



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102066384 B

(45) 授权公告日 2014. 07. 30

(21) 申请号 200980123841. 9

A61P 25/28 (2006. 01)

(22) 申请日 2009. 04. 20

(56) 对比文件

(30) 优先权数据

61/047, 211 2008. 04. 23 US

12/423, 299 2009. 04. 14 US

EP 0452101 A2, 1991. 10. 16, 全文.

WO 9606098 A1, 1996. 02. 29, 全文.

EP 0337547 A1, 1989. 10. 18, 全文.

WO 2006065209 A1, 2006. 06. 22, 全文.

CN 1129942 A, 1996. 08. 28, 说明书第 1-5、8-9 页.

(85) PCT 国际申请进入国家阶段日
2010. 12. 23

(86) PCT 国际申请的申请数据

PCT/US2009/041076 2009. 04. 20

WO 2005005435 A1, 2005. 01. 20, 全文.

CN 1662506 A, 2005. 08. 31, 全文.

(87) PCT 国际申请的公布数据

W02009/131926 EN 2009. 10. 29

US 20070004715 A1, 2007. 07. 04, 全文.

C. J. Swain 等. Novel 5-HT3

Antagonists: Indol-3-ylspiro(azabicycloalkane-3, 5''(4''~)-oxazoles. 《J. Med. Chem》. 1992, 第 35 卷第 1019-1031 页.

(73) 专利权人 百时美施贵宝公司
地址 美国新泽西州

Ryo Tatsumi

(72) 发明人 詹姆斯·H·库克二世

伊瓦尔·M·麦克唐纳 多尔顿·金

理查德·E·奥尔森 王能辉

克里斯蒂安娜·I·伊瓦格伍

F·C·祖西 约翰·E·麦科

等. (R)-3'-(3-Methylbenzo[b]thiophen-5-yl)spiro[1-azabicyclo[2, 2, 2]octane-3, 5'-oxazolidin]-2'-one, a Novel and Potent 7 Nicotinic Acetylcholine Receptor Partial Agonist Displays Cognitive Enhancing Properties. 《J. Med. Chem》. 2006, 第 49 卷第 4374-4383 页.

(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所
11105

代理人 陈桢

审查员 李莎莎

(51) Int. Cl.

C07D 498/20 (2006. 01)

A61K 31/439 (2006. 01)

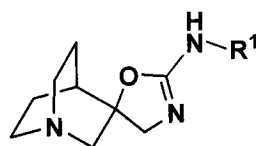
权利要求书 33 页 说明书 202 页

(54) 发明名称

作为 α -7 烟碱乙酰胆碱受体配体的奎宁环化合物

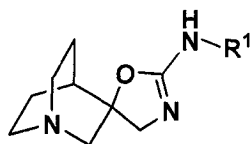
(57) 摘要

本公开提供了式 I 的化合物, 包括其盐, 及使用所述化合物的组合物及方法。所述化合物为烟碱 α 7 受体的配体且可用于治疗各种中枢神经系统病症, 尤其是情感障碍及神经变性病症。



I

1. 式 I 的化合物或者其立体异构体或者其药用盐：



I

其中

R¹ 选自异噁唑基、吡唑基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、噁二唑基、噻二唑基、三唑基、吡嗪基、哒嗪基、嘧啶基、三嗪基、喹啉基、异喹啉基、喹喔啉基、喹唑啉基、二氮杂萘基、吲唑基、吲哚基、2-吲哚酮基、苯并异噁唑基、苯并异噻唑基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并咪唑基、呋喃并吡啶基、噻吩并吡啶基、噻吩并嘧啶基、异噻唑并吡啶基、噻唑并吡啶基、噻唑并吡啶酮基、噻唑并吡嗪基、噻唑并嘧啶基、三唑并吡啶基、三唑并吡嗪基、吡咯并三嗪基、5,6-二氢苯并[h]喹唑啉基、5H-色烯并[4,3-d]嘧啶基、6,7-二氢-5H-环戊并[d]嘧啶基、5,6,7,8-四氢喹唑啉基、7,8-二氢喹唑啉-5(6H)-酮基及四氢苯并噻唑基,且取代有独立选自下述的0-3个取代基:C₁₋₄烷基、C₃₋₇环烷基、C₁₋₄卤代烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄卤代烷氧基、C₃₋₇环烷氧基、C₁₋₄烷基硫基、苯氧基、苄基氧基、卤素、羟基、氰基、C₁₋₄烷基磺酰基、NR²R³、吡咯烷酮基、呋喃基、噻吩基、三唑基、嘧啶基、萘基、C₁₋₄烷基酰氨基、CONR²R³、吡啶基、苯基及苄基,其中R²为氢、C₁₋₄烷基或C₁₋₄羟基烷基,R³为氢、C₁₋₄烷基或C₁₋₄羟基烷基,或者R²及R³与它们所连接的氮原子一起为吡咯烷基、哌啶基或吗啉基,且其中吡啶基、苯基及苄基取代有独立选自下述的0-2个取代基:卤素、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄卤代烷基、C₁₋₄卤代烷氧基及NR²R³,其中R²为氢、C₁₋₄烷基或C₁₋₄羟基烷基,R³为氢、C₁₋₄烷基或C₁₋₄羟基烷基。

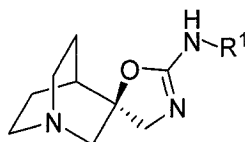
2. 权利要求1的化合物或者其药用盐,其中R¹选自二甲基异噁唑基、(甲基)(苯基)异噁唑基、甲基吡唑基、二甲基吡唑基、噻吩基吡唑基、甲氧基苯基吡唑基、噻唑基、溴噻唑基、氰基噻唑基、甲基噻唑基、二甲基噻唑基、(甲基)(苯基)噻唑基、异丙基噻唑基、丁基噻唑基、苄基噻唑基、甲氧基苯基甲基噻唑基、苯基噻唑基、氯苯基噻唑基、甲氧基苯基噻唑基、(甲氧基苯基)(甲基)噻唑基、吡啶基噻唑基、(苯基)(甲基)咪唑基、甲基噁二唑基、乙基噁二唑基、甲基噻二唑基、氟苯基噻二唑基、呋喃基噻二唑基、(二甲基甲酰氨基)(甲基)噻唑基、(吡咯烷基CO)噻唑基、苯基三唑基、吡啶基、溴吡啶基、氯吡啶基、(氯)(氟)吡啶基、(氯)(甲基)吡啶基、二氯吡啶基、氟吡啶基、氰基吡啶基、(氰基)(甲基)吡啶基、(氰基)(二甲基)吡啶基、甲氧基吡啶基、(甲基吡咯烷基)吡啶基、苯基吡啶基、甲氧基吡啶基吡啶基、哒嗪基、溴哒嗪基、氯哒嗪基、甲基哒嗪基、甲氧基哒嗪基、甲基硫基哒嗪基、吡咯烷基哒嗪基、吡咯烷酮基哒嗪基、苯基哒嗪基、吡啶基哒嗪基、甲氧基吡啶基哒嗪基、嘧啶基、(溴)(异丙基)嘧啶基、(溴)(二甲基)嘧啶基、(溴)(环丙基)嘧啶基、(溴)(甲氧基)嘧啶基、(溴)(苯基)嘧啶基、(溴)(吡啶基)嘧啶基、氯嘧啶基、(氯)(二甲基)嘧啶基、(甲基)(甲氧基)嘧啶基、甲基嘧啶基、乙基嘧啶基、(甲基)(苯基)嘧啶基、二甲基嘧啶基、丁基嘧啶基、异丙基嘧啶基、环丙基嘧啶基、甲氧基嘧啶基、二甲氧基嘧啶基、异丙氧基嘧啶基、环戊氧基嘧啶基、二氟甲氧基嘧啶基、三氟乙氧基嘧啶基、苯氧基嘧啶基、甲基硫基嘧啶基、苯基嘧啶基、氯苯基嘧啶基、甲基苯基嘧啶基、甲氧基苯基嘧啶基、(苯基)(三唑基)嘧啶基、吡啶基嘧啶基、甲氧基吡啶基嘧啶基、甲氧基嘧啶基嘧啶基、萘基嘧啶基、吡

嗪基、溴吡嗪基、(溴)(甲氧基)吡嗪基、氯吡嗪基、甲基吡嗪基、二甲基吡嗪基、丁基吡嗪基、氰基吡嗪基、甲氧基吡嗪基、异丙氧基吡嗪基、三氟甲基吡嗪基、苯基吡嗪基及二甲基三嗪基。

3. 权利要求 1 的化合物或者其药用盐, 其中 R^1 选自二甲基吡啶并异噁唑基、苯并噁唑基、氯苯并噁唑基、氟苯基苯并噁唑基、乙基苯基苯并噁唑基、二甲基氨基苯基苯并噁唑基、吡啶基苯并噁唑基、苯并噻唑基、乙酰氨基苯并噻唑基、溴苯并噻唑基、氯苯并噻唑基、(氯)(甲基)苯并噻唑基、(氯)(甲氧基)苯并噻唑基、氟苯并噻唑基、二氟苯并噻唑基、氰基苯并噻唑基、甲基苯并噻唑基、二甲基苯并噻唑基、(甲基)(甲氧基)苯并噻唑基、乙基苯并噻唑基、三氟甲基苯并噻唑基、羟基苯并噻唑基、甲氧基苯并噻唑基、乙氧基苯并噻唑基、异丙氧基苯并噻唑基、三氟甲氧基苯并噻唑基、二氟甲氧基苯并噻唑基、二甲氧基苯并噻唑基、吗啉基苯并噻唑基、(吡咯烷基 CO) 苯并噻唑基、甲基磺酰基苯并噻唑基、氯噻唑并吡啶基、二甲基噻唑并吡啶基、苄基氧基噻唑并吡啶基、二氟甲氧基噻唑并吡啶基、苯并三唑基、吲哚酮基、吲唑基、溴吲唑基、氯吲唑基、氟吲唑基、(甲基)(甲氧基)吲唑基、甲氧基吲唑基、三氟甲基吲唑基、三氟甲氧基吲唑基、二氟甲氧基吲唑基、苯并咪唑基、氟苯并咪唑基、甲基苯并咪唑基、(甲基)(甲氧基)苯并咪唑基、甲氧基苯并咪唑基、四氢苯并噻唑基、呋喃并吡啶基、二甲基呋喃并嘧啶基、噻吩并嘧啶基、异丙基噻吩并嘧啶基、二甲基噻吩并嘧啶基、氯三唑并吡啶基、甲基三唑并吡啶基、三氟甲基三唑并吡啶基、甲氧基三唑并吡啶基、三唑并吡嗪基、溴吡咯并三嗪基、二甲基氨基噻唑并嘧啶基、噻唑并吡嗪基、溴噻唑并吡嗪基、甲氧基噻唑并吡嗪基、甲基硫基噻唑并吡嗪基、甲氧基噻唑并嘧啶基、(甲基)(甲氧基)噻唑并嘧啶基、喹啉基、溴喹啉基、氟喹啉基、甲基喹啉基、(甲基)(甲氧基)喹啉基、异喹啉基、溴异喹啉基、二氯异喹啉基、甲基异喹啉基、二甲基异喹啉基、喹喔啉基、氯喹喔啉基、甲基喹喔啉基、甲氧基喹喔啉基、喹唑啉基、溴喹唑啉基、二氮杂萘基、5,6-二氢苯并[h]喹唑啉基、5H-色烯并[4,3-d]嘧啶基、6,7-二氢-5H-环戊并[d]嘧啶基、5,6,7,8-四氢喹唑啉基及 7,8-二氢喹唑啉-5(6H)-酮基。

4. 权利要求 1 的化合物或者其药用盐, 其中 R^1 选自苯基噻唑基、(溴)(苯基)嘧啶基、甲氧基嘧啶基、二氟甲氧基嘧啶基、二氟乙氧基嘧啶基、环戊氧基嘧啶基、(甲基苯基)嘧啶基、(甲氧基苯基)嘧啶基、溴吡嗪基、氯吡嗪基、甲基硫基吡嗪基、甲氧基苯并噻唑基、乙氧基苯并噻唑基、二氟甲氧基苯并噻唑基、噻唑并吡啶酮基、三氟甲基吲唑基、苯并咪唑基、异喹啉基及喹唑啉基。

5. 权利要求 1 的立体异构体或者其药用盐, 所述立体异构体具有式 Ia:



Ia.

6. 权利要求 5 的化合物或者其药用盐, 其中 R^1 选自二甲基异噁唑基、(甲基)(苯基)异噁唑基、甲基吡唑基、二甲基吡唑基、噻吩基吡唑基、甲氧基苯基吡唑基、噻唑基、溴噻唑基、氰基噻唑基、甲基噻唑基、二甲基噻唑基、(甲基)(苯基)噻唑基、异丙基噻唑基、丁基噻唑基、苄基噻唑基、甲氧基苯基甲基噻唑基、苯基噻唑基、氯苯基噻唑基、甲氧基苯基噻唑

基、(甲氧基苯基)(甲基)噻唑基、吡啶基噻唑基、(苯基)(甲基)咪唑基、甲基噁二唑基、乙基噁二唑基、甲基噻二唑基、氟苯基噻二唑基、呋喃基噻二唑基、(二甲基甲酰氨基)(甲基)噻唑基、(吡咯烷基 CO) 噻唑基、苯基三唑基、吡啶基、溴吡啶基、氯吡啶基、(氯)(氟)吡啶基、(氯)(甲基)吡啶基、二氯吡啶基、氟吡啶基、氰基吡啶基、(氰基)(甲基)吡啶基、(氰基)(二甲基)吡啶基、甲氧基吡啶基、(甲基吡咯烷基)吡啶基、苯基吡啶基、甲氧基吡啶基吡啶基、哒嗪基、溴哒嗪基、氯哒嗪基、甲基哒嗪基、甲氧基哒嗪基、甲基硫基哒嗪基、吡咯烷基哒嗪基、吡咯烷酮基哒嗪基、苯基哒嗪基、吡啶基哒嗪基、甲氧基吡啶基哒嗪基、嘧啶基、(溴)(异丙基)嘧啶基、(溴)(二甲基)嘧啶基、(溴)(环丙基)嘧啶基、(溴)(甲氧基)嘧啶基、(溴)(苯基)嘧啶基、(溴)(吡啶基)嘧啶基、氯嘧啶基、(氯)(二甲基)嘧啶基、(甲基)(甲氧基)嘧啶基、甲基嘧啶基、乙基嘧啶基、(甲基)(苯基)嘧啶基、二甲基嘧啶基、丁基嘧啶基、异丙基嘧啶基、环丙基嘧啶基、甲氧基嘧啶基、二甲氧基嘧啶基、异丙氧基嘧啶基、环戊氧基嘧啶基、二氟甲氧基嘧啶基、三氟乙氧基嘧啶基、苯氧基嘧啶基、甲基硫基嘧啶基、苯基嘧啶基、氯苯基嘧啶基、甲基苯基嘧啶基、甲氧基苯基嘧啶基、(苯基)(三唑基)嘧啶基、吡啶基嘧啶基、甲氧基吡啶基嘧啶基、甲氧基嘧啶基嘧啶基、萘基嘧啶基、吡嗪基、溴吡嗪基、(溴)(甲氧基)吡嗪基、氯吡嗪基、甲基吡嗪基、二甲基吡嗪基、丁基吡嗪基、氰基吡嗪基、甲氧基吡嗪基、异丙氧基吡嗪基、三氟甲基吡嗪基、苯基吡嗪基及二甲基三嗪基。

7. 权利要求 5 的化合物或者其药用盐, 其中 R^1 选自二甲基吡啶并异噻唑基、苯并噻唑基、氯苯并噻唑基、氟苯基苯并噻唑基、乙基苯基苯并噻唑基、二甲基氨基苯基苯并噻唑基、吡啶基苯并噻唑基、苯并噻唑基、乙酰氨基苯并噻唑基、溴苯并噻唑基、氯苯并噻唑基、(氯)(甲基)苯并噻唑基、(氯)(甲氧基)苯并噻唑基、氟苯并噻唑基、二氟苯并噻唑基、氰基苯并噻唑基、甲基苯并噻唑基、二甲基苯并噻唑基、(甲基)(甲氧基)苯并噻唑基、乙基苯并噻唑基、三氟甲基苯并噻唑基、羟基苯并噻唑基、甲氧基苯并噻唑基、乙氧基苯并噻唑基、异丙氧基苯并噻唑基、三氟甲氧基苯并噻唑基、二氟甲氧基苯并噻唑基、二甲氧基苯并噻唑基、吗啉基苯并噻唑基、(吡咯烷基 CO) 苯并噻唑基、甲基磺酰基苯并噻唑基、氯噻唑并吡啶基、二甲基噻唑并吡啶基、苄基氧基噻唑并吡啶基、二氟甲氧基噻唑并吡啶基、苯并三唑基、吡啶酮基、吡啶基、溴吡啶基、氯吡啶基、氟吡啶基、(甲基)(甲氧基)吡啶基、甲氧基吡啶基、三氟甲基吡啶基、三氟甲氧基吡啶基、二氟甲氧基吡啶基、苯并咪唑基、氟苯并咪唑基、甲基苯并咪唑基、(甲基)(甲氧基)苯并咪唑基、甲氧基苯并咪唑基、四氢苯并噻唑基、呋喃并吡啶基、二甲基呋喃并嘧啶基、噻吩并嘧啶基、异丙基噻吩并嘧啶基、二甲基噻吩并嘧啶基、氯三唑并吡啶基、甲基三唑并吡啶基、三氟甲基三唑并吡啶基、甲氧基三唑并吡啶基、三唑并吡嗪基、溴吡咯并三嗪基、二甲基氨基噻唑并嘧啶基、噻唑并吡嗪基、溴噻唑并吡嗪基、甲氧基噻唑并吡嗪基、甲基硫基噻唑并吡嗪基、甲氧基噻唑并嘧啶基、(甲基)(甲氧基)噻唑并嘧啶基、喹啉基、溴喹啉基、氟喹啉基、甲基喹啉基、(甲基)(甲氧基)喹啉基、异喹啉基、溴异喹啉基、二氯异喹啉基、甲基异喹啉基、二甲基异喹啉基、喹啉基、氯喹啉基、甲基喹啉基、甲氧基喹啉基、喹啉基、溴喹啉基、二氮杂萘基、5,6-二氢苯并[h]喹啉基、5H-色烯并[4,3-d]嘧啶基、6,7-二氢-5H-环戊并[d]嘧啶基、5,6,7,8-四氢喹啉基及 7,8-二氢喹啉-5(6H)-酮基。

8. 权利要求 5 的化合物或者其药用盐, 其中 R^1 选自苯基噻唑基、(溴)(苯基)嘧啶基、

甲氧基嘧啶基、二氟甲氧基嘧啶基、二氟乙氧基嘧啶基、环戊氧基嘧啶基、(甲基苯基)嘧啶基、(甲氧基苯基)嘧啶基、溴吡嗪基、氯吡嗪基、甲基硫基吡嗪基、甲氧基苯并噻唑基、乙氧基苯并噻唑基、二氟甲氧基苯并噻唑基、噻唑并吡啶酮基、三氟甲基吡啶基、苯并咪唑基、异喹啉基及喹啉基。

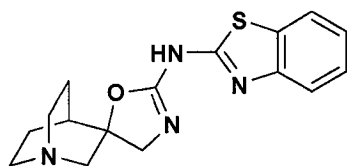
9. 权利要求 5 的化合物或者其药用盐, 其中 R^1 选自噻唑基、吡嗪基、嘧啶基、吡嗪基、苯并噻唑基、噻唑并吡啶基、吡啶基、苯并咪唑基、异喹啉基及喹啉基, 且取代有独立选自下述的 0-3 个取代基: C_{1-4} 烷基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷氧基、 C_{3-7} 环烷氧基、 C_{1-4} 烷基硫基、苯氧基、苄基氧基、卤素、羟基、氰基、 C_{1-4} 烷基磺酰基、 NR^2R^3 、吡咯烷酮基、呋喃基、噻吩基、三唑基、嘧啶基、萘基、 C_{1-4} 烷基酰氨基、 $CONR^2R^3$ 、吡啶基、苯基及苄基, 且其中吡啶基、苯基及苄基取代有独立选自下述的 0-2 个取代基: 卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 卤代烷氧基及 NR^2R^3 。

10. 权利要求 9 的化合物或者其药用盐, 其中 R^1 选自嘧啶基、吡嗪基、噻唑并吡啶基及异喹啉基, 且取代有独立选自下述的 0-3 个取代基: C_{1-4} 烷基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷氧基、 C_{3-7} 环烷氧基、 C_{1-4} 烷基硫基、苯氧基、苄基氧基、卤素、羟基、氰基、 C_{1-4} 烷基磺酰基、 NR^2R^3 、吡咯烷酮基、呋喃基、噻吩基、三唑基、嘧啶基、萘基、 C_{1-4} 烷基酰氨基、 $CONR^2R^3$ 、吡啶基、苯基及苄基, 且其中吡啶基、苯基及苄基取代有独立选自下述的 0-2 个取代基: 卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 卤代烷氧基及 NR^2R^3 。

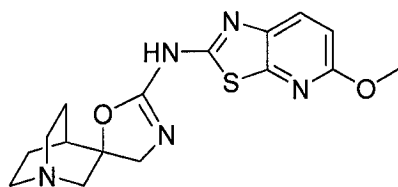
11. 权利要求 10 的化合物或者其药用盐, 其中 R^1 选自异喹啉基, 且取代有独立选自下述的 0-3 个取代基: C_{1-4} 烷基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷氧基、 C_{3-7} 环烷氧基、 C_{1-4} 烷基硫基、苯氧基、苄基氧基、卤素、羟基、氰基、 C_{1-4} 烷基磺酰基、 NR^2R^3 、吡咯烷酮基、呋喃基、噻吩基、三唑基、嘧啶基、萘基、 C_{1-4} 烷基酰氨基、 $CONR^2R^3$ 、吡啶基、苯基及苄基, 且其中吡啶基、苯基及苄基取代有独立选自下述的 0-2 个取代基: 卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 卤代烷氧基及 NR^2R^3 。

12. 选自下述的化合物或者其药用盐:

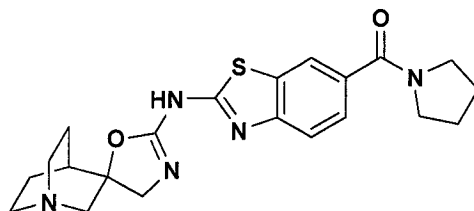
1



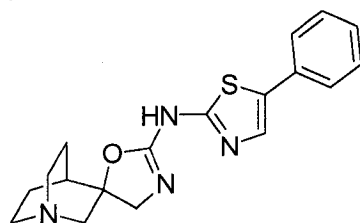
2



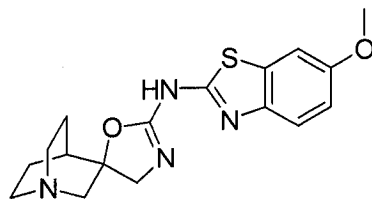
3



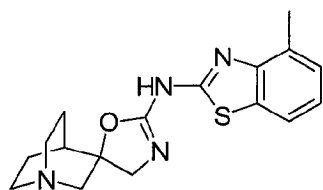
4



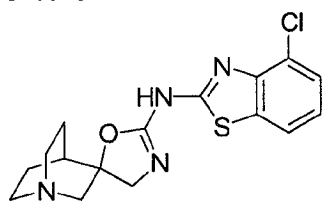
5



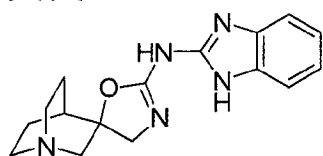
6



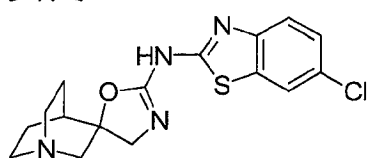
7



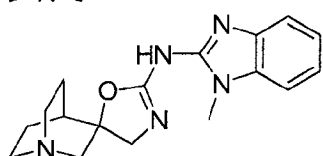
8



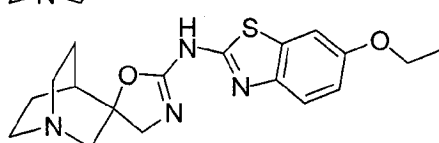
9



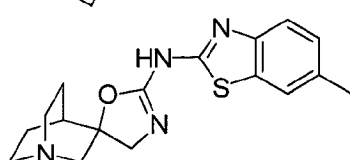
10



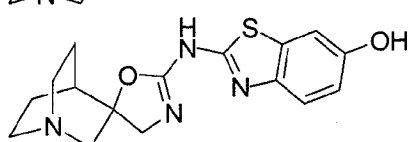
11



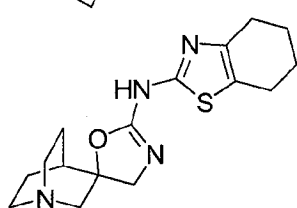
12



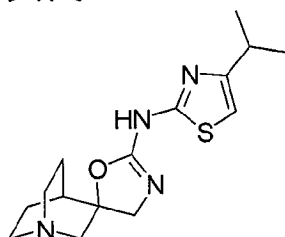
13



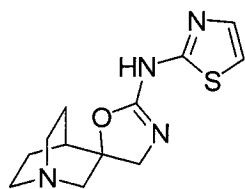
14



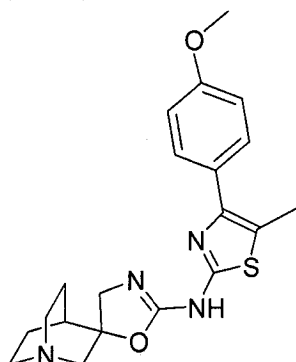
15



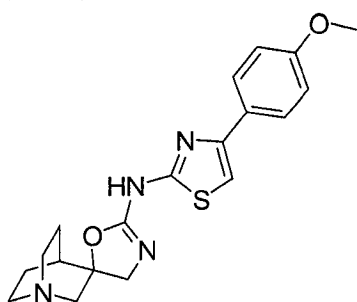
16



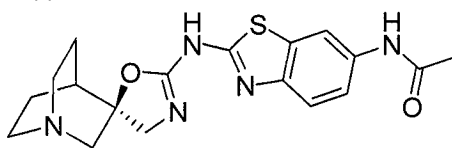
17



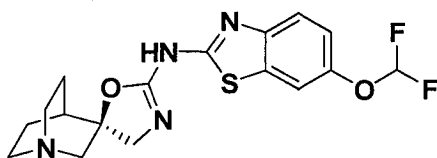
20



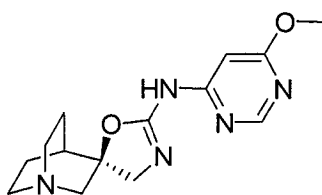
21



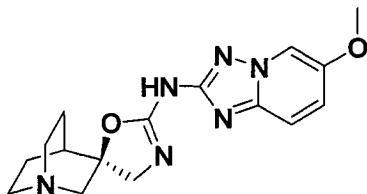
22



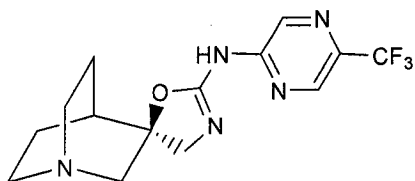
23



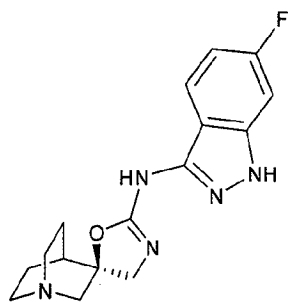
24



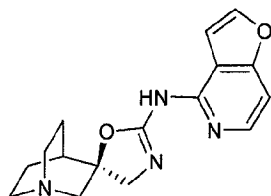
25



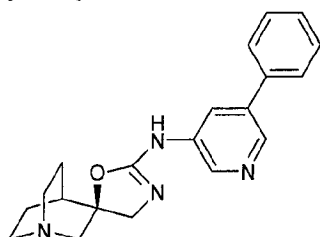
26



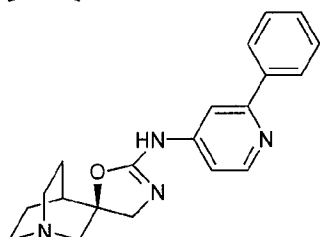
27



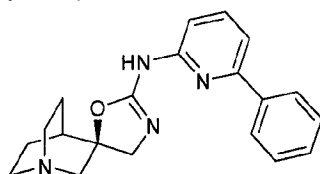
28



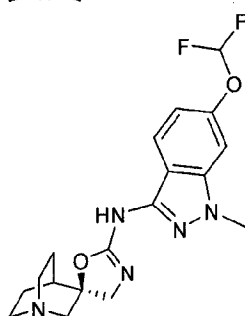
29



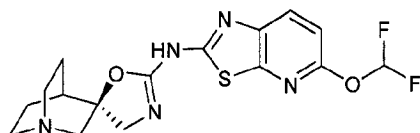
30



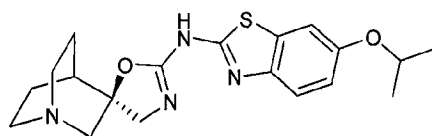
31



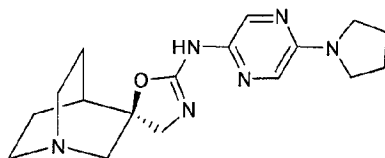
32



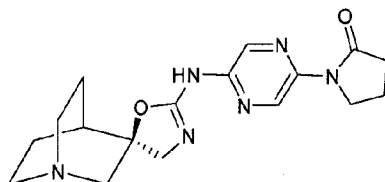
33



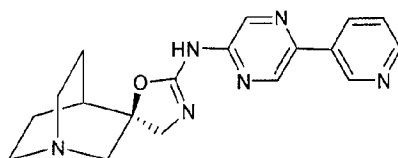
34



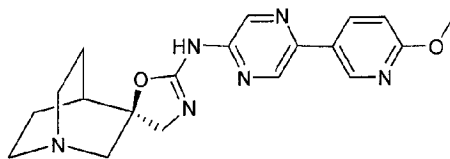
35



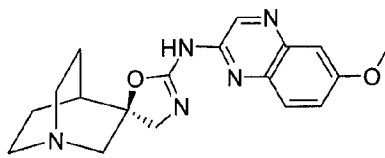
36



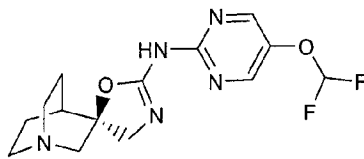
37



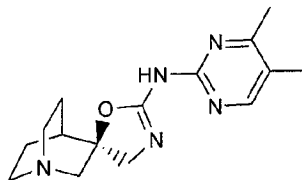
38



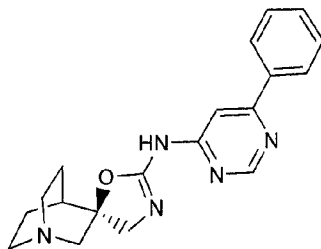
39



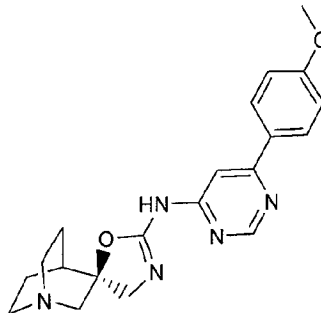
40



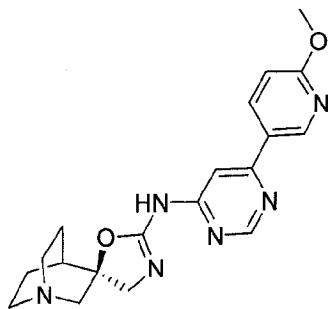
41



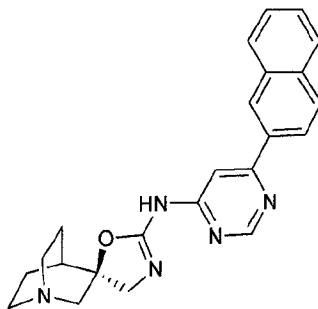
42



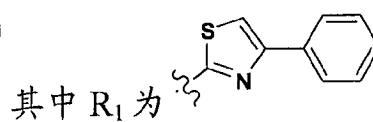
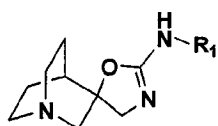
43



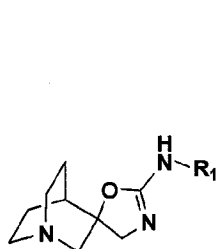
44



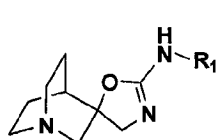
45

其中 R_1 为

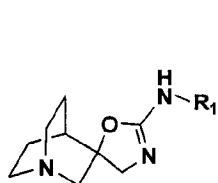
46

其中 R_1 为

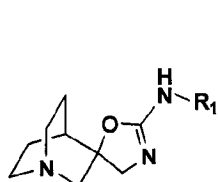
47

其中 R_1 为

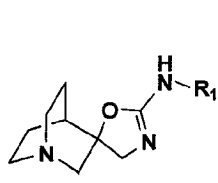
48

其中 R_1 为

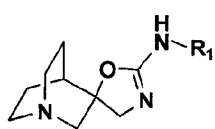
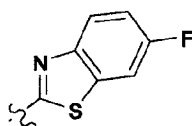
49

其中 R_1 为

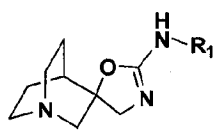
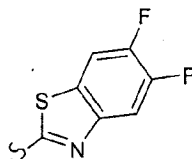
50

其中 R_1 为

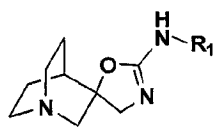
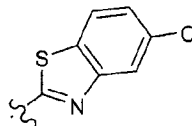
51

其中 R₁ 为

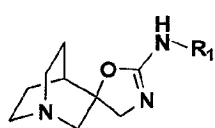
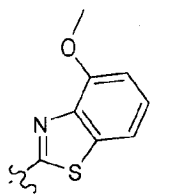
52

其中 R₁ 为

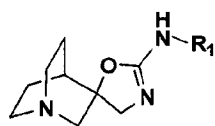
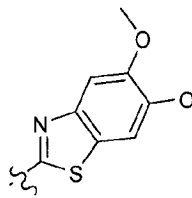
53

其中 R₁ 为

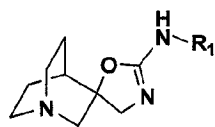
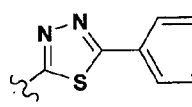
54

其中 R₁ 为

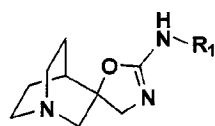
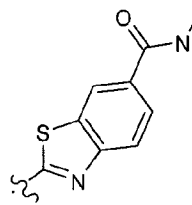
55

其中 R₁ 为

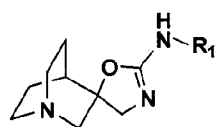
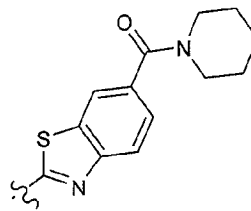
56

其中 R₁ 为

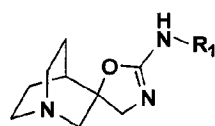
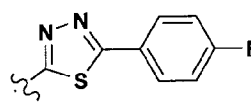
57

其中 R₁ 为

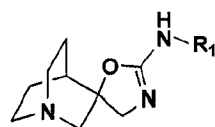
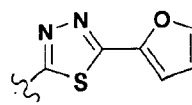
58

其中 R₁ 为

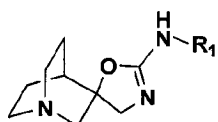
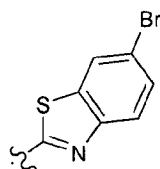
59

其中 R₁ 为

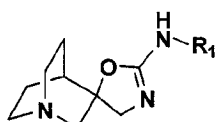
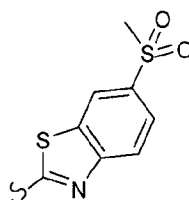
60

其中 R₁ 为

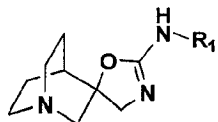
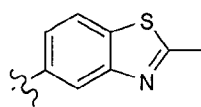
61

其中 R₁ 为

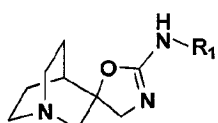
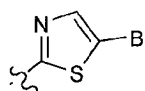
62

其中 R₁ 为

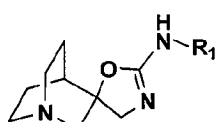
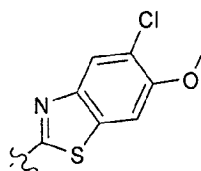
63

其中 R₁ 为

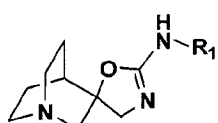
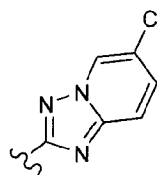
64

其中 R₁ 为

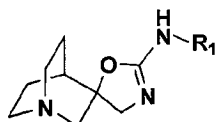
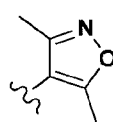
65

其中 R₁ 为

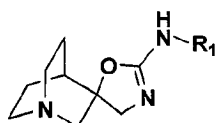
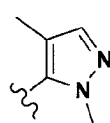
66

其中 R₁ 为

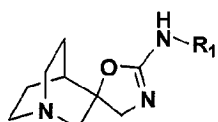
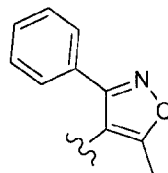
67

其中 R₁ 为

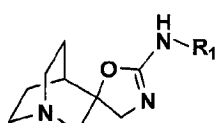
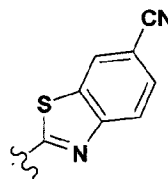
68

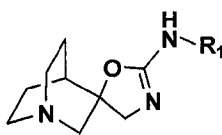
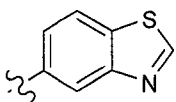
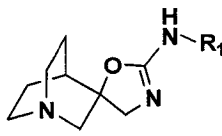
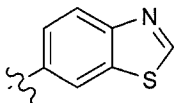
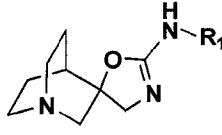
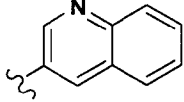
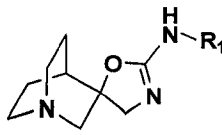
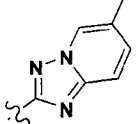
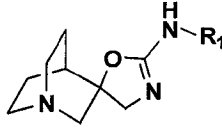
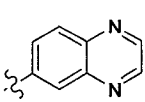
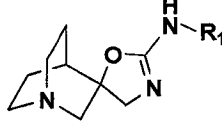
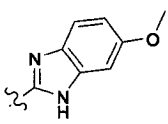
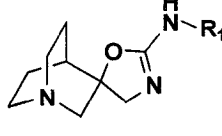
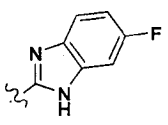
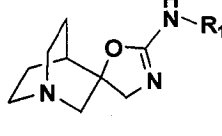
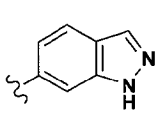
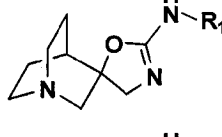
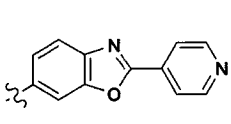
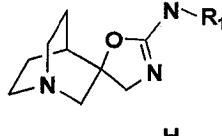
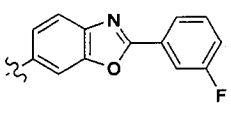
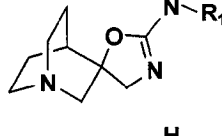
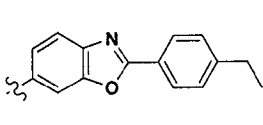
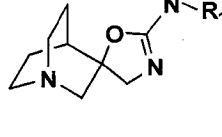
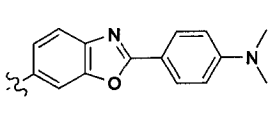
其中 R₁ 为

69

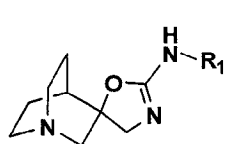
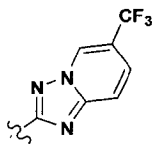
其中 R₁ 为

70

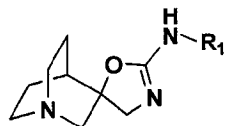
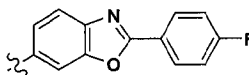
其中 R₁ 为

- 71  其中 R₁ 为 
- 72  其中 R₁ 为 
- 73  其中 R₁ 为 
- 74  其中 R₁ 为 
- 75  其中 R₁ 为 
- 76  其中 R₁ 为 
- 77  其中 R₁ 为 
- 78  其中 R₁ 为 
- 79  其中 R₁ 为 
- 80  其中 R₁ 为 
- 81  其中 R₁ 为 
- 82  其中 R₁ 为 

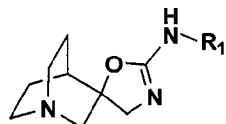
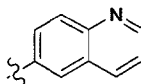
83

其中 R₁ 为

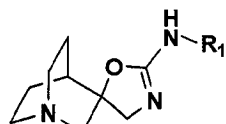
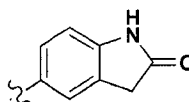
84

其中 R₁ 为

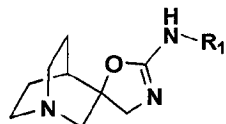
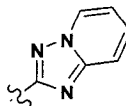
85

其中 R₁ 为

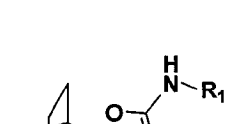
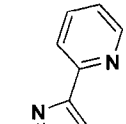
86

其中 R₁ 为

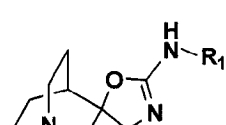
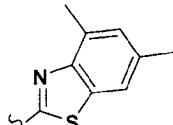
87

其中 R₁ 为

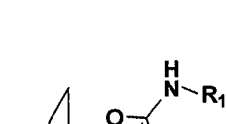
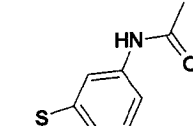
88

其中 R₁ 为

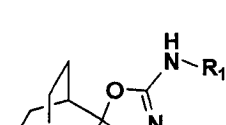
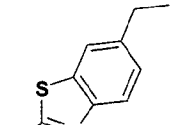
89

其中 R₁ 为

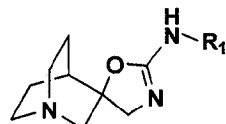
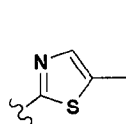
90

其中 R₁ 为

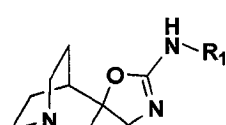
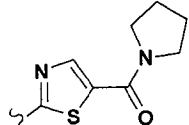
91

其中 R₁ 为

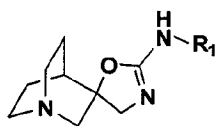
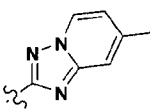
92

其中 R₁ 为

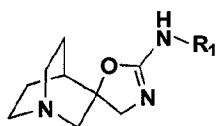
93

其中 R₁ 为

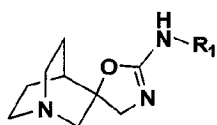
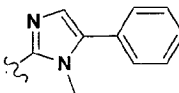
94

其中 R₁ 为

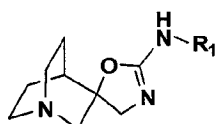
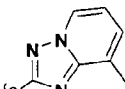
95

其中 R₁ 为

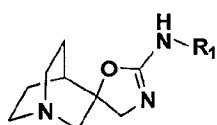
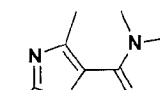
96

其中 R₁ 为

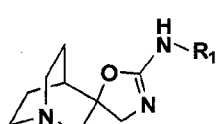
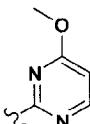
97

其中 R₁ 为

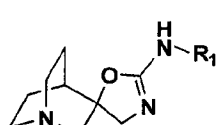
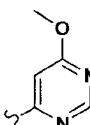
98

其中 R₁ 为

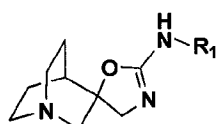
99

其中 R₁ 为

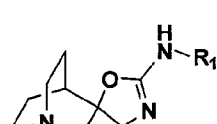
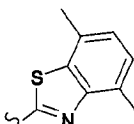
100

其中 R₁ 为

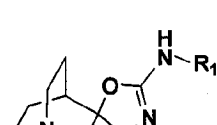
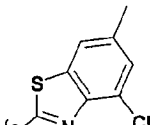
101

其中 R₁ 为

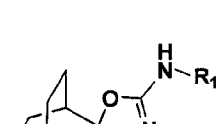
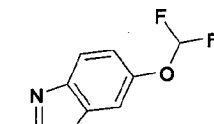
102

其中 R₁ 为

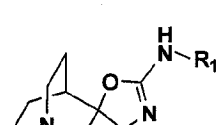
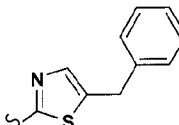
103

其中 R₁ 为

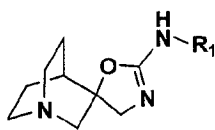
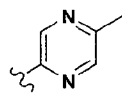
104

其中 R₁ 为

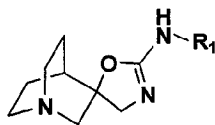
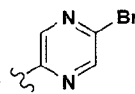
105

其中 R₁ 为

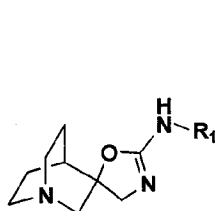
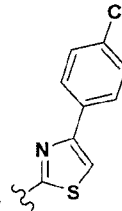
106

其中 R₁ 为

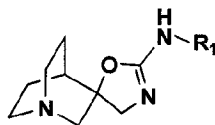
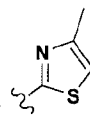
107

其中 R₁ 为

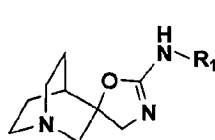
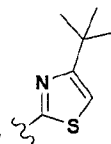
108

其中 R₁ 为

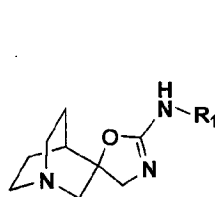
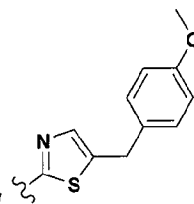
109

其中 R₁ 为

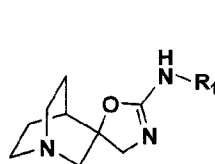
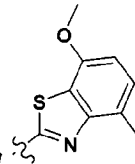
110

其中 R₁ 为

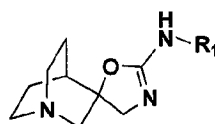
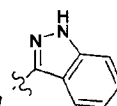
111

其中 R₁ 为

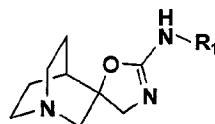
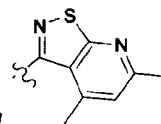
112

其中 R₁ 为

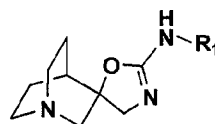
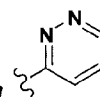
113

其中 R₁ 为

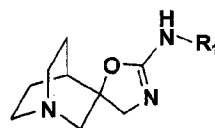
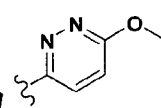
114

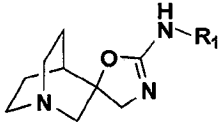
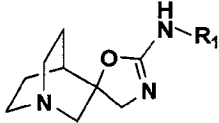
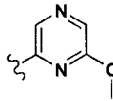
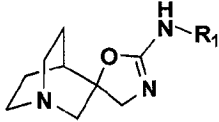
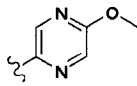
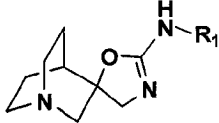
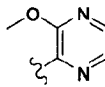
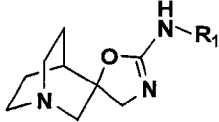
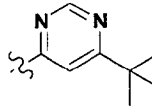
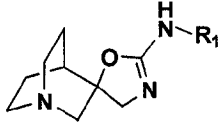
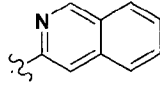
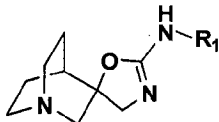
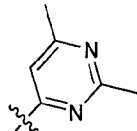
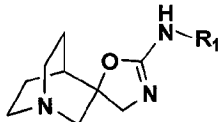
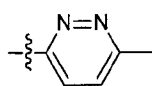
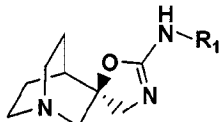
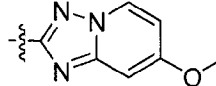
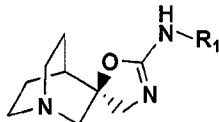
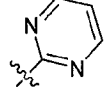
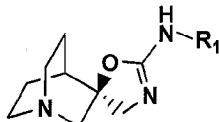
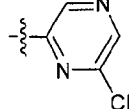
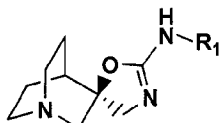
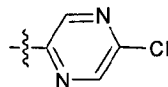
其中 R₁ 为

115

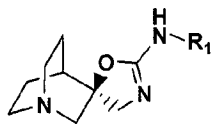
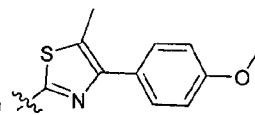
其中 R₁ 为

116

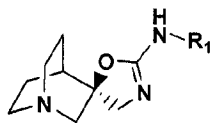
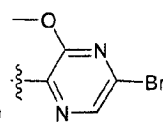
其中 R₁ 为

- 117  其中 R₁ 为 
- 118  其中 R₁ 为 
- 119  其中 R₁ 为 
- 120  其中 R₁ 为 
- 121  其中 R₁ 为 
- 122  其中 R₁ 为 
- 123  其中 R₁ 为 
- 124  其中 R₁ 为 
- 125  其中 R₁ 为 
- 126  其中 R₁ 为 
- 127  其中 R₁ 为 
- 128  其中 R₁ 为 

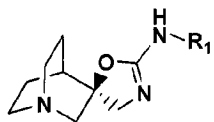
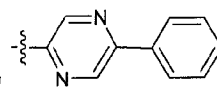
129

其中 R₁ 为

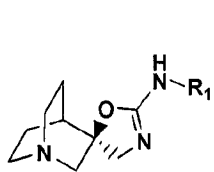
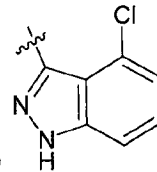
130

其中 R₁ 为

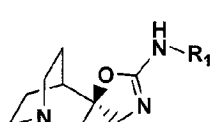
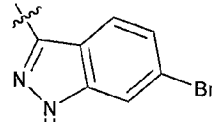
131

其中 R₁ 为

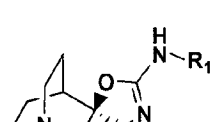
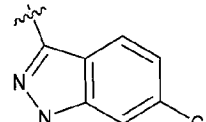
132

其中 R₁ 为

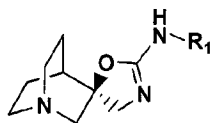
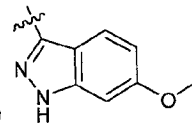
133

其中 R₁ 为

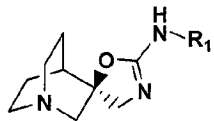
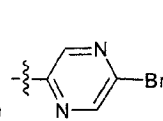
134

其中 R₁ 为

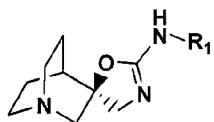
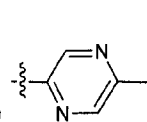
135

其中 R₁ 为

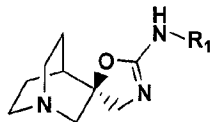
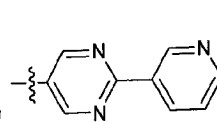
136

其中 R₁ 为

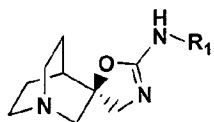
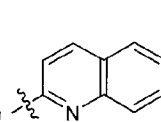
137

其中 R₁ 为

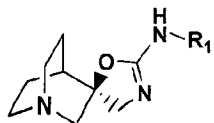
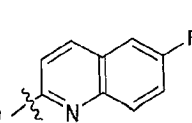
138

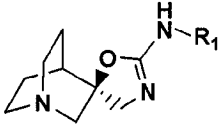
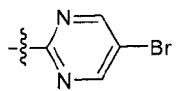
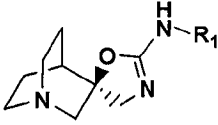
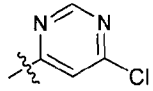
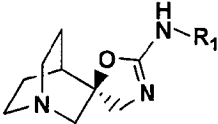
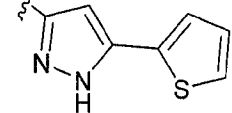
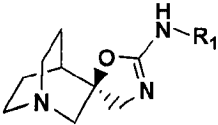
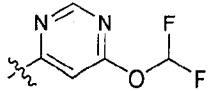
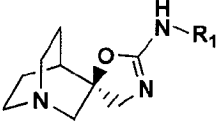
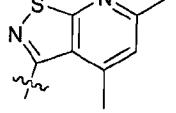
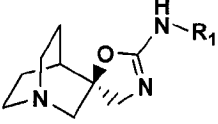
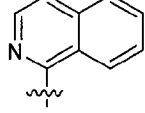
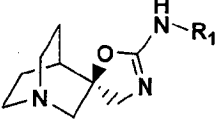
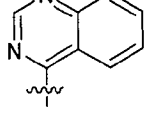
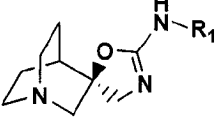
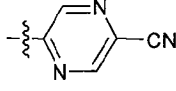
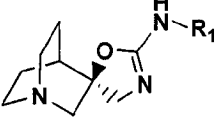
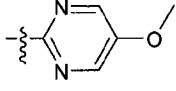
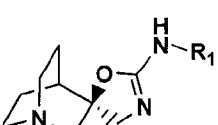
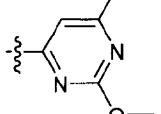
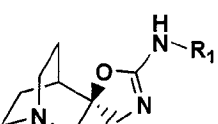
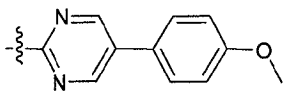
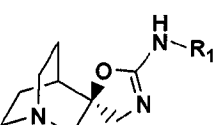
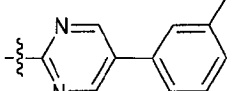
其中 R₁ 为

139

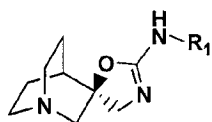
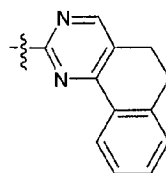
其中 R₁ 为

140

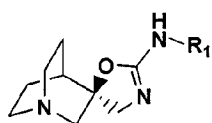
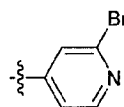
其中 R₁ 为

- 141  其中 R₁ 为 
- 142  其中 R₁ 为 
- 143  其中 R₁ 为 
- 144  其中 R₁ 为 
- 145  其中 R₁ 为 
- 146  其中 R₁ 为 
- 147  其中 R₁ 为 
- 148  其中 R₁ 为 
- 149  其中 R₁ 为 
- 150  其中 R₁ 为 
- 151  其中 R₁ 为 
- 152  其中 R₁ 为 

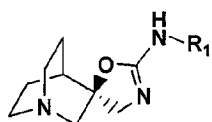
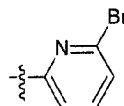
153

其中 R₁ 为

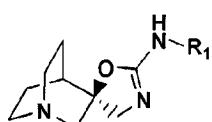
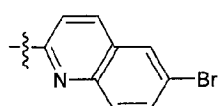
154

其中 R₁ 为

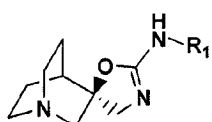
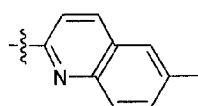
155

其中 R₁ 为

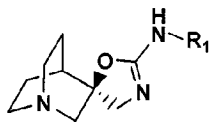
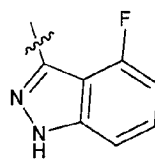
156

其中 R₁ 为

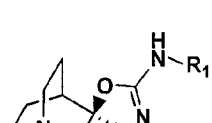
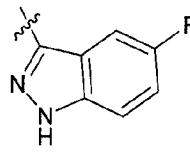
157

其中 R₁ 为

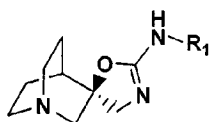
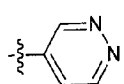
158

其中 R₁ 为

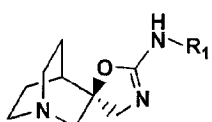
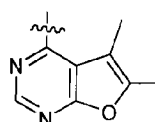
159

其中 R₁ 为

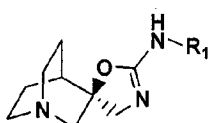
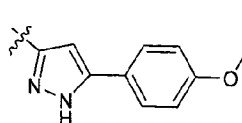
160

其中 R₁ 为

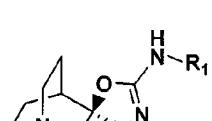
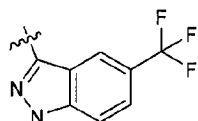
161

其中 R₁ 为

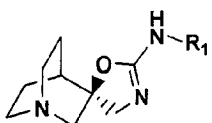
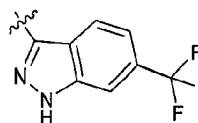
162

其中 R₁ 为

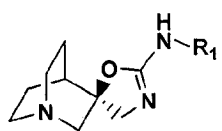
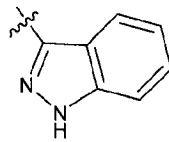
163

其中 R₁ 为

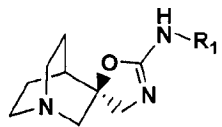
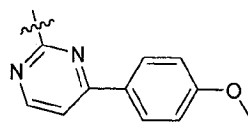
164

其中 R₁ 为

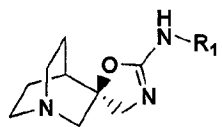
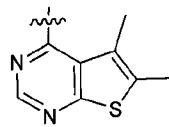
165

其中 R₁ 为

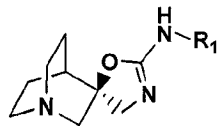
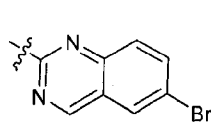
166

其中 R₁ 为

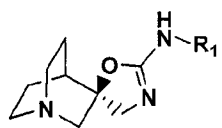
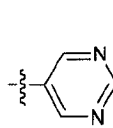
167

其中 R₁ 为

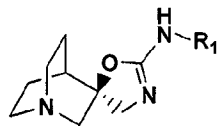
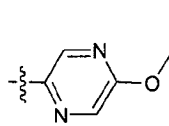
168

其中 R₁ 为

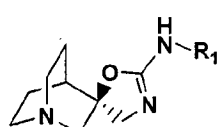
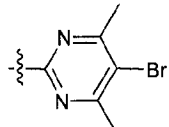
169

其中 R₁ 为

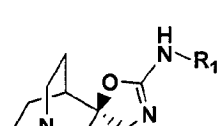
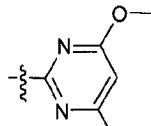
170

其中 R₁ 为

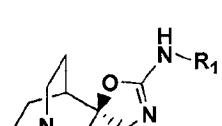
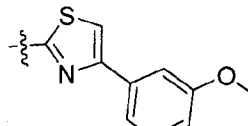
171

其中 R₁ 为

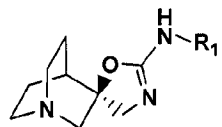
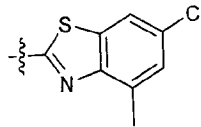
172

其中 R₁ 为

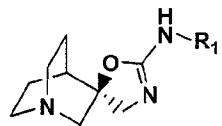
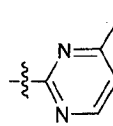
173

其中 R₁ 为

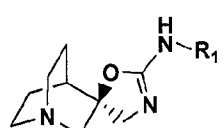
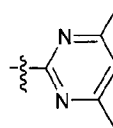
174

其中 R₁ 为

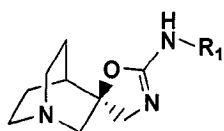
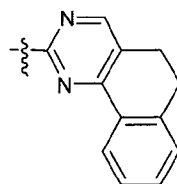
175

其中 R₁ 为

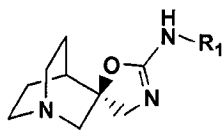
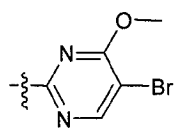
176

其中 R₁ 为

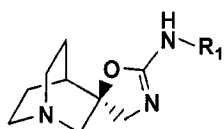
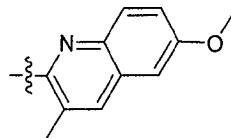
177

其中 R₁ 为

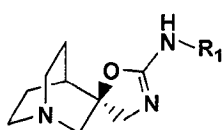
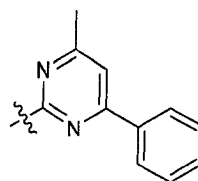
178

其中 R₁ 为

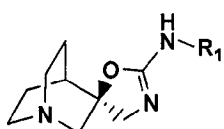
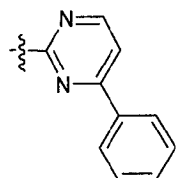
179

其中 R₁ 为

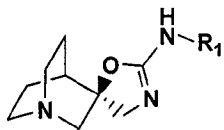
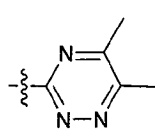
180

其中 R₁ 为

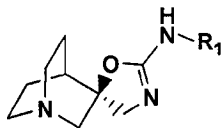
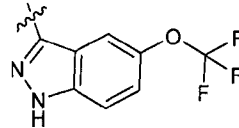
181

其中 R₁ 为

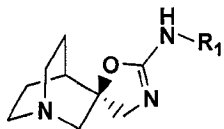
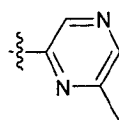
182

其中 R₁ 为

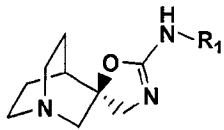
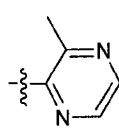
183

其中 R₁ 为

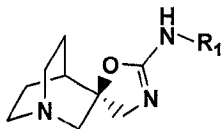
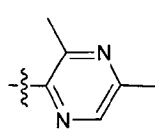
184

其中 R₁ 为

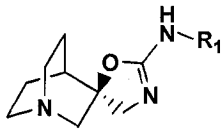
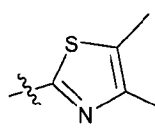
185

其中 R₁ 为

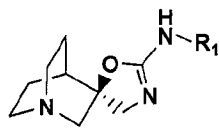
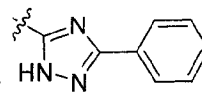
186

其中 R₁ 为

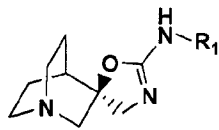
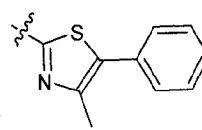
187

其中 R₁ 为

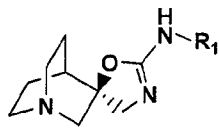
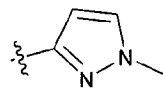
188

其中 R₁ 为

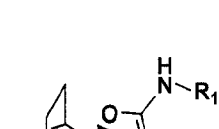
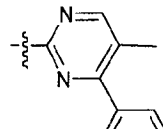
189

其中 R₁ 为

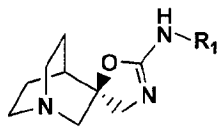
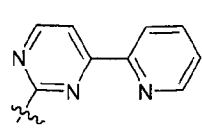
190

其中 R₁ 为

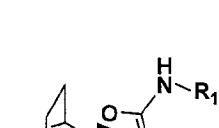
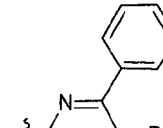
191

其中 R₁ 为

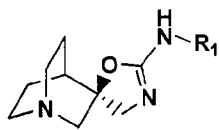
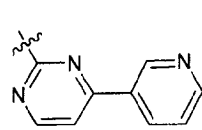
192

其中 R₁ 为

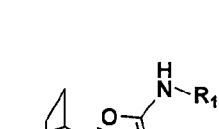
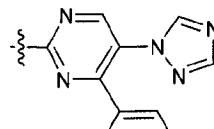
193

其中 R₁ 为

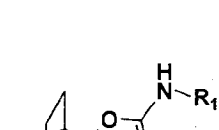
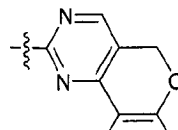
194

其中 R₁ 为

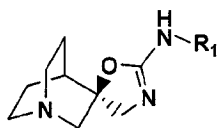
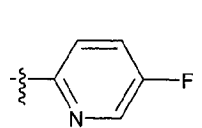
195

其中 R₁ 为

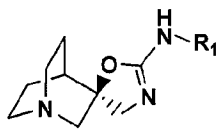
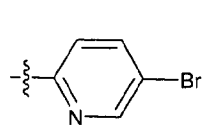
196

其中 R₁ 为

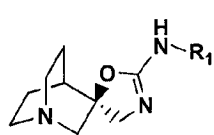
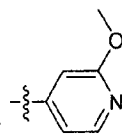
197

其中 R₁ 为

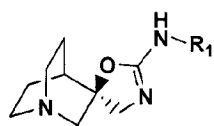
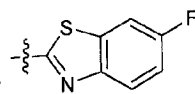
198

其中 R₁ 为

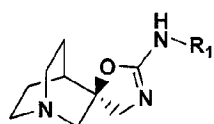
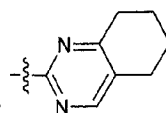
199

其中 R₁ 为

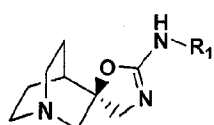
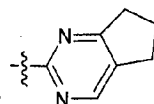
200

其中 R₁ 为

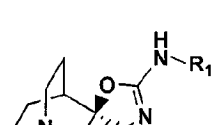
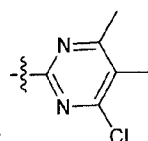
201

其中 R₁ 为

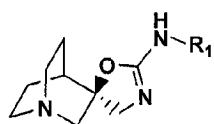
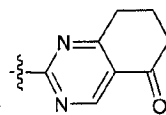
202

其中 R₁ 为

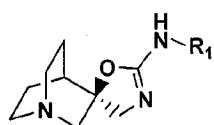
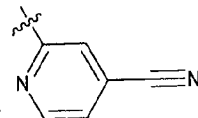
203

其中 R₁ 为

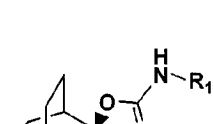
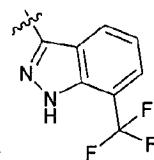
204

其中 R₁ 为

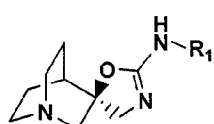
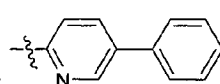
205

其中 R₁ 为

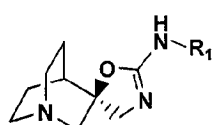
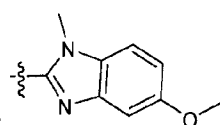
206

其中 R₁ 为

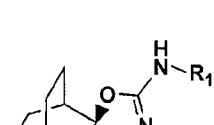
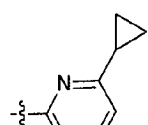
207

其中 R₁ 为

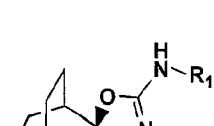
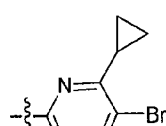
208

其中 R₁ 为

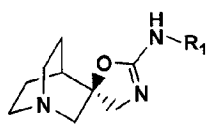
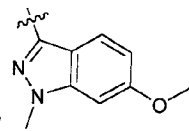
209

其中 R₁ 为

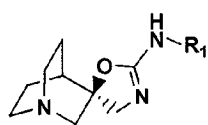
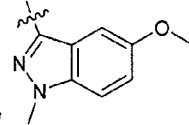
210

其中 R₁ 为

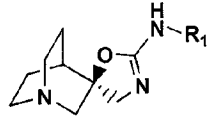
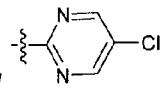
211

其中 R₁ 为

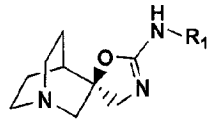
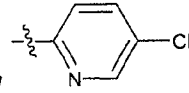
212

其中 R₁ 为

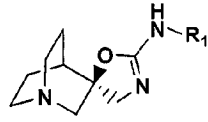
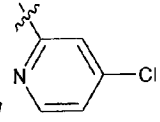
213

其中 R₁ 为

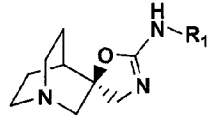
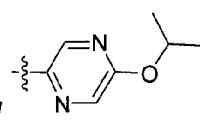
214

其中 R₁ 为

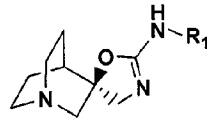
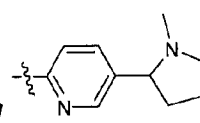
215

其中 R₁ 为

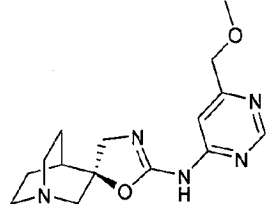
216

其中 R₁ 为

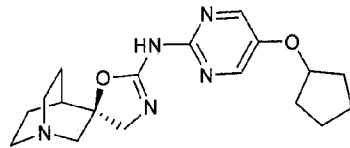
217

其中 R₁ 为

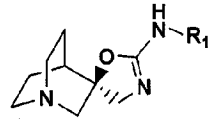
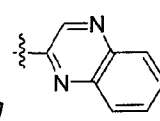
218



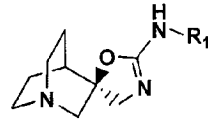
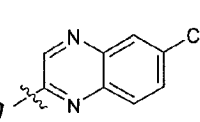
219



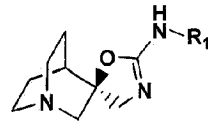
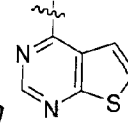
220

其中 R₁ 为

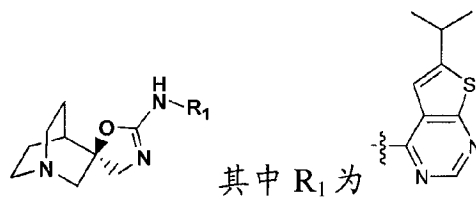
221

其中 R₁ 为

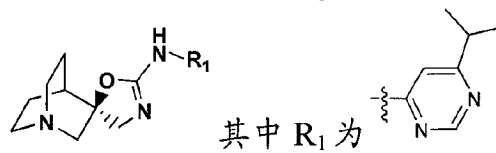
222

其中 R₁ 为

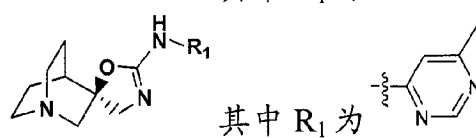
223



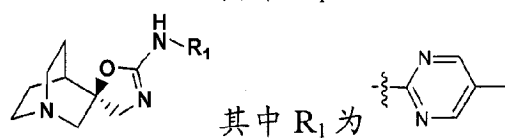
224



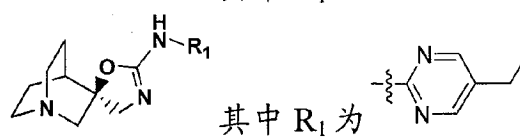
225



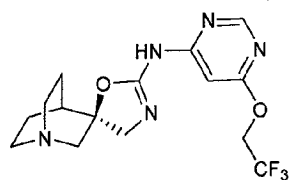
226



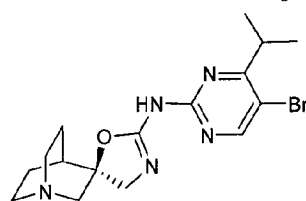
227



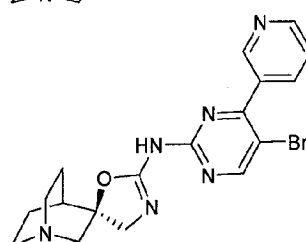
228



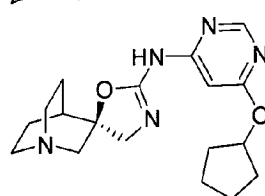
229



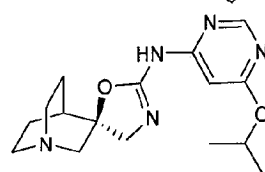
230



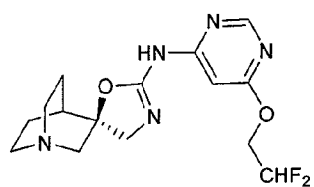
231



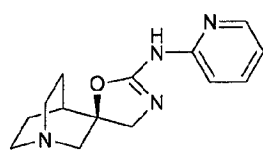
232



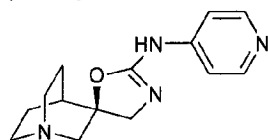
233



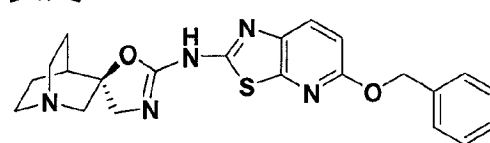
234



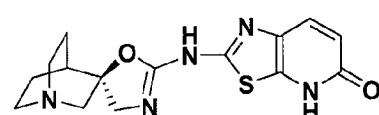
235



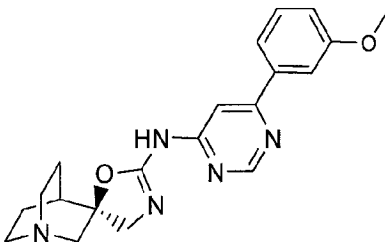
236



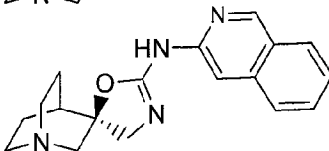
237



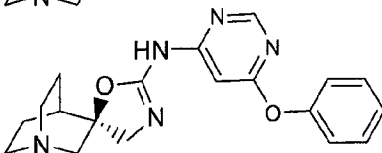
238



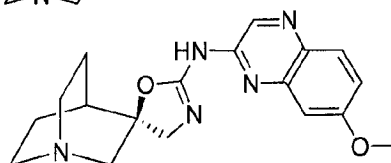
239



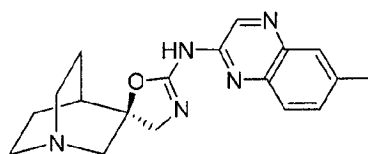
240



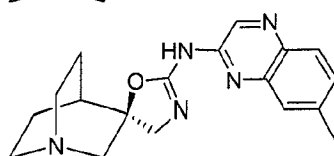
241



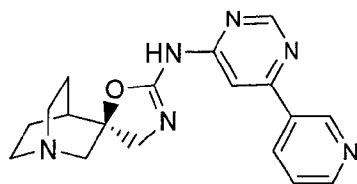
242



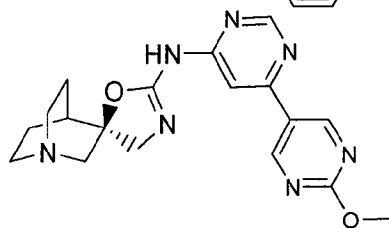
243



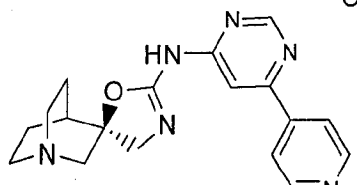
244



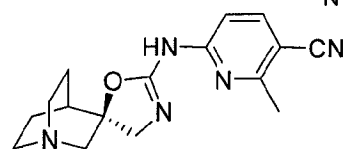
245



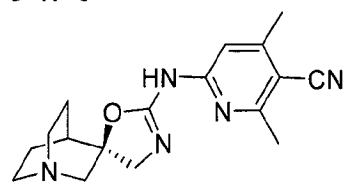
246



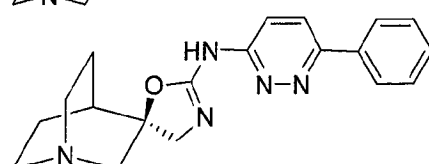
247



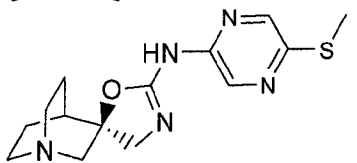
248



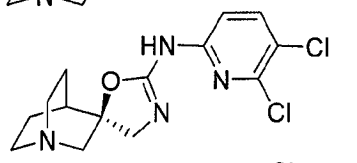
249



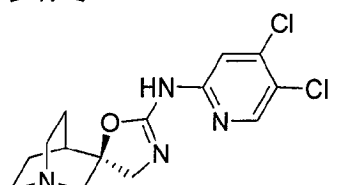
250



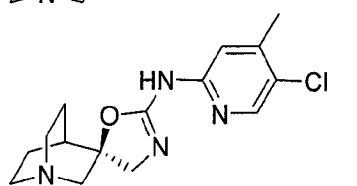
251



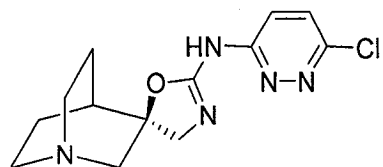
252



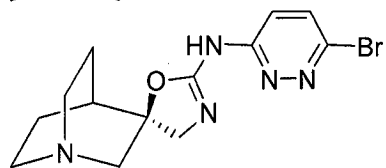
253



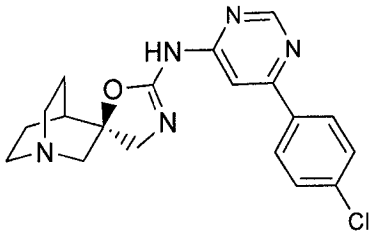
254



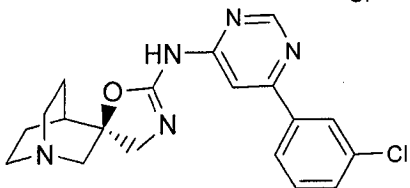
255



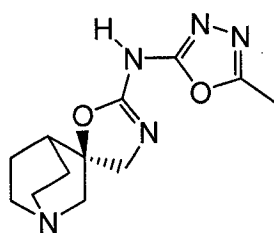
256



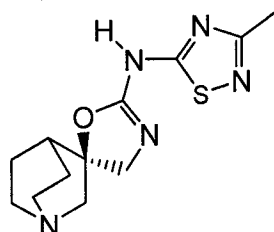
257



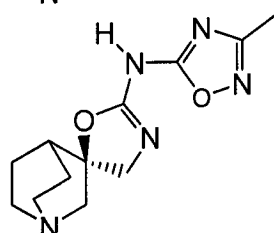
258



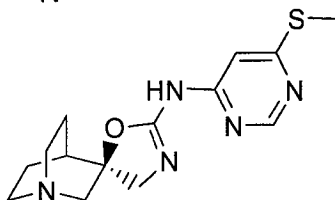
259



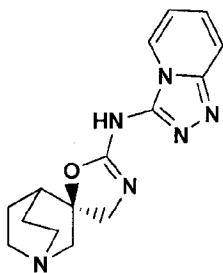
260



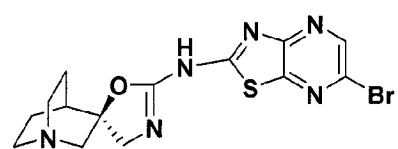
261



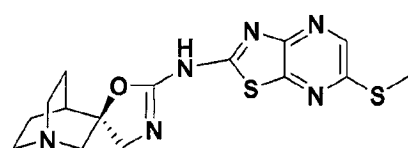
262



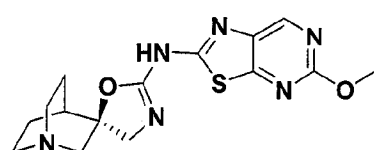
263



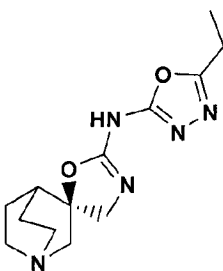
264



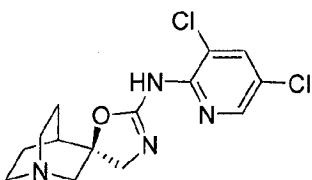
265



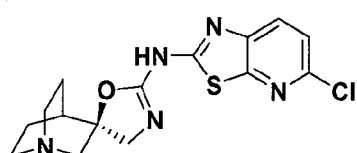
266



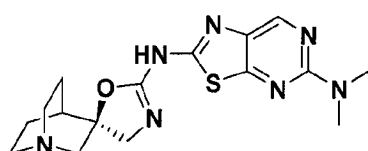
267



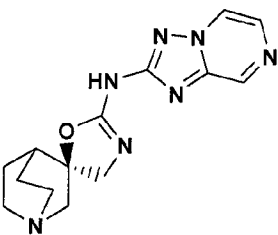
268



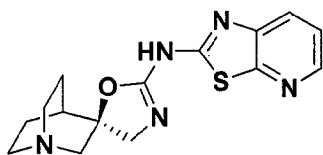
269



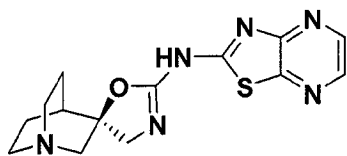
270



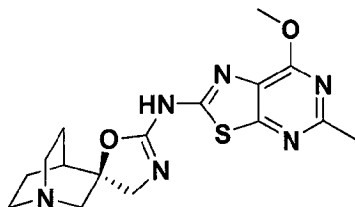
271



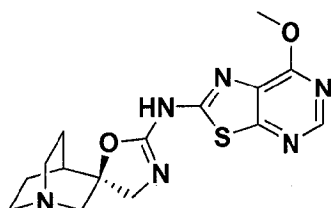
272



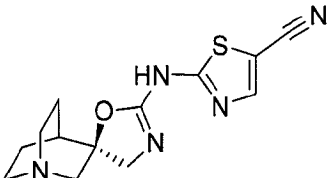
273



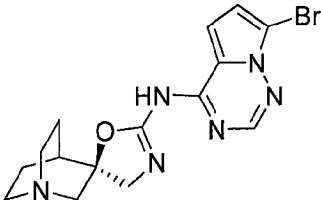
274



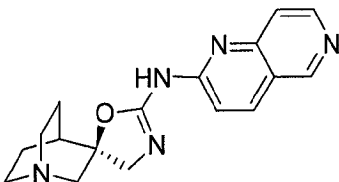
275



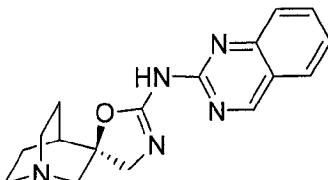
276



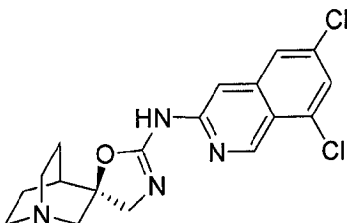
277



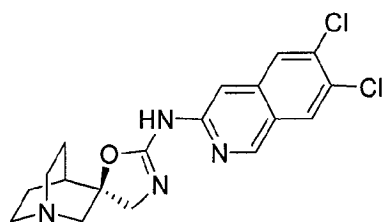
278



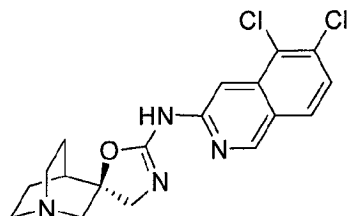
279



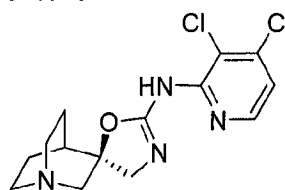
280



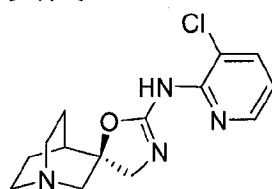
281



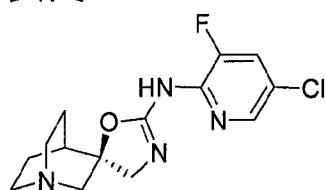
282



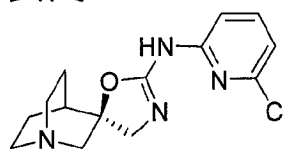
283



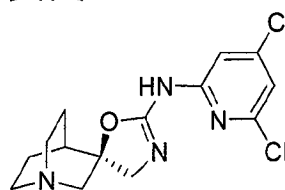
284



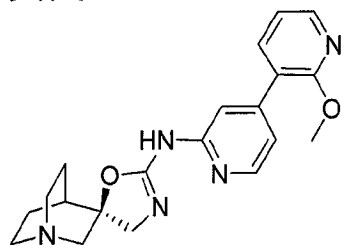
285



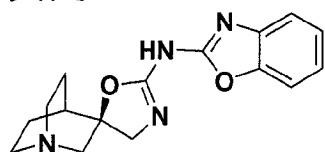
286

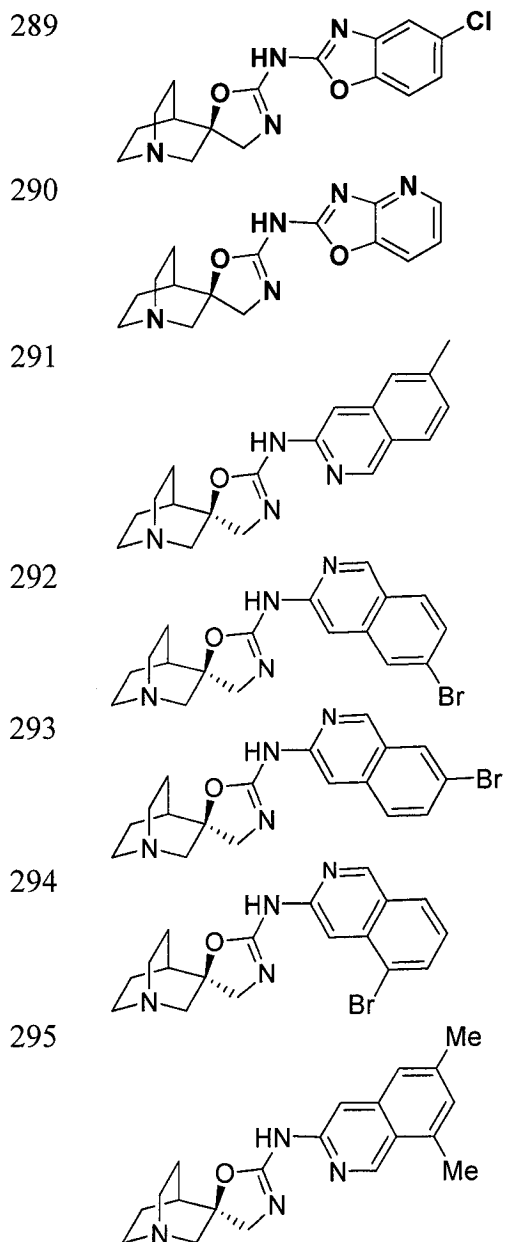


287



288





13. 一种药物组合物,其包含治疗有效量的权利要求 1 的化合物或者其药用盐及药用载体。

14. 权利要求 1 的化合物在制备用于治疗精神分裂症或者阿尔茨海默病的药物中的用途。

作为 α -7 烟碱乙酰胆碱受体配体的奎宁环化合物

[0001] 对相关申请的交叉参考

[0002] 本专利申请要求于 2009 年 4 月 14 日提交的美国非临时专利申请 12/423, 299 和于 2008 年 4 月 23 日提交的美国临时专利申请 61/047, 211 的优先权。

技术领域

[0003] 本公开主要涉及式 I 的化合物, 包括其盐, 及使用所述化合物的组合物及方法。所述化合物为烟碱 α 7 受体的配体且可用于治疗各种中枢神经系统病症, 尤其是情感障碍及神经变性病症。

背景技术

[0004] 精神分裂症为严重的精神病症, 影响约 1% 的人口。其进行性病程导致精神及社会功能的严重损伤且通常导致其它病理学的发展。易感性通常在家族中传递, 同时认为遗传因素与环境因素均很重要。该疾病的直接及间接费用经估算仅美国每年就有数百亿美元。

[0005] 精神分裂症患者具有高自杀风险 (约 10% 寿命风险)。其所有原因死亡率增加 2.5 倍, 导致期望寿命降低 20%。疾病发作可导致一连串增加各种病状风险且因此增加死亡风险的不健康生活方式因素及行为。

[0006] 精神分裂症最通常在青年晚期或者成年早期发作, 且在整个生命过程中反复发作。该疾病的特征在于以下三个独特症状域的表现: 阳性、阴性及认知。精神病或者阳性症状包括错觉、幻觉、思想障碍及妄想。阴性症状包括消极情感、社交退缩及快感缺乏。认知功能障碍包括注意力、工作记忆力及执行功能缺乏。然而, 精神分裂症的病理生理学尚不十分明晰, 大多数专家认为其为生物因素、遗传因素及环境因素发挥作用的多因素病症。大多数目前疗法靶向多巴胺能系统 (dopaminergic system) 且已导致过量多巴胺能神经传递为至少一些精神分裂症方面的基础的提议。该理论得到增加多巴胺水平的药物引起与该疾病的阳性症状类似的精神病的研究结果的进一步支持。而且, 精神分裂症患者的脑的死后分析表明 D2 多巴胺受体的数目增加。虽然已在过去的十年里引入对若干其它神经递质受体具有活性的称为非典型抗精神病药的更新颖的抗精神病药, 但所述药物仍共有针对 D2 多巴胺受体的功效。所有目前使用的药物也具有严重的限制性。虽然在大部分患者中阳性症状通常减少, 但这些药物几乎不减轻常见且通常最能使人衰弱的阴性症状及认知缺乏。另外, 抗精神病药具有许多不想要的且具限制性的副作用。

[0007] 烟碱为对认知功能产生积极效应的极少数药物。许多精神分裂症患者吸烟; 患者中的吸烟比率为普通人口的比率的 2-4 倍, 且多达 90% 的已送进专门机构的精神分裂症患者吸烟。该吸烟习惯已成为自疗形式的特征。

[0008] 阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease) 为进行性神经变性病症, 导致认知功能全面丧失。发病率随年龄而增加, 达到估算 25-50% 的所有超过 85 岁的个体患有不同程度的痴呆的程度。阿尔茨海默病的诊断暗示剩余寿命期望值与正常成年人相比减少一半。

[0009] 阿尔茨海默病的临床病征为进行性认知退化, 执行日常生活的活动的的能力降低及

神经精神病学症状或者行为变化。在该疾病晚期阶段,肌肉组织及活动性的退化可导致不能自己进食,且最终导致患者变得卧床不起。语言变得严重混乱,且然后完全丧失。患者不能独立地执行甚至简单的任务且需要长期照顾。机构照顾费用构成疾病费用的几乎 70%。因此,迫切需要增强认知功能且延迟送进专门机构的疗法。

[0010] 烟碱乙酰胆碱受体 (nAChR) 为广泛表达于整个中枢及周围神经系统中的五聚体配体门控离子通道。这些通道为快速脱敏的钙通道,当开放时会增加细胞内 Ca^{++} 离子浓度。虽然存在 12 种个别受体,但脑中最丰富的烟碱受体为 $\alpha 4\beta 2$ 及 $\alpha 7$ 。已鉴别 $\alpha 4\beta 2$ 复合体为“高亲和力”烟碱位点。同源五聚体 $\alpha 7$ 受体选择性结合天然产物 α -银环蛇毒,此允许其相对容易的定位及量测。 $\alpha 7$ 受体主要表达在皮质、海马及皮质下大脑边缘区中,且通常存在于突触前。 $\alpha 7$ nAChR 在涉及学习及记忆的区域中的定位已导致使用基因剔除小鼠与药理学操作的研究。其参与感觉门控、记忆及神经元可塑性。选择性结合 $\alpha 7$ 受体的化合物已显示可改善正常及老年动物的学习及记忆功能,逆转东莨菪碱诱导的记忆力缺乏,逆转药理学诱导的门控缺陷,且具有一些抗焦虑性质。也已显示 $\alpha 7$ 受体经迷走神经涉及炎症的减轻。

[0011] 若干研究中已显示阿尔茨海默病伴随有皮质及海马中烟碱受体的减少。已报导烟碱注射或者烟碱皮肤贴片显著改善阿尔茨海默病患者的注意力、记忆力及学习力。虽然阿尔茨海默病病程期间存在进行性烟碱受体丧失,但与较丰富的 $\alpha 4$ 受体相比, $\alpha 7$ 神经元相对贫乏。最近,已显示当给药长达 8 周时,给予选择性烟碱 $\alpha 7$ 激动剂增强阿尔茨海默病患者的认知功能。

[0012] 以下参考文献提供烟碱受体系统及 $\alpha 7$ 受体及配体的全面回顾:Picciotto 及 Zoli, J. Neurobio. (2002) 53 :641-655 ;Brening 等人, Ann. Reports in Med. Chem. (2005) 40 :3-16 ;Dani 及 Bertrand, Ann. Rev. Pharm. Tox. (2007) 47 :699-729 ;Olinicy 及 Stevens, Biochem. Pharmacol. (2007) 74 :1192-1201 ;Broad 等人, Drugs Future (2007) 32 (2) :161-70 ;de Jonge 及 Ulloa, Brit. J. Pharmacol. (2007) 151 :915-929 ;Romanelli 等人, ChemMedChem (2007) 2 (6) :746-767。

[0013] 已公开烟碱 $\alpha 7$ 受体的配体。参见 EP 452, 101、EP 337, 547、W02003/092580、W02004/000, 469、美国专利申请公开 2007004715 及 C. J. Swain 等人, J. Med. Chem. (1992) 35 :1019-1031。

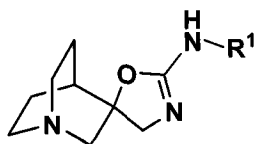
[0014] 本发明提供技术优势,例如化合物为新颖的且有效抵抗丙型肝炎。另外,化合物提供药物用途优势,例如在其作用机制、结合、抑制功效、靶标选择性、溶解性、安全性分布或者生物利用度中的一个或者多个方面。

发明内容

[0015] 本发明涵盖式 I 的化合物,包括药用盐,及使用这些化合物的组合物及治疗方法。所述化合物可用于治疗各种中枢神经系统病症。

[0016] 本发明的一个方面为式 I 的化合物或者其立体异构体或者其药用盐:

[0017]



I

[0018] 其中

[0019] R^1 选自异噁唑基、吡唑基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、噁二唑基、噻二唑基、三唑基、吡啶基、吡嗪基、哒嗪基、嘧啶基、三嗪基、喹啉基、异喹啉基、喹喔啉基、喹唑啉基、二氮杂萘基、吲唑基、吲哚基、2-吲哚酮基、苯并异噁唑基、苯并异噻唑基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并咪唑基、呋喃并吡啶基、噻吩并吡啶基、噻吩并嘧啶基、异噻唑并吡啶基、噻唑并吡啶基、噻唑并吡啶酮基、噻唑并吡嗪基、噻唑并嘧啶基、三唑并吡啶基、三唑并吡嗪基、吡咯并三嗪基、5,6-二氢苯并[h]喹唑啉基、5H-色烯并[4,3-d]嘧啶基、6,7-二氢-5H-环戊并[d]嘧啶基、5,6,7,8-四氢喹唑啉基、7,8-二氢喹唑啉-5(6H)-酮基及四氢苯并噻唑基,且取代有独立选自下述的0-3个取代基: C_{1-4} 烷基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷氧基、 C_{3-7} 环烷氧基、 C_{1-4} 烷基硫基、苯氧基、苄基氧基、卤素、羟基、氰基、 C_{1-4} 烷基磺酰基、 NR^2R^3 、吡咯烷酮基、亚甲二氧基、呋喃基、噻吩基、三唑基、嘧啶基、萘基、 C_{1-4} 烷基酰氨基、 $CONR^2R^3$ 、吡啶基、苯基及苄基,且其中吡啶基、苯基及苄基取代有独立选自下述的0-2个取代基:卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 卤代烷氧基及 NR^2R^3 ;

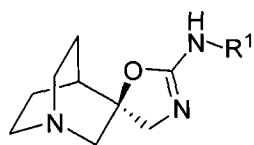
[0020] R^2 为氢、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 羟基烷基或者 C_{1-4} 氨基烷基;

[0021] R^3 为氢、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 羟基烷基或者 C_{1-4} 氨基烷基;

[0022] 或者 R^2 及 R^3 与它们所连接的氮原子一起为氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、N-(C_{1-4} 烷基)哌嗪基、吗啉基或者高哌啶基。

[0023] 本发明的另一个方面为根据式 Ia 的式 I 的立体异构体:

[0024]



Ia.

[0025] 本发明的另一个方面为式 I 或者式 Ia 的化合物或者其药用盐,其中 R^1 选自二甲基异噁唑基、(甲基)(苯基)异噁唑基、甲基吡唑基、二甲基吡唑基、噻吩基吡唑基、甲氧基苯基吡唑基、噻唑基、溴噻唑基、氰基噻唑基、甲基噻唑基、二甲基噻唑基、(甲基)(苯基)噻唑基、异丙基噻唑基、丁基噻唑基、苄基噻唑基、甲氧基苯基甲基噻唑基、苯基噻唑基、氯苯基噻唑基、甲氧基苯基噻唑基、(甲氧基苯基)(甲基)噻唑基、吡啶基噻唑基、(苯基)(甲基)咪唑基、甲基噁二唑基、乙基噁二唑基、甲基噻二唑基、氟苯基噻二唑基、呋喃基噻二唑基、(二甲基甲酰氨基)(甲基)噻唑基、(吡咯烷基 CO)噻唑基、苯基三唑基、吡啶基、溴吡啶基、氯吡啶基、(氯)(氟)吡啶基、(氯)(甲基)吡啶基、二氯吡啶基、氟吡啶基、氰基吡啶基、(氰基)(甲基)吡啶基、(氰基)(二甲基)吡啶基、甲氧基吡啶基、(甲基吡咯烷基)吡啶基、苯基吡啶基、甲氧基吡啶基吡啶基、哒嗪基、溴哒嗪基、氯哒嗪基、甲基哒嗪基、甲氧基哒嗪基、甲基硫基哒嗪基、吡咯烷基哒嗪基、吡咯烷酮基哒嗪基、苯基哒嗪基、吡啶基哒嗪

基、甲氧基吡啶基哒嗪基、嘧啶基、(溴)(异丙基)嘧啶基、(溴)(二甲基)嘧啶基、(溴)(环丙基)嘧啶基、(溴)(甲氧基)嘧啶基、(溴)(苯基)嘧啶基、(溴)(吡啶基)嘧啶基、氯嘧啶基、(氯)(二甲基)嘧啶基、(甲基)(甲氧基)嘧啶基、甲基嘧啶基、乙基嘧啶基、(甲基)(苯基)嘧啶基、二甲基嘧啶基、丁基嘧啶基、异丙基嘧啶基、环丙基嘧啶基、甲氧基嘧啶基、二甲氧基嘧啶基、异丙氧基嘧啶基、环戊氧基嘧啶基、二氟甲氧基嘧啶基、三氟乙氧基嘧啶基、苯氧基嘧啶基、甲基硫基嘧啶基、苯基嘧啶基、氯苯基嘧啶基、甲基苯基嘧啶基、甲氧基苯基嘧啶基、(苯基)(三唑基)嘧啶基、吡啶基嘧啶基、甲氧基吡啶基嘧啶基、甲氧基嘧啶基嘧啶基、萘基嘧啶基、吡嗪基、溴吡嗪基、(溴)(甲氧基)吡嗪基、氯吡嗪基、甲基吡嗪基、二甲基吡嗪基、丁基吡嗪基、氰基吡嗪基、甲氧基吡嗪基、异丙氧基吡嗪基、三氟甲基吡嗪基、苯基吡嗪基及二甲基三嗪基。

[0026] 本发明的另一个方面为式 I 或者式 Ia 的化合物或者其药用盐,其中 R¹ 选自二甲基吡啶并异噁唑基、苯并噁唑基、氯苯并噁唑基、氟苯基苯并噁唑基、乙基苯基苯并噁唑基、二甲基氨基苯基苯并噁唑基、吡啶基苯并噁唑基、苯并噻唑基、乙酰氨基苯并噻唑基、溴苯并噻唑基、氯苯并噻唑基、(氯)(甲基)苯并噻唑基、(氯)(甲氧基)苯并噻唑基、氟苯并噻唑基、二氟苯并噻唑基、氰基苯并噻唑基、甲基苯并噻唑基、二甲基苯并噻唑基、(甲基)(甲氧基)苯并噻唑基、乙基苯并噻唑基、三氟甲基苯并噻唑基、羟基苯并噻唑基、甲氧基苯并噻唑基、乙氧基苯并噻唑基、异丙氧基苯并噻唑基、三氟甲氧基苯并噻唑基、二氟甲氧基苯并噻唑基、二甲氧基苯并噻唑基、吗啉基苯并噻唑基、(吡咯烷基 CO) 苯并噻唑基、甲基磺酰基苯并噻唑基、氯噻唑并吡啶基、二甲基噻唑并吡啶基、苄基氧基噻唑并吡啶基、二氟甲氧基噻唑并吡啶基、苯并三唑基、吡啶酮基、吡啶基、溴吡啶基、氯吡啶基、氟吡啶基、(甲基)(甲氧基)吡啶基、甲氧基吡啶基、三氟甲基吡啶基、三氟甲氧基吡啶基、二氟甲氧基吡啶基、苯并咪唑基、氟苯并咪唑基、甲基苯并咪唑基、(甲基)(甲氧基)苯并咪唑基、甲氧基苯并咪唑基、四氢苯并噻唑基、呋喃并吡啶基、二甲基呋喃并嘧啶基、噻吩并嘧啶基、异丙基噻吩并嘧啶基、二甲基噻吩并嘧啶基、氯三唑并吡啶基、甲基三唑并吡啶基、三氟甲基三唑并吡啶基、甲氧基三唑并吡啶基、三唑并吡嗪基、溴吡咯并三嗪基、二甲基氨基噻唑并嘧啶基、噻唑并吡嗪基、溴噻唑并吡嗪基、甲氧基噻唑并吡嗪基、甲基硫基噻唑并吡嗪基、甲氧基噻唑并嘧啶基、(甲基)(甲氧基)噻唑并嘧啶基、喹啉基、溴喹啉基、氟喹啉基、甲基喹啉基、(甲基)(甲氧基)喹啉基、异喹啉基、溴异喹啉基、二氯异喹啉基、甲基异喹啉基、二甲基异喹啉基、喹啉基、氯喹啉基、甲基喹啉基、甲氧基喹啉基、喹啉基、溴喹啉基、二氮杂萘基、5,6-二氢苯并[h]喹啉基、5H-色烯并[4,3-d]嘧啶基、6,7-二氢-5H-环戊并[d]嘧啶基、5,6,7,8-四氢喹啉基及 7,8-二氢喹啉-5(6H)-酮基。

[0027] 本发明的另一个方面为式 I 或者式 Ia 的化合物或者其药用盐,其中 R¹ 选自苯基噻唑基、(氯)(甲基)吡啶基、(溴)(苯基)嘧啶基、甲氧基嘧啶基、二氟甲氧基嘧啶基、二氟乙氧基嘧啶基、环戊氧基嘧啶基、(甲基苯基)嘧啶基、(甲氧基苯基)嘧啶基、溴吡嗪基、氯吡嗪基、甲基硫基吡嗪基、甲氧基苯并噻唑基、乙氧基苯并噻唑基、二氟甲氧基苯并噻唑基、噻唑并吡啶酮基、三氟甲基吡啶基、苯并咪唑基、异喹啉基及喹啉基。

[0028] 本发明的另一个方面为式 I 或者式 Ia 的化合物或者其药用盐,其中 R¹ 选自噻唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、苯并噻唑基、噻唑并吡啶基、吡啶基、苯并咪唑基、异喹啉基及喹啉基,且取代有独立选自下述的 0-3 个取代基: C₁₋₄ 烷基、C₃₋₇ 环烷基、C₁₋₄ 卤代

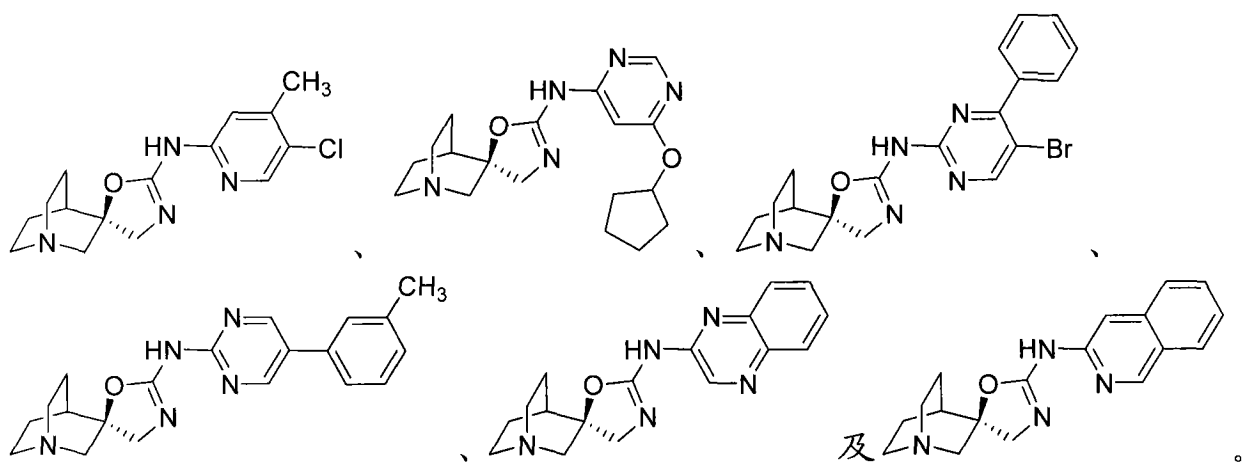
烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷氧基、 C_{3-7} 环烷氧基、 C_{1-4} 烷基硫基、苯氧基、苄基氧基、卤素、羟基、氰基、 C_{1-4} 烷基磺酰基、 NR^2R^3 、吡咯烷酮基、亚甲二氧基、呋喃基、噻吩基、三唑基、嘧啶基、萘基、 C_{1-4} 烷基酰氨基、 $CONR^2R^3$ 、吡啶基、苯基及苄基，且其中吡啶基、苯基及苄基取代有独立选自下述的 0-2 个取代基：卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 卤代烷氧基及 NR^2R^3 。

[0029] 本发明的另一个方面为式 I 或者式 Ia 的化合物或者其药用盐，其中 R^1 选自吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、噻唑并吡啶基及异喹啉基，且取代有独立选自下述的 0-3 个取代基： C_{1-4} 烷基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷氧基、 C_{3-7} 环烷氧基、 C_{1-4} 烷基硫基、苯氧基、苄基氧基、卤素、羟基、氰基、 C_{1-4} 烷基磺酰基、 NR^2R^3 、吡咯烷酮基、亚甲二氧基、呋喃基、噻吩基、三唑基、嘧啶基、萘基、 C_{1-4} 烷基酰氨基、 $CONR^2R^3$ 、吡啶基、苯基及苄基，且其中吡啶基、苯基及苄基取代有独立选自下述的 0-2 个取代基：卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 卤代烷氧基及 NR^2R^3 。

[0030] 本发明的另一个方面为式 I 或者式 Ia 的化合物或者其药用盐，其中 R^1 选自吡啶基及异喹啉基，且取代有独立选自下述的 0-3 个取代基： C_{1-4} 烷基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷氧基、 C_{3-7} 环烷氧基、 C_{1-4} 烷基硫基、苯氧基、苄基氧基、卤素、羟基、氰基、 C_{1-4} 烷基磺酰基、 NR^2R^3 、吡咯烷酮基、亚甲二氧基、呋喃基、噻吩基、三唑基、嘧啶基、萘基、 C_{1-4} 烷基酰氨基、 $CONR^2R^3$ 、吡啶基、苯基及苄基，且其中吡啶基、苯基及苄基取代有独立选自下述的 0-2 个取代基：卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 卤代烷氧基及 NR^2R^3 。

[0031] 本发明的另一个方面为选自下述的化合物或者其药用盐：

[0032]



[0033] 本发明的另一个方面为式 I 的化合物或者其药用盐，其中 R^1 选自噻唑基、噻二唑基、异噻唑基、噁唑基、吡唑基、咪唑基、吡啶基、吡嗪基、哒嗪基、嘧啶基、喹啉基、异喹啉基、喹喔啉基、吡唑基、吡啶基、2-吡啶酮基、苯并噻唑基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并(d)异噻唑基、苯并异噻唑基、异噻唑并-[5,4-b]吡啶基、(1,2,4)-三唑并[1,5-a]吡啶基、噻唑并[5,4-b]吡啶基及四氢苯并噻唑基，其中每个基团任选取代有选自下述的一个或者两个取代基： C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、卤素、羟基、氰基、三氟甲基、二氟甲基、氟甲基、三氟甲氧基、二氟甲氧基、 C_{1-4} 烷基磺酰基、呋喃基、吗啉代、亚甲二氧基、吡啶基、 C_{1-4} 烷基苯基、卤代苯基、二甲基氨基苯基、 C_{1-4} 烷基酰氨基、 $-CONR^2R^3$ ，其中 R^2 及 R^3 各自独立为氢、 C_{1-4} 烷基、羟基、 C_{1-4} 烷基、氨基、 C_{1-4} 烷基或者 R^2 及 R^3 与它们所连接的原子一起为 C_{3-6} 环烷基；苯基、取代的

苯基、苯基甲基、取代的苯基甲基,其中所述的取代的苯基及取代的苯基甲基取代有独立选自下述的取代基:卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、三氟甲基及三氟甲氧基。

[0034] 对于式 I 或者式 Ia 的化合物,包括 R^1 、 R^2 及 R^3 的可变取代基的任何实例的范围可相对于可变取代基的任何其它实例的范围独立地使用。因此,本发明包括不同方面的组合。

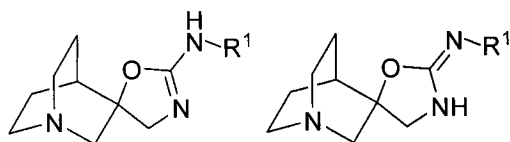
[0035] 除非另作说明,否则术语具有以下含义。“烷基”表示包含 1 至 4 个碳的直链或者支链烷基。“烯基”表示具有至少一个双键的包含 2 至 4 个碳的直链或者支链烷基。“炔基”表示具有至少一个叁键的包含 2 至 4 个碳的直链或者支链烷基。“环烷基”表示包含 3 至 7 个碳的单环系统。“卤代烷基”及“卤代烷氧基”包括自单卤代至全卤代的所有卤代异构体。具有烃部分(例如烷氧基)的术语包括该烃部分的直链及支链异构体。括号及多括号术语意欲向本领域技术人员阐明键合关系。例如,诸如((R)烷基)的术语表示进一步取代有取代基 R 的烷基取代基。

[0036] 本发明包括化合物的所有药用盐形式。药用盐为那些抗衡离子不显著贡献化合物的生理活性或者毒性且本身充当药理学等价物的盐。这些盐可根据常规有机技术采用可商购试剂制备。一些阴离子盐形式包括乙酸盐、乙酰硬脂酸盐、苯磺酸盐、溴化物、氯化物、枸橼酸盐、反丁烯二酸盐、葡萄糖醛酸盐、氢溴酸盐、盐酸盐、氢碘酸盐、碘化物、乳酸盐、马来酸盐、甲磺酸盐、硝酸盐、双羟萘酸盐、磷酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、甲苯磺酸盐及羟萘甲酸盐。一些阳离子盐形式包括铵盐、铝盐、苄星盐、铋盐、钙盐、胆碱盐、二乙胺盐、二乙醇胺盐、锂盐、镁盐、葡甲胺盐、4-苯基环己胺盐、哌嗪盐、钾盐、钠盐、氨丁三醇盐及锌盐。

[0037] 一些本发明的化合物以立体异构形式存在。本发明包括化合物的所有立体异构形式,包括对映异构体及非对映异构体。制备及分离立体异构体的方法在本领域中已知。

[0038] 本发明包括化合物的所有互变异构形式。互变异构对的实例如下显示。

[0039]



[0040] 合成方法

[0041] 化合物可由本领域已知的方法制备,所述方法包括下文所述的方法且包括在本领域的技术范围内的变化。一些试剂及中间体在本领域中已知。其它试剂及中间体可由本领域已知的方法使用容易获得的物质制备。用于描述化合物合成的变量(例如编号的“R”取代基)仅意欲示例说明如何制备化合物且不应与在权利要求中或者在说明书的其它部分中使用的变量混淆。以下方法仅用于示例说明的目的且不用于限制本发明的范围。

[0042] 一些化合物可使用本部分中所述的反应及技术制备。反应在适于所用的试剂及物质的溶剂中进行且适于所实施的转化。有机合成领域的技术人员应理解的是,分子各部分上所存在的官能度(functionality)必须与所建议的试剂及反应相容。所述对与反应条件相容的取代基的限制对本领域技术人员是显而易见的且因此须使用替代方法。

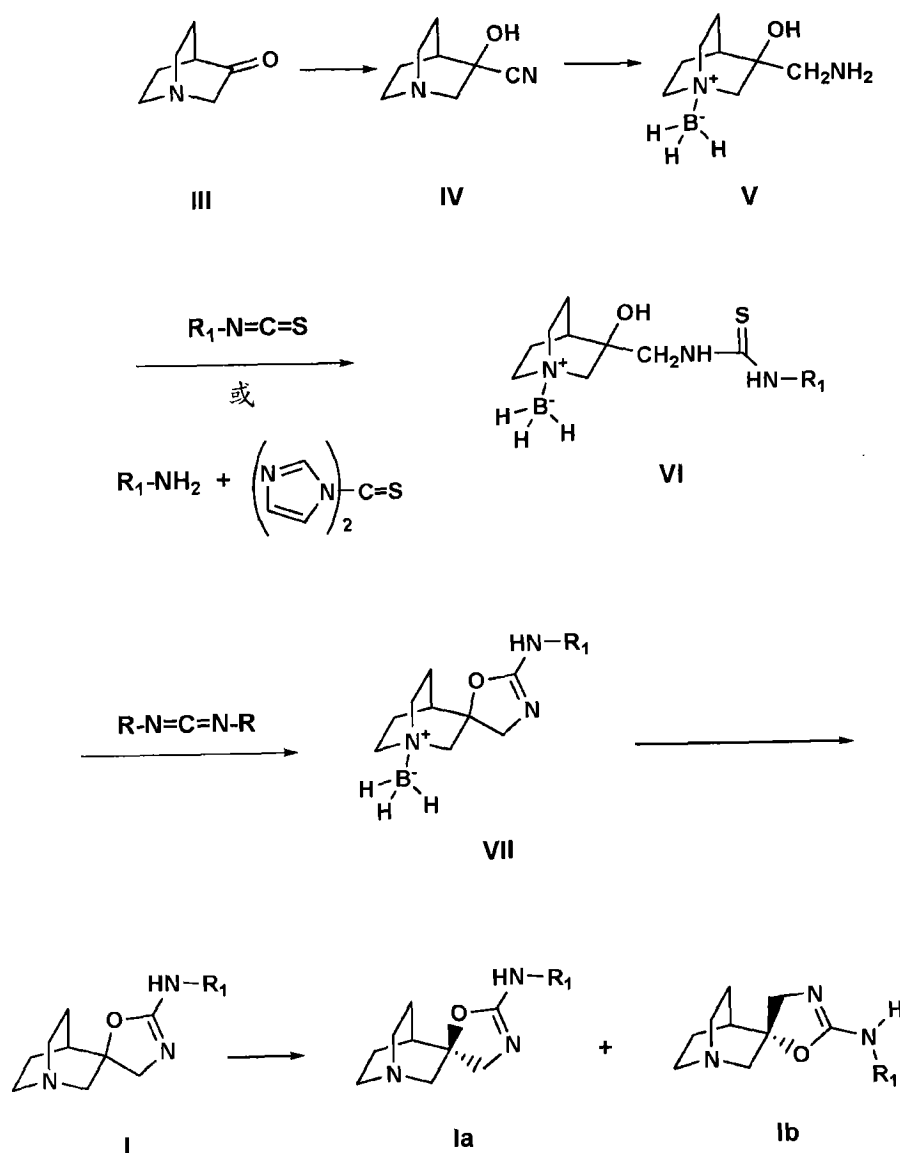
[0043] 方案中所用的缩写通常遵循本领域所用的惯例。说明书及实施例中所用的化学物质缩写如下定义:“NaHMDS”是指二(三甲基甲硅烷基)酰胺钠;“DMF”是指 N,N-二甲基甲酰胺;“MeOH”是指甲醇;“NBS”是指 N-溴代琥珀酰亚胺;“Ar”是指芳基;“TFA”是指三氟乙酸;“LAH”是指氢化铝锂;“BOC”、“DMSO”是指二甲基亚砷;“h”是指小时;“rt”是指室温

或者保留时间（应视上下文而定）；“min”是指分钟；“EtOAc”是指乙酸乙酯；“THF”是指四氢呋喃；“EDTA”是指乙二胺四乙酸；“Et₂O”是指二乙醚；“DMAP”是指 4-二甲基氨基吡啶；“DCE”是指 1,2-二氯乙烷；“ACN”是指乙腈；“DME”是指 1,2-二甲氧基乙烷；“HOBT”是指 1-羟基苯并三唑水合物；“DIEA”是指二异丙基乙胺；“Nf”是指 CF₃(CF₂)₃SO₂-；及“TMOF”是指原甲酸三甲酯。

[0044] 如本文所用的缩写如下定义：“1×”是指一次；“2×”是指两次；“3×”是指三次；“°C”是指摄氏度；“eq”是指当量；“g”是指克；“mg”是指毫克；“L”是指升；“mL”是指毫升；“μL”是指微升；“N”是指当量浓度；“M”是指摩尔浓度；“mmol”是指毫摩尔；“min”是指分钟；“h”是指小时；“rt”是指室温；“RT”是指保留时间；“atm”是指大气压；“psi”是指磅/平方英寸；“conc.”是指浓；“sat”或者“sat’d”是指饱和；“MW”是指分子量；“mp”是指熔点；“ee”是指对映体过量；“MS”或者“Mass Spec”是指质谱；“ESI”是指电喷雾电离质谱；“HR”是指高分辨率；“HRMS”是指高分辨率质谱；“LCMS”是指液相色谱-质谱；“HPLC”是指高效液相色谱；“RP HPLC”是指反相 HPLC；“TLC”或者“tlc”是指薄层色谱；“NMR”是指核磁共振光谱；“¹H”是指质子；“δ”是指 δ；“s”是指单峰；“d”是指二重峰；“t”是指三重峰；“q”是指四重峰；“m”是指多重峰；“br”是指宽峰；“Hz”是指赫兹；及“α”、“β”、“R”、“S”、“E”及“Z”为本领域技术人员熟知的立体化学命名。

[0045] 方案 1

[0046]



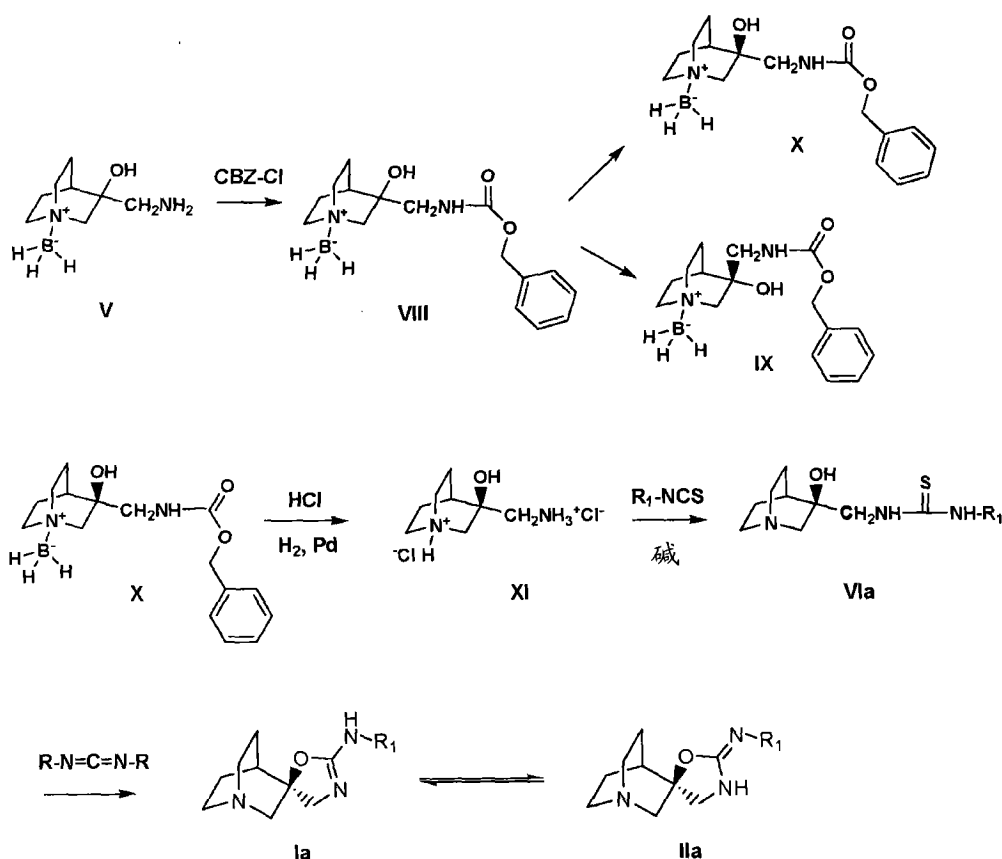
[0047] 如反应方案 1 中所示例说明制备式 I 的化合物。式 III 的酮 (3-奎宁环酮 (3-quinuclidone)) 为已知的, 可商购或者可由本领域技术人员已知的方法制备。可使酮通过与氰化钠或者氰化钾加酸的反应转化为相应的式 IV 的氰基醇。可使式 IV 的化合物通过与硼烷 / 四氢呋喃复合物的反应还原为相应的式 V 的氨基 - 甲基化合物 (硼烷复合物)。

[0048] 可使式 V 的化合物与异硫氰酸杂芳基酯直接在惰性溶剂中反应以得到式 VI 的硫脲。可选择地, 可使杂芳基胺与硫羰基二咪唑反应以得到经活化的物质, 该经活化的物质不经分离即可使式 V 的化合物转化为式 VI 的化合物。杂芳基胺可由本领域技术人员已知的方法制备。

[0049] 可使用例如二异丙基碳二亚胺使式 VI 的硫脲环化以得到式 VII 的咪唑啉, 可用酸处理使式 VII 的咪唑啉脱保护以得到式 I 的化合物的外消旋最终产物。可由本领域已知的方法 (例如经手性色谱法) 将式 I 的化合物拆分成式 Ia 及式 Ib 的纯对映异构体化合物。

[0050] 方案 2

[0051]



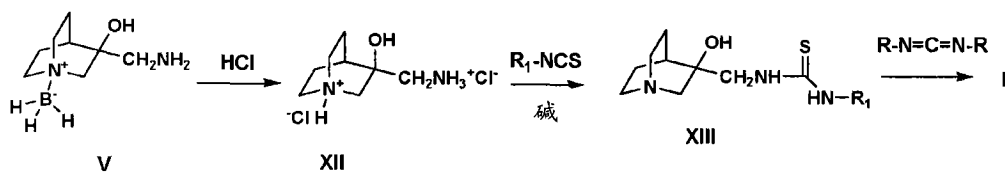
[0052] 可选择地,可如反应方案2中示例说明用例如苄氧羰基氯(“CBZ-Cl”)阻断式V的奎宁环的游离氨基以得到式VIII的化合物。

[0053] 可经例如手性色谱法将式VIII的外消旋化合物拆分成其式IX及式X的对映异构体。然后可如反应方案2中所示继续处理式IX或者式X的化合物,且优选为式X的化合物。

[0054] 可例如通过用稀盐酸处理除去式X的化合物中的硼烷基团,且可例如通过催化氢化除去苄氧羰基以得到式XI的手性奎宁环胺。与反应方案1类似,可使式XI的胺盐与异硫氰酸酯反应以得到式VIa的硫脲,然后可使式VIa的硫脲与二烷基碳二亚胺或者混合硫脲(来自与硫羰基二咪唑的反应)反应以得到式Ia的手性噁唑啉奎宁环化合物及其式IIa的互变异构体。

[0055] 方案2a

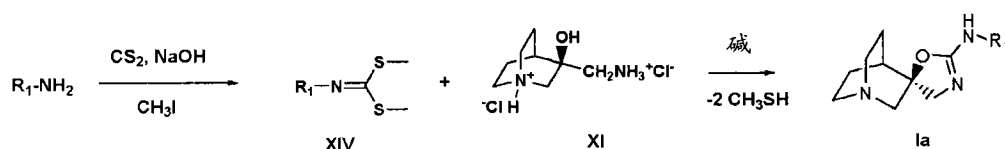
[0056]



[0057] 可选择地,可用盐酸除去V的硼烷基团以得到二盐酸盐XII,可在碱的存在下使二盐酸盐XII与异硫氰酸酯反应以得到中间体硫脲XIII,然后可如反应方案1-2中使硫脲XIII环化以得到I。XII也可由如在美国专利5,137,895(8/11/1992)中所提及的其它方法制备。

[0058] 方案3

[0059]



[0060] 另外,可使(杂)芳胺与二硫化碳、氢氧化钠及甲基碘反应以得到中间体二硫代亚氨碳酸二甲酯XIV。使所述酯与二盐酸盐XI在碱的存在下反应以消除两摩尔的甲硫醇且直接产生所要产物Ia。

[0061] 生物学方法

[0062] I) $\alpha 7$ 烟碱乙酰胆碱受体结合

[0063] 使用稳定表达大鼠 $\alpha 7$ 烟碱乙酰胆碱受体(大鼠 $\alpha 7\text{nAChR}$)的HEK293细胞制备用于结合的膜。在4℃在由10mM Tris(pH 7.4)、5mM EDTA及蛋白酶抑制剂组成的低渗溶液缓冲液中,使细胞均质化且在32000×g离心20分钟。将沉淀团块在由50mM Tris(pH 7.4)、1mM EDTA及蛋白酶抑制剂组成的膜洗涤缓冲液中洗涤一次且在32000×g离心20分钟。然后将该沉淀团块再混悬在由50mM KH_2PO_4 (pH值在25℃为7.4)、1mM EDTA、0.005% Triton-X 100及0.1%(v/v)Sigma蛋白酶抑制剂混合物组成的测定缓冲液中。然后将等分试样在干冰/乙醇中冷冻且保持在-80℃直到测定当天。

[0064] II) 用于哺乳动物细胞中 $\alpha 7$ 烟碱乙酰胆碱受体通道功能的 Ca^{2+} 敏感性的基于荧光的测定(“FLIPR”)

[0065] 概述:评估先导化合物对哺乳动物HEK293细胞中所表达的烟碱ACh受体离子通道的 $\alpha 7$ 、 $\alpha 3\beta 4$ 、 $\alpha 4\alpha \beta 2$ 及 $\alpha 1\beta 1\delta 1\epsilon$ 亚型的激动剂活性。由使用384孔FLIPR(荧光成像板读取器(Fluorescence Image Plate Reader))进行的动态荧光 Ca^{2+} 流入测量来确定激动剂效力及功效值。以荧光指示剂测量细胞内二价阳离子浓度(具体为 Ca^{2+})的变化在药物发现中的用途已有完整记载(Rudiger, R. 等人, Nature Reviews, 2003, 4:579-586; Gonzalez J.E. 等人, Receptors and Channels, 2002, 8:283-295)。在该测定中,向接种于384孔测定板中的表达通道的HEK细胞系中添加膜渗透荧光 Ca^{2+} 指示剂染料,其响应于细胞内 Ca^{2+} 浓度的升高而增加510nm绿色发射信号。实时监测来自细胞的基线荧光,接着迅速加入测试化合物。若化合物为任何非选择性阳离子通道的激动剂,则后者开放且允许细胞外 Ca^{2+} 离子移动至细胞质中,其中其与 Ca^{2+} 指示剂染料结合且增加荧光输出信号,该荧光输出信号经冷却的CCD成像摄影机检测。

[0066] 材料及方法:试剂: Ca^{2+} 指示剂染料Fluo-4的乙酰基甲氧基(AM)酯由Invitrogen(Carlsbad, CA)得到。乙酰胆碱及所有缓冲液组份购自Sigma Chemical Company, St. Louis, MO。G418及最小必需培养基购自Invitrogen Life Technologies, Carlsbad, CA。胎牛血清购自Invitrogen, Carlsbad, CA。

[0067] 细胞培养:使HEK-293细胞在37℃在5% CO_2 培养箱中在含有10%(v/v)胎牛血清的最小必需培养基中生长。使稳定表达离子通道的HEK-293细胞在加有500 $\mu\text{g/ml}$ G418的相同培养基中生长。

[0068] HEK-293细胞中所表达的 Ca^{2+} 通道的 Ca^{2+} 通量测定:将表达所关注离子通道的HEK-293细胞于20 μl 含有10%(v/v)胎牛血清的最小必需培养基中以每孔约20,000个细胞的密度涂铺于经聚D-赖氨酸涂布的384孔黑色壁透明底板中且在29℃在5% CO_2 培养箱中孵育2天。在测定前,使细胞负载Fluo-4AM酯。通过除去培养基且用30微升/

孔与含有 20mM HEPES、2.5mM 丙磺舒 (probenecid)、0.5mM CaCl_2 、1mM MgCl_2 及 10 μM 阿托品 (atropine) 的 Hanks 平衡盐溶液 (Hanks Balanced Salt Solution) (#14175-095) 混合的染料 AM 酯 (5 μM) 置换来完成细胞负载。使染料负载在室温进行 90 分钟, 此时除去染料负载溶液且用 40 微升 / 孔 Hanks 缓冲液置换。将负载有染料的细胞加载于 FLIPR384 (Molecular Devices, Sunnyvale, CA) 上。使用氩激光器的 488nm 光线激发 Fluo-4 染料。使用 540+/-30nm 带通滤光器滤过发射。为使用 Ca^{2+} 通量测定来评估测试化合物的作用, 将待测试的化合物提供于测定即用型板中。对于烟碱受体离子通道表达细胞, 通过加入 20 微升 / 孔含有测试化合物的 Hanks 缓冲液起始测定。对于所有测定, 以 1Hz 采集数据 10 秒 (基线), 此时加入含有化合物的刺激缓冲液, 且进一步以 0.33Hz 采集测量值 3 分钟。

[0069] **数据分析:** 由空白孔及所有孔确定烟碱受体 Ca^{2+} 通量测定的统计学稳健性。所有孔定义各化合物测试板的最大通道活化 (乙酰胆碱的最大有效剂量), 且仅含有匹配 DMSO 的空白孔定义零通道活化。由内部数据分析工具自动输出且处理 FLIPR 板读取器上所产生的原始荧光单元数据文档。使用 MathIQ 拟合方法 (ID Business Solutions Limited, Surrey, UK) 拟合测试化合物的各浓度的活化降低百分比数据。对于给定测试化合物条件的 Ca^{2+} 通量, 通过拟合荧光变化最大幅度分析数据。由来自二十点 CRC 的三个测定孔的平均值计算化合物的效力 (EC_{50} 值)。相对于所有孔中对乙酰胆碱的最大响应表达测试化合物的功效值 (Y_{max} 值)。

[0070] III) Fos 定量测定:

[0071] 用药物 (1-10mg/kg) 或者媒介物 (2ml/kg) (皮下) 处置雄性 Wistar 大鼠。处置后两小时, 快速切下大鼠头部且在冰上分离所关注的孤立脑区并称重且用液氮快速冷冻且在 -80°C 贮存。对用于核提取及 Fos 定量的脑组织的进一步处理根据市售 ELISA 基化学发光检测试剂盒 (目录号 89860, EZ-detect c-Fos Trans 试剂盒, Pierce Biotechnology Inc., Rockford, IL) 所规定的方案。

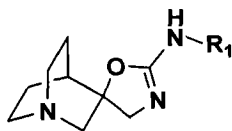
[0072] IV) 大鼠中的 MK-801 破坏的定势转移测定 (Set-Shift Assay):

[0073] 该测定使用 Stefani 等人 (Behavioral Neuroscience, 2003, 117:728-737) 描述的方案的修改方案。在该测定中评定测试化合物逆转 MK-801 诱发的效能缺乏的能力 (0.03mg/kg, 腹膜内, 单次给药)。

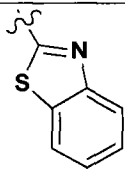
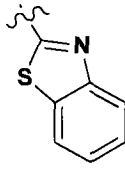
[0074] 表 1 中提供本文所述的且在以上测定 (II) 中测试的具体化合物的活性。

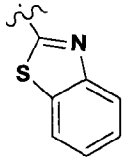
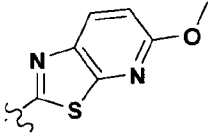
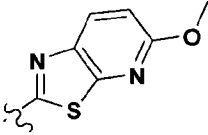
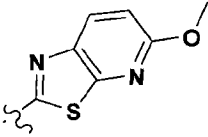
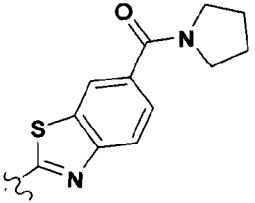
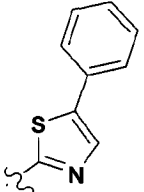
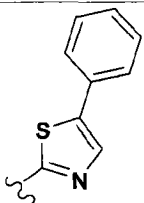
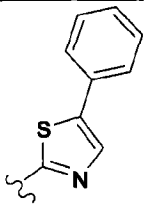
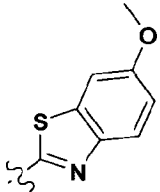
[0075] 表 1

[0076]

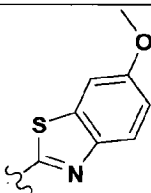
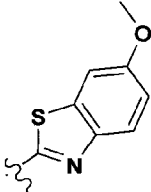
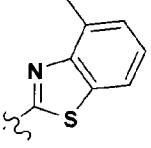
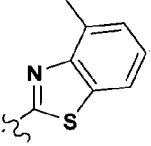
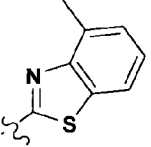
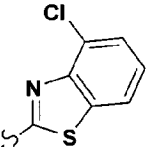
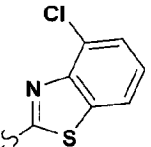
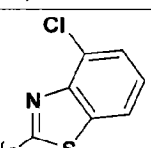
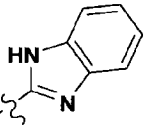
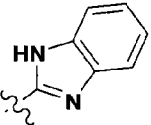


[0077]

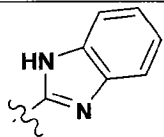
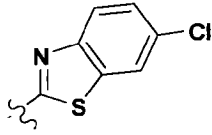
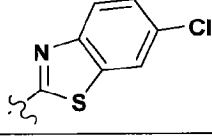
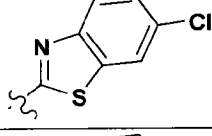
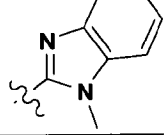
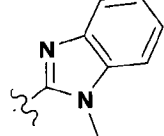
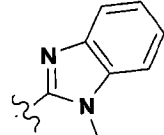
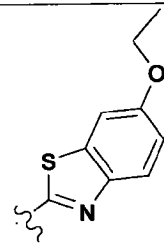
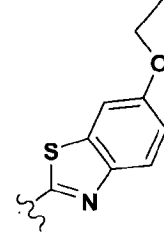
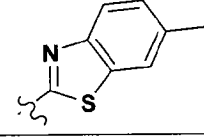
实施例编号	R ₁	FLIPR α 7-HI (EC ₅₀ , nM)	FLIPR α 7-HI (EC ₅₀ , nM)
1			+++
1a			+

实施例编号	R ₁	FLIPR α 7-HI (EC ₅₀ , nM)	FLIPR α 7-HI (EC ₅₀ , nM)
1b			+++
2			++
2a			+
2b			++
3		3840	+
4			+++
4a			+
4b		230	++
5			++

[0078]

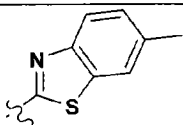
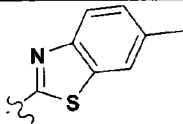
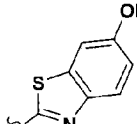
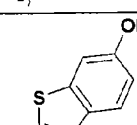
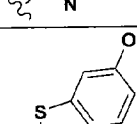
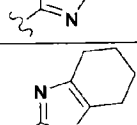
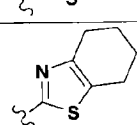
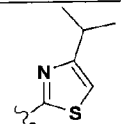
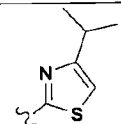
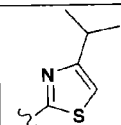
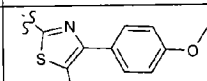
实施例编号	R ₁	FLIPR α7-HI (EC ₅₀ , nM)	FLIPR α7-HI (EC ₅₀ , nM)
5a			+
5b			+++
6			++
6a		4340	+
6b			+++
7			++
7a			+
7b			+++
8			++
8a		120	++

[0079]

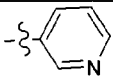
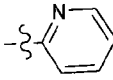
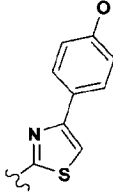
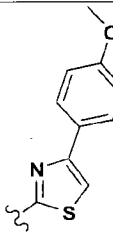
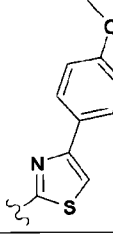
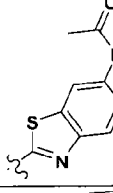
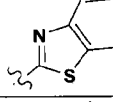
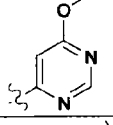
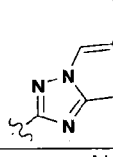
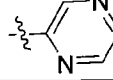
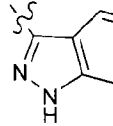
实施例编号	R ₁	FLIPR α 7-HI (EC ₅₀ , nM)	FLIPR α 7-HI (EC ₅₀ , nM)
8b			+
9			++
9a		7315	+
9b			+++
10			++
10a			++
10b			++
11			++
11b		213	++
12			++

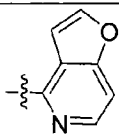
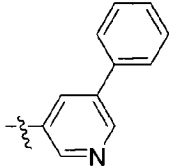
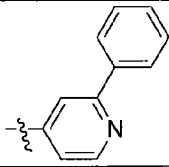
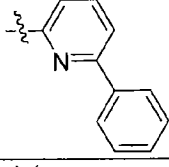
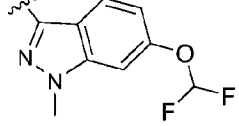
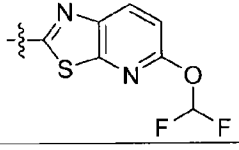
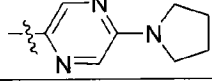
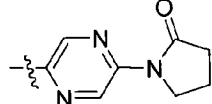
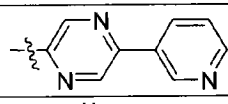
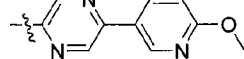
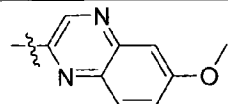
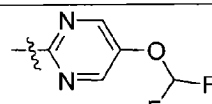
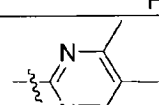
[0080]

[0081]

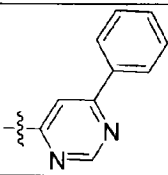
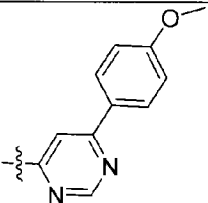
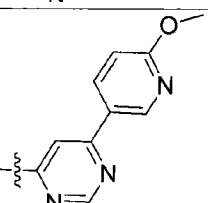
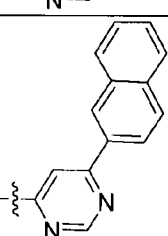
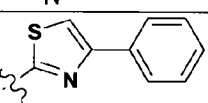
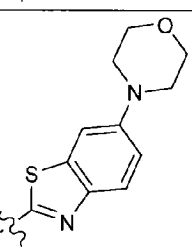
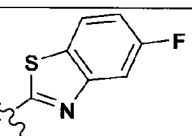
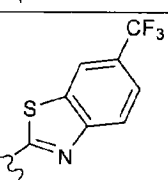
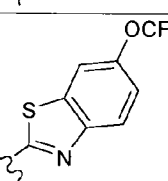
实施例编号	R ₁	FLIPR α 7-HI (EC ₅₀ , nM)	FLIPR α 7-HI (EC ₅₀ , nM)
12a			++
12b			+
13			+++
13a			++
13b			+++
14			++
14b			++
15			++
15a		6345	+
15b			++
16			++
16a		3174	+
16b			++
17			++

[0082]

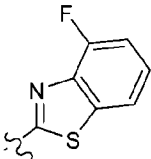
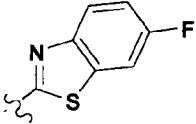
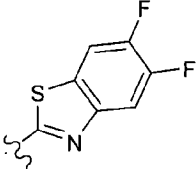
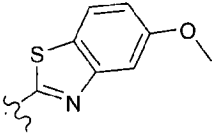
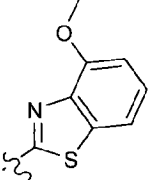
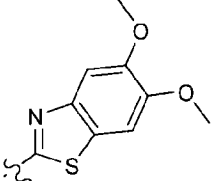
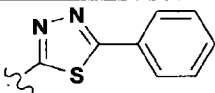
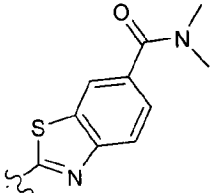
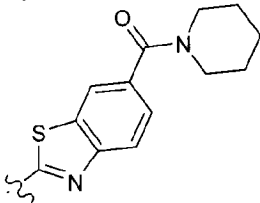
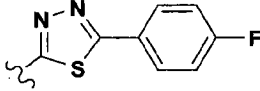
实施例编号	R ₁	FLIPR α 7-HI (EC ₅₀ , nM)	FLIPR α 7-HI (EC ₅₀ , nM)
18		3930	+
19			++
20			++
20a			++
20b		318	++
21			+++
22			++
23			+++
24			+++
25		510	++
26			+++

实施例编号	R ₁	FLIPR α 7-HI (EC ₅₀ , nM)	FLIPR α 7-HI (EC ₅₀ , nM)
27			+++
28		4010	+
29			++
30			++
31			++
32			++
34			+
35		4035	+
36			++
37			+
38			+++
39			+++
40			+++

[0083]

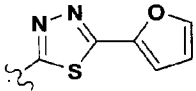
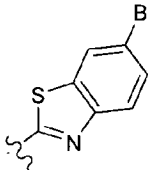
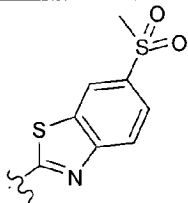
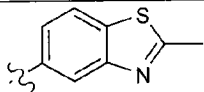
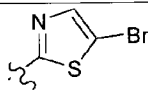
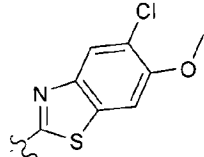
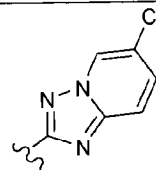
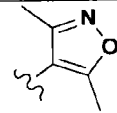
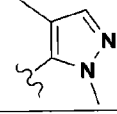
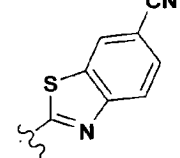
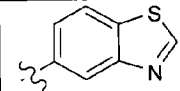
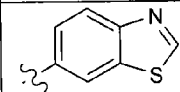
实施例编号	R ₁	FLIPR α 7-HI (EC ₅₀ , nM)	FLIPR α 7-HI (EC ₅₀ , nM)
41			+++
42			+++
43			+++
44			++
45			++
46		2000	+
47			+++
48		790	++
49		3330	+

[0084]

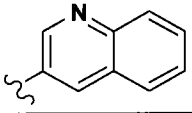
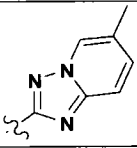
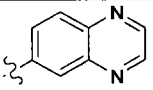
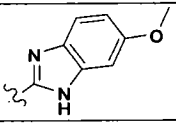
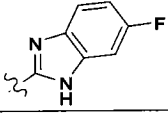
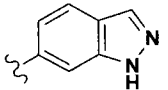
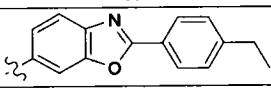
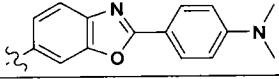
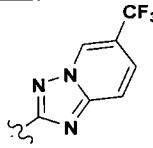
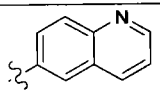
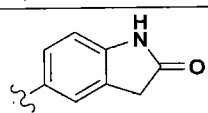
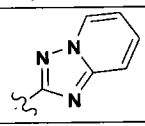
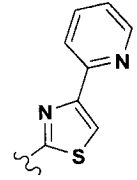
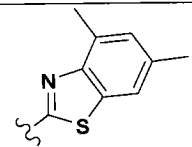
实施例编号	R ₁	FLIPR α 7-HI (EC ₅₀ , nM)	FLIPR α 7-HI (EC ₅₀ , nM)
50			+++
51			NT ^b
52		325	++
53			+
54			+
55			+
56			+
57		3900	+
58			+
59		4240	+

[0085]

[0086]

实施例编号	R ₁	FLIPR α 7-HI (EC ₅₀ , nM)	FLIPR α 7-HI (EC ₅₀ , nM)
60		2550	+
61			++
62			+
63		2600	+
64			+++
65			+
66		360	++
67			+
68			+
70			++
71			+
72			+

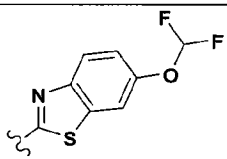
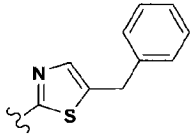
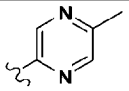
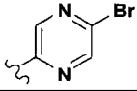
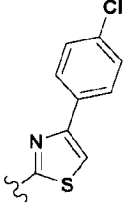
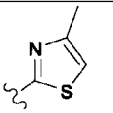
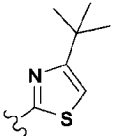
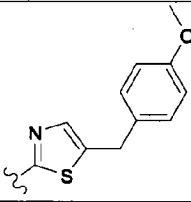
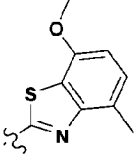
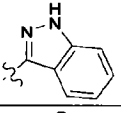
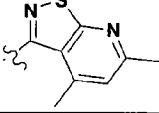
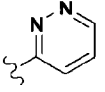
[0087]

实施例编号	R ₁	FLIPR α7-HI (EC ₅₀ , nM)	FLIPR α7-HI (EC ₅₀ , nM)
73		7550	+
74			+++
75			+
76			++
77		355	++
78			+
81			NT ^b
82			NT ^b
83		240	++
85			+
86			+
87			+++
88			++
89			+++

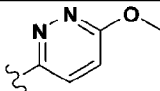
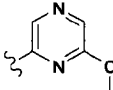
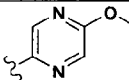
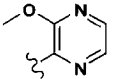
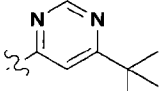
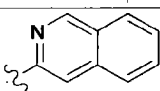
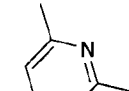
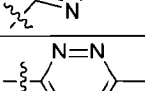
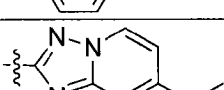
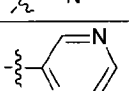
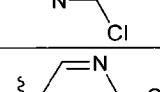
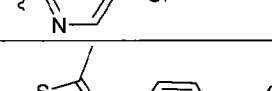
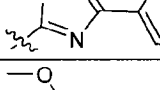
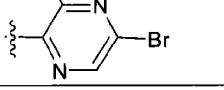
[0088]

实施例编号	R ₁	FLIPR α 7-HI (EC ₅₀ , nM)	FLIPR α 7-HI (EC ₅₀ , nM)
90		130	++
91			++
92			+++
93			++
94			+++
95			++
96			+
97			++
98			+
99			++
100			+++
101			++
102			+++
103		280	++

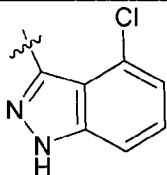
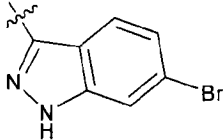
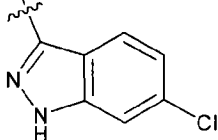
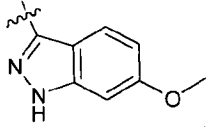
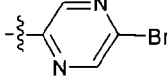
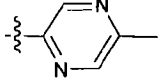
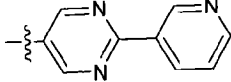
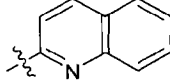
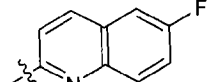
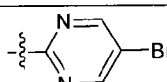
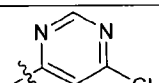
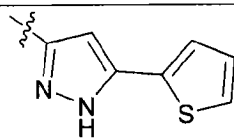
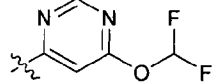
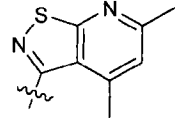
[0089]

实施例编号	R ₁	FLIPR α 7-HI (EC ₅₀ , nM)	FLIPR α 7-HI (EC ₅₀ , nM)
104			++
105			++
106			++
107			++
108			NT ^b
109			++
110		450	++
111			++
112			+++
113			+++
114			++
115			+

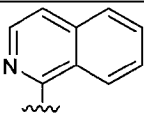
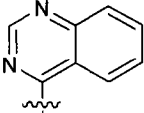
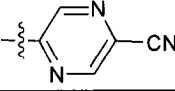
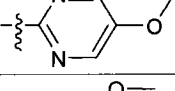
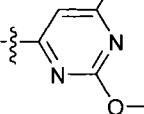
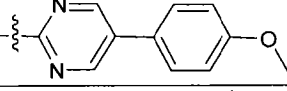
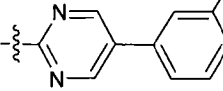
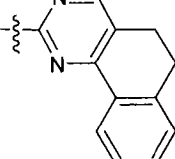
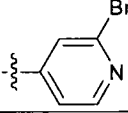
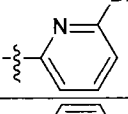
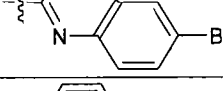
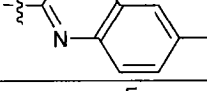
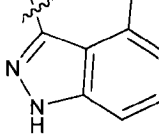
[0090]

实施例编号	R ₁	FLIPR α7-HI (EC ₅₀ , nM)	FLIPR α7-HI (EC ₅₀ , nM)
116			+
117			++
118			+
119			+++
120		875	++
121			+
122			+++
123			+
124			+
125		17	+++
126			+++
127			+
128			+++
129			++
130			++
131			+

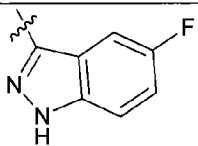
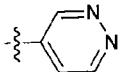
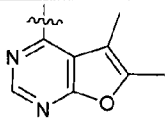
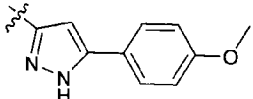
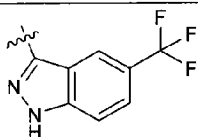
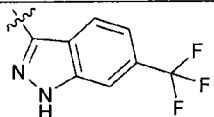
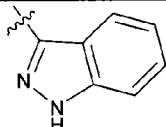
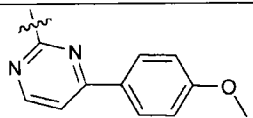
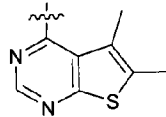
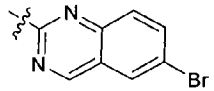
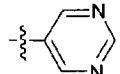
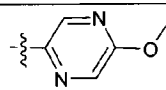
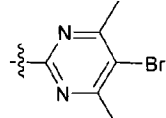
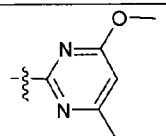
[0091]

实施例编号	R ₁	FLIPR α 7-HI (EC ₅₀ , nM)	FLIPR α 7-HI (EC ₅₀ , nM)
132			++
133			+++
134			+++
135			+++
136			+++
137		137	++
138			+
139		16	+++
140			++
141		4	+++
142			++
143			++
144			+++
145			+

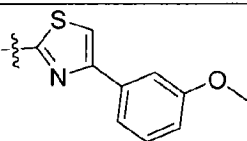
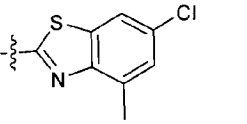
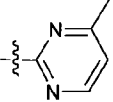
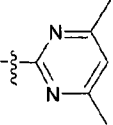
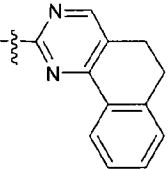
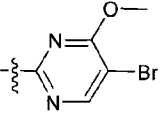
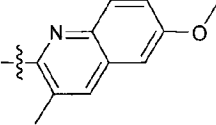
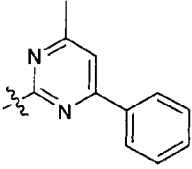
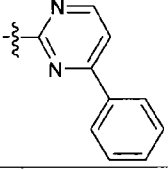
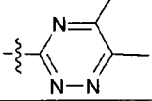
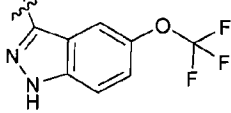
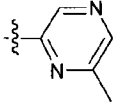
[0092]

实施例编号	R ₁	FLIPR α 7-HI (EC ₅₀ , nM)	FLIPR α 7-HI (EC ₅₀ , nM)
146			++
147			++
148			+
149		17	+++
150			++
151			++
152		233	++
153			++
154			+
155			++
156			++
157			++
158		135	++

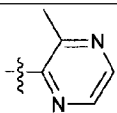
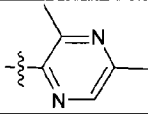
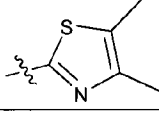
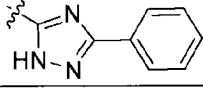
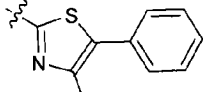
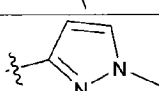
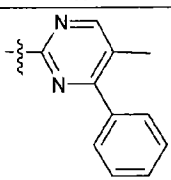
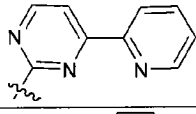
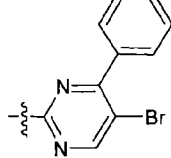
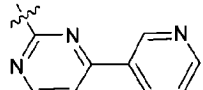
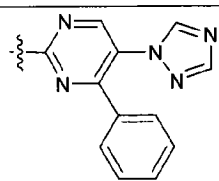
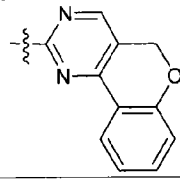
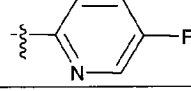
[0093]

实施例编号	R ₁	FLIPR α 7-HI (EC ₅₀ , nM)	FLIPR α 7-HI (EC ₅₀ , nM)
159			+++
160			+
161			+
162			+
163			+++
164			++
165		13	+++
166		11	+++
167			+
168			+++
169			+
170			+++
171			+++
172			++

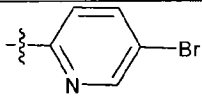
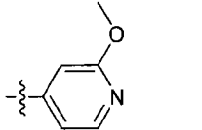
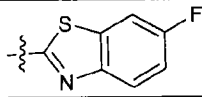
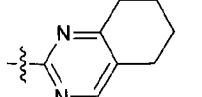
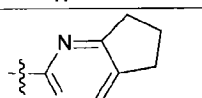
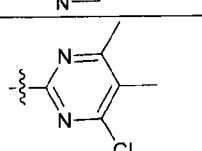
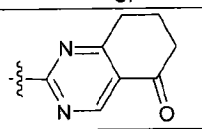
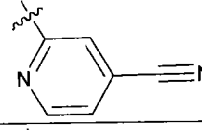
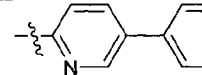
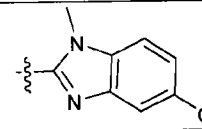
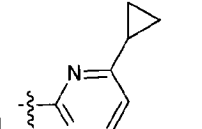
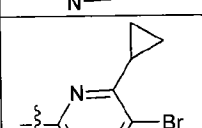
[0094]

实施例编号	R ₁	FLIPR α 7-HI (EC ₅₀ , nM)	FLIPR α 7-HI (EC ₅₀ , nM)
173			++
174		245	++
175			++
176			++
177			+++
178		17	+++
179			++
180			++
181		13	+++
182			++
183			+++
184			+

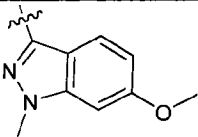
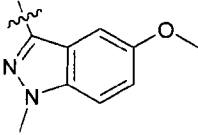
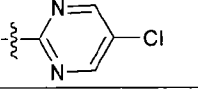
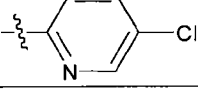
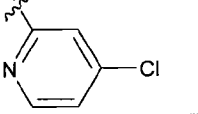
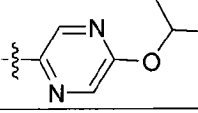
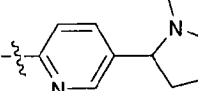
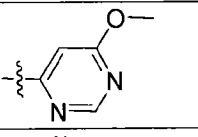
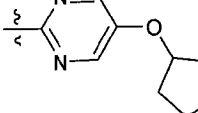
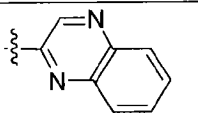
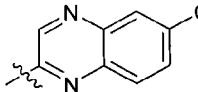
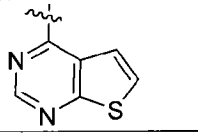
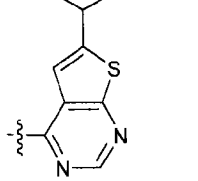
[0095]

实施例编号	R ₁	FLIPR α7-HI (EC ₅₀ , nM)	FLIPR α7-HI (EC ₅₀ , nM)
185			+
186			++
187		424	++
188			+
189			++
190			+
191			+++
192			++
193		17	+++
194		18	+++
195			+
196		13	+++
197			+++

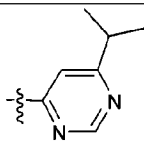
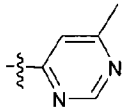
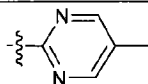
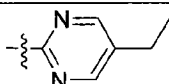
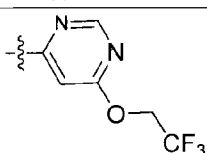
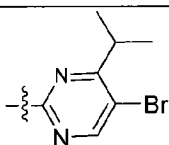
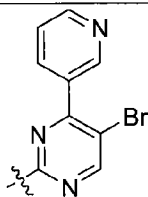
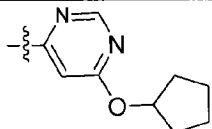
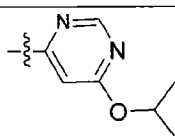
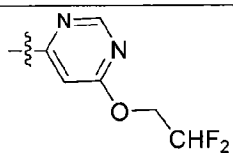
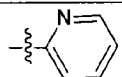
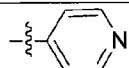
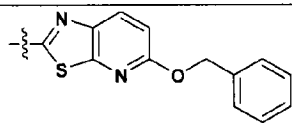
[0096]

实施例编号	R ₁	FLIPR α 7-HI (EC ₅₀ , nM)	FLIPR α 7-HI (EC ₅₀ , nM)
198		15	+++
199			+
200			+++
201			+++
202		16	+++
203			+++
204			++
205			++
206			+
207			++
208			+
209			+++
210		9	+++

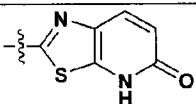
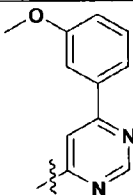
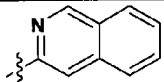
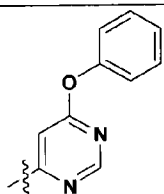
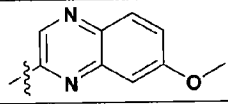
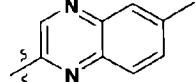
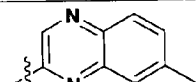
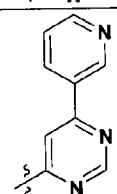
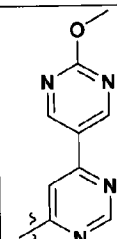
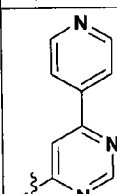
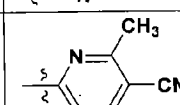
[0097]

实施例编号	R ₁	FLIPR α7-HI (EC ₅₀ , nM)	FLIPR α7-HI (EC ₅₀ , nM)
211			++
212			+
213		9	+++
214			+++
215			+++
216			+
217			+
218		285	++
219			+
220			+++
221			++
222			++
223			++

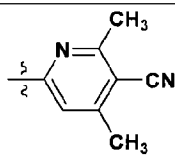
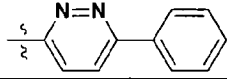
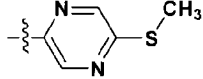
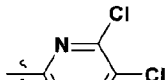
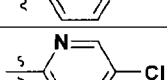
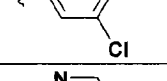
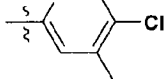
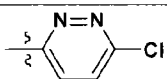
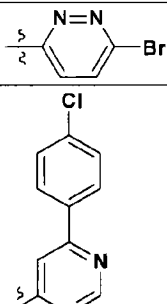
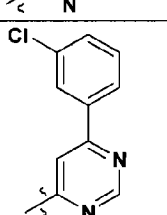
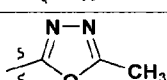
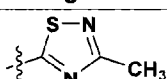
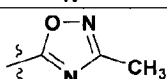
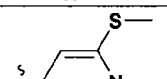
[0098]

实施例编号	R ₁	FLIPR α7-HI (EC ₅₀ , nM)	FLIPR α7-HI (EC ₅₀ , nM)
224			++
225			++
226			+++
227			++
228			+++
229			+++
230			+++
231			++
232			++
233			+++
234			+++
235			+
236			+

[0099]

实施例编号	R ₁	FLIPR α7-HI (EC ₅₀ , nM)	FLIPR α7-HI (EC ₅₀ , nM)
237			+++
238		16	+++
239		15	+++
240			++
241			+
242			++
243			+
244			+++
245			+++
246			+++
247			++

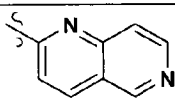
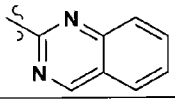
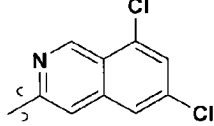
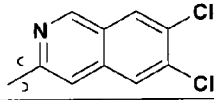
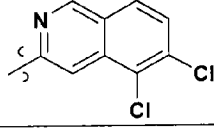
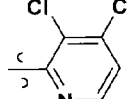
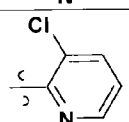
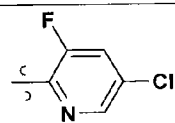
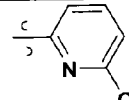
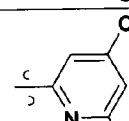
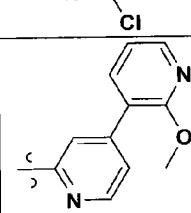
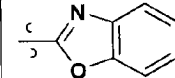
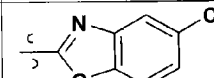
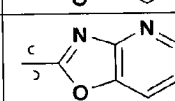
[0100]

实施例编号	R ₁	FLIPR α 7-HI (EC ₅₀ , nM)	FLIPR α 7-HI (EC ₅₀ , nM)
248			++
249			+
250			+++
251			+++
252			+++
253			+++
254			++
255			++
256			+++
257			+++
258			+
259			+
260			++
261			+++

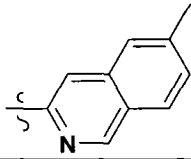
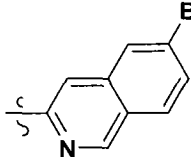
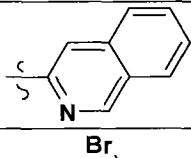
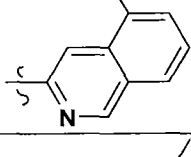
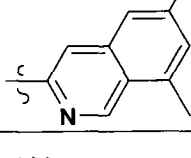
[0101]

实施例编号	R ₁	FLIPR α 7-HI (EC ₅₀ , nM)	FLIPR α 7-HI (EC ₅₀ , nM)
262			+
263			+++
264			++
265			+++
266			+
267			+++
268			+++
269			+
270			+++
271			+++
272			+++
273			+
274			+
275			++
276			+++

[0102]

实施例编号	R ₁	FLIPR α 7-HI (EC ₅₀ , nM)	FLIPR α 7-HI (EC ₅₀ , nM)
277			+++
278			+++
279			++
280			
281			+++
282			++
283			++
284			+++
285			++
286			++
287			++
288			+++
289			+++
290			+++

[0103]

实施例编号	R ₁	FLIPR α7-HI (EC ₅₀ , nM)	FLIPR α7-HI (EC ₅₀ , nM)
291			+++
292			+++
293			++
294			+++
295			++

[0104] ^a 基于 EC₅₀nM 值的活性：

[0105] +++ = < 100nM

[0106] ++ = 100-1000nM

[0107] + = 1000-100000nM

[0108] ^bNT = 未测试

[0109] NA = 不具活性 (> 1000000nM)

[0110] 药物组合物及治疗方法

[0111] 式 I 的化合物与 α7 结合且可用于治疗情感障碍及神经变性病症。因此，本发明的另一个方面为包含式 I 的化合物或者其药用盐及药用载体的组合物。

[0112] 本发明的另一个方面为式 I 的化合物在制造用于治疗情感障碍或者神经变性病症的药物中的用途。

[0113] 本发明的另一个方面为式 I 的化合物在制造用于治疗精神分裂症或者阿尔茨海默病的药物中的用途。

[0114] 本发明的另一个方面为治疗情感障碍或者神经变性病症的方法，该方法包括给予患者治疗有效量的式 I 的化合物。

[0115] 本发明的另一个方面为治疗精神分裂症或者阿尔茨海默病的方法，该方法包括给予患者治疗有效量的式 I 的化合物。

[0116] 本发明的另一个方面为治疗精神分裂症的方法，该方法包括给予患者治疗有效量的式 I 的化合物。

[0117] 本发明的另一个方面为治疗阿尔茨海默病的方法，该方法包括给予患者治疗有效

量的式 I 的化合物。

[0118] “患者”表示在情感障碍及神经变性病症领域内的医师所理解的适于疗法的人。

[0119] “治疗”、“疗法”及相关术语如在情感障碍及神经变性病症领域内的医师所理解来使用。

[0120] 本发明的化合物通常以包含治疗有效量的化合物或者其药用盐及药用载体的药物组合物形式给予且可含有常规赋形剂。药用载体为那些通常已知的具有可接受的安全性分布的载体。组合物涵盖所有常见固体及液体形式,包括(例如)胶囊剂、片剂、锭剂及粉末剂及液体混悬剂、糖浆剂、酏剂及溶液剂。组合物使用常规制剂技术制备,且常规赋形剂(诸如粘合剂及润湿剂)及媒介物(诸如水及醇)通常用于组合物。例如参见,Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, PA, 第 17 版, 1985。

[0121] 固体组合物通常以剂量单位配制,且每剂量提供约 1mg 至 1000mg 活性成分的组合物是优选的。剂量的一些实例为 1mg、10mg、100mg、250mg、500mg 及 1000mg。其它药物通常将存在于与临床上所使用的该类药物类似的单位范围内。其通常为 0.25-1000 毫克/单位。

[0122] 液体组合物通常在剂量单位范围内。一般而言,液体组合物将在 1-100mg/mL 的单位剂量范围内。剂量的一些实例为 1mg/mL、10mg/mL、25mg/mL、50mg/mL 及 100mg/mL。其它药物通常将存在于与临床上所使用的该类药物类似的单位范围内。其通常为 1-100mg/mL。

[0123] 本发明涵盖所有常规给药模式;口服及肠胃外给药方法是优选的。一般而言,给药方案将与临床上所使用的其它药物类似。每日剂量通常将为每日每公斤体重 1-100mg。一般而言,口服给药需要较多化合物且肠胃外给药需要较少化合物。然而,特定给药方案将由医师使用合理医学判断确定。

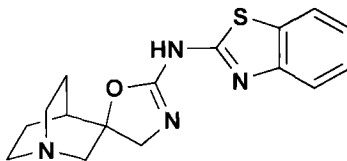
具体实施方式

[0124] $^1\text{H-NMR}$ 光谱在 Bruker 500MHz、400MHz 或者 300MHz 仪器上进行且化学位移是参考四甲基硅烷 ($\delta = 0.0$) 以 ppm(δ) 报导。所有蒸发是在减压下进行。除非另作说明,否则 LC/MS 分析在 Shimadzu 仪器上使用 Phenomenex-Luna 4.6×50mm S 10 反相柱采用 4mL/min 的流速使用在甲醇/水梯度 [0-100%, 3 分钟;操作时间为 4 分钟] 中的 0.1% TFA 进行且 UV 检测器设定为 220nm,或者使用 Gemini C18 4.6×50mm 5 μ 反相柱采用 5mL/min 的流速使用 10mM 乙酸铵乙腈/水梯度 [5-95%, 3 分钟,操作时间为 4 分钟] 进行且 UV 检测器设定为 220nm(阴离子质谱)。除非另作说明,否则纯化可由制备性 C-18 柱采用含有 0.1% 三氟乙酸 (TFA) 的甲醇-水梯度且使用 Shimadzu 高效液体制备性色谱系统采用 XTERRA 30×100mm S5 柱在 40mL/min 流速下以 12 分钟梯度进行。

[0125] 实施例 1

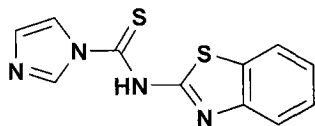
[0126] N-(苯并[d]噻唑-2-基)-4H-1'-氮杂螺[噻唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺

[0127]



[0128] 步骤 A :N-(苯并[d]噻唑-2-基)-1H-咪唑-1-硫代甲酰胺

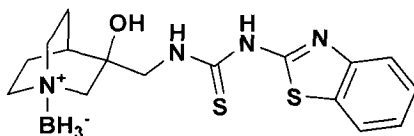
[0129]



[0130] 向苯并[d]噻唑-2-胺(20g, 133mmol)在乙腈(300mL)中的溶液中加入1,1'-硫羰基二咪唑(30.8g, 173mmol)。在50℃搅拌反应混合物24小时。冷却反应混合物至室温并滤过沉淀且用乙腈(2×50mL)洗涤。在真空烘箱(40℃)中干燥黄色粉末2小时。产物N-(苯并[d]噻唑-2-基)-1H-咪唑-1-硫代甲酰胺(28.9g, 111mmol)无需任何进一步纯化即可直接在下一步中使用。

[0131] 步骤B:(3-((3-苯并[d]噻唑-2-基硫脲基)甲基)-3-羟基-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-1-基)三氢硼酸盐

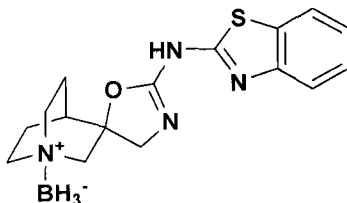
[0132]



[0133] 向N-(苯并[d]噻唑-2-基)-1H-咪唑-1-硫代甲酰胺(9.2g, 35mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(100mL)中的溶液中加入根据Swain C.J.等人, J. Med. Chem., 35: 1019-1031(1992)合成的(3-(氨基甲基)-3-羟基-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-1-基)三氢硼酸盐(6.0g, 35mmol)。在65℃搅拌反应混合物15小时。冷却并浓缩反应混合物以得到粗产物。经快速色谱法(50-100%乙酸乙酯/己烷)纯化粗物质以得到第一斑点(spot)/馏分,经TLC检测为产物。合并馏分并浓缩以得到灰白色粉末状的(3-((3-苯并[d]噻唑-2-基硫脲基)甲基)-3-羟基-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-1-基)三氢硼酸盐(10.6g, 29.1mmol, 收率83%)。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.88(s, 1H), 10.30(s, 1H), 7.94(d, J = 7.63Hz, 1H), 7.55-7.74(m, 1H), 7.37-7.53(m, J = 7.32, 7.32Hz, 1H), 7.16-7.37(m, J = 7.63, 7.63Hz, 1H), 5.39(s, 1H), 3.85(d, 2H), 2.65-3.08(m, 6H), 1.99-2.22(m, 1H), 1.79-1.97(m, 2H), 1.66-1.79(m, 1H), 1.08-1.63(m, 4H)。MS(LC/MS) R.T. = 3.40; [M+H]⁺ = 363.1。

[0134] 步骤C:(2-(苯并[d]噻唑-2-基氨基)-4H-1'-氮杂螺[噻唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-1'-基)三氢硼酸盐

[0135]

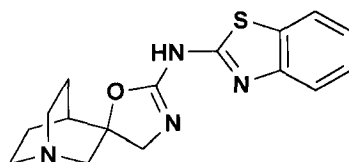


[0136] 向(3-((3-苯并[d]噻唑-2-基硫脲基)甲基)-3-羟基-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-1-基)三氢硼酸盐(10.6g, 29.1mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(100mL)中的溶液中加入N,N'-二异丙基碳二亚胺(11.4mL, 72.8mmol)。在70℃搅拌反应混合物4小时。浓缩反应混合物以得到粗残留物。加入少量乙酸乙酯(20mL)且超声混悬液。滤过固体且用小部分乙酸乙酯(2×10mL)洗涤。在真空烘箱(80℃)中干燥固体以得到白色粉末状的(2-(苯并[d]噻唑-2-基氨基)-4H-1'-氮杂螺[噻唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-1'-基)三氢硼酸

盐 (6.83g, 20.8mmol, 收率 72%)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.09 (宽单峰, 1H) 7.81 (d, J = 7.63Hz, 1H) 7.63 (d, J = 7.93Hz, 1H) 7.30-7.40 (m, 1H) 7.15-7.24 (m, 1H) 3.88 (d, J = 10.38Hz, 1H) 3.77 (d, J = 10.38Hz, 1H) 3.25-3.37 (m, 1H) 3.17 (dd, J = 14.95, 1.83Hz, 1H) 2.99-3.10 (m, 1H) 2.79-2.98 (m, 3H) 2.27 (宽单峰, 1H) 1.98-2.11 (m, 1H) 1.71-1.88 (m, 3H) 1.45 (宽单峰, 3H)。MS (LC/MS) R. T. = 2.44; [M+H-BH₃]⁺ = 315.1。

[0137] 步骤 D: N-(苯并[d]噻唑-2-基)-4H-1'-氮杂螺[噻唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺

[0138]



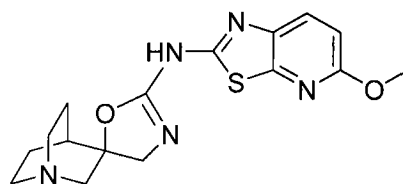
[0139] 向 (2-(苯并[d]噻唑-2-基氨基)-4H-1'-氮杂螺[噻唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-1'-基)三氢硼酸盐 (6.6g, 20.1mmol) 在丙酮 (9mL) 中的溶液中加入 3M HCl (50.3mL, 151mmol)。在室温搅拌反应混合物 4 小时。由 TLC (较低的斑点) 证明反应完成。加入乙酸乙酯然后分离水层。用 1N 氢氧化钠中和水层。用乙酸乙酯 (2×150mL) 萃取产物。合并有机物, 用硫酸镁干燥, 滤过且在真空中浓缩以得到白色粉末。向粉末中加入少量乙酸乙酯 (20mL)。将固体超声且滤过以得到白色粉末状的外消旋 N-(苯并[d]噻唑-2-基)-4H-1'-氮杂螺[噻唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺 (5.13g, 16.3mmol, 收率 81%)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.02 (宽单峰, 1H) 7.79 (d, J = 7.02Hz, 1H) 7.62 (d, J = 7.63Hz, 1H) 7.29-7.38 (m, 1H) 7.15-7.22 (m, 1H) 3.90 (d, J = 10.07Hz, 1H) 3.65 (d, J = 10.07Hz, 1H) 2.98-3.10 (m, 2H) 2.73-2.88 (m, 2H) 2.67 (t, J = 7.78Hz, 2H) 2.07 (宽单峰, 1H) 1.93 (宽单峰, 1H) 1.42-1.67 (m, 3H)。MS (LC/MS) R. T. = 1.15; [M+H]⁺ = 315.3。

[0140] 使用 Chiralpak AD-H (3×25cm, 5 μM) 柱用由 CO₂/(甲醇/ACN/DEA = 70/30/0.1 (v/v/v)) = 77/23 构成的流动相分离对映异构体。波长设定为 300nm。在真空中浓缩所分离的峰以得到白色粉末。第一个出柱的峰为 (S)-N-(苯并[d]噻唑-2-基)-4H-1'-氮杂螺[噻唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺 (1.45g, 4.61mmol, 收率 29.4%)。(1a; S-异构体): ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.03 (宽单峰, 1H) 7.78 (d, J = 7.05Hz, 1H) 7.61 (d, J = 7.55Hz, 1H) 7.27-7.37 (m, 1H) 7.11-7.23 (m, 1H) 3.89 (d, J = 10.07Hz, 1H) 3.64 (d, J = 10.07Hz, 1H) 2.96-3.09 (m, 2H) 2.71-2.88 (m, 2H) 2.66 (t, J = 7.81Hz, 2H) 2.02-2.11 (m, 1H) 1.85-1.97 (m, 1H) 1.41-1.65 (m, 3H)。MS (LC/MS) R. T. = 1.15; [M+H]⁺ = 315.3。旋光性 (1.23mg/mL, DMSO) = +5.20°。第二个峰为 (R)-N-(苯并[d]噻唑-2-基)-4H-1'-氮杂螺[噻唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺 (1.21g, 3.85mmol, 收率 24.5%)。(1b; R-异构体): ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.02 (宽单峰, 1H) 7.79 (d, J = 7.32Hz, 1H) 7.62 (d, J = 7.63Hz, 1H) 7.33 (t, J = 7.63Hz, 1H) 7.18 (t, J = 7.48Hz, 1H) 3.90 (d, J = 10.07Hz, 1H) 3.65 (d, J = 10.07Hz, 1H) 2.98-3.10 (m, 2H) 2.73-2.87 (m, 2H) 2.67 (t, J = 7.63Hz, 2H) 2.08 (宽单峰, 1H) 1.93 (宽单峰, 1H) 1.42-1.67 (m, 3H)。MS (LC/MS) R. T. = 1.15; [M+H]⁺ = 315.3; 旋光性 (3.9mg/mL, DMSO) = -3.92°。

[0141] 实施例 2

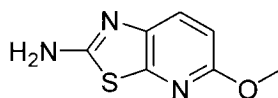
[0142] N-(5-甲氧基噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基)-4H-1'-氮杂螺[噻唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺

[0143]



[0144] 步骤 A :5-甲氧基噻唑并[5,4-b]吡啶-2-胺

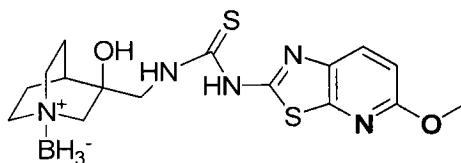
[0145]



[0146] 在配备有机械搅拌器、滴液漏斗及温度计的 500mL 三颈烧瓶中,加入乙酸 (100mL) 且在冰浴中冷却。向反应混合物中加入硫氰酸钾 (40g, 412mmol) 及 6-甲氧基吡啶-3-胺 (6.2g, 49.9mmol)。在冰-盐浴中冷却反应混合物直到反应混合物温度达到 $< 0^{\circ}\text{C}$ 。历时 2 小时以维持反应混合物温度 $< 0^{\circ}\text{C}$ 的速率逐滴加入溴 (8mL, 156mmol) 在乙酸 (30.0mL) 中的溶液。需要机械搅拌。加入完成后,搅拌混合物且将其缓慢升温至室温过夜。然后加入水 (30mL) 且在油浴中加热混合物至 85°C 。然后趁热滤过该混合物。将橙色滤饼重新放回至反应烧瓶中,且再加入 50mL 乙酸。再加热混合物至 85°C , 然后再次趁热滤过。在冰浴中冷却经合并的滤液且用浓氢氧化铵中和至 pH 8。形成紫色沉淀物,然后通过滤过收集该紫色沉淀物以得到 5g 粗物质。由甲醇 (40mL) 中重结晶该粗物质以得到紫色晶体状的 5-甲氧基噻唑并[5,4-b]吡啶-2-胺 (3g, 16.55mmol, 收率 33.1%)。 ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7.60 (1H, d, $J = 8.42\text{Hz}$), 7.41 (2H, s), 6.67 (1H, d, $J = 8.78\text{Hz}$), 3.81 (3H, s)。

[0147] 步骤 B : (3-羟基-3-((3-(5-甲氧基噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基)硫脲基)甲基)-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-1-基)三氢硼酸盐

[0148]



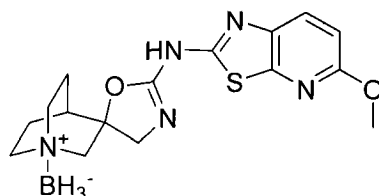
[0149] 将 5-甲氧基噻唑并[5,4-b]吡啶-2-胺 (2.4g, 13.24mmol) 在 $5 \times 20\text{mL}$ 螺旋帽小瓶之间分开。向各小瓶中加入乙腈 (10mL) 及硫羰基二咪唑 (600mg)。在 60°C 加热所有小瓶过夜。合并反应小瓶且浓缩以得到粗 N-(5-甲氧基噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基)-1H-咪唑-1-硫代甲酰胺产物。

[0150] 将该粗产物在 N,N-二甲基甲酰胺 (50mL) 中混悬然后加入 (3-(氨基甲基)-3-羟基-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-1-基)三氢硼酸盐 (2.7g, 15.88mmol)。在 70°C 加热反应混合物 4 小时。LC/MS 显示基本上完全转化。冷却反应混合物至室温然后倾入水中。首先用甲苯萃取产物然后用氯仿萃取。合并有机物,用水及盐水洗涤,经硫酸钠干燥,滤过且在真空中浓缩以得到粗物质。经快速色谱法 (20-100% 乙酸乙酯-己烷) 纯化该粗物质。收集产物馏分且在真空中浓缩以得到 (3-羟基-3-((3-(5-甲氧基噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基)硫脲基)甲基)-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-1-基)三氢硼酸盐 (1.36g, 3.46mmol, 收率

26.1%)。¹H NMR 显示 1 : 0.55 摩尔浓度比的 (3-羟基-3-((3-(5-甲氧基噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基)硫脲基)甲基)-1-氮杂螺[2.2.2]辛烷-1-基)三氢硼酸盐 (1.36g, 3.46mmol, 收率 26.1%) 与 5-甲氧基噻唑并[5,4-b]吡啶-2-胺 (0.34g, 1.876mmol, 收率 14.17%)。混合物无需任何进一步纯化即可直接在下一步中使用。MS (LC/MS) R. T. = 3.23; [M+H]⁺ = 392.1。

[0151] 步骤 C : (2-(5-甲氧基-3a,7a-二氢噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基氨基)-4H-1'-氮杂螺[噻唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-1'-基)三氢硼酸盐

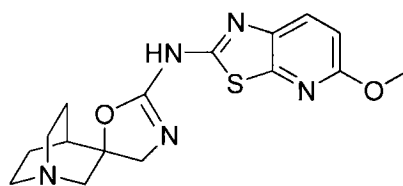
[0152]



[0153] 向 (3-羟基-3-((3-(5-甲氧基噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基)硫脲基)甲基)-1-氮杂螺[2.2.2]辛烷-1-基)三氢硼酸盐 (1.7g, 3.46mmol) 在 N,N-二甲基甲酰胺 (10mL) 中的溶液中加入 N,N'-二异丙基碳二亚胺 (1.89mL, 12.10mmol)。在 70℃ 搅拌反应混合物 2 小时。冷却混合物然后倾入水中。用甲苯及氯仿萃取产物。合并有机层,用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,滤过且在真空中浓缩以得到粗物质。用乙醚研磨该固体物质。然后滤过固体且干燥以得到 (2-(5-甲氧基-3a,7a-二氢噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基氨基)-4H-1'-氮杂螺[噻唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-1'-基)三氢硼酸盐 (700mg, 1.94mmol, 收率 56.0%)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.98 (1H, s), 7.86 (1H, d, J = 8.78Hz), 6.81 (1H, d, J = 8.42Hz), 3.87 (3H, s), 3.83 (1H, s), 3.68-3.78 (1H, m), 3.31 (1H, s), 3.15-3.29 (1H, m), 2.78-3.14 (4H, m), 2.26 (1H, 宽单峰), 2.04 (1H, 宽单峰), 1.63-1.89 (3H, m)。

[0154] 步骤 D : N-(5-甲氧基噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基)-4H-1'-氮杂螺[噻唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺

[0155]



[0156] 向 (2-(5-甲氧基噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基氨基)-4H-1'-氮杂螺[噻唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-1'-基)三氢硼酸盐 (780mg, 2.17mmol) 在丙酮 (10mL) 中的溶液中加入 3M HCl (10mL, 329mmol)。在室温搅拌反应混合物 2 小时。加入氯仿及水,然后分离水层。用碳酸氢钠中和水层。用氯仿萃取产物 (2 次)。合并有机物,经硫酸钠干燥,滤过且在真空中浓缩以得到白色粉末状的外消旋 N-(5-甲氧基噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基)-4H-1'-氮杂螺[噻唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺 (588mg, 1.70mmol, 收率 78%)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.90 (1H, 宽单峰), 7.82-7.86 (1H, m), 6.80 (1H, d, J = 8.85Hz), 3.84-3.89 (4H, m), 3.61 (1H, d, J = 10.07Hz), 3.03 (2H, d, J = 5.19Hz), 2.73-2.86 (2H, m), 2.66 (2H, t, J = 7.78Hz), 2.07 (1H, 宽单峰), 1.92 (1H, 宽单峰), 1.45-1.65 (3H, m)。

[0157] MS (LC/MS) R. T. = 1.29; [M+H]⁺ = 346.1。

[0158] 使用 Chiralpak AD-H(30×250mm, 5 μm) 柱用由在 CO₂ 中的 35% 甲醇 (0.1% DEA) 构成的流动相分离对映异构体。波长设定为 300nm。在真空中浓缩所分离的峰以得到白色粉末。第一个出柱的峰为 (S)-N-(5-甲氧基噻唑并 [5,4-b] 吡啶-2-基)-4H-1'-氮杂螺 [噻唑-5,3'-二环 [2.2.2] 辛烷]-2-胺 (212mg, 0.61mmol, 收率 36.1%)。(2a; S-异构体): ¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.89(1H, 宽单峰), 7.84(1H, d, J = 8.85Hz), 6.77-6.82(1H, m), 3.84-3.89(4H, m), 3.61(1H, d, J = 10.07Hz), 3.03(2H, d, J = 5.19Hz), 2.74-2.86(2H, m), 2.66(2H, t, J = 7.63Hz), 2.06(1H, 宽单峰), 1.92(1H, 宽单峰), 1.44-1.65(3H, m)。

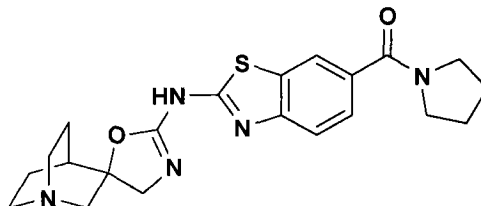
[0159] MS(LC/MS) R. T. = 1.47; [M+H]⁺ = 346.2。旋光性 (3.57mg/mL, DMSO) = -2.58°。第二个峰为 (R)-N-(5-甲氧基噻唑并 [5,4-b] 吡啶-2-基)-4H-1'-氮杂螺 [噻唑-5,3'-二环 [2.2.2] 辛烷]-2-胺 (242mg, 0.70mmol, 收率 41.2%)。(2b; R-异构体): ¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.89(1H, 宽单峰), 7.84(1H, d, J = 8.85Hz), 6.79(1H, d, J = 8.55Hz), 3.82-3.90(4H, m), 3.61(1H, d, J = 10.07Hz), 3.03(2H, d, J = 5.49Hz), 2.74-2.86(2H, m), 2.66(2H, t, J = 7.78Hz), 2.06(1H, 宽单峰), 1.92(1H, 宽单峰), 1.42-1.67(3H, m)。MS(LC/MS) R. T. = 1.30;

[0160] [M+H]⁺ = 346.2。旋光性 (3.29mg/mL, DMSO) = +2.43°。

[0161] 实施例 3

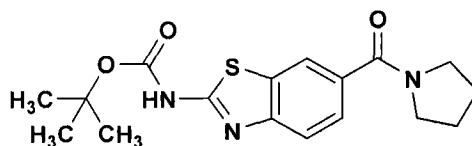
[0162] (2-(5H-1'-氮杂螺 [噻唑-4,3'-二环 [2.2.2] 辛烷]-2-基胺) 苯并 [d] 噻唑-6-基) 吡咯烷-1-基) 甲酮

[0163]



[0164] 步骤 A: 6-(吡咯烷-1-羰基) 苯并 [d] 噻唑-2-基氨基甲酸叔丁酯

[0165]

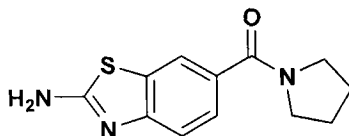


[0166] 在 250mL 烧瓶中加入 2-(叔丁氧基羰基-氨基) 苯并 [d] 噻唑-6-羧酸 (1.0g, 3.4mmol) 及吡咯烷 (0.559mL, 6.8mmol) 在四氢呋喃 (50mL) 中的溶液。向该溶液中加入 EDC (1.3g, 6.8mmol)、1-羟基苯并三唑 (1.041g, 6.8mmol) 及 Hunig's 碱 (2.37mL, 13.59mmol)。在 25℃ 搅拌反应混合物 1 小时。然后将反应混合物倾入水及二氯甲烷中。用二氯甲烷萃取水 3 次, 且合并有机层并浓缩。将残留物吸收在少量二氯甲烷中且用二乙醚/己烷沉淀析出。将烧瓶置于冰箱中 1 小时且滤过。收集白色沉淀物以得到 6-(吡咯烷-1-羰基) 苯并 [d] 噻唑-2-基氨基甲酸叔丁酯 (1.09g, 3.14mmol, 收率 92%)。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.95(s, 1H), 8.14(s, 1H), 7.61-7.77(m, J = 8.39, 1.98Hz, 1H), 7.46-7.63(m, 1H), 3.39-3.63(m, 4H), 1.74-2.00(m, 4H), 1.45-1.62(m, 9H)。

[0167] MS(LC/MS) R. T. = 3.40; [M+H]⁺ = 363.1。

[0168] 步骤 B: (2-氨基苯并 [d] 噻唑-6-基) (吡咯烷-1-基) 甲酮

[0169]

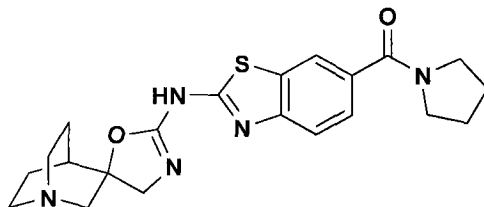


[0170] 将 6-(吡咯烷-1-羰基)苯并[d]噻唑-2-基氨基甲酸叔丁酯 (1.09g, 3.14mmol) 在二氯甲烷 (10mL) 及 TFA (3mL, 38.9mmol) 中溶解, 且在 25℃ 搅拌反应混合物过夜。将反应混合物倾入分液漏斗中且小心地用碳酸氢钠中和。用氯仿/甲醇 (4 : 1) 萃取液体 3 次。浓缩有机层成白色残留物且在二乙醚中研磨。收集沉淀物以得到 (2-氨基苯并[d]噻唑-6-基)(吡咯烷-1-基)甲酮 (0.497g, 2.0mmol, 64%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.86 (d, J = 1.51Hz, 1H), 7.65 (s, 2H), 7.35-7.46 (m, 1H), 7.26-7.35 (m, 1H), 3.41-3.57 (m, 4H), 1.64-1.97 (m, 4H)。

[0171] MS (LC/MS) R. T. = 1.39; [M+H]⁺ = 248.1。

[0172] 步骤 C: (2-(5H-1'-氮杂螺[噻唑-4,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-基胺)苯并[d]噻唑-6-基)吡咯烷-1-基)甲酮

[0173]



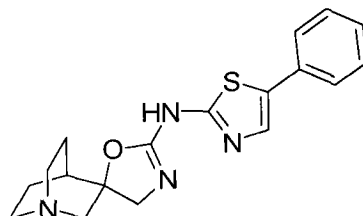
[0174] 通过按照实施例 1 步骤 A-D 的一般操作且使用 (2-氨基苯并[d]噻唑-6-基)(吡咯烷-1-基)甲酮 (实施例 3, 步骤 B) 作为起始原料制备 (2-(5H-1'-氮杂螺[噻唑-4,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-基胺)苯并[d]噻唑-6-基)吡咯烷-1-基)甲酮。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.05 (宽单峰, 1H) 7.99 (d, J = 1.76Hz, 1H) 7.60 (d, J = 8.31Hz, 1H) 7.48 (dd, J = 8.31, 1.76Hz, 1H) 3.90 (d, J = 10.07Hz, 1H) 3.65 (d, J = 10.07Hz, 1H) 3.42-3.52 (m, 4H) 3.04 (s, 2H) 2.75-2.87 (m, 2H) 2.67 (t, J = 7.81Hz, 2H) 2.08 (宽单峰, 1H) 1.76-1.98 (m, 5H) 1.41-1.65 (m, 3H)。

[0175] MS (LC/MS) R. T. = 1.33; [M+H]⁺ = 412.2。

[0176] 实施例 4

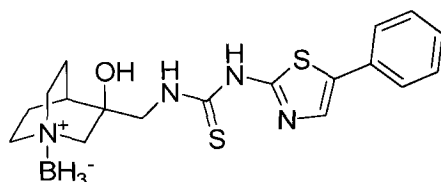
[0177] N-(5-苯基噻唑-2-基)-4H-1'-氮杂螺[噻唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺

[0178]



[0179] 步骤 A: (3-羟基-3-((3-(5-苯基噻唑-2-基)硫脲基)甲基)-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-1-基)三氢硼酸盐

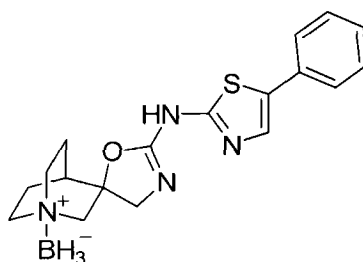
[0180]



[0181] 向 5-苯基噻唑-2-胺 (0.52g, 2.9mmol) 在乙腈 (6mL) 中的溶液中加入 1,1'-硫羰基二咪唑 (0.68g, 3.8mmol)。在 65℃ 搅拌反应混合物 2 小时。滤过沉淀物且用乙腈 (2×20mL) 洗涤以得到中间体 N-(5-苯基噻唑-2-基)-1H-咪唑-1-硫代甲酰胺。将中间体吸收在 N,N'-二甲基甲酰胺 (30mL) 中且用 (3-(氨基甲基)-3-羟基-1-氮杂螺[2.2.2]辛烷-1-基) 三氢硼酸盐 (0.5g, 2.9mmol) 处理。在 65℃ 搅拌反应混合物 5 小时。在真空中浓缩反应混合物且经硅胶色谱法 (30-100% 乙酸乙酯/己烷) 纯化。合并产物馏分且在真空中浓缩以得到白色粉末状的 (3-羟基-3-((3-(5-苯基噻唑-2-基)硫脲基)甲基)-1-氮杂螺[2.2.2]辛烷-1-基) 三氢硼酸盐 (0.85g, 2.19mmol, 收率 74.4%)。LC/MS 证实在 LC/MS 条件下失去 BH₃ 的产物: 保留时间 3.26 (M+1-BH₃ = 375.33)。

[0182] 步骤 B: (2-(5-苯基噻唑-2-基氨基)-4H-1'-氮杂螺[噻唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-1'-基) 三氢硼酸盐

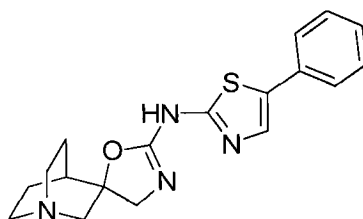
[0183]



[0184] 向 (3-羟基-3-((3-(5-苯基噻唑-2-基)硫脲基)甲基)-1-氮杂螺[2.2.2]辛烷-1-基) 三氢硼酸盐 (0.8g, 2.1mmol) 在 N,N'-二甲基甲酰胺 (20mL) 中的溶液中加入 N,N'-二异丙基碳二亚胺 (1.12mL, 7.2mmol)。在 70℃ 搅拌反应混合物 4 小时。在真空中浓缩反应混合物且经硅胶色谱法 (40-100% 乙酸乙酯/己烷) 纯化。在真空中浓缩合并的产物馏分以得到白色粉末状的 (2-(5-苯基噻唑-2-基氨基)-4H-1'-氮杂螺[噻唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-1'-基) 三氢硼酸盐 (0.51g, 1.44mmol, 收率 70%)。LCMS 质量对应于 LC/MS 条件下失去的 BH₃: 保留时间 2.46 (M+1-BH₃ = 341.36)。

[0185] 步骤 C: N-(5-苯基噻唑-2-基)-4H-1'-氮杂螺[噻唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺

[0186]



[0187] 向 (2-(5-苯基噻唑-2-基氨基)-4H-1'-氮杂螺[噻唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-1'-基) 三氢硼酸盐 (0.56g, 1.58mmol) 在丙酮 (9mL) 中的溶液中加入 3M HCl (3.95mL,

11.86mmol)。在室温搅拌反应混合物4小时然后用1N氢氧化钠中和。用乙酸乙酯(2×20mL)萃取产物,接着用氯仿(2×20mL)萃取。合并有机物,用硫酸镁干燥,滤过且在真空中浓缩以得到白色粉末。经反相HPLC(Phenomenex Luna 30×100mm;波长220;梯度时间10min;流速40mL/min;溶剂A:10%甲醇-90%水-0.1%TFA,溶剂B:90%甲醇-10%水-0.1%TFA)纯化粗产物。合并馏分,用1N氢氧化钠中和且用乙酸乙酯(2×30mL)及氯仿(2×30mL)萃取。合并有机物,用硫酸镁干燥,滤过且在真空中浓缩以得到白色粉末状的N-(5-苯基噻唑-2-基)-4H-1'-氮杂螺[噻唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺(0.4g,1.175mmol,收率)74.3%。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ ppm 8.63(1H,宽单峰),7.71(1H,s),7.52(2H,d,J=7.32Hz),7.37(2H,t,J=7.78Hz),7.25(1H,t,J=7.32Hz),3.82(1H,d,J=10.07Hz),3.57(1H,d,J=9.77Hz),3.02(2H,d,J=4.27Hz),2.79(2H,t,J=7.63Hz),2.66(2H,t,J=7.63Hz),2.04(1H,宽单峰),1.92-1.97(1H,m),1.44-1.65(3H,m)。

[0188] MS(LC/MS)R. T. = 1.52;[M+H]⁺ = 341.3。

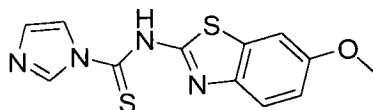
[0189] 使用Chiralpak AS-H(30×250mm,5 μm)柱用由在CO₂中的30%甲醇(0.1%DEA)构成的流动相分离对映异构体,且在300nm下UV监测。在真空中浓缩所分离的峰以得到白色粉末。第一个出柱的峰得到0.4g,1.15mmol,32.7%(4a,S-异构体):¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ ppm 8.69(s,1H),7.69-7.87(m,1H),7.52-7.66(m,J=10.99Hz,2H),7.37-7.51(m,2H),7.21-7.38(m,2H),3.52-4.00(m,2H),2.98-3.23(m,2H),2.78-2.94(m,2H),2.64-2.78(m,2H),1.88-2.19(m,J=60.43Hz,2H),1.40-1.77(m,3H)。MS(LC/MS)R. T. = 1.77;[M+H]⁺ = 341.1。第二个峰得到0.4g,1.15mmol,32.7%。(4b,R-异构体):¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ ppm 8.64(s,1H),7.62-7.84(m,1H),7.44-7.61(m,2H),7.33-7.46(m,2H),7.18-7.31(m,1H),3.50-3.99(m,2H),2.94-3.14(m,2H),2.74-2.91(m,2H),2.61-2.72(m,2H),2.05(s,1H),1.82-2.00(m,1H),1.34-1.72(m,3H)。MS(LC/MS)R. T. = 1.78;[M+H]⁺ = 341.1。

[0190] 实施例5

[0191] N-(6-甲氧基苯并[d]噻唑-2-基)-4H-1'-氮杂螺[噻唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺

[0192] 步骤A:N-(6-甲氧基苯并[d]噻唑-2-基)-1H-咪唑-1-硫代甲酰胺

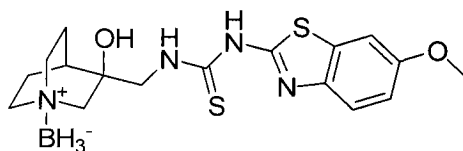
[0193]



[0194] 向6-甲氧基苯并[d]噻唑-2-胺(0.53g,2.94mmol)在乙腈(20mL)中的溶液中加入1,1'-硫羰基二咪唑(0.681g,3.82mmol)。在65℃搅拌反应混合物24小时。滤过沉淀物且用乙腈(2×20mL)洗涤以得到产物。产物无需任何进一步纯化或者表征即可直接在下一步中使用。

[0195] 步骤B:(3-羟基-3-((3-(6-甲氧基苯并[d]噻唑-2-基)-硫脲基)甲基)-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-1-基)三氢硼酸盐

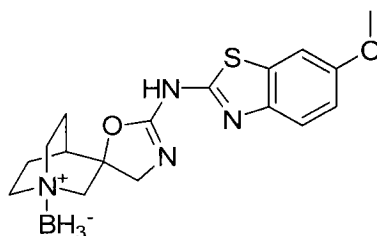
[0196]



[0197] 向 N-(6-甲氧基苯并[d]噻唑-2-基)-1H-咪唑-1-硫代甲酰胺 (0.82g, 2.82mmol) 在 N,N-二甲基甲酰胺 (20mL) 中的溶液中加入 (3-(氨基甲基)-3-羟基-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-1-基)三氢硼酸盐 (0.48g, 2.82mmol)。在 65℃ 搅拌反应混合物 6 小时。在真空中浓缩反应混合物然后经硅胶色谱法 (30% -100% 乙酸乙酯 / 己烷) 纯化。合并纯馏分且浓缩以得到白色粉末状的 (3-羟基-3-((3-(6-甲氧基苯并[d]噻唑-2-基)硫脒基)甲基)-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-1-基)三氢硼酸盐 (0.7g, 1.78mmol, 收率 63.2%)。LC/MS 证实 LC/MS 条件下失去 BH_3 的产物: 保留时间 3.11 ($\text{M}+1-\text{BH}_3 = 379.4$)。

[0198] 步骤 C: (2-(6-甲氧基苯并[d]噻唑-2-基氨基)-4H-1'-氮杂螺[噻唑-5, 3'-二环[2.2.2]辛烷]-1'-基)三氢硼酸盐

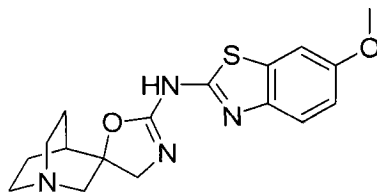
[0199]



[0200] 向 (3-羟基-3-((3-(6-甲氧基苯并[d]噻唑-2-基)硫脒基)甲基)-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-1-基)三氢硼酸盐 (0.68g, 1.73mmol) 在 N,N-二甲基甲酰胺 (20mL) 中的溶液中加入 N,N'-二异丙基碳二亚胺 (0.95mL, 6.1mmol)。在 70℃ 搅拌反应混合物 4 小时。浓缩反应混合物且经硅胶色谱法 (40-100% 乙酸乙酯 / 己烷) 纯化。合并产物馏分且在真空中浓缩以得到白色粉末状的 (2-(6-甲氧基苯并[d]噻唑-2-基氨基)-4H-1'-氮杂螺[噻唑-5, 3'-二环[2.2.2]辛烷]-1'-基)三氢硼酸盐 (0.35g, 0.98mmol, 收率 56.4%)。LC/MS $\text{MH}^+-\text{BH}_3 = 345.2$ 。

[0201] 步骤 D: N-(6-甲氧基苯并[d]噻唑-2-基)-4H-1'-氮杂螺[噻唑-5, 3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺

[0202]



[0203] 向 (2-(6-甲氧基苯并[d]噻唑-2-基氨基)-4H-1'-氮杂螺[噻唑-5, 3'-二环[2.2.2]辛烷]-1'-基)三氢硼酸盐 (0.33g, 0.921mmol) 在丙酮 (9mL) 中的溶液中加入 3M HCl (2.30mL, 6.91mmol)。在室温搅拌反应混合物 4 小时然后用 1N 氢氧化钠中和。用乙酸乙酯 (2×20mL) 萃取产物, 接着用氯仿 (2×20mL) 萃取。合并有机物, 用硫酸镁干燥, 滤过且在真空中浓缩以得到白色粉末。经反相 HPLC (Phenomenex Luna 30×100mm; 波长 220; 梯度时间 10 分钟; 流速 40mL/min; 溶剂 A: 10% 甲醇-90% 水-0.1% TFA, 溶剂 B:

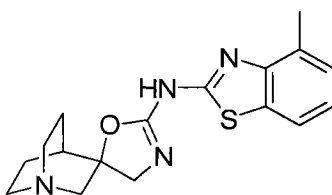
90% 甲醇-10% 水-0.1% TFA) 纯化粗产物。合并馏分,用 1N 氢氧化钠中和且用乙酸乙酯 (2×30mL) 萃取。合并有机物,经硫酸镁干燥,滤过且在真空中浓缩以得到白色粉末状的 N-(6-甲氧基苯并[d]噻唑-2-基)-4H-1'-氮杂螺[噻唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺 (0.25g, 0.73mmol, 收率 79%)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.88 (1H, d, J = 1.22Hz), 7.48-7.52 (1H, m), 7.40 (1H, d, J = 2.75Hz), 6.92 (1H, dd, J = 8.70, 2.59Hz), 3.87 (1H, d, J = 9.77Hz), 3.77 (3H, s), 3.61 (1H, d, J = 9.77Hz), 3.03 (2H, s), 2.75-2.86 (2H, m), 2.67 (2H, t, J = 7.78Hz), 2.06 (1H, 宽单峰), 1.91 (1H, 宽单峰), 1.41-1.65 (3H, m)。MS (LC/MS) R. T. = 1.44; [M+H]⁺ = 345.3。

[0204] 使用 Chiralpak AD-H (30×250mm, 5 μm) 柱用由在 CO₂ 中的 23% 甲醇 (0.1% DEA) 构成的流动相分离对映异构体,且在 220nm 下 UV 监测。在真空中浓缩所分离的峰以得到白色粉末。第一个出柱的峰得到 205.5mg, 0.60mmol, 34.1%。(5a, S-异构体): ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.88 (1H, 宽单峰), 7.50 (1H, d, J = 8.81Hz), 7.40 (1H, d, J = 2.52Hz), 6.92 (1H, dd, J = 8.81, 2.77Hz), 3.87 (1H, d, J = 9.82Hz), 3.77 (3H, s), 3.58-3.65 (1H, m), 3.02 (2H, s), 2.74-2.86 (2H, m), 2.66 (2H, t, J = 7.68Hz), 2.03-2.08 (1H, m), 1.91 (1H, 宽单峰), 1.39-1.65 (3H, m)。MS (LC/MS) R. T. = 1.40; [M+H]⁺ = 345.2。第二个峰得到 206.9mg, 0.6mmol, 34%。(5b, R-异构体): ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.88 (1H, 宽单峰), 7.50 (1H, d, J = 8.56Hz), 7.40 (1H, d, J = 2.52Hz), 6.93 (1H, dd, J = 8.81, 2.52Hz), 3.87 (1H, d, J = 10.07Hz), 3.77 (3H, s), 3.62 (1H, d, J = 10.07Hz), 3.02 (2H, s), 2.75-2.86 (2H, m), 2.67 (2H, t, J = 7.68Hz), 2.04-2.09 (1H, m), 1.92 (1H, 宽单峰), 1.42-1.66 (3H, m)。MS (LC/MS) R. T. = 1.70; [M+H]⁺ = 345.1。

[0205] 实施例 6

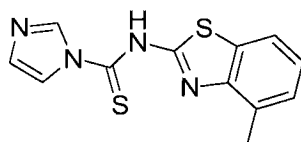
[0206] N-(4-甲基苯并[d]噻唑-2-基)-4H-1'-氮杂螺[噻唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺

[0207]



[0208] 步骤 A: N-(4-甲基苯并[d]噻唑-2-基)-1H-咪唑-1-硫代甲酰胺

[0209]

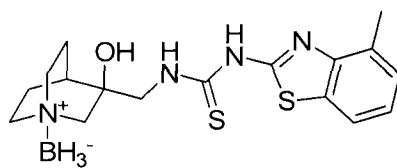


[0210] 向 4-甲基苯并[d]噻唑-2-胺 (1.1g, 6.7mmol) 在乙腈 (30mL) 中的溶液中加入 1,1'-硫羰基二咪唑 (1.552g, 8.71mmol)。在 50℃ 搅拌反应混合物 18 小时。冷却反应混合物至室温并滤过沉淀物且用乙腈 (2×50mL) 洗涤。在真空烘箱 (50℃) 中干燥黄色粉末 1 小时以得到 N-(4-甲基苯并[d]噻唑-2-基)-1H-咪唑-1-硫代甲酰胺 (900mg, 3.28mmol, 收率 49%), 然后无需任何进一步纯化或者表征即可在下一步中使用。

[0211] 步骤 B: (3-羟基-3-((3-(4-甲基苯并[d]噻唑-2-基)硫脲基)甲基)-1-氮杂

二环 [2.2.2] 辛烷 -1- 基) 三氢硼酸盐

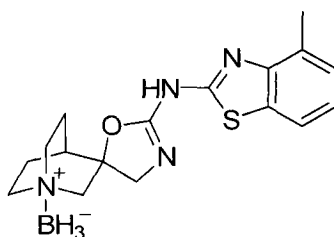
[0212]



[0213] 向 N-(4-甲基苯并 [d] 噻唑 -2- 基) -1H- 咪唑 -1- 硫代甲酰胺 (0.71g, 2.59mmol) 在 N, N- 二甲基甲酰胺 (20mL) 中的溶液中加入 (3-(氨基甲基)-3- 羟基 -1- 氮杂二环 [2.2.2] 辛烷 -1- 基) 三氢硼酸盐 (0.44g, 2.59mmol)。在 70℃ 搅拌反应混合物 4 小时。浓缩反应混合物且经硅胶色谱法 (40-100% 乙酸乙酯 / 己烷) 纯化。在真空中浓缩产物馏分以得到白色粉末状的 (3-羟基-3-((3-(4-甲基苯并 [d] 噻唑 -2- 基) 硫脲基) 甲基)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛烷 -1- 基) 三氢硼酸盐 (0.65g, 1.73mmol, 收率 66.7%)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.93 (1H, s), 7.74 (1H, d, J = 7.63Hz), 7.22-7.26 (1H, m), 7.19 (1H, t, J = 7.63Hz), 3.75-3.93 (2H, m), 2.72-2.95 (6H, m), 2.56 (3H, s), 2.03-2.14 (1H, m), 1.95 (1H, 宽单峰), 1.78-1.87 (1H, m), 1.73 (1H, ddd, J = 13.81, 9.23, 5.04Hz), 1.56 (1H, td, J = 9.99, 7.78Hz), 1.38 (2H, 宽单峰)。(LC/MS) R. T. = 3.70; [M+H]⁺ = 375.2。

[0214] 步骤 C: (2-(4-甲基苯并 [d] 噻唑 -2- 基氨基) -4H-1'-氮杂螺 [噻唑 -5,3'-二环 [2.2.2] 辛烷] -1'-基) 三氢硼酸盐

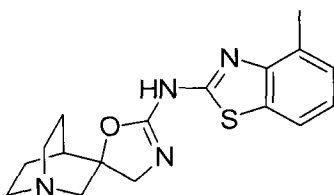
[0215]



[0216] 向 (3-羟基-3-((3-(4-甲基苯并 [d] 噻唑 -2- 基) 硫脲基) 甲基)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛烷 -1- 基) 三氢硼酸盐 (0.62g, 1.65mmol) 在 N, N- 二甲基甲酰胺 (20mL) 中的溶液中加入 N, N'- 二异丙基碳二亚胺 (0.33mL, 2.14mmol)。在 70℃ 搅拌反应混合物 4 小时。浓缩反应混合物且经硅胶色谱法 (40-100% 乙酸乙酯 / 己烷) 纯化。在真空中浓缩产物馏分以得到白色粉末状的 (2-(4-甲基苯并 [d] 噻唑 -2- 基氨基) -4H-1'-氮杂螺 [噻唑 -5,3'-二环 [2.2.2] 辛烷] -1'-基) 三氢硼酸盐 (0.4g, 1.17mmol, 收率 70.9%)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.90 (s, 1H), 7.61 (d, J = 7.63Hz, 1H), 7.13-7.17 (m, 1H), 7.09 (t, J = 7.48Hz, 1H), 3.90 (d, J = 10.38Hz, 1H), 3.77 (d, J = 10.38Hz, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.30 (d, J = 1.53Hz, 1H), 3.13-3.20 (m, 2H), 3.00-3.09 (m, 1H), 2.85-2.94 (m, 4H), 2.57 (s, 4H), 2.28 (s, 1H), 2.06 (s, 1H), 1.75-1.83 (m, 4H), 1.45 (s, 1H)。(LC/MS) R. T. = 2.73; [M+H]⁺ = 343.2。

[0217] 步骤 D: N-(4-甲基苯并 [d] 噻唑 -2- 基) -4H-1'-氮杂螺 [噻唑 -5,3'-二环 [2.2.2] 辛烷] -2- 胺

[0218]



[0219] 向 (2-(4-甲基苯并[d]噻唑-2-基氨基)-4H-1'-氮杂螺[噻唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-1'-基)三氢硼酸盐 (0.38g, 1.11mmol) 在丙酮 (9mL) 中的溶液中加入 3M HCl (2.78mL, 8.33mmol)。在室温搅拌反应混合物 4 小时。加入乙酸乙酯且收集水层且用 1N 氢氧化钠中和。用乙酸乙酯 (2×40mL) 萃取产物。合并有机物, 经硫酸镁干燥, 滤过且在真空中浓缩以得到白色粉末状的 N-(4-甲基苯并[d]噻唑-2-基)-4H-1'-氮杂螺[噻唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺 (0.195g, 0.594mmol, 收率 53.5%)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.84 (s, 1H), 7.60 (d, J = 7.32Hz, 1H), 7.13-7.17 (m, 1H), 7.08 (t, J = 7.63Hz, 1H), 3.92 (d, J = 10.07Hz, 1H), 3.66 (d, J = 9.77Hz, 1H), 3.04 (s, 2H), 2.76-2.85 (m, 2H), 2.68 (t, J = 7.48Hz, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.09 (s, 1H), 1.93 (s, 1H), 1.61 (d, J = 3.05Hz, 1H), 1.60 (s, 1H), 1.50 (dd, J = 7.17, 2.59Hz, 1H)。 (LC/MS) R. T. = 1.76; [M+H]⁺ = 329.2。

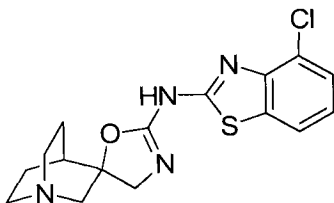
[0220] 使用 Chiralcel OJ-H (30×250mm, 5 μm) 柱用由在 CO₂ 中的 30% 甲醇 (0.1% DEA) 构成的流动相分离对映异构体, 且在 300nm 下 UV 监测。在真空中浓缩所分离的峰以得到白色粉末。第一个出柱的峰得到 0.07g, 0.21mmol, 38.9%。(6a, S-异构体): ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.83 (宽单峰, 1H) 7.59 (d, J = 7.63Hz, 1H) 7.11-7.18 (m, 1H) 7.08 (t, J = 7.63Hz, 1H) 3.92 (d, J = 10.38Hz, 1H) 3.66 (d, J = 9.77Hz, 1H) 3.04 (s, 2H) 2.73-2.89 (m, 2H) 2.61-2.72 (m, 2H) 2.56 (s, 3H) 2.09 (宽单峰, 1H) 1.93 (宽单峰, 1H) 1.43-1.71 (m, 3H)。

[0221] MS (LC/MS) R. T. = 1.75; [M+H]⁺ = 329.1。第二个峰得到 0.07g, 0.21mmol, 38.1%。(6b, R-异构体): ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.84 (宽单峰, 1H) 7.59 (d, J = 7.63Hz, 1H) 7.15 (d, J = 7.20Hz, 1H) 7.08 (t, J = 7.48Hz, 1H) 3.92 (d, J = 9.77Hz, 1H) 3.66 (d, J = 10.07Hz, 1H) 3.00-3.09 (m, 2H) 2.73-2.87 (m, 2H) 2.62-2.72 (m, 2H) 2.56 (s, 3H) 2.05-2.12 (m, 1H) 1.93 (宽单峰, 1H) 1.56-1.67 (m, 2H) 1.45-1.55 (m, 1H)。MS (LC/MS) R. T. = 1.75; [M+H]⁺ = 329.1。

[0222] 实施例 7

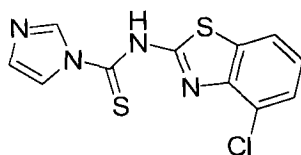
[0223] N-(4-氯苯并[d]噻唑-2-基)-4H-1'-氮杂螺[噻唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺

[0224]



[0225] 步骤 A: N-(4-氯苯并[d]噻唑-2-基)-1H-咪唑-1-硫代甲酰胺

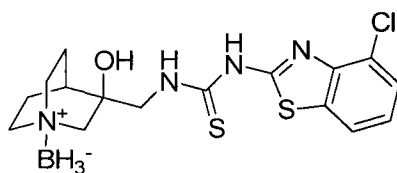
[0226]



[0227] 向 4-氯苯并[d]噻唑-2-胺 (1.12g, 6.07mmol) 在乙腈 (30mL) 中的溶液中加入 1,1-硫羰基二咪唑 (1.405g, 7.89mmol)。在 50℃ 搅拌反应混合物 18 小时。冷却反应混合物至室温且滤过沉淀物且用乙腈 (2×50mL) 洗涤。在真空烘箱 (40℃) 中干燥黄色粉末 1 小时以得到 N-(4-氯苯并[d]噻唑-2-基)-1H-咪唑-1-硫代甲酰胺 (0.33g, 1.12mmol, 收率 18.5%), 然后无需任何进一步纯化或者表征即可在下一步中使用。

[0228] 步骤 B: (3-((3-(4-氯苯并[d]噻唑-2-基)硫脲基)甲基)-3-羟基-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-1-基)三氢硼酸盐

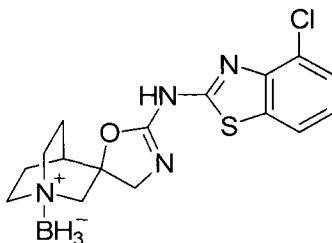
[0229]



[0230] 向 N-(4-氯苯并[d]噻唑-2-基)-1H-咪唑-1-硫代甲酰胺 (0.3g, 1.018mmol) 在 N,N-二甲基甲酰胺 (20mL) 中的溶液中加入 (3-(氨基甲基)-3-羟基-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-1-基)三氢硼酸盐 (0.173g, 1.018mmol)。在 70℃ 搅拌反应混合物 4 小时。浓缩反应混合物且经硅胶色谱法 (60-100% 乙酸乙酯/己烷) 纯化。在真空中浓缩产物馏分以得到白色粉末状的 (3-((3-(4-氯苯并[d]噻唑-2-基)硫脲基)甲基)-3-羟基-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-1-基)三氢硼酸盐 (0.25g, 0.63mmol, 收率 61.9%)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.19(s, 1H) 9.72(宽单峰, 1H) 7.93(d, J = 7.93Hz, 1H) 7.51(d, J = 7.93Hz, 1H) 7.26-7.32(m, 1H) 5.32(s, 1H) 3.88(dd, J = 13.73, 4.88Hz, 1H) 3.75(dd, J = 13.73, 4.88Hz, 1H) 2.73-2.95(m, 6H) 2.08(宽单峰, 1H) 1.96(宽单峰, 1H) 1.79-1.89(m, 1H) 1.68-1.78(m, 1H) 1.52-1.61(m, 1H) 1.39(宽单峰, 3H)。

[0231] 步骤 C: (2-(4-氯苯并[d]噻唑-2-基氨基)-4H-1'-氮杂螺[噻唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-1'-基)三氢硼酸盐

[0232]

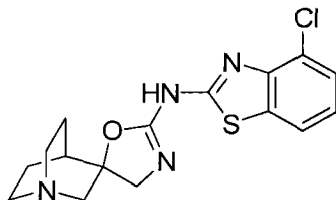


[0233] 向 (3-((3-(4-氯苯并[d]噻唑-2-基)硫脲基)甲基)-3-羟基-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-1-基)三氢硼酸盐 (0.23g, 0.58mmol) 在 N,N-二甲基甲酰胺 (20mL) 中的溶液中加入 N,N'-二异丙基碳二亚胺 (0.117mL, 0.75mmol)。在 70℃ 搅拌反应混合物 4 小时。浓缩反应混合物且经硅胶色谱法 (40-100% 乙酸乙酯/己烷) 纯化。在真空中浓缩产物馏分以得到白色粉末状的 (2-(4-氯苯并[d]噻唑-2-基氨基)-4H-1'-氮杂螺[噻唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-1'-基)三氢硼酸盐 (0.1g, 0.27mmol, 收率 47.6%)。¹H NMR (500MHz,

DMSO- d_6) δ ppm 8.95(s, 1H) 7.79(d, $J = 7.93$ Hz, 1H) 7.42(d, $J = 7.63$ Hz, 1H) 7.18(t, $J = 7.93$ Hz, 1H) 3.92(d, $J = 10.38$ Hz, 1H) 3.77(d, $J = 10.38$ Hz, 1H) 3.26-3.38(m, 1H) 3.19(dd, $J = 15.26, 1.53$ Hz, 1H) 3.01-3.11(m, 1H) 2.81-3.00(m, 3H) 2.31(宽单峰, 1H) 2.03-2.15(m, 1H) 1.70-1.89(m, 3H) 1.45(宽单峰, 3H)。

[0234] 步骤D: N-(4-氯苯并[d]噻唑-2-基)-4H-1'-氮杂螺[噻唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺

[0235]



[0236] 向(2-(4-氯苯并[d]噻唑-2-基氨基)-4H-1'-氮杂螺[噻唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-1'-基)三氢硼酸盐(0.08g, 0.221mmol)在丙酮(9mL)中的溶液中加入3M HCl(0.551mL, 1.654mmol)。在室温搅拌反应混合物4小时。加入乙酸乙酯且收集水层且用1N氢氧化钠中和。用乙酸乙酯(2×40mL)萃取产物。合并有机物,用硫酸镁干燥,滤过且在真空中浓缩以得到白色粉末状的N-(4-氯苯并[d]噻唑-2-基)-4H-1'-氮杂螺[噻唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺(0.05g, 0.14mmol, 收率65.0%)。 ^1H NMR(500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.90(宽单峰, 1H) 7.77(dd, $J = 7.78, 1.07$ Hz, 1H) 7.41(dd, $J = 7.78, 1.07$ Hz, 1H) 7.17(t, $J = 7.78$ Hz, 1H) 3.94(d, $J = 10.07$ Hz, 1H) 3.67(d, $J = 10.07$ Hz, 1H) 3.00-3.11(m, 2H) 2.76-2.88(m, 2H) 2.68(t, $J = 7.63$ Hz, 2H) 2.11(宽单峰, 1H) 1.91-2.00(m, 1H) 1.47-1.67(m, 3H)。MS(LC/MS) R. T. = 2.11; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 349.1$ 。

[0237] 使用Chiralcel OJ-H(30×250mm, 5 μ m)柱用由在CO₂中的30%甲醇(0.1% DEA)构成的流动相分离对映异构体。波长设定为220nm。在真空中浓缩所分离的峰以得到白色粉末。第一个出柱的峰为(S)-N-(4-氯苯并[d]噻唑-2-基)-4H-1'-氮杂螺[噻唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺(0.11g, 0.30mmol, 收率34.8%)。(7a, S-异构体): ^1H NMR(500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.90(宽单峰, 1H) 7.77(d, $J = 7.32$ Hz, 1H) 7.41(d, $J = 7.93$ Hz, 1H) 7.17(t, $J = 7.93$ Hz, 1H) 3.94(d, $J = 10.07$ Hz, 1H) 3.67(d, $J = 10.07$ Hz, 1H) 3.00-3.11(m, 2H) 2.76-2.90(m, 2H) 2.68(t, $J = 7.78$ Hz, 2H) 2.11(宽单峰, 1H) 1.91-2.01(m, 1H) 1.47-1.68(m, 3H)。

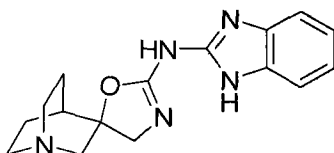
[0238] MS(LC/MS) R. T. = 2.06; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 349.1$ 。第二个峰为(R)-N-(4-氯苯并[d]噻唑-2-基)-4H-1'-氮杂螺[噻唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺(0.11g, 0.30mmol, 收率35.2%)。(7b, R-异构体): ^1H NMR(500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.89(宽单峰, 1H) 7.77(d, $J = 7.93$ Hz, 1H) 7.40(d, $J = 7.93$ Hz, 1H) 7.16(t, $J = 7.93$ Hz, 1H) 3.94(d, $J = 10.07$ Hz, 1H) 3.67(d, $J = 10.07$ Hz, 1H) 2.99-3.11(m, 2H) 2.74-2.88(m, 2H) 2.68(t, $J = 7.78$ Hz, 2H) 2.11(宽单峰, 1H) 1.90-2.01(m, 1H) 1.44-1.68(m, 3H)。

[0239] MS(LC/MS) R. T. = 2.07; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 349.1$ 。

[0240] 实施例8

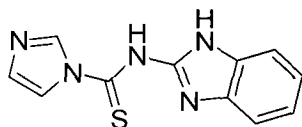
[0241] N-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)-4H-1'-氮杂螺[噻唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺

[0242]



[0243] 步骤 A :N-(1H- 苯并 [d] 咪唑 -2- 基)-1H- 咪唑 -1- 硫代甲酰胺

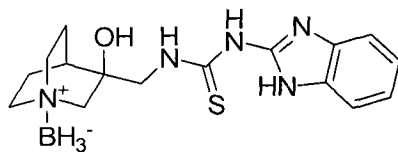
[0244]



[0245] 向 1H- 苯并 [d] 咪唑 -2- 胺 (1.28g, 9.61mmol) 在乙腈 (30mL) 中的溶液中加入 1, 1'- 硫羰基二咪唑 (2.227g, 12.5mmol)。在 50℃ 搅拌反应混合物 18 小时。冷却反应混合物至室温且滤过沉淀物且用乙腈 (2×50mL) 洗涤。在真空烘箱 (40℃) 中干燥黄色粉末 1 小时以得到 N-(1H- 苯并 [d] 咪唑 -2- 基)-1H- 咪唑 -1- 硫代甲酰胺 (1.8g, 7.4mmol, 收率 77%), 然后无需任何进一步纯化或者表征即可在下一步中使用。

[0246] 步骤 B : (3-((3-1H- 苯并 [d] 咪唑 -2- 基硫脒基) 甲基)-3- 羟基 -1- 氮杂二环 [2.2.2] 辛烷 -1- 基) 三氢硼酸盐

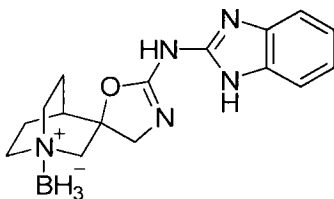
[0247]



[0248] 向 N-(1H- 苯并 [d] 咪唑 -2- 基)-1H- 咪唑 -1- 硫代甲酰胺 (1.07g, 4.4mmol) 在 N,N- 二甲基甲酰胺 (20mL) 中的溶液中加入 (3-(氨基甲基)-3- 羟基 -1- 氮杂二环 [2.2.2] 辛烷 -1- 基) 三氢硼酸盐 (0.748g, 4.4mmol)。在 70℃ 搅拌反应混合物 4 小时。浓缩反应混合物且经硅胶色谱法 (60-100% 乙酸乙酯 / 己烷) 纯化。在真空中浓缩产物馏分以得到白色粉末状的 (3-((3-1H- 苯并 [d] 咪唑 -2- 基硫脒基) 甲基)-3- 羟基 -1- 氮杂二环 [2.2.2] 辛烷 -1- 基) 三氢硼酸盐 (1.28g, 3.71mmol, 收率 84%)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.41 (s, 1H), 11.16 (s, 1H), 7.43 (d, J = 3.05Hz, 3H), 7.13 (ddd, J = 9.46, 3.81, 3.51Hz, 3H), 5.36 (s, 1H), 4.01-4.07 (m, 3H), 3.79 (dd, J = 13.28, 4.12Hz, 1H), 2.83-2.92 (m, 6H), 2.71 (d, J = 14.04Hz, 2H), 2.04-2.13 (m, 2H), 1.89-1.94 (m, 3H), 1.74 (td, J = 9.46, 5.49Hz, 2H), 1.51-1.59 (m, 2H), 1.38 (s, 2H), 1.31 (s, 1H)。LC/MS 证实 LC/MS 条件下失去 BH₃ 的产物 : 保留时间 2.75 (M+1-BH₃ = 332.2)。

[0249] 步骤 C : (2-(1H- 苯并 [d] 咪唑 -2- 基氨基)-4H-1'- 氮杂螺 [咪唑 -5,3'- 二环 [2.2.2] 辛烷]-1'- 基) 三氢硼酸盐

[0250]

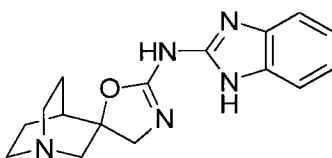


[0251] 向 (3-((3-1H- 苯并 [d] 咪唑 -2- 基硫脒基) 甲基)-3- 羟基 -1- 氮杂二环 [2.2.2] 辛烷 -1- 基) 三氢硼酸盐

辛烷-1-基)三氢硼酸盐(1.0g, 2.9mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(20mL)中的溶液中加入N,N'-二异丙基碳二亚胺(0.587mL, 3.77mmol)。在70℃搅拌反应混合物4小时。浓缩反应混合物且经硅胶色谱法(40-100%乙酸乙酯/己烷)纯化。在真空中浓缩产物馏分以得到白色粉末状的(2-(1H-苯并[d]咪唑-2-基氨基)-4H-1'-氮杂螺[噁唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-1'-基)三氢硼酸盐(0.81g, 2.6mmol, 收率90%)。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.29(s, 1H), 6.99-7.05(m, 2H), 3.90(t, J = 9.77Hz, 1H), 3.75(d, J = 10.38Hz, 1H), 3.26-3.35(m, 1H), 3.13(dd, J = 14.95, 1.53Hz, 1H), 2.98-3.06(m, 1H), 2.84-2.92(m, 3H), 2.22(s, 1H), 1.98-2.05(m, 1H), 1.72-1.82(m, 3H), 1.45(s, 1H)。LC/MS证实LC/MS条件下失去BH₃的产物:保留时间2.29(M+1-BH₃ = 298.2)。

[0252] 步骤D:N-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)-4H-1'-氮杂螺[噁唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺

[0253]



[0254] 向(2-(1H-苯并[d]咪唑-2-基氨基)-4H-1'-氮杂螺[噁唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-1'-基)三氢硼酸盐(0.77g, 2.5mmol)在丙酮(9mL)中的溶液中加入3M HCl(6.2mL, 18.6mmol)。在室温搅拌反应混合物4小时。加入乙酸乙酯且收集水层且用1N氢氧化钠中和。用乙酸乙酯(2×40mL)萃取产物。合并有机物,用硫酸镁干燥,滤过且在真空中浓缩以得到白色粉末状的N-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)-4H-1'-氮杂螺[噁唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺(0.5g, 1.68mmol, 收率68%)。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.45(s, 1H), 9.20(s, 1H), 7.32(s, 1H), 7.00(dd, J = 5.65, 2.90Hz, 4H), 3.91(d, J = 10.07Hz, 2H), 3.64(d, J = 10.07Hz, 2H), 2.98-3.05(m, 4H), 2.73-2.82(m, 4H), 2.67(t, J = 7.63Hz, 4H), 2.03(d, J = 2.75Hz, 2H), 1.85-1.92(m, 2H), 1.54-1.63(m, 4H), 1.44-1.51(m, 2H)。MS(LC/MS)R. T. = 1.30; [M+H]⁺ = 298.2。

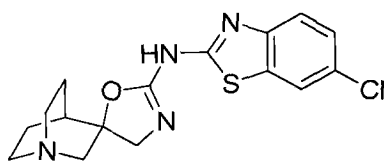
[0255] 使用Chiralpak AS-H(30×250mm, 5 μm)柱用由在CO₂中的30%甲醇(0.1% DEA)构成的流动相分离对映异构体,且在330nm下UV监测。在真空中浓缩所分离的峰以得到白色粉末。第一个出柱的峰得到0.11g, 0.36mmol, 33.0%。(8a; R-异构体):M. P. 255℃(降解)。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.43(宽单峰, 1H) 9.16(宽单峰, 1H) 7.14-7.53(m, 2H) 6.82-7.09(m, 2H) 3.91(d, J = 9.77Hz, 1H) 3.64(d, J = 10.07Hz, 1H) 2.96-3.09(m, 2H) 2.71-2.87(m, 2H) 2.62-2.73(m, 2H) 2.01-2.08(m, 1H) 1.81-1.97(m, 1H) 1.54-1.66(m, 2H) 1.40-1.53(m, 1H)。MS(LC/MS)R. T. = 1.26; [M+H]⁺ = 298.2。第二个峰得到0.11g, 0.36mmol, 33.0%。(8b; S-异构体):¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.43(宽单峰, 1H) 9.20(宽单峰, 1H) 7.10-7.60(m, 2H) 6.83-7.11(m, 2H) 3.91(d, J = 9.77Hz, 1H) 3.64(d, J = 9.77Hz, 1H) 2.94-3.16(m, 2H) 2.71-2.86(m, 2H) 2.59-2.72(m, 2H) 1.97-2.09(m, 1H) 1.81-1.95(m, 1H) 1.53-1.71(m, 2H) 1.41-1.53(m, 1H)。MS(LC/MS)R. T. = 1.28; [M+H]⁺ = 298.2。

[0256] 实施例9

[0257] N-(6-氯苯并[d]噻唑-2-基)-4H-1'-氮杂螺[噁唑-5,3'-二环[2.2.2]辛

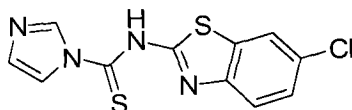
烷]-2-胺

[0258]



[0259] 步骤A:N-(6-氯苯并[d]噻唑-2-基)-1H-咪唑-1-硫代甲酰胺

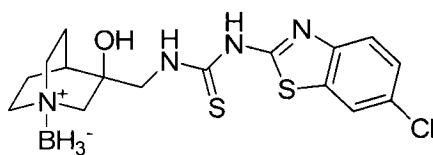
[0260]



[0261] 向6-氯苯并[d]噻唑-2-胺(1.14g,6.17mmol)在乙腈(30mL)中的溶液中加入1,1'-硫羰基二咪唑(1.43g,8mmol)。在50℃搅拌反应混合物18小时。冷却反应混合物至室温且滤过沉淀物且用乙腈(2×50mL)洗涤。在真空烘箱(40℃)中干燥黄色粉末1小时以得到N-(6-氯苯并[d]噻唑-2-基)-1H-咪唑-1-硫代甲酰胺(1.16g,3.9mmol,收率64%),然后无需任何进一步纯化或者表征即可在下一步中使用。

[0262] 步骤B:(3-((3-(6-氯苯并[d]噻唑-2-基)硫脲基)甲基)-3-羟基-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-1-基)三氢硼酸盐

[0263]

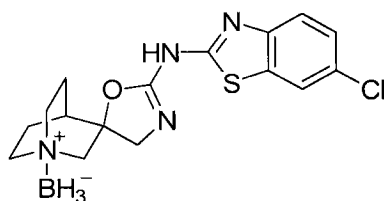


[0264] 向N-(6-氯苯并[d]噻唑-2-基)-1H-咪唑-1-硫代甲酰胺(0.86g,2.9mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(20mL)中的溶液中加入(3-(氨基甲基)-3-羟基-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-1-基)三氢硼酸盐(0.5g,2.9mmol)。在70℃搅拌反应混合物4小时。浓缩反应混合物且经硅胶色谱法(60-100%乙酸乙酯/己烷)纯化。在真空中浓缩产物馏分以得到白色粉末状的(3-((3-(6-氯苯并[d]噻唑-2-基)硫脲基)甲基)-3-羟基-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-1-基)三氢硼酸盐(0.4g,1.01mmol,收率34.6%)。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ ppm 11.92(宽单峰,1H)9.89(宽单峰,1H)8.08(宽单峰,1H)7.62(宽单峰,1H)7.40-7.50(m,1H)5.40(宽单峰,1H)3.88(d,J=10.20Hz,1H)3.76(d,J=10.20Hz,1H)2.67-3.02(m,6H)2.08(宽单峰,1H)1.80-1.95(m,2H)1.73(宽单峰,1H)1.01-1.63(m,4H)。

[0265] MS(LC/MS)R.T.=3.87;[M+H]⁺=395.1。

[0266] 步骤C:(2-(6-氯苯并[d]噻唑-2-基氨基)-4H-1'-氮杂螺[噻唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-1'-基)三氢硼酸盐

[0267]

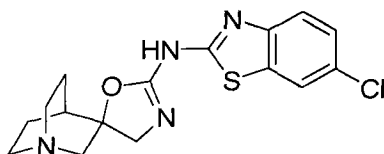


[0268] 向(3-((3-(6-氯苯并[d]噻唑-2-基)硫脲基)甲基)-3-羟基-1-氮杂二环

[2.2.2] 辛烷-1-基)三氢硼酸盐 (0.37g, 0.93mmol) 在 N,N-二甲基甲酰胺 (20mL) 中的溶液中加入 N,N'-二异丙基碳二亚胺 (0.19mL, 1.2mmol)。在 70℃ 搅拌反应混合物 4 小时。浓缩反应混合物且经硅胶色谱法 (40-100% 乙酸乙酯/己烷) 纯化。在真空中浓缩产物馏分以得到白色粉末状的 (2-(6-氯苯并[d]噻唑-2-基氨基)-4H-1'-氮杂螺[噻唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-1'-基)三氢硼酸盐 (0.12g, 0.33mmol, 收率 35.5%)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.10 (宽单峰, 1H) 7.95 (d, J = 2.14Hz, 1H) 7.60 (d, J = 8.55Hz, 1H) 7.36 (dd, J = 8.55, 2.14Hz, 1H) 3.88 (d, J = 10.38Hz, 1H) 3.76 (d, J = 10.38Hz, 1H) 3.26-3.37 (m, 1H) 3.17 (dd, J = 14.95, 1.83Hz, 1H) 3.00-3.11 (m, 1H) 2.80-2.97 (m, 3H) 2.28 (宽单峰, 1H) 2.00-2.11 (m, 1H) 1.69-1.88 (m, 3H) 1.46 (宽单峰, 3H)。LC/MS: 保留时间 2.94 (M+1-BH₃ = 349.1)。

[0269] 步骤 D: N-(6-氯苯并[d]噻唑-2-基)-4H-1'-氮杂螺[噻唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺

[0270]



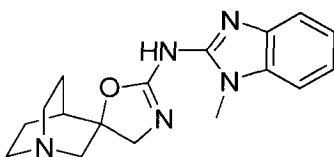
[0271] 向 (2-(6-氯苯并[d]噻唑-2-基氨基)-4H-1'-氮杂螺[噻唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-1'-基)三氢硼酸盐 (0.1g, 0.28mmol) 在丙酮 (9mL) 中的溶液中加入 3M HCl (0.69mL, 2.07mmol)。在室温搅拌反应混合物 4 小时。加入乙酸乙酯且收集水层且用 1N 氢氧化钠中和。用乙酸乙酯 (2×40mL) 萃取产物。合并有机物, 用硫酸镁干燥, 滤过且在真空中浓缩以得到白色粉末状的 N-(6-氯苯并[d]噻唑-2-基)-4H-1'-氮杂螺[噻唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺 (0.06g, 0.17mmol, 收率 62.4%)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.03 (宽单峰, 1H) 7.93 (d, J = 2.14Hz, 1H) 7.58 (d, J = 8.55Hz, 1H) 7.35 (dd, J = 8.55, 2.14Hz, 1H) 3.90 (d, J = 10.07Hz, 1H) 3.65 (d, J = 10.07Hz, 1H) 2.99-3.11 (m, 2H) 2.73-2.89 (m, 2H) 2.67 (t, J = 7.63Hz, 2H) 2.08 (宽单峰, 1H) 1.82-1.99 (m, 1H) 1.43-1.67 (m, 3H)。MS (LC/MS) R. T. = 2.07; [M+H]⁺ = 349.1。

[0272] 使用 Chiralpak AS-H (30×250mm, 5 μm) 柱用由在 CO₂ 中的 30% 甲醇 (0.1% DEA) 构成的流动相分离对映异构体, 且在 220nm 下 UV 监测。在真空中浓缩所分离的峰以得到白色粉末。第一个出柱的峰得到 0.034g, 0.10mmol, 36.2%。(9a; S-异构体): ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.02 (宽单峰, 1H) 7.93 (d, J = 2.14Hz, 1H) 7.58 (d, J = 8.55Hz, 1H) 7.35 (dd, J = 8.55, 2.14Hz, 1H) 3.90 (d, J = 10.07Hz, 1H) 3.65 (d, J = 10.07Hz, 1H) 2.97-3.11 (m, 2H) 2.73-2.89 (m, 2H) 2.67 (t, J = 7.48Hz, 2H) 2.08 (宽单峰, 1H) 1.93 (宽单峰, 1H) 1.43-1.69 (m, 3H)。MS (LC/MS) R. T. = 2.05; [M+H]⁺ = 349.1。旋光性 = +4.00°。第二个峰得到 0.037g, 0.10mmol, 39.4%。(9b; R-异构体): ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.02 (宽单峰, 1H) 7.93 (d, J = 2.14Hz, 1H) 7.58 (d, J = 8.55Hz, 1H) 7.35 (dd, J = 8.55, 2.44Hz, 1H) 3.90 (d, J = 10.07Hz, 1H) 3.65 (d, J = 10.07Hz, 1H) 2.93-3.13 (m, 2H) 2.72-2.91 (m, 2H) 2.62-2.73 (m, 2H) 2.08 (宽单峰, 1H) 1.93 (d, J = 1.22Hz, 1H) 1.44-1.68 (m, 3H)。MS (LC/MS) R. T. = 2.04; [M+H]⁺ = 349.1。旋光性 = -3.74°。

[0273] 实施例 10

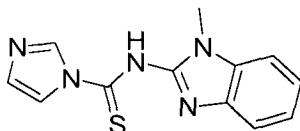
[0274] N-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-4H-1'-氮杂螺[呿唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺

[0275]



[0276] 步骤 A : N-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1H-咪唑-1-硫代甲酰胺

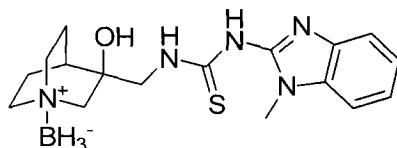
[0277]



[0278] 向 1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-胺 (1.28g, 8.7mmol) 在乙腈 (30mL) 中的溶液中加入 1,1'-硫羰基二咪唑 (2.015g, 11.31mmol)。在 50℃ 搅拌反应混合物 18 小时。冷却反应混合物至室温且滤过沉淀物且用乙腈 (2×50mL) 洗涤。在真空烘箱 (40℃) 中干燥黄色粉末 1 小时以得到 N-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1H-咪唑-1-硫代甲酰胺 (1.6g, 6.22mmol, 收率 71.5%) 然后无需任何进一步纯化或者表征即可在下一步中使用。

[0279] 步骤 B : (3-羟基-3-((3-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)硫脲基)甲基)-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-1-基)三氢硼酸盐

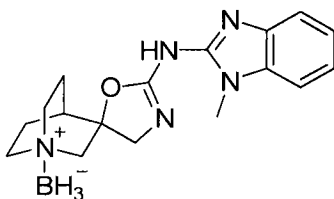
[0280]



[0281] 向 N-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1H-咪唑-1-硫代甲酰胺 (1.04g, 4.04mmol) 在 N,N-二甲基甲酰胺 (20mL) 中的溶液中加入 (3-(氨基甲基)-3-羟基-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-1-基)三氢硼酸盐 (0.687g, 4.04mmol)。在 70℃ 搅拌反应混合物 4 小时。浓缩反应混合物且经硅胶色谱法 (60-100% 乙酸乙酯/己烷) 纯化。在真空中浓缩产物馏分以得到白色粉末状的 (3-羟基-3-((3-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)硫脲基)甲基)-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-1-基)三氢硼酸盐 (1.28g, 3.56mmol, 收率 88%)。LC/MS 证实 LC/MS 条件下失去 BH₃ 的产物 : 保留时间 3.01 (M+1-BH₃ = 346.2)。

[0282] 步骤 C : (2-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基氨基)-4H-1'-氮杂螺[呿唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-1'-基)三氢硼酸盐

[0283]

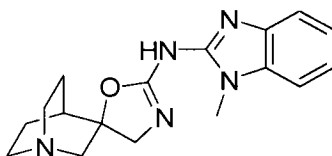


[0284] 向 (3-羟基-3-((3-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)硫脲基)甲基)-1-氮

鎗二环[2.2.2]辛烷-1-基)三氢硼酸盐(1.19g,3.31mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(20mL)中的溶液中加入N,N'-二异丙基碳二亚胺(1.55mL,9.9mmol)。在70℃搅拌反应混合物4小时。浓缩反应混合物且经硅胶色谱法(40-100%乙酸乙酯/己烷)纯化。在真空中浓缩产物馏分以得到白色粉末状的(2-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基氨基)-4H-1'-氮杂螺[噁唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-1'-基)三氢硼酸盐(0.94g,2.9mmol,收率87%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ ppm 9.36(宽单峰,1H)7.34-7.44(m,1H)7.26-7.34(m,1H)7.00-7.12(m,2H)3.90(d,J = 10.32Hz,1H)3.77(d,J = 10.32Hz,1H)3.57(s,3H)3.28(dd,J = 14.86,2.27Hz,1H)3.13(dd,J = 14.86,1.51Hz,1H)2.95-3.08(m,1H)2.75-2.95(m,3H)2.22(宽单峰,1H)1.96-2.11(m,1H)1.67-1.89(m,3H)1.43(宽单峰,3H)。LC/MS:保留时间2.37(M+1-BH₃ = 312.2)。

[0285] 步骤D:N-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-4H-1'-氮杂螺[噁唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺

[0286]



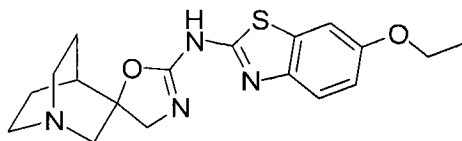
[0287] 向(2-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基氨基)-4H-1'-氮杂螺[噁唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-1'-基)三氢硼酸盐(0.92g,2.8mmol)在丙酮(9mL)中的溶液中加入3M HCl(7.1mL,21.2mmol)。在室温搅拌反应混合物4小时。加入乙酸乙酯且收集水层且用1N氢氧化钠中和。用乙酸乙酯(2×40mL)萃取产物。合并有机物,经硫酸镁干燥,滤过且在真空中浓缩以得到白色粉末状的N-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-4H-1'-氮杂螺[噁唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺(0.84g,2.7mmol,收率95%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ ppm 9.24-9.39(m,1H)7.33-7.42(m,1H)7.25-7.33(m,1H)6.99-7.10(m,2H)3.92(d,J = 10.07Hz,1H)3.66(d,J = 10.07Hz,1H)3.57(s,3H)2.97-3.08(m,2H)2.78(t,J = 7.81Hz,2H)2.67(t,J = 7.81Hz,2H)2.01-2.09(m,1H)1.80-1.96(m,1H)1.40-1.66(m,3H)。MS(LC/MS)R. T. = 1.49;[M+H]⁺ = 312.2。

[0288] 使用Chiralcel OJ-H(30×250mm,5 μm)柱用由在CO₂中的22%甲醇(0.1% DEA)构成的流动相分离对映异构体,且在300nm下UV监测。在真空中浓缩所分离的峰以得到白色粉末。第一个出柱的峰得到0.065g,0.205mmol,39.8%。(10a,R-异构体):¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ ppm 9.31(宽单峰,1H)7.35-7.45(m,1H)7.26-7.34(m,1H)7.00-7.15(m,2H)3.93(d,J = 10.10Hz,1H)3.67(d,J = 10.10Hz,1H)3.59(s,3H)2.93-3.13(m,2H)2.74-2.89(m,2H)2.61-2.74(m,2H)2.05(宽单峰,1H)1.91(宽单峰,1H)1.38-1.68(m,3H)。MS(LC/MS)R. T. = 1.37;[M+H]⁺ = 312.2。旋光性 = -16.02°。第二个峰得到0.06g,0.19mmol,36.8%。(10b,S-异构体):¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ ppm 9.31(宽单峰,1H)7.33-7.43(m,1H)7.25-7.33(m,1H)6.93-7.11(m,2H)3.93(dd,J = 9.92,3.20Hz,1H)3.67(dd,J = 9.92,3.20Hz,1H)3.58(s,3H)2.94-3.13(m,2H)2.74-2.85(m,2H)2.59-2.72(m,2H)2.04(宽单峰,1H)1.90(宽单峰,1H)1.37-1.70(m,3H)。MS(LC/MS)R. T. = 1.37;[M+H]⁺ = 312.2。旋光性 = +35.99°。

[0289] 实施例1]

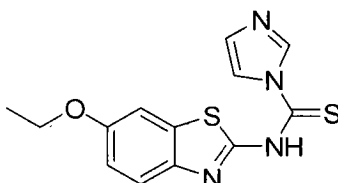
[0290] N-(6-乙氧基苯并[d]噻唑-2-基)-4H-1'-氮杂螺[噻唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺

[0291]



[0292] 步骤A:N-(6-乙氧基苯并[d]噻唑-2-基)-1H-咪唑-1-硫代甲酰胺

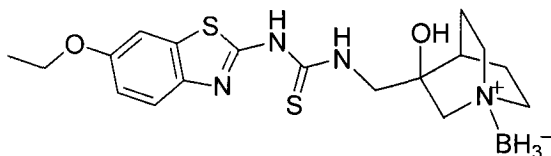
[0293]



[0294] 在小瓶中放置 6-乙氧基苯并[d]噻唑-2-胺 (1.5g, 7.72mmol) 及二(1H-咪唑-1-基)甲硫酮 (1.789g, 10.04mmol) 在乙腈 (15mL) 中的溶液。加热反应混合物至 80℃ 过夜。滤过反应混合物且收集沉淀物以得到 2.4 克 (7.88mmol, 102%) 铁锈色固体。

[0295] 步骤B:(3-((3-(6-乙氧基苯并[d]噻唑-2-基)硫脲基)甲基)-3-羟基-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-1-基)三氢硼酸盐

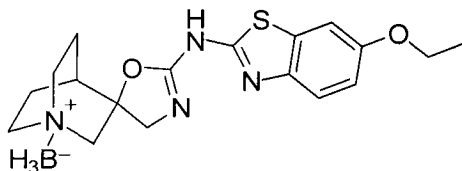
[0296]



[0297] 在小瓶中放置 N-(6-乙氧基苯并[d]噻唑-2-基)-1H-咪唑-1-硫代甲酰胺 (2.4g, 7.88mmol) 及 (3-(氨基甲基)-3-羟基-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-1-基)三氢硼酸盐 (1.341g, 7.88mmol) 在 N,N-二甲基甲酰胺 (8mL) 中的溶液。加热反应混合物至 80℃。2 小时后,将反应混合物倾入水及氯仿中,且萃取有机物且浓缩成红色油状物。该物质无需任何进一步纯化或者表征即可在下一步反应中使用。

[0298] 步骤C:(2-(6-乙氧基苯并[d]噻唑-2-基氨基)-4H-1'-氮杂螺[噻唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-1'-基)三氢硼酸盐

[0299]

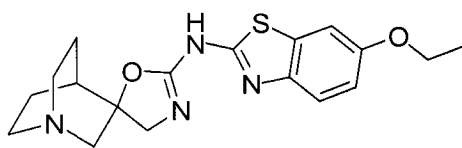


[0300] 在烧瓶中放置 (3-((3-(6-乙氧基苯并[d]噻唑-2-基)硫脲基)-甲基)-3-羟基-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-1-基)三氢硼酸盐 (3.2g, 7.9mmol) 及 N,N'-二异丙基碳二亚胺 (4.3mL, 27.6mmol) 在 N,N-二甲基甲酰胺 (10mL) 中的溶液。加热反应混合物至 70℃ 且保持 2 小时然后倾入水及氯仿中。收集有机物且浓缩成残留物。在乙醚中研磨残留物且经真空滤过收集沉淀物以得到 1.11 克 (2.98mmol, 37.8%) 灰色粉末。

[0301] 步骤D:N-(6-乙氧基苯并[d]噻唑-2-基)-4H-1'-氮杂螺[噻唑-5,3'-二环

[2.2.2] 辛烷]-2-胺

[0302]



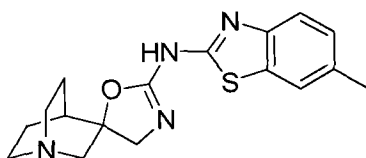
[0303] 在小瓶中放置 (2-(6-乙氧基苯并[d]噻唑-2-基氨基)-4H-1'-氮杂螺[噻唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-1'-基)三氢硼酸盐 (500mg, 1.34mmol) 及 HCl (8.06mL, 24.17mmol) 在丙酮 (10mL) 中的溶液。以 HPLC 监测反应混合物。2 小时后, 经 LC/MS 证明反应完成。将反应混合物倾入水及氯仿中, 且移去有机层。中和水层且用氯仿萃取 (2 次)。将第二氯仿馏分浓缩成白色残留物。在乙醚中研磨固体且收集沉淀物以得到 314.4mg (0.877mmol, 65.3%) 所要物质。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.89 (1H, 宽单峰), 7.50 (1H, d, J = 8.81Hz), 7.38 (1H, d, J = 2.52Hz), 6.91 (1H, dd, J = 8.81, 2.52Hz), 4.03 (2H, q, J = 7.05Hz), 3.87 (1H, d, J = 10.07Hz), 3.62 (1H, d, J = 10.07Hz), 3.02 (2H, s), 2.78 (2H, t, J = 7.81Hz), 2.66 (2H, t, J = 7.68Hz), 2.05 (1H, 宽单峰), 1.91 (1H, 宽单峰), 1.42-1.67 (3H, m), 1.33 (3H, t, J = 7.05Hz)。MS (LC/MS) R. T. = 1.60; [M+H]⁺ = 359.0。

[0304] 使用 Chiralpak AS-H (30×250mm, 5 μm) 柱用由在 CO₂ 中的 30% 甲醇 (0.1% DEA) 构成的流动相分离对映异构体, 且在 300nm 下 UV 监测。在真空中浓缩所分离的峰以得到白色粉末。第一个出柱的峰得到 62.4mg, 0.17mmol, 31.2%。(11a; S-异构体): ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.87 (1H, 宽单峰), 7.49 (1H, d, J = 8.55Hz), 7.38 (1H, d, J = 2.44Hz), 6.91 (1H, dd, J = 8.85, 2.44Hz), 4.03 (2H, q, J = 7.02Hz), 3.87 (1H, d, J = 10.07Hz), 3.61 (1H, d, J = 10.07Hz), 3.02 (2H, s), 2.72-2.85 (2H, m), 2.66 (2H, t, J = 7.63Hz), 2.05 (1H, 宽单峰), 1.91 (1H, 宽单峰), 1.43-1.64 (3H, m), 1.33 (3H, t, J = 7.02Hz)。MS (LC/MS) R. T. = 1.81; [M+H]⁺ = 359.1。第二个峰得到 58.9mg, 0.164mmol, 29.5%。(11b; R-异构体): ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.86 (1H, 宽单峰), 7.48 (1H, d, J = 8.85Hz), 7.37 (1H, d, J = 2.44Hz), 6.91 (1H, d, J = 2.75Hz), 4.02 (2H, q, J = 7.02Hz), 3.86 (1H, d, J = 9.77Hz), 3.61 (1H, d, J = 9.77Hz), 3.01 (2H, s), 2.72-2.85 (2H, m), 2.62-2.69 (2H, m), 2.04 (1H, d, J = 2.44Hz), 1.90 (1H, d, J = 4.27Hz), 1.42-1.63 (3H, m), 1.29-1.35 (3H, m)。MS (LC/MS) R. T. = 1.52; [M+H]⁺ = 359.1。

[0305] 实施例 12

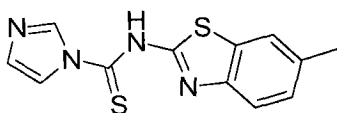
[0306] N-(6-甲基苯并[d]噻唑-2-基)-4H-1'-氮杂螺[噻唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺

[0307]



[0308] 步骤 A: N-(6-甲基苯并[d]噻唑-2-基)-1H-咪唑-1-硫代甲酰胺

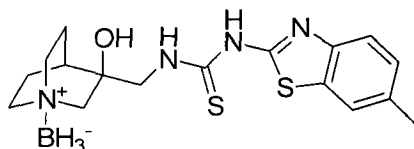
[0309]



[0310] 向 6-甲基苯并[d]噻唑-2-胺(1g, 6.2mmol)在乙腈(30mL)中的溶液中加入 1,1'-硫羰基二咪唑(1.44g, 8.1mmol)。在 50℃搅拌反应混合物 18 小时。冷却反应混合物至室温且滤过沉淀物且用乙腈(2×50mL)洗涤。在真空烘箱(40℃)中干燥黄色粉末 1 小时以得到 N-(6-甲基苯并[d]噻唑-2-基)-1H-咪唑-1-硫代甲酰胺(1.06g, 3.86mmol, 收率 62%)然后无需任何进一步纯化或者表征即可在下一步中使用。

[0311] 步骤 B:(3-羟基-3-((3-(6-甲基苯并[d]噻唑-2-基)硫脲基)甲基)-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-1-基)三氢硼酸盐

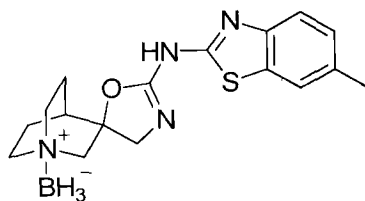
[0312]



[0313] 向 N-(6-甲基苯并[d]噻唑-2-基)-1H-咪唑-1-硫代甲酰胺(0.96g, 3.5mmol)在 N,N-二甲基甲酰胺(20mL)中的溶液中加入(3-(氨基甲基)-3-羟基-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-1-基)三氢硼酸盐(0.595g, 3.5mmol)。在 70℃搅拌反应混合物 4 小时。浓缩反应混合物且经硅胶色谱法(40-100%乙酸乙酯/己烷)纯化。在真空中浓缩产物馏分以得到白色粉末状的(3-羟基-3-((3-(6-甲基苯并[d]噻唑-2-基)硫脲基)甲基)-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-1-基)三氢硼酸盐(0.88g, 2.338mmol, 收率 66.8%)。MS(LC/MS) R. T. = 3.71; [M+H]⁺ = 375.2。

[0314] 步骤 C:(2-(6-甲基苯并[d]噻唑-2-基氨基)-4H-1'-氮杂螺[噻唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-1'-基)三氢硼酸盐

[0315]

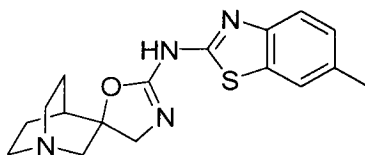


[0316] 向(3-羟基-3-((3-(6-甲基苯并[d]噻唑-2-基)硫脲基)甲基)-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-1-基)三氢硼酸盐(0.86g, 2.285mmol)在 N,N-二甲基甲酰胺(20mL)的溶液中加入 N,N'-二异丙基碳二亚胺(0.288g, 2.285mmol)。在 70℃搅拌反应混合物 4 小时。浓缩反应混合物且加入乙酸乙酯。滤过沉淀物且再用乙酸乙酯洗涤。在真空烘箱(70℃)中干燥粉末以得到白色粉末状的(2-(6-甲基苯并[d]噻唑-2-基氨基)-4H-1'-氮杂螺[噻唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-1'-基)三氢硼酸盐(0.65g, 1.899mmol, 收率 83%)。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.03(1H, 宽单峰), 7.59(1H, s), 7.51(1H, d, J = 8.24Hz), 7.15(1H, d, J = 8.24Hz), 3.86(1H, d, J = 10.38Hz), 3.74(1H, d, J = 10.38Hz), 3.29(1H, dd, J = 15.26, 1.83Hz), 3.14(1H, d, J = 15.26Hz), 2.99-3.09(1H, m), 2.80-2.95(3H, m), 2.36(3H, s), 2.25(1H, 宽单峰), 2.03(1H, t, J = 10.22Hz), 1.70-1.85(3H, m)。

[0317] MS(LC/MS) R. T. = 2.78; [M+H]⁺ = 343.2。

[0318] 步骤 D :N-(6-甲基苯并[d]噻唑-2-基)-4H-1'-氮杂螺[噻唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺

[0319]



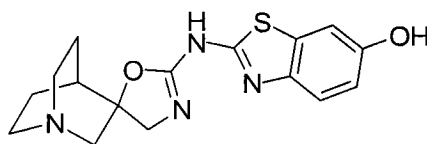
[0320] 向(2-(6-甲基苯并[d]噻唑-2-基氨基)-4H-1'-氮杂螺[噻唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-1'-基)三氢硼酸盐(0.24g,0.70mmol)在丙酮(9mL)中的溶液中加入3M HCl(1.753mL,5.26mmol)。在室温搅拌反应混合物4小时。加入乙酸乙酯且收集水层且用1N氢氧化钠中和。用乙酸乙酯(2×40mL)萃取产物。合并有机物,经硫酸镁干燥,滤过且在真空中浓缩以得到白色粉末状的N-(6-甲基苯并[d]噻唑-2-基)-4H-1'-氮杂螺[噻唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺(0.19g,0.58mmol,收率83%)。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.96(1H, 宽单峰),7.57(1H, s),7.49(1H, d, J = 8.24Hz),7.13(1H, d, J = 8.24Hz),3.88(1H, d, J = 10.07Hz),3.63(1H, d, J = 9.77Hz),2.98-3.04(2H, m),2.72-2.85(2H, m),2.66(2H, t, J = 7.63Hz),2.36(3H, s),2.05(1H, d, J = 2.14Hz),1.91(1H, 宽单峰),1.53-1.64(2H, m),1.42-1.53(1H, m)。MS(LC/MS)R. T. = 1.79;[M+H]⁺ = 329.2。

[0321] 使用Chiralcel OJ-H(4.6×25cm,5 μm)柱用在CO₂中的30%甲醇(0.1% DEA)分离对映异构体,且在300nm下UV监测。在真空中浓缩所分离的峰以得到白色粉末。第一个出柱的峰得到0.11g,0.34mmol,55%。(12a;R-异构体):¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.95(s,1H),7.57(s,2H),7.48(d, J = 8.24Hz,2H),7.13(d, J = 8.24Hz,2H),3.89(d, J = 10.38Hz,2H),3.63(d, J = 10.38Hz,2H),2.99-3.06(m,4H),2.75-2.84(m,4H),2.67(t, J = 7.63Hz,4H),2.37(s,7H),2.06(s,2H),1.92(s,2H),1.55-1.64(m,4H),1.49(dd, J = 9.77,2.44Hz,2H)。MS(LC/MS)R. T. = 1.80;[M+H]⁺ = 329.2。旋光性 = -4.52。第二个峰得到0.11g,0.34mmol,55%。(12b;S-异构体):¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.96(s,1H),7.58(s,1H),7.49(d, J = 8.24Hz,1H),7.14(d, J = 8.24Hz,1H),3.89(d, J = 10.07Hz,1H),3.63(d, J = 10.07Hz,1H),3.03(d, J = 2.44Hz,2H),2.75-2.84(m,2H),2.67(t, J = 7.78Hz,2H),2.37(s,3H),2.06(s,1H),1.92(s,1H),1.55-1.64(m,2H),1.49(dd, J = 9.77,2.75Hz,1H)。MS(LC/MS)R. T. = 1.80;[M+H]⁺ = 329.2。旋光性 = +10.08。

[0322] 实施例 13

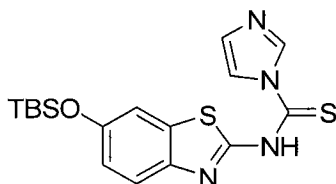
[0323] 2-(4H-1'-氮杂螺[噻唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-基氨基)苯并[d]噻唑-6-醇

[0324]



[0325] 步骤 A :N-(6-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)苯并[d]噻唑-2-基)-1H-咪唑-1-硫代甲酰胺

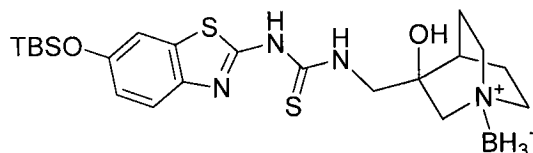
[0326]



[0327] 向 6-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)苯并[d]噻唑-2-胺(如 W02007/086800 第 102 页中所述制备)(3.1g, 11.05mmol) 在乙腈(30mL) 中的溶液中加入硫羰基二咪唑(2.56g, 14.37mmol)。加热反应混合物至 70℃ 过夜。冷却反应混合物至室温且滤过沉淀物且用乙腈洗涤以得到黄色固体。产物 N-(6-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)苯并[d]噻唑-2-基)-1H-咪唑-1-硫代甲酰胺(3.85g, 9.86mmol, 收率 89%) 无需任何进一步纯化即可直接在下一步中使用。MS(LC/MS) R. T. = 2.56; $[M+H]^+ = 388.9$ 。

[0328] 步骤 B: (3-((3-(6-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)苯并[d]噻唑-2-基)硫脲基)甲基)-3-羟基-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-1-基)三氢硼酸盐

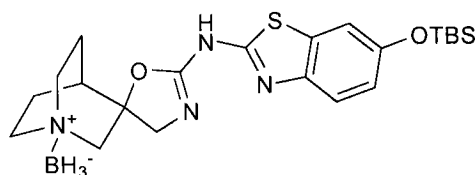
[0329]



[0330] 向 N-(6-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)苯并[d]噻唑-2-基)-1H-咪唑-1-硫代甲酰胺(3.85g, 9.86mmol) 在 N,N-二甲基甲酰胺(40mL) 中的溶液中加入 (3-(氨基甲基)-3-羟基-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-1-基)三氢硼酸盐(1.68g, 9.86mmol)。在 80℃ 加热反应混合物 2 小时。冷却反应混合物然后倾入氯仿与水的混合物中。收集有机层且在真空中浓缩以得到黄色油状的 (3-((3-(6-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)苯并[d]噻唑-2-基)硫脲基)甲基)-3-羟基-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-1-基)三氢硼酸盐(6.2g)。

[0331] 步骤 C: (2-(6-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)苯并[d]噻唑-2-基氨基)-4H-1'-氮杂螺[噻唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-1'-基)三氢硼酸盐

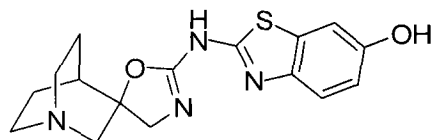
[0332]



[0333] 向 (3-((3-(6-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)苯并[d]噻唑-2-基)硫脲基)甲基)-3-羟基-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-1-基)三氢硼酸盐(4.9g, 9.9mmol) 在 N,N-二甲基甲酰胺(10mL) 中的溶液中加入 1,3-二异丙基碳二亚胺(5.4mL, 34.5mmol)。加热反应混合物至 80℃ 且以 LC/MS 监测。冷却反应混合物然后倾入氯仿与水的混合物中。收集有机层且在真空中浓缩。在乙醚中研磨残余的残留物。收集沉淀物以得到 (2-(6-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)苯并[d]噻唑-2-基氨基)-4H-1'-氮杂螺[噻唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-1'-基)三氢硼酸盐(3.28g, 7.15mmol, 收率 72.6%)。MS(LC/MS) R. T. = 3.60; $[M+H-BH_3]^+ = 445.2$ 。

[0334] 步骤 D: 2-(4H-1'-氮杂螺[噻唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-基氨基)苯并[d]噻唑-6-醇

[0335]



[0336] 向 (2-(6-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基) 苯并 [d] 噻唑-2-基氨基)-4H-1'-氮杂螺 [噻唑-5,3'-二环 [2.2.2] 辛烷]-1'-基) 三氢硼酸盐 (3.2g, 6.98mmol) 在丙酮 (10mL) 中的溶液中加入 HCl (8.14mL, 24.43mmol)。在室温搅拌反应混合物 3 小时。将混合物倾入水中且用饱和碳酸氢钠中和。然后用氯仿萃取水层。收集有机层且在真空中浓缩。在乙醚中研磨残余的残留物以得到白色粉末状的外消旋 2-(4H-1'-氮杂螺 [噻唑-5,3'-二环 [2.2.2] 辛烷]-2-基氨基) 苯并 [d] 噻唑-6-醇 (958mg, 2.90mmol, 收率 41.5%)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.36 (1H, 宽单峰), 8.85 (1H, 宽单峰), 7.41 (1H, d, J = 8.85Hz), 7.12 (1H, d, J = 2.44Hz), 6.78 (1H, dd, J = 8.85, 2.44Hz), 3.86 (1H, d, J = 10.07Hz), 3.61 (1H, d, J = 10.07Hz), 2.96-3.06 (2H, m), 2.71-2.85 (2H, m), 2.66 (2H, t, J = 7.78Hz), 2.04 (1H, 宽单峰), 1.90 (1H, 宽单峰), 1.43-1.64 (3H, m)。

[0337] MS (LC/MS) R. T. = 1.03; [M+H]⁺ = 331.29。

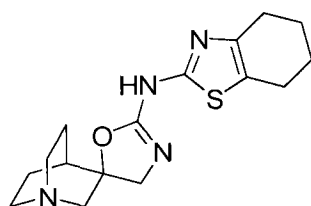
[0338] 使用 Chiralpak AD-H (30×250mm, 5 μm) 柱用由在 CO₂ 中的 30% 甲醇 (0.1% DEA) 构成的流动相分离对映异构体。波长设定为 300nm。在真空中浓缩所分离的峰以得到白色粉末。第一个出柱的峰为 (S)-2-(4H-1'-氮杂螺 [噻唑-5,3'-二环 [2.2.2] 辛烷]-2-基氨基) 苯并 [d] 噻唑-6-醇 (395.2mg, 1.19mmol, 收率 41.4%)。(13a, S-异构体):¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.36 (1H, 宽单峰), 8.84 (1H, 宽单峰), 7.41 (1H, d, J = 8.55Hz), 7.12 (1H, d, J = 2.44Hz), 6.78 (1H, dd, J = 8.55, 2.44Hz), 3.86 (1H, d, J = 9.77Hz), 3.61 (1H, d, J = 10.07Hz), 2.96-3.05 (2H, m), 2.72-2.84 (2H, m), 2.65 (2H, t, J = 7.63Hz), 2.04 (1H, 宽单峰), 1.90 (1H, 宽单峰), 1.52-1.64 (2H, m), 1.43-1.52 (1H, m)。MS (LC/MS) R. T. = 1.30; [M+H]⁺ = 331.4。第二个峰为 (R)-2-(4H-1'-氮杂螺 [噻唑-5,3'-二环 [2.2.2] 辛烷]-2-基氨基) 苯并 [d] 噻唑-6-醇 (375mg, 1.14mmol, 收率 39.3%)。(13b, R-异构体):¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.40 (1H, d, J = 8.55Hz), 7.11 (1H, d, J = 2.44Hz), 6.77 (1H, dd, J = 8.55, 2.44Hz), 3.86 (1H, d, J = 10.07Hz), 3.60 (1H, d, J = 10.07Hz), 3.01 (2H, s), 2.73-2.84 (2H, m), 2.65 (2H, t, J = 7.78Hz), 2.04 (1H, 宽单峰), 1.90 (1H, 宽单峰), 1.54-1.62 (2H, m), 1.43-1.52 (1H, m)。

[0339] MS (LC/MS) R. T. = 1.43; [M+H]⁺ = 331.4。

[0340] 实施例 14

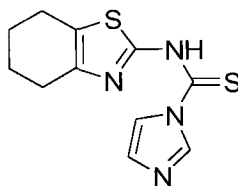
[0341] N-(4,5,6,7-四氢苯并 [d] 噻唑-2-基)-4H-1'-氮杂螺 [噻唑-5,3'-二环 [2.2.2] 辛烷]-2-胺

[0342]



[0343] 步骤 A : N-(4,5,6,7-四氢苯并 [d] 噻唑-2-基)-1H-咪唑-1-硫代甲酰胺

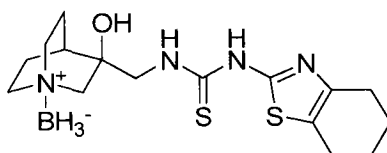
[0344]



[0345] 向 4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-2-胺 (0.5g, 3.24mmol) 在乙腈 (20mL) 中的溶液中加入二(1H-咪唑-1-基)甲硫酮 (0.58g, 3.24mmol)。在 50℃ 搅拌反应混合物 4 小时。冷却反应混合物并浓缩以得到粗产物。经快速色谱法 (50-100% 乙酸乙酯-己烷) 纯化粗物质以得到白色粉末状的 N-(4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-2-基)-1H-咪唑-1-硫代甲酰胺 (0.60g, 2.27mmol, 收率 70.0%)。

[0346] 步骤 B: (3-羟基-3-((3-(4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-2-基)硫脲基)甲基)-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-1-基)三氢硼酸盐

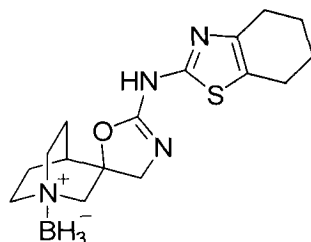
[0347]



[0348] 向 N-(4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-2-基)-1H-咪唑-1-硫代甲酰胺 (0.54g, 2mmol) 在 N,N-二甲基甲酰胺 (20mL) 中的溶液中加入 (3-(氨基甲基)-3-羟基-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-1-基)三氢硼酸盐 (0.35g, 2mmol)。在 50℃ 搅拌反应混合物 3 小时。冷却反应混合物并浓缩以得到粗产物。经快速色谱法 (50-100% 乙酸乙酯-己烷) 纯化粗物质以得到作为产物的第一斑点 / 馏分 (TLC)。合并馏分并浓缩以得到白色粉末状的 (3-羟基-3-((3-(4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-2-基)硫脲基)甲基)-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-1-基)三氢硼酸盐 (0.51g, 1.39mmol, 收率 68.2%)。¹H NMR (500MHz, DMSO-D₆) δ ppm 11.46 (s, 1H), 5.26 (s, 1H), 3.89 (dd, J = 13.58, 5.34Hz, 1H), 3.68 (dd, J = 13.73, 4.88Hz, 1H), 2.55-2.94 (m, 8H), 2.06 (dd, J = 9.31, 3.20Hz, 1H), 1.66-1.90 (m, 6H), 1.21-1.59 (m, 4H); [M+H]⁺ = 365.1。

[0349] 步骤 C: (2-(4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-2-基氨基)-4H-1'-氮杂螺[噻唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-1'-基)三氢硼酸盐

[0350]



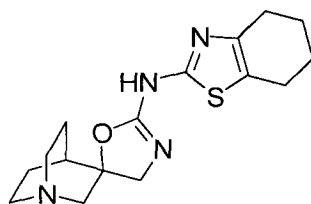
[0351] 向 (3-羟基-3-((3-(4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-2-基)硫脲基)甲基)-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-1-基)三氢硼酸盐 (0.5g, 1.37mmol) 在 N,N-二甲基甲酰胺 (20mL) 中的溶液中加入 N,N-二异丙基碳二亚胺 (0.74mL, 4.78mmol)。在 70℃ 搅拌反应混合物 4 小时。浓缩反应混合物以得到粗残留物。经快速色谱法 (50-100% 乙酸乙酯-己烷) 纯化粗物

质以得到作为产物的第二斑点 / 馏分 (TLC)。合并馏分并浓缩以得到白色粉末状的 (2-(4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-2-基氨基)-4H-1'-氮杂螺[噻唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-1'-基)三氢硼酸盐 (0.38g, 1.14mmol, 收率 84%)。¹H NMR (500MHz, DMSO-D₆) δ ppm 8.26-8.86 (m, 1H), 3.78 (d, J = 9.46Hz, 1H), 3.66 (d, J = 9.77Hz, 1H), 3.19-3.30 (m, J = 14.95, 2.14Hz, 1H), 2.96-3.12 (m, 2H), 2.78-2.94 (m, 3H), 2.54-2.65 (m, 4H), 2.19 (s, 1H), 2.00 (s, 1H), 1.66-1.85 (m, 7H), 1.43 (m, 3H)。MS (LC/MS) R. T. = 2.50;

[0352] $[M+H-BH_3]^+ = 319.1$ 。

[0353] 步骤 D: N-(4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-2-基)-4H-1'-氮杂螺[噻唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺

[0354]



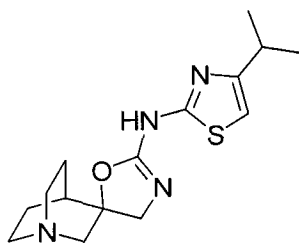
[0355] 向 (2-(4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-2-基氨基)-4H-1'-氮杂螺[噻唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-1'-基)三氢硼酸盐 (0.36g, 1.08mmol) 在丙酮 (9mL) 中的溶液中加入 3M HCl (0.36mL, 1.08mmol)。在室温搅拌反应混合物 4 小时。经 TLC (较低的斑点) 证明反应完成。加入乙酸乙酯然后分离水层。用 1N 氢氧化钠中和水层。用乙酸乙酯 (2×40mL) 萃取产物。合并有机物, 经硫酸镁干燥, 滤过且在真空中浓缩以得到白色粉末状的外消旋 N-(4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-2-基)-4H-1'-氮杂螺[噻唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺 (0.28g, 0.84mmol, 收率 78%)。¹H NMR (500MHz, DMSO-D₆) δ ppm 8.30-8.75 (宽单峰, 1H), 3.79 (d, J = 9.44Hz, 1H), 3.55 (d, J = 9.76Hz, 1H), 2.90-3.03 (m, 2H), 2.54-2.84 (m, 8H), 2.00 (s, 1H), 1.81-1.93 (m, 1H), 1.75 (d, J = 2.44Hz, 4H), 1.36-1.67 (m, 3H)。MS (LC/MS) R. T. = 1.39; $[M+H]^+ = 319.1$ 。

[0356] 使用 Chiralpak AD-H (30×250mm, 5 μm) 柱用由在 CO₂ 中的 23% 甲醇 (0.1% DEA) 构成的流动相分离对映异构体。波长设定为 300nm。在真空中浓缩所分离的峰以得到白色粉末。第一个出柱的峰为 (S)-N-(4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-2-基)-4H-1'-氮杂螺[噻唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺 (0.1g, 0.29mmol, 收率 36.8%)。(14a, S-异构体): ¹H NMR (500MHz, DMSO-D₆) δ ppm 8.29-8.89 (宽单峰, 1H), 3.80 (d, J = 9.46Hz, 1H), 3.54 (d, J = 9.77Hz, 1H), 2.94-3.04 (m, 2H), 2.55-2.85 (m, 8H), 2.00 (s, 1H), 1.85-1.94 (m, 1H), 1.70-1.81 (m, J = 2.43Hz, 4H), 1.39-1.65 (m, 3H)。MS (LC/MS) R. T. = 1.54; $[M+H]^+ = 319.1$ 。第二个峰为 (R)-N-(4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-2-基)-4H-1'-氮杂螺[噻唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺 (0.11g, 0.30mmol, 收率 38.2%)。(14b, R-异构体): ¹H NMR (500MHz, DMSO-D₆) δ ppm 8.24-8.96 (宽单峰, 1H), 3.79 (d, J = 9.46Hz, 1H), 3.52 (d, J = 9.76Hz, 1H), 2.95-3.08 (m, 2H), 2.55-2.80 (m, 8H), 2.00 (s, 1H), 1.85-1.90 (m, 1H), 1.70-1.79 (m, J = 2.42Hz, 4H), 1.39-1.63 (m, 3H); $[M+H]^+ = 319.1$ 。

[0357] 实施例 15

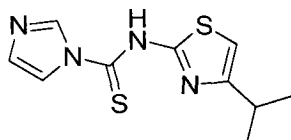
[0358] N-(4-异丙基噻唑-2-基)-4H-1'-氮杂螺[噻唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺

[0359]



[0360] 步骤 A :N-(4-异丙基噻唑-2-基)-1H-咪唑-1-硫代甲酰胺

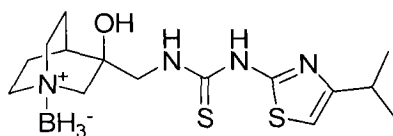
[0361]



[0362] 向 4-异丙基噻唑-2-胺 (1.04g, 7.31mmol) 在乙腈 (30mL) 中的溶液中加入 1,1-硫羰基二咪唑 (1.7g, 9.5mmol)。在 50℃ 搅拌反应混合物 18 小时。冷却反应混合物至室温且滤过沉淀物且用乙腈 (2×50mL) 洗涤。在真空烘箱 (40℃) 中干燥黄色粉末 2 小时。产物 N-(4-异丙基噻唑-2-基)-1H-咪唑-1-硫代甲酰胺 (1.02g, 4.04mmol, 收率 55.3%) 无需任何进一步纯化即可直接在下一步中使用。

[0363] 步骤 B : (3-羟基-3-((3-(4-异丙基噻唑-2-基)硫脲基)甲基)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛烷-1-基) 三氢硼酸盐

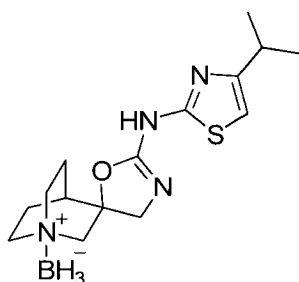
[0364]



[0365] 向 N-(4-异丙基噻唑-2-基)-1H-咪唑-1-硫代甲酰胺 (0.57g, 2.26mmol) 在 N,N-二甲基甲酰胺 (20mL) 中的溶液中加入 (3-(氨基甲基)-3-羟基-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛烷-1-基) 三氢硼酸盐 (0.38g, 2.26mmol)。在 70℃ 搅拌反应混合物 24 小时。冷却反应混合物并浓缩以得到粗产物。经快速色谱法 (50-100% 乙酸乙酯-己烷) 纯化粗物质以得到白色粉末状的 (3-羟基-3-((3-(4-异丙基噻唑-2-基)硫脲基)甲基)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛烷-1-基) 三氢硼酸盐 (0.56g, 1.58mmol, 收率 70.0%)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.62 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.31 (s, 1H), 3.58-3.96 (m, 2H), 2.63-3.11 (m, 7H), 2.00-2.22 (m, 1H), 1.65-1.97 (m, 3H), 1.16-1.61 (m, 10H)。MS (LC/MS) R.T. = 3.43; [M+H]⁺ = 353.2。

[0366] 步骤 C : (2-(4-异丙基噻唑-2-基氨基)-4H-1'-氮杂螺 [噻唑-5,3'-二环 [2.2.2] 辛烷]-1'-基) 三氢硼酸盐

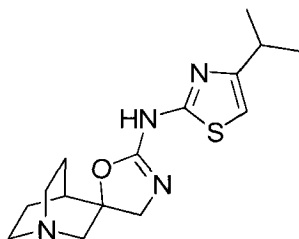
[0367]



[0368] 向 (3-羟基-3-((3-(4-异丙基噻唑-2-基)硫脲基)甲基)-1-氮杂螺[2.2.2]辛烷-1-基)三氢硼酸盐 (0.54g, 1.52mmol) 在 N,N'-二甲基甲酰胺 (20mL) 中的溶液中加入 N,N'-二异丙基碳二亚胺 (0.83mL, 5.33mmol)。在 50℃ 搅拌反应混合物 24 小时。浓缩反应混合物以得到粗残留物。经快速色谱法 (50-100% 乙酸乙酯-己烷) 纯化粗物质以得到作为产物的第二斑点 / 馏分 (TLC)。合并馏分并浓缩以得到白色粉末状的 (2-(4-异丙基噻唑-2-基氨基)-4H-1'-氮杂螺[噻唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-1'-基)三氢硼酸盐 (0.39g, 1.22mmol, 收率 80%)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 6.55 (s, 1H), 3.75 (m, 2H), 3.20-3.31 (m, 1H), 2.96-3.15 (m, 2H), 2.77-2.97 (m, 4H), 2.22 (s, 1H), 2.01 (s, 1H), 1.68-1.90 (m, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.21 (d, J = 7.02Hz, 6H)。MS (LC/MS) R. T. = 2.36; [M+H-BH₃]⁺ = 307.2。

[0369] 步骤 D: N-(4-异丙基噻唑-2-基)-4H-1'-氮杂螺[噻唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺

[0370]



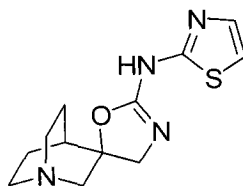
[0371] 向 (2-(4-异丙基噻唑-2-基氨基)-4H-1'-氮杂螺[噻唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-1'-基)三氢硼酸盐 (0.42g, 1.31mmol) 在丙酮 (9mL) 中的溶液中加入 3M HCl (0.44mL, 1.31mmol)。在室温搅拌反应混合物 4 小时。经 TLC (较低的斑点) 证明反应完成。加入乙酸乙酯然后分离水层。用 1N 氢氧化钠中和水层。用乙酸乙酯 (2×40mL) 萃取产物。合并有机物, 经硫酸镁干燥, 滤过且在真空中浓缩以得到白色粉末状的外消旋 N-(4-异丙基噻唑-2-基)-4H-1'-氮杂螺[噻唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺 (0.34g, 1.05mmol, 收率 80%)。¹H NMR (500MHz, DMSO-D₆) δ ppm 8.20-8.91 (m, 1H), 6.52 (s, 1H), 3.83 (d, J = 9.46Hz, 1H), 3.57 (d, J = 9.46Hz, 1H), 2.99 (s, 2H), 2.58-2.92 (m, 5H), 2.02 (s, 1H), 1.82-1.96 (m, 1H), 1.38-1.66 (m, 3H), 1.20 (d, J = 7.02Hz, 6H)。MS (LC/MS) R. T. = 1.27; [M+H]⁺ = 307.1。

[0372] 使用 Chiralcel OJ-H (30×250mm, 5 μm) 柱用由在 CO₂ 中的 23% 甲醇 (0.1% DEA) 构成的流动相分离对映异构体。波长设定为 300nm。在真空中浓缩所分离的峰以得到白色粉末。第一个出柱的峰为 (S)-N-(4-异丙基噻唑-2-基)-4H-1'-氮杂螺[噻唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺 (0.01g, 0.03mmol, 收率 2.95%)。(15a, S-异构体): ¹H NMR (500MHz, DMSO-D₆) δ ppm 8.35-8.95 (m, 1H), 6.52 (s, 1H), 3.82 (d, J = 9.41Hz, 1H), 3.57 (d, J = 9.46Hz, 1H), 2.99 (s, 2H), 2.60-2.88 (m, 5H), 2.02 (s, 2H), 1.82-1.96 (m, 1H), 1.38-1.65 (m, 3H), 1.20 (d, J = 6.71Hz, 6H)。MS (LC/MS) R. T. = 1.38; [M+H]⁺ = 307.1。第二个峰为 (R)-N-(4-异丙基噻唑-2-基)-4H-1'-氮杂螺[噻唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺 (0.02g, 0.05mmol, 收率 4.83%)。(15b, R-异构体): ¹H NMR (500MHz, DMSO-D₆) δ ppm 8.35-8.91 (m, 1H), 6.52 (s, 1H), 3.82 (d, J = 9.44Hz, 1H), 3.57 (d, J = 9.46Hz, 1H), 2.99 (s, 2H), 2.60-2.90 (m, 5H), 2.02 (s, 2H), 1.82-1.96 (m, 1H), 1.38-1.62 (m, 3H), 1.20 (d, J = 6.78Hz, 6H)。MS (LC/MS) R. T. = 1.49; [M+H]⁺ = 307.3。

[0373] 实施例 16

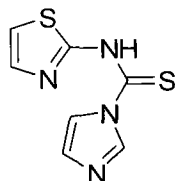
[0374] N-(噻唑-2-基)-4H-1'-氮杂螺[噻唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺

[0375]



[0376] 步骤 A :N-(噻唑-2-基)-1H-咪唑-1-硫代甲酰胺

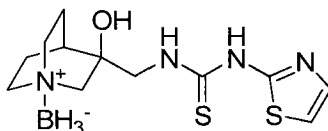
[0377]



[0378] 向噻唑-2-胺 (2.12g, 21.17mmol) 在乙腈 (30mL) 及四氢呋喃 (5mL) 中的溶液中加入二(1H-咪唑-1-基)甲硫酮 (4.90g, 27.5mmol)。在 60℃ 搅拌反应混合物 5 小时。冷却反应混合物至室温且滤过沉淀物且用冷乙腈 (2×15mL) 洗涤以得到橙棕色粉末。产物 N-(噻唑-2-基)-1H-咪唑-1-硫代甲酰胺 (3.70g, 17.60mmol, 收率 83%) 无需任何进一步表征即可直接在下一步中使用。

[0379] 步骤 B : (3-羟基-3-((3-(噻唑-2-基)硫脒基)甲基)-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-1-基)三氢硼酸盐

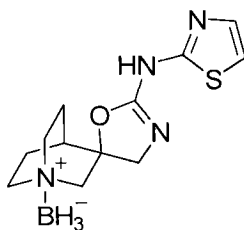
[0380]



[0381] 向 N-(噻唑-2-基)-1H-咪唑-1-硫代甲酰胺 (1.7g, 8mmol) 在 N,N-二甲基甲酰胺 (30mL) 中的溶液中加入 (3-(氨基甲基)-3-羟基-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-1-基)三氢硼酸盐 (1.37g, 8mmol)。在 50℃ 搅拌反应混合物 4 小时。冷却反应混合物并浓缩以得到粗产物。经快速色谱法 (50-100% 乙酸乙酯-己烷) 纯化粗物质以得到作为产物的第一斑点 / 馏分 (TLC)。合并馏分并浓缩以得到白色粉末状的 (3-羟基-3-((3-(噻唑-2-基)硫脒基)甲基)-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-1-基)三氢硼酸盐 (1.5g, 4.80mmol, 收率 59.8%)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.64 (s, 1H), 7.42 (d, J = 3.36Hz, 1H), 7.14 (m, 1H), 5.32 (s, 1H), 3.78 (dd, 2H), 2.59-3.02 (m, 6H), 1.99-2.18 (m, 1H), 1.79-1.92 (m, 2H), 1.64-1.80 (m, 1H), 1.19-1.65 (m, 4H)。MS (LC/MS) R. T. = 2.73; [M+H]⁺ = 311.1。

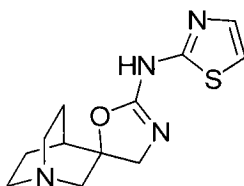
[0382] 步骤 C : (2-(噻唑-2-基氨基)-4H-1'-氮杂螺[噻唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-1'-基)三氢硼酸盐

[0383]



[0384] 向 (3-羟基-3-((3-(噻唑-2-基)硫脲基)甲基)-1-氮杂螺[2.2.2]辛烷-1-基)三氢硼酸盐 (1.2g, 3.84mmol) 在 N,N-二甲基甲酰胺 (20mL) 中的溶液中加入 N,N'-二异丙基碳二亚胺 (2.09mL, 13.45mmol)。在 50℃ 搅拌反应混合物 24 小时。浓缩反应混合物以得到粗残留物。经快速色谱法 (50-100% 乙酸乙酯-己烷) 纯化粗物质以得到作为产物的第一斑点 / 馏分 (TLC)。合并馏分并浓缩以得到白色粉末状的 (2-(噻唑-2-基氨基)-4H-1'-氮杂螺[噻唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-1'-基)三氢硼酸盐 (0.84g, 3.02mmol, 收率 79%)。¹H NMR (500MHz, DMSO-D₆) δ ppm 8.37-9.14 (m, 1H), 7.32 (d, J = 3.66Hz, 1H), 7.04 (d, J = 3.66Hz, 2H), 3.79 (d, J = 10.07Hz, 1H), 3.67 (d, J = 10.07Hz, 1H), 3.20-3.29 (m, J = 14.95, 2.14Hz, 1H), 2.97-3.15 (m, 2H), 2.78-2.94 (m, 3H), 2.22 (s, 1H), 1.95-2.08 (m, 1H), 1.66-1.85 (m, 3H), 1.43 (s, 3H)。MS (LC/MS) R. T. = 1.57; [M+H-BH₃]⁺ = 265.1。

[0385] 步骤 D: N-(噻唑-2-基)-4H-1'-氮杂螺[噻唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺
[0386]



[0387] 向 (2-(噻唑-2-基氨基)-4H-1'-氮杂螺[噻唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-1'-基)三氢硼酸盐 (0.57g, 2.05mmol) 在丙酮 (9mL) 中的溶液中加入 3M HCl (0.68mL, 2.05mmol)。在室温搅拌反应混合物 4 小时。经 TLC (较低的斑点) 证明反应完成。加入乙酸乙酯然后分离水层。用 1N 氢氧化钠中和水层。用乙酸乙酯 (2×40mL) 萃取产物。合并有机物, 经硫酸镁干燥, 滤过且在真空中浓缩以得到白色粉末状的外消旋 N-(噻唑-2-基)-4H-1'-氮杂螺[噻唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺 (0.4g, 1.44mmol, 收率 70.2%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.64 (s, 1H), 7.24 (d, J = 3.74Hz, 2H), 7.01 (d, J = 3.75Hz, 2H), 3.78 (d, J = 9.80Hz, 2H), 3.53 (d, J = 9.80Hz, 2H), 2.97-3.05 (m, 4H), 2.74-2.86 (m, 4H), 2.65 (t, J = 7.84Hz, 4H), 2.01 (s, 2H), 1.88 (s, 2H), 1.53-1.64 (m, 4H), 1.45-1.56 (m, 2H)。MS (LC/MS) R. T. = 0.28; [M+H]⁺ = 265.1。

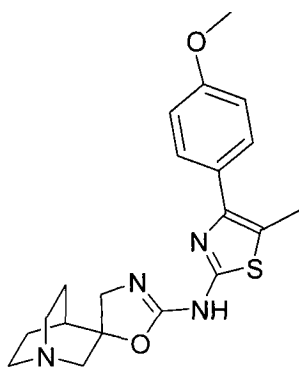
[0388] 使用 Chiralcel OJ-H (30×250mm, 5 μm) 柱用由在 CO₂ 中的 23% 甲醇 (0.1% DEA) 构成的流动相分离对映异构体。波长设定为 300nm。在真空中浓缩所分离的峰以得到白色粉末。第一个出柱的峰为 (S)-N-(噻唑-2-基)-4H-1'-氮杂螺[噻唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺 (0.12g, 0.43mmol, 收率 18.80%)。(16a, S-异构体): ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.64 (s, 1H), 7.26 (d, J = 3.75Hz, 2H), 7.00 (d, J = 3.77Hz, 2H), 3.78 (d, J = 9.81Hz, 2H), 3.54 (d, J = 9.82Hz, 2H), 2.95-3.10 (m, 4H), 2.75-2.82 (m, 4H), 2.65 (t, J = 7.80Hz, 4H), 2.01 (s, 2H), 1.88 (s, 2H), 1.53-1.60 (m, 4H), 1.42-1.51 (m, 2H)。MS (LC/MS)

R. T. = 0.32; $[M+H]^+ = 265.1$ 。第二个峰为 (R)-N-(噻唑-2-基)-4H-1'-氮杂螺[噻唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺 (0.15g, 0.52mmol, 收率 22.96%)。(16b, R-异构体): $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.64 (s, 1H), 7.25 (d, $J = 3.74\text{Hz}$, 2H), 7.00 (d, $J = 3.76\text{Hz}$, 2H), 3.78 (d, $J = 9.80\text{Hz}$, 2H), 3.53 (d, $J = 9.80\text{Hz}$, 2H), 2.95-3.08 (m, 4H), 2.75-2.84 (m, 4H), 2.65 (t, $J = 7.80\text{Hz}$, 4H), 2.01 (s, 2H), 1.88 (s, 2H), 1.54-1.62 (m, 4H), 1.43-1.53 (m, 2H)。MS (LC/MS) R. T. = 0.28; $[M+H]^+ = 265.3$ 。

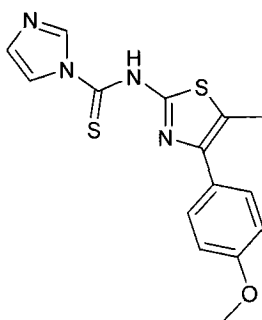
[0389] 实施例 17

[0390] N-(4-(4-甲氧基苯基)-5-甲基噻唑-2-基)-4H-1'-氮杂螺[噻唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺

[0391]



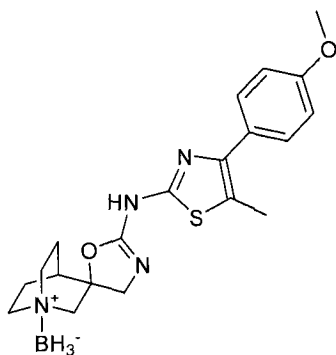
[0392] 步骤 A : N-(4-(4-甲氧基苯基)-5-甲基噻唑-2-基)-1H-咪唑-1-硫代甲酰胺
[0393]



[0394] 向 4-(4-甲氧基苯基)-5-甲基噻唑-2-胺 (0.98g, 4.45mmol) 在乙腈 (25mL) 中的溶液中加入二(1H-咪唑-1-基)甲硫酮 (1.03g, 5.78mmol)。在 50℃ 搅拌反应混合物 3 小时。冷却反应混合物至室温且滤过沉淀物。用乙腈 (2×10mL) 洗涤粉末且干燥以得到黄色粉末状的外消旋 N-(4-(4-甲氧基苯基)-5-甲基噻唑-2-基)-1H-咪唑-1-硫代甲酰胺 (1.28g, 3.87mmol, 收率 87%)。产物直接用于下一步中。

[0395] 步骤 B : (2-(4-(4-甲氧基苯基)-5-甲基噻唑-2-基氨基)-4H-1'-氮杂螺[噻唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-1'-基)三氢硼酸盐

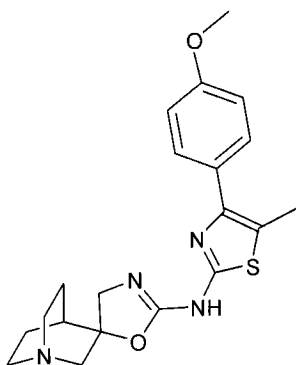
[0396]



[0397] 向N-(4-(4-甲氧基苯基)-5-甲基噻唑-2-基)-1H-咪唑-1-硫代甲酰胺 (0.44g, 1.39mmol) 在N,N-二甲基甲酰胺 (25mL) 中的溶液中加入 (3-(氨基甲基)-3-羟基-1-氮杂螺[噻唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-1'-基)三氢硼酸盐 (0.24g, 1.39mmol)。在70℃搅拌反应混合物2小时。加入N,N'-二异丙基碳二亚胺 (0.65mL, 4.16mmol) 且加热反应混合物至75℃且保持2小时。冷却反应混合物并浓缩以得到粗产物。经柱色谱法 (60-100% 乙酸乙酯/己烷) 纯化粗物质以得到黄色粉末状的 (2-(4-(4-甲氧基苯基)-5-甲基噻唑-2-基氨基)-4H-1'-氮杂螺[噻唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-1'-基)三氢硼酸盐 (0.41g, 1.029mmol, 收率74.2%)。¹H NMR (500MHz, DMSO-D₆) δ ppm 7.59 (d, J = 7.63Hz, 2H), 6.98 (d, J = 8.55Hz, 2H), 3.80 (s, 4H), 3.67 (s, 1H), 3.24-3.31 (m, 1H), 3.13 (s, 1H), 3.03 (s, 1H), 2.83-2.92 (m, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.23 (s, 1H), 2.07 (s, 1H), 1.73-1.82 (m, 2H), 1.44 (s, 1H)。MS (LC/MS) R. T. = 2.88; [M+H]⁺ = 399.34。

[0398] 步骤C: N-(4-(4-甲氧基苯基)-5-甲基噻唑-2-基)-4H-1'-氮杂螺[噻唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺

[0399]

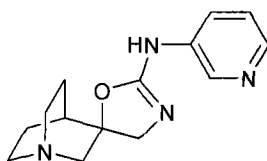


[0400] 向 (3-羟基-3-((3-(4-(4-甲氧基苯基)-5-甲基噻唑-2-基)硫脲基)甲基)-1-氮杂螺[噻唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-1'-基)三氢硼酸盐 (0.08g, 0.19mmol) 在丙酮 (9mL) 中的溶液中加入 2M HCl (0.09mL, 0.19mmol)。在室温搅拌反应混合物1小时。经TLC (较低的斑点) 证明反应完成。加入乙酸乙酯且收集水层且用1N氢氧化钠中和。用乙酸乙酯 (2×40mL) 萃取产物。合并有机物, 经硫酸镁干燥, 滤过且在真空中浓缩以得到白色粉末状的外消旋N-(4-(4-甲氧基苯基)-5-甲基噻唑-2-基)-4H-1'-氮杂螺[噻唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺 (0.05g, 0.12mmol, 收率66.8%)。¹H NMR (500MHz, DMSO-D₆) δ ppm 7.58 (d, J = 8.24Hz, 2H), 6.98 (d, J = 8.55Hz, 2H), 3.83 (d, J = 9.16Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.56 (d, J = 9.46Hz, 1H), 3.00 (s, 2H), 2.74-2.83 (m, 2H), 2.66 (t, J = 7.63Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.03 (s, 1H), 1.91 (s, 1H), 1.54-1.62 (m, 2H), 1.48 (d, J = 7.02Hz, 1H)。

[0401] MS(LC/MS) R. T. = 2.04; $[M+H]^+ = 385.28$ 。

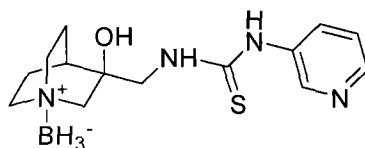
[0402] 实施例 18

[0403] (E)-N-(1'-氮杂螺[噁唑烷-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-亚基)吡啶-3-胺
[0404]



[0405] 步骤 A: (3-羟基-3-((3-(吡啶-3-基)硫脲基)甲基)-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-1-基)三氢硼酸盐

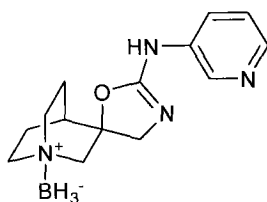
[0406]



[0407] 向搅拌的 (3-(氨基甲基)-3-羟基-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-1-基)三氢硼酸盐 (247mg, 1.45mmol) 在四氢呋喃 (3mL) 中的混悬液中加入 3-异硫氰基吡啶 (298mg, 2.19mmol) 在四氢呋喃 (1.5mL) 中的溶液, 且在室温搅拌反应混合物过夜。在真空中蒸发反应混合物且经柱色谱法 (3% 甲醇 / 乙酸乙酯) 纯化残留物 (白色蜡状固体) 以得到白色泡沫状的 (3-羟基-3-((3-(吡啶-3-基)硫脲基)甲基)-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-1-基)三氢硼酸盐 (294.6mg, 0.96mmol, 收率 66.2%)。 ^1H NMR (500MHz, MeOD- d_4) δ ppm 8.56-8.70 (m, 1H), 8.24-8.36 (m, 1H), 8.08-8.16 (m, 1H), 7.32-7.48 (m, 1H), 4.02-4.18 (m, 1H), 3.67-3.77 (m, 1H), 3.53-3.62 (m, 1H), 2.88-3.11 (m, 3H), 2.70-2.88 (m, 1H), 2.15-2.29 (m, 1H), 1.92-2.12 (m, 2H), 1.73-1.89 (m, 1H), 1.54-1.69 (m, 2H)。 MS(LC/MS) R. T. = 1.00; $[MH^+-BH_3] = 293.10$ 。

[0408] 步骤 B: (E)-(2-(吡啶-3-基亚氨基)-1'-氮杂螺[噁唑烷-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-1'-基)三氢硼酸盐

[0409]

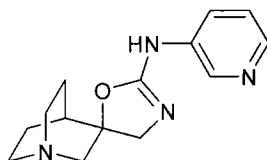


[0410] 向 (3-羟基-3-((3-(吡啶-3-基)硫脲基)甲基)-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-1-基)三氢硼酸盐 (294.6mg, 0.96mmol) 在 N,N-二甲基甲酰胺 (5mL) 中的溶液中加入 N,N'-亚甲基二丙-2-胺 (N,N'-methanediylidenedipropylamine) (121mg, 0.96mmol) 在 N,N-二甲基甲酰胺 (1mL) 中的溶液, 且使反应混合物在室温静置 7 天。再加入 133mg N,N'-亚甲基二丙-2-胺在 0.5mL N,N-二甲基甲酰胺中的溶液, 且使反应混合物再继续静置 7 天。经柱色谱法 (5-10% 甲醇 / 乙酸乙酯) 纯化反应混合物以得到 (E)-(2-(吡啶-3-基亚氨基)-1'-氮杂螺[噁唑烷-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-1'-基)三氢硼酸盐 (134.3mg, 0.49mmol, 收率 51.3%)。 ^1H NMR (500MHz, MeOD) δ ppm 8.34-8.60 (m, 1H), 8.16 (d,

$J = 4.27\text{Hz}$, 1H), $7.59\text{--}7.96\text{ (m, } 1\text{H)}$, $7.35\text{ (dd, } J = 8.24, 4.88\text{Hz, } 1\text{H)}$, $3.89\text{ (宽单峰, } 1\text{H)}$, $3.65\text{ (d, } J = 9.46\text{Hz, } 1\text{H)}$, $3.16\text{--}3.23\text{ (m, } 1\text{H)}$, $3.04\text{--}3.16\text{ (m, } 1\text{H)}$, $2.85\text{--}3.04\text{ (m, } 2\text{H)}$, $2.23\text{ (宽单峰, } 1\text{H)}$, $1.74\text{--}1.97\text{ (m, } 4\text{H)}$, $1.36\text{--}1.70\text{ (m, } 2\text{H)}$ 。MS (LC/MS) R. T. = 0.65 ; $[\text{M}+\text{H}-\text{BH}_3]^+ = 259.21$ 。

[0411] 步骤 C: (E)-N-(1'-氮杂螺[噁唑烷-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-亚基)吡啶-3-胺

[0412]

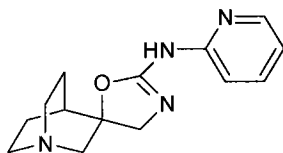


[0413] 向 (E)-(2-(吡啶-3-基亚氨基)-1'-氮杂螺[噁唑烷-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-1'-基)三氢硼酸盐 (127mg , 0.47mmol) 在丙酮 (5mL) 中的混悬液中加入 3M 盐酸 (2mL , 6.00mmol) 且使混合物在室温静置 2 小时。然后将其加到含有水及氯仿的分液漏斗中。分离各层,然后用碳酸钠溶液使水层呈碱性且用氯仿再萃取混合物。最后用乙酸乙酯洗涤水相。合并有机物,经硫酸镁干燥,滤过且在真空中浓缩。经柱色谱法 (1% 氢氧化铵 / 9% 甲醇 / 90% 二氯甲烷) 纯化残留物以得到白色固体状的外消旋 (E)-N-(1'-氮杂螺[噁唑烷-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-亚基)吡啶-3-胺 (19mg , 0.074mmol , 收率 15.8%)。 ^1H NMR (500MHz , $\text{MeOD}-d_4$) δ ppm $8.39\text{ (宽单峰, } 1\text{H)}$, $8.14\text{ (d, } J = 4.27\text{Hz, } 1\text{H)}$, $7.72\text{ (宽单峰, } 1\text{H)}$, $7.34\text{ (dd, } J = 8.24, 4.88\text{Hz, } 1\text{H)}$, $3.89\text{ (d, } J = 9.77\text{Hz, } 1\text{H)}$, $3.57\text{ (d, } J = 10.38\text{Hz, } 1\text{H)}$, $3.14\text{--}3.27\text{ (m, } 1\text{H)}$, $3.00\text{--}3.13\text{ (m, } 1\text{H)}$, $2.70\text{--}3.00\text{ (m, } 4\text{H)}$, $1.97\text{--}2.22\text{ (m, } 2\text{H)}$, $1.54\text{--}1.84\text{ (m, } 3\text{H)}$ 。MS (LC/MS) R. T. = 0.26 ; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 259.16$ 。

[0414] 实施例 19

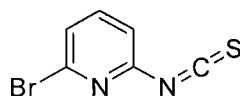
[0415] N-(吡啶-2-基)-4H-1'-氮杂螺[噁唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺

[0416]



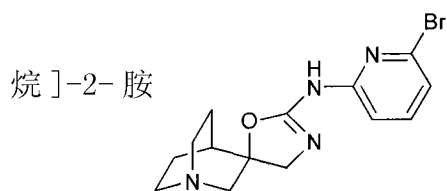
[0417] 步骤 A: 2-溴-6-异硫氰基吡啶

[0418]



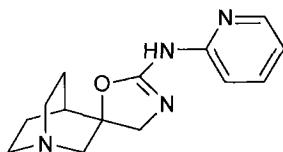
[0419] 合并 6-溴吡啶-2-胺 (253mg , 1.46mmol)、氯仿 (2mL)、碳酸氢钠 (850mg , 10.12mmol) 及水 (3mL) 的混合物且向其中加入硫光气 (190mg , 1.65mmol) 在氯仿 (1mL) 中的溶液。在室温搅拌反应混合物 4 小时。将反应混合物转移至分液漏斗中且在乙酸乙酯与水之间分配。用盐水洗涤有机层,经硫酸镁干燥,滤过且蒸发溶剂以得到黄色固体。经柱色谱法 (5% 乙酸乙酯 / 己烷) 纯化固体以得到白色固体状的 2-溴-6-异硫氰基吡啶 (281mg , 1.31mmol , 收率 89%)。 ^1H NMR (500MHz , CDCl_3) δ ppm $7.50\text{--}7.62\text{ (m, } 1\text{H)}$, $7.34\text{--}7.43\text{ (m, } 1\text{H)}$, $6.91\text{--}7.11\text{ (m, } 1\text{H)}$ 。MS (LC/MS) R. T. = 1.92 ; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 216.86$ 。

[0420] 步骤 B :N-(6-溴吡啶-2-基)-4H-1'-氮杂螺[噁唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺



[0421] 向 2-溴-6-异硫氰基吡啶 (281mg, 1.31mmol) 在 N,N-二甲基甲酰胺 (8mL) 及 Hunig's 碱 (0.6mL, 3.44mmol) 中的溶液中加入 (+/-)-3-(氨基甲基)奎宁环-3-醇二盐酸盐 (300mg, 1.31mmol) 且加热所得混合物至 75℃ 且保持 2.5 小时。MS(LC/MS) R. T. = 1.04; $[M+H]^+ = 373.01$ 。向该反应混合物中加入二异丙基碳二亚胺 (523mg, 4.14mmol) 且在 75℃ 继续加热 2.25 小时。使混合物冷却至室温过周末。在真空中浓缩反应混合物。经柱色谱法然后经制备性 HPLC 纯化物质以得到黄色固体状 (含有杂质 2-氨基-6-溴吡啶) 的 N-(6-溴吡啶-2-基)-4H-1'-氮杂螺[噁唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺 (291.5mg, 0.86mmol, 收率 66.2%)。MS(LC/MS) R. T. = 0.65; $[M+H]^+ = 337.0$ 。

[0422] 步骤 C :N-(吡啶-2-基)-4H-1'-氮杂螺[噁唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺
[0423]

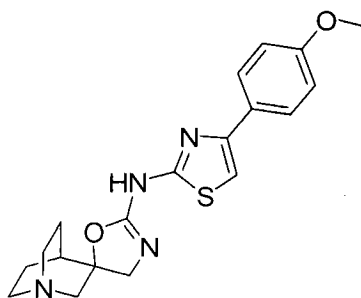


[0424] 在 Parr 装置中使 N-(6-溴吡啶-2-基)-4H-1'-氮杂螺[噁唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺 (291mg, 0.86mmol) 在甲醇 (20mL) 中的溶液经 10% 钨/炭 (23mg) 氢化 2 小时。通过过滤除去催化剂且在真空中浓缩滤液。经柱色谱法 (0.7% 氢氧化铵/6.3% 甲醇/93% 氯仿) 纯化残留物以得到外消旋 N-(吡啶-2-基)-4H-1'-氮杂螺[噁唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺 (41.3mg, 0.16mmol, 收率 18.6%)。¹HNMR (500MHz, MeOD) δ ppm 8.13-8.33 (m, 1H), 7.57-7.72 (m, 1H), 6.83-7.04 (m, 2H), 3.97 (d, J = 10.07Hz, 1H), 3.66 (d, J = 10.07Hz, 1H), 3.18-3.27 (m, 1H), 3.03-3.14 (m, 1H), 2.94 (t, J = 7.63Hz, 2H), 2.70-2.90 (m, 2H), 2.06-2.24 (m, 2H), 1.57-1.87 (m, 3H)。MS(LC/MS) R. T. = 1.76; $[M+H]^+ = 259.25$ 。

[0425] 实施例 20

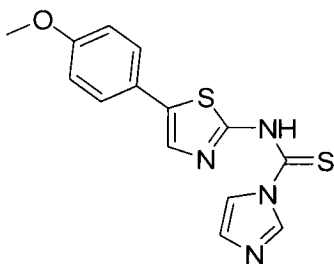
[0426] N-(4-(4-甲氧基苯基)噻唑-2-基)-4H-1'-氮杂螺[噁唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺

[0427]



[0428] 步骤 A :N-(5-(4-甲氧基苯基)噻唑-2-基)-1H-咪唑-1-硫代甲酰胺

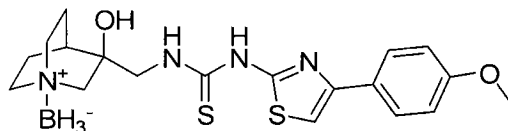
[0429]



[0430] 向 5-(4-甲氧基苯基)噻唑-2-胺 (1.07g, 5.19mmol) 在乙腈 (30mL) 及四氢呋喃 (5mL) 中的溶液中加入二(1H-咪唑-1-基)甲硫酮 (1.20g, 6.74mmol)。在 60℃ 搅拌反应混合物 18 小时。冷却反应混合物至室温且滤过沉淀物。用冷乙腈 (2×15mL) 洗涤粉末且干燥以得到橙棕色粉末状的 N-(5-(4-甲氧基苯基)噻唑-2-基)-1H-咪唑-1-硫代甲酰胺 (0.59g, 1.86mmol, 收率 35.9%)。产物无需任何进一步表征即可直接在下一步中使用。

[0431] 步骤 B: (3-羟基-3-((3-(4-(4-甲氧基苯基)噻唑-2-基)硫脲基)甲基)-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-1-基)三氢硼酸盐

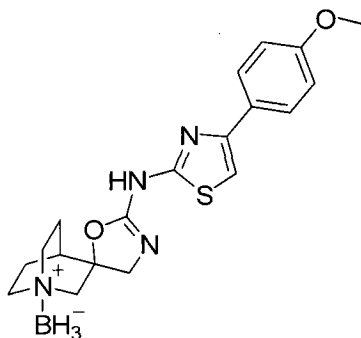
[0432]



[0433] 向 N-(4-(4-甲氧基苯基)噻唑-2-基)-1H-咪唑-1-硫代甲酰胺 (0.57g, 1.82mmol) 在 N,N-二甲基甲酰胺 (20mL) 中的溶液中加入 (3-(氨基甲基)-3-羟基-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-1-基)三氢硼酸盐 (0.31g, 1.82mmol)。在 60℃ 搅拌反应混合物 4 小时。冷却并浓缩反应混合物以得到粗产物。经快速色谱法 (60-100% 乙酸乙酯-己烷) 纯化粗物质以得到作为产物的第一斑点 / 馏分 (TLC)。合并馏分且在真空中浓缩以得到白色粉末状的 (3-羟基-3-((3-(4-(4-甲氧基苯基)噻唑-2-基)硫脲基)甲基)-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-1-基)三氢硼酸盐 (0.6g, 1.43mmol, 收率 79%)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.74 (s, 1H), 7.91 (d, J = 8.55Hz, 2H), 7.43 (s, 1H), 6.97 (d, J = 8.85Hz, 2H), 5.50 (s, 1H), 3.62-3.98 (m, 5H), 2.70-3.10 (m, 6H), 2.13 (s, 1H), 1.94 (s, 1H), 1.66-1.91 (m, 2H), 1.11-1.62 (m, 4H)。MS (LC/MS) R. T. = 3.54; [M+H]⁺ = 417.1。

[0434] 步骤 C: (2-(4-(4-甲氧基苯基)噻唑-2-基氨基)-4H-1'-氮杂螺[噻唑-5, 3'-二环[2.2.2]辛烷]-1'-基)三氢硼酸盐

[0435]

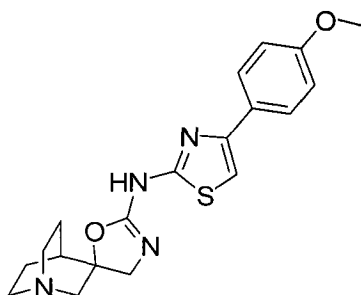


[0436] 向 (3-羟基-3-((3-(4-(4-甲氧基苯基)噻唑-2-基)硫脲基)甲基)-1-氮杂二环

环[2.2.2]辛烷-1-基)三氢硼酸盐(0.59g,1.41mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(20mL)中的溶液中加入N,N'-二异丙基碳二亚胺(0.66mL,4.23mmol)。在70℃搅拌反应混合物24小时。在真空中除去溶剂且经快速色谱法(50-100%乙酸乙酯-己烷)纯化残留物,收集作为产物的第一组分以得到白色粉末状的(2-(4-(4-甲氧基苯基)噻唑-2-基氨基)-4H-1'-氮杂螺[噻唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-1'-基)三氢硼酸盐(0.45g,1.17mmol,收率83%)。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.65(s, 1H), 7.89(d, J = 7.32Hz, 2H), 7.15-7.43(m, 1H), 6.95(d, J = 8.85Hz, 2H), 3.64-3.93(m, 5H), 3.23-3.31(m, J = 1.53Hz, 1H), 3.09-3.21(m, 1H), 2.99-3.09(m, 1H), 2.79-2.97(m, 3H), 2.25(s, 1H), 1.96-2.16(m, 1H), 1.68-1.91(m, 3H), 1.45(s, 3H)。MS(LC/MS)R. T. = 2.80; [M+H-BH₃]⁺ = 371.1。

[0437] 步骤D:N-(4-(4-甲氧基苯基)噻唑-2-基)-4H-1'-氮杂螺[噻唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺

[0438]



[0439] 向(2-(4-(4-甲氧基苯基)噻唑-2-基氨基)-4H-1'-氮杂螺[噻唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-1'-基)三氢硼酸盐(0.41g,1.07mmol)在丙酮(9mL)中的溶液中加入3M HCl(0.36mL,1.07mmol)。在室温搅拌反应混合物4小时。经TLC(较低的斑点)证明反应完成。加入乙酸乙酯然后分离水层。用1N氢氧化钠中和水层。用乙酸乙酯(2×40mL)萃取产物。合并有机物,经硫酸镁干燥,滤过且在真空中浓缩以得到白色粉末状的外消旋N-(4-(4-甲氧基苯基)噻唑-2-基)-4H-1'-氮杂螺[噻唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺(0.3g,0.77mmol,收率72.1%)。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.56(s, 1H), 7.77-8.00(m, J = 8.55Hz, 2H), 7.27(s, 1H), 6.80-7.08(m, 2H), 3.87(d, J = 9.77Hz, 1H), 3.79(s, 3H), 3.61(d, J = 9.77Hz, 1H), 3.02(s, 3H), 2.60-2.92(m, 4H), 2.06(s, 2H), 1.82-2.00(m, 1H), 1.39-1.70(m, 3H)。MS(LC/MS)R. T. = 1.95; [M+H]⁺ = 371.2。

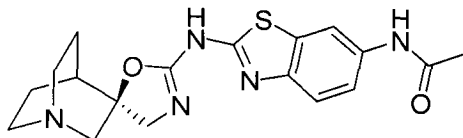
[0440] 使用Chiralpak AD-H(30×250mm, 5 μm)柱用由在CO₂中的30%甲醇(0.1% DEA)构成的流动相分离对映异构体。波长设定为220nm。在真空中浓缩所分离的峰以得到白色粉末。第一个出柱的峰为(S)-N-(4-(4-甲氧基苯基)噻唑-2-基)-4H-1'-氮杂螺[噻唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺(0.035g,0.09mmol,收率22.87%)。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.56(1H, 宽单峰), 7.86(2H, d, J = 8.55Hz), 7.25(1H, s), 6.93-6.96(2H, m), 3.86(1H, d, J = 9.77Hz), 3.78(3H, s), 3.60(1H, d, J = 9.46Hz), 3.01(2H, s), 2.72-2.84(2H, m), 2.62-2.71(2H, m), 2.05(1H, 宽单峰), 1.91(1H, 宽单峰), 1.55-1.64(2H, m), 1.44-1.52(1H, m)。MS(LC/MS)R. T. = 2.03; [M+H]⁺ = 371.3。第二个峰为(R)-N-(4-(4-甲氧基苯基)噻唑-2-基)-4H-1'-氮杂螺[噻唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺(0.055g,0.15mmol,收率35.9%)。(21b, R-异构体):¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.58(1H, 宽单峰), 7.87(2H, d, J = 8.55Hz), 7.26(1H,

s), 6.92-6.97 (2H, m), 3.86 (1H, d, $J = 9.77\text{Hz}$), 3.78 (3H, s), 3.60 (1H, d, $J = 9.77\text{Hz}$), 3.01 (2H, s), 2.73-2.85 (2H, m), 2.63-2.71 (2H, m), 2.05 (1H, 宽单峰), 1.91 (1H, 宽单峰), 1.54-1.64 (2H, m), 1.43-1.53 (1H, m)。MS (LC/MS) R. T. = 2.03; $[M+H]^+ = 371.3$ 。

[0441] 实施例 21

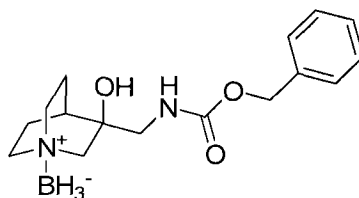
[0442] (R)-N-(2-(4H-1'-氮杂螺[噻唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-基氨基)苯并[d]噻唑-6-基)乙酰胺

[0443]



[0444] 步骤 A: (3-((苄基氧基羰基氨基)甲基)-3-羟基-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-1-基)三氢硼酸盐

[0445]

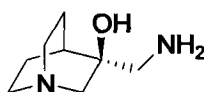


[0446] 向 (3-(氨基甲基)-3-羟基-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-1-基)三氢硼酸盐 (10g, 47.0mmol) 在二氯甲烷 (150mL) 中的溶液中加入碳酸钠 (200mL, 200mmol) 及氯甲酸苄酯 (9.5mL, 66.5mmol)。在室温搅拌反应混合物 40 分钟。加入二氯甲烷及水然后分离水层且再用二氯甲烷萃取 (2 次)。合并有机层, 经硫酸钠干燥, 滤过且浓缩。经快速色谱法 (12-100% 乙酸乙酯-己烷) 纯化残留物。合并产物馏分且浓缩以得到澄清油状的外消旋 (3-((苄基氧基羰基氨基)甲基)-3-羟基-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-1-基)三氢硼酸盐 (3g, 9.86mmol, 收率 20.96%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 7.30-7.43 (5H, m), 5.27 (1H, 宽单峰), 5.12 (2H, s), 3.36 (2H, d, $J = 6.04\text{Hz}$), 2.76-3.21 (6H, m), 2.21 (1H, 宽单峰), 1.97 (1H, 宽单峰), 1.71-1.86 (2H, m)。

[0447] 使用 Chiralpak OJ-H (5×25) 柱用由在 CO_2 中的 20% [乙腈/甲醇 (1:1)] 构成的流动相分离对映异构体。波长设定为 210nm。第一个出柱的峰为无色油状的 (R)-(3-((氨基甲基)-3-羟基-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-1-基)三氢硼酸盐 (37.67g, 123mmol)。旋光性: +28.2, 在氯仿中, $c = 2.9$ 。第二个出柱的峰为淡琥珀色油状的 (S)-(3-((苄基氧基羰基氨基)甲基)-3-羟基-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-1-基)三氢硼酸盐 (46.82g, 153mmol)。旋光性: -27.4, 在氯仿中, $c = 2.5$ 。

[0448] 步骤 B: (S)-3-(氨基甲基)奎宁环-3-醇二盐酸盐

[0449]

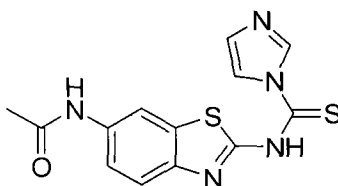


[0450] 在冰浴上冷却 (S)-(3-((苄基氧基羰基氨基)甲基)-3-羟基-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-1-基)三氢硼酸盐 (20.5g, 67mmol) 在丙酮 (120mL) 中的溶液。历时 2 分钟加入 3M HCl 水溶液 (120mL, 360mmol)。观察到剧烈冒泡。10 分钟后, 移去冷冰浴且将混合物升

温至室温。20 分钟后,将其用甲醇(800mL)稀释且用氮气冲洗。加入钯/炭(2g,1.88mmol),且将反应混合物用氮气冲洗且配备氢气球。在室温搅拌反应混合物过夜。然后将其用氮气冲洗且使用甲醇经硅藻土垫滤过。蒸发溶剂以得到粗黄色固体。将固体在水(25mL)中溶解,然后加入乙醇(400mL)。立即形成白色晶体。通过滤过收集所述晶体且用乙醇洗涤,接着用乙醚洗涤。得到白色结晶固体(S)-3-(氨基甲基)奎宁环-3-醇二盐酸盐(10.7g,46.7mmol,收率69.3%)。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.93(1H, 宽单峰),8.24(3H, 宽单峰),6.02(1H, s),3.26(1H, d, J = 13.43Hz),2.99-3.22(5H, m),2.10-2.19(2H, m),1.81-1.90(1H, m),1.72-1.81(1H, m),1.60-1.72(1H, m)。旋光性:[α]_D²⁰ = -50.9° (c = 6.4, 水)。

[0451] 步骤 C :N-(2-(1H-咪唑-1-硫代甲酰氨基)苯并[d]噻唑-6-基)乙酰胺

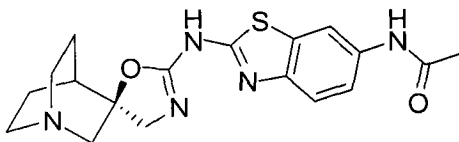
[0452]



[0453] 向 N-(2-氨基苯并[d]噻唑-6-基)乙酰胺(4g,19.3mmol)在乙腈(100mL)中的溶液中加入二(1H-咪唑-1-基)甲硫酮(3.44g,19.30mmol)。将反应混合物在80℃搅拌过夜。冷却反应混合物至室温且滤过沉淀物。产物 N-(2-(1H-咪唑-1-硫代甲酰氨基)苯并[d]噻唑-6-基)乙酰胺(3.6g,11.34mmol,收率58.8%)无需任何进一步纯化即可直接在下一步中使用。

[0454] 步骤 D : (R)-N-(2-(4H-1'-氮杂螺[噻唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-基氨基)苯并[d]噻唑-6-基)乙酰胺

[0455]

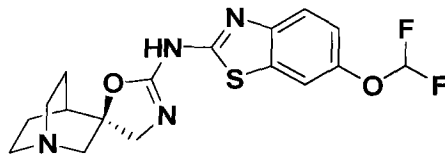


[0456] 向 N-(2-(1H-咪唑-1-硫代甲酰氨基)苯并[d]噻唑-6-基)乙酰胺(300mg,0.95mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(10mL)中的溶液中加入(S)-3-(氨基甲基)奎宁环-3-醇二盐酸盐(238mg,1mmol)及三乙胺(0.39mL,2.84mmol)。加热反应混合物至80℃且保持3小时。然后向反应混合物中加入N,N'-二异丙基碳二亚胺(0.59mL,3.78mmol)。在80℃再加热混合物2小时。冷却反应混合物,然后向混合物中加入氯仿及水。在真空中浓缩有机层以得到粗产物。经快速色谱法(2-20% [10%氢氧化铵/甲醇]-氯仿)纯化粗物质。然后用乙醚研磨产物馏分以得到白色固体状的(R)-N-(2-(4H-1'-氮杂螺[噻唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-基氨基)苯并[d]噻唑-6-基)乙酰胺(144.5mg,0.39mmol,收率41.2%)。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.98(1H, s),8.93(1H, 宽单峰),8.12(1H, d, J = 1.83Hz),7.52(1H, d, J = 8.42Hz),7.38(1H, dd, J = 8.60,2.01Hz),3.88(1H, d, J = 9.88Hz),3.62(1H, d, J = 9.88Hz),3.02(2H, s),2.74-2.85(2H, m),2.66(2H, t, J = 7.68Hz),2.05(4H, s),1.91(1H, 宽单峰),1.41-1.64(3H, m)。MS(LC/MS)R.T. = 1.55; [M+H]⁺ = 372.2。

[0457] 实施例 22

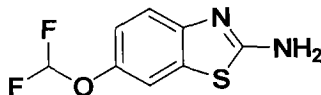
[0458] (R)-N-(6-(二氟甲氧基)苯并[d]噻唑-2-基)-4H-1'-氮杂螺[噻唑-5,3'-二
环[2.2.2]辛烷]-2-胺

[0459]



[0460] 步骤 A :6-(二氟甲氧基)苯并[d]噻唑-2-胺

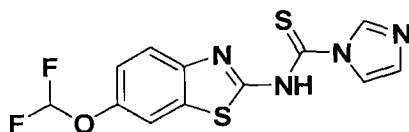
[0461]



[0462] 向 4-(二氟甲氧基)苯胺 (9.55g, 60mmol) 在乙酸 (90mL) 中的溶液中加入硫氰酸钾 (KSCN) (12.41mL, 240mmol)。搅拌混合物 20 分钟 (使 KSCN 在溶液中溶解)。历时 20 分钟向该混合物中逐滴加入溴 (3.08mL, 60.0mmol) 在乙酸 (40mL) 中的溶液。在室温搅拌反应混合物过夜。将其倾入 800mL 冰水与 200mL 饱和氢氧化铵的混合物中。用乙酸乙酯萃取产物 (5 次)。合并有机物,用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,滤过且在真空中浓缩以得到黄色固体状的 6-(二氟甲氧基)苯并[d]噻唑-2-胺 (12.6g, 52.4mmol, 收率 87%)。

[0463] 步骤 B :N-(6-(二氟甲氧基)苯并[d]噻唑-2-基)-1H-咪唑-1-硫代甲酰胺

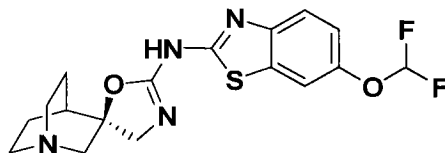
[0464]



[0465] 向 6-(二氟甲氧基)苯并[d]噻唑-2-胺 (0.5g, 2.3mmol) 在乙腈 (15mL) 中的溶液中加入 1,1'-硫羰基二咪唑 (0.49g, 2.8mmol)。在 70℃ 搅拌反应混合物过夜。冷却反应混合物至室温且滤过沉淀物以得到黄色固体状的 N-(6-(二氟甲氧基)苯并[d]噻唑-2-基)-1H-咪唑-1-硫代甲酰胺 (500mg, 1.53mmol, 收率 66.3%)。

[0466] 步骤 C : (R)-N-(6-(二氟甲氧基)苯并[d]噻唑-2-基)-4H-1'-氮杂螺[噻唑-5,3'-二
环[2.2.2]辛烷]-2-胺

[0467]



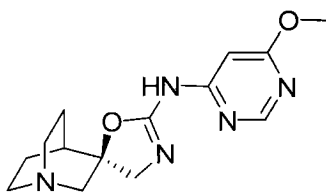
[0468] 向 N-(6-(二氟甲氧基)苯并[d]噻唑-2-基)-1H-咪唑-1-硫代甲酰胺 (285mg, 0.87mmol) 在 N,N-二甲基甲酰胺 (5mL) 中的溶液中加入 (S)-3-(氨基甲基)奎宁环-3-醇二盐酸盐 (200mg, 0.87mmol) 及三乙胺 (0.4mL, 2.87mmol)。加热反应混合物至 70℃ 且保持 2 小时。然后向反应混合物中加入 N,N'-二异丙基碳二亚胺 (0.4mL, 2.57mmol)。在 70℃ 再加热混合物 3 小时。将其冷却然后倾入甲苯 / 0.3M 氢氧化钠中。用甲苯 (4 次) 及氯仿 (3 次) 萃取产物。合并有机物,用水洗涤 (3 次),经硫酸钠干燥,滤过且在真空中浓缩以得到粗产物。经快速色谱法 (2-20% [10% 氢氧化铵 / 甲醇]-氯仿) 纯化粗物质以

得到白色粉末状的(R)-N-(6-(二氟甲氧基)苯并[d]噻唑-2-基)-4H-1'-氮杂螺[噻唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺(186.2mg,0.49mmol,收率55.5%)。M.P. 223-5°C。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ ppm 8.99(1H,宽单峰),7.69(1H,d,J=2.75Hz),7.61(1H,d,J=8.55Hz),7.02-7.34(2H,m),3.89(1H,d,J=10.07Hz),3.64(1H,d,J=9.77Hz),3.03(2H,d,J=2.44Hz),2.73-2.86(2H,m),2.62-2.70(2H,m),2.07(1H,宽单峰),1.92(1H,宽单峰),1.54-1.65(2H,m),1.44-1.53(1H,m)。MS(LC/MS)R.T.=1.43;[M+H]⁺=381.1。

[0469] 实施例 23

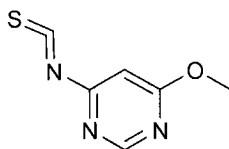
[0470] (R)-N-(6-甲氧基嘧啶-4-基)-4H-1'-氮杂螺[噻唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺

[0471]



[0472] 步骤 A:4-异硫氰基-6-甲氧基嘧啶

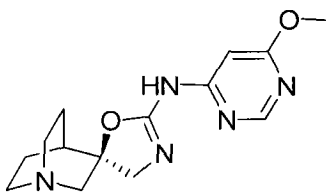
[0473]



[0474] 在室温向1,1'-硫羰基二[吡啶-2(1H)-酮](1.86g,7.99mmol)在二氯甲烷中的亮橙色溶液中加入6-甲氧基嘧啶-4-胺(1g,8mmol)。在室温搅拌橙色溶液18小时。LC/MS显示所要产物为主峰中的一个。浓缩深橙色溶液且滤过残余的残留物。经硅胶色谱法(10-50%乙酸乙酯/己烷)纯化滤液以得到黄色油状的4-异硫氰基-6-甲氧基嘧啶(0.72g,4.3mmol,收率54%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ ppm 8.49(1H,d,J=5.79Hz),6.95(1H,d,J=5.79Hz),3.92(3H,s)。MS(LC/MS)R.T.=3.15;[M+H]⁺=168.1。

[0475] 步骤 B:(R)-N-(6-甲氧基嘧啶-4-基)-4H-1'-氮杂螺[噻唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺

[0476]



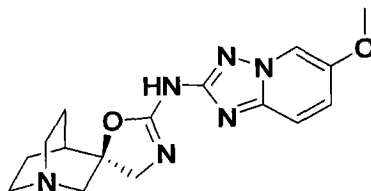
[0477] 向(S)-3-(氨基甲基)奎宁环-3-醇二盐酸盐(来自实施例21步骤B)(0.34g,1.49mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(15mL)的溶液中加入Cs₂CO₃(1.22g,3.74mmol)及4-异硫氰基-6-甲氧基嘧啶(0.25g,1.5mmol)。在室温搅拌混悬液30分钟。然后加入N,N'-二异丙基碳二亚胺(0.7mL,4.5mmol),且在室温搅拌混合物18小时。浓缩混合物且经硅胶色谱法(5-15%[9:1甲醇:氢氧化铵]/氯仿)纯化以得到白色固体状的(R)-N-(6-甲氧基嘧啶-4-基)-4H-1'-氮杂螺[噻唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺(0.21g,0.72mmol,收率48.2%)。M.P. 186-8°C。¹H NMR(400MHz,MeOD) δ ppm 8.40(1H,s),6.17(1H,

宽单峰), 3.92-4.04 (1H, m), 3.89 (3H, s), 3.68 (1H, d, $J = 10.32\text{Hz}$), 3.12-3.23 (1H, m), 2.98-3.12 (1H, m), 2.67-2.97 (4H, m), 2.11 (2H, 宽单峰), 1.48-1.82 (3H, m)。MS (LC/MS) $R. T. = 0.82$; $[M+H]^+ = 290.3$ 。

[0478] 实施例 24

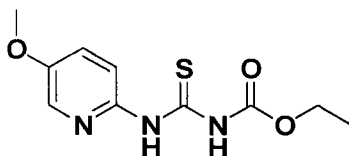
[0479] (R)-N-(6-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-4H-1'-氮杂螺[呿啉-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺

[0480]



[0481] 步骤 A: 5-甲氧基吡啶-2-胺乙氧基羰基硫脲

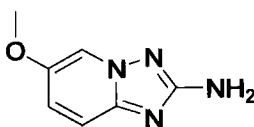
[0482]



[0483] 向 5-甲氧基吡啶-2-胺 (5g, 40mmol) 在二呿烷 (40mL) 中的溶液中加入异硫氰酸乙氧基羰基酯 (5.23mL, 44.3mmol)。在室温搅拌反应混合物过夜。在真空中浓缩混合物以得到 5-甲氧基吡啶-2-胺乙氧基羰基硫脲 (10.28g, 40.3mmol, 收率 100%)。 ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 12.03 (1H, 宽单峰), 11.37 (1H, 宽单峰), 8.53 (1H, 宽单峰), 8.11 (1H, d, $J = 2.93\text{Hz}$), 7.50 (1H, dd, $J = 8.97, 3.11\text{Hz}$), 4.22 (2H, q, $J = 7.07\text{Hz}$), 3.84 (3H, s), 1.26 (3H, t, $J = 7.14\text{Hz}$)。MS (LC/MS) $R. T. = 2.40$; $[M+H]^+ = 256.1$ 。

[0484] 步骤 B: 6-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺

[0485]

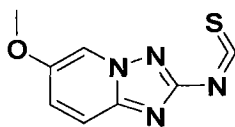


[0486] 向 5-甲氧基吡啶-2-胺乙氧基羰基硫脲 (10.21g, 40mmol) 在乙醇 (57mL) 及甲醇 (57mL) 中的溶液中加入盐酸羟胺 (14g, 200mmol) 及 Hunig's 碱 (21mL, 120mmol)。在室温搅拌混合物 2 小时, 然后在 60°C 加热 4 小时。冷却反应混合物至室温且滤过以除去固体。将其在真空中浓缩然后在氯仿中混悬。滤出固体以得到 6-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺 (6.05g, 33.2mmol, 收率 83%)。 ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8.30 (1H, d, $J = 1.83\text{Hz}$), 7.24-7.32 (1H, m), 7.16-7.23 (1H, m), 5.82 (2H, 宽单峰), 3.78 (3H, s)。MS (LC/MS) $R. T. = 0.53$; $[M+H]^+ = 165.2$ 。

[0487] 经快速色谱法 (2-20% [10% 氢氧化铵 / 甲醇] / 氯仿) 纯化 2 克 6-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺以得到 6-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺 (1.35g, 8.22mmol, 收率 67.5%)。 ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8.29 (1H, d, $J = 2.20\text{Hz}$), 7.24-7.30 (1H, m), 7.15-7.22 (1H, m), 5.79 (2H, s), 3.78 (3H, s)。

[0488] 步骤 C: 2-异硫氰基-6-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶

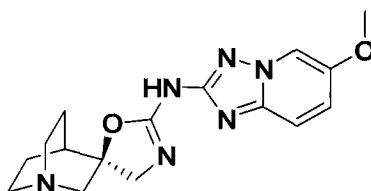
[0489]



[0490] 向 6-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺 (0.3g, 1.8mmol) 在二氯甲烷 (15mL) 中的溶液中加入 1,1'-硫羰基二[2(1H)-吡啶酮] (0.51g, 2.2mmol)。在室温搅拌反应混合物过夜,在真空中浓缩且经快速色谱法纯化以得到白色固体状的 2-异硫氰基-6-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶 (166mg, 0.8mmol, 收率 44%)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ ppm 8.03 (1H, d, J = 2.20Hz), 7.54 (1H, d, J = 9.88Hz), 7.34 (1H, dd, J = 9.51, 2.56Hz), 3.88 (3H, s)。

[0491] 步骤 D: (R)-N-(6-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-4H-1'-氮杂螺[噁唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺

[0492]

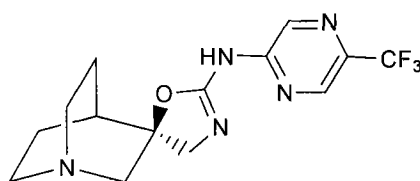


[0493] 向 2-异硫氰基-6-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶 (160mg, 0.78mmol) 在 N,N'-二甲基甲酰胺 (5mL) 中的溶液中加入 (S)-3-(氨基甲基)奎宁环-3-醇二盐酸盐 (178mg, 0.78mmol) 及三乙胺 (0.32mL, 2.33mmol)。在 70℃ 搅拌反应混合物 1 小时。然后向反应混合物中加入 N,N'-二异丙基碳二亚胺 (0.36mL, 2.33mmol)。在 70℃ 加热混合物 4 小时,然后冷却且倾入碳酸氢钠水溶液/氯仿中。用氯仿萃取产物 (3 次)。用水洗涤合并的有机物 (3 次),经硫酸钠干燥,滤过且在真空中浓缩,然后经快速色谱法 (2-20% [10% 氢氧化铵: 甲醇]/氯仿) 纯化以得到白色粉末状的 (R)-N-(6-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-4H-1'-氮杂螺[噁唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺 (114.5mg, 0.33mmol, 收率 42%)。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ ppm 8.51 (1H, 宽单峰), 8.08 (1H, d, J = 2.44Hz), 7.35 (1H, d, J = 9.77Hz), 7.18 (1H, dd, J = 9.46, 2.44Hz), 3.92 (1H, d, J = 8.85Hz), 3.84 (3H, s), 3.58 (1H, d, J = 8.85Hz), 3.36-3.41 (1H, m), 2.72-3.05 (4H, m), 2.18-2.26 (1H, m, J = 13.26, 9.98, 3.66, 3.49, 3.49Hz), 2.13 (1H, 宽单峰), 1.79 (1H, 宽单峰), 1.67-1.76 (1H, m, J = 13.96, 9.84, 4.27, 4.27Hz), 1.45-1.63 (2H, m)。MS (LC/MS) R. T. = 0.86; [M+H]⁺ = 329.2。

[0494] 实施例 25

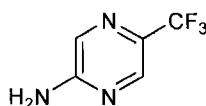
[0495] (R)-N-(5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)-4H-1'-氮杂螺[噁唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺

[0496]



[0497] 步骤 A :5-(三氟甲基)吡嗪-2-胺

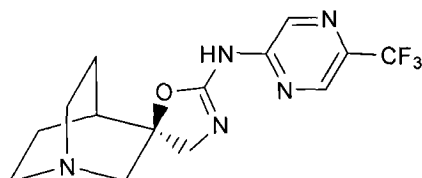
[0498]



[0499] 向 5,6-二氨基嘧啶-4-醇 (18g, 143mmol) 在 3M 氢氧化钠 (180mL, 540mmol) 中的冰浴冷却溶液中加入 3,3-二溴-1,1,1-三氟丙-2-酮 (25.2g, 93mmol)。在环境温度搅拌反应混合物 3 天。滤过固体,在 60% 硫酸 (140mL) 中溶解且在 135℃ 搅拌 8 小时。冷却反应混合物,倾至冰上且使其静置 16 小时。用浓氢氧化铵中和溶液至 pH 8 且用乙酸乙酯 (5×100mL) 萃取,经硫酸钠干燥,滤过且浓缩。由苯/己烷中重结晶固体残留物以得到 5-(三氟甲基)吡嗪-2-胺 (2.28g, 14mmol, 收率 15%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 8.32 (1H, s), 7.99 (1H, d, J = 1.26Hz), 5.02 (2H, 宽单峰)。MS (LC/MS) R. T. = 1.56; [M+H]⁺ = 164.03。

[0500] 步骤 B : (R)-N-(5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)-4H-1'-氮杂螺[噁唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺

[0501]



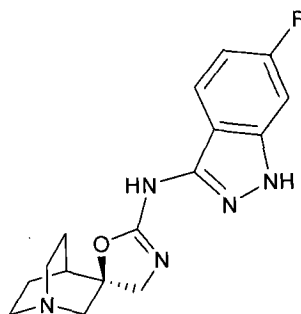
[0502] 通过按照实施例 23 步骤 A-B 的一般操作且使用 5-(三氟甲基)吡嗪-2-胺 (来自以上步骤 A) 作为起始原料制备 (R)-N-(5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)-4H-1'-氮杂螺[噁唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 9.08 (1H, 宽单峰), 8.35 (1H, s), 8.32 (1H, s), 3.95 (1H, d, J = 9.57Hz), 3.61 (1H, d, J = 9.57Hz), 3.30 (1H, dd, J = 14.86, 1.76Hz), 2.65-2.99 (5H, m), 2.05-2.16 (2H, m), 1.64-1.74 (1H, m), 1.42-1.57 (2H, m)。

[0503] MS (LC/MS) R. T. = 1.06; [M+H]⁺ = 328.30。

[0504] 实施例 26

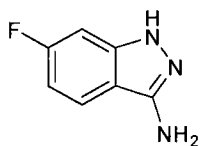
[0505] (R)-N-(6-氟-1H-吡唑-3-基)-4H-1'-氮杂螺[噁唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺

[0506]



[0507] 步骤 A :6-氟-1H-吡唑-3-胺

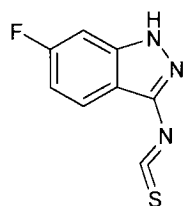
[0508]



[0509] 向 2,4-二氟苯甲腈 (1.21g, 8.70mmol) 中加入一水合肼 (8.46mL, 174mmol)。加热混合物至回流且保持 5 小时然后倾至冰上。用乙酸乙酯萃取溶液, 经硫酸镁干燥, 滤过且浓缩。经柱色谱法 (25-100% 乙酸乙酯 / 己烷) 纯化残留物以得到淡黄色粉末状的 6-氟-1H-吡唑-3-胺 (0.5g, 3.3mmol, 收率 38%)。¹H NMR (500MHz, DMSO-D₆) δ ppm 11.42 (s, 1H), 7.70 (dd, J = 8.55, 5.49Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 10.07, 1.83Hz, 1H), 6.72-6.79 (m, 1H), 5.40 (s, 2H)。MS (LC/MS) R. T. = 0.61; $[M+H]^+$ = 152.11。

[0510] 步骤 B: 6-氟-3-异硫氰基-1H-吡唑

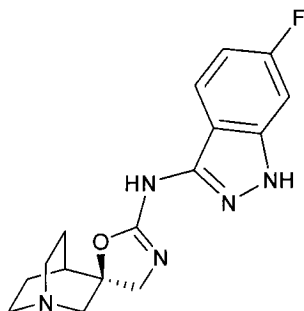
[0511]



[0512] 向 6-氟-1H-吡唑-3-胺 (0.32g, 2.1mmol) 在二氯甲烷 (15mL) 中的溶液中加入 1,1'-硫羰基二[吡啶-2(1H)-酮] (0.53g, 2.30mmol)。在 50°C 搅拌反应混合物 3 小时。冷却反应混合物至室温且经柱色谱法 (25% 乙酸乙酯 / 己烷) 纯化粗产物以得到淡黄色粉末状的 6-氟-3-异硫氰基-1H-吡唑 (0.30g, 1.53mmol, 收率 73.0%)。¹H NMR (500MHz, DMSO-D₆) δ ppm 13.39 (s, 1H), 7.78 (dd, J = 8.85, 4.88Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 9.31, 1.68Hz, 1H), 7.14 (td, J = 9.16, 1.83Hz, 1H)。MS (LC/MS) R. T. = 3.69; $[M+H]^+$ = 194.07。

[0513] 步骤 C: (R)-N-(6-氟-1H-吡唑-3-基)-4H-1'-氮杂螺[噁唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺

[0514]



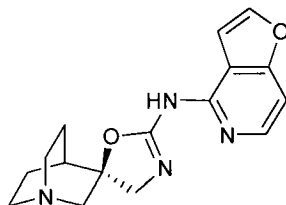
[0515] 在室温向 6-氟-3-异硫氰基-1H-吡唑 (0.20g, 1.04mmol) 在 DMF (15mL) 中的溶液中加入三乙胺 (0.43mL, 3.11mmol) 及 (S)-3-(氨基甲基)奎宁环-3-醇二盐酸盐 (0.26g, 1.14mmol)。在 70°C 搅拌反应混合物 2 小时。冷却反应混合物至室温且用 N,N'-二异丙基碳二亚胺 (0.48mL, 3.11mmol) 处理。然后加热反应混合物至 70°C 且保持 2 小时。冷却反应混合物至环境温度且浓缩。经柱色谱法 (85% 氯仿, 14% 甲醇, 1% 氢氧化铵) 纯化粗产物以得到白色粉末状的 (R)-N-(6-氟-1H-吡唑-3-基)-4H-1'-氮杂螺[噁唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺 (0.22g, 0.66mmol, 收率 64%)。¹H NMR (500MHz, DMSO-D₆) δ ppm 12.16 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.59-7.67 (m, 1H), 7.09 (dd, J = 9.77, 2.14Hz, 1H), 6.81-6.88 (m, 1H),

3.81 (d, $J = 9.16\text{Hz}$, 1H), 3.56 (d, $J = 8.85\text{Hz}$, 1H), 3.00 (s, 2H), 2.78 (s, 2H), 2.67 (t, $J = 7.32\text{Hz}$, 2H), 2.01 (d, $J = 2.44\text{Hz}$, 1H), 1.92 (s, 1H), 1.59 (d, $J = 5.80\text{Hz}$, 2H), 1.46 (s, 1H)。MS (LC/MS) R. T. = 1.44; $[M+H]^+ = 316.16$ 。

[0516] 实施例 27

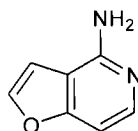
[0517] (R)-N-(呋喃并[3,2-c]吡啶-4-基)-4H-1'-氮杂螺[呈唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺

[0518]



[0519] 步骤 A: 呋喃并[3,2-c]吡啶-4-胺

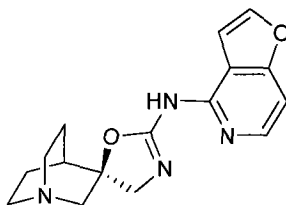
[0520]



[0521] 在氮气下向 4-氯呋喃并[3,2-c]吡啶 (1g, 6.5mmol) 在甲苯中的溶液中加入外消旋 BINAP (0.243g, 0.4mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.12g, 0.13mmol) 及叔丁醇钠 (0.88g, 9.1mmol)。加入二苯基甲亚胺 (benzophenoneimine) (1.3mL, 7.81mmol) 且加热混合物至 80°C 且保持 3 小时且冷却至室温。用乙醚稀释反应混合物, 经硅藻土滤过且用乙醚洗涤。浓缩滤液且将深橙色残留物在甲醇 (90mL) 中溶解且用羟胺 (1.2mL, 19.5mmol) 处理。在环境温度搅拌混合物 18 小时且浓缩。经柱色谱法 (95-100% 乙酸乙酯 / 己烷) 纯化残留物以得到深橙色固体状的呋喃并[3,2-c]吡啶-4-胺 (776mg, 5.79mmol, 收率 89%)。MS (LC/MS) R. T. = 0.51; $[M+H]^+ = 135.02$ 。

[0522] 步骤 B: (R)-N-(呋喃并[3,2-c]吡啶-4-基)-4H-1'-氮杂螺[呈唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺

[0523]



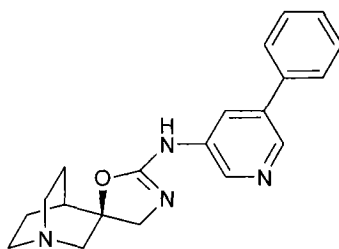
[0524] 通过按照实施例 23 步骤 A-B 的一般操作且使用呋喃并[3,2-c]吡啶-4-胺 (以上步骤 A) 作为起始原料制备 (R)-N-(呋喃并[3,2-c]吡啶-4-基)-4H-1'-氮杂螺[呈唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺。 ^1H NMR (400MHz, MeOD) δ ppm 8.08 (1H, d, $J = 5.79\text{Hz}$), 7.69 (1H, d, $J = 2.01\text{Hz}$), 6.99-7.13 (2H, m), 4.00 (1H, d, $J = 10.07\text{Hz}$), 3.69 (1H, d, $J = 10.07\text{Hz}$), 3.19-3.26 (1H, m), 3.05-3.13 (1H, m), 2.93 (2H, t, $J = 7.43\text{Hz}$), 2.73-2.87 (2H, m), 2.08-2.24 (2H, m), 1.52-1.82 (3H, m)。MS (LC/MS) R. T. = 0.68; $[M+H]^+ = 299.19$ 。

[0525] 实施例 28

[0526] (R)-N-(5-苯基吡啶-3-基)-4H-1'-氮杂螺[呈唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺

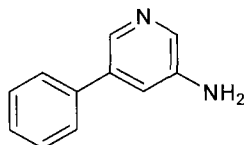
烷]-2-胺

[0527]



[0528] 步骤 A :5-苯基吡啶-3-胺

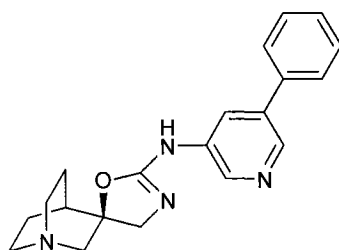
[0529]



[0530] 将 5-溴吡啶-3-胺 (248mg, 1.43mmol)、Pd(PPh₃)₄ (50.4mg, 0.04mmol)、甲苯 (3mL)、碳酸钠 (2M, 3mL, 6mmol) 及苯基硼酸 (195mg, 1.60mmol) 在乙醇 (3mL) 中溶解的混合物在 90℃ 油浴中加热 4 小时且使其冷却至室温且保持 16 小时。将反应混合物转移至分液漏斗中且在乙酸乙酯与水之间分配。用乙酸乙酯再洗涤水相一次, 且用盐水洗涤合并的有机相且经硫酸镁干燥, 滤过且在真空中浓缩。经柱色谱法 (80% 乙酸乙酯 / 己烷) 纯化残留物以得到白色固体状的 5-苯基吡啶-3-胺 (31.9mg, 0.19mmol, 收率 13%)。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ ppm 8.17-8.42 (m, 1H), 8.02-8.20 (m, 1H), 7.32-7.62 (m, 4H), 7.25 (s, 1H), 7.06-7.20 (m, 1H)。MS (LC/MS) R. T. = 0.91; [M+H]⁺ = 171.09。

[0531] 步骤 B : (R)-N-(5-苯基吡啶-3-基)-4H-1'-氮杂螺[咪唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺

[0532]

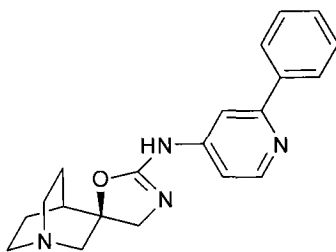


[0533] 通过按照实施例 23 步骤 A-B 的一般操作且使用 5-苯基吡啶-3-胺 (来自以上步骤 A) 作为起始原料制备 (R)-N-(5-苯基吡啶-3-基)-4H-1'-氮杂螺[咪唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺。¹H NMR (500MHz, MeOD-d₄) δ ppm 8.40 (宽单峰, 2H), 7.66 (d, J = 7.32Hz, 2H), 7.46-7.56 (m, 3H), 7.43 (d, J = 7.32Hz, 1H), 3.79-4.02 (m, 1H), 3.51-3.68 (m, 1H), 3.22 (d, J = 14.95Hz, 1H), 3.02-3.15 (m, 1H), 2.72-2.99 (m, 3H), 2.14 (宽单峰, 2H), 1.76 (dd, J = 9.31, 4.12Hz, 3H), 1.12-1.35 (m, 1H)。MS (LC/MS) R. T. = 0.90; [M+H]⁺ = 335.17。

[0534] 实施例 29

[0535] (R)-N-(2-苯基吡啶-4-基)-4H-1'-氮杂螺[咪唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺

[0536]

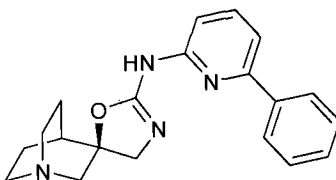


[0537] 通过按照实施例 28 步骤 A-B 的一般操作由 2-溴吡啶-4-胺制备 (R)-N-(2-苯基吡啶-4-基)-4H-1'-氮杂螺[咪唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺。¹HNMR(500MHz, MeOD) δ ppm 8.38(d, J = 5.49Hz, 1H), 7.88(d, J = 7.93Hz, 2H), 7.71-7.84(m, 1H), 7.48(d, J = 7.63Hz, 3H), 7.19-7.36(m, 1H), 3.94-4.09(m, 1H), 3.61-3.79(m, 1H), 3.17-3.27(m, 1H), 3.00-3.14(m, 1H), 2.74-3.00(m, 4H), 2.05-2.23(m, 2H), 1.55-1.86(m, 3H)。MS(LC/MS) R. T. = 0.86; $[M+H]^+ = 335.23$ 。

[0538] 实施例 30

[0539] (R)-N-(6-苯基吡啶-2-基)-4H-1'-氮杂螺[咪唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺

[0540]

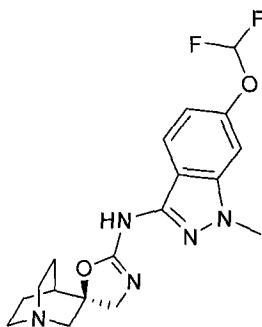


[0541] 通过按照实施例 28 步骤 A-B 的一般操作由 6-溴吡啶-2-胺制备 (R)-N-(6-苯基吡啶-2-基)-4H-1'-氮杂螺[咪唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺。¹HNMR(500MHz, MeOD-d₄) δ ppm 7.91(d, J = 7.63Hz, 2H), 7.71(t, J = 7.78Hz, 1H), 7.32-7.55(m, 5H), 4.04(d, J = 10.07Hz, 1H), 3.72(d, J = 9.77Hz, 1H), 3.23(d, J = 1.22Hz, 1H), 3.12(s, 1H), 2.95(s, 2H), 2.84(s, 2H), 2.16(宽单峰, 2H), 1.58-1.85(m, 3H)。MS(LC/MS) R. T. = 0.75; $[M+H]^+ = 335.23$ 。

[0542] 实施例 31

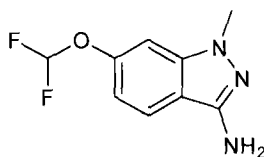
[0543] (R)-N-(6-(二氟甲氧基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基)-4H-1'-氮杂螺[咪唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺

[0544]



[0545] 步骤 A: 6-(二氟甲氧基)-1-甲基-1H-吡唑-3-胺

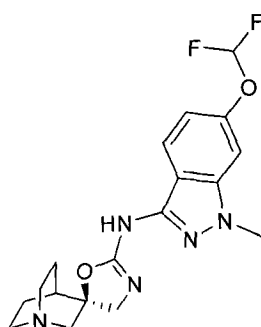
[0546]



[0547] 向 4-(二氟甲氧基)-2-氟苯甲腈 (1g, 5.3mmol) 中加入甲基胍 (4.92g, 107mmol)。加热混合物至 50℃ 且保持 5 小时然后冷却至室温。经柱色谱法 (40-100% 乙酸乙酯 / 己烷) 纯化粗产物以得到白色粉末状的 6-(二氟甲氧基)-1-甲基-1H-吲唑-3-胺 (0.5g, 2.35mmol, 收率 44%)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.70 (d, J = 8.55Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.73 (d, J = 8.55Hz, 1H), 5.49 (s, 1H), 3.70 (s, 3H)。

[0548] 步骤 B: (R)-N-(6-(二氟甲氧基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)-4H-1'-氮杂螺[噁唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺

[0549]

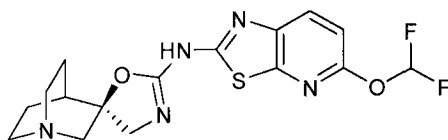


[0550] 通过按照实施例 23 步骤 A-B 的一般操作使用 6-(二氟甲氧基)-1-甲基-1H-吲唑-3-胺 (步骤 A) 作为起始原料制备 (R)-N-(6-(二氟甲氧基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)-4H-1'-氮杂螺[噁唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.64 (d, J = 8.55Hz, 1H), 7.28 (d, J = 5.19Hz, 1H), 6.83 (dd, J = 8.55, 1.83Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.77-3.84 (m, 1H), 3.51-3.64 (m, 1H), 3.00 (s, 2H), 2.72-2.84 (m, 2H), 2.67 (t, J = 7.48Hz, 2H), 2.02 (宽单峰, 1H), 1.85-1.98 (m, 1H), 1.59 (d, J = 5.80Hz, 2H), 1.36-1.53 (m, 1H), 1.09 (d, J = 6.41Hz, 1H)。MS (LC/MS) R. T. = 1.04; [M+H]⁺ = 378.19。

[0551] 实施例 32

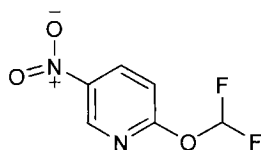
[0552] (R)-N-(5-(二氟甲氧基)噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基)-4H-1'-氮杂螺[噁唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺

[0553]



[0554] 步骤 A: 2-(二氟甲氧基)-5-硝基吡啶

[0555]

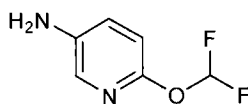


[0556] 向 2-羟基-5-硝基吡啶 (7g, 50mmol) 在乙腈 (500mL) 中的溶液中加入硫酸钠

(1.5g, 10.6mmol) 及 2,2-二氟-2-(氟磺酰基)乙酸 (6.2mL, 60mmol) 且将反应混合物在室温搅拌 16 小时。用饱和碳酸氢钠水溶液淬灭反应混合物且在真空中除去乙腈。用乙酸乙酯萃取残留水性组分,用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,滤过且在真空中浓缩。用乙醚/己烷研磨浅棕色油性固体,滤过且浓缩滤液以得到黄色油状的 2-(二氟甲氧基)-5-硝基吡啶 (4.7g, 24.7mmol, 收率 49%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.14(d, J = 2.76Hz, 1H), 8.68(dd, J = 9.03, 2.76Hz, 1H), 7.98(s, 0.5H), 7.62(s, 0.5H), 7.34(d, J = 9.03Hz, 1H)。

[0557] 步骤 B: 6-(二氟甲氧基)吡啶-3-胺

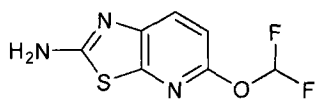
[0558]



[0559] 向 2-(二氟甲氧基)-5-硝基吡啶 (4.7g, 24.7mmol) 在经脱气甲醇 (100mL) 中的溶液中加入 10% 钯/炭 (500mg, 0.47mmol) 且在大气压下将反应混合物氢化 1 小时。向其中加入乙酸 (2.83mL, 49.4mmol), 且将反应混合物经硅藻土滤过且在真空中浓缩以得到橄榄绿色液体状的 6-(二氟甲氧基)吡啶-3-胺 (6.33g, 25.9mmol, 收率 105%)。¹H NMR(400MHz, MeOD-d₄) δ ppm 7.60(d, J = 2.76Hz, 1H), 7.37(s, 0.5H), 7.15(dd, J = 8.66, 2.89Hz, 1H), 7.00(s, 0.5H), 6.71(d, J = 8.78Hz, 1H)。

[0560] 步骤 C: 5-(二氟甲氧基)噻唑并[5,4-b]吡啶-2-胺

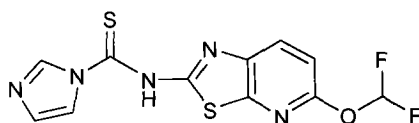
[0561]



[0562] 向在冰浴中冷却的乙酸 (10mL) 中加入硫氰酸钾 (3.18g, 32.8mmol) 及 6-(二氟甲氧基)吡啶-3-胺 (1g, 4.1mmol)。在冰盐浴中冷却反应混合物直到反应混合物温度达到 < 0°C。历时 2 小时以维持反应混合物温度 < 0°C 的速率逐滴加入溴 (0.65mL, 12.7mmol) 在乙酸 (3mL) 中的溶液。这得到极稠混合物。加入完成后,将混合物搅拌且缓慢升温至室温过夜。搅拌过夜后,加入水 (5mL) 且在油浴中加热混合物至 85°C。然后趁热滤过该混合物。将黄色滤饼重新放回至反应烧瓶中,且再加入 5mL 乙酸。再加热混合物至 85°C,然后趁热滤过。在冰浴中冷却合并的滤液且用浓氢氧化铵中和至 pH 8。形成黄色沉淀物,然后通过滤过收集。经柱色谱法 (12-100% 乙酸乙酯/己烷) 纯化该粗物质以得到黄色固体状的 5-(二氟甲氧基)噻唑并[5,4-b]吡啶-2-胺 (321mg, 1.48mmol, 收率 36.1%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.64-7.81(m, 2H), 6.92(d, J = 8.53Hz, 1H)。MS(LC/MS) R. T. = 1.66; [M+H]⁺ = 218.10。

[0563] 步骤 D: N-(5-(二氟甲氧基)噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基)-1H-咪唑-1-硫代甲酰胺

[0564]

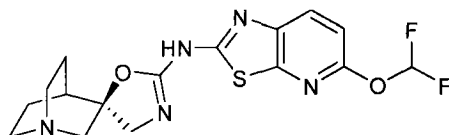


[0565] 将 5-(二氟甲氧基)噻唑并[5,4-b]吡啶-2-胺 (310mg, 1.43mmol) 及二(1H-咪唑-1-基)甲硫酮 (311mg, 1.75mmol) 在乙腈 (5mL) 中溶解且在密封小瓶中加热至 70°C 且

保持 10 小时。然后将小瓶贮存于冰箱中 16 小时。通过滤过收集固体且用乙腈洗涤以得到 N-(5-(二氟甲氧基)噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基)-1H-咪唑-1-硫代甲酰胺 (296mg, 0.72mmol, 收率 51%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.77(d, J = 4.77Hz, 1H), 8.06(d, J = 8.53Hz, 1H), 8.01(s, 1H), 7.72(s, 1H), 7.54(s, 1H), 6.94-7.13(m, 1H)。

[0566] 步骤 E: (R)-N-(5-(二氟甲氧基)噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基)-4H-1'-氮杂螺[噻唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺

[0567]

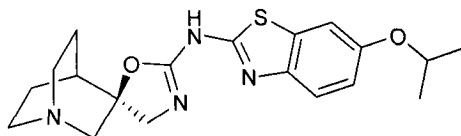


[0568] 向在密封小瓶中的 N-(5-(二氟甲氧基)噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基)-1H-咪唑-1-硫代甲酰胺 (296mg, 0.72mmol) 在 N,N-二甲基甲酰胺 (4mL) 中的溶液中加入 (S)-3-(氨基甲基)奎宁环-3-醇二盐酸盐 (175mg, 0.76mmol) 及三乙胺 (0.3mL, 2.2mmol) 且加热混合物至 70℃ 过夜。向其中加入 N,N'-二异丙基碳二亚胺 (350 μL, 2.25mmol) 且加热反应混合物至 70℃ 且保持 6 小时。将其冷却至环境温度且倾入水/氯仿中, 再用氯仿萃取且在真空中浓缩。然后将残留物在甲苯中溶解且用水洗涤以除去残余的 N,N-二甲基甲酰胺。经柱色谱法 (2%-20% (10% 氢氧化铵 / 甲醇) / 氯仿) 纯化残留物以得到浅奶油色固体状的 (R)-N-(5-(二氟甲氧基)噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基)-4H-1'-氮杂螺[噻唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺 (104mg, 0.27mmol, 收率 37%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.99(d, J = 8.78Hz, 1H), 7.68(s, 1H), 7.03(d, J = 8.53Hz, 1H), 3.87(d, J = 10.04Hz, 1H), 3.62(d, J = 10.04Hz, 1H), 3.03(d, J = 5.02Hz, 2H), 2.80(d, J = 9.03Hz, 2H), 2.65(t, J = 7.65Hz, 2H), 2.08(宽单峰, 1H), 1.83-1.99(m, 1H), 1.43-1.68(m, 3H)。MS(LC/MS) R. T. = 1.73; [M+H]⁺ = 382.20。

[0569] 实施例 33

[0570] (R)-N-(6-异丙氧基苯并[d]噻唑-2-基)-4H-1'-氮杂螺[噻唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺

[0571]

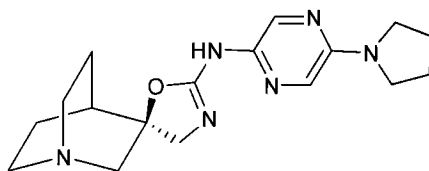


[0572] 通过按照实施例 32 步骤 C-E 的一般操作由 4-异丙氧基苯胺制备 (R)-N-(6-异丙氧基苯并[d]噻唑-2-基)-4H-1'-氮杂螺[噻唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.49(d, J = 8.78Hz, 1H), 7.38(d, J = 2.51Hz, 1H), 6.90(dd, J = 8.78, 2.51Hz, 1H), 4.50-4.68(m, 1H), 3.87(d, J = 10.04Hz, 1H), 3.62(d, J = 9.79Hz, 1H), 2.79(d, J = 9.03Hz, 2H), 2.66(t, J = 7.78Hz, 2H), 2.06(宽单峰, 1H), 1.85-1.96(m, 1H), 1.42-1.67(m, 3H), 1.17-1.34(m, 6H), 0.96-1.19(m, 2H)。

[0573] 实施例 34

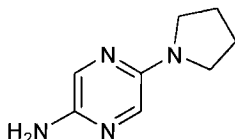
[0574] (R)-N-(5-(吡咯烷-1-基)吡嗪-2-基)-4H-1'-氮杂螺[噻唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺

[0575]



[0576] 步骤 A : 5-(吡咯烷-1-基)吡嗪-2-胺

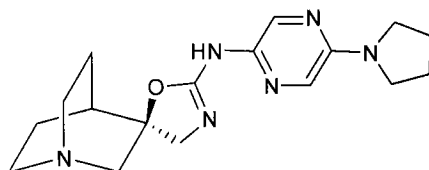
[0577]



[0578] 将 5-溴吡嗪-2-胺 (1.2g, 6.9mmol) 与吡咯烷 (4mL, 48mmol) 的混合物在 180℃ 以 200W 微波处理 2 小时。将反应混合物在 125mL 乙酸乙酯中稀释且用水 (3×50mL) 及盐水 (50mL) 萃取。将其经硫酸钠干燥, 滤过且浓缩。经柱色谱法 (0 至 3% 甲醇 / 二氯甲烷) 纯化粗产物以得到 5-(吡咯烷-1-基)吡嗪-2-胺 (495mg, 3. mmol, 收率 43.7%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.52 (1H, d, J = 1.51Hz), 7.36 (1H, d, J = 1.76Hz), 5.21 (2H, s), 3.24-3.29 (4H, m), 1.90 (4H, ddd, J = 6.48, 3.53, 3.34Hz)。MS (LC/MS) R. T. = 0.52; [M+H]⁺ = 165.29。

[0579] 步骤 B : (R)-N-(5-(吡咯烷-1-基)吡嗪-2-基)-4H-1'-氮杂螺[噁唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺

[0580]

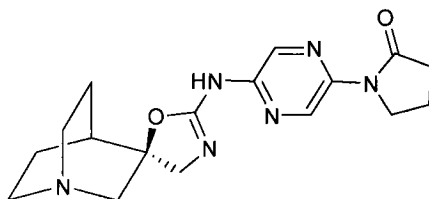


[0581] 通过按照实施例 23 步骤 A-B 的一般操作由 5-(吡咯烷-1-基)吡嗪-2-胺制备 (R)-N-(5-(吡咯烷-1-基)吡嗪-2-基)-4H-1'-氮杂螺[噁唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ ppm 8.51 (1H, 宽单峰), 8.02 (1H, s), 7.44 (1H, d, J = 0.92Hz), 3.84 (1H, d, J = 9.16Hz), 3.51 (1H, d, J = 8.85Hz), 3.39-3.45 (4H, m), 3.31 (1H, dd, J = 14.80, 1.07Hz), 2.69-3.04 (5H, m), 2.15-2.25 (1H, m), 2.09 (1H, 宽单峰), 1.98-2.02 (4H+HOD, m), 1.64-1.74 (1H, m), 1.42-1.61 (2H, m)。MS (LC/MS) R. T. = 0.76; [M+H]⁺ = 329.40。

[0582] 实施例 35

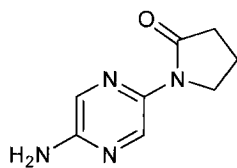
[0583] (R)-1-(5-(4H-1'-氮杂螺[噁唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-基氨基)吡嗪-2-基)吡咯烷-2-酮

[0584]



[0585] 步骤 A : 1-(5-氨基吡嗪-2-基)吡咯烷-2-酮

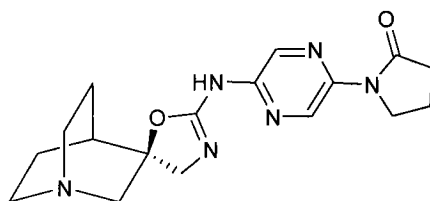
[0586]



[0587] 将 5-溴吡嗪-2-胺 (5g, 29mmol)、吡咯烷-2-酮 (11mL, 144mmol)、碘化亚铜 (I) (1.1g, 5.75mmol)、碳酸钾 (7.94g, 57.5mmol) 及 (1R, 2R)-环己烷-1,2-二胺 (1.38mL, 11.49mmol) 的混合物在氮气下在二噁烷 (100mL) 中回流 18 小时。冷却后, 向反应混合物中加入 200mL 乙酸乙酯及 20mL 甲醇。将其经硅藻土滤过, 浓缩且吸附于硫酸钠上以用于经柱色谱法 (0-5% 甲醇 / 二氯甲烷) 纯化。由乙醚 / 乙酸乙酯中重结晶经纯化产物以得到 1-(5-氨基吡嗪-2-基)吡咯烷-2-酮 (1.57g, 8.81mmol, 收率 30.7%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.74 (1H, d, J = 1.51Hz), 7.69 (1H, d, J = 1.51Hz), 6.20 (2H, s), 3.84 (2H, t, J = 7.05Hz), 2.49 (2H, t, J = 7.93Hz), 2.04 (2H, dq, J = 7.68, 7.51Hz)。MS (LC/MS) R. T. = 0.48; [M+H]⁺ = 179.27。

[0588] 步骤 B : (R)-1-(5-(4H-1'-氮杂螺[噁唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-基氨基)吡嗪-2-基)吡咯烷-2-酮

[0589]

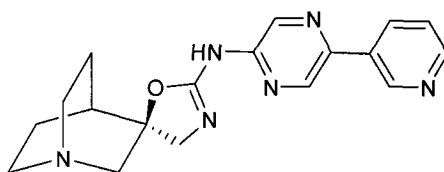


[0590] 通过按照实施例 23 步骤 A-B 的一般操作由 1-(5-氨基吡嗪-2-基)吡咯烷-2-酮制备 (R)-1-(5-(4H-1'-氮杂螺[噁唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-基氨基)吡嗪-2-基)吡咯烷-2-酮。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ ppm 9.20 (1H, d, J = 1.22Hz), 8.91 (1H, 宽单峰), 8.13 (1H, s), 4.02 (2H, t, J = 7.02Hz), 3.92 (1H, d, J = 9.46Hz), 3.58 (1H, d, J = 9.16Hz), 3.33 (1H, dd, J = 14.95, 1.53Hz), 2.71-3.01 (5H, m), 2.63 (2H, t, J = 8.09Hz), 2.08-2.23 (4H, m), 1.66-1.76 (1H, m), 1.42-1.61 (2H, m)。MS (LC/MS) R. T. = 0.67; [M+H]⁺ = 343.30。

[0591] 实施例 36

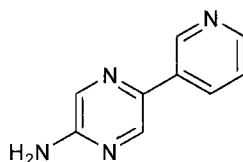
[0592] (R)-N-(5-(吡啶-3-基)吡嗪-2-基)-4H-1'-氮杂螺[噁唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺

[0593]



[0594] 步骤 A : 5-(吡啶-3-基)吡嗪-2-胺

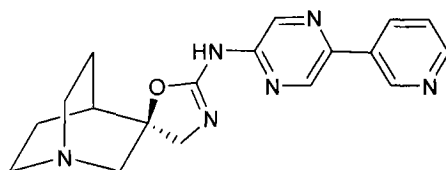
[0595]



[0596] 将吡啶-3-基硼酸(307mg, 2.50mmol)、5-溴吡嗪-2-胺(391mg, 2.25mmol)及二(三苯基膦)二氯化钯(II)(88mg, 0.13mmol)加到经脱气二噁烷(12mL)中,且搅拌混合物30分钟。然后加入碳酸钠(795mg, 7.50mmol)及经脱气水(8mL),且在封闭反应小瓶中在100℃加热反应混合物8小时。将反应混合物在环境温度静置过周末。将其在乙酸乙酯(100mL)中稀释且用盐水(3×25mL)萃取。将有机层经硫酸钠干燥且在真空中浓缩。经柱色谱法(0至5%甲醇/乙酸乙酯)纯化粗产物以得到5-(吡啶-3-基)吡嗪-2-胺(235mg, 1.37mmol, 收率54.6%)。¹H NMR(400MHz, 丙酮) δ ppm 9.13(1H, d, J = 1.51Hz), 8.54(1H, d, J = 1.26Hz), 8.50(1H, dd, J = 4.78, 1.51Hz), 8.22-8.28(1H, m), 8.07(1H, d, J = 1.26Hz), 7.39(1H, ddd, J = 7.87, 4.72, 0.76Hz), 6.05(2H, 宽单峰)。MS(LC/MS) R. T. = 0.58; [M+H]⁺ = 173.20。

[0597] 步骤B:(R)-N-(5-(吡啶-3-基)吡嗪-2-基)-4H-1'-氮杂螺[噁唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺

[0598]

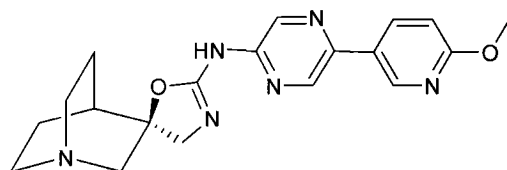


[0599] 通过按照实施例23步骤A-B的一般操作由5-(吡啶-3-基)吡嗪-2-胺制备(R)-N-(5-(吡啶-3-基)吡嗪-2-基)-4H-1'-氮杂螺[噁唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 9.12(1H, dd, J = 2.27, 0.76Hz), 9.08(1H, 宽单峰), 8.59(1H, dd, J = 4.78, 1.76Hz), 8.55(1H, d, J = 1.51Hz), 8.45(1H, d, J = 1.26Hz), 8.25(1H, dt, J = 7.99, 1.92Hz), 7.38(1H, ddd, J = 8.06, 4.78, 0.76Hz), 3.97(1H, d, J = 9.57Hz), 3.63(1H, d, J = 9.32Hz), 3.36(1H, dd, J = 14.86, 1.76Hz), 2.69-3.06(5H, m), 2.14-2.24(1H, m), 2.12(1H, 宽单峰), 1.66-1.77(1H, m, J = 13.94, 9.66, 4.31, 4.31Hz), 1.44-1.62(2H, m)。MS(LC/MS) R. T. = 0.65; [M+H]⁺ = 337.30。

[0600] 实施例37

[0601] (R)-N-(5-(6-甲氧基吡啶-3-基)吡嗪-2-基)-4H-1'-氮杂螺[噁唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺

[0602]



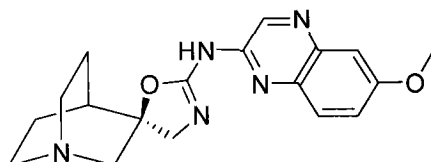
[0603] 通过按照实施例36步骤A-B的一般操作由5-溴吡嗪-2-胺制备(R)-N-(5-(6-甲氧基吡啶-3-基)吡嗪-2-基)-4H-1'-氮杂螺[噁唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 9.04(1H, 宽单峰), 8.66(1H, d, J = 2.01Hz), 8.46(1H, d, J

= 1.51Hz), 8.41 (1H, d, $J = 1.01\text{Hz}$), 8.15 (1H, dd, $J = 8.81, 2.52\text{Hz}$), 6.82 (1H, d, $J = 8.31\text{Hz}$), 3.97 (3H, s), 3.95 (1H, d, $J = 9.57\text{Hz}$), 3.61 (1H, d, $J = 9.32\text{Hz}$), 3.35 (1H, dd, $J = 14.86, 1.51\text{Hz}$), 2.68–3.07 (5H, m), 2.14–2.24 (1H, m, $J = 13.27, 9.93, 3.53, 3.38, 3.38\text{Hz}$), 2.11 (1H, 宽单峰), 1.67–1.77 (1H, m), 1.45–1.61 (2H, m)。MS (LC/MS) R. T. = 0.81; $[M+H]^+ = 367.40$ 。

[0604] 实施例 38

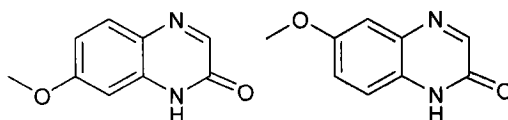
[0605] (R)-N-(6-甲氧基喹喔啉-2-基)-4H-1'-氮杂螺[呋唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺

[0606]



[0607] 步骤 A: 7-甲氧基喹喔啉-2(1H)-酮及 6-甲氧基喹喔啉-2(1H)-酮

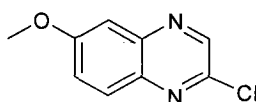
[0608]



[0609] 在环境温度向 4-甲氧基苯-1,2-二胺 (10.73g, 78mmol) 在乙醇 (100mL) 中的溶液中加入 2-氧代乙酸乙酯 (18.47mL, 93mmol) 在甲苯中的 50% 溶液, 且使反应混合物回流 2 小时。在真空中浓缩反应混合物且由乙醇中结晶以得到 6-甲氧基喹喔啉-2(1H)-酮与 7-甲氧基喹喔啉-2(1H)-酮的混合物 (5.73g, 32.50mmol, 收率 42%)。MS (LC/MS) R. T. = 0.68; $[M+H]^+ = 177.10$ 。

[0610] 步骤 B: 2-氯-6-甲氧基喹喔啉

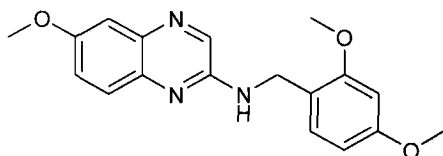
[0611]



[0612] 将 6-甲氧基喹喔啉-2(1H)-酮与 7-甲氧基喹喔啉-2(1H)-酮的混合物 (5.67g, 32.20mmol) 在磷酰氯 (120mL) 中回流 1 小时。浓缩反应混合物且通过加入冰淬灭, 然后用碳酸钠碱化, 且用乙酸乙酯 (3×200mL) 萃取。合并有机层且在真空中浓缩。将粗产物吸附在硫酸钠上且经柱色谱法 (0 至 5% 乙酸乙酯 / 己烷) 纯化以得到 2-氯-6-甲氧基喹喔啉 (2.21g, 11.36mmol, 收率 35%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 8.69 (s, 1H), 7.88 (d, $J = 9.32\text{Hz}$, 1H), 7.43 (dd, $J = 9.32, 2.77\text{Hz}$, 1H), 7.37 (d, $J = 2.77\text{Hz}$, 1H), 3.95 (s, 3H)。

[0613] 步骤 C: N-(2,4-二甲氧基苄基)-6-甲氧基喹喔啉-2-胺

[0614]

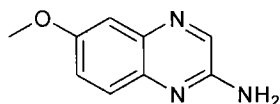


[0615] 将 2-氯-6-甲氧基喹喔啉 (0.93g, 4.77mmol) 及 (2,4-二甲氧基苄基) 甲胺

(2.2mL, 14.64mmol) 在二甲基亚砜 (5mL) 中在 150℃微波处理 30 分钟。将反应混合物在乙酸乙酯 (250mL) 中稀释且用盐水 (3×100mL) 萃取。经柱色谱法 (20 至 80% 乙酸乙酯 / 己烷) 纯化粗产物以得到 N-(2,4-二甲氧基苄基)-6-甲氧基喹喔啉-2-胺 (1.46g, 收率 87%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 8.13(1H, s), 7.59-7.63(1H, m), 7.30(1H, d, J = 8.31Hz), 7.21-7.24(2H, m), 6.47(1H, d, J = 2.27Hz), 6.42(1H, dd, J = 8.31, 2.27Hz), 5.10(1H, t, J = 5.92Hz), 4.61(2H, d, J = 5.79Hz), 3.88(3H, s), 3.84(3H, s), 3.78(3H, s)。MS(LC/MS) R. T. = 1.95; [M+H]⁺ = 326.23。

[0616] 步骤 D: 6-甲氧基喹喔啉-2-胺

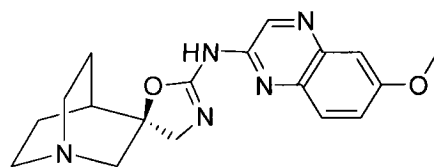
[0617]



[0618] 在环境温度将 N-(2,4-二甲氧基苄基)-6-甲氧基喹喔啉-2-胺 (2.8g, 8.61mmol) 在 TFA (10mL, 130mmol) 及二氯甲烷 (10mL) 中搅拌 30 分钟。在真空中除去溶剂。向红色残留物中加入饱和碳酸氢钠水溶液 (200mL), 然后其沉淀出黄色固体。用二氯甲烷全面萃取混合物。经硫酸钠干燥有机层, 滤过且在真空中浓缩以得到 6-甲氧基喹喔啉-2-胺 (1.50g, 8.56mmol, 收率 99%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 8.27(1H, s), 7.54-7.58(1H, m), 7.25-7.29(2H, m), 4.71(2H, 宽单峰), 3.90(3H, s)。MS(LC/MS) R. T. = 0.86; [M+H]⁺ = 176.23。

[0619] 步骤 E: (R)-N-(6-甲氧基喹喔啉-2-基)-4H-1'-氮杂螺[噁唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺

[0620]

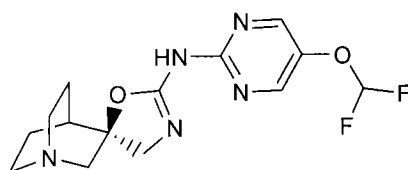


[0621] 通过按照实施例 23 步骤 A-B 的一般操作由 6-甲氧基喹喔啉-2-胺制备 (R)-N-(6-甲氧基喹喔啉-2-基)-4H-1'-氮杂螺[噁唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 9.61(1H, 宽单峰), 8.57(1H, s), 7.62(1H, d, J = 9.06Hz), 7.23-7.32(2H, m), 4.01(1H, d, J = 9.32Hz), 3.90(3H, s), 3.66(1H, d, J = 9.32Hz), 3.37(1H, dd, J = 14.86, 1.51Hz), 2.68-3.08(5H, m), 2.15-2.25(1H, m), 2.10-2.14(1H, m), 1.67-1.77(1H, m), 1.42-1.63(2H, m)。MS(LC/MS) R. T. = 0.81; [M+H]⁺ = 340.30。

[0622] 实施例 39

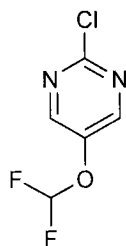
[0623] (R)-N-(5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)-4H-1'-氮杂螺[噁唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺

[0624]



[0625] 步骤 A : 2-氯-5-(二氟甲氧基)嘧啶

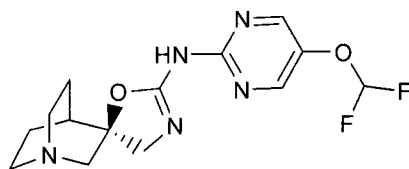
[0626]



[0627] 将 2-氯嘧啶-5-醇 (1g, 7.66mmol) 及 2-氯-2,2-二氟乙酸钠 (3.50g, 22.98mmol) 在 N,N-二甲基甲酰胺 (20mL) 及水 (0.2mL) 中的溶液加热至 90℃ 且保持 24 小时且在真空中浓缩。经柱色谱法 (5-30% 乙酸乙酯 / 己烷) 纯化残留物以得到浅黄色油状的 2-氯-5-(二氟甲氧基)嘧啶 (549mg, 3.04mmol, 收率 39.7%)。MS (LC/MS) R. T. = 1.32; $[M+H]^+ = 181.14$ 。

[0628] 步骤 B : (R)-N-(5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)-4H-1'-氮杂螺[噁唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺

[0629]

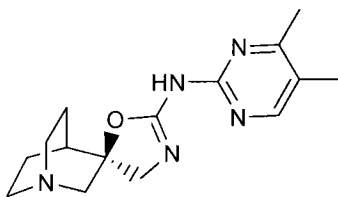


[0630] 通过按照实施例 23 步骤 A-B 的一般操作由 2-氯-5-(二氟甲氧基)嘧啶制备 (R)-N-(5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)-4H-1'-氮杂螺[噁唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺。¹H NMR (400MHz, MeO-d₄) δ ppm 8.46 (2H, s), 6.85 (1H, t), 4.02 (1H, d, J = 10.07Hz), 3.73 (1H, d, J = 10.32Hz), 3.28 (1H, d, J = 1.01Hz), 3.16 (1H, d), 2.81-3.05 (4H, m), 2.08-2.25 (2H, m), 1.46-1.89 (3H, m)。MS (LC/MS) R. T. = 0.53; $[M+H]^+ = 326.30$ 。

[0631] 实施例 40

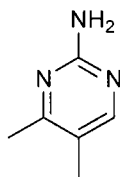
[0632] (R)-N-(4,5-二甲基嘧啶-2-基)-4H-1'-氮杂螺[噁唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺

[0633]



[0634] 步骤 A : 4,5-二甲基嘧啶-2-胺

[0635]

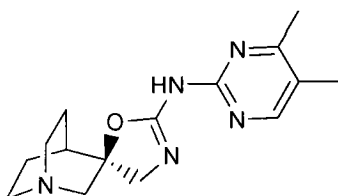


[0636] 用氮气冲洗 4-氯-5,6-二甲基嘧啶-2-胺 (0.35g, 2.22mmol) 在 2M 氨 / 甲醇

(100mL) 中的溶液, 且加入钯 / 炭 (0.035g, 0.33mmol), 用氮气冲洗且在 1atm 下在环境温度将反应混合物氢化 18 小时。用氮气冲洗反应混合物且经硅藻土滤过, 且用甲醇洗涤硅藻土垫。在真空中蒸干滤液以得到 4,5-二甲基嘧啶-2-胺 (0.35g, 2.56mmol, 收率 90%), 其无需进一步纯化即可使用。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.89 (1H, s), 6.19 (2H, s), 2.18 (3H, s), 1.99 (3H, s)。MS (LC/MS) R. T. = 0.56; [M+H]⁺ = 124.20。

[0637] 步骤 B: (R)-N-(4,5-二甲基嘧啶-2-基)-4H-1'-氮杂螺[噁唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺

[0638]

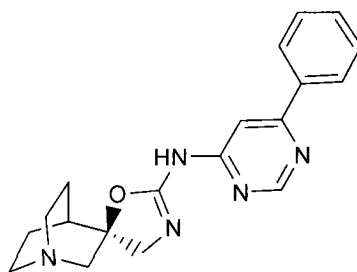


[0639] 通过按照实施例 23 步骤 A-B 的一般操作由 4,5-二甲基嘧啶-2-胺制备 (R)-N-(4,5-二甲基嘧啶-2-基)-4H-1'-氮杂螺[噁唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺。¹H NMR (400MHz, MeOD-d₄) δ ppm 8.22 (1H, s), 4.01 (1H, d, J = 10.07Hz), 3.73 (1H, d, J = 10.32Hz), 3.40 (1H, d), 3.25 (1H, d), 2.91-3.12 (4H, m), 2.41 (3H, s), 2.09-2.28 (5H, m), 1.62-1.97 (3H, m)。MS (LC/MS) R. T. = 0.47; [M+H]⁺ = 288.31。

[0640] 实施例 41

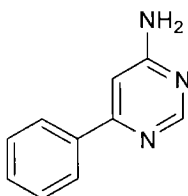
[0641] (R)-N-(6-苯基嘧啶-4-基)-4H-1'-氮杂螺[噁唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺

[0642]



[0643] 步骤 A: 6-苯基嘧啶-4-胺

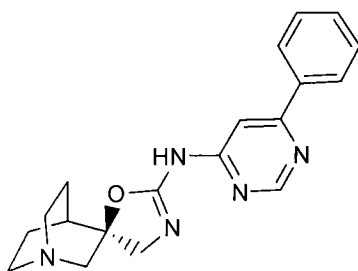
[0644]



[0645] 将 6-氯嘧啶-4-胺 (0.32g, 2.5mmol)、苯基硼酸 (0.38g, 3.13mmol)、饱和碳酸钠水溶液 (0.80g, 7.50mmol) 及二(三苯基膦)二氯化钯 (II) (0.035g, 0.05mmol) 的混合物在二甲氧基乙烷 (15mL) / 乙醇 (2mL) / 水 (2mL) 的混合物中混悬。将混合物在微波中在 125°C 加热 20 分钟, 然后在真空中浓缩。经柱色谱法 (10-60% 乙酸乙酯 / 己烷) 纯化残留物以得到灰白色固体状的 6-苯基嘧啶-4-胺 (167mg, 0.98mmol, 收率 39%)。MS (LC/MS) R. T. = 0.99; [M+H]⁺ = 172.23。

[0646] 步骤 B : (R)-N-(6-苯基嘧啶-4-基)-4H-1'-氮杂螺[噁唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺

[0647]

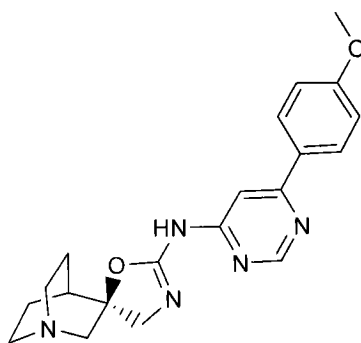


[0648] 通过按照实施例 23 步骤 A-B 的一般操作由 6-苯基嘧啶-4-胺制备 (R)-N-(6-苯基嘧啶-4-基)-4H-1'-氮杂螺[噁唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺。¹H NMR(400MHz, MeOD-d₄) δ ppm 9.54(1H, d, J = 1.01Hz), 8.75-8.86(2H, m), 8.18-8.28(3H, m), 8.00(1H, 宽单峰), 4.70(1H, d, J = 10.32Hz), 4.43(1H, d, J = 10.58Hz), 3.72-3.88(2H, m), 3.41-3.63(4H, m), 2.63-2.87(2H, m), 2.18-2.48(3H, m)。MS(LC/MS) R. T. = 1.36; [M+H]⁺ = 336.24。

[0649] 实施例 42

[0650] (R)-N-(6-(4-甲氧基苯基)嘧啶-4-基)-4H-1'-氮杂螺[噁唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺

[0651]

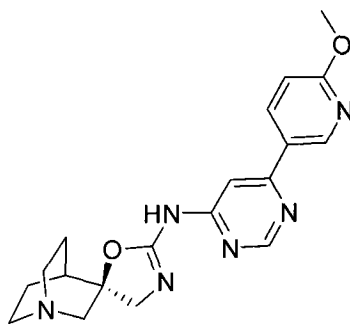


[0652] 通过按照实施例 41 步骤 A-B 的一般操作由 6-氯嘧啶-4-胺制备 (R)-N-(6-(4-甲氧基苯基)嘧啶-4-基)-4H-1'-氮杂螺[噁唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺。¹H NMR(400MHz, MeOD-d₄) δ ppm 8.72(1H, d, J = 1.26Hz), 7.90-8.00(2H, m), 7.16(1H, 宽单峰), 6.96-7.05(2H, m), 4.04(1H, d, J = 10.07Hz), 3.84(3H, s), 3.73(1H, d, J = 10.07Hz), 3.22(1H, d), 3.09(1H, d), 2.73-2.98(4H, m), 2.02-2.21(2H, m), 1.51-1.85(3H, m)。MS(LC/MS) R. T. = 1.44; [M+H]⁺ = 366.28。

[0653] 实施例 43

[0654] (R)-N-(6-(6-甲氧基吡啶-3-基)嘧啶-4-基)-4H-1'-氮杂螺[噁唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺

[0655]

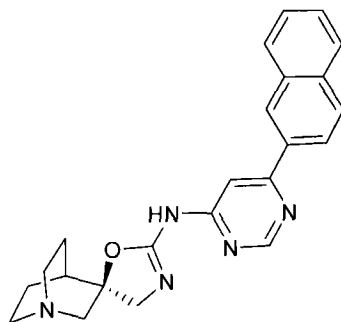


[0656] 通过按照实施例 41 步骤 A-B 的一般操作由 6-氯嘧啶-4-胺制备 (R)-N-(6-(6-甲氧基吡啶-3-基)嘧啶-4-基)-4H-1'-氮杂螺[噁唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺。¹H NMR(400MHz, MeOD-d₄) δ ppm 8.79(2H, dd, J = 19.01, 1.89Hz), 8.27(1H, dd, J = 8.56, 2.52Hz), 7.18(1H, 宽单峰), 6.89(1H, d, J = 8.81Hz), 4.05(1H, d, J = 10.32Hz), 3.96(3H, s), 3.74(1H, d, J = 10.32Hz), 3.23(1H, d), 3.10(1H, d), 2.73-2.99(4H, m), 2.02-2.21(2H, m), 1.53-1.84(3H, m)。MS(LC/MS) R. T. = 1.34; [M+H]⁺ = 367.25。

[0657] 实施例 44

[0658] (R)-N-(6-(萘-2-基)嘧啶-4-基)-4H-1'-氮杂螺[噁唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺

[0659]

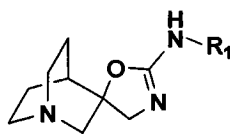


[0660] 通过按照实施例 41 步骤 A-B 的一般操作由 6-氯嘧啶-4-胺制备 (R)-N-(6-(萘-2-基)嘧啶-4-基)-4H-1'-氮杂螺[噁唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺。¹H NMR(400MHz, MeOD-d₄) δ ppm 8.83(1H, s), 8.56(1H, s), 7.83-8.13(4H, m), 7.49-7.58(2H, m), 7.37(1H, 宽单峰), 4.06(1H, d, J = 10.32Hz), 3.76(1H, d, J = 10.32Hz), 3.23(1H, s), 3.12(1H, d), 2.75-3.00(4H, m), 2.02-2.24(2H, m), 1.56-1.84(3H, m)。MS(LC/MS) R. T. = 1.93; [M+H]⁺ = 386.31。

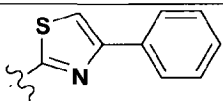
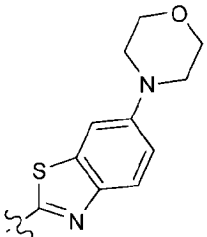
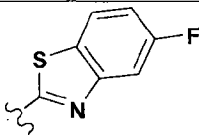
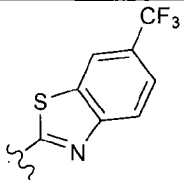
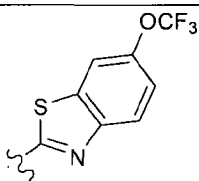
[0661] 根据实施例 1 的方法使用适当可商购的异硫氰酸酯或者胺合成表 2 中的化合物。由实施例 3 中所述的操作得到含有酰胺的中间体。

[0662] 表 2

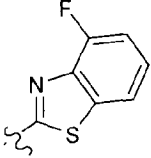
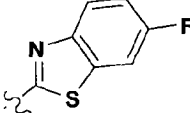
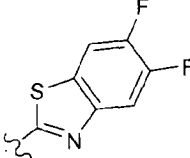
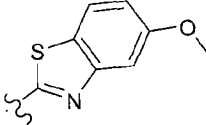
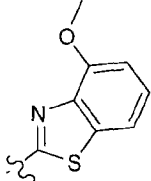
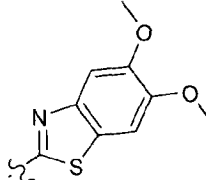
[0663]



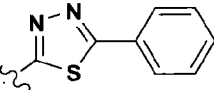
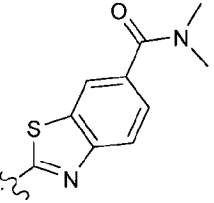
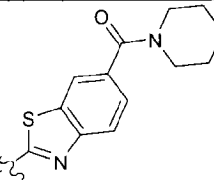
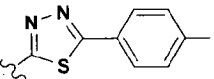
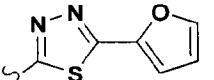
[0664]

实施例 编号	R ₁	LCMS RT (分钟)	LCMS 离子 [M+H] ⁺	¹ H NMR
45		1.48	341.3	¹ H NMR(500MHz, DMSO-d ₆)δ ppm 8.60(1H, 宽单峰), 7.94(2H, d, J=7.63Hz), 7.43(1H, s), 7.39(2H, t, J=7.78Hz), 7.28(1H, t, J=7.32Hz), 3.86(1H, d, J=9.77Hz), 3.60(1H, d, J=9.77Hz), 2.98-3.06(2H, m), 2.71-2.85(2H, m), 2.66(2H, t, J=7.78Hz), 2.05(1H, 宽单峰), 1.91(1H, 宽单峰), 1.53-1.64(2H, m), 1.48(1H, td, J=9.99, 7.78Hz)
46		1.41	400.4	¹ H NMR(500MHz, DMSO-d ₆)δ ppm 8.86(1H, 宽单峰), 7.47(1H, d, J=8.85Hz), 7.33(1H, d, J=2.44Hz), 7.01(1H, dd, J=8.85, 2.75Hz), 3.87(1H, d, J=10.07Hz), 3.71-3.77(4H, m), 3.61(1H, d, J=9.77Hz), 3.06-3.12(4H, m), 3.01(2H, s), 2.72-2.86(2H, m), 2.66(2H, t, J=7.63Hz), 2.05(1H, 宽单峰), 1.91(1H, 宽单峰), 1.53-1.64(2H, m), 1.43-1.52(1H, m)
47		1.31	333.3	¹ H NMR(500MHz, DMSO-d ₆)δ ppm 9.03(1H, 宽单峰), 7.80(1H, dd, J=8.70, 5.65Hz), 7.37(1H, dd, J=10.38, 2.44Hz), 7.04(1H, td, J=9.08, 2.59Hz), 3.89(1H, d, J=10.07Hz), 3.64(1H, d, J=10.07Hz), 3.03(2H, d, J=2.75Hz), 2.74-2.85(2H, m), 2.62-2.70(2H, m), 2.07(1H, d, J=2.44Hz), 1.90(1H, d, J=8.85Hz), 1.54-1.64(2H, m), 1.43-1.53(1H, m)
48		2.07	383.3	¹ H NMR(500MHz, DMSO-d ₆)δ ppm 8.00(1H, s), 7.41-7.54(2H, m), 3.89(1H, d, J=11.29Hz), 3.57(1H, d, J=11.60Hz), 2.96-3.03(1H, m), 2.88-2.93(1H, m), 2.73-2.81(2H, m), 2.64(2H, dd, J=8.85, 5.19Hz), 1.93(2H, 宽单峰), 1.56(2H, 宽单峰), 1.38-1.50(1H, m)
49		2.15	399.4	¹ H NMR(500MHz, DMSO-d ₆)δ ppm 9.03(1H, 宽单峰), 7.91(1H, 宽单峰), 7.65(1H, d, J=8.85Hz), 7.30(1H, d, J=7.63Hz), 3.89(1H, d, J=10.07Hz), 3.64(1H, d, J=10.07Hz), 2.97-3.09(2H, m), 2.80(2H, d, J=8.55Hz), 2.66(2H, t, J=7.48Hz), 2.08(1H, 宽单峰), 1.93(1H, 宽单峰), 1.54-1.66(2H, m), 1.44-1.54(1H, m)

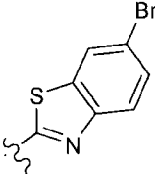
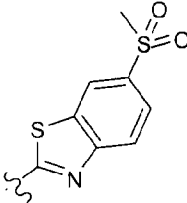
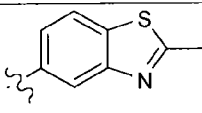
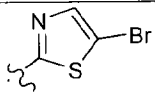
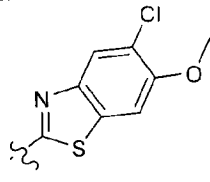
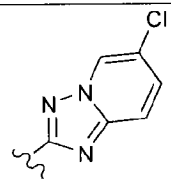
[0665]

实施例 编号	R ₁	LCMS RT (分钟)	LCMS 离子 [M+H] ⁺	¹ H NMR
50		1.89	333.1	¹ H NMR(500MHz, MeOD)δ ppm 7.51-7.58(1H, m), 7.17-7.25(1H, m), 7.08-7.16(1H, m), 4.04-4.13(1H, m), 3.72-3.82(1H, m), 3.30(1H, 宽单峰), 3.17(1H, d, J=14.95Hz), 3.01(2H, t, J=7.48Hz), 2.80-2.92(2H, m), 2.12-2.27(2H, m), 1.66-1.88(3H, m)
51		1.24	333.4	¹ H NMR(500MHz, DMSO-d ₆)δ ppm 8.95(1H, 宽单峰), 7.66-7.77(1H, m), 7.52-7.63(1H, m), 7.08-7.24(1H, m), 3.88(1H, d, J=9.77Hz), 3.63(1H, d, J=9.77Hz), 3.03(2H, 宽单峰), 2.78(2H, 宽单峰), 2.66(2H, t, J=7.17Hz), 2.06(1H, 宽单峰), 1.91(1H, 宽单峰), 1.39-1.67(3H, m)
52		2.05	351.2	¹ H NMR(500MHz, DMSO-d ₆)δ ppm 9.01(1H, 宽单峰), 7.88-8.00(1H, m), 7.53-7.64(1H, m), 3.88(1H, d, J=10.07Hz), 3.63(1H, d, J=10.07Hz), 2.98-3.08(2H, m), 2.72-2.87(2H, m), 2.66(2H, t, J=7.17Hz), 2.07(1H, 宽 单峰), 1.92(1H, 宽单峰), 1.42-1.65(3H, m)
53		1.80	345.3	¹ H NMR(500MHz, DMSO-d ₆)δ ppm 9.03(s, 1H), 7.65(d, J=8.55Hz, 1H), 7.19(d, J=2.44Hz, 1H), 6.82(dd, J=8.70, 2.59Hz, 1H), 3.90(d, J=10.07Hz, 1H), 3.79(s, 3H), 3.64(d, J=10.07Hz, 1H), 3.04(d, J=2.44Hz, 2H), 2.75-2.84(m, 2H), 2.67(t, J=7.78Hz, 2H), 2.07(s, 1H), 1.92(s, 1H), 1.55-1.63(m, 2H), 1.49(dd, J=9.77, 2.75Hz, 1H)
54		1.23	345.2	¹ H NMR(500MHz, DMSO-d ₆)δ ppm 8.83(s, 1H), 7.37(d, J=7.94Hz, 1H), 7.14(t, J=7.93Hz, 1H), 6.92(d, J=7.93Hz, 1H), 3.89-3.95(m, 4H), 3.66(d, J=10.07Hz, 1H), 3.00-3.08(m, 2H), 2.76-2.85(m, 2H), 2.67(t, J=7.78Hz, 2H), 2.08(s, 1H), 1.93(d, J=3.66Hz, 1H), 1.60(ddd, J=15.26, 6.87, 3.20Hz, 2H), 1.50(ddd, J=7.48, 5.19, 2.59Hz, 1H)
55		1.72	375.2	¹ H NMR(500MHz, DMSO-d ₆)δ ppm 8.89(s, 1H), 7.40(s, 1H), 7.22(s, 1H), 3.87(d, J=10.07Hz, 1H), 3.79(d, J=8.55Hz, 6H), 3.62(d, J=10.07Hz, 1H), 2.99-3.07(m, 2H), 2.75-2.84(m, 2H), 2.67(t, J=7.63Hz, 2H), 2.06(s, 1H), 1.93(s, 1H), 1.56-1.64(m, 2H), 1.46-1.55(m, 1H)

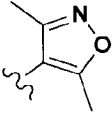
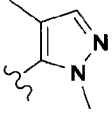
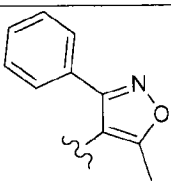
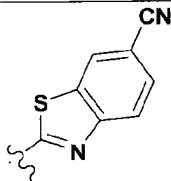
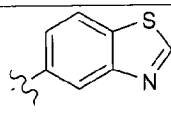
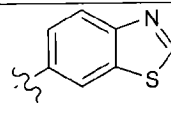
[0666]

实施例 编号	R ₁	LCMS RT (分钟)	LCMS 离子 [M+H] ⁺	¹ H NMR
56		2.14	342.1	¹ H NMR(500MHz, DMSO-d ₆)δ ppm 8.75(s, 1H), 7.84(dd, J=7.93, 1.53Hz, 3H), 7.46-7.53(m, 5H), 3.85(d, J=9.77Hz, 2H), 3.60(d, J=10.07Hz, 2H), 3.01-3.09(m, 3H), 2.84(t, J=7.78Hz, 3H), 2.67(t, J=7.78Hz, 3H), 2.09(s, 2H), 1.91-1.99(m, 2H), 1.53-1.62(m, 3H)
57		1.04	386.2	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆)δ ppm 9.05(1H, 宽单峰), 7.86(1H, d, J=1.51Hz), 7.60(1H, d, J=8.06Hz), 7.36(1H, dd, J=8.31, 1.76Hz), 3.90(1H, d, J=10.07Hz), 3.65(1H, d, J=10.07Hz), 3.03(2H, s), 2.97(6H, s), 2.72-2.87(2H, m), 2.66(2H, t, J=7.68Hz), 2.07(1H, 宽单峰), 1.92(1H, 宽单峰), 1.55-1.64(2H, m), 1.44-1.54(1H, m)
58		1.57	426.2	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆)δ ppm 9.06(1H, 宽单峰), 7.83(1H, d, J=1.51Hz), 7.61(1H, d, J=8.31Hz), 7.32(1H, dd, J=8.31, 1.76Hz), 3.90(1H, d, J=10.07Hz), 3.65(1H, d, J=10.07Hz), 3.37-3.57(4H, m), 3.04(2H, d, J=1.76Hz), 2.73-2.86(2H, m), 2.66(2H, t, J=7.68Hz), 2.07(1H, d, J=2.52Hz), 1.92(1H, dd, J=8.18, 5.67Hz), 1.43-1.67(9H, m)
59		2.17	360.1	¹ H NMR(500MHz, DMSO-D6)δ ppm 8.74(s, 1H), 7.86-7.92(m, 2H), 7.31-7.37(m, 2H), 3.85(d, J=9.77Hz, 1H), 3.60(d, J=9.77Hz, 1H), 3.00-3.09(m, 2H), 2.84(t, J=7.48Hz, 2H), 2.67(t, J=7.32Hz, 2H), 2.09(d, J=1.83Hz, 1H), 1.89-1.98(m, 1H), 1.55-1.61(m, 2H), 1.51-1.54(m, J=11.29Hz, 1H)
60		1.67	332.2	¹ H NMR(500MHz, DMSO-D6)δ ppm 7.87(s, 1H), 7.01(d, J=3.05Hz, 1H), 6.68(dd, J=3.51, 1.68Hz, 1H), 3.84(d, J=10.38Hz, 1H), 3.58(d, J=10.07Hz, 1H), 3.03(d, J=11.29Hz, 2H), 2.78-2.86(m, 2H), 2.66(t, J=7.48Hz, 2H), 2.06(s, 1H), 1.87-1.96(m, 1H), 1.55-1.61(m, 2H), 1.51-1.54(m, 1H)

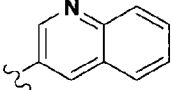
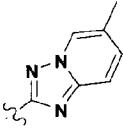
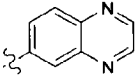
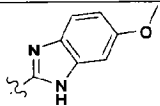
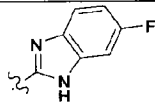
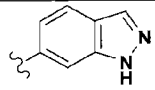
[0667]

实施例 编号	R ₁	LCMS RT (分钟)	LCMS 离子 [M+H] ⁺	¹ H NMR
61		1.83	393.0	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆)δ ppm 9.02(1H, 宽单峰), 8.04(1H, d, J=2.01Hz), 7.49-7.53(1H, m), 7.43-7.47(1H, m), 3.88(1H, d, J=10.07Hz), 3.63(1H, d, J=10.07Hz), 3.02(2H, s), 2.74-2.84(2H, m), 2.65(2H, t, J=7.68Hz), 2.06(1H, d, J=2.52Hz), 1.89(1H, 宽单峰), 1.42-1.64(3H, m)
62		1.16	391.1	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆)δ ppm 9.21(1H, 宽单峰), 8.40(1H, d, J=1.51Hz), 7.80-7.85(1H, m), 7.72-7.77(1H, m), 3.92(1H, d, J=10.32Hz), 3.67(1H, d, J=10.07Hz), 3.21(3H, s), 3.05(2H, d, J=4.03Hz), 2.82(2H, d, J=6.80Hz), 2.67(2H, t, J=7.43Hz), 2.10(1H, 宽单峰), 1.94(1H, d, J=3.27Hz), 1.45-1.66(3H, m)
63		1.35	329.1	¹ H NMR(500MHz, DMSO-D6)δ ppm 8.54(s, 1H), 7.32(s, 1H), 3.79(d, J=10.07Hz, 1H), 3.54(d, J=10.07Hz, 1H), 2.98-3.05(m, 2H), 2.76-2.85(m, 2H), 2.66(t, J=7.63Hz, 2H), 2.05(s, 1H), 1.87-1.95(m, 1H), 1.41-1.68(m, 3H)
64		1.02	349.9	¹ H NMR(500MHz, DMSO-d ₆)δ ppm 8.54(s, 1H), 7.32(s, 1H), 3.67(dd, J=126.04, 10.07Hz, 2H), 2.92-3.09(m, 2H), 2.72-2.91(m, 2H), 2.60-2.73(m, J=7.63, 7.63Hz, 2H), 2.00-2.12(m, 1H), 1.81-1.99(m, 1H), 1.35-1.69(m, 3H)
65		2.14	380	¹ H NMR(500MHz, DMSO-d ₆)δ ppm 8.93(s, 1H), 7.54-7.76(m, J=10.53, 3.81Hz, 2H), 3.79-4.04(m, 1H), 3.56-3.72(m, J=9.92, 3.20Hz, 1H), 3.26-3.45(m, 2H), 2.98-3.12(m, 2H), 2.75-2.90(m, 2H), 2.61-2.74(m, J=1.22Hz, 2H), 2.09(s, 1H), 1.87-2.04(m, 1H), 1.42-1.76(m, 3H)
66		1.26	333.1	¹ H NMR(500MHz, DMSO-d ₆)δ ppm 9.04(1H, d, J=1.22Hz), 8.44(1H, 宽单峰), 7.52-7.69(2H, m), 3.77-3.82(1H, m), 3.68(1H, d, J=10.07Hz), 3.05-3.12(2H, m), 2.94-3.04(2H, m), 2.80-2.91(2H, m), 2.19(1H, d, J=1.83Hz), 2.01(1H, 宽单峰), 1.67-1.85(3H, m)

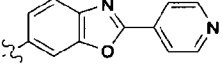
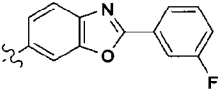
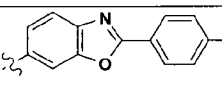
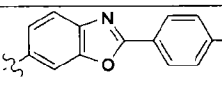
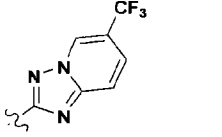
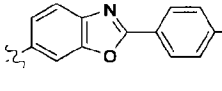
[0668]

实施例 编号	R ₁	LCMS RT (分钟)	LCMS 离子 [M+H] ⁺	¹ H NMR
67		0.28	277.1	¹ H NMR(500MHz, DMSO-d ₆)δ ppm 6.72-7.61(m, 1H), 3.49-3.70(m, 1H), 3.31-3.46(m, 1H), 2.86-3.06(m, J=9.46Hz, 2H), 2.56-2.84(m, 4H), 2.10-2.31(m, 3H), 1.91-2.10(m, 4H), 1.70(s, 1H), 1.49-1.61(m, 2H), 1.36-1.49(m, 1H)
68		0.44	276.2	¹ H NMR(500MHz, DMSO-d ₆)δ ppm 7.55(s, 1H), 5.63(s, 1H), 3.57-3.74(m, J=8.55Hz, 1H), 3.48(s, 3H), 2.96(s, 2H), 2.72-2.88(m, 2H), 2.65(s, 2H), 1.93-2.17(m, 4H), 1.86(s, 1H), 1.57(s, 3H)
69		1.35	339.1	¹ H NMR(500MHz, DMSO-d ₆)δ ppm 7.87(d, J=6.71Hz, 1H), 7.80(d, J=7.02Hz, 2H), 7.42-7.48(m, 4H), 3.49-3.57(m, 1H), 3.25-3.33(m, 4H), 2.77(t, J=15.41Hz, 2H), 2.59-2.68(m, 1H), 2.49-2.57(m, 15H), 2.24-2.31(m, 2H), 2.21(s, 1H), 1.94(s, 1H), 1.47(s, 2H)
70		0.73	340.1	¹ H NMR(300MHz, DMSO-d ₆)δ ppm 9.20(1H, 宽单峰), 8.29-8.42(1H, m), 7.63-7.76(2H, m), 3.91(1H, d, J=10.25Hz), 3.66(1H, d, J=10.25Hz), 3.05(2H, s), 2.74-2.90(2H, m), 2.66(2H, t, J=7.68Hz), 2.09(1H, 宽 单峰), 1.92(1H, d, J=4.03Hz), 1.42-1.66(3H, m)
71		1.00	315.1	¹ H NMR(400MHz, CDCl ₃)δ ppm 8.92(1H, s), 8.00(1H, 宽单峰), 7.78(1H, d, J=8.56Hz), 7.42(1H, d, J=8.06Hz), 3.92(1H, d, J=11.08Hz), 3.55(1H, d, J=10.83Hz), 3.23(1H, d, J=14.86Hz), 2.83-2.90(2H, m), 2.65-2.83(2H, m), 1.89-2.17(3H, m), 1.41-1.75(3H, m)
72		0.75	315.1	¹ H NMR(400MHz, CDCl ₃)δ ppm 8.82(1H, s), 8.22(1H, s), 7.98(1H, d, J=8.56Hz), 7.21-7.25(1H, m), 6.37(1H, 宽单峰), 3.99(1H, d, J=11.58Hz), 3.61(1H, d, J=11.58Hz), 3.23(1H, d, J=14.86Hz), 2.89(2H, t, J=7.68Hz), 2.69-2.84(2H, m), 1.91-2.09(2H, m), 1.45-1.73(4H, m)

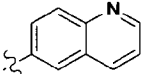
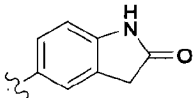
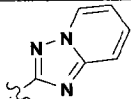
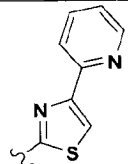
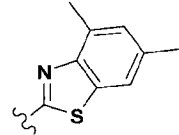
[0669]

实施例 编号	R ₁	LCMS RT (分钟)	LCMS 离子 [M+H] ⁺	¹ H NMR
73		0.85	309.2	¹ H NMR(400MHz, CDCl ₃)δ ppm 8.70(1H, d, J=1.76Hz), 8.09(1H, 宽单峰), 8.00(1H, d, J=8.31Hz), 7.43-7.58(2H, m), 3.90(1H, d, J=10.58Hz), 3.54(1H, d, J=10.32Hz), 3.26(1H, d, J=14.60Hz), 2.65-3.06(5H, m), 2.13(1H, 宽单峰), 2.00(1H, 宽单峰), 1.34-1.79(5H, m)
74		0.65	313.2	¹ H NMR(500MHz, MeOD)δ ppm 8.55(1H, s), 7.66-7.70(1H, m), 7.59-7.63(1H, m), 4.25(1H, d, J=10.99Hz), 4.04(1H, d, J=10.68Hz), 3.91(1H, d, J=14.95Hz), 3.76(1H, dd, J=14.95, 2.44Hz), 3.45-3.53(1H, m), 3.29-3.40(3H, m), 2.61(1H, d, J=2.14Hz), 2.40(3H, s), 2.31(1H, tt, J=10.26, 3.47Hz), 2.06-2.16(1H, m, J=14.23, 9.35, 4.54, 4.54Hz), 1.92-2.06(2H, m)
75		1.24	310.1	¹ H NMR(400MHz, CDCl ₃)δ ppm 8.73(1H, d, J=1.76Hz), 8.66(1H, d, J=2.01Hz), 7.96(1H, d, J=9.07Hz), 7.90(1H, 宽单峰), 7.68(1H, 宽单峰), 7.50(1H, 宽单峰), 3.93(1H, d, J=10.32Hz), 3.56(1H, d, J=9.32Hz), 3.29(1H, d, J=14.86Hz), 2.97(1H, d, J=14.86Hz), 2.88-2.94(2H, m), 2.69-2.87(2H, m), 2.12(1H, 宽单峰), 2.06(1H, 宽单峰), 1.64-1.73(1H, m), 1.46-1.64(2H, m)
76		1.58	328.2	¹ H NMR(500MHz, DMSO-d ₆)δ ppm 11.30(s, 1H), 9.16(s, 1H), 7.04-7.43(m, 1H), 6.70-7.03(m, 1H), 6.54-6.69(m, 1H), 3.89(d, J=9.77Hz, 1H), 3.53-3.81(m, 4H), 3.01(s, 2H), 2.58-2.91(m, 4H), 2.03(s, 1H), 1.78-1.96(m, 1H), 1.32-1.73(m, 3H)
77		1.40	316.1	¹ H NMR(500MHz, DMSO-D ₆)δ ppm 11.53(s, 1H), 9.12(s, 1H), 6.94-7.46(m, 2H), 6.83(s, 2H), 3.90(d, J=9.77Hz, 1H), 3.64(d, J=9.77Hz, 1H), 2.90-3.09(m, 2H), 2.61-2.87(m, 4H), 1.95-2.10(m, 1H), 1.88(d, J=3.05Hz, 1H), 1.33-1.70(m, 3H)
78		0.35	298.1	¹ H NMR(400MHz, CDCl ₃)δ ppm 7.94(1H, s), 7.80(1H, 宽单峰), 7.26-7.36(1H, m), 7.17-7.25(1H, m), 3.97(1H, d, J=11.33Hz), 3.59(1H, d, J=11.58Hz), 3.23(1H, d, J=14.60Hz), 2.65-3.01(5H, m), 1.86-2.16(2H, m), 1.35-1.73(3H, m)

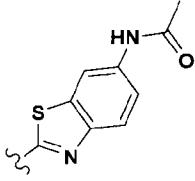
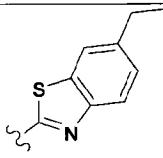
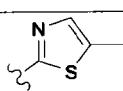
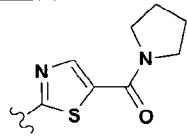
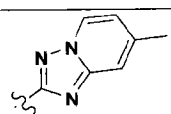
[0670]

实施例 编号	R ₁	LCMS RT (分钟)	LCMS 离子 [M+H] ⁺	¹ H NMR
79		1.10	376.1	¹ H NMR(400MHz, CDCl ₃)δ ppm 8.78(2H, d, J=5.79Hz), 8.03(2H, d, J=6.04Hz), 7.73(1H, 宽单峰), 7.48(1H, d, J=8.56Hz), 7.36(1H, 宽单峰), 3.92(1H, d, J=8.81Hz), 3.55(1H, d, J=9.06Hz), 3.24(1H, d, J=14.10Hz), 2.57-3.06(5H, m), 1.86-2.20(2H, m), 1.30-1.80(3H, m)
80		2.36	393.1	¹ H NMR(400MHz, CDCl ₃)δ ppm 8.00(1H, d, J=7.81Hz), 7.83-7.97(1H, m), 7.68(1H, 宽单峰), 7.39-7.55(2H, m), 7.35(1H, 宽单峰), 7.20(2H, td, J=8.31, 2.27Hz), 3.93(1H, d, J=10.83Hz), 3.56(1H, d, J=10.58Hz), 3.24(1H, d, J=15.11Hz), 2.62-3.05(5H, m), 1.88-2.22(2H, m), 1.34-1.79(3H, m)
81		2.81	403.1	¹ H NMR(400MHz, CDCl ₃)δ ppm 8.12(2H, d, J=8.06Hz), 7.64(1H, 宽单峰), 7.43(1H, d, J=8.56Hz), 7.32(3H, d, J=8.06Hz), 3.94(1H, d, J=10.07Hz), 3.56(1H, d, J=9.57Hz), 3.24(1H, d, J=13.60Hz), 2.57-3.03(7H, m), 1.88-2.22(2H, m), 1.39-1.74(3H, m), 1.27(3H, t, J=7.68Hz)
82		2.62	418.1	¹ H NMR(400MHz, CDCl ₃)δ ppm 8.06(2H, d, J=9.07Hz), 7.56(1H, 宽单峰), 7.30-7.43(2H, m), 6.74(2H, d, J=9.07Hz), 3.95(1H, d, J=11.58Hz), 3.58(1H, d, J=11.83Hz), 3.24(1H, d, J=14.10Hz), 3.05(6H, s), 2.61-2.99(5H, m), 1.88-2.13(2H, m), 1.35-1.81(4H, m)
83		1.15	367.1	¹ H NMR(500MHz, MeOD)δ ppm 9.12(1H, s), 7.78-7.82(1H, m), 7.70-7.74(1H, m), 4.05(1H, d, J=9.77Hz), 3.75(1H, d, J=9.77Hz), 3.29(1H, d, J=14.65Hz), 3.11-3.18(1H, m), 2.98(2H, t, J=7.93Hz), 2.80-2.91(2H, m), 2.13-2.22(2H, m), 1.71-1.87(2H, m), 1.62-1.71(1H, m)
84		1.96	393.1	¹ H NMR(400MHz, CDCl ₃)δ ppm 8.18-8.26(2H, m), 7.66(1H, s), 7.44(1H, d, J=8.56Hz), 7.32(1H, d, J=8.56Hz), 7.16-7.23(2H, m), 3.95(1H, d, J=11.33Hz), 3.57(1H, d, J=11.33Hz), 3.25(1H, d, J=14.60Hz), 2.69-3.04(6H, m), 2.09(1H, 宽单峰), 1.45-1.74(4H, m)

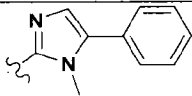
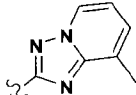
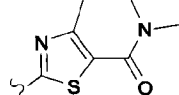
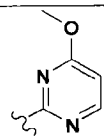
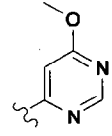
[0671]

实施例 编号	R ₁	LCMS RT (分钟)	LCMS 离子 [M+H] ⁺	¹ H NMR
85		1.34	309.1	¹ H NMR(400MHz, CDCl ₃)δ ppm 8.75(1H, dd, J=4.15, 1.64Hz), 8.04(1H, d, J=8.06Hz), 7.98(2H, d, J=8.81Hz), 7.49(1H, d, J=8.81Hz), 7.31(1H, dd, J=8.31, 4.28Hz), 6.71(1H, 宽单峰), 4.03(1H, d, J=11.83Hz), 3.65(1H, d, J=12.09Hz), 3.25(1H, d, J=14.86Hz), 2.96(1H, d, J=14.86Hz), 2.89(2H, t, J=7.55Hz), 2.69-2.84(2H, m), 2.07(1H, 宽单峰), 1.98(1H, 宽单峰), 1.57-1.73(2H, m), 1.44-1.55(1H, m)
86		1.16	313.1	¹ H NMR(400MHz, CDCl ₃)δ ppm 9.78(1H, 宽单峰), 7.19(1H, 宽单 峰), 6.99(1H, d, J=6.80Hz), 6.67(1H, d, J=8.31Hz), 3.87(1H, d, J=10.32Hz), 3.50(1H, d, J=11.08Hz), 3.46(2H, s), 3.21(1H, d, J=14.60Hz), 2.93(1H, d, J=15.11Hz), 2.87(2H, t, J=7.68Hz), 2.65-2.81(2H, m), 2.04(1H, 宽单峰), 1.96(1H, 宽单 峰), 1.40-1.75(3H, m)
87		1.13	299.2	¹ H NMR(500MHz, MeOD)δ ppm 8.57-8.63(1H, m), 7.55-7.64(2H, m), 7.06-7.12(1H, m), 4.04(1H, dd, J=9.92, 1.98Hz), 3.81(1H, dd, J=10.07, 2.14Hz), 3.46-3.57(1H, m), 3.23(2H, d, J=10.68Hz), 3.09-3.18(2H, m), 2.82-3.02(1H, m), 2.41(1H, 宽单峰), 2.28-2.37(1H, m), 1.99-2.07(1H, m), 1.86-1.97(2H, m)
88		1.26	342.1	¹ H NMR(500MHz, DMSO-d ₆)δ ppm 9.20(s, 1H), 8.64(s, 1H), 8.45-8.56(m, J=4.58, 1.53Hz, 1H), 8.21-8.38(m, J=7.63Hz, 1H), 7.62(s, 1H), 7.33-7.50(m, J=7.93, 4.88Hz, 1H), 3.75(dd, J=128.64, 9.92Hz, 2H), 2.95-3.14(m, 2H), 2.62-2.91(m, 4H), 2.06(s, 1H), 1.92(s, 1H), 1.42-1.70(m, 3H)
89		2.13	343.1	¹ H NMR(500MHz, DMSO-d ₆)δ ppm 8.81(s, 1H), 7.39(s, 1H), 6.97(s, 1H), 3.78(dd, J=130.16, 9.92Hz, 2H), 2.95-3.15(m, 2H), 2.74-2.90(m, 2H), 2.61-2.72(m, J=7.78, 7.78Hz, 2H), 2.47-2.55(m, J=3.66, 1.83Hz, 3H), 2.33(s, 3H), 2.07(s, 1H), 1.85-2.01(m, 1H), 1.41-1.70(m, 3H)

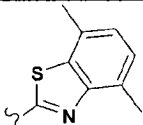
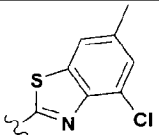
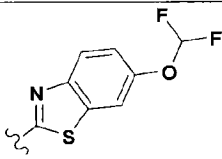
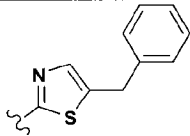
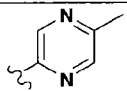
[0672]

实施例 编号	R ₁	LCMS RT (分钟)	LCMS 离子 [M+H] ⁺	¹ H NMR
90		0.55	372.0	¹ H NMR(300MHz, DMSO-d ₆)δ ppm 9.98(1H, s), 8.92(1H, 宽单峰), 8.11(1H, d, J=1.83Hz), 7.48-7.53(1H, m), 7.34-7.40(1H, m), 3.88(1H, d, J=10.25Hz), 3.62(1H, d, J=10.25Hz), 3.02(2H, s), 2.74-2.83(2H, m), 2.66(2H, t, J=7.50Hz), 2.04(4H, s), 1.90(1H, 宽单峰), 1.58(3H, 宽单 峰)
91		1.60	343.3	¹ H NMR(300MHz, DMSO-d ₆)δ ppm 7.61(1H, s), 7.47-7.53(1H, m), 7.16(1H, d, J=8.05Hz), 3.84-3.92(1H, m), 3.62(1H, d, J=10.25Hz), 3.26-3.46(3H, m), 3.02(1H, s), 2.79(1H, d, J=6.95Hz), 2.65(2H, q, J=7.32Hz), 2.01-2.20(1H, m), 1.93(2H, d, J=9.88Hz), 1.40-1.64(2H, m), 1.15-1.28(3H, m), 1.00(1H, d, J=6.59Hz)
92		0.45	279.1	¹ H NMR(500MHz, DMSO-D ₆)δ ppm 8.34-8.83(m, 1H), 6.96(s, 1H), 3.79(d, J=9.77Hz, 2H), 3.53(d, J=9.77Hz, 2H), 2.89-3.06(m, 2H), 2.71-2.86(m, 2H), 2.60-2.70(m, J=7.78, 7.78Hz, 2H), 2.29(s, 3H), 2.01(s, 1H), 1.90(d, J=13.43Hz, 2H), 1.35-1.65(m, 3H)
93		1.79	355.1	¹ H NMR(500MHz, DMSO-d ₆)δ ppm 8.74(s, 1H), 7.62-7.88(m, 1H), 3.83(d, J=10.07Hz, 1H), 3.63-3.76(m, 2H), 3.58(d, J=10.07Hz, 1H), 3.40-3.53(m, 2H), 2.96-3.10(m, 2H), 2.73-2.90(m, 2H), 2.58-2.72(m, J=7.63, 7.63Hz, 2H), 2.06(s, 1H), 1.75-1.99(m, 5H), 1.43-1.69(m, 3H)
94		1.53	313.1	¹ H NMR(500MHz, MeOD)δ ppm 8.63(1H, d, J=7.02Hz), 7.55(1H, s), 7.19-7.23(1H, m), 4.27(1H, d, J=10.68Hz), 4.06(1H, d, J=10.68Hz), 3.94(1H, d, J=14.95Hz), 3.76-3.83(1H, m), 3.54(1H, t, J=11.90Hz), 3.36-3.48(3H, m), 2.64(1H, d, J=1.83Hz), 2.56(3H, s), 2.34-2.42(1H, m, J=10.15, 10.15, 3.66, 3.51Hz), 2.17(1H, dddd, J=14.19, 9.46, 4.58, 4.43Hz), 1.97-2.11(2H, m)

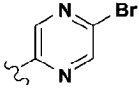
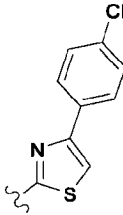
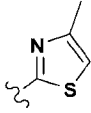
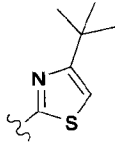
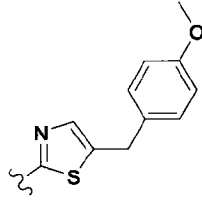
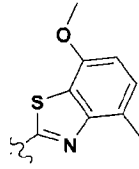
[0673]

实施例 编号	R ₁	LCMS RT (分钟)	LCMS 离子 [M+H] ⁺	¹ H NMR
95		0.63	260.2	¹ H NMR(400MHz, CDCl ₃)δ ppm 9.05(1H, 宽单峰), 8.34(1H, s), 8.04(1H, dd, J=2.77, 1.26Hz), 8.00(1H, d, J=2.77Hz), 3.91(1H, d, J=9.32Hz), 3.57(1H, d, J=9.57Hz), 3.31(1H, dd, J=14.98, 1.64Hz), 2.65-3.02(5H, m), 2.10-2.20(1H, m), 2.05-2.09(1H, m), 1.63-1.75(1H, m), 1.40-1.60(2H, m)
96		1.88	338.1	¹ H NMR(500MHz, DMSO-D ₆)δ ppm 8.85(s, 1H), 7.41-7.47(m, 4H), 7.28-7.35(m, 1H), 6.85(s, 1H), 3.83(d, J=9.77Hz, 1H), 3.57(d, J=9.77Hz, 1H), 3.46-3.51(m, 3H), 3.00(s, 2H), 2.78(t, J=7.78Hz, 2H), 2.67(t, J=7.78Hz, 2H), 1.98-2.03(m, 1H), 1.85-1.93(m, 1H), 1.54-1.63(m, J=8.16, 7.82, 7.82, 3.05Hz, 2H), 1.43-1.51(m, 1H)
97		1.57	313.1	¹ H NMR(500MHz, MeOD)δ ppm 8.61(1H, d, J=6.71Hz), 7.65(1H, d, J=7.32Hz), 7.25(1H, t, J=7.02Hz), 4.32(1H, d, J=10.99Hz), 4.11(1H, d, J=10.68Hz), 3.98(1H, dd, J=14.80, 1.68Hz), 3.82(1H, dd, J=14.95, 2.14Hz), 3.52-3.61(1H, m), 3.35-3.47(3H, m), 2.66-2.71(1H, m), 2.62(3H, s), 2.34-2.44(1H, m), 2.14-2.24(1H, m), 1.99-2.13(2H, m)
98		0.57	350.1	¹ H NMR(500MHz, DMSO-D ₆)δ ppm 8.64(s, 1H), 3.82(d, J=10.07Hz, 1H), 3.57(d, J=9.77Hz, 1H), 3.02(s, 2H), 2.97(s, 6H), 2.79(s, 2H), 2.67(t, J=7.63Hz, 2H), 2.19(s, 3H), 2.04(s, 1H), 1.85-1.94(m, 1H), 1.58(s, 2H), 1.49(d, J=6.71Hz, 1H)
99		0.87	290.1	¹ H NMR(400MHz, MeOD)δ ppm 8.20(1H, d, J=5.79Hz), 6.34(1H, d, J=5.79Hz), 3.94-4.04(1H, m), 3.91(3H, s), 3.55-3.76(1H, m), 3.00-3.28(2H, m), 2.63-2.97(4H, m), 1.99-2.21(2H, m), 1.44-1.85(3H, m)
100		0.91	290.1	¹ H NMR(400MHz, MeOD)δ ppm 8.39(1H, s), 6.21(1H, d, J=6.04Hz), 3.98(1H, d, J=10.32Hz), 3.89(3H, s), 3.67(1H, d, J=10.32Hz), 3.01-3.24(2H, m), 2.65-2.97(4H, m), 1.96-2.17(2H, m), 1.43-1.81(3H, m)

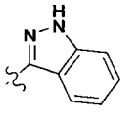
[0674]

实施例 编号	R ₁	LCMS RT (分钟)	LCMS 离子 [M+H] ⁺	¹ H NMR
101		1.18	260.1	¹ H NMR(400MHz, MeOD)δ ppm 8.56(2H, d, J=4.78Hz), 6.94-6.99(1H, m), 3.98-4.04(1H, m), 3.78(1H, d, J=10.32Hz), 3.45-3.52(1H, m), 3.35(1H, s), 3.15-3.22(2H, m), 3.05-3.12(2H, m), 2.22-2.38(2H, m), 1.95-2.03(1H, m), 1.80-1.92(2H, m)
102		2.19	343.4	¹ H NMR(500MHz, DMSO-d ₆)δ ppm 8.87(1H, 宽单峰), 7.06(1H, d, J=7.63Hz), 6.91(1H, d, J=7.63Hz), 3.92(1H, d, J=10.07Hz), 3.66(1H, d, J=10.07Hz), 3.03(2H, s), 2.72-2.85(2H, m), 2.64-2.70(2H, m), 2.51(3H, s), 2.35(3H, s), 2.07(1H, 宽单峰), 1.91(1H, 宽单峰), 1.55-1.65(2H, m), 1.44-1.53(1H, m)
103		2.48	363.3	¹ H NMR(500MHz, DMSO-d ₆)δ ppm 8.84(1H, 宽单峰), 7.71(1H, d, J=1.83Hz), 7.18(1H, s), 3.90(1H, d, J=10.07Hz), 3.64(1H, d, J=10.07Hz), 3.03(2H, s), 2.72-2.85(2H, m), 2.66(2H, t, J=7.63Hz), 2.53(3H, s), 2.07(1H, 宽单峰), 1.88-1.96(1H, m), 1.55-1.63(2H, m), 1.44-1.53(1H, m)
104		1.45	381.0	¹ H NMR(500MHz, DMSO-d ₆)δ ppm 8.99(1H, 宽单峰), 7.69(1H, d, J=2.44Hz), 7.61(1H, d, J=8.55Hz), 7.01-7.34(2H, m), 3.89(1H, d, J=10.07Hz), 3.64(1H, d, J=10.07Hz), 3.03(2H, d, J=2.44Hz), 2.72-2.86(2H, m), 2.66(2H, t, J=7.78Hz), 2.07(1H, 宽单峰), 1.88-1.96(1H, m), 1.55-1.64(2H, m), 1.45-1.53(1H, m)
105		1.83	355.1	¹ H NMR(500MHz, DMSO-D ₆)δ ppm 8.57(s, 1H), 7.31(t, J=7.32Hz, 2H), 7.20-7.26(m, 3H), 7.08(s, 1H), 4.01(s, 2H), 3.78(d, J=9.77Hz, 1H), 3.53(d, J=10.07Hz, 1H), 2.97(s, 2H), 2.70-2.78(m, 2H), 2.64(t, J=7.78Hz, 2H), 1.99(s, 1H), 1.81-1.90(m, 1H), 1.52-1.60(m, 2H), 1.41-1.49(m, J=6.90, 2.90, 2.67, 2.48Hz, 1H)
106		0.71	274.2	¹ H NMR(400MHz, CDCl ₃)δ ppm 8.87(1H, 宽单峰), 8.23(1H, s), 7.88(1H, s), 3.85(1H, d, J=9.32Hz), 3.51(1H, d, J=9.32Hz), 3.27(1H, dd, J=14.98, 1.64Hz), 2.60-2.97(5H, m), 2.37(3H, s), 2.06-2.16(1H, m, J=13.25, 9.85, 3.46, 3.46Hz), 1.99-2.05(1H, m), 1.57-1.70(1H, m), 1.36-1.54(2H, m)

[0675]

实施例 编号	R ₁	LCMS RT (分钟)	LCMS 离子 [M+H] ⁺	¹ H NMR
107		0.93	338.1	¹ H NMR(400MHz, CDCl ₃)δ ppm 8.71(1H, 宽单峰), 8.14(1H, d, J=1.26Hz), 8.11(1H, d, J=1.26Hz), 3.92(1H, d, J=9.32Hz), 3.58(1H, d, J=9.57Hz), 3.32(1H, dd, J=14.98, 1.89Hz), 2.68-3.03(5H, m), 2.04-2.19(2H, m), 1.63-1.75(1H, m, J=14.01, 9.85, 4.31, 4.31Hz), 1.42-1.59(2H, m)
108		2.34	375.0	¹ H NMR(500MHz, DMSO-D ₆)δ ppm 8.58(s, 1H), 7.98(d, J=8.24Hz, 2H), 7.51(s, 1H), 7.45(d, J=8.54Hz, 2H), 3.87(d, J=10.07Hz, 1H), 3.62(d, J=9.77Hz, 1H), 3.04(s, 2H), 2.75-2.87(m, 2H), 2.68(t, J=7.63Hz, 2H), 2.07(s, 1H), 1.92(s, 1H), 1.40-1.68(m, 3H)
109		0.73	279.3	¹ H NMR(400MHz, DMSO-D ₆)δ ppm 8.61(s, 1H), 6.54(d, J=1.01Hz, 1H), 3.80(d, J=10.07Hz, 1H), 3.54(d, J=9.82Hz, 1H), 2.98(s, 2H), 2.70-2.81(m, 2H), 2.65(t, J=7.81Hz, 2H), 2.20(s, 3H), 1.95-2.05(m, 1H), 1.88(s, 1H), 1.50-1.61(m, 2H), 1.41-1.50(m, 1H)
110		1.76	321.4	¹ H NMR(400MHz, DMSO-D ₆)δ ppm 8.24-8.82(m, 1H), 6.51(s, 1H), 3.83(d, J=9.57Hz, 1H), 3.57(d, J=9.32Hz, 1H), 2.98(s, 2H), 2.70-2.82(m, 2H), 2.65(t, J=7.68Hz, 2H), 1.97-2.04(m, 1H), 1.88(s, 1H), 1.52-1.61(m, 2H), 1.46(dd, J=9.69, 2.90Hz, 1H), 1.24(s, 9H)
111		1.64	312.3	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆)δ ppm 8.55(s, 1H), 7.13(d, J=8.56Hz, 2H), 7.04(s, 1H), 6.86(d, J=8.56Hz, 2H), 3.92(s, 2H), 3.66-3.85(m, 4H), 3.45-3.60(m, J=10.07Hz, 1H), 2.95(s, 2H), 2.57-2.86(m, 4H), 1.98(s, 1H), 1.84(s, 1H), 1.31-1.66(m, 2H)
112		1.70	359.1	¹ H NMR(300MHz, DMSO-d ₆)δ ppm 8.83(1H, d, J=1.83Hz), 7.08(1H, d, J=8.42Hz), 6.71(1H, d, J=8.05Hz), 3.87-3.94(1H, m), 3.85(3H, s), 3.65(1H, d, J=9.88Hz), 3.04(2H, s), 2.61-2.85(4H, m), 2.47(3H, s), 2.08(1H, d, J=2.20Hz), 1.82-1.99(1H, m), 1.41-1.66(3H, m)

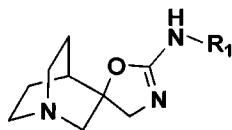
[0676]

实施例 编号	R ₁	LCMS RT (分钟)	LCMS 离子 [M+H] ⁺	¹ H NMR
113		1.48	298.3	¹ H NMR(500MHz, DMSO-d ₆)δ ppm 12.09(s, 1H), 8.02(s, 1H), 7.63(d, J=7.32Hz, 1H), 7.33-7.36(m, 1H), 7.30(d, J=5.80Hz, 1H), 6.99(t, J=7.02Hz, 1H), 3.82(d, J=8.24Hz, 1H), 3.57(s, 1H), 3.00(s, 2H), 2.79(s, 2H), 2.67(s, 2H), 1.99-2.04(m, 1H), 1.93(s, 1H), 1.58(s, 2H), 1.47(s, 1H)

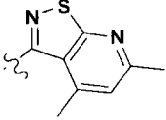
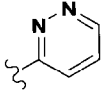
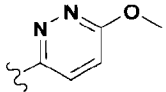
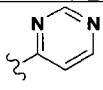
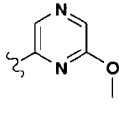
[0677] 根据实施例 21 步骤 C-D 的方法使用适当异硫氰酸酯或者胺及外消旋 3-(氨基甲基)奎宁环-3-醇二盐酸盐合成表 3 中的化合物。

[0678] 表 3

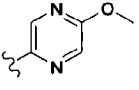
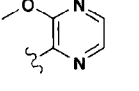
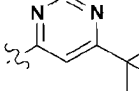
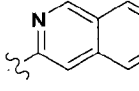
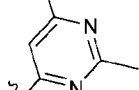
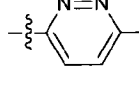
[0679]



[0680]

实施例 编号	R ₁	LCMS RT (分钟)	LCMS 离子 [M+H] ⁺	¹ H NMR
114		2.06	344.3	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆)δ ppm 9.02(1H, s), 7.10(1H, s), 3.67-3.88(2H, m), 3.07-3.30(2H, m), 2.80-3.05(4H, m), 2.78(3H, s), 2.55(3H, s), 2.22(1H, 宽单峰), 2.00(1H, d, J=12.09Hz), 1.55-1.88(3H, m)
115		1.19	260.3	¹ H NMR(400MHz, MeOD)δ ppm 8.70(1H, dd, J=4.41, 1.39Hz), 7.51(1H, dd, J=8.81, 4.53Hz), 7.15(1H, d, J=7.81Hz), 4.03(1H, d, J=10.07Hz), 3.72(1H, d, J=10.07Hz), 3.14-3.26(1H, m), 3.03-3.14(1H, m), 2.85-2.99(2H, m), 2.69-2.84(2H, m), 2.00-2.26(2H, m), 1.51-1.87(3H, m)
116		0.73	290.3	¹ H NMR(400MHz, MeOD)δ ppm 6.99-7.12(2H, m), 3.95-4.02(4H, m), 3.68(1H, d, J=10.07Hz), 3.20(1H, dd), 3.08(1H, dd), 2.84-2.95(2H, m), 2.69-2.84(2H, m), 1.99-2.21(2H, m), 1.47-1.87(3H, m)
117				¹ H NMR(400MHz, MeOD)δ ppm 8.71(1H, s), 8.33(1H, d, J=5.54Hz), 6.84(1H, 宽单峰), 4.04(1H, d, J=10.32Hz), 3.73(1H, d, J=10.32Hz), 3.17-3.25(1H, m), 3.04-3.13(1H, m), 2.70-3.00(4H, m), 2.02-2.18(2H, m), 1.51-1.81(3H, m)
118		0.83	290.3	¹ H NMR(400MHz, CDCl ₃)δ ppm 8.48(1H, 宽单峰), 7.96(1H, 宽单峰), 7.71(1H, s), 3.91(1H, d, J=9.32Hz), 3.87(3H, s), 3.57(1H, d, J=9.32Hz), 3.30(1H, d, J=14.86Hz), 2.62-3.03(5H, m), 2.09-2.21(1H, m), 2.08(1H, 宽单峰), 1.61-1.78(1H, m), 1.39-1.60(2H, m)

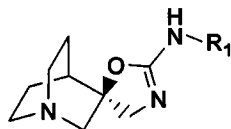
[0681]

实施例 编号	R ₁	LCMS RT (分钟)	LCMS 离子 [M+H] ⁺	¹ H NMR
119		0.84	290.3	¹ H NMR(400MHz, CDCl ₃)δ ppm 8.56(1H, 宽单峰), 7.96(1H, d, J=1.26Hz), 7.79(1H, d, J=1.51Hz), 3.89(3H, s), 3.85(1H, s), 3.53(1H, d, J=9.06Hz), 3.31(1H, d, J=14.86Hz), 2.65-3.04(5H, m), 2.11-2.23(1H, m, J=9.85, 9.85, 6.74, 3.53Hz), 2.08(1H, 宽单峰), 1.62-1.75(1H, m), 1.40-1.61(2H, m)
120		0.75	290.3	¹ H NMR(400MHz, CDCl ₃)δ ppm 9.30(1H, 宽单峰), 7.58(1H, d, J=3.02Hz), 7.52(1H, d, J=3.02Hz), 3.92(3H, s), 3.88(1H, d, J=9.32Hz), 3.54(1H, d, J=9.32Hz), 3.28(1H, dd, J=14.86, 1.51Hz), 2.63-2.96(5H, m), 2.07-2.22(1H, m), 2.02(1H, 宽单峰), 1.57-1.71(1H, m), 1.33-1.55(2H, m)
121		1.15	316.4	¹ H NMR(400MHz, MeOD)δ ppm 8.65(1H, d, J=3.02Hz), 6.82(1H, 宽单峰), 4.02(1H, dd, J=10.32, 3.02Hz), 3.71(1H, dd, J=10.32, 3.02Hz), 2.98-3.26(2H, m), 2.66-2.96(4H, m), 1.97-2.18(2H, m), 1.48-1.86(3H, m), 1.29(9H, s)
122		1.73	309.3	¹ H NMR(400MHz, MeOD)δ ppm 8.99(1H, s), 7.90(1H, d, J=8.31Hz), 7.70(1H, d, J=8.31Hz), 7.57(1H, t, J=7.55Hz), 7.39(1H, t, J=7.55Hz), 7.30(1H, 宽单峰), 3.94(1H, d, J=9.82Hz), 3.63(1H, d, J=10.07Hz), 3.14-3.24(1H, m), 3.00-3.10(1H, m), 2.68-2.98(4H, m), 2.01-2.24(2H, m), 1.45-1.87(3H, m)
123		0.79	288.30	¹ H NMR(400MHz, MeOD-d ₄)δ ppm 6.51(1H, 宽单峰), 4.03(1H, d, J=10.32Hz), 3.71(1H, d, J=10.32Hz), 3.12-3.24(1H, m), 3.01-3.12(1H, m), 2.72-3.00(4H, m), 2.52(3H, s), 2.33(3H, s), 1.98-2.20(2H, m), 1.51-1.87(3H, m)
124		0.72	274.30	¹ H NMR(400MHz, MeOD-d ₄)δ ppm 7.42(1H, d, J=9.07Hz), 7.07(1H, d, J=8.06Hz), 4.02(1H, d, J=10.07Hz), 3.71(1H, d, J=10.07Hz), 3.15-3.25(1H, m), 3.04-3.14(1H, m), 2.69-2.98(4H, m), 2.55(3H, s), 1.99-2.21(2H, m), 1.47-1.89(3H, m)

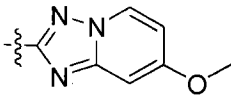
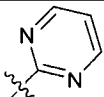
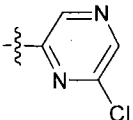
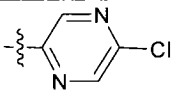
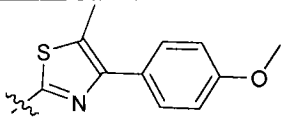
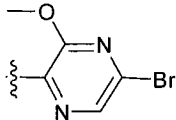
[0682] 根据实施例 21 步骤 C-D 的方法使用适当异硫氰酸酯或者胺及 (S)-3-(氨基甲基)奎宁环-3-醇二盐酸盐合成表 3 中的化合物。

[0683] 表 3

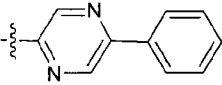
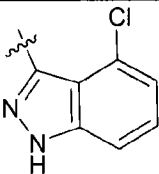
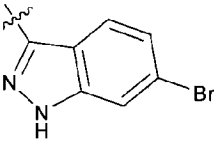
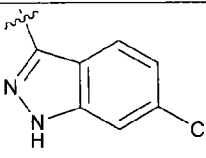
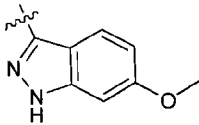
[0684]



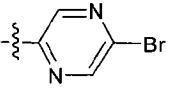
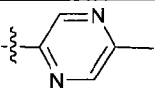
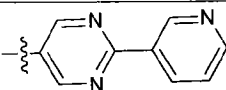
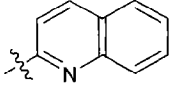
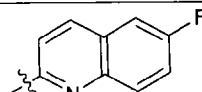
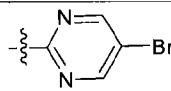
[0685]

实施例 编号	R ₁	LCMS RT (分钟)	LCMS 离子 [M+H] ⁺	¹ H NMR
125		2.06	329.11	¹ H NMR(500MHz, MeOD-d ₄)δ ppm 8.37(d, J=7.32Hz, 1H), 6.92(d, J=2.75Hz, 1H), 6.65-6.75(m, 1H), 4.01(d, J=9.77Hz, 1H), 3.86-3.95(m, 3H), 3.70(d, J=9.77Hz, 1H), 3.26(d, J=14.95Hz, 2H), 3.12(d, J=14.95Hz, 1H), 2.96(t, J=7.32Hz, 2H), 2.76-2.89(m, 2H), 2.06-2.26(m, 2H), 1.58-1.86(m, 3H)
126		0.56	260.30	¹ H NMR(400MHz, CDCl ₃)δ ppm 8.52(2H, d, J=4.78Hz), 6.83(1H, t, J=4.78Hz), 3.94-4.10(2H, m), 3.87(1H, d, J=14.60Hz), 3.62(1H, dd, J=14.48, 1.89Hz), 3.41-3.56(1H, m), 3.29(2H, t, J=8.44Hz), 3.04-3.18(1H, m), 2.27-2.50(2H, m), 1.88-2.06(2H, m), 1.71-1.87(1H, m)
127		0.88	294.20	¹ H NMR(400MHz, CDCl ₃)δ ppm 8.58(1H, 宽单峰), 8.18(1H, s), 7.97(1H, s), 3.93(1H, d, J=9.32Hz), 3.58(1H, d, J=9.57Hz), 3.28(1H, dd, J=14.86, 1.51Hz), 2.64-2.98(5H, m), 2.02-2.15(2H, m), 1.60-1.73(1H, m), 1.38-1.56(2H, m)
128		0.86	294.20	¹ H NMR(400MHz, CDCl ₃)δ ppm 8.72(1H, 宽单峰), 8.12(1H, d, J=0.76Hz), 8.06(1H, d, J=1.26Hz), 3.93(1H, d, J=9.32Hz), 3.59(1H, d, J=9.32Hz), 3.32(1H, dd, J=14.98, 1.38Hz), 2.68-3.02(5H, m), 2.05-2.21(2H, m), 1.64-1.76(1H, m), 1.42-1.59(2H, m). M.P. 185-8°C
129		2.04	385.28	¹ H NMR(500MHz, DMSO-D ₆)δ ppm 8.48(s, 1H), 7.58(d, J=8.24Hz, 2H), 6.98(d, J=8.55Hz, 2H), 3.73-3.87(m, 4H), 3.56(d, J=9.16Hz, 1H), 3.00(s, 2H), 2.72-2.87(m, 2H), 2.61-2.72(m, J=7.63, 7.63Hz, 2H), 2.38(s, 3H), 2.03(s, 1H), 1.91(s, 1H), 1.37-1.70(m, 3H)
130		1.10	368.20	¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃)δ ppm 8.97(1H, 宽单峰), 7.67(1H, s), 3.94(3H, s), 3.89(1H, d, J=9.57Hz), 3.55(1H, d, J=9.57Hz), 3.28(1H, dd, J=14.86, 1.76Hz), 2.63-2.95(5H, m), 2.08-2.19(1H, m), 1.99-2.06(1H, m), 1.60-1.70(1H, m, J=14.01, 9.85, 4.31, 4.31Hz), 1.35-1.55(2H, m)

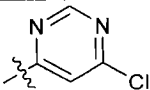
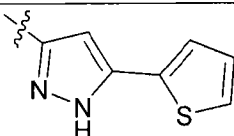
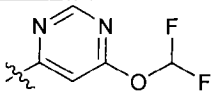
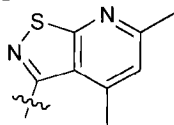
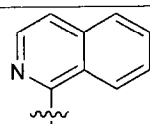
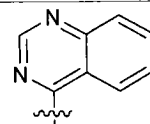
[0686]

实施例 编号	R ₁	LCMS RT (分钟)	LCMS 离子 [M+H] ⁺	¹ H NMR
131		1.19	336.30	¹ H NMR(400MHz, CDCl ₃)δ ppm 9.06(1H, 宽单峰), 8.52(1H, d, J=1.51Hz), 8.44(1H, d, J=1.26Hz), 7.89-7.93(2H, m), 7.40-7.47(2H, m), 7.33-7.39(1H, m), 3.94(1H, d, J=9.32Hz), 3.60(1H, d, J=9.32Hz), 3.34(1H, dd, J=14.86, 1.76Hz), 2.69-3.05(5H, m), 2.13-2.23(1H, m), 2.07-2.12(1H, m), 1.65-1.76(1H, m), 1.44-1.60(2H, m)
132		1.35	332.23	¹ H NMR(500MHz, DMSO-D ₆)δ ppm 12.40(s, 1H), 7.95(s, 1H), 7.30(d, J=8.24Hz, 1H), 7.22(t, J=7.78Hz, 2H), 6.97(d, J=7.02Hz, 1H), 3.79(d, J=6.71Hz, 1H), 3.53(s, 1H), 3.18(d, J=4.58Hz, 3H), 3.00(s, 2H), 2.79(d, J=2.14Hz, 2H), 2.74(s, 1H), 2.66(d, J=7.93Hz, 3H), 1.96-2.04(m, 2H), 1.91(s, 1H), 1.59(s, 3H), 1.46(s, 1H)
133		1.94	378.16	¹ H NMR(500MHz, DMSO-D ₆)δ ppm 12.22(s, 1H), 8.32(s, 1H), 8.01(s, 1H), 7.58(d, J=8.24Hz, 1H), 7.55(s, 1H), 7.08-7.14(m, 1H), 3.82(d, J=9.77Hz, 1H), 3.56(d, J=9.16Hz, 1H), 2.96-3.04(m, 2H), 2.73-2.82(m, 2H), 2.67(t, J=7.48Hz, 2H), 2.00-2.05(m, 1H), 1.91(s, 1H), 1.54-1.63(m, 2H), 1.45(s, 1H)
134		1.86	332.16	¹ H NMR(500MHz, DMSO-D ₆)δ ppm 12.22(s, 1H), 8.00(s, 1H), 7.63(d, J=8.55Hz, 1H), 7.40(s, 1H), 7.00(d, J=7.93Hz, 1H), 3.82(d, J=9.46Hz, 1H), 3.56(d, J=9.16Hz, 1H), 3.00(s, 2H), 2.78(s, 2H), 2.67(t, J=7.32Hz, 2H), 2.02(s, 1H), 1.91(s, 1H), 1.58(s, 2H), 1.45(s, 1H)
135		1.51	328.28	¹ H NMR(500MHz, DMSO-D ₆)δ ppm 11.88(s, 2H), 8.01(s, 1H), 7.48(d, J=8.55Hz, 2H), 6.73(s, 2H), 6.62(dd, J=8.70, 1.68Hz, 2H), 3.77-3.83(m, 7H), 3.55(d, J=8.85Hz, 2H), 2.97-3.05(m, 4H), 2.80(s, 3H), 2.65-2.72(m, 4H), 1.98-2.04(m, 3H), 1.92(s, 2H), 1.60(d, J=2.14Hz, 2H), 1.59(s, 2H), 1.47(s, 2H)

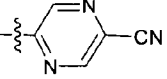
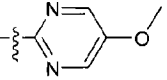
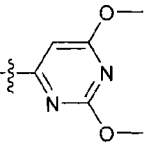
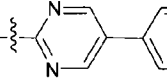
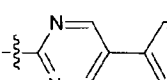
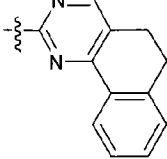
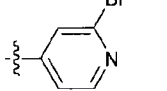
[0687]

实施例 编号	R ₁	LCMS RT (分钟)	LCMS 离子 [M+H] ⁺	¹ H NMR
136		0.91	338.20	¹ H NMR(400MHz, CDCl ₃)δ ppm 8.69(1H, 宽单峰), 8.12(1H, d, J=1.51Hz), 8.08(1H, d, J=1.26Hz), 3.91(1H, d, J=9.57Hz), 3.57(1H, d, J=9.32Hz), 3.29(1H, dd, J=14.86, 1.51Hz), 2.62-3.01(5H, m), 2.01-2.18(2H, m), 1.61-1.76(1H, m), 1.39-1.59(2H, m)
137		0.77	274.30	¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃)δ ppm 8.92(1H, 宽单峰), 8.27(1H, s), 7.92(1H, s), 3.90(1H, d, J=9.32Hz), 3.56(1H, d, J=9.32Hz), 3.32(1H, dd, J=14.86, 1.76Hz), 2.67-3.02(5H, m), 2.42(3H, s), 2.10-2.21(1H, m, J=13.17, 9.84, 3.49, 3.49, 3.49Hz), 2.04-2.10(1H, m), 1.64-1.74(1H, m), 1.39-1.59(2H, m)
138		0.84	337.40	¹ H NMR(400MHz, MeOD-d ₄)δ ppm 9.39(1H, s), 8.57-8.73(2H, m), 8.52(1H, d, J=5.79Hz), 7.56(1H, dd, J=8.06, 5.04Hz), 6.54-7.00(1H, m), 4.11(1H, d, J=10.32Hz), 3.79(1H, d, J=10.58Hz), 3.02-3.29(2H, m), 2.72-3.02(4H, m), 2.01-2.25(2H, m), 1.47-1.89(3H, m)
139		1.15	309.30	¹ H NMR(500MHz, MeOD-d ₄)δ ppm 8.07(1H, d, J=8.85Hz), 7.88(1H, d, J=8.24Hz), 7.75(1H, d, J=7.93Hz), 7.56-7.66(1H, m), 7.39(1H, t, J=7.48Hz), 7.06(1H, d, J=8.85Hz), 4.09(1H, d, J=10.07Hz), 3.78(1H, d, J=10.07Hz), 3.27(1H, d, J=14.95Hz), 3.06-3.18(1H, m), 2.93-3.01(2H, m), 2.75-2.93(2H, m), 2.07-2.29(2H, m), 1.57-1.88(3H, m)
140		1.26	327.30	¹ H NMR(500MHz, MeOD-d ₄)δ ppm 8.05(1H, d, J=8.85Hz), 7.92(1H, dd, J=9.00, 5.34Hz), 7.35-7.49(2H, m), 7.08(1H, d, J=8.24Hz), 4.09(1H, d, J=10.07Hz), 3.78(1H, d, J=10.07Hz), 3.22-3.30(1H, m), 3.09-3.18(1H, m), 2.91-3.04(2H, m), 2.71-2.91(2H, m), 2.06-2.30(2H, m), 1.56-1.90(3H, m)
141		0.80	339.40	¹ H NMR(400MHz, MeOD-d ₄)δ ppm 8.58(2H, s), 3.99(1H, d, J=10.07Hz), 3.69(1H, d, J=10.07Hz), 3.16-3.24(1H, m), 3.03-3.12(1H, m), 2.85-2.95(2H, m), 2.70-2.85(2H, m), 1.96-2.21(2H, m), 1.42-1.87(3H, m)

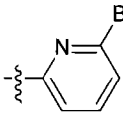
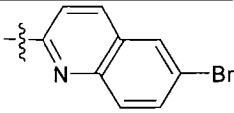
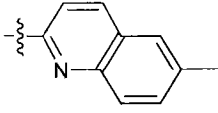
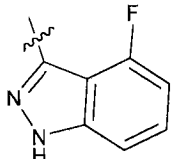
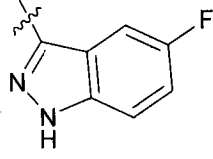
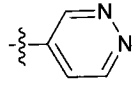
[0688]

实施例 编号	R ₁	LCMS RT (分钟)	LCMS 离子 [M+H] ⁺	¹ H NMR
142		0.80	294.40	¹ H NMR(400MHz, MeOD-d ₄)δ ppm 8.54(1H, d, J=1.01Hz), 6.83(1H, 宽 单峰), 4.04(1H, d, J=10.32Hz), 3.73(1H, d, J=10.32Hz), 3.04-3.25(2H, m), 2.69-2.97(4H, m), 1.96-2.18(2H, m), 1.43-1.84(3H, m)
143		1.60	330.28	¹ H NMR(500MHz, DMSO-D ₆)δ ppm 11.95(s, 1H), 7.54(s, 1H), 7.35(s, 1H), 7.22(s, 1H), 7.04(s, 1H), 6.09(s, 1H), 3.66(s, 1H), 3.39(d, J=7.02Hz, 1H), 3.04(s, 1H), 2.99(s, 1H), 2.84(s, 2H), 2.67(s, 3H), 2.02(s, 1H), 1.92(s, 1H), 1.59(s, 2H), 1.51(s, 1H)
144		1.00	326.30	¹ H NMR(400MHz, MeOD-d ₄)δ ppm 8.47(1H, s), 7.30-7.79(1H, m), 6.28(1H, 宽单峰), 4.02(1H, d, J=10.32Hz), 3.71(1H, d, J=10.32Hz), 3.16-3.25(1H, m), 3.04-3.13(1H, m), 2.85-2.99(2H, m), 2.70-2.86(2H, m), 1.94-2.20(2H, m), 1.49-1.84(3H, m). M.P. 185-90℃
145		1.16	344.30	¹ H NMR(400MHz, MeOD-d ₄)δ ppm 7.06(1H, s), 3.96(1H, d, J=9.82Hz), 3.65(1H, d, J=10.07Hz), 3.18-3.26(1H, m), 3.05-3.13(1H, m), 2.87-2.98(2H, m), 2.70-2.86(5H, m), 2.57(3H, s), 2.03-2.20(2H, m), 1.51-1.85(3H, m)
146		1.20	309.30	¹ H NMR(400MHz, MeOD-d ₄)δ ppm 8.46(1H, d, J=8.31Hz), 8.06(1H, d, J=6.04Hz), 7.58-7.78(2H, m), 7.51(1H, td, J=7.68, 1.26Hz), 7.25(1H, d, J=6.04Hz), 3.99(1H, d, J=9.82Hz), 3.67(1H, d, J=9.82Hz), 3.23(1H, s), 3.04-3.13(1H, m), 2.89-2.99(2H, m), 2.71-2.88(2H, m), 2.04-2.27(2H, m), 1.46-1.85(3H, m)
147		0.98	310.30	¹ H NMR(400MHz, MeOD-d ₄)δ ppm 8.72(1H, s), 8.46(1H, d, J=7.81Hz), 7.72-7.88(2H, m), 7.56(1H, ddd, J=8.25, 6.86, 1.26Hz), 4.11(1H, d, J=10.32Hz), 3.80(1H, d, J=10.32Hz), 3.09-3.17(1H, m), 2.97(2H, t, J=7.43Hz), 2.76-2.89(2H, m), 2.04-2.26(2H, m), 1.50-1.87(3H, m)

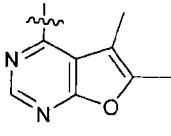
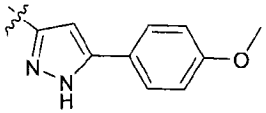
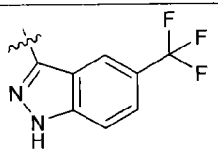
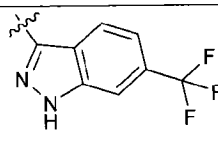
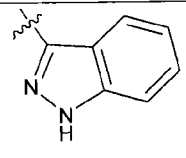
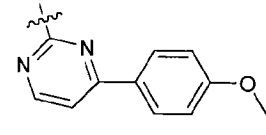
[0689]

实施例 编号	R ₁	LCMS RT (分钟)	LCMS 离子 [M+H] ⁺	¹ H NMR
148		0.81	285.30	¹ H NMR(400MHz, MeOD-d ₄)δ ppm 8.64(1H, d, J=1.26Hz), 8.28(1H, d, J=1.26Hz), 4.19(1H, d, J=10.83Hz), 3.97(1H, d, J=11.08Hz), 3.86(1H, dd, J=14.60, 1.51Hz), 3.72(1H, dd, J=14.86, 2.52Hz), 3.44-3.56(1H, m), 3.31-3.43(3H, m), 2.49-2.58(1H, m), 2.28-2.42(1H, m, J=13.53, 10.07), 3.56, 3.56, 3.27Hz), 1.91-2.18(3H, m)
149		0.73	290.30	¹ H NMR(400MHz, MeOD-d ₄)δ ppm 8.28(2H, s), 3.95(1H, d, J=9.82Hz), 3.86(3H, s), 3.65(1H, d, J=9.82Hz), 3.15-3.24(1H, m), 3.03-3.11(1H, m), 2.68-2.96(4H, m), 1.97-2.19(2H, m), 1.49-1.85(3H, m)
150		0.90	320.40	¹ H NMR(400MHz, MeOD-d ₄)δ ppm 5.87(1H, 宽单峰), 3.99(1H, d, J=10.32Hz), 3.92(3H, s), 3.88(3H, s), 3.67(1H, d, J=10.32Hz), 3.14-3.22(1H, m), 3.01-3.10(1H, m), 2.70-2.94(4H, m), 1.98-2.16(2H, m), 1.51-1.82(3H, m)
151		1.15	366.30	¹ H NMR(400MHz, MeOD-d ₄)δ ppm 8.74(2H, s), 7.53(2H, d, J=8.81Hz), 7.02(2H, d, J=8.81Hz), 4.01(1H, d, J=10.07Hz), 3.81(3H, s), 3.71(1H, d, J=10.07Hz), 3.26(1H, s), 3.08-3.18(1H, m), 2.73-3.03(4H, m), 2.16(2H, 宽单峰), 1.51-1.90(3H, m)
152		1.27	350.40	¹ H NMR(400MHz, MeOD-d ₄)δ ppm 8.78(2H, s), 7.27-7.47(3H, m), 7.20(1H, d, J=7.30Hz), 4.02(1H, d, J=10.07Hz), 3.71(1H, d, J=10.07Hz), 3.24(1H, d, J=15.11Hz), 3.03-3.14(1H, m), 2.70-3.00(4H, m), 2.40(3H, s), 2.03-2.22(2H, m), 1.53-1.84(3H, m)
153		2.13	362.28	¹ H NMR(400MHz, MeOD-d ₄)δ ppm 8.37(1H, s), 8.24(1H, dd, J=7.55, 1.51Hz), 7.88(1H, s), 7.19-7.44(3H, m), 4.02(1H, d, J=10.07Hz), 3.71(1H, d, J=10.07Hz), 3.24(1H, d, J=16.87Hz), 3.05-3.12(1H, m), 2.70-2.99(8H, m), 2.05-2.21(2H, m), 1.48-1.84(3H, m)
154		0.57	339.10	¹ H NMR(500MHz, MeOD-d ₄)δ ppm 8.07(d, J=5.49Hz, 1H), 7.47-7.71(m, 1H), 7.13-7.34(m, 1H), 3.91-4.06(m, 1H), 3.56-3.73(m, 1H), 3.14-3.24(m, 1H), 3.02-3.14(m, 1H), 2.73-3.01(m, 4H), 1.98-2.21(m, 2H), 1.58-1.85(m, 3H)

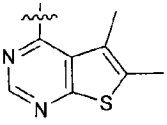
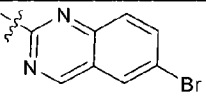
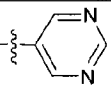
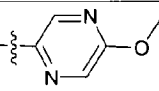
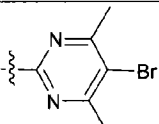
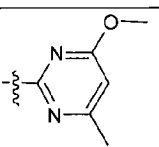
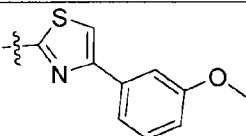
[0690]

实施例 编号	R ₁	LCMS RT (分钟)	LCMS 离子 [M+H] ⁺	¹ H NMR
155		0.64	339.04	¹ H NMR(500MHz, MeOD-d ₄)δ ppm 7.45-7.58(m, 1H), 7.04-7.16(m, 1H), 6.90(d, J=7.32Hz, 1H), 3.95-4.09(m, 1H), 3.67-3.77(m, 1H), 3.18-3.28(m, 1H), 3.07-3.17(m, 1H), 2.76-3.05(m, 4H), 2.04-2.22(m, 2H), 1.50-1.89(m, 3H)
156		1.47	388.40	¹ H NMR(500MHz, MeOD-d ₄)δ ppm 7.96-8.03(1H, m), 7.88-7.95(1H, m), 7.75-7.84(1H, m), 7.61-7.73(1H, m), 7.06(1H, d, J=8.55Hz), 4.01-4.11(1H, m), 3.69-3.82(1H, m), 3.20-3.29(1H, m), 3.09-3.19(1H, m), 2.76-3.02(4H, m), 2.09-2.23(2H, m), 1.58-1.87(3H, m)
157		1.33	323.50	¹ H NMR(500MHz, MeOD-d ₄)δ ppm 7.99(1H, d, J=8.55Hz), 7.77(1H, d, J=8.55Hz), 7.41-7.57(2H, m), 7.02(1H, d, J=8.55Hz), 4.08(1H, d, J=9.77Hz), 3.76(1H, d, J=9.77Hz), 3.26(1H, d, J=14.95Hz), 3.08-3.17(1H, m), 2.78-3.02(4H, m), 2.49(3H, s), 2.08-2.31(2H, m), 1.54-1.89(3H, m)
158		1.19	316.16	¹ H NMR(500MHz, DMSO-D ₆)δ ppm 12.36(s, 1H), 7.98(s, 1H), 7.19-7.27(m, 1H), 7.15(d, J=8.24Hz, 1H), 6.64-6.71(m, 1H), 3.80(d, J=7.63Hz, 1H), 3.54(s, 1H), 2.95-3.04(m, 2H), 2.78(s, 2H), 2.66(s, 2H), 2.01(s, 1H), 1.93(s, 1H), 1.58(s, 2H), 1.46(s, 1H)
159		1.40	316.16	¹ H NMR(500MHz, DMSO-D ₆)δ ppm 12.20(s, 1H), 7.98(s, 1H), 7.38(dd, J=8.55, 3.36Hz, 1H), 7.32(d, J=8.55Hz, 1H), 7.18(t, J=8.85Hz, 1H), 3.81(d, J=8.85Hz, 1H), 3.55(d, J=8.55Hz, 1H), 2.97-3.05(m, 2H), 2.79(s, 2H), 2.68(t, J=7.32Hz, 3H), 2.02(s, 1H), 1.92(s, 1H), 1.59(d, J=6.41Hz, 2H), 1.47(d, J=8.85Hz, 1H)
160		0.83	260.27	¹ H NMR(400MHz, MeOD)δ ppm 8.89(1H, 宽单峰), 8.80(1H, d, J=5.79Hz), 7.53(1H, 宽单峰), 3.91(1H, d, J=10.83Hz), 3.60(1H, d, J=10.83Hz), 3.16-3.25(1H, m), 3.02-3.12(1H, m), 2.68-2.99(4H, m), 1.94-2.17(2H, m), 1.53-1.83(3H, m)

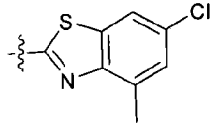
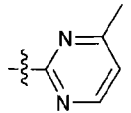
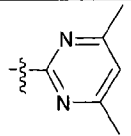
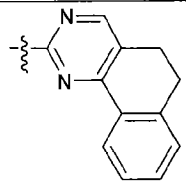
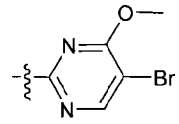
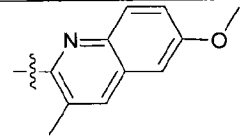
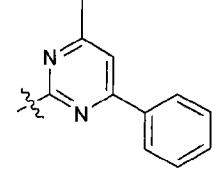
[0691]

实施例 编号	R ₁	LCMS RT (分钟)	LCMS 离子 [M+H] ⁺	¹ H NMR
161		1.55	328.21	¹ H NMR(400MHz, MeOD-d ₄)δ ppm 8.35(1H, s), 4.01(1H, d, J=10.07Hz), 3.70(1H, d, J=10.07Hz), 3.20-3.27(1H, m), 3.05-3.13(1H, m), 2.69-2.99(4H, m), 2.34(3H, s), 2.29(3H, s), 2.01-2.22(2H, m), 1.51-1.83(3H, m)
162		1.85	354.25	¹ H NMR(500MHz, DMSO-D ₆)δ ppm 11.75-12.09(m, J=14.95Hz, 1H), 7.62(d, J=7.93Hz, 2H), 7.38-7.54(m, J=10.99Hz, 1H), 6.95(d, J=6.71Hz, 2H), 6.13(s, 1H), 3.76-3.83(m, 4H), 3.74(s, 1H), 3.38(d, J=2.75Hz, 1H), 2.98(s, 1H), 2.82(s, 2H), 2.62-2.71(m, 2H), 2.00(s, 1H), 1.92(s, 1H), 1.58(s, 2H), 1.50(s, 1H)
163		2.09	366.17	¹ H NMR(500MHz, DMSO-D ₆)δ ppm 12.54(s, 1H), 8.05(s, 1H), 7.97(s, 1H), 7.52-7.60(m, 2H), 3.82(s, 1H), 3.58(s, 1H), 3.01(s, 2H), 2.78(s, 2H), 2.64-2.70(m, 2H), 1.99-2.05(m, 1H), 1.92(s, 1H), 1.58(s, 2H), 1.47(s, 1H)
164		2.12	366.17	¹ H NMR(500MHz, DMSO-D ₆)δ ppm 12.54(s, 1H), 8.03(s, 1H), 7.85(d, J=8.24Hz, 1H), 7.70(s, 1H), 7.26(d, J=8.24Hz, 1H), 3.83(d, J=9.46Hz, 1H), 3.57(d, J=8.85Hz, 1H), 2.97-3.05(m, 2H), 2.79(s, 2H), 2.67(t, J=7.48Hz, 2H), 2.03(d, J=2.44Hz, 1H), 1.92(s, 1H), 1.59(d, J=5.80Hz, 2H), 1.46(s, 1H)
165		1.24	298.16	¹ H NMR(500MHz, DMSO-D ₆)δ ppm 12.07(s, 1H), 8.02(s, 1H), 7.63(d, J=7.63Hz, 1H), 7.27-7.36(m, 2H), 6.99(t, J=7.32Hz, 1H), 3.82(d, J=9.46Hz, 1H), 3.56(d, J=8.85Hz, 1H), 3.00(s, 2H), 2.79(s, 2H), 2.67(t, J=6.87Hz, 2H), 2.02(d, J=2.75Hz, 1H), 1.93(s, 1H), 1.58(s, 2H), 1.47(s, 1H)
166		1.16	366.30	¹ H NMR(500MHz, MeOD-d ₄)δ ppm 8.53(1H, d, J=5.19Hz), 8.02-8.15(2H, m), 7.39(1H, d, J=5.19Hz), 7.01-7.11(2H, m), 4.06(1H, d, J=10.07Hz), 3.89(3H, s), 3.74(1H, d, J=10.07Hz), 3.28(1H, d, J=14.95Hz), 3.13(1H, d, J=14.95Hz), 2.73-3.02(4H, m), 2.07-2.25(2H, m), 1.54-1.86(3H, m)

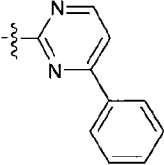
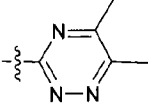
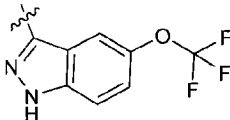
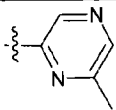
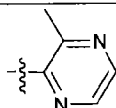
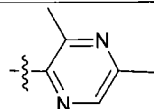
[0692]

实施例 编号	R ₁	LCMS RT (分钟)	LCMS 离子 [M+H] ⁺	¹ H NMR
167		1.25	344.40	¹ H NMR(500MHz, MeOD-d ₄)δ ppm 8.48(1H, s), 4.05(1H, d, J=10.07Hz), 3.74(1H, d, J=10.07Hz), 3.26(1H, s), 3.14(1H, d, J=14.65Hz), 2.76-3.02(4H, m), 2.59(3H, s), 2.46(3H, s), 2.09-2.23(2H, m), 1.57-1.89(3H, m)
168		1.73	390.20	¹ H NMR(500MHz, MeOD-d ₄)δ ppm 9.27(1H, s), 8.14(1H, d, J=2.14Hz), 7.93(1H, dd, J=8.85, 1.83Hz), 7.78(1H, d, J=8.85Hz), 4.11(1H, d, J=10.07Hz), 3.80(1H, d, J=10.07Hz), 3.28(1H, s), 3.15(1H, d, J=14.95Hz), 2.78-3.02(4H, m), 2.05-2.25(2H, m), 1.52-1.88(3H, m)
169		0.71	260.40	¹ H NMR(500MHz, MeOD-d ₄)δ ppm 8.73(1H, s), 8.59(2H, 宽单峰), 3.86(1H, d, J=9.77Hz), 3.56(1H, d, J=9.77Hz), 3.18-3.26(1H, m), 3.05-3.12(1H, m), 2.72-2.99(4H, m), 2.17(1H, 宽单峰), 2.01(1H, 宽单 峰), 1.54-1.86(3H, m)
170		0.78	290.30	¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃)δ ppm 8.57(1H, 宽单峰), 7.97(1H, d, J=1.51Hz), 7.80(1H, d, J=1.26Hz), 3.90(3H, s), 3.87(1H, d, J=9.06Hz), 3.54(1H, d, J=9.06Hz), 3.32(1H, dd, J=14.86, 1.76Hz), 2.69-3.04(5H, m), 2.13-2.23(1H, m), 2.06-2.11(1H, m), 1.63-1.76(1H, m), 1.41-1.61(2H, m)
171		1.06	368.40	¹ H NMR(400MHz, MeOD-d ₄)δ ppm 3.99(1H, d, J=10.07Hz), 3.68(1H, d, J=10.07Hz), 3.15-3.24(1H, m), 3.02-3.10(1H, m), 2.68-2.96(4H, m), 2.53(6H, s), 2.02-2.19(2H, m), 1.46-1.83(3H, m)
172		0.89	304.25	¹ H NMR(400MHz, MeOD-d ₄)δ ppm 6.22(1H, s), 3.99(1H, d, J=10.07Hz), 3.89(3H, s), 3.67(1H, d, J=10.07Hz), 3.15-3.25(1H, m), 3.00-3.11(1H, m), 2.67-2.97(4H, m), 2.32(3H, s), 2.00-2.19(2H, m), 1.42-1.83(3H, m)
173		1.07	371.17	¹ H NMR(500MHz, DMSO-D ₆)δ ppm 8.57(s, 1H), 7.46-7.54(m, 6H), 7.31(t, J=7.93Hz, 2H), 6.87(dd, J=8.24, 2.44Hz, 2H), 3.87(d, J=9.77Hz, 2H), 3.82(s, 6H), 3.61(d, J=9.77Hz, 2H), 3.03(s, 4H), 2.75-2.84(m, 4H), 2.68(t, J=7.63Hz, 4H), 2.06(s, 2H), 1.93(s, 2H), 1.56-1.64(m, 4H), 1.50(dd, J=9.46, 2.44Hz, 2H)

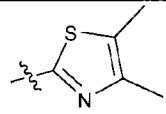
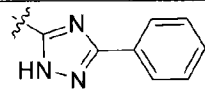
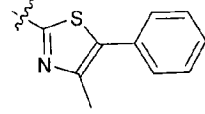
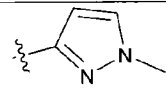
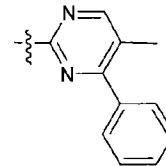
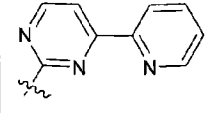
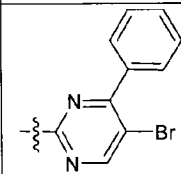
[0693]

实施例 编号	R ₁	LCMS RT (分钟)	LCMS 离子 [M+H] ⁺	¹ H NMR
174		1.32	363.44	¹ H NMR(500MHz, DMSO-d ₆)δ ppm 8.73-8.93(m, 1H), 7.73(s, 1H), 7.20(s, 1H), 3.91(d, J=9.77Hz, 1H), 3.66(d, J=10.07Hz, 1H), 3.05(s, 2H), 2.74-2.89(m, 1H), 2.68(t, J=7.63Hz, 1H), 2.54(s, 3H), 2.09(宽单峰, 2H), 1.83-1.98(m, 1H), 1.42-1.69(m, 2H)
175		0.40	274.26	¹ H NMR(400MHz, MeOD-d ₄)δ ppm 8.36(1H, d, J=5.04Hz), 6.82(1H, d, J=5.04Hz), 3.98(1H, d, J=10.07Hz), 3.67(1H, d, J=10.07Hz), 3.17-3.25(1H, m), 3.03-3.10(1H, m), 2.70-2.96(4H, m), 2.41(3H, s), 1.98-2.22(2H, m), 1.44-1.87(3H, m)
176		0.72	288.25	¹ H NMR(400MHz, MeOD-d ₄)δ ppm 6.72(1H, s), 3.98(1H, d, J=10.07Hz), 3.67(1H, d, J=9.82Hz), 3.18-3.24(1H, m), 3.02-3.12(1H, m), 2.65-2.96(4H, m), 2.36(6H, s), 2.02-2.21(2H, m), 1.45-1.83(3H, m)
177		2.13	362.28	¹ H NMR(400MHz, MeOD-d ₄)δ ppm 8.37(1H, s), 8.24(1H, dd, J=7.55, 1.51Hz), 7.88(1H, s), 7.19-7.44(3H, m), 4.02(1H, d, J=10.07Hz), 3.71(1H, d, J=10.07Hz), 3.24(1H, d, J=16.87Hz), 3.05-3.12(1H, m), 2.70-2.99(8H, m), 2.05-2.21(2H, m), 1.48-1.84(3H, m)
178		1.31	370.18	¹ H NMR(400MHz, MeOD-d ₄)δ ppm 8.32(1H, s), 3.94-4.03(4H, m), 3.68(1H, d, J=10.07Hz), 3.15-3.26(1H, m), 3.01-3.12(1H, m), 2.68-2.96(4H, m), 2.01-2.16(2H, m), 1.51-1.84(3H, m)
179		1.87	353.28	¹ H NMR(500MHz, MeOD-d ₄)δ ppm 7.83(1H, s), 7.63-7.76(1H, m), 7.19(1H, dd, J=9.00, 2.90Hz), 7.09(1H, d, J=2.75Hz), 3.93-4.02(1H, m), 3.84-3.93(3H, m), 3.69(1H, d, J=9.77Hz), 3.26(1H, d, J=14.65Hz), 3.11(1H, d, J=14.95Hz), 2.70-3.01(4H, m), 2.39(3H, s), 2.06-2.27(2H, m), 1.57-1.85(3H, m)
180		1.94	350.30	¹ H NMR(400MHz, MeOD-d ₄)δ ppm 7.91-8.15(2H, m), 7.38-7.53(3H, m), 7.31(1H, s), 4.02(1H, d, J=10.07Hz), 3.70(1H, d, J=10.07Hz), 3.17-3.26(1H, m), 3.02-3.14(1H, m), 2.66-2.98(4H, m), 2.48(3H, s), 2.03-2.20(2H, m), 1.49-1.83(3H, m)

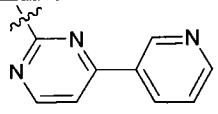
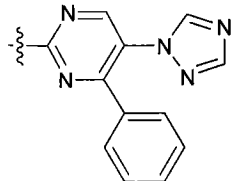
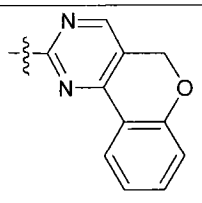
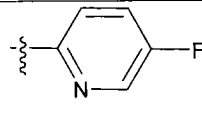
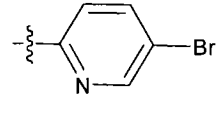
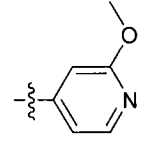
[0694]

实施例 编号	R ₁	LCMS RT (分钟)	LCMS 离子 [M+H] ⁺	¹ H NMR
181		1.17	336.40	¹ H NMR(400MHz, MeOD-d ₄)δ ppm 8.55(1H, d, J=5.29Hz), 8.08(2H, dd, J=6.67, 2.90Hz), 7.44-7.53(3H, m), 7.40(1H, d, J=5.29Hz), 4.01(1H, d, J=10.07Hz), 3.70(1H, d, J=10.07Hz), 3.20-3.28(1H, m), 3.04-3.14(1H, m), 2.67-2.99(4H, m), 2.05-2.24(2H, m), 1.49-1.85(3H, m)
182		0.42	289.22	¹ H NMR(400MHz, MeOD-d ₄)δ ppm 4.02(1H, d, J=10.32Hz), 3.71(1H, d, J=10.32Hz), 3.23(1H, d, J=15.36Hz), 3.03-3.13(1H, m), 2.69-2.98(4H, m), 2.54(3H, s), 2.48(3H, s), 2.01-2.21(2H, m), 1.41-1.85(3H, m)
183		1.19	382.19	¹ H NMR(500MHz, DMSO-D ₆)δ ppm 12.37(s, 1H), 8.01(s, 1H), 7.53(s, 1H), 7.45(d, J=9.16Hz, 1H), 7.28(d, J=8.85Hz, 1H), 3.82(d, J=9.16Hz, 1H), 3.57(d, J=9.46Hz, 1H), 3.00(s, 2H), 2.78(s, 2H), 2.67(t, J=7.48Hz, 2H), 1.96-2.04(m, 1H), 1.91(d, J=8.85Hz, 1H), 1.55-1.63(m, 2H), 1.47(d, J=7.02Hz, 1H)
184		0.75	274.30	¹ H NMR(400MHz, CDCl ₃)δ ppm 9.08(1H, 宽单峰), 8.12(1H, s), 7.85(1H, s), 3.89(1H, d, J=9.32Hz), 3.55(1H, d, J=9.32Hz), 3.28(1H, dd, J=14.86, 1.26Hz), 2.62-2.97(5H, m), 2.35(3H, s), 2.06-2.17(1H, m, J=13.13, 9.82, 3.53, 3.38, 3.38Hz), 2.04(1H, 宽单峰), 1.59-1.73(1H, m), 1.37-1.57(2H, m)
185		0.75	274.30	¹ H NMR(400MHz, CDCl ₃)δ ppm 9.29(1H, 宽单峰), 7.90(2H, 宽单峰), 3.90(1H, d, J=9.32Hz), 3.55(1H, d, J=9.06Hz), 3.35(1H, d, J=14.86Hz), 2.65-3.08(5H, m), 2.56(3H, s), 2.12-2.27(1H, m), 2.08(1H, 宽单峰), 1.62-1.77(1H, m), 1.38-1.61(2H, m)
186		0.79	288.30	¹ H NMR(400MHz, CDCl ₃)δ ppm 9.16(1H, 宽单峰), 7.78(1H, s), 3.88(1H, d, J=9.06Hz), 3.53(1H, d, J=9.32Hz), 3.34(1H, dd, J=14.86, 2.01Hz), 2.64-3.07(5H, m), 2.55(3H, s), 2.38(3H, s), 2.14-2.25(1H, m), 2.04-2.11(1H, m), 1.68(1H, dddd, J=13.94, 9.66, 4.53, 4.34Hz), 1.41-1.61(2H, m)

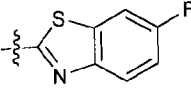
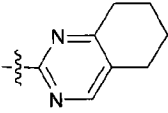
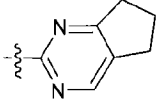
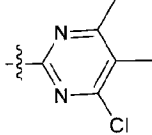
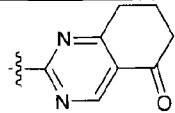
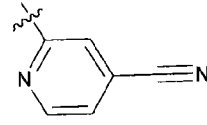
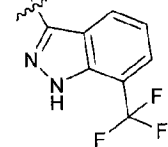
[0695]

实施例 编号	R ₁	LCMS RT (分钟)	LCMS 离子 [M+H] ⁺	¹ H NMR
187		0.58	293.06	¹ H NMR(500MHz, DMSO-d ₆)δ ppm 3.73-3.87(m, 1H), 3.47-3.58(m, 1H), 2.98(s, 2H), 2.71-2.85(m, 2H), 2.65(t, J=7.78Hz, 2H), 2.18(s, 3H), 2.11(s, 3H), 2.00(宽单峰, 1H), 1.80-1.96(m, 1H), 1.57(dd, J=8.24, 2.75Hz, 3H)
188		0.86	325.20	¹ H NMR(500MHz, DMSO-d ₆)δ ppm 8.07(d, J=7.32Hz, 2H), 7.42(d, J=7.63Hz, 3H), 3.87(s, 1H), 3.55-3.70(m, 1H), 3.02(s, 2H), 2.72-2.88(m, 2H), 2.68(s, 2H), 1.98-2.10(m, 1H), 1.81-1.97(m, 1H), 1.40-1.68(m, 3H)
189		1.04	355.24	¹ H NMR(500MHz, DMSO-d ₆)δ ppm 7.36-7.47(m, 3H), 7.24-7.34(m, 2H), 3.84(d, J=10.07Hz, 1H), 3.58(d, J=9.77Hz, 1H), 3.01(s, 2H), 2.71-2.87(m, 2H), 2.66(t, J=7.63Hz, 2H), 2.32(s, 3H), 2.04(宽单峰, 1H), 1.83-1.98(m, 1H), 1.43-1.64(m, 3H)
190		0.26	262.11	¹ H NMR(500MHz, DMSO-d ₆)δ ppm 7.43(宽单峰, 1H), 5.56-5.76(m, 1H), 3.58-3.83(m, 4H), 3.37-3.52(m, 1H), 2.94(s, 2H), 2.68-2.88(m, 2H), 2.60-2.68(m, 2H), 1.94(宽单峰, 2H), 1.37-1.65(m, 3H)
191		1.65	350.30	¹ H NMR(400MHz, MeOD)δ ppm 8.43(1H, s), 7.58(2H, dd, J=7.55, 1.76Hz), 7.39-7.52(3H, m), 3.96(1H, d, J=10.07Hz), 3.66(1H, d, J=9.82Hz), 3.25(1H, d, J=16.12Hz), 3.05-3.14(1H, m), 2.88-2.98(2H, m), 2.68-2.87(2H, m), 2.24(3H, s), 2.03-2.17(2H, m), 1.45-1.84(3H, m)
192		1.02	337.28	¹ H NMR(400MHz, MeOD)δ ppm 8.64(2H, d, J=5.29Hz), 8.40(1H, d, J=7.81Hz), 7.86-7.97(1H, m), 7.80(1H, d, J=5.04Hz), 7.47(1H, dd, J=6.55, 5.04Hz), 4.03(1H, d, J=10.07Hz), 3.74(1H, d, J=10.07Hz), 3.29(1H, d, J=1.51Hz), 3.12-3.22(1H, m), 2.99(2H, t, J=7.68Hz), 2.78-2.92(2H, m), 2.03-2.26(2H, m), 1.45-1.88(3H, m)
193		NA	NA	¹ H NMR(400MHz, MeOD)δ ppm 8.69(1H, s), 7.61-7.78(2H, m), 7.34-7.56(3H, m), 3.99(1H, d, J=10.07Hz), 3.68(1H, d, J=10.32Hz), 3.15-3.25(1H, m), 3.02-3.11(1H, m), 2.92(2H, t, J=7.55Hz), 2.69-2.86(2H, m), 2.01-2.20(2H, m), 1.47-1.81(3H, m)

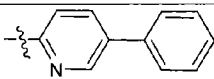
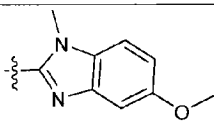
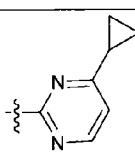
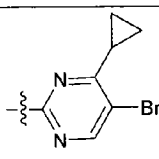
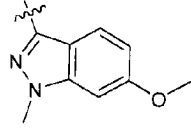
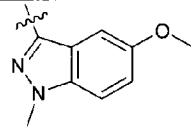
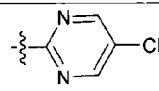
[0696]

实施例 编号	R ₁	LCMS RT (分钟)	LCMS 离子 [M+H] ⁺	¹ H NMR
194		NA	NA	¹ H NMR(400MHz, MeOD)δ ppm 9.24(1H, d, J=1.51Hz), 8.60-8.68(2H, m), 8.53(1H, dt, J=7.99, 1.92Hz), 7.40-7.64(2H, m), 4.05(1H, d, J=10.32Hz), 3.76(1H, d, J=10.07Hz), 3.33-3.40(1H, m), 3.17-3.26(1H, m), 2.82-3.09(4H, m), 2.09-2.31(2H, m), 1.55-1.91(3H, m)
195		1.41	403.36	¹ H NMR(400MHz, MeOD)δ ppm 8.65(1H, s), 8.40(1H, s), 8.17(1H, s), 7.25-7.47(5H, m), 4.04(1H, d, J=10.32Hz), 3.73(1H, d, J=10.32Hz), 3.17-3.27(1H, m), 3.04-3.13(1H, m), 2.63-3.00(4H, m), 2.00-2.22(2H, m), 1.48-1.87(3H, m)
196		1.69	364.36	¹ H NMR(400MHz, MeOD)δ ppm 8.33(1H, s), 8.16(1H, dd, J=7.81, 1.51Hz), 7.30-7.44(1H, m), 7.08(1H, t, J=7.55Hz), 6.95(1H, d, J=8.31Hz), 5.16(2H, s), 4.02(1H, d, J=9.82Hz), 3.71(1H, d, J=10.07Hz), 3.18-3.26(1H, m), 3.04-3.13(1H, m), 2.93(2H, t, J=7.68Hz), 2.71-2.86(2H, m), 2.01-2.23(2H, m), 1.50-1.83(3H, m)
197		0.53	277.13	¹ H NMR(500MHz, DMSO-D ₆)δ ppm 8.76(s, 1H), 8.15(d, J=2.44Hz, 1H), 7.55(s, 1H), 6.83(s, 1H), 3.79(s, 1H), 3.54(d, J=10.07Hz, 1H), 2.92-3.00(m, 3H), 2.70-2.80(m, 3H), 2.66(t, J=7.78Hz, 3H), 1.97(s, 1H), 1.88(s, 1H), 1.53-1.61(m, 3H), 1.41-1.49(m, 1H)
198		0.77	337.07	¹ H NMR(500MHz, DMSO-d ₆)δ ppm 8.26(宽单峰, 1H), 7.76(宽单峰, 1H), 6.75(宽单峰, 1H), 3.81(宽单 峰, 1H), 3.56(d, J=9.46Hz, 1H), 2.85-3.10(m, 2H), 2.56-2.85(m, 4H), 1.97(宽单峰, 2H), 1.36-1.67(m, 3H)
199		0.16	289.19	¹ H NMR(500MHz, MeOD)δ ppm 7.90(d, J=6.10Hz, 1H), 6.74-7.00(m, 2H), 3.93-4.09(m, 1H), 3.88(s, 3H), 3.61-3.71(m, 1H), 3.14-3.25(m, 1H), 3.06(d, J=1.83Hz, 1H), 2.69-2.99(m, 3H), 2.07(宽单峰, 2H), 1.74(d, J=8.24Hz, 3H), 1.18(d, J=6.41Hz, 1H)

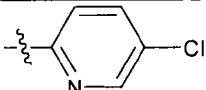
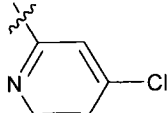
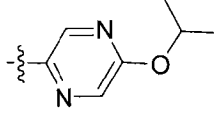
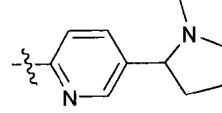
[0697]

实施例 编号	R ₁	LCMS RT (分钟)	LCMS 离子 [M+H] ⁺	¹ H NMR
200		0.82	332.97	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆)δ ppm 7.71(dd, J=8.78, 2.76Hz, 1H), 7.59(dd, J=8.91, 4.89Hz, 1H), 7.17(td, J=9.03, 2.76Hz, 1H), 3.89(d, J=10.04Hz, 1H), 3.64(d, J=10.04Hz, 1H), 2.97-3.13(m, 2H), 2.75-2.88(m, 2H), 2.67(t, J=7.65Hz, 2H), 2.02-2.12(m, 1H), 1.81-1.98(m, 1H), 1.36-1.69(m, 3H)
201		1.16	314.35	¹ H NMR(400MHz, MeOD)δ ppm 8.20(1H, s), 3.96(1H, d, J=10.07Hz), 3.65(1H, d, J=9.82Hz), 3.20(1H, d), 3.06(1H, d), 2.91(2H, t, J=7.43Hz), 2.71-2.84(4H, m), 2.66(2H, t, J=6.04Hz), 1.98-2.21(2H, m), 1.43-1.94(7H, m)
202		0.69	300.29	¹ H NMR(400MHz, MeOD)δ ppm 8.30(1H, s), 3.97(1H, d, J=9.82Hz), 3.66(1H, d, J=10.07Hz), 3.21(1H, d), 3.06(1H, d), 2.74-2.97(8H, m), 2.11(4H, dq, J=7.68, 7.51Hz), 1.39-1.85(3H, m)
203		1.19	322.25	¹ H NMR(400MHz, MeOD)δ ppm 4.00(1H, d, J=10.07Hz), 3.69(1H, d, J=10.07Hz), 3.22(1H, d, J=14.60Hz), 3.03-3.14(1H, m), 2.69-2.97(4H, m), 2.46(3H, s), 2.26(3H, s), 2.03-2.17(2H, m), 1.51-1.84(3H, m)
204		0.67	328.28	¹ H NMR(400MHz, MeOD)δ ppm 8.92(1H, s), 4.05(1H, d, J=10.32Hz), 3.75(1H, d, J=10.32Hz), 3.24(1H, d, J=1.26Hz), 3.06-3.17(1H, m), 2.75-3.03(6H, m), 2.56-2.68(2H, m), 2.13(4H, ddd, J=12.72, 6.30, 6.17Hz), 1.54-1.84(3H, m)
205		0.15	284.10	¹ H NMR(500MHz, DMSO-D6)δ ppm 9.01(s, 1H), 8.40(d, J=4.88Hz, 1H), 7.21(s, 1H), 7.16(s, 1H), 3.84(s, 1H), 3.59(d, J=10.07Hz, 1H), 2.94-3.02(m, 3H), 2.70-2.79(m, 3H), 2.62-2.68(m, 3H), 1.99(s, 1H), 1.87(s, 1H), 1.57(d, J=3.05Hz, 2H), 1.56(s, 1H), 1.41-1.49(m, 1H)
206		0.78	366.10	¹ H NMR(500MHz, DMSO-D6)δ ppm 12.63(s, 1H), 7.95(d, J=7.63Hz, 2H), 7.68(d, J=6.71Hz, 1H), 7.16(t, J=7.32Hz, 1H), 3.84(s, 1H), 3.60(s, 1H), 3.03(s, 2H), 2.80(s, 2H), 2.64-2.72(m, 2H), 2.05(s, 1H), 1.92(s, 1H), 1.60(d, J=8.24Hz, 2H), 1.48(s, 1H)

[0698]

实施例 编号	R ₁	LCMS RT (分钟)	LCMS 离子 [M+H] ⁺	¹ H NMR
207		0.77	335.17	¹ H NMR(500MHz, DMSO-D ₆) δ ppm 9.05(s, 1H), 8.52(d, J=2.44Hz, 1H), 7.91(s, 1H), 7.66(d, J=7.63Hz, 2H), 7.47(t, J=7.63Hz, 2H), 7.36(t, J=7.32Hz, 1H), 6.87(s, 1H), 3.84(s, 1H), 3.59(d, J=10.07Hz, 1H), 2.99(s, 2H), 2.72-2.81(m, 2H), 2.63-2.71(m, 3H), 1.99(s, 1H), 1.90(s, 1H), 1.59(s, 2H), 1.42-1.50(m, 1H)
208		0.63	342.25	¹ H NMR(500MHz, DMSO-D ₆) δ ppm 9.30(s, 1H), 7.19(d, J=8.55Hz, 1H), 6.94(d, J=2.44Hz, 1H), 6.69(dd, J=8.55, 2.14Hz, 1H), 3.92(d, J=10.07Hz, 1H), 3.75(s, 3H), 3.66(d, J=9.77Hz, 1H), 3.54(s, 3H), 2.99-3.07(m, 2H), 2.79(t, J=7.78Hz, 2H), 2.68(t, J=7.78Hz, 2H), 2.02-2.07(m, 1H), 1.89(dd, J=6.41, 3.36Hz, 1H), 1.56-1.64(m, 2H), 1.44-1.52(m, 1H)
209		0.96	300.34	¹ H NMR(400MHz, MeOD)d ppm 8.27(1H, d, J=5.04Hz), 6.78(1H, d, J=5.29Hz), 3.98(1H, d, J=10.07Hz), 3.66(1H, d, J=10.07Hz), 3.21(1H, d), 3.06(1H, d), 2.64-2.99(4H, m), 2.02-2.17(2H, m), 1.92-2.05(1H, m), 1.54-1.82(3H, m), 0.92-1.11(4H, m)
210		1.64	378.23	¹ H NMR(400MHz, MeOD)d ppm 8.42(1H, s), 3.97(1H, d, J=10.07Hz), 3.66(1H, d, J=10.07Hz), 3.20(1H, d), 3.06(1H, d), 2.63-2.97(4H, m), 2.35-2.50(1H, m), 1.99-2.16(2H, m), 1.50-1.83(3H, m), 0.98-1.24(4H, m)
211		0.64	342.18	¹ H NMR(500MHz, DMSO-D ₆) δ ppm 7.98(s, 1H), 7.46(t, J=7.93Hz, 1H), 6.91(d, J=5.49Hz, 1H), 6.59-6.65(m, 1H), 3.82-3.88(m, 6H), 3.82(s, 2H), 3.55(s, 1H), 3.00(s, 2H), 2.78(s, 2H), 2.67(d, J=6.71Hz, 2H), 2.01(s, 1H), 1.91(s, 1H), 1.59(s, 2H), 1.46(s, 1H)
212		0.63	342.25	¹ H NMR(500MHz, DMSO-D ₆) δ ppm 7.94(s, 1H), 7.37(d, J=9.16Hz, 1H), 7.02(d, J=9.46Hz, 1H), 6.99(d, J=1.83Hz, 1H), 3.87(s, 3H), 3.82(d, J=9.46Hz, 1H), 3.78(s, 3H), 3.56(d, J=9.16Hz, 1H), 3.00(s, 2H), 2.78(s, 2H), 2.63-2.70(m, 2H), 2.01(s, 1H), 1.91(s, 1H), 1.58(s, 2H), 1.46(s, 1H)
213		0.35	294.25	¹ H NMR(400MHz, MeOD)d ppm 8.51(2H, s), 4.00(1H, d, J=10.32Hz), 3.69(1H, d, J=10.32Hz), 3.22(1H, d), 3.08(1H, d), 2.70-2.98(4H, m), 2.01-2.21(2H, m), 1.50-1.84(3H, m)

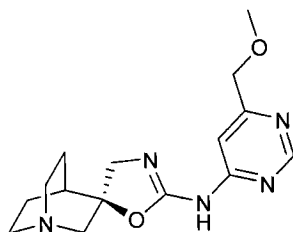
[0699]

实施例 编号	R ₁	LCMS RT (分钟)	LCMS 离子 [M+H] ⁺	¹ H NMR
214		0.36	293.14	¹ H NMR(500MHz, DMSO-D ₆)δ ppm 8.80(s, 1H), 8.19(s, 1H), 7.66(s, 1H), 6.80(s, 1H), 3.81(s, 1H), 3.56(d, J=10.07Hz, 1H), 2.92-3.01(m, 2H), 2.70-2.79(m, 2H), 2.62-2.68(m, 2H), 1.97(s, 1H), 1.87(s, 1H), 1.57(d, J=7.32Hz, 2H), 1.40-1.49(m, 1H)
215		0.35	293.14	¹ H NMR(500MHz, DMSO-D ₆)δ ppm 9.01(s, 1H), 8.17(d, J=5.49Hz, 2H), 6.97(s, 2H), 6.83(s, 1H), 3.83(s, 2H), 3.57(d, J=10.38Hz, 2H), 2.93-3.01(m, 3H), 2.74-2.82(m, 3H), 2.73(s, 1H), 2.66(t, J=7.63Hz, 3H), 1.98(s, 2H), 1.87(s, 2H), 1.53-1.62(m, 3H), 1.41-1.49(m, 2H)
216		0.82	318.30	¹ H NMR(400MHz, CDCl ₃)δ ppm 8.56(1H, 宽单峰), 7.94(1H, d, J=1.26Hz), 7.72(1H, d, J=1.26Hz), 5.14(1H, spt, J=6.13Hz), 3.85(1H, d, J=9.06Hz), 3.52(1H, d, J=9.06Hz), 3.30(1H, dd, J=14.86, 1.51Hz), 2.67-3.03(5H, m), 2.11-2.26(1H, m, J=13.17, 9.84, 3.65, 3.42, 3.42Hz), 2.07(1H, 宽单峰), 1.62-1.75(1H, m), 1.41-1.59(2H, m), 1.30(6H, d, J=6.30Hz)
217		0.18	342.19	¹ H NMR(400MHz, DMSO-D ₆)δ ppm 8.09(s, 1H), 7.53(s, 1H), 3.80(s, 1H), 3.54(d, J=10.32Hz, 1H), 3.07-3.18(m, 1H), 2.91-3.01(m, 3H), 2.75(d, J=8.31Hz, 2H), 2.60-2.71(m, 2H), 2.19(q, J=8.90Hz, 1H), 2.01-2.12(m, 4H), 1.94(s, 1H), 1.83(d, J=15.11Hz, 2H), 1.56(s, 3H), 1.43(s, 1H)

[0700] 实施例 218

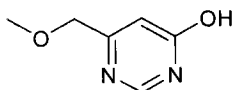
[0701] (R)-N-(6-(甲氧基甲基)嘧啶-4-基)-4H-1'-氮杂螺[噁唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺

[0702]



[0703] 步骤 A :6-(甲氧基甲基)嘧啶-4-醇

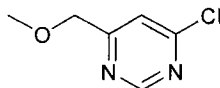
[0704]



[0705] 向 4-甲氧基-3-氧代丁酸甲酯 (3.54mL, 26.5mmol) 在甲醇 (30mL) 中的溶液中加入乙酸甲脒 (3.07g, 29.2mmol) 及甲醇钠 (13mL, 58.4mmol)。然后加热混合物至回流且保持 18 小时且冷却至环境温度, 然后浓缩。将残留物吸收在水中且用 1N HCl 调节 pH 值至 7。用氯仿萃取水性混合物。将合并的有机层经硫酸镁干燥, 滤过且浓缩以得到 6-(甲氧基甲基)嘧啶-4-醇 (1.38g, 9.85mmol, 收率 37.1%)。MS(LC/MS) R. T. = 0.19; $[M+H]^+ = 141.20$ 。

[0706] 步骤 B: 4-氯-6-(甲氧基甲基)嘧啶

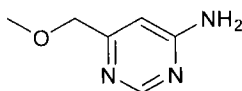
[0707]



[0708] 将 6-(甲氧基甲基)嘧啶-4-醇 (1.38g, 9.85mmol) 吸收在二氯甲烷 (14mL) 中且在环境温度加入磷酰氯 (9mL, 97mmol)。在环境温度搅拌混合物 18h 且浓缩。将残留物吸收在冰水中且用 1N 氢氧化钠调节 pH 值至 7。用氯仿萃取混合物且经硫酸钠干燥, 滤过且在真空中浓缩。经柱色谱法 (5-10% 乙酸乙酯 / 氯仿) 纯化残留物以得到浅黄色油状的 4-氯-6-(甲氧基甲基)嘧啶 (1.2g, 7.57mmol, 收率 77%), 其在静置时固化。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 8.88 (1H, d, $J = 1.01\text{Hz}$), 7.52 (1H, d, $J = 1.01\text{Hz}$), 4.53 (2H, s), 3.50 (3H, s)。MS(LC/MS) R. T. = 0.98; $[M+H]^+ = 159.10$ 。

[0709] 步骤 C: 6-(甲氧基甲基)嘧啶-4-胺

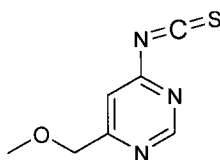
[0710]



[0711] 将 4-氯-6-(甲氧基甲基)嘧啶 (1.2g, 7.57mmol) 与氢氧化铵 (20mL) 的混合物在密封管中加热 3 小时。冷却混合物至环境温度且浓缩。用乙醚研磨残留物以得到浅黄色固体状的 6-(甲氧基甲基)嘧啶-4-胺 (0.50g, 3.59mmol, 收率 48%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 8.47 (1H, s), 6.55 (1H, s), 5.12 (2H, 宽单峰), 4.38 (2H, s), 3.45 (3H, s)。MS(LC/MS) R. T. = 0.42; $[M+H]^+ = 140.20$ 。

[0712] 步骤 D: 4-异硫氰基-6-(甲氧基甲基)嘧啶

[0713]

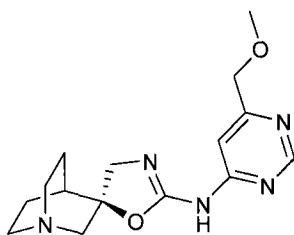


[0714] 在环境温度向 1,1'-硫羰基二[吡啶-2(1H)-酮] (0.84g, 3.59mmol) 在二氯甲烷中的亮橙色溶液中加入 6-(甲氧基甲基)嘧啶-4-胺 (0.5g, 3.59mmol)。在环境温度搅拌橙色溶液 18 小时。经柱色谱法 (0-40% 乙酸乙酯 / 己烷) 纯化溶液以得到黄色固体状的 4-异硫氰基-6-(甲氧基甲基)嘧啶 (0.32g, 1.77mmol, 收率 49%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 8.91 (1H, d, $J = 1.26\text{Hz}$), 7.19 (1H, d, $J = 1.01\text{Hz}$), 4.52 (2H, s), 3.49 (3H, s)。MS(LC/MS) R. T. = 1.39; $[M+H]^+ = 182.10$ 。

[0715] 步骤 E: (R)-N-(6-(甲氧基甲基)嘧啶-4-基)-4H-1'-氮杂螺[噁唑-5,3'-二

环 [2.2.2] 辛烷]-2-胺

[0716]

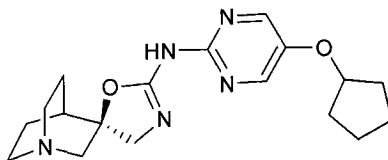


[0717] 向 (S)-3-(氨基甲基)奎宁环-3-醇二盐酸盐 (0.39g, 1.71mmol) 在二甲基甲酰胺中的溶液中加入碳酸铯 (1.39g, 4.28mmol) 及 4-异硫氰基-6-(甲氧基甲基)嘧啶 (0.31g, 1.71mmol)。在环境温度搅拌混悬液 15 分钟。向反应混合物中加入 N,N'-二异丙基碳二亚胺 (0.80mL, 5.13mmol) 且将混合物搅拌过夜, 然后浓缩。经柱色谱法 (5-25% (9:1 甲醇/氢氧化铵)/乙酸乙酯) 纯化残留物以得到黄色固体状的 (R)-N-(6-(甲氧基甲基)嘧啶-4-基)-4H-1'-氮杂螺[咪唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺 (0.18g, 0.58mmol, 收率 34%)。¹H NMR (400MHz, MeOD-d₄) δ ppm 8.65 (1H, d, J = 1.01Hz), 6.92 (1H, 宽单峰), 4.40 (3H, s), 4.03 (1H, d, J = 10.32Hz), 3.72 (1H, d, J = 10.32Hz), 3.44 (2H, s), 3.18-3.26 (1H, m), 3.06-3.13 (1H, m), 2.69-2.96 (4H, m), 1.94-2.19 (2H, m), 1.45-1.86 (3H, m)。MS (LC/MS) R. T. = 0.76; [M+H]⁺ = 304.30。

[0718] 实施例 219

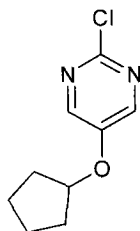
[0719] (R)-N-(5-(环戊基氧基)嘧啶-2-基)-4H-1'-氮杂螺[咪唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺

[0720]



[0721] 步骤 A: 2-氯-5-(环戊基氧基)嘧啶

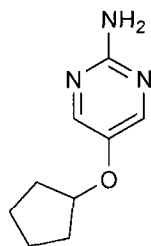
[0722]



[0723] 在环境温度将 2-氯嘧啶-5-醇 (1g, 7.66mmol)、氯环戊烷 (2.39mL, 22.98mmol) 及碳酸钾 (3.18g, 22.98mmol) 在 N,N'-二甲基甲酰胺中的混合物在 65°C 加热 16 小时。加入水且用乙酸乙酯萃取混合物。用水及盐水洗涤有机层, 经硫酸钠干燥且在真空中浓缩。经柱色谱法 (0-25% 乙酸乙酯/己烷) 纯化残留物以得到白色固体状的 2-氯-5-(环戊基氧基)嘧啶 (831mg, 4.18mmol, 收率 54.6%)。MS (LC/MS) R. T. = 2.32; [M+H]⁺ = 199.23。

[0724] 步骤 B: 5-(环戊基氧基)嘧啶-2-胺

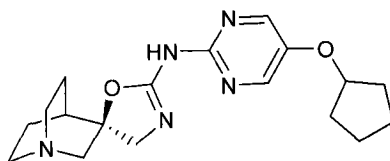
[0725]



[0726] 通过按照实施例 218 步骤 C 的一般操作由 2-氯-5-(环戊基氧基)嘧啶制备 5-(环戊基氧基)嘧啶-2-胺。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.99(2H, s), 6.18(2H, s), 4.54-4.75(1H, m), 1.30-1.91(8H, m)。MS(LC/MS) R. T. = 1.47; [M+H]⁺ = 180.24。

[0727] 步骤 C:(R)-N-(5-(环戊基氧基)嘧啶-2-基)-4H-1'-氮杂螺[噁唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺

[0728]

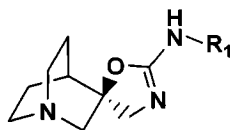


[0729] 通过按照实施例 23 步骤 A-B 的一般操作由 5-(环戊基氧基)嘧啶-2-胺制备 (R)-N-(5-(环戊基氧基)嘧啶-2-基)-4H-1'-氮杂螺[噁唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺。¹H NMR(400MHz, MeOD-d₄) δ ppm 8.24(2H, s), 4.76-4.86(1H, m), 3.98(1H, d, J = 10.07Hz), 3.69(1H, d, J = 10.07Hz), 3.33(1H, d), 3.20(1H, d), 2.77-3.08(4H, m), 2.04-2.26(2H, m), 1.49-2.03(11H, m)。MS(LC/MS) R. T. = 1.56; [M+H]⁺ = 344.32。

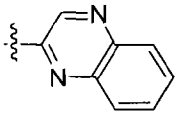
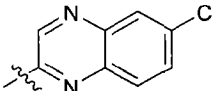
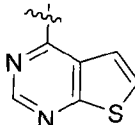
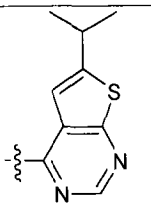
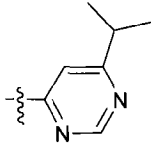
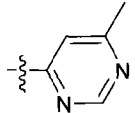
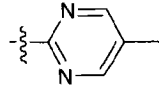
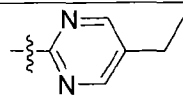
[0730] 根据实施例 218 的方法使用如实施例 218 步骤 C 中的适当可商购的氯化物合成表 5 中的化合物。

[0731] 表 4

[0732]



[0733]

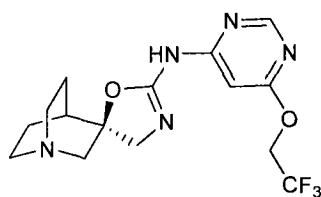
实施例 编号	R ₁	LCMS RT (分钟)	LCMS 离子 [M+H] ⁺	¹ H NMR
220		0.99	310.30	¹ H NMR(400MHz, CDCl ₃)δ ppm 9.82(1H, 宽单峰), 8.62(1H, s), 7.95(1H, dd, J=8.18, 1.13Hz), 7.72(1H, dd, J=8.18, 1.13Hz), 7.58-7.64(1H, m, J=7.62, 7.62, 7.05, 1.39Hz), 7.51(1H, ddd, J=7.68, 7.05, 1.26Hz), 4.05(1H, d, J=9.32Hz), 3.70(1H, d, J=9.57Hz), 3.39(1H, dd, J=14.86, 1.51Hz), 2.72-3.06(5H, m), 2.12-2.26(2H, m), 1.69-1.80(1H, m), 1.45-1.64(2H, m). M.P. 212-5 °C.
221		1.32	180.09	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆)δ ppm 8.31(1H, s), 7.80(1H, d, J=2.52Hz), 7.55(1H, dd, J=8.81, 2.52Hz), 7.50(1H, d, J=9.06Hz), 7.13(2H, s)
222		0.90	316.30	¹ H NMR(400MHz, MeOD-d ₄)δ ppm 8.60(s, 1H), 7.60(d, J=6.04Hz, 1H), 7.52(s, 1H), 4.04-4.17(m, 1H), 3.73-3.87(m, 1H), 3.23-3.26(m, 1H), 3.07-3.19(m, 1H), 2.88-3.01(m, 2H), 2.75-2.88(m, 2H), 2.08-2.27(m, 2H), 1.56-1.86(m, 3H)
223		2.28	358.20	¹ H NMR(400MHz, MeOD-d ₄)δ ppm 8.52(1H, s), 7.30(1H, d, J=1.01Hz), 4.03-4.09(1H, m), 3.76(1H, d, J=10.07Hz), 3.16-3.27(2H, m), 3.06-3.14(1H, m), 2.68-3.01(4H, m), 2.01-2.23(2H, m), 1.54-1.82(3H, m), 1.37(6H, d, J=6.80Hz)
224		0.86	302.24	¹ H NMR(400MHz, MeOD-d ₄)δ ppm 8.63(1H, s), 6.73(1H, 宽单峰), 4.02(1H, d, J=10.32Hz), 3.72(1H, d, J=10.32Hz), 3.17-3.25(1H, m), 3.01-3.13(1H, m), 2.68-2.97(5H, m), 1.98-2.16(2H, m), 1.51-1.82(3H, m), 1.24(6H, d, J=7.05Hz)
225		0.25	274.19	¹ H NMR(400MHz, MeOD-d ₄)δ ppm 8.60(1H, s), 6.71(1H, 宽单峰), 4.02(1H, d, J=10.32Hz), 3.71(1H, d, J=10.32Hz), 3.17-3.24(1H, m), 3.04-3.13(1H, m), 2.65-3.02(4H, m), 2.37(3H, s), 1.99-2.20(2H, m), 1.32-1.88(3H, m)
226		0.37	274.26	¹ H NMR(400MHz, MeOD-d ₄)δ ppm 8.38(2H, s), 3.97(1H, d, J=10.07Hz), 3.66(1H, d, J=10.07Hz), 3.16-3.25(1H, m), 3.02-3.13(1H, m), 2.92(2H, t, J=7.55Hz), 2.73-2.86(2H, m), 2.21(3H, s), 2.03-2.16(2H, m), 1.45-1.86(3H, m)
227		0.96	288.31	¹ H NMR(400MHz, MeOD-d ₄) δ ppm 8.41(2H, s), 3.98(1H, d, J=10.07Hz), 3.67(1H, d, J=10.07Hz), 3.17-3.25(1H, m), 3.02-3.13(1H, m), 2.92(2H, t, J=7.43Hz), 2.72-2.87(2H, m), 2.57(2H, q, J=7.55Hz), 2.01-2.23(2H, m), 1.48-1.84(3H, m), 1.22(3H, t, J=7.68Hz)

[0734] 实施例 228

[0735] (R)-N-(6-(2,2,2-三氟乙氧基)咪唑-4-基)-4H-1'-氮杂螺[噁唑-5,3'-二

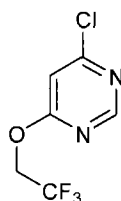
环[2.2.2]辛烷]-2-胺

[0736]



[0737] 步骤A:4-氯-6-(2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶

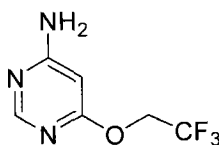
[0738]



[0739] 在0℃向氢化钠(1.31g,32.60mmol)在四氢呋喃(48mL)中的混悬液中逐滴加入2,2,2-三氟乙醇(2.61g,26.10mmol)在四氢呋喃(12mL)中的溶液。在0℃搅拌混合物30分钟,且在0℃加入4,6-二氯嘧啶(3.6g,24.16mmol)在四氢呋喃(12mL)中的溶液。在环境温度搅拌反应混合物3小时且倾入饱和氯化铵水溶液中且用乙酸乙酯萃取。用水洗涤乙酸乙酯萃取物,经硫酸镁干燥且在真空中浓缩。经柱色谱法(10-40%乙酸乙酯/己烷)纯化橙色残留物以得到浅黄色油状的4-氯-6-(2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶(2.0g,2.41mmol,收率38.9%)。MS(LC/MS)R.T. = 2.78;[M+H]⁺ = 213.12。

[0740] 步骤B:6-(2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-4-胺

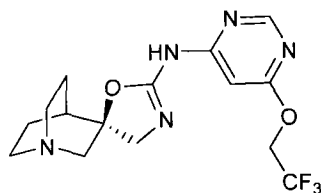
[0741]



[0742] 通过按照实施例218步骤C的一般操作由4-氯-6-(2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶制备6-(2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-4-胺。MS(LC/MS)R.T. = 1.16;[M+H]⁺ = 194.07。

[0743] 步骤C:(R)-N-(6-(2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-4-基)-4H-1'-氮杂螺[噻唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺

[0744]

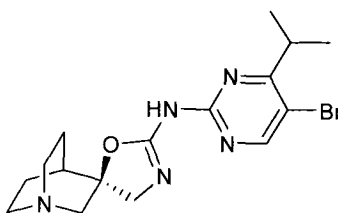


[0745] 通过按照实施例23步骤A-B的一般操作由6-(2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-4-胺制备(R)-N-(6-(2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-4-基)-4H-1'-氮杂螺[噻唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺。¹H NMR(400MHz,CDC1₃) δ ppm 9.30(1H,宽单峰),8.39(1H,s),6.38(1H,宽单峰),4.59-4.84(2H,m),3.94(1H,d,J = 9.32Hz),3.59(1H,d,J = 9.57Hz),3.33(1H,d,J = 16.62Hz),2.61-3.01(5H,m),1.97-2.25(2H,m),1.37-1.81(3H,m)。MS(LC/MS)R.T. = 1.42;[M+H]⁺ = 358.33。

[0746] 实施例 229

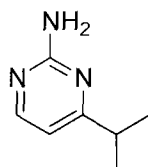
[0747] (R)-N-(5-溴-4-异丙基嘧啶-2-基)-4H-1'-氮杂螺[噁唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺

[0748]



[0749] 步骤 A:4-异丙基嘧啶-2-胺

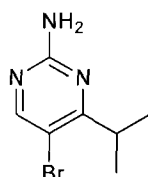
[0750]



[0751] 通过按照实施例 218 步骤 C 的一般操作由 2-氯-4-异丙基嘧啶制备 4-异丙基嘧啶-2-胺。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.10(1H, d, J = 5.04Hz), 6.45(3H, d, J = 5.04Hz), 2.59-2.80(1H, m), 1.15(6H, d, J = 7.05Hz)。MS(LC/MS) R. T. = 0.76; [M+H]⁺ = 138.12。

[0752] 步骤 B:5-溴-4-异丙基嘧啶-2-胺

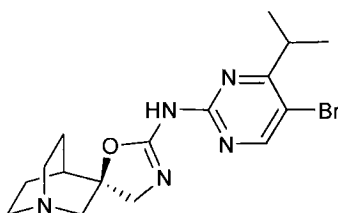
[0753]



[0754] 向 4-异丙基嘧啶-2-胺 (0.39g, 2.81mmol) 在氯仿中的溶液中加入 N-溴琥珀酰亚胺 (0.5g, 2.8mmol)。在环境温度搅拌所得黄色溶液 1 小时且在真空中浓缩。经柱色谱法 (3-10% (9:1 甲醇:氢氧化铵)/氯仿) 纯化残留物以得到浅黄色固体状的 5-溴-4-异丙基嘧啶-2-胺 (0.69g, 3.18mmol, 113%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.21(1H, s), 6.75(2H, s), 3.10-3.23(1H, m), 1.14(6H, d, J = 6.80Hz)。MS(LC/MS) R. T. = 2.58; [M]⁺ = 216.09。

[0755] 步骤 C:(R)-N-(5-溴-4-异丙基嘧啶-2-基)-4H-1'-氮杂螺[噁唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺

[0756]



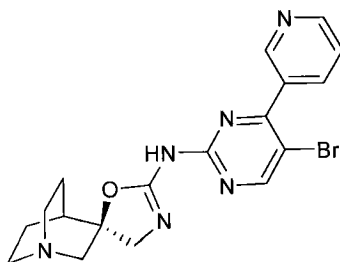
[0757] 通过按照实施例 23 步骤 A-B 的一般操作由 5-溴-4-异丙基嘧啶-2-胺制备 (R)-N-(5-溴-4-异丙基嘧啶-2-基)-4H-1'-氮杂螺[噁唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺

烷]-2-胺。 ^1H NMR(400MHz, MeOD- d_4) δ ppm 8.49(1H, s), 4.02(1H, d, $J = 10.07\text{Hz}$), 3.72(1H, d, $J = 10.07\text{Hz}$), 3.34-3.44(1H, m), 3.23(1H, s), 3.06-3.15(1H, m), 2.95(2H, t, $J = 7.55\text{Hz}$), 2.75-2.89(2H, m), 2.00-2.21(2H, m), 1.52-1.83(3H, m), 1.24(6H, d, $J = 6.80\text{Hz}$)。MS(LC/MS) R. T. = 1.84; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 382.24$ 。

[0758] 实施例 230

[0759] (R)-N-(5-溴-4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-基)-4H-1'-氮杂螺[噁唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺

[0760]

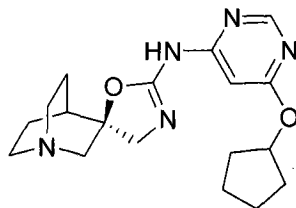


[0761] 通过按照实施例 229 步骤 B-C 的一般操作由 4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-胺制备 (R)-N-(5-溴-4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-基)-4H-1'-氮杂螺[噁唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺。 ^1H NMR(400MHz, MeOD- d_4) δ ppm 8.92(1H, d, $J = 1.51\text{Hz}$), 8.73(1H, s), 8.64(1H, dd, $J = 4.91, 1.64\text{Hz}$), 8.23(1H, dt, $J = 8.06, 1.89\text{Hz}$), 7.56(1H, dd, $J = 7.93, 4.91\text{Hz}$), 4.00(1H, d, $J = 10.07\text{Hz}$), 3.69(1H, d, $J = 10.07\text{Hz}$), 3.22(1H, d), 3.07(1H, d), 2.60-2.99(4H, m), 2.00-2.21(2H, m), 1.50-1.83(3H, m)。MS(LC/MS) R. T. = 0.76; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 416.30$ 。

[0762] 实施例 231

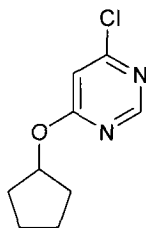
[0763] (R)-N-(6-(环戊基氧基)嘧啶-4-基)-4H-1'-氮杂螺[噁唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺

[0764]



[0765] 步骤 A: 4-氯-6-(环戊基氧基)嘧啶

[0766]

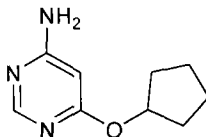


[0767] 在 0°C 向氢化钠 (1.31g, 32.6mmol) 在四氢呋喃 (48mL) 中的混悬液中逐滴加入环戊醇 (2.25g, 26.1mmol) 在四氢呋喃 (12mL) 中的溶液。在 0°C 搅拌混合物 30 分钟, 且在 0°C 加入 4,6-二氯嘧啶 (3.6g, 24.16mmol) 在四氢呋喃 (12mL) 中的溶液。在环境温度搅拌反

应混合物 3 小时且倾入饱和氯化铵水溶液中且用乙酸乙酯萃取。用水洗涤有机层,经硫酸镁干燥且在真空中浓缩。经柱色谱法(10-40%乙酸乙酯/己烷)纯化橙色残留物。得到浅黄色油状的 4-氯-6-(环戊基氧基)嘧啶。该物质直接在下一步中使用。

[0768] 步骤 B:6-(环戊基氧基)嘧啶-4-胺

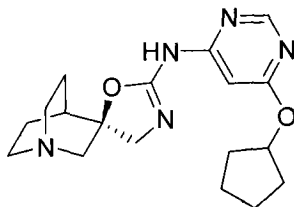
[0769]



[0770] 通过按照实施例 218 步骤 C 的一般操作由 4-氯-6-(环戊基氧基)嘧啶制备 6-(环戊基氧基)嘧啶-4-胺。MS(LC/MS)R. T. = 1.64; $[M+H]^+ = 180.22$ 。

[0771] 步骤 C:(R)-N-(6-(环戊基氧基)嘧啶-4-基)-4H-1'-氮杂螺[噁唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺

[0772]

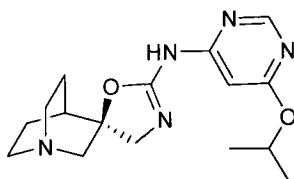


[0773] 通过按照实施例 23 步骤 A-B 的一般操作由 6-(环戊基氧基)嘧啶-4-胺制备 (R)-N-(6-(环戊基氧基)嘧啶-4-基)-4H-1'-氮杂螺[噁唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺。 ^1H NMR(400MHz, MeOD- d_4) δ ppm 8.37(1H, s), 6.16(1H, 宽单峰), 5.27(1H, 宽单峰), 3.98(1H, d, $J = 10.32\text{Hz}$), 3.67(1H, d, $J = 10.32\text{Hz}$), 3.15-3.24(1H, m), 3.02-3.12(1H, m), 2.71-2.97(4H, m), 2.01-2.14(2H, m), 1.87-2.00(3H, m), 1.49-1.84(8H, m)。MS(LC/MS)R. T. = 1.96; $[M+H]^+ = 344.34$ 。

[0774] 实施例 232

[0775] (R)-N-(6-异丙氧基嘧啶-4-基)-4H-1'-氮杂螺[噁唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺

[0776]



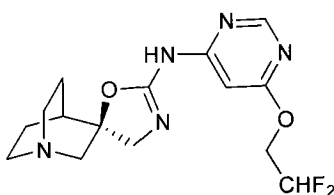
[0777] 通过按照实施例 231 步骤 A-C 的一般操作由 4,6-二氯嘧啶制备 (R)-N-(6-异丙氧基嘧啶-4-基)-4H-1'-氮杂螺[噁唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺。 ^1H NMR(400MHz, MeOD- d_4) δ ppm 8.37(1H, s), 6.13(1H, 宽单峰), 5.09-5.30(1H, m), 3.98(1H, d, $J = 10.32\text{Hz}$), 3.67(1H, d, $J = 10.32\text{Hz}$), 3.13-3.24(1H, m), 3.01-3.09(1H, m), 2.68-2.98(4H, m), 1.98-2.17(2H, m), 1.49-1.83(3H, m), 1.30(6H, d, $J = 6.04\text{Hz}$)。MS(LC/MS)R. T. = 1.36; $[M+H]^+ = 318.24$ 。

[0778] 实施例 233

[0779] (R)-N-(6-(2,2-二氟乙氧基)嘧啶-4-基)-4H-1'-氮杂螺[噁唑-5,3'-二环

[2.2.2] 辛烷]-2-胺

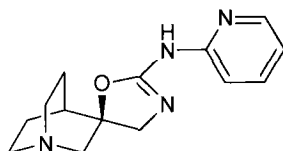
[0780]



[0781] 通过按照实施例 231 步骤 A-C 的一般操作由 4,6-二氯嘧啶制备 (R)-N-(6-(2,2-二氟乙氧基)嘧啶-4-基)-4H-1'-氮杂螺[咪唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺。M. P. 83-8°C。¹H NMR(400MHz, MeOD-d₄) δ ppm 8.42(1H, s), 5.93-6.37(2H, m), 4.52(2H, td, J = 13.98, 3.78Hz), 3.99(1H, d, J = 10.32Hz), 3.68(1H, d, J = 10.32Hz), 3.19(1H, d), 3.07(1H, d), 2.67-2.97(4H, m), 1.99-2.19(2H, m), 1.51-1.82(3H, m)。MS(LC/MS) R. T. = 0.99; [M+H]⁺ = 340.26。

[0782] 实施例 234

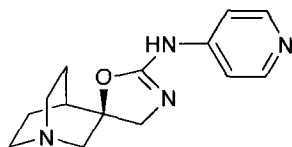
[0783] (R)-N-(吡啶-2-基)-4H-1'-氮杂螺[咪唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺
[0784]



[0785] 根据实施例 19 步骤 C 的一般操作由 (R)-N-(6-溴吡啶-2-基)-4H-1'-氮杂螺[咪唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺(来自实施例 155)制备 (R)-N-(吡啶-2-基)-4H-1'-氮杂螺[咪唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺。¹H NMR(500MHz, MeOD-d₄) δ ppm 8.26(d, J = 4.88Hz, 1H), 7.58-7.74(m, 1H), 6.85-7.02(m, 2H), 4.00(d, J = 10.07Hz, 1H), 3.70(d, J = 10.07Hz, 1H), 3.26-3.35(m, 1H), 3.14-3.21(m, 1H), 3.02(d, J = 8.24Hz, 2H), 2.84-2.97(m, 2H), 2.11-2.25(m, 2H), 1.58-1.92(m, 3H)。MS(LC/MS) R. T. = 0.30; [M+H]⁺ = 259.16。

[0786] 实施例 235

[0787] (R)-N-(吡啶-4-基)-4H-1'-氮杂螺[咪唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺
[0788]

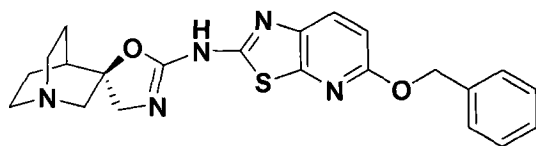


[0789] 根据实施例 19 步骤 C 的一般操作由 (R)-N-(2-溴吡啶-4-基)-4H-1'-氮杂螺[咪唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺(来自实施例 154)制备 (R)-N-(吡啶-4-基)-4H-1'-氮杂螺[咪唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺。¹H NMR(500MHz, MeOD-d₄) δ ppm 8.31(d, J = 6.41Hz, 2H), 7.39(d, J = 3.97Hz, 2H), 4.01(d, J = 12.21Hz, 1H), 3.70(d, J = 11.90Hz, 1H), 3.37(s, 1H), 3.29(s, 1H), 3.18(d, J = 1.83Hz, 1H), 3.15(d, J = 2.14Hz, 1H), 2.86-3.09(m, 3H), 2.02-2.20(m, 1H), 1.59-1.88(m, 3H)。MS(LC/MS) R. T. = 0.22; [M+H]⁺ = 259.16。

[0790] 实施例 236

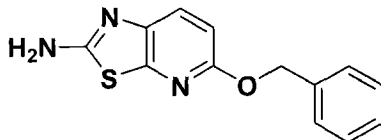
[0791] (R)-N-(5-(苄基氧基)噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基)-4H-1'-氮杂螺[噻唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺

[0792]



[0793] 步骤 A :5-(苄基氧基)噻唑并[5,4-b]吡啶-2-胺

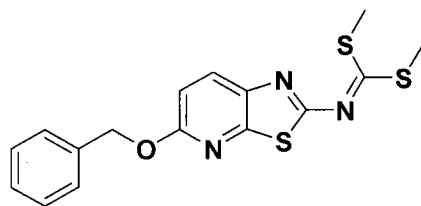
[0794]



[0795] 将硫氰酸钾 (12.42g, 128mmol) 在乙酸 (45.0mL) 中混悬且冷却至 0℃。加入根据 W02006/044707 制备的 6-(苄基氧基)吡啶-3-胺 (3.2g, 15.98mmol)。历时 30 分钟逐滴加入溴 (2.55mL, 49.5mmol) 在乙酸 (15mL) 中的溶液, 在此期间反应混合物变得极稠。将其缓慢升温至室温且搅拌过夜。加入水 (20mL) 且加热反应混合物至 90℃ 且趁热滤过。保留滤液且将滤饼重新放回反应烧瓶中, 向其中再加入 40mL HOAc。再加热混合物至 90℃ 且趁热滤过。在冰浴上冷却合并的滤液且逐滴加入 NH₄OH 直到 pH > 8。形成黄色沉淀物, 通过滤过收集。在真空中干燥固体 1 小时以提供 5-(苄基氧基)噻唑并[5,4-b]吡啶-2-胺 (1.95g, 7.58mmol, 收率 47.4%), 其无需进一步纯化即可使用。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 7.70 (d, J = 8.78Hz, 1H) 7.48 (d, J = 7.28Hz, 2H) 7.39 (t, J = 7.28Hz, 2H) 7.30-7.36 (m, 1H) 6.78 (d, J = 8.78Hz, 1H) 5.39 (s, 2H) 5.14 (宽单峰, 2H)。

[0796] 步骤 B :5-(苄基氧基)噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基二硫代亚氨碳酸二甲酯

[0797]

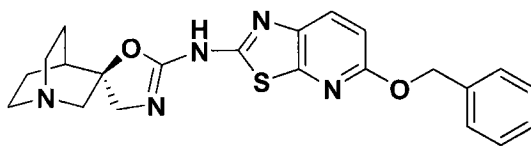


[0798] 向 5-(苄基氧基)噻唑并[5,4-b]吡啶-2-胺 (800mg, 3.11mmol) 在 DMF (3.1mL) 中的混悬液中加入 20.0M 氢氧化钠 (0.3mL, 6.22mmol)。将混合物在室温搅拌 10 分钟, 此时加入二硫化碳 (0.47mL, 7.77mmol), 且搅拌混合物 10 分钟。再加入一份 20.0M 氢氧化钠 (0.3mL, 6.22mmol), 且再搅拌混合物 10 分钟。最后逐滴加入碘甲烷 (0.47mL, 7.46mmol)。搅拌混合物 1 小时, 此时将其倾入水中且用 EtOAc 萃取 (3 次)。用盐水洗涤合并的有机物, 经硫酸钠干燥, 滤过且在真空中浓缩。经硅胶色谱法 (2-20% EtOAc/CHCl₃) 纯化粗混合物以提供黄色结晶固体状的 5-(苄基氧基)噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基二硫代亚氨碳酸二甲酯 (1.02g, 收率 91%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 8.02 (d, J = 8.78Hz, 1H) 7.51 (d, J = 7.28Hz, 2H) 7.38-7.45 (m, 2H) 7.32-7.38 (m, 1H) 6.89 (d, J = 8.53Hz, 1H) 5.46 (s, 2H) 2.65 (s, 6H)。

[0799] 步骤 C : (R)-N-(5-(苄基氧基)噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基)-4H-1'-氮杂螺[噻

唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺

[0800]

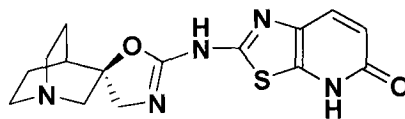


[0801] 将5-(苄基氧基)噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基二硫代亚氨碳酸二甲酯(500mg, 1.38mmol)、(S)-3-(氨基甲基)奎宁环-3-醇二盐酸盐(317mg, 1.38mmol)及碳酸铯(1.0g, 3.07mmol)在DMF(7mL)中的混合物加热至100℃且保持2小时。冷却反应混合物至环境温度,倾入水中且用氯仿萃取(4次)。用盐水洗涤合并的有机物,经硫酸钠干燥,滤过且在真空中浓缩。经硅胶色谱法(2-20% [9:1 甲醇:氢氧化铵]-氯仿)纯化混合物以得到(R)-N-(5-(苄基氧基)噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基)-4H-1'-氮杂螺[噻唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺(390mg, 收率67%)。¹H NMR(500MHz, CDCl₃) δ ppm 9.18(宽单峰, 1H) 7.76(d, J = 8.85Hz, 1H) 7.50(d, J = 7.32Hz, 2H) 7.41(t, J = 7.32Hz, 2H) 7.32-7.37(m, 1H) 5.42(s, 2H) 4.02(d, J = 9.46Hz, 1H) 3.68(d, J = 9.46Hz, 1H) 3.37-3.44(m, 1H) 2.75-3.06(m, 5H) 2.13-2.25(m, 2H) 1.73-1.82(m, 1H) 1.49-1.70(m, 3H)。MS(LC/MS)R. T. = 1.69; [M+H]⁺ = 421.98。

[0802] 实施例 237

[0803] (R)-2-(4H-1'-氮杂螺[噻唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-基氨基)噻唑并[5,4-b]吡啶-5(4H)-酮

[0804]

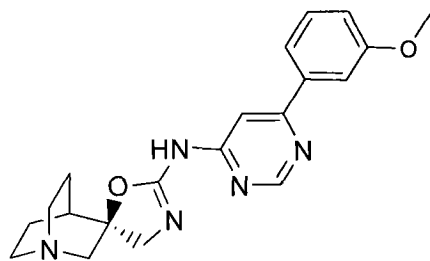


[0805] 将(R)-N-(5-(苄基氧基)噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基)-4H-1'-氮杂螺[噻唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺(390mg, 0.925mmol)在TFA中溶解且在环境温度反应4小时,此时LCMS及TLC显示起始原料基本上耗尽。在真空中除去TFA且经制备性HPLC纯化粗混合物。在真空中浓缩合并的产物馏分且用乙醚研磨以得到(R)-2-(4H-1'-氮杂螺[噻唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-基氨基)噻唑并[5,4-b]吡啶-5(4H)-酮三氟乙酸盐(164mg, 0.368mmol, 收率39.8%)。M. P. 245(降解)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.99(宽单峰, 1H) 9.05(宽单峰, 1H) 7.81(d, J = 8.53Hz, 1H) 6.65(d, J = 8.78Hz, 1H) 3.96(d, J = 10.29Hz, 1H) 3.82(d, J = 10.54Hz, 1H) 3.63-3.78(m, 2H) 3.36-3.47(m, 1H) 3.16-3.34(m, 3H) 2.43(宽单峰, 1H) 2.16(宽单峰, 1H) 1.76-2.07(m, 3H)。MS(LC/MS)R. T. = 0.50; [M+H]⁺ = 332.15。

[0806] 实施例 238

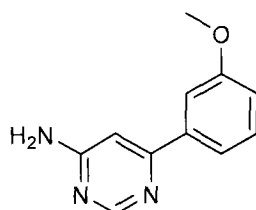
[0807] (R)-N-(6-(3-甲氧基苯基)嘧啶-4-基)-4H-1'-氮杂螺[噻唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺

[0808]



[0809] 步骤 A :6-(3-甲氧基苯基)嘧啶-4-胺

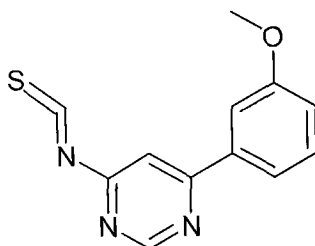
[0810]



[0811] 将 6-氯嘧啶-4-胺 (0.324g, 2.5mmol)、3-甲氧基苯基硼酸 (0.475g, 3.13mmol)、 Na_2CO_3 (0.795g, 7.50mmol) 及二(三苯基膦)二氯化钯 (II) (0.035g, 0.050mmol) 的混合物在 DME/EtOH/水 (15 : 2 : 3mL) 中混悬, 在微波合成仪中在 125℃ 加热 20 分钟且浓缩。经硅胶色谱法 (10-60% 乙酸乙酯/己烷) 纯化残留物以得到灰白色固体状的 6-(3-甲氧基苯基)嘧啶-4-胺 (0.35g, 1.74mmol, 收率 70%)。LCMS R. T. = 1.28; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 201.98$ 。

[0812] 步骤 B :4-异硫氰基-6-(3-甲氧基苯基)嘧啶

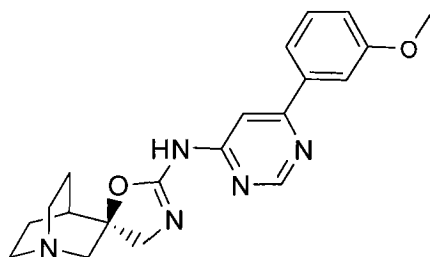
[0813]



[0814] 在室温向 1,1'-硫羰基二[吡啶-2(1H)-酮] (0.970g, 4.17mmol) 在二氯甲烷中的溶液中加入 6-(3-甲氧基苯基)嘧啶-4-胺 (0.7g, 3.48mmol)。在室温搅拌反应混合物 18 小时。LC/MS 显示所要产物峰为主峰。浓缩深橙色溶液且滤过残余的残留物。经硅胶色谱法 (0-10% 乙酸乙酯-己烷) 纯化滤液以得到黄色油状的 4-异硫氰基-6-(3-甲氧基苯基)嘧啶 (0.39g, 4.31mmol, 收率 46%)。LCMS R. T. = 2.91; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 244.03$ 。

[0815] 步骤 C : (R)-N-(6-(3-甲氧基苯基)嘧啶-4-基)-4H-1'-氮杂螺[噁唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺

[0816]

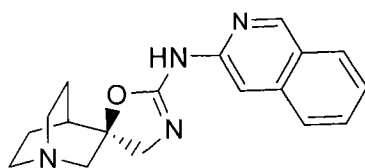


[0817] 向 (S)-3-(氨基甲基)奎宁环-3-醇二盐酸盐 (0.363g, 1.583mmol) 在 N,N-二甲

基甲酰胺 (20mL) 中的溶液中加入 Cs_2CO_3 (1.289g, 3.96mmol) 及 4-异硫氰基-6-(3-甲氧基苯基) 嘧啶。在室温搅拌混悬液 30 分钟。然后加入 N, N'-二异丙基碳二亚胺 (0.740mL, 4.75mmol), 且在室温继续搅拌混合物 18 小时。浓缩混合物且经硅胶色谱法 (5-25% (9:1 甲醇:氢氧化铵)-乙酸乙酯) 纯化以得到浅黄色固体状的 (R)-N-(6-甲氧基嘧啶-4-基)-4H-1'-氮杂螺[噁唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺 (0.294g, 0.788mmol, 收率 50%)。M.P. 80-5°C。 ^1H NMR (400MHz, MeOD) δ ppm 8.77 (1H, s), 7.47-7.58 (2H, m), 7.39 (1H, t), 7.20 (1H, 宽单峰), 7.04 (1H, dd), 4.05 (1H, d), 3.85 (3H, s), 3.74 (1H, d), 3.23 (1H, d), 3.10 (1H, d), 2.71-3.00 (4H, m), 2.03-2.22 (2H, m), 1.53-1.85 (3H, m)。MS (LC/MS) R. T. = 1.58; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 366.15$ 。

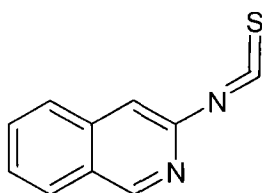
[0818] 实施例 239

[0819] (R)-N-(异喹啉-3-基)-4H-1'-氮杂螺[噁唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺
[0820]



[0821] 步骤 A: 3-异硫氰基异喹啉

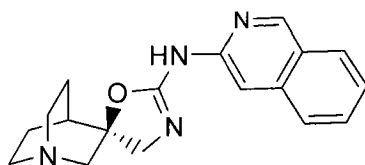
[0822]



[0823] 在室温向 1,1'-硫羰基二[吡啶-2(1H)-酮] (0.805g, 3.47mmol) 在二氯甲烷中的溶液中加入异喹啉-3-胺 (0.5g, 3.47mmol)。在室温搅拌反应混合物 18 小时。LC/MS 显示所要产物峰为主峰。浓缩深橙色溶液且滤过。经硅胶色谱法 (0-40% 乙酸乙酯-己烷) 纯化滤液以得到白色固体状的 4-异硫氰基-6-(3-甲氧基苯基) 嘧啶 (0.55g, 2.96mmol, 收率 85%)。LCMS R. T. = 2.47; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 187.23$ 。

[0824] 步骤 B: (R)-N-(异喹啉-3-基)-4H-1'-氮杂螺[噁唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺

[0825]



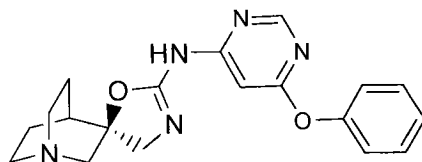
[0826] 向 (S)-3-(氨基甲基) 奎宁环-3-醇二盐酸盐 (0.2g, 0.873mmol) 在 N, N-二甲基甲酰胺 (20mL) 中的溶液中加入 Cs_2CO_3 (0.711g, 2.182mmol) 及 3-异硫氰基异喹啉 (0.163g, 0.873mmol)。在室温搅拌混悬液 30 分钟。然后加入 N, N'-二异丙基碳二亚胺 (0.408mL, 2.62mmol), 且在室温搅拌混合物 18 小时。浓缩混合物且经硅胶色谱法 (5-25% [9:1 甲醇:氢氧化铵]-乙酸乙酯) 纯化以得到灰白色固体状的 (R)-N-(异喹啉-3-基)-4H-1'-氮杂螺[噁唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺 (0.16g, 0.508mmol, 收

率 58%)。M. P. 196–200°C。¹H NMR(400MHz, MeOD) δ ppm 9.00(1H, s), 7.92(1H, d), 7.71(1H, d), 7.59(1H, t), 7.20–7.45(2H, m), 3.96(1H, d), 3.65(1H, d), 3.22(1H, d), 3.08(1H, d), 2.66–3.00(4H, m), 2.05–2.23(2H, m), 1.50–1.86(3H, m)。R. T. = 1.37; $[M+H]^+ = 309.31$ 。

[0827] 实施例 240

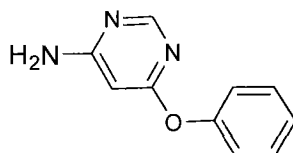
[0828] (R)-N-(6-苯氧基嘧啶-4-基)-4H-1'-氮杂螺[呋唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺

[0829]



[0830] 步骤 A: 6-苯氧基嘧啶-4-胺

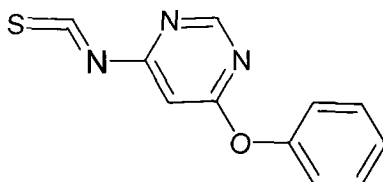
[0831]



[0832] 在 55°C 向钠 (0.197g, 8.57mmol) 在苯酚 (11.29g, 120mmol) 中的溶液中加入 6-氯嘧啶-4-胺 (3.00g, 23.14mmol)。在 140°C 加热混合物 2 小时, 然后在室温保持 20 小时。将反应混合物倾入于冰/水上的 32% NaOH 水溶液中, 保持混合物温度低于 20°C。用氯仿萃取混合物且经氯化钙干燥有机萃取物且浓缩。经硅胶色谱法 (2–20% 乙酸乙酯/己烷) 纯化残留物以得到白色固体状的 6-苯氧基嘧啶-4-胺 (0.6g, 3.21mmol, 收率 75%)。LCMS R. T. = 1.37; $[M+H]^+ = 197.95$ 。

[0833] 步骤 B: 4-异硫氰基-6-苯氧基嘧啶

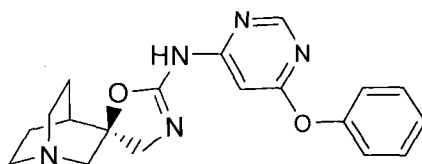
[0834]



[0835] 将 6-苯氧基嘧啶-4-胺 (0.288g, 1.538mmol) 及 1,1'-硫羰基二[吡啶-2(1H)-酮] (0.357g, 1.538mmol) 在 DCM 中的混合物在室温搅拌 18 小时。经硅胶色谱法 (5–35% 乙酸乙酯-己烷) 纯化浅橙色混合物以得到黄色油状的 4-异硫氰基-6-苯氧基嘧啶 (0.55g, 2.96mmol, 收率 85%)。LCMS R. T. = 2.78; $[M+H]^+ = 229.94$ 。

[0836] 步骤 C: (R)-N-(6-苯氧基嘧啶-4-基)-4H-1'-氮杂螺[呋唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺

[0837]



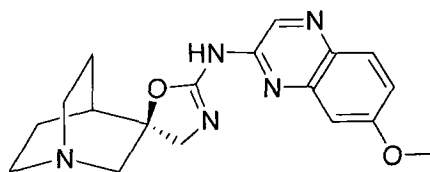
[0838] 向 (S)-3-(氨基甲基)奎宁环-3-醇二盐酸盐 (0.170g, 0.742mmol) 在 N, N-二

甲基甲酰胺 (20mL) 中的溶液中加入 Cs_2CO_3 (0.604g, 1.854mmol) 及 4-异硫氰基-6-苯氧基嘧啶 (0.17g, 0.742mmol)。在室温搅拌混悬液 30 分钟。然后加入 N,N'-二异丙基碳二亚胺 (0.347mL, 2.225mmol), 且在室温继续搅拌混合物 18 小时。浓缩混合物且经硅胶色谱法 (5-25% [9 : 1 甲醇 : 氢氧化铵]-乙酸乙酯) 纯化以得到浅黄色固体状的 (R)-N-(6-苯氧基嘧啶-4-基)-4H-1'-氮杂螺[呋唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺 (0.21g, 0.72mmol, 收率 48.2%)。 ^1H NMR (500MHz, MeOD) δ ppm 8.43 (1H, s), 7.47 (2H, t), 7.30 (1H, t), 7.16 (2H, d), 6.21 (1H, 宽单峰), 4.03 (1H, d), 3.72 (1H, d), 3.22 (1H, d), 3.11 (1H, d), 2.73-2.99 (4H, m), 2.00-2.18 (2H, m), 1.54-1.88 (3H, m)。LCMS R. T. = 1.46; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 352.19$ 。

[0839] 实施例 241

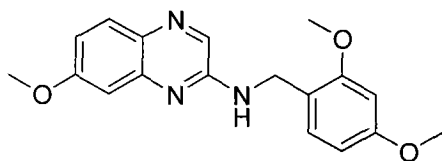
[0840] (R)-N-(7-甲氧基喹啉-2-基)-4H-1'-氮杂螺[呋唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺

[0841]



[0842] 步骤 A : N-(2,4-二甲氧基苄基)-7-甲氧基喹啉-2-胺

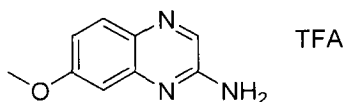
[0843]



[0844] 将根据 J. Chem. Soc. Perk Trans. 1, 2001, 978-984 制备的 2-氯-7-甲氧基喹啉 (0.51g, 2.62mmol) 及 (2,4-二甲氧基苄基) 甲胺 (1.181mL, 7.86mmol) 在 DMSO (2.5mL) 中在 150°C 微波处理 30 分钟。将其在 150mL EtOAc 中稀释且用 100mL 盐水萃取三次。经在 90g 硅胶筒上用 20% 至 80% EtOAc/己烷以 40mL/min (50 分钟) 快速色谱法纯化粗产物以得到 N-(2,4-二甲氧基苄基)-7-甲氧基喹啉-2-胺 (795mg, 2.443mmol, 收率 93%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 8.00 (1H, s), 7.70 (1H, d, $J = 8.81\text{Hz}$), 7.29 (1H, d, $J = 8.31\text{Hz}$), 7.05 (1H, d, $J = 2.77\text{Hz}$), 6.97 (1H, dd, $J = 9.06, 2.77\text{Hz}$), 6.47 (1H, d, $J = 2.27\text{Hz}$), 6.43 (1H, dd, $J = 8.18, 2.39\text{Hz}$), 5.22 (1H, t, $J = 5.29\text{Hz}$), 4.63 (2H, d, $J = 5.54\text{Hz}$), 3.91 (3H, s), 3.83 (3H, s), 3.78 (3H, s)。LCMS : RT = 1.91 分钟, $\text{MH}^+ = 326.15$ 。

[0845] 步骤 B : 7-甲氧基喹啉-2-胺 2,2,2-三氟乙酸盐

[0846]

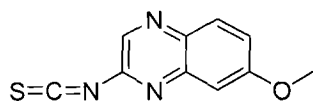


[0847] 将 N-(2,4-二甲氧基苄基)-7-甲氧基喹啉-2-胺 (0.79g, 2.428mmol) 在 TFA (10mL, 130mmol) / CH_2Cl_2 (10mL) 中在室温搅拌 30 分钟。在旋转蒸发器上除去溶剂。向红色残留物中加入饱和 NaHCO_3 水溶液 (200mL), 这使黄色固体沉淀出来。用 DCM 全面萃取混合物。浓缩有机层且在真空中干燥以得到 7-甲氧基喹啉-2-胺 2,2,2-三氟乙酸盐 (0.70g, 2.4mmol, 收率 99%)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8.10 (1H, s), 7.63 (1H, d, J

= 9.07Hz), 6.95 (1H, dd, J = 9.06, 2.77Hz), 6.89 (1H, d, J = 2.77Hz), 6.85 (2H, 宽单峰), 3.84 (3H, s)。LCMS :RT = 1.04 分钟, MH⁺ = 176.14。

[0848] 步骤 C :2- 异硫氰基 -7- 甲氧基喹啉

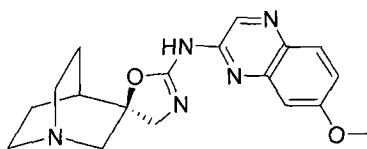
[0849]



[0850] 将 7- 甲氧基喹啉 -2- 胺 2,2,2- 三氟乙酸盐 (578mg, 2mmol)、三乙胺 (335 μL, 2.400mmol) 及 1,1'- 硫羰基二 [吡啶 -2(1H)- 酮] (557mg, 2.400mmol) 的混合物在 5mL DCM 中搅拌 24 小时。在 120g 硅胶筒上用 0 至 25% EtOAc/ 己烷以 35mL/min (25 分钟) 直接洗脱反应混合物以得到 2- 异硫氰基 -7- 甲氧基喹啉 (84mg, 0.387mmol, 收率 19%)。LCMS : RT = 2.49 分钟, MH⁺ = 218.06。

[0851] 步骤 D : (R)-N-(7- 甲氧基喹啉 -2- 基) -4H-1'- 氮杂螺 [噁唑 -5,3'- 二环 [2.2.2] 辛烷]-2- 胺

[0852]

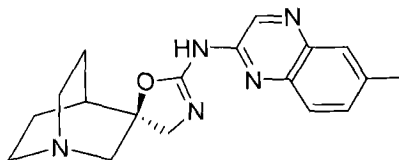


[0853] 通过实施例 23 步骤 B 的方法合成 (R)-N-(7- 甲氧基喹啉 -2- 基) -4H-1'- 氮杂螺 [噁唑 -5,3'- 二环 [2.2.2] 辛烷]-2- 胺。在 120g 硅胶筒上用 1-4% [9 : 1MeOH/NH₄OH] / CHCl₃ (50 分钟) 经快速色谱法纯化得到 24mg (收率 17%)。¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 9.73 (1H, 宽单峰), 8.45 (1H, s), 7.80 (1H, d, J = 9.07Hz), 7.12 (1H, dd, J = 9.06, 2.77Hz), 7.03 (1H, d, J = 2.52Hz), 4.02 (1H, d, J = 9.32Hz), 3.90 (3H, s), 3.67 (1H, d, J = 9.32Hz), 3.36 (1H, dd, J = 14.86, 1.51Hz), 2.69-3.06 (5H, m), 2.10-2.26 (2H, m), 1.66-1.80 (1H, m), 1.43-1.63 (2H, m)。LCMS :RT = 0.835 分钟, MH⁻ = 338.2, MH⁺ = 340.1。

[0854] 实施例 242

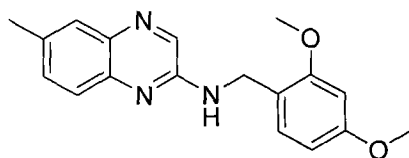
[0855] (R)-N-(6- 甲基喹啉 -2- 基) -4H-1'- 氮杂螺 [噁唑 -5,3'- 二环 [2.2.2] 辛烷]-2- 胺

[0856]



[0857] 步骤 A :N-(2,4- 二甲氧基苄基) -6- 甲基喹啉 -2- 胺

[0858]

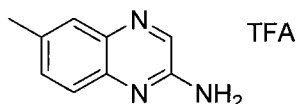


[0859] 将根据 J. Chem. Soc. 1948, 1310-1313 制备的 2- 氯 -6- 甲基喹啉 (0.51g, 2.86mmol) 及 (2,4- 二甲氧基苄基) 甲胺 (1.29mL, 8.57mmol) 在 DMSO (2.5mL) 中在 150℃ 微

波处理 30 分钟。将其在 150mL EtOAc 中稀释且用 100mL 盐水萃取三次。在 90g 硅胶筒上用 20%至 60% EtOAc/ 己烷以 40mL/min(50 分钟) 经快速色谱法纯化粗产物以得到 N-(2,4-二甲氧基苄基)-6-甲基喹喔啉-2-胺(848mg, 2.74mmol, 收率 96%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 8.12(1H, s), 7.60(1H, s), 7.59(1H, d, J = 5.79Hz), 7.38(1H, dd, J = 8.56, 1.76Hz), 7.30(1H, d, J = 8.31Hz), 6.46(1H, d, J = 2.27Hz), 6.42(1H, dd, J = 8.18, 2.39Hz), 5.20(1H, t, J = 5.41Hz), 4.62(2H, d, J = 5.54Hz), 3.83(3H, s), 3.77(3H, s), 2.46(3H, s)。LCMS: RT = 1.93 分钟, MH⁺ = 310.20。

[0860] 步骤 B: 6-甲基喹喔啉-2-胺 2,2,2-三氟乙酸盐

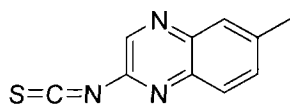
[0861]



[0862] 将 N-(2,4-二甲氧基苄基)-6-甲基喹喔啉-2-胺(0.84g, 2.72mmol) 在 TFA(10mL, 130mmol)/CH₂Cl₂(10mL) 中在室温搅拌 30 分钟。在旋转蒸发器上除去溶剂。向红色残留物中加入饱和 Na₂CO₃ 水溶液(200mL), 这然后使褐色固体沉淀出来。用 DCM 全面萃取混合物。将有机层经硫酸钠干燥, 浓缩且在真空下干燥以得到 6-甲基喹喔啉-2-胺 2,2,2-三氟乙酸盐(640mg, 2.343mmol, 收率 86%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.24(1H, s), 7.55(1H, s), 7.34-7.45(2H, m), 6.82(2H, s), 2.41(3H, s)。LCMS: RT = 1.07 分钟, MH⁺ = 160.12。

[0863] 步骤 C: 2-异硫氰基-6-甲基喹喔啉

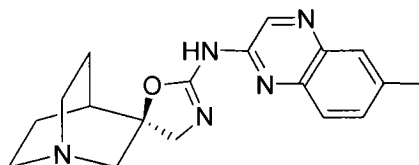
[0864]



[0865] 将 6-甲基喹喔啉-2-胺 2,2,2-三氟乙酸盐(546mg, 2mmol)、三乙胺(243mg, 2.400mmol) 及 1,1'-硫羰基二[吡啶-2(1H)-酮](557mg, 2.40mmol) 的混合物在 5mL DCM 中搅拌 4 小时。在 120g 硅胶筒上用 0 至 25% EtOAc/ 己烷以 35mL/min(25 分钟) 直接洗脱反应混合物以得到 2-异硫氰基-6-甲基喹喔啉(153mg, 0.760mmol, 收率 38%)。LCMS: RT = 2.59 分钟, MH⁺ = 202.04。

[0866] 步骤 D: (R)-N-(6-甲基喹喔啉-2-基)-4H-1'-氮杂螺[噁唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺

[0867]



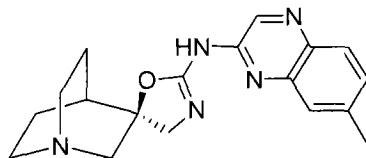
[0868] 通过实施例 23 步骤 B 的方法合成 (R)-N-(6-甲基喹喔啉-2-基)-4H-1'-氮杂螺[噁唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺。在 120g 硅胶筒上用 1%至 4% [9:1MeOH/NH₄OH]/CHCl₃(50 分钟) 经快速色谱法纯化得到 46mg(收率 19%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 9.75(1H, 宽单峰), 8.57(1H, s), 7.71(1H, s), 7.60(1H, d, J = 8.56Hz), 7.42(1H, dd, J = 8.44, 1.89Hz), 4.01(1H, d, J = 9.57Hz), 3.68(1H, d, J = 9.32Hz), 3.38(1H, dd, J = 14.86, 1.01Hz), 2.73-3.08(5H, m), 2.50(3H, s), 2.16-2.26(1H, m), 2.14(1H, 宽单峰),

1.67-1.79 (1H, m), 1.45-1.65 (2H, m)。LCMS :RT = 0.838 分钟, MH⁻ = 322.2, MH⁺ = 324.2。

[0869] 实施例 243

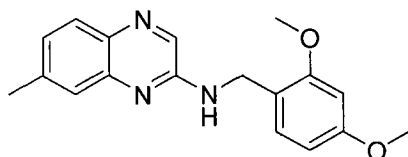
[0870] (R)-N-(7-甲基喹喔啉-2-基)-4H-1'-氮杂螺[噁唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺

[0871]



[0872] 步骤 A :N-(2,4-二甲氧基苄基)-7-甲基喹喔啉-2-胺

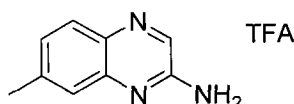
[0873]



[0874] 将根据 J.Chem. Soc. 1948 1310-1313 制备的 2-氯-7-甲基喹喔啉 (0.51g, 2.86mmol) 及 (2,4-二甲氧基苄基) 甲胺 (1.29mL, 8.57mmol) 在 DMSO (2.5mL) 中在 150℃ 微波处理 30 分钟。将其在 150mL EtOAc 中稀释且用 100mL 盐水萃取三次。在 90g 硅胶筒上用 20% 至 80% EtOAc/己烷以 40mL/min (50 分钟) 经快速色谱法纯化粗产物以得到 N-(2,4-二甲氧基苄基)-7-甲基喹喔啉-2-胺 (860mg, 2.78mmol, 收率 97%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 8.08 (1H, s), 7.70 (1H, d, J = 8.31Hz), 7.49 (1H, s), 7.30 (1H, d, J = 8.06Hz), 7.17 (1H, dd, J = 8.31, 2.01Hz), 6.47 (1H, d, J = 2.52Hz), 6.42 (1H, dd, J = 8.31, 2.52Hz), 5.23 (1H, t, J = 5.16Hz), 4.63 (2H, d, J = 5.79Hz), 3.83 (3H, s), 3.78 (3H, s), 2.48 (3H, s)。LCMS :RT = 1.93 分钟, MH⁺ = 310.20。

[0875] 步骤 B :7-甲基喹喔啉-2-胺 2,2,2-三氟乙酸盐

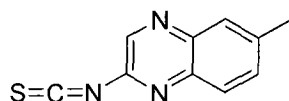
[0876]



[0877] 将 N-(2,4-二甲氧基苄基)-7-甲基喹喔啉-2-胺 (0.85g, 2.75mmol) 在 TFA (10mL, 130mmol)/CH₂Cl₂ (10mL) 中在室温搅拌 30 分钟。在旋转蒸发器上除去溶剂。向红色残留物中加入饱和 NaHCO₃ 水溶液 (200mL), 这然后使粉红色固体沉淀出来。用 DCM 全面萃取混合物。将有机层经硫酸钠干燥, 浓缩且在真空下干燥以得到 7-甲基喹喔啉-2-胺 2,2,2-三氟乙酸盐 (640mg, 2.34mmol, 收率 85%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.20 (1H, s), 7.64 (1H, d, J = 8.31Hz), 7.28 (1H, s), 7.15 (1H, dd, J = 8.31, 1.76Hz), 6.89 (2H, s), 2.42 (3H, s)。LCMS :RT = 1.07 分钟, MH⁺ = 160.12。

[0878] 步骤 C :2-异硫氰基-6-甲基喹喔啉

[0879]

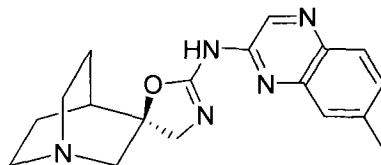


[0880] 将 7-甲基喹喔啉-2-胺 2,2,2-三氟乙酸盐 (546mg, 2mmol) (78263-058-01)、三乙

胺 (243mg, 2.40mmol) 及 1,1'-硫羰基二[吡啶-2(1H)-酮] (557mg, 2.40mmol) 的混合物在 5mL DCM 中搅拌 2 小时。在 120g 硅胶筒上用 0 至 25% EtOAc/ 己烷以 35mL/min (25 分钟) 直接洗脱反应混合物以得到 2-异硫氰基-7-甲基喹啉 (185mg, 0.919mmol, 收率 46%)。LCMS :RT = 2.58 分钟, MH⁺ = 202.04。

[0881] 步骤 D : (R)-N-(7-甲基喹啉-2-基)-4H-1'-氮杂螺[噁唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺

[0882]

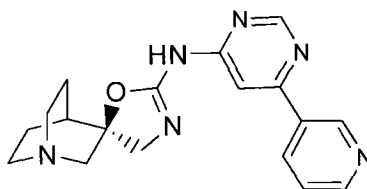


[0883] 通过实施例 23 步骤 B 的方法合成 (R)-N-(7-甲基喹啉-2-基)-4H-1'-氮杂螺[噁唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺。在 120g 硅胶筒上用 1% 至 3% [9 : 1MeOH/NH₄OH]/CHCl₃ (50 分钟) 经快速色谱法纯化得到 22mg (收率 7%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 9.80 (1H, 宽单峰), 8.53 (1H, s), 7.81 (1H, d, J = 8.31Hz), 7.50 (1H, s), 7.31 (1H, dd, J = 8.56, 1.76Hz), 4.01 (1H, d, J = 9.57Hz), 3.66 (1H, d, J = 9.32Hz), 3.36 (1H, d, J = 14.86Hz), 2.70-3.04 (5H, m), 2.50 (3H, s), 2.15-2.24 (1H, m), 2.13 (1H, 宽单峰), 1.66-1.79 (1H, m), 1.44-1.63 (2H, m)。LCMS :RT = 8.67 分钟, MH⁻ = 322.6, MH⁺ = 324.1。

[0884] 实施例 244

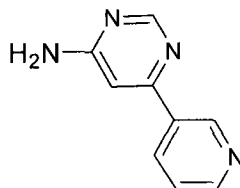
[0885] (R)-N-(6-(吡啶-3-基)嘧啶-4-基)-4H-1'-氮杂螺[噁唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺

[0886]



[0887] 步骤 A : 6-(吡啶-3-基)嘧啶-4-胺

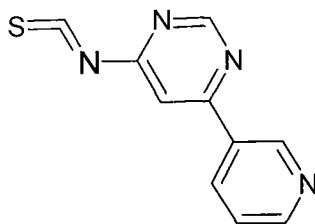
[0888]



[0889] 将 6-氯嘧啶-4-胺 (0.324g, 2.5mmol)、吡啶-3-基硼酸 (0.384g, 3.13mmol)、Na₂CO₃ (0.795g, 7.50mmol) 及二(三苯基膦)二氯化钯 (II) (0.035g, 0.050mmol) 的混合物在 DME/EtOH/ 水的混合物中混悬。将混合物在微波合成仪中在 125°C 加热 20 分钟且浓缩。经硅胶色谱法 (先后为 10-60% 乙酸乙酯/ 己烷和 5-25% (9 : 1 甲醇 : 氢氧化铵)-乙酸乙酯) 纯化残留物以得到灰白色固体状的 6-(吡啶-3-基)嘧啶-4-胺 (0.17g, 0.987mmol, 收率 40%)。LCMS R.T. = 0.31; [M+H]⁺ = 173.11。

[0890] 步骤 B : 4-异硫氰基-6-(吡啶-3-基)嘧啶

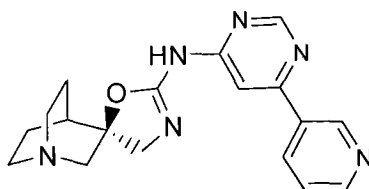
[0891]



[0892] 在室温向 1,1'-硫羰基二[吡啶-2(1H)-酮] (0.682g, 2.94mmol) 在二氯甲烷 / N,N-二甲基甲酰胺中的溶液中加入 6-(吡啶-3-基)嘧啶-4-胺 (0.337g, 1.957mmol)。在 60℃ 加热混合物 18 小时。LC/MS 显示所要产物峰为主峰。经硅胶色谱法 (1-40% 乙酸乙酯-己烷) 纯化深橙色混合物以得到橙色油状的 4-异硫氰基-6-(吡啶-3-基)嘧啶 (0.12g, 0.56mmol, 收率 28.6%)。

[0893] 步骤 C: (R)-N-(6-(吡啶-3-基)嘧啶-4-基)-4H-1'-氮杂螺[噁唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺

[0894]

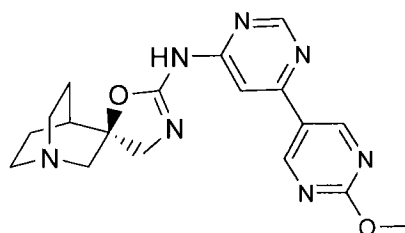


[0895] 向 (S)-3-(氨基甲基)奎宁环-3-醇二盐酸盐 (0.13g, 0.560mmol) 在 N,N-二甲基甲酰胺 (20mL) 中的溶液中加入 Cs_2CO_3 (0.46g, 1.4mmol) 及 4-异硫氰基-6-(吡啶-3-基)嘧啶 (0.12g, 0.56mmol)。在室温搅拌混悬液 30 分钟。然后加入 N,N'-二异丙基碳二亚胺 (0.26mL, 1.7mmol), 且在室温搅拌混合物 18 小时。浓缩混合物且经硅胶色谱法 (0-10% [9:1 甲醇:氢氧化铵]-乙酸乙酯) 纯化以得到灰白色固体状的 (R)-N-(6-(吡啶-3-基)嘧啶-4-基)-4H-1'-氮杂螺[噁唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺 (0.182g, 0.613mmol, 收率 35%)。 ^1H NMR (400MHz, MeOD) δ ppm 9.13-9.21 (1H, m), 8.82 (1H, d), 8.63 (1H, dd), 8.44 (1H, dt), 7.56 (1H, dd), 7.31 (1H, s), 4.06 (1H, d), 3.76 (1H, d), 3.20-3.28 (1H, m), 3.08-3.16 (1H, m), 2.72-3.01 (4H, m), 2.00-2.24 (2H, m), 1.52-1.83 (3H, m)。LCMSR. T. = 0.72; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 337.2$ 。

[0896] 实施例 245

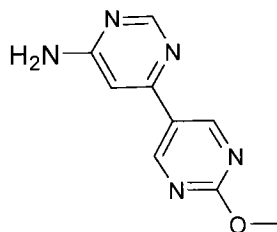
[0897] (R)-N-(2'-甲氧基-4,5'-联嘧啶-6-基)-4H-1'-氮杂螺[噁唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺

[0898]



[0899] 步骤 A: 2'-甲氧基-4,5'-联嘧啶-6-胺

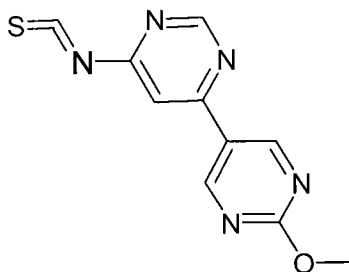
[0900]



[0901] 将 6-氯嘧啶-4-胺 (0.35g, 2.70mmol)、2-甲氧基嘧啶-5-基硼酸 (0.520g, 3.38mmol)、 Na_2CO_3 (0.859g, 8.11mmol) 及二(三苯基膦)二氯化钯 (II) (0.038g, 0.054mmol) 在 DME/EtOH/水 (15 : 2 : 3mL) 的混合物中混悬。将混合物在微波合成仪中在 125℃ 加热 20 分钟且浓缩。经硅胶色谱法 (0-5% (9 : 1 甲醇 : 氢氧化铵) - 乙酸乙酯) 纯化残留物以得到灰白色固体状的 2'-甲氧基-4,5'-联嘧啶-6-胺 (0.28g, 1.378mmol, 收率 51%)。LCMS R. T. = 0.53; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 204.11$ 。

[0902] 步骤 B : 6-异硫氰基-2'-甲氧基-4,5'-联嘧啶

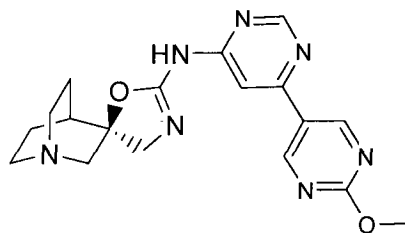
[0903]



[0904] 在室温向 1,1'-硫羰基二[吡啶-2(1H)-酮] (0.832g, 3.58mmol) 在二氯甲烷/N,N-二甲基甲酰胺中的溶液中加入 2'-甲氧基-4,5'-联嘧啶-6-胺 (0.56g, 2.76mmol)。在 60℃ 加热橙色混合物 18 小时。LC/MS 显示所要产物峰为主峰。经硅胶色谱法 (0-40% 乙酸乙酯-己烷) 纯化深橙色混合物以得到橙色固体状的 6-异硫氰基-2'-甲氧基-4,5'-联嘧啶 (0.1g, 0.408mmol, 收率 15%)。LCMS R. T. = 2.29; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 246.03$ 。

[0905] 步骤 C : (R)-N-(2'-甲氧基-4,5'-联嘧啶-6-基)-4H-1'-氮杂螺[噁唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺

[0906]



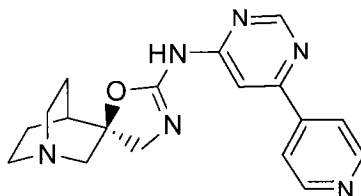
[0907] 向 (S)-3-(氨基甲基)奎宁环-3-醇二盐酸盐 (0.093g, 0.41mmol) 在 N,N-二甲基甲酰胺 (20mL) 中的溶液中加入 Cs_2CO_3 (0.33g, 1mmol) 及 6-异硫氰基-2'-甲氧基-4,5'-联嘧啶 (0.1g, 0.41mmol)。在室温搅拌混悬液 30 分钟。然后加入 N,N'-二异丙基碳二亚胺 (0.19mL, 1.2mmol) 且在室温搅拌混合物 18 小时。浓缩混合物且经硅胶色谱法 (5-25% [9 : 1 甲醇 : 氢氧化铵] - 乙酸乙酯) 纯化以得到灰白色固体状的 (R)-N-(2'-甲氧基-4,5'-联嘧啶-6-基)-4H-1'-氮杂螺[噁唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺 (0.072g, 0.188mmol, 收率 46%)。 ^1H NMR (400MHz, MeOD) δ ppm 9.19 (2H, s), 8.80 (1H, d), 7.24 (1H,

宽单峰), 4.00-4.09 (4H, m), 3.76 (1H, d), 3.23 (1H, s), 3.08-3.15 (1H, m), 2.72-3.04 (4H, m), 1.97-2.22 (2H, m), 1.38-1.85 (3H, m)。R. T. = 1.22; $[M+H]^+ = 368.22$ 。

[0908] 实施例 246

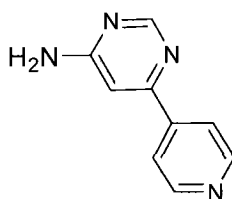
[0909] (R)-N-(6-(吡啶-4-基)嘧啶-4-基)-4H-1'-氮杂螺[呋唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺

[0910]



[0911] 步骤 A : 6-(吡啶-4-基)嘧啶-4-胺

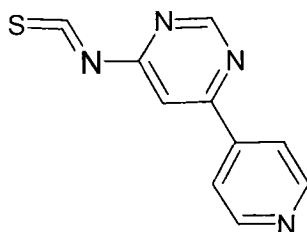
[0912]



[0913] 将 6-氯嘧啶-4-胺 (0.324g, 2.5mmol)、吡啶-4-基硼酸 (0.384g, 3.13mmol)、 Na_2CO_3 (0.795g, 7.50mmol) 及二(三苯基膦)氯化钯 (II) (0.035g, 0.050mmol) 在 DME/EtOH/水 (15 : 2 : 3mL) 的混合物中混悬。将混合物在微波合成仪中在 125℃ 加热 20 分钟且浓缩。经硅胶色谱法 (5-25% [9 : 1 甲醇 : 氢氧化铵]-乙酸乙酯) 纯化残留物以得到灰白色固体状的 6-(吡啶-4-基)嘧啶-4-胺 (0.15g, 0.871mmol, 收率 35%)。LCMS R. T. = 0.30; $[M+H]^+ = 173.11$ 。

[0914] 步骤 B : 4-异硫氰基-6-(吡啶-4-基)嘧啶

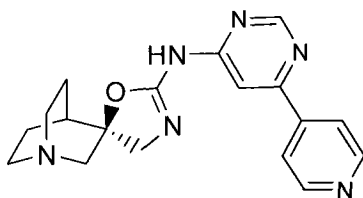
[0915]



[0916] 在室温向 1,1'-硫羰基二[吡啶-2(1H)-酮] (0.601g, 2.59mmol) 在二氯甲烷/N,N-二甲基甲酰胺中的溶液中加入 6-(吡啶-4-基)嘧啶-4-胺 (0.297g, 1.725mmol)。在 60℃ 加热橙色混合物 18 小时。LC/MS 显示所要产物峰为主峰。经硅胶色谱法 (0-40% 乙酸乙酯-己烷) 纯化深橙色混合物以得到橙色固体状的 4-异硫氰基-6-(吡啶-4-基)嘧啶 (0.055g, 0.257mmol, 收率 15%)。LCMS R. T. = 1.46; $[M+H]^+ = 215.09$ 。

[0917] 步骤 C : (R)-N-(6-(吡啶-4-基)嘧啶-4-基)-4H-1'-氮杂螺[呋唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺

[0918]

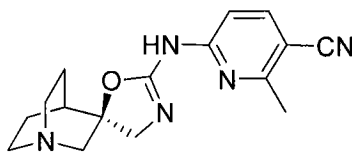


[0919] 向(S)-3-(氨基甲基)奎宁环-3-醇二盐酸盐(0.059g,0.257mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(15mL)中的溶液中加入 Cs_2CO_3 (0.209g,0.642mmol)及4-异硫氰基-6-(吡啶-4-基)嘧啶(0.055g,0.257mmol)。在室温搅拌混悬液30分钟。然后加入N,N'-二异丙基碳二亚胺(0.12mL,0.77mmol),且在室温继续搅拌混合物18小时。浓缩混合物且经硅胶色谱法(0-10% [9:1 甲醇:氢氧化铵]-乙酸乙酯)纯化以得到黄色膜状的(R)-N-(6-(吡啶-4-基)嘧啶-4-基)-4H-1'-氮杂螺[噁唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺(0.014g,0.04mmol,收率16%)。 ^1H NMR(400MHz, MeOD) δ ppm 8.85(1H, d), 8.67(2H, dd), 8.04(2H, dd), 7.34(1H, 宽单峰), 4.06(1H, d), 3.76(1H, d), 3.23(1H, d), 3.10(1H, d), 2.70-2.99(4H, m), 2.01-2.22(2H, m), 1.53-1.86(3H, m)。LCMS R. T. = 0.42; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 337.14$ 。

[0920] 实施例 247

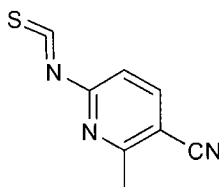
[0921] (R)-6-(4H-1'-氮杂螺[噁唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-基氨基)-2-甲基吡啶-3-甲腈

[0922]



[0923] 步骤 A:6-异硫氰基-2-甲基吡啶-3-甲腈

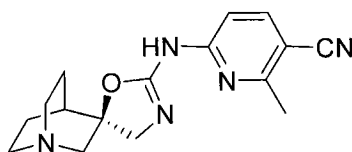
[0924]



[0925] 向6-氨基-2-甲基吡啶-3-甲腈(0.41g,3.08mmol)在二氯甲烷(20mL)中的溶液中加入1,1'-硫羰基二[吡啶-2(1H)-酮](0.75g,3.23mmol)。在40℃搅拌反应混合物3小时。冷却反应混合物至室温。经色谱法(Biotage;25-100%乙酸乙酯/己烷)纯化粗产物以得到6-异硫氰基-2-甲基吡啶-3-甲腈(0.52g,2.97mmol,收率96%)。 ^1H NMR(500MHz, DMSO- D_6) δ ppm 8.36(d, $J = 8.24\text{Hz}$, 1H), 7.39(d, $J = 8.24\text{Hz}$, 1H), 2.65(s, 3H)。MS(LC/MS)R. T. = 2.09; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 176.0$ 。

[0926] 步骤 B:(R)-6-(4H-1'-氮杂螺[噁唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-基氨基)-2-甲基吡啶-3-甲腈

[0927]

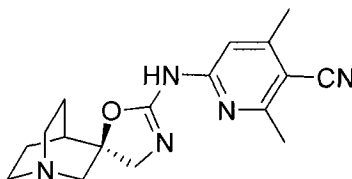


[0928] 在室温向 6-异硫氰基-2-甲基吡啶-3-甲腈 (0.25g, 1.43mmol) 在 N,N-二甲基甲酰胺 (20mL) 中的溶液中加入三乙胺 (0.5mL, 3.666mmol) 及 3-(氨基甲基)奎宁环-3-醇二盐酸盐 (0.33g, 1.46mmol)。在 70℃ 搅拌反应混合物 2 小时。冷却反应混合物至室温且在真空中浓缩。经色谱法 (Biotage :85% CHCl₃, 14% MeOH, 1% NH₄OH) 纯化粗脲。然后用 N,N-二甲基甲酰胺 (20mL) 及 N,N'-二异丙基碳二亚胺 (0.67mL, 4.28mmol) 处理产物。加热反应混合物至 70℃ 且保持 2 小时。冷却反应混合物至室温且在真空中浓缩以得到粗产物。经色谱法 (Biotage :85% CHCl₃, 14% MeOH, 1% NH₄OH) 纯化粗产物以得到白色粉末状的 (R)-6-(4H-1'-氮杂螺[噁唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-基氨基)-2-甲基吡啶-3-甲腈 (0.09g, 0.3mmol, 收率 21%)。¹H NMR (500MHz, DMSO-D₆) δ ppm 9.11 (s, 1H), 7.87 (d, J = 7.93Hz, 2H), 6.69 (s, 1H), 3.89 (d, J = 10.38Hz, 2H), 3.63 (d, J = 10.38Hz, 3H), 3.00 (s, 5H), 2.72-2.80 (m, 4H), 2.64-2.69 (m, 5H), 2.60 (s, 7H), 2.00 (d, J = 2.14Hz, 3H), 1.91 (s, 1H), 1.87 (s, 2H), 1.58 (s, 5H), 1.42-1.50 (m, 2H)。MS (LC/MS) R. T. = 0.48; [M+H]⁺ = 298.13。

[0929] 实施例 248

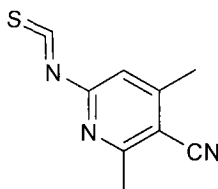
[0930] (R)-6-(4H-1'-氮杂螺[噁唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-基氨基)-2,4-二甲基吡啶-3-甲腈

[0931]



[0932] 步骤 A :6-异硫氰基-2,4-二甲基吡啶-3-甲腈

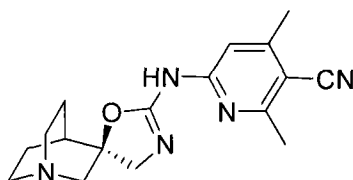
[0933]



[0934] 向 6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-甲腈 (0.14g, 0.95mmol) 在二氯甲烷 (20mL) 中的溶液中加入 1,1'-硫羰基二[吡啶-2(1H)-酮] (0.23g, 0.1mmol)。在 40℃ 搅拌反应混合物 3 小时。冷却反应混合物至室温。经色谱法 (Biotage :25-100% 乙酸乙酯 / 己烷) 纯化粗产物以得到 6-异硫氰基-2,4-二甲基吡啶-3-甲腈 (0.15g, 0.79mmol, 收率 83%)。¹H NMR (500MHz, DMSO-D₆) δ ppm 7.37 (s, 1H), 2.63 (s, 3H)。MS (LC/MS) R. T. = 2.40; [M+H]⁺ = 190。

[0935] 步骤 B : (R)-6-(4H-1'-氮杂螺[噁唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-基氨基)-2,4-二甲基吡啶-3-甲腈

[0936]

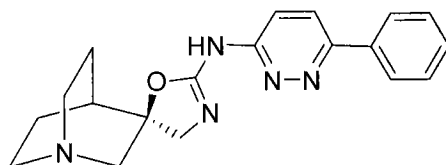


[0937] 在室温向 6-异硫氰基-2,4-二甲基吡啶-3-甲腈 (0.09g, 0.48mmol) 在 N,N-二甲基甲酰胺 (20mL) 中的溶液中加入三乙胺 (0.17mL, 1.19mmol) 及 3-(氨基甲基)奎宁环-3-醇二盐酸盐 (0.11g, 0.49mmol)。在 70℃ 搅拌反应混合物 2 小时。冷却反应混合物至室温且在真空中浓缩。经色谱法 (Biotage :85% CHCl₃, 14% MeOH, 1% NH₄OH) 纯化粗脘。然后用 N,N-二甲基甲酰胺 (20mL) 及 N,N'-二异丙基碳二亚胺 (0.22mL, 1.43mmol) 处理产物。加热反应混合物至 70℃ 且保持 2 小时。冷却反应混合物至室温且在真空中浓缩以得到粗产物。经色谱法 (Biotage :85% CHCl₃, 14% MeOH, 1% NH₄OH) 纯化粗产物以得到白色粉末状的 (R)-6-(4H-1'-氮杂螺[噻唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-基氨基)-2,4-二甲基吡啶-3-甲腈 (0.10g, 0.32mmol, 收率 66%)。¹H NMR(500MHz, DMSO-D₆) δ ppm 9.08(s, 1H), 6.60(s, 1H), 3.88(d, J = 10.38Hz, 1H), 3.61(d, J = 10.38Hz, 1H), 2.98(s, 2H), 2.70-2.79(m, 2H), 2.63-2.69(m, 2H), 2.55-2.60(m, 4H), 2.31-2.39(m, 4H), 1.99(s, 1H), 1.89(s, 1H), 1.54-1.62(m, 2H), 1.41-1.49(m, 1H)。MS(LC/MS) R. T. = 0.78; [M+H]⁺ = 312.1。

[0938] 实施例 249

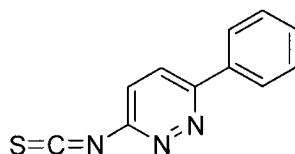
[0939] (R)-N-(6-苯基哒嗪-3-基)-4H-1'-氮杂螺[噻唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺

[0940]



[0941] 步骤 A :3-异硫氰基-6-苯基哒嗪

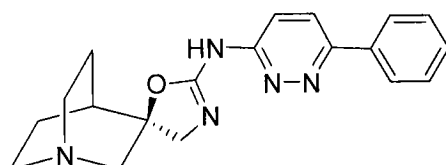
[0942]



[0943] 通过实施例 23 步骤 B 的方法合成 3-异硫氰基-6-苯基哒嗪。在 120g 硅胶筒上用 0 至 25% EtOAc/ 己烷以 35mL/min(25 分钟) 经快速色谱法纯化得到 420mg(收率 49%)。LCMS :RT = 2.17 分钟, MH⁺ = 214.06。

[0944] 步骤 B : (R)-N-(6-苯基哒嗪-3-基)-4H-1'-氮杂螺[噻唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺

[0945]

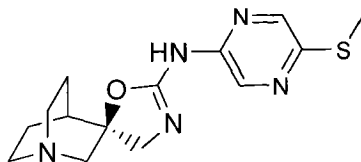


[0946] 通过实施例 23 步骤 B 的方法合成 (R)-N-(6-苯基吡嗪-3-基)-4H-1'-氮杂螺[噁唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺。在 160g 硅胶筒上用 1-4% [9 : 1MeOH/NH₄OH]/CHCl₃ 以 40mL/min (50 分钟) 经快速色谱法纯化得到 67mg (R)-N-(6-苯基吡嗪-3-基)-4H-1'-氮杂螺[噁唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺 (收率 17%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 9.61 (1H, 宽单峰), 7.95-7.99 (2H, m), 7.74 (1H, d, J = 9.32Hz), 7.39-7.52 (3H, m), 7.22 (1H, 部分二重峰), 3.97 (1H, d, J = 9.32Hz), 3.64 (1H, d, J = 9.32Hz), 3.37 (1H, dd, J = 14.73, 1.38Hz), 2.69-3.06 (5H, m), 2.16-2.26 (1H, m), 2.14 (1H, 宽单峰), 1.66-1.79 (1H, m), 1.45-1.60 (2H, m)。¹H NMR (400MHz, MeOD) δ ppm 7.87-8.02 (3H, m), 7.44-7.55 (3H, m), 7.13-7.29 (1H, m), 4.05 (1H, d, J = 9.82Hz), 3.74 (1H, d, J = 10.07Hz), 3.17 (2H, dd, J = 49.35, 14.60Hz), 2.73-3.04 (4H, m), 2.16 (2H, 宽单峰), 1.55-1.85 (3H, m)。LCMS: RT = 0.82 分钟, MH⁻ = 334.2, MH⁺ = 336.2。

[0947] 实施例 250

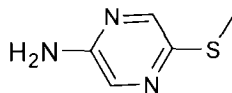
[0948] (R)-N-(5-(甲基硫基)吡嗪-2-基)-4H-1'-氮杂螺[噁唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺

[0949]



[0950] 步骤 A : 5-(甲基硫基)吡嗪-2-胺

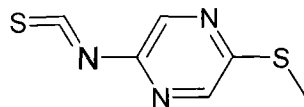
[0951]



[0952] 向 5-溴吡嗪-2-胺 (2g, 11.49mmol) 在 N,N-二甲基甲酰胺 (20mL) 中的溶液中加入甲硫醇钠 (1.611g, 22.99mmol)。搅拌混合物且在 100℃ 在氮气下加热 18 小时且浓缩。用水处理残留物且用二氯甲烷萃取混合物。将合并的有机层经硫酸钠干燥, 滤过且浓缩。经硅胶色谱法 (0-10% [9 : 1 甲醇 : 氢氧化铵]-乙酸乙酯) 纯化残留物以得到黄色固体状的 5-(甲基硫基)吡嗪-2-胺 (0.15g, 0.871mmol, 收率 35%)。LCMS R. T. = 0.91; [M+H]⁺ = 141.89。

[0953] 步骤 B : 2-异硫氰基-5-(甲基硫基)吡嗪

[0954]

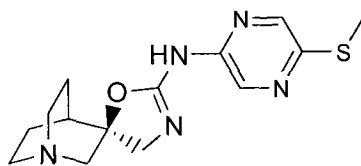


[0955] 在室温向 1,1'-硫羰基二[吡啶-2(1H)-酮] (1.069g, 4.60mmol) 在二氯甲烷中的溶液中加入 5-(甲基硫基)吡嗪-2-胺 (0.50g, 3.54mmol)。在室温搅拌反应混合物 18 小时。LC/MS 显示所要产物峰为主峰。经硅胶色谱法 (0-40% 乙酸乙酯-己烷) 纯化深橙色混合物以得到橙色油状的 2-异硫氰基-5-(甲基硫基)吡嗪 (0.545g, 0.257mmol, 收率 84%)。LCMS R. T. = 2.65; [M+H]⁺ = 184.02。

[0956] 步骤 C : (R)-N-(5-(甲基硫基)吡嗪-2-基)-4H-1'-氮杂螺[噁唑-5,3'-二环

[2.2.2] 辛烷]-2-胺

[0957]

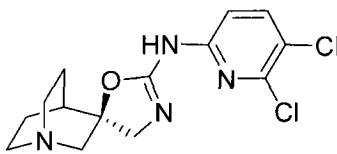


[0958] 向 (S)-3-(氨基甲基)奎宁环-3-醇二盐酸盐 (0.375g, 1.637mmol) 在 N,N-二甲基甲酰胺 (15mL) 中的溶液中加入 Cs_2CO_3 (1.333g, 4.09mmol) 及 2-异硫氰基-5-(甲基硫基)吡嗪 (0.3g, 1.637mmol)。在室温搅拌混悬液 30 分钟。然后加入 N,N'-二异丙基碳二亚胺 (0.765mL, 4.9mmol), 且在室温继续搅拌混合物 18 小时。浓缩混合物且经硅胶色谱法 (5-25% (9 : 1 甲醇 : 氢氧化铵)-乙酸乙酯) 纯化以得到黄色固体状的 (R)-N-(5-(甲基硫基)吡嗪-2-基)-4H-1'-氮杂螺[咪唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺 (0.014g, 0.04mmol, 收率 16%)。M.P. 155-60°C。 ^1H NMR (400MHz, MeOD) δ ppm 8.13 (1H, d), 8.06 (1H, s), 3.96 (1H, d), 3.66 (1H, d), 3.20 (1H, d), 3.08 (1H, d), 2.87-2.96 (2H, m), 2.72-2.82 (2H, m), 2.52 (3H, s), 2.00-2.19 (2H, m), 1.51-1.81 (3H, m)。LCMS R.T. = 1.01; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 306.12$ 。

[0959] 实施例 251

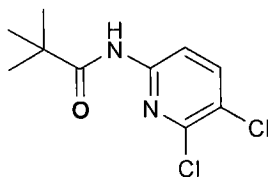
[0960] (R)-N-(5,6-二氯吡啶-2-基)-4H-1'-氮杂螺[咪唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺

[0961]



[0962] 步骤 A : N-(5,6-二氯吡啶-2-基)特戊酰胺

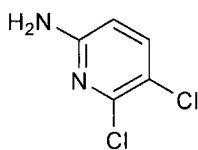
[0963]



[0964] 向如 J. Org. Chem 2005, 70, 1771 中所合成的 N-(6-氯吡啶-2-基)特戊酰胺 (1.02g, 4.80mmol) 在氯仿 (25mL) 中的溶液中加入 1-氯吡咯烷-2,5-二酮 (0.62g, 4.67mmol), 且使混合物在油浴中回流 3 小时。使其冷却至室温过夜。在真空中蒸发反应混合物且在 DMF (15mL) 中重新溶解。再加入 480mg 1-氯吡咯烷-2,5-二酮且在油浴中在 95-100°C 加热所得溶液过夜, 然后再冷却至室温。在真空中除去溶剂且将残留物在水与乙酸乙酯之间分配。再用乙酸乙酯洗涤水相两次, 且用盐水洗涤合并的有机相, 经硫酸镁干燥且在真空中蒸发。TLC (10% 乙酸乙酯 / 己烷) 显示在 Rf 0.6 处有浓斑点, 而在 Rf 0.4 及 0.2 处有较小的斑点。使物质经历 Biotage (5-10% 乙酸乙酯 / 己烷), 收集 Rf 0.6 馏分以得到 790mg (66%) 白色固体 N-(5,6-二氯吡啶-2-基)特戊酰胺。 ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm 8.17 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 1.31 (s, 10H)。MS (LC/MS) R.T. = 1.85; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 248.8$ 。

[0965] 步骤 B :5,6-二氯吡啶-2-胺

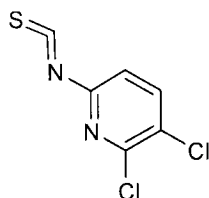
[0966]



[0967] 将 N-(5,6-二氯吡啶-2-基) 特戊酰胺 (790mg, 3.20mmol)、37% 盐酸 (1.25mL)、水 (1.25mL) 及 EtOH (3mL) 的混合物在油浴中在 85-90℃ 加热 4 小时。LCMS 显示几乎完全转化为产物。冷却反应混合物至室温, 且蒸发反应混合物以缩小为小体积, 然后转移至分液漏斗中, 在分液漏斗中将其在碳酸钠水溶液与乙酸乙酯之间分配。分离各层, 再用乙酸乙酯洗涤水相, 且用盐水洗涤合并的有机相, 经 MgSO_4 干燥, 滤过且蒸发以得到白色固体。使物质经历 Biotage 柱 (20% 乙酸乙酯 / 己烷), 收集主要组分。得到白色固体状的 5,6-二氯吡啶-2-胺 (0.49g, 2.98mmol, 93%)。 ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm 7.44 (d, $J = 8.55\text{Hz}$, 1H), 6.36 (d, $J = 8.24\text{Hz}$, 1H), 4.58 (s, 2H)。MS (LC/MS) R. T. = 1.28; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 164.8$ 。

[0968] 步骤 C :5,6-二氯-2-异硫氰基吡啶

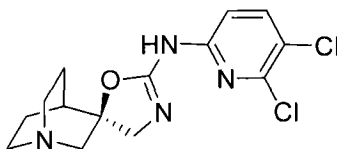
[0969]



[0970] 向 5,6-二氯吡啶-2-胺 (0.47g, 2.88mmol) 在二氯甲烷 (25mL) 中的溶液中加入 1,1'-硫羰基二[吡啶-2(1H)-酮] (0.68g, 2.94mmol)。在 40℃ 搅拌反应混合物 3 小时, 然后冷却至室温。经色谱法 (Biotage :25-100% 乙酸乙酯 / 己烷) 纯化粗物质以得到白色粉末状的 2,3-二氯-6-异硫氰基吡啶 (0.48g, 2.34mmol, 收率 81%)。 ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8.26 (d, $J = 8.55\text{Hz}$, 1H), 7.47 (d, $J = 8.24\text{Hz}$, 1H)。MS (LC/MS) R. T. = 2.83; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 204.8$ 。

[0971] 步骤 D : (R)-N-(5,6-二氯吡啶-2-基)-4H-1'-氮杂螺[噁唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺

[0972]



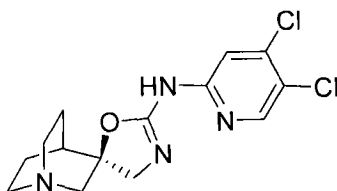
[0973] 在室温向 2,3-二氯-6-异硫氰基吡啶 (0.47g, 2.29mmol) 在 N,N-二甲基甲酰胺 (20mL) 中的溶液中加入三乙胺 (0.8mL, 5.7mmol) 及 3-(氨基甲基) 奎宁环-3-醇二盐酸盐 (0.54g, 2.34mmol)。在 70℃ 搅拌反应混合物 2 小时, 冷却至室温且在真空中浓缩。经色谱法 (Biotage :85% CHCl_3 , 14% MeOH, 1% NH_4OH) 纯化粗产物。然后用 N,N-二甲基甲酰胺 (20mL) 及 N,N'-二异丙基碳二亚胺 (1.07mL, 6.88mmol) 处理产物。加热反应混合物至 70℃ 且保持 2 小时。冷却反应混合物至室温且在真空中浓缩。经色谱法 (Biotage :85% CHCl_3 , 14% MeOH, 1% NH_4OH) 纯化粗产物以得到白色粉末状的 (R)-N-(5,6-二氯吡啶-2-基)-4H-1'-氮杂螺[噁唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺 (0.36g, 1.08mmol, 收率 47%)。 ^1H NMR (500MHz,

DMSO-D6) δ ppm 8.31 (d, $J = 1.22\text{Hz}$, 1H), 7.84 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 3.85 (d, $J = 10.07\text{Hz}$, 1H), 3.57 (d, $J = 10.38\text{Hz}$, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.69–2.78 (m, 3H), 2.65 (t, $J = 7.78\text{Hz}$, 3H), 2.00 (s, 2H), 1.86 (s, 2H), 1.58 (dd, $J = 7.48, 2.90\text{Hz}$, 2H), 1.56 (s, 1H), 1.41–1.49 (m, 2H)。MS (LC/MS) R. T. = 0.81; $[M+H]^+ = 327.1$ 。

[0974] 实施例 252

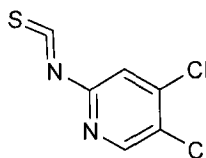
[0975] (R)-N-(4,5-二氯吡啶-2-基)-4H-1'-氮杂螺[噁唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺

[0976]



[0977] 步骤 A: 4,5-二氯-2-异硫氰基吡啶

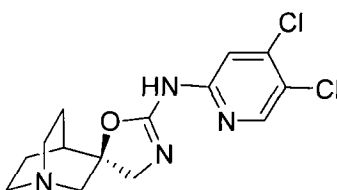
[0978]



[0979] 向 4,5-二氯吡啶-2-胺 (0.25g, 1.53mmol) 在二氯甲烷 (25mL) 中的溶液中加入 1,1'-硫羰基二[吡啶-2(1H)-酮] (0.36g, 1.56mmol)。在 40℃ 搅拌反应混合物 3 小时, 然后冷却至室温。经色谱法 (Biotage: 25–100% 乙酸乙酯 / 己烷) 纯化粗物质产物以得到黄色粉末状的 4,5-二氯-2-异硫氰基吡啶 (0.26g, 1.27mmol, 收率 83%)。产物直接用于下一步中。

[0980] 步骤 B: (R)-N-(4,5-二氯吡啶-2-基)-4H-1'-氮杂螺[噁唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺

[0981]



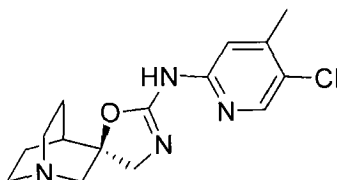
[0982] 在室温向 4,5-二氯-2-异硫氰基吡啶 (0.25g, 1.22mmol) 在 N,N-二甲基甲酰胺 (20mL) 中的溶液中加入三乙胺 (0.43mL, 3.05mmol) 及 (S)-3-(氨基甲基)奎宁环-3-醇二盐酸盐 (0.29g, 1.24mmol)。在 70℃ 搅拌反应混合物 2 小时。冷却反应混合物至室温且在真空中浓缩。经色谱法 (Biotage: 85% CHCl_3 , 14% MeOH, 1% NH_4OH) 纯化粗产物。然后用 N,N-二甲基甲酰胺 (20mL) 及 N,N'-二异丙基碳二亚胺 (0.57mL, 3.66mmol) 处理产物。加热反应混合物至 70℃ 且保持 2 小时。冷却反应混合物至室温且浓缩以得到粗产物。经色谱法 (Biotage: 85% CHCl_3 , 14% MeOH, 1% NH_4OH) 纯化粗产物以得到白色粉末状的 (R)-N-(4,5-二氯吡啶-2-基)-4H-1'-氮杂螺[噁唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺 (0.09g, 0.27mmol, 收率 22%)。 ^1H NMR (500MHz, DMSO-D6) δ ppm 8.81 (s, 1H), 8.32 (d, $J = 6.10\text{Hz}$, 1H), 7.03 (s, 1H), 3.83 (d, $J = 9.46\text{Hz}$, 1H), 3.57 (d, $J = 9.77\text{Hz}$, 1H), 2.98 (s, 2H),

2.71-2.79(m, 2H), 2.65(t, $J = 7.78\text{Hz}$, 2H), 1.99(s, 1H), 1.86(s, 1H), 1.53-1.61(m, 2H), 1.41-1.49(m, 1H)。MS(LC/MS) R. T. = 0.78; $[M+H]^+ = 327.0$ 。

[0983] 实施例 253

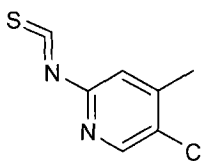
[0984] (R)-N-(5-氯-4-甲基吡啶-2-基)-4H-1'-氮杂螺[噁唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺

[0985]



[0986] 步骤 A: 5-氯-2-异硫氰基-4-甲基吡啶

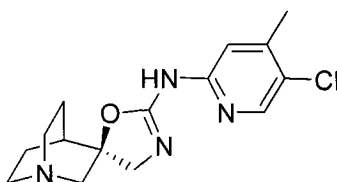
[0987]



[0988] 向 5-氯-4-甲基吡啶-2-胺 (0.41g, 2.88mmol) 在二氯甲烷 (25mL) 中的溶液中加入 1,1'-硫羰基二[吡啶-2(1H)-酮] (0.70g, 3.0mmol)。在 40℃ 搅拌反应混合物 3 小时。冷却反应混合物至室温。经色谱法 (Biotage: 25-100% 乙酸乙酯 / 己烷) 纯化粗混合物以得到 5-氯-2-异硫氰基-4-甲基吡啶 (0.45g, 2.44mmol, 收率 85%)。¹H NMR (500MHz, DMSO-D₆) δ ppm 8.45(s, 1H), 7.47(s, 1H), 2.37(s, 3H). LC/MS RT = 2.79; $[M+H]^+ = 184.9$ 。

[0989] 步骤 B: (R)-N-(5-氯-4-甲基吡啶-2-基)-4H-1'-氮杂螺[噁唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺

[0990]

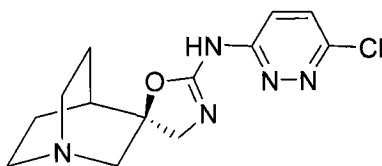


[0991] 在室温向 5-氯-2-异硫氰基-4-甲基吡啶 (0.37g, 2.0mmol) 在 N,N-二甲基甲酰胺 (20mL) 中的溶液中加入三乙胺 (0.7mL, 5.0mmol) 及 (S)-3-(氨基甲基)奎宁环-3-醇二盐酸盐 (来自实施例 17 步骤 B) (0.47g, 2.0mmol)。在 70℃ 搅拌反应混合物 2 小时。冷却反应混合物至室温且在真空中浓缩。经色谱法 (Biotage: 85% CHCl₃, 14% MeOH, 1% NH₄OH) 纯化粗产物。然后用 N,N-二甲基甲酰胺 (20mL) 及 N,N'-二异丙基碳二亚胺 (0.94mL, 6.0mmol) 处理产物。加热反应混合物至 70℃ 且保持 2 小时。冷却反应混合物至室温且浓缩以得到粗产物。经色谱法 (Biotage: 85% CHCl₃, 14% MeOH, 1% NH₄OH) 纯化粗产物以得到白色粉末状的 (R)-N-(5-氯-4-甲基吡啶-2-基)-4H-1'-氮杂螺[噁唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺 (0.19g, 0.61mmol, 收率 30.3%)。¹H NMR (500MHz, DMSO-D₆) δ ppm 8.79(s, 1H), 8.08-8.15(m, 2H), 6.78(s, 1H), 3.82(d, $J = 8.55\text{Hz}$, 2H), 3.55(d, $J = 10.38\text{Hz}$, 2H), 2.93-3.02(m, 5H), 2.71-2.80(m, 5H), 2.66(t, $J = 7.63\text{Hz}$, 4H), 2.23-2.29(m, 7H), 1.94-2.02(m, 2H), 1.92(s, 1H), 1.86(s, 2H), 1.53-1.62(m, 5H), 1.41-1.49(m, $J = 12.55$,

9.88, 7.02, 2.29Hz, 2H)。MS (LC/MS) R. T. = 0.72; $[M+H]^+ = 307.1$ 。

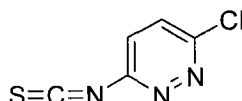
[0992] 实施例 254

[0993] (R)-N-(6-氯哒嗪-3-基)-4H-1'-氮杂螺[噁唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺
[0994]



[0995] 步骤 A : 3-氯-6-异硫氰基哒嗪

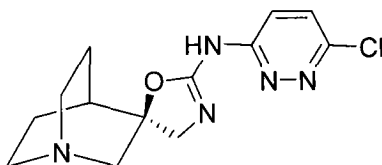
[0996]



[0997] 通过实施例 218 步骤 D 的方法合成 3-氯-6-异硫氰基哒嗪。在 120g 硅胶筒上用 0 至 25% EtOAc/ 己烷以 35mL/min (25 分钟) 经快速色谱法纯化得到 213mg (收率 31%)。LCMS : RT = 1.25 分钟, $MH^+ = 172.00$ 。

[0998] 步骤 B : (R)-N-(6-氯哒嗪-3-基)-4H-1'-氮杂螺[噁唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺

[0999]

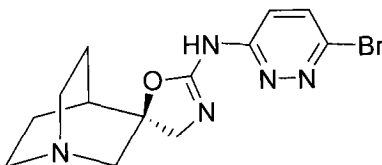


[1000] 通过实施例 218 步骤 E 的方法合成 (R)-N-(6-氯哒嗪-3-基)-4H-1'-氮杂螺[噁唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺。在 160g 硅胶筒上用 1-3% [9 : 1 MeOH/NH₄OH]/CHCl₃ 以 40mL/min (50 分钟) 经快速色谱法纯化得到 29mg (收率 8%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 9.27 (1H, 宽单峰), 7.28 (1H, d, J = 9.07Hz), 7.10 (1H, d, J = 9.07Hz), 3.95 (1H, d, J = 9.57Hz), 3.62 (1H, d, J = 9.57Hz), 3.34 (1H, dd, J = 14.98, 1.64Hz), 2.67-3.04 (5H, m), 2.14-2.21 (1H, m), 2.12 (1H, 宽单峰), 1.65-1.79 (1H, m), 1.45-1.61 (2H, m)。LCMS : RT = 0.62 分钟, $MH^- = 292.1$, $MH^+ = 294.1$ 。

[1001] 实施例 255

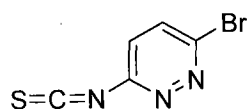
[1002] (R)-N-(6-溴哒嗪-3-基)-4H-1'-氮杂螺[噁唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺

[1003]



[1004] 步骤 A : 3-溴-6-异硫氰基哒嗪

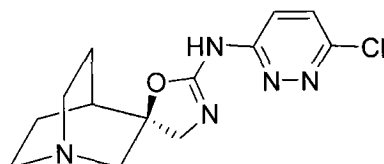
[1005]



[1006] 通过实施例 218 步骤 D 的方法合成 3-溴-6-异硫氰基吡啶。在 120g 硅胶筒上用 0 至 25% EtOAc/ 己烷以 35mL/min(25 分钟) 经快速色谱法纯化得到 364mg(收率 42%)。LCMS :RT = 1.34 分钟, MH⁺ = 215.92。

[1007] 步骤 B : (R)-N-(6-溴吡啶-3-基)-4H-1'-氮杂螺[噁唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺

[1008]

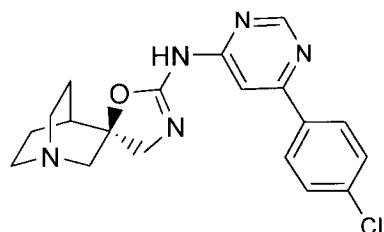


[1009] 通过实施例 218 步骤 E 的方法合成 (R)-N-(6-溴吡啶-3-基)-4H-1'-氮杂螺[噁唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺。在 160g 硅胶筒上用 1-3% [9 : 1MeOH/NH₄OH]/CHCl₃ 以 40mL/min(50 分钟) 经快速色谱法纯化得到 211mg(收率 37%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 9.23(1H, 宽单峰), 7.37(1H, d, J = 9.07Hz), 6.97(1H, d, J = 9.07Hz), 3.92(1H, d, J = 9.57Hz), 3.59(1H, d, J = 9.82Hz), 3.29(1H, dd, J = 14.98, 1.64Hz), 2.63-2.99(5H, m), 2.04-2.19(2H, m), 1.59-1.74(1H, m), 1.39-1.58(2H, m)。LCMS :RT = 0.64 分钟, MH-336.1, MH+338.0。

[1010] 实施例 256

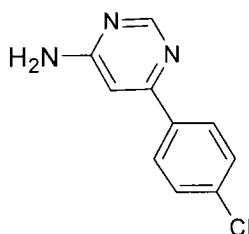
[1011] (R)-N-(6-(4-氯苯基)嘧啶-4-基)-4H-1'-氮杂螺[噁唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺

[1012]



[1013] 步骤 A : 6-(4-氯苯基)嘧啶-4-胺

[1014]

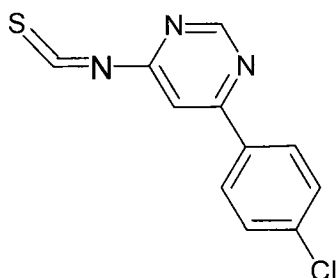


[1015] 将 6-氯嘧啶-4-胺 (0.324g, 2.5mmol)、4-氯苯基硼酸 (0.489g, 3.13mmol)、Na₂CO₃ (0.795g, 7.50mmol) 及二(三苯基膦)二氯化钯 (II) (0.035g, 0.050mmol) 的混合物在 DME/EtOH/ 水 (15 : 2 : 3mL) 的混合物中混悬。将混合物在微波合成仪中在 125℃ 加热 20 分钟且浓缩。经硅胶色谱法 (2-15% [9 : 1 甲醇 : 氢氧化铵]-乙酸乙酯) 纯化残留物

以得到灰白色固体状的 6-(4-氯苯基)嘧啶-4-胺 (0.3g, 0.871mmol, 收率 58.4%)。LCMS R. T. = 1.42; $[M+2H]^+ = 207.91$ 。

[1016] 步骤 B: 4-(4-氯苯基)-6-异硫氰基嘧啶

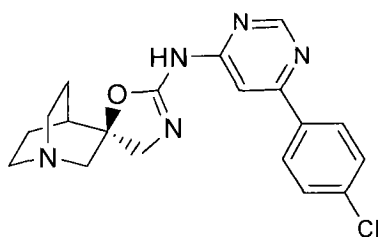
[1017]



[1018] 在室温向 1,1'-硫羰基二[吡啶-2(1H)-酮] (0.666g, 2.87mmol) 在二氯甲烷 / N,N-二甲基甲酰胺中的亮橙色溶液中加入 6-(4-氯苯基)嘧啶-4-胺 (0.59g, 2.87mmol)。在 60°C 加热橙色混合物 18 小时。LC/MS 显示所要产物峰为主峰。经硅胶色谱法 (0-40% 乙酸乙酯-己烷) 纯化深橙色混合物以得到橙色油状的 4-(4-氯苯基)-6-异硫氰基嘧啶 (0.322g, 1.300mmol, 收率 45%)。LCMS R. T. = 2.82; $[M]^+ = 248.03$ 。

[1019] 步骤 C: (R)-N-(6-(4-氯苯基)嘧啶-4-基)-4H-1'-氮杂螺[噁唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺

[1020]

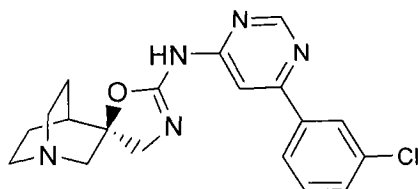


[1021] 向 (S)-3-(氨基甲基)奎宁环-3-醇二盐酸盐 (0.298g, 1.300mmol) 在 N,N-二甲基甲酰胺 (15mL) 中的溶液中加入 Cs_2CO_3 (1.059g, 3.25mmol) 及 4-(4-氯苯基)-6-异硫氰基嘧啶 (0.322g, 1.300mmol)。在室温搅拌混悬液 30 分钟。然后加入 N,N'-二异丙基碳二亚胺 (0.608mL, 3.90mmol), 且在室温搅拌混合物 18 小时。浓缩混合物且经硅胶色谱法 (5-25% [9:1 甲醇:氢氧化铵]-乙酸乙酯) 纯化以得到黄色固体状的 (R)-N-(6-(4-氯苯基)嘧啶-4-基)-4H-1'-氮杂螺[噁唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺 (0.104g, 0.276mmol, 收率 21%)。 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.54 (1H, 宽单峰), 8.83 (1H, d), 7.89-8.04 (2H, m), 7.41-7.54 (2H, m), 7.33 (1H, 宽单峰), 4.02 (1H, d), 3.71 (1H, d), 3.42 (1H, d), 2.73-3.15 (5H, m), 2.10-2.31 (2H, m), 1.46-1.89 (3H, m)。LCMS R. T. = 1.92; $[M]^+ = 370.35$ 。

[1022] 实施例 257

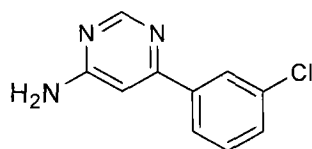
[1023] (R)-N-(6-(3-氯苯基)嘧啶-4-基)-4H-1'-氮杂螺[噁唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺

[1024]



[1025] 步骤 A :6-(3-氯苯基)嘧啶-4-胺

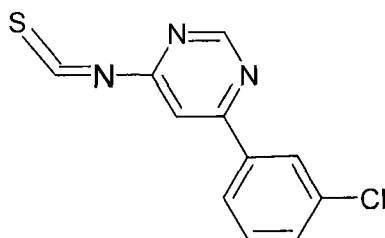
[1026]



[1027] 将 6-氯嘧啶-4-胺 (0.324g, 2.5mmol)、3-氯苯基硼酸 (0.489g, 3.13mmol)、 Na_2CO_3 (0.795g, 7.50mmol) 及二(三苯基膦)二氯化钯 (II) (0.035g, 0.050mmol) 的混合物在 DME/EtOH/水 (15 : 2 : 3mL) 的混合物中混悬。将混合物在微波合成仪中在 125°C 加热 20 分钟且浓缩。经硅胶色谱法 (30-70% 乙酸乙酯/己烷) 纯化残留物以得到黄色固体状的 6-(3-氯苯基)嘧啶-4-胺 (0.47g, 2.286mmol, 收率 91%)。LCMS R. T. = 1.45; $[\text{M}+2\text{H}]^+ = 208.05$ 。

[1028] 步骤 B :4-(3-氯苯基)-6-异硫氰基嘧啶

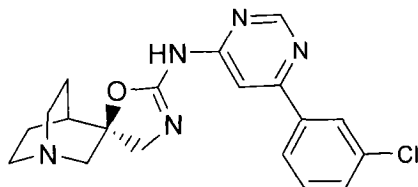
[1029]



[1030] 在室温向 1,1'-硫羰基二[吡啶-2(1H)-酮] (0.486g, 2.091mmol) 在二氯甲烷/N,N-二甲基甲酰胺中的亮橙色溶液中加入 6-(3-氯苯基)嘧啶-4-胺 (0.43g, 2.091mmol)。在 60°C 加热橙色混合物 18 小时。LC/MS 显示所要产物峰为主峰。经硅胶色谱法 (0-40% 乙酸乙酯-己烷) 纯化深橙色混合物以得到橙色油状的 4-(3-氯苯基)-6-异硫氰基嘧啶 (0.12g, 0.484mmol, 收率 23%)。LCMS R. T. = 2.15; $[\text{M}]^+ = 248.31$ 。

[1031] 步骤 C : (R)-N-(6-(3-氯苯基)嘧啶-4-基)-4H-1'-氮杂螺[噁唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺

[1032]



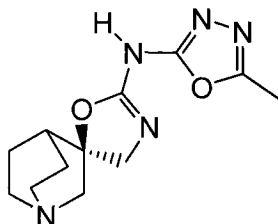
[1033] 向 (S)-3-(氨基甲基)奎宁环-3-醇二盐酸盐 (0.111g, 0.484mmol) 在 N,N-二甲基甲酰胺 (15mL) 中的溶液中加入 Cs_2CO_3 (0.395g, 1.211mmol) 及 4-(3-氯苯基)-6-异硫氰基嘧啶 (0.12g, 0.484mmol)。在室温搅拌混悬液 30 分钟。然后加入 N,N'-二异丙基碳二亚胺 (0.226mL, 1.453mmol), 且将混合物在室温继续搅拌 18 小时。浓缩混合物且经硅胶色谱法 (先后为 5-25% 和 2-10% [9 : 1 甲醇 : 氢氧化铵]-乙酸乙酯) 纯化以得到黄色固

体状的 (R)-N-(6-(3-氯苯基)嘧啶-4-基)-4H-1'-氮杂螺[噁唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺 (0.086g, 0.221mmol, 收率 46%)。¹H NMR (400MHz, MeOD) δ ppm 8.82 (1H, d), 8.05 (1H, d), 7.93 (1H, ddd), 7.43-7.52 (2H, m), 7.35 (1H, 宽单峰), 4.13 (1H, d), 3.93 (1H, d), 3.63-3.81 (2H, m), 3.42-3.53 (1H, m), 3.30-3.40 (3H, m), 2.46 (1H, d), 2.26-2.40 (1H, m), 1.88-2.16 (3H, m)。LCMS R. T. = 1.90; $[M]^+ = 370.28$ 。

[1034] 实施例 258

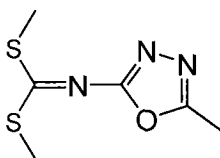
[1035] (R)-N-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-4H-1'-氮杂螺[噁唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺

[1036]



[1037] 步骤 A: 5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基二硫代亚氨碳酸二甲酯

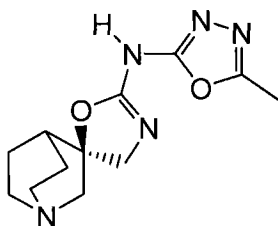
[1038]



[1039] 历时 10 分钟向 5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-胺 (1.92g, 20mmol) 在 DMF (10mL) 中的溶液中缓慢加入 NaOH (20M, 2mL)、CS₂ (3mL)、NaOH (20M, 2mL) 及碘甲烷 (3mL)。在室温搅拌混合物 1 小时且倾入 20mL 水中。滤过沉淀的固体, 用水洗涤且干燥以得到白色固体状的所要产物 5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基二硫代亚氨碳酸二甲酯 (1.45g, 35.7%)。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ ppm 2.63 (s, 6H), 2.50 (s, 3H)。LCMS R. T. 1.66 分钟; $[M+H] = 203.91$ 。

[1040] 步骤 B: (R)-N-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-4H-1'-氮杂螺[噁唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺

[1041]



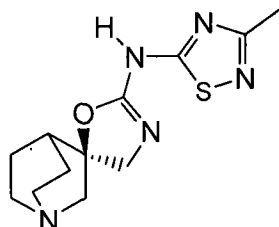
[1042] 将 5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基二硫代亚氨碳酸二甲酯 (260mg, 1.28mmol)、(S)-3-(氨基甲基)奎宁环-3-醇二盐酸盐 (200mg, 1.28mmol) 及碳酸铯 (876mg, 2.69mmol) 在 DMF (5mL) 中的混合物在室温搅拌过夜。浓缩混合物且以 Biotage 硅胶柱 (先后为 100% 乙酸乙酯和 10-35% [9 : 1 甲醇 : 氢氧化铵]-氯仿) 纯化以得到所要产物 (R)-N-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-4H-1'-氮杂螺[噁唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺 (192mg, 54.1%)。¹H NMR (500MHz, MeOD) δ ppm 4.05 (d, 1H), 3.74 (d, 1H), 3.25 (d, 1H), 3.15 (d, 1H), 2.94 (m, 2H), 2.85 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.19 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.6-1.8 (m, 3H)。MS (LCMS)

[M+H] = 264.05. R. T. 0.16 分钟。

[1043] 实施例 259

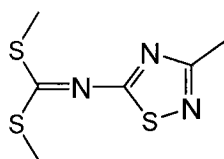
[1044] (R)-N-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-4H-1'-氮杂螺[噻唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺

[1045]



[1046] 步骤 A :3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基二硫代亚氨碳酸二甲酯

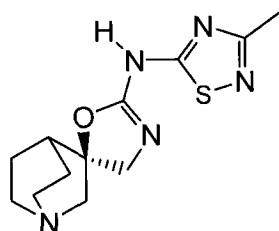
[1047]



[1048] 历时 10 分钟向 3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-胺 (2.3g, 20mmol) 在 DMF (10mL) 中的溶液中缓慢加入 NaOH (20M, 2mL)、CS₂ (3mL)、NaOH (20M, 2mL) 及碘甲烷 (3mL)。在室温搅拌混合物 1 小时且倾入 20mL 水中。滤过沉淀的固体且用水洗涤且干燥以得到黄色固体状的不纯的 3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基二硫代亚氨碳酸二甲酯 (2.3g, 52.5%)。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ ppm 2.67 (s), 2.62 (s)。MS [M+H] = 219.85。

[1049] 步骤 B : (R)-N-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-4H-1'-氮杂螺[噻唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺

[1050]

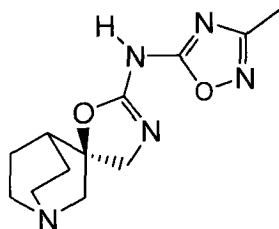


[1051] 将 3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基二硫代亚氨碳酸二甲酯 (281mg, 1.28mmol)、(S)-3-(氨基甲基)奎宁环-3-醇二盐酸盐 (200mg, 1.28mmol) 及碳酸铯 (876mg, 2.69mmol) 在 DMF (5mL) 中的混合物在室温搅拌过夜。浓缩混合物且以 Biotage 硅胶柱 (先后为 100% 乙酸乙酯和 10-35% [9 : 1 甲醇 : 氢氧化铵]-氯仿) 纯化以得到所要产物 (R)-N-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-4H-1'-氮杂螺[噻唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺 (147.8mg, 40.5%)。¹H NMR (500MHz, MeOD) δ ppm 4.01-3.99 (d, 1H), 3.72-3.70 (d, 1H), 3.27 (d, 1H), 3.16 (d, 1H), 3.01-2.9 (m, 2H), 2.86-2.83 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.21-2.0 (m, 2H), 1.81-1.75 (m, 1H), 1.75-1.70 (m, 2H)。MS (LCMS) [M+H] = 279.99 ; R. T. = 0.2 分钟。

[1052] 实施例 260

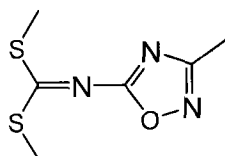
[1053] (R)-N-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-4H-1'-氮杂螺[噻唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺

[1054]



[1055] 步骤 A :3- 甲基 -1,2,4- 噁二唑 -5- 基二硫代亚氨碳酸二甲酯

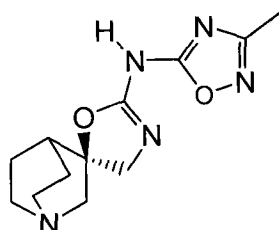
[1056]



[1057] 历时 10 分钟向 3- 甲基 -1,2,4- 噁二唑 -5- 胺 (490mg, 4.94mmol) 在 DMF (5mL) 中的溶液中缓慢加入 NaOH (20M, 0.5mL)、CS₂ (1mL)、NaOH (20M, 0.5mL) 及碘甲烷 (1mL)。在室温搅拌混合物 1 小时。混合物变得极稠, 且加入 20mL 水。滤出固体, 用水洗涤且干燥以得到黄色固体状的不纯的 3- 甲基 -1,2,4- 噁二唑 -5- 基二硫代亚氨碳酸二甲酯 (770mg, 77%)。MS (LCMS) [M+H] = 203.91; R. T. = 1.84 分钟。产物直接用于下一步中。

[1058] 步骤 B : (R)-N-(3- 甲基 -1,2,4- 噁二唑 -5- 基) -4H-1'- 氮杂螺 [噁唑 -5,3'- 二环 [2.2.2] 辛烷]-2- 胺

[1059]

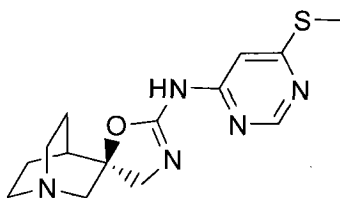


[1060] 将 3- 甲基 -1,2,4- 噁二唑 -5- 基二硫代亚氨碳酸二甲酯 (280mg, 1.37mmol)、(S)-3-(氨基甲基) 奎宁环 -3- 醇二盐酸盐 (215mg, 1.37mmol) 及碳酸铯 (942mg, 2.89mmol) 在 DMF (5mL) 中的混合物在室温搅拌过夜。浓缩混合物且以 Biotage 硅胶柱 (先后为 100% 乙酸乙酯和 10-35% [9 : 1 甲醇 : 氢氧化铵] - 氯仿) 纯化以得到所要产物 (R)-N-(3- 甲基 -1,2,4- 噁二唑 -5- 基) -4H-1'- 氮杂螺 [噁唑 -5,3'- 二环 [2.2.2] 辛烷]-2- 胺 (198mg, 51.9%)。¹H NMR (500MHz, MeOD) δ ppm 4.1-4.0 (d, 1H), 3.8-3.7 (d, 1H), 3.4-3.2 (d, 1H), 3.2-3.1 (d, 1H), 3.0-2.9 (m, 2H), 2.9-2.8 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.2 (m, 1H), 2.2-2.0 (m, 1H), 1.9-1.6 (m, 3H)。MS (LCMS) [M+H] = 264.05; R. T. = 0.26 分钟。

[1061] 实施例 261

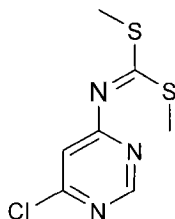
[1062] (R)-N-(6-(甲基硫基) 嘧啶 -4- 基) -4H-1'- 氮杂螺 [噁唑 -5,3'- 二环 [2.2.2] 辛烷]-2- 胺

[1063]



[1064] 步骤 A : 6-氯嘧啶-4-基二硫代亚氨碳酸二甲酯

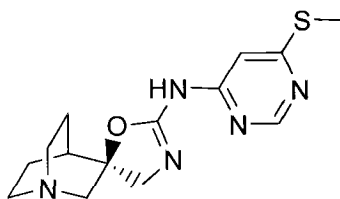
[1065]



[1066] 以 15 分钟为间隔向 6-氯嘧啶-4-胺 (1.295g, 10mmol) 在 N, N-二甲基甲酰胺 (12mL) 中的溶液中逐滴加入 NaOH (1mL, 20.00mmol, 20M)、CS₂ (1.5mL, 24.88mmol)、NaOH (1mL, 20.00mmol, 20M) 及碘甲烷 (1.5mL, 23.99mmol)。继续搅拌 1.5 小时且将混合物倾入水中。分离橙色固体, 用水洗涤, 干燥且由甲醇中重结晶以得到黄色固体状的 6-氯嘧啶-4-基二硫代亚氨碳酸二甲酯 (0.966g, 4.13mmol, 收率 41.3%)。LCMS R.T. = 2.39; [M+H]⁺ = 234.08。

[1067] 步骤 B : (R)-N-(6-(甲基硫基)嘧啶-4-基)-4H-1'-氮杂螺[噁唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺

[1068]

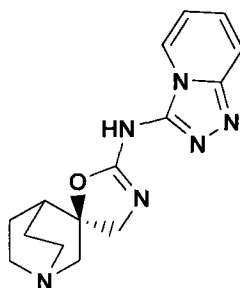


[1069] 向 (S)-3-(氨基甲基)奎宁环-3-醇二盐酸盐 (0.9g, 3.93mmol) 在 N, N-二甲基甲酰胺 (20mL) 中的溶液中加入 Cs₂CO₃ (2.69g, 8.25mmol) 及 6-氯嘧啶-4-基二硫代亚氨碳酸二甲酯 (0.964g, 4.12mmol)。在室温搅拌混悬液 18 小时, 然后在 100℃ 加热 3 小时。浓缩混合物且经硅胶色谱法 (5-15% [9 : 1 甲醇 : 氢氧化铵]-乙酸乙酯) 纯化以得到浅黄色固体状的 (R)-N-(6-(甲基硫基)嘧啶-4-基)-4H-1'-氮杂螺[噁唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺 (0.21g, 0.72mmol, 收率 48.2%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 9.43 (1H, 宽单峰), 8.55 (1H, d), 6.78 (1H, 宽单峰), 3.98 (1H, d), 3.64 (1H, d), 3.37 (1H, dd), 2.72-3.06 (5H, m), 2.51 (3H, s), 2.08-2.24 (2H, m), 1.69-1.81 (1H, m), 1.41-1.64 (2H, m)。LCMS R.T. = 0.93; [M+H]⁺ = 306.29。

[1070] 实施例 262

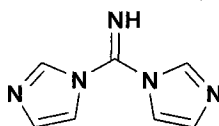
[1071] (R)-N-([1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)-4H-1'-氮杂螺[噁唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺

[1072]



[1073] 步骤 A :二 (1H-咪唑-1-基) 甲亚胺

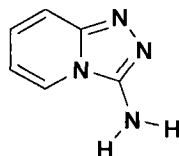
[1074]



[1075] 向 1H-咪唑 (42g, 617mmol) 在二氯甲烷 (1L) 中的溶液中加入溴化氰 (22.5, 212mmol), 且加热混合物至回流且保持 30 分钟, 使其冷却至室温且滤出白色固体。浓缩滤液至 100mL 且贮存于冰箱中 3 天。滤出沉淀的固体以得到 8g 二 (1H-咪唑-1-基) 甲亚胺 (49.6mmol, 8%)。¹H NMR (500MHz, DMSO) δ ppm 8.09 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.13 (s, 1H)。

[1076] 步骤 B : [1,2,4] 三唑并 [4,3-a] 吡啶-3-胺

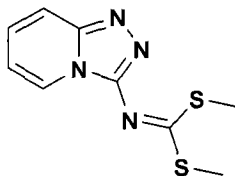
[1077]



[1078] 向 2-胍基吡啶 (5.2g, 47.6mmol) 在 THF (70mL) 中的溶液中加入二 (1H-咪唑-1-基) 甲亚胺 (7.8g, 48.4mmol)。加热混合物至回流过夜。蒸发粗混合物且以 Biotage 硅胶柱 (0-25% 甲醇-二氯甲烷) 纯化, 收集紫色斑点 [1,2,4] 三唑并 [4,3-a] 吡啶-3-胺 (4.7g, 35mmol, 73.5%)。¹H NMR (500MHz, DMSO) δ ppm 8.05-8.0 (m, 1H), 7.44-7.40 (m, 1H), 7.08-7.0 (m, 1H), 6.74-6.70 (m, 1H), 6.35 (s, 2H)。MS (LCMS) [M+H] = 134.98; R. T. = 0.1 分钟。

[1079] 步骤 C : [1,2,4] 三唑并 [4,3-a] 吡啶-3-基二硫代亚氨碳酸二甲酯

[1080]

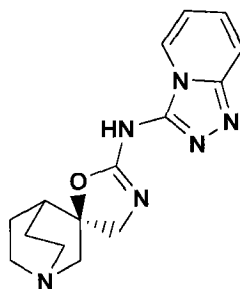


[1081] 历时 10 分钟向 [1,2,4] 三唑并 [4,3-a] 吡啶-3-胺 (300mg, 2.24mmol) 在 DMF (5mL) 中的溶液中缓慢加入 NaOH (20M, 0.25mL)、CS₂ (0.5mL)、NaOH (20M, 0.25mL) 及碘甲烷 (0.5mL)。在室温搅拌混合物 1 小时且向反应混合物中加入 10mL 水。滤出沉淀的固体, 用水 (100mL) 洗涤且干燥以得到 230mg 白色固体状的 [1,2,4] 三唑并 [4,3-a] 吡啶-3-基二硫代亚氨碳酸二甲酯 (0.96mmol, 43.1%)。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ ppm 8.17 (d, 1H), 7.7 (d, 1H), 7.24-7.22 (t, 1H), 6.84-6.80 (t, 1H), 2.71-2.68 (d, 6H)。

[1082] MS (LCMS) [M+H] = 238.94; R. T. = 1.26 分钟。

[1083] 步骤 D: (R)-N-([1,2,4] 三唑并 [4,3-a] 吡啶 -3-基)-4H-1'-氮杂螺 [噁唑-5, 3'-二环 [2.2.2] 辛烷]-2-胺

[1084]

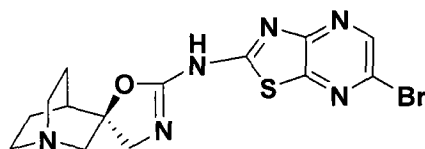


[1085] 将 [1,2,4] 三唑并 [4,3-a] 吡啶 -3-基二硫代亚氨碳酸二甲酯 (120mg, 0.50mmol)、(S)-3-(氨基甲基)奎宁环-3-醇二盐酸盐 (120mg, 0.76mmol) 及碳酸铯 (492mg, 1.5mmol) 在 DMF (5mL) 中的混合物在 70℃ 加热 6 小时。浓缩混合物且以 Biotage 硅胶柱 (先后为 100% 乙酸乙酯和 10-35% [9 : 1 甲醇 : 氢氧化铵]-氯仿) 纯化以得到所要产物 (R)-N-([1,2,4] 三唑并 [4,3-a] 吡啶 -3-基)-4H-1'-氮杂螺 [噁唑-5, 3'-二环 [2.2.2] 辛烷]-2-胺 (97.2mg, 61.5 %)。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ ppm 8.2-8.1 (d, 1H), 7.6-7.5 (d, 1H), 7.2-7.1 (t, 1H), 6.7-6.6 (t, 1H), 4.1-4.0 (d, 1H), 3.7-3.6 (d, 1H), 3.5-3.4 (m, 1H), 3.1-2.7 (m, 5H), 2.4-2.2 (m, 2H), 1.8-1.7 (m, 1H), 1.7-1.5 (m, 2H)。MS (LCMS) [M+H] = 299.3; R. T. = 1.22 分钟。

[1086] 实施例 263

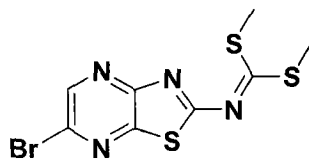
[1087] (R)-N-(6-溴噁唑并 [5,4-b] 吡嗪 -2-基)-4H-1'-氮杂螺 [噁唑-5, 3'-二环 [2.2.2] 辛烷]-2-胺

[1088]



[1089] 步骤 A: 6-溴噁唑并 [5,4-b] 吡嗪 -2-基二硫代亚氨碳酸二甲酯

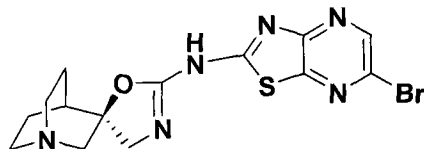
[1090]



[1091] 向 6-溴噁唑并 [5,4-b] 吡嗪 -2-胺 (700mg, 3.03mmol) 在 DMF (3mL) 中的混悬液中加入 16.0M 氢氧化钠 (400 μ L, 6.40mmol)。将混合物在室温搅拌 10 分钟, 此时加入二硫化碳 (450 μ L, 7.57mmol), 且搅拌所得红棕色混合物 10 分钟。再加入一份 16.0M 氢氧化钠 (400 μ L, 6.40mmol), 且再搅拌混合物 10 分钟。最后逐滴加入碘甲烷 (450 μ L, 7.27mmol)。搅拌混合物 5 分钟, 此时形成大量黄色沉淀物。将混合物倾入水中, 且通过过滤收集固体以得到黄色固体状的 6-溴噁唑并 [5,4-b] 吡嗪 -2-基二硫代亚氨碳酸二甲酯 (680mg, 收率 67%), 其纯度足以无需进一步纯化即可使用。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 8.63 (s, 1H) 2.68 (s, 6H)。

[1092] 步骤 B: (R)-N-(6-溴噻唑并[5,4-b]吡嗪-2-基)-4H-1'-氮杂螺[噻唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺

[1093]

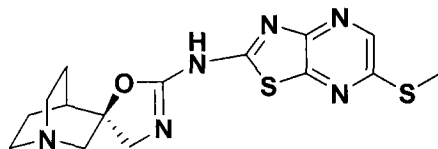


[1094] 将 6-溴噻唑并[5,4-b]吡嗪-2-基二硫代亚氨碳酸二甲酯 (300mg, 0.895mmol)、(S)-3-(氨基甲基)奎宁环-3-醇二盐酸盐 (210mg, 0.895mmol) 及碳酸铯 (600mg, 1.79mmol) 在乙腈 (25mL) 中的混合物在开口烧瓶中在 100℃ 油浴上加热 2 小时, 整个过程中将氮气鼓泡通过溶液以帮助除去甲硫醇。2 小时后, TLC 显示反应完成, 因此冷却混合物至环境温度, 用水稀释且在真空中浓缩。用氯仿萃取混合物 (4 次)。用盐水洗涤合并的有机物, 经硫酸钠干燥, 滤过, 在真空中浓缩且经硅胶色谱法 (2-40% [9:1 甲醇: 氢氧化铵]-氯仿) 纯化粗残留物。合并产物馏分且在真空中浓缩以得到 (R)-N-(6-溴噻唑并[5,4-b]吡嗪-2-基)-4H-1'-氮杂螺[噻唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺 (200mg, 收率 57%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 9.39 (宽单峰, 1H) 8.48 (s, 1H) 4.05 (d, J = 9.79Hz, 1H) 3.72 (d, J = 9.79Hz, 1H) 3.42 (dd, J = 15.06, 1.76Hz, 1H) 2.73-3.08 (m, 5H) 2.10-2.22 (m, 2H) 1.73-1.84 (m, J = 14.09, 9.94, 4.17, 4.17Hz, 1H) 1.52-1.65 (m, 2H)。MS (LC/MS) R. T. = 1.29; [M+H]⁺ = 394.99。

[1095] 实施例 264

[1096] (R)-N-(6-(甲基硫基)噻唑并[5,4-b]吡嗪-2-基)-4H-1'-氮杂螺[噻唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺

[1097]



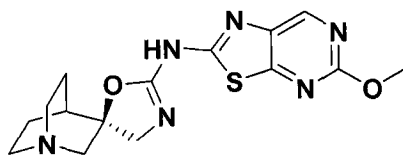
[1098] 将来自实施例 263 步骤 A 的 6-溴噻唑并[5,4-b]吡嗪-2-基二硫代亚氨碳酸二甲酯 (100mg, 0.298mmol)、(S)-3-(氨基甲基)奎宁环-3-醇二盐酸盐 (68mg, 0.298mmol) 及碳酸铯 (100mg, 0.60mmol) 在 DMF (1.5mL) 中的混合物置于 1 打兰 (dram) 小瓶中且在 100℃ 油浴上加热 1 小时, 此时加入甲硫醇钠 (100mg, 1.43mmol) 且加热混合物过夜。冷却混合物至环境温度且倾入水 (20mL) 中, 且通过滤过收集所得固体然后经硅胶色谱法 (2-40% [9:1 甲醇: 氢氧化铵]-氯仿) 纯化。合并产物馏分且在真空中浓缩以得到 (R)-N-(6-(甲基硫基)噻唑并[5,4-b]吡嗪-2-基)-4H-1'-氮杂螺[噻唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺 (52mg, 收率 46%)。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ ppm 9.39 (宽单峰, 1H) 8.31 (s, 1H) 4.03 (d, J = 9.77Hz, 1H) 3.70 (d, J = 9.77Hz, 1H) 3.41 (dd, J = 14.95, 1.83Hz, 1H) 2.73-3.10 (m, 5H) 2.63 (s, 3H) 2.10-2.25 (m, 2H) 1.47-1.86 (m, 3H)。MS (LC/MS) R. T. = 1.04; [M+H]⁺ = 363.04。

[1099] 实施例 265

[1100] (R)-N-(5-甲氧基噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基)-4H-1'-氮杂螺[噻唑-5,3'-二

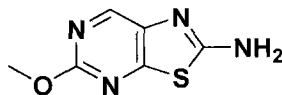
环[2.2.2]辛烷]-2-胺

[1101]



[1102] 步骤A:5-甲氧基噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-胺

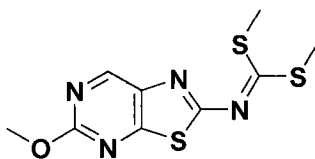
[1103]



[1104] 将5-氯噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基甲酸乙酯(250mg,0.966mmol)在MeOH(10mL)中混悬且加入甲醇钠在甲醇中的25%(w/w)溶液(10mL,46.3mmol)。回流所得溶液过夜,冷却至环境温度,倾入等体积水中且用氯仿萃取(4次)。因为大量化合物仍存在于水相中,所以将其浓缩成残留物,然后在少量1N HCl(不足以使所得溶液呈酸性)中溶解且再用EtOAc萃取(5次)。用盐水洗涤合并的有机物,经硫酸钠干燥,滤过且在真空中浓缩。由此得到白色固体状的5-甲氧基噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-胺(144mg,0.790mmol,收率82%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.43(s,1H)7.81(s,2H)3.90(s,3H)。MS(LC/MS)R. T. = 0.73;[M+H]⁺ = 183.03。

[1105] 步骤B:5-甲氧基噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基二硫代亚氨碳酸二甲酯

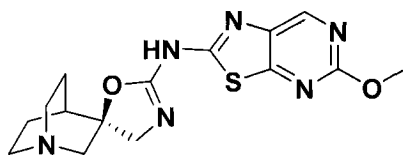
[1106]



[1107] 向5-甲氧基噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-胺(911mg,5.00mmol)在DMF(5mL)中的混悬液中加入20.0M氢氧化钠(500 μL,10.00mmol)。将混合物在室温搅拌10分钟,此时加入二硫化碳(750 μL,12.50mmol)且搅拌所得红棕色混合物10分钟。再加入一份20.0M氢氧化钠(500 μL,10.00mmol)且再搅拌混合物10分钟。最后逐滴加入碘甲烷(750 μL,12.00mmol)。搅拌混合物5分钟,此时形成大量黄色沉淀物。将混合物倾入水中且通过过滤收集固体以得到黄色固体,其经硅胶色谱法(2-20% EtOAc/CHCl₃)进一步纯化以提供5-甲氧基噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基二硫代亚氨碳酸二甲酯(380mg,收率27%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 8.90(s,1H)4.09(s,3H)2.66(s,6H)。

[1108] 步骤C:(R)-N-(5-甲氧基噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基)-4H-1'-氮杂螺[噻唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺

[1109]



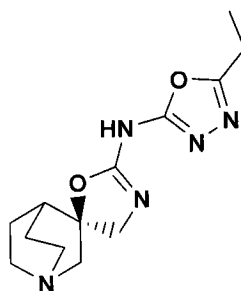
[1110] 将5-甲氧基噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基二硫代亚氨碳酸二甲酯(100mg,0.349mmol)、(S)-3-(氨基甲基)奎宁环-3-醇二盐酸盐(80mg,0.349mmol)及碳酸铯

(228mg, 0.698mmol) 在 DMF (1.7mL) 中的混合物加热至 100℃ 且保持 2 小时。冷却反应混合物至环境温度, 倾入水中, 且通过过滤收集固体以得到 (R)-N-(5-甲氧基噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基)-4H-1'-氮杂螺[噻唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺 (78mg, 收率 64%)。
¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ ppm 9.12 (宽单峰, 1H) 8.63 (s, 1H) 3.95-4.18 (m, 4H) 3.71 (d, J = 9.77Hz, 1H) 3.41 (d, J = 15.26Hz, 1H) 2.74-3.10 (m, 5H) 2.11-2.27 (m, 2H) 1.71-1.86 (m, 1H) 1.50-1.70 (m, 2H)。MS (LC/MS) R. T. = 1.66; [M+H]⁺ = 347.0。

[1111] 实施例 266

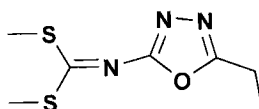
[1112] (R)-N-(5-乙基-1,3,4-噻二唑-2-基)-4H-1'-氮杂螺[噻唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺

[1113]



[1114] 步骤 A: 5-乙基-1,3,4-噻二唑-2-基二硫代亚氨碳酸二甲酯

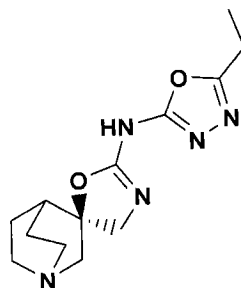
[1115]



[1116] 历时 10 分钟向 5-乙基-1,3,4-噻二唑-2-胺 (2.26g, 20mmol) 在 DMF (10mL) 中的溶液中缓慢加入 NaOH (20M, 2mL)、CS₂ (3mL)、NaOH (20M, 2mL) 及碘甲烷 (3mL)。在室温搅拌混合物 2 小时且倾入 30mL 水中。滤出沉淀的黄色固体, 用水洗涤且干燥以得到白色固体状的所要产物 5-乙基-1,3,4-噻二唑-2-基二硫代亚氨碳酸二甲酯 (2.6g, 59.8%)。
¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ ppm 2.86-2.83 (q, 2H), 2.63 (s, 6H), 1.39-1.35 (t, 3H)。MS (LCMS) [M+H] = 217.95; R. T. = 1.93 分钟。

[1117] 步骤 B: (R)-N-(5-乙基-1,3,4-噻二唑-2-基)-4H-1'-氮杂螺[噻唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺

[1118]



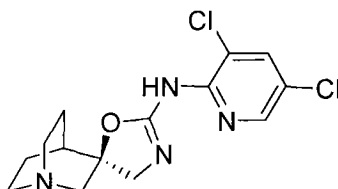
[1119] 将 5-乙基-1,3,4-噻二唑-2-基二硫代亚氨碳酸二甲酯 (327mg, 1.5mmol)、(S)-3-(氨基甲基)奎宁环-3-醇二盐酸盐 (235mg, 1.5mmol) 及碳酸铯 (1000mg, 3.16mmol) 在 DMF (10mL) 中的混合物在室温搅拌过夜。浓缩混合物且以 Biotage 硅胶柱 (先后为 100% 乙酸乙酯和 10-35% [9:1 甲醇:氢氧化铵]-氯仿) 纯化以得到所要产物 (R)-N-(5-乙

基-1,3,4-噁二唑-2-基)-4H-1'-氮杂螺[噁唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺 (290mg, 66 %)。¹H NMR(500MHz, MeOD) δ ppm 4.05(d, 1H), 3.74(d, 1H), 3.3-3.2(d, 1H), 3.2-3.1(d, 1H), 3.0-2.9(m, 2H), 2.9-2.8(m, 5H), 2.2(s, 1H), 2.15-2.0(m, 1H), 1.9-1.6(m, 3H), 1.4-1.3(t, 3H) (m, 2H)。MS(LCMS) [M+H]⁺ = 278.09; R.T. = 0.48 分钟。

[1120] 实施例 267

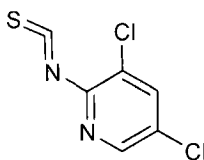
[1121] (R)-N-(3,5-二氯吡啶-2-基)-4H-1'-氮杂螺[噁唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺

[1122]



[1123] 步骤 A: 3,5-二氯-2-异硫氰基吡啶

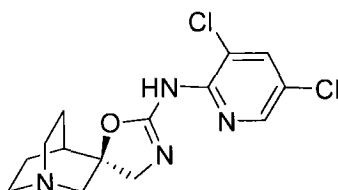
[1124]



[1125] 向 3,5-二氯吡啶-2-胺 (0.36g, 2.209mmol) 在二氯甲烷 (25mL) 中的溶液中加入 1,1'-硫羰基二[吡啶-2(1H)-酮] (0.523g, 2.253mmol)。在 40℃ 搅拌反应混合物 3 小时。冷却反应混合物至室温且经色谱法 (Biotage: 25-100% 乙酸乙酯 / 己烷) 纯化粗产物以得到 3,5-二氯-2-异硫氰基吡啶 (0.4g, 1.951mmol, 收率 88%)。¹H NMR(500MHz, DMSO-D₆) δ ppm 8.50(t, J = 2.59Hz, 1H), 8.45(t, J = 2.59Hz, 1H)。MS(LC/MS) R.T. = 2.07; [M+H]⁺ = 204.8。

[1126] 步骤 B: (R)-N-(3,5-二氯吡啶-2-基)-4H-1'-氮杂螺[噁唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺

[1127]



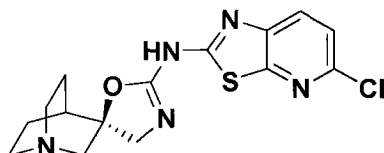
[1128] 在室温向 3,5-二氯-2-异硫氰基吡啶 (0.11g, 0.55mmol) 在 N,N-二甲基甲酰胺 (10mL) 中的溶液中加入 Et₃N (0.17mL, 1.21mmol) 及 (S)-3-(氨基甲基)奎宁环-3-醇二盐酸盐 (0.13g, 0.56mmol)。在 70℃ 搅拌反应混合物 2 小时。冷却反应混合物至室温且在真空中浓缩。经色谱法 (Biotage: 85% CHCl₃, 14% MeOH, 1% NH₄OH) 纯化粗产物。然后用 N,N-二甲基甲酰胺 (10mL) 及 N,N'-二异丙基碳二亚胺 (0.26mL, 1.65mmol) 处理产物。加热反应混合物至 70℃ 且保持 2 小时。冷却反应混合物至室温且在真空中浓缩以得到粗产物。经色谱法 (Biotage: 85% CHCl₃, 14% MeOH, 1% NH₄OH) 纯化粗产物以得到白色粉末状的 (R)-N-(3,5-二氯吡啶-2-基)-4H-1'-氮杂螺[噁唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺 (0.08g, 0.24mmol, 收率 44%)。¹H NMR(500MHz, DMSO-D₆) δ ppm 8.91(s, 1H), 8.11-8.17(m, 1H),

7.97 (d, $J = 2.44\text{Hz}$, 1H), 3.84 (d, $J = 9.77\text{Hz}$, 1H), 3.59 (d, $J = 9.77\text{Hz}$, 1H), 2.95–3.04 (m, 2H), 2.72–2.81 (m, 2H), 2.66 (t, $J = 7.63\text{Hz}$, 2H), 2.01 (s, 1H), 1.89 (s, 1H), 1.54–1.62 (m, 2H), 1.42–1.50 (m, 1H)。MS (LC/MS) R. T. = 0.78; $[M]^+ = 326.1$ 。

[1129] 实施例 268

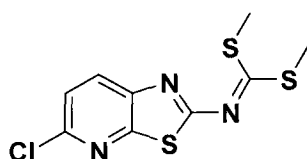
[1130] (R)-N-(5-氯噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基)-4H-1'-氮杂螺[噻唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺

[1131]



[1132] 步骤 A: 5-氯噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基二硫代亚氨碳酸二甲酯

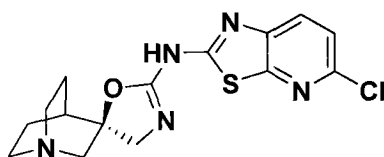
[1133]



[1134] 向 5-氯噻唑并[5,4-b]吡啶-2-胺 (930mg, 5.00mmol) 在 DMF (5mL) 中的混悬液中加入 20.0M 氢氧化钠 (500 μL , 10.00mmol)。将混合物在室温搅拌 10 分钟, 此时加入二硫化碳 (750 μL , 12.50mmol) 且将混合物搅拌 10 分钟。再加入一份 20.0M 氢氧化钠 (500 μL , 10.0mmol) 且再搅拌混合物 10 分钟。最后逐滴加入碘甲烷 (750 μL , 12.00mmol)。在该加入期间注意到放热。搅拌混合物 15 分钟, 此时形成大量沉淀物。将混合物倾入水中, 且通过过滤收集固体。大部分所收集的固体为浅黄色且为结晶状。也存在少许较微暗的粘性橙色固体小块, 且将其手动除去且舍弃。残余物为标题化合物 5-氯噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基二硫代亚氨碳酸二甲酯 (1.00g, 收率 69%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 8.04 (d, $J = 8.53\text{Hz}$, 1H) 7.38 (d, $J = 8.53\text{Hz}$, 1H) 2.66 (s, 6H)。

[1135] 步骤 B: (R)-N-(5-氯噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基)-4H-1'-氮杂螺[噻唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺

[1136]



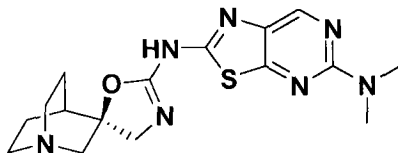
[1137] 将 5-氯噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基二硫代亚氨碳酸二甲酯 (100mg, 0.35mmol)、(S)-3-(氨基甲基)奎宁环-3-醇二盐酸盐 (79mg, 0.35mmol) 及碳酸铯 (225mg, 0.69mmol) 在 DMF (1.7mL) 中的混合物加热至 100°C 且保持 2 小时。冷却反应混合物至环境温度, 倾入水中, 且通过过滤收集固体。经硅胶色谱法 (2–40% [9 : 1 甲醇 : 氢氧化铵]-氯仿) 纯化粗固体以得到 (R)-N-(5-氯噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基)-4H-1'-氮杂螺[噻唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺 (62mg, 收率 51%)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 9.13 (宽单峰, 1H) 7.93 (d, $J = 8.53\text{Hz}$, 1H) 7.45 (d, $J = 8.28\text{Hz}$, 1H) 3.92 (d, $J = 10.29\text{Hz}$, 1H) 3.67 (d, $J = 10.29\text{Hz}$, 1H) 3.00–3.14 (m, 2H) 2.77–2.93 (m, 2H) 2.69 (t, $J = 7.65\text{Hz}$, 2H) 2.12 (宽单峰,

1H) 1.95 (宽单峰, 1H) 1.43-1.72 (m, 3H)。MS (LC/MS) R. T. = 1.10; $[M+H]^+ = 350.10$ 。

[1138] 实施例 269

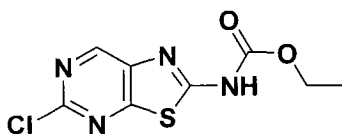
[1139] (R)-N⁵, N⁵-二甲基-N²-(4H-1'-氮杂螺[噻唑-5, 3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-基)噻唑并[5, 4-d]嘧啶-2, 5-二胺

[1140]



[1141] 步骤 A: 5-氯噻唑并[5, 4-d]嘧啶-2-基氨基甲酸乙酯

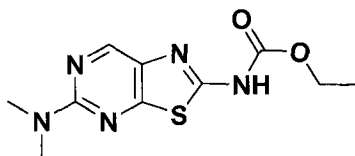
[1142]



[1143] 将异硫氰酸乙氧基羰基酯 (4.32mL, 36.6mmol) 及 2,4-二氯-嘧啶-5-基胺 (3.00g, 18.29mmol) 在没有溶剂的情况下混合且超声 5 分钟以帮助溶解。在环境温度搅拌混合物 10 分钟, 此时整个混合物固化。加入甲醇 (100mL) 且将混合物回流 30 分钟, 冷却至环境温度, 且通过过滤收集固体以得到 5-氯噻唑并[5, 4-d]嘧啶-2-基氨基甲酸乙酯 (3.8g, 收率 80%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.64 (s, 1H) 9.05 (s, 1H) 4.31 (q, J = 7.19Hz, 2H) 1.32 (t, J = 7.15Hz, 3H)。

[1144] 步骤 B: 5-(二甲基氨基)噻唑并[5, 4-d]嘧啶-2-基氨基甲酸乙酯

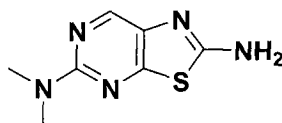
[1145]



[1146] 在压力容器中将 5-氯噻唑并[5, 4-d]嘧啶-2-基氨基甲酸乙酯 (300mg, 1.16mmol) 在二甲胺在甲醇中的 2.0M 溶液 (5.0mL, 10.00mmol) 中混悬, 密封该压力容器且在 75°C 油浴上加热过夜。冷却混合物至环境温度, 蒸发溶剂且将残留物在碳酸氢盐溶液与氯仿之间分配且萃取 3 次。用盐水洗涤合并的有机物, 经硫酸钠干燥, 滤过且在真空中浓缩以得到 5-(二甲基氨基)噻唑并[5, 4-d]嘧啶-2-基氨基甲酸乙酯 (236mg, 收率 99%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.97 (s, 1H) 8.67 (s, 1H) 4.26 (q, J = 7.03Hz, 2H) 3.17 (s, 6H) 1.16-1.40 (m, 3H)。MS (LC/MS) R. T. = 1.88; $[M+H]^+ = 268.09$ 。

[1147] 步骤 C: N⁵, N⁵-二甲基噻唑并[5, 4-d]嘧啶-2, 5-二胺

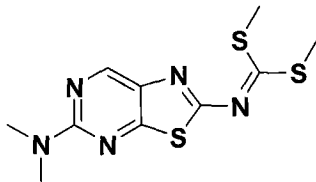
[1148]



[1149] 将 5-(二甲基氨基)噻唑并[5, 4-d]嘧啶-2-基氨基甲酸乙酯 (236mg, 0.88mmol) 混悬在甲醇钠于甲醇中的 25% (w/w) 溶液 (5mL, 23.0mmol) 中, 且加热混合物至回流过夜。蒸干反应混合物, 且将残留物在水与氯仿的间分溶且萃取 3 次。用盐水洗涤合并的有机物,

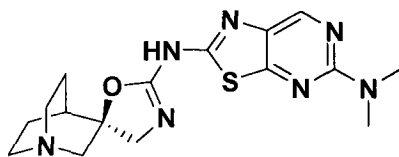
经硫酸钠干燥,滤过且在真空中浓缩以得到白色固体状的 N^5, N^5 -二甲基噻唑并 [5,4-d] 嘧啶 -2,5-二胺 (170mg, 收率 99%)。 1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.27(s, 1H) 7.44(s, 2H) 3.10(s, 6H)。

[1150] 步骤 D: 5-(二甲基氨基)噻唑并 [5,4-d] 嘧啶 -2-基二硫代亚氨碳酸二甲酯
[1151]



[1152] 向 N^5, N^5 -二甲基噻唑并 [5,4-d] 嘧啶 -2,5-二胺 (160mg, 0.819mmol) 在 DMF (1mL) 中的混悬液中加入 20.0M 氢氧化钠 (100 μ L, 2.00mmol)。在室温将混合物搅拌 10 分钟,此时加入二硫化碳 (120 μ L, 2mmol) 且搅拌所得红棕色混合物 10 分钟。再加入一份 20.0M 氢氧化钠 (100 μ L, 2.0mmol) 且再搅拌混合物 10 分钟。最后逐滴加入碘甲烷 (120 μ L, 1.9mmol)。搅拌混合物 5 分钟,此时形成大量黄色沉淀物。将混合物倾入水中,且通过滤过收集固体以得到 5-(二甲基氨基)噻唑并 [5,4-d] 嘧啶 -2-基二硫代亚氨碳酸二甲酯 (194mg, 收率 79%)。 1H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.75(s, 1H) 3.26(s, 6H) 2.64(s, 6H)。

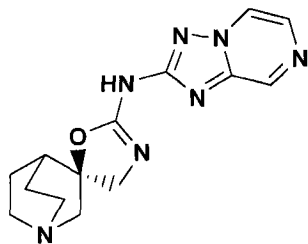
[1153] 步骤 E: (R)- N^5, N^5 -二甲基 - N^2 -(4H-1'-氮杂螺 [噻唑 -5,3'-二环 [2.2.2] 辛烷]-2-基)噻唑并 [5,4-d] 嘧啶 -2,5-二胺
[1154]



[1155] 将 5-(二甲基氨基)噻唑并 [5,4-d] 嘧啶 -2-基二硫代亚氨碳酸二甲酯 (90mg, 0.301mmol)、(S)-3-(氨基甲基)奎宁环-3-醇二盐酸盐 (83mg, 0.361mmol) 及碳酸铯 (196mg, 0.60mmol) 在 DMF (1.0mL) 中的混合物加热至 100℃ 且保持 1.5 小时。冷却反应混合物至环境温度,倾入水中且用氯仿萃取 (4 次)。用盐水洗涤合并的有机物,经硫酸钠干燥,滤过,在真空中浓缩且经硅胶色谱法 (2-40% [9:1 甲醇:氢氧化铵]-氯仿) 纯化粗残留物以得到褐色固体状的 (R)- N^5, N^5 -二甲基 - N^2 -(4H-1'-氮杂螺 [噻唑 -5,3'-二环 [2.2.2] 辛烷]-2-基)噻唑并 [5,4-d] 嘧啶 -2,5-二胺 (81mg, 收率 71%)。 1H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.07(宽单峰, 1H) 8.50(s, 1H) 4.01(d, J = 9.54Hz, 1H) 3.67(d, J = 9.54Hz, 1H) 3.39(dd, J = 14.93, 1.63Hz, 1H) 3.23(s, 6H) 2.71-3.10(m, 5H) 2.10-2.24(m, 2H) 1.68-1.84(m, 1H) 1.46-1.68(m, 2H)。MS(LC/MS) R. T. = 0.87; $[M+H]^+$ = 360.23。

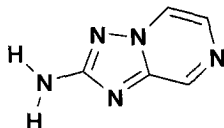
[1156] 实施例 270

[1157] (R)- N -([1,2,4]三唑并 [1,5-a]吡嗪 -2-基)-4H-1'-氮杂螺 [噻唑 -5,3'-二环 [2.2.2] 辛烷]-2-胺
[1158]



[1159] 步骤 A:[1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 吡嗪 -2- 胺

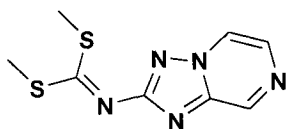
[1160]



[1161] 在室温向吡嗪 -2- 胺 (25g, 260mmol) 在二噁烷 (300mL) 中的溶液中缓慢加入异硫氰酸乙氧基羰基酯 (37.9g, 289mmol)。在室温搅拌混合物 18 小时, 且在真空下蒸发溶剂。将残余的固体在甲醇 (150mL) 与乙醇 (150mL) 的混合物中溶解。向该溶液中加入 TEA (109mL, 780mmol) 及盐酸羟胺 (72.5g, 1040mmol)。在室温搅拌混合物 2 小时且加热至回流且保持 4 小时。冷却粗混合物至室温且蒸发溶剂。经柱色谱法 (0-20% 甲醇 /CH₂Cl₂) 纯化残余的固体以得到白色固体 (60g)。将固体在 EtOAc 及水中溶解。用 EtOAc 萃取水层两次。用盐水洗涤合并的有机层且经硫酸钠干燥以得到白色固体状的 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 吡嗪 -2- 胺 (12g, 88mmol, 33%)。MS (LCMS) [M+H]⁺ = 135.96 ;R. T. = 0.21 分钟。

[1162] 步骤 B:[1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 吡嗪 -2- 基二硫代亚氨碳酸二甲酯

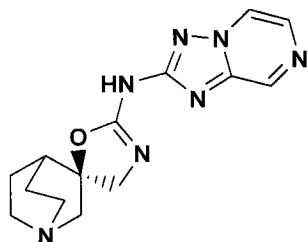
[1163]



[1164] 历时 10 分钟向 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 吡嗪 -2- 胺 (676mg, 5mmol) 在 DMF (10mL) 中的溶液中缓慢加入 NaOH (20M, 0.5mL)、CS₂ (1mL)、NaOH (20M, 0.5mL) 及碘甲烷 (1mL)。在室温搅拌混合物 1 小时且向反应混合物中加入 10mL 水, 该反应混合物变得混浊。用 EtOAc (100mL×3) 萃取混合物。用盐水洗涤合并的有机层, 经硫酸钠干燥, 滤过且蒸发。经 Biotage 硅胶柱 (乙酸乙酯 - 己烷 10-30%) 纯化残留物以得到黄色固体状的 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 吡嗪 -2- 基二硫代亚氨碳酸二甲酯 (720mg, 3mmol, 60%)。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ ppm 9.2 (d, 1H), 8.5 (d, 1H), 8.2 (d, 1H), 2.67 (s, 6H)。MS (LCMS) [M+H]⁺ = 239.92。[M+Na]⁺ = 261.89 ;R. T. = 1.55 分钟。

[1165] 步骤 C:(R)-N-([1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 吡嗪 -2- 基)-4H-1'-氮杂螺 [噁唑 -5, 3'-二环 [2.2.2] 辛烷]-2- 胺

[1166]

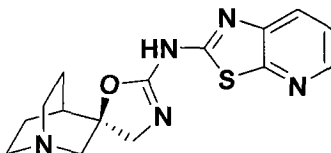


[1167] 将 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 吡嗪-2-基二硫代亚氨碳酸二甲酯 (120mg, 0.50mmol)、(S)-3-(氨基甲基)奎宁环-3-醇二盐酸盐 (120mg, 0.76mmol) 及碳酸铯 (492mg, 1.5mmol) 在 DMF (5mL) 中的混合物在 70℃ 加热 6 小时。浓缩混合物且以 Biotage 硅胶柱 (先后为 100% 乙酸乙酯和 10-35% [9 : 1 甲醇 : 氢氧化铵] - 氯仿) 纯化以得到白色固体状的所要产物 (R)-N-([1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 吡嗪-2-基)-4H-1'-氮杂螺 [噁唑-5,3'-二环 [2.2.2] 辛烷]-2-胺 (85mg, 26.7%)。¹H NMR (500MHz, MeOD) δ ppm 9.0 (m, 1H), 8.71-8.70 (m, 1H), 8.15-8.10 (m, 1H), 4.15-4.0 (d, 1H), 3.85-3.8 (d, 1H), 3.6-3.5 (d, 1H), 3.4-3.3 (d, 1H), 3.3-3.0 (m, 4H), 2.4-2.2 (m, 2H), 2.0-1.8 (m, 3H)。MS (LCMS) [M+H] = 300.06; R. T. = 0.2 分钟。

[1168] 实施例 271

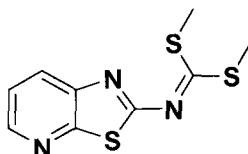
[1169] (R)-N-(噁唑并 [5,4-b] 吡啶-2-基)-4H-1'-氮杂螺 [噁唑-5,3'-二环 [2.2.2] 辛烷]-2-胺

[1170]



[1171] 步骤 A : 噁唑并 [5,4-b] 吡啶-2-基二硫代亚氨碳酸二甲酯

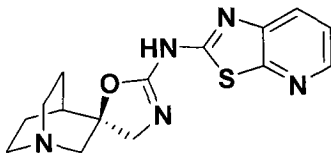
[1172]



[1173] 向噁唑并 [5,4-b] 吡啶-2-胺 (300mg, 1.98mmol) 在 DMF (2mL) 中的混悬液中加入 20.0M 氢氧化钠 (200 μ L, 4.0mmol)。将混合物在室温搅拌 10 分钟, 此时加入二硫化碳 (300 μ L, 4.96mmol) 且搅拌所得红棕色混合物 10 分钟。再加入一份 20.0M 氢氧化钠 (200 μ L, 4.0mmol) 且再搅拌混合物 10 分钟。最后逐滴加入碘甲烷 (300 μ L, 4.76mmol)。搅拌混合物 5 分钟, 此时形成大量黄色沉淀物。将混合物倾入水中, 且通过滤过收集固体以得到黄色固体状的噁唑并 [5,4-b] 吡啶-2-基二硫代亚氨碳酸二甲酯 (190mg, 收率 38%), 其纯度足以无需进一步纯化即可使用。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ ppm 8.47 (d, J = 4.58Hz, 1H) 8.11 (dd, J = 8.24, 1.53Hz, 1H) 7.37 (dd, J = 8.24, 4.88Hz, 1H) 2.66 (s, 6H)。

[1174] 步骤 B : (R)-N-(噁唑并 [5,4-b] 吡啶-2-基)-4H-1'-氮杂螺 [噁唑-5,3'-二环 [2.2.2] 辛烷]-2-胺

[1175]



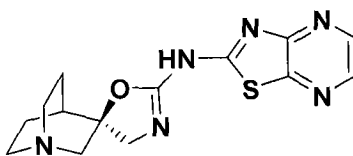
[1176] 将噁唑并 [5,4-b] 吡啶-2-基二硫代亚氨碳酸二甲酯 (90mg, 0.35mmol)、(S)-3-(氨基甲基)奎宁环-3-醇二盐酸盐 (97mg, 0.42mmol) 及碳酸铯 (230mg, 0.71mmol) 在 DMF (1mL) 中的混合物加热至 100℃ 且保持 2 小时。冷却反应混合物至环境温度, 倾入水

中且用氯仿萃取(4次)。用盐水洗涤合并的有机物,经硫酸钠干燥,滤过且在真空中浓缩。经硅胶色谱法(2-40% [9 : 1 甲醇:氢氧化铵]-氯仿)纯化混合物。合并产物馏分且在真空中浓缩以得到(R)-N-(噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基)-4H-1'-氮杂螺[噻唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺(84mg, 收率76%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 9.30(宽单峰, 1H) 8.37(dd, J = 4.77, 1.51Hz, 1H) 7.82(dd, J = 8.03, 1.51Hz, 1H) 7.28(dd, J = 8.03, 4.77Hz, 1H) 4.05(d, J = 9.54Hz, 1H) 3.70(d, J = 9.54Hz, 1H) 3.42(dd, J = 15.06, 1.76Hz, 1H) 2.75-3.07(m, 5H) 2.14-2.26(m, 2H) 1.71-1.84(m, J = 13.99, 9.79, 4.17, 4.17Hz, 1H) 1.48-1.68(m, 2H)。MS(LC/MS) R. T. = 0.64; [M+H]⁺ = 316.15。

[1177] 实施例 272

[1178] (R)-N-(噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基)-4H-1'-氮杂螺[噻唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺

[1179]

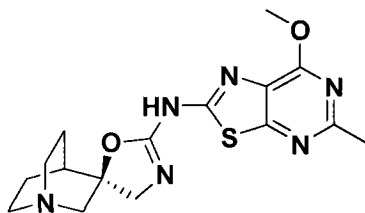


[1180] 将(R)-N-(6-溴噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基)-4H-1'-氮杂螺[噻唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺(44mg, 0.111mmol)在MeOH(50mL)中混悬且加入3N HCl直到所有固体溶解(约10mL)。用氮气吹洗反应烧瓶然后加入10%钯/炭(35mg),且为烧瓶配备氢气球。使混合物反应过夜,此时TLC显示起始原料耗尽。用氮气吹洗烧瓶,经硅藻土滤过且用甲醇洗涤。将合并的滤液浓缩约90%以除去大部分甲醇,且通过加入碳酸氢钠饱和溶液使溶液呈碱性。用氯仿萃取碱性水相(4次)。用盐水洗涤合并的有机物,经硫酸钠干燥,滤过且在真空中浓缩。经硅胶色谱法(2-40% [9 : 1 甲醇:氢氧化铵]-氯仿)纯化混合物。合并产物馏分且在真空中浓缩以得到(R)-N-(噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基)-4H-1'-氮杂螺[噻唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺(24mg, 0.075mmol, 收率67.5%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 9.50(宽单峰, 1H) 8.41(d, J = 2.76Hz, 1H) 8.27(d, J = 2.76Hz, 1H) 4.06(d, J = 9.79Hz, 1H) 3.72(d, J = 9.79Hz, 1H) 3.43(dd, J = 15.06, 1.76Hz, 1H) 2.74-3.09(m, 5H) 2.12-2.25(m, 2H) 1.71-1.86(m, 1H) 1.49-1.67(m, 2H)。MS(LC/MS) R. T. = 0.75; [M+H]⁺ = 317.13。

[1181] 实施例 273

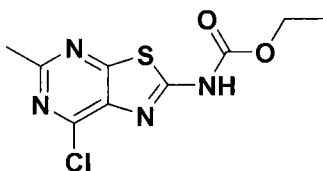
[1182] (R)-N-(7-甲氧基-5-甲基噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基)-4H-1'-氮杂螺[噻唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺

[1183]



[1184] 步骤 A: 7-氯-5-甲基噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基甲酸乙酯

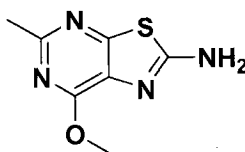
[1185]



[1186] 向 4,6-二氯-2-甲基嘧啶-5-胺 (1g, 5.62mmol) 及异硫氰基甲酸乙酯 (O-ethyl carbonisothiocyanatide) (0.66mL, 5.62mmol) 的混合物中加入甲苯 (2mL) 以完全润湿固体。将混合物置于 100℃ 油浴上 1.5 小时, 此时收集混合物以得到固体。冷却固体至环境温度且用乙醚研磨, 然后通过滤过收集所得固体以得到 7-氯-5-甲基噻唑并 [5,4-d] 嘧啶-2-基氨基甲酸乙酯 (1.08g, 3.96mmol, 收率 70.5%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.70 (宽单峰, 1H) 4.30 (q, J = 7.19Hz, 2H) 2.69 (s, 3H) 1.30 (t, J = 7.15Hz, 3H)。

[1187] 步骤 B: 7-甲氧基-5-甲基噻唑并 [5,4-d] 嘧啶-2-胺

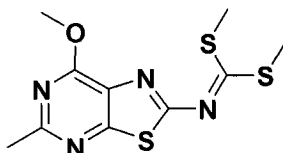
[1188]



[1189] 将 7-氯-5-甲基噻唑并 [5,4-d] 嘧啶-2-基氨基甲酸乙酯 (300mg, 1.100mmol) 在甲醇钠在甲醇中的 25% w/w 溶液 (5mL, 23.14mmol) 中混悬, 且使混合物回流过夜。冷却混合物至环境温度, 用水稀释且用氯仿萃取 (4 次)。用盐水洗涤合并的有机物, 经硫酸钠干燥, 滤过且在真空中浓缩以得到 7-甲氧基-5-甲基噻唑并 [5,4-d] 嘧啶-2-胺 (120mg, 0.612mmol, 收率 55.6%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.71 (s, 2H) 3.98 (s, 3H) 2.52 (s, 3H)。

[1190] 步骤 C: 7-甲氧基-5-甲基噻唑并 [5,4-d] 嘧啶-2-基二硫代亚氨碳酸二甲酯

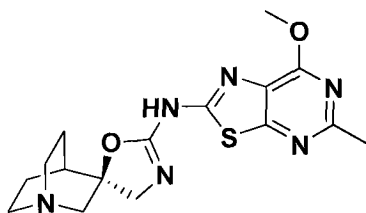
[1191]



[1192] 向 7-甲氧基-5-甲基噻唑并 [5,4-d] 嘧啶-2-胺 (100mg, 0.51mmol) 在 DMF (0.5mL) 中的混悬液中加入 16.0M 氢氧化钠 (75 μL, 1.2mmol)。在室温将混合物搅拌 10 分钟, 此时加入二硫化碳 (80 μL, 1.27mmol) 且搅拌所得红棕色混合物 10 分钟。再加入一份 16.0M 氢氧化钠 (75 μL, 1.2mmol) 且再搅拌混合物 10 分钟。最后逐滴加入碘甲烷 (80 μL, 1.29mmol)。搅拌混合物 5 分钟, 此时形成大量黄色沉淀物。将混合物倾入水中且通过滤过收集固体以得到粗黄色固体, 将其经硅胶色谱法 (2-20% 乙酸乙酯-氯仿) 进一步纯化。合并产物馏分且在真空中浓缩以得到黄色固体状的 7-甲氧基-5-甲基噻唑并 [5,4-d] 嘧啶-2-基二硫代亚氨碳酸二甲酯 (90mg, 收率 59%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 4.17 (s, 3H) 2.71 (s, 3H) 2.64 (s, 6H)。

[1193] 步骤 D: (R)-N-(7-甲氧基-5-甲基噻唑并 [5,4-d] 嘧啶-2-基)-4H-1'-氮杂螺 [噻唑-5,3'-二环 [2.2.2] 辛烷]-2-胺

[1194]

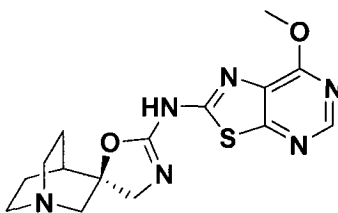


[1195] 将 7- 甲氧基 -5- 甲基噻唑并 [5,4-d] 嘧啶 -2- 基二硫代亚氨碳酸二甲酯 (56mg, 0.19mmol)、(S)-3-(氨基甲基) 奎宁环 -3- 醇二盐酸盐 (51mg, 0.22mmol) 及碳酸铯 (175mg, 0.54mmol) 在 DMF (0.5mL) 中的混合物加热至 100℃ 且保持 2 小时。冷却反应混合物至环境温度, 倾入水中且用氯仿萃取 (4 次)。用盐水洗涤合并的有机物, 经硫酸钠干燥, 滤过且在真空中浓缩。经硅胶色谱法 (2-40% [9 : 1 甲醇 : 氢氧化铵] - 氯仿) 纯化混合物。合并产物馏分且在真空中浓缩以得到 (R)-N-(7- 甲氧基 -5- 甲基噻唑并 [5,4-d] 嘧啶 -2- 基)-4H-1'- 氮杂螺 [噻唑 -5,3'- 二环 [2.2.2] 辛烷]-2- 胺 (34mg, 收率 50%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 9.10 (宽单峰, 1H) 4.14 (s, 3H) 4.03 (d, J = 9.54Hz, 1H) 3.68 (d, J = 9.54Hz, 1H) 3.39 (dd, J = 14.93, 1.63Hz, 1H) 2.74-3.07 (m, 5H) 2.68 (s, 3H) 2.04-2.28 (m, 2H) 1.70-1.86 (m, 1H) 1.44-1.67 (m, 2H)。MS (LC/MS) R. T. = 1.10 ; [M+H]⁺ = 361.32。

[1196] 实施例 274

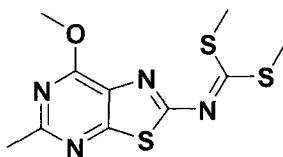
[1197] (R)-N-(7- 甲氧基噻唑并 [5,4-d] 嘧啶 -2- 基)-4H-1'- 氮杂螺 [噻唑 -5,3'- 二环 [2.2.2] 辛烷]-2- 胺

[1198]



[1199] 步骤 A : 7- 甲氧基 -5- 甲基噻唑并 [5,4-d] 嘧啶 -2- 基二硫代亚氨碳酸二甲酯

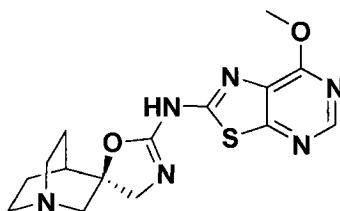
[1200]



[1201] 向 7- 甲氧基噻唑并 [5,4-d] 嘧啶 -2- 胺 (300mg, 1.67mmol) 在 DMF (1.5mL) 中的混悬液中加入 16.0M 氢氧化钠 (210 μL, 3.4mmol)。将混合物在室温搅拌 10 分钟, 此时加入二硫化碳 (250 μL, 4.15mmol), 且搅拌所得红棕色混合物 10 分钟。再加入一份 16.0M 氢氧化钠 (210 μL, 3.4mmol), 且再搅拌混合物 10 分钟。最后逐滴加入碘甲烷 (250 μL, 4.00mmol)。搅拌混合物 10 分钟, 此时形成大量黄色沉淀物。将混合物倾入水中, 且通过滤过收集固体以得到黄色固体状的 7- 甲氧基 -5- 甲基噻唑并 [5,4-d] 嘧啶 -2- 基二硫代亚氨碳酸二甲酯 (324mg, 收率 69%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 8.60 (s, 1H) 4.20 (s, 3H) 2.65 (s, 6H)。

[1202] 步骤 B : (R)-N-(7- 甲氧基噻唑并 [5,4-d] 嘧啶 -2- 基)-4H-1'- 氮杂螺 [噻唑 -5,3'- 二环 [2.2.2] 辛烷]-2- 胺

[1203]

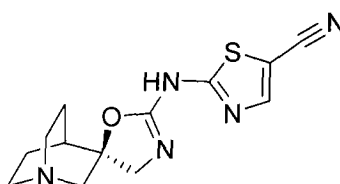


[1204] 将 7-甲氧基噻唑并 [5,4-d] 嘧啶-2-基二硫代亚氨碳酸二甲酯 (150mg, 0.52mmol)、(S)-3-(氨基甲基)奎宁环-3-醇二盐酸盐 (132mg, 0.58mmol) 及碳酸铯 (427mg, 1.31mmol) 在 DMF (3mL) 中的混合物加热至 100℃ 且保持 2 小时。冷却反应混合物至环境温度, 倾入水中且用氯仿萃取 (4 次)。用盐水洗涤合并的有机物, 经硫酸钠干燥, 滤过且在真空中浓缩。经硅胶色谱法 (2-40% [9:1 甲醇: 氢氧化铵]-氯仿) 纯化混合物。合并产物馏分且在真空中浓缩以得到 (R)-N-(7-甲氧基噻唑并 [5,4-d] 嘧啶-2-基)-4H-1'-氮杂螺 [噻唑-5,3'-二环 [2.2.2] 辛烷]-2-胺 (95mg, 收率 51%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 9.12 (宽单峰, 1H) 8.52 (s, 1H) 4.16 (s, 3H) 4.05 (d, J = 9.54Hz, 1H) 3.70 (d, J = 9.54Hz, 1H) 3.40 (dd, J = 14.93, 1.88Hz, 1H) 2.70-3.07 (m, 5H) 2.08-2.27 (m, 2H) 1.68-1.85 (m, 1H) 1.48-1.66 (m, 2H)。MS (LC/MS) R. T. = 0.90; [M+H]⁺ = 347.34。

[1205] 实施例 275

[1206] (R)-2-(4H-1'-氮杂螺 [噻唑-5,3'-二环 [2.2.2] 辛烷]-2-基氨基) 噻唑-5-甲腈

[1207]

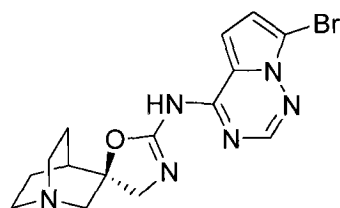


[1208] 通过实施例 274 的方法由 2-氨基-5-氰基噻唑起始合成 (R)-2-(4H-1'-氮杂螺 [噻唑-5,3'-二环 [2.2.2] 辛烷]-2-基氨基) 噻唑-5-甲腈。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.05 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 3.86 (d, J = 10.38Hz, 1H), 3.61 (d, J = 10.38Hz, 1H), 3.01-3.10 (m, 2H), 2.83 (t, J = 7.63Hz, 2H), 2.62-2.71 (m, 2H), 2.09 (s, 1H), 1.90-1.97 (m, 2H), 1.54-1.62 (m, 3H)。MS (LC/MS) R. T. = 0.52; [M+H]⁺ = 290.0。

[1209] 实施例 276

[1210] (R)-N-(7-溴吡咯并 [1,2-f] [1,2,4] 三嗪-4-基)-4H-1'-氮杂螺 [噻唑-5,3'-二环 [2.2.2] 辛烷]-2-胺

[1211]



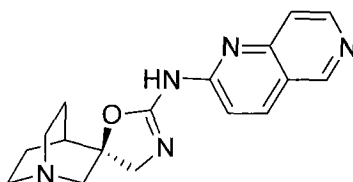
[1212] 通过实施例 274 的方法由 7-溴吡咯并 [1,2-f] [1,2,4] 三嗪-4-胺起始合成 (R)-N-(7-溴吡咯并 [1,2-f] [1,2,4] 三嗪-4-基)-4H-1'-氮杂螺 [噻唑-5,3'-二环

[2.2.2] 辛烷]-2-胺。¹H NMR(400MHz, MeOD) δ ppm 8.13(1H, s), 7.04(1H, d, $J = 4.53\text{Hz}$), 6.77(1H, d, $J = 4.53\text{Hz}$), 4.09(1H, d, $J = 10.32\text{Hz}$), 3.79(1H, d, $J = 10.58\text{Hz}$), 3.24(1H, d), 3.12(1H, d), 2.70-3.00(4H, m), 2.06-2.25(2H, m), 1.52-1.86(3H, m)。MS(LC/MS) R. T. = 1.62; $[M+H]^+ = 377.2$ 。

[1213] 实施例 277

[1214] (R)-N-(1,6-二氮杂萘-2-基)-4H-1'-氮杂螺[噁唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺

[1215]

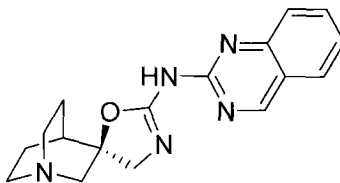


[1216] 通过实施例 274 的方法由 1,6-二氮杂萘-2-胺起始合成 (R)-N-(1,6-二氮杂萘-2-基)-4H-1'-氮杂螺[噁唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺。¹H NMR(400MHz, MeOD) δ ppm 8.99(1H, s), 8.48(1H, d, $J = 6.04\text{Hz}$), 8.20(1H, d, $J = 8.56\text{Hz}$), 7.77(1H, d, $J = 6.04\text{Hz}$), 7.12(1H, d, $J = 8.81\text{Hz}$), 4.12(1H, d, $J = 10.32\text{Hz}$), 3.82(1H, d, $J = 10.32\text{Hz}$), 3.36(1H, d), 3.21(1H, d), 2.79-3.09(4H, m), 2.08-2.30(2H, m), 1.56-1.95(3H, m)。(LC/MS) R. T. = 0.38; $[M+H]^+ = 310.3$ 。

[1217] 实施例 278

[1218] (R)-N-(喹唑啉-2-基)-4H-1'-氮杂螺[噁唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺

[1219]

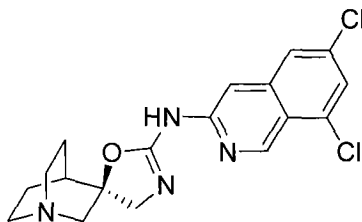


[1220] 通过实施例 274 的方法由 2-氨基喹唑啉起始合成 (R)-N-(喹唑啉-2-基)-4H-1'-氮杂螺[噁唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺。¹H NMR(400MHz, MeOD) δ ppm 9.27(1H, s), 7.72-7.99(3H, m), 7.47(1H, dd, $J = 7.55, 3.78\text{Hz}$), 4.07(1H, d, $J = 10.07\text{Hz}$), 3.76(1H, d, $J = 10.07\text{Hz}$), 3.26(1H, 宽单峰), 3.13(1H, d), 2.70-3.03(4H, m), 2.17(2H, 宽单峰), 1.50-1.88(3H, m)。(LC/MS) R. T. = 1.11; $[M+H]^+ = 310.3$ 。

[1221] 实施例 279

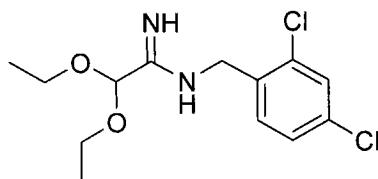
[1222] (R)-N-(6,8-二氯异喹啉-3-基)-4H-1'-氮杂螺[噁唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺

[1223]



[1224] 步骤 A :N-(2,4-二氯苄基)-2,2-二乙氧基乙脒

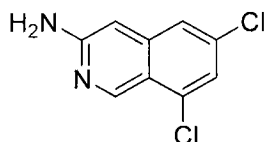
[1225]



[1226] 向 2,2-二乙氧基亚氨乙酸甲酯 (2.04g, 12.6mmol) 在甲醇 (10mL) 中的溶液中加入 (2,4-二氯苄基) 甲胺 (2g, 11.4mmol)。在 70℃ 加热混合物 1 小时。经色谱法 (Biotage : 100% 乙酸乙酯) 纯化混合物。浓缩所要馏分以得到无色粘性油状的 N-(2,4-二氯苄基)-2,2-二乙氧基乙脒 (2.8g, 9.2mmol, 收率 72.7%)。¹H NMR (500MHz, DMSO-D₆) δ ppm 7.27-7.70 (m, 3H), 4.77 (s, 1H), 4.14-4.35 (m, 2H), 3.45-3.68 (m, 4H), 1.09-1.29 (m, 6H)。LC/MS RT = 2.03; [M+H]⁺ = 304.9。

[1227] 步骤 B :6,8-二氯异喹啉-3-胺

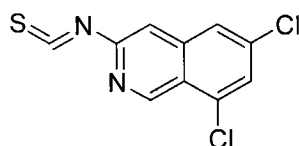
[1228]



[1229] 在室温向硫酸 (4mL, 75mmol) 中加入 N-(2,4-二氯苄基)-2,2-二乙氧基乙脒 (2g, 6.6mmol)。加热反应混合物至 40℃ 且保持 18 小时。TLC 及 LC/MS 表明存在产物。冷却反应混合物至室温且用 NaOH 水溶液 (约 15M) 淬灭直到反应混合物的 pH 值为约 7。用乙酸乙酯 (2×50mL) 萃取粗产物, 且将有机物经 MgSO₄ 干燥, 滤过且在真空中浓缩以得到产物。经色谱法 (Biotage : 10-80% 乙酸乙酯 / 己烷) 纯化粗产物以得到深黄色粉末状的 6,8-二氯异喹啉-3-胺 (0.32g, 1.50mmol, 收率 22.9%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-D₆) δ ppm 8.99 (s, 1H), 7.64-7.73 (m, 1H), 7.30 (d, J = 2.01Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.43 (s, 2H)。MS (LC/MS) R. T. = 1.40; [M+H]⁺ = 213.1。

[1230] 步骤 C :6,8-二氯-3-异硫氰基异喹啉

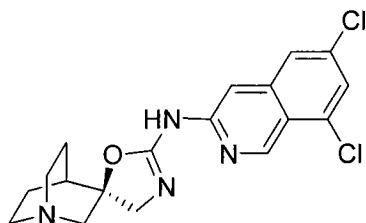
[1231]



[1232] 向 6,8-二氯异喹啉-3-胺 (0.27g, 1.28mmol) 在二氯甲烷 (20mL) 中的溶液中加入 1,1'-硫羰基二[吡啶-2(1H)-酮] (0.30g, 1.29mmol), 且在 40℃ 搅拌反应混合物 4 小时。冷却反应混合物至室温且经色谱法 (Biotage : 10-100% 乙酸乙酯 / 己烷) 纯化以得到粉末状的 6,8-二氯-3-异硫氰基异喹啉 (0.2g, 0.78mmol, 收率 61.9%)。¹H NMR (500MHz, DMSO-D₆) δ ppm 9.42 (s, 1H), 8.16 (d, J = 1.83Hz, 1H), 8.02 (d, J = 2.14Hz, 1H), 7.92 (s, 1H)。MS (L/MS) R. T. = 3.63; [M+H]⁺ = 255.0。

[1233] 步骤 D : (R)-N-(6,8-二氯异喹啉-3-基)-4H-1'-氮杂螺[噁唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺

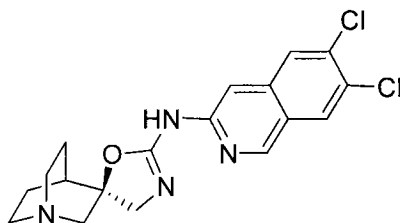
[1234]



[1235] 在室温向 6,8-二氯-3-异硫氰基异喹啉 (0.17g, 0.67mmol) 在 DMF (10mL) 中的溶液中加入碳酸铯 (0.543g, 1.67mmol) 及 (S)-3-(氨基甲基)奎宁环-3-醇二盐酸盐 (0.15g, 0.67mmol)。在 70℃ 搅拌反应混合物 2 小时。冷却反应混合物至室温且在真空中浓缩。用 N, N'-二异丙基碳二亚胺 (0.31mL, 2.0mmol) 处理产物。加热反应混合物至 90℃ 且保持 4 小时。冷却反应混合物至室温且浓缩以得到粗产物。经色谱法 (Biotage :85% CHCl₃, 14% MeOH, 1% NH₄OH) 纯化粗产物。将产物在少量乙酸乙酯中溶解, 这使沉淀物形成。滤出沉淀物, 用少量乙酸乙酯洗涤且在真空烘箱中干燥以得到白色粉末状的 (R)-N-(6,8-二氯异喹啉-3-基)-4H-1'-氮杂螺[噁唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺 (0.094g, 0.24mmol, 收率 36.6%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-D₆) δ ppm 9.23 (s, 1H), 8.71-8.83 (m, 1H), 7.90-8.00 (m, 1H), 7.57-7.67 (m, 1H), 7.13-7.24 (m, 1H), 3.79-3.90 (m, 1H), 3.53-3.64 (m, 1H), 2.93-3.04 (m, 2H), 2.72-2.82 (m, 2H), 2.61-2.70 (m, 2H), 1.99 (s, 1H), 1.90 (s, 1H), 1.59 (d, J = 4.78Hz, 2H), 1.40-1.50 (m, 1H)。MS (LC/MS) R. T. = 1.68; [M+H]⁺ = 377.1。

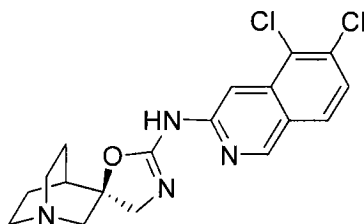
[1236] 实施例 280

[1237]



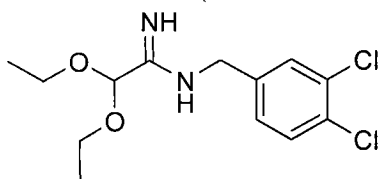
[1238] (R)-N-(6,7-二氯异喹啉-3-基)-4H-1'-氮杂螺[噁唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺

[1239]



[1240] 步骤 A :N-(3,4-二氯苄基)-2,2-二乙氧基乙脒

[1241]



[1242] 向 2,2-二乙氧基亚氨乙酸甲酯 (2.04g, 12.6mmol) 在甲醇 (10mL) 中的溶液中加入 (3,4-二氯苄基) 甲胺 (2g, 11.4mmol)。在 70℃ 加热混合物 1 小时。经色谱法 (Biotage :

100%乙酸乙酯)纯化混合物。浓缩所要馏分以得到无色粘性油状的N-(3,4-二氯苄基)-2,2-二乙氧基乙脒(2.8g,9.2mmol,收率72.7%)。¹H NMR(500MHz,CDCl₃) δ ppm 7.45(m,1H), 7.40(m,1H), 7.19(dd, J = 8.09, 1.98Hz, 1H), 4.94(s, 1H), 4.43(s, 2H), 3.47-3.77(m, 4H), 1.41-1.79(m, 6H)。LC/MS RT = 2.15; [M+H]⁺ = 305.1。

[1243] 步骤B:6,7-二氯异喹啉-3-胺及5,6-二氯异喹啉-3-胺

[1244]



[1245] 在室温向硫酸(4mL,75mmol)中加入N-(3,4-二氯苄基)-2,2-二乙氧基乙脒(2g,6.6mmol)。加热反应混合物至40℃且保持49小时。TLC及LC/MS表明存在产物。冷却反应混合物至室温且用NaOH水溶液(约15M)淬灭直到反应混合物的pH值为约7。用乙酸乙酯(2×50mL)萃取粗产物,且将有机物经MgSO₄干燥,滤过且在真空中浓缩以得到产物。经色谱法(Biotage:100%乙酸乙酯至[90/10%乙酸乙酯/MeOH])纯化粗产物以得到深黄色粉末状的区域异构体6,7-二氯异喹啉-3-胺与5,6-二氯异喹啉-3-胺的约1:1混合物(1.2g,5.64mmol,收率86.0%)。区域异构体未经分离即可继续使用。¹H NMR(500MHz, DMSO-D₆) δ ppm 8.90(s, 1H), 8.83(s, 1H), 8.12(s, 1H), 7.89(s, 1H), 7.84(d, J = 8.54Hz, 1H), 7.28(d, J = 8.85Hz, 1H), 6.83(s, 1H), 6.58(s, 1H), 6.48(s, 2H), 6.25(s, 2H)。MS(LC/MS)R. T. = 1.59; [M+H]⁺ = 213.0。

[1246] 步骤C:6,7-二氯-3-异硫氰基异喹啉及5,6-二氯-3-异硫氰基异喹啉

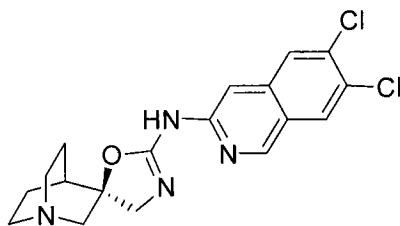
[1247]



[1248] 向6,7-二氯异喹啉-3-胺及5,6-二氯异喹啉-3-胺(0.410g,1.924mmol)在二氯甲烷(20mL)中的溶液中加入1,1'-硫羰基二[吡啶-2(1H)-酮](0.469g,2.021mmol)且在40℃搅拌反应混合物4小时。冷却反应混合物至室温且经色谱法(Biotage:10-100%乙酸乙酯/己烷)纯化以得到黄色固体状的经分离的区域异构体6,7-二氯-3-异硫氰基异喹啉(0.2g,0.784mmol,收率40.7%)及5,6-二氯-3-异硫氰基异喹啉(0.23g,0.902mmol,收率46.8%)。5,6-二氯-3-异硫氰基异喹啉:¹H NMR(500MHz,CDCl₃) δ ppm 9.10(s, 1H), 7.87(d, J = 8.85Hz, 1H), 7.82(s, 1H), 7.66(d, J = 8.55Hz, 1H)。MS(LC/MS)R. T. = 3.63; [M+H]⁺ = 255.0。6,7-二氯-3-异硫氰基异喹啉:¹H NMR(500MHz,CDCl₃) δ ppm 9.04(s, 1H), 8.11(s, 1H), 7.94(s, 1H), 7.37(s, 1H)。MS(LC/MS)R. T. = 3.42; [M+H]⁺ = 255.0。

[1249] 步骤D:(R)-N-(6,7-二氯异喹啉-3-基)-4H-1'-氮杂螺[噁唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺

[1250]

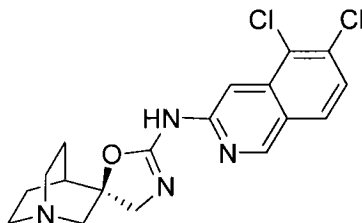


[1251] 在室温向 6,7-二氯-3-异硫氰基异喹啉 (0.13g, 0.510mmol) 在 DMF (10mL) 中的溶液中加入碳酸铯 (0.42g, 1.27mmol) 及 (S)-3-(氨基甲基)奎宁环-3-醇二盐酸盐 (0.118g, 0.515mmol)。在 70℃ 搅拌反应混合物 2 小时。冷却反应混合物至室温且在真空中浓缩。经色谱法 (Biotage : 85% CHCl₃, 14% MeOH, 1% NH₄OH) 纯化粗产物。然后用 DMF (10mL) 及 N, N'-二异丙基碳二亚胺 (0.238mL, 1.529mmol) 处理产物。加热反应混合物至 90℃ 且保持 18 小时。冷却反应混合物至室温且浓缩以得到粗产物, 将该粗产物经色谱法 (Biotage : 85% CHCl₃, 14% MeOH, 1% NH₄OH) 纯化以得到 (R)-N-(6,7-二氯异喹啉-3-基)-4H-1'-氮杂螺[噻唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺 (0.12g, 0.312mmol, 收率 61.2%)。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ ppm 9.03 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 3.88-4.06 (m, 1H), 3.60-3.74 (m, 1H), 3.42 (d, J = 14.65Hz, 1H), 2.82-3.15 (m, 5H), 2.23-2.34 (m, 1H), 2.18 (s, 1H), 1.72-1.87 (m, 1H), 1.48-1.70 (m, 2H)。MS (LC/MS) R. T. = 1.63; [M+H]⁺ = 377.1。

[1252] 实施例 281

[1253] (R)-N-(5,6-二氯异喹啉-3-基)-4H-1'-氮杂螺[噻唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺

[1254]

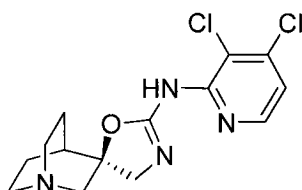


[1255] 在室温向 5,6-二氯-3-异硫氰基异喹啉 (0.11g, 0.431mmol) 在 DMF (10mL) 中的溶液中加入碳酸铯 (0.351g, 1.078mmol) 及 (S)-3-(氨基甲基)奎宁环-3-醇二盐酸盐 (0.100g, 0.435mmol)。在 70℃ 搅拌反应混合物 2 小时。冷却反应混合物至室温且在真空中浓缩。经色谱法 (Biotage : 85% CHCl₃, 14% MeOH, 1% NH₄OH) 纯化粗产物。然后用 DMF (10mL) 及 N, N'-二异丙基碳二亚胺 (0.202mL, 1.293mmol) 处理产物。加热反应混合物至 90℃ 且保持 18 小时。冷却反应混合物至室温且浓缩以得到粗产物。经色谱法 (Biotage : 85% CHCl₃, 14% MeOH, 1% NH₄OH) 纯化粗产物以得到黄色粉末状的 (R)-N-(5,6-二氯异喹啉-3-基)-4H-1'-氮杂螺[噻唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺 (0.084g, 0.218mmol, 收率 50.6%)。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ ppm 9.09 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 7.63-7.82 (m, 2H), 7.40 (d, J = 8.55Hz, 1H), 3.99 (d, J = 9.16Hz, 1H), 3.78 (d, J = 8.85Hz, 1H), 3.51 (d, J = 14.65Hz, 1H), 3.30 (d, J = 14.65Hz, 1H), 2.90-3.23 (m, 4H), 2.33-2.48 (m, 1H), 2.29 (s, 1H), 1.83-1.94 (m, 1H), 1.62-1.83 (m, J = 42.12Hz, 2H)。MS (LC/MS) R. T. = 1.57; [M+H]⁺ = 377.1。

[1256] 实施例 282

[1257] (R)-N-(3,4-二氯吡啶-2-基)-4H-1'-氮杂螺[噁唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺

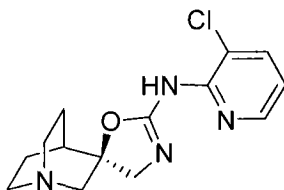
[1258]



[1259] 通过实施例 267 的方法由 2-氨基-3,4-二氯吡啶起始制备 (R)-N-(3,4-二氯吡啶-2-基)-4H-1'-氮杂螺[噁唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺。¹H NMR(500MHz, DMSO-D₆) δ ppm 9.10(s, 1H), 8.08(d, J = 5.49Hz, 1H), 7.13(d, J = 5.49Hz, 1H), 3.86(d, J = 9.77Hz, 1H), 3.60(d, J = 9.77Hz, 1H), 2.96-3.05(m, 2H), 2.77(t, J = 7.63Hz, 2H), 2.66(t, J = 7.78Hz, 2H), 1.97-2.05(m, 1H), 1.86-1.94(m, 1H), 1.54-1.63(m, 2H), 1.43-1.51(m, 1H)。MS(LC/MS)R. T. = 0.78; [M+H]⁺ = 327.0。

[1260] 实施例 283

[1261] (R)-N-(3-氯吡啶-2-基)-4H-1'-氮杂螺[噁唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺
[1262]

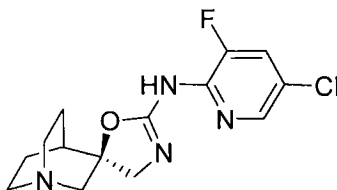


[1263] 通过实施例 267 的方法由 2-氨基-3-氯吡啶起始制备 (R)-N-(3-氯吡啶-2-基)-4H-1'-氮杂螺[噁唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺。¹H NMR(500MHz, DMSO-D₆) δ ppm 9.06(s, 1H), 8.14-8.19(m, 1H), 7.74-7.79(m, J = 7.78, 1.83, 1.83, 1.68Hz, 1H), 6.86-6.91(m, 1H), 3.81-3.89(m, 1H), 3.55-3.63(m, 1H), 2.96-3.04(m, 2H), 2.78(t, J = 7.63Hz, 2H), 2.67(t, J = 7.63Hz, 2H), 1.96-2.02(m, 1H), 1.86-1.92(m, J = 5.65, 3.20Hz, 1H), 1.54-1.63(m, J = 6.87, 3.66, 3.51Hz, 2H), 1.42-1.49(m, 1H)。MS(LC/MS)R. T. = 0.26; [M+H]⁺ = 293.0。

[1264] 实施例 284

[1265] (R)-N-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-4H-1'-氮杂螺[噁唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺

[1266]

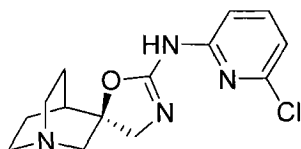


[1267] 通过实施例 267 的方法由 2-氨基-3-氟-5-氯吡啶起始制备 (R)-N-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-4H-1'-氮杂螺[噁唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺。¹H NMR(500MHz, DMSO-D₆) δ ppm 8.81(s, 1H), 8.05(s, 1H), 7.79(d, J = 10.07Hz, 1H), 3.83(d, J = 9.46Hz,

1H), 3.58(d, $J = 9.46\text{Hz}$, 1H), 2.99(s, 2H), 2.71-2.80(m, 2H), 2.61-2.70(m, 2H), 2.00(s, 1H), 1.83-1.92(m, 1H), 1.53-1.62(m, 2H), 1.41-1.50(m, 1H)。MS(LC/MS) R. T. = 0.52; $[M+]^+ = 311.0$ 。

[1268] 实施例 285

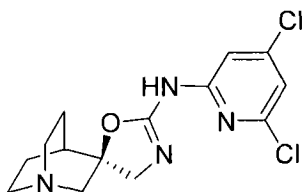
[1269] (R)-N-(6-氯吡啶-2-基)-4H-1'-氮杂螺[噁唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺
[1270]



[1271] 通过实施例 267 的方法由 2-氨基-6-氯吡啶起始制备 (R)-N-(6-氯吡啶-2-基)-4H-1'-氮杂螺[噁唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺。 ^1H NMR(500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8.33-8.42(m, 1H), 7.60-7.68(m, 1H), 6.94(d, $J = 7.02\text{Hz}$, 1H), 6.72-6.81(m, 1H), 3.86(d, $J = 9.46\text{Hz}$, 1H), 3.57(d, $J = 10.07\text{Hz}$, 1H), 2.97(s, 2H), 2.69-2.78(m, 2H), 2.63-2.68(m, $J = 7.63, 7.63\text{Hz}$, 2H), 1.95-2.03(m, 1H), 1.83-1.92(m, 1H), 1.53-1.62(m, 2H), 1.41-1.49(m, 1H)。MS(LC/MS) R. T. = 0.43; $[M+H]^+ = 293.0$ 。

[1272] 实施例 286

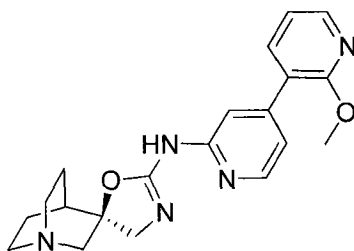
[1273] (R)-N-(4,6-二氯吡啶-2-基)-4H-1'-氮杂螺[噁唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺
[1274]



[1275] 通过实施例 267 的方法由 2-氨基-4,6-二氯吡啶起始制备 (R)-N-(4,6-二氯吡啶-2-基)-4H-1'-氮杂螺[噁唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺。 ^1H NMR(500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8.43(s, 1H), 7.13(s, 1H), 6.84(s, 1H), 3.86(d, $J = 9.77\text{Hz}$, 1H), 3.59(d, $J = 10.07\text{Hz}$, 1H), 2.98(s, 2H), 2.58-2.86(m, 4H), 1.94-2.13(m, 1H), 1.78-1.95(m, 1H), 1.36-1.65(m, 3H)。MS(LC/MS) R. T. = 0.87; $[M+H]^+ = 327.0$ 。

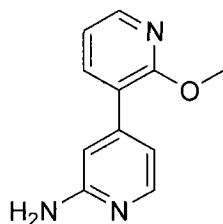
[1276] 实施例 287

[1277] (R)-N-(2-甲氧基-3,4'-联吡啶-2'-基)-4H-1'-氮杂螺[噁唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺
[1278]



[1279] 步骤 A: 2-甲氧基-3,4'-联吡啶-2'-胺

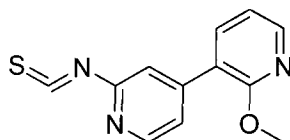
[1280]



[1281] 向 4-溴吡啶-2-胺 (0.5g, 2.8mmol) 和 2-甲氧基吡啶-3-基硼酸 (0.52g, 3.4mmol) 在 DMF (25mL) 中的溶液中加入 1N 碳酸钠 (10mL, 2.3mmol), 接着加入 1,1'-二(二苯基膦基)二茂铁二氯化钯(II) 二氯甲烷复合物 (0.21g, 0.26mmol)。在 85℃ 搅拌反应混合物 3 小时, 然后冷却至室温。用乙酸乙酯 (2×50mL) 萃取产物, 经 MgSO_4 干燥, 滤过且在真空中浓缩。经色谱法 (Biotage: 100 至 90/10% 乙酸乙酯-乙酸乙酯/甲醇) 纯化粗产物以得到棕色粉末状的 2-甲氧基-3,4'-联吡啶-2'-胺 (0.53g, 2.63mmol, 收率 93%)。产物直接用于下一步中。

[1282] 步骤 B: 2'-异硫氰基-2-甲氧基-3,4'-联吡啶

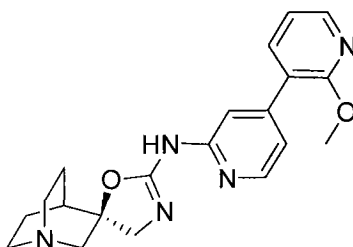
[1283]



[1284] 向 2-甲氧基-3,4'-联吡啶-2'-胺 (0.53g, 2.63mmol) 在二氯甲烷 (20mL) 中的溶液中加入 1,1'-硫羰基二[吡啶-2(1H)-酮] (0.62g, 2.7mmol), 且在 40℃ 搅拌反应混合物 4 小时。冷却反应混合物至室温且经色谱法 (Biotage: 10-100% 乙酸乙酯/己烷) 纯化以得到 2'-异硫氰基-2-甲氧基-3,4'-联吡啶 (0.46g, 1.9mmol, 收率 71.8%)。 ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8.67 (d, $J = 2.44\text{Hz}$, 1H), 8.26 (dd, $J = 4.88, 1.53\text{Hz}$, 1H), 8.15 (dd, $J = 8.24, 2.44\text{Hz}$, 1H), 7.89 (dd, $J = 7.32, 1.53\text{Hz}$, 1H), 7.48 (d, $J = 8.24\text{Hz}$, 1H), 7.15 (dd, $J = 7.32, 4.88\text{Hz}$, 1H), 3.91 (s, 3H)。MS (LC/MS) R. T. = 2.87; $[M+H]^+ = 244.9$ 。

[1285] 步骤 D: (R)-N-(2-甲氧基-3,4'-联吡啶-2'-基)-4H-1'-氮杂螺[噁唑-5, 3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺

[1286]



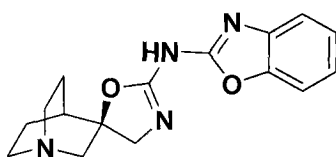
[1287] 在室温向 2'-异硫氰基-2-甲氧基-3,4'-联吡啶 (0.09g, 0.37mmol) 在 DMF (20mL) 中的溶液中加入 Et_3N (0.11mL, 0.81mmol) 及 (S)-3-(氨基甲基)奎宁环-3-醇二盐酸盐 (0.09g, 0.37mmol)。在 70℃ 搅拌反应混合物 2 小时。冷却反应混合物至室温且在真空中浓缩。经色谱法 (Biotage: 85% CHCl_3 , 14% MeOH, 1% NH_4OH) 纯化粗产物以得到纯产物中间体。然后用 DMF (20mL) 及 N,N'-二异丙基碳二亚胺 (0.17mL, 1.1mmol) 处理产物。加热反应混合物至 90℃ 且保持 18 小时。冷却反应混合物至室温且浓缩以得到粗产物。经色谱

法 (Biotage :85% CHCl_3 , 14% MeOH , 1% NH_4OH) 纯化粗产物且合并含有产物的馏分。LC/MS 及 ^1H NMR 表明可能存在一些杂质。使不纯的产物经历反相 HPLC 以得到白色粉末状的 (R)-N-(2-甲氧基-3,4'-联吡啶-2'-基)-4H-1'-氮杂螺[呋唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺 (0.02g, 0.05mmol, 收率 14.05%)。 ^1H NMR(500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 9.07(s, 1H), 8.43(s, 1H), 8.17(dd, $J = 4.73, 1.68\text{Hz}$, 1H), 7.79(d, $J = 7.32\text{Hz}$, 2H), 7.10(dd, $J = 7.32, 4.88\text{Hz}$, 1H), 6.79-6.92(m, 1H), 3.76-3.97(m, 4H), 3.51-3.66(m, 1H), 2.92-3.09(m, 2H), 2.59-2.82(m, 4H), 1.85-2.03(m, 2H), 1.53-1.71(m, 2H), 1.35-1.49(m, 1H)。MS(LC/MS) R. T. = 1.05; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 366.1$ 。

[1288] 实施例 288

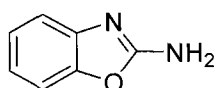
[1289] (R)-N-(苯并[d]呋唑-2-基)-4H-1'-氮杂螺[呋唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺

[1290]



[1291] 步骤 A: 苯并[d]呋唑-2-胺

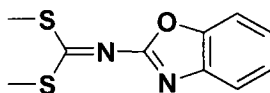
[1292]



[1293] 在室温向烘干的圆底烧瓶中装入二(1H-咪唑-1-基)甲亚胺(500mg, 3.10mmol)、2-氨基苯酚(188mg, 1.724mmol)及无水 THF(20mL)。在 N_2 下回流所得混悬液 2 小时以实现基于 LC/MS 的完全转化。在真空中除去溶剂且在 Biotage Flash Collector 上(用 30-80% EtOAc/己烷(1200mL)洗脱)纯化残留物以得到白色固体状的预期产物苯并[d]呋唑-2-胺(200mg, 1.5mmol, 收率 87%)。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ ppm 6.20(宽单峰, 2H) 7.02-7.11(m, 1H) 7.17-7.22(m, 1H) 7.29(d, $J = 7.53\text{Hz}$, 1H) 7.36(d, $J = 7.03\text{Hz}$, 1H)。MS(LC/MS) R. T. = 1.05; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 134.96$ 。

[1294] 步骤 B: 苯并[d]呋唑-2-基二硫代亚氨碳酸二甲酯

[1295]



[1296] 向苯并[d]呋唑-2-胺(200mg, 1.491mmol)在 DMF(10mL)中的无色溶液中加入氢氧化钠(20N, 149 μL , 2.98mmol)以得到绿色混悬液。在室温搅拌混合物 15 分钟。加入二硫化碳(225 μL , 3.73mmol)以得到深棕色溶液。在室温搅拌反应混合物 15 分钟,接着加入氢氧化钠(20N, 149 μL , 2.98mmol)且再搅拌 10 分钟。然后逐滴加入碘甲烷(224 μL , 3.58mmol)。12 分钟后绿色固体沉淀出来。再搅拌反应混合物 2 小时。通过过滤收集固体,用 DMF(2 $\times$ 1mL)和 H_2O (2 $\times$ 1mL)洗涤,在真空下干燥 30 分钟且在烘箱中在真空中进一步干燥过夜以得到白色固体状的预期产物苯并[d]呋唑-2-基二硫代亚氨碳酸二甲酯(258.5mg, 1.085mmol, 收率 72.7%)。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ ppm 2.70(s, 6H) 7.24-7.34(m, 2H) 7.45-7.50(m, 1H) 7.66-7.74(m, 1H)。MS(LC/MS) R. T. = 1.76, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 238.96$ 。

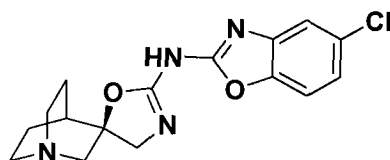
[1297] 步骤 C : (R)-N-(苯并 [d] 噁唑 -2- 基)-4H-1'- 氮杂螺 [噁唑 -5,3'- 二环 [2.2.2] 辛烷]-2- 胺

[1298] 在室温向 10mL 小瓶中装入 (S)-3-(氨基甲基) 奎宁环 -3- 醇二盐酸盐 (69.5mg, 0.361mmol)、DMF (2mL)、DIEA (0.063mL, 0.361mmol) 及 Cs_2CO_3 (235mg, 0.722mmol), 接着装入 苯并 [d] 噁唑 -2- 基二硫代亚氨碳酸二甲酯 (86mg, 0.361mmol)。在室温搅拌所得混悬液 1 小时。然后 LC/MS 表明起始原料耗尽。用 MeOH 稀释混合物且经制备性 HPLC 纯化以得到褐色胶状的预期产物 (R)-N-(苯并 [d] 噁唑 -2- 基)-4H-1'- 氮杂螺 [噁唑 -5,3'- 二环 [2.2.2] 辛烷]-2- 胺 (101.5mg, 0.323mmol, 收率 90%)。 ^1H NMR (400MHz, 丙酮- d_6) δ ppm 2.07-2.14 (m, 2H) 2.20 (ddd, $J = 8.78, 5.27, 3.26\text{Hz}$, 2H) 2.33-2.45 (m, 1H) 2.62 (d, $J = 2.26\text{Hz}$, 1H) 3.34-3.47 (m, 3H) 3.48-3.58 (m, 1H) 3.75-3.88 (m, 2H) 4.15 (d, $J = 10.54\text{Hz}$, 1H) 4.32 (d, $J = 10.54\text{Hz}$, 1H) 7.13-7.26 (m, 2H) 7.41 (td, $J = 3.70, 1.63\text{Hz}$, 1H) 9.24 (宽单峰, 1H)。MS (LC/MS) R. T. = 0.792, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 299.17$ 。

[1299] 实施例 289

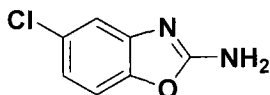
[1300] (R)-N-(5- 氯苯并 [d] 噁唑 -2- 基)-4H-1'- 氮杂螺 [噁唑 -5,3'- 二环 [2.2.2] 辛烷]-2- 胺

[1301]



[1302] 步骤 A : 5- 氯苯并 [d] 噁唑 -2- 基二硫代亚氨碳酸二甲酯

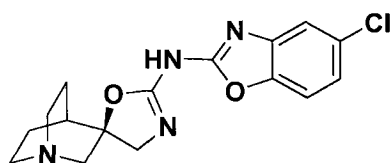
[1303]



[1304] 向 5- 氯苯并 [d] 噁唑 -2- 胺 (700mg, 4.15mmol) 在 DMF (5mL) 中的棕色溶液中加入氢氧化钠 (20N, 415 μL , 8.30mmol) 以得到灰色混悬液。在室温搅拌混合物 15 分钟。在室温加入二硫化碳 (626 μL , 10.38mmol) 以得到棕色溶液。在室温搅拌混合物 15 分钟, 然后加入氢氧化钠 (20N, 208 μL , 4.16mmol)。10 分钟后, 逐滴加入碘甲烷 (623 μL , 9.97mmol)。灰色固体由溶液中析出。在室温再搅拌反应混合物 2 小时。通过滤过收集固体, 用 DMF/ H_2O (50 : 50, $2 \times 2\text{mL}$) 洗涤, 在真空下干燥 30 分钟且在烘箱中在 65°C 在真空下进一步干燥 1.5 小时以得到灰白色固体状的预期产物 5- 氯苯并 [d] 噁唑 -2- 基二硫代亚氨碳酸二甲酯 (780mg, 2.86mmol, 收率 68.9%), 其足够纯而可用于下一步中。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-\text{d}_6$) δ ppm 2.69 (s, 6H) 7.37 (dd, $J = 8.53, 2.26\text{Hz}$, 1H) 7.66 (d, $J = 9.03\text{Hz}$, 1H) 7.75 (d, $J = 1.76\text{Hz}$, 1H)。MS (LC/MS) R. T. = 1.44; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 272.9$ 。

[1305] 步骤 B : (R)-N-(5- 氯苯并 [d] 噁唑 -2- 基)-4H-1'- 氮杂螺 [噁唑 -5,3'- 二环 [2.2.2] 辛烷]-2- 胺

[1306]

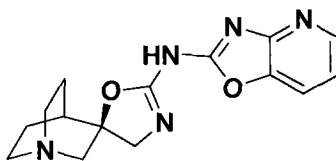


[1307] 在室温向 10mL 小瓶中装入 (S)-3-(氨基甲基)奎宁环-3-醇二盐酸盐 (106mg, 0.550mmol)、DMF (2mL)、DIEA (0.096mL, 0.550mmol) 及 Cs_2CO_3 (358mg, 1.100mmol), 接着装入 5-氯苯并[d]噁唑-2-基二硫代亚氨碳酸二甲酯 (150mg, 0.550mmol)。在室温搅拌所得混悬液 1 小时。然后 LC/MS 表明起始原料耗尽。用 MeOH 稀释反应混合物且经制备性 HPLC 纯化以得到白色固体状的预期产物 (R)-N-(5-氯苯并[d]噁唑-2-基)-4H-1'-氮杂螺[噁唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺 (106.5mg, 0.3mmol, 收率 53.0%)。 ^1H NMR (400MHz, 丙酮- d_6) δ ppm 2.08-2.30 (m, 3H) 2.35-2.48 (m, 1H) 2.60-2.73 (m, 1H) 3.48 (qd, $J = 7.53$, 7.28Hz, 3H) 3.54-3.68 (m, 1H) 3.79-4.00 (m, 2H) 4.18 (d, $J = 10.54\text{Hz}$, 1H) 4.35 (d, $J = 10.54\text{Hz}$, 1H) 7.19 (dd, $J = 8.53, 2.01\text{Hz}$, 1H) 7.30-7.47 (m, 2H) 9.10 (宽单峰, 1H)。MS (LC/MS) R. T. = 1.56; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 333.13$ 。

[1308] 实施例 290

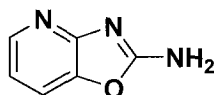
[1309] (R)-N-(噁唑并[4,5-b]吡啶-2-基)-4H-1'-氮杂螺[噁唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺

[1310]



[1311] 步骤 A: 噁唑并[4,5-b]吡啶-2-胺

[1312]

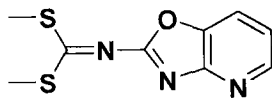


[1313] 在室温向烘干的圆底烧瓶中装入二(1H-咪唑-1-基)甲亚胺 (500mg, 3.10mmol)、2-氨基吡啶-3-醇 (171mg, 1.551mmol) 及无水 THF (20mL)。在 N_2 下回流所得混悬液 1 小时。然后 LC/MS 表明起始原料完全耗尽。在真空中除去溶剂, 且残留物无需进一步纯化即可在下一步中使用。

[1314] MS (LC/MS) R. T. = 0.235; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 136.09$ 。

[1315] 步骤 B: 噁唑并[4,5-b]吡啶-2-基二硫代亚氨碳酸二甲酯

[1316]

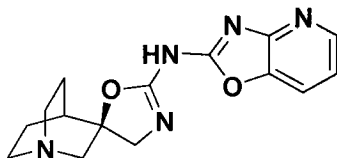


[1317] 向来自步骤 A 的粗噁唑并[4,5-b]吡啶-2-胺 (811mg, 6mmol) 在 DMF (12mL) 中的溶液中加入 NaOH (20N, 600 μL , 12.00mmol) 以得到褐色溶液, 在室温搅拌该溶液 15 分钟。然后加入二硫化碳 (904 μL , 15.00mmol) 以得到橙色溶液。在室温搅拌混合物 15 分钟, 然后加入 NaOH (20N, 600 μL , 12.00mmol) 且继续搅拌 10 分钟以得到暗红色溶液。逐滴加入碘甲烷 (900 μL , 14.40mmol), 1 小时后导致黄色固体沉淀出来以得到约 80% 的转化率。用

MeOH 稀释混合物且经制备性 HPLC 纯化以得到白色固体状的预期产物 噁唑并 [4,5-b] 吡啶 -2- 基二硫代亚氨碳酸二甲酯 (35mg, 0.146mmol, 收率 2.4%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 2.71(s, 6H) 7.22(dd, J = 8.03, 5.02Hz, 1H) 7.72(dd, J = 8.03, 1.25Hz, 1H) 8.49(dd, J = 5.02, 1.51Hz, 1H)。MS(LC/MS) R. T. = 1.358; [M+H] = 240.04。

[1318] 步骤 C: (R)-N-(噁唑并 [4,5-b] 吡啶 -2- 基)-4H-1'-氮杂螺 [噁唑 -5,3'-二环 [2.2.2] 辛烷]-2-胺

[1319]

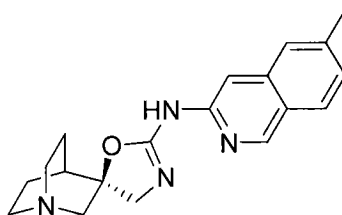


[1320] 在室温向 10mL 小瓶中装入 (S)-3-(氨基甲基)奎宁环-3-醇二盐酸盐 (8.53mg, 0.044mmol)、DMF(2mL)、DIEA(7.74 μL, 0.04mmol) 及 Cs₂CO₃(28.9mg, 0.089mmol), 接着装入 噁唑并 [4,5-b] 吡啶 -2- 基二硫代亚氨碳酸二甲酯 (10.6mg, 0.044mmol)。在室温搅拌所得混悬液 1 小时。LC/MS 表明起始原料完全耗尽。用 MeOH 稀释反应混合物且经制备性 HPLC 纯化以得到白色固体状的预期产物 (R)-N-(噁唑并 [4,5-b] 吡啶 -2- 基)-4H-1'-氮杂螺 [噁唑 -5,3'-二环 [2.2.2] 辛烷]-2-胺 (13mg, 0.038mmol, 收率 86%)。¹H NMR(400MHz, 丙酮 -d₆) δ ppm 1.54-1.60(m, 1H) 1.71-1.77(m, 2H) 2.16-2.24(m, 1H) 2.77-2.82(m, 2H) 2.89(t, J = 7.91Hz, 4H) 3.13-3.25(m, 2H) 3.90(d, J = 10.29Hz, 1H) 4.22(d, J = 10.29Hz, 1H) 7.13(dd, J = 8.03, 5.02Hz, 1H) 7.70(dd, J = 7.91, 1.13Hz, 1H) 8.27(dd, J = 5.14, 1.13Hz, 1H) 9.11(宽单峰, 1H)。MS(LC/MS) R. T. = 0.443; [M+H]⁺ = 300.16。

[1321] 实施例 291

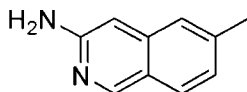
[1322] (2R)-N-(6,8-二甲基-异喹啉-3-基)-4'-H-螺 [4-氮杂二环 [2.2.2] 辛烷-2,5'-[1,3] 噁唑]-2'-胺

[1323]



[1324] 步骤 A: 6-甲基异喹啉-3-胺

[1325]

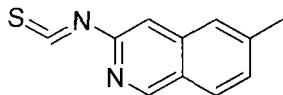


[1326] 在环境温度向 2,2-二乙氧基亚氨乙酸甲酯 (1.1g, 6.82mmol) 在甲醇 (8mL) 中的溶液中逐滴加入对甲苯基甲胺 (0.788g, 6.50mmol)。然后将反应烧瓶置于预加热的油浴中且在 70℃ 搅拌 16 小时, 然后取出且冷却。减压除去挥发性组分, 且在环境温度将粗物质逐滴加到硫酸 (5mL) 中。搅拌反应混合物 72 小时, 然后将烧瓶置于冰水浴中, 用水 (50mL) 稀释, 且用氢氧化钠 (10N) 缓慢中和至 pH = 10。当反应混合物变成碱性时, 形成灰色沉淀物。

滤过该沉淀物,用水洗涤且干燥以得到灰色粉末状的 6-甲基异喹啉-3-胺 (0.65g,63%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.73 (s, 1H), 7.69 (d, J = 8.28Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.00 (d, J = 8.28Hz, 1H), 5.81 (s, 1H), 2.40 (s, 3H)。MS (LC/MS) R. T. = 1.37; [M+H]⁺ = 159.10。

[1327] 步骤 B: 3-异硫氰基-6-甲基异喹啉

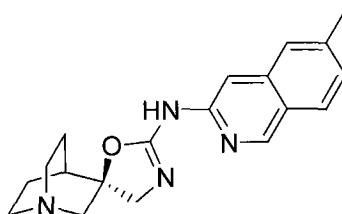
[1328]



[1329] 在环境温度向 1,1'-硫羰基二[吡啶-2(1H)-酮] (220mg, 0.948mmol) 在二氯甲烷 (10mL) 中的溶液中加入 6-甲基异喹啉-3-胺 (125mg, 0.790mmol)。将反应混合物置于预加热的油浴中且在 40℃ 搅拌 18 小时,然后由油浴中取出且冷却至环境温度。浓缩混合物且经硅胶色谱法 (5-30% 乙酸乙酯/己烷) 纯化粗物质以得到灰白色固体状的 3-异硫氰基-6-甲基异喹啉 (75mg, 0.375mmol, 收率 47.4%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 9.03 (s, 1H), 7.88 (d, J = 8.24Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.46 (dd, J = 8.24, 1.53Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 2.57 (s, 3H)。MS (LC/MS) R. T. = 1.92; [M+H]⁺ = 201.13。

[1330] 步骤 C: (R)-N-(6-甲基异喹啉-3-基)-4H-1'-氮杂螺[噁唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺

[1331]

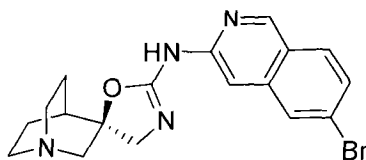


[1332] 向 (S)-3-(氨基甲基)奎宁环-3-醇二盐酸盐 (65.8mg, 0.285mmol) 在 N,N-二甲基甲酰胺 (6mL) 中的溶液中加入三乙胺 (0.090mL, 0.63mmol) 及 3-异硫氰基-6-甲基异喹啉 (57mg, 0.285mmol)。然后将混悬液置于预加热的油浴中且在 70℃ 搅拌 2 小时 30 分钟。然后加入 N,N'-二异丙基碳二亚胺 (0.177mL, 1.14mmol), 且在 85℃ 搅拌混合物 16 小时。浓缩混合物且经硅胶色谱法 (0-40% [9:1 甲醇:氢氧化铵]/氯仿) 纯化,接着经反相制备性 HPLC (0-40% TFA-甲醇-水) 纯化。将产物溶液与 MeOH (3×10mL) 经 UCT Clean-up CHQAX15M25 筒滤过且浓缩以得到褐色胶状的预期产物 (S)-1-((3-羟基奎宁环-3-基)甲基)-3-(6-甲基异喹啉-3-基)硫脲。¹H NMR (400MHz, MeOD) δ ppm 9.11 (s, 1H), 8.02 (d, J = 8.53Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.47 (d, J = 8.53Hz, 1H), 4.47 (d, J = 10.54Hz, 1H), 4.31 (d, J = 10.54Hz, 1H), 4.10 (d, J = 14.81Hz, 1H), 3.92 (d, J = 14.81Hz, 1H), 3.53-3.71 (m, 2H), 3.27-3.51 (m, 3H), 2.84 (宽单峰, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.48 (m, 1H), 2.10-2.30 (m, 3H)。MS (LC/MS) R. T. = 1.24; [M+H]⁺ = 323.2。

[1333] 实施例 292

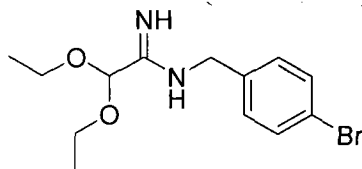
[1334] (R)-N-(6-溴异喹啉-3-基)-4H-1'-氮杂螺[噁唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺

[1335]



[1336] 步骤 A :N-(4- 溴苄基)-2,2- 二乙氧基乙脒

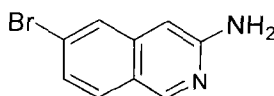
[1337]



[1338] 向 2,2- 二乙氧基亚氨乙酸甲酯 (3.35g, 20.78mmol) 在甲醇 (10mL) 中的溶液中加入 (4- 溴苄基) 甲胺盐酸盐 (2.359g, 10.39mmol) 及甲醇钠 (2.376mL, 10.39mmol)。在 70℃ 加热混浊混合物 1.5 小时, 且浓缩所得黄色混合物。经硅胶 (100% 乙酸乙酯) 纯化残留物以得到黄色粘性油状物 (2.04g, 62%)。¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 7.47 (2H, d, J = 8.56Hz), 7.23 (2H, d, J = 8.06Hz), 6.76 (1H, 宽单峰), 5.31 (1H, 宽单峰), 4.94 (1H, 宽单峰), 4.45 (2H, 宽单峰), 3.47-3.77 (4H, m), 1.26 (6H, t, J = 7.05Hz)。LCMS :R. T. = 2.12; [M+2]⁺ = 317.2。

[1339] 步骤 B :6- 溴异喹啉 -3- 胺

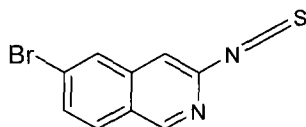
[1340]



[1341] 在 40℃ 加热 N-(4- 溴苄基)-2,2- 二乙氧基乙脒 (1.53g, 4.85mmol) 在硫酸 (4mL, 95-98%) 中的溶液 14 小时。用 1M NaOH 中和混合物至 pH 7 且滤过所得混悬液。经硅胶色谱法 (20-55% 乙酸乙酯 / 己烷) 纯化残留物。浓缩所要馏分以得到棕黄色固体 (0.434g, 40%)。LCMS :R. T. = 1.62; [M+2]⁺ = 225.1。

[1342] 步骤 C :6- 溴 -3- 异硫氰基异喹啉

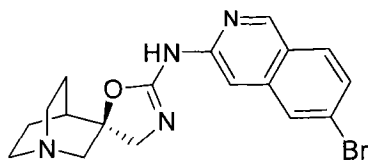
[1343]



[1344] 在室温向 1,1'- 硫羰基二 [吡啶 -2 (1H) - 酮] (0.251g, 1.080mmol) 在二氯甲烷中的溶液中加入 6- 溴异喹啉 -3- 胺 (0.241g, 1.080mmol)。在室温搅拌溶液 3 小时。LC/MS 表明形成所要产物。经硅胶色谱法 (0-10% 乙酸乙酯 - 己烷) 纯化深橙色溶液以得到黄色油状的 6- 溴 -3- 异硫氰基异喹啉 (0.1g, 0.377mmol, 收率 35%)。R. T. = 2.54; [M+H]⁺ = 267.04。

[1345] 步骤 D : (R)-N-(6- 溴异喹啉 -3- 基)-4H-1'- 氮杂螺 [噁唑 -5,3'- 二环 [2.2.2] 辛烷]-2- 胺

[1346]

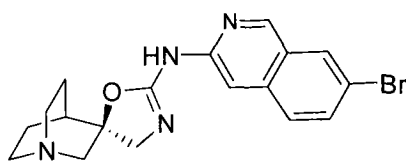


[1347] 向 (S)-3-(氨基甲基)奎宁环-3-醇二盐酸盐 (0.086g, 0.377mmol) 在 N, N-二甲基甲酰胺 (15mL) 中的溶液中加入 Cs_2CO_3 (0.307g, 0.943mmol) 及 6-溴-3-异硫氰基异喹啉 (0.1g, 0.377mmol)。在室温搅拌混悬液 30 分钟。然后加入 N, N'-二异丙基碳二亚胺 (0.176mL, 1.132mmol), 且再搅拌混合物 18 小时。浓缩混合物且经硅胶色谱法 (5-25% [9.5 : 0.5 甲醇 : 氢氧化铵]-乙酸乙酯) 纯化以得到黄色固体状的 (R)-N-(6-溴异喹啉-3-基)-4H-1'-氮杂螺[噁唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺 (0.054g, 0.135mmol, 收率 36%)。 ^1H NMR (400MHz, MeOD) δ ppm 9.04 (1H, s), 7.80-8.05 (2H, m), 7.55 (1H, dd, J = 8.81, 1.76Hz), 7.37 (1H, 宽单峰), 4.10 (1H, d, J = 10.58Hz), 3.87 (1H, d, J = 10.83Hz), 3.68-3.77 (1H, m), 3.56-3.67 (1H, m), 3.29-3.49 (4H, m), 2.45 (1H, 宽单峰), 2.28-2.41 (1H, m), 1.86-2.15 (3H, m)。LCMS :R. T. = 1.76; $[\text{M}]^+ = 387.21$ 。

[1348] 实施例 293

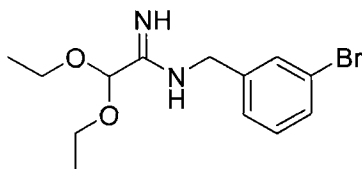
[1349] (R)-N-(7-溴异喹啉-3-基)-4H-1'-氮杂螺[噁唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺

[1350]



[1351] 步骤 A :N-(3-溴苄基)-2,2-二乙氧基乙脒

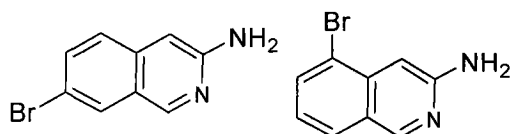
[1352]



[1353] 向 2,2-二乙氧基亚氨乙酸甲酯 (5.042g, 31.3mmol) 在甲醇 (15mL) 中的溶液中加入 (3-溴苄基)甲胺盐酸盐 (3.62g, 15.64mmol) 及甲醇钠 (3.58mL, 15.64mmol)。在 70℃ 加热混浊混合物 1.5 小时, 且浓缩所得黄色混合物。经硅胶色谱法 (100% 乙酸乙酯) 纯化残留物。浓缩所要馏分以得到黄色粘性油状物 (2.5g, 51%)。LCMS :R. T. = 2.11; $[\text{M}+2]^+ = 317.06$ 。

[1354] 步骤 B :7-溴异喹啉-3-胺及 5-溴异喹啉-3-胺

[1355]

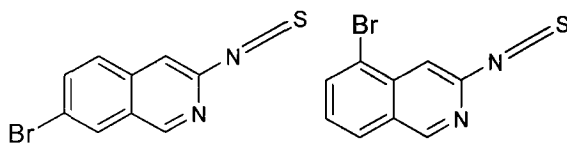


[1356] 在 40℃ 加热 N-(3-溴苄基)-2,2-二乙氧基乙脒 (2.5g, 7.93mmol) 在硫酸 (5mL, 95-98%) 中的溶液 54 小时。用 10M NaOH 水溶液中和混合物至 pH 7 且滤过所得混悬液。经硅胶色谱法 (先后为 20-55% 乙酸乙酯 / 己烷及 100% 乙酸乙酯) 纯化残留物。浓缩馏

分以得到含有产物混合物的棕色固体 (1.0g, 57%)。LCMS :R. T. = 1.56 ; $[M+2]^+ = 225.1$ 。混合物直接用于下一步中。

[1357] 步骤 C : 7- 溴 -3- 异硫氰基异喹啉及 5- 溴 -3- 异硫氰基异喹啉

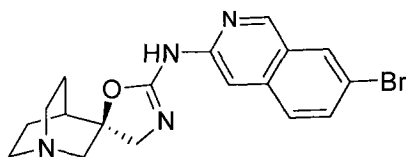
[1358]



[1359] 在室温向 1,1'- 硫羰基二 [吡啶 -2(1H)- 酮] (1.145g, 4.93mmol) 在二氯甲烷中的溶液中加入来自步骤 B 的 7- 溴异喹啉 -3- 胺与 5- 溴异喹啉 -3- 胺的混合物 (1.0g, 4.5mmol)。在室温搅拌橙色溶液 18 小时。LCMS 表明形成产物。经硅胶色谱法 (0-5% 乙酸乙酯 - 己烷) 纯化深橙色溶液。合并第一产物馏分且在真空中浓缩以得到黄色固体状的 7- 溴 -3- 异硫氰基异喹啉 (0.27g, 0.377mmol, 收率 22%)。 ^1H NMR (400MHz, 丙酮) δ ppm 9.19 (1H, s), 8.41 (1H, s), 7.86-8.02 (2H, m), 7.76 (1H, s)。R. T. = 4.28 ; $[M+H]^+ = 267.04$ 。合并第二产物馏分且在真空中浓缩以得到黄色固体状的 5- 溴 -3- 异硫氰基异喹啉 (0.25g, 0.377mmol, 收率 21%)。 ^1H NMR (400MHz, 丙酮) δ ppm 9.24 (1H, s), 8.23 (1H, d), 8.15 (1H, d), 7.81 (1H, s), 7.64 (1H, t)。LCMS :R. T. = 4.61 ; $[M+H]^+ = 267.04$ 。

[1360] 步骤 D : (R)-N-(7- 溴异喹啉 -3- 基)-4H-1'- 氮杂螺 [噁唑 -5,3'- 二环 [2.2.2] 辛烷]-2- 胺

[1361]

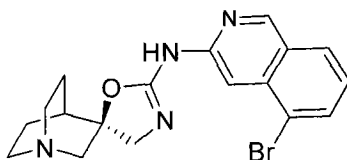


[1362] 向 (S)-3-(氨基甲基) 奎宁环 -3- 醇二盐酸盐 (0.207g, 0.905mmol) 在 N, N- 二甲基甲酰胺 (20mL) 中的溶液中加入 Cs_2CO_3 (0.737g, 2.263mmol) 及 7- 溴 -3- 异硫氰基异喹啉 (0.24g, 0.905mmol)。在室温搅拌混悬液 30 分钟。然后加入 N, N'- 二异丙基碳二亚胺 (0.423mL, 2.72mmol), 且在室温搅拌混合物 18 小时。浓缩混合物且经硅胶色谱法使用 5-15% [9 : 1 甲醇 : 氢氧化铵] / 乙酸乙酯纯化。浓缩所要馏分且使用 5-15% [9.5 : 0.5 甲醇 : 氢氧化铵] / 乙酸乙酯进一步纯化以得到黄色固体状的 (R)-N-(7- 溴异喹啉 -3- 基)-4H-1'- 氮杂螺 [噁唑 -5,3'- 二环 [2.2.2] 辛烷]-2- 胺 (0.061g, 0.156mmol, 收率 17%)。 ^1H NMR (400MHz, MeOD) δ ppm 8.96 (1H, s), 8.12 (1H, s), 7.66 (2H, s), 7.32 (1H, s), 4.01 (1H, d), 3.73 (1H, d), 3.35-3.42 (1H, m), 3.22-3.29 (1H, m), 2.84-3.17 (4H, m), 2.13-2.35 (2H, m), 1.62-1.96 (3H, m)。LCMS :R. T. = 1.76 ; $[M]^+ = 387.21$ 。

[1363] 实施例 294

[1364] (R)-N-(5- 溴异喹啉 -3- 基)-4H-1'- 氮杂螺 [噁唑 -5,3'- 二环 [2.2.2] 辛烷]-2- 胺

[1365]

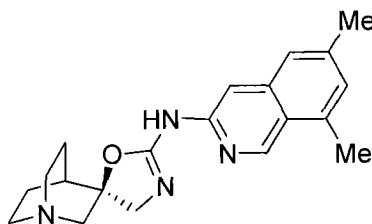


[1366] 向 (S)-3-(氨基甲基)奎宁环-3-醇二盐酸盐 (0.207g, 0.905mmol) 在 N, N-二甲基甲酰胺 (20mL) 中的溶液中加入 Cs_2CO_3 (0.737g, 2.263mmol) 及 5-溴-3-异硫氰基异喹啉 (0.24g, 0.905mmol)。在室温搅拌混悬液 30 分钟。然后加入 N, N'-二异丙基碳二亚胺 (0.423mL, 2.72mmol), 且在室温搅拌混合物 18 小时。浓缩混合物且经硅胶色谱法 (5-15% [9.5 : 0.5 甲醇 : 氢氧化铵] - 乙酸乙酯) 纯化。浓缩所要馏分且使用 5-15% [9.5 : 0.5 甲醇 : 氢氧化铵] / 乙酸乙酯进一步纯化以得到黄色固体状的 (R)-N-(5-溴异喹啉-3-基)-4H-1'-氮杂螺[噁唑-5,3'-二环[2.2.2]辛烷]-2-胺 (0.248g, 0.634mmol, 收率 70%)。 ^1H NMR (400MHz, MeOD) δ ppm 8.99 (1H, s), 7.91 (2H, dd), 7.55 (1H, 宽单峰), 7.28 (1H, t), 3.96 (1H, d), 3.65 (1H, d), 3.17-3.26 (1H, m), 3.03-3.13 (1H, m), 2.70-2.99 (4H, m), 2.03-2.30 (2H, m), 1.47-1.87 (3H, m)。LCMS : R. T. = 1.69; $[\text{M}+2]^+ = 389.21$ 。

[1367] 实施例 295

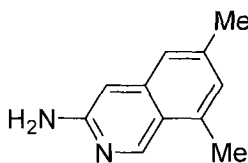
[1368] (2R)-N-(6,8-二甲基-异喹啉-3-基)-4'-H-螺[4-氮杂二环[2.2.2]辛烷-2,5'-[1,3]噁唑]-2'-胺

[1369]



[1370] 步骤 A : 6,8-二甲基异喹啉-3-胺

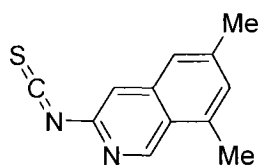
[1371]



[1372] 在环境温度向 2,2-二乙氧基亚氨乙酸甲酯 (1.5g, 9.3mmol) 在甲醇 (4.9mL) 中的溶液中逐滴加入 (2,4-二甲基苯基) 甲胺 (1.2g, 8.9mmol)。然后将反应烧瓶置于预加热的油浴中且在 70°C 搅拌 16 小时, 然后冷却且减压除去挥发性组分。在环境温度向硫酸 (19.7mL) 中逐滴加入粗物质且搅拌 72 小时。然后将烧瓶置于冰水浴中, 用水 (50mL) 稀释, 且用氢氧化钠 (10N) 缓慢中和至 pH = 10。当反应混合物变成碱性时, 形成橙色沉淀物。滤过该沉淀物, 用水洗涤且干燥以得到 6,8-二甲基异喹啉-3-胺 (1.37g, 7.95mmol, 90%)。 ^1H NMR (400MHz, MeOD) δ ppm 8.82 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.37 (s, 3H)。MS (LC/MS) R. T. = 0.77; $[\text{M}+H]^+ = 173.15$ 。

[1373] 步骤 B : 3-异硫氰基-6,8-二甲基异喹啉

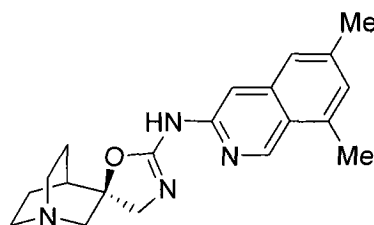
[1374]



[1375] 在环境温度向 1,1'-硫羰基二[吡啶-2(1H)-酮](1.35g, 5.8mmol) 在二氯甲烷(19mL) 中的溶液中加入 6,8-二甲基异喹啉-3-胺(1g, 5.8mmol)。将反应混合物置于预加热的油浴中且在 40℃ 搅拌 18 小时, 然后冷却, 浓缩, 且经硅胶色谱法(10-35% 乙酸乙酯/己烷) 纯化粗物质以得到黄色固体状的 3-异硫氰基-6,8-二甲基异喹啉(93.7mg, 0.437mmol, 8%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 9.20(s, 1H), 7.36-7.44(m, 2H), 7.23(s, 1H), 2.75(s, 3H), 2.51(s, 3H)。MS(LC/MS)R. T. = 2.03; [M+H]⁺ = 215.1。

[1376] 步骤 C: (2R)-N-(6,8-二甲基-异喹啉-3-基)-4'H-螺[4-氮杂二环[2.2.2]辛烷-2,5'-[1,3]噁唑]-2'-胺

[1377]



[1378] 向 (S)-3-(氨基甲基)奎宁环-3-醇二盐酸盐(99mg, 0.43mmol) 在 N,N-二甲基甲酰胺(1.4mL) 中的溶液中加入三乙胺(0.18mL, 1.3mmol) 及 3-异硫氰基-6,8-二甲基异喹啉(93mg, 0.43mmol)。然后将混悬液置于预加热的油浴中且在 70℃ 搅拌 2 小时 30 分钟。然后加入 N,N'-二异丙基碳二亚胺(0.27mL, 1.7mmol), 且在 85℃ 搅拌混合物 16 小时。浓缩混合物且经硅胶色谱法(0-40% [9:1 甲醇:氢氧化铵]/氯仿) 纯化, 接着经反相制备性 HPLC(0-40% [0.1% TFA]-甲醇-水) 纯化以得到白色固体状的三氟乙酸盐形式的 (2R)-N-(6,8-二甲基-异喹啉-3-基)-4'H-螺[4-氮杂二环[2.2.2]辛烷-2,5'-[1,3]噁唑]-2'-胺(24mg, 0.053mmol, 收率 12%)。¹H NMR(400MHz, MeOD) δ ppm 9.29(s, 1H), 7.54(s, 1H), 7.43(s, 1H), 7.34(s, 1H), 4.38(d, J = 11.04Hz, 1H), 4.17(d, J = 11.04Hz, 1H), 3.94-4.10(m, 1H), 3.86(dd, J = 15.06, 2.26Hz, 1H), 3.51-3.67(m, 1H), 3.37-3.51(m, 3H), 2.77(s, 3H), 2.73(d, J = 3.51Hz, 1H), 2.48-2.57(m, 3H), 2.30-2.46(m, 1H), 1.94-2.28(m, 3H)。MS(LC/MS)R. T. = 0.90; [M+H]⁺ = 337.38。

[1379] 本领域技术人员应该理解的是, 本公开不限于上述示意性实施例, 且它可在不偏离其本质属性的情况下以其它具体形式来实施。因此, 实施例无论如何都应该是示意性而非限制性的, 应该参考所附权利要求书而非上述实施例, 因此在权利要求书的等价含义和范围内进行的所有变化都将涵盖在本申请中。