

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



# [12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200880016685.1

[51] Int. Cl.

C07D 487/20 (2006.01)

A61K 31/53 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

[43] 公开日 2010年3月24日

[11] 公开号 CN 101679448A

[22] 申请日 2008.5.13

[21] 申请号 200880016685.1

[30] 优先权

[32] 2007.5.23 [33] US [31] 60/931,368

[86] 国际申请 PCT/EP2008/055831 2008.5.13

[87] 国际公布 WO2008/141975 英 2008.11.27

[85] 进入国家阶段日期 2009.11.19

[71] 申请人 霍夫曼-拉罗奇有限公司

地址 瑞士巴塞尔

[72] 发明人 刘进军 张筑明

[74] 专利代理机构 中科专利商标代理有限责任公司

代理人 柳春琦

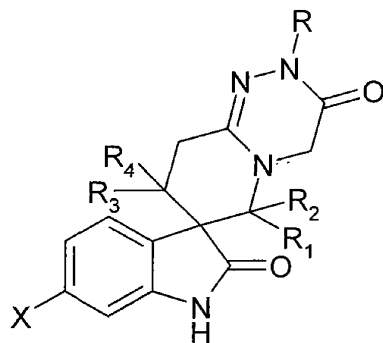
权利要求书 7 页 说明书 66 页

[54] 发明名称

螺吡啶满酮衍生物

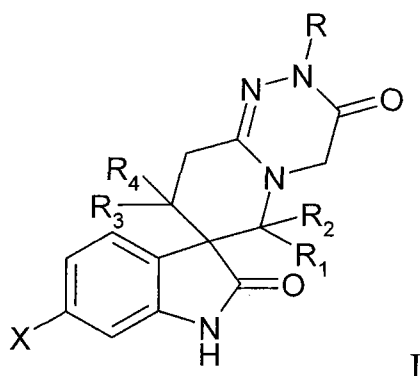
[57] 摘要

本发明提供式(I)的螺吡啶满酮衍生物及其药用盐和酯,其中X, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>和R如本文中所述。本发明的化合物可以用于治疗或控制细胞增殖疾病,特别是肿瘤疾病。



(I)

## 1. 式 I 化合物



其中

X 选自：氢，卤素，氰基，硝基，乙炔基，环丙基，甲基，乙基，异丙基，甲氧基和乙烯基；

R<sub>1</sub> 和 R<sub>2</sub> 中的一个选自：低级烷基，

取代的低级烷基，低级链烯基，取代的低级链烯基，芳基，取代的芳基，杂芳基，取代的杂芳基，杂环，取代的杂环，环烷基，取代的环烷基，环烯基，和取代的环烯基，并且另一个是氢；

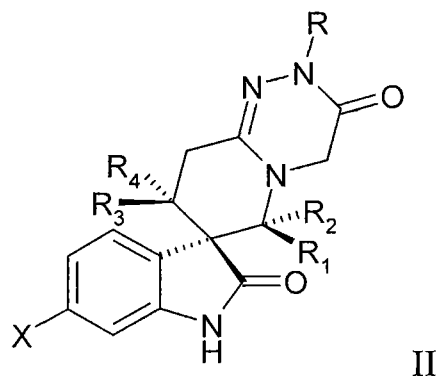
R<sub>3</sub> 和 R<sub>4</sub> 中的一个选自：低级烷基，取代的低级烷基，低级链烯基，取代的低级链烯基，芳基，取代的芳基，杂芳基，取代的杂芳基，杂环，取代的杂环，环烷基，

取代的环烷基，环烯基，和取代的环烯基，并且另一个是氢；

R 选自：氢，低级烷基和取代的低级烷基，

及其药用盐和酯。

2. 根据权利要求 1 的化合物，其为式 II 化合物：



其中

X 选自：氢，卤素，氰基，硝基，乙炔基，环丙基，甲基，乙基，异丙基，甲氧基和乙烯基；

R<sub>1</sub> 和 R<sub>2</sub> 中的一个选自：低级烷基，

取代的低级烷基，低级链烯基，取代的低级链烯基，芳基，取代的芳基，杂芳基，取代的杂芳基，杂环，取代的杂环，环烷基，取代的环烷基，环烯基，和取代的环烯基，并且另一个是氢；

R<sub>3</sub> 和 R<sub>4</sub> 中的一个选自：低级烷基，取代的低级烷基，低级链烯基，取代的低级链烯基，芳基，取代的芳基，

杂芳基，取代的杂芳基，杂环，取代的杂环，环烷基，取代的环烷基，环烯基，和取代的环烯基，并且另一个是氢；

R 选自：氢，低级烷基和取代的低级烷基；

及其药用盐和酯。

3. 根据权利要求 2 的化合物，其中

X 选自：氢，卤素，氰基，硝基，乙炔基，环丙基，甲基，乙基，异丙基，甲氧基和乙烯基，

R<sub>1</sub> 是氢，

R<sub>3</sub> 是氢，

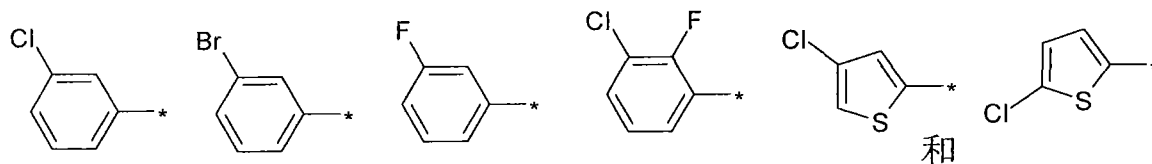
R<sub>2</sub>/R<sub>4</sub> 独立地选自：低级烷基，取代的低级烷基，低级链烯基，取代的低级链烯基，芳基，取代的芳基，杂芳基，取代的杂芳基，杂环，取代的杂环，环烷基，取代的环烷基，环烯基和取代的环烯基，并且

R 选自：氢，低级烷基和取代的低级烷基。

4. 根据权利要求3的化合物, 其中

X 是氯或溴,

R<sub>4</sub> 是取代的苯基或取代的杂芳基, 其中所述取代的苯基或取代的杂芳基选自:



并且

R<sub>2</sub> 独立地选自: 低级链烯基, 取代的低级链烯基, 芳基, 取代的芳基, 杂芳基, 取代的杂芳基, 环烯基和取代的环烯基。

5. 根据权利要求1或2的化合物, 其中

X 是 -Cl;

R<sub>1</sub> 和 R<sub>3</sub> 是氢;

R<sub>4</sub> 是 3-氯-苯基;

R<sub>2</sub> 是-苯基, 其是未取代的或被取代基取代1或2次的, 所述的取代基独立地选自: 卤素, -OH, -C<sub>2-6</sub> 炔基, -O-C<sub>2-8</sub> 链烯基, 或-C<sub>1-8</sub> 烷基和-O-C<sub>1-8</sub> 烷基, 其中所述 C<sub>1-8</sub> 烷基可以是未取代的或被-OH取代1或2次的, 或

-C<sub>2-8</sub> 链烯基; 并且

R 是 氢, 或

C<sub>1-8</sub> 烷基, 其是未取代的或被以下基团取代的:

-N-(C<sub>1-8</sub> 烷基)<sub>2</sub>,

-O-C<sub>1-8</sub> 烷基,

-O-C(O)-C<sub>1-8</sub> 烷基,

-OH,

-NH-C(O)-C<sub>1-8</sub> 烷基,

-C(O)-OH,

-C(O)-NH-C<sub>1-8</sub> 烷基, 所述烷基是未取代或被-OH取代1或2次的,

-C(O)-NH-C<sub>3-6</sub> 环烷基,

-C(O)-NH<sub>2</sub>,

-C(O)-NH-哌啶基, 所述哌啶基是未取代的或被

-S(O)<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub> 取代的; 以及

其药用盐和酯。

6. 根据权利要求 1 的化合物, 其选自:

外消旋(6'R,3R,8'S)-6-氯-8'-(3-氯苯基)-6'-(5-氟-2-甲基苯基)-2'-甲基-6',7',8',9'-四氢螺[3H-吡啶-3,7'-(2H-吡啶并[2,1-c][1,2,4]三嗪)]-2,3'(1H)-二酮,

手性(6'R,3R,8'S)-6-氯-8'-(3-氯苯基)-6'-(5-氟-2-甲基苯基)-2'-甲基-6',7',8',9'-四氢螺[3H-吡啶-3,7'-(2H-吡啶并[2,1-c][1,2,4]三嗪)]-2,3'(1H)-二酮,

外消旋(6'R,3R,8'S)-6-氯-8'-(3-氯苯基)-6'-(5-氟-2-甲基苯基)-6',7',8',9'-四氢螺[3H-吡啶-3,7'-(2H-吡啶并[2,1-c][1,2,4]三嗪)]-2,3'(1H)-二酮,

外消旋(6'R,3R,8'S)-6-氯-8'-(3-氯苯基)-6'-(1-亚甲基-丙基)-2'-甲基-6',7',8',9'-四氢螺[3H-吡啶-3,7'-(2H-吡啶并[2,1-c][1,2,4]三嗪)]-2,3'(1H)-二酮,

手性(6'R,3R,8'S)-6-氯-8'-(3-氯苯基)-6'-(1-亚甲基-丙基)-2'-甲基-6',7',8',9'-四氢螺[3H-吡啶-3,7'-(2H-吡啶并[2,1-c][1,2,4]三嗪)]-2,3'(1H)-二酮,

外消旋(6'R,3R,8'S)-6-氯-8'-(3-氯苯基)-6'-(1-亚甲基-丙基)-6',7',8',9'-四氢螺[3H-吡啶-3,7'-(2H-吡啶并[2,1-c][1,2,4]三嗪)]-2,3'(1H)-二酮,

手性(6'R,3R,8'S)-6-氯-8'-(3-氯苯基)-6'-(1-亚甲基-丙基)-6',7',8',9'-四氢螺[3H-吡啶-3,7'-(2H-吡啶并[2,1-c][1,2,4]三嗪)]-2,3'(1H)-二酮,

外消旋(6'R,3R,8'S)-6-氯-8'-(3-氯苯基)-2'-(3-二甲基氨基丙基)-6'-(1-亚甲基-丙基)-6',7',8',9'-四氢螺[3H-吡啶-3,7'-(2H-吡啶并[2,1-c][1,2,4]三嗪)]-2,3'(1H)-二酮,

外消旋(6'R,3R,8'S)-6-氯-8'-(3-氯苯基)-2'-(2-甲氧基乙基)-6'-(1-亚甲基-丙基)-6',7',8',9'-四氢螺[3H-吡啶-3,7'-(2H-吡啶并[2,1-c][1,2,4]三嗪)]-2,3'(1H)-二酮, 和

外消旋(6'R,3R,8'S)-2'-(2-乙酰氧基乙基)-6-氯-8'-(3-氯苯基)-6'-(1-亚甲基-

丙基)-6',7',8',9'-四氢螺[3H-吡啶-3,7'-(2H-吡啶并[2,1-c][1,2,4]三嗪)]-2,3'(1H)-二酮。

7. 根据权利要求1的化合物,其选自:

外消旋(6'R,3R,8'S)-6-氯-8'-(3-氯苯基)-2'-(2-羟基乙基)-6'-(1-亚甲基-丙基)-6',7',8',9'-四氢螺[3H-吡啶-3,7'-(2H-吡啶并[2,1-c][1,2,4]三嗪)]-2,3'(1H)-二酮,

手性(6'R,3R,8'S)-6-氯-8'-(3-氯苯基)-2'-(2-羟基乙基)-6'-(1-亚甲基-丙基)-6',7',8',9'-四氢螺[3H-吡啶-3,7'-(2H-吡啶并[2,1-c][1,2,4]三嗪)]-2,3'(1H)-二酮,

外消旋(6'R,3R,8'S)-2'-(2-乙酰基氨基乙基)-6-氯-8'-(3-氯苯基)-6'-(1-亚甲基-丙基)-6',7',8',9'-四氢螺[3H-吡啶-3,7'-(2H-吡啶并[2,1-c][1,2,4]三嗪)]-2,3'(1H)-二酮,

外消旋(6'R,3R,8'S)-6-氯-8'-(3-氯苯基)-2'-(2-羟基羰基-甲基)-6'-(1-亚甲基-丙基)-6',7',8',9'-四氢螺[3H-吡啶-3,7'-(2H-吡啶并[2,1-c][1,2,4]三嗪)]-2,3'(1H)-二酮,

外消旋(6'R,3R,8'S)-6-氯-8'-(3-氯苯基)-2'-(2-氟羰基-甲基)-6'-(1-亚甲基-丙基)-6',7',8',9'-四氢螺[3H-吡啶-3,7'-(2H-吡啶并[2,1-c][1,2,4]三嗪)]-2,3'(1H)-二酮,

外消旋(6'R,3R,8'S)-6-氯-8'-(3-氯苯基)-2'-[(2-羟基乙基氨基)羰基-甲基]-6'-(1-亚甲基-丙基)-6',7',8',9'-四氢螺[3H-吡啶-3,7'-(2H-吡啶并[2,1-c][1,2,4]三嗪)]-2,3'(1H)-二酮,

手性(6'R,3R,8'S)-6-氯-8'-(3-氯苯基)-2'-[(2-羟基乙基氨基)羰基-甲基]-6'-(1-亚甲基-丙基)-6',7',8',9'-四氢螺[3H-吡啶-3,7'-(2H-吡啶并[2,1-c][1,2,4]三嗪)]-2,3'(1H)-二酮,

外消旋(6'R,3R,8'S)-6-氯-8'-(3-氯苯基)-2'-[(2-环丙基氨基)羰基-甲基]-6'-(1-亚甲基-丙基)-6',7',8',9'-四氢螺[3H-吡啶-3,7'-(2H-吡啶并[2,1-c][1,2,4]三嗪)]-2,3'(1H)-二酮,

手性(6'R,3R,8'S)-6-氯-8'-(3-氯苯基)-2'-[(2-环丙基氨基)羰基-甲基]-6'-(1-亚甲基-丙基)-6',7',8',9'-四氢螺[3H-吡啶-3,7'-(2H-吡啶并[2,1-c][1,2,4]三嗪)]-2,3'(1H)-二酮,和

外消旋(6'R,3R,8'S)-2'-(2-氨基羰基-甲基)-6-氯-8'-(3-氯苯基)-6'-(1-亚甲基-丙基)-6',7',8',9'-四氢螺[3H-吡啶-3,7'-(2H-吡啶并[2,1-c][1,2,4]三嗪)]-2,3'(1H)-二酮。

8. 根据权利要求1的化合物,其选自:

外消旋(6'R,3R,8'S)-2'-(2-氨基羰基-甲基)-6-氯-8'-(3-氯苯基)-6'-(1-亚甲基-丙基)-6',7',8',9'-四氢螺[3H-吡啶-3,7'-(2H-吡啶并[2,1-c][1,2,4]三嗪)]-2,3'(1H)-二酮,

外消旋(6'R,3R,8'S)-6-氯-8'-(3-氯苯基)-2'-[(1-甲磺酰基-哌啶-4-基)氨基羰基-甲基]-6'-(1-亚甲基-丙基)-6',7',8',9'-四氢螺[3H-吡啶-3,7'-(2H-吡啶并[2,1-c][1,2,4]三嗪)]-2,3'(1H)-二酮,

外消旋(6'R,3R,8'S)-6-氯-8'-(3-氯苯基)-2'-[(1-甲磺酰基-哌啶-4-基)氨基羰基-甲基]-6'-(1-亚甲基-丙基)-6',7',8',9'-四氢螺[3H-吡啶-3,7'-(2H-吡啶并[2,1-c][1,2,4]三嗪)]-2,3'(1H)-二酮,

外消旋(6'R,3R,8'S)-6-氯-8'-(3-氯苯基)-6'-异丙烯基-2'-甲基-6',7',8',9'-四氢螺[3H-吡啶-3,7'-(2H-吡啶并[2,1-c][1,2,4]三嗪)]-2,3'(1H)-二酮,

手性(6'R,3R,8'S)-6-氯-8'-(3-氯苯基)-6'-异丙烯基-2'-甲基-6',7',8',9'-四氢螺[3H-吡啶-3,7'-(2H-吡啶并[2,1-c][1,2,4]三嗪)]-2,3'(1H)-二酮,

外消旋(6'R,3R,8'S)-6-氯-8'-(3-氯苯基)-6'-异丙烯基-6',7',8',9'-四氢螺[3H-吡啶-3,7'-(2H-吡啶并[2,1-c][1,2,4]三嗪)]-2,3'(1H)-二酮,

外消旋(6'S,3R,8'R)-6-氯-8'-(3-氯苯基)-6'-异丙烯基-6',7',8',9'-四氢螺[3H-吡啶-3,7'-(2H-吡啶并[2,1-c][1,2,4]三嗪)]-2,3'(1H)-二酮,

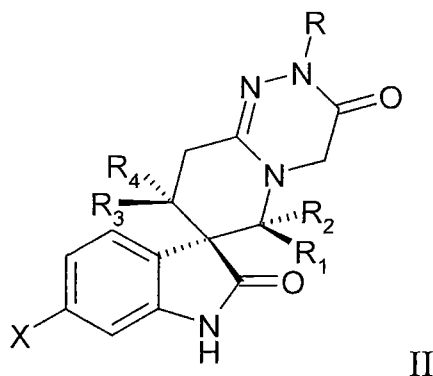
外消旋(6'R,3R,8'S)-6'-(2-烯丙氧基-5-碘-苯基)-6-氯-8'-(3-氯苯基)-2'-甲基-6',7',8',9'-四氢螺[3H-吡啶-3,7'-(2H-吡啶并[2,1-c][1,2,4]三嗪)]-2,3'(1H)-二酮,

外消旋(6'R,3R,8'S)-6-氯-8'-(3-氯苯基)-6'-(5-乙炔基-2-羟基-苯基)-2'-甲基-6',7',8',9'-四氢螺[3H-吡啶-3,7'-(2H-吡啶并[2,1-c][1,2,4]三嗪)]-2,3'(1H)-二酮,

外消旋(6'R,3R,8'S)-6-氯-8'-(3-氯苯基)-6'-[2-(2,3-二羟基-丙氧基)-5-碘-苯基]-2'-甲基-6',7',8',9'-四氢螺[3H-吡啶-3,7'-(2H-吡啶并[2,1-c][1,2,4]三嗪)]-2,3'(1H)-二酮, 和

外消旋(6'R,3R,8'S)-6-氯-8'-(3-氯苯基)-6'-[2-(2,3-二羟基-丙氧基)-5-乙炔基-苯基]-2'-甲基-6',7',8',9'-四氢螺[3H-吡啶-3,7'-(2H-吡啶并[2,1-c][1,2,4]三嗪)]-2,3'(1H)-二酮。

9. 一种药物制剂，其包含式 II 化合物及其药用盐和酯和药用赋形剂：



其中

X 选自：氢，卤素，氰基，硝基，乙炔基，环丙基，甲基，乙基，异丙基，甲氧基和乙烯基，

R<sub>1</sub> 和 R<sub>2</sub> 中的一个选自：低级烷基，

取代的低级烷基，低级链烯基，取代的低级链烯基，芳基，取代的芳基，杂芳基，取代的杂芳基，杂环，取代的杂环，环烷基，取代的环烷基，环烯基，和取代的环烯基，并且另一个是氢，

R<sub>3</sub> 和 R<sub>4</sub> 中的一个选自：低级烷基，取代的低级烷基，低级链烯基，取代的低级链烯基，芳基，取代的芳基，

杂芳基，取代的杂芳基，杂环，取代的杂环，环烷基，取代的环烷基，环烯基，和取代的环烯基，并且另一个是氢，

R 选自：氢，低级烷基和取代的低级烷基。

10. 用作药物的权利要求 1 至 8 中任何一项的化合物。

11. 用作药物的权利要求 1 至 8 中任何一项的化合物，所述的药物用于治疗癌症，特别是实体瘤，更具体地是乳腺、结肠、肺和前列腺肿瘤。

12. 权利要求 1 至 8 中任何一项的化合物在制备药物中的应用，所述的药物用于治疗癌症，特别是实体瘤，更具体地是乳腺、结肠、肺和前列腺肿瘤。

13. 基本上如上所述的新化合物、方法、工艺和应用。

### 螺吲哚满酮衍生物

p53 蛋白是在防止癌症发生中起关键作用的肿瘤抑制蛋白。它保护细胞的完整性并通过诱导生长抑制或编程性细胞死亡预防细胞永久性损害的克隆的增殖。在分子水平上, p53 是可以激活一组涉及调节细胞周期和编程性细胞死亡的基因的转录因子。p53 是在细胞水平上受 MDM2 紧密调节的有效细胞周期抑制剂。MDM2 与 p53 形成反馈控制环。MDM2 可以结合 p53 并抑制其反式激活 p53-调节基因的能力。此外, MDM2 介导依赖遍在蛋白的 p53 降解。p53 可以激活 MDM2 基因表达, 由此增加 MDM2 蛋白的细胞水平。这种反馈控制环确保了 MDM2 与 p53 在正常增殖细胞中均保持在低水平上。MDM2 也是 E2F 的辅因子, 它在细胞周期调节中起关键作用。

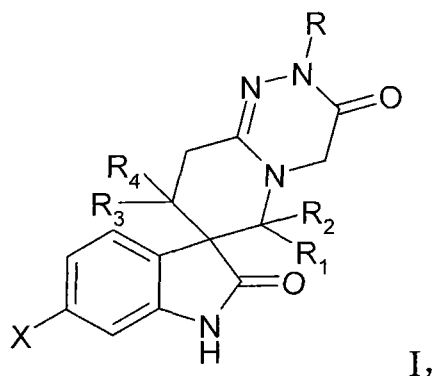
MDM2 与 p53(E2F)之比在许多癌症中受到异常调节。例如, 已经证实 p16INK4/p19ARF 基因座上通常发生分子缺损影响了 MDM2 蛋白降解。抑制 MDM2-p53 在肿瘤细胞中与野生型 p53 的相互作用应导致 p53 累积、细胞周期抑制和/或编程性细胞死亡。因此, MDM2 拮抗剂作为单一活性剂可以为癌症疗法提供新手段或与广泛的其它抗肿瘤疗法联用。已经通过使用用于抑制 MDM2-p53 相互作用的不同大分子工具(例如抗体、反义寡核苷酸、肽类)证实了这种策略的可行性。MDM2 还通过作为 p53 的保守结合区结合 E2F 并激活细胞周期蛋白 A 的 E2F-依赖性转录, 由此提示 MDM2 拮抗剂可能在 p53 突变体细胞中具有作用。

在 *J. Am Chem. Soc.*, 2005, 127, 10130 中先前公开了作为 MDM2 拮抗剂的系列螺吲哚满酮。

本发明提供螺吲哚满酮衍生物, 其是 MDM2-p53 相互作用的小分子抑制剂。在无细胞和基于细胞的试验中, 本发明的化合物显示出抑制 MDM2 蛋白与 p53-样肽的相互作用。在基于细胞的试验中, 这些化合物证明了机制活性(mechanistic activity)。将癌细胞与野生型 p53 一起温育导致 p53 蛋白累积, 诱导 p53-调节的 p21 基因, 和细胞周期停滞在 G1 和 G2 期, 导致

了在体外对野生型 p53 细胞的有效抗增殖活性。相反，在相当的化合物浓度下，在带有突变体 p53 的癌细胞中没有观察到这些活性。因此，MDM2 拮抗剂的活性很可能与其作用机制有关。这些化合物可以是有效和选择性的抗癌剂。

本发明涉及式 I 的螺吡啶满酮：



其中

X 选自：氢，卤素，氰基，硝基，乙炔基，环丙基，甲基，乙基，异丙基，甲氧基和乙烯基，

R<sub>1</sub> 和 R<sub>2</sub> 中的一个选自：低级烷基，

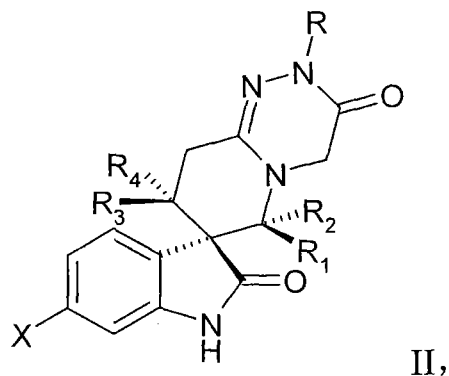
取代的低级烷基，低级链烯基，取代的低级链烯基，芳基，取代的芳基，杂芳基，取代的杂芳基，杂环，取代的杂环，环烷基，取代的环烷基，环烯基，和取代的环烯基，并且另一个是氢，

R<sub>3</sub> 和 R<sub>4</sub> 中的一个选自：低级烷基，取代的低级烷基，低级链烯基，取代的低级链烯基，芳基，取代的芳基，杂芳基，取代的杂芳基，杂环，取代的杂环，环烷基，取代的环烷基，环烯基，和取代的环烯基，并且另一个是氢，

R 选自：氢，低级烷基和取代的低级烷基

及其药用盐和酯。

优选的是式 I 化合物，其具有如式 II 所示的立体化学结构：



其中

X 是氢，卤素，氰基，硝基，乙炔基，环丙基，甲基，乙基，异丙基，甲氧基，和乙烯基，

R<sub>1</sub> 是氢，

R<sub>3</sub> 是氢，

R<sub>2</sub>/R<sub>4</sub> 独立地选自：低级烷基，取代的低级烷基，低级链烯基，取代的低级链烯基，芳基，取代的芳基，杂芳基，取代的杂芳基，杂环，取代的杂环，环烷基，取代的环烷基，环烯基和取代的环烯基，并且

R 是氢，低级烷基或取代的低级烷基，

及其药用盐和酯。

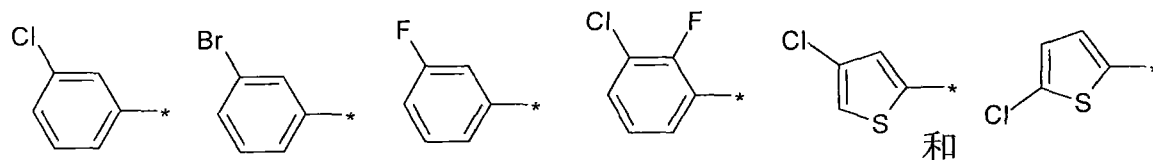
进一步优选的是式 II 化合物，其中

X 是氯或溴，

R<sub>1</sub> 是氢，

R<sub>3</sub> 是氢，

R<sub>4</sub> 是取代的苯基或取代的杂芳基，其中所述取代的苯基或取代的杂芳基选自：



R<sub>2</sub> 独立地选自：低级链烯基，取代的低级链烯基，芳基，取代的芳基，杂芳基，取代的杂芳基，环烯基和取代的环烯基，并且

R 是氢，低级烷基或取代的低级烷基。

在根据本发明的另一个优选实施方案中，提供根据式 I 或 II 的化合物，

其中

X 是-Cl;

R<sub>1</sub> 和 R<sub>3</sub> 是氢;

R<sub>4</sub> 是 3-氯-苯基;

R<sub>2</sub> 是-苯基, 其是未取代的或被取代基取代 1 或 2 次的, 所述的取代基独立地选自: 卤素, -OH, -C<sub>2-6</sub> 炔基, -O-C<sub>2-8</sub> 链烯基, 或-C<sub>1-8</sub> 烷基和-O-C<sub>1-8</sub> 烷基, 其中所述 C<sub>1-8</sub> 烷基可以是未取代的或被-OH 取代 1 或 2 次的, 或

-C<sub>2-8</sub> 链烯基; 并且

R 是 氢, 或

C<sub>1-8</sub> 烷基, 其是未取代的或被以下基团取代的:

-N-(C<sub>1-8</sub> 烷基)<sub>2</sub>,

-O-C<sub>1-8</sub> 烷基,

-O-C(O)-C<sub>1-8</sub> 烷基,

-OH,

-NH-C(O)-C<sub>1-8</sub> 烷基,

-C(O)-OH,

-C(O)-NH-C<sub>1-8</sub> 烷基, 所述烷基是未取代的或被 -OH 取代 1 或 2 次的,

-C(O)-NH-C<sub>3-6</sub> 环烷基,

-C(O)-NH<sub>2</sub>,

-C(O)-NH-哌啶基, 所述哌啶基是未取代的或被

-S(O)<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub> 取代的; 和

其药用盐和酯。

最优选的是下列式的化合物:

外消旋 (6'R,3R,8'S)-6-氯-8'-(3-氯苯基)-6'-(5-氟-2-甲基苯基)-2'-甲基-6',7',8',9'-四氢螺[3H-吡啶-3,7'-(2H-吡啶并[2,1-c][1,2,4]三嗪)]-2,3'(1H)-二酮,

手性 (6'R,3R,8'S)-6-氯-8'-(3-氯苯基)-6'-(5-氟-2-甲基苯基)-2'-甲基-6',7',8',9'-四氢螺[3H-吡啶-3,7'-(2H-吡啶并[2,1-c][1,2,4]三嗪)]-2,3'(1H)-

二酮,

外消旋(6'R,3R,8'S)-6-氯-8'-(3-氯苯基)-6'-(5-氟-2-甲基苯基)-6',7',8',9'-四氢螺[3H-吡啶-3,7'-(2H-吡啶并[2,1-c][1,2,4]三嗪)]-2,3'(1H)-二酮,

外消旋(6'R,3R,8'S)-6-氯-8'-(3-氯苯基)-6'-(1-亚甲基-丙基)-2'-甲基-6',7',8',9'-四氢螺[3H-吡啶-3,7'-(2H-吡啶并[2,1-c][1,2,4]三嗪)]-2,3'(1H)-二酮,

手性(6'R,3R,8'S)-6-氯-8'-(3-氯苯基)-6'-(1-亚甲基-丙基)-2'-甲基-6',7',8',9'-四氢螺[3H-吡啶-3,7'-(2H-吡啶并[2,1-c][1,2,4]三嗪)]-2,3'(1H)-二酮,

外消旋(6'R,3R,8'S)-6-氯-8'-(3-氯苯基)-6'-(1-亚甲基-丙基)-6',7',8',9'-四氢螺[3H-吡啶-3,7'-(2H-吡啶并[2,1-c][1,2,4]三嗪)]-2,3'(1H)-二酮,

手性(6'R,3R,8'S)-6-氯-8'-(3-氯苯基)-6'-(1-亚甲基-丙基)-6',7',8',9'-四氢螺[3H-吡啶-3,7'-(2H-吡啶并[2,1-c][1,2,4]三嗪)]-2,3'(1H)-二酮,

外消旋(6'R,3R,8'S)-6-氯-8'-(3-氯苯基)-2'-(3-二甲基氨基丙基)-6'-(1-亚甲基-丙基)-6',7',8',9'-四氢螺[3H-吡啶-3,7'-(2H-吡啶并[2,1-c][1,2,4]三嗪)]-2,3'(1H)-二酮,

外消旋(6'R,3R,8'S)-6-氯-8'-(3-氯苯基)-2'-(2-甲氧基乙基)-6'-(1-亚甲基-丙基)-6',7',8',9'-四氢螺[3H-吡啶-3,7'-(2H-吡啶并[2,1-c][1,2,4]三嗪)]-2,3'(1H)-二酮,

外消旋(6'R,3R,8'S)-2'-(2-乙酰氧基乙基)-6-氯-8'-(3-氯苯基)-6'-(1-亚甲基-丙基)-6',7',8',9'-四氢螺[3H-吡啶-3,7'-(2H-吡啶并[2,1-c][1,2,4]三嗪)]-2,3'(1H)-二酮,

外消旋(6'R,3R,8'S)-6-氯-8'-(3-氯苯基)-2'-(2-羟基乙基)-6'-(1-亚甲基-丙基)-6',7',8',9'-四氢螺[3H-吡啶-3,7'-(2H-吡啶并[2,1-c][1,2,4]三嗪)]-2,3'(1H)-二酮,

手性(6'R,3R,8'S)-6-氯-8'-(3-氯苯基)-2'-(2-羟基乙基)-6'-(1-亚甲基-丙基)-6',7',8',9'-四氢螺[3H-吡啶-3,7'-(2H-吡啶并[2,1-c][1,2,4]三嗪)]-2,3'(1H)-二酮,

外消旋(6'R,3R,8'S)-2'-(2-乙酰基氨基乙基)-6-氯-8'-(3-氯苯基)-6'-(1-亚甲基-丙基)-6',7',8',9'-四氢螺[3H-吡啶-3,7'-(2H-吡啶并[2,1-c][1,2,4]三

嗪)]-2,3'(1H)-二酮,

外消旋(6'R,3R,8'S)-6-氯-8'-(3-氯苯基)-2'-(2-羟基羰基-甲基)-6'-(1-亚甲基-丙基)-6',7',8',9'-四氢螺[3H-吡啶-3,7'-(2H-吡啶并[2,1-c][1,2,4]三嗪)]-2,3'(1H)-二酮,

外消旋(6'R,3R,8'S)-6-氯-8'-(3-氯苯基)-2'-(2-氟羰基-甲基)-6'-(1-亚甲基-丙基)-6',7',8',9'-四氢螺[3H-吡啶-3,7'-(2H-吡啶并[2,1-c][1,2,4]三嗪)]-2,3'(1H)-二酮,

外消旋(6'R,3R,8'S)-6-氯-8'-(3-氯苯基)-2'-[(2-羟基乙基氨基)羰基-甲基]-6'-(1-亚甲基-丙基)-6',7',8',9'-四氢螺[3H-吡啶-3,7'-(2H-吡啶并[2,1-c][1,2,4]三嗪)]-2,3'(1H)-二酮,

手性(6'R,3R,8'S)-6-氯-8'-(3-氯苯基)-2'-[(2-羟基乙基氨基)羰基-甲基]-6'-(1-亚甲基-丙基)-6',7',8',9'-四氢螺[3H-吡啶-3,7'-(2H-吡啶并[2,1-c][1,2,4]三嗪)]-2,3'(1H)-二酮,

外消旋(6'R,3R,8'S)-6-氯-8'-(3-氯苯基)-2'-[(2-环丙基氨基)羰基-甲基]-6'-(1-亚甲基-丙基)-6',7',8',9'-四氢螺[3H-吡啶-3,7'-(2H-吡啶并[2,1-c][1,2,4]三嗪)]-2,3'(1H)-二酮,

手性(6'R,3R,8'S)-6-氯-8'-(3-氯苯基)-2'-[(2-环丙基氨基)羰基-甲基]-6'-(1-亚甲基-丙基)-6',7',8',9'-四氢螺[3H-吡啶-3,7'-(2H-吡啶并[2,1-c][1,2,4]三嗪)]-2,3'(1H)-二酮,

外消旋(6'R,3R,8'S)-2'-(2-氨基羰基-甲基)-6-氯-8'-(3-氯苯基)-6'-(1-亚甲基-丙基)-6',7',8',9'-四氢螺[3H-吡啶-3,7'-(2H-吡啶并[2,1-c][1,2,4]三嗪)]-2,3'(1H)-二酮,

外消旋(6'R,3R,8'S)-2'-(2-氨基羰基-甲基)-6-氯-8'-(3-氯苯基)-6'-(1-亚甲基-丙基)-6',7',8',9'-四氢螺[3H-吡啶-3,7'-(2H-吡啶并[2,1-c][1,2,4]三嗪)]-2,3'(1H)-二酮,

外消旋(6'R,3R,8'S)-6-氯-8'-(3-氯苯基)-2'-[(1-甲磺酰基-哌啶-4-基)氨基羰基-甲基]-6'-(1-亚甲基-丙基)-6',7',8',9'-四氢螺[3H-吡啶-3,7'-(2H-吡啶并[2,1-c][1,2,4]三嗪)]-2,3'(1H)-二酮,

外消旋(6'R,3R,8'S)-6-氯-8'-(3-氯苯基)-2'-[(1-甲磺酰基-哌啶-4-基)氨基羰基-甲基]-6'-(1-亚甲基-丙基)-6',7',8',9'-四氢螺[3H-吡啶-3,7'-(2H-吡啶并

[2,1-c][1,2,4]三嗪)]-2,3'(1H)-二酮,  
 外消旋(6'R,3R,8'S)-6-氯-8'-(3-氯苯基)-6'-异丙烯基-2'-甲基-6',7',8',9'-四氢螺[3H-吡啶-3,7'-(2H-吡啶并[2,1-c][1,2,4]三嗪)]-2,3'(1H)-二酮,  
 手性(6'R,3R,8'S)-6-氯-8'-(3-氯苯基)-6'-异丙烯基-2'-甲基-6',7',8',9'-四氢螺[3H-吡啶-3,7'-(2H-吡啶并[2,1-c][1,2,4]三嗪)]-2,3'(1H)-二酮,  
 外消旋(6'R,3R,8'S)-6-氯-8'-(3-氯苯基)-6'-异丙烯基-6',7',8',9'-四氢螺[3H-吡啶-3,7'-(2H-吡啶并[2,1-c][1,2,4]三嗪)]-2,3'(1H)-二酮,  
 外消旋(6'S,3R,8'R)-6-氯-8'-(3-氯苯基)-6'-异丙烯基-6',7',8',9'-四氢螺[3H-吡啶-3,7'-(2H-吡啶并[2,1-c][1,2,4]三嗪)]-2,3'(1H)-二酮,  
 外消旋(6'R,3R,8'S)-6'-(2-烯丙氧基-5-碘-苯基)-6-氯-8'-(3-氯苯基)-2'-甲基-6',7',8',9'-四氢螺[3H-吡啶-3,7'-(2H-吡啶并[2,1-c][1,2,4]三嗪)]-2,3'(1H)-二酮,  
 外消旋(6'R,3R,8'S)-6-氯-8'-(3-氯苯基)-6'-(5-乙炔基-2-羟基-苯基)-2'-甲基-6',7',8',9'-四氢螺[3H-吡啶-3,7'-(2H-吡啶并[2,1-c][1,2,4]三嗪)]-2,3'(1H)-二酮,  
 外消旋(6'R,3R,8'S)-6-氯-8'-(3-氯苯基)-6'-[2-(2,3-二羟基-丙氧基)-5-碘-苯基]-2'-甲基-6',7',8',9'-四氢螺[3H-吡啶-3,7'-(2H-吡啶并[2,1-c][1,2,4]三嗪)]-2,3'(1H)-二酮, 和  
 外消旋(6'R,3R,8'S)-6-氯-8'-(3-氯苯基)-6'-[2-(2,3-二羟基-丙氧基)-5-乙炔基-苯基]-2'-甲基-6',7',8',9'-四氢螺[3H-吡啶-3,7'-(2H-吡啶并[2,1-c][1,2,4]三嗪)]-2,3'(1H)-二酮。

在说明书中, 在指示时, 各种取代基(R 值)可以被 1-5 个或优选 1-3 个取代基取代, 所述的取代基独立地选自: 低级烷基, 低级-链烯基, 低级-炔基, 二氧代-低级-亚烷基 (形成例如苯并二氧基), 卤素, 羟基, CN, CF<sub>3</sub>, NH<sub>2</sub>, N(H, 低级-烷基), N(低级-烷基)<sub>2</sub>, 氨基羰基, 羧基, NO<sub>2</sub>, 低级-烷氧基, 硫代-低级-烷氧基, 低级-烷基磺酰基, 氨基磺酰基, 低级-烷基羰基, 低级-烷基羧基, 低级-烷氧基羰基, 低级-烷基-羰基-NH, 氟-低级-烷基, 氟-低级-烷氧基, 低级-烷氧基-羰基-低级-烷氧基, 羧基-低级-烷氧基, 氨基甲酰基-低级-烷氧基, 羟基-低级-烷氧基, NH<sub>2</sub>-低级-烷氧基, N(H, 低级-烷基)-低级-烷氧基, N(低级-烷基)<sub>2</sub>-低级-烷氧基, 苄氧基-低级

-烷氧基, 单-或二-低级烷基取代的氨基-磺酰基和可以被卤素, 羟基,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{N}(\text{H}, \text{低级-烷基})$ 或  $\text{N}(\text{低级-烷基})_2$  任选取代的低级-烷基。用于所述芳基, 杂芳基和杂环的优选取代基是卤素, 低级烷氧基, 低级烷基和氨基。

如果烷基, 链烯基, 炔基或类似基团的两端连接到相同的部分上, 则可以得到环状结构, 其中所述部分的两个氢被烷基, 链烯基, 炔基或类似基团的两端代替, 由此产生环状结构如四氢化萘、大环或螺环化合物。

术语“烷基”是指具有 1 至约 20 个碳原子的直链或支链饱和烃基。在一些实施方案中, 烷基取代基可以是低级烷基取代基。术语“低级烷基”是指具有 1 至 8 个碳原子的烷基, 并且在一些实施方案中, 是指具有 1 至 4 个碳原子的烷基。烷基的实例包括但不限于: 甲基, 乙基, 正丙基, 异丙基, 正丁基, 仲丁基, 叔丁基, 正戊基和仲戊基。

如本文所用的, “环烷基”意欲表示任何稳定的、只由碳原子, 优选 3 至 6 个碳原子组成的单环或多环体系, 它的任何一个环都是饱和的。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, 金刚烷基, 环辛基, 双环烷基, 包括双环辛烷如 [2.2.2]双环辛烷或[3.3.0] 双环辛烷, 双环壬烷如[4.3.0]双环壬烷和双环癸烷如[4.4.0]双环癸烷(萘烷), 或螺环化合物。

如本文所用的术语“链烯基”是指未饱和的直链或支链脂肪族烃基, 其含有一个双键并且具有 2 至 8, 优选 2 至 6 个碳原子。这样的“烯基”的实例是乙烯基(vinyl)(乙烯基(ethenyl)), 烯丙基, 异丙烯基, 1-丙烯基, 2-甲基-1-丙烯基, 1-丁烯基, 2-丁烯基, 3-丁烯基, 2-乙基-1-丁烯基, 3-甲基-2-丁烯基, 1-戊烯基, 2-戊烯基, 3-戊烯基, 4-戊烯基, 4-甲基-3-戊烯基, 1-己烯基, 2-己烯基, 3-己烯基, 4-己烯基和 5-己烯基。

术语“环烯基”意欲是指任何稳定的、只由碳原子组成的单环或多环体系, 其中它的至少一个环是部分未饱和的。

环烯基的实例包括但不限于环戊烯基或环己烯基。

如本文所用的术语“炔基”是指未饱和的直链或支链脂肪族烃基, 其含有一个叁键并且具有 2 至 6, 优选 2 至 4 个碳原子。这样的“炔基”的实例是乙炔基, 1-丙炔基, 2-丙炔基, 1-丁炔基, 2-丁炔基, 3-丁炔基, 1-戊炔基, 2-戊炔基, 3-戊炔基, 4-戊炔基, 1-己炔基, 2-己炔基, 3-己炔基, 4-

己炔基和 5-己炔基。

如在定义中所用的术语“卤素”是指氟、氯、碘或溴，优选氟和氯。

“芳基”是指一价单环或双环的芳香族碳环烃基，优选 6-10 元芳香族环系统。优选的芳基包括但不限于苯基，萘基，甲苯基和二甲苯基。

“杂芳基”是指含有至多两个环的芳香族杂环系统。优选的杂芳基包括但不限于噻吩基，呋喃基，吡咯基，吡啶基，吡嗪基，咪唑基，噻唑基，喹啉基，嘧啶基，咪唑和四唑基。

在作为双环的芳基或杂芳基的情况下，应当理解一个环可以是芳基，而另一是杂芳基，并且两个都是取代或未取代的。

“杂环”是指取代或未取代的 5 至 8 元单或双环的芳香族或非芳香族烃，其中 1 至 3 个碳原子被选自氮、氧或硫原子的杂原子代替。实例包括吡咯烷-2-基；吡咯烷-3-基；哌啶基；吗啉-4-基等。

“杂原子”是指选自 N，O 和 S 中的原子。

“烷氧，烷氧基或低级烷氧基”是指连接到氧原子上的任何上述低级烷基。典型的低级烷氧基包括：甲氧基，乙氧基，异丙氧基或丙氧基，丁氧基等。在烷氧基的含义内进一步包括的是多个烷氧基侧链，例如乙氧基乙氧基，甲氧基乙氧基，甲氧基乙氧基乙氧基等；和取代的烷氧基侧链，例如二甲基氨基乙氧基，二乙基氨基乙氧基，二甲氧基-磷酰基甲氧基等。

“药用的”如药用载体、赋形剂等是指对给予特定化合物的受试者而言是药理上可接受的且基本上无毒性的。

“药用盐”是指保留本发明化合物的生物有效性和特性且由适宜的无毒性有机酸或无机酸或有机碱或无机碱形成的常规酸加成盐或碱加成盐。酸加成盐的实例包括那些来源于无机酸、诸如盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、氨基磺酸、磷酸和硝酸的盐以及那些来源于有机酸、诸如对甲苯磺酸、水杨酸、甲磺酸、草酸、琥珀酸、柠檬酸、苹果酸、乳酸、富马酸、三氟乙酸等的盐。碱加成盐的实例包括那些来源于铵、钾、钠和季铵氢氧化物的盐、诸如氢氢氧化四甲铵。将药物化合物(即药物)化学修饰成盐是药物师众所周知的获得化合物改善的物理和化学稳定性、吸湿性、流动性和溶解性的技术。例如，参见 Ansel 等《药物剂型和药物转运系统》(Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems)(第 6 版 1995) 196

和 1456-1457 页。

式 I 或 II 化合物及它们的盐具有至少一个不对称碳原子，因此可以作为外消旋混合物或不同的立体异构体存在。可以由已知的分离方法如色谱分离各种异构体。本发明包括所有的立体异构体。

本发明的化合物用于治疗或控制细胞增殖性疾病，特别是肿瘤疾病。这些化合物和含有这些化合物的制剂可以用于治疗或控制实体瘤，诸如乳腺、结肠、肺和前列腺肿瘤。

因此，本发明还提供用作药物的式 I 或 II 化合物。特别是本发明提供用作药物的式 I 或 II 化合物，所述的药物用于治疗癌症，更具体地是实体瘤，并且特别是乳腺、结肠、肺和前列腺肿瘤。

根据本发明的化合物的治疗有效量指的是有效预防、缓解或改善疾病症状或延长所治疗受试者存活的用量。治疗有效量的测定属于本领域技术的范围。

本发明化合物的治疗有效量可以在宽限内改变，并可以按照本领域公知的方式测定。可以在每种特定情况中根据个体需要调整这类剂量，包括所给予的具体化合物、给药途径、所治疗的疾病和所治疗的患者。一般来说，就对体重约为 70 Kg 的成年人的口服或非肠道给药而言，约 10 mg 至约 10,000 mg，优选约 200 mg 至约 1,000 mg 的每日剂量应是合适的，不过，当需要时，可以超过上限。可以将每日剂量作为单剂量或分剂量给药，或就非肠道给药而言，可以作为连续输注给药。

本发明的制剂包括适宜于以下的那些：口服、鼻、局部(包括口腔和舌下)、直肠、阴道和/或胃肠外给药。该制剂可以方便地以单位剂量形式存在，并且可以由制药学领域中周知的方法制备。可以与载体材料组合以产生单一剂量形式的活性成分的量将根据将治疗的主体以及给药的特殊方式而变化。可以与载体材料组合以产生单一剂量形式的活性成分的量通常将是产生治疗效果的式 I 或 II 化合物的量。通常，在 100 百分比中，该量的范围为约 1 百分比至约 99 百分比活性成分，优选约 5 百分比至约 70 百分比，最优选约 10 百分比至约 30 百分比。

制备这些制剂或组合物的方法包括以下步骤：将本发明的化合物与载体，以及任选的一种或多种辅助成分组合。通常，通过将本发明的化合物

与液体载体或细碎的固体载体，或它们两者，均匀并且密切地组合，然后，如果需要，成型为产品，来制备这些制剂。

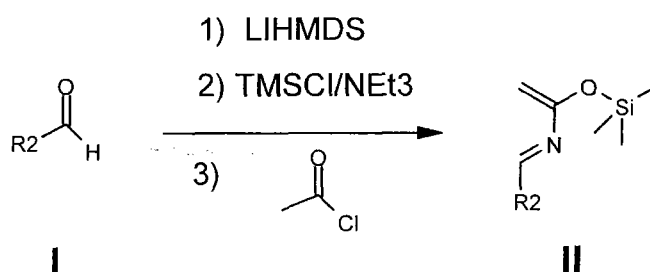
本发明适宜于口服给药的制剂可以是以下形式：胶囊剂、扁囊剂、小药囊、丸剂、片剂、锭剂(使用矫味的基质(flavored basis)，通常是蔗糖和阿拉伯胶或黄耆胶)、粉剂、颗粒剂或作为在水性或非水性液体中的溶液剂或悬浮剂，或作为水包油或油包水液体乳剂，或作为酞剂或糖浆剂，或作为软锭剂(使用惰性基质(inert base)，如明胶和甘油，或蔗糖和阿拉伯胶)和/或漱口剂等，各自含有预定量的本发明化合物作为活性成分。还可以将本发明的化合物作为大丸剂(bolus)、药糖剂或糊剂给药。

“有效量”是指对于预防、减轻或消除疾病的症状或延长被治疗的患者生存有效的量。

“ $IC_{50}$ ”是指对于抑制具体测量活性的 50%所需要的特定化合物的浓度。 $IC_{50}$ 尤其可以如后面所述测量。

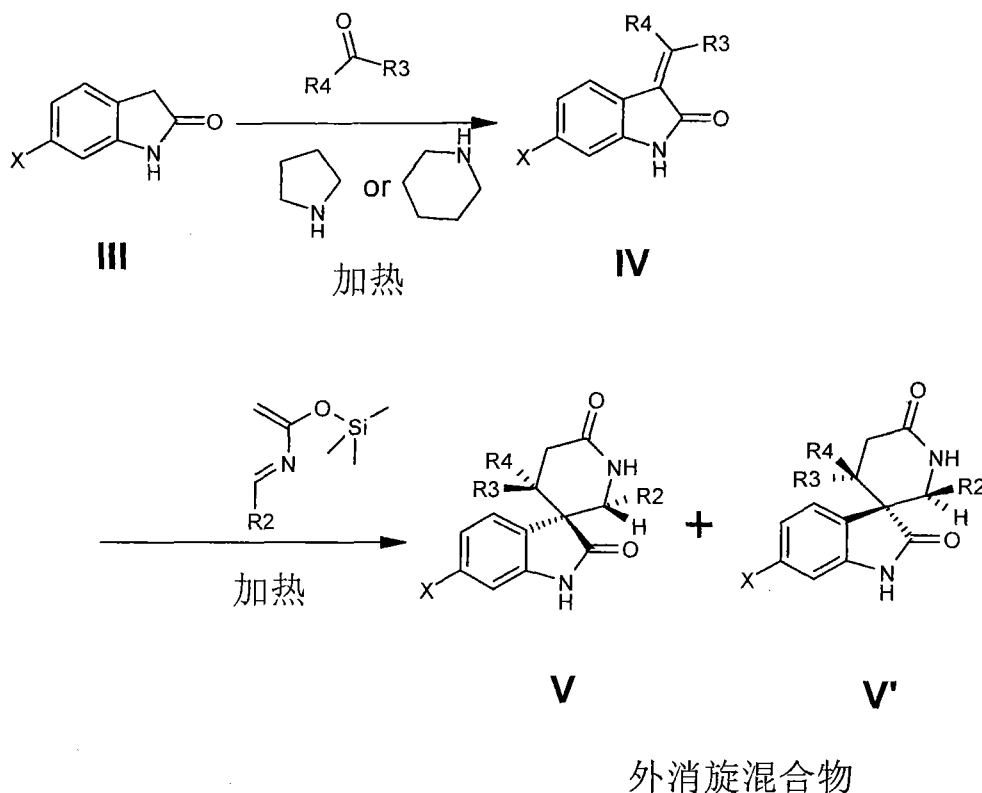
“药用酯”是指常规酯化的带有羧基或羟基的式 I 或 II 化合物，该酯类保留了通式 I 化合物的生物有效性和特性且在体内(在生物体内)分别被裂解成相应的活性羧酸或酯。

本发明式 I 或 II 中的化合物可以根据下面的通用方案合成。对于本领域技术人员容易明白的是，式 I-II 中的化合物可以通过取代在通用合成路线中的试剂(reagents)或药剂(agents)来制备。原料是可商购的或者可以由本领域技术人员知道的沿用已久的文献方法合成。使用手性色谱的纯化，式 II 中的化合物可以作为旋光纯的或富集的对映异构体存在。



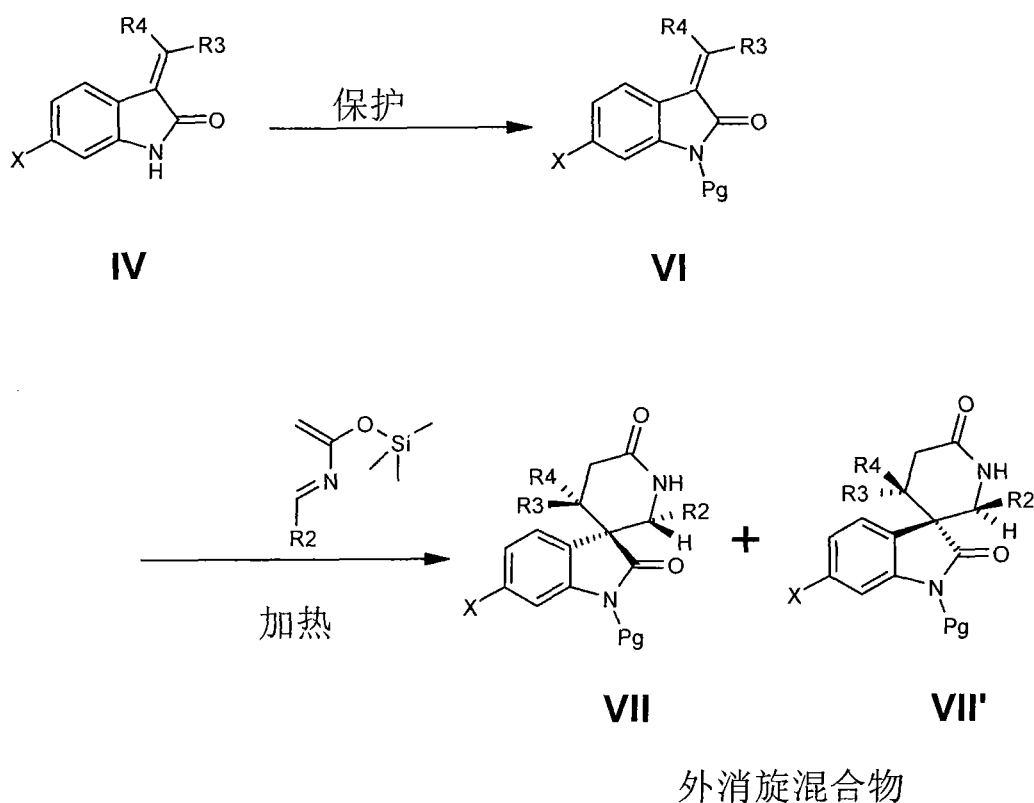
方案 1

通常，适宜选择的醛 I 可以与六甲基二硅氨基锂，氯三烷基硅烷和乙酰氯在单罐中，以多步方式反应，产生 2-氮杂-1,3-丁二烯 II (方案 I)，并且可以用作粗制产物。Ghosez, L. 等人报道了 2-氮杂-1,3-丁二烯的制备及它们在氮杂第尔斯-阿尔德反应中的应用，以形成杂环 (参考: *Tetrahedron* 1995, 11021; *J. Am. Chem. Soc.* 1999, 2617; 和其中引用的文献)。适宜选择的醛 I 可商购或可以由沿用已久的多种文献方法合成。



### 方案 2

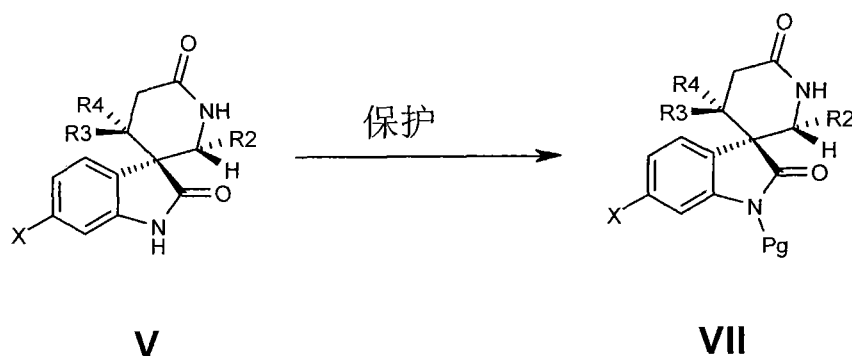
在碱存在下，在加热条件下，在质子溶剂如甲醇，乙醇或非质子溶剂如甲苯，邻二甲苯中，羟吲哚 III 可以与适宜取代的醛或酮反应，得到中间体 IV。通常使用的碱是吡咯烷或哌啶。然后，在甲苯或邻二甲苯中，在 110 °C 至 160 °C 的加热下，并且在无水条件下，中间体 IV 可以与 2-氮杂-1,3-丁二烯反应，以提供如上所示的作为主要产物的螺吲哚满酮 V 和 V' 的外消旋混合物，以及其它较少的立体异构体。6-取代的羟吲哚 III 原料可商购或可以根据文献方法如 Kraynack, E. A.; Dalgard, J. E.; Gaeta, F. C. *A. Tetrahedron Letters*, 1998, 39, 7679 – 7682 制备(方案 2)。



### 方案 3

可以保护中间体 IV，得到中间体 VI。可以根据沿用已久的文献方法，通过使用氯甲酸乙酯，二碳酸二叔丁酯，SEM-Cl，苄基溴和碱如 4-(二甲基胺)吡啶 (DMAP)，三乙胺，NaH，或 LiH，连接保护基。保护基形成和它们的脱保护的实例已经由 Greene, T.W.等描述并且综述于“Protective Groups in Organic Synthesis, 第二版. John Wiley & Sons Inc 中。以类似的方式，在甲苯或邻二甲苯中，在 110 °C 至 160 °C 的加热下，并且在无水条件下，中间体 IV 可以与方案 1 中制备的选定 2-氮杂-丁二烯 II 反应，以形成如上所示的作为主要产物的中间体 VII 和 VII'，其是两种异对映异构体的外消旋混合物，以及其它较少的立体异构体(方案 3)。V 和 V' 或 VII 和 VII' 的外消旋混合物通过手性超级液相色谱 (SFC) 或手性 HPLC 或手性柱色谱分离可以容易地解析成为两种手性对映异构体，从而得到两种手性对映异构体。

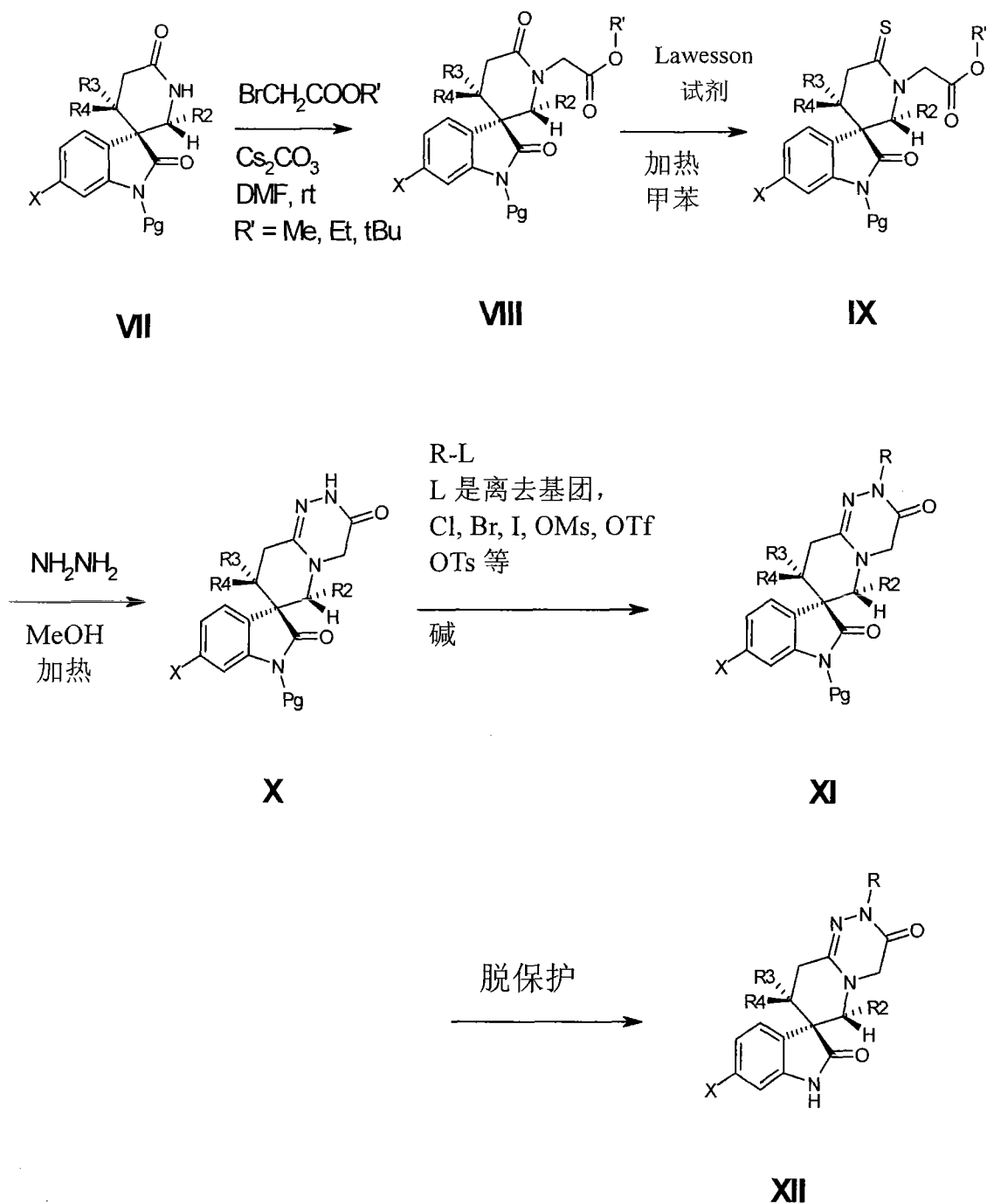
在受控的条件下，可以选择性保护 V，得到 VII。在此情况下，这里有用的保护基 Pg 可以是氨基甲酸乙酯或氨基甲酸叔丁酯(BOC) (方案 4)。类似于方案 3 中从 IV 至 VI 的转变，在二氯甲烷中，在室温或低温，通过使用氯甲酸乙酯或二碳酸二叔丁酯和碱如 4-(二甲基胺)吡啶 (DMAP)，可以连接保护基。



#### 方案 4

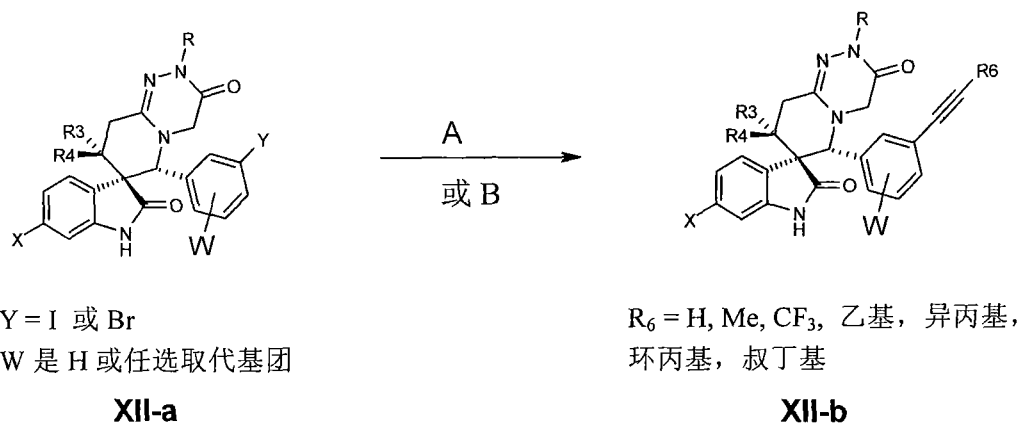
三嗪酮 XII 的合成描述于方案 5 中。通过使用有机碱或无机碱如  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , LiH 或 NaH, 和可商购试剂溴乙酸烷基酯( $\text{BrCH}_2\text{COOR}'$ ,  $\text{R}' = \text{Me}$ , Et, tBu), N-烷基化物中间体 VIII 可以由 VII 以良好的收率制备。

由 Lawesson 试剂, 在甲苯中, 在加热条件下, 选择性将在内酰胺羰基转化为硫代羰基的随后反应以高收率提供中间体 IX。在密封管中, 在加热条件下, 在甲醇中, IX 用一水合肼或无水肼的处理得到中间体 X。可以将烷基化试剂 R-L 和碱如 LiH 或 NaH 用来将 X 转化成中间体 XI。R 是低级烷基, 取代的低级烷基, 低级环烷基, 取代的低级环烷基。L 是良好的离去基团如 Cl, Br, I, OMs, OTf, OTs 等。在从 VII 至 XI 的这些转变中, 有用的 Pg 基团是三甲基甲硅烷氧基乙氧基甲基 (SEM)。三甲基甲硅烷氧基乙氧基甲基(SEM)基团可以通过脱保护反应以两步方式除去, 以形成式 II 的化合物 XII: 1)在二氯甲烷中, 于室温条件下的三氟乙酸; 2) 在甲醇中, 在加热(100 °C)条件下的 Hunig 碱( $\text{iPr}_2\text{NEt}$ )。



## 方案 5

当  $R_2$  选自被乙炔基, 1-丙炔基取代的苯基时, 可以使用备选合成方法, 以可以使用化合物 XII-b。典型地, 具有相应碘-或溴-取代的苯基  $R_2$  的类似物 XII-a 首先根据方案 1- 5 中的方法制备, 随后是催化钯介导的 Sonogashira 反应, 得到其中  $R_2$  为相应的被乙炔基或基它的取代的炔基取代的苯基的那些 XII-b (方案 6)。

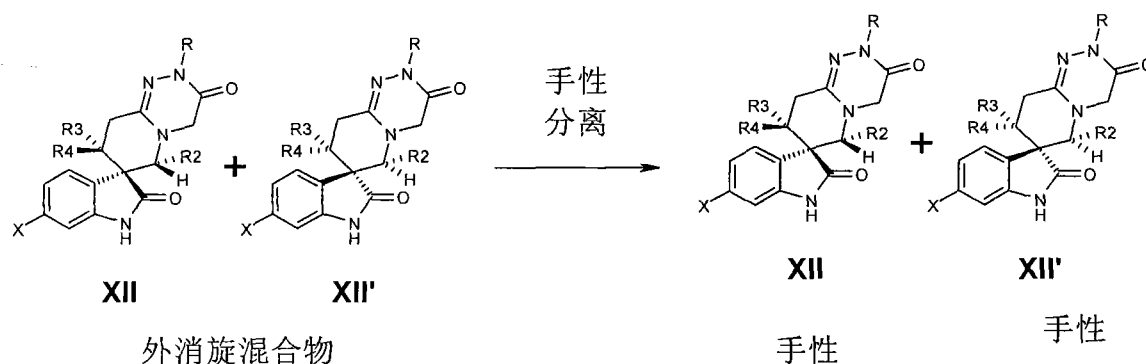


试剂和条件: A) CuI, NEt<sub>3</sub>, PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (cat.), 100 °C  $\equiv$  R<sub>6</sub>

B) 如果 R<sub>6</sub> = H: CuI, NEt<sub>3</sub>, 三甲代甲硅烷基乙炔, PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (cat.), 100 °C;  
则 NaOH/MeOH, rt

### 方案 6

在与方案 5 中所述的方法类似的方式, 式 I 中的 XII 和 XII' 的外消旋混合物可以通过用 VII 和 VII' 的外消旋混合物代替原料 VII 制备。化合物 XII 和 XII', 中间体 V 和 V', 或中间体 VII 和 VII' 全部最初以外消旋混合物的形式产生。在上述反应方案中的所有这些外消旋混合物也可以与方案 7 中的方法类似的方式容易地分离成手性对映异构体对。



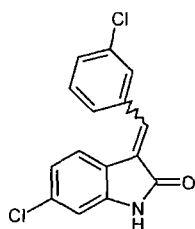
### 方案 7

### 实施例

提供下列实施例和参考例以帮助理解本发明, 本发明的真实范围如后附权利要求所述。

#### 实施例 1a

制备中间体 E/Z-6-氯-3-(3-氯-苯亚甲基)-1,3-二氢-吲哚-2-酮

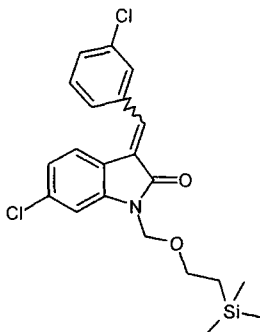


M. W. 290.15  $C_{15}H_9Cl_2NO$

向 6-氯羟吲哚(16.2 g, 92 mmol) (Crescent)和 3-氯-苯甲醛(12.9 g, 92 mmol) (Aldrich)在甲醇 (109 mL)中的混合物中, 滴加吡咯烷 (6.55 g, 92 mmol) (Aldrich)。然后, 将混合物于 70 °C 加热 3 h。在冷却至 4 °C 后, 将混合物过滤并且收集得到的沉淀物, 干燥, 得到 E/Z-6-氯-3-(3-氯-苯亚甲基)-1,3-二氢-吲哚-2-酮的混合物, 为亮黄色固体 (产量 25.2 g, 95%)。

### 实施例 1b

制备中间体 E/Z-6-氯-3-(3-氯-苯亚甲基)-1-(2-三甲基甲硅烷基-乙氧基甲基)-1,3-二氢-吲哚-2-酮



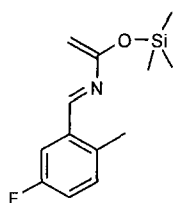
M.W. 420.41  $C_{21}H_{23}Cl_2NO_2Si$

向在实施例 1a 中制备的 E/Z-6-氯-3-(3-氯-苯亚甲基)-1,3-二氢-吲哚-2-酮 (2.3 g, 7.9 mmol)在 N,N-二甲基-甲酰胺 (20 mL)中的溶液中, 于 0 °C 加入 NaH (60%, 在矿物油中) (0.32 g, 7.9 mmol) (Aldrich), 接着滴加在四氢呋喃 (20 mL)中的 2-(三甲代甲硅烷基)乙氧基甲基氯 (1.32 g, 7.9 mmol)。将反应混合物于 0 °C 搅拌 0.5 h, 然后倾倒入冰水中。将粗制物用乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机层用  $Na_2SO_4$  干燥。除去溶剂, 并且将剩余物由色谱 (EtOAc: 己烷=1: 5)纯化, 得到 E/Z-6-氯-3-(3-氯-苯亚甲

基)-1-(2-三甲基甲硅烷基-乙氧基甲基)-1,3-二氢-吲哚-2-酮, 为黄色油状物 (产量 3.0 g, 90%)。

### 实施例 1c

制备中间体 1-(5-氟-2-甲基苯基)-3-三甲基甲硅烷氧基-2-氮杂-1,3-丁二烯



M.W. 251.38     $C_{13}H_{18}FNOSi$

在氮气下, 向 1,1,3,3,3-六甲基二硅氮烷 (1.61 g, 10 mmol) (Aldrich) 中, 于室温加入正丁基锂 (2.5 M, 4 mL, 10 mmol) (Aldrich)。将反应混合物于室温搅拌 10 分钟。然后加入无水四氢呋喃 (30 mL), 接着加入 5-氟-2-甲基-苯甲醛 (1.38 g, 10 mmol) (Platte)。在将混合物于室温搅拌 0.5 h 后, 滴加氯化三甲基硅烷 (1.1 g, 10 mmol) (Aldrich)。然后在冷却冰浴上将混合物的温度降低至 0 °C。向此混合物中, 以一份加入三乙胺 (1.4 g, 13.6 mmol), 接着滴加乙酰氯 (1 g, 13.6 mmol) 在二乙醚 (50 mL) 中的溶液。移走冷却浴, 并且将混合物于室温搅拌 1 h。在氮气下, 将混合物迅速地在硅藻土上过滤, 并且将滤液在减压下浓缩, 得到粗制的 1-(5-氟-2-甲基苯基)-3-三甲基甲硅烷氧基-2-氮杂-1,3-丁二烯, 为黄色胶, 并且在没有进一步纯化的情况下用于下一步骤。

类似的转化已经由 Ghosez, L., Bayard, Ph., Nshimyumukiza, P., Gouverneur, V., Sainte, F., Beaudegnies, R., Rivers, M., Frique-Hesbain, A.-M. 和 Wynants, C. 报道于 *Tetrahedron* 1995, 11021-11042。

### 实施例 1d

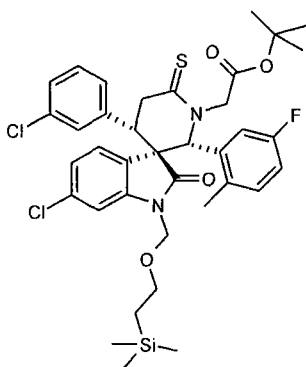
制备中间体外消旋(2'R,3R,4'S)-6-氯-4'-(3-氯苯基)-2'-(5-氟-2-甲基苯基)-2,3-二氢-2,6'-二氧化代螺[吲哚-3,3'-哌啶]-1-甲氧基乙基三甲基硅烷



向在实施例 1d 中制备的外消旋(2'R,3R,4'S)-6-氯-4'-(3-氯苯基)-2'-(5-氟-2-甲基苯基)-2,3-二氢-2,6'-二氧代螺[吡啶-3,3'-哌啶]-1-甲氧基乙基三甲基硅烷 (1.0 g, 1.67 mmol)在 N,N-二甲基-甲酰胺 (20 mL)中的溶液中,于室温加入溴-乙酸叔丁酯 (0.8 g, 4.1 mmol)和碳酸铯 (3.0 g, 9.20 mmol)。将反应混合物在氮气下搅拌 4 h,然后倾倒入饱和 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液。将混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层合并,用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥并且浓缩。将剩余物由色谱 (EtOAc: 己烷=1: 4)纯化,得到外消旋(2'R,3R,4'S)-6-氯-4'-(3-氯苯基)-2'-(5-氟-2-甲基苯基)-2,3-二氢-1'-[(叔丁氧基羰基)甲基]-2,6'-二氧代螺[吡啶-3,3'-哌啶]-1-甲氧基乙基三甲基硅烷,为白色泡沫 (产量 0.58 g, 48.7%)。

#### 实施例 1f

制备中间体外消旋(2'R,3R,4'S)-6-氯-4'-(3-氯苯基)-2'-(5-氟-2-甲基苯基)-2,3-二氢-1'-[(叔丁氧基羰基)甲基]-2-氧代-6'-硫代螺[吡啶-3,3'-哌啶]-1-甲氧基乙基三甲基硅烷



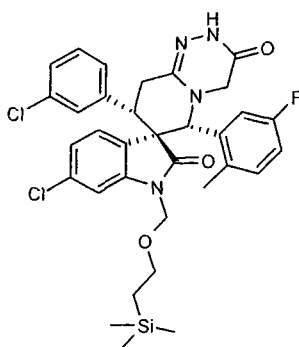
M.W. 729.82 C<sub>37</sub>H<sub>43</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>SSi

将在实施例 1e 中制备的外消旋(2'R,3R,4'S)-6-氯-4'-(3-氯苯基)-2'-(5-氟-2-甲基苯基)-2,3-二氢-1'-[(叔丁氧基羰基)甲基]-2,6'-二氧代螺[吡啶-3,3'-哌啶]-1-甲氧基乙基三甲基硅烷 (1 g, 1.4 mmol)和 2,4-双-(4-甲氧基苯基)-1,3-二硫杂-2,4-二磷杂环丁烷 2,4-二硫化物 (1.5 g, 3.75 mmol) (Aldrich) 在甲苯 (20 mL)中的混合物于 120 °C 加热 0.5 h。将混合物冷却至室温然

后浓缩。将剩余物由色谱 (EtOAc: 己烷=1: 1) 纯化, 得到外消旋 (2'R,3R,4'S)-6-氯-4'-(3-氯苯基)-2'-(5-氟-2-甲基苯基)-2,3-二氢-1'-[(叔丁氧基羰基) 甲基]-2-氧代-6'-硫代螺[吡啶-3,3'-吡啶]-1-甲氧基乙基三甲基硅烷, 为灰白色泡沫 (产量 1.0 g, 92%)。

### 实施例 1g

制备中间体外消旋(6'R,3R,8'S)-6-氯-8'-(3-氯苯基)-6'-(5-氟-2-甲基苯基)-6',7',8',9'-四氢-2-氧代螺[3H-吡啶-3,7'-(2H-吡啶并[2,1-c][1,2,4]三嗪-3'-酮)]-1-甲氧基乙基三甲基硅烷

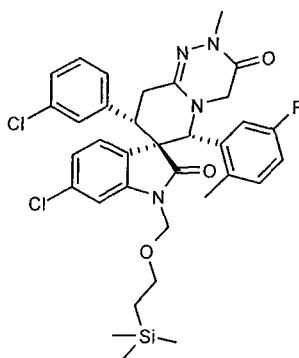


M.W. 653.66  $C_{33}H_{35}Cl_2FN_4O_3Si$

将在实施例 1f 中制备的外消旋(2'R,3R,4'S)-6-氯-4'-(3-氯苯基)-2'-(5-氟-2-甲基苯基)-2,3-二氢-1'-[(叔丁氧基羰基) 甲基]-2-氧代-6'-硫代螺[吡啶-3,3'-吡啶]-1-甲氧基乙基三甲基硅烷 (1 g, 1.37 mmol) 和一水合肼 (5 g, ~64 mmol) (Aldrich, 64-65%) 在甲醇 (50 ml) 中的混合物密封在管中, 并且于 110 °C 加热 24 h。将混合物冷却至室温然后浓缩。将剩余物由色谱 (EtOAc) 纯化, 得到外消旋(6'R,3R,8'S)-6-氯-8'-(3-氯苯基)-6'-(5-氟-2-甲基苯基)-6',7',8',9'-四氢-2-氧代螺[3H-吡啶-3,7'-(2H-吡啶并[2,1-c][1,2,4]三嗪-3'-酮)]-1-甲氧基乙基三甲基硅烷, 为灰白色固体 (产量 0.3 g, 34%)。

### 实施例 1h

制备中间体外消旋(6'R,3R,8'S)-6-氯-8'-(3-氯苯基)-6'-(5-氟-2-甲基苯基)-2'-甲基-6',7',8',9'-四氢-2-氧代螺[3H-吡啶-3,7'-(2H-吡啶并[2,1-c][1,2,4]三嗪-3'-酮)]-1-甲氧基乙基三甲基硅烷

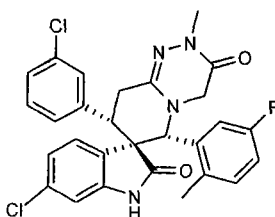


M.W. 667.69  $C_{34}H_{37}Cl_2FN_4O_3Si$

向在实施例 1g 中制备的外消旋(6'R,3R,8'S)-6-氯-8'-(3-氯苯基)-6'-(5-氟-2-甲基苯基)-6',7',8',9'-四氢-2-氧代螺[3H-吡啶-3,7'-(2H-吡啶并[2,1-c][1,2,4]三嗪-3'-酮)]-1-甲氧基乙基三甲基硅烷 (0.15 g, 0.23 mmol)在N,N-二甲基-甲酰胺 (20 mL)中的溶液中,于 0 °C 加入 LiH (0.2 g, 25 mmol) (Aldrich),接着加入碘甲烷 (0.39 g, 2.74 mmol)。将反应混合物温热至室温并且于室温搅拌 2 h。将混合物用乙酸乙酯稀释,然后用饱和 NH<sub>4</sub>Cl 溶液洗涤。将水层用乙酸乙酯萃取,并且将合并的有机层用 MgSO<sub>4</sub> 干燥。除去溶剂,并且将剩余物由色谱 (EtOAc)纯化,得到外消旋(6'R,3R,8'S)-6-氯-8'-(3-氯苯基)-6'-(5-氟-2-甲基苯基)-2'-甲基-6',7',8',9'-四氢-2-氧代螺[3H-吡啶-3,7'-(2H-吡啶并[2,1-c][1,2,4]三嗪-3'-酮)]-1-甲氧基乙基三甲基硅烷 (产量 0.15 g, 98%)。

### 实施例 1i

制备外消旋(6'R,3R,8'S)-6-氯-8'-(3-氯苯基)-6'-(5-氟-2-甲基苯基)-2'-甲基-6',7',8',9'-四氢螺[3H-吡啶-3,7'-(2H-吡啶并[2,1-c][1,2,4]三嗪)]-2,3'(1H)-二酮



M.W. 537.43  $C_{28}H_{23}Cl_2FN_4O_2$

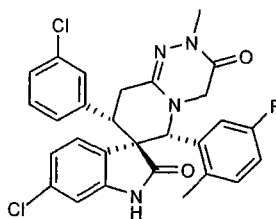
向在实施例 1h 中制备的外消旋(6'R,3R,8'S)-6-氯-8'-(3-氯苯基)-6'-(5-氟-2-甲基苯基)-2'-甲基-6',7',8',9'-四氢-2-氧代螺[3H-吲哚-3,7'-(2H-吡啶并[2,1-c][1,2,4]三嗪-3'-酮)]-1-甲氧基乙基三甲基硅烷 (0.15 g, 0.22 mmol) 在二氯甲烷 (20 mL) 中的溶液中, 加入三氟乙酸(10 mL)。将反应混合物于室温搅拌 3 h。将反应混合物浓缩。将剩余物用饱和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液中和, 然后用乙酸乙酯萃取。将有机层分离, 用 MgSO<sub>4</sub> 干燥并且浓缩。

向剩余物中, 加入甲醇 (20 mL) 和 N,N'-二异丙基乙胺(1 mL, 6.6 mmol)。将反应混合物于 100 °C 加热 1 h, 然后冷却至室温, 浓缩。将剩余物在乙酸乙酯和水之间分配。将有机层分离, 并且浓缩。将剩余物由色谱 (EtOAc: NEt<sub>3</sub> = 100: 0.1) 纯化, 得到外消旋(6'R,3R,8'S)-6-氯-8'-(3-氯苯基)-6'-(5-氟-2-甲基苯基)-2'-甲基-6',7',8',9'-四氢螺[3H-吲哚-3,7'-(2H-吡啶并[2,1-c][1,2,4]三嗪)]-2,3'(1H)-二酮, 为白色固体 (产量 85 mg, 72%)。

HRMS(ES<sup>+</sup>) *m/z* 对于 C<sub>28</sub>H<sub>23</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>+H [(M+H)<sup>+</sup>] 计算值: 537.1255。实测值: 537.1255。

### 实施例 1j

制备手性(6'R,3R,8'S)-6-氯-8'-(3-氯苯基)-6'-(5-氟-2-甲基苯基)-2'-甲基-6',7',8',9'-四氢螺[3H-吲哚-3,7'-(2H-吡啶并[2,1-c][1,2,4]三嗪)]-2,3'(1H)-二酮



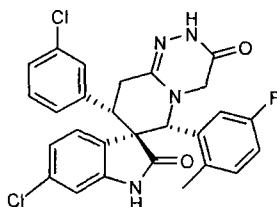
M.W. 537.43 C<sub>28</sub>H<sub>23</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>

由手性 SFC 从在实施例 1i 中制备的外消旋(6'R,3R,8'S)-6-氯-8'-(3-氯苯基)-6'-(5-氟-2-甲基苯基)-2'-甲基-6',7',8',9'-四氢螺[3H-吲哚-3,7'-(2H-吡啶并[2,1-c][1,2,4]三嗪)]-2,3'(1H)-二酮 (80 mg) 进行两种对映异构体的分

离，以提供手性(6'R,3R,8'S)-6-氯-8'-(3-氯苯基)-6'-(5-氟-2-甲基苯基)-2'-甲基-6',7',8',9'-四氢螺[3H-吲哚-3,7'-(2H-吡啶并[2,1-c][1,2,4]三嗪)]-2,3'(1H)-二酮，为白色固体 (34 mg, 42%) (RO5170566-000)和手性(6'S,3S,8'R)-6-氯-8'-(3-氯苯基)-6'-(5-氟-2-甲基苯基)-2'-甲基-6',7',8',9'-四氢螺[3H-吲哚-3,7'-(2H-吡啶并[2,1-c][1,2,4]三嗪)]-2,3'(1H)-二酮，为白色固体 (33 mg, 41%) (RO5170579-000)。

### 实施例 2

制备外消旋(6'R,3R,8'S)-6-氯-8'-(3-氯苯基)-6'-(5-氟-2-甲基苯基)-6',7',8',9'-四氢螺[3H-吲哚-3,7'-(2H-吡啶并[2,1-c][1,2,4]三嗪)]-2,3'(1H)-二酮



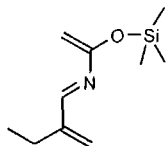
M.W. 523.40  $C_{27}H_{21}Cl_2FN_4O_2$

以与实施例 1i 中所述的方法类似的方式，在实施例 1g 中制备的外消旋(6'R,3R,8'S)-6-氯-8'-(3-氯苯基)-6'-(5-氟-2-甲基苯基)-6',7',8',9'-四氢-2-氧代螺[3H-吲哚-3,7'-(2H-吡啶并[2,1-c][1,2,4]三嗪-3'-酮)]-1-甲氧基乙基三甲基硅烷(65 mg, 0.1 mmol)与三氟乙酸(10 mL)反应，然后与 N,N'-二异丙基乙胺 (1 mL)反应，得到外消旋(6'R,3R,8'S)-6-氯-8'-(3-氯苯基)-6'-(5-氟-2-甲基苯基)-6',7',8',9'-四氢螺[3H-吲哚-3,7'-(2H-吡啶并[2,1-c][1,2,4]三嗪)]-2,3'(1H)-二酮，为白色固体 (25 mg, 47%)。

HRMS(ES<sup>+</sup>) *m/z* 对于  $C_{27}H_{21}Cl_2FN_4O_2 + H [(M+H)^+]$  计算值: 523.1099。  
实测值: 523.1099。

### 实施例 3a

制备中间体 1-(1-亚甲基-丙基)-3-三甲基甲硅烷氧基-2-氮杂-1,3-丁二烯

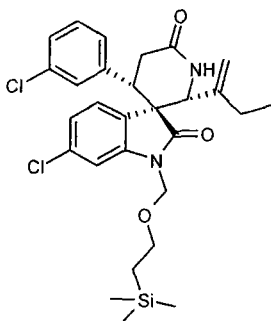


M.W. 197.36  $C_{10}H_{19}NOSi$

以与实施例 1c 中所述的方法类似的方式, 乙基丙烯醛 (2.1 g, 22 mmol) (TCI-US) 用作原料以代替 5-氟-2-甲基-苯甲醛, 以与 1,1,1,3,3,3-六甲基二硅氮烷 (3.2 g, 20 mmol), 正丁基锂 (2.5 M, 8 mL, 20 mmol), 氯化三甲基硅烷 (2.2 g, 20 mmol), 三乙胺 (2.9 g, 27 mmol) 和乙酰氯 (2 g, 27 mmol) 反应, 得到 1-(1-亚甲基-丙基)-3-三甲基甲硅烷氧基-2-氮杂-1,3-丁二烯, 并且在没有进一步纯化的情况下用于下一步骤。

### 实施例 3b

制备中间体外消旋(2'R,3R,4'S)-6-氯-4'-(3-氯苯基)-2'-(1-亚甲基-丙基)-2,3-二氢-2,6'-二氧代-螺[吡啶-3,3'-哌啶]-1-甲氧基乙基三甲基硅烷

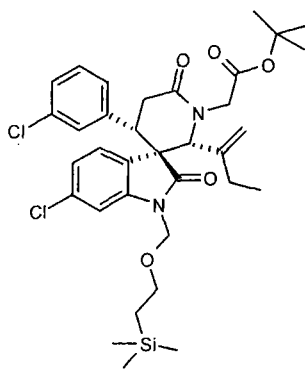


M.W. 545.59  $C_{28}H_{34}Cl_2N_2O_3Si$

以与实施例 1d 中所述的方法类似的方式, 在实施例 1b 中制备的 E/Z-6-氯-3-(3-氯-苯亚甲基)-1-(2-三甲基甲硅烷基-乙氧基甲基)-1,3-二氢-吡啶-2-酮 (3 g, 7.1 mmol) 与在实施例 3a 中制备的 1-(1-亚甲基-丙基)-3-三甲基甲硅烷氧基-2-氮杂-1,3-丁二烯 (19 g, 96 mmol) 在甲苯 (200 mL) 中反应, 得到外消旋(2'R,3R,4'S)-6-氯-4'-(3-氯-苯基)-2'-(1-亚甲基-丙基)-2,3-二氢-2,6'-二氧代螺[吡啶-3,3'-哌啶]-1-甲氧基乙基三甲基硅烷, 为白色泡沫 (产量 3.5 g, 90%)。

### 实施例 3c

制备中间体外消旋(2'R,3R,4'S)-6-氯-4'-(3-氯苯基)-2'-(1-亚甲基-丙基)-2,3-二氢-1'-[(叔丁氧基羰基)甲基]-2,6'-二氧代螺[吲哚-3,3'-哌啶]-1-甲氧基乙基三甲基硅烷

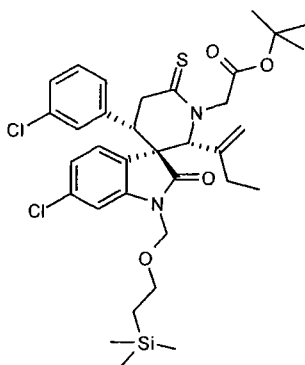


M.W. 659.73  $C_{34}H_{44}Cl_2N_2O_5Si$

以与实施例 1e 中所述的方法类似的方式，在实施例 3b 中制备的外消旋(2'R,3R,4'S)-6-氯-4'-(3-氯-苯基)-2'-(1-亚甲基-丙基)-2,3-二氢-2,6'-二氧代螺[吲哚-3,3'-哌啶]-1-甲氧基乙基三甲基硅烷 (7 g, 12.8 mmol) 与溴-乙酸叔丁酯 (10 g, 51 mmol)和碳酸铯 (11 g, 34 mmol)在 N,N-二甲基-甲酰胺 (50 mL)中，于室温反应，得到外消旋(2'R,3R,4'S)-6-氯-4'-(3-氯苯基)-2'-(1-亚甲基-丙基)-2,3-二氢-1'-[(叔丁氧基羰基)甲基]-2,6'-二氧代螺[吲哚-3,3'-哌啶]-1-甲氧基乙基三甲基硅烷，为黄色泡沫 (产量 5.7 g, 67%)。

### 实施例 3d

制备中间体外消旋(2'R,3R,4'S)-6-氯-4'-(3-氯苯基)-2'-(1-亚甲基-丙基)-2,3-二氢-1'-[(叔丁氧基羰基)甲基]-2-氧代-6'-硫代螺[吲哚-3,3'-哌啶]-1-甲氧基乙基三甲基硅烷

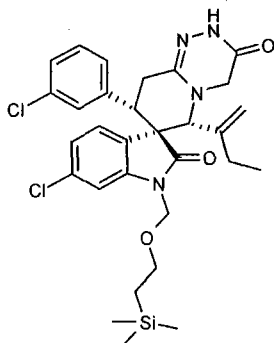


M.W. 675.80  $C_{34}H_{44}Cl_2N_2O_4SSi$

以与实施例 1f 中所述的方法类似的方式，在实施例 3c 中制备的外消旋(2'R,3R,4'S)-6-氯-4'-(3-氯苯基)-2'-(1-亚甲基-丙基)-2,3-二氢-1'-[(叔丁氧基羰基)甲基]-2,6'-二氧代螺[吲哚-3,3'-哌啶]-1-甲氧基乙基三甲基硅烷(4.7 g, 7.1 mmol)与 2,4-双-(4-甲氧基苯基)-1,3-二硫杂-2,4-二磷杂环丁烷 2,4-二硫化物(6 g, 15 mmol)(Aldrich)在甲苯(100 mL)中，于 120 °C 反应，得到外消旋(2'R,3R,4'S)-6-氯-4'-(3-氯苯基)-2'-(1-亚甲基-丙基)-2,3-二氢-1'-[(叔丁氧基羰基)甲基]-2-氧代-6'-硫代螺[吲哚-3,3'-哌啶]-1-甲氧基乙基三甲基硅烷，为白色泡沫(产量 3.5 g, 73%)。

### 实施例 3e

制备中间体外消旋(6'R,3R,8'S)-6-氯-8'-(3-氯苯基)-6'-(1-亚甲基-丙基)-6',7',8',9'-四氢-2-氧代螺[3H-吲哚-3,7'-(2H-吡啶并[2,1-c][1,2,4]三嗪-3'-酮)]-1-甲氧基乙基三甲基硅烷

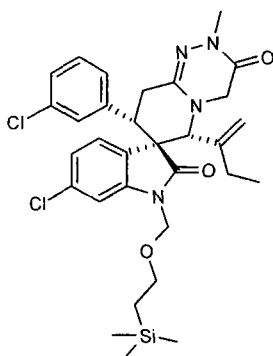


M.W. 599.64  $C_{30}H_{36}Cl_2N_4O_3Si$

以与实施例 1g 中所述的方法类似的方式，在密封管中，实施例 3d 中制备的外消旋(2'R,3R,4'S)-6-氯-4'-(3-氯苯基)-2'-(1-亚甲基-丙基)-2,3-二氢-1'-[(叔丁氧基羰基)甲基]-2-氧代-6'-硫代螺[吡啶-3,3'-哌啶]-1-甲氧基乙基三甲基硅烷 (1.9 g, 2.8 mmol)与一水合肼 (4 g, ~51 mmol) (Aldrich, 64-65%)在甲醇 (50 ml)中于 120 °C 反应，得到外消旋(6'R,3R,8'S)-6-氯-8'-(3-氯苯基)-6'-(1-亚甲基-丙基)-6',7',8',9'-四氢-2-氧代螺[3H-吡啶-3,7'-(2H-吡啶并[2,1-c][1,2,4]三嗪-3'-酮)]-1-甲氧基乙基三甲基硅烷，为白色泡沫 (产量 1.2 g, 71%)。

### 实施例 3f

制备中间体外消旋(6'R,3R,8'S)-6-氯-8'-(3-氯苯基)-6'-(1-亚甲基-丙基)-2'-甲基-6',7',8',9'-四氢-2-氧代螺[3H-吡啶-3,7'-(2H-吡啶并[2,1-c][1,2,4]三嗪-3'-酮)]-1-甲氧基乙基三甲基硅烷

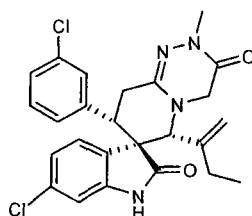


M.W. 613.67 C<sub>31</sub>H<sub>38</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>Si

以与实施例 1h 中所述的方法类似的方式，在实施例 3e 中制备的外消旋(6'R,3R,8'S)-6-氯-8'-(3-氯苯基)-6'-(1-亚甲基-丙基)-6',7',8',9'-四氢-2-氧代螺[3H-吡啶-3,7'-(2H-吡啶并[2,1-c][1,2,4]三嗪-3'-酮)]-1-甲氧基乙基三甲基硅烷 (0.11 g, 0.18 mmol)与 LiH (0.2 g, 25 mmol) (Aldrich)和碘甲烷 (3 g, 21 mmol)在 N,N-二甲基-甲酰胺 (20 mL)中反应，得到外消旋(6'R,3R,8'S)-6-氯-8'-(3-氯苯基)-6'-(1-亚甲基-丙基)-2'-甲基-6',7',8',9'-四氢-2-氧代螺[3H-吡啶-3,7'-(2H-吡啶并[2,1-c][1,2,4]三嗪-3'-酮)]-1-甲氧基乙基三甲基硅烷，为白色泡沫 (产量 0.11 g, 99%)。

## 实施例 3g

制备外消旋(6'R,3R,8'S)-6-氯-8'-(3-氯苯基)-6'-(1-亚甲基-丙基)-2'-甲基-6',7',8',9'-四氢螺[3H-吲哚-3,7'-(2H-吡啶并[2,1-c][1,2,4]三嗪)]-2,3'(1H)-二酮



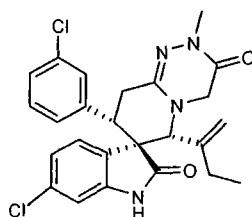
M.W. 483.40  $C_{25}H_{24}Cl_2N_4O_2$

以与实施例 1i 中所述的方法类似的方式, 在实施例 3f 中制备的(6'R,3R,8'S)-6-氯-8'-(3-氯苯基)-6'-(1-亚甲基-丙基)-2'-甲基-6',7',8',9'-四氢-2-氧代螺[3H-吲哚-3,7'-(2H-吡啶并[2,1-c][1,2,4]三嗪-3'-酮)]-1-甲氧基乙基三甲基硅烷 (0.11 g, 0.18 mmol)与三氟乙酸反应, 接着与 N,N'-二异丙基乙胺在甲醇中反应, 得到外消旋(6'R,3R,8'S)-6-氯-8'-(3-氯苯基)-6'-(1-亚甲基-丙基)-2'-甲基-6',7',8',9'-四氢螺[3H-吲哚-3,7'-(2H-吡啶并[2,1-c][1,2,4]三嗪)]-2,3'(1H)-二酮, 为白色固体 (产量 61 mg, 70%)。

HRMS(ES<sup>+</sup>) *m/z* 对于  $C_{25}H_{24}Cl_2N_4O_2+H$  [(M+H)<sup>+</sup>]计算值: 483.1349。实测值: 483.1348。

## 实施例 3h

制备手性(6'R,3R,8'S)-6-氯-8'-(3-氯苯基)-6'-(1-亚甲基-丙基)-2'-甲基-6',7',8',9'-四氢螺[3H-吲哚-3,7'-(2H-吡啶并[2,1-c][1,2,4]三嗪)]-2,3'(1H)-二酮

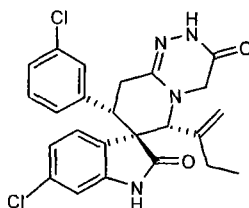


M.W. 483.40  $C_{25}H_{24}Cl_2N_4O_2$

由手性 SFC 从在实施例 3g 中制备的外消旋(6'R,3R,8'S)-6-氯-8'-(3-氯苯基)-6'-(1-亚甲基-丙基)-2'-甲基-6',7',8',9'-四氢螺[3H-吲哚-3,7'-(2H-吡啶并[2,1-c][1,2,4]三嗪)]-2,3'(1H)-二酮 (58 mg)进行两种对映异构体的分离, 以提供手性(6'R,3R,8'S)-6-氯-8'-(3-氯苯基)-6'-(1-亚甲基-丙基)-2'-甲基-6',7',8',9'-四氢螺[3H-吲哚-3,7'-(2H-吡啶并[2,1-c][1,2,4]三嗪)]-2,3'(1H)-二酮, 为白色固体 (19 mg, 33%) (RO5174040-000)和手性(6'S,3S,8'R)-6-氯-8'-(3-氯苯基)-6'-(1-亚甲基-丙基)-2'-甲基-6',7',8',9'-四氢螺[3H-吲哚-3,7'-(2H-吡啶并[2,1-c][1,2,4]三嗪)]-2,3'(1H)-二酮, 为白色固体 (23 mg, 40%) (RO5174041-000)。

#### 实施例 4a

制备外消旋(6'R,3R,8'S)-6-氯-8'-(3-氯苯基)-6'-(1-亚甲基-丙基)-6',7',8',9'-四氢螺[3H-吲哚-3,7'-(2H-吡啶并[2,1-c][1,2,4]三嗪)]-2,3'(1H)-二酮



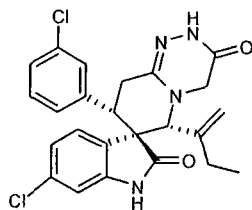
M.W. 469.37  $C_{24}H_{22}Cl_2N_4O_2$

以与实施例 1i 中所述的方法类似的方式, 在实施例 3e 中制备的外消旋(6'R,3R,8'S)-6-氯-8'-(3-氯苯基)-6'-(1-亚甲基-丙基)-6',7',8',9'-四氢-2-氧代螺[3H-吲哚-3,7'-(2H-吡啶并[2,1-c][1,2,4]三嗪-3'-酮)]-1-甲氧基乙基三甲基硅烷 (0.11 g, 0.18 mmol) (100 mg, 0.17 mmol)与三氟乙酸反应, 然后与 N,N'-二异丙基乙胺在甲醇中反应, 得到外消旋(6'R,3R,8'S)-6-氯-8'-(3-氯苯基)-6'-(1-亚甲基-丙基)-6',7',8',9'-四氢螺[3H-吲哚-3,7'-(2H-吡啶并[2,1-c][1,2,4]三嗪)]-2,3'(1H)-二酮, 为白色固体 (43 mg, 55%)。

HRMS(ES<sup>+</sup>) *m/z* 对于  $C_{24}H_{22}Cl_2N_4O_2 + H [(M+H)^+]$  计算值: 469.1193。  
实测值: 469.1189。

## 实施例 4b

制备手性(6'R,3R,8'S)-6-氯-8'-(3-氯苯基)-6'-(1-亚甲基-丙基)-6',7',8',9'-四氢螺[3H-吲哚-3,7'-(2H-吡啶并[2,1-c][1,2,4]三嗪)]-2,3'(1H)-二酮

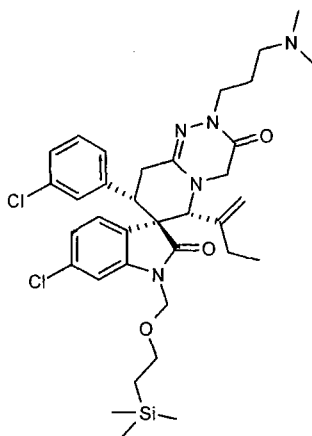


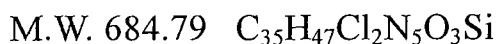
M.W. 469.37  $C_{24}H_{22}Cl_2N_4O_2$

由手性 SFC 从在实施例 4a 中制备的外消旋(6'R,3R,8'S)-6-氯-8'-(3-氯苯基)-6'-(1-亚甲基-丙基)-6',7',8',9'-四氢螺[3H-吲哚-3,7'-(2H-吡啶并[2,1-c][1,2,4]三嗪)]-2,3'(1H)-二酮 (43 mg)进行两种对映异构体的分离, 以提供手性(6'R,3R,8'S)-6-氯-8'-(3-氯苯基)-6'-(1-亚甲基-丙基)-6',7',8',9'-四氢螺[3H-吲哚-3,7'-(2H-吡啶并[2,1-c][1,2,4]三嗪)]-2,3'(1H)-二酮, 为白色固体 (21 mg, 50%) (RO5186112-000)和手性(6'R,3R,8'S)-6-氯-8'-(3-氯苯基)-6'-(1-亚甲基-丙基)-6',7',8',9'-四氢螺[3H-吲哚-3,7'-(2H-吡啶并[2,1-c][1,2,4]三嗪)]-2,3'(1H)-二酮, 为白色固体 (18 mg, 42%)。

## 实施例 5a

制备中间体外消旋(6'R,3R,8'S)-6-氯-8'-(3-氯苯基)-2'-(3-二甲基氨基丙基)-6'-(1-亚甲基-丙基)-6',7',8',9'-四氢-2-氧代螺[3H-吲哚-3,7'-(2H-吡啶并[2,1-c][1,2,4]三嗪-3'-酮)]-1-甲氧基乙基三甲基硅烷

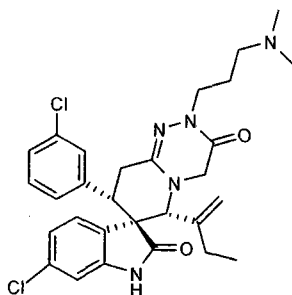




以与实施例 1h 中所述的方法类似的方式，在实施例 3e 中制备的外消旋(6'R,3R,8'S)-6-氯-8'-(3-氯苯基)-6'-(1-亚甲基-丙基)-6',7',8',9'-四氢-2-氧代螺[3H-吲哚-3,7'-(2H-吡啶并[2,1-c][1,2,4]三嗪-3'-酮)]-1-甲氧基乙基三甲基硅烷 (0.12 g, 0.20 mmol)与 LiH (0.3 g, 38 mmol) (Aldrich)和 3-二甲基氨基丙基氯盐酸盐 (0.8 g, 5 mmol) (Aldrich)在 N,N-二甲基-甲酰胺 (10 mL)中，于 100 °C 反应 3 h，得到外消旋(6'R,3R,8'S)-6-氯-8'-(3-氯苯基)-2'-(3-二甲基氨基丙基)-6'-(1-亚甲基-丙基)-6',7',8',9'-四氢-2-氧代螺[3H-吲哚-3,7'-(2H-吡啶并[2,1-c][1,2,4]三嗪-3'-酮)]-1-甲氧基乙基三甲基硅烷，为白色泡沫 (产量 0.12 g, 88%)。

#### 实施例 5b

制备外消旋(6'R,3R,8'S)-6-氯-8'-(3-氯苯基)-2'-(3-二甲基氨基丙基)-6'-(1-亚甲基-丙基)-6',7',8',9'-四氢螺[3H-吲哚-3,7'-(2H-吡啶并[2,1-c][1,2,4]三嗪)]-2,3'(1H)-二酮



以与实施例 1i 中所述的方法类似的方式，在实施例 5a 中制备的外消旋(6'R,3R,8'S)-6-氯-8'-(3-氯苯基)-2'-(3-二甲基氨基丙基)-6'-(1-亚甲基-丙基)-6',7',8',9'-四氢-2-氧代螺[3H-吲哚-3,7'-(2H-吡啶并[2,1-c][1,2,4]三嗪-3'-酮)]-1-甲氧基乙基三甲基硅烷 (0.12 g, 0.18 mmol)与三氟乙酸反应，接着与 N,N'-二异丙基乙胺在甲醇中反应，得到外消旋(6'R,3R,8'S)-6-氯-8'-(3-氯苯基)-2'-(3-二甲基氨基丙基)-6'-(1-亚甲基-丙基)-6',7',8',9'-四氢螺[3H-吲哚-3,7'-(2H-吡啶并[2,1-c][1,2,4]三嗪)]-2,3'(1H)-二酮，为白色固体

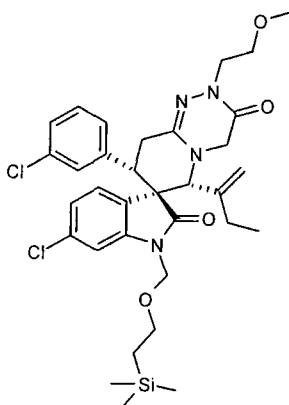
(产量 57 mg, 57%)。

HRMS(ES<sup>+</sup>)  $m/z$  对于 C<sub>29</sub>H<sub>33</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>+H [(M+H)<sup>+</sup>]计算值: 554.2084。

实测值: 554.2083。

### 实施例 6a

制备中间体外消旋(6'R,3R,8'S)-6-氯-8'-(3-氯苯基)-2'-(2-甲氧基乙基)-6'-(1-亚甲基-丙基)-6',7',8',9'-四氢-2-氧代螺[3H-吲哚-3,7'-(2H-吡啶并[2,1-c][1,2,4]三嗪-3'-酮)]-1-甲氧基乙基三甲基硅烷



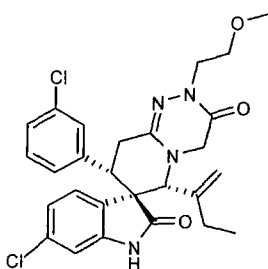
M.W. 657.72 C<sub>33</sub>H<sub>42</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>Si

以与实施例 1h 中所述的方法类似的方式, 在实施例 3e 中制备的外消旋(6'R,3R,8'S)-6-氯-8'-(3-氯苯基)-6'-(1-亚甲基-丙基)-6',7',8',9'-四氢-2-氧代螺[3H-吲哚-3,7'-(2H-吡啶并[2,1-c][1,2,4]三嗪-3'-酮)]-1-甲氧基乙基三甲基硅烷 (0.1 g, 0.17 mmol)与 LiH (0.3 g, 38 mmol) (Aldrich)和 2-溴乙基甲基醚 (5 g, 36 mmol) (Aldrich)在 N,N-二甲基-甲酰胺 (10 mL)中, 于室温反应 10 h, 得到外消旋(6'R,3R,8'S)-6-氯-8'-(3-氯苯基)-2'-(2-甲氧基乙基)-6'-(1-亚甲基-丙基)-6',7',8',9'-四氢螺[3H-吲哚-3,7'-(2H-吡啶并[2,1-c][1,2,4]三嗪-3'-酮)]-1-甲氧基乙基三甲基硅烷, 为白色泡沫 (产量 0.1 g, 89%)。

### 实施例 6b

制备外消旋(6'R,3R,8'S)-6-氯-8'-(3-氯苯基)-2'-(2-甲氧基乙基)-6'-(1-亚甲基-丙基)-6',7',8',9'-四氢螺[3H-吲哚-3,7'-(2H-吡啶并[2,1-c][1,2,4]三

噻)]-2,3'(1H)-二酮



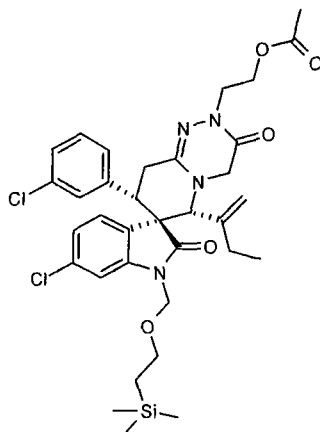
M.W. 527.46  $C_{27}H_{28}Cl_2N_4O_3$

以与实施例 1i 中所述的方法类似的方式，在实施例 6a 中制备的外消旋(6'R,3R,8'S)-6-氯-8'-(3-氯苯基)-2'-(3-二甲基氨基丙基)-6'-(1-亚甲基-丙基)-6',7',8',9'-四氢-2-氧代螺[3H-吲哚-3,7'-(2H-吡啶并[2,1-c][1,2,4]三嗪-3'-酮)]-1-甲氧基乙基三甲基硅烷 (0.1 g, 0.18 mmol)与三氟乙酸反应，接着与 N,N'-二异丙基乙胺在甲醇中反应，得到外消旋(6'R,3R,8'S)-6-氯-8'-(3-氯苯基)-2'-(2-甲氧基乙基)-6'-(1-亚甲基-丙基)-6',7',8',9'-四氢螺[3H-吲哚-3,7'-(2H-吡啶并[2,1-c][1,2,4]三嗪)]-2,3'(1H)-二酮，为白色固体(产量 38 mg, 47%)。

HRMS( $ES^+$ )  $m/z$  对于  $C_{27}H_{28}Cl_2N_4O_3+H [(M+H)^+]$  计算值: 527.1611。实测值: 527.1610。

实施例 7a

制备中间体外消旋(6'R,3R,8'S)-2'-(2-乙酰氧基乙基)-6-氯-8'-(3-氯苯基)-6'-(1-亚甲基-丙基)-6',7',8',9'-四氢-2-氧代螺[3H-吲哚-3,7'-(2H-吡啶并[2,1-c][1,2,4]三嗪-3'-酮)]-1-甲氧基乙基三甲基硅烷

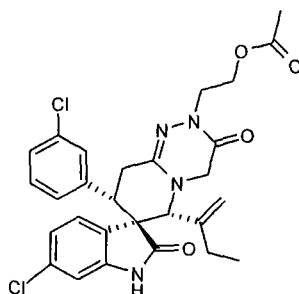


M.W. 685.73 C<sub>34</sub>H<sub>42</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>Si

以与实施例 1h 中所述的方法类似的方式，在实施例 3e 中制备的外消旋(6'R,3R,8'S)-6-氯-8'-(3-氯苯基)-6'-(1-亚甲基-丙基)-6',7',8',9'-四氢-2-氧代螺[3H-吡啶-3,7'-(2H-吡啶并[2,1-c][1,2,4]三嗪-3'-酮)]-1-甲氧基乙基三甲基硅烷 (0.5 g, 0.83 mmol)与 LiH (0.2 g, 25 mmol) (Aldrich)和乙酸 2-溴乙酯 (1.2 g, 7 mmol) (Aldrich)在 N,N-二甲基-甲酰胺 (30 mL)中，于室温反应 72 h，得到外消旋(6'R,3R,8'S)-2'-(2-乙酰氧基乙基)-6-氯-8'-(3-氯苯基)-6'-(1-亚甲基-丙基)-6',7',8',9'-四氢-2-氧代螺[3H-吡啶-3,7'-(2H-吡啶并[2,1-c][1,2,4]三嗪-3'-酮)]-1-甲氧基乙基三甲基硅烷，为白色泡沫 (产量 0.51 g, 90%)。

### 实施例 7b

制备外消旋(6'R,3R,8'S)-2'-(2-乙酰氧基乙基)-6-氯-8'-(3-氯苯基)-6'-(1-亚甲基-丙基)-6',7',8',9'-四氢螺[3H-吡啶-3,7'-(2H-吡啶并[2,1-c][1,2,4]三嗪)]-2,3'(1H)-二酮

M.W. 555.47 C<sub>28</sub>H<sub>28</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>

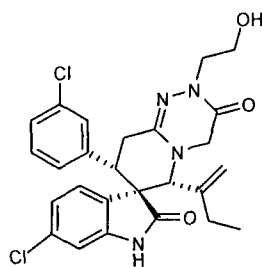
以与实施例 1i 中所述的方法类似的方式，在实施例 6a 中制备的外消旋(6'R,3R,8'S)-2'-(2-乙酰氧基乙基)-6-氯-8'-(3-氯苯基)-6'-(1-亚甲基-丙基)-6',7',8',9'-四氢-2-氧代螺[3H-吡啶-3,7'-(2H-吡啶并[2,1-c][1,2,4]三嗪-3'-酮)]-1-甲氧基乙基三甲基硅烷 (0.51 g, 0.74 mmol)与三氟乙酸在二氯甲烷中，于室温反应 5 h，接着与 N,N'-二异丙基乙胺在甲醇中，于 100 °C 反应 0.5 h，得到外消旋(6'R,3R,8'S)-2'-(2-乙酰氧基乙基)-6-氯-8'-(3-氯苯基)-6'-(1-亚甲基-丙基)-6',7',8',9'-四氢螺[3H-吡啶-3,7'-(2H-吡啶并

[2,1-c][1,2,4]三嗪)]-2,3'(1H)-二酮, 为白色固体 (产量 0.35 g, 85%)。

HRMS(ES<sup>+</sup>) *m/z* 对于 C<sub>28</sub>H<sub>28</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>+H [(M+H)<sup>+</sup>] 计算值: 555.1561。  
实测值: 555.1558。

### 实施例 8a

制备外消旋(6'R,3R,8'S)-6-氯-8'-(3-氯苯基)-2'-(2-羟基乙基)-6'-(1-亚甲基-丙基)-6',7',8',9'-四氢螺[3H-吡啶-3,7'-(2H-吡啶并[2,1-c][1,2,4]三嗪)]-2,3'(1H)-二酮



M.W. 513.43 C<sub>26</sub>H<sub>26</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>

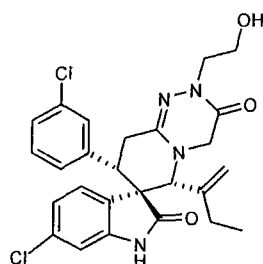
向在实施例 7b 中制备的外消旋(6'R,3R,8'S)-2'-(2-乙酰氧基乙基)-6-氯-8'-(3-氯苯基)-6'-(1-亚甲基-丙基)-6',7',8',9'-四氢螺[3H-吡啶-3,7'-(2H-吡啶并[2,1-c][1,2,4]三嗪)]-2,3'(1H)-二酮 (0.3 g, 0.54 mmol) 在四氢呋喃 (25 mL) 和甲醇 (15 mL) 中的溶液中, 加入氢氧化钠水溶液 (1N, 10 mL)。将反应混合物于室温搅拌 2 h, 然后由 HCl 水溶液中中和至“pH” 7。然后, 将混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层分离, 用 MgSO<sub>4</sub> 干燥, 浓缩, 并且真空中干燥, 得到外消旋(6'R,3R,8'S)-6-氯-8'-(3-氯苯基)-2'-(2-羟基乙基)-6'-(1-亚甲基-丙基)-6',7',8',9'-四氢螺[3H-吡啶-3,7'-(2H-吡啶并[2,1-c][1,2,4]三嗪)]-2,3'(1H)-二酮, 为白色固体 (0.22 g, 79%)

HRMS(ES<sup>+</sup>) *m/z* 对于 C<sub>26</sub>H<sub>26</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>+H [(M+H)<sup>+</sup>] 计算值: 513.1455。  
实测值: 513.1452。

### 实施例 8b

制备手性(6'R,3R,8'S)-6-氯-8'-(3-氯苯基)-2'-(2-羟基乙基)-6'-(1-亚甲基-丙基)-6',7',8',9'-四氢螺[3H-吡啶-3,7'-(2H-吡啶并[2,1-c][1,2,4]三

嗪)]-2,3'(1H)-二酮

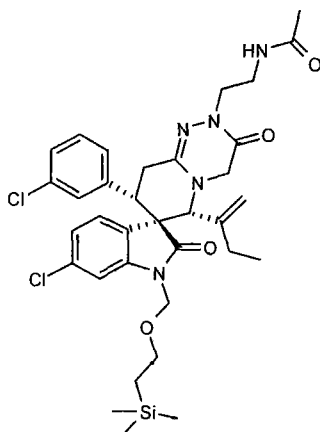


M.W. 513.43 C<sub>26</sub>H<sub>26</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>

由手性 SFC 从在实施例 8a 中制备的外消旋(6'R,3R,8'S)-6-氯-8'-(3-氯苯基)-2'-(2-羟基乙基)-6'-(1-亚甲基-丙基)-6',7',8',9'-四氢螺[3H-吡啶-3,7'-(2H-吡啶并[2,1-c][1,2,4]三嗪)]-2,3'(1H)-二酮 (220 mg)进行两种对映异构体的分离, 以提供手性(6'R,3R,8'S)-6-氯-8'-(3-氯苯基)-2'-(2-羟基乙基)-6'-(1-亚甲基-丙基)-6',7',8',9'-四氢螺[3H-吡啶-3,7'-(2H-吡啶并[2,1-c][1,2,4]三嗪)]-2,3'(1H)-二酮, 为白色固体 (90 mg, 41%) (RO5184375-000)和手性(6'R,3R,8'S)-6-氯-8'-(3-氯苯基)-2'-(2-羟基乙基)-6'-(1-亚甲基-丙基)-6',7',8',9'-四氢螺[3H-吡啶-3,7'-(2H-吡啶并[2,1-c][1,2,4]三嗪)]-2,3'(1H)-二酮, 为白色固体 (98 mg, 45%) (RO5174422-000)。

实施例 9a

制备中间体外消旋(6'R,3R,8'S)-2'-(2-乙酰基氨基乙基)-6-氯-8'-(3-氯苯基)-6'-(1-亚甲基-丙基)-6',7',8',9'-四氢-2-氧代螺[3H-吡啶-3,7'-(2H-吡啶并[2,1-c][1,2,4]三嗪-3'-酮)]-1-甲氧基乙基三甲基硅烷

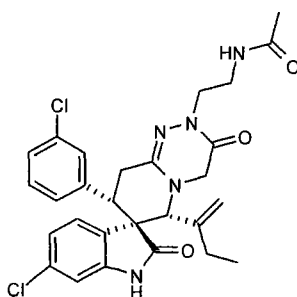


M.W. 684.74 C<sub>34</sub>H<sub>43</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>Si

以与实施例 1h 中所述的方法类似的方式，在实施例 3e 中制备的外消旋(6'R,3R,8'S)-6-氯-8'-(3-氯苯基)-6'-(1-亚甲基-丙基)-6',7',8',9'-四氢-2-氧代螺[3H-吲哚-3,7'-(2H-吡啶并[2,1-c][1,2,4]三嗪-3'-酮)]-1-甲氧基乙基三甲基硅烷 (50 mg, 0.083 mmol)与 LiH (0.2 g, 25 mmol) (Aldrich), NaI (0.2 g), 和 N-(2-氯乙基)乙酰胺 (1 g, 8 mmol) (Alfa)在 N,N-二甲基-甲酰胺 (30 mL) 中，于室温反应 72 h，得到外消旋(6'R,3R,8'S)-2'-(2-乙酰基氨基乙基)-6-氯-8'-(3-氯苯基)-6'-(1-亚甲基-丙基)-6',7',8',9'-四氢-2-氧代螺[3H-吲哚-3,7'-(2H-吡啶并[2,1-c][1,2,4]三嗪-3'-酮)]-1-甲氧基乙基三甲基硅烷，为白色泡沫 (产量 32 mg, 56%)。

#### 实施例 9b

制备外消旋(6'R,3R,8'S)-2'-(2-乙酰基氨基乙基)-6-氯-8'-(3-氯苯基)-6'-(1-亚甲基-丙基)-6',7',8',9'-四氢螺[3H-吲哚-3,7'-(2H-吡啶并[2,1-c][1,2,4]三嗪)]-2,3'(1H)-二酮



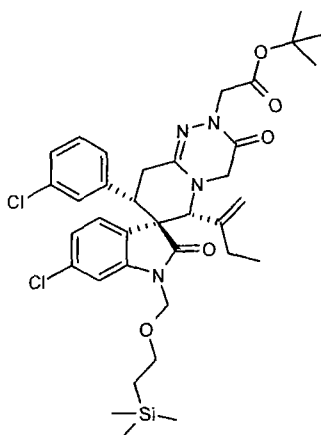
M.W. 554.48 C<sub>28</sub>H<sub>29</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>

以与实施例 1i 中所述的方法类似的方式，在实施例 9a 中制备的外消旋(6'R,3R,8'S)-2'-(2-乙酰基氨基乙基)-6-氯-8'-(3-氯苯基)-6'-(1-亚甲基-丙基)-6',7',8',9'-四氢-2-氧代螺[3H-吲哚-3,7'-(2H-吡啶并[2,1-c][1,2,4]三嗪-3'-酮)]-1-甲氧基乙基三甲基硅烷 (32 mg, 0.047 mmol)与三氟乙酸在二氯甲烷中，于室温反应 1 h，得到外消旋(6'R,3R,8'S)-2'-(2-乙酰基氨基乙基)-6-氯-8'-(3-氯苯基)-6'-(1-亚甲基-丙基)-6',7',8',9'-四氢螺[3H-吲哚-3,7'-(2H-吡啶并[2,1-c][1,2,4]三嗪)]-2,3'(1H)-二酮，为白色固体 (产量 15 mg, 57%)。

HRMS(ES<sup>+</sup>) *m/z* 对于 C<sub>28</sub>H<sub>29</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>+H [(M+H)<sup>+</sup>]计算值: 554.1720。  
实测值: 554.1716。

### 实施例 10a

制备中间体外消旋(6'R,3R,8'S)-2'-(2-叔丁氧基羰基-甲基)-6-氯-8'-(3-氯苯基)-6'-(1-亚甲基-丙基)-6',7',8',9'-四氢-2-氧代螺[3H-吲哚-3,7'-(2H-吡啶并[2,1-c][1,2,4]三嗪-3'-酮)]-1-甲氧基乙基三甲基硅烷

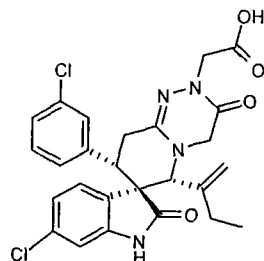


M.W. 713.78 C<sub>36</sub>H<sub>46</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>Si

向在实施例 3e 中制备的外消旋(6'R,3R,8'S)-6-氯-8'-(3-氯苯基)-6'-(1-亚甲基-丙基)-6',7',8',9'-四氢-2-氧代螺[3H-吲哚-3,7'-(2H-吡啶并[2,1-c][1,2,4]三嗪-3'-酮)]-1-甲氧基乙基三甲基硅烷 (0.75 g, 1.25 mmol) 在 N,N-二甲基-甲酰胺 (50 mL) 中的溶液中, 于室温加入溴-乙酸叔丁酯 (3 g, 15 mmol) 和碳酸铯 (1 g, 3.1 mmol)。将反应混合物在氮气下搅拌 5 h, 然后倾倒入饱和 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液。将混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层合并, 用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥并且浓缩。将剩余物由色谱 (EtOAc: 己烷=1: 2) 纯化, 得到外消旋(6'R,3R,8'S)-2'-(2-叔丁氧基羰基-甲基)-6-氯-8'-(3-氯苯基)-6'-(1-亚甲基-丙基)-6',7',8',9'-四氢-2-氧代螺[3H-吲哚-3,7'-(2H-吡啶并[2,1-c][1,2,4]三嗪-3'-酮)]-1-甲氧基乙基三甲基硅烷, 为白色固体 (产量 0.7 g, 78%)。

### 实施例 10b

制备外消旋(6'R,3R,8'S)-6-氯-8'-(3-氯苯基)-2'-(2-羟基羰基-甲基)-6'-(1-亚甲基-丙基)-6',7',8',9'-四氢螺[3H-吲哚-3,7'-(2H-吡啶并[2,1-c][1,2,4]三嗪)]-2,3'(1H)-二酮



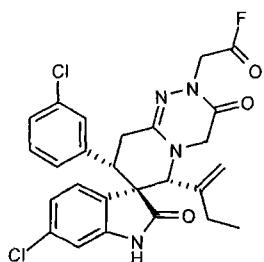
M.W. 527.41  $C_{26}H_{24}Cl_2N_4O_4$

以与实施例 1i 中所述的方法类似的方式,在实施例 10a 中制备的外消旋(6'R,3R,8'S)-2'-(2-叔丁氧基羰基-甲基)-6-氯-8'-(3-氯苯基)-6'-(1-亚甲基-丙基)-6',7',8',9'-四氢-2-氧代螺[3H-吲哚-3,7'-(2H-吡啶并[2,1-c][1,2,4]三嗪-3'-酮)]-1-甲氧基乙基三甲基硅烷 (0.59 g, 0.83 mmol)与三氟乙酸(10 mL)在二氯甲烷 (20 mL)中,于室温反应 18 h,接着与 N,N'-二异丙基乙胺 (1 mL)在甲醇 (10 mL)中,于 100 °C 反应 1 h,得到外消旋(6'R,3R,8'S)-6-氯-8'-(3-氯苯基)-2'-(2-羟基羰基-甲基)-6'-(1-亚甲基-丙基)-6',7',8',9'-四氢螺[3H-吲哚-3,7'-(2H-吡啶并[2,1-c][1,2,4]三嗪)]-2,3'(1H)-二酮,为白色固体(产量 0.3 g, 69%)。

HRMS(ES<sup>+</sup>) *m/z* 对于  $C_{26}H_{24}Cl_2N_4O_4+H [(M+H)^+]$  计算值: 527.1248。  
实测值: 527.1247。

### 实施例 11a

制备外消旋(6'R,3R,8'S)-6-氯-8'-(3-氯苯基)-2'-(2-氟羰基-甲基)-6'-(1-亚甲基-丙基)-6',7',8',9'-四氢螺[3H-吲哚-3,7'-(2H-吡啶并[2,1-c][1,2,4]三嗪)]-2,3'(1H)-二酮

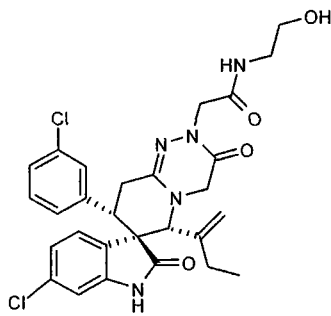




向在实施例 10b 中制备的外消旋(6'R,3R,8'S)-6-氯-8'-(3-氯苯基)-2'-(2-羟基羰基-甲基)-6'-(1-亚甲基-丙基)-6',7',8',9'-四氢螺[3H-吡啶-3,7'-(2H-吡啶并[2,1-c][1,2,4]三嗪)]-2,3'(1H)-二酮 (1 g, 1.9 mmol) 在二氯甲烷 (30 mL) 中的溶液中, 于 0 °C 加入氰尿酸氟 (1 g, 7.3 mmol) (Alfa) 和吡啶 (2 g, 25 mmol)。在将混合物于 0 °C 搅拌 2 h 后, 将混合物在 H<sub>2</sub>O 和二氯甲烷之间分配。将有机层分离并且将水层用二氯甲烷萃取。将有机层合并, 用 MgSO<sub>4</sub> 干燥, 浓缩, 得到外消旋(6'R,3R,8'S)-6-氯-8'-(3-氯苯基)-2'-(2-氟羰基-甲基)-6'-(1-亚甲基-丙基)-6',7',8',9'-四氢螺[3H-吡啶-3,7'-(2H-吡啶并[2,1-c][1,2,4]三嗪)]-2,3'(1H)-二酮, 为黄色固体, 并且在没有进一步纯化的情况下用于下一步骤 (产量: 0.61 g, 60%)。

### 实施例 11b

制备外消旋(6'R,3R,8'S)-6-氯-8'-(3-氯苯基)-2'-[(2-羟基乙基氨基)羰基-甲基]-6'-(1-亚甲基-丙基)-6',7',8',9'-四氢螺[3H-吡啶-3,7'-(2H-吡啶并[2,1-c][1,2,4]三嗪)]-2,3'(1H)-二酮



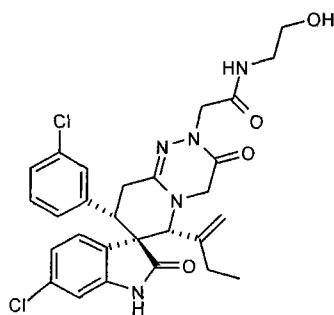
向在密封管中的在 11a 中制备的外消旋(6'R,3R,8'S)-6-氯-8'-(3-氯苯基)-2'-(2-氟羰基-甲基)-6'-(1-亚甲基-丙基)-6',7',8',9'-四氢螺[3H-吡啶-3,7'-(2H-吡啶并[2,1-c][1,2,4]三嗪)]-2,3'(1H)-二酮 (0.2 g, 0.57 mmol) 在四氢呋喃 (30 mL) 中的溶液中, 加入 2-氨基乙醇 (0.3 g, 4.9 mmol) (Aldrich), N-甲基吗啉 (0.3 g, 3 mmol) 和 4-二甲基氨基吡啶 (7 mg, 0.075 mmol)。在将混合物在微波辐照下, 于 100 °C 加热 30 min 后, 将混合物用乙酸乙

酯稀释，用 H<sub>2</sub>O 洗涤。将有机层分离，用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥并且浓缩。将剩余物由色谱 (MeOH: EtOAc = 1: 8) 纯化，得到外消旋(6'R,3R,8'S)-6-氯-8'-(3-氯苯基)-2'-[(2-羟基乙基氨基)羰基-甲基]-6'-(1-亚甲基-丙基)-6',7',8',9'-四氢螺[3H-吲哚-3,7'-(2H-吡啶并[2,1-c][1,2,4]三嗪)]-2,3'(1H)-二酮，为白色固体 (产量: 92 mg, 28%)。

HRMS(ES<sup>+</sup>) *m/z* 对于 C<sub>28</sub>H<sub>29</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>+ H [(M+H)<sup>+</sup>] 计算值: 570.1670。实测值: 570.1671。

### 实施例 11c

制备手性(6'R,3R,8'S)-6-氯-8'-(3-氯苯基)-2'-[(2-羟基乙基氨基)羰基-甲基]-6'-(1-亚甲基-丙基)-6',7',8',9'-四氢螺[3H-吲哚-3,7'-(2H-吡啶并[2,1-c][1,2,4]三嗪)]-2,3'(1H)-二酮

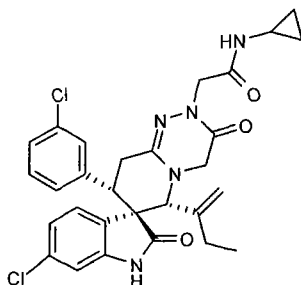


M.W. 570.48 C<sub>28</sub>H<sub>29</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>

由手性 SFC 从在实施例 11b 中制备的外消旋(6'R,3R,8'S)-6-氯-8'-(3-氯苯基)-2'-[(2-羟基乙基氨基)羰基-甲基]-6'-(1-亚甲基-丙基)-6',7',8',9'-四氢螺[3H-吲哚-3,7'-(2H-吡啶并[2,1-c][1,2,4]三嗪)]-2,3'(1H)-二酮 (80 mg) 进行两种对映异构体的分离，以提供手性(6'R,3R,8'S)-6-氯-8'-(3-氯苯基)-2'-[(2-羟基乙基氨基)羰基-甲基]-6'-(1-亚甲基-丙基)-6',7',8',9'-四氢螺[3H-吲哚-3,7'-(2H-吡啶并[2,1-c][1,2,4]三嗪)]-2,3'(1H)-二酮，为白色固体 (28 mg, 35%) (RO5185374-000) 和手性(6'S,3S,8'R)-6-氯-8'-(3-氯苯基)-2'-[(2-羟基乙基氨基)羰基-甲基]-6'-(1-亚甲基-丙基)-6',7',8',9'-四氢螺[3H-吲哚-3,7'-(2H-吡啶并[2,1-c][1,2,4]三嗪)]-2,3'(1H)-二酮，为白色固体 (30 mg, 38%) (RO5185375-000)。

### 实施例 12a

制备外消旋(6'R,3R,8'S)-6-氯-8'-(3-氯苯基)-2'-[(2-环丙基氨基)羰基-甲基]-6'--(1-亚甲基-丙基)-6',7',8',9'-四氢螺[3H-吲哚-3,7'-(2H-吡啶并[2,1-c][1,2,4]三嗪)]-2,3'(1H)-二酮



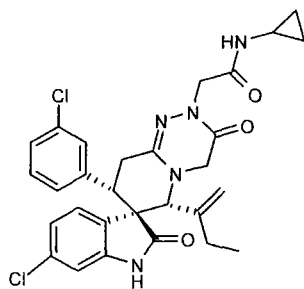
M.W. 566.49  $C_{29}H_{29}Cl_2N_5O_3$

以与实施例 11b 中所述的方法类似的方式，在实施例 11a 中制备的外消旋(6'R,3R,8'S)-6-氯-8'-(3-氯苯基)-2'-(2-氟羰基-甲基)-6'--(1-亚甲基-丙基)-6',7',8',9'-四氢螺[3H-吲哚-3,7'-(2H-吡啶并[2,1-c][1,2,4]三嗪)]-2,3'(1H)-二酮 (0.15 g, 0.28 mmol)与环丙基胺 (Aldrich), N-甲基吗啉和 4-二甲基氨基吡啶反应，得到外消旋((6'R,3R,8'S)-6-氯-8'-(3-氯苯基)-2'-[(2-环丙基氨基)羰基-甲基]-6'--(1-亚甲基-丙基)-6',7',8',9'-四氢螺[3H-吲哚-3,7'-(2H-吡啶并[2,1-c][1,2,4]三嗪)]-2,3'(1H)-二酮，为黄色固体 (产量 85 mg, 54%)。

HRMS(ES<sup>+</sup>) *m/z* 对于  $C_{29}H_{29}Cl_2N_5O_3 + H [(M+H)^+]$  计算值: 566.1720。  
实测值: 566.1721。

### 实施例 12b

制备手性(6'R,3R,8'S)-6-氯-8'-(3-氯苯基)-2'-[(2-环丙基氨基)羰基-甲基]-6'--(1-亚甲基-丙基)-6',7',8',9'-四氢螺[3H-吲哚-3,7'-(2H-吡啶并[2,1-c][1,2,4]三嗪)]-2,3'(1H)-二酮

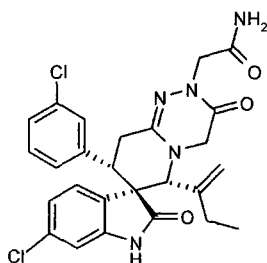


M.W. 566.49  $C_{29}H_{29}Cl_2N_5O_3$

由手性 SFC 从在实施例 12a 中制备的外消旋(6'R,3R,8'S)-6-氯-8'-(3-氯苯基)-2'-[(2-环丙基氨基)羰基-甲基]-6'-(1-亚甲基-丙基)-6',7',8',9'-四氢螺[3H-吲哚-3,7'-(2H-吡啶并[2,1-c][1,2,4]三嗪)]-2,3'(1H)-二酮 (75 mg) 进行两种对映异构体的分离, 以提供手性(6'R,3R,8'S)-6-氯-8'-(3-氯苯基)-2'-[(2-环丙基氨基)羰基-甲基]-6'-(1-亚甲基-丙基)-6',7',8',9'-四氢螺[3H-吲哚-3,7'-(2H-吡啶并[2,1-c][1,2,4]三嗪)]-2,3'(1H)-二酮, 为白色固体 (27 mg, 36%) (RO5185379-000) 和手性(6'S,3S,8'R)-6-氯-8'-(3-氯苯基)-2'-[(2-环丙基氨基)羰基-甲基]-6'-(1-亚甲基-丙基)-6',7',8',9'-四氢螺[3H-吲哚-3,7'-(2H-吡啶并[2,1-c][1,2,4]三嗪)]-2,3'(1H)-二酮, 为白色固体 (23 mg, 31%)。

### 实施例 13a

制备外消旋(6'R,3R,8'S)-2'-(2-氨基羰基-甲基)-6-氯-8'-(3-氯苯基)-6'-(1-亚甲基-丙基)-6',7',8',9'-四氢螺[3H-吲哚-3,7'-(2H-吡啶并[2,1-c][1,2,4]三嗪)]-2,3'(1H)-二酮



M.W. 526.43  $C_{26}H_{25}Cl_2N_5O_3$

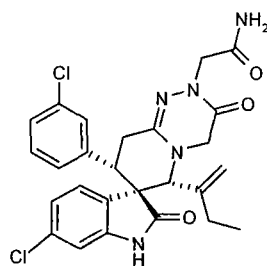
将在实施例 11a 中制备的外消旋(6'R,3R,8'S)-6-氯-8'-(3-氯苯基)-2'-(2-

羧基-甲基)-6'-(1-亚甲基-丙基)-6',7',8',9'-四氢螺[3H-吲哚-3,7'-(2H-吡啶并[2,1-c][1,2,4]三嗪)]-2,3'(1H)-二酮 (0.2 g, 0.38 mmol)在氨的甲醇溶液(7N, 20 mL)中, 于室温搅拌 24 h。将反应混合物浓缩, 并且将剩余物由色谱 (EtOAc: MeOH=9: 1)纯化, 得到外消旋(6'R,3R,8'S)-2'-(2-氨基羧基-甲基)-6-氯-8'-(3-氯苯基)-6'-(1-亚甲基-丙基)-6',7',8',9'-四氢螺[3H-吲哚-3,7'-(2H-吡啶并[2,1-c][1,2,4]三嗪)]-2,3'(1H)-二酮, 为白色固体 (产量 98 mg, 49%)。

HRMS(ES<sup>+</sup>) *m/z* 对于 C<sub>26</sub>H<sub>25</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>+ H [(M+H)<sup>+</sup>] 计算值: 526.1407。  
实测值: 526.1408。

### 实施例 13b

制备外消旋(6'R,3R,8'S)-2'-(2-氨基羧基-甲基)-6-氯-8'-(3-氯苯基)-6'-(1-亚甲基-丙基)-6',7',8',9'-四氢螺[3H-吲哚-3,7'-(2H-吡啶并[2,1-c][1,2,4]三嗪)]-2,3'(1H)-二酮



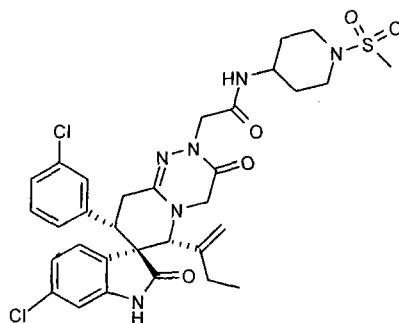
M.W. 526.43 C<sub>26</sub>H<sub>25</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>

由手性 SFC 从在实施例 13a 中制备的外消旋(6'R,3R,8'S)-2'-(2-氨基羧基-甲基)-6-氯-8'-(3-氯苯基)-6'-(1-亚甲基-丙基)-6',7',8',9'-四氢螺[3H-吲哚-3,7'-(2H-吡啶并[2,1-c][1,2,4]三嗪)]-2,3'(1H)-二酮 (90 mg)进行两种对映异构体的分离, 以提供手性(6'R,3R,8'S)-2'-(2-氨基羧基-甲基)-6-氯-8'-(3-氯苯基)-6'-(1-亚甲基-丙基)-6',7',8',9'-四氢螺[3H-吲哚-3,7'-(2H-吡啶并[2,1-c][1,2,4]三嗪)]-2,3'(1H)-二酮, 为白色固体 (36 mg, 40%) (RO5185390-000)和手性(6'S,3S,8'R)-2'-(2-氨基羧基-甲基)-6-氯-8'-(3-氯苯基)-6'-(1-亚甲基-丙基)-6',7',8',9'-四氢螺[3H-吲哚-3,7'-(2H-吡啶并[2,1-c][1,2,4]三嗪)]-2,3'(1H)-二酮, 为白色固体 (38 mg, 42%)

(RO5185391-000)。

### 实施例 14a

制备外消旋(6'R,3R,8'S)-6-氯-8'-(3-氯苯基)-2'-[(1-甲磺酰基-哌啶-4-基)氨基羰基-甲基]-6'-(1-亚甲基-丙基)-6',7',8',9'-四氢螺[3H-吲哚-3,7'-(2H-吡啶并[2,1-c][1,2,4]三嗪)]-2,3'(1H)-二酮



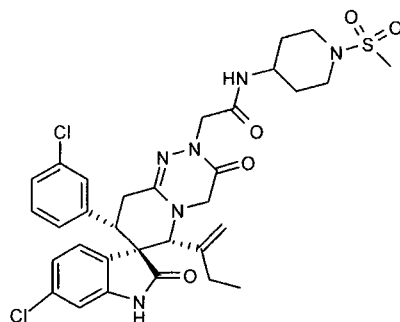
M.W. 687.65  $C_{32}H_{36}Cl_2N_6O_5S$

以与实施例 11b 中所述的方法类似的方式，在实施例 11a 中制备的外消旋(6'R,3R,8'S)-6-氯-8'-(3-氯苯基)-2'-(2-氟羰基-乙基)-6'-(1-亚甲基-丙基)-6',7',8',9'-四氢螺[3H-吲哚-3,7'-(2H-吡啶并[2,1-c][1,2,4]三嗪)]-2,3'(1H)-二酮 (0.2 g, 0.38 mmol)与 1-甲磺酰基-哌啶-4-基胺三氟乙酸盐 (0.2 g), N-甲基吗啉和 4-二甲基氨基吡啶反应，得到外消旋(6'R,3R,8'S)-6-氯-8'-(3-氯苯基)-2'-[(1-甲磺酰基-哌啶-4-基)氨基羰基-甲基]-6'-(1-亚甲基-丙基)-6',7',8',9'-四氢螺[3H-吲哚-3,7'-(2H-吡啶并[2,1-c][1,2,4]三嗪)]-2,3'(1H)-二酮，为白色固体 (产量 45 mg, 17%)。

HRMS(ES<sup>+</sup>) *m/z* 对于  $C_{32}H_{36}Cl_2N_6O_5S + H [(M+H)^+]$  计算值: 687.1918。  
实测值: 687.1918。

### 实施例 14b

制备外消旋(6'R,3R,8'S)-6-氯-8'-(3-氯苯基)-2'-[(1-甲磺酰基-哌啶-4-基)氨基羰基-甲基]-6'-(1-亚甲基-丙基)-6',7',8',9'-四氢螺[3H-吲哚-3,7'-(2H-吡啶并[2,1-c][1,2,4]三嗪)]-2,3'(1H)-二酮

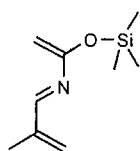


M.W. 687.65  $C_{32}H_{36}Cl_2N_6O_5S$

由手性 SFC 从在实施例 14a 中制备的外消旋(6'R,3R,8'S)-6-氯-8'-(3-氯苯基)-2'-[(1-甲磺酰基-哌啶-4-基)氨基羰基-甲基]-6'-(1-亚甲基-丙基)-6',7',8',9'-四氢螺[3H-吲哚-3,7'-(2H-吡啶并[2,1-c][1,2,4]三嗪)]-2,3'(1H)-二酮 (40 mg)进行两种对映异构体的分离, 以提供手性(6'R,3R,8'S)-6-氯-8'-(3-氯苯基)-2'-[(1-甲磺酰基-哌啶-4-基)氨基羰基-甲基]-6'-(1-亚甲基-丙基)-6',7',8',9'-四氢螺[3H-吲哚-3,7'-(2H-吡啶并[2,1-c][1,2,4]三嗪)]-2,3'(1H)-二酮, 为白色固体 (15 mg, 38%) (RO5185394-000)和手性(6'S,3S,8'R)-6-氯-8'-(3-氯苯基)-2'-[(1-甲磺酰基-哌啶-4-基)氨基羰基-甲基]-6'-(1-亚甲基-丙基)-6',7',8',9'-四氢螺[3H-吲哚-3,7'-(2H-吡啶并[2,1-c][1,2,4]三嗪)]-2,3'(1H)-二酮, 为白色固体 (15 mg, 38%) (RO5185395-000)。

### 实施例 15a

制备中间体 1- 异丙烯基-3-三甲基甲硅烷氧基-2-氮杂-1,3-丁二烯



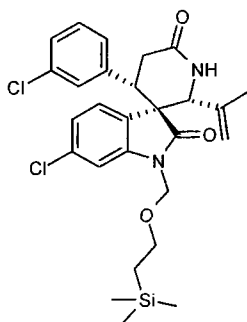
M.W. 183.33  $C_9H_{17}NOSi$

以与实施例 1c 中所述的方法类似的方式, 2-甲基丙烯醛 (2 g, 20 mmol) (Acros)用作原料以代替 5-氟-2-甲基-苯甲醛, 以与 1,1,1,3,3,3-六甲基二硅氮烷 (3.2 g, 20 mmol), 正丁基锂 (2.5 M, 8 mL, 20 mmol), 氯化三甲基

硅烷 (2.2 g, 20 mmol), 三乙胺 (2.7 g, 27 mmol)和乙酰氯 (2.0 g, 27 mmol) 反应, 得到 1- 异丙烯基-3-三甲基甲硅烷氧基-2-氮杂-1,3-丁二烯, 并且在没有进一步纯化的情况下用于下一步骤。

### 实施例 15b

制备中间体外消旋(2'R,3R,4'S)-6-氯-4'-(3-氯苯基)-2'-异丙烯基-2,3-二氢-2,6'-二氧代螺[吡啶-3,3'-哌啶]-1-甲氧基乙基三甲基硅烷

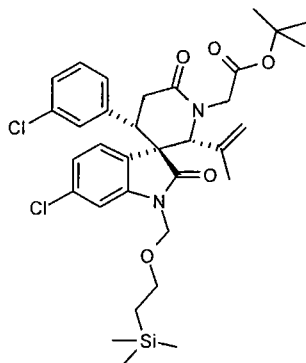


M.W. 531.56  $C_{27}H_{32}Cl_2N_2O_3Si$

以与实施例 1d 中所述的方法类似的方式, 在实施例 1b 中制备的 E/Z-6-氯-3-(3-氯苯亚甲基)-1-(2-三甲基甲硅烷氧基-乙氧基甲基)-1,3-二氢-吡啶-2-酮 (8 g, 20 mmol) 与在实施例 15a 中制备的 1-异丙烯基-3-三甲基甲硅烷氧基-2-氮杂-1,3-丁二烯 (21 g, 99 mmol) 在甲苯 (200 mL) 中反应, 得到外消旋(2'R,3R,4'S)-6-氯-4'-(3-氯苯基)-2'-异丙烯基-2,3-二氢-2,6'-二氧代螺[吡啶-3,3'-哌啶]-1-甲氧基乙基三甲基硅烷, 为白色胶 (3.5 g, 33%)

### 实施例 15c

制备中间体外消旋(2'R,3R,4'S)-6-氯-4'-(3-氯苯基)-2'-异丙烯基-2,3-二氢-1'-[(叔丁氧基羰基) 甲基]-2,6'-二氧代螺[吡啶-3,3'-哌啶]-1-甲氧基乙基三甲基硅烷

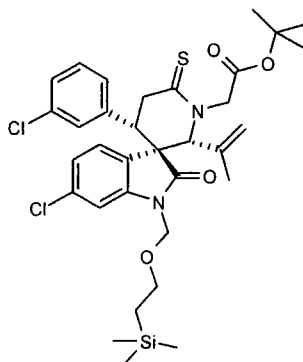


M.W. 645.71  $C_{33}H_{42}Cl_2N_2O_5Si$

以与实施例 1e 中所述的方法类似的方式, 在实施例 15b 中制备的外消旋(2'R,3R,4'S)-6-氯-4'-(3-氯苯基)-2'-异丙烯基-2,3-二氢-2,6'-二氧代螺[咪唑-3,3'-哌啶]-1-甲氧基乙基三甲基硅烷 (3 g, 5.64 mmol)与溴-乙酸叔丁酯和碳酸铯在 N,N-二甲基-甲酰胺中反应, 得到外消旋(2'R,3R,4'S)-6-氯-4'-(3-氯苯基)-2'-异丙烯基-2,3-二氢-1'-[(叔丁氧基羰基)甲基]-2,6'-二氧代螺[咪唑-3,3'-哌啶]-1-甲氧基乙基三甲基硅烷, 为白色泡沫 (产量: 2.98 g, 79%)。

#### 实施例 15d

制备中间体外消旋(2'R,3R,4'S)-6-氯-4'-(3-氯苯基)-2'-异丙烯基-2,3-二氢-1'-[(叔丁氧基羰基)甲基]-2-氧代-6'-硫代螺[咪唑-3,3'-哌啶]-1-甲氧基乙基三甲基硅烷



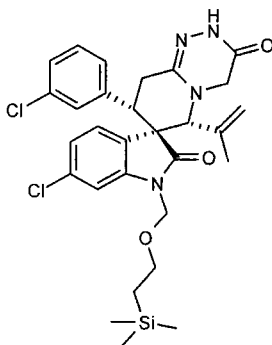
M.W. 661.77  $C_{33}H_{42}Cl_2N_2O_4SSi$

以与实施例 1f 中所述的方法类似的方式, 在实施例 15c 中制备的外消

旋(2'R,3R,4'S)-6-氯-4'-(3-氯苯基)-2'-异丙烯基-2,3-二氢-1'-[(叔丁氧基羰基)甲基]-2,6'-二氧代螺[吡啶-3,3'-哌啶]-1-甲氧基乙基三甲基硅烷 (1.6 g, 2.48 mmol)与2,4-双-(4-甲氧基苯基)-1,3-二硫杂-2,4-二磷杂环丁烷2,4-二硫化物 (3 g, 7.5 mmol) (Aldrich)在甲苯 (100 mL)中, 于120 °C反应, 得到外消旋(2'R,3R,4'S)-6-氯-4'-(3-氯苯基)-2'-异丙烯基-2,3-二氢-1'-[(叔丁氧基羰基)甲基]-2-氧代-6'-硫代螺[吡啶-3,3'-哌啶]-1-甲氧基乙基三甲基硅烷, 为白色泡沫 (产量1.5 g, 91%)。

### 实施例 15e

制备中间体外消旋(6'R,3R,8'S)-6-氯-8'-(3-氯苯基)-6'-异丙烯基-6',7',8',9'-四氢-2-氧代螺[3H-吡啶-3,7'-(2H-吡啶并[2,1-c][1,2,4]三嗪-3'-酮)]-1-甲氧基乙基三甲基硅烷

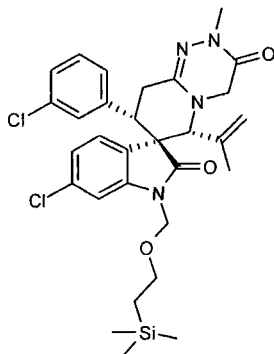


M.W. 585.61 C<sub>29</sub>H<sub>34</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>Si

以与实施例 1g 中所述的方法类似的方式, 在实施例 15d 中制备的外消旋(2'R,3R,4'S)-6-氯-4'-(3-氯苯基)-2'-异丙烯基-2,3-二氢-1'-[(叔丁氧基羰基)甲基]-2-氧代-6'-硫代螺[吡啶-3,3'-哌啶]-1-甲氧基乙基三甲基硅烷 (1.5 g, 2.27 mmol)与一水合肼 (9 g, ~0.1 mol) (Aldrich, 64-65%)在甲醇 (20 ml)中, 在密封管中, 于120 °C反应, 得到外消旋(6'R,3R,8'S)-6-氯-8'-(3-氯苯基)-6'-异丙烯基-6',7',8',9'-四氢-2-氧代螺[3H-吡啶-3,7'-(2H-吡啶并[2,1-c][1,2,4]三嗪-3'-酮)]-1-甲氧基乙基三甲基硅烷, 为白色固体 (产量0.9 g, 68%)。

### 实施例 15f

制备中间体外消旋(6'R,3R,8'S)-6-氯-8'-(3-氯苯基)-6'-异丙烯基-2'-甲基-6',7',8',9'-四氢-2-氧代螺[3H-吡啶-3,7'-(2H-吡啶并[2,1-c][1,2,4]三嗪-3'-酮)]-1-甲氧基乙基三甲基硅烷

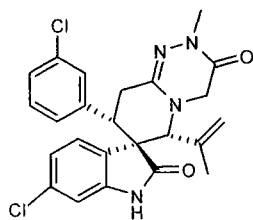


M.W. 599.64 C<sub>30</sub>H<sub>36</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>Si

以与实施例 1h 中所述的方法类似的方式，在实施例 15e 中制备的外消旋(6'R,3R,8'S)-6-氯-8'-(3-氯苯基)-6'-异丙烯基-6',7',8',9'-四氢-2-氧代螺[3H-吡啶-3,7'-(2H-吡啶并[2,1-c][1,2,4]三嗪-3'-酮)]-1-甲氧基乙基三甲基硅烷 (0.9 g, 1.54 mmol)与 LiH (Aldrich)和碘甲烷在 N,N-二甲基-甲酰胺中反应，得到外消旋(6'R,3R,8'S)-6-氯-8'-(3-氯苯基)-6'-异丙烯基-2'-甲基-6',7',8',9'-四氢-2-氧代螺[3H-吡啶-3,7'-(2H-吡啶并[2,1-c][1,2,4]三嗪-3'-酮)]-1-甲氧基乙基三甲基硅烷，为灰白色固体 (产量 0.9 g, 97%)。

### 实施例 15g

制备外消旋(6'R,3R,8'S)-6-氯-8'-(3-氯苯基)-6'-异丙烯基-2'-甲基-6',7',8',9'-四氢螺[3H-吡啶-3,7'-(2H-吡啶并[2,1-c][1,2,4]三嗪)]-2,3'(1H)-二酮



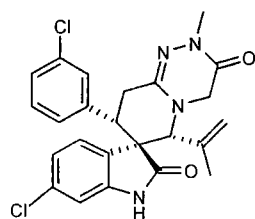
M.W. 469.37 C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>

以与实施例 1i 中所述的方法类似的方式，在实施例 15f 中制备的(6'R,3R,8'S)-6-氯-8'-(3-氯苯基)-6'-异丙烯基-2'-甲基-6',7',8',9'-四氢-2-氧代螺[3H-吲哚-3,7'-(2H-吡啶并[2,1-c][1,2,4]三嗪-3'-酮)]-1-甲氧基乙基三甲基硅烷 (0.9 g, 1.5 mmol)与三氟乙酸反应，接着与 N,N'-二异丙基乙胺在甲醇中反应，得到外消旋(6'R,3R,8'S)-6-氯-8'-(3-氯苯基)-6'-异丙烯基-2'-甲基-6',7',8',9'-四氢螺[3H-吲哚-3,7'-(2H-吡啶并[2,1-c][1,2,4]三嗪)]-2,3'(1H)-二酮，为白色固体 (产量 0.6 g, 85%)。

HRMS(ES<sup>+</sup>) *m/z* 对于 C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>+H [(M+H)<sup>+</sup>]计算值: 469.1193。实测值: 469.1189。

### 实施例 15h

制备手性(6'R,3R,8'S)-6-氯-8'-(3-氯苯基)-6'-异丙烯基-2'-甲基-6',7',8',9'-四氢螺[3H-吲哚-3,7'-(2H-吡啶并[2,1-c][1,2,4]三嗪)]-2,3'(1H)-二酮

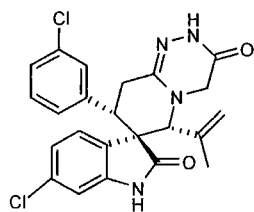


M.W. 469.37 C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>

由手性 SFC 从在实施例 15g 中制备的外消旋(6'R,3R,8'S)-6-氯-8'-(3-氯苯基)-6'-异丙烯基-2'-甲基-6',7',8',9'-四氢螺[3H-吲哚-3,7'-(2H-吡啶并[2,1-c][1,2,4]三嗪)]-2,3'(1H)-二酮 (0.6 g)进行两种对映异构体的分离，以提供手性(6'R,3R,8'S)-6-氯-8'-(3-氯苯基)-6'-异丙烯基-2'-甲基-6',7',8',9'-四氢螺[3H-吲哚-3,7'-(2H-吡啶并[2,1-c][1,2,4]三嗪)]-2,3'(1H)-二酮，为白色固体 (0.24 g, 40%) (RO5202217-000)和手性(6'S,3S,8'R)-6-氯-8'-(3-氯苯基)-6'-异丙烯基-2'-甲基-6',7',8',9'-四氢螺[3H-吲哚-3,7'-(2H-吡啶并[2,1-c][1,2,4]三嗪)]-2,3'(1H)-二酮，为白色固体 (0.24 g, 40%) (RO5202218-000)。

### 实施例 16

制备外消旋(6'R,3R,8'S)-6-氯-8'-(3-氯苯基)-6'-异丙烯基-6',7',8',9'-四氢螺[3H-吲哚-3,7'-(2H-吡啶并[2,1-c][1,2,4]三嗪)]-2,3'(1H)-二酮



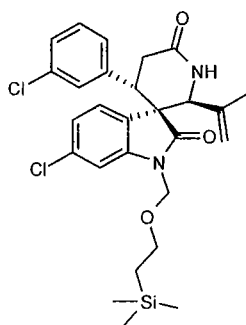
M.W. 455.35  $C_{23}H_{20}Cl_2N_4O_2$

以与实施例 1i 中所述的方法类似的方式, 在实施例 15e 中制备的外消旋(6'R,3R,8'S)-6-氯-8'-(3-氯苯基)-6'-异丙烯基-6',7',8',9'-四氢-2-氧代螺[3H-吲哚-3,7'-(2H-吡啶并[2,1-c][1,2,4]三嗪-3'-酮)]-1-甲氧基乙基三甲基硅烷 (24 mg, 0.04 mmol)与三氟乙酸反应, 然后与 N,N'-二异丙基乙胺在甲醇中反应, 得到外消旋(6'R,3R,8'S)-6-氯-8'-(3-氯苯基)-6'-(1-亚甲基-丙基)-6',7',8',9'-四氢螺[3H-吲哚-3,7'-(2H-吡啶并[2,1-c][1,2,4]三嗪)]-2,3'(1H)-二酮, 为白色固体 (18 mg, 99%)。

HRMS(ES<sup>+</sup>) *m/z* 对于  $C_{23}H_{20}Cl_2N_4O_2 + H [(M+H)^+]$  计算值: 455.1036。实测值: 455.1038。

### 实施例 17a

制备中间体外消旋(2'S,3R,4'S)-6-氯-4'-(3-氯苯基)-2'-异丙烯基-2,3-二氢-2,6'-二氧代螺[吲哚-3,3'-哌啶]-1-甲氧基乙基三甲基硅烷



M.W. 531.56  $C_{27}H_{32}Cl_2N_2O_3Si$

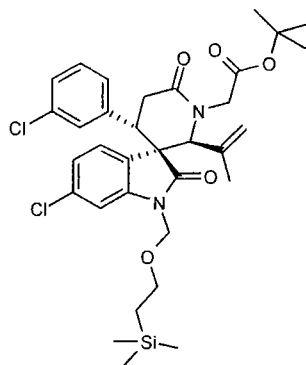
以与实施例 15b 中所述的方法类似的方式, 在实施例 1b 中制备的

E/Z-6-氯-3-(3-氯苯亚甲基)-1-(2-三甲基甲硅烷氧基-乙氧基甲基)-1,3-二氢-吲哚-2-酮 (420 mg, 1 mmol)与在实施例 15a 中制备的 1-异丙烯基-3-三甲基甲硅烷氧基-2-氮杂-1,3-丁二烯 (2 g, 10.5 mmol)在甲苯 (10 mL)中反应,得到外消旋(2'R,3R,4'S)-6-氯-4'-(3-氯苯基)-2'-异丙烯基-2,3-二氢-2,6'-二氧代螺[吲哚-3,3'-哌啶]-1-甲氧基乙基三甲基硅烷,为白色胶 (170 mg, 32%)。

得到的另一种产物是外消旋(2'S,3R,4'S)-6-氯-4'-(3-氯苯基)-2'-异丙烯基-2,3-二氢-2,6'-二氧代螺[吲哚-3,3'-哌啶]-1-甲氧基乙基三甲基硅烷:白色泡沫(160 mg, 30%)。

### 实施例 17b

制备中间体外消旋(2'S,3R,4'S)-6-氯-4'-(3-氯苯基)-2'-异丙烯基-2,3-二氢-1'-[(叔丁氧基羰基)甲基]-2,6'-二氧代螺[吲哚-3,3'-哌啶]-1-甲氧基乙基三甲基硅烷

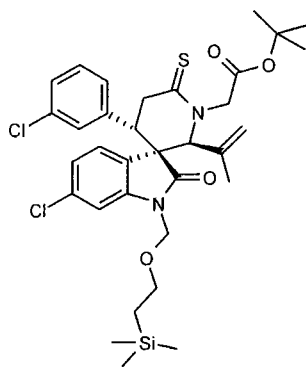


M.W. 645.71  $C_{33}H_{42}Cl_2N_2O_5Si$

以与实施例 15c 中所述的方法类似的方式,在实施例 17a 中制备的外消旋(2'S,3R,4'S)-6-氯-4'-(3-氯苯基)-2'-异丙烯基-2,3-二氢-2,6'-二氧代螺[吲哚-3,3'-哌啶]-1-甲氧基乙基三甲基硅烷 (160 mg, 0.3 mmol)与溴-乙酸叔丁酯和碳酸铯在 N,N-二甲基-甲酰胺中反应,得到外消旋(2'S,3R,4'S)-6-氯-4'-(3-氯苯基)-2'-异丙烯基-2,3-二氢-1'-[(叔丁氧基羰基)甲基]-2,6'-二氧代螺[吲哚-3,3'-哌啶]-1-甲氧基乙基三甲基硅烷,为白色泡沫 (产量: 110 mg, 56%)。

### 实施例 17c

制备中间体外消旋(2'S,3R,4'S)-6-氯-4'-(3-氯苯基)-2'-异丙烯基-2,3-二氢-1'-[(叔丁氧基羰基)甲基]-2-氧代-6'-硫代螺[吡啶-3,3'-哌啶]-1-甲氧基乙基三甲基硅烷

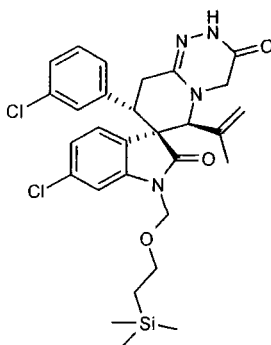


M.W. 661.77  $C_{33}H_{42}Cl_2N_2O_4SSi$

以与实施例 15d 中所述的方法类似的方式，在实施例 17b 中制备的外消旋(2'S,3R,4'S)-6-氯-4'-(3-氯苯基)-2'-异丙烯基-2,3-二氢-1'-[(叔丁氧基羰基)甲基]-2,6'-二氧代螺[吡啶-3,3'-哌啶]-1-甲氧基乙基三甲基硅烷 (110 mg, 0.17 mmol) 与 2,4-双-(4-甲氧基苯基)-1,3-二硫杂-2,4-二磷杂环丁烷 2,4-二硫化物 (Aldrich) 在甲苯中，于 110 °C 反应，得到外消旋(2'S,3R,4'S)-6-氯-4'-(3-氯苯基)-2'-异丙烯基-2,3-二氢-1'-[(叔丁氧基羰基)甲基]-2-氧代-6'-硫代螺[吡啶-3,3'-哌啶]-1-甲氧基乙基三甲基硅烷，为白色泡沫 (产量 70 mg, 62%)。

### 实施例 17d

制备中间体外消旋(6'S,3R,8'S)-6-氯-8'-(3-氯苯基)-6'-异丙烯基-6',7',8',9'-四氢-2-氧代螺[3H-吡啶-3,7'-(2H-吡啶并[2,1-c][1,2,4]三嗪-3'-酮)]-1-甲氧基乙基三甲基硅烷

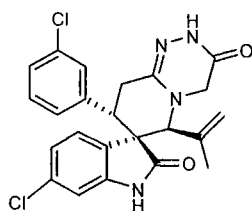


M.W. 585.61  $C_{29}H_{34}Cl_2N_4O_3Si$

以与实施例 15e 中所述的方法类似的方式，在实施例 17c 中制备的外消旋(2'S,3R,4'S)-6-氯-4'-(3-氯苯基)-2'-异丙烯基-2,3-二氢-1'-[(叔丁氧基羰基)甲基]-2-氧代-6'-硫代螺[吡啶-3,3'-哌啶]-1-甲氧基乙基三甲基硅烷(70 mg, 0.11 mmol)与一水合肼(6 g, 2.1 mmol)(Aldrich, 64-65%)在甲醇(2 ml)中，在密封管中，于 120 °C 反应 24 h，得到外消旋(6'S,3R,8'S)-6-氯-8'-(3-氯苯基)-6'-异丙烯基-6',7',8',9'-四氢-2-氧代螺[3H-吡啶-3,7'-(2H-吡啶并[2,1-c][1,2,4]三嗪-3'-酮)]-1-甲氧基乙基三甲基硅烷，为白色固体(产量 33 mg, 51%)。

#### 实施例 17e

制备外消旋(6'S,3R,8'R)-6-氯-8'-(3-氯苯基)-6'-异丙烯基-6',7',8',9'-四氢螺[3H-吡啶-3,7'-(2H-吡啶并[2,1-c][1,2,4]三嗪)]-2,3'(1H)-二酮



M.W. 455.35  $C_{23}H_{20}Cl_2N_4O_2$

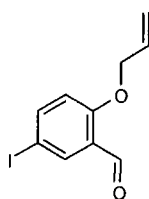
以与实施例 16 中所述的方法类似的方式，在实施例 17d 中制备的外消旋(6'S,3R,8'S)-6-氯-8'-(3-氯苯基)-6'-异丙烯基-6',7',8',9'-四氢-2-氧代螺[3H-吡啶-3,7'-(2H-吡啶并[2,1-c][1,2,4]三嗪-3'-酮)]-1-甲氧基乙基三甲基硅烷(33 mg, 0.056 mmol)与三氟乙酸反应，然后与 N,N'-二异丙基乙胺在甲

醇中，于 100 °C 反应，得到外消旋(6'S,3R,8'S)-6-氯-8'-(3-氯苯基)-6'-(1-亚甲基-丙基)-6',7',8',9'-四氢螺[3H-吲哚-3,7'-(2H-吡啶并[2,1-c][1,2,4]三嗪)]-2,3'(1H)-二酮，为白色固体 (21 mg, 82%)。

HRMS(ES<sup>+</sup>) *m/z* 对于 C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> + H [(M+H)<sup>+</sup>] 计算值：455.1036。  
实测值：455.1036。

### 实施例 18a

制备中间体 2-烯丙氧基-5-碘-苯甲醛

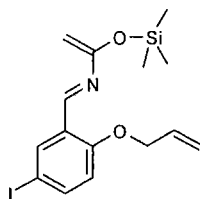


M.W. 288.09 C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>IO<sub>2</sub>

向 2-羟基-5-碘-苯甲醛(16 g, 64.5 mmol) (Aldrich)在 N,N-二甲基甲酰胺 (100 mL)中的溶液中，加入 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (16 g, 115 mmol)和烯丙溴(20 g, 165 mmol) (Aldrich)。将反应混合物于 100 °C 搅拌 3 h，然后冷却至室温，并且倾倒入水中，用乙酸乙酯萃取。将有机层合并，用水，盐水洗涤，用 MgSO<sub>4</sub> 干燥，过滤并且浓缩，得到 2-烯丙氧基-5-碘-苯甲醛，为白色固体 (产量：18 g, 97%)。

### 实施例 18b

制备中间体 1-(2-烯丙氧基-5-碘-苯基)-3-三甲基甲硅烷氧基-2-氮杂-1,3-丁二烯

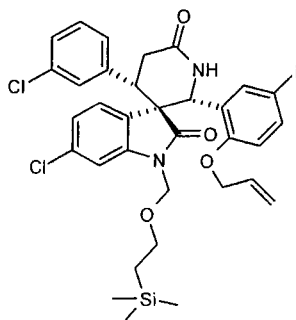


M.W. 401.32 C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>INO<sub>2</sub>Si

以与实施例 1c 中所述的方法类似的方式，在实施例 18a 中制备的 2-烯丙氧基-5-碘-苯甲醛(19 g, 65 mmol)用作原料以代替 5-氟-2-甲基-苯甲醛，以与 1,1,1,3,3,3-六甲基二硅氮烷 (11 g, 68 mmol)，正丁基锂 (2.5 M, 17 mL, 68 mmol)，氯化三甲基硅烷 (7.4 g, 68 mmol)，三乙胺 (9.4 g, 92 mmol)和乙酰氯 (7.2 g, 92 mmol)反应，得到 1-(2-烯丙氧基-5-碘-苯基)-3-三甲基甲硅烷氧基-2-氮杂-1,3-丁二烯，并且在没有进一步纯化的情况下用于下一步骤。

### 实施例 18c

制备中间体外消旋(2'R,3R,4'S)-2'-(2-烯丙氧基-5-碘-苯基)-6-氯-4'-(3-氯苯基)-2,3-二氢-2,6'-二氧代螺[吡啶-3,3'-哌啶]-1-甲氧基乙基三甲基硅烷



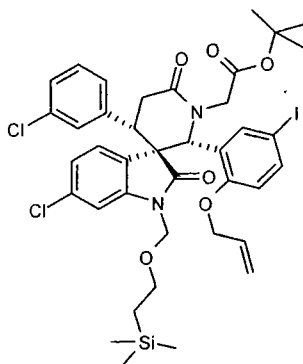
M.W. 749.55  $C_{33}H_{35}Cl_2IN_2O_4Si$

以与实施例 1d 中所述的方法类似的方式，在实施例 1b 中制备的 E/Z-6-氯-3-(3-氯苯亚甲基)-1-(2-三甲基甲硅烷基-乙氧基甲基)-1,3-二氢-吡啶-2-酮 (6 g, 15 mmol)与在实施例 18b 中制备的 1-(2-烯丙氧基-5-碘-苯基)-3-三甲基甲硅烷氧基-2-氮杂-1,3-丁二烯 (26 g, 65 mmol)在甲苯 (100 mL)中反应，得到外消旋(2'R,3R,4'S)-2'-(2-烯丙氧基-5-碘-苯基)-6-氯-4'-(3-氯苯基)-2,3-二氢-2,6'-二氧代螺[吡啶-3,3'-哌啶]-1-甲氧基乙基三甲基硅烷，为白色泡沫 (5 g, 44%)

### 实施例 18d

制备中间体外消旋(2'R,3R,4'S)-2'-(2-烯丙氧基-5-碘-苯基)-1'-[(叔丁氧基羰基)甲基]-6-氯-4'-(3-氯苯基)-2,3-二氢-2,6'-二氧代螺[吡啶-3,3'-哌啶]-1-

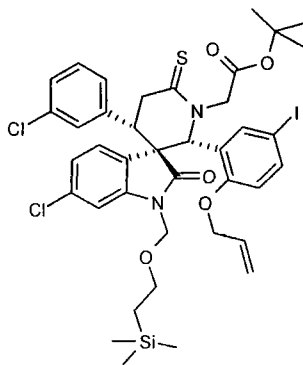
## 甲氧基乙基三甲基硅烷

M.W. 863.70  $C_{39}H_{45}Cl_2IN_2O_6Si$ 

以与实施例 1e 中所述的方法类似的方式，在实施例 18c 中制备的外消旋(2'R,3R,4'S)-2'-(2-烯丙氧基-5-碘-苯基)-6-氯-4'-(3-氯苯基)-2,3-二氢-2,6'-二氧代螺[吲哚-3,3'-哌啶]-1-甲氧基乙基三甲基硅烷 (5 g, 6.6 mmol) 与溴-乙酸叔丁酯和碳酸铯在 N,N-二甲基-甲酰胺中反应，得到外消旋(2'R,3R,4'S)-2'-(2-烯丙氧基-5-碘-苯基)-1'-[(叔丁氧基羰基)甲基]-6-氯-4'-(3-氯苯基)-2,3-二氢-2,6'-二氧代螺[吲哚-3,3'-哌啶]-1-甲氧基乙基三甲基硅烷，为白色泡沫 (产量: 2.8 g, 49%)。

## 实施例 18e

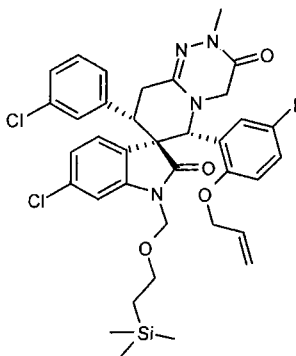
制备中间体外消旋(2'R,3R,4'S)-2'-(2-烯丙氧基-5-碘-苯基)-1'-[(叔丁氧基羰基)甲基]-6-氯-4'-(3-氯苯基)-2,3-二氢-2-二氧代-6'-硫代螺[吲哚-3,3'-哌啶]-1-甲氧基乙基三甲基硅烷

M.W. 879.76  $C_{39}H_{45}Cl_2IN_2O_5SSi$



## 实施例 18g

制备中间体外消旋(6'R,3R,8'S)-6'-(2-烯丙氧基-5-碘-苯基)-6-氯-8'-(3-氯苯基)-2'-甲基-6',7',8',9'-四氢-2-氧代螺[3H-吲哚-3,7'-(2H-吡啶并[2,1-c][1,2,4]三嗪-3'-酮)]-1-甲氧基乙基三甲基硅烷

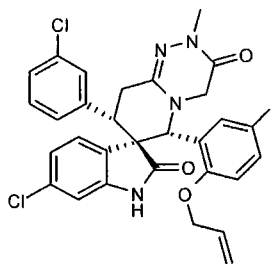


M.W. 817.63 C<sub>36</sub>H<sub>39</sub>Cl<sub>2</sub>IN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>Si

以与实施例 1h 中所述的方法类似的方式,在实施例 18f 中制备的外消旋(6'R,3R,8'S)-6'-(2-烯丙氧基-5-碘-苯基)-6-氯-8'-(3-氯苯基)-6',7',8',9'-四氢-2-氧代螺[3H-吲哚-3,7'-(2H-吡啶并[2,1-c][1,2,4]三嗪-3'-酮)]-1-甲氧基乙基三甲基硅烷 (0.73 g, 0.9 mmol)与 LiH (Aldrich)和碘甲烷在 N,N-二甲基-甲酰胺中反应,得到外消旋(6'R,3R,8'S)-6'-(2-烯丙氧基-5-碘-苯基)-6-氯-8'-(3-氯苯基)-2'-甲基-6',7',8',9'-四氢-2-氧代螺[3H-吲哚-3,7'-(2H-吡啶并[2,1-c][1,2,4]三嗪-3'-酮)]-1-甲氧基乙基三甲基硅烷,为白色固体(产量 0.66 g, 90%)。

## 实施例 18g

制备外消旋(6'R,3R,8'S)-6'-(2-烯丙氧基-5-碘-苯基)-6-氯-8'-(3-氯苯基)-2'-甲基-6',7',8',9'-四氢螺[3H-吲哚-3,7'-(2H-吡啶并[2,1-c][1,2,4]三嗪)]-2,3'(1H)-二酮



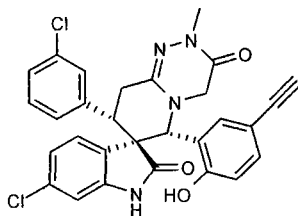
M.W. 687.37  $C_{30}H_{25}Cl_2IN_4O_3$

以与实施例 1i 中所述的方法类似的方式，在实施例 18g 中制备的 (6'R,3R,8'S)-6'-(2-烯丙氧基-5-碘-苯基)-6-氯-8'-(3-氯苯基)-2'-甲基-6',7',8',9'-四氢-2-氧代螺[3H-吡啶-3,7'-(2H-吡啶并[2,1-c][1,2,4]三嗪-3'-酮)]-1-甲氧基乙基三甲基硅烷 (0.41 g, 0.5 mmol) 与三氟乙酸反应，接着与 N,N'-二异丙基乙胺在甲醇中反应，得到外消旋(6'R,3R,8'S)-6'-(2-烯丙氧基-5-碘-苯基)-6-氯-8'-(3-氯苯基)-2'-甲基-6',7',8',9'-四氢螺[3H-吡啶-3,7'-(2H-吡啶并[2,1-c][1,2,4]三嗪)]-2,3'(1H)-二酮，为白色固体 (产量 0.31 g, 90%)。

HRMS(ES<sup>+</sup>) *m/z* 对于  $C_{30}H_{25}Cl_2IN_4O_3+H [(M+H)^+]$  计算值: 687.0421。  
实测值: 687.0421。

### 实施例 19

制备外消旋(6'R,3R,8'S)-6-氯-8'-(3-氯苯基)-6'-(5-乙炔基-2-羟基-苯基)-2'-甲基-6',7',8',9'-四氢螺[3H-吡啶-3,7'-(2H-吡啶并[2,1-c][1,2,4]三嗪)]-2,3'(1H)-二酮



M.W. 545.43  $C_{29}H_{22}Cl_2N_4O_3$

向在实施例 18g 中制备的外消旋(6'R,3R,8'S)-6'-(2-烯丙氧基-5-碘-苯基)-6-氯-8'-(3-氯苯基)-2'-甲基-6',7',8',9'-四氢螺[3H-吡啶-3,7'-(2H-吡啶并

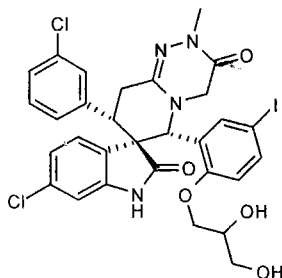
[2,1-c][1,2,4]三嗪]-2,3'(1H)-二酮 (70 mg, 0.1 mmol) 在无水的四氢呋喃 (14 mL) 中的溶液中, 加入三甲代甲硅烷基乙炔 (20 mg, 0.2 mmol) (Alfa), CuI (39 mg, 0.2 mmol) (Aldrich) 和三乙胺 (21 mg, 0.2 mmol)。在将反应混合物在氮气下脱气 10 min 后, 加入二(三苯膦)二氯化钯 (II) (14 mg, 0.02 mmol) (Strem), 并且在氮气下, 将反应混合物于 100 °C 加热 3 h。将反应混合物冷却至室温, 并且用水稀释, 用乙酸乙酯萃取。将有机层合并, 用水, 盐水洗涤, 用 MgSO<sub>4</sub> 干燥, 过滤并且浓缩。

向剩余物中, 加入甲醇 (2 mL), 并且加入 NaOH 水溶液 (1 N, 2 ml, 20 mmol)。将反应混合物于室温搅拌 1 h。除去溶剂, 并且将剩余物用水稀释, 且用乙酸乙酯萃取。将有机层合并, 用水, 盐水洗涤, 用 MgSO<sub>4</sub> 干燥, 过滤并且浓缩。剩余物由色谱 (EtOAc) 纯化, 得到外消旋 (6'R,3R,8'S)-6-氯-8'-(3-氯苯基)-6'-(5-乙炔基-2-羟基-苯基)-2'-甲基-6',7',8',9'-四氢螺[3H-吲哚-3,7'-(2H-吡啶并[2,1-c][1,2,4]三嗪)]-2,3'(1H)-二酮, 为灰白色固体 (产量 21 mg, 38%)。

HRMS(ES<sup>+</sup>) *m/z* 对于 C<sub>29</sub>H<sub>22</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>+ H [(M+H)<sup>+</sup>] 计算值: 545.1142。  
实测值: 545.1142。

### 实施例 20

制备外消旋(6'R,3R,8'S)-6-氯-8'-(3-氯苯基)-6'-[2-(2,3-二羟基-丙氧基)-5-碘-苯基]-2'-甲基-6',7',8',9'-四氢螺[3H-吲哚-3,7'-(2H-吡啶并[2,1-c][1,2,4]三嗪)]-2,3'(1H)-二酮



M.W. 721.38 C<sub>30</sub>H<sub>27</sub>Cl<sub>2</sub>IN<sub>4</sub>O<sub>5</sub>

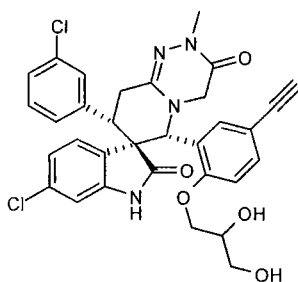
向在实施例 18 g 中制备的外消旋(6'R,3R,8'S)-6-氯-8'-(3-氯苯基)-6'-(2-羟基-5-碘-苯基)-2'-甲基-6',7',8',9'-四氢螺[3H-吲哚-3,7'-(2H-吡

啶并[2,1-c][1,2,4]三嗪]-2,3'(1H)-二酮 (118 mg, 0.17 mmol)的溶液中, 加入 OsO<sub>4</sub> (4%在 H<sub>2</sub>O 中, 0.22 g, 0.03 mmol), N-甲基吗啉 N-氧化物(40 mg, 0.34 mmol) (Aldrich)。将反应混合物于室温搅拌 18 h。将混合物浓缩, 并且将剩余物由色谱 (EtOAc: MeOH=9: 1)纯化, 得到外消旋(6'R,3R,8'S)-6-氯-8'-(3-氯苯基)-6'-[2-(2,3-二羟基-丙氧基)-5-碘-苯基]-2'-甲基-6',7',8',9'-四氢螺[3H-吡啶-3,7'-(2H-吡啶并[2,1-c][1,2,4]三嗪)]-2,3'(1H)-二酮, 为白色固体 (产量 80 mg, 65%)

HRMS(ES<sup>+</sup>) *m/z* 对于 C<sub>30</sub>H<sub>27</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>+ H [(M+H)<sup>+</sup>] 计算值: 721.0476。  
实测值: 721.0478

### 实施例 21

制备外消旋(6'R,3R,8'S)-6-氯-8'-(3-氯苯基)-6'-[2-(2,3-二羟基-丙氧基)-5-乙炔基-苯基]-2'-甲基-6',7',8',9'-四氢螺[3H-吡啶-3,7'-(2H-吡啶并[2,1-c][1,2,4]三嗪)]-2,3'(1H)-二酮



M.W. 619.51 C<sub>32</sub>H<sub>28</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>

向在实施例 20 中制备的、为白色固体的外消旋(6'R,3R,8'S)-6-氯-8'-(3-氯苯基)-6'-[2-(2,3-二羟基-丙氧基)-5-碘-苯基]-2'-甲基-6',7',8',9'-四氢螺[3H-吡啶-3,7'-(2H-吡啶并[2,1-c][1,2,4]三嗪)]-2,3'(1H)-二酮(80 mg, 0.11 mmol) 在无水的四氢呋喃 (20 mL) 中的溶液中, 加入三甲代甲硅烷基乙炔 (22 mg, 0.22 mmol) (Alfa), CuI (42 mg, 0.22 mmol) (Aldrich), 和三乙胺 (22 mg, 0.22 mmol)。在氮气下将反应混合物脱气 10 min 后, 加入双(三苯膦)二氯化钯(II) (15 mg, 0.02 mmol) (Strem), 并且在氮气下, 将反应混合物于 100 °C 加热 1 h。将反应混合物冷却至室温, 且用水稀释, 用乙酸乙酯萃取。将有机层合并, 用水, 盐水洗涤, 用 MgSO<sub>4</sub> 干燥, 过滤并且浓缩。

向剩余物中, 加入甲醇 (10 mL), 并且加入 NaOH 水溶液 (1 N, 1 ml,

10 mmol)。将反应混合物于室温搅拌 1 h。除去溶剂，并且将剩余物用水稀释，且用乙酸乙酯萃取。将有机层合并，用水，盐水洗涤，用  $\text{MgSO}_4$  干燥，过滤并且浓缩。剩余物用色谱 (EtOAc) 纯化，得到外消旋 (6'R,3R,8'S)-6-氯-8'-(3-氯苯基)-6'-[2-(2,3-二羟基-丙氧基)-5-乙炔基-苯基]-2'-甲基-6',7',8',9'-四氢螺[3H-吡啶-3,7'-(2H-吡啶并[2,1-c][1,2,4]三嗪)]-2,3'(1H)-二酮，为灰白色固体 (产量 51 mg, 64%)。

HRMS( $\text{ES}^+$ )  $m/z$  对于  $\text{C}_{32}\text{H}_{28}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_5 + \text{H}[(\text{M}+\text{H})^+]$  计算值: 619.1510。  
实测值: 619.1505。

## 实施例 22

### 体外活性试验

由 HTRF (均相时间分辨荧光) 试验，测量化合物抑制 p53 和 MDM2 蛋白之间相互作用的能力，在 HTRF (均相时间分辨荧光) 试验中，重组 GST-标记的 MDM2 结合到肽上，所述的肽类似于 p53 的 MDM2-相互作用区(Lane 等)。GST-MDM2 蛋白和 p53-肽(在其 N-末端上生物素酰化)的结合是由在铕(Eu)-标记的抗-GST 抗体和链酶抗生物素-结合的别藻蓝蛋白(APC)之间的 FRET (荧光共振能量传递)记录的。

在总容积为 40  $\mu\text{L}$ ，容纳有：90 nM 生物素酰化肽，160 ng/ml GST-MDM2，20 nM 链酶抗生物素-APC (PerkinElmerWallac)，2 nM Eu-标记的抗-GST-抗体 (PerkinElmerWallac)，0.2%牛血清清蛋白 (BSA)，1 mM 二硫苏糖醇 (DTT)和 20 mM Tris-硼酸盐盐水 (TBS)缓冲液黑色平底 384-孔板(Costar)中，如下进行测试：将 10  $\mu\text{L}$  在反应缓冲液中的 GST-MDM2 (640 ng/ml 工作溶液)加入到每个孔中。将 10  $\mu\text{L}$  稀释的化合物 (在反应缓冲液中以 1: 5 稀释) 加入到每个孔中，通过振动混合。将 20  $\mu\text{L}$  在反应缓冲液中的生物素酰化 p53 肽(180 nM 工作溶液) 加入到每个孔中，并且在振动器上混合。于 37°C 温育 1 h。加入 20  $\mu\text{L}$  在含有 0.2% BSA 的 TBS 缓冲液中的链酶抗生物素-APC 和 Eu-抗-GST 抗体混合物 (6 nM Eu-抗-GST 和 60 nM 链酶抗生物素-APC 工作溶液)，于室温振动 30 分钟，并且使用能够 TRF 的板读数器于 665 和 615 nm (Victor 5, Perkin ElmerWallac) 读数。如果没有指定，试剂购自 Sigma Chemical Co.。

显示本发明的生物活性的  $IC_{50}$  显示低于约  $10\mu M$  的活性。

生物值的实例如下：

实施例 No.	$IC_{50}, \mu M$
1i	0.191
5b	0.1001
7b	0.89
11c	0.293
18g	0.272