



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 119212986 A

(43) 申请公布日 2024.12.27

(21) 申请号 202380030501.1

H·王 T·王

(22) 申请日 2023.02.08

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

(30) 优先权数据

专利代理师 王颖煜 张华

63/307926 2022.02.08 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

(51) Int.Cl.

2024.09.25

C07D 401/06 (2006.01)

(86) PCT国际申请的申请数据

C07D 401/14 (2006.01)

PCT/US2023/012583 2023.02.08

C07D 471/10 (2006.01)

(87) PCT国际申请的公布数据

C07D 491/107 (2006.01)

W02023/154314 EN 2023.08.17

C07D 495/10 (2006.01)

(71) 申请人 弗特克斯药品有限公司

C07D 519/00 (2006.01)

地址 美国马萨诸塞州

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 13/12 (2006.01)

(72) 发明人 T·J·森特 M·陈 L·A·达金

A61K 31/438 (2006.01)

Z·加勒-戴 S·纳米伦贝

A61K 31/444 (2006.01)

J·H·奥尔森 A·J·希米祖

A61K 31/506 (2006.01)

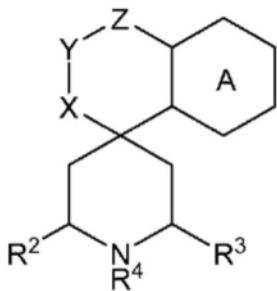
权利要求书19页 说明书241页

(54) 发明名称

作为APOL1的抑制剂的螺哌啶衍生物及其使用方法

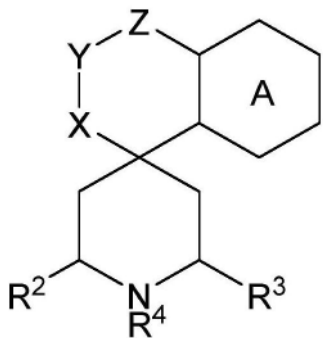
(57) 摘要

本公开提供了至少一种选自式I化合物、其互变异构体、这些化合物或互变异构体的氘化衍生物和前述中的任一者的药学上可接受的盐的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐、包括其的组合物和使用其的方法,包含治疗APOL1介导的疾病的用途,所述APOL1介导的疾病包含胰腺癌、局灶性节段性肾小球硬化(FSGS)和/或非糖尿病性肾脏疾病(NDKD)。



(I)

1. 一种由以下结构式表示的化合物:



式 I

其互变异构体、所述化合物或所述互变异构体的氘化衍生物或前述中的任一者的药学上可接受的盐,其中:

环A选自6元芳基和6元杂芳基基团,其中所述6元芳基或6元杂芳基基团任选地被1个、2个、3个或4个 R^1 基团取代;

X选自 $-CR^{1a}R^{1b}-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-NR^{1c}-$ 和 $-O-$;

Y选自 $-CR^{1a}R^{1b}-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-NR^{1c}-$ 和 $-O-$;

Z选自键、 $-CR^{1a}R^{1b}-$ 、 $-NR^{1c}-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 和 $-O-$,其中:

X和Y中的至少一者选自 $-CR^{1a}R^{1b}-$ 和 $-C(O)-$;

R^{1a} 、 R^{1b} 和 R^{1c} 在每次出现时各自独立地选自氢和 R^1 基团;

R^1 在每次出现时独立地选自卤素、 $-OH$ 、氰基、苯基、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烯基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_3-C_6 碳环基、4至6元杂环基、 $-C(=O)R^c$ 、 $-C(=O)OR^c$ 、 $-C(=O)N(R^c)_2$ 和 $-OS(=O)_2R^c$ 基团,其中:

R^c 在每次出现时独立地选自氢、 C_1-C_4 烷基和 C_1-C_4 卤代烷基基团;

R^1 的所述4至6元杂环基包括1至2个独立地选自氮和氧的杂原子,并且任选地被选自以下的基团取代:氧代和 $-OH$;

R^1 的所述 C_1-C_6 烷基和所述 C_1-C_6 烯基各自任选地被1至4个独立地选自以下的基团取代:卤素、氰基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_4\text{烷基})$ 、 $-N(C_1-C_4\text{烷基})_2$ 、 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 烷氧基、3至5元杂环基(任选地进一步被 R^c 取代)、3至5元杂芳基基团和 C_6 芳基;

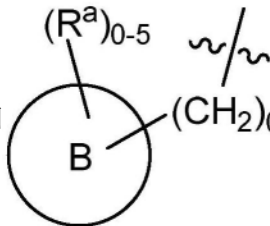
R^1 的所述 C_1-C_6 烷氧基任选地被1至3个独立地选自以下的基团取代: $-OH$ 、氰基和卤素基团;

R^1 的所述 C_3-C_6 碳环基任选地被1至3个独立地选自以下的基团取代:卤素、氰基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_4\text{烷基})$ 、 $-N(C_1-C_4\text{烷基})_2$ 、 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 烷氧基、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NH(C_1-C_4\text{烷基})$ 和 $-C(=O)N(C_1-C_4\text{烷基})_2$ 基团;并且

R^1 的所述苯基任选地被1至3个独立地选自以下的基团取代:卤素、氰基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_4\text{烷基})$ 、 $-N(C_1-C_4\text{烷基})_2$ 、 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 烷氧基、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NH(C_1-C_4\text{烷基})$ 和 $-C(=O)N(C_1-C_4\text{烷基})_2$ 基团;

R^2 和 R^3 各自独立地选自氢和 C_1-C_4 烷基基团;

R^4 选自 C_1 - C_6 烷基、 $-C(=O)O(C_1-C_4$ 烷基)和



其中：

R^4 的所述 C_1 - C_6 烷基任选地被1至5个独立地选自以下的基团取代：卤素、氰基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_4$ 烷基)、 $-N(C_1-C_4$ 烷基) $_2$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)(C_1-C_4$ 烷基)、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)O(C_1-C_4$ 烷基)、 $-C(=O)NH(C_1-C_4$ 烷基)、 $-C(=O)N(C_1-C_4$ 烷基) $_2$ 、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_3 - C_6 碳环基、 C_6 芳基、 $-O-$ (C_6 芳基)、5至10元杂环基和5至10元杂芳基基团，其中：

所述 C_6 芳基和所述 $-O-$ (C_6 芳基)基团各自任选地被1至3个独立地选自以下的基团取代：卤素和 C_1 - C_4 卤代烷基基团；

环B选自 C_3 - C_{12} 碳环基、3至12元杂环基、 C_6 和 C_{10} 芳基以及5至10元杂芳基基团，其中环B任选地被1个、2个、3个、4个或5个 R^a 基团取代；其中：

R^a 在每次出现时独立地选自卤素、氰基、氧代、 C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_2 - C_8 烯基、 C_1 - C_6 卤代烯基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基、 C_3 - C_{12} 碳环基、 C_6 和 C_{10} 芳基、3至12元杂环基、5至10元杂芳基、 $-C(=O)NR^hR^i$ 、 $-C(=O)OR^k$ 、 $-C(=O)(C_1-C_4$ 亚烷基) OR^k 、 $-C(=O)R^k$ 、 $-C(=O)(C_1-C_4$ 亚烷基) $S(=O)_pR^k$ 、 $-C(=O)(C_1-C_4$ 亚烷基) $S(=O)_pNR^hR^i$ 、 $-C(=O)(C_1-C_4$ 亚烷基) $NR^iS(=O)_pR^k$ 、 $-C(=O)(C_1-C_4$ 亚烷基) $NR^hC(=O)R^k$ 、 $-C(=O)C(=O)R^k$ 、 $-NR^hR^i$ 、 $-NH(CH_2)_qCHR^hR^i$ 、 $-NH(CH_2)_qNR^hR^i$ 、 $-NR^hC(=O)R^k$ 、 $-NR^hC(=O)OR^k$ 、 $-NR^hC(=O)(C_1-C_4$ 亚烷基) OR^k 、 $-NR^hC(=O)O(C_1-C_4$ 亚烷基) R^k 、 $-NR^hC(=O)NR^iR^j$ 、 $-NR^hC(=O)(C_1-C_4$ 亚烷基) $NR^iS(=O)_pR^k$ 、 $-NR^hS(=O)_pR^k$ 、 $-NR^hC(=O)(C_1-C_4$ 亚烷基) $S(=O)_pR^k$ 、 $-NR^hS(=O)_p(C_1-C_4$ 亚烷基) $C(=O)OR^k$ 、 $-NR^hC(=O)[O(CH_2)_q]_rOC(=O)NR^hR^i$ 、 $(CH_2)_q[O(CH_2)_q]_r(C_1-C_6$ 烷基) (任选地被1至3个 R^m 基团取代)、 $-NR^hC(=O)(C_1-C_6$ 亚烷基) $[O(CH_2)_q]_rOC(=O)NR^hR^i$ 、 $(CH_2)_q[O(CH_2)_q]_r(C_1-C_6$ 烷基) (任选地被1至3个 R^m 基团取代)、 $-OR^k$ 、 $-OC(=O)R^k$ 、 $-OC(=O)OR^k$ 、 $-OC(=O)NR^hR^i$ 、 $-[O(CH_2)_q]_rO(C_1-C_6$ 烷基)、 $-S(=O)_pR^k$ 和 $-S(=O)_pNR^hR^i$ 基团，其中：

R^a 的 $-C(=O)(C_1-C_4$ 亚烷基) $S(=O)_pR^k$ 、 $-C(=O)(C_1-C_4$ 亚烷基) OR^k 、 $-C(=O)(C_1-C_4$ 亚烷基) $S(=O)_pNR^hR^i$ 、 $-C(=O)(C_1-C_4$ 亚烷基) $NR^iS(=O)_pR^k$ 、 $-C(=O)(C_1-C_4$ 亚烷基) $NR^hC(=O)R^k$ 、 $-NR^hC(=O)O(C_1-C_4$ 亚烷基) R^k 、 $-NR^hC(=O)(C_1-C_4$ 亚烷基) $S(=O)_pR^k$ 、 $-NR^hC(=O)(C_1-C_4$ 亚烷基) OR^k 、 $-NR^hS(=O)_p(C_1-C_4$ 亚烷基) $C(=O)OR^k$ 和 $-NR^hC(=O)(C_1-C_4$ 亚烷基) $NR^iS(=O)_pR^k$ 中的每一者中的所述 C_1 - C_4 亚烷基任选地被1至3个 $-OH$ 基团取代；

R^a 的所述 C_1 - C_8 烷基、所述 C_1 - C_6 卤代烷基、所述 C_1 - C_6 烷氧基和所述 C_2 - C_8 烯基各自任选地被1至3个独立地选自以下的基团取代：氰基、 $-C(=O)R^k$ 、 $-C(=O)OR^k$ 、 $-C(=O)NR^hR^i$ 、 $=NOR^k$ 、 $-NR^hR^i$ 、 $-NR^hC(=O)R^k$ 、 $-NR^hC(=O)OR^k$ 、 $-NR^hC(=O)NR^iR^j$ 、 $-NR^hS(=O)_pR^k$ 、 $-OR^k$ 、 $-[O(CH_2)_q]_rOH$ 、 $-OC(=O)R^k$ 、 $-OC(=O)OR^k$ 、 $-OC(=O)NR^hR^i$ 、 $-SR^k$ 、 $-S(=O)_pR^k$ 、 $-S(=O)_pNR^hR^i$ 、 $-[O(CH_2)_q]_rO(C_1-C_4$ 烷基)、 $-O-$ (C_6 芳基或5至8元杂芳基) (任选地被1至3个 R^m 基团取代)、 C_3 - C_6 碳环基 (任选地被1至3个 R^m 基团取代)、 C_6 至 C_{10} 芳基 (任选地被1至3个 R^m 基团取代)、4至10元杂环基 (任选地被1至3个 R^m 基团取代) 和5至10元杂芳基 (任选地被1至3个 R^m 基团取代) 基团；

R^a 的所述 C_3 - C_{12} 碳环基、所述3至12元杂环基、所述 C_6 和 C_{10} 芳基以及所述5至10元杂芳基各自任选地被1至3个独立地选自以下的基团取代：卤素、氧代、氰基、 C_1 - C_6 烷基 (任选地被1

至3个 R^m 基团取代)、 $-C(=O)R^k$ 、 $-C(=O)OR^k$ 、 $-NR^hR^i$ 、 $-OR^k$ 、 $-S(=O)_pR^k$ 、 $-S(=O)_pNR^hR^i$ 和5至10元杂环基基团,其中:

R^h 、 R^i 和 R^j 在每次出现时各自独立地选自氢、 C_1 - C_6 烷基、 C_6 - C_{10} 芳基、 C_3 - C_8 碳环基(任选地被1至3个 R^m 基团取代)、5至10元杂芳基(任选地被1至3个 R^m 基团取代)和5至10元杂环基(任选地被1至3个 R^m 基团取代)基团,其中:

R^h 、 R^i 和 R^j 中的任一者的所述 C_1 - C_6 烷基任选地被1至3个独立地选自以下的基团取代:卤素、氰基、 $-OH$ 、 C_1 - C_4 烷氧基、 $-C(=O)NH(C_1-C_4$ 烷基)、 C_3 - C_6 碳环基(任选地被1至3个 R^m 基团取代)、5至10元杂芳基(任选地被1至3个 R^m 基团取代)和5至10元杂环基(任选地被1至3个 R^m 基团取代)基团;

R^k 在每次出现时独立地选自氢、 C_1 - C_6 烷基、苄基、 C_6 芳基、 C_3 - C_6 碳环基、5至10元杂环基和5至10元杂芳基基团,其中:

R^k 中的任一者的所述 C_1 - C_6 烷基任选地被1至5个独立地选自以下的基团取代:卤素、氰基、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_3 - C_6 环烷基(任选地被1至3个卤素基团取代)、5至10元杂环基(任选地被1至3个 $-OH$ 基团取代)和5至10元杂芳基(任选地被1至3个 $-OH$ 基团取代)基团;并且

R^k 中的任一者的所述 C_3 - C_6 碳环基、苄基和 C_6 芳基各自任选地被1至3个独立地选自以下的基团取代:卤素、氰基、氧代、 $-OH$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)N(CH_3)_2$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_3 - C_6 环烷基(任选地被1至3个卤素基团取代)、 C_6 芳基(任选地被1至3个卤素基团取代)和5至10元杂芳基(任选地被1至3个卤素基团取代)基团,其中:

所述 C_1 - C_4 烷基任选地被1至3个 $-OH$ 基团取代;并且

R^k 中的任一者的所述5至10元杂芳基和所述5至10元杂环基各自任选地被1至3个独立地选自以下的基团取代:卤素、氰基、 $-C(=O)CH_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 卤代烷基、 C_3 - C_6 环烷基和 C_1 - C_4 烷氧基基团,其中:

所述 C_1 - C_4 烷基任选地被1至3个 $-OH$ 基团取代;

R^m 在每次出现时独立地选自卤素、氰基、氧代、 $-(CH_2)_nC(=O)NH_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_4$ 烷基)、 $-N(C_1-C_4$ 烷基) $_2$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 $-C(=O)R^k$ 、 $-S(=O)_pR^k$ 、 $-OR^k$ 、 C_3 - C_6 环烷基和5至10元杂环基基团,其中:

R^m 中的任一者的所述 C_1 - C_6 烷基、所述 C_1 - C_6 烷氧基和所述5至10元杂环基任选地被1至3个独立地选自以下的基团取代:卤素、氰基、 $-OH$ 和 C_1 - C_4 烷氧基基团;并且

n 在每次出现时是选自0、1和2的整数;

p 在每次出现时是独立地选自1和2的整数;并且

q 和 r 在每次出现时是独立地选自0、1、2和3的整数。

2. 根据权利要求1所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐,其中:

环A是任选地被1个、2个或3个 R^1 基团取代的苯基;

R^{1a} 、 R^{1b} 和 R^{1c} 在每次出现时各自独立地选自氢和 R^1 基团;

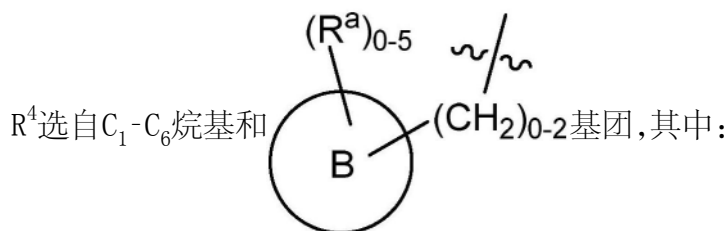
R^1 在每次出现时独立地选自卤素、 $-OH$ 、氰基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、4至6元杂环基、 $-C(=O)OR^c$ 、 $-C(=O)R^c$ 和 $-C(=O)N(R^c)_2$ 基团,其中:

R^c 在每次出现时独立地选自氢和 C_1 - C_4 烷基基团;

R^1 的所述4至6元杂环基包括一个选自氮和氧的杂原子;

R^1 的所述 C_1-C_6 烷基任选地被1至4个独立地选自以下的基团取代:卤素、氰基、-OH、 C_1-C_4 烷氧基、3至5元杂环基和3至5元杂芳基基团;并且

R^1 的所述 C_1-C_6 烷氧基任选地被1至3个独立选择的卤素原子取代; R^2 和 R^3 各自独立地选自氢和 C_1-C_4 烷基基团;



R^4 的所述 C_1-C_6 烷基任选地被1至3个独立地选自以下的基团取代:卤素、氰基、-OH、 C_6 芳基、5至10元杂环基和5至10元杂芳基基团,其中:

所述 C_6 芳基任选地被1至3个独立选择的卤素原子取代;

环B选自 C_3-C_{12} 碳环基、3至12元杂环基、 C_6 芳基和5至10元杂芳基基团,其中环B任选地被1个、2个或3个 R^a 基团取代;其中:

R^a 在每次出现时独立地选自卤素、氰基、 C_1-C_8 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_2-C_8 烯基、 C_1-C_6 卤代烯基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 卤代烷氧基、 C_3-C_{12} 碳环基、 C_6 和 C_{10} 芳基、3至12元杂环基、5至10元杂芳基、 $-C(=O)NR^hR^i$ 、 $-C(=O)OR^k$ 、 $-NR^hR^i$ 、 $-NR^hC(=O)R^k$ 、 $-NR^hC(=O)OR^k$ 、 $-NR^hS(=O)R^k$ 、 $-S(=O)R^k$ 和 $-S(=O)NR^hR^i$ 基团,其中:

R^a 的所述 C_1-C_8 烷基、所述 C_1-C_6 卤代烷基、所述 C_1-C_6 烷氧基和所述 C_2-C_8 烯基各自任选地被1至3个独立地选自以下的基团取代: $-C(=O)R^k$ 、 $-C(=O)OR^k$ 、 $-C(=O)NR^hR^i$ 、 $-NR^hR^i$ 、 $-NR^hC(=O)R^k$ 、 $-NR^hC(=O)OR^k$ 、 $-NR^hC(=O)NR^iR^j$ 、 $-NR^hS(=O)R^k$ 、 $-OR^k$ 、 $-OC(=O)R^k$ 、 $-OC(=O)OR^k$ 、 $-OC(=O)NR^hR^i$ 、 $-SR^k$ 、 $-S(=O)R^k$ 、 $-S(=O)NR^hR^i$ 、 C_3-C_6 碳环基(任选地被1至3个 R^m 基团取代)、 C_6 至 C_{10} 芳基(任选地被1至3个 R^m 基团取代)、4至10元杂环基(任选地被1至3个 R^m 基团取代)和5至10元杂芳基(任选地被1至3个 R^m 基团取代)基团;

R^a 的所述 C_3-C_{12} 碳环基、所述3至12元杂环基、所述 C_6 和 C_{10} 芳基以及5至10元杂芳基各自任选地被1至3个独立地选自以下的基团取代:卤素、 C_1-C_6 烷基(任选地被1至3个 R^m 基团取代)、 $-NR^hR^i$ 、 $-S(=O)R^k$ 和 $-S(=O)NR^hR^i$ 基团,其中:

R^h 、 R^i 和 R^j 在每次出现时各自独立地选自氢、 C_1-C_6 烷基、5至10元杂芳基(任选地被1至3个 R^m 基团取代)和5至10元杂环基(任选地被1至3个 R^m 基团取代),其中:

R^h 、 R^i 和 R^j 中的任一者的所述 C_1-C_6 烷基任选地被1至3个独立地选自卤素和-OH基团的基团取代;

R^k 在每次出现时独立地选自氢、 C_1-C_6 烷基、苄基、 C_6 芳基、 C_3-C_6 碳环基、5至10元杂环基和5至10元杂芳基基团,其中:

R^k 中的任一者的所述 C_1-C_6 烷基任选地被1至5个独立地选自以下的基团取代:卤素、氰基、 $-NH_2$ 、-OH、 C_1-C_4 烷氧基、 C_3-C_6 环烷基(任选地被1至3个卤素基团取代)、5至10元杂环基(任选地被1至3个-OH基团取代)和5至10元杂芳基(任选地被1至3个-OH基团取代)基团;并且

R^k 中的任一者的所述5至10元杂芳基和所述5至10元杂环基各自任选地被1至3个独立地选自以下的基团取代:卤素、 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 卤代烷基、 C_3-C_6 环烷基和 C_1-C_4 烷氧基基团;

R^m 在每次出现时独立地选自氧代、卤素、氰基、 $-(CH_2)_n C(=O)NH_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_4$ 烷基)、 $-N(C_1-C_4$ 烷基) $_2$ 、 C_1-C_6 烷基、 $-OR^k$ 和 C_3-C_6 环烷基基团,其中:

R^m 中的任一者的所述 C_1-C_6 烷基任选地被1至3个独立地选自以下的基团取代:卤素和-OH基团;并且

n 在每次出现时是选自0、1和2的整数;

p 在每次出现时是独立地选自1和2的整数;并且

本文中未具体定义的所有其它变量如权利要求1所定义。

3. 根据权利要求1或2所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐,其中:

环A是任选地被1个、2个或3个 R^1 基团取代的苯基;

R^{1a} 、 R^{1b} 和 R^{1c} 在每次出现时各自独立地选自氢和 R^1 基团;

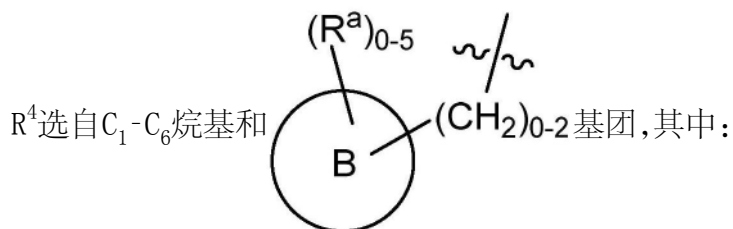
R^1 在每次出现时独立地选自卤素、-OH、氰基、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、4至6元杂环基、 $-C(=O)OR^c$ 、 $-C(=O)R^c$ 和 $-C(=O)N(R^c)_2$ 基团,其中:

R^c 在每次出现时独立地选自氢和 C_1-C_4 烷基基团;

R^1 的所述4至6元杂环基包括一个选自氮和氧的杂原子;

R^1 的所述 C_1-C_6 烷基任选地被1至4个独立地选自以下的基团取代:卤素、-OH、 C_1-C_4 烷氧基、3至5元杂环基和3至5元杂芳基基团;并且

R^1 的所述 C_1-C_6 烷氧基任选地被1至3个独立选择的卤素原子取代; R^2 和 R^3 各自独立地选自氢和 C_1-C_2 烷基基团;



R^4 的所述 C_1-C_6 烷基任选地被1至3个独立地选自以下的基团取代:-OH和 C_6 芳基集团,其中:

所述 C_6 芳基任选地被1至3个独立选择的卤素原子取代;

环B选自 C_3-C_{12} 碳环基、3至12元杂环基、 C_6 芳基和5至10元杂芳基基团,其中环B任选地被1个、2个或3个 R^a 基团取代;其中:

R^a 在每次出现时独立地选自卤素、氰基、 C_1-C_8 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_2-C_8 烯基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 卤代烷氧基、 C_3-C_{12} 碳环基、 C_6 芳基、3至12元杂环基、5至10元杂芳基、 $-C(=O)NR^hR^i$ 、 $-C(=O)OR^k$ 、 $-NR^hR^i$ 、 $-NR^hC(=O)R^k$ 、 $-NR^hC(=O)OR^k$ 、 $-NR^hS(=O)_pR^k$ 、 $-S(=O)_pR^k$ 和 $-S(=O)_pNR^hR^i$ 基团,其中:

R^a 的所述 C_1-C_8 烷基、所述 C_1-C_6 卤代烷基、所述 C_1-C_6 烷氧基和所述 C_2-C_8 烯基各自任选地被1至3个独立地选自以下的基团取代: $-C(=O)NR^hR^i$ 、 $-NR^hR^i$ 、 $-NR^hC(=O)NR^iR^j$ 、 $-NR^hS(=O)_pR^k$ 、 $-OR^k$ 、 $-S(=O)_pR^k$ 、5至10元杂环基(任选地被1至3个 R^m 基团取代)和5至10元杂芳基(任选地被1至3个 R^m 基团取代)基团;

R^a 的所述 C_3-C_{12} 碳环基、所述3至12元杂环基、所述 C_6 芳基和所述5至10元杂芳基各自任选地被1至3个独立地选自以下的基团取代: C_1-C_6 烷基(任选地被1至3个 R^m 基团取代)和-S

(=O)_pR^k基团,其中:

R^h、Rⁱ和R^j在次出现时各自独立地选自氢、C₁-C₆烷基和5至10元杂芳基(任选地被1至3个R^m基团取代),其中:

R^h、Rⁱ和R^j中的任一者的所述C₁-C₆烷基任选地被1至3个-OH基团取代;

R^k在每次出现时独立地选自氢、C₁-C₆烷基、C₃-C₆碳环基、5至10元杂环基和5至10元杂芳基基团,其中:

R^k中的任一者的所述C₁-C₆烷基任选地被氰基基团取代;并且

R^k中的任一者的所述5至10元杂芳基和所述5至10元杂环基各自任选地被1至3个独立地选自以下的基团取代:卤素、C₁-C₄烷基和C₃-C₆环烷基基团;

R^m在每次出现时独立地选自卤素、氰基、-(CH₂)_nC(=O)NH₂、-NH(C₁-C₄烷基)、-N(C₁-C₄烷基)₂、C₁-C₆烷基、-OR^k和C₃-C₆环烷基基团,其中:

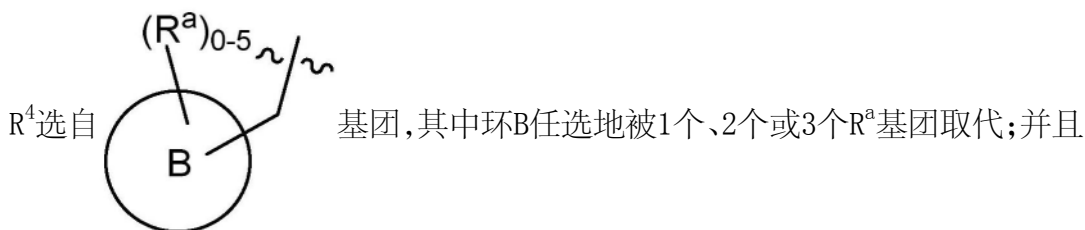
R^m中的任一者的所述C₁-C₆烷基任选地被1至3个-OH基团取代;并且

n在每次出现时是选自0和1的整数;

p在每次出现时为2;并且

本文中未具体定义的所有其它变量如权利要求1所定义。

4. 根据权利要求1至3中任一项所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐,其中:



本文中未具体定义的所有其它变量如权利要求1至3中任一项所定义。

5. 根据权利要求1至4中任一项所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐,其中:

X选自-CR^{1a}R^{1b}-、-C(O)-和-O-;

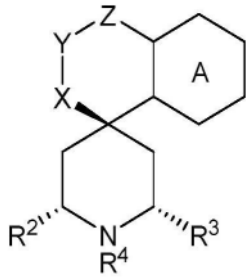
Y选自-CR^{1a}R^{1b}-和-NR^{1c}-;

Z选自键和-CR^{1a}R^{1b}-,其中:

X和Y中的至少一者选自-CR^{1a}R^{1b}-和-C(O)-;并且

本文中未具体定义的所有其它变量如权利要求1至4中任一项所定义。

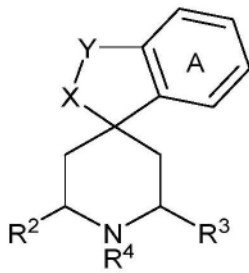
6. 根据权利要求1至5中任一项所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐,其中所述化合物由以下结构式表示:



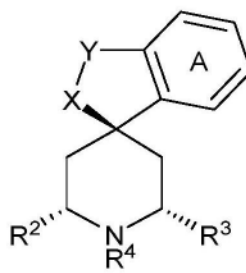
式 IA

其互变异构体、所述化合物或所述互变异构体的氘化衍生物或前述中的任一者的药学上可接受的盐,其中本文中未具体定义的所有变量如权利要求1至5中任一项所定义。

7. 根据权利要求1至5中任一项所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐,其中所述化合物由以下结构式之一表示:



式 II



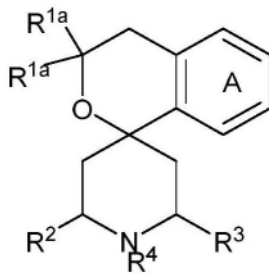
式 IIA

其互变异构体、所述化合物或所述互变异构体的氘化衍生物或前述中的任一者的药学上可接受的盐,其中:

环A任选地被1或2个 R^1 基团取代;并且

本文中未具体定义的所有变量如权利要求1至5中任一项所定义。

8. 根据权利要求1至5所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐,其中所述化合物由以下结构式表示:



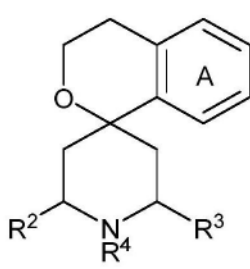
式 III

其互变异构体、所述化合物或所述互变异构体的氘化衍生物或前述中的任一者的药学上可接受的盐,其中:

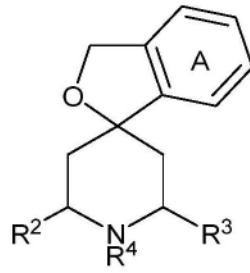
环A任选地被1或2个 R^1 基团取代;并且

本文中未具体定义的所有变量如权利要求1至5中任一项所定义。

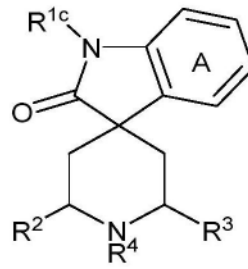
9. 根据权利要求1至5所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐,其中所述化合物由以下结构式之一表示:



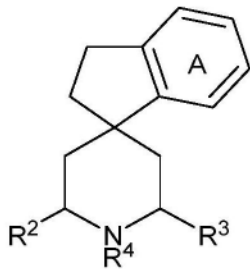
式 IV



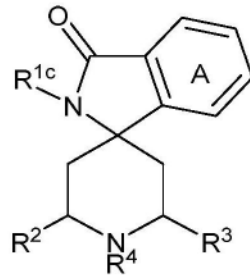
式 V



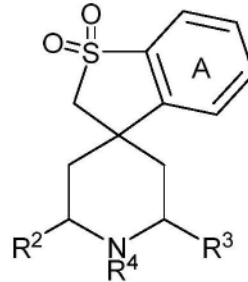
式 VI



式 VII



式 VIII



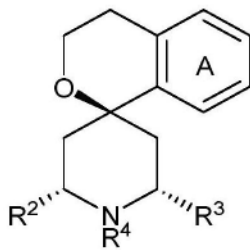
式 IX

其互变异构体、所述化合物或所述互变异构体的氘化衍生物或前述中的任一者的药学上可接受的盐,其中:

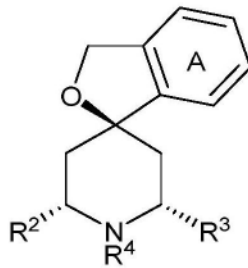
环A任选地被1或2个 R^1 基团取代;并且

本文中未具体定义的所有变量如权利要求1至5中任一项所定义。

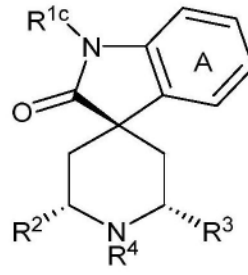
10. 根据权利要求1至5所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐,其中所述化合物由以下结构式之一表示:



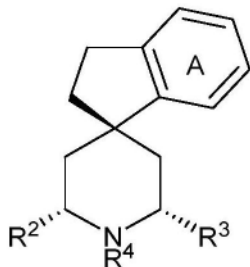
式 IVA



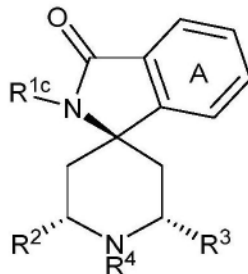
式 VA



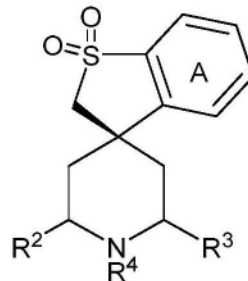
式 VIA



式 VIIA



式 VIIIA



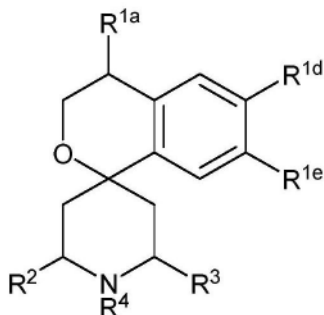
式 IXA

其互变异构体、所述化合物或所述互变异构体的氘化衍生物或前述中的任一者的药学上可接受的盐,其中:

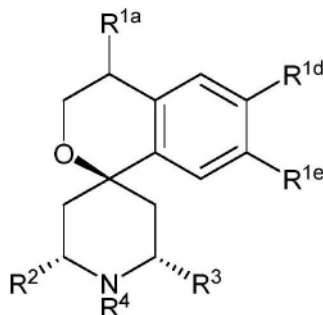
环A任选地被1或2个 R^1 基团取代;并且

本文中未具体定义的所有变量如权利要求1至5中任一项所定义。

11. 根据权利要求1至5中任一项所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐,其中所述化合物由以下结构式之一表示:



式 IVB



式 IVC

其互变异构体、所述化合物或所述互变异构体的氘化衍生物或前述中的任一者的药学上可接受的盐,其中:

R^{1a} 选自氢、卤素、-OH和苯基基团,其中:

R^{1a} 的所述苯基任选地被1至3个独立地选自以下的基团取代:卤素、氰基、-OH、-NH₂、-NH(C₁-C₄烷基)、-N(C₁-C₄烷基)₂、C₁-C₄烷基、C₁-C₄烷氧基、-C(=O)NH₂、-C(=O)NH(C₁-C₄烷基)和-C(=O)N(C₁-C₄烷基)₂基团;

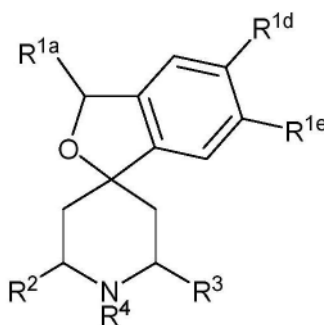
R^{1d} 和 R^{1e} 各自独立地选自氢、卤素、-OH、氰基、C₁-C₄烷基、C₁-C₄烷氧基、-C(=O)OR^c、-C(=O)N(R^c)₂和-OS(=O)₂R^c基团,其中:

R^c在每次出现时独立地选自氢、C₁-C₄烷基和C₁-C₄卤代烷基基团;并且

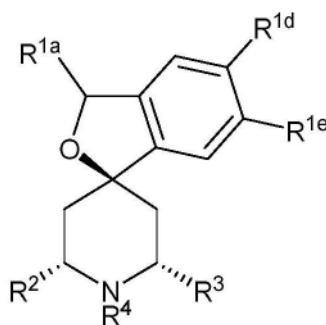
R^{1d} 和/或 R^{1e} 的所述C₁-C₆烷基任选地被1至3个独立地选自卤素和-OH基团的基团取代;并且

本文中未具体定义的所有变量如权利要求1至5中任一项所定义。

12. 根据权利要求1至5中任一项所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐,其中所述化合物由以下结构式之一表示:



式 VB



式 VC

其互变异构体、所述化合物或所述互变异构体的氘化衍生物或前述中的任一者的药学上可接受的盐,其中:

R^{1a} 选自氢、苯基和C(=O)N(R^{c1})₂基团,其中:

R^{1a} 的所述苯基任选地被1至3个独立地选自以下的基团取代:卤素、氰基、-OH、-NH₂、-NH(C₁-C₄烷基)、-N(C₁-C₄烷基)₂、C₁-C₄烷基、C₁-C₄烷氧基、-C(=O)NH₂、-C(=O)NH(C₁-C₄烷基)

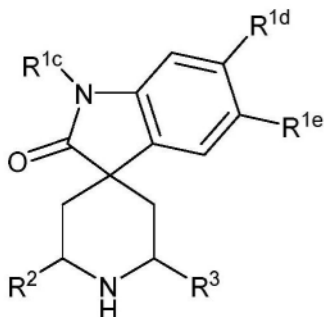
和-C(=O)N(C₁-C₄烷基)₂基团；

R^{1c}在每次出现时独立地选自氢和C₁-C₄烷基基团；

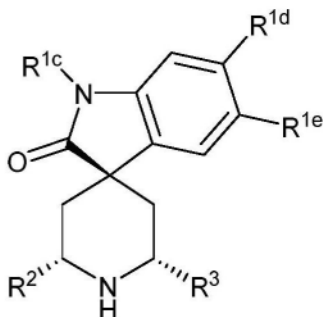
R^{1d}和R^{1e}各自独立地选自氢和卤素基团；并且

本文中未具体定义的所有变量如权利要求1至5中任一项所定义。

13. 根据权利要求1至5中任一项所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐，其中所述化合物由以下结构式之一表示：



式 VI B



式 VI C

其互变异构体、所述化合物或所述互变异构体的氘化衍生物或前述中的任一者的药学上可接受的盐，其中：

R^{1d}和R^{1e}各自独立地选自氢、卤素、C₁-C₄烷基和C₁-C₄卤代烷基基团；并且

本文中未具体定义的所有变量如权利要求1至5中任一项所定义。

14. 根据权利要求1所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐，其中环A是未经取代的苯基基团。

15. 根据权利要求1所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐，其中环A是被1或2个R¹基团取代的苯基。

16. 根据权利要求15所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐，其中每个R¹独立地选自卤素、氰基、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂CF₂、-CFCF₂、-CF₂、-CF₃、-OCH₃、-OCF₂和-OCF₃。

17. 根据权利要求15所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐，其中每个R¹独立地选自Cl和F。

18. 根据权利要求1和14至17中任一项所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐，其中X选自-C(O)-、-O-、-S-、-CR^{1a}R^{1b}-和-NR^{1c}-，其中R^{1a}、R^{1b}和R^{1c}如权利要求1所定义。

19. 根据权利要求18所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐，其中X选自-CH₂-和-NH-。

20. 根据权利要求18所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐，其中X是-CR^{1a}R^{1b}-，其中R^{1a}是氢，并且R^{1b}选自R¹基团。

20. 根据权利要求18所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐，其中X是-CHOH-。

21. 根据权利要求18所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐，其中X是-O-。

22. 根据权利要求18所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐，其

中X是-C(O)-。

23. 根据权利要求1和14至22中任一项所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐,其中Y选自- $\text{CR}^{1a}\text{R}^{1b}$ -和- NR^{1c} -。

24. 根据权利要求23所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐,其中Y是- CH_2 -。


25. 根据权利要求23所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐,其中Y是- $\text{CR}^{1a}\text{R}^{1b}$,其中 R^{1a} 和 R^{1b} 各自是 R^1 ,并且 R^1 是- CH_3 。

26. 根据权利要求23所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐,其中Y是- $\text{CR}^{1a}\text{R}^{1b}$, R^{1a} 是氢,并且 R^{1b} 选自如权利要求1所定义的 R^1 基团。

27. 根据权利要求23所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐,其中Y是- $\text{CR}^{1a}\text{R}^{1b}$, R^{1a} 是氢, R^{1b} 是 R^1 ,并且 R^1 选自-OH、-CH₃、-C(O)NH₂、C(O)NHCH₃。

28. 根据权利要求23所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐,其中Y是- $\text{CR}^{1a}\text{R}^{1b}$, R^{1a} 和 R^{1b} 两者都是 R^1 ,并且 R^1 选自-OH和-CH₃。

29. 根据权利要求23所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐,其中Y是- NR^{1c} -,其中 R^{1c} 是 R^1 ,并且 R^1 选自4至6元杂环基。

30. 根据权利要求23所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐,其中Y是- NR^{1c} -,其中 R^{1c} 是 R^1 ,并且 R^1 是 。

31. 根据权利要求23所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐,其中Y是-N(CH₃)-。

32. 根据权利要求23所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐,其中Y是-CH(OH)-。

33. 根据权利要求23所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐,其中Y是-NH-。

33. 根据权利要求23所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐,其中Y是-N(C(O)CH₃)-。

34. 根据权利要求1所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐,其中X选自-C(O)-和- $\text{CR}^{1a}\text{R}^{1b}$ -,并且Y是- NR^{1c} -,其中 R^{1c} 是氢。

35. 根据权利要求1所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐,其中X选自-C(O)-和- $\text{CR}^{1a}\text{R}^{1b}$ -,并且Y是- NR^{1c} -,其中 R^{1c} 是 R^1 ,并且 R^1 选自任选地被1至3个卤素基团取代的C₁-C₆烷基和C₁-C₆烷氧基。

36. 根据权利要求1所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐,其中X选自-C(O)-和- $\text{CR}^{1a}\text{R}^{1b}$ -,并且Y是- NR^{1c} -,其中 R^{1c} 是 R^1 ,并且 R^E 选自-CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂CH₂OH、-CH₂CF₂、-CH₂CF₃和-CH₂CH₂OCH₃。

37. 根据权利要求4至36中任一项所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐,Z选自键、- $\text{CR}^{1a}\text{R}^{1b}$ -、- NR^{1c} -、-C(O)-、-S(O)₂-和-O-。

38. 根据权利要求37所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐,其中Z是键。

39. 根据权利要求37所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐,其

中Z选自 $-\text{CR}^{1a}\text{R}^{1b}-$ 。

40. 根据权利要求39所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐,其中 R^{1a} 和 R^{1b} 是氢。

41. 根据权利要求39所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐,其中 R^{1a} 和 R^{1b} 是氟。

42. 根据权利要求39所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐,其中 R^{1a} 是氢并且 R^{1b} 是 $-\text{OH}$ 。

43. 根据权利要求39所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐,其中 R^2 和 R^3 独立地选自氢和 CH_3 。

44. 根据权利要求39所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐,其中 R^2 和 R^3 中的一个为氢,并且另一个是 CH_3 。

45. 根据权利要求1至44中任一项所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐,其中 R^4 选自 C_1-C_6 烷基,所述烷基任选地被1至5个独立地选自以下的基团取代:卤素、氰基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_4\text{烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_4\text{烷基})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_4\text{烷基})$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_4\text{烷基})$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_4\text{烷基})$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_4\text{烷基})_2$ 、 C_1-C_4 烷氧基、 C_3-C_6 碳环基、 C_6 芳基(任选地被1至3个独立地选自卤素和 C_1-C_4 卤代烷基基团的基团取代)、 $-\text{O}-$ (C_6 芳基)(任选地被1至3个独立地选自卤素和 C_1-C_4 卤代烷基基团的基团取代)、5至10元杂环基和5至10元杂芳基基团。

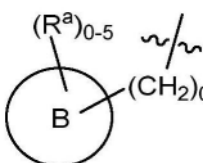
46. 根据权利要求45所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐,其中 R^4 选自被1至2个独立地选自以下的基团取代的 C_1-C_6 烷基: $-\text{OH}$ 、苯基和进一步被卤素取代的苯基。

47. 根据权利要求45所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐,其中 R^4 选自被 $-\text{OH}$ 和被C1取代的苯基取代的 C_1-C_6 烷基。

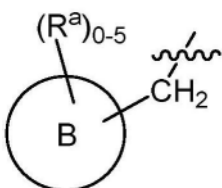
48. 根据权利要求45所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐,其中 R^4 选自被 $-\text{OH}$ 和被2F取代的苯基取代的 C_1-C_6 烷基。

49. 根据权利要求45所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐,其中 R^4 选自 $-\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_4\text{烷基})$ 。

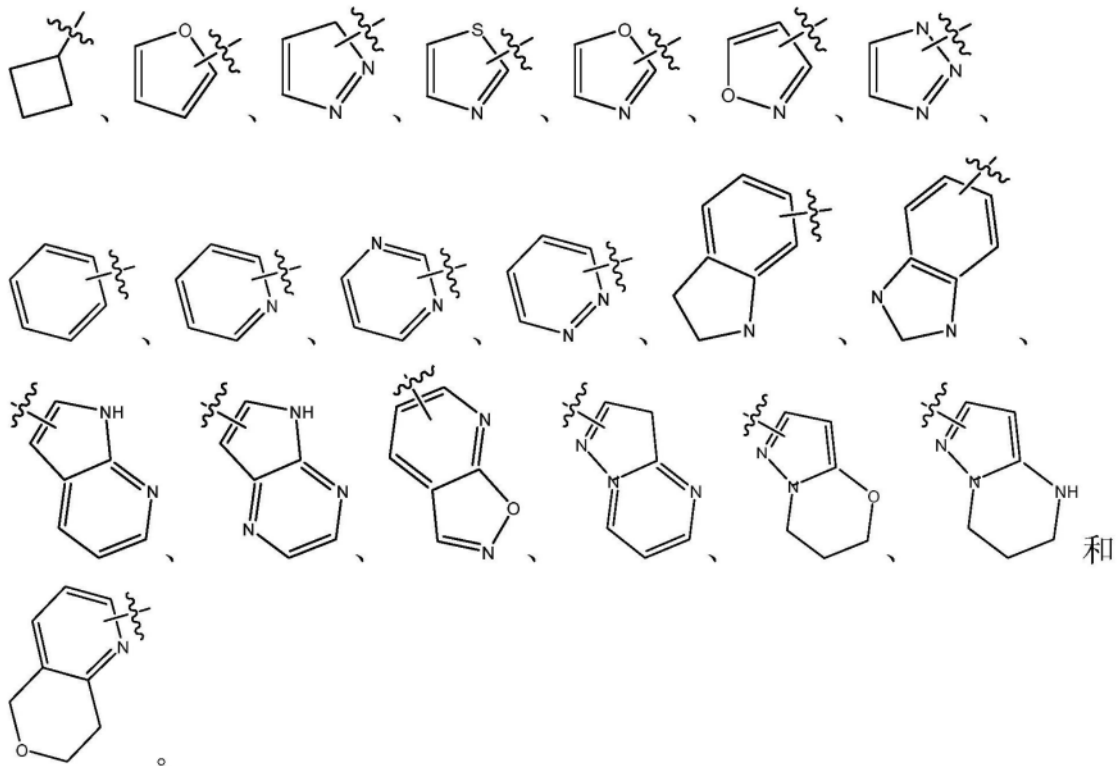
50. 根据权利要求1至44中任一项所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可

接受的盐,其中 R^4 选自  基团。

51. 根据权利要求50所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐,其

中 R^4 选自  基团。

52. 根据权利要求50或权利要求51所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐,其中环B选自



53. 根据权利要求1至44和50至52中任一项所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐,其中环B未被取代。

54. 根据权利要求1至44和50至52中任一项所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐,其中环B被1个、2个或3个 R^a 基团取代。

55. 根据权利要求1至44和50至52中任一项所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐,其中每个 R^a 基团独立地选自卤素、氰基、氧代、 C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基、 C_3 - C_{12} 碳环基、 C_6 和 C_{10} 芳基、3至12元杂环基、5至10元杂芳基、 $-C(=O)NR^hR^i$ 、 $-C(=O)OR^k$ 、 $-NR^hR^i$ 、 $-NR^hC(=O)R^k$ 、 $-NR^hC(=O)OR^k$ 、 $-NR^hS(=O)_pR^k$ 、 $-S(=O)_pR^k$ 和 $-S(=O)_pNR^hR^i$ 基团,其中:

R^a 的所述 C_1 - C_8 烷基、所述 C_1 - C_6 卤代烷基、所述 C_1 - C_6 烷氧基和所述 C_2 - C_8 烯基各自任选地被1至3个独立地选自以下的基团取代: $-C(=O)NR^hR^i$ 、 $=NOR^k$ 、 $-NR^hR^i$ 、 $-NR^hC(=O)NR^iR^j$ 、 $-NR^hS(=O)_pR^k$ 、 $-OR^k$ 、 $-S(=O)_pR^k$ 、 $-S(=O)_pNR^hR^i$ 、 C_3 - C_6 碳环基(任选地被1至3个 R^m 基团取代)、4至10元杂环基(任选地被1至3个 R^m 基团取代)和5至10元杂芳基(任选地被1至3个 R^m 基团取代)基团;

R^a 的所述 C_3 - C_{12} 碳环基、所述3至12元杂环基、所述 C_6 和 C_{10} 芳基以及所述5至10元杂芳基各自任选地被1至3个独立地选自以下的基团取代:氧代、卤素、氰基、 C_1 - C_6 烷基(任选地被1至3个 R^m 基团取代)、 $-OR^k$ 、 $-S(=O)_pR^k$ 、 $-S(=O)_pNR^hR^i$ 和5至10元杂环基基团,其中:

R^h 、 R^i 和 R^j 在每次出现时各自独立地选自氢、 C_1 - C_6 烷基、5至10元杂芳基(任选地被1至3个 R^m 基团取代)和5至10元杂环基(任选地被1至3个 R^m 基团取代),其中:

R^h 、 R^i 和 R^j 中的任一者的所述 C_1 - C_6 烷基任选地被1至3个独立地选自以下的基团取代:卤素、氰基、 $-OH$ 、 C_3 - C_6 碳环基(任选地被1至3个 R^m 基团取代);

R^k 在每次出现时独立地选自氢、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_6 碳环基和5至10元杂芳基基团,其中:

R^k 中的任一者的所述 C_1-C_6 烷基任选地被1至5个独立地选自以下的基团取代:卤素、氰基、 $-NH_2$ 和 $-OH$;并且

R^k 中的任一者的所述5至10元杂芳基和所述5至10元杂环基各自任选地被1至3个独立地选自以下的基团取代:卤素、氰基、 $-OH$ 、 C_1-C_4 烷基(任选地被1至3个 $-OH$ 基团取代)、 C_1-C_4 卤代烷基、 C_3-C_6 环烷基和 C_1-C_4 烷氧基基团,其中:

R^m 在每次出现时独立地选自卤素、氰基、氧代、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-C_1-C_6$ 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 $-OR^k$ 和 C_3-C_6 环烷基,其中:

R^m 中的任一者的所述 C_1-C_6 烷基、所述 C_1-C_6 烷氧基和所述5至10元杂环基任选地被1至3个独立地选自以下的基团取代:卤素、氰基、 $-OH$ 和 C_1-C_4 烷氧基基团;

p 在每次出现时是独立地选自1和2的整数。

56. 根据权利要求1至44、50至52和54至55中任一项所述的化合物、互变异构体、氰化衍生物或药学上可接受的盐,其中每个 R^a 基团独立地选自

-卤素;

-氧代;

-氰基;

- C_1 卤代烷氧基;

- CH_3 ;

- CF_2 ;

被 $-OR^k$ 取代的 $-C_1$ 烷基,其中 R^k 是 $-CH_3$;

被 $-C(=O)NR^hR^i$ 取代的 $-C_1$ 烷基,其中 R^h 和 R^i 两者都是 CH_3 ;

被 $-C(=O)NR^hR^i$ 取代的 $-C_1$ 烷基,其中 R^h 是氢并且 R^i 是 CH_3 ;


被 $-C(=O)NR^hR^i$ 取代的 $-C_1$ 烷基,其中 R^h 是氢并且 R^i 是被 C_3-C_6 碳环基任选取代的氰基取代的 CH_3 ;

被 $-C(=O)NR^hR^i$ 取代的 $-C_1$ 烷基,其中 R^h 是氢并且 R^i 是被5元杂芳基取代的 CH_3 ;

被环丙基取代的 $-C_1$ 烷基,所述环丙基进一步被 R^m 取代,其中 R^m 选自 CH_3 、 CH_2OH 和 $CH_2C(=O)NH_2$;



被4元杂环  取代的 $-C_1$ 烷基,所述4元杂环进一步被 R^m 取代,其中 R^m 是 $C(=O)NH_2$;

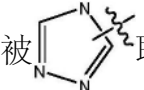
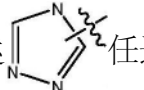
被5元任选取代的杂环取代的 $-C_1$ 烷基;

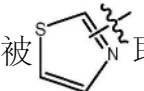

被  取代的 $-C_1$ 烷基,所述  选地被氧代和 CH_3 取代;

被5元任选取代的杂芳基取代的 $-C_1$ 烷基;

被  取代的 $-C_1$ 烷基,所述  任选地被 $-OH$ 或 $C(=O)NH_2$ 取代;

被  取代的 $-C_1$ 烷基,所述  任选地被 $-C_1$ 至 $-C_3$ 烷基取代;

被  取代的-C₁烷基,所述  任选地被N(CH₃)₂取代;

被  取代的-C₁烷基,所述  任选地被1至3个独立地选自以下的R^m基团取代:

CH₃、CH₂OH和C(=O)NH₂;

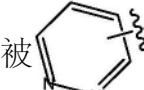
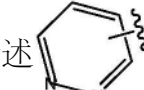
被6元任选取代的杂芳基取代的-C₁烷基;

被  取代的-C₁烷基,所述  任选地被1至3个独立地选自以下的R^m基团取

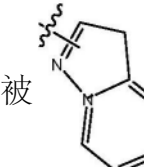
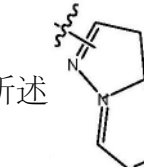
代:氧代、CH₃和CH₂OH;

被  取代的-C₁烷基,所述  任选地被1至3个独立地选自以下的R^m基团取


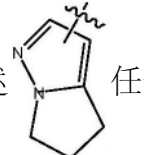
代:氧代、CH₃、-C₃支链烷基、环丙基和NHCH₃;

被  取代的-C₁烷基,所述  任选地被1至3个独立地选自以下的R^m基团取

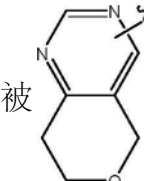
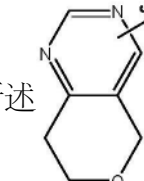
代:-OH、氧代和C₁-C₃烷基;

被  取代的-C₁烷基,所述  任选地被1至2个独立地选自以下的R^m基团

取代:氧代和CH₃;

被  取代的-C₁烷基,所述  任选地被1至2个独立地选自以下的R^m基团取代:

氧代和CH₃;

被  取代的-C₁烷基,所述  任选地被1至2个R^m基团取代;

-C₁-C₃烷氧基;

-C₂烷基;

被-OH和-C₃-C₆碳环基(任选地被-OH取代)取代的-C₂烷基;

被C₁烷氧基取代的-C₂烷基;

被-OH取代的-C₂烷基;

被-NR^hRⁱ取代的-C₂烷基,其中R^h是氢,并且Rⁱ是任选地被选自-C₁-C₃烷基的R^m基团取代的6元杂芳基;

被 NOR^k 取代的 $-\text{C}_2$ 烷基, 其中 R^k 是 $-\text{C}_2$ 烷基;

被 $-\text{NR}^h\text{S}(=\text{O})_p\text{R}^k$ 取代的 $-\text{C}_2$ 烷基, 其中 R^h 是氢, p 为 2 并且 R^k 是环丙基;

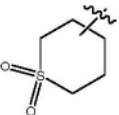
被 $-\text{NR}^h\text{C}(=\text{O})\text{NR}^i\text{R}^j$ 取代的 $-\text{C}_2$ 烷基, 其中 R^h 和 R^i 是氢, 并且 R^j 是 $-\text{C}_2$ 烷基;

被 $\text{S}(=\text{O})_p\text{R}^k$ 取代的 $-\text{C}_2$ 烷基, 其中 p 为 2 并且 R^k 是 CH_3 ;

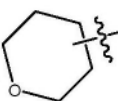

被 $-\text{S}(=\text{O})_p\text{NR}^h\text{R}^i$ 取代的 $-\text{C}_2$ 烷基, 其中 p 为 2 并且 R^h 和 R^i 两者都是氢;

被 $-\text{S}(=\text{O})_p\text{NR}^h\text{R}^i$ 取代的 $-\text{C}_2$ 烷基, 其中 R^h 是氢并且 R^i 是 CH_3 ;

被 $-\text{OH}$ 和 6 元杂环 (任选地进一步被 $-\text{OH}$ 取代) 取代的 $-\text{C}_2$ 烷基;


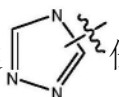
被 6 元杂环  取代的 $-\text{C}_2$ 烷基, 所述 6 元杂环进一步被 R^m 取代, 其中 R^m 是 $-\text{OR}^k$, 其中 R^k

是 $-\text{OH}$;



被 $-\text{OH}$ 和任选取代的  取代的 $-\text{C}_2$ 烷基, 所述任选取代的  进一步被 OH 取

代;

被 5 元任选取代的杂芳基取代的 $-\text{C}_2$ 烷基;

被 1 至 2 个卤素基团和  取代的 $-\text{C}_2$ 烷基, 所述  任选地被 C_1 - C_3 烷基取代;

被 6 元任选取代的杂芳基取代的 $-\text{C}_2$ 烷基;

被  取代的 $-\text{C}_2$ 烷基, 所述  任选地被氧代取代;

任选地被 1 至 2 个 $-\text{OH}$ 基团取代的 $-\text{C}_3$ 烷基;

被 $-\text{OH}$ 取代的 $-\text{C}_3$ 卤代烷基;

$-\text{C}_3$ 碳环;

被 5 元任选取代的杂芳基取代的 $-\text{C}_3$ 烷基;

被  取代的 $-\text{C}_3$ 烷基, 所述  任选地被氧代取代;

被 6 元杂芳基取代的 $-\text{C}_3$ 烷基, 所述 6 元杂芳基任选地被 1 至 2 个氧代基团取代;

被  取代的 $-\text{C}_3$ 烷基;

被两个 $-\text{OH}$ 基团取代的 $-\text{C}_4$ 烷基;

被 $-\text{OH}$ 取代的 $-\text{C}_4$ 支链烷基;

被 $-\text{NR}^h\text{S}(=\text{O})_p\text{R}^k$ 取代的 $-\text{C}_4$ 支链烷基, 其中 R^h 是氢, p 为 2 并且 R^k 是 CH_3 ;

被 $-\text{NR}^h\text{R}^i$ 取代的 $-\text{C}_4$ 支链烷氧基, 其中 R^h 和 R^i 两者都是氢;

被两个 $-\text{OH}$ 基团取代的 $-\text{C}_5$ 支链烷基;

被 $-\text{S}(=\text{O})_p\text{NR}^h\text{R}^i$ 取代的 $-\text{C}_5$ 支链烷基, 其中 p 为 2 并且 R^h 和 R^i 两者都是氢;

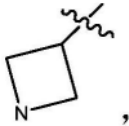
任选地被 CF_3 取代的 $-\text{C}_6$ 芳基;

- C(=O)OR^k, 其中R^k是CH₃;
- C(=O)NR^hRⁱ, 其中其中R^h是氢并且Rⁱ是CH₃;
- C(=O)NR^hRⁱ, 其中其中R^h和Rⁱ两者都是氢;
- NR^hRⁱ, 其中其中R^h和Rⁱ两者都是氢;
- NR^hRⁱ, 其中R^h是氢并且Rⁱ是CH₃;
- NR^hRⁱ, 其中其中R^h是氢并且Rⁱ是被-OH取代的支链-C₄烷基;
- NR^hC(=O)R^k, 其中R^h是氢并且R^k是CH₃;
- NR^hC(=O)R^k, 其中其中R^h是氢并且R^k是被选自C1和环丙基的基团取代的5元杂芳基



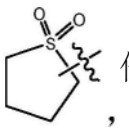
- NR^hC(=O)R^k, 其中R^h是氢并且R^k是未经取代的 或者是被CH₃取代的 ;

- NR^hS(=O)_pR^k, 其中R^h是氢, p为2, 并且R^k是-C₂烷基;
 - NR^hS(=O)_pR^k, 其中R^h是氢, p为2, 并且R^k是环丙基;
 - NR^hS(=O)_pR^k, 其中R^h是氢, p为2, 并且R^k是-氰基;
 - S(=O)_pR^k, 其中R^k是CH₃;
 - S(=O)_pNR^hRⁱ, 其中p为2, 并且R^h和Rⁱ两者都是氢;
- 4元杂环,

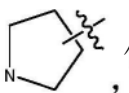


任选地被S(O)₂CH₃取代;

5元杂环;



任选地被CH₃取代;



任选地被氧化和CH₃取代;

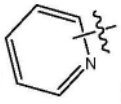
6元杂环;

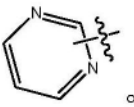
任选取代的 ;

任选取地被-OH取代的- ;

5元杂芳基;

6元杂芳基；

任选地被-C₁-C₃烷基取代的  以及

任选地被-C₁-C₃烷基取代的 。

57. 一种药物组合物,其包括根据权利要求1至56中任一项所述的化合物。

58. 一种治疗由ApoL1介导的疾病的方法,所述方法包括施用根据权利要求1至56中任一项所述的化合物或根据权利要求57所述的药物组合物。

59. 一种治疗局灶性节段性肾小球硬化 (FSGS) 的方法,所述方法包括施用根据权利要求1至56中任一项所述的化合物或根据权利要求57所述的药物组合物。

60. 一种治疗非糖尿病性肾脏疾病 (NDKD) 的方法,所述方法包括施用根据权利要求1至56中任一项所述的化合物或根据权利要求57所述的药物组合物。

61. 一种治疗由ApoL1介导的癌症的方法,所述方法包括施用根据权利要求1至56中任一项所述的化合物或根据权利要求57所述的药物组合物。

62. 根据权利要求61所述的治疗癌症的方法,其中所述癌症是胰腺癌。

63. 根据权利要求58至62中任一项所述的治疗方法,其中待治疗的患者具有APOL1遗传变体。

64. 根据权利要求63所述的治疗方法,其中所述遗传变体选自G1:S342G:I384M和G2:N388del:Y389del。

65. 一种抑制APOL1活性的方法,所述方法包括使所述APOL1与至少一种根据权利要求1至56中任一项所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐或根据权利要求57所述的药物组合物接触。

66. 根据权利要求1至56中任一项所述的化合物在制造用于治疗ApoL1介导的疾病的药物中的用途。

67. 根据权利要求1至56中任一项所述的化合物在制造用于治疗FSGS的药物中的用途。

68. 根据权利要求1至56中任一项所述的化合物在制造用于治疗NDKD的药物中的用途。

69. 根据权利要求1至56中任一项所述的化合物在制造用于治疗由ApoL1介导的癌症的药物中的用途。

70. 根据权利要求1至56中任一项所述的化合物在制造用于治疗由ApoL1介导的胰腺癌的药物中的用途。

71. 根据权利要求1至56中任一项所述的化合物在制造用于抑制有需要的患者体内的ApoL1活性的药物中的用途。

72. 根据权利要求1至56中任一项所述的化合物或根据权利要求57所述的药物组合物,其用于抑制有需要的患者体内的ApoL1活性。

73. 根据权利要求1至56中任一项所述的化合物或根据权利要求57所述的药物组合物,其用于治疗ApoL1介导的病症。

74. 根据权利要求1至56中任一项所述的化合物或根据权利要求57所述的药物组合物,其用于治疗FSGS。

75. 根据权利要求1至56中任一项所述的化合物或根据权利要求57所述的药物组合物，其用于治疗NDKD。

76. 根据权利要求1至56中任一项所述的化合物或根据权利要求57所述的药物组合物，其用于治疗由ApoL1介导的癌症。

77. 根据权利要求1至56中任一项所述的化合物或根据权利要求57所述的药物组合物，其用于治疗由ApoL1介导的胰腺癌。

作为APOL1的抑制剂的螺哌啶衍生物及其使用方法

[0001] 本申请要求于2022年2月8日提交的美国临时申请第63/307,926号的优先权权益,所述美国临时申请的全部公开内容通过引用并入本文。

[0002] 本公开提供了可以抑制载脂蛋白L1 (APOL1) 的化合物和使用这些化合物治疗APOL1介导的疾病的方法,所述APOL1介导的疾病例如是胰腺癌、局灶性节段性肾小球硬化(FSGS)和/或非糖尿病性肾脏疾病(NDKD)。在一些实施例中,FSGS和/或NDKD与2种常见APOL1遗传变体(G1:S342G:I384M和G2:N388del:Y389del)中的至少一种相关。在一些实施例中,胰腺癌与APOL1的水平升高(例如,胰腺癌组织中APOL1的水平升高)相关。

[0003] FSGS是一种罕见的肾脏疾病,据估计全球发病率为0.2至1.1/100,000/年。FSGS是造成蛋白尿和肾脏功能进行性下降的足细胞(肾小球脏上皮细胞)疾病。NDKD是涉及并非由糖尿病引起的足细胞或肾小球血管床的损害的肾脏疾病。NDKD是特征在于高血压和肾脏功能进行性下降的疾病。人类遗传学支持G1和G2 APOL1变体在诱导肾脏疾病中的因果作用。具有2个APOL1风险等位基因的个体患有终末期肾脏疾病(ESKD)的风险增加,包含原发性(特发性)FSGS、人免疫缺陷病毒(HIV)相关FSGS、NDKD、动脉肾硬化、狼疮性肾炎、微量蛋白尿和慢性肾脏疾病。参见P.Dummer等人,《肾脏病研讨会(Semin Nephrol.)》35(3):222-236(2015)。

[0004] FSGS和NDKD可以根据潜在的病因学分为不同的亚组。FSGS的一个同质亚组的特征在于载脂蛋白L1 (APOL1) 基因中称为G1和G2的独立常见序列变体的存在,其被称为“APOL1风险等位基因”。G1编码一对相关的非同义氨基酸变化(S342G和I384M),G2编码蛋白质的C末端附近的2个氨基酸缺失(N388del:Y389del),并且G0是祖先(低风险)等位基因。在具有APOL1遗传风险变体的患者中也发现了NDKD的独特表型。在APOL1介导的FSGS和NDKD中,与没有或仅有1个APOL1遗传风险变体的患者相比,具有两个风险等位基因的患者出现更高水平的蛋白尿和更快的肾脏功能丧失。可替代地,在AMKD中,具有一个风险等位基因的患者也可能出现较高水平的蛋白尿和加速的肾脏功能丧失。参见G.Vajgel等人,《风湿病学杂志(J.Rheumatol.)》,2019年11月,jrheum.190684。

[0005] APOL1是仅在人、大猩猩和狒狒中表达的44kDa蛋白质。APOL1基因在人的多个器官中表达,包含肝脏和肾脏。APOL1主要由肝脏产生,并且含有允许分泌到血流中的信号肽,在血流中其与高密度脂蛋白亚群结合循环。APOL1负责抵御侵入性寄生虫布氏锥虫(*Trypanosoma brucei brucei*(T.b.brucei))。APOL1被布氏锥虫内吞并转运到溶酶体,在溶酶体中它插入溶酶体膜并形成导致寄生虫肿胀和死亡的孔。

[0006] 虽然所有3种APOL1变体(G0、G1和G2)都具有裂解布氏锥虫的能力,但APOL1 G1和G2变体提供了针对已进化出抑制APOL1 G0的血清抗性相关蛋白(SRA)的寄生虫物种的另外的保护;APOL1 G1和G2变体提供了针对引起昏睡病的锥虫的另外的保护。G1和G2变体避开SRA的抑制;G1提供了针对冈比亚锥虫(*T.b.gambiense*) (其引起西非睡眠病)的另外的保护,而G2提供了针对罗得西亚锥虫(*T.b.rhodesiense*) (其引起东非睡眠病)的另外的保护。

[0007] 在肾脏中,APOL1在足细胞、内皮细胞(包含肾小球内皮细胞)和一些肾小管细胞中表达。APOL1 G1或G2(但非G0)在转基因小鼠中的足细胞特异性表达诱导结构和功能变化,

包含蛋白尿、肾脏功能降低、足细胞异常和肾小球硬化。与这些数据一致,APOL1的G1和G2变体在诱导FSGS和加速其在人中的进展方面起因果作用。具有APOL1风险等位基因(即,对APOL1 G1或APOL1 G2等位基因是纯合的或复合杂合的)的个体发展FSGS的风险增加,并且如果其发展FSGS,则其将面临肾脏功能迅速下降的风险。因此,抑制APOL1可能对携带APOL1风险等位基因的个体产生积极影响。

[0008] 尽管APOL1的正常血浆浓度相对较高并且在人体内可能变化至少20倍,但循环的APOL1与肾脏疾病没有因果关系。然而,肾脏中的APOL1被认为是肾脏疾病(包含FSGS和NDKD)发展的原因。在某些情况下,促炎细胞因子如干扰素或肿瘤坏死因子- α 可以使APOL1蛋白合成增加大约200倍。另外,若干研究已表明,APOL1蛋白可以在细胞膜中形成pH门控 Na^+/K^+ 孔,导致细胞内 K^+ 的净流出,最终导致局部和全身炎性应答的激活、细胞肿胀和死亡。

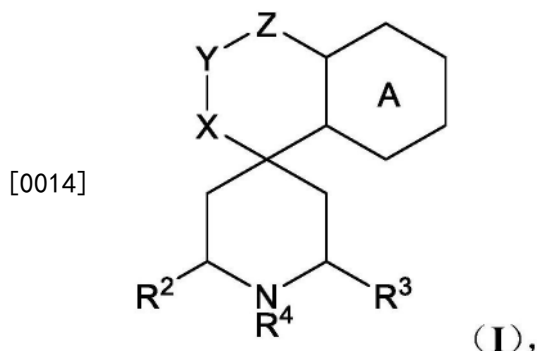
[0009] 与欧洲血统的人相比,近代撒哈拉以南非洲血统的人患ESKD的风险明显更高。在美国,ESKD导致女性寿命损失的年数几乎与乳腺癌一样多,并且男性寿命损失的年数比结肠直肠癌更多。

[0010] FSGS和NDKD是由足细胞损伤引起的,所述足细胞是肾小球滤过屏障的一部分,因此导致蛋白尿。蛋白尿患者发展终末期肾脏疾病(ESKD)和发展蛋白尿相关并发症如感染或血栓栓塞事件的风险更高。对于FSGS或NDKD,没有标准化治疗方案,也没有批准的药物。目前,FSGS和NDKD采用对症治疗(包含使用肾素血管紧张素系统阻断剂控制血压)进行管理,并且患有FSGS和重度蛋白尿的患者可能会接受大剂量的类固醇。目前对NDKD的治疗选项是基于血压控制和肾素血管紧张素系统的阻断。

[0011] 皮质类固醇单独使用或与其它免疫抑制剂组合使用可诱导少数患者病情缓解(例如,少数患者出现蛋白尿缓解),并伴有多种副作用。然而,即使在最初对皮质类固醇和/或免疫抑制剂治疗有应答的患者中,缓解也常常是不可逆转的。因此,患者,特别是具有2个APOL1风险等位基因的近代撒哈拉以南非洲血统的个体,经历了导致终末期肾病(ESRD)的快速疾病进展。因此,治疗FSGS和NDKD的医疗需求没有得到满足。说明性地,鉴于APOL1在诱导和加速肾脏疾病的进展中起因果作用的证据,APOL1的抑制应当对患有APOL1介导的肾脏疾病的患者,特别是那些携带两个APOL1风险等位基因(即,对G1或G2等位基因是纯合的或复合杂合的)的患者具有积极影响。

[0012] 另外,APOL1是在多种癌症中异常表达的基因(Lin等人,《细胞死亡和疾病(Cell Death and Disease)》(2021),12:760)。最近,发现与邻近组织相比,APOL1在人胰腺癌组织中异常升高,并且与胰腺癌患者的不良预后相关。在体内和体外实验中,APOL1的敲低显著抑制癌细胞增殖并促进胰腺癌细胞的凋亡。

[0013] 本公开的一方面提供了至少一种选自式I化合物、式I互变异构体、这些化合物或互变异构体的氘化衍生物以及前述中的任一者的药学上可接受的盐的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐,其可以用于治疗由APOL1介导的疾病,如FSGS和NDKD。例如,在一些实施例中,所述至少一种化合物是由式I表示的化合物:



[0015] 其互变异构体、所述化合物或所述互变异构体的氘化衍生物或前述中的任一者的药学上可接受的盐,其中:

[0016] 环A选自6元芳基和6元杂芳基基团,其中所述6元芳基或6元杂芳基基团任选地被1个、2个、3个或4个 R^1 基团取代;

[0017] X选自 $-CR^{1a}R^{1b}-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-NR^{1c}-$ 和 $-O-$;

[0018] Y选自 $-CR^{1a}R^{1b}-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-NR^{1c}-$ 和 $-O-$;

[0019] Z选自键、 $-CR^{1a}R^{1b}-$ 、 $-NR^{1c}-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 和 $-O-$,其中:

[0020] X和Y中的至少一者选自 $-CR^{1a}R^{1b}-$ 和 $-C(O)-$;

[0021] R^{1a} 、 R^{1b} 和 R^{1c} 在每次出现时各自独立地选自氢和 R^1 基团;

[0022] R^1 在每次出现时独立地选自卤素、 $-OH$ 、氰基、苯基、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烯基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_3-C_6 碳环基、4至6元杂环基、 $-C(=O)R^c$ 、 $-C(=O)OR^c$ 、 $-C(=O)N(R^c)_2$ 和 $-OS(=O)_2R^c$ 基团,其中:

[0023] R^c 在每次出现时独立地选自氢、 C_1-C_4 烷基和 C_1-C_4 卤代烷基基团;

[0024] R^1 的所述4至6元杂环基包括1至2个独立地选自氮和氧的杂原子,并且任选地被选自以下的基团取代:氧代和 $-OH$;

[0025] R^1 的所述 C_1-C_6 烷基和所述 C_1-C_6 烯基各自任选地被1至4个独立地选自以下的基团取代:卤素、氰基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_4$ 烷基)、 $-N(C_1-C_4$ 烷基) $_2$ 、 C_1-C_4 烷氧基、3至5元杂环基(任选地被 R^c 取代)、3至5元杂芳基基团和苯基;

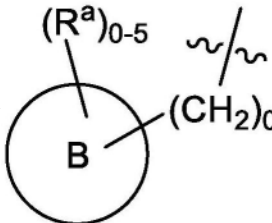
[0026] R^1 的所述 C_1-C_6 烷氧基任选地被1至3个独立地选自以下的基团取代: $-OH$ 、氰基和卤素基团;

[0027] R^1 的所述 C_3-C_6 碳环基任选地被1至3个独立地选自以下的基团取代:卤素、氰基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_4$ 烷基)、 $-N(C_1-C_4$ 烷基) $_2$ 、 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 烷氧基、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NH(C_1-C_4$ 烷氧基)和 $-C(=O)N(C_1-C_4$ 烷基) $_2$ 基团;并且

[0028] R^1 的所述苯基任选地被1至3个独立地选自以下的基团取代:卤素、氰基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_4$ 烷基)、 $-N(C_1-C_4$ 烷基) $_2$ 、 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 烷氧基、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NH(C_1-C_4$ 烷基)和 $-C(=O)N(C_1-C_4$ 烷基) $_2$ 基团;

[0029] R^2 和 R^3 各自独立地选自氢和 C_1-C_4 烷基基团;

[0030] R^4 选自 C_1 - C_6 烷基、 $-C(=O)O(C_1-C_4$ 烷基)和



其中：

[0031] R^4 的所述 C_1 - C_6 烷基任选地被1至5个独立地选自以下的基团取代：卤素、氰基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_4$ 烷基)、 $-N(C_1-C_4$ 烷基) $_2$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)(C_1-C_4$ 烷基)、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)O(C_1-C_4$ 烷基)、 $-C(=O)NH(C_1-C_4$ 烷基)、 $-C(=O)N(C_1-C_4$ 烷基) $_2$ 、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_3 - C_6 碳环基、 C_6 芳基、 $-O-$ (C_6 芳基)、5至10元杂环基和5至10元杂芳基基团，其中：

[0032] 所述 C_6 芳基和所述 $-O-$ (C_6 芳基)基团各自任选地被1至3个独立地选自以下的基团取代：卤素和 C_1 - C_4 卤代烷基基团；

[0033] 环B选自 C_3 - C_{12} 碳环基、3至12元杂环基、 C_6 和 C_{10} 芳基以及5至10元杂芳基基团，其中环B任选地被1个、2个、3个、4个或5个 R^a 基团取代；其中：

[0034] R^a 在每次出现时独立地选自卤素、氰基、氧代、 C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_2 - C_8 烯基、 C_1 - C_6 卤代烯基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基、 C_3 - C_{12} 碳环基、 C_6 和 C_{10} 芳基、3至12元杂环基、5至10元杂芳基、 $-C(=O)NR^hR^i$ 、 $-C(=O)OR^k$ 、 $-C(=O)(C_1-C_4$ 亚烷基) OR^k 、 $-C(=O)R^k$ 、 $-C(=O)(C_1-C_4$ 亚烷基) $S(=O)_pR^k$ 、 $-C(=O)(C_1-C_4$ 亚烷基) $S(=O)_pNR^hR^i$ 、 $-C(=O)(C_1-C_4$ 亚烷基) $NR^iS(=O)_pR^k$ 、 $-C(=O)(C_1-C_4$ 亚烷基) $NR^hC(=O)R^k$ 、 $-C(=O)C(=O)R^k$ 、 $-NR^hR^i$ 、 $-NH(CH_2)_qCHR^hR^i$ 、 $-NH(CH_2)_qNR^hR^i$ 、 $-NR^hC(=O)R^k$ 、 $-NR^hC(=O)OR^k$ 、 $-NR^hC(=O)(C_1-C_4$ 亚烷基) OR^k 、 $-NR^hC(=O)O(C_1-C_4$ 亚烷基) R^k 、 $-NR^hC(=O)NR^iR^j$ 、 $-NR^hC(=O)(C_1-C_4$ 亚烷基) $NR^iS(=O)_pR^k$ 、 $-NR^hS(=O)_pR^k$ 、 $-NR^hC(=O)(C_1-C_4$ 亚烷基) $S(=O)_pR^k$ 、 $-NR^hS(=O)_p(C_1-C_4$ 亚烷基) $C(=O)OR^k$ 、 $-NR^hC(=O)[O(CH_2)_q]_rOC(=O)NR^hR^i(CH_2)_q[O(CH_2)_q]_r(C_1-C_6$ 烷基) (任选地被1至3个 R^m 基团取代)、 $-NR^hC(=O)(C_1-C_6$ 亚烷基) $[O(CH_2)_q]_rOC(=O)NR^hR^i(CH_2)_q[O(CH_2)_q]_r(C_1-C_6$ 烷基) (任选地被1至3个 R^m 基团取代)、 $-OR^k$ 、 $-OC(=O)R^k$ 、 $-OC(=O)OR^k$ 、 $-OC(=O)NR^hR^i$ 、 $-[O(CH_2)_q]_rO(C_1-C_6$ 烷基)、 $-S(=O)_pR^k$ 和 $-S(=O)_pNR^hR^i$ 基团，其中：

[0035] R^a 的 $-C(=O)(C_1-C_4$ 亚烷基) $S(=O)_pR^k$ 、 $-C(=O)(C_1-C_4$ 亚烷基) OR^k 、 $-C(=O)(C_1-C_4$ 亚烷基) $S(=O)_pNR^hR^i$ 、 $-C(=O)(C_1-C_4$ 亚烷基) $NR^iS(=O)_pR^k$ 、 $-C(=O)(C_1-C_4$ 亚烷基) $NR^hC(=O)R^k$ 、 $-NR^hC(=O)O(C_1-C_4$ 亚烷基) R^k 、 $-NR^hC(=O)(C_1-C_4$ 亚烷基) OR^k 、 $-NR^hS(=O)_p(C_1-C_4$ 亚烷基) $C(=O)OR^k$ 和 $-NR^hC(=O)(C_1-C_4$ 亚烷基) $NR^iS(=O)_pR^k$ 中的每一者中的 C_1 - C_4 亚烷基任选地被1至3个 $-OH$ 基团取代；

[0036] R^a 的所述 C_1 - C_8 烷基、所述 C_1 - C_6 卤代烷基、所述 C_1 - C_6 烷氧基和所述 C_2 - C_8 烯基各自任选地被1至3个独立地选自以下的基团取代：氰基、 $-C(=O)R^k$ 、 $-C(=O)OR^k$ 、 $-C(=O)NR^hR^i$ 、 $=NOR^k$ 、 $-NR^hR^i$ 、 $-NR^hC(=O)R^k$ 、 $-NR^hC(=O)OR^k$ 、 $-NR^hC(=O)NR^iR^j$ 、 $-NR^hS(=O)_pR^k$ 、 $-OR^k$ 、 $-[O(CH_2)_q]_rOH$ 、 $-OC(=O)R^k$ 、 $-OC(=O)OR^k$ 、 $-OC(=O)NR^hR^i$ 、 $-SR^k$ 、 $-S(=O)_pR^k$ 、 $-S(=O)_pNR^hR^i$ 、 $-[O(CH_2)_q]_rO(C_1-C_4$ 烷基)、 $-O-$ (C_6 芳基或5至8元杂芳基) (任选地被1至3个 R^m 基团取代)、 C_3 - C_6 碳环基 (任选地被1至3个 R^m 基团取代)、 C_6 至 C_{10} 芳基 (任选地被1至3个 R^m 基团取代)、4至10元杂环基 (任选地被1至3个 R^m 基团取代) 和5至10元杂芳基 (任选地被1至3个 R^m 基团取代) 基团；

[0037] R^a 的所述 C_3 - C_{12} 碳环基、所述3至12元杂环基、所述 C_6 和 C_{10} 芳基以及所述5至10元杂芳基各自任选地被1至3个独立地选自以下的基团取代：卤素、氧代、氰基、 C_1 - C_6 烷基 (任选地

被1至3个 R^m 基团取代)、 $-C(=O)R^k$ 、 $-C(=O)OR^k$ 、 $-NR^hR^i$ 、 $-OR^k$ 、 $-S(=O)_pR^k$ 、 $-S(=O)_pNR^hR^i$ 和5至10元杂环基基团,其中:

[0038] R^h 、 R^i 和 R^j 在每次出现时各自独立地选自氢、 C_1 - C_6 烷基、 C_6 - C_{10} 芳基、 C_3 - C_8 碳环基(任选地被1至3个 R^m 基团取代)、5至10元杂芳基(任选地被1至3个 R^m 基团取代)和5至10元杂环基(任选地被1至3个 R^m 基团取代)基团,其中:

[0039] R^h 、 R^i 和 R^j 中的任一者的所述 C_1 - C_6 烷基任选地被1至3个独立地选自以下的基团取代:卤素、氰基、 $-OH$ 、 C_1 - C_4 烷氧基、 $-C(=O)NH(C_1-C_4$ 烷基)、 C_3 - C_6 碳环基(任选地被1至3个 R^m 基团取代)、5至10元杂芳基(任选地被1至3个 R^m 基团取代)和5至10元杂环基(任选地被1至3个 R^m 基团取代)基团;

[0040] R^k 在每次出现时独立地选自氢、 C_1 - C_6 烷基、苄基、 C_6 芳基、 C_3 - C_6 碳环基、5至10元杂环基和5至10元杂芳基基团,其中:

[0041] R^k 中的任一者的所述 C_1 - C_6 烷基任选地被1至5个独立地选自以下的基团取代:卤素、氰基、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_3 - C_6 环烷基(任选地被1至3个卤素基团取代)、5至10元杂环基(任选地被1至3个 $-OH$ 基团取代)和5至10元杂芳基(任选地被1至3个 $-OH$ 基团取代)基团;并且

[0042] R^k 中的任一者的所述 C_3 - C_6 碳环基、苄基和 C_6 芳基各自任选地被1至3个独立地选自以下的基团取代:卤素、氰基、氧代、 $-OH$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)N(CH_3)_2$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_3 - C_6 环烷基(任选地被1至3个卤素基团取代)、 C_6 芳基(任选地被1至3个卤素基团取代)和5至10元杂芳基(任选地被1至3个卤素基团取代)基团,其中:

[0043] 所述 C_1 - C_4 烷基任选地被1至3个 $-OH$ 基团取代;并且

[0044] R^k 中的任一者的所述5至10元杂芳基和所述5至10元杂环基各自任选地被1至3个独立地选自以下的基团取代:卤素、氰基、 $-C(=O)CH_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 卤代烷基、 C_3 - C_6 环烷基和 C_1 - C_4 烷氧基基团,其中:

[0045] 所述 C_1 - C_4 烷基任选地被1至3个 $-OH$ 基团取代;

[0046] R^m 在每次出现时独立地选自卤素、氰基、氧代、 $-(CH_2)_nC(=O)NH_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_4$ 烷基)、 $-N(C_1-C_4$ 烷基) $_2$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 $-C(=O)R^k$ 、 $-S(=O)_pR^k$ 、 $-OR^k$ 、 C_3 - C_6 环烷基和5至10元杂环基基团,其中:

[0047] R^m 中的任一者的所述 C_1 - C_6 烷基、所述 C_1 - C_6 烷氧基和所述5至10元杂环基任选地被1至3个独立地选自以下的基团取代:卤素、氰基、 $-OH$ 和 C_1 - C_4 烷氧基基团;并且

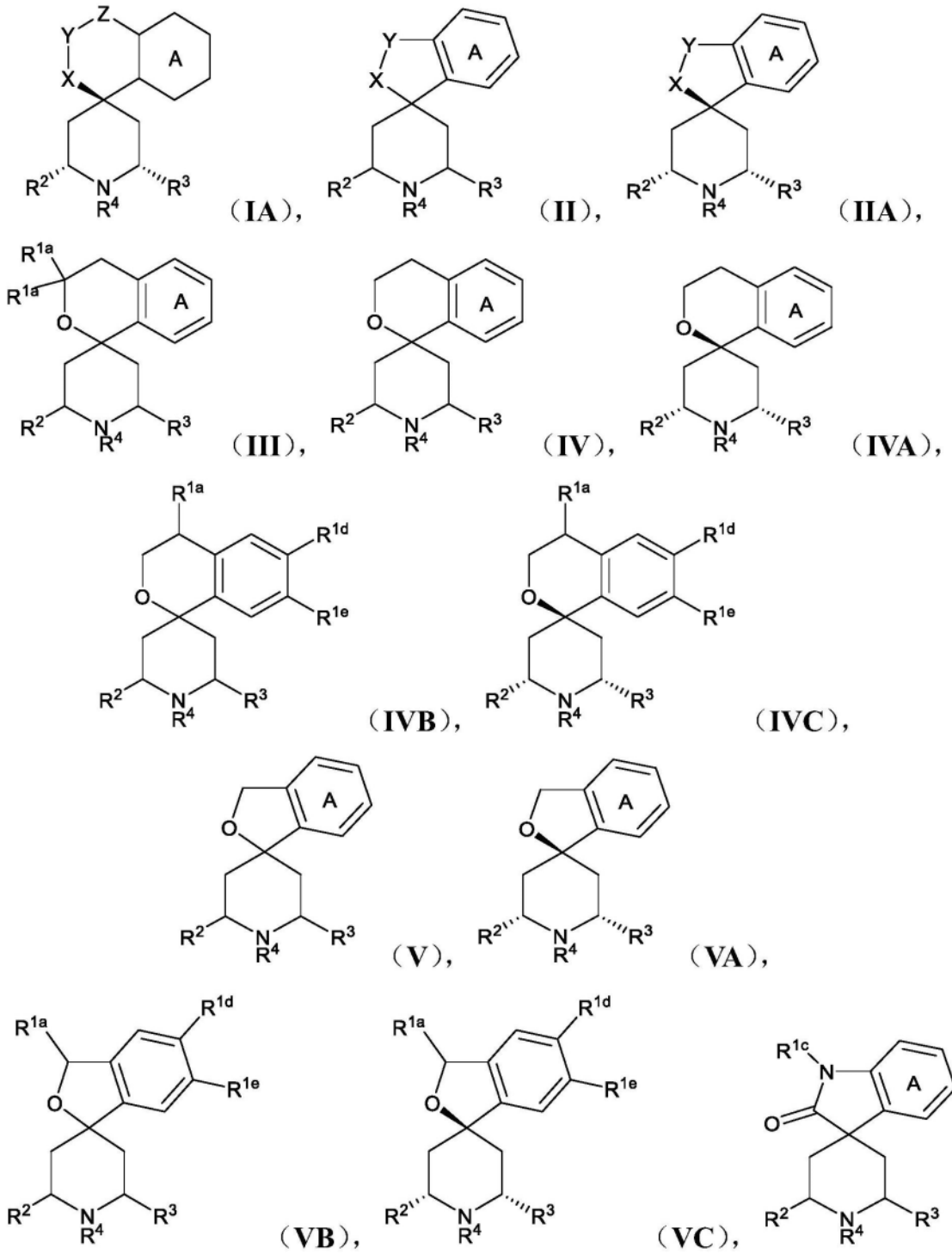
[0048] n 在每次出现时是选自0、1和2的整数;

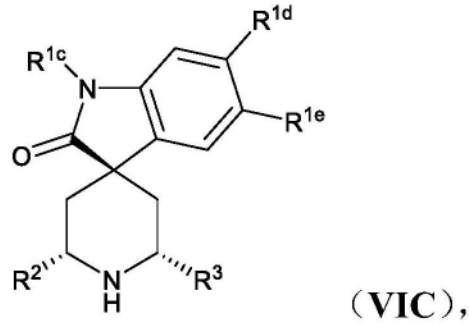
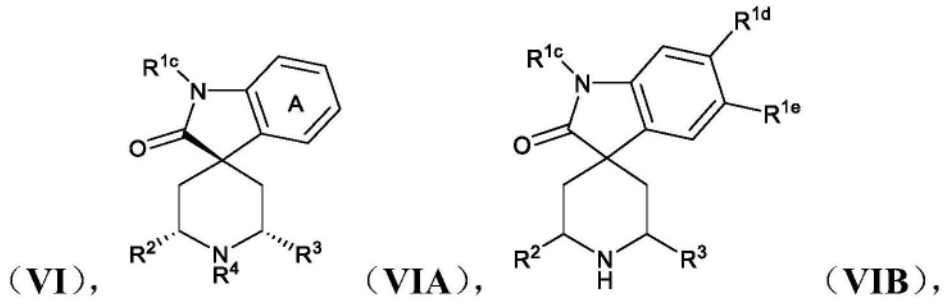
[0049] p 在每次出现时是独立地选自1和2的整数;并且

[0050] q 和 r 在每次出现时各自是独立地选自0、1、2和3的整数。

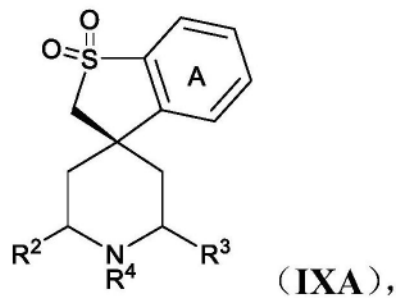
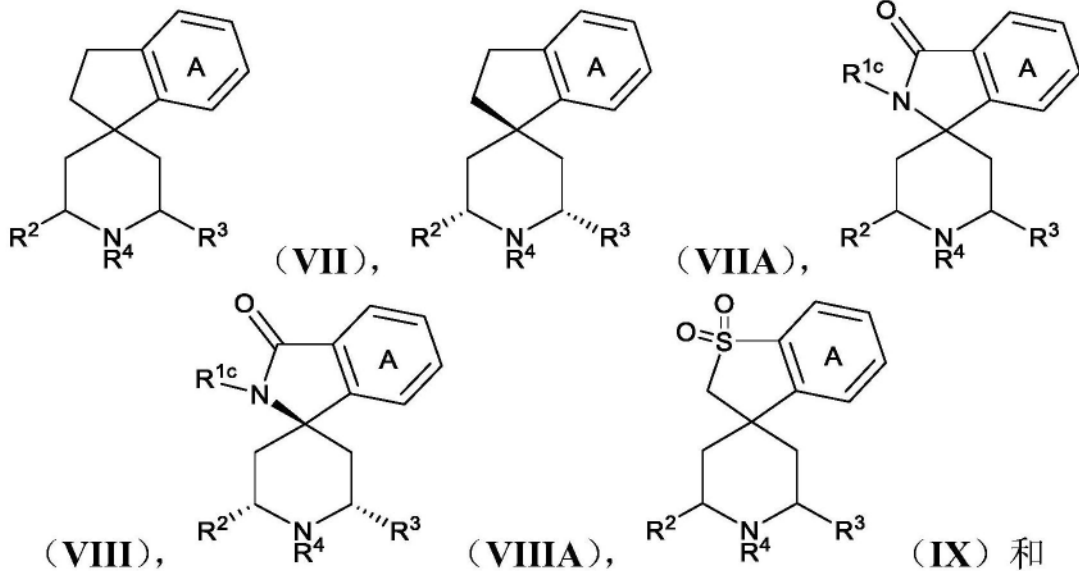
[0051] 在一些实施例中,本公开的至少一种化合物、互变异构体、氧化衍生物或药学上可接受的盐是由如下结构式IA、II、IIA、III、IV、IVA、IVB、IVC、V、VA、VB、VC、VI、VIA、VIB、VIC、VII、VIIA、VIII、VIII A、IX和IXA表示的化合物:

[0052]





[0053]



[0054] 其中所有变量如上文针对式I所定义。

[0055] 在本公开的一方面,式I、IA、II、IIA、III、IV、IVA、IVB、IVC、V、VA、VB、VC、VI、VIA、VIB、VIC、VII、VIIA、VIII、VIIIa、IX和IXa化合物选自化合物1至299、其互变异构体、这些化合物和互变异构体的氘化衍生物以及前述中的任一者的药学上可接受的盐。

[0056] 在一些实施例中,本公开提供了一种药物组合物,所述药物组合物包括至少一种

选自以下的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐：式I、IA、II、IIA、III、IV、IVA、IVB、IVC、V、VA、VB、VC、VI、VIA、VIB、VIC、VII、VIIA、VIII、VIII A、IX和IXA化合物、其互变异构体、这些化合物或互变异构体的氘化衍生物以及前述中的任一者的药学上可接受的盐。在一些实施例中，所述药物组合物可以包括至少一种选自以下的化合物：化合物1至299、其互变异构体、这些化合物或互变异构体的氘化衍生物以及前述中的任一者的药学上可接受的盐。这些组合物可以进一步包含至少一种另外的活性药物成分和/或至少一种载体。

[0057] 本公开的另一方面提供了治疗APOL1介导的疾病的方法，所述方法包括向有需要的受试者施用至少一种选自以下的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐：式I、IA、II、IIA、III、IV、IVA、IVB、IVC、V、VA、VB、VC、VI、VIA、VIB、VIC、VII、VIIA、VIII、VIII A、IX和IXA化合物、其互变异构体、这些化合物或互变异构体的氘化衍生物以及前述中的任一者的药学上可接受的盐，或包括所述至少一种化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐的药物组合物。在一些实施例中，所述方法包括施用至少一种选自以下的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐：化合物1至299、其互变异构体、这些化合物或互变异构体的氘化衍生物以及前述中的任一者的药学上可接受的盐。

[0058] 本公开的另一方面提供了治疗APOL1介导的癌症（例如，胰腺癌）的方法，所述方法包括向有需要的受试者施用至少一种选自以下的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐：式I、IA、II、IIA、III、IV、IVA、IVB、IVC、V、VA、VB、VC、VI、VIA、VIB、VIC、VII、VIIA、VIII、VIII A、IX和IXA化合物、其互变异构体、这些化合物或互变异构体的氘化衍生物以及前述中的任一者的药学上可接受的盐，或包括所述至少一种化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐的药物组合物。在一些实施例中，所述方法包括施用至少一种选自以下的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐：化合物1至299、其互变异构体、这些化合物或互变异构体的氘化衍生物以及前述中的任一者的药学上可接受的盐。

[0059] 本公开的另一方面提供了治疗APOL1介导的肾脏疾病（例如，ESKD、FSGS和/或NDKD）的方法，所述方法包括向有需要的受试者施用至少一种选自以下的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐：式I、IA、II、IIA、III、IV、IVA、IVB、IVC、V、VA、VB、VC、VI、VIA、VIB、VIC、VII、VIIA、VIII、VIII A、IX和IXA化合物、其互变异构体、这些化合物或互变异构体的氘化衍生物以及前述中的任一者的药学上可接受的盐，或包括所述至少一种化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐的药物组合物。在一些实施例中，所述方法包括施用至少一种选自以下的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐：化合物1至299、其互变异构体、这些化合物或互变异构体的氘化衍生物以及前述中的任一者的药学上可接受的盐。

[0060] 在一些实施例中，所述治疗方法包含将至少一种另外的活性剂以与至少一种选自以下的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐相同的药物组合物的形式或以单独的组合物形式施用于有需要的受试者：式I、IA、II、IIA、III、IV、IVA、IVB、IVC、V、VA、VB、VC、VI、VIA、VIB、VIC、VII、VIIA、VIII、VIII A、IX和IXA化合物、其互变异构体、这些化合物或互变异构体的氘化衍生物以及前述中的任一者的药学上可接受的盐。在一些实施例中，所述方法包括将至少一种选自以下的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受

的盐与至少一种另外的活性剂以相同的药物组合物的形式或以单独的组合作的形式施用：化合物1至299、其互变异构体、这些化合物或互变异构体的氙化衍生物以及前述中的任一者的药学上可接受的盐。

[0061] 还提供了抑制APOL1的方法，所述方法包括向有需要的受试者施用至少一种选自以下的化合物、互变异构体、氙化衍生物或药学上可接受的盐：式I、IA、II、IIA、III、IV、IVA、IVB、IVC、V、VA、VB、VC、VI、VIA、VIB、VIC、VII、VIIA、VIII、VIII A、IX和IXA化合物、其互变异构体、这些化合物或互变异构体的氙化衍生物以及前述中的任一者的药学上可接受的盐，或包括所述至少一种化合物、互变异构体、氙化衍生物或药学上可接受的盐的药物组合物。在一些实施例中，抑制APOL1的方法包括施用至少一种选自以下的化合物、互变异构体、氙化衍生物或药学上可接受的盐：化合物1至299、其互变异构体、这些化合物或互变异构体的氙化衍生物以及前述中的任一者的药学上可接受的盐，或包括所述至少一种化合物、互变异构体、氙化衍生物或药学上可接受的盐的药物组合物。

具体实施方式

[0062] 定义

[0063] 如本文所使用的，术语“APOL1”意指载脂蛋白L1蛋白，并且术语“APOL1”意指载脂蛋白L1基因。

[0064] 术语“APOL1介导的疾病”是指与异常APOL1（例如，某些APOL1遗传变体；APOL1的水平升高）相关的疾病或病状。在一些实施例中，APOL1介导的疾病是APOL1介导的肾脏疾病。在一些实施例中，APOL1介导的疾病与具有两个APOL1风险等位基因的患者（例如，对G1或G2等位基因是纯合的或复合杂合的患者）相关。在一些实施例中，APOL1介导的疾病与具有一个APOL1风险等位基因的患者相关。

[0065] 术语“APOL1介导的肾脏疾病”是指损害肾脏功能并可归因于APOL1的疾病或病状。在一些实施例中，APOL1介导的肾脏疾病与具有两个APOL1风险等位基因的患者（例如，对G1或G2等位基因是纯合的或复合杂合的患者）相关。在一些实施例中，APOL1介导的肾脏疾病选自ESKD、NDKD、FSGS、HIV相关肾病、动脉肾硬化（arterionephrosclerosis）、狼疮性肾炎、微量白蛋白尿和慢性肾脏疾病。在一些实施例中，APOL1介导的肾脏疾病是慢性肾脏疾病或蛋白尿。

[0066] 如本文所使用的，术语“FSGS”意指局灶性节段性肾小球硬化，其是造成蛋白尿和肾脏功能进行性下降的足细胞（肾小球内脏上皮细胞）的疾病并且与2种常见APOL1遗传变体（G1：S342G：I384M和G2：N388del：Y389del）相关。

[0067] 如本文所使用的，术语“NDKD”意指非糖尿病性肾脏疾病，其特征在于严重的高血压和肾脏功能进行性下降，并且与2种常见APOL1遗传变体（G1：S342G：I384M和G2：N388del：Y389del）相关。

[0068] 术语“ESKD”和“ESRD”在本文中可互换使用，指终末期肾脏疾病或终末期肾病。ESKD/ESRD是肾脏疾病的最后阶段，即，肾脏衰竭，并且意指肾脏已经停止足够好地工作，使得患者在不进行透析或肾脏移植的情况下无法存活。在一些实施例中，ESKD/ESRD与两个APOL1风险等位基因相关。

[0069] 在提及本公开的化合物时，术语“化合物”是指除了分子的组成原子之间可能存在

同位素变化之外具有相同化学结构的分子的集合,除非另有说明为立体异构体的集合(例如,外消旋体的集合、顺式/反式立体异构体的集合或(E)和(Z)立体异构体的集合)。因此,本领域技术人员将清楚,由含有指示的氘原子的特定化学结构表示的化合物还将含有在该结构中的一个或多个指定氘位置处具有氢原子的较少量的同位素体。本公开的化合物中此类同位素体的相对量将取决于许多因素,包含用于制备化合物的试剂的同位素纯度和用于制备化合物的各种合成步骤中同位素的并入效率。然而,如上文所阐述,此类同位素体的总体相对量将小于化合物的49.9%。在其它实施例中,此类同位素体的总体相对量将小于化合物的47.5%、小于40%、小于32.5%、小于25%、小于17.5%、小于10%、小于5%、小于3%、小于1%或小于0.5%。

[0070] 如本文所使用的,“任选取代的”可与短语“经取代的或未经取代的”互换使用。通常,术语“经取代的”,无论前面是否有术语“任选地”,是指给定结构中的氢基团被指定取代基的基团替代。除非另有说明,否则“任选取代的”基团可以在基团的每个可取代位置处具有取代基,并且当任何给定结构中的多于一个位置可以被选自指定基团的多于一个取代基取代时,在每个位置处取代基可以相同或不同。本公开所设想的取代基的组合是导致形成稳定或化学上可行的化合物的取代基的组合。

[0071] 术语“同位素体”是指其中化学结构与参考化合物仅在其同位素组成方面不同的物种。另外,除非另有说明,否则本文描绘的结构还意指包含仅在一个或多个同位素富集原子的存在方面不同的化合物。例如,除了用氘或氚替代氢或用¹³C或¹⁴C替代碳之外,具有本发明结构的化合物都在本公开的范围之内。

[0072] 除非另有说明,否则本文描绘的结构还意指包含结构的所有异构体形式,例如,外消旋混合物、顺式/反式异构体、几何(或构象)异构体,如(Z)和(E)双键异构体,以及(Z)和(E)构象异构体。因此,本发明化合物的几何和构象混合物在本公开的范围之内。除非另有说明,否则本公开的化合物的所有互变异构形式均在本公开的范围之内。

[0073] 如本文所使用的,术语“互变异构体”是指化合物的在平衡状态下共存并且容易通过原子(例如,氢原子)或分子内基团的迁移而互换的两种或更多种异构体中的一种。

[0074] 如本文所使用的,“立体异构体”是指对映异构体和非对映异构体。

[0075] 如本文所使用的,“氘化衍生物”是指具有与参考化合物相同的化学结构但一个或多个氢原子被氘原子(“D”或“²H”)替代的化合物。将认识到,取决于合成中使用的化学材料的来源,在合成的化合物中存在天然同位素丰度的一些变化。尽管存在这种变化,但与本文描述的氘化衍生物的稳定同位素取代程度相比,天然丰富的稳定氢同位素的浓度较小且无关紧要。因此,除非另有说明,否则当提及本公开的化合物的“氘化衍生物”时,至少一个氢被远高于其天然同位素丰度(通常为约0.015%)的氘替代。在一些实施例中,本公开的氘化衍生物对于每个氘原子具有至少3500(在每个指定氘处52.5%氘掺入)、至少4500(67.5%氘掺入)、至少5000(75%氘掺入)、至少5500(82.5%氘掺入)、至少6000(90%氘掺入)、至少6333.3(95%氘掺入)、至少6466.7(97%氘掺入)或至少6600(99%氘掺入)的同位素富集因子。

[0076] 如本文所使用的,术语“同位素富集因子”意指指定同位素的同位素丰度与天然丰度之间的比率。

[0077] 如本文所使用的,术语“烷基”或“脂肪族”意指完全饱和的直链(即,线性或非支

链)或支链、经取代的或未经取代的烃链。除非另有规定,否则烷基基团含有1至20个烷基碳原子。在一些实施例中,烷基基团含有1个至10个脂肪族碳原子。在一些实施例中,烷基基团含有1个至8个脂肪族碳原子。在一些实施例中,烷基基团含有1个至6个烷基碳原子。在一些实施例中,烷基基团含有1至4个烷基碳原子,在其它实施例中,烷基基团含有1至3个烷基碳原子,并且在又其它实施例中,烷基基团含有1或2个烷基碳原子。在一些实施例中,烷基基团是线性的或直链的或非支链的。在一些实施例中,烷基基团是支链的。

[0078] 如本文所使用的,术语“环烷基”和“环状烷基”是指完全饱和的单环 C_{3-8} 烃或螺环、稠合或桥接的双环或三环 C_{8-14} 烃,其中所述双环系统中的任何单独的环具有3至7个成员。在一些实施例中,环烷基是 C_3 至 C_{12} 环烷基。在一些实施例中,环烷基是 C_3 至 C_8 环烷基。在一些实施例中,环烷基是 C_3 至 C_6 环烷基。单环环烷基的非限制性实例包含环丙基、环丁基、环戊烷基和环己基。

[0079] 如本文所使用的,术语“碳环基”或“脂环族”涵盖术语“环烷基”或“环状烷基”,并指完全饱和或部分饱和的单环 C_{3-8} 烃或螺环、稠合或桥接的双环或三环 C_{8-14} 烃,因为其含有一个或多个不饱和单元但不是芳香族的,其中所述双环系统中的任何单独的环具有3至7个成员。双环碳环基包含与苯基稠合的单环碳环的组合。在一些实施例中,碳环基是 C_3 至 C_{12} 碳环基。在一些实施例中,碳环基是 C_3 至 C_{10} 碳环基。在一些实施例中,碳环基是 C_3 至 C_8 碳环基。

[0080] 如本文所使用的,术语“杂烷基”或“杂脂肪族”意指如上定义的烷基或脂肪族基团,其中一个或两个碳原子独立地被氧、硫、氮、磷或硅中的一者或多者替代。

[0081] 如本文所使用的,术语“烯基”意指含有一个或多个双键的直链(即,线性或非支链)或支链烃链。在一些实施例中,烯基基团是直链的。在一些实施例中,烯基基团是支链的。

[0082] 术语“杂环”、“杂环基”和“杂环的”在本文中可互换使用,是指非芳香族(即,完全饱和或部分饱和,因为其含有一个或多个不饱和单元但不是芳香族的)、单环或螺环、稠合或桥接的双环或三环系统,其中一个或多个环成员是独立选择的杂原子。双环杂环基包含以下单环的组合:与单环杂环基稠合的单环杂芳基;与另一个单环杂环基稠合的单环杂环基;与苯基稠合的单环杂环基;与单环碳环基/环烷基稠合的单环杂环基;以及与单环碳环基/环烷基稠合的单环杂芳基。

[0083] 在一些实施例中,杂环包括被一个或多个氧代基团(例如, $C=O$ 基团、 $S=O$ 基团或 SO_2 基团)取代的环原子。

[0084] 在一些实施例中,“杂环”、“杂环基”、“杂环脂肪族”或“杂环的”基团具有3至14个环成员,其中一个或多个环成员是独立地选自氧、硫、氮、硅和磷的杂原子。在一些实施例中,双环或三环系统中的每个环含有3至7个环成员。在一些实施例中,杂环具有至少一个不饱和碳-碳键。在一些实施例中,杂环具有至少一个不饱和碳-氮键。在一些实施例中,杂环具有一个独立地选自氧、硫、氮、硅和磷的杂原子,杂环的任何碱性氮或可取代氮的季铵化形式,例如,N(如在3,4-二氢-2H-吡咯基中)、NH(如在吡咯烷基中)或 NR^+ (如在N-取代的吡咯烷基中)。在一些实施例中,杂环具有一个为氮原子的杂原子。在一些实施例中,杂环具有一个为氧原子的杂原子。在一些实施例中,杂环具有两个各自独立地选自氮和氧的杂原子。在一些实施例中,杂环具有三个各自独立地选自氮和氧的杂原子。在一些实施例中,杂环基为3至12元杂环基。在一些实施例中,杂环基为3至10元杂环基。在一些实施例中,杂环基为3

至8元杂环基。在一些实施例中,杂环基为5至10元杂环基。在一些实施例中,杂环基为5至8元杂环基。在一些实施例中,杂环基为5或6元杂环基。单环杂环基的非限制性实例包含哌啶基、哌嗪基、四氢吡喃基、氮杂环丁烷基、四氢噻吩基,1,1-二氧化物等。

[0085] 如本文所使用的,术语“不饱和”意指部分具有一个或多个不饱和单元或不饱和程度。不饱和是其中化合物中并非所有可用的价键都被取代基占完并因此化合物含有双键或三键的状态。

[0086] 如本文所使用的,术语“烷氧基”或“硫代烷基”是指如先前定义的烷基基团,其中烷基基团的一个碳分别被氧(“烷氧基”)或硫(“硫代烷基”)原子替代,前提条件是氧和硫原子连接在两个碳原子之间。“环状烷氧基”是指含有至少一个烷氧基基团但不是芳香族的单环、螺环、双环、桥接双环、三环或桥接三环烃。环状烷氧基的非限制性实例包含四氢吡喃基、四氢呋喃基、氧杂环丁烷基、8-氧杂双环[3.2.1]辛基和氧杂环庚烷基。

[0087] 如本文所使用的,术语“卤代烷基”、“卤代烯基”和“卤代烷氧基”分别意指被一个或多个卤素原子取代的线性或支链烷基、烯基或烷氧基。卤代烷基基团的非限制性实例包含 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}_2$ -和全卤代烷基,如 $-\text{CF}_2\text{CF}_3$ 。卤代烷氧基的非限制性实例包含 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCF}_3$ 和 $-\text{OCF}_2$ 。

[0088] 术语“卤素”包含F、Cl、Br和I,即,分别为氟、氯、溴和碘。

[0089] 术语“氨基烷基”意指被氨基基团所取代或含有氨基基团的烷基基团。

[0090] 如本文所使用的,“氨基”是指为伯胺、仲胺或叔胺的基团。

[0091] 如本文所使用的,“羰基”基团是指 $\text{C}=\text{O}$ 。

[0092] 如本文所使用的,“氰基”或“腈”基团是指 $\text{C}\equiv\text{N}$ 。

[0093] 如本文所使用的,“羟基”基团是指 $-\text{OH}$ 。

[0094] 如本文所使用的,“硫醇”基团是指 $-\text{SH}$ 。

[0095] 如本文所使用的,“tert”和“t-”各自是指叔。

[0096] 如本文所使用的,“芳香族基团”或“芳香族环”是指含有共轭平面环系统的化学基团,所述共轭平面环系统具有由 $[4n+2]$ p轨道电子组成的离域的 π 电子轨道,其中n是范围为0至6的整数。芳香族基团的非限制性实例包含芳基和杂芳基基团。

[0097] 单独使用或作为较大部分(如在“芳基烷基”、“芳基烷氧基”或“芳氧基烷基”中)的一部分使用的术语“芳基”是指具有总共五至十四个环成员的单环或螺环、稠合或桥接双环或三环系统,其中所述系统中的每个环是仅含碳原子的芳香族环,并且其中双环或三环系统中的每个环含有3至7个环成员。芳基基团的非限制性实例包含苯基(C_6)和萘基(C_{10})环。

[0098] 单独使用或作为较大部分(如在“杂芳基烷基”或“杂芳基烷氧基”中)的一部分使用的术语“杂芳基”是指具有总共五至十四个环成员的单环或螺环、稠合或桥接双环和三环系统,其中所述系统中的至少一个环是芳香族的,其中所述系统中的至少一个环含有一个或多个杂原子,并且其中双环或三环系统中的每个环含有3至7个环成员。双环杂芳基包含以下单环的组合:与另一个单环杂芳基稠合的单环杂芳基;和与苯基稠合的单环杂芳基。在一些实施例中,杂芳基具有一个或多个选自氮、氧和硫的杂原子。在一些实施例中,杂芳基具有一个杂原子。在一些实施例中,杂芳基具有两个杂原子。在一些实施例中,杂芳基为具有五个环成员的单环系统。在一些实施例中,杂芳基为具有六个环成员的单环系统。在一些实施例中,杂芳基为3至12元杂芳基。在一些实施例中,杂芳基为3至10元杂芳基。在一些实

施例中,杂芳基为3至8元杂芳基。在一些实施例中,杂芳基为5至10元杂芳基。在一些实施例中,杂芳基为5至8元杂芳基。在一些实施例中,杂芳基为5或6元杂芳基。单环杂芳基的非限制性实例是吡啶基、嘧啶基、噻吩基、噻唑基、异噻唑基等。

[0099] 含氮基团如胺基团的有用保护基团的非限制性实例包含例如氨基甲酸叔丁酯(Boc)、苄基(Bn)、四氢吡喃基(THP)、9-苄基甲基氨基甲酸酯(Fmoc)、氨基甲酸苄酯(Cbz)、乙酰胺、三氟乙酰胺、三苯甲胺、亚苄基胺和对甲苯磺酰胺。添加(通常称为“保护”的方法)和去除(通常称为“脱保护”的方法)此类胺保护基团的方法在本领域是众所周知的并且在例如P.J.Kocienski,《保护基团(Protecting Groups)》,泰米出版社(Thieme),1994中可得到,所述文献通过引用以其整体并入本文,并且在Greene和Wuts,《有机合成中的保护性基团(Protective Groups in Organic Synthesis)》,第3版(纽约州的约翰威利父子出版社(John Wiley&Sons,New York),1999)和第4版(新泽西州的约翰威利父子出版社(John Wiley&Sons,New Jersey),2014)。

[0100] 可以用于本公开的合适的溶剂的非限制性实例包含但不限于:水、甲醇(MeOH)、乙醇(EtOH)、二氯甲烷或“亚甲基氯”(CH₂Cl₂)、甲苯、乙腈(MeCN)、二甲基甲酰胺(DMF)、二甲基亚砜(DMSO)、乙酸甲酯(MeOAc)、乙酸乙酯(EtOAc)、庚烷、乙酸异丙酯(IPAc)、乙酸叔丁酯(t-BuOAc)、异丙醇(IPA)、四氢呋喃(THF)、2-甲基四氢呋喃(2-Me THF)、甲基乙基酮(MEK)、叔丁醇、二乙醚(Et₂O)、甲基叔丁基醚(MTBE)、1,4-二噁烷和N-甲基吡咯烷酮(NMP)。

[0101] 可以用于本公开的合适的碱的非限制性实例包含但不限于:1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU)、叔丁醇钾(KOtBu)、碳酸钾(K₂CO₃)、N-甲基吗啉(NMM)、三乙胺(Et₃N;TEA)、二异丙基乙胺(i-Pr₂EtN;DIPEA)、吡啶、氢氧化钾(KOH)、氢氧化钠(NaOH)、氢氧化锂(LiOH)和甲醇钠(NaOMe;NaOCH₃)。

[0102] 本公开包含所公开的化合物的药学上可接受的盐。化合物的盐在酸与化合物的碱性基团如氨基官能团或者碱与化合物的酸性基团如羧基官能团之间形成。

[0103] 如本文所使用的,术语“药学上可接受的”是指在合理的医学判断范围内适合与人类和其他哺乳动物的组织接触而没有过度的毒性、刺激、过敏反应等并且与合理的收益/风险比相称的组分。“药学上可接受的盐”意指在施用于接受者时能够直接或间接提供本公开的化合物的任何无毒盐。合适的药学上可接受的盐是例如S.M.Berge等人《药物科学杂志(J.Pharmaceutical Sciences)》,1977,66,1至19中所公开的那些盐。

[0104] 通常用于形成药学上可接受的盐的酸包含无机酸,如二硫化氢、盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸和磷酸,以及有机酸,如对甲苯磺酸、水杨酸、酒石酸、二酒石酸、抗坏血酸、马来酸、苯磺酸(besyllic acid)、富马酸、葡萄糖酸、葡萄糖醛酸、甲酸、谷氨酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、乳酸、草酸、对溴苯磺酸、碳酸、琥珀酸、柠檬酸、苯甲酸和乙酸,以及相关的无机酸和有机酸。因此,此类药学上可接受的盐包含硫酸盐、焦磷酸盐、硫酸氢盐、亚硫酸盐、亚硫酸氢盐、磷酸盐、磷酸单氢、磷酸二氢、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(decanoate)、辛酸盐、丙烯酸盐、甲酸盐、异丁酸盐、癸酸盐(caprate)、庚酸盐、丙酸盐、草酸盐、丙二酸、琥珀酸盐、辛二酸盐、癸二酸盐、富马酸盐、马来酸盐、丁-1,4-二酸盐、己-1,6-二酸盐、苯甲酸盐、氯苯甲酸盐、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、对苯二甲酸盐、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、β-羟基丁酸盐、乙醇酸盐、马来酸盐、酒石酸盐、甲磺酸

盐、丙烷磺酸盐、萘-1-磺酸盐、萘-2-磺酸盐、扁桃酸盐和其它盐。在一些实施例中,药学上可接受的酸加成盐包含用如盐酸和氢溴酸等矿物酸形成的酸加成盐,以及用如马来酸等有机酸形成的酸加成盐。

[0105] 衍生自适当碱的药学上可接受的盐包含碱金属、碱土金属、铵和 $N^+(C_{1-4}\text{烷基})_4$ 盐。本公开还设想本文公开的化合物的任何碱性含氮基团的季铵化。碱金属和碱土金属盐的合适的非限制性实例包含钠、锂、钾、钙和镁。药学上可接受的盐的另外的非限制性实例包含铵、季铵以及使用如卤化物、氢氧化物、羧酸盐、硫酸盐、磷酸盐、硝酸盐、较低烷基磺酸盐和芳基磺酸盐等抗衡离子形成的胺阳离子。药学上可接受的盐的其它合适的非限制性实例包含苯磺酸盐和葡萄糖胺盐。

[0106] 术语“患者”和“受试者”在本文中可互换使用并且是指包含人在内的动物。

[0107] 术语“有效剂量”和“有效量”在本文中可互换使用并且是指产生其施用的所期望效果(例如,改善FSGS和/或NDKD的症状、减轻FSGS和/或NDKD的严重程度或FSGS和/或NDKD的症状和/或减少FSGS和/或NDKD的进展或FSGS和/或NDKD的症状)的化合物的量。有效剂量的确切量将取决于治疗目的,并且将由本领域技术人员使用已知技术确定(参见例如,Lloyd (1999)《药物复合的艺术、科学和技术(The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding)》)。

[0108] 如本文所使用的,术语“治疗”和其同源词是指减缓或停止疾病进展。如本文所使用的,“治疗”和其同源词包含但不限于以下:完全或部分缓解、降低肾脏衰竭(例如,ESRD)以及疾病相关并发症(例如,水肿、易感染或血栓栓塞事件)的风险。可以根据本领域已知或随后开发的方法和技术容易地评估这些症状中的任一者的改善或其严重程度的减轻。

[0109] 当与组合物或剂型的成分的剂量、量或重量百分比结合使用时,术语“约”和“大约”包含本领域的普通技术人员认为提供与从指定剂量、量或重量百分比获得的药理学作用等效的药理学作用的指定剂量、量或重量百分比的值、或所述剂量、量或重量百分比的范围。

[0110] 可以每天一次、每天两次或每天三次施用至少一种选自以下的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐:式I和II化合物、其互变异构体、这些化合物和互变异构体的氘化衍生物以及前述中的任一者的药学上可接受的盐,例如,以用于治疗AMKD,包含FSGS和/或NDKD。在一些实施例中,可以每天一次、每天两次或每天三次施用至少一种选自以下的化合物:化合物1至299、其互变异构体、这些化合物和互变异构体的氘化衍生物以及前述中的任一者的药学上可接受的盐,例如,以用于治疗AMKD,包含FSGS和/或NDKD。在一些实施例中,每天施用一次至少一种选自以下的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐:式I、IA、II、IIA、III、IV、IVA、IVB、IVC、V、VA、VB、VC、VI、VIA、VIB、VIC、VII、VIIA、VIII、VIII A、IX和IXA化合物、其互变异构体、这些化合物和互变异构体的氘化衍生物以及前述中的任一者的药学上可接受的盐。在一些实施例中,每天施用一次至少一种选自以下的化合物:化合物1至299、其互变异构体、这些化合物和互变异构体的氘化衍生物以及前述中的任一者的药学上可接受的盐。在一些实施例中,每天施用两次至少一种选自以下的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐:式I、IA、II、IIA、III、IV、IVA、IVB、IVC、V、VA、VB、VC、VI、VIA、VIB、VIC、VII、VIIA、VIII、VIII A、IX和IXA化合物、其互变异构体、这些化合物和互变异构体的氘化衍生物以及前述中的任一者的药学上可接受的盐。在一些

实施例中,每天施用两次至少一种选自以下的化合物:化合物1至299、其互变异构体、这些化合物和互变异构体的脲化衍生物以及前述中的任一者的药学上可接受的盐。在一些实施例中,每天施用三次至少一种选自以下的化合物、互变异构体、脲化衍生物或药学上可接受的盐:式I、IA、II、IIA、III、IV、IVA、IVB、IVC、V、VA、VB、VC、VI、VIA、VIB、VIC、VII、VIIA、VIII、VIII A、IX和IXA化合物、其互变异构体、这些化合物和互变异构体的脲化衍生物以及前述中的任一者的药学上可接受的盐。在一些实施例中,每天施用三次至少一种选自以下的化合物:化合物1至299、其互变异构体、这些化合物和互变异构体的脲化衍生物以及前述中的任一者的药学上可接受的盐。

[0111] 在一些实施例中,每天一次、每天两次或每天三次施用2mg至1500mg或5mg至1000mg的至少一种选自以下的化合物:式I、IA、II、IIA、III、IV、IVA、IVB、IVC、V、VA、VB、VC、VI、VIA、VIB、VIC、VII、VIIA、VIII、VIII A、IX和IXA化合物、其互变异构体、这些化合物或互变异构体的脲化衍生物以及前述中的任一者的药学上可接受的盐。在一些实施例中,每天一次、每天两次或每天三次施用2mg至1500mg或5mg至1000mg的至少一种选自以下的化合物:化合物1至299、其互变异构体、这些化合物和互变异构体的脲化衍生物以及前述中的任一者的药学上可接受的盐。

[0112] 本领域的普通技术人员将认识到,当公开化合物的量时,化合物的药学上可接受的盐形式的相关量是等效于化合物的游离碱的浓度的量。本文公开的化合物、药学上可接受的盐、溶剂化物和脲化衍生物的量基于参考化合物的游离碱形式。例如,“1000mg的至少一种选自式I化合物和其药学上可接受的盐的化合物或药学上可接受的盐”包含1000mg的式I化合物和浓度相当于1000mg的I化合物的式I化合物的药学上可接受的盐。

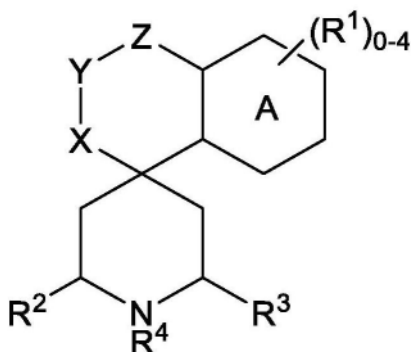
[0113] 如本文所使用的,术语“环境条件”意指室温、露天条件和不受控制的湿度条件。

[0114] 化合物和组合物

[0115] 在一些实施例中,可以采用至少一种选自以下的化合物治疗AMKD(包含FSGS和NDKD):式I、IA、II、IIA、III、IV、IVA、IVB、IVC、V、VA、VB、VC、VI、VIA、VIB、VIC、VII、VIIA、VIII、VIII A、IX和IXA化合物、其互变异构体、这些化合物和互变异构体的脲化衍生物以及前述中的任一者的药学上可接受的盐。在一些实施例中,式I、IA、II、IIA、III、IV、IVA、IVB、IVC、V、VA、VB、VC、VI、VIA、VIB、VIC、VII、VIIA、VIII、VIII A、IX和IXA化合物可以选自化合物1至299、其互变异构体、这些化合物和互变异构体的脲化衍生物以及前述中的任一者的药学上可接受的盐。在一些实施例中,可以采用包括至少一种选自以下的化合物的药物组合物治疗AMKD(包含FSGS和NDKD):式I、IA、II、IIA、III、IV、IVA、IVB、IVC、V、VA、VB、VC、VI、VIA、VIB、VIC、VII、VIIA、VIII、VIII A、IX和IXA化合物、其互变异构体、这些化合物和互变异构体的脲化衍生物以及前述中的任一者的药学上可接受的盐。在一些实施例中,药物组合物包括至少一种选自以下的化合物:化合物1至299、其互变异构体、这些化合物和互变异构体的脲化衍生物以及前述中的任一者的药学上可接受的盐。

[0116] 在式I的一些实施例中:

[0117]




[0118] 环A是未经取代的苯基集团。在一些实施例中,环A是被1或2个 R^1 基团取代的苯基,并且每个 R^1 独立地选自卤素、氰基、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CF_2$ 、 $-CFCF_2$ 、 $-CF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCF_2$ 和 $-OCF_3$ 。在一些实施例中,环A是被1或2个 R^1 基团取代的苯基,并且每个 R^1 独立地选自F和Cl。

[0119] 在式I的一些实施例中,X选自 $-C(O)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-CR^{1a}R^{1b}-$ 和 $-NR^{1c}-$ 。在式I的一些实施例中,X选自 $-CH_2-$ 和 $-NH-$ (即, R^{1a} 、 R^{1b} 和 R^{1c} 各自是氢)。在式I的一些实施例中,X是 $-CR^{1a}R^{1b}-$,其中 R^{1a} 是氢并且 R^{1b} 选自 R^1 基团。在式I的一些实施例中,X是 $-CHOH-$ (即,其中 R^{1a} 是氢, R^{1b} 是 R^1 ,并且 R^1 是 $-OH$)。在式I的一些实施例中,X是 $-O-$ 。在式I的一些实施例中,X是 $-C(O)-$ 。

[0120] 在式I的一些实施例中,Y选自 $-CR^{1a}R^{1b}-$ 和 $-NR^{1c}-$ 。在式I的一些实施例中,Y是 $-CR^{1a}R^{1b}$,其中 R^{1a} 和 R^{1b} 是氢。在式I的一些实施例中,Y是 $-CR^{1a}R^{1b}$,其中 R^{1a} 和 R^{1b} 各自是 R^1 ,并且 R^1 是 $-CH_3$ 。在式I的一些实施例中,Y是 $-CR^{1a}R^{1b}$,其中 R^{1a} 是氢并且 R^{1b} 选自 R^1 基团。在式I的一些实施例中,Y是 $-CR^{1a}R^{1b}$,其中 R^{1a} 是氢, R^{1b} 是 R^1 ,并且 R^1 选自 $-OH$ 、 $-CH_3$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $C(O)NHCH_3$ 。在式I的一些实施例中,Y是 $-CR^{1a}R^{1b}$,其中 R^{1a} 和 R^{1b} 是 R^1 ,并且 R^1 选自 $-OH$ 和 $-CH_3$ 。

[0121] 在式I的一些实施例中,X选自 $-C(O)-$ 和 $-CR^{1a}R^{1b}-$,并且Y是 $-NR^{1c}-$,其中 R^{1c} 是氢。在式I的一些实施例中,X选自 $-C(O)-$ 和 $-CR^{1a}R^{1b}-$,并且Y是 $-NR^{1c}-$,其中 R^{1c} 选自 R^1 基团。在式I的一些实施例中,X选自 $-C(O)-$ 和 $-CR^{1a}R^{1b}-$,并且Y是 $-NR^{1c}-$,其中 R^{1c} 是 R^1 ,并且 R^1 选自任意地被1至3个卤素基团取代的 C_1-C_6 烷基和 C_1-C_6 烷氧基。在式I的一些实施例中,X选自 $-C(O)-$ 和 $-CR^{1a}R^{1b}-$,并且Y是 $-NR^{1c}-$,其中 R^{1c} 是 R^1 ,并且 R^1 选自 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2CF_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 和 $-CH_2CH_2OCH_3$ 。在式I的一些实施例中,Y是 $-NR^{1c}-$,其中 R^{1c} 是 R^1 ,并且 R^1 选自4至6元杂环基。

在式I的一些实施例中,Y是 $-NR^{1c}-$,其中 R^{1c} 是 R^1 ,并且 R^1 是 

[0122] 在式I的一些实施例中,Y是 $-CH(C(O)NH_2)-$ 。在式I的一些实施例中,Y是 $-CH(C(O)NHCH_3)-$ 。在式I的一些实施例中,Y是 $-CH(CH_3)_2-$ 。在式I的一些实施例中,Y是 $-CH_2-$ 。在式I的一些实施例中,Y是 $-CH(OH)-$ 。在式I的一些实施例中,Y是 $-NH-$ 。在式I的一些实施例中,Y是 $-N(CH_3)-$ 。在式I的一些实施例中,Y是 $-N(C(O)CH_3)-$ 。

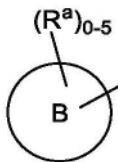
[0123] 在式I的一些实施例中,Z是键(即,Y直接连接到环A)。在式I的一些实施例中,并且Z选自 $-CR^{1a}R^{1b}-$ 。在式I的一些实施例中,并且Z是 $-CR^{1a}R^{1b}-$,其中 R^{1a} 和 R^{1b} 是氢。在式I的一些实施例中,并且Z是 $-CR^{1a}R^{1b}-$,其中 R^{1a} 和 R^{1b} 是氟。在式I的一些实施例中,并且Z是 $-CR^{1a}R^{1b}-$,其中 R^{1a} 是氢并且 R^{1b} 是 $-OH$ 。

[0124] 在式I的一些实施例中, R^2 和 R^3 独立地选自氢和 CH_3 。在式I的一些实施例中, R^2 和 R^3

两者都是氢。在式I的一些实施例中, R^2 和 R^3 中的一个为氢,并且另一个是 CH_3 。

[0125] 在式I的一些实施例中,包含在式IA、II、IIA、III、IV、IVA、IVB、IVC、V、VA、VB、VC、VI、VIA、VIB、VIC、VII、VIIA、VIII、VIII A、IX和IXA中的每一者的实施例中, R^4 选自 C_1 - C_6 烷基,所述烷基任选地被1至5个独立地选自以下的基团取代:卤素、氰基、-OH、- NH_2 、- $NH(C_1-C_4$ 烷基)、- $N(C_1-C_4$ 烷基) $_2$ 、- $C(=O)NH_2$ 、- $C(=O)(C_1-C_4$ 烷基)、- $C(=O)O(C_1-C_4$ 烷基)、- $C(=O)NH(C_1-C_4$ 烷基)、- $C(=O)N(C_1-C_4$ 烷基) $_2$ 、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_3 - C_6 碳环基、 C_6 芳基(任选地被1至3个独立地选自卤素和 C_1 - C_4 卤代烷基基团的基团取代)、-O-(C_6 芳基)(任选地被1至3个独立地选自卤素和 C_1 - C_4 卤代烷基基团的基团取代)、5至10元杂环基和5至10元杂芳基基团。在式I的一些实施例中,包含在式IA、II、IIA、III、IV、IVA、IVB、IVC、V、VA、VB、VC、VI、VIA、VIB、VIC、VII、VIIA、VIII、VIII A、IX和IXA中的每一者的实施例中, R^4 选自被1至2个独立地选自以下的基团取代的 C_1 - C_6 烷基:-OH、苯基和进一步被卤素取代的苯基。在式I的一些实施例中, R^4 选自被-OH和苯基取代的 C_1 - C_6 烷基。在式I的一些实施例中,包含在式IA、II、IIA、III、IV、IVA、IVB、IVC、V、VA、VB、VC、VI、VIA、VIB、VIC、VII、VIIA、VIII、VIII A、IX和IXA中的每一者的实施例中, R^4 选自被-OH和被Cl取代的苯基取代的 C_1 - C_6 烷基。在式I的一些实施例中, R^4 选自被-OH和被2F取代的苯基取代的 C_1 - C_6 烷基。在式I的一些实施例中, R^4 选自- $C(=O)O(C_1-C_4$ 烷基)。

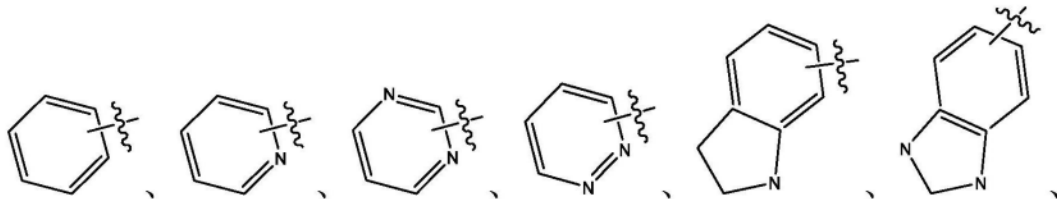
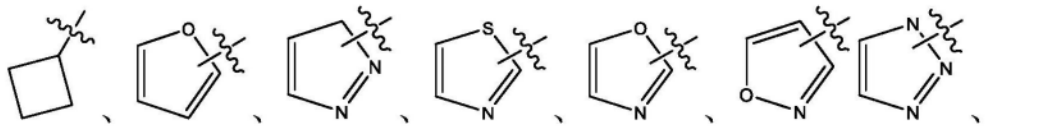
[0126] 在式I的一些实施例中,包含在式IA、II、IIA、III、IV、IVA、IVB、IVC、V、VA、VB、VC、VI、VIA、VIB、VIC、VII、VIIA、VIII、VIII A、IX和IXA中的每一者的实施例中, R^4 选自



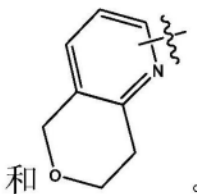
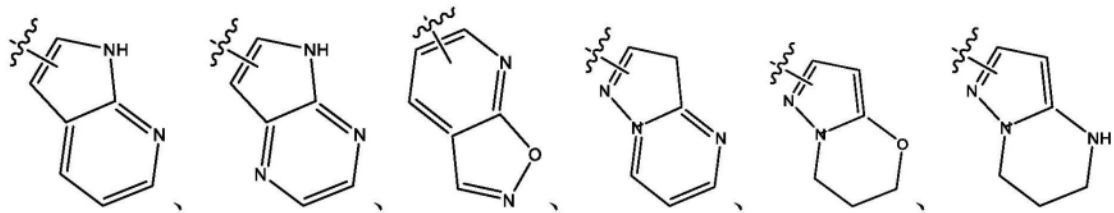
$(CH_2)_{0-2}$ 基团。在式I的一些实施例中,包含在式IA、II、IIA、III、IV、IVA、IVB、IVC、V、VA、VB、VC、VI、VIA、VIB、VIC、VII、VIIA、VIII、VIII A、IX和IXA中的每一者的实施例中, R^4

选自 在一些实施例中,环B选自

A diagram showing a circle labeled 'B' representing a ring. A line connects the top of the circle to the label $(R^a)_{0-5}$. Another line connects the right side of the circle to the label CH_2 . A wavy line is drawn above the CH_2 label, indicating a chain of methylene groups.



[0127]



[0128] 在式I的一些实施例中,包含在式IA、II、IIA、III、IV、IVA、IVB、IVC、V、VA、VB、VC、VI、VIA、VIB、VIC、VII、VIIA、VIII、VIII A、IX和IXA中的每一者的实施例中,环B是未经取代的。在一些实施例中,环B被1个 R^a 基团取代。在一些实施例中,环B被2个 R^a 基团取代。在一些实施例中,环B被3个 R^a 基团取代。在一些实施例中,环B被4个 R^a 基团取代。

[0129] 在式I的一些实施例中,包含在式IA、II、IIA、III、IV、IVA、IVB、IVC、V、VA、VB、VC、VI、VIA、VIB、VIC、VII、VIIA、VIII、VIII A、IX和IXA中的每一者的实施例中,每个 R^a 独立地选自选自卤素、氰基、氧代、 C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基、 C_3 - C_{12} 碳环基、 C_6 和 C_{10} 芳基、3至12元杂环基、5至10元杂芳基、 $-C(=O)NR^{h^i}$ 、 $-C(=O)OR^k$ 、 $-NR^{h^i}$ 、 $-NR^hC(=O)R^k$ 、 $-NR^hC(=O)OR^k$ 、 $-NR^hS(=O)_pR^k$ 、 $-S(=O)_pR^k$ 和 $-S(=O)_pNR^{h^i}$ 基团,其中:

[0130] R^a 的所述 C_1 - C_8 烷基、所述 C_1 - C_6 卤代烷基、所述 C_1 - C_6 烷氧基和所述 C_2 - C_8 烯基各自任选地被1至3个独立地选自以下的基团取代: $-C(=O)NR^{h^i}$ 、 $=NOR^k$ 、 $-NR^{h^i}$ 、 $-NR^hC(=O)NR^{i^j}$ 、 $-NR^hS(=O)_pR^k$ 、 $-OR^k$ 、 $-S(=O)_pR^k$ 、 $-S(=O)_pNR^{h^i}$ 、 C_3 - C_6 碳环基(任选地被1至3个 R^m 基团取代)、4至10元杂环基(任选地被1至3个 R^m 基团取代)和5至10元杂芳基(任选地被1至3个 R^m 基团取代)基团;

[0131] R^a 的所述 C_3 - C_{12} 碳环基、所述3至12元杂环基、所述 C_6 和 C_{10} 芳基以及所述5至10元杂芳基各自任选地被1至3个独立地选自以下的基团取代:氧代、卤素、氰基、 C_1 - C_6 烷基(任选地被1至3个 R^m 基团取代)、 $-OR^k$ 、 $-S(=O)_pR^k$ 、 $-S(=O)_pNR^{h^i}$ 和5至10元杂环基基团,其中:

[0132] R^h 、 R^i 和 R^j 在每次出现时各自独立地选自氢、 C_1 - C_6 烷基、5至10元杂芳基(任选地被1至3个 R^m 基团取代)和5至10元杂环基(任选地被1至3个 R^m 基团取代),其中:

[0133] R^h 、 R^i 和 R^j 中的任一者的所述 C_1 - C_6 烷基任选地被1至3个独立地选自以下的基团取代:卤素、氰基、 $-OH$ 、 C_3 - C_6 碳环基(任选地被1至3个 R^m 基团取代);

[0134] R^k 在每次出现时独立地选自氢、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_6 碳环基和5至10元杂芳基基团,其中:

[0135] R^k 中的任一者的所述 C_1-C_6 烷基任选地被1至5个独立地选自以下的基团取代:卤素、氰基、 $-NH_2$ 和 $-OH$;并且

[0136] R^k 中的任一者的所述5至10元杂芳基和所述5至10元杂环基各自任选地被1至3个独立地选自以下的基团取代:卤素、氰基、 $-OH$ 、 C_1-C_4 烷基(任选地被1至3个 $-OH$ 基团取代)、 C_1-C_4 卤代烷基、 C_3-C_6 环烷基和 C_1-C_4 烷氧基基团,其中:

[0137] R^m 在每次出现时独立地选自卤素、氰基、氧代、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-C_1-C_6$ 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 $-OR^k$ 和 C_3-C_6 环烷基,其中:

[0138] R^m 中的任一者的所述 C_1-C_6 烷基、所述 C_1-C_6 烷氧基和所述5至10元杂环基任选地被1至3个独立地选自以下的基团取代:卤素、氰基、 $-OH$ 和 C_1-C_4 烷氧基基团;

[0139] p 在每次出现时是独立地选自1和2的整数。

[0140] 在式I的一些实施例中,包含在式IA、II、IIA、III、IV、IVA、IVB、IVC、V、VA、VB、VC、VI、VIA、VIB、VIC、VII、VIIA、VIII、VIII A、IX和IXA中的每一者的实施例中,每个 R^a 独立地选自

[0141] -卤素;

[0142] -氧代;

[0143] -氰基;

[0144] $-C_1$ 卤代烷氧基;

[0145] $-CH_3$;

[0146] $-CF_2$;

[0147] 被 $-OR^k$ 取代的 $-C_1$ 烷基,其中 R^k 是 $-CH_3$;

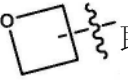
[0148] 被 $-C(=O)NR^hR^i$ 取代的 $-C_1$ 烷基,其中 R^h 和 R^i 两者都是 CH_3 ;

[0149] 被 $-C(=O)NR^hR^i$ 取代的 $-C_1$ 烷基,其中 R^h 是氢并且 R^i 是 CH_3 ;

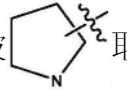

[0150] 被 $-C(=O)NR^hR^i$ 取代的 $-C_1$ 烷基,其中 R^h 是氢并且 R^i 是被 C_3-C_6 碳环基任选取代的氰基取代的 CH_3 ;

[0151] 被 $-C(=O)NR^hR^i$ 取代的 $-C_1$ 烷基,其中 R^h 是氢并且 R^i 是被5元杂芳基取代的 CH_3 ;

[0152] 被环丙基取代的 $-C_1$ 烷基,所述环丙基进一步被 R^m 取代,其中 R^m 选自 CH_3 、 CH_2OH 和 $CH_2C(=O)NH_2$;

[0153] 被4元杂环  取代的 $-C_1$ 烷基,所述4元杂环进一步被 R^m 取代,其中 R^m 是 $C(=O)NH_2$;

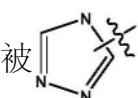
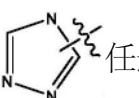
[0154] 被5元任选取代的杂环取代的 $-C_1$ 烷基;


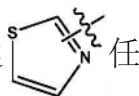
[0155] 被  取代的 $-C_1$ 烷基,所述  任选地被氧代和 CH_3 取代;

[0156] 被5元任选取代的杂芳基取代的 $-C_1$ 烷基;

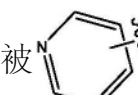
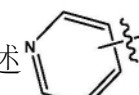
[0157] 被  取代的 $-C_1$ 烷基,所述  任选地被 $-OH$ 或 $C(=O)NH_2$ 取代;

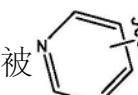
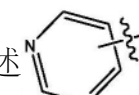
[0158] 被  取代的-C₁烷基, 所述  任选地被-C₁至-C₃烷基取代;

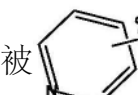
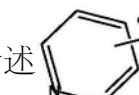
[0159] 被  取代的-C₁烷基, 所述  任选地被N(CH₃)₂取代;


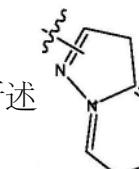
[0160] 被  取代的-C₁烷基, 所述  任选地被1至3个独立地选自以下的R^m基团取代: CH₃、CH₂OH和C(=O)NH₂;


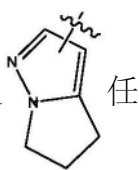
[0161] 被6元任选取代的杂芳基取代的-C₁烷基;

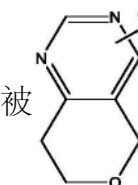
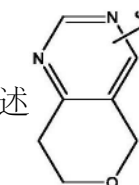
[0162] 被  取代的-C₁烷基, 所述  任选地被1至3个独立地选自以下的R^m基团取代: 氧代、CH₃和CH₂OH;

[0163] 被  取代的-C₁烷基, 所述  任选地被1至3个独立地选自以下的R^m基团取代: 氧代、CH₃、-C₃支链烷基、环丙基和NHCH₃;

[0164] 被  取代的-C₁烷基, 所述  任选地被1至3个独立地选自以下的R^m基团取代: -OH、氧代和C₁-C₃烷基;

[0165] 被  取代的-C₁烷基, 所述  任选地被1至2个独立地选自以下的R^m基团取代: 氧代和CH₃;

[0166] 被  取代的-C₁烷基, 所述  任选地被1至2个独立地选自以下的R^m基团取代: 氧代和CH₃;

[0167] 被  取代的-C₁烷基, 所述  任选地被1至2个R^m基团取代;

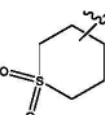
[0168] -C₁-C₃烷氧基;

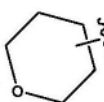
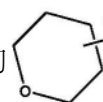
[0169] -C₂烷基;

[0170] 被-OH和-C₃-C₆碳环基(任选地被-OH取代)取代的-C₂烷基;

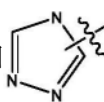
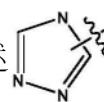
[0171] 被C₁烷氧基取代的-C₂烷基;

- [0172] 被-OH取代的-C₂烷基；
- [0173] 被-NR^hRⁱ取代的-C₂烷基，其中R^h是氢，并且Rⁱ是任选地被选自-C₁-C₃烷基的R^m基团取代的6元杂芳基；
- [0174] 被=NOR^k取代的-C₂烷基，其中R^k是-C₂烷基；
- [0175] 被-NR^hS(=O)_pR^k取代的-C₂烷基，其中R^h是氢，p为2并且R^k是环丙基；
- [0176] 被-NR^hC(=O)NRⁱR^j取代的-C₂烷基，其中R^h和Rⁱ是氢，并且R^j是-C₂烷基；
- [0177] 被S(=O)_pR^k取代的-C₂烷基，其中p为2并且R^k是CH₃；
- [0178] 被-S(=O)_pNR^hRⁱ取代的-C₂烷基，其中p为2并且R^h和Rⁱ两者都是氢；
- [0179] 被-S(=O)_pNR^hRⁱ取代的-C₂烷基，其中R^h是氢并且Rⁱ是CH₃；
- [0180] 被-OH和6元杂环(任选地进一步被-OH取代)取代的-C₂烷基；

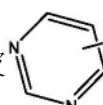
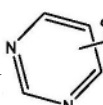
[0181] 被6元杂环取代的-C₂烷基，所述6元杂环进一步被R^m取代，其中R^m是-OR^k，其中R^k是-OH；

[0182] 被-OH和任选取代的取代的-C₂烷基，所述任选取代的进一步被OH取代；

[0183] 被5元任选取代的杂芳基取代的-C₂烷基；

[0184] 被1至2个卤素基团和取代的-C₂烷基，所述任选地被C₁-C₃烷基取代；

[0185] 被6元任选取代的杂芳基取代的-C₂烷基；

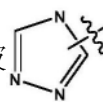
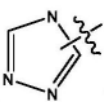
[0186] 被取代的-C₂烷基，所述任选地被氧代取代；

[0187] 任选地被1至2个-OH基团取代的-C₃烷基；

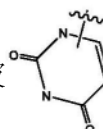
[0188] 被-OH取代的-C₃卤代烷基；

[0189] -C₃碳环；

[0190] 被5元任选取代的杂芳基取代的-C₃烷基；

[0191] 被取代的-C₃烷基，所述任选地被氧代取代；

[0192] 被6元杂芳基取代的-C₃烷基，所述6元杂芳基任选地被1至2个氧代基团取代；

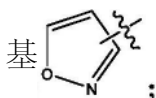
[0193] 被取代的-C₃烷基；

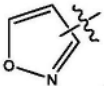
[0194] 被两个-OH基团取代的-C₄烷基；

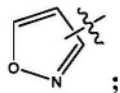
[0195] 被-OH取代的-C₄支链烷基；

[0196] 被-NR^hS(=O)_pR^k取代的-C₄支链烷基，其中R^h是氢，p为2并且R^k是CH₃；

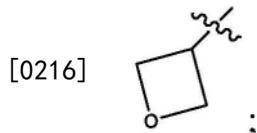
- [0197] 被-NR^hRⁱ取代的-C₄支链烷氧基,其中其中R^h和Rⁱ两者都是氢;
- [0198] 被两个-OH基团取代的-C₅支链烷基;
- [0199] 被-S(=O)_pNR^hRⁱ取代的-C₅支链烷基,其中p为2并且R^h和Rⁱ两者都是氢;
- [0200] 任选地被CF₃取代的-C₆芳基;
- [0201] -C(=O)OR^k,其中R^k是CH₃;
- [0202] -C(=O)NR^hRⁱ,其中其中R^h是氢并且Rⁱ是CH₃;
- [0203] -C(=O)NR^hRⁱ,其中其中R^h和Rⁱ两者都是氢;
- [0204] -NR^hRⁱ,其中其中R^h和Rⁱ两者都是氢;
- [0205] -NR^hRⁱ,其中R^h是氢并且Rⁱ是CH₃;
- [0206] -NR^hRⁱ,其中其中R^h是氢并且Rⁱ是被-OH取代的支链-C₄烷基;
- [0207] -NR^hC(=O)R^k,其中R^h是氢并且R^k是CH₃;
- [0208] -NR^hC(=O)R^k,其中其中R^h是氢并且R^k是被选自C1和环丙基的基团取代的5元杂芳

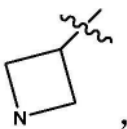


- [0209] -NR_hC(=O)R_k,其中R_h是氢并且R_k是未经取代的  或者是被CH₃取代的



- [0210] -NR^hS(=O)_pR^k,其中R^h是氢,p为2,并且R^k是-C₂烷基;
- [0211] -NR^hS(=O)_pR^k,其中R^h是氢,p为2,并且R^k是环丙基;
- [0212] -NR^hS(=O)_pR^k,其中R^h是氢,p为2,并且R^k是-氰基;
- [0213] -S(=O)_pR^k,其中R^k是CH₃;
- [0214] -S(=O)_pNR^hRⁱ,其中p为2,并且R^h和Rⁱ两者都是氢;
- [0215] 4元杂环,



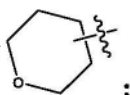
- [0217]  任选地被S(O)₂CH₃取代;

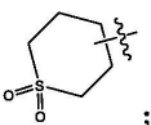
- [0218] 5元杂环;



- [0220]  任选地被氧代和CH₃取代;

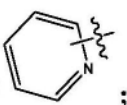
- [0221] 6元杂环;

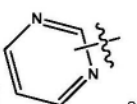
[0222] 任选取代的  ;



[0223] 任选地被-OH取代的-  ;

[0224] 5元杂芳基;

[0225] 6元杂芳基;

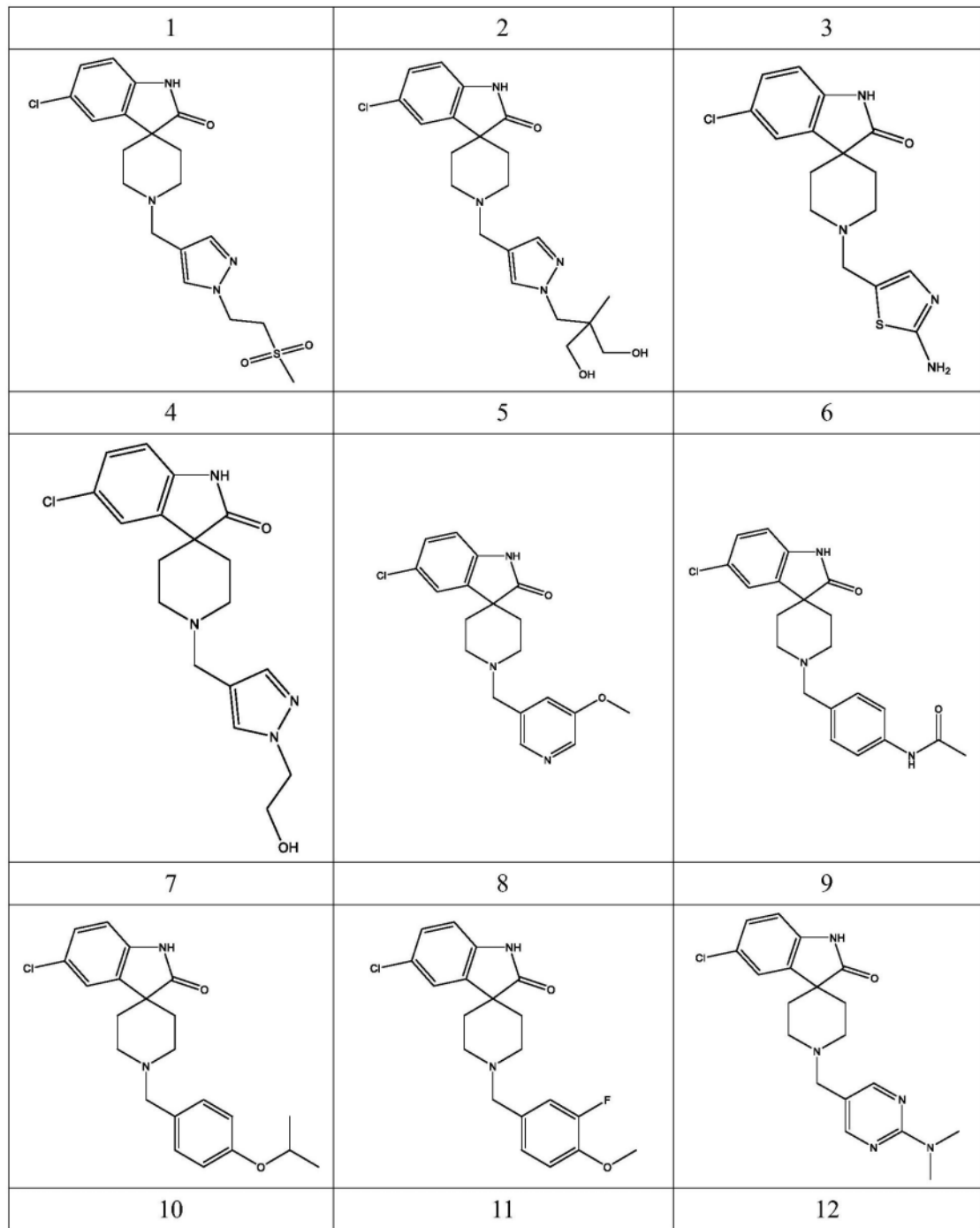
[0226] 任选地被-C₁-C₃烷基取代的  ;

[0227] 任选地被-C₁-C₃烷基取代的  。

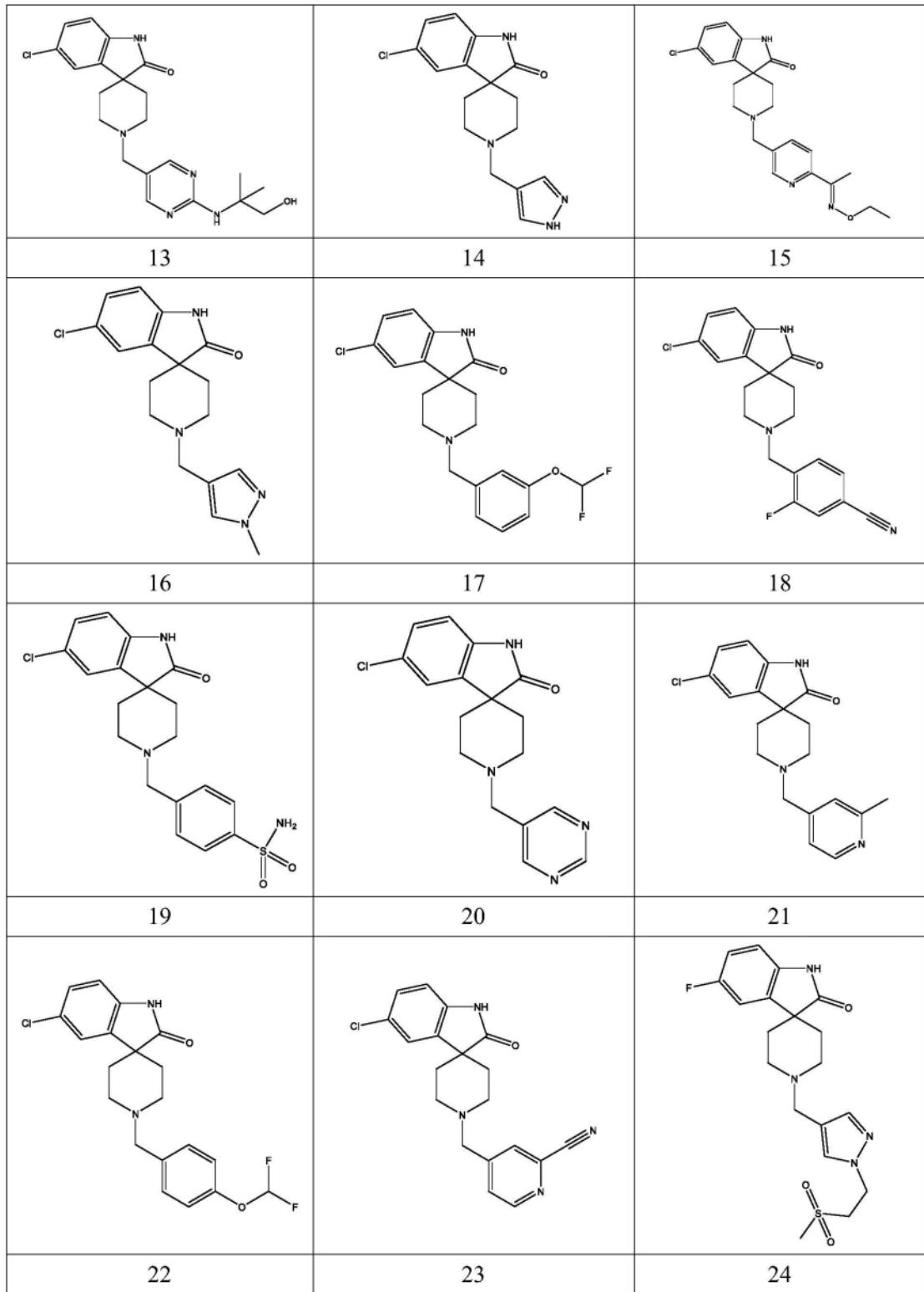
[0228] 在一些实施例中,本公开的至少一种化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐选自表1中描绘的化合物1至299、其互变异构体、所述化合物或互变异构体的氘化衍生物或前述中的任一者的药学上可接受的盐。表1中的化合物中的波浪线(即, ) 描绘了两个原子之间的键,并指示分子的集合的混合立体化学的位置,如外消旋混合物、顺式/反式异构体或(E)/(Z)异构体。表1中的化合物中的原子附近的星号(例如, ) 指示分子中的手性位置。

[0229] 在一些实施例中,式I化合物选自下表1中呈现的化合物、这些化合物的互变异构体、这些化合物和互变异构体的氘化衍生物以及前述中的任一者的药学上可接受的盐。

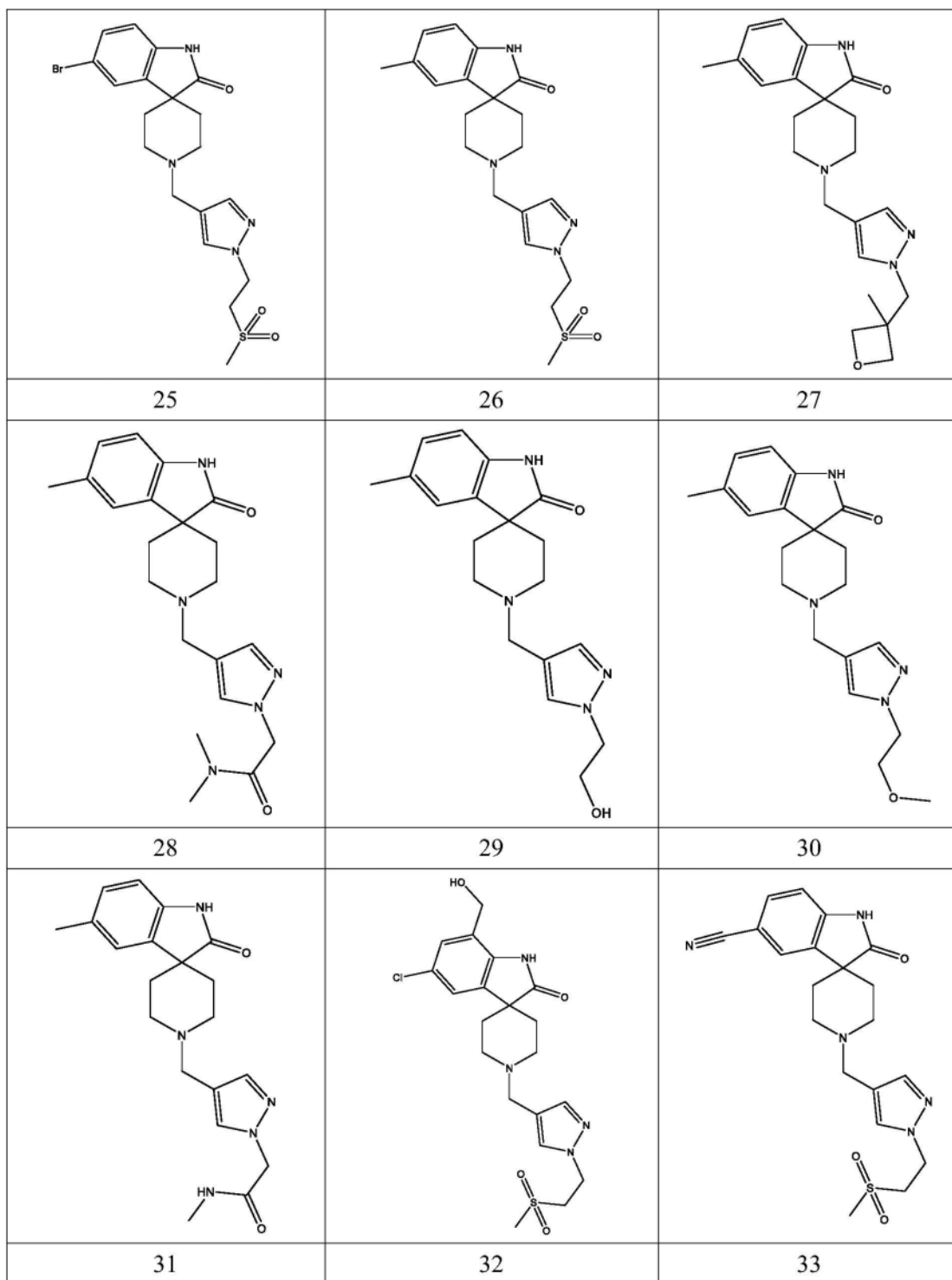
[0230] 表1. 化合物1至314



[0231]

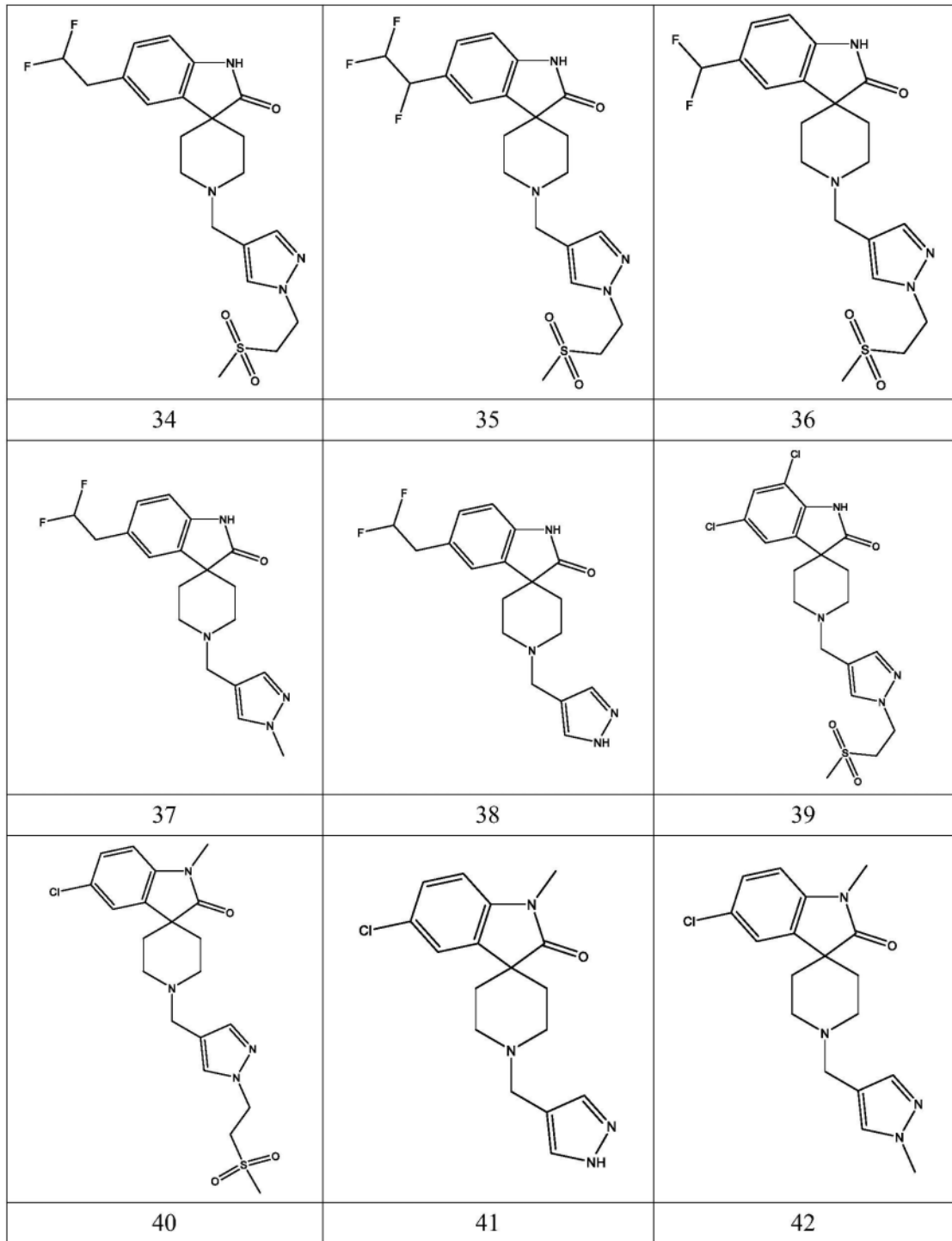


[0232]

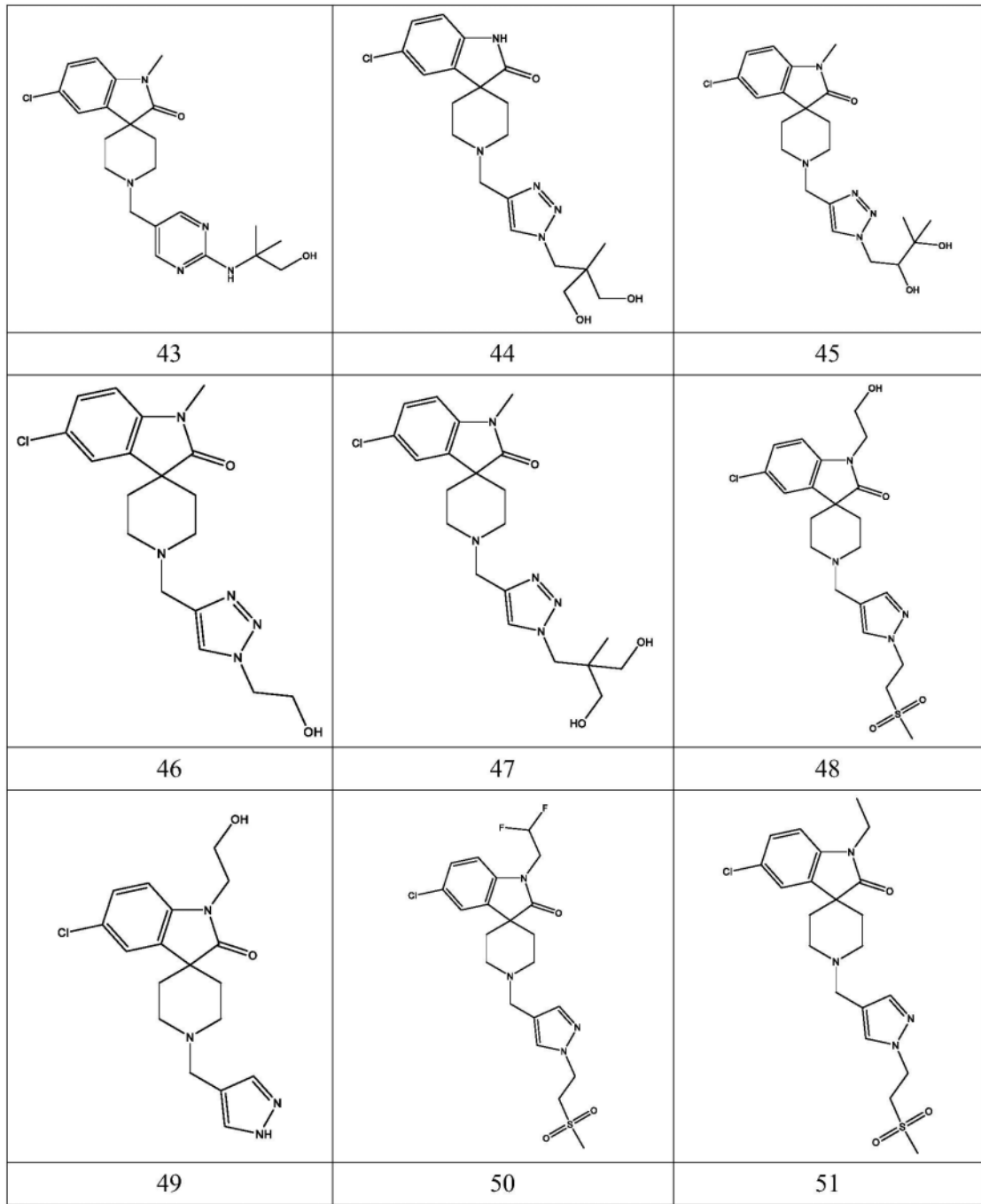


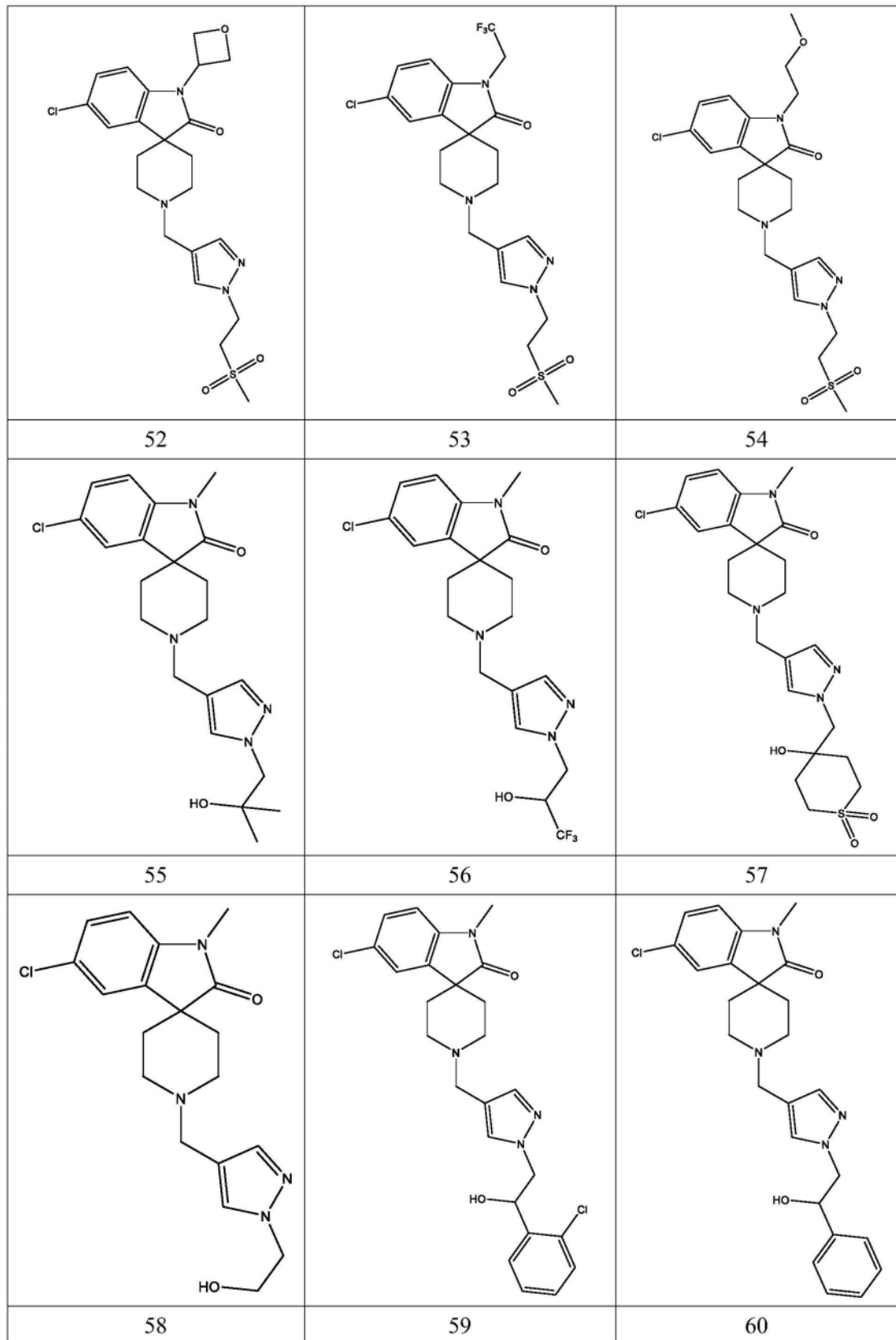
[0233]

[0234]

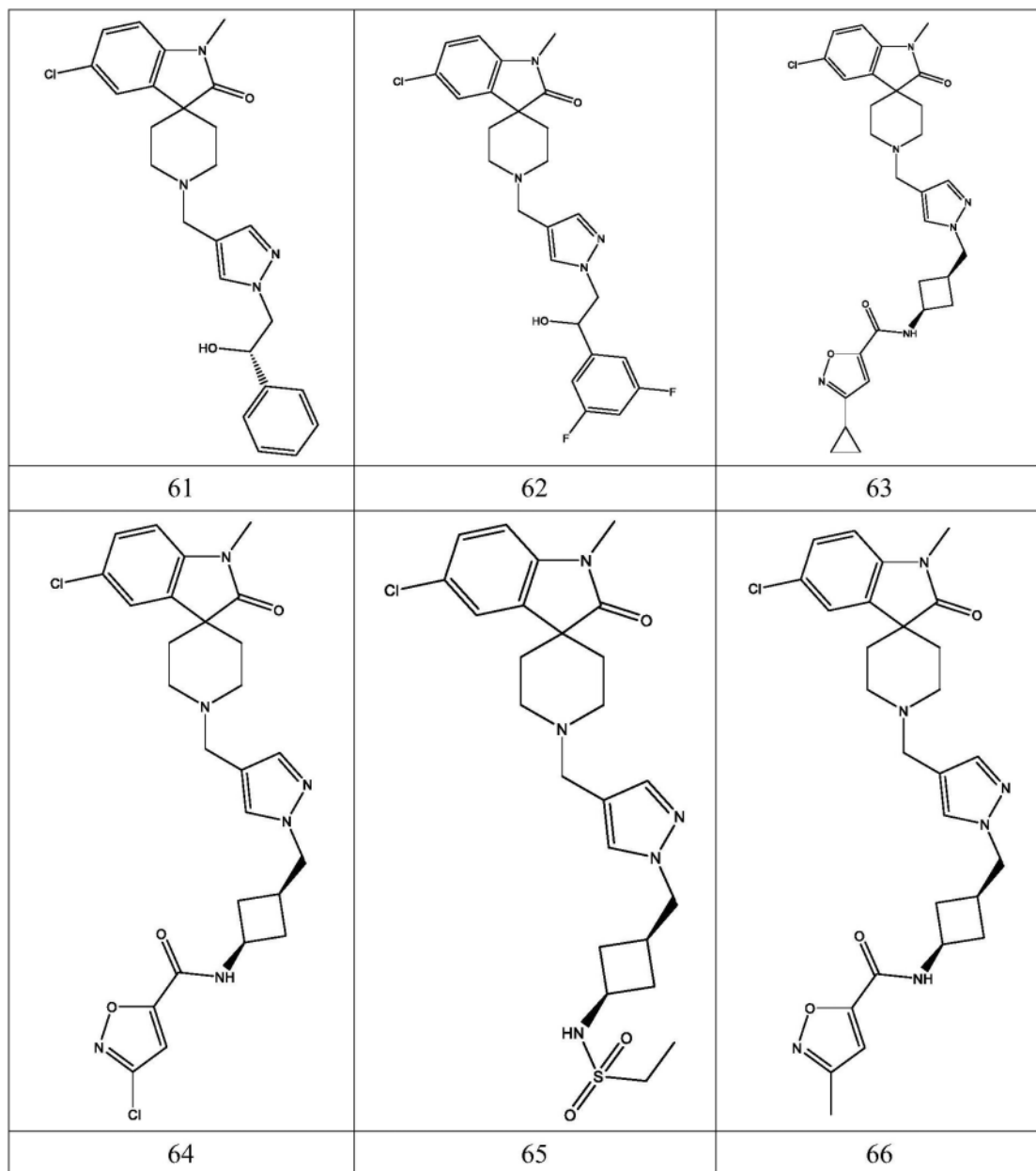


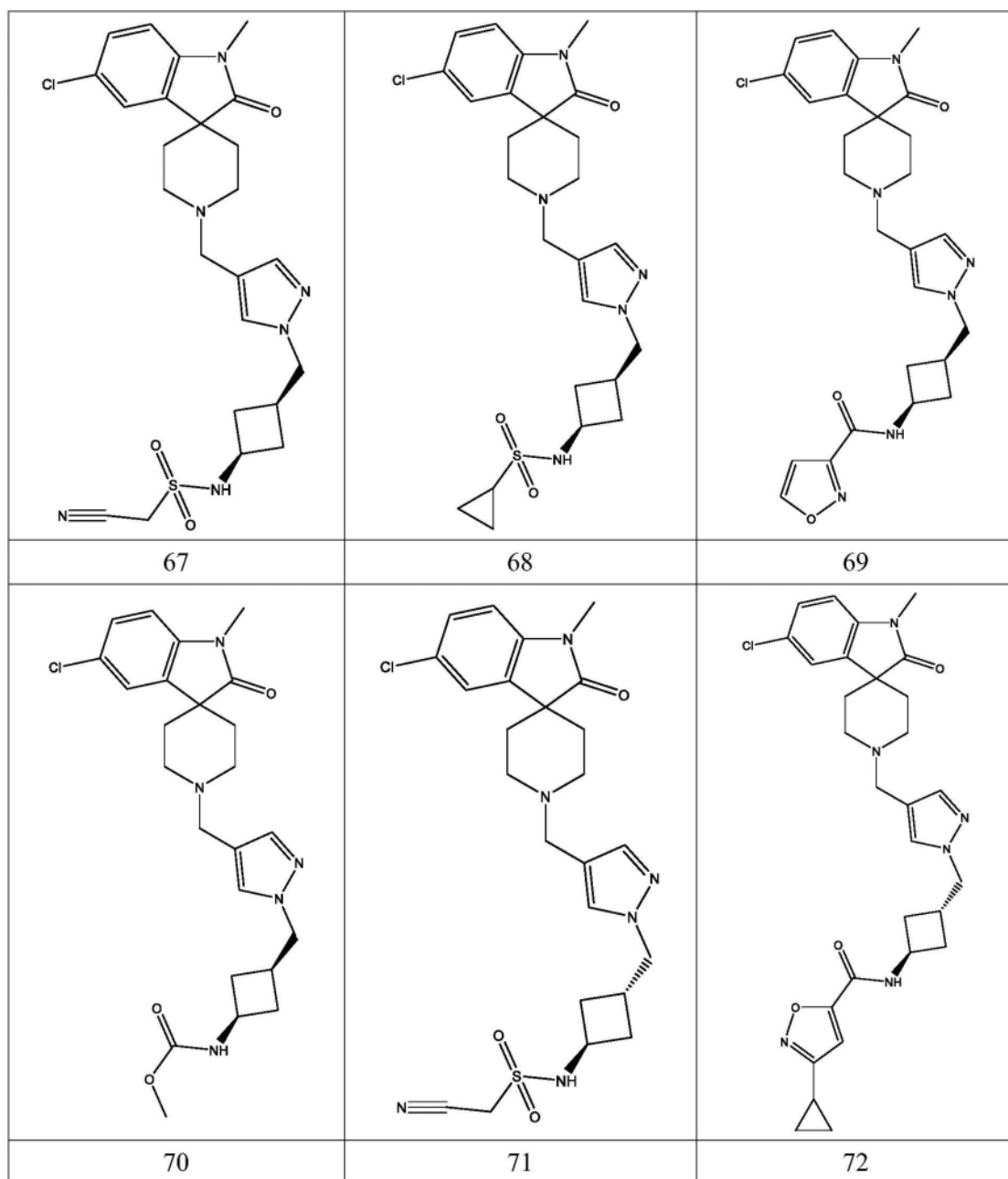
[0235]



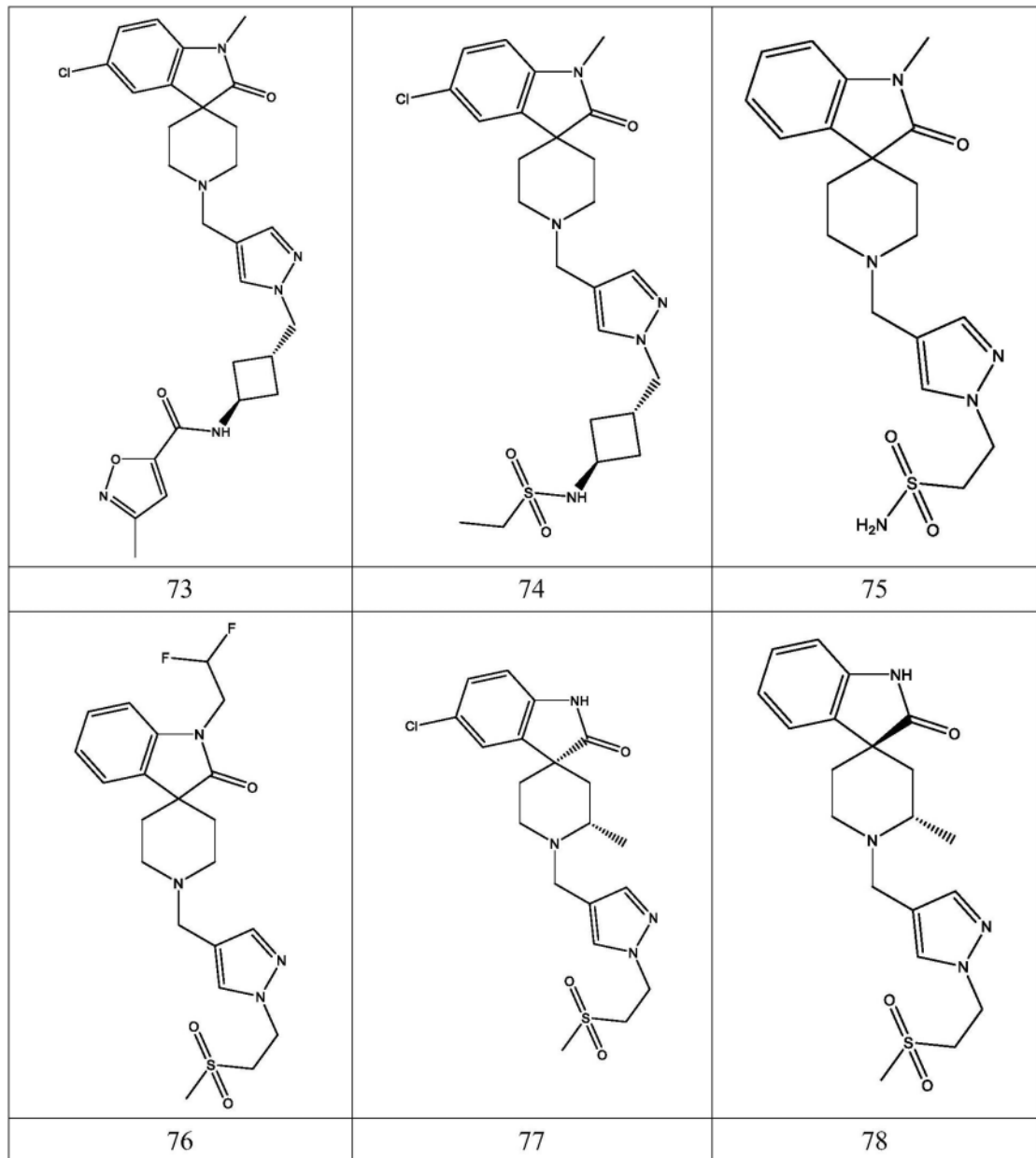


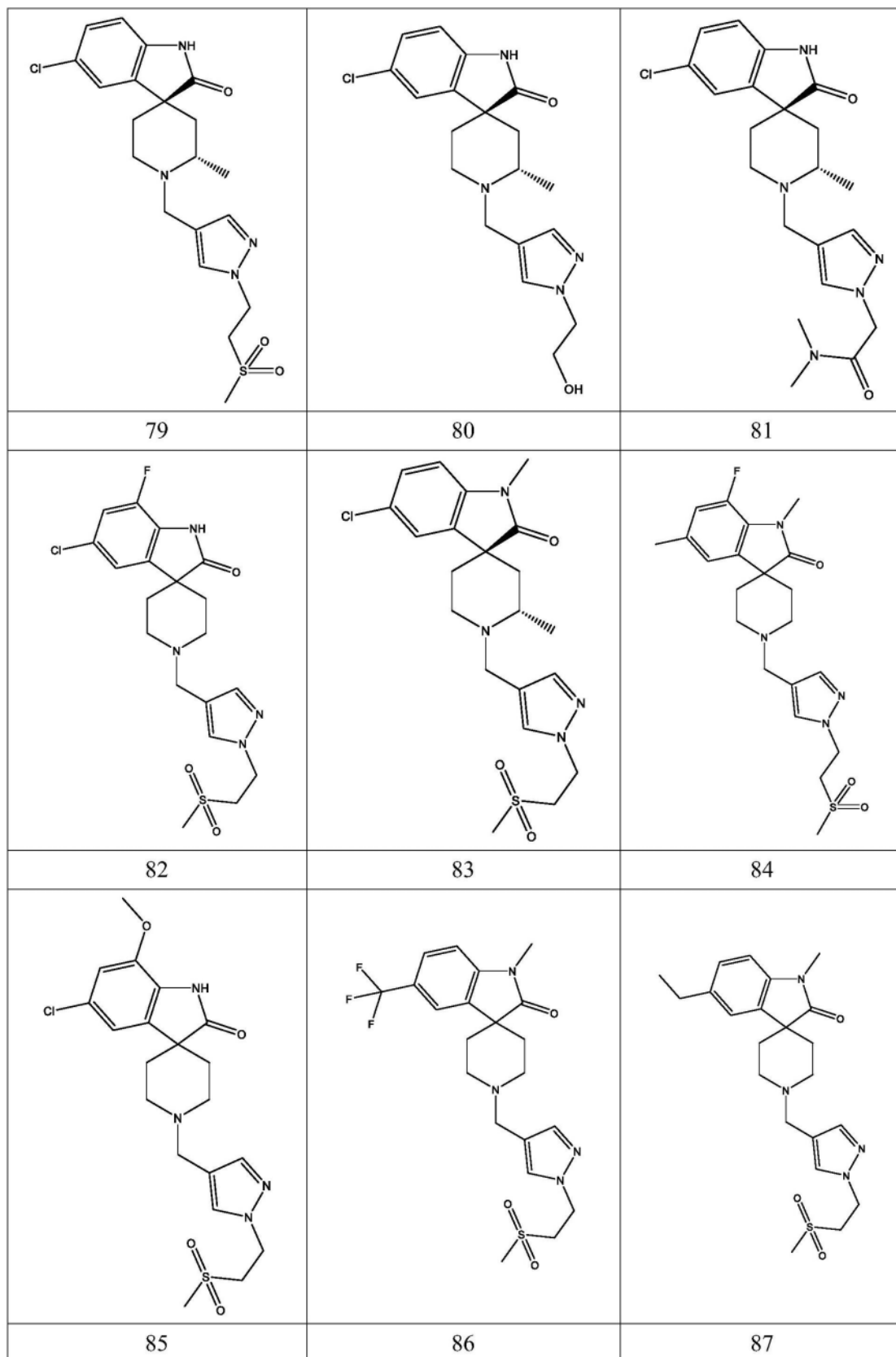
[0236]



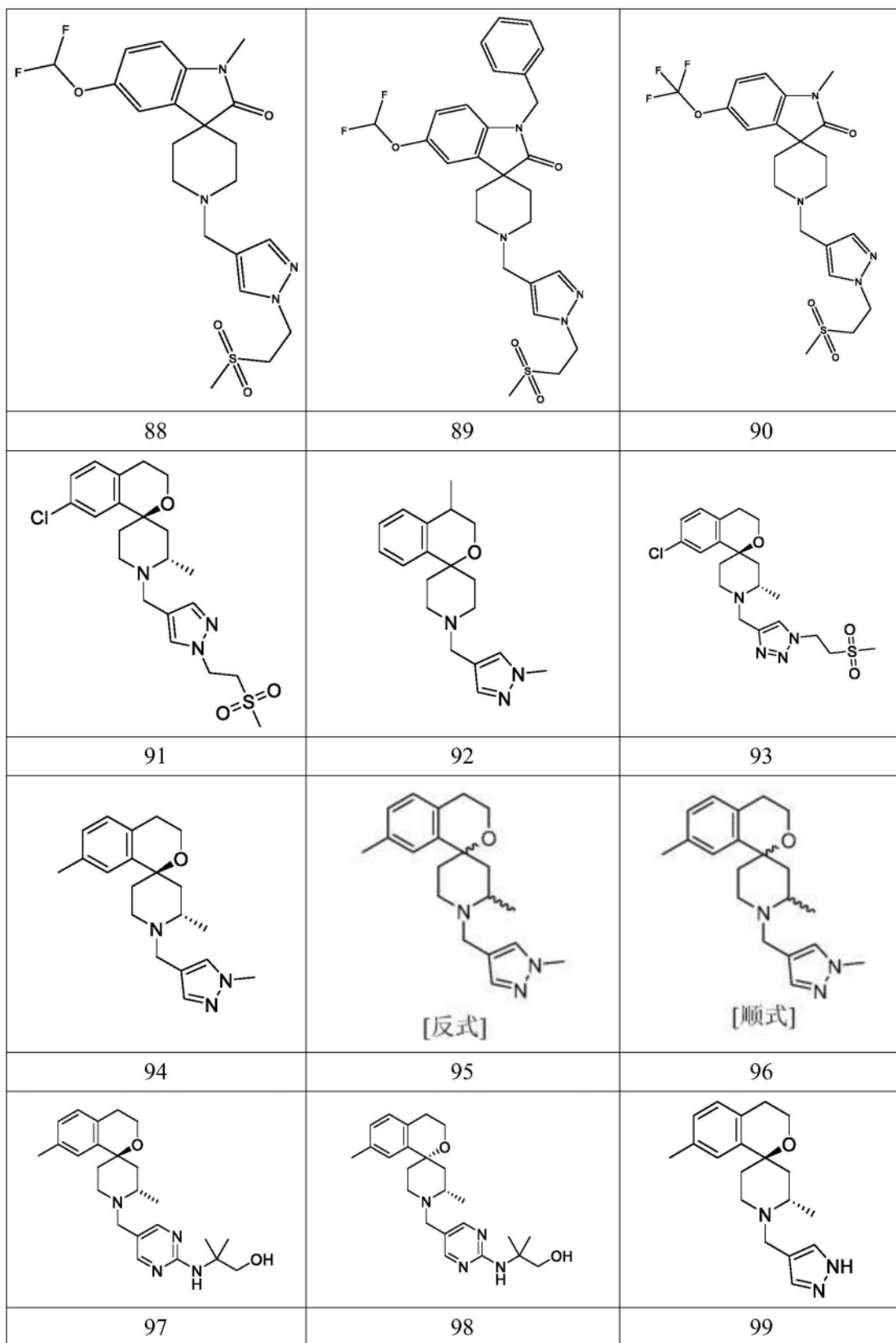


[0239]



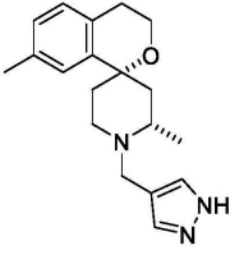
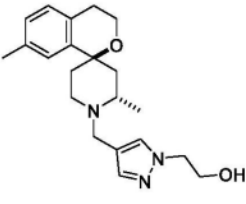
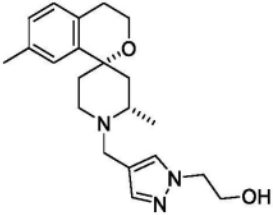
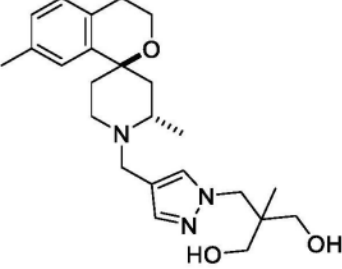
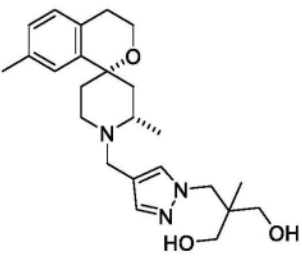
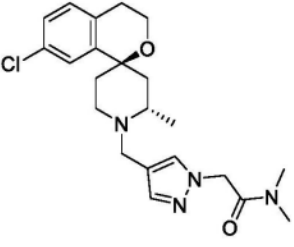
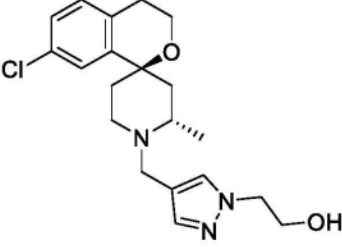
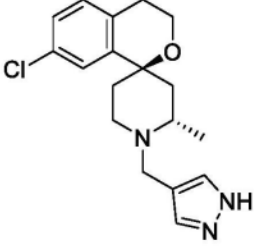
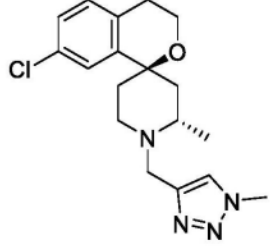
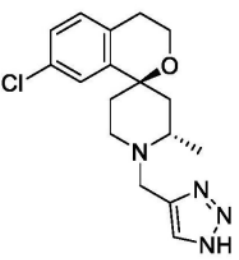
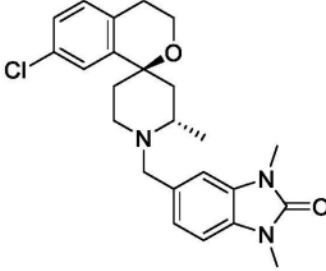
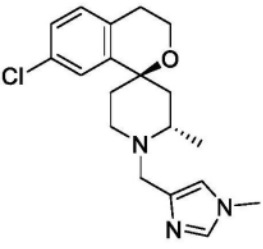
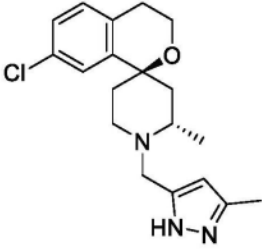
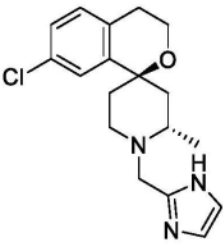
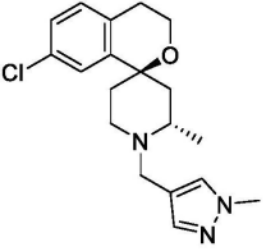


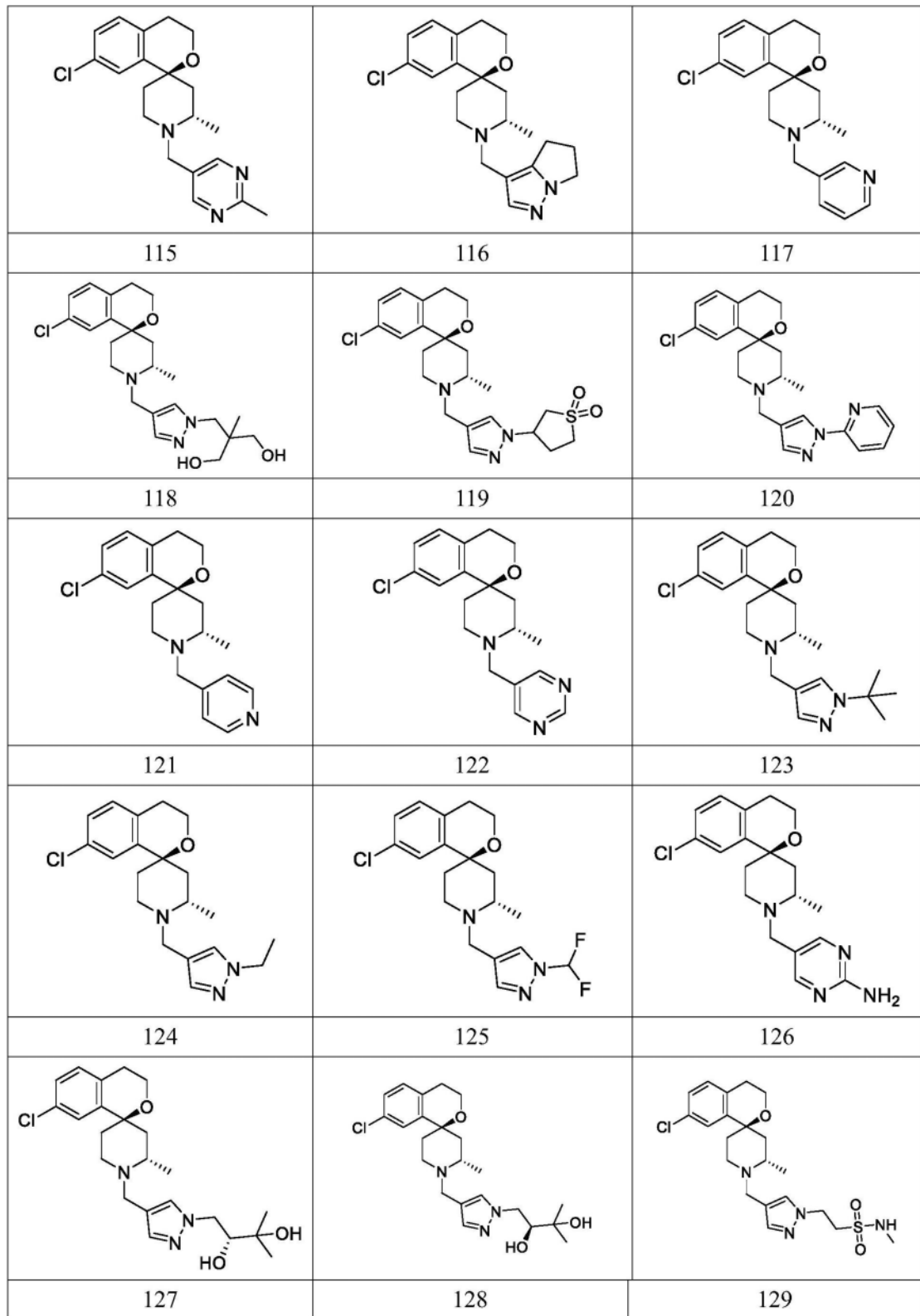
[0240]



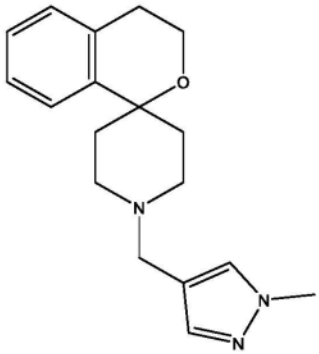
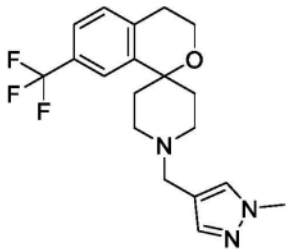
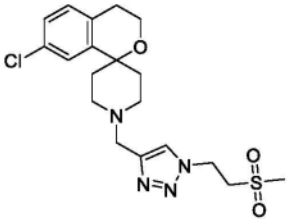
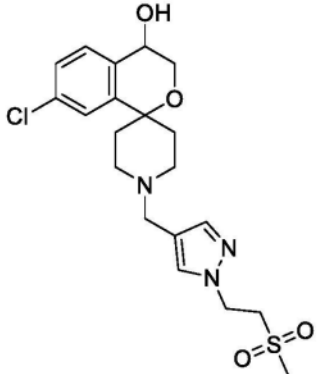
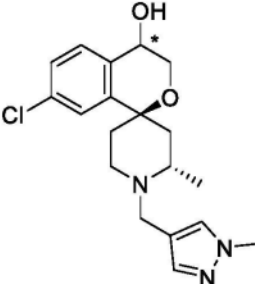
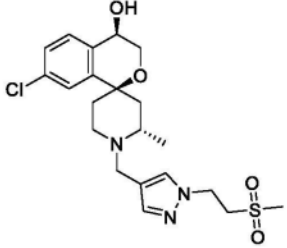
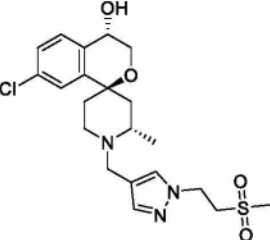
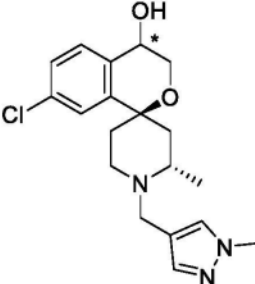
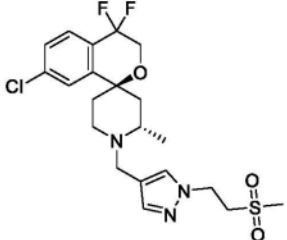
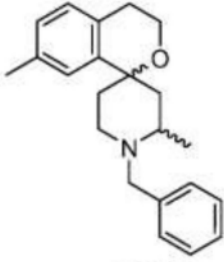
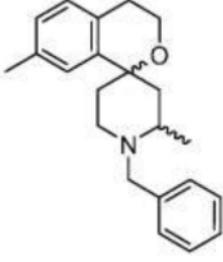
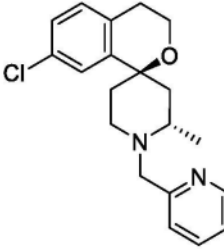
[0241]

[0242]

		
100	101	102
		
103	104	105
		
106	107	108
		
109	110	111
		
112	113	114

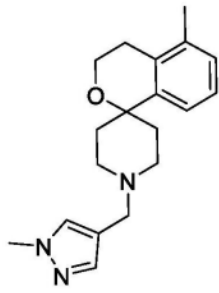
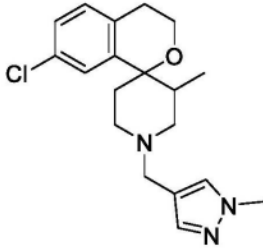
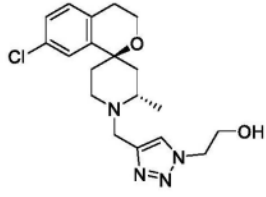
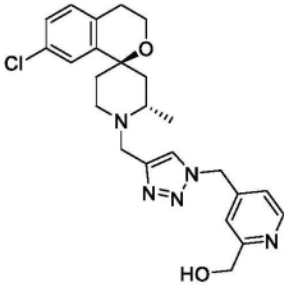
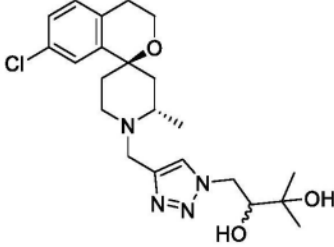
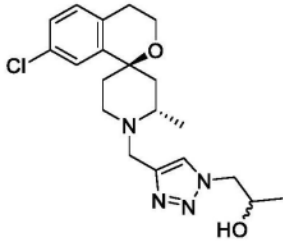
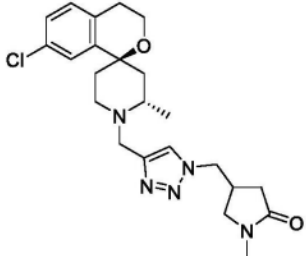
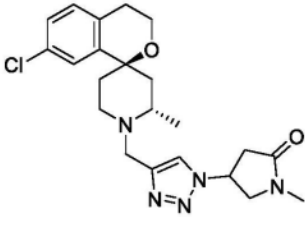
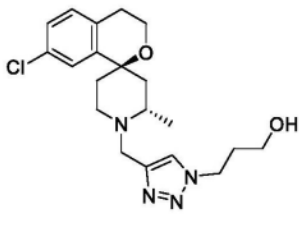
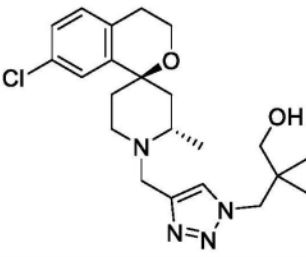
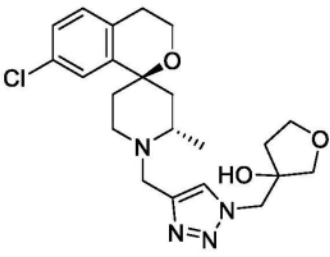
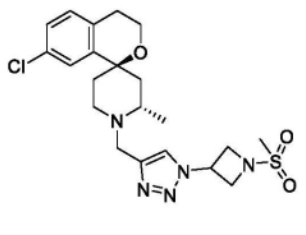
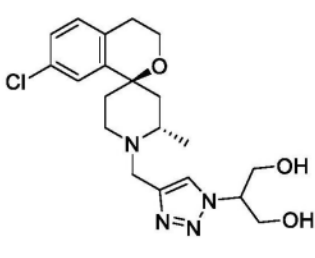
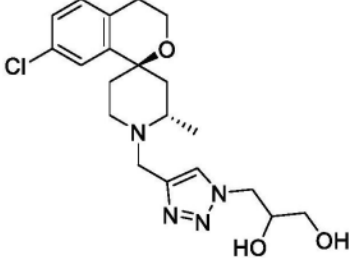
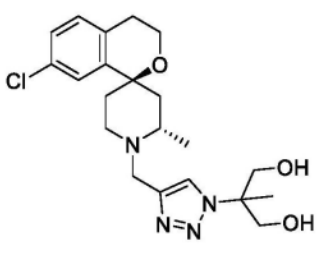


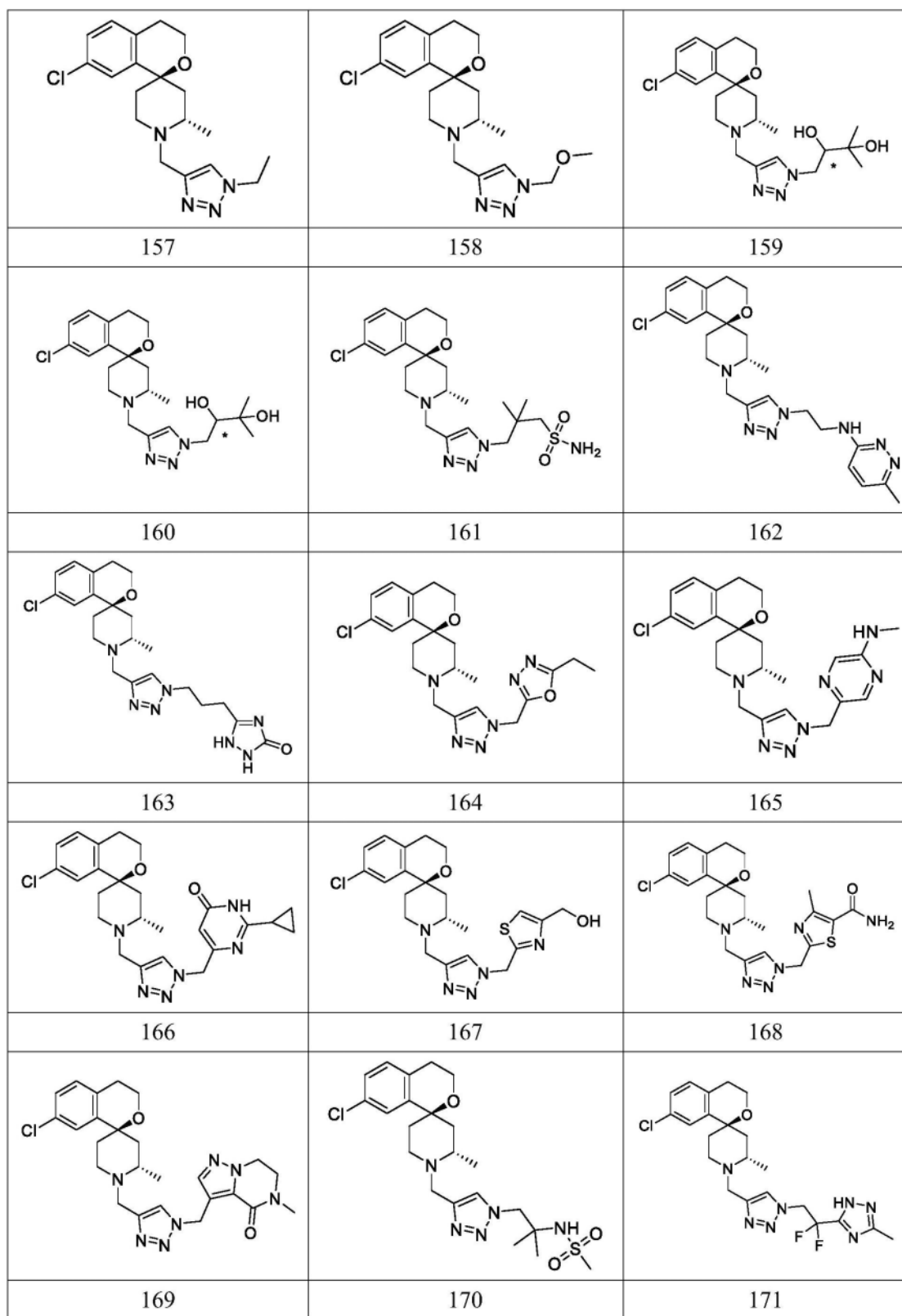
[0243]

		
130	131	132
		
133	134	135
		
136	137	138
		
[反式] 139	[顺式] 140	141

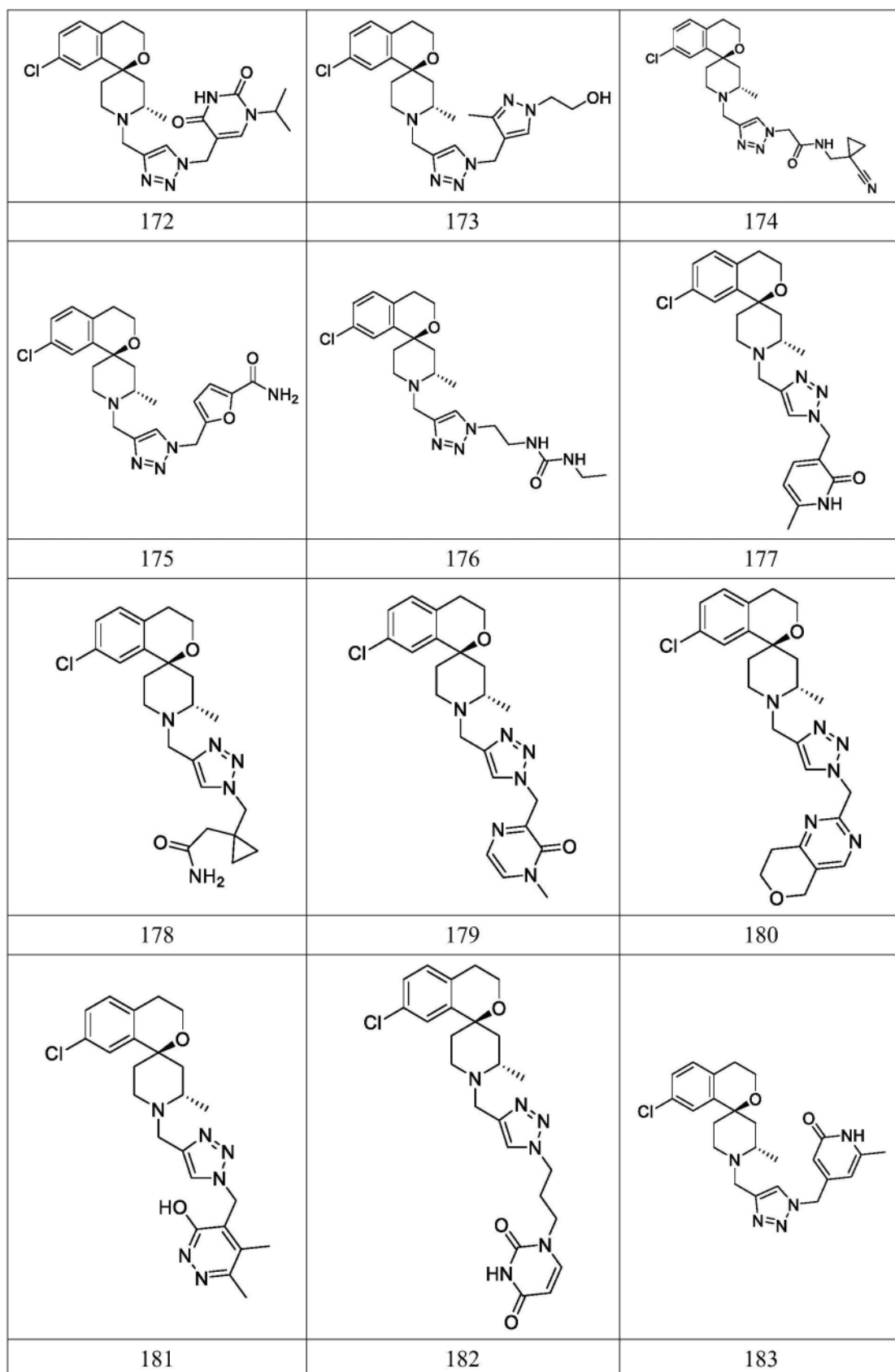
[0244]

[0245]

		
142	143	144
		
145	146	147
		
148	149	150
		
151	152	153
		
154	155	156

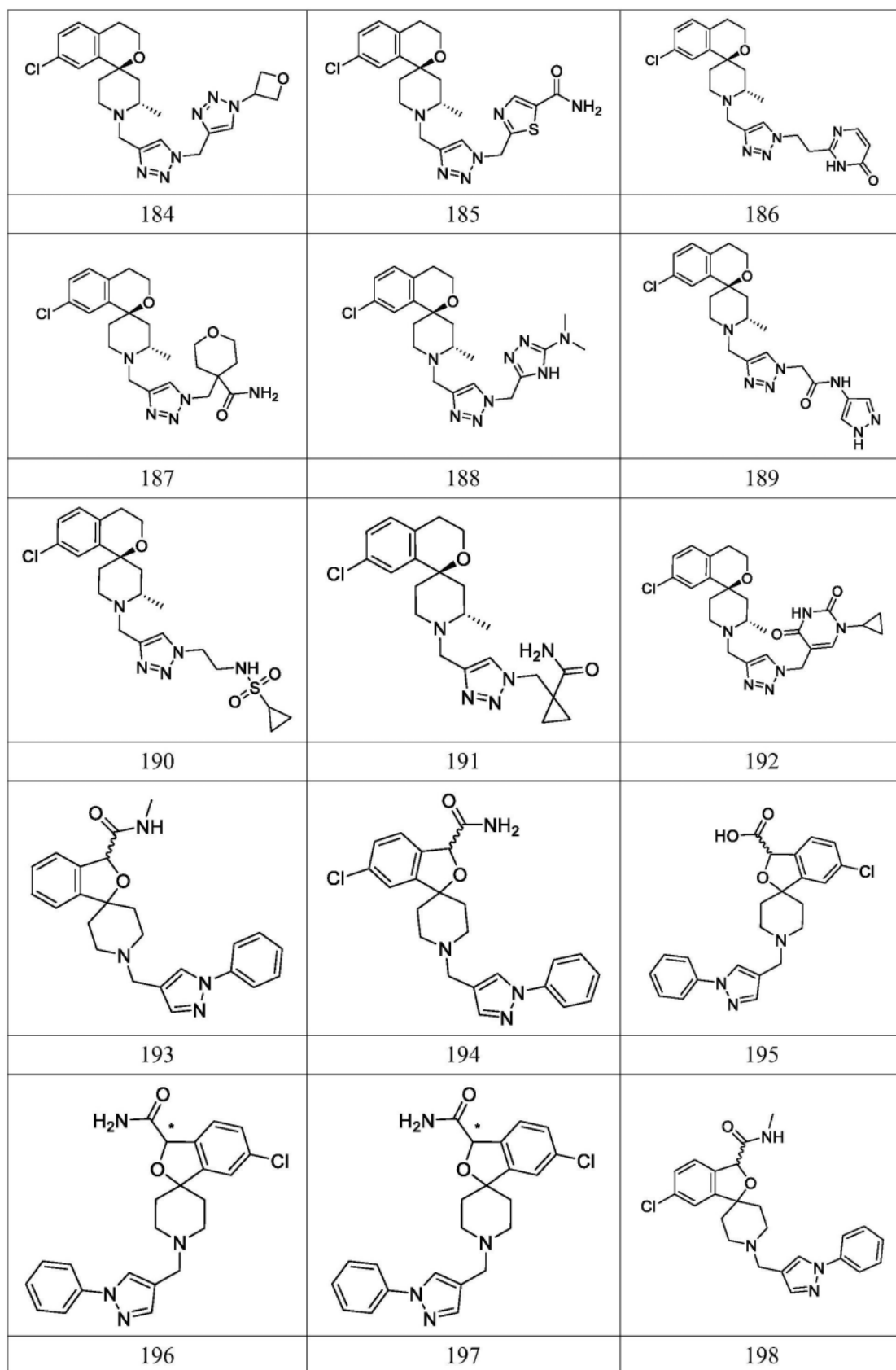


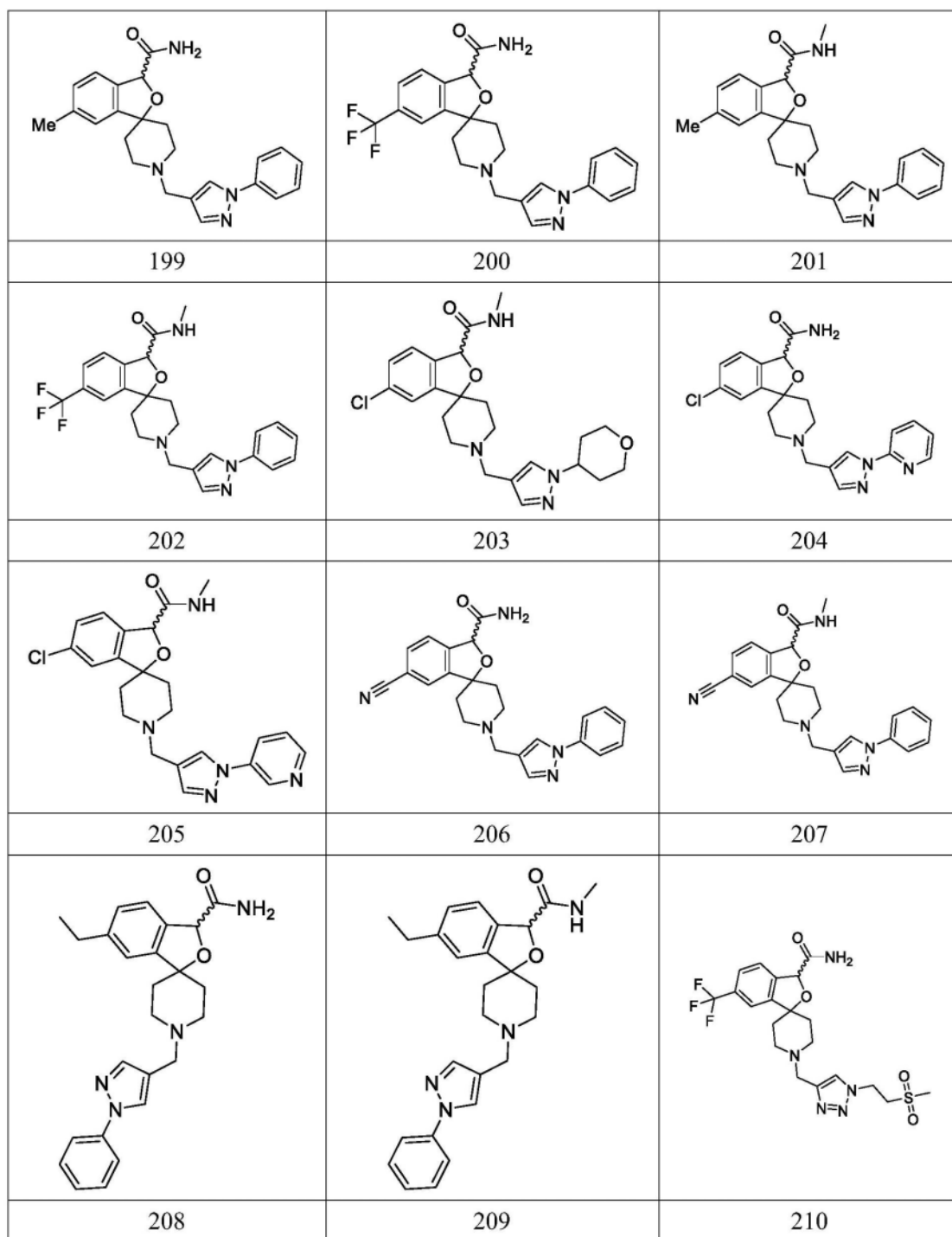
[0246]

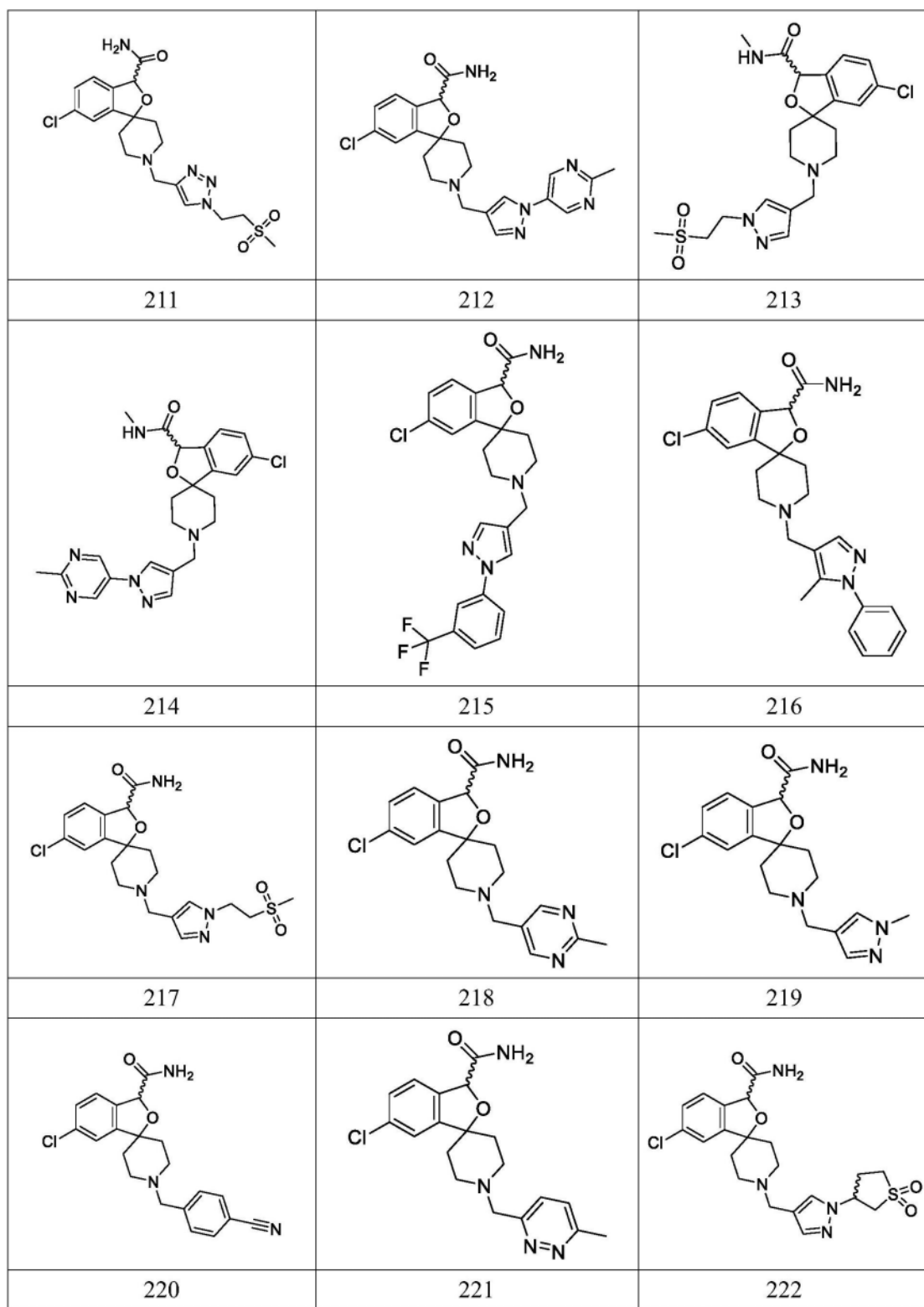


[0247]

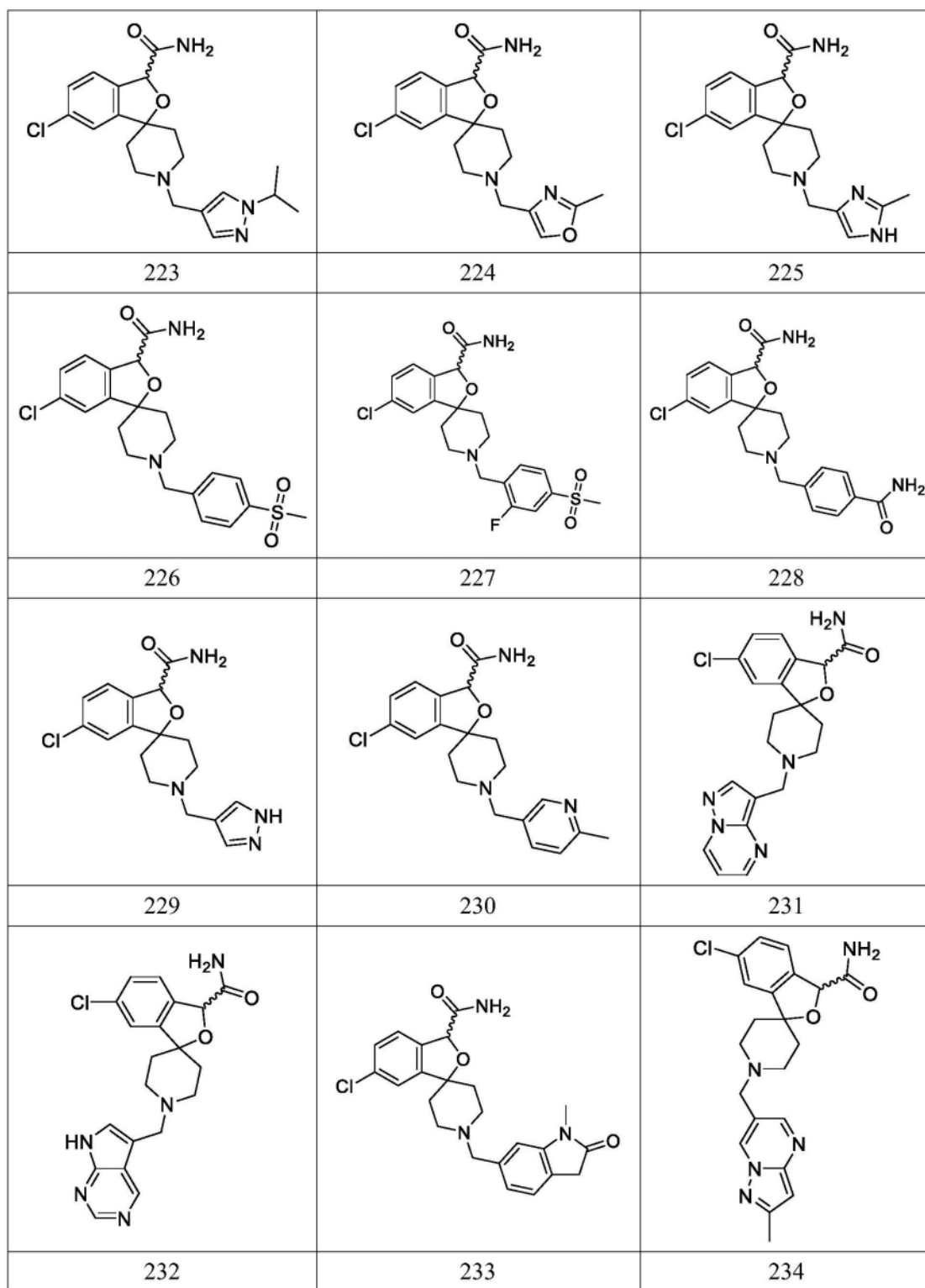
[0248]

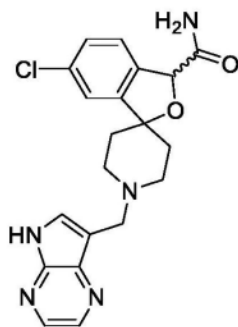
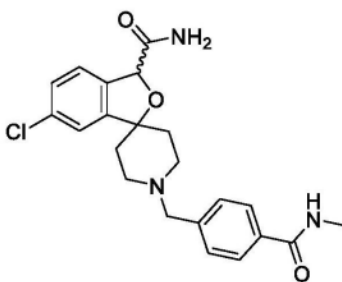
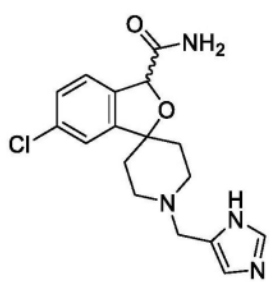
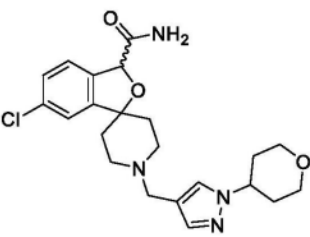
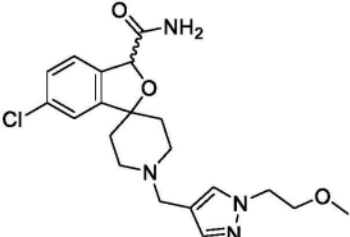
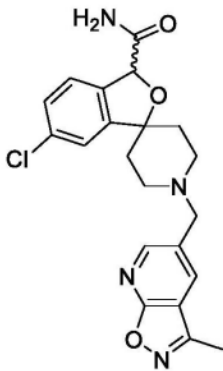
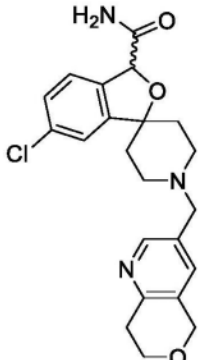
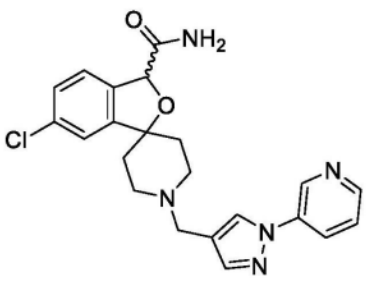
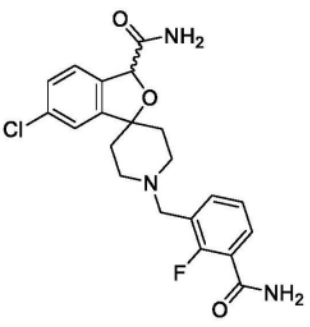
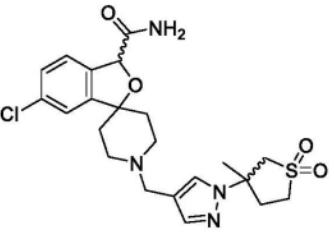
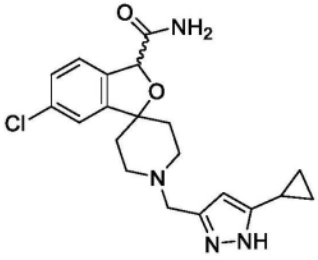
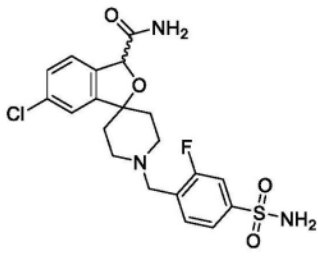




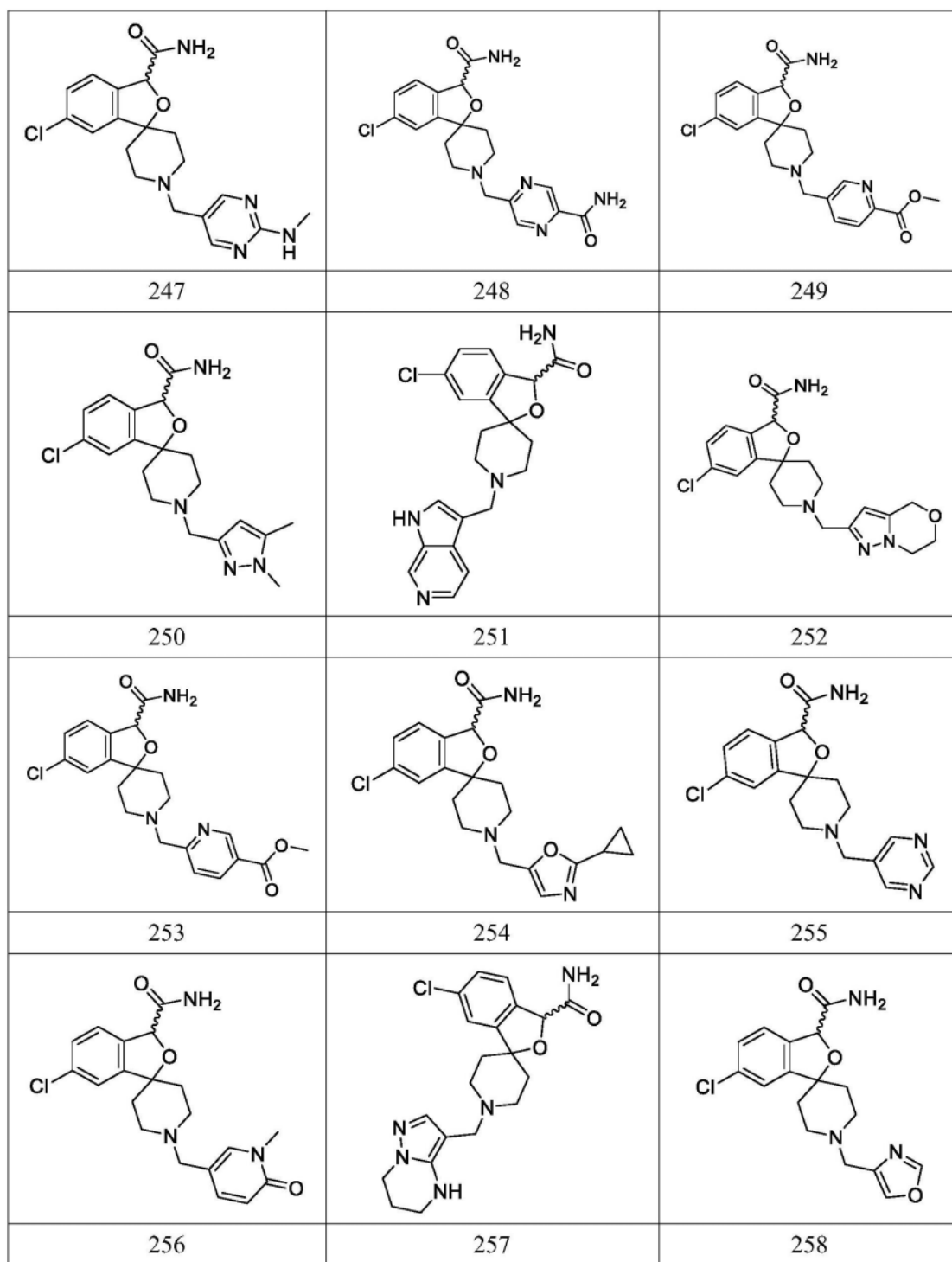


[0250]

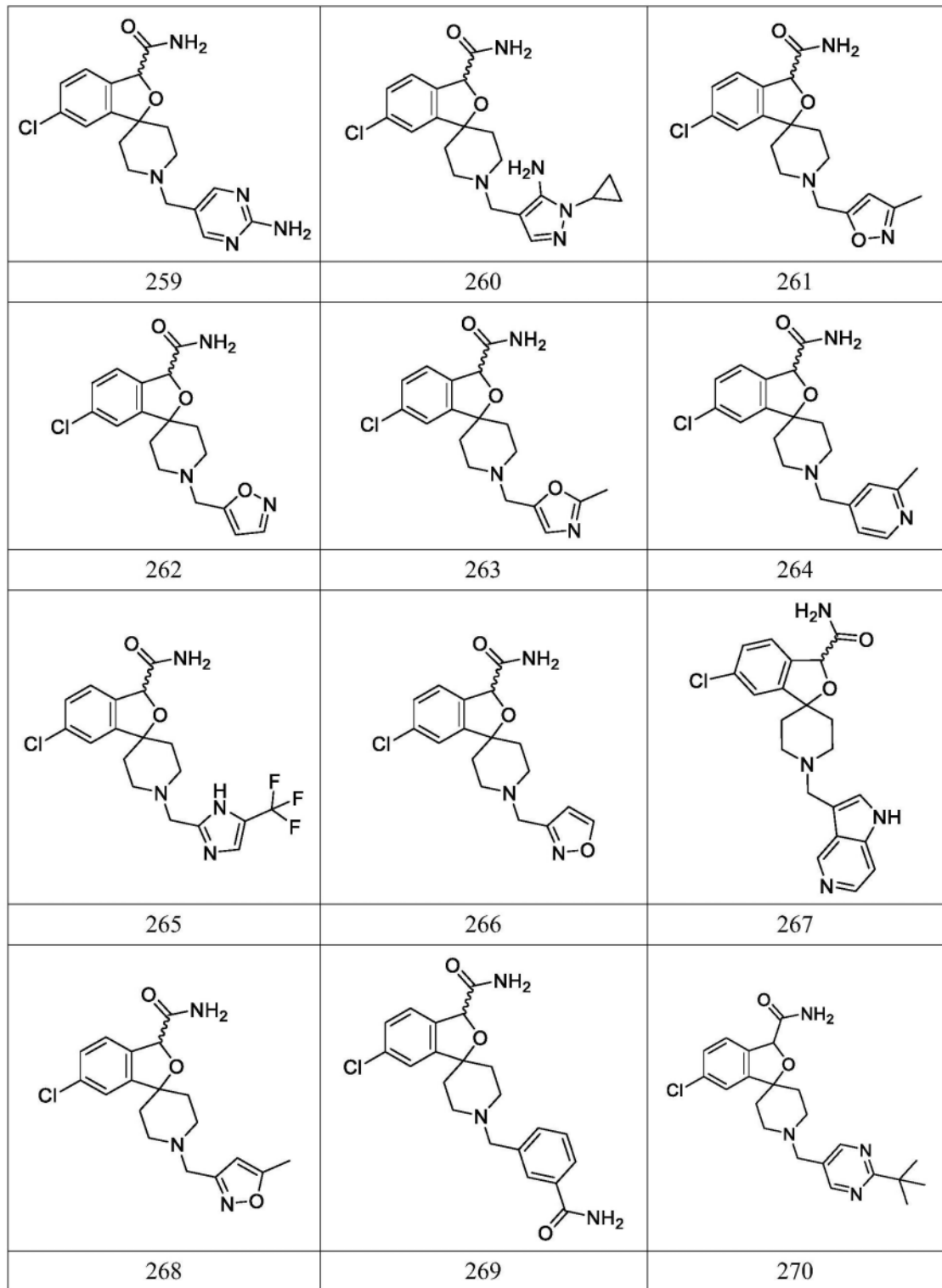


		
235	236	237
		
238	239	240
		
241	242	243
		
244	245	246

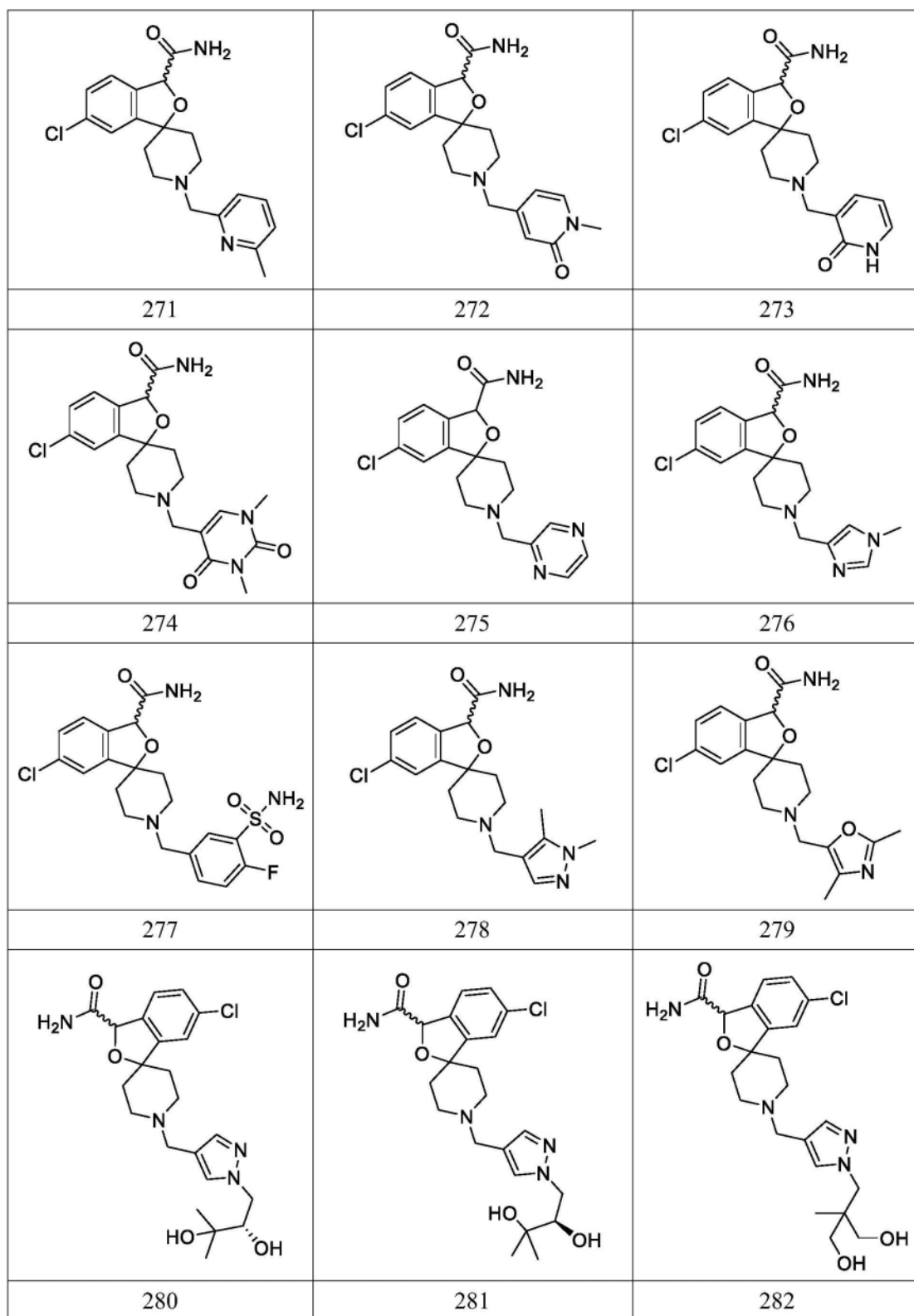
[0252]



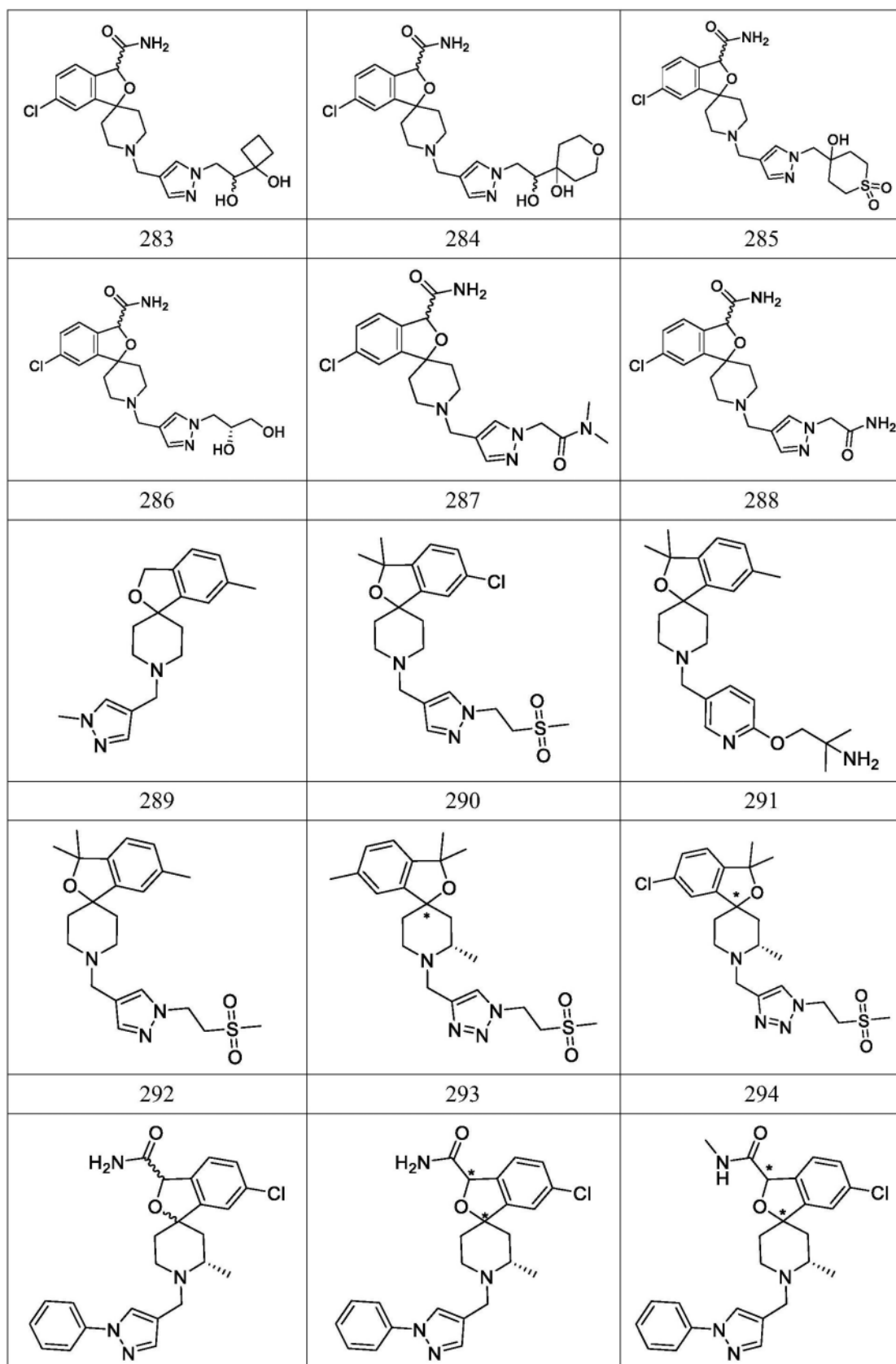
[0253]



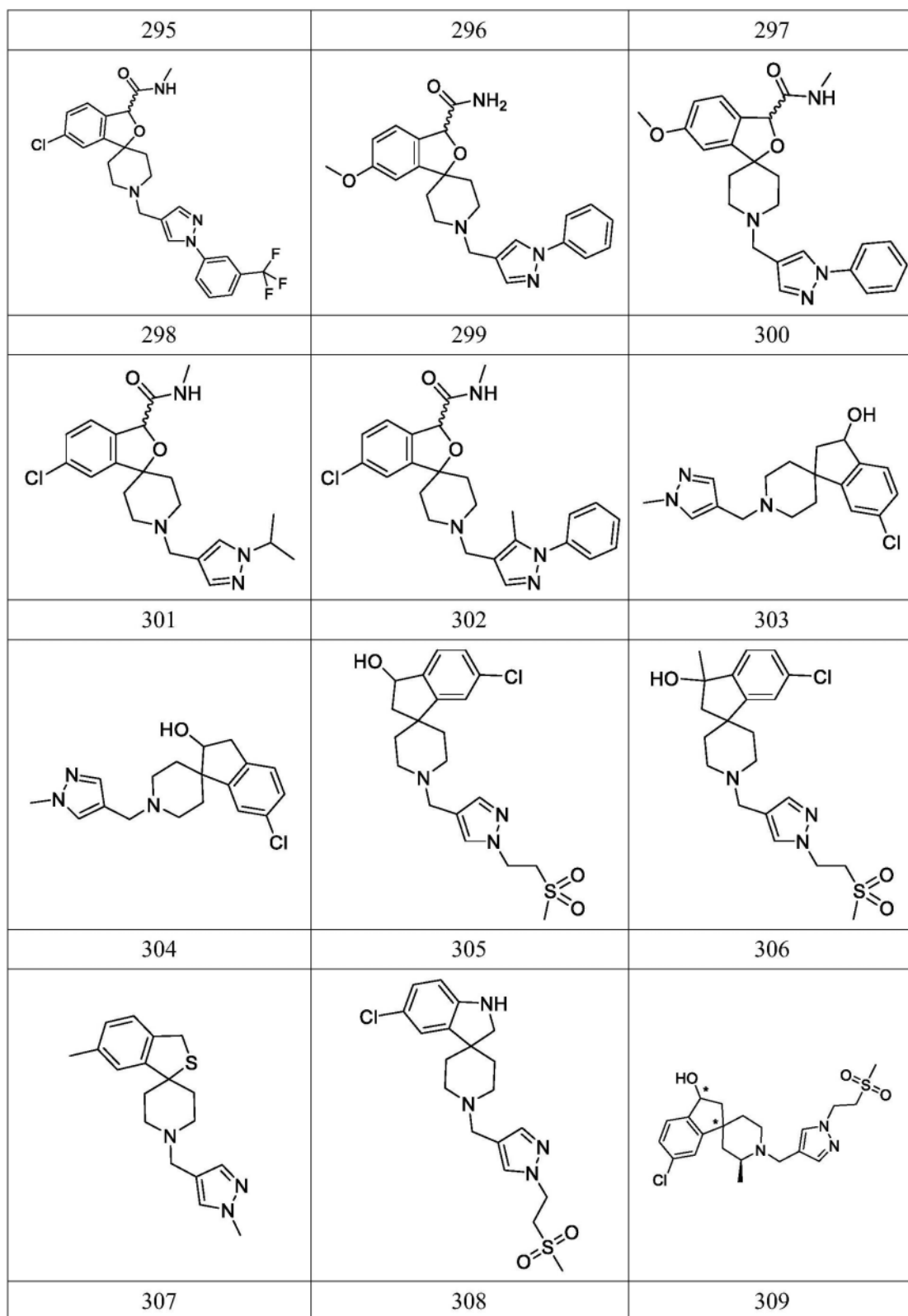
[0254]



[0255]

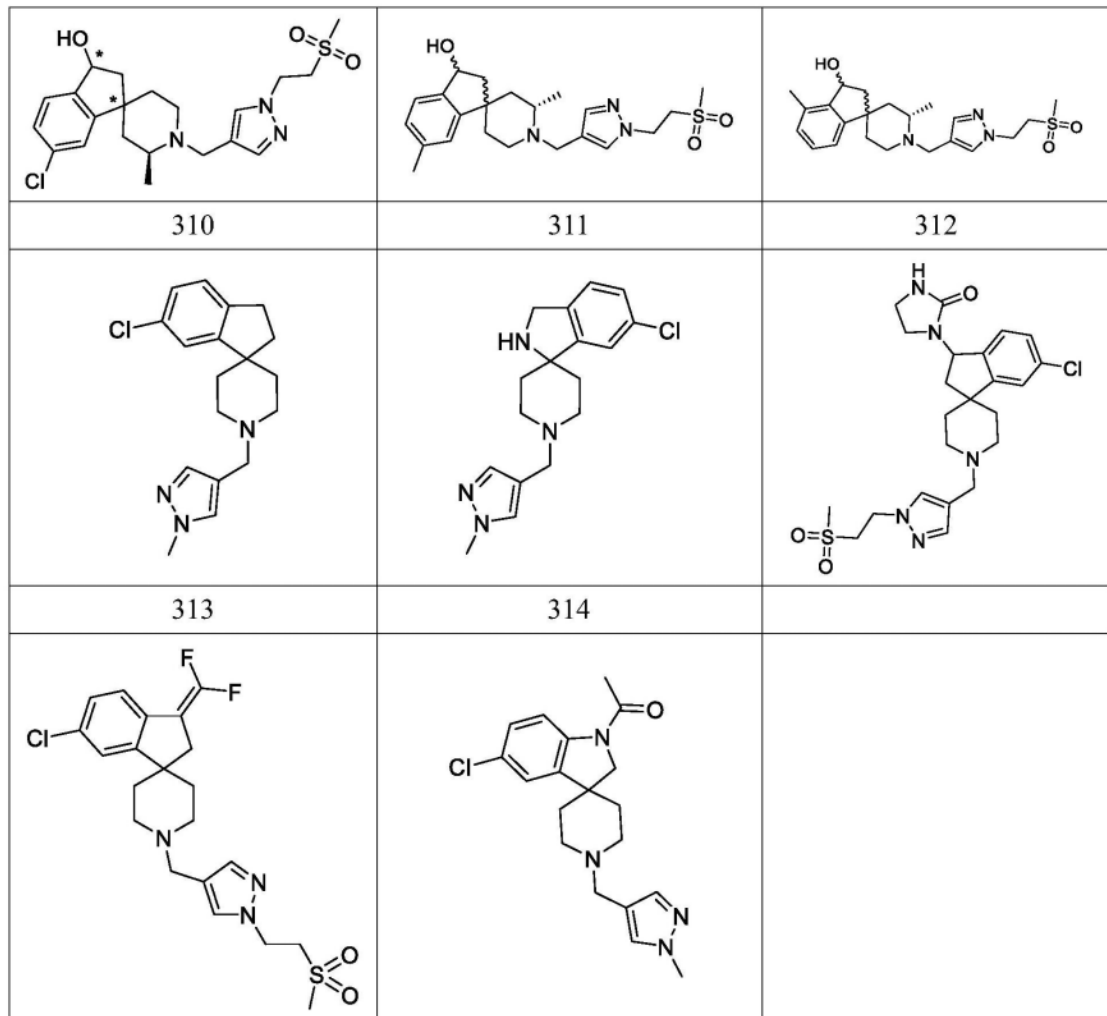


[0256]



[0257]

[0258]



[0259] 本公开的一些实施例包含化合物1至299或式I、IA、II、IIA、III、IV、IVA、IVB、IVC、V、VA、VB、VC、VI、VIA、VIB、VIC、VII、VIIA、VIII、VIII A、IX和IXA化合物的衍生物、其互变异构体、这些化合物或互变异构体的氘化衍生物或前述中的任一者的药学上可接受的盐。在一些实施例中,所述衍生物是硅衍生物,其中选自以下的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐中的至少一个碳原子已被硅替代:化合物1至299或式I、IA、II、IIA、III、IV、IVA、IVB、IVC、V、VA、VB、VC、VI、VIA、VIB、VIC、VII、VIIA、VIII、VIII A、IX和IXA化合物、其互变异构体、这些化合物或互变异构体的氘化衍生物以及前述中的任一者的药学上可接受的盐。在一些实施例中,所述衍生物是硼衍生物,其中选自以下的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐中的至少一个碳原子已被硼替代:化合物1至299或式I、IA、II、IIA、III、IV、IVA、IVB、IVC、V、VA、VB、VC、VI、VIA、VIB、VIC、VII、VIIA、VIII、VIII A、IX和IXA化合物、其互变异构体、这些化合物或互变异构体的氘化衍生物以及前述中的任一者的药学上可接受的盐。在其它实施例中,所述衍生物是磷衍生物,其中选自以下的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐中的至少一个碳原子已被磷替代:化合物1至299或式I、IA、II、IIA、III、IV、IVA、IVB、IVC、V、VA、VB、VC、VI、VIA、VIB、VIC、VII、VIIA、VIII、VIII A、IX和IXA化合物、其互变异构体、这些化合物或互变异构体的氘化衍生物以及前述中的任一者的药学上可接受的盐。

[0260] 在一些实施例中,所述衍生物是硅衍生物,其中选自以下的化合物、互变异构体、

氘化衍生物或药学上可接受的盐中的一个碳原子已被硅或硅衍生物(例如, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_2-$ 或 $-\text{Si}(\text{OH})_2-$) 替代: 化合物1至299或式I、IA、II、IIA、III、IV、IVA、IVB、IVC、V、VA、VB、VC、VI、VIA、VIB、VIC、VII、VIIA、VIII、VIII A、IX和IXA化合物、其互变异构体、这些化合物或互变异构体的氘化衍生物以及前述中的任一者的药学上可接受的盐。被硅替代的碳可以是芳香族碳。在其它实施例中, 氟已被硅衍生物(例如, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$) 替代。在一些实施例中, 本公开的硅衍生物可以包含一个或多个被氘替代的氢原子。在一些实施例中, 选自以下的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐的硅衍生物可以将硅掺入到杂环中: 化合物1至299或式I、IA、II、IIA、III、IV、IVA、IVB、IVC、V、VA、VB、VC、VI、VIA、VIB、VIC、VII、VIIA、VIII、VIII A、IX和IXA化合物、其互变异构体、所述化合物或互变异构体的氘化衍生物或前述中的任一者的药学上可接受的盐。

[0261] 在一些实施例中, 所述衍生物是硼衍生物, 其中选自以下的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐中的一个碳原子已被硼或硼衍生物替代: 化合物1至299或式I、IA、II、IIA、III、IV、IVA、IVB、IVC、V、VA、VB、VC、VI、VIA、VIB、VIC、VII、VIIA、VIII、VIII A、IX和IXA化合物、其互变异构体、这些化合物或互变异构体的氘化衍生物以及前述中的任一者的药学上可接受的盐。

[0262] 在一些实施例中, 所述衍生物是磷衍生物, 其中选自以下的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐中的一个碳原子已被磷或磷衍生物替代: 化合物1至299或式I、IA、II、IIA、III、IV、IVA、IVB、IVC、V、VA、VB、VC、VI、VIA、VIB、VIC、VII、VIIA、VIII、VIII A、IX和IXA化合物、其互变异构体、这些化合物或互变异构体的氘化衍生物以及前述中的任一者的药学上可接受的盐。

[0263] 本公开的另一方面提供了药物组合物, 所述药物组合物包括至少一种根据选自式I、IA、II、IIA、III、IV、IVA、IVB、IVC、V、VA、VB、VC、VI、VIA、VIB、VIC、VII、VIIA、VIII、VIII A、IX和IXA的任一式和化合物1至299、其互变异构体、这些化合物或互变异构体的氘化衍生物以及前述中的任一者的药学上可接受的盐的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐。在一些实施例中, 向有需要的患者施用包括至少一种选自以下的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐的药物组合物: 式I、IA、II、IIA、III、IV、IVA、IVB、IVC、V、VA、VB、VC、VI、VIA、VIB、VIC、VII、VIIA、VIII、VIII A、IX和IXA化合物1至299、其互变异构体、这些化合物和互变异构体的氘化衍生物以及前述中的任一者的药学上可接受的盐。

[0264] 药物组合物可以进一步包括至少一种药学上可接受的载体。在一些实施例中, 至少一种药学上可接受的载体选自药学上可接受的媒剂和药学上可接受的佐剂。在一些实施例中, 至少一种药学上可接受的选自药学上可接受的填充剂、崩解剂、表面活性剂、粘合剂和润滑剂。

[0265] 还将理解, 本公开的药物组合物可以用于组合疗法中; 即, 本文描述的药物组合物可以进一步包含至少一种另外的活性治疗剂。可替代地, 包括至少一种选自以下的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐的药物组合物可以作为单独的组合物与包括至少一种其它活性治疗剂的组合物同时施用、在其之前施用或在其之后施用: 式I、IA、II、IIA、III、IV、IVA、IVB、IVC、V、VA、VB、VC、VI、VIA、VIB、VIC、VII、VIIA、VIII、VIII A、IX和IXA化合物、其互变异构体、这些化合物或互变异构体的氘化衍生物和前述中的任一者的药学

上可接受的盐。在一些实施例中,包括至少一种选自以下的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐的药物组合物可以作为单独的组合物与包括至少一种其它活性治疗剂的组合物同时施用、在其之前施用或在其之后施用:化合物1至299、其互变异构体、这些化合物或互变异构体的氘化衍生物以及前述中的任一者的药学上可接受的盐。

[0266] 如上所述,本文公开的药物组合物可以任选地进一步包括至少一种药学上可接受的载体。至少一种药学上可接受的载体可以选自佐剂和媒剂。如本文所使用的,至少一种药学上可接受的载体包含适合于所需的特定剂型的任何和所有溶剂、稀释剂、其它液体媒剂、分散助剂、悬浮助剂、表面活性剂、等渗剂、增稠剂、乳化剂、防腐剂、固体粘合剂和润滑剂。《雷明顿:药学的科学与实践(Remington:The Science and Practice of Pharmacy)》,第21版,2005,D.B.Troy编辑,费城的利平科特·威廉斯·威尔金斯出版公司(Troy, Lippincott Williams&Wilkins,Philadelphia)以及《药剂百科全书(Encyclopedia of Pharmaceutical Technology)》,J.Swarbrick和J.C.Boylan编辑,1988至1999,纽约的马赛尔德克出版社(Marcel Dekker,New York)公开了用于调配药物组合物的各种载体及其已知制备技术。除非任何常规载体与本公开的化合物不兼容,如通过产生任何不期望的生物效应或另外以有害方式与药物组合物的任何其它组分相互作用,否则其用途被预期在本公开的范围内。合适的药学上可接受的载体的非限制性实例包含但不限于离子交换剂、氧化铝、硬脂酸铝、卵磷脂、血清蛋白(例如,人血清白蛋白)、缓冲物质(例如,磷酸盐、甘氨酸、山梨酸和山梨酸钾)、饱和植物脂肪酸、水、盐和电解质的偏甘油酯混合物(例如,硫酸鱼精蛋白、磷酸氢二钠、磷酸氢钾、氯化钠和锌盐)、胶体二氧化硅、三硅酸镁、聚乙烯吡咯烷酮、聚丙烯酸酯、蜡、聚乙烯-聚氧丙烯嵌段聚合物、羊毛脂、糖(例如,乳糖、葡萄糖和蔗糖)、淀粉(例如,玉米淀粉和马铃薯淀粉)、纤维素和其衍生物(例如,羧甲基纤维素钠、乙基纤维素和乙酸纤维素)、粉状黄蓍胶、麦芽、明胶、滑石、赋形剂(例如,可可脂和栓剂蜡)、油(例如,花生油、棉籽油、红花油、芝麻油、橄榄油、玉米油和大豆油)、二醇(例如,丙二醇和聚乙二醇)、酯(例如,油酸乙酯和月桂酸乙酯)、琼脂、缓冲剂(例如,氢氧化镁和氢氧化铝)、海藻酸、无热原水、等渗盐水、林格氏溶液(Ringer's solution)、乙醇、磷酸盐缓冲溶液、无毒相容性润滑剂(例如,月桂基硫酸钠和硬脂酸镁)、着色剂、脱模剂、包衣剂、甜味剂、调味剂、芳香剂、防腐剂和抗氧化剂。

[0267] 化合物和组合物的用途

[0268] 在本公开的一些实施例中,本文描述的化合物和药物组合物用于治疗FSGS和/或NDKD。在一些实施例中,FSGS由APOL1介导。在一些实施例中,NDKD由APOL1介导。

[0269] 在本公开的一些实施例中,本文描述的化合物和药物组合物用于治疗癌症。在一些实施例中,癌症由APOL1介导。

[0270] 在本公开的一些实施例中,本文描述的化合物和药物组合物用于治疗胰腺癌。在一些实施例中,胰腺癌由APOL1介导。

[0271] 在一些实施例中,本公开的方法包括向有需要的患者施用至少一种选自以下的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐:式I、IA、II、IIA、III、IV、IVA、IVB、IVC、V、VA、VB、VC、VI、VIA、VIB、VIC、VII、VIIA、VIII、VIII A、IX和IXA化合物、其互变异构体、这些化合物和互变异构体的氘化衍生物以及前述中的任一者的药学上可接受的盐。在一些实施例中,化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐选自化合物1至299、其互

变异构体、这些化合物或互变异构体的氘化衍生物以及前述中的任一者的药学上可接受的盐。在一些实施例中,所述有需要的患者具有APOL1遗传变体,即,G1:S342G:I384M和G2:N388del:Y389del。

[0272] 本公开的另一方面提供了抑制APOL1活性的方法,所述方法包括使所述APOL1与至少一种选自以下的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐接触:式I、IA、II、IIA、III、IV、IVA、IVB、IVC、V、VA、VB、VC、VI、VIA、VIB、VIC、VII、VIIA、VIII、VIII A、IX和IXA化合物、其互变异构体、这些化合物或互变异构体的氘化衍生物以及前述中的任一者的药学上可接受的盐。在一些实施例中,抑制APOL1活性的方法包括使所述APOL1与至少一种选自以下的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐接触:化合物1至299、其互变异构体、这些化合物或互变异构体的氘化衍生物以及前述中的任一者的药学上可接受的盐。

[0273] 实例

[0274] 为了可以更充分地理解本文描述的公开内容,阐述了以下实例。应理解,这些实施例仅用于说明性目的,并且不应解释为以任何方式限制本公开。

[0275] 本公开的化合物可以根据标准化学实践或如本文所述来制备。贯穿以下合成方案并且在关于制备式I、IA、II、IIA、III、IV、IVA、IVB、IVC、V、VA、VB、VC、VI、VIA、VIB、VIC、VII、VIIA、VIII、VIII A、IX和IXA化合物、化合物1至299、其互变异构体、这些化合物和互变异构体的氘化衍生物以及前述中的任一者的药学上可接受的盐的描述中,使用了以下缩写:

[0276] 缩写

[0277] AcOH=乙酸

[0278] ARP=即用型测定板(assay ready plate)

[0279] $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ =三氟化硼乙醚

[0280] Boc_2O =二碳酸二叔丁酯

[0281] DAST=二乙氨基三氟化硫

[0282] DBU=1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一碳-7-烯

[0283] DCE=1,2-二氯乙烷

[0284] DCM=二氯甲烷

[0285] DEE=乙醚

[0286] DIPEA=N,N-二异丙基乙胺或N-乙基-N-异丙基-丙烷-2-胺

[0287] DMEM=杜氏改良伊格尔氏培养基(Dulbecco's modified Eagle's medium)

[0288] DMF=二甲基甲酰胺

[0289] DMPU=N,N'-二甲基丙烯脲

[0290] DMSO=二甲基亚砷

[0291] dppb=1-4-双[P(Ph)₂]-丁烷

[0292] ESI-MS=电喷雾电离质谱

[0293] EtOAc=乙酸乙酯

[0294] EtOH=乙醇

[0295] FBS=胎牛血清

[0296] HATU=[二甲基氨基(三唑并[4,5-b]吡啶-3-基氧基)亚甲基]-二甲基-铵(六氟化

磷离子)

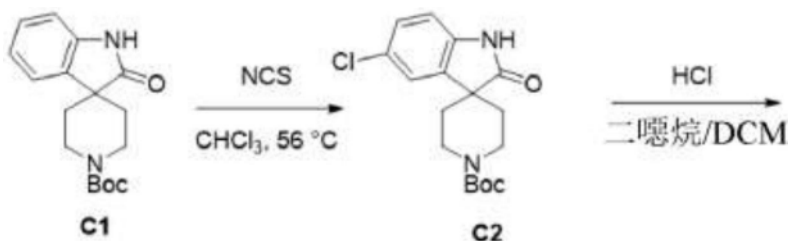
- [0297] IPA=异丙醇
[0298] IPAmine=异丙胺
[0299] LCMS=液相色谱法质谱法
[0300] LED=发光二极管
[0301] mCPBA=间氯过氧苯甲酸
[0302] MeCN=乙腈
[0303] MeI=甲基碘
[0304] MeMgBr=溴化甲基镁
[0305] MeOH=甲醇
[0306] MTBE或TBME=甲基叔丁基醚
[0307] n-BuLi=正丁基锂
[0308] NMP=N-甲基吡咯烷
[0309] NMR=核磁共振
[0310] Pd(dppf)Cl₂=[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)
[0311] Pd(PPh₃)₄=四(三苯基膦)钯
[0312] PP=聚丙烯
[0313] PPh₃=三苯基膦
[0314] PTFE=聚四氟乙烯
[0315] PTSA=对甲苯磺酸一水合物
[0316] rf=保留因子
[0317] rt=室温
[0318] SFC=超临界流体色谱法
[0319] STAB=三乙酰氧基硼氢化钠
[0320] T3P=2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧杂三磷杂环己烷-2,4,6-三氧化物
[0321] TBAF=四正丁基氟化铵
[0322] TBS=甲硅烷基醚
[0323] TBSCl=叔丁基二甲基氯硅烷
[0324] TBTA=三((1-苄基-4-三唑基)甲基)胺
[0325] tBuBrettPhos Pd G3=[(2-二叔丁基膦基-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯)-2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]甲磺酸钯(II)
[0326] TEA=三乙胺
[0327] Tet=四环素
[0328] TFA或TFAA=三氟乙酸
[0329] Tf₂O=三氟酸酐
[0330] THF=四氢呋喃
[0331] TLC=薄层色谱法
[0332] TMSCN=三甲基氰硅烷
[0333] VT=可变温度

[0334] 实例1.化合物的合成

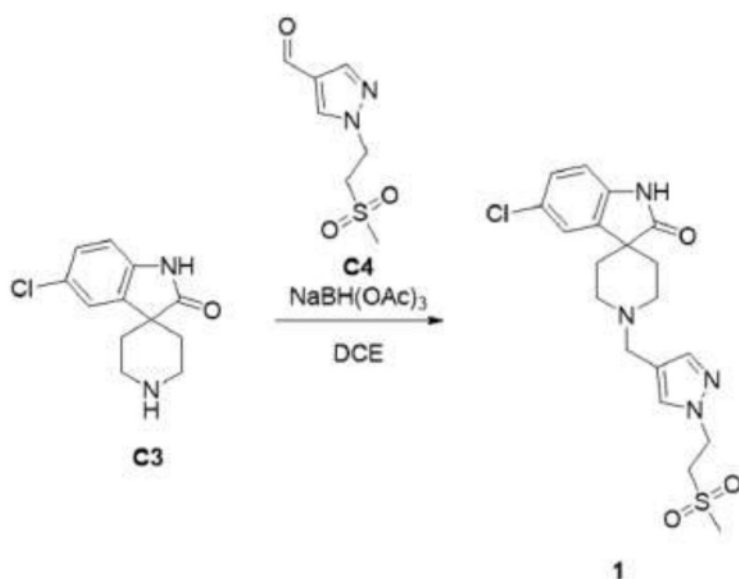
[0335] 所有具体和一般的化合物和公开用于制备那些化合物的中间体都被认为是本文公开的公开内容的一部分。

[0336] 化合物1

[0337] 5-氯-1'-[[1-(2-甲磺酰基乙基)吡唑-4-基]甲基]螺[吡啶啉-3,4'-哌啶]-2-酮
(1)



[0338]



[0339] 步骤1:5-氯-2-氧代-螺[吡啶啉-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯(C2)的制备

[0340] 在室温下将N-氯代琥珀酰亚胺(17.8g,133.3mmol)添加到C1(20.1g,66.58mmol)于氯仿(300mL)中的溶液中。将所得混合物在56°C下搅拌24小时。添加N-氯代琥珀酰亚胺(4.3g,32.2mmol),并将反应混合物在56°C下继续搅拌12小时。进一步添加N-氯代琥珀酰亚胺(9g,67.4mmol),并将反应混合物在56°C下继续搅拌8小时。添加N-氯代琥珀酰亚胺(17g,127.3mmol),并且这次将反应混合物回流4小时。然后将反应混合物置于室温下,用亚硫酸氢钠(200mL)和盐水(200mL)的饱和水溶液洗涤。将有机层在真空中浓缩,并将产物用硅胶色谱法(0-50% EtOAc:己烷)纯化,从而得到起始材料和产物的混合物。将混合材料通过反相HPLC(沃特世(Waters)XSelect CSH C18 OBD制备型柱;30×150mm,5微米。梯度:乙腈/水,含5mM盐酸)进行纯化。将含产物级分合并并浓缩,以得到呈灰白色固体的标题化合物(C2)(2.18g,9%)。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆)δ10.55(s,1H),7.56(d,J=2.2Hz,1H),7.24(dd,J=8.3,2.2Hz,1H),6.86(d,J=8.2Hz,1H),3.70-3.59(m,4H),1.75-1.63(m,4H),1.44(s,9H)。LCMS m/z337.5[M+H]⁺。

[0341] 步骤2:5-氯螺[吡啶啉-3,4'-哌啶]-2-酮(C3)的制备

[0342] 将DCM(5mL)和HCl于二噁烷(15mL, 4M, 60.0mmol)中的溶液添加到5-氯-2-氧代-螺[吡啶-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯(C2)(2.25g, 5.4mmol)中,并将所得混合物在室温下搅拌60分钟。然后将反应混合物在真空中浓缩并在高真空下干燥过夜,以得到标题化合物(C3)二盐酸盐(2.1g, 110%),其无需任何进一步纯化即可用于后续步骤。

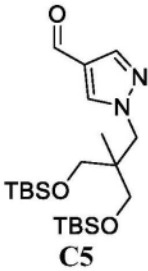
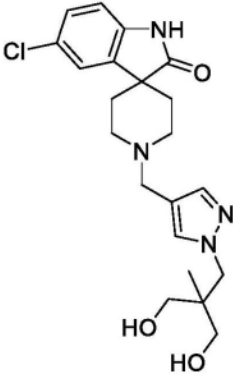
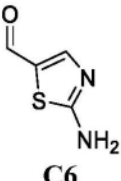
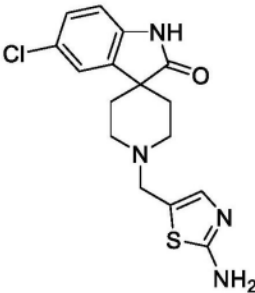
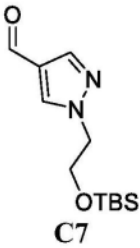
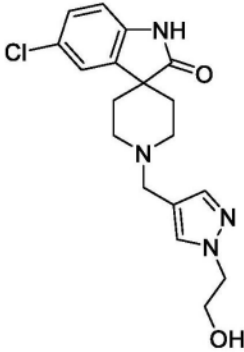
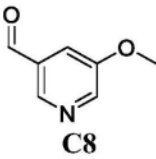
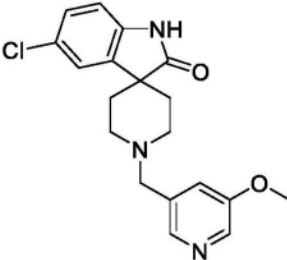
[0343] 步骤3:5-氯-1'-[[1-(2-甲磺酰基乙基)吡啶-4-基]甲基]螺[吡啶-3,4'-哌啶]-2-酮(1)的制备

[0344] 向5-氯螺[吡啶-3,4'-哌啶]-2-酮盐酸盐(C3)(199mg, 0.656mmol)和1-(2-甲磺酰基乙基)吡啶-4-甲醛(C4)(157mg, 0.668mmol)于3ml DCE中的悬浮液中添加三乙酰氧基硼氢化钠(420mg, 1.99mmol),并将混合物在室温下搅拌20小时。

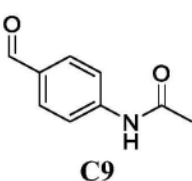
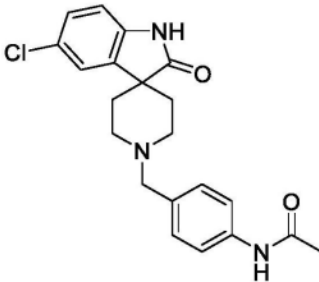
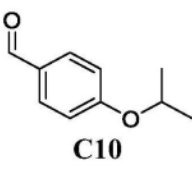
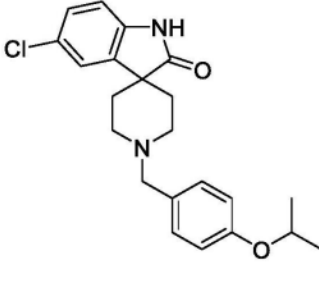
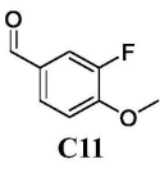
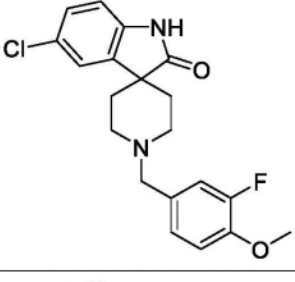
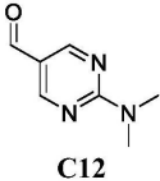
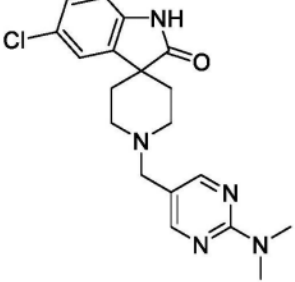
[0345] 此时,使混合物蒸发以去除挥发物。将材料通过反相HPLC(沃特世XSelect CSH C18 OBD制备型柱;30×150mm, 5微米。梯度:乙腈/水,含0.1%三氟乙酸)进行纯化。将含产物级分合并,并通过用HCl(4M于二噁烷中)进行处理来将最终产物转化为HCl盐,并且过滤并干燥所形成的悬浮液以得到标题化合物1二盐酸盐(304mg, 92%)。¹H NMR(300MHz, 氯仿-d) δ8.01(d, J=0.7Hz, 1H), 7.74(s, 1H), 7.40-7.16(m, 2H), 7.01-6.81(m, 1H), 4.76-4.64(m, 2H), 4.37(s, 2H), 3.85-3.66(m, 4H), 3.56-3.44(m, 2H), 2.86(s, 3H), 2.48-2.19(m, 2H), 2.11-1.95(m, 2H)。LCMS m/z 423.05[M+H]⁺LCMS m/z 237.2[M+H]⁺

[0346] 表2.利用所列出的中间体以及有机化学领域的技术人员可以获得的改性中间体,通过如铜介导的交叉偶联、铃木偶联(Suzuki coupling)、根岸偶联(Negishi coupling)、S_NAr、S_N2、锂化、酰化、卤化、甲硅烷基化、脱甲硅烷基、1,4-加成和还原等化学转化,以类似的方式制备化合物2-36。

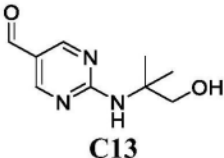
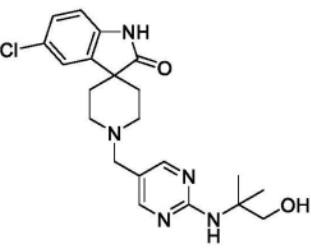
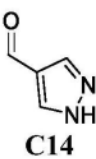
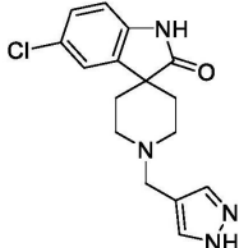
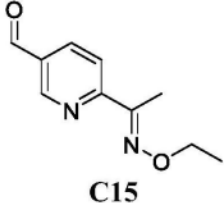
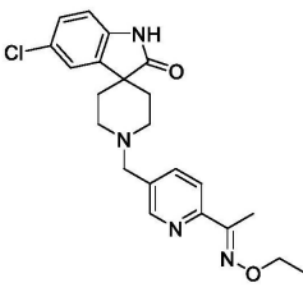
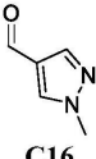
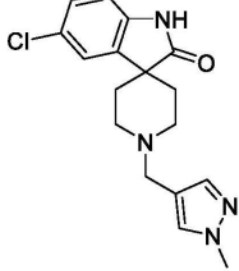
[0347] 表2:化合物2-36

化合物	醛	结构	¹ H NMR, LCMS M+H
2	 TBSO TBSO C5		¹ H NMR (400 MHz, 氯仿- <i>d</i>) δ 7.69 (d, <i>J</i> = 0.7 Hz, 1H), 7.52 (d, <i>J</i> = 0.7 Hz, 1H), 7.32 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.21 (dd, <i>J</i> = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 6.87 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.73 (s, 2H), 3.44 - 3.33 (m, 4H), 3.04 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H), 2.86 - 2.76 (m, 2H), 2.02 - 1.92 (m, 2H), 1.92 - 1.83 (m, 2H), 0.84 (s, 3H)。LCMS <i>m/z</i> 419.28 [M+H] ⁺
3	 C6		LCMS <i>m/z</i> 349.2 [M+H] ⁺
4	 OTBS C7		¹ H NMR (400 MHz, 氯仿- <i>d</i>) δ 8.04 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 7.82 (dd, <i>J</i> = 12.7, 0.7 Hz, 1H), 7.76 - 7.21 (m, 2H), 7.01 - 6.82 (m, 1H), 4.46 (d, <i>J</i> = 65.5 Hz, 2H), 4.30 (t, <i>J</i> = 5.2 Hz, 2H), 3.91 (td, <i>J</i> = 5.4, 2.8 Hz, 2H), 3.80 (td, <i>J</i> = 13.2, 3.1 Hz, 2H), 3.55 - 3.36 (m, 2H), 2.40 - 2.18 (m, 2H), 2.03 (s, 4H)。LCMS <i>m/z</i> 360.98 [M+H] ⁺
5	 C8		LCMS <i>m/z</i> 358.2 [M+H] ⁺

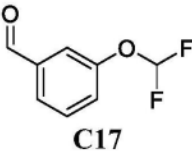
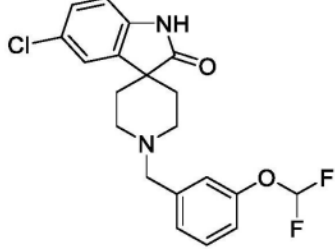
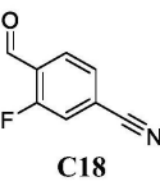
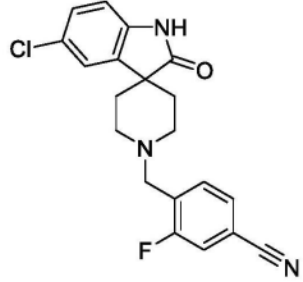
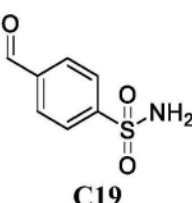
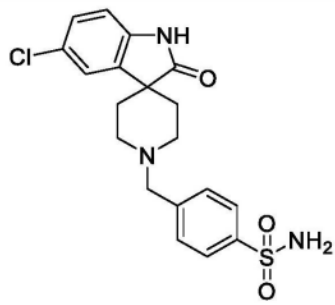
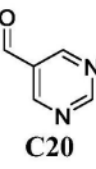
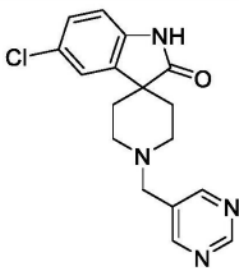
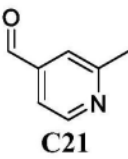
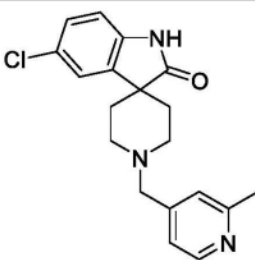
[0348]

化合物	醛	结构	¹ H NMR, LCMS M+H
6	 C9		LCMS m/z 384.0 [M+H] ⁺
7	 C10		(500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.76 (d, <i>J</i> = 47.6 Hz, 1H), 9.69 (s, 1H), 7.49 (t, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 7.37 – 7.26 (m, 1H), 7.06 – 6.99 (m, 2H), 6.91 (dd, <i>J</i> = 25.8, 8.3 Hz, 1H), 4.71 – 4.64 (m, 1H), 4.51 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 4.37 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 3.56 (dt, <i>J</i> = 21.4, 11.5 Hz, 2H), 3.35 – 3.26 (m, 2H), 2.24 (t, <i>J</i> = 15.9 Hz, 1H), 2.10 (t, <i>J</i> = 14.6 Hz, 1H), 1.97 (d, <i>J</i> = 14.6 Hz, 1H), 1.89 (d, <i>J</i> = 14.6 Hz, 1H), 1.29 (s, 3H), 1.28 (s, 3H)。 LCMS m/z 384.9 [M+H] ⁺
8	 C11		LCMS m/z 375.3 [M+H] ⁺
9	 C12		LCMS m/z 372.3 [M+H] ⁺

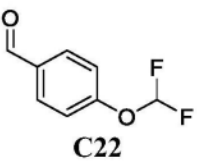
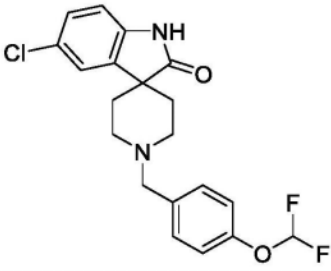
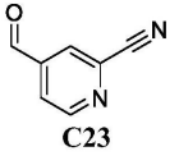
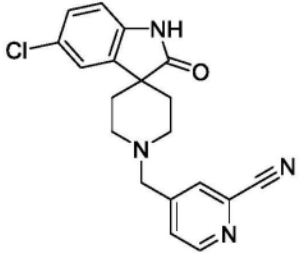
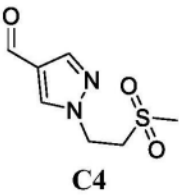
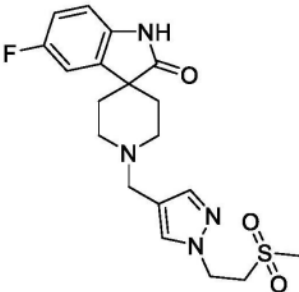
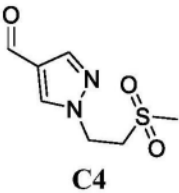
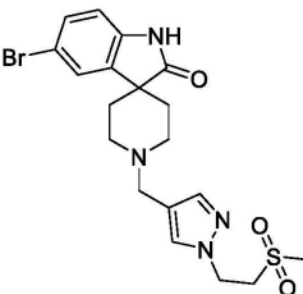
[0349]

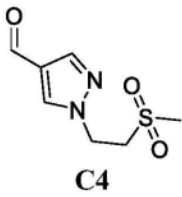
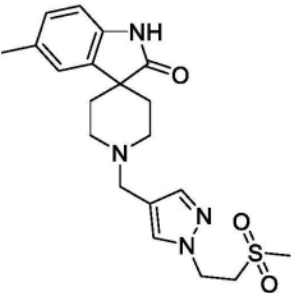
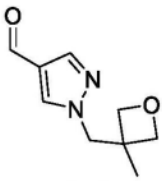
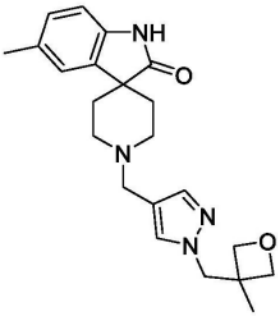
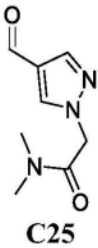
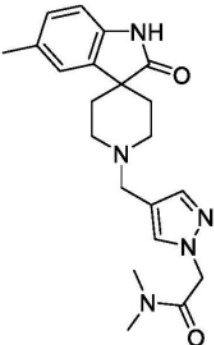
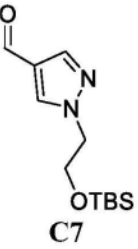
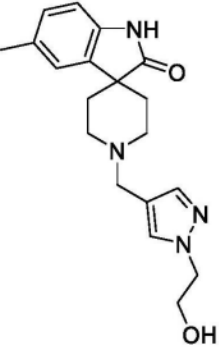
化合物	醛	结构	¹ H NMR, LCMS M+H
10	 <p>C13</p>		¹ H NMR (300 MHz, 氯仿- <i>d</i>) δ 8.36 (s, 1H), 8.31 (s, 2H), 8.02 (s, 1H), 7.31 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.22 (dd, <i>J</i> = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 6.83 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 5.66 (s, 1H), 3.70 (s, 1H), 3.67 (s, 2H), 3.13 (td, <i>J</i> = 11.0, 10.5, 3.4 Hz, 2H), 2.92 (dd, <i>J</i> = 11.5, 4.9 Hz, 2H), 2.19 - 2.01 (m, 2H), 1.95 (d, <i>J</i> = 14.2 Hz, 2H), 1.40 (s, 6H)。LCMS <i>m/z</i> 416.23 [M+H] ⁺
D11	 <p>C14</p>		LCMS <i>m/z</i> 317.1 [M+H] ⁺
12	 <p>C15</p>		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.48 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.85 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.79 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.23 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.84 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 4.21 (q, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 3.67 (s, 2H), 2.85-2.79 (m, 2H), 2.60-2.55 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.80-1.68 (m, 4H), 1.28 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H)。LCMS <i>m/z</i> 413.17 [M+H] ⁺
13	 <p>C16</p>		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.47 (bs, 1H), 7.598 (s, 1H), 7.408 (d, <i>J</i> = 2, 1H), 7.331 (s, 1H), 7.225 (dd, <i>J</i> ₁ = 8.4, <i>J</i> ₂ = 2.4 Hz, 1H), 6.835 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 3.803 (s, 3H), 3.454 (s, 2H), 2.797-2.741 (m, 2H), 2.550-2.506 (m, 2H), 1.785-1.733 (m, 2H), 1.680-1.638 (m, 2H)。

[0350]


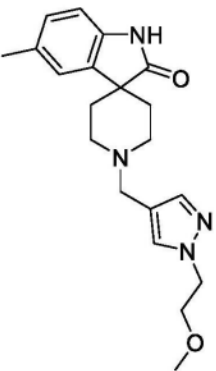
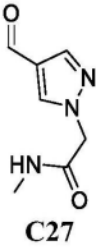
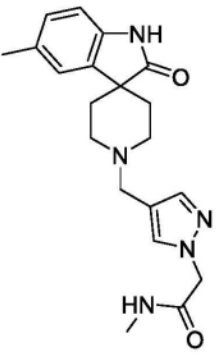
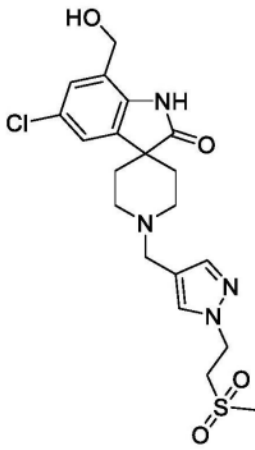
化合物	醛	结构	¹ H NMR, LCMS M+H
			LCMS m/z 331.00 [M+H] ⁺
14	 C17		LCMS m/z 393.1 [M+H] ⁺
15	 C18		LCMS m/z 369.9 [M+H] ⁺
[0351] 16	 C19		LCMS m/z 406.3 [M+H] ⁺
17	 C20		LCMS m/z 358.2 [M+H] ⁺
18	 C21		LCMS m/z 342.3 [M+H] ⁺

[0352]

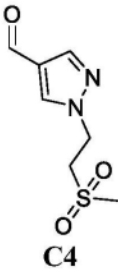
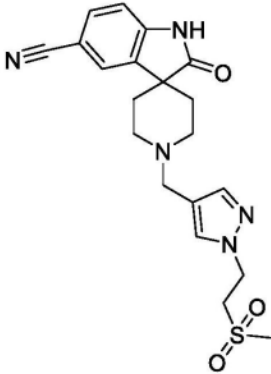
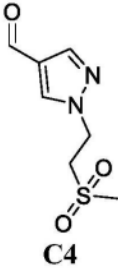
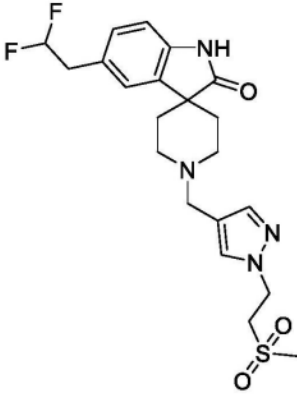
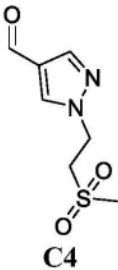
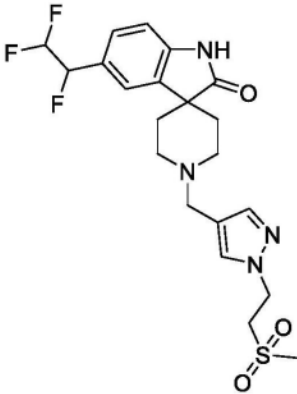
化合物	醛	结构	¹ H NMR, LCMS M+H
19	 C22		LCMS m/z 393.1 [M+H] ⁺
20	 C23		LCMS m/z 353.1 [M+H] ⁺
21	 C4		¹ H NMR (300 MHz, 氯仿- <i>d</i>) δ 7.84 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.00 (ddd, <i>J</i> = 18.2, 8.5, 2.6 Hz, 2H), 6.94 - 6.80 (m, 1H), 4.67 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 4.21 (s, 1H), 3.66 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 4H), 3.53 (d, <i>J</i> = 11.7 Hz, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.63 - 2.45 (m, 4H), 1.96 (d, <i>J</i> = 14.9 Hz, 2H)。LCMS m/z 407.16 [M+H] ⁺
22	 C4		¹ H NMR (300 MHz, 氯仿- <i>d</i>) δ 9.10 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.46 - 7.28 (m, 2H), 6.79 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 4.63 (dd, <i>J</i> = 6.8, 5.6 Hz, 2H), 3.90 (s, 2H), 3.66 (t, <i>J</i> = 6.2 Hz, 2H), 3.25 (dt, <i>J</i> = 11.6, 5.9 Hz, 2H), 3.13 (s, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.23 (ddd, <i>J</i> = 14.8, 11.2, 4.2 Hz, 2H), 1.98 - 1.75 (m, 2H)。LCMS m/z 467.04 [M+H] ⁺

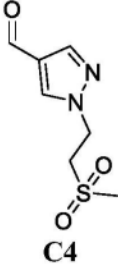
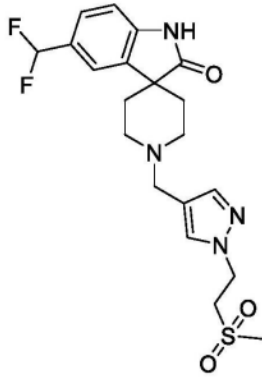
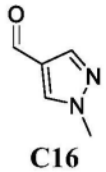
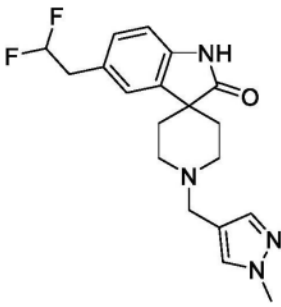
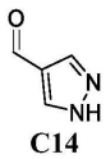
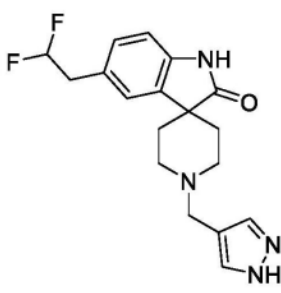
化合物	醛	结构	¹ H NMR, LCMS M+H
23	 C4		LCMS m/z 403.09 [M+H] ⁺
24	 C24		¹ H NMR (400 MHz, DMSO d6), δ = 10.2 (br s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.96 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.29 (s, 2H), 4.22 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.48 (s, 2H), 2.79-2.74 (m, 2H), 2.56-2.51 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.80-1.74 (m, 2H), 1.59-1.55 (m, 2H), 1.10 (s, 3H)。 LCMS m/z 381.0 [M+H] ⁺
25	 C25		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.22 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.96 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.04 (s, 2H) 3.48 (s, 2H), 3.01 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 2.81-2.75 (m, 2H), 2.60-2.51 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.81-1.74 (m, 2H), 1.60-1.56 (m, 2H)。 LCMS m/z 382.23 [M+H] ⁺
26	 C7		¹ H NMR (400 MHz, DMSO d6), δ = 10.2 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.96 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 8 Hz, 1H), 4.86 (s, 1H), 4.10 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.71 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 3.46 (s, 2H), 2.80-2.75 (m, 2H), 2.57-2.50 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.80-

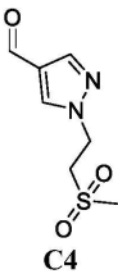
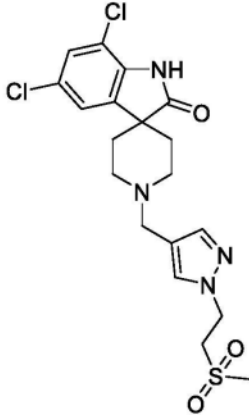
[0353]

化合物	醛	结构	¹ H NMR, LCMS M+H
			1.74 (m, 2H), 1.59-1.55 (m, 2H)。LCMS m/z 341.0 [M+H] ⁺
27	 C26		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.24 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.97 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.72 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 4.22 (t, <i>J</i> = 5.2 Hz, 2H), 3.67 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H) 3.53 (s, 2H), 3.22 (s, 3H), 2.87-2.79 (m, 2H), 2.67-2.61 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.81-1.76 (m, 2H), 1.63-1.55 (m, 2H)。LCMS m/z 355.26 [M+H] ⁺
28	 C27		¹ H NMR (400 MHz, DMSO <i>d</i> ₆), δ = 10.2 (s, 1H), 7.93 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.96 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.71 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 4.72 (s, 2H), 3.48 (s, 2H), 2.81-2.75 (m, 2H), 2.61-2.52 (m, 5H), 2.25 (s, 3H), 1.81-1.74 (m, 2H), 1.68-1.53 (m, 2H)。LCMS m/z 368.0 [M+H] ⁺
29	 C4		¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.43 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.31 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.24 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 5.24 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 4.51 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H), 4.45 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H), 3.68 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H), 3.47 (s, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.81 - 2.70 (m, 2H), 2.54 (m, 低于 DMSO, 2H), 1.83 - 1.61 (m, 4H)。LCMS m/z 453.27 [M+H] ⁺

[0354]

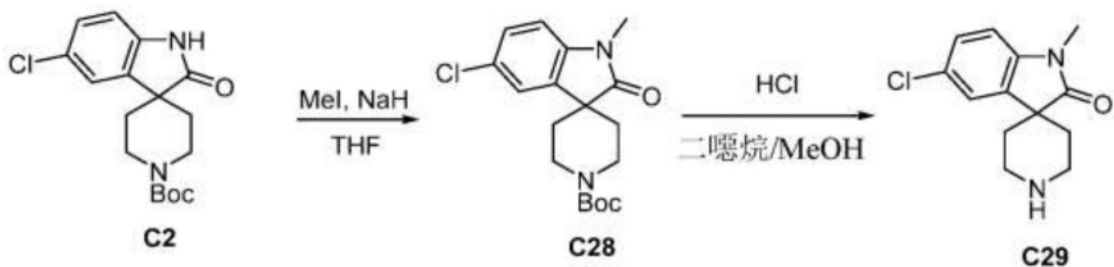
化合物	醛	结构	¹ H NMR, LCMS M+H
30	 C4		¹ H NMR (400 MHz, 氯仿- <i>d</i>) δ 8.00 (s, 1H), 7.74 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.65 (dd, <i>J</i> = 8.1, 1.7 Hz, 1H), 7.58 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 7.11 - 6.98 (m, 1H), 4.70 (t, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2H), 4.37 (d, <i>J</i> = 5.4 Hz, 2H), 3.87 - 3.59 (m, 6H), 3.50 (d, <i>J</i> = 12.3 Hz, 2H), 2.86 (s, 3H), 2.36 - 2.14 (m, 2H), 2.04 (dd, <i>J</i> = 25.0, 14.9 Hz, 3H)。LCMS <i>m/z</i> 414.02 [M+H] ⁺
[0355] 31	 C4		¹ H NMR (300 MHz, 氯仿- <i>d</i>) δ 7.46 (d, <i>J</i> = 17.0 Hz, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.07 - 6.97 (m, 1H), 6.75 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 5.82 (m, 1H), 4.60 - 4.46 (m, 2H), 3.63 - 3.48 (m, 4H), 3.03 (m, 2H), 2.82 (s, 2H), 2.70 - 2.58 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 1.85 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 4H)。LCMS <i>m/z</i> 453.04 [M+H] ⁺
32	 C4		¹ H NMR (400 MHz, 氯仿- <i>d</i>) δ 11.81 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.72 - 7.64 (m, 2H), 7.37 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 6.99 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 6.11 - 5.81 (m, 1H), 5.54 - 5.36 (m, 1H), 4.69 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 4.23 (d, <i>J</i> = 3.5 Hz, 2H), 3.79 - 3.62 (m, 4H), 3.54 (d, <i>J</i> = 12.1 Hz, 2H), 2.80 - 2.74 (m, 3H), 2.71 - 2.57 (m, 2H), 1.98 (d, <i>J</i> = 15.0 Hz, 2H)。LCMS <i>m/z</i> 471.05 [M+H] ⁺

化合物	醛	结构	¹ H NMR, LCMS M+H
33	 C4		¹ H NMR (400 MHz, 氯仿- <i>d</i>) δ 11.75 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.68 (d, <i>J</i> = 0.7 Hz, 1H), 7.48 (dd, <i>J</i> = 8.2, 1.4 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.00 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 6.63 (t, <i>J</i> = 56.3 Hz, 1H), 4.69 (dd, <i>J</i> = 6.8, 5.8 Hz, 2H), 4.24 (d, <i>J</i> = 3.4 Hz, 2H), 3.79 - 3.62 (m, 4H), 3.56 (d, <i>J</i> = 11.9 Hz, 2H), 2.77 (s, 3H), 2.64 (td, <i>J</i> = 14.3, 13.7, 4.3 Hz, 2H), 1.98 (d, <i>J</i> = 15.0 Hz, 2H)。LCMS <i>m/z</i> 439.04 [M+H] ⁺
[0356] 34	 C16		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ 10.37 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.34 (s, 2H), 7.11 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 6.80 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 6.37 - 5.97 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.47 (s, 2H), 3.11 (td, <i>J</i> = 18.0, 4.5 Hz, 2H), 2.76 (dt, <i>J</i> = 15.3, 6.9 Hz, 2H), 2.55-2.45 (m, 3H), 1.83 - 1.52 (m, 3H)。LCMS <i>m/z</i> 361.11 [M+H] ⁺
35	 C14		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ 12.67 (s, 1H), 10.35 (s, 1H), 7.53 (d, <i>J</i> = 46.5 Hz, 1H), 7.37 - 7.29 (m, 2H), 7.14 (dd, <i>J</i> = 33.4, 7.8 Hz, 2H), 6.80 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 6.18 (tt, <i>J</i> = 56.7, 4.5 Hz, 1H), 3.50 (s, 2H), 3.22 - 2.95 (m, 2H), 2.82 - 2.71 (m, 2H), 2.65 - 2.44 (m, 1H), 1.86 - 1.56 (m, 4H)。LCMS <i>m/z</i> 347.42 [M+H] ⁺

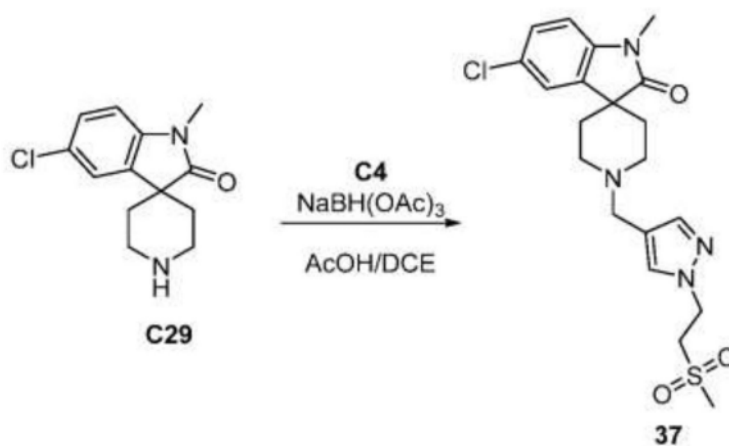
化合物	醛	结构	¹ H NMR, LCMS M+H
[0357] 36			¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.93 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.46 - 7.40 (m, 3H), 4.51 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 3.68 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H), 3.47 (s, 2H), 2.82 (s, 5H), 2.55 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, under DMSO, 2H), 1.85 - 1.67 (m, 4H)。LCMS <i>m/z</i> 456.96 [M+H] ⁺

[0358] 化合物37

[0359] 5-氯-1-甲基-1'-[[1-(2-甲磺酰基乙基)吡唑-4-基]甲基]螺[咪唑啉-3,4'-哌啶]-2-酮(37)



[0360]



[0361] 步骤1:5-氯-1-甲基-2-氧代-螺[咪唑啉-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯(C28)的制备

[0362] 向C2(199mg,0.591mmol)和MeI(100μL,1.61mmol)于4ml THF中的溶液中添加NaH(71mg,60%w/w,1.78mmol),并将混合物在室温下搅拌过夜。将混合物在真空下浓缩并吸收到SiO₂上,以通过柱色谱法(SiO₂,0-50% EtOAc:庚烷)进行纯化。将含产物级分合并并浓缩,以得到呈白色固体的标题化合物C28(199mg,93%)。¹H NMR(300MHz,氯仿-*d*) δ 7.43(d,*J* = 2.1Hz,1H),7.32(dd,*J* = 8.3,2.1Hz,1H),6.98(d,*J* = 8.3Hz,1H),3.79(d,*J* = 6.0Hz,4H),3.19(s,3H),1.84-1.68(m,4H),1.50(s,9H)。LCMS *m/z* 351.03[M+H]⁺

[0363] 步骤2:5-氯-1-甲基-螺[吡啶啉-3,4'-哌啶]-2-酮(C29)的制备

[0364] 向C28(192mg,0.528mmol)于3ml甲醇中的溶液中添加HCl(3ml,4M/二噁烷,12mmol),在50℃下搅拌40分钟。此时,使混合物蒸发以得到呈白色固体的标题化合物C29盐酸盐(156mg,101%)。¹H NMR(300MHz,氯仿-d)δ7.45-7.23(m,2H),7.03(d,J=8.3Hz,1H),3.82(ddd,J=12.8,11.9,3.6Hz,2H),3.39(dt,J=13.0,4.1Hz,2H),3.21(s,3H),2.17(ddd,J=14.8,12.0,4.3Hz,2H),2.06-1.90(m,2H)。LCMS m/z 251.05[M+H]⁺

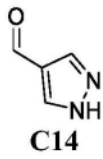
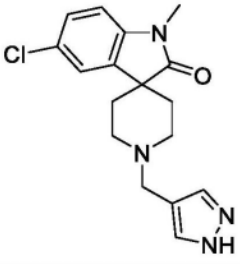
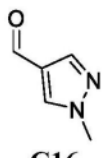
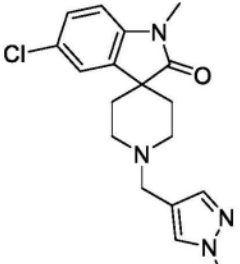
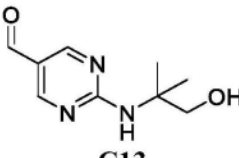
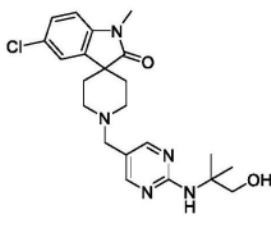
[0365] 步骤3:5-氯-1-甲基-1'-[[1-(2-甲磺酰基乙基)吡啶-4-基]甲基]螺[吡啶啉-3,4'-哌啶]-2-酮(37)的制备

[0366] 向C29(16mg,0.0546mmol)、C4(14mg,0.0596mmol)和AcOH(12μL,0.2110mmol)于DCE(1mL)中的溶液中添加三乙酰氧基硼氢化钠(36mg,0.171mmol),并将混合物在室温下搅拌6小时。此时,将混合物在真空下浓缩。将材料通过反相HPLC(C18沃特世Sunfire柱(30×150mm,5微米)。梯度:MeCN/H₂O,含0.2%甲酸)进行纯化。将含产物级分合并并浓缩,以得到呈澄清油状物的标题化合物(37)(16.4mg,68%)。¹H NMR(300MHz,氯仿-d)δ8.51(s,1H),7.79(s,1H),7.62(s,1H),7.29(s,1H),6.85-6.70(m,1H),4.65(t,J=6.3Hz,2H),4.06(s,2H),3.66(t,J=6.3Hz,2H),3.50(td,J=12.2,3.1Hz,2H),3.31(d,J=11.7Hz,2H),3.19(s,3H),2.67(s,3H),2.45(td,J=13.7,12.6,4.2Hz,2H),1.84(d,J=14.6Hz,2H)。LCMS m/z 437.01[M+H]⁺

[0367] 利用所列出的中间体以及有机化学领域的技术人员可以获得的改性中间体通过S_NAr以类似的方式制备表3中的化合物38-40。

[0368] 表3:化合物38-40

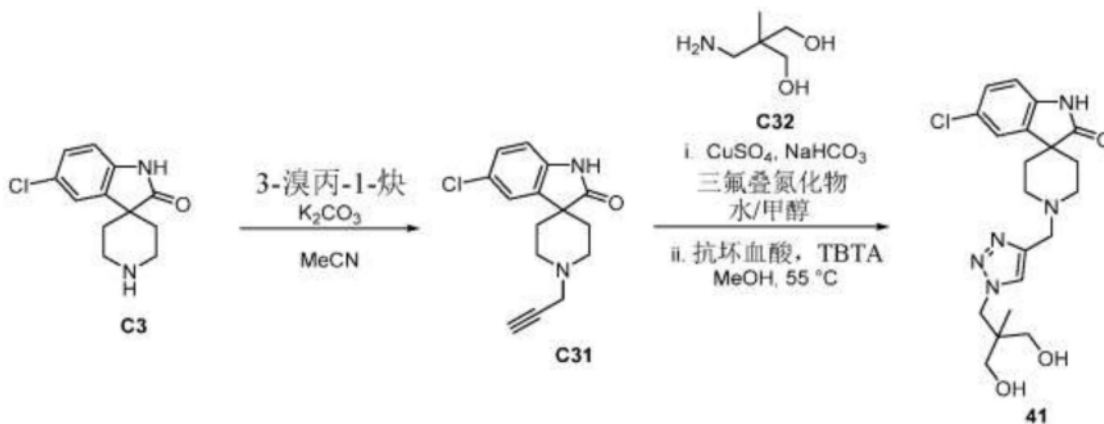
[0369]

化合物	醛	结构	¹ H NMR, LCMS M+H
38	 C14		LCMS m/z 331.04 [M+H] ⁺
39	 C16		¹ H NMR (300 MHz, 氯仿-d) δ 8.60 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.34 - 7.29 (m, 1H), 6.78 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 4.04 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.48 (td, <i>J</i> = 12.2, 3.1 Hz, 2H), 3.39 - 3.27 (m, 2H), 3.19 (s, 3H), 2.45 (td, <i>J</i> = 13.6, 12.4, 4.3 Hz, 2H), 1.84 (d, <i>J</i> = 14.6 Hz, 2H)。LCMS m/z 345.12 [M+H] ⁺
40	 C13		¹ H NMR (300 MHz, 氯仿-d) δ 8.38 (s, 1H), 8.30 (s, 2H), 7.32 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.28 (d, <i>J</i> = 3.3 Hz, 2H), 6.78 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 5.65 (s, 1H), 3.70 (d, <i>J</i> = 4.9 Hz, 4H), 3.20 (s, 4H), 2.96 (dt, <i>J</i> = 10.6, 4.4 Hz, 2H), 2.11 (td, <i>J</i> = 12.0, 10.2, 4.0 Hz, 2H), 1.89 (d, <i>J</i> = 14.0 Hz, 2H), 1.40 (s, 6H)。LCMS m/z 430.23 [M+H] ⁺

[0370] 化合物41

[0371] 5-氯-1'-[[[1-[3-羟基-2-(羟甲基)-2-甲基-丙基]三唑-4-基]甲基]螺[吡啶啉-3,4'-哌啶]-2-酮(41)

[0372]



[0373] 步骤1:5-氯-1'-丙-2-炔基-螺[吡啶啉-3,4'-哌啶]-2-酮(C31)的制备

[0374] 向C3盐酸盐(200mg, 0.732mmol)和碳酸钾(200mg, 1.45mmol)于乙腈(5mL)中的混合物中添加3-溴丙-1-炔(100 μ L, 80%w/w, 0.898mmol)并将混合物搅拌70分钟。此时,将混合物用DCM(20mL)和水(10mL)稀释。用DCM(10mL)萃取水层,并且合并有机层并使其通过相分离器。将混合物浓缩至干燥,在EtOAc中以最低限度稀释,并通过硅胶柱色谱法(100% EtOAc)纯化。将含产物级分合并并浓缩,以得到呈澄清油状物的标题化合物C31(171mg, 83%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 10.53(s, 1H), 7.51(d, J=2.2Hz, 1H), 7.25(dd, J=8.3, 2.1Hz, 1H), 6.86(d, J=8.3Hz, 1H), 3.39(d, J=2.5Hz, 2H), 3.23(d, J=4.7Hz, 1H), 2.90-2.80(m, 2H), 2.70(d, J=3.7Hz, 2H), 1.85-1.76(m, 2H), 1.71(s, 2H)。LCMS m/z 275.02[M+H]⁺

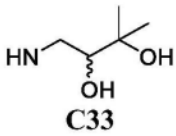
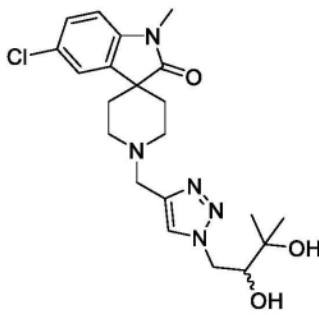
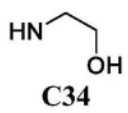
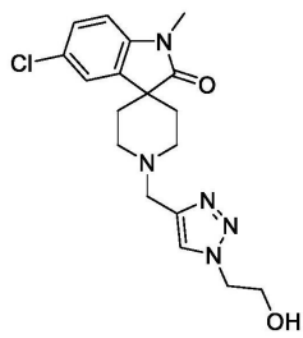
[0375] 步骤2:5-氯-1'-[[1-[3-羟基-2-(羟甲基)-2-甲基-丙基]三唑-4-基]甲基]螺[吡啶啉-3,4'-哌啶]-2-酮(41)

[0376] 向2-(氨甲基)-2-甲基丙烷-1,3-二醇(C32)(20mg, 0.327mmol)于甲醇(3mL)中的混合物中添加含CuSO₄(1mg, 0.0063mmol)的水(0.125mL),随后添加含碳酸氢钠(30mg, 0.357mmol)的水(0.5mL)和三氟叠氮化物(0.75mL, 0.452M)于DCM中的溶液。将此混合物搅拌1小时。此时,含C31(35mg, 0.127mmol)的甲醇(0.5mL)、含抗坏血酸(25mg, 0.142mmol)的水(0.25mL)和含TBTA(3.5mg, 0.0066mmol)的甲醇(0.35mL),并将混合物加热至55 $^{\circ}$ C并搅拌18小时。将材料通过反相HPLC(沃特世XSelect CSH C18 OBD制备型柱;30 \times 150mm, 5微米。梯度:乙腈/水,含0.1%三氟乙酸)进行纯化。将含产物级分合并并浓缩,并且然后在DCM(1mL)和1M NaOH(1mL)中重新稀释以淬灭残余TFA。使有机层通过相分离器并浓缩,以得到呈澄清油状物的标题化合物41(10.6mg, 20%)。¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ 7.98(s, 1H), 7.33(d, J=2.1Hz, 1H), 7.21(dd, J=8.3, 2.1Hz, 1H), 6.86(d, J=8.3Hz, 1H), 4.44(s, 2H), 3.90(s, 2H), 3.46-3.35(m, 4H), 3.04(ddd, J=12.0, 8.3, 3.8Hz, 2H), 2.80(ddd, J=11.4, 6.6, 4.1Hz, 2H), 2.02-1.78(m, 4H), 0.85(s, 3H)。LCMS m/z 420.05[M+H]⁺

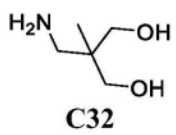
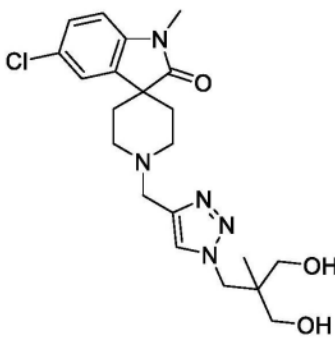
[0377] 以类似的方式由中间体C29而不是C3来制备表4所示的化合物42-44。

[0378] 表4:化合物42-44

[0379]

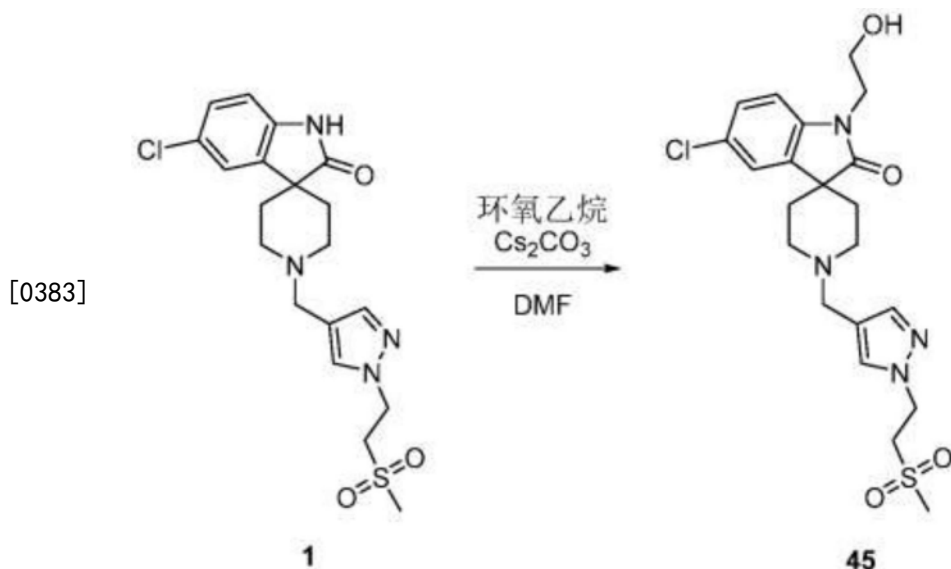
化合物	胺	结构	¹ H NMR, LCMS M+H
42	 C33		¹ H NMR (400 MHz, 氯仿- <i>d</i>) δ 8.00 (s, 1H), 7.38 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.30 (dd, <i>J</i> = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 6.96 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 4.78 (dd, <i>J</i> = 13.8, 2.2 Hz, 1H), 4.29 (dd, <i>J</i> = 13.9, 10.1 Hz, 1H), 3.87 (s, 2H), 3.72 (dd, <i>J</i> = 10.0, 2.2 Hz, 1H), 3.17 (s, 3H), 3.04 (ddd, <i>J</i> = 12.2, 7.7, 4.7 Hz, 2H), 2.80 (dt, <i>J</i> = 12.2, 5.6 Hz, 2H), 1.96 - 1.78 (m, 4H), 1.27 (d, <i>J</i> = 12.2 Hz, 6H)。LCMS <i>m/z</i> 434.14 [M+H] ⁺
43	 C34		¹ H NMR (400 MHz, 氯仿- <i>d</i>) δ 8.03 (s, 1H), 7.38 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.30 (dd, <i>J</i> = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 6.97 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 4.52 (dd, <i>J</i> = 5.7, 4.8 Hz, 2H), 3.99 - 3.94 (m, 2H), 3.92 (s, 2H), 3.17 (s, 3H), 3.10 (ddd, <i>J</i> = 12.3, 7.0, 5.0 Hz, 2H), 2.86 (dt, <i>J</i> = 11.4, 5.2 Hz, 2H), 1.97 - 1.79 (m, 4H)。LCMS <i>m/z</i> 375.97 [M+H] ⁺

[0380]

化合物	胺	结构	¹ H NMR, LCMS M+H
44	 C32		¹ H NMR (400 MHz, 氯仿- <i>d</i>) δ 7.99 (s, 1H), 7.37 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.31 (dd, <i>J</i> = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 6.97 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.93 (s, 2H), 3.44 (d, <i>J</i> = 11.1 Hz, 2H), 3.37 (d, <i>J</i> = 11.1 Hz, 2H), 3.17 (s, 3H), 3.08 (s, 2H), 2.88 - 2.79 (m, 2H), 1.90 (t, <i>J</i> = 5.5 Hz, 4H), 0.85 (s, 3H)。LCMS <i>m/z</i> 434.09 [M+H] ⁺

[0381] 化合物45

[0382] 5-氯-1-(2-羟乙基)-1'-[[1-(2-甲磺酰基乙基)吡唑-4-基]甲基]螺[吡啶-3,4'-哌啶]-2-酮(45)



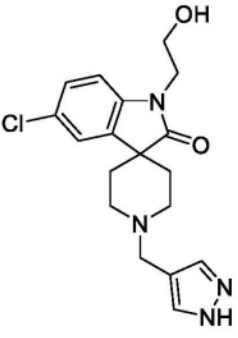
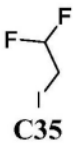
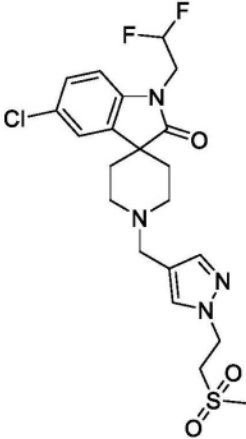
[0384] 5-氯-1-(2-羟乙基)-1'-[[1-(2-甲磺酰基乙基)吡唑-4-基]甲基]螺[吲哚啉-3,4'-哌啶]-2-酮(45)的制备

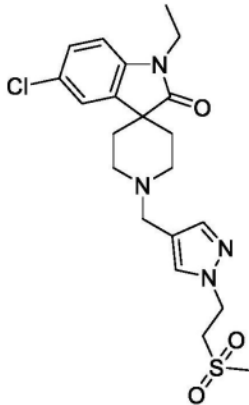
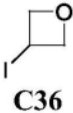
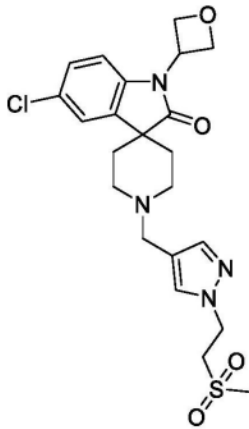
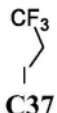
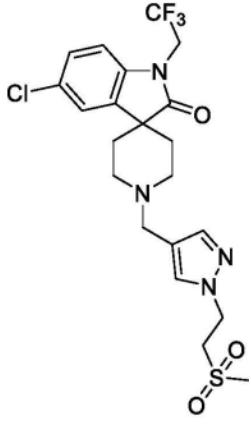
[0385] 将1二盐酸盐(36mg,0.0713mmol)、Cs₂CO₃(140mg,0.430mmol)、环氧乙烷的THF溶液(1000μL,3M,3.00mmol)和Cs₂CO₃(140mg,0.430mmol)于DMF(2mL)中的悬浮液在75°C下搅拌16小时。此时,添加DCM(10mL),并过滤悬浮液,并且使滤液蒸发以去除挥发物。将粗制残余物溶解在DMSO中,并将材料通过反相HPLC(C18沃特世Sunfire柱(30×150mm,5微米)。梯度:MeCN/H₂O,含0.2%甲酸)进行纯化。将含产物级分合并并浓缩,以得到呈白色固体的标题化合物45(13mg,38%)。¹H NMR(300MHz,氯仿-d) δ8.44(s,1H),7.85(s,1H),7.64(s,1H),7.25(d,J=2.1Hz,1H),6.90(d,J=8.3Hz,1H),4.66(t,J=6.3Hz,2H),4.10(s,2H),3.88(tt,J=8.2,4.1Hz,4H),3.67(t,J=6.3Hz,2H),3.57(td,J=12.5,3.1Hz,2H),3.36(d,J=11.7Hz,2H),2.71(s,3H),2.61-2.40(m,2H),1.86(d,J=14.6Hz,2H)。LCMS m/z 467.21[M+H]⁺

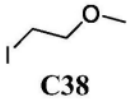
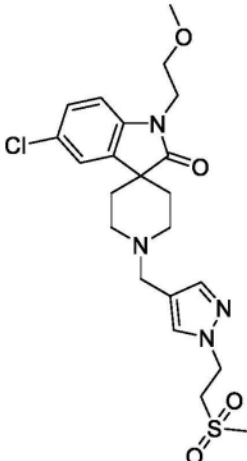
[0386] 以类似的方式由化合物1利用替代的亲电试剂来制备表5所示的化合物46-51。注意,化合物46作为副产物从同一反应中分离以生成45。

[0387] 表5:化合物46-51

[0388]

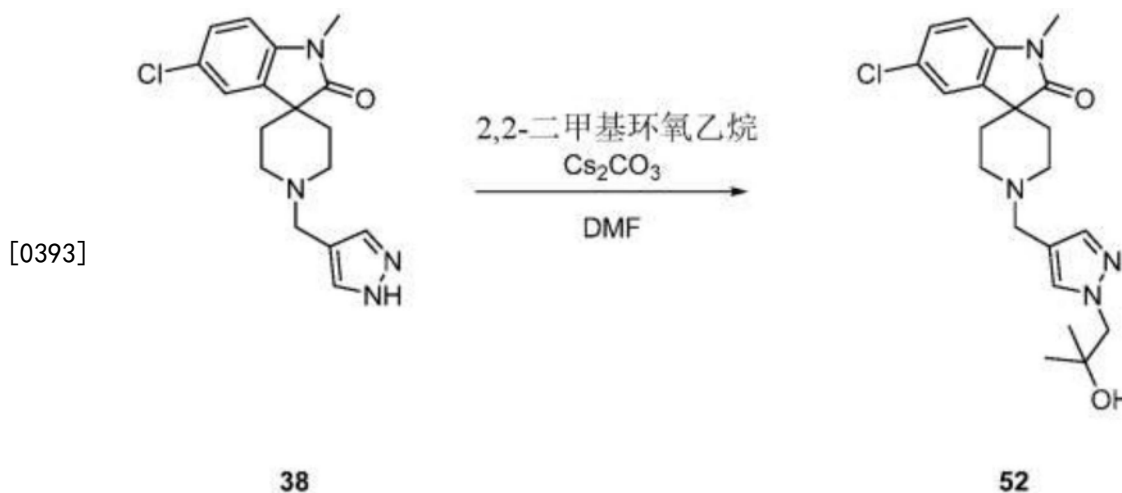
化合物	亲电试剂	结构	¹ H NMR, LCMS M+H
46	环氧乙烷		¹ H NMR (300 MHz, 氯仿- <i>d</i>) δ 7.89 - 7.83 (m, 2H), 7.43 - 7.26 (m, 2H), 7.11 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 4.66 (t, <i>J</i> = 5.0 Hz, 2H), 4.42 (s, 2H), 4.22 - 4.03 (m, 2H), 3.78 (ddd, <i>J</i> = 12.6, 9.1, 3.9 Hz, 3H), 3.62 - 3.42 (m, 2H), 2.29 (td, <i>J</i> = 14.4, 13.8, 4.4 Hz, 2H), 2.02 (t, <i>J</i> = 16.3 Hz, 2H)。LCMS <i>m/z</i> 360.93 [M+H] ⁺
47	 C35		¹ H NMR (300 MHz, 氯仿- <i>d</i>) δ 7.57 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.32 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.26 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 6.88 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 5.97 (tt, <i>J</i> = 55.5, 4.1 Hz, 1H), 4.62 (dd, <i>J</i> = 6.8, 5.3 Hz, 2H), 4.04 (td, <i>J</i> = 14.2, 4.1 Hz, 2H), 3.67 (t, <i>J</i> = 6.1 Hz, 2H), 3.61 (s, 2H), 2.91 (dt, <i>J</i> = 11.8, 6.5 Hz, 2H), 2.80 - 2.64 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 1.92 (t, <i>J</i> = 5.5 Hz, 4H)。LCMS <i>m/z</i> 487.16 [M+H] ⁺

化合物	亲电试剂	结构	$^1\text{H NMR}$, LCMS M+H
48	碘乙烷		LCMS m/z 450.99 [M+H] ⁺
[0389] 49	 C36		LCMS m/z 479.26 [M+H] ⁺
50	 C37		LCMS m/z 504.9 [M+H] ⁺

化合物	亲电试剂	结构	¹ H NMR, LCMS M+H
[0390] 51	 C38		LCMS m/z 481.25 [M+H] ⁺

[0391] 化合物52

[0392] 5-氯-1'-[[1-(2-羟基-2-甲基-丙基)吡唑-4-基]甲基]-1-甲基-螺[吡啶啉-3,4'-哌啶]-2-酮(52)



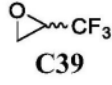
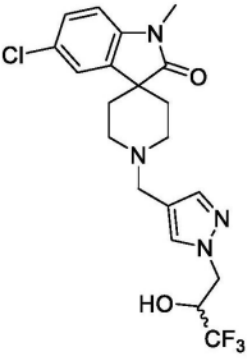
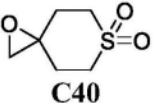
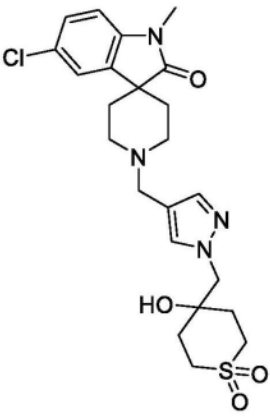
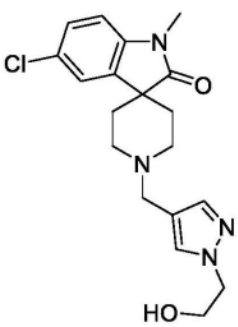
[0394] 5-氯-1'-[[1-(2-羟基-2-甲基-丙基)吡唑-4-基]甲基]-1-甲基-螺[吡啶啉-3,4'-哌啶]-2-酮(52)的制备

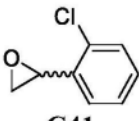
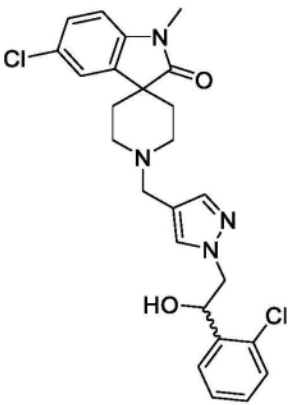
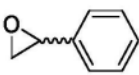
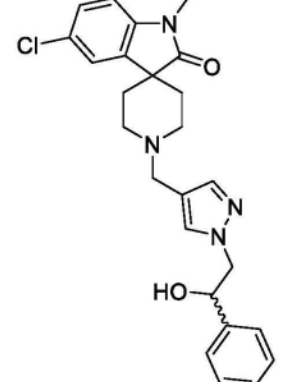
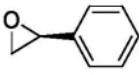
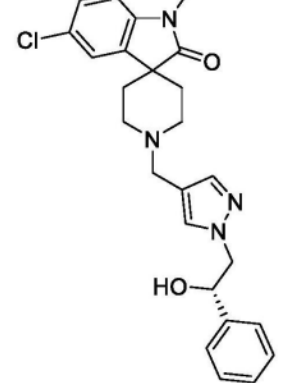
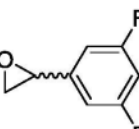
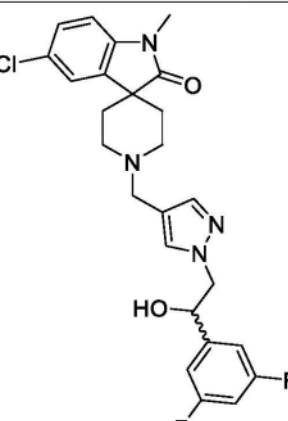
[0395] 将38(10mg, 0.022mmol)、Cs₂CO₃(43mg, 0.132mmol)和2,2-二甲基环氧乙烷(12μL, 0.135mmol)于DMF(1mL)中的悬浮液在75℃下搅拌16小时。此时,添加DCM(10mL)并过滤混合物,在真空下浓缩,并用DMSO(1mL)稀释。将材料通过反相HPLC(C18沃特世Sunfire柱(30×150mm, 5微米)。梯度:MeCN/H₂O, 含0.2%甲酸)进行纯化。将含产物级分合并并浓缩,以得到呈白色固体的标题化合物52(5.8mg, 63%)。¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ8.48(s, 2H), 7.79(d, J=0.8Hz, 1H), 7.57(d, J=0.7Hz, 1H), 7.34-7.29(m, 1H), 6.79(dd, J=7.9, 0.8Hz, 1H), 4.13(2s, 3H), 3.60(td, J=12.5, 3.1Hz, 2H), 3.41(d, J=12.0Hz, 2H), 3.20(s, 3H), 2.65(s, 1H), 2.52(td, J=14.0, 4.3Hz, 2H), 1.84(d, J=14.6Hz, 2H), 1.21(s, 6H)。LCMS m/z403.17 [M+H]⁺

[0396] 以类似的方式由化合物38利用替代环氧化物来制备表6所示的化合物53-59。

[0397] 表6:化合物53-59

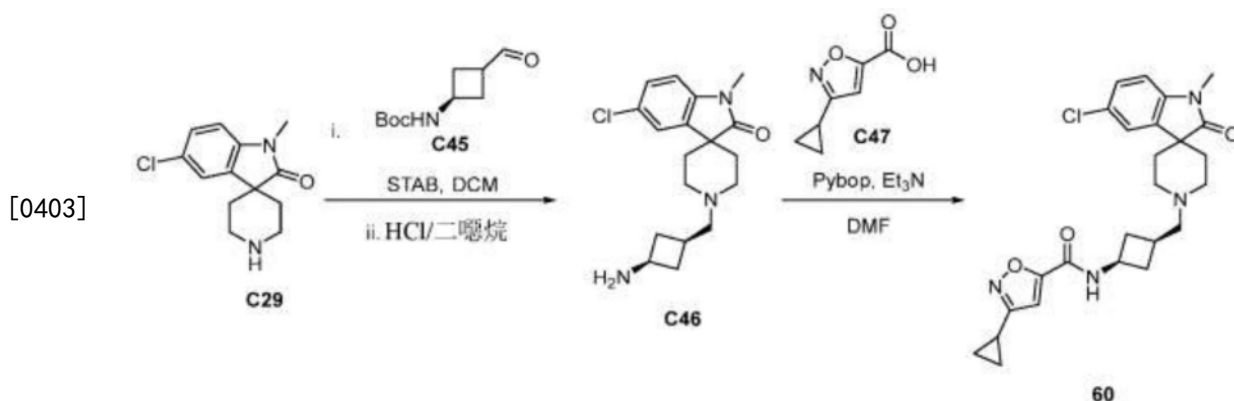
[0398]

化合物	环氧化物	结构	¹ H NMR, LCMS M+H
53	 C39		LCMS m/z 443.11 [M+H] ⁺
54	 C40		LCMS m/z 493.13 [M+H] ⁺
55	环氧乙烷		¹ H NMR (300 MHz, 氯仿- <i>d</i>) δ 8.50 (s, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.28 (s, 2H), 6.79 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 4.36 - 4.23 (m, 2H), 4.08 (s, 2H), 4.02 - 3.89 (m, 2H), 3.55 (td, <i>J</i> = 12.2, 3.2 Hz, 2H), 3.38 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 2H), 3.20 (s, 3H), 2.57 - 2.29 (m, 2H), 1.84 (d, <i>J</i> = 14.6 Hz, 2H)。 LCMS m/z 375.19 [M+H] ⁺

56	 <p>C41</p>		¹ H NMR (300 MHz, 氯仿- <i>d</i>) δ 8.67 (s, 1H), 7.90 - 7.71 (m, 1H), 7.43 - 7.31 (m, 4H), 7.30 (s, 1H), 6.81 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 5.45 (dd, <i>J</i> = 10.4, 2.7 Hz, 1H), 3.60 (td, <i>J</i> = 11.5, 3.3 Hz, 1H), 3.47 (d, <i>J</i> = 10.4 Hz, 2H), 3.22 (s, 3H), 3.20 - 2.97 (m, 1H), 2.83 (dd, <i>J</i> = 12.8, 10.4 Hz, 1H), 2.35 (ddd, <i>J</i> = 19.8, 14.8, 8.0 Hz, 2H), 1.95 (dd, <i>J</i> = 19.3, 14.8 Hz, 3H)。LCMS <i>m/z</i> 405.32 [M+H] ⁺
[0399] 57	 <p>C42</p>		¹ H NMR (300 MHz, 氯仿- <i>d</i>) δ 8.34 (s, 1H), 7.60 (ddd, <i>J</i> = 5.2, 3.9, 2.1 Hz, 1H), 7.55 - 7.46 (m, 3H), 7.43 - 7.29 (m, 3H), 7.12 - 6.95 (m, 1H), 5.19 (dd, <i>J</i> = 10.0, 4.0 Hz, 1H), 4.26 - 4.03 (m, 1H), 3.91 (tt, <i>J</i> = 12.1, 3.3 Hz, 1H), 3.83 - 3.46 (m, 2H), 3.46 - 3.36 (m, 1H), 3.18 (2s, 3H), 2.48 - 1.86 (m, 4H)。LCMS <i>m/z</i> 371.17 [M+H] ⁺
58	 <p>C43</p>		LCMS <i>m/z</i> 371.17 [M+H] ⁺
[0400] 59	 <p>C44</p>		¹ H NMR (300 MHz, 氯仿- <i>d</i>) δ 8.48 (s, 1H), 7.84 - 7.61 (m, 1H), 7.41 - 7.28 (m, 2H), 6.96 (t, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 6.88 - 6.70 (m, 2H), 5.47 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 3.83 - 3.64 (m, 3H), 3.46 (d, <i>J</i> = 12.1 Hz, 1H), 3.22 (s, 3H), 3.15 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 2H), 2.55 (dd, <i>J</i> = 15.7, 10.9 Hz, 2H), 2.10 - 1.72 (m, 2H)。LCMS <i>m/z</i> 407.11 [M+H] ⁺

[0401] 化合物60

[0402] N-[3-[(5-氯-1-甲基-2-氧代-螺[吡啶啉-3,4'-哌啶]-1'-基)甲基]环丁基]-3-环丙基-异噁唑-5-甲酰胺(60)



[0404] 步骤1:1'-[(3-氨基环丁基)甲基]-5-氯-1-甲基-螺[吡啶啉-3,4'-哌啶]-2-酮(C46)的制备

[0405] 向N-(3-甲酰基环丁基)氨基甲酸叔丁酯(C45)(201mg,1.01mmol)和C29(207mg,0.721mmol)于DCM(5mL)中的溶液中添加三乙酰氧基硼氢化钠(460mg,2.17mmol)。将混合物在室温下搅拌2小时。此时,将饱和碳酸氢钠水溶液(5mL)添加到反应混合物中,然后用DCM(3×5mL)萃取。将合并的有机级分用H₂O(1×2mL)、盐水(1×2mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩。

[0406] 将粗制材料用含HCl(4mL,4M,16.00mmol)的二噁烷稀释并搅拌1小时。此时,在真空下去除溶剂,并且按原样分离材料。将标题化合物(C46)三氟乙酸盐分离为黄色油状物。LCMS m/z 334.15[M+H]⁺

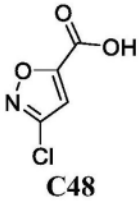
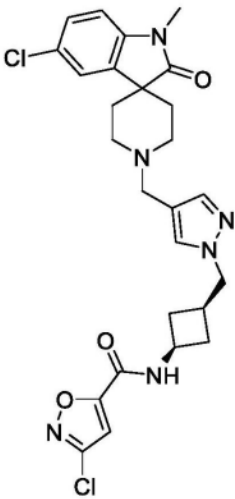
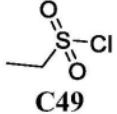
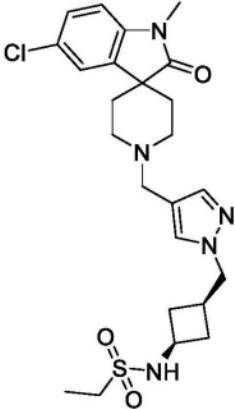
[0407] 步骤2:N-[3-[(5-氯-1-甲基-2-氧代-螺[吡啶啉-3,4'-哌啶]-1'-基)甲基]环丁基]-3-环丙基-异噁唑-5-甲酰胺(60)的制备

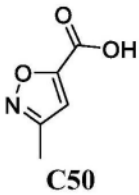
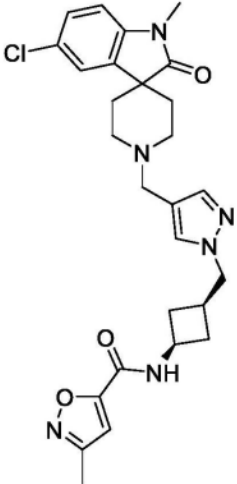
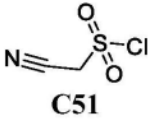
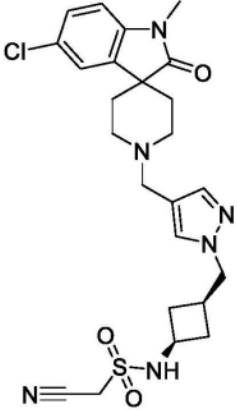
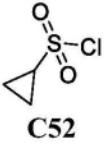
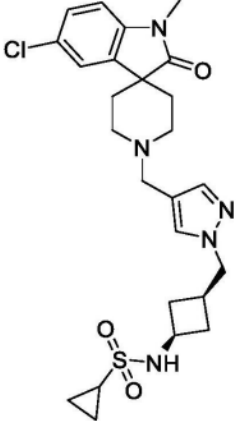
[0408] 向C46(20mg,0.057mmol)和3-环丙基异噁唑-5-羧酸(C47)(8.7mg,0.057mmol)于DMF(1mL)中的混合物中添加Et₃N(24μL,0.171mmol)和PyBop(35.6mg,0.068mmol),并将混合物在室温下搅拌2小时。使溶剂在真空下蒸发并在DMSO(1mL)中稀释,并将材料通过反相HPLC(沃特世XSelect CSH C18 OBD制备柱;30×150mm,5微米。梯度:乙腈/水,含0.1%三氟乙酸)进行纯化。将含产物级分合并并浓缩,以得到呈澄清油状物的标题化合物(60)二氟乙酸盐(7.5mg,22%)。

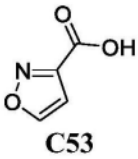
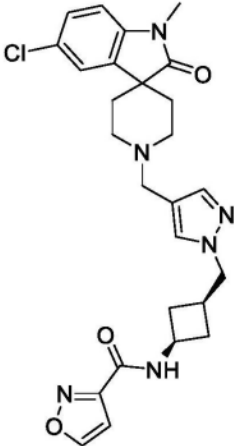
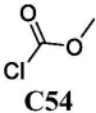
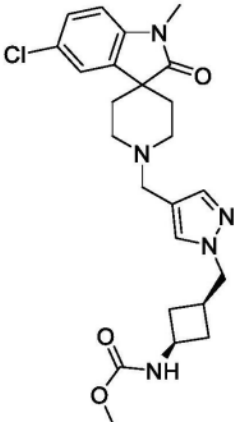
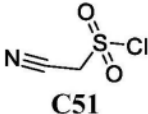
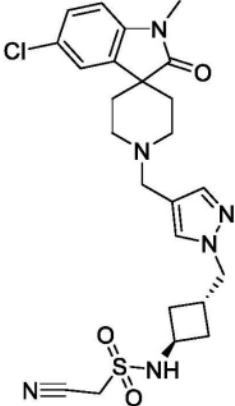
[0409] 以类似的方式由化合物C46或反式环丁基类似物利用替代酸、磺酰氯和氨基甲酰氯来制备表7所示的化合物61-71。

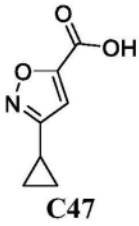
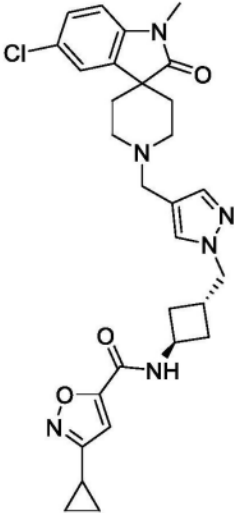
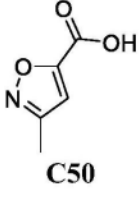
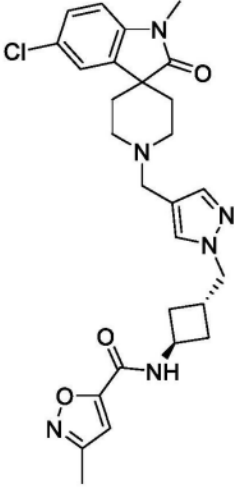
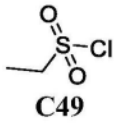
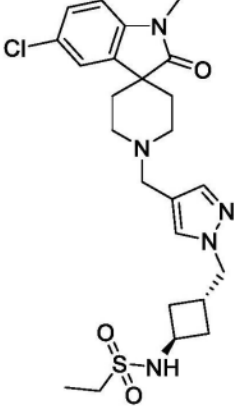
[0410] 表7:化合物61-71

[0411]

化合物	亲电试剂	结构	¹ H NMR, LCMS M+H
61	 C48		LCMS m/z 463.06 [M+H] ⁺
62	 C49		LCMS m/z 426.13 [M+H] ⁺

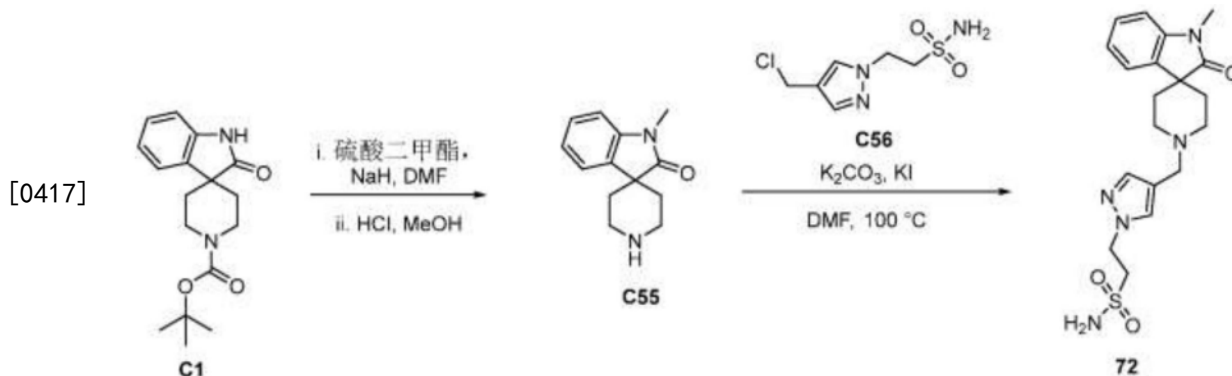
63	 <p>C50</p>		LCMS m/z 443.15 [M+H] ⁺
[0412] 64	 <p>C51</p>		LCMS m/z 437.1 [M+H] ⁺
65	 <p>C52</p>		LCMS m/z 438.14 [M+H] ⁺

66	 <p>C53</p>		LCMS m/z 429.15 [M+H] ⁺
[0413] 67	 <p>C54</p>		LCMS m/z 392.17 [M+H] ⁺
68	 <p>C51</p>		LCMS m/z 437.1 [M+H] ⁺

69	 <p>C47</p>		LCMS m/z 469.16 [M+H] ⁺
[0414] 70	 <p>C50</p>		LCMS m/z 443.15 [M+H] ⁺
71	 <p>C49</p>		LCMS m/z 426.17 [M+H] ⁺

[0415] 化合物72

[0416] 2-(4-((1-甲基-2-氧代螺[吡啶啉-3,4'-哌啶]-1'-基)甲基)-1H-吡唑-1-基)乙烷-1-磺酰胺 (72)



[0418] 步骤1:1-甲基螺[吡啶啉-3,4'-哌啶]-2-酮(C55)的制备

[0419] 将NaH(105.3mg,57%w/w,0.0025mol)于甲苯(20mL)中的搅拌溶液在120℃下搅拌15分钟。在120℃下向反应混合物添加C1(500mg,0.0017mol),并在此温度下搅拌1小时。在120℃下将硫酸二甲酯(252mg,0.19mL,0.0020mol)于甲苯(1mL)中的溶液添加到反应中。将反应在120℃下搅拌16小时。此时,使反应冷却至0℃,用水(10mL)淬灭并用EtOAc(2×50mL)萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤,并在真空下蒸发以获得粗制残余物(600mg)。将粗制残余物通过柱色谱法使用(SiO₂,20%EtOAc:石油醚)进行纯化。将含产物级分合并并浓缩。


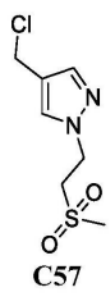
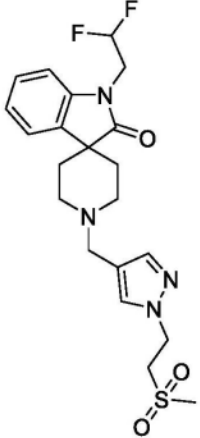
[0420] 将残余物溶解在1,4-二噁烷(5mL)中,并且在0℃下向溶液中添加含HCl的1,4-二噁烷(1.625mL,4M,0.0065mol)。使反应物质搅拌5小时。此时,使反应在真空下蒸发以得到粗制残余物。将粗制残余物用乙醚(3×5mL)洗涤以得到呈白色固体的标题化合物(C55)盐酸盐(150mg,89%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ:8.70(brs,1H),7.37-7.32(m,2H),7.13-7.05(m,2H),3.56-3.47(m,2H),3.32-3.25(m,2H),3.14(s,3H),2.11-2.02(m,2H),1.91-1.86(m,2H)LCMS m/z 217.31[M+H]⁺

[0421] 步骤2.2-(4-((1-甲基-2-氧代螺[吡啶啉-3,4'-哌啶]-1'-基)甲基)-1H-吡唑-1-基)乙烷-1-磺酰胺(72)

[0422] 在室温下向C55盐酸盐(75mg,287μmol)于DMF(5mL)中的搅拌溶液中添加K₂CO₃(594mg,4.2mmol)、KI(9.5mg,56.8μmol)和2-[4-(氯甲基)吡唑-1-基]乙磺酰胺(C56)盐酸盐(200mg,384μmol)。将反应混合物在100℃下搅拌16小时。此时,过滤反应并用甲醇(15mL)洗涤。使滤液在真空下蒸发,以得到呈棕色胶状物的粗制化合物(200mg)。将粗制化合物通过制备型HPLC(梯度:0-98% MeCN/0.1%水性TFA)进行纯化,以得到呈淡棕色胶状物的标题化合物(72)三氟乙酸盐(15mg,10%)。90℃下VT NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ:9.74(brs,1H),7.88(brs,1H),7.57(brs,1H),7.30(t,J=8.4Hz,2H),7.06(t,J=7.2Hz,1H),7.00(d,J=7.6Hz,1H),6.76(s,2H),4.52(t,J=7.2Hz,2H),4.17(brs,2H),3.52(t,J=7.2Hz,2H),3.35(brs,2H),3.12(s,5H),1.91-1.89(brs,4H),LCMS m/z 404.09[M+H]⁺

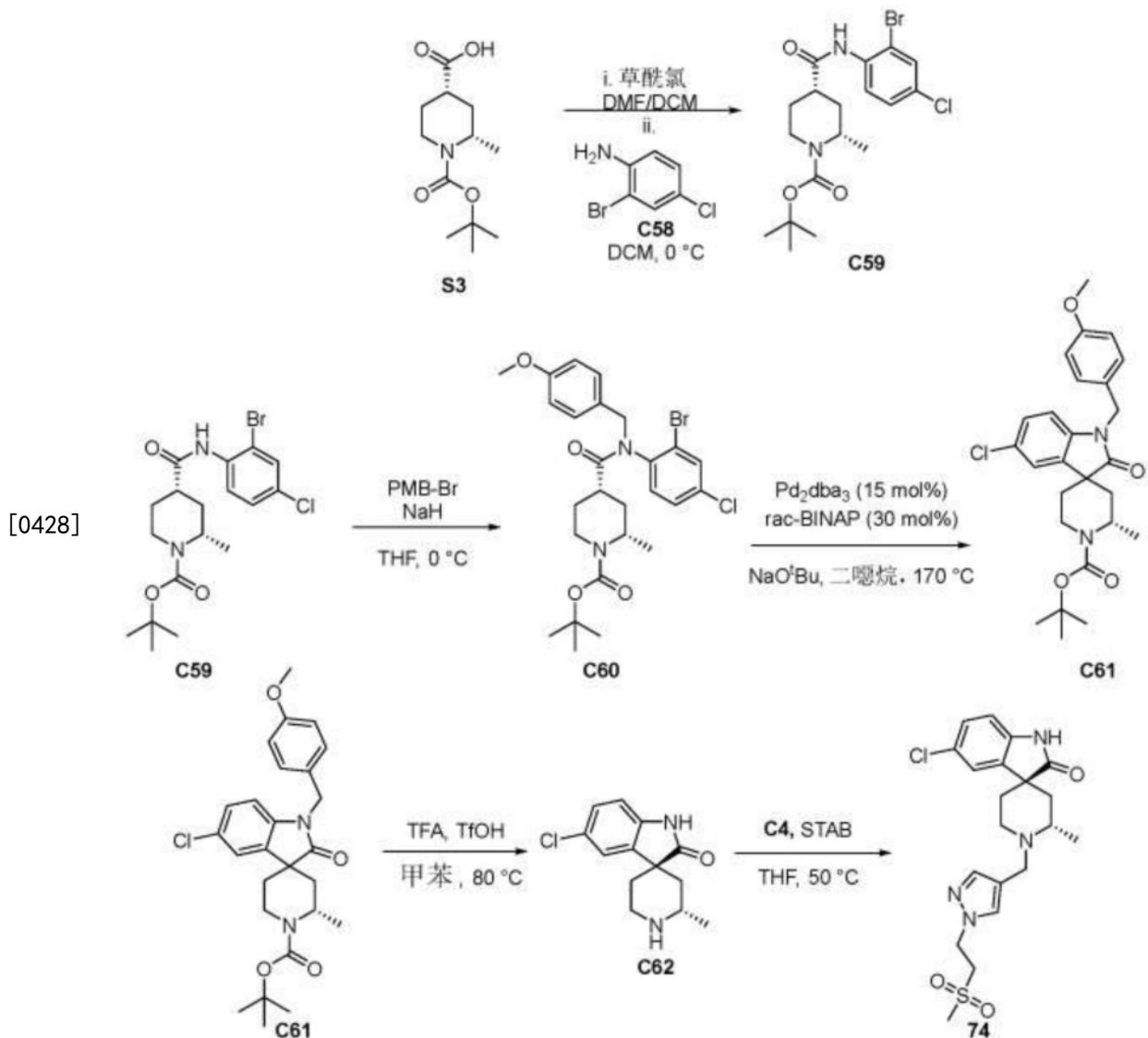
[0423] 以与72类似的方式,在步骤1中利用1-碘-2,2-二氟乙烷并且在步骤2中利用4-(氯甲基)-1-(2-(甲磺酰基)乙基)-1H-吡唑来制备化合物73。

[0424] 表8:化合物73

化合物	亲电试剂 (步骤 1)	亲电试剂 (步骤 2)	结构	¹ H NMR, LCMS M+H
[0425] 73	 C35	 C57		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ, 7.97 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.34-7.09 (m, 4H), 6.24 (tt, <i>J</i> = 54.8, 3.6 Hz, 1H), 4.59 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 4.27-4.09 (m, 4H), 3.67 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 3.52-3.32 (m, 4H), 2.88 (s, 3H), 2.30-1.94 (m, 4H)。LCMS <i>m/z</i> 453.1 [M+H] ⁺

[0426] 化合物74

[0427] (2'S,3R)-5-氯-2'-甲基-1'-[[1-(2-甲磺酰基乙基)吡唑-4-基]甲基]螺[吡啶啉-3,4'-哌啶]-2-酮(74)



[0429] 步骤1: (2S,4S)-4-[(2-溴-4-氯-苯基)氨基甲酰基]-2-甲基-哌啶-1-羧酸叔丁酯 (C59)的制备

[0430] 向(2S,4S)-1-叔丁氧基羰基-2-甲基-哌啶-4-羧酸(S3)(104mg,0.428mmol)、2-溴-4-氯-苯胺(96mg,0.465mmol)和吡啶(100 μ L,1.24mmol)于EtOAc(1.3mL)中的悬浮液中添加T3P(50wt%于EtOAc中,500 μ L,0.841mmol)的溶液,并将混合物搅拌3.5小时。此时,将混合物用饱和碳酸氢钠水溶液(3mL)淬灭并用EtOAc(3 \times 3mL)萃取。将合并的有机层在硅胶的存在下浓缩并用色谱法分析(硅胶,0-50% EtOAc:庚烷)。将含产物级分合并并浓缩,以得到呈白色固体的标题化合物(C59)(153mg,81%)。LCMS m/z 431.0[M+H]⁺

[0431] 步骤2: (2S,4S)-4-[(2-溴-4-氯-苯基)-[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基甲酰基]-2-甲基-哌啶-1-羧酸叔丁酯(C60)的制备

[0432] 在0 $^{\circ}$ C下向C59(1.03g,2.36mmol)于THF(12mL)中的溶液中添加NaH(大约284mg,7.09mmol,60wt%于矿物油中)。

[0433] 在搅拌10分钟后,添加PMB-Br(600 μ L,4.12mmol),并且在另外搅拌10分钟后将反应温热至室温并搅拌18小时。此时,将反应用饱和碳酸氢钠水溶液(10mL)淬灭并用DCM(3 \times 10mL)萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥,过滤,并浓缩。将粗制材料溶解于SiO₂上并上样到硅胶柱上以进行纯化(0-50% EtOAc于庚烷中)。将含产物级分合并并浓缩,并且然后再进行另外时间的纯化,以获得呈白色固体的标题化合物(C60)(797mg,60%)。¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ 7.70(d,J=2.3Hz,1H),7.20-7.12(m,1H),7.06(dd,J=8.7,2.1Hz,2H),6.78(dd,J=8.7,2.1Hz,2H),6.60(dd,J=12.4,8.4Hz,1H),5.55(dd,J=14.2,7.6Hz,1H),3.87(dd,J=14.2,3.4Hz,1H),3.78(d,J=0.9Hz,3H),3.63(d,J=29.6Hz,2H),3.23-2.93(m,1H),2.22-1.86(m,1H),1.85-1.70(m,1H),1.60(t,J=7.7Hz,2H),1.38(d,J=5.1Hz,9H),1.14(dd,J=10.0,6.3Hz,3H)。LCMS m/z 550.93[M+H]⁺

[0434] 步骤3: (2'S)-5-氯-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-2'-甲基-2-氧代-螺[吡啶啉-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯(C61)的制备

[0435] 将C60(200mg,0.36mmol)、外消旋BINAP Pd G3(36mg,0.0363mmol)和叔丁醇钠(104mg,1.08mmol)的混合物用N₂吹扫15分钟,此时,添加二噁烷(3.6mL)并将混合物加热至100 $^{\circ}$ C并搅拌16小时。此时,将混合物用饱和NaHCO₃(5mL)和溶液淬灭并用EtOAc(4 \times 5mL)萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥,过滤,并浓缩。将粗制材料通过硅胶柱色谱法(0-30% EtOAc/庚烷)进行纯化,以得到1.8:1dr的产物。分离呈澄清油状物的标题化合物(C61)(153mg,88%)。LCMS m/z 471.18[M+H]⁺

[0436] 步骤4: (2'S,3R)-5-氯-2'-甲基螺[吡啶啉-3,4'-哌啶]-2-酮(C62)的制备

[0437] 向C61(37mg,0.076mmol)于甲苯(300 μ L)中的溶液添加TFA(120 μ L,1.56mmol)。反应变成橙色溶液。将反应在室温下搅拌1小时,并且然后加热至80 $^{\circ}$ C,持续1小时。此时,添加三氟甲酸(34 μ L,0.384mmol)并将混合物搅拌18小时。此时,使反应冷却至室温,并用饱和碳酸氢钠水溶液(2mL)淬灭,并用DCM(4 \times 2mL)萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥,过滤,并浓缩。将粗制材料通过硅胶柱色谱法(0-20% MeOH:DCM)进行纯化,并将含产物级分合并并重新进行上述纯化。分离呈澄清油状物的标题化合物(C62)(4.5mg,21%)。¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ 7.37(s,1H),7.29(d,J=2.1Hz,1H),6.95-6.82(m,1H),3.71(ddd,J=12.4,10.3,3.0Hz,2H),3.14(ddd,J=12.4,4.7,2.1Hz,1H),2.01(td,J=13.2,12.7,4.6Hz,2H),1.87

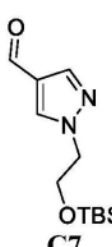
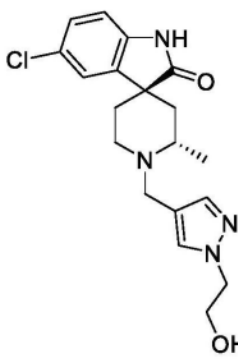
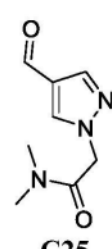
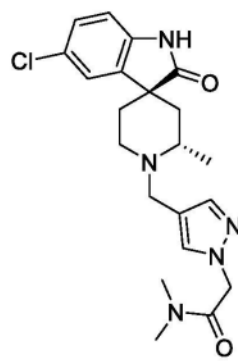
(dp, $J=13.7, 2.1\text{Hz}$, 2H), 1.65 (dd, $J=13.7, 11.4\text{Hz}$, 1H), 1.22 (d, $J=6.3\text{Hz}$, 3H)。LCMS m/z 251.11 $[M+H]^+$

[0438] 步骤5: (2'S, 3R)-5-氯-2'-甲基-1'-[[1-(2-甲磺酰基乙基)吡唑-4-基]甲基]螺[吡啶-3,4'-哌啶]-2-酮(74)的制备

[0439] 向C62(4.5mg, 0.017mmol)、C4(5.1mg, 0.025mmol)于THF(200 μL)中的溶液中添加三乙酰氧基硼氢化钠(8.9mg, 0.042mmol)并将混合物加热至50 $^{\circ}\text{C}$ 并搅拌90分钟。此时,将混合物用饱和碳酸氢钠水溶液(1mL)淬灭并用DCM(8 \times 1mL)萃取。将合并的有机层用 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩。将粗制材料通过硅胶柱色谱法(0-100%3:1EtOAc/EtOH:庚烷)进行纯化。将含产物级分合并并浓缩,并再次重复纯化。分离呈澄清油状物的标题化合物(74)(7.1mg, 87%)。LCMS m/z 437.19 $[M+H]^+$

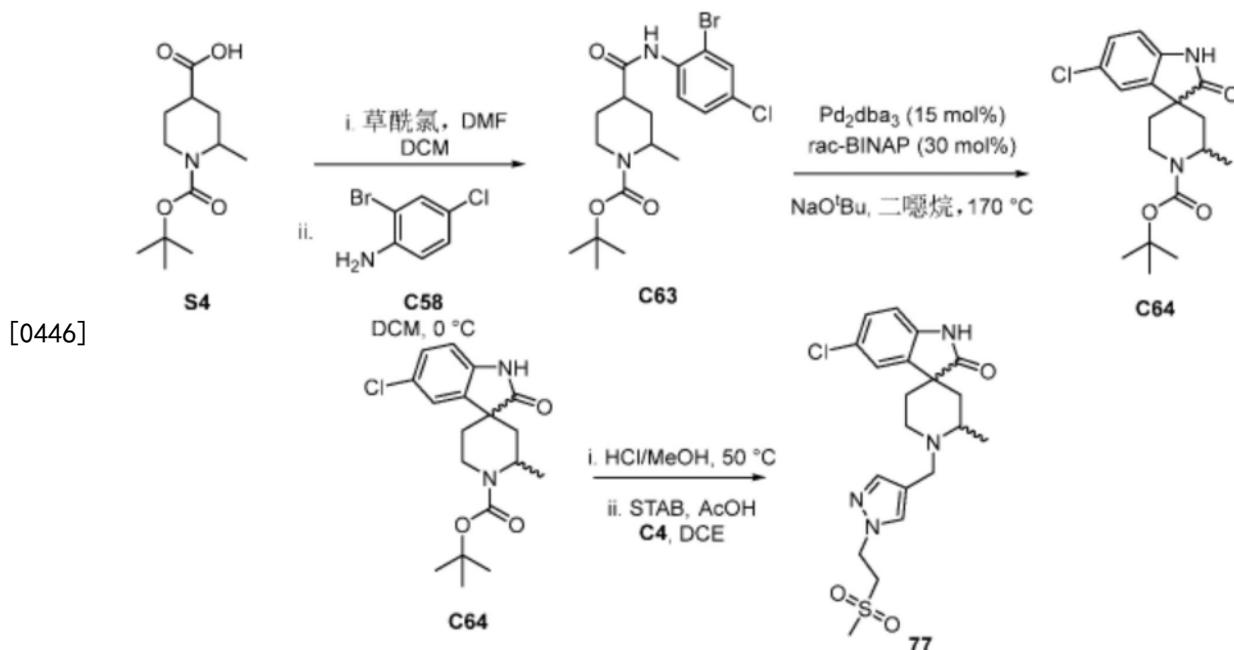
[0440] 利用具有商用醛的中间体C65和有机化学领域的技术人员可以获得的改性中间体,通过如 $\text{S}_\text{N}2$ 、甲硅烷基化和脱甲硅烷基化等化学转化,以类似的方式制备化合物75-76。

[0441] 表9:化合物75-76

化合物	醛	结构	$^1\text{H NMR}$, LCMS M+H
[0442] 75	 C7		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.49 (s, 1H), 7.48 - 7.43 (m, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.19 - 7.11 (m, 2H), 6.80 - 6.70 (m, 1H), 4.24 (dd, $J = 5.7, 3.8\text{ Hz}$, 2H), 4.07 - 3.94 (m, 2H), 3.91 (d, $J = 14.5\text{ Hz}$, 1H), 3.71 (d, $J = 14.3\text{ Hz}$, 1H), 3.17 - 2.94 (m, 2H), 2.76 (d, $J = 11.8\text{ Hz}$, 1H), 2.03 (s, 1H), 1.79 - 1.69 (m, 3H), 1.21 (d, $J = 6.2\text{ Hz}$, 3H)。LCMS m/z 375.23 $[M+H]^+$
[0443] 76	 C25		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.85 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.33 (d, $J = 2.1\text{ Hz}$, 1H), 7.21 (dd, $J = 8.3, 2.1\text{ Hz}$, 1H), 6.80 (d, $J = 8.3\text{ Hz}$, 1H), 5.14 - 4.92 (m, 2H), 4.60 (d, $J = 14.0\text{ Hz}$, 1H), 4.02 (d, $J = 14.1\text{ Hz}$, 2H), 3.62 (d, $J = 13.5\text{ Hz}$, 1H), 3.39 (d, $J = 12.0\text{ Hz}$, 1H), 3.10 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 2.85 - 2.45 (m, 2H), 1.95 - 1.82 (m, 2H), 1.57 (d, $J = 6.4\text{ Hz}$, 3H)。LCMS m/z 416.32 $[M+H]^+$

[0444] 化合物77

[0445] 5-氯-2'-甲基-1'-[[1-(2-甲磺酰基乙基)吡唑-4-基]甲基]螺[吡啶-3,4'-哌啶]-2-酮三氟乙酸(77)



[0447] 步骤1:4-[(2-溴-4-氯-苯基)氨基甲酰基]-2-甲基-哌啶-1-羧酸叔丁酯(C63)的制备

[0448] 向1-叔丁氧羰基-2-甲基-哌啶-4-羧酸(S4) (2g, 8.22mmol)于DCM(10ml)中的溶液中添加草酰氯(8.8mL, 2M, 17.60mmol)。此时,添加一滴DMF,并将混合物在室温下搅拌2小时。此时,将反应混合物浓缩至干燥并重新溶解于吡啶(5mL)和DCM(10mL)中。将溶液冷却至0°C,并添加2-溴-4-氯-苯胺(C58) (1.88g, 9.11mmol)。将反应温热至室温并搅拌18小时。此时,添加EtOAc(300mL),并将有机层用盐水(300mL)、冷的1M HCl(2×300mL)、NaHCO₃(300mL)和盐水(300mL)洗涤。将有机层用Na₂SO₄干燥,并用硅胶浓缩,并上样到硅胶柱上进行纯化(0-50% EtOAc:庚烷),以得到呈白色固体的标题化合物(C63) (1.47g, 41%)。¹H NMR(300MHz, 氯仿-d) δ8.31(d, J=8.9Hz, 1H), 7.68(s, 1H), 7.56(d, J=2.4Hz, 1H), 7.31(dd, J=8.9, 2.4Hz, 1H), 4.13(q, J=6.8Hz, 1H), 3.98-3.79(m, 1H), 3.28-3.04(m, 1H), 2.61(dtd, J=9.1, 7.3, 4.4Hz, 1H), 2.21-1.90(m, 3H), 1.90-1.65(m, 1H), 1.49(s, 9H), 1.19(d, J=6.5Hz, 3H)。LCMS m/z 431.08[M+H]⁺

[0449] 步骤2:5-氯-2'-甲基-2-氧代-螺[吡啶啉-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯(C64)的制备

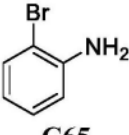
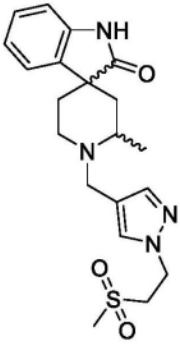

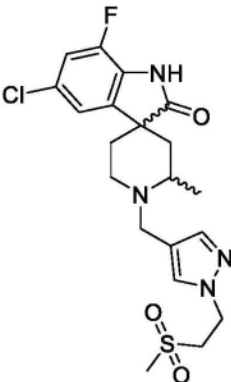
[0450] 向C63(107mg, 0.245mmol)、Pd₂dba₃(21mg, 0.0365mmol)和外消旋BINAP(46mg, 0.074mmol)于二噁烷(3mL)中的悬浮液中添加叔丁醇钠(71mg, 0.74mmol),并将反应加热至170°C,持续2小时。此时,将粗制混合物吸附到硅胶上并上样到硅胶柱上进行纯化(0-50% EtOAc:庚烷)。将含产物级分合并并浓缩,以得到呈澄清油状物的标题化合物(C64) (31mg, 8%)和非对映异构体的1:1混合物。¹H NMR(300MHz, 氯仿-d) δ9.05(d, J=3.1Hz, 1H), 7.20(ddd, J=8.3, 4.2, 1.8Hz, 1H), 7.17-6.97(m, 1H), 6.98-6.74(m, 1H), 4.31-3.93(m, 1H), 3.57-3.22(m, 1H), 2.19-1.65(m, 5H), 1.62-1.50(m, 9H), 1.31-1.23(m, 5H)。LCMS m/z 351.11[M+H]⁺

[0451] 步骤3:5-氯-2'-甲基-1'-[[1-(2-甲磺酰基乙基)吡啶-4-基]甲基]螺[吡啶啉-3,4'-哌啶]-2-酮(77)的制备

[0452] 向C64于MeOH(2mL)中的混合物中添加含HCl的二噁烷(1mL, 4M, 4.00mmol), 并将溶液加热至50℃, 持续1小时。此时, 使混合物蒸发。向粗制固体中添加C4(48mg, 0.204mmol)、DCE(4mL)、AcOH(35μL, 0.616mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠(64mg, 0.303mmol), 并将反应在室温下搅拌12小时。此时, 添加另外的三乙酰氧基硼氢化钠(32mg, 0.150mmol), 并将混合物加热至60℃, 持续3小时。此时, 将混合物浓缩至干燥, 在DMSO(1mL)中稀释, 并将材料通过反相HPLC(沃特世XSelect CSH C18 OBD制备柱; 30×150mm, 5微米。梯度: 乙腈/水, 含0.1%三氟乙酸)进行纯化。将含产物级分合并并浓缩, 以得到呈澄清油状物的标题化合物(77)三氟乙酸盐(2mg, 7%)。¹H NMR(300MHz, 氯仿-d) δ8.32(s, 1H), 7.91(d, J=13.0Hz, 1H), 7.73(s, 1H), 6.97-6.89(m, 1H), 6.79(s, 1H), 4.81(s, 1H), 4.68(s, 1H), 4.48(s, 1H), 4.23(d, J=28.6Hz, 1H), 3.80-3.58(m, 2H), 3.49(d, J=37.9Hz, 1H), 3.23(t, J=13.0Hz, 1H), 2.86(s, 2H), 1.74(d, J=14.2Hz, 1H), 1.65(d, J=6.1Hz, 3H)。LCMS m/z 437.08[M+H]⁺

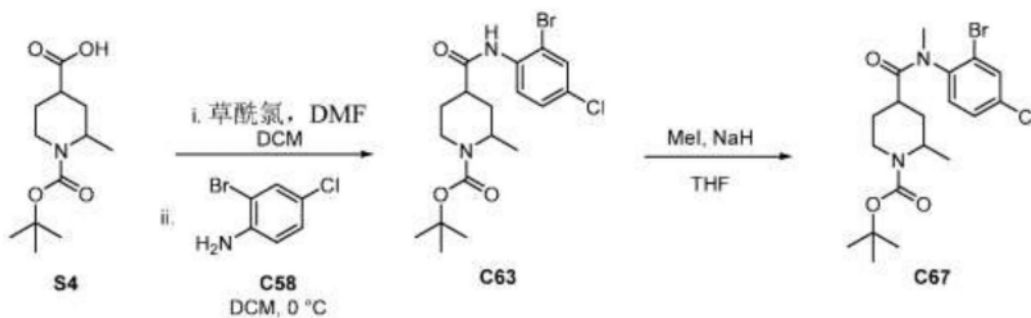
[0453] 在步骤1期间, 以类似于化合物77的方式使用替代苯胺制备化合物78和79。

[0454] 表10: 化合物78和79

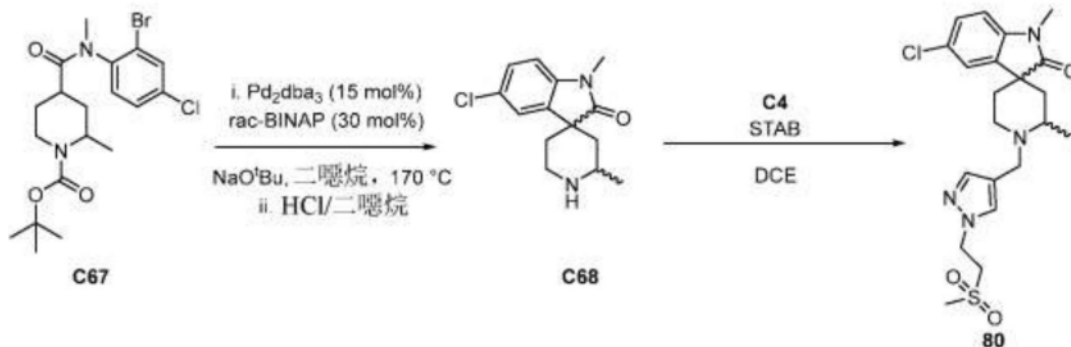
化合物	苯胺	结构	¹ H NMR, LCMS M+H
78	 C65		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.49 (s, 1H), 7.48 - 7.43 (m, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.19 - 7.11 (m, 2H), 6.80 - 6.70 (m, 1H), 4.24 (dd, J = 5.7, 3.8 Hz, 2H), 4.07 - 3.94 (m, 2H), 3.91 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 3.71 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 3.17 - 2.94 (m, 2H), 2.76 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 2.03 (s, 1H), 1.79 - 1.69 (m, 3H), 1.21 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。LCMS m/z 375.23 [M+H] ⁺
79	 C66		¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 7.85 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.33 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.14 - 4.92 (m, 2H), 4.60 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 4.02 (d, J = 14.1 Hz, 2H), 3.62 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 3.39 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.10 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 2.85 - 2.45 (m, 2H), 1.95 - 1.82 (m, 2H), 1.57 (d, J = 6.4 Hz, 3H)。LCMS m/z 416.32 [M+H] ⁺

[0456] 化合物80

[0457] (2'S, 3R)-5-氯-1,2'-二甲基-1'-[[1-(2-甲磺酰基乙基)吡啶-4-基]甲基]螺[呋啉-3,4'-哌啶]-2-酮三氟乙酸(80)



[0458]



[0459] 步骤1: 4-[(2-溴-4-氯-苯基)氨基甲酰基]-2-甲基-哌啶-1-羧酸叔丁酯(C63)的制备

[0460] 参见以上在化合物77的制备中制备中间体C63的程序。

[0461] 步骤2: 4-[(2-溴-4-氯-苯基)-甲基-氨基甲酰基]-2-甲基-哌啶-1-羧酸叔丁酯(C67)的制备

[0462] 向C63(310mg, 0.711mmol)和MeI(135 μ L, 2.17mmol)于4ml THF中的溶液中添加NaH(90mg, 60% w/w, 2.25mmol), 并将混合物在室温下搅拌过夜。此时, 将混合物吸附到硅胶上并通过硅胶柱色谱法(0-50% EtOAc:庚烷)进行纯化。将含产物级分合并并浓缩, 以得到呈黄色油状物的标题化合物(C67)(294mg, 89%)。LCMS m/z 445.08[M+H]⁺

[0463] 步骤3: (2'S, 3R)-5-氯-1,2'-二甲基-螺[吡啶啉-3,4'-哌啶]-2-酮(68)的制备

[0464] 向C67(285mg, 0.615mmol)、Pd₂dba₃(53mg, 0.092mmol)和外消旋BINAP(115mg, 0.185mmol)于二噁烷(8mL)中的悬浮液中添加叔丁醇钠(120mg, 1.25mmol)。将反应加热至160 $^{\circ}$ C, 持续2.5小时。此时, 将反应浓缩并用3mL MeOH和HCl(3mL, 4M, 12.00mmol)的二噁烷溶液稀释, 并将反应加热至50 $^{\circ}$ C, 持续40分钟。将混合物浓缩并在DMSO(1mL)中稀释, 并上样到C18柱上以进行反相纯化(10%-100% MeCN:水, 0.1% TFA改性剂)。将含产物级分浓缩, 在HCl二噁烷中稀释, 以得到HCl盐。标题化合物(C68)盐酸盐(49.9mg, 25%)¹H NMR(300MHz, 氯仿-d) δ 7.41-7.25(m, 2H), 7.01(dd, J=8.2, 0.5Hz, 1H), 4.13(h, J=6.8Hz, 1H), 3.96-3.80(m, 1H), 3.39(ddd, J=12.7, 4.6, 2.0Hz, 1H), 3.31(p, J=1.7Hz, 3H), 2.17(ddd, J=14.9, 13.6, 4.6Hz, 1H), 2.06-1.89(m, 3H), 1.34(d, J=6.6Hz, 3H)。LCMS m/z 265.01[M+H]⁺保留时间: 0.61分钟。通过反相UPLC使用沃特世公司制造的Acquity UPLC Acquity CSH C18(2.1 \times 50mm, 1.7 μ m颗粒)和在0.6分钟内从5%-95%流动相B运行的双梯度来确定最终纯度。流动相A=H₂O(0.1% CF₃CO₂H)。流动相B=CH₃CN(0.1% CF₃CO₂H)。流速=0.6毫升/分钟, 进样体积=2.0 μ L。


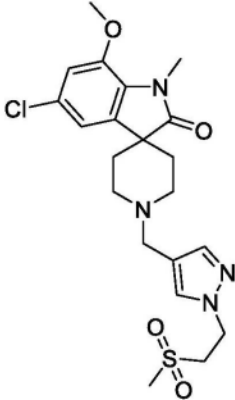
[0465] 步骤4: (2'S, 3R)-5-氯-1,2'-二甲基-1'-[[1-(2-甲磺酰基乙基)吡啶-4-基]甲

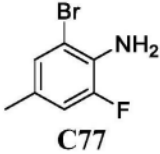
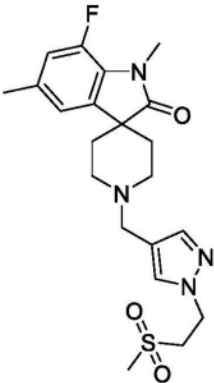
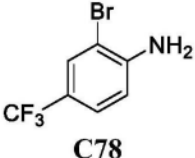
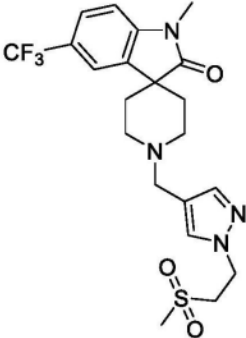
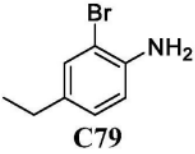
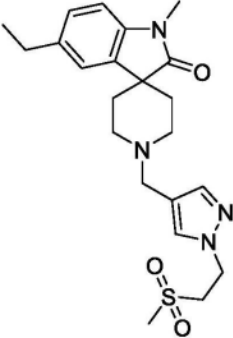
基]螺[吡啶啉-3,4'-哌啶]-2-酮(80)的制备

[0466] 向C68(12mg,0.037mmol)的2ml DCE溶液中添加C4(20mg,0.085mmol)。5分钟后,添加三乙酰氧基硼氢化钠(28mg,0.133mmol),并将混合物在室温下搅拌14小时。此时,使混合物蒸发,在DMSO(1mL)中稀释,并将材料通过反相HPLC(沃特世XSelect CSH C18 OBD制备柱;30×150mm,5微米。梯度:乙腈/水,含0.1%三氟乙酸)进行纯化。将含产物级分合并并浓缩以得到标题化合物(80)三氟乙酸盐(4.9mg,22%)LCMS m/z 451.09[M+H]⁺

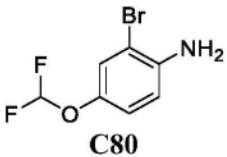
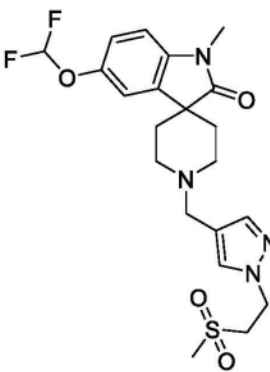
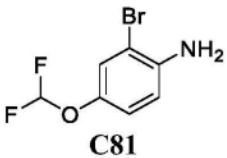
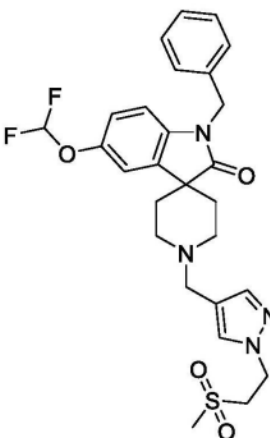
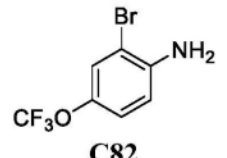
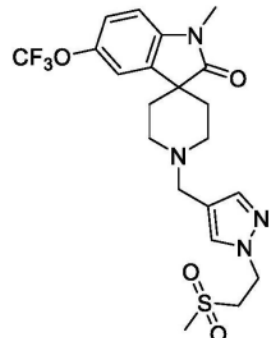
[0467] 利用步骤1中的替代苯胺以及替代哌啶以类似于化合物80的方式制备化合物81至87。

[0468] 表11:化合物81-87

化合物	苯胺	结构	¹ H NMR, LCMS M+H
[0469] 81	 <p>C76</p>		LCMS m/z 453.04 [M+H] ⁺

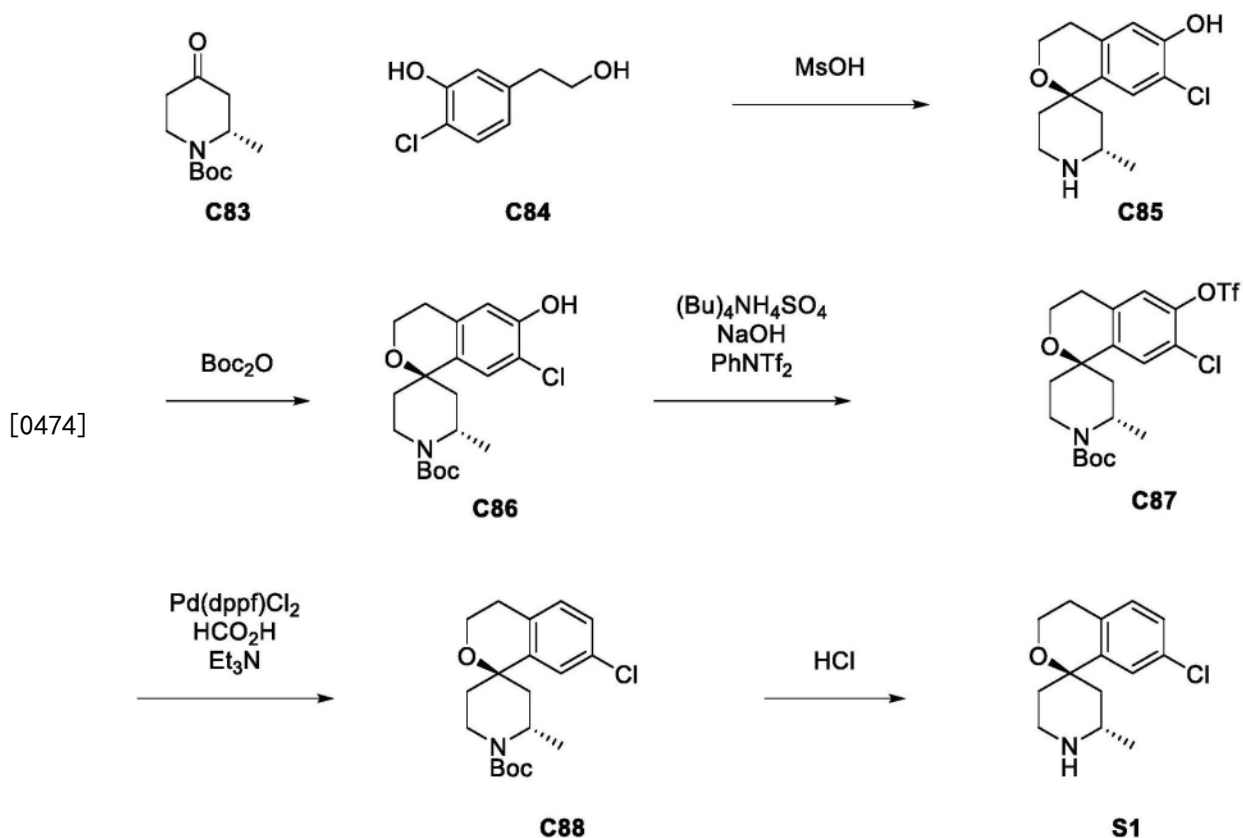
化合物	苯胺	结构	¹ H NMR, LCMS M+H
82	 <p>C77</p>		¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.03 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 7.70 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.16 – 7.02 (m, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.66 – 4.56 (m, 2H), 4.49 – 4.45 (m, 1H), 4.36 – 4.32 (m, 1H), 3.71 (t, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 3.57 – 3.51 (m, 3H), 3.42 – 3.36 (m, 2H), 3.29 (dd, <i>J</i> = 19.8, 2.6 Hz, 4H), 2.92 (d, <i>J</i> = 14.0 Hz, 3H), 2.33 (d, <i>J</i> = 27.9 Hz, 3H), 2.22 – 2.16 (m, 1H), 2.14 – 2.04 (m, 1H), 1.96 (d, <i>J</i> = 14.6 Hz, 1H), 1.88 (d, <i>J</i> = 14.7 Hz, 1H). LCMS <i>m/z</i> 435.4 [M+H] ⁺
83	 <p>C78</p>		¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.24 (s, 1H), 8.03 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.69 (d, <i>J</i> = 16.6 Hz, 1H), 7.39 (dd, <i>J</i> = 30.8, 8.5 Hz, 1H), 7.24 – 7.18 (m, 1H), 7.16 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 4.66 – 4.55 (m, 2H), 4.54 – 4.47 (m, 1H), 4.38 – 4.30 (m, 1H), 3.71 (t, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 3.64 – 3.49 (m, 2H), 3.41 (d, <i>J</i> = 12.2 Hz, 1H), 3.29 (q, <i>J</i> = 11.4, 11.0 Hz, 1H), 3.16 (d, <i>J</i> = 17.7 Hz, 3H), 2.91 (d, <i>J</i> = 13.0 Hz, 3H), 2.37 – 2.24 (m, 1H), 2.17 – 2.04 (m, 1H), 2.03 – 1.88 (m, 1H). LCMS <i>m/z</i> 471.4 [M+H] ⁺
84	 <p>C79</p>		LCMS <i>m/z</i> 431.5 [M+H] ⁺

[0470]

化合物	苯胺	结构	¹ H NMR, LCMS M+H
85	 C80		¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.03 (d, <i>J</i> = 12.9 Hz, 1H), 7.69 (d, <i>J</i> = 15.6 Hz, 1H), 7.26 – 7.12 (m, 2H), 7.12 – 7.08 (m, 1H), 7.03 – 6.99 (m, 1H), 4.65 – 4.58 (m, 2H), 4.51 – 4.46 (m, 1H), 4.37 – 4.32 (m, 1H), 3.71 (t, <i>J</i> = 6.7 Hz, 3H), 3.60 (s, 1H), 3.43 – 3.37 (m, 1H), 3.30 (d, <i>J</i> = 11.3 Hz, 1H), 3.14 (d, <i>J</i> = 17.1 Hz, 3H), 2.92 (d, <i>J</i> = 11.2 Hz, 3H), 2.25 (td, <i>J</i> = 14.3, 4.3 Hz, 1H), 2.15 – 2.05 (m, 1H), 1.96 (d, <i>J</i> = 14.5 Hz, 1H), 1.89 (d, <i>J</i> = 14.7 Hz, 1H). LCMS <i>m/z</i> 469.6 [M+H] ⁺
[0471] 86	 C81		¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.88 (d, <i>J</i> = 63.5 Hz, 1H), 8.04 (d, <i>J</i> = 13.6 Hz, 1H), 7.70 (d, <i>J</i> = 17.9 Hz, 1H), 7.38 – 7.24 (m, 5H), 7.19 – 7.06 (m, 1H), 7.06 – 7.01 (m, 1H), 6.96 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 4.92 (d, <i>J</i> = 20.9 Hz, 2H), 4.67 – 4.57 (m, 2H), 4.56 – 4.46 (m, 1H), 4.41 – 4.34 (m, 1H), 3.72 (t, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 3.64 – 3.56 (m, 2H), 3.48 – 3.41 (m, 1H), 3.40 – 3.29 (m, 1H), 2.91 (d, <i>J</i> = 14.4 Hz, 3H), 2.39 – 2.26 (m, 1H), 2.23 – 2.13 (m, 1H), 2.07 – 1.93 (m, 2H). LCMS <i>m/z</i> 545.2 [M+H] ⁺
87	 C82		¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.06 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.81 – 7.66 (m, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.28 (dd, <i>J</i> = 16.1, 8.2 Hz, 1H), 4.68 – 4.49 (m, 3H), 4.42 – 4.29 (m, 1H), 3.72 (t, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 3.68 – 3.59 (m, 1H), 3.59 – 3.47 (m, 1H), 3.47 – 3.38 (m, 1H), 3.38 – 3.25 (m, 1H), 3.19 (d, <i>J</i> = 15.9 Hz, 3H), 2.91 (d, <i>J</i> = 11.7 Hz, 3H), 2.42 – 2.27 (m, 1H), 2.12 – 1.93 (m, 2H). LCMS <i>m/z</i> 487.3 [M+H] ⁺

[0472] 化合物S1

[0473] (1R,2'S)-7-氯-2'-甲基-螺[异色烷-1,4'-哌啶](S1)



[0475] 步骤1. (1R,2'S)-7-氯-2'-甲基-螺[异色烷-1,4'-哌啶]-6-醇 (C85) 的合成

[0476] 将(2S)-2-甲基-4-氧代-哌啶-1-羧酸叔丁酯C83 (9.21g, 38.00mmol) 于DCM (125mL) 中的溶液用冰浴冷却至大约6℃。在5分钟的过程内分4份添加甲磺酸 (10.8mL, 166.4mmol)。添加完成后, 将反应在35℃下用水浴温热, 并且然后去除浴, 并将反应在室温下搅拌15分钟。抽取内部真空持续2分钟, 以去除任何残余异丁烯。向此溶液中添加2-氯-5-(2-羟乙基) 苯酚C84 (7g, 40.55mmol), 并借助于加热套使反应混合物温热至36℃。将反应在此温度下在回流冷凝器下搅拌15小时。将反应温热至环境温度, 倒入1L锥形烧瓶中, 并在搅拌时在盐水/冰浴上冷却。缓慢添加6M NaOH, 直到pH被调整为9。形成白色无色沉淀物。继续在冰冷条件下搅拌30分钟。过滤固体, 使空气干燥, 并且然后真空干燥, 以得到呈白色固体的(1R,2'S)-7-氯-2'-甲基-螺[异色烷-1,4'-哌啶]-6-醇C85 (10.5g, 98%) ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ7.09(s, 1H), 6.75(s, 1H), 3.81(td, J=5.8, 2.6Hz, 2H), 3.44-2.87(m, 4H), 2.65(t, J=5.6Hz, 2H), 2.18(dt, J=13.5, 7.2Hz, 1H), 2.10-1.83(m, 3H), 1.26(d, J=6.5Hz, 3H)。LCMS m/z 267.97[M+H]⁺。

[0477] 步骤2. (1R,2'S)-7-氯-6-羟基-2'-甲基-螺[异色烷-1,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯 (C86) 的合成

[0478] 向(1R,2'S)-7-氯-2'-甲基-螺[异色烷-1,4'-哌啶]-6-醇C85 (3.6g, 12.77mmol) 于DCM (45mL) 中的溶液中添加Boc₂O (2.9g, 13.29mmol), 并且然后添加碳酸氢钠 (33mL, 1.8M, 59.40mmol), 并在室温下搅拌16小时。将水层通过相分离器用DCM (50mL) 萃取, 然后每次与DCM (50mL) 混合反萃取三次。将合并的有机萃取物用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤, 并在真空下浓缩, 以得到粗制产物(1R,2'S)-7-氯-6-羟基-2'-甲基-螺[异色烷-1,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯C86 (4.8g, 97%) LCMS m/z 268.03[M-100+H]⁺。

[0479] 步骤2. (1R,2'S)-7-氯-2'-甲基-6-(三氟甲基磺酰氧基)螺[异色烷-1,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯(C87)的合成

[0480] 向(1R,2'S)-7-氯-6-羟基-2'-甲基-螺[异色烷-1,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯C86 (5.7g, 15.49mmol)于DCM(126mL)中的悬浮液中添加1,1,1-三氟-N-苯基-N-(三氟甲基磺酰基)甲磺酰胺(17g, 47.59mmol)、硫酸氢四丁基铵(9g, 26.51mmol)和NaOH(72mL, 2.0M, 144.0mmol)。烧瓶配备有空气冷凝器,并将反应在30°C下剧烈搅拌16小时。使用DCM(3×50ml)萃取水层。向水层添加50ml DCM,并使用2M HCl将pH调整为8-9。使用DCM(3×50ml)萃取。将合并的有机萃取物用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤,并在真空中浓缩以得到呈胶状固体的粗制材料。通过硅胶色谱法使用0至50%乙酸乙酯/庚烷来对粗制物进行纯化,以得到(1R,2'S)-7-氯-2'-甲基-6-(三氟甲基磺酰氧基)螺[异色烷-1,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯C87(7.9g, 97%)¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ7.44-7.27(m, 2H), 7.21(s, 1H), 7.08(s, 1H), 4.03(ddd, J=11.7, 6.8, 5.4Hz, 1H), 3.94-3.74(m, 3H), 3.38(ddd, J=14.3, 9.4, 5.3Hz, 1H), 2.89-2.67(m, 2H), 2.15(dddd, J=15.6, 9.4, 6.2, 1.7Hz, 1H), 2.08-1.98(m, 1H), 1.89-1.69(m, 3H), 1.51(s, 9H), 1.28(d, J=6.5Hz, 4H)。LCMS m/z 400.05[M-Boc+H]⁺。

[0481] 步骤4. (1R,2'S)-7-氯-2'-甲基-螺[异色烷-1,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯(C88)的合成

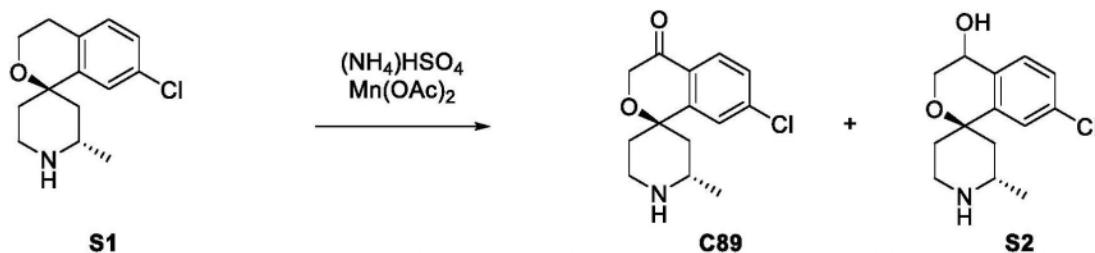
[0482] 向(1R,2'S)-7-氯-2'-甲基-6-(三氟甲基磺酰氧基)螺[异色烷-1,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯C87(375mg, 0.7501mmol)于DMF(7mL)中的悬浮液中添加Pd(dppf)Cl₂(63mg, 0.07715mmol)、三乙胺(360μL, 2.583mmol),随后添加甲酸(72μL, 1.909mmol)。将所得红色溶液用氮气吹扫并在氮气下在60°C下加热3小时。使反应冷却至室温,用MTBE(25mL)稀释,并用盐水(25mL)淬灭。将水层用MTBE(3×25mL)萃取。将合并的有机萃取物经Na₂SO₄干燥,过滤并在真空中浓缩。通过硅胶色谱法用0-30% EtOAc/庚烷洗脱来对粗制物进行纯化,以得到(1R,2'S)-7-氯-2'-甲基-螺[异色烷-1,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯C88(270mg, 97%)¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ7.13(dd, J=8.1, 2.1Hz, 1H), 7.07-6.99(m, 2H), 4.02(ddd, J=11.7, 6.7, 5.4Hz, 1H), 3.92-3.74(m, 3H), 3.39(ddd, J=14.3, 9.4, 5.3Hz, 1H), 2.87-2.66(m, 2H), 2.14(dddd, J=15.5, 9.4, 6.1, 1.7Hz, 1H), 2.02(ddd, J=14.2, 5.2, 1.7Hz, 1H), 1.93-1.74(m, 2H), 1.52(s, 9H), 1.28(d, J=6.5Hz, 3H)。LCMS m/z 252.06[M-Boc+H]⁺。

[0483] 步骤5. (1R,2'S)-7-氯-2'-甲基-螺[异色烷-1,4'-哌啶](S1)的合成

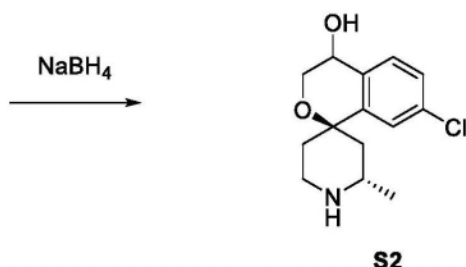
[0484] 向(1R,2'S)-7-氯-2'-甲基-螺[异色烷-1,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯C88(4g, 10.80mmol)中添加盐酸(45mL, 4M, 180.0mmol)并在室温下搅拌2小时。将反应混合物用MTBE(100mL)稀释并过滤固体。将固体用MTBE洗涤并真空干燥,以得到白色HCl盐(1R,2'S)-7-氯-2'-甲基-螺[异色烷-1,4'-哌啶]S1。(3.0452g, 97%)¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ9.01(s, 2H), 7.27(dd, J=8.1, 2.1Hz, 1H), 7.23-7.16(m, 2H), 3.84(hept, J=5.8Hz, 2H), 3.66-3.49(m, 4H), 3.43-3.27(m, 1H), 3.20(dd, J=12.6, 3.8Hz, 1H), 3.14-2.99(m, 1H), 2.75(t, J=5.6Hz, 2H), 2.26(td, J=14.0, 4.7Hz, 1H), 2.11(dd, J=14.3, 12.1Hz, 1H), 1.98(t, J=12.6Hz, 2H), 1.27(d, J=6.4Hz, 3H)。LCMS m/z 252.00[M+H]⁺。

[0485] 制备S2

[0486] ((1R,2'S)-7-氯-2'-甲基-螺[异色烷-1,4'-哌啶]-4-醇(S2))



[0487]

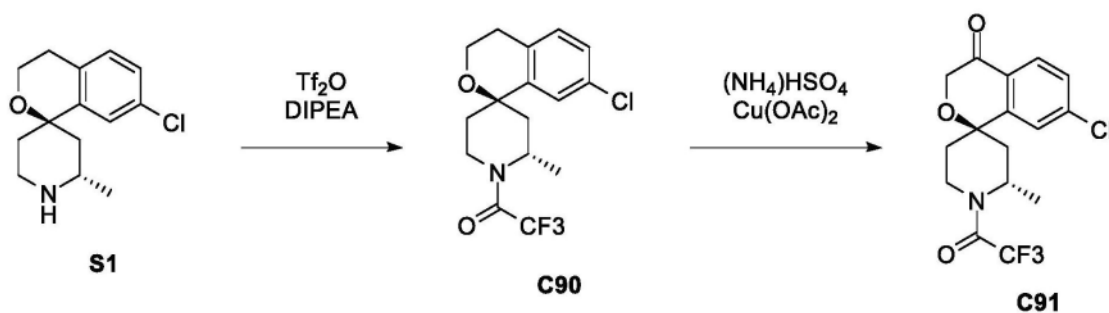


[0488] 步骤1和2. (1R,2'S)-7-氯-2'-甲基-螺[异色烷-1,4'-哌啶]-4-醇 (S2) 的合成

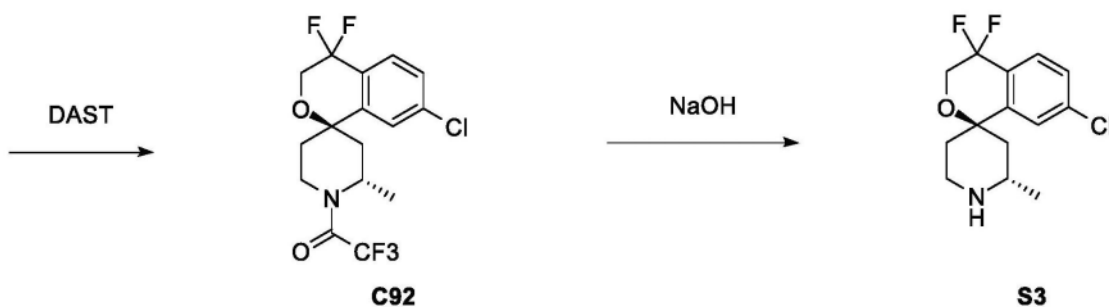
[0489] 向 (1R,2'S)-7-氯-2'-甲基-螺[异色烷-1,4'-哌啶] (HCl盐) S1 (50mg, 0.1735mmol) 于乙腈 (430 μ L) 和水 (1.3mL) 中的溶液中添加硫酸氢铵 (80mg, 0.3506mmol) 和 Mn(OAc)_2 (13.7mg, 0.07918mmol)。将反应在70 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌16小时。冷却至室温并在真空中浓缩。将粗制物作为酮C89和醇S2的混合物携带到材料中,而无需进一步纯化。向粗制混合物中添加甲醇 (2.7mL)、 NaBH_4 (7.9mg, 0.2088mmol),并在23 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌,其中针出口向空气打开2小时。将反应浓缩并通过反相HPLC(方法:沃特世XSelect CSH C18 OBD制备柱;30 \times 150mm,5微米。梯度:乙腈/水,含0.2%甲酸)进行纯化,以得到呈甲酸盐形式的S1 (20.70mg, 89%) LCMS m/z 268.23[M+H] $^+$ 。

[0490] 制备S3

[0491] (1R,2'S)-7-氯-4,4-二氟-2'-甲基-螺[异色烷-1,4'-哌啶] (S3)



[0492]



[0493] 步骤1.1-[(1R,2'S)-7-氯-2'-甲基-螺[异色烷-1,4'-哌啶]-1'-基]-2,2,2-三氟

乙酮(C90)的合成

[0494] 向(1R,2'S)-7-氯-2'-甲基-螺[异色烷-1,4'-哌啶]1(332mg,1.319mmol)于DCM(5.6mL)中的溶液中添加DIPEA(600 μ L,3.445mmol)和三氟甲烷磺酸酐(400 μ L,2.878mmol)。将反应在23 $^{\circ}$ C下搅拌16小时。将粗反应用DCM(3ml)稀释,并用3ml饱和氯化铵淬灭。使用相分离器用DCM(3 \times 10ml)萃取。将有机层用1.5ml的1M HCl洗涤,随后用1ml水和1.5ml盐水洗涤。将有机物经硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。使用硅胶色谱法用0-10%乙酸乙酯/庚烷洗脱来对粗制物进行纯化,以得到透明胶1-[(1R,2'S)-7-氯-2'-甲基-螺[异色烷-1,4'-哌啶]-1'-基]-2,2,2-三氟乙酮C90(362mg,77%)LCMS m/z 348.15[M+H]⁺。

[0495] 步骤2.1-[(1R,2'S)-7-氯-4-羟基-2'-甲基-螺[异色烷-1,4'-哌啶]-1'-基]-2,2,2-三氟乙酮(C91)的合成

[0496] 向1-[(1R,2'S)-7-氯-2'-甲基-螺[异色烷-1,4'-哌啶]-1'-基]-2,2,2-三氟乙酮C90(1.77g,5.090mmol)于水(31.5mL)和乙腈(11mL)中的溶液中添加硫酸氢铵(5.8g,25.42mmol)和乙酸铜(II)(470mg,2.588mmol)。将混合物在70 $^{\circ}$ C下加热16小时。使反应冷却至环境温度,用DCM(25ml)稀释,用饱和碳酸氢钠淬灭,并使用相分离器(3 \times 25ml)分离。将合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤,并在真空中浓缩。使用硅胶色谱法用0-10%乙酸乙酯/庚烷洗脱来对粗制材料进行纯化,以得到呈浅黄色固体的C91(1R,2'S)-7-氯-2'-甲基-1'-(2,2,2-三氟乙酰基)螺[异色烷-1,4'-哌啶]-4-酮(1.58g,85%)LCMS m/z 362.05[M+H]⁺。

[0497] 步骤3.1-[(1R,2'S)-7-氯-4,4-二氟-2'-甲基-螺[异色烷-1,4'-哌啶]-1'-基]-2,2,2-三氟乙酮(C92)的合成

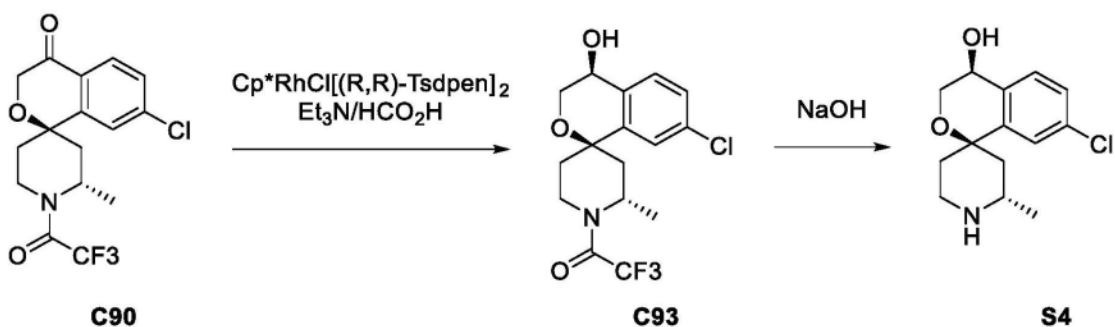
[0498] 在3天内依次向(1R,2'S)-7-氯-2'-甲基-1'-(2,2,2-三氟乙酰基)螺[异色烷-1,4'-哌啶]-4-酮C91(30.2mg,0.08348mmol)添加DAST(200 μ L,1.514mmol),在40 $^{\circ}$ C下继续搅拌3天。使反应冷却至室温,用饱和碳酸氢钠缓慢淬灭。使用相分离器用DCM(3 \times 15ml)萃取有机层。将合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩,以得到1-[(1R,2'S)-7-氯-4,4-二氟-2'-甲基-螺[异色烷-1,4'-哌啶]-1'-基]-2,2,2-三氟乙酮C92,而无需进一步纯化。

[0499] 步骤4.(1R,2'S)-7-氯-4,4-二氟-2'-甲基-螺[异色烷-1,4'-哌啶](S3)的合成

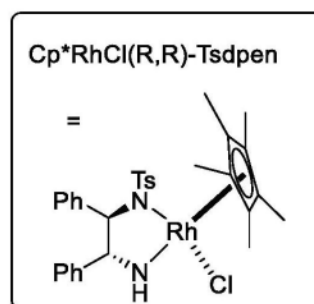
[0500] 在0 $^{\circ}$ C下向1-[(1R,2'S)-7-氯-4,4-二氟-2'-甲基-螺[异色烷-1,4'-哌啶]-1'-基]-2,2,2-三氟乙酮C92于甲醇(1ml)中的溶液中缓慢添加NaOH(600 μ L,2M,1.200mmol)。使反应温热至环境温度持续3个小时,并且然后在40 $^{\circ}$ C下搅拌16小时。将反应在减压下浓缩,并通过反相HPLC(方法:沃特世XBridge制备型C8柱;30 \times 150mm,5微米。梯度:乙腈/水,含10mM氢氧化铵)进行纯化,以得到白色固体(1R,2'S)-7-氯-4,4-二氟-2'-甲基-螺[异色烷-1,4'-哌啶]S3(10.2mg,41%)¹H NMR(300MHz,氯仿-d) δ 7.66(d,J=8.4Hz,1H),7.51-7.29(m,2H),4.11(t,J=10.6Hz,2H),3.26-2.92(m,3H),2.10-1.79(m,3H),1.68-1.55(m,1H),1.24-1.06(m,3H)。LCMS m/z 288.09[M+H]⁺。

[0501] 化合物S4

[0502] (1R,2'S,4S)-7-氯-2'-甲基-螺[异色烷-1,4'-哌啶]-4-醇(S4)



[0503]



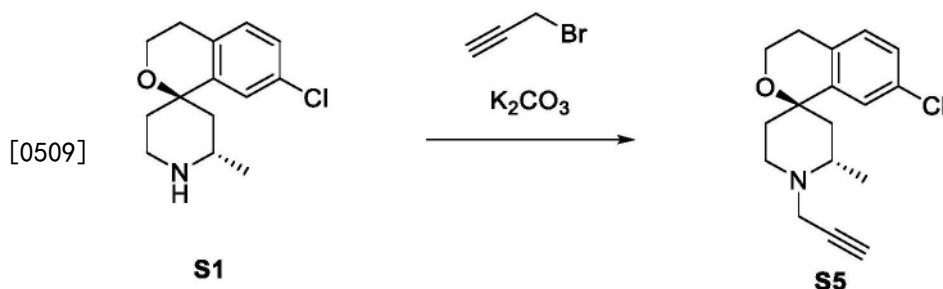
[0504] 步骤1和2. (1R,2'S,4S)-7-氯-2'-甲基-螺[异色烷-1,4'-哌啶]-4-醇(S4)的合成。

[0505] 向N-[(1R,2R)-2-氨基-1,2-二苯基-乙基]-4-甲基-苯磺酰胺(6.9mg, 0.01883mmol)和二氯(五甲基环戊二烯基)铑(ii)二聚物(3.1mg, 0.004935mmol)于乙腈(688 μ l)中的预混合溶液中添加三乙胺:甲酸的5:2预混合溶液(240 μ L, 0.5716mmol)。溶液变成亮红色,并且观察到一些轻微泡腾。10分钟后,将混合物冷却至0 $^{\circ}$ C,并用(1R,2'S)-7-氯-2'-甲基-1'-(2,2,2-三氟乙酰基)螺[异色烷-1,4'-哌啶]-4-酮C90(144mg, 0.3801mmol)的乙腈溶液(6.9mL)进行处理。将反应在0 $^{\circ}$ C下搅拌1小时,然后在1小时内温热至室温。将反应浓缩以得到C93,无需进一步纯化。向1-[(1R,2'S,4S)-7-氯-4-羟基-2'-甲基-螺[异色烷-1,4'-哌啶]-1'-基]-2,2,2-三氟乙酮C93于甲醇(6.9mL)中的溶液中添加NaOH(950 μ L, 2M, 1.900mmol),并在23 $^{\circ}$ C下搅拌2小时。将粗制物浓缩并通过反相HPLC(方法:沃特世XSelect CSH C18 OBD制备柱;30 \times 150mm,5微米。梯度:乙腈/水,含0.2%甲酸)进行纯化,以得到呈白色固体的甲酸盐(1R,2'S,4S)-7-氯-2'-甲基-螺[异色烷-1,4'-哌啶]-4-醇S4(78mg, 65%, >99:1dr) 1R,2'S,4S)-7-氯-2'-甲基-螺[异色烷-1,4'-哌啶]-4-醇(甲酸(1))(78mg, 65%) ^1H NMR(300MHz, 氯仿-d) δ 8.51(s, 1H), 7.47(d, J=8.3Hz, 1H), 7.39-7.28(m, 1H), 7.24(s, 1H), 4.64-4.45(m, 1H), 3.98(dd, J=12.1, 3.5Hz, 1H), 3.81(dd, J=12.1, 4.7Hz, 1H), 3.73-3.56(m, 1H), 3.49-3.35(m, 2H), 2.20(dd, J=23.3, 14.6Hz, 2H), 2.08-1.85(m, 2H), 1.35(d, J=6.5Hz, 3H)。LCMS m/z 268.23[M+H] $^+$ 。

[0506] 应注意,醇S4的立体化学基于还原的文献理解使用该催化剂和配体系统来分配。(参考文献:具有手性二胺配体的新型手性铑和铱配合物用于芳香族酮的不对称转移氢化(New Chiral Rhodium and Iridium Complexes with Chiral Diamine Ligands for Asymmetric Transfer Hydrogenation of Aromatic Ketones.)Kunihiko Murata, Takao Ikariya和Ryoji Noyori.《有机化学杂志(The Journal of Organic Chemistry)》1999 64(7), 2186-2187)。

[0507] 制备S5

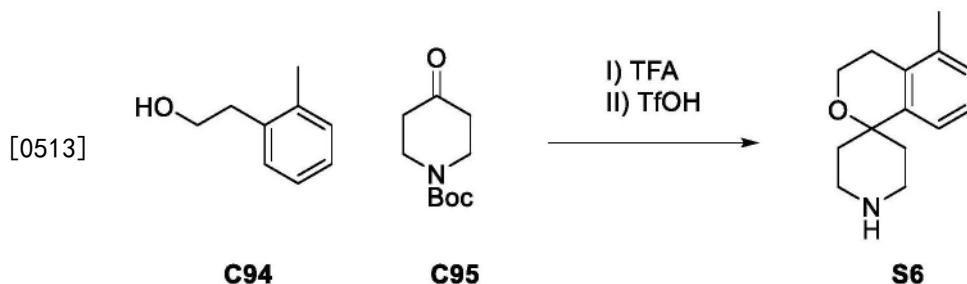
[0508] (1R,2'S)-7-氯-2'-甲基-1'-丙-2-炔基-螺[异色烷-1,4'-哌啶](S5)



[0510] 向(1R,2'S)-7-氯-2'-甲基-螺[异色烷-1,4'-哌啶]S1 (263mg, 0.5223mmol) 于乙腈 (2.6mL) 中的溶液中添加炔丙基溴 (270 μ L, 3.030mmol, 80% v/v 于甲苯中) 和碳酸钾 (182mg, 1.317mmol)。将反应在70 $^{\circ}$ C下搅拌17分钟。使反应冷却至室温并用水 (5mL) 淬灭。使用DCM (3 \times 10mL) 萃取水层。将合并的有机层经硫酸钠干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。使用硅胶色谱法用0-10% 甲醇/DCM洗脱来对粗制物进行纯化, 以得到呈白色固体的(1R,2'S)-7-氯-2'-甲基-1'-丙-2-炔基-螺[异色烷-1,4'-哌啶]S5 (137.8mg, 86%) ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.20 (d, J=2.1Hz, 1H), 7.13 (dd, J=8.2, 2.1Hz, 1H), 7.04 (d, J=8.2Hz, 1H), 4.03-3.83 (m, 2H), 3.69 (dd, J=17.3, 2.4Hz, 1H), 3.45 (dd, J=17.3, 2.5Hz, 1H), 2.96 (td, J=11.2, 4.6Hz, 1H), 2.89-2.64 (m, 4H), 2.27 (s, 1H), 2.08-1.96 (m, 2H), 1.96-1.87 (m, 1H), 1.72 (dd, J=13.8, 11.4Hz, 1H), 1.12 (d, J=6.3Hz, 3H)。LCMS m/z 290.24 [M+H] $^+$ 。

[0511] 制备S6

[0512] 5-甲基螺[异色烷-1,4'-哌啶](S6)

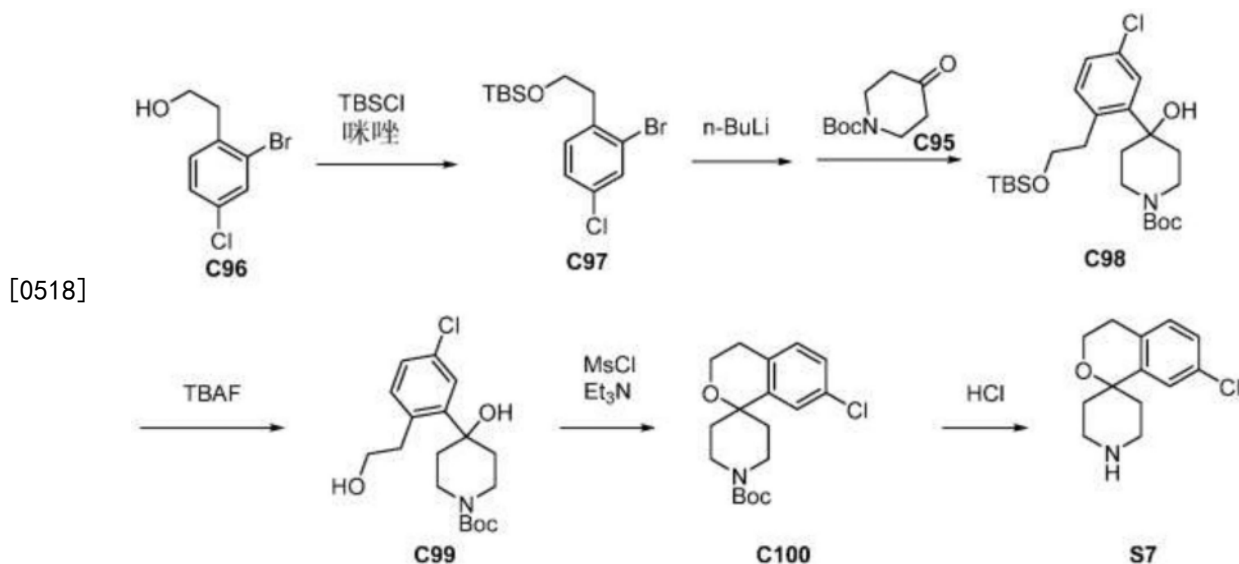


[0514] 步骤1.5-甲基螺[异色烷-1,4'-哌啶]的合成

[0515] 向2-(o-甲苯基)乙醇C94 (410mg, 2.4084mmol) 和4-氧代哌啶-1-羧酸叔丁酯C95 (576mg, 2.8331mmol) 于DCM (2.5mL) 中的溶液中添加TFA (2.5mL)。将反应混合物在室温下搅拌30分钟。在减压下去除溶剂。将粗制材料溶解在二噁烷 (10mL) 中, 冷却至0 $^{\circ}$ C, 并添加三氟甲酸 (678.16mg, 0.4mL, 4.4284mmol)。将反应混合物温热至室温并搅拌16小时。将反应混合物用1M NaOH (150mL) 淬灭, 并且将水层用乙酸乙酯 (250 \times 2mL) 萃取。将合并的有机萃取物经Na₂SO₄干燥, 过滤并在真空中浓缩, 以得到呈黄色胶状物的5-甲基螺[异色烷-1,4'-哌啶]S6 (350mg, 16%) LCMS m/z 218.21 [M+H] $^+$ 。

[0516] 制备S7

[0517] 7-氯螺[异色烷-1,4'-哌啶]S7



[0519] 步骤1.2-(2-溴-4-氯-苯基)乙氧基-叔丁基-二甲基-硅烷C97的合成

[0520] 向2-(2-溴-4-氯-苯基)乙醇C96(1860mg, 7.898mmol)于DCM(16mL)中的溶液中添加TBSCl(1.80g, 11.94mmol)和咪唑(1.08g, 15.86mmol)。将所得白色浆料在室温下搅拌2.5小时。将反应用DCM稀释,并用1MN HCl淬灭。将有机层用DCM(3×50mL)萃取,并用盐水(50mL)洗涤。将合并的有机萃取物经硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。使用硅胶色谱法用0-50%乙酸乙酯/庚烷洗脱来对粗制材料进行纯化,以得到无色油状物2-(2-溴-4-氯-苯基)乙氧基-叔丁基-二甲基-硅烷C97(2738mg, 99%)。¹H NMR(300MHz, 氯仿-d) δ7.54(d, J=1.6Hz, 1H), 7.20(d, J=1.8Hz, 2H), 3.80(t, J=6.7Hz, 2H), 2.93(t, J=6.7Hz, 2H), 0.86(s, 9H), -0.03(s, 6H)。

[0521] 步骤2.4-[2-[2-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧乙基]-5-氯-苯基]-4-羟基-哌啶-1-羧酸叔丁酯C98的合成

[0522] 在-78℃下向2-(2-溴-4-氯-苯基)乙氧基-叔丁基-二甲基-硅烷C97(10g, 28.591mmol)和4-氧代哌啶-1-羧酸叔丁酯(5.6967g, 28.591mmol)于THF(100mL)中的溶液中逐滴添加n-BuLi(18.646mL, 2.3M, 42.886mmol)并搅拌4小时。将反应混合物用饱和NH₄Cl溶液(200mL)稀释,并使其温热至室温。将反应混合物用乙酸乙酯(3×250mL)萃取。将有机层用水(200mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。将粗制物通过硅胶色谱法使用0-40%乙酸乙酯/庚烷纯化,以得到4-[2-[2-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧乙基]-5-氯-苯基]-4-羟基-哌啶-1-羧酸叔丁酯C98(4g, 30%) LCMS m/z 470.00[M+H]⁺。

[0523] 步骤3.4-[5-氯-2-(2-羟乙基)苯基]-4-羟基-哌啶-1-羧酸叔丁酯C99的合成

[0524] 在室温下向4-[2-[2-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧乙基]-5-氯-苯基]-4-羟基-哌啶-1-羧酸叔丁酯C98(4g, 8.5085mmol)于THF(10mL)中的溶液中添加TBAF(12.763mL, 1M, 12.763mmol),并使反应搅拌2小时。将反应混合物用乙酸乙酯(2×100mL)萃取。将合并的有机层用水(80mL)洗涤,经硫酸钠干燥并在减压下浓缩。通过硅胶色谱法用0-17%乙酸乙酯/庚烷洗脱来对粗制材料进行纯化,以得到4-[5-氯-2-(2-羟乙基)苯基]-4-羟基-哌啶-1-羧酸叔丁酯C9(2.9g, 96%) ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ7.39(d, J=2.0Hz, 1H), 7.28% E2% 80% 93 7.18(m, 2H), 5.19(s, 1H), 4.76(t, J=5.1Hz, 1H), 3.85(d, J=12.7Hz, 2H), 3.59(td, J=7.2, 4.9Hz, 2H), 3.06(t, J=7.2Hz, 2H), 1.86(dt, J=12.5, 6.6Hz, 2H), 1.75(d, J=

13.1Hz, 2H), 1.41 (s, 9H)。LCMS m/z 356.20 [M+H]⁺。

[0525] 步骤4.7-氯螺[异色烷-1,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯C100的合成

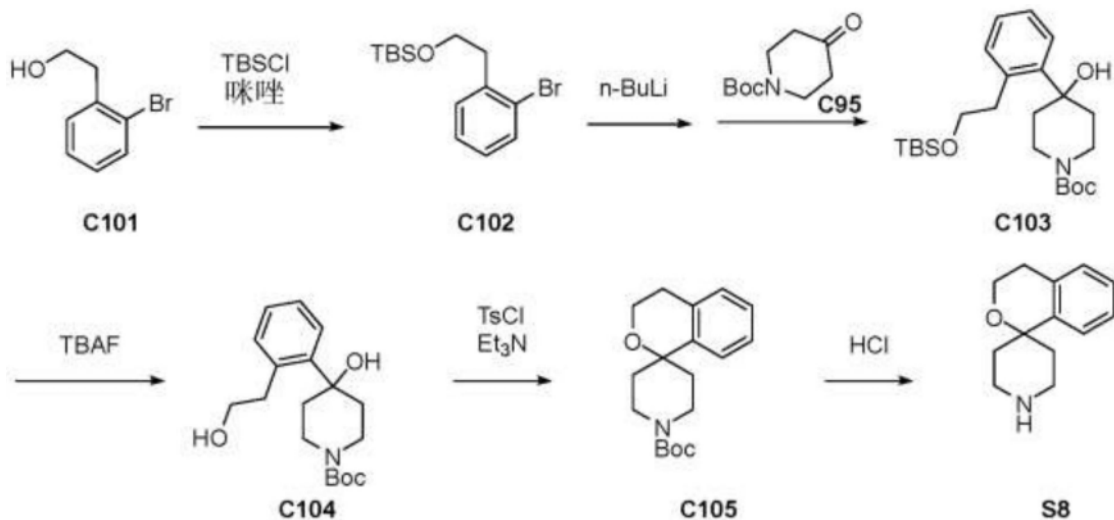
[0526] 向4-[5-氯-2-(2-羟乙基)苯基]-4-羟基-哌啶-1-羧酸叔丁酯C99 (1.2g, 3.3722mmol) 于DCM (30mL) 中的溶液中添加三乙胺 (853.08mg, 1.1750mL, 8.4305mmol) 和甲磺酰氯 (579.44mg, 0.3915mL, 5.0583mmol)。然后将反应在环境温度下搅拌2小时。将反应混合物用水 (50mL) 稀释并用DCM (50mL × 2) 萃取。将有机层用盐水 (50mL) 洗涤, 经硫酸钠干燥并在减压下浓缩, 以得到粗制材料7-氯螺[异色烷-1,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯C100 (650mg, 57%) LCMS m/z 338.00 [M+H]⁺。

[0527] 步骤5.7-氯螺[异色烷-1,4'-哌啶]S7的合成

[0528] 向7-氯螺[异色烷-1,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯C100 (1g, 2.960mmol) 于二噁烷 (23ml) 中的溶液中添加HCl (7.4mL, 4M, 29.60mmol)。将反应在室温下搅拌16小时。将固体过滤并在真空下干燥, 以得到白色固体7-氯螺[异色烷-1,4'-哌啶]S7 (700mg, 70%) LCMS m/z 238.44 [M+H]⁺。

[0529] 制备S8

[0530] 氯螺[异色烷-1,4'-哌啶] (S6)

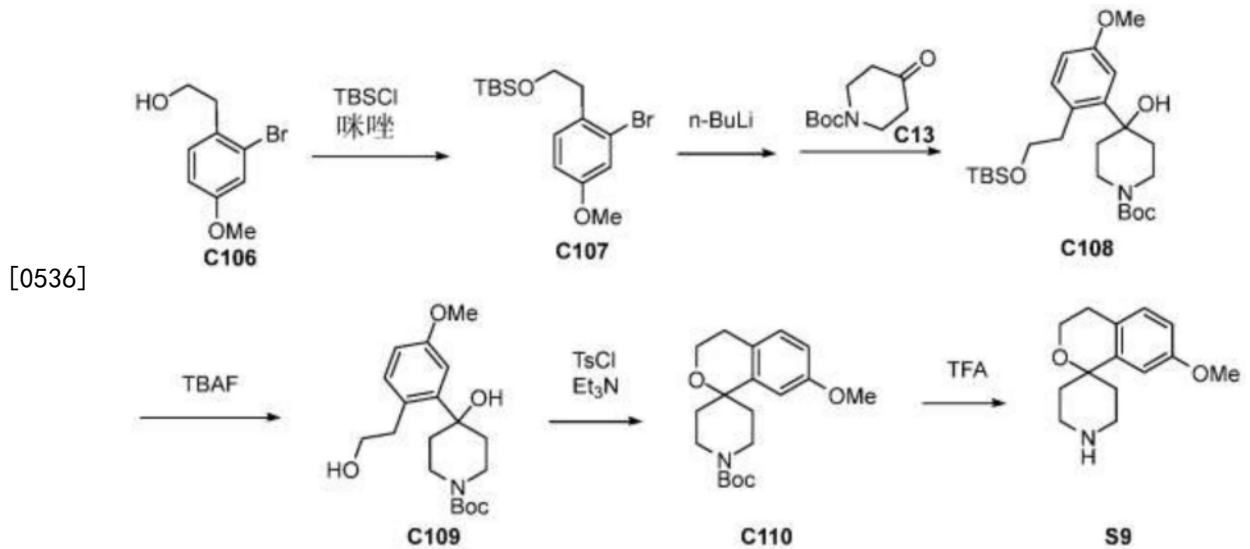


[0532] 螺[异色烷-1,4'-哌啶]S8的合成

[0533] 按照针对化合物S7描述的方法用商购可得的C101制备化合物。使反应蒸发, 以得到呈白色HCl盐的螺[异色烷-1,4'-哌啶]S8 (985mg, 89%) ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 9.02 (s, 1H), 7.25 (t, J=7.3Hz, 1H), 7.19 (t, J=6.8Hz, 1H), 7.17-7.12 (m, 2H), 3.86 (t, J=5.5Hz, 2H), 3.19 (dd, J=12.2, 3.3Hz, 2H), 3.06 (td, J=12.8, 2.2Hz, 2H), 2.77 (t, J=5.4Hz, 2H), 2.27 (td, J=14.0, 4.6Hz, 2H), 1.93 (d, J=14.2Hz, 2H)。LCMS m/z 204.30 [M+H]⁺。

[0534] 制备S9

[0535] 6-甲氧基螺[异色烷-1,4'-哌啶] (S9)

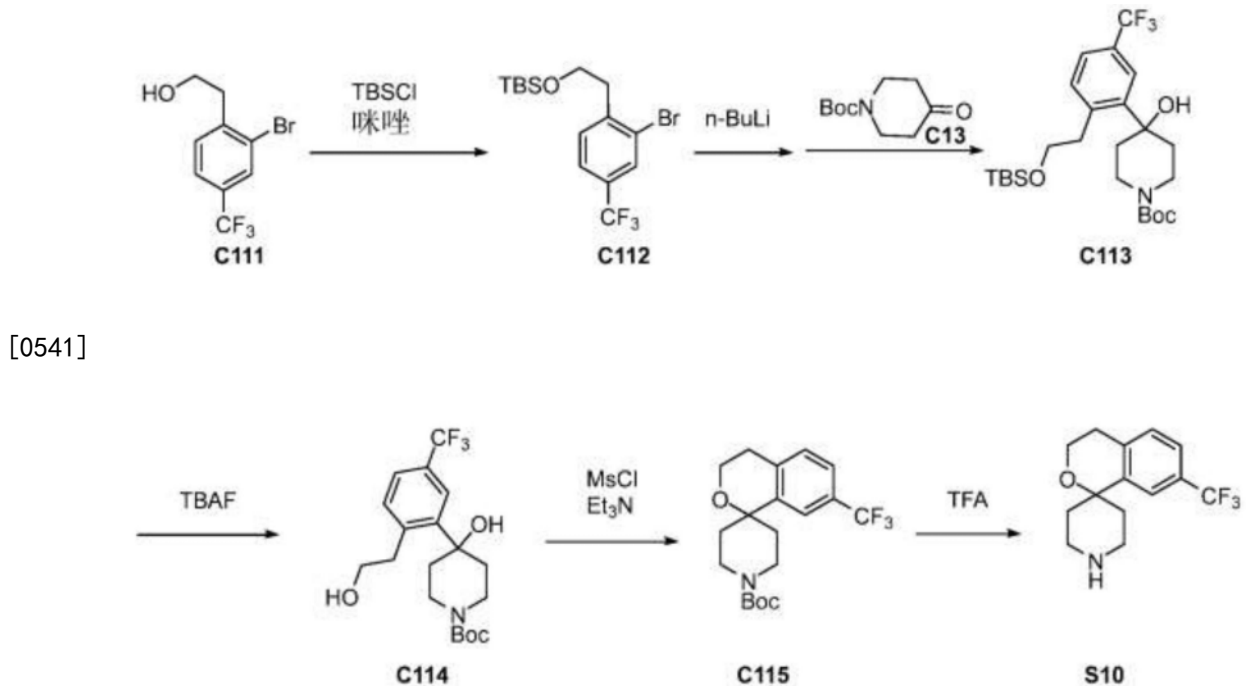


[0537] 6-甲氧基螺[异色烷-1,4'-哌啶] (S9) 的合成

[0538] 按照针对化合物S7描述的方法用商购可得C106制备化合物。将反应混合物在减压下浓缩。添加饱和Na₂CO₃溶液以维持pH 10,用冷的(50mL)稀释并用DCM(50mL×2)萃取。将有机层经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,以得到6-甲氧基螺[异色烷-1,4'-哌啶]S9 (120mg,65%) LCMS m/z 234.17[M+H]⁺。

[0539] 制备S10

[0540] 7-(三氟甲基)螺[异色烷-1,4'-哌啶] (S10)

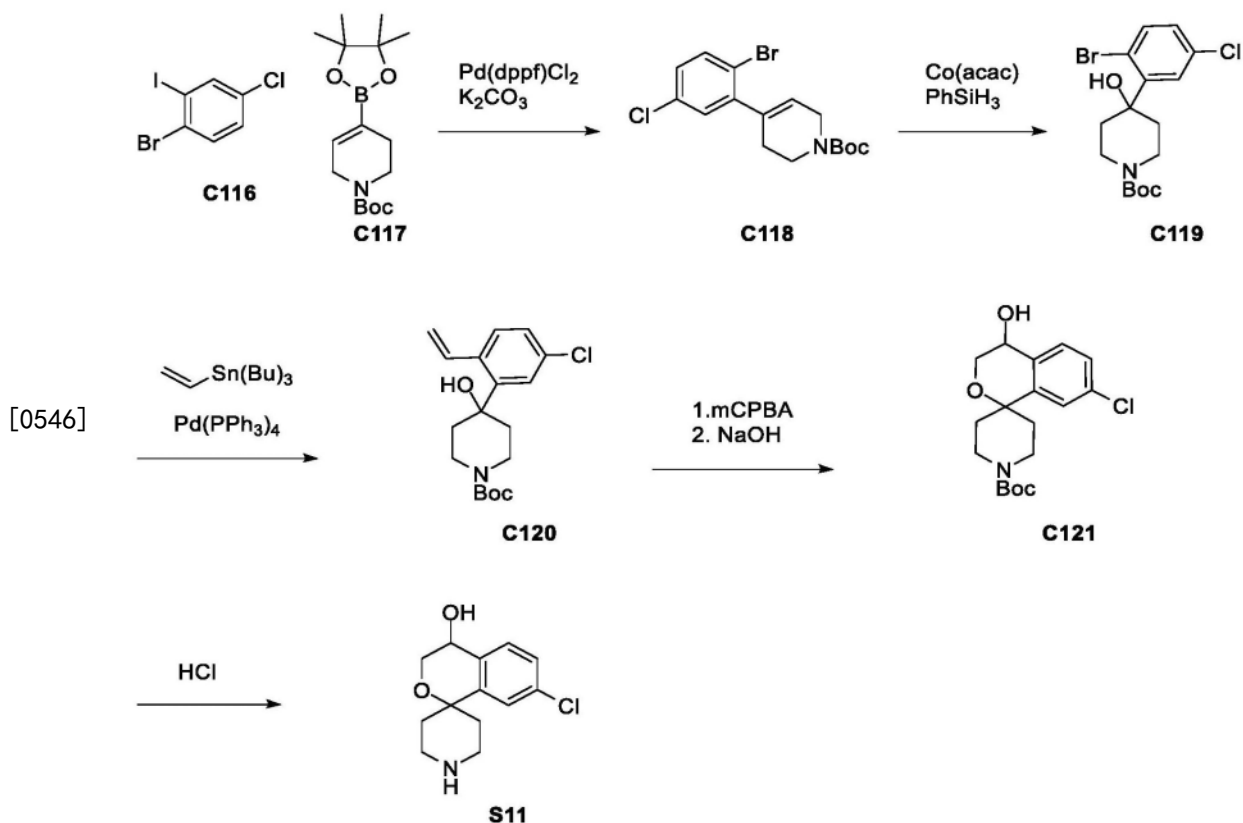


[0542] 7-(三氟甲基)螺[异色烷-1,4'-哌啶]S10的合成

[0543] 按照针对化合物S7描述的方法用化合物C29制备化合物S8。将反应混合物在减压下浓缩,以得到呈三氟乙酸盐的7-(三氟甲基)螺[异色烷-1,4'-哌啶]S10 (110mg,41%)。LCMS m/z 272.00[M+H]⁺。

[0544] 制备S11

[0545] 7-氯螺[异色烷-1,4'-哌啶]-4-醇 (S11)



[0547] 步骤1.4-(2-溴-5-氯-苯基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸叔丁酯 (C118) 的合成

[0548] 向1-溴-4-氯-2-碘-苯C116(6.8g, 21.43mmol)于水(10mL)和1,4-二噁烷(30mL)中的溶液中添加Pd(dppf)Cl₂(1.2g, 1.640mmol)、K₂CO₃(6.7g, 48.48mmol)和4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷-2-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸叔丁酯C117(5000mg, 16.17mmol)。通过将反应混合物搅拌15分钟使氮气鼓泡。之后在80℃下将反应混合物搅拌16小时。将反应温热至室温,用水(25ml)淬灭,用乙酸乙酯(3×25ml)萃取,并用盐水(75ml)洗涤。将合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤,并在真空中浓缩。通过硅胶色谱法用0-15%乙酸乙酯/庚烷洗脱来对粗制材料进行纯化,以得到呈黄色油状物的产物4-(2-溴-5-氯-苯基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸叔丁酯C118(4.42g, 71%)¹H NMR(300MHz, 氯仿-d) δ7.49(d, J=8.5Hz, 1H), 7.18(d, J=2.6Hz, 1H), 7.12(dd, J=8.4, 2.6Hz, 1H), 5.66(s, 1H), 4.06(d, J=3.6Hz, 2H), 3.64(t, J=5.5Hz, 2H), 2.42(s, 2H), 1.52(s, 9H)。LCMS m/z 372.05[M+H]⁺。

[0549] 步骤2.4-(2-溴-5-氯-苯基)-4-羟基-哌啶-1-羧酸叔丁酯 (C119) 的合成

[0550] 在氧气下向4-(2-溴-5-氯-苯基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸叔丁酯C118(500mg, 1.342mmol)于THF(10mL)中的溶液中添加Co(acac)₂(38mg, 0.2147mmol), 随后添加PhSiH₃(250μL, 2.028mmol)并搅拌1天。用1MN硫代硫酸钠溶液淬灭,使用乙酸乙酯(3×15ml)萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤,并在真空中浓缩。使用硅胶色谱法0-35%乙酸乙酯/庚烷来对粗制材料进行纯化,以得到4-(2-溴-5-氯-苯基)-4-羟基-哌啶-1-羧酸叔丁酯C119(280mg, 53%)¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ7.84(d, J=2.7Hz, 1H), 7.62(d, J=8.4Hz, 1H), 7.28(dd, J=8.4, 2.7Hz, 1H), 5.52(s, 1H), 3.86(d, J=12.8Hz, 2H), 3.11(s, 2H), 2.74-

2.54(m,4H),1.42(s,9H)。

[0551] 步骤3.4-(5-氯-2-乙烯基-苯基)-4-羟基-哌啶-1-羧酸叔丁酯(C120)的合成

[0552] 在氮气下向4-(2-溴-5-氯-苯基)-4-羟基-哌啶-1-羧酸叔丁酯C119(2000mg,5.119mmol)于甲苯(30mL)中的溶液中添加三丁基(乙烯基)噻吩(2.5mL,8.554mmol)和Pd(PPh₃)₄(180mg,0.1558mmol)。用氮气喷射15分钟并加盖。将反应在120℃下搅拌1小时。温热至室温,用1M NaOH洗涤。将有机层经硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。使用硅胶色谱法用0-25%乙酸乙酯/庚烷洗脱来对粗制物进行纯化,以得到4-(5-氯-2-乙烯基-苯基)-4-羟基-哌啶-1-羧酸叔丁酯C120(1.2403g,72%)。¹H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.58(dd,J=17.4,10.9Hz,1H),7.45-7.35(m,2H),7.29-7.24(m,1H),5.52(dd,J=17.3,1.4Hz,1H),5.35-5.27(m,1H),4.09(d,J=35.8Hz,2H),3.28(s,2H),2.09-1.91(m,4H),1.50(s,9H)。

[0553] 步骤4.7-氯-4-羟基-螺[异色烷-1,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯(C121)的合成

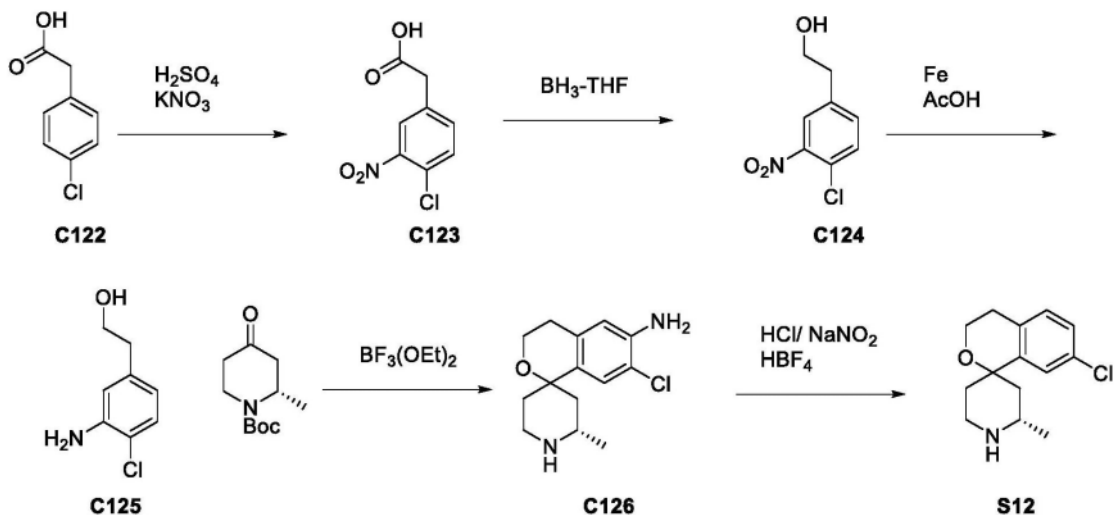
[0554] 向4-(5-氯-2-乙烯基-苯基)-4-羟基-哌啶-1-羧酸叔丁酯(315mg,0.9324mmol)于DCM(5mL)中的溶液中添加mCPBA(270mg,1.173mmol)。将反应搅拌16小时。用1M NaOH淬灭,在PTFE玻璃料上使用DCM(2×10ml)萃取,并直接注射在硅胶柱上。用0-60%乙酸乙酯/庚烷洗脱,以得到7-氯-4-羟基-螺[异色烷-1,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯C121(200mg,61%)¹H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.25-7.18(m,1H),7.07(dt,J=8.0,0.7Hz,1H),7.00(d,J=1.8Hz,1H),5.19(ddd,J=5.5,3.5,1.0Hz,1H),4.05(q,J=7.1Hz,2H),3.85(dd,J=11.7,3.5Hz,1H),3.69(dd,J=11.7,5.4Hz,1H),3.11(s,2H),1.86(td,J=13.2,5.0Hz,1H),1.65(q,J=11.1,9.2Hz,3H),1.42(s,9H)。LCMS m/z 353.73[M+H]⁺。

[0555] 步骤5.7-氯螺[异色烷-1,4'-哌啶]-4-醇S11的合成

[0556] 向7-氯-4-羟基-螺[异色烷-1,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯(25mg,0.07065mmol)于二噁烷(1mL)中的溶液中添加HCl(250μL,4M,1.000mmol)并搅拌3小时。将粗反应通过反相HPLC(方法:C18沃特世Sunfire柱(30×150mm,5微米),梯度:MeCN/H₂O,含0.1%三氟乙酸)进行纯化,以得到呈三氟乙酸盐的7-氯螺[异色烷-1,4'-哌啶]-4-醇S11(17mg,62%)¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ9.01(s,2H),7.44-7.31(m,2H),7.21(d,J=1.8Hz,1H),5.16(t,J=4.5Hz,1H),4.92(s,1H),3.71-3.59(m,2H),3.39-3.25(m,2H),3.11(dq,J=23.0,11.7Hz,2H),2.18(dtd,J=27.6,13.6,4.6Hz,2H),1.90-1.72(m,2H)。LCMS m/z 254.08[M+H]⁺。

[0557] 化合物S12

[0558] (2'S)-7-氯-2'-甲基-螺[异色烷-1,4'-哌啶](S12)



[0559]

[0560] 步骤1.2-(4-氯-3-硝基-苯基)乙酸C123的合成

[0561] 在0℃下向2-(4-氯苯基)乙酸C122 (10g, 0.0586mol) 于H₂SO₄ (50mL) 中的溶液中分批添加硝酸钾 (6.6g, 0.0646mol) 并搅拌2小时。通过TLC用50%乙酸乙酯/己烷 (0.4rf) 监测反应的进展。完成后, 将反应物质倒入冰冷水 (500mL) 中, 过滤固体, 用水洗涤并在减压下干燥, 以得到灰白色固体2-(4-氯-3-硝基-苯基) 乙酸C123 (10g, 71%) ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.82 (s, 1H), 7.52 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.46-7.43 (m, 1H), 3.72 (s, 2H)。

[0562] 步骤2.2-(4-氯-3-硝基-苯基)乙醇C124的合成

[0563] 在0℃下向2-(4-氯-3-硝基-苯基)乙酸C123 (8g, 0.0371mol) 于THF (80.000mL) 中的溶液中缓慢添加BH₃ (在THF中的溶液) (55.700mL, 1M, 0.0557mol)。将反应在60℃下加热16小时。使反应冷却至环境温度, 用1M HCl (50ml) 淬灭, 添加水 (250ml) 并用乙酸乙酯 (2×300ml) 萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥, 过滤并在减压下浓缩。使用硅胶色谱法使用0-20%乙酸乙酯/石油醚来对粗制物进行纯化, 以得到黄色油状物2-(4-氯-3-硝基-苯基) 乙醇C124 (7g, 92%) (400MHz, CDCl₃), δppm 7.77 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.48-7.46 (m, 1H), 7.42-7.39 (m, 1H), 3.905 (t, J=6.4Hz, 2H), 2.91 (t, J=6.4Hz, 2H)。

[0564] 步骤3.2-(3-氨基-4-氯-苯基)乙醇C125的合成

[0565] 在室温下向2-(4-氯-3-硝基-苯基)乙醇C124 (420mg, 0.0015mol) 于乙酸 (5.0mL) 中的溶液中添加Fe (503mg, 0.0090mol), 并将反应混合物在80℃下搅拌1小时。通过TLC用50%乙酸乙酯/己烷 (0.3rf) 监测反应的进展。完成后, 过滤反应物质, 用乙酸乙酯 (100mL) 洗涤。将滤液用碳酸氢钠溶液 (100mL) 洗涤, 有机层经硫酸钠干燥, 并在减压下浓缩。通过硅胶色谱法用40%乙酸乙酯/己烷洗脱来对粗制化合物进行纯化, 以得到2-(3-氨基-4-氯-苯基) 乙醇C125 (200mg, 76%) ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.17 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 6.55 (dd, J=8.4, 2.0Hz, 1H), 3.821 (t, J=6.4Hz, 2H), 2.751 (t, J=6.4Hz, 2H)。LCMS m/z 172.13 [M+H]⁺。

[0566] 步骤4.(2'S)-7-氯-2'-甲基-螺[异色烷-1,4'-哌啶]-6-胺C126的合成

[0567] 在环境温度下向2-(3-氨基-4-氯-苯基)乙醇C125 (100mg, 582.67μmol) 于甲苯 (1.5mL) 中的溶液中添加 (2S)-2-甲基-4-氧代-哌啶-1-羧酸叔丁酯C1 (149.12mg, 699.20μmol), 然后添加BF₃·OEt₂ (411.59mg, 0.3642mL, 0.0029mol)。将反应在120℃下搅拌16小时。将反应在减压下浓缩, 并用饱和碳酸氢钠溶液 (10ml) 碱化, 用乙酸乙酯 (2×50ml) 萃取。将

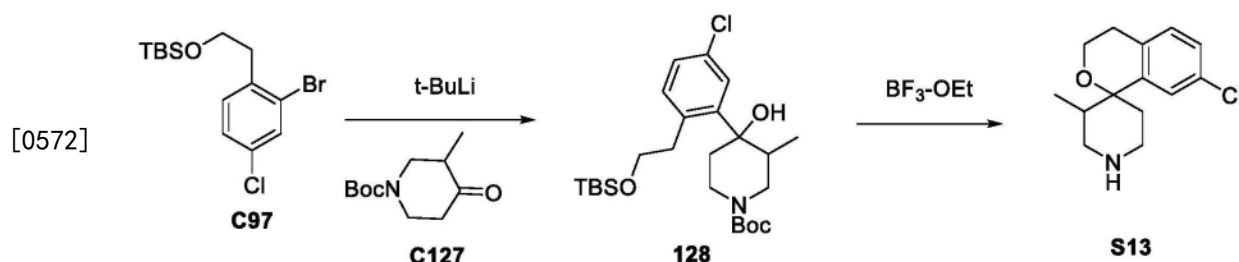
合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,以得到(2'S)-7-氯-2'-甲基-螺[异色烷-1,4'-哌啶]-6-胺C126(150mg,49%)LCMS m/z 267.00[M+H]⁺。

[0568] 步骤6.(2'S)-7-氯-2'-甲基-螺[异色烷-1,4'-哌啶]S12的合成

[0569] 在环境温度下向(2'S)-7-氯-2'-甲基-螺[异色烷-1,4'-哌啶]-6-胺C126(50mg,129.33 μ mol)于HCl(3.0000mL,2M,0.0060mol)中的溶液中添加NaNO₂(11.896mg,129.33 μ mol),然后冷却至0℃。在0℃下缓慢添加氟硼酸(0.0341mL,50%w/v,194.00 μ mol),并将反应温热至环境温度并搅拌16小时。将反应用水(10ml)淬灭,用饱和碳酸氢钠溶液(5ml)碱化,并用乙酸乙酯(2×50ml)萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,以得到(2'S)-7-氯-2'-甲基-螺[异色烷-1,4'-哌啶]3(25mg,28%)LCMS m/z 252.00[M+H]⁺。

[0570] 制备S13

[0571] 7-氯-3'-甲基螺[异色烷-1,4'-哌啶](S13)



[0573] 步骤2.4-[2-[2-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧乙基]-5-氯-苯基]-4-羟基-3-甲基-哌啶-1-羧酸叔丁酯C128的合成

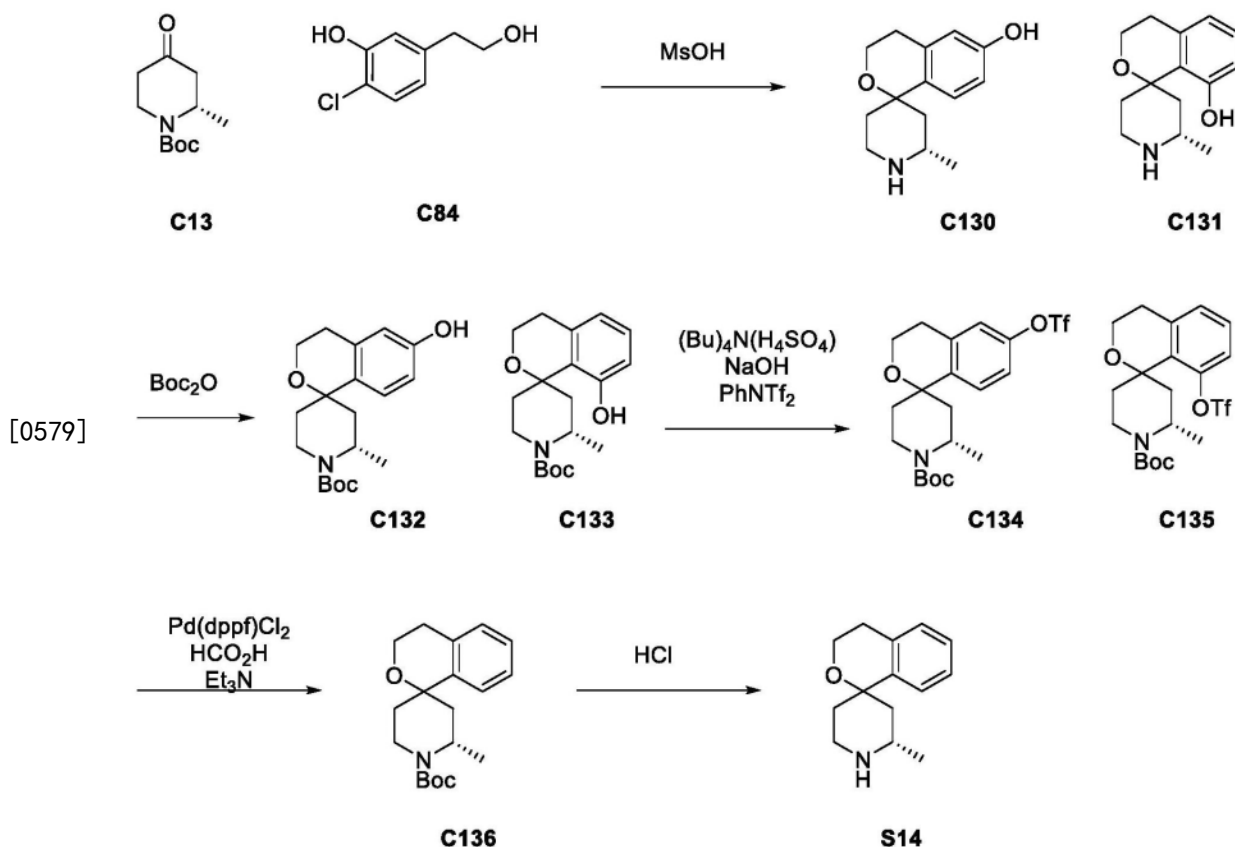
[0574] 在-100℃下在10分钟内向2-(2-溴-4-氯-苯基)乙氧基-叔丁基-二甲基-硅烷C97(1g,0.0029mol)于THF(15.000mL)中的溶液中缓慢添加t-BuLi(2.0588mL,1.7M,0.0035mol)。将反应在-100℃下搅拌30分钟,然后在-100℃下在15分钟内缓慢添加3-甲基-4-氧代-哌啶-1-羧酸叔丁酯C127(746.46mg,0.0035mol)(在1ml THF中)。将反应在相同温度下搅拌30分钟,然后缓慢温热至环境温度,并搅拌1小时。将反应用饱和氯化铵溶液(20ml)淬灭,并用乙酸乙酯(2×100ml)萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,以得到4-[2-[2-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧乙基]-5-氯-苯基]-4-羟基-3-甲基-哌啶-1-羧酸叔丁酯C128(1.5g,31%)LCMS m/z 484.00[M+H]⁺。

[0575] 步骤3.7-氯-3'-甲基-螺[异色烷-1,4'-哌啶]S13的合成

[0576] 在室温下向4-[2-[2-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧乙基]-5-氯-苯基]-4-羟基-3-甲基-哌啶-1-羧酸叔丁酯C128(100mg,206.55 μ mol)于甲苯(1.5mL)中的溶液中添加BF₃·OEt₂(298.05mg,0.2638mL,0.0021mol),然后将反应在环境温度下搅拌16小时,同时通过TLC进行监测直到完成。将反应在减压下浓缩,用饱和碳酸氢钠溶液(20ml)碱化,并用乙酸乙酯(2×100ml)萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,以得到7-氯-3'-甲基-螺[异色烷-1,4'-哌啶]S13(40mg,42%)LCMS m/z 252.00[M+H]⁺。

[0577] 化合物S14

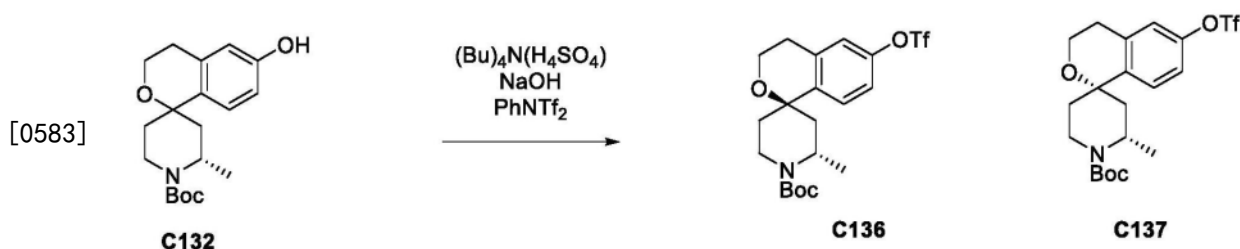
[0578] (2'S)-2'-甲基螺[异色烷-1,4'-哌啶](S14)



[0580] 按照针对化合物S1描述的方法用化合物C13制备化合物S14。将粗反应通过反相HPLC(方法:沃特世XSelect CSH C18 OBD制备柱;30×150mm,5微米。梯度:乙腈/水,含5mM盐酸)进行纯化,以得到呈HCl盐的(2'S)-2'-甲基螺[异色烷-1,4'-哌啶]S14(26mg,47%)¹H NMR(300MHz,氯仿-d)δ7.33-7.08(m,3H),3.93(t,J=5.6Hz,2H),3.62(s,1H),3.42(dd,J=12.6,3.8Hz,1H),2.83(t,J=5.6Hz,2H),2.31-1.87(m,4H),1.36(d,J=6.6Hz,3H)。LCMS m/z 218.24[M+H]⁺。

[0581] 制备C136和C137

[0582] (1R,2'S)-2'-甲基-6-(三氟甲基磺酰氧基)螺[异色烷-1,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯(C136)和(1S,2'S)-2'-甲基-6-(三氟甲基磺酰氧基)螺[异色烷-1,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯(C137)



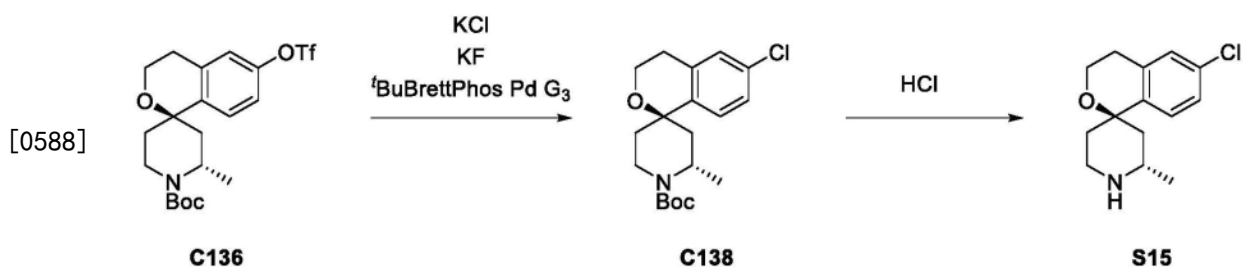
[0584] (1R,2'S)-2'-甲基-6-(三氟甲基磺酰氧基)螺[异色烷-1,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯(C136)和(1S,2'S)-2'-甲基-6-(三氟甲基磺酰氧基)螺[异色烷-1,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯(C137)的合成。

[0585] 向(2'S)-6-羟基-2'-甲基-螺[异色烷-1,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯C132(766.1mg,2.298mmol)于DCM(18mL)中的溶液中添加1,1,1-三氟-N-苯基-N-(三氟甲基磺酰)

基)甲磺酰胺(2.1g,5.878mmol)、硫酸氢四丁基铵(1.1g,3.240mmol),然后是NaOH(8.5mL,2M,17.00mmol)。在室温下搅拌16小时。使用相分离器 and DCM(3×25ml)分离有机层。将合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤,并在真空中浓缩。使用硅胶色谱法使用0-10%乙酸乙酯/己烷来对粗制物进行纯化,以得到两种非对映异构体。通过¹H NMR分析来证实绝对立体化学。(1R,2'S)-2'-甲基-6-(三氟甲基磺酰氧基)螺[异色烷-1,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯C136(425.6mg,79%) LCMS m/z 366.01[M-Boc+H]⁺和(1S,2'S)-2'-甲基-6-(三氟甲基磺酰氧基)螺[异色烷-1,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯C137(240.8mg,42%) LCMS m/z 366.01[M-Boc+H]⁺

[0586] 化合物S15

[0587] (1R,2'S)-6-氯-2'-甲基-螺[异色烷-1,4'-哌啶](S15)

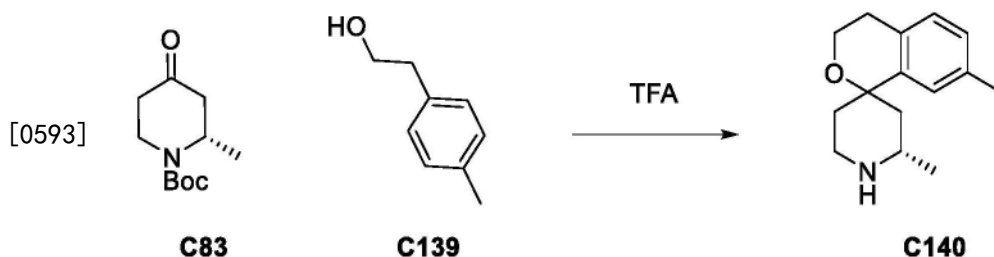


[0589] 步骤1和2. (1R,2'S)-6-氯-2'-甲基-螺[异色烷-1,4'-哌啶](S15)的合成

[0590] 向(2'S)-2'-甲基-6-(三氟甲基磺酰氧基)螺[异色烷-1,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯(307mg,0.6595mmol)中添加tBuBrettPhos Pd G3(59.34mg,0.06945mmol)、KCl(127mg,1.704mmol)、KF(25.42mg,0.4375mmol)并用氮气吹扫3次。添加二噁烷(3.4mL),并加热至130℃,持续24小时。使反应冷却至23℃,添加HCl(4.397mL,6M,26.38mmol)并搅拌16小时。浓缩粗制反应材料。将粗反应使用反相HPLC(方法:沃特世XBridge制备型C8柱;30×150mm,5微米。梯度:乙腈/水,含10mM氢氧化铵)进行纯化,以得到(1R,2'S)-6-氯-2'-甲基-螺[异色烷-1,4'-哌啶]S15(27mg,16%)¹H NMR(300MHz,氯仿-d)δ7.28-6.96(m,3H),3.94-3.81(m,2H),3.48-3.35(m,2H),2.96-2.64(m,3H),2.11-1.75(m,4H),1.43(d,J=7.0Hz,3H)。LCMS m/z 252.20[M+H]⁺。

[0591] 制备C140

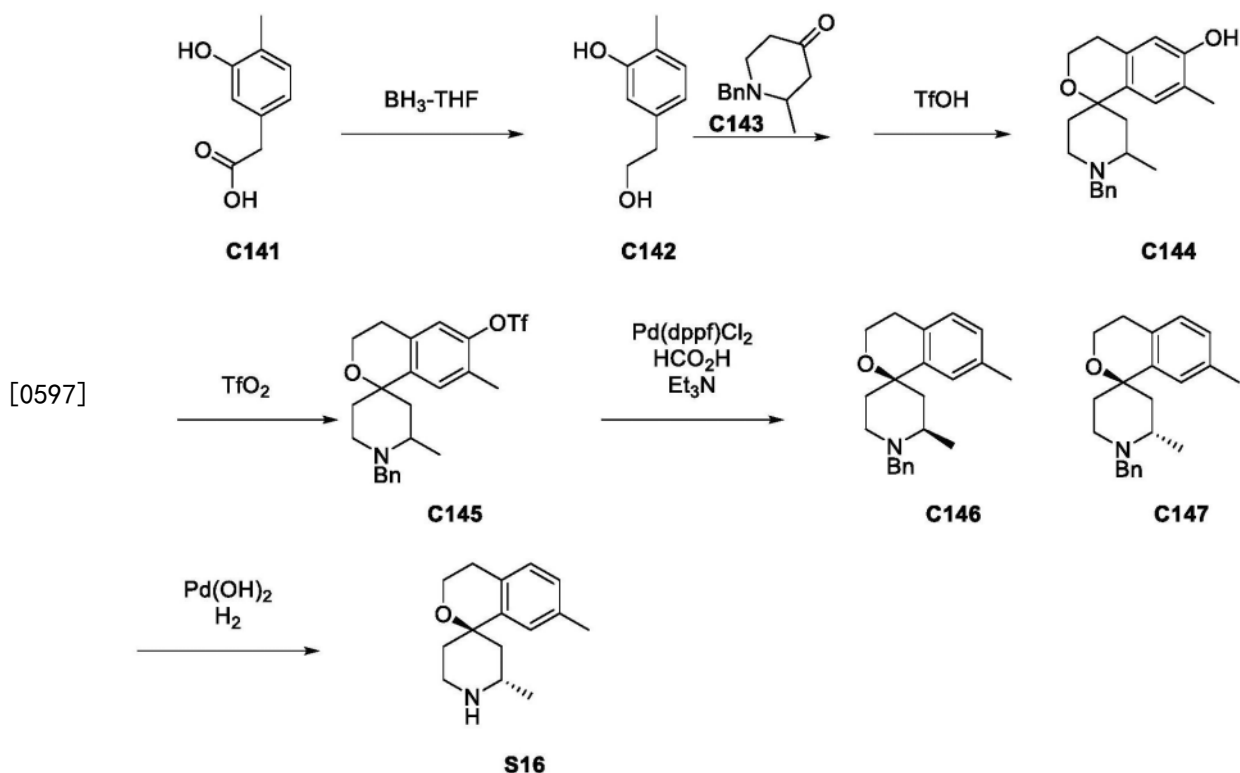
[0592] (2'S)-2',7-二甲基螺[异色烷-1,4'-哌啶](C140)



[0594] 按照针对化合物S6描述的方法用C83和C139制备化合物C140。将反应用1M NaOH(20ml)碱化,用EtOAc(2×100ml)萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,以得到产物(2'S)-2',7-二甲基螺[异色烷-1,4'-哌啶]C140(180mg,36%) LCMS m/z 232.00[M+H]⁺。

[0595] 制备化合物S16

[0596] 2',7-二甲基螺[异色烷-1,4'-哌啶] (S16)



[0598] 步骤1.5- (2-羟乙基)-2-甲基-苯酚 (C142) 的合成

[0599] 在0℃下向2-(3-羟基-4-甲基-苯基)乙酸C141 (890mg, 5.356mmol) 于THF (11mL) 中的溶液中缓慢添加 BH_3 -THF (10.7mL, 1M, 10.70mmol)。将反应温热至室温并搅拌16小时过夜。使反应冷却至0℃, 并用甲醇 (12ml) 缓慢淬灭, 直到泡腾消退。将反应在真空中浓缩。使用硅胶色谱法用0-100% 乙酸乙酯/庚烷洗脱来对粗制材料进行纯化, 以得到5-(2-羟乙基)-2-甲基-苯酚C142 (800mg, 98%)。 ^1H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ 7.06 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 6.71 (dd, $J=7.6, 1.7\text{Hz}$, 1H), 6.66 (d, $J=1.7\text{Hz}$, 1H), 4.83 (s, 1H), 3.84 (s, 2H), 2.79 (t, $J=6.5\text{Hz}$, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.43 (s, 1H)。LCMS m/z 135.00 $[\text{M}-\text{OH}+\text{H}]^+$ 。

[0600] 步骤2.1'-苄基-2',7-二甲基-螺[异色烷-1,4'-哌啶]-6-醇 (C144) 的合成

[0601] 在0℃下向1-苄基-2-甲基-哌啶-4-酮C142 (150mg, 0.7379mmol) 和1-苄基哌啶-4-酮C143 (124mg, 0.8148mmol) 于二噁烷 (2.3mL) 中的溶液中缓慢添加三氟甲酸 (221mg, 1.473mmol)。将反应温热至室温并搅拌2.5小时。将反应用饱和 NaHCO_3 淬灭, 用DCM (15ml \times 3) 萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。材料作为非对映异构体的混合物携带。1'-苄基-2',7-二甲基-螺[异色烷-1,4'-哌啶]-6-醇C61 (310mg, 125%) LCMS m/z 338.00 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0602] 步骤3. (1'-苄基-2',7-二甲基-螺[异色烷-1,4'-哌啶]-6-基) 三氟甲磺酸酯 (C145) 的合成

[0603] 在0℃下向1'-苄基-2',7-二甲基-螺[异色烷-1,4'-哌啶]-6-醇C144 (249mg, 0.7379mmol) 于DCM (3.7mL) 中的溶液中添加吡啶 (134 μL , 1.2587mmol), 随后添加三氟酸酐 (149 μL , 0.8856mmol)。将所得黄色溶液温热至室温并搅拌16小时。将反应用饱和 NaHCO_3 淬灭, 使用相分离器用DCM (8ml \times 3) 萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥, 过滤并在真空中浓

缩,以得到(1'-苄基-2',7-二甲基-螺[异色烷-1,4'-哌啶]-6-基)三氟甲磺酸酯C145 (346mg,>99%)LCMS m/z 470.00[M+H]⁺。

[0604] 步骤4.(顺式)1'-苄基-2',7-二甲基-螺[异色烷-1,4'-哌啶]C146和(反式)1'-苄基-2',7-二甲基-螺[异色烷-1,4'-哌啶]C147的合成

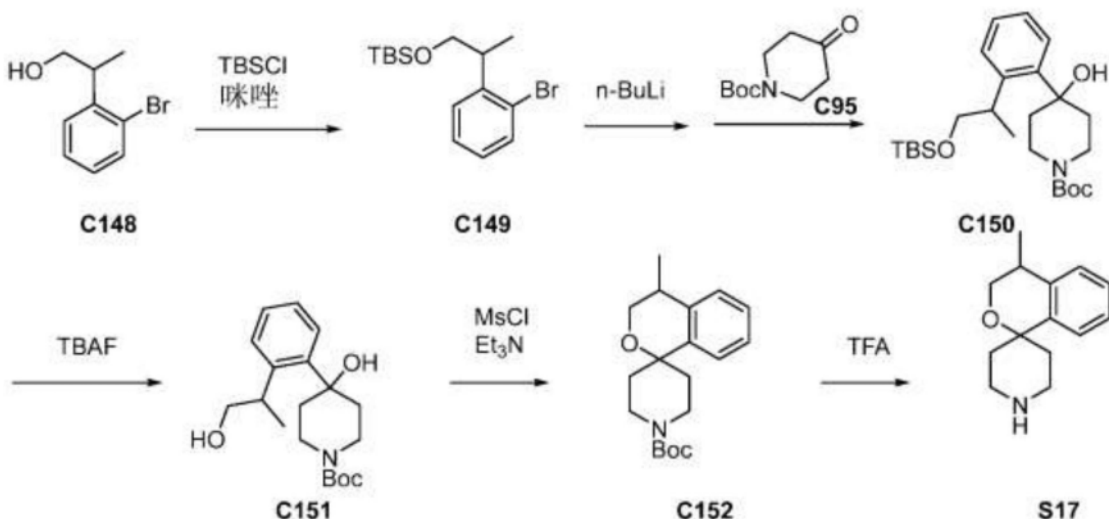
[0605] 向(1'-苄基-2',7-二甲基-螺[异色烷-1,4'-哌啶]-6-基)三氟甲磺酸酯C145 (346mg,0.7369mmol)中添加和Pd(dppf)Cl₂(60mg,0.07347mmol)。用氮气吹扫三次。在氮气下,添加DMF(3.7mL)、三乙胺(308μL,2.210mmol)和甲酸(56μL,1.484mmol)。将所得溶液在60℃下搅拌16小时。将反应在真空中浓缩。将粗制物用DCM(5mL)稀释,用饱和碳酸氢钠淬灭。使用DCM(5mL×2)萃取有机层。将合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤,并在真空中浓缩。将20mg的粗制物通过反相HPLC(方法:C18沃特世Sunfire柱(30×150mm,5微米),梯度:MeCN/H₂O,含0.1%三氟乙酸)进行纯化,以得到呈混合物的顺式和反式非对映异构体C146和C147 1'-苄基-2',7-二甲基-螺[异色烷-1,4'-哌啶](三氟乙酸盐)(11.8mg,3%)¹H NMR(300MHz,氯仿-d)δ7.52(dd,J=6.9,3.7Hz,5H),7.01(s,2H),6.92(s,1H),4.85(d,J=13.1Hz,1H),4.13(d,J=13.1Hz,1H),3.96-3.81(m,2H),3.74(dt,J=11.7,6.1Hz,1H),3.25-3.35(m,1H),3.18(dt,J=12.4,3.5Hz,1H),2.77(q,J=5.3Hz,2H),2.29(s,3H),2.18(d,J=9.9Hz,2H),2.09(dd,J=11.5,4.1Hz,2H),1.61(d,J=6.5Hz,3H)。LCMS m/z 322.31[M+H]⁺。将剩余材料使用反相HPLC(方法:C18沃特世Sunfire柱(30×150mm,5微米),梯度:MeCN/H₂O,含0.1%三氟乙酸)进行纯化,以得到呈三氟乙酸盐的顺式和反式非对映异构体(顺式)1'-苄基-2',7-二甲基-螺[异色烷-1,4'-哌啶](三氟乙酸盐)C146(11.8mg,3%)¹H NMR(300MHz,氯仿-d)δ7.52(dd,J=6.9,3.7Hz,5H),7.01(s,2H),6.92(s,1H),4.85(d,J=13.1Hz,1H),4.13(d,J=13.1Hz,1H),3.96-3.81(m,2H),3.74(dt,J=11.7,6.1Hz,1H),3.25-3.35(m,1H),3.18(dt,J=12.4,3.5Hz,1H),2.77(q,J=5.3Hz,2H),2.29(s,3H),2.18(d,J=9.9Hz,2H),2.09(dd,J=11.5,4.1Hz,2H),1.61(d,J=6.5Hz,3H)。LCMS m/z 322.31[M+H]⁺和(反式)1'-苄基-2',7-二甲基-螺[异色烷-1,4'-哌啶](三氟乙酸盐)C147(4.1mg,1%)¹H NMR(300MHz,氯仿-d)δ7.61(dd,J=6.6,2.9Hz,2H),7.52(q,J=3.4,2.8Hz,3H),7.02(d,J=10.4Hz,2H),6.91(s,1H),4.44-4.28(m,2H),3.92(dd,J=6.5,4.6Hz,2H),3.79(q,J=7.0Hz,1H),3.70-3.55(m,1H),3.30-3.15(m,1H),2.79(dt,J=9.9,5.5Hz,2H),2.44-2.32(m,2H),2.25(d,J=13.3Hz,4H),2.14-2.00(m,1H),1.68(d,J=7.2Hz,3H)。LCMS m/z 322.00[M+H]⁺。

[0606] 步骤5.2',7-二甲基螺[异色烷-1,4'-哌啶](S16)的合成

[0607] 向(反式)1'-苄基-2',7-二甲基-螺[异色烷-1,4'-哌啶](三氟乙酸盐)C147(160mg,0.4977mmol)于MeOH(3.3mL)中的溶液中添加Pd(OH)₂(35mg,0.04985mmol)。将所得浆料用H₂鼓泡1分钟,并且然后在氢气气氛下用气球搅拌4小时。将反应通过硅藻土过滤,用MeOH洗涤,并在真空中浓缩,以得到白色形式固体。将14mg的粗制物通过反相HPLC(方法:C18沃特世Sunfire柱(30×150mm,5微米),梯度:MeCN/H₂O,含0.1%三氟乙酸)进行纯化,以得到呈三氟酸盐的4:1反式:顺式2',7-二甲基螺[异色烷-1,4'-哌啶]S16(12.6mg,7%)LCMS m/z 232.00[M+H]⁺。

[0608] 制备S17

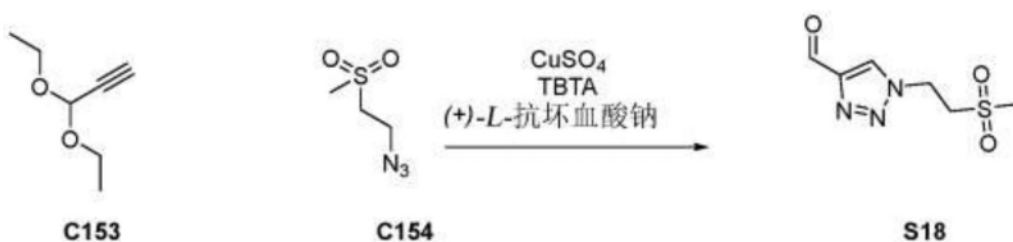
[0609] 4-甲基螺[异色烷-1,4'-哌啶](S17)



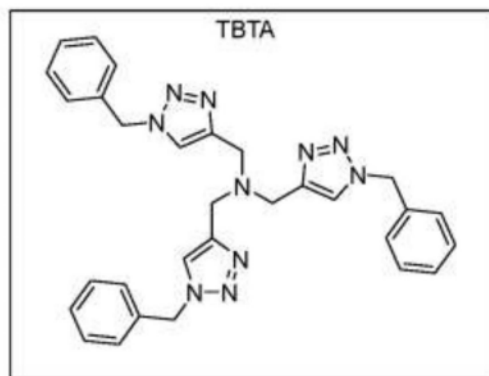
[0611] 按照针对化合物S7描述的方法用化合物C148制备化合物S17。将粗反应用饱和碳酸氢钠淬灭,以达到pH 10,用冷水(50mL)稀释并用DCM(50mL×2)萃取。将有机层经 Na_2SO_4 干燥,过滤并在减压下浓缩,以得到粗制4-甲基螺[异色烷-1,4'-哌啶]S17(170mg, 87%) LCMS LCMS m/z 218.2(M+H)⁺。

[0612] 制备S18

[0613] 1-(2-甲磺酰基乙基)三唑-4-甲醛(S18)



[0614]



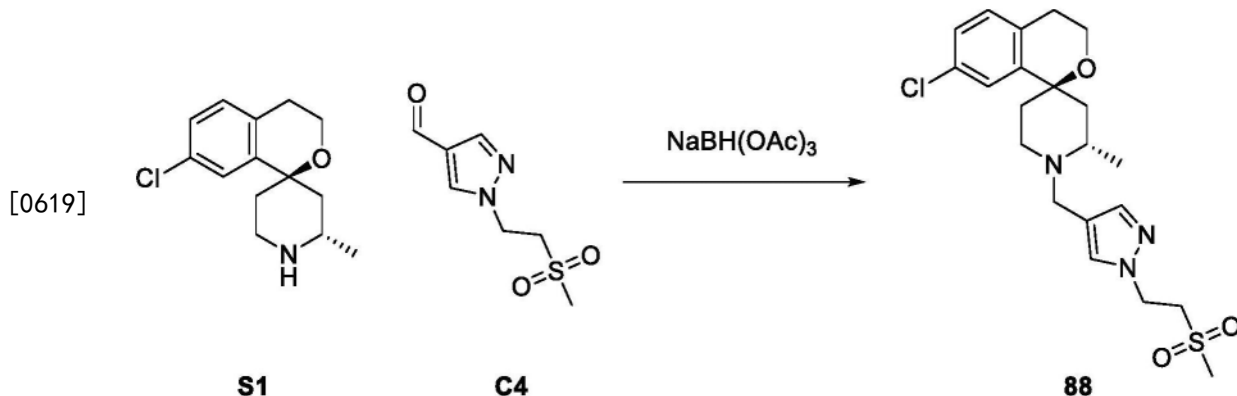
[0615] 1-(2-甲磺酰基乙基)三唑-4-甲醛(S18)的合成

[0616] 向1-叠氮基-2-甲基磺酰基-乙烷C154(2g,0.0134mol)于MeOH(80.000mL)和 H_2O (10.000mL)中的溶液中添加3,3-二乙氧基丙-1-炔C153(1.6662g,0.0130mol)、(+)-L-抗坏血酸钠(2.6348g,0.0133mol)和 CuSO_4 (49.191mg,308.20 μmol)。将反应在65℃下搅拌4小时并冷却至环境温度。将反应用乙酸乙酯(150mL)、水(100mL)稀释,并搅拌20分钟。将有机层分离,并使用乙酸乙酯(2×50mL)萃取水层。将合并的有机层经硫酸钠干燥并在减压下浓缩。将材料悬浮在1M HCl(80mL)中并在环境温度下搅拌24小时。将反应混合物在真空中浓

缩,以得到1-(2-甲基磺酰基乙基)三唑-4-甲醛S18(1.2g,33%)¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ =8.27(s,1H),5.65(s,1H),5.07-4.97(t,J=6.6Hz,2H),3.07-3.03(t,J=6.6Hz,2H),2.97(s,3H)。LCMS m/z 203.90[M+H]⁺。

[0617] 化合物88

[0618] (1R,2'S)-7-氯-2'-甲基-1'-[[1-(2-甲基磺酰基乙基)吡唑-4-基]甲基]螺[异色烷-1,4'-哌啶](88)



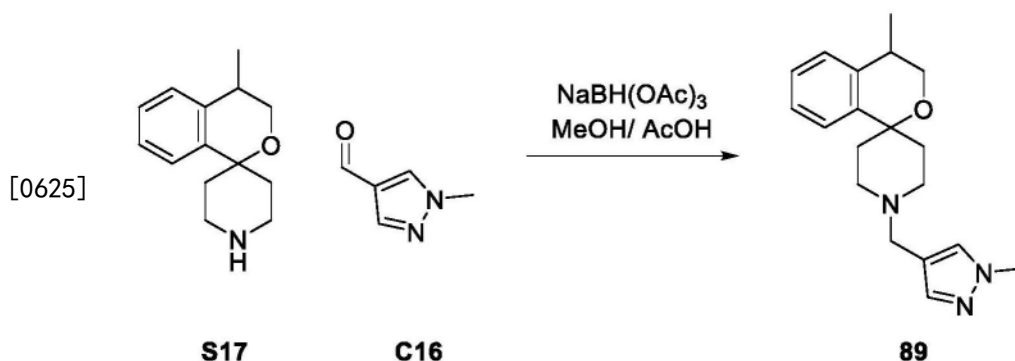
[0620] 还原性胺化:标准方法A

[0621] (1R,2'S)-7-氯-2'-甲基-1'-[[1-(2-甲基磺酰基乙基)吡唑-4-基]甲基]螺[异色烷-1,4'-哌啶](88)的合成

[0622] 向(1R,2'S)-7-氯-2'-甲基-螺[异色烷-1,4'-哌啶]1(24.4mg,0.084mmol)于1,2-二氯乙烷(1.7ml)中的溶液中添加1-(2-甲基磺酰基乙基)吡唑-4-甲醛S12(23.7mg)、NaBH(OAc)₃(53mg),并在80℃下搅拌16小时。将反应温热至室温,通过硅胶塞过滤并浓缩。将粗制材料通过反相HPLC(方法:沃特世XSelect CSH C18 OBD预备柱;30×150mm,5微米。梯度:乙腈/水,含0.1%三氟乙酸)进行纯化,以得到呈三氟乙酸盐的(1R,2'S)-7-氯-2'-甲基-1'-[[1-(2-甲基磺酰基乙基)吡唑-4-基]甲基]螺[异色烷-1,4'-哌啶]88(28.2mg,59%)¹H NMR(300MHz,氯仿-d) δ 8.01(s,1H),7.75(d,J=0.8Hz,1H),7.28-7.10(m,3H),4.76-4.66(m,2H),4.55(d,J=14.1Hz,1H),4.31(d,J=14.1Hz,1H),3.97-3.81(m,3H),3.73(dd,J=6.8,5.5Hz,2H),3.59-3.43(m,1H),2.87(d,J=0.7Hz,3H),2.85-2.73(m,3H),2.28-1.95(m,4H),1.54(d,J=6.4Hz,3H)。LCMS m/z 438.31[M+H]⁺。

[0623] 制备化合物89

[0624] 4-甲基-1'-[(1-甲基吡唑-4-基)甲基]螺[异色烷-1,4'-哌啶](89)



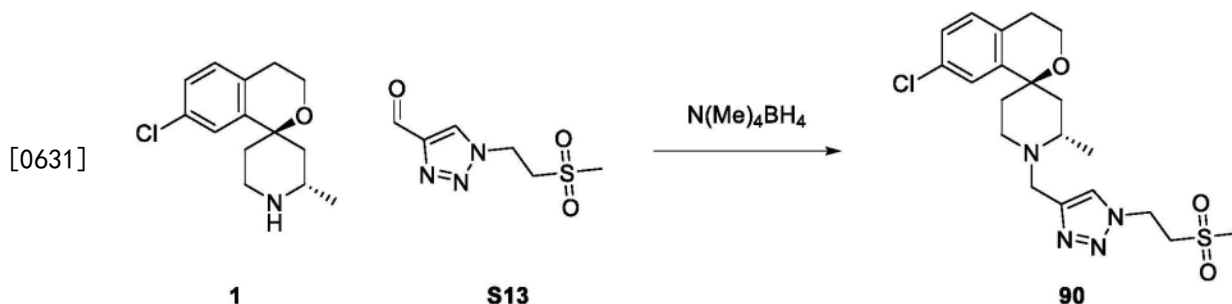
[0626] 4-甲基-1'-[(1-甲基吡唑-4-基)甲基]螺[异色烷-1,4'-哌啶](89)的合成

[0627] 还原性胺化:标准方法B

[0628] 向4-甲基螺[异色烷-1,4'-哌啶]S17 (300mg, 1.3805mmol) 于甲醇 (3mL) 中的溶液中添加1-甲基吡唑-3-甲醛C74 (152.01mg, 1.3805mmol) 和催化量的乙酸。1小时后, 添加氰基硼氢化钠 (260.26mg, 4.1415mmol) 并将反应混合物在室温下搅拌16小时。将反应混合物在减压下浓缩, 用冷水 (50mL) 稀释并用DCM (50mL × 2) 萃取。将有机层Na₂SO₄干燥, 过滤, 并在减压下浓缩。将粗制材料通过反相HPLC (沃特世自动净化仪器, 柱名称: YMC Triart Actus C18 (250 × 20mm, 5μ), 在环境温度下操作并且流速为16毫升/分钟, 流动相: A = 20mM 碳酸氢铵/水, B = 乙腈; 梯度分布: 流动相初始组合物为80% A和20% B, 然后在3分钟内为70% A和30% B, 然后在20分钟内为45% A和55% B, 然后在21分钟内为5% A和95% B, 保持此组合物至多23分钟以进行柱洗涤, 然后在24分钟内返回到初始组合物并一直保持到26分钟) 进行纯化, 以得到4-甲基-1'-[(1-甲基吡唑-4-基)甲基]螺[异色烷-1,4'-哌啶]89 (150mg, 34%) H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.56 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.16 (s, 4H), 3.82 - 3.80 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.51 (dd, J = 11.4, 4.3Hz, 1H), 3.36 (s, 2H), 2.77 - 2.76 (m, 1H), 2.63 - 2.60 (m, 2H), 2.29 - 2.19 (m, 2H), 1.97 - 1.94 (m, 1H), 1.81 - 1.79 (m, 2H), 1.71 - 1.67 (m, 1H), 1.20 (d, J = 7.0Hz, 3H)。LCMS m/z 312.00 [M+H]⁺。

[0629] 制备化合物90

[0630] (1R,2'S)-7-氯-2'-甲基-1'-[[1-(2-甲基磺酰基乙基)三唑-4-基]甲基]螺[异色烷-1,4'-哌啶] (90)



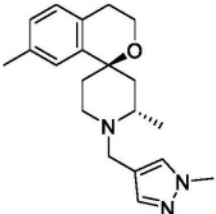
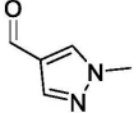
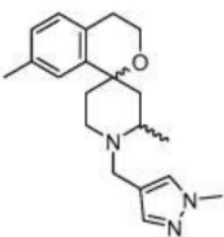
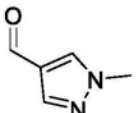
[0632] 还原性胺化代表程序3

[0633] 将(2'S)-7-氯-2'-甲基-螺[异色烷-1,4'-哌啶] (三氟甲磺酸) (15mg, 0.03733mmol) 于DCM (1mL) 中的溶液在相分离器 (3 × 2ml) 上用饱和碳酸氢盐溶液洗涤。将有机层经硫酸钠干燥, 过滤并在真空中浓缩。将粗制物溶解在DCM (1mL) 中, 在氮气下添加1-(2-甲基磺酰基乙基)三唑-4-甲醛S13 (23mg, 0.1132mmol) 和(三甲基氨基甲酰)甲基氰基硼氢化物 (100mg, 1.2mmol/g, 0.1200mmol)。加盖并在110°C 下照射30分钟。滤出树脂并在真空中浓缩。将粗制物通过反相HPLC (方法: 沃特世XSelect CSH C18 OBD制备柱; 30 × 150mm, 5微米。梯度: 乙腈/水, 含0.1%三氟乙酸) 进行纯化, 以得到呈三氟乙酸盐的(1R,2'S)-7-氯-2'-甲基-1'-[[1-(2-甲基磺酰基乙基)三唑-4-基]甲基]螺[异色烷-1,4'-哌啶]90 (10.3mg, 63%) LCMS m/z 439.22 [M+H]⁺。

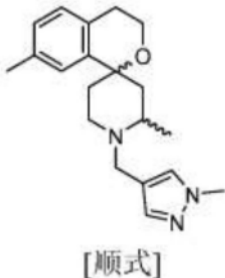
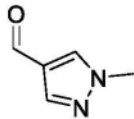
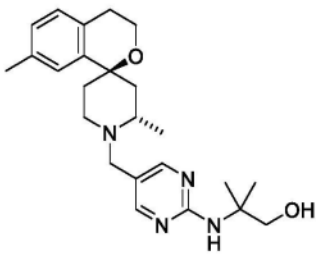
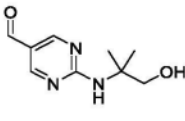
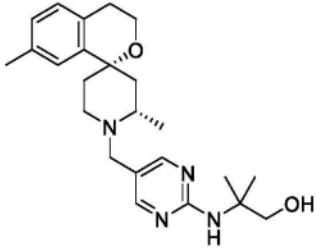
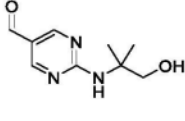
[0634] 化合物91-139以单个步骤使用适当的中间体和试剂并且使用针对化合物88-90描述的还原性胺化形成方法来制备。醛通过上文所述的方法制备或从商业来源获得。对方法的任何修改在表12和所附脚注中标识。

[0635] 表12. 化合物91-139

[0636]

化合物	产物	醛试剂	方法	¹ H NMR; LCMS m/z [M+H] ⁺
91			化合物 88	(400 MHz, DMSO d6), δ ppm 7.56 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.95-6.91 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.74- 3.68 (m, 3H), 3.42 (d, <i>J</i> =14 Hz, 1H), 2.64 (d, <i>J</i> =6 Hz, 2H), 2.55-2.50 (m, 1H), 2.45-2.33 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.83- 1.79 (m, 1H), 1.71 (d, <i>J</i> =13.2 Hz, 2H), 1.64- 1.58 (m, 1H), 1.09 (d, <i>J</i> =6 Hz, 3H)。 LCMS <i>m/z</i> 326.00 [M+H] ⁺ .
92	 [反式]		化合物 88 ¹	¹ H NMR (300 MHz, 氯仿- <i>d</i>) δ 7.75 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 6.97 (s, 3H), 4.21 (d, <i>J</i> = 14.2 Hz, 1H), 3.99 (d, <i>J</i> = 14.2 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.83 (td, <i>J</i> = 5.7, 2.9 Hz, 2H), 3.21 - 2.88 (m, 3H), 2.73 (q, <i>J</i> = 5.0 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.18 - 1.85 (m, 4H), 1.39 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H)。 LCMS <i>m/z</i> 326.29

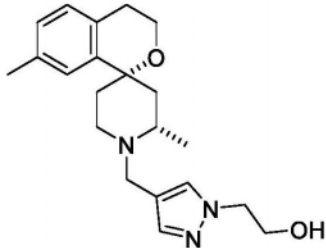
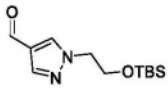
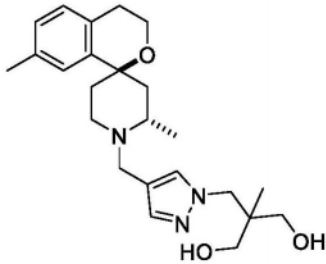
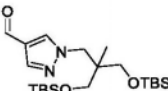
¹在室温下使用 DCM (.8 ml)

化合物	产物	醛试剂	方法	¹ H NMR; LCMS m/z [M+H] ⁺
				[M+H] ⁺ .
93	 [顺式]		化合物 88 ²	¹ H NMR (300 MHz, 氯仿- <i>d</i>) δ 7.77 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 6.97 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 3H), 4.04 (s, 2H), 3.90 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 5H), 3.53 (s, 1H), 3.31-3.30 (m, 1H), 3.01 (d, <i>J</i> = 12.7 Hz, 1H), 2.90 - 2.66 (m, 2H), 2.35 - 2.14 (m, 5H), 2.02 (dd, <i>J</i> = 35.9, 14.9 Hz, 2H), 1.48 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H)。 LCMS <i>m/z</i> 326.29 [M+H] ⁺ .
[0637]			化合物 88	¹ H NMR (300 MHz, 氯仿- <i>d</i>) δ 8.26 (s, 2H), 6.96 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 3H), 3.99 (d, <i>J</i> = 13.3 Hz, 1H), 3.83 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H), 3.68 (s, 2H), 3.22 (d, <i>J</i> = 13.7 Hz, 1H), 2.70 (dd, <i>J</i> = 14.2, 8.7 Hz, 3H), 2.49 (s, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.95 - 1.70 (m, 5H), 1.39 (s, 6H), 1.26 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 3H)。 LCMS <i>m/z</i> 411.27 [M+H] ⁺ .
95			化合物 88	LCMS <i>m/z</i> 411.27 [M+H] ⁺ .

²在室温下使用 DCM (.8 ml) , 使用外消旋 7-氯-2'-甲基螺[异色烷-1,4'-哌啶]。

化合物	产物	醛试剂	方法	¹ H NMR; LCMS m/z [M+H] ⁺
96			化合物 88	¹ H NMR (300 MHz, 氯仿-d) δ 8.74 (s, 1H), 7.58 (s, 2H), 7.02 (s, 1H), 6.96 (s, 2H), 4.01 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 3.82 (h, J = 6.0 Hz, 2H), 3.69 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 2.90 - 2.48 (m, 5H), 2.30 (s, 3H), 2.14 - 1.96 (m, 1H), 1.89 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.27 (d, J = 6.4 Hz, 3H)。 LCMS m/z 312.25 [M+H] ⁺ 。
[0638] 97				¹ H NMR (300 MHz, 氯仿-d) δ 8.82 (s, 1H), 7.65 (s, 2H), 7.01 (s, 1H), 6.96 (s, 2H), 3.87 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.73 (s, 2H), 3.29 (s, 1H), 3.10 - 2.77 (m, 2H), 2.77 - 2.59 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.25 - 2.09 (m, 2H), 2.01 - 1.89 (m, 1H), 1.83 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 1.28 (d, J = 7.0 Hz, 3H)。 LCMS m/z 312.25 [M+H] ⁺ 。
98			化合物 88 ³	¹ H NMR (300 MHz, 氯仿-d) δ 7.47 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.96 (s, 2H), 4.22 (dd, J = 5.5, 4.0 Hz, 2H), 4.00 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.90 - 3.72 (m, 3H), 3.56 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 3.21 (br s, 1H), 2.76 (qd, J = 13.9, 12.1, 5.8 Hz, 3H), 2.64 - 2.39 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.09 - 1.71 (m, 4H), 1.20 (d, J

³在室温下使用 DCM (0.8 ml), 对甲硅烷基醚进行脱保护; 在 36 ul HCl (37% v/v) 和 1 ml MeOH 中搅拌 1 小时。

化合物	产物	醛试剂	方法	¹ H NMR; LCMS <i>m/z</i> [M+H] ⁺
				= 6.2 Hz, 3H)。LCMS <i>m/z</i> 356.27 [M+H] ⁺ 。
99			化合物 88 ⁴	¹ H NMR (300 MHz, 氯仿- <i>d</i>) δ 7.52 (dt, <i>J</i> = 3.3, 2.1 Hz, 1H), 7.44 (tt, <i>J</i> = 2.0, 1.1 Hz, 1H), 7.01 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 6.96 - 6.90 (m, 2H), 4.22 (ddt, <i>J</i> = 8.3, 3.6, 1.7 Hz, 2H), 4.07 - 3.94 (m, 2H), 3.87 (dddd, <i>J</i> = 7.9, 6.4, 2.7, 1.5 Hz, 2H), 3.58 (tt, <i>J</i> = 3.2, 1.6 Hz, 2H), 3.20 (dt, <i>J</i> = 8.2, 3.4 Hz, 1H), 2.98 - 2.76 (m, 1H), 2.76 - 2.49 (m, 1H), 2.42 - 2.18 (m, 8H), 2.18 - 2.00 (m, 1H), 1.99 - 1.74 (m, 1H), 1.22 (dddd, <i>J</i> = 12.6, 6.8, 2.9, 1.6 Hz, 3H)。LCMS <i>m/z</i> 356.27 [M+H] ⁺ 。
100			化合物 88 ⁵	¹ H NMR (300 MHz, 氯仿- <i>d</i>) δ 7.46 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.96 (s, 2H), 4.25 (d, <i>J</i> = 2.9 Hz, 2H), 3.94 (d, <i>J</i> = 14.2 Hz, 1H), 3.82 (q, <i>J</i> = 5.3 Hz, 2H), 3.56 (dd, <i>J</i> = 23.8, 12.8 Hz, 5H), 3.34 (d, <i>J</i> = 10.5 Hz, 2H), 2.86 - 2.47 (m, 4H), 2.30 (s, 3H), 1.89 (d, <i>J</i> = 16.0 Hz, 3H), 1.64 (s, 2H), 1.28 - 1.20 (m, 3H), 0.83 (s, 3H)。LCMS <i>m/z</i> 414.25 [M+H] ⁺ 。

[0639]

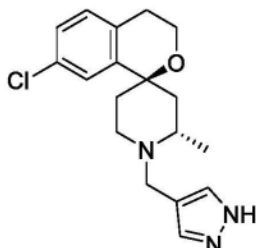
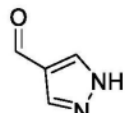
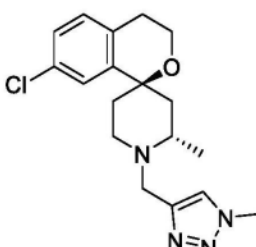
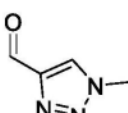
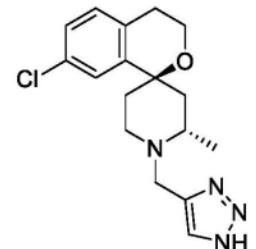
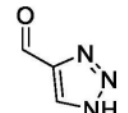
⁴在室温下使用 DCM (0.8 ml), 对甲硅烷基醚进行脱保护; 在 36 ul HCl (37% v/v) 和 1 ml MeOH 中搅拌 1 小时。

⁵在室温下使用 DCM (0.8 ml), 对甲硅烷基醚进行脱保护; 在 71 ul HCl (37% v/v) 和 1 ml MeOH 中搅拌 1 小时。

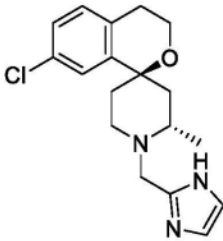
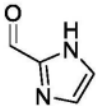
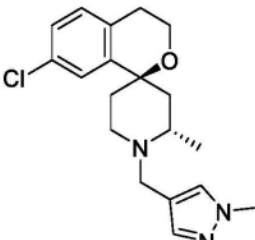
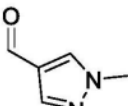
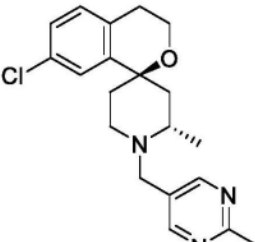
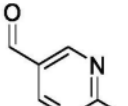
化合物	产物	醛试剂	方法	¹ H NMR; LCMS <i>m/z</i> [M+H] ⁺
101			化合物 88 ⁶	LCMS <i>m/z</i> 414.25 [M+H] ⁺ .
102			化合物 88	¹ H NMR (300 MHz, 氯仿- <i>d</i>) δ 7.90 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.27 - 7.10 (m, 3H), 5.21 (s, 2H), 4.63 (d, <i>J</i> = 14.1 Hz, 1H), 4.25 (d, <i>J</i> = 13.9 Hz, 1H), 3.90 (q, <i>J</i> = 5.3 Hz, 2H), 3.66 - 3.50 (m, 1H), 3.49 - 3.38 (m, 2H), 3.14 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 2.87 - 2.77 (m, 2H), 2.30 - 1.94 (m, 4H), 1.55 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H)。LCMS <i>m/z</i> 417.31 [M+H] ⁺ .
103			化合物 88	¹ H NMR (300 MHz, 氯仿- <i>d</i>) δ 7.94 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.27 - 7.09 (m, 3H), 4.59 (d, <i>J</i> = 14.0 Hz, 1H), 4.27 (dd, <i>J</i> = 9.9, 4.6 Hz, 3H), 3.89 (dt, <i>J</i> = 10.3, 5.3 Hz, 4H), 3.57 (s, 1H), 3.38 (s, 2H), 2.79 (d, <i>J</i> = 5.4 Hz, 2H), 2.27 - 1.92 (m, 4H), 1.54 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H)。LCMS <i>m/z</i> 376.32 [M+H] ⁺ .

[0640]

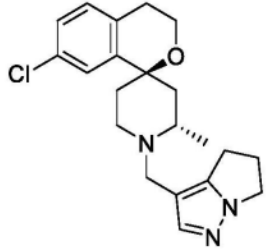
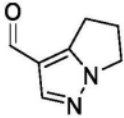
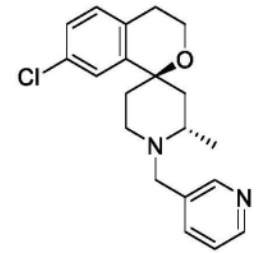
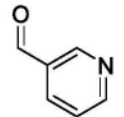
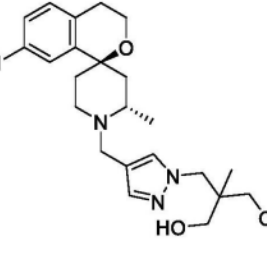
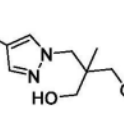
⁶在室温下使用 DCM (0.8 ml)，对甲硅烷基醚进行脱保护；在 71 ul HCl (37% v/v) 和 1 ml MeOH 中搅拌 1 小时。

化合物	产物	醛试剂	方法	¹ H NMR; LCMS m/z [M+H] ⁺
104			化合物 88	¹ H NMR (300 MHz, 氯仿- <i>d</i>) δ 7.88 (s, 2H), 7.27 - 7.08 (m, 3H), 4.63 (d, <i>J</i> = 14.0 Hz, 1H), 4.33 (d, <i>J</i> = 14.1 Hz, 1H), 3.88 (q, <i>J</i> = 5.4 Hz, 2H), 3.54 (s, 1H), 3.36 (s, 2H), 2.79 (s, 2H), 2.31 - 1.90 (m, 4H), 1.56 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 3H)。LCMS <i>m/z</i> 332.34 [M+H] ⁺ 。
[0641] 105			化合物 88	¹ H NMR (400 MHz, 氯仿- <i>d</i>) δ 8.21 (s, 1H), 7.18 (dt, <i>J</i> = 15.6, 8.4 Hz, 3H), 4.70 (d, <i>J</i> = 14.4 Hz, 1H), 4.57 (d, <i>J</i> = 14.4 Hz, 1H), 4.17 (s, 3H), 3.87 (p, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2H), 3.60 (s, 1H), 3.44 (dd, <i>J</i> = 7.3, 4.5 Hz, 2H), 2.79 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 2H), 2.27 - 1.97 (m, 4H), 1.58 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H)。LCMS <i>m/z</i> 347.37 [M+H] ⁺ 。
106			化合物 88	¹ H NMR (400 MHz, 氯仿- <i>d</i>) δ 7.81 (s, 1H), 7.20 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.16 - 7.02 (m, 2H), 4.14 (d, <i>J</i> = 14.5 Hz, 1H), 3.96 (d, <i>J</i> = 14.5 Hz, 1H), 3.88 - 3.71 (m, 2H), 2.86 - 2.69 (m, 5H), 2.03 - 1.82 (m, 4H), 1.76 (dd, <i>J</i> = 14.0, 11.3 Hz, 1H), 1.30 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 3H)。LCMS <i>m/z</i> 333.37 [M+H] ⁺ 。

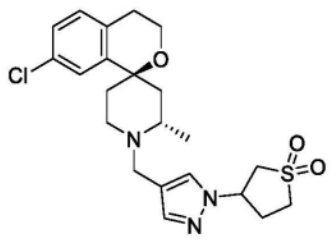
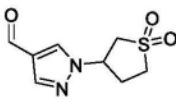
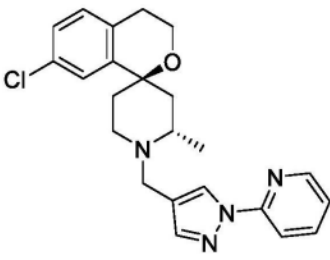
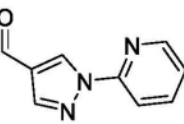
化合物	产物	醛试剂	方法	¹ H NMR; LCMS m/z [M+H] ⁺
107			化合物 88	¹ H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 7.29 - 6.92 (m, 6H), 4.28 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 3.86 (tdd, J = 11.5, 8.9, 5.1 Hz, 2H), 3.46 (s, 3H), 3.44 (s, 3H), 3.31 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 2.85 - 2.64 (m, 4H), 2.47 (td, J = 12.0, 3.4 Hz, 1H), 1.87 (dtt, J = 20.0, 13.8, 7.3 Hz, 4H), 1.31 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。 LCMS m/z 426.39 [M+H] ⁺ 。
[0642] 108			化合物 88	¹ H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 7.57 (s, 1H), 7.20 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.17 - 7.00 (m, 3H), 3.96 - 3.63 (m, 7H), 2.91 - 2.55 (m, 5H), 2.05 - 1.60 (m, 4H), 1.26 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。 LCMS m/z 346.38 [M+H] ⁺ 。
109			化合物 88	¹ H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 7.20 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.16 - 7.01 (m, 2H), 6.07 (s, 1H), 3.93 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 3.87 - 3.77 (m, 2H), 3.64 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 2.83 - 2.54 (m, 5H), 2.28 (s, 3H), 2.03 (s, 1H), 1.99 - 1.68 (m, 4H), 1.24 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。 LCMS m/z 346.38 [M+H] ⁺ 。

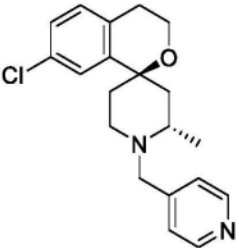
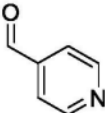
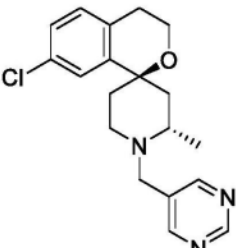
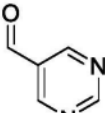
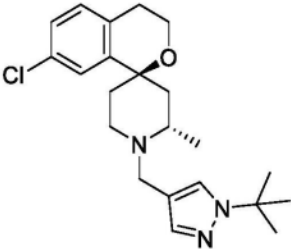
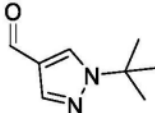
化合物	产物	醛试剂	方法	¹ H NMR; LCMS m/z [M+H] ⁺
110			化合物 88	¹ H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 7.20 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.14 - 7.04 (m, 2H), 7.00 (s, 2H), 4.03 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 3.90 - 3.77 (m, 2H), 3.61 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 2.81 - 2.57 (m, 5H), 1.96 (ddd, J = 13.9, 11.9, 5.2 Hz, 1H), 1.85 (dq, J = 11.6, 2.7 Hz, 2H), 1.73 (dd, J = 13.9, 11.2 Hz, 1H), 1.21 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。LCMS m/z 332.34 [M+H] ⁺ 。
[0643] 111			化合物 88	¹ H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 7.59 (s, 1H), 7.44 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.15 - 6.95 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.84 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 3.84 - 3.75 (m, 2H), 3.66 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 2.73 (q, J = 5.2 Hz, 3H), 2.68 - 2.55 (m, 2H), 1.98 - 1.81 (m, 3H), 1.72 (dd, J = 14.1, 11.4 Hz, 1H), 1.24 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。LCMS m/z 346.38 [M+H] ⁺ 。
112			化合物 88	¹ H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.69 (s, 2H), 7.19 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.16 - 7.03 (m, 2H), 4.17 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 3.95 - 3.78 (m, 2H), 3.34 (s, 1H), 2.85 - 2.72 (m, 3H), 2.69 (s, 3H), 2.62 - 2.56 (m, 1H), 2.51 (td, J = 11.7, 3.5 Hz, 1H), 1.95 - 1.84 (m, 3H), 1.76 (dd, J = 13.8, 11.2

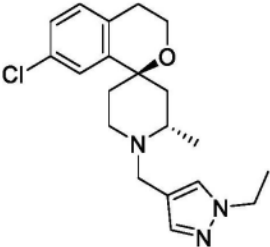
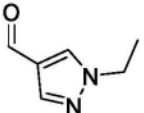
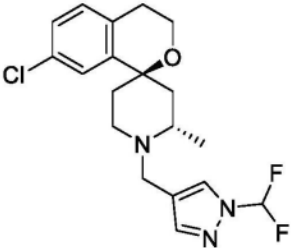
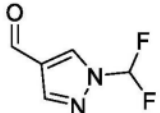
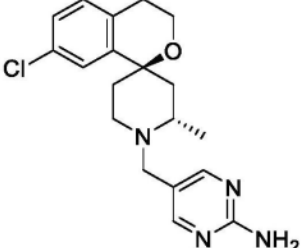
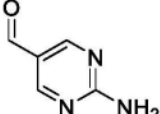
[0644]

化合物	产物	醛试剂	方法	¹ H NMR; LCMS m/z [M+H] ⁺
				Hz, 1H), 1.24 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 3H)。LCMS <i>m/z</i> 358.39 [M+H] ⁺ 。
113			化合物 88	¹ H NMR (400 MHz, 氯仿- <i>d</i>) δ 7.49 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.16 - 7.00 (m, 2H), 4.14 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 3.92 - 3.75 (m, 3H), 3.61 (d, <i>J</i> = 14.2 Hz, 1H), 2.96 (h, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 2.71 (dtd, <i>J</i> = 34.2, 13.5, 11.6, 7.1 Hz, 7H), 1.95 (dt, <i>J</i> = 21.2, 14.9 Hz, 3H), 1.75 (t, <i>J</i> = 12.7 Hz, 1H), 1.28 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 3H)。LCMS <i>m/z</i> 372.38 [M+H] ⁺ 。
114			化合物 88	¹ H NMR (400 MHz, 氯仿- <i>d</i>) δ 8.60 (s, 1H), 8.51 (dd, <i>J</i> = 4.9, 1.6 Hz, 1H), 7.93 (dt, <i>J</i> = 7.8, 1.9 Hz, 1H), 7.51 - 7.43 (m, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.17 - 7.06 (m, 2H), 4.34 (d, <i>J</i> = 13.6 Hz, 1H), 3.98 - 3.81 (m, 2H), 3.47 (d, <i>J</i> = 13.7 Hz, 1H), 2.97 - 2.52 (m, 5H), 2.02 - 1.74 (m, 4H), 1.33 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 3H)。LCMS <i>m/z</i> 343.35 [M+H] ⁺ 。
115			化合物 88	¹ H NMR (400 MHz, 氯仿- <i>d</i>) δ 7.66 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.20 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.13 (dd, <i>J</i> = 8.2, 2.0 Hz, 1H), 7.07 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.90 (s, 1H), 3.83 - 3.66 (m, 3H), 3.46 - 3.33 (m, 4H), 2.71 (dtd, <i>J</i> = 23.4, 11.7, 4.8 Hz, 5H), 1.92 (tt, <i>J</i> = 20.8, 8.5 Hz, 3H), 1.74 (dd, <i>J</i>

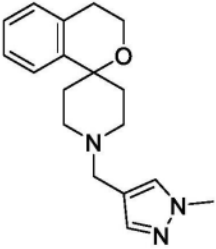
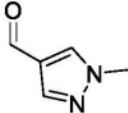
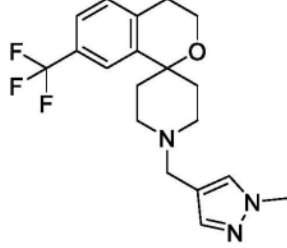
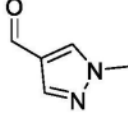
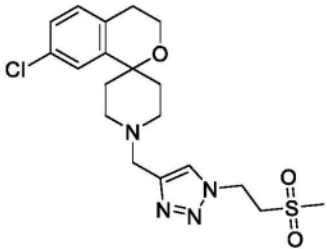
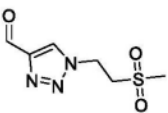
[0645]

化合物	产物	醛试剂	方法	¹ H NMR; LCMS <i>m/z</i> [M+H] ⁺
				= 14.2, 11.4 Hz, 1H), 1.26 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 3H), 0.83 (s, 3H)。LCMS <i>m/z</i> 434.38 [M+H] ⁺ .
116			化合物 88	¹ H NMR (400 MHz, 氯仿- <i>d</i>) δ 7.80 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.22 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.20 - 7.04 (m, 2H), 5.36 - 5.16 (m, 1H), 3.96 - 3.89 (m, 1H), 3.87 - 3.79 (m, 2H), 3.72 - 3.63 (m, 2H), 3.61 - 3.53 (m, 1H), 3.47 (td, <i>J</i> = 8.5, 4.4 Hz, 1H), 3.29 - 3.22 (m, 2H), 2.82 - 2.73 (m, 3H), 2.72 - 2.57 (m, 3H), 2.02 - 1.83 (m, 3H), 1.80 - 1.70 (m, 1H), 1.27 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 3H)。LCMS <i>m/z</i> 450.32 [M+H] ⁺ .
117			化合物 88	¹ H NMR (400 MHz, 氯仿- <i>d</i>) δ 8.58 (s, 1H), 8.44 (d, <i>J</i> = 4.9 Hz, 1H), 7.98 - 7.89 (m, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.30 (q, <i>J</i> = 4.5 Hz, 1H), 7.21 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.15 - 7.00 (m, 2H), 3.99 (d, <i>J</i> = 14.3 Hz, 1H), 3.90 - 3.80 (m, 2H), 3.75 (d, <i>J</i> = 14.3 Hz, 1H), 2.86 - 2.56 (m, 5H), 2.00 - 1.83 (m, 3H), 1.81 - 1.68 (m, 1H), 1.29 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 3H)。LCMS <i>m/z</i> 409.37 [M+H] ⁺ .

化合物	产物	醛试剂	方法	¹ H NMR; LCMS m/z [M+H] ⁺
118			化合物 88	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.73 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 2H), 7.61 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 2H), 7.33 - 7.26 (m, 1H), 7.23 - 7.12 (m, 2H), 4.89 - 4.75 (m, 1H), 4.29 - 4.15 (m, 1H), 3.92 - 3.80 (m, 2H), 3.09 (qd, <i>J</i> = 7.3, 4.6 Hz, 3H), 2.75 (q, <i>J</i> = 5.3 Hz, 2H), 2.25 - 2.09 (m, 3H), 2.00 (d, <i>J</i> = 15.8 Hz, 1H), 1.48 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 3H)。 LCMS <i>m/z</i> 343.35 [M+H] ⁺ 。
[0646] 119			化合物 88	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.73 (d, <i>J</i> = 10.0 Hz, 1H), 8.28 (s, 2H), 7.35 - 7.26 (m, 1H), 7.25 - 7.12 (m, 2H), 3.99 - 3.76 (m, 2H), 3.32 - 3.20 (m, 2H), 3.17 - 3.00 (m, 3H), 2.82 - 2.67 (m, 2H), 2.13 - 1.83 (m, 4H), 1.23 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H)。 LCMS <i>m/z</i> 344.35 [M+H] ⁺ 。
120			化合物 88	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.06 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.34 - 7.24 (m, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.19 - 7.10 (m, 1H), 4.48 (d, <i>J</i> = 13.8 Hz, 1H), 4.16 (dd, <i>J</i> = 13.8, 5.8 Hz, 1H), 3.91 - 3.68 (m, 2H), 3.32 - 3.17 (m, 2H), 3.18 - 2.98 (m, 1H), 2.74 (s, 2H), 2.09 (d, <i>J</i> = 14.1 Hz, 4H), 1.53 (s, 9H), 1.44 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 3H)。 LCMS <i>m/z</i> 388.41 [M+H] ⁺ 。

化合物	产物	醛试剂	方法	¹ H NMR; LCMS m/z [M+H] ⁺
121			化合物 88	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ 7.98 (s, 1H), 7.63 (d, <i>J</i> = 4.2 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.26 - 7.10 (m, 2H), 4.45 (d, <i>J</i> = 13.6 Hz, 1H), 4.34 - 4.09 (m, 3H), 3.94 - 3.76 (m, 2H), 3.37 - 3.24 (m, 2H), 3.17 - 3.01 (m, 1H), 2.79 - 2.66 (m, 2H), 2.28 - 1.96 (m, 4H), 1.56 - 1.31 (m, 6H). LCMS <i>m/z</i> 360.37 [M+H] ⁺ .
[0647] 122			化合物 88	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.51 (s, 1H), 8.14 - 7.65 (m, 2H), 7.27 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.18 (d, <i>J</i> = 20.5 Hz, 2H), 4.62 - 4.53 (m, 1H), 4.34 - 4.19 (m, 1H), 3.93 - 3.66 (m, 2H), 3.31 - 3.18 (m, 1H), 3.13 - 3.00 (m, 2H), 2.81 - 2.64 (m, 2H), 2.24 - 1.97 (m, 4H), 1.44 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 3H). LCMS <i>m/z</i> 382.32 [M+H] ⁺ .
123			化合物 88	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.38 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.25 - 6.95 (m, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.54 - 3.36 (m, 2H), 3.27 - 2.96 (m, 3H), 2.76 (s, 2H), 2.27 - 1.90 (m, 4H), 1.18 (s, 3H). LCMS <i>m/z</i> 359.34 [M+H] ⁺ .

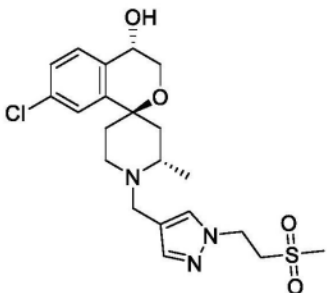
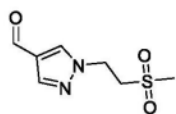
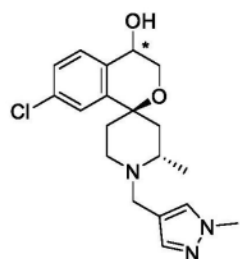
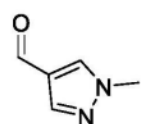
化合物	产物	醛试剂	方法	¹ H NMR; LCMS <i>m/z</i> [M+H] ⁺
124			化合物 88	¹ H NMR (300 MHz, 氯仿- <i>d</i>) δ 7.93 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.26 - 7.07 (m, 3H), 4.66 - 4.41 (m, 2H), 4.29 (d, <i>J</i> = 14.1 Hz, 1H), 4.08 (dd, <i>J</i> = 13.9, 9.9 Hz, 1H), 3.94 - 3.83 (m, 2H), 3.71 (dd, <i>J</i> = 9.9, 2.2 Hz, 1H), 3.59 - 3.51 (m, 1H), 3.44 - 3.33 (m, 2H), 2.87 - 2.72 (m, 2H), 2.34 - 1.89 (m, 4H), 1.55 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.23 (s, 3H)。 LCMS <i>m/z</i> 434.38 [M+H] ⁺ 。
[0648] 125			化合物 88	¹ H NMR (300 MHz, 氯仿- <i>d</i>) δ 7.95 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.27 - 7.10 (m, 3H), 4.63 - 4.41 (m, 2H), 4.30 (d, <i>J</i> = 14.1 Hz, 1H), 4.10 (dd, <i>J</i> = 13.9, 9.9 Hz, 1H), 3.97 - 3.82 (m, 2H), 3.73 (dd, <i>J</i> = 9.9, 2.3 Hz, 1H), 3.64 - 3.51 (m, 1H), 3.45 - 3.35 (m, 2H), 2.80 (dd, <i>J</i> = 6.3, 4.1 Hz, 2H), 2.29 - 1.98 (m, 4H), 1.55 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.25 (s, 3H)。 LCMS <i>m/z</i> 434.38 [M+H] ⁺ 。
126			化合物 88	¹ H NMR (300 MHz, 氯仿- <i>d</i>) δ 8.01 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.30 - 6.98 (m, 3H), 4.66 - 4.55 (m, 2H), 4.52 (s, 1H), 4.28 (d, <i>J</i> = 14.1 Hz, 1H), 3.95 - 3.76 (m, 2H), 3.59 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H), 3.34 (s, 2H),

化合物	产物	醛试剂	方法	¹ H NMR; LCMS m/z [M+H] ⁺
				2.79 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.28 - 2.05 (m, 4H), 1.55 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H)。LCMS m/z 453.3 [M+H] ⁺ 。
127			化合物 89	¹ H NMR (400 MHz, 氯仿- <i>d</i>) δ 7.46 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.25 - 7.13 (m, 3H), 7.13 - 7.07 (m, 1H), 3.94 - 3.85 (m, 5H), 3.51 (s, 2H), 2.88 - 2.74 (m, 4H), 2.41 (ddd, <i>J</i> = 12.6, 11.2, 2.6 Hz, 2H), 2.05 (td, <i>J</i> = 13.3, 4.5 Hz, 2H), 1.98 - 1.84 (m, 2H)。LCMS m/z 297.40 [M+H] ⁺ 。
128			化合物 89	LCMS m/z 366.10 [M+H] ⁺ 。
129			化合物 90 ⁷	¹ H NMR (300 MHz, 氯仿- <i>d</i>) δ 8.27 (s, 1H), 7.17 (dd, <i>J</i> = 8.1, 2.1 Hz, 1H), 7.11 - 7.03 (m, 2H), 4.95 (t, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 4.42 (s, 2H), 3.88 (t, <i>J</i> = 5.4 Hz, 2H), 3.72 (t, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 3.52 (d, <i>J</i> = 11.0 Hz, 2H), 3.35 (t, <i>J</i> = 12.3 Hz, 2H), 2.94 (s, 3H), 2.81 (t, <i>J</i> = 5.5 Hz, 2H), 2.36 (td, <i>J</i> = 13.8, 3.8 Hz, 2H), 2.08 (d, <i>J</i> = 14.8 Hz, 2H)。LCMS m/z 425.19

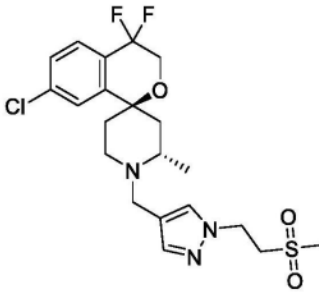
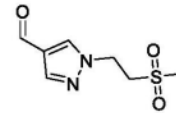
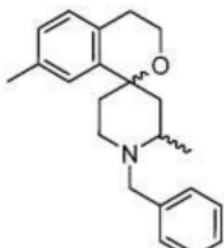
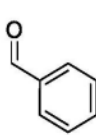
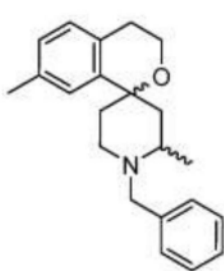
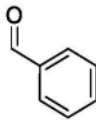
[0649]

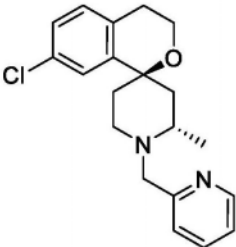
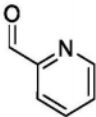
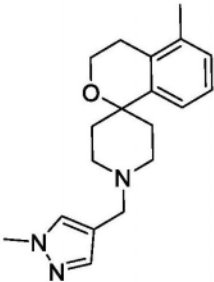
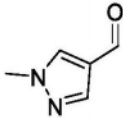
⁷将 60 ul 乙酸添加到反应中

化合物	产物	醛试剂	方法	¹ H NMR; LCMS m/z [M+H] ⁺
				[M+H] ⁺ .
130			化合物 90	¹ H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 7.63 - 7.53 (m, 2H), 7.31 - 7.26 (m, 1H), 7.22 - 7.09 (m, 2H), 5.29 - 5.21 (m, 1H), 4.63 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.91 (dd, J = 11.7, 3.4 Hz, 1H), 3.74 (dd, J = 11.6, 5.6 Hz, 1H), 3.70 - 3.60 (m, 4H), 2.92 (s, 2H), 2.51 (s, 2H), 2.19 (s, 2H), 2.01 (s, 2H), 1.77 (d, J = 13.5 Hz, 3H)。 LCMS m/z 440.21 [M+H] ⁺ .
[0650] 131			化合物 88	¹ H NMR (300 MHz, 氯仿-d) δ 7.91 (s, 1H), 7.73 - 7.63 (m, 1H), 7.48 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 4.60 - 4.50 (m, 2H), 4.31 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 4.02 - 3.87 (m, 4H), 3.78 - 3.67 (m, 1H), 3.62 - 3.48 (m, 1H), 3.43 - 3.35 (m, 2H), 2.34 - 1.80 (m, 4H), 1.55 (d, 3H)。 LCMS m/z 362.32 [M+H] ⁺ .
132			化合物 88	¹ H NMR (300 MHz, 氯仿-d) δ 8.02 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.47 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 4.71 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 4.64 - 4.48 (m, 2H), 4.32 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 4.07 - 3.86 (m, 1H), 3.84 - 3.61 (m, 3H), 3.61 - 3.42 (m, 1H), 3.43 - 3.37 (m, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.25

化合物	产物	醛试剂	方法	¹ H NMR; LCMS m/z [M+H] ⁺
				(d, <i>J</i> = 17.1 Hz, 3H), 2.13 - 1.86 (m, 1H), 1.54 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 3H)。LCMS <i>m/z</i> 454.21 [M+H] ⁺ 。
133			化合物 88	¹ H NMR (300 MHz, 氯仿- <i>d</i>) δ 8.02 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.45 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.32 (dd, <i>J</i> = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 7.21 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 4.71 (t, <i>J</i> = 6.2 Hz, 2H), 4.55 (d, <i>J</i> = 14.7 Hz, 2H), 4.32 (d, <i>J</i> = 14.1 Hz, 1H), 3.91 (dd, <i>J</i> = 12.1, 3.4 Hz, 1H), 3.75 (dt, <i>J</i> = 12.3, 5.3 Hz, 3H), 3.56 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 3.45 - 3.33 (m, 2H), 2.86 (s, 3H), 2.42 - 1.96 (m, 4H), 1.55 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H)。LCMS <i>m/z</i> 454.25 [M+H] ⁺ 。
134			化合物 88	¹ H NMR (300 MHz, 氯仿- <i>d</i>) δ 7.89 (s, 1H), 7.71 - 7.62 (m, 1H), 7.46 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.36 - 7.27 (m, 1H), 7.19 (s, 1H), 4.62 - 4.46 (m, 2H), 4.30 (d, <i>J</i> = 14.1 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.90 (d, <i>J</i> = 3.3 Hz, 1H), 3.76 (dd, <i>J</i> = 12.1, 4.6 Hz, 1H), 3.67 - 3.48 (m, 1H), 3.43 - 3.33 (m, 2H), 2.35 - 1.96 (m, 4H), 1.55 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H)。LCMS <i>m/z</i> 362.32 [M+H] ⁺ 。

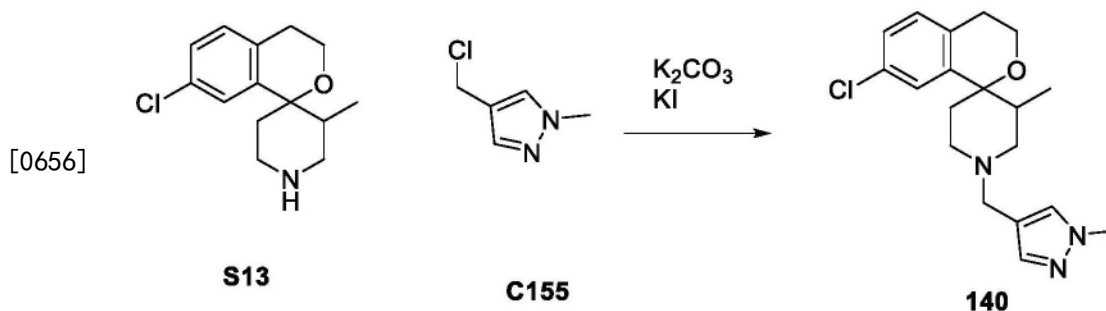
[0651]

化合物	产物	醛试剂	方法	¹ H NMR; LCMS <i>m/z</i> [M+H] ⁺
135			化合物 88	¹ H NMR (300 MHz, 氯仿- <i>d</i>) δ 7.99 (s, 1H), 7.80 - 7.64 (m, 2H), 7.49 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 4.71 (t, <i>J</i> = 6.2 Hz, 2H), 4.47 (d, <i>J</i> = 14.1 Hz, 1H), 4.35 - 4.22 (m, 1H), 4.09 (t, <i>J</i> = 10.6 Hz, 2H), 3.73 (t, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2H), 3.46 (s, 1H), 3.27 - 3.08 (m, 3H), 2.87 (s, 3H), 2.37 - 1.98 (m, 4H), 1.53 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H)。 LCMS <i>m/z</i> 474.21 [M+H] ⁺ 。
[0652] 136	 <p>[反式]</p>		化合物 88	¹ H NMR (300 MHz, 氯仿- <i>d</i>) δ 7.52 (dd, <i>J</i> = 6.9, 3.7 Hz, 5H), 7.01 (s, 2H), 6.92 (s, 1H), 4.85 (d, <i>J</i> = 13.1 Hz, 1H), 4.13 (d, <i>J</i> = 13.1 Hz, 1H), 3.96 - 3.81 (m, 2H), 3.74 (dt, <i>J</i> = 11.7, 6.1 Hz, 1H), 3.25 - 3.35 (m, 1H), 3.18 (dt, <i>J</i> = 12.4, 3.5 Hz, 1H), 2.77 (q, <i>J</i> = 5.3 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.18 (d, <i>J</i> = 9.9 Hz, 2H), 2.09 (dd, <i>J</i> = 11.5, 4.1 Hz, 2H), 1.61 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 3H)。 LCMS <i>m/z</i> 322.31 [M+H] ⁺ 。
137	 <p>[顺式]</p>		化合物 88	¹ H NMR (300 MHz, 氯仿- <i>d</i>) δ 7.61 (dd, <i>J</i> = 6.6, 2.9 Hz, 2H), 7.52 (q, <i>J</i> = 3.4, 2.8 Hz, 3H), 7.02 (d, <i>J</i> = 10.4 Hz, 2H), 6.91 (s, 1H), 4.44 - 4.28 (m, 2H), 3.92 (dd, <i>J</i> = 6.5, 4.6 Hz, 2H), 3.79 (q, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 3.70 - 3.55 (m, 1H), 3.30 -

化合物	产物	醛试剂	方法	¹ H NMR; LCMS m/z [M+H] ⁺
				3.15 (m, 1H), 2.79 (dt, <i>J</i> = 9.9, 5.5 Hz, 2H), 2.44 - 2.32 (m, 2H), 2.25 (d, <i>J</i> = 13.3 Hz, 4H), 2.14 - 2.00 (m, 1H), 1.68 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H)。LCMS <i>m/z</i> 322.20 [M+H] ⁺ 。
[0653] 138			化合物 88	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.73 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 7.96 (td, <i>J</i> = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.60 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.51 (dd, <i>J</i> = 7.7, 4.8 Hz, 1H), 7.28 (dd, <i>J</i> = 8.3, 2.0 Hz, 2H), 7.20 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 4.84 (d, <i>J</i> = 14.3 Hz, 1H), 4.46 (d, <i>J</i> = 14.2 Hz, 1H), 3.85 (qt, <i>J</i> = 12.1, 5.7 Hz, 2H), 3.10 (tt, <i>J</i> = 12.0, 6.2 Hz, 3H), 2.75 (q, <i>J</i> = 5.0 Hz, 2H), 2.38 - 2.16 (m, 2H), 2.09 (d, <i>J</i> = 15.0 Hz, 1H), 1.99 (d, <i>J</i> = 14.7 Hz, 1H), 1.38 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H)。LCMS <i>m/z</i> 343.35 [M+H] ⁺ 。
139			化合物 88	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.59 (bs, 1H), 7.33 (bs, 1H), 7.09-7.00 (m, 3H), 3.83-3.80 (m, 5H), 3.32(s, 2H), 2.59-2.55 (m, 4H), 2.32-2.29 (m, 2H), 2.17(s, 3H), 1.92-1.89(m, 2H), 1.80-1.78 (m, 2H)。LCMS <i>m/z</i> 312.0 [M+H] ⁺ 。

[0654] 化合物140

[0655] 7-氯-3'-甲基-1'-[(1-甲基吡唑-4-基)甲基]螺[异色烷-1,4'-哌啶](140)



[0657] 7-氯-3'-甲基-1'-[(1-甲基吡唑-4-基)甲基]螺[异色烷-1,4'-哌啶] (140) 的合成

[0658] 在室温下向7-氯-3'-甲基-螺[异色烷-1,4'-哌啶]S13(110mg, 419.46 μ mol)于DMF(1.1000mL)中的搅拌溶液中添加4-(氯甲基)-1-甲基-吡唑C155(32.863mg, 251.68 μ mol)、KI(41.780mg, 251.68 μ mol)和K₂CO₃(179.67mg, 0.0013mol)。将反应在80℃下加热16小时。使反应冷却至室温,并且用水(20ml)淬灭并用乙酸乙酯(2×50ml)萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。将粗制物使用反相HPLC(方法:沃特世XSelect CSH C18 OBD预备柱;30×150mm,5微米。梯度:乙腈/水,含0.1%三氟乙酸)进行纯化,以得到呈三氟乙酸盐的7-氯-3'-甲基-1'-[(1-甲基吡唑-4-基)甲基]螺[异色烷-1,4'-哌啶]140(18mg, 9%)(400MHz, DMSO-d₆), δ ppm 7.88(s, 1H), 7.59(s, 1H), 7.29-7.27(m, 1H), 7.23-7.20(m, 1H), 7.05(s, 1H), 4.26(s, 2H), 3.98-3.94(m, 1H), 3.87(s, 3H), 3.71(t, J=9.2Hz, 1H), 3.28-3.23(m, 2H), 3.09-3.03(m, 1H), 2.92-2.78(m, 2H), 2.63-2.51(m, 1H), 2.33-2.29(m, 2H), 2.02-1.98(m, 1H), 0.55(d, J=6.8Hz, 3H)。[LCMS m/z 346.48[M+H]⁺。

[0659] 制备S19

[0660] N-重氮基-1,1,1-三氟-甲磺酰胺(S19)



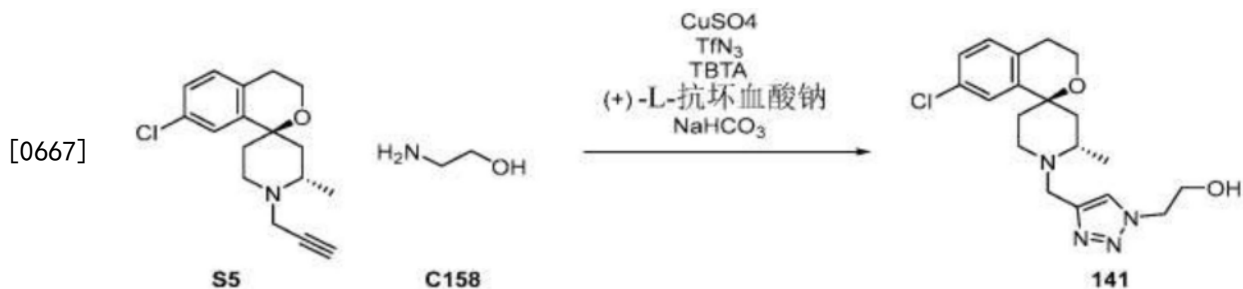
[0662] N-重氮基-1,1,1-三氟-甲磺酰胺(S19)的合成

[0663] 向叠氮化钠C157(300mg, 4.615mmol)于水(1mL)中的混合物中添加DCM(2mL),并将双相混合物冷却至0℃。向此混合物中添加Tf₂O C156(380 μ L, 2.259mmol),搅拌2小时。此时,将层分离并用另外的一层DCM(2mL)萃取水层。将合并的有机层用饱和碳酸氢钠(1mL)洗涤。将有机层添加到容量瓶中,并用另外的DCM稀释至多5mL,以产生在同一天使用的储备溶液(0.452M),并且不进一步表征反应。

[0664] 化合物141

[0665] 2-[4-[[[(1R,2'S)-7-氯-2'-甲基-螺[异色烷-1,4'-哌啶]-1'-基]甲基]三唑-1-基]乙醇

[0666] (141)



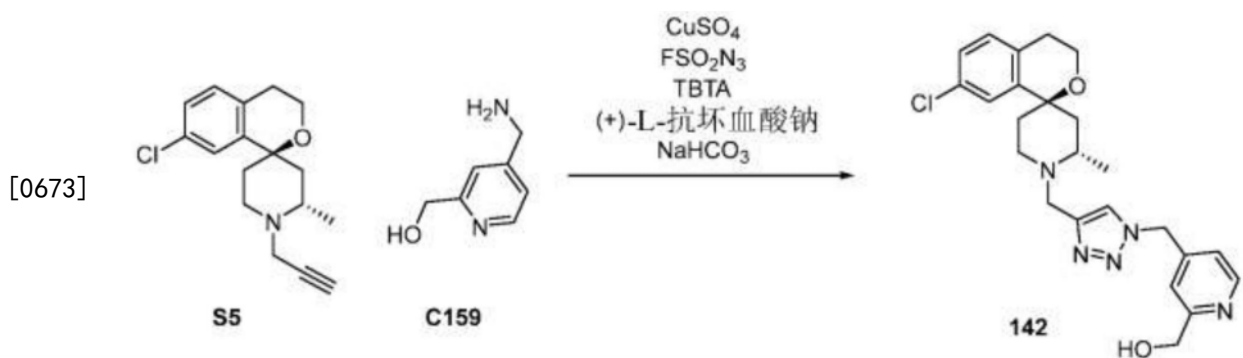
[0668] 2-[4-[[[(1R,2'S)-7-氯-2'-甲基-螺[异色烷-1,4'-哌啶]-1'-基]甲基]三唑-1-基]乙醇(141)的合成

[0669] 叠氮基转移点击的代表程序。方法A

[0670] 将底物2-氨基乙醇C158(8.348mg,0.1367mmol)、 CuSO_4 (0.2755mg,0.07646 μL ,0.001726mmol)和 NaHCO_3 (6.175mg,0.07351mmol)悬浮在体积与待采用的 TfN_3 溶液的体积相同的水(380 μL)中。然后添加 TfN_3 (370 μL ,0.452M,0.1672mmol)溶液,随后添加甲醇(700 μL),直到溶液变得均匀。将反应在室温下搅拌1小时。添加(1R,2'S)-7-氯-2'-甲基-1'-丙-2-炔基-螺[异色烷-1,4'-哌啶]S5(10mg,0.03451mmol)、TBTA(0.9159mg,0.001726mmol)和(+)-L-抗坏血酸钠(6.837mg,0.03451mmol),并将反应在50 $^\circ\text{C}$ 下加热2小时。将反应浓缩并通过反相HPLC(方法:沃特世XSelect CSH C18 OBD预备柱;30 \times 150mm,5微米。梯度:乙腈/水,含0.1%三氟乙酸)进行纯化,以得到呈三氟乙酸盐的2-[4-[[[(1R,2'S)-7-氯-2'-甲基-螺[异色烷-1,4'-哌啶]-1'-基]甲基]三唑-1-基]乙醇141(10.7mg,58%)¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δ 8.28(s,1H),7.29-7.07(m,3H),4.74(d,J=14.4Hz,1H),4.64-4.48(m,3H),4.05-3.93(m,2H),3.88(q,J=6.0Hz,2H),3.64(dt,J=9.6,3.5Hz,1H),3.47(dd,J=7.3,4.5Hz,2H),2.80(q,J=5.1Hz,2H),2.35-1.92(m,4H),1.60(d,J=6.4Hz,3H)。LCMS m/z calc 377.35[M+H]⁺。

[0671] 化合物142

[0672] (4-((4-(((1R,2'S)-7-氯-2'-甲基螺[异色烷-1,4'-哌啶]-1'-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)吡啶-2-基)甲醇(142)



[0674] (4-((4-(((1R,2'S)-7-氯-2'-甲基螺[异色烷-1,4'-哌啶]-1'-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)吡啶-2-基)甲醇142的合成

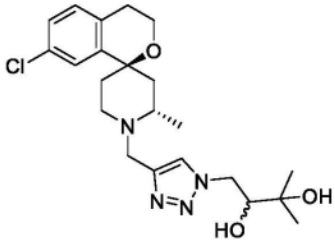
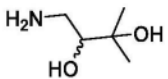
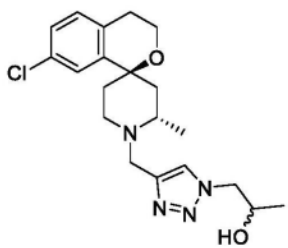
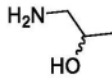
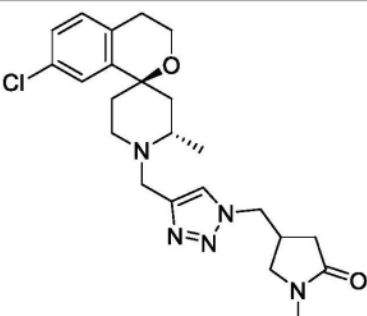
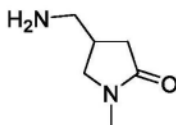
[0675] 还原性叠氮基转移点击的代表程序。方法B

[0676] 向(4-(氨基甲基)吡啶-2-基)甲醇(HCl)C159(14.57mg,0.07040mmol)于DMSO(200 μL)中的溶液中添加 NaHCO_3 (110 μL ,1M,0.110mmol)。添加N-重氮基氨基磺酰基氟化物(155 μL ,0.45M,0.06975mmol)作为MTBE中的溶液,并将所得混合物在室温下搅拌1小时。添加(1R,

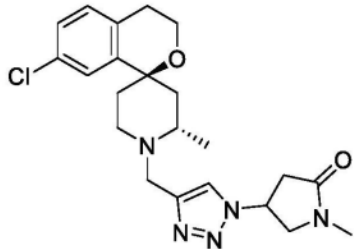
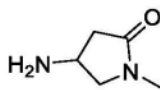
2'S)-7-氯-2'-甲基-1'-丙-2-炔基-螺[异色烷-1,4'-哌啶]S5(10mg,0.03451mmol)于DMSO(200 μ L)中的溶液,随后添加硫酸铜(II)水溶液(35 μ L,0.1M,0.003500mmol)、(+)-L-抗坏血酸钠水溶液(70 μ L,0.2M,0.01400mmol)和TBTA(35 μ L,0.1M,0.003500mmol)于DMSO中的溶液。将所得混合物在50 $^{\circ}$ C下加热16小时。将粗制物浓缩并通过反相HPLC(方法:沃特世XSelect CSH C18 OBD制备柱;30 \times 150mm,5微米。梯度:乙腈/水,含0.2%甲酸)进行纯化,以得到呈甲酸盐的(4-((4-(((1R,2'S)-7-氯-2'-甲基螺[异色烷-1,4'-哌啶]-1'-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)吡啶-2-基)甲醇142(3.5mg,22%)LCMS m/z calc 454.24 [M+H]⁺。

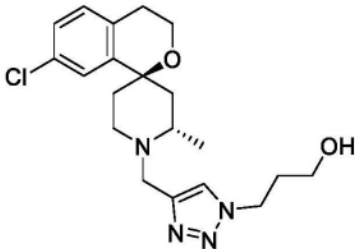
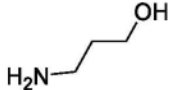
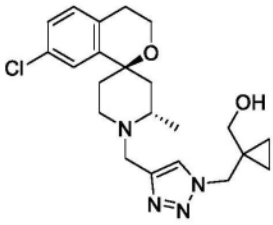
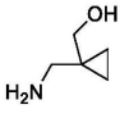
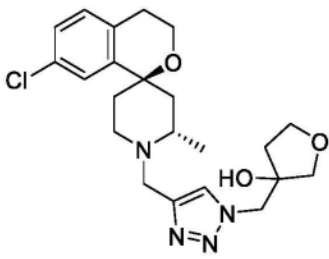
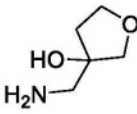
[0677] 化合物143-185以单个步骤使用中间体S5和针对化合物141-142描述的叠氮基转移点击方法来制备。胺自商业来源获得。对方法的任何修改在表13和所附脚注中标识。

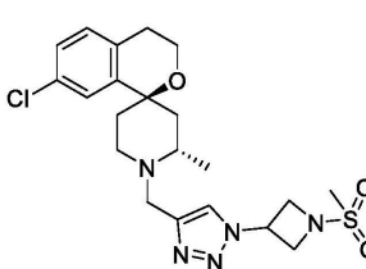
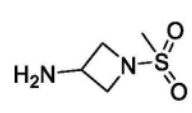
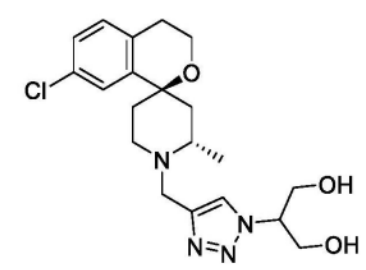
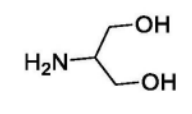
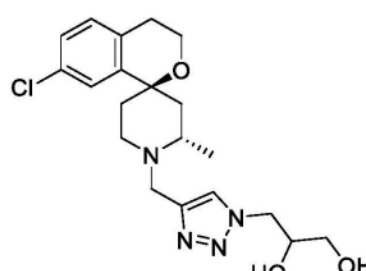
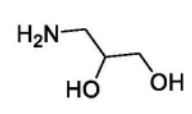
[0678] 表13. 化合物143-185

化合物	产物	胺试剂	方法	¹ H NMR; LCMS m/z [M+H] ⁺
143			化合物 141	¹ H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 7.99 (s, 1H), 7.22 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.19 - 7.02 (m, 2H), 4.79 (dd, <i>J</i> = 14.0, 2.1 Hz, 1H), 4.31 (dd, <i>J</i> = 13.9, 10.0 Hz, 1H), 4.09 (d, 1H), 3.96 - 3.79 (m, 3H), 3.78 - 3.71 (m, 1H), 2.83 - 2.61 (m, 5H), 2.04 - 1.83 (m, 3H), 1.75 (t, <i>J</i> = 12.7 Hz, 1H), 1.37 - 1.22 (m, 9H)。LCMS <i>m/z</i> 435.29] [M+H] ⁺
[0679] 144			化合物 141	¹ H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 7.95 (s, 1H), 7.20 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.17 - 7.01 (m, 2H), 4.44 (dd, <i>J</i> = 13.8, 4.0 Hz, 1H), 4.32 (ddd, <i>J</i> = 13.8, 7.3, 1.6 Hz, 1H), 4.23 - 4.13 (m, 1H), 4.05 (d, <i>J</i> = 14.5 Hz, 1H), 3.93 - 3.72 (m, 3H), 2.85 - 2.56 (m, 5H), 2.03 - 1.81 (m, 3H), 1.72 (dd, <i>J</i> = 14.0, 11.3 Hz, 1H), 1.26 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 3H), 1.19 (dd, <i>J</i> = 6.3, 1.7 Hz, 3H)。LCMS <i>m/z</i> 391.31] [M+H] ⁺
145			化合物 141	¹ H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.02 (s, 1H), 7.19 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.16 - 7.01 (m, 2H), 4.52 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H), 4.03 (d, <i>J</i> = 14.5 Hz, 1H), 3.91 (d, <i>J</i> = 14.3 Hz, 1H), 3.86 - 3.76 (m,

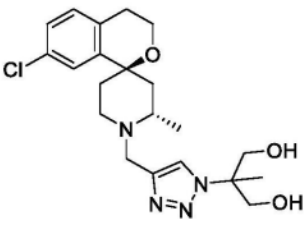
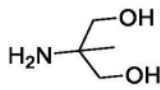
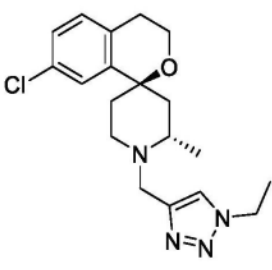

[0680]

化合物	产物	胺试剂	方法	¹ H NMR; LCMS m/z [M+H] ⁺
				2H), 3.55 (dd, <i>J</i> = 10.3, 8.2 Hz, 1H), 3.34 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 3.10 - 2.92 (m, 1H), 2.86 - 2.77 (m, 3H), 2.73 (q, <i>J</i> = 5.3 Hz, 3H), 2.64 (td, <i>J</i> = 10.8, 9.4, 5.3 Hz, 1H), 2.55 (dd, <i>J</i> = 17.1, 9.1 Hz, 1H), 2.33 - 2.22 (m, 1H), 2.02 - 1.81 (m, 4H), 1.72 (dd, <i>J</i> = 14.1, 11.3 Hz, 1H), 1.27 (d, 3H)。LCMS m/z 444.32 [M+H] ⁺ 。
146			化合物 141	¹ H NMR (400 MHz, 氯仿- <i>d</i>) δ 8.02 (s, 1H), 7.19 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.16 - 7.01 (m, 2H), 4.52 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H), 4.03 (d, <i>J</i> = 14.5 Hz, 1H), 3.91 (d, <i>J</i> = 14.3 Hz, 1H), 3.86 - 3.76 (m, 2H), 3.55 (dd, <i>J</i> = 10.3, 8.2 Hz, 1H), 3.34 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 3.10 - 2.92 (m, 1H), 2.86 - 2.77 (m, 3H), 2.73 (q, <i>J</i> = 5.3 Hz, 3H), 2.64 (td, <i>J</i> = 10.8, 9.4, 5.3 Hz, 1H), 2.55 (dd, <i>J</i> = 17.1, 9.1 Hz, 1H), 2.33 - 2.22 (m, 1H), 2.02 - 1.81 (m, 4H), 1.72 (dd, <i>J</i> = 14.1, 11.3 Hz, 1H), 1.27 (d, 3H)。LCMS m/z 430.27 [M+H] ⁺ 。

化合物	产物	胺试剂	方法	¹ H NMR; LCMS <i>m/z</i> [M+H] ⁺
147			化合物 141	¹ H NMR (400 MHz, 氯仿- <i>d</i>) δ 8.29 (s, 1H), 7.29 - 7.12 (m, 3H), 4.73 (d, <i>J</i> = 14.4 Hz, 1H), 4.69 - 4.52 (m, 3H), 3.90 (hept, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 3.61 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 3H), 3.47 (q, <i>J</i> = 6.9, 5.3 Hz, 2H), 2.90 - 2.71 (m, 2H), 2.30 - 2.00 (m, 6H), 1.61 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H)。LCMS <i>m/z</i> 391.31 [M+H] ⁺ 。
[0681] 148			化合物 141	¹ H NMR (400 MHz, 氯仿- <i>d</i>) δ 8.30 (s, 1H), 7.29 - 6.99 (m, 3H), 4.72 (d, <i>J</i> = 14.4 Hz, 1H), 4.58 (d, <i>J</i> = 14.4 Hz, 1H), 4.50 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 2H), 3.87 (hept, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.45 (q, <i>J</i> = 5.2 Hz, 2H), 2.79 (q, <i>J</i> = 5.0 Hz, 2H), 2.27 - 2.01 (m, 5H), 1.59 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H), 0.82 - 0.73 (m, 2H), 0.68 - 0.59 (m, 2H)。LCMS <i>m/z</i> 417.31 [M+H] ⁺ 。
149			化合物 141	¹ H NMR (400 MHz, 氯仿- <i>d</i>) δ 7.97 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.14 - 7.01 (m, 2H), 4.60 (s, 2H), 4.10 - 3.86 (m, 4H), 3.85 - 3.74 (m, 3H), 3.56 (dd, <i>J</i> = 9.4, 3.4 Hz, 1H), 2.81 - 2.70 (m, 3H), 2.70 - 2.59 (m, 2H), 2.17 - 2.06 (m, 1H), 2.00 - 1.80 (m, 4H), 1.72 (dd, <i>J</i> =

化合物	产物	胺试剂	方法	¹ H NMR; LCMS m/z [M+H] ⁺
				14.1, 11.3 Hz, 1H), 1.26 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 3H)。LCMS <i>m/z</i> 433.30 [M+H] ⁺ 。
150			化合物 141	¹ H NMR (400 MHz, 氯仿- <i>d</i>) δ 8.12 (s, 1H), 7.25 - 7.17 (m, 1H), 7.15 - 6.96 (m, 2H), 5.61 - 5.42 (m, 1H), 4.54 - 4.36 (m, 4H), 4.06 (d, <i>J</i> = 14.6 Hz, 1H), 3.90 (d, <i>J</i> = 14.5 Hz, 1H), 3.85 - 3.74 (m, 2H), 3.08 (s, 3H), 2.83 - 2.54 (m, 5H), 2.01 - 1.81 (m, 3H), 1.72 (dd, <i>J</i> = 13.9, 11.3 Hz, 1H), 1.28 (d, 3H)。LCMS <i>m/z</i> 466.31 [M+H] ⁺ 。
151			化合物 141	¹ H NMR (400 MHz, 氯仿- <i>d</i>) δ 8.02 (s, 1H), 7.20 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.15 - 7.00 (m, 2H), 4.75 - 4.64 (m, 1H), 4.08 (d, <i>J</i> = 14.3 Hz, 1H), 4.04 - 3.94 (m, 4H), 3.85 - 3.75 (m, 3H), 2.84 - 2.59 (m, 5H), 2.02 - 1.81 (m, 3H), 1.73 (dd, <i>J</i> = 14.0, 11.3 Hz, 1H), 1.35 - 1.22 (m, 3H)。LCMS <i>m/z</i> 407.33 [M+H] ⁺ 。
152			化合物 141	¹ H NMR (400 MHz, 氯仿- <i>d</i>) δ 7.97 (s, 1H), 7.20 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.16 - 7.01 (m, 2H), 4.61 (dd, <i>J</i> = 14.0, 3.7 Hz, 1H), 4.40 (ddd, <i>J</i> = 14.0, 7.8, 1.7 Hz, 1H), 4.10 - 3.98 (m, 2H), 3.91 - 3.77 (m, 3H),

[0682]

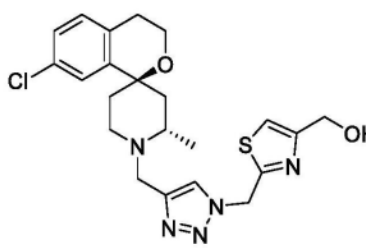
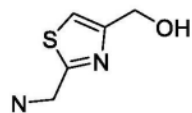
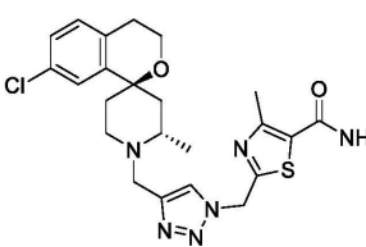
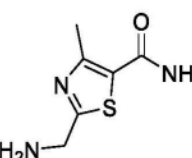
化合物	产物	胺试剂	方法	¹ H NMR; LCMS m/z [M+H] ⁺
				3.63 - 3.45 (m, 2H), 2.84 - 2.51 (m, 5H), 2.03 - 1.79 (m, 3H), 1.72 (dd, <i>J</i> = 14.0, 11.3 Hz, 1H), 1.27 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 3H)。LCMS <i>m/z</i> 407.33 [M+H] ⁺ 。
153			化合物 141	¹ H NMR (400 MHz, 氯仿- <i>d</i>) δ 8.38 (s, 1H), 7.31 - 6.98 (m, 3H), 4.76 (d, <i>J</i> = 14.3 Hz, 1H), 4.53 (d, <i>J</i> = 14.3 Hz, 1H), 4.04 (dd, <i>J</i> = 11.6, 2.7 Hz, 2H), 3.89 (d, <i>J</i> = 11.6 Hz, 4H), 3.67 (s, 1H), 3.48 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H), 2.81 (q, <i>J</i> = 5.0 Hz, 2H), 2.34 - 1.99 (m, 4H), 1.71 (s, 3H), 1.60 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H)。LCMS <i>m/z</i> 421.38 [M+H] ⁺ 。
154			化合物 141	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ 8.38 (s, 1H), 7.32 - 7.24 (m, 1H), 7.19 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.14 (d, <i>J</i> = 2.9 Hz, 1H), 4.65 (d, <i>J</i> = 14.4 Hz, 1H), 4.57 - 4.40 (m, 3H), 3.82 (dd, <i>J</i> = 16.0, 10.0 Hz, 2H), 3.09 (qd, <i>J</i> = 7.3, 4.5 Hz, 3H), 2.72 (s, 2H), 2.11 (hept, <i>J</i> = 13.9, 13.3 Hz, 4H), 1.53 - 1.41 (m, 6H)。LCMS <i>m/z</i> 361.37 [M+H] ⁺ 。

[0683]

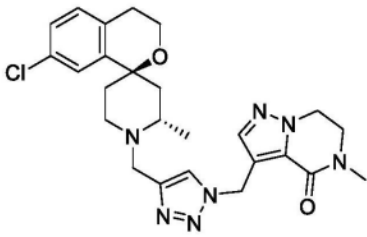
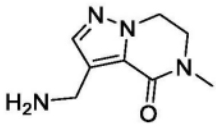
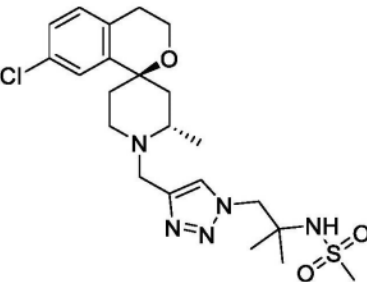
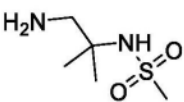
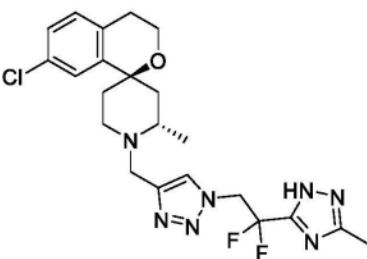
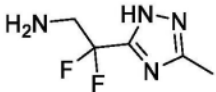
化合物	产物	胺试剂	方法	¹ H NMR; LCMS <i>m/z</i> [M+H] ⁺
155			化合物 141	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.15 (s, 1H), 7.38 - 7.08 (m, 3H), 5.72 (s, 2H), 4.72 (s, 1H), 4.60 (s, 1H), 3.79 (s, 2H), 3.32 (s, 2H), 3.26 - 3.01 (m, 4H), 2.72 (s, 2H), 2.11 (d, <i>J</i> = 22.0 Hz, 4H), 1.44 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 3H)。LCMS <i>m/z</i> 377.35 [M+H] ⁺ 。
[0684] 156			化合物 141 ¹	¹ H NMR (300 MHz, 氯仿- <i>d</i>) δ 7.96 (s, 1H), 7.19 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.17 - 6.99 (m, 2H), 4.77 (dd, <i>J</i> = 13.9, 2.3 Hz, 1H), 4.29 (dd, <i>J</i> = 13.9, 10.0 Hz, 1H), 4.05 (d, <i>J</i> = 14.5 Hz, 1H), 3.94 - 3.79 (m, 3H), 3.71 (dd, <i>J</i> = 10.0, 2.2 Hz, 1H), 2.84 - 2.55 (m, 5H), 2.01 - 1.64 (m, 4H), 1.26 (dd, <i>J</i> = 7.4, 3.6 Hz, 9H)。LCMS <i>m/z</i> 435.39 [M+H] ⁺ 。
157			化合物 141 ¹	¹ H NMR (300 MHz, 氯仿- <i>d</i>) δ 7.96 (s, 1H), 7.20 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.17 - 6.99 (m, 2H), 4.76 (dd, <i>J</i> = 13.8, 2.2 Hz, 1H), 4.29 (dd, <i>J</i> = 13.9, 10.0 Hz, 1H), 4.05 (d, <i>J</i> = 14.5 Hz, 1H), 3.94 - 3.77 (m, 3H), 3.72 (dd, <i>J</i> = 10.0, 2.3 Hz, 1H), 2.84 - 2.56 (m, 5H), 2.02 - 1.65 (m, 4H), 1.36 - 1.13 (m, 9H)。LCMS <i>m/z</i> 435.39

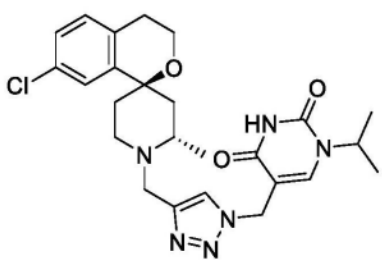
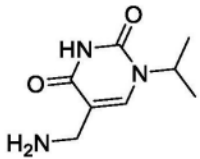
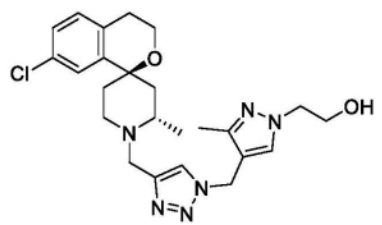
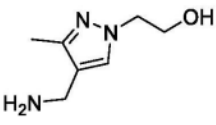
化合物	产物	胺试剂	方法	¹ H NMR; LCMS m/z [M+H] ⁺
				[M+H] ⁺ .
158			化合物 142	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.23 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.33 - 7.14 (m, 2H), 7.12 - 6.97 (m, 1H), 4.59 - 4.39 (m, 3H), 3.92 - 3.70 (m, 2H), 3.35 - 3.23 (m, 2H), 3.13 (s, 2H), 2.82 - 2.67 (m, 3H), 2.54 (s, 2H), 2.44 - 2.29 (m, 2H), 2.21 - 1.92 (m, 2H), 1.50 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.07 (s, 3H). LCMS m/z 482.33 [M+H] ⁺ .
[0685] 159			化合物 142	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.47 (s, 1H), 7.78 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1H), 7.55 (d, <i>J</i> = 9.4 Hz, 1H), 7.30 - 7.16 (m, 3H), 4.71 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H), 4.63 - 4.39 (m, 2H), 3.94 - 3.70 (m, 4H), 3.26 - 2.99 (m, 2H), 2.79 - 2.61 (m, 3H), 2.51 (s, 4H), 2.44 - 2.26 (m, 2H), 2.15 - 1.94 (m, 2H), 1.49 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 3H). LCMS m/z 468.38 [M+H] ⁺ .
160			化合物 142	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.33 - 11.11 (m, 2H), 8.40 (s, 1H), 7.36 - 7.11 (m, 3H), 4.51 (dt, <i>J</i> = 14.4, 7.0 Hz, 4H), 3.92 - 3.64 (m, 2H), 3.11 (t, 2H), 2.88 - 2.66 (m, 3H), 2.58 - 2.53 (m, 2H), 2.46 - 2.29 (m, 2H), 2.24 -

化合物	产物	胺试剂	方法	¹ H NMR; LCMS m/z [M+H] ⁺
				1.92 (m, 4H), 1.50 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 3H)。LCMS <i>m/z</i> 458.36 [M+H] ⁺ 。
161			化合物 142	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.39 (d, <i>J</i> = 4.3 Hz, 1H), 7.40 - 7.03 (m, 3H), 5.39 (s, 2H), 4.58 (s, 2H), 3.94 - 3.68 (m, 2H), 3.24 - 3.00 (m, 5H), 2.83 - 2.63 (m, 2H), 2.40 (dd, <i>J</i> = 31.4, 16.7 Hz, 3H), 2.24 - 1.97 (m, 4H), 1.51 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 3H)。LCMS <i>m/z</i> 443.24 [M+H] ⁺ 。
[0686] 162			化合物 142	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.06 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.22 - 7.16 (m, 2H), 7.15 - 7.07 (m, 1H), 5.48 (s, 2H), 3.92 - 3.79 (m, 1H), 3.76 - 3.64 (m, 3H), 2.79 (d, <i>J</i> = 4.7 Hz, 3H), 2.72 - 2.53 (m, 5H), 1.85 (dd, <i>J</i> = 12.9, 4.5 Hz, 1H), 1.74 (d, <i>J</i> = 13.1 Hz, 2H), 1.62 (d, <i>J</i> = 12.7 Hz, 1H), 1.14 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 3H)。LCMS <i>m/z</i> 454.29 [M+H] ⁺ 。
163			化合物 142	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.24 (s, 1H), 7.33 - 7.05 (m, 3H), 5.72 (s, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.46 - 4.04 (m, 2H), 3.79 (p, <i>J</i> = 6.1 Hz, 2H), 3.06 - 2.75 (m, 1H), 2.70 (t, <i>J</i> = 5.2 Hz,

化合物	产物	胺试剂	方法	¹ H NMR; LCMS <i>m/z</i> [M+H] ⁺
				3H), 2.55 (s, 2H), 2.18 - 2.01 (m, 1H), 2.00 - 1.79 (m, 3H), 1.33 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 3H), 1.10 - 0.97 (m, 2H), 0.95 - 0.83 (m, 2H)。LCMS <i>m/z</i> 481.30 [M+H] ⁺ 。
164			化合物 142	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.18 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.21 - 7.05 (m, 2H), 5.96 (s, 2H), 4.54 (s, 2H), 3.89 (d, 1H), 3.85 - 3.66 (m, 3H), 2.74 - 2.61 (m, 3H), 2.57 - 2.53 (m, 2H), 1.95 - 1.82 (m, 1H), 1.82 - 1.72 (m, 2H), 1.68 - 1.62 (m, 1H), 1.16 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 3H)。LCMS <i>m/z</i> 460.26 [M+H] ⁺ 。
165			化合物 142	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.26 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.75 - 7.45 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.22 - 7.04 (m, 2H), 5.96 (s, 2H), 3.90 (d, <i>J</i> = 14.6 Hz, 1H), 3.74 (td, <i>J</i> = 13.9, 12.0, 8.3 Hz, 3H), 2.75 - 2.57 (m, 5H), 2.54 (s, 3H), 1.93 - 1.80 (m, 1H), 1.79 - 1.71 (m, 2H), 1.70 - 1.56 (m, 1H), 1.15 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 3H)。LCMS <i>m/z</i> 487.26 [M+H] ⁺ 。

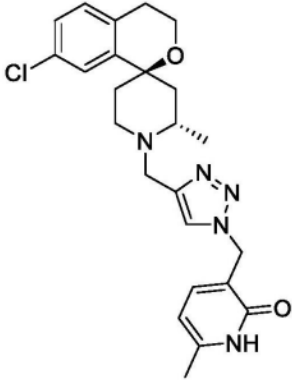
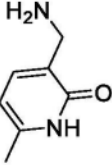
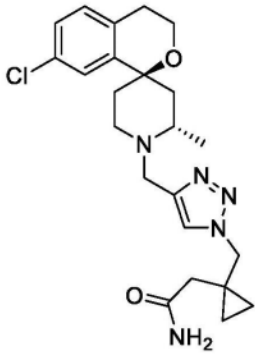
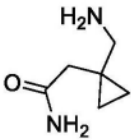
[0687]

化合物	产物	胺试剂	方法	¹ H NMR; LCMS m/z [M+H] ⁺
166			化合物 142	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.18 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.30 - 7.24 (m, 1H), 7.21 - 7.05 (m, 2H), 5.70 (s, 2H), 4.38 (t, <i>J</i> = 6.2 Hz, 2H), 3.91 - 3.61 (m, 6H), 3.03 (s, 3H), 2.75 - 2.56 (m, 5H), 1.85 (dt, <i>J</i> = 13.1, 6.5 Hz, 1H), 1.75 (d, <i>J</i> = 13.0 Hz, 2H), 1.63 (t, <i>J</i> = 12.3 Hz, 1H), 1.14 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 3H)。LCMS <i>m/z</i> 496.29 [M+H] ⁺ 。
[0688] 167			化合物 142	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.16 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.21 - 7.06 (m, 2H), 4.48 (s, 2H), 4.02 - 3.90 (m, 1H), 3.87 - 3.66 (m, 3H), 2.97 (s, 3H), 2.75 - 2.61 (m, 3H), 2.60 - 2.54 (m, 2H), 1.99 - 1.82 (m, 1H), 1.80 - 1.73 (m, 2H), 1.73 - 1.59 (m, 1H), 1.25 (s, 3H), 1.24 (s, 3H), 1.18 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 3H)。LCMS <i>m/z</i> 482.29 [M+H] ⁺ 。
168			化合物 142	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.20 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.22 - 7.05 (m, 2H), 5.36 (t, <i>J</i> = 14.7 Hz, 2H), 3.92 (d, <i>J</i> = 14.5 Hz, 1H), 3.84 - 3.62 (m, 3H), 2.75 - 2.55 (m, 5H), 2.43 (s, 3H), 1.93 - 1.80 (m, 1H),

化合物	产物	胺试剂	方法	¹ H NMR; LCMS m/z [M+H] ⁺
				1.78 - 1.69 (m, 2H), 1.67 - 1.54 (m, 1H), 1.15 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 3H)。LCMS <i>m/z</i> 478.27 [M+H] ⁺ 。
169			化合物 142	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.49 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.30 - 7.19 (m, 2H), 7.20 - 7.08 (m, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.67 (q, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 4.20 - 4.05 (m, 1H), 4.03 - 3.88 (m, 1H), 3.81 - 3.62 (m, 2H), 2.91 - 2.63 (m, 5H), 2.01 - 1.69 (m, 4H), 1.28 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6H), 1.23 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 4H)。LCMS <i>m/z</i> 499.31 [M+H] ⁺ 。
170			化合物 142	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.21 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.22 - 7.08 (m, 2H), 5.38 (s, 2H), 4.09 - 3.98 (m, 2H), 3.85 (d, <i>J</i> = 14.5 Hz, 1H), 3.77 - 3.64 (m, 5H), 2.74 - 2.65 (m, 2H), 2.63 - 2.43 (m, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.90 - 1.80 (m, 1H), 1.78 - 1.71 (m, 2H), 1.69 - 1.54 (m, 1H), 1.14 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 3H)。LCMS <i>m/z</i> 471.32 [M+H] ⁺ 。

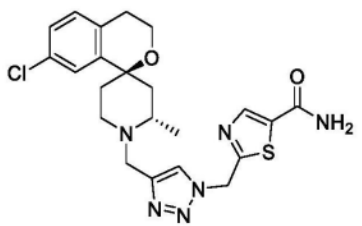
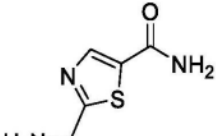
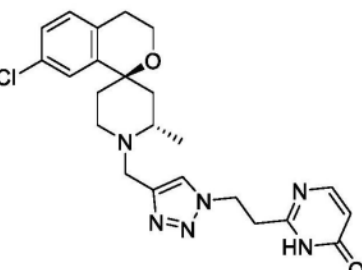
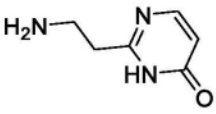
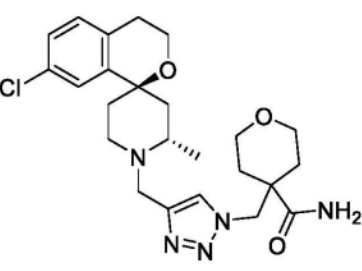
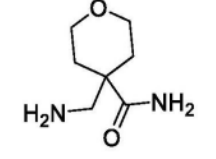
[0689]

[0691]

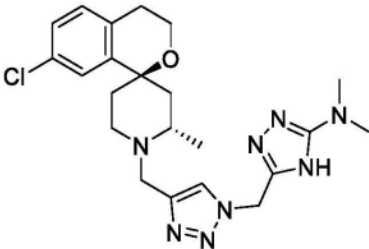
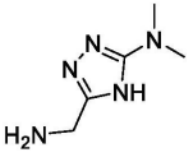
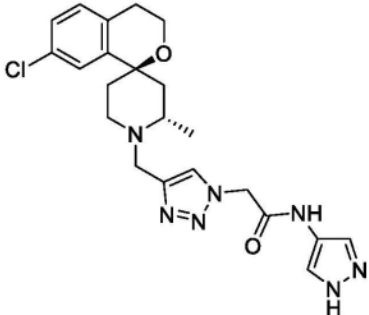
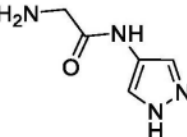
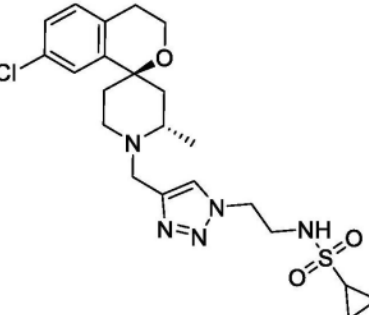
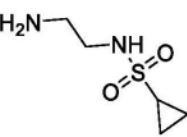
化合物	产物	胺试剂	方法	¹ H NMR; LCMS m/z [M+H] ⁺
				1H), 3.82 - 3.61 (m, 3H), 3.58 - 3.47 (m, 2H), 3.07 - 2.94 (m, 2H), 2.75 - 2.58 (m, 5H), 1.92 - 1.80 (m, 1H), 1.80 - 1.67 (m, 2H), 1.69 - 1.56 (m, 1H), 1.15 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 3H), 0.96 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H)。LCMS <i>m/z</i> 447.30 [M+H] ⁺ 。
174			化合物 142	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.20 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.29 - 7.22 (m, 2H), 7.21 - 7.06 (m, 2H), 6.01 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 5.29 (s, 2H), 3.88 (d, <i>J</i> = 14.5 Hz, 1H), 3.79 - 3.58 (m, 3H), 2.75 - 2.54 (m, 5H), 2.17 (s, 3H), 1.92 - 1.82 (m, 1H), 1.78 - 1.70 (m, 2H), 1.67 - 1.56 (m, 1H), 1.14 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 3H)。LCMS <i>m/z</i> 454.29 [M+H] ⁺ 。
175			化合物 141	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.18 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.32 - 7.22 (m, 2H), 7.21 - 7.07 (m, 2H), 6.87 (s, 1H), 4.35 (s, 2H), 3.91 (d, <i>J</i> = 14.5 Hz, 1H), 3.86 - 3.68 (m, 3H), 2.77 - 2.52 (m, 5H), 1.93 (s, 2H), 1.91 - 1.84 (m, 1H), 1.81 - 1.72 (m, 2H), 1.70 - 1.56 (m, 1H), 1.16 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 3H), 0.76 - 0.67 (m, 2H), 0.58 - 0.46 (m, 2H)。LCMS <i>m/z</i> 444.27

化合物	产物	胺试剂	方法	¹ H NMR; LCMS m/z [M+H] ⁺
				[M+H] ⁺ .
176			化合物 142	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.22 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.71 (d, <i>J</i> = 4.3 Hz, 1H), 7.32 - 7.23 (m, 2H), 7.22 - 7.07 (m, 2H), 5.61 (s, 2H), 3.91 (d, <i>J</i> = 14.5 Hz, 1H), 3.82 - 3.64 (m, 3H), 3.48 (s, 3H), 2.77 - 2.52 (m, 5H), 1.95 - 1.81 (m, 1H), 1.79 - 1.71 (m, 2H), 1.68 - 1.56 (m, 1H), 1.15 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 3H). LCMS <i>m/z</i> 455.25 [M+H] ⁺ .
[0692] 177			化合物 142	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.49 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.26 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.24 - 7.05 (m, 2H), 5.77 (s, 2H), 4.72 (s, 2H), 4.02 - 3.85 (m, 3H), 3.80 - 3.65 (m, 3H), 2.84 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H), 2.54 (s, 5H), 1.95 - 1.82 (m, 1H), 1.82 - 1.72 (m, 2H), 1.69 - 1.55 (m, 1H), 1.16 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 3H). LCMS <i>m/z</i> 481.30 [M+H] ⁺ .
178			化合物 142	LCMS <i>m/z</i> 469.24 [M+H] ⁺ .

化合物	产物	胺试剂	方法	¹ H NMR; LCMS m/z [M+H] ⁺	
179			化合物 142	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.26 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.60 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.23 - 7.05 (m, 2H), 5.56 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 4.40 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H), 3.92 (d, <i>J</i> = 14.5 Hz, 1H), 3.73 (dq, <i>J</i> = 20.4, 6.9, 6.3 Hz, 5H), 2.66 (dd, <i>J</i> = 12.9, 8.4 Hz, 3H), 2.58 - 2.53 (m, 2H), 2.17 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 1.94 - 1.84 (m, 1H), 1.83 - 1.74 (m, 2H), 1.71 - 1.61 (m, 1H), 1.17 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 3H)。LCMS <i>m/z</i> 485.31 [M+H] ⁺ 。	
[0693]	180			化合物 142	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.60 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.22 - 7.04 (m, 2H), 5.79 (s, 2H), 5.42 (s, 2H), 4.06 - 3.69 (m, 4H), 2.85 - 2.61 (m, 3H), 2.59 - 2.54 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.96 - 1.85 (m, 1H), 1.85 - 1.75 (m, 2H), 1.74 - 1.59 (m, 1H), 1.17 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 3H)。LCMS <i>m/z</i> 454.25 [M+H] ⁺ 。
181			化合物 142	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.43 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.31 - 7.17 (m, 2H), 7.16 - 7.06 (m, 1H), 5.85 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 5.72 (s, 2H), 5.00 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 2H), 4.89 (t, <i>J</i> = 6.5	

化合物	产物	胺试剂	方法	¹ H NMR; LCMS m/z [M+H] ⁺
				Hz, 2H), 4.03 - 3.88 (m, 1H), 3.83 - 3.61 (m, 3H), 2.77 - 2.61 (m, 3H), 2.58 - 2.54 (m, 2H), 1.95 - 1.59 (m, 4H), 1.18 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 3H)。LCMS <i>m/z</i> 470.28 [M+H] ⁺ 。
182			化合物 141	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.31 (s, 1H), 8.22 - 8.04 (m, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.21 - 7.09 (m, 2H), 6.02 (s, 2H), 3.99 - 3.67 (m, 4H), 2.74 - 2.62 (m, 3H), 2.62 - 2.53 (m, 2H), 1.95 - 1.83 (m, 1H), 1.83 - 1.73 (m, 2H), 1.73 - 1.58 (m, 1H), 1.17 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 3H)。LCMS <i>m/z</i> 473.26 [M+H] ⁺ 。
183			化合物 142	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.00 (s, 1H), 7.83 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 1H), 7.30 - 7.05 (m, 4H), 6.19 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 1H), 4.76 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H), 4.05 - 3.62 (m, 4H), 3.18 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H), 2.79 - 2.61 (m, 3H), 2.52 - 2.43 (m, 2H), 2.00 - 1.60 (m, 3H), 1.33 (s, 1H), 1.17 (s, 3H)。LCMS <i>m/z</i> 455.25 [M+H] ⁺ 。
184			化合物 142	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.77 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.31 - 7.05 (m, 4H), 4.52 (s, 2H), 4.00 - 3.84 (m, 1H), 3.83 - 3.41 (m, 7H), 2.78 - 2.59 (m, 3H), 2.58 -

[0694]

化合物	产物	胺试剂	方法	¹ H NMR; LCMS m/z [M+H] ⁺
				2.52 (m, 2H), 2.00 - 1.82 (m, 3H), 1.72 (dd, <i>J</i> = 36.3, 12.4 Hz, 3H), 1.54 - 1.40 (m, 2H), 1.15 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 3H)。LCMS m/z 474.30 [M+H] ⁺ 。
185			化合物 142	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.98 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.21 - 7.05 (m, 2H), 5.42 (s, 2H), 4.10 - 3.86 (m, 1H), 3.85 - 3.69 (m, 3H), 2.89 (s, 6H), 2.76 - 2.63 (m, 3H), 2.56 - 2.51 (m, 2H), 2.01 - 1.56 (m, 4H), 1.17 (d, <i>J</i> = 5.9 Hz, 3H)。LCMS m/z 457.28 [M+H] ⁺ 。
186			化合物 142	LCMS m/z 456.19 [M+H] ⁺ 。
187			化合物 142	LCMS m/z 480.18 [M+H] ⁺ 。

[0695]

化合物	产物	胺试剂	方法	¹ HNMR; LCMS m/z [M+H] ⁺
188			化合物 142	LCMS m/z 430.20 [M+H] ⁺ .
189			化合物 142	LCMS m/z 497.21 [M+H] ⁺ .

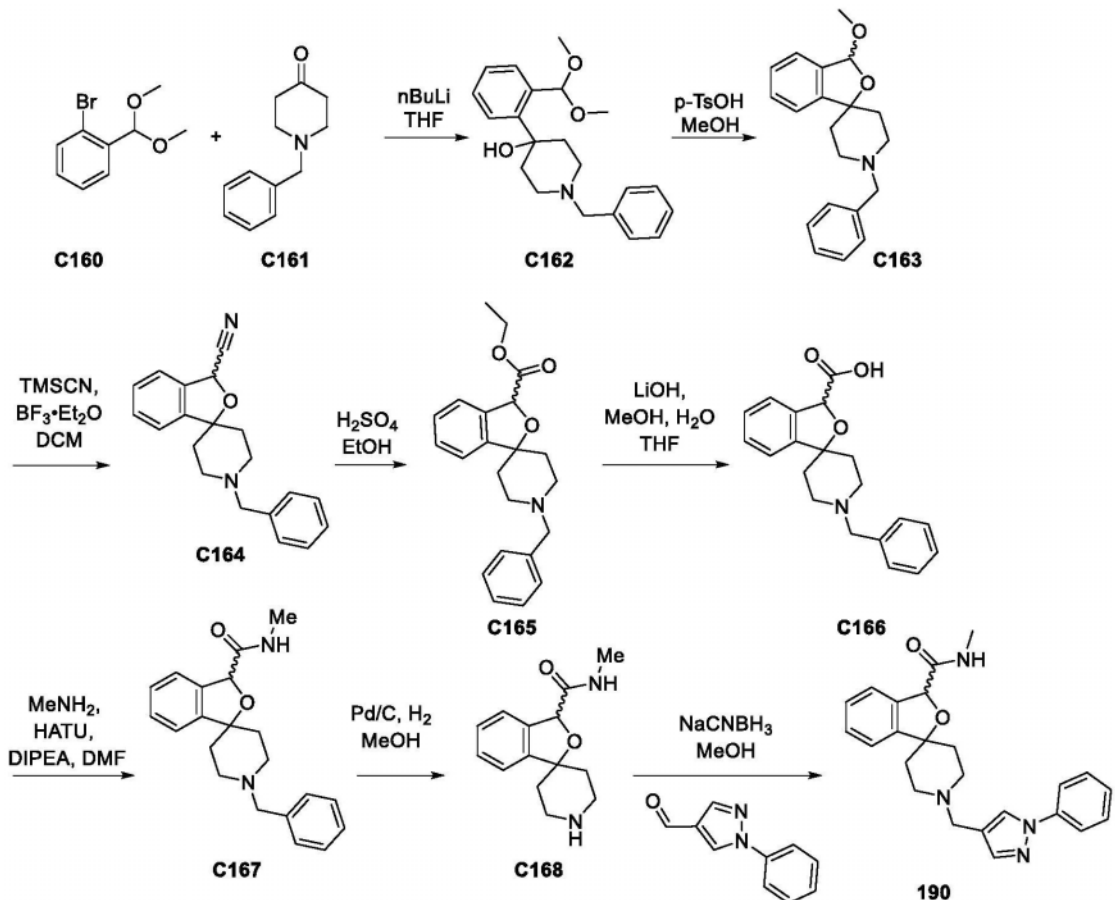
[0696]

[0697] ¹通过手性SFC从产物混合物纯化立体异构体

[0698] 化合物190

[0699] N-甲基-1'-[(1-苯基吡唑-4-基)甲基]螺[1H-异苯并呋喃-3,4'-哌啶]-1-甲酰胺 (190)

[0700]



[0701] 步骤1.1-苄基-4-[2-(二甲氧基甲基)苯基]哌啶-4-醇 (C162) 的合成

[0702] 在-78℃下在10分钟内在氩气下向1-溴-2-(二甲氧基甲基)苯 (5g, 0.0214mol) 于

THF (60mL) 中的搅拌溶液中添加 *n*-BuLi (14mL, 1.6M, 0.0224mol) 并搅拌5分钟。向反应混合物中添加1-苄基哌啶-4-酮 (3.4g, 0.0176mol) 于THF (10mL) 中的溶液, 并在-78℃下搅拌2小时, 此时使溶液温热至室温并搅拌4小时。在0℃下将反应混合物用水淬灭, 用饱和NH₄Cl溶液稀释, 并用EtOAc (2×50mL) 萃取。将有机层用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥并在减压下浓缩, 以得到呈浅黄色半固体的1-苄基-4-[2-(二甲氧基甲基)苯基]哌啶-4-醇 (6.4g, 35%产率)。LCMS m/z 342.08[M+1]⁺。

[0703] 步骤2.1'-苄基-1-甲氧基-螺[1H-异苯并呋喃-3,4'-哌啶] (C163) 的合成

[0704] 在室温下向1-苄基-4-[2-(二甲氧基甲基)苯基]哌啶-4-醇 (6.4g, 0.0075mol) 于甲醇 (50mL) 中的搅拌溶液中添加 *p*-TsOH水合物 (4.5g, 0.0232mol) 并搅拌5天。将反应混合物用2M NaOH溶液稀释至pH~10, 并用DCM (2×200mL) 萃取化合物。将有机层用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥并在减压下浓缩。通过柱色谱法 (二氧化硅, 230-400) 对残余物进行纯化, 并以25% EtOAc/石油醚洗脱。将收集的级分在减压下浓缩, 以得到呈黄色液体的1'-苄基-1-甲氧基-螺[1H-异苯并呋喃-3,4'-哌啶] (1.9g, 59%产率)。¹H NMR (300MHz, 氯仿-*d*) δ7.42-7.28 (m, 8H), 7.18 (d, J=7.4Hz, 1H), 6.07 (s, 1H), 3.60 (s, 2H), 3.47 (s, 3H), 2.92-2.85 (m, 2H), 2.47 (t, J=10.8Hz, 2H), 2.15-1.98 (m, 2H), 1.81 (dd, J=13.5Hz, 2.7Hz, 1H), 1.64 (dd, J=13.8Hz, 2.7Hz, 1H)。LCMS m/z 310.38[M+1]⁺。

[0705] 步骤3.1'-苄基螺[1H-异苯并呋喃-3,4'-哌啶]-1-腈 (C164) 的合成

[0706] 在-25℃下向1'-苄基-1-甲氧基-螺[1H-异苯并呋喃-3,4'-哌啶] (1.9g, 0.0044mol) 于DCM (100mL) 中的搅拌溶液中添加TMSCN (3.8857g, 5mL, 0.0384mol) 和BF₃·OEt₂ (1.0143g, 0.9mL, 0.0070mol) 并搅拌30分钟。然后使其温热至0℃并搅拌1小时。将反应混合物用甲醇 (1mL) 淬灭, 随后用2M NaOH溶液淬灭。将有机层分离, 经Na₂SO₄干燥, 并在减压下浓缩。通过柱色谱法 (二氧化硅, 230-400) 对残余物进行纯化, 并以40%EtOAc/石油醚洗脱。将收集的级分在减压下浓缩, 以得到呈灰白色半固体的1'-苄基螺[1H-异苯并呋喃-3,4'-哌啶]-1-腈 (1.4g, 97%产率)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-*d*) δ7.43-7.25 (m, 8H), 7.20 (d, J=6Hz, 1H), 5.87 (s, 1H), 3.59 (s, 2H), 2.88-2.82 (m, 2H), 2.53-2.38 (m, 2H), 2.10-1.91 (m, 3H), 1.73-1.69 (m, 1H)。LCMS m/z 305.33[M+1]⁺。

[0707] 步骤4.1'-苄基螺[1H-异苯并呋喃-3,4'-哌啶]-1-羧酸乙酯 (C165) 的合成

[0708] 在室温下向1'-苄基螺[1H-异苯并呋喃-3,4'-哌啶]-1-腈 (100mg, 295μmol) 于EtOH (2mL) 中的搅拌溶液中添加H₂SO₄ (552.00mg, 0.3000mL, 0.0055mol) 和两滴水。将反应混合物在90℃下搅拌20小时。将反应混合物冷却至室温, 用冷冻水 (10mL) 稀释, 并用EtOAc (2×20mL) 萃取。将有机层用2M NaOH溶液 (5mL)、盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 并在减压下浓缩。通过柱色谱法 (二氧化硅, 230-400) 对残余物进行纯化, 并以30%EtOAc/石油醚洗脱。将收集的级分在减压下浓缩, 以得到呈浅黄色粘稠液体的1'-苄基螺[1H-异苯并呋喃-3,4'-哌啶]-1-羧酸乙酯 (70mg, 67%产率)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-*d*) δ7.41-7.26 (m, 8H), 7.19 (d, J=6.8Hz, 1H), 5.66 (s, 1H), 4.22 (q, J=3.2Hz, 2H), 3.60 (s, 2H), 2.86 (t, J=6.4Hz, 2H), 2.62-2.46 (m, 2H), 2.11-1.97 (m, 3H), 1.76 (d, J=13.6Hz, 1H), 1.28 (t, J=7.2Hz, 3H)。LCMS m/z 352.08[M+1]⁺。

[0709] 步骤5.1'-苄基螺[1H-异苯并呋喃-3,4'-哌啶]-1-羧酸 (C166) 的合成

[0710] 在室温下向1'-苄基螺[1H-异苯并呋喃-3,4'-哌啶]-1-羧酸乙酯 (0.9g,

0.0024mol)于THF(20mL)中的搅拌溶液中添加LiOH水合物(302mg,0.0071mol)于水(6mL)中的溶液。然后,向反应混合物添加甲醇(3mL)并将其在室温下搅拌16小时。将反应混合物在减压下浓缩,以得到粗制残余物。将其用水(50mL)稀释,在0℃下用1M HCl溶液酸化,并用10%MeOH/DCM(2×100mL)萃取化合物。将有机层经Na₂SO₄干燥并在减压下浓缩,以得到呈灰白色固体的1'-苄基螺[1H-异苯并呋喃-3,4'-哌啶]-1-羧酸(780mg,99%产率)。¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆)δ7.61(d,J=4.2Hz,2H),7.47-7.39(m,6H),7.20(br s,1H),5.66(s,1H),4.31(s,2H),3.29-3.14(m,2H),2.43-2.20(m,2H),1.98-1.90(m,2H)。LCMS m/z 324.28[M+1]⁺。

[0711] 步骤6.1'-苄基-N-甲基-螺[1H-异苯并呋喃-3,4'-哌啶]-1-甲酰胺(C167)的合成

[0712] 在室温下向1'-苄基螺[1H-异苯并呋喃-3,4'-哌啶]-1-羧酸(780mg,0.0024mol)、HATU(1.13g,0.0029mol)和甲胺(在THF中为2M)(2.4000mL,2M,0.0048mol)于DMF(10mL)中的搅拌溶液中添加DIPEA(1.5270g,2.1mL,0.0116mol)并搅拌16小时。将反应物质用冷冻水稀释,并用5%MeOH/DCM(2×50mL)萃取化合物。将有机层经Na₂SO₄干燥并在减压下浓缩,以得到呈粘稠棕色液体的1'-苄基-N-甲基-螺[1H-异苯并呋喃-3,4'-哌啶]-1-甲酰胺(820mg,84%产率)。LCMS m/z 337.11[M+1]⁺。

[0713] 步骤7.N-甲基螺[1H-异苯并呋喃-3,4'-哌啶]-1-甲酰胺(C168)的合成

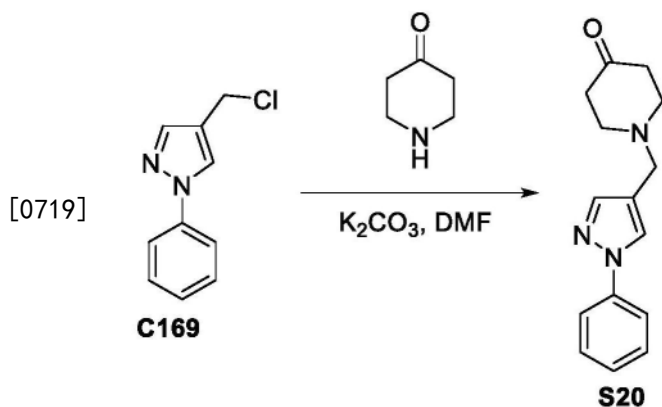
[0714] 在室温下将1'-苄基-N-甲基-螺[1H-异苯并呋喃-3,4'-哌啶]-1-甲酰胺(100mg,243.74μmol)和10%钯/碳(25mg,10%w/w,23μmol)于甲醇(5mL)中的悬浮液在气球压力下氢化16小时。将反应混合物通过硅藻土垫过滤,并且用MeOH(20mL)洗涤。将滤液在减压下浓缩。将所得残余物通过反相色谱法(柱:C18.梯度:0-100%1:1MeCN:MeOH/水,含10mM NH₄HCO₃)进行纯化。将收集的纯级分在减压下浓缩,以得到呈灰白色胶状物的N-甲基螺[1H-异苯并呋喃-3,4'-哌啶]-1-甲酰胺(16mg,26%产率)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ7.55(d,J=7.6Hz,1H),7.38(d,J=7.6Hz,1H),7.38-7.26(m,2H),7.22(d,J=7.6Hz,1H),5.39(s,1H),3.02(t,J=12.4Hz,1H),2.99-2.84(m,3H),2.63(d,J=4.8Hz,3H),1.92-1.84(m,1H),1.88-1.74(m,2H),1.67(d,J=4.8Hz,1H)。LCMS m/z 247.1[M+1]⁺。

[0715] 步骤8.N-甲基-1'-[(1-苯基吡唑-4-基)甲基]螺[1H-异苯并呋喃-3,4'-哌啶]-1-甲酰胺(190)的合成

[0716] 将N-甲基螺[1H-异苯并呋喃-3,4'-哌啶]-1-甲酰胺(200mg,649.60μmol)、1-苯基吡唑-4-甲醛(137mg,779.75μmol)和乙酸(5滴)于甲醇(5mL)中的溶液在室温下搅拌16小时。然后在0℃下向反应混合物中添加NaCNBH₃(50mg,779.73μmol),使其逐渐温热至室温并搅拌6小时。将反应物质在减压下浓缩,以得到粗制化合物。通过反相色谱法(柱:C18.梯度:0-100%1:1MeOH:MeCN/水,含10mM NH₄HCO₃)对其进行纯化。将收集的级分在减压下浓缩,以得到呈灰白色固体的N-甲基-1'-[(1-苯基吡唑-4-基)甲基]螺[1H-异苯并呋喃-3,4'-哌啶]-1-甲酰胺(50mg,19%产率)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ8.42(s,1H),7.83(d,J=7.6Hz,2H),7.68(s,1H),7.54-7.46(m,3H),7.38-7.25(m,5H),5.39(s,1H),3.52(s,2H),2.81(t,J=10Hz,2H),2.62(d,J=4.8Hz,3H),2.54(s,1H),2.34(t,J=10Hz,1H),2.09-2.03(m,1H),1.87-1.82(m,2H),1.64(d,J=11.6Hz,1H)。LCMS m/z 403.2[M+1]⁺。

[0717] 制备S20

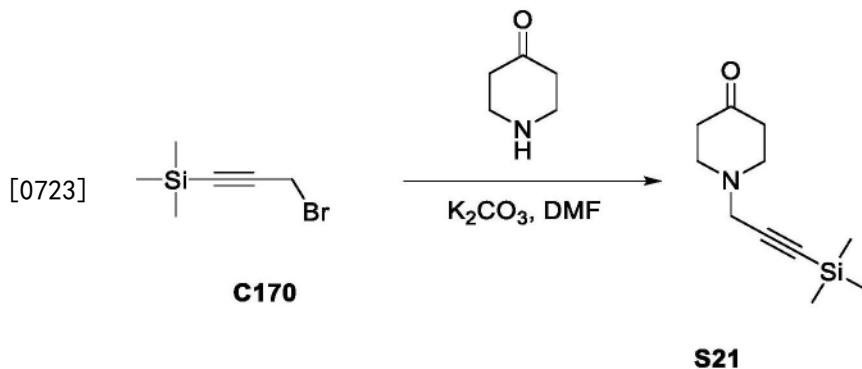
[0718] 1'-[(1-苯基吡唑-4-基)甲基]哌啶-4-酮(S20)



[0720] 在室温下向4-(氯甲基)-1-苯基-吡唑(8.3g,0.0388mol)于DMF(80mL)中的溶液中添加哌啶-4-酮(盐酸(1))(7.5g,0.0387mol),随后添加 K_2CO_3 (14g,0.100mol),并在 $100^\circ C$ 下搅拌16小时。将反应混合物用冰/水(250mL)淬灭,用乙酸乙酯($2 \times 500mL$)萃取,用盐水(250mL)洗涤并经硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩。通过快速柱色谱法用60%乙酸乙酯/己烷对粗制残余物进行纯化,将纯级分在减压下浓缩,以得到呈固体的1-[(1-苯基吡唑-4-基)甲基]哌啶-4-酮(9.1g,85%产率)。 1H NMR(400MHz,氯仿-d) δ 7.89(s,1H),7.69-7.66(m,3H),7.47-7.42(m,2H),7.31-7.26(m,1H),3.61(s,2H),2.79(t, $J=6.0Hz$,4H),2.47(t, $J=6.0Hz$,4H)。LCMS m/z 256.13[M+1]⁺。

[0721] 制备S21

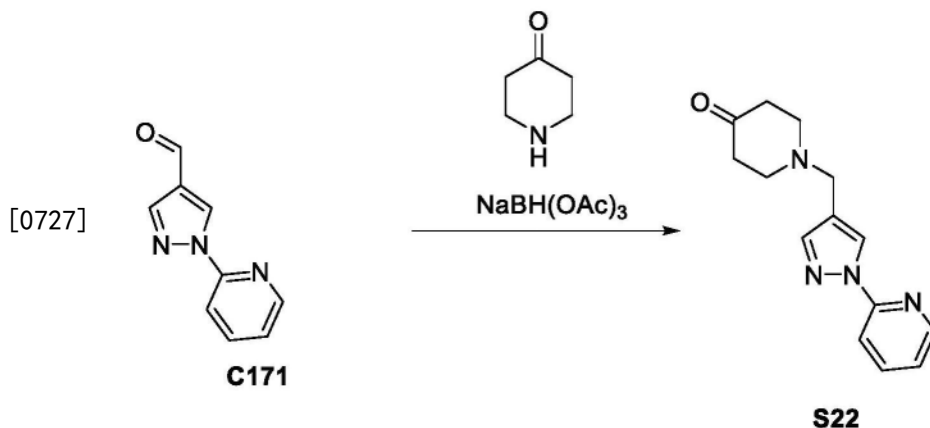
[0722] 1-(3-三甲基硅丙-2-炔基)哌啶-4-酮(S21)



[0724] 在 $0^\circ C$ 下向哌啶-4-酮(盐酸(1))(1g,0.0066mol)于MeCN(10mL)中的搅拌溶液中添加 K_2CO_3 (3.0g,0.0215mol),随后添加3-溴丙-1-炔基(三甲基)硅烷(1.5213g,1.3003mL,0.0078mol),并在室温下搅拌4小时。将反应用水(50mL)稀释,并用乙酸乙酯($2 \times 50mL$)萃取。将有机层经硫酸钠干燥并在减压下浓缩,以得到呈无色液体的粗制1-(3-三甲基甲硅烷基丙-2-炔基)哌啶-4-酮(850mg,90%纯度,55%产率)。 1H NMR(300MHz,氯仿-d) δ :3.44(s,2H),2.85(t, $J=6.3Hz$,4H),2.50(t, $J=5.7Hz$,4H),0.16(s,9H)。

[0725] 制备S22

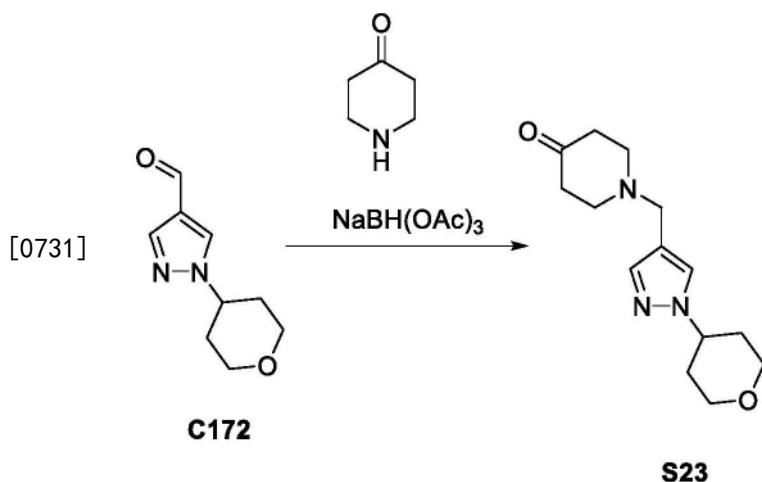
[0726] 1-[[1-(2-吡啶基)吡唑-4-基]甲基]哌啶-4-酮(S22)



[0728] 在0℃下向哌啶-4-酮(2.8g,26.833mmol)于1,2-二氯乙烷(40mL)、MeOH(10mL)中的搅拌溶液中添加1-(2-吡啶基)吡唑-4-甲醛(3.5g,19.807mmol),随后添加三乙酰氧基硼氢化钠(9g,41.615mmol),并在室温下搅拌1小时。将反应用乙酸乙酯稀释,过滤,并在减压下浓缩。通过快速柱色谱法用乙酸乙酯来对粗制残余物进行纯化,将纯级分在减压下浓缩,以得到呈黄色粘性胶状物的1-[[1-(2-吡啶基)吡唑-4-基]甲基]哌啶-4-酮(2.5g,37%产率)。¹H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.50(s,1H),8.41-8.39(m,1H),7.97-7.95(m,1H),7.84-7.79(m,1H),7.71(s,1H),7.20-7.17(m,1H),3.65(s,2H),2.81(t,J=6.0Hz,4H),2.49(t,J=6.4Hz,4H)。LCMS m/z 257.24[M+1]⁺。

[0729] 制备S23

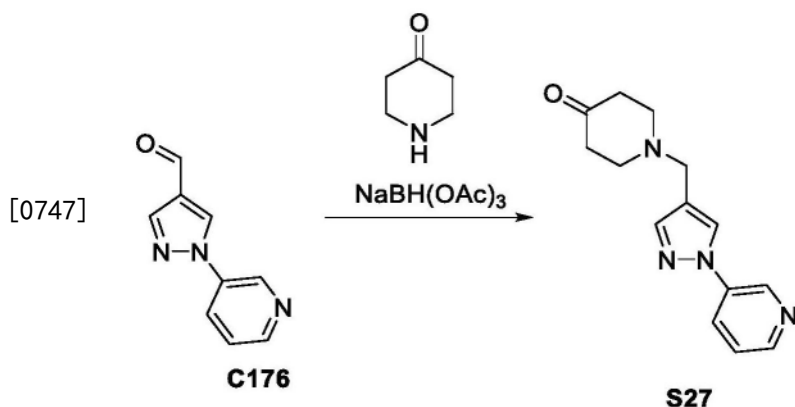
[0730] 1-[(1-四氢吡喃-4-基吡唑-4-基)甲基]哌啶-4-酮(S23)



[0732] 使用与用于制备具有起始醛C172的S22相同的方法来制备1-[(1-四氢吡喃-4-基吡唑-4-基)甲基]哌啶-4-酮(S23)。

[0733] 制备S24

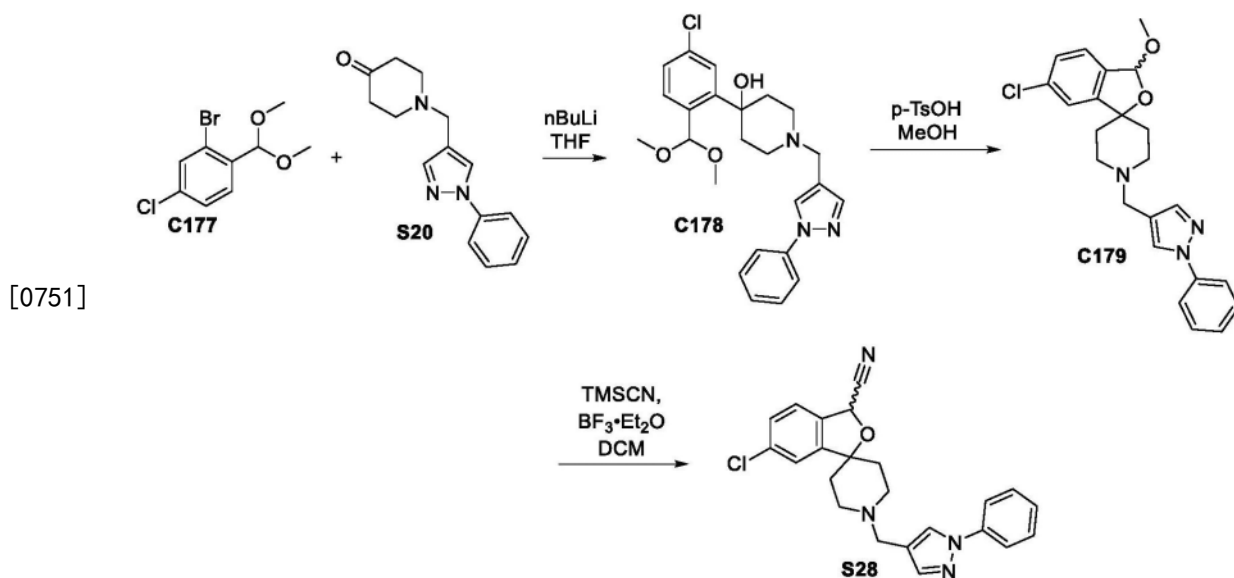
[0734] 1-[(1-四氢吡喃-2-基吡唑-4-基)甲基]哌啶-4-酮(S24)



[0748] 使用与用于制备具有起始醛C176的S22相同的方法来制备1-[[1-(3-吡啶基)吡唑-4-基]甲基]哌啶-4-酮(S27)。

[0749] 制备S28

[0750] 5-氯-1'-[(1-苯基吡唑-4-基)甲基]螺[1H-异苯并呋喃-3,4'-哌啶]-1-腈(S28)



[0752] 步骤1.4-[5-氯-2-(二甲氧基甲基)苯基]-1-[(1-苯基吡唑-4-基)甲基]哌啶-4-醇(C178)的合成

[0753] 在-80℃下向2-溴-4-氯-1-(二甲氧基甲基)苯(5.0g,0.0169mol)和1-[(1-苯基吡唑-4-基)甲基]哌啶-4-酮(5.0g,0.0180mol)于THF(100mL)中的搅拌溶液中添加正丁基锂(10mL,2.5M,0.0250mol)并搅拌2小时,将反应缓慢温热至室温并搅拌4小时。将反应用水(100mL)淬灭,并用乙酸乙酯(2×250mL)萃取。将有机层经硫酸钠干燥并在减压下浓缩,以得到呈黄色液体的粗制4-[5-氯-2-(二甲氧基甲基)苯基]-1-[(1-苯基吡唑-4-基)甲基]哌啶-4-醇(11g,86%产率,通过LC/MS得到约60%纯度),其无需进一步即可用于连续步骤。

[0754] 步骤2.5-氯-1-甲氧基-1'-[(1-苯基吡唑-4-基)甲基]螺[1H-异苯并呋喃-3,4'-哌啶](C179)的合成

[0755] 在0℃下向4-[5-氯-2-(二甲氧基甲基)苯基]-1-[(1-苯基吡唑-4-基)甲基]哌啶-4-醇(10g,通过LC/MS得到约40%纯度,9.0508mmol)于MeOH(100mL)中的搅拌溶液中添加p-TsOH(9.2g,8.5981mmol,52.357mmol)。将反应温热至室温并将其搅拌16小时。将反应混合物在减压下直接浓缩成粗制残余物,将其溶解在DCM(200mL)中并用1M NaOH溶液(50mL)洗涤。

将有机层经硫酸钠干燥,过滤,并在真空下浓缩。将所得粗制残余物通过硅胶色谱法(梯度:0-50% EtOAc/己烷)进行纯化,以得到呈棕色胶状物的5-氯-1-甲氧基-1'-[(1-苯基吡唑-4-基)甲基]螺[1H-异苯并呋喃-3,4'-哌啶](4g,通过LC/MS得到约80%纯度,产率86%)。¹H NMR (300MHz, 氯仿-d) : δ 7.91 (s, 1H) , 7.70-7.68 (m, 3H) , 7.47-7.41 (m, 2H) , 7.28-7.24 (m, 2H) , 7.14 (s, 1H) , 6.01 (s, 1H) , 3.58 (s, 2H) , 3.46 (s, 3H) , 2.96-2.87 (m, 2H) , 2.52-2.44 (m, 2H) , 2.12-2.06 (m, 2H) , 2.04-1.94 (m, 1H) , 1.86-1.80 (m, 1H) , 1.69-1.64 (m, 1H) 。LCMS m/z 410.06[M+1]⁺

[0756] 步骤3.5-氯-1'-[(1-苯基吡唑-4-基)甲基]螺[1H-异苯并呋喃-3,4'-哌啶]-1-腈(S28)的合成

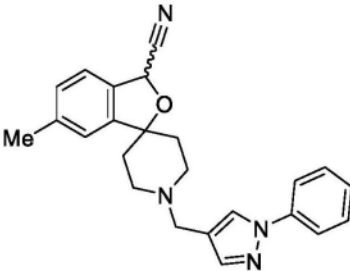
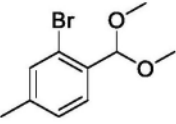

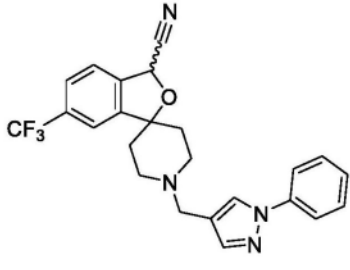
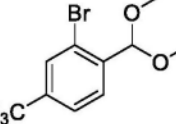

[0757] 在-25℃下向5-氯-1-甲氧基-1'-[(1-苯基吡唑-4-基)甲基]螺[1H-异苯并呋喃-3,4'-哌啶](2g, 0.0047mol)于DCM(30mL)中的搅拌溶液中添加TMSCN(3.7302g, 4.7039mL, 0.0368mol),随后添加BF₃·OEt₂(1.3341g, 1.1601mL, 0.0093mol),并搅拌30分钟。然后将反应温热至0℃并搅拌1小时。将反应混合物用MeOH(10mL)和水(100mL)淬灭,并用DCM(2×250mL)萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥并在减压下浓缩,以得到5-氯-1'-[(1-苯基吡唑-4-基)甲基]螺[1H-异苯并呋喃-3,4'-哌啶]-1-腈(1.8g, 95%),¹H NMR (300MHz, 氯仿-d) : δ 7.90 (s, 1H) , 7.71-7.68 (m, 3H) , 7.48-7.42 (m, 2H) , 7.39-7.26 (m, 3H) , 7.17 (s, 1H) , 5.82 (s, 1H) , 3.59 (s, 2H) , 2.94 (brs, 2H) , 2.46-2.43 (m, 2H) , 2.06-1.99 (m, 3H) , 1.77-1.72 (m, 1H) 。LCMS m/z 405.02[M+1]⁺。

[0758] 制备S29-S36

[0759] 采用与针对S28描述的方法相同的方法用适当的芳基溴化物和适当的哌啶酮来制备中间化合物S29-S36(参见表14)。所有芳基溴化物和哌啶酮均从商业来源获得或如上所述合成。

[0760] 表14. 中间体S29-S36的结构和物理化学数据

[0761]

化合物	产物	芳基溴化物	哌啶酮	¹ H NMR; LCMS m/z [M+H] ⁺
S29				¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm : 8.60 (s, 1H), 7.89-7.82 (m, 3H), 7.57-7.52 (m, 2H), 7.45-7.30 (m, 3H), 7.16 (brs, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.72 (s, 1H), 4.22 (brs, 2H), 3.40 (brs, 2H), 3.17-3.11 (m, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.23-2.09 (m, 2H). LCMS m/z 385.5 [M+1] ⁺ .
S30				¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.42 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.84-7.77 (m, 4H), 7.68 (s, 1H), 7.48 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.30 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.34 (s, 1H), 3.52 (s, 2H), 2.86 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 2.38-2.30 (m, 2H), 2.21-2.07 (m, 2H), 1.79-1.75 (m, 1H), 1.67-1.63 (m, 1H). 439.3 LCMS m/z [M+1] ⁺ .

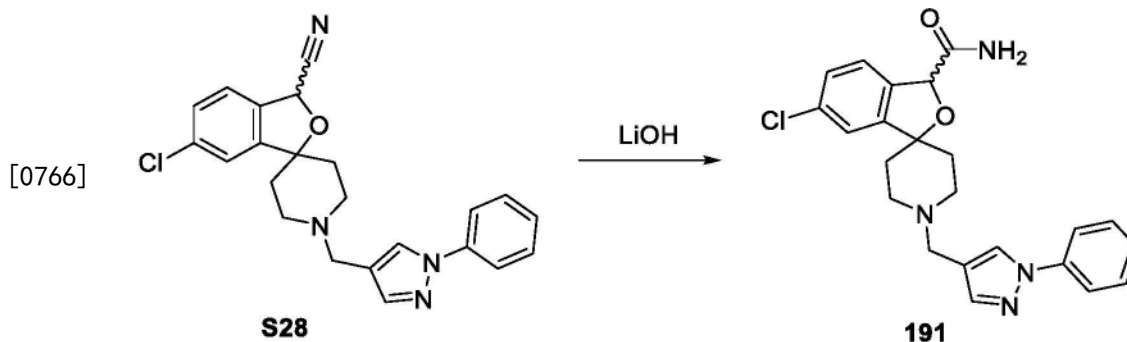
化合物	产物	芳基溴化物	哌啶酮	¹ H NMR; LCMS m/z [M+H] ⁺
S31				LCMS m/z 413.28 [M+1] ⁺
S32				¹ H NMR (氯仿-d, 400 MHz): δ 7.70-7.69 (m, 1H), 7.55-7.53 (m, 1H), 7.43 (brs, 1H), 5.91 (s, 1H), 3.35 (s, 2H), 2.95-2.91 (m, 2H), 2.66-2.53 (m, 2H), 2.16-2.02 (m, 4H), 0.19-0.16 (m, 9H)。 LCMS m/z 393.64 [M+1] ⁺
S33				LCMS m/z 359.32 [M+1] ⁺
S34				LCMS m/z 413.41 [M+1] ⁺

[0762]

化合物	产物	芳基溴化物	哌啶酮	¹ H NMR; LCMS m/z [M+H] ⁺
[0763] S35				LCMS m/z 406.49 [M+1] ⁺
S36				LCMS m/z 406.17 [M+1] ⁺

[0764] 化合物191

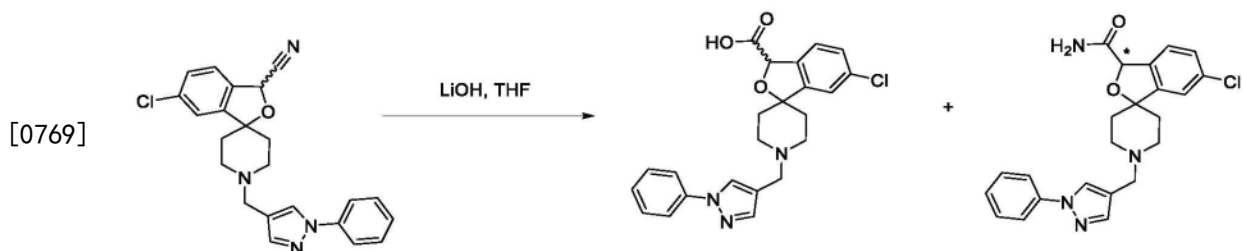
[0765] 5-氯-1'-[(1-苯基吡唑-4-基)甲基]螺[1H-异苯并呋喃-3,4'-哌啶]-1-甲酰胺 (191)



[0767] 在室温下向5-氯-1'-[(1-苯基吡唑-4-基)甲基]螺[1H-异苯并呋喃-3,4'-哌啶]-1-腈(200mg, 454.39 μ mol) (S9) 于水(1.0mL)和THF(1.0mL)中的搅拌溶液中添加LiOH(水(1)) (40mg, 943.68 μ mol)。将反应混合物搅拌16小时。将反应用水(20mL)稀释,并用乙酸乙酯(3 \times 50mL)萃取。将有机层经硫酸钠干燥,并在减压下浓缩。将粗制残余物通过反相色谱法(柱:C18.梯度:0-100% MeCN/水,含0.1%甲酸)进行纯化,以得到呈白色固体的5-氯-1'-[(1-苯基吡唑-4-基)甲基]螺[1H-异苯并呋喃-3,4'-哌啶]-1-甲酰胺(甲酸(1)) (30mg, 14%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ : 8.41 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.83 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.48 (t, J=8.4Hz, 2H), 7.4-7.33 (m, 4H), 7.28 (t, J=7.2Hz, 1H), 7.12 (brs, 1H), 5.35 (s, 1H), 3.55 (s, 2H), 2.81-2.61 (m, 2H), 2.46 (brs, 1H), 2.37-2.32 (m, 1H), 2.10-2.03 (m, 1H), 1.92-1.88 (m, 2H), 1.65-1.04 (m, 1H)。LCMS m/z 423.05 [M+1]⁺。

[0768] 5-氯-1'-[(1-苯基吡唑-4-基)甲基]螺[1H-异苯并呋喃-3,4'-哌啶]-1-羧酸 (192)、5-氯-1'-[(1-苯基吡唑-4-基)甲基]螺[1H-异苯并呋喃-3,4'-哌啶]-1-甲酰胺 (193) 和5-氯-1'-[(1-苯基吡唑-4-基)甲基]螺[1H-异苯并呋喃-3,4'-哌啶]-1-甲酰胺

(194)



[0770] 在环境温度下向5-氯-1'-[(1-苯基吡唑-4-基)甲基]螺[1H-异苯并呋喃-3,4'-哌啶]-1-腈(200mg, 454.39 μ mol)于水(1.0mL)和THF(1.0mL)中的搅拌溶液中添加LiOH(40mg, 943.68 μ mol)。将反应混合物搅拌16小时,然后将反应物质用水(20mL)稀释,并且

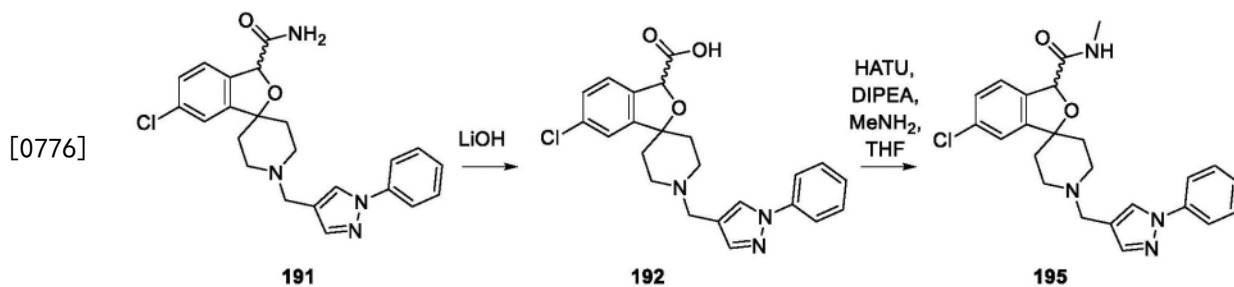
[0771] 用乙酸乙酯(3 \times 50mL)萃取。将有机层经硫酸钠干燥并浓缩(留出水层以用于对羧酸进行纯化),然后通过反相HPLC(梯度:45%-99%MeCN/0.1%甲酸水溶液)进行纯化,以得到呈对映异构体混合物的5-氯-1'-[(1-苯基吡唑-4-基)甲基]螺[1H-异苯并呋喃-3,4'-哌啶]-1-甲酰胺。通过手性SFC纯化(柱:AS-H, 10 \times 250mm;梯度:60% CO₂/甲醇(5mM甲醇氨);流速:15毫升/分钟)来分离立体异构体提供了第一洗脱峰1935-氯-1'-[(1-苯基吡唑-4-基)甲基]螺[1H-异苯并呋喃-3,4'-哌啶]-1-甲酰胺(6.3mg, 79%)。¹H NMR(300MHz, 氯仿-d) δ 8.26(s, 1H), 7.83-7.70(m, 3H), 7.55-7.42(m, 3H), 7.41-7.31(m, 2H), 7.27(d, J=1.9Hz, 1H), 5.44(s, 1H), 3.74(s, 2H), 3.12-2.97(m, 2H), 2.83-2.58(m, 2H), 2.19(td, J=13.3, 4.4Hz, 1H), 2.03-1.78(m, 3H)。ESI-MS m/z:423.05[M+1]⁺。

[0772] 分离第二洗脱峰以提供化合物1945-氯-1'-[(1-苯基吡唑-4-基)甲基]螺[1H-异苯并呋喃-3,4'-哌啶]-1-甲酰胺(6.2mg, 78%)¹H NMR(300MHz, 氯仿) δ 8.26(s, 1H), 7.79-7.70(m, 3H), 7.54-7.30(m, 5H), 7.27(d, J=1.9Hz, 1H), 5.44(s, 1H), 3.74(s, 2H), 3.04(t, J=11.3Hz, 2H), 2.80-2.55(m, 2H), 2.19(td, J=13.3, 4.5Hz, 1H), 2.04-1.74(m, 3H)。ESI-MS m/z:423.05[M+1]⁺。

[0773] 将来自上述反应混合物的水层在减压下浓缩,以得到粗制残余物,将所述粗制残余物通过反相HPLC(梯度:45%-99% MeCN/0.1%甲酸水溶液)进行纯化,以得到5-氯-1'-[(1-苯基吡唑-4-基)甲基]螺[1H-异苯并呋喃-3,4'-哌啶]-1-羧酸192(20mg, 10%)¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ :8.43(s, 1H), 7.84(d, J=8.4Hz, 2H), 7.68(s, 1H), 7.48(t, J=8.4Hz, 2H), 7.40-7.34(m, 3H), 7.30-7.26(m, 1H), 6.11(brs, 1H), 5.52(s, 1H), 3.57(s, 2H), 2.82-2.81(m, 2H), 2.49-2.32(m, 2H), 2.07-2.00(m, 2H), 1.98-1.90(m, 1H), 1.62-1.55(m, 1H)。ESI-MS m/z:424.03[M+1]⁺。

[0774] 化合物195

[0775] 5-氯-N-甲基-1'-[(1-苯基吡唑-4-基)甲基]螺[1H-异苯并呋喃-3,4'-哌啶]-1-甲酰胺(195)



[0777] 步骤1.5-氯-1'-[(1-苯基吡唑-4-基)甲基]螺[1H-异苯并呋喃-3,4'-哌啶]-1-羧酸(192)的合成

[0778] 在室温下向5-氯-1'-[(1-苯基吡唑-4-基)甲基]螺[1H-异苯并呋喃-3,4'-哌啶]-1-甲酰胺(400mg, 0.8513mmol)于THF(5mL)中的搅拌溶液中添加LiOH·H₂O(40mg, 0.0016mol)于水(5mL)中的溶液,并将其加热至60℃,持续16小时。使反应冷却至室温,用1M HCl酸化,并用EtOAc(3×20mL)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥并在减压下浓缩,以得到呈黄色胶状物的粗制5-氯-1'-[(1-苯基吡唑-4-基)甲基]螺[1H-异苯并呋喃-3,4'-哌啶]-1-羧酸(180mg, 44%),其无需进一步纯化即可用于后续步骤。LCMS m/z 423.96[M+1]⁺。

[0779] 步骤2.5-氯-N-甲基-1'-[(1-苯基吡唑-4-基)甲基]螺[1H-异苯并呋喃-3,4'-哌啶]-1-甲酰胺(195)的合成

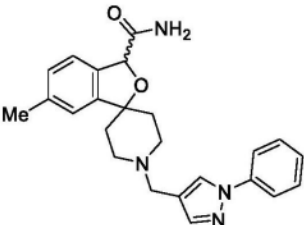
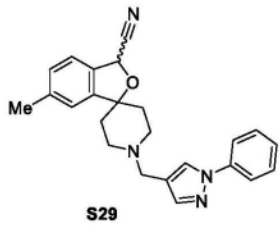
[0780] 在室温下向5-氯-1'-[(1-苯基吡唑-4-基)甲基]螺[1H-异苯并呋喃-3,4'-哌啶]-1-羧酸(110mg, 207.31μmol)于THF(2.0mL)中的搅拌溶液中添加HATU(320mg, 833.18μmol)、DIPEA(146.92mg, 0.2mL, 0.0011mol)和甲胺(盐酸(1))(40mg, 586.51μmol)。将反应混合物在室温下搅拌16小时。将反应用水(50mL)淬灭并用10%甲醇/DCM(2×100mL)萃取。将有机层经硫酸钠干燥,并在减压下浓缩。将所得残余物通过反相色谱法(柱:x-select苯基己基。梯度:0-100% MeCN/水,含0.1%甲酸)进行纯化,其在冻干后得到呈白色固体的5-氯-N-甲基-1'-[(1-苯基吡唑-4-基)甲基]螺[1H-异苯并呋喃-3,4'-哌啶]-1-甲酰胺(甲酸(1))195(50mg, 48%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ8.42(s, 1H), 8.31(s, 1H), 7.83(d, J=8.8Hz, 2H), 7.67(s, 1H), 7.62-7.59(m, 1H), 7.48(t, J=8.4Hz, 2H), 7.41-7.32(m, 3H), 7.28(t, J=7.2Hz, 1H), 5.39(s, 1H), 3.55(s, 2H), 2.86-2.75(m, 2H), 2.62(d, J=4.8Hz, 3H), 2.49-2.45(m, 1H), 2.36-2.31(m, 1H), 2.12-2.05(m, 1H), 1.90-1.78(m, 2H), 1.65-1.60(m, 1H)。LCMS m/z 435.19[M-1]⁻。

[0781] 化合物196-202

[0782] 采用与化合物191相同的方法或化合物191的方法,然后采用化合物192的方法,用适当的脘中间体来制备化合物196-202(参见表15)。所有脘均如上所述合成。对方法的任何修改在表15和所附脚注中标识。

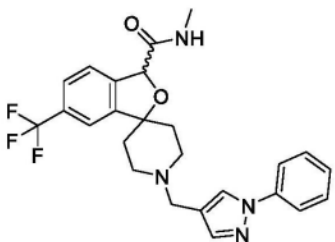
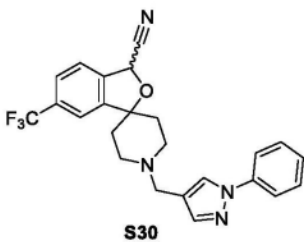
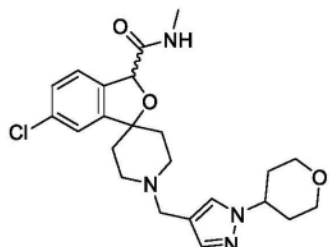
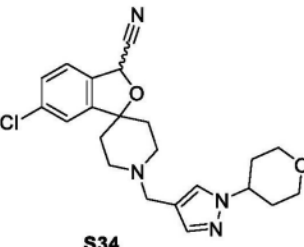
[0783] 表15. 化合物196-202的结构和物理化学数据

[0784]

化合物	产物	腈	方法	¹ H NMR; LCMS m/z [M+H] ⁺
196			化合物 191	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.42 (s, 1H), 7.83 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.48 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.33-7.24 (m, 3H), 7.10-7.01 (m, 3H), 5.29 (s, 1H), 3.51 (s, 2H), 2.80 (brs, 2H), 2.50-2.31 (m, 5H), 2.05-1.97 (m, 1H), 1.86-1.79 (m, 2H), 1.62-1.58 (m, 1H). LCMS

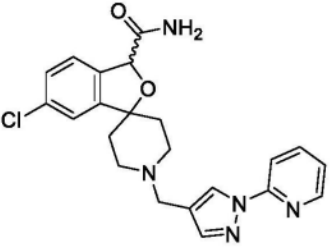
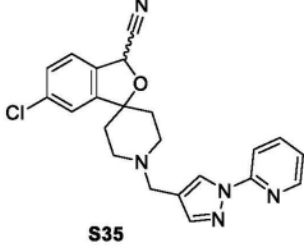
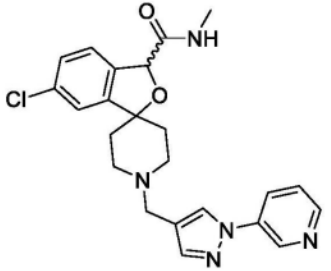
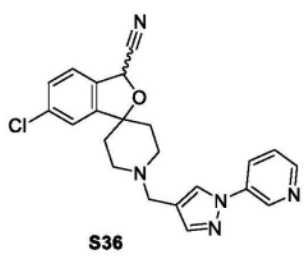
化合物	产物	腓	方法	¹ H NMR; LCMS m/z [M+H] ⁺
				m/z 403.2 [M+1] ⁺ .
197			化合物 191	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.41 (s, 1H), 7.83 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.71-7.68 (m, 3H), 7.60 (d, J = 8.0, 1H), 7.50-7.46 (m, 3H), 7.28 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 5.47 (s, 1H), 3.56 (s, 2H), 2.83-2.81 (m, 2H), 2.54 (s, 1H), 2.34 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 2.18-2.11 (m, 1H), 1.98-1.92 (m, 2H), 1.68 (d, J = 12.0 Hz, 1H). LCMS m/z 457.04 [M+1] ⁺ .
198			化合物 191, 然后 是化 合物 195	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: (s, 1H), 7.83 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.50-7.47 (m, 3H), 7.30-7.23 (m, 2H), 7.09-7.05 (m, 2H), 5.33 (s, 1H), 3.53 (s, 2H), 2.81 (brs, 2H), 2.67-2.50 (m, 4H), 2.30 (s, 4H), 2.07-2.00 (m, 1H), 1.84-1.77 (m, 2H), 1.62-1.59 (m, 1H). LCMS m/z 417.11

[0785]

化合物	产物	腓	方法	1H NMR; LCMS m/z [M+H] ⁺
				[M+1] ⁺ .
199			化合物 191, 然后是化合物 1951	1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.42 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.83 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.71-7.66 (m, 4H), 7.58 (d, J = 8.0, 1H), 7.50 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.28 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 5.51 (s, 1H), 5.57 (s, 2H), 2.82 (br s, 2H), 2.63 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 2.56-2.54 (m, 1H), 2.36 (t, J = 11.6 Hz, 1H), 2.19-2.14 (m, 1H), 1.94-1.84 (m, 2H), 1.67 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 1.23 (s, 1H)。 LCMS m/z 471.21 [M+1] ⁺ .
200			化合物 191, 然后是化合物 1951	1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 7.68 (s, 1H), 7.59 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.04 (brs, 1H), 7.38-7.32 (m, 3H), 5.39 (s, 1H), 4.35-3.95 (m, 1H), 3.93-3.92 (m, 2H), 3.47-3.31 (m, 4H), 2.75 (brs, 2H), 2.62 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.49-2.43 (m, 1H), 2.26 (brs, 1H),

[0786]

[0787]

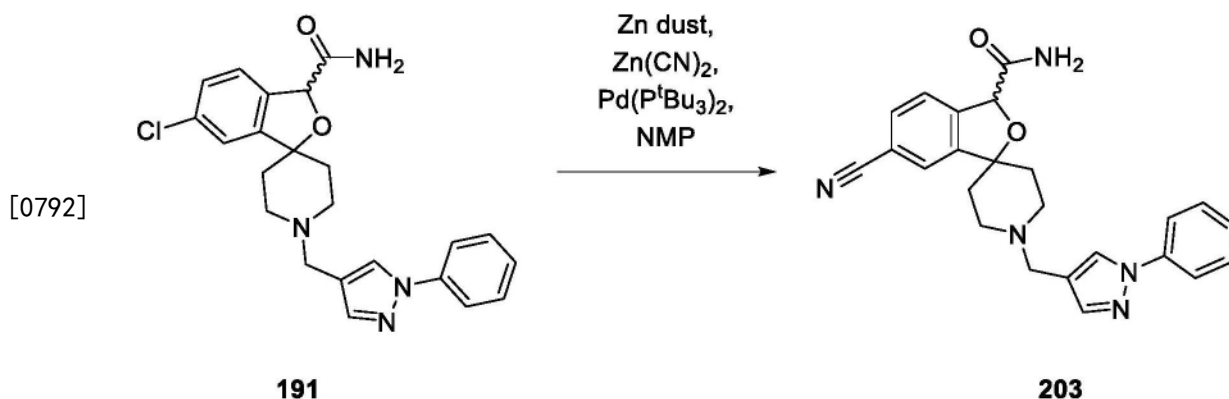
化合物	产物	腈	方法	¹ H NMR; LCMS m/z [M+H] ⁺
				2.07-1.90 (m, 1H), 1.89-1.78 (m, 6H), 1.61 (d, J = 11.2 Hz, 1H)。LCMS m/z 445.1 [M+1] ⁺ .
201			化合物 191	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 8.51 (s, 1H), 8.46 (dd, J ₁ = 1.2 Hz, J ₂ = 5.2 Hz, 1H), 8.00-7.96 (m, 1H), 7.90 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.43-7.41 (m, 2H), 7.39-7.32 (m, 3H), 7.11 (brs, 1H), 5.34 (s, 1H), 3.55 (s, 2H), 2.79 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 2.51-2.46 (m, 1H), 2.35 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 2.10-2.03 (m, 1H), 1.92-1.88 (m, 1H), 1.86-1.79 (m, 1H), 1.62 (d, J = 11.2 Hz, 1H)。LCMS m/z 424.1 [M+1] ⁺ .
202			化合物 191, 然后是化合物 1951	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 9.10 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.50 (dd, J = 4.8 Hz, 1.2 Hz, 1H), 8.24-8.21 (m, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.60 (d, J =

化合物	产物	腈	方法	¹ H NMR; LCMS m/z [M+H] ⁺
[0788]				4.8 Hz, 1H), 7.55-7.52 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.38-7.35 (m, 2H), 5.40 (s, 1H), 3.56 (s, 2H), 2.80 (brs, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.66- 2.34(m, 1H), 2.37-2.31(m, 1H), 2.12- 2.04(m, 1H), 1.88-1.85 (m, 2H), 1.63-1.60 (m, 1H)。 LCMS m/z 438.37 [M+1] ⁺ .

[0789] 1) 使用T3P和Et₃N替代HATU和DIPEA来进行酰胺偶联化合物203

[0790] 5-氰基-1'-[(1-苯基吡唑-4-基)甲基]螺[1H-异苯并呋喃-3,4'-哌啶]-1-甲酰胺

[0791] (203)

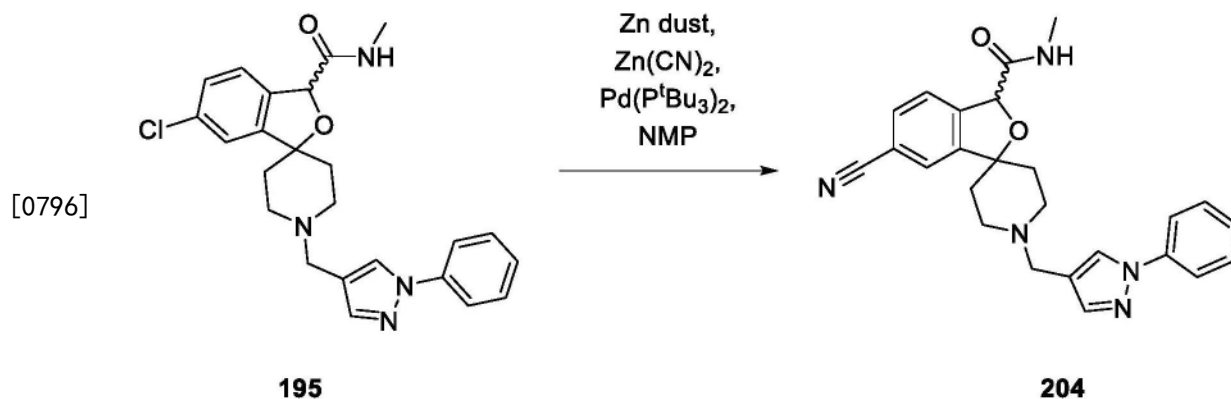


[0793] 向5-氯-1'-[(1-苯基吡唑-4-基)甲基]螺[1H-异苯并呋喃-3,4'-哌啶]-1-甲酰胺 (191) (100mg, 0.2190mmol) 于NMP (3mL) 中的搅拌溶液中添加Zn(CN)₂ (60mg, 500.79μmol) 和Zn粉尘 (700mg, 0.0981mL, 10.491mmol)。将反应混合物用氩气脱气10分钟。然后添加双(三叔丁基膦)钯(0) (75mg, 143.82μmol), 并且在室温下再次将溶液脱气5分钟。将反应混合物在微波条件下在150℃下辐射1小时。将反应混合物用水 (10mL) 稀释, 用EtOAc (30×2mL) 萃取, 经无水硫酸钠干燥, 并在减压下浓缩。将粗制残余物与从50mg 5-氯-1'-[(1-苯基吡唑-4-基)甲基]螺[1H-异苯并呋喃-3,4'-哌啶]-1-甲酰胺 (2) 开始的相同条件的另外的反应共混, 然后通过反相色谱法 (柱: C18。梯度: 0-100% MeCN/10mM碳酸氢铵的水溶液) 进行纯化, 其在冻干后得到呈白色固体的5-氰基-1'-[(1-苯基吡唑-4-基)甲基]螺[1H-异苯并呋喃-3,4'-哌啶]-1-甲酰胺 (17mg, 12.5%产率)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ: 8.41 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.83 (dd, J=1.2, 8.8Hz, 2H), 7.77 (dd, J=1.2, 7.6Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.57

(d, J=7.6Hz, 1H), 7.48(dd, J=2, 7.2Hz, 3H), 7.28(t, J=7.6Hz, 1H), 7.21(s, 1H), 5.47(s, 1H), 3.52(s, 2H), 2.81(d, J=8Hz, 2H), 2.51-2.46(m, 1H), 2.35(t, J=10Hz, 1H), 2.12-2.06(m, 1H), 1.93-1.88(m, 2H), 1.60-1.50(m, 1H)。LCMS m/z 414.1[M+1]⁺。

[0794] 化合物204

[0795] 5-氰基-N-甲基-1'-[(1-苯基吡唑-4-基)甲基]螺[1H-异苯并呋喃-3,4'-哌啶]-1-甲酰胺(204)

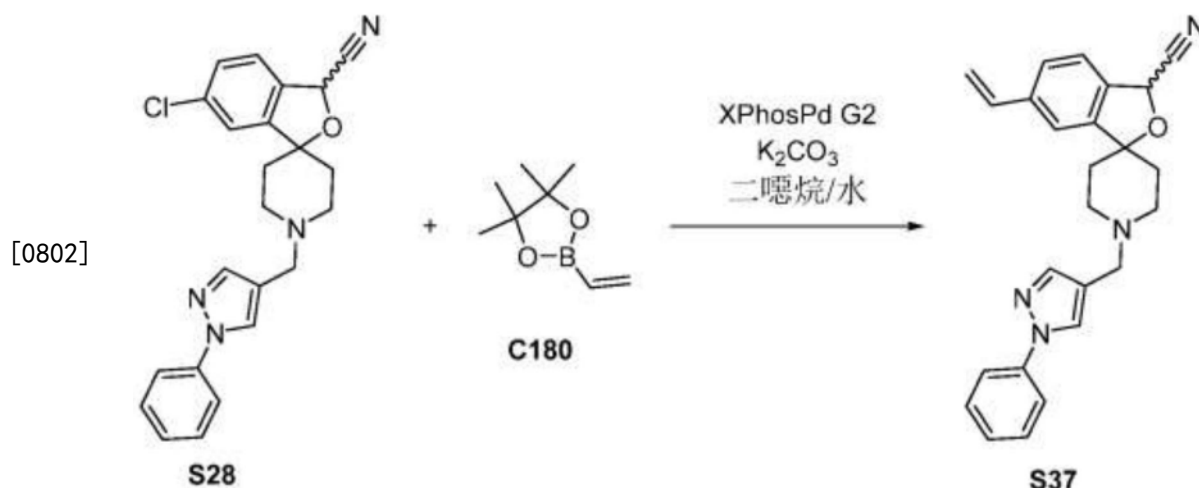


[0797] 使用与用于用适当的起始芳基氯化物制备化合物203相同的方法制备5-氰基-N-甲基-1'-[(1-苯基吡唑-4-基)甲基]螺[1H-异苯并呋喃-3,4'-哌啶]-1-甲酰胺(204)。

[0798] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ: 8.42(s, 1H), 7.87-7.82(m, 3H), 7.76(dd, J=1.2, 8Hz, 1H), 7.68(d, J=6.4Hz, 2H), 7.56(d, J=8Hz, 1H), 7.49(t, J=7.6Hz, 2H), 7.28(t, J=7.6Hz, 1H), 5.51(s, 1H), 3.42(s, 2H), 2.81(brs, 2H), 2.62(d, J=4.8Hz, 3H), 2.54-2.49(m, 1H), 2.37-2.31(m, 1H), 2.15-2.11(m, 1H), 1.91-1.82(m, 2H), 1.65(d, J=11.2Hz, 1H) LCMS m/z 428.46[M+1]⁺。

[0799] 制备S37

[0800] 1'-[(1-苯基吡唑-4-基)甲基]-5-乙炔基-螺[1H-异苯并呋喃-3,4'-哌啶]-1-腈
[0801] (S37)



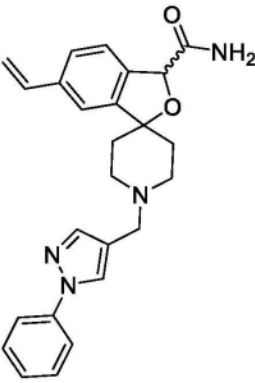
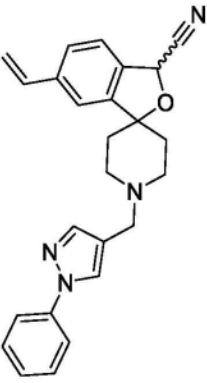
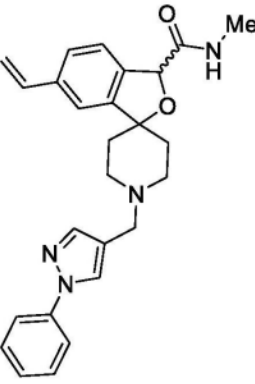
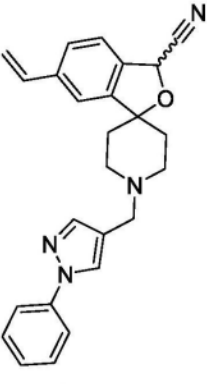
[0803] 向5-氯-1'-[(1-苯基吡唑-4-基)甲基]螺[1H-异苯并呋喃-3,4'-哌啶]-1-腈(500mg, 0.0011mol)于二噁烷(25mL)和水(7mL)中的搅拌溶液中添加4,4,5,5-四甲基-2-乙炔基-1,3,2-二噁硼烷(240mg, 0.0015mol)和K₂CO₃(610mg, 0.0043mol)。将反应混合物用氩气脱气10分钟。然后添加XPhosPd-G2(160mg, 199.03μmol),在室温下在密封管中再次脱气5

分钟。将反应混合物在100℃下搅拌16小时。将反应混合物用水(50mL)稀释,用EtOAc(2×50mL)萃取,经无水硫酸钠干燥,并在减压下浓缩。将所得粗制残余物通过硅胶柱色谱法硅胶色谱法(梯度:0-50% EtOAc/石油醚)进行纯化,以得到呈黄色固体的1'-[(1-苯基吡唑-4-基)甲基]-5-乙烯基-螺[1H-异苯并呋喃-3,4'-哌啶]-1-腈(350mg,80%产率)。¹H NMR (400MHz,DMSO-d₆) δ:8.43(s,1H),7.83(d,J=7.6Hz,2H),7.68-7.47(m,6H),7.29(t,J=6.8Hz,1H),6.78(dd,J=11.2,18Hz,1H),6.20(s,1H),5.95(d,J=17.6Hz,1H),5.33(d,J=10.8Hz,1H),3.52(s,2H),2.85(br s,2H),2.32(br s,2H),2.13-1.98(m,2H),1.76(d,J=12.4Hz,1H),1.63(d,J=12.4Hz,1H)。LCMS m/z 397.19[M+1]⁺。

[0804] C181和182的制备

[0805] 使用用于制备化合物191的方法或用于制备化合物195的方法用腈中间体S37来制备中间化合物C181和C182(参见表16)。对方法的任何修改在表16和所附脚注中标识。

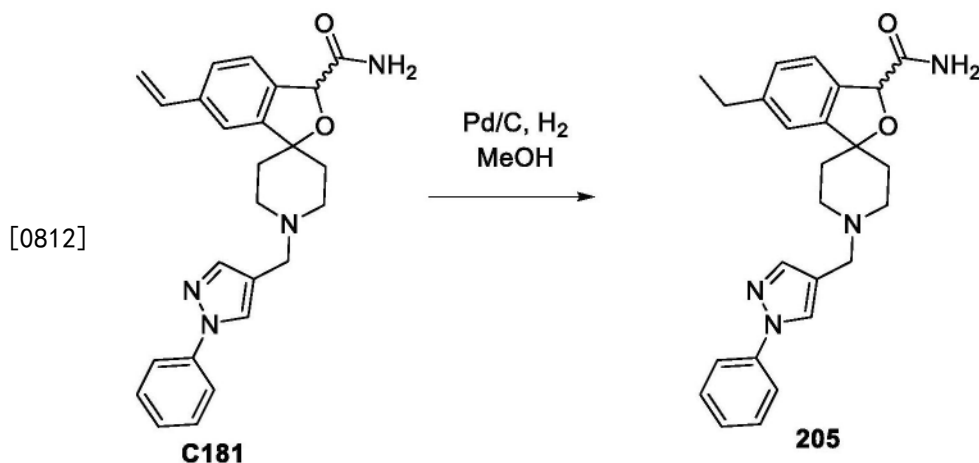
[0806] 表16. 化合物C181和C182的结构和物理化学数据

[0807]	化合物	产物	腈	方法	LCMS m/z [M+H] ⁺
[0808]	C181			化合物 191	LCMS m/z 415.21 [M+1] ⁺
	C182			化合物 191, 然后是化合物 1951	LCMS m/z 429.52 [M+1] ⁺

[0809] 1) T3P替代HATU用于酰胺偶联

[0810] 化合物205

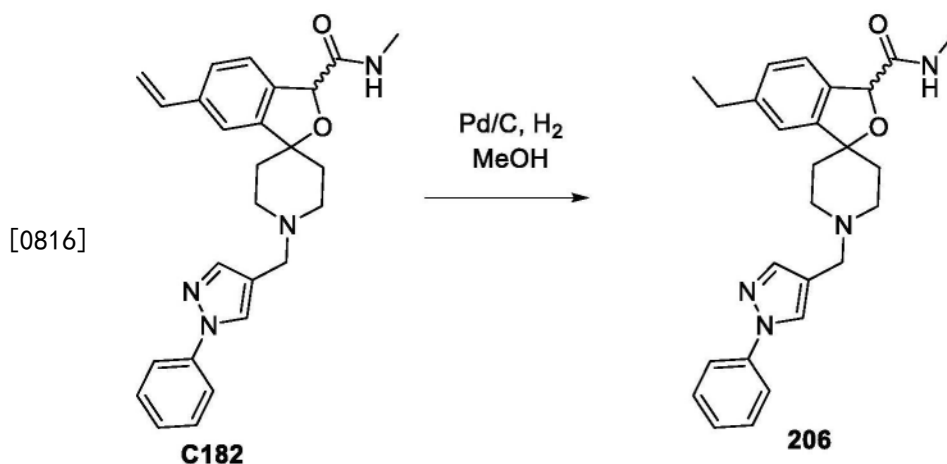
[0811] 5-乙基-1'-[(1-苯基吡唑-4-基)甲基]螺[1H-异苯并呋喃-3,4'-哌啶]-1-甲酰胺(205)



[0813] 向1'-[(1-苯基吡唑-4-基)甲基]-5-乙烯基-螺[1H-异苯并呋喃-3,4'-哌啶]-1-甲酰胺(40mg, 79.131 μ mol)于MeOH(5mL)中的搅拌溶液中添加钯/碳(40mg, 10% w/w, 0.0376mmol)。将反应物质在室温下在氢气气球压力下搅拌16小时。将反应通过硅藻土垫过滤,用MeOH(25mL)洗涤,并在真空下蒸发。将粗制残余物通过反相色谱法(柱:C18。梯度:0-100% MeCN/0.1%TFA水溶液)进行纯化,其在冻干后得到呈灰白色粘性固体的5-乙基-1'-[(1-苯基吡唑-4-基)甲基]螺[1H-异苯并呋喃-3,4'-哌啶]-1-甲酰胺(三氟乙酸(1))205(10mg, 23%产率)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ :10.6(br s, 1H), 8.60(br s, 1H), 7.85-7.83(m, 3H), 7.53(t, J=7.6Hz, 2H), 7.37-7.17(m, 5H), 6.99(br s, 1H), 5.38(s, 1H), 4.19-4.15(m, 2H), 3.32-2.66(m, 4H), 2.62(t, J=7.6Hz, 2H), 2.21(br s, 1H), 1.90(br s, 2H), 1.80(d, J=9.2Hz, 1H), 1.24(s, 3H), ¹⁹F NMR(376.75MHz, DMSO-d₆) δ :-73.49。LCMS m/z 417.28 [M+1]⁺。

[0814] 化合物206

[0815] 5-乙基-N-甲基-1'-[(1-苯基吡唑-4-基)甲基]螺[1H-异苯并呋喃-3,4'-哌啶]-1-甲酰胺(206)



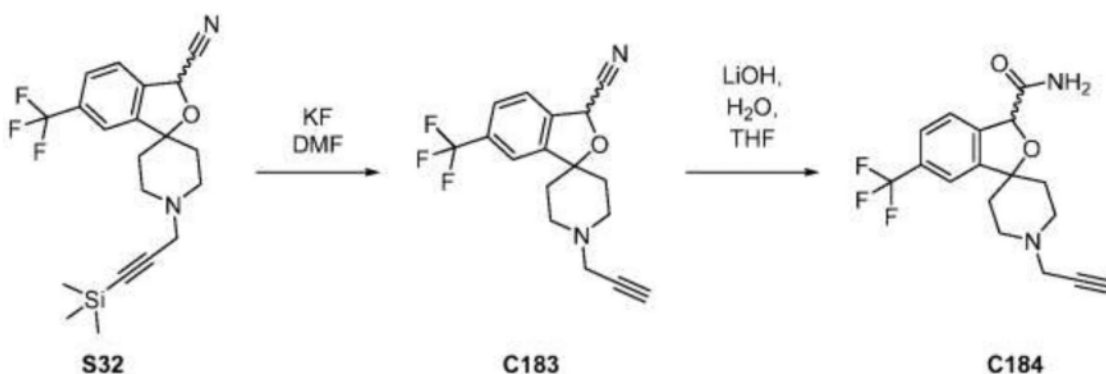
[0817] 使用与用于用起始甲基酰胺C182制备化合物205相同的方法制备5-乙基-N-甲基-1'-[(1-苯基吡唑-4-基)甲基]螺[1H-异苯并呋喃-3,4'-哌啶]-1-甲酰胺(206)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ :8.40(s, 1H), 7.82(d, J=8Hz, 2H), 7.67(s, 1H), 7.48(t, J=7.6Hz, 3H), 7.30-7.24(m, 2H), 7.10(t, J=8Hz, 2H), 5.34(s, 1H), 3.52(s, 2H), 2.80(t, J=10.8Hz, 2H), 2.63-2.53(m, 5H), 2.51-2.49(m, 1H), 2.34(t, J=11.2Hz, 1H), 2.07-2.04(m, 1H),

1.85-1.78(m,2H), 1.63(s,1H), 1.16(t, J=7.6Hz, 3H)。LCMS m/z 431.33[M+1]⁺。

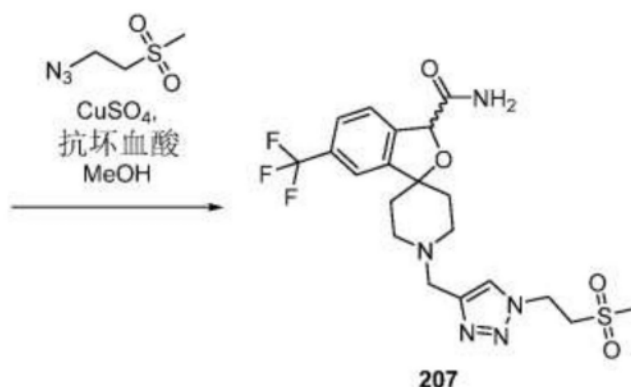
[0818] 化合物207

[0819] 1'-[[1-(2-甲磺酰基乙基)三唑-4-基]甲基]-5-(三氟甲基)螺[1H-异苯并呋喃-

[0820] 3,4'-哌啶]-1-甲酰胺(207)



[0821]



[0822] 步骤1.1'-丙-2-炔基-5-(三氟甲基)螺[1H-异苯并呋喃-3,4'-哌啶]-1-腈(C183)的合成

[0823] 在0℃下向5-(三氟甲基)-1'-丙-2-炔基-螺[1H-异苯并呋喃-3,4'-哌啶]-1-腈(1g, 0.0025mol)于DMF(10mL)中的搅拌溶液中添加KF(5g, 0.0843mol),并在相同温度下搅拌6小时。将反应用饱和NH₄Cl溶液(50mL)淬灭,并用乙酸乙酯(2×100mL)萃取。将有机层经硫酸钠干燥,并在减压下浓缩。将粗制残余物通过硅胶色谱法(等度:10% EtOAc/己烷)进行纯化,以得到呈灰白色粘性固体的1'-丙-2-炔基-5-(三氟甲基)螺[1H-异苯并呋喃-3,4'-哌啶]-1-腈(715mg, 86%产率)。¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz): δ7.91(s, 1H), 7.83-7.77(m, 2H), 6.36(s, 1H), 3.35(d, J=2.4Hz, 2H), 3.18(t, J=2.4Hz, 1H), 2.79-2.74(m, 2H), 2.57-2.52(m, 2H), 2.17-2.08(m, 2H), 1.80-1.75(m, 1H), 1.68-1.64(m, 1H)。LCMS m/z 321.11[M+1]⁺。

[0824] 步骤2.1'-丙-2-炔基-5-(三氟甲基)螺[1H-异苯并呋喃-3,4'-哌啶]-1-甲酰胺(C184)的合成

[0825] 向1'-丙-2-炔基-5-(三氟甲基)螺[1H-异苯并呋喃-3,4'-哌啶]-1-腈(32mg, 0.09990mmol)于THF(0.5mL)中的溶液中添加LiOH(12mg, 0.5011mmol)和水(0.5mL)。将混合物在室温下搅拌过夜。将混合物用DCM(2×2mL)萃取,并将有机层在真空中浓缩,以得到1'-丙-2-炔基-5-(三氟甲基)螺[1H-异苯并呋喃-3,4'-哌啶]-1-甲酰胺,其无需进一步纯化即

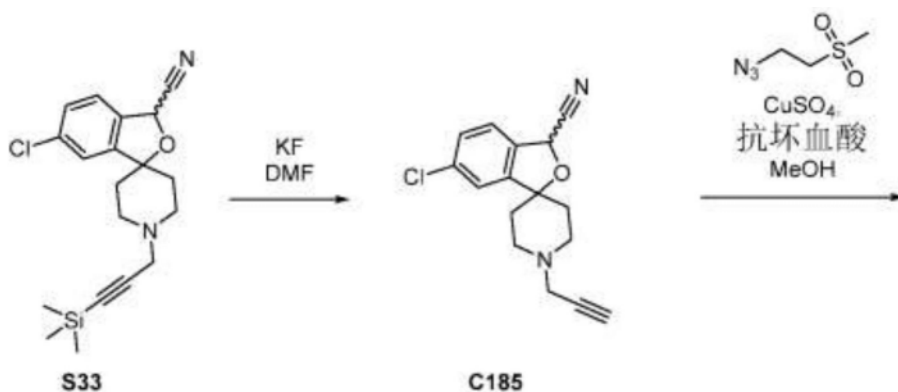
可用于后续步骤。LCMS m/z 339.19[M+]⁺。

[0826] 步骤3.1'-[[1-(2-甲磺酰基乙基)三唑-4-基]甲基]-5-(三氟甲基)螺[1H-异苯并呋喃-3,4'-哌啶]-1-甲酰胺(207)的合成

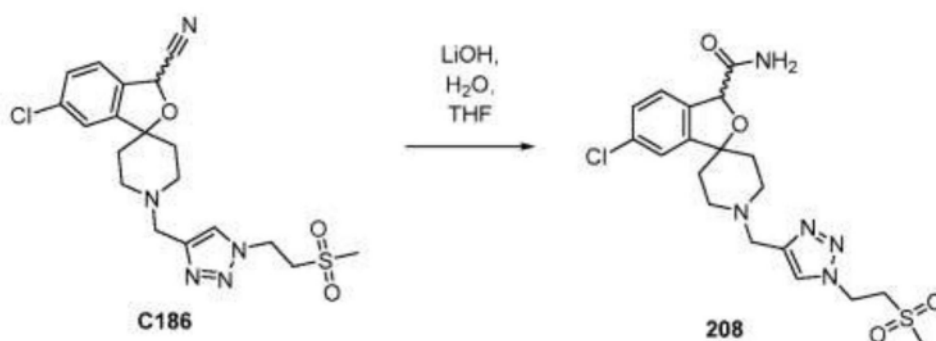
[0827] 将粗制1'-丙-2-炔基-5-(三氟甲基)螺[1H-异苯并呋喃-3,4'-哌啶]-1-甲酰胺溶解在MeOH(0.5mL)中,并添加1-叠氮基-2-甲基磺酰基-乙烷(15mg,0.1006mmol)于含有硫酸铜(0.08mL,1%w/v,0.005012mmol)的MeOH(0.5mL)中的溶液。然后,添加抗坏血酸(钠盐)(2mg,0.01004mmol),并将混合物在室温下搅拌1小时。将残余物在真空中浓缩并通过反相HPLC(方法:C18沃特世Sunfire柱(30×150mm,5微米)。梯度:MeCN/H₂O,含0.1%三氟乙酸)进行纯化,以得到呈淡黄色粘性固体的1'-[[1-(2-甲磺酰基乙基)三唑-4-基]甲基]-5-(三氟甲基)螺[1H-异苯并呋喃-3,4'-哌啶]-1-甲酰胺(三氟乙酸盐)(14.8mg,24%产率,经2个步骤)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 8.41(d,J=17.3Hz,1H),7.78(d,J=8.0Hz,1H),7.67(d,J=8.1Hz,1H),7.54(s,2H),7.47(s,1H),5.58(s,1H),4.92(t,J=6.6Hz,2H),4.57(s,2H),3.85(t,J=6.7Hz,2H),3.73(t,J=7.2Hz,1H),3.28(d,J=12.1Hz,1H),3.02(s,3H),2.31(d,J=15.3Hz,1H),2.13(d,J=14.5Hz,2H),1.96(d,J=14.4Hz,1H)。LCMS m/z 488.34[M+]⁺。

[0828] 化合物208

[0829] 5-氯-1'-[[1-(2-甲磺酰基乙基)三唑-4-基]甲基]螺[1H-异苯并呋喃-3,4'-哌啶]-1-甲酰胺(208)



[0830]

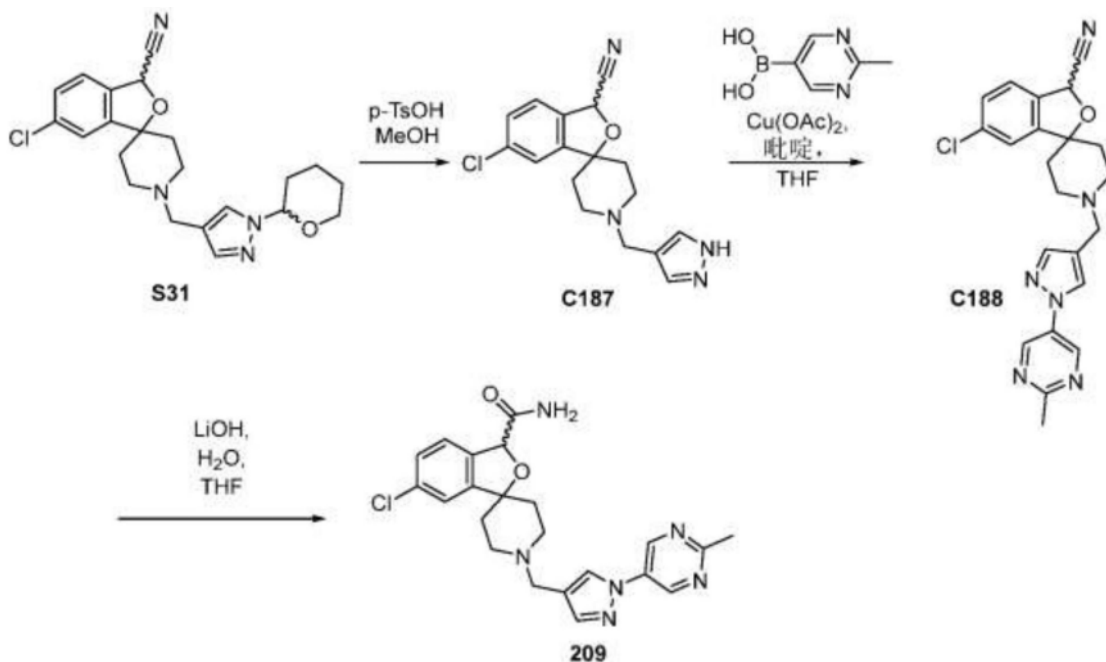


[0831] 使用与用于用起始腈S33制备化合物207相同的方法制备5-氯-1'-[[1-(2-甲磺酰基乙基)三唑-4-基]甲基]螺[1H-异苯并呋喃-3,4'-哌啶]-1-甲酰胺(208),其中修改之处在于LiOH水解步骤在硫酸铜催化反应之后按此顺序进行。

[0832] ^1H NMR (300MHz, MeOD) δ 8.32 (s, 1H), 7.51 (dt, $J=8.1, 0.8\text{Hz}$, 1H), 7.40 (dd, $J=8.2, 1.8\text{Hz}$, 1H), 7.28 (s, 1H), 5.53 (d, $J=1.1\text{Hz}$, 1H), 5.08-4.96 (m, 2H), 4.58 (s, 2H), 3.91-3.73 (m, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.46 (t, $J=12.1\text{Hz}$, 1H), 3.00 (d, $J=6.3\text{Hz}$, 3H), 2.32 (d, $J=17.0\text{Hz}$, 1H), 2.22-1.99 (m, 3H)。LCMS m/z 454.29 $[\text{M}+1]^+$ 。

[0833] 化合物209

[0834] 5-氯-1'-[[1-(2-甲基嘧啶-5-基)吡唑-4-基]甲基]螺[1H-异苯并呋喃-3,4'-哌啶]-1-甲酰胺 (209)



[0835]

[0836] 步骤1.5-氯-1'-((1H-吡唑-4-基甲基)螺[1H-异苯并呋喃-3,4'-哌啶]-1-腈 (C187)的合成

[0837] 在室温下向5-氯-1'-[[1-(四氢吡喃-2-基)吡唑-4-基]甲基]螺[1H-异苯并呋喃-3,4'-哌啶]-1-腈 (450mg, 0.6892mmol) 于MeOH (6mL) 中的搅拌溶液中添加p-TsOH (180mg, 0.1682mmol)。将反应混合物在室温下搅拌16小时。此时,使反应混合物在减压下蒸发。将粗制残余物用水 (30mL) 稀释,用2M NaOH (20mL) 使其达到pH~9,用EtOAc (2×30mL) 萃取萃取,经无水硫酸钠干燥,并在减压下浓缩。将所得粗制残余物通过硅胶柱色谱法(梯度:0-60%丙酮/石油醚)进行纯化,以得到呈粘性黄色胶状物的不纯5-氯-1'-((1H-吡唑-4-基甲基)螺[1H-异苯并呋喃-3,4'-哌啶]-1-腈 (500mg, 30%产率)。LCMS m/z 329.22 $[\text{M}+1]^+$ 。

[0838] 步骤2.5-氯-1'-[[1-(2-甲基嘧啶-5-基)吡唑-4-基]甲基]螺[1H-异苯并呋喃-3,4'-哌啶]-1-腈 (C188)的合成

[0839] 在室温下向5-氯-1'-((1H-吡唑-4-基甲基)螺[1H-异苯并呋喃-3,4'-哌啶]-1-腈 (300mg, 0.6202mmol) 于THF (5.0mL) 中的搅拌溶液中添加(2-甲基嘧啶-5-基)硼酸 (200mg, 1.4355mmol)、吡啶 (297.00mg, 0.3mL, 3.7172mmol) 和乙酸铜(II) (11.375mg, 0.0620mmol)。将反应混合物在氧气气球下在60℃下搅拌16小时。将反应混合物用冰冷水 (50mL) 稀释,然后用EtOAc (3×100mL) 萃取。将有机层用盐水 (100mL) 洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并在减压下浓缩,以得到呈粘性固体的粗制5-氯-1'-[[1-(2-甲基嘧啶-5-基)吡唑-4-基]甲基]

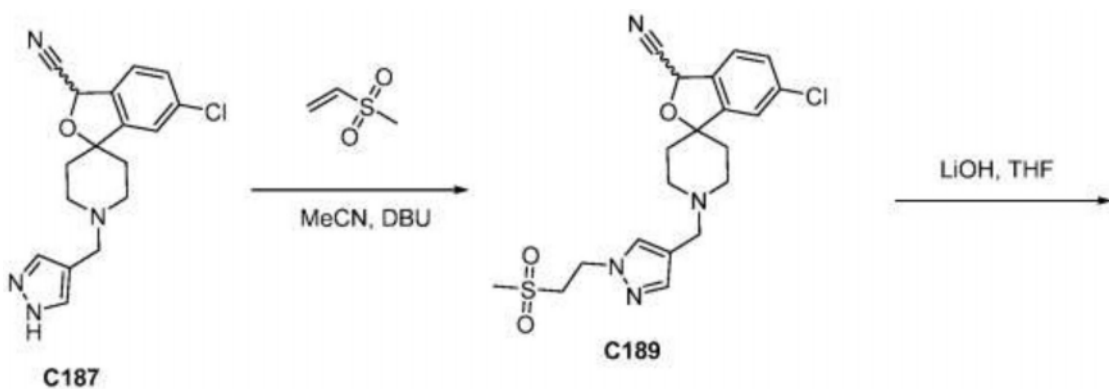
螺[1H-异苯并呋喃-3,4'-哌啶]-1-腈(400mg,31%),其无需进一步纯化即可使用。LCMS m/z 420.96[M+1]⁺。

[0840] 步骤3.5-氯-1'-[[1-(2-甲基嘧啶-5-基)吡唑-4-基]甲基]螺[1H-异苯并呋喃-3,4'-哌啶]-1-甲酰胺(209)的合成

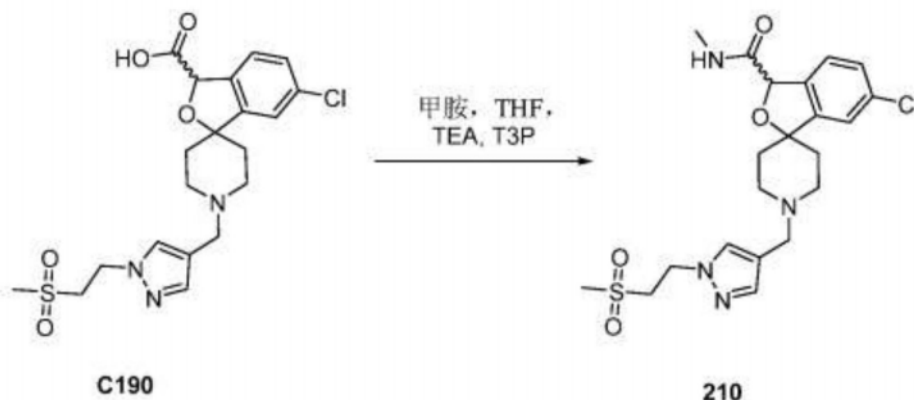
[0841] 在室温下向5-氯-1'-[[1-(2-甲基嘧啶-5-基)吡唑-4-基]甲基]螺[1H-异苯并呋喃-3,4'-哌啶]-1-腈(30mg,45.011 μ mol)于水(1.0mL)和THF(1.0mL)中的搅拌溶液中添加LiOH·H₂O(4.0mg,94.368 μ mol)。将反应混合物搅拌6小时。将反应在减压下浓缩,并且将所得残余物通过硅胶柱色谱法(等度:60%丙酮/己烷)进行纯化,以得到呈灰白色固体的5-氯-1'-[[1-(2-甲基嘧啶-5-基)吡唑-4-基]甲基]螺[1H-异苯并呋喃-3,4'-哌啶]-1-甲酰胺(9.0mg,41%产率)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ :9.17(s,2H),8.55(s,1H),7.79(s,1H),7.43(brs,1H),7.41-7.33(m,3H),7.13(brs,1H),5.35(s,1H),3.52(s,2H),2.81-2.79(m,2H),2.69(s,3H),2.49(s,1H),2.37-2.32(m,1H),2.11-2.02(m,1H),1.92-1.83(m,2H),1.63-1.60(m,1H)。LCMS m/z 439.1[M+1]⁺。

[0842] 化合物210

[0843] 5-氯-N-甲基-1'-[[1-(2-甲磺酰基乙基)吡唑-4-基]甲基]螺[1H-异苯并呋喃-3,4'-哌啶]-1-甲酰胺(210)



[0844]



[0845] 步骤1.5-氯-1'-[[1-(2-甲磺酰基乙基)吡唑-4-基]甲基]螺[1H-异苯并呋喃-3,4'-哌啶]-1-腈(C189)的制备

[0846] 在0℃下向5-氯-1'-[[1-(2-甲基嘧啶-5-基)吡唑-4-基]甲基]螺[1H-异苯并呋喃-3,4'-哌啶]-1-腈(400mg,0.8029mmol)于MeCN(5.0mL)中的搅拌溶液中添加DBU(302mg,0.3mL,1.96mmol),随后添加1-甲磺酰基乙烯(80.005mg,0.7462mmol)。将反应在室温下搅拌16小时,然后将反

应混合物用水 (10mL) 稀释,并用乙酸乙酯 (2×50mL) 萃取。将有机层经硫酸钠干燥并浓缩,以得到5-氯-1'-[[1-(2-甲磺酰基乙基)吡唑-4-基]甲基]螺[1H-异苯并呋喃-3,4'-哌啶]-1-腈 (200mg, 25%) ESI-MS m/z 434.87[M+1]⁺。

[0847] 步骤2.5-氯-1'-[[1-(2-甲磺酰基乙基)吡唑-4-基]甲基]螺[1H-异苯并呋喃-3,4'-哌啶]-1-羧酸 (C190) 的制备

[0848] 在环境温度下向5-氯-1'-[[1-(2-甲磺酰基乙基)吡唑-4-基]甲基]螺[1H-异苯并呋喃-3,4'-哌啶]-1-腈 (100mg, 0.1035mmol) 于水 (1.0mL) 和THF (1.0mL) 中的搅拌溶液中添加LiOH (50mg, 1.1796mmol)。将反应混合物搅拌6小时,并且将反应浓缩,用水 (10mL) 稀释,用1M HCl (pH=4) 酸化并用乙酸乙酯萃取。将有机层经硫酸钠干燥并浓缩,以得到5-氯-1'-[[1-(2-甲磺酰基乙基)吡唑-4-基]甲基]螺[1H-异苯并呋喃-3,4'-哌啶]-1-羧酸 (120mg) ESI-MS m/z 454.32[M+1]⁺。

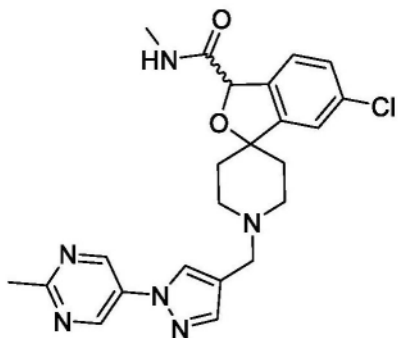
[0849] 步骤3.5-氯-N-甲基-1'-[[1-(2-甲磺酰基乙基)吡唑-4-基]甲基]螺[1H-异苯并呋喃3,4'-哌啶]-1-甲酰胺 (210) 的制备

[0850] 在环境温度下向5-氯-1'-[[1-(2-甲磺酰基乙基)吡唑-4-基]甲基]螺[1H-异苯并呋喃-3,4'-哌啶]-1-羧酸 (120mg, 0.2330mmol) 于THF (2.0mL) 中的搅拌溶液中添加含甲胺 (50mg, 0.7331mmol)、TEA (143.75mg, 0.2mL, 1.4064mmol) 和T3P的乙酸乙酯 (212.00mg, 0.2mL, 50% w/v, 0.3143mmol), 并搅拌16小时。将反应用水 (10mL) 稀释,并用乙酸乙酯 (2×50mL) 萃取。将有机层经硫酸钠干燥并浓缩。将粗化合物通过反相色谱法 (梯度: 10%-100% MeCN/10mM碳酸氢铵水溶液) 进行纯化,以得到5-氯-N-甲基-1'-[[1-(2-甲磺酰基乙基)吡唑-4-基]甲基]螺[1H-异苯并呋喃3,4'-哌啶]-1-甲酰胺 (10mg, 9%) ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ : 7.70 (s, 1H), 7.58-7.57 (m, 1H), 7.41-7.40 (m, 2H), 7.37-7.32 (m, 2H), 5.38 (s, 1H), 4.51 (t, J=6.8Hz, 2H), 3.68 (t, J=6.8Hz, 2H), 3.41 (brs, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.74 (brs, 2H), 2.61 (d, J=4.4Hz, 3H), 2.50-2.49 (m, 1H), 2.29-2.24 (m, 1H), 2.08-2.00 (m, 1H), 1.85-1.78 (m, 2H), 1.62-1.58 (m, 1H)。ESI-MS m/z 467.21[M+1]⁺。

[0851] 化合物211

[0852] 5-氯-N-甲基-1'-[[1-(2-甲基咪唑-5-基)吡唑-4-基]甲基]螺[1H-异苯并呋喃-3,4'-哌啶]-1-甲酰胺 (211)

[0853]



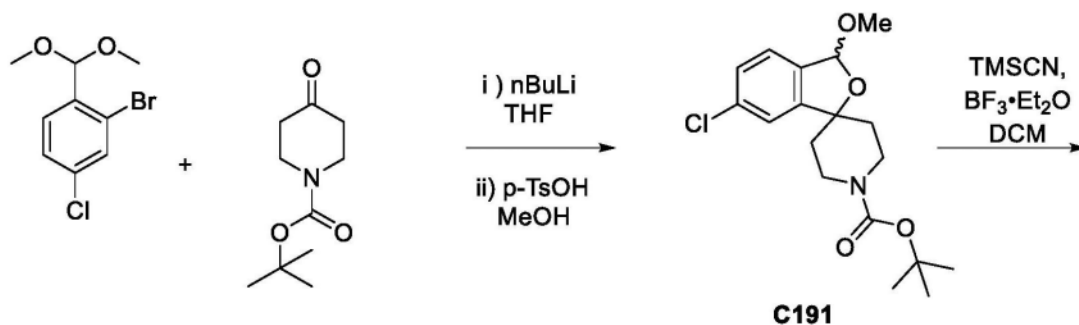
211

[0854] 按照步骤2和步骤3中针对从6-氯-1'-((1-(2-甲基咪唑-5-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-3H-螺[异苯并呋喃-1,4'-哌啶]-3-腈 (C188) 开始的化合物210的制备描述的方法来制备化合物211。这提供了5-氯-N-甲基-1'-[[1-(2-甲基咪唑-5-基)吡唑-4-基]甲基]螺[1H-

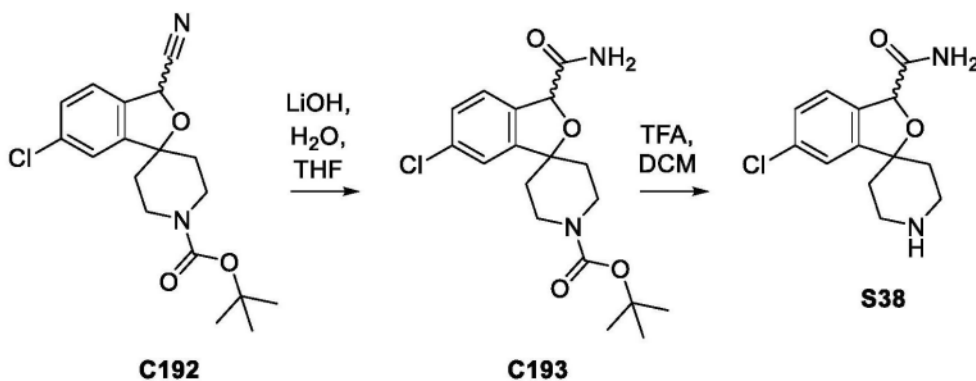
异苯并呋喃-3,4'-吡啶]-1-甲酰胺211 (10mg, 15%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ: 9.17 (s, 2H), 8.55 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.61 (d, J=4.8Hz, 1H), 7.40-7.32 (m, 3H), 5.40 (s, 1H), 3.56 (s, 2H), 2.80 (brs, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.62 (d, J=4.8Hz, 3H), 2.54-2.50 (m, 1H), 2.37-2.31 (m, 1H), 2.11-2.08 (m, 1H), 1.90-1.78 (m, 2H), 1.33-1.20 (m, 1H)。ESI-MS m/z 453.2[M+1]⁺。

[0855] 制备S38

[0856] 5-氯螺[1H-异苯并呋喃-3,4'-吡啶]-1-甲酰胺 (S38)



[0857]



[0858] 步骤1.5-氯-1-甲氧基-螺[1H-异苯并呋喃-3,4'-吡啶]-1'-羧酸叔丁酯(C191)的合成

[0859] 在-78℃(干冰-丙酮浴)下在N₂下向2-溴-4-氯-1-(二甲氧基甲基)苯(29.8g, 112.2mmol)于THF(230mL)中的溶液中添加nBuLi(48mL, 2.8M, 134.4mmol)。在-78℃下搅拌40分钟,然后添加4-氧代吡啶-1-羧酸叔丁酯(24.7g, 124.0mmol)于THF(115mL)中的溶液。将反应在-78℃下搅拌30分钟,然后温热至0℃并搅拌30分钟,此时将反应用饱和氯化铵水溶液(200mL)淬灭。在MTBE与水之间分配(各400mL)。将有机层分离,用水然后是盐水(各500mL)洗涤,经硫酸镁干燥,过滤,并浓缩。所得残余物溶解在MeOH(300mL)中,用4-甲基苯磺酸(水合物(1))(350mg, 1.840mmol)处理。加热至60℃并搅拌16小时。将反应用饱和碳酸氢钠水溶液(300mL)淬灭,然后在水(200mL)与MTBE(1L)之间分配。将有机层分离,用盐水(300mL)洗涤,经硫酸镁干燥,过滤并浓缩。将所得残余物通过硅胶色谱法(梯度:0-50% EtOAc/庚烷)进行纯化,以得到呈黏性油状物/玻璃的5-氯-1-甲氧基-螺[1H-异苯并呋喃-3,4'-吡啶]-1'-羧酸叔丁酯(25.8g, 65%产率)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ7.30 (t, J=1.3Hz, 2H), 7.10 (t, J=1.1Hz, 1H), 6.02 (s, 1H), 4.12 (s, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.28-3.14 (m, 2H), 1.97-1.72 (m, 3H), 1.65-1.55 (m, 2H), 1.49 (s, 9H)。

[0860] 步骤2.5-氯-1-氰基-螺[1H-异苯并呋喃-3,4'-吡啶]-1'-羧酸叔丁酯(C192)的合

成

[0861] 在-78℃下在N₂下向5-氯-1-甲氧基-螺[1H-异苯并呋喃-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯(3.7g,10.46mmol)于DCM(50mL)中的溶液中添加三甲基氰硅烷(2.0mL,15.00mmol),随后添加二乙基氧鎗(三氟)硼酐(1.4mL,11.34mmol)。在-78℃下搅拌30分钟,然后温热至0℃。在0℃下1小时后,将反应用饱和碳酸氢钠水溶液(100mL)淬灭。将反应温热至室温并用Boc₂O(1.1g,5.040mmol)处理。将所得双相混合物搅拌1小时,然后用DCM(50mL)稀释,然后将各层分离。将有机层依次用饱和碳酸氢钠水溶液、0.5M NaOH水溶液和盐水(各100mL)洗涤,干燥(MgSO₄),过滤,并浓缩。将所得粗制残余物通过硅胶色谱法(梯度:0-50% EtOAc/庚烷)进行纯化,以得到呈澄清无色玻璃的5-氯-1-氰基-螺[1H-异苯并呋喃-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯(3.0g,82%产率)。¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δ7.39(dd,J=8.2,1.8Hz,1H),7.35(dt,J=8.2,0.7Hz,1H),7.14(d,J=1.7Hz,1H),5.85(d,J=0.8Hz,1H),4.25-4.02(m,2H),3.31-3.04(m,2H),2.00-1.76(m,3H),1.74-1.62(m,1H),1.49(s,9H)。

[0862] 步骤3.1-氨基甲酰基-5-氯-螺[1H-异苯并呋喃-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯(C193)的合成

[0863] 向含有5-氯-1-氰基-螺[1H-异苯并呋喃-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯(1.125g,2.580mmol)的烧瓶中添加THF(45mL)并用水(45mL)稀释。向该溶液中添加氢氧化锂一水合物(237mg,5.648mmol)并在室温下搅拌过夜。将反应淬灭到100mL饱和NH₄Cl水溶液和DCM(100mL)中。用DCM(3x)萃取,使合并的有机物通过相分离器,并在减压下浓缩。将粗制残余物通过硅胶色谱法(梯度:0-20% MeOH/DCM)进行纯化,以得到呈蜡状泡沫白色固体的1-氨基甲酰基-5-氯-螺[1H-异苯并呋喃-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯(962.7mg,92%产率)。¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δ7.59(d,J=8.2Hz,1H),7.33(dd,J=8.2,1.8Hz,1H),7.09(d,J=1.9Hz,1H),6.61(s,1H),5.49(d,J=1.1Hz,1H),5.46(s,1H),4.20(s,2H),3.22(s,2H),2.03(td,J=13.3,5.1Hz,1H),1.79(d,J=16.0Hz,2H),1.52(s,9H),0.91(t,J=6.7Hz,1H)。LCMS m/z 311.1[M+1]⁺。

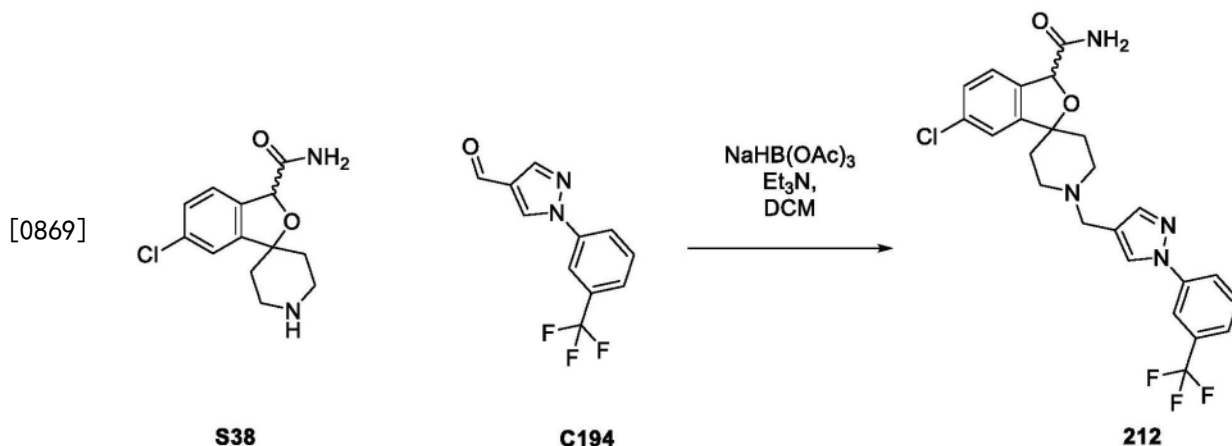
[0864] 步骤4.5-氯螺[1H-异苯并呋喃-3,4'-哌啶]-1-甲酰胺(S38)的合成

[0865] 向含有1-氨基甲酰基-5-氯-螺[1H-异苯并呋喃-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯(1.28g,3.140mmol)的烧瓶中添加DCM(10mL)和TFA(2mL,25.96mmol)。将反应搅拌3小时。将反应浓缩并用DCM和MTBE共沸,以得到粗制5-氯螺[1H-异苯并呋喃-3,4'-哌啶]-1-甲酰胺(三氟乙酸(1))(1.19g,89%产率),其无需另外纯化即可用于另外的步骤中。

[0866] ¹H NMR(300MHz,氯仿-d) δ9.36(d,J=71.2Hz,2H),7.64-7.59(m,1H),7.40(dd,J=8.2,1.8Hz,1H),7.21(d,J=1.8Hz,1H),6.68(s,1H),6.33(s,1H),5.55(s,1H),3.70-3.39(m,4H),2.53(td,J=14.0,5.3Hz,1H),2.37-2.20(m,1H),2.01(t,J=15.4Hz,2H)。LCMS m/z 267.18[M+1]⁺。

[0867] 化合物212

[0868] 5-氯-1'-[[1-[3-(三氟甲基)苯基]吡啶-4-基]甲基]螺[1H-异苯并呋喃-3,4'-哌啶]-1-甲酰胺(212)



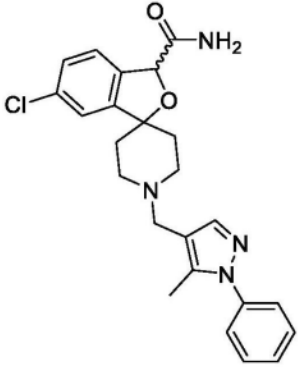
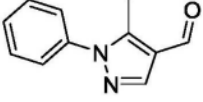
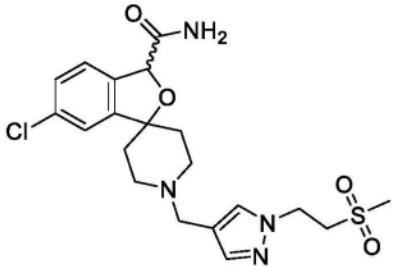
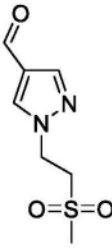
[0870] 向含有5-氯螺[1H-异苯并咪喃-3,4'-哌啶]-1-甲酰胺(盐酸盐)(8.8mg, 0.02903mmol)的小瓶中添加DCM(500 μ L),并且然后添加1-[3-(三氟甲基)苯基]吡唑-4-甲醛(10mg,0.04164mmol)。向其中添加Et₃N(20 μ L,0.1435mmol),并且然后添加三乙酰氧基硼酰根(钠盐)(22mg,0.1038mmol)并搅拌过夜。将反应淬灭到饱和的NaHCO₃中,并用DCM(3x)萃取。使合并的有机物通过相分离器并将其浓缩。将所得粗制残余物溶解在DMSO中并通过反相HPLC(方法:沃特世XBridge制备型C8柱;30 \times 150mm,5微米。梯度:乙腈/水,含10mM氢氧化铵)进行纯化,以得到5-氯-1'-[[1-[3-(三氟甲基)苯基]吡唑-4-基]甲基]螺[1H-异苯并咪喃-3,4'-哌啶]-1-甲酰胺212(5.7mg,40%产率)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 8.64(s,1H),8.17(d,J=9.4Hz,2H),7.80-7.62(m,3H),7.46-7.30(m,4H),7.17(s,1H),5.36(s,1H),3.59(s,2H),2.86(s,2H),2.47-2.34(m,1H),2.16-2.03(m,1H),1.97-1.78(m,2H),1.65(d,J=13.4Hz,1H)。LCMS m/z 491.32[M+1]⁺。

[0871] 化合物213-276

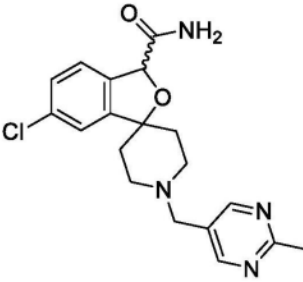
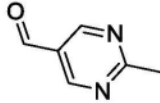
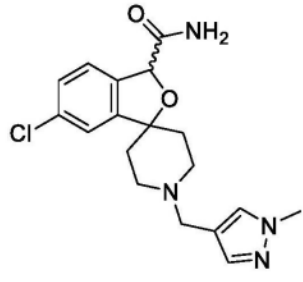
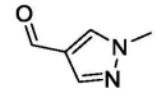
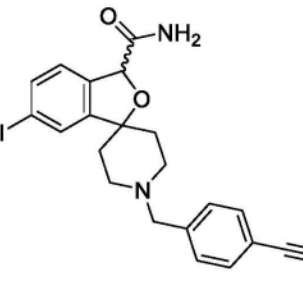
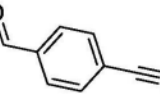
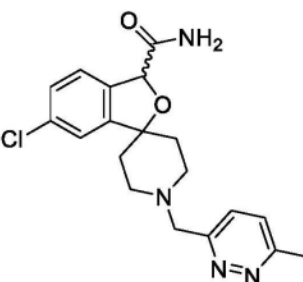
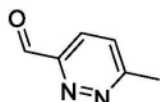
[0872] 采用与化合物212相同的方法用S38和适当的醛来制备化合物213-276(参见表17)。所有芳基溴化物和哌啶酮均从商业来源获得或如上所述合成。对方法的任何修改在表17和所附脚注中标识。

[0873] 表17.化合物213-276的结构和物理化学数据

[0874]

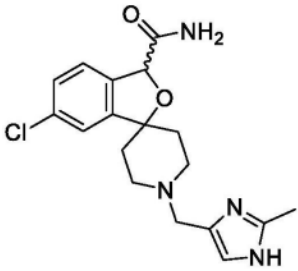
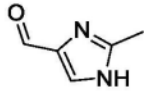
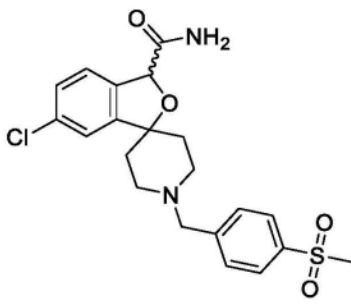
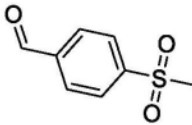
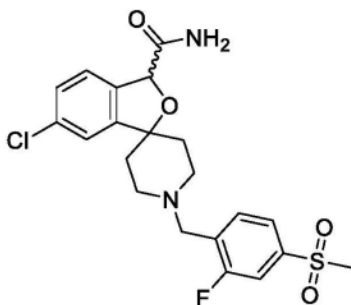
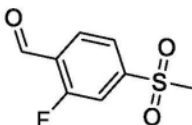
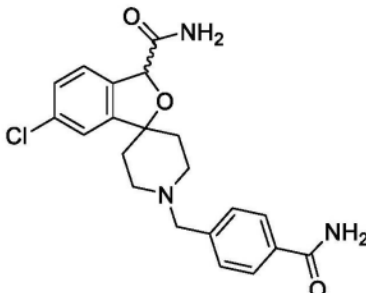
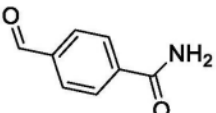
化合物	产物	醛	LCMSm/z[M+H] ⁺
213			<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.56 (s, 1H), 7.52 (d, J = 4.3 Hz, 4H), 7.48 - 7.31 (m, 5H), 7.15 (s, 1H), 5.36 (s, 1H), 3.44 (s, 2H), 2.87 - 2.78 (m, 2H), 2.54 - 2.31 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.06 (td, J = 12.8, 4.2 Hz, 1H), 1.94 - 1.75 (m, 2H), 1.63 (d, J = 13.2 Hz, 1H). LCMS m/z 437.32 [M+1]⁺.</p>
214			<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 7.07 (s, 1H), 7.41-7.33 (m, 4H), 7.10 (brs, 2H), 5.34 (s, 1H), 4.50 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.68 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.41 (brs, 2H), 2.81 (s, 3H), 2.73 (d, J = 8.4Hz, 2H), 2.49-2.38 (m, 1H), 2.30-2.35 (m, 1H), 2.07-2.00 (m, 1H), 1.98-1.00 (m, 3H). LCMS m/z 453.16 [M+1]⁺.</p>

[0875]

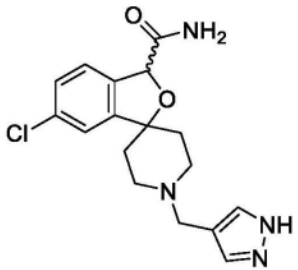
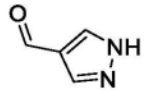
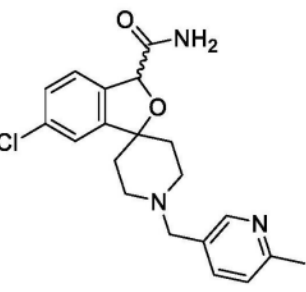
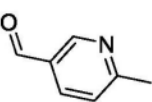
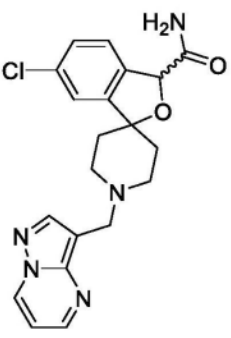
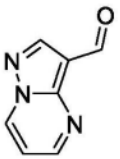
化合物	产物	醛	LCMS m/z [M+H] ⁺
215			¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.64 (s, 2H), 7.47 - 7.41 (m, 2H), 7.41 - 7.32 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 5.35 (s, 1H), 3.56 (s, 2H), 2.71 (d, <i>J</i> = 10.6 Hz, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.37 (t, <i>J</i> = 11.7 Hz, 1H), 2.11 - 2.01 (m, 1H), 1.88 (td, <i>J</i> = 12.8, 4.2 Hz, 1H), 1.79 (d, <i>J</i> = 13.3 Hz, 1H), 1.61 (d, <i>J</i> = 13.3 Hz, 1H). LCMS m/z 373.25 [M+1] ⁺ .
216			¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.57 (s, 1H), 7.47 - 7.29 (m, 5H), 7.12 (s, 1H), 5.34 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.39 (s, 2H), 2.79 - 2.65 (m, 2H), 2.33 (dt, <i>J</i> = 52.9, 11.6 Hz, 2H), 2.02 (td, <i>J</i> = 12.9, 4.5 Hz, 1H), 1.90 - 1.75 (m, 2H), 1.60 (d, <i>J</i> = 13.3 Hz, 1H). LCMS m/z 361.32 [M+1] ⁺ .
217			¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.81 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.59 - 7.31 (m, 6H), 7.15 (s, 1H), 5.35 (s, 1H), 3.64 (s, 2H), 2.74 - 2.66 (m, 2H), 2.60 - 2.50 (m, 1H), 2.39 (t, <i>J</i> = 11.4 Hz, 1H), 2.16 - 2.02 (m, 1H), 1.89 (td, <i>J</i> = 12.8, 4.2 Hz, 1H), 1.82 - 1.58 (m, 2H). LCMS m/z 383.32 [M+1] ⁺ .
218			¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.64 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.55 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 7.43 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 2H), 7.41 - 7.32 (m, 2H), 7.17 (s, 1H), 5.36 (s, 1H), 3.82 (s, 2H), 2.72 (d, <i>J</i> = 10.7 Hz, 2H), 2.63 (d, <i>J</i> = 9.4 Hz, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.45 (d, <i>J</i> = 11.7

化合物	产物	醛	LCMSm/z[M+H] ⁺
			Hz, 1H), 2.06 (td, J = 12.8, 4.7 Hz, 1H), 1.89 (td, J = 13.0, 4.4 Hz, 1H), 1.83 - 1.74 (m, 1H), 1.66 - 1.56 (m, 1H)。LCMS m/z 373.29 [M+1] ⁺ 。
219			¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.78 (s, 1H), 7.48 - 7.31 (m, 5H), 7.12 (s, 1H), 5.35 (s, 1H), 5.21 (p, J = 7.6 Hz, 1H), 3.71 (dd, J = 13.7, 8.2 Hz, 1H), 3.48 - 3.41 (m, 1H), 3.40 (s, 2H), 3.24 (dt, J = 13.1, 8.1 Hz, 1H), 2.78 - 2.69 (m, 2H), 2.61 (dq, J = 13.1, 6.7 Hz, 1H), 2.55 - 2.46 (m, 1H), 2.46 - 2.35 (m, 1H), 2.28 (t, J = 11.8 Hz, 1H), 2.07 - 1.97 (m, 1H), 1.90 - 1.74 (m, 2H), 1.60 (d, J = 13.2 Hz, 1H). ¹ H under H ₂ O LCMS m/z 465.31 [M+1] ⁺ 。
220			¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 7.63 (s, 1H), 7.41-7.32 (m, 5H), 7.10 (brs, 1H), 5.36 (s, 1H), 4.47-4.40 (m, 1H), 3.38 (s, 2H), 2.75-2.67 (m, 1H), 2.49-2.24 (m, 2H), 2.07-2.00 (m, 1H), 1.98-1.80 (m, 2H), 1.62-1.55 (m, 2H), 1.39 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。LCMS m/z 389.33 [M+1] ⁺ 。
221			¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.81 (s, 1H), 7.48 - 7.31 (m, 4H), 7.14 (s, 1H), 5.35 (s, 1H), 3.41 (s, 2H), 2.84 - 2.74 (m, 2H), 2.47 - 2.31 (m, 4H), 2.05 (dt, J = 13.0, 6.0 Hz, 1H), 1.94 - 1.72 (m, 2H), 1.61 (d, J = 13.2 Hz, 1H)。LCMS m/z 362.23 [M+1] ⁺ 。

[0876]

化合物	产物	醛	LCMSm/z[M+H] ⁺
222			1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.47 - 7.30 (m, 4H), 7.15 (s, 1H), 5.35 (s, 1H), 3.44 (s, 2H), 2.85 - 2.69 (m, 2H), 2.54 - 2.43 (m, 1H), 2.35 (t, J = 11.7 Hz, 1H), 2.13 (s, 3H), 2.01 (td, J = 12.8, 3.5 Hz, 1H), 1.93 - 1.76 (m, 3H), 1.61 (d, J = 13.4 Hz, 1H). 1H 未看到可交换。 LCMS m/z 361.2 [M+1] ⁺ .
223			1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.90 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.48 - 7.29 (m, 4H), 7.18 - 7.13 (m, 1H), 5.36 (s, 1H), 3.66 (s, 2H), 3.21 (s, 3H), 2.72 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 2.61 - 2.30 (m, 2H), 2.09 (td, J = 12.9, 3.8 Hz, 1H), 1.90 (td, J = 12.8, 4.1 Hz, 1H), 1.84 - 1.57 (m, 2H). LCMS m/z 435.2 [M+1] ⁺ .
224			LCMS m/z 453.21 [M+1] ⁺ .
225			1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.94 (s, 1H), 7.84 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.46 - 7.40 (m, 4H), 7.39 - 7.30 (m, 3H), 7.14 (s, 1H), 5.35 (s, 1H), 3.60 (s, 2H), 2.72 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 2.37 (t, J = 11.7 Hz, 1H), 2.07 (td, J = 13.1, 4.5 Hz, 1H), 1.89 (td, J = 13.1, 4.4 Hz, 1H), 1.70 (dd, J = 71.4, 13.2 Hz, 2H). LCMS m/z 400.21

[0877]

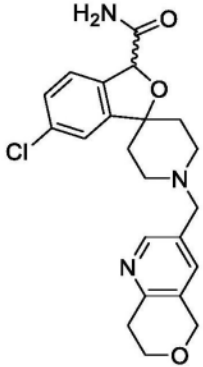
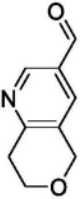
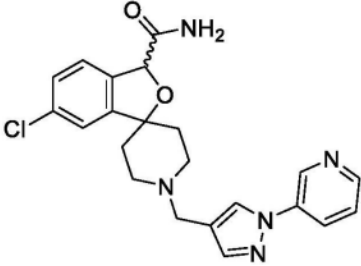
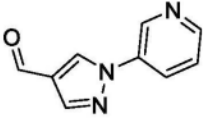
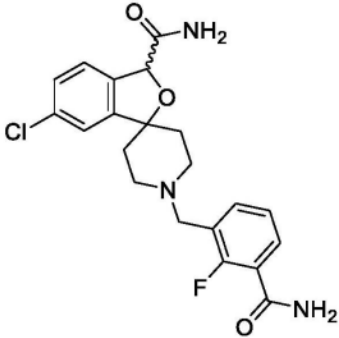
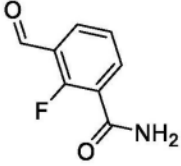
化合物	产物	醛	LCMSm/z[M+H] ⁺
			[M+1] ⁺ .
226			<p>¹H NMR (300 MHz, 氯仿-d) δ 7.64 - 7.50 (m, 3H), 7.30 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 5.43 (s, 1H), 5.40 (s, 1H), 3.59 (s, 2H), 3.21 (s, 1H), 2.91 (d, J = 14.1 Hz, 2H), 2.45 (s, 2H), 2.12 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 2.01 - 1.86 (m, 1H), 1.79 (t, J = 12.0 Hz, 2H)。 LCMS m/z 347.29 [M+1]⁺.</p>
[0878] 227			<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.38 (s, 1H), 7.63 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.45 - 7.31 (m, 4H), 7.23 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 5.35 (s, 1H), 3.56 (s, 2H), 2.72 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.41 - 1.97 (m, 2H), 1.94 - 1.73 (m, 2H), 1.61 (d, J = 13.3 Hz, 1H)。 LCMS m/z 372.25 [M+1]⁺.</p>
228			<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.08 (dd, J = 7.1, 1.7 Hz, 1H), 8.55 (dd, J = 4.1, 1.8 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.42 - 7.30 (m, 4H), 7.12 (s, 1H), 7.02 (dd, J = 7.1, 4.0 Hz, 1H), 5.32 (s, 1H), 3.80 (s, 2H), 2.84 - 2.76 (m, 2H), 2.50 - 2.29 (m, 2H), 2.04 (td, J = 12.7, 4.4 Hz, 1H), 1.90 - 1.75 (m, 2H), 1.64 - 1.56 (m, 1H)。 LCMS m/z 397.858 [M+1]⁺.</p>

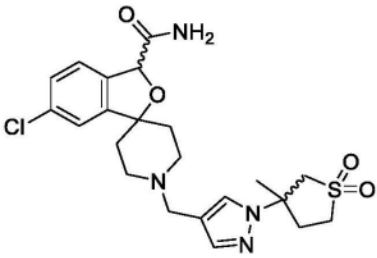
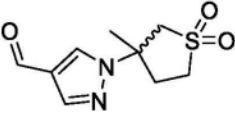
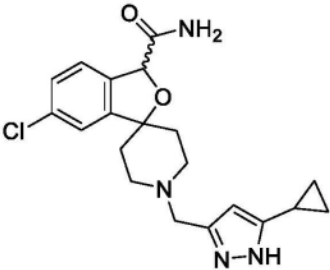
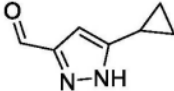
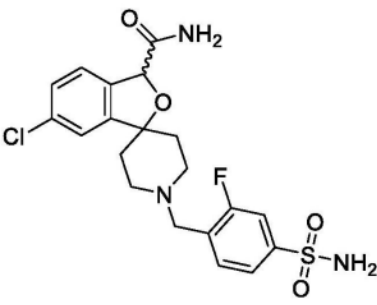
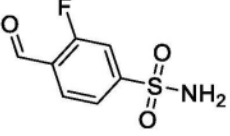
化合物	产物	醛	LCMSm/z[M+H] ⁺
229			<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.96 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.47 - 7.29 (m, 5H), 7.12 (s, 1H), 5.34 (s, 1H), 3.75 (s, 2H), 2.81 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 2.50 - 2.29 (m, 2H), 2.13 - 2.01 (m, 1H), 1.89 (td, J = 13.0, 4.4 Hz, 1H), 1.83 - 1.56 (m, 2H)。 LCMS m/z 398.22 [M+1]⁺。</p>
[0879] 230			<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.53 - 7.29 (m, 5H), 7.25 - 6.91 (m, 3H), 5.34 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 3.53 (d, J = 14.2 Hz, 3H), 3.12 (s, 2H), 2.75 (d, J = 10.2 Hz, 2H), 2.49 - 2.22 (m, 2H), 2.12 - 2.02 (m, 1H), 1.95 - 1.73 (m, 2H), 1.68 - 1.56 (m, 1H). 2H under solvent LCMS m/z 426.26 [M+1]⁺。</p>
231			<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.90 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.54 - 7.28 (m, 4H), 7.15 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 5.35 (s, 1H), 3.63 (s, 2H), 2.79 (d, J = 10.7 Hz, 2H), 2.64 - 2.31 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.08 (td, J = 13.1, 4.6 Hz, 1H), 1.89 (td, J = 14.2, 13.6, 5.1 Hz, 1H), 1.84 - 1.59 (m, 2H)。 LCMS m/z 412.3 [M+1]⁺。</p>

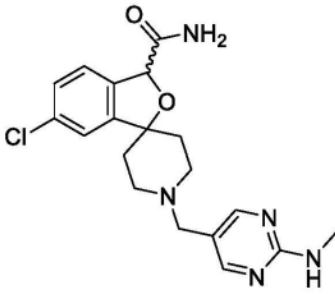
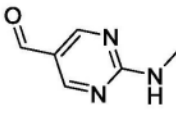
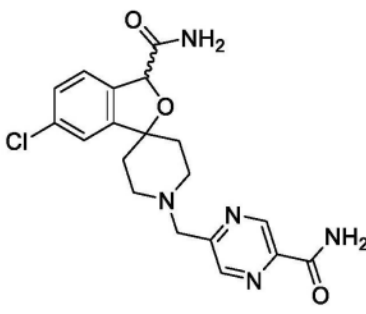
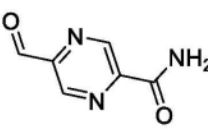
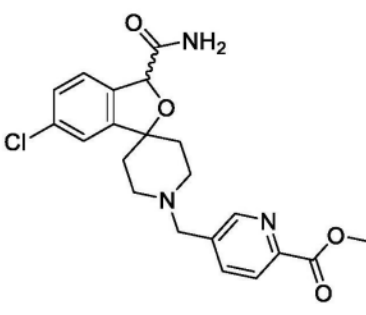
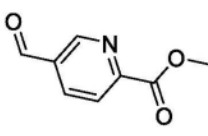
化合物	产物	醛	LCMSm/z[M+H] ⁺
232			<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.96 (s, 1H), 8.39 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.42 - 7.26 (m, 4H), 7.11 (s, 1H), 5.32 (s, 1H), 3.79 (s, 2H), 2.83 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 2.52 - 2.31 (m, 2H), 2.04 (td, J = 12.8, 4.4 Hz, 1H), 1.83 (dt, J = 20.8, 13.8 Hz, 2H), 1.60 (d, J = 13.1 Hz, 1H)。</p> <p>LCMS m/z 398.26 [M+1]⁺。</p>
[0880] 233			<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.40 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.51 - 7.32 (m, 6H), 7.15 (s, 1H), 5.36 (s, 1H), 3.59 (s, 2H), 2.78 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 2.73 (d, J = 11.1 Hz, 3H), 2.37 (t, J = 11.8 Hz, 1H), 2.08 (td, J = 13.0, 4.5 Hz, 1H), 1.89 (td, J = 13.0, 4.4 Hz, 1H), 1.83 - 1.54 (m, 2H)。</p> <p>LCMS m/z 414.25 [M+1]⁺。</p>
234			<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.55 (s, 1H), 7.46 - 7.29 (m, 4H), 7.13 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 5.35 (s, 1H), 3.48 (s, 2H), 2.76 (d, J = 10.5 Hz, 2H), 2.47 - 2.29 (m, 2H), 2.02 (td, J = 12.9, 4.5 Hz, 1H), 1.84 (ddd, J = 23.9, 15.1, 11.4 Hz, 2H), 1.60 (d, J = 13.3 Hz, 1H)。</p> <p>LCMS m/z 347.28 [M+1]⁺。</p>

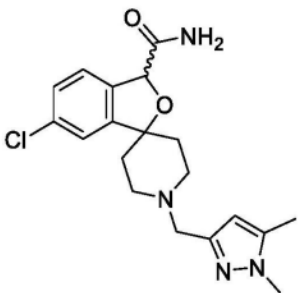
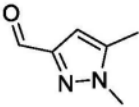
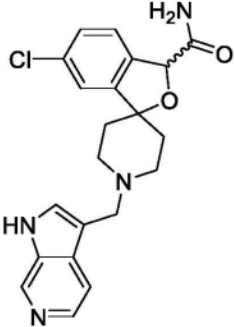
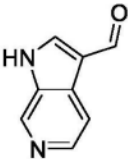
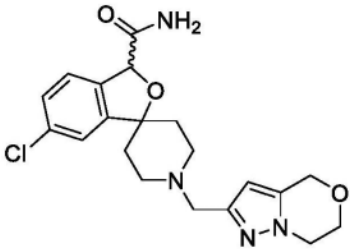
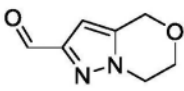
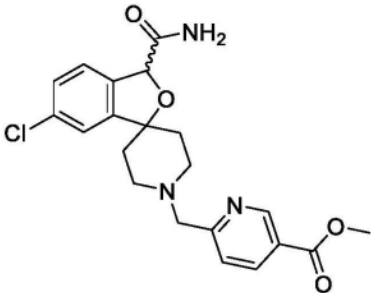
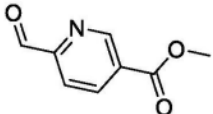
[0881]

化合物	产物	醛	LCMSm/z[M+H] ⁺
235			1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ, 7.67 (s, 1H), 7.42-7.33 (m, 5H), 7.10 (brs, 1H), 5.34 (s, 1H), 4.35-4.31 (m, 1H), 3.95-3.92 (m, 2H), 3.473.41 (m, 4H), 2.75-2.73 (m, 2H), 2.50-2.49 (m, 1H), 2.43-2.02 (m, 1H). 2.00-1.77 (m, 7H), 1.60 (d, J = 11.2 Hz, 1H). LCMS m/z 431.2 [M+1] ⁺ .
236			1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.59 (s, 1H), 7.47 - 7.30 (m, 5H), 7.12 (s, 1H), 5.34 (s, 1H), 4.21 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.66 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.40 (s, 2H), 3.21 (s, 3H), 2.81 - 2.70 (m, 2H), 2.48 - 2.23 (m, 2H), 2.03 (td, J = 12.9, 4.5 Hz, 1H), 1.93 - 1.76 (m, 2H), 1.67 - 1.54 (m, 1H). LCMS m/z 405.3 [M+1] ⁺ .
237			1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.62 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.52 - 7.30 (m, 4H), 7.16 (s, 1H), 5.36 (s, 1H), 3.73 (s, 2H), 2.76 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.42 (t, J = 11.4 Hz, 1H), 2.06 (dt, J = 13.0, 7.8 Hz, 1H), 1.89 (td, J = 12.9, 4.3 Hz, 1H), 1.84 - 1.59 (m, 2H). LCMS m/z 413.25 [M+1] ⁺ .

化合物	产物	醛	LCMSm/z[M+H] ⁺
238			<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.33 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.46 - 7.31 (m, 5H), 7.15 (s, 1H), 5.35 (s, 1H), 4.71 (s, 2H), 3.97 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.52 (s, 2H), 2.86 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.78 - 2.65 (m, 2H), 2.58 - 2.29 (m, 2H), 2.05 (td, J = 12.8, 4.5 Hz, 1H), 1.87 (td, J = 12.9, 4.3 Hz, 1H), 1.82 - 1.56 (m, 2H)。 LCMS m/z 414.25 [M+1]⁺。</p>
[0882] 239			<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.10 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.53-8.52 (m, 1H), 8.50 (dd, J₁ = 1.2 Hz, J₂ = 4.8 Hz, 1H), 8.24-8.21 (m, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.55-7.51 (m, 1H), 7.42-7.40 (m, 2H), 7.39-7.37 (m, 1H), 7.36 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.12 (brs, 1H), 5.35 (s, 1H), 3.61 (s, 2H), 2.81-2.79 (m, 2H), 2.49-2.46 (m, 1H), 2.35 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 2.10-2.02 (m, 1H), 1.92-1.86 (m, 1H), 1.70-1.62 (m, 1H)。 LCMS m/z 424.16 [M+1]⁺。</p>
240			<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.67 (d, J = 52.6 Hz, 2H), 7.59 - 7.50 (m, 2H), 7.47 - 7.40 (m, 2H), 7.41 - 7.31 (m, 2H), 7.24 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.18 - 7.08 (m, 1H), 5.36 (s, 1H), 3.62 (s, 2H), 2.76 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 2.41 (s, 2H), 2.07 (td, J = 12.8, 4.3 Hz, 1H), 1.89 (td, J = 12.9, 4.2 Hz, 1H), 1.71 (dd, J = 73.6, 13.2 Hz, 2H)。 LCMS m/z 418.22</p>

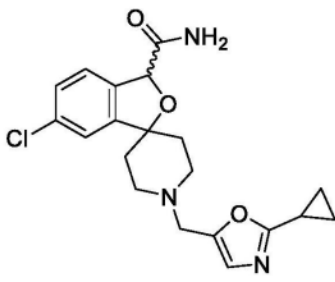
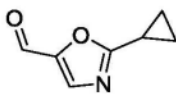
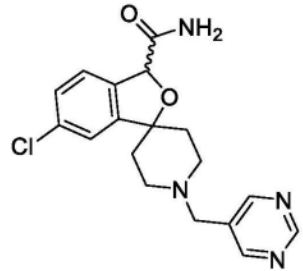
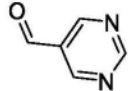
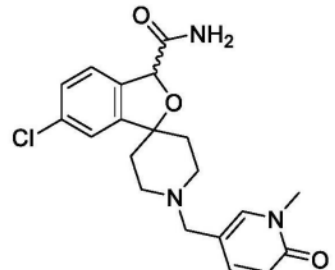
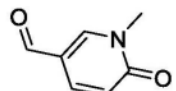
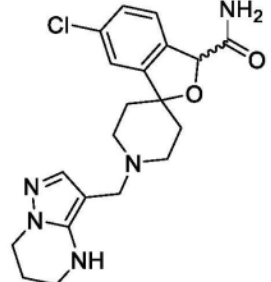
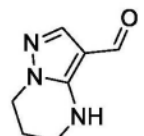
化合物	产物	醛	LCMSm/z[M+H] ⁺
			[M+1] ⁺ .
241			<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.92 (s, 1H), 7.49 - 7.30 (m, 5H), 7.12 (s, 1H), 5.35 (s, 1H), 4.06 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 3.51 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 3.41 (s, 2H), 3.41 - 3.34 (m, 1H), 3.12 (q, J = 12.5, 10.5 Hz, 1H), 3.02 - 2.92 (m, 1H), 2.83 - 2.68 (m, 2H), 2.49 - 2.22 (m, 3H), 2.03 (td, J = 13.1, 4.4 Hz, 1H), 1.94 - 1.74 (m, 2H), 1.66 (s, 3H), 1.61 (d, J = 14.0 Hz, 1H). LCMS m/z 479.27 [M+1]⁺.</p>
[0883] 242			<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.24 (s, 1H), 7.51 - 7.27 (m, 4H), 7.13 (s, 1H), 5.82 (s, 1H), 5.35 (s, 1H), 3.45 (s, 2H), 2.80 - 2.64 (m, 2H), 2.47 - 2.25 (m, 2H), 2.10 - 1.96 (m, 1H), 1.92 - 1.72 (m, 3H), 1.60 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 0.85 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 0.62 (dd, J = 5.2, 2.0 Hz, 2H). LCMS m/z 387.29 [M+1]⁺.</p>
243			<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.67 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.51 - 7.41 (m, 4H), 7.40 - 7.30 (m, 2H), 7.17 (s, 1H), 5.35 (s, 1H), 3.67 (s, 2H), 2.80 - 2.68 (m, 2H), 2.63 - 2.33 (m, 2H), 2.15 - 2.01 (m, 1H), 1.89 (td, J = 12.8, 4.1 Hz, 1H), 1.81 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 1.62 (d, J = 13.3 Hz, 1H). LCMS m/z 454.21 [M+1]⁺.</p>

化合物	产物	醛	LCMS m/z [M+H] ⁺
244			¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.20 (s, 2H), 7.43 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 2H), 7.40 - 7.31 (m, 2H), 7.14 (s, 1H), 7.04 - 6.99 (m, 1H), 5.35 (s, 1H), 3.36 (s, 2H), 2.78 (d, <i>J</i> = 4.7 Hz, 3H), 2.71 (d, <i>J</i> = 10.5 Hz, 2H), 2.48 - 2.26 (m, 2H), 2.04 (td, <i>J</i> = 12.9, 4.5 Hz, 1H), 1.90 - 1.75 (m, 2H), 1.60 (d, <i>J</i> = 13.4 Hz, 1H). LCMS m/z 388.24 [M+1] ⁺ .
[0884] 245			¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.12 (d, <i>J</i> = 1.4 Hz, 1H), 8.77 (d, <i>J</i> = 1.4 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.50 - 7.32 (m, 4H), 7.16 (s, 1H), 5.36 (s, 1H), 3.83 (s, 2H), 2.85 - 2.58 (m, 4H), 2.31 - 1.55 (m, 4H). LCMS m/z 402.24 [M+1] ⁺ .
246			¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.68 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 8.05 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.95 (dd, <i>J</i> = 8.0, 2.1 Hz, 1H), 7.49 - 7.31 (m, 4H), 7.16 (s, 1H), 5.36 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.66 (d, <i>J</i> = 15.7 Hz, 2H), 2.72 (d, <i>J</i> = 10.9 Hz, 2H), 2.61 - 2.29 (m, 2H), 2.08 (td, <i>J</i> = 12.4, 3.4 Hz, 1H), 1.90 (td, <i>J</i> = 13.1, 12.3, 4.1 Hz, 1H), 1.80 (d, <i>J</i> = 13.2 Hz, 1H), 1.62 (d, <i>J</i> = 13.3 Hz, 1H). LCMS m/z 416.19 [M+1] ⁺ .

化合物	产物	醛	LCMSm/z[M+H] ⁺
247			¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.49 - 7.29 (m, 4H), 7.19 - 7.03 (m, 1H), 5.93 (s, 1H), 5.34 (s, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.39 (s, 2H), 2.74 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 2.50 - 2.25 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.01 (td, J = 12.6, 4.0 Hz, 1H), 1.90 - 1.73 (m, 2H), 1.59 (d, J = 13.8 Hz, 1H). LCMS m/z 375.24 [M+1] ⁺ .
248			¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.45 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.09 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.45 - 7.31 (m, 4H), 7.10 (s, 1H), 5.33 (s, 1H), 3.71 (s, 2H), 2.86 - 2.69 (m, 2H), 2.45 - 2.29 (m, 2H), 2.07 - 1.53 (m, 4H). LCMS m/z 397.23 [M+1] ⁺ .
249			¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.47 - 7.31 (m, 4H), 7.13 (s, 1H), 5.97 (s, 1H), 5.35 (s, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.04 (s, 4H), 3.47 (s, 2H), 2.76 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 2.48 - 2.27 (m, 2H), 2.03 (td, J = 12.9, 4.5 Hz, 1H), 1.92 - 1.55 (m, 3H). LCMS m/z 403.23 [M+1] ⁺ .
250			¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.02 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.30 (dd, J = 8.1, 2.4 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.51 - 7.30 (m, 4H), 7.15 (s, 1H), 5.36 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.76 (s, 2H), 2.83 - 2.55 (m, 3H), 2.18 - 1.55 (m, 5H). LCMS m/z 416.19 [M+1] ⁺ .

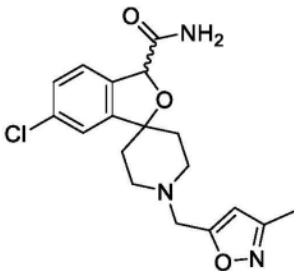
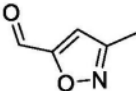
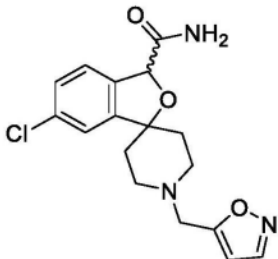
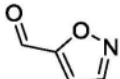
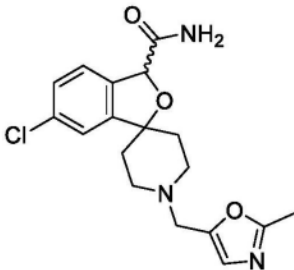
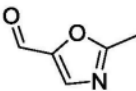
[0885]

[0886]

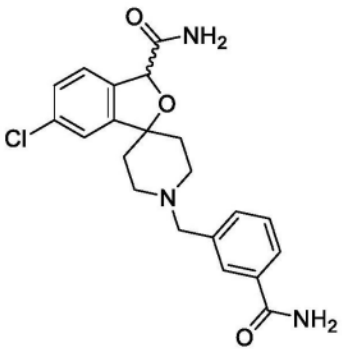
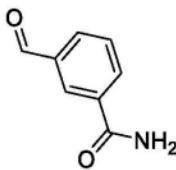
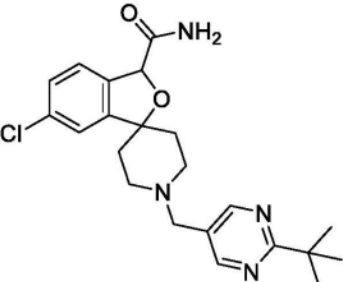
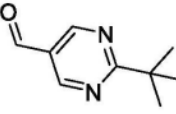
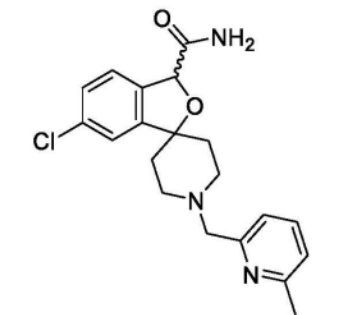
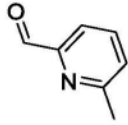
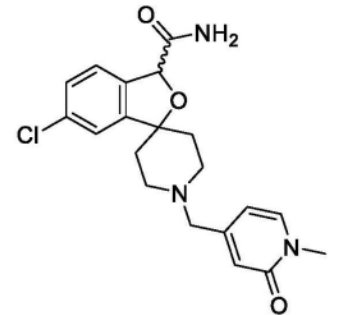
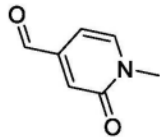
化合物	产物	醛	LCMS m/z [M+H] ⁺
251			1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.43 (t, J = 2.5 Hz, 2H), 7.41 - 7.31 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 5.35 (s, 1H), 3.55 (s, 2H), 2.77 - 2.69 (m, 2H), 2.55 - 2.28 (m, 2H), 2.13 - 2.01 (m, 2H), 1.88 (td, J = 14.0, 13.5, 4.8 Hz, 1H), 1.82 - 1.57 (m, 2H), 1.05 - 0.85 (m, 4H). LCMS m/z 388.24 [M+1] ⁺ .
252			1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.11 (s, 1H), 8.77 (s, 2H), 7.48 - 7.31 (m, 4H), 7.16 (s, 1H), 5.36 (s, 1H), 3.62 (s, 2H), 2.76 - 2.69 (m, 2H), 2.60 - 2.35 (m, 2H), 2.08 (td, J = 12.9, 4.4 Hz, 1H), 1.90 (td, J = 12.9, 4.4 Hz, 1H), 1.71 (dd, J = 73.1, 13.2 Hz, 2H). LCMS m/z 359.21 [M+1] ⁺ .
253			1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.59 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.50 - 7.27 (m, 5H), 7.14 (s, 1H), 6.37 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.36 (s, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.27 (s, 2H), 2.80 - 2.67 (m, 2H), 2.50 - 2.26 (m, 2H), 2.03 (td, J = 12.9, 4.4 Hz, 1H), 1.92 - 1.77 (m, 2H), 1.61 (d, J = 13.3 Hz, 1H). LCMS m/z 388.2 [M+1] ⁺ .
254			1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.48 - 7.30 (m, 4H), 7.10 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 5.70 (s, 1H), 5.34 (s, 1H), 3.94 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.24 (s, 2H), 3.16 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 2.79 - 2.69 (m, 2H), 2.33 (dt, J = 49.6, 11.7 Hz,

[0887]

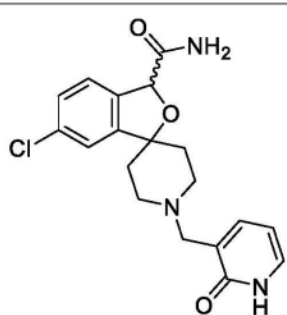
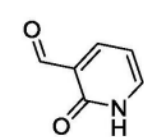
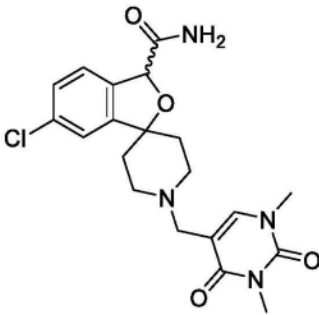
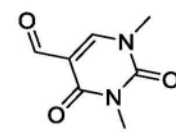
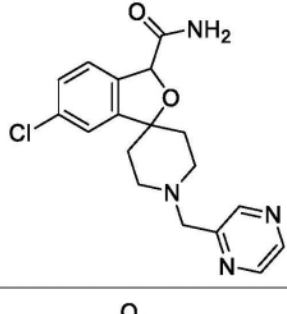
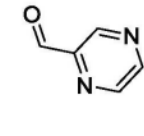
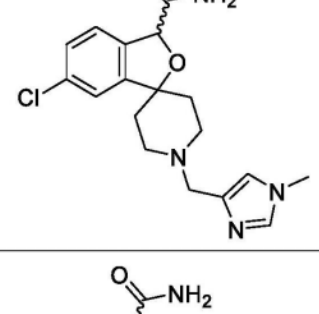
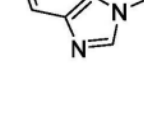
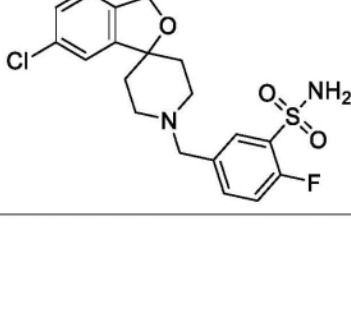
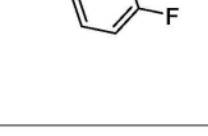
化合物	产物	醛	LCMSm/z[M+H] ⁺
			2H), 2.09 - 1.93 (m, 3H), 1.89 - 1.74 (m, 2H), 1.59 (d, J = 13.2 Hz, 1H)。LCMS m/z 402.19 [M+1] ⁺ 。
255			¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.33 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.48 - 7.32 (m, 4H), 7.16 (s, 1H), 5.36 (s, 1H), 3.53 (s, 2H), 2.82 (s, 2H), 2.07 (t, J = 12.3 Hz, 1H), 1.97 - 1.74 (m, 2H), 1.63 (d, J = 13.6 Hz, 1H)。LCMS m/z 348.23 [M+1] ⁺ 。
256			¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.15 (s, 2H), 7.46 - 7.31 (m, 4H), 7.14 (s, 1H), 6.55 (s, 2H), 5.35 (s, 1H), 2.71 (d, J = 10.7 Hz, 2H), 2.48 - 2.26 (m, 2H), 2.09 - 1.99 (m, 1H), 1.90 - 1.75 (m, 2H), 1.61 (d, J = 13.1 Hz, 1H)。2H under water peak LCMS m/z 374.2 [M+1] ⁺ 。
257			¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.49 - 7.31 (m, 4H), 7.11 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 5.35 (s, 1H), 5.07 (s, 2H), 3.28 (s, 2H), 3.27 - 3.19 (m, 1H), 2.76 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 2.48 - 2.18 (m, 2H), 2.03 (td, J = 13.1, 3.4 Hz, 1H), 1.92 - 1.73 (m, 2H), 1.60 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 0.93 - 0.88 (m, 4H)。LCMS m/z 402.19 [M+1] ⁺ 。

化合物	产物	醛	LCMSm/z[M+H] ⁺
258			1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.48 - 7.31 (m, 4H), 7.16 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.35 (s, 1H), 3.70 (s, 2H), 2.75 (d, J = 10.9 Hz, 2H), 2.62 - 2.34 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.07 (td, J = 12.8, 4.5 Hz, 1H), 1.88 (td, J = 12.9, 4.3 Hz, 1H), 1.84 - 1.76 (m, 1H), 1.61 (d, J = 13.7 Hz, 1H)。 LCMS m/z 362.19 [M+1] ⁺ 。
[0888] 259			1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.52 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.48 - 7.41 (m, 2H), 7.40 - 7.33 (m, 2H), 7.16 (s, 1H), 6.43 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 5.35 (s, 1H), 3.78 (s, 2H), 2.76 (d, J = 11.1 Hz, 2H), 2.52 (dd, J = 57.3, 11.3 Hz, 2H), 2.19 - 2.01 (m, 1H), 1.95 - 1.84 (m, 1H), 1.80 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 1.62 (d, J = 13.4 Hz, 1H)。 LCMS m/z 348.23 [M+1] ⁺ 。
260			1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.43 (t, J = 2.8 Hz, 2H), 7.41 - 7.31 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 5.35 (s, 1H), 3.57 (s, 2H), 2.74 (d, J = 11.1 Hz, 2H), 2.38 (s, 4H), 2.06 (td, J = 12.9, 4.5 Hz, 1H), 1.88 (td, J = 12.8, 4.3 Hz, 1H), 1.83 - 1.76 (m, 1H), 1.61 (d, J = 13.4 Hz, 1H)。 LCMS m/z 362.19 [M+1] ⁺ 。

化合物	产物	醛	LCMS m/z [M+H] ⁺
261			¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.38 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.50 - 7.30 (m, 4H), 7.22 (s, 1H), 7.16 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 5.36 (s, 1H), 3.54 (s, 2H), 2.71 (d, J = 10.4 Hz, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.46 - 2.00 (m, 3H), 1.98 - 1.56 (m, 2H)。 LCMS m/z 372.21 [M+1] ⁺ .
262			LCMS m/z 348.111 [M+1] ⁺ .
[0889] 263			LCMS m/z 415.113 [M+1] ⁺ .
264			LCMS m/z 397.143 [M+1] ⁺ .
265			LCMS m/z 362.126 [M+1] ⁺ .

化合物	产物	醛	LCMS m/z [M+H] ⁺
266			LCMS m/z 400.142 [M+1] ⁺ .
267			LCMS m/z 415.189 [M+1] ⁺ .
268			
269			LCMS m/z 388.142 [M+1] ⁺ .

[0890]

化合物	产物	醛	LCMS m/z [M+H] ⁺
270			LCMS m/z 374.126 [M+1] ⁺ .
271			
[0891] 272			LCMS m/z 359.127 [M+1] ⁺ .
273			
274			LCMS m/z 454.099 [M+1] ⁺ .

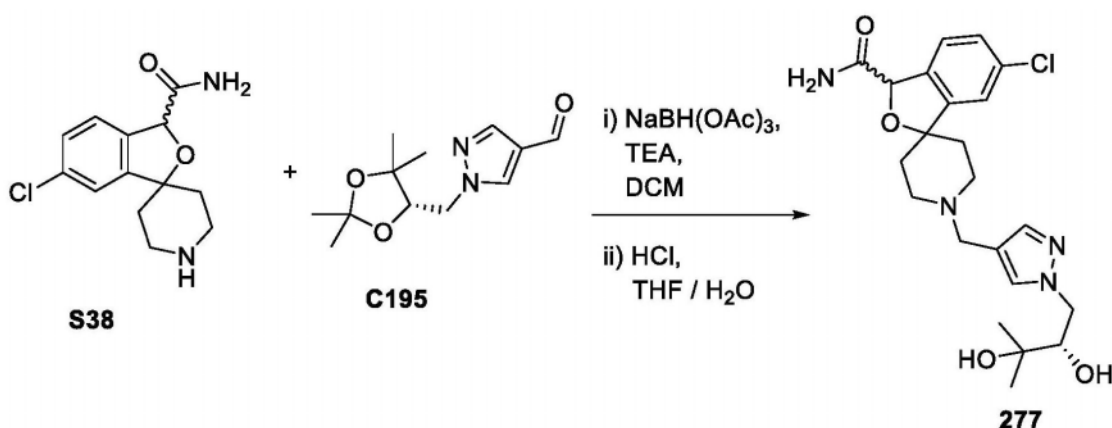
化合物	产物	醛	LCMSm/z[M+H] ⁺
275			
276			LCMS m/z 376.142 [M+1] ⁺ .

[0892]

[0893] 化合物277

[0894] 5-氯-1'-[[1-[(2S)-2,3-二羟基-3-甲基-丁基]吡唑-4-基]甲基]螺[1H-异苯并呋喃-3,4'-哌啶]-1-甲酰胺 (277)

[0895]

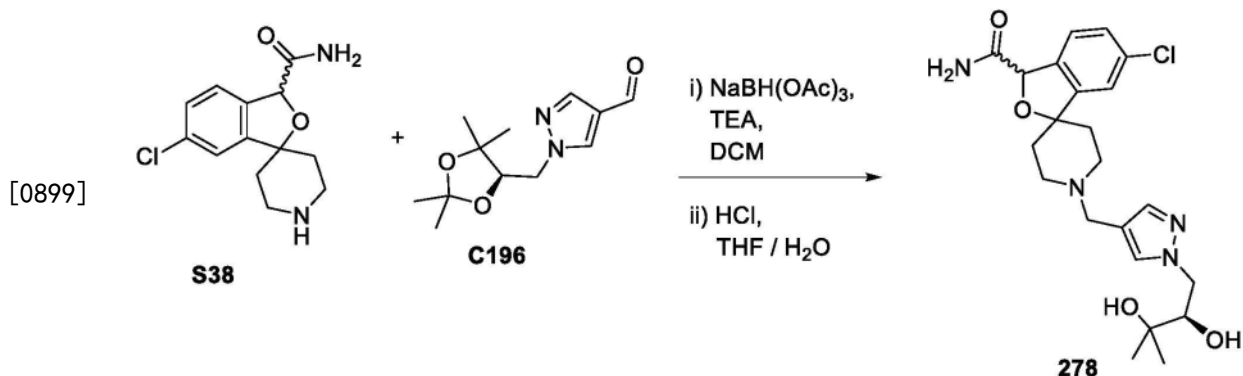


[0896] 向含有5-氯螺[1H-异苯并呋喃-3,4'-哌啶]-1-甲酰胺(三氟乙酸盐) (107mg, 0.2445mmol) 的DCM (1.9mL) 和TEA (70μL, 0.5022mmol) 溶液的小瓶中添加1-[[[(4S)-2,2,5,5-四甲基-1,3-二氧戊环-4-基]甲基]吡唑-4-基]甲基]吡唑-4-甲醛 (90mg, 0.3777mmol)。向所得混合物中添加三乙酰氧基硼酰根(钠盐) (185mg, 0.8729mmol) 并搅拌2天。将反应淬灭到饱和的NaHCO₃ 水溶液中,并用DCM (3x) 萃取。使合并的有机物通过相分离器并将其浓缩。将所得粗制残余物用THF (5mL) 稀释,并添加氯化氢 (500μL, 4M/二噁烷, 2.000mmol)。将反应搅拌过夜,并且然后添加水 (500μL, 27.75mmol), 并将反应再次搅拌过夜。然后将反应在减压下浓缩。将残余物通过反相HPLC (方法:沃特世XBridge制备型C8柱; 30×150mm, 5微米。梯度:乙腈/水, 含10mM氢氧化铵) 进行纯化, 以得到5-氯-1'-[[1-[(2S)-2,3-二羟基-3-甲基-丁基]吡唑-4-基]甲基]螺[1H-异苯并呋喃-3,4'-哌啶]-1-甲酰胺277 (21.7mg, 18% 产率)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.57 (s, 1H), 7.49-7.29 (m, 5H), 7.12 (s, 1H), 5.35 (s, 1H), 4.92 (d, J=6.1Hz, 1H), 4.46 (s, 1H), 4.33 (dd, J=13.7, 1.9Hz, 1H), 3.90-3.79 (m, 1H), 3.52 (t, J=

7.7Hz, 1H), 3.39 (s, 2H), 3.31 (s, 1H), 2.83-2.72 (m, 2H), 2.46-2.20 (m, 1H), 2.03 (t, J=11.3Hz, 1H), 1.91-1.75 (m, 2H), 1.60 (d, J=13.1Hz, 1H), 1.08 (d, J=21.7Hz, 6H). LCMS m/z 449.28[M+1]⁺.

[0897] 化合物278

[0898] 5-氯-1'-[[[1-[(2R)-2,3-二羟基-3-甲基-丁基]吡唑-4-基]甲基]螺[1H-异苯并呋喃-3,4'-哌啶]-1-甲酰胺 (278)

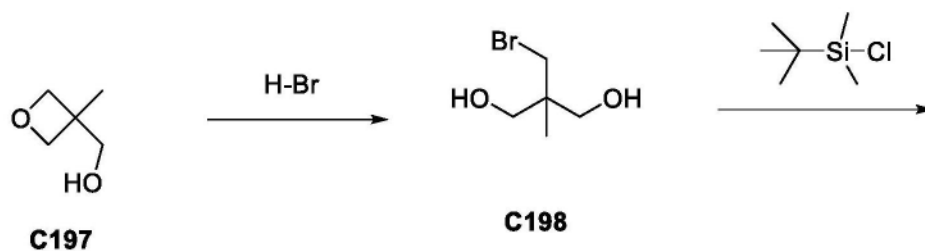


[0900] 使用与用于制备具有起始醛C196的化合物277相同的方法来制备5-氯-1'-[[[1-[(2R)-2,3-二羟基-3-甲基-丁基]吡唑-4-基]甲基]螺[1H-异苯并呋喃-3,4'-哌啶]-1-甲酰胺 (278)。

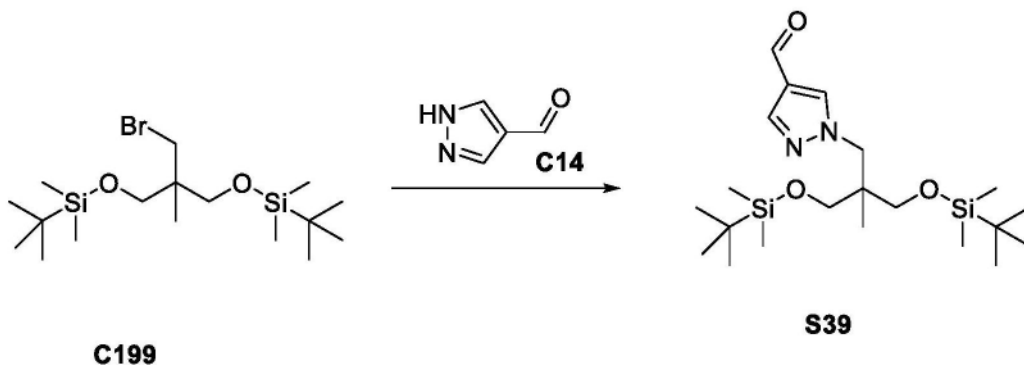
[0901] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.57 (s, 1H), 7.48-7.28 (m, 5H), 7.12 (s, 1H), 5.35 (s, 1H), 4.92 (d, J=6.1Hz, 1H), 4.46 (s, 1H), 4.38-4.29 (m, 1H), 3.85 (dd, J=13.8, 9.6Hz, 1H), 3.52 (t, J=7.6Hz, 1H), 3.40 (s, 2H), 2.82-2.74 (m, 2H), 2.47-2.20 (m, 2H), 2.04 (t, J=14.9Hz, 1H), 1.94-1.55 (m, 3H), 1.09 (d, J=21.7Hz, 6H). LCMS m/z 449.33[M+1]⁺.

[0902] 制备S39

[0903] 1-[3-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-2-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧甲基]-2-甲基-丙基]吡唑-4-甲醛 (S39)



[0904]



[0905] 步骤1:2-(溴甲基)-2-甲基-丙烷-1,3-二醇 (C198)

[0906] 在0℃下向(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)甲醇C197(10mL,100.3mmol)于THF(70mL)中的混合物中添加溴化氢(14mL,48%w/w,123.7mmol)。搅拌24小时后,将混合物浓缩至最小体积,用DCM/甲醇稀释,并将过量HBr用饱和碳酸氢钠淬灭。将各层分离,将有机层用硫酸钠干燥,过滤,用甲醇冲洗并浓缩,以得到2-(溴甲基)-2-甲基-丙烷-1,3-二醇C198(13.6682g,74%)¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δ3.47(d,J=1.1Hz,6H),0.96(s,3H)。

[0907] 步骤2:[2-(溴甲基)-3-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-2-甲基-丙氧基]-叔丁基-二甲基-硅烷(C199)

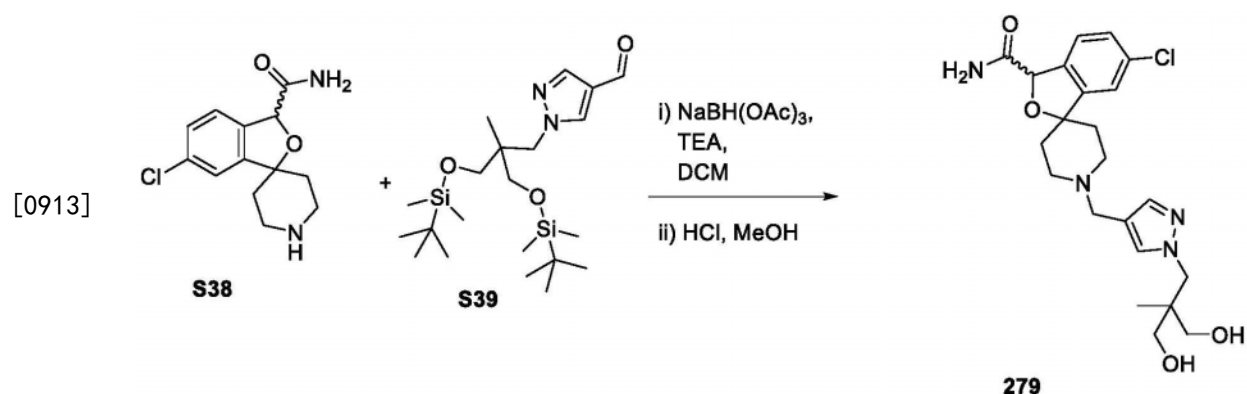
[0908] 向2-(溴甲基)-2-甲基-丙烷-1,3-二醇C198(10g,54.09mmol)于DCM(200mL)中的混合物中添加咪唑(7.7g,113.1mmol),随后添加TBSCl(17g,112.8mmol)。5分钟后,混合物沉淀出白色结晶固体。将混合物过滤,用DCM冲洗,并浓缩。将混合物用庚烷(25mL)稀释以进一步沉淀咪唑/咪唑HCl,过滤,并将固体用另外的庚烷(10mL)冲洗。将混合物浓缩,沉淀出另外的固体。将混合物稀释并用庚烷(50mL)再浓缩两次,以得到[2-(溴甲基)-3-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-2-甲基-丙氧基]-叔丁基-二甲基-硅烷C199(22246mg,100%)¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δ3.44(s,4H),3.40(s,2H),0.94(s,3H),0.89(s,18H),0.04(d,J=1.2Hz,12H)。

[0909] 步骤3:1-[3-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-2-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧甲基]-2-甲基-丙基]吡唑-4-甲醛(S39)

[0910] 向小瓶中添加含1H-吡唑-4-甲醛(2g,20.81mmol)、碳酸二钾(4g,28.94mmol)和[2-(溴甲基)-3-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-2-甲基-丙氧基]-叔丁基-二甲基-硅烷C199(9.5g,23.08mmol)的DMF(20mL)。将混合物加热至130℃。3小时后,使混合物冷却至室温,用水(100mL)和庚烷(100mL)稀释。将各层混合,并将水层用庚烷(2×100mL)洗涤。将合并的有机层用水(100mL)、盐水(100mL)洗涤,并将有机层用硫酸钠干燥并浓缩。通过硅胶色谱法纯化(梯度:0-60% EtOAc:庚烷)得到了产物1-[3-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-2-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧甲基]-2-甲基-丙基]吡唑-4-甲醛S39(2390mg,23%)¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δ9.85(s,1H),7.98-7.91(m,2H),4.12(s,2H),3.43-3.29(m,4H),0.91(s,18H),0.84(s,3H),0.05(d,J=0.6Hz,12H)。LCMS m/z 427.31[M+H]⁺。

[0911] 化合物279

[0912] 5-氯-1'-[[[1-[3-羟基-2-(羟甲基)-2-甲基-丙基]吡唑-4-基]甲基]螺[1H-异苯并呋喃-3,4'-哌啶]-1-甲酰胺(279)



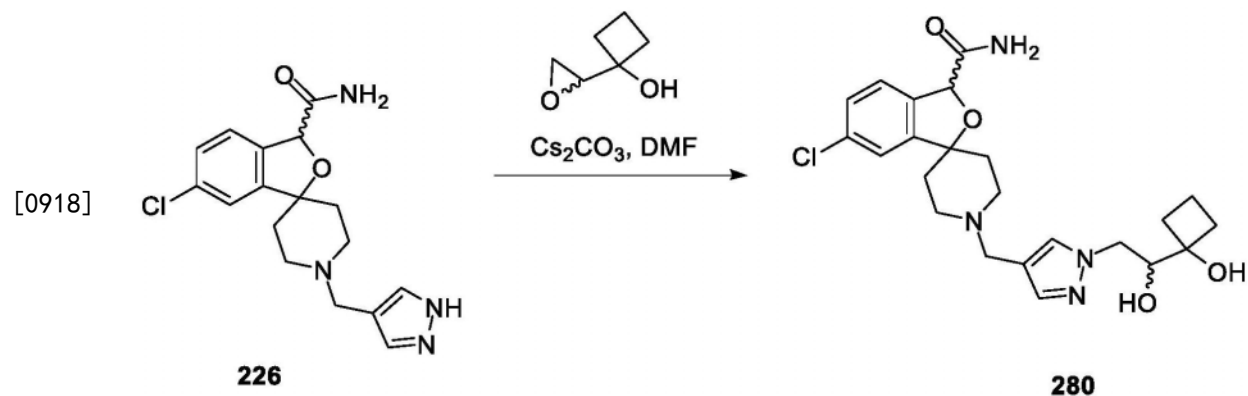
[0914] 使用与用于制备具有起始醛S39的化合物278相同的方法来制备5-氯-1'-[[[1-[3-

羟基-2-(羟甲基)-2-甲基-丙基]吡唑-4-基]甲基]螺[1H-异苯并呋喃-3,4'-哌啶]-1-甲酰胺(279),除了使用MeOH替代在与HCl反应期间用作溶剂的THF/H₂O。

[0915] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ7.55 (s, 1H), 7.49-7.29 (m, 5H), 7.12 (s, 1H), 5.34 (s, 1H), 4.58 (t, J=5.3Hz, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.27-3.09 (m, 4H), 2.86-2.68 (m, 2H), 2.48-2.22 (m, 2H), 2.15-1.96 (m, 1H), 1.93-1.55 (m, 3H), 0.68 (s, 3H)。LCMS m/z 449.33 [M+1]⁺。

[0916] 化合物280

[0917] 5-氯-1'-[[1-[2-羟基-2-(1-羟基环丁基)乙基]吡唑-4-基]甲基]螺[1H-异苯并呋喃-3,4'-哌啶]-1-甲酰胺(280)



[0919] 向5-氯-1'-((1H-吡唑-4-基甲基)螺[1H-异苯并呋喃-3,4'-哌啶]-1-甲酰胺(30mg, 0.08650mmol) (化合物226)、Cs₂CO₃ (114mg, 0.3499mmol) 于DMF (1.0mL) 中的悬浮液中添加1-(环氧乙烷-2-基)环丁醇(11mg, 0.09637mmol), 并在75℃下搅拌5小时。将反应通过PTFE 0.45um注射器过滤器过滤, 并浓缩。将粗制残余物通过反相HPLC(柱:C18。梯度:0-100% MeCN/10mM碳酸氢铵水溶液)进行纯化, 以得到5-氯-1'-[[1-[2-羟基-2-(1-羟基环丁基)乙基]吡唑-4-基]甲基]螺[1H-异苯并呋喃-3,4'-哌啶]-1-甲酰胺280 (17.8mg, 41%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.47-7.29 (m, 5H), 7.57 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 5.34 (s, 1H), 5.04 (s, 1H), 4.89 (d, J=6.7Hz, 1H), 4.21-4.11 (m, 1H), 3.99-3.86 (m, 1H), 3.70 (t, J=8.9Hz, 1H), 3.39 (s, 2H), 2.81-2.72 (m, 2H), 2.43-2.17 (m, 2H), 2.05-1.41 (m, 8H)。ESI-MS m/z 461.29 [M+1]⁺。

[0920] 化合物281-285

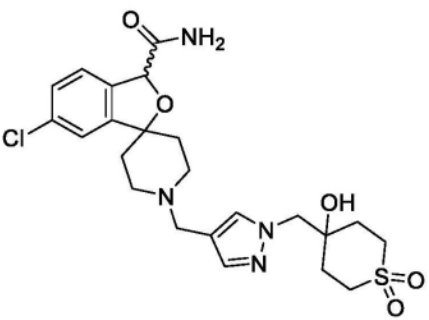
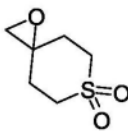
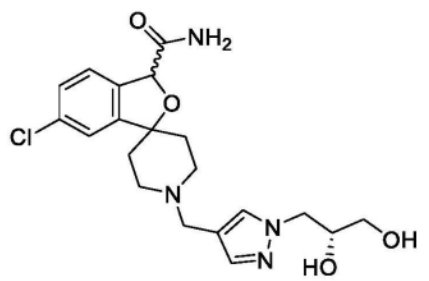
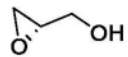
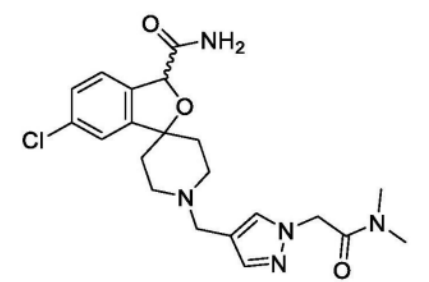
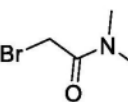
[0921] 采用与化合物280相同的方法用化合物226和适当的亲电试剂来制备化合物281-285(参见表18)。对方法的任何修改在表18和所附脚注中标识。

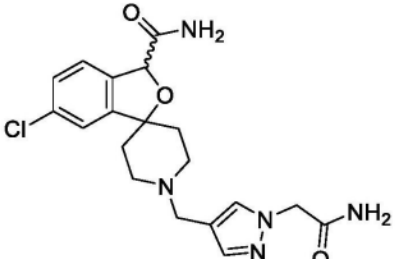
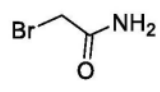
[0922] 表18. 化合物281-285的结构和物理化学数据

[0923]

化合物	产物	亲电试剂	LCMSm/z[M+H] ⁺
281			<p>¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.57 (s, 1H), 7.38 (dt, J = 18.9, 5.6 Hz, 5H), 7.11 (s, 1H), 5.35 (s, 1H), 5.02 (s, 1H), 4.35 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 3.90 (dd, J = 13.9, 9.6 Hz, 1H), 3.71 - 3.46 (m, 5H), 3.39 (s, 2H), 2.83 - 2.67 (m, 2H), 2.46 - 2.19 (m, 4H), 2.11 - 1.95 (m, 1H), 1.93 -</p>

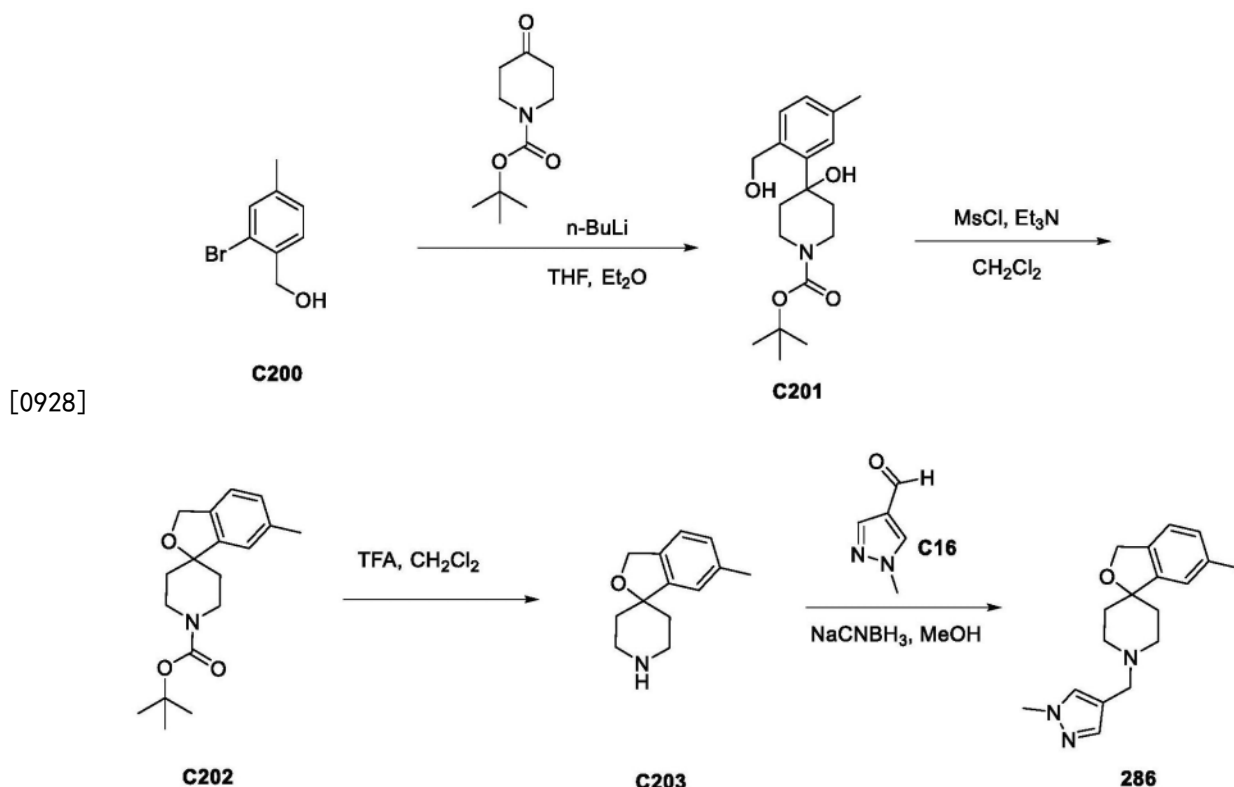
[0924]

			1.52 (m, 4H), 1.41 - 1.13 (m, 2H)。 LCMS m/z 491.32 [M+1] ⁺ .
282			LCMS m/z 509.2 [M+1] ⁺ .
283			¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.56 (s, 1H), 7.48 - 7.30 (m, 5H), 7.13 (s, 1H), 5.35 (s, 1H), 4.95 (s, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.17 (dd, J = 13.7, 4.1 Hz, 1H), 3.94 (dd, J = 13.8, 7.5 Hz, 1H), 3.78 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 3.41 (s, 2H), 3.28 (td, J = 10.8, 5.5 Hz, 1H), 2.77 (d, J = 10.7 Hz, 2H), 2.47 - 2.25 (m, 2H), 2.04 (td, J = 12.9, 4.3 Hz, 1H), 1.90 - 1.74 (m, 2H), 1.61 (d, J = 13.3 Hz, 1H). LCMS m/z 421.14 [M+1] ⁺ .
284			¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.53 (s, 1H), 7.48 - 7.28 (m, 5H), 7.13 (s, 1H), 5.35 (s, 1H), 5.04 (s, 2H), 3.44 (s, 2H), 3.01 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 2.77 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 2.48 - 2.24 (m, 2H), 2.04 (td, J = 12.7, 4.4 Hz, 1H), 1.92 - 1.75 (m, 2H), 1.61 (d, J = 13.2 Hz, 1H). LCMS m/z

			432.31 [M+1] ⁺ .
[0925]	285		 LCMS m/z 404.27 [M+1] ⁺ .

[0926] 化合物286

[0927] 5-甲基-1'-[(1-甲基吡唑-4-基)甲基]螺[1H-异苯并呋喃-3,4'-哌啶] (286)



[0929] 步骤1: 4-羟基-4-[2-(羟甲基)-5-甲基-苯基]哌啶-1-羧酸叔丁酯 (C201) 的制备

[0930] 在-78℃下向(2-溴-4-甲基-苯基)甲醇(300mg, 0.0013mol)于THF(6mL)中的搅拌溶液中添加n-BuLi(1.2800mL, 2.5M, 0.0032mol), 并将溶液搅拌10分钟。在-78℃下向其中添加4-氧代哌啶-1-羧酸叔丁酯(278.95mg, 0.0014mol)于乙醚(2mL)中的溶液。将反应混合物在-78℃下搅拌2小时。使反应混合物温度温热至环境温度, 用饱和NH₄Cl溶液淬灭, 并用EtOAc(2×50mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 并浓缩, 以得到4-羟基-4-[2-(羟甲基)-5-甲基-苯基]哌啶-1-羧酸叔丁酯(550mg, 45%)。ESI-MS m/z: 322.23 [M+1]⁺

[0931] 步骤2: 5-甲基螺[1H-异苯并呋喃-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯 (C202) 的制备

[0932] 在0℃下向4-羟基-4-[2-(羟甲基)-5-甲基-苯基]哌啶-1-羧酸叔丁酯(370mg, 1.1512mmol)于DCM(10mL)中的搅拌溶液中添加Et₃N(582.45mg, 0.8023mL, 5.7560mmol), 随后添加MsCl(197.81mg, 0.1337mL, 1.7268mmol)。将反应混合物在环境温度下搅拌4小时。将

反应混合物用DCM(30mL)稀释,并用水(10mL)洗涤3次。使溶剂蒸发,并将粗制残余物通过正相快速柱色谱法(梯度:10-20% EtOAc/己烷)进行纯化,以得到5-甲基螺[1H-异苯并呋喃-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯(150mg,43%)。¹H NMR(DMSO-d₆): δ 7.15(d,J=8Hz,1H),7.09(d,J=4.24,2H),4.94(s,2H),3.93(brs,2H),3.05(brs,2H),2.30(s,3H),1.78-1.72(m,2H),1.57(d,J=12.4Hz,2H),1.42(s,9H)。ESI-MS m/z:304.0[M+1]⁺。

[0933] 步骤3:5-甲基螺[1H-异苯并呋喃-3,4'-哌啶](C203)的制备

[0934] 在0℃下向5-甲基螺[1H-异苯并呋喃-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯(150mg,0.4944mmol)于DCM(5mL)中的搅拌溶液中添加TFA(281.86mg,0.1904mL,2.4720mmol),并在环境温度下搅拌1小时。将反应混合物用DCM(30mL)稀释,并用饱和碳酸钠溶液(10mL)和水(10mL)洗涤3次。使溶剂蒸发,以得到5-甲基螺[1H-异苯并呋喃-3,4'-哌啶](95mg,95%),其无需进一步纯化即可用于下一步骤。ESI-MS m/z:204.0[M+1]⁺。

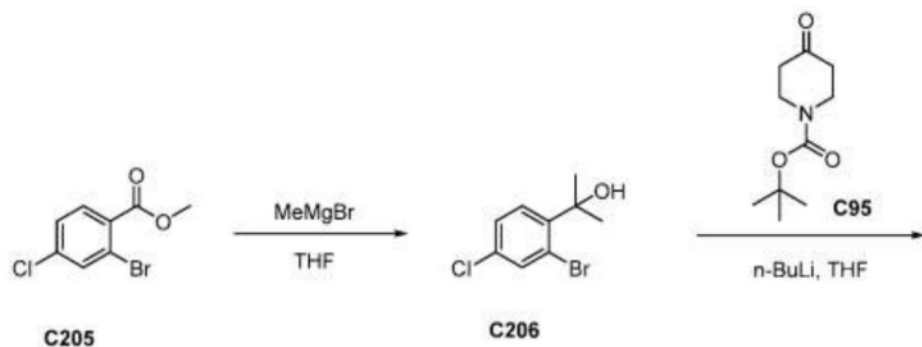
[0935] 步骤4:5-甲基-1'-[(1-甲基吡唑-4-基)甲基]螺[1H-异苯并呋喃-3,4'-哌啶](286)的制备

[0936] 向5-甲基螺[1H-异苯并呋喃-3,4'-哌啶](90mg,0.4067mmol)于甲醇(2mL)中的搅拌溶液中添加1-甲基-1H-吡唑-4-甲醛(67.170mg,0.6100mmol)。将混合物搅拌30分钟,随后在0℃下添加NaCNBH₃(76.674mg,1.2201mmol)。将反应混合物在环境温度下搅拌6小时。将反应混合物用冰淬灭,并且然后使过量的甲醇蒸发。将粗制残余物用DCM(50mL)稀释,并用水(20mL)洗涤3次。使过量的溶剂蒸发,并将粗制残余物通过反相柱色谱法(柱:YMC Triart Actus C18(250×20mm,5 μ);梯度:30%-95% MeCN/20mM碳酸氢铵水溶液)进行纯化,以得到5-甲基-1'-[(1-甲基吡唑-4-基)甲基]螺[1H-异苯并呋喃-3,4'-哌啶]286(45mg,36%)。¹H NMR(DMSO-d₆): δ 7.56(s,1H),7.30(s,1H),7.12(d,J=7.6Hz,1H),7.06(d,J=7.68Hz,1H),7.02(s,2H),4.88(s,2H),3.79(s,3H),3.37(s,3H),2.70(d,J=10.84Hz,2H),2.30(s,3H),2.27-2.21(m,2H),1.87-1.79(m,2H),1.56(d,J=12.64Hz,2H)。ESI-MS m/z:298.0[M+1]⁺。

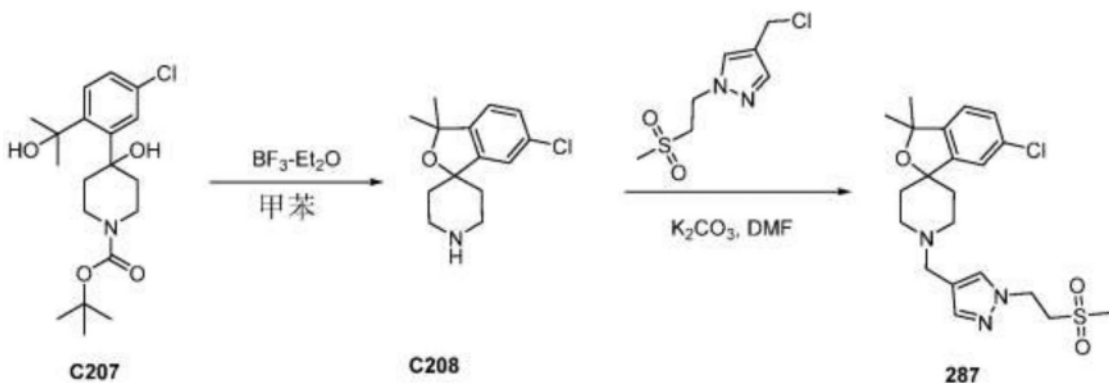
[0937] 化合物287

[0938] 5-氯-1,1-二甲基-1'-[[1-(2-甲磺酰基乙基)吡唑-4-基]甲基]螺[异苯并呋喃-3,4'-

[0939] 哌啶](287)



[0940]



[0941] 步骤1:2-(2-溴-4-氯-苯基)丙-2-醇(C206)的制备

[0942] 向冷却至0℃的2-溴-4-氯-苯甲酸甲酯(10g, 40.082mmol)于THF(200mL)中的搅拌溶液中缓慢添加MeMgBr(19.118g, 160.33mmol), 同时将温度维持在0℃。将反应混合物用饱和氯化铵溶液(200mL)淬灭, 并用EtOAc(3×300ml)萃取。将有机层用盐水(400mL)洗涤, 并经无水Na₂SO₄干燥。过滤有机层并浓缩, 以得到2-(2-溴-4-氯-苯基)丙-2-醇(10g, 100%)¹H NMR(CDCl₃, 400MHz): δ=7.65-7.63(d, 1H, J=8.8Hz), 7.598-7.592(d, 1H, J=2.4Hz), 2.55(m, 1H), 1.69-1.73ppm(m, 6H)。

[0943] 步骤2:4-[5-氯-2-(1-羟基-1-甲基-乙基)苯基]-4-羟基-哌啶-1-羧酸叔丁酯(C207)的制备

[0944] 在-78℃下向2-(2-溴-4-氯-苯基)丙-2-醇(2.5g, 0.0089mol)于THF(37.5mL)中的搅拌溶液中添加n-BuLi(2.0g, 3mL, 0.0318mol)。将反应混合物在相同温度下搅拌30分钟, 并且然后添加含4-氧代哌啶-1-羧酸叔丁酯(2.2g, 0.0110mol)的THF(5mL)。使反应混合物温热至室温, 然后继续搅拌3小时。将反应混合物用饱和氯化铵溶液(200ml)淬灭, 然后用EtOAc(3×100ml)萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥并浓缩, 以得到4-[5-氯-2-(1-羟基-1-甲基-乙基)苯基]-4-羟基-哌啶-1-羧酸叔丁酯(5g, 21%), 其无需进一步纯化即可携带。

[0945] 步骤3:5-氯-1,1-二甲基-螺[异苯并呋喃-3,4'-哌啶](C208)的制备

[0946] 在室温下向4-[5-氯-2-(1-羟基-1-甲基-乙基)苯基]-4-羟基-哌啶-1-羧酸叔丁酯(1.5g, 0.7300mmol)于甲苯(15mL)中的搅拌溶液中缓慢添加BF₃·OEt₂(2.8779g, 2.5468mL, 20.277mmol)。将反应在室温下搅拌16小时。将反应混合物浓缩并用碳酸氢钠溶液中和, 然后添加到水(100ml)中, 并用EtOAc(2×100ml)萃取。将合并的有机层浓缩, 以得到无需进一步纯化的呈粗制中间体的5-氯-1,1-二甲基-螺[异苯并呋喃-3,4'-哌啶](190mg, 103%), 将其直接携带到下一步骤。ESI-MS m/z: 252.0[M+1]⁺。

[0947] 步骤4:5-氯-1,1-二甲基-1'-[[1-(2-甲磺酰基乙基)吡唑-4-基]甲基]螺[异苯并

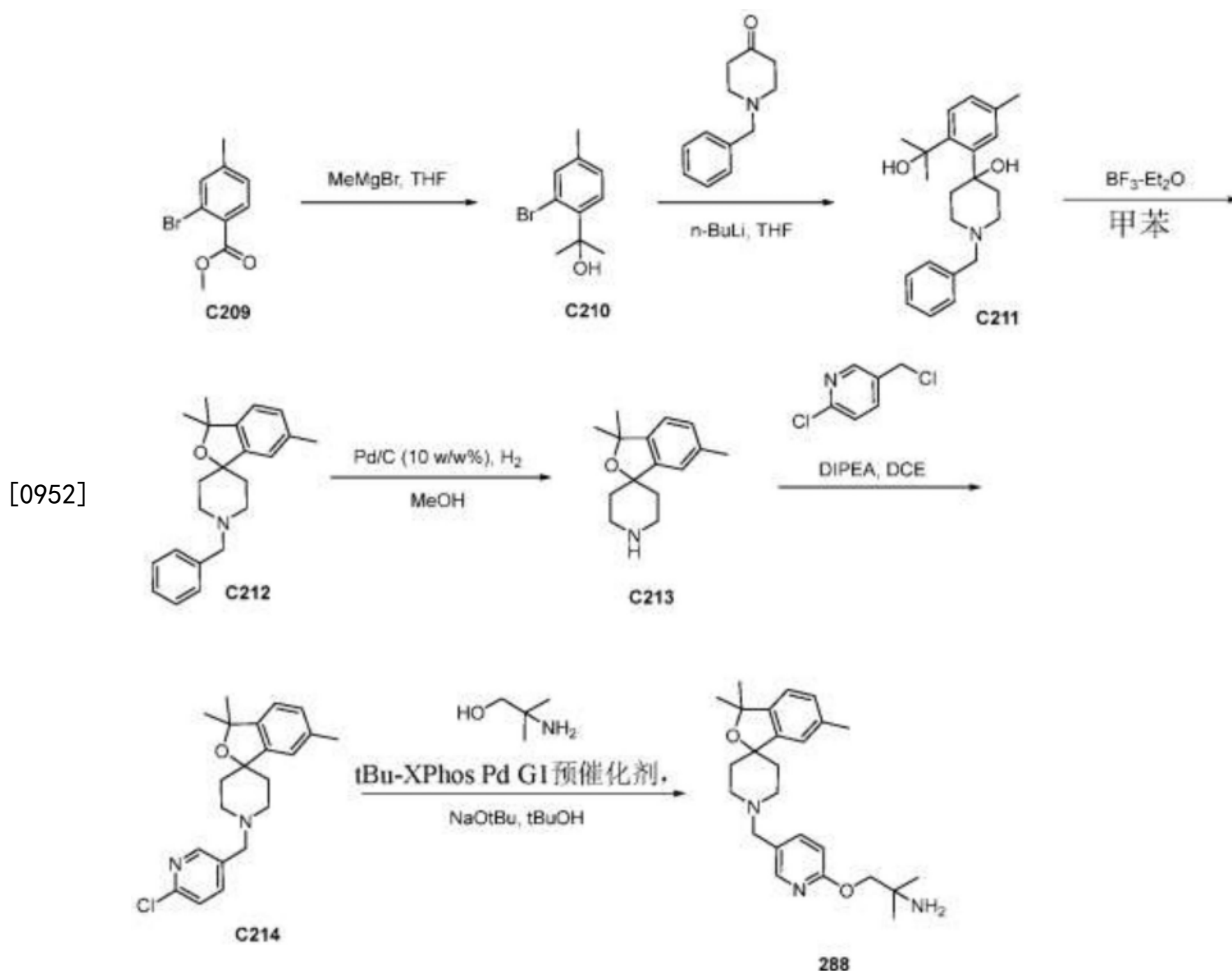
呋喃-3,4'-哌啶] (287) 的制备

[0948] 在环境温度下向5-氯-1,1-二甲基-螺[异苯并呋喃-3,4'-哌啶] (100mg, 293.94 μ mol) 和4-(氯甲基)-1-(2-甲基磺酰基乙基)吡唑 (82mg, 294.58 μ mol) 于MeCN (2.0mL) 和DMF (1.0mL) 中的搅拌溶液中添加K₂CO₃ (207mg, 0.0015mol), 随后添加KI (10mg, 60.24 μ mol)。然后将反应混合物在室温下搅拌16小时。将反应混合物通过硅藻土垫过滤并用EtOAc (2 \times 200mL) 洗涤。浓缩滤液以得到粗制残余物, 将其通过反相HPLC (柱: -xselect 苯基己烯 (150 \times 25)mm, 5 μ ; 梯度: 2%-25% MeCN:MeOH(1:1)/0.1% TFA水溶液) 进行纯化, 以得到5-氯-1,1-二甲基-1'-[[1-(2-甲磺酰基乙基)吡唑-4-基]甲基]螺[异苯并呋喃-3,4'-哌啶] (287) (23mg, 14%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.00 (d, J=12.0Hz, 1H), 7.67 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.42 (dd, J=8.0Hz, 1.6Hz, 1H), 7.36 (d, J=4.8Hz, 1H), 7.33-6.52 (m, 1H), 4.59 (t, J=6.4Hz, 2H), 4.41 (d, J=6.0Hz, 2H), 3.70 (t, J=6.8Hz, 2H), 3.37 (s, 2H), 3.12 (s, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.17-2.07 (m, 2H), 1.81 (d, J=13.6Hz, 2H), 1.46 (s, 6H)。ESI-MS m/z: 438.0[M+1]⁺。

[0949] 化合物288

[0950] 2-甲基-1-[[5-[(1,1,5-三甲基螺[异苯并呋喃-3,4'-哌啶]-1'-基)甲基]-2-吡啶基]

[0951] 氧基]丙-2-胺 (288)



[0953] 步骤1: 2-(2-溴-4-甲基-苯基)丙-2-醇 (C210) 的制备

[0954] 在环境温度下向2-溴-4-甲基-苯甲酸甲酯 (5.0g, 21.83mmol) 于THF (50mL) 中的搅

拌溶液中缓慢添加MeMgBr (21.83mL, 3M, 65.481mmol), 然后将所得反应混合物搅拌16小时。将反应混合物用氯化铵溶液 (200ml) 淬灭, 用乙酸乙酯 (200ml) 萃取, 并将有机层用硫酸钠干燥。浓缩溶液以得到2-(2-溴-4-甲基-苯基)丙-2-醇 (5.5g, 93%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃), δppm 7.51 (d, J=8.4MHz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.09 (d, J=6.8MHz, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.72 (s, 6H)。

[0955] 步骤2: 1-苄基-4-[2-(1-羟基-1-甲基-乙基)-5-甲基-苯基]哌啶-4-醇 (C211) 的制备

[0956] 在-78℃下在15分钟内向2-(2-溴-4-甲基-苯基)丙-2-醇 (5.5g, 24.0mmol) 于THF (45mL) 中的搅拌溶液中缓慢添加n-BuLi (22.1mL, 2.5M, 55.2mmol), 并将混合物在相同温度下搅拌1小时。在-78℃下向混合物中缓慢添加1-苄基哌啶-4-酮 (6.36g, 33.6mmol) 的四氢呋喃溶液 (10mL), 持续10分钟。将此所得混合物缓慢温热到环境温度并搅拌18小时。通过添加氯化铵溶液 (100ml) 来淬灭反应混合物, 用乙酸乙酯 (200ml) 萃取, 并且将有机层用硫酸钠干燥, 然后浓缩。将粗制残余物通过快速柱色谱法 (梯度: 5% 甲醇/DCM) 进行纯化, 以得到1-苄基-4-[2-(1-羟基-1-甲基-乙基)-5-甲基-苯基]哌啶-4-醇 (3.2g, 32%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃), δppm 7.63 (s, 1H), 7.43-7.32 (m, 5H), 7.16 (d, J=7.6Hz, 1H), 6.97 (d, J=7.6Hz, 1H), 4.07 (s, 2H), 3.21 (br, s, 4H), 2.87 (br, s, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.69-2.03 (m, 2H), 1.76 (s, 6H), 1.33-1.30 (m, 1H), 0.91-0.88 (m, 1H)。ESI-MS m/z 340.0[M+1]⁺。

[0957] 步骤3: 1'-苄基-1,1,5-三甲基-螺[异苯并呋喃-3,4'-哌啶] (C212) 的制备

[0958] 向1-苄基-4-[2-(1-羟基-1-甲基-乙基)-5-甲基-苯基]哌啶-4-醇 (3.2g, 9.43mmol) 于甲苯 (64mL) 中的搅拌溶液中添加三氟化硼二乙醚 (30.1g, 26.6mL, 212.1mmol), 并将反应混合物搅拌16小时。使溶剂在减压下蒸发以获得粗制残余物, 将其用水 (200mL) 淬灭, 用乙酸乙酯 (3×100mL) 萃取, 经硫酸钠干燥, 并浓缩。将粗制残余物通过快速柱色谱法 (梯度: 30%-40% 乙酸乙酯/己烷) 进行纯化, 以得到1'-苄基-1,1,5-三甲基-螺[异苯并呋喃-3,4'-哌啶] (2.9g, 78%)¹H NMR (400MHz, CDCl₃), δppm 7.48-7.43 (m, 5H), 7.12 (d, J=8Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.97 (d, J=8Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.49-3.45 (m, 2H), 3.23-3.17 (m, 2H), 2.71-2.61 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.77-1.75 (m, 2H), 1.46 (s, 6H)。ESI-MS m/z: 322.0[M+1]⁺。

[0959] 步骤4: 1,1,5-三甲基螺[异苯并呋喃-3,4'-哌啶] (C213) 的制备

[0960] 向1'-苄基-1,1,5-三甲基-螺[异苯并呋喃-3,4'-哌啶] (2.3g, 7.15mmol) 于甲醇 (46mL) 中的搅拌溶液中添加Pd/C (1.5g, 10% w/w, 1.4095mmol) 和AcOH (214mg, 0.203mL, 3.58mmol)。将反应混合物在氢气气氛下 (30psi) 在环境温度下搅拌24小时。将反应混合物经润湿的硅藻土垫过滤, 确保垫和钯副产物保持湿润。用甲醇 (50ml) 洗涤垫, 并浓缩滤液。将粗制残余物用乙醚 (3×50ml) 研磨并浓缩, 以得到1,1,5-三甲基螺[异苯并呋喃-3,4'-哌啶] (1.429g, 86%)¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆), δppm 8.27 (br, s, 1H), 7.15 (s, 2H), 6.92 (s, 1H), 3.32-3.29 (m, 2H), 3.15-3.08 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.17-2.06 (m, 2H), 1.79-1.67 (m, 2H), 1.44 (s, 6H)。ESI-MS m/z: 232.2[M+1]⁺。

[0961] 步骤5: 1'-[(6-氯-3-吡啶基)甲基]-1,1,5-三甲基-螺[异苯并呋喃-3,4'-哌啶] (C214) 的制备

[0962] 将1,1,5-三甲基螺[异苯并呋喃-3,4'-哌啶] (200mg, 0.865mmol) 于DCE (5mL) 中的

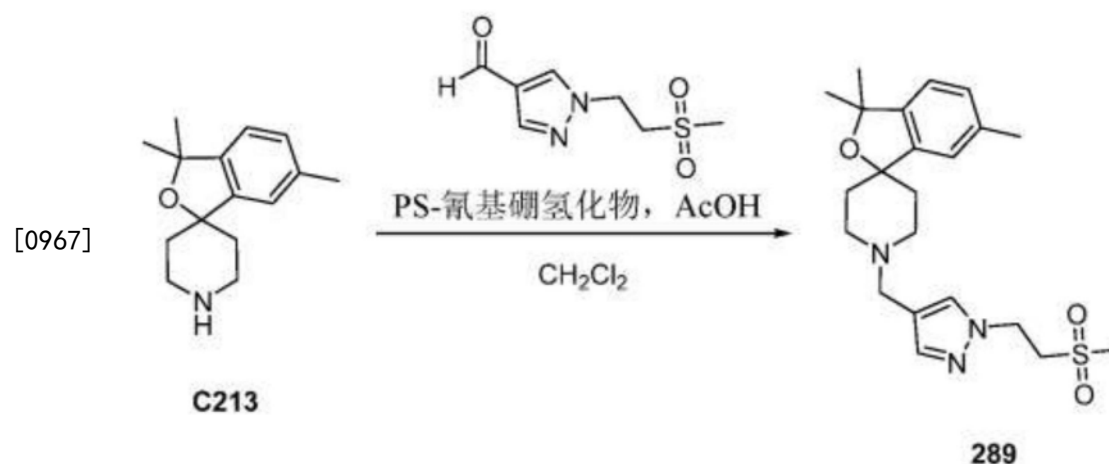
溶液用2-氯-5-(氯甲基)吡啶(142mg, 0.878mmol)处理,随后用DIPEA(407 μ L, 2.337mmol)处理。将所得溶液在60 $^{\circ}$ C下加热过夜。使反应冷却至环境温度,然后通过1M NaOH与DCE之间分配来淬灭。通过相分离管收集合并的有机物,然后在真空中浓缩。将粗制残余物通过快速柱色谱法(梯度:0-100% EtOAc/庚烷)进行纯化,以得到1'-[(6-氯-3-吡啶基)甲基]-1,1,5-三甲基-螺[异苯并呋喃-3,4'-哌啶](130mg, 42%) ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.35 (dd, $J=2.4, 0.7\text{Hz}$, 1H), 7.69 (dd, $J=8.2, 2.4\text{Hz}$, 1H), 7.30 (dd, $J=8.2, 0.7\text{Hz}$, 1H), 7.10 (ddd, $J=7.7, 1.6, 0.7\text{Hz}$, 1H), 6.98 (d, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 6.91 (dt, $J=1.6, 0.8\text{Hz}$, 1H), 3.56 (s, 2H), 2.78-2.72 (m, 2H), 2.52 (td, $J=11.9, 11.5, 2.5\text{Hz}$, 2H), 2.37 (d, $J=0.8\text{Hz}$, 3H), 2.01-1.93 (m, 2H), 1.70-1.64 (m, 2H), 1.48 (s, 6H)。ESI-MS m/z : 357.32[M+1] $^+$ 。

[0963] 步骤6:2-甲基-1-[[5-[(1,1,5-三甲基螺[异苯并呋喃-3,4'-哌啶]-1'-基)甲基]-2-吡啶基]氧基]丙-2-胺(288)的制备

[0964] 向2mL微波小瓶中装入含1'-[(6-氯-3-吡啶基)甲基]-1,1,5-三甲基-螺[异苯并呋喃-3,4'-哌啶](50mg, 0.1398mmol)、2-氨基-2-甲基-丙-1-醇(9 μ L, 0.1677mmol)、tBu-XPhos Pd G1预催化剂(5mg, 0.008mmol)的tBuOH(1.5mL)。将混合物在氮气气球下脱气,随后添加2-甲基丙-2-醇酸盐(钠盐)(154 μ L, 2M, 0.3080mmol)。将小瓶密封并在80 $^{\circ}$ C下加热1小时,然后通过添加甲醇淬灭。将溶液浓缩并通过反相HPLC(梯度:10%-90% MeCN/HCl水溶液(0.1% HCl))进行纯化,以得到2-甲基-1-[[5-[(1,1,5-三甲基螺[异苯并呋喃-3,4'-哌啶]-1'-基)甲基]-2-吡啶基]氧基]丙-2-胺288(6.7mg, 11%) ^1H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ 8.10 (dd, $J=2.5, 0.7\text{Hz}$, 1H), 7.76 (dd, $J=8.5, 2.4\text{Hz}$, 1H), 7.09 (ddd, $J=7.7, 1.5, 0.8\text{Hz}$, 1H), 7.01 (d, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 6.93-6.88 (m, 2H), 4.18 (s, 2H), 3.59 (s, 2H), 2.81 (d, $J=11.0\text{Hz}$, 2H), 2.58-2.48 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.00 (td, $J=13.1, 4.5\text{Hz}$, 2H), 1.68-1.60 (m, 2H), 1.39 (d, $J=33.6\text{Hz}$, 12H)。ESI-MS m/z : 410.47[M+1] $^+$ 。

[0965] 化合物289

[0966] 1,1,5-三甲基-1'-[[1-(2-甲磺酰基乙基)吡啶-4-基]甲基]螺[异苯并呋喃-3,4'-哌啶](289)



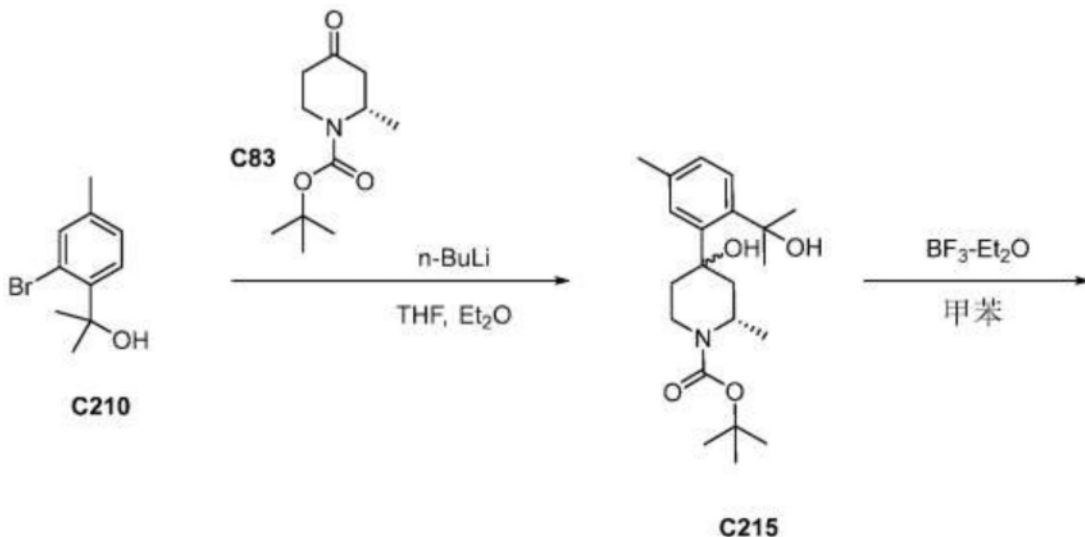
[0968] 将1,1,5-三甲基螺[异苯并呋喃-3,4'-哌啶]C213(100mg, 0.4323mmol)和1-(2-甲磺酰基乙基)吡啶-4-甲醛(131mg, 0.6478mmol)溶解在二氯甲烷(2.25mL)中。添加乙酸(130mg, 2.165mmol),并将溶液转移到微波管(5mL)中。添加PS-(三甲基氨基甲酰)甲基(氰基硼氢化物)(650mg, 2mmol/g, 1.300mmol),将溶液加盖,并在微波反应器中加热至110 $^{\circ}$ C,

持续1小时。将溶液过滤并浓缩。将粗制产物通过反相色谱法(梯度:20%-80%MeCN/HCl水溶液(0.1% HCl))进行纯化,以得到1,1,5-三甲基-1'-[[1-(2-甲磺酰基乙基)吡唑-4-基]甲基]螺[异苯并呋喃-3,4'-哌啶](盐酸盐)289(120mg,61%)ESI-MS m/z :418.18[M+1]⁺。

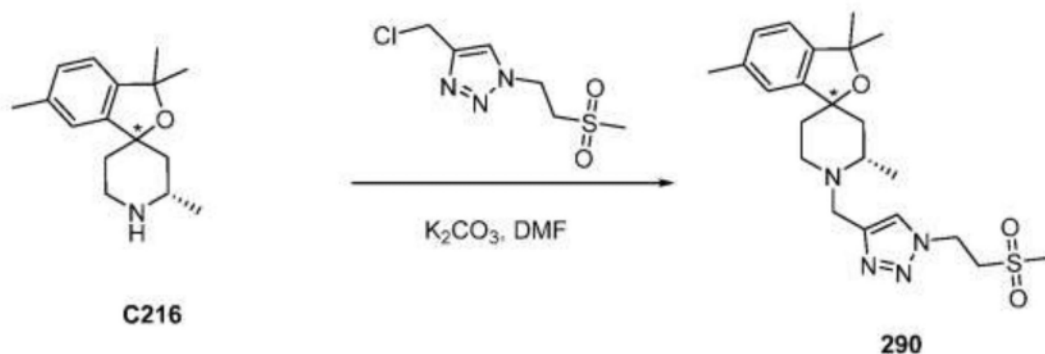
[0969] 化合物290

[0970] (2'S)-2',3,3,6-四甲基-1'-((1-(2-(甲磺酰基)乙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-3H-

[0971] 螺[异苯并呋喃-1,4'-哌啶](290)



[0972]



[0973] 步骤1: (2S)-4-羟基-4-[2-(1-羟基-1-甲基-乙基)-5-甲基-苯基]-2-甲基-哌啶-1-羧酸叔丁酯(C215)的制备

[0974] 在-78℃下在氮气下向2-(2-溴-4-甲基-苯基)丙-2-醇(460mg,2.0mmol)于THF(10mL)中的搅拌溶液中缓慢添加n-BuLi(1.85mL,2.5M,4.62mmol)。将反应混合物在相同温度下搅拌1小时,然后添加(S)-2-甲基-4-氧代哌啶-1-羧酸叔丁酯(557mg,2.61mmol)于THF(2mL)中的溶液。将反应在环境温度下搅拌16小时。将反应用饱和氯化铵淬灭,用EtOAc(2×50mL)萃取,经硫酸钠干燥,并浓缩,以得到(2S)-4-羟基-4-[2-(1-羟基-1-甲基-乙基)-5-甲基-苯基]-2-甲基-哌啶-1-羧酸叔丁酯(550mg,25%)ESI-MS m/z :364.0[M+1]⁺。将粗制产物直接用于下一反应,无需纯化。

[0975] 步骤2: (2'S)-1,1,2',5-四甲基螺[异苯并呋喃-3,4'-哌啶](C216)的制备

[0976] 在室温下向(2S)-4-羟基-4-[2-(1-羟基-1-甲基-乙基)-5-甲基-苯基]-2-甲基-哌啶-1-羧酸叔丁酯(3.2g,8.8mmol)于甲苯(32mL)中的搅拌溶液中缓慢添加BF₃·OEt₂

(6.24g, 44.0mmol), 然后将反应在环境温度下搅拌3小时。然后将混合物浓缩, 用饱和 NaHCO_3 (50ml) 洗涤, 用 EtOAc ($2 \times 50\text{ml}$) 萃取, 用硫酸钠干燥并浓缩, 并将粗制物用 DEE ($2 \times 30\text{ml}$) 研磨, 以得到粗制固体, 将所述粗制固体通过手性SFC色谱法纯化以进行异构体分离 (柱: Chiralcel OX-H ($30 \times 250\text{mm}$), 5μ ; 梯度: 70% CO_2 /甲醇 (15mM 甲醇氨); 流速: 100克/分钟; 温度: 30.0°C) 以得到:

[0977] 第一洗脱峰 (2'S) -1, 1, 2', 5-四甲基螺[异苯并呋喃-3, 4'-哌啶]C216 (59mg, 3%) ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6), δ ppm 7.08 (s, 2H), 6.91 (s, 1H), 2.91-2.79 (m, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.78 (s, 1H), 1.70-1.62 (m, 1H), 1.49-1.33 (m, 9H), 0.95 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H)。ESI-MS m/z : 246.0 $[\text{M}+1]^+$ 。

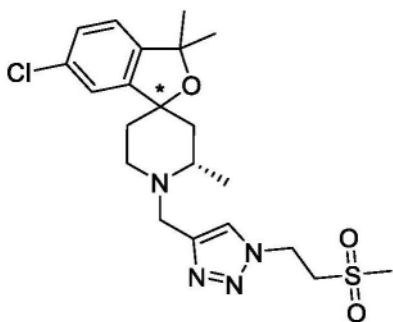
[0978] 第二洗脱峰 (2'S) -1, 1, 2', 5-四甲基螺[异苯并呋喃-3, 4'-哌啶]C217 (607mg, 27%) ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6), δ ppm 7.33 (s, 1H), 7.09 (s, 2H), 3.07-2.88 (m, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.86 (s, 1H), 1.72-1.65 (m, 3H), 1.40-1.38 (m, 7H), 0.99 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H)。ESI-MS m/z : 246.0 $[\text{M}+1]^+$ 。

[0979] 步骤3: (2'S) -2', 3, 3, 6-四甲基-1'-((1-(2-(甲磺酰基)乙基)-1H-1, 2, 3-三唑-4-基)甲基)-3H-螺[异苯并呋喃-1, 4'-哌啶] (290) 的制备

[0980] 向 (2'S) -1, 1, 2', 5-四甲基螺[异苯并呋喃-3, 4'-哌啶]C216 (27.43mg, 0.11mmol) 和4-(氯甲基)-1-(2-甲基磺酰基乙基)三唑 (25mg, 0.1118mmol) 于DMF中的搅拌溶液中添加 K_2CO_3 (15.45mg, 0.11mmol)。将溶液在 60°C 下搅拌16小时。将反应在相分离器上用DCM和水萃取, 然后浓缩并通过快速柱色谱法 (梯度: 0-20% MeOH/DCM) 进行纯化, 以得到 (2'S) -2', 3, 3, 6-四甲基-1'-((1-(2-(甲磺酰基)乙基)-1H-1, 2, 3-三唑-4-基)甲基)-3H-螺[异苯并呋喃-1, 4'-哌啶]290 (17.2mg, 35%)。ESI-MS m/z : 433.64 $[\text{M}+1]^+$ 。

[0981] 化合物291

[0982] (2'S) -5-氯-1, 1, 2'-三甲基-1'-[[1-(2-甲磺酰基乙基)三唑-4-基]甲基]螺[异苯并呋喃-3, 4'-哌啶] (291)



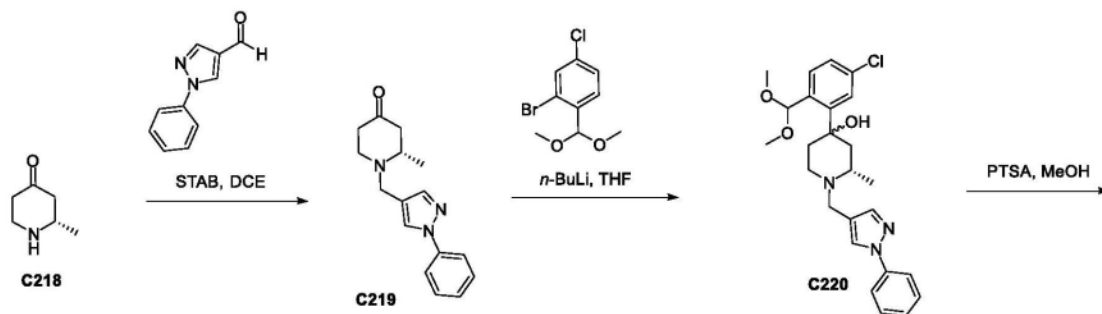
[0983]

291

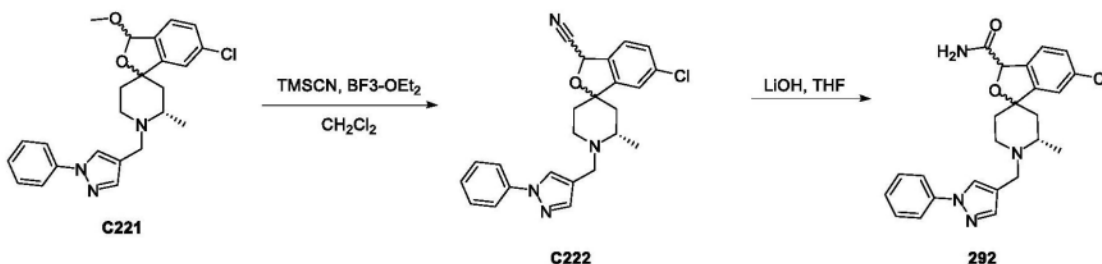
[0984] 化合物291按照针对化合物290描述的方法制备, 其中具有以下修改。在步骤1中, 使用2-(2-溴-4-氯-苯基)丙-2-醇来替代2-(2-溴-4-甲基-苯基)丙-2-醇。在步骤2中, 将峰2分离并通过手性SFC色谱法携带到下一步骤中以进行异构体分离 (柱: Chiralcel OX-H ($30 \times 250\text{mm}$), 5μ ; 梯度: 80% CO_2 /甲醇 (15mM 甲醇氨); 流速: 90克/分钟; 温度: 30.0°C)。步骤3提供了 (2'S) -5-氯-1, 1, 2'-三甲基-1'-[[1-(2-甲磺酰基乙基)三唑-4-基]甲基]螺[异苯并呋喃-3, 4'-哌啶]291 (4.3mg, 19%)。ESI-MS m/z : 453.18 $[\text{M}+1]^+$ 。

[0985] 化合物292

[0986] (2'S)-5-氯-2'-甲基-1'-[(1-苯基吡唑-4-基)甲基]螺[1H-异苯并呋喃-3,4'-哌啶]-1-甲酰胺 (292)



[0987]



[0988] 步骤1: (2S)-2-甲基-1-[(1-苯基吡唑-4-基)甲基]哌啶-4-酮 (C219) 的制备

[0989] 在0℃下向1-苯基吡唑-4-甲醛 (2g, 0.01mol) 于DCE (30mL) 中的搅拌溶液中添加 (2S)-2-甲基哌啶-4-酮 (810mg, 0.007mol), 随后添加三乙酰氧基硼氢化钠 (2.3g, 0.01mol)。将反应混合物在环境温度下搅拌4小时。将反应用乙酸乙酯 (100mL) 稀释, 用水 (2 × 100mL) 洗涤, 并且将有机层经硫酸钠干燥并浓缩, 以得到粗制化合物 (2S)-2-甲基-1-[(1-苯基吡唑-4-基)甲基]哌啶-4-酮 (2.2g)。其无需进一步纯化即可直接携带到下一步骤。ESI-MS m/z : 270.06 [M+1]⁺。

[0990] 步骤2: (2S)-4-[5-氯-2-(二甲氧基甲基)苯基]-2-甲基-1-[(1-苯基吡唑-4-基)甲基]哌啶-4-醇 (C220) 的制备

[0991] 在-78℃下向2-溴-4-氯-1-(二甲氧基甲基)苯 (1.5g, 0.005mol) 和 (2S)-2-甲基-1-[(1-苯基吡唑-4-基)甲基]哌啶-4-酮 (1.6g, 0.006mol) 于THF (15mL) 中的搅拌溶液中添加正丁基锂 (5.5mL, 2.5M, 0.014mol), 并维持相同温度持续3小时。将反应混合物用饱和氯化铵溶液 (50mL) 淬灭, 并用EtOAc (2 × 100mL) 萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥并浓缩, 以获得 (2S)-4-[5-氯-2-(二甲氧基甲基)苯基]-2-甲基-1-[(1-苯基吡唑-4-基)甲基]哌啶-4-醇 (2.5g, 59%) ESI-MS m/z : 456.36 [M+1]⁺。

[0992] 步骤3: (2'S)-5-氯-1-甲氧基-2'-甲基-1'-[(1-苯基吡唑-4-基)甲基]螺[1H-异苯并呋喃-3,4'-哌啶] (C221) 的制备

[0993] 在0℃下向 (2S)-4-[5-氯-2-(二甲氧基甲基)苯基]-2-甲基-1-[(1-苯基吡唑-4-基)甲基]哌啶-4-醇 (2.5g, 0.0030mol) 于MeOH (50mL) 中的搅拌溶液中添加PTSA (4.6g, 0.0264mol), 并将反应混合物在环境温度下搅拌48小时。将反应混合物浓缩, 用水 (100mL) 稀释并用DCM (2 × 200mL) 萃取, 将有机层用2M NaOH溶液 (30mL, pH=9) 洗涤, 经硫酸钠干燥, 并浓缩。将粗制残余物通过快速柱色谱法 (梯度: 60% - 100% EtOAc/己烷) 进行纯化, 以得

到(2'S)-5-氯-1-甲氧基-2'-甲基-1'-[(1-苯基吡唑-4-基)甲基]螺[1H-异苯并呋喃-3,4'-哌啶](1.1g,80%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 8.43(d,J=8.0Hz,1H),7.84(d,J=8.4Hz,2H),7.69(d,J=11.2Hz,1H),7.51-7.36(m,5H),7.28(t,J=8.0Hz,1H),6.01-5.97(m,1H),3.32-2.89(m,1H),3.89-3.51(m,2H),3.37-3.28(m,3H),2.85-2.79(m,1H),2.56-2.49(m,1H),2.06-1.46(m,4H),1.22-1.55(m,3H)ESI-MS m/z:424.32[M+1]⁺。

[0994] 步骤4:(2'S)-5-氯-2'-甲基-1'-[(1-苯基吡唑-4-基)甲基]螺[1H-异苯并呋喃-3,4'-哌啶]-1-腈(C222)的制备

[0995] 在-25℃下向(2'S)-5-氯-1-甲氧基-2'-甲基-1'-[(1-苯基吡唑-4-基)甲基]螺[1H-异苯并呋喃-3,4'-哌啶](1.6g,0.0035mol)于CH₂Cl₂(50mL)中的搅拌溶液中添加TMSCN(2.27g,3.2mL,0.0206mol),随后添加BF₃·OEt₂(1.13g,1mL,0.008mol)。将溶液在0℃下搅拌1小时。将反应混合物用甲醇(5mL)淬灭,然后添加2M NaOH溶液(pH=9)。将有机层分离,经Na₂SO₄干燥并浓缩。将粗制残余物通过快速柱色谱法(梯度:30%-40%EtOAc/己烷)进行纯化,以得到(2'S)-5-氯-2'-甲基-1'-[(1-苯基吡唑-4-基)甲基]螺[1H-异苯并呋喃-3,4'-哌啶]-1-腈(300mg,20%)。¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ 8.42(s,1H),8.44(s,1H),7.84(d,J=8.4Hz,2H),7.70(s,1H),7.58-7.46(m,5H),7.28(t,J=7.5Hz,1H),6.23(s,1H),3.66(d,J=3.9Hz,1H),3.05-3.01(m,1H),2.85-2.80(m,1H),2.65-2.69(m,1H),2.12-1.92(m,2H),1.77-1.65(m,2H),1.23-1.15(m,3H)。ESI-MS m/z 419.33[M+1]⁺。

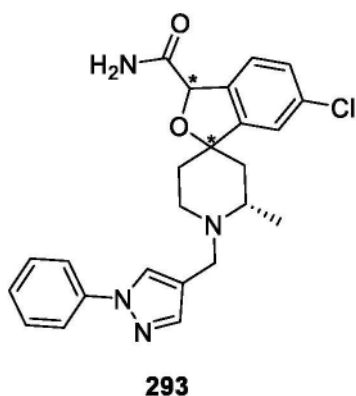
[0996] 步骤5:(2'S)-5-氯-2'-甲基-1'-[(1-苯基吡唑-4-基)甲基]螺[1H-异苯并呋喃-3,4'-哌啶]-1-甲酰胺(292)的制备

[0997] 在环境温度下向(2'S)-5-氯-2'-甲基-1'-[(1-苯基吡唑-4-基)甲基]螺[1H-异苯并呋喃-3,4'-哌啶]-1-腈(100mg,226.77 μ mol)于THF(2mL)中的搅拌溶液中添加含LiOH(60mg,0.0014mol)的H₂O(0.5mL)。将溶液搅拌16小时。将反应浓缩,并将粗制残余物溶解在EtOAc(50mL)中。将有机层经Na₂SO₄干燥并浓缩。将粗制化合物通过反相HPLC(梯度:30%-90%MeCN/10mM碳酸氢铵)进行纯化,以得到(2'S)-5-氯-2'-甲基-1'-[(1-苯基吡唑-4-基)甲基]螺[1H-异苯并呋喃-3,4'-哌啶]-1-甲酰胺292(20mg,19%)¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ 8.45(s,1H),7.84(d,J=8.0Hz,2H),7.71(s,1H),7.48(t,J=7.6Hz,2H),7.41-7.26(m,5H),7.19-6.98(m,1H),5.34(s,1H),3.72(s,2H),2.98-2.81(m,2H),2.67-2.51(m,1H),1.94-1.66(m,4H),1.30-1.10(m,3H)。ESI-MS m/z:437.39[M+1]⁺。

[0998] 化合物293

[0999] (2'S)-5-氯-2'-甲基-1'-[(1-苯基吡唑-4-基)甲基]螺[1H-异苯并呋喃-3,4'-哌啶]-1-甲酰胺(293)

[1000]

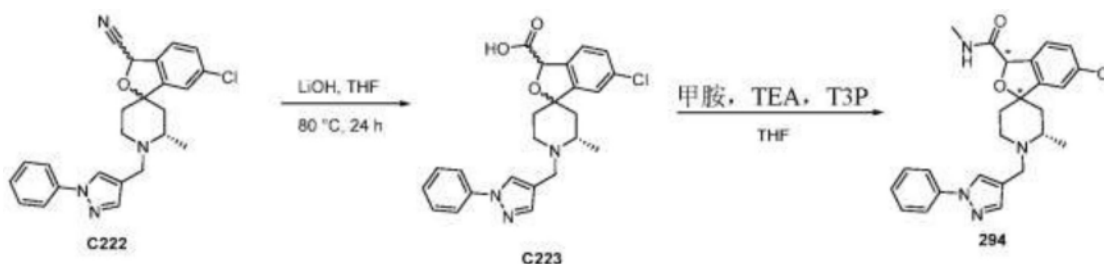


[1001] 将化合物292通过手性SFC纯化(柱:Chiralpak IC(250×30×5μ);梯度:50% CO₂(0.5% IPAmine/IPA)/甲醇;流速:70克/分钟;温度:30.0℃)进行纯化,以得到(2'S)-5-氯-2'-甲基-1'-[(1-苯基吡唑-4-基)甲基]螺[1H-异苯并呋喃-3,4'-哌啶]-1-甲酰胺293(5mg,4%),ESI-MS m/z 437.42[M+1]⁺。

[1002] 化合物294

[1003] (2'S)-5-氯-N,2'-二甲基-1'-[(1-苯基吡唑-4-基)甲基]螺[1H-异苯并呋喃-3,4'-哌啶]-1-甲酰胺(294)

[1004]



[1005] 步骤1:(2'S)-5-氯-2'-甲基-1'-[(1-苯基吡唑-4-基)甲基]螺[1H-异苯并呋喃-3,4'-哌啶]-1-羧酸(C223)的制备

[1006] 在环境温度下向(2'S)-5-氯-2'-甲基-1'-[(1-苯基吡唑-4-基)甲基]螺[1H-异苯并呋喃-3,4'-哌啶]-1-腈(350mg,818.77μmol)于THF(2mL)中的搅拌溶液中添加含LiOH(710mg,0.0166mol)的H₂O(0.5mL),并且然后在80℃下搅拌24小时。将反应浓缩,并将粗制残余物溶解在水(50mL)中并用EtOAc(30mL)萃取。将分离的有机层和水层用1MHCl酸化,并用10%MeOH/DCM(2×50mL)萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥并浓缩,以得到(2'S)-5-氯-2'-甲基-1'-[(1-苯基吡唑-4-基)甲基]螺[1H-异苯并呋喃-3,4'-哌啶]-1-羧酸(300mg,67%)ESI-MS m/z 438.12[M+1]⁺。

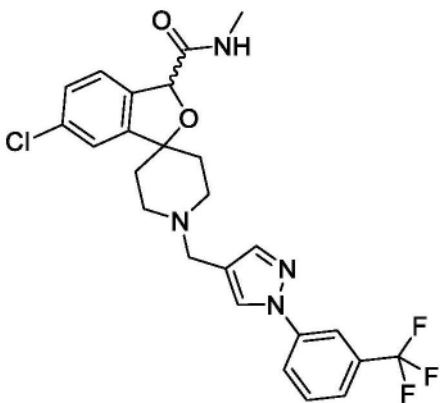
[1007] 步骤2:(2'S)-5-氯-N,2'-二甲基-1'-[(1-苯基吡唑-4-基)甲基]螺[1H-异苯并呋喃-3,4'-哌啶]-1-甲酰胺(294)的制备

[1008] 在0℃下向(2'S)-5-氯-2'-甲基-1'-[(1-苯基吡唑-4-基)甲基]螺[1H-异苯并呋喃-3,4'-哌啶]-1-羧酸(200mg,431.59μmol)于THF(4mL)中的搅拌溶液中添加甲胺(20mg,290.29μmol)和TEA(294.00mg,0.4mL,0.0028mol),然后添加T3P(0.9mL,50%w/v,0.0014mol),并且然后使溶液温热至环境温度持续16小时。将反应混合物溶解在EtOAc(50mL)中,然后将有机层用1M NaOH溶液(2×10mL)洗涤,并经Na₂SO₄干燥,然后浓缩。将粗制残余物通过手性SFC纯化(柱:Lux;纤维素-4(250×30×5μ);梯度:60% CO₂(30mM甲醇氨/乙醇)/甲醇;流速:70克/分钟;温度:30.0℃)进行纯化并分离第一洗脱峰,以得到(2'S)-5-

氯-N,2'-二甲基-1'-[(1-苯基吡唑-4-基)甲基]螺[1H-异苯并呋喃-3,4'-哌啶]-1-甲酰胺 294 (10mg, 5%), $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ 8.45 (s, 1H), 7.84 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 7.71-7.68 (m, 2H), 7.49 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 7.40 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.34-7.27 (m, 3H), 5.39 (s, 1H), 3.69 (s, 2H), 2.93 (br s, 2H), 2.61 (d, $J=4.4\text{Hz}$, 4H), 1.94-1.90 (m, 3H), 1.66 (br s, 1H), 1.19 (s, 3H), ESI-MS m/z : 451.2[M+1] $^+$ 。

[1009] 化合物295

[1010] 5-氯-N-甲基-1'-[[1-[3-(三氟甲基)苯基]吡唑-4-基]甲基]螺[1H-异苯并呋喃-3,4'-哌啶]-1-甲酰胺 (295)



[1011]

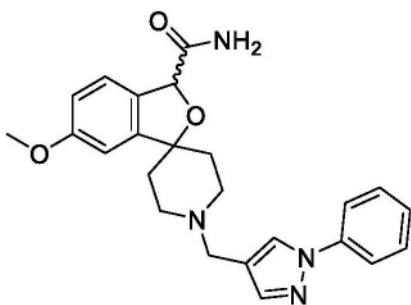
295

[1012] 使用与用于制备具有适当的羧酸的化合物294相同的HATU酰胺偶联方法来制备5-氯-N-甲基-1'-[[1-[3-(三氟甲基)苯基]吡唑-4-基]甲基]螺[1H-异苯并呋喃-3,4'-哌啶]-1-甲酰胺 (295)。

[1013] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.65 (s, 1H), 8.18 (d, $J=9.3\text{Hz}$, 2H), 7.81-7.57 (m, 4H), 7.42-7.31 (m, 3H), 5.40 (s, 1H), 3.58 (s, 3H), 2.85 (s, 2H), 2.62 (d, $J=4.7\text{Hz}$, 3H), 2.43-2.05 (m, 2H), 1.85 (d, $J=13.6\text{Hz}$, 2H), 1.66 (d, $J=13.7\text{Hz}$, 1H)。LCMS m/z 505.27[M+1] $^+$ 。

[1014] 化合物296

[1015] 6-甲氧基-1'-((1-苯基-1H-吡唑-4-基)甲基)-3H-螺[异苯并呋喃-1,4'-哌啶]-3-甲酰胺 (296)



[1016]

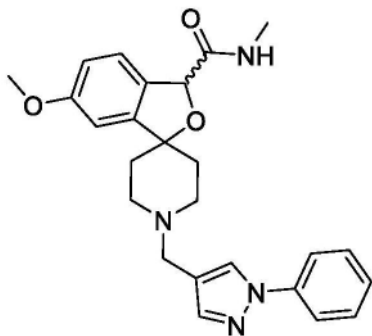
[1017] 以类似于制备化合物191的方式使用2-溴-1-(二甲氧基甲基)-4-甲氧基苯来制备6-甲氧基-1'-((1-苯基-1H-吡唑-4-基)甲基)-3H-螺[异苯并呋喃-1,4'-哌啶]-3-甲酰胺 296, 以得到14mg的最终产物。

[1018] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ 8.41 (s, 1H), 7.83 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 7.67 (s, 1H),

7.48 (t, J=7.6Hz, 2H), 7.32-7.24 (m, 3H), 7.0 (brs, 1H), 6.85-6.83 (m, 2H), 5.26 (s, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.51 (s, 2H), 2.80 (brs, 2H), 2.49-2.32 (m, 2H), 2.10-2.02 (m, 1H), 1.92-1.79 (m, 2H), 1.65-1.62 (m, 1H)。LCMS m/z 419.2[M+1]⁺。

[1019] 化合物297

[1020] 6-甲氧基-N-甲基-1'-((1-苯基-1H-吡唑-4-基)甲基)-3H-螺[异苯并呋喃-1,4'-哌啶]-3-甲酰胺(297)



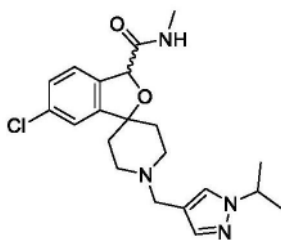
[1021]

[1022] 以类似于化合物195的方式使用2-溴-1-(二甲氧基甲基)-4-甲氧基苯来制备6-甲氧基-N-甲基-1'-((1-苯基-1H-吡唑-4-基)甲基)-3H-螺[异苯并呋喃-1,4'-哌啶]-3-甲酰胺,以得到30mg的最终产物297。

[1023] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.41 (s, 1H), 7.83 (d, J=8.0, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.48 (t, J=8.0Hz, 3H), 7.30-7.22 (m, 2H), 6.84-6.82 (m, 2H), 5.31 (s, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.52 (s, 2H), 2.80 (t, J=12.0Hz, 2H), 2.61 (d, J=8.0Hz, 3H), 2.52-2.47 (m, 1H), 2.33 (t, J=11.2Hz, 1H), 2.11-2.04 (m, 2H), 1.89 (s, 1H)。LCMS m/z 433.51[M+1]⁺。

[1024] 化合物298

[1025] 6-氯-1'-((1-异丙基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-甲基-3H-螺[异苯并呋喃-1,4'-哌啶]-3-甲酰胺(298)



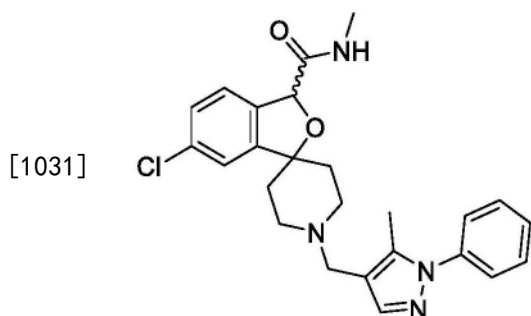
[1026]

[1027] 以类似于化合物195的方式使用1-异丙基-1H-吡唑-4-甲醛来制备化合物298,以得到最终产物6-氯-1'-((1-异丙基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-甲基-3H-螺[异苯并呋喃-1,4'-哌啶]-3-甲酰胺(12mg)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ7.63 (s, 1H), 7.60-7.48 (m, 1H), 7.40 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.38-7.32 (m, 3H), 5.39 (s, 1H), 4.47-4.41 (m, 1H), 3.39 (s, 2H), 2.74 (brs, 2H), 2.62 (d, J=4.8Hz, 3H), 2.51-2.49 (m, 1H), 2.46-2.40 (m, 1H), 2.07-2.01 (m, 1H), 1.84-1.79 (m, 2H), 1.62-1.59 (m, 1H), 1.39 (d, J=6.8Hz, 6H)。LCMS m/z 403.42[M+1]⁺。

[1028] 化合物299

[1029] 6-氯-N-甲基-1'-((5-甲基-1-苯基-1H-吡唑-4-基)甲基)-3H-螺[异苯并呋喃-1,4'-

[1030] 哌啶]-3-甲酰胺 (299)

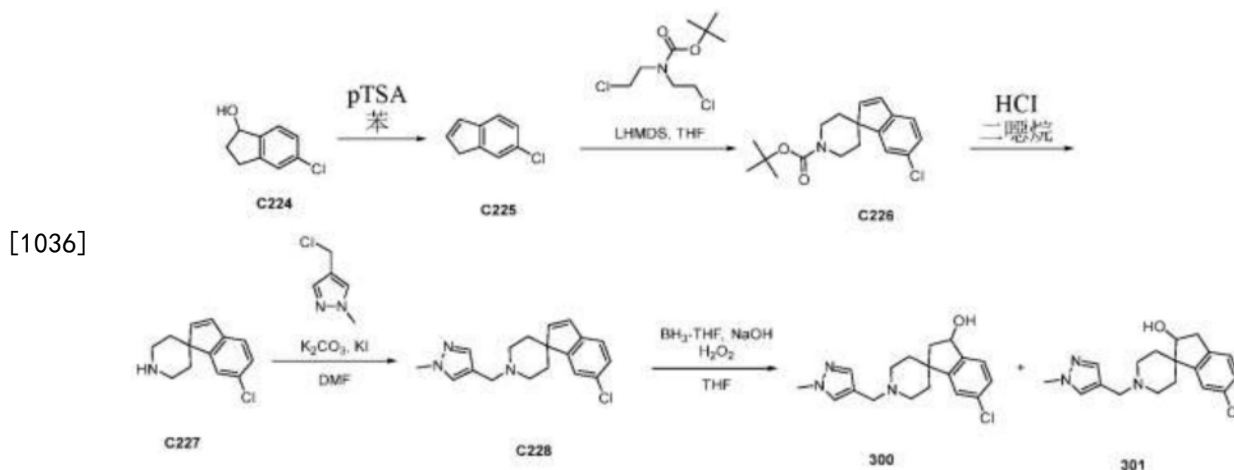


[1032] 以类似于化合物190的方式使用2-溴-4-氯-1-(二甲氧基甲基)苯和5-甲基-1-苯基-1H-吡唑-4-甲醛来制备化合物299,以得到最终产物6-氯-N-甲基-1'-((5-甲基-1-苯基-1H-吡唑-4-基)甲基)-3H-螺[异苯并呋喃-1,4'-哌啶]-3-甲酰胺 (2mg)。LCMS m/z 451.27[M+]⁺。

[1033] 化合物300和301

[1034] 5-氯-1'-[(1-甲基吡唑-4-基)甲基]螺[茛满-3,4'-哌啶]-1-醇 (300) 和6-氯-1'-

[1035] [(1-甲基吡唑-4-基)甲基]螺[茛满-1,4'-哌啶]-2-醇 (301)



[1037] 步骤1:6-氯-1H-茛 (C225) 的制备

[1038] 在环境温度下向5-氯茛满-1-醇 (10.0g, 0.0593mol) 于苯 (100mL) 中的搅拌溶液中添加pTSA (206mg, 0.193mL, 0.0012mol), 然后将反应在80℃下搅拌1小时。使反应混合物冷却至环境温度, 用饱和碳酸氢钠溶液 (100mL) 碱化, 添加水 (50mL), 用乙酸乙酯 (2×200mL) 萃取, 合并有机层, 并用硫酸钠干燥。将有机层过滤并浓缩。将粗制残余物通过柱 (梯度: 100% 己烷) 进行纯化, 以得到6-氯-1H-茛 (6.2g, 68%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃), δppm 7.43 (s, 1H), 7.29-7.27 (m, 1H), 7.24-7.22 (m, 1H), 6.84-6.81 (m, 1H), 6.55-6.53 (m, 1H), 3.37 (s, 2H)。

[1039] 步骤2:6-氯螺[茛-1,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯 (C226) 的制备

[1040] 在20分钟内在0℃下向6-氯-1H-茛 (4.0g, 0.01mol) 于THF (40mL) 中的搅拌溶液中添加LHMDS (23.2mL, 1M, 0.0232mol)。将反应在0℃下搅拌1小时, 然后在10分钟内在0℃下缓慢添加含N,N-双(2-氯乙基)氨基甲酸叔丁酯 (2.25g, 0.01mol) 的THF (10mL), 然后在0℃下搅拌2小时。将反应温热至环境温度并搅拌16小时。将反应混合物浓缩并通过柱色谱法 (梯度: 5% 乙酸乙酯/己烷) 进行纯化, 以得到6-氯螺[茛-1,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯 (5.0g,

44%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃), δppm 7.30-7.26(m, 1H), 7.23-7.15(m, 2H), 6.90-6.83(m, 1H), 6.74-6.72(m, 1H), 4.18-4.13(m, 2H), 3.13-3.07(m, 2H), 2.10-1.93(m, 2H), 1.15-1.45(m, 9H), 1.34-1.31(m, 2H)。LCMS m/z: 264.0[M-55]⁺。

[1041] 步骤3: 6-氯螺[茛-1,4'-哌啶](C227)的制备

[1042] 在环境温度下向6-氯螺[茛-1,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯(300mg, 919.25μmol)于1,4-二噁烷(3.0mL)中的搅拌溶液中添加HCl(4M/1,4-二噁烷)(2.30mL, 4M, 0.0092mol), 然后将反应搅拌3小时。将反应混合物浓缩, 以得到6-氯螺[茛-1,4'-哌啶](盐酸盐)(230mg, 95%)。¹H NMR (300MHz, DMSO d₆), δppm 9.12(br, s, 1H), 7.41-7.32(m, 3H), 7.18(d, J=5.7Hz, 1H), 6.86(d, J=5.4Hz, 1H), 3.42-3.38(m, 2H), 3.27-3.19(m, 2H), 2.34(t, J=11.1Hz, 2H), 1.34(d, J=14.1Hz, 2H)。LCMS m/z: 220.0[M+1]⁺。

[1043] 步骤4: 6-氯-1'-[(1-甲基吡唑-4-基)甲基]螺[茛-1,4'-哌啶](C228)的制备

[1044] 在环境温度下向6-氯螺[茛-1,4'-哌啶](盐酸盐)(230mg, 869.92μmol)于DMF(4.6mL)中的搅拌溶液中添加4-(氯甲基)-1-甲基-吡唑(盐酸盐)(145.31mg, 869.92μmol)、KI(144.41mg, 869.92μmol)和K₂CO₃(594.29mg, 0.0043mol)。然后将反应在80℃下搅拌16小时。将反应用水(50ml)淬灭, 用乙酸乙酯(2×50ml)萃取, 并将有机层用硫酸钠干燥, 过滤, 并浓缩, 以得到6-氯-1'-[(1-甲基吡唑-4-基)甲基]螺[茛-1,4'-哌啶](240mg, 58%)。LCMS m/z: 314.0[M+1]⁺。

[1045] 步骤5: 5-氯-1'-[(1-甲基吡唑-4-基)甲基]螺[茛满-3,4'-哌啶]-1-醇(300)和6-氯-1'-[(1-甲基吡唑-4-基)甲基]螺[茛满-1,4'-哌啶]-2-醇(301)的制备

[1046] 在-5℃下向6-氯-1'-[(1-甲基吡唑-4-基)甲基]螺[茛-1,4'-哌啶](240mg, 749.46μmol)于THF(3.6mL)中的搅拌溶液中添加BH₃(在THF中的溶液)(1.9mL, 1M, 0.0019mol)。将反应混合物在环境温度下搅拌1小时。在10分钟内在0℃下添加NaOH(5.0mL, 3M, 0.0150mol)和H₂O₂(2.55mL, 30%w/v, 0.0225mol)。将反应在环境温度下搅拌2小时。将反应混合物用水(30ml)淬灭, 用乙酸乙酯(2×30ml)萃取, 并将合并的有机层用水(50ml)洗涤, 用硫酸钠干燥, 并浓缩。将位置异构体分离并通过制备型HPLC(梯度: 0-20% MeCN/10mM 碳酸氢铵)进行纯化, 以得到:

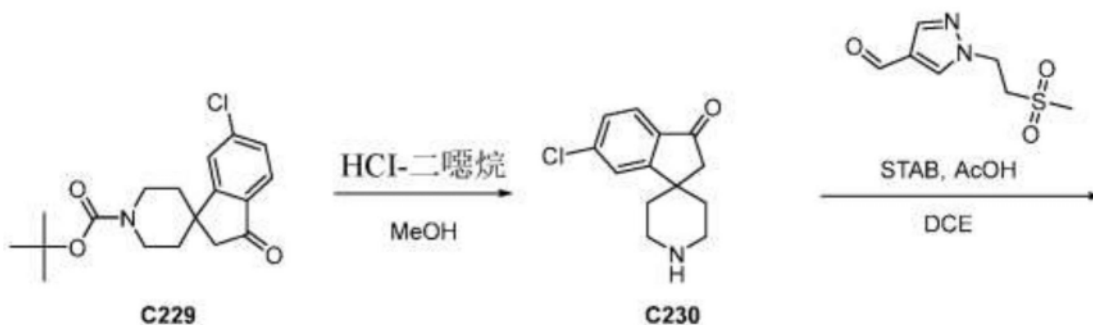
[1047] 第一洗脱峰为5-氯-1'-[(1-甲基吡唑-4-基)甲基]螺[茛满-3,4'-哌啶]-1-醇(300)(8mg, 3%)。¹H NMR (400MHz, DMSO d₆), δppm 7.56(s, 1H), 7.31-7.29(m, 2H), 7.25-7.23(m, 2H), 5.30(br s, 1H), 5.02(t, J=6.4Hz, 1H), 3.79(s, 3H), 3.34(s, 2H), 2.74-2.76(m, 2H), 2.49-2.35(m, 1H), 2.09-1.92(m, 3H), 1.68-1.61(m, 2H), 1.50(d, J=11.6Hz, 1H), 1.32(d, J=11.2Hz, 1H)。LCMS m/z: 332.0[M+1]⁺。

[1048] 第二洗脱峰为6-氯-1'-[(1-甲基吡唑-4-基)甲基]螺[茛满-1,4'-哌啶]-2-醇(301)(16mg, 6%)。¹H NMR (400MHz, DMSO d₆), δppm 7.55(s, 1H), 7.29(s, 1H), 7.20-7.13(m, 3H), 4.79(br s, 1H), 4.27(d, J=4Hz, 1H), 3.79(s, 3H), 3.32(s, 2H), 3.16-3.09(m, 1H), 2.68-2.62(m, 3H), 2.24-2.19(m, 2H), 1.95(d, J=13.2Hz, 1H), 1.78-1.71(m, 1H), 1.43-1.41(m, 2H)。LCMS m/z: 332.0[M+1]⁺。这两种位置异构体均通过核欧沃豪斯效应(nuclear Overhauser effect)来证实。

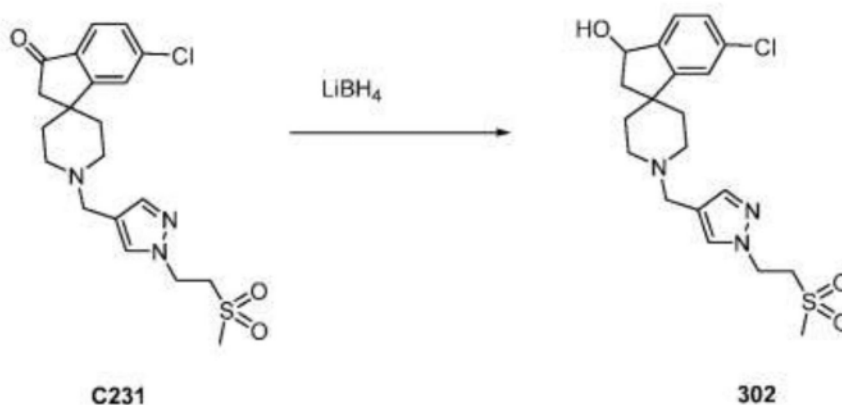
[1049] 化合物302

[1050] 5-氯-1'-[[1-(2-甲磺酰基乙基)吡唑-4-基]甲基]螺[茛满-3,4'-哌啶]-1-醇

(302)



[1051]



[1052] 步骤1:5-氯螺[茛满-3,4'-哌啶]-1-酮(C230)的制备

[1053] 将6-氯-3-氧代-螺[茛满-1,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯(540mg,1.61mmol)于4mL甲醇和HCl(2mL,4M,8.000mmol)-二噁烷溶液中的溶液在50℃下搅拌1小时。将反应混合物浓缩,以得到产物5-氯螺[茛满-3,4'-哌啶]-1-酮(盐酸盐)(435mg,98%)。LCMS m/z :236.11 $[M+1]^+$ 。

[1054] 步骤2:5-氯-1'-[[1-(2-甲磺酰基乙基)吡唑-4-基]甲基]螺[茛满-3,4'-哌啶]-1-酮(C231)的制备

[1055] 向含5-氯螺[茛满-3,4'-哌啶]-1-酮(HCl盐)(165mg,0.6002mmol)、1-(2-甲磺酰基乙基)吡唑-4-甲醛(145mg,0.6173mmol)和AcOH(120 μ L,2.110mmol)的4mL DCE中添加STAB(386mg,1.830mmol),并在环境温度下搅拌6小时。将溶液中和并浓缩,然后通过快速柱色谱法(梯度:0-20% MeOH/DCM)进行纯化,以得到5-氯-1'-[[1-(2-甲磺酰基乙基)吡唑-4-基]甲基]螺[茛满-3,4'-哌啶]-1-酮(110mg,40%)LCMS m/z :422.22 $[M+1]^+$ 。

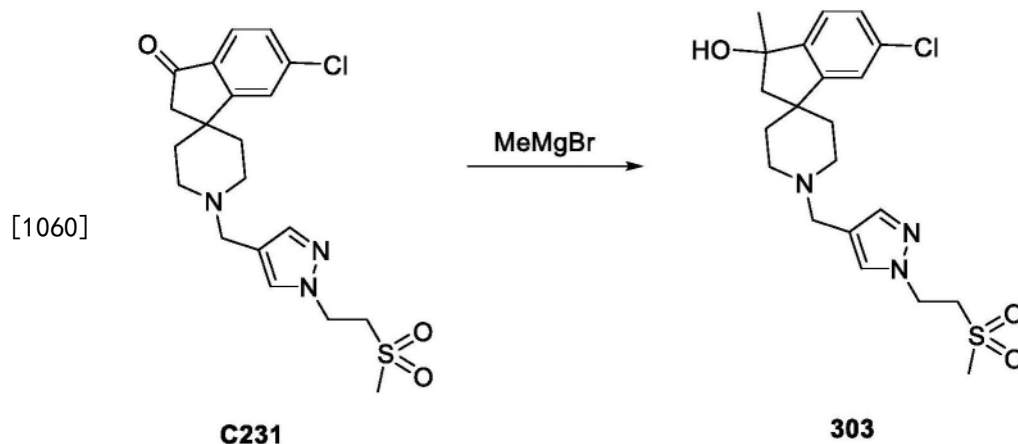
[1056] 步骤3:5-氯-1'-[[1-(2-甲磺酰基乙基)吡唑-4-基]甲基]螺[茛满-3,4'-哌啶]-1-醇(302)的制备

[1057] 向含5-氯-1'-[[1-(2-甲磺酰基乙基)吡唑-4-基]甲基]螺[茛满-3,4'-哌啶]-1-酮(24mg,0.05462mmol)的甲醇(2mL)中添加LiBH₄(15mg,0.6886mmol)。将反应在环境温度下搅拌12小时,然后浓缩。通过反相HPLC(0-50% MeCN/0.1%甲酸)进行纯化得到了5-氯-1'-[[1-(2-甲磺酰基乙基)吡唑-4-基]甲基]螺[茛满-3,4'-哌啶]-1-醇302(20.4mg,87%)。¹H NMR(300MHz,氯仿-d) δ 8.45(s,1H),7.95(s,1H),7.70(s,1H),7.37(d,J=8.0Hz,1H),7.33-7.18(m,2H),5.19(dd,J=7.1,5.0Hz,1H),4.69(dd,J=6.9,5.6Hz,2H),4.24(s,2H),3.71(t,J=6.2Hz,2H),3.48(d,J=12.3Hz,2H),3.08(ddt,J=12.9,9.3,5.2Hz,1H),

2.88 (s, 3H), 2.54 (dd, $J=13.6, 7.2\text{Hz}$, 1H), 2.22 (td, $J=13.8, 4.0\text{Hz}$, 1H), 2.12-1.83 (m, 3H), 1.78-1.55 (m, 1H)。LCMS m/z : 423.98 $[M+1]^+$ 。

[1058] 化合物303

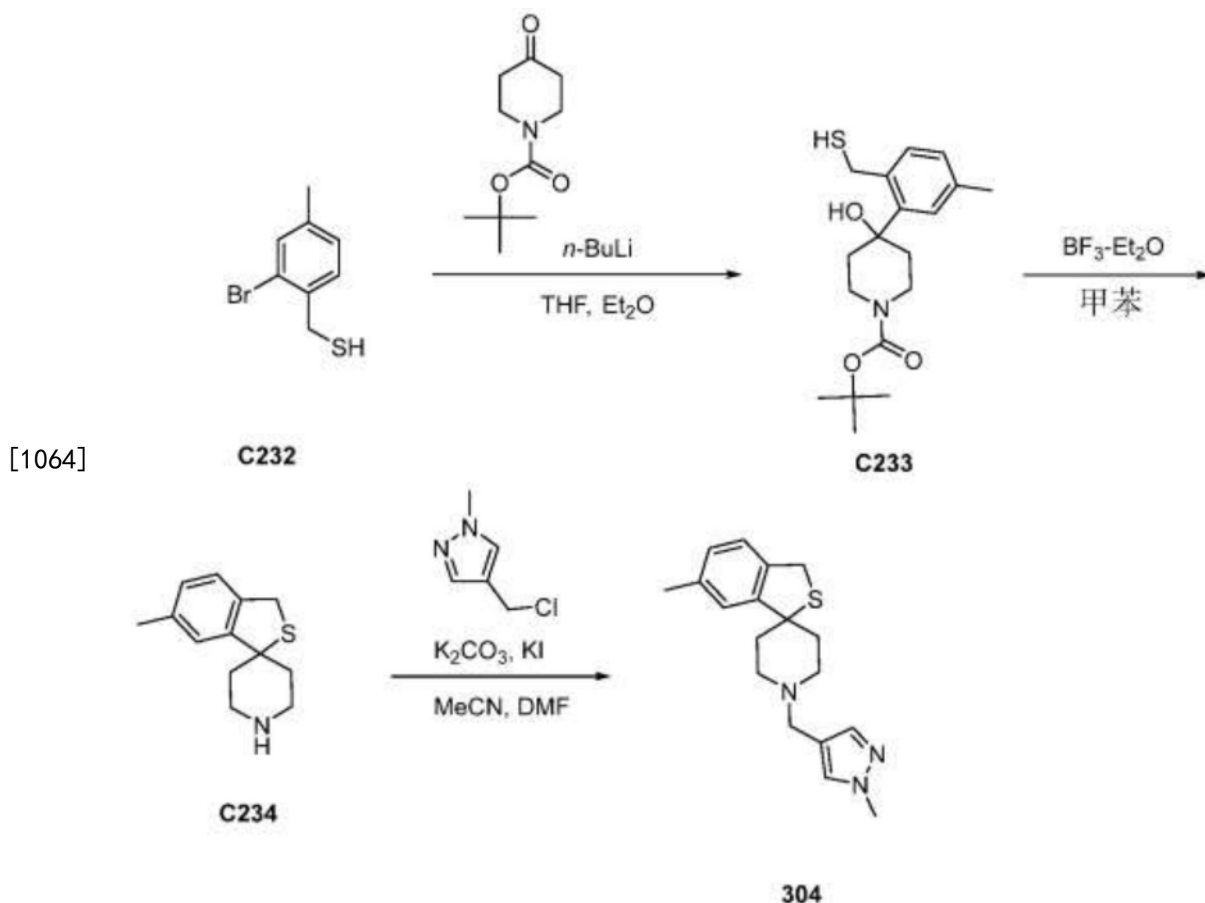
[1059] 5-氯-1-甲基-1'-[[1-(2-甲磺酰基乙基)吡唑-4-基]甲基]螺[茛满-3,4'-哌啶]-1-醇(303)



[1061] 向含5-氯-1'-[[1-(2-甲磺酰基乙基)吡唑-4-基]甲基]螺[茛满-3,4'-哌啶]-1-酮(9.4mg, 0.02139mmol)的2mL乙醚中添加溴(甲基)镁(280 μL , 1.4M, 0.3920mmol)。将反应混合物在环境温度下搅拌16小时。添加2滴饱和氯化铵和DCM(10mL), 然后经 Na_2SO_4 干燥。将有机层过滤、浓缩, 并将粗制残余物通过反相HPLC(梯度: 0-50% MeCN/0.1% TFA水溶液)进行纯化, 以得到5-氯-1-甲基-1'-[[1-(2-甲磺酰基乙基)吡唑-4-基]甲基]螺[茛满-3,4'-哌啶]-1-醇(三氟乙酸盐)303(0.6mg, 5%) ESI-MS m/z : 438.09 $[M+1]^+$ 。

[1062] 化合物304

[1063] 5-甲基-1'-[(1-甲基吡唑-4-基)甲基]螺[1H-2-苯并噻吩-3,4'-哌啶](304)



[1065] 步骤1:4-羟基-4-[5-甲基-2-(硫烷基甲基)苯基]哌啶-1-羧酸叔丁酯(C233)的合成

[1066] 在-78℃下向(2-溴-4-甲基-苯基)甲硫醇(C232)(2.0g,0.0083mol)于THF(20mL)中的搅拌溶液中添加含*n*-BuLi的己烷(8.32mL,2.5M,0.0208mol)。将反应混合物搅拌1小时。向反应混合物中添加4-氧代哌啶-1-羧酸叔丁酯(1.6538g,0.0083mol)于乙醚(6mL)中的溶液,并将反应混合物在-78℃下搅拌2小时。将反应用NH₄Cl溶液淬灭,并用EtOAc(2×80mL)萃取,将有机层用盐水(50mL)洗涤,并经Na₂SO₄干燥,浓缩。将粗制残余物通过反相HPLC(梯度:0-20% MeCN/10mM碳酸氢铵)进行纯化,以得到4-羟基-4-[5-甲基-2-(硫烷基甲基)苯基]哌啶-1-羧酸叔丁酯(0.8g,28%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ7.25(d,J=7.6Hz,1H),7.12(s,1H),7.03(d,J=8Hz,1H),5.12(s,1H),4.09-4.06(m,2H),3.84-3.82(m,2H),3.167(d,J=5.2Hz,2H),2.67(t,J=7.6Hz,1H),2.26(s,3H),1.86-1.80(m,4H),1.41(s,9H)。LCMS m/z:338.2(M+1)⁺。

[1067] 步骤2:5-甲基螺[1H-2-苯并噻吩-3,4'-哌啶](C234)的制备

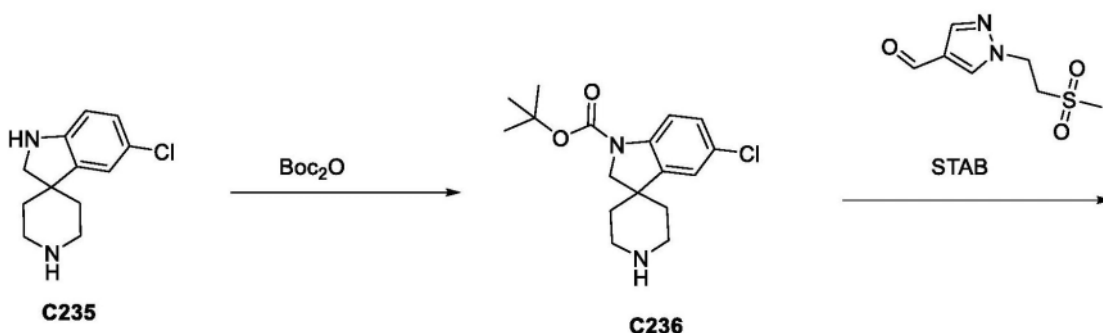
[1068] 在环境温度下向4-羟基-4-[5-甲基-2-(硫烷基甲基)苯基]哌啶-1羧酸叔丁酯(1.2g,0.0034mol)于甲苯(15mL)中的搅拌溶液中添加BF₃·OEt₂(2.0580g,1.8212mL,0.0145mol)。将反应混合物搅拌4小时。将反应混合物浓缩。将粗制残余物用乙醚(2×10mL)研磨,以得到5-甲基螺[1H-2-苯并噻吩-3,4'-哌啶](875mg,100%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ8.52(br s,1H),8.35(br s,1H),7.21(d,J=8Hz,1H),7.12(d,J=7.6Hz,1H),6.98(s,1H),4.16(s,2H),3.45(d,J=13.2Hz,2H),3.0(q,J=12Hz,2H),2.35-2.28(m,5H),1.93(d,J=13.6Hz,2H)。LCMS m/z 220.36[M+1]⁺。

[1069] 步骤3:5-甲基-1'-[(1-甲基吡唑-4-基)甲基]螺[1H-2-苯并噻吩-3,4'-哌啶](304)的制备

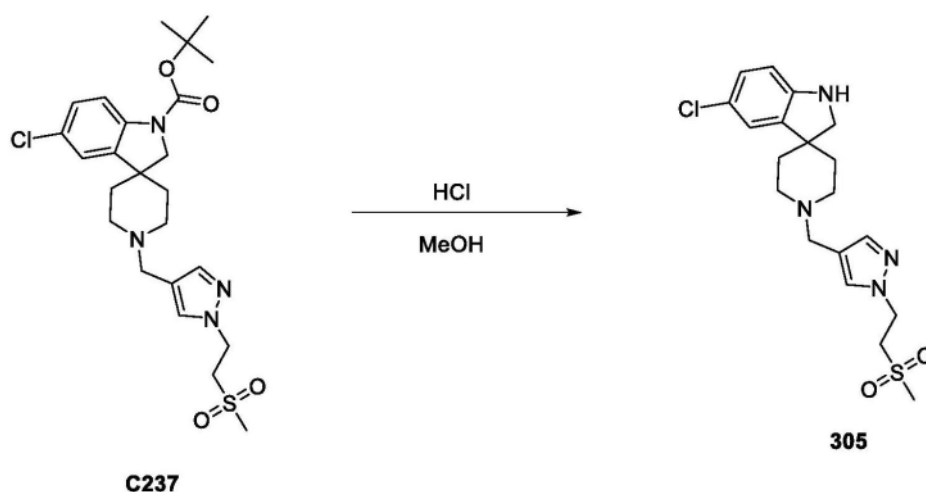
[1070] 在室温下向5-甲基螺[1H-2-苯并噻吩-3,4'-哌啶](300mg,0.0012mol)于MeCN(6mL)和DMF(1mL)中的搅拌溶液中添加4-(氯甲基)-1-甲基-吡唑(160mg,0.0011mol),随后添加 K_2CO_3 (830mg,0.0060mol)和催化量的KI(40mg,240.96 μ mol)。将反应混合物在室温下搅拌16小时。使溶剂蒸发,并将粗制化合物通过反相HPLC(梯度:0-20% MeCN/0.1% TFA)进行纯化,以得到5-甲基-1'-[(1-甲基吡唑-4-基)甲基]螺[1H-2-苯并噻吩-3,4'-哌啶]304(32mg,8%)。 1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 7.60(br s,1H),7.34(br s,1H),7.14(d,J=7.6Hz,1H),7.07-7.04(m,2H),4.07(s,2H),3.80(s,3H),3.31(s,2H),2.91(br s,2H),2.32-2.14(m,7H),1.75(br s,2H)。LCMS m/z:314.2[M+1] $^+$ 。

[1071] 化合物305

[1072] 5-氯-1'-[[1-(2-甲磺酰基乙基)吡唑-4-基]甲基]螺[吡啶啉-3,4'-哌啶](305)



[1073]



[1074] 步骤1:5-氯螺[吡啶啉-3,4'-哌啶]-1-羧酸叔丁酯(C236)的制备

[1075] 向5-氯螺[吡啶啉-3,4'-哌啶]C235(170mg,0.7633mmol)于AcOH(6.5mL,10%w/w)(水溶液)中的溶液中添加含 Boc_2O (174.9mg,184.1 μ L,0.8015mmol)的1,4-二噁烷(6.5mL),并将混合物剧烈搅拌16小时。将其用水(10mL)稀释,用乙酸乙酯(2 \times 10mL)萃取,经 $MgSO_4$ 干燥并蒸发,以得到呈黄色油状物的5-氯螺[吡啶啉-3,4'-哌啶]-1-羧酸叔丁酯(160mg,65%),其无需进一步纯化即可直接使用。

[1076] 步骤2:5-氯-1'-[[1-(2-甲磺酰基乙基)吡唑-4-基]甲基]螺[吡啶啉-3,4'-哌啶]-1-羧酸叔丁酯(C237)的制备

[1077] 向含5-氯螺[吡啶啉-3,4'-哌啶]-1-羧酸叔丁酯(盐酸盐)(182mg,0.5066mmol)的

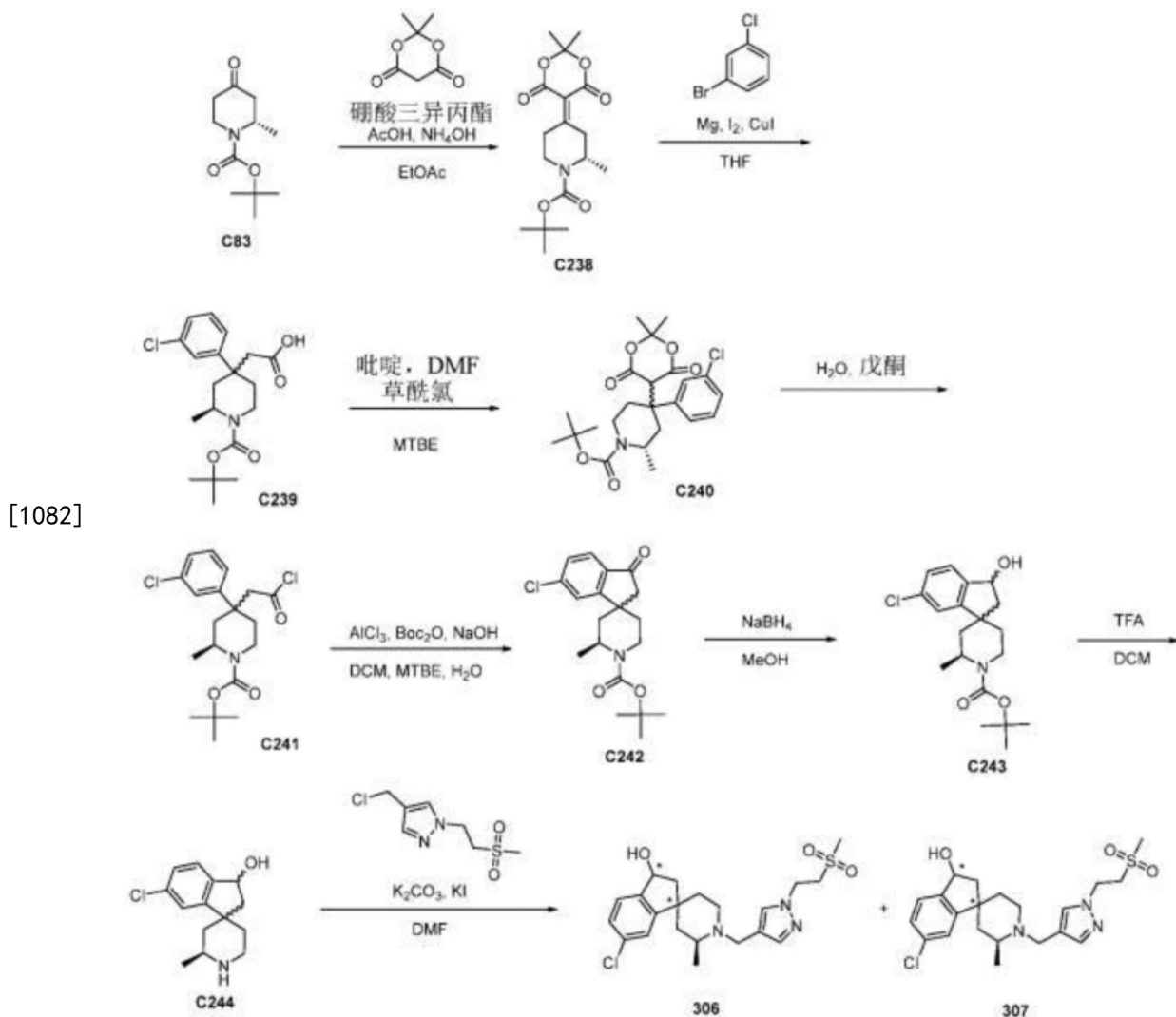
3mL DCE中添加1-(2-甲磺酰基乙基)吡唑-4-甲醛(126mg, 0.5364mmol), 随后添加STAB (214mg, 1.015mmol)。将所得混合物搅拌16小时。将反应中和、浓缩并通过快速柱色谱法(梯度: 0至20% MeOH/DCM)进行纯化, 以得到5-氯-1'-[[1-(2-甲磺酰基乙基)吡唑-4-基]甲基]螺[吡啶-3,4'-哌啶]-1-羧酸叔丁酯(乙酸盐) (60mg, 20%) $^1\text{H NMR}$ (300MHz, 氯仿-d) δ 9.74(s, 3H), 7.57(d, J=13.3Hz, 2H), 7.19-7.02(m, 2H), 4.64(dd, J=6.8, 5.5Hz, 2H), 3.79(s, 2H), 3.67(dd, J=13.9, 7.7Hz, 4H), 3.14(d, J=11.8Hz, 2H), 2.60(s, 3H), 2.30(t, J=12.2Hz, 2H), 2.10(s, 5H), 2.08(s, 2H), 1.85-1.63(m, 2H), 1.58(s, 9H)。LCMS m/z: 509.21[M+1]⁺。

[1078] 步骤3: 5-氯-1'-[[1-(2-甲磺酰基乙基)吡唑-4-基]甲基]螺[吡啶-3,4'-哌啶] (305)的制备

[1079] 将5-氯-1'-[[1-(2-甲磺酰基乙基)吡唑-4基]甲基]螺[吡啶-3,4'-哌啶]-1-羧酸叔丁酯(乙酸盐) (4mg, 0.006788mmol) 于1mL甲醇和0.5ml 4M HCl中的溶液在50°C下搅拌30分钟。将溶液浓缩, 以得到5-氯-1'-[[1-(2-甲磺酰基乙基)吡唑-4基]甲基]螺[吡啶-3,4'-哌啶] (二盐酸盐) 305 (3.2mg, 93%)。LCMS m/z: 409.12[M+1]⁺。

[1080] 化合物306和307

[1081] (2'S)-5-氯-2'-甲基-1'-[[1-(2-甲磺酰基乙基)吡唑-4-基]甲基]螺[茛满-3,4'-哌啶]-1-醇 (306) 和 (2'S)-5-氯-2'-甲基-1'-[[1-(2-甲磺酰基乙基)吡唑-4-基]甲基]螺[茛满-3,4'-哌啶]-1-醇 (307)



[1083] 步骤1: (2S)-4-(2,2-二甲基-4,6-二氧代-1,3-二氧杂环己烷-5-亚基)-2-甲基-哌啶-1-羧酸叔丁酯 (C238) 的制备

[1084] 在室温下向 (2S)-2-甲基-4-氧代-哌啶-1-羧酸叔丁酯 (25g, 0.1172mol) 于乙酸乙酯 (550mL) 中的搅拌溶液中添加 2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮 (17g, 0.1180mol)。5 分钟后, 缓慢添加硼酸三异丙酯 (37.490g, 46mL, 0.1993mol)、 NH_4OH (10.8g, 12mL, 25% w/v, 0.3082mol) 和乙酸 (6.33g, 6mL, 0.1055mol)。将反应混合物在室温下搅拌 20 小时。使反应混合物冷却至 0°C , 搅拌 20 分钟并过滤, 将滤液在减压下浓缩, 以获得粗制残余物。将粗制残余物通过快速柱色谱法 (梯度: 15% EtOAc/石油醚) 进行纯化, 以得到 (2S)-4-(2,2-二甲基-4,6-二氧代-1,3-二氧杂环己烷-5-亚基)-2-甲基-哌啶-1-羧酸叔丁酯 (21g, 40%) LCMS m/z : 338.28 $[\text{M}-1]^-$ 。

[1085] 步骤2: (2S)-4-(3-氯苯基)-4-(2,2-二甲基-4,6-二氧代-1,3-二氧杂环己烷-5-基)-2-甲基-哌啶-1-羧酸叔丁酯 (C239) 的制备

[1086] 在室温下向镁 (1.2g, 0.0494mol) 于 THF (250mL) 中的搅拌溶液中添加碘 (388mg, 0.0787mL, 0.0015mol) 和 1-溴-3-氯-苯 (4.2885g, 7mL, 0.0224mol)。将反应混合物加热至 85°C 并在 85°C 下搅拌 2 小时。然后使反应混合物冷却至室温。向反应混合物中添加 (2S)-4-(2,2-二甲基-4,6-二氧代-1,3-二氧杂环己烷-5-亚基)-2-甲基-哌啶-1-羧酸叔丁酯 (10g,

0.0222mol)和CuI(2g,0.0105mol)。将反应混合物在室温下搅拌16小时。将反应混合物冷却至0℃,并用饱和NH₄Cl溶液(250mL)淬灭。然后将其用EtOAc(250mL×3)萃取。将有机层用盐水溶液(150mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩,以获得(2S)-4-(3-氯苯基)-4-(2,2-二甲基-4,6-二氧化-1,3-二氧杂环己烷-5-基)-2-甲基-哌啶-1-羧酸叔丁酯(9g,30%)。LCMS m/z 452.19[M+1]⁺。

[1087] 步骤3:2-[(2S)-1-叔丁氧基羰基-4-(3-氯苯基)-2-甲基-4-哌啶基]乙酸(C240)的制备

[1088] 在室温下向微波小瓶中(2S)-4-(3-氯苯基)-4-(2,2-二甲基-4,6-二氧化-1,3-二氧杂环己烷-5-基)-2-甲基-哌啶-1-羧酸叔丁酯(2.5g,0.0043mol)于水(12mL)中的搅拌溶液中添加3-戊酮(15mL)。将反应混合物加热至140℃(在微波条件下)并维持在140℃下持续20分钟。将反应混合物用EtOAc(50mL)稀释,将有机层分离并浓缩,以获得2-[(2S)-1-叔丁氧基羰基-4-(3-氯苯基)-2-甲基-4-哌啶基]乙酸(1.9g,44%)。LCMSMS m/z:368.21[M+1]⁺。

[1089] 步骤4:(2S)-4-(2-氯-2-氧代-乙基)-4-(3-氯苯基)-2-甲基-哌啶-1-羧酸叔丁酯(C241)的制备

[1090] 将2-[(2S)-1-叔丁氧基羰基-4-(3-氯苯基)-2-甲基-4-哌啶基]乙酸(2.25g,0.0043mol)于MTBE(35mL)中的搅拌溶液冷却至-10℃。然后添加DMF(94.400mg,0.1mL,0.0013mol)、吡啶(586.80mg,0.6mL,0.0074mol)和草酰氯(873.00mg,0.6mL,0.0069mol)。20分钟后,使反应混合物温热至室温,并搅拌2小时。将反应混合物在干燥甲醇中淬灭,然后在真空下蒸馏,以得到(2S)-4-(2-氯-2-氧代-乙基)-4-(3-氯苯基)-2-甲基-哌啶-1-羧酸叔丁酯(2.5g,90%)。

[1091] 步骤5:(2'S)-6-氯-2'-甲基-3-氧代-螺[茛满-1,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯(C242)的制备

[1092] 将AlCl₃(62mg,464.97μmol)于DCM(8mL)中的搅拌溶液冷却至-30℃,然后添加含AlCl₃(62mg,464.97μmol)的DCM(8mL)。将反应混合物在-20℃下搅拌1小时,然后使其温热至室温并搅拌1小时。将反应混合物倒入冰冷水(10mL)中并搅拌30分钟。将水层分离,并添加到另一个含有MTBE(10mL)的烧瓶中。将此溶液冷却至-10℃,添加NaOH(10M水溶液)(0.1mL,10M,0.0010mol)和Boc₂O(47.500mg,0.05mL,217.64μmol)。使反应混合物到达室温并搅拌16小时。将反应混合物用EtOAc(70mL)稀释。将有机层分离,并用EtOAc(40mL×3)萃取。将有机层经无水硫酸钠干燥,过滤,并浓缩,以得到粗制残余物,将所述粗制残余物通过反相HPLC(梯度:0-20% MeCN/10mM碳酸氢铵)进行纯化,以得到(2'S)-6-氯-2'-甲基-3-氧代-螺[茛满-1,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯(9mg,16%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ7.676(t,J=8.8Hz,2H),7.475(s,2H),7.388-7.356(m,2H),4.62(brs,1H),4.017-3.62(m,3H),3.42-3.31(m,1H),3.01-2.95(m,1H),2.75(d,J=2.4Hz,3H),2.32-2.21(m,1H),2.008(s,6H),1.92-1.85(m,1H),1.608(s,18H),1.278-1.242(m,5H)LCMS m/z:350.18[M+1]⁺。

[1093] 步骤6:(2'S)-6-氯-3-羟基-2'-甲基-螺[茛满-1,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯(C243)的制备

[1094] 将(2'S)-6-氯-2'-甲基-3-氧代-螺[茛满-1,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯(500mg,0.0014mol)于MeOH(30mL)中的搅拌溶液冷却至-10℃,添加NaBH₄(200mg,0.2116mL,

0.0053mol)。20分钟后,使反应缓慢温热至室温并搅拌4小时。将反应混合物用冰冷水(60mL)淬灭,然后用DCM(150mL×3)萃取。将有机层用盐水溶液(40mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并浓缩,以得到(2'S)-6-氯-3-羟基-2'-甲基-螺[茛满-1,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯(450mg,87%)LCMS m/z 352.07[M+1]⁺。

[1095] 步骤7:(2'S)-5-氯-2'-甲基-螺[茛满-3,4'-哌啶]-1-醇(C244)的制备

[1096] 将(2'S)-6-氯-3-羟基-2'-甲基-螺[茛满-1,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯(410mg,0.0011mol)于DCM(15mL)中的搅拌溶液冷却至0℃,并添加TFA(2.2200g,1.5mL,0.0195mol)。10分钟后,使反应缓慢达到室温并搅拌4小时。将反应混合物浓缩,以得到(2'S)-5-氯-2'-甲基-螺[茛满-3,4'-哌啶]-1-醇(三氟乙酸盐)(350mg,70%)LCMS m/z 252.17[M+1]⁺。

[1097] 步骤8:(2'S)-5-氯-2'-甲基-1'-[[1-(2-甲磺酰基乙基)吡唑-4-基]甲基]螺[茛满-3,4'-哌啶]-1-醇(306)和(2'S)-5-氯-2'-甲基-1'-[[1-(2-甲磺酰基乙基)吡唑-4-基]甲基]螺[茛满-3,4'-哌啶]-1-醇(307)的制备

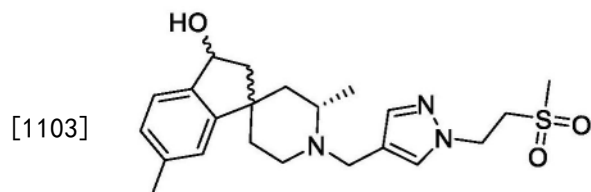
[1098] 在室温下向(2'S)-5-氯-2'-甲基-螺[茛满-3,4'-哌啶]-1-醇(三氟乙酸盐)(350mg,773.25μmol)于DMF(15mL)中的搅拌溶液中添加K₂CO₃(580mg,0.0042mol)、4-(氯甲基)-1-(2-甲磺酰基乙基)吡唑(盐酸盐)(200mg,655.98μmol)和KI(120mg,722.88μmol)。将反应混合物在室温下搅拌16小时。将反应混合物通过硅藻土过滤,并用EtOAc(20mL)洗涤。将滤液浓缩以获得粗制残余物,将所述粗制残余物通过手性SFC色谱法(柱:Chiralcel OX-H(30×250mm),5μ;梯度:40%(0.5% DEA/MeOH)/CO₂;温度:30℃;流速:60.0克/分钟)进行纯化,以得到:

[1099] 第一洗脱峰:(2'S)-5-氯-2'-甲基-1'-[[1-(2-甲磺酰基乙基)吡唑-4-基]甲基]螺[茛满-3,4'-哌啶]-1-醇306(6.1mg,2%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ7.722(s,1H),7.408(s,1H),7.300-7.223(m,3H),5.32(brs,1H),5.003-4.970(m,1H),4.533-4.500(m,2H),3.737-3.436(m,4H),2.838-2.793(m,3H),2.750-2.61(m,1H),2.318-2.156(m,3H),1.781-1.490(m,3H),1.35-1.210(m,2H),1.137-1.044(m,3H)LCMS m/z:438.1[M+1]⁺。

[1100] 第二洗脱峰:(2'S)-5-氯-2'-甲基-1'-[[1-(2-甲磺酰基乙基)吡唑-4-基]甲基]螺[茛满-3,4'-哌啶]-1-醇307(4.3mg,1%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ7.725(s,1H),7.410(s,1H),7.300-7.223(m,3H),5.32(brs,1H),5.003-4.970(m,1H),4.533-4.500(m,2H),3.737-3.456(m,4H),2.838-2.793(m,3H),2.750-2.61(m,1H),2.318-2.156(m,3H),1.781-1.690(m,3H),1.35-1.210(m,2H),1.137-1.044(m,3H)LCMS m/z:438.1[M+1]⁺。

[1101] 化合物308

[1102] (2'S)-2',5-二甲基-1'-[[1-(2-甲磺酰基乙基)吡唑-4-基]甲基]螺[茛满-3,4'-哌啶]-1-醇(308)



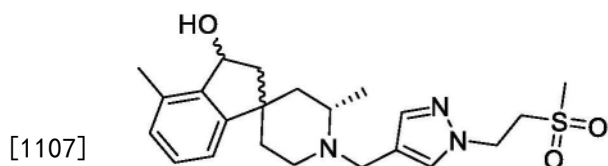
308

[1104] 以类似于化合物306和307的方式使用1-溴-3-甲基苯来制备化合物308。这提供了

(2'S)-2',5-二甲基-1'-[[1-(2-甲磺酰基乙基)吡唑-4-基]甲基]螺[茛满-3,4'-哌啶]-1-醇(4.9mg)。¹H NMR(300MHz,氯仿-d)δ8.40(s,1H),8.00(s,1H),7.78-7.72(m,1H),7.27(d,J=7.7Hz,1H),7.11(d,J=7.8Hz,1H),7.05(s,1H),5.14(d,J=7.5Hz,1H),4.72(t,J=6.2Hz,2H),4.50(d,J=14.1Hz,1H),4.29(d,J=14.1Hz,1H),3.72(t,J=6.2Hz,2H),3.44(d,J=13.1Hz,1H),3.07(t,J=13.5Hz,1H),2.90(d,J=1.1Hz,3H),2.48-2.31(m,4H),2.26-1.80(m,4H),1.67(dd,J=23.2,14.6Hz,1H),1.57-1.47(m,3H)。LCMS m/z:438.1[M+1]⁺。

[1105] 化合物309

[1106] (2'S)-2',4-二甲基-1'-((1-(2-(甲磺酰基)乙基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-2,3-二氢螺[茛-1,4'-哌啶]-3-醇(309)

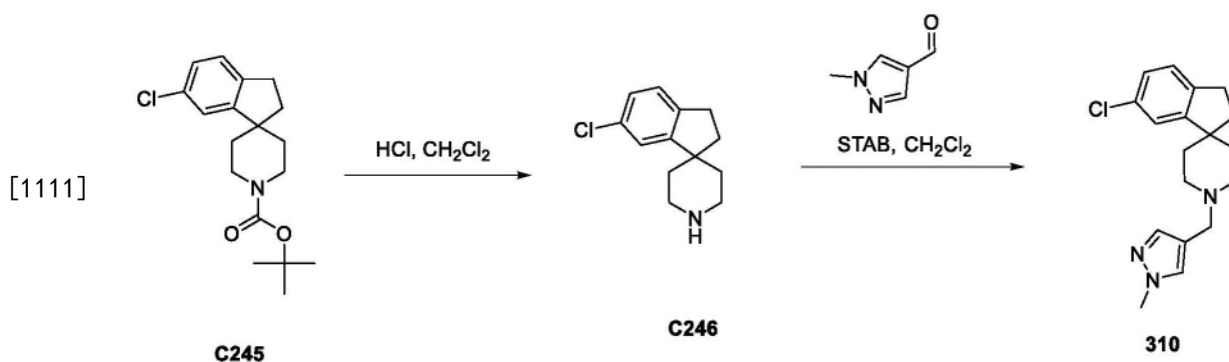


309

[1108] 以类似于化合物306和307的方式使用1-溴-3-甲基苯来制备化合物309。这提供了(2'S)-2',4-二甲基-1'-((1-(2-(甲磺酰基)乙基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-2,3-二氢螺[茛-1,4'-哌啶]-3-醇(6.6mg)。¹H NMR(300MHz,氯仿-d)δ8.41(s,1H),8.00(s,1H),7.74(s,1H),7.24(t,J=7.5Hz,1H),7.07(dd,J=7.4,5.6Hz,2H),5.28(dd,J=6.9,2.4Hz,1H),4.71(dd,J=6.9,5.3Hz,2H),4.50(dd,J=14.2,1.8Hz,1H),4.29(d,J=14.1Hz,1H),3.72(t,J=6.1Hz,2H),3.44(d,J=12.7Hz,1H),3.31(p,J=1.7Hz,under MeOD,1H),3.19-2.96(m,1H),2.90(s,3H),2.39(s,3H),2.30-1.90(m,4H),1.73-1.45(m,4H)。LCMS m/z:438.3[M+1]⁺。

[1109] 化合物310

[1110] 6-氯-1'-[[1-(甲基吡唑-4-基)甲基]螺[茛满-1,4'-哌啶]



[1112] 步骤1:6-氯螺[茛满-1,4'-哌啶](C246)的制备

[1113] 将6-氯螺[茛满-1,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯(50mg,0.1554mmol)于DCM(2mL)中的溶液用HCl(200μL,4M,0.8000mmol)处理,并将反应在环境温度下搅拌3小时。将反应浓缩,以得到6-氯螺[茛满-1,4'-哌啶](盐酸盐)(37mg,88%)。¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆)δ8.81(s,2H),7.30-7.20(m,2H),7.11(d,J=1.8Hz,1H),3.29(d,J=14.1Hz,在水下,2H),3.10-

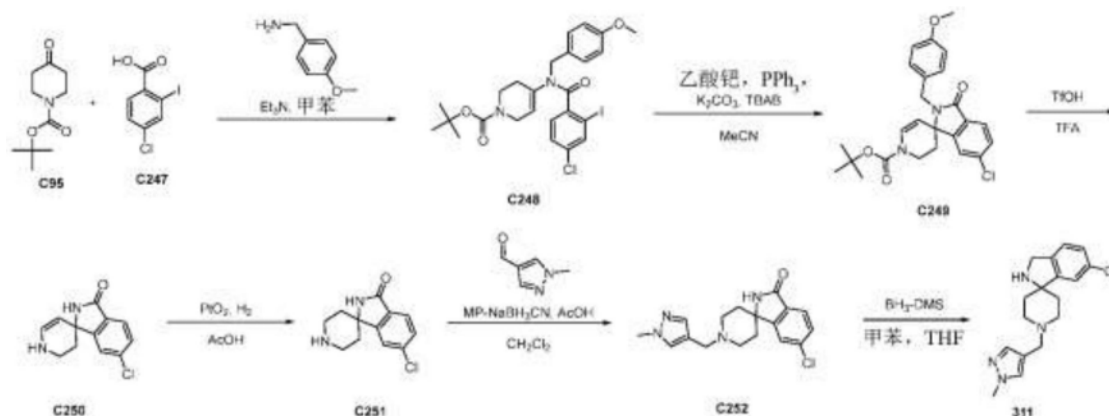
2.92(m, 2H), 2.86(t, J=7.3Hz, 2H), 2.09(t, J=7.3Hz, 2H), 2.00(td, J=13.7, 4.4Hz, 2H), 1.63(d, J=13.9Hz, 2H)。LCMS m/z: 222.06[M+1]⁺。

[1114] 步骤2: 6-氯-1'-[(1-甲基吡唑-4-基)甲基]螺[茛满-1, 4'-哌啶] (310) 的制备

[1115] 将6-氯螺[茛满-1, 4'-哌啶] (盐酸盐) (28mg, 0.1035mmol) 和1-甲基吡唑-4-甲醛 (20mg, 0.1816mmol) 于DCM (1.3mL) 中的溶液用STAB (70mg, 0.3319mmol) 处理。3小时后, 将反应用饱和碳酸氢钠溶液淬灭, 并且通过相分离器用DCM (3x) 萃取。将有机物浓缩并通过反相HPLC (梯度: 0-20% MeCN/0.1% TFA水溶液) 进行纯化, 以得到6-氯-1'-[(1-甲基吡唑-4-基)甲基]螺[茛满-1, 4'-哌啶] (三氟乙酸盐) (30.5mg, 59%)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 9.70(s, 1H), 7.86(s, 1H), 7.56(d, J=0.7Hz, 3H), 7.31-7.19(m, 2H), 7.09(d, J=1.7Hz, 1H), 4.24(d, J=4.6Hz, 2H), 3.46-3.34(m, 2H), 3.05(q, J=11.8Hz, 2H), 2.87(t, J=7.2Hz, 2H), 2.12-1.91(m, 5H), 1.71(d, J=14.2Hz, 2H)。LCMS m/z: 316.31[M+1]⁺。

[1116] 化合物311

[1117] 6-氯-1'-[(1-甲基吡唑-4-基)甲基]螺[异吲哚啉-1, 4'-哌啶] (311)



[1119] 步骤1: 4-[(4-氯-2-碘-苯甲酰基)-[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸叔丁酯 (C248) 的制备

[1120] 制备4-氧代哌啶-1-羧酸叔丁酯 (22g, 110.42mmol)、(4-甲氧基苯基)甲胺 (15.2g, 110.80mmol) 和甲苯 (250mL) 的溶液。将混合物加热回流过夜。在冷却至室温之后, 使溶剂蒸发。所获得的残余物无需进一步纯化即可直接用于下一步骤。将粗制残余物重新溶解在甲苯 (500mL) 中, 然后添加4-氯-2-碘-苯甲酸 (25g, 86.737mmol) 和三乙胺 (14.520g, 20mL, 143.49mmol)。将所得溶液在回流下加热过夜。冷却至室温后, 向混合物中添加100mL的0.5M HCl水溶液, 并且将各层振荡并分离。将有机层用盐水 (200mL) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 并浓缩。将粗制残余物通过快速柱色谱法 (梯度: 0-40% EtOAc/己烷) 进行纯化, 以得到4-[(4-氯-2-碘-苯甲酰基)-[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸叔丁酯 (41g, 49%)。LCMS m/z: 583.4[M+1]⁺。

[1121] 步骤2: 6'-氯-2'-[(4-甲氧基苯基)甲基]-3'-氧代-螺[2,3-二氢吡啶-4,1'-异吲哚啉]-1-羧酸叔丁酯 (C249) 的制备

[1122] 在配备有冷凝器的500-mL圆底烧瓶中, 将4-[(4-氯-2-碘-苯甲酰基)-[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸叔丁酯 (23g, 23.676mmol) 溶解在乙腈 (300mL) 中, 并将混合物用氮气吹扫1小时。添加乙酸钡 (1.77g, 7.8839mmol)、三苯基膦 (4.14g, 15.784mmol)、碳酸钾 (11g, 79.591mmol) 和溴化四丁基铵 (12.7g, 39.396mmol)。将

混合物在回流下加热过夜。使混合物冷却至室温并旋转蒸发。将残余物溶解在EtOAc (100mL) 和水 (100mL) 中。摇动混合物并将各层分离。将有机层用盐水 (100mL) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 并浓缩以得到粗制产物, 将所述粗制产物通过快速柱色谱法 (梯度: 0-40% EtOAc/己烷) 进行纯化, 从而产生6'-氯-2'-[(4-甲氧基苯基) 甲基]-3'-氧代-螺[2,3-二氢吡啶-4,1'-异吲哚啉]-1-羧酸叔丁酯 (6g, 55%)。LCMS m/z : 455.4[M+1]⁺。

[1123] 步骤3: 5'-氯螺[2,3-二氢-1H-吡啶-4,3'-异吲哚啉]-1'-酮 (C250) 的制备

[1124] 将含6'-氯-2'-[(4-甲氧基苯基) 甲基]-3'-氧代-螺[2,3-二氢吡啶-4,1'-异吲哚啉]-1-羧酸叔丁酯 (6g, 12.925mmol) 的三氟乙酸 (65mL) 和三氟甲磺酸 (11.900g, 7mL, 79.293mmol) 加热至60°C过夜。通过旋转蒸发去除溶剂, 并添加饱和碳酸氢钠水溶液, 直到溶液处于pH=7。将水溶液用NaCl饱和, 并用EtOAc (3×100mL) 萃取。将合并的有机溶液经无水硫酸钠干燥, 过滤, 并旋转蒸发, 从而产生粗制5'-氯螺[2,3-二氢-1H-吡啶-4,3'-异吲哚啉]-1'-酮 (13g)。此产物无需进一步纯化即可用于下一步骤。LCMS m/z : 235.2[M+1]⁺。

[1125] 步骤4: 5-氯螺[异吲哚啉-3,4'-哌啶]-1-酮 (C251) 的制备

[1126] 向粗制5'-氯螺[2,3-二氢-1H-吡啶-4,3'-异吲哚啉]-1'-酮 (13g, 43.207mmol) 于乙酸 (100mL) 中的溶液中添加PtO₂ (1g, 4.4037mmol), 并将混合物用氮气吹扫, 抽真空并重新充入氢气。将其在H₂气球下搅拌过夜。将混合物过滤并将滤饼用乙酸 (3×50mL) 洗涤。通过旋转蒸发浓缩合并的滤液, 并向残余物中添加饱和碳酸氢钠水溶液, 直到pH=7。将其用氯化钠饱和并用EtOAc (3×80mL) 萃取。将合并的有机溶液经无水硫酸钠干燥, 过滤并旋转蒸发, 从而产生粗制5-氯螺[异吲哚啉-3,4'-哌啶]-1-酮 (13g)。粗制物无需进一步纯化即可用于下一步骤。LCMS m/z : 237.2[M+1]⁺。

[1127] 步骤5: 5-氯-1'-[(1-甲基吡啶-4-基) 甲基]螺[异吲哚啉-3,4'-哌啶]-1-酮 (C252) 的制备

[1128] 向含有5-氯螺[异吲哚啉-3,4'-哌啶]-1-酮 (50mg, 0.2112mmol)、1-甲基吡啶-4-甲醛 (30mg, 0.2724mmol)、二氯甲烷 (1mL) 和乙酸 (63.360mg, 0.06mL, 1.0551mmol) 的微波小瓶中添加MP-氰基硼氢化钠 (145mg, 2mmol/g, 0.2900mmol)。将小瓶加盖并使用微波反应器加热至110°C持续30分钟。冷却后, 滤出固相试剂并用15mL二氯甲烷洗涤。通过旋转蒸发除去合并的滤液, 并将残余物通过反相HPLC (梯度: 0-20% MeCN/0.1% TFA水溶液) 进行纯化, 从而产生5-氯-1'-[(1-甲基吡啶-4-基) 甲基]螺[异吲哚啉-3,4'-哌啶]-1-酮 (三氟乙酸盐) (28.6mg, 30%)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 10.26 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.72-7.64 (m, 1H), 7.63-7.55 (m, 3H), 4.24-4.14 (m, 2H), 3.92-3.83 (m, 3H), 3.57-3.44 (m, 2H), 3.36-3.16 (m, 2H), 2.49-2.43 (m, 2H), 1.69 (d, J=14.0Hz, 2H)。LCMS m/z : 331.2[M+1]⁺。

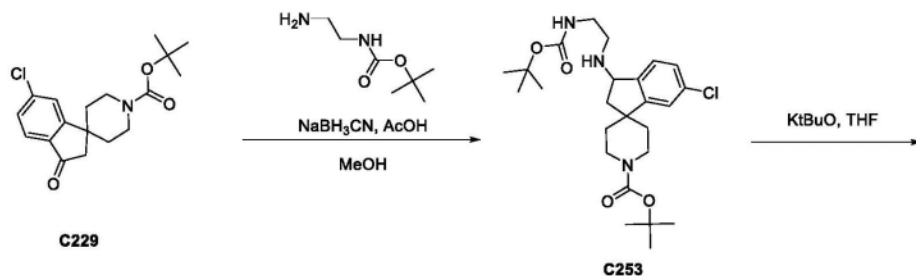
[1129] 步骤6: 6-氯-1'-[(1-甲基吡啶-4-基) 甲基]螺[异吲哚啉-1,4'-哌啶] (311) 的制备

[1130] 向5-氯-1'-[(1-甲基吡啶-4-基) 甲基]螺[异吲哚啉-3,4'-哌啶]-1-酮 (800mg, 2.2974mmol) 于甲苯 (45mL) 中的悬浮液中添加BH₃-DMS (1.7mL, 2M, 3.4000mmol), 并将悬浮液在室温下搅拌1小时, 并在110°C (回流) 下搅拌2小时。添加THF (6mL) 以帮助溶解起始材料。继续加热过夜。冷却至室温后, 添加MeOH (20mL) 并将溶液回流15分钟。通过旋转蒸发去除溶剂。通过反相HPLC (梯度: 0-20% MeCN/0.1% TFA水溶液) 进行的纯化提供了6-氯-1'-

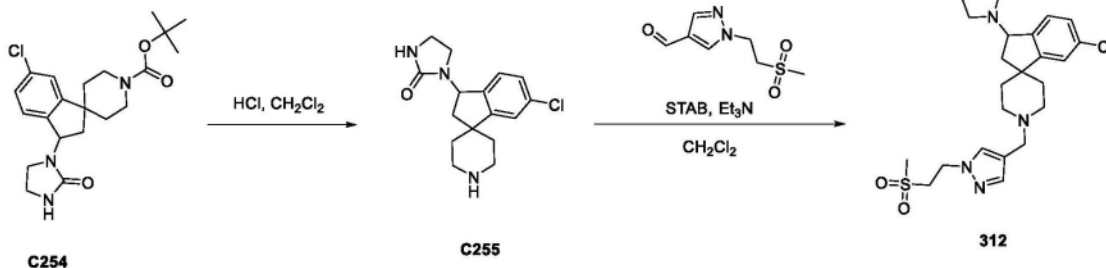
[(1-甲基吡唑-4-基)甲基]螺[异吲哚啉-1,4'-哌啶](三氟乙酸(2)) 311 (27mg, 2%)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ7.89 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.50 (d, J=13.3Hz, 2H), 7.30 (s, 1H), 6.51 (s, 2H), 4.72-4.52 (m, 1H), 4.34-4.21 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.25-3.11 (m, 2H), 2.41-2.18 (m, 3H)。LCMS m/z: 317.1 [M+]⁺。

[1131] 化合物312

[1132] 1-[5-氯-1'-[[1-(2-甲磺酰基乙基)吡唑-4-基]甲基]螺[茛满-3,4'-哌啶]-1-基]咪唑烷-2-酮(312)



[1133]



[1134] 步骤1:3-[2-(叔丁氧羰基氨基)乙氨基]-6-氯-螺[茛满-1,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯(C253)的制备

[1135] 将含N-(2-氨基乙基)氨基甲酸叔丁酯(650mg, 4.057mmol)和6-氯-3-氧代-螺[茛满-1,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯(430mg, 1.280mmol)的MeOH(4mL)用NaBH₃CN(500mg, 7.956mmol)处理,随后用AcOH(400μL, 7.034mmol)处理并加热至65℃。2小时后,使反应冷却至室温,通过旋转蒸发器浓缩,并将残余物用DCM和饱和碳酸氢钠搅拌过夜。将反应混合物通过相分离器用DCM(3x)萃取。将有机物通过旋转蒸发器浓缩,并将材料通过快速柱色谱法(梯度:0-100% EtOAc/庚烷)进行纯化,以提供3-[2-(叔丁氧羰基氨基)乙氨基]-6-氯-螺[茛满-1,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯(500mg, 79%)。¹H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ7.28 (s, 1H), 7.22 (dd, J=8.1, 1.9Hz, 1H), 7.14 (d, J=1.9Hz, 1H), 4.96 (s, 1H), 4.27 (t, J=7.1Hz, 1H), 4.14 (d, J=9.3Hz, 2H), 3.28 (d, J=6.6Hz, 2H), 3.06-2.77 (m, 4H), 2.58 (dd, J=12.9, 7.2Hz, 1H), 1.96 (td, J=12.9, 4.5Hz, 1H), 1.49 (d, J=10.5Hz, 21H)。LCMS m/z: 480.28 [M+]⁺。

[1136] 步骤2:6-氯-3-(2-氧代咪唑烷-1-基)螺[茛满-1,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯(C254)的制备

[1137] 将含3-[2-(叔丁氧羰基氨基)乙氨基]-6-氯-螺[茛满-1,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯(500mg, 1.011mmol)的THF(8.5mL)用KtBuO(370mg, 3.297mmol)处理并加热至60℃持续30分钟。使反应冷却至室温,用水稀释,并通过相分离器用DCM(3x)萃取。将有机物通过旋转蒸发器浓缩,以得到6-氯-3-(2-氧代咪唑烷-1-基)螺[茛满-1,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯

(440mg, 97%)。¹H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ 7.24 (dd, J=8.0, 1.9Hz, 1H), 7.17 (d, J=1.9Hz, 1H), 7.11 (dd, J=8.0, 1.0Hz, 1H), 5.63 (t, J=8.5Hz, 1H), 4.68 (s, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.48 (td, J=8.1, 1.2Hz, 2H), 3.29 (q, J=8.1Hz, 1H), 3.23-3.09 (m, 1H), 2.89 (dd, J=30.1, 15.0Hz, 2H), 2.58 (dd, J=13.1, 8.1Hz, 1H), 2.04 (td, J=13.0, 4.5Hz, 1H), 1.75 (dd, J=13.0, 8.9Hz, 1H), 1.51 (s, 12H)。LCMS m/z: 406.09 [M+1]⁺。

[1138] 步骤3: 1-(5-氯螺环[茛满-3,4'-哌啶]-1-基)咪唑烷-2-酮 (C255) 的制备

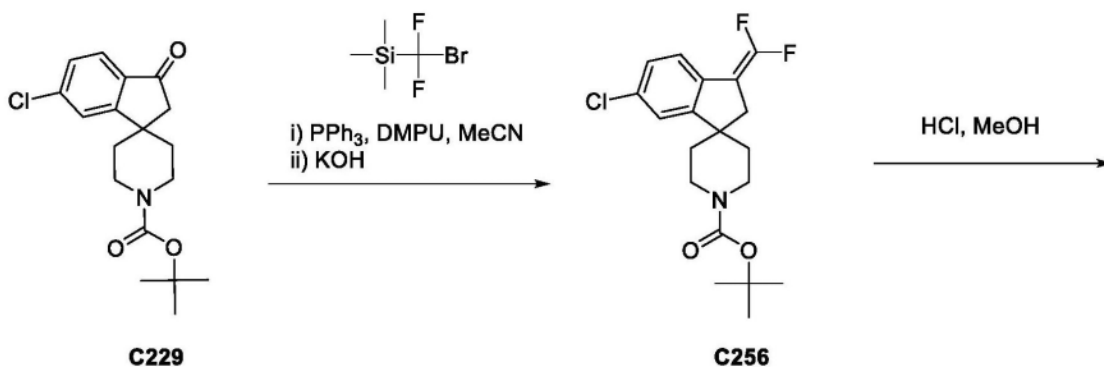
[1139] 将含6-氯-3-(2-氧代咪唑烷-1-基)螺[茛满-1,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯(441mg, 0.9778mmol)的DCM(8mL)用HCl(2.2mL, 4M, 8.800mmol)处理。将反应在室温下搅拌过夜。将反应混合物浓缩,以得到1-(5-氯螺环[茛满-3,4'-哌啶]-1-基)咪唑烷-2-酮(二盐酸盐)(360mg, 91%)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 8.90 (s, 2H), 7.34 (dd, J=8.1, 2.0Hz, 1H), 7.19 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.09 (dd, J=8.1, 1.0Hz, 1H), 6.83-6.31 (m, 1H), 5.42 (t, J=8.5Hz, 1H), 3.39-2.82 (m, 9H), 2.50 (p, J=1.9Hz, under DMSO, 1H), 2.40-2.21 (m, 1H), 1.83 (dd, J=13.2, 9.1Hz, 2H), 1.68 (d, J=13.8Hz, 2H)。LCMS m/z: 306.05 [M+1]⁺。

[1140] 步骤4: 1-[5-氯-1'-[[1-(2-甲磺酰基乙基)吡唑-4-基]甲基]螺[茛满-3,4'-哌啶]-1-基]咪唑烷-2-酮 (312) 的制备

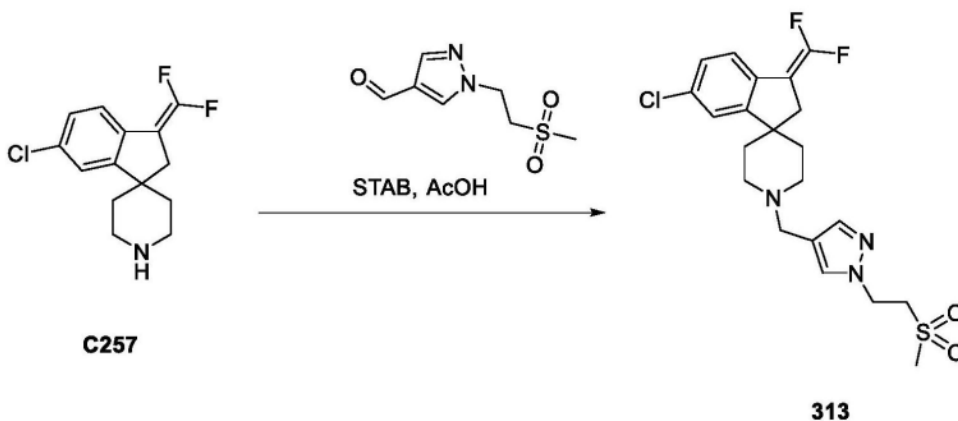
[1141] 将含1-(5-氯螺环[茛满-3,4'-哌啶]-1-基)咪唑烷-2-酮(二盐酸盐)(54.5mg, 0.1353mmol)和1-(2-甲磺酰基乙基)吡唑-4-甲醛(37mg, 0.1575mmol)的DCM(2mL)用TEA(.1mL, 0.7175mmol)处理。然后添加STAB(95mg, 0.4504mmol),并将反应在室温下搅拌2小时。将反应用饱和碳酸氢钠淬灭,并通过相分离器用DCM(3x)萃取。将有机物通过旋转蒸发器浓缩,并通过反相HPLC(梯度:0-20% MeCN/0.1% TFA水溶液)进行纯化,以得到1-[5-氯-1'-[[1-(2-甲磺酰基乙基)吡唑-4-基]甲基]螺[茛满-3,4'-哌啶]-1-基]咪唑烷-2-酮(三氟乙酸盐)312(93.8mg, 93%)。¹H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ 7.97 (d, J=0.8Hz, 1H), 7.71 (d, J=0.8Hz, 1H), 7.31 (dd, J=8.0, 1.9Hz, 1H), 7.26 (d, J=1.9Hz, 1H), 7.15 (dd, J=8.0, 1.0Hz, 1H), 5.51 (t, J=8.4Hz, 1H), 4.76-4.64 (m, 2H), 4.31 (s, 2H), 3.71 (t, J=6.2Hz, 2H), 3.62-3.48 (m, 2H), 3.47-3.32 (m, 3H), 3.28-3.01 (m, 3H), 2.90 (s, 3H), 2.57 (dd, J=13.4, 8.2Hz, 1H), 2.35 (td, J=14.1, 4.0Hz, 1H), 1.89 (dd, J=9.7, 6.6Hz, 5H)。LCMS m/z: 492.36 [M+1]⁺。

[1142] 化合物313

[1143] 6-氯-3-(二氟亚甲基)-1'-[[1-(2-甲磺酰基乙基)吡唑-4-基]甲基]螺[茛满-1,4'-哌啶](313)



[1144]



[1145] 步骤1:6-氯-3-(二氟亚甲基)螺[茛满-1,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯 (C256) 的制备

[1146] 向6-氯-3-氧代-螺[茛满-1,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯 (518mg, 1.542mmol) 于MeCN (6mL) 中的溶液中添加DMPU (372 μ L, 3.088mmol), 随后添加[溴(二氟)甲基]-三甲基-硅烷 (564mg, 2.777mmol), 随后添加 PPh_3 (486mg, 1.853mmol)。将反应在60 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌30分钟。将溶液升至室温并添加KOH (8mL, 1M, 8.000mmol), 随后搅拌过夜。将反应用水进一步稀释, 并用EtOAc萃取。将有机层浓缩并通过快速柱色谱法 (梯度:0-50% EtOAc/庚烷) 进行纯化, 以得到6-氯-3-(二氟亚甲基)螺[茛满-1,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯 (18.5mg, 3%) ^1H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ 7.27 (dd, $J=8.3, 1.1\text{Hz}$, 1H), 7.15 (dd, $J=8.2, 2.0\text{Hz}$, 1H), 7.06 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 4.07 (s, 2H), 2.80 (t, $J=13.3\text{Hz}$, 2H), 2.65 (t, $J=3.2\text{Hz}$, 2H), 1.71 (td, $J=13.2, 4.7\text{Hz}$, 2H), 1.46 (d, $J=2.6\text{Hz}$, 2H), 1.42 (s, 9H)。 ^{19}F NMR (282MHz, 氯仿-d) δ -86.64 (d, $J=45.6\text{Hz}$), -87.02 (d, $J=45.9\text{Hz}$)。LCMS m/z 371.09 $[\text{M}+1]^+$ 。

[1147] 步骤2:6-氯-3-(二氟亚甲基)螺[茛满-1,4'-哌啶] (C257) 的制备

[1148] 向含6-氯-3-(二氟亚甲基)螺[茛满-1,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯 (19mg, 0.05059mmol) 的1mL甲醇中添加1mL 4M HCl。将溶液加热至50 $^{\circ}\text{C}$ 持续20分钟。使溶液蒸发以得到6-氯-3-(二氟亚甲基)螺[茛满-1,4'-哌啶] (盐酸盐) (16mg, 100%) ^1H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ 7.41 (dt, $J=8.0, 1.1\text{Hz}$, 1H), 7.36-7.28 (m, 2H), 3.52-3.39 (m, 2H), 3.28-3.10 (m, 2H), 2.90 (t, $J=3.2\text{Hz}$, 2H), 2.10 (td, $J=14.1, 4.4\text{Hz}$, 2H), 1.87-1.70 (m, 2H)。 ^{19}F NMR (282MHz, 氯仿-d) δ -88.90 (d, $J=47.5\text{Hz}$), -89.33 (d, $J=47.2\text{Hz}$)。

[1149] 步骤3:6-氯-3-(二氟亚甲基)-1'-[[1-(2-甲磺酰基乙基)吡啶-4-基]甲基]螺[茛满-1,4'-哌啶] (313) 的制备

[1150] 向含6-氯-3-(二氟亚甲基)螺[茛满-1,4'-哌啶] (盐酸盐) (12mg, 0.03919mmol)、

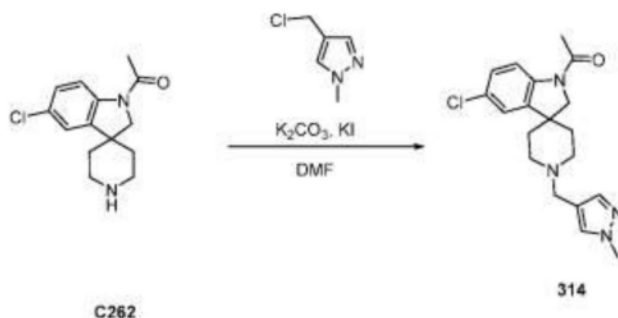
1-(2-甲基磺酰基乙基)吡唑-4-甲醛(20mg, 0.08514mmol)、HOAc(20 μ L, 0.3517mmol)的4mL DCE中添加STAB(40mg, 0.1896mmol),并在环境温度下搅拌16小时。将反应混合物浓缩并通过反相HPLC(梯度:0-20% MeCN/0.1% FA水溶液)进行纯化,以得到6-氯-3-(二氟亚甲基)-1'-[[1-(2-甲磺酰基乙基)吡唑-4-基]甲基]螺[茚满-1,4'-哌啶](甲酸盐)313(10.1mg, 51%) LCMS m/z:456.15[M+1]⁺。

[1151] 化合物314

[1152] 1-[5-氯-1'-[(1-甲基吡唑-4-基)甲基]螺[吡啶啉-3,4'-哌啶]-1-基]乙烯酮(314)



[1153]



[1154] 步骤1:5-氯螺[吡啶啉-3,4'-哌啶]-1'-羧酸苄酯(C260)的制备

[1155] 向(4-氯苄基)肼(3.1654g, 0.0222mol)于甲苯(122.5mL)和MeCN(2.5mL)中的搅拌溶液中添加TFA(7.6053g, 5.1387mL, 0.0667mol),将其用氩气脱气15分钟。将4-甲酰基哌啶-1-羧酸苄酯(5g, 0.0202mol)于甲苯(4.9mL)和MeCN(0.1mL)中的溶液缓慢添加到上述反应混合物中持续20分钟。将反应混合物在室温下搅拌16小时。使反应混合物蒸发,以得到5-氯螺[吡啶啉-3,4'-哌啶]-1'-羧酸苄酯(10g, 30%), LCMS m/z:355.38[M+1]⁺。粗制产物无需纯化即可移至下一步骤。

[1156] 步骤2:1-乙酰基-5-氯-螺[吡啶啉-3,4'-哌啶]-1'-羧酸苄酯(C261)的制备

[1157] 在0 $^{\circ}$ C下向5-氯螺[吡啶啉-3,4'-哌啶]-1'-羧酸苄酯(250mg, 574.48 μ mol)于THF(5mL)中的搅拌溶液中添加DIPEA(374.80mg, 0.5051mL, 0.0029mol)和乙酰氯(133.45mg, 0.1209mL, 0.0017mol)。将反应混合物在室温下搅拌3小时。将反应混合物用EtOAc(50mL)稀释并用饱和NaHCO₃溶液(50mL)洗涤。将有机层经硫酸钠干燥,过滤,并在真空下蒸发,以得到1-乙酰基-5-氯-螺[吡啶啉-3,4'-哌啶]-1'-羧酸苄酯(270mg, 112%) ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ :8.14(d, J=8.8Hz, 1H), 7.39-7.33(m, 5H), 7.18(dd, J=8.8, 2.4Hz, 1H), 7.05(d, J=2.0Hz, 1H), 5.17(s, 2H), 4.23(brs, 2H), 3.92(s, 2H), 2.95-2.94(brs 2H), 2.25(s, 3H), 1.83-1.81(m, 2H), 1.70-1.67(m, 2H) LCMS m/z:399.19[M+1]⁺。粗制产物无需纯化即可移至下一步骤。

[1158] 步骤3:1-(5-氯螺[吡啶啉-3,4'-哌啶]-1-基)乙烯酮(C262)的制备

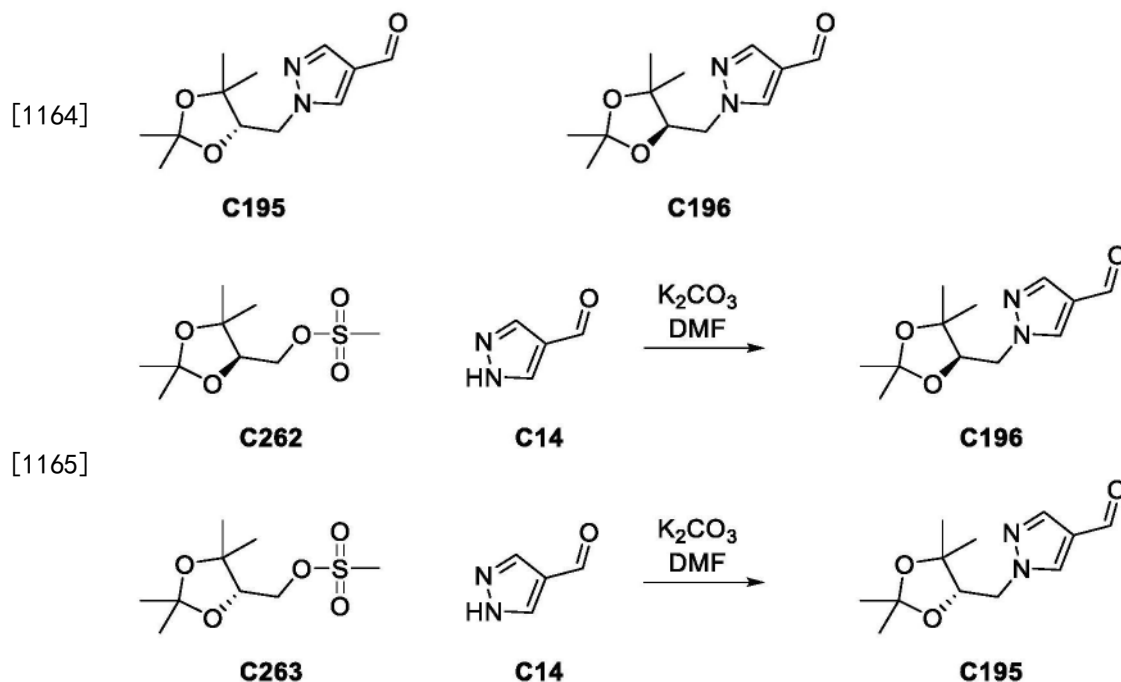
[1159] 在0℃下向1-乙酰基-5-氯-螺[吡啶啉-3,4'-哌啶]-1'-羧酸苄酯(110mg, 264.74 μ mol)于DCM(5mL)中的搅拌溶液中逐滴添加含三溴化硼的DCM(0.7942mL, 1M, 794.20 μ mol)中。使反应混合物在室温下搅拌16小时。使反应在真空下蒸发,用乙醚洗涤,并在真空下干燥,以得到1-(5-氯螺[吡啶啉-3,4'-哌啶]-1-基)乙烯酮(溴离子(1))(130mg)。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ :8.05(d, J=8.4Hz, 1H), 7.28(dd, J=8.7, 2.1Hz, 1H), 7.16(d, J=2.1Hz, 1H), 4.11(s, 2H), 3.41-3.32(m, 2H), 3.13-3.0(m, 2H), 2.21(s, 3H), 2.04-1.80(m, 4H), 1.09(t, J=6.9Hz, 1H) LCMS m/z:265.15[M+1]⁺。

[1160] 步骤4:1-[5-氯-1'-[(1-甲基吡啶-4-基)甲基]螺[吡啶啉-3,4'-哌啶]-1-基]乙烯酮(314)的制备

[1161] 在室温下向1-(5-氯螺[吡啶啉-3,4'-哌啶]-1-基)乙烯酮(氢溴酸盐)(137mg, 380.49 μ mol)于DMF(5mL)中的搅拌溶液中添加K₂CO₃(263mg, 0.0019mol)、KI(13mg, 78.312 μ mol)和4-(氯甲基)-1-甲基-吡啶(盐酸盐)(64mg, 363.99 μ mol)。将反应混合物在100℃下搅拌16小时。将反应混合物用EtOAc(50mL)稀释并用水(20mL)洗涤。将有机层经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。通过反相HPLC(梯度:0-20% MeCN/0.1% FA水溶液)进行的纯化提供了1-[5-氯-1'-[(1-甲基吡啶-4-基)甲基]螺[吡啶啉-3,4'-哌啶]-1-基]乙烯酮(甲酸盐)314(8.8mg, 5%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ :8.22(s, 1H), 8.01(d, J=8.4Hz, 1H), 7.56(s, 1H), 7.31(d, J=2.4Hz, 2H), 7.19(dd, J=8.4, 2.4Hz, 1H), 3.94(s, 2H), 3.79(s, 3H), 3.35(s, 2H), 2.81(d, J=11.6Hz, 2H), 2.18(s, 3H), 2.01(t, J=11.6Hz, 2H), 1.85-1.78(m, 2H), 1.58(d, J=12.0Hz, 2H) LCMS m/z:359.1[M+1]⁺。

[1162] 制备C195和C196

[1163] (S)-1-((2,2,5,5-四甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基)-1H-吡啶-4-甲醛(C195)和(R)-1-((2,2,5,5-四甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基)-1H-吡啶-4-甲醛(C196)



[1166] 可以由有机合成领域的技术人员使用类似于在使用起始材料C14、C262和C263制

备S39时所展示的程序来制备(S)-1-((2,2,5,5-四甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲醛(C195)和(R)-1-((2,2,5,5-四甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲醛(C196)。

[1167] 实例2.用于检测和测量化合物的APOL1抑制剂特性的测定

[1168] MultiTox-Fluor多重细胞毒性测定

[1169] 该MultiTox-Fluor多重细胞毒性测定是单一试剂添加、均匀的荧光测定,可同时测量培养孔中活细胞和死细胞的数量。所述测定通过检测两种不同的蛋白酶活性来测量细胞活力和细胞毒性。活细胞蛋白酶活性限于完整的活细胞,并使用荧光、细胞渗透肽甘氨酸基-苯丙氨酸基氨基氟香豆素(GF-AFC)底物进行测量。底物进入完整的细胞,在那里它被裂解产生与活细胞数量成比例的荧光信号。这种活细胞蛋白酶活性标记在膜完整性丧失和泄漏到周围培养基中时变得失活。使用第二种不渗透细胞的荧光肽底物(双AAF-R110底物)测量从失去膜完整性的细胞中释放的死细胞蛋白酶。使用死细胞与活细胞的比率来使数据归一化。

[1170] 简言之,在湿润37°C温育箱中在10.03 μ M、3.24 μ M、1.13 μ M、0.356 μ M、0.129、0.042 μ M、0.129 μ M、0.0045 μ M、0.0015 μ M、0.0005 μ M的3-(2-(4-氟苯基)-1H-吡唑-3-基)-N-((3S,4R)-4-羟基-2-氧代吡咯烷-3-基)丙烯酰胺的存在下,一式两份地将tet诱导的转基因APOL1 T-REx-HEK293细胞系与50ng/mL tet一起温育持续24小时以诱导APOL1。将MultiTox试剂添加到每个孔中,并放回温育箱中再放置持续30分钟。在EnVision酶标仪上读取板。使用死细胞与活细胞的比率来进行归一化,并使用Genedata Screener(瑞士巴塞尔(Basel, Switzerland))软件导入、分析和拟合数据。使用对照、无tet(100%活力)和50ng/mL tet处理(0%活力)的百分比对数据进行归一化,并使用Smart Fit进行拟合。用于MultiTox测定的试剂、方法和完整方案如下所述。

[1171] 表19.Multi-Tox测定中使用的试剂

试剂	目录号	供应商
384 孔, 透明, 平底组织培养处理的, 多聚-D 赖氨酸包被的	356663	康宁公司 (Corning) (纽约州康宁市 (Corning, NY))
384 孔圆底聚丙烯板	3656	柯仕达公司 (CoStar) (纽约州康宁市)
通用板盖	250002	赛默飞世尔公司 (Thermo Fisher) (沃尔瑟姆 (Waltham))
用于 Bravo 384 孔的 Axygen 30 μ L 吸头	VT-384-31UL-R-S	康宁公司 (纽约州康宁市)
MultiTox-Fluor 多重细胞毒性测定	G9202	普洛麦格公司 (ProMega) (威斯康星州麦迪逊市 (Madison, WI))
225 cm ² 烧瓶, 斜颈, 经过处理, 通气盖	431082	康宁公司 (纽约州康宁市)
[1172] 杜氏磷酸盐缓冲盐水 (DPBS), 不含钙和镁	14190-136	赛默飞世尔公司 (沃尔瑟姆)
杜氏改良伊格尔氏培养基 (DMEM), 高葡萄糖, 无谷氨酰胺, 无丙酮酸钠	11960-077	赛默飞世尔公司 (沃尔瑟姆)
胎牛血清 (FBS), 不含四环素, 美国采购	631368	宝生物 (Takara) (日本草津市 (Kusatsu, Japan))
l-谷氨酰胺, 200 mM	25030-081	赛默飞世尔公司 (沃尔瑟姆)
青霉素-链霉素, 10,000 单位/mL	15140-122	赛默飞世尔公司 (沃尔瑟姆)
杀稻瘟素 S HCl, 10 mg/mL	A11139-03	赛默飞世尔公司 (沃尔瑟姆)
盐酸四环素	T7660 -5G	西格玛公司 (Sigma) (密苏里州圣路易斯 (St. Louis, MO))
二盐酸嘌呤霉素, 10 mg/mL	A11138-03	赛默飞世尔公司 (沃尔瑟姆)
胰蛋白酶-EDTA	25300-054	赛默飞世尔公司 (沃尔瑟姆)
[1173] 表20.Multi-Tox测定中使用的设备		

仪器	型号	供应商	位置
Bravo	16050-101;	安捷伦科技公司 (Agilent Technologies)	美国加利福尼亚州圣克拉拉 (Santa Clara, CA)
[1174] Multidrop Combi	不适用	赛默飞世尔科技公司 (Thermo Scientific)	马萨诸塞州沃尔瑟姆 (Waltham, MA)
EnVision	不适用	珀金埃尔默公司 (PerkinElmer)	马萨诸塞州沃尔瑟姆

[1175] Multi-Tox测定方案

[1176] 将含有tet诱导型表达系统 (T-RExTM; 加利福尼亚州卡尔斯巴德的英杰公司 (Invitrogen, Carlsbad, CA)) 和腺相关病毒位点1pAAVS1-Puro-APOL1G0或pAAVS1-Puro-APOL1 G1或pAAVS1-Puro-APOL1 G2克隆G0 DC2.13、G1 DC3.25和G2 DC4.44的人胚肾 (HEK293) 细胞系在T-225烧瓶中细胞生长培养基 (DMEM、10%无Tet FBS、2mM L-谷氨酰胺、100单位/mL青霉素-链霉素、5μg/mL杀稻瘟素S HCl、1μg/mL嘌呤霉素二盐酸盐) 中在约90%融合下生长。用DPBS洗涤细胞, 并且然后用胰蛋白酶消化以从烧瓶中解离。用培养基淬灭胰蛋白酶, 然后以200g使细胞沉淀, 并重悬于新鲜细胞测定培养基 (DMEM、2%无Tet FBS、2mM L-谷氨酰胺、100单位/mL青霉素-链霉素) 中。将细胞计数并稀释到 1.17×10^6 个细胞/mL。使用Multidrop分配器将20μL细胞 (23,400/孔) 分配到384孔聚-D-赖氨酸涂布板的每个孔中。然后将板在室温下温育持续一小时。

[1177] 需要四环素来诱导APOL1表达。在细胞测定培养基中将1mg/mL tet水储备液稀释至250ng/mL (5X)。使用Multidrop分配器将60μL细胞测定培养基 (无tet对照) 分配到第1列和第24列, 并将60μL 5X tet在384-PP圆形底板中分配到第2列至第23列。

[1178] 使用模板384_APOL1细胞_DR10n2_50uM_v3订购全球化合物档案库中的即用型测定板。分配200nL于DMSO中的化合物。在MultiTox测定中, 最终最高浓度为10μM, 10点3倍稀释, 一式两份。

[1179] 将20μL从5X tet板转移到ARP并混合, 然后将5μL 5X tet和化合物转移到细胞板并使用Bravo混合。将细胞板放置在潮湿37°C 5% CO₂温育箱中持续24小时。

[1180] 根据制造商的方案进行MultiTox-Fluor多重细胞毒性测定。在将细胞与tet和化合物一起温育持续24小时后, 使用Multidrop分配器将25μL 1x MultiTox试剂添加到每个孔中; 将板置于板振荡器 (600rpm) 上持续2分钟, 然后短暂离心并放回37°C温育箱中持续30分钟。使用EnVision读板器读取细胞活力 (激发: 400nm, 发射: 486nm) 和细胞毒性 (激发: 485nm, 发射: 535nm)。报道了死细胞 (细胞毒性) 与活细胞 (活力) 的比率。在Genedata中导出并分析数据。使用对照、无tet (100%活力) 和50ng/mL tet处理 (0%活力) 的百分比对数据进行归一化, 并使用Genedata中的Smart Fit设置进行拟合。

[1181] 化合物1至314的效力数据

[1182] 式I化合物可用作APOL1活性的抑制剂。下表20说明了使用上述程序的化合物1至299的IC₅₀。以上程序也可以用于确定任何式I化合物的效力。在下表中, 以下含义适用。IP₅₀ (即, 细胞增殖的IC₅₀), “+++”意指≤50nM; “++”意指介于50nM与500nM之间; “+”意指≥500nM。N.D. = 未确定。

[1183] 表20:化合物1至314的效力数据

[1184]

化合物编号	IP ₅₀	化合物编号	IP ₅₀	化合物编号	IP ₅₀
1	++	41	++	81	++
2	+++	42	ND	82	+
3	++	43	+	83	+
4	+	44	+	84	+
5	+	45	++	85	+
6	++	46	++	86	+
7	++	47	ND	87	+
8	++	48	++	88	+++
9	++	49	++	89	+
10	++	50	++	90	+++
11	++	51	+	91	+++
12	++	52	+++	92	+++
13	++	53	++	93	+++
14	+	54	++	94	+++
15	+	55	+	95	+
16	ND	56	++	96	+++
17	+	57	+	97	+

[1185]

化合物编号	IP ₅₀	化合物编号	IP ₅₀	化合物编号	IP ₅₀
18	ND	58	ND	98	+++
19	+	59	+	99	+
20	+	60	+	100	+++
21	+	61	+	101	++
22	++	62	ND	102	++
23	++	63	ND	103	+++
24	+	64	ND	104	+++
25	+	65	+	105	+++
26	+	66	+	106	+++
27	+	67	+	107	+++
28	+	68	ND	108	+
29	+++	69	+	109	+++
30	+	70	+	110	++
31	+	71	+	111	+++
32	+	72	+	112	+++
33	++	73	+	113	+
34	+	74	+	114	+++
35	+	75	++	115	+++
36	++	76	+++	116	+++
37	++	77	+++	117	+++
38	++	78	+++	118	+++
39	++	79	++	119	+++
40	++	80	+++	120	++

[1186]

化合物编号	IP ₅₀	化合物编号	IP ₅₀	化合物编号	IP ₅₀
121	+++	161	+++	201	+++
122	+++	162	++	202	+++
123	+++	163	++	203	+++
124	+++	164	++	204	++
125	+++	165	+++	205	+++
126	+++	166	++	206	++
127	+	167	+++	207	+

[1187]

128	+	168	++	208	+
129	+	169	+++	209	+++
130	++	170	+++	210	++
131	+++	171	+++	211	+++
132	+++	172	+++	212	+++
133	+++	173	+++	213	++
134	+++	174	++	214	+++
135	+++	175	+++	215	+
136	++	176	++	216	+++
137	+	177	++	217	++
138	+	178	++	218	+
139	+	179	+++	219	+++
140	+	180	++	220	+
141	+++	181	+++	221	+
142	++	182	+++	222	+
143	+++	183	++	223	++
144	+++	184	+++	224	+
145	++	185	++	225	+++
146	+++	186	+++	226	+++
147	+++	187	+++	227	+++
148	+++	188	+++	228	++
149	+++	189	+++	229	+
150	+++	190	+	230	+++
151	+	191	+++	231	++
152	+++	192	+	232	+++
153	+	193	++	233	+++
154	++	194	+++	234	+++
155	++	195	+++	235	+++
156	+++	196	+++	236	++
157	+++	197	+++	237	++
158	+++	198	+++	238	+
159	++	199	++	239	+++
160	++	200	++	240	+

[1188]

化合物	IP ₅₀	化合物编号	IP ₅₀	化合物编号	IP ₅₀
-----	------------------	-------	------------------	-------	------------------

编号					
241	+	266	+	291	+
242	++	267	+	292	+++
243	++	268	+	293	++
244	+++	269	+	294	+
245	++	270	+	295	+++
246	+++	271	+	296	+
247	+	272	+	297	+
248	+++	273	+	298	+
249	+	274	+	299	+
250	++	275	+	300	ND
251	++	276	+	301	ND
252	+	277	+++	302	++
253	++	278	+++	303	+
254	+	279	+++	304	+
255	+	280	+++	305	+
256	++	281	+++	306	+++
257	++	282	+++	307	+++
258	+	283	++	308	+++
259	+	284	++	309	++
260	++	285	++	310	+
261	++	286	+	311	+
262	+	287	ND	312	+
263	+	288	++	313	ND
264	+	289	+	314	+
265	+	290	+		

[1189] 其它实施例

[1191] 本公开仅提供了所公开的主题的非限制性示例性实施例。所属领域的技术人员将从本公开以及权利要求书中容易地认识到,在不脱离如以下权利要求书中限定的本公开的精神和范围的情况下,可在其中进行各种改变、修改和变化。