



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 113874363 A

(43) 申请公布日 2021.12.31

(21) 申请号 202080036271.6

(22) 申请日 2020.03.30

(30) 优先权数据

62/828,356 2019.04.02 US

62/992,558 2020.03.20 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2021.11.16

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/IB2020/053019 2020.03.30

(87) PCT国际申请的公布数据

W02020/201991 EN 2020.10.08

(71) 申请人 ARRAY生物制药公司

地址 美国科罗拉多

(72) 发明人 J·F·布莱克 M·L·博伊斯

M·J·奇卡雷利 A·W·库克

M·S·A·埃尔赛义德

J·B·费尔 J·P·费舍尔

R·J·辛克林 江育童

O·T·麦克纳尔蒂 M·J·梅吉亚

M·E·罗德里格斯 C·E·王

(74) 专利代理机构 中国贸促会专利商标事务所
有限公司 11038

代理人 徐达

(51) Int.Cl.

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 403/04 (2006.01)

C07D 451/04 (2006.01)

C07D 471/10 (2006.01)

C07D 491/107 (2006.01)

C07D 519/00 (2006.01)

A61K 31/53 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

C07D 513/10 (2006.01)

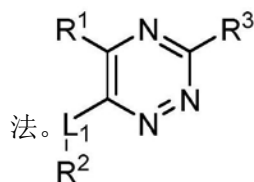
权利要求书7页 说明书106页

(54) 发明名称

蛋白质酪氨酸磷酸酶抑制剂

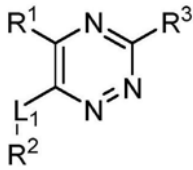
(57) 摘要

本文提供式I化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或药学上可接受的盐,其用于治疗过增殖疾病。本文公开使用式I化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或药学上可接受的盐在哺乳动物细胞中进行所述障碍或有关病理学病症的体外、原位和体内诊断、预防或治疗的方



I

1. 选自式I的化合物:



I

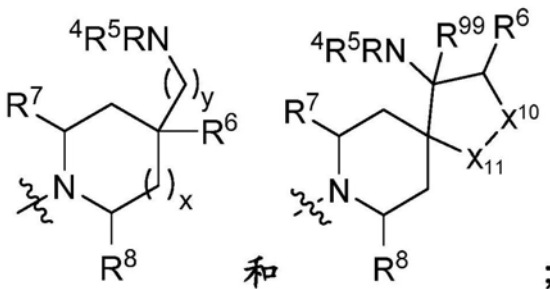
或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐,其中:

L₁选自直连键,S,CH₂,O,NH和Se;

R¹选自氢和甲基;

R²选自 (a) 苯基, (b) 5至6元杂芳基,其中所述杂芳基含有1至4个选自氮、氧和硫的杂原子,其中1个氮杂原子可以用氧取代以形成氧化物, (c) 8-10元双环环烷基, (d) 10元双环芳基, (e) 9-10元双环杂环,其中所述杂环含有1至3个选自氮、氧和硫的杂原子,和 (f) 9-10元双环杂芳基,其中所述双环杂芳基含有1至3个选自氮、氧和硫的杂原子,其中所述苯基、杂芳基、双环环烷基、双环芳基、双环杂环和双环杂芳基任选用一个或多个基团取代,所述基团选自卤素,氰基,氧代,任选用1至3个选自卤素、氰基和OH的基团取代的C₁-C₃烷基,C₃-C₆环烷基,任选用1至3个选自卤素、氰基和OH的基团取代的C₁-C₃烷氧基,NHR^a,和任选用1至3个选自卤素、氰基和OH的基团取代的3至6元杂环,其中所述杂环含有1个或2个选自氮、氧和硫的杂原子;

R³选自:



X¹⁰是CR⁹或O,

X¹¹是CH₂或O,其中X¹⁰和X¹¹中仅一个可以是O;

R⁴和R⁵独立地选自氢和C₁-C₃烷基;

R⁶选自氢,OH和任选用OH基团取代的C₁-C₃烷基,或

R⁶和R⁹与它们连接至的原子一起形成6元芳基或5至6元杂芳基,其中所述杂芳基含有1或2个选自氮、氧和硫的杂原子,其中所述芳基和杂芳基任选用1或2个基团取代,所述基团选自卤素,氰基,C₁-C₃烷基和C₁-C₃烷氧基;

R⁷和R⁸是氢,或

R⁷和R⁸与它们连接至的原子一起形成乙基桥从而R³是氮杂双环;

R⁹是氢或氘;

x是1或2;

y是0或1;和

R^a是氢或任选用1至3个选自OH、甲氧基、卤素和氰基的基团取代的C₁-C₄烷基。

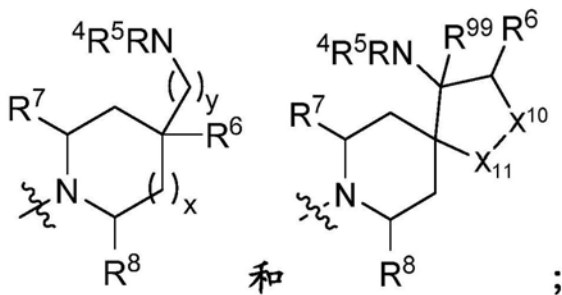
2. 权利要求1的化合物, 其中

L_1 选自直连键, S, CH_2 , O, NH和Se;

R^1 选自氢和甲基;

R^2 选自 (a) 任选1个或2个卤素基团取代的苯基; (b) 5至6元杂芳基, 其中所述杂芳基含有1至4个选自氮、氧和硫的杂原子, 其中所述杂芳基任选1个或2个取代基取代, 所述取代基选自卤素, 任选1至3个卤素基团取代的 C_1 - C_3 烷基, C_3 - C_6 环烷基, C_1 - C_3 烷氧基, NHR^a , 和任选OH基团取代的3至6元杂环, 其中所述杂环含有1个或2个选自氮和氧的杂原子; (c) 8-10元双环部分不饱和的环烷基; (d) 9-10元双环部分不饱和的杂环, 其中所述杂环含有1至3个选自氮、氧和硫的杂原子, 其中所述杂环任选1至3个选自卤素和氧代的基团取代; (e) 9-10元双环杂芳基, 其中所述双环杂芳基含有1至3个选自氮、氧和硫的杂原子, 其中所述双环杂芳基任选1至3个选自卤素和 C_1 - C_3 烷基的基团取代;

R^3 选自:



X^{10} 是 CR^9 或O,

X^{11} 是 CH_2 或O, 其中 X^{10} 和 X^{11} 中仅一个可以是O;

R^4 和 R^5 独立地选自氢和 C_1 - C_3 烷基;

R^6 选自氢, OH和任选OH基团取代的 C_1 - C_3 烷基, 或

R^6 和 R^9 与它们连接至的原子一起形成6元芳基或5至6元杂芳基, 其中所述杂芳基含有1或2个选自氮、氧和硫的杂原子, 其中所述芳基和杂芳基任选1或2个基团取代, 所述基团选自卤素, 氰基, C_1 - C_3 烷基和 C_1 - C_3 烷氧基;

R^7 和 R^8 是氢, 或

R^7 和 R^8 与它们连接至的原子一起形成乙基桥从而 R^3 是氮杂双环;

R^{99} 是氢或氘;

x是1或2;

y是0或1; 和

R^a 是氢或任选1至3个选自OH和CN的基团取代的 C_1 - C_4 烷基, 或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐。

3. 权利要求1或2的化合物, 其中:

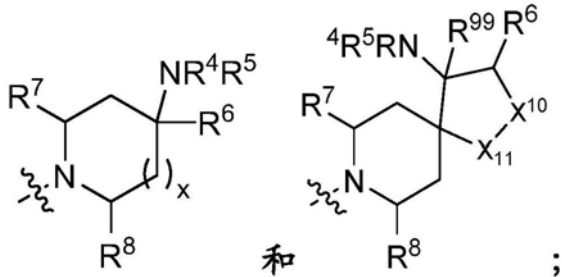
L_1 选自直连键, S, CH_2 , O, 和NH;

R^1 是氢;

R^2 选自 (a) 任选1个或2个卤素基团取代的苯基; (b) 5至6元杂芳基, 其中所述杂芳基含有1个氮杂原子, 其中所述杂芳基任选1个或2个取代基取代, 所述取代基选自卤素, 任选1至3个卤素基团取代的 C_1 - C_3 烷基, C_3 环烷基, C_1 - C_3 烷氧基, NHR^a , 和任选OH基团取代的6

元杂环,其中所述杂环含有1个或2个选自氮和氧的杂原子;(c) 8-10元双环部分不饱和的环烷基;(d) 9元双环部分不饱和的杂环,其中所述杂环含有2或3个氮杂原子,其中所述杂环任选用1至3个选自卤素和氧代的基团取代;和(e) 9-10元双环杂芳基,其中所述双环杂芳基含有1至3个选自氮、氧和硫的杂原子,其中所述双环杂芳基任选用1个选自卤素和 C_1-C_3 烷基的基团取代;

R^3 选自:



X^{10} 是 CR^9 或 O ,

X^{11} 是 CH_2 或 O ,其中 X^{10} 和 X^{11} 中仅一个可以是 O ;

R^4 和 R^5 独立地选自氢和甲基;

R^6 是甲基,或

R^6 和 R^9 与它们连接至的原子一起形成6元芳基或5至6元杂芳基,其中所述杂芳基含有1或2个选自氮和硫的杂原子,其中所述芳基和杂芳基任选用1或2个基团取代,所述基团选自卤素,甲基,甲氧基和氰基;

R^7 和 R^8 是氢,或

R^7 和 R^8 与它们连接至的原子一起形成乙基桥从而 R^3 是氮杂双环;

R^{99} 是氢或氘;

x 是1或2;和

R^a 是氢或 C_1-C_4 烷基任选用1个选自 OH 和氰基的基团取代,

或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐。

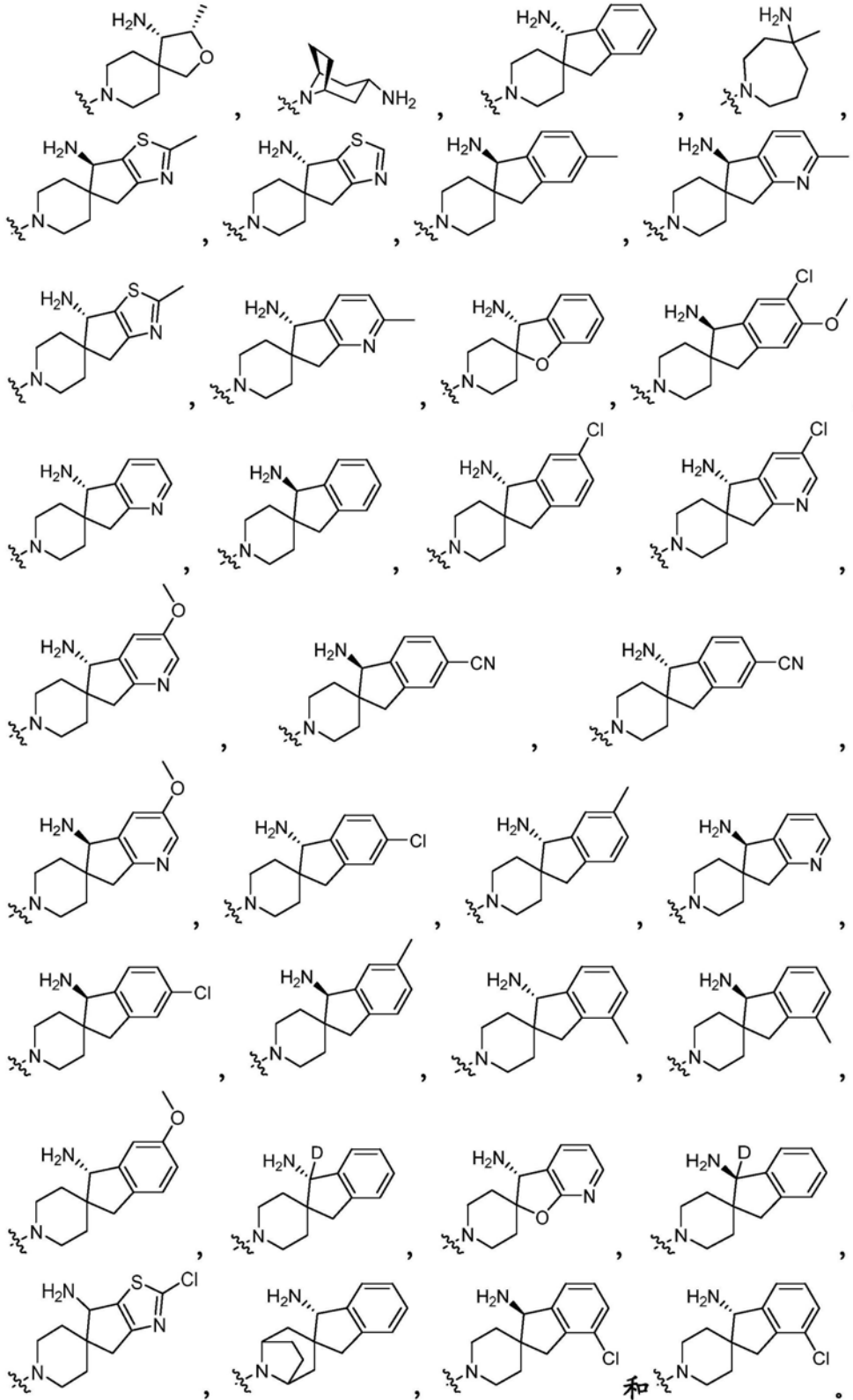
4. 权利要求1至3中任一项的化合物或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐,其中 L_1 选自直连键和 S 。

5. 权利要求1至4中任一项的化合物或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐,其中 R^1 是氢。

6. 权利要求1至5中任一项的化合物或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐,其中 R^2 选自苯基,2-氯苯基,3-氯苯基,2,3-二氯苯基,2-氨基-3-氯吡啶-4-基,2,3-二氯吡啶-4-基,3-氯-2-甲基吡啶-4-基,3-氯-2-(4-羟基哌啶-1-基)吡啶-4-基,3-氯-2-(甲基氨基)吡啶-4-基,2,3-二甲基吡啶-4-基,2-氨基-3-环丙基吡啶-4-基,2-氨基-5-氯吡啶-4-基,3-氯-2-甲氧基吡啶-4-基,3-氯-2-(三氟甲基)吡啶-4-基,6-氨基-2-(三氟甲基)吡啶-3-基,2-氨基-3-溴吡啶-4-基,6-氨基吡啶-3-基,2-氨基-3-氟吡啶-4-基,3-氯-2-((2-氰基-2-甲基丙基)氨基)吡啶-4-基,2-氨基-3-氯-1-氧化吡啶-4-基,3-氯-2-((2-羟基乙基)氨基)吡啶-4-基,二环[4.2.0]辛-1(6),2,4-三烯-2-基,2,3-二氢-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基,3,3-二氟-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基,2,3-二氢-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基,1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基,5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-

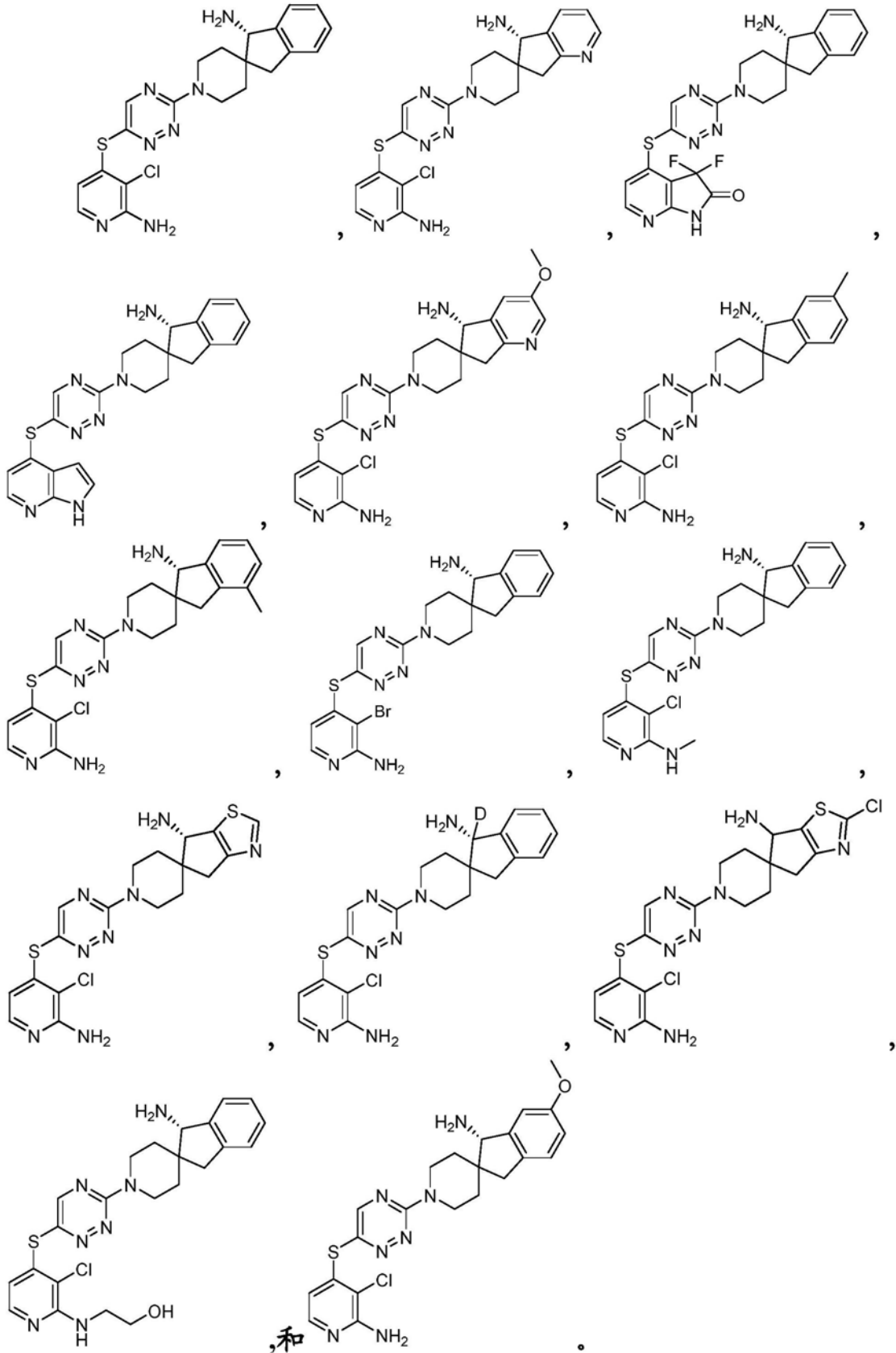
基,1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基,1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基,咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基,1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-3-基,1H-吡啶-3-基,1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基,咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-基,异喹啉-5-基和1H-吡啶-3-基。

7. 权利要求1至6中任一项的化合物或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐,其中R³选自:

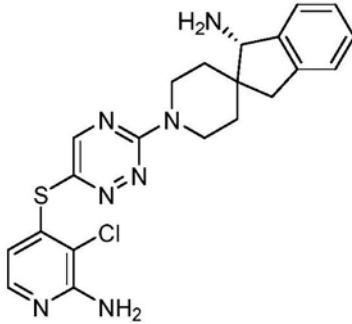


8. 权利要求1的化合物,或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐,其中所述化合物选自实施例1至84。

9. 权利要求8的化合物,或其互变异构体或药学上可接受的盐,其中所述化合物选自:

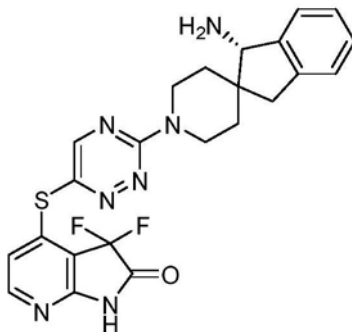


10. 化合物:



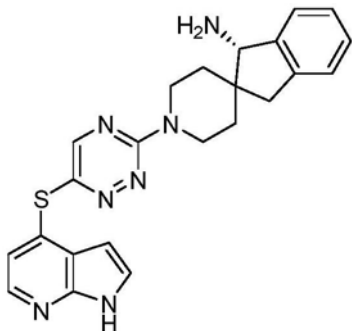
及其互变异构体和药学上可接受的盐。

11. 化合物:



及其互变异构体和药学上可接受的盐。

12. 化合物:



及其互变异构体和药学上可接受的盐。

13. 药物组合物, 包含权利要求1至12中任一项的化合物, 或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐。

14. 药物组合物, 包含权利要求1至13中任一项的化合物或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐, 和至少一种药学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂。

15. 权利要求1至12中任一项的化合物或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐用于制备药物的用途, 所述药物用于治疗过增殖疾病。

16. 权利要求1至12中任一项的化合物或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐, 用作药物。

17. 权利要求1至12中任一项的化合物或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐, 用于治疗中。

18. 权利要求1至12中任一项的化合物或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的

盐,用于治疗过增殖疾病。

19. 在细胞中抑制SHP2蛋白酪氨酸磷酸酶活性的方法,包括用权利要求1至12的化合物或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐处理细胞。

20. 在有需要的患者中抑制SHP2蛋白酪氨酸磷酸酶活性的方法,包括向患者给予根据权利要求1至12的化合物或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐的步骤。

21. 在有需要的患者中治疗过增殖障碍或改善其严重性的方法,包括向患者给予根据权利要求1至12的化合物或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐。

22. 权利要求21的方法,其中所述过增殖疾病选自黑色素瘤,幼年型单核细胞性白血病,成神经细胞瘤,费城染色体阳性慢性髓性,费城染色体阳性急性成淋巴细胞白血病,急性髓性白血病,骨髓增殖瘤(比如真性红细胞增多症,原发性血小板增多症和原发性骨髓纤维化),乳腺癌,肺癌,肝癌,结直肠癌,食管癌,胃癌,头颈鳞状细胞癌,成胶质细胞瘤,间变性大细胞淋巴瘤,甲状腺癌,和斯皮茨样瘤。

23. 权利要求21的方法,其中所述过增殖疾病选自神经纤维瘤病和努南综合征。

24. 权利要求19至23中任一项的方法,其中权利要求1至12中任一项的化合物或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐与至少一种用来治疗或改善过增殖障碍的其它化疗剂共同给予。

25. 权利要求24的方法,其中其它化疗剂选自曲莫替尼,贝美替尼,司美替尼,考比替尼,康奈非尼,威罗菲尼,达拉非尼,劳拉替尼,克唑替尼,色瑞替尼,阿来替尼和布加替尼。

蛋白质酪氨酸磷酸酶抑制剂

[0001] 发明背景

技术领域

[0002] 本发明涉及抑制SHP2和用于治疗过增殖和肿瘤病的化合物。本发明还涉及用本发明化合物治疗癌症或过增殖疾病的方法。

背景技术

[0003] SHP2是蛋白质酪氨酸磷酸酶(PTP),其含有PTPN11基因编码的 Src同源性2(SH2)区域。SHP2有助于包括增殖、分化、细胞循环维持和移行的多种细胞功能。SHP2对于Ras/ERK1/2途径的完全活化是必需的,所述途径是一系列受体酪氨酸激酶类和其它信号换能器下游的癌生物学关键信号转导级联。SHP2还显示促进也与各种人类癌症有关的PI3K/AKT,JAK/STAT,JNK和NF- κ B信号转导。SHP2是癌蛋白。参见Frankson,Rochelle,et al."Therapeutic Targeting of Oncogenic Tyrosine Phosphatases."Cancer Research.Vol.77,No.21(2017):pp. 5701-5705.Fedele,Carmine,et al."SHP2 Inhibition Prevents Adaptive Resistance to MEK inhibitors in Multiple Cancer Models."Cancer Discovery.Vol.8,No.10(2018):pp.1237-49.Nichols,Robert J.,et al. "Efficacy of SHP2 phosphatase inhibition in cancers with nucleotide-cycling oncogenic RAS,RAS-GTP dependent oncogenic BRAF and NF1 loss."bioRxiv 188730;doi: <https://doi.org/10.1101/188730>。

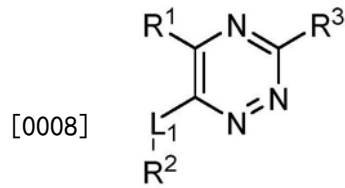
[0004] 因此,SHP2的小分子抑制剂可以用于治疗广谱的癌症比如黑色素瘤,幼年型单核细胞性白血病,成神经细胞瘤,费城染色体阳性慢性髓性,费城染色体阳性急性成淋巴细胞白血病,急性髓性白血病,骨髓增殖瘤(比如真性红细胞增多症,原发性血小板增多症和原发性骨髓纤维化),乳腺癌,肺癌,肝癌,结直肠癌,食管癌,胃癌,头颈鳞状细胞癌,成胶质细胞瘤,间变性大细胞淋巴瘤,甲状腺癌,斯皮茨样瘤,以及神经纤维瘤病和努南综合征。

[0005] SHP2抑制剂是已知的,参见例如WO 2015/107493;WO 2015/107494;WO 2015/107495;WO 2016/203404;WO 2016/203405;WO 2016/203406;WO 2017/210134;WO 2017/211303;WO 2017/216706;WO 2018/013597;WO 2018/057884;WO 2018/081091;WO 2018/136264;WO 2018/136265;WO 2018/172984;和WO 2019/051469。然而,众所周知将化合物开发为获得批准的药物是困难的。DiMasi,Joseph A."Success rates for new drugs entering clinical testing in the United States."Clinical Pharmacology& Therapeutics.Vol.58,no. 1(1995):pp.1-14.Scannell,JW,Bosley J."When Quality Beats Quantity:Decision Theory,Drug Discovery,and the Reproducibility Crisis."PloS ONE 11(2)(2016):e0147215.doi: 10.1371/journal.pone.0147215。

发明概要

[0006] 一直需要能够用于癌症和过增殖病况的新治疗剂。关键是设计和开发新药物化合物。

[0007] 更特别地,一个方面提供式I化合物:



I

[0009] 或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐,其中 L_1 , R^1 , R^2 和 R^3 如本文定义。

[0010] 又一方面提供通过向有需要的患者给予治疗有效量的式I化合物或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐用于治疗过增殖障碍的方法。所述化合物能够单独给予或与至少一种其它抗过增殖或化疗药物化合物共同给予。

[0011] 又一方面提供在细胞中抑制SHP2蛋白质酪氨酸磷酸酶活性的方法,包括以有效减弱或消除SHP2激酶活性的量用式I化合物或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐处理细胞。

[0012] 又一方面提供治疗或预防受SHP2调节的疾病或障碍的方法,包括向需要所述治疗的哺乳动物给予有效量的式I化合物或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐。所述疾病和障碍的实例包括但不限于过增殖障碍比如癌症。

[0013] 又一方面提供治疗或预防癌症的方法,包括向需要所述治疗的哺乳动物单独给予或者与一种或多种具有抗癌特性的额外化合物组合给予有效量的式I化合物或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐。

[0014] 又一方面提供在哺乳动物中治疗过增殖疾病的方法,包括向哺乳动物给予治疗有效量的式I化合物或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐。

[0015] 又一方面提供式I化合物或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐制备药物的用途,所述药物用于治疗过增殖疾病。

[0016] 又一方面提供式I化合物或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐,用于治疗过增殖疾病。

[0017] 又一方面提供药物组合物,其包含式I化合物或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐,和药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

[0018] 又一方面提供制备式I化合物的中间体。各式的某些化合物可以用作该式的其它化合物的中间体。

[0019] 又一方面包括本文描述的化合物的制备工艺,分离方法和纯化方法。

[0020] 发明详述

[0021] 现将详细描述一些实施方式,其实例在所附的结构和式中说明。虽然将描述枚举的实施方式,但将理解它们并不期望将本发明限制为那些实施方式。相反地,本发明期望涵盖本发明范围内可以包括的全部备择、变型和等价物,所述范围由权利要求定义。本领域技术人员将认识到与本文描述的那些相似或等价的许多方法和物质,其能用于本发明

的实践中。本发明并不以任何方式局限于所描述的方法和物质。如果一个或多个所并入的文献和相似材料与本申请不同或矛盾(包括但不限于所定义的术语、术语用法、所描述的技术等),则以本申请为准。

[0022] 定义

[0023] 短语“一个”或“一种”实体如本文所用是指一个或多个该实体;例如,化合物是指一个或多个化合物或至少一种化合物。如此,术语“一个”(或“一种”),“一个或多个”,和“至少一种”能够在本文中可互换地使用。

[0024] 短语“如本文定义”是指在发明详述或最宽权利要求中提供的各基团的最宽定义。在下文提供的全部其它实施方式中,能够出现在各实施方式中且并未明确定义的取代基保留发明详述中提供的最宽定义。

[0025] 如本说明书使用,无论是在限制性用语还是在权利要求主体中,术语“包含”和“包括”都理解为具有开放式含义。也即,该术语理解为与短语“具有至少”或“包括至少”同义。在方法上下文中使用时,术语“包括”意指该方法包括至少所描述的步骤,但是可以包括额外步骤。在化合物或组合物上下文中使用时,术语“包含”意指该化合物或组合物包括至少所描述的特征或组分,但是还可以包括额外的特征或组分。额外地,措辞“包括”、“包涵”和“涵盖”在用于本说明书中和下述权利要求中时期望指定所述特征、整数、组分或步骤的存在,但是它们并不阻止存在或加入一个或多个其它特征、整数、组分、步骤或其组。

[0026] 术语“独立地”在本文用来指出变量适用于任一情况,无论在相同化合物中存在或不存在具有相同或不同定义的变量。从而,在R出现两次且定义为“独立地碳或氮”的化合物中,两个R能够是碳,两个R能够是氮,或一个R能够是碳而另一个是氮。

[0027] 在任何变量(例如R¹, R^{4a}, Ar, X₁或Het)在描绘和描述本发明中使用或要求保护的化合物的任何部分或式中出现多于一次的情况下,其定义的具体值独立于其定义的每一个其它具体值。另外,取代基和/或变量的组合是可允许的条件是所述组合引起稳定的化合物。

[0028] 术语“任选的”或“任选地”如本文所用意指随后描述的事件或状况可以但不是必须发生,并且该描述包括其中所述事件或状况发生的情况和并未发生的情况。例如,“任选经取代的”意指该任选经取代的部分可以掺入氢或取代基。

[0029] 术语“约”在本文中用来指大约、在一定范围内、大致或左右。在术语“约”与数值范围结合使用时,其通过在所述数值上下扩展边界来修饰该范围。通常,术语“约”在本文中用来将数值修饰为所述值上下方差 20%。

[0030] 如本文所用,对变量数值范围的描述期望表达的是在变量等于该范围内任何值的情况下本发明都可以实施。从而,对于固有离散的值,变量能够等于该数值范围内的任何整数,包括范围端点。类似地,对于固有连续的值,变量能够等于该数值范围的任何实数值,包括范围端点。例如,描述为具有0至2的值的变量对于固有离散的变量能够是0、1或2,而对于固有连续的变量能够是0.0、0.1、0.01、0.001或任何其它实数值。

[0031] 式I化合物展示互变异构。互变异构体化合物能够作为两个或更多个可相互转化的种类存在。质子移变性互变异构体由共价键合的氢原子在两个原子之间迁移导致。互变异构体一般以平衡存在并且分离单独互变异构体的尝试通常产生混合物,其化学和物理特性与化合物的混合物相符。平衡的位置取决于分子内的化学特征。例如,在许多脂族醛

和酮 比如乙醛中,酮基形式占优势;而在酚类中,烯醇形式占优势。常见的 质子移变性互变异构体包括酮基/烯醇(-C(=O)-CH₂-↔-C(-OH)=CH-),酰胺/亚胺酸

(-C(=O)-NH-↔-C(-OH)=N-) 和脒 (-C(=NR)-NH-↔-C(-NHR)=N-) 互变异构体。后两者在杂芳基和杂环中特别常见,并且本发明涵盖化合物的全部互变异构体形式。

[0032] 技术人员将认识到某些式I化合物可以含有一个或多个手性中心 和因此存在两个或更多个立体异构形式。这些异构体的外消旋体,单独 异构体和一种对映体富集的混合物,以及在存在两个手性中心时的非对 映体,和特定非对映体部分富集的混合物都属于本发明范围。本发明包 括式I化合物的全部单独立体异构体(例如对映体)、外消旋混合物或部分 拆分的混合物,并且酌情包括其单独的互变异构体形式。

[0033] 式I化合物可以含有碱性中心并且从形成无毒盐的酸形成适宜的 酸加成盐。无机酸盐的实例包括盐酸盐,氢溴酸盐,氢碘酸盐,氯化物, 溴化物,碘化物,硫酸盐,硫酸氢盐,硝酸盐,磷酸盐和磷酸氢盐。有 机酸盐的实例包括乙酸盐,富马酸盐,双羟萘酸盐,天冬氨酸盐,苯磺 酸盐,碳酸盐,碳酸氢盐,樟脑磺酸盐,D和L-乳酸盐,D和L-酒石酸 盐,乙磺酸盐,甲磺酸盐,丙二酸盐,乳清酸盐,葡庚糖酸盐,甲基硫 酸盐,硬脂酸盐,葡糖醛酸盐,2-萘磺酸盐,甲苯磺酸盐,羟苯酰苯酸 盐,烟酸盐,羟乙基磺酸盐,苹果酸盐,马来酸盐,柠檬酸盐,葡糖酸 盐,琥珀酸盐,糖质酸盐,苯甲酸盐,乙磺酸盐,和双羟萘酸盐。适宜 盐的综述可参见Berge,Stephen M.,et al."Pharmaceutical salts."J. Pharm.Sci.Vol.66,No.1 (1977):1-19,和Paulekuhn,G.Steffen,et al. "Trends in Active Pharmaceutical Ingredient Salt Selection based on Analysis of the Orange Book Database." J.Med.Chem.Vol.50,No.26 (2007):6665-6672。

[0034] 本文所用的技术和科学术语具有本发明所属领域技术人员一般理 解的含义,除非另有定义。本文参考本领域技术人员已知的各种方法和 物质。描述药理学一般原理的标准工具书包括Hardman,Joel Griffith,et al.Goodman&Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics.New York:McGraw-Hill Professional,2001。制备这些化 合物所用的原料和试剂一般可获自商业供应商比如Sigma-Aldrich(St. Louis,MO)或通过本领域技术人员已知的方法按照参考文献描述的程 序 制备。在下文说明书和实例中提及的物质、试剂等可获自商业来源,除 非另有指出。一般合成程序已描述于论文比如Louis F.Fieser and Mary Fieser,Reagents for Organic Synthesis.v.1-23,New York:Wiley 1967-2006ed.(也可经由Wiley **InterScience**®网站获得);LaRock, Richard C., Comprehensive Organic Transformations:A Guide to Functional Group Preparations.New York:Wiley-VCH,1999;B.Trost and I.Fleming,eds.Comprehensive Organic Synthesis.v.1-9,Oxford: Pergamon 1991;A.R.Katritzky and C.W.Rees, eds.Comprehensive Heterocyclic Chemistry.Oxford:Pergamon 1984;A.R.Katritzky and C. W.Rees,eds.Comprehensive Heterocyclic Chemistry II.Oxford: Pergamon 1996;和Paquette,Leo A.,ed.Organic Reactions.v.1-40,New York:Wiley&Sons 1991; 并且是本领域技术人员熟悉的。

[0035] 术语"烷基"包括碳原子的线性或支化链残基。某些烷基部分已有 缩写,例如甲基("Me")、乙基("Et")、丙基("Pr")和丁基("Bu"),并且 用进一步缩写来指定化合物的特定

异构体,例如1-丙基或n-丙基 (“n-Pr”),2-丙基或异丙基 (“i-Pr”),1-丁基或n-丁基 (“n-Bu”),2-甲基-1-丙基或异丁基 (“i-Bu”),1-甲基丙基或仲丁基 (“s-Bu”),1,1-二甲基乙基或叔丁基 (“t-Bu”)等。缩写有时与元素缩写和化学结构结合使用,例如甲醇 (“MeOH”)或乙醇 (“EtOH”)。在某些实施方式中,烷基是C₁₋₁₀烷基。在某些实施方式中,烷基是C₁₋₆烷基。

[0036] 在申请全文中使用的额外缩写可以包括例如苄基 (“Bn”),苯基 (“Ph”),乙酸酯 (“Ac”)和甲磺酸酯 (“Ms”)。

[0037] 术语“BOC”或“boc”或“Boc”意指叔丁氧基羰基保护基团。

[0038] 术语“烯基”和“炔基”也包括碳原子的线性或支化链残基。

[0039] 术语“烷氧基”,如本文所用,意指通过氧原子附着的烷基取代基。非限制性实例包括甲氧基,乙氧基,丙氧基,丁氧基,戊氧基和己氧基。

[0040] 术语“双环”,如本文所用,意指含有6至10个碳原子的双环一价 烃基团,其中所述的两个环是稠合的,螺稠合的或形成桥连结构。在用来修饰杂环或杂芳基的情况下,双环基团可以含有1至4个选自氮、氧 和硫的杂原子。


[0041] 术语“环烷基”,如本文所用,意指含有至少3个碳原子的环状一价烃式-C_nH_(2n-1)基团。非限制性实例包括环丙基,环丁基,环戊基和 环己基。

[0042] 术语“芳基”,如本文所用,意指苯基或萘基。

[0043] 术语“杂环”和“杂环的”意指四至七元饱和或部分不饱和环,含有一、二或三个选自O、N、S、S(=O)和S(=O)₂的杂原子。在某些情况下,这些术语可以特别进一步限制,比如“五至六元杂环”仅包括五元环和六元环。

[0044] 术语“杂芳基”意指五至六元芳族环,含有一、二、三或四个选自O、N和S的杂原子。在某些情况下,这些术语可以特别进一步限制,比如 五至六元杂芳基,其中杂芳基含有1个或2个氮杂原子。如本领域技术人员熟知,杂芳基环具有与其全碳相应环相比更少的芳族特征。从而,对于本发明的意图来说,杂芳基需要仅具有一定程度的芳族特征。上述 杂芳基可以通过环碳原子附着或在化合价允许的情况下通过环氮原子附着。

[0045] 术语“卤素”,如本文所用,是指氟,氯,溴或碘。

[0046] 绘入环系的键(与在明显顶点连接相反)指出该键可以连接至任何 适宜的环原子。跨过键的波浪线()指出附着点。

[0047] 术语“治疗”或“处理”是指治疗性,预防性,缓和性或防止性的措施。有益或希望的临床结果包括但不限于减轻症状,减弱疾病程度,稳定(即不恶化)疾病状态,延缓或减缓疾病进展,改善或缓和疾病状态,和缓解(部分或完全),无论其是可检测的或不可检测的。“治疗”还能够 意指与如果不接受治疗的期望生存相比延长生存。需要治疗的那些包括已经患有病况或障碍的那些,以及具有病况或障碍倾向的那些或要预防 病况或障碍的那些。

[0048] 短语“治疗有效量”或“有效量”意指本文描述的化合物的量,其在 给予需要所述治疗的哺乳动物时,足以(i)治疗或预防特定疾病、病况或 障碍,(ii)减弱、改善或消除特定疾病、病况或障碍的一种或多种症状,或(iii)预防或延缓本文描述的特定疾病、病况或障碍的一种或多种症状的 发作。相应于所述量的化合物量将取决于因素比如特定化合物、病况及其严重性,需要治疗的哺乳动物的身份(例如体重)而变化,但能够仍由 本领域技

术人员常规确定。

[0049] 术语“癌症”和“癌性的”是指或描述哺乳动物中的生理学条件，其一般表征为异常或不受调节的细胞生长。“肿瘤”包含一个或多个癌性细胞。癌症的实例包括但不限于癌瘤，淋巴瘤，母细胞瘤，肉瘤，和白血病或淋巴样恶性。所述癌症的更特别实例包括鳞状细胞癌(例如上皮鳞状细胞癌)，肺癌包括小细胞肺癌，非小细胞肺癌(“NSCLC”)，肺腺癌和肺鳞状癌，腹膜癌，肝细胞癌，胃部或胃癌包括胃肠道癌，胰腺癌，成胶质细胞瘤，宫颈癌，卵巢癌，肝癌，膀胱癌，肝瘤，乳腺癌，结肠癌，直肠癌，结直肠癌，子宫内膜或子宫癌，唾腺癌，肾脏或肾癌，前列腺癌，外阴癌，甲状腺癌，肝癌，肛门癌，阴茎癌，皮肤癌，包括黑色素瘤，以及头颈癌。

[0050] 短语“药学上可接受的”指出物质或组合物是与构成配制剂的其它成分和/或其处理的哺乳动物在化学上和/或毒理学上相容的。

[0051] 短语“药学上可接受的盐”如本文所用是指本文描述的化合物的药学上可接受的有机或无机盐。

[0052] 本文描述的化合物也包括所述化合物的其它盐，其不一定是药学上可接受的盐并且其可以用作制备和/或纯化本文描述的化合物的中间体和/或用于分离本文描述的化合物的对映体。

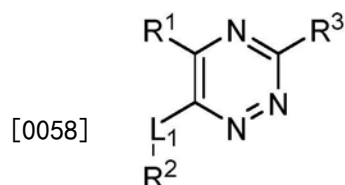
[0053] 术语“哺乳动物”意指温血动物，其患有本文描述的疾病或有发展其的风险，并且包括但不限于豚鼠、犬、猫、大鼠、小鼠、仓鼠和灵长类，包括人类。

[0054] SHP2抑制剂

[0055] 本文提供化合物及其药物配制剂，其能够用于治疗受SHP2调节的疾病、病况和/或障碍。

[0056] 本发明涉及新类别的三嗪化合物。本发明也涉及那些化合物的制备和制备中所用的中间体，含有化合物的组合物，和化合物的用途包括治疗过增殖和肿瘤病比如癌。

[0057] 一种实施方式提供式I化合物：



I

[0059] 或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐，其中：

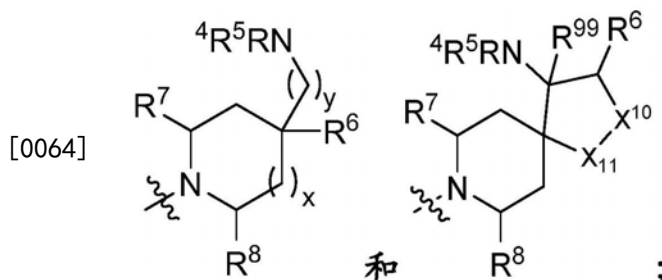
[0060] L_1 选自直连键，S， CH_2 ，O，NH和Se；

[0061] R^1 选自氢和甲基；

[0062] R^2 选自(a)苯基，(b)5至6元杂芳基，其中所述杂芳基含有1至4个选自氮、氧和硫的杂原子，其中1个氮杂原子可以用氧取代以形成氧化物，(c)8-10元双环环烷基，(d)10元双环芳基，(e)9-10元双环杂环，其中所述杂环含有1至3个选自氮、氧和硫的杂原子，和(f)9-10元双环杂芳基，其中所述双环杂芳基含有1至3个选自氮、氧和硫的杂原子，其中所述苯基、杂芳基、双环环烷基、双环芳基、双环杂环和双环杂芳基任选用一个或多个基团取代，所述基团选自卤素，氰基，氧代，任选用1至3个选自卤素、氰基和OH的基团取代的 C_1-C_3 烷基， C_3-C_6 环烷基，任选用1至3个选自卤素、氰基和OH的基团取代的 C_1-C_3 烷氧基， NHR^a ，和

任选用1至3个选自卤素、氰基和OH的基团取代的3至6元杂环,其中所述杂环含有1个或2个选自氮、氧和硫的杂原子;

[0063] R^3 选自:



[0065] X^{10} 是 CR^9 或0,

[0066] X^{11} 是 CH_2 或0,其中 X^{10} 和 X^{11} 中仅一个可以是0;

[0067] R^4 和 R^5 独立地选自氢和 C_1 - C_3 烷基;

[0068] R^6 选自氢,OH和任选用OH基团取代的 C_1 - C_3 烷基,或

[0069] R^6 和 R^9 与它们连接至的原子一起形成6元芳基或5至6元杂芳基,其中所述杂芳基含有1或2个选自氮、氧和硫的杂原子,其中所述芳基和杂芳基任选用1或2个基团取代,所述基团选自卤素,氰基, C_1 - C_3 烷基和 C_1 - C_3 烷氧基;

[0070] R^7 和 R^8 是氢,或

[0071] R^7 和 R^8 与它们连接至的原子一起形成乙基桥从而 R^3 是氮杂双环;

[0072] R^{99} 是氢或氘;

[0073] x是1或2;

[0074] y是0或1;和

[0075] R^a 是氢或任选用1至3个选自OH、甲氧基、卤素和氰基的基团取代的 C_1 - C_4 烷基。

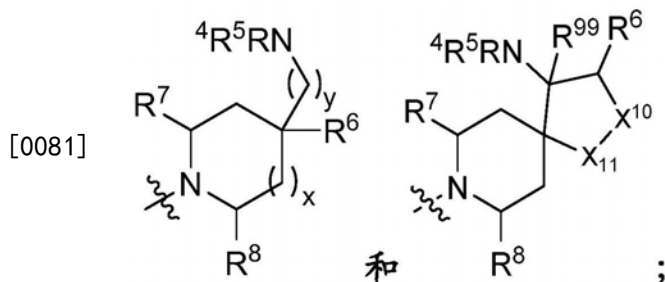
[0076] 在某些实施方式中提供式I化合物或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐,其中:

[0077] L_1 选自直连键,S, CH_2 ,O,NH和Se;

[0078] R^1 选自氢和甲基;

[0079] R^2 选自 (a) 任选用1个或2个卤素基团取代的苯基; (b) 5至6元杂芳基,其中所述杂芳基含有1至4个选自氮、氧和硫的杂原子,其中所述杂芳基任选用1个或2个取代基取代,所述取代基选自卤素,任选用1至3个卤素基团取代的 C_1 - C_3 烷基, C_3 - C_6 环烷基, C_1 - C_3 烷氧基, NHR^a ,和任选用OH基团取代的3至6元杂环,其中所述杂环含有1个或2个选自氮和氧的杂原子; (c) 8-10元双环部分不饱和的环烷基; (d) 9-10元双环部分不饱和的杂环,其中所述杂环含有1至3个选自氮、氧和硫的杂原子,其中所述杂环任选用1至3个选自卤素和氧代的基团取代; (e) 9-10元双环杂芳基,其中所述双环杂芳基含有1至3个选自氮、氧和硫的杂原子,其中所述双环杂芳基任选用1至3个选自卤素和 C_1 - C_3 烷基的基团取代;

[0080] R^3 选自:



[0082] X^{10} 是 CR^9 或 O ,

[0083] X^{11} 是 CH_2 或 O ,其中 X^{10} 和 X^{11} 中仅一个可以是 O ;

[0084] R^4 和 R^5 独立地选自氢和 C_1 - C_3 烷基;

[0085] R^6 选自氢, OH 和任选用 OH 基团取代的 C_1 - C_3 烷基,或

[0086] R^6 和 R^9 与它们连接至的原子一起形成6元芳基或5至6元杂芳基,其中所述杂芳基含有1或2个选自氮、氧和硫的杂原子,其中所述芳基和杂芳基任选用1或2个基团取代,所述基团选自卤素,氰基, C_1 - C_3 烷基和 C_1 - C_3 烷氧基;

[0087] R^7 和 R^8 是氢,或

[0088] R^7 和 R^8 与它们连接至的原子一起形成乙基桥从而 R^3 是氮杂双环;

[0089] R^{99} 是氢或氘;

[0090] x 是1或2;

[0091] y 是0或1;和

[0092] R^a 是氢或任选用1至3个选自 OH 和氰基的基团取代的 C_1 - C_4 烷基。

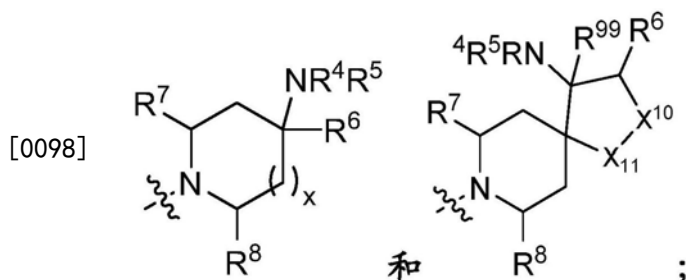
[0093] 在某些实施方式中提供式I化合物或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐,其中:

[0094] L_1 选自直连键, S , CH_2 , O ,和 NH ;

[0095] R^1 是氢;

[0096] R^2 选自 (a) 任选用1个或2个卤素基团取代的苯基; (b) 5至6元杂芳基,其中所述杂芳基含有1个氮杂原子,其中所述杂芳基任选用1个或2个取代基取代,所述取代基选自卤素,任选用1至3个卤素基团取代的 C_1 - C_3 烷基, C_3 环烷基, C_1 - C_3 烷氧基, NHR^a ,和任选用 OH 基团取代的6元杂环,其中所述杂环含有1个或2个选自氮和氧的杂原子; (c) 8-10元双环部分不饱和的环烷基; (d) 9元双环部分不饱和的杂环,其中所述杂环含有2或3个氮杂原子,其中所述杂环任选用1至3个选自卤素和氧代的基团取代;和 (e) 9-10元双环杂芳基,其中所述双环杂芳基含有1至3个选自氮、氧和硫的杂原子,其中所述双环杂芳基任选用1个选自卤素和 C_1 - C_3 烷基的基团取代;

[0097] R^3 选自:



[0125] y是0或1;和

[0126] z是1或2。

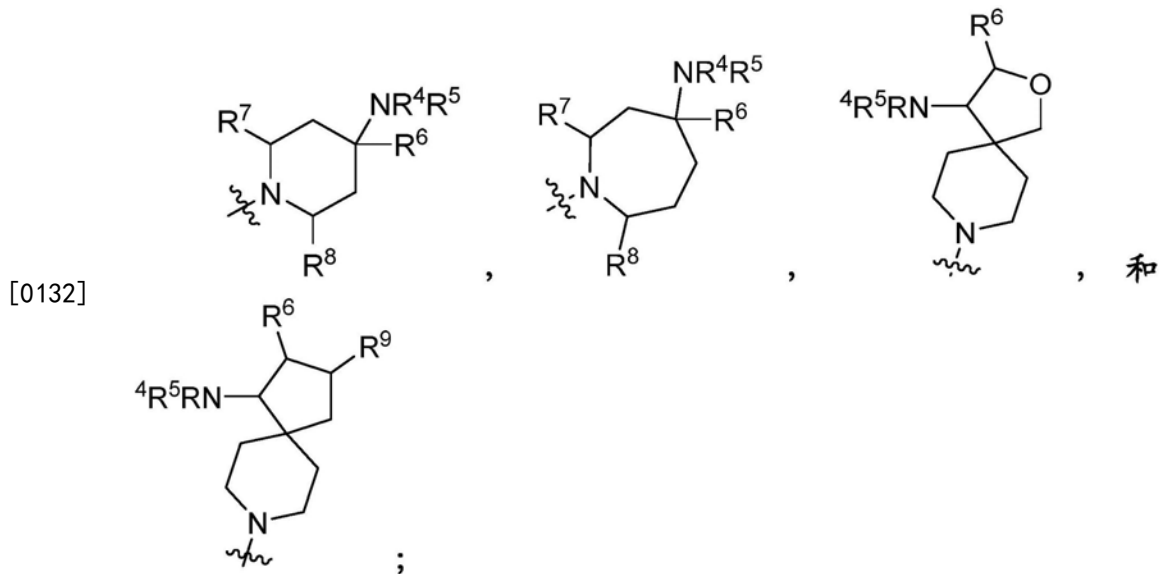
[0127] 在某些实施方式中:

[0128] L_1 选自直连键或S;

[0129] R^1 选自氢和甲基;

[0130] R^2 选自任选用卤素取代的苯基,5至6元杂芳基,其中所述杂芳基含有1至4个选自氮、氧和硫的杂原子,其中所述杂芳基任选用1个或2个选自卤素、甲基和 NH_2 的取代基取代,和9-10元双环杂芳基,其中所述双环杂芳基含有1至3个选自氮、氧和硫的杂原子,其中所述双环杂芳基任选用卤素取代;

[0131] R^3 选自:



[0133] R^4 和 R^5 是氢;

[0134] R^6 选自氢和甲基,或

[0135] R^6 和 R^9 与它们连接至的原子一起形成6元芳基;

[0136] R^7 和 R^8 是氢,或

[0137] R^7 和 R^8 与它们连接至的原子一起形成乙基桥从而 R^3 是氮杂双环;

[0138] R^9 是氢。

[0139] 在又一实施方式中,提供式I化合物或其立体异构体或药学上可接受的盐。

[0140] 在又一实施方式中,提供式I化合物或其互变异构体或药学上可接受的盐。

[0141] 在又一实施方式中,提供式I化合物或其立体异构体或互变异构体。

[0142] 在又一实施方式中,提供式I化合物或其立体异构体。

[0143] 在又一实施方式中,提供式I化合物或其互变异构体。

[0144] 在又一实施方式中,提供式I化合物或其药学上可接受的盐。

[0145] 在某些实施方式中, L_1 选自直连键,S, CH_2 ,O,NH或Se。在某些实施方式中, L_1 选自直连键和S。在某些实施方式中, L_1 选自S, CH_2 ,O或NH。在某些实施方式中, L_1 是直连键。在某些实施方式中, L_1 是S。在某些实施方式中, L_1 是硒(Se)。

[0146] 在某些实施方式中, L_1 选自直连键,S, CH_2 ,O或NH。在某些实施方式中, L_1 选自直连键和S。在某些实施方式中, L_1 选自S, CH_2 ,O或NH。在某些实施方式中, L_1 是直连键。在某些实

施方式中, L_1 是 S。

[0147] 在某些实施方式中, R^1 选自氢和甲基。在某些实施方式中, R^1 是 氢。在某些实施方式中, R^1 是甲基。在优选的实施方式中, R^1 是氢。

[0148] 在某些实施方式中, R^2 选自 (a) 苯基, (b) 5至6元杂芳基, 其中所述杂芳基含有1至4个选自氮、氧和硫的杂原子, 其中1个氮杂原子可以用氧取代以形成氧化物, (c) 8-10元双环环烷基, (d) 10元双环芳基, (e) 9-10元双环杂环, 其中所述杂环含有1至3个选自氮、氧和硫的杂原子, 和 (f) 9-10元双环杂芳基, 其中所述双环杂芳基含有1至3个选自氮、氧和硫的杂原子, 其中所述苯基、杂芳基、双环环烷基、双环芳基、双环杂环和双环杂芳基任选用一个或多个基团取代, 所述基团选自卤素, 氰基, 氧代, 任选用1至3个选自卤素、氰基和OH的基团取代的 C_1 - C_3 烷基, C_3 - C_6 环烷基, 任选用1至3个选自卤素、氰基和OH的基团取代的 C_1 - C_3 烷氧基, NHR^a , 和任选用1至3个选自卤素、氰基和OH的基团取代的3至6元杂环, 其中所述杂环含有1个或2个选自氮、氧和硫的杂原子。 R^2 基团可以用一个或多个基团取代, 意指化合价允许的1至4个取代基。在某些实施方式中, R^2 选自 (a) 任选用1个或2个卤素基团取代的苯基; (b) 5至6元杂芳基, 其中所述杂芳基含有1至4个选自氮、氧和硫的杂原子, 其中所述杂芳基任选用1个或2个取代基取代, 所述取代基选自卤素, 任选用卤素取代的 C_1 - C_3 烷基, C_3 - C_6 环烷基, C_1 - C_3 烷氧基, NHR^a , 和任选用OH基团取代的3至6元杂环, 其中所述杂环含有1个或2个选自氮和氧的杂原子; (c) 8-10元双环部分不饱和的环烷基; (d) 9-10元双环部分不饱和的杂环, 其中所述杂环含有1至3个选自氮、氧和硫的杂原子, 其中所述杂环任选用1至3个选自卤素和氧代的基团取代; (e) 9-10元双环杂芳基, 其中所述双环杂芳基含有1至3个选自氮、氧和硫的杂原子, 其中所述双环杂芳基任选用1至3个选自卤素和 C_1 - C_3 烷基的基团取代。在某些实施方式中, R^2 选自 (a) 任选用1个或2个卤素基团取代的苯基; (b) 5至6元杂芳基, 其中所述杂芳基含有1个氮杂原子, 其中所述杂芳基任选用1个或2个取代基取代, 所述取代基选自卤素, 任选用1至3个卤素基团取代的 C_1 - C_3 烷基, C_3 环烷基, C_1 - C_3 烷氧基, NHR^a , 和任选用OH基团取代的6元杂环, 其中所述杂环含有1个或2个选自氮和氧的杂原子; (c) 8-10元双环部分不饱和的环烷基; (d) 9元双环部分不饱和的杂环, 其中所述杂环含有2或3个氮杂原子, 其中所述杂环任选用1至3个选自卤素和氧代的基团取代; 和 (e) 9-10元双环杂芳基, 其中所述双环杂芳基含有1至3个选自氮、氧和硫的杂原子, 其中所述双环杂芳基任选用1个选自卤素和 C_1 - C_3 烷基的基团取代。在某些实施方式中, R^2 选自苯基, 2-氯苯基, 3-氯苯基, 2,3-二氯苯基, 2-氨基-3-氯吡啶-4-基, 2,3-二氯吡啶-4-基, 3-氯-2-甲基吡啶-4-基, 3-氯-2-(4-羟基哌啶-1-基) 吡啶-4-基, 3-氯-2-(甲基氨基) 吡啶-4-基, 2,3-二甲基吡啶-4-基, 2-氨基-3-环丙基吡啶-4-基, 2-氨基-5-氯吡啶-4-基, 3-氯-2-甲氧基吡啶-4-基, 3-氯-2-(三氟甲基) 吡啶-4-基, 6-氨基-2-(三氟甲基) 吡啶-3-基, 2-氨基-3-溴吡啶-4-基, 6-氨基吡啶-3-基, 2-氨基-3-氟吡啶-4-基, 3-氯-2-((2-氰基-2-甲基丙基) 氨基) 吡啶-4-基, 2-氨基-3-氯-1-氧化吡啶-4-基, 3-氯-2-((2-羟基乙基) 氨基) 吡啶-4-基, 二环[4.2.0]辛-1(6), 2,4-三烯-2-基, 2,3-二氢-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基, 3,3-二氟-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基, 2,3-二氢-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基, 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基, 5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基, 1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基, 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基, 咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基, 1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基, 1H-吡唑并[2,3-b]吡啶-5-基, 咪唑并[1,2-

a] 嘧啶-3-基, 异喹啉-5-基和1H-吡啶-3-基。

[0149] 在某些实施方式中, R^2 选自苯基, 5至6元杂芳基其中所述杂芳基含有一至四个选自氮、氧和硫的杂原子, 10元双环芳基, 和9-10元双环杂芳基其中所述双环杂芳基含有一至三个选自氮、氧和硫的杂原子, 其中所述苯基, 杂芳基, 双环芳基和双环杂芳基任选用一个或多个基团取代, 所述基团选自卤素, 氰基, 任选用卤素、氰基或OH取代的 C_1-C_3 烷基, 任选用卤素、氰基或OH取代的 $-O(C_1-C_3$ 烷基), NHR^a , 和任选用卤素、氰基或OH取代的3至6元杂环, 其中所述杂环含有1个或2个选自氮、氧和硫的杂原子。在某些实施方式中, R^2 选自任选用卤素取代的苯基, 5至6元杂芳基, 其中所述杂芳基含有1至4个选自氮、氧和硫的杂原子, 其中所述杂芳基任选用1个或2个取代基取代, 所述取代基选自卤素, 甲基和 NH_2 , 和9-10元双环杂芳基, 其中所述双环杂芳基含有1至3个选自氮、氧和硫的杂原子, 其中所述双环杂芳基任选用卤素取代。在某些实施方式中, R^2 选自2,3-二氯苯基, 2-氨基-3-氯吡啶-4-基, 2,3-二氯吡啶-4-基, 3-氯-2-甲基吡啶-4-基, 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基和5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基。

[0150] 在某些实施方式中, R^2 是任选用一个或多个基团取代的苯基, 所述基团选自卤素, 氰基, 任选用1至3个选自卤素、氰基和OH的基团取代的 C_1-C_3 烷基, 任选用1至3个选自卤素、氰基和OH的基团取代的 C_1-C_3 烷氧基, NHR^a , 和任选用1至3个选自卤素、氰基和OH的基团取代的3至6元杂环, 其中所述杂环含有1个或2个选自氮、氧和硫的杂原子。在某些实施方式中, R^2 是任选用卤素取代的苯基。在某些实施方式中, R^2 是任选用1个或2个卤素基团取代的苯基。在某些实施方式中, R^2 选自苯基, 2-氯苯基, 3-氯苯基和2,3-二氯苯基。

[0151] 在某些实施方式中, R^2 是苯基, 其任选用一个或多个基团取代, 所述基团选自卤素, 氰基, 任选用卤素、氰基或OH取代的 C_1-C_3 烷基, 任选用卤素、氰基或OH取代的 $-O(C_1-C_3$ 烷基), NHR^a , 和任选用卤素、氰基或OH取代的3至6元杂环, 其中所述杂环含有1个或2个选自氮、氧和硫的杂原子。在某些实施方式中, R^2 是任选用卤素取代的苯基。在某些实施方式中, R^2 是2,3-二氯苯基。

[0152] 在某些实施方式中, R^2 是5至6元杂芳基, 其中所述杂芳基含有1至4个选自氮、氧和硫的杂原子, 其中1个氮杂原子可以用氧取代以形成氧化物, 其中所述杂芳基可以任选用一个或多个基团取代, 所述基团选自卤素, 氰基, 任选用1至3个选自卤素、氰基和OH的基团取代的 C_1-C_3 烷基, C_3-C_6 环烷基, 任选用1至3个选自卤素、氰基和OH的基团取代的 C_1-C_3 烷氧基, NHR^a , 和任选用1至3个选自卤素、氰基和OH的基团取代的3至6元杂环, 其中所述杂环含有1个或2个选自氮、氧和硫的杂原子。在某些实施方式中, R^2 是5至6元杂芳基, 其中所述杂芳基含有1至4个选自氮、氧和硫的杂原子, 其中1个氮杂原子可以用氧取代以形成氧化物, 其中所述杂芳基任选用1个或2个取代基取代, 所述取代基选自卤素, 任选用1至3个卤素基团取代的 C_1-C_3 烷基, C_3-C_6 环烷基, C_1-C_3 烷氧基, NHR^a , 和任选用OH基团取代的3至6元杂环, 其中所述杂环含有1个或2个选自氮和氧的杂原子。在某些实施方式中, R^2 是5至6元杂芳基, 其中所述杂芳基含有1至4个选自氮、氧和硫的杂原子, 其中所述杂芳基任选用1个或2个取代基取代, 所述取代基选自卤素, 任选用1至3个卤素基团取代的 C_1-C_3 烷基, C_3-C_6 环烷基, C_1-C_3 烷氧基, NHR^a , 和任选用OH基团取代的3至6元杂环, 其中所述杂环含有1个或2个选自氮和氧的杂原子。在某些实施方式中, R^2 是5至6元杂芳基, 其中所述杂芳基含有1至4个选自氮、氧和硫的杂原子, 其中1个氮杂原子可以用氧取代以形成氧化物, 其中所述杂

芳基任选用1个或2个取代基取代,所述取代基选自卤素,甲基,三氟甲基,环丙基,甲氧基, NH_2 , $\text{NHCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CN}$, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 和4-羟基哌啶-1-基。在某些实施方式中, R^2 是5至6元杂芳基,其中所述杂芳基含有1个氮杂原子,其中所述氮杂原子可以用氧取代以形成氧化物,其中所述杂芳基任选用1个或2个取代基取代,所述取代基选自卤素,任选用1至3个卤素基团取代的 C_1 - C_3 烷基, C_3 - C_6 环烷基, C_1 - C_3 烷氧基, NHR^a ,和任选用OH基团取代的3至6元杂环,其中所述杂环含有1个或2个选自氮和氧的杂原子。在某些实施方式中, R^2 是5至6元杂芳基,其中所述杂芳基含有1个氮杂原子,其中所述杂芳基任选用1个或2个取代基取代,所述取代基选自卤素,任选用1至3个卤素基团取代的 C_1 - C_3 烷基, C_3 - C_6 环烷基, C_1 - C_3 烷氧基, NHR^a ,和任选用OH基团取代的3至6元杂环,其中所述杂环含有1个或2个选自氮和氧的杂原子。在某些实施方式中, R^2 是5至6元杂芳基,其中所述杂芳基含有1个氮杂原子,其中所述氮杂原子可以用氧取代以形成氧化物,其中所述杂芳基任选用1个或2个取代基取代,所述取代基选自卤素,甲基,三氟甲基,环丙基,甲氧基, NH_2 , $\text{NHCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CN}$, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 和4-羟基哌啶-1-基。在某些实施方式中, R^2 是5至6元杂芳基,其中所述杂芳基含有1个氮杂原子,其中所述杂芳基任选用1个或2个取代基取代,所述取代基选自卤素,甲基,三氟甲基,环丙基,甲氧基, NH_2 , $\text{NHCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CN}$, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 和4-羟基哌啶-1-基。在某些实施方式中, R^2 是吡啶,其中氮杂原子可以用氧取代以形成氧化物,其中所述吡啶任选用1个或2个取代基取代,所述取代基选自卤素,甲基,三氟甲基,环丙基,甲氧基, NH_2 , $\text{NHCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CN}$, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 和4-羟基哌啶-1-基。在某些实施方式中, R^2 选自2-氨基-3-氯吡啶-4-基,2,3-二氯吡啶-4-基,3-氯-2-甲基吡啶-4-基,3-氯-2-(4-羟基哌啶-1-基)吡啶-4-基,3-氯-2-(甲基氨基)吡啶-4-基,2,3-二甲基吡啶-4-基,2-氨基-3-环丙基吡啶-4-基,2-氨基-5-氯吡啶-4-基,3-氯-2-甲氧基吡啶-4-基,3-氯-2-(三氟甲基)吡啶-4-基,6-氨基-2-(三氟甲基)吡啶-3-基,2-氨基-3-溴吡啶-4-基,6-氨基吡啶-3-基,2-氨基-3-氟吡啶-4-基,3-氯-2-((2-氰基-2-甲基丙基)氨基)吡啶-4-基,2-氨基-3-氯-1-氧化吡啶-4-基和3-氯-2-((2-羟基乙基)氨基)吡啶-4-基。

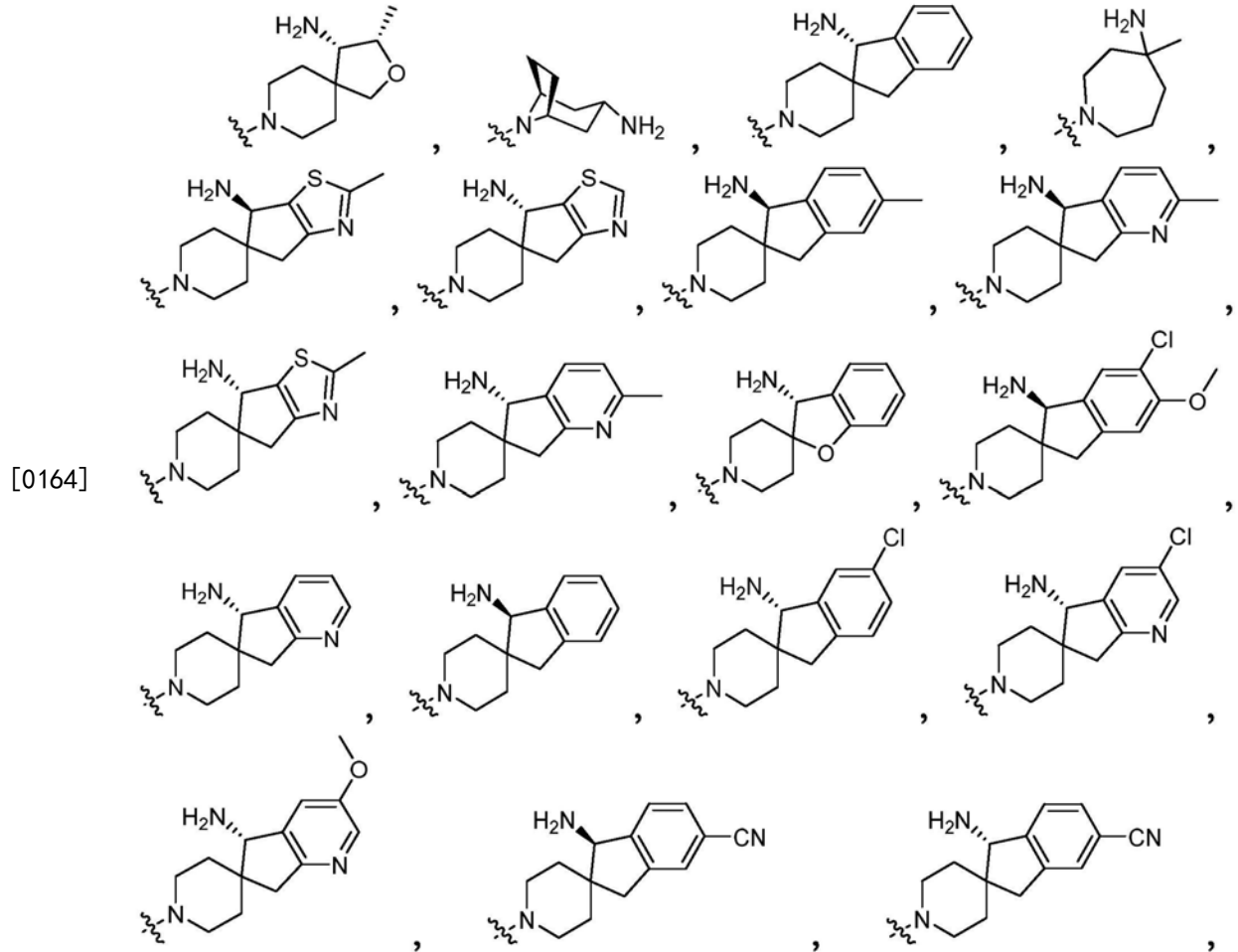
[0153] 在某些实施方式中, R^2 是5至6元杂芳基,其中所述杂芳基含有1至4个选自氮、氧和硫的杂原子,任选用一个或多个基团取代,所述基团选自卤素,氰基,任选用卤素、氰基或OH取代的 C_1 - C_3 烷基,任选用卤素、氰基或OH取代的- $\text{O}(\text{C}_1$ - C_3 烷基), NHR^a ,和任选用卤素、氰基或OH取代的3至6元杂环,其中所述杂环含有1个或2个选自氮、氧和硫的杂原子。在某些实施方式中, R^2 是5至6元杂芳基,其中所述杂芳基含有1至4个选自氮、氧和硫的杂原子,其中所述杂芳基任选用1个或2个取代基取代,所述取代基选自卤素,甲基和 NH_2 。在某些实施方式中, R^2 选自2-氨基-3-氯吡啶-4-基,2,3-二氯吡啶-4-基,和3-氯-2-甲基吡啶-4-基。

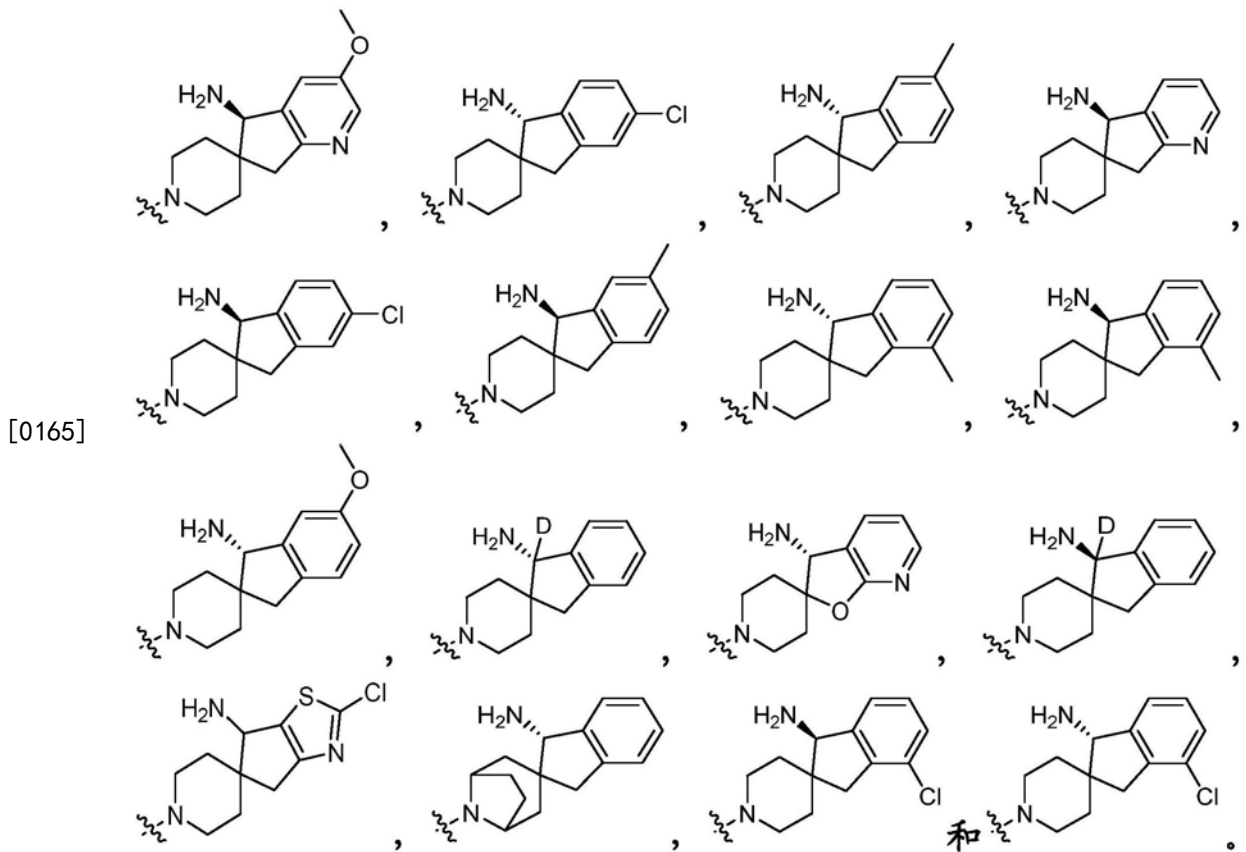
[0154] 在某些实施方式中, R^2 是8-10元双环环烷基。在某些实施方式中, R^2 是8-10元双环部分不饱和的环烷基。在某些实施方式中, R^2 是二环 [4.2.0] 辛-1(6),2,4-三烯-2-基。

[0155] 在某些实施方式中, R^2 是9-10元双环杂环,其中所述杂环含有1至3个选自氮、氧和硫的杂原子,其中所述杂环任选用一个或多个基团取代,所述基团选自卤素和氧代。在某些实施方式中, R^2 是9-10元双环部分不饱和的杂环,其中所述杂环含有1至3个选自氮、氧和硫的杂原子,其中所述杂环任选用1至3个选自卤素和氧代的基团取代。在某些实施方式中, R^2 是9元双环部分不饱和的杂环,其中所述杂环含有2或3个氮杂原子,其中所述杂

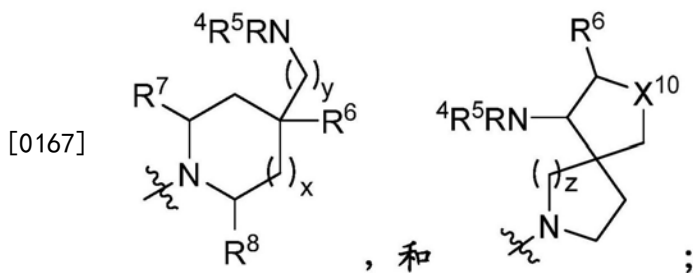
原子,其中所述芳基和杂芳基任选用1或2个基团取代,所述基团选自卤素,氰基, C_1-C_3 烷基和 C_1-C_3 烷氧基; R^7 和 R^8 是氢,或 R^7 和 R^8 与它们连接至的原子一起形成乙基桥从而 R^3 是氮杂双环; R^{99} 是氢或氘; x 是1或2;和 y 是0或1。

[0163] 在某些实施方式中, R^3 选自:





[0166] 在某些实施方式中, R^3 选自:



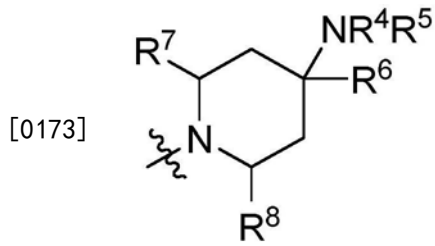
[0168] 其中 X^{10} 是 CR^9 或 O ; R^4 和 R^5 独立地选自氢和甲基; R^6 选自氢, 甲基, OH 和 CH_2OH ; R^7 是氢, 或 R^6 和 R^7 与它们连接至的原子一起形成 6 元芳基; R^7 和 R^8 是氢, 或 R^7 和 R^8 与它们连接至的原子一起形成乙基桥从而 R^3 是氮杂双环; x 是 1 或 2; y 是 0 或 1; 和 z 是 1 或 2。在某些实施方式中, R^3 选自 (3S, 4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基, (1R, 3s, 5S)-3-氨基-8-氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-基, 1-氨基-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1'-基, 和 4-氨基-4-甲基氮杂环庚烷-1-基。

[0169] 在某些实施方式中, x 是 1 或 2。在某些实施方式中, x 是 1。在某些实施方式中, x 是 2。

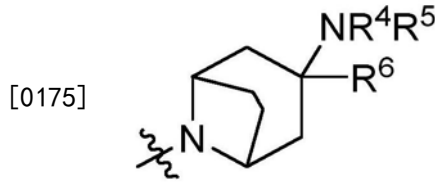
[0170] 在某些实施方式中, y 是 0 或 1。在某些实施方式中, y 是 0。在某些实施方式中, y 是 1。

[0171] 在某些实施方式中, z 是 1 或 2。在某些实施方式中, z 是 1。在某些实施方式中, z 是 2。

[0172] 在某些实施方式中, x 是 1 和 y 是 0, 从而 R^3 具有下述结构:

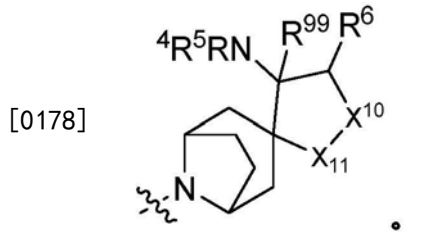


[0174] 在某些实施方式中, x 是 1, y 是 0, 和 R^7 和 R^8 与它们连接至的原子一起形成乙基桥从而 R^3 是氮杂双环, 从而 R^3 具有下述结构:

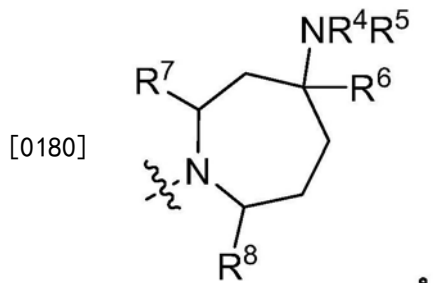


[0176] 在某些实施方式中, R^3 是 (1R, 3S, 5S) -3-氨基-8-氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-基。

[0177] 在某些实施方式中, x 是 1, y 是 0, 和 R^7 和 R^8 与它们连接至的原子一起形成乙基桥从而 R^3 是氮杂双环, 从而 R^3 具有下述结构:

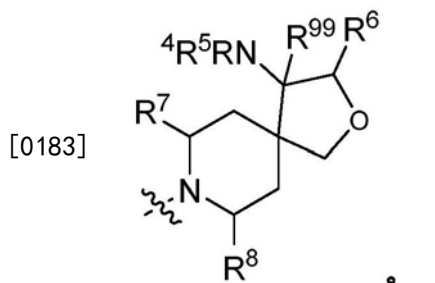


[0179] 在某些实施方式中, x 是 2 和 y 是 0, 从而 R^3 具有下述结构:

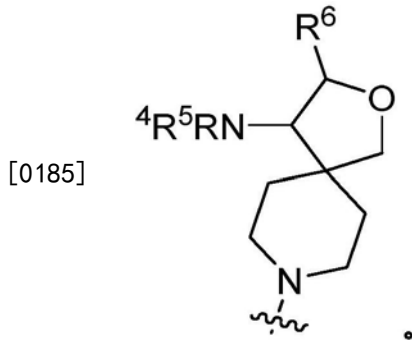


[0181] 在某些实施方式中, R^3 是 4-氨基-4-甲基氮杂环庚烷-1-基。

[0182] 在某些实施方式中, X^{10} 是 0, 和 X^{11} 是 CH_2 , 从而 R^3 具有下述结构:

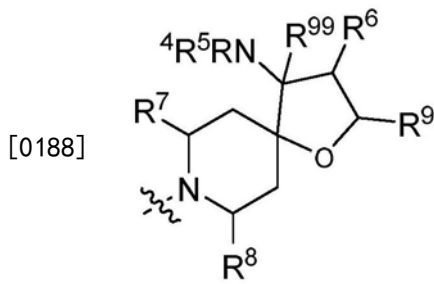


[0184] 在某些实施方式中, z 是 2 和 X^{10} 是 0, 从而 R^3 具有下述结构:



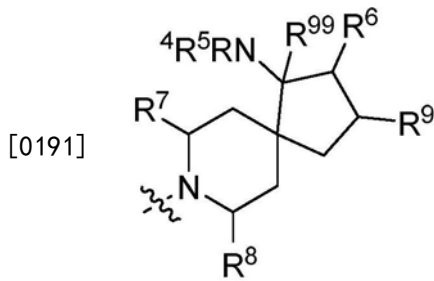
[0186] 在某些实施方式中, R^3 是 (3S, 4S) -4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺 [4.5] 癸烷-8-基。

[0187] 在某些实施方式中, X^{10} 是 CR^9 , 和 X^{11} 是 O, 从而 R^3 具有下述结构:



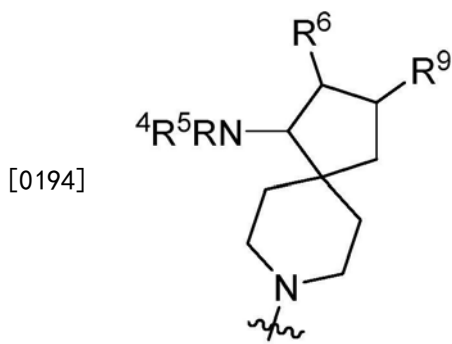
[0189] 在这些实施方式中, R^6 和 R^9 与它们连接至的原子一起形成 6 元芳基或 5 至 6 元杂芳基, 其中所述杂芳基含有 1 或 2 个选自氮、氧和硫的杂原子, 其中所述芳基和杂芳基任选用 1 或 2 个基团取代, 所述基团选自卤素, 氰基, C_1 - C_3 烷基和 C_1 - C_3 烷氧基。

[0190] 在某些实施方式中, X^{10} 是 CR^9 , 和 X^{11} 是 CH_2 , 从而 R^3 具有下述结构:

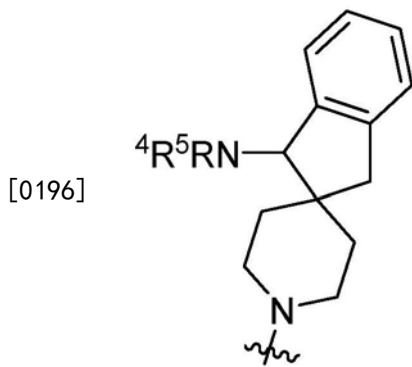


[0192] 在这些实施方式中, R^6 和 R^9 与它们连接至的原子一起形成 6 元芳基或 5 至 6 元杂芳基, 其中所述杂芳基含有 1 或 2 个选自氮、氧和硫的杂原子, 其中所述芳基和杂芳基任选用 1 或 2 个基团取代, 所述基团选自卤素, 氰基, C_1 - C_3 烷基和 C_1 - C_3 烷氧基。

[0193] 在某些实施方式中, z 是 2 和 X^{10} 是 CR^9 , 从而 R^3 具有下述结构:

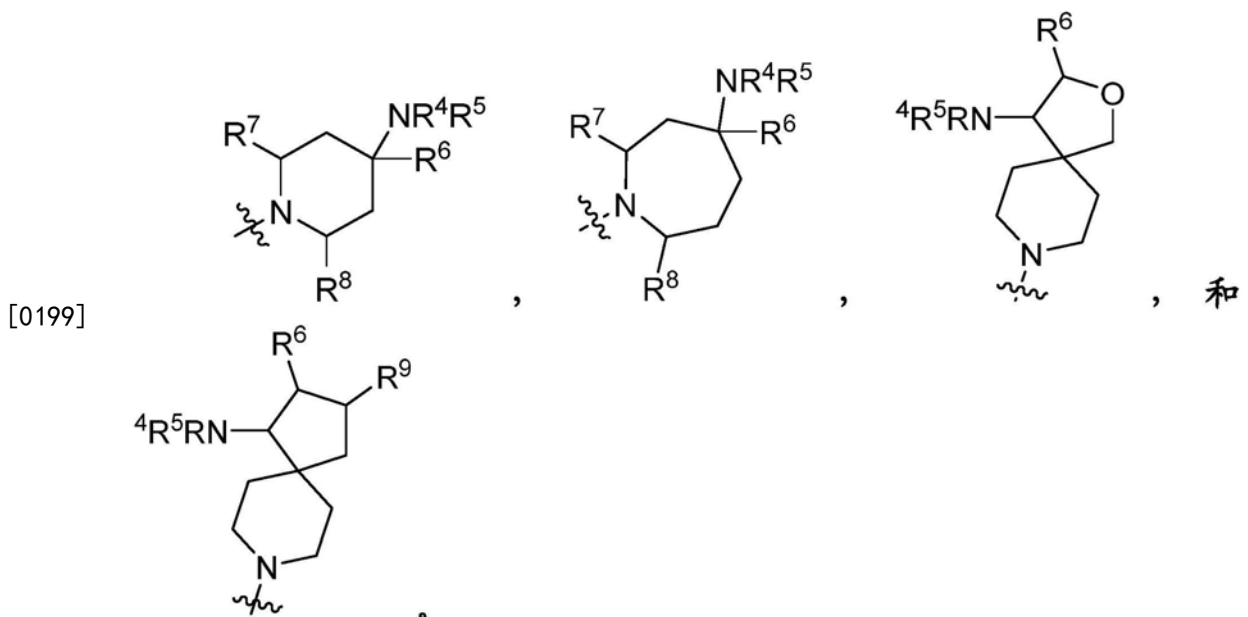


[0195] 在某些实施方式中, z 是 2, X^{10} 是 CR^9 , 和 R^6 和 R^9 与它们连接至 的原子一起形成 6 元芳基, 从而 R^3 具有下述结构:



[0197] 在某些实施方式中, R^3 是 1-氨基-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1'-基。

[0198] 在某些实施方式中, R^3 选自:



[0200] 在某些实施方式中, R^4 和 R^5 独立地选自氢和甲基。在某些实施方式中, R^4 和 R^5 是氢。

[0201] 在某些实施方式中, R^6 选自氢, 甲基, OH 和 CH_2OH 。在某些实施方式中, R^6 选自氢和甲基。在某些实施方式中, R^6 是甲基。在某些实施方式中, R^6 是氢。

[0202] 在某些实施方式中, R^6 选自氢, 甲基, OH 和 CH_2OH 。

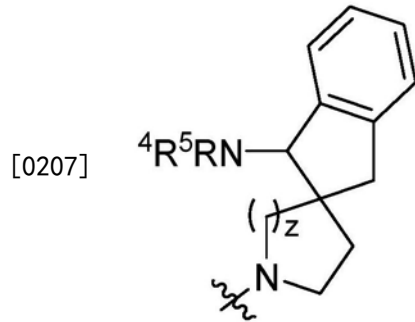
[0203] 在某些实施方式中, X^{10} 是 CR^9 或 O。在某些实施方式中, X^{10} 是 CR^9 。在某些实施方式中, X^{10} 是 O。

[0204] 在某些实施方式中, R^6 选自氢, 甲基, OH 和 CH_2OH ; 而 R^9 是氢。

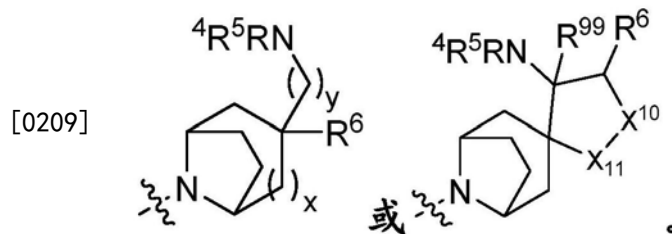
[0205] 在某些实施方式中, X^{10} 是 CR^9 , 和 R^6 和 R^9 与它们连接至的原子一起形成 6 元芳基或 5 至 6 元杂芳基, 其中所述杂芳基含有 1 或 2 个选自氮、氧和硫的杂原子, 其中所述芳基和杂芳基任选用 1 或 2 个基团取代, 所述基团选自卤素, 氰基, C_1-C_3 烷基和 C_1-C_3 烷氧基。在某些实施方式中, X^{10} 是 CR^9 , 和 R^6 和 R^9 与它们连接至的原子一起形成 6 元芳基或具有 1 或 2 个选自氮和硫的杂原子的 5 至 6 元杂芳基, 其中所述芳基和杂芳基任选用 1 或 2 个基团取代, 所述基团选自卤素, 甲基, 甲氧基和氰基。在某些实施方式中, X^{10} 是 CR^9 , 和 R^6 和 R^9 与它们连接至的原

子一起形成6元芳基或具有1或2个选自氮和硫的杂原子的5至6元杂芳基,其中所述芳基任选用1或2个选自卤素、甲基、甲氧基和氰基的基团取代,和所述杂芳基任选用卤素、甲基或甲氧基取代。

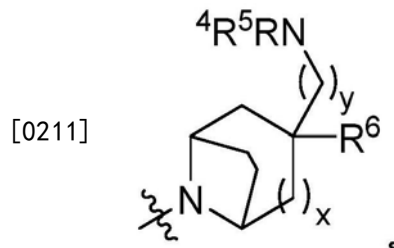
[0206] 在某些实施方式中, X^{10} 是 CR^9 ,而 R^6 和 R^9 与它们连接至的原子一起形成6元芳基,从而 R^3 具有下述结构:



[0208] 在某些实施方式中, R^7 和 R^8 与它们连接至的原子一起形成乙基桥从而 R^3 是氮杂双环,从而 R^3 具有下述结构:



[0210] 在某些实施方式中, R^7 和 R^8 是氢,或 R^7 和 R^8 与它们连接至的原子一起形成乙基桥从而 R^3 是氮杂双环。在某些实施方式中, R^7 和 R^8 是氢。在某些实施方式中, R^7 和 R^8 与它们连接至的原子一起形成乙基桥从而 R^3 是氮杂双环,从而 R^3 具有下述结构:



[0212] 在某些实施方式中, R^{99} 是氢或氘。在优选的实施方式中, R^{99} 是氢。在某些实施方式中, R^{99} 是氘。

[0213] 在某些实施方式中提供实施例1至84的化合物。在某些实施方式中,提供实施例1,2,4-9,11-14,16-20,22-27,29-55,58-71,73,74,76,77,和79-84的化合物。在某些实施方式中,提供实施例1,2,5-8,14,17-19,22-27,29-35,37-41,44-48,50-54,58,61,62,64-71,73,76,77,79,81,83和84的化合物。在某些实施方式中,提供实施例7,17,18,30,31,32,37,38,40,45,67,69,81和84的化合物。在某些实施方式中,提供实施例1,5-8,14,16-20,22-27,29-39,41,44-55,57-59,61,62,64-67,69-71,73-77,81,83和84的化合物。在某些实施方式中,提供实施例1,6-8,14,16-18,22-25,27,30,32,34-39,41,44,45,47,48,50-55,58,61,62,65-67,70,73,74,76,77,81,83和84的化合物。在某些实施方式中,提供实施例6,17,18,22-25,27,30,32,34-36,39,41,44,45,48,50,52-54,58,61,62,66,70,

73,74,76,81,83和84的化合物。

[0214] 在某些实施方式中提供实施例1至14的化合物。在某些实施方式中,提供实施例1,2,4,5,6,7,8,9,11,12,13,和14的化合物。

[0215] 在某些实施方式中,提供式I化合物。在某些实施方式中,提供式I化合物,条件是所述化合物不是实施例3,10,15,21,28,56,57,72,75或78。在某些实施方式中,提供式I化合物,条件是所述化合物不是实施例3,4,9-13,15,16,20,21,28,36,42,43,49,55-57,60,63,72,74,75,78,80或82。在某些实施方式中,提供式I化合物,条件是所述化合物不是实施例1-6,8-16,19-29,33-36,39,41-44,46-66,68,70-80,82或83。在某些实施方式中,提供式I化合物,条件是所述化合物不是实施例2-4,9-13,15,21,28,40,42,43,56,60,63,68,72,78-80或82。在某些实施方式中,提供式I化合物,条件是所述化合物不是实施例2-5,9-13,15,19-21,26,28,29,31,33,40,42,43,46,49,56,57,59,60,63,64,68,69,71,72,75,78-80或82。在某些实施方式中,提供式I化合物,条件是所述化合物不是实施例1-5,7-16,19-21,26,28,29,31,33,37,38,40,42,43,46,47,49,51,55-57,59,60,63-65,67-69,71,72,75,77-80或82。

[0216] 在某些实施方式中,提供式I化合物。在某些实施方式中,提供式I化合物,条件是所述化合物不是实施例2,3,11,12或13。在某些实施方式中,提供式I化合物,条件是所述化合物不是实施例2,3,4,9,10,11,12或13。

[0217] 每个实施例或其药学上可接受的盐都可以单独地或在与任何数量的本文描述的各种每一实施方式的任何组合中一起分组地要求保护的。

[0218] 应认识到本文描述的某些化合物可以含有不对称或手性中心,和因此以不同的立体异构形式存在。期望本文描述的化合物的全部立体异构形式,包括但不限于非对映体、对映体和阻转异构体及其混合物比如外消旋混合物,形成本发明化合物的一部分。

[0219] 在任何特别手性原子的立体化学并未指定的本文显示的结构中,预期全部立体异构体且包括为本文描述的化合物。在通过实线楔形线或短划线指定立体化学代表特定构型的情况下,则立体异构体如此指定和定义。

[0220] 本发明包括全部药学上可接受的同位素标记的式I化合物,其中一个或多个原子用这样的原子替换,所述原子具有相同原子数、但原子质量或质量数不同于自然界中占优势的原子质量或质量数。

[0221] 适于包含入本发明化合物中的同位素的实例包括氢同位素比如 ^2H 和 ^3H ,碳同位素比如 ^{11}C 、 ^{13}C 和 ^{14}C ,氯同位素比如 ^{36}Cl ,氟同位素比如 ^{18}F ,碘同位素比如 ^{123}I 和 ^{125}I ,氮同位素比如 ^{13}N 和 ^{15}N ,氧同位素比如 ^{15}O 、 ^{17}O 和 ^{18}O ,磷同位素比如 ^{32}P ,和硫同位素比如 ^{35}S 。

[0222] 某些同位素标记的式I化合物例如掺入放射性同位素的那些用于药物和/或底物组织分布研究。放射性同位素氚即 ^3H 和碳-14即 ^{14}C 对于该意图特别有用,原因是它们易于掺入和便于检测。

[0223] 用更重的同位素比如氘即 ^2H 取代可以提供更高的代谢稳定性带来的某些治疗优势,例如增加的体内半衰期或降低的剂量要求。

[0224] 同位素标记的式I化合物能够一般通过本领域技术人员已知的常规技术制备或通过类似本文实施例和制剂部分描述那些的方法用适当的同位素标记试剂代替预先使用的非标记试剂来制备。

[0225] 本发明的药学上可接受的溶剂化物包括那些,其中结晶溶剂可以是同位素取代的,例如 D_2O , d_6 -丙酮(或 $(CD_3)_2CO$), d_6 -DMSO(或 $(CD_3)_2SO$)。

[0226] 还应认识到某些式I化合物可以用作其它式I化合物的中间体。

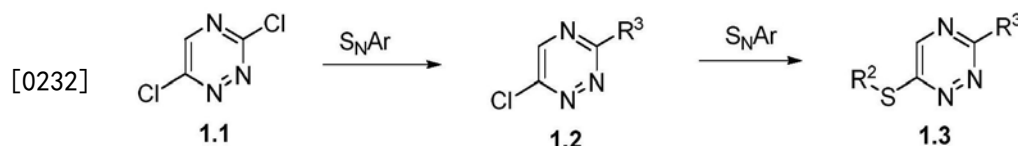
[0227] 还应认识到本文描述的化合物可以以未溶剂化的形式以及与药学上可接受的溶剂比如水、乙醇等溶剂化的形式存在,并且化合物期望包涵溶剂化的形式和未溶剂化的形式两者。

[0228] 本文描述的本发明化合物的各实施方式能够与本文描述的本发明化合物的与所组合的实施方式不矛盾的一个或多个其它实施方式组合。

[0229] 化合物的合成

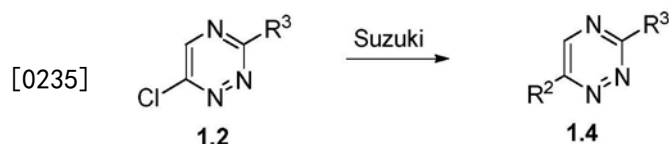
[0230] 本文描述的化合物可以通过包括类似于化学领域熟知那些的过程的合成路线合成,特别是参照本文所含的描述。原料一般可获自商业来源比如Sigma-Aldrich (St.Louis,MO)、Alfa Aesar (Ward Hill,MA)或TCI (Portland,OR),或用本领域技术人员熟知的方法容易地制备(例如,通过一般描述于Louis F.Fieser and Mary Fieser, Reagents for Organic Synthesis.v.1-23,New York:Wiley 1967-2006ed.(也可经由Wiley **InterScience**[®]网站获得)或Beilsteins Handbuch der organischen Chemie, 4,Aufl.ed.Springer-Verlag,Berlin,包括增刊(也可经由Beilstein在线数据库获得)的方法制备)。

[0231] 出于示例性意图,方案1和2显示制备本文描述的化合物以及关键中间体的一般方法。对于单独反应步骤的更详细描述,则参见下文实施例部分。本领域技术人员将理解其它合成路线可以用来合成化合物。尽管在下文方案描述和讨论了特定的原料和试剂,其它原料和试剂能够容易地替代以提供各种衍生物和/或反应条件。此外,参考本公开后,通过下文描述方法制备的许多化合物能够用本领域技术人员熟知的常规化学进一步修饰。



[0233] 方案1

[0234] 方案1显示合成化合物1.3的一般方案。3,6-二氯-1,2,4-三嗪1.1可以进行 S_NAr 反应产生三嗪1.2,其中 R^3 如本文定义。三嗪1.2可以进行 S_NAr 反应产生三嗪1.3,其中 R^3 如本文定义。



[0236] 方案2

[0237] 方案1显示合成化合物1.4的一般方案。三嗪1.2可以进行Suzuki反应产生三嗪1.4,其中 R^2 和 R^3 如本文定义。

[0238] 分离方法

[0239] 可以有利的的是将反应产品彼此和/或与原料分离。各步骤或系列步骤的希望产品通过本领域一般技术分离和/或纯化(此后分离)至所希望程度的均匀性。一般地,所述分

离牵涉多相萃取,从溶剂或溶剂混合物结晶,蒸馏,升华或色谱法。色谱法能够牵涉任何数量的方法包括例如:反相和正相;尺寸排阻;离子交换;高、中和低压力液相色谱法方法和设备;小规模分析;模拟移动床("SMB")和制备型薄或厚层色谱法,以及小规模薄层技术和快速色谱法。本领域技术人员将应用最有可能实现希望分离的技术。

[0240] 非对映体的混合物能够基于其物理化学差异通过本领域技术人员熟知的方法比如通过色谱法和/或分步结晶分离为其单独的非对映体。对映体能够分离如下:通过与适当的光学活性化合物(例如手性辅剂比如手性醇或Mosher酰氯)反应将对映体混合物转化为非对映体混合物,分离非对映体并将单独的非对映异构体转化(例如水解)为相应的纯对映体。对映体还能够通过使用手性HPLC柱分离。

[0241] 实质上不含其立体异构体的单个立体异构体例如对映体可以通过用比如形成非对映体的方法用光学活性拆分剂拆分外消旋混合物获得(Eliel,E.and Wilen,S.Stereochemistry of Organic Compounds.New York:John Wiley&Sons,Inc.,1994;Lochmuller,C.H.,et al."Chromatographic resolution of enantiomers:Selective review."J. Chromatogr.Vol.113,No.3(1975):pp.283-302)。本文描述的手性化合物的外消旋混合物可以通过任何适宜方法分开并分离,包括:(1)形成与手性化合物离子非对映体盐和通过分步结晶或其它方法分离,(2)与手性衍生剂形成非对映体化合物,分离非对映体,和转化为纯的立体异构体,和(3)在手性条件下直接分离实质上纯的或富集的立体异构体。参见:Wainer,Irving W.,ed.Drug Stereochemistry:Analytical Methods and Pharmacology.New York:Marcel Dekker,Inc.,1993。

[0242] 在方法(1)下,非对映体盐能够形成如下:对映体纯的手性碱比如番木鳖碱,奎宁,麻黄碱,土的宁, α -甲基- β -苯基乙基胺(苯丙胺)等与携带酸性官能比如羧酸和磺酸的不对称化合物反应。非对映体盐可以通过分步结晶或离子色谱法诱导分离。为了分离氨基化合物的旋光异构体,加入手性羧酸或磺酸比如樟脑磺酸、酒石酸、苦杏仁酸或乳酸能够引起非对映体盐的形成。

[0243] 另选地,通过方法(2),待拆分的底物与手性化合物的一种对映体反应以形成非对映体对(Eliel,E.and Wilen,S.Stereochemistry of Organic Compounds.New York:John Wiley&Sons,Inc.,1994,p.322)。非对映体化合物能够形成如下:将不对称化合物与对映体纯的手性衍生剂比如薄荷基衍生物反应,随后分离非对映体和水解,产生纯的或富集的对映体。确定光学纯度的方法牵涉在碱存在下制备外消旋混合物的手性酯比如薄荷基酯例如(-)薄荷基氯甲酸酯,或Mosher酯, α -甲氧基- α -(三氟甲基)苯基乙酸酯(Jacob III,Peyton."Resolution of (\pm)-5-Bromonornicotine.Synthesis of (R)-and (S)-Nornicotine of High Enantiomeric Purity."J.Org.Chem.Vol.47,No.21(1982):pp.4165-4167),和分析 ^1H NMR光谱中两种阻转异构对映体或非对映体的存在。阻转异构化合物的稳定非对映体能够按照分离阻转异构萘基-异喹啉(WO 96/15111)的方法通过正和反相色谱法分开并分离。

[0244] 通过方法(3),两种对映体的外消旋混合物能够通过色谱法用手性固定相分离(Lough,W.J.,ed.Chiral Liquid Chromatography.New York:Chapman and Hall,1989;Okamoto,Yoshio,et al."Optical resolution of dihydropyridine enantiomers by high-performance liquid chromatography using phenylcarbamates of

polysaccharides as a chiral stationary phase.”J.of Chromatogr.Vol.513(1990): pp.375-378)。富集 或纯化的对映体能够通过用来区别具有不对称碳原子的其它手性分子的方法比如旋光和圆二色性来区分。

[0245] 生物学评价

[0246] 本发明化合物是SHP2的抑制剂。尤其是,它们显示对SHP2的亲 和力。

[0247] 可能通过许多直接和间接检测方法确定式I化合物的SHP2活性。进行了本文描述的某些示范性化合物的SHP2抑制测试(生物学实施例 1)。用基于细胞的测试(生物学实例 2)来通过测试ERK1/2磷酸化确定 SHP2抑制剂对下游信号转导的效果。

[0248] 给予和药物配制剂

[0249] 本文描述的化合物可以通过任何适于所治疗病况的方便途径给予。本发明化合物通过任何适宜途径以适应所述途径的药物组合物形式给 予,并且以对希望治疗有效的剂量给予。适宜途径包括口服,肠胃外(包 括皮下、肌内、静脉内、动脉内、真皮内、鞘内和硬膜外),透皮,直肠, 鼻,局部(包括颊和舌下),阴道,腹腔内,肺内和鼻内。

[0250] 化合物可以以任何方便的给予形式给予,例如片剂,粉末,胶囊, 溶液,分散液,悬浮液,糖浆剂,喷雾剂,栓剂,凝胶,乳液,贴剂等。所述组合物可以含有药物制剂的常规组分,例如稀释剂,载体,pH调节 剂,甜味剂,填充剂,和其它活性剂。如果希望肠胃外给药,组合物将 是无菌的且呈适于注射或输注的溶液或悬浮液形式。肠胃外给药的适宜 装置包括针(包括显微针)注射器,非针注射器和输注技术。

[0251] 一般地,本发明化合物以有效治疗如本文描述的病况的量给予。本 发明化合物能够作为化合物本身给予,或另选作为药学上可接受的盐给 予。出于给药和定量意图,化合物本身或其药学上可接受的盐简单称为 本发明化合物。

[0252] 典型的配制剂制备如下:将本文描述的化合物与载体、稀释剂或赋 形剂混合。适宜的载体、稀释剂和赋形剂是本领域技术人员熟知的且详 细描述于例如Ansel,Howard C.,et al.,Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems.Philadelphia:Lippincott,Williams& Wilkins,2004;Gennaro,Alfonso R.,et al.Remington:The Science and Practice of Pharmacy.Philadelphia:Lippincott, Williams&Wilkins, 2000;和Rowe,Raymond C.Handbook of Pharmaceutical Excipients.Chicago,Pharmaceutical Press,2005。配制剂还可以包括一种 或多种缓冲液,稳定剂,表面活性剂,润湿剂,润滑剂,乳化剂,助悬 剂,防腐剂,抗氧化剂,遮光剂,助流剂,处理助剂,着色剂,甜味剂, 芳香剂,调味剂,稀释剂和其它已知添加剂以提供药物(即 本文描述的化 合物或其药物组合物)的美观展示或帮助制备药物产品(即药物)。

[0253] 一种实施方式包括药物组合物,其包含式I化合物,或其立体异构 体、互变异构体或药学上可接受的盐。又一实施方式提供药物组合物, 其包含式I化合物,或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐, 以及药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

[0254] 在又一实施方式中,本发明提供药物组合物,其包含在本文描述的 任何实施方式中定义的式I化合物或其药学上可接受的盐,和与之混合 的至少一种药学上可接受的赋形剂。

[0255] 在又一实施方式中,本发明包含药物组合物。所述药物组合物包含 与药学上可接受的载体一起呈现的本发明化合物。还能够存在其它药理 学活性的物质。如本文所用,“药

学上可接受的载体”包括生理学相容的任意各种溶剂,分散介质,包衣,抗细菌和抗真菌剂,等渗和吸收延缓剂等。药学上可接受的载体的实例包括水,盐水,磷酸缓冲盐水,右旋糖,甘油,乙醇等及其组合中的一种或多种,并且可以包括组合物中的等渗剂例如糖类,氯化钠,或多元醇比如甘露醇或山梨糖醇。还包括药学上可接受的物质比如润湿剂或次要量的辅剂物质比如润湿或乳化剂,防腐剂或缓冲剂,其增强抗体或抗体部分的存放期或有效性。

[0256] 本发明组合物可以呈各种形式。这些包括例如液体、半固体和固体剂型,比如液体溶液(例如可注射和可输注的溶液),分散液或悬浮液,片剂,丸剂,粉末,脂质体和栓剂。形式取决于期望的给药模式和治疗应用。

[0257] 典型的组合物呈可注射的或可输注的溶液形式,比如类似通常用于抗体的人类被动免疫的那些的组合物。一种给药模式是肠胃外(例如静脉内,皮下,腹腔内,肌内)。在又一实施方式中,抗体通过静脉内输注或注射给予。在又一实施方式中,抗体通过肌内或皮下注射给予。

[0258] 固体剂型的口服给药可以例如呈离散单元比如硬或软胶囊,丸剂,扁囊剂,糖锭或片剂,各自含有预先确定量的至少一种本发明化合物。在又一实施方式中,口服给药可以呈粉末或颗粒形式。在又一实施方式中,口服剂型是舌下剂型例如糖锭。在所述固体剂型中,式I化合物通常与一种或多种助剂组合。所述胶囊或片剂可以含有受控释放配制剂。在胶囊、片剂和丸剂的情况下,各剂型也可以包含缓冲剂或可以用肠衣制备。

[0259] 在又一实施方式中,口服给药可以呈液体剂型。用于口服给药的液体剂型包括例如药学上可接受的乳液,溶液,悬浮液,糖浆剂和酏剂,含有本领域一般使用的惰性稀释剂(例如水)。所述组合物也可以包含助剂比如润湿剂,乳化剂,助悬剂,调味剂(例如甜味剂)和/或芳香剂。

[0260] 在又一实施方式中,本发明包含肠胃外剂型。“肠胃外给药”包括例如皮下注射,静脉内注射,经腹膜内,肌内注射,胸骨内注射,和输注。可注射的制剂(即无菌的可注射水性或油性悬浮液)可以根据本领域已知用适宜的分散、润湿剂和/或助悬剂配制。

[0261] 在又一实施方式中,本发明包含局部剂型。“局部给药”包括例如经皮给药、比如经由透皮贴剂或电离子透入装置,眼内给药,或者鼻内或吸入给药。用于局部给药的组合物也包括例如局部凝胶,喷雾剂,软膏剂和霜剂。局部配制剂可以包括增强活性成分通过皮肤或其它影响区域的吸收或穿透的化合物。在本发明化合物通过透皮装置给予的情况下,用储库和多孔膜类型的或固体基质型的贴剂实现给药。用于该意图的典型配制剂包括凝胶,水凝胶,洗剂,溶液,霜剂,软膏剂,撒施粉末,敷料,泡沫,膜,皮肤贴剂,糯米纸囊剂(wafer),植入物,海绵,纤维,绷带和微乳剂。还可以使用脂质体。典型的载体包括醇,水,矿物油,液体凡士林,白色凡士林,甘油,聚乙二醇和丙二醇。可以掺入的穿透增强剂参见例如Finnin,Barrie C.和Timothy M.Morgan.“Transdermal penetration enhancers:Applications,limitations,and potential.”J. Pharm.Sci.Vol.88,No.10 (1999):pp.955-958。

[0262] 适于向眼局部给药的配制剂包括例如滴眼剂,其中本发明化合物溶解或悬浮在适宜的载体中。适于眼或耳给药的典型配制剂可以呈在等渗的pH-调节无菌盐水中的微粒化悬浮液或溶液的滴剂形式。适于眼和耳给药的其它配制剂包括软膏剂,生物可降解的

(即可吸收的凝胶海绵、胶原)和非生物可降解的(即有机硅)植入物,糯米纸囊剂,镜片和颗粒或囊泡系统比如泡囊(niosomes)或脂质体。聚合物比如交联的聚丙烯酸,聚乙烯醇,透明质酸,纤维质聚合物例如羟丙基甲基纤维素、羟乙基纤维素或甲基纤维素,或杂多糖聚合物例如胶凝糖胶,可以与防腐剂比如苯扎氯铵一起掺入。所述配制剂还可以通过电离子透入递送。

[0263] 对于鼻内给药或吸入给药,本发明化合物从患者挤压或泵送的泵喷雾容器以溶液或悬浮液形式,或者从加压容器或雾化器用适宜推进剂作为气雾剂喷雾形式方便地递送。适于鼻内给药的配制剂一般地以下述形式给予:来自干燥粉末吸入器的干燥粉末(单独,作为混合物例如与乳糖的干燥共混物,或作为混合的组分颗粒例如与磷脂比如磷脂酰胆碱混合),或者来自加压容器、泵、喷雾、雾化器(优选用电流体动力学产生细雾的雾化器)或喷洒器的气雾剂喷雾,用或不用适宜的推进剂比如1,1,1,2-四氟乙烷或1,1,1,2,3,3,3-七氟丙烷。对于鼻内使用,粉末可以包含生物粘附剂,例如脱乙酰壳多糖或环糊精。

[0264] 在又一实施方式中,本发明包含直肠剂型。所述直肠剂型可以呈例如栓剂形式。可可油是传统栓剂碱,但可以视情况使用各种备择对象。

[0265] 还可以使用药物领域已知的其它载体物质和给药模式。本发明的药物组合物可以通过药剂学的任何熟知技术比如有效的配制和给药程序来制备。关于有效的配制和给药程序的上述考虑是本领域熟知的且描述于标准教材当中。

[0266] 本发明化合物和/或含有所述化合物的组合物的给药方案是基于各种因素,包括患者的类型,年龄,体重,性别和医学条件;病况的严重性;给药途径;和所用具体化合物的活性。从而,给药方案可以宽泛地变化。在一种实施方式中,本发明化合物的总日剂量一般是约0.01至约100mg/kg(即mg本发明化合物每kg体重),用于治疗本文讨论指出的病况。在又一实施方式中,本发明化合物的总日剂量是约0.1至约50mg/kg,和在又一实施方式中是约0.5至约30mg/kg。对于体重70kg的成人,总日剂量可以是0.1mg-2g;1mg-500mg等。并不罕见的是,本发明化合物的给药将在一天中重复多次(一般不大于4次)。如果希望,每天多次给药一般可以用来增加总日剂量。

[0267] 对于口服给药,组合物可以以含0.01,0.05,0.1,0.5,1.0,2.5,5.0,10.0,15.0,25.0,50.0,75.0,100,125,150,175,200,250和500毫克活性成分的片剂形式提供,用于随症状调节向患者给药。药物一般地含有约0.01mg至约500mg的活性成分,或在又一实施方式中是约1mg至约100mg的活性成分。对于经静脉内,在恒定速率输注期间剂量范围可以是约0.01至约10mg/kg/分。

[0268] 根据本发明的适宜受试者包括哺乳动物受试者。根据本发明的哺乳动物包括犬,猫,牛,山羊,马,绵羊,猪,啮齿类,兔类,灵长类等,和涵盖子宫中的哺乳动物。在一种实施方式中,人类是适宜的受试者。人类受试者可以是任一性别且出于任何发育阶段。

[0269] 使用本发明化合物的治疗方法

[0270] 本发明化合物可以用于治疗宽范围的疾病,障碍或病况,包括癌症。可以用本发明化合物治疗的其它病况包括过增殖疾病,炎性病况或疼痛。

[0271] 还提供通过给予一种或多种本文描述的化合物或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐治疗或预防疾病或病况的方法。在一种实施方式中,提供在哺乳动物中治疗过增殖疾病的方法,包括向哺乳动物给予治疗有效量的式I化合物或其立体异构体、

互变异构体或药学上可接受的盐。

[0272] 又一实施方式提供在需要治疗的哺乳动物中治疗或预防癌症的方法,其中所述方法包括向所述哺乳动物给予治疗有效量的式I化合物或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐。

[0273] 本发明也涉及在本文描述的任何实施方式中定义的包含式I化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物,用于治疗癌症。

[0274] 又一实施方式提供在需要治疗的哺乳动物中治疗或预防疼痛的方法,其中所述方法包括向所述哺乳动物给予治疗有效量的式I化合物或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐。

[0275] 又一实施方式提供在需要治疗的哺乳动物中治疗或预防炎性障碍的方法,其中所述方法包括向所述哺乳动物给予治疗有效量的式I化合物或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐。

[0276] 又一实施方式提供在细胞中抑制SHP2蛋白酪氨酸磷酸酶活性的方法,包括用式I化合物或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐处理细胞。

[0277] 又一实施方式提供在细胞中抑制SHP2蛋白酪氨酸磷酸酶活性的方法,包括用式I化合物或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐以有效减弱或消除SHP2激酶活性的量处理细胞。

[0278] 又一实施方式提供在有需要的患者中抑制SHP2蛋白酪氨酸磷酸酶活性的方法,包括向所述患者给予式I化合物或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐的步骤。

[0279] 在又一实施方式中,本发明提供抑制SHP2蛋白酪氨酸磷酸酶活性的方法,用于治疗癌症。

[0280] 又一实施方式提供在有需要的患者中治疗过增殖障碍或改善其严重性的方法,包括向所述患者给予式I化合物或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐。

[0281] 又一实施方式提供在有需要的患者中治疗过增殖障碍或改善其严重性的方法,包括向所述患者共同给予式I化合物或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐以及至少一种用来治疗或改善过增殖障碍的其它化疗剂。

[0282] 又一实施方式提供在有需要的患者中治疗疼痛或改善其严重性方法,包括向所述患者给予式I化合物或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐。

[0283] 又一实施方式提供在有需要的患者中治疗炎性障碍或改善其严重性的方法,包括向所述患者给予式I化合物或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐。

[0284] 在又一实施方式中,提供治疗或预防受SHP2调节的疾病或障碍的方法,包括向需要治疗的哺乳动物给予有效量的式I化合物或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐。所述疾病和障碍的实例包括但不限于过增殖疾病,比如癌症,和疼痛或炎性疾病。

[0285] 又一实施方式提供式I化合物或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐用于制备药物的用途,所述药物用于治疗过增殖疾病。又一实施方式提供式I化合物或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐用于制备药物的用途,所述药物用于治疗癌症。

[0286] 又一实施方式提供式I化合物或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐

用于制备药物的用途,所述药物用于治疗疼痛。

[0287] 又一实施方式提供式I化合物或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐用于制备药物的用途,所述药物用于治疗炎性疾病。

[0288] 又一实施方式提供式I化合物或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐的用途,其用于治疗过增殖疾病。又一实施方式提供式I化合物或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐的用途,用于治疗癌症。

[0289] 又一实施方式提供式I化合物或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐的用途,用于治疗疼痛。

[0290] 又一实施方式提供式I化合物或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐的用途,用于治疗炎性疾病。

[0291] 本发明也包括下述实施方式:

[0292] 在本文描述的任何实施方式中定义的式I化合物或其药学上可接受的盐,用作药物;

[0293] 在本文描述的任何实施方式中定义的式I化合物或其药学上可接受的盐,用于治疗癌症;

[0294] 在需要治疗的受试者中治疗指示SHP2抑制剂的疾病的方法,包括向受试者给予治疗有效量的在本文描述的任何实施方式中定义的式I化合物或其药学上可接受的盐;

[0295] 在本文描述的任何实施方式中定义的式I化合物或其药学上可接受的盐用于制备药物的用途,所述药物用于治疗指示SHP2的抑制剂的疾病或病况;

[0296] 在本文描述的任何实施方式中定义的式I化合物或其药学上可接受的盐,用于治疗指示SHP2的抑制剂的疾病或病况;或

[0297] 用于治疗指示SHP2的抑制剂的疾病或病况的药物组合物,其包含在本文描述的任何实施方式中定义的式I化合物或其药学上可接受的盐。

[0298] 在某些实施方式中,过增殖疾病是癌症。在某些实施方式中,癌症可以选自黑色素瘤,幼年型单核细胞性白血病,成神经细胞瘤,费城染色体阳性慢性髓性,费城染色体阳性急性成淋巴细胞白血病,急性髓性白血病,骨髓增殖瘤(比如真性红细胞增多症、原发性血小板增多症和原发性骨髓纤维化),乳腺癌,肺癌,肝癌,结直肠癌,食管癌,胃癌,头颈鳞状细胞癌,成胶质细胞瘤,间变性大细胞淋巴瘤,甲状腺癌,和斯皮茨样瘤。在某些实施方式中,癌症是黑色素瘤。在某些实施方式中,癌症是幼年型单核细胞性白血病。在某些实施方式中,癌症是成神经细胞瘤。在某些实施方式中,癌症是费城染色体阳性慢性髓性。在某些实施方式中,癌症是费城染色体阳性急性成淋巴细胞白血病。在某些实施方式中,癌症是急性髓性白血病。在某些实施方式中,癌症是骨髓增殖瘤,比如真性红细胞增多症、原发性血小板增多症和原发性骨髓纤维化。在某些实施方式中,癌症选自真性红细胞增多症,原发性血小板增多症和原发性骨髓纤维化。在某些实施方式中,癌症是真性红细胞增多症。在某些实施方式中,癌症是原发性血小板增多症。在某些实施方式中,癌症是原发性骨髓纤维化。在某些实施方式中,癌症是乳腺癌。在某些实施方式中,癌症是肺癌。在某些实施方式中,癌症是肝癌。在某些实施方式中,癌症是结直肠癌。在某些实施方式中,癌症是食管癌。在某些实施方式中,癌症是胃癌。在某些实施方式中,癌症是头颈鳞状细胞癌。在某些实施方式中,癌症是成胶质细胞瘤。在某些实施方式中,癌症是间变性大细胞淋

巴瘤。在某些实施方式中,癌症是甲状腺癌。在某些实施方式中,癌症是斯皮茨样瘤。在某些实施方式中,癌症选自 NSCLC,结肠癌,食管癌,直肠癌,幼年型单核细胞性白血病(“JMML”), 乳腺癌,黑色素瘤,和胰腺癌。

[0299] 在某些实施方式中,疾病或障碍可以选自神经纤维瘤病和努南综合征。在某些实施方式中,疾病或障碍是神经纤维瘤病。在某些实施方式中,疾病或障碍是努南综合征。

[0300] 在某些实施方式中,疾病或障碍是神经鞘瘤病。

[0301] 在某些实施方式中,疾病或障碍包含含有编码KRAS^{G12C}变型的突变的细胞。参见 WO 2019/051084。

[0302] 在某些实施方式中,过增殖疾病是疾病或障碍,其包含具有编码 NF1功能丢失(“NF1^{LOF}”)变型的突变的细胞。在某些实施方式中,NF1 突变是功能丢失突变。在某些实施方式中,疾病或障碍是肿瘤,其包含具有NF1功能丢失突变的细胞。在某些实施方式中,肿瘤是NSCLC或黑色素瘤肿瘤。在某些实施方式中,疾病选自神经纤维瘤病类型I,神经纤维瘤病类型II,神经鞘瘤病,和Watson综合征。

[0303] 在某些实施方式中,疾病或障碍与受试者细胞中的RAS途径突变有关,其使得所述细胞至少部分依赖通过SHP2的信号转导。在某些实施方式中,RAS途径突变是选自KRAS突变、NRAS突变、SOS突变、BRAF类型III突变,类型I MEK1突变,类型II MEK1突变和F1突变的RAS突变。在某些实施方式中,KRAS突变选自KRAS^{G12A}突变, KRAS^{G12C}突变,KRAS^{G12D}突变, KRAS^{G12F}突变,KRAS^{G12I}突变, KRAS^{G12L}突变,KRAS^{G12R}突变,KRAS^{G12S}突变,KRAS^{G12V}突变,和KRAS^{G12Y}突变。在某些实施方式中,KRAS突变是KRAS^{G12A}突变。在某些实施方式中,KRAS突变是KRAS^{G12C}突变。在某些实施方式中, KRAS突变是KRAS^{G12D}突变。在某些实施方式中,KRAS突变是KRAS^{G12F}突变。在某些实施方式中,KRAS突变是KRAS^{G12I}突变。在某些实施方式中,KRAS突变是KRAS^{G12L}突变。在某些实施方式中, KRAS突变是KRAS^{G12R}突变。在某些实施方式中, KRAS突变是KRAS^{G12S}突变。在某些实施方式中,KRAS突变是KRAS^{G12V}突变。在某些实施方式中,KRAS突变是KRAS^{G12Y}突变。在某些实施方式中, BRAF类型III突变选自人类BRAF中的一种或多种下述氨基酸取代: D287H;P367R;V459L;G466V;G466E;G466A;S467L;G469E;N581S;N581I;D594N;D594G;D594A;D594H;F595L;G596D; G596R和A762E。在某些实施方式中,类型I MEK1突变选自人类MEK1中的一种或多种下述氨基酸取代:D67N;P124L;P124S;和L177V。在某些实施方式中,类型II MEK1突变选自人类MEK1中的一种或多种下述氨基酸取代:AE51-Q58;AF53-Q58;E203K;L177M;C121S; F53L;K57E;Q56P;和K57N。

[0304] 联合疗法

[0305] 本文描述的化合物及其立体异构体、互变异构体和药学上可接受的盐可以单独或与其它治疗剂组合用于治疗。本文描述的化合物可以与一种或多种额外药物组合使用,例如通过作用于不同靶标蛋白质起作用的抗过增殖(或抗癌)剂。药物组合配制剂或剂量给药方案的第二化合物优选具有与本文描述的化合物互补的活性,从而它们相互并无不利影响。所述分子适宜地以对期望意图有效的量存在于组合中。化合物可以在单元式的药物组合中一起给予或分开给予,并且在分开给予时可以同时或以任何顺序依次进行。所述顺序给药可以是时间上密集的或时间上远离的。

[0306] 短语“一起给药”,“共同给药”,“同时给药”和“同时地给予”意指化合物在组合中给予。

[0307] 在又一实施方式中,本发明提供治疗方法,其包括将本发明化合物与一种或多种其它药物试剂组合给予,其中所述一种或多种其它药物试剂可以选自本文讨论的试剂。

[0308] 在某些实施方式中,式I化合物与RAS途径抑制剂组合给予。在某些实施方式中,RAS途径抑制剂是MEK抑制剂或ERK抑制剂。在某些实施方式中,Ras途径的抑制剂选自下述的一种或多种:曲莫替尼,贝美替尼(binimetinib),司美替尼,考比替尼(cobimetinib),LErafAON (NeoPharm),ISIS 5132;威罗菲尼,哌吗色替,TAK733,R04987655 (CH4987655); CI-1040;PD-0325901;CH5126766;MAP855;AZD6244; Refametinib (RDEA 119/BAY 86-9766);GDC-0973/XL581;AZD8330 (ARRY-424704/ARRY-704);R05126766;ARS-853;LY3214996;BVD523;GSK1120212;Ulixertinib,和Abemaciclib,包括具体命名化合物的药学上可接受的盐和所述具体命名化合物和盐的药学上可接受的溶剂化物。在某些实施方式中,Ras途径的抑制剂选自下述的一种或多种:曲莫替尼,贝美替尼,司美替尼和考比替尼,包括具体命名化合物的药学上可接受的盐和所述具体命名化合物和盐的药学上可接受的溶剂化物。在某些实施方式中,Ras途径的抑制剂是贝美替尼,包括贝美替尼的药学上可接受的盐和药学上可接受的溶剂化物。

[0309] 在某些实施方式中,Ras途径的抑制剂是B-Raf抑制剂。在某些实施方式中,B-Raf抑制剂选自下述的一种或多种:康奈非尼(encorafenib),威罗菲尼和达拉非尼,包括具体命名化合物的药学上可接受的盐和所述具体命名化合物和盐的药学上可接受的溶剂化物。在某些实施方式中,Ras途径的抑制剂是B-Raf抑制剂。在某些实施方式中,B-Raf抑制剂是康奈非尼,包括康奈非尼的药学上可接受的盐和药学上可接受的溶剂化物。

[0310] 在某些实施方式中,式I化合物与MEK抑制剂和B-Raf抑制剂组合给予。在某些实施方式中,MEK抑制剂选自曲莫替尼,贝美替尼,司美替尼和考比替尼,和B-Raf抑制剂选自康奈非尼,威罗菲尼和达拉非尼,包括具体命名化合物的药学上可接受的盐和所述具体命名化合物和盐的药学上可接受的溶剂化物。在某些实施方式中,MEK抑制剂是贝美替尼,和B-Raf抑制剂是康奈非尼,包括具体命名化合物的药学上可接受的盐和所述具体命名化合物和盐的药学上可接受的溶剂化物。

[0311] 在某些实施方式中,式I化合物与RAS途径抑制剂组合给予。在某些实施方式中,Ras途径的抑制剂是KRAS抑制剂。在某些实施方式中,KRAS抑制剂选自BI 1701963和BBP-454。在某些实施方式中,Ras途径的抑制剂是KRAS G12C抑制剂。在某些实施方式中,KRAS G12C抑制剂选自MRTX849,AMG 510,和ARS1620。

[0312] 在某些实施方式中,式I化合物与ALK抑制剂组合给予。在某些实施方式中,ALK抑制剂选自劳拉替尼(lorlatinib),克唑替尼,色瑞替尼(ceritinib),阿来替尼(alectinib)和布加替尼(brigatinib),包括具体命名化合物的药学上可接受的盐和所述具体命名化合物和盐的药学上可接受的溶剂化物。在某些实施方式中,ALK抑制剂是劳拉替尼,包括劳拉替尼的药学上可接受的盐和药学上可接受的溶剂化物。

[0313] 这些试剂和本发明化合物能够与药学上可接受的媒介物比如盐水,林格溶液,右旋糖溶液等组合。特别的给药方案,即剂量、时机和重复,将取决于特定个体和该个体的病史。

[0314] 可接受的载体、赋形剂或稳定剂在所用的剂量和浓度对接受者无毒,并且可以包含缓冲剂比如磷酸,柠檬酸和其它有机酸;盐比如氯化钠;抗氧化剂,包括抗坏血酸和甲硫

氨酸;防腐剂(比如十八烷基二甲基苄基氯化铵;氯化六甲双铵;苯扎氯铵,苄索氯铵;酚,丁醇或苄醇;羟苯烷基酯类,比如羟苯甲酯或丙酯;儿茶酚;间苯二酚;环己醇;3-戊醇;和间-甲酚);低分子量(小于约10个残基)多肽;蛋白质比如血清白蛋白,明胶或Igs;亲水聚合物比如聚乙烯基吡咯烷酮;氨基酸比如甘氨酸,谷氨酰胺,天冬酰胺,组氨酸,精氨酸或赖氨酸;单糖,二糖,和其它碳水化合物,包括葡萄糖,甘露糖或糊精;螯合剂比如EDTA;糖类比如蔗糖,甘露醇,海藻糖或山梨糖醇;成盐平衡离子比如钠离子;金属复合物(例如Zn-蛋白质复合物);和/或非离子表面活性剂比如TWEENTM, PLURONICSTM或聚乙二醇(PEG)。

[0315] 含有这些试剂和/或本发明化合物的脂质体通过本领域已知的方法制备,比如描述于U.S.专利号4,485,045和4,544,545。具有增强的循环时间的脂质体公开于U.S.专利号5,013,556。特别有用的脂质体能够通过反相蒸发方法用包含磷脂酰胆碱,胆固醇和PEG-衍生化磷脂酰乙醇胺(PEG-PE)的脂质组合物来产生。脂质体通过定义孔径尺寸的过滤器挤出,产生希望直径的脂质体。

[0316] 这些试剂和/或本发明化合物还可以包埋在例如通过团聚技术或通过界面聚合制备的微胶囊中,分别例如羟甲基纤维素或明胶-微胶囊和聚-(甲基丙烯酸甲酯)微胶囊,存在于胶体药物递送系统(例如脂质体、白蛋白微球、微乳剂、纳米颗粒和纳米胶囊)中或粗乳液中。所述技术公开于上文所述之Remington:The Science and Practice of Pharmacy。

[0317] 可以使用持续释放制剂。持续释放制剂的适宜实例包括含有本发明抗体/化合物的固体疏水聚合物半渗透基质,所述基质呈成型制品例如膜或微胶囊形式。持续释放基质的实例包括聚酯,水凝胶(例如聚(2-羟基乙基-甲基丙烯酸酯)或聚(乙烯基醇)),聚丙烯交酯(U.S.专利号3,773,919),L-谷氨酸和7乙基-L-谷氨酸酯的共聚物,不可降解的乙烯-乙酸乙烯酯,可降解的乳酸-羟基乙酸共聚物比如LUPRON DEPOTTM中使用的那些(乳酸-羟基乙酸共聚物和乙酸亮丙瑞林构成的可注射微球),蔗糖乙酸酯异丁酸酯,和聚-D-(-)-3-羟基丁酸。

[0318] 用于静脉内给药的配制剂必须无菌。这通过例如过滤通过无菌过滤膜容易地实现。本发明化合物一般置于具有无菌提取接口的容器中,例如静脉内溶液袋或具有皮下注射针可穿透的塞子的小瓶。

[0319] 适宜的乳液可以用可商购的脂肪乳液比如IntralipidTM, LiposynTM, InfonutrolTM, LipofundinTM和LipiphysanTM制备。活性成分可以溶于预混的乳液组合物中,或者其另选地可以溶于油(例如大豆油、红花油、棉籽油、芝麻油玉米油或扁桃油)中并且在与磷脂(例如卵磷脂、大豆磷脂或大豆卵磷脂)和水混合时形成乳液。应认识到可以加入其它成分例如甘油或葡萄糖来调节乳液张力。适宜的乳液一般含有多至20%例如5至20%的油。脂肪乳液能够包含0.1至1.0 μm 、特别是0.1和0.5 μm 的脂肪微滴,和具有范围5.5至8.0的pH。

[0320] 乳液组合物能够通过将本发明化合物与IntralipidTM或其组分(大豆油,卵磷脂,甘油和水)混合制备的那些。

[0321] 用于吸入或吹入的组合物包括在药学上可接受的水性或有机溶剂或其混合物中的溶液和悬浮液,以及粉末。液体或固体组合物可以含有适宜的药学上可接受的赋形剂,如上文所述。在某些实施方式中,组合物通过口或鼻呼吸系统途径给予用于局部或全身性

效果。在优选无菌的药学上可接受的溶剂中的组合物可以通过使用气体来雾化。雾化溶液可以从雾化装置直接呼吸或者雾化装置可以连接至面罩、塞条或间歇正压呼吸设备。溶液、悬浮液或粉末组合物可以从以适当方式递送配制剂的装置给予,优选口服或鼻部给予。

[0322] 本发明的又一方面提供试剂盒,其包括本发明化合物或包含本发明化合物的药物组合物。试剂盒除了本发明化合物或其药物组合物之外还可以包括诊断剂或治疗剂。试剂盒还可以包括在诊断或治疗方法中使用的指南。在某些实施方式中,试剂盒包括化合物或其药物组合物和诊断剂。在其它实施方式中,试剂盒包括化合物或其药物组合物和一种或多种治疗剂,比如Ras途径的抑制剂。

[0323] 在又一实施方式中,本发明包含适用于进行本文治疗方法的试剂盒。在一种实施方式中,试剂盒含有第一剂型,其包含数量足以进行本发明方法的一种或多种本发明化合物。在又一实施方式中,试剂盒包含数量足以进行本发明方法的一种或多种本发明化合物和用于所述剂量的容器和用于所述剂量的容器。

实施例

[0324] 出于示例性意图包括下述实施例。然而,应理解这些实施例并不限制本发明并且仅意在提示实施本发明的方法。本领域技术人员将认识到可以容易地调节所描述的化学反应来制备本文描述的许多其它化合物,并且制备化合物的备择方法视为属于本发明范围。例如,未举例说明的化合物的合成可以通过对本领域技术人员来说是明显的修饰成功地进行,例如适当地保护干扰性基团、运用本领域已知的不同于所描述那些的其它适宜试剂和/或进行反应条件的常规修饰。另选地,本文公开或本领域已知的其它反应将视为可以用来制备本文描述的其它化合物。

[0325] 在下文描述的实施例,除非另有指定全部温度按摄氏度计。试剂购自商业供应商比如Sigma-Aldrich、Alfa Aesar或TCI并且不加进一步纯化地使用,除非另有指定。

[0326] 下文描述的反应一般完成如下:在氮或氩正压下或用干燥管(除非另有说明),在无水溶剂中,且反应烧瓶一般配有橡胶塞用于经由注射器引入底物和试剂。玻璃仪器炉干和/或热干。

[0327] 柱色谱法在具有硅胶柱的Biotage系统(生产商:Dyx公司)上或在二氧化硅SepPak柱(Waters)上完成(除非另有说明)。¹H NMR谱图在于400MHz运行的Varian设备上记录。¹H-NMR谱图作为CDCl₃, CD₃OD, D₂O, (CD₃)₂SO, (CD₃)₂CO, C₆D₆, CD₃CN溶液获得(按ppm报告),用四甲基硅烷(0.00ppm)或残余溶剂(CDCl₃:7.26ppm; CD₃OD:3.31 ppm; D₂O:4.79ppm; (CD₃)₂SO:2.50ppm; (CD₃)₂CO:2.05ppm; C₆D₆:7.16ppm; CD₃CN:1.94ppm)作为参照标准。在报告峰多重性的情况下,使用下述缩写:s(单峰),d(二重峰),t(三重峰),q(四重峰),m(多重峰),br(宽峰),dd(双二重峰),dt(双三重峰)。在提供偶联常数的情况下按Hertz(Hz)报告。

[0328] 生物学实施例1

[0329] SHP2酶学测试

[0330] 为全长SHP2配置荧光强度动力学测试,其监测SHP2水解磷酸6,8-二氟-4-甲基伞形酮基酯("DiFMUP")形成的6,8-二氟-7-羟基-4-甲基香豆素("DiFMU")的量。测试混合物

组成如下:25mM K⁺HEPES,pH 7.4,0.01%Triton X-100,1mM DTT,50mM KCl,100μg/mL牛γ-球蛋白,50μM DiFMUP,1μM SHP2活化肽 (LN(pY) IDLDLV(dPEG8) LST(pY) ASINFQK-酰胺),1nM全长SHP2 (His6-标签化的SHP2(2-527),在大肠杆菌中重组表达且室内纯化)和2%二甲亚砜(“DMSO”) (来自化合物)。化合物一般在DMSO中按10-点定量给料范围稀释,其使用最高剂量20μM的3-倍系列稀释方案。测试在384-孔、聚苯乙烯、低体积、未处理的黑色微量滴定板(Costar 4511)中进行,最终体积20μL。低对照孔缺少酶。加入SHP2和活化肽的混合物引发测试,并且在轨道摇动器上混合15秒后在环境温度、在PerkinElmer EnVision微读板器上(λEx=355nm,λEm=460nm)以动力学模式读数15分钟(30秒/循环)。初始速度(t=0的切线斜率)通过轻度非线性进度曲线指数拟合估算,然后用下述公式转化为对照的百分比(“POC”):

$$[0331] \quad POC = \frac{\text{样品} - \bar{X}_{\min}}{\bar{X}_{\max} - \bar{X}_{\min}} \times 100$$

[0332] 其中: \bar{X}_{\max} 平均未抑制的对照

[0333] \bar{X}_{\min} 平均背景

[0334] 用4-参数对数模型来拟合各化合物的POC数据。从拟合估算IC₅₀并且定义为曲线通过50POC的化合物浓度。

[0335] 表1含有本文公开的实施例的代表性数据。表1中报告的IC₅₀可以来自单次测试或多次测试的平均值。实施例1-14在上述测试中测试并且测得具有小于10μM的IC₅₀。实施例1,2,4,5,6,7,8,9,11,12,13和14在上述测试中测试并且测得具有小于500μM的IC₅₀。实施例1-14在上述测试中测试并且测得具有1μM或更低的IC₅₀。

[0336] 表1含有在上述测试中测试的实施例:

表 1

实施例#	生物学实施例 1 IC ₅₀ (nM)
实施例 1	59
实施例 2	76
实施例 3	626
实施例 4	114
实施例 5	28
实施例 6	28
实施例 7	17
实施例 8	69
实施例 9	358
实施例 10	551
实施例 11	210
实施例 12	174
实施例 13	141
实施例 14	53
实施例 15	7954
实施例 16	175
实施例 17	25
实施例 18	15
实施例 19	44
实施例 20	125
实施例 21	11127
实施例 22	32
实施例 23	35
实施例 24	47
实施例 25	26
实施例 26	49
实施例 27	17
实施例 28	879
实施例 29	96
实施例 30	22
实施例 31	23
实施例 32	5
实施例 33	98
实施例 34	79
实施例 35	26
实施例 36	110
实施例 37	11
实施例 38	13
实施例 39	78
实施例 40	8
实施例 41	79

[0337]

实施例 42	209
实施例 43	142
实施例 44	37
实施例 45	14
实施例 46	91
实施例 47	38
实施例 48	30
实施例 49	157
实施例 50	44
实施例 51	93
实施例 52	27
实施例 53	46
实施例 54	62
实施例 55	116
实施例 56	1366
实施例 57	643
实施例 58	39
实施例 59	118
实施例 60	109
实施例 61	87
实施例 62	39
实施例 63	254
实施例 64	41
实施例 65	64
实施例 66	96
实施例 67	20
实施例 68	33
实施例 69	19
实施例 70	36
实施例 71	55
实施例 72	16399
实施例 73	32
实施例 74	110
实施例 75	1748
实施例 76	41
实施例 77	74
实施例 78	14978
实施例 79	84
实施例 80	429
实施例 81	4
实施例 82	205
实施例 83	46
实施例 84	24

[0338] 生物学实施例2

[0339] 细胞磷酸-p44/42MAPK (Erk1/2) (Thr202/Tyr204) 测试

[0340] 通过下述细胞测试确定对ERK1/2 (Thr202/Tyr204) 磷酸化的抑制，其包括用化合物温育细胞1小时和通过在固定细胞上的In-Cell Western 测试定量pERK信号并标准化为

GAPDH信号。KYSE520细胞得自 DSMZ并在RPMI中生长,其补充有10%胎牛血清,青霉素/链霉素,2 mM的0.85%NaCl中的L-丙氨酰基-L-谷氨酰胺二肽 (Glutamax™),非必需氨基酸,和丙酮酸钠。细胞在96-孔板中以30,000细胞/孔铺板并且使之在37°C/5%CO₂贴壁过夜。细胞用制备为10-点1:3稀释系列(范围:20μM-1nM)的化合物处理,最终DMSO浓度为0.5%。在1小时温育之后,在室温下将细胞在3.7%甲醛/Dulbecco磷酸缓冲盐水("dPBS")中固定20分钟。然后用dPBS洗涤细胞并在室温下在100%MeOH中透化10分钟。在透化之后,在dPBS中洗涤细胞和在LI-COR阻断缓冲剂(LI-COR Biosciences,Cat#927-40000)中温育1小时或更长。然后用对MEK-依赖性ERK1/2磷酸化位点(在MAP激酶信号转导途径的SHP2下游)苏氨酸202和酪氨酸204特异性的抗体(Cell Signaling Technologies;Cat#9101),以及GAPDH(Millipore;Cat#MAB374)温育板。pErk1/2(Thr202/Tyr204)抗体在含有0.05%聚山梨酸酯-20(吐温-20)的LI-COR阻断缓冲剂中1:250稀释;GAPDH以1:2,500稀释。各板在4°C温育过夜。在用PBS/0.05%吐温-20洗涤之后,将细胞与荧光标记的二抗(抗-兔-Alexa Flour680,Invitrogen Cat#A21109;抗-小鼠-IRDye800CW,LI-COR Biosciences Cat#926-32210,均于1:1000稀释)温育1小时。然后如上洗涤细胞,并用Aerius红外成像系统(LI-COR Biosciences,模型9250)分析其680nm和800nm波长的荧光。对于各孔,将磷酸化的Erk1/2(Thr202/Tyr204)信号标准化为GAPDH信号。在BioAssay软件中用4参数拟合从标准化值计算IC₅₀值。表2含有本文公开的实施例的代表性数据。表2中报告的IC₅₀可以来自单次测试或多次测试的平均值。

[0341] 表2含有在上述测试中测试的所选实施例:

表 2

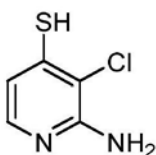
实施例#	生物学实施例 2 IC ₅₀ (nM)
实施例 1	55
实施例 2	2776
实施例 3	1292
实施例 4	519
实施例 5	337
实施例 6	2
实施例 7	89
实施例 8	48
实施例 9	699
实施例 10	687
实施例 11	1971
实施例 12	1112
实施例 13	1032
实施例 14	61
实施例 15	--
实施例 16	49
实施例 17	9
实施例 18	8
实施例 19	208
实施例 20	206
实施例 21	--
实施例 22	17
实施例 23	12
实施例 24	5
实施例 25	2
实施例 26	120
实施例 27	11
实施例 28	1144
实施例 29	206
实施例 30	2
实施例 31	424
实施例 32	14
实施例 33	366
实施例 34	9
实施例 35	9
实施例 36	17
实施例 37	31
实施例 38	41
实施例 39	11
实施例 40	--
实施例 41	19

[0342]

实施例 42	813
实施例 43	509
实施例 44	4
实施例 45	2
实施例 46	430
实施例 47	56
实施例 48	5
实施例 49	126
实施例 50	6
实施例 51	78
实施例 52	2
实施例 53	4
实施例 54	7
实施例 55	23
实施例 56	--
实施例 57	139
实施例 58	1
实施例 59	170
实施例 60	528
实施例 61	6
实施例 62	6
实施例 63	665
实施例 64	286
实施例 65	81
实施例 66	7
实施例 67	51
实施例 68	--
实施例 69	170
实施例 70	9
实施例 71	152
实施例 72	--
实施例 73	6
实施例 74	1
实施例 75	100
实施例 76	4
实施例 77	92
实施例 78	--
实施例 79	697
实施例 80	2992
实施例 81	8
实施例 82	541
实施例 83	3
实施例 84	2

[0343] 中间体实施例A

[0344]

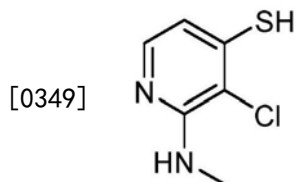


[0345] 2-氨基-3-氯吡啶-4-硫醇

[0346] 步骤A: 在Ar气下, 将3-巯基丙酸2-乙基己基酯(2.3mL, 22mmol) 和Hunig碱(6.9mL, 39mmol) 加入3-氯-4-碘吡啶-2-胺(5.0g, 20mmol)、Pd(OAc)₂(0.22g, 0.98mmol) 和xantphos(1.1g, 2.0mmol) 在二噁烷(65 mL, 20mmol) 中的混合物。在氩下将反应加热至100℃持续18小时。反应稀释于乙酸乙酯("EtOAc") 中并过滤通过硅藻土(C盐®)。浓缩滤液, 提供3-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基) 硫基) 丙酸甲酯(4.3g, 17mmol, 88%收率)。

[0347] 步骤B: 将NaOEt(7.1mL, 19mmol) 加入3-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基) 硫基) 丙酸甲酯(4.3g, 17mmol)/四氢呋喃("THF")(87mL, 17mmol) 和在室温下在N₂下搅拌1小时。加入二氯甲烷("DCM")(20mL), 和将该混合物搅拌5分钟。浓缩反应, 固体与DCM研磨, 过滤, 和干燥。固体用水处理(浆料), 和加入1N HCl使pH达到约6。过滤固体和用水洗涤, 提供2-氨基-3-氯吡啶-4-硫醇(1.4g, 9.0mmol, 52%收率)。¹H NMR (400MHz, (CD₃)₂SO) δ11.4(br, 1H), 7.06(d, 1H, J=6.8Hz), 6.70(br, 2H), 6.65(d, 1H, J=7.0Hz); m/z (esi/APCI) M+1=161.0。

[0348] 中间体实施例B



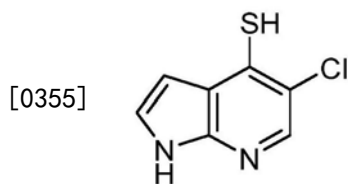
[0350] 3-氯-2-(甲基氨基)吡啶-4-硫醇

[0351] 步骤A: 将3-氯-2-氟-4-碘吡啶(8.0g, 31.1mmol) 和甲胺(42.7mL, 85.5mmol) 置于DMSO(20mL) 和加热至70℃持续30分钟。加水, 过滤固体, 提供粗制产品。物质通过硅胶纯化(0-5% MeOH, 在含2% NH₄OH 的DCM中), 提供3-氯-4-碘-N-甲基吡啶-2-胺(6.34g, 23.6mmol, 76% 收率)。

[0352] 步骤B: 将3-氯-4-碘-N-甲基吡啶-2-胺(1g, 3.7mmol) 用二噁烷(5mL) 稀释, 随后加入PdOAc₂(41.8mg, 0.19mmol), xantphos(215.5mg, 0.37mmol) 和3-巯基丙酸甲酯(453.8 μL, 4.10mmol)。反应置于氮下, 和加入DIEA(1301 μL, 7.50mmol)。反应加热至100℃和搅拌2.3小时。让反应冷却, 用乙酸乙酯稀释和过滤通过C盐®, 用乙酸乙酯冲洗。浓缩滤液, 提供3-((3-氯-2-(甲基氨基)吡啶-4-基) 硫基) 丙酸甲酯(905mg, 3.471mmol, 93%收率)。

[0353] 将3-((3-氯-2-(甲基氨基)吡啶-4-基) 硫基) 丙酸甲酯(905mg, 3.47 mmol) 用THF(15mL) 稀释, 随后加入乙醇钠(1425 μL, 3.82mmol)。反应置于氮下和在环境温度搅拌1小时。浓缩反应并与DCM研磨。物质用水稀释, 和将pH调节至约6。过滤混合物, 用水冲洗和减压干燥, 提供3-氯-2-(甲基氨基)吡啶-4-硫醇(400mg, 2.29mmol, 66.0%收率)。m/z (esi/APCI) M⁺1=175.0。

[0354] 中间体实施例C

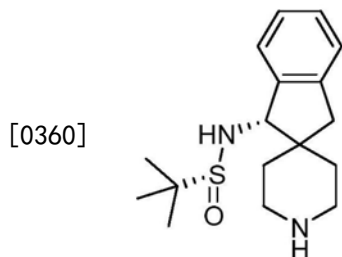


[0356] 5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-硫醇

[0357] 步骤A: 在Ar气下将3-巯基丙酸2-乙基己基酯(0.12mL, 1.1mmol) 和Hunig碱(0.34mL, 1.9mmol) 加入5-氯-4-碘-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (0.270g, 0.97mmol), Pd(OAc)₂ (0.011g, 0.048mmol) 和xantphos (0.056 g, 0.097mmol) 在二噁烷(3.2mL, 0.97mmol) 中的混合物。在氩下将反应加热至100°C持续18小时。反应稀释于EtOAc和过滤通过硅藻土(C盐®)。浓缩滤液, 然后在硅胶上纯化, 用10-100%EtOAc/己烷洗脱, 提供3-((5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基) 巯基) 丙酸甲酯(0.225g, 0.83 mmol, 85%收率)。

[0358] 步骤B: 将NaOEt (0.34mL, 0.91mmol) 加入3-((5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基) 巯基) 丙酸甲酯(0.225g, 0.83mmol)/四氢呋喃("THF") (4.146mL, 0.83mmol) 和在室温下搅拌2小时。加入DCM(20mL), 该混合物搅拌5分钟。浓缩反应, 然后在硅胶上纯化, 用0-20%MeOH/DCM (2%NH₄OH) 洗脱, 提供5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-硫醇(0.080g, 0.43 mmol, 52%收率)。m/z (esi/APCI) M⁺1 = 185.0。

[0359] 中间体实施例D



[0361] (R)-N-((S)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺

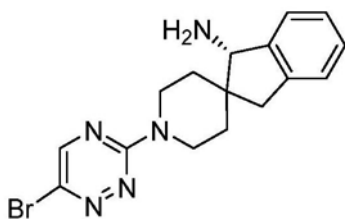
[0362] 步骤A: 将1-氧代-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯(25g, 83 mmol) 和(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(30g, 249mmol) 和Ti(OEt)₄ (122 mL, 580mmol) 加热至90°C持续18小时。加入EtOAc, 随后水。滤出固体, 和分层。有机层在MgSO₄上干燥, 过滤和浓缩得到残余物, 其通过硅胶纯化(0-40%EtOAc/己烷), 提供(R,E)-1-((叔丁基亚磺酰基) 亚氨基)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯(16g, 39mmol, 47%收率)。

[0363] 步骤B: 将(R,E)-1-((叔丁基亚磺酰基) 亚氨基)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯(6.5g, 16mmol) 置于THF(10mL) 和冷却至-78°C。加入硼氢化锂(14mL, 28mmol), 和让反应缓慢地温热至室温和搅拌18小时。加水, 和混合物用DCM(3X 25mL) 萃取。合并萃取物和浓缩, 所得残余物通过硅胶纯化(0-5%MeOH, 在含2%NH₄OH的DCM中), 提供(S)-1-(((R)-叔丁基亚磺酰基) 氨基)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯(3.2g, 8mmol, 50%收率)。

[0364] 步骤C: 将(S)-1-(((R)-叔丁基亚磺酰基) 氨基)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯(3.1g, 7.6mmol) 置于DCM(50mL) 和冷却至0°C。加入三氟乙酸("TFA") (7mL), 和搅拌反应2.5小时。浓缩反应, 所得残余物分散于饱和碳酸氢盐。混合物用DCM萃取。干燥萃取物, 过滤和浓缩, 提供(R)-N-((S)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(1.8g, 5.9mmol, 78%收率)。

[0365] 中间体实施例E

[0366]

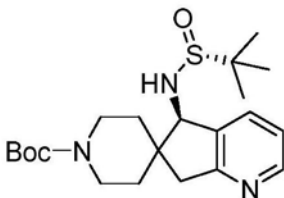


[0367] (S)-1'-((6-溴-1,2,4-三嗪-3-基)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1-胺

[0368] 将(S)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1-胺二盐酸盐(1.00g,3.63mmol)悬浮于二噁烷(15mL),并将三乙胺(1.84g,18.2mmol)加入混合物。混合物在室温下搅拌20分钟然后加入3,6-二溴-1,2,4-三嗪(0.868g,3.63 mmol)。反应加热至50°C和搅拌2小时。在2小时之后,过滤反应,蒸发滤液,提供残余物。残余物用40g硅胶柱色谱法纯化(MeOH/DCM混合物2-20%),提供(S)-1'-((6-溴-1,2,4-三嗪-3-基)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1-胺(1.19g,3.30mmol,90.9%收率),是固体。 m/z (esi/APCI) $M^+1 = 400.2$ 。

[0369] 中间体实施例F

[0370]



[0371] (R)-5-(((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-5,7-二氢螺[环戊二烯并[b]吡啶-6,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯

[0372] 步骤A:将2-氯吡啶(458mL,4.84mmol)溶于无水THF(15mL),和溶液在IPA/无水冰浴冷却至-70°C。将二异丙基氨基锂("LDA")(2.75 mL,5.50mmol)滴加至混合物,将反应温热至-60°C和在该温度搅拌1.5小时。将4-甲酰基-4-甲基哌啶-1-羧酸叔丁酯(1g,4.40mmol)/THF(3 mL)加入混合物和在-60°C搅拌1小时。反应用水淬灭和在EtOAc与水之间分配。分离有机层,干燥,和浓缩。所得残余物用40g硅胶柱(EtOAc/己烷10-80%)纯化,产生4-((2-氯吡啶-3-基)(羟基)甲基)-4-甲基哌啶-1-羧酸叔丁酯(1.06g,3.11mmol,71%收率)。

[0373] 步骤B:将4-((2-氯吡啶-3-基)(羟基)甲基)-4-甲基哌啶-1-羧酸叔丁酯(1.06g,3.11mmol)溶于DCM(8mL),将Dess-Martin高碘试剂(periodinane)("DMP")(2.64g,6.22mmol)加入溶液。混合物在室温下搅拌1小时,用10%亚硫酸氢钠溶液淬灭。分开有机层,用饱和碳酸氢钠溶液和盐水洗涤,干燥和蒸发。所得残余物用硅胶快速色谱法(EtOAc/己烷10-100%)纯化,提供4-(2-氯烟酰基)-4-甲基哌啶-1-羧酸叔丁酯(0.31 g,0.92mmol,29%收率),是油状物。

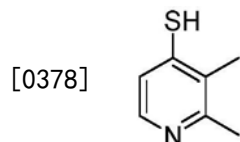
[0374] 步骤C:在压力管中将4-(2-氯烟酰基)-4-甲基哌啶-1-羧酸叔丁酯(8.13g,24.0mmol)溶于均三甲苯(70mL)。将三环己基磷四氟硼酸盐(0.884g,2.40mmol),二乙酰氧基钡(0.269g,1.20mmol),新戊酸(0.735 g,7.20mmol)和碳酸铯(15.6g,48.0mmol)加入反应混合物。在反应混合物中鼓泡氮气5分钟,和将管密封和在140°C加热72小时。反应冷却至室温和用EtOAc(50mL)稀释。混合物用C盐®垫过滤和用EtOAc数次洗涤。滤液减压蒸发,提供残余物。残余物用330g二氧化硅柱纯化(EtOAc/己烷20-80%),提供5-氧代-5,7-

二氢螺[环戊二烯并[b]吡啶-6,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯(2.23g,7.37mmol,31%收率),是固体。 m/z (esi/APCI) $M^+1=303.1$ 。

[0375] 步骤D:将5-氧代-5,7-二氢螺[环戊二烯并[b]吡啶-6,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯(2.23g,7.37mmol)悬浮于四乙氧基钛(6.98mL,51.62mmol),和将(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(2.68g,22.12mmol)加入混合物。将反应加热至90°C和搅拌18小时。反应冷却至室温,和加入EtOAc(250mL)、随后盐水(200mL)。激烈搅拌混合物10分钟和过滤除去沉淀。分离EtOAc层和用盐水洗涤两次,干燥和蒸发。所得残余物用120g硅胶柱纯化(EtOAc/己烷10-100%)。收集第二洗脱峰,提供(R,Z)-5-((叔丁基亚磺酰基)氨基)-5,7-二氢螺[环戊二烯并[b]吡啶-6,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯(2.8g,6.90mmol,94%收率),是固体。 m/z (esi/APCI) $M^+1=406.2$ 。

[0376] 步骤E:在小瓶中将(R,Z)-5-((叔丁基亚磺酰基)氨基)-5,7-二氢螺[环戊二烯并[b]吡啶-6,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯(0.15g,0.37mmol)溶于THF(2mL)。溶液冷却至-78°C,一批加入LiBH₄(0.28mL,0.55mmol)的2M THF溶液。反应在-78°C保持1小时。反应缓慢温热至室温和搅拌18小时。反应用饱和NH₄Cl萃取随后用EtOAc(3X 10mL)淬灭。经合并的有机层用盐水洗涤,干燥和蒸发。所得残余物用柱色谱法用24g二氧化硅柱(EtOAc/己烷10-80%)纯化,提供作为次要产品的(R)-5-((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-5,7-二氢螺[环戊二烯并[b]吡啶-6,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯(30mg,0.27mmol,24%收率),是固体,和作为主要产品的另一非对映体(S)-5-((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-5,7-二氢螺[环戊二烯并[b]吡啶-6,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯(51mg,0.27mmol,35%收率)。 m/z (esi/APCI) $M^+1=408.2$ 。

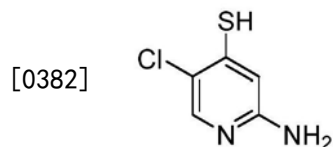
[0377] 中间体实施例G



[0379] 2,3-二甲基吡啶-4-硫醇

[0380] 2,3-二甲基吡啶-4-硫醇根据中间体实施例A制备,在步骤A中用4-溴-2,3-二甲基吡啶代替3-氯-4-碘吡啶-2-胺。 m/z (esi/APCI) $M^+1=140.1$ 。

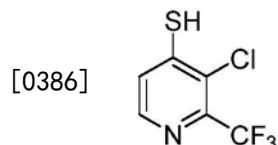
[0381] 中间体实施例H



[0383] 2-氨基-5-氯吡啶-4-硫醇

[0384] 2-氨基-5-氯吡啶-4-硫醇根据中间体实施例A制备,在步骤A中用4-溴-5-氯吡啶-2-胺代替3-氯-4-碘吡啶-2-胺。 m/z (esi/APCI) $M^+1=161.1$ 。

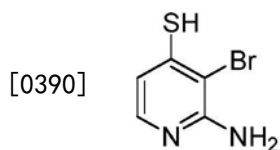
[0385] 中间体实施例I



[0387] 3-氯-2-(三氟甲基)吡啶-4-硫醇

[0388] 3-氯-2-(三氟甲基)吡啶-4-硫醇根据中间体实施例A制备,在步骤A中用3-氯-4-碘-2-(三氟甲基)吡啶代替3-氯-4-碘吡啶-2-胺。 m/z (esi/APCI) $M^+1=214.0$ 。

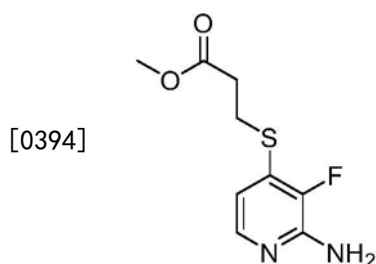
[0389] 中间体实施例J



[0391] 2-氨基-3-溴吡啶-4-硫醇

[0392] 2-氨基-3-溴吡啶-4-硫醇根据中间体实施例A制备,在步骤A中用3-溴-4-碘吡啶-2-胺代替3-氯-4-碘吡啶-2-胺。 m/z (esi/APCI) $M^+1=205.0$ 。

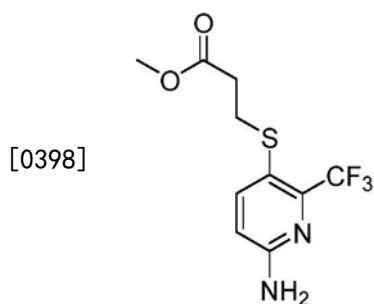
[0393] 中间体实施例K



[0395] 3-((2-氨基-3-氟吡啶-4-基)硫基)丙酸甲酯

[0396] 将2-氨基-3-氟-4-碘吡啶(1.1g,4.4mmol)溶于1,4-二噁烷(10mL,4.4mmol)。将4,5-二(二苯基膦基)-9,9-二甲基咕吨(0.26g,0.45mmol),和3-((2-氨基-3-氟吡啶-4-基)硫基)丙酸甲酯(0.95g,4.1mmol)加入反应溶液。反应置于氮下。加入N,N-二异丙基乙胺(1.5mL,8.9mmol),所得溶液在100℃搅拌过夜。粗制物质加载于80g硅胶柱和以0-100% EtOAc:己烷梯度纯化,提供3-((2-氨基-3-氟吡啶-4-基)硫基)丙酸甲酯(0.95g,92%收率)。 m/z (esi/APCI) $M^+1=231.1$ 。

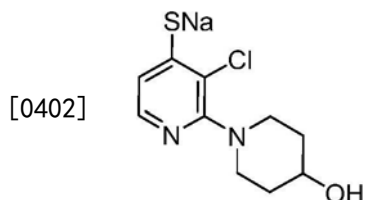
[0397] 中间体实施例L



[0399] 3-((6-氨基-2-(三氟甲基)吡啶-3-基)硫基)丙酸甲酯

[0400] 3-((6-氨基-2-(三氟甲基)吡啶-3-基)硫基)丙酸甲酯根据中间体实施例K制备,在步骤A中用5-溴-6-三氟甲基吡啶-2-基胺代替2-氨基-3-氟-4-碘吡啶。 m/z (esi/APCI) $M^+1=281$ 。

[0401] 中间体实施例M



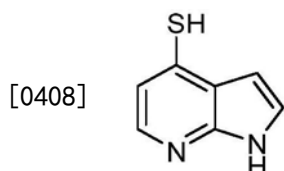
[0403] 3-氯-2-(4-羟基哌啶-1-基)吡啶-4-磺醇钠

[0404] 步骤A: 将3-氯-2-氟-4-碘吡啶 (2.0g, 7.77mmol) 和4-羟基哌啶 (1.18g, 11.7mmol) 的DMSO (5mL) 溶液加热至75℃持续1小时。溶液冷却至室温, 用水稀释 (10mL) 和用EtOAc/甲基叔丁基醚 ("MTBE") (2/1) 分配。滤出层间形成的固体, 减压干燥, 提供1-(3-氯-4-碘吡啶-2-基)哌啶-4-醇 (1.08g, 70%)。m/z (esi) M⁺1=339.0。

[0405] 步骤B: 在20mL小瓶中, 将1-(3-氯-4-碘吡啶-2-基)哌啶-4-醇 (0.50g, 1.48mmol) 溶于二噁烷 (5mL), 然后向小瓶充氮。加入3-巯基丙酸甲酯 (0.195g, 1.62mmol) 随后是Hunig碱 (0.514mL, 2.95mmol)。在5分钟之后, 加入Pd(OAc)₂ (0.017g, 0.074mmol) 随后xantphos (0.086g, 0.15mmol)。将小瓶封盖, 超声和加热至105℃持续2.5小时。混合物冷却至室温, 用EtOAc稀释, 和过滤通过C盐®垫。将垫用EtOAc洗涤, 蒸发溶液至干, 提供粘稠固体, 其用于后续步骤而不加进一步纯化。m/z (esi) M⁺1=331.0。

[0406] 步骤C: 将3-((3-氯-2-(4-羟基哌啶-1-基)吡啶-4-基)巯基)丙酸甲酯 (0.58g, 1.75mmol) 溶于无水二噁烷 (9mL), 和在室温下在氮下加入乙醇钠 (21%重量, 在EtOH中, 2.4mL, 2.1mmol)。混合物搅拌3小时, 和蒸发溶剂至干。所得固体与MTBE (5mL) 研磨两次。粗制物质减压干燥, 提供粗制3-氯-2-(4-羟基哌啶-1-基)吡啶-4-磺醇钠 (563mg), 其直接使用而不加进一步纯化。m/z (esi) M⁺1=245.0-247.0。

[0407] 中间体实施例N



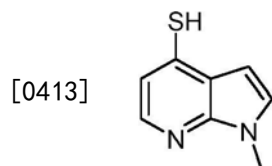
[0409] 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-硫醇

[0410] 步骤A: 在氩气下将3-巯基丙酸2-乙基己基酯 (0.35mL, 3.27mmol) 和Hunig碱 (1.035mL, 5.94mmol) 加入4-碘-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (0.73g, 2.971mmol), Pd(OAc)₂ (0.033g, 0.15mmol) 和xantphos (0.17g, 0.30mmol) 在1,4-二噁烷 (14.85mL, 2.97mmol) 中的混合物。在氩下将反应加热至100℃持续3小时。冷却反应, 稀释于EtOAc (100mL) 然后过滤通过硅藻土 (C盐®)。浓缩滤液, 所得粗制产品用快速色谱法纯化, 用10至100%EtOAc/己烷梯度洗脱, 产生3-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)巯基)丙酸甲酯 (0.69g, 2.92mmol, 98%收率), 是固体。m/z (esi/APCI) M⁺1=237.1。

[0411] 步骤B: 将NaOEt (1.14mL, 3.07mmol) 加入3-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)巯基)丙酸甲酯 (0.69g, 2.92mmol) /THF (14.6mL, 2.92mmol) 和在室温下搅拌1小时。加入DCM (20mL), 该混合物搅拌5分钟。浓缩反应, 固体与DCM (25mL) 研磨, 过滤和空气干燥。粗制产品用快速色谱法纯化, 用0至20%MeOH/DCM梯度和2%NH₄OH添加剂洗脱, 产生1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-磺醇钠盐 (0.19g, 1.07mmol, 37%收率), 是固体。m/z (esi/APCI) M⁺1=

151.1。

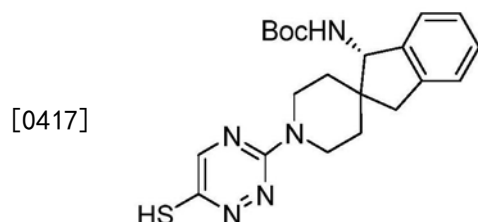
[0412] 中间体实施例O



[0414] 1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-硫醇

[0415] 1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-硫醇根据中间体实施例N制备,在步骤A中用4-碘-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶代替4-溴-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶。 m/z (esi/APCI) $M^+1=165.1$ 。

[0416] 中间体实施例P



[0418] (S) - (1' - (6- 巯基-1,2,4-三嗪-3-基) -1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1-基) 氨基甲酸叔丁酯

[0419] 步骤A:将(S) -1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1-胺二盐酸盐(11.3g,41.0 mmol)的二甲基乙酰胺("DMA")(205mL,41.0mmol)溶液用氩吹扫15分钟,随后加入N,N-二异丙基乙胺("DIEA")(28.7mL,164mmol)。该混合物在氮下加热至60°C,在45分钟内通过加液漏斗将3,6-二溴-1,2,4-三嗪(10.0g,41.9mmol)的DMA(10mL)溶液缓慢加入。冷却混合物,倾于水上(1L),和搅拌30分钟。所得固体通过过滤收集和用水洗涤(2X 250mL)。该物质通过快速色谱法纯化,用1至10%MeOH/DCM梯度和1%NH₄OH调节剂洗脱,提供(S) -1' - (6-溴-1,2,4-三嗪-3-基) -1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1-胺(9.0g,25.0mmol,61%收率)。 m/z (esi/APCI) $M^+1=361.2$ 。

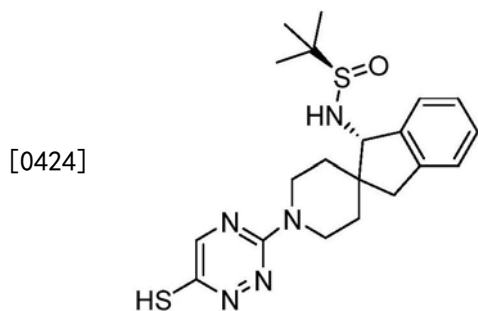
[0420] 步骤B:将A(S) -1' - (6-溴-1,2,4-三嗪-3-基) -1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1-胺(3.0g,8.33mmol),二碳酸二叔丁酯(5.45g,25.0mmol)和N,N-二甲基吡啶-4-胺(0.051g,0.42mmol)在二氯乙烷("DCE")中的混合物(41.6mL,8.33mmol)在室温下搅拌2小时。将混合物加至水(250mL)和DCM(100mL)。分开两相混合物,水相用DCM(2X 150mL)萃取。合并有机物,用盐水洗涤(150mL),在Na₂SO₄上干燥,过滤和减压浓缩。物质经由快速色谱法纯化,用10-100%EtOAc/己烷洗脱,产生(S) - (1' - (6-溴-1,2,4-三嗪-3-基) -1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1-基)氨基甲酸叔丁酯(0.75 g,1.63mmol,20%收率),是固体。 m/z (esi/APCI) $M^+2=460.1, 462.1$ 。

[0421] 步骤C:在氩气下将3-巯基丙酸2-乙基己基酯(0.10mL,0.91mmol)和Hunig碱(0.29mL,1.65mmol)加入(S) - (1' - (6-溴-1,2,4-三嗪-3-基) -1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1-基)氨基甲酸叔丁酯(0.38g,0.83mmol), Pd(OAc)₂(0.0093g,0.041mmol)和xantphos(0.048g,0.083mmol)在二噁烷(8.25mL,0.83mmol)中的混合物。该反应混合物加热至100°C持续1小时。冷却混合物,稀释于EtOAc(25mL)然后过滤通过硅藻土(C盐®)。浓

缩滤液,所得粗制产品用快速色谱法纯化,用10至100%EtOAc/己烷梯度洗脱,产生(S)-3-((3-(1-((叔丁氧羰基)氨基)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1'-基)-1,2,4-三嗪-6-基)硫基)丙酸甲酯(0.41g,0.83mmol,100%收率),是固体。 m/z (esi/APCI) $M^+1=500.2$ 。

[0422] 步骤D:将NaOEt(0.62mL,1.65mmol)加入(S)-3-((3-(1-((叔丁氧羰基)氨基)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1'-基)-1,2,4-三嗪-6-基)硫基)丙酸甲酯(0.41g,0.83mmol)的THF(8.25mL,0.83mmol)溶液。该混合物在室温下搅拌30分钟。减压浓缩反应混合物并用快速色谱法纯化,用0至20%MeOH/EtOAc梯度洗脱,产生(S)-(1'-(6-巯基-1,2,4-三嗪-3-基)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1-基)氨基甲酸叔丁酯(0.19g,0.45mmol,54%收率),是固体。 m/z (esi/APCI) $M^+1=414.2$ 。

[0423] 中间体实施例Q



[0425] (R)-N-((S)-1'-(6-巯基-1,2,4-三嗪-3-基)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺

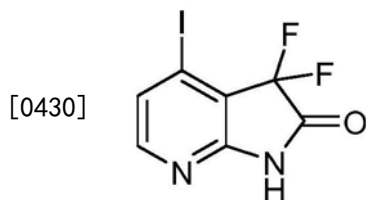
[0426] 步骤A:将(R)-N-((S)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(6.41g,20.9mmol)和3,6-二溴-1,2,4-三嗪(5.00g,20.9mmol)在1,4-二噁烷(52.3mL,20.9mmol)中的混合物用氩吹扫15分钟。将DIEA(4.39mL,25.1mmol)加入混合物,然后将混合物加热至60℃持续1小时。混合物冷却至室温,倾于水上(1L)和搅拌30分钟。固体通过过滤收集和干燥,产生(R)-N-((S)-1'-(6-溴-1,2,4-三嗪-3-基)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(9.5g,20.5mmol,98%收率)。 m/z (esi/APCI) $M, M^+2=464.1, 466.1$ 。

[0427] 步骤B:在氩气下将3-巯基丙酸2-乙基己基酯(0.51mL,4.74mmol)和Hunig碱(1.50mL,8.61mmol)加入(R)-N-((S)-1'-(6-溴-1,2,4-三嗪-3-基)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(2.0g,4.31mmol),Pd(OAc)₂(0.048g,0.22mmol)和xantphos(0.25g,0.43mmol)在1,4-二噁烷(43.06mL,4.30mmol)中的混合物。该反应混合物加热至100℃持续1小时。冷却混合物,稀释于EtOAc(25mL)然后过滤通过硅藻土(C盐®)。浓缩滤液,所得粗制产品用快速色谱法纯化,用10至100%EtOAc/己烷梯度洗脱,产生3-((3-((S)-1-((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1'-基)-1,2,4-三嗪-6-基)硫基)丙酸甲酯(0.88g,1.74mmol,40%收率),是固体。 m/z (esi/APCI) $M^+1=504.2$ 。

[0428] 步骤C:将NaOEt(0.96mL,2.58mmol)加入3-((3-((S)-1-((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1'-基)-1,2,4-三嗪-6-基)硫基)丙酸甲酯(0.65g,1.29mmol)的THF(12.9mL,1.29mmol)溶液。该混合物在室温下搅拌30分钟。混合物稀释于EtOAc(100mL)和过滤通过硅藻土(C盐®)。浓缩滤液,所得粗制产品用快速色谱法纯化,

用0至20%MeOH/EtOAc梯度洗脱,产生(R)-N-((S)-1'-(6-巯基-1,2,4-三嗪-3-基)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(0.34g,0.81 mmol,63%收率),是固体。 m/z (esi/APCI) $M^+ = 418.2$ 。

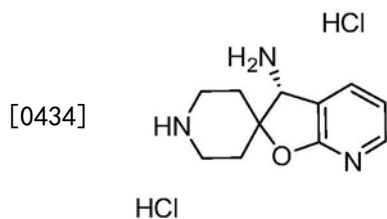
[0429] 中间体实施例R



[0431] 3,3-二氟-4-碘-1,3-二氢-2H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-酮

[0432] 在-5°C在搅拌下将35%过氧化氢(2.52mL,85.22mmol)水溶液加入2-氨基-4-碘吡啶(2.50g,11.36mmol),溴二氟乙酸乙酯(3.64mL,28.41 mmol),和二(环戊二烯基)铁(0.22g,1.14mmol)的DMSO(21.85mL, 11.36mmol)溶液。反应缓慢温热至室温和搅拌22小时。混合物倾至水中(100mL),用EtOAc(3X 50mL)从水相萃取有机物。合并之后,有机层用水(50mL)和盐水(3X 50mL)洗涤。有机层在 Na_2SO_4 上干燥,过滤和减压浓缩。残余物通过快速色谱法用10至100%EtOAc/己烷梯度纯化,获得3,3-二氟-4-碘-1,3-二氢-2H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-酮(0.93g,3.13 mmol,27%收率)。 m/z (esi/APCI) $M^+ = 296.9$ 。

[0433] 中间体实施例S



[0435] (R)-3H-螺[咪唑并[2,3-b]吡啶-2,4'-哌啶]-3-胺二盐酸盐

[0436] 步骤A:在-78°C将3-(1,3-二噻烷-2-基)-2-氟吡啶(1g,4.64mmol)/THF(4.64mL)加入搅拌的LDA(4.06mL,8.13mmol)的THF(4.64mL)溶液。反应温热至0°C和搅拌20分钟。冷却反应返回-78°C随后逐滴加入1-boc-4-哌啶酮(0.97g,4.88mmol)/THF(4.64mL)。搅拌反应1小时,让其温热多至0°C,搅拌6小时。混合物倾至饱和 NH_4Cl 中。产品用乙酸乙酯萃取三次,合并有机物,过滤通过1PS纸,真空蒸发,浓缩,通过硅胶色谱法纯化(0-100%EA/己烷),提供二螺[哌啶-4,2'-咪唑并[2,3-b]吡啶-3',2''-[1,3]二噻烷]-1-羧酸叔丁酯(993mg,2.52mmol,54%收率)。LCMS(MM-ES+APCI,Pos): m/z 395.1(M+H)。

[0437] 步骤B:将吡啶鎓全溴化物(1.2g,3.78mmol)和四丁基溴化铵(81.1 mg,0.25mmol)加入搅拌的二螺[哌啶-4,2'-咪唑并[2,3-b]吡啶-3',2''-[1,3]二噻烷]-1-羧酸叔丁酯(993mg,2.52mmol)和吡啶(0.2mL,2.52mmol)的DCM- H_2O 5:1混合物(16.8mL)溶液。在室温下搅拌24小时之后,反应倾至水和DCM中。DCM层用水、盐水洗涤,过滤通过1PS纸,浓缩和通过硅胶色谱法纯化(0-100%乙酸乙酯/己烷),提供3-氧代-3H-螺[咪唑并[2,3-b]吡啶-2,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯(735mg,1.93mmol,77%收率)。LCMS(MM-ES+APCI,Pos): m/z 205.1(M^+H -Boc)。

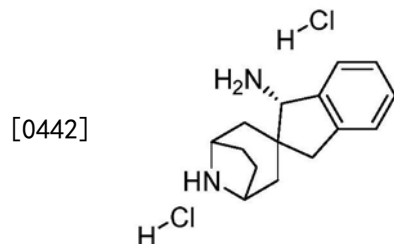
[0438] 步骤C:将(R)-(+)-2-甲基-2-丙烷亚磺酰胺(608.8mg,5.02mmol)和四乙氧基钛(2.5mL,11.72mmol)加入3-氧代-3H-螺[咪唑并[2,3-b]吡啶-2,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯

(637mg, 1.67mmol) 的 THF (8.4mL) 溶液, 和在 90°C 搅拌反应过夜。反应用乙酸乙酯稀释和用水洗涤。分层。水层用乙酸乙酯萃取。经合并的有机物用水、盐水洗涤, 过滤通过 1PS 纸和减压浓缩。物质用 0-50% EtOAc/己烷作洗脱液进行色谱法, 提供 (R,E)-3-((叔丁基亚磺酰基)氨基)-3H-螺[呋喃并[2,3-b]吡啶-2,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯 (426mg, 1.04mmol, 62% 收率)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 408.2 (M+H)。

[0439] 步骤D: 将 (R,E)-3-((叔丁基亚磺酰基)氨基)-3H-螺[呋喃并[2,3-b]吡啶-2,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯 (426mg, 1.05mmol) 溶于 THF (2.6mL), 将溶液冷却至 -78°C。在 30 分钟内经由注射器向该溶液加入 1M $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ 溶液 (2.2mL, 2.20mmol)。在 -78°C 搅拌反应 1 小时, 温热至室温并搅拌 3 天。反应用饱和 NH_4Cl 猝灭和用 EtOAc 萃取。经合并的有机层用水、盐水洗涤, 干燥, 真空蒸发和通过硅胶色谱法纯化 (0-20% MeOH/DCM), 提供 (R)-3-(((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-3H-螺[呋喃并[2,3-b]吡啶-2,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯 (180mg, 0.44mmol, 42% 收率)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 410.2 (M+H)。

[0440] 步骤E: 将 (R)-3-(((S)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-3H-螺[呋喃并[2,3-b]吡啶-2,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯 (80mg, 0.20mmol) 在 DCM (1mL) 中的混合物用 N_2 吹扫和在室温下经由注射器用 HCl/二噁烷 (0.25mL, 0.98 mmol) 处理。混合物在室温下搅拌 2 小时。混合物真空蒸发, 提供 (R)-3H-螺[呋喃并[2,3-b]吡啶-2,4'-哌啶]-3-胺二盐酸盐 (44mg, 0.13mmol, 65% 收率)。

[0441] 中间体实施例 T



[0443] (1'S)-1',3'-二氢-8-氮杂螺[二环[3.2.1]辛烷-3,2'-茛]-1'-胺二盐酸盐

[0444] 步骤A: 将二异丙基氨基锂在 THF/n-庚烷中的 2M 溶液 (2.78mL, 5.57mmol) 滴加至 -70°C 的 (1R,5S)-8-氮杂二环[3.2.1]辛烷-3,8-二羧酸 8-(叔丁基)3-甲基酯 (1g, 3.71mmol) 的 THF (9.28mL) 溶液。在 -70°C 搅拌 90 分钟之后, 缓慢加入苄基溴 (0.57mL, 4.83mmol)。在 -70°C 搅拌反应混合物 3 小时。混合物仔细地用饱和水溶液 NH_4Cl 猝灭。分开水层, 用乙酸乙酯萃取, 合并的萃取物过滤通过 1PS 纸, 浓缩和通过硅胶色谱法纯化 (0-50% 乙酸乙酯/己烷), 提供 (1R,3r,5S)-3-苄基-8-氮杂二环[3.2.1]辛烷-3,8-二羧酸 8-(叔丁基)3-甲基酯 (1.1g, 3.06mmol, 82% 收率)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 260.1 ($\text{M}^+\text{H}-\text{Boc}$)。

[0445] 步骤B: 将 (1R,3r,5S)-3-苄基-8-氮杂二环[3.2.1]辛烷-3,8-二羧酸 8-(叔丁基)3-甲基酯 (1g, 2.78mmol) 在多磷酸 (5.54mL, 139mmol) 中的混合物在 120°C 搅拌 5 天。混合物用水稀释, 用 NaOH 将 pH 调节至 10。加入 Boc-酸酐 (0.97mL, 4.17mmol), 在室温下搅拌反应 4 小时。混合物用乙酸乙酯萃取, 合并的有机物过滤通过 1PS 纸, 浓缩和通过硅胶色谱法纯化 (0-50% 乙酸乙酯/己烷), 提供 1'-氧代-1',3'-二氢-8-氮杂螺[二环[3.2.1]辛烷-3,2'-茛]-8-羧酸叔丁酯 (650mg, 1.39mmol, 50% 收率)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 228.1

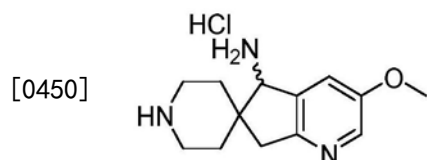
(M⁺H-Boc)。

[0446] 步骤C:将(R)-(+)-2-甲基-2-丙烷亚磺酰胺(721.8mg,5.95mmol)和四乙氧基钛(2.9mL,13.90mmol)加入1'-氧代-1',3'-二氢-8-氮杂螺[二环[3.2.1]辛烷-3,2'-茛]-8-羧酸叔丁酯(0.65g 1.98mmol)的THF(9.9mL)溶液,和在90°C搅拌反应过夜。反应用乙酸乙酯稀释和用水洗涤,分层。水层用乙酸乙酯萃取。经合并的有机物用水、盐水洗涤,过滤通过1PS纸和减压浓缩。物质进行色谱法(0-50%EtOAc/己烷),提供(Z)-1'-((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-1',3'-二氢-8-氮杂螺[二环[3.2.1]辛烷-3,2'-茛]-8-羧酸叔丁酯(307mg,0.71mmol,36%收率)。LCMS(MM-ES+APCI,Pos):m/z 431.2(M+H)。

[0447] 步骤D:将硼氢化钠(108mg,2.85mmol)加入冷却至-70°C的(Z)-1'-((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-1',3'-二氢-8-氮杂螺[二环[3.2.1]辛烷-3,2'-茛]-8-羧酸叔丁酯(307mg,0.71mmol)的THF(0.79mL)溶液,搅拌反应18小时并温热至室温。反应倾至水中中和萃取入乙酸乙酯中。有机物用盐水洗涤,过滤通过1PS纸和减压浓缩,提供(1'S)-1'-((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-1',3'-二氢-8-氮杂螺[二环[3.2.1]辛烷-3,2'-茛]-8-羧酸叔丁酯(274mg,0.63mmol,89%收率)。LCMS(MM-ES+APCI,Pos):m/z 333.2(M⁺H-Boc)。

[0448] 步骤E:将(1'S)-1'-((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-1',3'-二氢-8-氮杂螺[二环[3.2.1]辛烷-3,2'-茛]-8-羧酸叔丁酯(274mg,0.63mmol)在DCM(3.2mL)中的混合物用N₂吹扫,在室温下经由注射器用4N HCl/二噁烷(0.79mL,3.17mmol)处理。混合物在室温下搅拌90分钟。混合物真空蒸发,残余物在MTBE中振摇,经由过滤收集固体和干燥,提供(1'S)-1',3'-二氢-8-氮杂螺[二环[3.2.1]辛烷-3,2'-茛]-1'-胺二盐酸盐(144mg,0.48mmol,76%收率)。LCMS(MM-ES+APCI,Pos):m/z 229.2。

[0449] 中间体实施例U



[0451] 3-甲氧基-5,7-二氢螺[环戊二烯并[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-胺盐酸盐

[0452] 步骤A:将MeI(1.65mL,26.58mmol)加入搅拌的5-溴-6-氯吡啶-3-醇(5.0g,24.16mmol)和K₂CO₃(5.0g,36.25mmol)的ACN(30mL)溶液,混合物在室温下搅拌16小时。反应混合物用EtOAc萃取。有机相在Na₂SO₄上干燥,过滤和减压浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法(0-10%EtOAc/己烷)纯化,提供3-溴-2-氯-5-甲氧基吡啶(3.48g,65%收率),是固体。m/z(esl)M⁺1=223.9。

[0453] 步骤B:在0°C将溴化异丙基镁(19.76mL,1.3M,在THF中,25.68mmol)滴加至搅拌的4-甲酰基-4-甲基哌啶-1-羧酸叔丁酯(3.89g,17.12mmol)的THF(55mL)溶液和在室温下搅拌2小时。在0°C滴加3-溴-2-氯-5-甲氧基吡啶(5.68g,25.68mmol)/THF(10mL)和在室温下搅拌30分钟。反应混合物用饱和NH₄Cl溶液淬灭和用EtOAc萃取。有机部分在Na₂SO₄上干燥,过滤,浓缩和通过硅胶柱色谱法(15-20%EtOAc/己烷)纯化,提供4-((2-氯-5-甲氧基吡啶-3-基)(羟基)甲基)-4-甲基哌啶-1-羧酸叔丁酯(2.157g,83%收率),是粘稠固体。m/z(esl)M⁺1=371.4。

[0454] 步骤C:在0°C将Dess-Martin高碘试剂(1.89g,4.45mmol)加入搅拌的4-((2-氯-

5-甲氧基吡啶-3-基)(羟基)甲基)-4-甲基哌啶-1-羧酸叔丁酯 (1.1g, 2.97mmol) 的DCM (16mL) 溶液和在室温下在氮气氛下搅拌3 小时。反应混合物用饱和硫代硫酸钠溶液淬灭和用DCM萃取。有机相用1N NaOH溶液, 浓缩和通过硅胶柱色谱法 (15-20%EtOAc/己烷) 洗涤纯化, 提供4-(2-氯-5-甲氧基烟酰基)-4-甲基哌啶-1-羧酸叔丁酯 (860mg, 78%收率), 是油状物。 m/z (esi) $M+1=369.1$ 。

[0455] 步骤D: 在氩下将三环己基磷四氟硼酸盐 (145mg, 0.39mmol), 乙酸钡 (II) (44mg, 0.19mmol), 新戊酸 (121mg, 1.18mmol), 碳酸铯 (1.54 g, 4.72mmol) 和4-(2-氯-5-甲氧基烟酰基)-4-甲基哌啶-1-羧酸叔丁酯 (1.45 g, 3.94mmol) / 均三甲苯 (20mL) 加入火焰干燥的密封管中。混合物用氩 脱气10分钟和在140°C加热48小时。反应混合物冷却至室温, 过滤通过 **C 盐®** 床和用EtOAc洗涤。有机相用盐水洗涤, 在Na₂SO₄上干燥, 过滤和浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法 (0-10%EtOAc/己烷) 纯化, 获得 3-甲氧基-5-氧代-5,7-二氢螺[环戊二烯并[b]吡啶-6,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯 (0.84g, 64%收率), 是固体。 m/z (esi) $M+1=333.2$ 。

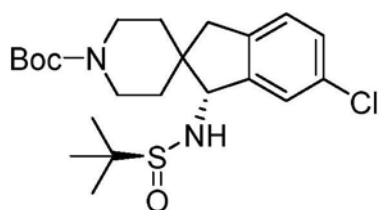
[0456] 步骤E: 将 (R) - (+) -2-甲基-2-丙烷亚磺酰胺 (629mg, 5.19mmol) 加入 搅拌的3-甲氧基-5-氧代-5,7-二氢螺[环戊二烯并[b]吡啶-6,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯 (575mg, 1.73mmol) 的乙醇钛 (IV) (2.2mL, 10.38mmol) 溶液, 反应在110°C搅拌4小时。让反应混合物冷却至室温, 和反应混合物用 EtOAc和水稀释。所得混合物在室温下激烈搅拌15分钟然后过滤通过 **C 盐®** 垫。滤液用EtOAc萃取, 用盐水洗涤, 在Na₂SO₄上干燥和过滤。有机相浓缩, 所得残余物通过硅胶柱色谱法 (40-50%EtOAc/己烷) 纯化, 提供 (R,Z) -5-((叔丁基亚磺酰基)亚氨基)-3-甲氧基-5,7-二氢螺[环戊二烯并[b]吡啶-6,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯, 是半固体 (0.64g, 84%收率)。 m/z (esi) $M+1=437.2$ 。

[0457] 步骤F: 在0°C将硼氢化钠 (256mg, 6.77mmol) 加入搅拌的 (R,Z) -5-((叔丁基亚磺酰基)亚氨基)-3-甲氧基-5,7-二氢螺[环戊二烯并[b]吡啶-6,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯 (590mg, 1.35mmol) 的MeOH (10mL) 溶液, 和搅拌反应3小时。让反应混合物升至室温。缓慢加入饱和NH₄Cl 水溶液猝灭反应。蒸发MeOH, 反应混合物用EtOAc萃取。有机相用 盐水洗涤, 在Na₂SO₄上干燥, 过滤和浓缩。所得残余物通过硅胶柱色谱法 (0-4%MeOH/DCM) 纯化, 获得 5-((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-3-甲氧基-5,7-二氢螺[环戊二烯并[b]吡啶-6,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯 (0.58g, 97%收率), 是固体。 m/z (esi) $M+1=437.9$ 。

[0458] 步骤G: 在0°C将二噁烷-HCl (4M; 12mL) 加入搅拌的5-((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-3-甲氧基-5,7-二氢螺[环戊二烯并[b]吡啶-6,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯 (600mg, 1.37mmol) 的MeOH (12mL) 溶液, 和搅拌 反应2小时。浓缩反应混合物, 粗制物质与二乙醚研磨, 提供3-甲氧基-5,7-二氢螺[环戊二烯并[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-胺盐酸盐 (418mg, 99%收率), 是固体。粗制直接使用而不加进一步纯化。 m/z (esi) $M+1=234.3$ 。

[0459] 中间体实施例V

[0460]



[0461] (R)-1-(((S)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-6-氯-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯

[0462] 步骤A:在0℃将NaH(60%,在矿物油中)(1.45g,36.14mmol)加入搅拌的6-氯-2,3-二氢-1H-茛-1-酮(2.0g,12.05mmol)的二甲基甲酰胺("DMF")溶液(40mL),和在0-5℃将混合物搅拌30分钟。分批加入N-苄基-2-氯-N-(2-氯乙基)乙-1-胺盐酸盐(3.06g,13.25mmol),和将混合物在60℃搅拌16小时。反应用盐水溶液淬灭和用EtOAc萃取。经合并的有机层用盐水洗涤,在无水Na₂SO₄上干燥,过滤,和减压浓缩,获得粗制物,其通过硅胶纯化(EtOAc/己烷)溶液,获得1'-苄基-6-氯螺[茛-2,4'-哌啶]-1(3H)-酮(1.55g,40%收率),是油状物。*m/z*(esi)M+1:325.9。

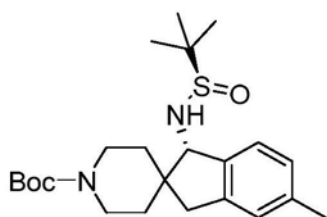
[0463] 步骤B:将氯甲酸1-氯乙基酯(1.55mL,14.34mmol)加入搅拌的1'-苄基-6-氯螺[茛-2,4'-哌啶]-1(3H)-酮(1.55g,4.78mmol)的DCE(24mL)溶液,回流反应1小时。浓缩反应,加入MeOH(24mL)和回流1小时。MeOH蒸发至干,获得6-氯螺[茛-2,4'-哌啶]-1(3H)-酮(1.13g,粗制),是固体。*m/z*(esi)M+1:236.2。

[0464] 步骤C:在0℃将三乙胺(2.66mL,19.16mmol)加入搅拌的6-氯螺[茛-2,4'-哌啶]-1(3H)-酮(1.13g,4.79mmol)的DCM(20mL)溶液,随后是**boc-酸酐**(1.65mL,7.19mmol),和在室温下搅拌反应1小时。反应蒸发至干和通过硅胶柱色谱法(15-20%EtOAc/己烷)纯化,提供6-氯-1-氧代-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯(1.3g,81%,2步骤收率),是固体。*m/z*(esi)M+1:336.3。

[0465] 步骤D:将6-氯-1-氧代-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯(800mg,2.38mmol),乙醇钛(IV)(1.99mL,9.5mmol),和(R)-(+)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(577.5mg,4.76mmol)的THF(15mL)溶液在90℃搅拌12小时。反应冷却至室温和用水淬灭。化合物用EtOAc萃取。经合并的有机相用盐水洗涤,在无水Na₂SO₄上干燥,过滤,和减压浓缩,获得粗制物,将其通过硅胶柱色谱法(20-25%EtOAc/己烷)纯化,获得(R,E)-1-(((叔丁基亚磺酰基)亚氨基)-6-氯-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯(861mg,94%收率),是固体。*m/z*(esi)M+1:438.8。

[0466] 中间体实施例W

[0467]



[0468] (S)-1-(((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-5-甲基-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯

[0469] 步骤A:在0℃将NaH(60%矿物油分散液,1.97g,82.19mmol)分批加入搅拌的5-甲基-2,3-二氢-1H-茛-1-酮(4.0g,27.39mmol)的DMF(80mL)溶液。混合物在0℃搅拌30分钟。将N-苄基-2-氯-N-(2-氯乙基)乙-1-胺盐酸盐(8.09g,30.13mmol)分批加入反应混合物,和在室温下搅拌反应16小时。反应用盐水稀释和用EtOAc萃取。合并有机部分和用盐水洗涤,在无水Na₂SO₄上干燥,过滤,和减压浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法(25%EtOAc/己烷)纯化,提供1'-苄基-5-甲基螺[茛-2,4'-哌啶]-1(3H)-酮(4.0g,48%收率),是粘稠固体。

m/z (esi) $M^+ = 305.6$ 。

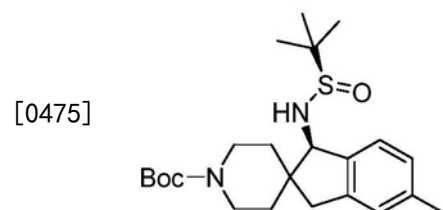
[0470] 步骤B: 在0℃将氯甲酸氯乙基酯 (6.97g, 49.11mmol) 加入搅拌的 1'-苄基-5-甲基螺[茛-2,4'-哌啶]-1(3H)-酮 (5.0g, 16.37mmol) 的DCE (100 mL) 溶液和搅拌10分钟。在80℃搅拌反应混合物1小时。浓缩反应混合物至干, 加入MeOH (100mL), 在75℃搅拌1小时。减压浓缩反应混合物, 提供5-甲基螺[茛-2,4'-哌啶]-1(3H)-酮 (3.5g, 粗制), 是液体, 其用于后续步骤不加进一步纯化。 m/z (esi) $M^+ = 215.9$ 。

[0471] 步骤C: 在0℃将三乙胺 (9.07mL, 65.11mmol) 加入搅拌的5-甲基螺[茛-2,4'-哌啶]-1(3H)-酮 (3.5g, 16.27mmol) 的DCM (35mL) 溶液。在0℃加入Boc酸酐 (5.61mL, 24.42mmol), 和在室温下搅拌反应混合物16小时。减压浓缩反应混合物和通过硅胶柱色谱法 (10%EtOAc/己烷) 纯化, 提供5-甲基-1-氧代-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯 (520 mg, 68%收率, 2步), 是固体。 m/z (esi) $M^+ = 316.2$ 。

[0472] 步骤D: 将5-甲基-1-氧代-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯 (1.9gm, 6.03mmol) 和(R)-(+)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 (2.19g, 18.09mmol) 加入温热的 (100℃) 乙醇钛(IV) (4.12g, 18.09mmol) 和在100℃搅拌19小时。反应混合物倾至EtOAc和盐水中, 搅拌15分钟。滤出固体, 和分离液体部分。有机层用盐水洗涤, 在无水 Na_2SO_4 上干燥, 和减压浓缩。所得残余物通过硅胶柱色谱法 (1%MeOH/DCM) 纯化, 提供(R,E)-1-((叔丁基-亚磺酰基)亚氨基)-5-甲基-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯 (1.25g, 49%收率), 是固体。 m/z (esi) $M^+ = 418.9$ 。

[0473] 步骤E: 将硼氢化钠 (470mg, 12.42mmol) 加入于0℃的(R,E)-1-((叔丁基亚磺酰基)亚氨基)-5-甲基-1,3-二氢-螺[茛-2,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯 (1.3g, 3.10mmol) 的MeOH (30mL) 溶液, 和在室温下搅拌反应4小时。反应混合物用冰水淬灭和用EtOAc萃取。经合并的有机层在无水 Na_2SO_4 上干燥, 过滤, 和减压浓缩。所得残余物通过硅胶柱色谱法 (30%EtOAc/己烷) 纯化, 提供(S)-1-((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-5-甲基-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯 (310mg, 24%收率) (m/z (esi) $M^+ = 419.3$)。

[0474] 中间体实施例X

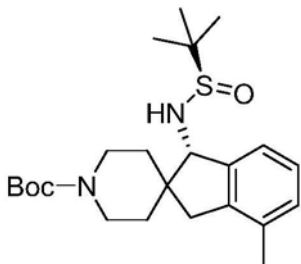


[0476] (R)-1-(((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-5-甲基-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯

[0477] (R)-1-(((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-5-甲基-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯根据中间体实施例W制备, 收集步骤E的第二峰。 m/z (esi) $M^+ = 419.3$ 。

[0478] 中间体实施例Y

[0479]



[0480] (S)-1-(((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-4-甲基-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯

[0481] 步骤A:在0℃将NaH(60%,0.98g,15.06mmol)加入搅拌的4-甲基-2,3-二氢-1H-茛-1-酮(2g,13.69mmol)的DMF(25mL)溶液,和在0℃搅拌反应30分钟。加入N-苄基-2-氯-N-(2-氯乙基)乙-1-胺盐酸盐,在室温下搅拌18小时。反应用饱和NH₄Cl水溶液淬灭和用乙酸乙酯萃取。经合并的有机层用水、盐水洗涤,在无水硫酸钠上干燥,过滤和浓缩。所得残余物通过Combi-Flash柱纯化(用25%乙酸乙酯/己烷洗脱),提供1'-苄基-4-甲基螺[茛-2,4'-哌啶]-1(3H)-酮(1.5g,39%),是固体。 m/z (esi) $M^+1=305.8$ 。

[0482] 步骤B:将氯甲酸1-氯乙基酯(1.59mL,14.73mmol)加入搅拌的1'-苄基-4-甲基螺[茛-2,4'-哌啶]-1(3H)-酮(1.5g,4.91mmol)的DCE(10mL)溶液和回流1小时。挥发物减压浓缩,获得粗制油状物。加入甲醇和回流1小时。减压浓缩反应,获得4-甲基螺[茛-2,4'-哌啶]-1(3H)-酮,是粗制物,其用于后续步骤而不加进一步纯化。 m/z (esi) $M^+1=215.7$ 。

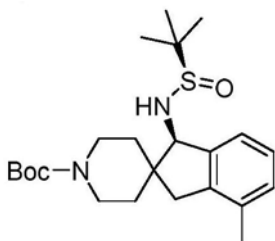
[0483] 步骤C:将三乙胺("TEA")(3.23mL,23.22mmol)加入搅拌的4-甲基螺[茛-2,4'-哌啶]-1(3H)-酮(1g,粗制)的DCM(15mL)溶液,随后加入boc-酸酐(2.13mL,9.28mmol)。反应在室温下搅拌18小时。减压浓缩反应,获得粗制物,其通过Combi-Flash柱纯化(于10-15%乙酸乙酯/己烷洗脱),提供4-甲基-1-氧代-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯(1.5g,66%,2步),是液体。

[0484] 步骤D:将Ti(OEt)₄(8.77mL,41.84mmol)加入4-甲基-1-氧代-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯(1g,3.17mmol)和加热至90℃。加入(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(1.1g,9.51mmol),在90℃继续加热24小时。反应倾至乙酸乙酯(50mL)中,加入饱和盐水溶液(50mL)。过滤沉淀的固体,滤液用水、盐水洗涤,在无水硫酸钠上干燥,过滤和浓缩,获得粗制物,其通过Combi-Flash柱纯化(于20%乙酸乙酯/己烷洗脱),提供(R,Z)-1-(((叔丁基亚磺酰基)亚氨基)-4-甲基-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯(800mg,60%),是固体。 m/z (esi) $M^+1=418.8$ 。

[0485] 步骤E:在室温下将硼氢化钠(600mg,15.76mmol)加入搅拌的(R,Z)-1-(((叔丁基亚磺酰基)亚氨基)-4-甲基-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯(1.1g,2.62mmol)的甲醇(60mL)溶液和搅拌4小时。反应用饱和NH₄Cl溶液淬灭和用乙酸乙酯萃取。经合并的有机部分用水、盐水洗涤,在无水硫酸钠上干燥,过滤和浓缩。所得残余物通过Combi-Flash柱纯化(于25%乙酸乙酯/己烷洗脱),提供(S)-1-(((叔丁基亚磺酰基)氨基)-4-甲基-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯(440mg,40%) (m/z (esi) $M^+1=421.4$),是固体。

[0486] 中间体实施例Z

[0487]

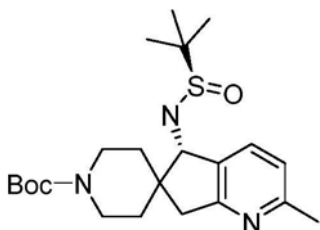


[0488] (R)-1-(((R)-叔丁基亚磺酰基氨基)-4-甲基-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯

[0489] (R)-1-(((R)-叔丁基亚磺酰基氨基)-4-甲基-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯,根据中间体实施例Y制备,收集第二峰。 m/z (esi) $M^+1=421.4$ 。

[0490] 中间体实施例AB

[0491]



[0492] (S)-5-(((R)-叔丁基亚磺酰基氨基)-2-甲基-5,7-二氢螺[环戊二烯并[b]吡啶-6,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯

[0493] 步骤A:将环戊烷-1,3-二酮(20.0g,204.08mmol),丁-3-烯-2-酮(26.78 mL,306.12mmol),分子筛 4\AA (100g)和 NH_4OAc (31.42g,408.16mmol)在甲苯(800mL)中的混合物在回流下搅拌24小时。反应混合物过滤通过C盐®床和浓缩,所得残余物通过硅胶柱色谱法(50%EtOAc/己烷)纯化,提供2-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶-5-酮(6.0g,20%收率),是液体。 m/z (esi) $M^+1=148.3$ 。

[0494] 步骤B:在0℃将NaH(60重量%,在石蜡中)(4.0g,102.04mmol)加入搅拌的2-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶-5-酮(5.0g,34.01 mmol)的DMF(60mL)溶液和在室温下搅拌30分钟。在0℃分批加入N-苄基-2-氯-N-(2-氯乙基)乙-1-胺盐酸盐(7.31g,27.21mmol)和在室温下搅拌16小时。反应混合物用冰水淬灭和用乙酸乙酯萃取。干燥有机部分(Na_2SO_4),过滤和浓缩,粗制物质通过硅胶纯化(0-15%MeOH/DCM),提供1'-苄基-2-甲基螺[环戊二烯并[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5(7H)-酮(1.2g,11%收率),是液体。 m/z (esi) $M^+1=306.9$ 。

[0495] 步骤C:将甲酸铵(247.14mg,3.92mmol)和Pd/C(200mg)加入搅拌的1'-苄基-2-甲基螺[环戊二烯并[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5(7H)-酮(400.0 mg,1.31mmol)的乙醇(15mL)溶液,反应混合物用氩吹扫10分钟。反应混合物在80℃回流16小时和浓缩,提供2-甲基螺[环戊二烯并[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5(7H)-酮,其用于后续步骤而不加进一步纯化。 m/z (esi) $M^+1=217.2$ 。

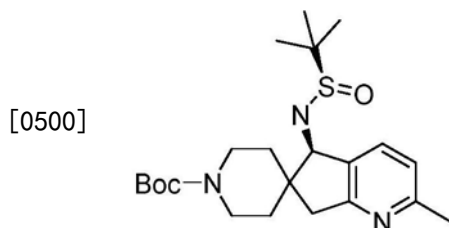
[0496] 步骤D:在0℃将三乙胺(0.72mL,5.18mmol)加入搅拌的2-甲基螺[环戊二烯并[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5(7H)-酮(280.0mg,1.29mmol)的DCM(10mL)溶液,随后是Boc酸酐(0.45mL,1.94mmol),在室温下搅拌反应混合物1小时。浓缩反应混合物和通过硅胶柱色谱法(30%EtOAc/己烷)纯化,提供2-甲基-5-氧代-5,7-二氢螺[环戊二烯并[b]吡啶-6,4'-

哌啶]-1'-羧酸叔丁酯(200mg,48%收率,2步),是固体。 m/z (esi) $M+1=317.2$ 。

[0497] 步骤E:在90℃将2-甲基-5-氧代-5,7-二氢螺[环戊二烯并[b]吡啶-6,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯(400mg,1.26mmol)和(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(460.21mg,3.80mmol)加入乙醇钛(IV)(866.20mg,3.79mmol)和在90℃搅拌5小时。反应混合物倾倒入乙酸乙酯和盐水。在搅拌15分钟之后,滤出沉淀固体,和分离液体部分。有机层用盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤和减压浓缩。所得残余物通过硅胶柱色谱法纯化,提供(R,E)-1-((叔丁基亚磺酰基)氨基)-5-甲基-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯(410mg,77%收率),是胶状液体。 m/z (esi) $M+1=420.2$ 。

[0498] 步骤F:在0℃将 $NaBH_4$ (185mg,4.89mmol)加入(R,E)-1-((叔丁基亚磺酰基)氨基)-5-甲基-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯(410mg,0.98mmol)的MeOH(10mL)溶液和在室温下搅拌4小时。反应混合物用冰水猝灭和用EtOAc萃取。经合并的有机层干燥(Na_2SO_4),过滤和减压浓缩。所得残余物通过硅胶柱色谱法(1%MeOH-DCM)、然后制备型HPLC(Chiralpak IG(21.0x250mm),5 μ m-己烷/EtOH/异丙胺80/20/0.1,21.0mL/分,20分钟,276nm,MeOH)纯化,提供(S)-5-(((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-2-甲基-5,7-二氢螺[环戊二烯并[b]吡啶-6,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯(40mg,10%收率)。 m/z (esi) $M+1=422.4$ 。

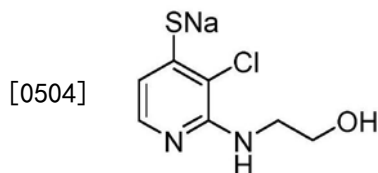
[0499] 中间体实施例AC



[0501] (R)-5-(((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-2-甲基-5,7-二氢螺[环戊二烯并[b]吡啶-6,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯

[0502] (R)-5-(((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-2-甲基-5,7-二氢螺[环戊二烯并[b]吡啶-6,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯根据中间体实施例AB制备,在步骤F收集第二峰。 m/z (esi) $M+1=422.5$ 。

[0503] 中间体实施例AD



[0505] 3-氯-2-((2-羟基乙基)氨基)吡啶-4-磺醇钠

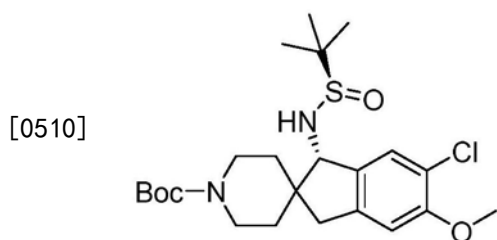
[0506] 步骤A:将2-氨基乙-1-醇(0.47mL,7.78mmol)加入搅拌的3-氯-2-氟-4-碘吡啶(1.0g,3.89mmol)的DMSO(5mL)溶液和在70℃搅拌16小时。反应混合物用水稀释和用乙酸乙酯萃取。干燥有机部分(Na_2SO_4)和浓缩,所得残余物通过硅胶柱色谱法(40%EtOAc-己烷)纯化,提供2-((3-氯-4-碘吡啶-2-基)氨基)乙-1-醇(820mg,70%收率),是固体。 m/z (esi) $M+1=298.8$ 。

[0507] 步骤B:将DIEA(0.6mL,3.35mmol)加入搅拌的2-((3-氯-4-碘吡啶-2-基)氨基)

乙-1-醇 (500mg, 1.67mmol) 和3-巯基丙酸甲酯 (0.2mL, 1.84mmol) 的二噁烷 (5mL) 溶液和用氩脱气10分钟。加入Xantphos (48 mg, 0.08mmol) 和Pd (OAc)₂ (23mg, 0.10mmol) 和再脱气10分钟。在 预热油浴中在密封管中在100℃搅拌反应混合物4小时。反应混合物过滤通过 **C 盐®** 垫和用乙酸乙酯洗涤。蒸发溶剂, 和粗制物质通过硅胶柱 色谱法 (60%EtOAc/己烷) 纯化, 提供3-((3-氯-2-((2-羟基乙基)氨基)吡啶-4-基)硫基)丙酸甲酯 (460mg, 94% 收率), 是固体。 m/z (esi) $M+1=290.9$ 。

[0508] 步骤C: 在0℃将NaOEt (21%重量, 在EtOH中; 1.5mL, 2.06mmol) 加入搅拌的3-((3-氯-2-((2-羟基乙基)氨基)吡啶-4-基)硫基)丙酸甲酯 (500 mg, 1.72mmol) 的THF (10mL) 溶液, 在0℃搅拌30分钟。浓缩反应混合物, 粗制物与DCM研磨。过滤固体沉淀, 提供3-氯-2-((2-羟基乙基)氨基)吡啶-4-硫醇钠 (350mg, 90%收率), 是固体。 m/z (esi) $M+1=205.1$ 。

[0509] 中间体实施例AE



[0511] (S)-1-(((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-6-氯-5-甲氧基-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯

[0512] 步骤A: 在0℃将AlCl₃ (10.3g, 77.14mmol) 分批加入1-氯-2-甲氧基苯 (10g, 70.13mmol) 和3-氯丙酰氯 (7.4mL, 77.14mmol) 的DCM (80 mL) 溶液。在30分钟之后, 将硫酸 (240mL) 缓慢倾倒入反应混合物。减压旋蒸除去DCM, 粘稠残余物在100℃搅拌2小时。冷却至20℃之后, 将粘稠反应混合物仔细倾倒入冰 (500mL) 中并让其静置过夜。过滤混合物, 用水洗涤 (100mL) 粗制产品滤饼。粗制产品溶于5%甲醇/DCM (200 mL), 用水稀释 (100mL), 用5%MeOH/DCM (100mL) 萃取, 和用盐水 (100mL) 彻底洗涤。有机部分在Na₂SO₄上干燥, 减压浓缩和通过色谱法 在硅胶 (100-200) 快速色谱上纯化 (洗脱液: 20%乙酸乙酯/己烷), 提供6-氯-5-甲氧基-2,3-二氢-1H-茛-1-酮 (4.5g, 32%)。 m/z (esi) $M+1=197.0$ 。

[0513] 步骤B: 在0℃至5℃将NaH (2.7g, 68.65mmol) 分批加入6-氯-5-甲氧基-2,3-二氢-1H-茛-1-酮 (4.5g, 22.88mmol) 的DMF (40mL) 溶液, 在相同温度搅拌反应混合物30分钟。然后将苄基二(2-氯乙基)胺 (6.76g, 25.17mmol) 分批加入溶液, 混合物在室温下搅拌18小时。反应混合物用乙酸乙酯 (2X 250mL) 萃取和用冷水 (400mL) 彻底洗涤。经合并的有机部分在无水Na₂SO₄上干燥, 浓缩和通过硅胶快速色谱法纯化 (洗脱液: 40%乙酸乙酯/己烷), 提供1'-苄基-6-氯-5-甲氧基-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1-酮 (2.2g, 27%)。 m/z (esi) $M+1=356.0$ 。

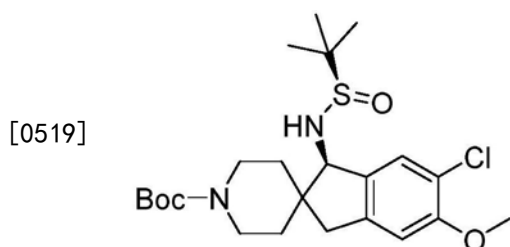
[0514] 步骤C: 将氯甲酸1-氯乙基酯 (2.72mL, 24.78mmol) 加入搅拌的1'-苄基-6-氯-5-甲氧基-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1-酮 (2.2g, 6.19mmol) 的 DCE (40mL) 溶液和在80℃回流1小时。然后蒸发DCE, 将甲醇 (40mL) 加入反应混合物。在65℃回流反应1小时。减压蒸发溶剂, 获得6-氯-5-甲氧基-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1-酮, 是粗制物, 其直接用于后续步骤 而不加进一步纯化 (粗制量: 1.7g)。 m/z (esi) $M+1=266.3$ 。

[0515] 步骤D:将TEA (1.78mL, 12.83mmol) 加入搅拌的6-氯-5-甲氧基-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1-酮 (1.7g, 6.41mmol) 的DCM (20mL) 溶液直至反应混合物pH碱性。将Boc酸酐 (2.21mL, 9.62mmol) 加入反应混合物和搅拌16小时。反应混合物用水稀释 (30mL) 和用DCM (2X 30mL) 萃取。有机部分在无水Na₂SO₄上干燥, 浓缩和通过硅胶快速色谱法纯化 (洗脱液: 40% 乙酸乙酯/己烷), 提供6-氯-5-甲氧基-1-氧代-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯 (1.3g, 55%)。m/z (esi) M⁺1=366.0。

[0516] 步骤E:将乙醇钛 (9.85mL, 47.01mmol) 加入6-氯-5-甲氧基-1-氧代-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯 (1.3g, 3.56mmol) 和在90℃加热5分钟, 随后加入(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 (1.3g, 10.68mmol)。反应混合物在90℃加热18小时。反应用水 (30mL) 猝灭和用乙酸乙酯稀释 (90mL)。过滤固体残余物, 分开有机部分。将经萃取的合并有机部分用盐水洗涤 (50mL), 在无水Na₂SO₄上干燥和减压浓缩, 获得粗制物, 将其通过硅胶快速色谱法 (洗脱液: 40% 乙酸乙酯/己烷) 纯化, 提供(1Z)-6-氯-5-甲氧基-1-[(S)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰基]亚氨基-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯, 是固体 (800mg, 48%)。m/z (esi) M⁺1=469.3。

[0517] 步骤F:在0℃将NaBH₄ (388mg, 10.28mmol) 分批加入(1Z)-6-氯-5-甲氧基-1-[(S)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰基]亚氨基-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯 (800mg, 1.7mmol) 的MeOH (9mL) 和THF (18mL) 溶液和在室温下搅拌4小时。反应混合物用NH₄Cl饱和溶液 (20mL) 猝灭和用乙酸乙酯 (2X 20mL) 萃取。有机部分在无水Na₂SO₄上干燥, 浓缩和进行制备型HPLC纯化。收集第一洗脱峰, 提供(1S)-6-氯-5-甲氧基-1-[(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰基]氨基-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯。(60.3mg, 7.51%) (m/z (esi) M⁺1=471.5)。

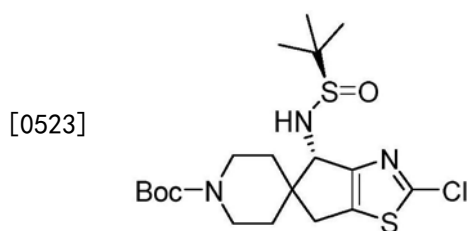
[0518] 中间体实施例AF



[0520] (R)-1-(((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-6-氯-5-甲氧基-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯

[0521] (R)-1-(((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-6-氯-5-甲氧基-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯 (37.8mg, 4.7%) 根据中间体实施例AE制备, 收集步骤F的第二洗脱峰。(m/z (esi) M⁺1=471.5)。

[0522] 中间体实施例AG



[0524] (S)-4-(((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-2-氯-4,6-二氢螺[环戊二烯并[d]噻唑-5,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯

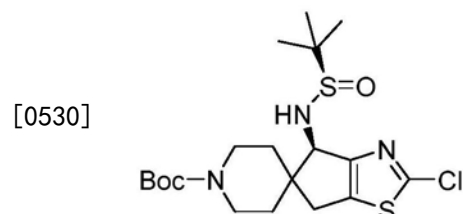
[0525] 步骤A:在-78℃将n-BuLi (2M,在己烷中) (7.5mL,14.37mmol) 滴加至搅拌的二异丙胺("DIPA") (2.19mL,15.56mmol) 的THF (10mL) 溶液和在-78℃搅拌1小时。在-78℃滴加哌啶-1,4-二羧酸1-(叔丁基)4-乙基酯 (3.09g,11.97mmol) /THF (15mL),在该温度搅拌1小时。在-78℃滴加2-氯-5-(氯甲基)噻唑 (2.0g,11.97mmol) /THF (10mL),在-78℃再搅拌1小时。反应混合物用饱和NH₄Cl溶液 (30mL) 猝灭和用EtOAc萃取。有机部分在无水Na₂SO₄上干燥,过滤和浓缩,粗制物通过硅胶柱色谱法 (0-30%EtOAc/己烷) 纯化,提供4-((2-氯噻唑-5-基)甲基)哌啶-1,4-二羧酸1-(叔丁基)4-乙基酯 (1.0g,21%收率),是液体。m/z (esi) M⁺1= 389.4。

[0526] 步骤B:在-78℃将n-BuLi (19.62mL,2M,在己烷中) 滴加至搅拌的DIPA (5.78mL,41.23mmol) 的THF (75mL) 溶液和搅拌1小时。将4-((2-氯噻唑-5-基)甲基)哌啶-1,4-二羧酸1-(叔丁基)4-乙基酯 (10g,25.77 mmol) 的THF (75mL) 溶液滴加至反应混合物和在-78℃搅拌1小时。反应混合物用盐水 (30mL) 猝灭,和有机层用EtOAc萃取。减压蒸发有机层,获得粗制物,将其通过硅胶柱色谱法 (0-40%EtOAc/己烷) 纯化,获得2-氯-4-氧代-4,6-二氢螺[环戊二烯并[d]噻唑-5,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯 (3.3g,37%收率),是固体。m/z (esi) M⁺1=343.3。

[0527] 步骤C:将乙醇钛(IV) (4.32mL,20.46mmol) 加入搅拌的2-氯-4-氧代-4,6-二氢螺[环戊二烯并[d]噻唑-5,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯 (1.4g,4.09mmol) 和(R)-(+)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 (1.48g,12.28mmol) 的溶液,在100℃搅拌5小时。反应混合物用水稀释 (30mL) 和用EtOAc萃取。有机部分在无水Na₂SO₄上干燥,浓缩为(R,Z)-4-((叔丁基亚磺酰基)亚氨基)-2-氯-4,6-二氢螺[环戊二烯并[d]噻唑-5,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯 (1.1g,60%收率),是胶状液体。m/z (esi) M⁺1=445.8。

[0528] 步骤D:在-50℃将硼氢化钠 (0.14g,3.70mmol) 加入搅拌的(R,Z)-4-((叔丁基亚磺酰基)亚氨基)-2-氯-4,6-二氢螺[环戊二烯并[d]噻唑-5,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯 (1.1g,2.47mmol) 的THF (10mL) 溶液和在室温下搅拌16小时。反应混合物用冰猝灭和浓缩至干。粗制物用EtOAc稀释和用水和盐水洗涤。有机部分在无水Na₂SO₄上干燥和减压浓缩,获得粗制物,将其通过硅胶柱色谱法 (0-1%MeOH/DCM) 纯化。收集第一洗脱峰,提供(S)-4-(((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-2-氯-4,6-二氢螺[环戊二烯并[d]噻唑-5,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯 (400mg,36%收率) (m/z (esi) M⁺1=448.4)。

[0529] 中间体实施例AH

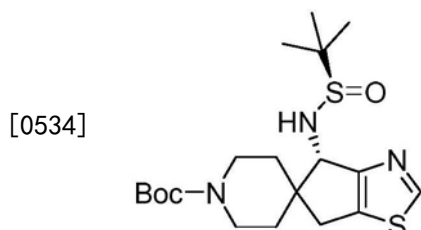


[0531] (R)-4-(((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-2-氯-4,6-二氢螺[环戊二烯并[d]噻唑-5,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯

[0532] (R)-4-(((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-2-氯-4,6-二氢螺[环戊二烯并[d]噻唑-

5,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯 (30mg, 3% 收率) 根据中间体实施例AG 制备, 收集步骤D的第二洗脱峰 (m/z (esi) $M^+1=448.3$)。

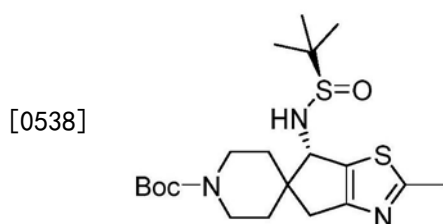
[0533] 中间体实施例AI



[0535] (S)-4-(((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-4,6-二氢螺[环戊二烯并[d]噻唑-5,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯

[0536] 将TEA (0.31mL, 2.23mmol) 和Pd/C (500mg) 加入搅拌的 (S)-4-(((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-2-氯-4,6-二氢螺[环戊二烯并[d]噻唑-5,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯 (500mg, 1.11mmol) 的EtOH (20mL) 溶液和 在 H_2 气氛下 (100psi) 搅拌16小时。反应混合物过滤通过 **C 盐®** 垫和用 MeOH (50mL) 洗涤。减压蒸发溶剂, 粗制物质通过硅胶柱色谱法 (0-4% MeOH-DCM) 纯化, 提供 (S)-4-(((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-4,6-二氢螺[环戊二烯并[d]噻唑-5,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯 (220mg, 47% 收率), 是固体。 m/z (esi) $M^+1=419.4$ 。

[0537] 中间体实施例AJ



[0539] (S)-6-甲基-(((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-2-甲基-4,6-二氢螺[环戊二烯并[d]噻唑-5,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯

[0540] 步骤A: 在室温下将硼氢化钠 (6.91g, 182.63mmol) 分批加入2-氯噻唑-4-羧酸乙酯 (10g, 52.18mmol) 的乙醇 (150mL) 溶液。让反应混合物 在50°C 搅拌2小时。反应混合物用 NH_4Cl 水溶液猝灭, 减压除去EtOH。残余物用水稀释 (200mL) 和用EtOAc萃取。经合并的有机部分用盐水洗涤, 在无水 Na_2SO_4 上干燥, 过滤, 和减压浓缩, 获得粗制物, 将其通过硅胶柱色谱法 (5-20% EtOAc/己烷) 纯化, 获得 (2-氯噻唑-4-基) 甲醇 (5.28g, 68% 收率), 是液体。 m/z (esi) $M^+1=150.1$ 。

[0541] 步骤B: 在Ar下将 Et_3N (36.5mL, 267.38mmol) 加入 (2-氯噻唑-4-基) 甲醇 (10g, 66.85mmol) 的DCM (500mL) 溶液和冷却至0°C。在10 分钟内将甲磺酰氯 (7.8mL, 100.27mmol) 缓慢加入反应。让反应在相同 温度搅拌30分钟。反应用 $NaHCO_3$ 溶液猝灭, 分开有机部分。有机部分用盐水洗涤, 在无水 Na_2SO_4 上干燥, 过滤, 和减压浓缩, 获得 (2-氯噻唑-4-基) 甲磺酸甲酯 (13.7g, 90%, 粗制), 其直接用于后续步骤而不 加进一步纯化。 m/z (esi) $M^+1=228.0$ 。

[0542] 步骤C: 在Ar下将DIPA (4mL, 28.55mmol) 的THF (12mL) 溶液 冷却至-78°C。向其缓慢加入n-BuLi (2M, 在己烷中) (13.2mL)。在-78°C 让反应混合物搅拌30分钟然后在室温下进行30分钟。将LDA溶液再次 冷却至-78°C, 和向其缓慢加入哌啶-1,4-二羧酸1-叔丁基4-乙

基酯 (6.215 g, 24.16mmol) /THF (6mL)。在-78℃搅拌反应1小时。然后加入(2-氯噻唑-4-基)甲磺酸甲酯 (5g, 21.96mmol) 的THF (12mL) 溶液,和在室温下搅拌反应混合物30分钟。将其用盐水(100mL)猝灭和用EtOAc萃取。经合并的有机部分在无水Na₂SO₄上干燥,过滤,和减压浓缩,所得残余物通过二氧化硅-凝胶柱色谱法(5-15%EtOAc/己烷)纯化,获得4-((2-氯噻唑-4-基)甲基)哌啶-1,4-二羧酸1-(叔丁基)4-乙基酯(2.56g, 30%收率),是液体。 m/z (esi) $M^+1=388.9$ 。

[0543] 步骤D:在Ar下将DIPA (4.7mL, 33.43mmol) 的THF (30mL) 溶液冷却至-78℃,随后在25分钟内加入n-BuLi (2M, 在己烷中) (16.1mL)。让混合物在-78℃搅拌30分钟然后在室温下进行10分钟。在-78℃在30分钟内将LDA溶液缓慢加入4-((2-氯噻唑-4-基)甲基)哌啶-1,4-二羧酸1-(叔丁基)4-乙基酯 (5.0g, 12.86mmol) /THF (40mL)。将其用NH₄Cl水溶液猝灭和用EtOAc萃取。经合并的有机部分在无水Na₂SO₄上干燥,过滤,和减压浓缩。所得残余物通过硅胶柱色谱法(5-10%EtOAc/己烷)纯化,获得2-氯-6-氧代-4,6-二氢螺[环戊二烯并[d]噻唑-5,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯(1.95g, 44%收率),是固体。 m/z (esi) $M^+1=343.4$ 。

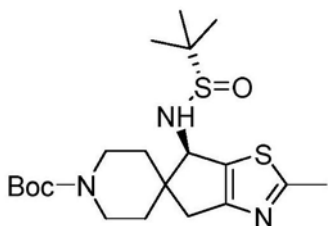
[0544] 步骤E:向2-氯-6-氧代-4,6-二氢螺[环戊二烯并[d]噻唑-5,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯(500mg, 1.46mmol) 的二噁烷(10mL)溶液加入K₂CO₃ (403 mg, 2.92mmol) 和用Ar脱气5分钟,随后加入Pd(dppf)Cl₂·DCM (357 mg, 0.44mmol) 和三甲基环硼氧烷(0.8mL, 5.83mmol)。密封反应混合物,在100℃加热2小时。反应过滤通过烧结漏斗和减压浓缩。所得残余物通过硅胶柱色谱法(10-30%EtOAc/己烷)纯化,获得2-甲基-6-氧代-4,6-二氢螺[环戊二烯并[d]噻唑-5,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯(330mg, 70%收率),是固体。 m/z (esi) $M^+1=323.1$ 。

[0545] 步骤F:将乙醇钛(IV) (2.1mL, 10.24mmol) 加入2-甲基-6-氧代-4,6-二氢螺[环戊二烯并[d]噻唑-5,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯(250mg, 0.78 mmol), 在100℃加热5分钟,随后加入(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(282 mg, 2.33mmol)。混合物在100℃加热16小时。反应用盐水(50mL)猝灭和用EtOAc萃取。经合并的有机部分用盐水洗涤,在无水Na₂SO₄上干燥,过滤,和减压浓缩。所得残余物通过硅胶柱色谱法(10-40%EtOAc/己烷)纯化,获得(R,Z)-6-((叔丁基亚磺酰基)氨基)-2-甲基-4,6-二氢螺[环戊二烯并[d]噻唑-5,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯(255mg, 77%收率),是固体。 m/z (esi) $M^+1=425.9$ 。

[0546] 步骤G:在0℃将硼氢化钠(251mg, 6.63mmol) 分批加入(R,Z)-6-((叔丁基亚磺酰基)氨基)-2-甲基-4,6-二氢螺[环戊二烯并[d]噻唑-5,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯(470mg, 1.10mmol) 的THF (10mL) 和甲醇(5mL) 溶液。在相同温度搅拌反应混合物30分钟。反应混合物用NH₄Cl水溶液猝灭和用EtOAc萃取。经合并的有机部分在无水Na₂SO₄上干燥,过滤,和减压浓缩。所得残余物通过反相制备型HPLC纯化(5-95%ACN:水), 获得(S)-6-甲基-((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-2-甲基-4,6-二氢螺[环戊二烯并[d]噻唑-5,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯(120mg, 25%收率)。 m/z (esi) $M^+1=428.2$ 。

[0547] 中间体实施例AK

[0548]



[0549] (R)-6-(((S)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-2-甲基-4,6-二氢螺[环戊二烯并[d]噻唑-5,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯

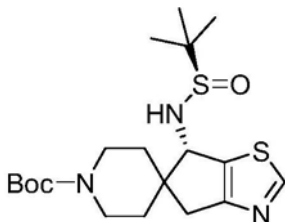
[0550] 步骤A:将 K_2CO_3 (403mg, 2.92mmol) 加入2-氯-6-氧代-4,6-二氢螺[环戊二烯并[d]噻唑-5,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯 (500mg, 1.46mmol) 的二噁烷 (10mL) 溶液和用Ar脱气5分钟, 随后加入 $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (357mg, 0.44mmol) 和三甲基环硼氧烷 (0.8mL, 5.83mmol)。密封反应混合物和在 $100^\circ C$ 加热2小时。反应过滤通过烧结漏斗和减压浓缩。所得残余物通过柱色谱法 (10-30%EtOAc/己烷) 纯化, 获得2-甲基-6-氧代-4,6-二氢螺[环戊二烯并[d]噻唑-5,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯 (330mg, 70% 收率), 是固体。 m/z (esi) $M^+1 = 323.1$ 。

[0551] 步骤B:将乙醇钛 (IV) (5.84mL, 25.8mmol) 加入2-甲基-6-氧代-4,6-二氢螺[环戊二烯并[d]噻唑-5,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯 (630mg, 1.95mmol) 和在 $100^\circ C$ 加热5分钟, 随后加入(S)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 (711mg, 5.86mmol)。混合物在 $100^\circ C$ 加热6小时。反应用盐水猝灭。固体过滤通过烧结漏斗和用EtOAc萃取。经合并的有机部分用盐水洗涤, 在无水 Na_2SO_4 上干燥, 过滤, 和减压浓缩。所得残余物通过硅胶柱色谱法 (10-40%EtOAc/己烷) 纯化, 获得(S,Z)-6-((叔丁基亚磺酰基)亚氨基)-2-甲基-4,6-二氢螺[环戊二烯并[d]噻唑-5,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯 (450mg, 54%收率), 是固体。 m/z (esi) $M^+1 = 425.9$ 。

[0552] 步骤C:在 $0^\circ C$ 将硼氢化钠 (240mg, 6.35mmol) 分批加入(S,Z)-6-((叔丁基亚磺酰基)亚氨基)-2-甲基-4,6-二氢螺[环戊二烯并[d]噻唑-5,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯 (450mg, 1.05mmol) 的THF (9mL) 和甲醇 (4.5mL) 溶液。在 $0^\circ C$ 搅拌反应混合物1小时, 用 NH_4Cl 水溶液猝灭和用EtOAc萃取。经合并的有机部分在无水 Na_2SO_4 上干燥, 过滤, 和减压浓缩。所得残余物通过反相制备型HPLC纯化 (5-95%ACN:水, 20mM碳酸氢铵, 16mL/min), 提供(R)-6-(((S)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-2-甲基-4,6-二氢螺[环戊二烯并[d]噻唑-5,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯 (46mg, 10%收率)。 m/z (esi) $M^+1 = 428.2$ 。

[0553] 中间体实施例AL

[0554]



[0555] (S)-6-(((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-4,6-二氢螺[环戊二烯并[d]噻唑-5,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯

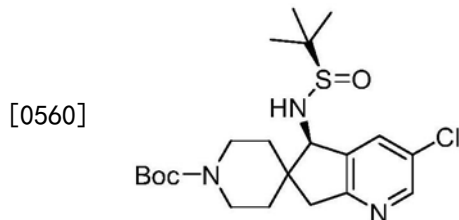
[0556] 步骤A:将乙醇钛 (IV) (13.1mL, 57.76mmol) 加入2-氯-6-氧代-4,6-二氢螺[环戊二烯并[d]噻唑-5,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯 (1.5g, 4.38mmol) 和在 $100^\circ C$ 加热5分钟, 随后加入(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 (1.59g, 13.13mmol)。混合物在 $100^\circ C$ 加热16小时。反应

用盐水淬灭(500mL)。固体过滤通过烧结漏斗和用EtOAc洗涤。分开有机部分,含水部分用EtOAc萃取。经合并的有机部分用盐水洗涤,在无水Na₂SO₄上干燥,过滤,和减压浓缩。所得残余物通过柱色谱法(5-15%EtOAc/己烷)纯化,获得(R,Z)-6-((叔丁基亚磺酰基)氨基)-2-氯-4,6-二氢螺[环戊二烯并[d]噻唑-5,4'-吡啶]-1'-羧酸叔丁酯(1050mg,54%收率),是固体。 m/z (esi) $M^+ = 446.1$ 。

[0557] 步骤B:在0°C在1小时内将硼氢化钠(267mg,7.05mmol)分批加入(R,Z)-6-((叔丁基亚磺酰基)氨基)-2-氯-4,6-二氢螺[环戊二烯并[d]噻唑-5,4'-吡啶]-1'-羧酸叔丁酯(500mg,1.18mmol)的THF(10mL)和甲醇(5mL)溶液,在0°C再搅拌1小时。反应混合物用NH₄Cl水溶液淬灭和用EtOAc萃取。经合并的有机部分在无水Na₂SO₄上干燥,过滤和减压浓缩。所得残余物通过反相制备型HPLC纯化(5-95%ACN:水,10mM 碳酸氢铵,16mL/min),获得(S)-6-(((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-2-氯-4,6-二氢螺[环戊二烯并[d]噻唑-5,4'-吡啶]-1'-羧酸叔丁酯(115mg,22%收率),是固体。 m/z (esi) $M^+ = 446.2$ 。

[0558] 步骤C:将三乙胺(0.2mL,1.43mmol)加入(S)-6-(((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-2-氯-4,6-二氢螺[环戊二烯并[d]噻唑-5,4'-吡啶]-1'-羧酸叔丁酯(320mg,0.71mmol)的甲醇(40mL)溶液和用Ar脱气10分钟,随后加入Pd-C(10%载量,50%重量)(640mg),同时用Ar脱气。在5分钟之后,将反应混合物置于气球压力的氢气氛下。在18小时之后,反应过滤通过C盐®床和减压浓缩。所得残余物通过柱色谱法用胺二氧化硅(10-30%EtOAc/己烷)纯化,获得(S)-6-(((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-4,6-二氢螺[环戊二烯并[d]噻唑-5,4'-吡啶]-1'-羧酸叔丁酯(185mg,63%收率),是固体。 m/z (esi) $M^+ = 414.4$ 。

[0559] 中间体实施例AM



[0561] (R)-5-(((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-3-氯-5,7-二氢螺[环戊二烯并[b]吡啶-6,4'-吡啶]-1'-羧酸叔丁酯

[0562] 步骤A:在0°C将H₂SO₄(5.76mL,105.7mmol)加入搅拌的3-溴-5-氯皮考啉酸(5g,21.1mmol)的MeOH(50mL)溶液,将其在90°C搅拌4小时。反应冷却至25°C,MeOH蒸发至干。残余物用2N NaHCO₃溶液中和并用EtOAc萃取。经合并的层用盐水洗涤和减压浓缩,获得3-溴-5-氯皮考啉酸甲酯(4.8g,91%收率),是固体。 m/z (esi) $M^+ = 252.0$ 。

[0563] 步骤B:在大约30分钟内将硼氢化钠(4.37g,115.7mmol)分小批加入冷却(0°C)的3-溴-5-氯皮考啉酸甲酯(4.8g,19.3mmol)的甲醇(70mL)溶液。在室温下搅拌反应混合物16小时。反应混合物然后用盐水稀释,减压蒸发MeOH。残余物用EtOAc萃取。经合并的有机层在无水Na₂SO₄上干燥,过滤,和蒸发,获得(3-溴-5-氯吡啶-2-基)甲醇(3.72g,88%收率),是半固体。 m/z (esi) $M^+ = 224.0$ 。

[0564] 步骤C:将MsCl(1.42mL,18.4mmol)滴加至-15°C(3-溴-5-氯吡啶-2-基)甲醇(3.72g,16.7mmol)和三乙胺(4.66mL,33.4mmol)的DCM(50mL)溶液。让所得混合物在相同温度搅拌2小时。反应混合物用水淬灭和用EtOAc稀释,分开水层。有机层用盐水洗涤,在无

水 Na_2SO_4 上干燥,过滤,和减压浓缩,获得粗制物。粗制物通过硅胶柱色谱法(15-20% EtOAc/己烷)纯化,获得(3-溴-5-氯吡啶-2-基)甲磺酸甲酯(3.8g,76%收率),是半固体。 $m/z(\text{esi})M^+1=302.0$ 。

[0565] 步骤D:将n-BuLi(1.72M的THF/己烷溶液,6.1mL,10.5mmol)滴加至-70℃的DIPA(1.69mL,11.8mmol)的THF(10mL)溶液。让所得混合物在1小时内温热至-40℃。在-70℃将哌啶-1,4-二羧酸1-(叔丁基)4-乙基酯(1.8g,6.9mmol)的THF(20mL)溶液加入LDA和在-70℃搅拌1小时。然后滴加(3-溴-5-氯吡啶-2-基)甲磺酸甲酯(2.52g,8.4mmol)的THF(10mL)溶液,混合物在-70℃搅拌1小时。反应用水猝灭。分开水层和用EtOAc萃取。经合并的有机层用盐水洗涤,在无水 Na_2SO_4 上干燥,过滤,和减压浓缩。所得残余物通过硅胶柱色谱法(30-40%EtOAc/己烷)纯化,获得4-((3-溴-5-氯吡啶-2-基)甲基)哌啶-1,4-二羧酸1-(叔丁基)4-乙基酯(2.35g,73%收率),是胶状物。 $m/z(\text{esi})M^+1=462.9$ 。

[0566] 步骤E:在25℃将NaOH(1.95mg,48.8mmol)加入搅拌的4-((3-溴-5-氯吡啶-2-基)甲基)哌啶-1,4-二羧酸1-(叔丁基)4-乙基酯(4.5g,9.7mmol)的MeOH(50mL)和水(10mL)溶液和在65℃搅拌16小时。混合物浓缩至干,和粗制物用水溶解和用 Et_2O 洗涤。分开水层和用2N HCl将pH保持在7-6。化合物用EtOAc萃取。分开有机层,用盐水洗涤,在无水 Na_2SO_4 上干燥,过滤,和减压浓缩,获得4-((3-溴-5-氯吡啶-2-基)甲基)-1-(叔丁氧羰基)哌啶-4-羧酸(4.1g,97%收率),是固体。 $m/z(\text{esi})M^+1=435.3$ 。

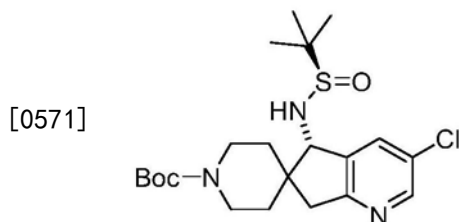
[0567] 步骤F:在 N_2 气氛下将NaH(60%矿物油分散液,456mg,11.4mmol)分批加入-15℃的4-((3-溴-5-氯吡啶-2-基)甲基)-1-(叔丁氧羰基)哌啶-4-羧酸(4.1g,9.5mmol)的THF(23mL)溶液。在该温度搅拌15分钟之后,将混合物冷却至-60℃。将n-BuLi(1.72M己烷溶液,7.66mL,13.2mmol)滴加至混合物,搅拌30分钟,然后在30分钟内将温度升至-20℃。反应混合物用水猝灭和用EtOAc萃取。有机层用盐水洗涤,在无水 Na_2SO_4 上干燥,过滤,和减压浓缩,获得粗制物。粗制物通过硅胶柱色谱法(30% EtOAc/己烷)纯化,获得3-氯-5-氧代-5,7-二氢螺[环戊二烯并[b]吡啶-6,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯(1.1g,34%收率),是半固体。 $m/z(\text{esi})M^+1=337.3$ 。

[0568] 步骤G:将乙醇钛(IV)(4.11mL,19.6mmol)加入搅拌的3-氯-5-氧代-5,7-二氢螺[环戊二烯并[b]吡啶-6,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯(1.1g,3.3mmol)的溶液,在95℃搅拌5分钟。加入(R)-(+)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(1.18g,9.8mmol),在95℃搅拌5小时。让混合物在室温下冷却,用EtOAc和水稀释。所得混合物在室温下激烈地搅拌15分钟然后用**C盐**®垫过滤。滤液用EtOAc萃取和用盐水洗涤。有机相在无水 Na_2SO_4 上干燥和减压浓缩,获得粗制物。粗制物通过硅胶柱色谱法(30%EtOAc/己烷)纯化,获得(R,Z)-5-((叔丁基亚磺酰基)亚氨基)-3-氯-5,7-二氢螺[环戊二烯并[b]吡啶-6,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯(911mg,63%收率),是半固体。 $m/z(\text{esi})M^+1=440.2$ 。

[0569] 步骤H:在0℃将硼氢化钠(391mg,10.3mmol)加入搅拌的(R,Z)-5-((叔丁基亚磺酰基)亚氨基)-3-氯-5,7-二氢螺[环戊二烯并[b]吡啶-6,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯(910mg,2.1mmol)的MeOH(28.0mL)溶液,搅拌3小时。让反应混合物温热至室温,缓慢加入饱和 NH_4Cl 水溶液猝灭过量的硼氢化钠和蒸发MeOH。残余物用EtOAc和水稀释。分开有机层。经合并的有机层用盐水洗涤,在无水 Na_2SO_4 上干燥,过滤,和减压浓缩,获得粗制物。粗制物通过正相制备型HPLC纯化(Chiralpak IG(21.0x250mm),5 μ ,己烷/乙醇:85/15),获得

(R)-5-(((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-3-氯-5,7-二氢螺[环戊二烯并[b]吡啶-6,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯(580mg,50%收率)(m/z (esi) M^+ =442.1),是固体。

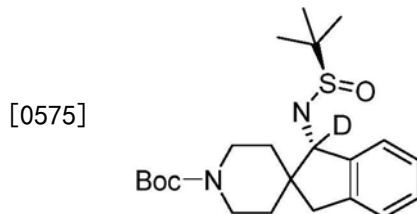
[0570] 中间体实施例AN



[0572] (S)-5-(((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-3-氯-5,7-二氢螺[环戊二烯并[b]吡啶-6,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯

[0573] (S)-5-(((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-3-氯-5,7-二氢螺[环戊二烯并[b]吡啶-6,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯根据中间体实施例AM制备,分离步骤G的物质和通过正相制备型HPLC纯化(Chiralpak IG(21.0x250mm),5 μ ,己烷/乙醇:85/15)获得纯物质,是粘稠固体(117mg,11%收率, m/z (esi) M^+ =442.2)。

[0574] 中间体实施例A0



[0576] (S)-1-(((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯-1-d

[0577] 步骤A:在0℃将NaH(60%,在矿物油中)(2.72g,68.08mmol)加入搅拌的2,3-二氢-1H-茛-1-酮(3.0g,22.69mmol)的DMF(60mL)溶液。在5℃搅拌反应混合物30分钟。将N-苄基-2-氯-N-(2-氯乙基)乙-1-胺盐酸盐(5.76g,24.96mmol)分批加入,混合物在60℃搅拌16小时。反应用盐水猝灭,用EtOAc萃取。合并有机层和用过量水、随后盐水洗涤,在无水Na₂SO₄上干燥,和减压浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法(35-40%EtOAc/己烷)纯化,提供1'-苄基螺[茛-2,4'-哌啶]-1(3H)-酮(2.7g,41%收率),是油状物。 m/z (esi) M^+ =292.5。

[0578] 步骤B:将氯甲酸1-氯乙基酯(3.07mL,28.44mmol)加入搅拌的1'-苄基螺[茛-2,4'-哌啶]-1(3H)-酮(2.76g,9.48mmol)的DCE(45mL)溶液,将其回流1小时。蒸发DCE至干,加入甲醇(45mL)。将反应混合物再回流1小时。反应蒸发至干,获得螺[茛-2,4'-哌啶]-1(3H)-酮(1.91g,粗制),是半固体。 m/z (esi) M^+ =202.3。

[0579] 步骤C:将三乙胺(5.28mL,37.95mmol)加入搅拌的螺[茛-2,4'-哌啶]-1(3H)-酮(1.91g,9.49mmol)的DCM(45mL)溶液,随后是boc-酸酐(3.27mL,14.23mmol)。反应在室温下搅拌1小时。浓缩反应,和所得残余物通过硅胶柱色谱法(15-17%EtOAc/己烷)纯化,获得1-氧代-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯(1.47g,52%2步收率),是固体。 m/z (esi) M^+ =LCMS:302.1。

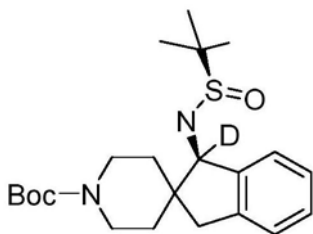
[0580] 步骤D:将乙醇钛(IV)(2.29mL,10.93mmol)和(R)-(+)-2-甲基-2-丙烷亚磺酰胺(662.40mg,5.46mmol)加入搅拌的1-氧代-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯

(823mg, 2.73mmol) 的 THF (5mL) 溶液, 反应在 90°C 加热 12 小时。反应混合物冷却至室温和用水稀释和用 EtOAc 萃取。经合并的有机相用盐水洗涤, 在 Na₂SO₄ 上干燥, 和浓缩, 获得粗制物。粗制物与又一批次的 1-氧代-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯 (200mg) 混合并通过硅胶柱色谱法 (20-25% EtOAc/己烷) 纯化, 获得 (R,E)-1-((叔丁基亚磺酰基)亚氨基)-6-氯-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯 (545mg, 42%, 收率)。m/z (esi) M⁺1 = 405.0。

[0581] 步骤 E: 在 -50°C 将 NaBD₄ (46.62mg, 1.11mmol) 加入搅拌的 (R,E)-1-((叔丁基亚磺酰基)亚氨基)-6-氯-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯 (300mg, 0.74mmol) 的 THF (12mL) 溶液, 和在 16 小时内让温度升至室温。反应用饱和 NH₄Cl 溶液猝灭和用 EtOAc 萃取。有机层用盐水洗涤, 在 Na₂SO₄ 上干燥, 和浓缩。粗制物通过 SFC 纯化 [Chiralpak IG (250x21 mm) 5μ, 25g/min. 流动相: 60% CO₂+40% 甲醇。ABPR: 100 巴。收集第一洗脱峰, 提供 (S)-1-(((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯-1-d (152mg, 51% 收率)。m/z (esi) M⁺1 = 408.4。

[0582] 中间体实施例 AP

[0583]

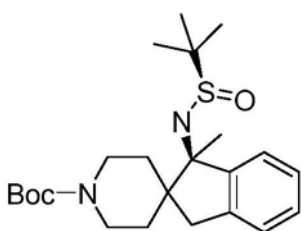


[0584] (R)-1-(((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯-1-d

[0585] (R)-1-(((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯-1-d 根据中间体实施例 A0 制备, 收集步骤 D 的第二洗脱峰 (34 mg, 11% 收率) m/z (esi) M⁺1 = 408.4。

[0586] 中间体实施例 AQ

[0587]



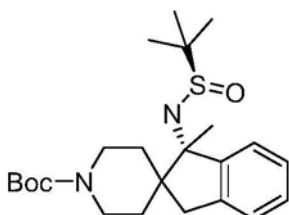
[0588] (R)-1-(((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-1-甲基-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯

[0589] 在 0°C 将 MeMgBr (3M, 在醚中) (0.4mL, 1.23mmol) 加入搅拌的 (R,Z)-1-((叔丁基亚磺酰基)亚氨基)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯 (100mg, 0.247mmol) 的 THF (0.5mL) 溶液和在该温度搅拌 3 小时。反应用饱和 NH₄Cl 溶液猝灭和用 EtOAc 萃取。合并有机层, 用盐水洗涤, 在无水 Na₂SO₄ 上干燥, 过滤, 和减压浓缩。粗制物与又一批次的 (R,Z)-1-((叔丁基亚磺酰基)亚氨基)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯 (120mg) 混合并通过正相制备型 HPLC 纯化 (Chiralpak IG (21.0x 250mm), 5μ, 己烷/EtOH/iPrNH₂ 80/20/

0.1, 1.0 mL/min)。收集第二洗脱峰, 提供粘稠固体 (76 mg, 33% 收率)。m/z (esi) $M^+1 = 421.4$ 。

[0590] 中间体实施例AR

[0591]

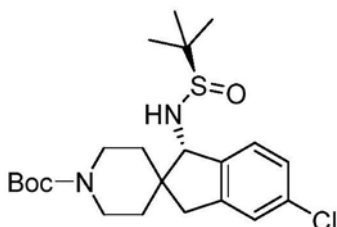


[0592] (S)-1-(((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-1-甲基-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯

[0593] (S)-1-(((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-1-甲基-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯根据中间体实施例AQ制备, 收集第一洗脱峰。m/z (esi) $M^+1 = 421.4$ 。

[0594] 中间体实施例AS

[0595]



[0596] (S)-1-(((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-5-氯-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯

[0597] 步骤A: 在0℃将NaH (60%矿物油分散液, 500 mg, 12.05 mmol) 加入搅拌的5-氯-2,3-二氢-1H-茛-1-酮 (1 g, 6.02 mmol) 的DMF (10 mL) 溶液和搅拌30分钟。在0℃将N-苄基-2-氯-N-(2-氯乙基)乙-1-胺盐酸盐 (1.5 g, 6.63 mmol) 加入反应混合物。在室温下搅拌反应混合物16小时。反应混合物用水猝灭和用EtOAc萃取。有机层浓缩至干, 粗制物通过硅胶柱色谱法 (30% EtOAc/己烷) 纯化, 提供1'-苄基-5-氯螺[茛-2,4'-哌啶]-1(3H)-酮 (300 mg, 15%, 收率), 是固体。m/z (esi) $M^+1 = 325.8$ 。

[0598] 步骤B: 在0℃将氯甲酸氯乙基酯 (270 mg, 1.84 mmol) 加入搅拌的1'-苄基-5-氯螺[茛-2,4'-哌啶]-1(3H)-酮 (300 mg, 0.92 mmol) 的DCE (10 mL) 溶液和搅拌10分钟。在80℃搅拌反应混合物1小时。浓缩反应混合物至干。粗制物溶于MeOH (10 mL) 和在75℃再次搅拌1小时。减压浓缩反应混合物, 提供5-氯螺[茛-2,4'-哌啶]-1(3H)-酮, 是粘稠固体 (250 mg), 其直接用于后续步骤而不加进一步纯化。m/z (esi) $M^+1 = 236.1$ 。

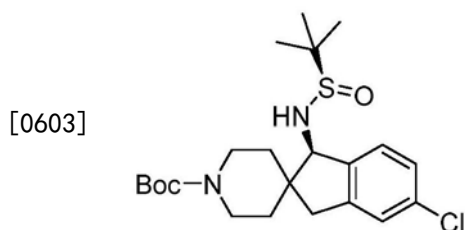
[0599] 步骤C: 在0℃将三乙胺 (0.3 mL, 2.13 mmol) 加入搅拌的5-氯螺[茛-2,4'-哌啶]-1(3H)-酮 (250 mg, 1.06 mmol) 的DCM (10 mL) 溶液。在0℃将Boc酸酐 (0.5 mL, 2.13 mmol) 加入溶液, 和在室温下搅拌反应混合物16小时。减压浓缩反应混合物和通过硅胶柱色谱法纯化 (10% EtOAc/己烷), 提供5-氯-1-氧代-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯 (130 mg, 30% 收率, 2步), 是固体。m/z (esi) $M^+1 = 335.3$ 。

[0600] 步骤D: 将5-氯-1-氧代-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯 (700 mg, 2.09 mmol) 和(R)-(+)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 (760.0 mg, 6.26 mmol) 加入温热的 (100℃) 乙醇钛(IV) (1.43 g, 6.26 mmol) 和在100℃搅拌16小时。反应混合物倾至EtOAc和盐水中。混

合物搅拌15分钟,和滤出沉淀的固体。分开液体部分。有机层用盐水洗涤,在无水 Na_2SO_4 上干燥和减压浓缩。所得残余物通过硅胶柱色谱法(1%MeOH/DCM)纯化,提供(R,E)-1-((叔丁基亚磺酰基)氨基)-5-氯-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯(600mg,41%收率),是固体。 m/z (esi) $M^+1=439.2$ 。

[0601] 步骤E:将硼氢化钠(217mg,5.70mmol)加入冰冷的(R,E)-1-((叔丁基亚磺酰基)氨基)-5-氯-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯(500 mg,1.14mmol)的MeOH(15mL)溶液和在室温下搅拌4小时。反应混合物用冰水猝灭和用EtOAc萃取。经合并的有机层在无水 Na_2SO_4 上干燥,过滤,和减压浓缩。所得残余物通过硅胶柱色谱法(30%EtOAc/己烷)纯化,提供(S)-1-(((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-5-氯-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯(195mg,39%收率)(m/z (esi) $M^+1=439.2$),是固体。

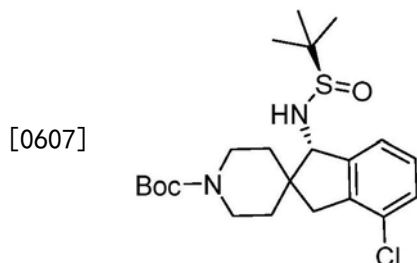
[0602] 中间体实施例AT



[0604] (R)-1-(((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-5-氯-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯

[0605] (R)-1-(((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-5-氯-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯根据中间体实施例AS制备,收集步骤E的第二洗脱峰,是固体(255mg,23%收率)(m/z (esi) $M^+1=441.4$)。

[0606] 中间体实施例AU



[0608] (S)-1-(((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-4-氯-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯

[0609] 步骤A:在冰冷条件下将NaH(60%矿物油分散液,2.16g,90.0mmol)分批加入搅拌的4-氯-2,3-二氢-1H-茛-1-酮(5.0g,30.0mmol)的DMF(10 mL)溶液和搅拌30分钟。将N-苄基-2-氯-N-(2-氯乙基)乙-1-胺盐酸盐缓慢加入反应混合物和在室温下搅拌16小时。反应用水猝灭,和有机层用EtOAc萃取。经合并的有机层用冷水和盐水洗涤,在无水 Na_2SO_4 上干燥,和过滤。有机层蒸发至干。所得残余物通过二氧化硅-凝胶柱色谱法(10%EtOAc/己烷)纯化,获得1'-苄基-4-氯螺[茛-2,4'-哌啶]-1(3H)-酮(2.9 g,30%收率),是胶状物。 m/z (esi) $M^+1=326.0$ 。

[0610] 步骤B:将氯甲酸氯乙基酯(2.78mL,25.84mmol)加入搅拌的1'-苄基-4-氯螺[茛-2,4'-哌啶]-1(3H)-酮(2.8g,8.61mmol)的DCE(10mL)溶液,回流反应混合物2小时。溶剂蒸

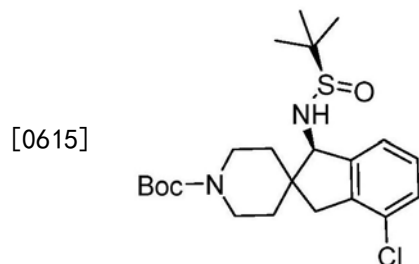
发至干,反应混合物溶于MeOH (5mL)和在80℃再加热1小时。反应蒸发至干,获得粗制反应混合物4-氯螺[茛-2,4'-哌啶]-1(3H)-酮盐酸盐(3.2g,粗制),其用于后续步骤而不加进一步纯化。 m/z (esi) $M^+1=235.7$ 。

[0611] 步骤C:在冰冷条件下将粗制4-氯螺[茛-2,4'-哌啶]-1(3H)-酮盐酸盐(3.2g, 11.76mmol)溶于DCM(5mL),和滴加三乙胺(6.68mL,47.83 mmol)。将Boc酸酐(2.63mL, 11.47mmol)加入反应混合物和在室温下继续搅拌16小时。向反应混合物加水,用DCM萃取。经合并的有机层用盐水洗涤,在无水 Na_2SO_4 上干燥,过滤,和减压蒸发,获得粗制物,将其通过硅胶柱色谱法(5%EtOAc/己烷)纯化,获得4-氯-1-氧代-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯(1.6g,50%收率,2步),是固体。 m/z (esi) $M^+1=336.2$ 。

[0612] 步骤D:将R-(+)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(705mg,5.82mmol)加入4-氯-1-氧代-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯(1.5g,4.47mmol)的温热(100℃)乙醇钛(IV)(4.0mL,19.08mmol)溶液,所得混合物在100℃加热16小时。与EtOAc(15mL)和 H_2O (15mL)搅拌反应混合物20分钟和过滤通过**C盐®**垫。分开有机层,水部分用EtOAc萃取。经合并的有机层减压蒸发,粗制反应混合物通过硅胶柱色谱法(20%EtOAc/己烷)纯化,提供(S,E)-1-((叔丁基亚磺酰基)氨基)-4-氯-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯(870mg,44%收率),是固体。 m/z (esi) $M^+1=438.8$ 。

[0613] 步骤E:在0℃将硼氢化钠(368mg,9.7mmol)分批加入搅拌的(S,E)-1-((叔丁基亚磺酰基)氨基)-4-氯-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯(850mg,1.94mmol)的MeOH(5mL)溶液和在室温下搅拌4小时。反应蒸发至干,加水至反应混合物。混合物用EtOAc萃取。经合并的有机层用盐水洗涤,在无水 Na_2SO_4 上干燥,过滤,和减压浓缩。所得残余物通过手性制备型HPLC纯化(Chiralpak IC 4.6x250mm,5 μ , DCM/EtOH/iPrNH₂ 50/50/0.1, 1.0mL/min),获得(S)-1-(((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-4-氯-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯,(231mg, 27%收率; m/z (esi) $M^+1=441.2$),是粘稠固体。

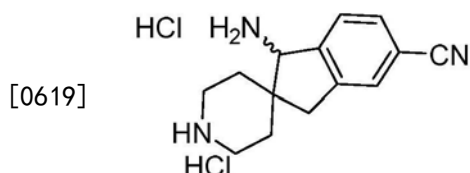
[0614] 中间体实施例AV



[0616] (R)-1-(((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-4-氯-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯

[0617] (R)-1-(((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-4-氯-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯根据中间体实施例AU制备,收集步骤E的第二洗脱峰,是粘稠固体(295mg,34%收率) (m/z (esi) $M^+1=441.2$)。

[0618] 中间体实施例AW



[0620] 1-氨基-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-5-腈二盐酸盐

[0621] 步骤A:在0℃将NaH(60%重量,在石蜡中)(3.61g,90.36mmol)加入搅拌的5-氯-2,3-二氢-1H-茛-1-酮(5.0g,30.12mmol)的DMF(50mL)溶液和在室温下搅拌30分钟。在0℃分批加入N-苄基-2-氯-N-(2-氯乙基)乙-1-胺(8.89g,33.13mmol)和在室温下再搅拌5小时。反应混合物用冰水淬灭和用乙酸乙酯萃取。干燥有机部分(Na_2SO_4),过滤,浓缩和粗制物通过硅胶柱色谱法(25%EtOAc-己烷)纯化,提供1'-苄基-5-氯螺[茛-2,4'-哌啶]-1(3H)-酮(2g,20%收率),是液体。 m/z (esi) $M+1=325.9$ 。

[0622] 步骤B:在0℃将氯甲酸1-氯乙基酯(3.49g,24.61mmol)加入搅拌的1'-苄基-5-氯螺[茛-2,4'-哌啶]-1(3H)-酮(2.0g,6.15mmol)的DCE(20 mL)溶液和搅拌10分钟。在80℃搅拌反应混合物16小时。浓缩反应混合物,将粗制物质溶于MeOH(20mL)和在80℃搅拌1小时。浓缩反应混合物,提供5-氯螺[茛-2,4'-哌啶]-1(3H)-酮盐酸盐(1.45g,粗制),是胶状液体,其用于后续步骤而不加进一步纯化。 m/z (esi) $M+1=236.1$ 。

[0623] 步骤C:在0℃将三乙胺(3.43mL,24.68mmol)和**oc**酸酐(2.12mL,9.25mmol)加入搅拌的5-氯螺[茛-2,4'-哌啶]-1(3H)-酮盐酸盐(1.45g,6.17 mmol)的DCM(15mL)溶液,在室温下搅拌反应混合物16小时。浓缩反应混合物和通过硅胶柱色谱法(30%EtOAc-己烷)纯化,提供5-氯-1-氧代-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯(400mg,19%收率,2步),是固体。 m/z (esi) $M+1=336.3$ 。

[0624] 步骤D:将 $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (982.0mg,8.35mmol)和锌粉(55.0mg,0.83 mmol)加入搅拌的5-氯-1-氧代-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯(1.4g,4.14mmol)的DMF(10mL)溶液和搅拌10分钟。反应混合物用氩脱气,然后加入2-(二叔丁基膦)-1,1'-联萘(trixiephos)(383.0mg,0.41 mmol),随后 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (232.0mg,0.41mmol),和在120℃搅拌反应混合物16小时。反应混合物用水稀释和用乙酸乙酯萃取。干燥有机部分(Na_2SO_4),过滤和浓缩,和粗制物质通过硅胶柱色谱法(30%EtOAc-己烷)纯化,提供5-氰基-1-氧代-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯(250mg,18%收率),是粘稠固体。 m/z (esi) $M^+1=326.3$ 。

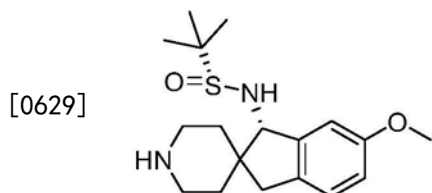
[0625] 步骤E:将(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(204.5mg,1.68mmol)加入搅拌的5-氰基-1-氧代-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯(500mg,1.53mmol)的乙醇钛(IV)溶液(1.62mL,7.66mmol)和在90℃搅拌1小时。反应混合物倾倒至EtOAc和盐水,搅拌15分钟。滤出沉淀固体。有机层用盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4)和浓缩,提供1-((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-5-氰基-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯(600mg,粗制),是胶状液体,其用于后续步骤不加进一步纯化。 m/z (esi) $M+1=430.3$ 。

[0626] 步骤F:在-10℃将 NaBH_4 (105.8mg,2.79mmol)加入搅拌的1-((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-5-氰基-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯(600.0mg,1.39mmol)的MeOH(10mL)溶液和在室温下搅拌2小时。浓缩反应混合物,用乙酸乙酯稀释和用水洗涤。有机层干燥(Na_2SO_4),过滤,浓缩和通过硅胶柱色谱法(40%EtOAc-己烷)纯化,提供1-((R)-

叔丁基亚磺酰基)氨基)-5-氰基-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯 (430mg, 71%收率), 是固体。 m/z (esi) $M+1=432.1$ 。

[0627] 步骤G: 在0℃将4M HCl二噁烷溶液(3mL)加入搅拌的1-(((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-5-氰基-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯 (430.0mg, 0.99mmol)的MeOH (3mL)溶液和在0℃搅拌2小时。浓缩反应混合物, 和粗制物与二乙醚研磨, 提供3-氨基-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-6-腈二盐酸盐(250mg, 84%收率), 是固体。 m/z (esi) $M+1=228.4$ 。

[0628] 中间体实施例AX



[0630] (R)-N-((S)-5-甲氧基-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-3-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺2,2,2-三氟乙酸盐

[0631] 步骤A: 在氩下将氢化钠60%矿物油分散液(0.74g, 18mmol)分批加入6-甲氧基-1-茛满酮(1g, 6.2mmol)的DMF (6.9mL, 6.2mmol)溶液。混合物在室温下搅拌10分钟。加入N-苄基-2-氯-N-(2-氯乙基)乙-1-胺(1.6g, 6.8mmol), 混合物继续搅拌过夜。反应倾至水中并用EtOAc分配。经合并的有机物用盐水洗涤, 在 Na_2SO_4 上干燥, 和减压浓缩。所得残余物通过硅胶色谱法(0%-10%DCM:MeOH(2% NH_4OH))纯化, 提供1'-苄基-6-甲氧基螺[茛-2,4'-哌啶]-1(3H)-酮(1.6g, 5mmol, 81%收率)。 m/z (esi) $M+1=322.2$ 。

[0632] 步骤B: 将1'-苄基-6-甲氧基螺[茛-2,4'-哌啶]-1(3H)-酮(1.6g, 5mmol)和二碳酸二叔丁酯(1.2g, 5.5mmol)的EtOH (25mL, 5mmol)和THF (25mL, 5mmol)溶液用 N_2 吹扫5分钟。将钨(Degussa型, 10重量%, 50% H_2O)(1.3g, 1.2mmol)加入该溶液, 立即封盖和用 N_2 吹扫额外5分钟。溶液然后在1atm H_2 压下搅拌。混合物在环境温度搅拌1小时。混合物用MeOH稀释和过滤通过填充的**C盐®**。减压浓缩滤液, 提供粗制6-甲氧基-1-氧代-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯(1.12g, 3.38mmol, 68%收率)。 m/z (esi) $M+1=232.2$ 。

[0633] 步骤C: 将(R)-(+)-2-甲基-2-丙烷亚磺酰胺(1.2g, 10.14mmol)和四乙氧基钛(5.4g, 23.66mmol)加入6-甲氧基-1-氧代-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯(1.12g, 3.34mmol)的THF (16.9mL, 3.34mmol)溶液, 和反应在90℃搅拌过夜。加入EtOAc随后水。滤出固体, 和分层。干燥有机层, 过滤和浓缩。所得残余物通过正相色谱法(0%-100%己烷:EtOAc)纯化, 提供(R,Z)-1-((叔丁基亚磺酰基)亚氨基)-6-甲氧基-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯(0.79g, 1.83mmol, 54%收率)。 m/z (esi) $M+1=435.2$ 。

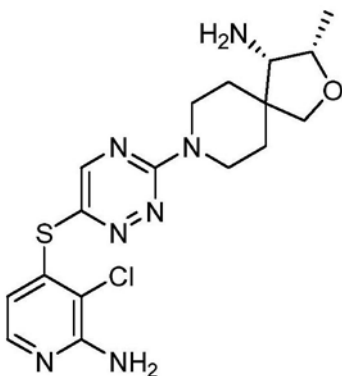
[0634] 步骤D: 将(R,Z)-1-((叔丁基亚磺酰基)亚氨基)-6-甲氧基-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯(0.79g, 1.83mmol)置于THF (15mL)和冷却至0℃。加入 NaBH_4 (0.1g, 2.74mmol), 让反应缓慢地温热至室温和搅拌18小时。加水, 和混合物用DCM (3X 25mL)萃取。合并萃取物和浓缩。所得残余物通过硅胶纯化(0-5%MeOH, 在含2% NH_4OH 的DCM中)。收集第一洗脱峰, 提供(S)-1-(((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-6-甲氧基-1,3-二

氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯(0.343g,0.79mmol,43%收率)。m/z (esi)M⁺1=437.3。

[0635] 步骤E:将TFA(303μL,3.93)加入(S)-1-((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基-6-甲氧基-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯(343mg,0.79 mmol)的DCM(1.57mL,0.79mmol)溶液,和在室温下搅拌反应1小时。减压浓缩反应,作为粗制(R)-N-((S)-5-甲氧基-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-3-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺2,2,2-三氟乙酸盐(354mg,0.79mmol,100%收率)继续进行。m/z (esi)M⁺1=337.2。

[0636] 实施例1

[0637]



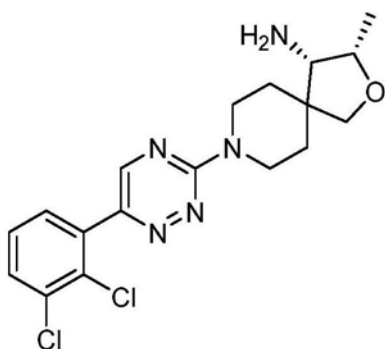
[0638] (3S,4S)-8-(6-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-1,2,4-三嗪-3-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺

[0639] 步骤A:将(3S,4S)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺二盐酸盐(320mg,1.3mmol)用二噁烷(6mL)稀释,随后加入DIEA(815μL,4.67 mmol)和3,6-二氯-1,2,4-三嗪(200mg,1.33mmol)。反应加热至50℃和搅拌3小时。让反应冷却和用DCM/IPA和10%碳酸钠稀释。分层,水层用DCM/IPA萃取两次。合并有机物,在MgSO₄上干燥,过滤和浓缩。物质在硅胶上纯化,用1-10%甲醇/DCM(1%NH₄OH)洗脱,提供(3S,4S)-8-(6-氯-1,2,4-三嗪-3-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺(290mg,1.02mmol,76.6%收率)。

[0640] 将(3S,4S)-8-(6-氯-1,2,4-三嗪-3-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺(30mg,0.11mmol)和2-氨基-3-氯吡啶-4-硫醇(20mg,0.13mmol)用二噁烷稀释,随后加入DIEA(55μL,0.32mmol)。反应置于氮下和加热至100℃。在搅拌4小时之后,反应用DCM/IPA和10%碳酸钠稀释。物质用DCM/IPA再萃取两次。合并有机物,在MgSO₄上干燥,过滤和浓缩。物质在硅胶上纯化,用10%甲醇/DCM(1%NH₄OH)洗脱。物质在C-18硅胶上再次纯化,用5-95%ACN/水(0.1%TFA)洗脱。纯级分用DCM/IPA和饱和碳酸氢钠稀释。分层,有机物在MgSO₄上干燥,过滤和浓缩,提供(3S,4S)-8-(6-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-1,2,4-三嗪-3-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺(6mg,0.015mmol,14%收率)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃)δ8.2(s,1H),7.75(d,1H,J=5.5Hz),6.12(d,1H,5.5Hz)4.9(br,2H),4.18-4.40(m,3H),3.84(d,1H,J=8.6Hz),3.6-3.8(m,3H),3.02(d,1H,J=4.7Hz),1.4-1.95(m,6H); m/z (esi/APCI)M⁺1=408.2。

[0641] 实施例2

[0642]



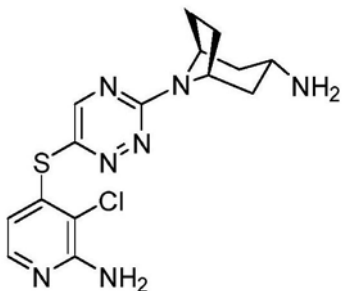
[0643] (3S,4S)-8-(6-(2,3-二氯苯基)-1,2,4-三嗪-3-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺

[0644] 步骤A:将(3S,4S)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺二盐酸盐(320mg, 1.3mmol)用二噁烷(6mL)稀释,随后加入DIEA(815 μ L,4.67 mmol)和3,6-二氯-1,2,4-三嗪(200mg,1.3mmol)。反应加热至50 $^{\circ}$ C和搅拌3小时。让反应冷却和用DCM/IPA和10%碳酸钠稀释。分层,水层用DCM/IPA萃取两次。合并有机物,在MgSO₄上干燥,过滤和浓缩。物质在硅胶上纯化,用1-10%甲醇/DCM(1%NH₄OH)洗脱,提供(3S,4S)-8-(6-氯-1,2,4-三嗪-3-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺(290mg,1.0mmol,76.6%收率)。

[0645] 步骤B:将(3S,4S)-8-(6-氯-1,2,4-三嗪-3-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺(30mg,0.11mmol),(2,3-二氯苯基)取代硼酸(30mg,0.16 mmol)和四(Tetrakis)(3.7mg,0.0032mmol)用二噁烷(1.0mL)稀释,随后加入Na₂CO₃(132 μ L,0.26mmol)。反应用氩吹扫,密封和加热至95 $^{\circ}$ C持续4小时。让反应冷却,用乙酸乙酯和水稀释。分层,乙酸乙酯在MgSO₄上干燥,过滤和浓缩。物质在硅胶上纯化,用10%甲醇/DCM(1% NH₄OH)洗脱,提供(3S,4S)-8-(6-(2,3-二氯苯基)-1,2,4-三嗪-3-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺(10mg,0.025mmol,24%收率)。¹H NMR (400MHz,CDCl₃) δ 8.51(s,1H),7.61(dd,1H,J=7.83,1.57Hz),7.54(dd,1H,J=7.83,1.57Hz),7.33(t,1H),4.18-4.40(m,3H),3.84(d,1H,J=9.0Hz),3.55-3.75(m,3H),3.05(d,1H,J=4.7Hz),1.4-1.95(m,6H);m/z(es/APCI)M⁺1=394.1。

[0646] 实施例3

[0647]



[0648] (1R,3s,5S)-8-(6-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-1,2,4-三嗪-3-基)-8-氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-胺

[0649] 步骤A:将((1R,3s,5S)-8-氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯(226mg, 1.00mmol)用二噁烷(5mL)稀释,随后加入DIEA(611 μ L,3.50 mmol)和3,6-二氯-1,2,4-三嗪(150mg,1.00mmol)。反应加热至50 $^{\circ}$ C和搅拌3小时。让反应冷却,用DCM/IPA和10%碳酸钠稀释。分层,水层用DCM/IPA萃取两次。合并有机物,在MgSO₄上干燥,过滤和浓缩。物质在

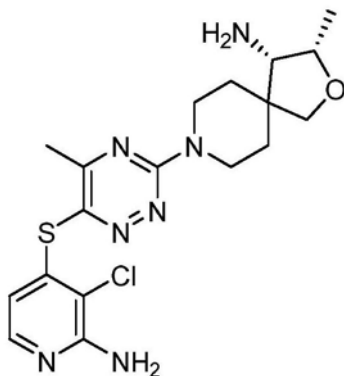
硅胶上纯化,用10-50%乙酸乙酯/己烷洗脱,提供((1R,3s,5S)-8-(6-氯-1,2,4-三嗪-3-基)-8-氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯(235 mg,0.692mmol,69.1%收率)。

[0650] 步骤B:将((1R,3s,5S)-8-(6-氯-1,2,4-三嗪-3-基)-8-氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯(30mg,0.088mmol)和2-氨基-3-氯吡啶-4-硫醇(14mg,0.088mmol)用二噁烷稀释,随后加入DIEA(46 μ L,0.26mmol)。反应置于氮下和加热至90 $^{\circ}$ C。在搅拌4小时之后,反应用DCM/IPA和10%碳酸钠稀释。物质用DCM/IPA再萃取两次。合并有机物,在MgSO₄上干燥,过滤和浓缩。物质在硅胶上纯化,用1-10%甲醇/DCM(1% NH₄OH)洗脱,提供((1R,3s,5S)-8-(6-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-1,2,4-三嗪-3-基)-8-氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯(25mg,0.054 mmol,61%收率)。

[0651] 步骤C:将((1R,3s,5S)-8-(6-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-1,2,4-三嗪-3-基)-8-氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯(25mg,0.054mmol)用DCM(1mL)稀释,随后加入TFA(1mL)。在搅拌2小时之后,浓缩反应。物质在C-18硅胶上纯化,用5-95%ACN/水(0.1%TFA)洗脱。纯级分用DCM/IPA和饱和碳酸氢钠稀释。分层,有机物在MgSO₄上干燥,过滤和浓缩。物质在硅胶上再次纯化,用10%甲醇/DCM(1%NH₄OH)洗脱,提供(1R,3s,5S)-8-(6-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-1,2,4-三嗪-3-基)-8-氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-胺(3mg,0.0082mmol,15%收率)。¹H NMR (400MHz,CDCl₃) δ 8.2(s,1H),7.76(d,1H,J=5.48Hz),6.17(d,1H,J=5.48Hz),5.10(br,1H),4.92(br,2H),4.74(br,1H),3.37(m,1H),1.2-2.2(m,10H);m/z(es/APCI)M⁺1=364.1。

[0652] 实施例4

[0653]



[0654] (3S,4S)-8-(6-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-5-甲基-1,2,4-三嗪-3-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺

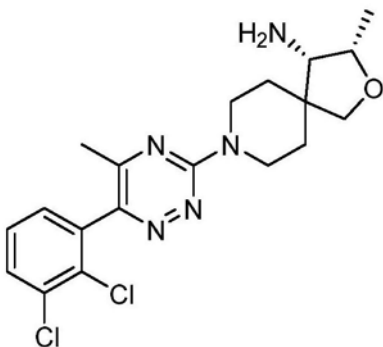
[0655] 步骤A:将(3S,4S)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺二盐酸盐(175mg,0.720mmol)用二噁烷(4mL)稀释,随后加入DIEA(377 μ L,2.16mmol)和3,6-二氯-5-甲基-1,2,4-三嗪(118mg,0.720mmol)。反应用氮吹扫,密封和加热至120 $^{\circ}$ C。在搅拌12小时之后,让反应冷却,用DCM(25%IPA)和10%碳酸钠稀释。分层,水层用DCM/IPA再萃取两次。合并有机物,在MgSO₄上干燥,过滤和浓缩。物质在硅胶上纯化,用1-10%甲醇/DCM洗脱,提供(3S,4S)-8-(6-氯-5-甲基-1,2,4-三嗪-3-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺(125mg,0.420mmol,58.3%收率)。

[0656] 步骤B:将(3S,4S)-8-(6-氯-5-甲基-1,2,4-三嗪-3-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺(23mg,0.077mmol)和2-氨基-3-氯吡啶-4-硫醇(15 mg,0.093mmol)用二噁烷稀释,随后加入DIEA(40 μ L,0.23mmol)。反应置于氮下和加热至100 $^{\circ}$ C。在搅拌4小时之

后,反应用DCM/IPA 和10%碳酸钠稀释。分层,有机物在MgSO₄上干燥,过滤和浓缩。物质在硅胶上纯化,用10%甲醇/DCM(1%NH₄OH)洗脱,提供 (3S,4S)-8-(6-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基) 硫基)-5-甲基-1,2,4-三嗪-3-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺 (2.5mg,0.0059mmol,7.7%收率)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ7.34(dd,1H,J=7.8,1.6Hz), 7.09(t, 1H,J=7.8Hz),7.02(dd,1H,J=7.8,1.6Hz),4.1-4.3(m,3H),3.82(d,1H,J=8.6Hz),3.70(d,1H,J=8.6Hz),3.6(m,2H),3.04(d, 1H,J=4.7Hz),2.22(s,3H),1.55-1.91(m,6H),1.2(d,3H,J=6.3 Hz);m/z(esi/APCI)M⁺1=422.2。

[0657] 实施例5

[0658]



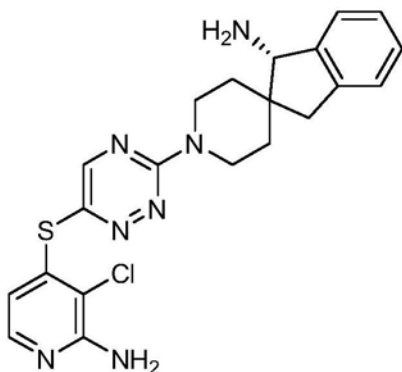
[0659] (3S,4S)-8-(6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基-1,2,4-三嗪-3-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺

[0660] 步骤A:将(3S,4S)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺二盐酸盐(175mg,0.720mmol)用二噁烷(4mL)稀释,随后加入DIEA(377μL,2.16mmol)和3,6-二氯-5-甲基-1,2,4-三嗪(118mg,0.720mmol)。反应用氮吹扫,密封和加热至120℃。在搅拌12小时之后,让反应冷却和用DCM(25%IPA)和10%碳酸钠稀释。分层,水层用DCM/IPA再萃取两次。合并有机物,在MgSO₄上干燥,过滤和浓缩。物质在硅胶上纯化,用1-10%甲醇/DCM洗脱,提供(3S,4S)-8-(6-氯-5-甲基-1,2,4-三嗪-3-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺(125mg,0.420mmol,58.3%收率)。

[0661] 步骤B:将(3S,4S)-8-(6-氯-5-甲基-1,2,4-三嗪-3-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺(100mg,0.336mmol),(2,3-二氯苯基)取代硼酸(96.1mg,0.504mmol)和四(Tetrakis)(11.6mg,0.0101mmol)用二噁烷(1.5mL)稀释,随后加入Na₂CO₃(420μL,0.840mmol)。反应用氮吹扫,密封和加热至130℃持续4小时。让反应冷却和用乙酸乙酯和水稀释。分层,乙酸乙酯在MgSO₄上干燥,过滤和浓缩。物质在硅胶上纯化,用10%甲醇/DCM(1%NH₄OH)洗脱,提供(3S,4S)-8-(6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基-1,2,4-三嗪-3-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺(32mg,0.0784mmol,23.3%收率)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ7.56(m,1H),7.31(m,2H),4.33(m,2H),4.21(m,1H),3.86(d,1H,J=8.9Hz),3.73(d,1H,J=8.9Hz),3.5-3.7(m,2H),3.04(d,1H,J=4.7Hz),2.22(s,3H),1.55-1.91(m,6H),1.25(d,3H,J=6.65Hz);m/z(esi/APCI)M⁺1=408.1。

[0662] 实施例6

[0663]



[0664] (S)-1'-((S)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1-基)-6-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-1,2,4-三嗪-3-基)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1-胺

[0665] 步骤A:将(R)-N-((S)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(163mg,0.53mmol)用二噁烷(2mL)稀释,随后加入DIEA(326 μ L,1.9mmol)。在搅拌5分钟之后,加入3,6-二氯-1,2,4-三嗪(80mg,0.53mmol)。反应加热至50 $^{\circ}$ C和搅拌3小时。让反应冷却和用DCM/IPA和10%碳酸钠稀释。分层,水层用DCM/IPA萃取两次。合并有机物,在MgSO₄上干燥,过滤和浓缩。物质在硅胶上纯化,用1-10%甲醇/DCM(1%NH₄OH)洗脱,提供(R)-N-((S)-1'-((6-氯-1,2,4-三嗪-3-基)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(25mg,0.060mmol,11%收率)。

[0666] 步骤B:将(R)-N-((S)-1'-((6-氯-1,2,4-三嗪-3-基)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(55mg,0.13mmol)和2-氨基-3-氯吡啶-4-硫醇钠(48mg,0.26mmol)用NMP(437 μ L,0.13mmol)稀释,随后加入DIEA(46 μ L,0.26mmol)。反应用氩吹扫,密封和加热至110 $^{\circ}$ C。在搅拌12小时之后,让反应冷却和用乙酸乙酯稀释和用水和盐水洗涤。乙酸乙酯在MgSO₄上干燥,过滤和浓缩。物质在硅胶上纯化,用100%乙酸乙酯洗脱,提供(R)-N-((S)-1'-((6-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-1,2,4-三嗪-3-基)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(55mg,0.10mmol,77%收率)。

[0667] 步骤C:将(R)-N-((S)-1'-((6-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-1,2,4-三嗪-3-基)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(20mg,0.037mmol)用二噁烷(1mL)稀释,随后加入HCl(92 μ L,0.37mmol)。在搅拌30分钟之后,反应用DCM和饱和碳酸氢钠水溶液稀释。在搅拌混合物10分钟之后,分层,DCM在MgSO₄上干燥,过滤和浓缩。物质在硅胶上纯化,用20%甲醇/乙酸乙酯洗脱,提供(S)-1'-((6-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-1,2,4-三嗪-3-基)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1-胺(15mg,0.034mmol,93%收率)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ 8.2(s,1H),7.76(d,1H,J=5.2Hz),7.2-7.35(m,4H),6.15(d,1H,J=5.2Hz),4.92(br,2H),4.78(br,1H),4.01(s,1H),3.37(m,2H),3.14(d,1H,J=15.6Hz),2.78(d,1H,J=15.6),1.3-1.91(m,7H);m/z(es/APCI)M⁺=440.1。

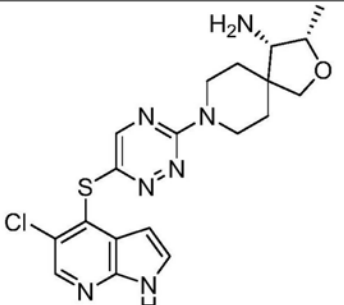
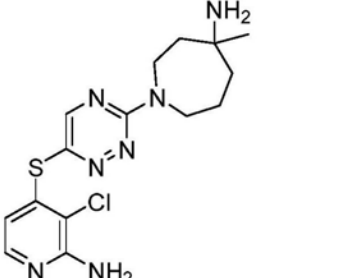
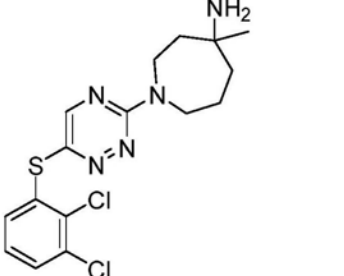
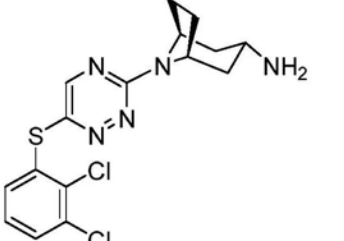
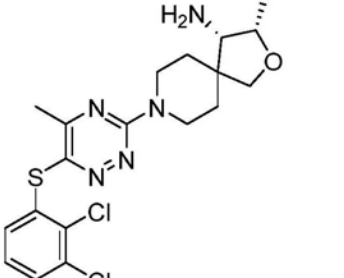
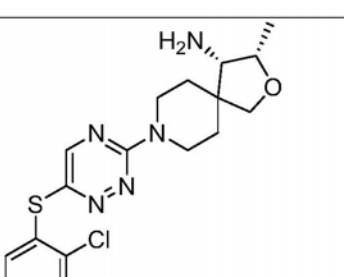
[0668] 表3的下述化合物根据上述程序用适当的原料和中间体制备。

[0669] 表3

[0670]

Ex. #	结构	名称	制备	MS
7		(3S,4S)-8-(6-((2,3-二氯苯基)硫基)-1,2,4-三嗪-3-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺	Ex. 1	426.1
8		(3S,4S)-8-(6-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)硫基)-1,2,4-三嗪-3-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺	Ex. 1	398.2

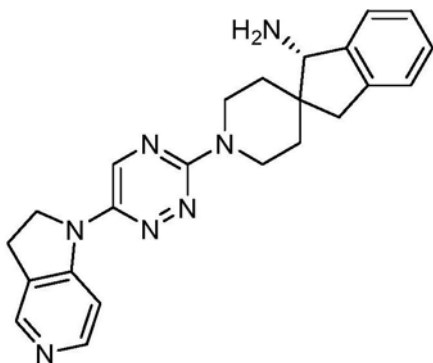
[0671]

9		(3S,4S)-8-(6-((5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)硫基)-1,2,4-三嗪-3-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺	Ex. 1	432.1
10		1-(6-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-1,2,4-三嗪-3-基)-4-甲基氮杂环庚烷-4-胺	Ex. 1	366.1
11		1-(6-((2,3-二氯苯基)硫基)-1,2,4-三嗪-3-基)-4-甲基氮杂环庚烷-4-胺	Ex. 1	384.1
12		(1R,3s,5S)-8-(6-((2,3-二氯苯基)硫基)-1,2,4-三嗪-3-基)-8-氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-胺	Ex. 3	382.1
13		(3S,4S)-8-(6-((2,3-二氯苯基)硫基)-5-甲基-1,2,4-三嗪-3-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺	Ex. 4	440.1
14		(3S,4S)-8-(6-((3-氯-2-甲基吡啶-4-基)硫基)-1,2,4-三嗪-3-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺	Ex. 1	402.1

[0672]

[0673] 实施例15

[0674]

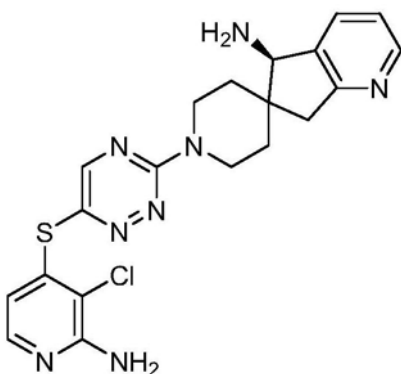


[0675] (S)-1'-((6-(2,3-二氢-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)-1,2,4-三嗪-3-基)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1-胺

[0676] 在具聚四氟乙烯盖的小瓶中,将Pd₂(dba)₃ (13mg,0.014mmol), xantphos (16mg,0.028mmol),碳酸铯 (113mg,0.35mmol),2,3-二氢-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶 (22mg,0.18mmol)和(S)-1'-((6-溴-1,2,4-三嗪-3-基)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1-胺 (50mg,0.14mmol)与二噁烷 (3mL)一起混合。将小瓶排空和反填充Ar三次。小瓶然后加热至90℃持续18小时。反应用DCM (5mL)稀释,混合物过滤通过C盐®垫。蒸发滤液,残余物用12g硅胶柱纯化(MeOH/DCM混合物2-20%),提供(S)-1'-((6-(2,3-二氢-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)-1,2,4-三嗪-3-基)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1-胺 (9mg,0.023mmol,16%收率),是固体。*m/z* (esi/APCI)M⁺1=360.0;¹H NMR (400MHz,CDCl₃) δ8.32 (s,2H), 8.17 (s,1H),7.64 (s,1H),7.33 (d,J=5.5Hz,1H),7.23 (s,3H), 4.62-4.49 (m,2H),4.18 (t,J=8.7Hz,2H),4.00 (s,1H),3.39-3.24 (m,4H),3.13 (d,J=15.6Hz,1H),2.76 (d,J=15.6Hz,1H),1.87 (td,J=12.5,4.3Hz,1H),1.81-1.71 (m,1H),1.48-1.33 (m,3H)。

[0677] 实施例16

[0678]



[0679] (R)-1'-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-1,2,4-三嗪-3-基)-5,7-二氢螺[环戊二烯并[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-胺三盐酸盐

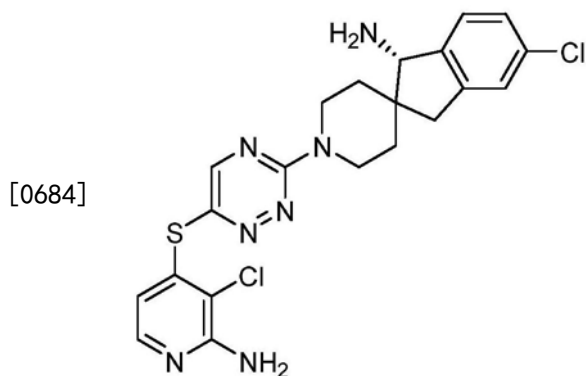
[0680] 步骤A:将(R)-5-(((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-5,7-二氢螺[环戊二烯并[b]吡啶-6,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯 (0.193g,0.474mmol)溶于DCM (3 mL),然后加入2,2,2-三氟乙酸 (0.270g,2.37mmol)。在搅拌1小时之后,蒸发反应,剩余的TFA盐用于后续步骤而不加进一步纯化。

[0681] 步骤B:将(R)-N-((R)-5,7-二氢螺[环戊二烯并[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 (0.07g,0.23mmol)作为TFA盐溶于二噁烷 (4mL),将TEA (0.16mL,

1.1mmol) 加入溶液。加入3,6-二氯-1,2,4-三嗪(0.032g,0.22mmol),将混合物加热至50℃持续3小时。将2-氨基-3-氯吡啶-4-硫醇钠(0.050g,0.27mmol)加入反应混合物,将混合物加热至90℃持续18小时。反应冷却至室温,用水(10mL)猝灭和用EtOAc(3X 15mL)萃取。经合并的有机层用盐水洗涤,干燥和蒸发,提供残余物。残余物用24g硅胶柱纯化(MeOH/DCM混合物2-20%),提供(R)-N-((R)-1'-(6-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-1,2,4-三嗪-3-基)-5,7-二氢螺[环戊二烯并[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(0.081g,0.15mmol,65%收率),是固体。 m/z (esi/APCI) $M^+1=545.2$ 。

[0682] 步骤C:将(R)-N-((R)-1'-(6-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-1,2,4-三嗪-3-基)-5,7-二氢螺[环戊二烯并[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(0.081g,0.15mmol)溶于DCM(2mL),将HCl/二噁烷(4M)(0.5 mL)加入混合物。在室温下搅拌反应30分钟,然后将醚(5mL)加入混合物。过滤产品和用醚洗涤三次,提供(R)-1'-(6-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-1,2,4-三嗪-3-基)-5,7-二氢螺[环戊二烯并[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-胺三盐酸盐(0.057g,0.13mmol,87%收率)。 m/z (esi/APCI) $M^+1=441.1$; 1H NMR(400MHz, $(CD_3)_2SO$) δ 8.73(s,1H),8.57-8.52(m,2H),8.08(d,J=7.4Hz,1H),7.75(d,J=6.3Hz,1H),7.44-7.38(m,1H),6.20(d,J=6.2Hz,1H),4.50(s,1H),3.15(d,J=17.1Hz,2H),1.86(d,J=11.8Hz,2H),1.62(d,J=12.5Hz,2H),1.07(t,J=7.0 Hz,1H)。

[0683] 实施例17



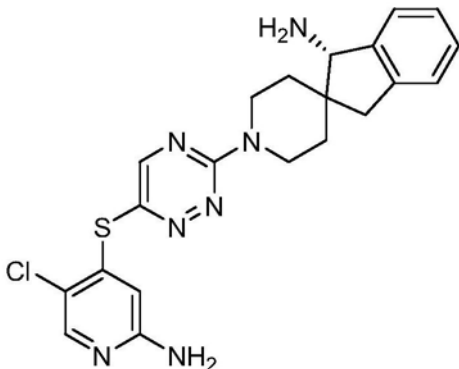
[0685] (S)-1'-(6-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-1,2,4-三嗪-3-基)-5-氯-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1-胺

[0686] 将(S)-1-(((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-5-氯-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯(0.100g,0.227mmol)溶于DCM(3mL),将4M HCl/二噁烷(1mL)加入溶液。混合物在室温下搅拌1小时,加入Et₂O(10mL)。过滤形成的固体和干燥。将(S)-5-氯-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1-胺二盐酸盐(30mg,0.097mmol)悬浮于二噁烷(3mL),将三乙胺(29mg,0.29mmol)加入混合物。混合物在室温下搅拌30分钟然后加入3,6-二溴-1,2,4-三嗪(23mg,0.097mmol)。反应加热至50℃和搅拌1小时。加入2-氨基-3-氯吡啶-4-硫醇钠(18mg,0.097mmol),将反应加热至90℃持续18小时。反应冷却至室温,用水(10mL)猝灭,混合物用DCM/IPA混合物(3X 10 mL)萃取。经合并的有机层用盐水洗涤(1X 10mL),干燥和蒸发,提供残余物。残余物用12g硅胶柱纯化(MeOH/DCM混合物2-20%),提供(S)-1'-(6-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-1,2,4-三嗪-3-基)-5-氯-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1-胺(15mg,0.032mmol,33%收率)。 m/z (esi/APCI) $M^+1=475.2$ 。 1H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 8.20(s,1H),7.76(s,1H),7.22(s,2H),6.13(s,1H),4.91(s,2H),4.74(s,2H),3.97(s,1H),

3.35 (d, J=12.1Hz, 2H), 3.12 (d, J=16.2Hz, 1H), 2.75 (d, J=16.1 Hz, 1H), 1.87 (d, J=12.4Hz, 1H), 1.76 (d, J=11.5Hz, 1H), 1.67 (d, J=13.0Hz, 1H), 1.39 (d, J=12.5Hz, 2H)。

[0687] 实施例18

[0688]



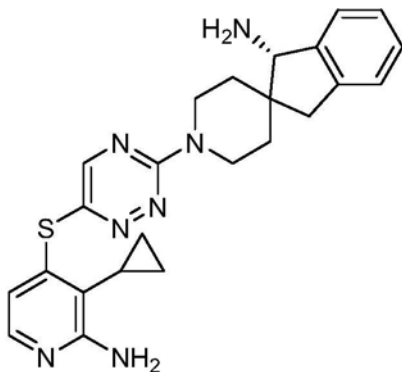
[0689] (S)-1'-((6-((2-氨基-5-氯吡啶-4-基)硫基)-1,2,4-三嗪-3-基)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺

[0690] 步骤A:将(R)-N-((S)-1'-((6-氯-1,2,4-三嗪-3-基)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(.10g,0.24mmol)和2-氨基-5-氯吡啶-4-硫醇钠(0.088g,0.48mmol)分散于N,N-二甲基乙酰胺(1.2mL,0.24 mmol)。加入三乙胺(0.13mL,0.96mmol),所得溶液在100℃搅拌96小时。将粗制物质加载于40g硅胶柱上,用0-10% MeOH:DCM+ NH₄OH梯度分离,提供(R)-N-((S)-1'-((2-氨基-5-氯吡啶-4-基)硫基)-1,2,4-三嗪-3-基)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(0.066g,0.12mmol,48%)。m/z (esi/APCI) M⁺1=544.2。

[0691] 步骤B:将(R)-N-((S)-1'-((6-((2-氨基-5-氯吡啶-4-基)硫基)-1,2,4-三嗪-3-基)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(0.028g,0.051mmol)分散于二氯甲烷(0.51mL,0.051mmol)。加入盐酸溶液(4.0M,在1,4-二噁烷中)(0.10mL,0.404mmol),所得溶液在室温下搅拌30分钟。粗制反应减压过滤,提供(S)-1'-((6-((2-氨基-5-氯吡啶-4-基)硫基)-1,2,4-三嗪-3-基)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(0.015g,0.034 mmol,68%收率),是固体。¹H NMR (400MHz, (CD₃)₂SO) δ8.52 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.19 (d, 2H, J=8.2Hz), 6.15 (s, 2H), 5.86 (s, 1H), 5.76 (s, 1H), 4.64 (br, 3H), 3.88 (s, 1H), 3.14 (d, 1H, J=15.7Hz), 2.68 (d, 1H, J=14.9), 1.76 (m, 4H), 1.20 (m, 3H); m/z (esi/APCI) M⁺1=440.2。

[0692] 实施例19

[0693]



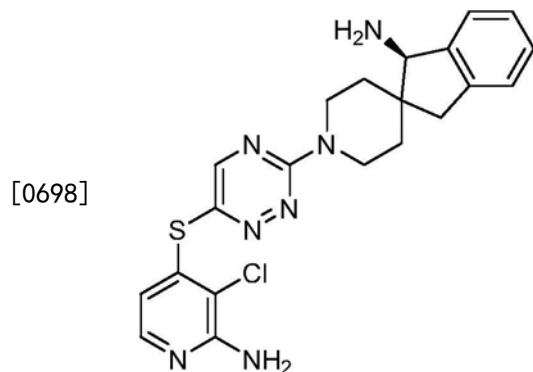
[0694] (S)-1'-((6-((2-氨基-3-环丙基吡啶-4-基)硫基)-1,2,4-三嗪-3-基)-1,3-二氢

螺[茛-2,4'-哌啶]-1-胺

[0695] 步骤A:将4-溴-3-环丙基吡啶-2-胺(0.013g,0.061mmol),三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(0.0044g,0.0048mmol),4,5-二(二苯基膦基)-9,9-二甲基咕吨(0.0035g,0.0061mmol),和(S)-(1'-(6-巯基-1,2,4-三嗪-3-基)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1-基)氨基甲酸叔丁酯(0.025g,0.061mmol)溶于1,4-二噁烷(0.30mL,0.061mmol)。加入N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(0.022 mL,0.12mmol),所得溶液在100℃搅拌4小时。将粗制物质加载于60g C-18柱和用5-95%MeCN:H₂O+0.1%TFA梯度分离。浓缩级分,再悬浮于DCM,用饱和NaHCO₃洗涤和在Na₂SO₄上干燥。过滤溶液和浓缩,提供(R)-N-((S)-1'-(6-((2-氨基-3-环丙基吡啶-4-基)巯基)-1,2,4-三嗪-3-基)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(0.0089g,0.016mmol,27%),是固体。 m/z (esi/APCI) $M^+1=550.2$ 。

[0696] 步骤B:将(R)-N-((S)-1'-(6-((2-氨基-3-环丙基吡啶-4-基)巯基)-1,2,4-三嗪-3-基)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(0.0080g,0.015mmol)分散于二氯甲烷(0.10mL,0.015mmol)。加入盐酸(4.0N,在二噁烷中)(0.018mL,0.073mmol),溶液在室温下搅拌30分钟。减压过滤粗制反应混合物。沉淀溶于MeOH和浓缩,然后再悬浮于DCM。溶液用饱和Na₂HCO₃随后水洗涤。有机物在Na₂SO₄上干燥和浓缩,提供(S)-1'-(6-((2-氨基-3-环丙基吡啶-4-基)巯基)-1,2,4-三嗪-3-基)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1-胺(0.0054g,0.011mmol,76%收率),是固体。¹H NMR(400MHz,(CD₃)₂SO)δ8.46(s,1H),7.60(s,1H),7.31(d,1H,J=6.3Hz),7.18(m,2H),5.81(s,1H),5.75(d,2H,J=2.2 Hz),4.57(br,2H),3.87(s,1H),3.87(m,3H),3.13(m,1H),2.67(m,1H),1.71(m,5H),1.20(m,2H),0.85(m,2H),0.58(m,2H); m/z (esi/APCI) $M^+1=446.2$ 。

[0697] 实施例20



[0699] (R)-1'-(6-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)巯基)-1,2,4-三嗪-3-基)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1-胺

[0700] 步骤A:将(1R)-1-(3,3-二甲基-1-氧化-1,2-硫杂氮丙啶-2-基)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯(1.2g,3.2mmol)溶于二氯甲烷(8.0mL,3.2mmol)。加入盐酸溶液(4.0M,在1,4-二噁烷中,7.9mL,32mmol),所得溶液在室温下搅拌2小时。过滤粗制反应,沉淀用醚洗涤,提供(R)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1-胺(0.82g,3.0mmol,94%),是固体。 m/z (esi/APCI) $M^+1=203.2$ 。

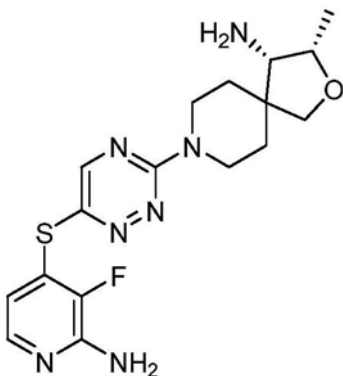
[0701] 步骤B:将(R)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1-胺(0.494g,2.44mmol)和3,6-二溴-1,2,4-三嗪(.58g,2.4mmol)溶于1,4-二噁烷(9.8mL,2.4 mmol)。加入三乙胺(1.0mL,7.3mmol),所得溶液在50℃搅拌1.5小时。反应用3:1DCM:IPA溶液(25mL)稀释和用2M

NaCO₃ (15mL) 洗涤。有机物与水层分开。合并有机层,用水和饱和NaHCO₃洗涤。粗制物质在Na₂SO₄上干燥和浓缩,提供(R)-1'- (6-溴-1,2,4-三嗪-3-基)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1-胺。 m/z (esi/APCI) $M^+1=362.2$ 。

[0702] 步骤C:将(R)-1'- (6-溴-1,2,4-三嗪-3-基)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1-胺(0.88g, 2.4mmol)分散于N,N-二甲基乙酰胺(9.8mL, 2.4mmol)。加入2-氨基-3-氯吡啶-4-硫醇钠(0.450g, 2.4mmol),随后三乙胺盐酸盐(0.34 g, 2.5mmol)。所得溶液在80℃搅拌12小时。粗制反应用3:1IPA:DCM 稀释。有机物用2M Na₂CO₃和饱和NaHCO₃洗涤。合并有机物,在Na₂SO₄上干燥和浓缩。将粗制物质加载于80g硅胶柱和用0-10%MeOH:EtOAc 洗脱,提供(R)-1'- (6-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-1,2,4-三嗪-3-基)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1-胺(0.14g, 0.33mmol, 13.5%收率),是固体。¹H NMR (400MHz, (CD₃)₂SO) δ8.48 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.31 (d, 1H, J=6.2Hz), 7.18 (m, 2H), 6.42 (s, 1H), 5.93 (d, 1H, J=5.3Hz), 4.54 (br, 2H), 3.88 (s, 1H), 3.39 (m, 1H), 3.13 (d, 1H, J=15.6Hz), 2.67 (d, 1H, J=15.6), 1.85 (m, 5H), 1.59 (d, 1H, J=13.2Hz), 1.20 (m, 3H); m/z (esi/APCI) $M^+1=440.1$ 。

[0703] 实施例21

[0704]

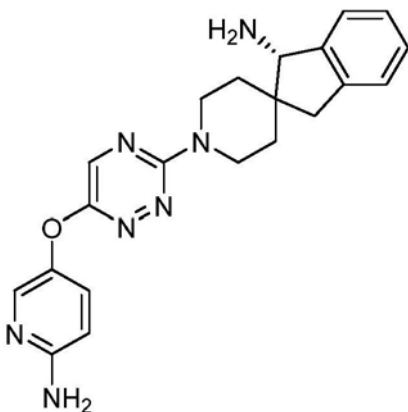


[0705] (3S,4S)-8-(6-((2-氨基-3-氟吡啶-4-基)硫基)-1,2,4-三嗪-3-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺

[0706] 将(3S,4S)-8-(6-氯-1,2,4-三嗪-3-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺(0.026g, 0.090mmol)和3-((2-氨基-3-氟吡啶-4-基)硫基)丙酸甲酯(0.023g, 0.099mmol)溶于N,N-二甲基乙酰胺(0.50mL, 0.10mmol)。加入叔丁醇钾(0.090mL, 0.090mmol),所得溶液在80℃搅拌过夜。将粗制反应加载于40g硅胶柱和用0-8%MeOH:DCM+NH₄OH梯度分离,提供(3S,4S)-8-(6-((2-氨基-3-氟吡啶-4-基)硫基)-1,2,4-三嗪-3-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺(0.0092g, 0.024mmol, 26.0%收率),是固体。¹H NMR (400MHz, (CD₃)₂SO) δ8.23 (s, 1H), 7.92 (m, 1H), 7.57 (m, 1H), 6.67 (s, 2H), 5.73 (s, 2H), 3.99 (m, 1H), 3.64 (d, 3H, J=8.4Hz), 2.88 (d, 2H, J=5.0Hz), 1.96 (s, 2H), 1.54 (m, 4H), 1.15 (m, 1H), 1.05 (d, 2H, J=6.2Hz); m/z (esi/APCI) $M^+1=393.2$ 。

[0707] 实施例22

[0708]



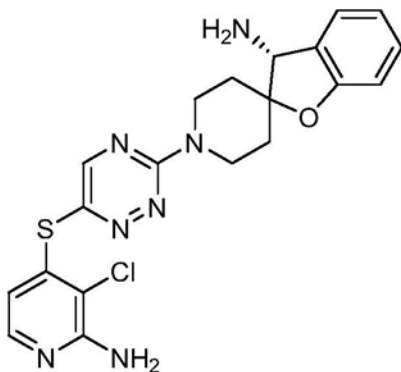
[0709] (S)-1'-((6-((6-氨基吡啶-3-基)氧基)-1,2,4-三嗪-3-基)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1-基)-2-氨基丙烷-2-亚磺酰胺

[0710] 步骤A:将(S)-N-((S)-1'-((6-溴-1,2,4-三嗪-3-基)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(0.10g,0.22mmol),2-氨基-5-羟基吡啶HCl(0.033g,0.23mmol),和碳酸铯(0.22g,0.66mmol)溶于(甲基亚磺酰基)甲烷(2.0mL,0.22mmol)。所得溶液在100℃搅拌过夜。将粗制物质加载于40g硅胶柱和用10%MeOH:EtOAc+NH₄OH等度法分离,提供(R)-N-((S)-1'-((6-((6-氨基吡啶-3-基)氧基)-1,2,4-三嗪-3-基)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(0.015g,0.030mmol,14%收率)。m/z(es/APCI)M⁺1=494.2。

[0711] 步骤B:将(R)-N-((S)-1'-((6-((6-氨基吡啶-3-基)氧基)-1,2,4-三嗪-3-基)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(0.015g,0.030mmol)溶于二氯甲烷(0.10mL,0.030mmol)。加入盐酸(4.0N,在二噁烷中,0.076mL,0.30mmol),和在室温下搅拌反应1小时。减压过滤粗制反应,提供沉淀。用MeOH将沉淀洗入分开的滤瓶。将粗制物质加载于4g硅胶柱和用10%MeOH:EtOAc+NH₄OH等度梯度分离,提供(S)-1'-((6-((6-氨基吡啶-3-基)氧基)-1,2,4-三嗪-3-基)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1-基)-2-氨基丙烷-2-亚磺酰胺(0.0050g,0.013mmol,42%收率),是固体。¹H NMR(400 MHz,(CD₃)₂SO)δ8.37(s,1H),7.80(m,1H),7.30(m,2H),7.17(m,2H),6.46(d,1H,J=8.8Hz),5.87(s,2H),4.33(m,1H),3.87(m,1H),3.20(m,1H),3.08(d,2H,J=16.0Hz),2.65(m,1H),1.96(s,2H),1.73(m,1H),1.62(m,1H),1.47(m,1H),1.21(s,1H),1.15(m,2H);m/z(es/APCI)M⁺1=390.2。

[0712] 实施例23

[0713]



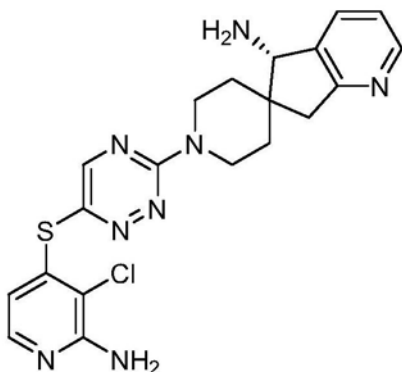
[0714] (R)-1'-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-1,2,4-三嗪-3-基)-3H-螺[苯并呋喃-2,4'-哌啶]-3-胺

[0715] 步骤A:将(R)-N-((R)-1'-(6-氯-1,2,4-三嗪-3-基)-3H-螺[苯并呋喃-2,4'-吡啶]-3-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(0.037g,0.088mmol)和2-氨基-3-氯吡啶-4-硫醇钠(0.034g,0.18mmol)稀释于N,N-二甲基乙酰胺(0.44 mL,0.088mmol)。加入三乙胺(0.049mL,0.35mmol),所得溶液在100℃ 搅拌过夜。将粗制物质加载于40g硅胶柱和用0-10%MeOH:EtOAc 梯度分离,提供(R)-N-((R)-1'-(6-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-1,2,4-三嗪-3-基)-3H-螺[苯并呋喃-2,4'-吡啶]-3-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺。 m/z (esi/APCI) $M^+1=546.1$ 。

[0716] 步骤B:将(R)-N-((R)-1'-(6-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-1,2,4-三嗪-3-基)-3H-螺[苯并呋喃-2,4'-吡啶]-3-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(0.039g,0.071mmol)分散于1,4-二噁烷(0.71mL,0.071mmol)。加入盐酸(4.0M,在1,4-二噁烷中,0.14mL,0.57mmol),所得溶液在室温下搅拌30分钟。反应用饱和 Na_2SO_4 (2.0mL)猝灭直至溶液pH为9,用EtOAc萃取。将粗制反应加载于24g硅胶柱和用0-10%MeOH:EtOAc+ NH_4OH 梯度分离,提供(R)-1'-(6-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-1,2,4-三嗪-3-基)-3H-螺[苯并呋喃-2,4'-吡啶]-3-胺(0.0077g,0.017mmol,24%收率),是油状物。 1H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 8.22(s,1H),7.71(d,1H,J=4.4Hz),7.34(d,1H,J=7.3Hz),7.23(m,1H),6.94(m,1H),6.84(d,1H,J=8.0Hz),6.14(d,1H,J=5.4Hz),4.80(br,2H),4.14(s,1H),3.01(s,1H),2.49(s,1H),2.00(m,4H),1.81(m,1H),1.26(m,3H); m/z (esi/APCI) $M^+1=442.1$ 。

[0717] 实施例24

[0718]



[0719] (S)-1'-(6-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-1,2,4-三嗪-3-基)-5,7-二氢螺[环戊二烯并[b]吡啶-6,4'-吡啶]-5-胺

[0720] 步骤A:将(S)-5-(((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-5,7-二氢螺[环戊二烯并[b]吡啶-6,4'-吡啶]-1'-羧酸叔丁酯(0.20g,0.49mmol)分散于二氯甲烷(2.5mL,0.49mmol)。加入三氟乙酸(0.38mL,4.9mmol),所得溶液在室温下搅拌1小时。浓缩反应,提供(R)-N-((S)-5,7-二氢螺[环戊二烯并[b]吡啶-6,4'-吡啶]-5-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(0.15g,0.49mmol,99%收率),是玻璃状固体。 m/z (esi/APCI) $M^+1=308.2$ 。

[0721] 步骤B:将(R)-N-((S)-5,7-二氢螺[环戊二烯并[b]吡啶-6,4'-吡啶]-5-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(0.15g,0.49mmol)和3,6-二氯-1,2,4-三嗪(0.084g,0.56mmol)溶于1,4-二噁烷(1.5mL,0.375mmol)。加入三乙胺(0.21mL,1.47mmol),所得溶液在100℃搅拌过夜。将粗制物质加载于40g硅胶柱和用50-100%EtOAc/己烷梯度分离,提供(R)-N-((S)-1'-(6-氯-1,2,4-三嗪-3-基)-5,7-二氢螺[环戊二烯并[b]吡啶-6,4'-吡啶]-5-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(0.099g,0.23mmol,47%收率),是固体。 m/z (esi/APCI) M^+1

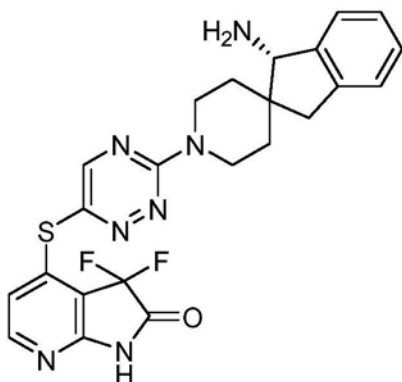
=421.2。

[0722] 步骤C:将(R)-N-((S)-1'- (6-氯-1,2,4-三嗪-3-基)-5,7-二氢螺[环戊二烯并[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(0.099g,0.23mmol)和2-氨基-3-氯吡啶-4-硫醇钠(0.10g,0.56mmol)分散于N,N-二甲基乙酰胺(1.2mL,0.23mmol)。加入三乙胺(0.13mL,0.94mmol),所得溶液在100℃搅拌12小时。将粗制反应加载于40g硅胶柱和用0-10%MeOH:EtOAc梯度分离,提供(R)-N-((S)-1'- (6-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-1,2,4-三嗪-3-基)-5,7-二氢螺[环戊二烯并[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(0.027g,0.050mmol,21%收率),是固体。 m/z (esi/APCI) $M^+1=545.1$ 。

[0723] 步骤D:将(R)-N-((S)-1'- (6-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-1,2,4-三嗪-3-基)-5,7-二氢螺[环戊二烯并[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(0.027g,0.05mmol)分散于1,4-二噁烷(0.50mL,0.05mmol)。加入盐酸溶液(4.0M,在1,4-二噁烷中,0.099mL,0.40mmol),所得溶液在室温下搅拌15分钟。反应用饱和 Na_2HCO_3 猝灭,所希望的产品用EtOAc萃取。有机物在 Na_2SO_4 上干燥,浓缩和加载于24g硅胶柱和用0-20%MeOH:EtOAc+ NH_4OH 梯度分离,提供(S)-1'- (6-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-1,2,4-三嗪-3-基)-5,7-二氢螺[环戊二烯并[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-胺(0.0073g,0.017mmol,33%收率)。 ^1H NMR(400MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 8.45(s,1H),8.20(s,1H),7.77(d,1H, $J=5.2\text{Hz}$),7.65(d,1H, $J=7.5\text{Hz}$),7.15(m,1H),6.15(d,1H, $J=5.3\text{Hz}$),4.91(s,3H),4.79(br,2H),4.06(s,1H),3.35(m,2H),3.26(d,1H, $J=16.3$),2.93(d,1H, $J=16.3\text{Hz}$),1.86(m,2H),1.70(m,1H),1.43(d,1H, $J=13.2\text{Hz}$),1.25(s,1H); m/z (esi/APCI) $M^+1=441.2$ 。

[0724] 实施例25

[0725]



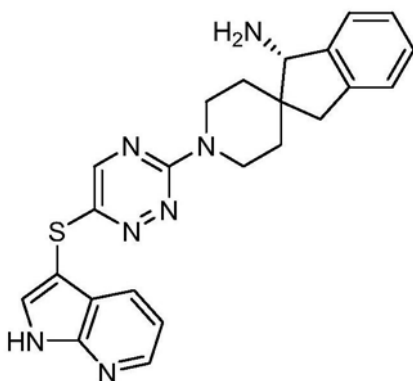
[0726] (S)-4-((3-(1-氨基-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1'-基)-1,2,4-三嗪-6-基)硫基)-3,3-二氟-1,3-二氢-2H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-酮

[0727] 步骤A:在室温下在搅拌下将DIEA(0.030mL,0.17mmol)加入3,3-二氟-4-碘-1,3-二氢-2H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-酮(0.028g,0.093mmol),(S)-(1'- (6-巯基-1,2,4-三嗪-3-基)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1-基)氨基甲酸叔丁酯(0.035g,0.085mmol),三(二亚苄基丙酮)二钨(0)(0.0039g,0.0042mmol)和4,5-二(二苯基膦基)-9,9-二甲基咕吨(0.0049g,0.0085mmol)在1,4-二噁烷(0.85mL,0.085mmol)中的混合物。混合物用氩脱气5分钟,随后将其加热至100℃持续1小时。减压浓缩反应然后用快速色谱法纯化,用0至20%MeOH/EtOAc梯度和2% NH_4OH 添加剂洗脱,产生(S)-(1'- (6-((3,3-二氟-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)硫基)-1,2,4-三嗪-3-基)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1-基)氨基甲酸叔丁酯(假定定量收率)。 m/z (esi/APCI) $M^+1=582.2$ 。

[0728] 步骤B:将(S)-(1'-(6-((3,3-二氟-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)硫基)-1,2,4-三嗪-3-基)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1-基)氨基甲酸叔丁酯悬浮于5mL DCM并加入TFA(5mL),同时在室温下搅拌15分钟。减压浓缩混合物和再悬浮于25mL的3:1DCM:IPA混合物。加入饱和NaHCO₃(25mL),搅拌5分钟。分层,然后用DCM:IPA(2X 15mL)从水层萃取更多有机物。合并有机层和用盐水洗涤(25mL),在Na₂SO₄上干燥,过滤和减压浓缩,产生(S)-4-((3-(1-氨基-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1'-基)-1,2,4-三嗪-6-基)硫基)-3,3-二氟-1,3-二氢-2H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-酮(0.023g,0.048mmol,57%收率),是固体。¹H NMR(400 MHz,(CD₃)₂SO) δ8.54(s,1H),8.09(d,J=5.7Hz,1H),7.33(m,1H),7.24-7.16(m,4H),6.56(d,J=5.9Hz,1H),4.55(br,2H),3.94(s,1H),3.41(br,2H),3.14(d,J=15.5Hz,1H),2.72(d,J=15.85Hz,1H),1.86-1.66(m,2H),1.60(d,J=13.5Hz,1H),1.24(m,2H)。m/z(esi/APCI)M⁺1=482.1。

[0729] 实施例26

[0730]

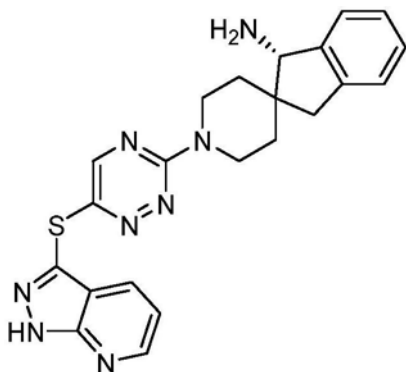


[0731] (S)-1'-(6-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)硫基)-1,2,4-三嗪-3-基)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1-胺

[0732] 将3-碘-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(0.015g,0.061mmol),(S)-(1'-(6-硫基-1,2,4-三嗪-3-基)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1-基)氨基甲酸叔丁酯(0.025g,0.061mmol),碳酸钾(0.015g,0.091mmol)和碘化铜(I)(0.0031 mL,0.091mmol)在DMF(0.61mL,0.061mmol)中的混合物加热至75℃持续1小时。反应冷却至室温然后用EtOAc(25mL)和水(25mL)猝灭。该两相混合物在GF/F纸上过滤,然后分层。有机相用盐水洗涤(25mL),在Na₂SO₄上干燥,过滤然后减压浓缩。所得残余物再悬浮于DCM(5mL)并加入TFA(5mL),同时在室温下搅拌15分钟。减压浓缩混合物,再悬浮于DCM:IPA(3:1)(25mL)。加入饱和NaHCO₃(25mL),在室温下搅拌5分钟。分开两相混合物,用DCM:IPA(2X 15mL)从水层萃取剩余的有机物。合并所得有机层和用盐水洗涤(25mL),在Na₂SO₄上干燥,过滤和减压浓缩。粗制物质用快速色谱法纯化,用0至20% MeOH/EtOAc梯度和2%NH₄OH添加剂洗脱,产生(S)-1'-(6-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)硫基)-1,2,4-三嗪-3-基)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1-胺(0.011g,0.025mmol,41%收率),是固体。¹H NMR(400MHz,(CD₃)₂SO) δ12.28(s,1H),8.30(dd,J=4.7,1.6Hz,1H),8.18(br,2H),8.10(s,1H),7.94(d,J=2.7Hz,1H),7.90(dd,J=8.2,1.6Hz,1H),7.46(d,J=7.2Hz,1H),7.36-7.24(m,4H),7.15(dd,J=7.8,4.7 Hz,1H),4.45-4.31(m,3H),3.24(t,J=12.9Hz,2H),3.15(d,J=16.0Hz,1H),2.97(d,J=16.2Hz,1H),1.71-1.56(m,2H),1.47(d,J=13.3Hz,2H)。m/z(esi/APCI)M⁺1=430.2。

[0733] 实施例27

[0734]

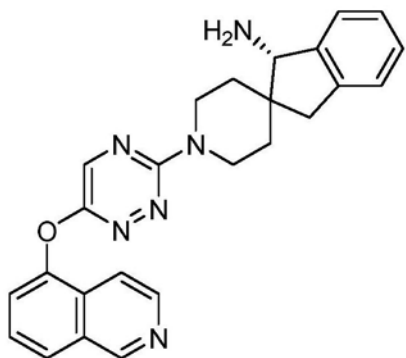


[0735] (S)-1'-((6-((1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基)硫基)-1,2,4-三嗪-3-基)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1-胺

[0736] 将1-boc-3-碘-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶(0.027g,0.079mmol), (R)-N-((S)-1'-((6-巯基-1,2,4-三嗪-3-基)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(0.030g,0.072mmol),碳酸钾(0.015g,0.11mmol)和碘化铜(I)(0.0037mL,0.11mmol)在DMF(0.72mL,0.072mmol)中的混合物加热至100℃持续16小时。反应冷却至室温和用EtOAc(25mL)和水(25mL)猝灭。该两相混合物在GF/F纸上过滤,分层。有机相用盐水洗涤(25mL),在Na₂SO₄上干燥,过滤和减压浓缩。所得残余物再悬浮于1,4-二噁烷(5mL)并加入4N HCl/二噁烷(5mL),同时在室温下搅拌15分钟。将其减压浓缩和再悬浮于DCM:IPA(3:1)(25mL)。加入饱和NaHCO₃(25mL),该混合物在室温下搅拌5分钟。分开两相混合物,用DCM:IPA(2X 15mL)从水层萃取剩余的有机物。合并所得有机层和用盐水洗涤(25mL),在Na₂SO₄上干燥,过滤和减压浓缩。粗制物质用制备型HPLC纯化,用5至95%ACN/水梯度和0.1%TFA调节剂洗脱。产品级分用饱和NaHCO₃(25mL)游离碱化。分开所得的两相混合物,用DCM:IPA(2X 15mL)从水层萃取剩余的有机物。合并所得的有机层和用盐水洗涤(25mL),在Na₂SO₄上干燥,过滤和减压浓缩,产生(S)-1'-((6-((1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基)硫基)-1,2,4-三嗪-3-基)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1-胺(0.011g,0.025mmol,41%收率),是固体。¹H NMR(400MHz,(CD₃)₂SO)δ8.59(dd,J=4.5,1.6Hz,1H),8.36(s,1H),8.12(dd,J=8.0,1.6Hz,1H),7.30(d,J=6.3Hz,1H),7.27(dd,J=8.2,4.5Hz,1H),7.21-7.14(m,3H),4.42(t,J=14.3Hz,2H),3.87(s,1H),3.24(m,2H),3.08(d,J=15.8Hz,1H),2.65(d,J=15.8Hz,1H),1.73(td,J=12.3,4.5Hz,1H),1.62(td,J=12.7,4.3Hz,1H),1.51(d,J=13.3Hz,1H),1.13(d,J=13.7Hz,1H)。m/z(esi/APCI)M⁺=431.2。

[0737] 实施例28

[0738]



[0739] (S)-1'-((6-(异喹啉-5-基氧基)-1,2,4-三嗪-3-基)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌

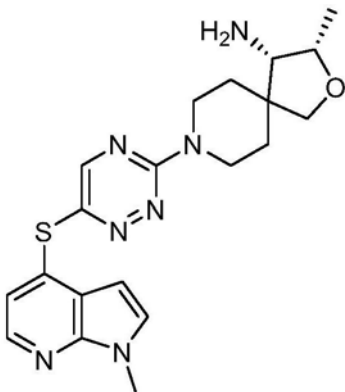
啶]-1-胺

[0740] 步骤A:将5-羟基异喹啉(0.031g,0.22mmol), (R)-N-((S)-1'-(6-溴-1,2,4-三嗪-3-基)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(0.050g, 0.11mmol)和碳酸铯(0.11g,0.32mmol)的DMSO(1.1mL, 0.11mmol)溶液加热至100℃持续72小时。冷却反应混合物和加水(25 mL)和EtOAc(25mL)。分开两相,水相用EtOAc(2X 25mL)萃取。合并有机物,用盐水洗涤(50mL),在Na₂SO₄上干燥,过滤和减压浓缩。将其再悬浮于DCM(2mL)和用快速色谱法纯化,用20至100%EtOAc/己烷梯度洗脱,获得(R)-N-((S)-1'-(6-(异喹啉-5-基氧基)-1,2,4-三嗪-3-基)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(假定定量收率)。m/z (esi/APCI)M⁺1=529.2。

[0741] 步骤B:将(R)-N-((S)-1'-(6-(异喹啉-5-基氧基)-1,2,4-三嗪-3-基)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺悬浮于1,4-二噁烷(5 mL),加入4N HCl/1,4-二噁烷(1mL),同时在室温下搅拌30分钟。减压浓缩反应然后再悬浮于DCM(15mL)。粗制产品用饱和NaHCO₃(15 mL)游离碱化,在室温下搅拌10分钟。分开所得的两相混合物,用DCM(2X 15mL)萃取剩余的有机物。合并有机层,用盐水洗涤(10mL),在Na₂SO₄上干燥,过滤和减压浓缩。粗制物质用制备型HPLC纯化,用5至95%ACN/水梯度和0.1%TFA调节剂洗脱。产品级分用饱和NaHCO₃(25mL)游离碱化,然后加入DCM(25mL)。分开所得的两相混合物,用DCM(2X 15mL)从水层萃取剩余的有机物。合并所得的有机层和用盐水洗涤(25mL),在Na₂SO₄上干燥,过滤和减压浓缩,产生(S)-1'-(6-(异喹啉-5-基氧基)-1,2,4-三嗪-3-基)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1-胺(0.0013g, 0.0031mmol,3%的2步收率),是固体。¹H NMR(400MHz, (CD₃)₂SO) δ9.22(s,1H),9.16(s,1H),8.45(d,J=5.9Hz,1H),8.24(d,J=5.9Hz,1H),8.12(d,J=9.0Hz,1H),7.64(d,J=8.8Hz,1H),7.39(t,J=4.3Hz,1H),7.29-7.21(m,4H),4.69(m,2H),4.04(s,1H),3.46(m,2H),3.22(d,J=15.6Hz,1H),2.91(d,J=15.5Hz,1H),1.93-1.78(m,2H),1.66(d,J=13.1Hz,1H),1.52(d,J=13.9 Hz,1H)。m/z (esi/APCI)M⁺1=425.2。

[0742] 实施例29

[0743]



[0744] (3S,4S)-3-甲基-8-(6-((1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)硫基)-1,2,4-三嗪-3-基)-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺

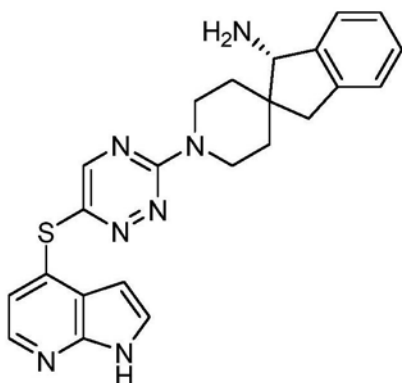
[0745] 步骤A:在室温下将DIEA(0.77mL,4.32mmol)加入3,6-二氯-1,2,4-三嗪(0.19g, 1.23mmol)和(3S,4S)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺二盐酸盐(0.30g, 1.23mmol)的1,4-二噁烷(6.2mL,1.23mmol)溶液。该混合物加热至50℃和搅拌4小时。让反

应冷却和用3:1DCM:IPA (25 mL) 和1M碳酸钠(25mL) 稀释。分层,水层中的额外有机物用DCM:IPA (3X 15mL) 萃取。合并有机层,在Na₂SO₄上干燥,过滤和减压浓缩。所得残余物通过快速色谱法纯化,用0至15%MeOH/DCM梯度和 1%NH₄OH调节剂洗脱,产生(3S,4S)-8-(6-氯-1,2,4-三嗪-3-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺(0.25g,0.88mmol,71%收率),是固体。 m/z (esi/APCI) $M^+1=284.1$ 。

[0746] 步骤B:将1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-硫醇,钠盐(0.035g,0.19 mmol), (3S,4S)-8-(6-氯-1,2,4-三嗪-3-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺(0.035g,0.12mmol) 和DIEA(0.065mL,0.37mmol) 置于DMA (1.23mL,0.12mmol),将混合物加热至100℃持续16小时。冷却混合物和通过快速色谱法用0至20%MeOH/DCM梯度和2% NH₄OH添加剂纯化。减压浓缩产品级分并进一步用制备型HPLC纯化,用5至95% ACN/水梯度和0.1%TFA调节剂洗脱。产品级分用饱和NaHCO₃(25mL) 游离碱化,然后加入3:1DCM:IPA (25mL)。分开所得的两相混合物,用DCM:IPA(2X 15mL) 从水层萃取剩余的有机物。合并所得的有机层和用盐水洗涤(25mL),在Na₂SO₄上干燥,过滤和减压浓缩,产生(3S,4S)-3-甲基-8-(6-((1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)硫基)-1,2,4-三嗪-3-基)-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺(0.013g,0.032mmol,26%收率),是固体。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ 8.42(s,1H),8.11(d,J=5.1Hz,1H),7.55(d,J=3.5Hz,1H),6.75(d,J=5.1Hz,1H),6.35(d,J=3.3Hz,1H),4.06(m,3H),3.80(s,3H),3.68(d,J=8.4Hz,1H),3.60(m,2H),3.48(d,J=8.4Hz,1H),2.92(d,J=5.3Hz,1H),1.76(m,1H),1.66(m,1H),1.58-1.45(m,2H),1.07(d,J=6.5Hz,3H)。 m/z (esi/APCI) $M^+1=412.2$ 。

[0747] 实施例30

[0748]



[0749] (S)-1'-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)硫基)-1,2,4-三嗪-3-基)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1-胺

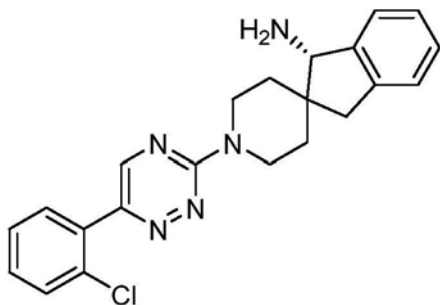
[0750] 步骤A:将1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-硫醇(0.043g,0.29mmol),Hunig 碱(0.17mL,0.95mmol),和N-((S)-1'-((6-氯-1,2,4-三嗪-3-基)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(0.080g,0.19mmol) 置于 DMA(1.90mL,0.19mmol),将混合物加热至70℃持续16小时。冷却反应混合物和直接通过快速色谱法纯化,用0至20%MeOH/DCM梯度和2%NH₄OH作为添加剂洗脱,产生(S)-N-((S)-1'-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)硫基)-1,2,4-三嗪-3-基)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺。假定定量收率。 m/z (esi/APCI) $M^+1=534.2$ 。

[0751] 步骤B:将(S)-N-((S)-1'-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)硫基)-1,2,4-三嗪-3-基)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺悬浮于1,4-二噁

烷(5mL),加入4N HCl/1,4-二噁烷(5mL),同时在室温下 搅拌30分钟。将其减压浓缩和再悬浮于3:1DCM:IPA(25mL)。粗制 产品用饱和NaHCO₃(15mL)游离碱化,在室温下搅拌10分钟。分开所得的两相混合物,剩余的有机物用更多DCM:IPA(2X 15mL)萃取。合并有机层和用盐水洗涤(10mL),在Na₂SO₄上干燥,过滤和减压浓缩。粗制物质用制备型HPLC纯化,用5至95%ACN/水梯度和0.1%TFA 调节剂洗脱。产品级分用饱和NaHCO₃(25mL)游离碱化,和加入DCM: IPA(25mL)。分开所得的两相混合物,用DCM:IPA(2X 15mL)从水 层萃取剩余的有机物。合并所得的有机层和用盐水洗涤(25mL),在 Na₂SO₄上干燥,过滤和减压浓缩,产生(S)-1'- (6-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 -4-基) 硫基)-1,2,4-三嗪-3-基)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1-胺(0.015g, 0.035mmol, 19%收率),是固体。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ11.87(s, 1H), 8.45(s, 1H), 8.09(d, J=5.1Hz, 1H), 7.51(t, J=2.9Hz, 1 H), 7.31(d, J=6.1, 1H), 7.22-7.14(m, 3H), 6.73(d, J=8.7Hz, 1H), 6.36(dd, J=3.3, 1.4Hz, 1H), 4.64-4.42(br, 2H), 3.87(s, 1H), 3.34(m, 2H), 3.12(d, J=15.5Hz, 1H), 2.66(d, J=15.8Hz, 1H), 1.80(td, J=12.5, 3.7Hz, 1H), 1.69(td, J=12.3, 4.1Hz, 1H), 1.58(d, J=13.1Hz, 1H), 1.17(d, J=13.1Hz, 1H)。m/z (esi/APCI) M⁺1=430.2。

[0752] 实施例31

[0753]



[0754] (S)-1'- (6- (2-氯苯基) -1,2,4-三嗪-3-基) -1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1-胺

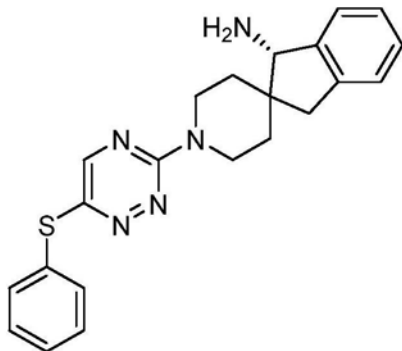
[0755] 步骤A:将N-((S)-1'- (6-溴-1,2,4-三嗪-3-基) -1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1-基) -2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(50mg, 0.11mmol), (2-氯苯基)取代硼酸(20mg, 0.13mmol)和四(Tetrakis)(12mg, 0.011mmol)溶于二噁烷(1 mL),随后加入Na₂CO₃(135μL, 0.27mmol)。反应用氩吹扫,密封和 加热至90℃。在搅拌12小时之后,冷却反应并用乙酸乙酯和水稀释。分层。乙酸乙酯在MgSO₄上干燥,过滤和浓缩。残余物在硅胶上纯化,用20-70%乙酸乙酯/己烷洗脱,提供N-((S)-1'- (6- (2-氯苯基) -1,2,4-三嗪-3-基) -1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1-基) -2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(20mg, 0.040 mmol, 37%收率)。m/z (esi/APCI) M⁺1=496.2。

[0756] 步骤B:将N-((S)-1'- (6- (2-氯苯基) -1,2,4-三嗪-3-基) -1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1-基) -2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(20mg, 0.040mmol)用DCM(500μL)和HCl(101μL)的4M溶液, 0.4mmol)稀释。在搅拌1小时之后, 浓缩反应。残余物用乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠稀释。混合物搅拌10分钟 并置于分液漏斗中。分层。乙酸乙酯在MgSO₄上干燥,过滤和浓缩。物质在硅胶上纯化,用10%甲醇/乙酸乙酯洗脱,提供(S)-1'- (6- (2-氯苯基) -1,2,4-三嗪-3-基) -1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1-胺(9.5mg, 0.024mmol, 60%收率)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ8.55(s, 1H), 7.75(dd, J=7.04, 2.3Hz, 1H), 7.48(dd, J=7.82, 1.57Hz, 1H), 7.38(m, 3H), 7.23(m, 3H), 4.74(s, 2H), 4.03(s, 1H), 3.38(m, 2H), 3.15(d, J=15.65 Hz, 1H),

2.79 (d, $J=15.65\text{Hz}$, 1H), 1.84 (m, 4H), 1.66 (m, 1H), 1.42 (m, 1H)。m/z (esi/APCI) $M^+1=392.1$ 。

[0757] 实施例32

[0758]



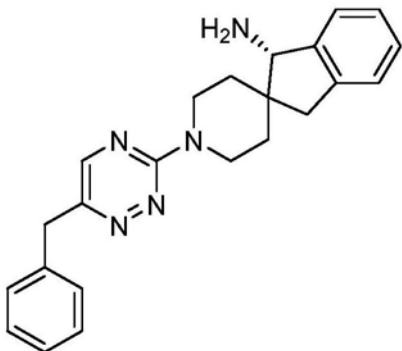
[0759] (S)-1'-((6-(苯磺基)-1,2,4-三嗪-3-基)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1-基)丙烷-2-亚磺酰胺

[0760] 步骤A:将N-((S)-1'-((6-溴-1,2,4-三嗪-3-基)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 (50mg, 0.11mmol) 用DMSO (300 μL) 稀释, 随后加入苯磺酚 (24mg, 0.22mmol) 和 Cs_2CO_3 (88mg, 0.27mmol)。反应置于氮下和加热至 100°C 。在搅拌1小时之后, 冷却反应, 用乙酸乙酯和水稀释。分层。乙酸乙酯在 MgSO_4 上干燥, 过滤和浓缩。物质在硅胶上纯化, 用30%乙酸乙酯/己烷洗脱, 提供2-甲基-N-((S)-1'-((6-(苯磺基)-1,2,4-三嗪-3-基)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1-基)丙烷-2-亚磺酰胺 (25 mg, 0.051mmol, 47%收率)。m/z (esi/APCI) $M^+1=494.1$ 。

[0761] 步骤B:将2-甲基-N-((S)-1'-((6-(苯磺基)-1,2,4-三嗪-3-基)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1-基)丙烷-2-亚磺酰胺 (25mg, 0.051mmol) 用DCM (500 μL) 和HCl (127 μL of 4M 溶液, 0.51mmol) 稀释。在搅拌1小时之后, 浓缩反应。残余物用乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠稀释。混合物搅拌10分钟并置于分液漏斗中。分层。乙酸乙酯在 MgSO_4 上干燥, 过滤和浓缩。物质在硅胶上纯化, 用10%甲醇/乙酸乙酯洗脱, 提供(S)-1'-((6-(苯磺基)-1,2,4-三嗪-3-基)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1-基)丙烷-2-亚磺酰胺 (11mg, 0.028mmol, 56%收率)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.05 (s, 1H), 7.47 (m, 2H), 7.32 (m, 4H), 7.22 (m, 3H), 4.62 (s, 2H), 3.98 (s, 1H), 3.30 (m, 2H), 3.11 (d, $J=15.65\text{Hz}$, 1H), 2.75 (d, $J=15.65\text{Hz}$, 1H), 1.35-1.85 (m, 6H), m/z (esi/APCI) $M^+1=390.2$ 。

[0762] 实施例33

[0763]



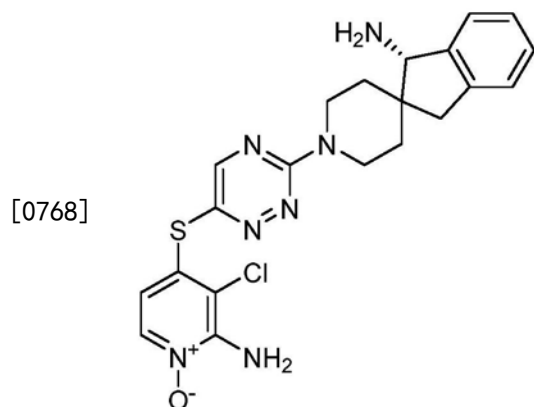
[0764] (S)-1'-((6-苄基-1,2,4-三嗪-3-基)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1-基)丙烷-2-亚磺酰胺

[0765] 步骤A:将N-((S)-1'-((6-溴-1,2,4-三嗪-3-基)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1-基)丙烷-2-亚磺酰胺 (50mg, 0.11mmol) 用DMSO (300 μL) 稀释, 随后加入苄基磺酚 (24mg, 0.22mmol) 和 Cs_2CO_3 (88mg, 0.27mmol)。反应置于氮下和加热至 100°C 。在搅拌1小时之后, 冷却反应, 用乙酸乙酯和水稀释。分层。乙酸乙酯在 MgSO_4 上干燥, 过滤和浓缩。物质在硅胶上纯化, 用30%乙酸乙酯/己烷洗脱, 提供2-甲基-N-((S)-1'-((6-(苄基)-1,2,4-三嗪-3-基)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1-基)丙烷-2-亚磺酰胺 (25 mg, 0.051mmol, 47%收率)。m/z (esi/APCI) $M^+1=392.1$ 。

基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 (20mg, 0.043mmol) 和四 (Tetrakis) (5.0 mg, 0.0043mmol) 用溴化苄基锌 (II) (129 μ L, 0.065mmol) 稀释。反应用氩吹扫, 密封和加热至70 $^{\circ}$ C和搅拌12小时。冷却反应, 用乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠稀释。分层, 乙酸乙酯在MgSO₄上干燥, 过滤和浓缩。物质在硅胶上纯化, 用30%乙酸乙酯/己烷洗脱, 提供N-((S)-1'- (6-苄基-1,2,4-三嗪-3-基)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 (5mg, 0.011mmol, 24%收率)。m/z (esi/APCI) M⁺1=476.2。

[0766] 步骤B: 将N-((S)-1'- (6-苄基-1,2,4-三嗪-3-基)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 (8mg, 0.017mmol) 用DCM (100 μ L) 和 HCl (42 μ L, 0.17mmol) 稀释。在搅拌1小时之后, 浓缩反应。残余物用乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠稀释。混合物搅拌10分钟并置于分液漏斗中。分层, 乙酸乙酯在MgSO₄上干燥, 过滤和浓缩。物质在硅胶上纯化, 用10%甲醇/乙酸乙酯洗脱, 提供(S)-1'- (6-苄基-1,2,4-三嗪-3-基)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1-胺 (5mg, 0.013mmol, 80%收率)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.97 (s, 1H), 7.20-7.35 (m, 9H), 4.61 (s, 2H), 4.15 (s, 2H), 3.98 (s, 1H), 3.28 (m, 2H), 3.11 (d, J=15.65Hz, 1H), 2.75 (d, J=15.65Hz, 1H), 1.50-1.85 (m, 5H), 1.34 (m, 1H)。m/z (esi/APCI) M⁺1 = 372.2。

[0767] 实施例34

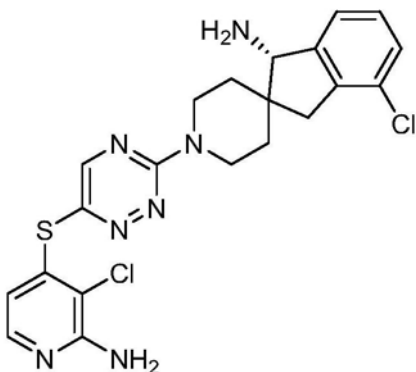


[0769] (S)-2-氨基-4-((3-(1-氨基-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1'-基)-1,2,4-三嗪-6-基)硫基)-3-氯吡啶1-氧化物

[0770] 将(S)-1'- (6-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-1,2,4-三嗪-3-基)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1-胺 (100mg, 0.23mmol) 置于MeOH (36.4mL, 0.23 mmol), 加入间-氯过氧苯甲酸("间-CPBA") (84.0mg, 0.34mmol) 和在室温下搅拌18小时。浓缩反应至约10mL, 加入饱和碳酸氢盐并用DCM萃取。合并萃取物和浓缩。所得残余物通过反相色谱法 (5-70%ACN:水和0.1%TFA) 纯化。物质分散于10%MeOH/DCM。加入饱和碳酸氢盐, 分层。干燥有机层, 过滤和浓缩, 提供(S)-2-氨基-4-((3-(1-氨基-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1'-基)-1,2,4-三嗪-6-基)硫基)-3-氯吡啶1-氧化物 (3.6 mg, 0.0079mmol, 3%收率)。¹H NMR (400MHz, (CD₃)₂SO) δ 8.47 (s, 1H), 7.99 (d, 1H, J=7.3Hz), 7.31 (d, 1H, J=5.5Hz), 7.26-7.11 (m, 5H), 6.21 (d, 1H, J=7.3Hz), 4.54 (br, 2H), 4.09 (m, 2H), 3.87 (s, 1H), 3.12 (d, 1H, J=14.6Hz), 2.68 (s, 1H), 1.86-1.54 (m, 3H), 1.19 (m, 1H); m/z (esi/APCI) M⁺1=456.1。

[0771] 实施例35

[0772]



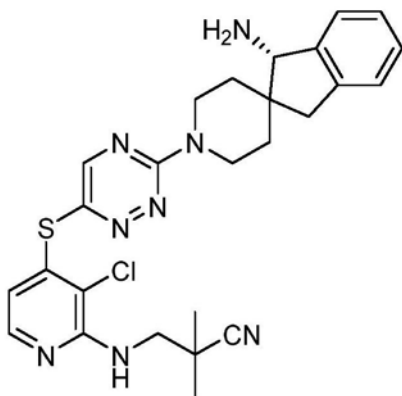
[0773] (S)-1'-((6-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-1,2,4-三嗪-3-基)-4-氯-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1-胺

[0774] 步骤A:将(S)-1-(((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-4-氯-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯(100mg,0.227mmol)溶于 CH_2Cl_2 (0.1mL),然后加入4N HCl/二噁烷(0.5mL)和在室温下搅拌30分钟。加入 Et_2O (3 mL)进一步沉淀固体和过滤。粘稠固体在真空炉中干燥和不加进一步表征地使用。

[0775] 步骤B:将(S)-4-氯-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1-胺二盐酸盐(35mg,0.113mmol)悬浮于二噁烷(1mL)。将3,6-二溴-1,2,4-三嗪(27.0mg,0.113 mmol)加入悬浮液,随后是三乙胺(78.8 μL ,0.565mmol)。反应加热至50 $^\circ\text{C}$ 持续30分钟。反应用氮吹扫。加入3-氨基-2-氯苯硫醇钠(20.5mg,0.113mmol),将反应加热至90 $^\circ\text{C}$ 持续2小时。浓缩反应和在硅胶(0-10% MeOH/EtOAc和1% NH_4OH)上纯化,提供(S)-1'-((6-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-1,2,4-三嗪-3-基)-4-氯-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1-胺(25.1mg,0.053mmol,47%收率),是固体。 ^1H (400MHz, CDCl_3) δ 8.22(s,1H),7.73(d,J=5.5Hz,1H),7.26-7.18(m,3H),6.13(d,J=5.5Hz,1H),4.75(br s,2H),4.04(s,1H),3.45-3.34(m,2H),3.20(d,J=16.2Hz,1H),2.81(d,J=16.2Hz,1H),2.10-2.00(m,2H),1.93-1.84(m,1H),1.83-1.74(m,1H),1.73-1.66(m,1H),1.47-1.41(m,1H)。m/z (esi/APCI) $\text{M}^+1=474.1$ 。

[0776] 实施例36

[0777]



[0778] (S)-3-(((4-((3-(1-氨基-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1'-基)-1,2,4-三嗪-6-基)硫基)-3-氯吡啶-2-基)氨基)-2,2-二甲基丙烷腈

[0779] 步骤A:将3-氨基-2,2-二甲基丙烷腈(115mg,1.16mmol)加入搅拌的3-氯-2-氟-4-碘吡啶(250mg,0.97mmol)的DMSO(2.5mL)溶液和在120 $^\circ\text{C}$ 搅拌16小时。反应混合物用水

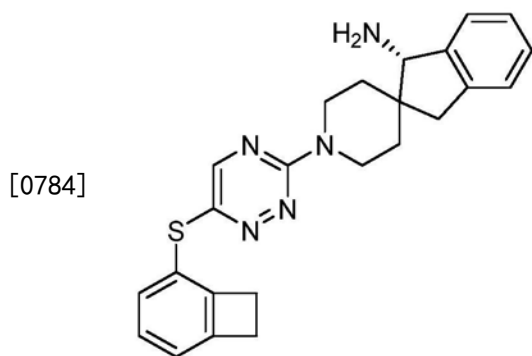
稀释和用EtOAc萃取。干燥有机部分,浓缩,所得残余物通过硅胶柱色谱法(30%EtOAc-己烷)纯化,提供3-((3-氯-4-碘吡啶-2-基)氨基)-2,2-二甲基丙烷腈(250mg,77%收率),是固体。 m/z (esi) $M^+1=335.7$ 。

[0780] 步骤B:将DIEA(0.26mL,1.49mmol)加入搅拌的3-((3-氯-4-碘吡啶-2-基)氨基)-2,2-二甲基丙烷腈(250mg,0.74mmol)和3-巯基丙酸甲酯(0.09mL,0.82mmol)的二噁烷(5mL)溶液和用氩脱气10分钟。加入 Xantphos(22mg,0.03mmol)和Pd(OAc)₂(10mg,0.04mmol),再脱气10分钟。在预热油浴中在100℃搅拌反应混合物4小时。反应混合物过滤通过C盐®垫和用EtOAc洗涤。蒸发溶剂,粗制物质通过硅胶柱色谱法(50%EtOAc-己烷)纯化,提供3-((3-氯-2-((2-氰基-2-甲基丙基)氨基)吡啶-4-基)巯基)丙酸甲酯(230mg,94%收率),是固体。 m/z (esi) $M^+1=327.9$ 。

[0781] 步骤C:在0℃将NaOEt(21%重量,在EtOH中)(0.25mL,0.77mmol)加入搅拌的3-((3-氯-2-((2-氰基-2-甲基丙基)氨基)吡啶-4-基)巯基)丙酸酯(210mg,0.64mmol)的THF(5mL)溶液和在0℃搅拌30分钟。在25℃浓缩反应,加入二乙醚(10mL)。过滤所得固体,提供3-氯-2-((2-氰基-2-甲基丙基)氨基)吡啶-4-硫醇钠(130mg,90%收率),是固体。 m/z (esi) $M^+1=242.1$ 。

[0782] 步骤D:将3-氯-2-((2-氰基-2-甲基丙基)氨基)吡啶-4-硫醇钠(132.34mg,0.5mmol)加入搅拌的(S)-1'-(6-溴-1,2,4-三嗪-3-基)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1-胺(60.0mg,0.1mmol)的n-丁醇(1.5mL)溶液和在密封管中在120℃搅拌16小时。浓缩反应,和粗制物质通过反相制备型HPLC纯化(30-95%ACN:水(0.1%NH₃)),获得(S)-3-((4-((3-(1-氨基-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1'-基)-1,2,4-三嗪-6-基)巯基)-3-氯吡啶-2-基)氨基)-2,2-二甲基丙烷腈(8mg,0.017mmol,9%收率),是固体。¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄) δ 8.37(s,1H),7.76(d,J=5.5Hz,1H),7.40-7.33(m,1H),7.25-7.16(m,3H),6.05(d,J=5.5Hz,1H),4.69(s,2H),3.98(s,1H),1.40-1.22(m,7H),3.72(s,2H),3.51-3.35(m,2H),3.20(d,J=15.7Hz,1H),2.84(d,J=15.8Hz,1H),1.97-1.70(m,2H),1.65(d,J=13.3Hz,1H),1.46(d,J=13.4Hz,1H),1.36(s,6H); m/z (esi) $M^+1=521.5$ 。

[0783] 实施例37



[0785] (S)-1'-(6-(二环[4.2.0]辛-1(6),2,4-三烯-2-基巯基)-1,2,4-三嗪-3-基)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1-胺

[0786] 步骤A:在-78℃在氩下将t-BuLi(56mL,96mmol,1.7M,在戊烷中)滴加至搅拌的1-氟-2-(2-碘乙基)苯(6.0g,24.0mmol)的戊烷(60mL)和Et₂O(20mL)溶液。在-78℃搅拌反应混合物额外30分钟,向其加入无水THF(12.0mL)。除去冷却浴,搅拌反应混合物额外15分

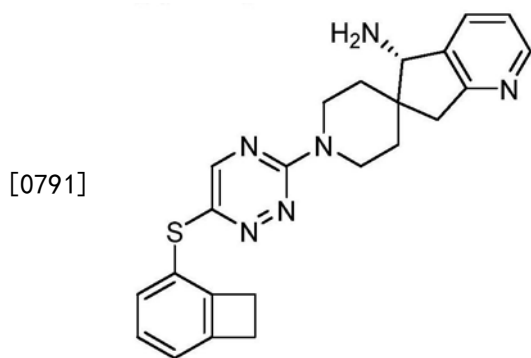
钟。通过溶于Et₂O (60mL) 加I₂ (7.31g, 28.8mmol)。在加入前, 将I₂醚溶液用氩脱气5分钟。反应混合物用NH₄Cl猝灭和用Et₂O萃取。经合并的有机层干燥 (Na₂SO₄) 和蒸发, 提供2-碘二环[4.2.0]辛-1,3,5-三烯 (6.6g, 粗制), 其用于后续步骤。m/z (gc-ms) M=230。

[0787] 步骤B: 将DIEA (4.24mL, 24.35mmol) 加入搅拌的2-碘二环[4.2.0]辛-1,3,5-三烯 (6.6g, 粗制) 和3-巯基丙酸甲酯 (1.48mL, 13.39mmol) 的二噁烷 (25mL) 溶液和用氩脱气10分钟。加入Xantphos (352mg, 0.61 mmol) 和Pd (OAc)₂ (164mg, 0.73mmol) 和再脱气10分钟。在预热的油浴中在密封管中在100℃搅拌反应混合物4小时。反应混合物过滤通过 **C 盐®** 垫和用乙酸乙酯洗涤。蒸发溶剂, 粗制物通过硅胶柱色谱法 (5% MeOH/DCM) 纯化, 提供3-(二环[4.2.0]辛-1,3,5-三烯-2-基巯基) 丙酸甲酯 (2.5g, 46%收率, 2步), 是固体。m/z (esi) M+1=223。

[0788] 步骤C: 在-78℃将NaOEt (1.7mL, 5.40mmol, 21%重量, 在EtOH 中) 加入搅拌的3-(二环[4.2.0]辛-1,3,5-三烯-2-基巯基) 丙酸甲酯 (1g, 4.50 mmol) 的THF (15mL) 溶液和在相同温度搅拌30分钟。浓缩反应混合物, 粗制物与醚研磨。过滤固体, 提供二环[4.2.0]辛-1,3,5-三烯-2-硫醇钠 (520 mg, 73%收率), 是固体。m/z (esi) M-Na=134.9。

[0789] 步骤D: 将二环[4.2.0]辛-1,3,5-三烯-2-硫醇钠 (88mg, 0.56mmol) 加入搅拌的(S)-1'- (6-溴-1,2,4-三嗪-3-基) -1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1-胺 (100mg, 0.28mmol) 的丁醇 (5mL) 溶液和在100℃搅拌4小时。浓缩反应混合物和通过反相制备型HPLC纯化 (50-90% ACN:0.1% NH₄OH/H₂O), 提供(S)-1'- (6-(二环[4.2.0]辛-1(6), 2,4-三烯-2-基巯基) -1,2,4-三嗪-3-基) -1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1-胺 (30mg, 26%收率), 是固体。¹H NMR (400MHz, (CD₃)₂SO) δ8.36 (s, 1H), 7.30 (d, J=6.5 Hz, 1H), 7.23-7.09 (m, 5H), 7.00 (d, J=7.1Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.86 (s, 1H), 3.40-3.34 (m, 1H), 3.29-3.21 (m, 1H), 3.16-3.03 (m, 3H), 2.82 (t, J=4.2Hz, 2H), 2.66 (d, J=15.3Hz, 1H), 2.16-1.83 (m, 2H), 1.77 (t, J=11.6Hz, 1H), 1.66 (t, J=11.6Hz, 1H), 1.55 (d, J=13.0Hz, 1H), 1.14 (d, J=13.1Hz, 1H)。m/z (esi) M⁺1=416.2。

[0790] 实施例38



[0792] (S)-1'- (6-(二环[4.2.0]辛-1(6), 2,4-三烯-2-基巯基) -1,2,4-三嗪-3-基) -5,7-二氢螺[环戊二烯并[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-胺

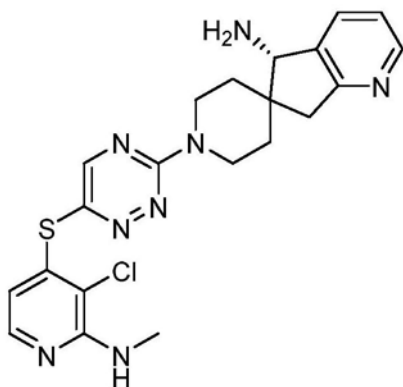
[0793] 步骤A: 在室温下将三乙胺 (0.30mL, 2.12mmol) 加入搅拌的(S)-5,7-二氢螺[环戊二烯并[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-胺二盐酸盐 (117mg, 0.42mmol) 的1,4-二噁烷 (2.8mL) 溶液和搅拌20分钟。加入3,6-二溴-1,2,4-三嗪 (100 mg, 0.42mmol), 在室温下搅拌2小时和在50℃加热1小时。蒸发溶剂 和通过硅胶色谱法纯化 (3% MeOH-DCM), 提供(S)-1'- (6-溴-1,2,

4-三嗪-3-基)-5,7-二氢螺[环戊二烯并[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-胺(75mg,49%收率),是固体。 m/z (esi) $M^+1=360.8$ 。

[0794] 步骤B:将二环[4.2.0]辛-1,3,5-三烯-2-硫醇钠(63.2mg,0.4mmol)加入搅拌的(S)-1'-(6-溴-1,2,4-三嗪-3-基)-5,7-二氢螺[环戊二烯并[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-胺(72mg,0.2mmol)的n-丁醇(4mL)溶液和在100℃搅拌4小时。蒸发反应混合物,粗制反应混合物溶于DMSO和通过反相制备型HPLC纯化(30-70%ACN:水(0.1%NH₃)),获得(S)-1'-(6-(二环[4.2.0]辛-1(6),2,4-三烯-2-基硫基)-1,2,4-三嗪-3-基)-5,7-二氢螺[环戊二烯并[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-胺(19.3mg,24%收率),是固体。¹H NMR(400MHz,(CD₃)₂SO)δ 8.37(s,1H),8.32(d,J=5.0Hz,1H),7.65(d,J=7.5Hz,1H),7.23-7.09(m,3H),7.01(d,J=7.1Hz,1H),4.50(s,2H),3.91(s,1H),3.44-3.36(m,1H),3.30-3.23(m,1H),3.20-3.02(m,3H),2.86-2.73(m,3H),2.18-2.13(m,2H),1.85-1.62(m,2H),1.58(d,J=13.3Hz,1H),1.17(d,J=13.6Hz,1H)。 m/z (esi) $M^+1=417.2$ 。

[0795] 实施例39

[0796]



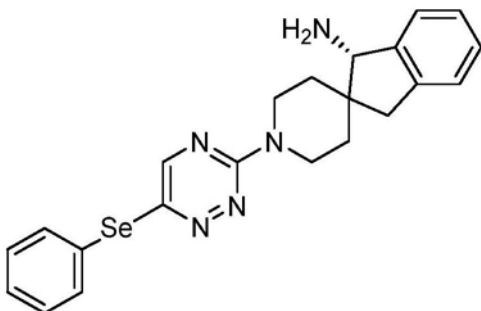
[0797] (S)-1'-(6-((3-氯-2-(甲基氨基)吡啶-4-基)硫基)-1,2,4-三嗪-3-基)-5,7-二氢螺[环戊二烯并[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-胺

[0798] 步骤A:在室温下将TEA(0.15mL,1.06mmol)加入搅拌的(S)-5,7-二氢螺[环戊二烯并[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-胺盐酸盐(58.47mg,0.21mmol)的1,4-二噁烷(1.4mL)溶液和搅拌20分钟。加入3,6-二溴-1,2,4-三嗪(50mg,0.21mmol),在室温下搅拌2小时然后在50℃加热1小时。蒸发溶剂,用硅胶柱色谱法(7-14%MeOH/DCM)纯化,获得(S)-1'-(6-溴-1,2,4-三嗪-3-基)-5,7-二氢螺[环戊二烯并[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-胺(70mg,91%收率),是固体。 m/z (esi) $M^+1=362.9$ 。

[0799] 步骤B:将3-氯-2-(甲基氨基)吡啶-4-硫醇(72.5mg,0.42mmol)加入搅拌的(S)-1'-(6-溴-1,2,4-三嗪-3-基)-5,7-二氢螺[环戊二烯并[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-胺(50mg,0.14mmol)的n-BuOH(5mL)溶液和加热至90℃持续16小时。反应用反相制备型HPLC(20-50%ACN:水(0.1%NH₃))纯化,获得(S)-1'-(6-((3-氯-2-(甲基氨基)吡啶-4-基)硫基)-1,2,4-三嗪-3-基)-5,7-二氢螺[环戊二烯并[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-胺(13mg,21%收率),是粘稠固体。¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄)δ 8.38(s,2H),7.85(d,J=7.6Hz,1H),7.74(d,J=5.6Hz,1H),7.30(t,J=6.3Hz,1H),5.98(d,J=5.4Hz,1H),4.79-4.67(m,2H),4.15(s,1H),3.47-3.42(m,2H),3.02(d,J=16.7Hz,1H),2.94(s,3H),1.98-1.76(m,2H),1.69(d,J=13.6Hz,1H),1.52(d,J=13.4Hz,1H)。 m/z (esi) $M^+1=455.4$ 。

[0800] 实施例40

[0801]



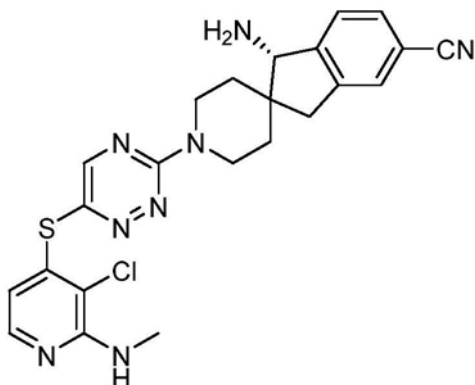
[0802] (S)-1'-((6-(苯基硒烷基)-1,2,4-三嗪-3-基)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1-基)丙烷-2-亚磺酰胺

[0803] 步骤A:将 NaBH_4 (163mg, 4.3mmol) 加入搅拌的二苯基二硒 (161 mg, 0.5mmol) 的 PEG-400 (5mL) 溶液, 反应混合物在 70°C 加热1小时。反应冷却至室温, 加入N-((S)-1'-((6-溴-1,2,4-三嗪-3-基)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 (200mg, 0.43mmol)。反应再次在 70°C 在氮气氛下加热16小时。反应冷却至室温, 倾至水中, 用乙酸乙酯 (3X 150mL) 萃取, 在无水 Na_2SO_4 上干燥, 和减压浓缩。所得残余物通过柱色谱法在硅胶上用70%乙酸乙酯/己烷纯化, 提供2-甲基-N-((S)-1'-((6-(苯基硒烷基)-1,2,4-三嗪-3-基)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1-基)丙烷-2-亚磺酰胺 (100mg, 43%), 是固体。MS (m/z) = 542.2 (M^+H)。

[0804] 步骤B:将4N HCl/二噁烷 (1mL) 加入搅拌的2-甲基-N-((S)-1'-((6-(苯基硒烷基)-1,2,4-三嗪-3-基)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1-基)丙烷-2-亚磺酰胺 (50mg, 0.09mmol) 的MeOH (1mL) 溶液, 在室温下搅拌反应混合物 30分钟。减压浓缩反应混合物, 粗制物用二乙醚洗涤, 减压干燥和通过 在环境温度操作和流速20mL/分的制备型HPLC纯化 (Xbridge C18 (50 x19mm, 5 μ))。流动相:A=20mM碳酸氢铵/水, B=乙腈; 梯度特征: 流动相初始组成为80%A和20%B, 然后在12分钟内达到20%A和 80%B, 然后在13分钟内达到5%A和95%B, 在该组成保持多至15 分钟), 提供(S)-1'-((6-(苯基硒烷基)-1,2,4-三嗪-3-基)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1-基)丙烷-2-亚磺酰胺 (15mg, 37%), 是固体。 ^1H NMR (400MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 8.36 (s, 1H), 7.52 (dd, J=3.1, 6.5Hz, 2H), 7.39-7.26 (m, 4H), 7.23-7.10 (m, 3H), 4.46 (t, J=13.9Hz, 2H), 3.84 (s, 1H), 3.42-3.33 (m, 1H), 3.24 (d, J=12.8Hz, 1H), 3.10 (d, J=15.6Hz, 1H), 2.64 (d, J=15.7 Hz, 1H), 1.82-1.70 (m, 2H), 1.69-1.58 (m, 2H), 1.54 (d, J=13.4Hz, 1H), 1.13 (d, J=14.2Hz, 1H); MS (m/z) = 438.4 (M^+H)。

[0805] 实施例41

[0806]



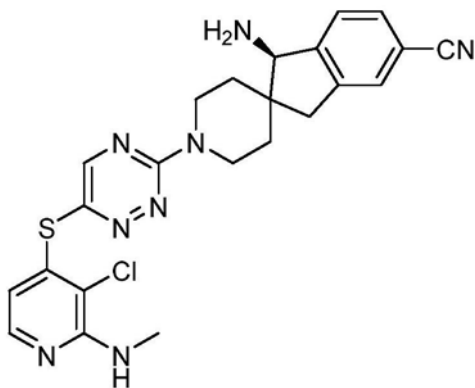
[0807] (S)-1-氨基-1'-(6-((3-氯-2-(甲基氨基)吡啶-4-基)硫基)-1,2,4-三嗪-3-基)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-5-腈

[0808] 步骤A:在0℃将三乙胺(0.26mL,1.88mmol)加入搅拌的3,6-二溴-1,2,4-三嗪(180mg,0.75mmol)的二噁烷(5mL)溶液和搅拌5分钟。在0℃滴加1-氨基-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-5-腈盐酸盐(224mg,0.75mmol)/二噁烷(1mL)和搅拌1小时。反应混合物用水稀释和用EtOAc萃取。有机部分在无水Na₂SO₄上干燥,过滤,减压浓缩和通过硅胶柱色谱法纯化(10%MeOH/DCM),提供(S)-1-氨基-1'-(6-溴-1,2,4-三嗪-3-基)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-5-腈(200mg,69%收率),是固体。 m/z (esi) M^+ =385.2。

[0809] 步骤B:将3-氯-2-(甲基氨基)吡啶-4-硫醇钠(92mg,0.46mmol)加入搅拌的(S)-1-氨基-1'-(6-溴-1,2,4-三嗪-3-基)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-5-腈(90mg,0.23mmol)的n-丁醇(5mL)溶液和在微波中在120℃搅拌1小时。浓缩反应混合物,所得残余物通过反相制备型HPLC纯化(40-75%ACN:水(0.1%NH₃)),提供外消旋产品,对其进行手性分离(chiralpak OJ-H(250x20mm)5 μ ,流速:25g/分,流动相:60%CO₂+40%(0.5%异丙胺/甲醇),ABPR:120巴,温度:35℃)。收集第一洗脱峰,提供(S)-1-氨基-1'-(6-((3-氯-2-(甲基氨基)吡啶-4-基)硫基)-1,2,4-三嗪-3-基)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-5-腈(10mg,9%收率)。¹H NMR(400 MHz,(CD₃)₂SO) δ 8.48(s,1H),7.80(d,J=5.3Hz,1H),7.67(d,J=6.9Hz,2H),7.50(d,J=7.7Hz,1H),6.66(d,J=4.8Hz,1H),5.93(d,J=5.3Hz,1H),4.57(s,2H),3.93(s,1H),3.20(d,J=15.9Hz,1H),2.85(d,J=4.5Hz,3H),2.72(d,J=16.0Hz,1H),2.15-1.90(m,2H),1.90-1.76(m,2H),1.64(t,J=14.3Hz,2H),1.11(d,J=13.8Hz,1H), m/z (esi) M^+ =479.1。

[0810] 实施例42

[0811]

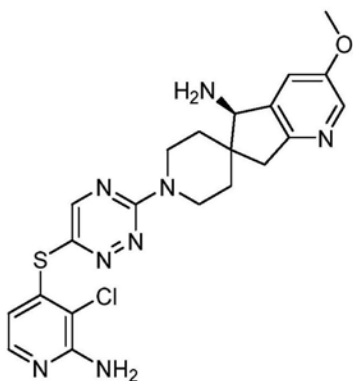


[0812] (R)-1-氨基-1'-(6-((3-氯-2-(甲基氨基)吡啶-4-基)硫基)-1,2,4-三嗪-3-基)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-5-腈

[0813] (R)-1-氨基-1'-(6-((3-氯-2-(甲基氨基)吡啶-4-基)硫基)-1,2,4-三嗪-3-基)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-5-腈(10mg,9%收率)根据实施例41制备,收集步骤B的第二洗脱峰。¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄) δ 8.38(s,1H),7.76(d,J=5.6Hz,1H),7.61(d,J=6.3Hz,2H),7.55(d,J=8.0Hz,1H),6.00(d,J=5.6Hz,1H),3.49-3.34(m,3H),3.31-3.17(m,2H),2.97(s,3H),2.88(d,J=16.1Hz,1H),2.02-1.88(m,1H),1.86-1.73(m,1H),1.69(d,J=13.3Hz,1H),1.38(d,J=14.0Hz,1H),1.30(s,2H),0.91(d,J=7.2Hz,1H), m/z (esi) M^+ =479.1。

[0814] 实施例43

[0815]



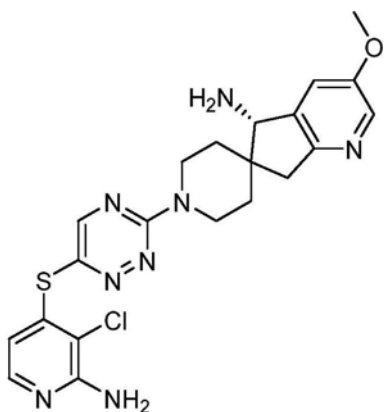
[0816] (R)-1'-(6-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-1,2,4-三嗪-3-基)-3-甲氧基-5,7-二氢螺[环戊二烯并[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-胺

[0817] 步骤A:将三乙胺(0.74mL,5.0mmol)加入搅拌的3-甲氧基-5,7-二氢螺[环戊二烯并[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-胺盐酸盐(418mg,1.37mmol)的二噁烷(10mL)溶液和在室温下搅拌20分钟。加入3,6-二溴-1,2,4-三嗪(249 mg,1.05mmol)和在室温下搅拌2小时。反应在50°C加热1小时。溶剂浓缩至干和用Et₂O洗涤,提供1'-(6-溴-1,2,4-三嗪-3-基)-3-甲氧基-5,7-二氢螺[环戊二烯并[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-胺(410mg,粗制),是固体。粗制物用于后续步骤而不纯化。 m/z (esi) $M^+1=391.1$ 。

[0818] 步骤B:将2-氨基-3-氯吡啶-4-硫醇钠(93mg,0.511mmol)加入搅拌的1'-(6-溴-1,2,4-三嗪-3-基)-3-甲氧基-5,7-二氢螺[环戊二烯并[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-胺(100mg,0.256mmol)的n-丁醇(2.0mL)溶液和在120°C搅拌3小时。反应混合物冷却至室温,加入2-氨基-3-氯吡啶-4-硫醇钠(93 mg,0.51mmol)和在120°C搅拌16小时。减压浓缩反应和用Et₂O洗涤。粗制物与又一批(S)-1'-(6-溴-1,2,4-三嗪-3-基)-3-甲氧基-5,7-二氢螺[环戊二烯并[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-胺(100mg)混合,通过手性HPLC纯化(Chiralpak IG(21.0x250mm),5 μ ,DCM/EtOH/异丙胺40/60/0.1,9.0 mL/分)。收集第一洗脱峰,提供(S)-1'-(6-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-1,2,4-三嗪-3-基)-3-甲氧基-5,7-二氢螺[环戊二烯并[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-胺(12mg,5%的3步收率),是固体。¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄) δ 8.42(s,1H),8.24(d,J=2.8Hz,1H),7.66(d,J=5.5Hz,1H),7.53(s,1H),6.04(d,J=5.5Hz,1H),4.77-4.66(m,2H),4.46(s,1H),3.91(s,3H),3.50-3.39(m,2H),3.28-3.12(m,2H),1.95-1.60(m,4H)。

[0819] 实施例44

[0820]



[0821] (S)-1'-(6-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-1,2,4-三嗪-3-基)-3-甲氧基-5,

7-二氢螺[环戊二烯并[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-胺

[0822] (S)-1'-6-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-1,2,4-三嗪-3-基)-3-甲氧基-5,7-二氢螺[环戊二烯并[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-胺(5mg,5%的2步收率)根据实施例43制备,收集第二洗脱峰,是固体。¹H NMR(400MHz, 甲醇-d₄) δ8.40(s,1H),8.16(s,1H),7.66(d,J=5.4Hz,1H),7.50(s,1H),6.04(d,J=5.5Hz,1H),4.84-4.64(m,2H),4.30(s,1H),3.89(s,3H),3.44(t,J=12.7Hz,2H),3.26-3.17(m,1H),3.06(d,J=16.5 Hz,1H),1.94-1.75(m,2H),1.76-1.58(m,2H);m/z(es)M⁺1=471.1。

[0823] 表4的下述化合物根据上述程序用适当的原料和中间体制备。

[0824] 表4

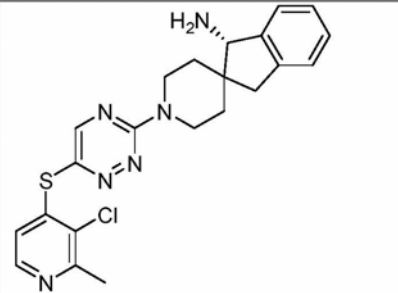
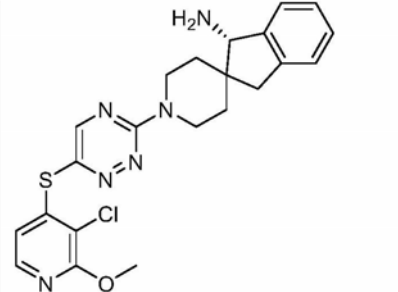
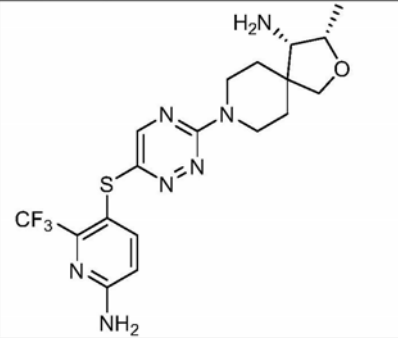
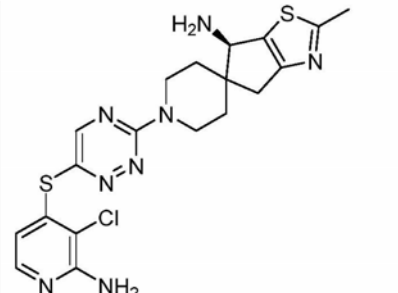
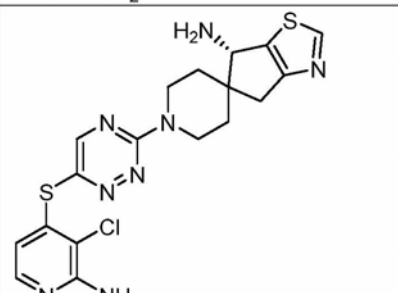
Ex. #	结构	名称	制备	MS
45		(S)-1'-6-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-1,2,4-三嗪-3-基)-6-甲基-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1-胺	Ex. 17	454.1
46		(R)-1'-6-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-1,2,4-三嗪-3-基)-5-氯-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1-胺	Ex. 17	474.1
47		(R)-1'-6-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-1,2,4-三嗪-3-基)-6-甲基-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1-胺	Ex. 17	454.1
48		(S)-1'-6-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-1,2,4-三嗪-3-基)-4-甲基-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1-胺	Ex. 17	454.1

[0825]

[0826]

49		(R)-1'-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-1,2,4-三嗪-3-基)-4-甲基-1,3-二氧螺[茛-2,4'-哌啶]-1-胺	Ex. 17	454.1
50		(S)-1'-((2,3-二甲基吡啶-4-基)硫基)-1,2,4-三嗪-3-基)-1,3-二氧螺[茛-2,4'-哌啶]-1-胺	Ex. 18	419.2
51		(S)-1'-((3-氯-2-(三氟甲基)吡啶-4-基)硫基)-1,2,4-三嗪-3-基)-1,3-二氧螺[茛-2,4'-哌啶]-1-胺	Ex. 18	493.1
52		(S)-1'-((2-氨基-3-溴吡啶-4-基)硫基)-1,2,4-三嗪-3-基)-1,3-二氧螺[茛-2,4'-哌啶]-1-胺	Ex. 18	486.1
53		(S)-1'-((3-氯-2-(甲基氨基)吡啶-4-基)硫基)-1,2,4-三嗪-3-基)-1,3-二氧螺[茛-2,4'-哌啶]-1-胺	Ex. 18	454.2

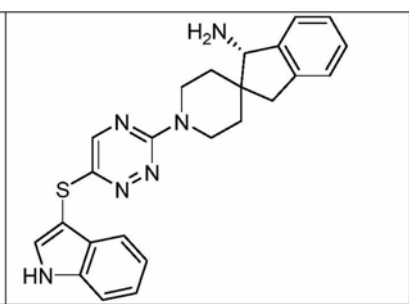
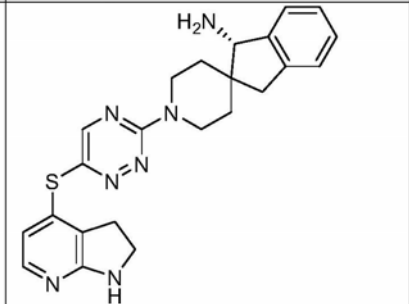
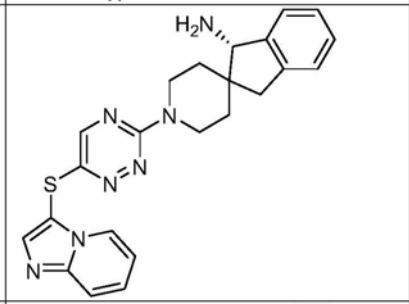
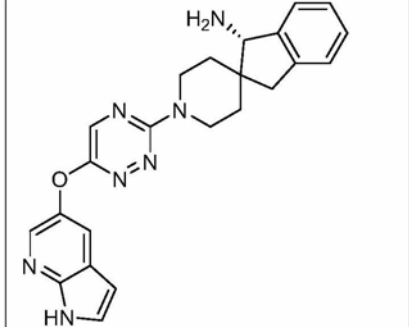
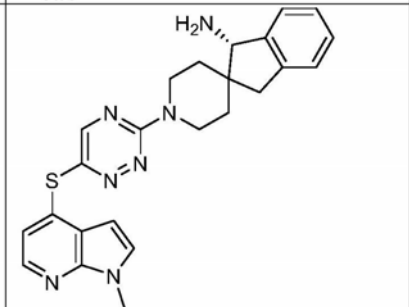
[0827]

54		(S)-1'-(6-((3-氯-2-甲基吡啶-4-基)硫基)-1,2,4-三嗪-3-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-胺	Ex. 18	439.1
55		(S)-1'-(6-((3-氯-2-甲氧基吡啶-4-基)硫基)-1,2,4-三嗪-3-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-胺	Ex. 18	455.2
56		(3S,4S)-8-(6-((6-氨基-2-(三氟甲基)吡啶-3-基)硫基)-1,2,4-三嗪-3-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺	Ex. 21	442.2
57		(R)-1'-(6-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-1,2,4-三嗪-3-基)-2-甲基-4,6-二氢螺[环戊二烯并[d]噻唑-5,4'-哌啶]-6-胺	Ex. 24	461.1
58		(S)-1'-(6-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-1,2,4-三嗪-3-基)-4,6-二氢螺[环戊二烯并[d]噻唑-5,4'-哌啶]-6-胺	Ex. 24	447.1

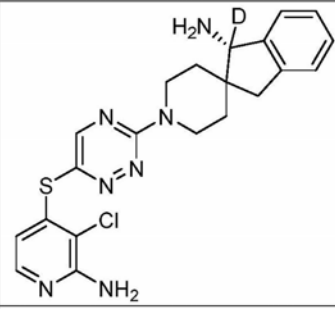
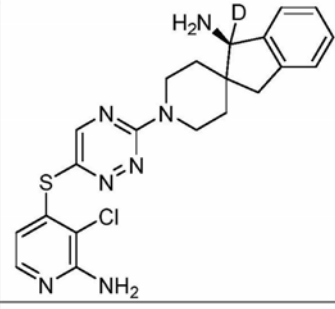
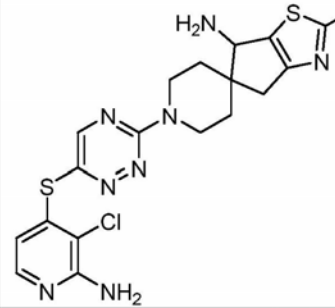
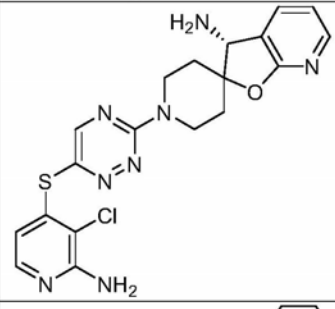
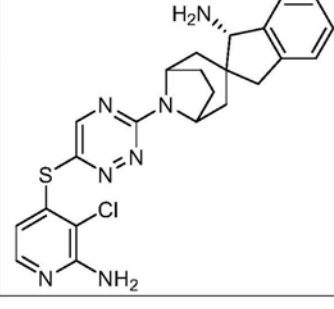
[0829]

64		(S)-1'-6-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-1,2,4-三嗪-3-基)-6-氯-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-胺	Ex. 24	474.1
65		(S)-1'-6-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-1,2,4-三嗪-3-基)-3-氯-5,7-二氢螺[环戊二烯并[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-胺	Ex. 24	475.1
66		(S)-1-(4-((3-(5-氨基-5,7-二氢螺[环戊二烯并[b]吡啶-6,4'-哌啶]-1'-基)-1,2,4-三嗪-6-基)硫基)-3-氯吡啶-2-基)哌啶-4-醇	Ex. 17	524.3
67		(S)-1'-6-((1H-吲唑-3-基)硫基)-1,2,4-三嗪-3-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-胺	Ex. 25	430.2
68		(S)-1'-6-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-基硫基)-1,2,4-三嗪-3-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-胺	Ex. 26	431.2

[0830]

69		(S)-1'-(6-((1H-咪唑-3-基)硫基)-1,2,4-三嗪-3-基)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1-胺	Ex. 26	429.2
70		(S)-1'-(6-((2,3-二氢-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)硫基)-1,2,4-三嗪-3-基)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1-胺	Ex. 27	432.2
71		(S)-1'-(6-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)硫基)-1,2,4-三嗪-3-基)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1-胺	Ex. 27	430.2
72		(S)-1'-(6-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-1,2,4-三嗪-3-基)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1-胺	Ex. 28	414.2
73		(S)-1'-(6-((1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)硫基)-1,2,4-三嗪-3-基)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1-胺	Ex. 30	444.2

[0831]

74		(S)-1'-(6-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-1,2,4-三嗪-3-基)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1-d-1-胺	Ex. 17	442.1
75		(R)-1'-(6-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-1,2,4-三嗪-3-基)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1-d-1-胺	Ex. 17	442.1
76		1'-(6-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-1,2,4-三嗪-3-基)-2-氯-4,6-二氢螺[环戊二烯并[d]噻唑-5,4'-哌啶]-6-胺	Ex. 17	483.0
77		(S)-1'-(6-(4-氟苯氧基)吡啶并[2,3-b]吡嗪-2-基)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1-胺	Ex. 17	443.1
78		(1'S)-8-(6-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-1,2,4-三嗪-3-基)-1',3'-二氢-8-氮杂螺[二环[3.2.1]辛烷-3,2'-茛]-1'-胺	Ex. 17	466.1

[0832]

79		(S)-1'-(6-苯基-1,2,4-三唑-3-基)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-吡啶]-1-胺	Ex. 31	358.2
80		(S)-1'-(6-(3-氯苯基)-1,2,4-三唑-3-基)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-吡啶]-1-胺	Ex. 31	392.1
81		(S)-1'-(6-苯氧基-1,2,4-三唑-3-基)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-吡啶]-1-胺	Ex. 32	374.2
82		(R)-1'-(6-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-1,2,4-三唑-3-基)-4-氯-1,3-二氢螺[茛-2,4'-吡啶]-1-胺	Ex. 35	474.1
83		(S)-2-((4-((3-(1-氨基-1,3-二氢螺[茛-2,4'-吡啶]-1'-基)-1,2,4-三唑-6-基)硫基)-3-氯吡啶-2-基)氨基)乙-1-醇	Ex. 17	484.5

[0833]

84		(S)-1'-(6-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-1,2,4-三唑-3-基)-6-甲氧基-1,3-二氢螺[茛-2,4'-吡啶]-1-胺	Ex. 6	470.2
----	--	---	-------	-------

[0834] 应理解所枚举的实施方式并不期望的将本发明限制于那些实施方式。相反,本发

明期望涵盖全部备择对象、变型和等价物,其可以包括 在权利要求所定义的本发明范围内。从而,前文描述仅视为示例本发明 的原理。