)噻唑-2-基)乙酰胺制备标题化合物。通过HPLC分离两种非对映异构体。任意指定季碳上的手性中心。P1:¹H NMR(400MHz, 甲醇-d₄) δ8.82(s, 1H), 8.69(d, J=5.52Hz, 1H), 7.71(d, J=5.52Hz, 1H), 7.64(s, 1H), 5.16-5.35(m, 2H), 4.88-4.92(m, 1H), 4.54-4.68(m, 1H), 3.99-4.15(m, 1H), 3.74-3.85(m, 1H), 3.60-3.73(m, 1H), 2.99(dd, J=9.66, 14.18Hz, 1H), 2.29-2.42(m, 1H), 2.20-2.25(m, 3H), 1.59(d, J=6.78Hz, 3H); LCMS(ESI): [M+H]⁺ 345。P2:¹H NMR(400MHz, 甲醇-d₄) δ8.73(s, 1H), 8.64(d, J=5.27Hz, 1H), 7.68(s, 1H), 7.64(d, J=5.52Hz, 1H), 5.18-5.34(m, 2H), 4.79-4.83(m, 1H), 4.69(d, J=14.31Hz, 1H), 4.12(br s, 1H), 3.92-4.01(m, 1H), 3.78(br d, J=14.31Hz, 1H), 2.66-2.76(m, 1H), 2.31(br t, J=12.67Hz, 1H), 2.22(s, 3H), 1.55(d, J=6.27Hz, 3H); LCMS(ESI): [M+H]⁺ 345。

[0643] 实施例72:N-(4-氟-5-(((3S,5'S)-5'-甲基-1H-螺[呋喃并[3,4-c]吡啶-3,3'-吡咯烷]-1'-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺和N-(4-氟-5-(((3R,5'S)-5'-甲基-1H-螺[呋喃并[3,4-c]吡啶-3,3'-吡咯烷]-1'-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺:



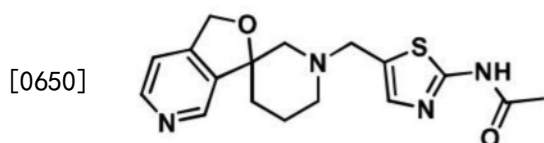
[0645] 以与实施例64类似的方式从(3-溴吡啶-4-基)甲醇、(S)-2-甲基-4-氧代吡咯烷-1-甲酸叔丁酯和N-(5-(氯甲基)-4-氟噻唑-2-基)乙酰胺制备标题化合物。通过HPLC分离两种异构体。任意指定季碳上的手性中心。P1:¹H NMR(400MHz, 甲醇-d₄) δ8.87(s, 1H), 8.72(d, J=5.52Hz, 1H), 7.76(d, J=5.27Hz, 1H), 5.20-5.38(m, 2H), 4.75(d, J=14.56Hz, 1H), 4.54(d, J=14.56Hz, 1H), 4.00-4.15(m, 1H), 3.89(dd, J=1.88, 11.92Hz, 1H), 3.65(d, J=12.05Hz, 1H), 3.01(dd, J=9.79, 14.31Hz, 1H), 2.29-2.40(m, 1H), 2.21(s, 3H), 1.61(d, J=6.78Hz, 3H); LCMS(ESI): [M+H]⁺ 363。P2:¹H NMR(400MHz, 甲醇-d₄) δ8.81(br s, 1H), 8.69(br d, J=4.27Hz, 1H), 7.73(d, J=5.27Hz, 1H), 5.18-5.38(m, 2H), 4.76(br d, J=14.56Hz, 1H), 4.57-4.65(m, 1H), 4.00-4.15(m, 2H), 3.74(dd, J=1.76, 13.30Hz, 1H), 2.72(br d, J=4.27Hz, 1H), 2.28-2.40(m, 1H), 2.22(s, 3H), 1.58(d, J=6.78Hz, 3H); LCMS(ESI): [M+H]⁺ 363。

[0646] 实施例73:N-(5-((1H-螺[呋喃并[3,4-c]吡啶-3,3'-哌啶]-1'-基)甲基)-4-氟噻唑-2-基)乙酰胺:



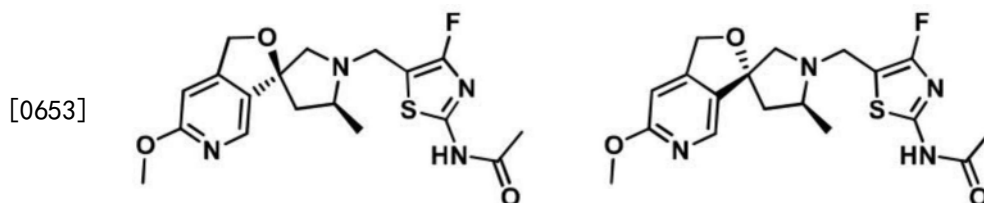
[0648] 以与实施例1类似的方式从1H-螺[咪唑并[3,4-c]吡啶-3,3'-哌啶] (如化合物64.3所述以类似方式制备) 和N-(4-氟-5-甲酰基噻唑-2-基) 乙酰胺制备标题化合物。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ8.64 (s, 1H), 8.44 (d, J=5.02Hz, 1H), 7.37 (qd, J=0.99, 5.05Hz, 1H), 5.00-5.15 (m, 2H), 3.60-3.74 (m, 2H), 2.51-2.69 (m, 4H), 2.16 (s, 3H), 1.86-1.97 (m, 1H), 1.66-1.83 (m, 3H)。LCMS (ESI): [M+H]⁺ 363。

[0649] 实施例74:N-(5-(((1H-螺[咪唑并[3,4-c]吡啶-3,3'-哌啶]-1'-基) 甲基) 噻唑-2-基) 乙酰胺:



[0651] 以与实施例2类似的方式从1H-螺[咪唑并[3,4-c]吡啶-3,3'-哌啶] (如化合物64.3所述以类似方式制备) 和N-(5-(氯甲基) 噻唑-2-基) 乙酰胺制备标题化合物。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ8.65 (s, 1H), 8.34-8.50 (m, 1 H), 7.32-7.41 (m, 1H), 7.12-7.24 (m, 1H), 4.98-5.18 (m, 2H), 3.69-3.85 (m, 2H), 2.48-2.75 (m, 4H), 2.17 (s, 3H), 1.86-2.00 (m, 1H), 1.64-1.82 (m, 3H)。LCMS (ESI): [M+H]⁺ 345。

[0652] 实施例75:N-(4-氟-5-(((3S,5'S)-6-甲氧基-5'-甲基-1H-螺[咪唑并[3,4-c]吡啶-3,3'-吡咯烷]-1'-基) 甲基) 噻唑-2-基) 乙酰胺和N-(4-氟-5-(((3R,5'S)-6-甲氧基-5'-甲基-1H-螺[咪唑并[3,4-c]吡啶-3,3'-吡咯烷]-1'-基) 甲基) 噻唑-2-基) 乙酰胺:



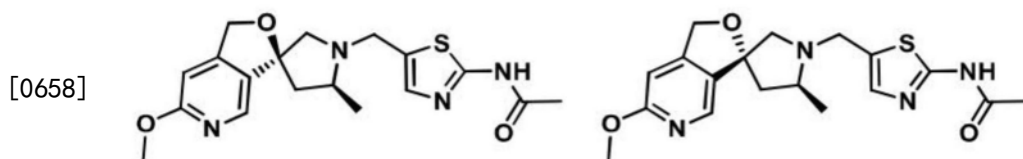
[0654] 以与实施例64类似的方式从(5-溴-2-甲氧基吡啶-4-基) 甲醇、(S)-2-甲基-4-氧代吡咯烷-1-甲酸叔丁酯和N-(5-(氯甲基)-4-氟噻唑-2-基) 乙酰胺制备标题化合物。通过HPLC分离两种非对映异构体。任意指定季碳上的手性中心。

[0655] P1:¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ8.19 (s, 1H), 6.76 (d, J=0.75Hz, 1H), 5.00-5.13 (m, 2H), 4.71 (d, J=14.56Hz, 1H), 4.52 (d, J=14.81Hz, 1H), 3.97-4.09 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.76 (dd, J=1.88, 11.67Hz, 1H), 3.54 (br d, J=11.80Hz, 1H), 2.92 (br dd, J=10.16, 13.93Hz, 1H), 2.21 (s, 4H), 1.58 (d, J=6.78Hz, 3H); LCMS (ESI): [M+H]⁺ 393。

[0656] P2:¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ8.14 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 5.02-5.14 (m, 2H), 4.68-4.81 (m, 1H), 4.53-4.65 (m, 1H), 3.98-4.15 (m, 1H), 3.81-3.96 (m, 4H), 3.67 (dd, J=1.76, 13.30Hz, 1H), 2.62 (br dd, J=4.77, 13.80Hz, 1H), 2.14-2.28 (m, 4H), 1.55 (d, J=6.53Hz, 3H); LCMS (ESI): [M+H]⁺ 393。

[0657] 实施例76:N-(5-(((3S,5'S)-6-甲氧基-5'-甲基-1H-螺[咪唑并[3,4-c]吡啶-3,

3'-吡咯烷]-1'-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺和N-(5-(((3R,5'S)-6-甲氧基-5'-甲基-1H-螺[呋喃并[3,4-c]吡啶-3,3'-吡咯烷]-1'-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺:

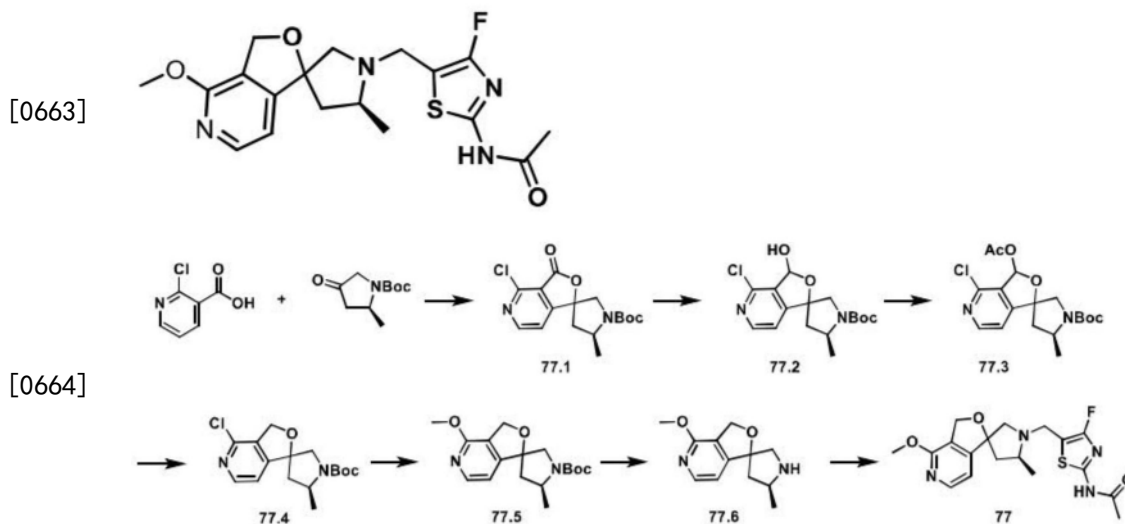


[0659] 以与实施例64类似的方式从(5-溴-2-甲氧基吡啶-4-基)甲醇、(S)-2-甲基-4-氧代吡咯烷-1-甲酸叔丁酯和N-(5-(氯甲基)噻唑-2-基)乙酰胺制备标题化合物。通过HPLC分离两种非对映异构体。任意指定季碳上的手性中心。

[0660] P1: ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.18 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.99-5.12 (m, 2H), 4.82 (s, 1H), 4.60 (br d, $J=14.05\text{Hz}$, 1H), 4.03 (br d, $J=4.02\text{Hz}$, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.63-3.72 (m, 1H), 3.51-3.61 (m, 1H), 2.81-2.98 (m, 1H), 2.22 (s, 4H), 1.55 (d, $J=6.78\text{Hz}$, 3H); LCMS (ESI): $[\text{M}+\text{H}]$ 375.

[0661] P2: ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.15 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 5.01-5.16 (m, 2H), 4.92 (br s, 1H), 4.68 (d, $J=14.31\text{Hz}$, 1H), 4.10 (br d, $J=8.53\text{Hz}$, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.78-3.89 (m, 1H), 3.71 (br d, $J=13.05\text{Hz}$, 1H), 2.62 (br dd, $J=4.52, 13.55\text{Hz}$, 1H), 2.17-2.32 (m, 4H), 1.52 (br d, $J=6.27\text{Hz}$, 3H); LCMS (ESI): $[\text{M}+\text{H}]$ 375.

[0662] 实施例77: N-(4-氟-5-(((5'S)-4-甲氧基-5'-甲基-3H-螺[呋喃并[3,4-c]吡啶-1,3'-吡咯烷]-1'-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺:



[0665] 化合物77.1: (5'S)-4-氯-5'-甲基-3-氧代-3H-螺[呋喃并[3,4-c]吡啶-1,3'-吡咯烷]-1'-甲酸叔丁酯: 在-78℃下,向2,2,6,6-四甲基-哌啶(1.39g, 9.84mmol)于THF (15mL)中的溶液中添加正丁基锂(2.5M, 于己烷中, 3.8mL)。搅拌1小时后,添加2-氯烟酸(500mg, 3.17mmol)于THF (10mL)中的溶液。在-78℃下搅拌混合物1小时。将(S)-2-甲基-4-氧代吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1.90g, 9.52mmol)于THF (5mL)中的溶液添加至上述混合物中。在-78℃下搅拌反应混合物1小时。用水(10ml)淬灭反应物,然后升温至室温并用EtOAc (30ml)稀释。分离水层,并用1N氢氧化钠水溶液(2×10mL)萃取有机层。用浓盐酸酸化合并的水层,达到pH=1。搅拌1小时后,过滤沉淀物,用水洗涤,并溶解于EtOAc中。用NaHCO₃水溶液洗涤溶液,经Na₂SO₄干燥并在真空下浓缩,得到呈白色固体状的标题化合物(0.69g, 64%)

产率)。LCMS (ESI) : [M+H] 339。

[0666] 化合物77.2: (5'S)-4-氯-3-羟基-5'-甲基-3H-螺[呋喃并[3,4-c]吡啶-1,3'-吡咯烷]-1'-甲酸叔丁酯:在-78℃下,将氢化二异丁基铝(1.0M,于甲苯中,4.1ml,4.1mmol)滴加至(5'S)-4-氯-5'-甲基-3-氧代-3H-螺[呋喃并[3,4-c]吡啶-1,3'-吡咯烷]-1'-甲酸叔丁酯(0.69g,2.04mmol)于20ml无水DCM中的溶液中。在-78℃下搅拌溶液1小时后,将混合物倒入NH₄Cl水溶液中并用DCM萃取两次。用盐水洗涤有机层并浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化粗物质,得到标题化合物(0.69g,产率100%)。LCMS (ESI) : [M+H] 341。

[0667] 化合物77.3: (5'S)-3-乙酰氧基-4-氯-5'-甲基-3H-螺[呋喃并[3,4-c]吡啶-1,3'-吡咯烷]-1'-甲酸叔丁酯:将Ac₂O(0.42g,4.0mmol)滴加至(5'S)-4-氯-3-羟基-5'-甲基-3H-螺[呋喃并[3,4-c]吡啶-1,3'-吡咯烷]-1'-甲酸叔丁酯(0.69g,2.0mmol)、Et₃N(0.61g,6.0mmol)、DMAP(0.49g,4.0mmol)于30ml无水DCM中的溶液中,并在室温下搅拌3小时。将混合物倒入饱和NH₄Cl溶液中并用DCM萃取两次。用盐水洗涤有机层并浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化粗物质,得到标题化合物(0.65g,产率85%)。

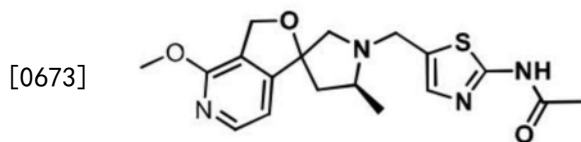
[0668] 化合物77.4: (5'S)-4-氯-5'-甲基-3H-螺[呋喃并[3,4-c]吡啶-1,3'-吡咯烷]-1'-甲酸叔丁酯:在室温下,向(5'S)-3-乙酰氧基-4-氯-5'-甲基-3H-螺[呋喃并[3,4-c]吡啶-1,3'-吡咯烷]-1'-甲酸叔丁酯(0.65g,1.7mmol)于30ml DCM中的溶液中随后添加三乙基硅烷(1.9ml12mmol)和三氟化硼合乙醚(1.5ml,12mmol)。在回流下加热反应混合物过夜。冷却降温并用DCM稀释。用2M NaOH水溶液洗涤有机层。向混合物中添加二碳酸二叔丁酯(0.41g,1.87mmol)。在室温下搅拌混合物1小时。用DCM(2x)萃取水层。合并的有机层经硫酸钠干燥并浓缩。通过硅胶色谱法纯化粗物质,得到标题化合物(0.45g,82%产率)。LCMS (ESI) : [M+H] 325。

[0669] 化合物77.5: (5'S)-4-甲氧基-5'-甲基-3H-螺[呋喃并[3,4-c]吡啶-1,3'-吡咯烷]-1'-甲酸叔丁酯:向(5'S)-4-氯-5'-甲基-3H-螺[呋喃并[3,4-c]吡啶-1,3'-吡咯烷]-1'-甲酸叔丁酯(0.45g,1.40mmol)于甲醇(20mL)中的溶液中添加甲醇钠(0.38g,7.0mmol)。使反应物回流过夜。冷却至室温后,在真空下除去溶剂。用EtOAc(20mL)稀释残余物,用水、盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥。浓缩溶液,得到标题化合物(0.30g,67%产率)。LCMS (ESI) : [M+H] 321。

[0670] 化合物77.6: (5'S)-4-甲氧基-5'-甲基-3H-螺[呋喃并[3,4-c]吡啶-1,3'-吡咯烷]:以与化合物64.3类似的方式从(5'S)-4-甲氧基-5'-甲基-3H-螺[呋喃并[3,4-c]吡啶-1,3'-吡咯烷]-1'-甲酸叔丁酯制备标题化合物。LCMS (ESI) : [M+H] 221。

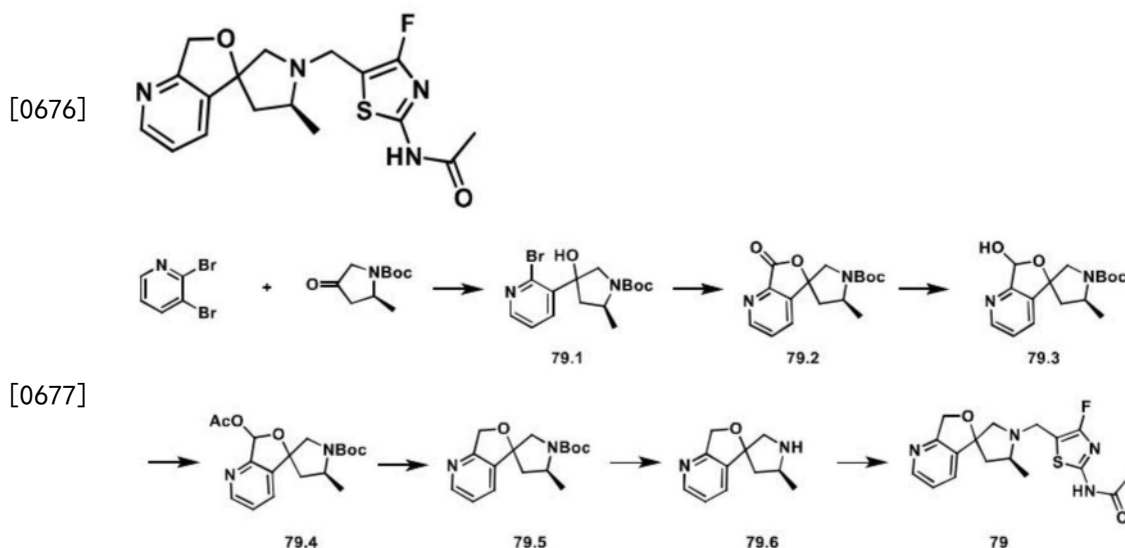
[0671] 以与实施例31类似的方式从(5'S)-4-甲氧基-5'-甲基-3H-螺[呋喃并[3,4-c]吡啶-1,3'-吡咯烷]和N-(5-(氯甲基)-4-氟噻唑-2-基)乙酰胺制备标题化合物。¹H NMR (400MHz,甲醇-d₄) δ8.17 (d, J=5.27Hz, 1H), 7.06 (d, J=5.27Hz, 1H), 5.02-5.13 (m, 2H), 4.72 (d, J=14.56Hz, 1H), 4.51 (d, J=14.81 Hz, 1H), 3.98 (s, 4H), 3.76 (dd, J=1.76, 11.80Hz, 1H), 3.52 (br d, J=11.80Hz, 1H), 2.89 (br dd, J=10.04, 14.05Hz, 1H), 2.17-2.26 (m, 4H), 1.56-1.62 (m, 3H)。LCMS (ESI) : [M+H] 393。

[0672] 实施例78:N-(5-(((5'S)-4-甲氧基-5'-甲基-3H-螺[呋喃并[3,4-c]吡啶-1,3'-吡咯烷]-1'-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺:



[0674] 以与实施例31类似的方式从(5'S)-4-甲氧基-5'-甲基-3H-螺[呋喃并[3,4-c]吡啶-1,3'-吡咯烷]和N-(5-(氯甲基)噻唑-2-基)乙酰胺制备标题化合物。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ8.17 (d, J=5.27Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.04 (d, J=5.27Hz, 1H), 5.01-5.12 (m, 2H), 4.79-4.85 (m, 1H), 4.59 (br d, J=14.31Hz, 1H), 3.95-4.09 (m, 4H), 3.68 (br d, J=11.29Hz, 1H), 3.54 (d, J=11.80Hz, 1H), 2.88 (br dd, J=9.91, 14.18Hz, 1H), 2.18-2.27 (m, 4H), 1.51-1.59 (m, 3H)。LCMS (ESI): [M+H]⁺ 375。

[0675] 实施例79: N-(4-氟-5-(((5'S)-5'-甲基-7H-螺[呋喃并[3,4-b]吡啶-5,3'-吡咯烷]-1'-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺:



[0678] 化合物79.1: (2S)-4-(2-溴吡啶-3-基)-4-羟基-2-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯: 在室温下将氯化异丙基镁(2.0M, 于THF中, 11.6ml, 23.0mmol)滴加至2,3-二溴吡啶(5.0g, 21.0mmol)于THF(50ml)中的溶液中, 并在室温下搅拌混合物1小时。向混合物中添加(S)-2-甲基-4-氧代吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(4.25g, 21.0mmol)于THF(15ml)中的溶液。然后在室温下搅拌混合物过夜。用NH₄Cl水溶液淬灭反应物, 用EtOAc(3x)萃取。合并的有机层然后用水、盐水洗涤, 然后干燥并浓缩。通过硅胶色谱法纯化粗物质, 得到标题化合物(3.1g, 产率41%)。LCMS (ESI): [M+H]⁺ 357。(参考US20080161332, 第18页, Roche)

[0679] 化合物79.2: (5'S)-5'-甲基-7-氧代-7H-螺[呋喃并[3,4-b]吡啶-5,3'-吡咯烷]-1'-甲酸叔丁酯: 向压力反应器中装入(2S)-4-(2-溴吡啶-3-基)-4-羟基-2-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(4.65g, 13.0mmol)、Et₃N(7.3ml, 52.0mmol)、乙酸钨(II)(0.29g, 1.3mmol)、三苯基膦(0.34g, 1.3mmol)和无水MeOH(50ml)。密封反应器并施加CO气体(100psi)。在100°C下搅拌混合物过夜。冷却至室温, 浓缩混合物, 用DCM稀释, 用水、盐水洗涤, 然后干燥并浓缩。通过硅胶色谱法纯化粗物质, 得到标题化合物(1.90g, 产率48%)。LCMS (ESI): [M+H]⁺ 305。

[0680] 化合物79.3: (5'S)-7-羟基-5'-甲基-7H-螺[呋喃并[3,4-b]吡啶-5,3'-吡咯烷]-

1'-甲酸叔丁酯:在-78℃下,将氢化二异丁基铝(1.0M,于甲苯中,10.0ml,10.0mmol)滴加至(5'S)-5'-甲基-7-氧代-7H-螺[呋喃并[3,4-b]吡啶-5,3'-吡咯烷]-1'-甲酸叔丁酯(1.5g,5.0mmol)于无水DCM(50ml)中的溶液中。在-78℃下搅拌1小时后,将混合物倒入NH₄Cl饱和溶液中。用DCM萃取混合物两次。分离有机层,用盐水洗涤并浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化粗物质,得到标题化合物(1.0g,产率65%)。LCMS (ESI): [M+H]⁺ 307。

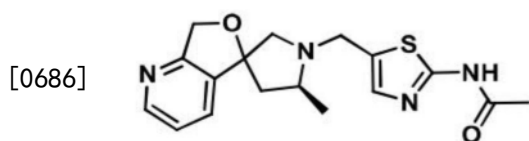
[0681] 化合物79.4: (5'S)-7-乙酰氧基-5'-甲基-7H-螺[呋喃并[3,4-b]吡啶-5,3'-吡咯烷]-1'-甲酸叔丁酯:在室温下,将Ac₂O(0.63g,6.0mmol)滴加至(5'S)-7-羟基-5'-甲基-7H-螺[呋喃并[3,4-b]吡啶-5,3'-吡咯烷]-1'-甲酸叔丁酯(1.00g,3.0mmol)、Et₃N(0.91g,9.0mmol)、DMAP(0.74g,6.0mmol)于无水DCM(50ml)中的溶液中。在室温下搅拌溶液3小时,然后倒入NH₄Cl饱和溶液中,将其用DCM萃取两次。分离有机层,用盐水洗涤,干燥并浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化粗物质,得到标题化合物(0.80g,产率76%)。

[0682] 化合物79.5: (5'S)-5'-甲基-7H-螺[呋喃并[3,4-b]吡啶-5,3'-吡咯烷]-1'-甲酸叔丁酯:以与化合物77.4类似的方式从(5'S)-7-乙酰氧基-5'-甲基-7H-螺[呋喃并[3,4-b]吡啶-5,3'-吡咯烷]-1'-甲酸叔丁酯制备标题化合物。产率38%。LCMS (ESI): [M+H]⁺ 291。

[0683] 化合物79.6: (5'S)-5'-甲基-7H-螺[呋喃并[3,4-b]吡啶-5,3'-吡咯烷]:以与化合物1.3类似的方式从(5'S)-5'-甲基-7H-螺[呋喃并[3,4-b]吡啶-5,3'-吡咯烷]-1'-甲酸叔丁酯制备标题化合物。产率104%。LCMS (ESI): [M+H]⁺ 191。

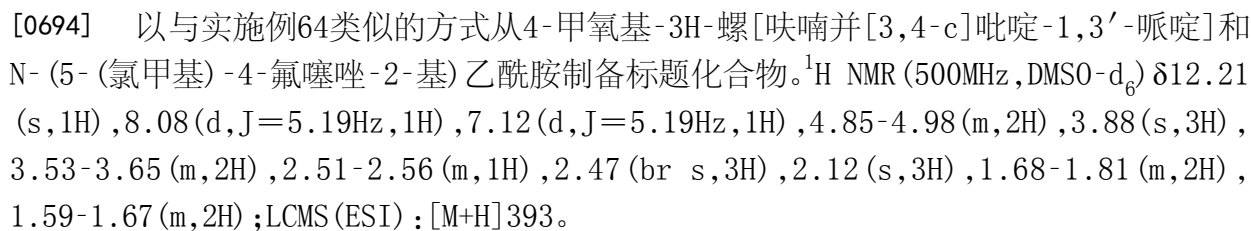
[0684] 以与实施例31类似的方式从(5'S)-5'-甲基-7H-螺[呋喃并[3,4-b]吡啶-5,3'-吡咯烷]和N-(5-(氯甲基)-4-氟噻唑-2-基)乙酰胺制备标题化合物。产率55%。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ 8.55 (dd, J=1.25, 5.02Hz, 1H), 7.92 (dd, J=1.51, 7.78Hz, 1H), 7.44 (dd, J=5.02, 7.78Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.73 (d, J=14.81Hz, 1H), 4.52 (d, J=14.81Hz, 1H), 3.94-4.08 (m, 1H), 3.83 (dd, J=1.76, 11.80Hz, 1H), 3.55 (d, J=11.80Hz, 1H), 2.93 (br dd, J=9.91, 14.18Hz, 1H), 2.27 (br dd, J=5.40, 13.93Hz, 1H), 2.19-2.23 (m, 3H), 1.60 (d, J=6.78Hz, 3H); LCMS (ESI): [M+H]⁺ 363。

[0685] 实施例80: N-(5-(((5'S)-5'-甲基-7H-螺[呋喃并[3,4-b]吡啶-5,3'-吡咯烷]-1'-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺:

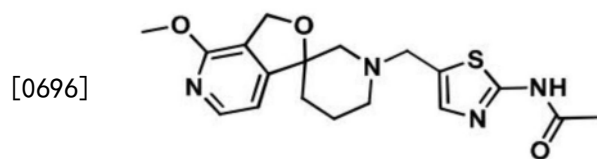


[0687] 以与实施例31类似的方式从(5'S)-5'-甲基-7H-螺[呋喃并[3,4-b]吡啶-5,3'-吡咯烷]和N-(5-(氯甲基)噻唑-2-基)乙酰胺制备标题化合物。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ 8.55 (dd, J=1.25, 5.02Hz, 1H), 7.92 (dd, J=1.25, 7.78Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.44 (dd, J=5.02, 7.78Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.80-4.85 (m, 1H), 4.60 (br d, J=14.31 Hz, 1H), 4.03 (br s, 1H), 3.75 (br d, J=11.29Hz, 1H), 3.58 (d, J=12.05Hz, 1H), 2.92 (br dd, J=9.91, 14.18Hz, 1H), 2.28 (br dd, J=4.39, 14.18Hz, 1H), 2.22 (s, 3H), 1.58 (d, J=6.53Hz, 3H); LCMS (ESI): [M+H]⁺ 345。

[0688] 实施例81: N-(4-氟-5-((4-甲氧基-3H-螺[呋喃并[3,4-c]吡啶-1,3'-哌啶]-1'-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺:

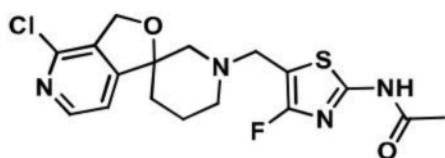


[0695] 实施例82:N-(5-((4-甲氧基-3H-螺[呋喃并[3,4-c]吡啶-1,3'-哌啶]-1'-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺:

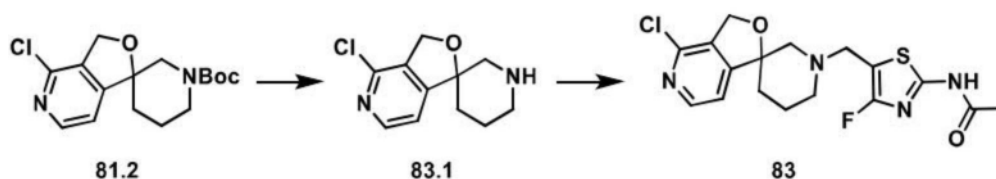


[0697] 以与实施例64类似的方式从4-甲氧基-3H-螺[呋喃并[3,4-c]吡啶-1,3'-哌啶]和N-(5-(氯甲基)噻唑-2-基)乙酰胺制备标题化合物。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 11.93 (s, 1H), 8.08 (d, J=5.19Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.14 (d, J=5.19Hz, 1H), 4.84-4.98 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.59-3.74 (m, 2H), 2.52 (s, 1H), 2.40-2.48 (m, 3H), 2.08-2.13 (m, 3H), 1.68-1.81 (m, 2H), 1.58-1.68 (m, 2H); LCMS (ESI): [M+H]⁺ 375。

[0698] 实施例83:N-(5-((4-氯-3H-螺[呋喃并[3,4-c]吡啶-1,3'-哌啶]-1'-基)甲基)-4-氟噻唑-2-基)乙酰胺:



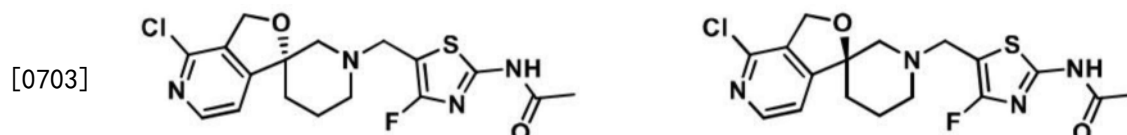
[0699]



[0700] 化合物83.1:4-氯-3H-螺[呋喃并[3,4-c]吡啶-1,3'-哌啶]:以与化合物64.3类似的方式从4-氯-3H-螺[呋喃并[3,4-c]吡啶-1,3'-哌啶]-1'-甲酸叔丁酯(化合物81.2)制备标题化合物。LCMS (ESI): [M+H]⁺ 225。

[0701] 以与实施例1类似的方式从4-氯-3H-螺[呋喃并[3,4-c]吡啶-1,3'-哌啶]和N-(4-氟-5-甲酰基噻唑-2-基)乙酰胺制备标题化合物。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ 8.24-8.39 (m, 1H), 7.54 (d, J=5.02Hz, 1H), 5.03-5.14 (m, 2H), 3.58-3.75 (m, 2H), 2.58-2.65 (m, 4H), 2.17 (s, 3H), 1.67-1.97 (m, 4H)。LCMS (ESI): [M+H]⁺ 397。

[0702] 实施例84:(R)-N-(5-((4-氯-3H-螺[呋喃并[3,4-c]吡啶-1,3'-哌啶]-1'-基)甲基)-4-氟噻唑-2-基)乙酰胺和(S)-N-(5-((4-氯-3H-螺[呋喃并[3,4-c]吡啶-1,3'-哌啶]-1'-基)甲基)-4-氟噻唑-2-基)乙酰胺:外消旋-N-(5-((4-氯-3H-螺[呋喃并[3,4-c]吡啶-1,3'-哌啶]-1'-基)甲基)-4-氟噻唑-2-基)乙酰胺

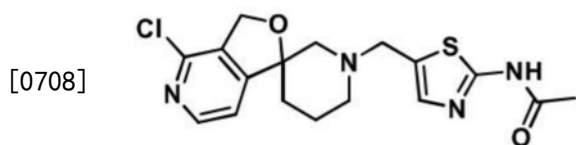


[0704] 通过SFC(使用Chiralpak IC, 30x250mm柱和含40% IPA(含有0.1% Et₂NH)的CO₂作为流动相,流动速率100mL/min, ABPR 120巴, MBPR 60psi, 柱温40℃)纯化(实施例83, 77mg),按洗脱次序得到:

[0705] 峰1(任意指定绝对立体化学), (R)-N-(5-((4-氯-3H-螺[呋喃并[3,4-c]吡啶-1,3'-哌啶]-1'-基)甲基)-4-氟噻唑-2-基)乙酰胺(21mg mg, 27%)。 ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 12.22(s, 1H), 8.35(d, $J=5.02\text{Hz}$, 1H), 7.58(d, $J=5.02\text{Hz}$, 1H), 4.89-5.15(m, 2H), 3.52-3.75(m, 2H), 2.35-2.73(m, 4H), 2.12(s, 3H), 1.54-1.86(m, 4H)。LCMS(ESI): [M+H] 397。

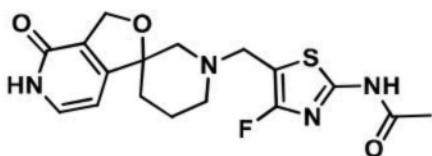
[0706] 峰2(任意指定绝对立体化学), (S)-N-(5-((4-氯-3H-螺[呋喃并[3,4-c]吡啶-1,3'-哌啶]-1'-基)甲基)-4-氟噻唑-2-基)乙酰胺(21mg mg, 27%)。 ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 12.22(s, 1H), 8.35(d, $J=5.02\text{Hz}$, 1H), 7.57(d, $J=5.02\text{Hz}$, 1H), 4.87-5.15(m, 2H), 3.49-3.77(m, 2H), 2.35-2.72(m, 4H), 2.12(s, 3H), 1.49-1.89(m, 4H)。LCMS(ESI): [M+H] 397。

[0707] 实施例85:N-(5-((4-氯-3H-螺[呋喃并[3,4-c]吡啶-1,3'-哌啶]-1'-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺:

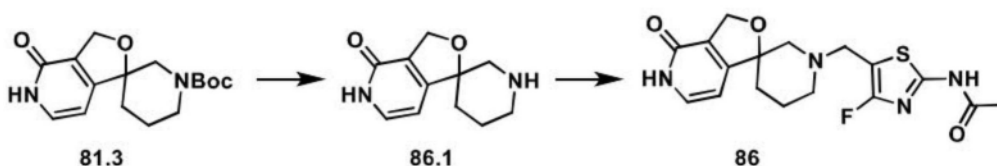


[0709] 以与实施例2类似的方式从4-氯-3H-螺[呋喃并[3,4-c]吡啶-1,3'-哌啶](化合物83.1)和N-(5-(氯甲基)噻唑-2-基)乙酰胺制备标题化合物。 ^1H NMR(400MHz, 甲醇- d_4) δ 11.93(s, 1H), 8.35(d, $J=5.02\text{Hz}$, 1H), 7.60(d, $J=4.77\text{Hz}$, 1H), 7.23(s, 1H), 4.90-5.10(m, 2H), 3.57-3.79(m, 2H), 2.54-2.63(m, 2H), 2.40-2.48(m, 2H), 2.45(s, 1H), 2.10(s, 3H), 1.50-1.84(m, 4H)。LCMS(ESI): [M+H] 379。

[0710] 实施例86:N-(4-氟-5-((4-氧代-4,5-二氢-3H-螺[呋喃并[3,4-c]吡啶-1,3'-哌啶]-1'-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺:



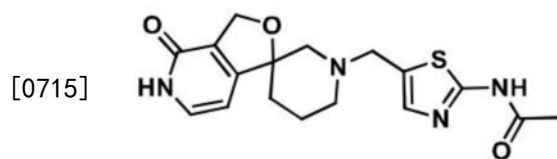
[0711]



[0712] 化合物86.1:3,5-二氢-4H-螺[呋喃并[3,4-c]吡啶-1,3'-哌啶]-4-酮:向4-甲氧基-3H-螺[呋喃并[3,4-c]吡啶-1,3'-哌啶]-1'-甲酸叔丁酯(化合物81.3, 16.0g, 50mmol)于 Et_2O (200mL)中的溶液中添加HCl于二噁烷(50mL)中的饱和溶液。已搅拌溶液24小时后,过滤固体并通过柱色谱法纯化粗产物,得到标题化合物(1g, 7%产率)。LCMS(ESI): [M+H] 207。

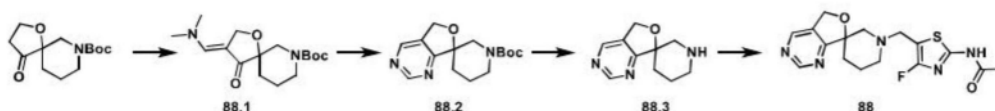
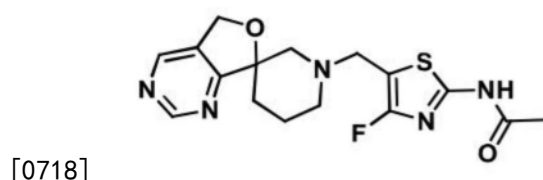
[0713] 以与实施例31类似的方式从3,5-二氢-4H-螺[呋喃并[3,4-c]吡啶-1,3'-哌啶]-4-酮和N-(5-(氯甲基)-4-氟噻唑-2-基)乙酰胺制备标题化合物。 ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 12.21(s, 1H), 11.64(br s, 1H), 7.33(br d, $J=6.78\text{Hz}$, 1H), 7.29-7.39(m, 1H), 6.36(d, $J=6.53\text{Hz}$, 1H), 4.69-4.80(m, 2H), 3.53-3.65(m, 2H), 2.52-2.62(m, 2H), 2.34-2.48(m, 2H), 2.12(s, 3H), 1.65-1.81(m, 2H), 1.55-1.65(m, 2H); LCMS(ESI): [M+H] 379。

[0714] 实施例87:N-(5-((4-氧代-4,5-二氢-3H-螺[呋喃并[3,4-c]吡啶-1,3'-哌啶]-1'-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺:



[0716] 以与实施例31类似的方式从3,5-二氢-4H-螺[呋喃并[3,4-c]吡啶-1,3'-哌啶]-4-酮和N-(5-(氯甲基)噻唑-2-基)乙酰胺制备标题化合物。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ7.44 (d, J=6.53Hz, 1H), 7.26-7.38 (m, 1H), 6.57 (br d, J=4.27Hz, 1H), 4.90-5.00 (m, 2H), 3.61-4.21 (m, 2H), 2.55-2.97 (m, 4H), 2.20 (s, 3H), 2.01 (br d, J=19.32Hz, 1H), 1.82 (br d, J=15.06Hz, 3H), 1.31 (br d, J=7.53Hz, 3H)。LCMS (ESI): [M+H]⁺ 361。

[0717] 实施例88:N-(5-((5H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-7,3'-哌啶]-1'-基)甲基)-4-氟噻唑-2-基)乙酰胺:



[0719] 化合物88.1:(E)-3-((二甲基氨基)亚甲基)-4-氧代-1-氧杂-7-氮杂螺[4.5]癸烷-7-甲酸叔丁酯:将4-氧代-1-氧杂-7-氮杂螺[4.5]癸烷-7-甲酸叔丁酯(11g, 43.1mmol)和DMFDMA(9.7g, 81.4mmol)于甲苯(500mL)中的混合物在室温下搅拌过夜。减压浓缩所得混合物,用Et₂O湿磨,过滤并干燥,得到呈白色固体状的标题化合物(10g, 74%)。

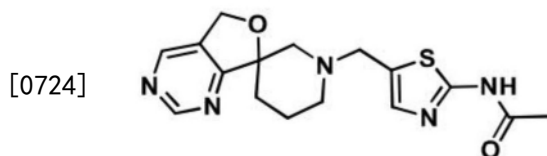
[0720] 化合物88.2:5H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-7,3'-哌啶]-1'-甲酸叔丁酯:在搅拌下,将叔丁醇钾(5.4g, 48.1mmol)以多份添加至戊醇(100mL)中。向此溶液中以多份添加甲脒(5g, 48.0mmol, 乙酸盐)。在室温下搅拌反应混合物1小时。然后添加(E)-3-((二甲基氨基)亚甲基)-4-氧代-1-氧杂-7-氮杂螺[4.5]癸烷-7-甲酸叔丁酯(5g, 16.1mmol)。然后在110℃下加热混合物过夜。冷却降温,将反应混合物倒入冰水中,并用EtOAc(3×100mL)萃取。合并的有机层用水并且然后用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥并浓缩,得到带有少量戊醇的标题化合物(3.5g, 75%产率)。LCMS (ESI): [M+H]⁺ 292。

[0721] 化合物88.3:5H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-7,3'-哌啶]:向5H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-7,3'-哌啶]-1'-甲酸叔丁酯(3.5g, 12.0mmol)于THF(50mL)中的溶液中添加HCl于二噁烷(10mL)中的10%溶液,并在室温下搅拌所得混合物过夜。将反应混合物倒入含5%NH₃的冰水中并用EtOAc(5×70mL)萃取。合并有机层,经Na₂SO₄干燥,并减压浓缩。通过柱色谱法纯化粗物质,得到标题化合物(1.77g, 77%产率)。LCMS (ESI): [M+H]⁺ 192。

[0722] 以与实施例31类似的方式从5H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-7,3'-哌啶]和N-(5-(氯甲基)-4-氟噻唑-2-基)乙酰胺制备标题化合物。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ9.14 (t, J=0.88Hz, 1H), 8.81 (s, 1H), 5.24 (d, J=0.75Hz, 2H), 4.50 (s, 2H), 3.59 (br d, J=11.80Hz,

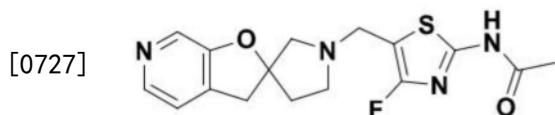
1H), 3.49-3.55 (m, 1H), 3.37-3.44 (m, 1H), 3.24 (br t, J=11.55Hz, 1H), 2.24-2.35 (m, 1H), 2.20-2.23 (m, 3H), 2.01-2.12 (m, 2H), 1.89-1.97 (m, 1H); LCMS (ESI): [M+H] 364。

[0723] 实施例89: N-(5-((5H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-7,3'-吡啶]-1'-基)甲基)噻唑-2-基)乙酰胺:



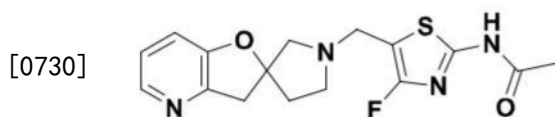
[0725] 以与实施例31类似的方式从5H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-7,3'-吡啶]和N-(5-(氯甲基)噻唑-2-基)乙酰胺制备标题化合物。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ 9.13 (t, J=0.88Hz, 1H), 8.79 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.61 (br s, 2H), 3.61 (br d, J=10.79Hz, 1H), 3.33-3.48 (m, 2H), 3.15-3.27 (m, 1H), 2.24-2.36 (m, 1H), 2.19-2.23 (m, 3H), 2.00-2.14 (m, 2H), 1.89-1.99 (m, 1H); LCMS (ESI): [M+H] 346。

[0726] 实施例90: N-(5-((3H-螺[呋喃并[2,3-c]吡啶-2,3'-吡咯烷]-1'-基)甲基)-4-氟噻唑-2-基)乙酰胺:



[0728] 以与实施例1类似的方式从3H-螺[呋喃并[2,3-c]吡啶-2,3'-吡咯烷]氯化氢和N-(4-氟-5-甲酰基噻唑-2-基)乙酰胺制备标题化合物。LCMS (ESI): [M+H] 349。

[0729] 实施例91: N-(5-((3H-螺[呋喃并[3,2-b]吡啶-2,3'-吡咯烷]-1'-基)甲基)-4-氟噻唑-2-基)乙酰胺:



[0731] 以与实施例1类似的方式从3H-螺[呋喃并[3,2-b]吡啶-2,3'-吡咯烷]氯化氢和N-(4-氟-5-甲酰基噻唑-2-基)乙酰胺制备标题化合物。LCMS (ESI): [M+H] 349。

[0732] 生物数据

[0733] OGA酶抑制生物化学测定

[0734] OGA酶抑制生物化学测定

[0735] 重组全长人类OGA酶购自Origene。4-MUGlcNAc底物购自Sigma。所有其他试剂购自Sigma或Fisher。测定缓冲液由McIlvaine缓冲系统pH 6.4 (0.2M Na₂HPO₄与0.1M柠檬酸混合)和0.01% BSA组成。反应物由1nM OGA、100μM 4-MUGlcNAc (K_m)和化合物组成,最终体积10μl。在室温下温育反应物90分钟并用40μl 3M甘氨酸 (pH 10)淬灭,并且在Perkin Elmer Envision读板器 (激发:355nm/发射:460nm)上读数。以20μM起始在4倍稀释下用10点剂量反应来测试化合物。使用GraphPad Prism使用4参数拟合以可变斜率来拟合数据。

[0736] 细胞OGA-Tau MSD 测定的描述

[0737] 使用脂染胺 (Lipofectamine) 用OGT和Tau-V5质粒转染HEK-293T细胞并生长过夜。第二天,收集细胞并以每孔1x10⁵个细胞重新铺板在96孔板中。在37℃下温育细胞4小时,然

后添加1 μ M化合物,在10点滴定中使用3倍稀释。在37 $^{\circ}$ C下将细胞板与化合物一起温育过夜。第二天,通过缓缓抽吸从孔中去除培养基,并且将120 μ l与蛋白酶和磷酸酶混合液混合的1x细胞溶解缓冲液添加至每个孔。在-80 $^{\circ}$ C下进行冻融,然后混合,随后将50 μ l转移至涂布有V5-标签抗体以捕获Tau的MSD板。在板振荡器上,在4 $^{\circ}$ C下将MSD板温育过夜。第二天,洗涤板并与Tau-S400-GlcNAc抗体一起温育2小时,然后用兔Sulfo-标签抗体显色。在MSD 600读取器上进行最后读出。使用Graph Pad或Genedata分析数据,将数据归一化并绘制活性%对比化合物浓度的对数。从4参数拟合获得IC₅₀值。

[0738] 大鼠肝微粒体稳定性测定的描述

[0739] 在37 $^{\circ}$ C下在存在或不存在1mM烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADPH)的情况下将化合物(1 μ M最终浓度)与大鼠肝微粒体(0.5mg/mL)在0.1M磷酸钠缓冲液(pH 7.4)加上3.3mM氯化镁中一起温育。在添加NADPH(或在不存在NADPH的情况下添加化合物用于反应)之后0、5、10、15、25和40分钟将等分试样(40 μ L)转移至含有40ng/ml 8-环戊基-1,3-二丙基黄嘌呤(CPDPX,内标)于160 μ L乙腈:甲醇(1:1v/v)中的96孔板的个别孔中。使含样品的板离心(10分钟,3220xg),并且将50 μ L来自每个孔的上清液转移至含有300 μ L20:80:0.1乙腈/水/甲酸的洁净分析样品96孔板的孔中,混合,然后直接注射至LC/MS/MS系统上用于样品分析。

[0740] 用于稳定性测定的HPLC和质谱仪条件

[0741] LC/MS/MS系统由耦合至Triple Quad 5500质谱仪(ABSciex,Foster City,CA)的超高通量RapidFire® 300系统(Agilent Technologies,Santa Clara,CA)组成。在RapidFire® C4筒上使用含0.1%甲酸的水作为流动相A进行样品负载和洗涤并且使用含0.1%甲酸的乙腈:甲醇(1:1v/v)作为流动相B进行样品洗脱。

[0742] RapidFire®操作条件:

[0743]	表 1: RapidFire®流程程序过程	持续时间(ms)	流动相	流 动 速 率 (mL/min)
	抽吸	1200	A	1.0
	负载/洗涤	4000	A	1.0
	洗脱	7000	B	1.0
	再平衡	500	A	1.0

[0744] 质谱仪操作条件:

[0745]	表 2: MRM 参数 Q1 质 量(amu)	Q3 质量 (amu)	停 留 (msec)		去簇电位		碰撞能量	碰撞出 口电位
	305.2	263.1	50	180	30	15	CPDPX	

	源参数	参数设定
	CAD 气体	9
	帘幕气体	30
[0746]	离子源气体 1	60
	离子源气体 2	70
	离子喷雾电压	5500
	温度	600

[0747] 数据分析:

[0748] 对于微粒体稳定性使用以下等式计算 $CL_{int,app}$ (表观固有清除率)。

$$[0749] \quad CL_{int,app} = \frac{0.693}{T_{1/2,app}} \times \frac{\text{温育体积}}{\text{mg微粒体蛋白}} \times \frac{45 \text{ mg微粒体蛋白}}{\text{克肝}} \times \frac{20^a \text{ 克肝}}{\text{Kg体重}}$$

[0750] 其中“a”表示45克肝/kg大鼠体重。

[0751] 对于肝细胞稳定性使用以下等式计算 $CL_{int,app}$ (表观固有清除率):

[0752] 对于微粒体使用以下等式计算 CL_{hep} (肝清除率)

$$[0753] \quad CL_{hep} = \frac{Q_h \times CL_{int,app}}{Q_h + CL_{int,app}}$$

[0754] 对于大鼠使用55mL/min/kg作为 Q_h (肝血流量)。

[0755] MDR1-MDCK流出比测定的描述

[0756] 在96孔Coming嵌入板中使MDR1-MDCK细胞单层在微孔聚酯膜上生长至汇合。渗透率测定缓冲液是含有10mM HEPES (pH 7.4) 的汉克氏平衡盐溶液 (Hanks' Balanced Salt Solution)。洛哌丁胺 (Loperamide) (1 μ M) 用作阳性对照P-gp底物。普萘洛尔 (Propranolol) 和贝他定 (Bestatin) (1 μ M) 分别用作高渗透率和低渗透率比较物。

[0757] 将测试化合物或阳性对照P-gp底物/渗透率比较物添加至相应的顶端和基底侧腔室中用于渗透率的双向评估。将受体缓冲液(补充有1%牛血清白蛋白的转运缓冲液)添加至相应的受体腔室中。在37°C下于5%CO₂下将MDR1-MDCK细胞与测试化合物一起温育2小时。在0和120分钟从供体腔室并且在120分钟从受体腔室收集样品。使用LC-MS/MS分析确定测试和对照化合物浓度。每个测定一式三份进行。如下计算表观渗透率(P_{app})、流出比和质量平衡(回收率百分比):

$$[0758] \quad P_{app} = (dC_r/dt) \times V_r / (A \times C_E)$$

$$[0759] \quad \text{质量平衡} = 100 \times ((V_r \times C_r^{\text{最终}}) + (V_d \times C_d^{\text{最终}})) / (V_d \times C_E)$$

$$[0760] \quad \text{流出比} = P_{app(B-A)} / P_{app(A-B)}$$

[0761] 其中:

[0762] dC_r/dt 是接受体区室中的累积浓度对比时间, $\mu\text{M s}^{-1}$

[0763] V_r 是接受体区室的体积, cm^3

[0764] V_d 是供体区室的体积, cm^3

[0765] A是嵌入物面积(对于96孔嵌入物为0.143 cm^2)

[0766] C_E 是给药溶液的估算实验浓度(时间=0)

[0767] $C_r^{\text{最终}}$ 是在温育时段结束时接受体的浓度

[0768] $C_d^{\text{最终}}$ 是在温育时段结束时供体的浓度。

[0769] 下表1显示本发明化合物中的一些化合物的活性数据。在一些情况下,重复OGA抑制、MDR1-MDCK流出比和大鼠肝微粒体稳定性测定并且每当后续测定中的最终数据不同时,数据提供如下并且以星号(*)指示。符号“-”指示数据不可用。

[0770]

实施例	OGA 生物化学 IC ₅₀ (μM)	OGA (S400 O-GLCNAC) IC ₅₀ (μM)	MDR1-MDCK 流出比 (B-A/A-B)	RLM % Qh (%)
1	0.015	0.865	1.2	97
2	0.027	0.041	1.9	97
3	0.330	1.000	1.7	81
4	0.360	>1.000	3.1	78
5	0.150	-	1.1	77
6	0.140	-	0.8	78
7	0.054	0.301	6.7	46
8	0.074	0.654	9.4	47
9	0.001	0.012	8.1	89
10	0.001	0.008	5.2	75
11	0.006	0.009	8.4	70
12	0.035	0.093	25.6	59
13	0.13	0.796	-	-
14	3.800	-	-	-
15	1.700	-	-	-
16	<0.001	0.002	2.9	77
17	<0.001	0.008	5.5	76
18	0.002	0.004	42	89
19-a	0.001	0.005	14	62
19-b	0.007	-	11	72
20	<0.001	0.004	5.8	89
21	0.007	0.006	4.9	48
22	0.017	0.025	11	39
23	0.001	0.013	14	66
24	0.001	0.012	6.5	75
25	0.006	0.023	-	-
26	0.003	0.005	5.6	51
27	0.011	0.016	12.5	44
28	<0.001	0.001	11.4	76
29	<0.001	0.003	17.7	55
30	<0.001	0.008	17.7	64
31	<0.001	0.015	19.9	78
32	<0.001	0.007	24	59
33	<0.001	0.002	22	82
34	<0.001	0.001	19.7	63
35	<0.001	0.004	39.5	50
36	<0.001	0.008	9.3	51
37	<0.001	0.009	38	37

[0771]

38	0.0012	0.0099	29.5	42
39	0.0005	0.0049	9.7	52
40	0.0015	0.014	27	54
41	<0.001	0.008	19.5	65
42	0.0019	0.014	25	66
43	<0.001	0.008	17.5	75
44	<0.001	0.013	61	56
45	<0.001	0.003	94	65
46	<0.001	0.003	2.9	77
47	<0.001	0.009	9.2	53
48	0.0014	0.034	12	16
49	0.001	0.073	2.5	16
50	0.0023	0.009	19.3	73
51	0.091	0.059	-	-
52	0.18	>1	2.6	74
53	0.073	0.532	0.6	98
54	1.5	>1	0.8	94
55	0.0245	0.25	5.5	96
56	0.017	0.112	2.2	97
57	0.17	0.818	2.4	88
58	0.0042	0.014	1.7	95
59	0.009	0.016	3.5	94
60	1.7	>1	-	-
61	0.029	-	26	82
62	0.044	0.073	-	-
63	0.013	0.057	26	78
64-a	0.01	0.118	34	85
64-b	0.17	-	-	-
65-a	0.024	-	-	-
65-b	0.44	-	-	-
66	0.21	0.794	-	-
67	0.12	1	-	-
68	0.006	0.018	10.7	84
69	0.0032	0.0138	13.8	86
70-a	0.0014	0.0084	15	85
70-b	0.85	>1	20.2	89
71-a	0.15	-	-	-
71-b	0.26	-	-	-
72-a	0.03	-	-	-
72-b	0.11	-	-	-
73	0.0092	0.0237	21.6	78
74	0.013	0.0226	36.5	75
75-a	0.010	0.040	7.8	59
75-b	0.047	0.024	5.4	89

[0772]

76-a	0.055	0.062	17.7	58
76-b	0.160	0.038	8.9	89
77	0.004	0.007	3.4	91
78	0.065	0.009	7.9	93
79	0.01	0.005	-	-
80	0.049	0.015	-	-
81	0.0011	0.0151	2.5	78
82	0.0016	0.126	4.4	78
83	0.0059	0.0183	4.2	82
84-a	0.0026	0.0085	3.0	86
84-b	0.31	>1	5.3	77
85	0.0045	0.017	8.0	84
86	0.0145	0.138	32.6	37
87	0.035	0.0543	-	-
88	0.0208	0.0903	-	-
89	0.0679	0.0846	-	-
90	0.120	-	-	-
91	0.070	-	-	45

[0773] 尽管我们对此已描述许多实施方案,但显而易见,可改变我们的基本实施例以提供利用本公开的化合物和方法的其他实施方案。因此,将了解,本公开的范围应由所附权利要求而非由已举例表示的特定实施方案来限定。

[0774] 在整个本申请中引用的所有参考文献(包括文献参考、已授权专利、公开的专利申请和共同未决专利申请)的内容特此通过引用明确地整体并入本文。除非另有定义,否则本文使用的所有技术和科学术语均符合本领域普通技术人员通常已知的含义。