



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102015708 B

(45) 授权公告日 2014. 03. 26

(21) 申请号 200980108322. 5

代理人 陈桢

(22) 申请日 2009. 01. 09

(51) Int. Cl.

(30) 优先权数据

61/020, 125 2008. 01. 09 US

C07D 471/10 (2006. 01)

C07D 487/10 (2006. 01)

A61K 31/517 (2006. 01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2010. 09. 09

A61K 31/438 (2006. 01)

A61P 35/00 (2006. 01)

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2009/030603 2009. 01. 09

(56) 对比文件

WO 2006/090261 A1, 2006. 08. 31,

WO 02/22604 A1, 2002. 03. 21,

(87) PCT国际申请的公布数据

W02009/089454 EN 2009. 07. 16

审查员 原悦

(73) 专利权人 阵列生物制药公司

地址 美国科罗拉多州

(72) 发明人 安娜·班卡 约瑟夫·R·本西克

詹姆斯·F·布拉克 方建朝

马丁·F·亨特曼 伊恩·S·米切尔

道格拉斯·M·萨蒙德 托尼·P·唐

伊莱·M·华莱士 徐睿

(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

11105

权利要求书21页 说明书121页

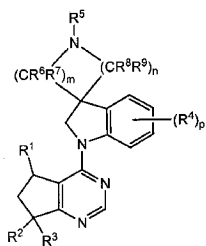
(54) 发明名称

作为 AKT 蛋白激酶抑制剂的嘧啶基环戊烷

(57) 摘要

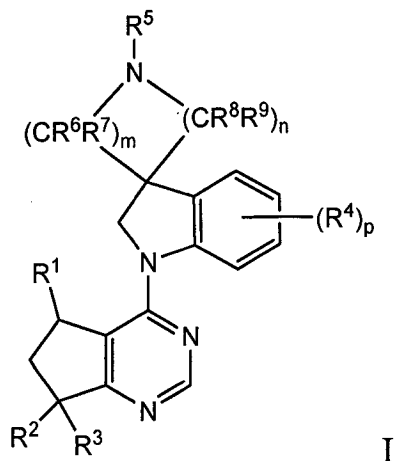
本发明提供了式 I 化合物, 包括其互变异构体、拆分的对映体、拆分的非对映体、溶剂合物、代谢物、盐和药学上可接受的前药。还提供了使用本发明的化合物作为 Akt 蛋白激酶抑制剂并用于治疗 Akt- 介导的疾病的方法, 所述疾病例如, 过度

增殖疾病, 如癌症。



I

1. 一种式 I 化合物及其拆分的对映体、拆分的非对映体和盐：



其中：

R^1 是 H、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 CH_2OH 、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 或 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 环烷基；

R^2 是 H、OH、 OCH_3 或 F；

R^3 是 H、F 或 CH_3 ；

每个 R^4 独立地选自 H、F、Cl、Br、I、CN、 $(\text{CH}_2)_t\text{NR}^{10}\text{R}^{10}$ 、 $(\text{CH}_2)_t\text{OR}^{10}$ 、 $(\text{CH}_2)_t\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}\text{R}^{10}$ 、 $(\text{CH}_2)_t\text{NR}^{10}\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $(\text{CR}^{10}\text{R}^{10})_t\text{C}_3\text{-C}_8$ 环烷基、 $(\text{CR}^{10}\text{R}^{10})_t\text{C}_3\text{-C}_6$ 杂环基、 $(\text{CR}^{10}\text{R}^{10})_t\text{C}_6\text{-C}_8$ 芳基、 $\text{O}(\text{CR}^{10}\text{R}^{10})_t\text{C}_6\text{-C}_8$ 芳基，其中所述烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基被一个或多个 F、Cl、Br、I、CN、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基、 CF_3 、OH 或 $\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_3\text{ 烷基})$ 任选地取代；

R^5 是 H、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $(\text{CR}^{10}\text{R}^{10})_t\text{OR}^{10}$ 、 $(\text{CR}^{10}\text{R}^{10})_t\text{NR}^{10}\text{R}^{10}$ 、 $(\text{CH}_2)_t\text{C}_3\text{-C}_8$ 环烷基、 $(\text{CH}_2)_t\text{C}_6\text{-C}_8$ 芳基，其中所述芳基被 F、Cl、Br 或 I 任选地取代；

R^6 、 R^7 、 R^8 和 R^9 独立地选自 H、 $(\text{CR}^{10}\text{R}^{10})_t\text{OR}^{10}$ 、 $(\text{CR}^{10}\text{R}^{10})_t\text{C}_6\text{-C}_8$ 芳基；其中所述芳基被 F、Cl、Br 或 I 任选地取代；

R^{10} 独立地选自 H、OH、 $\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_3\text{ 烷基})$ 、 $(\text{CH}_2)_t\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $(\text{CH}_2)_t\text{C}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $(\text{CH}_2)_t\text{C}_3\text{-C}_8$ 环烷基、 $(\text{CH}_2)_t\text{C}_3\text{-C}_6$ 杂环基、 $(\text{CH}_2)_t\text{C}_6\text{-C}_8$ 芳基和 $(\text{CH}_2)_t\text{C}_3\text{-C}_6$ 杂芳基，其中所述烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基被一个或多个 F、Cl、Br、I、CN、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基、 CF_3 、OH、 $\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_3\text{ 烷基})$ 任选地取代；

R^{11} 独立地选自 H、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基；

m 和 n 独立地是 1、2 或 3，条件是 m 和 n 合起来是 3、4 或 5；

p 是 0、1、2 或 3；并且

每个 t 独立地是 0、1、2、3 或 4。

2. 如权利要求 1 所述的化合物，其中 R^1 是 H、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 CH_2OH 、 CF_3 、 CHF_2 或 CH_2F 。

3. 如权利要求 1 或 2 所述的化合物，其中 m 是 2 并且 n 是 1。

4. 如权利要求 1 或 2 所述的化合物，其中 m 是 2 并且 n 是 2。

5. 如权利要求 1 或 2 所述的化合物，其中 m 是 3 并且 n 是 1。

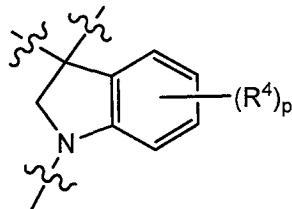
6. 如权利要求 1 或 2 所述的化合物，其中 m 是 3 并且 n 是 2。

7. 如权利要求 1 或 2 所述的化合物，其中 m 和 n 独立地是 1 或 2，条件是 m 和 n 合起来是 3。

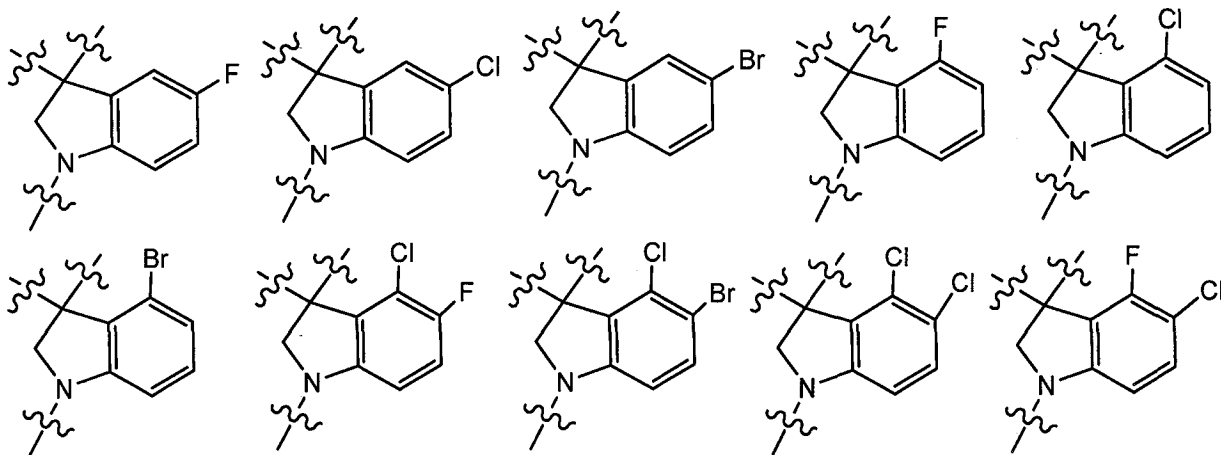
8. 如权利要求 1 或 2 所述的化合物,其中 m 和 n 独立地是 1、2 或 3,条件是 m 和 n 合起来是 4。

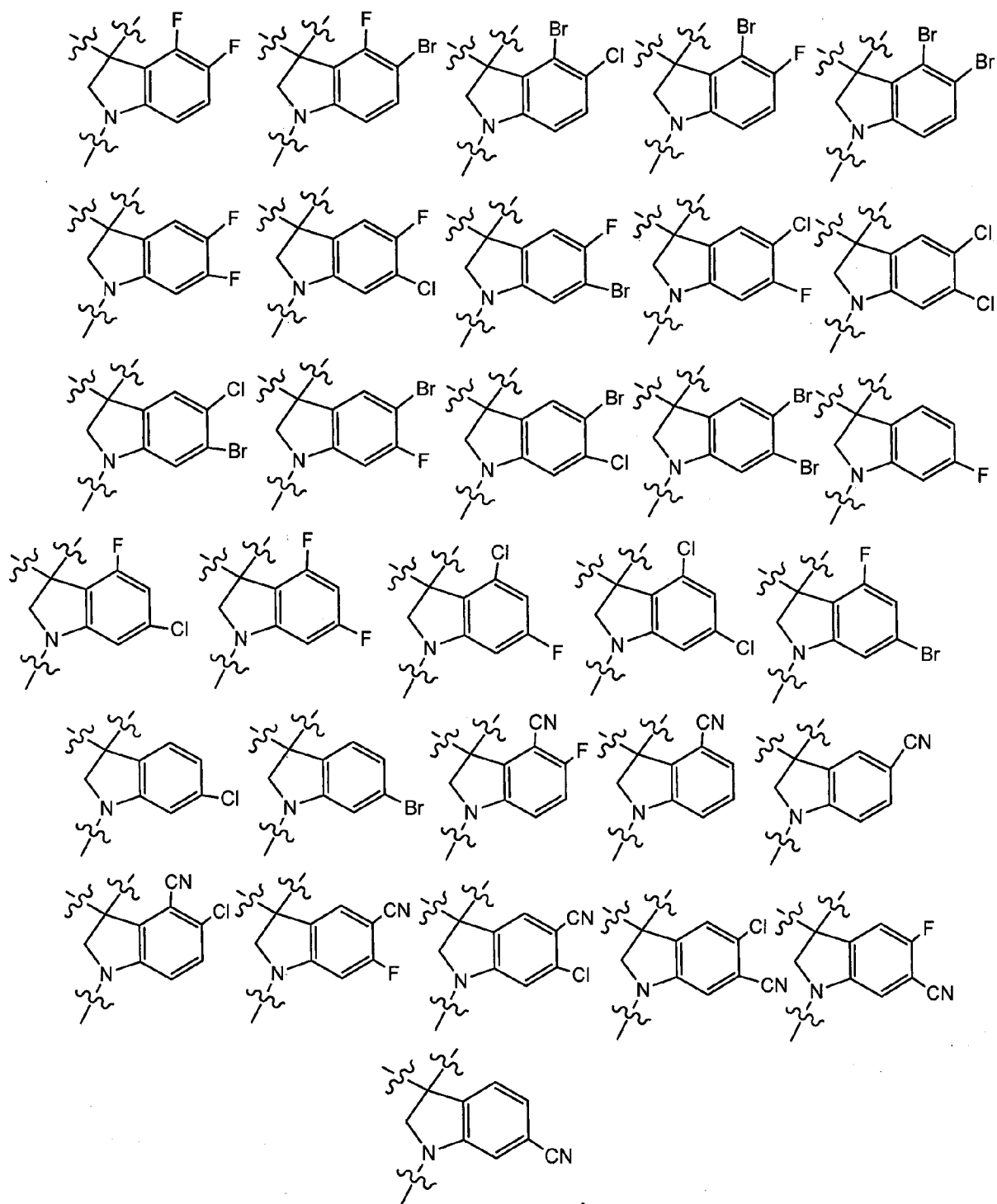
9. 根据权利要求 1 或 2 所述的化合物,其中 p 是 1 或 2 并且 R^4 是 F、Cl、Br、I、CN、 $(CH_2)_tNR^{10}R^{10}$ 或 $(CH_2)_tOR^{10}$ 。

10. 如权利要求 9 所述的化合物,其中具有以下结构的式 I 的残基



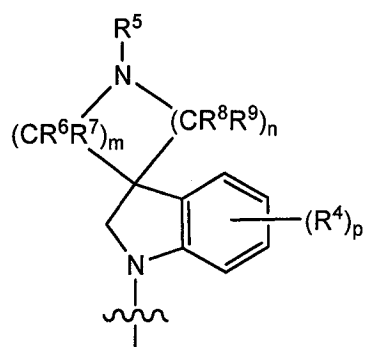
选自：



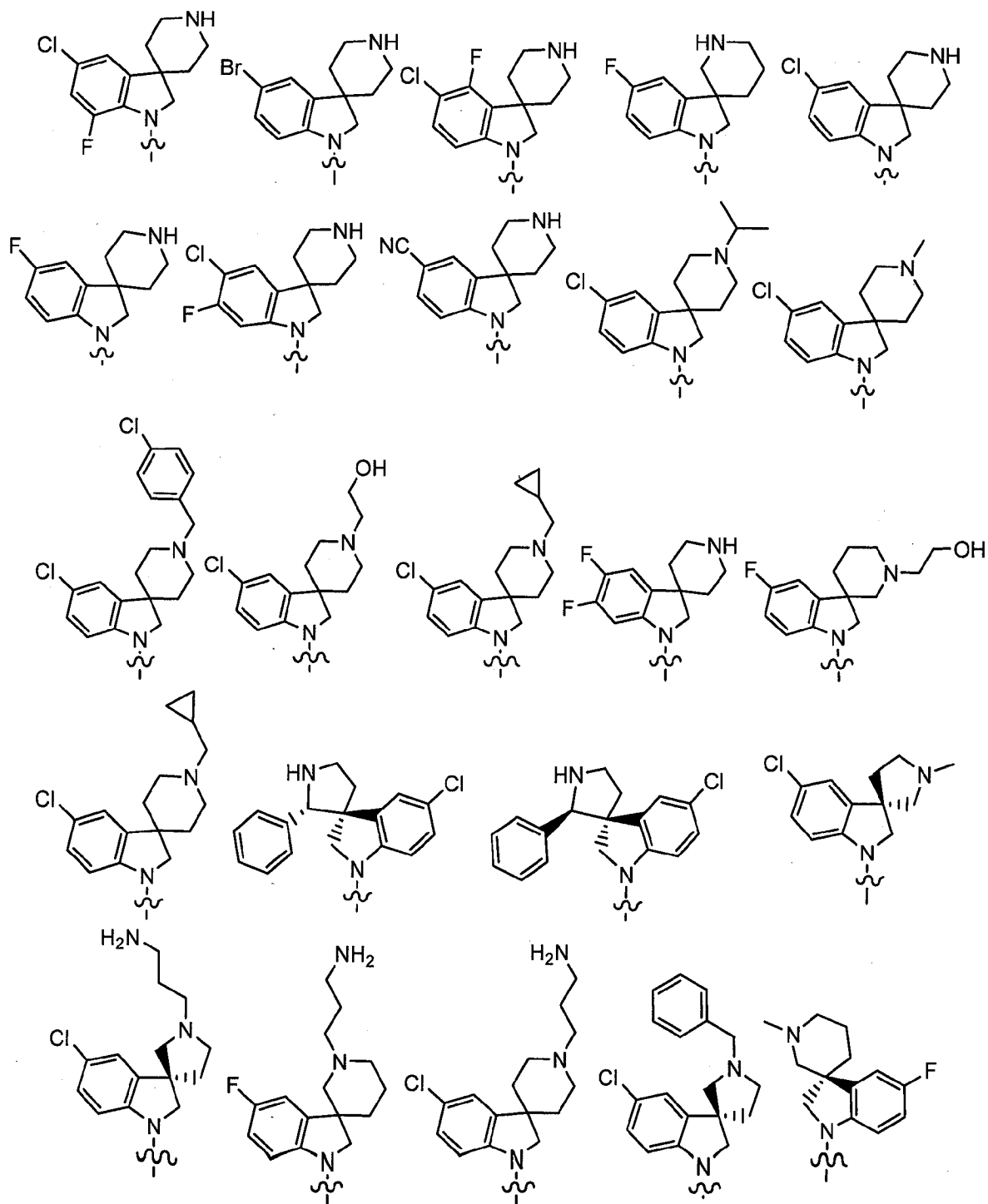


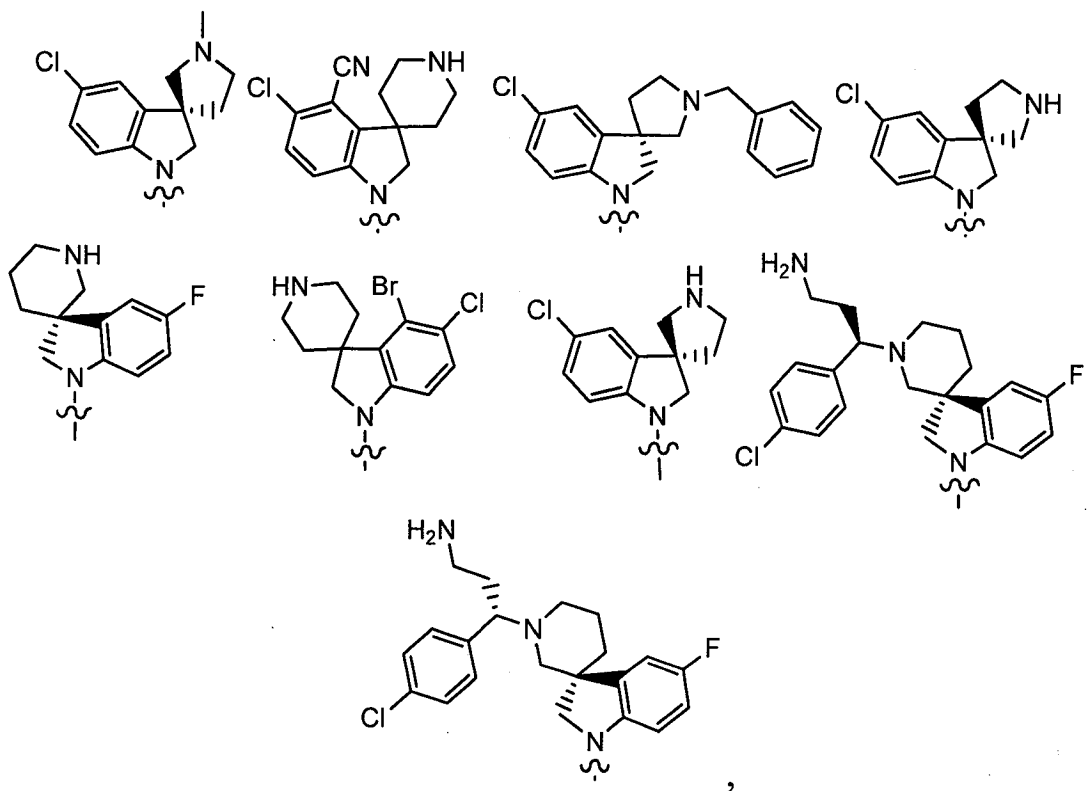
其中波形线表示式 I 中的残基的连接点。

11. 如权利要求 9 所述的化合物,其中具有以下结构的式 I 的残基:



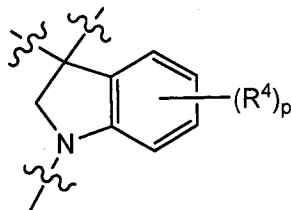
选自：



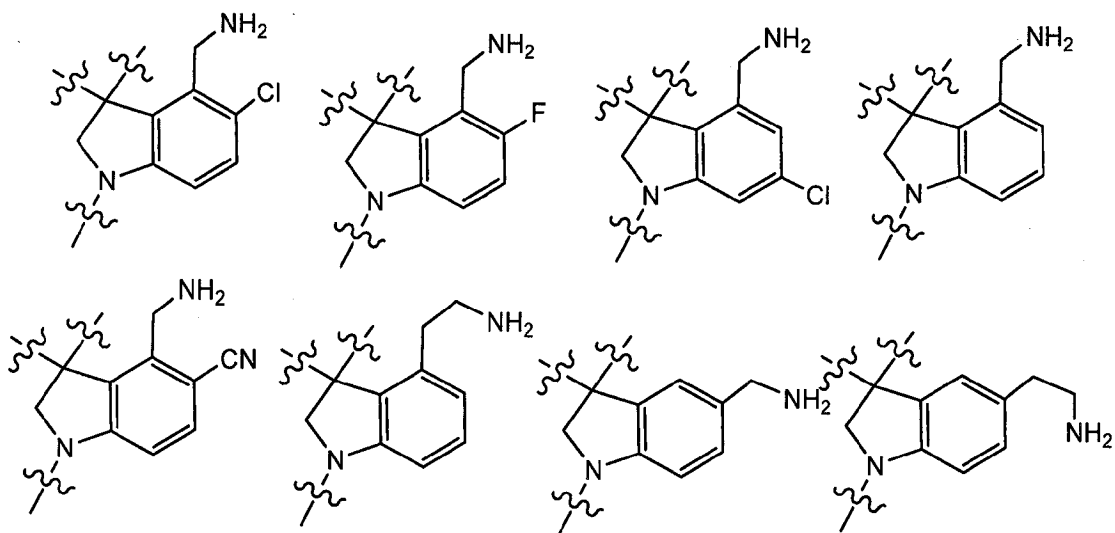


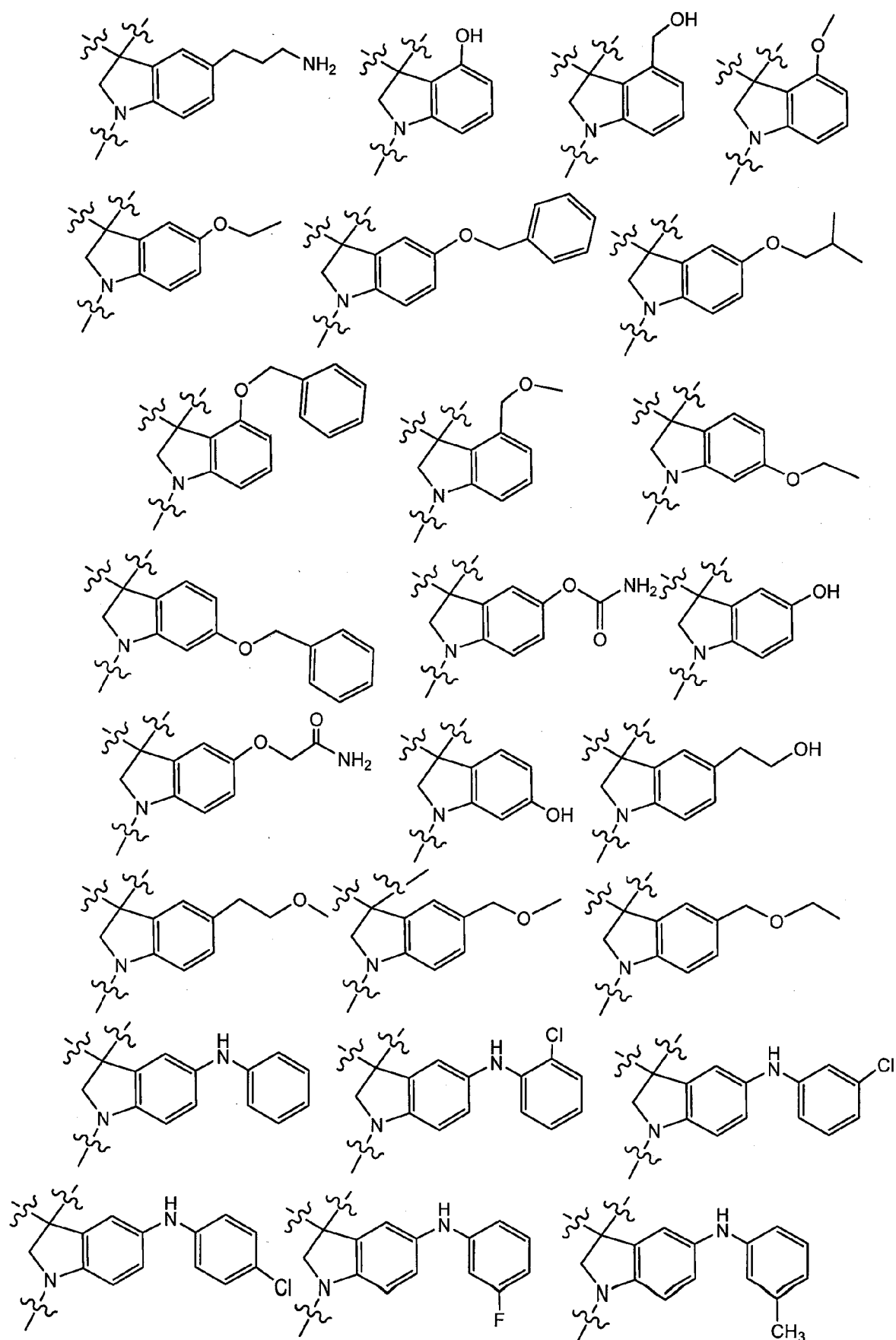
其中波形线表示式 I 中的残基的连接点。

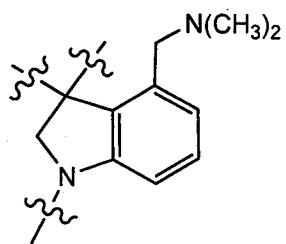
12. 如权利要求 9 所述的化合物,其中具有以下结构的式 I 的残基



选自：

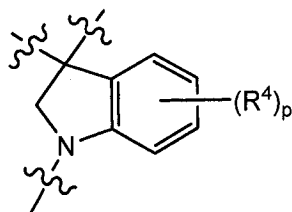




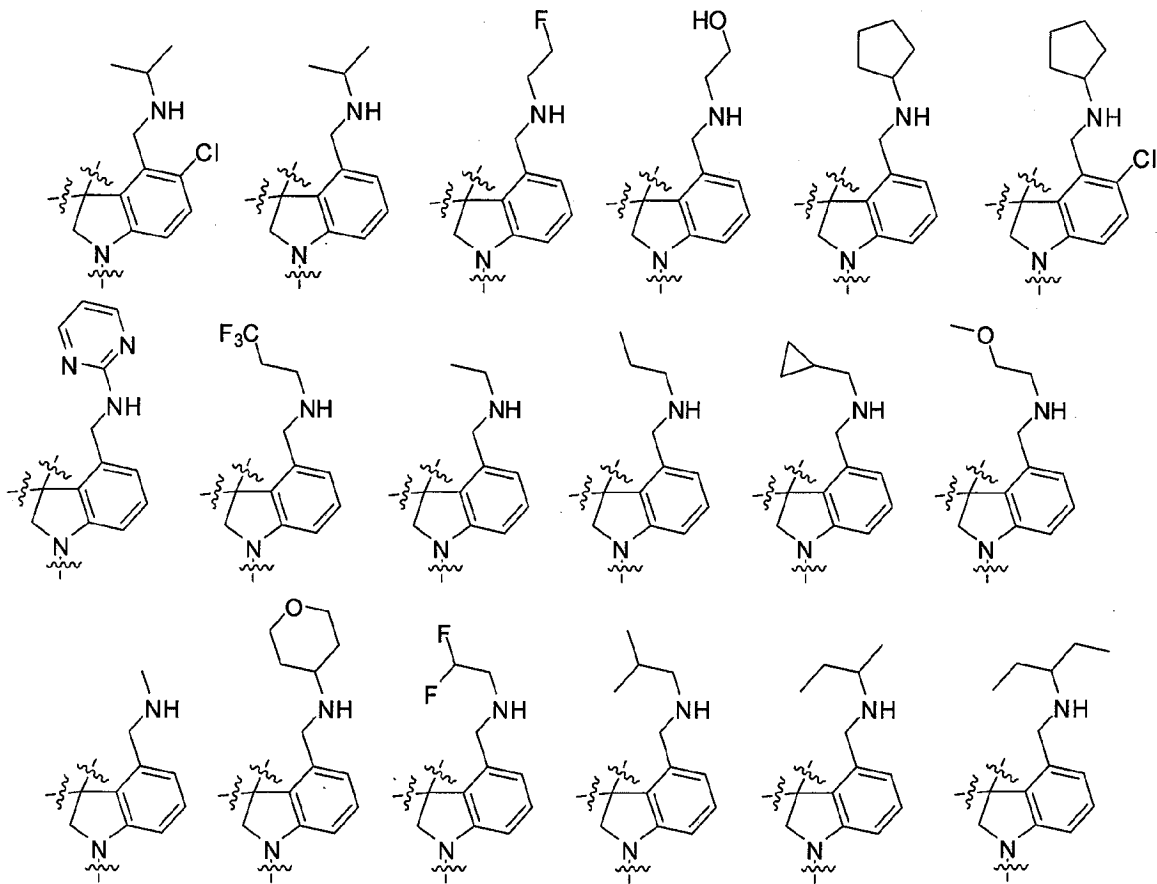


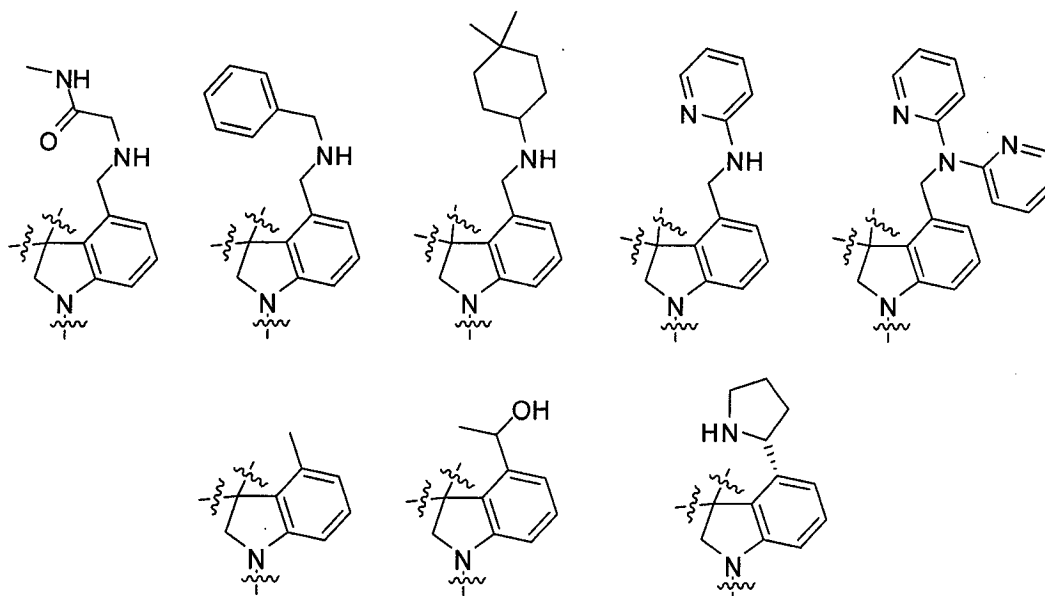
其中波形线表示式 I 中的残基的连接点。

13. 如权利要求 9 所述的化合物,其中具有以下结构的式 I 的残基



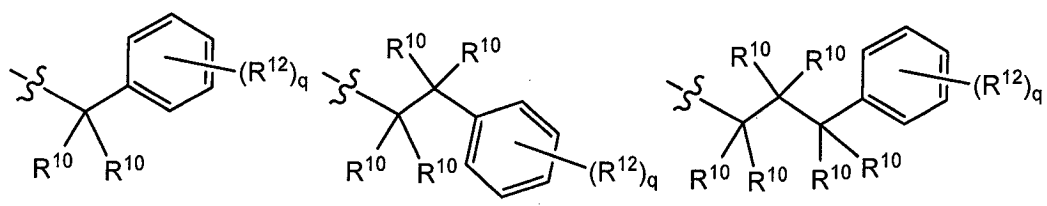
选自：





14. 如权利要求 1 或 2 所述的化合物, 其中 R^4 是 $(CR^{10}R^{10})_tC_6-C_8$ 芳基, 其中所述芳基被 F、Cl、Br 或 I 任选地取代。

15. 如权利要求 14 所述的化合物, 其中 R^4 选自:



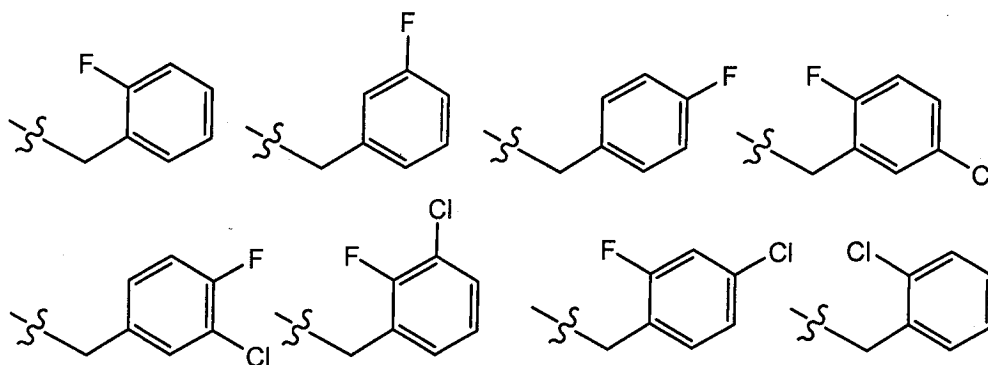
其中波形线表示式 I 中的 R^4 的连接点;

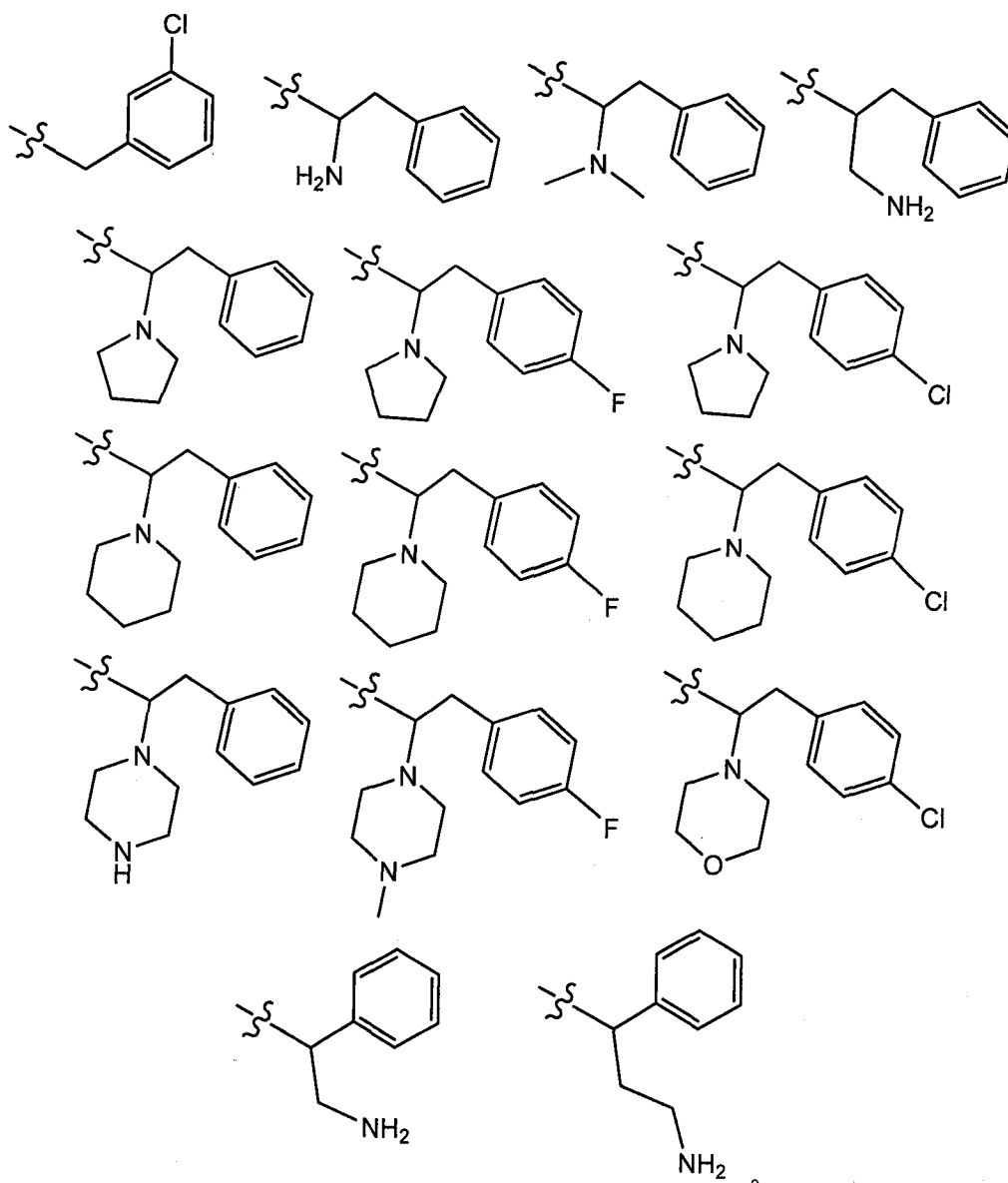
R^{12} 是 F、Cl、Br 或 I;

q 是 0、1、2、3、4 或 5; 并且

R^{10} 独立地选自 H、OH、 $O(C_1-C_3 \text{ 烷基})$ 、 $(CH_2)_tNR^{11}R^{11}$ 、 C_1-C_6 烷基、 $(CH_2)_tC_3-C_8$ 环烷基或 $(CH_2)_tC_3-C_6$ 杂环基, 其中所述环烷基和杂环基被一个或多个 C_1-C_3 烷基任选地取代。

16. 如权利要求 15 所述的化合物, 其中 R^4 选自

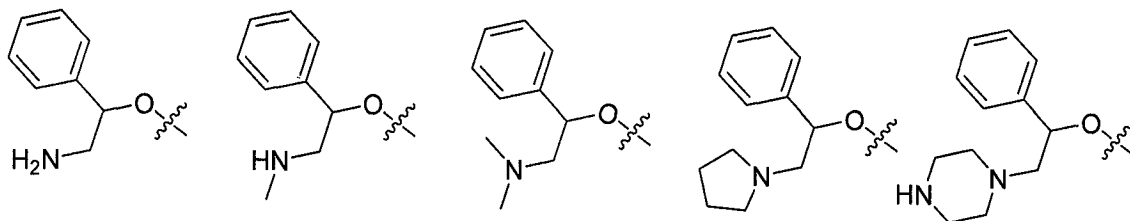


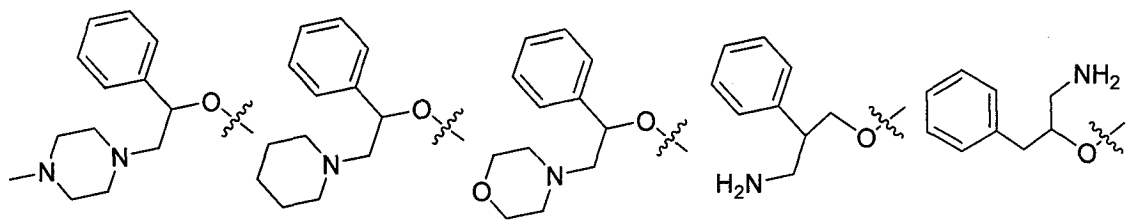


17. 如权利要求 1 或 2 所述的化合物, 其中 R^4 是 $O(CR^{10}R^{10})_tC_6-C_8$ 芳基, 其中所述芳基被 F、Cl、Br 或 I 任选地取代。

18. 如权利要求 17 所述的化合物, 其中 t 是 0、1、2 或 3; R^{10} 独立地选自 H、OH、 $O(C_1-C_3$ 烷基) 或 $(CH_2)_tNR^{11}R^{11}$; 并且 R^{11} 独立地选自 H 或 C_1-C_3 烷基。

19. 如权利要求 1 所述的化合物, 其中 R^4 选自:





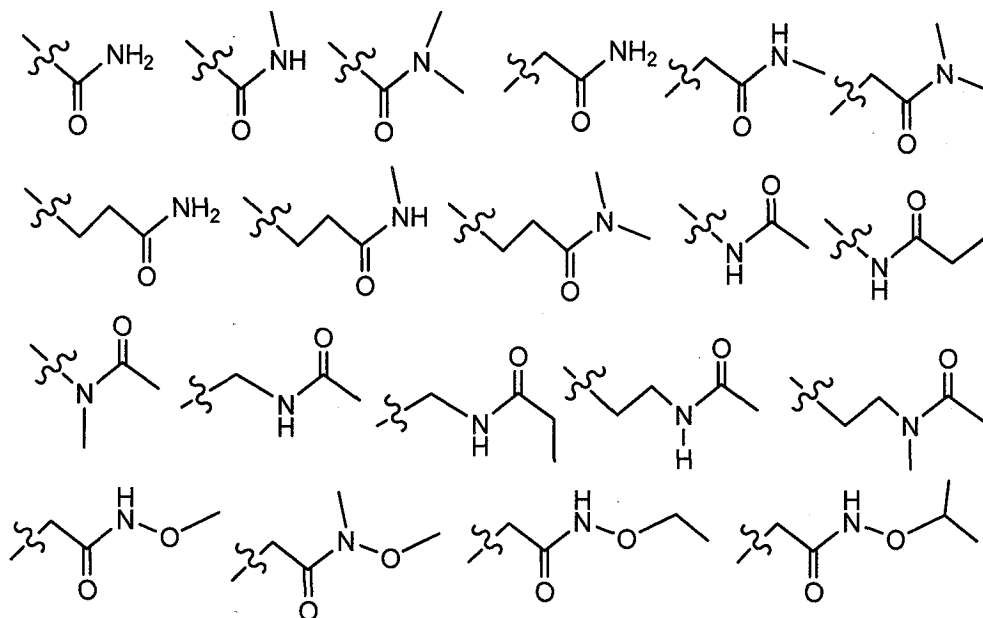
其中波形线表示式 I 中的 R^4 的连接点。

20. 如权利要求 1 或 2 所述的化合物, 其中 R^4 是 C_1-C_6 烷基或 $(CR^{10}R^{10})_tC_3-C_8$ 环烷基, 其中所述烷基和环烷基被 F 任选地取代。

21. 如权利要求 20 所述的化合物, 其中 R^4 是甲基、乙基、正丙基、异丙基、环丙基、环丁基、环戊基、甲基环丙基或乙基环丙基。

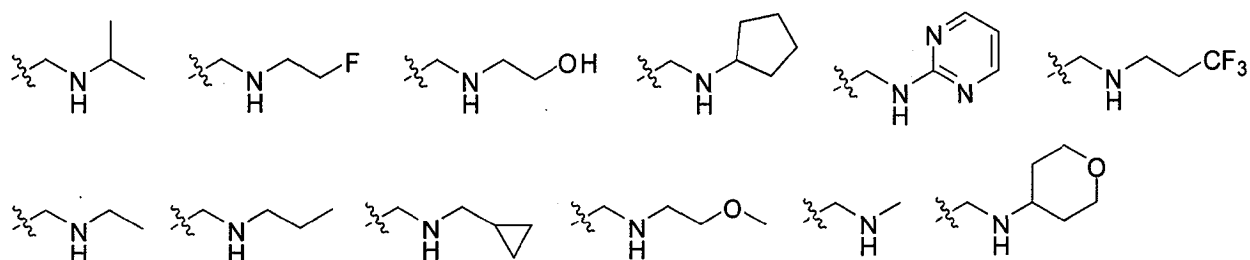
22. 如权利要求 1 或 2 所述的化合物, 其中 R^4 是 $(CH_2)_tC(O)NR^{10}R^{10}$ 或 $(CH_2)_tNR^{10}C(O)R^{10}$ 。

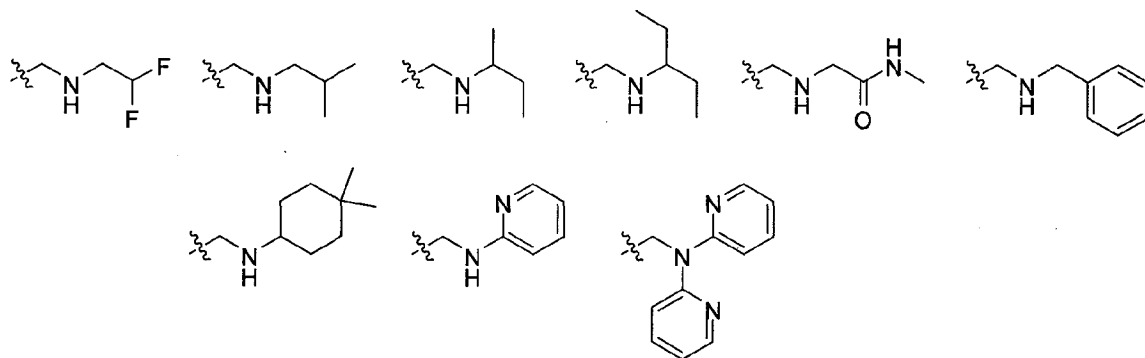
23. 如权利要求 22 所述的化合物, 其中 R^4 选自:



其中波形线表示式 I 中的 R^4 的连接点。

24. 如权利要求 1 或 2 所述的化合物, 其中 R^4 选自:





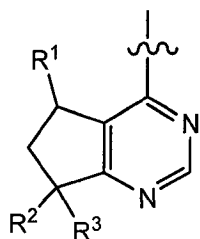
25. 如权利要求 1 或 2 所述的化合物, 其中 R^1 是 H、 CH_3 、 CH_2CH_3 或 CF_3 ; R^2 是 H、F、OH 或 OCH_3 ; 并且 R^3 是 H、 CH_3 或 F。

26. 如权利要求 25 所述的化合物, 其中 R^1 是 H 或 CH_3 。

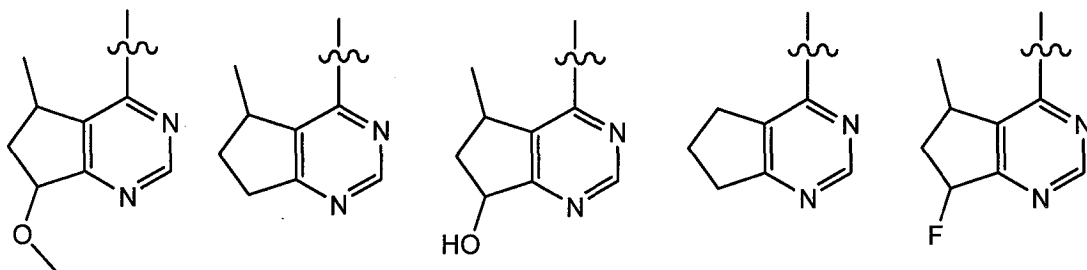
27. 如权利要求 25 所述的化合物, 其中 R^2 是 H、F 或 OH。

28. 如权利要求 25 所述的化合物, 其中 R^3 是 H 或 F。

29. 如权利要求 25 所述的化合物, 其中具有以下结构的式 I 的残基:

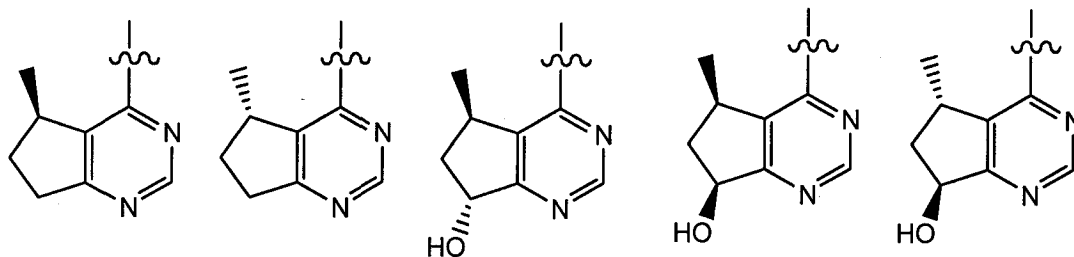


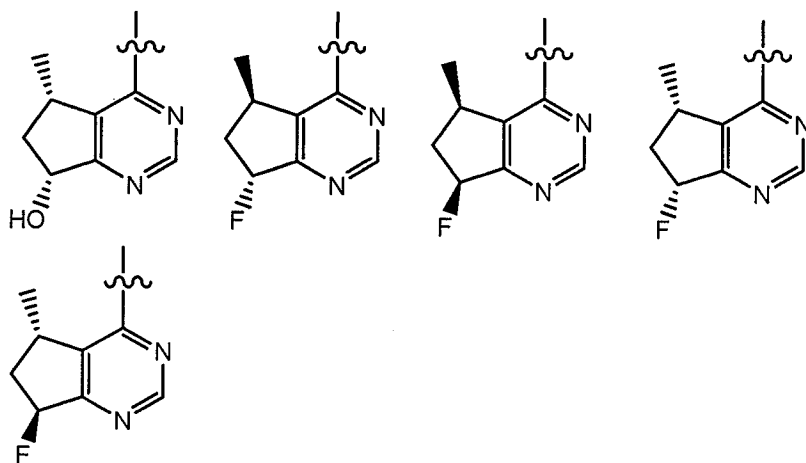
选自:



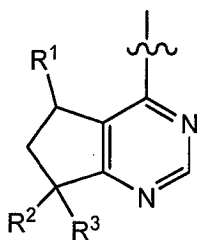
并且其中波形线表示式 I 中的残基的连接点。

30. 如权利要求 29 所述的化合物, 其中所述式 I 的残基选自:

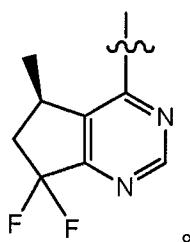




31. 如权利要求 25 所述的化合物,其中具有以下结构的式 I 的残基:

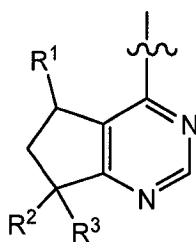


选自:

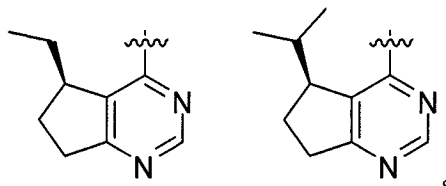


32. 如权利要求 1 所述的化合物,其中 R^1 是 H、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 CH_2OH 、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 或 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 环烷基。

33. 如权利要求 32 所述的化合物,其中具有以下结构的式 I 的残基:



选自:



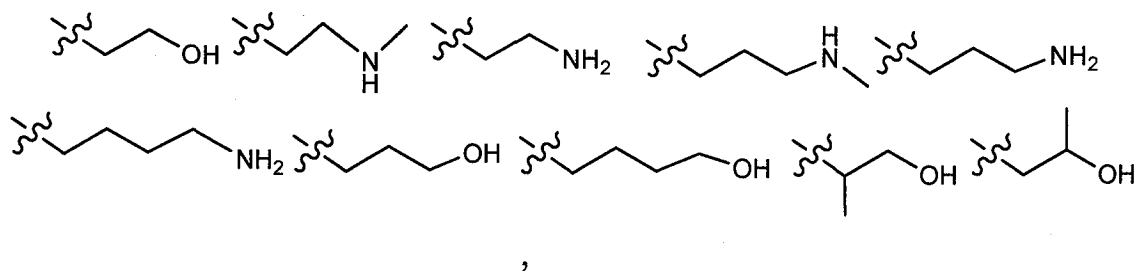
34. 如权利要求 1 或 2 所述的化合物,其中 R^5 是 H。

35. 如权利要求 1 或 2 所述的化合物,其中 R^5 是甲基、乙基、正丙基、并丙基。

36. 如权利要求 1 或 2 所述的化合物,其中 R^5 是 $(\text{CR}^{10}\text{R}^{10})_t\text{OR}^{10}$ 或 $(\text{CR}^{10}\text{R}^{10})_t\text{NR}^{10}\text{R}^{10}$ 。

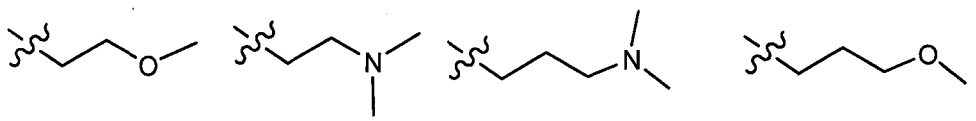
37. 如权利要求 36 所述的化合物, 其中 $(\text{CR}^{10}\text{R}^{10})_t\text{OR}^{10}$ 是 $(\text{CR}^{10}\text{OR}^{10})_t\text{OH}$; 并且 $(\text{CR}^{10}\text{R}^{10})_t\text{NR}^{10}\text{R}^{10}$ 是 $(\text{CR}^{10}\text{R}^{10})_t\text{NH}_2$ 或 $(\text{CR}^{10}\text{R}^{10})_t\text{NHR}^{10}$ 。

38. 如权利要求 37 所述的化合物, 其中 R^5 选自:



其中波形线表示式 I 中 R^5 的连接点。

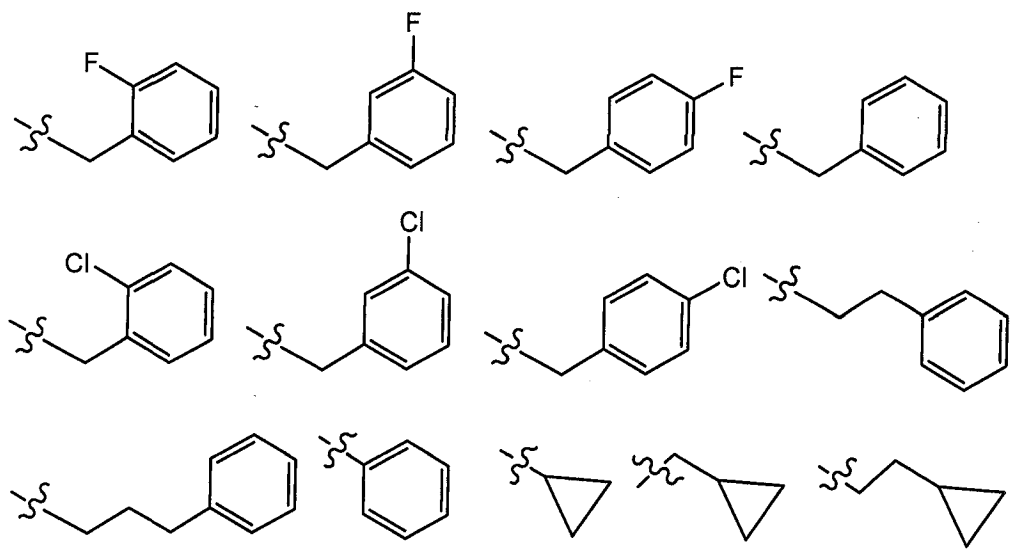
39. 如权利要求 36 所述的化合物, 其中 R^5 选自:



其中波形线表示式 I 中 R^5 的连接点。

40. 如权利要求 1 或 2 所述的化合物, 其中 R^5 是 $(\text{CH}_2)_t\text{C}_3\text{-C}_8$ 环烷基或 $(\text{CH}_2)_t\text{C}_6\text{-C}_8$ 芳基, 其中所述芳基被 F 或 Cl 任选地取代。

41. 如权利要求 40 所述的化合物, 其中 R^5 选自:



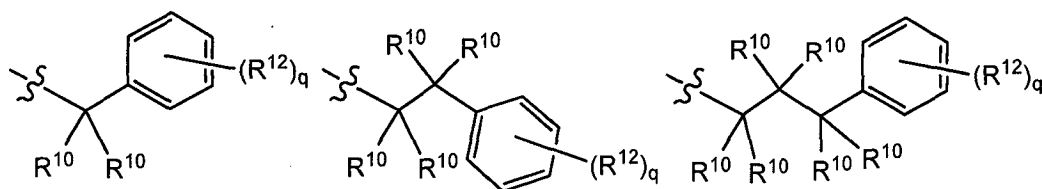
其中波形线表示式 I 中 R^5 的连接点。

42. 如权利要求 1 或 2 所述的化合物, 其中 R^6 、 R^7 、 R^8 和 R^9 中的一个 $(\text{CR}^{10}\text{R}^{10})_t\text{C}_6\text{-C}_8$ 芳基, 其中所述芳基被 F、Cl、Br 或 I 任选地取代。

43. 如权利要求 42 所述的化合物, 其中 $(\text{CR}^{10}\text{R}^{10})_t\text{C}_6\text{-C}_8$ 芳基是被 F、Cl、Br 或 I 任选取代的 $(\text{CR}^{10}\text{R}^{10})_t$ 苯基。

44. 如权利要求 43 所述的化合物, 其中 t 是 0。

45. 如权利要求 42 所述的化合物, 其中 R^6 、 R^7 、 R^8 和 R^9 中的一个选自:



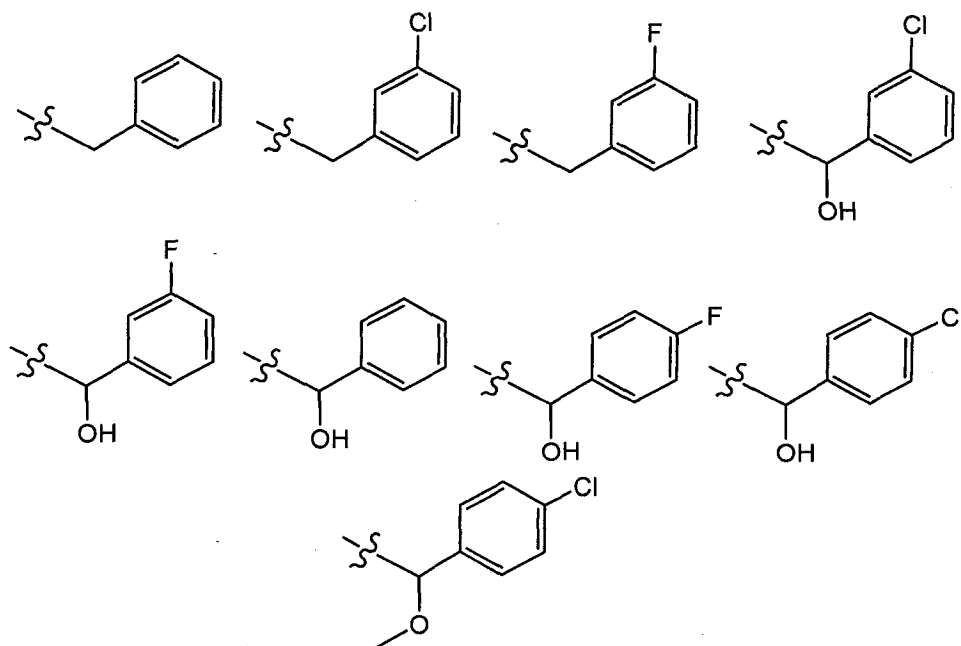
并且余下的 R^6 、 R^7 、 R^8 和 R^9 是 H, 其中波形线表示式 I 中的连接点;

R^{12} 是 F、Cl、Br 或 I;

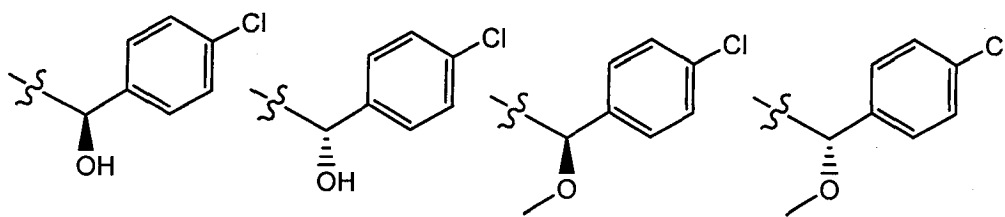
q 是 0、1、2、3、4 或 5; 并且

R^{10} 独立地选自 H、OH、 $O(C_1-C_3 \text{ 烷基})$ 、 $(CH_2)_t NR^{11} R^{11}$ 、 C_1-C_6 烷基、 $(CH_2)_t C_3-C_8$ 环烷基、 $(CH_2)_t C_3-C_6$ 杂环基。

46. 如权利要求 45 所述的化合物, 其中 R^6 、 R^7 、 R^8 和 R^9 中的一个选自:



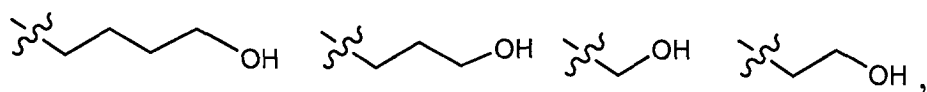
47. 如权利要求 45 所述的化合物, 其中 R^6 、 R^7 、 R^8 和 R^9 中的一个选自:



48. 如权利要求 1 或 2 所述的化合物, 其中 R^6 、 R^7 、 R^8 和 R^9 中的一个 $(CR^{10}R^{10})_t OR^{10}$, 并且余下的 R^6 、 R^7 、 R^8 和 R^9 是 H。

49. 如权利要求 48 所述的化合物, 其中 $(CR^{10}R^{10})_t OR^{10}$ 是 $(CR^{10}R^{10})_t OH$ 。

50. 如权利要求 49 所述的化合物, 其中 $(CR^{10}R^{10})_t OH$ 选自:



其中波形线表示式 I 中的连接点。

51. 一种化合物及其药学上可接受的盐, 所述化合物选自以下:

(R)-5-氯-1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,

4'-哌啶]；

(R)-5-溴-1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]；

5-氯-1-((5R,7S)-7-氟-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]；

5-氯-1-((5R,7R)-7-氟-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]；

(5R,7R)-4-(5-氯螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1-基)-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-7-醇；

(5R,7S)-4-(5-氯螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1-基)-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-7-醇；

(R)-5-环丙基-1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]；

(R)-5-氯-1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-4-腈；

(R)-N-(3-氯苄基)-1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-5-胺；

(R)-2-(1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-5-基)乙酰胺；

(R)-5-(3-氟苄基)-1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]；

2-(1-((R)-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-5-基氧基)-2-苯基乙胺；

(R)-(1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-5-基)甲胺；

(R)-2-(1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-5-基)乙胺；

(S)-5-氯-1-((R)-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,3'-吡咯烷]；

(R)-5-氯-1-((R)-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,3'-吡咯烷]；

(R)-4-((R)-5-氟螺[二氢吡啶-3,3'-哌啶]-1-基)-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶；

(R)-4-((S)-5-氟螺[二氢吡啶-3,3'-哌啶]-1-基)-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶；

(5R,7R)-4-(5-氯-1'-甲基螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1-基)-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-7-醇；

(R)-3-(4-氯苄基)-3-((R)-5-氟-1-((R)-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,3'-哌啶]-1'-基)丙-1-胺；

(S)-3-(4-氯苯基)-3-((R)-5-氟-1-((R)-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,3'-哌啶]-1'-基)丙-1-胺;

(R)-3-(5-氯-1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1'-基)丙-1-胺;

(5R,7R)-4-(5-氯螺[二氢吡啶-3,3'-吡咯烷]-1-基)-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-7-醇;

(2'R,3S)-5-氯-1-((R)-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)-2t-苯基螺[二氢吡啶-3,3'-吡咯烷];

(2'S,3S)-5-氯-1-((R)-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)-2'-苯基螺[二氢吡啶-3,3'-吡咯烷];

(5R,7R)-4-((3S,5'S)-5'-(羟甲基)螺[二氢吡啶-3,3'-吡咯烷]-1-基)-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-7-醇;

(5R,7R)-4-((3S,5'S)-5'-((R)-(4-氯苯基)(羟基)甲基)螺[二氢吡啶-3,3'-吡咯烷]-1-基)-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-7-醇;

(5R,7R)-4-((3S,5'S)-5'-((S)-(4-氯苯基)(羟基)甲基)螺[二氢吡啶-3,3'-吡咯烷]-1-基)-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-7-醇;

(5R,7R)-4-(2'-苄基-5-氯螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1-基)-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-7-醇;

N-((1-((5R,7R)-7-羟基-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-4-基)甲基)乙酰胺;

(5R,7R)-4-(4-((异丙基氨基)甲基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1-基)-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-7-醇;

(5R,7R)-4-(4-(氨基甲基)-5-氯螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1-基)-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-7-醇;

5-氯-1-(6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶];

(R)-5-乙氧基-1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶];

(R)-5-氟-1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶];

(R)-5-氯-7-氟-1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶];

(R)-5-氯-6-氟-1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶];

(R)-5-氯-4-氟-1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶];

(R)-4,5-二氟-1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶];

(R)-5,6-二氟-1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶];

(R)-4-溴-5-氯-1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]；

(R)-1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-5-腈；

(R)-1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-4-腈；

(R)-(1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-4-基)甲胺；

(R)-(5-氯-1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-4-基)甲胺；

(R)-2-(5-氯-1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1'-基)乙醇；

(R)-5-氯-1'-(4-氯苄基)-1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]；

(R)-5-氯-1'-甲基-1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]；

(R)-5-氯-1'-异丙基-1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]；

(R)-5-氯-1'-(环丙基甲基)-1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]；

(R)-N-甲氧基-2-(1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-5-基)乙酰胺；

(R)-N-甲基-2-(1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-5-基)乙酰胺；

(R)-N-((1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-5-基)甲基)乙酰胺；

(R)-2-(1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-5-基)乙醇；

(R)-1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-5-羧酰胺；

(R)-5-(苄氧基)-1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]；

(R)-1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-5-醇；

(R)-2-(1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-5-基氧基)乙酰胺；

2-((R)-5-氟-1-((R)-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,3'-哌啶]-1'-基)乙醇；

(R)-4-((R)-5-氟-1'-甲基螺[二氢吡啶-3,3'-哌啶]-1-基)-5-甲基-6,7-二

氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶；

(5R, 7R)-4-(5-氯-1'-(环丙基甲基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1-基)-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-7-醇；

(5R, 7R)-4-(5-(苄氧基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1-基)-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-7-醇；

(S)-1'-苄基-5-氯-1-((R)-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,3'-吡咯烷]；

(R)-1'-苄基-5-氯-1-((R)-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,3'-吡咯烷]；

3-(5-氟-1-((R)-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,3'-哌啶]-1'-基)丙-1-胺；

(S)-5-氯-1'-甲基-1-((R)-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,3'-吡咯烷]；

3-((S)-5-氯-1-((R)-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,3'-吡咯烷]-1'-基)丙-1-胺；

(R)-5-氯-1'-甲基-1-((R)-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,3'-吡咯烷]；和

(5R, 7R)-4-(4-((二甲基氨基)甲基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1-基)-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-7-醇。

52. 一种化合物及其药学上可接受的盐,所述化合物选自：

(5R, 7R)-4-(5-氯-4-((异丙基氨基)甲基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1-基)-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-7-醇；

(R)-N-((1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-4-基)甲基)丙-2-胺；

N-((1-((5R, 7S)-7-氟-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-4-基)甲基)丙-2-胺；

(R)-2-氟-N-((1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-4-基)甲基)乙胺；

(R)-2-((1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-4-基)甲基氨基)乙醇；

(R)-N-((1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-4-基)甲基)环戊胺；

(R)-N-((5-氯-1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-4-基)甲基)丙-2-胺；

(R)-N-((5-氯-1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4t-哌啶]-4-基)甲基)环戊胺；

(5R, 7R)-4-((S)-4-((异丙基氨基)甲基)螺[二氢吡啶-3,3'-吡咯烷]-1-基)-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-7-醇；

(5R, 7R)-4-((R)-4-((异丙基氨基)甲基)螺[二氢吡啶-3,3'-吡咯烷]-1-基)-5-甲

基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-7-醇;

(5R,7R)-5-甲基-4-((R)-4-甲基螺[二氢吡啶-3,3'-吡咯烷]-1-基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-7-醇;

(R)-N-((1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-4-基)甲基)嘧啶-2-胺;

1-((R)-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)-4-((R)-吡咯烷-2-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶];

(R)-N-((1-(5-乙基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-4-基)甲基)丙-2-胺;

(S)-N-((1-(5-环戊基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-4-基)甲基)丙-2-胺;

(S)-N-((1-(5-异丙基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-4-基)甲基)丙-2-胺;

(S)-N-((1-(5-异丙基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-4-基)甲基)环戊胺;

1-(1-((R)-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-4-基)乙醇;

(5R,7R)-4-(4-((异丙基氨基)甲基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1-基)-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-7-醇;

(R)-3,3,3-三氟-N-((1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-4-基)甲基)丙-1-胺;

(R)-N-((1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-4-基)甲基)乙胺;

(R)-N-((1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-4-基)甲基)丙-1-胺;

(R)-1-环丙基-N-((1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-4-基)甲基)甲胺;

(R)-2-甲氧基-N-((1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-4-基)甲基)乙胺;

(R)-N-((1'-甲基-1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-4-基)甲基)丙-2-胺;

(R)-N-甲基-1-(1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-4-基)甲胺;

(R)-N-((1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-4-基)甲基)四氢-2H-吡喃-4-胺;

(R)-2,2-二氟-N-((1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-4-基)甲基)乙胺;

(R)-2-甲基-N-((1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-4-基)甲基)丙-1-胺;

N-((1-((R)-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-4-基)甲基)丁-2-胺;

(R)-N-((1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-4-基)甲基)戊-3-胺;

(R)-N-甲基-2-((1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-4-基)甲基氨基)乙酰胺;

(R)-N-苄基-1-(1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-4-基)甲胺;

(R)-4,4-二甲基-N-((1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-4-基)甲基)环己胺;

(R)-N-((1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-4-基)甲基)吡啶-2-胺;和

(R)-N-((1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-4-基)甲基)-N-(吡啶-2-基)吡啶-2-胺。

53. 一种药物组合物,所述药物组合物包含权利要求1或2所述的化合物和药学上可接受的载体、佐剂或媒介物。

54. 如权利要求53所述的组合物,其还包含另外的治疗剂,所述治疗剂选自抗增殖剂、抗炎剂、免疫调节剂、神经营养因子、用于治疗心血管疾病的药剂、用于治疗肝病的药剂、抗病毒剂、用于治疗血液疾患的药剂或用于治疗糖尿病的药剂。

55. 如权利要求53所述的组合物,其还包含用于治疗免疫缺陷性疾患的药剂。

56. 一种药物组合物,所述药物组合物包含可检测到地抑制Akt激酶活性的量的权利要求1或2所述的化合物和药学上可接受的载体、佐剂或媒介物。

57. 权利要求1或2所述的化合物在制备用于治疗患者的易受Akt蛋白激酶活性的抑制影响的疾病或病症或减轻所述疾病或病症的严重性的药物中的用途。

58. 如权利要求57所述的用途,其中所述Akt激酶是Akt-1激酶、Akt-2激酶或Akt-3激酶。

59. 如权利要求58所述的用途,其中所述Akt激酶是以下的组合:

Akt-1激酶和Akt-2激酶与Akt-3激酶中的一个;或

Akt-2激酶和Akt-3激酶。

60. 如权利要求57所述的用途,其中所述疾病或病症是癌症、中风、糖尿病、心血管疾病、囊性纤维化病、病毒病、自身免疫性疾病、银屑病、变应性紊乱、炎症、神经变性疾患、神经障碍、激素相关的疾病、与器官移植相关的病症、免疫缺陷性疾患、破坏性骨病、传染病、与细胞死亡相关的病症、凝血酶-诱导的血小板聚集、肝病、涉及T细胞活化的病理性免疫病症或CNS疾患。

61. 如权利要求57所述的用途,其中所述疾病或病症是增殖疾患。

62. 如权利要求57所述的用途,其中所述疾病或病症是肝大、动脉粥样硬化、再狭窄或阿耳茨海默病。

63. 如权利要求57所述的用途,其中所述疾病或病症是慢性髓细胞性白血病。

64. 如权利要求60所述的用途,其中所述疾病或病症是癌症。

65. 如权利要求 64 所述的用途,其中所述癌症是肉瘤。

66. 如权利要求 64 所述的用途,其中所述癌症是癌瘤。

67. 如权利要求 64 所述的用途,其中所述癌症是鳞状细胞癌。

68. 如权利要求 64 所述的用途,其中所述癌症是腺瘤或腺癌。

69. 如权利要求 64 所述的用途,其中所述癌症是乳癌、生殖泌尿道癌、食道癌、喉癌、胃肠癌、皮肤癌、滤泡性癌、肺癌、胰腺癌、甲状腺癌、肝癌、胆道癌、骨癌、骨髓疾患、淋巴疾患、口腔和咽癌、肛门癌、中枢神经系统癌、腹膜癌、头癌、颈癌或白血病。

70. 如权利要求 64 所述的用途,其中所述癌症是卵巢癌、前列腺癌、睾丸癌、阴茎癌、膀胱癌、肾癌、外阴癌、子宫癌、角化棘皮瘤、黑素瘤、毛细细胞癌、小细胞肺癌、非小细胞肺癌(NSCLC)、肺腺癌、肺的鳞状细胞癌、唇癌、舌癌、口腔癌、唾液腺癌、咽癌、脑癌、肝细胞癌、胃癌、小肠癌、大肠癌、乳头状癌或霍奇金癌。

71. 如权利要求 64 所述的用途,其中所述癌症是子宫颈癌、子宫内膜癌、精原细胞瘤、结肠癌或直肠癌。

72. 如权利要求 60 所述的用途,其中所述心血管疾病是再狭窄、心脏扩大症、动脉粥样硬化、心肌梗塞或充血性心力衰竭。

73. 如权利要求 60 所述的用途,其中所述神经变性疾病是阿耳茨海默病、帕金森病、肌萎缩侧索硬化、亨廷顿舞蹈病和脑缺血,以及由外伤性损伤、谷氨酸酯神经毒性或缺氧造成的神经变性疾病。

74. 如权利要求 57 所述的用途,其中所述疾病是类风湿关节炎、银屑病、接触性皮炎或迟发型超敏性反应。

75. 一种用于治疗过度增殖疾患的药盒,所述药盒包括:

- (a) 第一药物组合物,所述第一药物组合物包含权利要求 1 或 2 所述的化合物;和
- (b) 使用说明书。

76. 如权利要求 75 所述的药盒,其还包括:

- (c) 第二药物组合物,所述第二药物组合物包含具有抗过度增殖活性的第二化合物。

77. 如权利要求 76 所述的药盒,其中所述说明书包括用于将所述第一药物组合物和所述第二药物组合物同时、顺次或分别地施用于需要其的患者的说明书。

78. 如权利要求 77 所述的药盒,其中所述第一组合物和所述第二组合物包含在分开的容器中。

79. 如权利要求 77 所述的药盒,其中所述第一组合物和所述第二组合物包含在相同的容器中。

作为 AKT 蛋白激酶抑制剂的嘧啶基环戊烷

[0001] 发明背景

发明领域

[0002] 本发明涉及新颖的丝氨酸 / 苏氨酸蛋白激酶 (例如, Akt 和相关激酶) 的抑制剂、包含该抑制剂的药物组合物、用于制备这些抑制剂的方法和它们作为治疗剂的用途。所述治疗剂可用于, 例如, 治疗哺乳动物中诸如癌症和炎症的过度增殖疾病。

[0003] 背景技术描述

[0004] 蛋白激酶 (PK) 是通过 ATP 的末端 (γ) 磷酸盐转移来催化蛋白质的酪氨酸、丝氨酸和苏氨酸残基上的羟基磷酸化的酶。通过信号转导途径, 这些酶以依赖于 PK 活性的一种方式或另一种方式调节细胞生长、分化和增殖, 即基本上细胞生命的所有方面 (Hardie, G. 和 Hanks, S. (1995) *The Protein Kinase Facts Book. I and II* (蛋白激酶翔实资料, I 和 II), Academic Press, San Diego, CA)。此外, 异常 PK 活性已经涉及大量疾患, 所述疾患的范围从相对非危及生命的疾病如银屑病至极其致命的疾病如成胶质细胞瘤 (脑癌)。蛋白激酶是治疗性调节的重要靶标类型 (Cohen, P. (2002) *Nature Rev. Drug Discovery* 1:309)。

[0005] 蛋白激酶包括两类: 蛋白酪氨酸激酶 (PTK) 和丝氨酸 - 苏氨酸激酶 (STK)。蛋白激酶 B/Akt 酶是在多种人类肿瘤中过度表达的一组丝氨酸 / 苏氨酸激酶。PI3K 脂质产品最具特征的靶之一是 57KD 丝氨酸 / 苏氨酸蛋白激酶 Akt, 在信号转导途径中的 PI3K 的下游 (Hemmings, B. A. (1997) *Science* 275:628; Hay N. (2005) *Cancer Cell* 8:179-183)。Akt 是急性转化型逆转录病毒 Akt8 的原癌基因 v-akt 的人类同源物。由于它与蛋白激酶 A 和蛋白激酶 C 的高度序列同源性, Akt 还被称为蛋白激酶 B (PKB) 并与 A 和 C 相关 (RAC)。已知存在 Akt 的三种同种型, 即 Akt1、Akt2 和 Akt3, 它们表现 80% 的总同源性 (Staal, S. P. (1987) *Proc. Natl. Acad. Sci.* 84:5034; Nakatani, K. (1999) *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 257:906; Li 等人 (2002) *Current Topics in Med. Chem.* 2:939-971; WO 2005/113762)。Akt 同种型共享共同的结构域组织, 所述结构域组织由在 N 端的血小板白细胞 C 激酶底物同源结构域、激酶催化结构域和在 C 端的短调节区组成。此外, Akt2 和 Akt3 均显示剪接变体。通过 $\text{PtdIns}(3,4,5)\text{P}_3$ 募集到细胞膜时, Akt 的同种型 Akt1 (PKB α)、Akt2 (PKB β) 和 Akt3 (PKB γ) 分别在 T308、T309 和 T305 被 PDK1 磷酸化 (活化), 并且 Akt 的同种型 Akt1、Akt2 和 Akt3 则分别在 S473、S474 和 S472 被 PDK1 磷酸化 (活化)。这样的磷酸化通过至今未知的激酶 (公认地被称为 PDK2) 而发生, 尽管 PDK1 (Balendran, A., (1999) *Curr. Biol.* 9:393)、自磷酸化 (Toker, A. (2000) *J. Biol. Chem.* 275:8271) 和整联蛋白连接激酶 (ILK) (Delcomenne, M. (1998) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 95:11211) 已经牵涉该过程。Akt 活化需要其在 C 端疏水基序中的残基 Ser 473 上磷酸化 (Brodbeck 等人 (1999) *J. Biol. Chem.* 274:9133-9136; Coffey 等人 (1991) *Eur. J. Biochem.* 201:475-481; Alessi 等人 (1997) *Curr. Biol.* 7:261-269)。虽然 Akt 的单磷酸化使该激酶活化, 但最大的激酶活性则需要双 (磷酸化)。

[0006] 认为 Akt 通过抑制细胞凋亡并增强血管生成与增殖而显示其对癌症的作用

(Toker 等人 (2006) *Cancer Res.* 66(8) :3963-3966)。Akt 在多种形式的人类癌症中过度表达,所述癌症包括,但不限于,结肠癌 (Zinda 等人 (2001) *Clin. Cancer Res.* 7 :2475)、卵巢癌 (Cheng 等人 (1992) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 89 :9267)、脑癌 (Haas Kogan 等人 (1998) *Curr. Biol.* 8 :1195)、肺癌 (Brognard 等人 (2001) *Cancer Res.* 61 :3986)、胰腺癌 (Bellacosa 等人 (1995) *Int. J. Cancer* 64 :280-285 ;Cheng 等人 (1996) *Proc. Natl. Acad. Sci.* 93 :3636-3641)、前列腺癌 (Graff 等人 (2000) *J. Biol. Chem.* 275 :24500) 和胃癌 (Staal 等人 (1987) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 84 :5034-5037)。

[0007] 靶向异常调节途径并最终导致疾病的激酶抑制剂的开发对于医学机构和制药机构都具有巨大的伦理学兴趣和商业兴趣。抑制 (1) Akt 向细胞膜的募集, (2) 被 PDK1 或 PDK2 活化, (3) 底物磷酸化或 (4) Akt 下游的靶之一的化合物可能是作为独立疗法或与其他可接受的程序结合的有价值的抗癌剂。

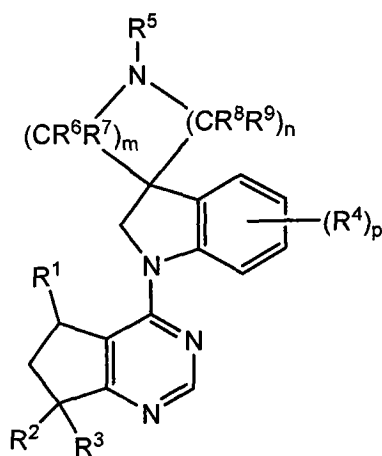
[0008] Akt 的抑制剂是已知的,参见例如美国专利申请公布 2005/0130954、美国专利申请公布 2008/0058327、美国专利申请公布 2008/0051399 和国际专利申请公布 WO 2006/090261。

[0009] 发明概述

[0010] 本发明包括抑制蛋白激酶的新颖的化合物和组合物。本发明的化合物和组合物具有作为用于可通过抑制蛋白激酶来治疗的疾病和病症的治疗剂的效用。

[0011] 一方面包括具有通式 I 的化合物及其互变异构体、拆分的对映体、拆分的非对映体、溶剂合物、代谢物、盐和药学上可接受的前药:

[0012]



[0013] I

[0014] 其中 R^1 - R^9 、 m 、 n 和 p 在本文中定义。

[0015] 另一方面包括含有式 I 化合物和药学上可接受的载体、佐剂或媒介物的药物组合物。

[0016] 另一方面包括治疗患者中易受 Akt 蛋白激酶活性抑制影响的疾病或病症或减少这样的疾病或病症的严重性的方法,所述方法包括将治疗有效量的式 I 化合物施用于所述患者。可被治疗的示例性的 Akt 蛋白激酶介导的病症包括,但不限于,炎症性疾病和疾患、过度增殖性疾病和疾患、心血管疾病和疾患、神经变性疾病和疾患、妇科疾病和疾患以及皮肤科

疾病和疾患。

[0017] 另一方面包括抑制哺乳动物中 Akt 蛋白激酶的产生的方法,所述方法包括将式 I 化合物或其对映体、溶剂合物、代谢物或药学上可接受的盐或前药以有效抑制 Akt 蛋白激酶产生的量施用于所述哺乳动物。

[0018] 另一方面包括抑制 Akt 蛋白激酶活性的方法,所述方法包括使所述激酶与式 I 化合物相接触。

[0019] 式 I 化合物可有利地与其他已知的治疗剂组合使用。因此,另一方面包括含有式 I 化合物或其对映体、溶剂合物、代谢物或药学上可接受的盐或前药与第二治疗剂的组合的药物组合物。

[0020] 另外的方面包括式 I 化合物或其对映体、溶剂合物、代谢物或药学上可接受的盐或前药用于治疗用途。在一个实施方案中,所述治疗包括治疗 Akt 蛋白激酶 - 介导的病症。

[0021] 另一方面包括用于治疗 Akt 蛋白激酶 - 介导的疾病或疾患的药盒,所述药盒包括含有式 I 化合物或其对映体、溶剂合物、代谢物或药学上可接受的盐或前药的第一药物组合物、容器和任选的指示治疗的包装说明书或标签。药盒还可包括可用于治疗所述疾病或疾患的第二化合物或含有第二药剂的制剂。

[0022] 本发明的另外的优势和新颖特征将在以下的说明中部分提出,并且在研究以下说明书后,对本领域技术人员在某种程度上将是显然的,或可通过实践本发明来了解。本发明的优势可通过所附权利要求书中特别指出的手段、组合、组合物和方法的方式来了解并实现。

[0023] 发明详述

[0024] 现将详细参考本发明的某些实施方案,其实例在所附的结构和式中说明。虽然本发明将连同列举的实施方案来说明,但应当理解,它们不意图将本发明限制于那些实施方案。相反,本发明意图涵盖可包括在如通过权利要求所定义的本发明范围内的所有的可选方案、改良方案和等同方案。本领域技术人员将了解可用于本发明实践的许多与本文描述的那些类似或等价的方法和物质。本发明决不限于描述的方法和物质。在一个或多个并入的文献和类似的物质与本申请不相同或矛盾的情况下,包括但不限于定义的术语、术语使用、描述的技术或类似情况,以本说明书为准。

[0025] 定义

[0026] 本文使用的术语“烷基”是指 1 至 12 个碳原子 (即 C_1 - C_{12}) 的饱和的直链或支链的单价烃基,其中烷基基团可独立地用一个或多个以下所述的取代基任选地取代。烷基的实例包括,但不限于,甲基 (Me, $-CH_3$)、乙基 (Et, $-CH_2CH_3$)、1- 丙基 (n-Pr, 正丙基, $-CH_2CH_2CH_3$)、2- 丙基 (i-Pr, 异丙基, $-CH(CH_3)_2$)、1- 丁基 (n-Bu, 正丁基, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$)、2- 甲基 -1- 丙基 (i-Bu, 异丁基, $-CH_2CH(CH_3)_2$)、2- 丁基 (s-Bu, 仲丁基, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$)、2- 甲基 -2- 丙基 (t-Bu, 叔丁基, $-C(CH_3)_3$)、1- 戊基 (正戊基, $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$)、2- 戊基 ($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$)、3- 戊基 ($-CH(CH_2CH_3)_2$)、2- 甲基 -2- 丁基 ($-C(CH_3)_2CH_2CH_3$)、3- 甲基 -2- 丁基 ($-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$)、3- 甲基 -1- 丁基 ($-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$)、2- 甲基 -1- 丁基 ($-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$)、1- 己基 ($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$)、2- 己基 ($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$)、3- 己基 ($-CH(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$)、2- 甲基 -2- 戊基 ($-C(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$)、3- 甲基 -2- 戊

基 $(-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、4-甲基-2-戊基 $(-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2)$ 、3-甲基-3-戊基 $(-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2)$ 、2-甲基-3-戊基 $(-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2)$ 、2,3-二甲基-2-丁基 $(-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2)$ 、3,3-二甲基-2-丁基 $(-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{CH}_3)_3)$ 、1-庚基、1-辛基及类似基团。

[0027] 术语“环烷基”是指具有 3 至 12 个碳原子的饱和或部分不饱和的环状烷基。术语“环烷基”包括单环和多环（例如，双环和三环的）的环烷基结构，其中所述多环结构任选地包括稠合至饱和、部分不饱和或芳族的环烷基环或杂环的饱和的或部分不饱和的环烷基环。环烷基的实例包括，但不限于，环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基及类似基团。双环环烷基包括具有例如以双环 [4,5]、[5,5]、[5,6] 或 [6,6] 系统排列的或以诸如双环 [2.2.1] 庚烷、双环 [2.2.2] 辛烷和双环 [3.2.2] 壬烷的桥接系统排列的 7 至 12 个环原子的那些环烷基。环烷基可以独立地用一个或多个本文所述的取代基任选地取代。

[0028] 本文使用的“芳基”是指 6-20 个碳原子的单价芳族烷基，其通过从母体芳族环系统的单个碳原子除去一个氢原子而获得。芳基包括含有环稠合至饱和的、部分不饱和的环，或芳族碳环或杂环的芳族环的双环基团。示例性的芳基包括，但不限于，衍生自以下的基团：苯、萘、蒽、联苯、茚、茚满、1,2-二氢化萘、1,2,3,4-四氢化萘及类似物。芳基可以独立地用一个或多个本文所述的取代基任选地取代。

[0029] 本文使用的术语“杂环”（“heterocycle”）、“杂环基”和“杂环”（“heterocyclicring”）在本文可互换使用，并且是指具有 3 至 8 个环原子的饱和的或部分不饱和的碳环基团，其中至少一个环原子是独立地选自氮、氧和硫的杂原子，余下的环原子是 C，其中一个或多个环原子可以独立地用一个或多个以下所述的取代基任选地取代。所述基团可以是碳基团或杂原子基团。“杂环基”还包括其中杂环基团与饱和的、部分不饱和的或芳族的碳环或杂环稠合的基团。杂环的实例包括，但不限于，吡咯烷基、四氢呋喃基、二氢呋喃基、四氢噻吩基、四氢吡喃基、二氢吡喃基、四氢噻喃基、哌啶子基、吗啉代、硫代吗啉代、噻唞烷基、哌嗪基、高哌嗪基、氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、硫杂环丁烷基、高哌啶基、氧杂环庚烷基、硫杂环庚烷基、氧氮杂卓基（oxazepinyl）、二氮杂卓基、硫氮杂卓基（thiazepinyl）、2-吡咯啉基、3-吡咯啉基、二氢吲哚基、2H-吡喃基、4H-吡喃基、二噻烷基、1,3-二氧戊环基、吡唑啉基、二噻烷基、二硫戊环基、二氢吡喃基、二氢噻吩基、二氢呋喃基、吡唑烷基咪唑啉基、咪唑烷基、3-氮杂双环 [3.1.0] 己烷基、3-氮杂双环 [4.1.0] 庚烷基、氮杂双环 [2.2.2] 己烷基、3H-吲哚基喹啉基和 N-吡啶基脒。螺部分（Spiro moiety）也包括在本定义的范围。杂环可以是 C 连接的或 N 连接的，只要这是可能的。例如，衍生自吡咯的基团可以是吡咯-1-基（N-连接的）或吡咯-3-基（C 连接的）。此外，衍生自咪唑的基团可以是咪唑-1-基（N 连接的）或咪唑-4-基（C 连接的）。其中 2 个环碳原子用氧代（=O）部分取代的杂环基的实例为异二氢吲哚基-1,3-二酮基和 1,1-二氧代-硫代吗啉基。本文的杂环基可独立地用一个或多个本文所述的取代基任选地取代。

[0030] 本文使用的术语“杂芳基”是指 5、6 或 7 元环的单价芳族基团，并且包括 5-10 个原子的稠环系统（该稠环系统中的至少一个是芳族），所述 5-10 个原子含有独立地选自氮、氧和硫的至少一个杂原子。杂芳基的实例包括，但不限于，吡啶基、咪唑基、咪唑并吡啶基、噻啶基、吡唑基、三唑基、吡嗪基、四唑基、呋喃基、噻吩基、异噻唑基、噻唑基、噻唑基、异噻唑基、吡咯基、喹啉基、异喹啉基、吲哚基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、噌啉基、吲唑基、吲嗪基、2,3-二氮杂萘基、哒嗪基、三嗪基、异吲哚基、蝶啶基、嘌呤基、噁二唑基、三唑基、噻二唑

基、噻二唑基、呋咱基、苯并呋咱基、苯并苯硫基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、喹唑啉基、喹喔啉基、萘啶基和呋喃并吡啶基。螺部分也可包括在本定义的范围。杂芳基可以独立地用一个或多个本文所述的取代基任选地取代。

[0031] 通过实例的方式且不限，碳键合的杂环和杂芳基在以下位置键合：吡啶的 2、3、4、5 或 6 位；哒嗪的 3、4、5 或 6 位；嘧啶的 2、4、5 或 6 位；吡嗪的 2、3、5 或 6 位；呋喃、四氢呋喃、噻吩 (thiofuran)、噻吩 (thiophene)、吡咯或四氢吡咯的 2、3、4 或 5 位；噁唑、咪唑或噻唑的 2、4 或 5 位；异噁唑、吡唑或异噻唑的 3、4 或 5 位；氮杂环丙烷的 2 或 3 位；氮杂环丁烷的 2、3 或 4 位；喹啉的 2、3、4、5、6、7 或 8 位；或异喹啉的 1、3、4、5、6、7 或 8 位。碳键合的杂环的更多实例包括 2- 吡啶基、3- 吡啶基、4- 吡啶基、5- 吡啶基、6- 吡啶基、3- 哒嗪基、4- 哒嗪基、5- 哒嗪基、6- 哒嗪基、2- 嘧啶基、4- 嘧啶基、5- 嘧啶基、6- 嘧啶基、2- 吡嗪基、3- 吡嗪基、5- 吡嗪基、6- 吡嗪基、2- 噻唑基、4- 噻唑基或 5- 噻唑基。

[0032] 通过实例的方式且不限，氮键合的杂环和杂芳基在以下位置键合：氮杂环丙烷、氮杂环丁烷、吡咯、吡咯烷、2- 吡咯啉、3- 吡咯啉、咪唑、咪唑烷、2- 咪唑啉、3- 咪唑啉、吡唑、吡唑啉、2- 吡唑啉、3- 吡唑啉、哌啶、哌嗪、吡啶、二氢吡啶、1H- 吡啶的 1 位；异吡啶或异二氢吡啶基的 2 位；吗啉的 4 位；和呋唑或 β - 呋啉的 9 位。还更加典型地，氮结合的杂环包括 1- 氮杂环丙烷基 (aziridyl)、1- 氮杂环丁烷基 (azetedylyl)、1- 吡咯基、1- 咪唑基、1- 吡唑基和 1- 哌啶基。

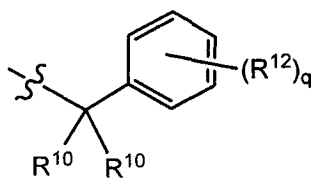
[0033] 本文使用的术语“一个”是指一个或多个。

[0034] 本文使用的术语“本发明的化合物” (“compound of this invention”)、“本发明的化合物” (“compounds of the present invention”) 和“式 I 化合物”包括式 I 化合物及其互变异构体、拆分的对映体、拆分的非对映体、外消旋混合物、溶剂合物、代谢物、盐 (包括药学上可接受的盐) 和药学上可接受的前药。

[0035] 应当理解，在连续地使用两个或更多个基团定义连接至一个结构的取代基的情况下，第一个命名的基团被视为末端，并且最后命名的基团被视为连接至所讨论的结构。因此，例如，芳基烷基基团通过烷基连接至所讨论的结构。

[0036] 可重复使用基团，并且基团可在相同结构中出现多于一次。应当理解，重复的基团可具有独立的且不同的值。作为一个实例，在某些实施方案中，基团 R^{10} 可重复出现，例如在以下结构中

[0037]



[0038] 应当理解，一个 R^{10} 可具有独立于相同结构中的其他 R^{10} 的且与其他 R^{10} 不同的值。作为实例，在某些实施方案中，在以上结构中的 R^{10} 可以是氢，或者，在某些实施方案中，在以上结构中的两个 R^{10} 可具有不同的值，例如，一个 R^{10} 是氢而另一个 R^{10} 是 OH。

[0039] AKT 抑制剂

[0040] 式 I 化合物可用于抑制蛋白激酶，例如，Akt 蛋白激酶。这样的化合物具有作为治疗剂的效用，所述治疗剂是可通过抑制 Akt 蛋白激酶信号传导途径和酪氨酸与丝氨酸 / 苏

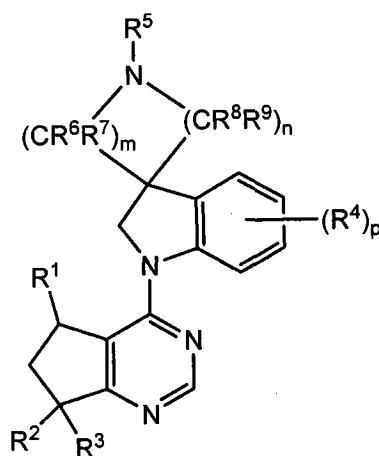
氨酸激酶受体途径来治疗的疾病的治疗剂。

[0041] 特别地,发现其中 R^2 是 OH 的某些式 I 化合物对 Akt 的选择性比对蛋白激酶 A (PKA) 的选择性高至少 50 倍。例如,对 Akt 的选择性比对 PKA 的选择性高至少 100 倍,并且作为进一步的实例,高至少 150 倍。超过 PKA 的选择性是所期望的,因为 PKA 涉及对许多细胞类型的正常功能和生理学重要的许多细胞过程。此外,不认为抑制 PKA 促进 Akt 抑制的抗增殖作用和促凋亡作用。因此,抑制 PKA 可能导致与 Akt 抑制无关的不利事件,而未促进 Akt 抑制的疾病减轻益处。

[0042] 除了 Akt 激酶之外,式 I 化合物还可用作酪氨酸激酶以及丝氨酸激酶和苏氨酸激酶的抑制剂。

[0043] 总的来说,本发明的一方面包括式 I 化合物及其互变异构体、拆分的对映体、拆分的非对映体、溶剂合物、代谢物、盐和药学上可接受的前药:

[0044]



[0045] I

[0046] 其中:

[0047] R^1 是 H、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 CH_2OH 、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 或 C_3 - C_6 环烷基;

[0048] R^2 是 H、OH、 OCH_3 或 F;

[0049] R^3 是 H、F 或 CH_3 ;

[0050] 每个 R^4 独立地选自 H、F、Cl、Br、I、CN、 $(\text{CH}_2)_t\text{NR}^{10}\text{R}^{10}$ 、 $(\text{CH}_2)_t\text{OR}^{10}$ 、 $(\text{CH}_2)_t\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$ 、 $(\text{CH}_2)_t\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}$ 、 $(\text{CH}_2)_t\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}\text{R}^{10}$ 、 $(\text{CH}_2)_t\text{NR}^{10}\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$ 、 $(\text{CH}_2)_t\text{NR}^{10}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}$ 、 $(\text{CH}_2)_t\text{NR}^{10}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}\text{R}^{10}$ 、 C_1 - C_6 烷基、 $(\text{CR}^{10}\text{R}^{10})_t\text{C}_3$ - C_8 环烷基、 $(\text{CR}^{10}\text{R}^{10})_t\text{C}_3$ - C_6 杂环基、 $(\text{CR}^{10}\text{R}^{10})_t\text{C}_6$ - C_8 芳基、 $\text{O}(\text{CR}^{10}\text{R}^{10})_t\text{C}_6$ - C_8 芳基、 $(\text{CR}^{10}\text{R}^{10})_t\text{C}_3$ - C_6 杂芳基,其中所述烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基被一个或多个 F、Cl、Br、I、CN、 C_1 - C_3 烷基、 CF_3 、OH 或 $\text{O}(\text{C}_1$ - C_3 烷基) 任选地取代;

[0051] R^5 是 H、 C_1 - C_6 烷基、 $(\text{CR}^{10}\text{R}^{10})_t\text{OR}^{10}$ 、 $(\text{CR}^{10}\text{R}^{10})_t\text{NR}^{10}\text{R}^{10}$ 、 $(\text{CH}_2)_t\text{C}_3$ - C_8 环烷基、 $(\text{CH}_2)_t\text{C}_6$ - C_8 芳基,其中所述芳基被 F、Cl、Br 或 I 任选地取代;

[0052] R^6 、 R^7 、 R^8 和 R^9 独立地选自 H、 C_1 - C_6 烷基、 $(\text{CR}^{10}\text{R}^{10})_t\text{OR}^{10}$ 、 $(\text{CR}^{10}\text{R}^{10})_t\text{C}_6$ - C_8 芳基;其中所述芳基被 F、Cl、Br 或 I 任选地取代;

[0053] R^{10} 独立地选自 H、OH、 $\text{O}(\text{C}_1$ - C_3 烷基)、 $(\text{CH}_2)_t\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $(\text{CH}_2)_t\text{C}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $(\text{CH}_2)_t\text{S}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $(\text{CH}_2)_t\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 C_1 - C_6 烷基、 $(\text{CH}_2)_t\text{C}_3$ - C_8 环烷基、 $(\text{CH}_2)_t\text{C}_3$ - C_6 杂环基、 $(\text{CH}_2)_t\text{C}_6$ - C_8 芳基和 $(\text{CH}_2)_t\text{C}_3$ - C_6 杂芳基,其中所述烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基被一个或多个 F、Cl、

Br、I、CN、 C_1-C_3 烷基、 CF_3 、OH、O(C_1-C_3 烷基) 任选地取代；或

[0054] 两个 R^{10} 合起来形成氧代或 C_3-C_6 杂环基；

[0055] R^{11} 独立地选自 H、 C_1-C_3 烷基、OH、 OC_1-C_3 烷基、 NH_2 、 $N(C_1-C_3 \text{ 烷基})_2$ ；或

[0056] 两个 R^{11} 合起来形成被甲基或乙基任选取代的 C_3-C_6 杂环基；

[0057] m 和 n 独立地是 1、2 或 3，条件是 m 和 n 合起来是 3、4 或 5；

[0058] p 是 0、1、2 或 3；并且

[0059] 每个 t 独立地是 0、1、2、3 或 4。

[0060] 式 I 化合物包括其中 R^1 是 H、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH=CH_2$ 、 CH_2OH 、 CF_3 、 CHF_2 或 CH_2F 的化合物。

[0061] 在一个实施方案中，本发明包括式 I 化合物及其互变异构体、拆分的对映体、拆分的非对映体和药学上可接受的盐。

[0062] 在一个实施方案中，m 是 2 并且 n 是 1。

[0063] 在一个实施方案中，m 是 2 并且 n 是 2。

[0064] 在一个实施方案中，m 是 3 并且 n 是 1。

[0065] 在一个实施方案中，m 是 3 并且 n 是 2。

[0066] 在一个实施方案中，m 是 4 并且 n 是 1。

[0067] 在一个实施方案中，m 和 n 独立地是 1 或 2，条件是 m 和 n 合起来是 3。

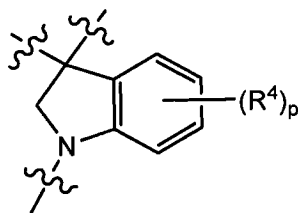
[0068] 在一个实施方案中，m 和 n 独立地是 1、2 或 3，条件是 m 和 n 合起来是 4。

[0069] 在一个实施方案中，式 I 包括其中 p 是 1 或 2，并且 R^4 是 F、Cl、Br、I、CN、 $(CH_2)_tNR^{10}R^{10}$ 或 $(CH_2)_tOR^{10}$ 的化合物。

[0070] 在一个实施方案中，式 I 包括其中 p 是 1 或 2，并且 R^4 是 F、Cl、Br、I、CN、 $(CH_2)_nNR^7R^7$ 或 $(CH_2)_nOR^7$ 的化合物。

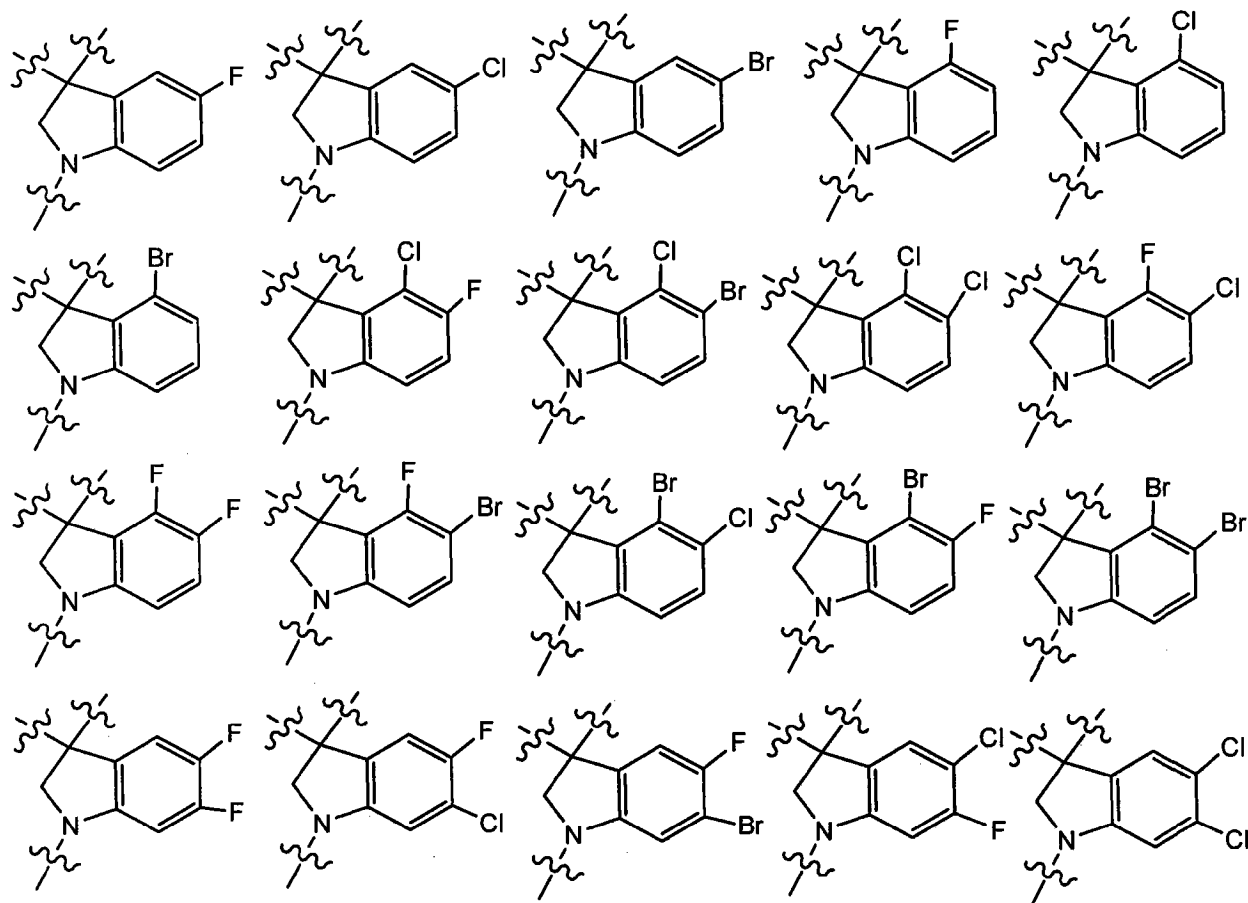
[0071] 涉及具有以下结构的式 I 的残基：

[0072]

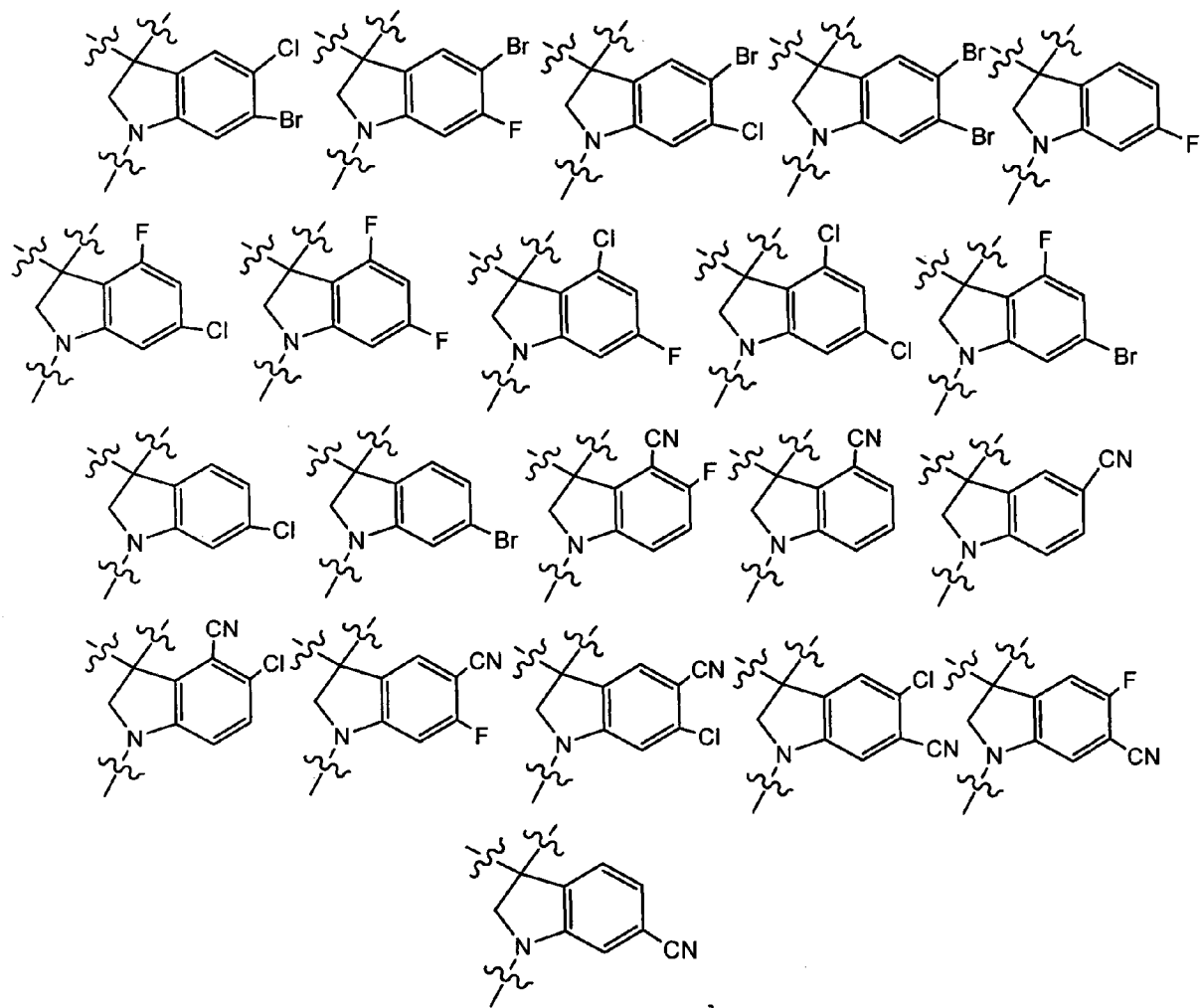


[0073] 示例性实施方案包括选自以下的残基：

[0074]



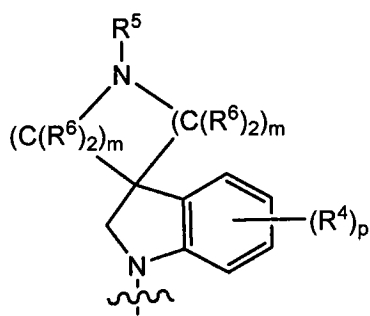
[0075]



[0076] 其中波形线表示式 I 中的残基的连接点。

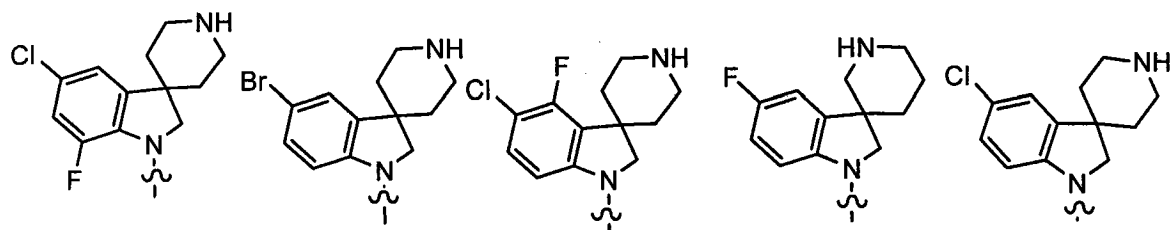
[0077] 涉及具有以下结构的式 I 的残基：

[0078]

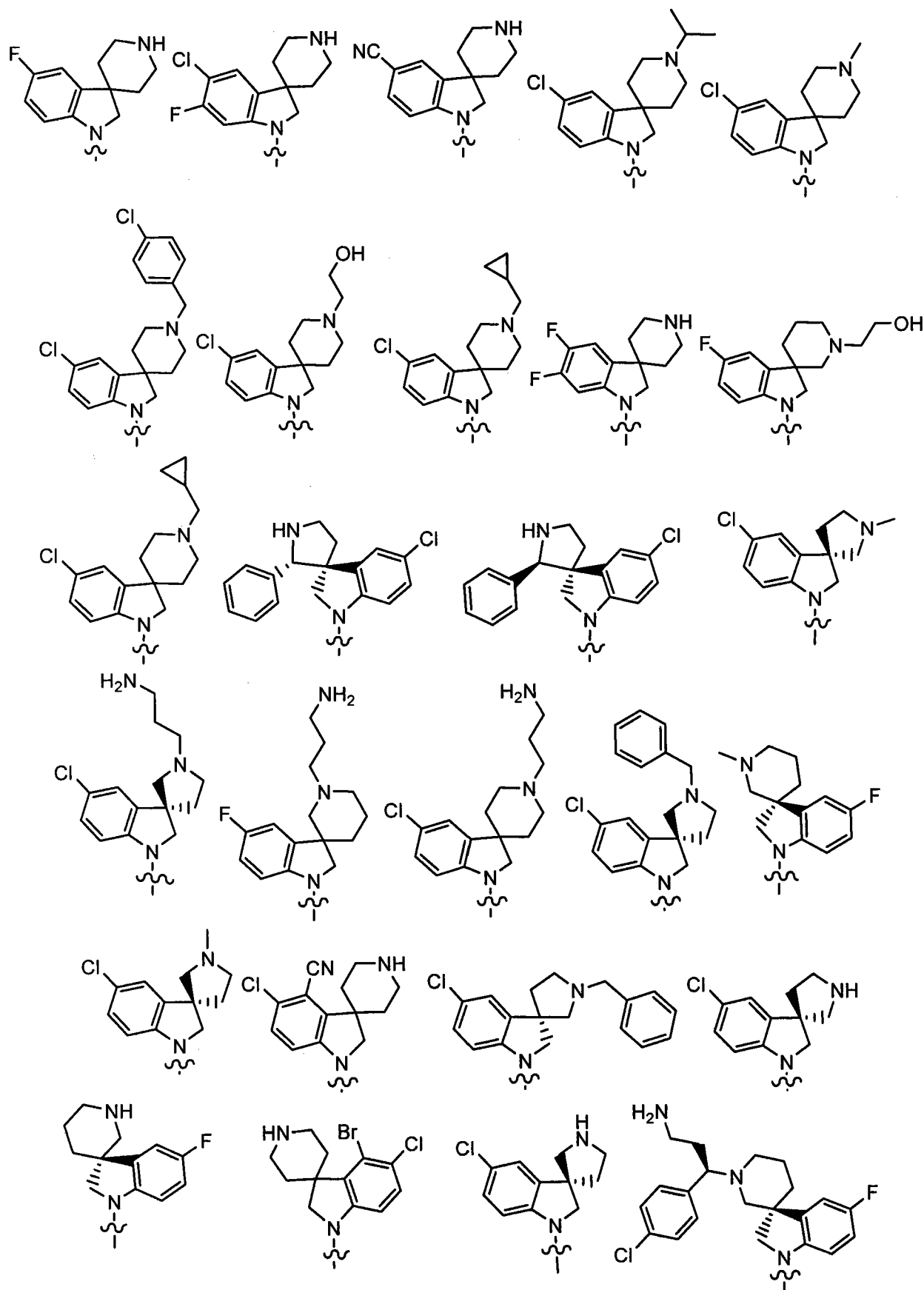


[0079] 示例性实施方案包括选自以下的残基：

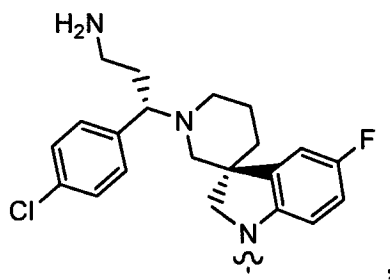
[0080]



[0081]



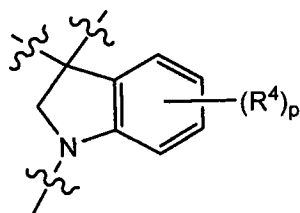
[0082]



[0083] 其中波形线表示式 I 中的残基的连接点。

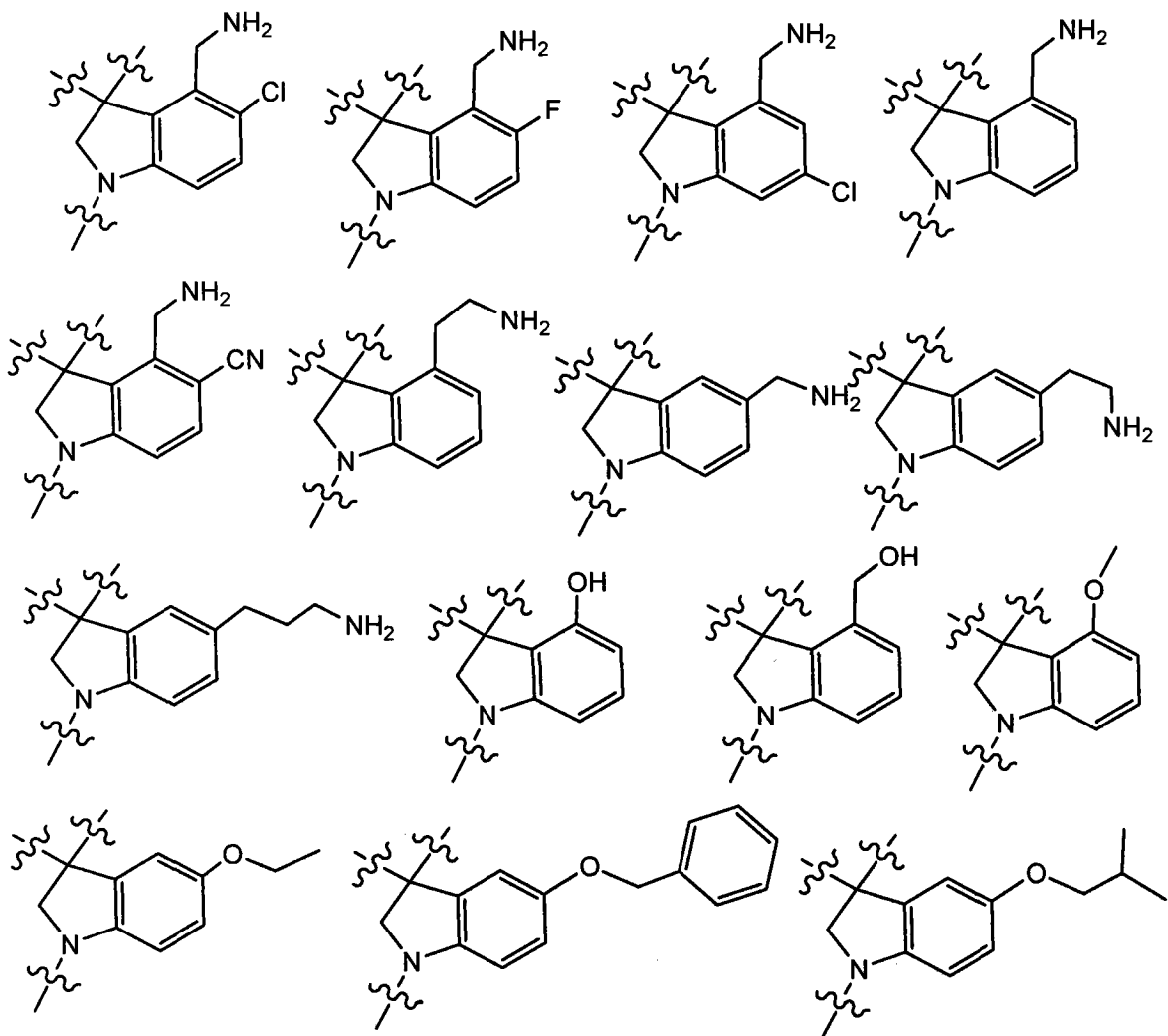
[0084] 另外, 涉及具有以下结构的式 I 的残基:

[0085]

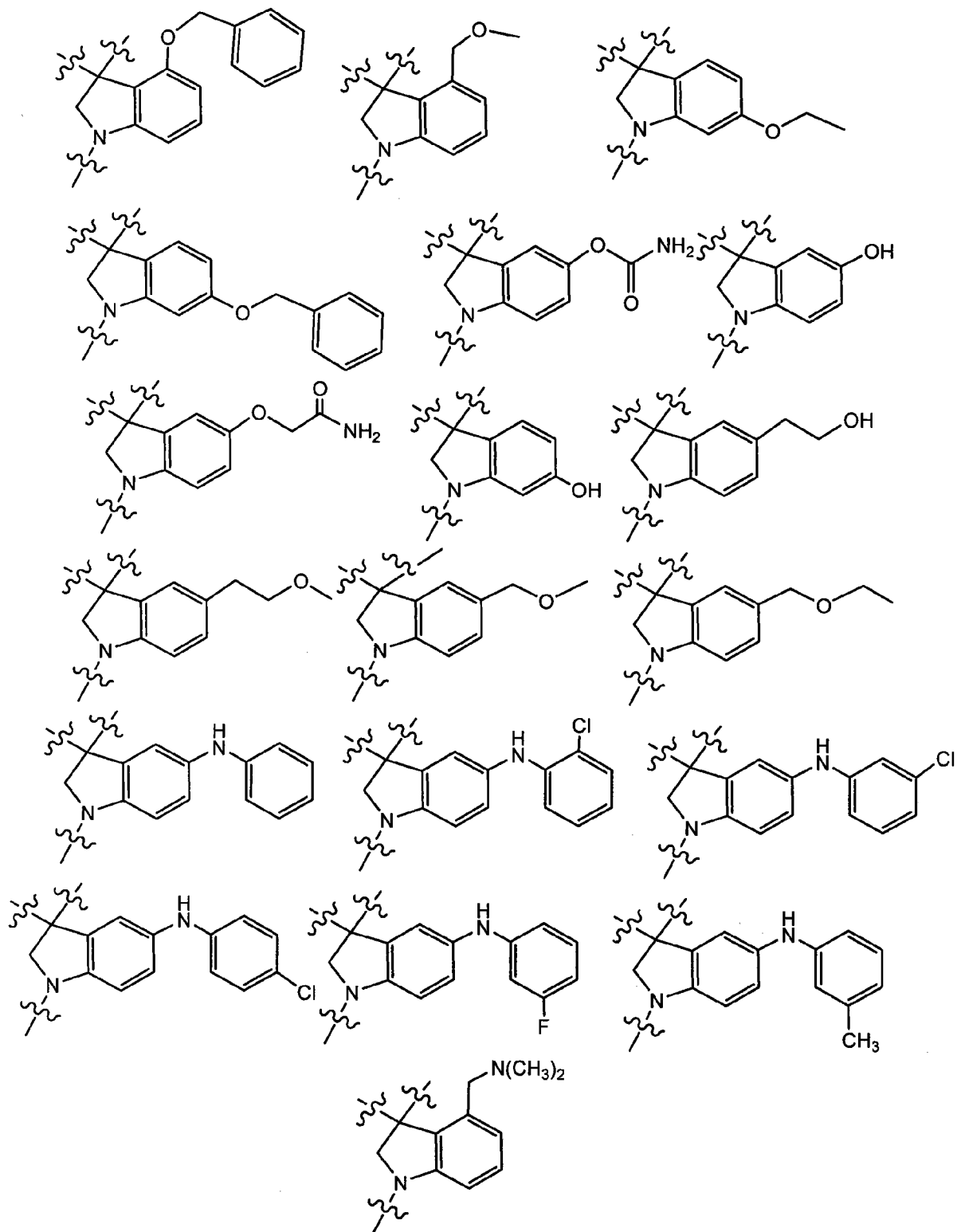


[0086] 示例性实施方案包括选自以下的残基:

[0087]



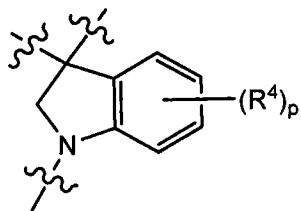
[0088]



[0089] 其中波形线表示式 I 中的残基的连接点。

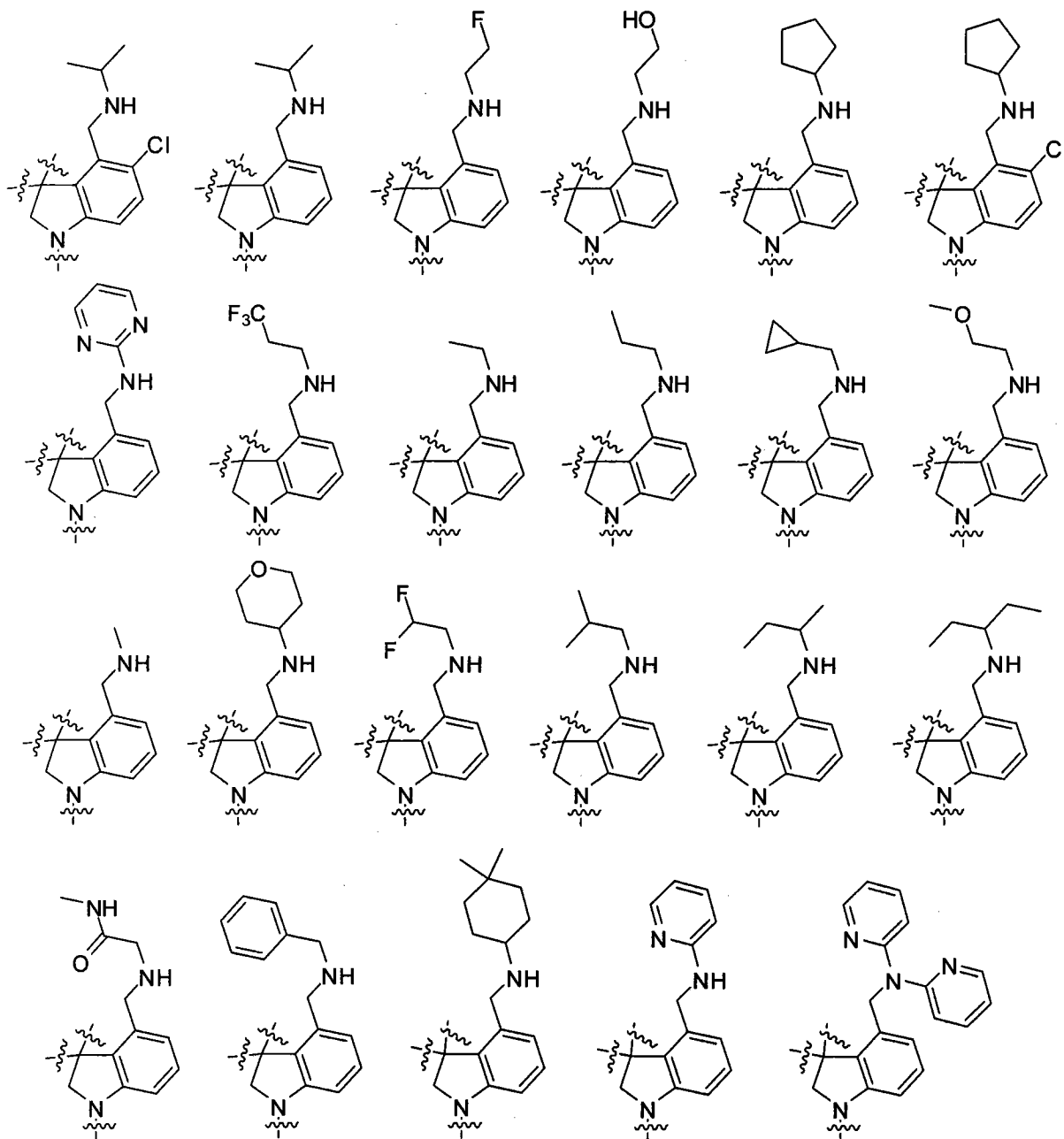
[0090] 另外, 涉及具有以下结构的式 I 的残基:

[0091]



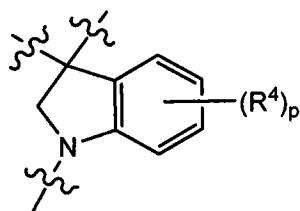
[0092] 示例性实施方案包括选自以下的残基：

[0093]



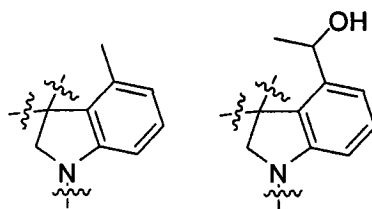
[0094] 另外, 涉及具有以下结构的式 I 的残基：

[0095]



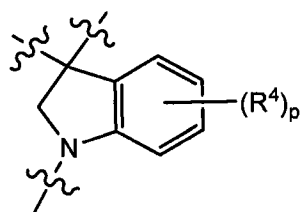
[0096] 示例性实施方案包括选自以下的残基：

[0097]



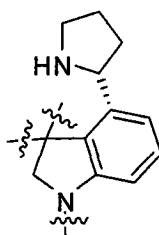
[0098] 另外,涉及具有以下结构的式 I 的残基：

[0099]



[0100] 示例性实施方案包括以下的残基：

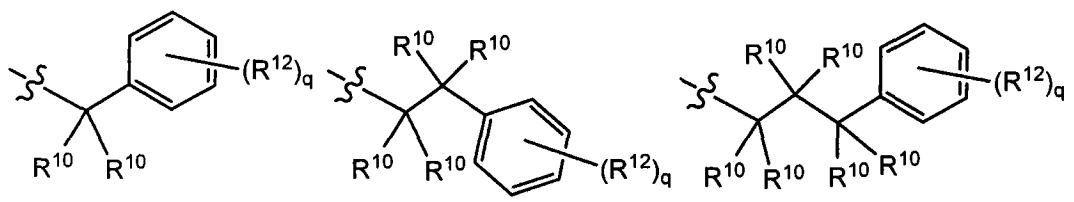
[0101]



[0102] 在一个实施方案中,式 I 包括这样的化合物,其中 R^4 是 $(CR^{10}R^{10})_tC_6-C_8$ 芳基,其中所述芳基被 F、Cl、Br 或 I 任选地取代。

[0103] 在某些实施方案中, R^4 选自：

[0104]



[0105] 其中波形线表示式 I 中的 R^4 的连接点；

[0106] R^{12} 是 F、Cl、Br 或 I；

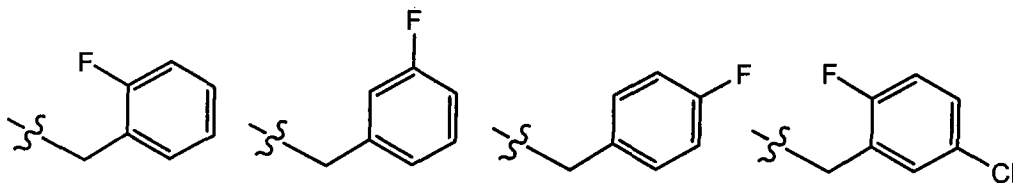
[0107] q 是 0、1、2、3、4 或 5；并且

[0108] R^{10} 独立地选自 H、OH、 $O(C_1-C_3 \text{ 烷基})$ 、 $(CH_2)_tNR^{11}R^{11}$ 、 C_1-C_6 烷基、 $(CH_2)_tC_3-C_8$ 环烷基或 $(CH_2)_tC_3-C_6$ 杂环基,其中所述环烷基和杂环基被一个或多个 C_1-C_3 烷基任选地取代,或两

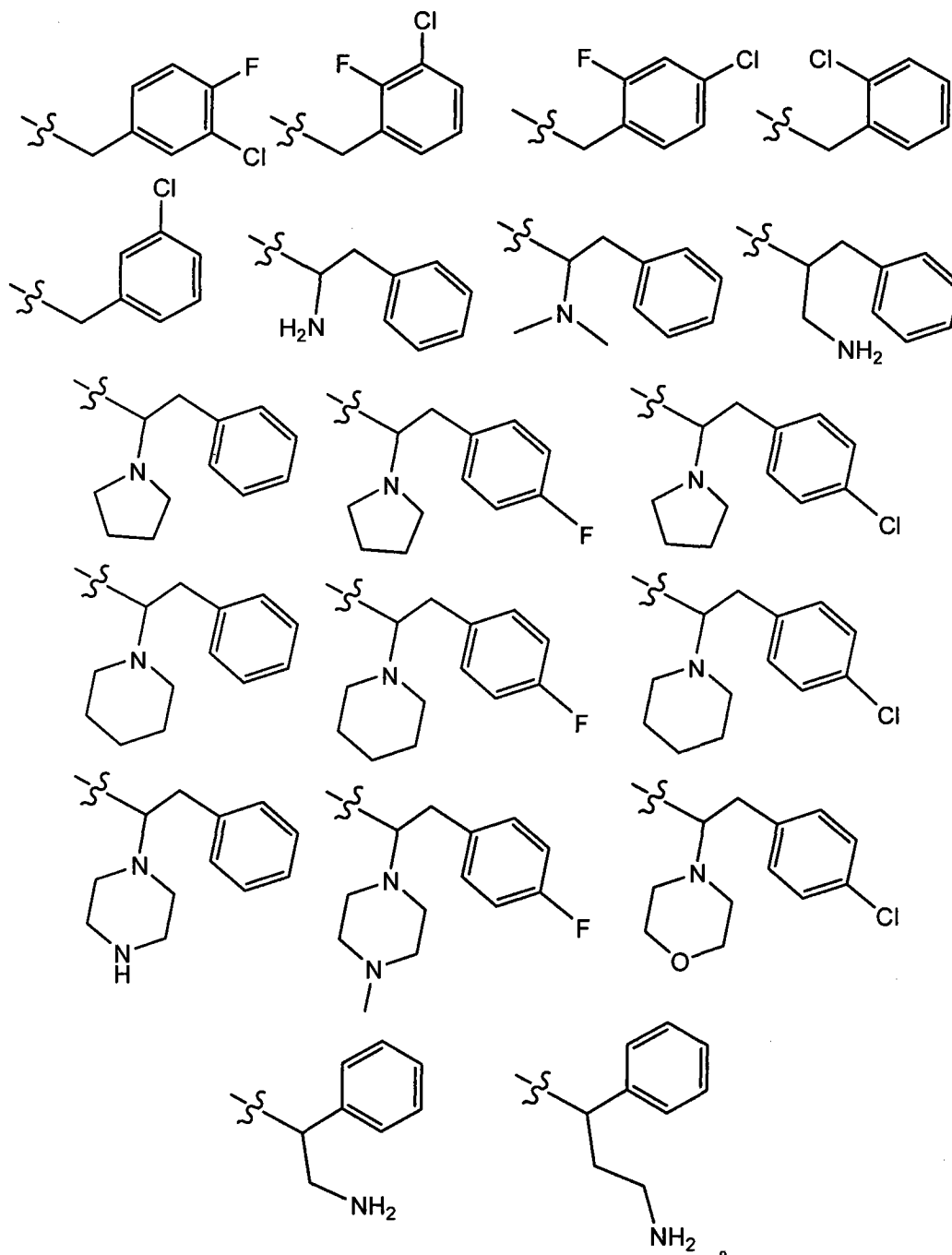
个 R^{10} 合起来形成氧代。

[0109] 在某些实施方案中, R^4 选自:

[0110]



[0111]



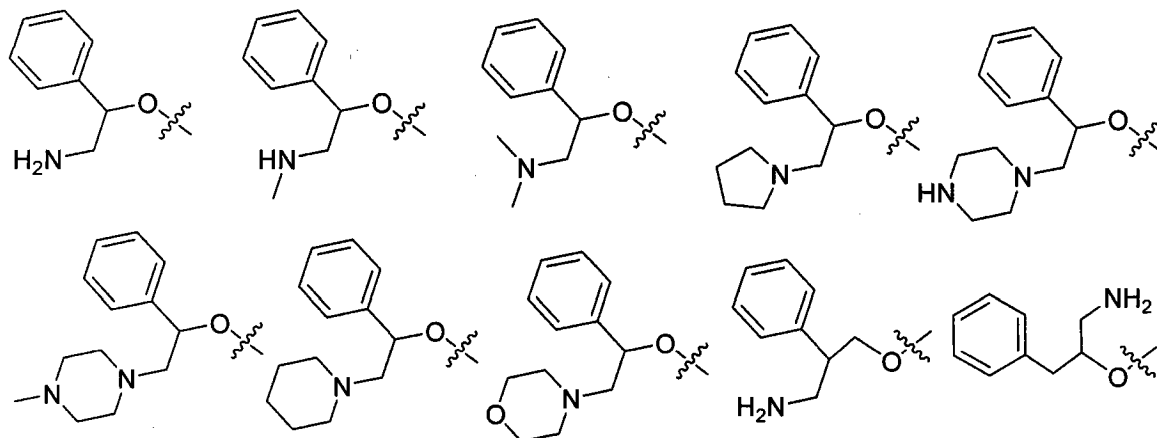
[0112] 在某些实施方案中, R^4 是 $O(CR^{10}R^{10})_tC_6-C_8$ 芳基, 其中所述芳基被 F、Cl、Br 或 I 任选地取代。

[0113] 在某些实施方案中, 式 I 包括这样的化合物, 其中 t 是 0、1、2 或 3; R^{10} 独立地选自

H、OH、O(C₁-C₃ 烷基) 或 (CH₂)_tNR¹¹R¹¹, 或两个 R¹⁰ 合起来形成氧代; 并且 R¹¹ 独立地选自 H 或 C₁-C₃ 烷基, 或两个 R¹¹ 合起来形成被甲基或乙基任选取代的 C₃-C₆ 杂环基。

[0114] 在某些实施方案中, R⁴ 选自:

[0115]



[0116] 其中波形线表示式 I 中的 R⁴ 的连接点。

[0117] 在某些实施方案中, R⁴ 是 C₁-C₆ 烷基或 (CR¹⁰R¹⁰)_tC₃-C₈ 环烷基, 其中所述烷基和环烷基被 F 任选地取代。

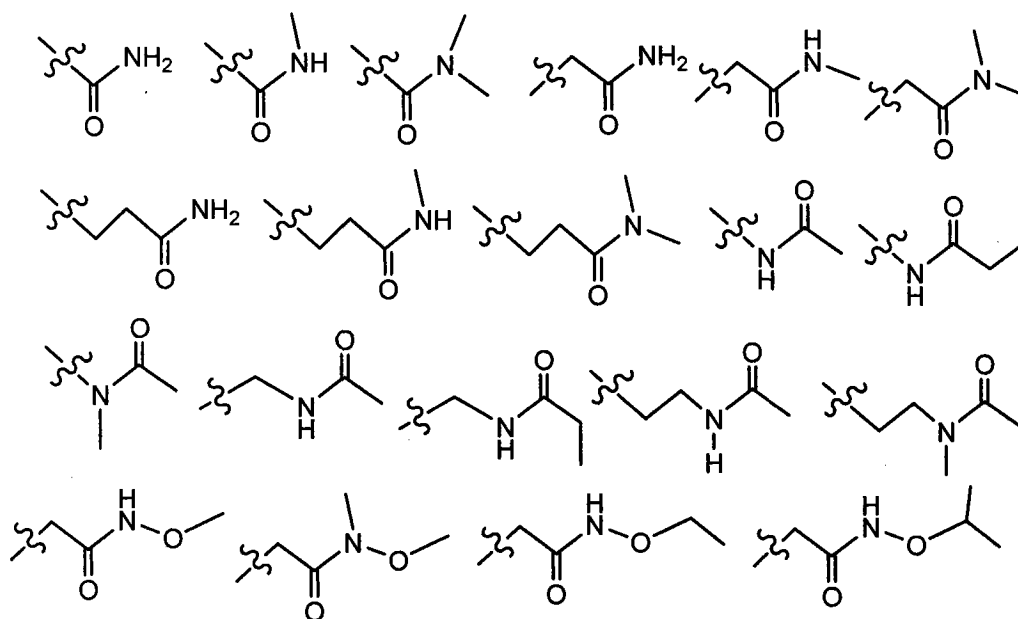
[0118] 在某些实施方案中, R⁴ 是甲基、乙基、正丙基、异丙基、环丙基、环丁基、环戊基、甲基环丙基或乙基环丙基。

[0119] 在某些实施方案中, R⁴ 是 CH(OH)CH₃。

[0120] 在某些实施方案中, R⁴ 是 (CH₂)_tC(O)NR¹⁰R¹⁰ 或 (CH₂)_tNR¹⁰C(O)R¹⁰。

[0121] 在一个实施方案中, R⁴ 选自:

[0122]

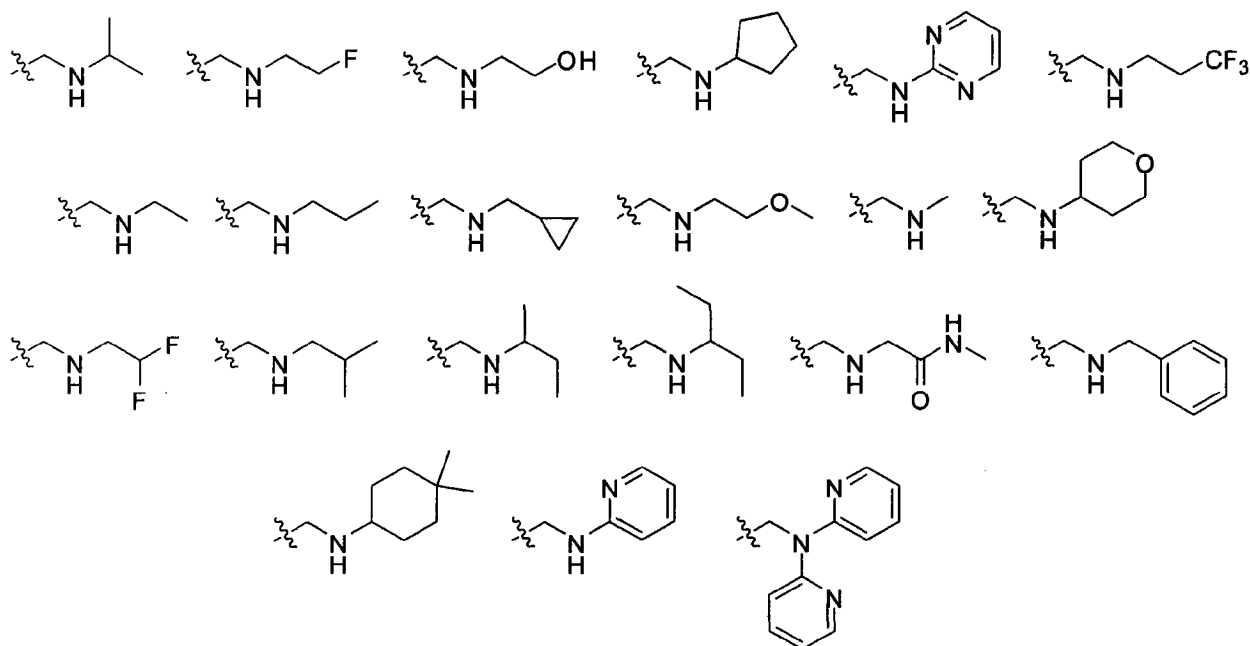


[0123] 其中波形线表示式 I 中的 R⁴ 的连接点。

[0124] 在某些实施方案中, R⁴ 是 (CH₂)_tNR¹⁰R¹⁰。

[0125] 在一个实施方案中, R^4 选自:

[0126]



[0127] 在某些实施方案中, R^4 是 $(CR^{10}R^{10})_tC_3-C_6$ 杂环基。

[0128] 在一个实施方案中, R^4 是吡咯烷。

[0129] 在一个实施方案中, R^1 是 H、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH(CH_3)_2$ 、 $CH=CH_2$ 、 CH_2OH 、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 或 C_3-C_6 环烷基。

[0130] 在一个实施方案中, R^1 是 H、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH(CH_3)_2$ 、 CF_3 或环戊基; R^2 是 H、F、OH 或 OCH_3 ; 并且 R^3 是 H、 CH_3 或 F。

[0131] 在一个实施方案中, R^1 是 H、 CH_3 、 CH_2CH_3 或 CF_3 ; R^2 是 H、F、OH 或 OCH_3 ; 并且 R^3 是 H、 CH_3 或 F。

[0132] 在一个实施方案中, R^1 是 H 或 CH_3 。

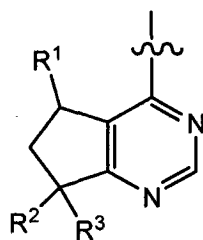
[0133] 在一个实施方案中, R^1 是 C_3-C_6 环烷基。在某些实施方案中, R^1 是环戊基。

[0134] 在一个实施方案中, R^2 是 H、F 或 OH。

[0135] 在一个实施方案中, R^3 是 H 或 F。

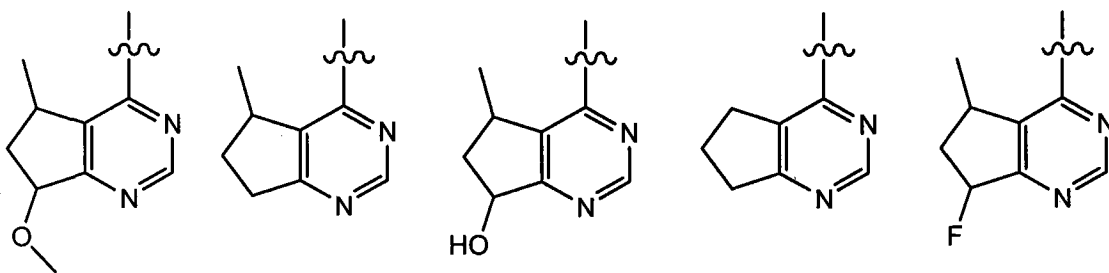
[0136] 在一个实施方案中, 具有以下结构的式 I 的残基:

[0137]



[0138] 选自:

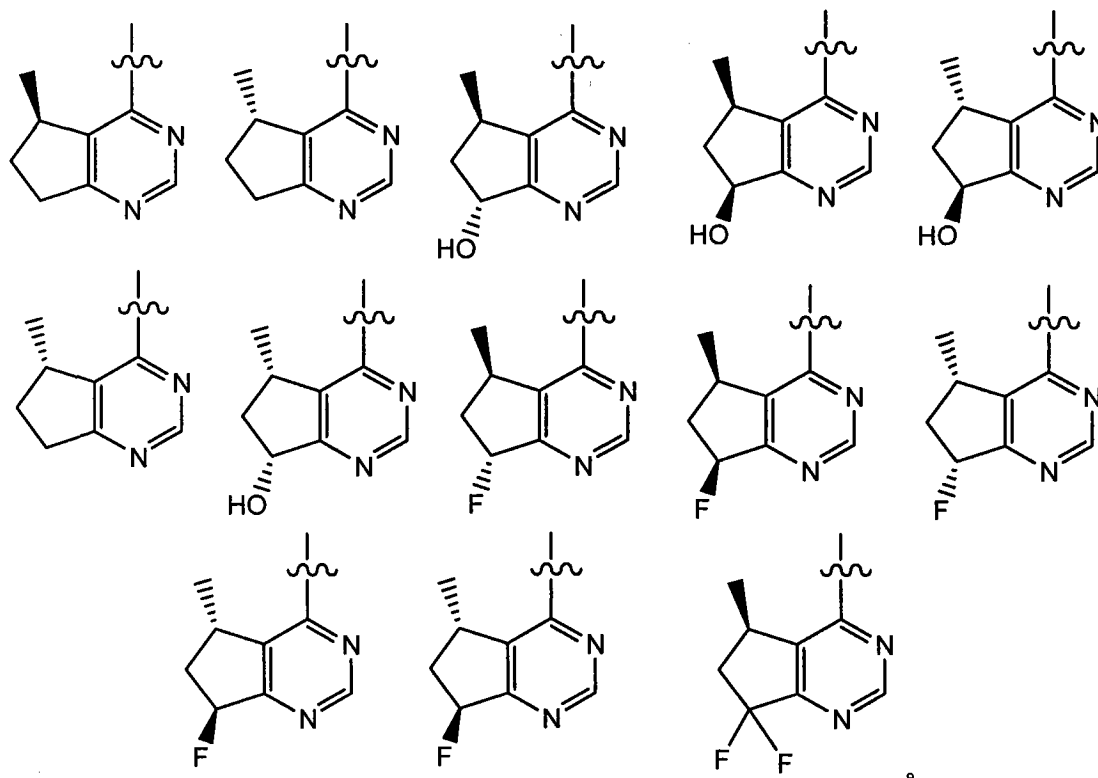
[0139]



[0140] 并且其中波形线表示式 I 中残基的连接点。

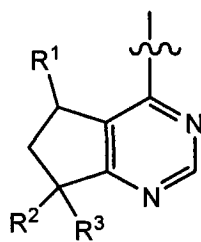
[0141] 在一个实施方案中,式 I 的残基选自:

[0142]



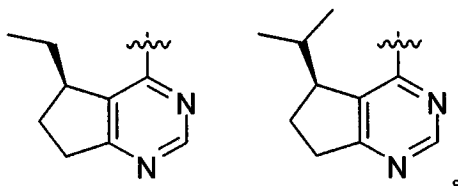
[0143] 在一个实施方案中,具有以下结构的式 I 的残基:

[0144]



[0145] 选自:

[0146]



[0147] 在一个实施方案中, 其中 R^5 是 H。

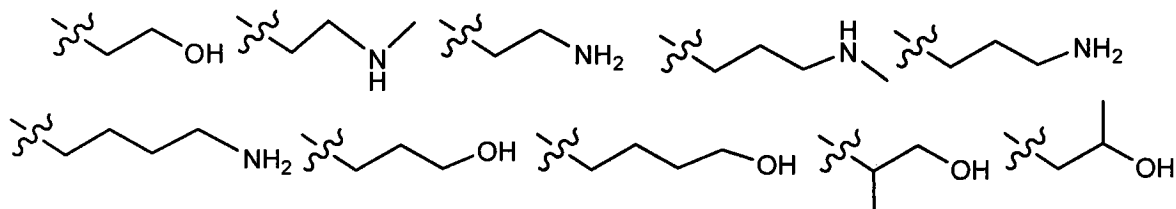
[0148] 在一个实施方案中, R^5 是甲基、乙基、正丙基、异丙基。

[0149] 在一个实施方案中, R^5 是 $(CR^{10}R^{10})_tOR^{10}$ 或 $(CR^{10}R^{10})_tNR^{10}R^{10}$ 。

[0150] 在一个实施方案中, $(CR^{10}R^{10})_tOR^{10}$ 是 $(CR^{10}R^{10})_tOH$; 并且 $(CR^{10}R^{10})_tNR^{10}R^{10}$ 是 $(CR^{10}R^{10})_tNH_2$ 或 $(CR^{10}R^{10})_tNHR^{10}$ 。

[0151] 在一个实施方案中, R^5 选自:

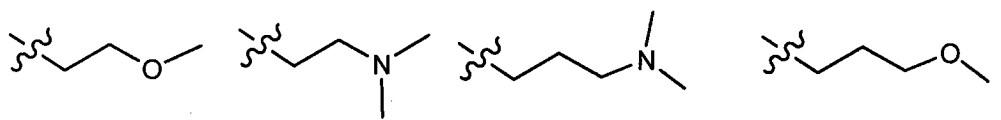
[0152]



[0153] 其中波形线表示式 I 中 R^5 的连接点。

[0154] 在一个实施方案中, R^5 选自:

[0155]

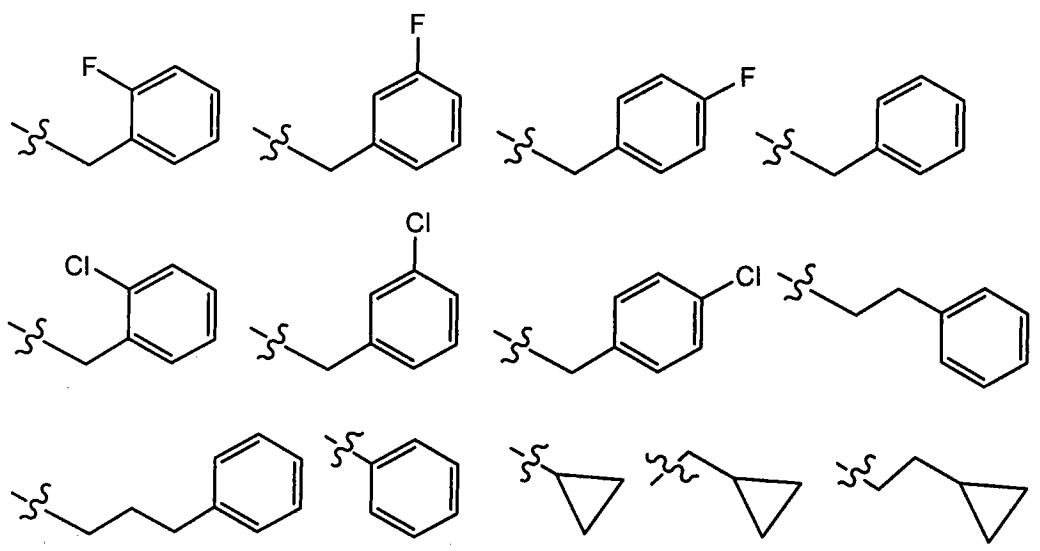


[0156] 其中波形线表示式 I 中 R^5 的连接点。

[0157] 在一个实施方案中, R^5 是 $(CH_2)_tC_3-C_8$ 环烷基或 $(CH_2)_tC_6-C_8$ 芳基, 其中所述芳基被 F 或 Cl 任选地取代。

[0158] 在一个实施方案中, R^5 选自:

[0159]



[0160] 其中波形线表示式 I 中 R^5 的连接点;

[0161] 在某些实施方案中, R^6 、 R^7 、 R^8 和 R^9 中的一个 $(CR^{10}R^{10})_tC_6-C_8$ 芳基, 其中所述芳基被 F、Cl、Br 或 I 任选地取代。

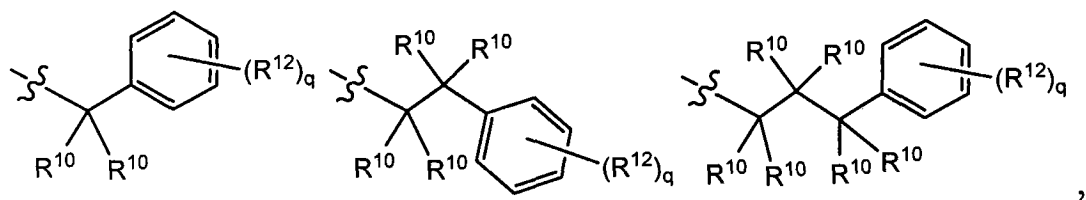
[0162] 在一个实施方案中, $(CR^{10}R^{10})_tC_6-C_8$ 芳基是被 F、Cl、Br 或 I 任选取代的 $(CR^{10}R^{10})_t$

苯基。

[0163] 在一个实施方案中, t 是 0。

[0164] 在某些实施方案中, R^6 、 R^7 、 R^8 和 R^9 中的一个选自：

[0165]



[0166] 并且余下的 R^6 、 R^7 、 R^8 和 R^9 是 H, 其中波形线表示式 I 中的连接点；

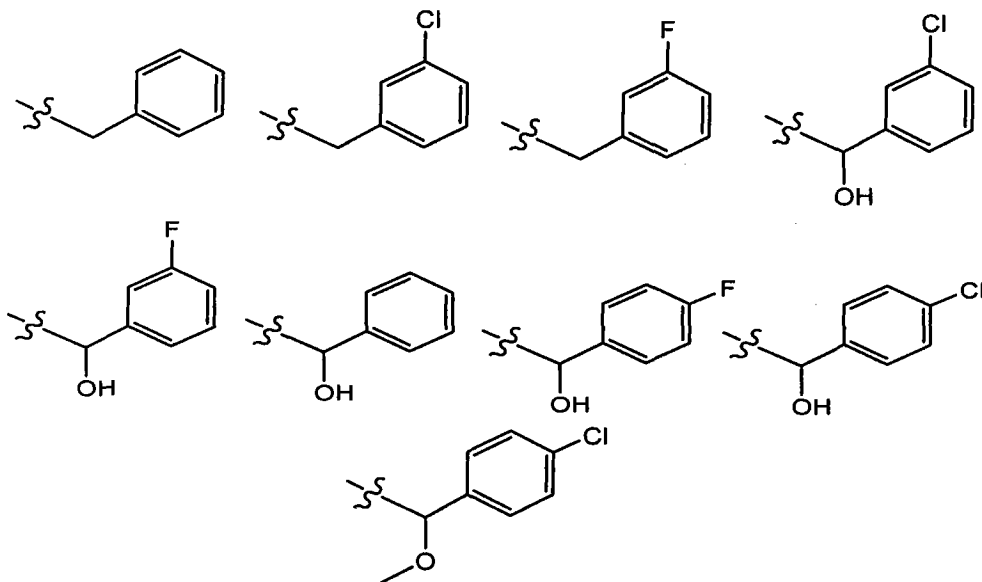
[0167] R^{12} 是 F、Cl、Br 或 I；

[0168] q 是 0、1、2、3、4 或 5；并且

[0169] R^{10} 独立地选自 H、OH、 $O(C_1-C_3 \text{ 烷基})$ 、 $(CH_2)_tNR^{11}R^{11}$ 、 C_1-C_6 烷基、 $(CH_2)_tC_3-C_8$ 环烷基、 $(CH_2)_tC_3-C_6$ 杂环基。

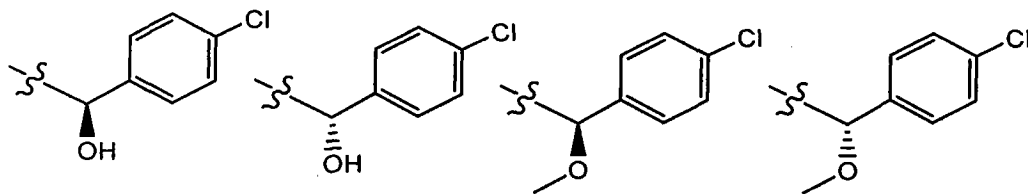
[0170] 在一个实施方案中, R^6 、 R^7 、 R^8 和 R^9 中的一个选自：

[0171]



[0172] 在一个实施方案中, R^6 、 R^7 、 R^8 和 R^9 中的一个选自：

[0173]

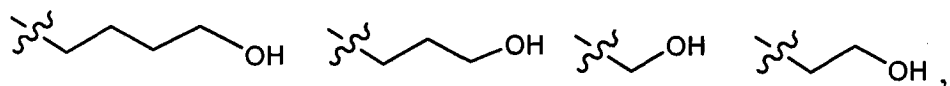


[0174] 在一个实施方案中, R^6 、 R^7 、 R^8 和 R^9 中的一个 $(CR^{10}R^{10})_tOR^{10}$, 并且余下的 R^6 、 R^7 、 R^8 和 R^9 是 H。

[0175] 在一个实施方案中, $(CR^{10}R^{10})_tOR^{10}$ 是 $(CR^{10}R^{10})_tOH$ 。

[0176] 在一个实施方案中, $(CR^{10}R^{10})_tOH$ 选自：

[0177]



[0178] 其中波形线表示式 I 中的连接点。

[0179] 作为示例性的实施方案,式 I 包括以下化合物及其药学上可接受的盐:

[0180] (R)-5-氯-1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶];

[0181] (R)-5-溴-1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶];

[0182] 5-氯-1-((5R,7S)-7-氟-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶];

[0183] 5-氯-1-((5R,7R)-7-氟-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶];

[0184] (5R,7R)-4-(5-氯螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1-基)-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-7-醇;

[0185] (5R,7S)-4-(5-氯螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1-基)-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-7-醇;

[0186] (R)-5-环丙基-1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶];

[0187] (R)-5-氯-1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-4-腈;

[0188] (R)-N-(3-氯苄基)-1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-5-胺;

[0189] (R)-2-(1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-5-基)乙酰胺;

[0190] (R)-5-(3-氟苄基)-1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶];

[0191] 2-(1-((R)-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-5-基氧基)-2-苯基乙胺;

[0192] (R)-(1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-5-基)甲胺;

[0193] (R)-2-(1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-5-基)乙胺;

[0194] (S)-5-氯-1-((R)-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,3'-吡咯烷];

[0195] (R)-5-氯-1-((R)-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,3'-吡咯烷];

[0196] (R)-4-((R)-5-氟螺[二氢吡啶-3,3'-哌啶]-1-基)-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶;

[0197] (R)-4-((S)-5-氟螺[二氢吡啶-3,3'-哌啶]-1-基)-5-甲基-6,7-二

氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶；

[0198] (5R,7R)-4-(5-氯-1'-甲基螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1-基)-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-7-醇；

[0199] (R)-3-(4-氯苯基)-3-((R)-5-氟-1-((R)-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,3'-哌啶]-1'-基)丙-1-胺；

[0200] (S)-3-(4-氯苯基)-3-((R)-5-氟-1-((R)-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,3'-哌啶]-1'-基)丙-1-胺；

[0201] (R)-3-(5-氯-1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1'-基)丙-1-胺；

[0202] (5R,7R)-4-(5-氯螺[二氢吡啶-3,3'-吡咯烷]-1-基)-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-7-醇；

[0203] (2'-R,3S)-5-氯-1-((R)-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)-2'-苯基螺[二氢吡啶-3,3'-吡咯烷]；

[0204] (2'-S,3S)-5-氯-1-((R)-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)-2'-苯基螺[二氢吡啶-3,3'-吡咯烷]；

[0205] (5R,7R)-4-((3S,5'-S)-5'-(羟甲基)螺[二氢吡啶-3,3'-吡咯烷]-1-基)-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-7-醇；

[0206] (5R,7R)-4-((3S,5'-S)-5'-((R)-(4-氯苯基)(羟基)甲基)螺[二氢吡啶-3,3'-吡咯烷]-1-基)-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-7-醇；

[0207] (5R,7R)-4-((3S,5'-S)-5'-((S)-(4-氯苯基)(羟基)甲基)螺[二氢吡啶-3,3'-吡咯烷]-1-基)-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-7-醇；

[0208] (5R,7R)-4-(2'-苄基-5-氯螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1-基)-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-7-醇；

[0209] N-((1-((5R,7R)-7-羟基-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-4-基)甲基)乙酰胺；

[0210] (5R,7R)-4-(4-((异丙基氨基)甲基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1-基)-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-7-醇；

[0211] (5R,7R)-4-(4-(氨基甲基)-5-氯螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1-基)-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-7-醇；

[0212] 5-氯-1-(6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]；

[0213] (R)-5-乙氧基-1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]；

[0214] (R)-5-氟-1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]；

[0215] (R)-5-氯-7-氟-1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]；

[0216] (R)-5-氯-6-氟-1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]；

[0217] (R)-5-氯-4-氟-1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]；

[0218] (R)-4,5-二氟-1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]；

[0219] (R)-5,6-二氟-1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]；

[0220] (R)-4-溴-5-氯-1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]；

[0221] (R)-1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-5-腈；

[0222] (R)-1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-4-腈；

[0223] (R)-(1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-4-基)甲胺；

[0224] (R)-(5-氯-1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-4-基)甲胺；

[0225] (R)-2-(5-氯-1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1'-基)乙醇；

[0226] (R)-5-氯-1'-(4-氯苄基)-1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]；

[0227] (R)-5-氯-1'-甲基-1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]；

[0228] (R)-5-氯-1'-异丙基-1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]；

[0229] (R)-5-氯-1'-(环丙基甲基)-1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]；

[0230] (R)-N-甲氧基-2-(1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-5-基)乙酰胺；

[0231] (R)-N-甲基-2-(1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-5-基)乙酰胺；

[0232] (R)-N-((1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-5-基)甲基)乙酰胺；

[0233] (R)-2-(1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-5-基)乙醇；

[0234] (R)-1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-5-羧酰胺；

[0235] (R)-5-(苄氧基)-1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]；

[0236] (R)-1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,

4'-哌啶]-5-醇；

[0237] (R)-2-(1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-5-基氧基)乙酰胺；

[0238] 2-((R)-5-氟-1-((R)-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,3'-哌啶]-1'-基)乙醇；

[0239] (R)-4-((R)-5-氟-1'-甲基螺[二氢吡啶-3,3'-哌啶]-1-基)-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶；

[0240] (5R,7R)-4-(5-氯-1'-(环丙基甲基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1-基)-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-7-醇；

[0241] (5R,7R)-4-(5-(苄氧基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1-基)-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-7-醇；

[0242] (S)-1'-苄基-5-氯-1-((R)-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,3'-吡咯烷]；

[0243] (R)-1'-苄基-5-氯-1-((R)-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,3'-吡咯烷]；

[0244] 3-(5-氟-1-((R)-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,3'-哌啶]-1'-基)丙-1-胺；

[0245] (S)-5-氯-1'-甲基-1-((R)-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,3'-吡咯烷]；

[0246] 3-((S)-5-氯-1-((R)-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,3'-吡咯烷]-1'-基)丙-1-胺；

[0247] (R)-5-氯-1'-甲基-1-((R)-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,3'-吡咯烷]；和

[0248] (5R,7R)-4-(4-((二甲基氨基)甲基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1-基)-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-7-醇。

[0249] 作为示例性实施方案,式 I 还包括以下化合物及其药学上可接受的盐：

[0250] (5R,7R)-4-(5-氯-4-((异丙基氨基)甲基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1-基)-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-7-醇；

[0251] (R)-N-((1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-4-基)甲基)丙-2-胺；

[0252] N-((1-((5R,7S)-7-氟-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-4-基)甲基)丙-2-胺；

[0253] (R)-2-氟-N-((1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-4-基)甲基)乙胺；

[0254] (R)-2-((1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-4-基)甲基氨基)乙醇；

[0255] (R)-N-((1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-4-基)甲基)环戊胺；

[0256] (R)-N-((5-氯-1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二

氢吡啶-3,4'-哌啶]-4-基)甲基)丙-2-胺;

[0257] (R)-N-((5-氯-1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-4-基)甲基)环戊胺;

[0258] (5R,7R)-4-((S)-4-((异丙基氨基)甲基)螺[二氢吡啶-3,3'-吡咯烷]-1-基)-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-7-醇;

[0259] (5R,7R)-4-((R)-4-((异丙基氨基)甲基)螺[二氢吡啶-3,3'-吡咯烷]-1-基)-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-7-醇;

[0260] (5R,7R)-5-甲基-4-((R)-4-甲基螺[二氢吡啶-3,3'-吡咯烷]-1-基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-7-醇;

[0261] (R)-N-((1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-4-基)甲基)嘧啶-2-胺;

[0262] 1-((R)-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)-4-((R)-吡咯烷-2-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶];

[0263] (R)-N-((1-(5-乙基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-4-基)甲基)丙-2-胺;

[0264] (S)-N-((1-(5-环戊基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-4-基)甲基)丙-2-胺;

[0265] (S)-N-((1-(5-异丙基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-4-基)甲基)丙-2-胺;

[0266] (S)-N-((1-(5-异丙基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-4-基)甲基)环戊胺;

[0267] 1-(1-((R)-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-4-基)乙醇;

[0268] (5R,7R)-4-(4-((异丙基氨基)甲基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1-基)-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-7-醇;

[0269] (R)-3,3,3-三氟-N-((1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-4-基)甲基)丙-1-胺;

[0270] (R)-N-((1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-4-基)甲基)乙胺;

[0271] (R)-N-((1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-4-基)甲基)丙-1-胺;

[0272] (R)-1-环丙基-N-((1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-4-基)甲基)甲胺;

[0273] (R)-2-甲氧基-N-((1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-4-基)甲基)乙胺;

[0274] (R)-N-((1'-甲基-1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-4-基)甲基)丙-2-胺;

[0275] (R)-N-甲基-1-(1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-4-基)甲胺;

[0276] (R)-N-((1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-4-基)甲基)四氢-2H-吡喃-4-胺;

[0277] (R)-2,2-二氟-N-((1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-4-基)甲基)乙胺;

[0278] (R)-2-甲基-N-((1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-4-基)甲基)丙-1-胺;

[0279] N-((1-((R)-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-4-基)甲基)丁-2-胺;

[0280] (R)-N-((1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-4-基)甲基)戊-3-胺;

[0281] (R)-N-甲基-2-((1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-4-基)甲基氨基)乙酰胺;

[0282] (R)-N-苄基-1-(1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-4-基)甲胺;

[0283] (R)-4,4-二甲基-N-((1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-4-基)甲基)环己胺;

[0284] (R)-N-((1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-4-基)甲基)吡啶-2-胺;和

[0285] (R)-N-((1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-4-基)甲基)-N-(吡啶-2-基)吡啶-2-胺。

[0286] 本发明的化合物可具有一个或多个不对称中心;因此这样的化合物可被制成单独的(R)-或(S)-立体异构体或其混合物。除非另外说明,否则本说明书和权利要求书中特定化合物的描述或命名意图包括单独的对映体和非对映体以及其外消旋混合物或其他混合物。因此,本发明还包括本发明的化合物的所有这样的异构体,包括非对映体混合物、纯的非对映体和纯的对映体。术语“对映体”是指化合物的两种立体异构体,它们互为不能重叠的镜像。术语“非对映体”是指一对光学异构体,它们彼此不是镜像。非对映体具有不同的物理性质,例如,熔点、沸点、光谱性质和反应性。

[0287] 本发明的化合物还可以不同的互变异构形式存在,并且所有这样的形式包含在本发明范围内。术语“互变异构体”或“互变异构形式”是指可经低能垒互相转化的不同能量的结构同分异构体。例如,质子互变异构体(还称为质子移变互变异构体)包括经质子迁移的互相转化,例如酮-烯醇和亚胺-烯胺异构化。价键互变异构体包括通过某些成键电子的重组的互相转化。

[0288] 在本文所示的结构中,如果未指明任何特定手性原子的立体化学,则预期并包括所有立体异构体作为本发明的化合物。如果通过表示特定构型的实楔线或虚线指定立体化学,则如此指定并定义那种立体异构体。

[0289] 式 I 化合物包括这样的化合物的溶剂合物、药学上可接受的前药和盐(包括药学上可接受的盐)。

[0290] 短语“药学上可接受的”表示物质或组合物与包括制剂的其他成分和/或用其治疗的哺乳动物在化学上和/或毒理学上是可相容的。

[0291] “溶剂合物”是指一种或多种溶剂分子与本发明的化合物的缔合物或络合物。形成溶剂合物的溶剂的实例包括,但不限于,水、异丙醇、乙醇、甲醇、DMSO、乙酸乙酯、乙酸和乙醇胺。还可使用术语“水合物”来指示其中溶剂分子是水的络合物。

[0292] “前药”是在生理条件下或通过溶剂解可被转化为特定化合物或这样的化合物的盐的化合物。前药包括这样的化合物,其中氨基酸残基,或两个或更多个(例如,2、3或4个)氨基酸残基的多肽链通过酰胺键或酯键共价连接至本发明化合物的游离的氨基、羟基或羧基基团。氨基酸包括但不限于通常由3个字母符号指示的20个天然存在的氨基酸,并且还包括磷酸丝氨酸、磷酸苏氨酸、磷酸酪氨酸、4-羟基脯氨酸、羟基赖氨酸、锁链赖氨酸(demosine)、异锁链赖氨酸(isodemosine)、 γ -羧基谷氨酸酯、马尿酸、八氢吡啶-2-羧酸、抑胃酶氨酸(statine)、1,2,3,4-四氢异喹啉-3-羧酸、青霉胺、鸟氨酸、3-甲基组氨酸、正缬氨酸、 β -丙氨酸、 γ -氨基丁酸、瓜氨酸(citrulline)、高半胱氨酸、高丝氨酸、甲基-丙氨酸、对-苯甲酰基苯丙氨酸、苯基甘氨酸、炔丙基甘氨酸、肌氨酸、蛋氨酸和叔丁基谷氨酸。

[0293] 还包括前药的其他类型。例如,式I化合物的游离的羧基可衍生为酰胺或烷基酯。作为另一个实例,含有游离的羟基的本发明的化合物可通过将羟基转化为例如但不限于以下的基团而衍生为前药:磷酸酯、半琥珀酸酯、二甲基氨基乙酸酯或磷酰氧基甲氧基羰基,如在Advanced Drug Delivery Reviews(高等药物递送综述),1996,19,115中概述。还包括羟基和氨基基团的氨基甲酸酯前药,如羟基的碳酸酯前药、磺酸酯和硫酸酯。还包括羟基衍生为(酰氧基)甲基和(酰氧基)乙基酯,其中所述酰基可以是用包括但不限于醚、胺和羧酸官能团的基团任选取代的烷基酯,或其中所述酰基是如上所述的氨基酸酯。这种类型的前药在J. Med. Chem., 1996, 39, 10中描述。更多具体的实例包括用诸如以下的基团取代醇基团的氢原子:(C_1-C_6) 烷酰氧基甲基、1-((C_1-C_6) 烷酰氧基) 乙基、1-甲基-1-((C_1-C_6) 烷酰氧基) 乙基、(C_1-C_6) 烷氧基碳酰氧基甲基、N-((C_1-C_6) 烷氧基)-羰基氨基甲基、琥珀酰基、(C_1-C_6) 烷酰基、 α -氨基(C_1-C_4) 烷酰基、芳基酰基和 α -氨酰基或 α -氨酰基- α -氨酰基,其中每个 α -氨酰基独立地选自天然存在的L-氨基酸、 $P(O)(OH)_2$ 、 $P(O)(O(C_1-C_6)烷基)_2$ 或糖基(通过除去半缩醛形式的碳水化合物的羟基所得的基团)。

[0294] 式I化合物的游离的胺也可衍生为酰胺、磺酰胺或膦酰胺。所有这些部分可并入包括但不限于醚、胺和羧酸官能团的基团。例如,前药可通过用诸如以下的基团取代胺基团中的氢原子而形成: R -羰基、 RO -羰基、 NRR' -羰基,其中 R 和 R' 各自独立地是(C_1-C_{10}) 烷基、(C_3-C_7) 环烷基或苄基,或 R -羰基是天然 α -氨酰基或天然 α -氨酰基-天然 α -氨酰基; $-C(OH)C(O)OY$,其中 Y 是H、(C_1-C_6) 烷基或苄基; $-C(OY_0)Y_1$,其中 Y_0 是(C_1-C_4) 烷基且 Y_1 是(C_1-C_6) 烷基、羧基(C_1-C_6) 烷基、氨基(C_1-C_4) 烷基或单-N-((C_1-C_6) 烷基氨基烷基)或二-N, N-((C_1-C_6) 烷基氨基烷基);或 $-C(Y_2)Y_3$,其中 Y_2 是H或甲基且 Y_3 是单-N-((C_1-C_6) 烷基氨基)或二-N, N-((C_1-C_6) 烷基氨基)、吗啉代、哌啶-1-基或吡咯烷-1-基。

[0295] 对于前药衍生物的其他实例,参见,例如,a)Design of Prodrugs(前药设计),H. Bundgaard 编辑,(Elsevier,1985)和Methods in Enzymology(酶学方法),第42卷,第309-396页,K. Widder 等人编辑,(Academic Press,1985);b)A Textbook of Drug Design and Development(药物设计与开发课程),Krogsgaard-Larsen 和 H. Bundgaard 编辑,第5章,H. Bundgaard 的"Design and Application of Prodrugs(前药的设计和应用),"

第 113-191 页 (1991) ;c) H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews (高等药物递送综述), 8:1-38 (1992) ;d) H. Bundgaard, 等人, Journal of Pharmaceutical Sciences, 77:285 (1988) ;和 e) N. Kakeya, 等人, Chem. Pharm. Bull., 32:692 (1984), 以上的每个文献均通过引用明确并入本文。

[0296] 可选择地或另外地, 本发明的化合物可具有足够酸性基团、足够碱性基团或两种官能团, 并因此与许多无机的或有机的碱或酸中的任何一种反应而形成盐。盐的实例包括通过本发明的化合物与无机酸或有机酸或无机碱反应而制备的盐, 这样的盐包括, 但不限于, 硫酸盐、焦硫酸盐、硫酸氢盐、亚硫酸盐、亚硫酸氢盐、磷酸盐、一氢磷酸盐、二氢磷酸盐、偏磷酸盐、焦磷酸盐、氯化物、溴化物、碘化物、乙酸盐、丙酸盐、癸酸盐、辛酸盐、丙烯酸盐、甲酸盐、异丁酸盐、己酸盐、庚酸盐、丙炔酸盐、草酸盐、丙二酸盐、琥珀酸盐、辛二酸盐、癸二酸盐、富马酸盐、马来酸盐、丁炔-1,4-二酸盐、己炔-1,6-二酸盐、苯甲酸盐、氯苯甲酸盐、甲基苯甲酸盐、二硝基苯甲酸盐、羟基苯甲酸盐、甲氧基苯甲酸盐、邻苯二甲酸盐、磺酸盐、二甲苯磺酸盐、苯乙酸盐、苯丙酸盐、苯丁酸盐、柠檬酸盐、乳酸盐、 γ -羟基丁酸盐、乙醇酸盐、酒石酸盐、甲磺酸盐、丙磺酸盐、萘-1-磺酸盐、萘-2-磺酸盐和扁桃酸盐。因为本发明的单个化合物可包含多于一个的酸性或碱性部分, 本发明的化合物可包含单个化合物的单盐、二盐或三盐。

[0297] 在一个实例中, 在其中所述化合物具有碱性的情况下, 所期望的盐可通过本领域中可用的任何方法制备, 例如, 通过用诸如无机酸或有机酸的酸性化合物处理游离碱, 所述无机酸例如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸及类似的酸, 所述有机酸例如乙酸、马来酸、琥珀酸、扁桃酸、富马酸、丙二酸、丙酮酸、草酸、乙醇酸、水杨酸、吡喃糖苷酸 (pyranosidyl acid) 如葡萄糖醛酸或半乳糖醛酸、 α -羟酸如柠檬酸或酒石酸、氨基酸如天门冬氨酸或谷氨酸、芳族酸如苯甲酸或肉桂酸、磺酸如对甲苯磺酸或乙磺酸, 或类似的酸。

[0298] 在另一实例中, 在其中所述化合物具有酸性的情况下, 所期望的盐可通过本领域普通技术人员公知的任何方法制备, 例如, 通过用无机碱或有机碱处理游离酸。无机盐的实例包括用诸如锂、钠、钾、钡和钙的碱金属和碱土金属形成的盐。使用的有机碱盐的实例包括, 例如, 铵、二苄基铵、苄基铵、2-羟基乙铵、双(2-羟基乙基)铵、苄乙基苄胺、二苄基乙二胺及类似的盐。酸性部分的其他的盐包括, 例如, 与普鲁卡因、奎宁和 N-甲基葡萄糖胺形成的盐, 以及与诸如甘氨酸、鸟氨酸、组氨酸、苄基甘氨酸、赖氨酸和精氨酸的碱性氨基酸形成的盐。

[0299] 在某些实施方案中, 所述盐是“药学上可接受的盐”, 除非另外说明, 否则所述盐包括保留特定化合物的相应的游离酸或碱的生物有效性的盐, 并且不是生物学上或其他方面所不期望的。

[0300] 式 I 化合物还包括这样的化合物的其他盐, 所述其他盐不必须是药学上可接受的盐, 并且可用作用于制备和 / 或纯化式 I 化合物的中间体, 和 / 或用于分离式 I 化合物的对映体的中间体。

[0301] 本发明还包括同位素标记的本发明的化合物, 所述同位素标记的化合物与本文所述的化合物相同, 但是具有以下事实: 一个或多个原子被具有与通常在自然界中发现的原子质量或质量数不同的原子质量或质量数的原子替换。所指定的任何特定原子或元素的所有同位素及其用途包括在本发明的化合物的范围内。可掺入本发明的化合物的示例性同位

素包括氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟、氯和碘的同位素,例如 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{32}P 、 ^{33}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 、 ^{123}I 和 ^{125}I 。本发明的某些同位素标记的化合物(例如,用 ^3H 和 ^{14}C 标记的同位素)可用于化合物和/或底物组织分布测定。氟化的(即, ^3H)和碳-14(即, ^{14}C)同位素是有用的,因为它们容易制备和检测。此外,用较重的同位素如氘(即, ^2H)的取代可提供由较大代谢稳定性引起的某些治疗优势(例如,在体内增加的半衰期或降低的剂量需要)。诸如 ^{15}O 、 ^{13}N 、 ^{11}C 和 ^{18}F 的正电子发射同位素可用于正电子发射层扫描术(PET)研究以检验底物受体的占用。通常可通过类似于本文以下的方案和/或实施例中公开的以下程序,通过用同位素标记的试剂代替非同位素标记的试剂制备本发明的同位素标记的化合物。

[0302] 式 I 化合物的代谢物

[0303] 本文所述的式 I 化合物的体内代谢产物也属于在本发明范围。“代谢物”是通过特定化合物或其盐在体内代谢而产生的药理学上的活性产物。这样的产物可产生自,例如所施用的化合物的氧化、还原、水解、酰胺化、脱酰胺、酯化、脱脂作用、酶切割(enzymatic cleavage)及类似作用。因此,本发明包括式 I 化合物的代谢物,所述代谢物包括通过以下方法产生的化合物:所述方法包括使本发明的化合物与哺乳动物接触足以产生其代谢产物的一段时间。

[0304] 代谢物通过例如以下方法鉴别:制备本发明的化合物的放射标记的(例如, ^{14}C 或 ^3H)同位素,将其以可检测的剂量(例如,大于约 0.5mg/kg)肠胃外施用于动物,例如大鼠、小鼠、豚鼠、猴或人类,允许足够的时间以发生代谢(通常约 30 秒至 30 小时)并从尿、血液或其他生物样品中分离转化产物。这些产物因为被标记,所以易于分离(其他的通过使用能够结合代谢物中存在的表位的抗体来分离)。代谢物结构通过常规方式确定,例如,通过 MS/LC/MS 或 NMR 分析。通常,以与本领域技术人员公知的常规药物代谢研究相同的方式进行代谢物的分析。只要代谢物不通过别的方式在体内被发现,则它们可用于对本发明的化合物的治疗给药的诊断分析。

[0305] 式 I 化合物的合成

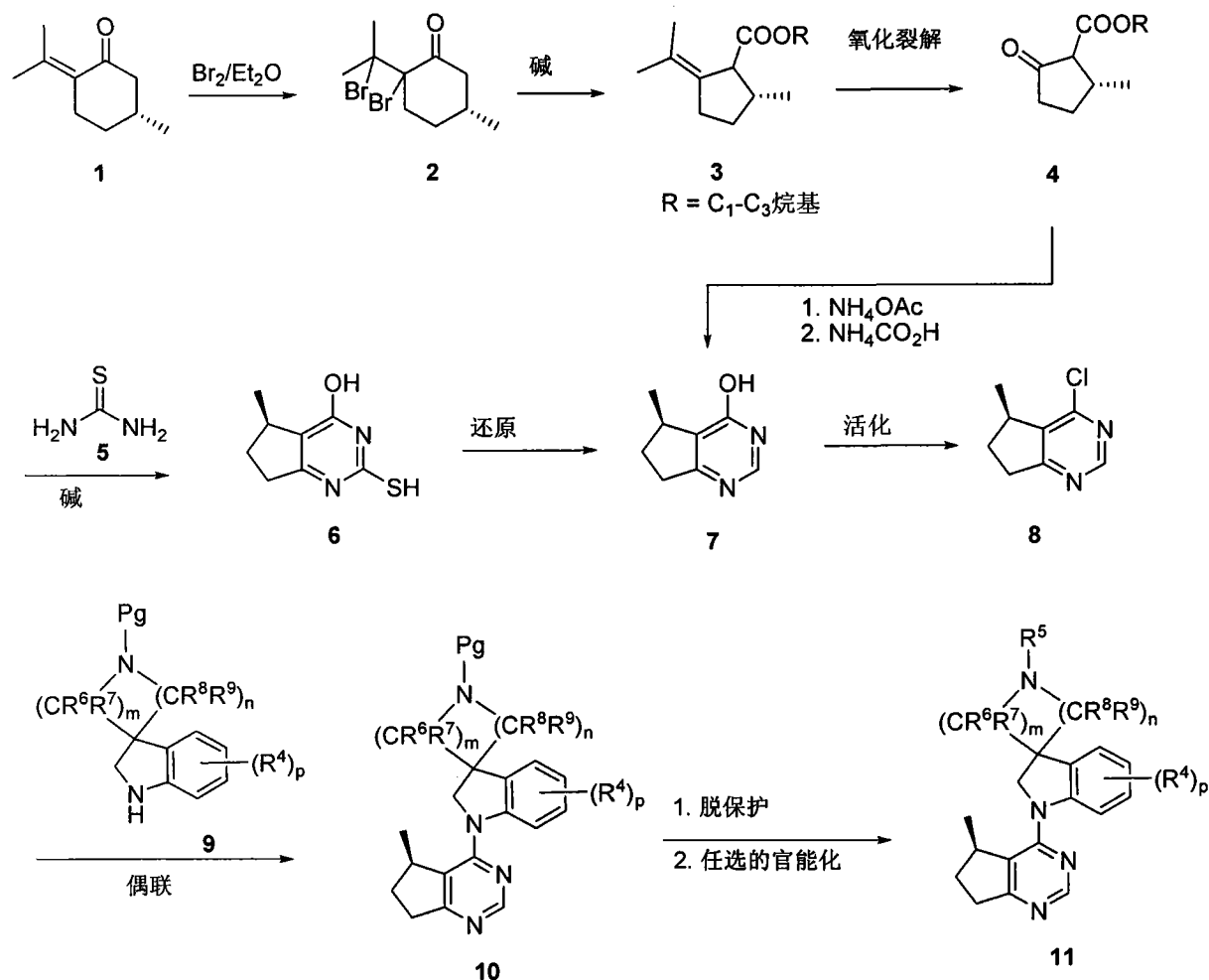
[0306] 本发明的化合物可通过包括与化学领域中公知的方法类似的方法的合成路线来合成,特别是按照本文包含的描述来合成。起始物质通常可得自诸如 Aldrich Chemicals(Milwaukee, WI)的商业来源或使用本领域技术人员公知的方法而容易地制备(例如,通过通常在以下文献中描述的方法制备:Louis F. Fieser 如 Mary Fieser, Reagents for Organic Synthesis(用于有机合成的试剂),第 1-19 卷, Wiley, N. Y.(1967-1999 版)或 Beilsteins Handbuch der organischen Chemie(贝爾斯坦有机化学手册),4, Aufl. 编辑 Springer-Verlag, Berlin, 包括增刊)。

[0307] 式 I 化合物可单独制备,或制备成包括至少 2 个化合物(例如 5 至 1,000 个化合物或 10 至 100 个化合物)的化合物文库。可通过组合的“分裂混合”(“split and mix”)方法,或通过本领域技术人员公知的程序,使用液相或固相化学的多重平行合成,制备式 I 化合物的文库。因此,根据本发明的进一步的方面,提供了包含至少 2 个式 I 化合物或其盐的化合物文库。

[0308] 为了说明的目的,方案 1 至方案 15 显示了用于制备本发明的化合物以及关键中间体的一般方法。对于单个反应步骤的更详细的描述,参见以下实施例部分。本领域技术人员将认识到,可使用其他合成路线来合成本发明的化合物。虽然具体的起始物质和试剂在

方案中描述并在以下讨论,但可容易地替换其他起始物质和试剂以提供多种衍生物和 / 或反应条件。此外,通过下述方法制备的许多化合物可根据本公开内容,使用本领域技术人员公知的常规化学进一步修饰。

[0309]

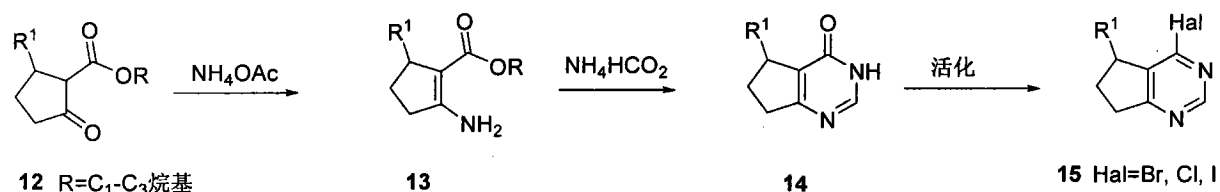


[0310] 方案 1

[0311] 方案 1 显示制备式 I 的化合物 11 的方法,其中 R^2 和 R^3 是氢且 R^1 是甲基。根据方案 1,可通过溴化 (+)-蒲勒酮 1 以提供二溴化物 2,然后用诸如乙醇钠的碱处理二溴化物 2 来制备中间体 3。氧化裂解 (例如,在约 -80°C 至 -50°C 下臭氧解) 蒲勒烯酸酯 3 得到酮酯 4。通过在诸如 KOH 的碱存在下,酮酯 4 与硫脲反应制备嘧啶环 6。在化合物 6 的 2 位的巯基通过还原 (例如,在氨水中的阮内镍) 消除以得到化合物 7。可选择地,通过用 (例如) 诸如 NH_4OAc 的氨合成子处理,然后在 50°C 至 250°C 和 / 或在高压下和 / 或微波辅助下,在甲酰胺存在下使用例如甲酸铵形成嘧啶,可将酮酯 4 转化为相同的羟基嘧啶 7。羟基嘧啶 7 的活化 (例如, POCl_3) 提供了 4-氯嘧啶 8。可通过氯嘧啶 8 与任选取代的式 9 的螺二氢吲哚经金属介导的反应偶联而合成式 10 化合物,其中 Pg 是胺保护基 (例如, Boc 、 Cbz 或苄基),所述金属介导的反应通常使用诸如 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 的 Pd 催化剂、可得自 Strem Chemicals, Inc., Newburyport, MA) 的诸如 Xantphos (9,9-二甲基-4,5-双(二苯基膦)咕吨的膦配体、诸如 Cs_2CO_3 的碱,在诸如甲苯或 THF 的有机溶剂中,在约 25°C 至 120°C 之间的温度下进行。10 中的胺保护基可使用常规程序除去以产生游离的胺。多种保护基的加入和除去由

T. W. Greene 和 G. M. Wulfs 在 *Protective Groups in Organic Synthesis* (有机合成中的保护基), 第二版, Wiley, New York, 1991 中讨论。例如, Boc 保护基可通过在诸如二氯甲烷或甲醇的惰性溶剂的存在下, 用诸如三氟乙酸 (TFA) 或盐酸的强酸处理而除去。除去 Cbz 基团可通过在钨催化剂存在下采用氢的催化氢化, 或通过转移氢化来进行。苄基可通过催化氢化、转移氢化或通过用氯甲酸 1-氯乙酯处理而除去。脱保护后, 未保护的胺可被任选地官能化 (例如, 烷基化或还原性氨化以引入新取代基) 以产生最终的化合物 11。如果需要, 这些类似物随后可经过分离技术以得到单一的对映体。

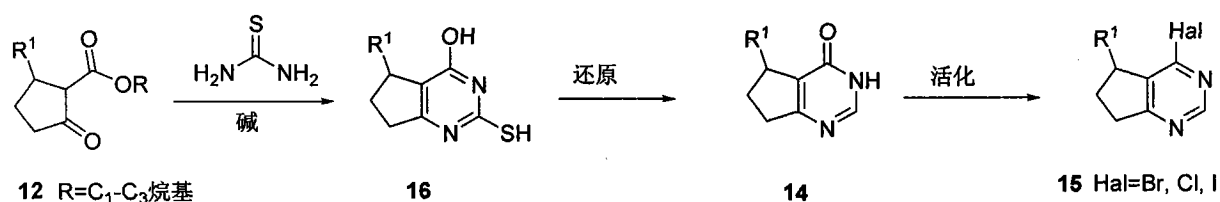
[0312]



[0313] 方案 2

[0314] 方案 2 显示了制备用各种 R^1 基团任选取代的化合物 15 的方法。根据方案 2, 使用氨合成子 (例如 NH_4OAc) 对化合物 12 氨基化得到化合物 13。例如在甲酰胺存在下, 在约 $50^\circ C$ 至 $250^\circ C$ 和 / 或在高压下和 / 或微波辅助下, 使用甲酸铵形成嘧啶, 得到双环单元 14。使用例如 $POCl_3$ 或 $SOCl_2$ 对化合物 14 活化得到活化的嘧啶 15。

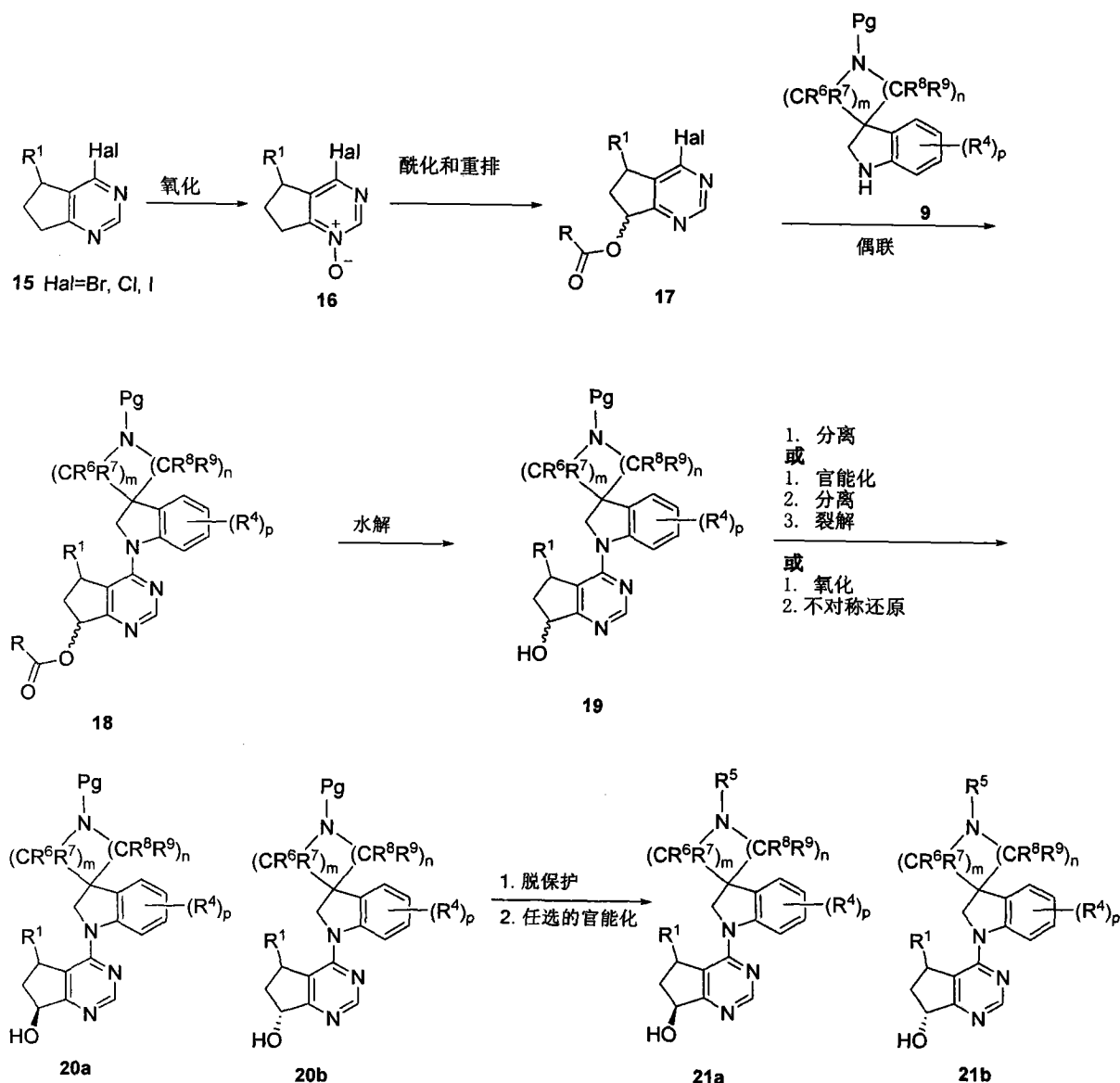
[0315]



[0316] 方案 3

[0317] 方案 3 显示制备用各种 R^1 基团任选取代的化合物 15 的可选择的方法。根据方案 3, 通过在诸如 KOH 的碱存在下, 酮酯 12 与硫脲反应来制备嘧啶环。在化合物 16 的 2 位的巯基通过还原 (例如, 在氨水中的阮内镍) 消除以得到 14。使用例如 $POCl_3$ 或 $SOCl_2$ 对化合物 14 活化得到活化的嘧啶 15。

[0318]



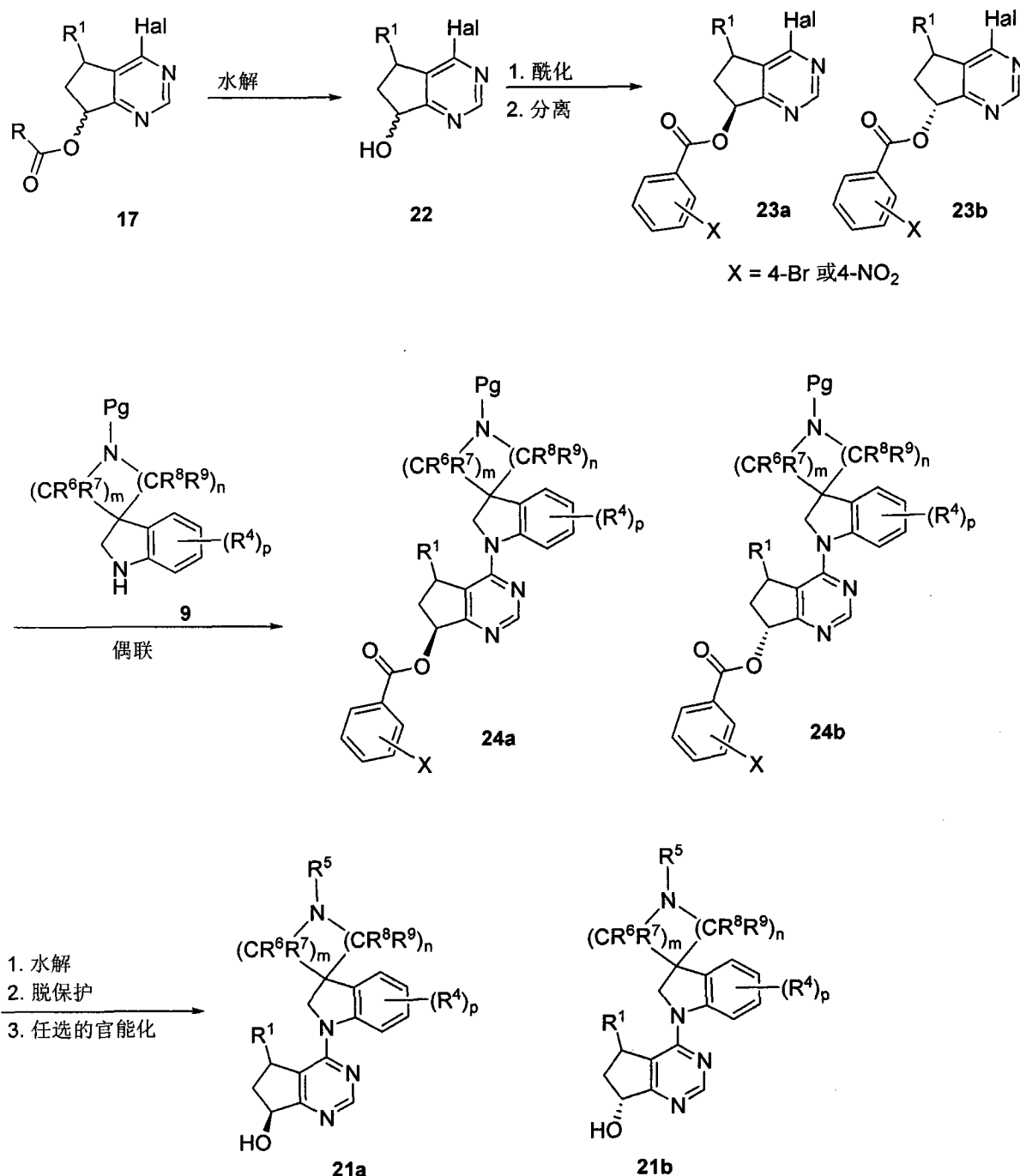
[0319] 方案 4

[0320] 方案 4 说明了用于制备化合物 21a 和 21b 的方法。根据方案 4, 在诸如 DCM 或氯仿的溶剂中, 在约 0°C 至约室温下, 使用诸如 *m*-CPBA (间-氯过苯甲酸)、Oxone® (E. I. du Pont de Nemours and Company) 或过氧化氢的氧化剂氧化 4- 卤代喹啉 15 提供 N- 氧化物 16。用诸如乙酸酐的酰化剂处理 16, 并随后加热 (约 40°C 至 200°C) 引起重排以提供酯 17 (R = Me 如果使用乙酸酐)。17 与螺二氢吲哚 9 之间的金属催化的偶联反应产生化合物 18。在约 0°C 至 80°C 下, 使用诸如 NaOH 或 LiOH 的碱的水溶液的酯水解得到醇 19。然后化合物 19 : 1) 经过分离 (例如, 采用手性或非手性的固定相的色谱法); 2) 被官能化 (例如用 4- 硝基苯甲酰氯酰化) 以促进分离, 分离 (例如色谱法或重结晶) 然后在约 0°C 至 80°C 下, 在水溶剂 / 有机溶剂混合物中, 用诸如氢氧化锂的碱处理时水解; 或 3) 被氧化 (例如 Swern 条件, MnO₄ 或吡啶-SO₃ 复合物, 醇到酮的氧化的实例参见 Larock 的 Comprehensive Organic Transformations (有机转换大全) 然后不对称还原 (例如, 在氢气存在下的催化手性催化剂、Corey-Bakshi-Shibata 催化剂 (“CBS 催化剂”) 或手性配体存在下的硼氢化

物还原剂)。所有可选方案提供了成为分离的非对映体 20a 和 20b 的途径,其中 R^2 是羟基。

[0321] 除去保护基,随后另外任选的官能化提供了化合物 21a 和 21b。

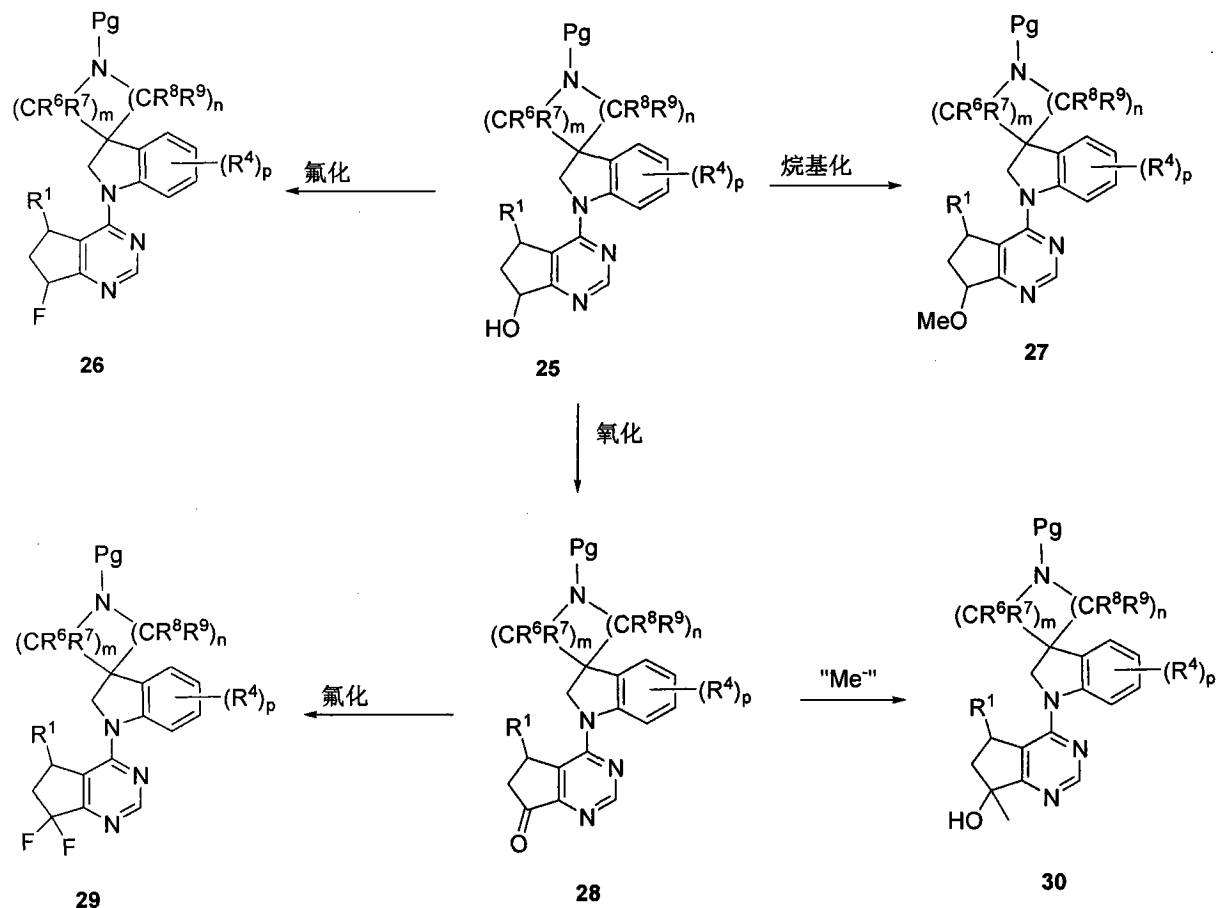
[0322]



[0323] 方案 5

[0324] 方案 5 显示制备化合物 21a 和 21b 的可选择的方法。根据方案 5,在约 0°C 至 80°C 下,使用诸如 NaOH 或 LiOH 的碱水溶液水解化合物 17(根据方案 4 的方法制备)得到仲醇 22。然后将化合物 22 官能化(例如 4-硝基苯甲酰氯或 4-溴苯甲酰氯,在约 -20°C 至 50°C 下,在 NEt_3 存在下)并分离(例如色谱法或重结晶)以提供到分离的、被保护的、非对映体 23a 和 23b 的路线。然后 23a 和 23b 可通过金属催化的偶联反应、酯水解、除去胺保护基和对未保护的游离胺另外任选的官能化的顺序被分别转化为最终的化合物 21a 和 21b。

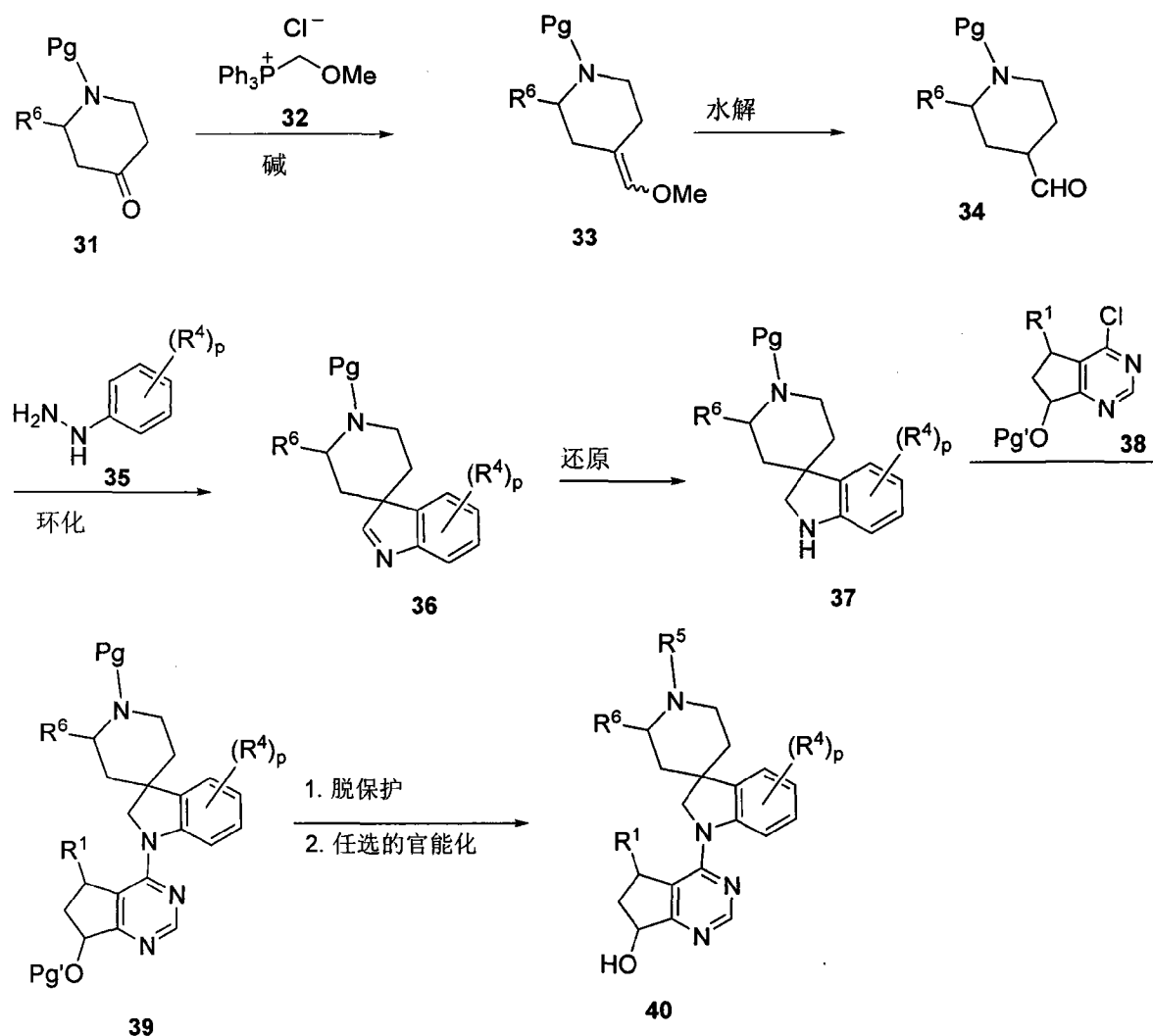
[0325]



[0326] 方案 6

[0327] 方案 6 显示用于对式 I 的化合物 25 的羟基官能化的一般方法, 所述方法允许引入可选择的 R^2 和 R^3 基团。例如, 醇 25 可通过用诸如 DAST (二乙氨基三氟化硫) 的氟化剂处理而被转化为氟 - 基团的 26。可选择地, 醇 25 可被烷基化 (例如, 诸如 MeI 的甲基化剂和诸如 NaH 的强碱) 以提供甲氧基类似物 27 ($R^3 = H$)。可选择地, 25 可被氧化 (例如, Swern 条件, MnO_4 或吡啶- SO_3 复合物) 以提供酮 28, 该酮又可在诸如 DCM 或氯仿的溶剂中, 用诸如 DAST 或 Deoxo-FluorTM (Air Products) 的氟化剂处理以提供偕 - 二氟类似物 29。该酮还可可用诸如 MeMgBr 或 MeLi 的有机金属亲核试剂处理以产生叔醇 30。

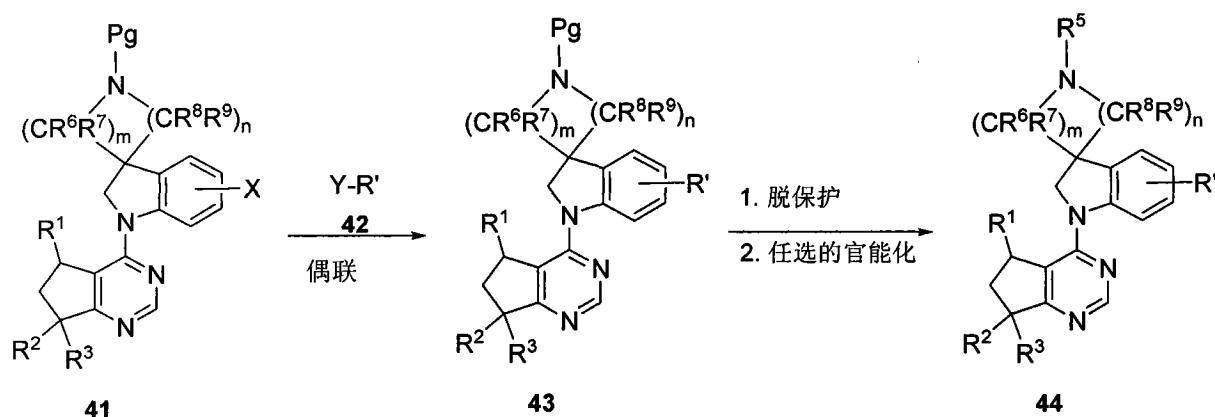
[0328]



[0329] 方案 7

[0330] 方案 7 显示制备化合物 40 的方法。根据方案 7, 可通过在约 20℃ 至 120℃ 下, 在有机溶剂 (例如, 氯仿、二氯甲烷或甲苯) 中, 在酸 (例如, 三氟乙酸) 存在下, N-保护的醛 34 与取代的苯肼 35 的反应来合成亚胺 36。醛 34 可商购或通过本领域公知的方法制备。例如, 通过酮 31 在碱 (例如, KO^tBu 或 $\text{NaN}(\text{SiMe}_3)_2$) 存在下与甲氧基甲基 (三苯基) 氯化磷或甲氧基甲基 (三苯基) 溴化磷反应, 然后酸水解所得中间体 33, 可合成醛 34。化合物 33 还可经过与苯肼 35 反应然后在酸性反应条件下被水解以原位形成醛 34。使用还原剂 (例如, 硼氢化钠、三乙酰氧基硼氢化钠或三乙基硅烷) 还原亚胺 36 提供了二氢吲哚 37。在 37 和氯嘧啶 38 之间的金属催化的偶联反应产生化合物 39, 其中 Pg' 是羟基保护基 (例如, 酯)。除去保护基, 然后对未保护的游离胺进行最后的官能化 (例如烷基化或还原氨化引入新的取代基) 产生最终化合物 40。然后, 这些类似物可经过分离技术以得到单一的非对映体。

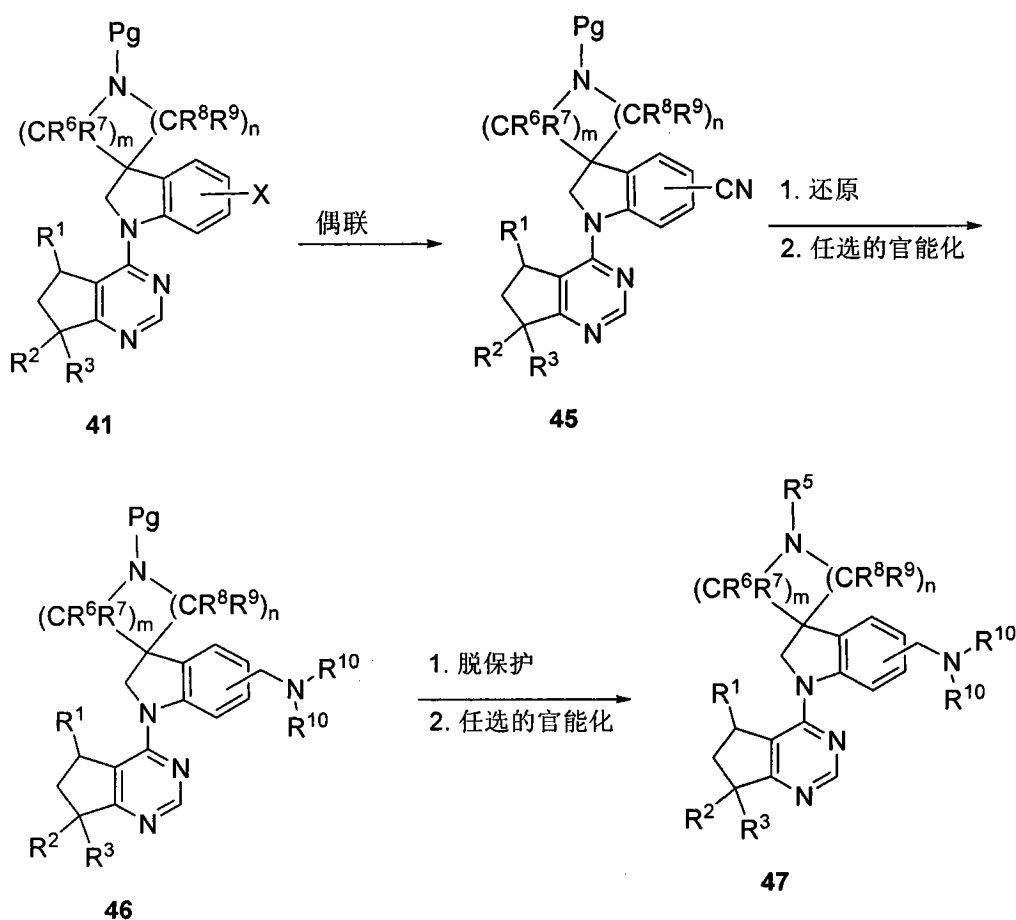
[0331]



[0332] 方案 8

[0333] 方案 8 说明了用于制备化合物 44 的方法。中间体 41 可通过以上公开的方法制备,其中 X 是 Br 或 I。41 可经金属介导的反应与多种偶联组分 42 反应以提供产物 43。例如,带有 N-连接的取代基的化合物可通过 Pd 或 Cu 介导的中间体 41 与胺之间的偶联来制备 (Buchwald 等人 (2000), J. Org. Chem., 65, 1144; Hartwig 等人 (1998) Angew. Chem. Int. Ed. Eng. 37, 2046)。可通过在碱 (例如, Na_2CO_3 和 Et_3N)、催化剂 Pd(0) 物质 (例如, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ 、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 和 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$) 和诸如 PPh_3 和 AsPh_3 的配体存在下,中间体 41 与 42 之间的 Suzuki 偶联 (Miyaura, N. Suzuki A. (1995), Chem. Rev. 95, 2457; Org. React. (1997), 50, 1) 制备带有烷基或芳基取代基的化合物,其中 Y 是硼酸或硼酸酯。可选择地,还可通过在 Pd (例如, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$) 或 Ni (例如 $\text{Ni}(\text{acac})_2$) 催化剂存在下 41 与 42 之间的 Negishi 偶联或 Kumada 偶联制备烷基和芳基取代的二氢吡啶 43,其中 Y-R' 是有机锌试剂。可选择地,还可通过在 Pd 催化剂存在下 41 与 42 之间的 Stille 偶联制备烷基和芳基取代的化合物 43,其中 Y-R' 是有机锡烷试剂。可通过在改良的 Ullman 偶联条件下 (Wolter, M. 等人 .Org. Lett. 2002, 4, 973-976),在碱 (例如, Cs_2CO_3) 和 Cu 催化剂 (例如, CuCl 、 CuI 或类似物) 存在下,中间体 41 与醇或硫醇之间的反应制备带有 O- 或 S- 连接的取代基的化合物。除去保护基,然后对未保护的游离胺进行最后的官能化 (例如烷基化或还原氨化以引入新的取代基) 产生最终化合物 40。然后,这些类似物可经过分离技术以得到单一的非对映体。

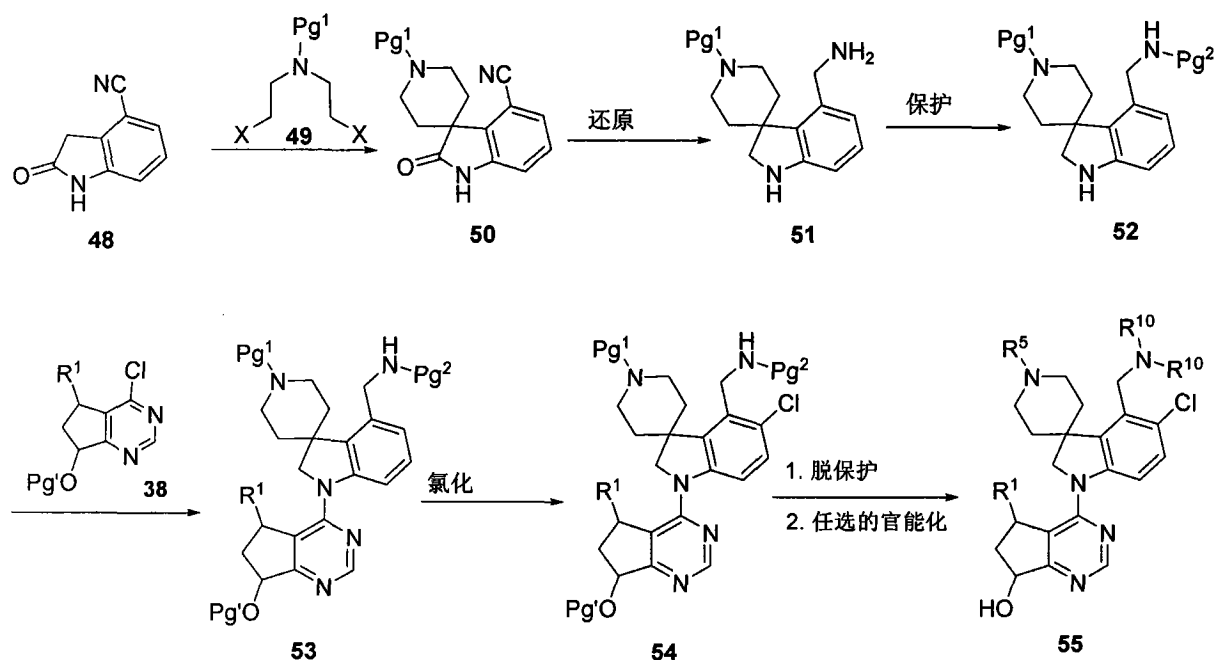
[0334]



[0335] 方案 9

[0336] 方案 9 说明了用于制备化合物 47 的方法。在苯环上带有 CN 基团的化合物可通过 Pd 或 Cu 介导的 41 与诸如氰化锌的氰基源之间的偶联来制备。所得产物 45 中的 CN 基可通过本领域公知的方法（例如，在阮内 Ni 或 Pd/C、氢化铝锂或类似的氢化物或烷氧基氢化物、硼氢化钠 /CoCl₂ 复合物及类似物存在下的催化氢化）被进一步还原为伯胺。所得的胺可任选地被官能化（例如，烷基化、还原氨化或酰化以引入新取代基）以提供化合物 46。除去保护基，然后对未保护的游离胺进行最后的官能化产生最终的化合物 47。然后，这些类似物可经过分离技术以得到单一的非对映体。

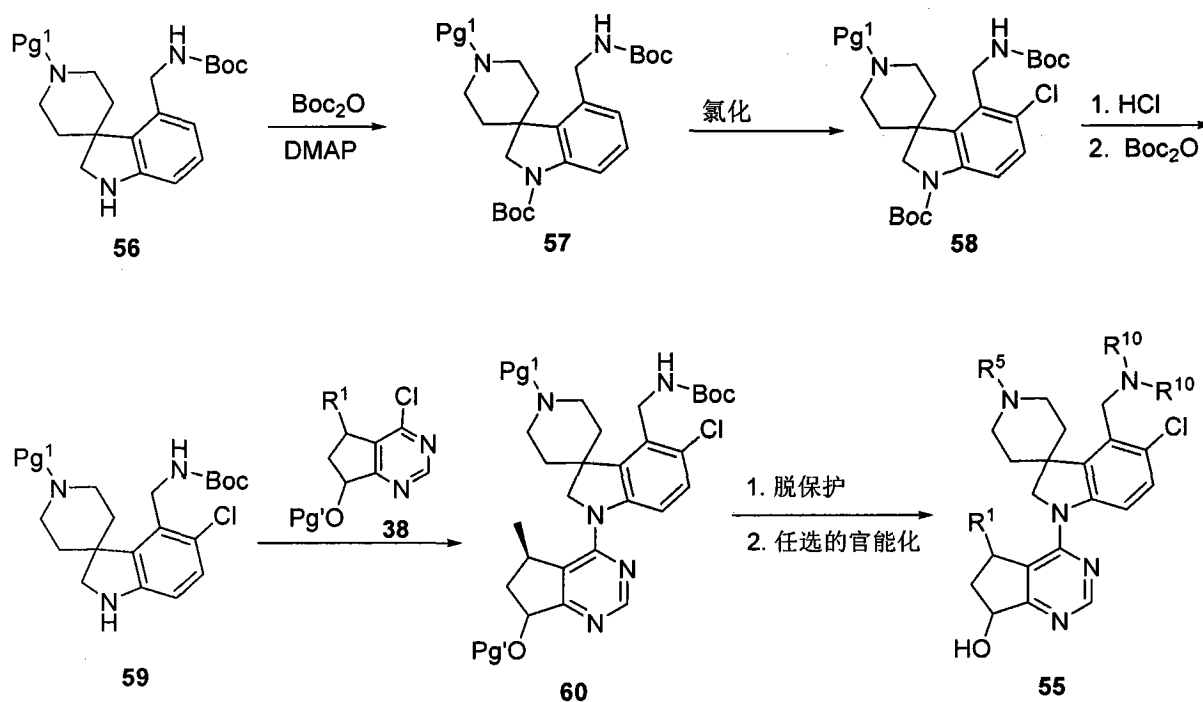
[0337]



[0338] 方案 10

[0339] 方案 10 显示制备化合物 55 的方法。根据方案 10, 可在 20℃ 至 120℃ 下, 在有机溶剂 (例如, THF) 中, 在碱 (例如, $\text{NaN}(\text{SiMe}_3)_2$) 存在下完成 2-氧代二氢吡啶-4-腈 (48) 与化合物 49 的环化以得到化合物 50, 其中 Pg^1 是胺保护基且 X 是 Cl 或 Br。使用还原剂 (例如, 硼烷、氢化铝锂、双 (2-甲氧基乙氧基) 氢化铝或类似的氢化物或烷氧基氢化物) 还原化合物 50 中的内酰胺与 CN 基团提供了伯胺 51, 伯胺 51 可用胺保护基保护以得到化合物 52。在一个实施方案中, Pg^1 和 Pg^2 是不同的胺保护基, 具有互相排斥的去除条件 (例如, Pg^1 是 Bn 而 Pg^2 是 Boc, 见, 例如, Greene 和 Wuts 的 'Protective Groups in Organic Synthesis (有机合成中的保护基)', Wiley-Interscience, 第三版, 第 7 章)。金属催化的 52 与氯嘧啶 38 之间的偶联反应产生化合物 53, 其中 Pg' 是羟基保护基 (例如, 酯), 化合物 53 可用氯化试剂 (例如, N-氯琥珀酰亚胺) 处理以得到化合物 54。依次除去保护基, 然后独立地对未保护的游离胺任选的官能化 (例如, 烷基化、还原氨化或酰化以引入新的取代基) 产生最终化合物 55。

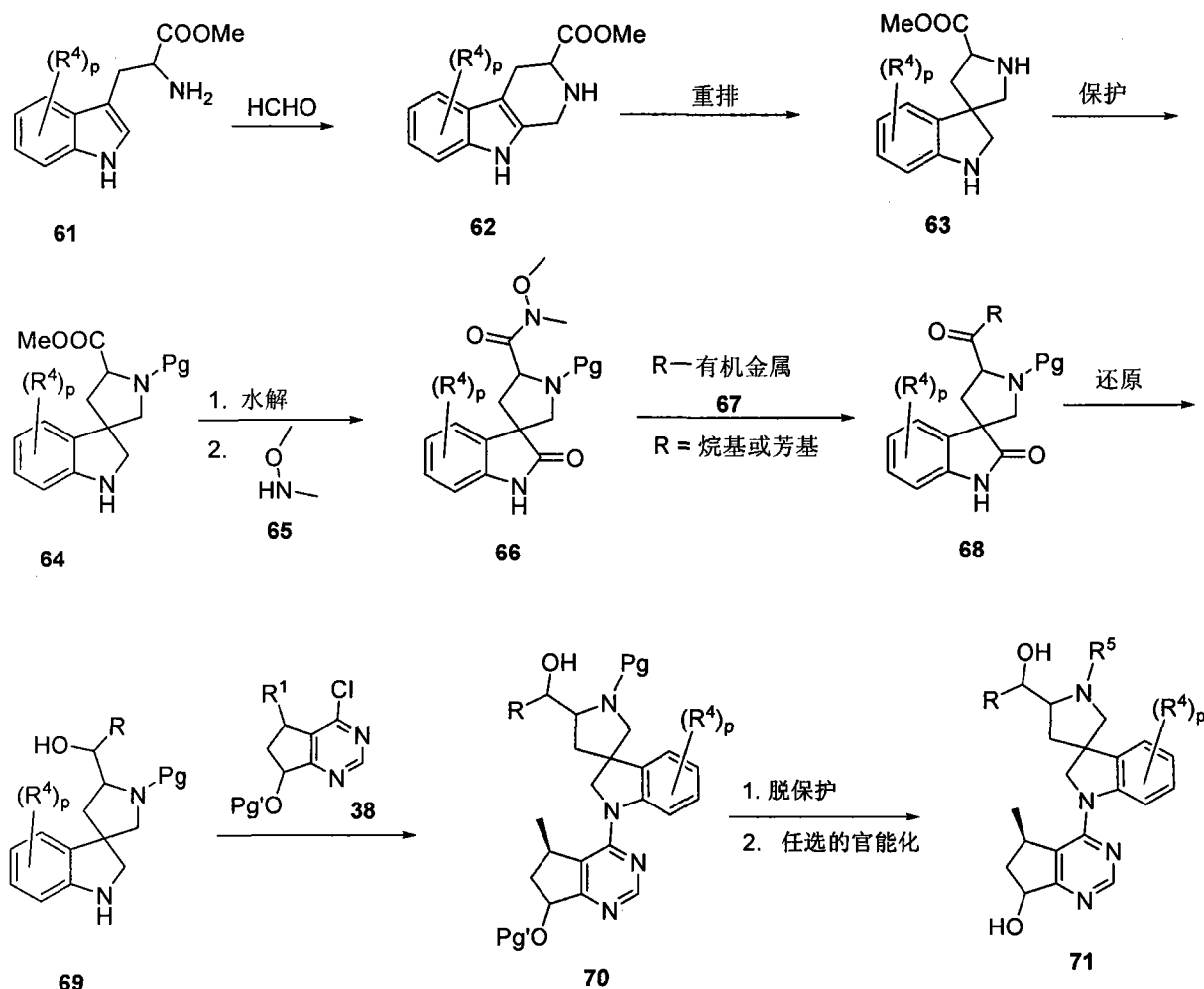
[0340]



[0341] 方案 11

[0342] 方案 11 显示化合物 55 的可选择的合成法。根据方案 11, 化合物 56 中的二氢吲哚氮被 Boc 基团保护以得到化合物 57, 化合物 57 可用氯化试剂 (例如, N-氯琥珀酰亚胺) 处理以得到化合物 58。使用二噁烷中的 HCl 除去两个 Boc 保护基, 然后通过 Boc 选择性地保护伯胺提供化合物 59。化合物 60 可通过金属催化的 59 与氯嘧啶 38 之间的偶联反应制备, 其中, 例如 Pg' 是羟基保护基 (例如酯)。依次除去保护基, 然后独立地对未保护的游离胺任选的官能化 (例如, 烷基化、还原氨化或酰化以引入新的取代基) 产生最终化合物 55。

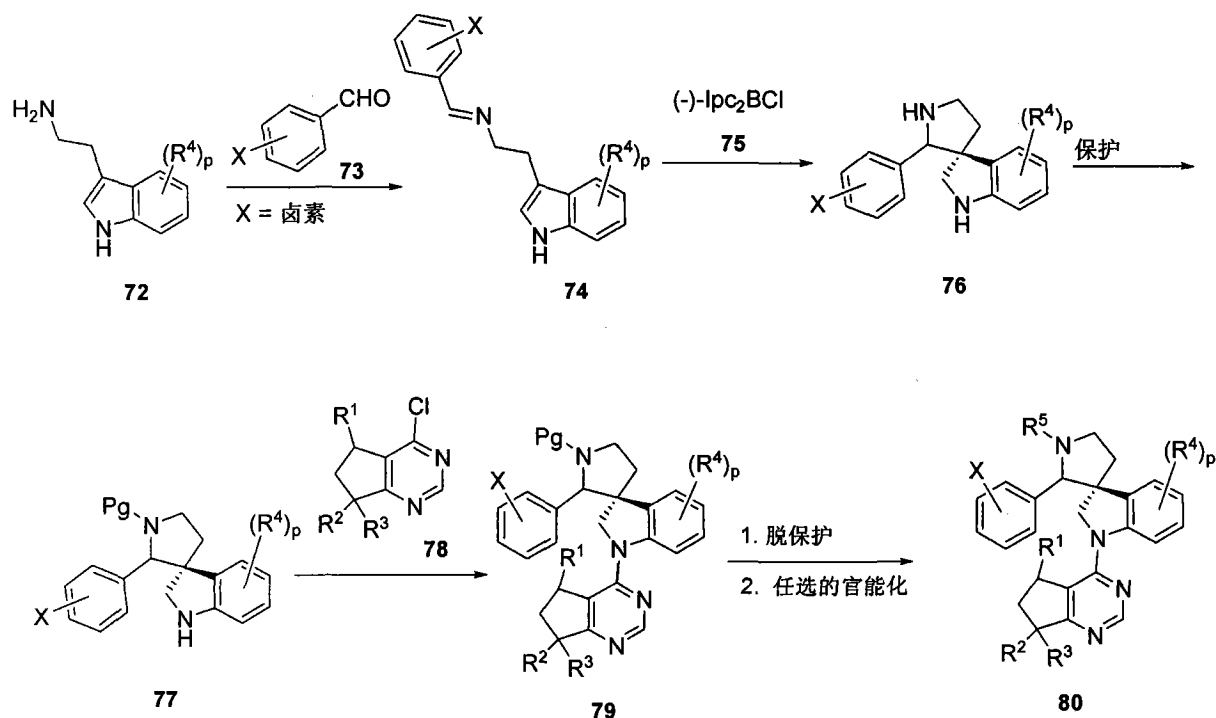
[0343]



[0344] 方案 12

[0345] 方案 12 显示制备化合物 71 的方法。根据方案 12, 四氢- β -咔啉衍生物 62 可通过取代的色氨酸 61 与甲醛之间的 pictet-spengler 缩合来制备。用 N-溴琥珀酰亚胺或 N-氯琥珀酰亚胺处理 62 提供了重排产物 63。一个示例性的程序在 *Tetrahedron:Asymmetry* 1994,5(10),1979-1992 中描述。保护化合物 63 中的氨基以得到化合物 64。酯水解然后对所得的酸用 N,0-二甲基羟胺进行酰胺偶联得到酰胺 66。化合物 66 可与有机金属试剂 (例如, 格氏试剂或锂试剂) 反应以产生酮 68。使用还原剂 (例如, 硼氢化钠/ I_2 、硼烷、氢化铝、双 (2-甲氧基乙氧基) 氢化铝或类似的氢化物或烷氧基氢化物) 同时还原内酰胺和酮提供了醇 69。金属催化的 69 与氯嘧啶 38 之间的偶联反应产生化合物 70, 其中 Pg' 是羟基保护基 (例如, 酯)。除去保护基, 然后对未保护的游离胺进行最后的官能化产生最终的化合物 71。

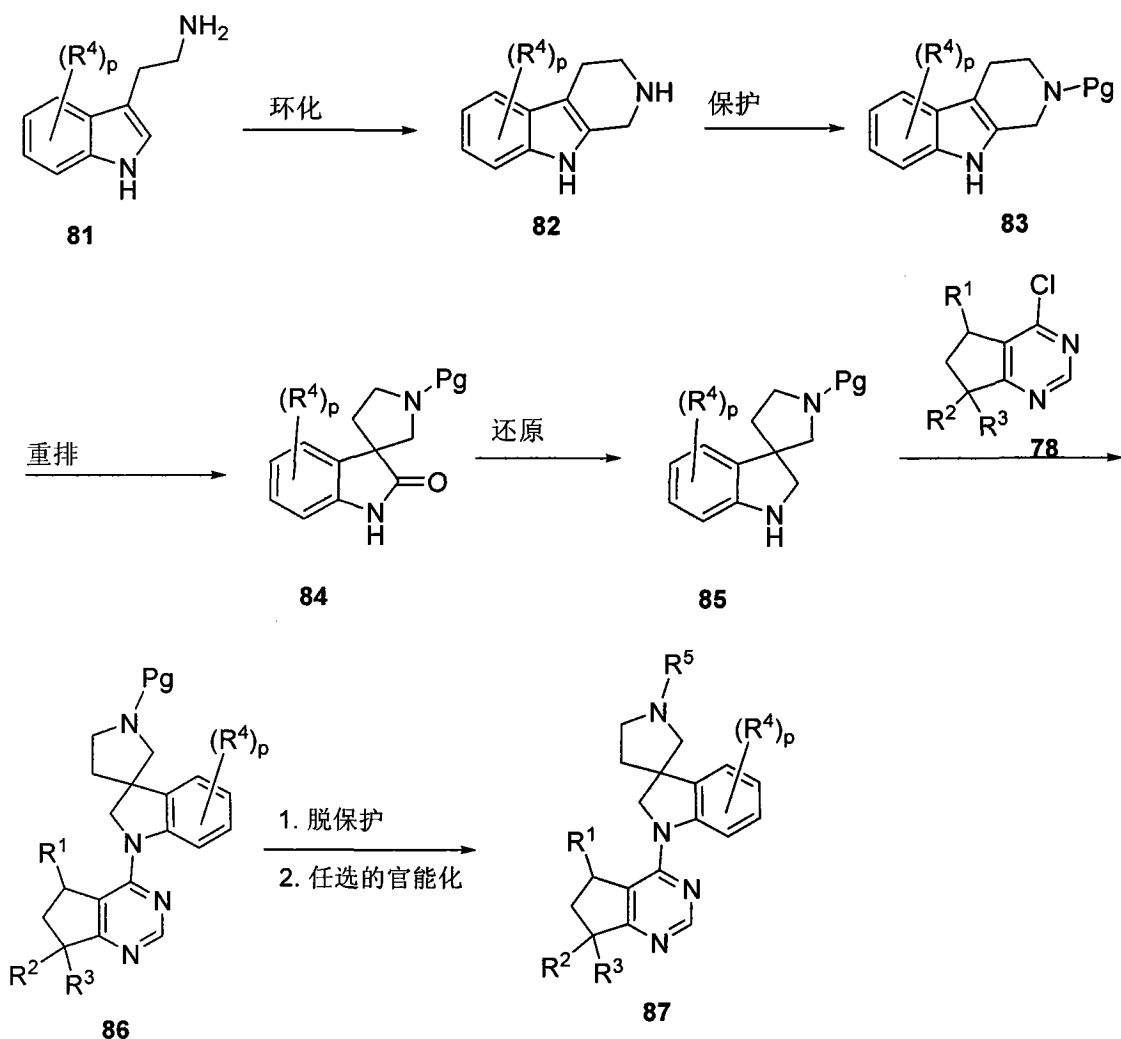
[0346]



[0347] 方案 13

[0348] 方案 13 显示制备化合物 80 的方法。根据方案 13, 可通过在脱水剂 (例如, 分子筛) 存在下, 取代的色胺 72 与苯甲醛 73 之间的缩合合成亚胺 74。在有机溶剂 (例如, 二氯甲烷) 中, 用 (-)-二异松茛菪基氯硼烷 (-)-Ipc₂BCl, 处理 74 得到化合物 76, 其为两种非对映体的混合物, 该混合物可通过公知的分离技术如色谱法而分离。一个示例性的程序在 *Heterocycles* 1992, 33 (2), 801-811 中描述。保护化合物 76 中的氨基得到化合物 77。金属催化的 77 与氯嘧啶 78 之间的偶联反应产生化合物 79。除去保护基, 然后对未保护的游离胺进行最后的官能化 (例如烷基化或还原氨化以引入新的取代基) 产生最终化合物 80。

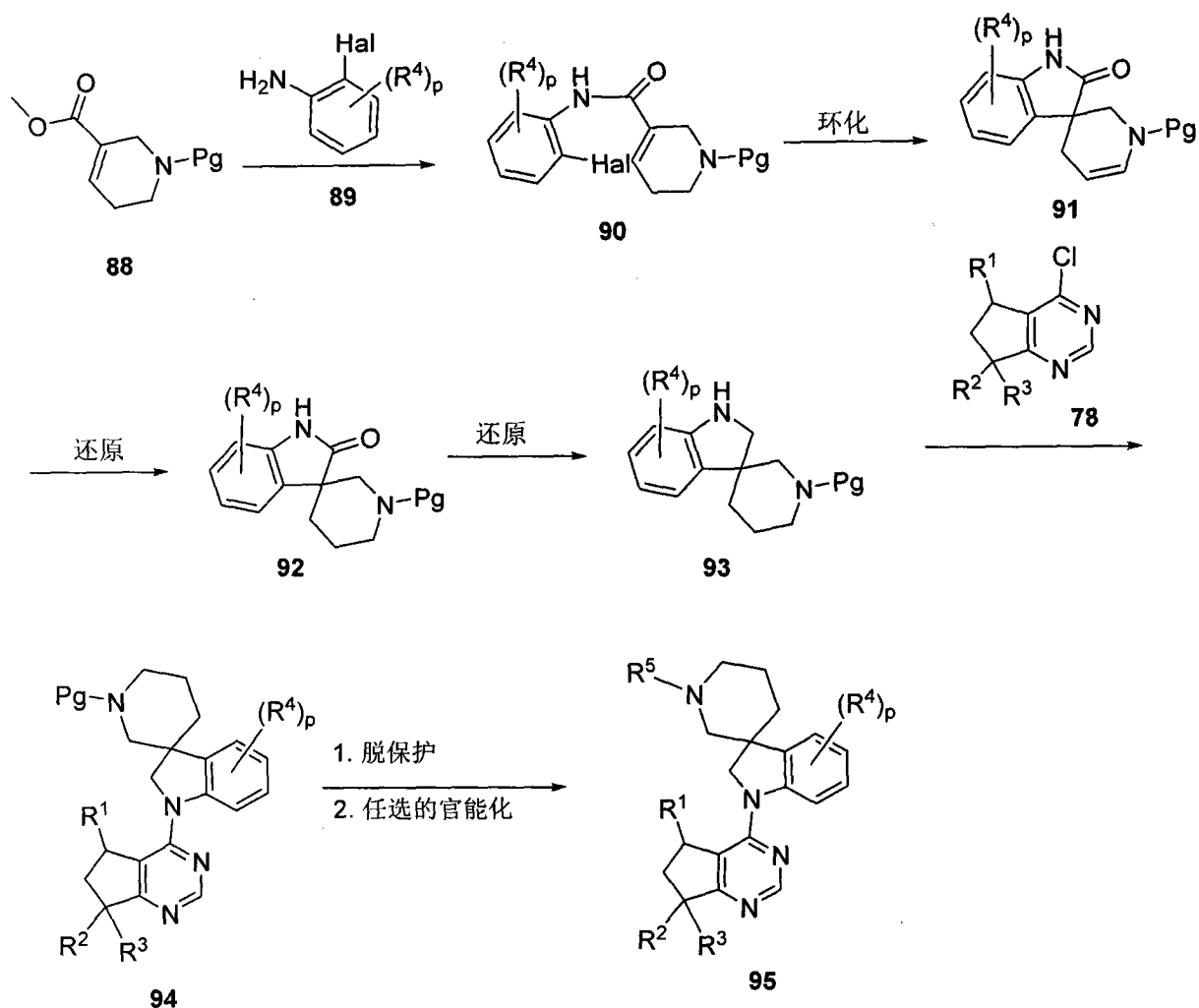
[0349]



[0350] 方案 14

[0351] 方案 14 显示制备化合物 87 的方法。根据方案 14, 1,2,3,4-四氢-β-咔啉 82 可通过取代的色胺 81 与甲醛的 Pictet-Spengler 缩合来合成。可选择地, 色胺 81 可首先与乙醛酸反应得到 1-羧酸中间体, 然后该中间体通过用酸 (例如, 浓 HCl) 处理脱去羧基以提供了化合物 82。一个示例性的程序在 Organic Syntheses, 1971, 51, 136 中描述。用氨基保护基 (例如, Boc) 保护化合物 82 中的氨基得到化合物 83。用 N-溴琥珀酰亚胺或 N-氯琥珀酰亚胺处理 83 提供了重排产物 84。使用还原剂 (例如, 硼烷、NaBH₄/I₂、氢化铝锂、双 (2-甲氧基乙氧基) 氢化铝或类似的氢化物或烷氧基氢化物) 还原内酰胺提供中间体 85, 中间体 85 可通过金属催化的偶联反应、脱保护和未保护的游离胺的任选的官能化的顺序转化为最终化合物 87。

[0352]



[0353] 方案 15

[0354] 方案 15 显示制备化合物 95 的方法。根据方案 15, 可通过在三甲基铝存在下, 酯 88 与邻-卤素 (例如, Br 或 I) 取代的苯胺 89 之间的反应合成酰胺 90。在 Heck 条件下, 在约 25°C 至 120°C 之间的温度下, 在诸如 DMF 的有机溶剂中, 在 Pd 催化剂 (例如, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 或 Pd_2dba_3)、诸如三苯基膦的膦配体或添加剂 (例如, 四丁基溴化铵)、诸如 Et_3N 的碱存在下完成环化以得到烯烃 91, 将烯烃 91 还原 (例如, 通过氢化或转移氢化) 以产生化合物 92。使用还原剂 (例如, 硼烷、 NaBH_4/I_2 、氢化铝锂、双 (2-甲氧基乙氧基) 氢化铝或类似的氢化物或烷氧基氢化物) 还原内酰胺提供了中间体 93。金属催化的 93 与氯嘧啶 78 之间的偶联反应产生化合物 94。除去保护基, 然后对未保护的游离胺进行最后的官能化 (例如烷基化或还原氨化以引入新的取代基) 产生最终化合物 95。

[0355] 分离方法

[0356] 在制备式 I 化合物的任何合成方法中, 将反应产物彼此分离和 / 或从起始物质分离可能是有利的。通过本领域常见的技术将每个步骤后步骤序列的所期望的产物分离为和 / 或纯化为所期望的均匀度。通常, 这样的分离包括多相萃取、从溶剂或溶剂混合物中的结晶、蒸馏、升华或色谱法。色谱法可包括许多方法, 包括例如: 反相和正相色谱法; 尺寸排阻色谱法; 离子交换色谱法; 高压、中压和低压液相色谱的方法及设备; 小规模分析色谱法; 模拟移动床 (SMB) 和制备型薄层或厚层色谱法, 以及小规模薄层色谱法和快速色谱法的技

术。

[0357] 另一类分离方法包括用所选试剂处理反应混合物以结合至以下物质或使以下物质以其他方式分离：期望的产物、未反应的起始物质、反应副产物或类似物。这样的试剂包括吸附剂或吸收剂，如活性炭、分子筛、离子交换介质或类似物。可选择地，所述试剂可以是在碱性物质的情况下的酸、在酸性物质的情况下的碱、结合试剂如抗体、结合蛋白、选择性螯合剂如冠醚、液体 / 液体离子萃取剂 (LIX) 或类似物。

[0358] 分离方法的选择取决于所涉及物质的特性。例如，在蒸馏和升华中的沸点和分子量，色谱法中的极性官能团的存在或不存在，在多相萃取中的酸性和碱性介质中物质的稳定性，及类似特性。

[0359] 通过本领域技术人员公知的方法，例如通过色谱法和 / 或分步结晶，非对映体混合物可基于其物理化学的差异而被分离为它们单独的非对映体。对映体可通过以下方法分离：通过与旋光化合物（例如，手性助剂如手性的醇或 Mosher's 酸氯化物）的反应将对映体混合物转化为非对映体混合物；将该非对映体分离然后将单独的非对映体转化（例如，水解）为相应的纯的对映体。如本领域普通技术人员公知的，对映体可通过使用手性 HPLC 柱分离。结晶是分离对映体的另一示例性方法。在另一实施方案中，式 I 化合物可包括阻转异构体（例如，取代的联芳基），它们可使用例如分离的色谱法来分离。

[0360] 可通过使用例如用旋光的拆分剂形成非对映体的方法来拆分外消旋混合物而获得基本上不含其立体异构体的单个立体异构体，例如对映体 (Eliel, E. 和 Wilen, S. " Stereochemistry of Organic Compounds (有机化合物的立体化学), " John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994; Lochmuller, C. H., J. Chromatogr., (1975) 113(3):283-302)。本发明的手性化合物的外消旋混合物可通过本领域技术人员公知的任何方法来分离和离析，所述方法包括：(1) 与手性化合物形成离子非对映体的盐并通过分步结晶或其他方法分离，(2) 与手性衍生化试剂形成非对映体化合物，分离该非对映体并转化为纯的立体异构体，和 (3) 直接在手性条件下分离基本上纯的或富集的立体异构体。参见：" Drug Stereochemistry, Analytical Methods and Pharmacology (药物立体化学, 分析方法和药理学), " Irving W. Wainer, 编辑, Marcel Dekker, Inc., New York (1993)。

[0361] 在方法 (1) 中，可通过诸如番木鳖碱、奎宁、麻黄素、马钱子碱、 α -甲基- β -苯乙胺（安非他命）及类似物的对映体纯的手性碱与带有诸如羧酸和磺酸的酸性官能团的不对称化合物反应，形成非对映体的盐。可通过分步结晶或离子色谱法使得非对映体的盐分离。为了分离氨基化合物的旋光异构体，加入诸如樟脑磺酸、酒石酸、扁桃酸或乳酸的手性羧酸或磺酸可使得非对映体的盐形成。

[0362] 可选择地，通过方法 (2)，待拆分的底物与手性化合物的一个对映体反应以形成非对映体对 (E. 和 Wilen, S. " Stereochemistry of Organic Compounds (有机化合物的立体化学)", John Wiley & Sons, Inc., 1994, 第 322 页)。可通过使不对称化合物与对映体纯的手性衍生化试剂如薄荷基衍生物反应而形成非对映体化合物，然后分离该非对映体并水解以提供纯的或富集的对映体。测定光学纯度的方法包括制成外消旋混合物手性酯，诸如在例如碱存在下用如 (-) 氯甲酸薄荷酯制备的薄荷酯，或 Mosher 酯 α -甲氧基- α -(三氟甲基) 苯基乙酸酯 (Jacob III. J. Org. Chem., (1982) 47:4165)，并且为了两种阻转异构对映体或非对映体的存在而分析 ^1H NMR 谱。阻转异构体化合物的稳定的非对映体可通过

正相和反相色谱法参照用于分离阻转异构的萘基-异喹啉的方法(WO 96/15111)而分离并离析。

[0363] 通过方法(3),可通过使用手性固定相的色谱法分离两种对映体的外消旋混合物("Chiral Liquid Chromatography(手性液相色谱法)"(1989)W. J. Lough, 编辑, Chapman 和 Hall, New York ;Okamoto, J. of Chromatogr., (1990) 513 :375-378)。可通过用于区分具有不对称碳原子的其他手性分子的方法,例如旋光性和圆二色性来区分富集或纯化的对映体。

[0364] 采用式 I 化合物的治疗方法

[0365] 在另一实施方案中,本发明涉及一种治疗患者的易受 Akt 蛋白激酶活性的抑制的影响的疾病或病症,或减轻所述疾病或疾患的严重性的方法,所述方法包括将治疗有效量的式 I 化合物施用于所述患者。

[0366] 在一个实施方案中, Akt 激酶是 Akt-1 激酶、Akt-2 激酶或 Akt-3 激酶。

[0367] 在一个实施方案中, Akt 激酶是 Akt-1 激酶、Akt-2 激酶和 Akt-3 激酶所有这 3 种激酶的任意组合。

[0368] 在另一实施方案中, Akt 激酶是 Akt-1 激酶与 Akt-2 和 Akt-3 激酶之一的任意组合。可选择地, Akt 激酶是 Akt-2 激酶与 Akt-3 激酶的组合。

[0369] 本发明的化合物可用作预防剂或治疗剂,所述预防剂或治疗剂用于治疗由 Akt 蛋白激酶、酪氨酸激酶、另外的丝氨酸/苏氨酸激酶和/或双重特异性激酶的调整或调节所介导的疾病、疾患或病症。可根据本发明的方法治疗的 Akt 蛋白激酶介导的病症包括,但不限于,炎症性疾病和疾患、过度增殖性疾病和疾患、心血管疾病和疾患、神经变性疾病和疾患、妇科疾病和疾患,以及皮肤病学疾病和疾患。

[0370] 在一个实施方案中,所述药物组合物是为了治疗过度增殖的疾病或病症。在一个实施方案中,所述过度增殖的疾病或病症是癌症。在另一实施方案中,所述疾病或病症是肉瘤。在另一实施方案中,所述疾病或病症是癌。在另一实施方案中,所述疾病或病症是鳞状细胞癌。在另一实施方案中,所述疾病或病症是腺瘤或腺癌。

[0371] 在一个实施方案中,所述过度增殖的疾病或病症包括,但不限于,以下类型的癌症:(1) 心脏:肉瘤(血管肉瘤、纤维肉瘤、横纹肌肉瘤、脂肪肉瘤)、粘液瘤、横纹肌瘤、纤维瘤、脂肪瘤和畸胎瘤;(2) 肺:支气管癌(鳞状上皮细胞、未分化小细胞、未分化大细胞、腺癌)、肺泡(细支气管)癌、支气管腺瘤、肉瘤、淋巴瘤、软骨性过误瘤(chondromatoushamartoma)、间皮瘤、非小细胞肺癌、小细胞肺癌;(3) 肠胃:食道(鳞状细胞癌、腺癌、平滑肌肉瘤、淋巴瘤)、胃(癌、淋巴瘤、平滑肌肉瘤)、胰腺(导管腺癌、胰岛素瘤、胰升糖素瘤、胃泌素瘤、类癌瘤、舒血管肠肽瘤)、小肠(腺癌、淋巴瘤、类癌瘤、卡波西肉瘤、平滑肌瘤、血管瘤、脂肪瘤、神经纤维瘤、纤维瘤)、大肠(腺癌、管状腺瘤、绒毛状腺瘤、错构瘤、平滑肌瘤);(4) 生殖泌尿道:肾(腺癌、维尔姆斯瘤[肾胚胎瘤]、淋巴瘤、白血病)、膀胱和尿道(鳞状细胞癌、移行细胞癌、腺癌)、前列腺(腺癌、肉瘤)、睾丸(精原细胞瘤、畸胎瘤、胚胎性癌、畸胎瘤、绒毛膜癌、肉瘤、间质细胞癌、纤维瘤、纤维腺瘤、腺瘤样瘤、脂肪瘤);(5) 肝:肝细胞癌(肝细胞癌)、胆管癌、肝母细胞瘤、血管肉瘤、肝细胞腺瘤、血管瘤;(6) 骨:骨源性肉瘤(骨肉瘤)、纤维肉瘤、恶性纤维组织细胞瘤、软骨肉瘤、尤因肉瘤、恶性淋巴瘤(网状细胞肉瘤)、多发性骨髓瘤、恶性巨细胞瘤脊索瘤、骨软

骨瘤 (osteochondroma) (骨软骨性外生骨疣)、良性软骨瘤、成软骨细胞瘤、软骨粘液样纤维瘤、骨样骨瘤和巨细胞瘤 ; (7) 神经系统 : 头骨 (骨瘤、血管瘤、肉芽肿、黄色瘤、畸形性骨炎)、脑膜 (脑膜瘤、脑膜肉瘤 (meningioma)、神经胶质瘤病)、脑 (星形细胞瘤、成神经管细胞瘤、胶质瘤、室鼓膜瘤、生殖细胞瘤 [松果体瘤]、多形性成胶质细胞瘤 (glioblastoma multiforme)、少突神经胶质瘤、神经鞘瘤、视网膜母细胞瘤、先天性肿瘤)、脊髓神经纤维瘤、脑膜瘤、神经胶质瘤、肉瘤) ; (8) 妇科 : 子宫 (子宫内膜癌)、子宫颈 (子宫颈癌、肿瘤前期宫颈非典型增生)、卵巢 (卵巢癌 [浆液性囊腺癌、粘液性囊腺癌、未归类癌]、粒层泡膜细胞瘤、Sertoli-Leydig 细胞瘤、无性细胞瘤、恶性畸胎瘤)、外阴 (鳞状细胞癌、上皮内癌、腺癌、纤维肉瘤、黑素瘤)、阴道 (透明细胞癌、鳞状细胞癌、葡萄状肉瘤 (环胎性横纹肌肉瘤)、输卵管 (癌) ; (9) 血液 : 血液 (髓细胞性白血病 [急性和慢性]、急性成淋巴细胞性白血病、慢性淋巴细胞性白血病、骨髓增殖性疾病、多发性骨髓瘤、骨髓增生异常综合征)、霍奇金病、非霍奇金淋巴瘤 [恶性淋巴瘤] ; (10) 皮肤 : 晚期黑素瘤、恶性黑素瘤、基底细胞癌、鳞状细胞癌、卡波西肉瘤、胎块发育不良痣 (moles dysplastic nevi)、脂肪瘤、血管瘤、皮肤纤维瘤、瘢痕瘤、银屑病 ; (11) 肾上腺 : 成神经细胞瘤 ; (12) 胸部 : 转移性乳腺癌 ; 乳腺癌 ; (13) 结肠癌 ; (14) 口腔癌 ; (15) 毛细胞性白血病 ; (16) 头颈癌 ; (17) 和其他, 包括难治愈的转移疾病 (refractory metastatic disease) ; 卡波西肉瘤 ; Bannayan-Zonana 综合征 ; 和考登病或 Lhermitte-Duclos 病以及其他类型的过度增殖疾患。

[0372] 本发明的化合物和方法还可用于治疗诸如以下的疾病和病症 : 类风湿性关节炎、骨关节炎、克罗恩病 (Chron's disease)、血管纤维瘤、眼病 (例如, 视网膜血管形成、糖尿病视网膜病、与年龄相关的黄斑变性、黄斑变性等)、多发性硬化、肥胖、阿尔茨海默病、再狭窄、自体免疫性疾病、变态反应、哮喘、子宫内膜异位症、动脉粥样硬化、静脉移植物狭窄 (vein graft stenosis)、周围吻合的修复移植物狭窄 (peri-anastomatic prosthetic graft stenosis)、前列腺增生、慢性阻塞性肺病、银屑病、由组织修复引起的神经学损伤的抑制、疤痕组织形成 (并可有助于伤口愈合)、多发性硬化、炎性肠病、感染, 特别是细菌、病毒、逆转录病毒或寄生虫的感染 (通过增加细胞凋亡)、肺病、赘生物、帕金森病、移植排斥 (为免疫抑制剂)、败血症性休克等。

[0373] 因此, 本发明的另一方面提供了治疗哺乳动物中由 Akt 蛋白激酶介导的疾病或医学病症的方法, 所述治疗方法包括将一种或多种式 I 化合物或其药学上可接受的盐或前药以有效治疗或预防所述疾患的量施用于所述哺乳动物。

[0374] 短语“有效量”是指当施用于需要这样的治疗的哺乳动物时, 化合物的量, 所述量足以 (i) 治疗或预防由一种或多种 Akt 蛋白激酶、酪氨酸激酶、另外的丝氨酸 / 苏氨酸激酶和 / 或双重特异性激酶的活性所介导的特定疾病、病症或疾患, (ii) 减轻、改善或消除特定疾病、病症或疾患的一种或多种症状或 (iii) 预防或延迟本文所述的特定疾病、病症或疾患的一种或多种症状的发作。在癌症的情况下, 药物的有效量可减少癌细胞的数量 ; 减小肿瘤尺寸 ; 抑制 (即, 以一定程度减慢并且在某些情况下阻止) 癌细胞渗透至外周器官中 ; 抑制 (即, 以一定程度减慢并且在某些情况下阻止) 肿瘤转移 ; 以一定程度抑制肿瘤生长 ; 和 / 或以一定程度减轻与癌症相关的症状中的一种或多种。就该药物能够预防现有癌细胞生长和 / 或杀死现有癌细胞而言, 药物可以是细胞抑制的和 / 或细胞毒性的。对于癌症治疗,

可以,例如,通过评价疾病恶化的时间(TTP)和/或测定应答率(RR)而测定功效。

[0375] 与这样的量对应的式 I 化合物的量将取决于诸如以下的因素变化,但可由本领域技术人员常规确定:特定化合物、疾病状况及其严重性、需要治疗的哺乳动物的特征(例如重量)。

[0376] “治疗”意图指至少部分通过一种或多种 Akt 蛋白激酶、酪氨酸激酶、另外的丝氨酸/苏氨酸激酶和/或双重特异性激酶的活性而至少缓解受感染的诸如人类的哺乳动物中的疾病状况。术语“治疗”(“treat”)和“治疗”(“treatment”)是指治疗性处理以及预防性的(prophylactic)或预防性的(preventative)措施,其中受治疗者将预防或减缓(减轻)不期望的生理变化或疾患。对本发明来说,有益的或所期望的临床结果包括,但不限于,症状的缓和、疾病程度的减少、疾病的稳定(即,不恶化的)状态、疾病恶化的延迟或减缓、疾病状态的改善或减轻,以及消退(不管是部分的或完全的),不管是可察觉的还是无法觉察的。“治疗”还可指与如果不接受治疗预期存活相比延长的存活。需要治疗的那些包括已患有病症或疾患的那些以及被发现易患疾病状况但仍未诊断为患有该疾病状况的那些;调节和/或抑制该疾病状况。术语“治疗”(“treating”)、“治疗”(“treat”)或“治疗”(“treatment”)涵盖预防性的(即预防性的)治疗和姑息治疗。

[0377] 如本文使用的术语“患者”包括所有哺乳动物。术语“哺乳动物”是指患有或有风险发展为本文所述的疾病的温血动物,并且包括,但不限于,豚鼠、狗、猫、大鼠、小鼠、仓鼠和灵长类,包括人类。

[0378] 本发明还提供了用于治疗 Akt 蛋白激酶介导的病症的式 I 化合物。

[0379] 本发明另外的方面是式 I 化合物在制备用于治疗,例如用于治疗或预防 Akt 蛋白激酶介导的病症的药物中的用途。

[0380] 组合治疗

[0381] 本发明的化合物可与诸如以下所述的一种或多种另外的药物组合使用。第二药物的剂量可基于临床使用剂量来选择。本发明的化合物与第二药物的比例可根据施用受治疗者、施用途径、目标疾病、临床状况、组合及其他因素来确定。例如,在其中施用受治疗者是人类的情况下,第二药物可以 0.01 至 100 重量份数/本发明的化合物的重量份数的量来使用。

[0382] 在一个实施方案中,药物组合物制剂或给药方案的第二化合物具有相对于式 I 化合物的互补活性,以便它们不会有害地互相影响。这样的药物可以有效用于预期目的的量存在于组合中。因此,本发明的另一方面提供了含有本文所述的式 I 化合物与第二药物组合的组合物。

[0383] 式 I 化合物和另外的药学上的活性药物可以单一药物组合物一起施用或分开施用,当分开施用时,这可以同时发生或以任何顺序顺次发生。这样的顺次施用可以在时间上是接近的或者在时间上是远离的。将选择本发明的化合物与第二药物的量以及相对的施用时间以获得所期望的组合疗效。

[0384] 所述的组合治疗可提供“协同作用”并证实为“增效的”,即,活性成分一起使用时所获得的效果大于由分开使用那些化合物产生的效果的总和。当活性成分:(1) 共同配制和施用或以合并的单位剂量制剂同时递送;(2) 以分离的制剂交替递送或平行递送;或(3) 通过某些其他方案时,可获得协同作用。当以交替疗法(alternation therapy)递送时,

可实现协同作用,此时化合物例如,通过在单独的注射器中不同的注射剂顺次施用或递送。通常,在交替治疗期间,每种活性成分的有效剂量均顺次施用,即,连续施用,而在组合治疗中,两种或更多种活性成分的有效剂量一起施用。

[0385] “化学治疗剂”不管其作用机理为何,都是可用于治疗癌症的化合物。化学治疗剂包括用于“标靶治疗”和常规化学疗法的化合物。

[0386] 化学治疗剂的实例包括埃罗替尼 (**TARCEVA®**, Genentech/OSI Pharm.)、硼替佐米 (VEL **CADE®**, Millennium Pharm.)、氟维司群 (**FASLODEX®**, AstraZeneca)、索坦 (SU11248, Pfizer)、来曲唑 (**FEMARA®**, Novartis)、甲磺酸伊马替尼 (**GLEEVEC®**, Novartis)、PTK787/ZK 222584 (Novartis)、奥沙利铂 (**Eloxatin®**, Sanofi)、5-FU (5-氟尿嘧啶)、亚叶酸、雷帕霉素 (西罗莫司, **RAPAMUNE®**, Wyeth)、拉帕替尼 (**TYKERB®**, GSK572016, Glaxo SmithKline)、洛那法尼 (SCH 66336)、索拉非尼 (BAY43-9006, Bayer Labs)、伊立替康 (CAMP **TOSAR®**, Pfizer) 和吉非替尼 (**IRESSA®**, AstraZeneca)、AG1478、AG1571 (SU 5271; Sugen)、烷化剂如塞替派和 **CYTOXAN®** 环磷酰胺; 烷基磺酸酯类如白消安、英丙舒凡和哌泊舒凡; 氮丙啶类如苯并多巴 (benzodopa)、卡波醌、甲基多巴 (meturedopa) 和尿多巴 (uredopa); 氮杂环丙烷类和甲基三聚氰胺类 (methyamelamine) 包括六甲蜜胺、三亚胺嗪、三亚乙基磷酰胺、三亚乙基硫化磷酰胺和三羟甲蜜胺 (trimethylomelamine); 己酸配质类 (特别是布拉他辛 (bullatacin) 和布拉它辛酮 (bullatacinone)); 喜树碱 (包括合成的类似物托泊替康); 苔藓抑素; callystatin; CC-1065 (包括其阿多来新、卡折来新和比折来新合成类似物); 自念珠藻环肽 (cryptophycins) (特别是自念珠藻环肽 1 (cryptophycin 1) 和自念珠藻环肽 8); 多拉司他汀; 倍癌霉素 (duocarmycin) (包括合成的类似物、KW-2189 和 CB1-TM1); 艾榴塞洛素 (eleutherobin); 水鬼蕉碱 (pancratistatin); 匍枝珊瑚醇 (sarcodictyin); 海绵抑制素 (spongistatin); 氮芥类如苯丁酸氮芥、蔡氮芥、氯磷酰胺 (chlorophosphamide)、雌莫司汀、异环磷酰胺、氮芥、氧氮芥盐酸盐、美法仑、新氮芥、苯芥胆甾醇、泼尼莫司汀、曲磷胺、尿嘧啶氮芥; 亚硝基脲类 (nitrosoureas) 如亚硝基氮芥、氯脲菌素、福莫司汀、洛莫司汀、尼莫司汀和雷莫司汀; 抗生素如烯二炔类抗生素 (例如卡奇霉素, 特别是卡奇霉素 γ II 和卡奇霉素 Ω II (Angew Chem. Intl. Ed. Engl. (1994) 33:183-186); 达内霉素 (dynemicin), 包括达内霉素 A; 二膦酸盐, 例如氯膦酸盐; 埃斯培拉霉素 (esperamicin); 以及新制癌菌素生色团和相关的色蛋白烯二炔抗生素生色团)、阿克拉霉素 (aclacinomycin)、放线菌素、氨茴霉素 (authramycin)、重氮丝氨酸、博来霉素、放线菌素 C、卡柔比星 (carabycin)、洋红霉素、嗜癌霉素、色霉素 (chromomycinis)、放线菌素 D、柔红霉素、地托比星、6-重氮基-5-氧代-L-正亮氨酸、**ADRIAMYCIN®** (多柔比星)、吗啉代-多柔比星、氰基吗啉代-多柔比星、2-吡咯啉基-多柔比星和去氧多柔比星)、表柔比星、依索比星、伊达比星、麻西罗霉素、丝裂霉素如丝裂霉素 C、麦考酚酸、诺拉霉素、橄榄霉素类、培洛霉素、泊非霉素、嘌罗霉素、三铁阿霉素、罗多比星、链黑霉素、链佐星、杀结核菌素、乌苯美司、净司他汀、佐柔比星; 抗代谢剂如甲氨蝶呤和 5-氟尿嘧啶 (5-FU); 叶酸类似物如二甲叶酸、甲氨蝶呤、蝶罗呤、三甲曲沙; 嘌呤类似物如氟达拉滨、6-巯嘌呤、硫咪嘌呤、硫鸟嘌呤; 嘧啶类似物如安西他滨、阿扎胞苷、6-氮尿苷、卡莫氟、阿糖胞苷、二脱氧尿苷、去氧氟尿苷、依诺他滨、氟尿苷; 雄激素类如卡普睾酮、丙酸屈他雄酮、环硫雄醇、美雄烷、睾内酯; 抗肾上腺

素药 (anti-adrenals) 如氨鲁米特、米托坦、曲洛司坦;叶酸补充剂如亚叶酸 (frolinic acid); 醋葡醛内酯; 醛磷酰胺糖苷; 氨基乙酰丙酸; 恩尿嘧啶; 安吡啶; bestrabucil; 比生群; 依达曲沙; defofamine; 秋水仙胺; 地吡酮; 依氟鸟氨酸 (elfornithine); 依利醋铵; 埃博霉素; 依托格鲁; 硝酸镓; 羟基脲; 蘑菇多糖; 氯尼达明; 美登素类 (maytansinoids) 如美登素和安丝菌素; 米托胍脲; 米托蒽醌; 莫哌达醇 (mopidanmol); nitraerine; 喷司他丁; 蛋氨酸芥; 吡柔比星; 洛索蒽醌; 鬼臼酸; 2- 乙基酰肼; 丙卡巴肼; **PSK®** 多糖络合物 (JHS Natural Products, Eugene, OR); 雷佐生; 根霉素; 西佐喃; 锗螺胺; 细格孢氮杂酸; 三亚胺醌; 2,2', 2'' - 三氯三乙胺; 单端孢霉烯族毒素类 (特别是 T-2 毒素、疣孢菌素 A (verracurin A)、杆孢菌素 A 和蛇形菌毒素 (anguidine)); 乌拉坦; 长春地辛; 达卡巴嗪; 甘露莫司汀; 二溴甘露醇; 二溴卫矛醇; 哌泊溴烷; gacytosine; 阿糖胞苷 (“Ara-C”); 环磷酰胺; 塞替派; 紫杉烷类, 例如, **TAXOL®** (紫杉醇; Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N. J.)、**ABRAXANE™** (不含克列莫佛)、紫杉醇的白蛋白工程纳米颗粒制剂 (American Pharmaceutical Partners, Schaumburg, Illinois) 和 **TAXOTERE®** (多西他赛; Rhône-Poulenc Rorer, Antony, 法国); 苯丁酸氮芥; **GEMZAR®** (吉西他滨); 6- 硫鸟嘌呤; 巯嘌呤; 甲氨蝶呤; 铂类似物如顺铂和卡铂; 长春碱; 依托泊苷 (VP-16); 异环磷酰胺; 米托蒽醌; 长春新碱; **NAVELBINE®** (长春瑞滨); 诺消灵; 替尼泊苷; 依达曲沙; 柔红霉素; 氨基蝶呤; 卡培他滨 (**XELODA®**); 伊班膦酸盐; CPT-11; 拓扑异构酶抑制剂 RFS 2000; 二氟甲基鸟氨酸 (DMFO); 类视黄醇如维甲酸; 和以上的药学上可接受的盐、酸和衍生物中的任何一种。

[0387] “化学治疗剂”的定义中还包括: (i) 抗激素剂 (anti-hormonal agent), 其用于调节或抑制激素对肿瘤的作用, 例如抗雌激素类和选择性雌激素受体调节剂 (SERM), 包括, 例如, 他莫昔芬 (包括 **NOLVADEX®**; 柠檬酸他莫昔芬)、雷洛昔芬、屈洛昔芬、4- 羟基他莫昔芬、曲沃昔芬、盐酸雷洛昔芬 (keoxifene)、LY117018、奥那司酮和 **FARESTON®** (柠檬酸托米芬); (ii) 芳香酶抑制剂, 其抑制调节肾上腺中雌激素的产生的酶芳香酶, 例如, 4(5)-咪唑、氨鲁米特、**MEGASE®** (醋酸甲地孕酮)、**AROMASIN®** (依西美坦; Pfizer)、福美坦 (formestane)、法倔唑、**RIVISOR®** (伏氯唑)、**FEMARA®** (来曲唑; Novartis) 和 **ARIMIDEX®** (阿那曲唑; AstraZeneca); (iii) 抗雄激素类例如氟他胺、尼鲁米特、比卡鲁胺、亮丙瑞林和戈舍瑞林; 以及曲沙他滨 (1,3- 二氧戊环核苷胞嘧啶类似物); (iv) 蛋白激酶抑制剂; (v) 脂质激酶抑制剂; (vi) 反义寡核苷酸, 特别是抑制涉及异常细胞增殖的信号传导途径中的基因表达的那些, 诸如例如, PKC- α 、Raf 和 H-Ras; (vii) 核酶如 VEGF 表达抑制剂 (例如, **ANGIOZYME®**) 和 HER2 表达抑制剂; (viii) 疫苗如基因疗法疫苗, 例如, **ALLOVECTIN®**、**LEUVECTIN®** 和 **VAXID®**; **PROLEUKIN®** rIL-2; 拓扑异构酶 I 抑制剂如 **LURTOTECAN®**; **ABARELIX®** rmRH; (ix) 抗血管新生药物如贝伐单抗 (**AVASTIN®**, Genentech); 和 (x) 任何以上的药学上可接受的盐、酸和衍生物。

[0388] “化学治疗剂”的定义中还包括治疗性抗体如阿仑单抗 (Campath)、贝伐单抗 (**AVASTIN®**, Genentech); 西妥昔单抗 (**ERBITUX®**, Imclone); 帕尼单抗 (**VECTIBIX®**, Amgen)、利妥昔单抗 (**RITUXAN®**, Genentech/Biogen Idec)、帕妥珠单抗 (**OMNITARG®**, 2C4, Genentech)、曲妥单抗 (**HERCEPTIN®**, Genentech)、托西

莫单抗 (Bexxar, Corixa) 和抗体药物轭合物, 吉妥珠单抗奥唑米星 (MYLOTARG®, Wyeth)。

[0389] 与本发明的 PI3K 抑制剂组合的具有作为化学治疗剂的治疗潜力的人化单克隆抗体包括: 阿仑单抗、阿泊珠单抗、阿塞珠单抗、atlizumab、bapineuzumab、贝伐单抗、比伐单抗 mertansine、cantuzumab mertansine、西利珠单抗、塞妥珠单抗、cidfusituzumab、cidtuzumab、达克珠单抗、艾库组单抗、依法利珠单抗、依帕珠单抗、厄利珠单抗、非维珠单抗、芳妥珠单抗 (fontolizumab)、吉妥珠单抗奥唑米星、inotuzumab 奥唑米星、易普利姆玛 (ipilimumab)、拉贝珠单抗 (labetuzumab)、林妥珠单抗、马妥珠单抗、美泊利单抗、莫维珠单抗、motovizumab、那他珠单抗、尼妥珠单抗、nolovizumab、numavizumab、ocrelizumab、奥马珠单抗、帕利珠单抗、帕考珠单抗 (pascolizumab)、pecfusituzumab、pectuzumab、帕妥珠单抗、培克珠单抗、ralivizumab、兰尼单抗、reslivizumab、瑞利珠单抗、resyvizumab、罗维珠单抗、鲁利单抗、西罗珠单抗、希普利珠单抗、索土珠单抗、tacatuzumab tetraxetan、tadocizumab、他利珠单抗、特非珠单抗 (tefibazumab)、托珠单抗 (tocilizumab)、托利珠单抗 (toralizumab)、曲妥单抗、tucotuzumab 西莫白介素、tucusituzumab、umavizumab、乌珠单抗 (urtoxazumab) 和维西珠单抗 (visilizumab)。

[0390] 施用途径

[0391] 本发明的化合物可通过本领域技术人员公知的任何途径施用。示例性的途径包括, 但不限于, 口服、肠胃外 (包括皮下、肌肉内、静脉内、动脉内、皮内、鞘内和硬膜外)、透皮、直肠、鼻、局部 (包括口和舌下)、阴道、腹膜内、肺内和鼻内。当化合物口服施用时, 其可与药学上可接受的载体或赋形剂配制为丸剂、胶囊、片剂等。当化合物肠胃外施用时, 其可与药学上可接受的肠胃外媒介物一起配制并且以单位剂量可注射形式配制, 如下详述。

[0392] 药物制剂

[0393] 为了将本发明的化合物用于治疗性治疗 (包括预防性治疗) 包括人类的哺乳动物, 其通常按照标准药物实践而配制成药物组合物。根据本发明的这个方面, 提供了含有本发明的化合物的药物组合物。在某些实施方案中, 所述药物组合物含有与药学上可接受的载体、佐剂、媒介物或稀释剂结合的式 I 化合物。

[0394] 本发明的药物组合物以符合良好医学实践的方式配制、给药和施用, 所述方式即施用的量、浓度、方案、疗程、媒介物和途径。在此上下文中考虑的因素包括治疗的特定疾患、治疗的特定哺乳动物、个体患者的临床病症、该疾患的诱因、药剂递送的位点、施用方法、施用方案和医师公知的其他因素。施用的化合物的治疗有效量将通过这样的考虑来控制, 并且是预防、改善或治疗疾患所需的最小量。本发明的化合物通常配制成药物剂型以提供可易于控制的药物剂量并且使患者能够依从规定的治疗方案。

[0395] 在某些实施方案中, 本文中使用的组合物是无菌的。特别地, 用于体内施用的制剂必须是无菌的。例如通过经无菌滤过膜的过滤而容易地实现这样的杀菌。所述化合物通常可储存为固体组合物、冻干制剂或水溶液。

[0396] 可制备用于多种施用途径和类型的本发明的化合物的药物制剂。例如, 具有所期望的纯度的本发明的化合物可任选地与药学上可接受的稀释剂、载体、赋形剂或稳定剂 (Remington, The Science and Practice of Pharmacy (药剂学科学与实践) (2005) 第 21 版, Hendrickson, R. 编辑) 以冻干制剂、碎粉或水溶液的形式混合。可通过在环境温度和

给定 pH 下,并且以所期望的纯度,与生理学上可接受的载体(例如,在使用的剂量和浓度下对接受者无毒的载体)混合而进行配制。制剂的 pH 大体上依赖于化合物的特定用途和浓度,但可从约 3 至约 8 之间变化。在约 pH 5 的乙酸盐缓冲液中的制剂是一个示例性的实施方案。可使用常规的溶解和混合程序制备制剂。例如,大批药品(bulk drug substance)(即,本发明的化合物或该化合物的稳定化的形式(例如,与环糊精衍生物或其他已知的络合剂的络合物))在一种或多种赋形剂存在下被溶解于诸如水或乙醇的溶剂中。

[0397] 使用的特定的载体、稀释剂或赋形剂将取决于应用本发明的化合物的方式和目的。通常基于本领域技术人员认为施用于哺乳动物是安全的(GRAS)溶剂而选择溶剂。通常,安全的溶剂是无毒的含水溶剂,例如水和可溶于水或,与水混溶的其他无毒溶剂。示例性的含水溶剂包括,但不限于水、乙醇、丙二醇、聚乙二醇(例如,PEG 400、PEG 300)等,以及其混合物。可接受的稀释剂、载体、赋形剂和稳定剂在使用的剂量和浓度下对接受者是无毒的,并且包括如磷酸盐、柠檬酸盐和其他有机酸的缓冲液;抗氧化剂,包括抗坏血酸和蛋氨酸;防腐剂(例如十八烷基二甲基苄基氯化铵;氯己双铵;苯扎氯铵;苄索氯铵;苯酚、丁醇或苄醇;对羟基苯甲酸烷基酯,如对羟基苯甲酸甲酯或对羟基苯甲酸丙酯;邻苯二酚;间苯二酚;环己醇;3-戊醇;和间甲酚);低分子量(小于约 10 个残基)多肽;蛋白质,例如血清白蛋白、明胶或免疫球蛋白;亲水聚合物如聚乙烯吡咯烷酮;氨基酸如甘氨酸、谷氨酸、天冬酰胺酸、组氨酸、精氨酸或赖氨酸;单糖、二糖和其他糖类,包括葡萄糖、甘露糖或糊精;螯合剂如 EDTA;糖类如蔗糖、甘露醇、海藻糖或山梨糖醇;形成盐的抗衡离子如钠;金属络合物(例如,Zn-蛋白络合物);和/或非离子型表面活性剂,如 TWEEN™、PLURONICS™或聚乙二醇(PEG)。制剂还可包括一种或多种稳定剂、表面活性剂、湿润剂、润滑剂、乳化剂、悬浮剂、防腐剂、抗氧化剂、遮光剂、助流剂、加工助剂、着色剂、增甜剂、芳香剂、增味剂和其他已知的添加剂以提供药物(即,本发明的化合物或其药物组合物)的优越表现或有助于制备药品(即,药物)。活性药物成分还可封装在微胶囊中,所述微胶囊例如通过凝聚技术或通过界面聚合制备,例如,分别为在胶体药物递送系统(例如,脂质体、白蛋白微球、微乳、纳米颗粒和纳米胶囊(nanocapsule))或在大珠滴乳液(Macroemulsion)中的羟甲基纤维素或明胶-微胶囊和聚-(异丁烯酸甲酯)微胶囊。这样的技术在 Remington's Pharmaceutical Sciences(雷明顿药物科学)第 16 版,Osol, A. 编辑(1980)中公开。“脂质体”是由多种类型的脂质、磷脂和/或表面活性剂组成的小媒介物,其可用于将药物(例如式 I 化合物和,任选地,另外的治疗剂)递送至哺乳动物。脂质体的组分通常以双分子层结构排列,类似于生物膜的脂质排列。

[0398] 可制备本发明化合物的持续释放制剂。持续释放制剂的实例包括含有式 I 化合物的固体疏水聚合物的半透性基质,所述基质为成形物品的形式,例如,薄膜或微胶囊。持续释放基质的实例包括聚酯、水凝胶(例如,聚(2-羟乙基-甲基丙烯酸酯)或聚(乙烯醇))、聚交酯(美国专利第 3,773,919 号)、L-谷氨酸与 γ -乙基-L-谷氨酸酯的共聚物、不可降解的乙烯-醋酸乙烯酯、可降解的乳酸-乙醇酸共聚物如 LUPRON DEPOT™(由乳酸-乙醇酸共聚物和醋酸亮丙瑞林组成的可注射的微球)和聚-D-(-)-3-羟基丁酸。

[0399] 含有式 I 化合物的药物组合物可以是无菌可注射制剂的形式,例如无菌可注射的水悬浮液或油悬浮液。这种悬浮液可根据已知技术使用以上提及的分散剂或湿润剂和悬浮剂配制。无菌可注射制剂还可以是在无毒的肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注

射的溶液或悬浮液,例如在 1,3-丁二醇中的溶液,或可以制备为冻干粉末。可使用的可接受的媒介物和溶剂是水、林格氏溶液和等渗氯化钠溶液。此外,无菌的不挥发油可方便地用作溶剂或悬浮介质。为此目的,可使用任何空白的不挥发油,包括合成的甘油单酯或甘油二酯。此外,诸如油酸的脂肪酸同样可用于制备注射剂。

[0400] 用于肠胃外施用的示例性制剂包括水和非水的无菌注射液,所述注射液可含有抗氧化剂、缓冲液、抑菌剂和使制剂与期望的接受者的血液等渗的溶质;以及水和非水的无菌悬浮液,所述悬浮液可包括悬浮剂和增稠剂。

[0401] 在另一实施方案中,含有式 I 化合物的组合物还可以是用于以下的形式:用于口服使用(例如作为片剂、锭剂、硬胶囊或软胶囊、水悬浮液或油悬浮液、乳剂、分散性粉剂或颗粒、糖浆或酏剂)、用于局部使用(例如作为乳膏、软膏、凝胶,或水或油的溶液或悬浮液)、用于通过吸入施用(例如作为精细分开的粉末或液体气溶胶)、用于通过吹入的施用(例如作为精细分开的粉末)。

[0402] 用于片剂的示例性的药学上可接受的赋形剂包括,但不限于,惰性稀释剂,如乳糖、碳酸钠、磷酸钙或碳酸钙;成粒剂或崩解剂,如玉米淀粉或藻酸(alginate acid);粘合剂,如淀粉;润滑剂,如硬脂酸镁、硬脂酸或滑石;防腐剂,如对羟基苯甲酸乙酯或对羟基苯甲酸丙酯;和抗氧化剂如抗坏血酸。片剂可以未被包衣,或被包衣以改变其崩解作用和随后活性成分在肠胃道内的吸收,或者改善其稳定性和/或外观,在两种情况下均使用本领域公知的常规包衣剂和程序。

[0403] 用于口服使用的组合物可以是硬胶囊的形式,其中活性成分与诸如碳酸钙、磷酸钙或高岭土的惰性固体稀释剂混合;或作为软胶囊,其中活性成分与水或诸如花生油、液体石蜡或橄榄油的油混合。

[0404] 水悬浮液通常包含精细粉末形式的活性成分连同一种或多种以下的成分:悬浮剂,例如羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙甲基纤维素、藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮、黄蓍胶和阿拉伯树胶;分散剂或湿润剂,例如卵磷脂或烯基氧化合物与脂肪酸的缩合产物(例如聚氧乙烯硬脂酸酯)或环氧乙烷与长链脂族醇的缩合产物,例如十七烷基乙烯氧鲸蜡醇(heptadecaethyleneoxycetanol),或环氧乙烷与衍生自脂肪酸和己糖醇的偏酯的缩合产物,例如聚氧乙烯去水山梨糖醇单油酸酯,或环氧乙烷与衍生自脂肪酸和己糖醇酐的偏酯的缩合产物,聚氧乙烯去水山梨糖醇单油酸酯。水悬浮液还可包含一种或多种防腐剂(例如对羟基苯甲酸乙酯或对羟基苯甲酸丙酯)、抗氧化剂(例如抗坏血酸)、着色剂、增味剂和/或增甜剂(例如蔗糖、糖精或阿司帕坦)。

[0405] 可通过将活性成分悬浮于植物油(例如花生油、橄榄油、蓖麻油或椰子油)或矿物油(例如液体石蜡)中来配制油悬浮液。油悬浮液还可包含增稠剂,如蜂蜡、固体石蜡或鲸蜡醇。可添加诸如以上提出的那些增甜剂以及增味剂以提供可口的口服制剂。这些组合物可通过添加诸如抗坏血酸的抗氧化剂来保存。

[0406] 用于通过添加水制备水悬浮液的可分散的粉末和颗粒通常包含活性成分以及分散剂或湿润剂、悬浮剂和一种或多种防腐剂。分散剂或湿润剂和悬浮剂通过以上已提及的来示例。还可存在另外的赋形剂,例如增甜剂、增味剂和着色剂。

[0407] 本发明的药物组合物还可以是水包油的乳液的形式。油相可以是植物油如橄榄油或花生油,或矿物油诸如例如液体石蜡,或任意这些的混合物。乳化剂可以是,例如,天然存

在的树胶如阿拉伯树胶或黄蓍胶；天然存在的磷脂如大豆、卵磷脂、衍生自脂肪酸与己糖醇酐的酯或偏酯（例如去水山梨糖醇单油酸酯）和所述偏酯与环氧乙烷的缩合产物如聚氧乙炔去水山梨糖醇单油酸酯。乳剂还可包含增甜剂、增味剂和防腐剂。

[0408] 糖浆和酞剂可与增甜剂配制，并且还可包含缓和剂、防腐剂、增味剂和 / 或着色剂，所述增甜剂例如甘油、丙二醇、山梨醇、阿司帕坦或蔗糖。

[0409] 栓剂可以通过将活性成分与无刺激性的赋形剂混合来制备，所述无刺激性的赋形剂在常温下是固体但在直肠温度下是液体并因此将在直肠中熔化以释放药物。示例性的赋形剂包括，但不限于，可可油和聚乙二醇。用于阴道施用的制剂可提供为阴道栓剂、卫生栓、乳膏、凝胶、糊剂、泡沫或喷雾制剂，其除了活性成分外还包含本领域公知的载体。

[0410] 局部制剂，例如乳膏、软膏、凝胶和水或油的溶液或悬浮液，通常可通过使用本领域中公知的常规程序将活性成分与常规的局部可接受的媒介物或稀释剂一起配制来获得。

[0411] 用于透皮施用的组合物可以是本领域普通技术人员公知的那些透皮的皮肤贴片的形式。

[0412] 用于肺内或鼻内施用的制剂具有例如约 0.1 微米至 500 微米范围的粒径（包括以诸如约 0.5、1、30 微米、35 微米等的增量微米、在约 0.1 微米和 500 微米之间的范围的粒径），该制剂通过经鼻道的快速吸入或通过经口的吸入来施用以便到达肺泡囊。示例性的制剂包括活性成分的水溶液或油溶液。用于气溶胶或干燥粉施用的制剂可根据常规方法制备并且可与其他治疗剂一起递送，所述其他治疗剂例如此前用于治疗或预防如下所述的疾患的化合物。

[0413] 应用的药物组合物（或制剂）可根据用于施用药物的方法而以多种方式包装。例如，用于分配的物品可包括具有放置其中的药物制剂的容器。使用的容器包括本领域普通技术人员公知的那些，并且包括诸如瓶（塑料或玻璃）、小药囊、安瓿、塑料袋、金属圆筒及类似物的材料。容器还可包括毁损防止装配（tamper-proof assemblage）以防止不慎进入包装的内容物。此外，容器具有放置其上的、描述容器的内容物的标签。标签还可包括警告。制剂还可包装在单位剂量或多剂量的容器中，例如，密封的安瓿或小瓶，并可以冷冻干燥的（冻干的）状态储存，仅需要在使用前立即添加诸如水的无菌液体载体用于注射。临时注射液和悬浮液由先前所述类型的无菌粉末、颗粒和片剂制备。在某些实施方案中，单位剂量制剂包含如本文以上所述的日剂量或单位日亚剂量（sub-dose）或其部分的活性成分。

[0414] 因此，本发明还提供了包含至少一种如上定义的活性成分连同兽医载体的兽医组合物。兽医载体是可用于施用所述组合物的目的的物质并且可以是固体、液体或气体物质，所述物质是兽医领域中在其他方面上惰性的或可接受的并且可与活性成分相容。这些兽医组合物可肠胃外施用、口服施用或以任何其他所期望的途径施用。

[0415] 与一种或多种赋形剂组合以产生单一剂型的本发明化合物的量将依赖于以下因素而必要地变化：治疗的受治疗者、疾患或病症的严重性、施用速率、化合物的配置和处方医师的判断。在一个实施方案中，大约有效量的式 I 化合物被施用于需要其的哺乳动物。在一个实施方案中，施用以每天约 0.001mg/kg 体重至每天约 60mg/kg 体重之间的量发生。在另一实施方案中，施用以每天约 0.5mg/kg 体重至每天约 40mg/kg 体重之间的量发生。在某些情况下，低于前述范围的下限的剂量水平可能是超过适当的，而在其他情况下，可使用更大的剂量而不导致任何有害的副作用，前提是这样的较大剂量在全天中首先被分为

若干小剂量施用。对于施用途径和给药方案更多的信息,参见 Comprehensive Medicinal Chemistry(医药化学大全)(Corwin Hansch;编委会主席),Pergamon Press 1990 的第 5 卷第 25.3 章,其通过引用明确并入本文。

[0416] 制品

[0417] 在本发明的另一实施方案中,提供了含有可用于治疗上述疾患的物质的制品或“药盒”。在一个实施方案中,所述药盒包括容器,所述容器包含含有式 I 化合物的组合物。示例性的容器包括,但不限于,瓶、小瓶、注射器、泡罩包装等。容器可由多种材料形成,例如玻璃或塑料。容器可容纳有效治疗病症的本发明的化合物或其制剂,并可具有无菌入口(例如,容器可以是具有可通过皮下注射针刺穿的塞子的静脉内溶液袋或小瓶)。

[0418] 所述药盒还可包括在容器上或与伴随容器的标签或包装说明书。术语“包装说明书”用于指通常包括在治疗产品的商业包装中的说明书,其包括关于适应症、使用、剂量、施用、禁忌候和/或关于使用这样的治疗产品的警告的信息。在一个实施方案中,标签或包装说明书表示含有本发明的化合物的组合物可用于治疗例如由 Akt 激酶介导的疾患。标签或包装说明书还可表示所述组合物可用于治疗其他疾患。

[0419] 在某些实施方案中,所述药盒用来递送固体口服形式的本发明的化合物,例如片剂或胶囊。在一个实施方案中,所述药盒包括许多单位剂量,在一个实例中,包括从约 1 至约 1,000 的任意数量的单位剂量。这样的药盒还包括卡片,所述卡片具有以其预期使用的顺序定位的剂量。这样的药盒的实例为“泡罩包装”。泡罩包装是包装工业中公知的并且广泛用于包装药物的单位剂型。必要时,可提供例如数字、字母或其他记号的形式记忆辅助工具,或其与日历插入物一起提供,该日历插入物指明可施用剂量的治疗方案中的日期。

[0420] 根据另一实施方案,药盒包括 (a) 包含第一药物组合物的第一容器,所述第一药物组合物包括在其中包含的式 I 化合物;和 (b) 包括在其中包含的第二药物组合物的第二容器,其中所述第二药物制剂包含用于治疗由 Akt 激酶介导的疾患的第二化合物。可选择地或另外,所述药盒还包括含有药学上可接受的缓冲液的第三容器,所述缓冲液例如抑菌性注射用水(BWFI)、磷酸盐缓冲盐水、林格氏溶液和右旋糖溶液。它还可包括从商业和使用者的观点所期望的其他物质,包括其他缓冲液、稀释剂、填充剂、针和注射器。

[0421] 药盒还可包括用于施用本发明的化合物和,如果存在的第二药物制剂的说明书。例如,如果药盒包括含有本发明的化合物的第一组合物和第二药物制剂,则药盒还可包括用于将所述第一药物组合物和第二药物组合物同时、顺次或分别施用于需要其的患者的说明书。

[0422] 在其中药盒包括本发明的组合物和第二治疗剂的某些其他实施方案中,所述药盒可包括用于包含单独的组合物的容器,例如分开的瓶或分开的箔袋,然而,单独的组合物还可包含在单个、未分开的容器内。在某些实施方案中,药盒包括用于施用单独的组分的说明书。当单独的组分以不同剂型(例如,口服和肠胃外)施用时,以不同给药间隔施用时或当处方医师需要对组合物的单个组分滴定时,药盒形式是特别有利的。

[0423] 因此,本发明更多的方面提供了用于治疗由 Akt 激酶介导的疾患或疾病的药盒,其中所述药盒包括 a) 含有本发明的化合物或其药学上可接受的盐的第一药物组合物;和 b) 使用说明书。

[0424] 在某些实施方案中,药盒还包括 (c) 第二药物组合物,其中所述第二药物组合物

包括用于治疗由 Akt 激酶介导的疾患或疾病的第二化合物。在包含第二药物组合物的某些实施方案中,药盒还包括用于将所述第一药物组合物和第二药物组合物同时、顺次或分别地施用于需要其的患者的说明书。在某些实施方案中,所述第一药物组合物和第二药物组合物包含在分开的容器中。在其他实施方案中,所述第一药物组合物和第二药物组合物包含在相同的容器中。

[0425] 虽然式 I 化合物主要的价值是用于哺乳动物的治疗剂,但无论何时需要控制 Akt 蛋白激酶、酪氨酸激酶、另外的丝氨酸 / 苏氨酸激酶和 / 或双重特异性激酶,它们也都是有用的。因此,它们可用作在开发新的生物测试和新的药理学药剂研究中的药理学标准品。

[0426] 可检测本发明的化合物体内、体外或在细胞系中对 Akt 蛋白激酶、酪氨酸激酶、另外的丝氨酸 / 苏氨酸激酶和 / 或双重特异性激酶的活性。体外测定包括测量激酶活性的抑制的测定。可选的体外测定定量抑制剂结合至激酶的能力,并可通过以下来测量:在结合前放射性标记所述抑制剂,分离所述抑制剂 / 激酶复合体并测定所结合的放射性标记的量;或进行竞争实验,其中新的抑制剂与已知的放射性配体一起孵育。可用于体外和细胞培养测定的这些以及其他测定是本领域技术人员公知的。

[0427] 虽然采用一定程度的细节描述并说明了本发明,但应当理解本公开内容仅作为实例而进行,并且本领域技术人员可采用部分的组合与排列的多种改变,且不偏离此后要求的本发明的精神和范围。

[0428] 生物实施例

[0429] AKT-1 激酶测定

[0430] 本发明中描述的化合物的活性可通过以下激酶测定来确定,所述激酶测定通过使用商业可得的 IMAP 药盒的荧光偏振测量全长人类重组体活性 Akt-1 对荧光标记肽的磷酸化。

[0431] 测定原料得自 IMAP Akt 测定散装试剂盒 (Akt Assay Bulk Kit),产品编号 R8059,来自 Molecular Devices,Sunnyvale,CA。该药盒原料包括 IMAP 反应缓冲液 (5×)。稀释的 1×IMAP 反应缓冲液包含 10mM Tris-HCl, pH 7.2、10mM MgCl₂、0.1% BSA、0.05% NaN₃。使用前立即将 DTT 常规地加至 1mM 的最终浓度。还包含 IMAP 结合缓冲液 (Binding Buffer) (5×) 和 IMAP 结合试剂。按照 1 : 400 将 IMAP 结合试剂稀释到 1×IMAP 结合缓冲液中制备结合溶液。

[0432] 荧光标记的 Akt 底物 (Crosstide) 具有序列 (F1)-GRPRTSSFAEG。在 1×IMAP 反应缓冲液中配制 20 μM 储备溶液。

[0433] 使用的板包括用于化合物稀释和用于制备化合物-ATP 混合物的 Costar3657 (由聚丙烯制成的并具有白色的 v-底的 382-孔)。测定板是 PackardProxyPlateTM-384F。

[0434] 使用的 Akt-1 是由用 PDK1 和 MAP 激酶 2 活化的全长人类重组 Akt-1 制成。

[0435] 为了进行该测定,制备了在 DMSO 中 10mM 的化合物的储备溶液。该储备溶液和对照化合物以 1 : 2 连续稀释 9 次至 DMSO (10 μL 化合物 +10 μL DMSO) 中以得到跨越所期望的剂量范围的 50× 稀释系列。接着,2.1-μL 在 DMSO 中的化合物的等分试样被转移至含有 50 μL 在 1×IMAP 反应缓冲液中的 10.4 μM ATP 的 Costar 3657 板中,该缓冲液含有 1mM DTT。充分混合后,将 2.5-μL 等分试样转移至 ProxyPlateTM-384F 板。

[0436] 通过加入含有 200nM 荧光标记的肽底物和 4nM Akt-1 的溶液的 2.5-μL 等分试样

开始该测定。将板以 1000g 离心分离 1 分钟并在环境温度下孵育 60 分钟。然后,该反应通过加入 15 μ L 结合溶液而猝灭,再次离心并在环境温度下孵育另外的 30 分钟,然后在设定为测量荧光偏振的 Victor 1420Multilabel HTS 计数器上读数。

[0437] 在以上测定中测试了实施例 1-66 的化合物并发现它们具有小于约 10 μ M 的 IC_{50} 。在以上测定中测试了实施例 1-101 的化合物并发现它们具有小于约 10 μ M 的 IC_{50} 。许多化合物具有小于约 1 μ M 的 IC_{50} 。

[0438] 制备实施例

[0439] 为了说明本发明,包括了以下实施例。然而,应当理解,这些实施例不限制本发明并且仅意图表明实施本发明的方法。本领域技术人员将认识到,描述的化学反应可容易地适于制备许多式 I 的其他化合物,并且用于制备本发明化合物的可选择的方法被视为属于本发明的范围。例如,根据本发明合成未举例说明的化合物可通过对于本领域技术人员显然的改良方法而成功地进行,例如,通过保护干扰基团,通过利用本领域公知的、不同于所描述的试剂的试剂,和/或通过对反应条件进行常规的改良。可选择地,本文公开的或本领域公知的其他试剂将被视为适用于制备本发明其他化合物。

[0440] 在以下所述的实施例中,除非另外说明,否则所有温度均以摄氏度列出。试剂购自商业供应商,如 Aldrich Chemical Company、Lancaster、TCI 或 Maybridge,并且不经进一步纯化使用,除非另外说明。在 Sure/Seal™ 瓶子中的四氢呋喃 (THF)、二氯甲烷 (DCM)、甲苯和二噁烷购自 Sigma-Aldrich Co. (St. Louis, MO),并且按原样使用。

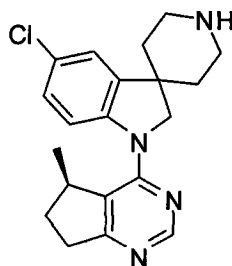
[0441] 通常在氮气或氩气正压下或采用干燥管(除非另外说明)在无水溶剂中进行以下提出的反应,并且反应烧瓶通常装有橡胶隔片用于经注射器导入底物和试剂。玻璃器具是烘箱干燥的和/或加热干燥的。

[0442] 在以 400MHz 运行的 Varian, Inc. (Palo Alto, CA) 仪器上记录 1H NMR 谱。使用四甲基硅烷 (0.00ppm) 或残留溶剂 ($CDCl_3$: 7.25ppm; CD_3OD : 3.31ppm; D_2O : 4.79ppm; d_6 -DMSO: 2.50ppm) 作为参考标准获得位 $CDCl_3$ 、 CD_3OD 、 D_2O 或 d_6 -DMSO 溶液(以 ppm 报导)的 1H -NMR 谱。当峰多重性被报导时,使用以下缩写:s(单峰),d(二重峰),t(三重峰),m(多重峰),br(宽峰),dd(双二重峰),dt(双三重峰)。当给出耦合常数时,其以赫兹 (Hz) 报导。

[0443] 除非另外注明,否则使用 Agilent 1100 系列 HPLC 设备(柱:YMC, ODS-AQ 4.6 $\times$ 150mm, 3 μ m, PN AQ12S030546WT;梯度:5% -95% 乙腈(1% 异丙醇, 10mM 乙酸铵)/水(1% 异丙醇, 10mM 乙酸铵)以 2mL/min 经 5.5min)测定 LCMS 保留时间(Rt)。APCI+ 的含义是正大气压化学电离。

[0444] 实施例 1

[0445]



[0446] (R)-5-氯-1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[2.2]庚烷-4-胺

咪-3,4'-哌啶]

[0447] 步骤1:在约 0°C 下,将 TFA (2.2mL, 28mmol) 加入搅拌的 4-甲酰哌啶-1-羧酸叔丁酯 (2.00g, 9.38mmol)、1-(4-氯苯基)胍盐酸盐 (1.68g, 9.38mmol) 和乙醇 (0.2mL) 在 CHCl_3 (200mL) 中的溶液。然后将反应混合物在约 50°C 下搅拌过夜。冷却后,反应通过加入 10% NH_4OH (20mL) 和冰 (60mL) 猝灭。分离有机层。水层用 DCM 萃取。合并的有机层用盐水洗涤,经 MgSO_4 干燥,过滤并浓缩以得到 5-氯螺[咪唑-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯,其不经进一步纯化而用于下一步 (2.57g, 85%)。LCMS (APCI+) m/z 221, 223 $[\text{M}+\text{H}-\text{Boc}]^+$; $R_t = 3.67\text{min}$ 。

[0448] 步骤2:将 NaBH_4 (1.29g, 34.0mmol) 分批加入搅拌的 5-氯螺[咪唑-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯 (2.57g, 8.01mmol) 在无水 EtOH (100mL) 中的溶液。反应在约室温下搅拌过夜。将反应浓缩。将粗制残余物溶解在 DCM 中,用水和盐水洗涤,经 MgSO_4 干燥,过滤并浓缩。将粗制残余物通过柱色谱法纯化 (25% -35% EtOAc/己烷) 以得到 5-氯螺[二氢咪唑-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯。LCMS (APCI+) m/z 223, 225 $[\text{M}+\text{H}-\text{Boc}]^+$; $R_t = 3.86\text{min}$ 。

[0449] 步骤3:将 (R)-(+)-蒲勒酮 (76.12g, 0.5mmol)、无水 NaHCO_3 (12.5g) 和水水醚 (500mL) 加入 1L 圆底烧瓶。在氮气下用冰浴冷却反应混合物。经约 30 分钟滴入溴 (25.62mL, 0.5mmol)。将混合物过滤并加入在冰冷却浴中的 NaOEt (21%, 412mL, 1.11mmol)。混合物在约室温下搅拌过夜,然后加入 5% HCl (1L) 和醚 (300mL)。水相用醚 (2×300mL) 萃取。合并的有机相用水洗涤,干燥并浓缩。将残余物加入加温的氨基脒盐酸盐 (37.5g) 和 NaOAc (37.5g) 的水 (300mL) 溶液。然后加入沸腾的乙醇 (300mL) 以得到澄清溶液。将混合物回流 2.5 小时然后在约室温下搅拌过夜。该混合物用水 (1L) 和醚 (300mL) 处理。水相用醚 (2×300mL) 萃取。合并的有机相用水洗涤,干燥并浓缩。残余物通过真空蒸馏 (73°C -76°C 以 0.8mm Hg) 纯化以得到 (2R)-2-甲基-5-(丙-2-亚基)环戊烷羧酸乙酯 (63g, 64%)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ 4.13 (m, 2H), 3.38 (d, $J = 16\text{Hz}$, 0.5H), 2.93 (m, 0.5H), 2.50-2.17 (m, 2H), 1.98 (m, 1H), 1.76 (m, 1H), 1.23 (m, 6H), 1.05 (m, 6H)。

[0450] 步骤4:将在乙酸乙酯 (100mL) 中的 (2R)-2-甲基-5-(丙-2-亚基)环戊烷羧酸乙酯 (24g, 0.122mol) 用干冰/异丙醇冷至 -68°C。将臭氧处理的氧气 (5-7 ft^3h^{-1} 的 O_2) 鼓泡进入该溶液,持续 3.5 小时。在约室温下用氮气冲刷反应混合物直至颜色近似消失。真空下除去乙酸乙酯,然后将残余物溶于乙酸 (150mL) 并通过冰水冷却。然后加入锌粉 (45g)。溶液搅拌约 30 分钟然后过滤。滤液用 2N NaOH (1.3L) 和 NaHCO_3 中和。水相用醚 (3×200mL) 萃取。将有机相合并,用水洗涤,干燥并浓缩以提供 (2R)-2-甲基-5-氧代环戊烷羧酸乙酯 (20g, 96%)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ 4.21 (m, 2H), 2.77 (d, $J = 11.2\text{Hz}$, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.50-2.10 (m, 3H), 1.42 (m, 1H), 1.33 (m, 3H), 1.23 (m, 3H)。

[0451] 步骤5:将在水 (60mL) 中的 KOH (8.3g, 147.9mmol) 加入 (2R)-2-甲基-5-氧代环戊烷羧酸乙酯 (20g, 117.5mmol) 和硫脲 (9.2g, 120.9mmol) 的混合物在乙醇 (100mL) 中的溶液。将混合物回流 10 小时。冷却后,除去溶剂并在 0°C 下用浓 HCl (12mL) 中和残余物。然后将混合物用 DCM (3×150mL) 萃取。除去溶剂,并将残余物通过硅胶色谱法用己烷/乙酸乙酯 (2 : 1) 洗脱来纯化以得到 (R)-2-巯基-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]噻啶-4-醇 (12g, 56%)。MS (APCI+) $[\text{M}+\text{H}]^+ 183$ 。

[0452] 步骤6:将阮内镍 (15g) 和 NH_4OH (20mL) 加入 (R)-2- 巯基 -5- 甲基 -6,7- 二氢 -5H- 环戊二烯并 [d] 嘧啶 -4- 醇 (12g, 65.8mmol) 在蒸馏水 (100mL) 中的悬浮液。将混合物回流 3 小时然后过滤。浓缩滤液以提供 (R)-5- 甲基 -6,7- 二氢 -5H- 环戊二烯并 [d] 嘧啶 -4- 醇 (9.89g, 99%)。MS (APCI+) $[\text{M}+\text{H}]^+ 151$ 。

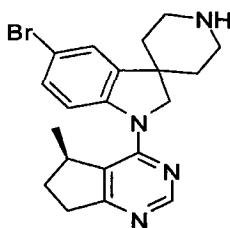
[0453] 步骤7:将 (R)-5- 甲基 -6,7- 二氢 -5H- 环戊二烯并 [d] 嘧啶 -4- 醇 (5.8g, 38.62mmol) 在 POCl_3 (20mL) 中的混合物回流约 5 分钟。在真空下除去过量的 POCl_3 并将残余物溶于 DCM (50mL)。然后将混合物加入饱和 NaHCO_3 (200mL)。水相用 DCM ($3 \times 100\text{mL}$) 萃取, 然后将合并的有机相干燥并浓缩。将残余物通过硅胶色谱法用乙酸乙酯洗脱来纯化以得到 (R)-4- 氯 -5- 甲基 -6,7- 二氢 -5H- 环戊二烯并 [d] 嘧啶 (3.18g, 49%)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ 8.81 (s, 1H), 3.47 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 2.41 (m, 1H), 1.86 (m, 3H), 1.47 (m, 3H)。

[0454] 步骤8:将 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (2.1mg, 0.0093mmol) 和 9,9- 二甲基 -4,5- 双 (二苯基膦) 咕吨 (8.1mg, 0.014mmol) 装入梨形烧瓶, 并用氮气冲洗。向该烧瓶中加入 (R)-4- 氯 -5- 甲基 -6,7- 二氢 -5H- 环戊二烯并 [d] 嘧啶 (19mg, 0.11mmol)、5- 氯螺 [二氢吡啶 -3,4' - 哌啶] -1' - 羧酸叔丁酯 (30mg, 0.093mmol)、 Cs_2CO_3 (45mg, 0.14mmol) 和甲苯 (0.9mL)。将混合物在约 100°C 下加热 4 小时。冷至约室温后, 将反应用 EtOAc 稀释, 经 **CELITE**[®] (Celite Corp., Santa Barbara, CA) 过滤并浓缩。粗产品通过柱色谱法纯化 (己烷: EtOAc, 5:1 至 3:1) 以得到油状的 (R)-5- 氯 -1-(5- 甲基 -6,7- 二氢 -5H- 环戊二烯并 [d] 嘧啶 -4- 基) 螺 [二氢吡啶 -3,4' - 哌啶] -1' - 羧酸叔丁酯 (30mg, 71%)。LCMS (APCI+) m/z 455, 457 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $\text{Rt} = 4.14\text{min}$ 。

[0455] 步骤9:将 (R)-5- 氯 -1-(5- 甲基 -6,7- 二氢 -5H- 环戊二烯并 [d] 嘧啶 -4- 基) 螺 [二氢吡啶 -3,4' - 哌啶] -1' - 羧酸叔丁酯 (30mg, 0.066mmol) 的 DCM 溶液用在二噁烷 (0.5mL) 中的 4N HCl 处理。反应在约室温下搅拌过夜。将反应浓缩并用醚 ($\times 2$) 研碎以得到 (R)-5- 氯 -1-(5- 甲基 -6,7- 二氢 -5H- 环戊二烯并 [d] 嘧啶 -4- 基) 螺 [二氢吡啶 -3,4' - 哌啶] 二盐酸盐 (21mg, 73%)。LCMS (APCI+) m/z 355, 357 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $\text{Rt} = 2.09\text{min}$ 。

[0456] 实施例 2

[0457]



[0458] (R)-5- 溴 -1-(5- 甲基 -6,7- 二氢 -5H- 环戊二烯并 [d] 嘧啶 -4- 基) 螺 [二氢吡啶 -3,4' - 哌啶]

[0459] 步骤1:5- 溴螺 [吡啶 -3,4' - 哌啶] -1' - 羧酸叔丁酯通过实施例 1, 步骤 1 中描述的程序, 用 1-(4- 溴苯基) 胍盐酸盐替代 1-(4- 氯苯基) 胍盐酸盐来制备。LCMS (APCI+) m/z 265, 267 $[\text{M}+\text{H}-\text{Boc}]^+$; $\text{Rt} = 3.73\text{min}$ 。

[0460] 步骤2:5- 溴螺 [二氢吡啶 -3,4' - 哌啶] -1' - 羧酸叔丁酯通过实施例 1, 步骤 2 中描述的程序, 用 5- 溴螺 [吡啶 -3,4' - 哌啶] -1' - 羧酸叔丁酯替代 5- 氯螺 [吡啶 -3,4' - 哌啶] -1' - 羧酸叔丁酯来制备。

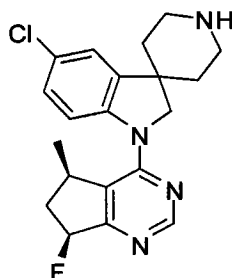
咪-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯来制备。LCMS(APCI+) m/z 267, 269 $[M+H-Boc]^+$; $R_t = 3.89\text{min}$.

[0461] 步骤3: (R)-5-溴-1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]咪啶-4-基)螺[二氢咪咪-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯通过实施例1, 步骤8中描述的程序, 用5-溴螺[二氢咪咪-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯替代5-氯螺[二氢咪咪-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯来制备。LCMS(APCI+) m/z 499, 501 $[M+H]^+$; $R_t = 4.57\text{min}$.

[0462] 步骤4: (R)-5-溴-1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]咪啶-4-基)螺[二氢咪咪-3,4'-哌啶]二盐酸盐通过实施例1, 步骤9中描述的程序, 用(R)-5-溴-1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]咪啶-4-基)螺[二氢咪咪-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯替代(R)-5-氯-1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]咪啶-4-基)螺[二氢咪咪-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯来制备。LCMS(APCI+) m/z 399, 401 $[M+H]^+$; $R_t = 2.14\text{min}$.

[0463] 实施例3

[0464]



[0465] 5-氯-1-((5R,7S)-7-氟-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]咪啶-4-基)螺[二氢咪咪-3,4'-哌啶]

[0466] 步骤1至步骤3描述了(R)-4-氯-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]咪啶的可选择的合成法。

[0467] 步骤1: 将乙酸铵 (240.03g, 3113.9mmol) 加入 (R)-2-甲基-5-氧代环戊烷羧酸乙酯 (106.0g, 622.78mmol) 在 MeOH (1.2L) 中的溶液。在氮气下, 反应混合物在约室温下搅拌 20 小时, 然后通过 TCL 和 HPLC 判断其完成。将反应混合物浓缩以除去 MeOH。所得残余物溶于 DCM, 用 H₂O 洗涤 2 次, 用盐水洗涤 1 次, 干燥 (Na₂SO₄), 过滤并浓缩以得到橙色油状的 (R)-2-氨基-5-甲基环戊-1-烯羧酸乙酯 (102g, 97% 收率)。LC/MS (APCI+) m/z 170 $[M+H]^+$.

[0468] 步骤2: 将在甲酰胺 (303.456mL, 7640.19mmol) 中含有 (R)-2-氨基-5-甲基环戊-1-烯羧酸乙酯 (161.61g, 955.024mmol) 和甲酸铵 (90.3298g, 1432.54mmol) 的溶液加热至 150°C 的内部温度并搅拌 17 小时。将反应混合物冷却, 并转移至 2L 单颈瓶 (single necked flask)。然后通过高真空蒸馏除去过量的甲脒。甲脒停止馏出后, 将蒸馏釜中余下的油溶于 DCM 并用盐水 (3×200mL) 洗涤。将合并的含水洗液用 DCM 萃取。将合并的有机萃取物干燥 (Na₂SO₄), 过滤并浓缩。将所得的油溶于最小限度的 DCM, 然后使用分液漏斗将该溶液加入搅拌的醚溶液 (约 5 体积醚对 DCM 溶液), 导致形成一些沉淀。该沉淀通过经中等玻璃料漏斗 (medium frit funnel) 过滤而除去, 所述漏斗用醚淋洗并处理。将滤液浓缩, 用醚研碎, 再重复 2 次, 然后在高真空线上干燥以得到浆糊状固体的 (R)-5-甲

基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-醇(93.225g,65.00%收率)。LC/MS(APCI-) m/z 149.2.

[0469] **步骤3**:将纯的POCl₃(463.9mL,5067mmol)通过加料漏斗缓慢加入0℃的(R)-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-醇(152.2g,1013mmol)的DCE(1.2L)溶液。添加完成时,将反应混合物温至约室温,然后加热至回流并搅拌约70分钟。通过HPLC确定反应完成。将反应混合物冷至约室温,并如下将过量的POCl₃分4份猝灭:将反应混合物转移至分液漏斗并滴入在冰浴中冷却的含有冰和饱和NaHCO₃溶液的烧杯。反应混合物的每一部分添加完成后,则将猝灭的混合物搅拌约30分钟以确保完全破坏POCl₃,然后转移至分液漏斗。将混合物转移至分液漏斗并用DCM萃取两次。将合并的萃取物干燥(Na₂SO₄),过滤并浓缩。如下在硅胶上纯化粗产物:在3L玻璃漏斗(fritted funnel)上,将硅胶(1kg)在9:1己烷:乙酸乙酯中制成浆料,硅石在真空下沉降,用沙盖上。用DCM/己烷混合物装载粗产物并在真空下用1L侧口烧瓶(sidearm flask)洗脱化合物。高R_f副产物首先被洗脱,然后是油状的(R)-4-氯-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶(104.4g,61.09%收率)。¹H NMR(CDCl₃,400MHz) δ 8.81(s,1H),3.47(m,1H),3.20(m,1H),3.05(m,1H),2.41(m,1H),1.86(m,3H),1.47(m,3H)。

[0470] **步骤4**:在0℃下,用m-CPBA(12g,53mmol)分批处理(R)-4-氯-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶(5.0g,30mmol)的CHCl₃(80mL)溶液。反应在约室温下搅拌过夜。将反应冷至0℃并向其中加入在水(100mL)中的Na₂SO₃(25g,200mmol)(浆料),然后滴加在水(100mL)中的Na₂CO₃(14g,130mmol)。将混合物搅拌约30分钟。水相用CHCl₃萃取。有机相用MgSO₄干燥并在低温(<25℃)、减压下浓缩以提供粗制(R)-4-氯-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶1-氧化物(5.5g,100%),其不经进一步纯化。¹H NMR(CDCl₃,400MHz) δ 8.66(s,1H),3.50(m,1H),3.20(m,2H),2.44(m,1H),1.90(m,1H),1.37(d,J=7.2Hz,3H)。

[0471] **步骤5**:将(R)-4-氯-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶1-氧化物(5.5g,30mmol)在Ac₂O(40mL)中的溶液加热至110℃持续3小时。冷却后,在真空下蒸发乙酸酐。残余物溶解在DCM中并加入饱和NaHCO₃溶液的搅拌的冷溶液。将层用DCM萃取,经MgSO₄干燥,过滤并浓缩。将粗制的黑色/深棕色的油状物色谱分离(Biotage),使用20%EtOAc/己烷,得到(5R)-4-氯-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-7-基乙酸酯(3.0g,44%)。¹H NMR(CDCl₃,400MHz) δ 8.92(m,1H),6.30-6.03(m,1H),3.60-3.30(m,1H),2.84(m,1H),2.40-2.20(m,1H),2.15(d,J=6Hz,2H),1.75(m,2H),1.47(d,J=6.8,2H),1.38(d,J=7.2,1H)。MS(APCI+)[M+H]⁺227。

[0472] **步骤6**:1-((5R)-7-乙酰基-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)-5-氯螺[二氢吡啶-3,4'-吡啶]-1'-羧酸叔丁酯通过实施例1,步骤8中描述的程序,用(5R)-4-氯-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-7-基乙酸酯替代(R)-4-氯-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶来制备。LCMS(APCI+)m/z 513.2[M+H]⁺;R_t=4.14min。

[0473] **步骤7**:将1-((5R)-7-乙酰基-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)-5-氯螺[二氢吡啶-3,4'-吡啶]-1'-羧酸叔丁酯(0.170g,0.331mmol)在2:1THF:H₂O(1.8mL)中的溶液冷至约0℃。加入LiOH·H₂O(0.034g,0.83mmol)并将反

应在约室温下搅拌 4 小时。将反应通过加入 1N HCl 至 pH 6 而猝灭。水相用 EtOAc 萃取。将合并的有机物用盐水洗涤,经 MgSO_4 干燥,过滤并浓缩。将粗制残余物通过柱色谱法纯化(30%–70% EtOAc/己烷)以提供 5-氯-1-((5R)-7-羟基-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯(0.065g,42%)。LCMS(APCI+)m/z 471,473[M+H]⁺;Rt = 3.82min.

[0474] 步骤 8:将 5-氯-1-((5R)-7-羟基-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯(0.065g,0.14mmol)和 TEA(0.038ml,0.28mmol)的 DCM 溶液冷至约 0℃。向该混合物中加入 4-硝基苯甲酰氯(0.031g,0.17mmol)。在约 0℃下,将反应搅拌约 5 分钟,然后温至约室温并搅拌 1.5 小时。将反应用 DCM 和饱和 NaHCO_3 稀释。将合并的萃取物用盐水洗涤,经 MgSO_4 干燥,过滤并浓缩。将粗制残余物通过柱色谱法纯化(30%–50% EtOAc/己烷)以得到 5-氯-1-((5R,7R)-5-甲基-7-(4-硝基苯甲酰氧基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯(0.020g,23%)。LCMS(APCI+)m/z 620,622[M+H]⁺;Rt = 4.65min,并且得到 5-氯-1-((5R,7S)-5-甲基-7-(4-硝基苯甲酰氧基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯(0.029g,29%)。LCMS(APCI+)m/z 620,622[M+H]⁺;Rt = 4.66min.

[0475] 步骤 9 至步骤 11 描述了 5-氯-1-((5R,7R)-5-甲基-7-(4-硝基苯甲酰氧基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯的可选择的合成法。

[0476] 步骤 9: (5R)-4-氯-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-7-醇通过实施例 3,步骤 7 中描述的程序,用 (5R)-4-氯-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-7-基乙酸酯替代 1-((5R)-7-乙酰基-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)-5-氯螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯来制备。LCMS(APCI+)m/z 185,187[M+H]⁺;Rt = 2.09min.

[0477] 步骤 10: (5R)-4-氯-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-7-基 4-硝基苯甲酸酯通过实施例 3,步骤 8 中描述的程序,用 (5R)-4-氯-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-7-醇替代 5-氯-1-((5R)-7-羟基-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯来制备。两种非对映体通过硅胶柱色谱法分离。用 11% EtOAc/己烷洗脱得到较小极性的非对映体 (5R,7R)-4-氯-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-7-基 4-硝基苯甲酸酯。LCMS(APCI+)m/z 334,336[M+H]⁺;Rt = 3.86min. 用 14% EtOAc/己烷进一步洗脱得到第二种非对映体 (5R,7S)-4-氯-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-7-基 4-硝基苯甲酸酯。LCMS(APCI+)m/z 334,336[M+H]⁺;Rt = 3.86min.

[0478] 步骤 11: 5-氯-1-((5R,7R)-5-甲基-7-(4-硝基苯甲酰氧基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯通过实施例 1,步骤 8 中描述的程序,用 (5R,7R)-4-氯-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-7-基 4-硝基苯甲酸酯替代 (R)-4-氯-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶来制备。LCMS(APCI+)m/z 620,622[M+H]⁺;Rt = 4.66min.

[0479] 步骤 12: 将 5-氯-1-((5R,7R)-5-甲基-7-(4-硝基苯甲酰氧基)-6,7-二

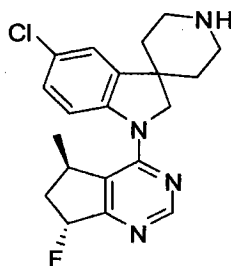
氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯(0.020g,0.032mmol)在THF:H₂O(2:1,0.3mL)中的溶液冷至约0℃并用LiOH-H₂O(0.0027g,0.065mmol)处理。在约0℃下,将反应搅拌约5分钟,然后在约室温搅拌1.5小时。将反应浓缩并用饱和NaHCO₃稀释然后用EtOAc萃取。将合并的萃取物用盐水洗涤,经MgSO₄干燥,过滤并浓缩。粗制残余物通过制备型HPLC纯化以提供5-氯-1-((5R,7R)-7-羟基-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯(0.005g,36%)。LCMS(APCI+)m/z 471,473[M+H]⁺;Rt = 4.11min.

[0480] 步骤13:将5-氯-1-((5R,7R)-7-羟基-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯(0.010g,0.021mmol)的DCM(0.3mL)溶液冷至约-20℃。将溶液用DAST(0.0084mL,0.064mmol)处理并在约-20℃下搅拌1.5小时。将反应用冰猝灭,然后温至环境温度。混合物用饱和NH₄Cl水溶液稀释。分离有机层。水相用DCM萃取。合并的有机物经MgSO₄干燥,过滤并浓缩。将粗制残余物通过柱色谱法纯化(30%-50% EtOAc/己烷)以得到5-氯-1-((5R,7S)-7-氟-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯(0.004g,40%)。LCMS(APCI+)m/z 473,475[M+H]⁺;Rt = 3.98min.

[0481] 步骤14:5-氯-1-((5R,7S)-7-氟-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]二盐酸盐通过实施例1,步骤9中描述的程序,用5-氯-1-((5R,7S)-7-氟-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯替代(R)-5-氯-1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯来制备。LCMS(APCI+)m/z 373,375[M+H]⁺;Rt = 2.14min.

[0482] 实施例4

[0483]



[0484] 5-氯-1-((5R,7R)-7-氟-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]

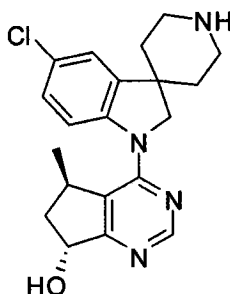
[0485] 步骤1:5-氯-1-((5R,7S)-7-羟基-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯通过实施例3,步骤12中描述的程序,用5-氯-1-((5R,7S)-5-甲基-7-(4-硝基苯甲酰氧基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯替代5-氯-1-((5R,7R)-5-甲基-7-(4-硝基苯甲酰氧基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯来制备。LCMS(APCI+)m/z 471,473[M+H]⁺;Rt = 4.05min.

[0486] 步骤2: 5-氯-1-((5R,7R)-7-氟-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯通过实施例3,步骤13中描述的程
序,用5-氯-1-((5R,7S)-7-羟基-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)
螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯替代5-氯-1-((5R,7R)-7-羟基-5-甲
基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1'-羧
酸叔丁酯来制备。LCMS(APCI+) m/z 473,475 $[M+H]^+$; $R_t = 3.95\text{min}$.

[0487] 步骤3: 5-氯-1-((5R,7R)-7-氟-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧
啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]二盐酸盐通过实施例1,步骤9中描述的程
序,用5-氯-1-((5R,7R)-7-氟-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢
吡啶-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯替代(R)-5-氯-1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二
烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯来制备。LCMS(APCI+)
 m/z 373,375 $[M+H]^+$; $R_t = 2.40\text{min}$.

[0488] 实施例5

[0489]

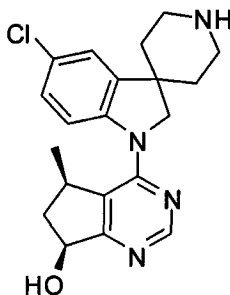


[0490] (5R,7R)-4-(5-氯螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1-基)-5-甲基-6,7-二
氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-7-醇

[0491] (5R,7R)-4-(5-氯螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1-基)-5-甲基-6,7-二
氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-7-醇二盐酸盐通过实施例1,步骤9中描述的程
序,用5-氯-1-((5R,7R)-7-羟基-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢
吡啶-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯替代(R)-5-氯-1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二
烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯来制备。LCMS(APCI+)
 m/z 371,373 $[M+H]^+$; $R_t = 1.92\text{min}$.

[0492] 实施例6

[0493]



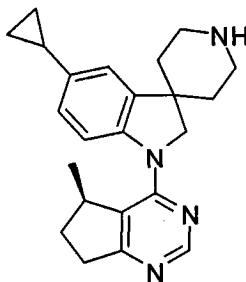
[0494] (5R,7S)-4-(5-氯螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1-基)-5-甲基-6,7-二氢-5H-环
戊二烯并[d]嘧啶-7-醇

[0495] (5R,7S)-4-(5-氯螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1-基)-5-甲基-6,7-二

氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-7-醇二盐酸盐通过实施例1,步骤9中描述的程序,用5-氯-1-((5R,7S)-7-羟基-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯替代(R)-5-氯-1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯来制备。
LCMS(APCI+)m/z 371,373[M+H]⁺;Rt = 1.82min.

[0496] 实施例7

[0497]



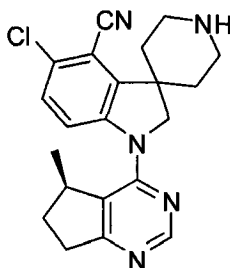
[0498] (R)-5-环丙基-1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]

[0499] 步骤1:在氮气、约-78℃下,向搅拌的ZnBr₂(41mg,0.18mmol)在THF(0.5mL)中的悬浮液滴入0.5M环丙基溴化镁的THF溶液(0.36mL,0.18mmol)。在约-78℃下搅拌约30min后,允许所得溶液温至约0℃。加入(R)-5-溴-1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯(38mg,0.076mmol)和Pd(PPh₃)₄(4.4mg,0.0038mmol)的THF(0.3mL)溶液。将所得混合物加热至约60℃过夜。冷却后,混合物用EtOAc稀释,用水和盐水洗涤,干燥并浓缩。残余物通过反相制备型HPLC纯化以得到(R)-5-环丙基-1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯(20mg,57%)。LCMS(APCI+)m/z 461[M+H]⁺;Rt = 3.24min.

[0500] 步骤2:(R)-5-环丙基-1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]二盐酸盐通过实施例1,步骤9中描述的程序,用(R)-5-环丙基-1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯替代(R)-5-氯-1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯来制备。LCMS(APCI+)m/z 361[M+H]⁺;Rt = 2.23min.

[0501] 实施例8

[0502]



[0503] (R)-5-氯-1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡

咪-3,4'-哌啶]-4-腈

[0504] **步骤1**:通过实施例1,步骤1-2中描述的程序,用(3-溴-4-氯苯基)胍盐酸盐替代1-(4-氯苯基)胍盐酸盐来制备4-溴-5-氯螺[二氢咪唑-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯的主要异构体。LCMS(APCI+)m/z 401,403[M+H-Boc]⁺;Rt = 4.16min.

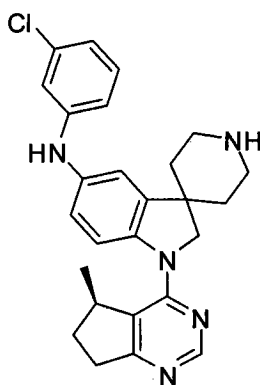
[0505] **步骤2**:(R)-4-溴-5-氯-1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢咪唑-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯通过实施例1,步骤8中描述的程序,用4-溴-5-氯螺[二氢咪唑-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯替代5-氯螺[二氢咪唑-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯来制备。LCMS(APCI+)m/z 533,535[M+H]⁺;Rt = 4.99min.

[0506] **步骤3**:向(R)-4-溴-5-氯-1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢咪唑-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯(0.200g,0.375mmol)的DMF(2mL)溶液加入氰化锌(0.088g,0.75mmol)和四(三苯基磷)钯(0)(0.022g,0.019mmol)。混合物在约95℃下加热2天。冷却后,混合物用水稀释并用EtOAc萃取。合并的有机层用饱和NaHCO₃水溶液和盐水洗涤,干燥并浓缩。残余物通过硅胶快速色谱法纯化(EtOAc己烷,1:1)以得到油状的(R)-5-氯-4-氰基-1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢咪唑-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯(0.060g,33%)。LCMS(APCI+)m/z 480,482[M+H]⁺;Rt = 4.51min.

[0507] **步骤4**:(R)-5-氯-1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢咪唑-3,4'-哌啶]-4-腈二盐酸盐通过实施例1,步骤9中描述的程序,用(R)-5-氯-4-氰基-1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢咪唑-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯替代(R)-5-氯-1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢咪唑-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯来制备。LCMS(APCI+)m/z 380,382[M+H]⁺;Rt = 2.76min.

[0508] 实施例9

[0509]



[0510] (R)-N-(3-氯苯基)-1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢咪唑-3,4'-哌啶]-5-胺

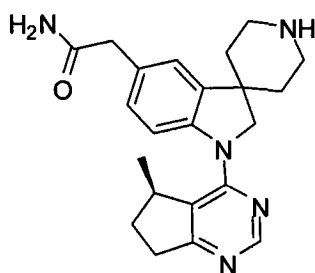
[0511] **步骤1**:将Pd(OAc)₂(0.9mR,0.004mmol)和rac-BINAP(81mg,0.13mmol)装入梨形烧瓶并用N₂吹扫。向该烧瓶中加入(R)-5-溴-1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢咪唑-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯(20mg,0.040mmol)、3-氯苯胺(10mg,0.080mmol)、NaOBu^t(7.7mg,0.080mmol)和甲苯(0.5mL)。混合物在约95℃下加热2天。冷至约室温后,将反应用EtOAc稀释,经硅藻土过滤并浓缩。粗产品通过柱色谱

法 (DCM : MeOH, 80 : 1) 纯化以得到黄色油状的 (R)-5-(3-氯苯基氨基)-1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯 (13mg, 59%)。LCMS(APCI+) m/z 546 $[M+H]^+$; R_t = 4.24min.

[0512] 步骤2: (R)-N-(3-氯苯基)-1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-5-胺二盐酸盐通过实施例1, 步骤9中描述的程序, 用 (R)-5-(3-氯苯基氨基)-1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯替代 (R)-5-氯-1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯来制备。LCMS(APCI+) m/z 446 $[M+H]^+$; R_t = 2.76min.

[0513] 实施例 10

[0514]



[0515] (R)-2-(1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-5-基)乙酰胺

[0516] 步骤1: 5-(2-乙氧基-2-氧代乙基)螺[吡啶-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯通过实施例1, 步骤1中描述的程序, 用 2-(4-胍基苯基)乙酸乙酯替代 1-(4-氯苯基)胍盐酸盐来制备。LCMS(APCI+) m/z 273.1 $[M+H-Boc]^+$; R_t = 3.40min.

[0517] 步骤2: 5-(2-乙氧基-2-氧代乙基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯通过实施例1, 步骤2中描述的程序, 用 5-(2-乙氧基-2-氧代乙基)螺[吡啶-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯替代 5-氯螺[吡啶-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯来制备。LCMS(APCI+) m/z 275.2 $[M+H-Boc]^+$; R_t = 3.58min.

[0518] 步骤3: (R)-5-(2-乙氧基-2-氧代乙基)-1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯通过实施例1, 步骤8中描述的程序, 用 5-(2-乙氧基-2-氧代乙基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯替代 5-氯螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯来制备。LCMS(APCI+) m/z 507.3 $[M+H]^+$; R_t = 3.19min.

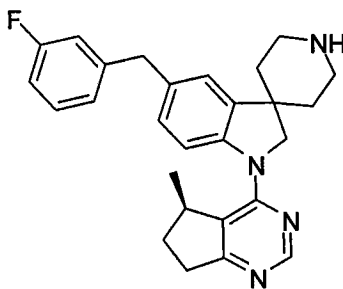
[0519] 步骤4: 在约 0°C 下, 用 LiOH-H₂O (0.067g, 1.6mmol) 处理 (R)-5-(2-乙氧基-2-氧代乙基)-1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯 (0.325g, 0.641mmol) 在 THF : H₂O (2 : 1, 3mL) 中的溶液。将反应搅拌, 同时温至约室温, 过夜。将反应浓缩并用 EtOAc 稀释。有机物用饱和 NaHCO₃ 洗涤, 用 1N HCl 酸化并用 EtOAc 萃取。将合并的有机物用盐水洗涤, 经 MgSO₄ 干燥, 过滤并浓缩以得到 (R)-2-(1'-(叔丁氧羰基)-1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-5-基)乙酸。LCMS(APCI+) m/z 479.3 $[M+H]^+$; R_t = 2.82min.

[0520] 步骤5:向搅拌的(R)-2-(1'-(叔丁氧羰基)-1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-5-基)乙酸(0.020g,0.042mmol)、DIEA(0.023ml,0.13mmol)和HBTU(0.017g,0.046mmol)在DCM/DMF的1:1混合物(0.2mL)中的溶液加入NH₄Cl(0.0067g,0.13mmol)。反应在约室温下搅拌过夜。加入另外的等量的DIEA和NH₄Cl并且该反应在约室温下搅拌过夜。将反应用DCM稀释,由饱和NaHCO₃和盐水洗涤,经MgSO₄干燥,过滤并浓缩。将粗制残余物通过柱色谱法纯化(3%-5% MeOH/DCM)以提供(R)-5-(2-氨基-2-氧代乙基)-1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯(.012g,60%)。LCMS(APCI+) m/z 478.3[M+H]⁺;Rt = 3.05min.

[0521] 步骤6:(R)-2-(1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-5-基)乙酰胺二盐酸盐通过实施例1,步骤9中描述的程序,用(R)-5-(2-氨基-2-氧代乙基)-1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯替代(R)-5-氯-1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯来制备。LCMS(APCI+)m/z 378.4[M+H]⁺;Rt = 1.78min.

[0522] 实施例 11

[0523]



[0524] (R)-5-(3-氟苄基)-1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]

[0525] 步骤1:1'-(叔丁基 5-乙基螺[吡啶-3,4'-哌啶]-1',5-二羧酸酯通过实施例1,步骤1中描述的程序,用4-胍基苯甲酸乙酯盐酸盐替代1-(4-氯苄基)胍盐酸盐来制备。LCMS(APCI+)m/z 259.2[M+H-Boc]⁺;Rt = 3.27min.

[0526] 步骤2:1'-(叔丁基 5-乙基螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1',5-二羧酸酯通过实施例1,步骤2中描述的程序,用1'-(叔丁基 5-乙基螺[吡啶-3,4'-哌啶]-1',5-二羧酸酯替代5-氯螺[吡啶-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯来制备。LCMS(APCI+)m/z 261.3[M+H-Boc]⁺;Rt = 3.76min.

[0527] 步骤3:(R)-1'-(叔丁基 5-乙基 1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1',5-二羧酸酯通过实施例1,步骤8中描述的程序,用1'-(叔丁基 5-乙基螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1',5-二羧酸酯替代5-氯螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯来制备。LCMS(APCI+)m/z 493.3[M+H]⁺;Rt = 4.33min.

[0528] 步骤4:(R)-1'-(叔丁氧羰基)-1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-5-羧酸通过实施例10,步骤4中描述的程序,用

(R)-1'-叔丁基-5-乙基-1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1',5-二羧酸酯替代(R)-5-(2-乙氧基-2-氧代乙基)-1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯来制备。LCMS(APCI+)m/z 465.3[M+H]⁺;Rt = 2.86min.

[0529] **步骤5**: (R)-5-(甲氧基(甲基)氨基甲酰)-1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯通过实施例10,步骤5中描述的程序,用(R)-1'-(叔丁氧羰基)-1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-5-羧酸替代(R)-2-(1'-(叔丁氧羰基)-1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-5-基)乙酸并用N,0-二甲基羟胺盐酸盐替代NH₄Cl来制备。LCMS(APCI+)m/z 508.3[M+H]⁺;Rt = 3.56min.

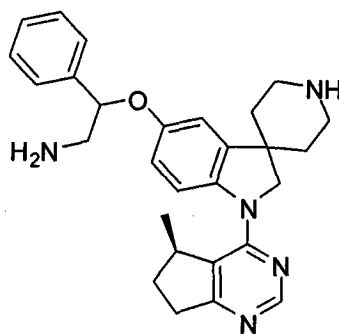
[0530] **步骤6**:在约-78℃、氮气下,向1-溴-3-氟苯(0.066ml,0.59mmol)的THF(0.3mL)溶液中滴入在己烷中的n-BuLi(0.23ml,0.52mmol)。在约-78℃下搅拌约20分钟后,在约-78℃下,将(R)-5-(甲氧基(甲基)氨基甲酰)-1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯(0.050g,0.099mmol)的THF(0.2mL)溶液滴入反应混合物。2小时后,将i-PrOH(0.090ml,1.2mmol)和水(2.0mL)加入混合物,并除去冷却浴。混合物在约室温下搅拌约20分钟。该混合物用EtOAc萃取。合并的有机层用水和盐水洗涤,经MgSO₄干燥,并浓缩。将粗制残余物通过柱色谱法纯化(1%-3% MeOH/DCM)以得到(R)-5-(3-氟苯甲酰)-1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯(0.023g,43%)。LCMS(APCI+)m/z 543.3[M+H]⁺;Rt = 4.49min.

[0531] **步骤7**:在约0℃下,向搅拌的(R)-5-(3-氟苯甲酰)-1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯(0.047g,0.087mmol)的MeOH(0.5mL)溶液中加入NaBH₄(0.0036g,0.095mmol)。将反应搅拌1.5小时并通过加入饱和NH₄Cl溶液猝灭。在减压下蒸发溶剂。将固体溶于水并用EtOAc萃取。将合并的萃取物用盐水洗涤,经MgSO₄干燥,过滤并浓缩。将粗制残余物通过柱色谱法纯化(1%-3% MeOH/DCM)以得到5-((3-氟苯基)(羟基)甲基)-1-((R)-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯(0.035g,74%)。LCMS(APCI+)m/z 545.3[M+H]⁺;Rt = 4.02min.

[0532] **步骤8**:将装有TFA(0.294ml,3.82mmol)的烧瓶冷至约0℃并用NaBH₄(0.0133g,0.353mmol)以小份处理。将混合物搅拌1小时。经约15分钟缓慢加入5-((3-氟苯基)(羟基)甲基)-1-((R)-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯(0.032g,0.0588mmol)的DCM(0.18mL)溶液。允许该混合物温至约室温并搅拌过夜。加入另外的3当量NaBH₄,反应在约室温下搅拌过夜。反应用水稀释,用2N NaOH酸化,并用EtOAc萃取。将合并的有机物用水洗涤,经MgSO₄干燥,过滤并浓缩。将粗制残余物通过柱色谱法纯化(4% 7N氨于MeOH/DCM中)以得到游离碱,其溶于DCM并用Et₂O中的2N HCl酸化。除去溶剂提供了((R)-5-(3-氟苯基)-1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]二盐酸盐(0.001g,6%)。LCMS(APCI+)m/z 429.4[M+H]⁺;Rt = 3.15min.

[0533] 实施例 12

[0534]



[0535] 2-(1-((R)-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-5-基氧)-2-苯基乙胺

[0536] 步骤 1: 5-(苄氧基)螺[吡啶-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯通过实施例 1, 步骤 1 中描述的程序, 用 4-(苄氧基)苯基)胍盐酸盐替代 1-(4-氯苯基)胍盐酸盐来制备。LCMS(APCI+) m/z 393 $[M+H]^+$; $R_t = 3.95\text{min}$.

[0537] 步骤 2: 5-(苄氧基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯通过实施例 1, 步骤 2 中描述的程序, 用 5-(苄氧基)螺[吡啶-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯替代 5-氯螺[吡啶-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯来制备。LCMS(APCI+) m/z 395 $[M+H]^+$; $R_t = 3.98\text{min}$.

[0538] 步骤 3: (R)-5-(苄氧基)-1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯通过实施例 1, 步骤 8 中描述的程序, 用 5-(苄氧基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯替代 5-氯螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯来制备。LCMS(APCI+) m/z 527 $[M+H]^+$; $R_t = 4.79\text{min}$.

[0539] 步骤 4: 在 N_2 下, 向搅拌的 (R)-5-(苄氧基)-1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯 (0.80g, 1.5mmol) 的 MeOH (20mL) 溶液中加入 10% Pd/C (0.20g)。将反应容器在真空下抽空并在 H_2 (50psi) 下氢化 48 小时。将氢气抽空并通过过滤除去催化剂。将滤液浓缩。残余物通过快速色谱法纯化 (DCM : MeOH, 30 : 1) 以得到油状的 (R)-5-羟基-1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯 (0.40g, 60%)。LCMS(APCI+) m/z 437 $[M+H]^+$; $R_t = 3.42\text{min}$.

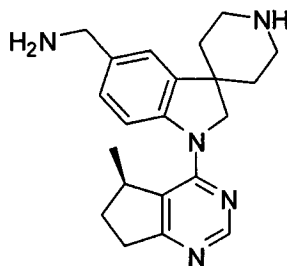
[0540] 步骤 5: 在氮气下, 向搅拌的 2-羟基-2-苯基乙基氨基甲酸叔丁酯 (0.082g, 0.34mmol) 和 (R)-5-羟基-1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯 (0.100g, 0.230mmol) 的 THF (0.4mL) 溶液中加入 PPh_3 (0.090g, 0.34mmol)。将反应在冰浴中冷却。约 20 分钟后, 将 DEAD (0.054mL, 0.34mmol) 滴加至反应混合物。允许反应搅拌, 同时温至约室温, 过夜。通过过滤除去盐并在减压下蒸发溶剂。粗产品不经进一步纯化而用于下一步。LCMS(APCI+) m/z 656.5 $[M+H]^+$; $R_t = 4.39\text{min}$.

[0541] 步骤 6: 5-(2-(叔丁氧羰基氨基)-1-苯基乙氧基)-1-((R)-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯

(0.235g, 0.358mmol) 的 DCM(4mL) 溶液用二噁烷 (1mL) 中的 4N HCl 处理。反应在约室温下搅拌过夜。除去溶剂并将粗制残余物在 DCM 和 1N HCl 之间分配。水相用 DCM($\times 3$) 萃取, 然后用 1N NaOH 碱化。游离碱用 DCM 萃取。将合并的有机物用盐水洗涤, 经 MgSO_4 干燥, 过滤并浓缩。粗制残余物通过反相色谱法纯化 (0-60% ACN/ H_2O) 以得到游离碱, 将其溶于 DCM 并用在醚中的 2N HCl 酸化。减压下除去溶剂提供了 2-(1-((R)-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-5-基氧基)-2-苯基乙胺三盐酸盐 (0.008g, 5%)。LCMS (APCI+) m/z 456.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $R_t = 2.49\text{min}$.

[0542] 实施例 13

[0543]



[0544] (R)-5-((叔丁氧羰基氨基)甲基)-1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯

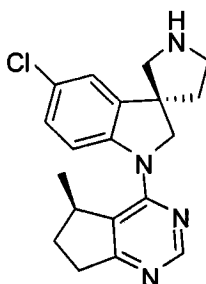
[0545] 步骤 1: (R)-5-氰基-1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯通过实施例 8, 步骤 3 中描述的程序, 用 (R)-5-溴-1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯替代 (R)-4-溴-5-氯-1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯来制备。LCMS (APCI+) m/z 446 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $R_t = 3.41\text{min}$.

[0546] 步骤 2: 在约室温、 H_2 (1atm.) 下, 将在 THF (6mL) 和 NH_4OH (513 μL) 的混合物中的 (R)-5-氰基-1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯 (0.182g, 0.409mmol) 经阮内镍 (0.0012g, 0.014mmol) 氢化 2 天。反应混合物经玻璃滤纸过滤并将滤液浓缩。粗产品溶于 DCM (0.2mL)。将 TEA (0.010mL, 0.070mmol) 加入反应, 然后加入 Boc_2O (0.011g, 0.052mmol) 的 DCM (0.2mL) 溶液。反应在约室温下搅拌过夜。将反应用 DCM 稀释并用饱和 NaHCO_3 洗涤。将合并的有机物用盐水洗涤, 经 MgSO_4 干燥, 过滤并浓缩。将粗制残余物通过柱色谱法纯化 (1% -5% MeOH/DCM) 以得到 (R)-5-((叔丁氧羰基氨基)甲基)-1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯 (0.009g)。LCMS (APCI+) m/z 550 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $R_t = 4.07\text{min}$.

[0547] 步骤 3: (R)-5-((叔丁氧羰基氨基)甲基)-1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯通过实施例 1, 步骤 9 中描述的程序, 用 (R)-5-((叔丁氧羰基氨基)甲基)-1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯替代 (R)-5-氯-1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯来制备。LCMS (APCI+) m/z 350 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $R_t = 1.80\text{min}$.

[0555] 实施例 15

[0556]



[0557] (S)-5-氯-1-((R)-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,3'-吡咯烷]

[0558] 步骤 1: 在氮气下, 将搅拌的 5-氯色胺盐酸盐 (8.00g, 34.6mmol) 和多聚甲醛 (1.04g, 34.6mmol) 在水 (120mL) 中的悬浮液用 3M 乙酸盐缓冲液 (17.5mL) 处理。该混合物在约 105°C 下加热 4 小时。将反应混合物冷至约室温。产物通过在约 0°C 下结晶来分离。将固体溶于 MeOH。溶液用 1N NaOH 碱化并蒸发至干。残余物用冷水洗涤并干燥以提供 2-(5-氯-1H-吡啶-3-基)乙胺盐酸盐 (5.53g, 77%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 10.82 (s, 1H), 7.33 (d, J = 2.0Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.6Hz, 1H), 6.94 (dd, J = 8.6Hz, J = 2.3Hz, 1H), 3.80 (s, 1H), 2.92 (t, J = 8.4Hz, 2H), 2.53 (t, J = 8.6Hz, 2H), 2.47-2.46 (m, 2H)。

[0559] 步骤 2: 向 2-(5-氯-1H-吡啶-3-基)乙胺盐酸盐 (5.53g, 26.7mmol) 在 2-丙醇/H₂O (5/6; 100mL) 的溶液中加入 Boc₂O (6.42g, 29.4mmol) 和 K₂CO₃ (4.06g, 29.4mmol)。允许混合物在约室温下搅拌过夜。反应用 EtOAc 稀释并用水洗涤。有机层用 MgSO₄ 干燥, 过滤并浓缩以得到 6-氯-3,4-二氢-1H-吡啶并 [3,4-b] 吡啶-2(9H)-羧酸叔丁酯 (7.90g, 96.3%)。LCMS (APCI+) m/z 207, 209 [M+H-Boc]⁺; Rt = 4.03min。

[0560] 步骤 3: 在约 0°C 下, 将 6-氯-3,4-二氢-1H-吡啶并 [3,4-b] 吡啶-2(9H)-羧酸叔丁酯 (0.500g, 1.63mmol) 在 1 : 1 : 1 THF/AcOH/H₂O (45mL) 中的溶液用 N-溴琥珀酰亚胺 (0.319g, 1.79mmol) 经约 20 分钟分批处理。所得混合物在约 0°C 下搅拌约 90 分钟。然后该混合物通过加入饱和 Na₂CO₃ (100mL) 猝灭并用 DCM 萃取。将合并的有机物用饱和 NaHCO₃ (2×) 和盐水洗涤, 经 MgSO₄ 干燥, 过滤并浓缩。将粗制残余物通过柱色谱法纯化 (20% EtOAc/己烷) 以提供 5-氯-2-氧代螺[二氢吡啶-3,3'-吡咯烷]-1'-羧酸叔丁酯 (0.530g, 100%)。LCMS (APCI+) m/z 223, 225 [M+H-Boc]⁺; Rt = 3.26min。

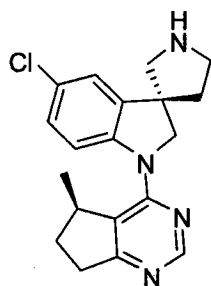
[0561] 步骤 4: 向搅拌的 5-氯-2-氧代螺[二氢吡啶-3,3'-吡咯烷]-1'-羧酸叔丁酯 (0.530g, 1.64mmol) 在 THF (5mL) 中溶液中加入 NaBH₄ (0.311g, 8.21mmol)。将反应冷至约 -20°C 至 -10°C。将 I₂ (0.833g, 3.28mmol) 的 THF (3mL) 溶液滴加至混合物。将反应搅拌, 同时温至约室温, 过夜。将反应冷至约 0°C 并通过加入饱和 NH₄Cl 猝灭, 并用 DCM 稀释。有机物用 Na₂SO₃ 和盐水洗涤, 经 MgSO₄ 干燥, 过滤并浓缩。将粗制残余物通过柱色谱法纯化以得到 5-氯螺[二氢吡啶-3,3'-吡咯烷]-1'-羧酸叔丁酯 (0.515g, 100%)。LCMS (APCI+) m/z 209, 211 [M+H-Boc]⁺; Rt = 3.67min。

[0562] 步骤 5: 5-氯-1-((R)-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,3'-吡咯烷]-1'-羧酸叔丁酯通过实施例 1, 步骤 8 中描述的程序, 用 5-氯螺[二氢吡啶-3,3'-吡咯烷]-1'-羧酸叔丁酯替代 5-氯螺[二氢吡啶-3,4'-哌

啉]-1'-羧酸叔丁酯来制备。通过柱色谱法分离两种非对映体。(R)-5-氯-1-((R)-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吲哚-3,3'-吡咯烷]-1'-羧酸叔丁酯。LCMS(APCI+)m/z 441,443[M+H]⁺;Rt = 4.29min. (S)-5-氯-1-((R)-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吲哚-3,3'-吡咯烷]-1'-羧酸叔丁酯。LCMS(APCI+)m/z 441,443[M+H]⁺;Rt = 4.32min.

[0563] 步骤6: 向(R)-5-氯-1-((R)-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吲哚-3,3'-吡咯烷]-1'-羧酸叔丁酯(0.107g,0.243mmol)的DCM(2mL)溶液中加入于二噁烷中的4N HCl(0.5mL)。反应在约室温下搅拌过夜。在减压下蒸发溶剂。将粗制残余物溶于最少量的MeOH并将固体用醚粉碎。将15mg该物质溶于MeOH并用MeOH中的7N氨碱化。浓缩后,将固体通过柱色谱法纯化(5% MeOH/DCM 然后是5%于MeOH/DCM中的7N NH₄)以得到游离碱,将其溶于DCM并用在醚中的2N HCl酸化以得到(S)-5-氯-1-((R)-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吲哚-3,3'-吡咯烷]二盐酸盐(0.088g,100%)。LCMS(APCI+)m/z 341,343[M+H]⁺;Rt = 2.34min.

[0564] 实施例 16

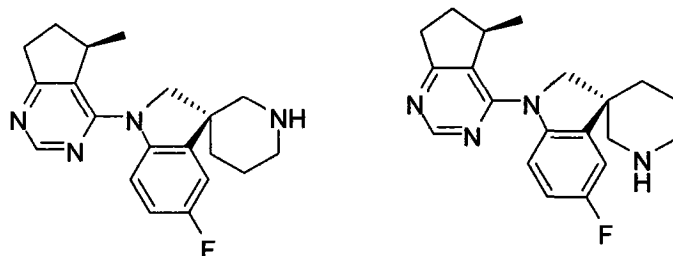


[0565] (R)-5-氯-1-((R)-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吲哚-3,3'-吡咯烷]

[0566] (R)-5-氯-1-((R)-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吲哚-3,3'-吡咯烷]二盐酸盐通过实施例1,步骤9中描述的程序,用(R)-5-氯-1-((R)-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吲哚-3,3'-吡咯烷]-1'-羧酸叔丁酯替代(R)-5-氯-1-((S)-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吲哚-3,3'-吡咯烷]-1'-羧酸叔丁酯来制备。LCMS(APCI+)m/z 341,343[M+H]⁺;Rt = 2.31min.

[0567] 实施例 17

[0568]



[0569] (R)-4-((R)-5-氟螺[二氢吲哚-3,3'-哌啶]-1-基)-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶和(R)-4-((S)-5-氟螺[二氢吲哚-3,3'-哌啶]-1-基)-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶

[0570] 步骤1: 在 N_2 下, 将三甲基铝 (2.0M 于己烷中, 3.98mL, 7.96mmol) 滴加至 2-溴-4-氟苯胺 (1.26g, 6.63mmol) 在 DCM (15mL) 中的溶液。气体释放停止后, 加入在 DCM (10mL) 中的 1-叔丁基 3-甲基 5,6-二氢吡啶-1,3(2H)-二羧酸酯 (1.60g, 6.63mmol) 并将所得混合物回流过夜。冷至约 0°C 后, 反应通过加入饱和 NaHCO_3 水溶液猝灭。分离有机层。水相用 DCM 萃取。合并的有机层用盐水洗涤, 干燥并浓缩。残余物通过柱色谱法纯化 (己烷: EtOAc, 6 : 1) 以得到黄色油状的 3-(2-溴-4-氟苯基氨基甲酰)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯 (1.33g, 50%)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ 8.36 (dd, $J = 9.2, 6.0\text{Hz}$, 1H), 7.87 (br s, 1H), 7.32 (dd, $J = 7.6, 2.8\text{Hz}$, 1H), 7.07 (ddd, $J = 9.2, 6.0, 2.8\text{Hz}$, 1H), 6.82 (br s, 1H), 4.27 (s, 2H), 3.54 (t, $J = 6.0\text{Hz}$, 2H), 2.38 (m, 2H), 1.49 (s, 9H)。

[0571] 步骤2: 在 N_2 下, 向搅拌的 3-(2-溴-4-氟苯基氨基甲酰)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯 (1.30g, 3.56mmol) 的 DMF (18mL) 溶液中相继加入 Et_3N (1.13mL, 8.14mmol)、四丁基溴化铵 (1.26g, 3.91mmol) 和 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.146g, 0.651mmol)。将所得混合物在约 100°C 下加热 3h。冷却后, 将反应混合物在 EtOAc 与水之间分配。水相用 EtOAc 萃取。合并的有机层用 1N HCl 和盐水洗涤, 干燥并浓缩。残余物通过柱色谱法纯化 (己烷: EtOAc, 4 : 1) 以得到 5-氟-2-氧代-2',4'-二氢-1'-H-螺[二氢吡啶-3,3'-吡啶]-1'-羧酸叔丁酯 (0.80g, 77%)。LCMS (APCI+) m/z 219 $[\text{M}+\text{H}-\text{Boc}]^+$; $R_t = 3.41\text{min}$ 。

[0572] 步骤3: 在 5% Pd/C (1.3g) 存在下, 将 5-氟-2-氧代-2',4'-二氢-1'-H-螺[二氢吡啶-3,3'-吡啶]-1'-羧酸叔丁酯 (4.0g, 13mmol) 的 THF (50mL) 溶液以 50psi 氢化过夜。过滤混合物。蒸发溶剂得到油状的 5-氟-2-氧代螺[二氢吡啶-3,3'-吡啶]-1'-羧酸叔丁酯 (3.9g, 97%)。LCMS (APCI+) m/z 221 $[\text{M}+\text{H}-\text{Boc}]^+$; $R_t = 3.21\text{min}$ 。

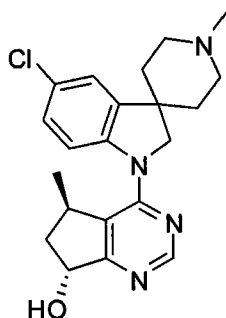
[0573] 步骤4: 在约 70°C 、 N_2 下, 向搅拌的 5-氟-2-氧代螺[二氢吡啶-3,3'-吡啶]-1'-羧酸叔丁酯 (0.80g, 2.5mmol) 的甲苯 (20mL) 溶液中滴加双(2-甲氧基乙氧基)铝钠混合物 (sodium bis(2-methoxyethoxy)aluminium hybrid) (红铝) 的甲苯 (65% w/w, 1.1mL, 3.5mmol) 溶液。反应混合物在约 75°C 下搅拌 3h。冷却后, 反应混合物用 EtOAc 猝灭并真空浓缩。残余物用 EtOAc 稀释, 用水和盐水洗涤, 干燥并浓缩。残余物通过柱色谱法纯化 (己烷: EtOAc, 3 : 1) 以得到油状的 5-氟螺[二氢吡啶-3,3'-吡啶]-1'-羧酸叔丁酯 (0.18g, 24%)。LCMS (APCI+) m/z 307 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $R_t = 3.66\text{min}$ 。

[0574] 步骤5: 5-氟-1-((R)-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,3'-吡啶]-1'-羧酸叔丁酯通过实施例 1, 步骤 8 中描述的程序, 用 5-氟螺[二氢吡啶-3,3'-吡啶]-1'-羧酸叔丁酯替代 5-氯螺[二氢吡啶-3,4'-吡啶]-1'-羧酸叔丁酯来制备。LCMS (APCI+) m/z 439 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $R_t = 4.06, 4.35\text{min}$ 。

[0575] 步骤6: 向 5-氟-1-((R)-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,3'-吡啶]-1'-羧酸叔丁酯 (0.110g, 0.251mmol) 的 DCM (3mL) 溶液中加入在二噁烷 (0.63mL) 中的 4N HCl。将反应混合物搅拌过夜, 然后过滤。蒸发母液得到 (R)-4-((S)-5-氟螺[二氢吡啶-3,3'-吡啶]-1-基)-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶二盐酸盐。LCMS (APCI+) m/z 339 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $R_t = 2.29\text{min}$ 。通过过滤收集的固体悬浮于 5 : 1 MeCN/MeOH (1mL) 并加热回流约 5 分钟。冷却后, 将沉淀的固体过滤并在空气中干燥以得到 (R)-4-((R)-5-氟螺[二氢吡啶-3,3'-吡啶]-1-基)-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶二盐酸盐。LCMS (APCI+) m/z 339 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $R_t = 2.31\text{min}$ 。

[0576] 实施例 18

[0577]

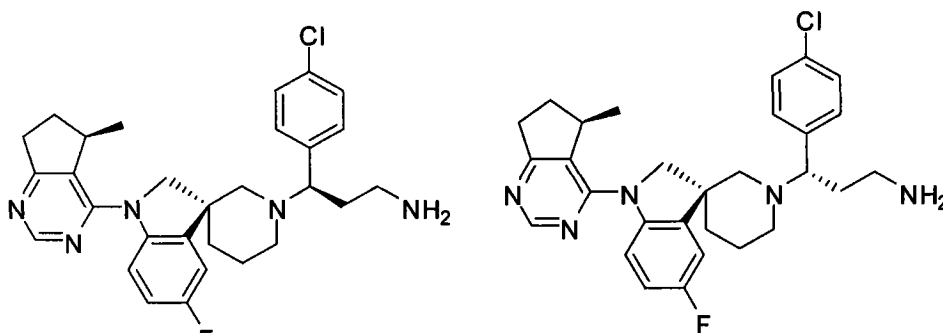


[0578] (5R,7R)-4-(5-氯-1'-甲基螺[二氢咪唑-3,4'-哌啶]-1-基)-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-7-醇

[0579] 向搅拌的 (5R,7R)-4-(5-氯螺[二氢咪唑-3,4'-哌啶]-1-基)-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-7-醇二盐酸盐 (10mg, 0.027mmol) 在 DCE (0.5mL) 中的悬浮液中加入 DIEA (0.009mL, 0.05mmol)。摇动该悬浮液直至溶解。加入甲醛 (37% w/w 于水中, 0.022mL, 0.27mmol) 的 THF (0.15mL) 溶液。允许反应在约室温下搅拌约 15 分钟, 此时加入 $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$ 并允许反应搅拌过夜。反应混合物用 DCM 稀释, 用饱和 NaHCO_3 水溶液和盐水洗涤, 干燥并浓缩。残余物通过柱色谱法纯化 (DCM : MeOH, 8 : 1) 以得到游离碱, 将其溶于 DCM 并用在醚中的 2N HCl 酸化。减压下除去溶剂提供了 (5R,7R)-4-(5-氯-1'-甲基螺[二氢咪唑-3,4'-哌啶]-1-基)-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-7-醇二盐酸盐。LCMS (APCI+) m/z 385, 387 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $R_t = 2.18\text{min}$ 。

[0580] 实施例 19

[0581]



[0582] (R)-3-(4-氯苯基)-3-((R)-5-氟-1-((R)-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢咪唑-3,3'-哌啶]-1'-基)丙-1-胺和 (S)-3-(4-氯苯基)-3-((R)-5-氟-1-((R)-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢咪唑-3,3'-哌啶]-1'-基)丙-1-胺

[0583] 步骤 1: 向 LAH (1.0M 在 THF 中的溶液, 54mL, 54mmol) 的冰冷溶液中滴加 3-(4-氯苯基)-3-氧代丙腈 (3.20g, 17.8mmol) 的 THF (20mL) 溶液。允许混合物在约 0°C 下反应 1 小时, 然后回流过夜。将溶液冷至 0°C 并用水 (2.0mL) 然后是 15% NaOH 水溶液 (2.0mL) 和水 (6.0mL) 使过量的 LAH 骤冷。混合物用 Et_2O (100mL) 稀释并在约室温下搅拌约 10min。过滤混合物并将滤液真空蒸发。将残余物溶于 DCM (35mL)。加入 Et_3N (3.7mL, 20mmol) 然后加入 Boc_2O (2.7g, 27mmol) 的 DCM (10mL) 溶液。允许反应在约室温下搅拌过夜。混合物相继

用 2N HCl 溶液、饱和 NaHCO₃ 水溶液、水和盐水洗涤,干燥并浓缩。残余物通过柱色谱法纯化(己烷:EtOAc,1:1)以得到 3-(4-氯苯基)-3-羟丙基氨基甲酸叔丁酯(3.0g,59%)固体。¹H NMR(CDCl₃,400MHz) δ 7.30(m,4H),4.85(m,1H),4.72(m,1H),3.48(m,2H),1.81(m,2H),1.46(s,9H)。

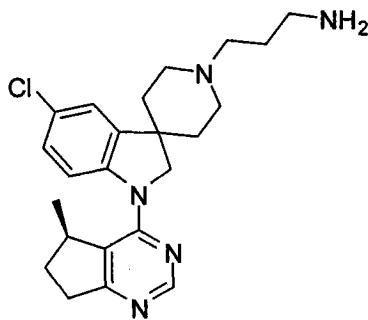
[0584] **步骤 2**:在约 0℃ 下,将三苯基膦(1.61g,6.12mmol)加入 3-(4-氯苯基)-3-羟丙基氨基甲酸叔丁酯(1.40g,4.90mmol)的 DCM(30mL)溶液。分批加入 NBS(1.05g,5.88mmol)。2h 后,将反应混合物装载至短的硅胶垫并用 EtOAc:己烷(1:5)洗脱以得到油状的 3-溴-3-(4-氯苯基)丙基氨基甲酸叔丁酯(0.79g,46%),其在静置时凝固。¹H NMR(CDCl₃,400MHz) δ 7.35(m,4H),4.96(m,1H),4.63(br s,1H),3.28(m,2H),3.21(m,1H),2.37(m,2H),1.44(s,9H)。

[0585] **步骤 3**:向搅拌的(R)-4-((R)-5-氟螺[二氢吡啶-3,3'-哌啶]-1-基)-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶二盐酸盐(85mg,0.25mmol)和 Et₃N(0.14mL,1.0mmol)的 DMF(1mL)溶液中加入 3-溴-3-(4-氯苯基)丙基氨基甲酸叔丁酯(96mg,0.28mmol)的 DMF(0.5mL)溶液。将反应混合物在约 80℃ 下加热 5 天。冷却后,将反应混合物在 EtOAc 与水之间分配。水层用 EtOAc 萃取。合并的有机层用盐水洗涤,干燥并浓缩以得到作为两种非对映体混合物的粗制 3-(4-氯苯基)-3-((R)-5-氟-1-((R)-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,3'-哌啶]-1'-基)丙基氨基甲酸叔丁酯。残余物通过柱色谱法纯化(己烷:EtOAc,2:1)以得到较小极性的非对映体 D1(50mg,66%)。LCMS(APCI+)m/z 606,608[M+H]⁺;Rt = 4.76min. 用 2:1 EtOAc:己烷进一步洗脱得到第二种非对映体 D2(12mg,16%)。LCMS(APCI+)m/z 606,608[M+H]⁺;Rt = 4.61min.

[0586] **步骤 4**:(R)-3-(4-氯苯基)-3-((R)-5-氟-1-((R)-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,3'-哌啶]-1'-基)丙-1-胺三盐酸盐和(S)-3-(4-氯苯基)-3-((R)-5-氟-1-((R)-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,3'-哌啶]-1'-基)丙-1-胺三盐酸盐通过实施例 1,步骤 9 中描述的程序,分别用(R)-3-(4-氯苯基)-3-((R)-5-氟-1-((R)-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,3'-哌啶]-1'-基)丙基氨基甲酸叔丁酯和(S)-3-(4-氯苯基)-3-((R)-5-氟-1-((R)-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,3'-哌啶]-1'-基)丙基氨基甲酸叔丁酯替代(R)-5-氟-1-((R)-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,3'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯来制备。非对映体 D1:LCMS(APCI+)m/z 506,508[M+H]⁺;Rt = 1.66min. 非对映体 D2:LCMS(APCI+)m/z 506,508[M+H]⁺;Rt = 1.63min.

[0587] 实施例 20

[0588]



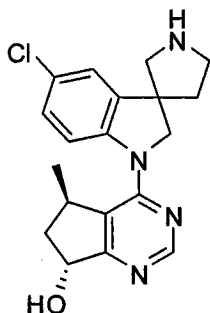
[0589] (R)-3-(5-氯-1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡咯-3,4'-哌啶]-1'-基)丙-1-胺

[0590] 步骤1:将(R)-5-氯-1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡咯-3,4'-哌啶]二盐酸盐(15mg, 0.035mmol)、2-(3-溴丙基)异二氢吡咯-1,3-二酮(13mg, 0.049mmol)、DIEA(0.018mL, 0.11mmol)和DMF(0.5mL)的混合物在微波中、约150℃下加热约30min。冷却后,将反应混合物在EtOAc与水之间分配。水相用EtOAc萃取。合并的有机层用水和盐水洗涤,干燥并浓缩。残余物通过柱色谱法纯化(DCM:MeOH, 20:1)以得到(R)-2-(3-(5-氯-1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡咯-3,4'-哌啶]-1'-基)丙基)异二氢吡咯-1,3-二酮(12mg, 63%)。LCMS(APCI+)m/z 542, 544[M+H]⁺; Rt = 3.79min.

[0591] 步骤2:将(R)-2-(3-(5-氯-1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡咯-3,4'-哌啶]-1'-基)丙基)异二氢吡咯-1,3-二酮(9mg, 0.02mmol)和在MeOH(0.5mL)中的2M MeNH₂的混合物在约室温下搅拌过夜。蒸发溶剂。残余物通过柱色谱法纯化(DCM:7N氨于MeOH中, 8:1)以得到(R)-3-(5-氯-1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡咯-3,4'-哌啶]-1'-基)丙-1-胺游离碱,将其溶于DCM并用在醚中的2N HCl酸化。减压下除去溶剂提供了(R)-3-(5-氯-1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡咯-3,4'-哌啶]-1'-基)丙-1-胺三盐酸盐(5mg, 74%)固体。LCMS(APCI+)m/z 412, 414[M+H]⁺; Rt = 2.47min.

[0592] 实施例 21

[0593]



[0594] (5R,7R)-4-(5-氯螺[二氢吡咯-3,3'-吡咯烷]-1-基)-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-7-醇

[0595] 步骤1:5-氯-1-((5R,7R)-5-甲基-7-(4-硝基苯甲酰氧基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡咯-3,3'-吡咯烷]-1'-羧酸叔丁酯通过实施例1,步骤8中描述的程序,用(5R,7R)-4-氯-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧

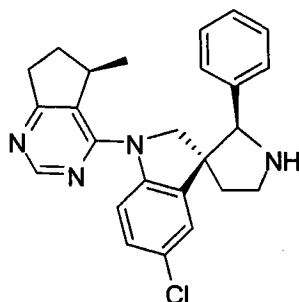
啶-7-基-4-硝基苯甲酸酯替代(R)-4-氯-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶,并用5-氯螺[二氢吡啶-3,3'-吡咯烷]-1'-羧酸叔丁酯替代5-氯螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯来制备。LCMS(APCI+)m/z 339.1[M+H-Boc-pNO₂苯甲酸]⁺;Rt = 4.74min.

[0596] **步骤2**:5-氯-1-((5R,7R)-7-羟基-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,3'-吡咯烷]-1'-羧酸叔丁酯通过实施例3,步骤12中描述的程序,用5-氯-1-((5R,7R)-5-甲基-7-(4-硝基苯甲酰氧基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,3'-吡咯烷]-1'-羧酸叔丁酯替代5-氯-1-((5R,7R)-5-甲基-7-(4-硝基苯甲酰氧基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯来制备。LCMS(APCI+)m/z 357.1[M+H-Boc]⁺;Rt = 3.86.

[0597] **步骤3**:(5R,7R)-4-(5-氯螺[二氢吡啶-3,3'-吡咯烷]-1-基)-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-7-醇二盐酸盐通过实施例1,步骤9中描述的程序,用5-氯-1-((5R,7R)-7-羟基-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,3'-吡咯烷]-1'-羧酸叔丁酯替代(R)-5-氯-1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯来制备为两种非对映体的混合物。LCMS(APCI+)m/z 357.2[M+H]⁺;Rt = 1.09,2.09min.

[0598] 实施例22

[0599]



[0600] (2' R,3S)-5-氯-1-((R)-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)-2'-苯基螺[二氢吡啶-3,3'-吡咯烷]

[0601] **步骤1**:向2-(5-氯-1H-吡啶-3-基)乙胺(1.67g,8.58mmol)的DCM(43mL)溶液中加入苯甲醛(0.96g,9.0mmol)。将反应混合物经分子筛4Å(4.1g)搅拌过夜。混合物经硅藻土过滤。将滤液真空浓缩。将粗产品溶于DCM(35mL)。将(-)-Ipc₂BCl(12.3g,38.2mmol)的DCM(40mL)溶液加入该反应混合物。所得溶液在约室温下搅拌约3天。加入15% NaOH水溶液(50mL)并将混合物搅拌约15min。分离有机层。水层用DCM萃取。合并的有机层用盐水洗涤,干燥并浓缩。残余物通过柱色谱法纯化(己烷:EtOAc,1:1)以得到较小极性的产品(2' R,3S)-5-氯-2'-苯基螺[二氢吡啶-3,3'-吡咯烷](0.73g,35%)。用EtOAc进一步洗脱得到另一非对映体(2' S,3S)-5-氯-2'-苯基螺[二氢吡啶-3,3'-吡咯烷](0.50g,24%)。LCMS(APCI+)m/z 285,287[M+H]⁺;Rt = 2.35min.

[0602] **步骤2**:向搅拌的(2' R,3S)-5-氯-2'-苯基螺[二氢吡啶-3,3'-吡咯烷](0.73g,2.6mmol)的DCM(15mL)溶液加入Et₃N(0.54mL)。滴加Boc₂O(0.62g,2.8mmol)的DCM(10mL)溶液。反应在约室温下搅拌过夜。反应混合物用饱和NaHCO₃水溶液和盐

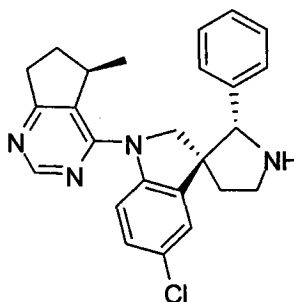
水洗涤,干燥并浓缩。残余物通过柱色谱法纯化(己烷:EtOAc,4:1)以得到(2' R,3S)-5-氯-2'-苯基螺[二氢吡啶-3,3'-吡咯烷]-1'-羧酸叔丁酯(0.75g,76%)固体。LCMS(APCI+)m/z 385,387[M+H]⁺;Rt = 4.34min.

[0603] 步骤3: (2' R,3S)-5-氯-1-((R)-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)-2'-苯基螺[二氢吡啶-3,3'-吡咯烷]-1'-羧酸叔丁酯通过实施例1,步骤8中描述的程序,用(2' R,3S)-5-氯-2'-苯基螺[二氢吡啶-3,3'-吡咯烷]-1'-羧酸叔丁酯替代5-氯螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯来制备。LCMS(APCI+)m/z 417,419[M+H-Boc]⁺;Rt = 4.92min.

[0604] 步骤4: (2' R,3S)-5-氯-1-((R)-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)-2'-苯基螺[二氢吡啶-3,3'-吡咯烷]二盐酸盐通过实施例1、步骤9中描述的程序,用(2' R,3S)-5-氯-1-((R)-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)-2'-苯基螺[二氢吡啶-3,3'-吡咯烷]-1'-羧酸叔丁酯替代(R)-5-氯-1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯来制备。LCMS(APCI+)m/z 417,419[M+H]⁺;Rt = 3.44min.

[0605] 实施例 23

[0606]

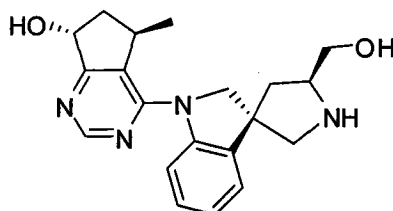


[0607] (2' S,3S)-5-氯-1-((R)-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)-2'-苯基螺[二氢吡啶-3,3'-吡咯烷]

[0608] (2' S,3S)-5-氯-1-((R)-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)-2'-苯基螺[二氢吡啶-3,3'-吡咯烷]二盐酸盐通过实施例22,步骤2至4中描述的程序,用(2' S,3S)-5-氯-2'-苯基螺[二氢吡啶-3,3'-吡咯烷]替代(2' R,3S)-5-氯-2'-苯基螺[二氢吡啶-3,3'-吡咯烷]来制备。LCMS(APCI+)m/z 417,419[M+H]⁺;Rt = 3.49min.

[0609] 实施例 24

[0610]



[0611] (5R,7R)-4-((3S,5' S)-5'-羟甲基)-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-7-醇

[0612] 步骤1: 向搅拌的(5' S)-2-氧代螺[二氢吡啶-3,3'-吡咯烷]-5'-羧

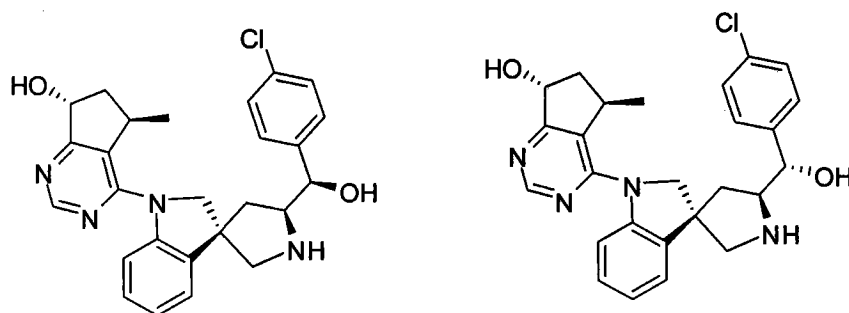
酸甲酯（根据以下文献从 (S)-2-氨基-3-(1H-吡啶-3-基)丙酸甲酯盐酸盐制备：ClaudioPellegrini 等人 (1994)Tetrahedron:Asymmetry,5,1979-1992,4. 30g,17.5mmol) 的 DCM(60mL) 溶液中加入 Et_3N (3.65mL,26.2mmol)。滴加 Boc_2O (4.19g,19.2mmol) 的 DCM(20mL) 溶液。反应混合物在约室温下搅拌过夜。有机层用饱和 NaHCO_3 水溶液和盐水洗涤，干燥并浓缩。残余物通过柱色谱法纯化（己烷： EtOAc ,3:1）以得到较小极性的非对映体 (3S,5'-S)-1'-叔丁基 5'-甲基 2-氧代螺[二氢吡啶-3,3'-吡咯烷]-1',5'-二羧酸酯 (1.80g,30%) 然后是另一非对映体 (3R,5'-S)-1'-叔丁基 5'-甲基 2-氧代螺[二氢吡啶-3,3'-吡咯烷]-1',5'-二羧酸酯 (1.38g,23%)。LCMS(APCI+) m/z 347 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $\text{Rt} = 3.24\text{min}$ 。

[0613] 步骤 2: (3R,5'-S)-5'-(羟甲基)螺[二氢吡啶-3,3'-吡咯烷]-1'-羧酸叔丁酯通过实施例 15,步骤 4 中描述的程序,用 (3S,5'-S)-1'-叔丁基 5'-甲基 2-氧代螺[二氢吡啶-3,3'-吡咯烷]-1',5'-二羧酸酯替代 5-氯-2-氧代螺[二氢吡啶-3,3'-吡咯烷]-1'-羧酸叔丁酯来制备。LCMS(APCI+) m/z 305 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $\text{Rt} = 3.12\text{min}$ 。

[0614] 步骤 3: (5R,7R)-4-((3S,5'-S)-5'-(羟甲基)螺[二氢吡啶-3,3'-吡咯烷]-1-基)-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-7-醇二盐酸盐通过实施例 21,步骤 1 至 3 中描述的程序,用 (3R,5'-S)-5'-(羟甲基)螺[二氢吡啶-3,3'-吡咯烷]-1'-羧酸叔丁酯替代 5-氯螺[二氢吡啶-3,3'-吡咯烷]-1'-羧酸叔丁酯来制备。LCMS(APCI+) m/z 353 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $\text{Rt} = 2.07\text{min}$ 。

[0615] 实施例 25

[0616]



[0617] (5R,7R)-4-((3S,5'-S)-5'-((R)-(4-氯苯基)(羟基)甲基)螺[二氢吡啶-3,3'-吡咯烷]-1-基)-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-7-醇和 (5R,7R)-4-((3S,5'-S)-5'-((S)-(4-氯苯基)(羟基)甲基)螺[二氢吡啶-3,3'-吡咯烷]-1-基)-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-7-醇

[0618] 步骤 1: (3S,5'-S)-1'-(叔丁氧羰基)-2-氧代螺[二氢吡啶-3,3'-吡咯烷]-5'-羧酸通过实施例 10,步骤 4 中描述的程序,用 (3S,5'-S)-1'-叔丁基 5'-甲基 2-氧代螺[二氢吡啶-3,3'-吡咯烷]-1',5'-二羧酸酯替代 (R)-5-(2-乙氧基-2-氧代乙基)-1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯来制备。LCMS(APCI+) m/z 333 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $\text{Rt} = 1.98\text{min}$ 。

[0619] 步骤 2: (3S,5'-S)-5'-(甲氧基(甲基)氨基甲酰)-2-氧代螺[二氢吡啶-3,3'-吡咯烷]-1'-羧酸叔丁酯通过实施例 10,步骤 5 中描述的程序,用 (3S,5'-S)-1'-(叔丁氧羰基)-2-氧代螺[二氢吡啶-3,3'-吡咯烷]-5'-羧酸替代

(R)-2-(1'-(叔丁氧羰基)-1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-5-基)乙酸并用N,0-二甲基羟胺盐酸盐替代NH₄Cl来制备。LCMS(APCI+)m/z 376[M+H]⁺;Rt = 2.88min.

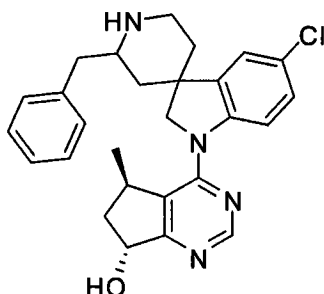
[0620] 步骤3:在约0℃下,向搅拌的(3S,5' S)-5'-(甲氧基(甲基)氨基甲酰)-2-氧代螺[二氢吡啶-3,3'-吡咯烷]-1'-羧酸叔丁酯(310mg,0.826mmol)的THF(4mL)溶液中加入4-氯苯基溴化镁(1.0N于THF中,2.89mL,2.89mmol)。将反应混合物温至约室温并搅拌过夜。将反应用饱和NH₄Cl水溶液猝灭并用EtOAc萃取。合并的有机层用盐水洗涤,干燥并浓缩。粗产品通过柱色谱法纯化(己烷:EtOAc,1:1)以得到(3S,5' S)-5'-(4-氯苯甲酰)-2-氧代螺[二氢吡啶-3,3'-吡咯烷]-1'-羧酸叔丁酯(0.240g,68%)。LCMS(APCI+)m/z 427,429[M+H]⁺;Rt = 3.94min.

[0621] 步骤4:(3R,5' S)-5'-(4-氯苯基)(羟基)甲基)螺[二氢吡啶-3,3'-吡咯烷]-1'-羧酸叔丁酯通过实施例15,步骤4中描述的程序,用(3S,5' S)-5'-(4-氯苯甲酰)-2-氧代螺[二氢吡啶-3,3'-吡咯烷]-1'-羧酸叔丁酯替代5-氯-2-氧代螺[二氢吡啶-3,3'-吡咯烷]-1'-羧酸叔丁酯来制备为两种非对映体的混合物。将两种非对映体通过柱色谱法用25% EtOAc/己烷洗脱而分离。LCMS(APCI+)m/z 415,417[M+H]⁺;Rt = 4.04,4.08min.

[0622] 步骤5:(5R,7R)-4-((3S,5' S)-5'-(R)-(4-氯苯基)(羟基)甲基)螺[二氢吡啶-3,3'-吡咯烷]-1-基)-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-7-醇二盐酸盐和(5R,7R)-4-((3S,5' S)-5'-(S)-(4-氯苯基)(羟基)甲基)螺[二氢吡啶-3,3'-吡咯烷]-1-基)-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-7-醇二盐酸盐通过实施例21,步骤1至3中描述的程序,分别用(3R,5' S)-5'-(R)-(4-氯苯基)(羟基)甲基)螺[二氢吡啶-3,3'-吡咯烷]-1'-羧酸叔丁酯和(3R,5' S)-5'-(R)-(4-氯苯基)(羟基)甲基)螺[二氢吡啶-3,3'-吡咯烷]-1'-羧酸叔丁酯替代5-氯螺[二氢吡啶-3,3'-吡咯烷]-1'-羧酸叔丁酯来制备。在苄基位置的羟基的构型是任意确定的。LCMS(APCI+)m/z 463,465[M+H]⁺;Rt = 2.68,2.74min.

[0623] 实施例26

[0624]



[0625] (5R,7R)-4-(2'-苄基-5-氯螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1-基)-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-7-醇

[0626] 步骤1:在0℃下,将叔丁醇钾(4.49mL,1M于THF中)经约5分钟加入悬浮于无水THF(25mL)中的(甲氧基甲基)三苯基氯化磷(1.42g,4.15mmol)。将所得悬浮液在约该温度下搅拌约45分钟,此时加入溶于THF(5mL)中的2-苄基-4-氧代哌啶-1-羧酸叔丁酯(1.0g,3.46mmol)。允许反应混合物温至环境温度并搅拌另外的6h。将反应通过加入氯

化铵溶液猝灭,然后溶于 EtOAc。用水洗涤 2 次并用盐水洗涤 1 次后,有机部分经硫酸镁干燥,过滤并浓缩。所得半固体残余物经硅胶色谱法纯化以得到 (Z)-2-苄基-4-(甲氧基亚甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 (375mg, 34%)。LCMS (APCI+) m/z 218.1 $[M+H]^+$; $R_t = 4.51\text{min}$ 。

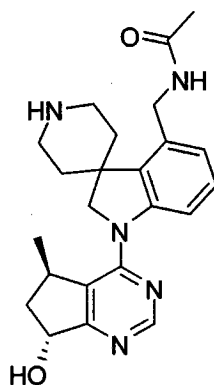
[0627] 步骤 2: 将 2-苄基-4-(甲氧基亚甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 (274mg, 0.86mmol) 和 (4-氯苯基) 胍盐酸盐 (186mg, 1.04mmol) 溶于氯仿 (10mL), 然后加入 TFA (1.0mL, 12.98mmol)。将所得混合物加热至回流, 持续 8h, 此时将其冷至环境温度, 然后通过缓慢加入饱和碳酸氢钠溶液猝灭。将反应混合物溶于 EtOAc, 然后用水洗涤 2 次并用盐水洗涤 1 次。有机部分经硫酸镁干燥, 过滤并浓缩。将残余物溶于二氯甲烷 (10mL) 并冷至 0℃。加入三乙胺 (0.24mL, 1.73mmol), 然后加入 boc 酸酐 (189mg, 0.86mmol)。将所得溶液温至环境温度并在该温度下搅拌 12h。此时, 将其溶于 EtOAc 然后用水洗涤 2 次并用盐水洗涤 1 次。有机层经硫酸镁干燥, 过滤并浓缩。将如此获得的残余物经硅胶色谱法纯化以得到作为非对映体混合物的 2'-苄基-5-氯螺[吡啶-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯 (220mg, 62%)。LCMS (APCI+) m/z 411.1 $[M+H]^+$; $R_t = 4.56, 4.63\text{min}$ 。

[0628] 步骤 3: 将 2'-苄基-5-氯螺[吡啶-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯 (200mg, 0.49mmol) 溶于二氯甲烷 (5mL), 然后加入三乙氧基硼氢化钠 (206mg, 0.97mmol) 接着加入乙酸 (0.5mL)。将所得混合物在环境温度下搅拌 2h, 此时通过加入饱和碳酸氢钠溶液猝灭。该混合物用 EtOAc 稀释, 然后用水洗涤 2 次并用盐水洗涤 1 次。有机层经硫酸镁干燥, 过滤并浓缩以得到 2'-苄基-5-氯螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯。不经进一步纯化而使用如此获得的物质 (185mg, 92%)。LCMS (APCI+) m/z 311.1; $R_t = 4.32\text{min}$ 。

[0629] 步骤 4: (5R,7R)-4-(2'-苄基-5-氯螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1-基)-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-7-醇二盐酸盐通过实施例 21, 步骤 1 至 3 中描述的程序, 用 2'-苄基-5-氯螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯替代 5-氯螺[二氢吡啶-3,3'-吡咯烷]-1'-羧酸叔丁酯来制备为 4 种非对映体的混合物。LCMS (APCI+) m/z 461.3 $[M+H]^+$; $R_t = 2.42, 2.35, 2.65$ 和 2.49min 。

[0630] 实施例 27

[0631]



[0632] N-((1-((5R,7R)-7-羟基-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-4-基)甲基)乙酰胺

[0633] 步骤 1: 在约 -78℃、 N_2 下, 向搅拌的 2-氧代二氢吡啶-4-腈 (2.97g, 18.8mmol; 如 WO 00/21920 中所述制备) 的 THF (40mL) 溶液中滴加 1.0MNaHMDS (78.2mL, 78.2mmol) 的 THF 溶液。在约 -78℃ 搅拌约 30min 后, 加入 N-苄基双(2-氯乙基)胺盐酸盐 (4.20g, 15.6mmol)

固体。将反应混合物在约 -78°C 下搅拌约 30 分钟,然后允许温至室温。然后将反应混合物加热回流 2h。冷至约 0°C 后,反应通过加入饱和 NH_4Cl 水溶液猝灭。将反应混合物在 EtOAc 与水之间分配。水层用 EtOAc 萃取。合并的有机层用盐水洗涤,干燥并浓缩。残余物通过柱色谱法纯化(DCM : MeOH, 60 : 1)以得到 1'-苄基-2-氧代螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-4-腈(2.10g, 42%) 固体。LCMS(APCI+) m/z 318 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $R_t = 2.42\text{min}$.

[0634] 步骤 2: 在约 0°C 、 N_2 下,向搅拌的 1'-苄基-2-氧代螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-4-腈(0.88g, 2.8mmol) 的 THF(20mL) 溶液中滴加 1N LiAlH_4 的 THF(11mL, 11mmol) 溶液。允许反应混合物温至约室温并搅拌过夜。然后将反应加热回流 1h。冷却后,通过在约 0°C 下滴加水(0.44mL) 然后是 3N NaOH (0.44mL) 和水(1.3mL) 猝灭反应。该混合物用醚稀释并搅拌约 10min。反应混合物通过硅藻土过滤。浓缩滤液以得到粗制(1'-苄基螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-4-基) 甲胺,其不经进一步纯化而带到下一步。LCMS(APCI+) m/z 308 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $R_t = 1.96\text{min}$.

[0635] 步骤 3: (1'-苄基螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-4-基) 甲基氨基甲酸叔丁酯通过实施例 24, 步骤 1 中描述的程序,用(1'-苄基螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-4-基) 甲胺替代(5'-S)-2-氧代螺[二氢吡啶-3,3'-吡咯烷]-5'-羧酸甲酯来制备。LCMS(APCI+) m/z 408 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $R_t = 2.98\text{min}$.

[0636] 步骤 4: (5R,7R)-4-(1'-苄基-4-((叔丁氧羰基氨基) 甲基) 螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1-基)-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d] 嘧啶-7-基 4-硝基苯甲酸酯通过实施例 1, 步骤 8 中描述的程序,用(5R,7R)-4-氯-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d] 嘧啶-7-基 4-硝基苯甲酸酯替代(R)-4-氯-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d] 嘧啶并用(1'-苄基螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-4-基) 甲基氨基甲酸叔丁酯替代 5-氯螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯来制备。LCMS(APCI+) m/z 605 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $R_t = 4.33\text{min}$.

[0637] 步骤 5: (5R,7R)-4-(4-(氨基甲基)-1'-苄基螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1-基)-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d] 嘧啶-7-基 4-硝基苯甲酸酯三盐酸盐通过实施例 1, 步骤 9 中描述的程序,用(5R,7R)-4-(1'-苄基-4-((叔丁氧羰基氨基) 甲基) 螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1-基)-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d] 嘧啶-7-基 4-硝基苯甲酸酯替代(R)-5-氯-1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d] 嘧啶-4-基) 螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯来制备。LCMS(APCI+) m/z 605 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $R_t = 3.26\text{min}$.

[0638] 步骤 6: 在约 0°C 、 N_2 下,向搅拌的(5R,7R)-4-(4-(氨基甲基)-1'-苄基螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1-基)-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d] 嘧啶-7-基 4-硝基苯甲酸酯三盐酸盐(30mg, 0.042mmol) 和 Et_3N (0.034mL, 0.19mmol) 的 DCM(1mL) 溶液中加入乙酰氯(0.0033mL, 0.046mmol)。在约 0°C 下,将反应搅拌约 30 分钟并用 DCM 稀释。将反应混合物用饱和 NaHCO_3 水溶液和盐水洗涤,干燥并浓缩。残余物通过硅胶快速色谱法纯化(2% MeOH/DCM) 以得到油状的(5R,7R)-4-(4-(乙酰氨基甲基)-1'-苄基螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1-基)-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d] 嘧啶-7-基 4-硝基苯甲酸酯(28mg, 68%)。LCMS(APCI+) m/z 647 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $R_t = 3.21\text{min}$.

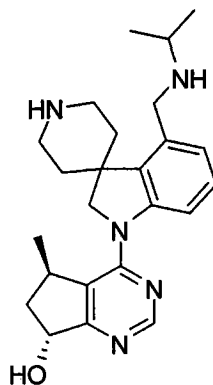
[0639] 步骤 7: N-((1'-苄基-1-((5R,7R)-7-羟基-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯

并[d] 嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-4-基)甲基)乙酰胺通过实施例 3, 步骤 12 中描述的程序,用 (5R,7R)-4-(4-(乙酰氨基甲基)-1'-苄基螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1-基)-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d] 嘧啶-7-基 4-硝基苯甲酸酯替代 (5-氯-1-((5R,7R)-5-甲基-7-(4-硝基苯甲酰氧基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d] 嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯来制备。LCMS(APCI+) m/z 498 $[M+H]^+$; $R_t = 2.16\text{min}$.

[0640] **步骤 8**:向 N-((1'-苄基-1-((5R,7R)-7-羟基-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d] 嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-4-基)甲基)乙酰胺 (19mg, 0.038mmol) 的 MeOH (0.4mL) 溶液中加入甲酸铵 (24mg, 0.38mmol) 和 10% Pd/C (4mg, 20% 重量)。允许该混合物搅拌回流 4h。冷却后,反应混合物经硅藻土过滤。将滤液真空蒸发。将粗制残余物通过柱色谱法纯化 (4% 7N 氨于 MeOH/DCM 中) 以提供游离碱,将其溶于 DCM 并用 Et₂O 中的 2N HCl 酸化。除去溶剂提供了 N-((1-((5R,7R)-7-羟基-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d] 嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-4-基)甲基)乙酰胺二盐酸盐固体 (12mg, 77%)。LCMS(APCI+) m/z 408 $[M+H]^+$; $R_t = 1.74\text{min}$.

[0641] 实施例 28

[0642]



[0643] (5R,7R)-4-(4-((异丙基氨基)甲基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1-基)-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d] 嘧啶-7-醇

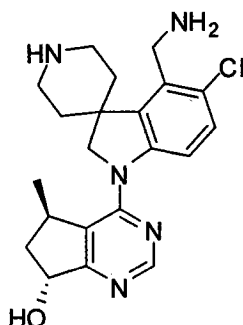
[0644] **步骤 1**: (5R,7R)-4-(1'-苄基-4-((异丙基氨基)甲基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1-基)-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d] 嘧啶-7-基 4-硝基苯甲酸酯通过实施例 18 中描述的程序,用 (5R,7R)-4-(4-(氨基甲基)-1'-苄基螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1-基)-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d] 嘧啶-7-基 4-硝基苯甲酸酯三盐酸盐替代 (5R,7R)-4-(5-氯螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1-基)-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d] 嘧啶-7-醇二盐酸盐并用丙酮替代甲醛来制备。LCMS(APCI+) m/z 647 $[M+H]^+$; $R_t = 3.32\text{min}$.

[0645] **步骤 2**: (5R,7R)-4-(4-((异丙基氨基)甲基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1-基)-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d] 嘧啶-7-醇三盐酸盐通过实施例 27, 步骤 7 至 8 中描述的程序,用 (5R,7R)-4-(1'-苄基-4-((异丙基氨基)甲基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1-基)-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d] 嘧啶-7-基 4-硝基苯甲酸酯替代 (5R,7R)-4-(4-(乙酰氨基甲基)-1'-苄基螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1-基)-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d] 嘧啶-7-基 4-硝基苯甲酸酯来制备。

LCMS (APCI+) m/z 408 $[M+H]^+$; $R_t = 1.52\text{min}$.

[0646] 实施例 29

[0647]



[0648] (5R,7R)-4-(4-((氨基甲基)-5-氯螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1-基)-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-7-基)-1-基)-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-7-基

[0649] 步骤 1: 在约 0°C 下, 向搅拌的 (5R,7R)-4-(1'-苄基-4-((叔丁氧羰基氨基)甲基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1-基)-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-7-基 4-硝基苯甲酸酯 (30mg, 0.043mmol) 的甲苯 (1mL) 溶液中加入 1-氯乙基氯甲酸酯 (0.009mL, 0.08mmol)。将反应混合物加热回流 1h 然后真空蒸发。将残余物溶于 MeOH (1mL) 并将混合物加热回流 1h。冷却后, 真空蒸发溶剂以得到粗制 (5R,7R)-4-(4-((叔丁氧羰基氨基)甲基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1-基)-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-7-基 4-硝基苯甲酸酯, 其不经进一步纯化而用于下一步。LCMS (APCI+) m/z 615 $[M+H]^+$; $R_t = 3.31\text{min}$.

[0650] 步骤 2: 4-((叔丁氧羰基氨基)甲基)-1-((5R,7R)-5-甲基-7-(4-硝基苯甲酰氧基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯通过实施例 24, 步骤 1 中描述的程序, 用 (5R,7R)-4-(4-((叔丁氧羰基氨基)甲基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1-基)-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-7-基 4-硝基苯甲酸酯替代 (5'-S)-2-氧代螺[二氢吡啶-3,3'-吡咯烷]-5'-羧酸甲酯来制备。LCMS (APCI+) m/z 715 $[M+H]^+$; $R_t = 4.43\text{min}$.

[0651] 步骤 3: 向搅拌的 4-((叔丁氧羰基氨基)甲基)-1-((5R,7R)-5-甲基-7-(4-硝基苯甲酰氧基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯 (17mg, 0.024mmol) 的 DCM (0.5mL) 溶液中加入 1-氯吡咯烷-2,5-二酮 (NCS) (5.7mg, 0.043mmol)。反应混合物在约室温下搅拌 48 小时。将反应混合物用 DCM 稀释, 用饱和 NaHCO_3 水溶液和盐水洗涤, 干燥并浓缩。残余物通过柱色谱法纯化 (己烷: EtOAc, 1:1) 以得到 4-((叔丁氧羰基氨基)甲基)-5-氯-1-((5R,7R)-5-甲基-7-(4-硝基苯甲酰氧基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯 (5mg, 28%)。LCMS (APCI+) m/z 749, 751 $[M+H]^+$; $R_t = 4.66\text{min}$.

[0652] 步骤 4 至步骤 8 描述 4-((叔丁氧羰基氨基)甲基)-5-氯-1-((5R,7R)-5-甲基-7-(4-硝基苯甲酰氧基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯的可选择的合成法。

[0653] 步骤 4: 向搅拌的 (1'-苄基螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-4-基)甲基氨基

甲酸叔丁酯 (0.270g, 0.662mmol) 的 DCM(3mL) 溶液中加入 Et_3N (0.14mL, 0.99mmol) 和 DMAP(0.081g, 0.66mmol)。滴加 Boc_2O (0.174g, 0.795mmol) 的 DCM(1mL) 溶液。反应在约室温下搅拌过夜, 然后用饱和 NaHCO_3 水溶液猝灭。水相用 DCM 萃取。合并的萃取物用盐水洗涤并干燥。残余物通过柱色谱法纯化 (DCM : MeOH, 80 : 1) 以得到 1'-苄基-4-((叔丁氧羰基氨基)甲基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1-羧酸叔丁酯 (0.190g, 57%)。LCMS (APCI+) m/z 508 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $\text{Rt} = 3.92\text{min}$ 。

[0654] **步骤 5**: 向搅拌的 1'-苄基-4-((叔丁氧羰基氨基)甲基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1-羧酸叔丁酯 (115mg, 0.227mmol) 的 DCM(2mL) 溶液加入 1-氯吡咯烷-2,5-二酮 (NCS) (66mg, 0.50mmol)。反应混合物在约室温下搅拌 48 小时。将反应混合物用 DCM 稀释, 用饱和 NaHCO_3 水溶液和盐水洗涤, 干燥并浓缩。将残余物溶于 DCM(2mL) 并用二噁烷 (0.5mL) 中的 4N HCl 处理过夜。蒸发溶剂。将残余物溶解在 DCM 中并用饱和 NaHCO_3 水溶液碱化。水相用 DCM 萃取。合并的有机层用盐水洗涤, 干燥并浓缩以得到油状的 (1'-苄基-5-氯螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-4-基) 甲胺 (40mg, 52%), 其不经进一步纯化而用于下一步。LCMS (APCI+) m/z 342, 344 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $\text{Rt} = 1.71\text{min}$ 。

[0655] **步骤 6**: (1'-苄基-5-氯螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-4-基) 甲基氨基甲酸叔丁酯通过实施例 24, 步骤 1 中描述的程序, 用 (1'-苄基-5-氯螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-4-基) 甲胺替代 (5'-S)-2-氧代螺[二氢吡啶-3,3'-吡咯烷]-5'-羧酸甲酯来制备。LCMS (APCI+) m/z 442, 444 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $\text{Rt} = 3.17\text{min}$ 。

[0656] **步骤 7**: (5R,7R)-4-(1'-苄基-4-((叔丁氧羰基氨基)甲基)-5-氯螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1-基)-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-7-基 4-硝基苯甲酸酯通过实施例 1, 步骤 8 中描述的程序, 用 (5R,7R)-4-氯-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-7-基 4-硝基苯甲酸酯替代 (R)-4-氯-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶并用 (1'-苄基-5-氯螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-4-基) 甲基氨基甲酸叔丁酯替代 5-氯螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯来制备。LCMS (APCI+) m/z 739, 741 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $\text{Rt} = 4.53\text{min}$ 。

[0657] **步骤 8**: 在约 0°C 下, 向搅拌的 (5R,7R)-4-(1'-苄基-4-((叔丁氧羰基氨基)甲基)-5-氯螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1-基)-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-7-基 4-硝基苯甲酸酯 (41mg, 0.055mmol) 的二氯乙烷 (1mL) 溶液中加入 1-氯乙基氯甲酸酯 (0.012mL, 0.11mmol)。将反应混合物加热回流 1h 然后真空蒸发。将残余物再溶解于 MeOH(1mL), 加热回流 1 小时。冷却后, 真空蒸发溶剂。将残余物溶解在 DCM 中 (1mL)。将 Et_3N (0.019mL, 0.14mmol) 和 Boc_2O (13mg, 0.061mmol) 加入反应混合物。在约室温下搅拌 2h 后, 将反应用饱和 NaHCO_3 水溶液猝灭。水相用 DCM 萃取。合并的萃取物用盐水洗涤并干燥。残余物通过柱色谱法纯化 (己烷 : EtOAc, 1 : 1) 以得到 4-((叔丁氧羰基氨基)甲基)-5-氯-1-((5R,7R)-5-甲基-7-(4-硝基苯甲酰氧基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯 (28mg, 67%)。LCMS (APCI+) m/z 749, 751 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $\text{Rt} = 4.66\text{min}$ 。

[0658] **步骤 9**: (5R,7R)-4-(4-(氨基甲基)-5-氯螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1-基)-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-7-醇二盐酸盐通过实施例 21, 步骤 2 至 3 中描述的程序, 用 4-((叔丁氧羰基氨基)甲基)-5-氯-1-((5R,7R)-5-甲

基-7-(4-硝基苯甲酰氧基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吲哚-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯替代5-氯-1-((5R,7R)-5-甲基-7-(4-硝基苯甲酰氧基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吲哚-3,3'-吡咯烷]-1'-羧酸叔丁酯来制备。LCMS(APCI+) m/z 400,402 $[M+H]^+$; $R_t = 1.66\text{min}$.

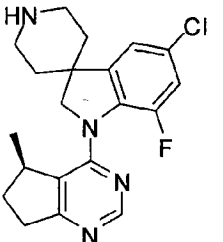
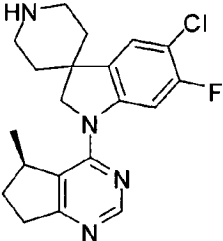
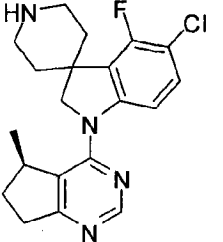
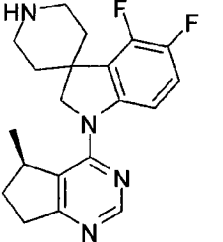
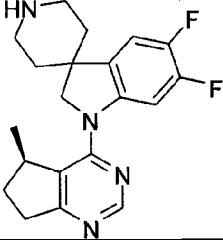
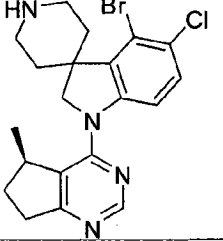
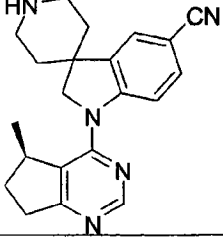
[0659] 根据以上所述的方法还可制备表1中显示的实施例30-66。

[0660] 表1

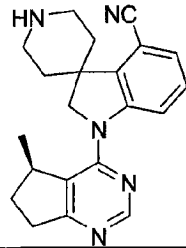
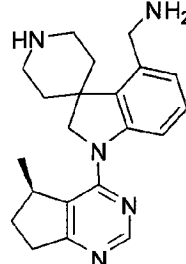
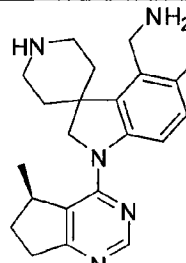
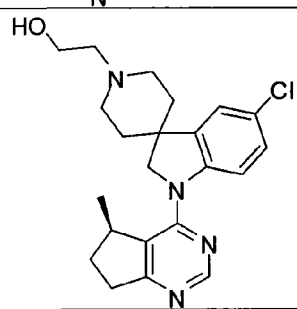
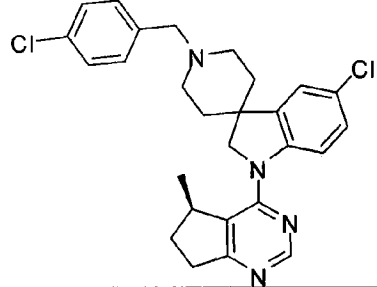
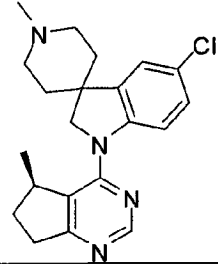
[0661]

实施例	结构	名称	LCMS
30		5-氯-1-(6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吲哚-3,4'-哌啶]	m/z 341, 343 R_t : 2.00 min
31		(R)-5-乙氧基-1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吲哚-3,4'-哌啶]	m/z 365 R_t : 2.39 min
32		(R)-5-氟-1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吲哚-3,4'-哌啶]	m/z 339 R_t : 2.33 min

[0662]

33		(R)-5-氯-7-氟-1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-吡啶]	<i>m/z</i> 373, 375 Rt: 2.24 min
34		(R)-5-氯-6-氟-1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-吡啶]	<i>m/z</i> 373, 375 Rt: 2.21 min
35		(R)-5-氯-4-氟-1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-吡啶]	<i>m/z</i> 373, 375 Rt: 2.19 min
36		(R)-4,5-二氟-1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-吡啶]	<i>m/z</i> 357 Rt: 2.23 min
37		(R)-5,6-二氟-1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-吡啶]	<i>m/z</i> 357 Rt: 2.25 min
38		(R)-4-溴-5-氯-1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-吡啶]	<i>m/z</i> 433, 435 Rt: 2.80 min
39		(R)-1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-吡啶]-5-腈	<i>m/z</i> 346 Rt: 2.27 min

[0663]

40		(R)-1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吲哚-3,4'-吡啶]-4-腈	m/z 346 Rt: 2.43 min
41		(R)-1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吲哚-3,4'-吡啶]-4-基)甲胺	m/z 350 Rt: 2.45 min
42		(R)-(5-氯-1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吲哚-3,4'-吡啶]-4-基)甲胺	m/z 384, 386 Rt: 2.11 min
43		(R)-2-(5-氯-1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吲哚-3,4'-吡啶]-1'-基)乙醇	m/z 399, 401 Rt: 2.46 min
44		(R)-5-氯-1'-(4-氯苄基)-1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吲哚-3,4'-吡啶]	m/z 479, 481 Rt: 4.58 min
45		(R)-5-氯-1'-甲基-1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吲哚-3,4'-吡啶]	m/z 369, 371 Rt: 2.56 min

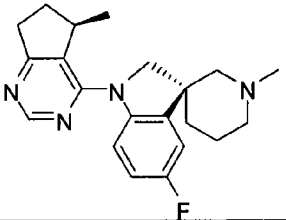
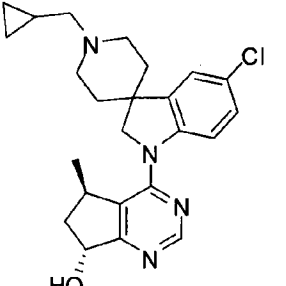
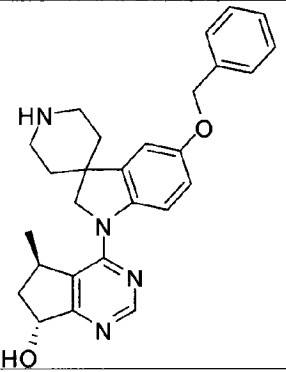
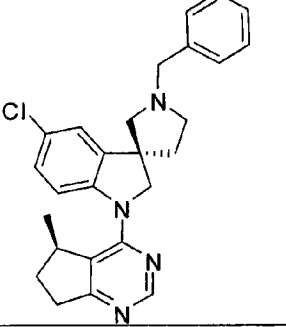
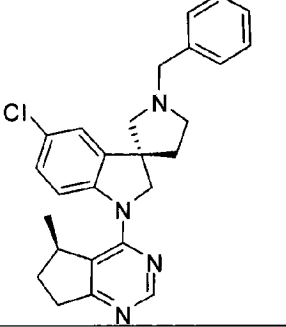
[0664]

46		(R)-5-氯-1'-异丙基-1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-吡啶]	m/z 397, 399 Rt: 2.71 min
47		(R)-5-氯-1'-(环丙基甲基)-1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-吡啶]	m/z 409, 411 Rt: 2.87 min
48		(R)-N-甲氧基-2-(1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-吡啶]-5-基)乙酰胺	m/z 408 Rt: 1.82 min
49		(R)-N-甲基-2-(1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-吡啶]-5-基)乙酰胺	m/z 392 Rt: 1.89 min
50		(R)-N-((1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-吡啶]-5-基)甲基)乙酰胺	m/z 392 Rt: 1.86 min

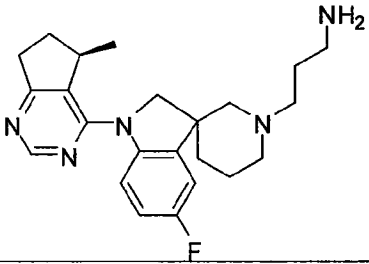
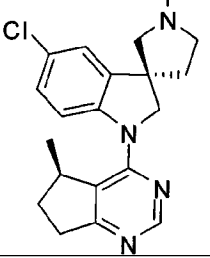
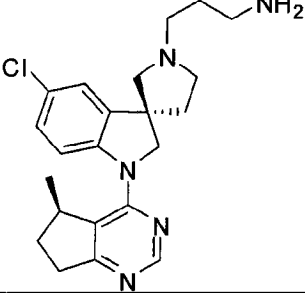
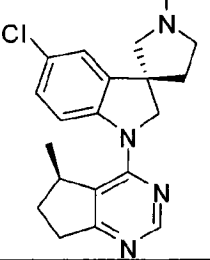
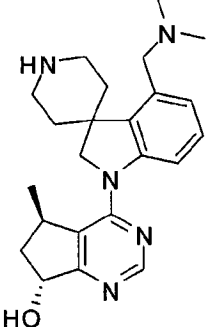
[0665]

51		(R)-2-(1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-吡啶]-5-基)乙醇	m/z 365 Rt: 1.96 min
52		(R)-1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-吡啶]-5-羧酰胺	m/z 364 Rt: 1.78 min
53		(R)-5-(苄氧基)-1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-吡啶]	m/z 427 Rt: 2.84 min
54		(R)-1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-吡啶]-5-醇	m/z 337 Rt: 2.01 min
55		(R)-2-(1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-吡啶]-5-基氧基)乙酰胺	m/z 394 Rt: 1.98 min
56		2-((R)-5-氟-1-((R)-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,3'-吡啶]-1'-基)乙醇	m/z 383 Rt: 3.81 min

[0666]

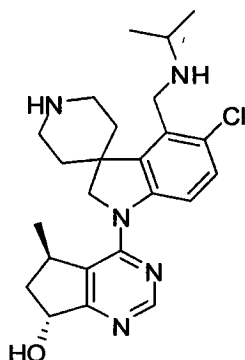
57		(R)-4-((R)-5-氟-1'-甲基螺[二氢吡啶-3,3'-吡啶]-1-基)-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶	m/z 353 Rt: 3.04 min
58		(5R,7R)-4-(5-氯-1'-(环丙基甲基)螺[二氢吡啶-3,4'-吡啶]-1-基)-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-7-醇	m/z 425, 427 Rt: 2.48 min
59		(5R,7R)-4-(5-(苄氧基)螺[二氢吡啶-3,4'-吡啶]-1-基)-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-7-醇	m/z 443 Rt: 2.51 min
60		(S)-1'-苄基-5-氯-1-((R)-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,3'-吡咯烷]	m/z 431, 433 Rt: 4.66 min
61		(R)-1'-苄基-5-氯-1-((R)-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,3'-吡咯烷]	m/z 431, 433 Rt: 4.71 min

[0667]

62		3-(5-氟-1-((R)-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吲哚-3,3'-吡啶]-1'-基)丙-1-胺	m/z 396 Rt: 2.63 min
63		(S)-5-氯-1'-甲基-1-((R)-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吲哚-3,3'-吡咯烷]	m/z 355, 357 Rt: 3.89 min
64		3-((S)-5-氯-1-((R)-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吲哚-3,3'-吡咯烷]-1'-基)丙-1-胺	m/z 398, 400 Rt: 3.03 min
65		(R)-5-氯-1'-甲基-1-((R)-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吲哚-3,3'-吡咯烷]	m/z 355, 357 Rt: 2.69 min
66		(5R,7R)-4-(4-((二甲基氨基)甲基)螺[二氢吲哚-3,4'-哌啶]-1-基)-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-7-醇	m/z 394 Rt: 1.79 min

[0668] 实施例 67

[0669]



[0670] (5R,7R)-4-(5-氯-4-((异丙基氨基)甲基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1-基)-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-7-醇

[0671] 步骤1: (5R,7R)-4-(4-(氨基甲基)-1'-苄基-5-氯螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1-基)-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-7-基 4-硝基苯甲酸酯三盐酸盐 (36mg, 100%) 通过实施例 1, 步骤 9 中描述的程序, 用 (5R,7R)-4-(1'-苄基-4-((叔丁氧羰基氨基)甲基)-5-氯螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1-基)-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-7-基 4-硝基苯甲酸酯替代 (R)-5-氯-1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯来制备。LCMS(APCI+)m/z 639, 641 [M+H]⁺; Rt = 3.61min.

[0672] 步骤2: (5R,7R)-4-(1'-苄基-5-氯-4-((异丙基氨基)甲基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1-基)-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-7-基 4-硝基苯甲酸酯 (17mg, 44%) 通过实施例 18 中描述的程序, 用 (5R,7R)-4-(4-(氨基甲基)-1'-苄基-5-氯螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1-基)-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-7-基 4-硝基苯甲酸酯三盐酸盐替代 (5R,7R)-4-(5-氯螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1-基)-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-7-醇二盐酸盐并用丙酮替代甲醛来制备。LCMS(APCI+)m/z 681, 683 [M+H]⁺; Rt = 4.52min.

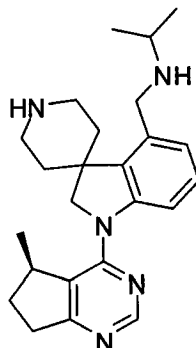
[0673] 步骤3: 在 0℃ 下, 向搅拌的 (5R,7R)-4-(1'-苄基-5-氯-4-((异丙基氨基)甲基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1-基)-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-7-基 4-硝基苯甲酸酯 (17mg, 0.025mmol) 的二氯乙烷 (0.5mL) 溶液中加入 1-氯乙基氯甲酸酯 (8.1 μL, 0.075mmol)。将反应混合物加热回流过夜。冷却后, 真空蒸发溶剂。将残余物溶于 MeOH (1mL) 并加热回流 1 小时。冷却后, 真空蒸发溶剂。将残余物溶于 DCM, 用饱和 NaHCO₃ 水溶液和盐水洗涤, 干燥, 并浓缩。残余物通过柱色谱法纯化 (4% 7N 氨于 MeOH/DCM 中) 以得到 (5R,7R)-4-(5-氯-4-((异丙基氨基)甲基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1-基)-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-7-基 4-硝基苯甲酸酯 (6mg, 41%)。LCMS(APCI+)m/z 591, 593 [M+H]⁺; Rt = 2.78min.

[0674] 步骤4: 将 (5R,7R)-4-(5-氯-4-((异丙基氨基)甲基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1-基)-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-7-基 4-硝基苯甲酸酯 (6mg, 0.01mmol) 的 THF (0.2mL) 溶液冷至 0℃ 并用 1N LiOH-H₂O (0.020mL, 0.020mmol) 处理。反应在室温下搅拌过夜。将反应在 DCM 与饱和 NaHCO₃ 水溶液之间分配。水层用 DCM 萃取。合并的有机层用盐水洗涤, 干燥, 并浓缩。将粗制残余物通过柱色谱法纯化 (10% 7N 氨于 MeOH/DCM 中) 以提供游离碱, 将其溶于 DCM 并用 Et₂O 中的 2N HCl 酸化。真空除去溶剂。获得

(5R,7R)-4-(5-氯-4-((异丙基氨基)甲基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1-基)-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-7-醇三盐酸盐(4mg,71%)固体。LCMS(APCI+) m/z 442,444[M+H]⁺; R_t = 1.90min.

[0675] 实施例 68

[0676]



[0677] (R)-N-((1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-4-基)甲基)丙-2-胺

[0678] 步骤1: (R)-(1'-苄基-1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-4-基)甲基氨基甲酸叔丁酯(157mg,47%)通过实施例1,步骤8中描述的程序,用(1'-苄基螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-4-基)甲基氨基甲酸叔丁酯替代5-氯螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯来制备。LCMS(APCI+) m/z 540[M+H]⁺; R_t = 3.30min.

[0679] 步骤2: (R)-(1'-苄基-1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-4-基)甲胺三盐酸盐(158mg,99%)通过实施例1,步骤9中描述的程序,用(R)-(1'-苄基-1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-4-基)甲基氨基甲酸叔丁酯替代(R)-5-氯-1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯来制备。LCMS(APCI+) m/z 440[M+H]⁺; R_t = 2.37min.

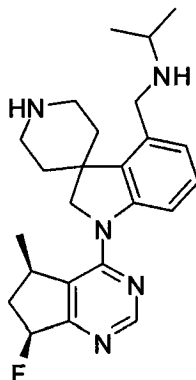
[0680] 步骤3: (R)-N-((1'-苄基-1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-4-基)甲基)丙-2-胺(33mg,60%)通过实施例18中描述的程序,用(R)-(1'-苄基-1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-4-基)甲胺三盐酸盐三盐酸盐替代(5R,7R)-4-(5-氯螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1-基)-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-7-醇二盐酸盐并用丙酮替代甲醛来制备。LCMS(APCI+) m/z 482[M+H]⁺; R_t = 2.59min.

[0681] 步骤4: 将甲酸铵(43mg,0.68mmol)和10% Pd/C(6mg,20%重量)加入(R)-N-((1'-苄基-1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-4-基)甲基)丙-2-胺(33mg,0.069mmol)的MeOH(0.8mL)溶液。允许该混合物搅拌回流4小时。冷却后,反应混合物经硅藻土过滤。将滤液真空蒸发。残余物溶解在DCM中,用饱和NaHCO₃水溶液和盐水洗涤,干燥并浓缩。将粗制残余物通过柱色谱法纯化(5% 7N氨于MeOH/DCM中)以提供游离碱,将其溶于DCM并用在Et₂O中的2N HCl酸化。真空蒸发溶剂得到(R)-N-((1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二

氢吡啶-3,4'-吡啶]-4-基)甲基)丙-2-胺三盐酸盐 (24mg, 89%) 固体。LCMS (APCI+) m/z 392[M+H]⁺; Rt = 1.77min.

[0682] 实施例 69

[0683]



[0684] N-((1-((5R,7S)-7-氟-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-4-基)甲基)丙-2-胺

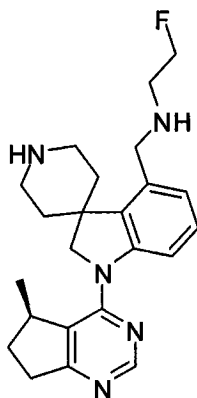
[0685] **步骤1**: 将 Et_3N (0.039 mL, 0.28 mmol) 加入搅拌的 (5R, 7R)-4-(4-((异丙基氨基)甲基)螺[二氢吡啶-3,4'-吡啶]-1-基)-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-7-醇 (38 mg, 0.093 mmol) 的 DCM (1 mL) 溶液。加入 Boc_2O (45 mg, 0.20 mmol) 的 DCM (0.5 mL) 溶液。反应在室温下搅拌 3 天。将反应用 DCM 稀释, 用饱和 NaHCO_3 水溶液和盐水洗涤, 干燥, 并浓缩。残余物通过柱色谱法纯化 (DCM : MeOH, 70 : 1 至 30 : 1) 以得到油状的 4-(叔丁氧羰基(异丙基)氨基)甲基)-1-((5R, 7R)-7-羟基-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-吡啶]-1'-羧酸叔丁酯 (45 mg, 79%)。LCMS (APCI+) m/z 608 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $\text{Rt} = 4.20 \text{ min}$.

[0686] **步骤2**: 4-((叔丁氧羰基(异丙基)氨基)甲基)-1-((5R,7S)-7-氟-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯(12mg, 63%)通过实施例3, 步骤13中描述的程序, 用4-((叔丁氧羰基(异丙基)氨基)甲基)-1-((5R,7R)-7-羟基-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯替代5-氯-1-((5R,7R)-7-羟基-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯来制备。LCMS (APCI+) m/z 610 [M+H]⁺; Rt = 4.35min.

[0687] **步骤3**:将在二噁烷 (0.1mL) 中的 4N HCl 加入 4-((叔丁氧羰基(异丙基)氨基)甲基)-1-((5R,7S)-7-氟-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡咯-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯 (12mg, 0.020mmol) 的 DCM (0.3mL) 溶液。反应混合物在室温下搅拌过夜。蒸发溶剂。将粗制残余物溶于 MeOH 并用 MeOH 中的 7N 氨碱化。蒸发溶剂后,残余物通过柱色谱法纯化 (4% 7N 氨于 MeOH/DCM 中) 以提供游离碱,将其溶于 DCM 并用在 Et₂O 中的 2NHCl 酸化。除去溶剂提供了 N-((1-((5R,7S)-7-氟-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡咯-3,4'-哌啶]-4-基)甲基)丙-2-胺三盐酸盐 (9mg, 88%) 固体。LCMS(APCI+) m/z 410 [M+H]⁺; Rt = 1.55min.

[0688] 实施例 70

[0689]



[0690] (R)-2-氟-N-((1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-4-基)甲基)乙胺

[0691] 步骤1: 将甲酸铵(1.82g, 28.9mmol)和10% Pd/C(0.31g, 20%重量)加入(R)-(1' -苄基-1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-4-基)甲基氨基甲酸叔丁酯(1.56g, 2.89mmol)的MeOH(28mL)溶液。允许混合物搅拌回流4小时。冷却后,反应混合物经硅藻土过滤。将滤液真空蒸发。将粗产品溶于DCM,用饱和NaHCO₃水溶液和盐水洗涤,干燥并浓缩。残余物通过柱色谱法纯化(5% 7N氨于MeOH/DCM中)以得到(R)-(1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-4-基)甲基氨基甲酸叔丁酯(1.01g, 78%)。LCMS(APCI+) m/z 450 [M+H]⁺; Rt = 2.15min.

[0692] 步骤2: (R)-(1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-4-基)甲胺三盐酸盐(1.03g, 100%)通过实施例1,步骤9中描述的程序,用(R)-(1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-4-基)甲基氨基甲酸叔丁酯替代(R)-5-氯-1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯来制备。LCMS(APCI+) m/z 350 [M+H]⁺; Rt = 1.33min.

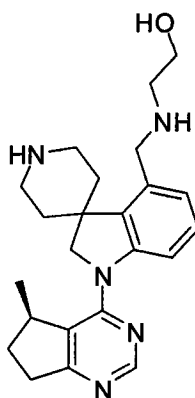
[0693] 步骤3: 在0℃下,将Boc₂O(0.49g, 2.2mmol)的DCM(10mL)溶液滴加至搅拌的(R)-(1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-4-基)甲胺三盐酸盐(1.03g, 2.24mmol)在DCM(15mL)和Et₃N(1.41mL, 10.1mmol)中的溶液。30分钟后,将反应混合物用DCM稀释,用饱和NaHCO₃水溶液和盐水洗涤,干燥并浓缩。残余物通过柱色谱法纯化(DCM: MeOH, 10: 1)以得到(R)-4-(氨基甲基)-1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯(0.66g, 65%)固体。LCMS(APCI+) m/z 450 [M+H]⁺; Rt = 2.15min.

[0694] 步骤4: 将DIEA(0.015mL, 0.093mmol)和1-溴-2-氟乙烷(0.0067mL, 0.075mmol)加入搅拌的(R)-4-(氨基甲基)-1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯(28mg, 0.062mmol)的DMF(0.6mL)溶液。将反应混合物在80℃下搅拌过夜。冷却后,将反应混合物在EtOAc与水之间分配。水层用EtOAc萃取。合并的有机层用盐水洗涤,干燥并浓缩。残余物通过柱色谱法纯化(DCM: MeOH, 60: 1)以得到油状的(R)-4-((2-氟乙基氨基)甲基)-1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯(12mg, 39%)。LCMS(APCI+) m/z 496 [M+H]⁺; Rt = 3.03min.

[0695] 步骤5: (R)-2-氟-N-((1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-4-基)甲基)乙胺三盐酸盐(8mg, 65%)通过实施例1, 步骤9中描述的程序, 用(R)-4-((2-氟乙基氨基)甲基)-1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯替代(R)-5-氯-1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯来制备。LCMS(APCI+) m/z 396 $[M+H]^+$; $R_t = 1.63\text{min}$.

[0696] 实施例 71

[0697]



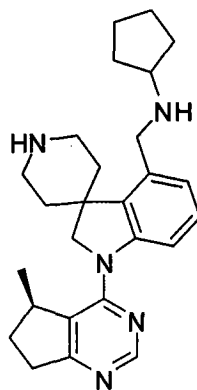
[0698] (R)-2-((1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-4-基)甲基氨基)乙醇

[0699] 步骤1: (R)-4-((2-羟乙基氨基)甲基)-1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯(16mg, 43%)通过实施例70, 步骤4中描述的程序, 用2-溴乙醇替代1-溴-2-氟乙烷来制备。LCMS(APCI+) m/z 494 $[M+H]^+$; $R_t = 2.37\text{min}$.

[0700] 步骤2: (R)-2-((1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-4-基)甲基氨基)乙醇三盐酸盐(12mg, 74%)通过实施例1, 步骤9中描述的程序, 用(R)-4-((2-羟乙基氨基)甲基)-1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯替代(R)-5-氯-1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯来制备。LCMS(APCI+) m/z 394 $[M+H]^+$; $R_t = 2.12\text{min}$.

[0701] 实施例 72

[0702]



[0703] (R)-N-((1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-4-基)甲基氨基)乙醇

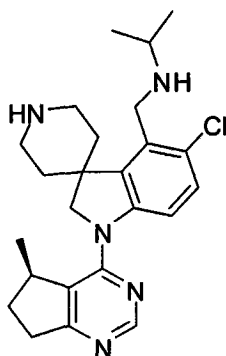
咪-3,4'-哌啶]-4-基)甲基)环戊胺

[0704] 步骤1: 将环戊酮 (0.036mL, 0.40mmol) 的 THF (0.15mL) 溶液加入搅拌的 (R)-4-(氨基甲基)-1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]咪啶-4-基)螺[二氢咪咪-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯 (30mg, 0.067mmol) 的 DCE (0.6mL) 溶液。允许反应在室温下搅拌 15 分钟, 此时加入 $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$, 并允许反应在室温下搅拌 2 小时。将反应混合物用 DCM 稀释, 用饱和 NaHCO_3 水溶液和盐水洗涤, 干燥并浓缩。残余物通过柱色谱法纯化 (DCM : MeOH, 20 : 1) 以得到油状的 (R)-N-((1'-苄基-1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]咪啶-4-基)螺[二氢咪咪-3,4'-哌啶]-4-基)甲基)环戊胺 (34mg, 98%)。LCMS (APCI+) m/z 518 [M+H]⁺; R_t = 2.91min.

[0705] 步骤2: (R)-N-((1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]咪啶-4-基)螺[二氢咪咪-3,4'-哌啶]-4-基)甲基)环戊胺三盐酸盐 (32mg, 92%) 通过实施例 1, 步骤 9 中描述的程序, 用 (R)-N-((1'-苄基-1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]咪啶-4-基)螺[二氢咪咪-3,4'-哌啶]-4-基)甲基)环戊胺替代 (R)-5-氯-1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]咪啶-4-基)螺[二氢咪咪-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯来制备。LCMS (APCI+) m/z 418 [M+H]⁺; R_t = 1.96min.

[0706] 实施例 73

[0707]



[0708] (R)-N-((5-氯-1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]咪啶-4-基)螺[二氢咪咪-3,4'-哌啶]-4-基)甲基)丙-2-胺

[0709] 步骤1: 在 -78°C 、 N_2 下, 将 1.0M NaHMDS (158mL, 158mmol) 的 THF 溶液滴加至搅拌的 2-氧代二氢咪咪-4-腈 (6.0g, 37.3mmol) 的 THF (100mL) 溶液。在 -78°C 下搅拌 30 分钟后, 加入 N-苄基双(2-氯乙基)胺盐酸盐 (10.9g, 41.2mmol) 固体。将反应混合物在 -78°C 下搅拌 30 分钟然后允许温至室温。然后将反应混合物加热回流 12 小时。冷却至 0°C 后, 反应通过加入饱和 NH_4Cl 水溶液猝灭。将反应混合物在 EtOAc 与水之间分配。水层用 EtOAc 萃取 ($2 \times 200\text{mL}$)。将合并的有机层用盐水洗涤, 用 MgSO_4 干燥并浓缩。残余物通过柱色谱法纯化 (1 : 1 己烷 : EtOAc 至 EtOAc) 以得到 1'-苄基-2-氧代螺{二氢咪咪-3,4'-哌啶]-4-腈 (4.90g, 50%) 固体。LCMS (APCI+) m/z 318 [M+H]⁺; R_t = 2.41min.

[0710] 步骤2: 在 0°C 、 N_2 下, 向搅拌的 1'-苄基-2-氧代螺[二氢咪咪-3,4'-哌啶]-4-腈 (4.89g, 15.4mmol) 的 THF (100mL) 溶液中滴加 1N LiAlH_4 的 THF (46.2mL, 46.2mmol) 溶液。允许反应混合物温至室温, 然后回流过夜。将反应混合物冷至 0°C 并通过滴加水 (5mL) 然后是 3N NaOH (3mL) 猝灭。混合物用醚 (100mL) 稀释并搅拌 10 分钟, 此时将反应混合物经硅藻土过滤。浓缩滤液以得到粗制 (1'-苄基螺[二氢咪咪-3,4'-哌

啶]-4-基)甲胺(4.74g,102%),将其不经进一步纯化而带入下一步。LCMS(APCI+)m/z 308[M+H]⁺;Rt = 1.95min.

[0711] **步骤3**:将 Boc₂O(3.20g,14.6mmol) 的 DCM (50mL) 溶液滴加至冷至 0℃ 的搅拌的 (1'-苄基螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-4-基)甲胺(4.74g,15.4mmol) 的 DCM(75mL) 溶液。将反应混合物搅拌 4 小时,此时加入 1M 甲胺的 MeOH(10mL,10mmol) 溶液。允许反应搅拌 1 小时。有机层用饱和 NaHCO₃ 水溶液和盐水洗涤,用 MgSO₄ 干燥并浓缩。将粗制残余物通过柱色谱法纯化(30 : 1DCM : MeOH) 以得到泡沫状 (1'-苄基螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-4-基)甲基氨基甲酸叔丁酯(5.98g,95%)。LCMS(APCI+)m/z 408[M+H]⁺;Rt = 3.30min.

[0712] **步骤4**:用在甲苯(10mL) 中的 Pd(OAc)₂(24.8mg,0.110mmol) 和 9,9-二甲基-4,5 双(二苯基膦)咕吨(95.8mg,0.166mmol) 装入圆底烧瓶并用氮气吹扫该溶液溶液。将 (R)-4-氯-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d] 嘧啶(186mg,1.10mmol)、(1'-苄基螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-4-基)甲基氨基甲酸叔丁酯(450mg,1.10mmol) 和 Cs₂CO₃(540mg,1.66mmol) 加入该烧瓶。该混合物在 100℃ 下加热 4 小时。冷至室温后,将反应用 EtOAc 稀释,经硅藻土过滤并浓缩。粗产品通过柱色谱法纯化(2 : 1 己烷 : EtOAc) 以得到 (R)-(1'-苄基-1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d] 嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-4-基)甲基氨基甲酸叔丁酯(451mg,75.7%) 固体。LCMS(APCI+)m/z 540[M+H]⁺;Rt = 3.70min.

[0713] **步骤5**:将 10% Pd/C(110mg,0.92mmol) 和 甲酸铵(585mg,9.25mmol) 加入在 MeOH(20mL) 中的 (R)-(1'-苄基-1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d] 嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-4-基)甲基氨基甲酸叔丁酯(1.00g,1.85mmol)。将反应加热回流 6 小时,此时将反应冷至室温并经硅藻土过滤。浓缩滤液以得到 (R)-(1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d] 嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-4-基)甲基氨基甲酸叔丁酯(800mg,96%),其不经进一步纯化而使用。将 Boc₂O(462mg,2.12mmol) 加入 (R)-(1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d] 嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-4-基)甲基氨基甲酸叔丁酯(800mg,1.77mmol) 的 DCM(25mL) 溶液。将反应混合物搅拌过夜。有机层用饱和 NaHCO₃ 水溶液和盐水洗涤,用 MgSO₄ 干燥并浓缩。将粗制残余物通过柱色谱法纯化(4 : 1 己烷 : EtOAc) 以得到泡沫状的 (R)-4-((叔丁氧羰基胺)甲基)-1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d] 嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯(856mg,88%)。LCMS(APCI+)m/z 550[M+H]⁺;Rt = 4.36min.

[0714] **步骤6**:将 NCS(131mg,0.98mmol) 加入搅拌的 (R)-4-((叔丁氧羰基胺)甲基)-1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d] 嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯(300mg,0.54mmol) 的 DCM(5mL) 溶液。将反应在室温下搅拌 48 小时。将反应用 DCM 稀释,用饱和 NaHCO₃ 水溶液、盐水洗涤,用 MgSO₄ 干燥并浓缩。粗制的物质通过柱色谱法纯化(己烷 : EtOAc,1 : 1 至 EtOAc : 5% MeOH) 以得到 (R)-4-((叔丁氧羰基胺)甲基)-5-氯-1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d] 嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯(200mg,63%) 固体。LCMS(APCI+)m/z 584/586[M+H]⁺;Rt = 4.72min.

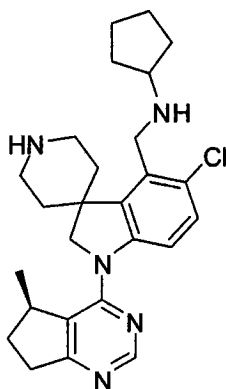
[0715] **步骤7**:将在二噁烷(3mL) 中的 4N HCl 加入搅拌的 (R)-4-((叔丁氧羰基胺)甲

基)-5-氯-1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯(200mg,0.34mmol)的DCM(10mL)溶液。将反应在室温下搅拌6小时,此时将反应浓缩以得到(R)-(5-氯-1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-4-基)甲胺三盐酸盐(190mg,93%),其不经进一步纯化而使用。将Boc₂O(90mg,0.41mmol)的DMC(5mL)溶液加入冷至0℃的(R)-(5-氯-1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-4-基)甲胺三盐酸盐(190mg,0.41mmol)和Huning碱(214mg,1.66mmol)的DCM(10mL)溶液。3小时后,将反应混合物用DCM(20mL)稀释并用NaHCO₃水溶液洗涤。有机层用盐水洗涤,用MgSO₄干燥并浓缩。残余物通过柱色谱法纯化(4:1己烷:EtOAc至3% MeOH于EtOAc中)以得到泡沫状的(R)-4-((叔丁氧羰基胺)甲基)-1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯(57mg,25%)(LCMS(APCI+)m/z 550/552[M+H]⁺;Rt = 4.36min)和泡沫状的(R)-4-(氨基甲基)-5-氯-1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯(133mg,71%)(LCMS(APCI+)m/z 450/452[M+H]⁺;Rt = 2.93min)。

[0716] **步骤8**:将2-丙酮(12mg,0.20mmol)加入(R)-4-(氨基甲基)-5-氯-1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯(20mg,0.041mmol)的DCE(2mL)溶液。允许反应在室温下搅拌15分钟,此时加入Na(OAc)₃BH。允许反应搅拌过夜。将反应混合物用DCM稀释,用饱和NaHCO₃水溶液和盐水洗涤,用MgSO₄干燥并浓缩。残余物通过柱色谱法纯化(15:1,DCM:MeOH)以得到油状的(R)-5-氯-4-((异丙基氨基)甲基)-1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯(13mg,58%)。LCMS(APCI+)m/z 526/528[M+H]⁺;Rt = 4.72min. 将该物质溶于DCM(2mL),然后加入在醚中的2N HCl(1mL)。允许反应搅拌1小时,此时将其浓缩以得到(R)-N-((5-氯-1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-4-基)甲基)丙-2-胺三盐酸盐(13mg,59%)固体。¹H NMR(D₂O,400MHz) δ 8.52(s,1H),7.70(d,J = 8.8Hz,1H),7.40(d,J = 8.8Hz,1H),4.51-4.38(m,4H),4.15(d,J = 9.6Hz,1H),3.71-3.5(m,5H),3.16-2.96(m,5H),2.46-2.18(m,3H),2.06-2.00(m,1H),1.89-1.74(m,2H),1.34-1.32(m,6H)。LCMS(APCI+)m/z 426/428[M+H]⁺;Rt = 2.38min.

[0717] 实施例 74

[0718]

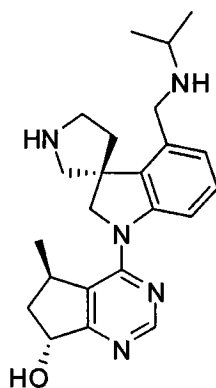


[0719] (R)-N-((5-氯-1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-4-基)甲基)环戊胺

[0720] 将环戊酮 (17.4mg, 0.207mmol) 加入 (R)-4-(氨基甲基)-5-氯-1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯 (20mg, 0.041mmol) 的 DCE (2mL) 溶液。允许反应在室温下搅拌 15 分钟, 此时加入 $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$ (22mg, 0.103mmol)。允许反应搅拌过夜。将反应混合物用 DCM 稀释, 用饱和 NaHCO_3 水溶液和盐水洗涤, 用 MgSO_4 干燥并浓缩。残余物通过柱色谱法纯化 (15 : 1, DCM : MeOH) 以得到油状的 (R)-5-氯-4-((环戊基氨基)甲基)-1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯 (13mg, 54%)。LCMS (APCI+) m/z 552/554 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $R_t = 4.79\text{min}$ 。将该物质溶于 DCM (2mL), 然后加入在醚中的 2N HCl (1mL)。允许反应搅拌 1 小时, 此时将其浓缩以得到 (R)-N-((5-氯-1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-4-基)甲基)丙-2-胺三盐酸盐 (12mg, 52%) 固体。 ^1H NMR (D_2O , 400MHz) δ 8.53 (s, 1H), 7.74 (d, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H), 7.40 (d, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H), 4.55-4.39 (m, 3H), 4.17-4.15 (m, 1H), 3.84-3.38 (m, 7H), 3.17-2.97 (m, 4H), 2.44-1.67 (m, 14H)。LCMS (APCI+) m/z 452/454 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $R_t = 2.52\text{min}$ 。

[0721] 实施例 75

[0722]



[0723] (5R,7R)-4-((S)-4-((异丙基氨基)甲基)螺[二氢吡啶-3,3'-吡咯]-1-基)-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-7-醇

[0724] 步骤 1: 在 0°C 下, 将 1-(氯甲基)-4-甲氧基苯 (30.3g, 193mmol) 加入 1H-吡啶-4-腈 (25.0g, 176mmol) 和 NaH (7.74g, 193mmol) 在 DMF (586mL, 176mmol) 中的浆料中, 并将所得混合物在环境温度下搅拌 24 小时。将反应混合物倒入水中并用乙酸乙酯 (3 $\times$) 萃取。将合并的有机层用水和盐水洗涤, 干燥 (Na_2SO_4) 并浓缩, 以提供粗制残余物, 该残余物通过柱色谱法用乙酸乙酯 / 己烷梯度洗脱来纯化以得到 1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡啶-4-腈 (46.0g, 175mmol, 99%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.89 (d, $J = 8.2\text{Hz}$, 1H), 7.81 (d, $J = 3.1\text{Hz}$, 1H), 7.54 (d, $J = 7.4\text{Hz}$, 1H), 7.26 (t, $J = 7.8\text{Hz}$, 1H), 7.21 (d, $J = 8.6\text{Hz}$, 2H), 6.87 (d, $J = 8.6\text{Hz}$, 2H), 6.64 (d, $J = 2.7\text{Hz}$, 1H), 5.44 (s, 2H), 3.70 (s, 3H)。

[0725] 步骤 2: 将三溴化吡啶鎓 (196g, 614mmol) 缓慢加入 1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡啶-4-腈 (46.0g, 175mmol) 在 $t\text{-BuOH}$ (175mL) 和水 (58.5mL) 中的溶液。将反应混合物在 DCM 和水之间分配。有机层用水和盐水洗涤, 干燥, 并浓缩以得到 3,3-二溴-1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡啶-4-腈。

基)-2-氧代二氢吡啶-4-腈, 将其与锌粉 (105g, 1.61mol) 在乙酸 (803mL) 中化合。该混合物在 80℃ 下搅拌过夜。将热的反应混合物过滤, 然后用乙酸乙酯洗涤滤饼。浓缩滤液以得到固体, 该固体通过柱色谱法使用己烷 / 乙酸乙酯梯度洗脱来进一步纯化以得到 1-(4-甲氧基苄基)-2-氧代二氢吡啶-4-腈 (5.30g, 19.0mmol, 11%)。LCMS (APCI+) M+H+277 (60%), 279 (60%); Rt = 3.33min.

[0726] 步骤 3: 将 NaH (0.457g, 19.0mmol) 加入 1-(4-甲氧基苄基)-2-氧代二氢吡啶-4-腈 (5.30g, 19.0mmol) 的 DMF (38mL) 溶液, 然后将所得浆料在环境温度下搅拌 1 小时。然后将二溴乙烷 (3.94g, 21.0mmol) 加入该混合物, 并且该混合物在室温下搅拌 1 小时。然后将另外的当量的 NaH (0.457g, 19.0mmol) 加入反应混合物, 并将反应在 80℃ 下搅拌 3 小时。浓缩反应混合物并通过使用己烷 / 乙酸乙酯梯度 +15% DCM 的柱色谱法纯化。将混合的产物部分用 DCM/己烷重结晶以得到 1'-(4-甲氧基苄基)-2'-氧代螺[环丙烷-1, 3'-二氢吡啶]-4'-腈 (5.00g, 16.4mmol, 86%)。LCMS (APCI+) M+H+305 (100%); Rt = 3.65min.

[0727] 步骤 4: 将 1'-(4-甲氧基苄基)-2'-氧代螺[环丙烷-1, 3'-二氢吡啶]-4'-腈 (4.00g, 13.1mmol)、MgI₂ (3.66g, 13.1mmol)、N-苄基-六氢三氮烯 (1.64g, 4.60mmol) 的 THF (65.7mL, 13.1mmol) 溶液在 80℃ 下加热 24 小时。将反应混合物用醚和水稀释。有机层用盐水洗涤, 干燥 (Na₂SO₄) 并浓缩以得到粗产物。粗制的物质通过柱色谱法使用己烷 / 乙酸乙酯梯度洗脱来纯化以提供 1'-苄基-1-(4-甲氧基苄基)-2-氧代螺[二氢吡啶-3, 3'-吡咯烷]-4-腈 (5.02g, 11.9mmol, 90%)。LCMS (APCI+) M+H+424 (100%); Rt = 4.17min.

[0728] 步骤 5: 将 1'-苄基-1-(4-甲氧基苄基)-2-氧代螺[二氢吡啶-3, 3'-吡咯烷]-4-腈 (3.00g, 7.08mmol) 在 LAH (1.0M 于 THF 中, 35.4mL, 35.4mmol) 中的溶液加热回流 12 小时。反应混合物用 Na₂SO₄·10H₂O 猝灭, 干燥并过滤。滤饼用乙酸乙酯洗涤, 并将滤液浓缩。残余物通过色谱法纯化 (己烷 / 乙酸乙酯梯度) 以得到 (1'-苄基-1-(4-甲氧基苄基)螺[二氢吡啶-3, 3'-吡咯烷]-4-基) 甲胺 (500mg, 1.21mmol, 17%)。LCMS (APCI+) M+H+414 (100%); Rt = 3.23min.

[0729] 步骤 6: 将 (1'-苄基-1-(4-甲氧基苄基)螺[二氢吡啶-3, 3'-吡咯烷]-4-基) 甲胺 (0.500g, 1.21mmol) 的 TFA (7.00mL) 溶液在 85℃ 下加热 24 小时。蒸发溶剂以得到 (1'-苄基螺[二氢吡啶-3, 3'-吡咯烷]-4-基) 甲胺三氟乙酸盐 (0.355g, 0.872mmol, 72%)。LCMS (APCI+) M+H+294 (100%); Rt = 2.06min.

[0730] 步骤 7: 向 (1'-苄基螺[二氢吡啶-3, 3'-吡咯烷]-4-基) 甲胺 (0.355g, 0.772mmol) 和 TEA (0.570mL, 4.09mmol) 的 DCM (6.82mL) 溶液中缓慢地分批加入 Boc₂O 直至通过 LCMS 确定, 反应完成。残余物通过色谱法纯化 (DCM/MeOH+1% NH₄OH 梯度) 以得到 (1'-苄基螺[二氢吡啶-3, 3'-吡咯烷]-4-基) 甲基氨基甲酸叔丁酯 (130mg, 0.330mmol, 24%)。LCMS (APCI+) M+H+394 (100%); Rt = 3.38min.

[0731] 步骤 8: 将 (5R, 7R)-4-氯-5-甲基-6, 7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-7-基 4-硝基苯甲酸酯 (0.110g, 0.330mmol)、(1'-苄基螺[二氢吡啶-3, 3'-吡咯烷]-4-基) 甲基氨基甲酸叔丁酯 (0.130g, 0.330mmol)、Cs₂CO₃ (0.162g, 0.496mmol) 和 Xantphos (28.7mg, 0.050mmol) 的甲苯 (2.00mL) 溶液通过将氮气流鼓入该溶液中而脱

气。然后将 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (7.42mg, 0.0330mmol) 加入该溶液, 并且所得混合物在 100°C 下加热过夜。浓缩反应混合物并通过 Analogix 色谱法纯化 (DCM/5% MeOH/1% NH_4OH) 以得到 (5R,7R)-4-(1'-苄基-4-((叔丁氧羰基氨基)甲基)螺[二氢吡啶-3,3'-吡咯烷]-1-基)-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-7-基 4-硝基苯甲酸酯 (180mg, 261mmol, 79%)。LCMS (APCI+) M+H+692 (100%); Rt = 4.89min.

[0732] **步骤 9**: 将 (5R,7R)-4-(1'-苄基-4-((叔丁氧羰基氨基)甲基)螺[二氢吡啶-3,3'-吡咯烷]-1-基)-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-7-基 4-硝基苯甲酸酯 (0.180g, 0.261mmol) 和 $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (0.219g, 5.21mmol) 在 THF (1.04mL) 和水 (0.261mL) 中的溶液在环境温度下搅拌 2 小时。除去溶剂, 然后将残余物用 Gilson C18 制备型 HPLC 系统纯化 (5-95 ACN/ H_2O +1% TFA) 以得到纯的非对映体 (每种非对映体 45mg, 0.083mmol, 64%)。非对映体的绝对构型通过 NMR 确定。((R)-1'-苄基-1-((5R,7R)-7-羟基-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,3'-吡咯烷]-4-基)甲基氨基甲酸叔丁酯: LCMS (APCI+) M+H+542 (100%); Rt = 3.52min. ((S)-1'-苄基-1-((5R,7R)-7-羟基-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,3'-吡咯烷]-4-基)甲基氨基甲酸叔丁酯: LCMS (APCI+) M+H+542 (100%); Rt = 3.90min.

[0733] **步骤 10**: 将 HCl (0.50mL; 4N 于二噁烷中) 加入 ((S)-1'-苄基-1-((5R,7R)-7-羟基-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,3'-吡咯烷]-4-基)甲基氨基甲酸叔丁酯 (45mg, 0.083mmol) 的 MeOH (4.2mL) 溶液。该溶液在环境温度下搅拌 24 小时。蒸发溶剂以得到薄膜, 该薄膜不用纯化而使用 (38mg, 95%, 0.079mmol)。LCMS (APCI+) M+H+442 (100%); Rt = 2.18min.

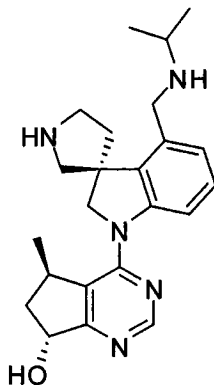
[0734] **步骤 11**: 将 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (57.6mg, 0.272mmol) 加入 (5R,7R)-4-((S)-4-(氨基甲基)-1'-苄基螺[二氢吡啶-3,3'-吡咯烷]-1-基)-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-7-醇 (40mg, 0.091mmol)、丙酮 (52.6mg, 0.906mmol) 的 DCE (1.0mL) 溶液, 并将所得溶液在环境温度下搅拌 8 小时。将反应混合物用 DCM 稀释并用 25% NaOH 洗涤。将水层分离并用 DCM (3 $\times$) 萃取。将合并的有机层干燥 (Na_2SO_4) 并浓缩以得到 (5R,7R)-4-((S)-1'-苄基-4-((异丙基氨基)甲基)螺[二氢吡啶-3,3'-吡咯烷]-1-基)-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-7-醇 (40.0mg, 0.083mmol, 91%)。LCMS (APCI+) M+H+484 (100%); Rt = 2.64min.

[0735] **步骤 12**: 将 Pd/C (35.2mg, 0.017mmol) 和甲酸铵 (52.2mg, 0.827mmol) 加入 (5R,7R)-4-((S)-1'-苄基-4-((异丙基氨基)甲基)螺[二氢吡啶-3,3'-吡咯烷]-1-基)-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-7-醇 (40.0mg, 0.083mmol) 的 MeOH (3mL) 溶液。将所得混合物在环境温度下搅拌过夜。过滤反应混合物并将滤液浓缩, 然后通过 Analogix 色谱法纯化 (DCM/MeOH/1% NH_4OH 梯度) 以得到 (5R,7R)-4-((S)-4-((异丙基氨基)甲基)螺[二氢吡啶-3,3'-吡咯烷]-1-基)-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-7-醇。该物质通过将其溶于 DCM 并加入 HCl (4N 于二噁烷中) 然后将该混合物浓缩而转化为双-HCl 盐 (9.0mg, 0.022mmol, 27%)。 ^1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO) δ 10.05 (br s, 1H), 9.92 (br s, 1H), 9.58 (br s, 1H), 9.47 (br s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.10 (d, J = 8.2Hz, 1H), 7.66 (s, J = 7.8Hz, 1H), 7.46 (t, J = 8.2Hz, 1H), 5.30 (t, J = 7.8Hz, 1H), 4.83 (d, J =

10.5Hz, 1H), 4.35 (t, $J = 10.5$ Hz, 1H), 4.20 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.14 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 3.96–3.85 (m, 1H), 3.71–3.67 (m, 4H), 3.43 (dd, $J = 10.9, 3.9$ Hz, 2H), 3.41–3.31 (m, 2H), 2.63–2.58 (m, 1H), 2.35–2.33 (m, 1H), 2.18–2.13 (m, 2H), 1.41 (d, $J = 6.2$ Hz, 6H), 1.18 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 1.12 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H). LCMS (APCI+) $M+H+394$ (100%) ; $R_t = 1.72$ min. 254nm 的 HPLC 纯度 > 99%, $R_t = 1.63$ min.

[0736] 实施例 76

[0737]



[0738] (5R,7R)-4-((R)-4-((异丙基氨基)甲基)螺[二氢吡啶-3,3'-吡咯烷]-1-基)-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-7-醇

[0739] 步骤 1: (5R,7R)-4-((R)-4-(氨基甲基)-1'-苄基螺[二氢吡啶-3,3'-吡咯烷]-1-基)-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-7-醇盐酸盐 (38.0mg, 95%, 0.079mmol) 通过实施例 76, 步骤 10 中描述的程序, 用 ((R)-1'-苄基-1-((5R,7R)-7-羟基-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,3'-吡咯烷]-4-基)甲基氨基甲酸叔丁酯替代 ((S)-1'-苄基-1-((5R,7R)-7-羟基-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,3'-吡咯烷]-4-基)甲基氨基甲酸叔丁酯而制备。LCMS (APCI+) $M+H+442$ (100%) ; $R_t = 2.18$ min.

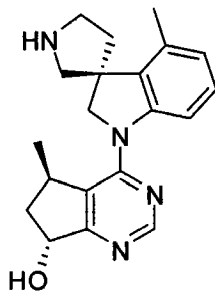
[0740] 步骤 2: (5R,7R)-4-((R)-1'-苄基-4-((异丙基氨基)甲基)螺[二氢吡啶-3,3'-吡咯烷]-1-基)-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-7-醇 (40.0mg, 0.083mmol, 91%) 通过实施例 76, 步骤 11 中描述的程序, 用 (5R,7R)-4-((R)-4-(氨基甲基)-1'-苄基螺[二氢吡啶-3,3'-吡咯烷]-1-基)-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-7-醇替代 (5R,7R)-4-((S)-4-(氨基甲基)-1'-苄基螺[二氢吡啶-3,3'-吡咯烷]-1-基)-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-7-醇而制备。LCMS (APCI+) $M+H+484$ (100%) ; $R_t = 2.55$ min.

[0741] 步骤 3: (5R,7R)-4-((R)-4-((异丙基氨基)甲基)螺[二氢吡啶-3,3'-吡咯烷]-1-基)-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-7-醇双-盐酸盐 (4.6mg, 0.010mmol, 13%) 通过实施例 76, 步骤 12 中描述的程序, 用 (5R,7R)-4-((R)-1'-苄基-4-((异丙基氨基)甲基)螺[二氢吡啶-3,3'-吡咯烷]-1-基)-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-7-醇替代 (5R,7R)-4-((S)-1'-苄基-4-((异丙基氨基)甲基)螺[二氢吡啶-3,3'-吡咯烷]-1-基)-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-7-醇而制备。 1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO) δ 10.25 (br s, 1H), 9.85 (br s, 1H), 9.52 (br s, 1H), 9.37 (br s, 1H), 8.87 (s, 1H), 7.95 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.59 (s, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.43 (t,

$J = 7.8\text{Hz}$, 1H), 5.25 (t, $J = 7.4\text{Hz}$, 1H), 4.83 (m, 2H), 4.35 (m, 1H), 4.23 (m, 1H), 4.18 (m, 1H), 3.96-3.85 (m, 1H), 3.71-3.67 (m, 4H), 3.43 (dd, $J = 7.8, 4.3\text{Hz}$, 2H), 3.60-3.58 (m, 2H), 2.51-2.49 (m, 2H), 2.18-2.13 (m, 2H), 1.41 (t, $J = 5.5\text{Hz}$, 6H), 1.23 (m, 2H), 1.09 (d, $J = 7.0\text{Hz}$, 3H). LCMS (APCI+) $M+H$ 394 (100%) ; $R_t = 1.56\text{min}$. 254nm 的 HPLC 纯度 90%, $R_t = 1.64\text{min}$.

[0742] 实施例 77

[0743]

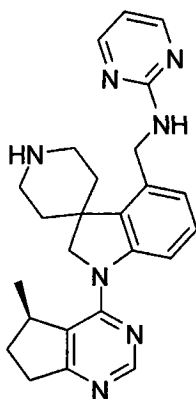


[0744] (5R,7R)-5-甲基-4-((R)-4-甲基螺[二氢吡啶-3,3'-吡咯烷]-1-基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-7-醇

[0745] (5R,7R)-5-甲基-4-((R)-4-甲基螺[二氢吡啶-3,3'-吡咯烷]-1-基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-7-醇 (3.8mg, 0.011mmol, 13%) 是由在制备 (5R,7R)-4-((R)-4-((异丙基氨基)甲基)螺[二氢吡啶-3,3'-吡咯烷]-1-基)-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-7-醇双-盐酸盐 (实施例 76, 步骤 3) 的最后一步中的过度还原而获得。 ^1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO) δ 9.84 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 7.91 (d, $J = 7.8\text{Hz}$, 1H), 7.25 (t, $J = 7.8\text{Hz}$, 1H), 6.97 (s, $J = 7.4\text{Hz}$, 1H), 5.76 (s, 1H), 5.26 (t, $J = 7.4\text{Hz}$, 1H), 4.65 (s, 1H), 4.41 (d, $J = 10.5\text{Hz}$, 1H), 4.28 (d, $J = 10.5\text{Hz}$, 1H), 3.90-3.80 (m, 2H), 3.71 (m, 4H), 3.68 (dd, $J = 12.0, 4.3\text{Hz}$, 2H), 3.67 (s, 6H), 3.59 (m, 3H), 2.43 (m, 3H), 2.20-2.10 (m, 2H), 1.10 (d, $J = 7.0\text{Hz}$, 2H). LCMS (APCI+) $M+H$ 337 (100%) ; $R_t = 1.97\text{min}$. 254nm 的 HPLC 纯度 97%, $R_t = 1.78\text{min}$.

[0746] 实施例 78

[0747]



[0748] (R)-N-((1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-4-基)甲基)嘧啶-2-胺

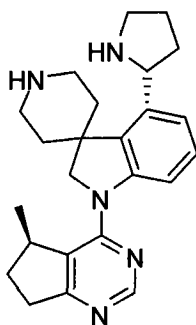
[0749] 步骤 1: 将 (R)-4-(氨基甲基)-1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯 (15mg, 0.033mmol)、2-氯嘧啶

(3.8mg, 0.033mmol) 和三乙胺 (25 μ L, 0.16mmol) 的 DMF (0.50mL) 溶液在 100℃ 下加热 24 小时。该物质用 MeOH 稀释并用 Gilson C18 制备型 HPLC 系统纯化以得到 (R)-1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)-4-((嘧啶-2-基氨基)甲基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯 (7.0mg, 0.013mmol, 40%)。LCMS (APCI+) M+H+528 (85%) ; Rt = 3.89min.

[0750] 步骤 2: 将 (R)-1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)-4-((嘧啶-2-基氨基)甲基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯 (4mg, 7.58 μ mol) 和 HCl (50.0 μ L; 4N 于二噁烷中) 的溶液在环境温度下搅拌过夜。除去溶剂以得到 (R)-N-((1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-4-基)甲基)嘧啶-2-胺双盐酸盐固体 (4.0mg, 7.6mmol, > 99%)。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.77 (s, 1H), 8.59 (br s, 2H), 7.99 (br d, J = 6.6Hz, 1H), 7.35 (t, J = 8.2Hz, 1H), 7.27 (d, J = 7.8Hz, 1H), 6.98 (t, J = 5.1Hz, 1H), 4.95 (d, J = 3.12Hz, 2H), 4.69 (d, J = 10.2Hz, 1H), 4.26 (d, J = 10.5Hz, 1H), 3.96-3.91 (m, 1H), 3.74-3.71 (m, 1H), 3.64-3.58 (m, 4H), 3.60-3.52 (m, 2H), 3.46 (m, 2H), 3.14-3.10 (m, 2H), 2.95-2.85 (m, 1H), 2.65-2.55 (m, 2H), 1.92 (d, J = 12.9Hz, 1H), 1.95-1.88 (m, 2H), 1.27 (m, 6H), 1.13 (d, J = 5.9Hz, 1H). LCMS (APCI+) M+H+428 (100%) ; Rt = 2.49min. 254nm 的 HPLC 纯度 > 99%, Rt = 1.84min.

[0751] 实施例 79

[0752]



[0753] 1-((R)-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)-4-((R)-吡咯烷-2-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]

[0754] 步骤 1: 在 -78℃ 下, 将仲丁基锂 (25.3mL, 35.4mmol) 加入 1-吡咯烷羧酸叔丁酯 (6.2mL, 35.4mmol) 和 (-)-金雀花碱 (8.29g, 35.4mmol) 的 MTBE (100mL) 溶液。将混合物在 -78℃ 下搅拌 1 小时。加入氯化锌溶液 (35.4mL, 35.4mmol), 并将反应在 -78℃ 下搅拌 15 分钟。允许反应温至室温。将 4-溴二氢吡啶-2-酮 (5.00g, 23.6mmol)、醋酸钨 (II) (0.53g, 2.4mmol) 和三-叔丁基膦四氟硼酸酯 (0.68g, 2.4mmol) 加入反应混合物。反应在室温下搅拌 12 小时。将反应混合物倒入 EtOAc (200mL), 并用硅藻土垫过滤该悬浮液。将滤液浓缩, 然后残余物通过快速色谱法纯化 (硅胶用 4 : 1 己烷 : 乙酸乙酯洗脱) 以得到 (R)-2-(2-氧代二氢吡啶-4-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯 (1.9g, 27%) 固体。¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 7.80 (s, 1H), 7.10-7.20 (m, 1H), 6.75-6.82 (m, 1H), 6.62-6.78 (m, 1H), 4.65-4.93 (m, 1H), 3.34-3.73 (m, 4H), 2.20-2.40 (m, 1H), 1.84-2.00 (m, 2H), 1.68-1.83 (m, 1H), 1.45 (2, 4H), 1.14 (s, 5H). MS (APCI+) [M+H]+303.

[0755] 步骤 2: 在 -78℃ 下, 将 NaHMDS (5.0mL, 5.0mmol) 加入 (R)-2-(2-氧代二氢吡

噪-4-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(300mg,0.992mmol)的THF(10mL)溶液。混合物在该温度下搅拌20分钟。在-78℃下将N-苄基-2-氯-N-(2-氯乙基)乙胺HCl盐(300mg,1.12mmol)加入该溶液。允许反应混合物温至室温并加热回流12小时。通过将反应混合物倒入水(10mL)中而猝灭反应,然后用EtOAc萃取(100mL)。有机层用盐水洗涤,用Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。残余物用快速色谱法纯化以提供产物(R)-2-(1'-苄基-2-氧代螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-4-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(150mg,0.325mmol,32.8%)固体。¹H NMR(CDCl₃,400MHz) δ 7.20-7.45(m,6H),7.10(t,1H),6.80(d,1H),6.60-6.70(m,1H),5.40-5.80(m,1H),3.50-3.80(m,4H),3.00-3.20(m,2H),2.90-3.00(m,2H),2.75-2.85(m,2H),2.60-2.70(m,1H),2.20-2.50(m,2H),1.90-2.00(m,1H),1.80-1.90(m,1H),1.70-1.80(m,1H),1.60-1.70(m,1H),1.50-1.60(m,1H),1.00-1.50(m,9H)。MS(APCI+)[M+H]⁺+462。

[0756] **步骤3**:将RED-AL(250 μL,0.83mmol)加入(R)-2-(1'-苄基-2-氧代螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-4-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(120mg,0.26mmol)的甲苯(3mL)溶液,并将所得溶液加热至70℃,持续30分钟。通过将EtOAc(5mL)加入反应混合物而猝灭反应。所得混合物用1M酒石酸钠钾水溶液(2mL)处理并用EtOAc萃取(10mL)。有机层用盐水洗涤,用Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。残余物用快速色谱法纯化以提供产物(R)-2-(1'-苄基螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-4-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(50mg,43.0%)固体。¹H NMR(CDCl₃,400MHz) δ 7.30-7.40(m,4H),7.18-7.20(m,1H),6.90-7.00(m,1H),6.42-6.52(m,1H),5.20-5.40(m,1H),3.40-3.80(m,4H),3.18-3.40(m,1H),2.80-3.00(m,2H),2.22-2.42(m,3H),2.20(s,2H),1.95-2.02(m,2H),1.70-1.85(m,2H),1.56(s,4H),1.38-1.42(m,1H),1.22-1.30(m,1H),1.20(s,6H)。MS(APCI+)[M+H]⁺+448。

[0757] **步骤4**:将(R)-2-(1'-苄基螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-4-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(50mg,0.11mmol)、(R)-4-氯-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶(19mg,0.11mmol)、Cs₂CO₃(40mg,0.12mmol)、Pd(OAc)₂(3.0mg,0.01mmol)、Xantphos(7.0mg,0.01mmol)在甲苯(5mL)中的混合物通过氮气球脱气,并将混合物加热至90℃持续12小时。将反应混合物通过硅藻土垫过滤并用EtOAc洗脱。将滤液浓缩,并且残余物通过快速色谱法纯化以提供产物(R)-2-(1'-苄基-1-((R)-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-4-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(15mg,23%)固体。¹H NMR(CDCl₃,400MHz) δ 8.68(s,1H),7.20-7.40(m,5H),7.09-7.12(m,1H),6.84-6.90(m,1H),6.70-6.74(m,1H),5.25-5.32(m,1H),4.10-4.20(m,1H),3.80-3.90(m,1H),3.70-3.80(m,1H),3.50-3.60(m,2H),3.30-3.40(m,1H),2.95-3.00(m,2H),2.85-2.95(m,2H),2.20-2.60(m,4H),1.95-2.05(m,2H),1.80-1.95(m,2H),1.60-1.80(m,4H),1.30(s,4H),1.20(s,5H),0.80-0.90(m,3H)。MS(APCI+)[M+H]⁺+580。

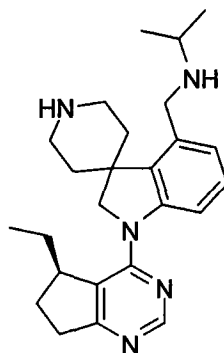
[0758] **步骤5**:将钯碳(10%德固赛型,10mg)、甲酸铵(50mg,0.80mmol)和(R)-2-(1'-苄基-1-((R)-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-4-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(15mg,0.026mmol)在MeOH(5mL)中的混合物加热回流5小时。反应用硅藻土垫过滤并用EtOAc(100mL)洗脱,然后滤液用水(10mL)洗涤。有机层用Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。残余物用快速色谱法纯化(用10% MeOH/乙酸乙酯、10%于MeOH/乙酸乙酯中的7N NH₃洗脱)以提供产物(R)-2-(1-((R)-5-甲

基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-4-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(8mg,63%)固体。¹H NMR(CDCl₃,400MHz) δ 8.80(s,1H),7.13(t,1H),6.86-6.92(m,1H),7.40(d,1H),5.30-5.40(m,1H),4.20-4.30(m,1H),3.58-4.00(m,1H),3.70-3.80(m,1H),3.55-3.65(m,1H),3.40-3.50(m,1H),3.00-3.20(m,2H),2.80-3.00(m,2H),2.65-2.80(m,1H),2.40-2.50(m,2H),2.30-2.40(m,1H),2.10-2.20(m,1H),2.00-2.10(m,1H),1.80-1.95(m,2H),1.55-1.75(m,3H),1.40-1.50(m,1H),1.20(s,9H),0.80-0.90(m,3H).MS(APCI+)[M+H]⁺+490.

[0759] 步骤6:将在二噁烷(2mL)中的4M HCl加入(R)-2-(1-((R)-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-4-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(8mg,0.02mmol)的CH₂Cl₂(5mL)溶液。将反应在室温下搅拌1小时。蒸发溶剂并将粗物质回收以提供产物1-((R)-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)-4-((R)-吡咯烷-2-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶](3mg,47%收率)固体。¹H NMR(d₆-DMSO,400MHz) δ 8.80(s,1H),8.00-8.10(m,1H),7.52(t,1H),7.40(d,1H),5.35-5.45(m,1H),4.60-4.70(m,1H),4.20-4.30(m,1H),3.85-4.00(m,1H),3.70-3.80(m,1H),3.60-3.70(m,3H),3.50-3.60(m,2H),3.20-3.30(m,2H),3.10-3.20(m,1H),2.80-2.90(m,1H),2.50-2.70(m,2H),2.40-2.50(m,1H),2.30-2.40(m,1H),2.10-2.20(m,2H),1.90-2.05(m,2H),1.10(d,3H).MS(APCI+)[M+H]⁺+390.

[0760] 实施例 80

[0761]



[0762] (R)-N-((1-(5-乙基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-4-基)甲基)丙-2-胺

[0763] 步骤1:将氯化铜(I)(0.0575g,0.581mmol)装入圆底烧瓶并用N₂吹扫。注入1M乙基溴化镁的THF(23.2mL,23.2mmol)溶液并将该混合物冷至0℃。经15分钟注入(E)-己-2-烯二酸二甲酯(2g,11.6mmol)的无水THF(10mL)溶液,并将反应在0℃下搅拌30分钟。(E)-己-2-烯二酸二甲酯如Nugent,William A.和Frank W.Hobbs,Jr." Conjugate Addition-Cyclization of aCyanocuprate:2-Carboethoxy-3-vinylcyclopentanone(氰基铜酸盐的共轭加成-环化:2-乙氧羰基-3-乙烯基环戊酮)." Organic Syntheses.第66卷(1988):第52-59页中所描述,使用丙烯酸甲酯(100.00mL,1110.5mmol)、无水LiBF₄(9.109g,97.17mmol)和四(乙腈)四氟硼酸钡(II)(1.332g,2.998mmol)而制备。将反应温至室温并在室温下搅拌1小时。TLC(5:1 EtOAc/己烷)显示UV活性起始物质点消失。将反应在真空下浓缩至固体,并在DCM与饱和NH₄Cl水溶液之间分配。有机物用盐水洗涤并经无水Na₂SO₄干燥。该反应产生油状的2-乙基-5-氧代环戊烷羧酸甲酯(1.88g,

11.0mmol, 95.1% 收率)。¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) δ 3.76(s, 3H), 2.84(d, 1H), 2.2-2.6(m, 4H), 1.62(m, 1H), 1.41-1.52(m, 2H), 0.96(t, 3H). MS(APCI+) [M+H]⁺: 171.0.

[0764] **步骤2**: 将乙酸铵 (8.51g, 110mmol) 加入 2-乙基-5-氧代环戊烷羧酸甲酯 (1.88g, 11.0mmol) 的甲醇 (20mL, 494mmol) 溶液。将反应加热至 65℃ 持续 2 小时。LCMS 证实转化为所期望的产物。将反应冷却, 并在真空下除去溶剂。所得油状物在 DCM 与半饱和的 NaHCO₃ 之间分配。将有机层分离并经无水 Na₂SO₄ 干燥。粗制油状物通过硅胶色谱法纯化 (梯度: 5%-50% EtOAc/己烷)。纯化提供了油状的 2-氨基-5-乙基环戊-1-烯羧酸甲酯 (1.62g, 9.57mmol, 86.7% 收率), 其静置于试验台上结晶。¹H NMR(d₆-DMSO, 400MHz) δ 4.03(s, 3H), 3.16(m, 1H), 3.00(m, 1H), 2.95(t, 1H), 2.74-2.81(m, 1H), 2.32(m, 1H), 2.10(m, 1H), 1.96(m, 1H), 1.67(m, 2H), 1.29(t, 3H). MS(APCI+) [M+H]⁺: 170.0.

[0765] **步骤3**: 将 2-氨基-5-乙基环戊-1-烯羧酸甲酯 (1.62g, 9.57mmol) 与甲酸铵 (3.02g, 47.9mmol) 和甲酰胺 (3.80mL, 95.7mmol) 化合, 并将反应混合物加热至 150℃ 持续 16 小时。通过 LCMS 确认转化。将反应冷至室温并在 5:1 DCM/i-PrOH 溶液和水之间分配。水层用相同的 DCM/i-PrOH 溶液萃取多次。合并的萃取物浓缩至干并在 DCM 和盐水之间分配。将有机部分浓缩以提供油状的 5-乙基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-醇 (1.13g, 6.88mmol, 71.9% 收率), 其不经纯化而被带到下一步。MS(APCI+) [M+H]⁺: 165.0.

[0766] **步骤4**: 将三氯氧磷 (1.92mL, 20.6mmol) 加入 5-乙基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-醇 (1.13g, 6.88mmol) 的乙腈 (40mL, 766mmol) 溶液并加热至 80℃。将反应在 80℃ 下搅拌 15 小时。LCMS 证实消耗了起始物质峰并转化为新的产物峰。将反应冷至室温并在真空下浓缩。将残余物在 DCM 和饱和 NaHCO₃ 水溶液之间分配。有机层经无水 Na₂SO₄ 干燥。将粗制溶液真空浓缩至油状物。粗产物通过硅胶色谱法纯化 (梯度: 10%-50% EtOAc/己烷)。纯化提供了油状的 4-氯-5-乙基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶 (334mg, 1.83mmol, 26.6% 收率)。MS(APCI+) [M+H]⁺: 183.0.

[0767] **步骤5**: 将 (1'-苄基螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-4-基) 甲基氨基甲酸叔丁酯 (446mg, 1.09mmol; 见实施例 27, 步骤 3)、Pd(OAc)₂ (24.6mg, 0.109mmol)、Xantphos (95mg, 0.164mmol) 和 Cs₂CO₃ (536mg, 1.64mmol) 装入 3-颈圆底烧瓶并用 N₂ 吹扫。将甲苯 (6mL, 0.547mmol; 用 N₂ 鼓泡 30 分钟) 和 4-氯-5-乙基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶 (200mg, 1.09mmol) 注入反应, 并将反应加热至 95℃ 持续 24 小时。LCMS 显示大部分起始物质被消耗。将反应冷却, 与 EtOAc 混合并经玻璃滤纸过滤。将滤液浓缩为残余物并通过硅胶色谱法纯化 (梯度: 5%-50% (80DCM: 19MeOH: 1NH₄OH)/DCM)。纯化提供了 (1'-苄基-1-(5-乙基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基) 螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-4-基) 甲基氨基甲酸叔丁酯 (422mg, 0.762mmol, 70% 收率)。¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) δ 8.62(s, 1H), 7.29-7.35(m, 5H), 7.25(m, 1H), 7.16(t, 1H), 6.91(d, 1H), 4.54(br. s, 1H), 4.20-4.30(m, 3H), 3.97(m, 2H), 3.53(s, 2H), 3.27(m, 1H), 2.85-2.97(m, 4H), 2.51(m, 1H), 2.26(m, 1H), 2.11(d, 2H), 2.04(t, 1H), 1.85(m, 1H), 1.75(d, 1H), 1.59(d, 1H), 1.46(s, 9H), 1.18(m, 1H), 0.77(t, 3H). MS(APCI+) [M+H]⁺: 554.2.

[0768] **步骤6**: 将 (1'-苄基-1-(5-乙基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基) 螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-4-基) 甲基氨基甲酸叔丁酯 (422mg, 0.762mmol) 溶于 1:1 TFA/DCM 溶液 (10mL)。2 小时后, 在室温下, LCMS 提示 BOC 胺完全脱保护。将反应浓

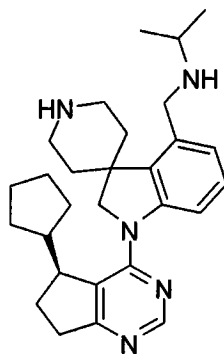
缩为油状的 (1' - 苄基 -1-(5- 乙基 -6,7- 二氢 -5H- 环戊二烯并 [d] 嘧啶 -4- 基) 螺 [二氢吡啶 -3,4' - 哌啶] -4- 基) 甲胺三 (2,2,2- 三氟乙酸酯) (606mg, 0.762mmol, 99.9% 收率)。MS (APCI+) [M+H]⁺: 454. 2.

[0769] **步骤 7**: 将 (1' - 苄基 -1-(5- 乙基 -6,7- 二氢 -5H- 环戊二烯并 [d] 嘧啶 -4- 基) 螺 [二氢吡啶 -3,4' - 哌啶] -4- 基) 甲胺三 (2,2,2- 三氟乙酸酯) (606mg, 0.762mmol) 在丙酮 (0.280mL, 3.81mmol) 和 DCE (5mL) 的溶液中搅拌 15 分钟。将 NaBH(OAc)₃ (323mg, 1.52mmol) 一次性加入并导致激烈的气体释放。在室温下 1 小时后, LCMS 提示完全转化为所期望的异丙胺。将反应浓缩并在 EtOAc 和 10% K₂CO₃ 水溶液之间分开。有机物用盐水洗涤经 Na₂SO₄ 干燥并浓缩为粗制残余物。外消旋的粗产物通过硅胶色谱法纯化 (梯度: 5% -100% (80DCM : 19MeOH : 1NH₄OH)/DCM)。纯化提供了油状的 N-((1' - 苄基 -1-(5- 乙基 -6,7- 二氢 -5H- 环戊二烯并 [d] 嘧啶 -4- 基) 螺 [二氢吡啶 -3,4' - 哌啶] -4- 基) 甲基) 丙 -2- 胺 (68mg, 0.137mmol, 18.0 % 收率)。¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.62 (s, 1H), 7.27-7.33 (m, 5H), 7.24 (m, 1H), 7.18 (t, 1H), 6.96 (d, 1H), 3.95 (m, 4H), 3.54 (s, 2H), 3.27 (m, 1H), 2.84-2.99 (m, 5H), 2.63 (dt, 1H), 2.03-2.31 (m, 4H), 1.86 (m, 1H), 1.70 (dd, 2H), 1.42 (m, 2H), 1.15-1.119 (m, 7H), 0.78 (t, 3H). MS (APCI+) [M+H]⁺: 496. 3. 通过制备型 HPLC, 使用 ChiralpakAD-H 柱 (4.6×100mm) 进行异构体的分离。化合物采用 25% 甲醇 / 水 (0.1% TEA 添加剂), 以 3mL/min 和 120 巴洗脱。

[0770] **步骤 8**: 将甲酸铵 (21.5mg, 0.341mmol) 加入 (R)-N-((1' - 苄基 -1-(5- 乙基 -6,7- 二氢 -5H- 环戊二烯并 [d] 嘧啶 -4- 基) 螺 [二氢吡啶 -3,4' - 哌啶] -4- 基) 甲基) 丙 -2- 胺 (16.9mg, 0.0341mmol) 和 10% Pd/C (10mg) 在甲醇 (1mL) 中的混合物, 并回流。LCMS 提示 2 小时后完成脱苄基作用。将反应浓缩并在 DCM 和饱和 NaHCO₃ 溶液之间分配。将含水部分二次萃取, 并将合并的有机物经 Na₂SO₄ 干燥。将 DCM 溶液倒出并真空浓缩以提供游离碱的产物, (R)-N-((1-(5- 乙基 -6,7- 二氢 -5H- 环戊二烯并 [d] 嘧啶 -4- 基) 螺 [二氢吡啶 -3,4' - 哌啶] -4- 基) 甲基) 丙 -2- 胺。¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.62 (s, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.14 (t, 1H), 6.93 (d, 1H), 3.85-4.01 (m, 4H), 3.29 (m, 1H), 3.08 (dd, 2H), 2.90-2.97 (m, 4H), 2.58 (m, 1H), 2.01-2.26 (m, 4H), 1.85 (m, 1H), 1.68 (dd, 2H), 1.46 (m, 2H), 1.03-1.11 (m, 7H), 0.78 (t, 3H). 将产物溶于 THF (1mL) 并通过用 Et₂O 中的 1M HCl 溶液 (1mL) 处理而转化为盐酸盐。将反应用超声处理, 并在真空下除去溶剂, 提供 (R)-N-((1-(5- 乙基 -6,7- 二氢 -5H- 环戊二烯并 [d] 嘧啶 -4- 基) 螺 [二氢吡啶 -3,4' - 哌啶] -4- 基) 甲基) 丙 -2- 胺三盐酸盐 (11mg, 0.021mmol, 62% 收率) 粉末。MS (APCI+) [M+H]⁺: 406. 3.

[0771] 实施例 81

[0772]

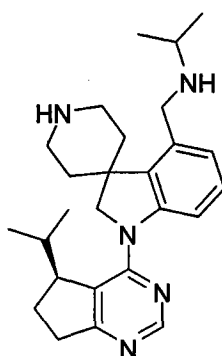


[0773] (S)-N-((1-(5-环戊基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-4-基)甲基)丙-2-胺

[0774] (S)-N-((1-(5-环戊基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-4-基)甲基)丙-2-胺如实施例 80 中所描述,在步骤 1 中用环戊基溴化镁替代乙基溴化镁来制备。¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) δ 8.62(s, 1H), 7.08-7.26(m, 2H), 6.97(d, 1H), 4.01(s, 2H), 3.88-3.97(m, 2H), 3.42(m, 1H), 3.14(dd, 2H), 2.96-2.98(m, 3H), 2.80(dt, 2H), 2.57-2.59(m, 1H), 2.09-2.21(m, 3H), 1.93(m, 1H), 1.86(m, 2H), 1.59(d, 1H), 1.34-1.48(m, 6H), 1.11(s, 6H), 0.99(m, 1H). (S)-N-((1-(5-环戊基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-4-基)甲基)丙-2-胺三盐酸盐. MS(APCI+) [M+H]⁺: 446. 3.

[0775] 实施例 82

[0776]



[0777] (S)-N-((1-(5-异丙基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-4-基)甲基)丙-2-胺

[0778] 步骤 1: 将异丙基溴化镁 (58mL, 58mmol) 溶液 (15% 于 THF 中, ~ 1M) 用 Cu(I) I (0.28g, 1.5mmol) 处理, 并冷至 0°C。滴加 (E)-己-2-烯二酸二甲酯 (5.0g, 29mmol; 见实施例 80, 步骤 1) 溶液, 并将该溶液在 0°C 下搅拌另外的 30 分钟, 然后在室温下搅拌。将产物在快速搅拌下倒入饱和 NHCl₄ (250mL)。混合物萃取至 DCM。将合并的有机物用 H₂O 反萃取, 并用 MgSO₄ 干燥, 过滤并在减压下浓缩以得到 2-异丙基-5-氧代环戊烷羧酸甲酯 (5.4g, 100%), 其不经进一步纯化而使用。¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) δ 3.76-3.73(m, 3H), 2.94-2.91(m, 1H), 2.48-2.16(m, 2H), 1.87-1.84(m, 2H), 1.68-1.43(m, 2H), 0.97-0.84(m, 6H).

[0779] 步骤 2: 2-异丙基-5-氧代环戊烷羧酸甲酯 (5.4g, 29.31mmol) 的 MeOH (145mL) 溶液用乙酸铵 (22.59g, 293.1mmol) 处理, 并将混合物加热至 50°C 持续 2 小时, 然后在室温下搅拌过夜。减压下除去溶剂, 并将粗制残余物溶于 DCM 和 H₂O 中。将合并的有机物用盐水洗涤, 经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并浓缩。将粗制残余物通过柱色谱法纯化 (5% 然后 15% EtOAc/己烷) 以提供纯的 2-氨基-5-异丙基环戊-1-烯羧酸甲酯 (3.27g, 61%)。LCMS(APCI+) m/z 184.0 [M+H]⁺; Rt = 3.51min.

[0780] 步骤 3: 将 2-氨基-5-异丙基环戊-1-烯羧酸甲酯 (3.272g, 17.86mmol)、甲酸铵 (5.630g, 89.28mmol) 和甲酰胺 (7.092mL, 178.6mmol) 的混合物在 150°C 下加热 20 小时。反应用水稀释, 并用 1 : 5 IPA : DCM 萃取, 直至根据 TLC 在水中不再有产物。将合并的有机物在减压下浓缩, 溶于 DCM 并经 Na₂SO₄ 干燥。将反应过滤并浓缩以得到 5-异丙基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-醇 (4.29g, 100%), 其不经进一步纯化而使用。

LCMS(APCI+)m/z 179.0[M+H]⁺;Rt = 2.33min.

[0781] **步骤4**:将5-异丙基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-醇(4.29g, 24.09mmol)的乙腈(94.75mL, 1814mmol)溶液用POCl₃(6.62mL, 72.28mmol)处理。混合物在80℃下加热过夜。通过LC-MS或HPLC观察没有反应。加入另外的3当量POCl₃,并将反应在80℃下加热4小时。向反应加入另外的10当量POCl₃和TEA(6.716mL, 48.18mmol),并在80℃下加热过夜。将反应冷至室温,并在减压下除去溶剂和POCl₃。将残余物溶于DCM中并小心加入至搅拌中的饱和NaHCO₃。将混合物搅拌1小时以确保完全中和。将有机物合并并用盐水洗涤,Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩。粗制的物质通过柱色谱法纯化(25% EtOAc/己烷)以提供4-氯-5-异丙基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶(1.23g, 26%)。LCMS(APCI+)m/z 196.9[M+H]⁺;Rt = 3.57min.

[0782] **步骤5**:将Pd₂dba₃(0.233g, 0.254mmol)和Xantphos(0.221g, 0.381mmol)装入烧瓶并用氮气吹扫。然后将(1'-苄基螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-4-基)甲基氨基甲酸叔丁酯(1.04g, 2.54mmol)、4-氯-5-异丙基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶(0.500g, 2.54mmol)、Cs₂CO₃(1.24g, 3.81mmol)和甲苯(12.7mL)装载烧瓶。将反应用氮气吹扫并加热至100℃过夜。将反应冷至室温并经硅藻土过滤,然后经GFF过滤,并在减压下浓缩。将粗制残余物通过柱色谱法纯化(1%-5% MeOH/DCM)以提供(1'-苄基-1-(5-异丙基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-4-基)甲基氨基甲酸叔丁酯(1.0g, 69%)。LCMS(APCI+)m/z 568.3[M+H]⁺;Rt = 4.30min.

[0783] **步骤6**:将(1'-苄基-1-(5-异丙基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-4-基)甲基氨基甲酸叔丁酯(1.00g, 1.76mmol)的DCM(8mL)溶液用在二噁烷(2mL)中的4N HCl处理。将反应在室温下搅拌1小时并在减压下浓缩以得到(1'-苄基-1-(5-异丙基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-4-基)甲胺三盐酸盐。LCMS(APCI+)m/z 468.2[M+H]⁺;Rt = 3.42min.

[0784] **步骤7**:将搅拌的(1'-苄基-1-(5-异丙基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-4-基)甲胺(0.250g, 0.43mmol)的DCE(3mL)溶液用丙酮(0.159mL, 2.17mmol)处理。允许反应搅拌20分钟,然后加入NaBH(OAc)₃(0.184g, 0.87mmol)。反应在室温下搅拌过夜。将另外的2.5当量丙酮和1.0当量NaBH(OAc)₃加入反应并搅拌另外的2小时。反应通过加入饱和NaHCO₃猝灭并用DCM稀释。将合并的有机物用盐水洗涤,Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩以得到N-((1'-苄基-1-(5-异丙基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-4-基)甲基)丙-2-胺(0.185g, 84%),其不经进一步纯化而使用。LCMS(APCI+)m/z 536.4[M+H]⁺;Rt = 3.61min.

[0785] **步骤8**:将N-((1'-苄基-1-(5-异丙基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-4-基)甲基)丙-2-胺(0.185g, 0.363mmol)的DCM(2mL)溶液用TEA(0.0759mL, 0.544mmol)处理,然后用Boc₂O(0.0871g, 0.399mmol)处理。反应在室温下搅拌过夜。反应用饱和NaHCO₃和DCM稀释。将合并的有机物用盐水洗涤,Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩。粗制残余物通过柱色谱法纯化(30%-50% EtOAc/己烷)以提供(1'-苄基-1-(5-异丙基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-4-基)甲基(异丙基)氨基甲酸叔丁酯(0.088g, 40%)。

基) 环戊胺 (0.211g, 91%), 其不经进一步纯化而使用。LCMS (APCI+) m/z 536.4 [M+H]⁺; R_t = 3.61min.

[0793] **步骤2**: 将 N-((1'-苄基-1-(5-异丙基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-4-基)甲基)环戊胺 (0.211g, 0.39mmol) 的 DCM (2mL) 溶液用 TEA (0.082mL, 0.59mmol) 处理然后用 Boc₂O (0.095g, 0.43mmol) 处理。将反应在室温下搅拌过夜。反应用饱和 NaHCO₃ 和 DCM 稀释。将合并的有机物用盐水洗涤, Na₂SO₄ 干燥, 过滤并在减压下浓缩。粗制残余物通过柱色谱法纯化 (30% -50% EtOAc/ 己烷) 以提供 (1'-苄基-1-(5-异丙基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-4-基)甲基(环戊基)氨基甲酸叔丁酯 (0.095g, 38%)。LCMS (APCI+) m/z 636.4 [M+H]⁺; R_t = 3.92min.

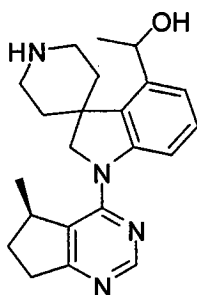
[0794] **步骤3**: 将 (1'-苄基-1-(5-异丙基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-4-基)甲基(环戊基)氨基甲酸叔丁酯 (0.095g, 0.15mmol) 的 MeOH (1mL) 溶液用 Pd/C (0.0079g, 0.0075mmol) 和甲酸铵 (0.028g, 0.45mmol) 处理并加热回流 7 小时, 然后在室温下搅拌过夜。将反应经玻璃滤纸过滤并在减压下除去溶剂。将粗制残余物通过柱色谱法纯化 (5% MeOH/DCM 然后是 5% 7N NH₄ 于 MeOH/DCM 中) 以提供环戊基((1-(5-异丙基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-4-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯 (0.066g, 81%)。LCMS (APCI+) m/z 546.1 [M+H]⁺; R_t = 4.25min.

[0795] **步骤4**: 使用 chiralpak 1A (21.2×250mm) 25% IPA+0.1% TEA 以 50mL/min 254nm 进行环戊基((1-(5-异丙基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-4-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯的手性分离以得到 (S)-环戊基((1-(5-异丙基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-4-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯。

[0796] **步骤5**: 将 (S)-环戊基((1-(5-异丙基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-4-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯 (0.0156g, 0.0286mmol) 的 DCM (2mL) 溶液用在二噁烷 (0.5mL) 中的 4N HCl 处理。将反应在室温下搅拌 1 小时并浓缩以得到 (S)-N-((1-(5-异丙基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-4-基)甲基)环戊胺三盐酸盐固体。LCMS (APCI+) m/z 446.3 [M+H]⁺; R_t = 3.28min.

[0797] 实施例 84

[0798]



[0799] 1-(1-((R)-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-4-基)乙醇

[0800] 步骤 1: 在 -78°C 、氮气下, 将搅拌的 4-溴二氢吡啶-2-酮 (13.0g, 61.3mmol) 的 THF (500mL) 溶液通过滴加 1.0M NaHMS 的 THF 溶液 (306mL, 306mmol) 处理。在 -78°C 搅拌 30 分钟后, 加入 N-苄基双(2-氯乙基)胺盐酸盐 (18.05g, 67.4mmol) 固体。将反应混合物在 -78°C 下搅拌 30 分钟, 然后允许温至室温。然后将反应混合物加热回流 12 小时。冷至 0°C 后, 反应通过加入饱和 NH_4Cl 水溶液猝灭。将反应混合物在 EtOAc 与水之间分配。水层用 EtOAc 萃取 ($3 \times 200\text{mL}$)。将合并的有机层用盐水洗涤, 用 MgSO_4 干燥并在减压下浓缩。所得固体用 DCM/EtOAc 研碎以得到 1'-苄基-4-溴螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-2-酮 (19.3g, 85%) 固体。LCMS (APCI+) m/z 371/373 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $\text{Rt} = 2.71\text{min}$ 。

[0801] 步骤 2: 1'-苄基-4-溴螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-2-酮 (12.0g, 32.3mmol) 的 THF (300mL) 溶液通过加入 BH_3 -THF 复合物 (97mL, 97mmol) 小心处理。然后将反应在 80°C 下加热 24 小时。反应混合物通过加入 1N HCl 猝灭。水层用 EtOAc 萃取 ($3 \times 100\text{mL}$)。用 NaOH 颗粒将水层碱化至 pH 12 并用 EtOAc 萃取 ($3 \times 200\text{mL}$)。有机层用 MgSO_4 干燥并在减压下浓缩以得到油状的 1'-苄基-4-溴螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶] (7.3g, 63%)。LCMS (APCI+) m/z 357/359 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $\text{Rt} = 3.07\text{min}$ 。

[0802] 步骤 3: 1'-苄基-4-溴螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶] (7.0g, 19.6mmol) 的 DCM (300mL) 溶液通过分批加入 Boc_2O (4.28g, 19.6mmol) 来处理。允许反应搅拌过夜, 此时反应用饱和 NH_4Cl 水溶液稀释。将有机层分离, 用盐水洗涤, 用 MgSO_4 干燥并在减压下浓缩。粗制的物质通过柱色谱法纯化 (10 : 1 己烷 : EtOAc 至 EtOAc) 以得到 1'-苄基-4-溴螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1-羧酸叔丁酯 (7.56g, 84%) 固体。LCMS (APCI+) m/z 457/459 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $\text{Rt} = 4.52\text{min}$ 。

[0803] 步骤 4: 在 -78°C 下, 将 1'-苄基-4-溴螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1-羧酸叔丁酯 (0.700g, 1.53mmol) 的 THF (10mL) 溶液通过滴加 1.6M 在己烷中的 $n\text{-BuLi}$ (0.673mL, 1.68mmol) 处理。该混合物在 -78°C 下搅拌 30 分钟, 然后加入无水的乙醛 (0.129mL, 2.30mmol) 并在 -78°C 下继续搅拌另外的 30 分钟。然后将反应在室温下搅拌 1.5 小时。反应通过加入饱和 NH_4Cl 猝灭, 然后将反应用 EtOAc 萃取。合并的有机物用盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤并在减压下浓缩。残余物通过柱色谱法纯化 (20% 然后是 50-70% EtOAc/己烷) 以提供纯的 1'-苄基-4-(1-羟乙基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1-羧酸叔丁酯 (0.491g, 76%)。LCMS (APCI+) m/z 423.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $\text{Rt} = 3.66\text{min}$ 。

[0804] 步骤 5: 将 1'-苄基-4-(1-羟乙基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1-羧酸叔丁酯 (0.045g, 0.11mmol) 的 DCM (2mL) 溶液用在二噁烷 (0.5mL) 中的 4N HCl 处理。将反应在室温下搅拌 4 小时并在减压下浓缩以得到 1-(1'-苄基螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-4-基)乙醇二盐酸盐 (0.047g, 100%), 其不经进一步纯化而使用。LCMS (APCI+) m/z 323.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $\text{Rt} = 2.38\text{min}$ 。

[0805] 步骤 6: 将 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.0027g, 0.012mmol) 和 Xantphos (0.010g, 0.018mmol) 装入烧瓶并用氮气冲洗。然后将 (R)-4-氯-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶 (0.022g, 0.13mmol)、1-(1'-苄基螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-4-基)乙醇 (0.047g, 0.12mmol)、 Cs_2CO_3 (0.058g, 0.18mmol) 和甲苯 (0.6mL) 装入该烧瓶。反应用氮气吹扫并加热至 100°C 持续 3 小时。加入另外的 (R)-4-氯-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶, 并将反应在 100°C 下加热另外的 4 小时, 然后在室温下搅拌过夜。反应经 GFF 过滤

并在减压下浓缩。将粗制残余物通过柱色谱法纯化 (5% MeOH/DCM, 然后是 5% 7N NH_4 于 MeOH/DCM 中) 以提供 1-(1'-苄基-1-((R)-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡咯-3,4'-哌啶]-4-基)乙醇 (0.017g, 31%)。LCMS(APCI+)m/z 455.2[M+H]⁺; Rt = 3.18min.

[0806] 步骤 7: 将 1-(1'-苄基-1-((R)-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡咯-3,4'-哌啶]-4-基)乙醇 (0.17g, 0.37mmol) 的 MeOH (0.2mL) 溶液用甲酸铵 (0.007g, 0.11mmol) 和 Pd/C (0.002g, 0.002mmol) 处理。将反应加热回流 2.5 小时然后在室温下搅拌。然后将反应加热回流另外的 2 小时, 此时反应完成。然后将反应冷至室温并经玻璃滤纸过滤。减压下除去溶剂, 并将粗制残余物溶于 DCM 然后用醚中的 1N HCl 处理。减压下除去溶剂以得到 1-(1-((R)-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡咯-3,4'-哌啶]-4-基)乙醇二盐酸盐 (0.012g, 73%)。LCMS(APCI+)m/z 365.1[M+H]⁺; Rt = 2.56min.

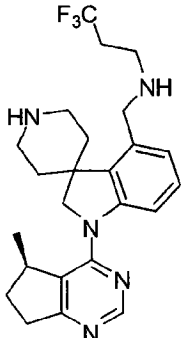
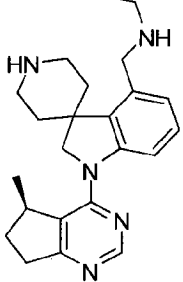
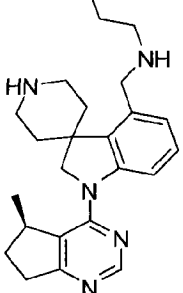
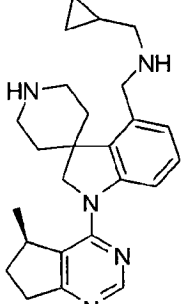
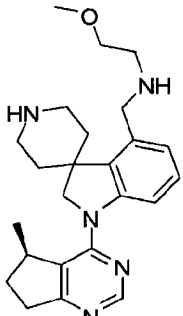
[0807] 根据以上所述的方法还可制备表 2 中显示的实施例 85-101。

[0808] 表 2

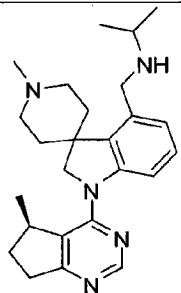
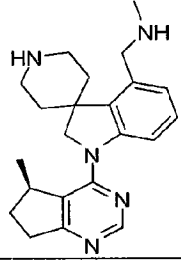
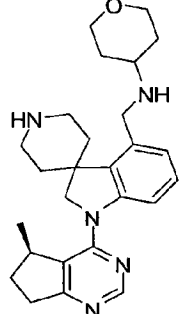
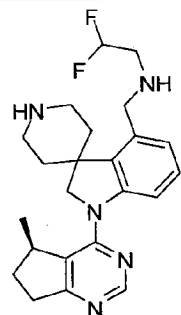
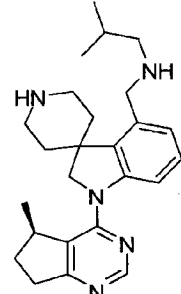
[0809]

实施例	结构	名称	LCMS
-----	----	----	------

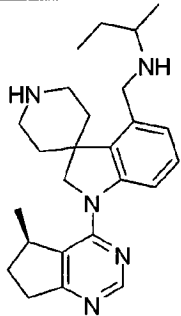
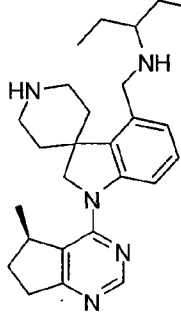
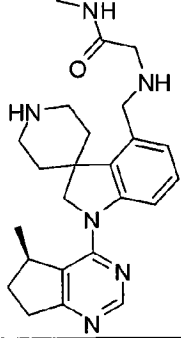
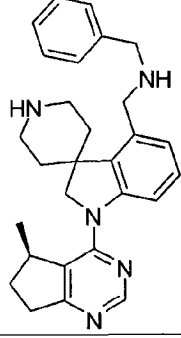
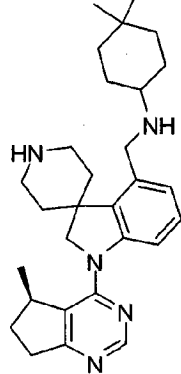
[0810]

85		(R)-3,3,3- 三 氟 -N-((1-(5- 甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-4-基)甲基)丙-1-胺	m/z 446 Rt: 2.08 min
86		(R)-N-((1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-4-基)甲基)乙胺	m/z 378 Rt: 2.17 min
87		(R)-N-((1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-4-基)甲基)丙-1-胺	m/z 392 Rt: 1.90 min
88		(R)-1- 环 丙 基 -N-((1-(5- 甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-4-基)甲基)甲胺	m/z 404 Rt: 1.94 min
89		(R)-2- 甲 氧 基 -N-((1-(5- 甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-4-基)甲基)乙胺	m/z 408 Rt: 1.96 min

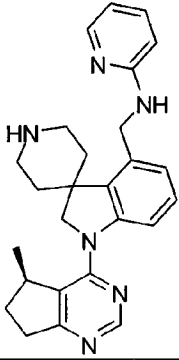
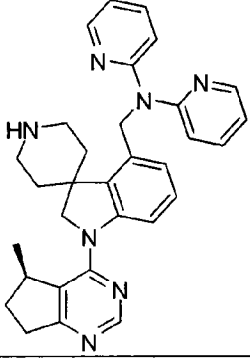
[0811]

90		(R)-N-((1'-甲基-1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-4-基)甲基)丙-2-胺	m/z 406 Rt: 2.33 min
91		(R)-N-甲基-1-(1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-4-基)甲胺	m/z 364 Rt: 1.91 min
92		(R)-N-((1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-4-基)甲基)四氢-2H-吡喃-4-胺	m/z 434 Rt: 2.00 min
93		(R)-2,2-二氟-N-((1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-4-基)甲基)乙胺	m/z 414 Rt: 1.99 min
94		(R)-2-甲基-N-((1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-4-基)甲基)丙-1-胺	m/z 406 Rt: 1.69 min

[0812]

95		N-((1-((R)-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-吡啶]-4-基)甲基)丁-2-胺	m/z 406 Rt: 1.55 min
96		(R)-N-((1-((R)-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-吡啶]-4-基)甲基)戊-3-胺	m/z 420 Rt: 1.71 min
97		(R)-N-甲基-2-((1-((R)-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-吡啶]-4-基)甲基)氨基)乙酰胺	m/z 421 Rt: 1.68 min
98		(R)-N-苄基-1-((1-((R)-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-吡啶]-4-基)甲基)胺	m/z 440 Rt: 1.79 min
99		(R)-4,4-二甲基-N-((1-((R)-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-吡啶]-4-基)甲基)环己胺	m/z 460 Rt: 2.77 min

[0813]

100		(R)-N-((1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-吡啶]-4-基)甲基)吡啶-2-胺	m/z 427 Rt: 2.77 min
101		(R)-N-((1-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)螺[二氢吡啶-3,4'-吡啶]-4-基)甲基)-N-(吡啶-2-基)吡啶-2-胺	m/z 504 Rt: 2.91 min

[0814] 前面的描述被视为仅示例本发明的原理。此外,由于多种修改和改变对本领域技术人员是易于明显的,所以不期望将本发明限制于如以上描述所显示的精确的结构和方法中。因此,所有合适的改良方案和等同方案可被视为属于如所附权利要求书所定义的本发明的范围内。

[0815] 单词“包括”(“comprise”)、“包括”(“comprising”)、“包含”(“including”)和“包含”(“includes”)当在本说明书和在以下的权利要求书中使用时,意图指定所陈述的特征、整数、组分或步骤的存在,但它们不排除一种或多种其他特征、整数、组分、步骤或组的存在或加入。