

嘧啶并环化合物及其制备方法和应用

本申请要求申请日为 2018 年 02 月 13 日的中国专利申请 CN201810144135.3 的优先权，以及申请日为 2018 年 06 月 29 日的中国专利申请 CN201810692211.4 的优先权。本申请引用上述中国专利申请的全文。

技术领域

本发明公开了嘧啶并环化合物、其药学上可接受的盐、水合物、前药、立体异构体、溶剂化物或其同位素标记化合物。本发明也提供了该类化合物及其中间体化合物的制备方法、含有该类化合物的组合物以及该类化合物用于在制备预防和/或治疗与 SHP2 活性异常相关疾病或病症的药物用途。

背景技术

酪氨酸磷酸酶 SHP2 由两个 N-末端 Src 同源 2 结构域 (N-SH2 和 C-SH2) 和一个蛋白酪氨酸磷酸酶催化结构域 (PTP) 构成。在基础状态下，N-SH2 能够与 PTP 结合形成一个环状结构，从而阻碍 PTP 与底物的结合，使得酶催化活性被抑制；当上游受体蛋白的酪氨酸被磷酸化后，N-SH2 与之相结合，PTP 催化域得到释放从而发挥出磷酸酶活性。

在细胞水平上，SHP2 通过在诸多受体酪氨酸激酶的细胞质下游的功能作用，参与多个肿瘤细胞信号传导通路，如 RTK/Ras/MAPK、JAK/STAT 和 PI3K/Akt 等。通过对这些激酶以及信号通路的调控作用，SHP2 与许多重要的细胞生命活动密切相关，如细胞增殖、迁移、分化、死亡、细胞因子的调控及肿瘤发生等等。

同时，SHP2 也参与程序性死亡受体 1 (PD1) 介导的免疫系统抑制。T 细胞的 PD-1 与 PD-L1 结合后，在细胞内能招募大量的 SHP2。SHP2 能够将 T 细胞内抗原受体通路蛋白去磷酸化，从而抑制 T 细胞的激活。因此，抑制 SHP2 的活性能够在肿瘤微环境中逆转免疫抑制。

SHP2 是蛋白酪氨酸磷酸酶家族中的重要一员，与人类多种疾病相关，如努南综合征 (Noonan Syndrome)、豹综合征 (Leopard Syndrome)、青少年髓单核细胞白血病、成神经细胞瘤、黑色素瘤、急性髓性白血病、乳腺癌、食道癌、肺癌、结肠癌、头癌、成神经细胞瘤、头颈的鳞状细胞癌、胃癌、间变性大细胞淋巴瘤和成胶质细胞瘤等等。

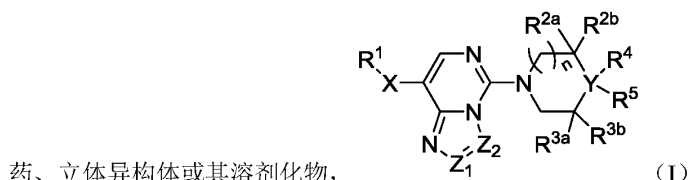
近期内发表的一系列专利，如 WO2018/013597A1、WO2017/210134A1、WO2017/211303A1、WO2017/216706A1、WO2016/203406A1、WO2016/203405A1、WO2016/203404A1、WO2015/107495A1、WO2015/107494A1 和 WO2015/107493A1 等等，表明了 SHP2 作为一个新颖的可成药靶点，引起了越来越多的关注。围绕 SHP2 抑制剂的开发，有针对 SHP2 的 PTP 催化区域的抑制剂开发和非催化区域的变构抑制剂开发两大策略；由于 PTP 催化区域抑制剂有选择性和成药性差的问题，目前更多的研究趋于变构抑制剂的开发。上述专利公开的均为变构抑制，但大多数对肿瘤细胞的抑制活性不高，如 WO2015/107493A1 公开的化合物 SHP099(6-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)-3-(2,3-二氯苯基)吡嗪-2-胺)等，

有待于进一步开发结构新颖且生物活性好、成药性高的 SHP2 抑制剂。

发明内容

本发明提供的嘧啶并环化合物是一类全新的 SHP2 抑制剂，表现出对肿瘤细胞很好的抑制活性且成药性好，具有广阔的药物开发前景。而且该类化合物的制备方法简单，有利于工业化生产。

第一方面，本发明提供了一种式 (I) 所示的嘧啶并环化合物、其药学上可接受的盐、水合物、前



其中，Z₁ 和 Z₂ 同时为 CH，或者，Z₁ 和 Z₂ 中的一个为 N，另一个为 CH；

X 独立地为 S 或不存在；

Y 独立地为 C 或 N；

n 独立地为 0、1 或 2；

R¹ 独立地为 0-4 个 R^{1a} 取代的苯基、0-4 个 R^{1a} 取代的含有 1-4 个氮杂芳基、0-4 个 R^{1a} 取代的萘基、0-4 个 R^{1a} 取代的含有 1-4 个氮杂萘芳基、0-4 个 R^{1a} 取代或未取代的苯并杂环基、0-4 个 R^{1a} 取代或未取代的含有 1-4 个氮杂芳并环基、0-4 个 R^{1a} 取代的含有 1-4 个 N、NR^{1b}、O 或 S(O)_m 杂原子的杂芳基、R^{1c} 取代或未取代的 C₁₋₈ 烷基、或者、R^{1c} 取代或未取代的 C₁₋₈ 卤代烷基；其中 m 选自 0、1 和 2；

R^{2a}、R^{2b}、R^{3a} 和 R^{3b} 独立地为氢、或 R^{1a1} 取代或未取代的 C₁₋₄ 烷基；

当 Y = N 时，R⁴ 独立地为氢、或 R^{1a1} 取代或未取代的 C₁₋₄ 烷基；R⁵ 不存在；

当 Y = C 时，R⁴ 和 R⁵ 独立地为氢、芳基、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、-O-C₁₋₄ 烷基、氨基、C₁₋₄ 烷基取代氨基或-O-C₁₋₄ 烷基取代氨基，或者，R⁴ 和 R⁵ 与 Y 一起形成 0-3 个 R^{4a} 取代的 3 至 7 元饱和或部分不饱和的螺环，该环可任选含有 1-3 个独立地选自 N、C(=O)和/或 O 杂原子或基团；或者，R⁴ 和 R⁵ 与 Y 一起形成 0-3 个 R^{4a} 取代的 3 至 7 元环烷基或 0-3 个 R^{4a} 取代的 3 至 7 元杂环烷基；所述的 3 至 7 元杂环烷基中，杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，所述杂原子的个数为 1-3 个；

或者，R^{2a}、R^{2b}、R^{3a}、R^{3b}、R⁴ 和 R⁵ 中相邻的两个基团与连接的碳和 Y 一起形成 0-3 个 R^{4a} 取代的 3 至 7 元环烷基，或，0-3 个 R^{4a} 取代的 3 至 7 元杂环烷基；所述的 3 至 7 元杂环烷基中，杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，所述杂原子的个数为 1-3 个；

R^{1a} 独立地为卤素、R^{1a1} 取代或未取代的 C₁₋₄ 烷氧基、R^{1a1} 取代或未取代的 C₁₋₄ 烷基、三氟甲基、-C(=O)OR^{1a2}、-NR^{1a2}R^{1a3}、-NHC(=O)R^{1a4}、或 R^{1a1} 取代或未取代的 C₃₋₈ 环烷基、；

R^{1b} 独立地为氢、或、R^{1a1} 取代或未取代的 C₁₋₄ 烷基；

R^{1c} 独立地为氢、-C(=O)OR^{1a2}、或、R^{1a1} 取代或未取代的 C₁₋₄ 烷基；

R^{4a} 独立地为氢、卤素、R^{1a1} 取代或未取代的 C₁₋₄ 烷氧基、R^{1a1} 取代或未取代的 C₁₋₄ 烷基、羟基、

氨基或 C₁₋₄ 烷基氨基；

R^{1a1} 独立地为卤素或 C₁₋₄ 烷基；

R^{1a2} 和 R^{1a3} 独立地为氢或 C₁₋₄ 烷基；

R^{1a4} 独立地为 C₁₋₄ 烷基、取代或未取代的烯基、一个或两个 R^{1a1} 取代的 -NHC(=O)H、一个或两个 R^{1a1} 取代的 -C(=O)NH₂、酰胺、C₃₋₁₂ 单或多杂环基、或者、取代的 C₃₋₁₂ 单或多杂环基；所述的取代的 C₃₋₁₂ 单或多杂环基中的取代为独立地被一个或多个选自以下的取代基取代：R^{1a1}、-OH 和 =O；当所述的取代为多个时，所述的取代基相同或不同。

本发明中，所述的如式 (I) 所示的嘧啶并环化合物中某些取代基的定义可如下所述，未提及的取代基的定义均如上任一方案所述。

在本发明的某一方案中，本发明所述的式 (I) 所示的嘧啶并环化合物中，

Z₁、Z₂ 同时为 C 或其中之一为 N；

X 独立地为 S 或不存在；

Y 独立地为 C 或 N；

n 独立地为 0、1 或 2；

R¹ 独立地为 0 至 4 个 R^{1a} 取代的苯基、0 至 4 个 R^{1a} 取代的含有 1-4 个氮杂芳基、0 至 4 个 R^{1a} 取代的萘基、0 至 4 个 R^{1a} 取代的含有 1-4 个氮杂萘芳基、0 至 4 个 R^{1a} 取代或未取代的苯并杂环、0 至 4 个 R^{1a} 取代或未取代的含有 1-4 个氮杂芳并环、0 至 4 个 R^{1a} 取代的含有 1-4 个 N、NR^{1b}、O 或 S(O)_m 等杂原子的杂芳环、R^{1c} 取代或未取代的 C₁₋₈ 烷基、R^{1c} 取代或未取代的 C₁₋₈ 卤代烷基；其中 m 选自 0、1 和 2；

R^{1a} 独立地为卤素、R^{1a1} 取代或未取代的 C₁₋₄ 烷氧基、R^{1a1} 取代或未取代的 C₁₋₄ 烷基、三氟甲基、C(=O)OR^{1a2}、NR^{1a2}R^{1a3}、NHC(=O)R^{1a4}、R^{1a1} 取代或未取代的 C₃₋₈ 环烷基；R^{1a1} 独立地为卤素或 C₁₋₄ 烷基；R^{1a2}、R^{1a3} 独立地为氢、C₁₋₄ 烷基；R^{1a4} 独立地为 C₁₋₄ 烷基、取代或未取代的烯基、酰胺、C₃₋₁₂ 单或多杂环；

R^{1b} 独立地为氢、R^{1a1} 取代或未取代的 C₁₋₄ 烷基；

R^{1c} 独立地为氢、-C(=O)OR^{1a2}、R^{1a1} 取代或未取代的 C₁₋₄ 烷基；

R^{2a}、R^{2b}、R^{3a} 和 R^{3b} 独立地为氢、R^{1a1} 取代或未取代的 C₁₋₄ 烷基；

当 Y = N 时，R⁴ 独立地为氢、R^{1a1} 取代或未取代的 C₁₋₄ 烷基；R⁵ 不存在；

当 Y = C 时，R⁴、R⁵ 独立地为氢、芳基、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、-O-C₁₋₄ 烷基、氨基、C₁₋₄ 烷基取代氨基、-O-C₁₋₄ 烷基取代氨基，或者 R⁴ 和 R⁵ 与 Y 一起形成 0 至 3 个 R^{4a} 取代的 3 至 7 元饱和或部分不饱和的螺环，该环可任选含有 1 至 3 个独立地选自 N、C(=O)和/或 O 等杂原子或基团；

R^{4a} 独立地为氢、卤素、R^{1a1} 取代或未取代的 C₁₋₄ 烷氧基、R^{1a1} 取代或未取代的 C₁₋₄ 烷基、羟基、氨基、C₁₋₄ 烷基氨基。

在本发明的某一方案中，本发明所述的式 (I) 所示的嘧啶并环化合物中，

Z₁ 为 C、Z₂ 为 N 或 Z₁ 为 N、Z₂ 为 C；

X 独立地为 S 或不存在；

Y 独立地为 C 或 N；

n 独立地为 0、1 或 2；

R¹ 独立地为 0-4 个 R^{1a} 取代的苯基、0-4 个 R^{1a} 取代的含有 1-4 个氮杂芳基、0-4 个 R^{1a} 取代的萘基、0-4 个 R^{1a} 取代的含有 1-4 个氮杂萘芳基、0-4 个 R^{1a} 取代或未取代的苯并杂环、0-4 个 R^{1a} 取代或未取代的含有 1-4 个氮杂芳并环、0-4 个 R^{1a} 取代的含有 1-4 个 N、NR^{1b}、O 或 S(O)_m 杂原子的杂芳环、R^{1c} 取代或未取代的 C₁₋₈ 烷基、R^{1c} 取代或未取代的 C₁₋₈ 卤代烷基；其中 m 选自 0、1 和 2；

R^{1a} 独立地为卤素、R^{1a1} 取代或未取代的 C₁₋₄ 烷氧基、R^{1a1} 取代或未取代的 C₁₋₄ 烷基、三氟甲基、C(=O)OR^{1a2}、NR^{1a2}R^{1a3}、NHC(=O)R^{1a4}、R^{1a1} 取代或未取代的 C₃₋₈ 环烷基；R^{1a1} 独立地为卤素或 C₁₋₄ 烷基；R^{1a2}、R^{1a3} 独立地为氢、C₁₋₄ 烷基；R^{1a4} 独立地为 C₁₋₄ 烷基、取代或未取代的烯基、酰胺、C₃₋₁₂ 单或多杂环；

R^{1b} 独立地为氢、R^{1a1} 取代或未取代的 C₁₋₄ 烷基；

R^{1c} 独立地为氢、-C(=O)OR^{1a2}、R^{1a1} 取代或未取代的 C₁₋₄ 烷基；

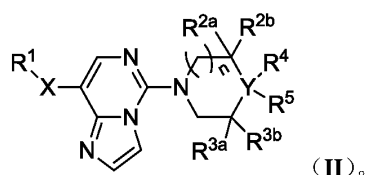
R^{2a}、R^{2b}、R^{3a} 和 R^{3b} 独立地为氢、R^{1a1} 取代或未取代的 C₁₋₄ 烷基；

当 Y = N 时，R⁴ 独立地为氢、R^{1a1} 取代或未取代的 C₁₋₄ 烷基；R⁵ 不存在；

当 Y = C 时，R⁴、R⁵ 独立地为氢、芳基、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、-O-C₁₋₄ 烷基、氨基、C₁₋₄ 烷基取代氨基、-O-C₁₋₄ 烷基取代氨基，或者 R⁴ 和 R⁵ 与 Y 一起形成 0-3 个 R^{4a} 取代的 3 至 7 元饱和或部分不饱和的螺环，该环可任选含有 1-3 个独立地选自 N、C(=O)和/或 O 杂原子或基团；

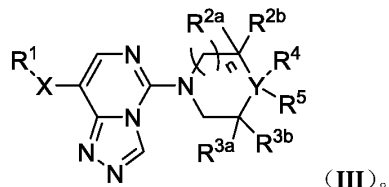
R^{4a} 独立地为氢、卤素、R^{1a1} 取代或未取代的 C₁₋₄ 烷氧基、R^{1a1} 取代或未取代的 C₁₋₄ 烷基、羟基、氨基、C₁₋₄ 烷基氨基。

其中一种优选例中，本发明所述的式 (I) 所示的嘧啶并环化合物结构为如式(II)所示，

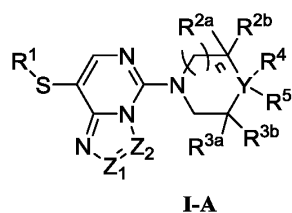


其中一种优选例中，本发明所述的式 (I) 所示的嘧啶并环化合物结构中，Z₁ 为 C、Z₂ 为 N，或，Z₁ 为 N、Z₂ 为 C。

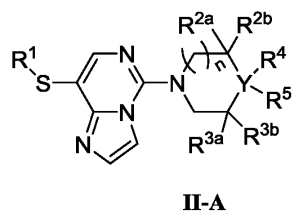
其中一种优选例中，本发明所述的式 (I) 所示的嘧啶并环化合物结构为如式(III)所示，



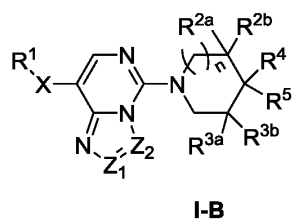
其中一种优选例中，本发明所述的式 (I) 所示的嘧啶并环化合物结构为如式 (I-A) 所示，



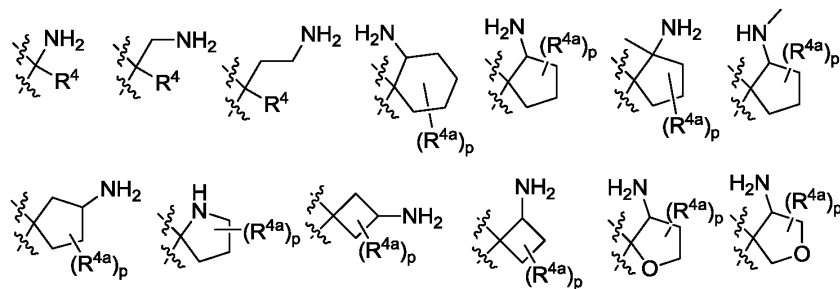
其中一种优选例中，本发明所述的式(I)所示的嘧啶并环化合物结构为如式(II-A)所示，



其中一种优选例中, 当 $Y=C$ 时, 本发明所述的式 (I) 所示的嘧啶并环化合物结构为如式 (I-B) 所示,

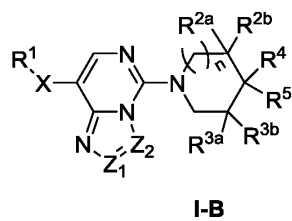


，其中，R⁴、R⁵与连接碳一起，选自以下结构：

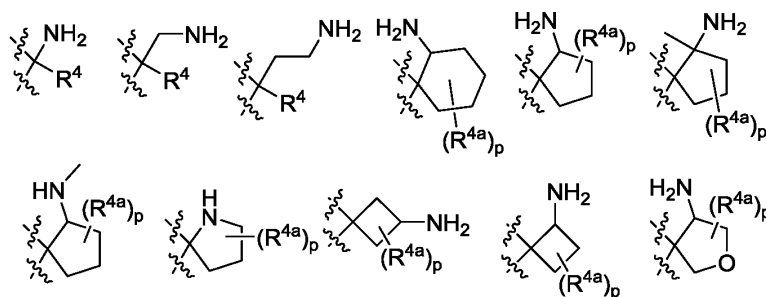


其中, p 为 0、1、2 或 3。

其中一种优选例中, 当 $Y=C$ 时, 本发明所述的式 (I) 所示的嘧啶并环化合物结构为式 I-B 所示,

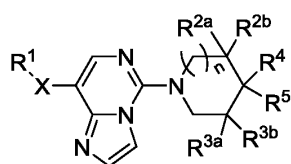


，其中，R⁴、R⁵与连接碳一起，选自以下结构：



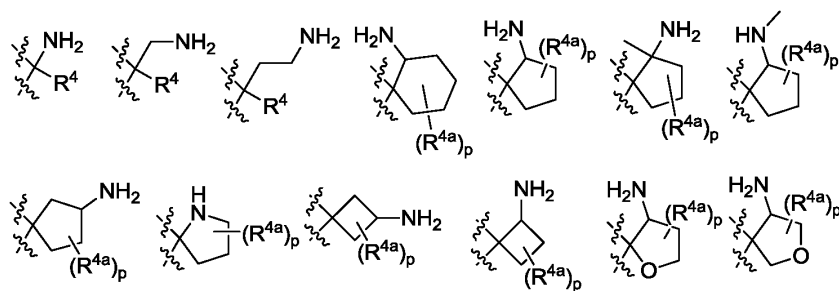
其中, p 为 0、1、2 或 3。

其中一种优选例中, 当 $Y = C$ 时, 本发明所述的式 (I) 所示的嘧啶并环化合物结构为式 II-B 所示,

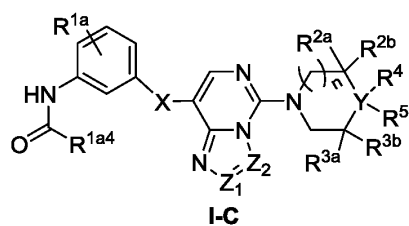


II-B

, 其中, R^4 、 R^5 与连接碳一起, 选自以下结构:

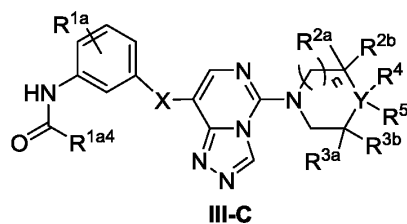


其中一种优选例中, 本发明所述的式 (I) 所示的嘧啶并环化合物结构为如式 (I-C) 所示,

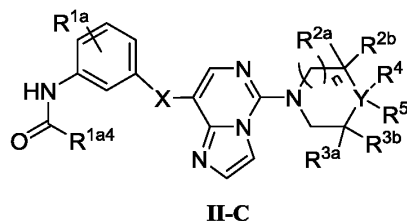


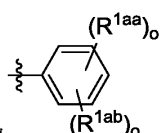
I-C

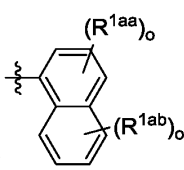
其中一种优选例中, 本发明所述的式 (I) 所示的嘧啶并环化合物结构为式 III-C 所示,

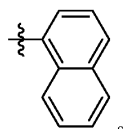


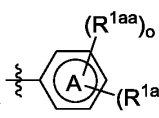
其中一种优选例中，本发明所述的式 (I) 所示的嘧啶并环化合物结构为式 II-C 所示，

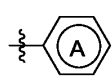
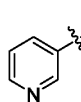
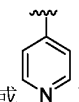


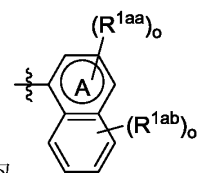
在本发明的某一方案中，所述的 0-4 个 R^{1a} 取代的苯基为 ，其中，o 独立地为 0、1、2、3 或 4，且 R^{1aa} 和 R^{1ab} 的总数为 0-4 个， R^{1aa} 和 R^{1ab} 的定义同 R^{1a} 所述。

在本发明的某一方案中，所述的 0-4 个 R^{1a} 取代的萘基为 ，其中，o 独立地为 0、1、2、3 或 4，且 R^{1aa} 和 R^{1ab} 的总数为 0-4 个， R^{1aa} 和 R^{1ab} 的定义同 R^{1a} 所述；所述的萘基较佳地为



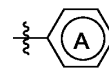
在本发明的某一方案中，所述的 0-4 个 R^{1a} 取代的含有 1-4 个氮杂芳基为 ；其中，o 独立地为 0、1、2、3 或 4，且 R^{1aa} 和 R^{1ab} 的总数为 0-4 个， R^{1aa} 和 R^{1ab} 的定义同 R^{1a} 所述；

 为所述的含有 1-4 个氮杂芳基；所述的含有 1-4 个氮杂芳基较佳地为吡啶基（例如 、 或 ）、嘧啶基（例如 ）、吡嗪基（例如 ）或哒嗪基（例如  或 ）。

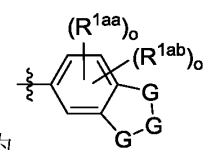
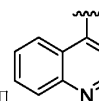


在本发明的某一方案中，所述的 0-4 个 R^{1a} 取代的含有 1-4 个氮杂萘芳基为

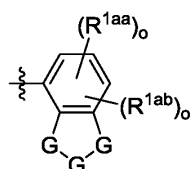
中， o 为 0、1、2、3 或 4，且 R^{1aa} 和 R^{1ab} 的总数为 0-4 个， R^{1aa} 和 R^{1ab} 的定义同 R^{1a} 所述；



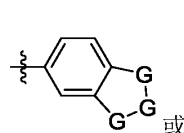
为所述的含有 1-4 个氮杂芳基；所述的含有 1-4 个氮杂萘芳基较佳地为喹啉基（例如



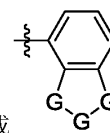
在本发明的某一方案中，所述的 0-4 个 R^{1a} 取代或未取代的苯并杂环基为



；其中， G 独立地为 C 、 $C(=O)$ 、 N 、 S 或 O 杂原子或基团， o 为 0、1、2、3 或 4，

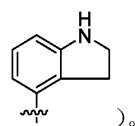
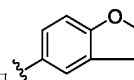


且 R^{1aa} 和 R^{1ab} 的总数为 0-4 个， R^{1aa} 和 R^{1ab} 的定义同 R^{1a} 所述；

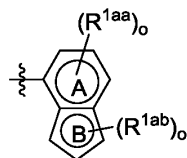


或为所述的

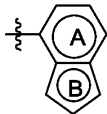
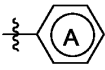
苯并杂环基；所述的苯并杂环基较佳地为 2,3-二氢苯并呋喃基（例如

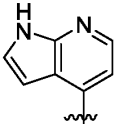


在本发明的某一方案中，所述的 0-4 个 R^{1a} 取代或未取代的含有 1-4 个氮杂芳并环基为

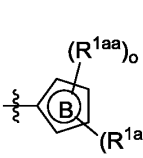
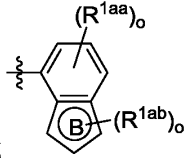


；其中， o 为 0、1、2、3 或 4，且 R^{1aa} 和 R^{1ab} 的总数为 0-4 个， R^{1aa} 和 R^{1ab} 的定义同

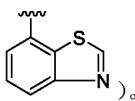
R^{1a} 所述;  为所述的含有 1-4 个氮杂芳并环基, 其中  为含有 1-4 个氮杂芳基,  为含有 1-4 个 N、NR^{1b}、O 或 S(O)_m 杂原子的杂芳基; 所述的含有 1-4 个氮杂芳并环基较佳

地为 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (例如 )。

在本发明的某一方案中, 所述的 0-4 个 R^{1a} 取代的含有 1-4 个 N、NR^{1b}、O 或 S(O)_m 杂原子的杂

芳基为  或 ; 其中, o 为 0、1、2、3 或 4, 且 R^{1aa} 和 R^{1ab} 的总数为 0-4 个, R^{1aa} 和 R^{1ab} 的定义同 R^{1a} 所述;  为含有 1-4 个 N、NR^{1b}、O 或 S(O)_m 杂原子的杂芳基;

所述的含有 1-4 个 N、NR^{1b}、O 或 S(O)_m 杂原子的杂芳基较佳地为含有 1-3 个 N、NR^{1b}、O 或 S(O)_m

杂原子的杂芳基, 更佳地为咪唑基 (例如 )、噻唑基 (例如 )、噁唑基 (例如 )、噻二唑基 (例如 ) 或苯并噻唑基 (例如 )。

在本发明的某一方案中, 在 R^{1c} 取代或未取代的 C₁₋₈ 烷基和 R^{1c} 取代或未取代的 C₁₋₈ 卤代烷基中, 所述的 C₁₋₈ 烷基和 C₁₋₈ 卤代烷基中的 C₁₋₈ 烷基 (例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、2-甲基丁基、2,2-二甲基丙基、正己基、庚基、2-甲基己基、3-甲基己基或辛基) 可独立地为 C₁₋₆ 烷基 (例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、仲丁基、异丁基、正戊基、1-乙基-丙基、1-甲基-丁基、2-甲基-1-丁基、3-甲基-1-丁基、新戊基、3-甲基-2-丁基、叔戊基、正己基或异己基), 较佳地为乙基。

在本发明的某一方案中, 在 R^{1c} 取代或未取代的 C₁₋₈ 卤代烷基中, 所述的卤可为氟、氯、溴或碘。

在本发明的某一方案中, 在 R^{1c} 取代或未取代的 C₁₋₈ 卤代烷基中, 所述的卤代的个数可为 1、2、3、4、5 或 6。

在本发明的某一方案中, 在 R^{1a1} 取代或未取代的 C₁₋₄ 烷基中, 所述的 C₁₋₄ 烷基可为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基; 较佳地为甲基。

在本发明的某一方案中, 当 R⁴ 和/或 R⁵ 为芳基时, 所述的芳基为 C₆-C₁₀ 芳基, 较佳地为苯基或萘

基。

在本发明的某一方案中，当 R^4 和/或 R^5 为 C_{1-4} 烷基、 $-O-C_{1-4}$ 烷基、 C_{1-4} 烷基取代氨基、或、 $-O-C_{1-4}$ 烷基取代氨基时，所述的 C_{1-4} 烷基可为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基。

在本发明的某一方案中，当 R^4 和/或 R^5 为 C_{1-4} 烷氧基时，所述的 C_{1-4} 烷氧基可为甲基氧基、乙基氧基、正丙基氧基、异丙基氧基、正丁基氧基、异丁基氧基、仲丁基氧基或叔丁基氧基。

在本发明的某一方案中，在 R^4 和 R^5 与 Y 一起形成 0-3 个 R^{4a} 取代的 3 至 7 元环烷基中，所述的 3 至 7 元环烷基（例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基或环庚基）可为环丁基（例如 ）、环戊基（例如 ）或环己基（例如 ）。

在本发明的某一方案中，在 R^4 和 R^5 与 Y 一起形成 0-3 个 R^{4a} 取代的 3 至 7 元杂环烷基中，所述的 3 至 7 元杂环烷基可为 5-6 元杂环烷基，所述的 5-6 元杂环烷基中，杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，所述杂原子的个数为 1-2 个；较佳地为四氢呋喃基（例如  或 ）或吡咯烷基（例如  或 ）。

在本发明的某一方案中，在 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^4 和 R^5 中相邻的两个基团与连接的碳和 Y 一起形成 0-3 个 R^{4a} 取代的 3 至 7 元环烷基中，所述的 3 至 7 元环烷基（例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基或环庚基）可为环戊基（例如 ）。

在本发明的某一方案中，当 R^{1a} 、 R^{4a} 和 R^{1a1} 中的一个或多个独立地为卤素时，所述的卤素为氟、氯、溴或碘；较佳地为氟或氯。

在本发明的某一方案中，在 R^{1a1} 取代或未取代的 C_{1-4} 烷氧基中，所述的 C_{1-4} 烷氧基可为甲基氧基、乙基氧基、正丙基氧基、异丙基氧基、正丁基氧基、异丁基氧基、仲丁基氧基或叔丁基氧基；较佳地为甲氧基。

在本发明的某一方案中，在 R^{1a1} 取代或未取代的 C_{3-8} 环烷基中，所述的 C_{3-8} 环烷基可为环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基或环辛基；较佳地为环丙基。

在本发明的某一方案中，当 R^{1a1} 、 R^{1a2} 、 R^{1a3} 和 R^{1a4} 中的一个或多个独立地为 C_{1-4} 烷基时，所述的 C_{1-4} 烷基可为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基；较佳地为甲基。

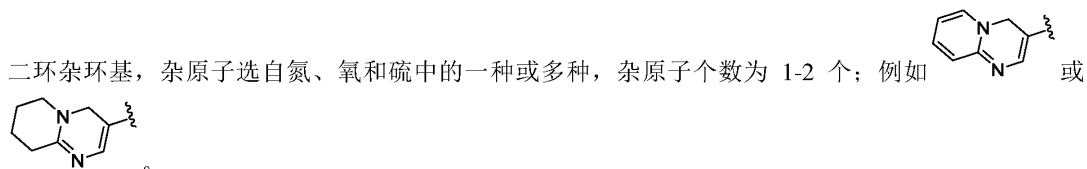
在本发明的某一方案中，当 R^{4a} 为 C_{1-4} 烷基氨基时，所述的 C_{1-4} 烷基可为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基。

在本发明的某一方案中，在所述的取代或未取代的烯基中，所述的烯基可为 C_2-C_{10} 烯基，较佳地

为 C₂-C₆ 烯基, 例如乙烯基、1-丙烯基、烯丙基、丁-1-烯基、丁-2-烯基、戊-1-烯基或戊-1,4-二烯基; 较佳地为乙烯基。

在本发明的某一方案中, 所述的酰胺可为-C(=O)NH₂ 或-NHC(=O)H。

在本发明的某一方案中, 所述的 C₃₋₁₂ 单或多杂环基中、或者、取代的 C₃₋₁₂ 单或多杂环基中的 C₃₋₁₂ 单或多杂环基中, 杂原子选自氮、氧和硫中的一种或多种, 杂原子个数为 1-4 个; 较佳地为单环或



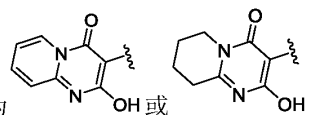
在本发明的某一方案中, R⁴ 和 R⁵ 中, 或者, R^{4a} 中, 所述的 C₁₋₄ 烷基取代氨基为 NH(CH₃)。

在本发明的某一方案中, 所述的-C(=O)OR^{1a2} 为-C(=O)OCH₃。

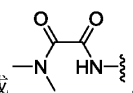
在本发明的某一方案中, 所述的 NR^{1a2}R^{1a3} 为-NH₂ 或 N(CH₃)₂。

在本发明的某一方案中, 所述的两个 R^{1a1} 取代的-C(=O)NH₂ 为-C(=O)N(CH₃)₂;

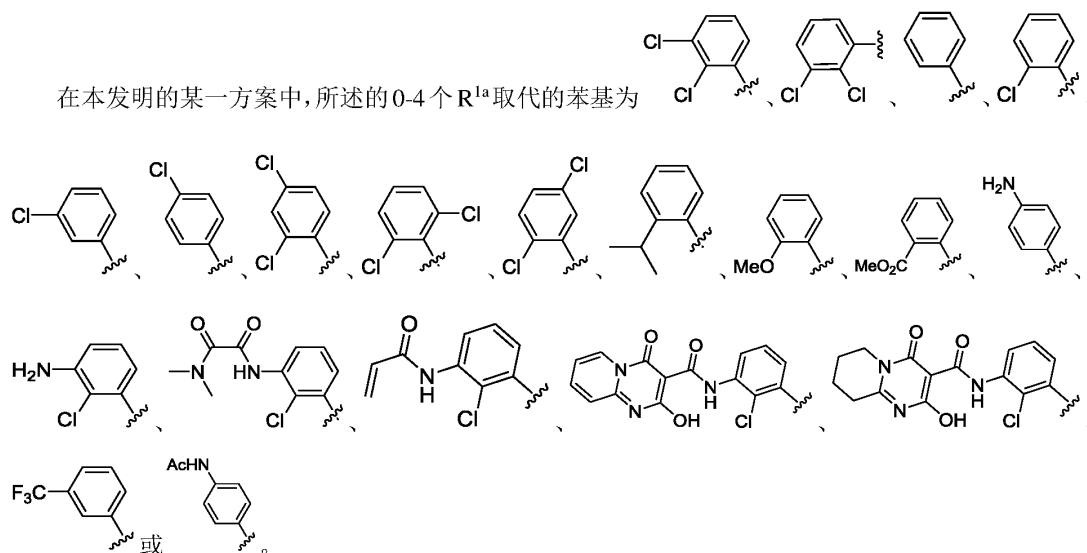
在本发明的某一方案中, 所述的取代的 C₃₋₁₂ 单或多杂环基为



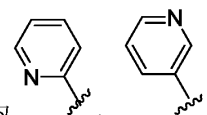
在本发明的某一方案中, 所述的 NHC(=O)R^{1a4} 为-NHC(=O)CH₃ 或

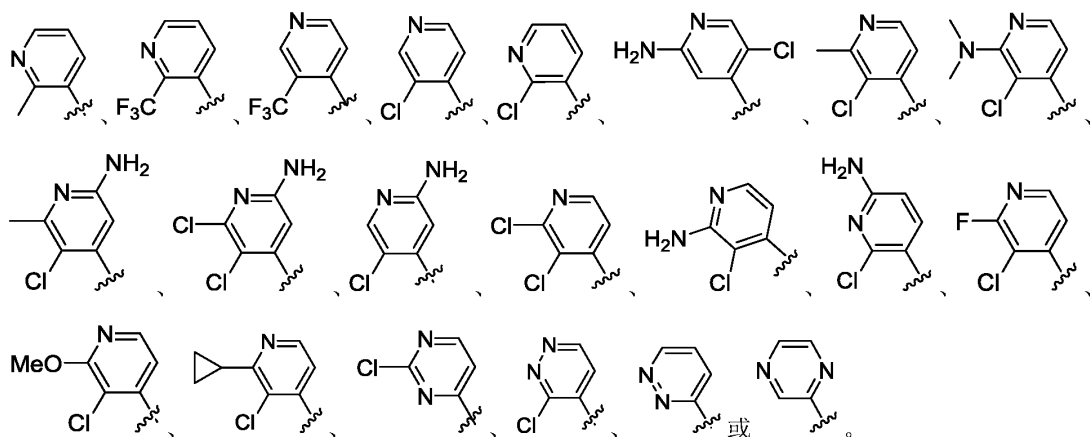


在本发明的某一方案中, 所述的 0-4 个 R^{1a} 取代的苯基为

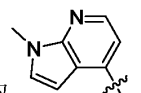


在本发明的某一方案中, 所述的 0-4 个 R^{1a} 取代的含有 1-4 个氮杂芳基为

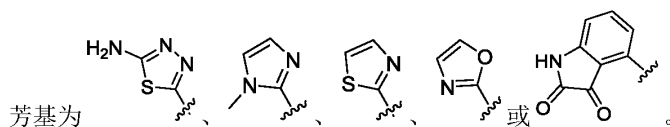




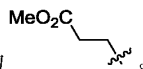
在本发明的某一方案中,所述的0-4个R^{1a}取代或未取代的含有1-4个氮杂芳并环基为



在本发明的某一方案中，所述的 0-4 个 R^{1a} 取代的含有 1-4 个 N、 NR^{1b} 、O 或 $S(O)_m$ 杂原子的杂



在本发明的某一方案中，所述的 R^{1c} 取代的 C_{1-8} 烷基为

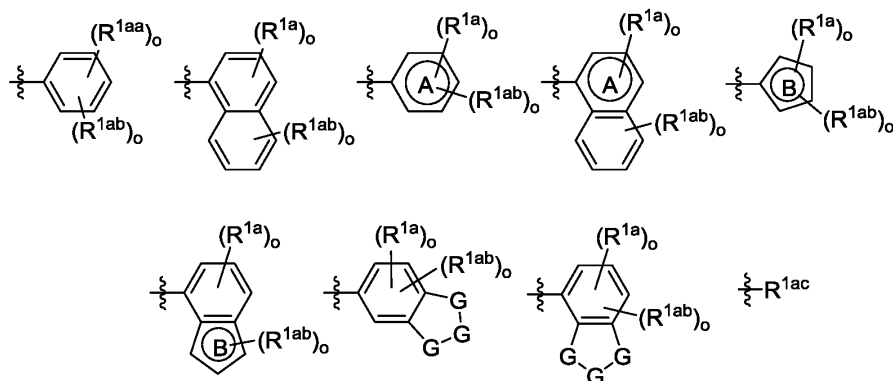


在本发明的某一方案中， R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 和 R^{3b} 独立地为氢或甲基。

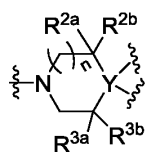
在本发明的某一方案中，当 Y=N 时，R⁴ 独立地为氢或甲基；R⁵ 不存在。

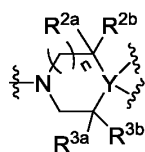
在本发明的某一方案中, 当 $Y=C$ 时, R^4 和 R^5 独立地为氢、甲基、乙基、苯基、氨基、甲基氨基或乙基氨基。

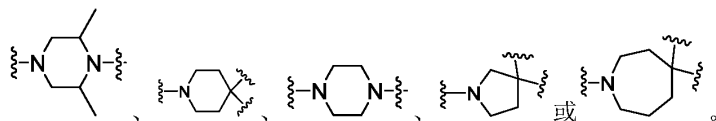
在一优选例中，R¹选自以下结构：



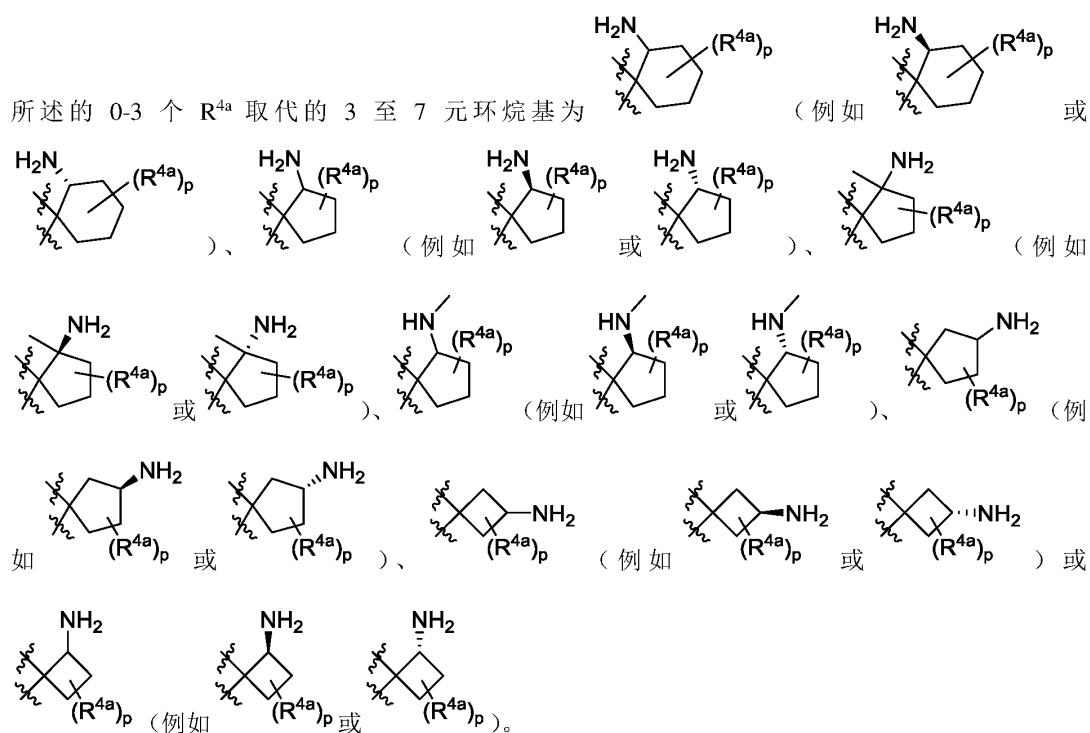
其中, o 为 0、1、2、3 或 4; 环 A 为含有 1-4 个 N 原子的杂芳基; 环 B 为含有 1-4 个 N、S、O 杂原子的杂芳基; G 独立地为 C、C(=O)、N、S 或 O 杂原子或基团; R^{1aa}、R^{1ab} 独立地为 R^{1a}; R^{1ac} 独立地为 R^{1c} 取代或未取代的 C₁₋₈ 烷基、或、R^{1c} 取代或未取代的 C₁₋₈ 卤代烷。



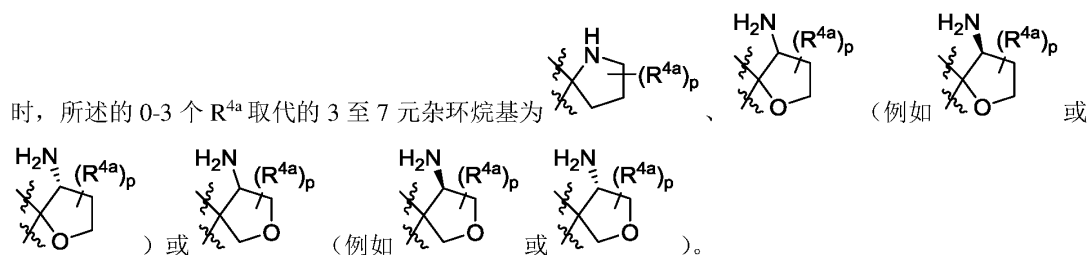
在本发明的某一方案中，可为如下任一结构：



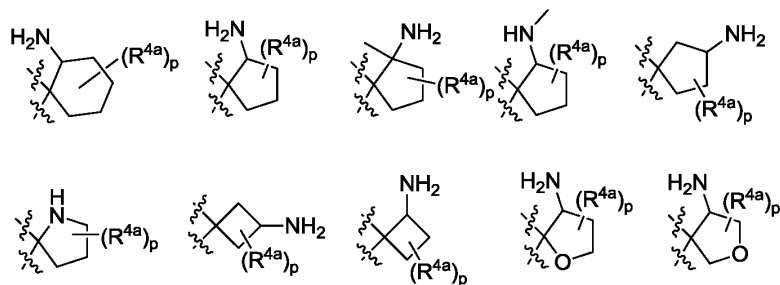
在本发明的某一方案中，当 $Y = C$ 、 R^4 和 R^5 与 Y 一起形成 0-3 个 R^{4a} 取代的 3 至 7 元环烷基时，



在本发明的某一方案中，当 $Y = C$ 、 R^4 和 R^5 与 Y 一起形成 0-3 个 R^{4a} 取代的 3 至 7 元杂环烷基

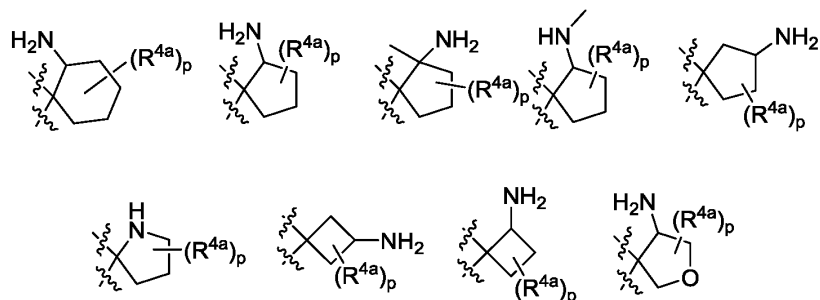


在另一优选例中，当 $Y = C$ 时， R^4 和 R^5 与 Y 一起形成的环选自以下结构：



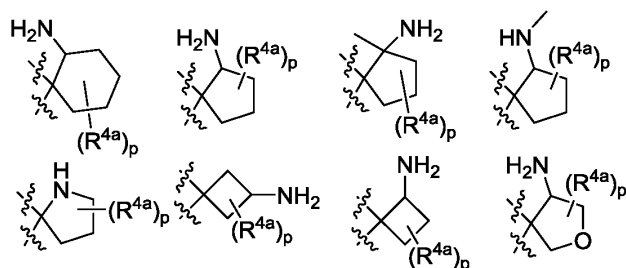
其中, p 为 0、1、2 或 3; R^{4a} 如上定义。

在另一优选例中, 当 $Y=C$ 时, R^4 和 R^5 与 Y 一起形成的环选自以下结构:



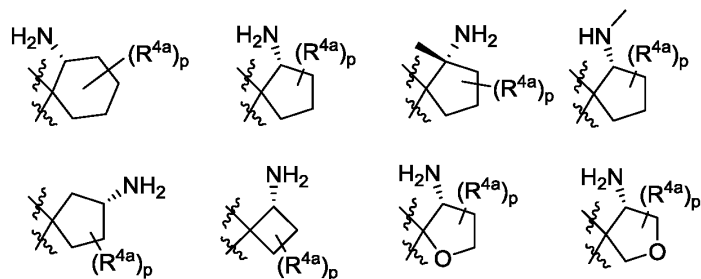
其中, p 为 0、1、2 或 3; R^{4a} 如上定义。

在另一优选例中, 当 $Y=C$ 时, R^4 和 R^5 与 Y 一起形成的环为以下构型:

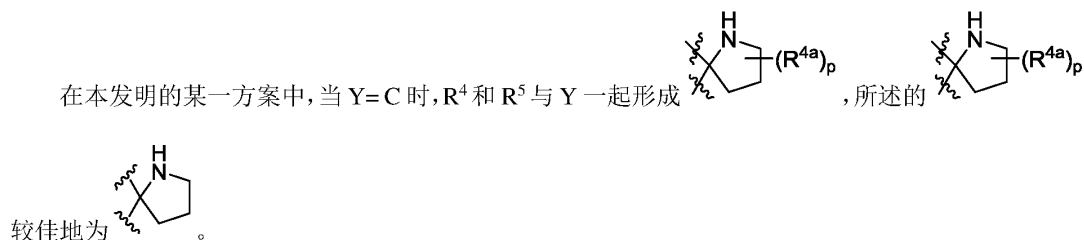
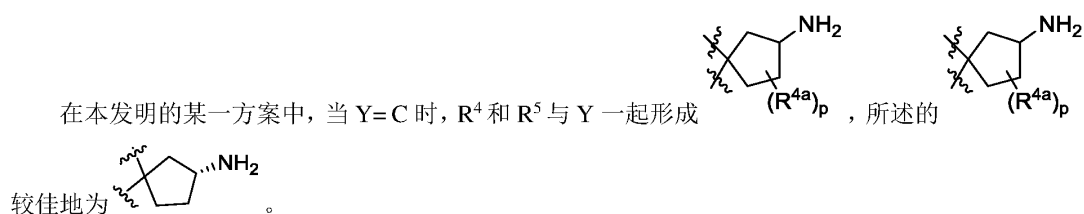
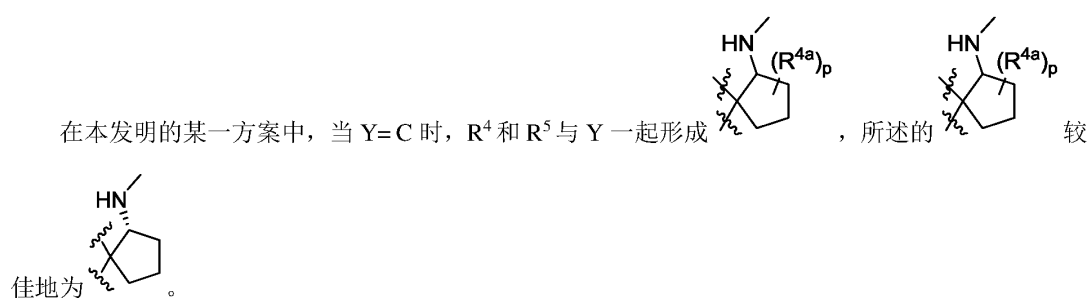
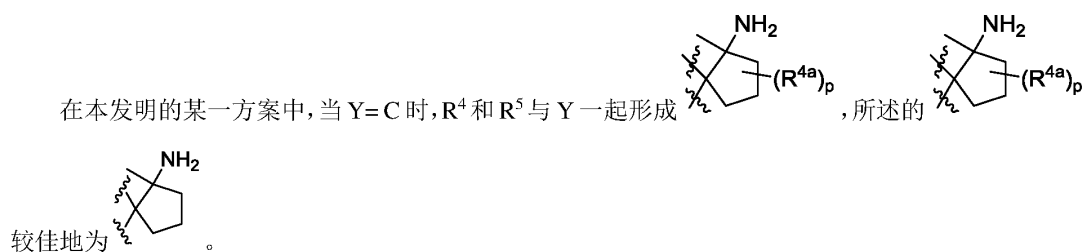
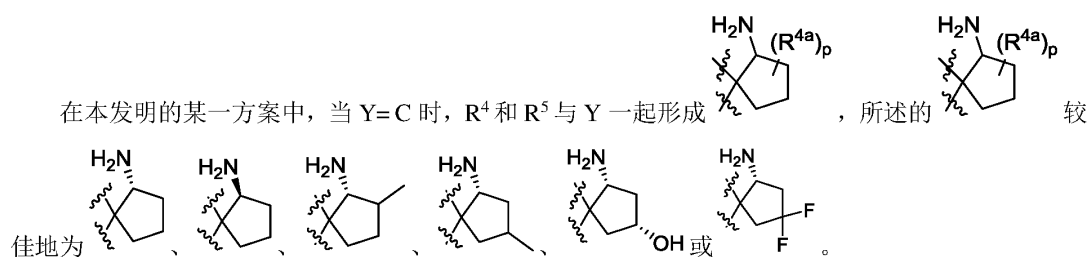
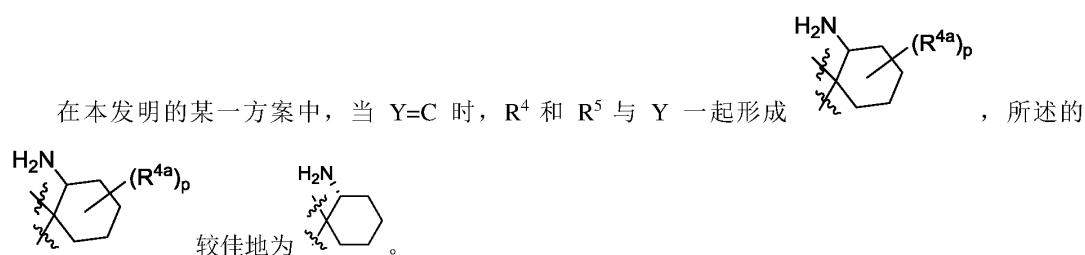


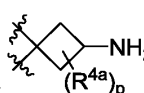
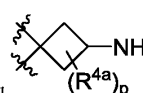
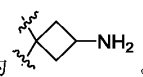
其中, p 、 R^{4a} 如上定义。

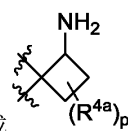
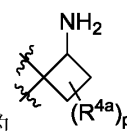
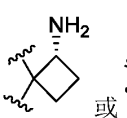
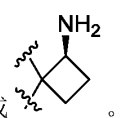
在另一优选例中, 当 $Y=C$ 时, R^4 和 R^5 与 Y 一起形成的环为以下构型:

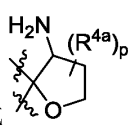
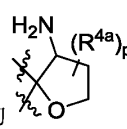
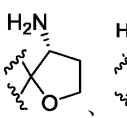
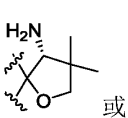
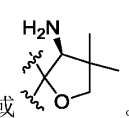


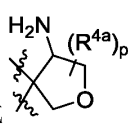
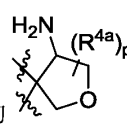
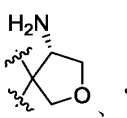
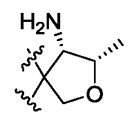
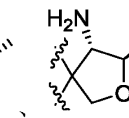
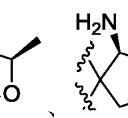
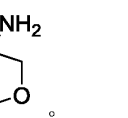
其中, p 、 R^{4a} 如上定义。

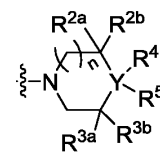


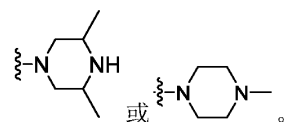
在本发明的某一方案中,当 $Y=C$ 时, R^4 和 R^5 与 Y 一起形成  ,所述的  较佳地为  。

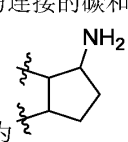
在本发明的某一方案中,当 $Y=C$ 时, R^4 和 R^5 与 Y 一起形成  ,所述的  较佳地为  或  。

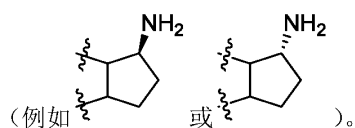
在本发明的某一方案中,当 $Y=C$ 时, R^4 和 R^5 与 Y 一起形成  ,所述的  较佳地为  、  或  。

在本发明的某一方案中,当 $Y=C$ 时, R^4 和 R^5 与 Y 一起形成  ,所述的  较佳地为  、  、  、  或  。

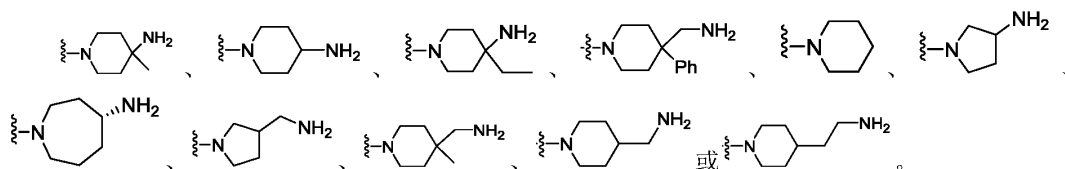
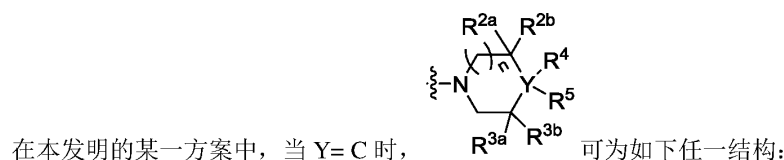
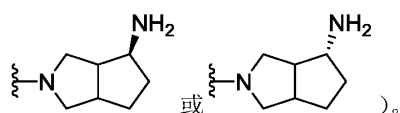
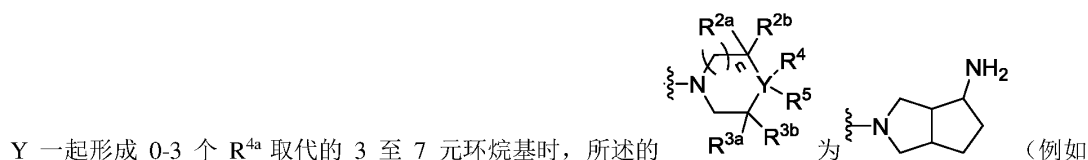
在本发明的某一方案中,当 $Y=N$ 时,  可为如下任一结构:



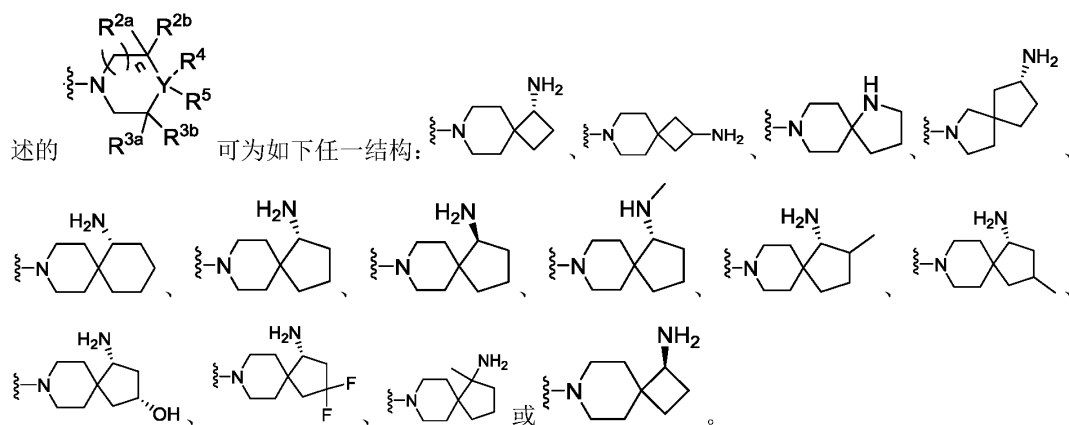
在本发明的某一方案中,在所述的 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^4 和 R^5 中相邻的两个基团与连接的碳和 Y 一起形成 0-3 个 R^{4a} 取代的 3 至 7 元环烷基中,所述的 0-3 个 R^{4a} 取代的 3 至 7 元环烷基为  。



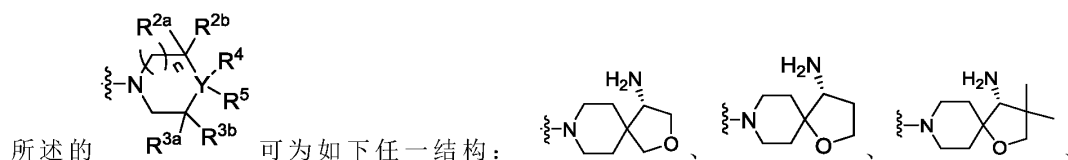
在本发明的某一方案中，当所述的 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^4 和 R^5 中相邻的两个基团与连接的碳和

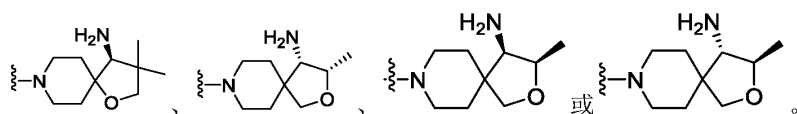


在本发明的某一方案中，当 $Y=C$ ， R^4 和 R^5 与 Y 一起形成 0-3 个 R^{4a} 取代的 3 至 7 元环烷基时，所



在本发明的某一方案中，当 $Y=C$ ， R^4 和 R^5 与 Y 一起形成 0-3 个 R^{4a} 取代的 3 至 7 元杂环烷基时，

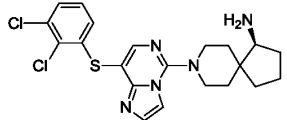
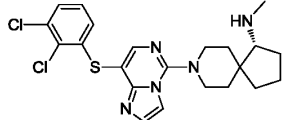
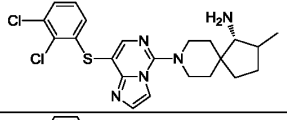
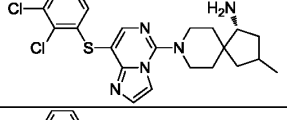
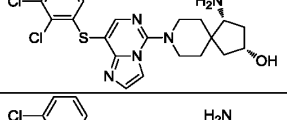
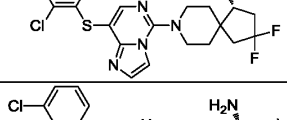
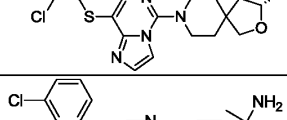
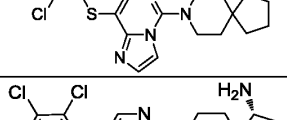
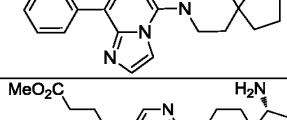
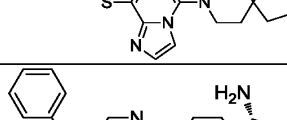
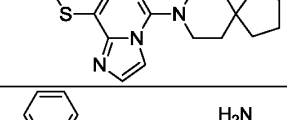
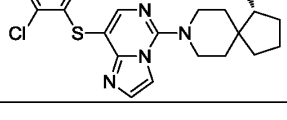


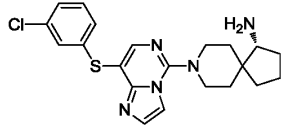
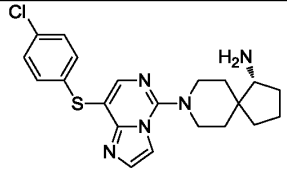
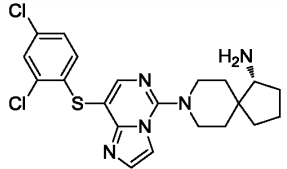
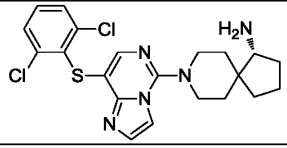
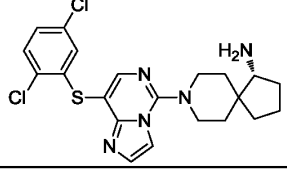
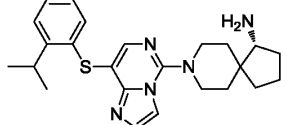
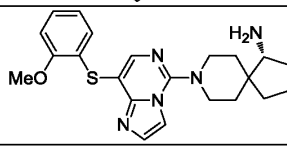
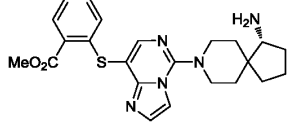
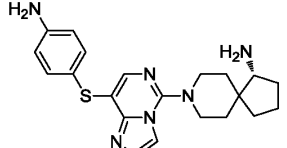
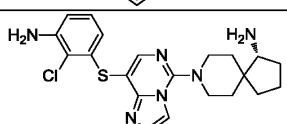
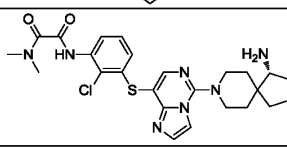


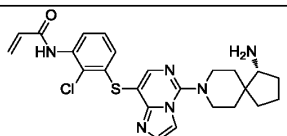
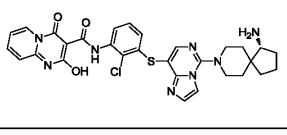
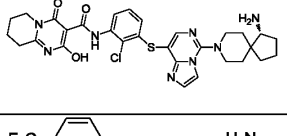
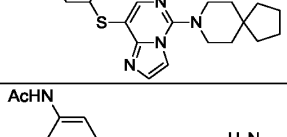
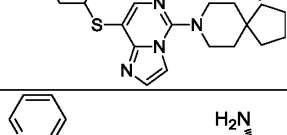
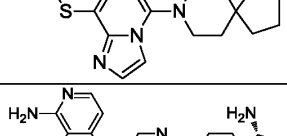
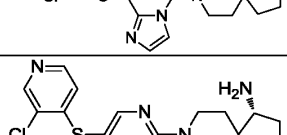
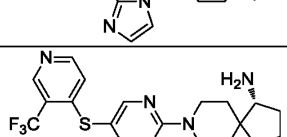
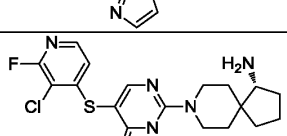
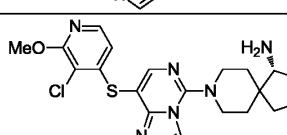
在另一优选例中，所述的化合物选自下列任一化合物：

编号	化合物结构	化合物命名
1		1-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-4-甲基哌啶-4-胺
2		1-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)哌啶-4-胺
3		1-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-4-乙基哌啶-4-胺
4		(1-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-4-苯基哌啶-4-基)甲胺
5		8-((2,3-二氯苯基)硫代)-5-(哌啶-1-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶
6		8-((2,3-二氯苯基)硫代)-5-(3,5-二甲基哌嗪-1-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶
7		8-((2,3-二氯苯基)硫代)-5-(4-甲基哌嗪-1-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶
8		1-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)吡咯烷-3-胺
9		(R)-1-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)氮杂环庚烷-4-胺
10		(1-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)吡咯烷-3-基)甲胺

11		(1-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲胺
12		(1-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)哌啶-4-基)甲胺
13		2-(1-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)哌啶-4-基)乙-1-胺
14		(R)-7-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-1-胺
15		7-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-2-胺
16		8-((2,3-二氯苯基)硫代)-5-(1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶
17		(7R)-2-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-2-氮杂螺[4.4]壬烷-7-基胺
18		(R)-3-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-3-氮杂螺[5.5]十一烷-7-胺
19		(S)-8-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺
20		(R)-8-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺
21		(R)-8-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-3,3-二甲基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺
22		(S)-8-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-3,3-二甲基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺
23		(R)-8-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺

24		(S)-8-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺
25		(R)-8-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-N-甲基-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺
26		(1R)-8-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-2-甲基-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺
27		(1R)-8-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-3-甲基-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺
28		(4R)-4-氨基-8-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-2-醇
29		(R)-8-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-3,3-二氟-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺
30		(3S,4S)-8-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺
31		8-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1-甲基-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺
32		(R)-8-(8-(2,3-二氯苯基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺
33		(R)-3-((5-(1-氨基-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-8-基)硫代)丙酸甲酯
34		(R)-8-(8-(苯基硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺
35		(R)-8-(8-(2-氯苯基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺

36		(R)-8-(8-((3-氯苯基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺
37		(R)-8-(8-((4-氯苯基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺
38		(R)-8-(8-((2,4-二氯苯基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺
39		(R)-8-(8-((2,6-二氯苯基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺
40		(R)-8-(8-((2,5-二氯苯基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺
41		(R)-8-(8-((2-异丙基苯基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺
42		(R)-8-(8-((2-甲氧基苯基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺
43		(R)-甲基-2-((5-(1-氨基-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-8-基)硫代)苯酸酯
44		(R)-8-(8-((4-氨基苯基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺
45		(R)-8-(8-((3-氨基-2-氯苯基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺
46		(R)-N1-(3-((5-(1-氨基-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-8-基)硫代)-2-氯苯基)-N2,N2-二甲基氧脞酰胺

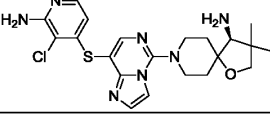
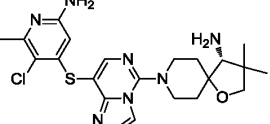
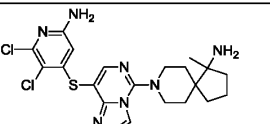
47		(R)-N-(3-((5-(1-氨基-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-8-基)硫代)-2-氯苯基)丙烯酰胺
48		(R)-N-(3-((5-(1-氨基-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-8-基)硫代)-2-氯苯基)-2-羟基-4-羰基-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-3-甲酰胺
49		(R)-N-(3-((5-(1-氨基-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-8-基)硫代)-2-氯苯基)-2-羟基-4-羰基-6,7,8,9-四氢-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-3-甲酰胺
50		(R)-8-(8-((3-(三氟甲基)苯基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺
51		(R)-N-(4-((5-(1-氨基-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-8-基)硫代)苯基)乙酰胺
52		(R)-8-(8-(吡啶-2-基硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺
53		(R)-8-(8-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺
54		(R)-8-(8-((3-氯吡啶-4-基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺
55		(R)-8-(8-((3-(三氟甲基)吡啶-4-基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺
56		(R)-8-(8-((3-氯-2-氟吡啶-4-基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺
57		(R)-8-(8-((3-氯-2-甲氧基吡啶-4-基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺

58		(R)-8-(8-((3-氯-2-环丙基嘧啶-4-基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺
59		(R)-8-(8-((3-氯-2-甲基吡啶-4-基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺
60		(R)-8-(8-((3-氯-2-(二甲基氨基)吡啶-4-基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺
61		(R)-8-(8-((2-氨基-5-氯吡啶-4-基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺
62		(R)-8-(8-((6-氨基-2,3-二氯吡啶-4-基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺
63		(R)-8-(8-((6-氨基-3-氯-2-甲基吡啶-4-基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺
64		(R)-8-(8-((2,3-二氯吡啶-4-基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺
65		(R)-8-(8-((2-甲基吡啶-3-基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺
66		(R)-8-(8-((2-(三氟甲基)吡啶-3-基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺
67		(R)-8-(8-((2-氯吡啶-3-基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺
68		(R)-8-(8-((6-氨基-2-氯吡啶-3-基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺

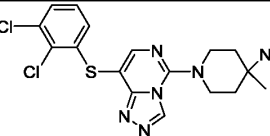
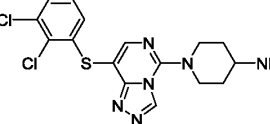
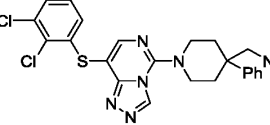
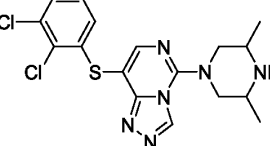
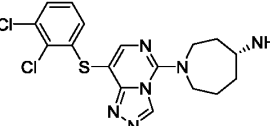
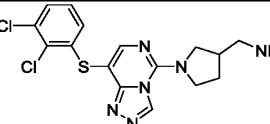
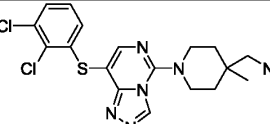
69		(R)-8-(8-((2-氯嘧啶-4-基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺
70		(R)-8-(8-((3-氯吡嗪-4-基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺
71		(R)-8-(8-(吡嗪-3-基硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺
72		(R)-8-(8-(吡嗪-2-基硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺
73		(R)-8-(8-(苯并[d]噻唑-7-基硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺
74		(R)-8-(8-((1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺
75		(R)-8-(8-((2,3-二氢苯并呋喃-5-基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺
76		(R)-8-(8-(萘-1-基硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺
77		(R)-8-(8-(喹啉-4-基硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺
78		(R)-4-((5-(1-氨基-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-8-基)硫代)二氢吡咯-2,3-二酮
79		(R)-5-((5-(1-氨基-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-8-基)硫代)-1,3,4-噻二唑-2-胺

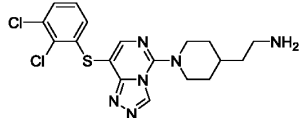
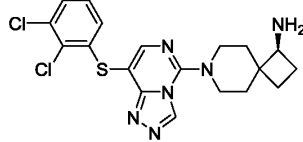
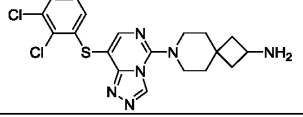
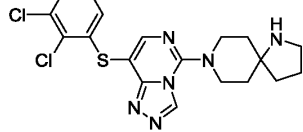
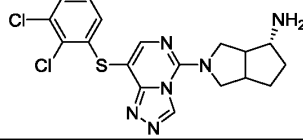
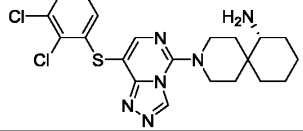
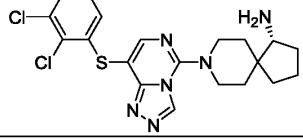
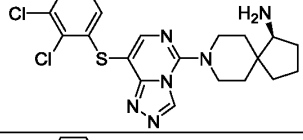
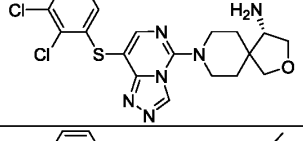
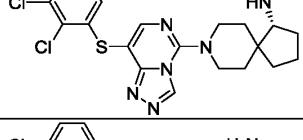
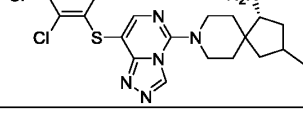
80		(R)-8-(8-((1-甲基-1H-咪唑-2-基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺
81		(R)-8-(8-(噻唑-2-基硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺
82		(R)-8-(8-(恶唑-2-基硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺
83		4-((5-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-8-基)硫代)-3-氯吡啶-2-胺
84		(1R)-8-(8-((2,3-二氯吡啶-4-基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-3-甲基-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺
85		(1R)-8-(8-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-3-甲基-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺
86		(1R)-8-(8-((6-氨基-2,3-二氯吡啶-4-基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-3-甲基-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺
87		(S)-8-(8-((2,3-二氯吡啶-4-基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺
88		(S)-8-(8-((6-氨基-2,3-二氯吡啶-4-基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺
89		(S)-8-(8-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺
90		(S)-8-(8-((6-氨基-3-氯-2-甲基-吡啶-4-基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺

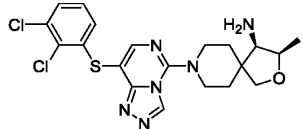
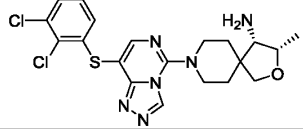
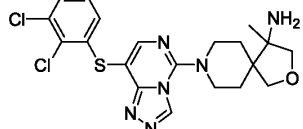
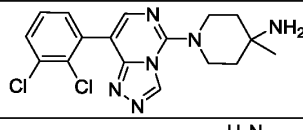
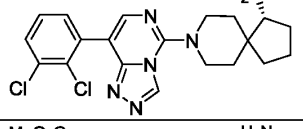
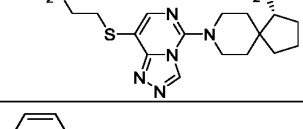
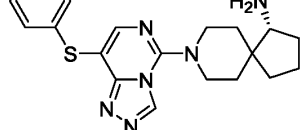
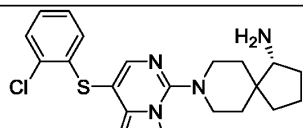
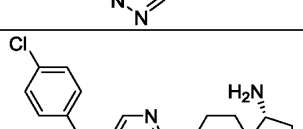
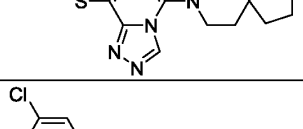
91		(3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-8-(8-((2,3-二氯吡啶-4-基)硫代)咪唑并[1,2- <i>c</i>]嘧啶-5-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺
92		(3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-8-(8-((3-氯-2-甲基吡啶-4-基)硫代)咪唑并[1,2- <i>c</i>]嘧啶-5-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺
93		(3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-8-(8-((2-氨基-5-氯-吡啶-4-基)硫代)咪唑并[1,2- <i>c</i>]嘧啶-5-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺
94		(3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-8-(8-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)咪唑并[1,2- <i>c</i>]嘧啶-5-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺
95		(3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-8-(8-((6-氨基-2,3-二氯吡啶-4-基)硫代)咪唑并[1,2- <i>c</i>]嘧啶-5-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺
96		(3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-8-(8-((6-氨基-3-氯-2-甲基-吡啶-4-基)硫代)咪唑并[1,2- <i>c</i>]嘧啶-5-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺
97		(<i>R</i>)-8-(8-((6-氨基-2,3-二氯吡啶-4-基)硫代)咪唑并[1,2- <i>c</i>]嘧啶-5-基)-3,3-二氟-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺
98		(<i>R</i>)-8-(8-((6-氨基-3-氯-2-甲基-吡啶-4-基)硫代)咪唑并[1,2- <i>c</i>]嘧啶-5-基)-3,3-二氟-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺
99		(<i>S</i>)-8-(8-((6-氨基-2,3-二氯吡啶-4-基)硫代)咪唑并[1,2- <i>c</i>]嘧啶-5-基)-3,3-二甲基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺
100		(<i>R</i>)-8-(8-((6-氨基-2,3-二氯吡啶-4-基)硫代)咪唑并[1,2- <i>c</i>]嘧啶-5-基)-3,3-二甲基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺
101		(<i>R</i>)-8-(8-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)咪唑并[1,2- <i>c</i>]嘧啶-5-基)-3,3-二甲基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺

102		(S)-8-(8-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-3,3-二甲基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺
103		(R)-8-(8-((6-氨基-3-氯-2-甲基-吡啶-4-基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-3,3-二甲基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺
104		8-(8-((6-氨基-2,3-二氯吡啶-4-基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1-甲基-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺

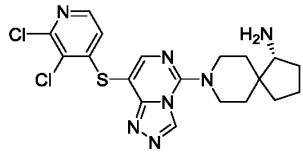
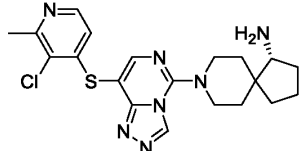
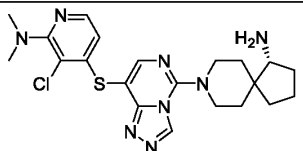
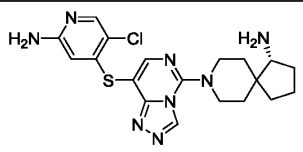
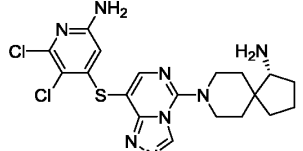
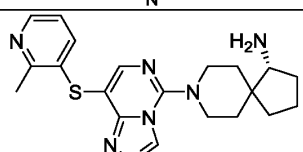
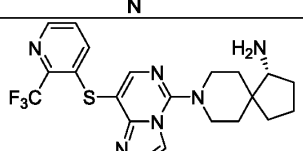
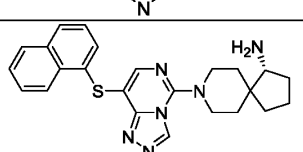
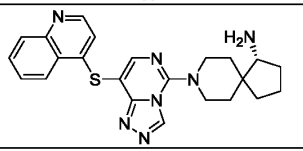
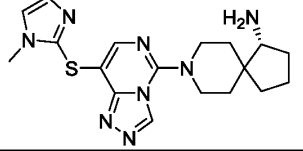
在另一优选例中，所述的化合物选自下列任一化合物：

编号	化合物结构	化合物命名
1		1-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)-4-甲基哌啶-4-胺
2		1-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)哌啶-4-胺
3		(1-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)-4-苯基哌啶-4-基)甲胺
4		8-((2,3-二氯苯基)硫代)-5-(3,5-二甲基哌嗪-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶
5		(R)-1-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)氮杂环庚烷-4-胺
6		(1-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)吡咯烷-3-基)甲胺
7		(1-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲胺

8		2-(1-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)吡咯-4-基)乙-1-胺
9		(S)-7-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-1-胺
10		7-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-2-胺
11		8-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷
12		(4R)-2-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)八氢环戊[c]吡咯-4-胺
13		(R)-3-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)-3-氮杂螺[5.5]十一烷-7-胺
14		(R)-8-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺
15		(S)-8-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺
16		(S)-8-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺
17		(R)-8-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)-N-甲基-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺
18		(1R)-8-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)-3-甲基-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺

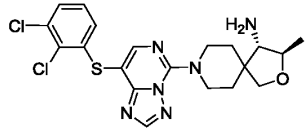
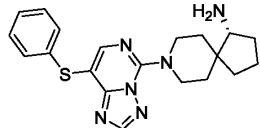
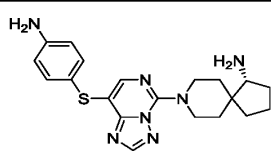
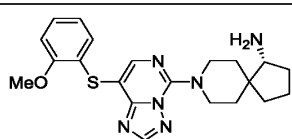
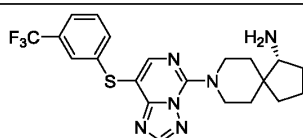
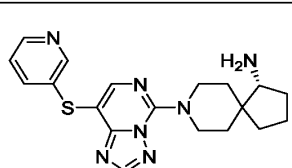
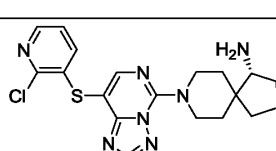
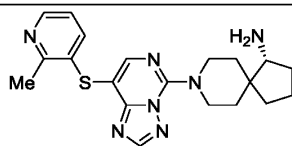
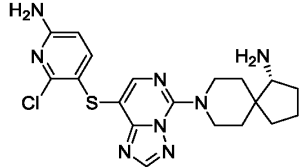
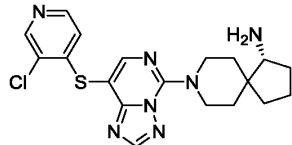
19		(3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-8-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>c</i>]嘧啶-5-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺
20		(3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-8-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>c</i>]嘧啶-5-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺
21		8-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>c</i>]嘧啶-5-基)-4-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺
22		1-(8-((2,3-二氯苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>c</i>]嘧啶-5-基)-4-甲基哌啶-4-胺
23		(<i>R</i>)-8-(8-(2,3-二氯苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>c</i>]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺
24		(<i>R</i>)-3-((5-(1-氨基-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>c</i>]嘧啶-8-基)硫代)丙酸甲酯
25		(<i>R</i>)-8-(8-(苯基硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>c</i>]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺
26		(<i>R</i>)-8-(8-((2-氯苯基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>c</i>]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺
27		(<i>R</i>)-8-(8-((4-氯苯基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>c</i>]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺
28		(<i>R</i>)-8-(8-((2,4-二氯苯基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>c</i>]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺

29		(R)-8-(8-((2,6-二氯苯基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺
30		(R)-8-(8-((2-异丙基苯基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺
31		(R)-8-(8-((2-甲氧苯基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺
32		(R)-2-((5-(1-氨基-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)硫代)苯甲酸甲酯
33		(R)-8-(8-((4-氨基苯基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺
34		(R)-8-(8-((3-氨基-2-氯苯基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺
35		(R)-N-(3-((5-(1-氨基-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)硫代)-2-氯苯基)丙烯酰基酰胺
36		(R)-N-(4-((5-(1-氨基-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)硫代)苯基)乙酰胺
37		(R)-8-(8-(吡啶-2-基硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺
38		(R)-8-(8-((3-氯吡啶-4-基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺

39		(R)-8-(8-((2,3-二氯吡啶-4-基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺
40		(R)-8-(8-((3-氯-2-甲基吡啶-4-基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺
41		(R)-8-(8-((3-氯-2-(二甲氨基)吡啶-4-基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺
42		(R)-8-(8-((2-氨基-5-氯吡啶-4-基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺
43		(R)-8-(8-((6-氨基-2,3-二氯吡啶-4-基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺
44		(R)-8-(8-((2-甲基吡啶-3-基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺
45		(R)-8-(8-((2-(三氟甲基)吡啶-3-基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺
46		(R)-8-(8-(萘-1-基硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺
47		(R)-8-(8-(喹啉-4-基硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺
48		(R)-8-(8-((1-甲基-1H-咪唑-2-基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺

49		4-((5-(4-氨基-4-甲基吡啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)硫代)-3-氯吡啶-2-胺
50		(1 <i>R</i>)-8-(8-((2,3-二氯吡啶-4-基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)-3-甲基-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺
51		(1 <i>R</i>)-8-(8-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)-3-甲基-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺
52		(1 <i>R</i>)-8-(8-((6-氨基-2,3-二氯吡啶-4-基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)-3-甲基-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺
53		(<i>S</i>)-8-(8-((2,3-二氯吡啶-4-基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺
54		(<i>S</i>)-8-(8-((3-氯-2-甲基吡啶-4-基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺
55		(<i>S</i>)-8-(8-((6-氨基-2,3-二氯吡啶-4-基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺
56		(<i>S</i>)-8-(8-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺
57		(3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-8-(8-((2,3-二氯吡啶-4-基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺
58		(3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-8-(8-((3-氯-2-甲基吡啶-4-基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺

59		(3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-8-(8-((2-氨基-5-氯吡啶-4-基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>c</i>]嘧啶-5-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺
60		(3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-8-(8-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>c</i>]嘧啶-5-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺
61		(3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-8-(8-(((6-氨基-2,3-二氯吡啶-4-基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>c</i>]嘧啶-5-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺
62		(3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-8-(8-(((3-氯-2-甲基吡啶-4-基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>c</i>]嘧啶-5-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺
63		(3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-8-(8-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>c</i>]嘧啶-5-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺
64		1-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>c</i>]嘧啶-5-基)-4-甲基哌啶-4-胺
65		1-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>c</i>]嘧啶-5-基)吡庚环-4-胺
66		3-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>c</i>]嘧啶-5-基)-3-氮杂螺[5.5]十一烷-7-胺
67		(<i>S</i>)-8-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>c</i>]嘧啶-5-基)-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺
68		(3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-8-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>c</i>]嘧啶-5-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺

69		(3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-8-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺
70		(<i>R</i>)-8-(8-(苯基硫代)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺
71		(<i>R</i>)-8-(8-((4-氨基苯基)硫代)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺
72		(<i>R</i>)-8-(8-((2-甲氧苯基)硫代)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺
73		(<i>R</i>)-8-(8-((3-(三氟甲基)苯基)硫代)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺
74		(<i>R</i>)-8-(8-(吡啶-3-基硫代)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺
75		(<i>R</i>)-8-(8-((2-氯吡啶-3-基)硫代)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺
76		(<i>R</i>)-8-(8-((2-甲基吡啶-3-基)硫代)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺
77		(<i>R</i>)-8-(8-((6-氨基-2-氯吡啶-3-基)硫代)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺
78		(<i>R</i>)-8-(8-((3-氯吡啶-4-基)硫代)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺

79		(R)-8-(8-((3-(三氟甲基)吡啶-4-基)硫代)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺
80		(R)-8-(8-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺
81		(R)-8-(8-((6-氨基-2,3-二氯吡啶-4-基)硫代)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺
82		(S)-8-(8-((3-氯-2-甲基吡啶-4-基)硫代)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-基)-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺
83		(3S,4S)-8-(8-((3-氯-2-甲基吡啶-4-基)硫代)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺

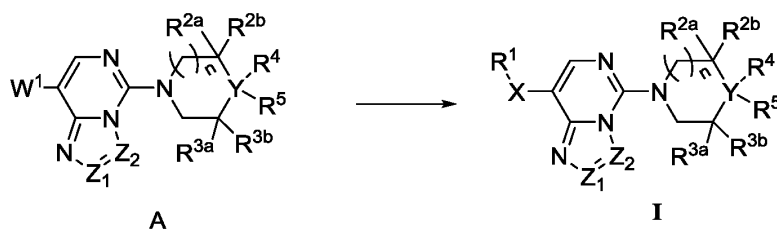
第二方面, 本发明提供一种如式 (I) 所示的嘧啶并环化合物、其药学上可接受的盐、水合物、前药、立体异构体或其溶剂化物的同位素标记化合物。式 (I) 所示化合物中能够被同位素标记的原子包括但不限于氢、碳、氮、氧、磷、氟、氯和碘等。它们可分别被同位素 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}F 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{36}Cl 和 ^{125}I 等代替。

本发明还提供式 (I) 所示的嘧啶并环化合物及其中间体化合物的制备方法, 主要包括以下方面:

本发明提供一种如式 (I) 所示的嘧啶并环化合物的制备方法, 其包括如下任一方案;

方案一, 其包括如下步骤:

将如式 A 所示的卤代中间体化合物与化合物 F 进行如下所示的偶联反应后得到如式 (I) 所示的嘧啶并环化合物即可, 反应方程式如下:



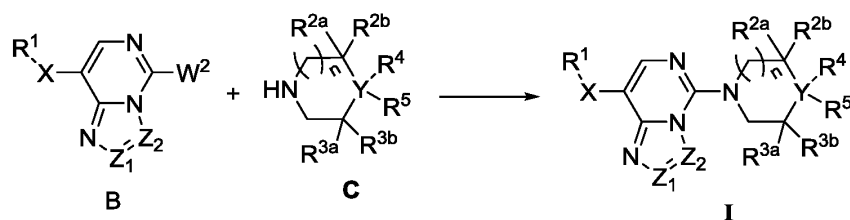
其中, 当 X 不存在时, 化合物 F 表述 R^1 的硼酸、硫醇或硫钠; 当 X 为 S 时, 化合物 F 为硫醇或

硫钠;

W^1 代表卤素, 优选 Br、I; X、Y、 Z_1 、 Z_2 、n、 R^1 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^4 和 R^5 的定义如上所述;

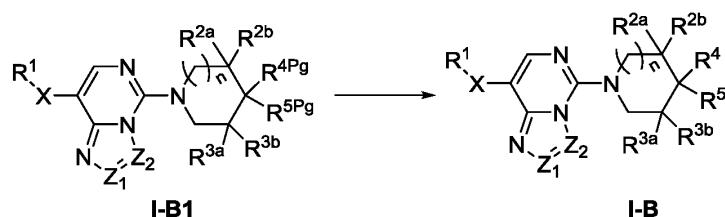
方案二, 其包括如下步骤:

将如式 B 所示的中间体与如式 C 所示的胺进行如下所示的取代反应后得到如式 (I) 所示的嘧啶并环化合物, 反应方程式如下:

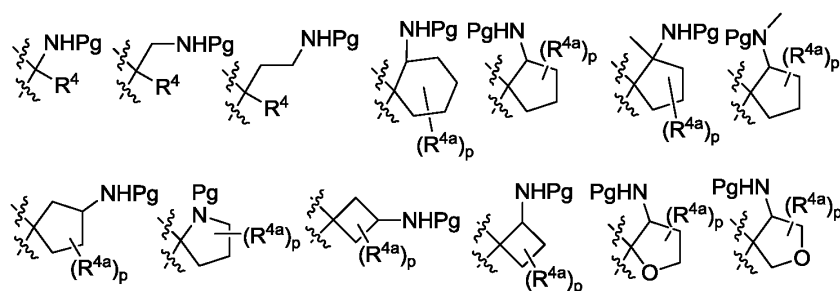


其中, W^2 代表卤素, 优选 Cl、Br、I; Z_1 、 Z_2 、X、Y、n、 R^1 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^4 和 R^5 的定义如上所述;

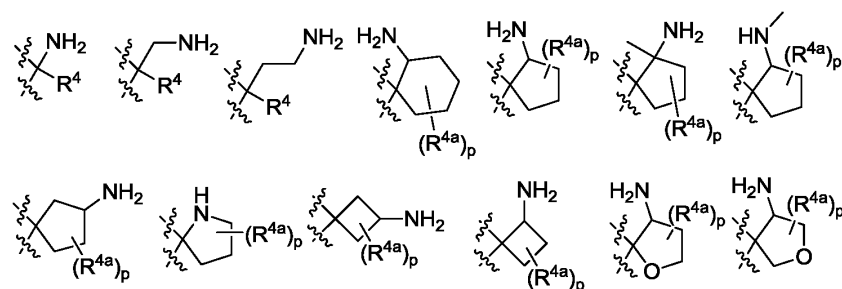
方案三, 其包括如下步骤: 当如式 (I) 所示的嘧啶并环化合物为式 (I-B) 所示的嘧啶并环化合物时, 在酸性或碱性条件下, 脱除如式 I-B1 所示的中间体的氨基保护基 Pg 得到如式 (I-B) 所示的嘧啶并环化合物, 反应方程式如下:



其中, X、 Z_1 、 Z_2 、n、p、 R^1 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^4 、 R^5 和 R^{4a} 如上定义; R^{4Pg} 、 R^{5Pg} 与连接碳一起, 选自以下结构:



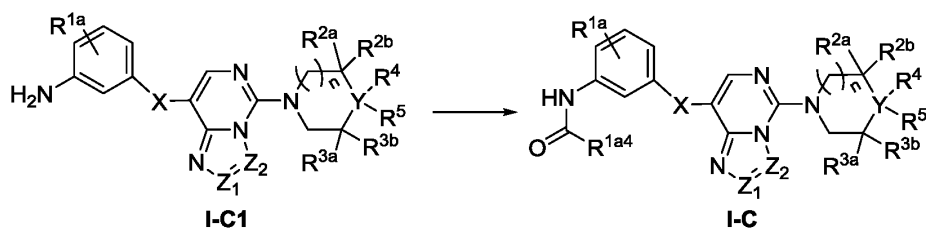
R^4 、 R^5 与连接碳一起, 选自以下结构:



Pg 选自为保护基 Boc、Ac、 $S(=O)Bu$; p 为 0、1、2 或 3;

方案四, 当如式 (I) 所示的嘧啶并环化合物为式 (I-C) 所示的嘧啶并环化合物时, 其包括如下步骤:

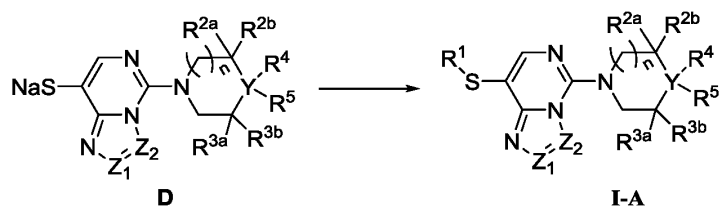
将如式 **I-C1** 所示的中间体进行如下所示的氨基酰基化后得到如式 (I-C) 所示的嘧啶并环化合物, 反应方程式如下:



其中, X 、 Y 、 n 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^4 、 R^5 、 R^{1a} 和 R^{1a4} 的定义如上所述;

方案五, 当如式 (I) 所示的嘧啶并环化合物为如式 (I-A) 所示的嘧啶并环化合物时, 其包括如下步骤:

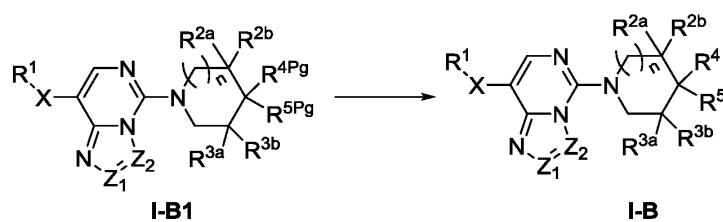
将如式 **D** 所示的硫钠中间体化合物与卤代物 R^1-W^1 进行如下所示的偶联反应得到如式 (I-A) 所示的嘧啶并环化合物, 反应方程式如下:



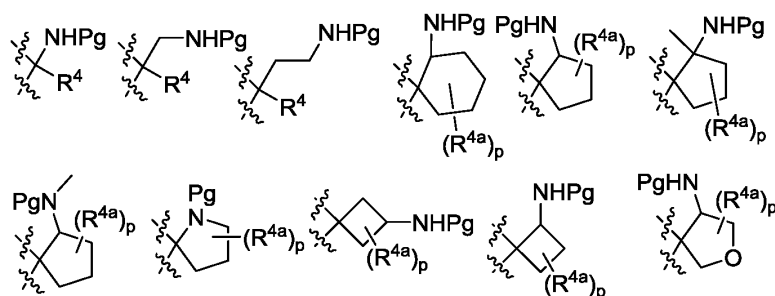
其中, Y 、 n 、 W^1 、 R^1 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^4 和 R^5 的定义如上所述。

其中一个优选实施例, 当如式 (I) 所示的嘧啶并环化合物为化合物 **I-B** 时, 所述化合物 **I-B** 的制备方法, 其包含如下步骤:

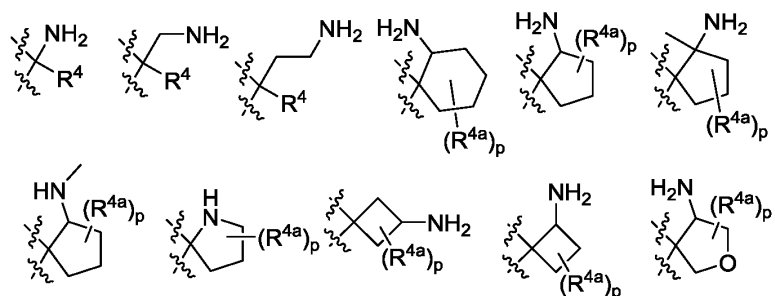
在酸性或碱性条件下脱除中间体 **I-B1** 的氨基保护基得到化合物 **I-B**, 反应方程式如下:



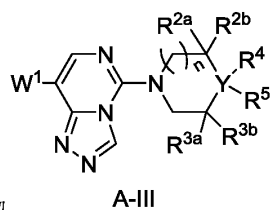
其中, X、Z₁、Z₂、n、p、R¹、R^{2a}、R^{2b}、R^{3a}、R^{3b}、R⁴、R⁵和R^{4a}如上定义; Pg选自为保护基Boc、Ac、S(=O)^tBu; R^{4Pg}、R^{5Pg}与连接碳一起, 选自以下结构:



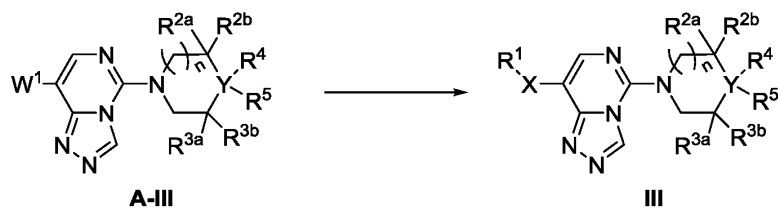
R⁴、R⁵与连接碳一起, 选自以下结构:



其中一个优选实施例, 如式(III)所示的嘧啶并环化合物的制备方法, 其包括如下任一方案;
方案一, 其包括如下步骤:



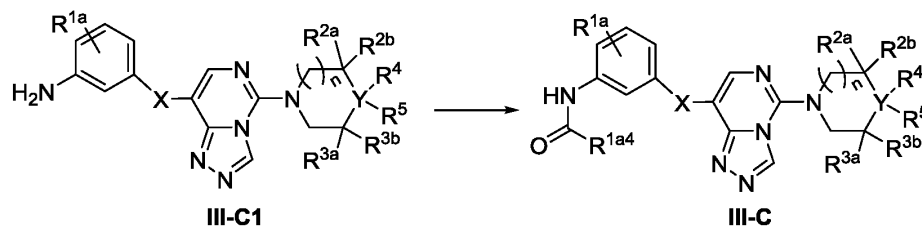
将卤代中间体化合物
环化合物, 反应方程式如下:



与F进行偶联反应后得到如式(III)所示的嘧啶并

其中, F 可以为硼酸、硫醇或硫钠;

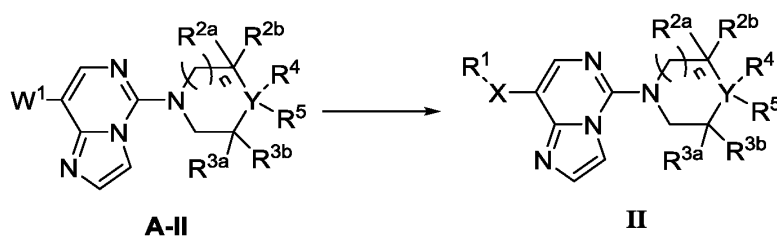
方案二, 其包括如下步骤: 中间体 **III-C1** 的氨基酰基化后得到化合物 **III-C**, 反应方程式如下:



其中一个优选实施例, 式 **(II)** 的制备方法, 其包括如下任一方案:

方案一, 其包括如下步骤:

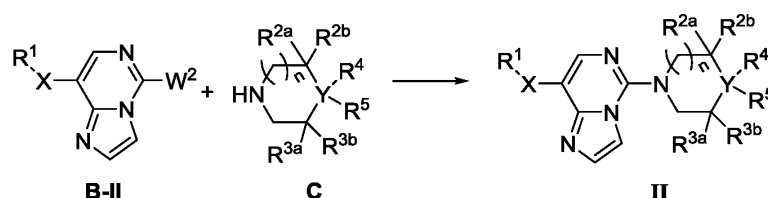
卤代中间体化合物 **A-II** 与 **F** 进行偶联反应后得到如式 **(II)** 所示的嘧啶并环化合物, 反应方程式如下:



其中, W^1 代表卤素, 优选 Br、I; X、Y、F、 Z_1 、 Z_2 、n、 R^1 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^4 和 R^5 的定义如上所述;

方案二, 其包括如下步骤:

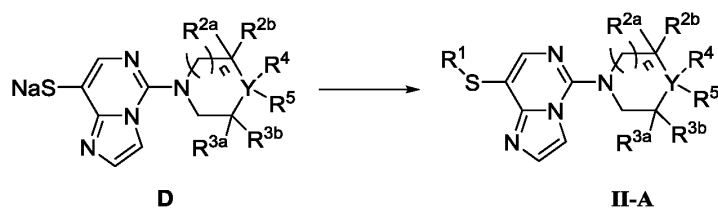
卤代中间体化合物 **B-II** 与胺 **C** 取代后得到如式 **(II)** 所示的嘧啶并环化合物, 反应方程式如下:



其中, W^2 代表卤素, 优选 Cl、Br、I; X、Y、n、 R^1 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^4 和 R^5 的定义如上所述;

方案三, 当所述的如式 **(II)** 所示的嘧啶并环化合物为式 **II-A** 所示的嘧啶并环化合物时, 其包括如下步骤:

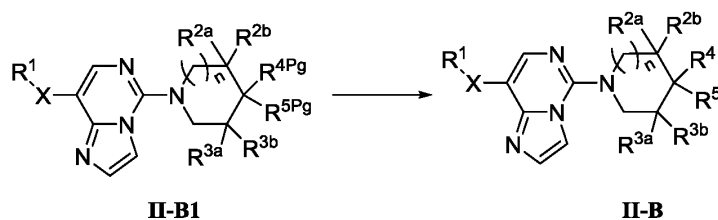
硫钠中间体化合物 **D** 与卤代物偶联得到如式 **(II-A)** 所示的嘧啶并环化合物, 反应方程式如下:



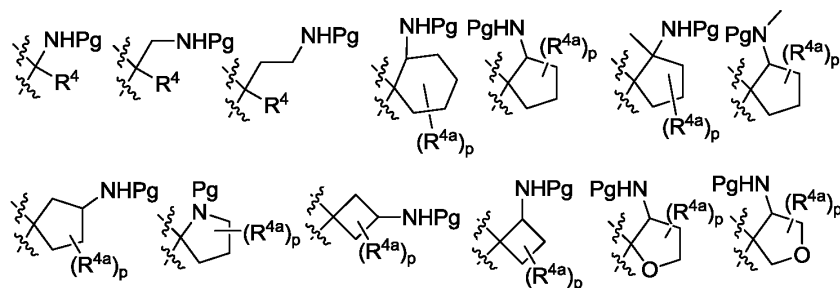
其中, Y、n、R¹、R^{2a}、R^{2b}、R^{3a}、R^{3b}、R⁴和R⁵的定义如上所述;

方案四, 其包括如下步骤:

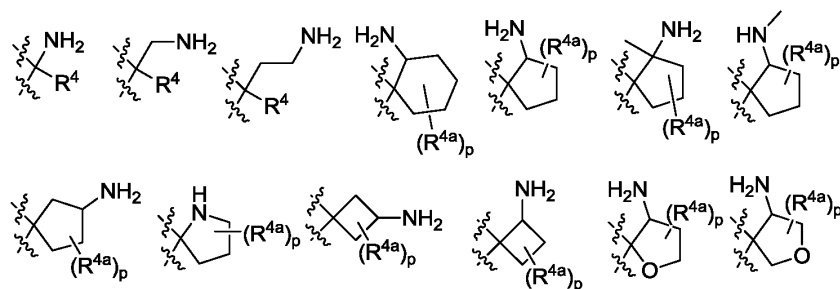
在酸性或碱性条件下脱除中间体 **II-B1** 的氨基保护基得到化合物 **II-B**, 反应方程式如下:



其中, Pg 选自保护基 Boc、Ac、S(=O)^tBu; R^{4Pg}、R^{5Pg}与连接碳一起, 选自以下结构:



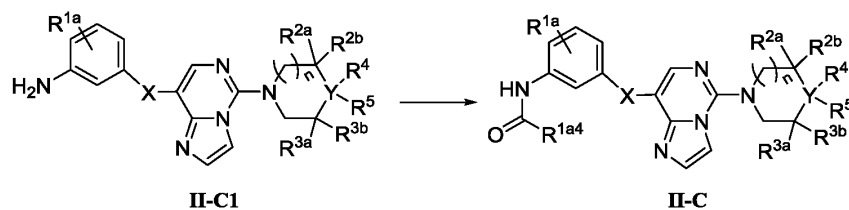
R⁴、R⁵与连接碳一起, 选自以下结构:



X、n、R¹、R^{2a}、R^{2b}、R^{3a}、R^{3b}、R⁴、R⁵和R^{4a}如上定义; p 为0、1、2或3;

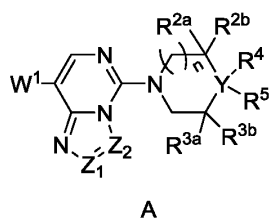
方案五, 其包括如下步骤:

中间体 **II-C1** 的氨基酰基化后得到化合物 **II-C**, 反应方程式如下:



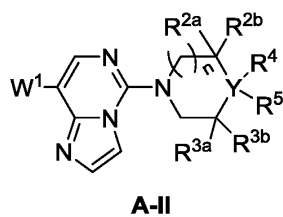
其中, X、Y、n、R¹、R^{2a}、R^{2b}、R^{3a}、R^{3b}、R⁴、R⁵、R^{1a}和R^{1a4}的定义如上所述。

本发明还提供化合物 A,

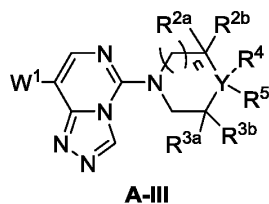


其中, W¹代表卤素, 优选 Br、I; R^{2a}、R^{2b}、R^{3a}、R^{3b}、R⁴、R⁵、Y、n 的定义如上所述。

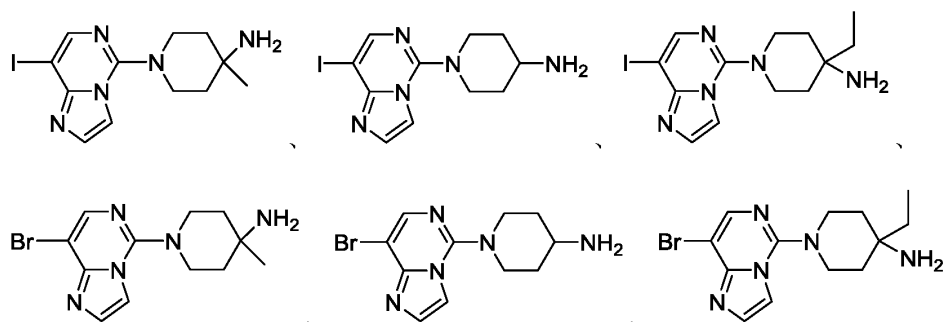
其中一个优选实施例, 所述的化合物 A 如化合物 A-II 所示,

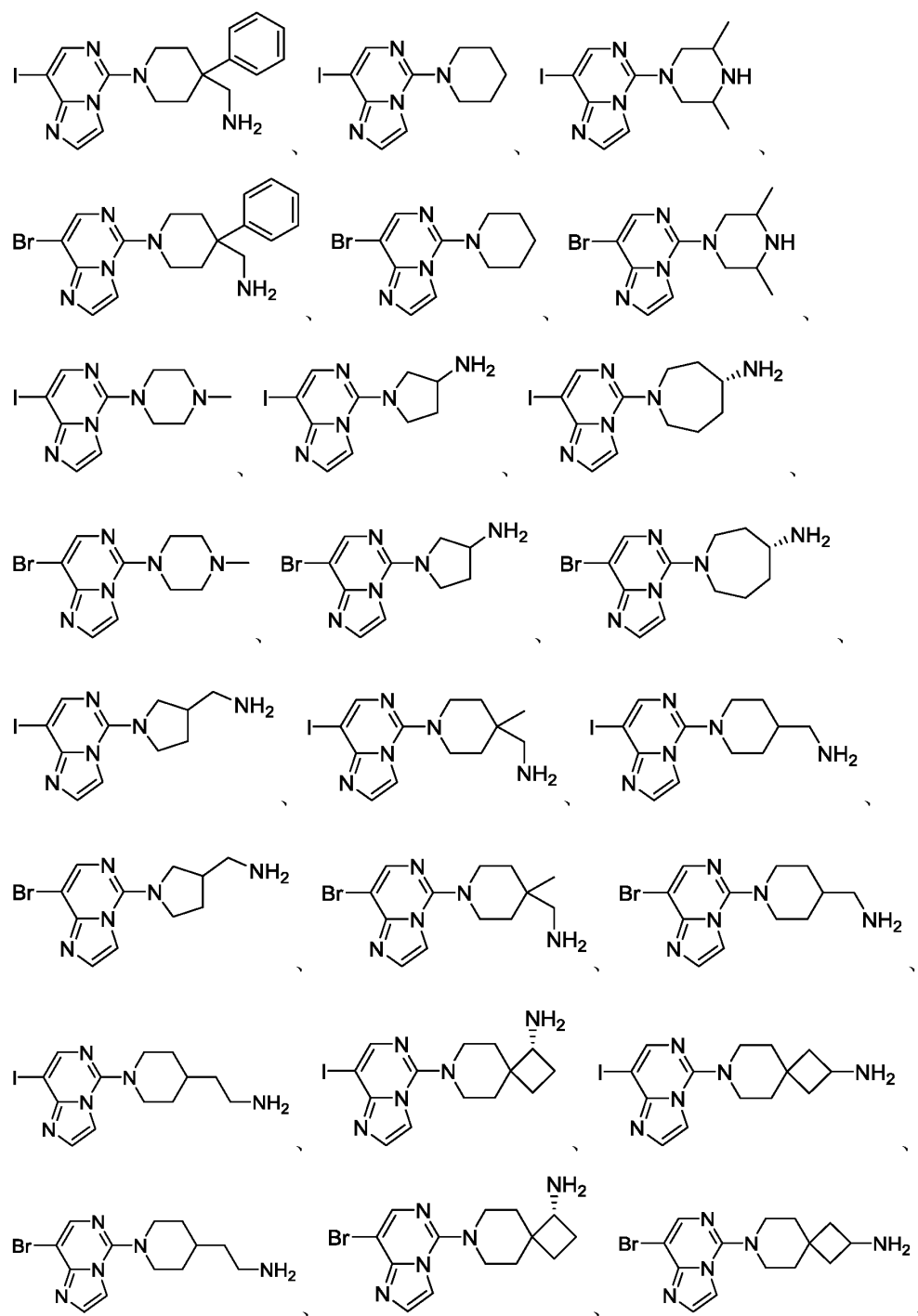


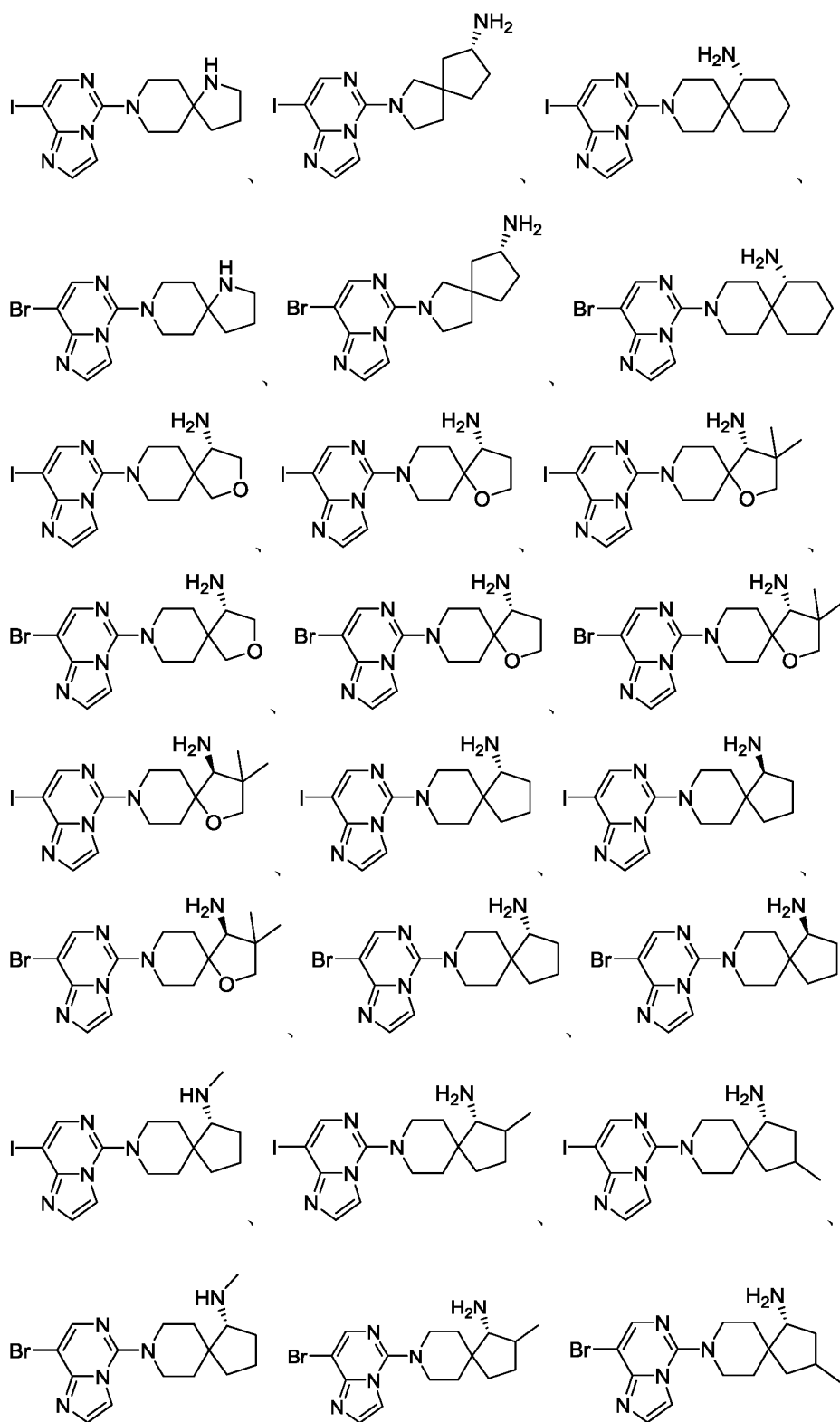
其中一个优选实施例, 所述的化合物 A 如化合物 A-III 所示,

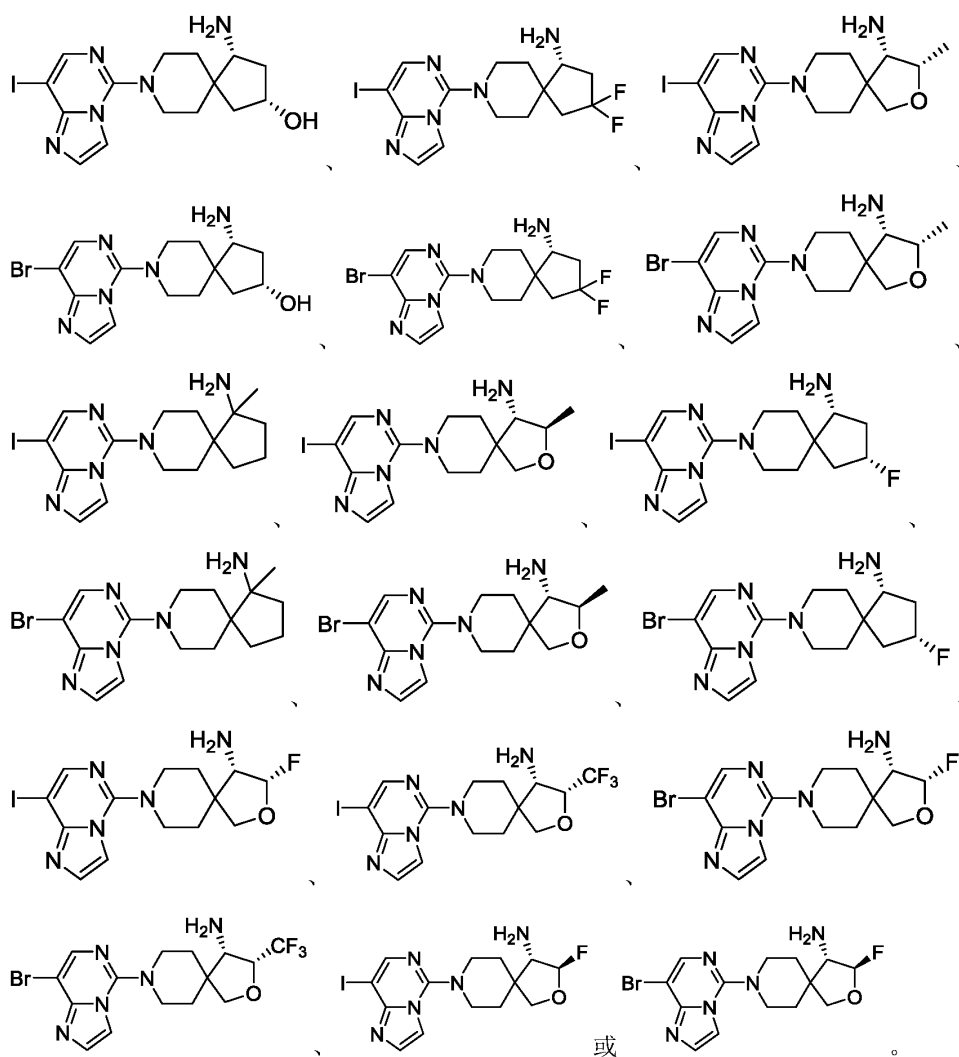


其中一个优选实施例, 所述的化合物 A-II 选自如下任一结构:

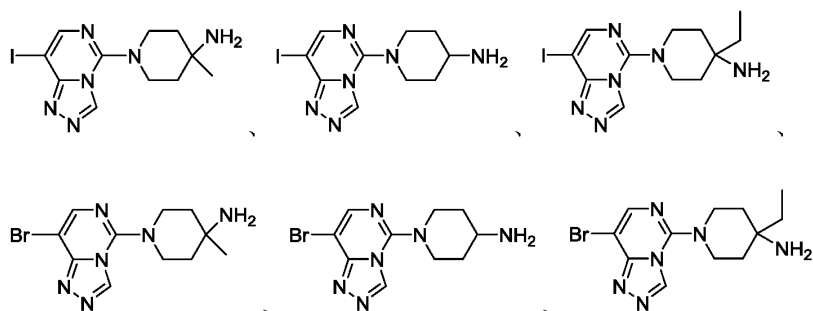


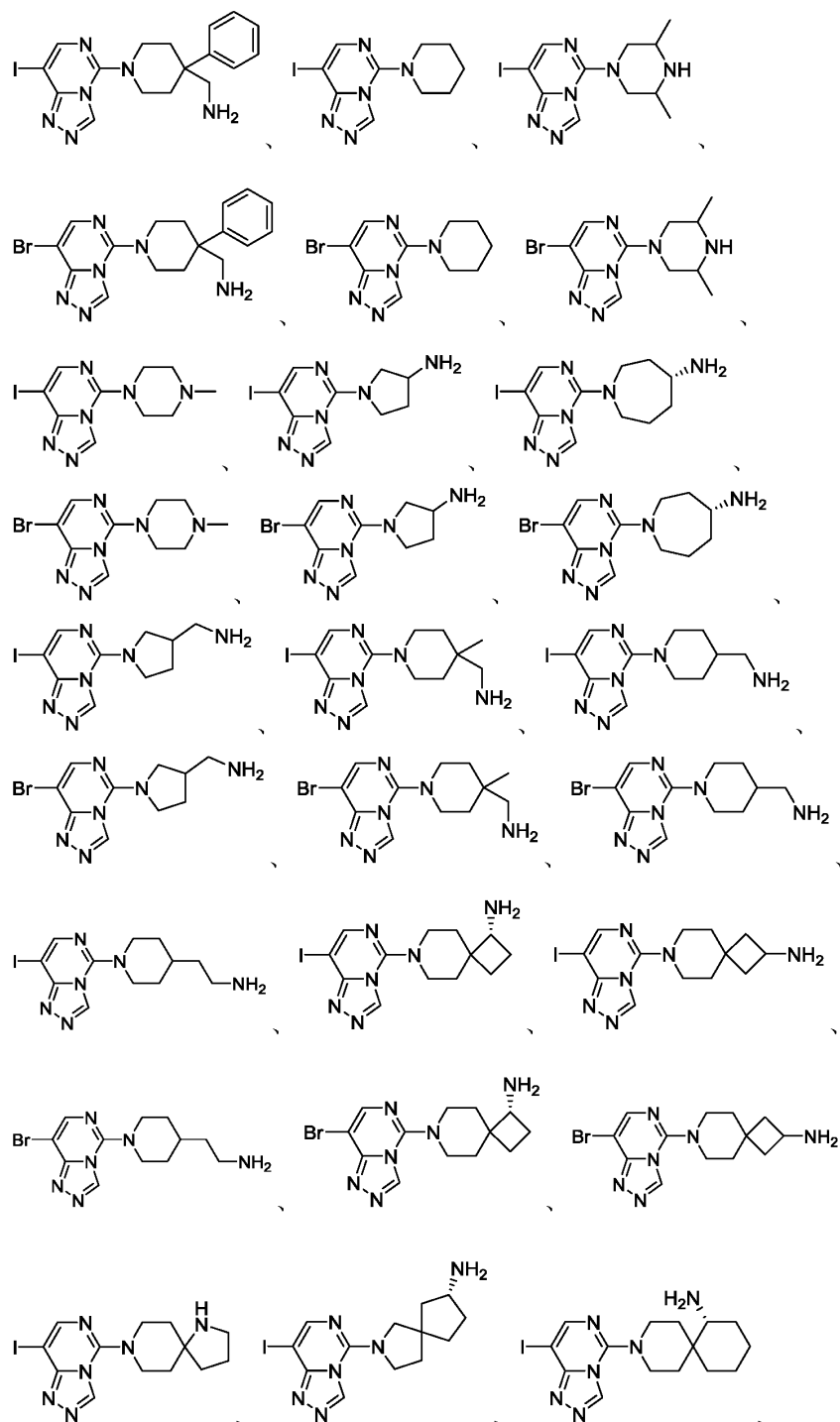


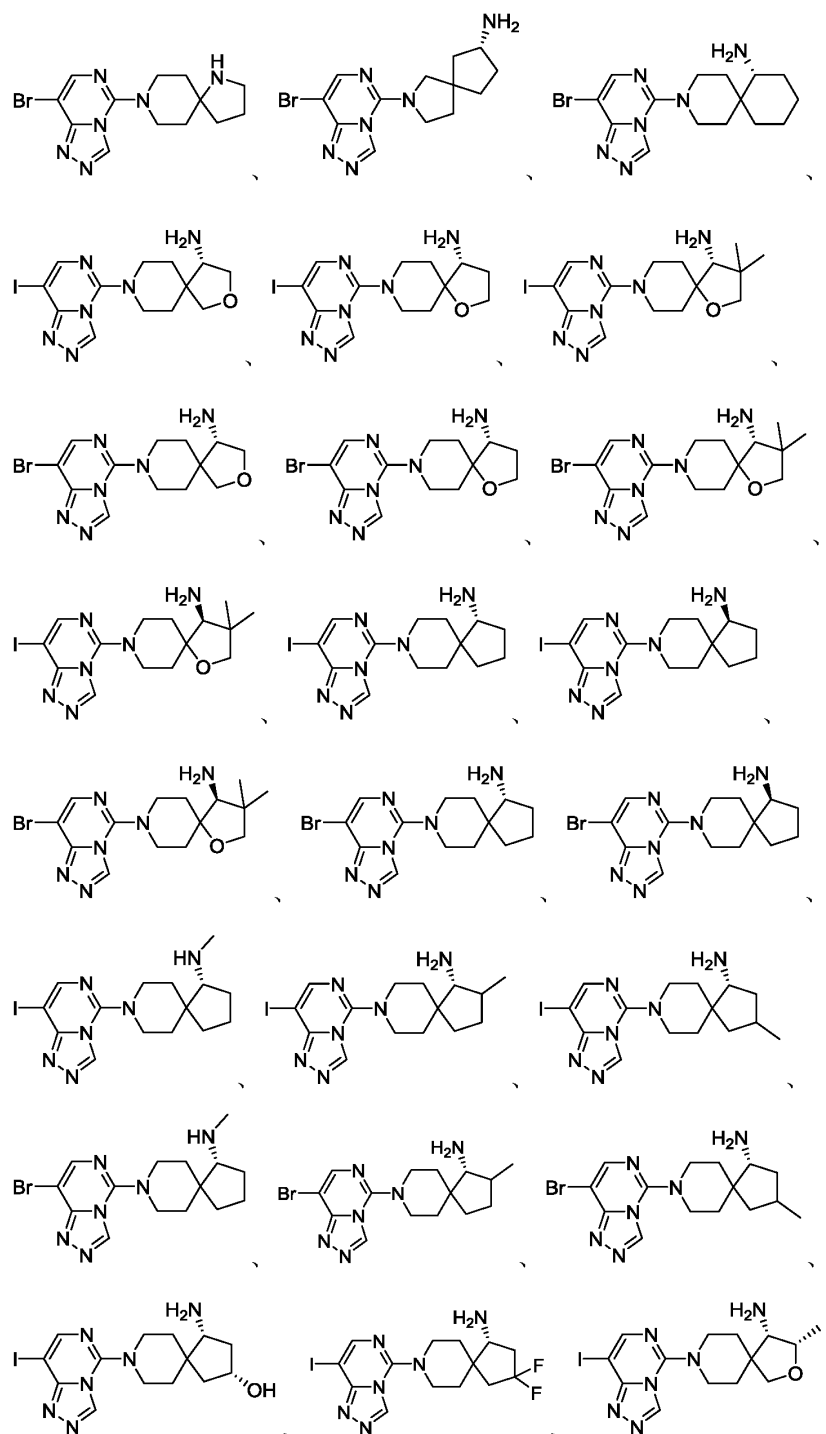


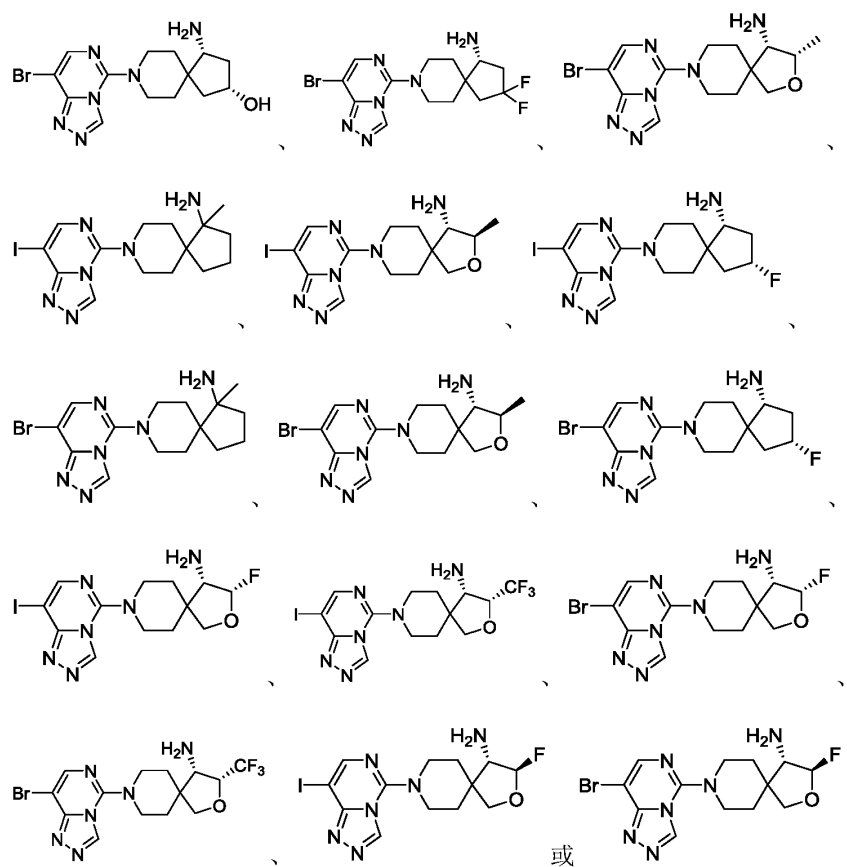


其中一个优选实施例，所述的化合物 A-III 选自如下任一结构：



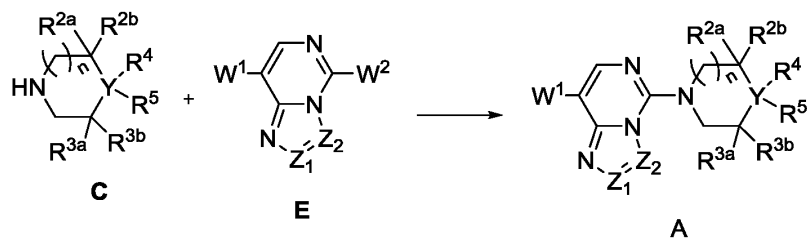






本发明还提供如式 A 所示的化合物的制备方法，其包含以下步骤：

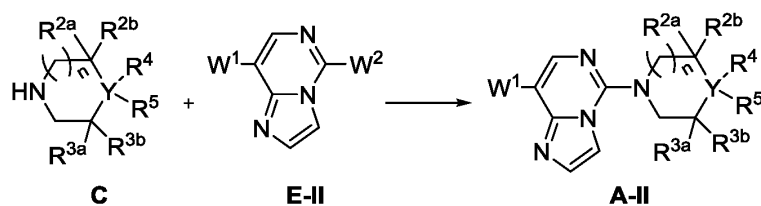
卤代中间体 E 在碱性条件下被中间体胺 C 取代得到化合物 A，反应方程式如下：



其中， W^1 代表卤素，优选 Br、I； W^2 代表卤素，优选 Cl、Br、I；Y、n、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^4 和 R^5 的定义如上所述。

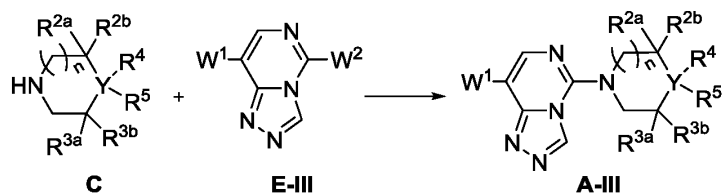
其中一个优选实施例，化合物 A-II 的制备方法，其包含以下步骤：

卤代中间体 E-II 在碱性条件下被中间体胺 C 取代得到化合物 A-II，反应方程式如下：

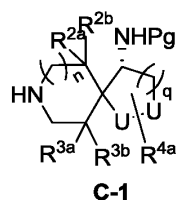


其中一个优选实施例，化合物 **A-III** 的制备方法，其包含以下步骤：

卤代中间体 **E-III** 在碱性条件下被中间体胺 **C** 取代得到化合物 **A-III**，反应方程式如下：

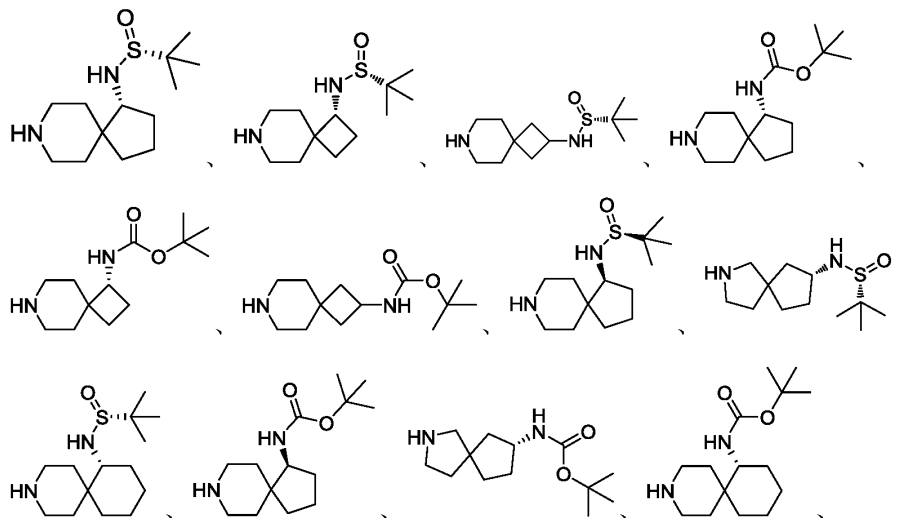


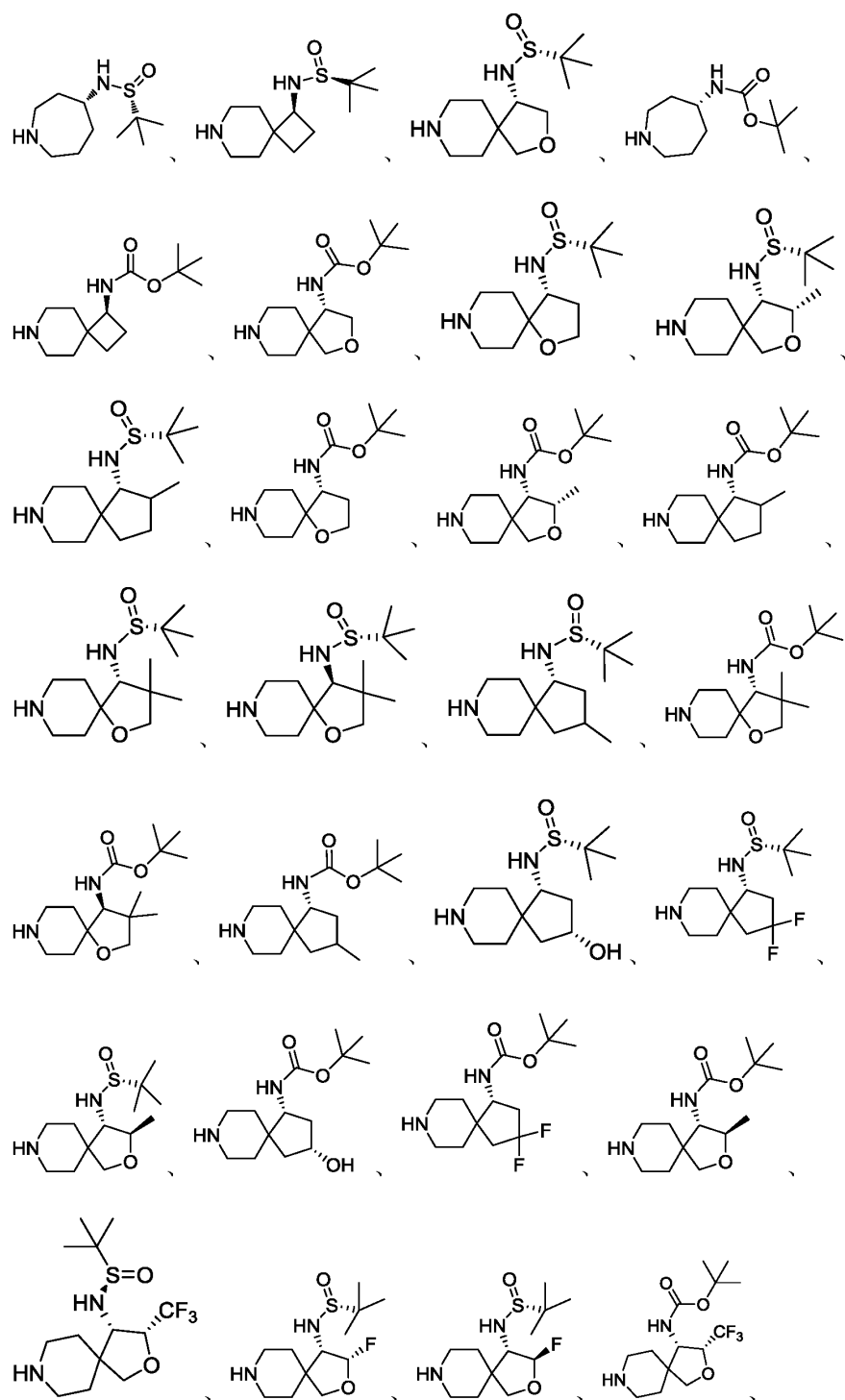
本发明还提供一种如式 **C-1** 所示的化合物，

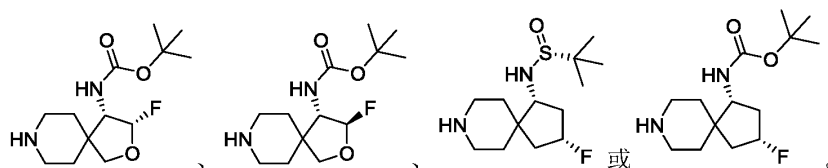


其中，U 独立地为 C 或 O；q 选自 0、1 或 2；Pg 选自为保护基 Boc、Ac、S(=O)^tBu；n、R^{2a}、R^{2b}、R^{3a}、R^{3b} 和 R^{4a} 的定义如上所述。

其中一个优选实施例，所述的化合物 C-1 选自如下任一结构：

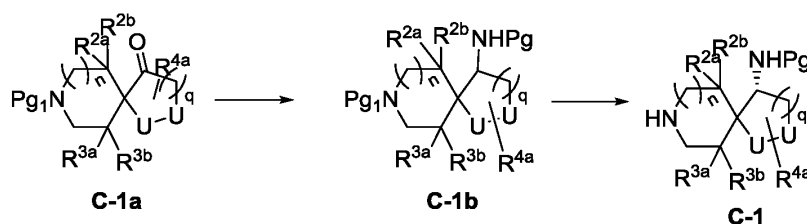






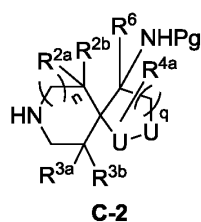
本发明还提供化合物 **C-1** 的制备方法，其包含以下步骤：

螺环酮化合物 **C-1a** 还原氨化得到中间体 **C-1b**，**C-1b** 选择性脱保护后得到 **C-1**，反应方程式如下：



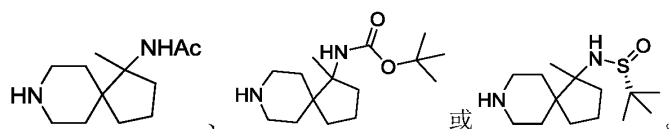
其中，Pg1 选自为保护基 Boc、苯甲酰基、苄基；Pg、U、q、n、R^{2a}、R^{2b}、R^{3a}、R^{3b} 和 R^{4a} 的定义如上所述。

本发明还提供如式 **C-2** 所示的化合物，



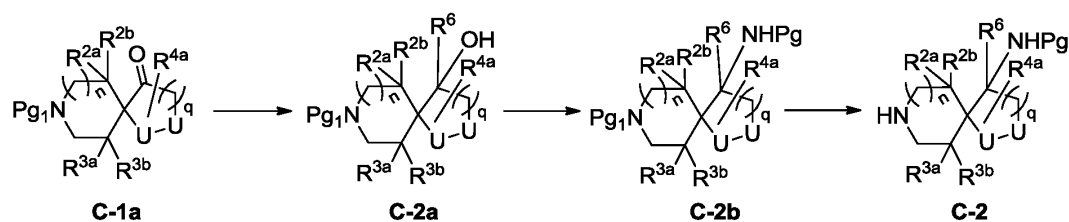
其中，R⁶ 独立地为 C₁₋₈ 烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的烯基；U、q、Pg、n、R^{2a}、R^{2b}、R^{3a}、R^{3b} 和 R^{4a} 的定义如上所述。

其中一个优选实施例，所述的化合物 **C-2** 选自如下任一结构：



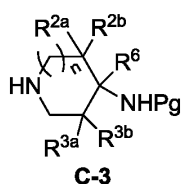
本发明还提供化合物 **C-2** 的制备方法，包含以下步骤：

螺环酮化合物 **C-1a** 与 R⁶ 取代的亲核试剂加成得到羟基化合物 **C-2a**；化合物 **C-2a** 经 Ritter 反应转化成氨基化合物 **C-2b**，然后选择性脱除其保护基 Pg1 后得到 **C-2**，反应方程式如下：



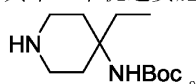
其中, R^6 、 U 、 q 、 Pg_1 、 Pg 、 n 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 和 R^{4a} 的定义如上所述。

本发明还提供一种如式 **C-3** 所示的化合物,



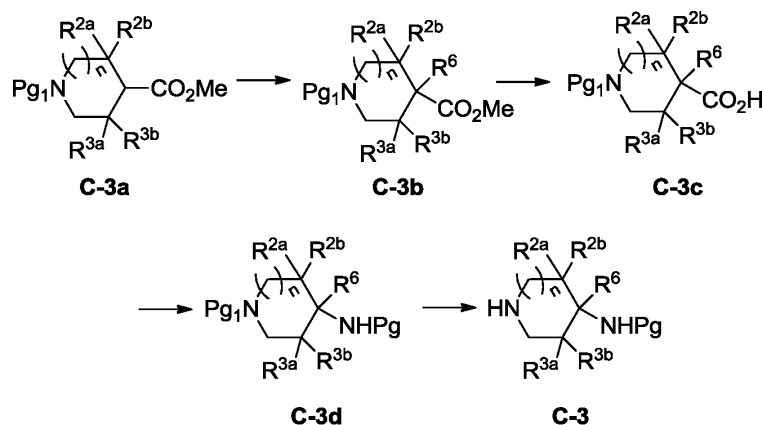
其中, R^6 、 Pg 、 n 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 和 R^{3b} 的定义如上所述。

其中一个优选实施例, 所述的化合物 **C-3** 为:



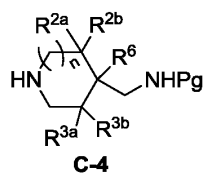
本发明还提供化合物 **C-3** 的制备方法, 包含以下步骤:

化合物 **C-3a** 的酯基邻位脱氢与 R^6 取代的亲电试剂取代后得到化合物 **C-3b**; 化合物 **C-3b** 水解酯基得到酸 **C-3c**; 酸 **C-3c** 经重排后得到胺 **C-3d**, 然后选择性脱除保护基 Pg_1 得到 **C-3**, 反应方程式如下:



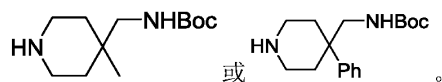
其中, R^6 、 Pg_1 、 Pg 、 n 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 和 R^{3b} 的定义如上所述。

本发明还提供一种如式 **C-4** 所示的化合物,



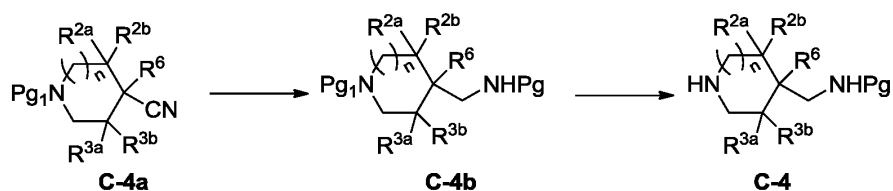
其中, R^6 、Pg、n、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 和 R^{3b} 的定义如上所述;

其中一个优选实施例, 所述的化合物 C-4 选自如下任一结构:



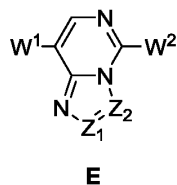
本发明还提供化合物 C-4 的制备方法, 包含以下步骤:

氰基化合物 **C-4a** 还原并保护氨基后得到中间体 **C-4b**, 然后选择性脱除保护基 Pg1 得到 **C-4**, 反应方程式如下:



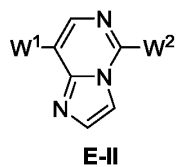
其中, Pg1、Pg、 R^6 、n、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 和 R^{3b} 的定义如上所述。

本发明还提供一种如式 **E** 所示的化合物,

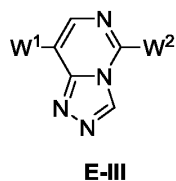


其中, W^1 代表卤素, 优选 Br、I; W^2 代表卤素, 优选 Cl、Br、I。

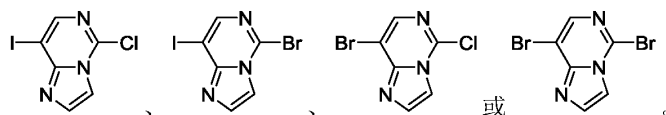
其中一个优选方案中, 化合物 **E** 如下式 **E-II** 所示:



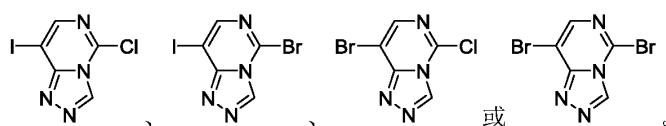
其中一个优选方案中, 化合物 **E** 如下式 **E-III** 所示:



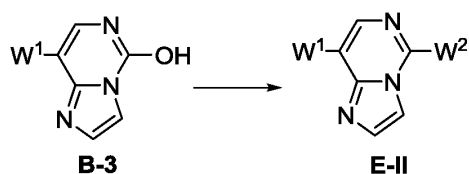
其中一个优选实施例，所述的化合物 **E-II** 选自如下任一结构：



其中一个优选实施例，所述的化合物 **E-III** 选自如下任一结构：

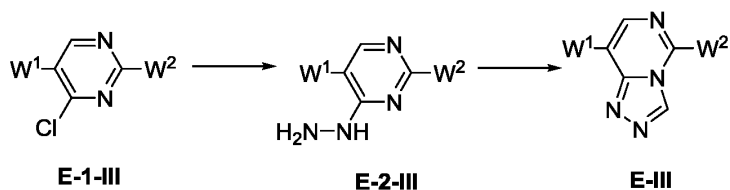


本发明还提供化合物 **E-II** 的制备方法，其包含以下步骤：羟基中间体 **B-3** 卤化后得到双卤取代化合物 **E-II**，反应方程式如下：



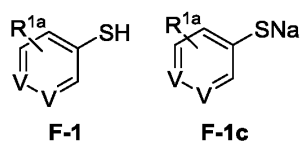
其中， W^1 代表卤素，优选 Br、I； W^2 代表卤素，优选 Cl、Br、I。

本发明还提供化合物 **E-III** 的制备方法，其包含以下步骤：4-氯嘧啶化合物 **E-1-III** 被肼取代得到中间体 **E-2-III**；中间体 **E-2-III** 缩合环化得到卤代中间体 **E-III**，反应方程式如下：



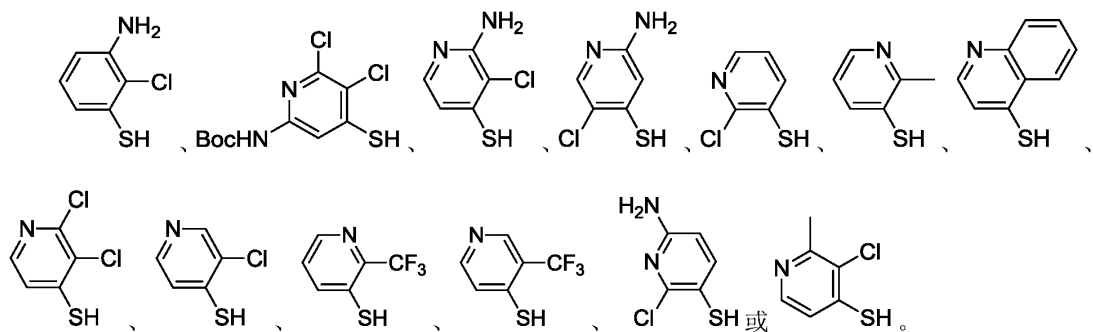
其中， W^1 、 W^2 的定义如上所述。

本发明还提供如式 **F-1** 所示的化合物，如式 **F-1c** 所示的化合物：

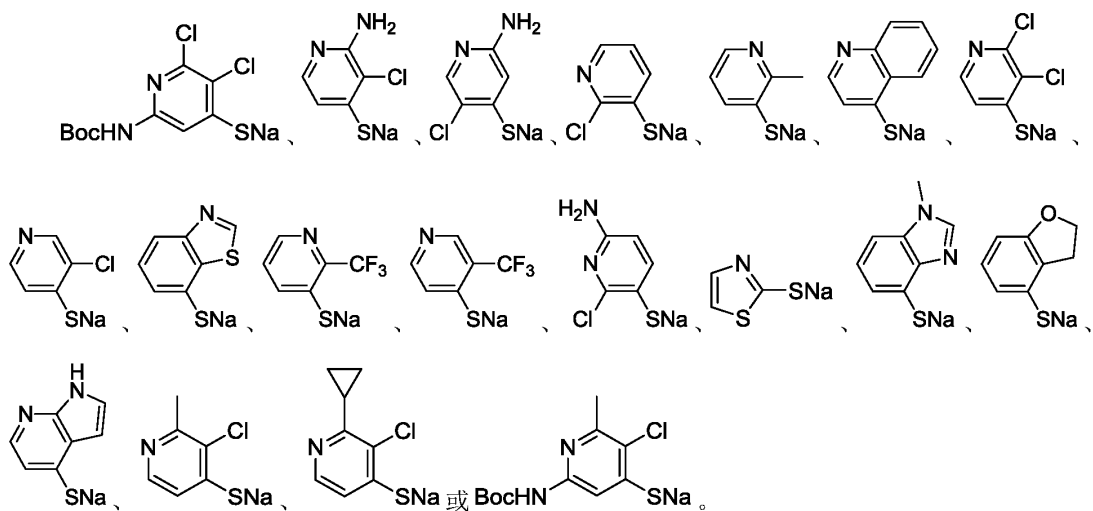


其中，V 独立地为 C 或 N； R^{1a} 的定义如上所述。

其中一个优选实施例，所述的化合物 **F-1** 选自如下任一结构：

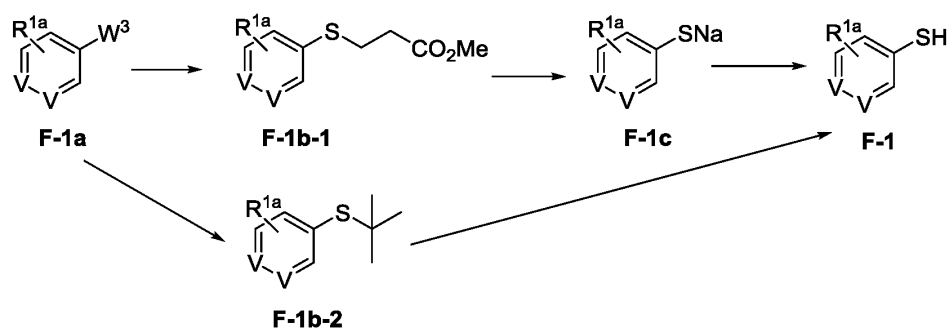


其中一个优选实施例,所述的化合物 F-1C 选自如下任一结构:



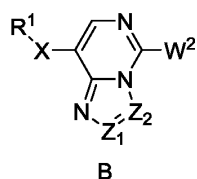
本发明还提供化合物 **F-1** 的制备方法，其包含以下步骤：

卤代化合物 **F-1a** 与巯基丙酸甲酯在催化偶联条件下得到中间体 **F-1b-1**，然后在碱性条件下得到相应的硫钠化合物 **F-1c**，然后在酸性条件下得到 **F-1**；或卤代化合物 **F-1a** 与叔丁硫盐（如叔丁硫钠）取代得到中间体 **F-1b-2**，然后在酸性条件下得到 **F-1**；



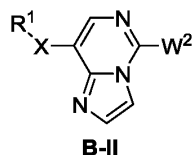
其中, W^3 为卤素, 优选 Br、I; V 、 R^{1a} 的定义如上所述。

本发明还提供一种如式 B 所示的化合物,



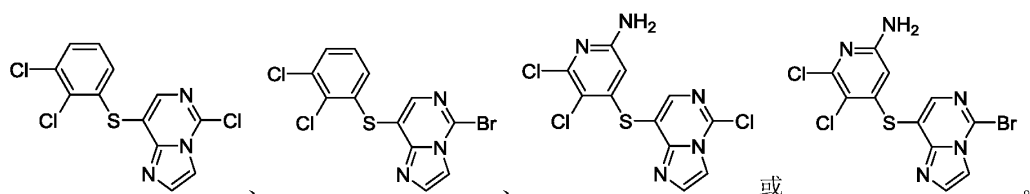
其中，W²代表卤素，优选 Cl、Br、I；R¹和X的定义如上定义。

本发明还提供一种如式 B-II 所示的化合物，



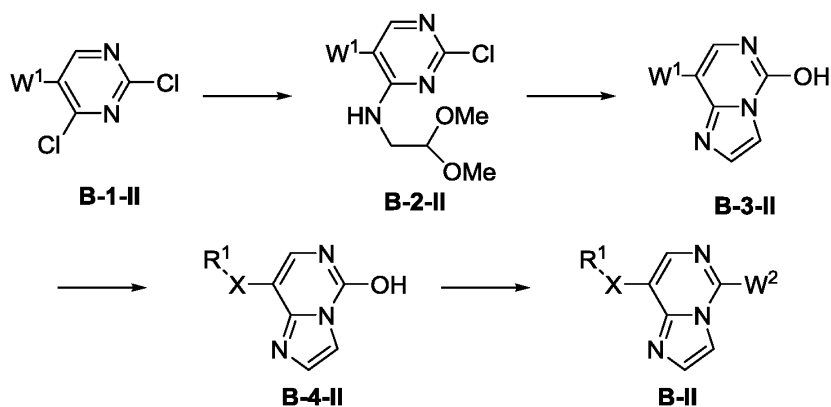
其中，W²代表卤素，优选 Cl、Br、I；R¹和X的定义如上定义。

其中一个优选实施例，所述的化合物 B-II 选自如下任一结构：



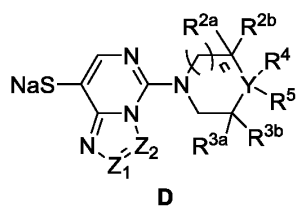
本发明还提供化合物 B-II 的制备方法，包含以下步骤：

二氯嘧啶化合物 B-1-II 被胺取代得到中间体 B-2-II；中间体 B-2-II 在强酸条件下缩合环化并水解得到卤代中间体 B-3-II；卤代中间体 B-3-II 在催化偶联的条件下得到中间体 B-4-II，然后转化成中间体 B-II，反应方程式如下：



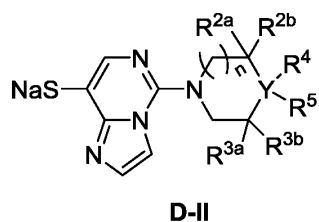
其中 W¹代表卤素，优选 Br、I；W²代表卤素，优选 Cl、Br、I；R¹和X的定义如上所述。

本发明还提供一种如式 D 所示的化合物，



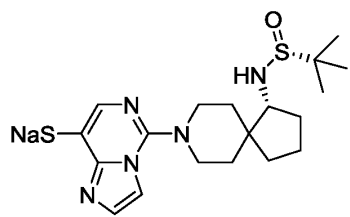
其中, Y、n、R^{2a}、R^{2b}、R^{3a}、R^{3b}、R⁴和R⁵的定义如上所述。

本发明还提供一种如式 **D-II** 所示的化合物,



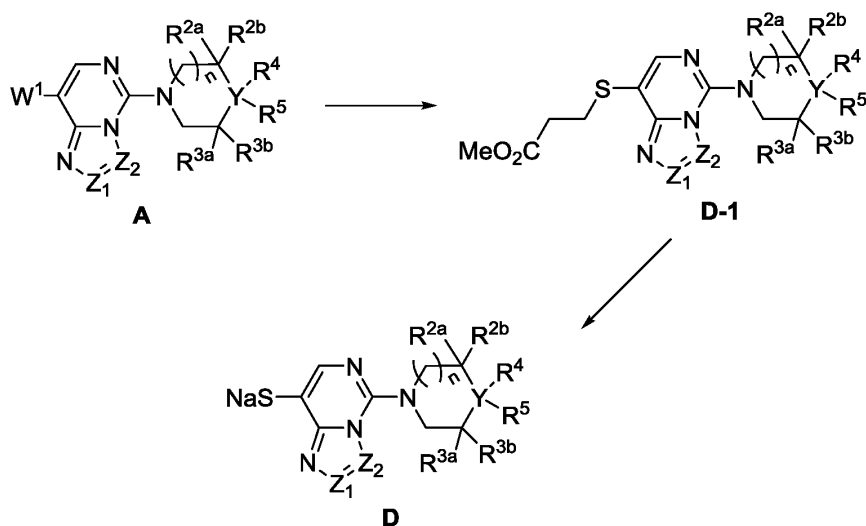
其中, Y、n、R^{2a}、R^{2b}、R^{3a}、R^{3b}、R⁴和R⁵的定义如上所述。

其中一个优选实施例, 所述的化合物 **D** 为:



本发明还提供如式 **D** 所示的化合物的制备方法, 包含以下步骤:

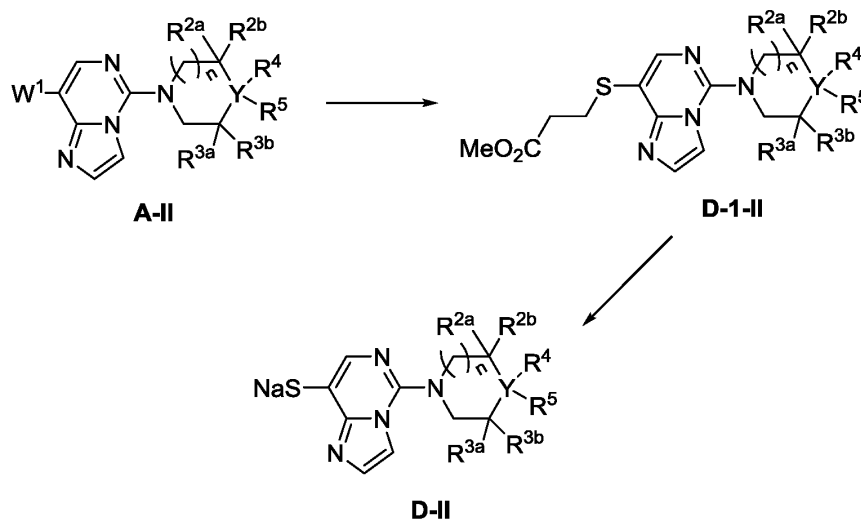
中间体化合物 **A** 与巯基丙酸甲酯在催化偶联条件下得到中间体 **D-1**, 然后在碱性条件下得到相应的硫钠化合物 **D**, 反应方程式如下:



其中, W^1 代表卤素, 优选 Br、I; Y、n、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^4 和 R^5 的定义如上所述。

其中一个优选实施例, 所述的如式 **D-II** 所示的化合物的制备方法, 包含以下步骤:

中间体化合物 **A-II** 与巯基丙酸甲酯在催化偶联条件下得到中间体 **D-1-II**, 然后在碱性条件下得到相应的硫钠化合物 **D-II**, 反应方程式如下:



其中, W^1 代表卤素, 优选 Br、I; Y、n、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^4 和 R^5 的定义如上所述。

本发明所涉及到的溶剂优选惰性溶剂, 例如选自: 二氯甲烷、氯仿、1,2-二氯乙烷、二氧六环、DMF、乙腈、DMSO、NMP、THF 或其组合。

本发明所涉及到的碱包括有机碱和无机碱。

本发明所涉及到的有机碱优选为: TEA、DIPEA 或其组合。

本发明所涉及到的无机碱优选为: 氢氧化钠、碳酸钾、碳酸钠、碳酸铯、叔丁醇钾、叔丁醇钠、LiHMDS、LDA、丁基锂或其组合。

本发明所述的式 (I) 所示嘧啶并环化合物的同位素标记化合物可通过与未标记化合物类似的合成方法来制备, 所不同的是把未标记的起始原料和/或试剂换成同位素标记的起始原料和/或试剂。

本发明还提供一种药物组合物, 包含式 (I) 嘧啶并环化合物、其药学上可接受的盐、水合物、前药、立体异构体或其溶剂化物或式 (I) 嘧啶并环化合物、其药学上可接受的盐、水合物、前药、立体异构体或其溶剂化物的同位素标记化合物、以及药学上可接受的辅料。所述药学上可接受的辅料优先选自稀释剂、吸收剂、润湿剂、粘合剂、崩解剂、润滑剂。

本发明还提供了所述的式 (I) 所示的嘧啶并环化合物、其药学上可接受的盐、水合物、前药、立体异构体或其溶剂化物或式 (I) 嘧啶并环化合物、其药学上可接受的盐、水合物、前药、立体异构体或其溶剂化物的同位素标记化合物用于制备治疗与 SHP2 活性异常相关疾病或病症的药物方面的用途。作为优选, 所述疾病或病症包括但不限于包括努南综合症、豹综合症、青少年髓单核细胞白血病、成神经细胞瘤、黑色素瘤、急性髓性白血病、乳腺癌、食道癌、肺癌、结肠癌、头癌、成神经细胞瘤、头颈的鳞状细胞癌、胃癌、间变性大细胞淋巴瘤或成胶质细胞瘤。

本发明还提供了一种药物制剂, 包含所述的式(I)所示的嘧啶并环化合物、其药学上可接受的盐、水合物、前药、立体异构体或其溶剂化物或式(I) 嘧啶并环化合物、其药学上可接受的盐、水合物、前药、立体异构体或其溶剂化物的同位素标记化合物。可以合适的方式服用, 比如作为片剂、胶囊(如持续释放或定时释放的胶囊)、药丸、粉末、颗粒(如小颗粒)、酏剂、酊剂、悬浮液(如纳米混悬液、微悬浮液)和喷雾干燥的分散体等形式的悬浮物、糖浆、乳液、溶液等形式, 可用于口服、舌下含服、包括皮下注射、静脉注射、肌肉注射、胸骨内注射、注入等形式的注射、鼻部服用(比如鼻膜吸入)、局部表面(如乳霜和药膏)、直肠给药(如栓剂)等等方式。本发明公开的化合物可以单独服用也可以与适当的药物载体一起服用。

本发明还提供了前一方面所述的药物制剂可配方成适当的药物剂量以方便并控制药物的服用量。本发明公开的化合物的剂量方案根据具体的因素有所不同, 比如药效学及服用的方式、服用对象、性别、年龄、健康状况以及服药对象的体重、病情特征、其它同时服药状况、服药的频率、肝肾功能以及想达到的效果等等。本发明公开的化合物可以每天单剂量的服用, 也可以总剂量分多次服用(比如每天两至四次)。

本发明还提供了式(I)所示的嘧啶并环化合物、其药学上可接受的盐、水合物、前药、立体异构体或其溶剂化物或式(I) 嘧啶并环化合物、其药学上可接受的盐、水合物、前药、立体异构体或其溶剂化物的同位素标记化合物与其他药物联合使用的产品, 所述其他药物选自: 抗癌药、肿瘤免疫药物、抗过敏药、止吐药、镇痛药、细胞保护药物等等, 一起联用具有更好的效果。

本发明还提供了式(I)所示的嘧啶并环化合物、其药学上可接受的盐、水合物、前药、立体异构体或其溶剂化物或式(I) 嘧啶并环化合物、其药学上可接受的盐、水合物、前药、立体异构体或其溶剂化物的同位素标记化合物与其他药物联合使用的方法, 所述其他药物选自: 抗癌药、肿瘤免疫药物、抗过敏药、止吐药、镇痛药、细胞保护药物等等, 一起联用具有更好的效果。

应理解, 在本发明范围内中, 本发明的上述各技术特征和在下文(如实施例)中具体描述的各技术特征之间都可以互相组合, 从而构成新的或优选的技术方案。限于篇幅, 在此不再一一累述。

本发明具有如下优点:

1、本发明公开的嘧啶并环化合物是一类新颖的变构抑制剂, 能够通过与SHP2非催化区域的结合并“锁”住SHP2活性很弱的基础状态, 从而达到抑制其活性的目的。本发明公开的嘧啶并环化合物克服了PTP催化区域抑制剂普遍的选择性和成药性差等缺点, 表现了很好的生物活性及可成药性, 具有很好的药物开发前景。

2、在相同条件的SHP2酶活性抑制实验、磷酸化蛋白激酶(p-ERK)细胞实验和MOLM-13细胞增殖实验等评价体系中, 本发明与WO 2015/107493 A1及文献(Nature 2016, 535, 148-152)所公开的化合物SHP099 (6-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)-3-(2,3-二氯苯基)吡嗪-2-胺)相比, 表现出了更优越的活性。

术语说明

除非另外定义, 否则本文中所用的全部技术与科学术语均具有如本发明所属领域的普通技术人员通常理解的相同含义。如本文所用, 在提到具体列举的数值中使用术语“约”意指该值可以从列举

的值变动不多于 1%。例如,如本文所用,表述“约 100”包括 99 和 101 和之间的全部值(例如,99.1、99.2、99.3、99.4 等)。

如本文所用,术语“含有”或“包括(包含)”可以是开放式、半封闭式和封闭式的。换言之,所述术语也包括“基本上由...构成”、或“由...构成”。

基团定义

可在参考文献(包括 Carey and Sundberg "ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 4TH ED." Vols. A (2000) and B (2001), Plenum Press, New York)中找到对标准化学术语的定义。除非另有说明,否则采用本领域技术范围内的常规方法,如质谱、NMR、IR 和 UV/VIS 光谱法和药理学方法。除非提出具体定义,否则本文在分析化学、有机合成化学以及药物和药物化学的有关描述中采用的术语是本领域已知的。可在化学合成、化学分析、药物制备、制剂和递送,以及对患者的治疗中使用标准技术。例如,可利用厂商对试剂盒的使用说明,或者按照本领域公知的方式或本发明的说明来实施反应和进行纯化。通常可根据本说明书中引用和讨论的多个概要性和较具体的文献中的描述,按照本领域熟知的常规方法实施上述技术和方法。在本说明书中,可由本领域技术人员选择基团及其取代基以提供稳定的结构部分和化合物。当通过从左向右书写的常规化学式描述取代基时,该取代基也同样包括从右向左书写结构式时所得到的在化学上等价的取代基。举例而言, $-\text{CH}_2\text{O}-$ 等同于 OCH_2- 。

本文所用的章节标题仅用于组织文章的目的,而不应被解释为对所述主题的限制。本申请中引用的所有文献或文献部分包括但不限于专利、专利申请、文章、书籍、操作手册和论文,均通过引用方式整体并入本文。

在本文中定义的某些化学基团前面通过简化符号来表示该基团中存在的碳原子总数。例如, C_{1-6} 烷基是指具有总共 1、2、3、4、5 或 6 个碳原子的如下文所定义的烷基。简化符号中的碳原子总数不包括可能存在于所述基团的取代基中的碳。

在本文中,取代基中定义的数值范围如 0 至 4、1-4、1 至 3、1-6 等表明该范围内的整数,如 0、1、2、3、4、5、6。

除前述以外,当用于本申请的说明书及权利要求书中时,除非另外特别指明,否则以下术语具有如下所示的含义。

本领域技术人员可以理解,根据本领域中使用的惯例,本申请描述基团的结构式中所使用的“ $\overset{\text{3}}{\text{---}}$ ”是指,相应的基团通过该位点与化合物中的其它片段、基团进行连接。

在本申请中,术语“卤素”是指氟、氯、溴或碘。

“羟基”是指 $-\text{OH}$ 基团。“烷氧基”是指被羟基($-\text{OH}$)取代的如下文所定义的烷基。

“羰基”是指 $-\text{C}(=\text{O})-$ 基团。“氰基”是指 $-\text{CN}$ 。

“氨基”是指 $-\text{NH}_2$ 。

“取代的氨基”是指被一个或两个如下文所定义的烷基、烷基羰基、芳烷基、杂芳烷基取代的氨基,例如,单烷基氨基、二烷基氨基、烷基酰氨基、芳烷基氨基、杂芳烷基氨基。

“羧基”是指-COOH。

“酰胺”是指-C(=O)NH₂或-NHC(=O)H。

在本申请中，作为基团或是其它基团的一部分(例如用在卤素取代的烷基等基团中)，术语“烷基”是指完全饱和的直链或支链的烃链基，仅由碳原子和氢原子组成、具有例如 1-12 个(优选为 1-8 个，更优选为 1-6 个)碳原子，且通过单键与分子的其余部分连接，例如包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、2-甲基丁基、2,2-二甲基丙基、正己基、庚基、2-甲基己基、3-甲基己基、辛基、壬基和癸基等。就本发明而言，术语“烷基”指含有 1-6 个碳原子的烷基。

在本申请中，作为基团或是其它基团的一部分，术语“烯基”意指仅由碳原子和氢原子组成、含有至少一个双键、具有例如 2-14 个(优选为 2-10 个，更优选为 2-6 个)碳原子且通过单键与分子的其余部分连接的直链或支链的烃链基团，例如但不限于乙烯基、丙烯基、烯丙基、丁-1-烯基、丁-2-烯基、戊-1-烯基、戊-1,4-二烯基等。

在本申请中，作为基团或是其它基团的一部分，术语“环烷基”意指仅由碳原子和氢原子组成的稳定的非芳香族单环或多环烷基，其可包括稠合环体系、桥环体系或螺环体系，具有 3-15 个碳原子，优选具有 3-10 个碳原子，更优选具有 3-8 个碳原子，且其为饱和或不饱和并可经由任何适宜的碳原子通过单键与分子的其余部分连接。除非本说明书中另外特别指明，环烷基中的碳原子可以任选地被氧化。环烷基的实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环己二烯基、环庚基、环辛基、1H-茛基、2,3-二氢化茛基、1,2,3,4-四氢-萘基、5,6,7,8-四氢-萘基、8,9-二氢-7H-苯并环庚烯-6-基、6,7,8,9-四氢-5H-苯并环庚烯基、5,6,7,8,9,10-六氢-苯并环辛烯基、茛基、二环[2.2.1]庚基、7,7 二甲基-二环[2.2.1]庚基、二环[2.2.1]庚烯基、二环[2.2.2]辛基、二环[3.1.1]庚基、二环[3.2.1]辛基、二环[2.2.2]辛烯基、二环[3.2.1]辛烯基、金刚烷基、八氢-4,7-亚甲基-1H-茛基和八氢-2,5-亚甲基-并环戊二烯基等。

在本申请中，作为基团或是其它基团的一部分，术语“环烷基”意指仅由碳原子和氢原子组成的饱和的单环或多环烷基，其可包括桥环体系或螺环体系，具有 3-15 个碳原子，优选具有 3-10 个碳原子，更优选具有 3-7 个碳原子，且其可经由任何适宜的碳原子通过单键与分子的其余部分连接，其可包括并环连接或螺环连接。环烷基的实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、金刚烷基等。

在本申请中，作为基团或是其它基团的一部分，术语“杂环基”意指由 2-14 个碳原子以及 1-6 个选自氮、磷、氧和硫的杂原子组成的稳定的 3 元至 20 元非芳香族环状基团。除非本说明书中另外特别指明，否则杂环基可以为单环、双环、三环或更多环的环体系，其可包括稠合环体系、桥环体系或螺环体系；其杂环基中的氮、碳或硫原子可任选地被氧化；氮原子可任选地被季铵化；且杂环基可为部分或完全饱和。杂环基可以经由碳原子或者杂原子并通过单键与分子其余部分连接。在包含稠环的杂环基中，一个或多个环可以是下文所定义的芳基或杂芳基，条件是与分子其余部分的连接点为非芳香族环原子。就本发明的目的而言，杂环基优选为包含 1-3 个选自氮、氧和硫的杂原子的稳定的 4 元至

11 元非芳香性单环、双环、桥环或螺环基团,更优选为包含 1-3 个选自氮、氧和硫的杂原子的稳定的 4 元至 8 元非芳香性单环、双环、桥环或螺环基团。杂环基的实例包括但不限于:吡咯烷基、吗啉基、哌嗪基、高哌嗪基、哌啶基、硫代吗啉基、2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-基、2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基、2,5-二氮杂-双环 [2.2.1]庚烷-2-基、氮杂环丁烷基、吡喃基、四氢吡喃基、噻喃基、四氢呋喃基、噁嗪基、二氧环戊基、四氢异喹啉基、十氢异喹啉基、咪唑啉基、咪唑烷基、噻唑基、噻唑烷基、异噻唑烷基、异噻唑基、二氢吡啶基、八氢吡啶基、八氢异吡啶基、吡咯烷基、吡啶烷基、邻苯二甲酰亚氨基等。

在本申请中,作为基团或是其它基团的一部分,术语“杂环烷基”意指由 2-14 个碳原子以及 1-6 个选自氮、磷、氧和硫的杂原子组成的稳定的 3 元至 20 元饱和环状基团。除非本说明书中另外特别指明,否则杂环烷基可以为单环、双环、三环或更多环的环体系,其可包括桥环体系或螺环体系;其杂环基中的氮、碳或硫原子可任选地被氧化;氮原子可任选地被季铵化。杂环烷基可以经由碳原子或者杂原子并通过单键与分子其余部分连接,其可包括并环连接或螺环连接。就本发明的目的而言,杂环烷基优选为包含 1-3 个选自氮、氧和硫的杂原子的稳定的 4 元至 11 元饱和单环、双环、桥环或螺环基团,更优选为包含 1-3 个选自氮、氧和硫的杂原子的稳定的 4 元至 7 元饱和单环、双环、桥环或螺环基团。杂环基的实例包括但不限于:吡咯烷基、吗啉基、哌嗪基、哌啶基、硫代吗啉基、2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-基、2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基、2,5-二氮杂-双环 [2.2.1]庚烷-2-基、氮杂环丁烷基、四氢吡喃基、四氢呋喃基、二氧环戊基、十氢异喹啉基、咪唑烷基、噻唑基、异噻唑烷基、异噻唑基、八氢吡啶基、八氢异吡啶基、吡啶烷基等。

在本申请中,作为基团或是其它基团的一部分,术语“芳基”意指具有 6-18 个碳原子(优选具有 6-10 个碳原子)的共轭烃环体系基团。就本发明的目的而言,芳基可以为单环、双环、三环或更多环的环体系,还可以与上文所定义的环烷基或杂环基稠合,条件是芳基经由芳香环上的原子通过单键与分子的其余部分连接。芳基的实例包括但不限于苯基、萘基、蒽基、菲基、芴基、2,3-二氢-1H 异吡啶基、2-苯并噻唑酮、2H-1,4-苯并噻唑-3(4H)-酮-7-基等。

在本申请中,术语“芳基烷基”是指被上文所定义的芳基所取代的上文所定义的烷基。

在本申请中,作为基团或是其它基团的一部分,术语“杂芳基”意指环内具有 1-15 个碳原子(优选具有 1-10 个碳原子)和 1-6 个选自氮、氧和硫的杂原子的 5 元至 16 元共轭环系基团。除非本说明书中另外特别指明,否则杂芳基可为单环、双环、三环或更多环的环体系,还可以与上文所定义的环烷基或杂环基稠合,条件是杂芳基经由芳香环上的原子通过单键与分子的其余部分连接。杂芳基中的氮、碳或硫原子可任选地被氧化;氮原子可任选地被季铵化。就本发明的目的而言,杂芳基优选为包含 1-5 个选自氮、氧和硫的杂原子的稳定的 5 元至 12 元芳香性基团,更优选为包含 1-4 个选自氮、氧和硫的杂原子的稳定的 5 元至 10 元芳香性基团或者包含 1-3 个选自氮、氧和硫的杂原子的 5 元至 6 元芳香性基团。杂芳基的实例包括但不限于噻吩基、咪唑基、吡唑基、噻唑基、噁唑基、噁二唑基、异噻唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、苯并咪唑基、苯并吡唑基、吡啶基、呋喃基、吡咯基、三唑基、四唑基、三嗪基、吡嗪基、异吡啶基、吡啶基、异吡啶基、嘌呤基、喹啉基、异喹啉基、二

氮萘基、萘啶基、喹噁啉基、蝶啶基、咪唑基、咪啉基、菲啶基、菲咯啉基、吡啶基、吩嗪基、异噻唑基、苯并噻唑基、苯并噻吩基、噁三唑基、噌啉基、喹啉基、苯硫代、中氮茛基、邻二氮杂菲基、异噁唑基、吩噁嗪基、吩噻嗪基、4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩基、萘并吡啶基、[1,2,4]三唑并[4,3-b]噻嗪、[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪、[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶、[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶、咪唑并[1,2-a]吡啶、咪唑并[1,2-b]噻嗪、咪唑并[1,2-a]吡嗪等。

在本申请中，术语“杂芳基烷基”是指被上文所定义的杂芳基所取代的上文所定义的烷基。在本申请中，“任选地”或“任性地”表示随后描述的事件或状况可能发生也可能不发生，且该描述同时包括该事件或状况发生和不发生的情况。例如，“任选地被取代的芳基”表示芳基被取代或未被取代，且该描述同时包括被取代的芳基与未被取代的芳基。

本文所用术语“部分”、“结构部分”、“化学部分”、“基团”、“化学基团”是指分子中的特定片段或官能团。化学部分通常被认为是嵌入或附加到分子上的化学实体。

当本发明的化合物中含有烯双键时，除非另有说明，否则本发明的化合物旨在包含 E-和 Z-几何异构体。

“互变异构体”是指质子从分子的一个原子转移至相同分子的另一个原子而形成的异构体。

本发明的化合物的所有互变异构形式也将包含在本发明的范围内。本发明的化合物或其药学上可接受的盐可能含有一个或多个手性碳原子，且因此可产生对映异构体、非对映异构体及其它立体异构形式。每个手性碳原子可以基于立体化学而被定义为(R)-或(S)-。本发明旨在包括所有可能的异构体，以及其外消旋体和光学纯形式。本发明的化合物的制备可以选择外消旋体、非对映异构体或对映异构体作为原料或中间体。光学活性的异构体可以使用手性合成子或手性试剂来制备，或者使用常规技术进行拆分，例如采用结晶以及手性色谱等方法。

制备/分离个别异构体的常规技术包括由合适的光学纯前体的手性合成，或者使用例如手性高效液相色谱法拆分外消旋体(或盐或衍生物的外消旋体)，例如 可参见 Gerald Gübitz and Martin G. Schmid (Eds.), *Chiral Separations, Methods and Protocols, Methods in Molecular Biology*, Vol. 243, 2004; A.M. Stalcup, *Chiral Separations*, *Annu. Rev. Anal. Chem.* 3:341-63, 2010; Fumiss et al. (eds.), *VOGEL'S ENCYCLOPEDIA OF PRACTICAL ORGANIC CHEMISTRY 5.sup.TH ED.*, Longman Scientific and Technical Ltd., Essex, 1991, 809-816; Heller, *Acc. Chem. Res.* 1990, 23, 128。

在本申请中，术语“药学上可接受的盐”包括药学上可接受的酸加成盐和药学上可接受的碱加成盐。

“药学上可接受的酸加成盐”是指能够保留游离碱的生物有效性而无其它副作用的，与无机酸或有机酸所形成的盐。无机酸盐包括但不限于盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、硝酸盐、磷酸盐等；有机酸盐包括但不限于甲酸盐、乙酸盐、2,2 二氯乙酸盐、三氟乙酸盐、丙酸盐、己酸盐、辛酸盐、癸酸盐、十一碳烯酸盐、乙醇酸盐、葡萄糖酸盐、乳酸盐、癸二酸盐、己二酸盐、戊二酸盐、丙二酸盐、草酸盐、马来酸盐、琥珀酸盐、富马酸盐、酒石酸盐、柠檬酸盐、棕榈酸盐、硬脂酸盐、油酸盐、肉桂酸盐、月桂酸盐、苹果酸盐、谷氨酸盐、焦谷氨酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、甲磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐、海藻酸盐、抗坏血酸盐、水杨酸盐、4-氨基水杨酸盐、萘二磺酸盐等。这些盐可通过本专

业已知的方法制备。

“药学上可接受的碱加成盐”是指能够保持游离酸的生物有效性而无其它副作用的、与无机碱或有机碱所形成的盐。衍生自无机碱的盐包括但不限于钠盐、钾盐、锂盐、铵盐、钙盐、镁盐、铁盐、锌盐、铜盐、锰盐、铝盐等。优选的无机盐为铵盐、钠盐、钾盐、钙盐及镁盐。衍生自有机碱的盐包括但不限于以下的盐：伯胺类、仲胺类及叔胺类，被取代的胺类，包括天然的被取代胺类、环状胺类及碱性离子交换树脂，例如氨、异丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺、乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、二甲基乙醇胺、2-二甲氨基乙醇、2-二乙氨基乙醇、二环己胺、赖氨酸、精氨酸、组氨酸、咖啡因、普鲁卡因、胆碱、甜菜碱、乙二胺、葡萄糖胺、甲基葡萄糖胺、可可碱、嘌呤、哌嗪、哌啶、N-乙基哌啶、聚胺树脂等。优选的有机碱包括异丙胺、二乙胺、乙醇胺、三甲胺、二环己基胺、胆碱及咖啡因。这些盐可通过本专业已知的方法制备。

在本申请中，“药物组合物”是指本发明化合物与本领域通常接受的用于将生物活性化合物输送至哺乳动物(例如人)的介质的制剂。该介质包括药学上可接受的载体。药物组合物的目的是促进生物体的给药，利于活性成分的吸收进而发挥生物活性。

本文所用术语“药学上可接受的”是指不影响本发明化合物的生物活性或性质的物质(如载体或稀释剂)，并且相对无毒，即该物质可施用于个体而不造成不良的生物反应或以不良方式与组合物中包含的任意组分相互作用。在本申请中，“药学上可接受的赋形剂”包括但不限于任何被相关的政府管理部门许可为可接受供人类或家畜使用的佐剂、载体、赋形剂、助流剂、增甜剂、稀释剂、防腐剂、染料/着色剂、矫味剂、表面活性剂、润湿剂、分散剂、助悬剂、稳定剂、等渗剂、溶剂或乳化剂。

本发明所述“肿瘤”包括但不限于脑瘤包括神经母细胞瘤、胶质瘤、胶质母细胞瘤和星形细胞瘤、肉瘤、黑色素瘤、关节软骨瘤、胆管瘤、白血病、胃肠间质瘤、扩散大B细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤等淋巴瘤、组织细胞性淋巴瘤、非小细胞肺癌、小细胞肺癌、胰腺癌、肺鳞癌、肺腺癌、乳腺癌、前列腺癌、肝癌、皮肤癌、上皮细胞癌、宫颈癌、卵巢癌、肠癌、鼻咽癌、脑癌、骨癌、食道癌、黑色素瘤、肾癌、口腔癌、多发性骨髓瘤、间皮瘤、恶性横纹肌样瘤、子宫内膜癌、头颈癌、甲状腺癌、甲状旁腺肿瘤、子宫肿瘤和软组织肉瘤等疾病。

本文所用术语“预防的”、“预防”和“防止”包括使病患减少疾病或病症的发生或恶化的可能性。

本文所用的术语“治疗”和其它类似的同义词包括以下含义：

(i) 预防疾病或病症在哺乳动物中出现，特别是当这类哺乳动物易患有该疾病或病症，但尚未被诊断为已患有该疾病或病症时；

(ii) 抑制疾病或病症，即遏制其发展；

(iii) 缓解疾病或病症，即使该疾病或病症的状态消退；或者

(iv) 减轻该疾病或病症所造成的症状。

本文所使用术语“有效量”、“治疗有效量”或“药学有效量”是指服用后足以在某种程度上缓解所治疗的疾病或病症的一个或多个症状的至少一种药剂或化合物的量。其结果可以为迹象、症状或病因的消减和/或缓解，或生物系统的任何其它所需变化。例如，用于治疗的“有效量”是在临床上提供显

著的病症缓解效果所需的包含本文公开化合物的组合物的量。可使用诸如剂量递增试验的技术测定适合于任意个体病例中的有效量。本文所用术语“服用”、“施用”、“给药”等是指能够将化合物或组合物递送到进行生物作用的所需位点的方法。这些方法包括但不限于口服途径、经十二指肠途径、胃肠外注射(包括静脉内、皮下、腹膜内、肌内、动脉内注射或输注)、局部给药和经直肠给药。本领域技术人员熟知可用于本文所述化合物和方法的施用技术,例如在 Goodman and Gilman, *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, current ed.; Pergamon; and Remington's, *Pharmaceutical Sciences* (current edition), Mack Publishing Co., Easton, Pa 中讨论的那些。在优选的实施方案中,本文讨论的化合物和组合物通过口服施用。

本文所使用术语“药物组合”、“药物联用”、“联合用药”、“施用其它治疗”、“施用其它治疗剂”等是指通过混合或组合不止一种活性成分而获得的药物治疗,其包括活性成分的固定和不固定组合。术语“固定组合”是指以单个实体或单个剂型的形式向患者同时施用至少一种本文所述的化合物和至少一种协同药剂。术语“不固定组合”是指以单独实体的形式向患者同时施用、合用或以可变的间隔时间顺次施用至少一种本文所述的化合物和至少一种协同制剂。这些也应用到鸡尾酒疗法中,例如施用三种或更多种活性成分。本领域技术人员还应当理解,在下文所述的方法中,中间体化合物官能团可能需要由适当的保护基保护。这样的官能团包括羟基、氨基、巯基及羧酸。合适的羟基保护基包括三烷基甲硅烷基或二芳基烷基甲硅烷基(例如叔丁基二甲基甲硅烷基、叔丁基二苯基甲硅烷基或三甲基甲硅烷基)、四氢吡喃基、苄基等。合适的氨基、脒基及胍基的保护基包括叔丁氧羰基、苄氧羰基等。合适的巯基保护基包括-C(O)-R”(其中 R”为烷基、芳基或芳烷基)、对甲氧基苄基、三苯甲基等。合适的羧基保护基包括烷基、芳基或芳烷基酯类。保护基可根据本领域技术人员已知的和如本文所述的标准技术来引入和除去。保护基的使用详述于 Greene, T. W. 与 P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, (1999), 4th Ed., Wiley 中。保护基还可为聚合物树脂。

具体实施方式

下面通过实施例的方式进一步说明本发明,但并不因此将本发明限制在所述的实施例范围之中。下列实施例中未注明具体条件的实验方法,按照常规方法和条件,或按照商品说明书选择。

下述实施例中所用的起始物可由化学品销售商如 Aldrich、TCI、Alfa Aesar、毕得、安耐吉等处购得,或者可通过已知的方法来合成。

下述实施例中,冰浴是指-5 摄氏度至 0 摄氏度,室温是指 10 摄氏度至 30 摄氏度,回流温度一般是指溶剂常压下溶剂回流温度。反应过夜是指时间为 8-15 小时。下述实施例中,未限定具体操作温度的,均在室温下进行。

下述实施例中,中间体和最终产物的分离提纯是通过正相或反相色谱柱分离或者其它合适的方法。正相快速色谱柱是用乙酸乙酯和正己烷或甲醇和二氯甲烷等作为流动相。反相制备性高压液相色谱(HPLC)是用 C18 柱并用 UV 214 nm 和 254 nm 来检测,其流动相为 A (水和 0.1%甲酸)、B (乙腈)或者流动相 A (水和 0.1%碳酸氢铵)、B (乙腈)。

各实施例中：LCMS 仪器：Pump Agilent 1260 UV 检测器：Agilent 1260 DAD Mass Spectrometer API 3000。

层析柱：Waters sunfire C18, 4.6×50mm, 5μm。

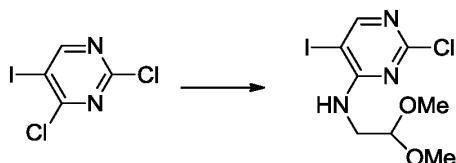
流动相：A-H₂O (0.1% HCOOH)；B-乙腈 NMR。

仪器：Bruker Ascend 400M (¹H NMR: 400MHz; ¹³C NMR: 100 MHz)。

实施例 1

中间体 5-氯-8-((2,3-二氯苯基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶 (**B1**) 的制备

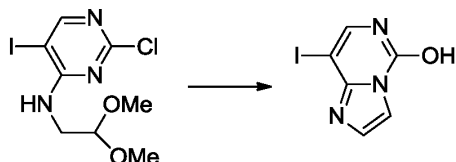
步骤一：2-氯-N-(2,2-二甲氧基乙基)-5-碘嘧啶-4-胺



向干燥的 2 L 烧瓶中依次加入 2,4-二氯-5-碘嘧啶 (110 g, 400 mmol) 和 2,2-二甲氧基乙胺 (84 g, 800 mmol) 和无水乙醇 (1.2 L)。在 0 °C 氮气条件下，向其中缓慢滴加三乙胺 (109 mL, 800 mmol) 之后将混合物在室温下搅拌反应 10 小时。反应完毕后，真空浓缩，得到的浓缩物加入 1 L 的水，并使用二氯甲烷 (3×300 mL) 萃取，饱和食盐水洗涤并混合有机层，经无水硫酸钠干燥，过滤并浓缩，将得到的棕黑色固体使用无水乙醇洗涤 (3×50 mL) 得到棕色固体 2-氯-N-(2,2-二甲氧基乙基)-5-碘嘧啶-4-胺 (110 g, 收率: 78 %)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.35 (s, 1H), 4.58 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 3.47 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.29 (s, 6H) ppm; LC-MS: *m/z* 344.1 [M+H]⁺。

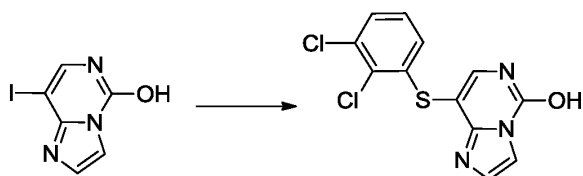
步骤二：8-碘咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-醇



向干燥的 2 L 烧瓶中依次加入 2-氯-N-(2,2-二甲氧基乙基)-5-碘嘧啶-4-胺 (110 g, 317 mmol) 和 800 mL 浓硫酸。在氮气条件下，将混合物加热至 65 °C 搅拌反应 2 小时。反应完毕后，反应液冷却至室温，将混合物缓慢倒入冰水中，然后用 4 M 的 NaOH 溶液调节 pH 约到 6.0，并使用乙酸乙酯 (3×300 mL) 萃取，混合有机层并使用饱和食盐水洗涤，经无水硫酸钠干燥，过滤并浓缩得到 8-碘咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-醇 (70 g, 产率 84.5 %)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.80 (s, 1H), 7.92 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H); LC-MS: *m/z* 262.1 [M+H]⁺。

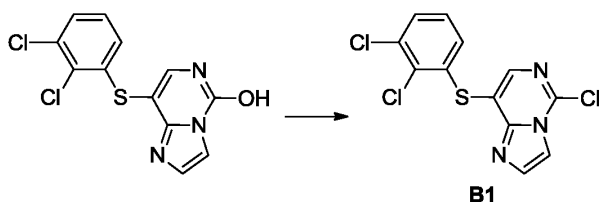
步骤三：8-((2,3-二氯苯基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-醇



在干燥的 250 mL 三口烧瓶瓶中依次加入 8-碘咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-醇 (2.61 g, 10 mmol)、碘化亚铜 (190 mg, 1 mmol)、1,10-菲罗琳 (360 mg, 2 mmol)、2,3-二氯苯硫酚 (2.15 g, 12 mmol)、磷酸钾 (4.2 g, 20 mmol) 和 50 mL 的二氧六环溶剂。该混合物在氮气的保护下加热反应 3 小时。反应结束后, 加入饱和 NH_4Cl 溶液 (200 mL)。将其用乙酸乙酯 (3x200 mL) 萃取。合并的有机相用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 将得到的残留物通过硅胶色谱法纯化 (0 至 10 % 梯度的甲醇: 乙酸乙酯), 得到淡黄色固体 8-((2,3-二氯苯基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-醇 (2.3 g, 收率: 74 %)。

LC-MS: m/z 312.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

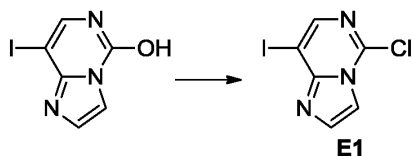
步骤四: 5-氯-8-((2,3-二氯苯基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶 (**B1**)



向干燥的 100 mL 单口烧瓶中依次加入 8-((2,3-二氯苯基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-醇 (2.3 g, 7.3 mmol) 和三氯氧磷 (30 mL), 然后在氮气条件下, 向缓慢滴加 N,N -二异丙基乙胺 (1 mL), 之后将混合物加热至 120 °C 搅拌 4 小时。反应完毕后, 将混合物冷却至室温再将混合物真空浓缩, 并饱和碳酸氢钠溶液淬灭反应, 使用乙酸乙酯 (3x30 mL) 萃取, 饱和食盐水洗涤并混合有机层, 无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩, 将得到的残留物通过硅胶色谱法纯化 (0 至 10 % 梯度的甲醇: 乙酸乙酯) 得到白色固体 5-氯-8-((2,3-二氯苯基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶 **B1** (660 mg, 收率: 27.4 %)。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.18 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.76 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J = 8.0, 1.3$ Hz, 1H), 7.17 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.00 (dd, $J = 8.1, 1.2$ Hz, 1H) ppm; LC-MS: m/z 330.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 2: 中间体 5-氯-8-碘咪唑并[1,2-c]嘧啶 (**E1**) 的制备



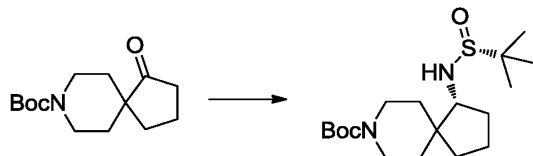
向干燥的 250 mL 单口烧瓶中依次加入 8-碘咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-醇 (5 g, 19.1 mmol) 和三氯氧磷 (50 mL), 在氮气的保护下, 缓慢滴加 N,N -二异丙基乙胺 (1 mL), 之后将混合物加热至 120 °C 搅拌 4 小时。反应完毕后, 反应液冷却至室温并将真空浓缩, 然后加入饱和碳酸氢钠溶液淬灭, 使用乙酸乙酯 (3x100 mL) 萃取, 混合有机层并使用饱和食盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩, 通过

柱层析纯化得到将得到的残留物通过硅胶色谱法纯化(0至10%梯度的甲醇:乙酸乙酯)得到5-氯-8-碘咪唑并[1,2-c]嘧啶 **E1** (1.6 g, 收率: 29.8%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Methanol- d_4) δ 8.28 (s, 1H), 8.16 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H) ppm; LC-MS: m/z 280.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 3: 中间体(R)-2-甲基-N-((R)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-基)丙烷-2-亚磺酰胺 (**C-1A**) 的制备

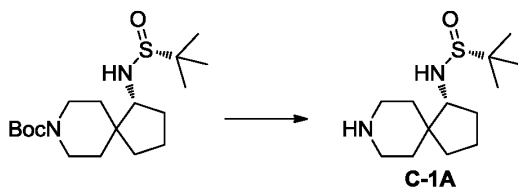
步骤一: (R)-1-((R)-1,1-二甲基乙基亚磺酰氨基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸叔丁酯



在干燥的 100 mL 单口瓶中依次加入 1-氧代-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸叔丁酯(2.53 g, 10 mmol), (R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(1.45 g, 12 mmol), 四乙氧基钛(6.84 g, 30 mmol)和 50 mL 的四氢呋喃, 在加热回流下搅拌反应 4 小时。冷却到室温后, 加入甲醇(10 mL)随后加入硼氢化锂(0.65 g, 30 mmol)。将得到的混合物在室温下搅拌反应 3 小时。缓慢加入甲醇以淬灭过量的硼氢化物, 随后加入盐水。将得到的混合物搅拌 15 分钟然后通过硅藻土过滤。将含水的混合物用乙酸乙酯(3 x 50 mL)萃取。合并的机相用 MgSO_4 干燥, 过滤, 并在减压下除去挥发物。将得到的残留物通过硅胶色谱法纯化(0至50%梯度的乙酸乙酯: 石油醚)得到白色固体(R)-1-((R)-1,1-二甲基乙基亚磺酰氨基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸叔丁酯(2.86 g, 收率: 80%)。

LC-MS: m/z 359.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

步骤二: (R)-2-甲基-N-((R)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-基)丙烷-2-亚磺酰胺 (**C-1A**)



将(R)-1-((R)-1,1-二甲基乙基亚磺酰氨基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸叔丁酯(2.86 g, 8 mmol)和浓硫酸(2.0 mL, 32 mmol)的二氧六环(50 mL)的溶液在室温下搅拌反应 2 小时。加入 Na_2CO_3 饱和水溶液直到 pH 11, 并将含水的混合物用 DCM(3x50 mL)萃取。将合并的有机相用盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并在减压下除去挥发物, 得到白色固体(R)-2-甲基-N-((R)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-基)丙烷-2-亚磺酰胺 **C-1A** (1.86 g, 收率: 90%)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 4.82 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 3.04 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 2.81 (ddd, $J = 12.1, 8.0, 4.0$ Hz, 2H), 2.60-2.51 (m, 2H), 1.92-1.14 (m, 10H), 1.12 (s, 9H) ppm; LC-MS: m/z 259.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

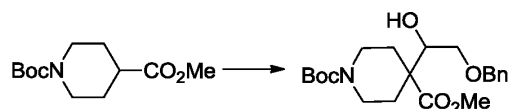
按照实施例 3 的合成方法, 用类似的起始原料反应得到以下中间体 **C-1B**、**C-1C**、**C-1D**、**C-1E**、**C-1F**、**C-1G**、**C-1H**。

编号	中文名称	结构式	分析数据
----	------	-----	------

C-1B	(R)-2-甲基-N-((R)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-1-基)丙烷-2-亚磺酰胺		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.56 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 3.51-3.20 (m, 2H), 3.18-2.97 (m, 2H), 2.34 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 2.06-1.83 (m, 3H), 1.70 (dt, $J = 26.3, 12.0$ Hz, 3H), 1.52 (t, $J = 10.0$ Hz, 1H), 1.19 (s, 9H) ppm; LC-MS: m/z 244.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
C-1C	(R)-2-甲基-N-(7-氮杂螺[3.5]壬烷-2-基)丙烷-2-亚磺酰胺		LC-MS: m/z 244.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$
C-1D	(S)-2-甲基-N-((S)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-基)丙烷-2-亚磺酰胺		LC-MS: m/z 259.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$
C-1E	(R)-2-甲基-N-((7R)-2-氮杂螺[4.4]壬烷-7-基)丙烷-2-亚磺酰胺		LC-MS: m/z 245.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$
C-1F	(R)-2-甲基-N-((R)-3-氮杂螺[5.5]十一烷-7-基)丙烷-2-亚磺酰胺		LC-MS: m/z 169.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$
C-1G	(R)-N-((R)氮杂环庚烷-4-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺		LC-MS: m/z 219.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$
C-1H	(S)-2-甲基-N-((S)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-1-基)丙烷-2-亚磺酰胺		LC-MS: m/z 245.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

实施例 4: 中间体(R)-2-甲基-N-((S)-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-基)丙烷-2-亚磺酰胺 (**C-1H**) 的制备

步骤一: 4-(2-(苄氧基)-1-羟基乙基)哌啶-1,4-二甲酸 1-叔丁基-4-甲酯

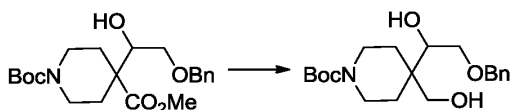


在氮气保护下, 向干燥的 500 mL 三口烧瓶依次加入 1-叔丁基-4-甲基哌啶-1,4-二甲酸酯 (45 g, 180 mmol) 和四氢呋喃 (400 mL), 然后溶液冷却到 -78°C , 并滴加 LiHMDS (261 mL, 261 mmol)。滴加完毕后升至室温, 并在室温下搅拌 3 小时。然后重新冷却到 -78°C , 缓慢滴加苄氧基乙醛 (46 g,

300 mmol) 的四氢呋喃 (50 mL) 溶液。反应液慢慢升至室温并搅拌 2.5 小时。反应完毕后, 加入饱和 NH_4Cl 溶液 (200 mL) 淬灭反应。将其用乙酸乙酯 (3 x 200 mL) 萃取。合并的有机相用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 将得到的残留物通过硅胶色谱法纯化 (0 至 50% 梯度的乙酸乙酯/石油醚), 得到 4-(2-(苄氧基)-1-羟基乙基)哌啶-1,4-二甲酸 1-叔丁基-4-甲酯 (52 g, 收率: 73.3%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.36-7.30 (m, 5H), 4.50 (s, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.73-3.65 (m, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.59-3.48 (m, 3H), 2.88 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 2.23 (dd, $J = 13.7, 2.7$ Hz, 1H), 2.04-1.88 (m, 2H), 1.74 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H), 1.56 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 1.44 (s, 9H) ppm; LC-MS: m/z 294.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

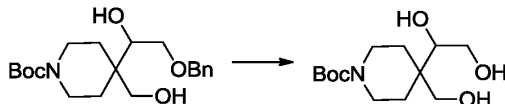
步骤二: 4-(2-(苄氧基)-1-羟基乙基)-4-(羟基甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯



向干燥的 500 mL 三口烧瓶中依次加入 4-(2-(苄氧基)-1-羟基乙基)哌啶-1,4-二甲酸 1-叔丁基-4-甲酯 (51.4 g, 130 mmol) 和四氢呋喃 (500 mL) 溶液, 然后向溶液中加入 LiBH_4 (11.44 g, 520 mmol), 并室温搅拌 6 小时。反应完毕后, 使用饱和 NaHCO_3 (200 mL) 淬灭反应。用乙酸乙酯 (3 x 200 mL) 萃取。将合并的有机相用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 并将得到的残留物通过硅胶色谱法纯化 (0 至 50% 梯度的乙酸乙酯/石油醚), 得到 4-(2-(苄氧基)-1-羟基乙基)-4-(羟基甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (27 g, 收率: 57%)。

LC-MS: m/z 266.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

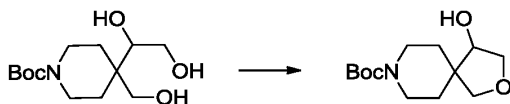
步骤三: 4-(1,2-二羟基乙基)-4-(羟甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯



向干燥的 500 mL 单口烧瓶中依次加入 4-(2-(苄氧基)-1-羟基乙基)-4-(羟基甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (27 g, 74 mmol), 甲醇 (270 mL) 和 Pd/C (20 g), 然后用氢气球置换三次, 室温搅拌 12 小时。反应液过滤浓缩得到 4-(1,2-二羟基乙基)-4-(羟甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (18.9 g, 收率: 93%)。

LC-MS: m/z 176.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

步骤四: 4-羟基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸叔丁酯



向干燥的 500 mL 单口烧瓶中依次加入 4-(1,2-二羟基乙基)-4-(羟甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (18.9 g, 69 mmol), 三苯基膦 (25.2 g, 86.25 mmol) 和四氢呋喃 (350 mL), 反应液冷却至 0°C 并加入 DEAD (12.46 mL, 86 mmol). 然后升至室温搅拌 5 小时。反应完毕后, 加入饱和水 (200 mL) 淬灭反应。将其用乙酸乙酯 (3 x 200 mL) 萃取。合并有机相, 并用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 滤液减压浓缩并将得到的残留物通过硅胶色谱法纯化 (0 至 2% 梯度的甲醇/二氯甲烷), 得到 4-羟基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧

酸叔丁酯 (13.2 g, 收率: 74 %)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.04 (dd, $J = 10.0, 4.6$ Hz, 1H), 3.98-3.90 (m, 1H), 3.71-3.63 (m, 2H), 3.64-3.49 (m, 3H), 3.20 (dt, $J = 13.4, 6.3$ Hz, 1H), 3.07 (ddd, $J = 13.2, 9.2, 3.5$ Hz, 1H), 1.95 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 1.74-1.66 (m, 1H), 1.53-1.46 (m, 1H), 1.39 (s, 9H), 1.27-1.11 (m, 1H) ppm; LC-MS: m/z 202.1 $[\text{M}-56+\text{H}]^+$.

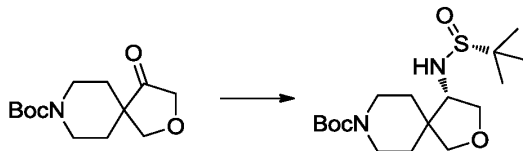
步骤五: 4-羰基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸叔丁酯



向干燥的 500 mL 单口烧瓶中依次加入 4-羟基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸叔丁酯 (13.2 g, 51 mmol), 二氯甲烷 (280 mL) 和 Dess-Martin 氧化剂 (32.2 g, 76.5 mmol), 冰浴下搅拌 5 小时。反应完毕后加入 $\text{NaHCO}_3 : \text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (1: 1) 的饱和溶液 (200 mL), 分离有机相, 水相用 DCM (3 x 100 mL) 萃取。合并的有机相用 Na_2SO_4 干燥, 滤液减压浓缩。将得到的残留物通过硅胶色谱法纯化 (0 至 40% 梯度的乙酸乙酯 / 石油醚), 得到无色固体 4-羰基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸叔丁酯 (12 g, 收率: 92.1 %)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.05 (d, $J = 13.6$ Hz, 4H), 3.87 (d, $J = 12.9$ Hz, 2H), 3.09 (ddd, $J = 13.5, 9.8, 3.5$ Hz, 2H), 1.73 (ddd, $J = 13.9, 9.8, 4.3$ Hz, 2H), 1.53 (d, $J = 15.1$ Hz, 2H), 1.46 (s, 9H) ppm; LC-MS: m/z 200.0 $[\text{M}-56+\text{H}]^+$.

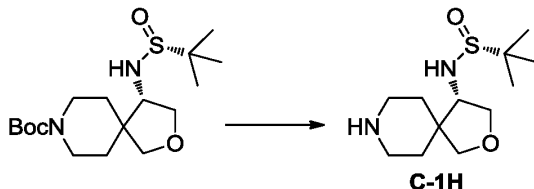
步骤六: (S)-4-((R)-1,1-二甲基乙基亚磺酰氨基)-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸叔丁酯



使用实施例 3 中间体 **C-1A** 步骤一相同的合成方法, 4-羰基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸叔丁酯还原胺化得到白色固体 (S)-4-((R)-1-甲基乙基亚磺酰氨基)-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸叔丁酯。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.14 (dd, $J = 9.3, 6.2$ Hz, 1H), 3.90 (d, $J = 13.8$ Hz, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.70 (dd, $J = 9.2, 5.3$ Hz, 1H), 3.63 (q, $J = 6.1$ Hz, 1H), 3.27 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 2.90 (t, $J = 12.4$ Hz, 2H), 1.71 (dt, $J = 16.6, 7.9$ Hz, 2H), 1.51 (s, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.22 (s, 9H) ppm; LC-MS: m/z 361.1 $[\text{M}-100]^+$.

步骤七: (R)-2-甲基-N-((S)-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-基)丙烷-2-亚磺酰胺 (**C-1H**)



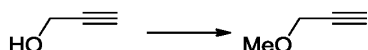
使用实施例 3 中间体 **C-1A** 步骤二相同的合成方法, (S)-4-((R)-1-甲基乙基亚磺酰氨基)-2-氧杂-8-

氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸叔丁酯脱除 Boc 保护基后得到白色固体(R)-2-甲基-N-((S)-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-基)丙烷-2-亚磺酰胺 **C-1H**。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 5.30 (s, 1H), 5.23 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 3.93 (dd, $J = 8.6, 7.2$ Hz, 1H), 3.69 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 3.58 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 3.46 (dd, $J = 8.5, 7.0$ Hz, 2H), 2.89-2.73 (m, 2H), 2.48-2.42 (m, 1H), 1.69-1.50 (m, 2H), 1.39-1.21 (m, 3H), 1.12 (s, 9H) ppm; LC-MS: m/z 261.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 5: (R)-2-甲基-N-((R)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-基)丙烷-2-亚磺酰胺的合成 (**C-1I**) 的制备

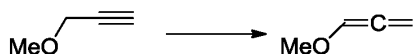
步骤一: 3-甲氧基丙-1-炔



向搅拌的丙-2-炔-1-醇 (50 g, 892.8 mmol) 的水 (40 mL) 溶液中加入 50 %NaOH 水溶液 (98.2 g), 将反应混合物加热至 70 °C。在低于 70 °C 下将硫酸二甲酯 (67.4 g, 535.7 mmol) 缓慢加入到反应混合物中。反应混合物在 60 °C 搅拌 2h。产物在 60 °C 下从反应物料中蒸馏并收集到在 -70 °C 下冷却的接收瓶中。将该馏出物用氯化钙干燥过夜, 再蒸馏, 得到 3-甲氧基丙-1-炔 (30 g, 收率: 48 %), 为无色液体。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 4.10 (d, $J = 2.0$ Hz, 2H), 3.39 (s, 3H), 2.43 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H) ppm.

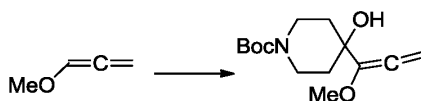
步骤二: 1-甲氧基-1,2-丙二烯



叔丁醇钾 (3.9 g, 35.7 mmol) 和 3-甲氧基丙-1-炔 (50 g, 714.2 mmol) 的悬浮液在 70 °C 搅拌 2 小时。将产物在 50 °C 下从反应物料中蒸馏并收集到在 -70 °C 下冷却的接收器中以得到无色液体 1-甲氧基丙-1,2-二烯 (35 g, 收率: 70 %)。该化合物用 KOH 干燥并保持在 0 °C 存放。

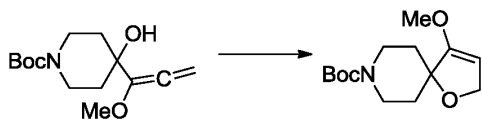
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 6.76 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.48 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.41 (s, 3H) ppm.

步骤三: 4-羟基-4-(1-甲氧基丙-1,2-二烯-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯



在 -78 °C 下, 向搅拌的 1-甲氧基丙-1,2-二烯 (0.527 g, 7.5 mmol) 在 THF (10 mL) 中的溶液中缓慢滴加加入正丁基锂 (2.5M 的 THF 溶液) (2.8 mL, 7.0 mmol), 反应液在此温度下继续搅拌 30 分钟。然后将 4-羧基哌啶-1-甲酸叔丁酯 (1.0 g, 5.0 mmol) 的 THF (5 mL) 溶液加入到反应混合物中, 并在 -78 °C 继续搅拌 4 小时。反应混合物用饱和 NaHCO_3 水溶液淬灭, 并用乙酸乙酯 (3×10 mL) 萃取。将合并的有机层用盐水 (50 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥。过滤并减压下浓缩, 得到褐色胶状物 4-羟基-4-(1-甲氧基丙-1,2-二烯-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (1.0 g, 收率: 90 %)

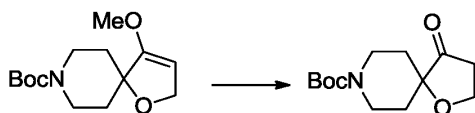
步骤四: 4-甲氧基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-3-烯-8-羧酸叔丁酯



向 4-羟基-4-(1-甲氧基丙-1,2-二烯-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (6.0 g, 22.3 mmol) 在叔丁醇 (60 mL) 中的搅拌溶液中加入叔丁醇钾 (12.5 g, 111.5 mmol) 和二环己基-18-冠-6 (0.42 g, 1.1 mmol)。反应混合物回流搅拌 9 小时。反应混合物冷却至 10 °C, 用 5% HCl (pH=7.0) 中和, 用乙酸乙酯 (3×150 mL) 萃取。将合并的有机层用盐水 (200 mL) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 并将滤液减压浓缩得到 4-甲氧基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-3-烯-8-羧酸叔丁酯 (4.0 g), 该化合物无需纯化直接用于下一步。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 4.56 (s, 2H), 3.97 (s, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.08 (s, 1H), 1.79-1.74 (m, 1H), 1.52 (s, 9H), 1.45-1.26 (m, 1H) ppm; LCMS: m/z 214 [M-55]⁺.

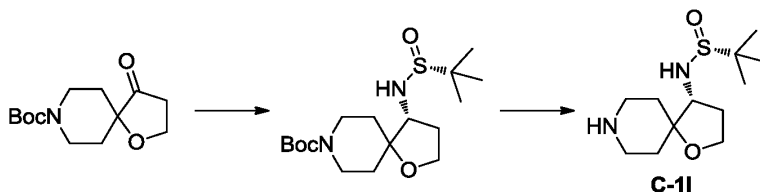
步骤五: 4-羰基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸叔丁酯



将 4-甲氧基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-3-烯-8-羧酸叔丁酯 (38.0 g, 141.3 mmol) 和 *p*-TSA·H₂O (29.6 g, 155.4 mmol), 丙酮 (400 mL) 的混合物在室温下搅拌 1 小时, 反应混合物用饱和的 NaHCO₃ 水溶液淬灭, 用乙酸乙酯 (3×500 mL) 萃取, 合并的有机相用盐水 (1000 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥并过滤, 减压浓缩得到褐色胶状 4-羰基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸叔丁酯 (25 g), 该化合物直接用于下一步反应。

LCMS: m/z 278 [M+Na]⁺.

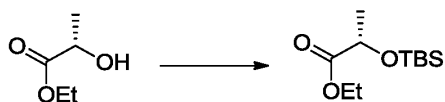
步骤六和七: (*R*)-2-甲基-N-((*R*)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-基)丙烷-2-亚磺酰胺的合成 (**C-II**)



按照实施例 3 中间体 **C-1A** 相同的合成方法, 酮中间体 4-羰基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸叔丁酯经还原胺化并脱除 Boc 保护基后得到(*R*)-2-甲基-N-((*R*)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-基)丙烷-2-亚磺酰胺的合成 (**C-II**)。LCMS: m/z 261 [M+Na]⁺.

实施例 6: (*R*)-2-甲基-N-((3*S*,4*S*)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-基)丙烷-2-亚磺酰胺 (**C-1J**) 的制备

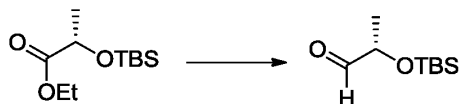
步骤一: (*S*)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙酸乙酯



向(S)-2-羟基丙酸乙酯(30 g, 254 mmol)的二氯甲烷(300 mL)溶液中加入咪唑(2.75 g, 304.9 mmol)并冷却至0 °C。向该溶液中分批加入叔丁基二甲基甲硅烷基氯(46.0 g, 304.9 mmol),并在室温下搅拌16小时。通过TLC分析判断反应完成后,将反应混合物用水淬灭并用二氯甲烷(2×100 mL)萃取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥。过滤并减压浓缩,得到(S)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙酸乙酯(50 g, 产率84%),为无色液体。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 4.32-4.27 (m, 1H), 4.21-4.12 (m, 2H), 1.37 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.27 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.08 (s, 6H) ppm.

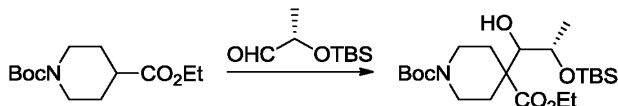
步骤二: (S)-2-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)丙醛



在-78 °C下向(S)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙酸乙酯(25 g, 107.6 mmol)的二乙醚(500 mL)溶液中缓慢滴加加入氢化二异丁基铝(1M己烷溶液)(129 mL, 129.1 mmol),并在-78 °C下搅拌1小时。通过TLC分析确认反应完成后,使反应混合物温热至-40 °C,反应用罗谢尔盐(1 L)的饱和水溶液淬灭,然后加入乙醚(500 mL)。将所得混合物在室温下搅拌2小时。然后用乙醚(200 mL)萃取。有机层用饱和盐水(250 mL)洗涤,用 Na_2SO_4 干燥,过滤并减压浓缩,得到(S)-2-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)丙醛(19 g, 收率: 94%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.61 (s, 1H), 4.12-4.06 (m, 1H), 1.27 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.10 (s, 6H) ppm.

步骤三: 4-((2S)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-1-羟基丙基)哌啶-1,4-二甲酸 1-(叔丁基)

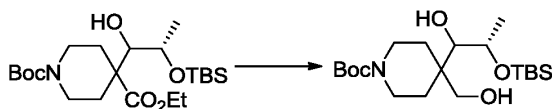


在0 °C下向搅拌的1-(叔丁基)-4-乙基哌啶-1,4-二羧酸酯(30 g, 116.6 mmol)的THF(250 mL)溶液中加入二异丙基氨基化锂(2M,在THF中)(93.3 mL, 186.6 mmol),并继续在0 °C下搅拌30分钟。然后加入(S)-2-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)丙醛(22 g, 116.6 mmol)的THF(50 mL)溶液。所得反应混合物在0 °C下搅拌1小时,然后在室温下保持1小时。通过TLC分析判断反应完成后,将反应混合物用饱和 NH_4Cl 溶液淬灭并用乙酸乙酯(2×250 mL)萃取。将合并的有机层用水(150 mL),盐水(150 mL)洗涤,无水硫酸钠干燥。过滤并减压浓缩。粗产物通过硅胶(60-120目)柱色谱法纯化,使用25%乙酸乙酯在石油醚中的溶剂梯度混合物作为洗脱剂,得到4-((2S)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-1-羟基丙基)哌啶-1,4-二甲酸 1-(叔丁基)(17 g, 收率: 32%),为浅红色油状物。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 4.29-4.09 (m, 2H), 3.96-3.94 (m, 2H), 3.86-3.80 (m, 1H), 3.56-3.54 (m,

1H), 2.86-2.76 (m, 2H), 2.46 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 2.16-2.13 (m, 1H), 2.13-2.04 (m, 1H), 1.77-1.60 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.29-1.24 (m, 3H), 1.12 (d, $J = 4$ Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.05 (s, 6H) ppm; LCMS: m/z 346 $[M-100]^+$.

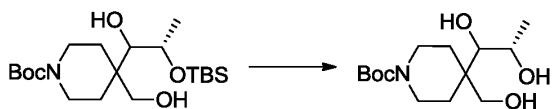
步骤四: ((2*S*)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-1-羟基丙基)-4-(羟基甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯



向搅拌的溶液中加入 4-((2*S*)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-1-羟基丙基)哌啶-1,4-二甲酸 1-(叔丁基) (5 g, 11.21 mmol) 在 THF (50 mL) 中的溶液中分批加入 LiBH_4 (0.73 g, 33.65 mmol) 并在室温下搅拌 16 小时。反应完毕后, 将反应混合物在 0 °C 用饱和 NaHCO_3 溶液淬灭, 并在室温搅拌 15 分钟。滤出沉淀的固体, 水相用乙酸乙酯 (2×50 mL) 萃取。合并的有机层用无水硫酸钠干燥。过滤并减压浓缩得到的粗产物通过硅胶 (100-200 目) 柱色谱纯化, 使用 25 % 乙酸乙酯的石油醚溶液梯度混合物作为洗脱液, 得到((2*S*)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-1-羟基丙基)-4-(羟基甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (3 g, 收率: 66 %)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.55 (t, $J = 4.8$ Hz, 1H), 4.43 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 3.52-3.47 (m, 5H), 3.31-3.28 (m, 1H), 3.05-3.01 (m, 2H), 1.58-1.49 (m, 2H), 1.42-1.38 (m, 11H), 1.11 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 0.85 (m, 9H), 0.04 (s, 6H) ppm; LC-MS: m/z 404.3 $[M+H]^+$ 。

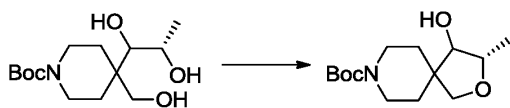
步骤五: 4-((2*S*)-1,2-二羟基丙基)-4-(羟基甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯



((2*S*)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-1-羟基丙基)-4-(羟基甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (25 g, 61.93 mmol) 的 THF (500 mL) 溶液中加入四丁基氟化铵 (1M 在 THF 中) (93 mL, 92.89 mmol), 并将所得反应混合物在室温下搅拌 2 小时。通过 TLC 分析判断反应完成后, 将反应混合物用饱和的 NaHCO_3 溶液淬灭并用乙酸乙酯 (2×500 mL) 萃取。合并的有机相用无水硫酸钠干燥。过滤并减压浓缩得到的粗产品用硅胶 (60-120 目) 柱色谱法纯化粗产物, 使用 70-90% 乙酸乙酯在石油醚中的溶剂梯度混合物作为洗脱液, 得到 4-((2*S*)-1,2-二羟基丙基)-4-(羟基甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (12 g, 收率: 67 %), 为无色液体。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 4.72 (t, $J = 4.8$ Hz, 1H), 4.61 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.50 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.72-3.68 (m, 1H), 3.53-3.44 (m, 4H), 3.11-2.98 (m, 3H), 1.68-1.53 (m, 2H), 1.42-1.35 (m, 11H), 1.10 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H) ppm; LC-MS: m/z 290.1 $[M+H]^+$ 。

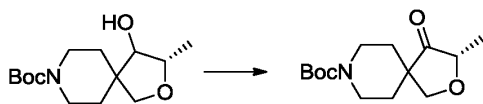
步骤六: (3*S*)-4-羟基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸叔丁酯



在 0 °C 下向搅拌的 NaH (60%, 在矿物油中) (1.45g, 60.5 mmol) 的 THF (30mL) 悬浮液中加入 4-((2*S*)-1,2-二羟基丙基)-4-(羟基甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (5 g, 17.3 mmol) 和对甲苯磺酰氯 (3.29 g, 17.3 mmol) 的 THF (20 mL) 溶液中, 并将得到的反应混合物在 0 °C 反应 3 小时。反应完成后, 将反应混合物在 -20 °C 下用饱和 NH₄Cl 溶液 (250 mL) 淬灭, 并用乙酸乙酯 (2×50 mL) 萃取。合并的有机层用无水硫酸钠干燥。过滤并减压浓缩得到的粗产品用硅胶 (100-200 目) 柱色谱法纯化, 使用 40 % 乙酸乙酯在石油醚中的溶剂梯度混合物作为洗脱剂, 得到 (3*S*)-4-羟基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸叔丁酯 (2.1 g, 收率: 44 %)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.83-3.62 (m, 5H), 3.43 (d, *J* = 6.0, 1H), 3.07-2.97 (m, 2H), 1.72-1.55 (m, 3H), 1.51-1.42 (m, 11H), 1.33 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H) ppm; LC-MS: *m/z* 172.2 [M-100]⁺。

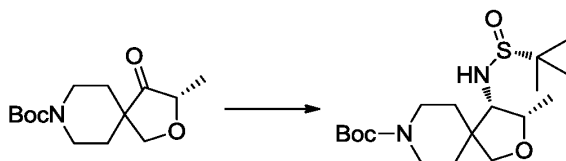
步骤七: (S)-叔丁基-3-甲基-4-羰基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸酯



将 (3*S*)-4-羟基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸叔丁酯 (2.1 g, 7.74 mmol) 加入到四氢呋喃 (50 mL) 溶液中, 并保持搅拌 1 小时。反应完毕后, 减压蒸馏除去溶剂。所得残余产物通过硅胶 (100-200 目) 柱色谱纯化, 使用 30% 乙酸乙酯在石油醚中的溶剂梯度混合物作为洗脱剂, 接着用 0.1% 甲酸和乙腈作为洗脱剂的快速色谱法纯化得到 (S)-叔丁基-3-甲基-4-羰基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸酯 (1.2 g, 收率: 57 %)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.20 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 3.94-3.90 (m, 4H), 3.16-3.10 (m, 1H), 3.03-2.97 (m, 1H), 1.81-1.75 (m, 1H), 1.67-1.62 (m, 1H), 1.61-1.57 (m, 1H), 1.42-1.45 (m, 10H), 1.32 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H) ppm; LC-MS: *m/z* 214.1 [M-55]⁺。

步骤八: (3*S*,4*S*)-4-((*R*)-叔丁基亚磺酰基)氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯

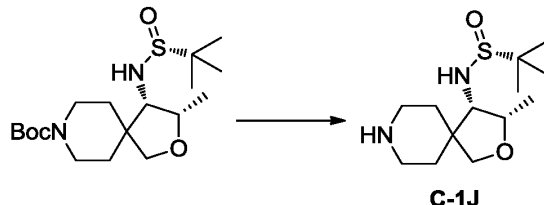


(S)-叔丁基-3-甲基-4-羰基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸酯 (1.2 g, 4.46 mmol) 在 THF (15 mL) 中的搅拌溶液分别为加入 (*R*)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 (1.07g, 8.91 mmol) 和钛酸四乙酯 (4.07g, 17.84 mmol)。所得反应混合物在 90 °C 下搅拌 20 小时。将反应混合物冷却至 -4 °C, 加入 MeOH (2 mL), 然后分批加入 LiBH₄ (282 mg, 12.99 mmol) 并在相同温度下保持搅拌 1 小时。反应完毕后, 将反应混合物在 0 °C 下用饱和盐水溶液淬灭, 并在室温下搅拌 15 分钟。过滤, 溶液用乙酸乙酯 (2×50 mL) 萃取。合并的有机层用无水硫酸钠干燥。过滤并减压浓缩得到的粗产品用 0.1% 甲酸和乙腈作为洗脱液的 GRACE 快速色谱法纯化粗产物, 得到 (3*S*,4*S*)-4-((*R*)-叔丁基亚磺酰基)氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯 (1.2 g, 收率: 72 %)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.20-4.15 (m, 1H), 3.90-3.84 (m, 2H), 3.63-3.59 (m, 1H), 3.49-3.43 (m,

1H), 3.31-3.29 (m, 1H), 2.95-2.81 (m, 2H), 1.90-1.71 (m, 2H), 1.49-1.40 (m, 11H), 1.25 (s, 9H), 1.19 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H) ppm; LC-MS: m/z 375.2 $[M+H]^+$ 。

步骤九: (*R*)-2-甲基-N-((3*S*, 4*S*)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-基)丙烷-2-亚磺酰胺 (**C-1J**)

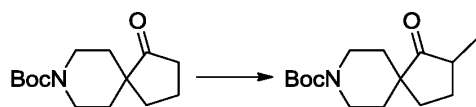


向(3*S*, 4*S*)-4-((*R*)-叔丁基亚磺酰基)氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯 (1.1 g, 2.936 mmol) 的二氯甲烷 (10 mL) 溶液中滴加三氟乙酸 (1.12 mL, 14.68 mmol) 并在室温下搅拌 6 小时。反应完毕后, 将反应混合物减压浓缩得到的粗产品用 0.1% 甲酸和乙腈的色谱法纯化粗产物, 得到(*R*)-2-甲基-N-((3*S*, 4*S*)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-基)丙烷-2-亚磺酰胺 **C-1J** (850 mg, 收率: 72 %)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.40 (brs, D_2O Exchangeable, 1H), 8.30 (brs, D_2O Exchangeable, 1H), 5.28 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.13-4.09 (m, 1H), 3.77 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 3.50-3.45 (m, 2H), 3.29-3.26 (m, 1H), 3.19-3.15 (m, 1H), 2.94-2.85 (m, 2H), 1.87-1.80 (m, 2H), 1.69-1.59 (m, 2H), 1.17 (s, 9H), 1.08 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H) ppm; LC-MS: m/z 275.2 $[M+H]^+$ 。

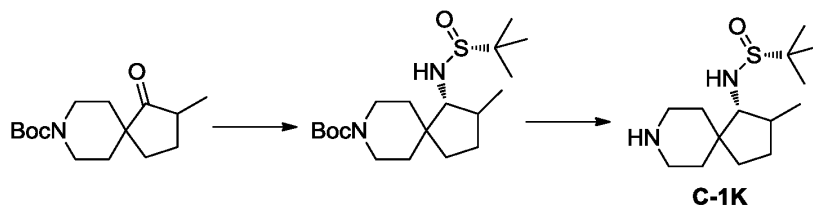
实施例 7: 中间体(*R*)-2-甲基-N-((1*R*)-2-甲基-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-基)丙烷-2-亚磺酰胺 (**C-1K**) 的制备

步骤一: 2-甲基-1-羰基-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸叔丁酯



在 0°C, 氮气保护的条件下, 向 100 mL 的干燥单口烧瓶中依次加入 1-羰基-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸叔丁酯 (1 g, 3.95 mmol) 和干燥的四氢呋喃(15 mL)中, 然后缓慢滴加 LiHMDS (3.95 mL, 3.95 mmol), 在该温度下搅拌 1 小时后, 向其中加入碘甲烷 (0.25 mL, 3.95 mmol), 并继续搅拌 2 小时。反应完毕后, 使用饱和碳酸氢钠溶液淬灭反应, 乙酸乙酯 (3×20 mL) 萃取, 合并的有机相用 Na_2SO_4 干燥, 滤液减压浓缩并通过柱硅胶色谱法纯化 (0 至 20% 梯度的乙酸乙酯 / 石油醚) 得到 2-甲基-1-羰基-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸叔丁酯。LCMS: m/z 368.0 $[M+H]^+$ 。

步骤二和三: (*R*)-2-甲基-N-((1*R*)-2-甲基-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-基)丙烷-2-亚磺酰胺 (**C-1K**)

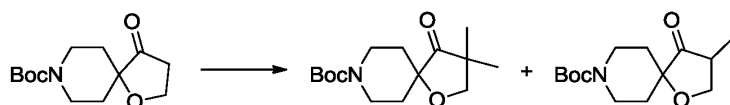


按照实施例 3 中间体 **C-1A** 相同的合成方法, 酮中间体 2-甲基-1-羰基-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸叔丁酯经还原胺化并脱除 Boc 保护基后得到(*R*)-2-甲基-N-((1*R*)-2-甲基-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-基)丙烷-2-亚磺酰胺 **C-1K**。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.07-4.97 (m, 1H), 3.32-3.20 (m, 1H), 3.01-2.84 (m, 2H), 2.81-2.61 (m, 2H), 2.20-2.11 (m, 1H), 2.02-1.34 (m, 8H), 1.25-1.20 (m, 9H), 1.06-0.99 (m, 3H) ppm; LCMS: m/z 273.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 8: (*R*)-N-((*R*)-3,3-二甲基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 (**C-1L**) 的制备

步骤一: 3,3-二甲基-4-羰基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸叔丁酯



氮气保护下, 向 -78°C 的 4-羰基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸叔丁酯 (5 g, 19.6 mmol) 的 THF (50 mL) 溶液中缓慢滴加加入 LiHMDS (1M, 在 THF 中; 19.6 mL, 19.6 mmol) 并保持在 -78°C 下搅拌 2 小时。然后待反应混合物升至室温, 向其中分批加入碘甲烷 (1.22 mL, 19.6 mmol)。将所得的反应混合物在室温下继续搅拌 2 小时。反应混合物用乙酸乙酯 (150 mL) 稀释并用饱和的 NaHCO_3 溶液 (150 mL) 淬灭, 然后用乙酸乙酯 (2×300 mL) 萃取。合并的有机相用无水硫酸钠干燥。过滤并减压下浓缩。将得到的残留物通过硅胶色谱法纯化 (0 至 15% 梯度的乙酸乙酯/石油醚), 得到 3,3-二甲基-4-羰基 1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸叔丁酯 (1 g, 收率: 18 %) 和 3-甲基-4-羰基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯 (0.7 g, 收率: 14 %)

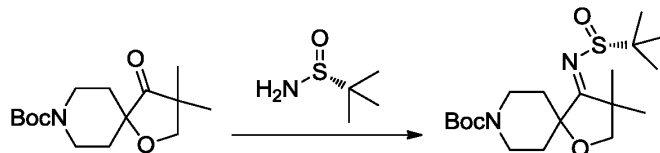
3,3-二甲基-4-羰基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸叔丁酯:

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.94 (brs, 2H), 3.89 (s, 2H), 3.16-3.10 (m, 2H), 1.70-1.61 (m, 4H), 1.48 (s, 9H), 1.14 (s, 6H) ppm; LCMS: m/z 306 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

3-甲基-4-羰基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯:

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.38 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.96 (brs, 2H), 3.67 (t, $J = 9.6$ Hz, 1H), 3.14-3.09 (m, 2H), 2.65-2.58 (m, 1H), 1.75-1.46 (m, 13H), 1.15 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H) ppm; LCMS: m/z 292 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

步骤二: (*S*)-4-((叔丁基亚磺酰基)亚氨基)-3,3-二甲基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯

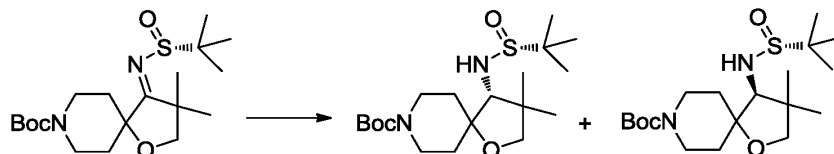


向搅拌的 3,3-二甲基-4-羰基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯 (2.0 g, 7.1 mmol) 的 THF (5.0 mL) 溶液中加入(*R*)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 (2.56 g, 21.2 mmol) 和钛酸四乙酯 (8.05 g, 35.3 mmol)。所得反应混合物在 90°C 下搅拌 48 小时。反应混合物用甲醇 (10 mL) 淬灭, 并用乙酸乙酯 (50 mL) 稀释, 然后硅藻土过滤, 浓缩得到的粗品通过使用 0.1% 甲酸和乙腈作为洗脱剂的反相快速

色谱分离, 得到(*S*)-4-((叔丁基亚磺酰基)氨基)-3,3-二甲基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯 (1.5g, 收率: 55 %)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.10-3.88 (brs, 2H), 3.80-3.72 (m, 2H), 3.04 (brs, 2H), 1.70-1.59 (m, 5H), 1.46-1.41 (m, 14H), 1.24-1.14 (m, 9H) ppm; LCMS: m/z 331 $[\text{M}-55]^+$ 。

步骤三: (*R*)-4-(((*R*)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-3,3-二甲基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯和 (*S*)-4-(((*R*)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-3,3-二甲基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯)

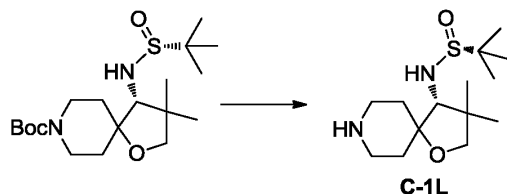


向(*S*)-4-((叔丁基亚磺酰基)氨基)-3,3-二甲基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯 (1.5 g, 3.88 mmol) 在 MeOH:THF (3:1; 30 mL) 的混合溶剂中加入 NaBH₄ (886 mg, 23.3mmol) 然后加热回流搅拌 16 小时。冷却至室温后, 减压下浓缩部分溶剂至 10 mL, 然后混合物倒入冰水 (100 mL) 中并搅拌 10 分钟。过滤除去产生的固体沉淀后用乙酸乙酯萃取 (3×50 mL), 合并的有机相干燥浓缩。得到的粗品经纯化分离后得到 (*R*)-4-(((*R*)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-3,3-二甲基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯 (350 mg, 收率: 23 %) 和 (*S*)-4-(((*R*)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-3,3-二甲基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯 (350 mg, 收率: 23 %) 以及以上两者的混合物 (400 mg, 收率: 28 %)。

(*S*)-4-(((*R*)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-3,3-二甲基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.94 (brs, 2H), 3.61 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 3.54 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 3.22 (d, $J = 10$ Hz, 1H), 3.07-3.00 (m, 3H), 1.54-1.49 (m, 4H), 1.45 (s, 9H), 1.24 (s, 9H), 1.21 (s, 3H), 1.03 (s, 3H) ppm; LCMS: m/z 411 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; $[\alpha]^{25}_{\text{D}} = +19.62$ (c 0.25, MeOH); retention time: 1.835 min

(*R*)-4-(((*R*)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-3,3-二甲基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.03-3.93 (m, 2H), 3.62-3.58 (m, 1H), 3.50-3.47 (m, 1H), 3.30 (brs, 1H), 3.11-2.96 (m, 3H), 1.91-1.76 (m, 2H), 1.54-1.56 (m, merged in DMSO, 2H) 1.43 (s, 9H), 1.25 (s, 9H), 1.03 (s, 3H), 0.99 (s, 3H) ppm; LCMS: m/z 411 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; $[\alpha]^{25}_{\text{D}} = -43.56$ (c 0.25, MeOH); retention time: 2.009 min.

步骤四: (*R*)-N-((*R*)-3,3-二甲基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 (**C-1L**)

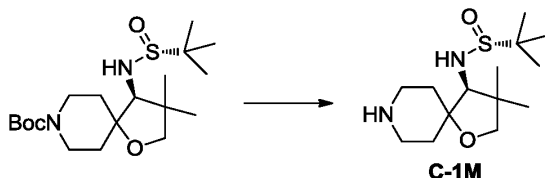


使用合成实施例 6 中间体 **C-1J** 步骤九的相同合成方法, (*R*)-4-(((*R*)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-3,3-二甲基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯脱除 Boc 保护基后得到(*R*)-N-((*R*)-3,3-二甲基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 **C-1L**。

^1H -NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 4.92 (d, D_2O Exchangeable, $J = 11.5$ Hz, 1H), 3.50 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H),

3.43 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 3.20-3.14 (m, 2H), 3.09 (d, $J = 12.0$, 1H), 3.00-2.89 (m, 2H), 1.92-1.86 (m, 1H), 1.82-1.80 (m, 2H), 1.73-1.70 (m, 1H), 1.19 (s, 9H), 0.97 (s, 3H), 0.94 (s, 3H) ppm; LCMS: m/z 289 $[M+H]^+$.

实施例 9: (*R*)-*N*-((*S*)-3,3-二甲基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 (**C-1M**) 的制备

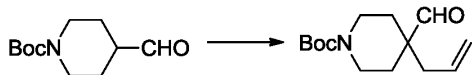


使用合成实施例 6 中间体 **C-1J** 步骤九的相同合成方法, (*S*)-4-(((*R*)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-3,3-二甲基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯脱除 Boc 保护基后得到(*R*)-*N*-((*S*)-3,3-二甲基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 **C-1M**。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.40 (brs, D_2O Exchangeable, 1H), 8.40 (brs, D_2O Exchangeable, 1H), 5.27 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 4.12-4.10 (m, 1H), 3.77 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 3.47-3.44 (m, 2H), 3.28-3.24 (m, 1H), 3.17-3.15 (m, 1H), 2.95-2.87 (m, 2H), 1.86-1.82 (m, 2H), 1.69-1.59 (m, 2H), 1.17 (s, 9H), 1.08 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H) ppm; LCMS: m/z 289 $[M+H]^+$.

实施例 10: 中间体 (*R*)-2-甲基-*N*-((1*R*)-3-甲基-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-基)丙烷-2-亚磺酰胺 (**C-1N**) 的制备

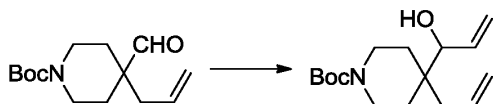
步骤一: 4-烯丙基-4-甲酰基哌啶-1-甲酸叔丁酯



向干燥的 1 L 烧瓶中依次加入 4-甲酰基哌啶-1-甲酸叔丁酯(35.0 g, 164 mmol)、叔丁醇锂(15.77 g, 197 mmol) 和烯丙基溴(11.54 mL, 189 mmol) 和 DMF(328 mL), 该混合物在 0°C 下搅拌 1 小时。反应完毕后, 将混合物倒入含有饱和 NH_4Cl 水溶液: H_2O (1:1, 500 mL) 的分离漏斗中, 将其用 Et_2O (5 x 50 mL) 萃取。将合并的有机相用 MgSO_4 干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。将得到的残留物通过硅胶色谱法纯化(0 至 25 %梯度的乙酸乙酯/石油醚), 得到无色油状物 4-烯丙基-4-甲酰基哌啶-1-甲酸叔丁酯(24 g, 收率: 48 %)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.52 (s, 1H), 5.53-5.76 (m, 1H), 4.96-5.19 (m, 2H), 3.80 (br.s., 2H), 2.97(t, $J = 11.49$ Hz, 2H), 2.26 (d, $J = 7.33$ Hz, 2H), 1.95 (dt, $J = 13.71$, 3.13 Hz, 2H), 1.38-1.58 (m, 11H) ppm.

步骤二: 4-烯丙基-4-(1-羟基烯丙基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 (**C-1N-c**)

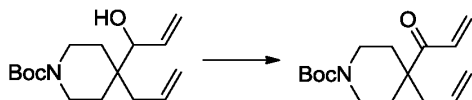


向干燥的 1 L 三口烧瓶中依次加入 4-烯丙基-4-甲酰基哌啶-1-甲酸叔丁酯 (24 g, 95 mmol) 和 THF (300 mL), 将该溶液冷却到 -78°C 并在氮气下的保护下缓慢滴加乙烯基溴化镁 (1 M 在 THF 中, 118 mL,

118 mmol)。在 1 小时内,使得到的溶液缓慢升温至室温。反应完毕后,将混合物倒入含有饱和 NH_4Cl 水溶液(250 mL)的分离漏斗中,将其用 EtOAc (4 x 50 mL) 萃取。将合并的有机相用 MgSO_4 干燥,过滤,滤液减压浓缩,得到 4-烯丙基-4-(1-羟基烯丙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (26.7 g),没有进一步纯化即将该化合物用于下一步骤中。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.05-5.83 (m, 2H), 5.32-5.21 (m, 2H), 5.12 (s, 1H), 5.08 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 4.05-3.97 (m, 1H), 3.71 (s, 2H), 3.12 (ddd, $J = 13.8, 10.4, 3.6$ Hz, 2H), 2.33 (dd, $J = 14.3, 7.8$ Hz, 1H), 2.20 (dd, $J = 14.3, 7.2$ Hz, 1H), 1.60 (q, $J = 4.3$ Hz, 2H), 1.57-1.50 (m, 2H), 1.45 (s, 9H) ppm.

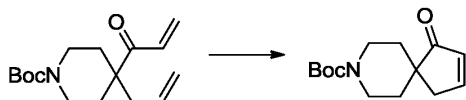
步骤三: 4-烯丙酰基-4-烯丙基哌啶-1-甲酸叔丁酯



向干燥的 1 L 三口烧瓶中依次加入 4-烯丙基-4-(1-羟基烯丙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (26.7 g, 95 mmol), Dess-Martin 氧化剂 (44.3 g, 105 mmol) 和无水二氯甲烷 (380 mL), 该混合物在室温下搅拌 1 小时。反应完毕后将混合物倒入含有 $\text{NaHCO}_3:\text{Na}_2\text{SO}_3$ 饱和水溶液(1:1, 300 mL)的分离漏斗中,然后用 DCM (4 x 50 mL) 萃取。将合并的有机相用 MgSO_4 干燥,过滤,滤液减压浓缩,得到白色固体。将白色固体混悬在石油醚(250 mL)并超声 20 分钟。将白色混悬液通过硅藻土垫层过滤并在减压下除去,滤液减压浓缩得到黄色油状 4-烯丙酰基-4-烯丙基哌啶-1-甲酸叔丁酯 (25 g, 两步收率: 94 %)。

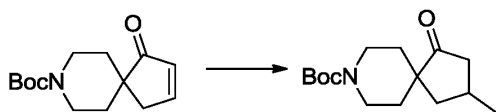
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.80 (dd, $J = 16.8, 10.3$ Hz, 1H), 6.39 (dd, $J = 16.8, 1.9$ Hz, 1H), 5.70 (dd, $J = 10.3, 1.9$ Hz, 1H), 5.55 (ddt, $J = 17.5, 10.2, 7.4$ Hz, 1H), 5.09-4.98 (m, 2H), 3.77 (s, 2H), 2.94 (s, 2H), 2.31 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.08 (d, $J = 13.8$ Hz, 2H), 1.47-1.41 (m, 11H) ppm.

步骤四: 1-羰基-8-氮杂螺[4.5]癸烷-2-烯-8-羧酸叔丁酯



向干燥的 1 L 三口烧瓶中依次加入 4-烯丙酰基-4-烯丙基哌啶-1-甲酸叔丁酯 (25 g, 89.6 mmol)、甲苯(脱气的, 850 mL) 和 Grubbs' 二代催化剂 (2.02 g, 2.38 mmol) 的甲苯 (脱气的, 100 mL) 溶液。将得到的混合物在 85 °C 氮气保护下搅拌 45 分钟。反应完毕后,减压下除去溶剂,并将得到的残留物通过硅胶色谱法纯化(0 至 40% 梯度的乙酸乙酯/石油醚),得到 1-羰基-8-氮杂螺[4.5]癸烷-2-烯-8-甲酸叔丁酯 (19 g, 83 mmol), 为棕色固体。将该化合物和 DDQ (565 mg, 2.49 mmol) 的甲苯(540 mL)溶液在室温下搅拌 15 分钟。将得到的亮红色溶液通过硅藻土垫层过滤。加入炭(100 g),并将得到的混悬液在室温下搅拌 2 小时。将混合物通过硅藻土垫层过滤,滤液减压浓缩得到的残留物通过硅胶色谱法纯化(0 至 40% 梯度的乙酸乙酯/石油醚),得到白色固体 1-羰基-8-氮杂螺[4.5]癸烷-2-烯-8-羧酸叔丁酯 (12 g, 收率: 53.3 %)。

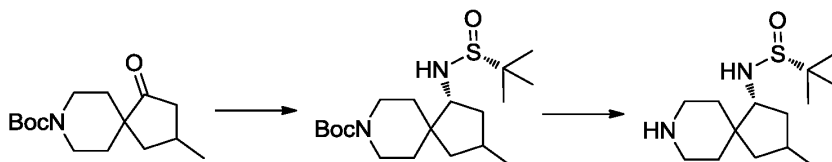
步骤五: 3-甲基-1-羰基-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸叔丁酯



向氮气保护的 250 mL 干燥三口烧瓶中依次加入 CuI (3.8 g, 20 mmol) 和无水四氢呋喃 (100 mL), 该溶液冷却到 -20 °C, 并向溶液中缓慢滴加 MeLi (1.6 M 的 THF 溶液, 25 mL, 40 mmol), 滴加完毕后反应液在 -20 °C 反应直到溶液澄清。然后在该温度下缓慢滴加 1-羰基-8-氮杂螺[4.5]癸烷-2-烯-8-羧酸叔丁酯 (2.51 g, 10 mmol) 的四氢呋喃溶液 (20 mL)。反应结束后, 将混合物倒入含有饱和 NH₄Cl 水溶液的分离漏斗中, 将其用乙酸乙酯 (3 x 15 mL) 萃取。将合并的有机相用 MgSO₄ 干燥, 过滤并滤液减压浓缩通过硅胶色谱法纯化 (0 至 50% 梯度的乙酸乙酯/石油醚), 得到 3-甲基-1-羰基-8-氮杂螺[4.5]癸烷-2-烯-8-甲酸叔丁酯 (1.6 g, 收率: 60%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.92 (s, 1H), 3.81 (s, 1H), 3.55 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 3.13-3.04 (m, 1H), 2.96 (t, *J* = 10.9 Hz, 1H), 2.56-2.46 (m, 1H), 2.31-2.21 (m, 2H), 1.94-1.75 (m, 2H), 1.62-1.49 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.41-1.35 (m, 2H), 1.15 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 0.90 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H) ppm.

步骤六和七: (*R*)-2-甲基-N-((1*R*)-3-甲基-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-基)丙烷-2-亚磺酰胺 (C-1N)

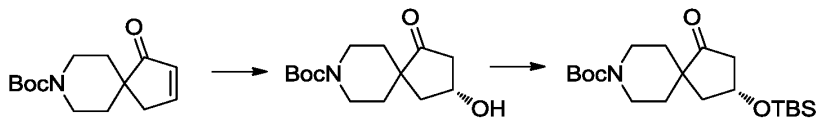


使用合成中间体 C-1J 步骤八和九的相同合成方法, 酮中间体 3-甲基-1-羰基-8-氮杂螺[4.5]癸烷-2-烯-8-甲酸叔丁酯经还原胺化并脱除 Boc 保护基后得到 (*R*)-2-甲基-N-((1*R*)-3-甲基-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-基)丙烷-2-亚磺酰胺 C-1N。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3.04-2.95 (m, 1H), 2.75 (s, 2H), 2.62-2.53 (m, 2H), 1.93-1.57 (m, 5H), 1.52-1.27 (m, 13H), 0.96 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H) ppm; LCMS: *m/z* 273 [M+H]⁺.

实施例 11: 中间体: (*R*)-2-甲基-N-((1*R*,3*R*)-3-甲基-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-基)丙烷-2-亚磺酰胺 (C-1O) 的制备

步骤一: (*R*)-3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-1-羰基-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸叔丁酯



向干燥的 100 mL 三口烧瓶中依次加入 CuCl (19 mg, 0.19 mmol)、(*s*)-TolBINAP (129 mg, 0.19 mmol)、叔丁醇钠 (18 mg, 0.19 mmol) 和 THF (9 mL), 混合物在室温下搅拌 30 分钟。加入 B₂Pin₂ (1.78 g, 7.01 mmol) 的 THF (2.5 mL) 溶液, 并将得到的混合物在室温下搅拌 10 分钟。然后加入 1-羰基-8-氮杂螺[4.5]癸烷-2-烯-8-羧酸叔丁酯 (1.60 g, 6.37 mmol) 的 THF (9 mL) 溶液, 随后加入 MeOH (0.53 mL, 12.74 mmol)。将得到的混合物在室温下搅拌 16 小时。反应完毕后, 加入 H₂O (20 mL), 随后加入过硼酸钠 (4.84 g, 32 mmol), 并将得到的混合物在室温下剧烈搅拌 1 小时。将得到的绿色混悬液通过硅

藻土垫层过滤，倒入含有 NaHCO_3 饱和水溶液： Na_2SO_3 饱和水溶液（40 mL）的分离漏斗，并用 EtOAc（4x40 mL）萃取。将合并的有机相用 MgSO_4 干燥，过滤并滤液减压浓缩得到粗品(R)-3-羟基-1-羰基-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸叔丁酯。

在 100 mL 的单口烧瓶中依次加入粗品(R)-3-羟基-1-羰基-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸叔丁酯（理论量，6.37 mmol）、咪唑（650 mg，9.56 mmol）、TBSCl（1.20 g，7.96 mmol）和 DMF（16 mL），该混合物在室温下搅拌反应 16 小时。反应完毕后，将反应混合物倒入含有饱和 NH_4Cl 水溶液（30 mL）的分离漏斗中，将其用乙酸乙酯（5 x 50 mL）萃取。将合并的有机相用 MgSO_4 干燥，过滤并在减压浓缩得到的残留物通过硅胶色谱法纯化（0 至 40% 梯度的乙酸乙酯/石油醚），得到(R)-3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-1-羰基-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸叔丁酯（1.26 g，收率：51.6 %），为无色油状物。

LCMS: m/z 328 $[\text{M}-56+\text{H}]^+$.

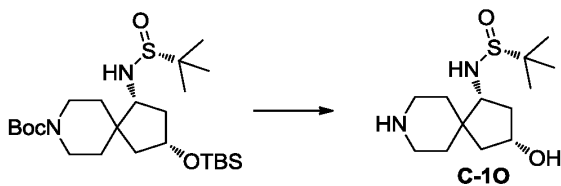
步骤二: (1*R*, 3*R*)-3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-1-((*R*)-1,1-二甲基乙基亚磺酰氨基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸叔丁酯



使用合成中间体 **C-1J** 步骤八的相同合成方法，酮中间体(R)-3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-1-羰基-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸叔丁酯还原胺化后得白色固体(1*R*,3*R*)-3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-1-((*R*)-1,1-二甲基乙基亚磺酰氨基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸叔丁酯（1.24 g，收率：77 %）。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.23 (s, 1H), 3.84 (d, J = 13.6 Hz, 2H), 3.24 (s, 1H), 2.77 (td, J = 12.7, 12.0, 3.0 Hz, 2H), 2.27 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 1.72-1.54 (m, 5H), 1.38 (s, 9H), 1.19 (d, J = 2.5 Hz, 3H), 1.14 (s, 9H), 0.80 (s, 9H), -0.03 (s, 6H) ppm; LCMS: m/z 488.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

步骤三: (*R*)-*N*-((1*R*,3*R*)-3-羟基-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 (**C-1O**)



向冰浴下(1*R*)-3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-1-((*R*)-1,1-二甲基乙基亚磺酰氨基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸叔丁酯（49 mg，0.1 mmol）的 1,4-二氧六环（1 mL）溶液中加入浓硫酸（0.023 mL，0.4 mmol）。反应在室温下搅拌 2 小时。反应液用氢氧化钠溶液调至 $\text{pH}=12$ ，然后用 DCM（4x10 mL）萃取。将合并的有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，在减压下除去挥发物，得到 (*R*)-*N*-((1*R*,3*R*)-3-羟基-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 **C-1O**（20 mg，产率：70 %）。LC-MS: m/z 275 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 12: 中间体 (*R*)-1-((叔丁氧基羰基)氨基)-3,3-二氟-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯(**C-1P**)的制备

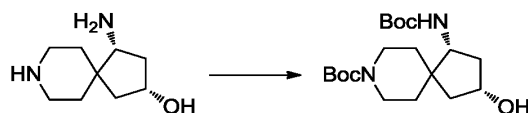
步骤一: (1*R*,3*R*)-1-氨基-3-羟基-8-氮杂螺[4.5]癸烷



室温下向(1*R*,3*R*)-3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-1-((*R*)-1,1-二甲基乙基亚磺酰氨基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸叔丁酯 (100 mg, 0.2 mmol) 的甲醇 (5 mL) 溶液中缓慢加入盐酸 1,4-二氧六环溶液 (4M, 2 mmol, 0.5 mL), 反应液在 40 °C 下加热反应 1 小时。减压下浓缩得到(1*R*,3*R*)-1-氨基-3-羟基-8-氮杂螺[4.5]癸烷, 直接用于下一步反应。

LC-MS: m/z 171.0

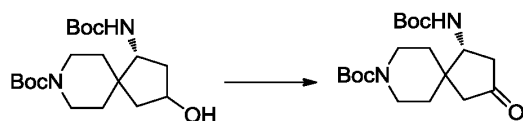
步骤二: (1*R*,3*R*)-1-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-羟基-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯 (**C-1P-b**)



将以上(1*R*,3*R*)-1-氨基-3-羟基-8-氮杂螺[4.5]癸烷 (0.2 mmol) 溶解到四氢呋喃溶液中 (10 mL), 然后加入(Boc)₂O (109 mg, 0.5 mmol), 然后加入 DIPEA (516 mg, 4.0 mmol), 反应液在室温搅拌 16 小时。反应完毕后, 加入饱和氯化铵淬灭反应, 然后用乙醚 (5 x 50 mL) 萃取, 合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤并减压下浓缩得到粗产品通过硅胶色谱法纯化(0 至 50%梯度的乙酸乙酯/石油醚), 得到(1*R*,3*R*)-1-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-羟基-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯 **C-1P-b** (60 mg, 两步收率: 80 %)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.11 (s, 1H), 4.36 (s, 1H), 3.86-3.62 (m, 3H), 2.94 (t, J = 11.7 Hz, 2H), 2.20-2.08 (m, 1H), 1.81 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 1.64-1.55 (m, 3H), 1.49-1.42 (m, 3H), 1.37 (d, J = 4.9 Hz, 18H) ppm; LC-MS: m/z 393.2 [M+H]⁺.

步骤三: (*R*)-1-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-羰基-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯

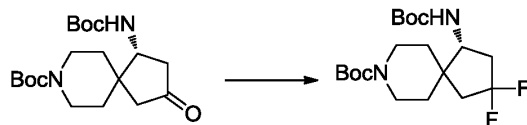


在 0 °C 下将(1*R*,3*R*)-1-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-羟基-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯 (60 mg, 0.16 mmol) 溶解到二氯甲烷 (5 mL) 中, 然后在 0 °C 下缓慢加入 Dess-Martin (76 mg, 0.18 mmol), 反应液保持 0 °C 继续反应 2 小时。反应完毕后, 加入水 (4 mL) 淬灭, 然后用二氯甲烷 (5 x 50 mL) 萃取, 合并有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤并减压下浓缩得到粗产品通过硅胶色谱法纯化(0 至 80 %梯度的乙酸乙酯/石油醚), 得到(*R*)-1-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-羰基-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯 (30 mg, 收率: 50 %)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.46 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.07 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 3.92 (s, 2H), 2.73 (t, J = 12.7 Hz, 2H), 2.63 (dd, J = 19.0, 8.1 Hz, 1H), 2.41 (d, J = 18.3 Hz, 1H), 2.14-2.01 (m, 2H), 1.68 (td, J =

12.9, 4.6 Hz, 1H), 1.59 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 1.39 (d, $J = 2.5$ Hz, 18H), 1.26 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H) ppm; LC-MS: m/z 369.1 $[M+H]^+$.

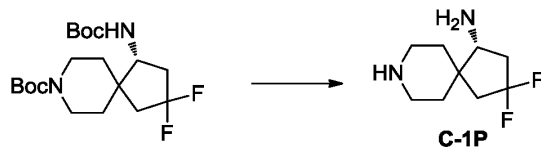
步骤四: (*R*)-1-((叔丁氧基羰基)氨基)-3,3-二氟-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯



将(*R*)-1-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-羰基-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯 (80 mg, 0.22 mmol) 溶解到二氯甲烷 (10 mL) 中, 然后加入 DeoxoFluor (162 μ L, 0.88 mmol), 反应液在 50 °C 继续加热搅拌 48 小时。反应完毕后, 0 °C 下反应液用饱和碳酸氢钠溶液淬灭, 乙酸乙酯萃取 (3 x 20 mL), 合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压下浓缩得到(*R*)-1-((叔丁氧基羰基)氨基)-3,3-二氟-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯 (46 mg, 收率: 54 %)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.49 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 3.92 (dd, $J = 24.5, 15.9$ Hz, 3H), 2.87-2.68 (m, 2H), 2.58-2.42 (m, 1H), 2.21 (td, $J = 17.7, 16.8, 9.6$ Hz, 1H), 2.06-1.86 (m, 2H), 1.60 (t, $J = 6.6$ Hz, 1H), 1.38 (d, $J = 4.0$ Hz, 21H) ppm; LC-MS: m/z 391.1 $[M+H]^+$

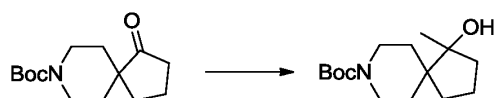
步骤五: (*R*)-1-氨基-3,3-二氟-8-氮杂螺[4.5]癸烷 (**C-1P**)



室温下向(*R*)-1-((叔丁氧基羰基)氨基)-3,3-二氟-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯 (46 mg, 0.12 mmol) 的甲醇 (5 mL) 溶液中缓慢加入盐酸 1, 4-二氧六环溶液 (4 M, 1.2 mmol, 0.3 mL), 反应液在室温下反应 1 小时。减压下浓缩得到(*R*)-1-氨基-3,3-二氟-8-氮杂螺[4.5]癸烷 (**C-1P**)。LC-MS: m/z 191.1 $[M+H]^+$.

实施例 13: 中间体 1-甲基-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺 (**C-2A**) 的制备

步骤一: 1-羟基-1-甲基-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸叔丁酯



在 0 °C 下向 1-羰基-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸叔丁酯 (500 mg, 2.0 mmol) 的甲苯 (20 mL) 溶液中缓慢滴加甲基溴化镁的四氢呋喃溶液 (1 M, 2.2 mmol, 2.2 mL), 反应液在 0 °C 下继续搅拌 1 小时。反应完毕后, 加入饱和氯化铵水溶液淬灭, 然后用乙酸乙酯 (3 x 20 mL) 萃取, 合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤并减压下浓缩得到粗产品通过硅胶色谱法纯化(0 至 50%梯度的乙酸乙酯/石油醚), 得到 1-羟基-1-甲基-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸叔丁酯 (410 mg, 收率: 77 %)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.16-4.04 (m, 2H), 3.12-2.56 (m, 2H), 1.98-1.49 (m, 8H), 1.49 (s, 9H), 1.42-1.29 (m, 2H), 1.16 (s, 3H) ppm; LC-MS: m/z 270.2 $[M+H]^+$.

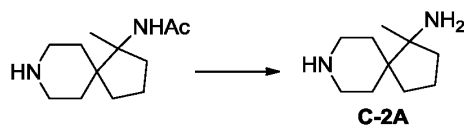
步骤二: N-(1-甲基-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-基)乙酰胺



将 1-羟基-1-甲基-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸叔丁酯 (410 mg, 1.52 mmol) 溶解到乙腈中(1.82 mL), 然后在 0 °C 加入浓硫酸 (1.56 mL), 然后反应液在室温搅拌 16 小时。反应完毕后, 将反应液倒入冰水中, 然后用 NaOH (50 %) 水溶液碱化至 pH = 12, 随后用乙酸乙酯 (3 x 20 mL) 萃取, 合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤并减压下浓缩得到粗产品 N-(1-甲基-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-基)乙酰胺 (260 mg, 收率: 81 %), 粗产品直接用于下一步反应。

LC-MS: m/z 211.0 [M+H]⁺.

步骤三: 1-甲基-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺 (C-2A)

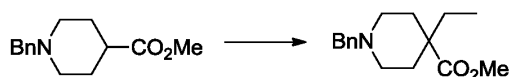


室温下将粗产品 N-(1-甲基-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-基)乙酰胺 (260 mg, 1.23 mmol) 溶解到 6 M 盐酸溶液 (5 mL) 中, 反应液在微波加热条件下 120 °C 反应 4 小时。完毕后, 反应液在减压下浓缩然后冻干得到粗产品 1-甲基-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺 C-2A (200 mg, 收率: 97 %), 粗产品没有纯化直接用于下一步反应。

LC-MS: m/z 169.1 [M+H]⁺.

实施例 14: 中间体 (4-乙基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯 (C-3A) 的制备

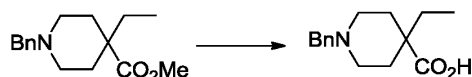
步骤一: 1-苄基-4-乙基哌啶-4-羧酸甲酯



氮气保护下在 -78 °C 下向 1-苄基哌啶-4-羧酸甲酯 (1 g, 4.3 mmol) 的四氢呋喃 (10 mL) 溶液中缓慢滴加 LDA 的四氢呋喃溶液 (1 M, 5.1 mmol, 5.1 mL), 反应液在 -78 °C 下继续搅拌 1 小时, 然后缓慢加入碘乙烷 (795 mg, 5.1 mmol) 的四氢呋喃 (1 mL), 反应液继续在 -78 °C 下反应 4 小时。反应完毕后, 加入饱和氯化铵水溶液淬灭, 然后用乙酸乙酯 (3 x 30 mL) 萃取, 合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤并减压下浓缩得到粗产品通过硅胶色谱法纯化(0 至 50%梯度的乙酸乙酯/石油醚), 得到 1-苄基-4-乙基哌啶-4-羧酸甲酯 (800 mg, 收率: 71 %)。

LC-MS: m/z 262.2 [M+H]⁺.

步骤二: 1-苄基-4-乙基哌啶-4-羧酸

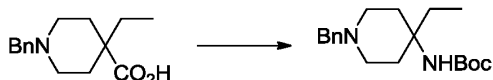


将 1-苄基-4-乙基哌啶-4-羧酸甲酯 (800 mg, 3.23 mmol) 溶解到乙醇的水溶液中 (乙醇: 水=4: 1, 20 mL), 然后加 NaOH (517 mg, 12.9 mmol), 然后反应液在室温搅拌 16 小时。反应完毕后, 将反应液减压下浓缩, 然后用 1 N 的盐酸酸化至 pH=3, 然后用乙酸乙酯萃取 (3 x 30 mL), 合并的有机相用

无水硫酸钠干燥，过滤并减压下浓缩得产品 1-苄基-4-乙基哌啶-4-羧酸（720 mg, 收率：90 %），该产品可以直接用于下一步反应。

LC-MS: m/z 248.2 $[M+H]^+$.

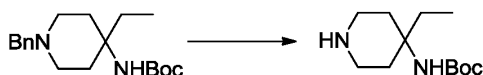
步骤三：1-甲基-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺



室温下将 1-苄基-4-乙基哌啶-4-羧酸（250 mg, 1.0 mmol）溶解到叔丁醇（5 mL）中，然后加入三乙胺（306 mg, 3.0 mmol）和叠氮磷酸二苯酯（330 mg, 2.0 mmol），随后反应液加热回流 8 小时。反应完毕后，加入水淬灭反应，然后用乙酸乙酯萃取（3 x 30 mL），合并的有机相用无水硫酸钠干燥，过滤并减压下浓缩得粗产品，经硅胶色谱法纯化（0 至 70% 梯度的乙酸乙酯/石油醚），得到 1-甲基-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺（160 mg, 收率：50 %）。

LC-MS: m/z 319.2 $[M+H]^+$.

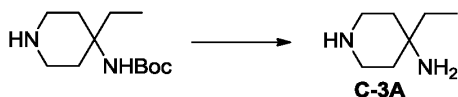
步骤四：（4-乙基哌啶-4-基）氨基甲酸叔丁酯



室温下将 1-甲基-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺（160 mg, 0.5 mmol）溶解到 10 mL 甲醇中，然后加入 Pd/C（16 mg, 10 %），反应液在氢气氛围下反应 16 小时。硅藻土过滤，然后用乙酸乙酯洗涤，减压下浓缩得到（4-乙基哌啶-4-基）氨基甲酸叔丁酯（110 mg, 收率：95 %）。该产品可以直接用于下一步反应。

LC-MS: m/z 229.2 $[M+H]^+$.

步骤五：（4-乙基哌啶-4-基）氨基甲酸叔丁酯（C-3A）

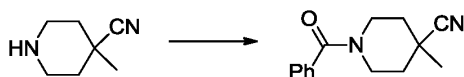


室温下将（4-乙基哌啶-4-基）氨基甲酸叔丁酯（110 mg, 0.5 mmol）溶解到甲醇（3 mL）中，然后加入盐酸 1, 4-二氧六环溶液（4 N, 5 mmol, 1.1 mL）反应液在室温下搅拌 2 小时，减压下浓缩得到产品（4-乙基哌啶-4-基）氨基甲酸叔丁酯（C-3A）（50 mg, 收率：95 %），该产品直接用于下一步反应。

LC-MS: m/z 128.2 $[M+H]^+$.

实施例 15：中间体((4-甲基哌啶-4-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯（C-4A）的制备

步骤一：1-苯甲酰基-4-甲基哌啶-4-甲腈

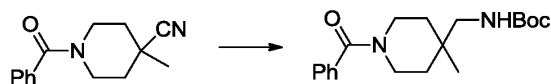


在氮气条件下，向 100 mL 的干燥单口烧瓶中依次加入 4-甲基哌啶-4-甲腈（496 mg, 4 mmol），DCM（10 mL）和三乙胺（611 mg, 6 mmol），然后在室温下缓慢滴加苯甲酰氯（670 mg, 4.8 mmol）。将

混合物在室温下进一步搅拌 1 小时, TLC 监测反应至原料反应完毕。用 1N HCl 溶液淬灭反应后, 二氯甲烷 (3×20 mL) 萃取, 合并的有机相用 Na₂SO₄ 干燥, 滤液减压浓缩并通过柱硅胶色谱法纯化 (0 至 40% 梯度的乙酸乙酯 / 石油醚) 得到 1-苯甲酰基-4-甲基哌啶-4-甲腈 (650 mg, 收率: 70.72 %)。

LC-MS: m/z 229 [M+H]⁺.

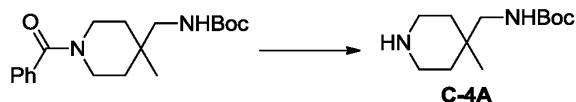
步骤二: 1-苯甲酰基-((4-甲基哌啶-4-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯



在 0 °C, 氮气条件下, 向 100 mL 的干燥烧瓶中依次加入 1-苯甲酰基-4-甲基哌啶-4-甲腈 (650 mg, 2.85 mmol), 氯化镍六水合物 (135 mg, 0.67 mmol), 二碳酸二叔丁酯 (1.86 g, 8.54 mmol) 和甲醇 (12 mL), 并向加入硼氢化钠 (754 mg, 20 mmol)。然后将反应液在室温下搅拌 12 小时, TLC 监测反应至原料反应完毕。反应完毕后, 反应液浓缩并用二氯甲烷 (3×20 mL) 萃取, 合并的有机相用 Na₂SO₄ 干燥, 滤液减压浓缩并通过柱硅胶色谱法纯化 (0 至 40% 梯度的乙酸乙酯 / 石油醚) 得到 1-苯甲酰基-((4-甲基哌啶-4-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯 (620 mg, 收率: 65.50 %)

LC-MS: m/z 333 [M+H]⁺.

步骤三: ((4-甲基哌啶-4-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯 (C-4A)

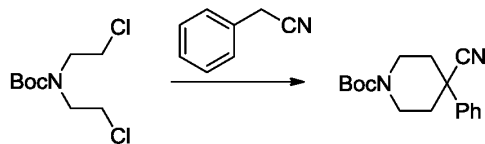


向 100 mL 的单口烧瓶中依次加入((1-苯甲酰基-4-甲基哌啶-4-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯 (620 mg, 1.87 mmol), 乙醇(8 mL) 和 7N NaOH (2 mL), 然后在氮气的保护下将混合物加热至 90 °C 搅拌 8 小时, 混合物冷却至室温后, 将混合物过滤, 用水稀释后使用乙酸乙酯 (3×20 mL) 萃取, 合并的有机相用 Na₂SO₄ 干燥, 滤液减压浓缩并通过柱硅胶色谱法纯化 (0 至 80 % 梯度的乙酸乙酯 / 石油醚) 得到((4-甲基哌啶-4-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯 C-4A (300 mg, 收率: 70.5 %).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3.97 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.80 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.65 (d, *J* = 30.3 Hz, 2H), 1.38 (s, 9H), 1.27 (dd, *J* = 16.2, 7.0 Hz, 2H), 1.10 (d, *J* = 12.8 Hz, 2H), 0.81 (s, 3H) ppm; LC-MS: m/z 229 [M+H]⁺.

实施例 16: 中间体((4-苯基哌啶-4-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯 (C-4B) 的制备

步骤一: 4-氰基-4-苯基哌啶-1-甲酸叔丁酯

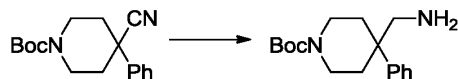


在 0 °C 下, 向 (2-氯乙基) 氨基甲酸叔丁酯 (2 g, 8.26 mmol) 和 2-苯乙腈 (968 mg, 8.26 mmol) 的无水 DMF (20 mL) 溶液中分批加入 NaH (60 % 分散在矿物油中, 1.6 g, 41.3 mmol)。将反应混合物在 60 °C 加热 16 小时。反应完毕后, 加冰水 (30 mL) 淬灭, 然后 3×50 mL 萃取。将合并的有机

层用饱和食盐水 (2×50 mL) 洗涤, 然后用硫酸钠干燥, 过滤并减压下浓缩。粗产物通过柱硅胶色谱法纯化 (0 至 40 %梯度的乙酸乙酯/石油醚) 得到 4-氰基-4-苯基哌啶-1-甲酸叔丁酯 (500 mg, 收率: 21 %)。

LCMS: m/z 187.2 $[M-100]^+$.

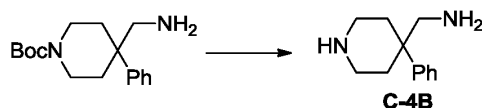
步骤二: 4-(氨基甲基)-4-苯基哌啶-1-甲酸叔丁酯



将 4-氰基-4-苯基哌啶-1-甲酸叔丁酯 (0.5 g, 1.75 mmol) 溶解到 20 mL 甲醇中, 然后加入钯碳 (50 mg), 反应液在氢气下反应 16 小时。反应完毕后, 过滤, 减压下浓缩得到 4-(氨基甲基)-4-苯基哌啶-1-甲酸叔丁酯 (0.4 g, 收率: 80 %)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.38 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.75 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 3.04 (t, J = 11.2 Hz, 2H), 2.58 (brs, 2H), 2.21 (d, J = 13.9 Hz, 2H), 1.76-1.61 (m, 2H), 1.44 (s, 9H) ppm; LC-MS: m/z 191.0 $[M-100]^+$.

步骤二: (4-苯基哌啶-4-基) 甲胺 (C-4B)

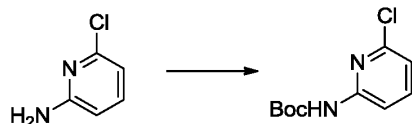


将 4-(氨基甲基)-4-苯基哌啶-1-甲酸叔丁酯 (0.4 g, 1.37 mmol) 溶解到 10 mL 甲醇中, 然后在室温下加入盐酸 1, 4-二氧六环溶液 (4 M, 13.7 mmol), 反应液在室温继续反应 2 小时。反应完毕后, 减压下浓缩得到 (4-苯基哌啶-4-基) 甲胺 C-4B (0.25 g, 收率: 95 %), 粗产品直接用于下一步反应。

LC-MS: m/z 191.2 $[M+H]^+$.

实施例 17: 中间体 6-((叔丁氧基羰基)氨基)-2,3-二氯吡啶-4-硫醇钠 (F-1A) 的制备

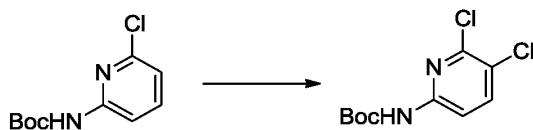
步骤一: (6-氯吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯



氮气保护下向干燥的 250 mL 三口烧瓶中加入 6-氯吡啶-2-胺 (8 g, 62.2 mmol) 和 THF (80 mL), 混合物在 0 °C 下搅拌 10 分钟, 然后加入 NaHDMS (124.4 mL, 1.0 M in THF), 然后保持体系 0 °C 下缓慢加入二碳酸二叔丁酯 (16.3 g, 74.7 mmol) 的四氢呋喃溶液 (50 mL), 继续在 0 °C 反应 4 小时。反应完毕后, 加入 H₂O (40 mL), 然后用 EtOAc (3 x 100 mL) 萃取。将合并的有机相用 MgSO₄ 干燥, 过滤并在减压浓缩得到的残留物通过硅胶色谱法纯化 (0 至 10 %梯度的乙酸乙酯/石油醚), 得到 (6-氯吡啶-2-基) 氨基甲酸叔丁酯 (7 g, 收率: 49 %)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.04 (s, 1H), 7.79-7.58 (m, 2H), 7.02 (dd, J = 5.5, 2.9 Hz, 1H), 1.38 (s, 9H) ppm; LCMS: m/z 288.1 $[M+H]^+$.

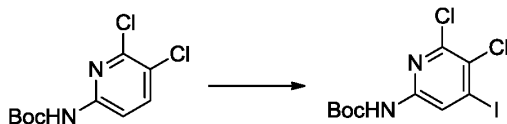
步骤二: (5,6-二氯吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯



向干燥的 100 mL 圆底烧瓶中加入 (6-氯吡啶-2-基) 氨基甲酸叔丁酯 (7 g, 30.6 mmol) 和 N,N-二甲基甲酰胺 (50 mL), 混合物在室温下搅拌 10 分钟, 然后加入 N-氯代丁二酰亚胺 (4.50 g, 33.67 mmol), 混合物在 100 °C 下反应 4 小时。反应完毕后, 反应液温度降至室温后加入 H₂O (50 mL), 然后用乙酸乙酯 (3x80 mL) 萃取, 然后用饱和氯化锂水溶液洗涤 (2x40 mL)。将有机相用 MgSO₄ 干燥, 过滤并减压浓缩, 得到的残留物通过硅胶色谱法纯化 (0 至 5% 梯度的乙酸乙酯/石油醚), 得到 (5,6-二氯吡啶-2-基) 氨基甲酸叔丁酯 (5.3 g, 收率: 65.8 %)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.86 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 1.51 (s, 9H); LCMS: *m/z* 207.1 [M-55]⁺.

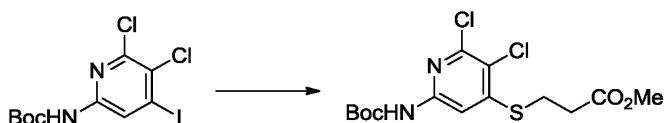
步骤三: (5,6-二氯-4-碘吡啶-2-基) 氨基甲酸叔丁酯



氮气保护下向干燥的 100 mL 圆底烧瓶中加入 (5,6-二氯吡啶-2-基) 氨基甲酸叔丁酯 (5.3 g, 20.14 mmol) 和四氢呋喃 (50 mL), 在 -78 °C 下缓慢滴加正丁基锂 (44.3 mmol, 2.5M in THF), 反应液在此温度下搅拌 1 小时。然后缓慢滴加碘 (3.07 g, 24.17 mmol) 的四氢呋喃 (20 mL) 溶液, 此反应也在 -78 °C 继续反应 3 小时。反应完毕后, 加入 H₂O (50 mL), 随后用 EtOAc (3 x 80 mL) 萃取。将合并的有机相用 MgSO₄ 干燥, 过滤并在减压浓缩, 得到的残留物通过硅胶色谱法纯化 (0 至 5% 梯度的乙酸乙酯/石油醚), 得到 (5,6-二氯-4-碘吡啶-2-基) 氨基甲酸叔丁酯 (4.3 g, 收率: 55 %)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.44 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 1.46 (s, 9H) ppm; LCMS: *m/z* 334.1 [M-55]⁺.

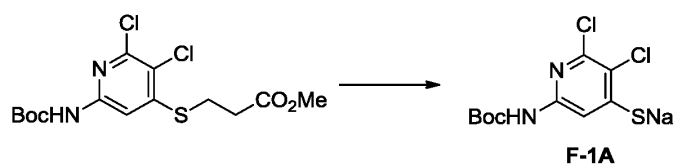
步骤四: 3-((6-((叔丁氧基羰基)氨基)-2,3-二氯吡啶-4-基)硫代)丙酸甲酯



氮气保护下向干燥的 100 mL 圆底烧瓶中依次加入 (5,6-二氯-4-碘吡啶-2-基) 氨基甲酸叔丁酯 (3.2 g, 8.22 mmol), 醋酸钯 (92 mg, 0.41 mmol), Xantphos (285 mg, 0.49 mmol), DIPEA (2.12 g, 16.46 mmol) 和 1,4-二氧六环 (30 mL)。此反应混合物在 100 °C 加热搅拌 2 小时。过滤并减压浓缩, 得到的残留物通过硅胶色谱法纯化 (0 至 30% 梯度的乙酸乙酯/石油醚), 得到 3-((6-((叔丁氧基羰基)氨基)-2,3-二氯吡啶-4-基)硫代)丙酸甲酯 (3 g, 收率: 96 %)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.25 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.26 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.82 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.46 (s, 9H) ppm; LCMS: *m/z* 326.3 [M-55]⁺.

步骤五: 6-((叔丁氧基羰基)氨基)-2,3-二氯吡啶-4-硫醇钠 (**F-1A**)

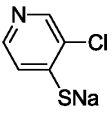
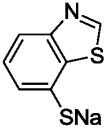
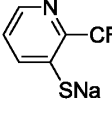
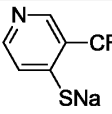
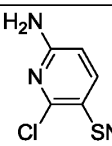
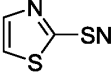
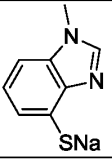
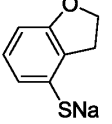
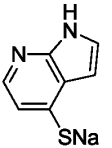


向干燥的 100 mL 圆底烧瓶中依次加入 3-((6-((叔丁氧基羰基)氨基)-2,3-二氯吡啶-4-基)硫代)丙酸甲酯和四氢呋喃 (30 mL), 然后再室温下缓慢滴加乙醇钠的乙醇溶液 (21 %, 6 mL), 该反应液在室温搅拌 1 小时。减压下浓缩, 然后加入二氯甲烷 (10 mL), 析出大量棕色固体, 过滤, 并用二氯甲烷洗涤, 干燥后得到 6-((叔丁氧基羰基)氨基)-2,3-二氯吡啶-4-硫醇钠 **F-1A** (2.1 g, 收率: 84 %)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.05 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 1.41 (s, 9H) ppm; LCMS: m/z 262.2 [M-55] $^+$.

按照实施例 17 的合成方法, 用类似的中间体原料反应得到以下中间体 **F-1B**、**F-1C**、**F-1D**、**F-1E**、**F-1F**、**F-1G**、**F-1H**、**F-1I**、**F-1J**、**F-1K**、**F-1L**、**F-1M**、**F-1N**、**F-1O**、**F-1P**。

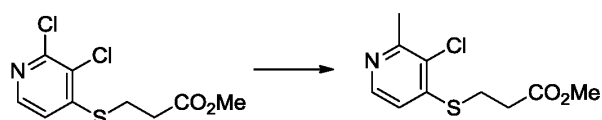
中间体	中文名称	结构式	分析数据
F-1B	2-氨基-3-氯吡啶-4-硫醇钠		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.06 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 6.51 (d, J = 5.2 Hz, 1H) ppm; LCMS: m/z 161.0 [M+H] $^+$.
F-1C	2-氨基-5-氯吡啶-4-硫醇钠		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.88 (s, 1H), 7.49 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 5.3 Hz, 1H) ppm; LCMS: m/z 161.0 [M+H] $^+$.
F-1D	2-氯吡啶-3-硫醇钠		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.57 (dd, J = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 6.69 (dd, J = 7.6, 4.4 Hz, 1H) ppm; LCMS: m/z 146.0 [M+H] $^+$.
F-1E	2-甲基吡啶-3-硫醇钠		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.59-7.46 (m, 1H), 7.32 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 6.53 (dd, J = 7.7, 4.6 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H) ppm; LCMS: m/z 126.0 [M+H] $^+$.
F-1F	喹啉-4-硫醇钠		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.79 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.74-7.64 (m, 2H), 7.30 (d, J = 4.6 Hz, 1H) ppm; LCMS: m/z 162.0 [M+H] $^+$.
F-1G	2,3-二氯吡啶-4-硫醇钠		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.31 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 5.3 Hz, 1H) ppm; LCMS: m/z 180.0 [M+H] $^+$.

F-1H	3-氯吡啶-4-硫醇钠		^1H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.88 (s, 1H), 7.49 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 7.09 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H) ppm; LCMS: <i>m/z</i> 146.0 [M+H] ⁺ .
F-1I	苯并[d]噻唑-7-硫醇钠		LCMS: <i>m/z</i> 146.0 [M+H] ⁺ .
F-1J	2-(三氟甲基)吡啶-3-硫醇钠		LCMS: <i>m/z</i> 146.0 [M+H] ⁺ .
F-1K	3-(三氟甲基)吡啶-4-硫醇钠		^1H NMR (400 MHz, D ₂ O) δ 8.24 (s, 1H), 7.84 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 7.31 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H) ppm; LCMS: <i>m/z</i> 146.0 [M+H] ⁺ .
F-1L	6-氨基-2-氯吡啶-3-硫醇钠		^1H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.29 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 6.03 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 5.21 (brs, 2H) ppm; LCMS: <i>m/z</i> 160.0 [M+H] ⁺ .
F-1M	噻唑-2-硫醇钠		^1H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 6.95 (d, <i>J</i> = 3.7 Hz, 1H), 6.52 (d, <i>J</i> = 3.7 Hz, 1H) ppm; LCMS: <i>m/z</i> 118.0 [M+H] ⁺ .
F-1N	1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-硫醇钠		LCMS: <i>m/z</i> 165.0 [M+H] ⁺ .
F-1O	2,3-二氢苯并呋喃-4-硫醇钠		LCMS: <i>m/z</i> 153.0 [M+H] ⁺ .
F-1P	1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-硫醇钠		^1H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.21 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> = 3.5 Hz, 1H), 7.24 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 6.38 (d, <i>J</i> = 3.5 Hz, 1H), 3.62 (s, 3H) ppm; LCMS: <i>m/z</i> 165.0 [M+H] ⁺ .

实施例 18: 中间体 3-氯-2-甲基吡啶-4-硫醇钠 (**F-1Q**) 的制备

步骤一: 3-((3-氯-2-甲基吡啶-4-基)硫代)丙酸甲酯

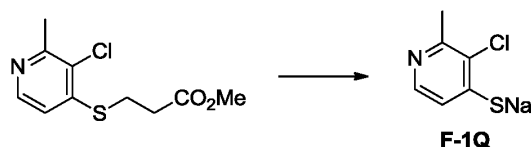
合成中间体 **F-1G** 过程中得到的中间体 3-((2,3-二氯吡啶-4-基)硫代)丙酸甲酯用于以下反应。



氮气保护下向干燥的 100 mL 圆底烧瓶中依次加入 3-((2,3-二氯吡啶-4-基)硫代)丙酸甲酯 (500 mg, 1.88 mmol), Pd(PPh₃)₄ (217 mg, 0.188 mmol), 三甲基环三硼氧烷 (354 mg, 2.82 mmol), 碳酸钾 (389

mg, 2.82 mmol) 和 1,4-二氧六环 (10 mL)。此反应混合物在氮气保护下 100°C 加热搅拌 6 小时。过滤并在减压浓缩得到的残留物通过硅胶色谱法纯化 (0 至 40 %梯度的乙酸乙酯/石油醚), 得到 3-((3-氯-2-甲基吡啶-4-基)硫代)丙酸甲酯 (320 mg, 收率: 69 %)。

步骤二: 3-氯-2-甲基吡啶-4-硫醇钠 (**F-1Q**)



向干燥的 100 mL 圆底烧瓶中依次加入 3-((3-氯-2-甲基吡啶-4-基)硫代)丙酸甲酯 (320 mg, 1.30 mmol) 和四氢呋喃 (10 mL), 然后再室温下缓慢滴加乙醇钠的乙醇溶液 (21 %, 2 mL), 该反应液在室温搅拌 1 小时。减压下浓缩, 然后加入二氯甲烷 (10mL), 析出大量棕色固体, 过滤, 并用二氯甲烷洗涤, 干燥后得到 3-氯-2-甲基吡啶-4-硫醇钠 **F-1Q** (200 mg, 收率: 85 %)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.37 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 6.97 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H) ppm; LCMS: *m/z* 160.0 [M+H]⁺.

按照实施例 18 的合成方法, 用类似的中间体原料反应得到如下中间体 **F-1R**。

中间体	中文名称	结构式	分析数据
F-1R	3-氯-2-环丙基吡啶-4-硫醇钠		LCMS: <i>m/z</i> 186.0 [M+H] ⁺ .

实施例 19: 中间体 6-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-氯-2-甲基吡啶-4-硫醇钠 (**F-1S**) 的制备

步骤一: 3-((6-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-氯-2-甲基吡啶-4-基)硫代)丙酸甲酯

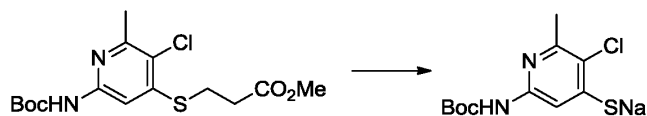
合成中间体 **F-1A** 过程中得到的中间体 3-((6-((叔丁氧基羰基)氨基)-2,3-二氯吡啶-4-基)硫代)丙酸甲酯用于以下反应。



氮气保护下向干燥的 100 mL 圆底烧瓶中依次加入 3-((6-((叔丁氧基羰基)氨基)-2,3-二氯吡啶-4-基)硫代)丙酸甲酯 (600 mg, 1.57 mmol), [1,1'-双(叔丁基膦)二茂铁二氯化钾 (103 mg, 0.157 mmol), 三甲基环三硼氧烷 (301 mg, 2.4 mmol), 碳酸钾 (331 mg, 2.4 mmol), 1,4-二氧六环 (10 mL) 和水 (1 mL)。此反应混合物在氮气保护下 100°C 加热搅拌 6 小时。过滤并在减压浓缩得到的残留物通过硅胶色谱法纯化 (0 至 40%梯度的乙酸乙酯/石油醚), 得到 3-((6-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-氯-2-甲基吡啶-4-基)硫代)丙酸甲酯 (420 mg, 收率: 74 %)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.90 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.21 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.80 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.46 (s, 9H) ppm; LCMS: *m/z* 361.1 [M+H]⁺.

步骤二：6-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-氯-2-甲基吡啶-4-硫醇钠 (F-1S)

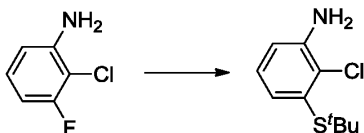


向干燥的 100 mL 圆底烧瓶中依次加入 3-((6-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-氯-2-甲基吡啶-4-基)硫代)丙酸甲酯 (420 mg, 1.17 mmol) 和四氢呋喃 (10 mL)，然后再室温下缓慢滴加乙醇钠的乙醇溶液 (21 %, 2 mL)，该反应液在室温搅拌 1 小时。减压下浓缩，然后加入二氯甲烷 (10 mL)，析出大量棕色固体，过滤，并用二氯甲烷洗涤，干燥后得到 6-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-氯-2-甲基吡啶-4-硫醇钠 **F-1S** (320 mg, 收率：92 %)。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.87 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 3.64 (s, 3H), 1.46 (s, 9H) ppm; LCMS: m/z 275.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 20: 中间体 3-氨基-2-氯苯硫醇盐酸盐 (**F-2A**) 的制备

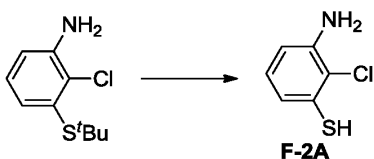
步骤一：2-氯-3-氨基苯硫醇叔丁酯



氮气保护下向干燥的 100 mL 圆底烧瓶中依次加入 2-氯-3-氟苯胺 (5 g, 34.3 mmol) 和 N-甲基吡咯烷酮 (50 mL)，然后加入 2-甲基丙烷-2-硫醇 (8.66 g, 96.04 mmol) 和碳酸铯 (22.36 g, 68.6 mmol)，反应混合物在 120 °C 加热搅拌 16 小时。冷却到室温后，反应液用 60 mL 乙酸乙酯稀释，并用依次用饱和氯化锂水溶液 (30 mL)，水 (30 mL) 和饱和氯化钠水溶液 (30 mL) 洗涤，然后用无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩得到 2-氯-3-氨基苯硫醇叔丁酯 (6.04 g, 收率：82 %)。

LCMS: m/z 216.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

步骤二：3-氨基-2-氯苯硫醇盐酸盐 (**F-2A**)

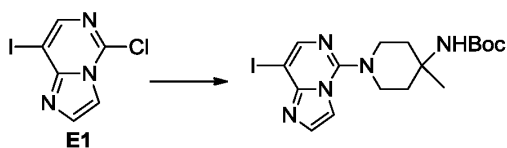


向干燥的 100 mL 圆底烧瓶中加入 2-氯-3-氨基苯硫醇叔丁酯 (6.04 g, 28 mmol) 和浓盐酸 (50 mL)，反应混合物在 45 °C 加热搅拌 8 小时。自然冷却到室温后，将反应液继续冷却到 0 °C，大量白色固体析出，过滤，然后依次用浓盐酸，石油醚洗涤得到 3-氨基-2-氯苯硫醇盐酸盐 **F-2A** (4.9 g, 收率：90 %)。

LCMS: m/z 160.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 21: 化合物 1-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-4-甲基哌啶-4-胺的制备

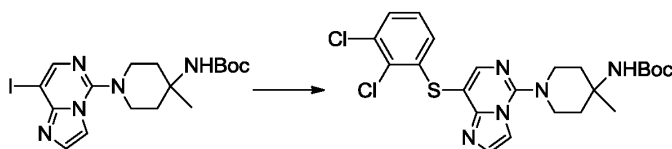
步骤一：(1-(8-碘咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-4-甲基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯



在氮气保护下，向干燥的 50 mL 单口烧瓶中依次加入 5-氯-8-碘咪唑并[1,2-c]嘧啶 **E1** (50 mg, 0.18 mmol)、(4-甲基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯 (77 mg, 0.36 mmol)、DIEA(46 mg, 0.36 mmol)和 NMP(5 mL)，然后在 90 °C 下搅拌反应 2 小时。反应完毕后，将获得的残留物倒入水(10 mL)，于室温下搅拌 5 分钟。然后用乙酸乙酯 (3x50 mL) 萃取，将合并的有机相用 MgSO_4 干燥，过滤并在减压浓缩得到的残留物通过硅胶色谱法纯化 (0 至 80 %梯度的乙酸乙酯/石油醚)，得到淡黄色固体(1-(8-碘咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-4-甲基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯 (70 mg, 收率: 43 %)

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.02 (s, 1H), 7.89 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 3.49 (d, $J = 13.4$ Hz, 2H), 3.21 (ddd, $J = 13.3, 10.8, 2.6$ Hz, 2H), 2.18 (d, $J = 13.9$ Hz, 2H), 1.65 (ddd, $J = 14.1, 10.7, 3.8$ Hz, 2H), 1.40 (s, 9H), 1.28 (s, 3H) ppm; LCMS: m/z 458.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

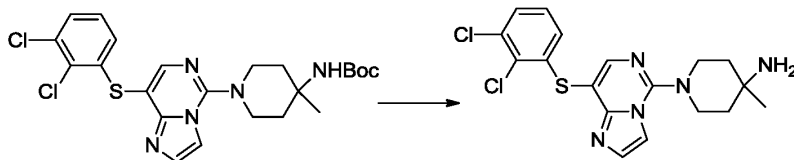
步骤二: (1-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-4-甲基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯



在干燥的 50 mL 三口烧瓶中依次加入(1-(8-碘咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-4-甲基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯 (70 mg, 0.15 mmol)、碘化亚铜 (3 mg, 0.015 mmol)、1,10-菲罗啉 (6 mg, 0.030 mmol)、2,3-二氯苯硫酚 (32 mg, 0.18 mmol)、磷酸钾 (66 mg, 0.30 mmol) 和 5 mL 的二氧六环。该混合物在氮气的保护下加热反应 3 小时。反应结束后，加入饱和 NH_4Cl 溶液(10 mL)。然后用乙酸乙酯 (3x50 mL) 萃取。合并的有机相用 Na_2SO_4 干燥，过滤，滤液减压浓缩，将得到的残留物通过硅胶色谱法纯化 (0 至 60 %梯度的乙酸乙酯/石油醚)，得到淡黄色固体(1-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-4-甲基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯 (30 mg, 收率: 39%)。

LC-MS: m/z 508.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

步骤三: 1-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-4-甲基哌啶-4-胺

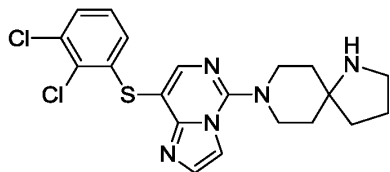


在干燥的 50 mL 圆底烧瓶中依次加入(1-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-4-甲基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯 (30 mg, 0.059 mmol) 和盐酸的 1, 4-二氧六环溶液(7 M, 5 mL)，室温反应 1 小时。反应液减压浓缩，所得粗产品用高效液相色谱纯化得到产物 1-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-4-甲基哌啶-4-胺 (15 mg, 收率: 62 %)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.02 (s, 1H), 7.84 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.12 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.69 (dd, J = 8.1, 1.2 Hz, 1H), 3.60 (t, J = 4.2 Hz, 4H), 1.73-1.60 (m, 4H), 1.19 (s, 3H) ppm; LC-MS: m/z 408.1 [M+H]⁺.

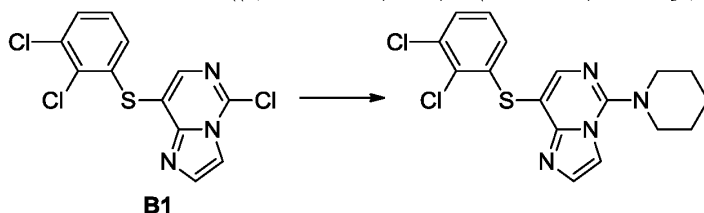
采用实施例 21 的合成方法, 使用商业上可得或自己合成的胺可以合成以下化合物:

实施例 22: 8-((2,3-二氯苯基)硫代)-5-(1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-基)咪唑并[1,2-*c*]嘧啶



^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.03 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.41 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.12 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.79 (ddd, J = 13.9, 7.1, 3.7 Hz, 2H), 3.49 (ddd, J = 12.8, 8.0, 3.4 Hz, 2H), 3.19 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.04 (ddd, J = 12.3, 8.1, 3.5 Hz, 2H), 1.93 (dt, J = 20.5, 6.5 Hz, 6H) ppm; LC-MS: m/z 434.1 [M+H]⁺.

实施例 23: 化合物 8-((2,3-二氯苯基)硫代)-5-(哌啶-1-基)咪唑并[1,2-*c*]嘧啶的制备

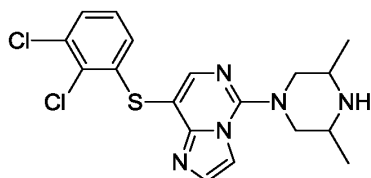


向干燥的 50 mL 单口烧瓶中依次加入 5-氯-8-((2,3-二氯苯基)硫代)咪唑并[1,2-*c*]嘧啶 **B1** (50 mg, 0.15 mmol)、哌啶 (20 mg, 0.23 mmol)、DIEA (39 mg, 0.3 mmol) 和 NMP (5 mL), 然后在 90 °C 下搅拌反应 2 小时。反应完毕后, 将获得的残留物倒入水 (100 mL), 于室温下搅拌 5 分钟。然后用乙酸乙酯 (3 x 50 mL) 萃取, 将合并的有机相用 MgSO_4 干燥, 过滤并在减压浓缩得到的残留物通过硅胶色谱法纯化 (0 至 80 % 梯度的乙酸乙酯/石油醚), 高效液相色谱纯化得到产物 ((1-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)咪唑并[1,2-*c*]嘧啶-5-基)吡咯烷-3-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯 (20 mg, 收率: 35 %)

^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.03 (s, 1H), 7.83 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 8.0, 1.3 Hz, 1H), 7.12 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.69 (dd, J = 8.1, 1.3 Hz, 1H), 3.50 (d, J = 5.6 Hz, 4H), 1.79-1.63 (m, 6H) ppm; LC-MS: m/z 378.7 [M+H]⁺.

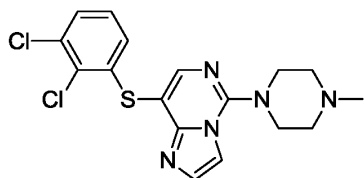
采用实施例 23 的合成方法, 可以合成以下化合物:

实施例 24: 8-((2,3-二氯苯基)硫代)-5-(3,5-二甲基哌嗪-1-基)咪唑并[1,2-*c*]嘧啶



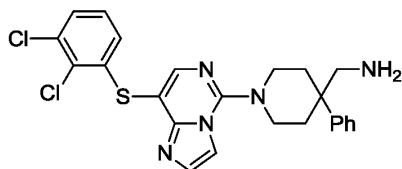
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.23 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.92 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.44-7.37 (m, 1H), 7.12 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.69 (dd, $J = 8.1, 1.1$ Hz, 1H), 3.89 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H), 3.02 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.72-2.59 (m, 2H), 1.05 (t, $J = 6.0$ Hz, 7H) ppm; LC-MS: m/z 407.7 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 25: 8-((2,3-二氯苯基)硫代)-5-(4-甲基哌嗪-1-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶



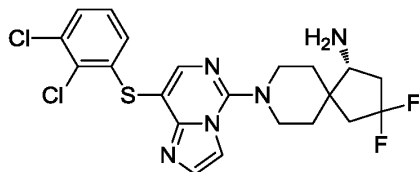
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.20 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.91 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.41 (dd, $J = 8.0, 1.2$ Hz, 1H), 7.12 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.70 (dd, $J = 8.1, 1.2$ Hz, 1H), 3.59-3.50 (m, 4H), 2.59-2.53 (m, 4H), 2.27 (s, 3H) ppm; LC-MS: m/z 393.8 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 26: (1-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-4-苯基哌啶-4-基)甲胺



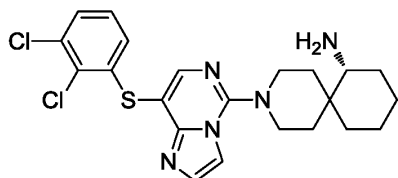
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.00 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.50-7.33 (m, 5H), 7.28 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.10 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.67 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 3.77 (d, $J = 12.5$ Hz, 2H), 3.31-3.22 (m, 2H), 3.09 (s, 1H), 2.82 (s, 1H), 2.32 (s, 2H), 2.06 (t, $J = 10.3$ Hz, 2H); LC-MS: m/z 484.7 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 27: (R)-8-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-3,3-二氟-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺



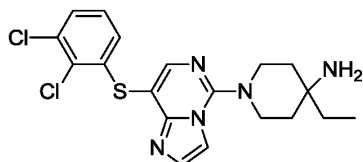
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.03 (s, 1H), 7.81 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.42 (dd, $J = 8.0, 1.3$ Hz, 1H), 7.12 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.69 (dd, $J = 8.1, 1.4$ Hz, 1H), 3.93 (t, $J = 14.9$ Hz, 2H), 3.31 (d, $J = 19.3$ Hz, 2H), 3.28-3.16 (m, 3H), 2.25-2.06 (m, 2H), 1.90 (dd, $J = 32.1, 11.8$ Hz, 2H), 1.61-1.45 (m, 2H) ppm; LC-MS: m/z 484.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 28: (R)-3-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-3-氮杂螺[5.5]十一烷-7-胺



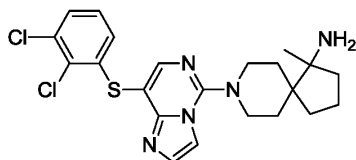
^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.02 (s, 1H), 7.82 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.12 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 6.68 (dd, J = 8.1, 1.2 Hz, 1H), 3.80 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 3.33 (dd, J = 29.0, 11.6 Hz, 2H), 2.77 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 2.04 (dd, J = 30.0, 14.7 Hz, 2H), 1.85-1.12 (m, 10H) ppm; LC-MS: m/z 461.7 [M+H]⁺.

实施例 29: 1-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)咪唑并[1,2-*c*]嘧啶-5-基)-4-乙基哌啶-4-胺



^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.03 (s, 1H), 7.88 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 8.0, 1.3 Hz, 1H), 7.12 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 6.70 (dd, J = 8.1, 1.4 Hz, 1H), 3.71-3.64 (m, 4H), 1.90-1.73 (m, 4H), 1.69 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 0.93 (t, J = 7.5 Hz, 3H) ppm; LC-MS: m/z 422.1 [M+H]⁺.

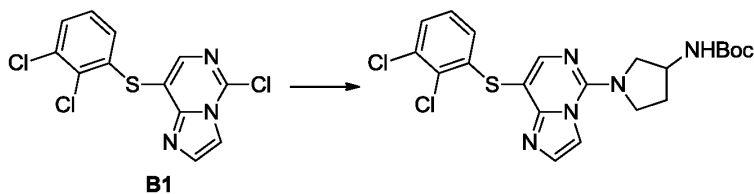
实施例 30: 8-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)咪唑并[1,2-*c*]嘧啶-5-基)-1-甲基-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺



^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.33 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.41 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.17-7.08 (m, 1H), 6.69 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.08-3.93 (m, 2H), 3.18-3.04 (m, 2H), 3.04-2.94 (m, 1H), 2.45 (s, 1H), 1.90-1.29 (m, 8H), 0.95 (t, J = 6.3 Hz, 3H) ppm; LC-MS: m/z 462.1 [M+H]⁺.

实施例 31: 化合物 1-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)咪唑并[1,2-*c*]嘧啶-5-基)吡咯烷-3-胺的制备

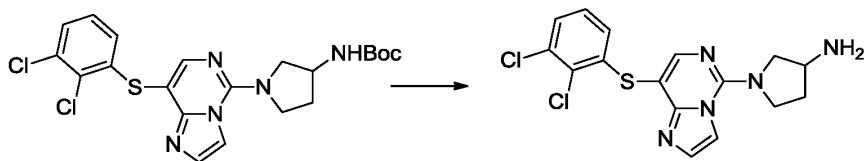
步骤一: (1-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)咪唑并[1,2-*c*]嘧啶-5-基)吡咯烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯



使用实施例 23 相同的方法, **B1** 被相应的胺取代后得到(1-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)咪唑并[1,2-*c*]嘧啶-5-基)吡咯烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯。

LC-MS: m/z 424.1 [M+H]⁺.

步骤二: 化合物 1-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)咪唑并[1,2-*c*]嘧啶-5-基)吡咯烷-3-胺

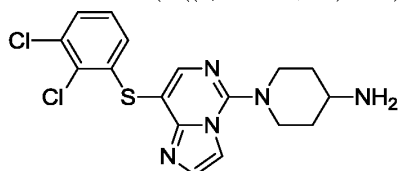


使用实施例 21 步骤三相同的方法, (1-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)吡咯烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯脱 Boc 保护基后得到化合物 1-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)吡咯烷-3-胺。

^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 8.18 (s, 1H), 7.93 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.40 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.13 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.14 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.05 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 3.82 (d, J = 11.2 Hz, 3H), 2.24 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 2.02 (s, 1H) ppm; LC-MS: m/z 379.9 [M+H] $^+$.

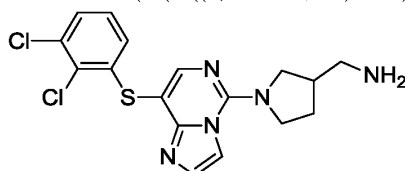
采用实施例 31 的合成方法, 可以合成以下化合物:

实施例 32: 1-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)哌啶-4-胺



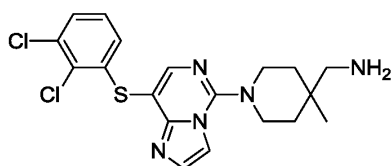
^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 8.39 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.42 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.12 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.00 (d, J = 13.0 Hz, 2H), 3.13 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 2.02-1.86 (m, 3H), 1.62 (dd, J = 21.0, 9.8 Hz, 2H), 1.23 (s, 1H); LC-MS: m/z 394.7 [M+H] $^+$.

实施例 33: (1-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)吡咯烷-3-基)甲胺



^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 8.17 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.45 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.12 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.04 (ddd, J = 11.5, 8.9, 5.5 Hz, 2H), 3.94-3.86 (m, 1H), 3.72 (dd, J = 10.8, 7.6 Hz, 2H), 2.93 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.16 (dq, J = 11.9, 6.2 Hz, 1H), 1.79 (dq, J = 12.3, 8.3 Hz, 1H) ppm; LC-MS: m/z 394.1 [M+H] $^+$.

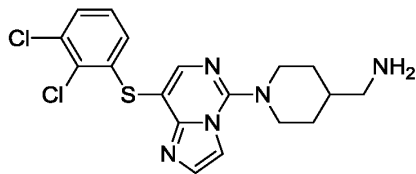
实施例 34: (1-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲胺



^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 8.03 (s, 1H), 7.83 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 8.0, 1.3 Hz, 1H), 7.12 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 6.69 (dd, J = 8.1, 1.3 Hz, 1H), 3.68 (dt, J = 13.7, 4.6 Hz,

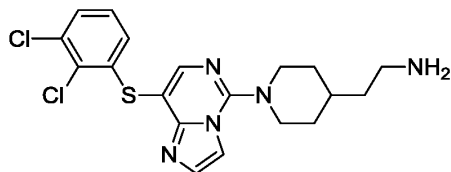
2H), 3.44 (td, $J = 9.6, 4.8$ Hz, 2H), 2.76 (s, 2H), 1.70 (ddd, $J = 13.3, 9.2, 3.7$ Hz, 2H), 1.62-1.49 (m, 2H), 1.08 (s, 3H) ppm; LC-MS: m/z 422.1 $[M+H]^+$.

实施例 35: (1-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)哌啶-4-基)甲胺



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.30 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.42 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.12 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.69 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.05 (d, $J = 13.2$ Hz, 2H), 3.07 (t, $J = 12.3$ Hz, 2H), 2.75 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 1.88 (d, $J = 11.8$ Hz, 3H), 1.53-1.35 (m, 2H) ppm; LC-MS: m/z 409.8 $[M+H]^+$.

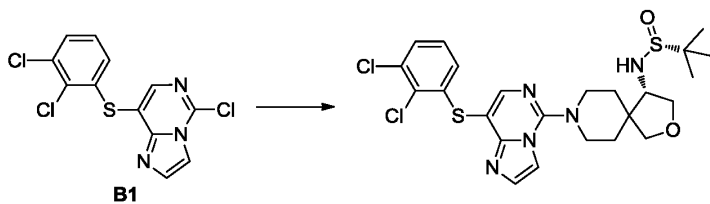
实施例 36: 2-(1-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)哌啶-4-基)乙-1-胺



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.03 (s, 1H), 7.85 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.41 (dd, $J = 8.0, 1.2$ Hz, 1H), 7.12 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.69 (dd, $J = 8.1, 1.2$ Hz, 1H), 4.02 (d, $J = 12.9$ Hz, 2H), 3.03 (t, $J = 12.0$ Hz, 2H), 2.87-2.78 (m, 2H), 1.82 (d, $J = 12.5$ Hz, 2H), 1.70 (s, 1H), 1.55 (dd, $J = 14.7, 6.9$ Hz, 2H), 1.40 (dd, $J = 21.6, 11.5$ Hz, 2H) ppm; LC-MS: m/z 422.7 $[M+H]^+$.

实施例 37: 化合物(S)-8-((2,3-二氯苯基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺的合成

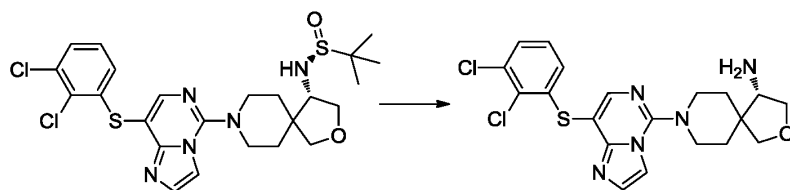
步骤一: (R)-N-((S)-8-((2,3-二氯苯基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺



使用实施例 23 相同的方法, **B1** 被相应的胺取代后得到(R)-N-((S)-8-((2,3-二氯苯基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺。

LC-MS: m/z 554.1 $[M+H]^+$.

步骤二: (S)-8-((2,3-二氯苯基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺

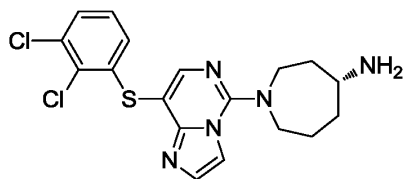


在氮气保下向 50 mL 的单口烧瓶中依次加入(R)-N-((S)-8-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(70 mg, 0.13 mmol)和甲醇(0.5 mL), 在室温下滴加盐酸 1, 4-二氧六环溶液 (0.05 mL, 4 M), 该混合物在室温下搅拌反应 1 小时。反应完毕后, 冷却至室温, 过滤并在减压浓缩得到的残留物通过高效液相制备色谱纯化得到(S)-8-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺 (10 mg, 收率: 17%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 8.03 (s, 1H), 7.83 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.12 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.69 (dd, J = 8.1, 1.4 Hz, 1H), 4.00 (dd, J = 8.8, 6.4 Hz, 1H), 3.87-3.71 (m, 2H), 3.66 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.29-3.27 (m, 1H), 3.17 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 1.92-1.76 (m, 2H), 1.57 (dd, J = 12.5, 5.8 Hz, 2H), 1.24 (d, J = 3.2 Hz, 1H) ppm; LC-MS: m/z 450.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

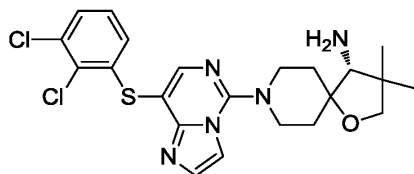
按照实施例 37 的合成方法, 可以合成以下化合物:

实施例 38: (R)-1-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)氮杂环庚烷-4-胺



^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 8.39 (s, 1H), 7.95 (s, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.40 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.12 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.03-3.89 (m, 2H), 3.81-3.61 (m, 2H), 3.20 (s, 1H), 2.15 (s, 1H), 1.95 (d, J = 14.1 Hz, 4H), 1.56 (d, J = 10.7 Hz, 1H) ppm; LC-MS: m/z 409.8 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

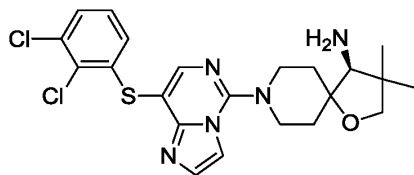
实施例 39: (R)-8-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-3,3-二甲基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺



^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 8.18 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.41 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.12 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.94 (t, J = 13.7 Hz, 2H), 3.54 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.45 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.32 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 2.68 (s, 1H), 1.98-1.88 (m, 2H), 1.65 (s, 2H), 1.02 (s, 3H), 0.95 (s, 3H); LC-MS: m/z 479.7 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

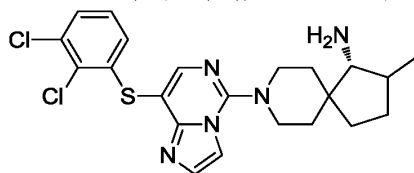
实施例 40: (S)-8-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-3,3-二甲基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]

癸烷-4-胺



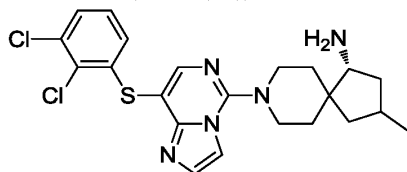
^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.03 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.41 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.12 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.94 (t, J = 14.1 Hz, 2H), 3.54 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.45 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.35-3.25 (m, 2H), 2.69 (s, 1H), 1.98-1.85 (m, 2H), 1.71-1.59 (m, 2H), 1.03 (s, 3H), 0.95 (s, 3H); LC-MS: m/z 479.7 [M+H]⁺.

实施例 41: (1R)-8-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-2-甲基-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺



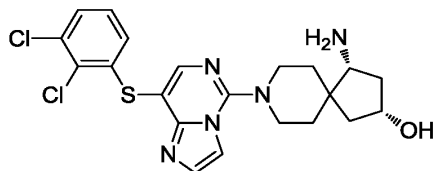
^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.03 (s, 1H), 7.81 (dd, J = 7.4, 1.6 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.12 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.68 (dd, J = 8.1, 1.4 Hz, 1H), 3.95 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 3.12 (t, J = 12.0 Hz, 2H), 2.89 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 2.08-1.44 (m, 9H), 1.00 (dd, J = 31.0, 6.6 Hz, 3H) ppm; LC-MS: m/z 462.1 [M+H]⁺.

实施例 42: (1R)-8-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-3-甲基-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺



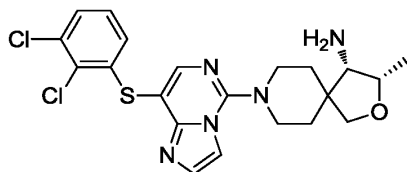
^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.03 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.41 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.12 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.99-3.80 (m, 2H), 3.24-2.98 (m, 3H), 2.27-1.14 (m, 9H), 1.04-0.95 (m, 3H) ppm; LC-MS: m/z 462.1 [M+H]⁺.

实施例 43: (4R)-4-氨基-8-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-2-醇



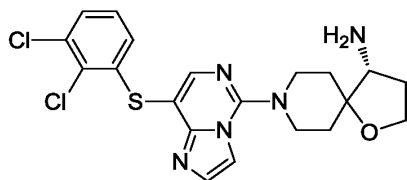
^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.37 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.42 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.12 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.15 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 3.91 (d, J = 14.3 Hz, 2H), 3.22 (s, 2H), 2.93 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 2.27-2.20 (m, 1H), 1.89-1.66 (m, 5H), 1.54 (dt, J = 13.4, 6.7 Hz, 1H), 1.35 (d, J = 12.9 Hz, 1H) ppm; LC-MS: m/z 465.7 [M+H]⁺.

实施例 44: (3*S*,4*S*)-8-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)咪唑并[1,2-*c*]嘧啶-5-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺



^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.03 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.41 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.12 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.15-4.06 (m, 1H), 3.73 (s, 2H), 3.56 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.42-3.27 (m, 3H), 3.05 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 1.91 (dt, J = 39.6, 9.8 Hz, 2H), 1.67 (dd, J = 25.7, 13.7 Hz, 2H), 1.12 (d, J = 6.4 Hz, 3H) ppm; LC-MS: m/z 463.7 [M+H]⁺.

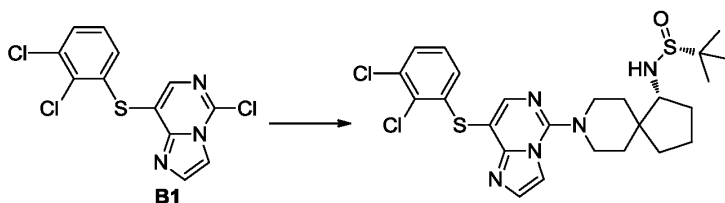
实施例 45: (*R*)-8-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)咪唑并[1,2-*c*]嘧啶-5-基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺



^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.95 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.20 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 6.95 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.00-3.85 (m, 4H), 3.46 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.20 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 2.39-2.35 (m, 1H), 1.94-1.89 (m, 2H), 1.80-1.74 (m, 2H), 1.68-1.65 (m, 1H) ppm; LCMS: m/z 450.1 [M+H]⁺.

实施例 46: 化合物(*R*)-8-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)咪唑并[1,2-*c*]嘧啶-5-基)-*N*-甲基-8-氮杂-螺[4.5]癸烷-1-胺的合成

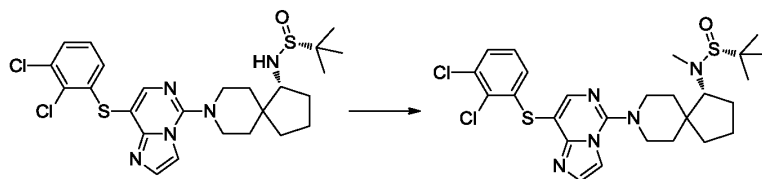
步骤一: (*R*)-*N*-((*R*)-8-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)咪唑并[1,2-*c*]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺



使用实施例 23 相同的方法, **B1** 与胺取代后得到(*R*)-*N*-((*R*)-8-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)咪唑并[1,2-*c*]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 (70 mg, 收率: 80 %)

LC-MS: m/z 552.1 [M+H]⁺.

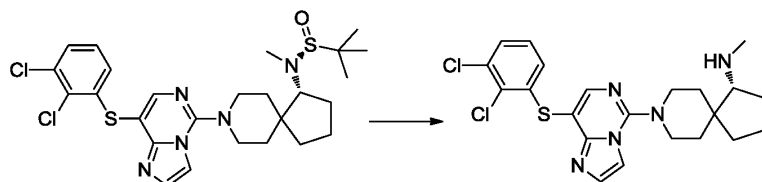
步骤二: (*R*)-*N*-((*R*)-8-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)咪唑并[1,2-*c*]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-基)-*N*,2-二甲基丙烷-2-亚磺酰胺



向干燥的 50 mL 圆底烧瓶中, 依次加入(R)-N-((R)-8-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 (70 mg, 0.13 mmol) 和 DMF (5 mL)。然后在 0 °C 下, 缓慢加入 NaH (10.4 mg, 0.26 mmol), 混合液在此温度下搅拌 10 分钟, 然后保持 0 °C 缓慢加入 CH₃I (28 mg, 0.20 mmol), 然后在室温下搅拌 2 小时。反应完毕后, 加入水 (10 mL) 淬灭反应, 然后用乙酸乙酯 (3 x 10 mL) 萃取, 将合并的有机相用 MgSO₄ 干燥, 过滤并在减压浓缩得到的残留物通过硅胶色谱法纯化 (0 至 80 % 梯度的乙酸乙酯/石油醚), 得到淡黄色固体(R)-N-((R)-8-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-基)-N,2-二甲基丙烷-2-亚磺酰胺 (50 mg, 收率: 49 %)

LC-MS: m/z 566.1 [M+H]⁺.

步骤三: (R)-8-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-N-甲基-8-氮杂-螺[4.5]癸烷-1-胺

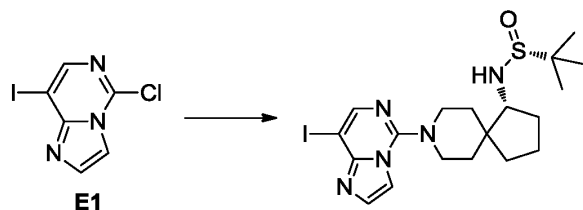


使用实施例 37 步骤二相同的方法, (R)-N-((R)-8-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-基)-N,2-二甲基丙烷-2-亚磺酰胺脱除亚磺酰基得到(R)-8-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-N-甲基-8-氮杂-螺[4.5]癸烷-1-胺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.30 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.41 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.12 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.69 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 3.87 (d, *J* = 13.2 Hz, 2H), 3.22 (dd, *J* = 22.1, 10.8 Hz, 2H), 2.56 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.89 (ddd, *J* = 33.1, 16.7, 7.8 Hz, 4H), 1.72-1.33 (m, 6H) ppm; LC-MS: m/z 461.7 [M+H]⁺.

实施例 47: (R)-8-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺

步骤一: (R)-N-((R)-8-(8-碘咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺

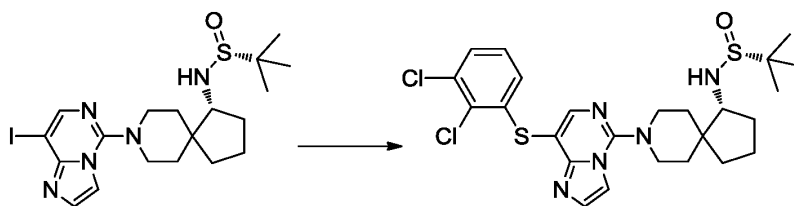


向干燥的 50 mL 单口烧瓶中依次加入 5-氯-8-碘咪唑并[1,2-c]嘧啶 **E1** (50 mg, 0.18 mmol)、(R)-2-甲基-N-((R)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-基)丙烷-2-亚磺酰胺 (**C-1A**) (93mg, 0.36 mmol)、DIEA (46 mg, 0.36

mmol)和 NMP(5 mL), 然后在 90 °C 下搅拌反应 2 小时。反应完毕后, 将获得的残留物倒入水(10 mL), 于室温下搅拌 5 分钟。然后用乙酸乙酯 (3 x 20 mL) 萃取, 将合并的有机相用 MgSO_4 干燥, 过滤并在减压浓缩得到的残留物通过硅胶色谱法纯化 (0 至 80 %梯度的乙酸乙酯/石油醚), 得到淡黄色固体(R)-N-((R)-8-(8-碘咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-基)-2-甲基丙烷-2-磺酰胺 (80 mg, 收率: 88 %)

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.02 (s, 1H), 7.79 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 4.97 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.77-3.65 (m, 2H), 3.23-3.13 (m, 1H), 3.04 (dd, $J = 30.0, 11.5$ Hz, 2H), 2.03-1.78 (m, 4H), 1.67-1.31 (m, 6H), 1.13 (s, 9H) ppm; LC-MS: m/z 502.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

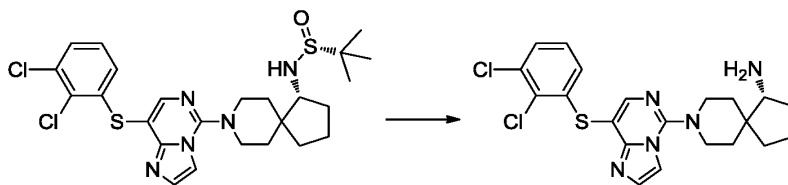
步骤二: (R)-N-((R)-8-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺



在干燥的 50 mL 三口烧瓶瓶中依次加入(R)-N-((R)-8-(8-碘咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-基)-2-甲基丙烷-2-磺酰胺 (80 mg, 0.16 mmol)、碘化亚铜 (3 mg, 0.016 mmol)、1,10-菲罗啉 (6 mg, 0.032 mmol)、2,3-二氯苯硫酚 (34 mg, 0.192 mmol)、磷酸钾 (68 mg, 0.32 mmol) 和 10 mL 的二氧六环溶液。该混合物在氮气的保护下加热反应 3 小时。反应结束后, 加入饱和 NH_4Cl 溶液(50 mL)。将其用乙酸乙酯 (3 x 20 mL) 萃取。合并的有机相用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 将得到的残留物通过硅胶色谱法纯化 (0 至 10 %梯度的甲醇/乙酸乙酯), 得到淡黄色固体(R)-N-((R)-8-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 (60 mg, 收率: 68 %).

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.02 (s, 1H), 7.76 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.40 (dd, $J = 8.0, 1.3$ Hz, 1H), 7.11 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.68 (dd, $J = 8.1, 1.3$ Hz, 1H), 5.00 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 3.94 (dd, $J = 12.8, 3.4$ Hz, 2H), 3.26-3.14 (m, 3H), 2.08-1.84 (m, 4H), 1.69-1.36 (m, 6H), 1.14-1.11 (m, 9H) ppm; LC-MS: m/z 552.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

步骤三: (R)-8-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺



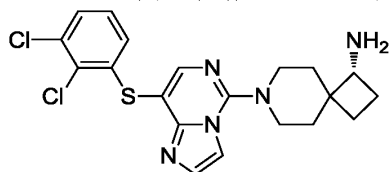
在干燥的 50 mL 圆底烧瓶中依次加入(R)-N-((R)-8-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 (实施例 17-2) (60 mg, 0.11 mmol) 和盐酸的 1,

4-二氧六环溶液(7 M, 5 mL), 室温反应 1 小时。反应液减压蒸馏, 所得粗产品用反相高效液相色谱纯化得到产物 (R)-8-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺 (25 mg, 收率: 51 %)。

^1H NMR (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$) δ 8.54 (s, 2H), 8.04 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.33 (dd, $J = 8.0$, 1.3 Hz, 1H), 7.05 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.68 (dd, $J = 8.1$, 1.3 Hz, 1H), 4.03 (t, $J = 14.7$ Hz, 2H), 3.38 (s, 2H), 2.27 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 1.97-1.63 (m, 9H) ppm; LC-MS: m/z 448.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

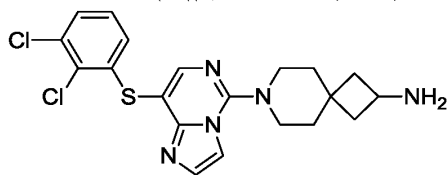
按照实施例 47 的合成方法, 使用商业化的原料或自己合成的中间体可以合成以下化合物:

实施例 48: (R)-7-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-1-胺



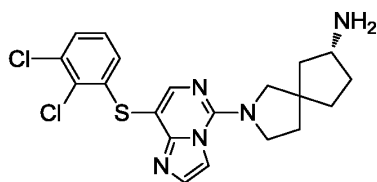
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.34 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.82 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.41 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.12 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.69 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 3.91 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 3.84-3.73 (m, 1H), 3.18-3.08 (m, 3H), 2.13 (q, $J = 8.0$ Hz, 1H), 1.83 (td, $J = 10.7$, 8.5, 4.2 Hz, 2H), 1.80-1.69 (m, 3H) ppm; LC-MS: m/z 434.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 49: 7-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-2-胺



^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.01 (s, 1H), 7.83 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.41 (dd, $J = 8.0$, 1.4 Hz, 1H), 7.12 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.69 (dd, $J = 8.1$, 1.4 Hz, 1H), 3.50 (d, $J = 10.2$ Hz, 2H), 3.41 (s, 2H), 2.71-2.64 (m, 1H), 2.36-2.30 (m, 1H), 2.21 (s, 2H), 1.81 (d, $J = 26.6$ Hz, 5H) ppm; LC-MS: m/z 434.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

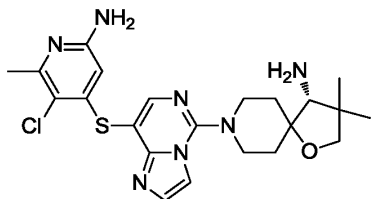
实施例 50: (7R)-2-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-2-氮杂螺[4.4]壬烷-7-基胺



^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.36 (brs, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.89 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.38 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.11 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 6.64 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 3.96-3.74 (m, 4H), 3.53-3.51 (m, 1H), 2.00-1.60 (m, 8H) ppm; LCMS: m/z 434.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

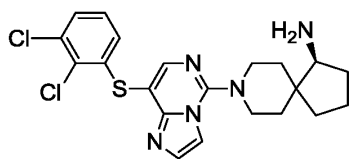
实施例 51: (R)-8-(8-((6-氨基-3-氯-2-甲基-吡啶-4-基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-3,3-二甲基-1-氧

杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺



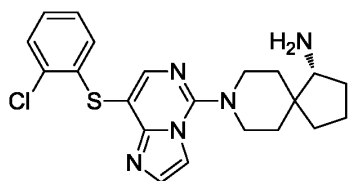
^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.17 (s, 2H), 8.08 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 5.67 (s, 1H), 4.09-3.93 (m, 2H), 3.61 (dd, J = 14.2, 9.1 Hz, 4H), 3.10 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 2.35 (d, J = 15.8 Hz, 3H), 2.03-1.71 (m, 4H), 1.16 (s, 3H), 1.07 (s, 3H) ppm; LCMS: m/z 474.1 [M+H]⁺.

实施例 52: (S)-8-((2,3-二氯苯基)硫代)咪唑并[1,2-*c*]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺



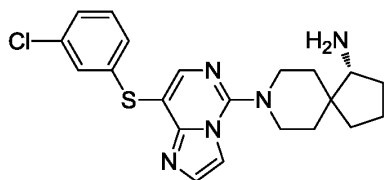
^1H NMR (DMSO-*d*₆) δ 8.43 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.79-7.80 (d, 1H), 7.56-7.57 (d, 1H), 7.40-7.42 (d, 1H), 7.11-7.15 (t, 1H), 6.68-6.71 (d, 1H), 3.88 (t, 2H), 3.24 (t, 2H), 3.01 (t, 1H), 1.60-1.90 (m, 5H), 1.30-1.59 (m, 5H) ppm; LC-MS: m/z 448.1 [M+H]⁺.

实施例 53: (R)-8-(8-((2-氯苯基)硫代)咪唑并[1,2-*c*]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺



^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.97 (s, 1H), 7.80 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 7.15 (dtd, J = 19.6, 7.4, 1.6 Hz, 2H), 6.76 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 3.93-3.80 (m, 2H), 3.21 (td, J = 11.2, 2.7 Hz, 2H), 3.00 (s, 1H), 2.05-1.75 (m, 4H), 1.75-1.35 (m, 6H) ppm; LCMS: m/z 414.1 [M+H]⁺.

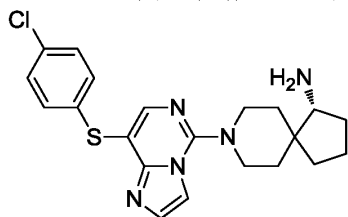
实施例 54: (R)-8-(8-((3-氯苯基)硫代)咪唑并[1,2-*c*]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺



^1H NMR (CD₃OD-*d*₄) δ 7.96 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.23-7.27 (m, 3H), 7.14-7.16 (m, 1H), 3.83 (m, 2H), 3.24 (m, 2H), 2.89 (m, 1H), 1.77-1.83 (m, 4H), 1.51-1.62 (m, 2H), 1.354-1.46 (m, 4H) ppm;

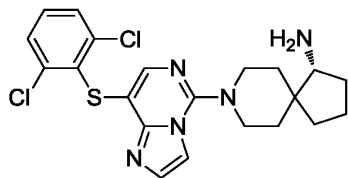
LCMS: m/z 414.1 $[M+H]^+$.

实施例 55: (*R*)-8-(8-((4-氯苯基)硫代)咪唑并[1,2-*c*]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺



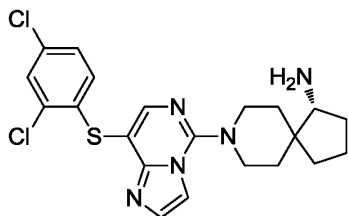
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 7.91 (s, 1H), 7.79-7.75 (m, 1H), 7.58 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.23 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 3.91-3.71 (m, 2H), 3.18 (t, $J = 12.3$ Hz, 2H), 3.00 (s, 1H), 2.05-1.66 (m, 5H), 1.64-1.34 (m, 5H) ppm; LCMS: m/z 414.1 $[M+H]^+$.

实施例 56: (*R*)-8-(8-((2,6-二氯苯基)硫代)咪唑并[1,2-*c*]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺



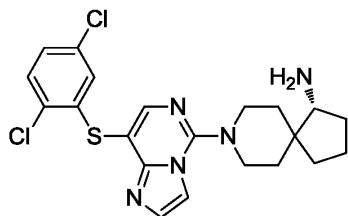
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 7.75 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.51 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 3.64 (s, 2H), 3.04 (q, $J = 12.4$ Hz, 2H), 2.74 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 1.89-1.74 (m, 4H), 1.52 (s, 2H), 1.42-1.24 (m, 4H) ppm; LCMS: m/z 450.0 $[M+H]^+$.

实施例 57: (*R*)-8-(8-((2,4-二氯苯基)硫代)咪唑并[1,2-*c*]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺



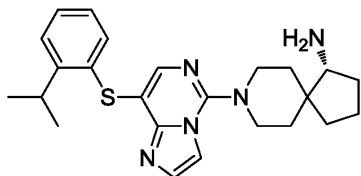
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.00 (s, 1H), 7.81 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.20 (dd, $J = 8.6, 2.3$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 3.94-3.79 (m, 2H), 3.20 (q, $J = 11.9$ Hz, 2H), 2.77 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 1.90-1.77 (m, 4H), 1.67-1.52 (m, 2H), 1.37 (td, $J = 27.0, 26.1, 12.9$ Hz, 4H) ppm; LCMS: m/z 450.0 $[M+H]^+$.

实施例 58: (*R*)-8-(8-((2,5-二氯苯基)硫代)咪唑并[1,2-*c*]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺



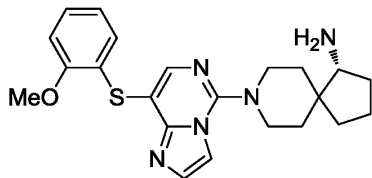
^1H NMR ($\text{CD}_3\text{OD}-d_4$) δ 8.02 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.52-7.58 (m, 2H), 7.22-7.25 (m, 1H), 6.71 (s, 1H), 3.88-3.89 (m, 2H), 3.22-3.24 (m, 2H), 2.81-2.83 (m, 1H), 1.77-1.83 (m, 4H), 1.51-1.62 (m, 2H), 1.354-1.46 (m, 4H) ppm; LCMS: m/z 450.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 59: (R)-8-(8-((2-异丙基苯基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺



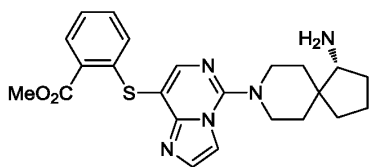
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.76 (s, 1H), 7.58 (s, 2H), 7.37 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.06 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 3.73 (s, 2H), 3.52 (s, 1H), 3.11 (d, $J = 12.8$ Hz, 2H), 2.76 (s, 1H), 1.83 (d, $J = 31.7$ Hz, 4H), 1.58 (d, $J = 42.0$ Hz, 2H), 1.36 (s, 4H), 1.24 (d, $J = 7.0$ Hz, 6H) ppm; LCMS: m/z 423.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 60: (R)-8-(8-((2-甲氧基苯基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺



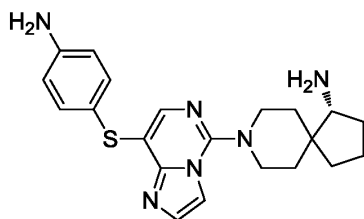
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.77 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.19 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.82-6.69 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.77 (d, $J = 12.4$ Hz, 2H), 3.17 (s, 2H), 2.97 (s, 2H), 1.97 (s, 1H), 1.77-1.30 (m, 9H) ppm; LCMS: m/z 410.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 61: (R)-甲基 2-((5-(1-氨基-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-8-基)硫代)苯酸酯



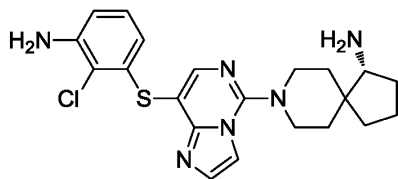
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.38 (s, 1H), 7.95 (dd, $J = 7.8, 1.6$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.30 (td, $J = 7.7, 1.6$ Hz, 1H), 7.21 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.85 (d, $J = 13.4$ Hz, 2H), 3.23 (d, $J = 12.8$ Hz, 2H), 2.97 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 1.97 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.82-1.40 (m, 8H) ppm; LC-MS: m/z 438.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 62: (R)-8-(8-((4-氨基苯基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺



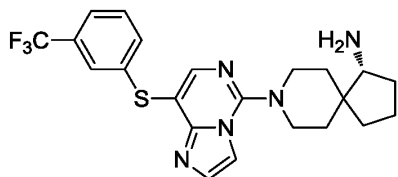
^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.71 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.24 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.13 (s, 1H), 6.58 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 5.48 (s, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.17 (s, 2H), 3.04-3.01 (m, 1H), 1.40 (s, 10H) ppm; LC-MS: m/z 396.2 [M+H]⁺.

实施例 63: (R)-8-(8-((3-氨基-2-氯苯基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺



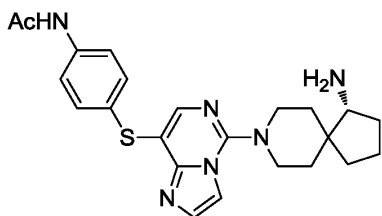
^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.31 (s, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 6.80 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.94 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.50 (s, 2H), 3.84 (t, J = 13.1 Hz, 2H), 3.17 (s, 2H), 3.04 (s, 1H), 2.00 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.83-1.37 (m, 10H) ppm; LC-MS: m/z 429.1 [M+H]⁺.

实施例 64: (R)-8-(8-((3-(三氟甲基)苯基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺



^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.31 (s, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.79 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.59-7.52 (m, 1H), 7.47 (dd, J = 16.9, 9.2 Hz, 5H), 3.84 (t, J = 13.0 Hz, 2H), 3.22 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 2.98 (s, 1H), 1.79 (d, J = 13.8 Hz, 5H), 1.60-1.36 (m, 5H) ppm; LC-MS: m/z 448.1 [M+H]⁺.

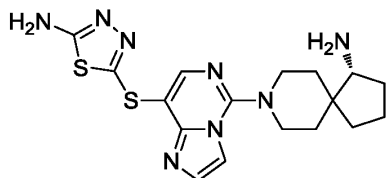
实施例 65: (R)-N-(4-((5-(1-氨基-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-8-基)硫代)苯基)乙酰胺



^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.04 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.61 (d, J = 13.9 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.73 (t, J = 12.0 Hz, 2H), 3.12 (s, 2H), 2.97 (s, 1H),

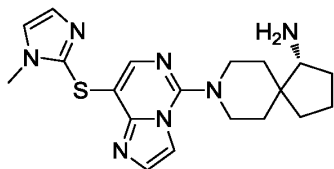
2.02 (s, 3H), 1.96 (s, 1H), 1.74 (dt, $J = 53.1, 26.6$ Hz, 5H), 1.50 (d, $J = 35.3$ Hz, 4H) ppm; LC-MS: m/z 396.2 $[M+H]^+$.

实施例 66: (*R*)-5-((5-(1-氨基-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基)咪唑并[1,2-*c*]嘧啶-8-基)硫代)-1,3,4-噻二唑-2-胺



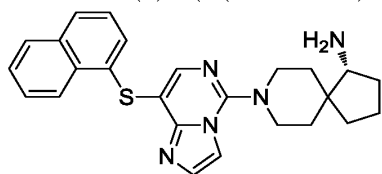
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.33 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.81 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.33 (s, 2H), 3.83 (td, $J = 11.2, 9.7, 4.9$ Hz, 2H), 3.20 (s, 2H), 3.05 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 1.99 (t, $J = 6.5$ Hz, 1H), 1.86-1.69 (m, 4H), 1.62-1.38 (m, 5H) ppm; LC-MS: m/z 403.1 $[M+H]^+$.

实施例 67: (*R*)-8-(8-((1-甲基-1H-咪唑-2-基)硫代)咪唑并[1,2-*c*]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺



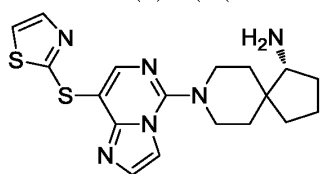
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.76 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.60 (dd, $J = 6.8, 1.4$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 3.80 (d, $J = 2.6$ Hz, 3H), 3.63 (d, $J = 10.4$ Hz, 2H), 3.08 (t, $J = 12.2$ Hz, 2H), 2.73 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 1.90-1.67 (m, 4H), 1.65-1.51 (m, 2H), 1.50-1.29 (m, 4H) ppm; LC-MS: m/z 384.1 $[M+H]^+$.

实施例 68: (*R*)-8-(8-(萘-1-基硫代)咪唑并[1,2-*c*]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺



^1H NMR (CD $_3$ OD- d_4) δ 8.35-8.40 (m, 2H), 7.99-8.02 (m, 1H), 7.89-7.91 (m, 1H), 7.76 (m, 1H), 7.57-7.64 (m, 4H), 7.43-7.47 (m, 2H), 3.73 (m, 2H), 3.11 (m, 2H), 2.95 (m, 1H), 1.71-2.05 (m, 4H), 1.35-1.68 (m, 6H) ppm; LC-MS: m/z 430.2 $[M+H]^+$.

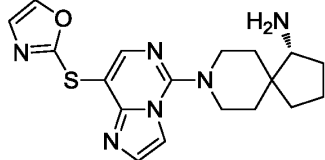
实施例 69: (*R*)-8-(8-(噻唑-2-基硫代)咪唑并[1,2-*c*]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.35 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.69 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 7.62

(s, 1H), 7.58 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 3.89 (d, $J = 4.1$ Hz, 2H), 3.25 (t, $J = 12.2$ Hz, 2H), 3.07 (s, 1H), 2.32-2.25 (m, 2H), 2.06-1.69 (m, 5H), 1.65-1.40 (m, 5H) ppm; LC-MS: m/z 387.1 $[M+H]^+$.

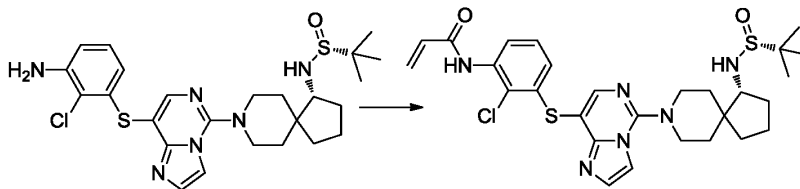
实施例 70: (*R*)-8-(8-(恶唑-2-基硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺



^1H NMR ($\text{CD}_3\text{OD}-d_4$) δ 8.12 (s, 1 H), 8.04 (s, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 7.60 (s, 1 H), 7.22 (s, 1 H), 3.86 (m, 2 H), 3.22 (m, 2 H), 2.98 (m, 1 H), 1.71-2.05 (m, 4 H), 1.35-1.68 (m, 6 H) ppm; LC-MS: m/z 371.1 $[M+H]^+$.

实施例 71: 化合物 (*R*)-N-(3-((5-(1-氨基-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-8-基)硫代)-2-氯苯基)丙烯酰胺的合成

步骤一: N-(2-氯-3-((5-((*R*)-1-((*R*)-1,1-二甲基乙基亚)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基)咪唑并[1,2-d]嘧啶-8-基)硫代)苯基)丙烯酰胺

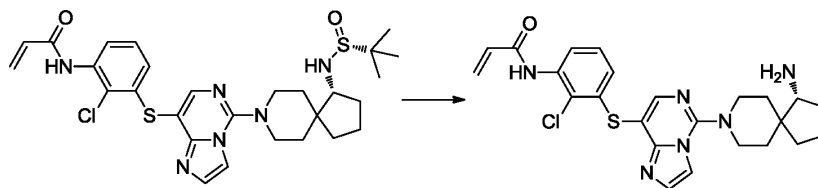


合成实施例 63 的过程中, 得到的中间体(*R*)-N-((*R*)-8-(8-((3-氨基-2-氯苯基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺用于以下反应。

在 0°C 下向 100 mL 的圆底烧瓶中依次加入(*R*)-N-((*R*)-8-(8-((3-氨基-2-氯苯基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 (60 mg, 0.11 mmol)、三乙胺 (22 mg, 0.22 mmol) 和二氯甲烷 (5 mL), 然后在 0°C 向反应液缓慢滴加丙烯酰氯 (23 mg, 0.22 mmol), 滴加完毕后反应液在室温下反应 2 小时。反应完毕后, 加入 10 mL 的水淬灭反应, 然后用乙酸乙酯萃取 (3×20 mL), 有机相依次用水 (20 mL×1), 饱和食盐水 (20 mL×1) 洗涤。收集有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。用层析柱法 (石油醚: 乙酸乙酯=1: 1) 得到粗产物 N-(2-氯-3-((5-((*R*)-1-((*R*)-1,1-二甲基乙基亚)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基)咪唑并[1,2-d]嘧啶-8-基)硫代)苯基)丙烯酰胺 (30 mg, 收率: 46%)。

LC-MS: m/z 587.2 $[M+H]^+$.

步骤二: (*R*)-N-(3-((5-(1-氨基-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-8-基)硫代)-2-氯苯基)丙烯酰胺

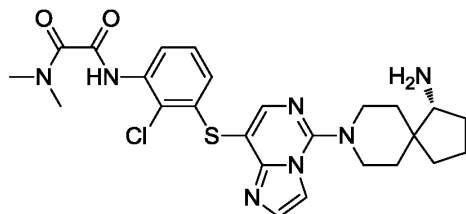


按照实施例 37 步骤二相同的方法，脱除亚磺酰基后得到(R)-N-(3-((5-(1-氨基-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-8-基)硫代)-2-氯苯基)丙烯酰胺。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.86 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.10 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.72-6.51 (m, 2H), 6.29 (d, $J = 16.9$ Hz, 1H), 5.81 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 3.87 (dd, $J = 14.9$, 10.9 Hz, 2H), 3.20 (s, 2H), 3.01 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 2.05-1.34 (m, 10H) ppm; LC-MS: m/z 482.8 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

按照实施例 71 的合成方法，可以合成以下化合物：

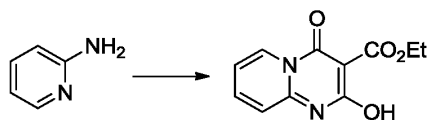
实施例 72: (R)-N1-(3-((5-(1-氨基-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-8-基)硫代)-2-氯苯基)-N2,N2-二甲基氧脲酰胺



^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.00 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.41 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.13 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.62 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 5.49 (s, 1H), 3.86 (d, $J = 12.7$ Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.23 (t, $J = 12.7$ Hz, 2H), 3.11 (s, 3H), 3.02 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 2.05-1.75 (m, 5H), 1.54 (dd, $J = 41.2$, 13.2 Hz, 5H) ppm; LC-MS: m/z 528.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 73: 化合物(R)-N-(3-((5-(1-氨基-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-8-基)硫代)-2-氯苯基)-2-羟基-4-羧基-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-3-甲酰胺的合成

步骤一: 2-羟基-4-羧基-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-3-甲酰胺

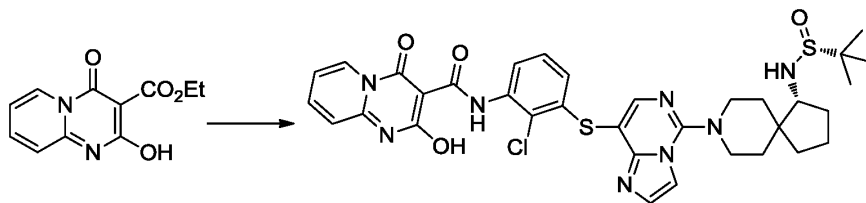


在氮气保护下，向吡啶-2-胺（940 mg, 10 mmol）的二甲苯（10 mL）溶液中加入甲烷三羧酸三乙酯（4.64 g, 20 mmol）。将混合物在 140 °C 下进一步搅拌 4 小时，TLC 监测反应至原料反应完毕，将反应混合物过滤并用乙酸乙酯洗涤得到 2-羟基-4-羧基-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-3-甲酰胺（1.95 g, 收率: 83 %）

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.47 (s, 1H), 8.93 (dd, $J = 7.4$, 1.5 Hz, 1H), 8.19 (ddd, $J = 8.6$, 7.1, 1.6 Hz, 1H), 7.43-7.34 (m, 2H), 4.15 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.23 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H) ppm; LCMS: m/z 235 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

步骤二：N-(2-氯-3-((5-((*R*)-1-((*R*)-1,1-二甲基乙基亚)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基)咪唑并[1,2-d]嘧啶-8-基)硫代)苯基)-2-羟基-4-羧基-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-3-甲酰胺

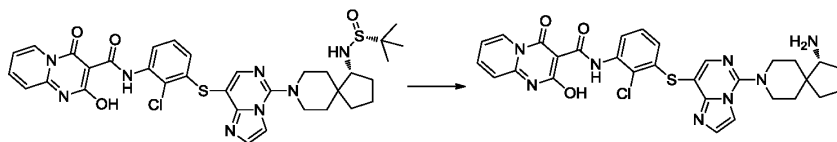
合成实施例 63 的过程中，得到的中间体(*R*)-N-((*R*)-8-(8-((3-氨基-2-氯苯基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺用于以下反应。



在氮气条件下，向 2-羟基-4-羧基-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-3-羧酸乙酯 (40 mg, 0.169 mmol) 的 DMF (2 mL) 溶液中加入(*R*)-N-((*R*)-8-(8-((3-氨基-2-氯苯基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 (60 mg, 0.113 mmol)。将混合物在微波 160°C 条件下反应 1 小时。在混合物冷却至室温后，将混合物过滤，用水稀释后使用乙酸乙酯 (20 mL×3) 萃取，饱和食盐水洗涤并混合有机层，经无水硫酸钠干燥，过滤并浓缩，得到 N-(2-氯-3-((5-((*R*)-1-((*R*)-1,1-二甲基乙基亚)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基)咪唑并[1,2-d]嘧啶-8-基)硫代)苯基)-2-羟基-4-羧基-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-3-甲酰胺 (20 mg, 收率 21.7%)。

LCMS: m/z 721 $[M+H]^+$ 。

步骤三：(*R*)-N-(3-((5-(1-氨基-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-8-基)硫代)-2-氯苯基)-2-羟基-4-羧基-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-3-甲酰胺

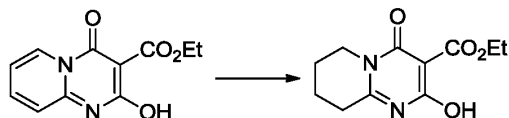


按照实施例 37 步骤二相同的方法，脱除亚磺酰基后得到(*R*)-N-(3-((5-(1-氨基-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-8-基)硫代)-2-氯苯基)-2-羟基-4-羧基-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-3-甲酰胺。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.68 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.63 (d, J = 34.6 Hz, 2H), 7.03 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.61-6.51 (m, 1H), 6.40 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.00 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 5.45 (s, 1H), 3.94-3.80 (m, 2H), 3.23 (s, 2H), 3.05 (s, 1H), 2.09-1.34 (m, 10H) ppm; LC-MS: m/z 617.1 $[M+H]^+$ 。

实施例 74：化合物(*R*)-N-(3-((5-(1-氨基-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-8-基)硫代)-2-氯苯基)-2-羟基-4-羧基-6,7,8,9-四氢-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-3-甲酰胺的合成

步骤一：2-羟基-4-羧基-6,7,8,9-四氢-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-3-甲酸乙酯

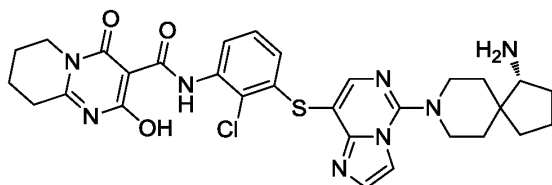


向 100 mL 的圆底烧瓶中依次加入 2-羟基-4-羧基-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-3-羧酸乙酯 (实施例 69

步骤一所得) (1 g, 4.12 mmol), 甲醇 (25 mL) 和 10% Pd/C (862 mg)。将混合物在氢气 (氢气球) 的条件下室温进一步搅拌 2.5 小时, TLC 监测反应至原料反应完毕, 将反应混合物通过硅藻土过滤, 真空浓缩得到 2-羟基-4-羰基-6,7,8,9-四氢-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-3-甲酸乙酯 (700 mg, 收率: 69.4%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.39 (s, 1H), 4.09 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.66 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.77 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 1.88-1.80 (m, 2H), 1.78-1.71 (m, 2H), 1.19 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H) ppm; LCMS: m/z [M+H] $^+$.

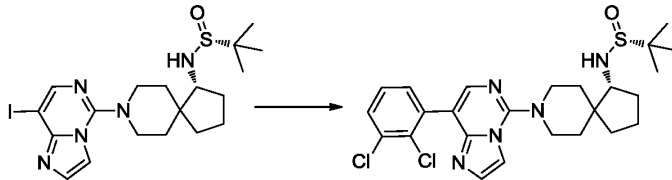
按照实施例 73 步骤二和步骤三相同的方法得到(R)-N-(3-((5-(1-氨基-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-8-基)硫代)-2-氯苯基)-2-羟基-4-羰基-6,7,8,9-四氢-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-3-甲酰胺。



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.31 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.81-7.72 (m, 2H), 7.58 (s, 1H), 3.86 (dd, $J = 30.5, 16.1$ Hz, 4H), 3.29-3.15 (m, 4H), 2.85-2.78 (m, 1H), 2.11-1.61 (m, 14H); LC-MS: m/z 621.1 [M+H] $^+$.

实施例 75: (R)-8-(8-(2,3-二氯苯基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺的合成

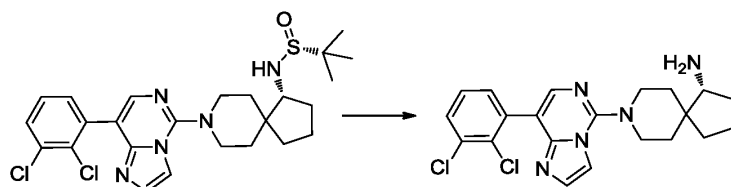
步骤一: (R)-N-((R)-8-(8-(2,3-二氯苯基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺



在 20 mL 的封管中室温下依次加入(R)-N-((R)-8-(8-碘咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-基)-2-甲基丙烷-2-磺酰胺 (60 mg, 0.12 mmol), 1,4-二氧六环 (2 mL), 纯净水 (0.5 mL), (2,3-二氯苯基)硼酸 (50 mg, 0.24 mmol), [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯 (9 mg, 0.012 mmol) 和碳酸钾 (50 mg, 0.36 mmol)。氮气鼓泡一分钟, 封管加热至 80 摄氏度, 反应 6 小时。反应完毕, 向反应液中加入 20 mL 水并用乙酸乙酯(50 mL $\times$ 3)萃取。有机相依次用水 (20 mL $\times$ 1), 饱和食盐水 (20 mL $\times$ 1) 洗涤。收集有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。用层析柱法 (石油醚: 乙酸乙酯 = 1: 1) 得到粗产物(R)-N-((R)-8-(8-(2,3-二氯苯基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺。(30 mg, 产率: 48%), 为淡黄色固体。

LC-MS: m/z 520.1 [M+H] $^+$.

步骤二: (R)-8-(8-(2,3-二氯苯基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺

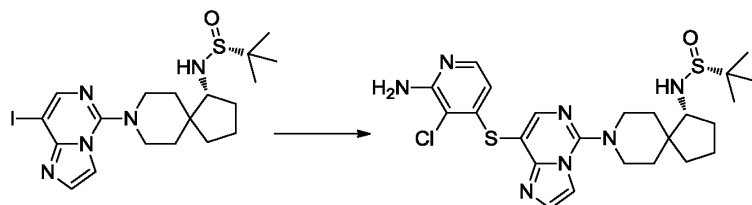


按照实施例 37 步骤二相同的方法, (R)-N-((R)-8-(8-(2,3-二氯苯基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺脱除亚磺酰基后得到(R)-8-(8-(2,3-二氯苯基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.35 (s, 1H), 7.75 (s, 3H), 7.60 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 3.79 (s, 2H), 3.21-3.12 (m, 2H), 2.93 (s, 1H), 1.82 (s, 5H), 1.46 (s, 7H) ppm; LCMS: m/z 416.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 76: 化合物(R)-8-(8-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺的合成

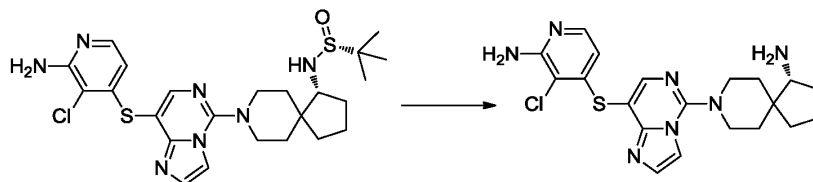
步骤一: (R)-N-((R)-8-(8-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺



在氮气保护下向 100 mL 的单口烧瓶中依次加入粗品(R)-N-((R)-8-(8-碘咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-基)-2-甲基丙烷-2-磺酰胺 (100 mg, 0.20 mmol)、2-氨基-3-氯吡啶-4-硫醇钠 (43 mg, 0.26 mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (20 mg, 0.02 mmol)、Xantphos (23 mg, 0.040 mmol)、DIPEA (52 mg, 0.40 mmol) 和 1,4-二氧六环溶液 (10 mL), 该混合物在氮气保护下加热 100 $^\circ\text{C}$ 搅拌反应 6 小时。反应完毕后, 冷却至室温, 过滤并在减压浓缩得到的残留物通过硅胶色谱法纯化 (0 至 30% 梯度的乙酸乙酯/甲醇), 得到(R)-N-((R)-8-(8-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 (40 mg, 收率: 37%)。

LC-MS: m/z 534.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

步骤二: (R)-8-(8-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺



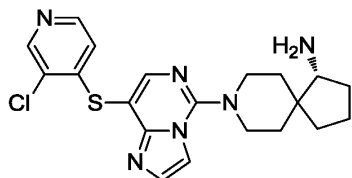
按照实施例 37 步骤二相同的方法, (R)-N-((R)-8-(8-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺脱除亚磺酰基后得到(R)-8-(8-((2-氨基-3-氯吡

啉-4-基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺。

^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.32 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.58 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 5.78 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 3.89 (t, J = 12.5 Hz, 2H), 3.29-3.17 (m, 3H), 3.00 (s, 1H), 1.97 (s, 1H), 1.89-1.33 (m, 6H) ppm; LCMS: m/z 430.1 [M+H]⁺.

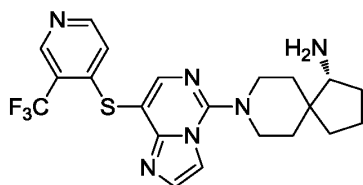
按照实施例 76 的合成方法, 可以合成以下化合物:

实施例 77: (R)-8-((3-氯吡啶-4-基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺



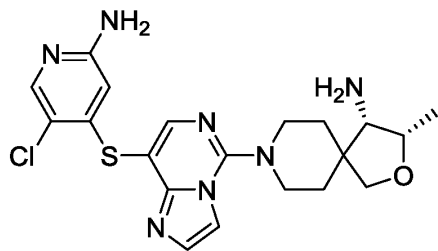
^1H NMR(CD₃OD-*d*₄) δ 8.54 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.15-8.16 (m, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.83-7.84 (m, 1H), 7.57-7.58 (m, 1H), 6.67-6.68 (m, 1H), 3.92 (m, 2H), 3.26 (m, 2H), 3.00 (m, 1H), 1.71-2.05 (m, 4H), 1.35-1.68 (m, 6H) ppm; LCMS: m/z 415.1 [M+H]⁺.

实施例 78: (R)-8-((3-(三氟甲基)吡啶-4-基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺



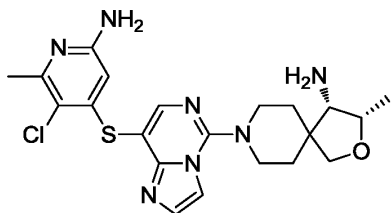
^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.82 (s, 1H), 8.41 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 6.90 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 3.93 (s, 2H), 3.28-3.20 (m, 2H), 2.94 (s, 1H), 1.90-1.32 (m, 10H); LCMS: m/z 449.1 [M+H]⁺.

实施例 79: (3*S*,4*S*)-8-((2-氨基-5-氯-吡啶-4-基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺



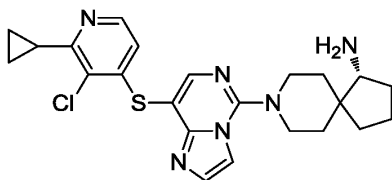
^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.05 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.62 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 5.91 (s, 2H), 5.65 (s, 1H), 4.13 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 3.77 (d, J = 8.5 Hz, 3H), 3.60 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.40 (s, 1H), 3.14 (s, 1H), 1.81 (dd, J = 82.1, 33.6 Hz, 5H), 1.14 (d, J = 6.3 Hz, 3H) ppm; LC-MS: m/z 462.1 [M+H]⁺.

实施例 80: (3*S*,4*S*)-8-(8-((6-氨基-3-氯-2-甲基-吡啶-4-基)硫代)咪唑并[1,2-*c*]嘧啶-5-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺



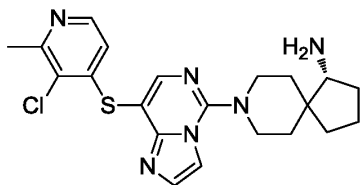
^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.14 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 5.82 (s, 2H), 5.51 (s, 1H), 4.26-4.18 (m, 1H), 3.88 (t, *J* = 13.0 Hz, 3H), 3.70 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 3.42 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 3.27 (s, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.99 (d, *J* = 10.0 Hz, 2H), 1.80 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 1.69 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 1.23 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H) ppm; LC-MS: *m/z* 459.8 [M+H]⁺.

实施例 81: (*R*)-8-(8-((3-氯-2-环丙基嘧啶-4-基)硫代)咪唑并[1,2-*c*]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺



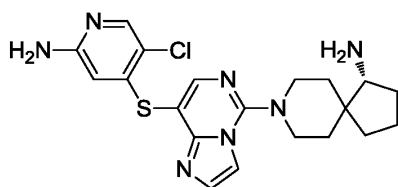
^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.06 (s, 1H), 7.97 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 6.40 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 3.91 (t, *J* = 13.1 Hz, 2H), 3.25 (t, *J* = 11.7 Hz, 2H), 3.02 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H), 2.03-1.65 (m, 5H), 1.67-1.37 (m, 5H), 1.04 (ddt, *J* = 8.0, 5.6, 2.4 Hz, 2H), 0.97 (dq, *J* = 6.9, 4.2, 3.4 Hz, 2H) ppm; LCMS: *m/z* 455.1 [M+H]⁺.

实施例 82: (*R*)-8-(8-((3-氯-2-甲基-吡啶-4-基)硫代)咪唑并[1,2-*c*]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺



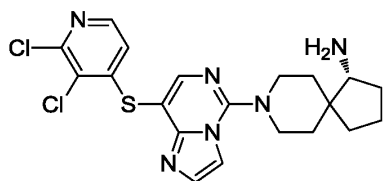
^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.35-8.29 (m, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.57 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 6.50 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 3.91 (t, *J* = 12.9 Hz, 2H), 3.26 (t, *J* = 12.3 Hz, 2H), 3.01 (s, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.02-1.77 (m, 4H), 1.75-1.38 (m, 6H) ppm; LCMS: *m/z* 429.1 [M+H]⁺.

实施例 83: (*R*)-8-(8-((2-氨基-5-氯吡啶-4-基)硫代)咪唑并[1,2-*c*]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺



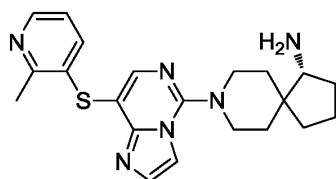
^1H NMR ($\text{CD}_3\text{OD}-d_4$) δ 8.38 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.82-7.84 (m, 2H), 7.61 (m, 1H), 5.93 (s, 2H), 5.66 (m, 1H), 3.87-3.93 (m, 2H), 3.21-3.28 (m, 2H), 2.98 (m, 1H), 1.71-2.05 (m, 4H), 1.35-1.68 (m, 6H) ppm; LCMS: m/z 430.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 84: (R)-8-(8-((2,3-二氯吡啶-4-基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺



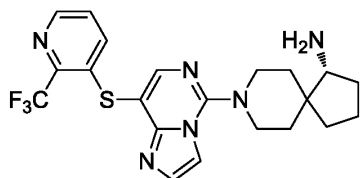
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.10 (s, 1H), 8.00 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 4.03-3.87 (m, 2H), 3.27 (d, $J = 13.6$ Hz, 2H), 3.14 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H), 2.05 (q, $J = 6.4$ Hz, 1H), 1.87-1.42 (m, 9H) ppm; LCMS: m/z 449.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 85: (R)-8-(8-((2-甲基吡啶-3-基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺



^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.25 (dd, $J = 4.7, 1.5$ Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.79 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.23 (dd, $J = 7.9, 1.5$ Hz, 1H), 7.06 (dd, $J = 7.9, 4.7$ Hz, 1H), 3.89-3.70 (m, 2H), 3.17 (dd, $J = 22.2, 10.5$ Hz, 2H), 2.80 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 2.60 (s, 3H), 1.88-1.20 (m, 10H) ppm; LCMS: m/z 395.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

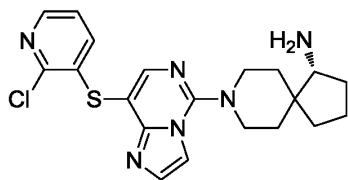
实施例 86: (R)-8-(8-((2-(三氟甲基)吡啶-3-基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺



^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.52 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.21 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 6.52

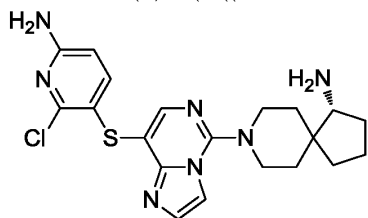
(d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 5.39 (s, 2H), 4.69 (s, 2H), 2.87 (s, 1H), 1.93-1.30 (m, 10H) ppm; LCMS: m/z 449.1 $[M+H]^+$.

实施例 87: (*R*)-8-(8-((2-氯吡啶-3-基)硫代)咪唑并[1,2-*c*]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺



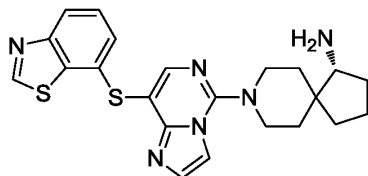
^1H NMR ($\text{CD}_3\text{OD}-d_4$) δ 8.38 (s, 1H), 8.16-8.18 (m, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.81 (m, 2H), 7.23 (m, 1H), 7.14-7.22 (m, 2H), 3.88 (m, 2H), 3.23 (m, 2H), 2.97 (m, 1H), 1.71-2.05 (m, 4H), 1.35-1.68 (m, 6H) ppm; LCMS: m/z 415.1 $[M+H]^+$.

实施例 88: (*R*)-8-(8-((6-氨基-2-氯吡啶-3-基)硫代)咪唑并[1,2-*c*]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺



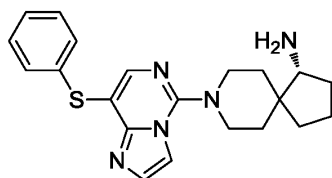
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.33 (s, 1H), 7.74 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 6.73 (s, 2H), 6.38 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.68 (d, $J = 12.5$ Hz, 3H), 3.10 (s, 2H), 2.97 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 2.01-1.31 (m, 10H) ppm. LC-MS: m/z 431.1 $[M+H]^+$.

实施例 89: (*R*)-8-(8-(苯并[d]噻唑-7-基硫代)咪唑并[1,2-*c*]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺



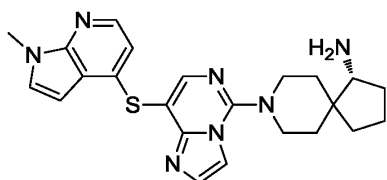
^1H NMR ($\text{CD}_3\text{OD}-d_4$) δ 9.43 (m, 1H), 8.35 (s, 3H), 8.00-8.02 (m, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.76 (m, 1H), 7.56-7.58 (m, 1H), 7.47-7.51 (m, 1H), 7.38-7.40 (m, 1H), 3.80 (m, 2H), 3.17 (m, 2H), 2.98 (m, 1H), 1.71-2.05 (m, 4H), 1.35-1.68 (m, 6H) ppm; LC-MS: m/z 437.1 $[M+H]^+$.

实施例 90: (*R*)-8-(8-(苯基硫代)咪唑并[1,2-*c*]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺



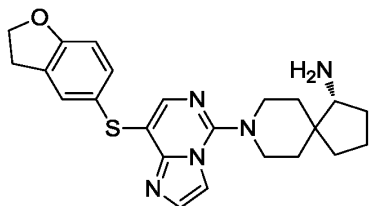
^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.31 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.25 (tq, $J = 14.0$, 7.4 Hz, 5H), 3.84-3.70 (m, 2H), 3.16 (d, $J = 12.4$ Hz, 2H), 3.01 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 1.97 (dd, $J = 13.2$, 7.2 Hz, 1H), 1.86-1.26 (m, 9H) ppm; LCMS: m/z 380.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 91: (*R*)-8-(8-((1-甲基-1H-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)硫代)咪唑并[1,2-*c*]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺



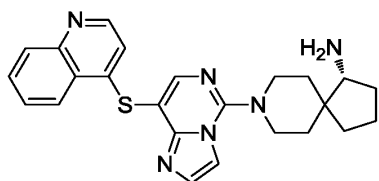
^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.03 (s, 1H), 7.97 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.61-7.49 (m, 2H), 6.56-6.39 (m, 2H), 3.84 (d, $J = 22.6$ Hz, 5H), 3.22 (t, $J = 12.5$ Hz, 2H), 2.98 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H), 2.03-1.33 (m, 10H) ppm; LC-MS: m/z 433.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 92: (*R*)-8-(8-((2,3-二氢苯并呋喃-5-基)硫代)咪唑并[1,2-*c*]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺



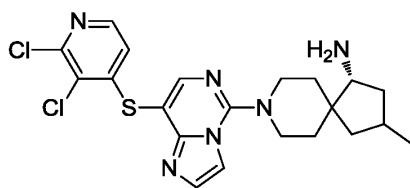
^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.72 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.27 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 4.54 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 3.69 (t, $J = 11.9$ Hz, 2H), 3.11 (dt, $J = 29.5$, 12.5 Hz, 6H), 1.99 (s, 1H), 1.87-1.36 (m, 9H) ppm; LC-MS: m/z 422.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 93: (*R*)-8-(8-(喹啉-4-基硫代)咪唑并[1,2-*c*]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺



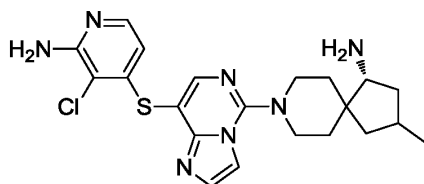
^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.52 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.26 (dd, $J = 8.4$, 1.3 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.04 (dd, $J = 8.5$, 1.2 Hz, 1H), 7.89-7.79 (m, 2H), 7.73 (ddd, $J = 8.2$, 6.8, 1.3 Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 3.91 (dd, $J = 15.3$, 11.3 Hz, 2H), 3.37-3.16 (m, 2H), 3.05 (t, $J = 6.5$ Hz, 1H), 2.10-1.65 (m, 5H), 1.67-1.38 (m, 5H) ppm; LC-MS: m/z 431.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 94: (*1R*)-8-(8-((2,3-二氯吡啶-4-基)硫代)咪唑并[1,2-*c*]嘧啶-5-基)-3-甲基-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺



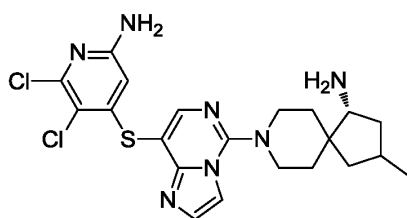
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.32 (s, 1H), 8.09 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 8.00 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 6.71 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 4.03-3.85 (m, 2H), 3.26-3.15 (m, 2H), 2.98 (d, $J = 21.9$ Hz, 1H), 2.14 (dd, $J = 25.3, 11.9$ Hz, 2H), 1.87 (dd, $J = 41.5, 14.7$ Hz, 3H), 1.43 (dd, $J = 32.2, 18.7$ Hz, 2H), 1.28 (dd, $J = 18.2, 8.7$ Hz, 1H), 1.12 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 1.05-0.93 (m, 3H) ppm; LC-MS: m/z 462.8 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 95: (1R)-8-(8-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-3-甲基-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺



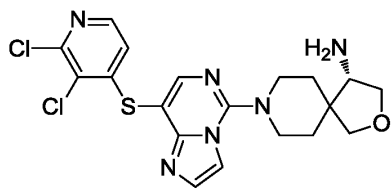
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.36 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.63-7.49 (m, 2H), 6.34 (s, 2H), 5.78 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 3.98-3.83 (m, 2H), 3.18 (dd, $J = 27.6, 14.3$ Hz, 2H), 3.06-2.94 (m, 1H), 2.23-2.07 (m, 2H), 1.96-1.89 (m, 1H), 1.86-1.67 (m, 2H), 1.51-1.33 (m, 2H), 1.33-1.20 (m, 1H), 1.21-1.09 (m, 1H), 1.08-0.94 (m, 3H) ppm; LC-MS: m/z 443.8 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 96: (1R)-8-(8-((6-氨基-2,3-二氯吡啶-4-基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-3-甲基-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺



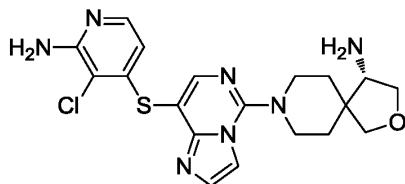
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.33 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 6.33 (s, 2H), 5.62 (s, 1H), 4.00-3.86 (m, 2H), 3.17 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 3.07-2.95 (m, 1H), 2.25-2.07 (m, 2H), 1.94 (dd, $J = 12.0, 8.2$ Hz, 2H), 1.79 (dd, $J = 28.2, 13.0$ Hz, 2H), 1.45 (dd, $J = 33.4, 19.7$ Hz, 2H), 1.34-1.11 (m, 2H), 1.01 (dd, $J = 18.3, 10.3$ Hz, 3H); LCMS: m/z 447.8 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 97: (S)-8-(8-((2,3-二氯吡啶-4-基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺



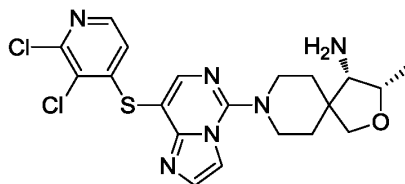
^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.19 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.00 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 6.72 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.02 (dd, J = 8.8, 6.4 Hz, 1H), 3.85 (dd, J = 17.4, 13.7 Hz, 2H), 3.72 (dd, J = 21.2, 8.6 Hz, 2H), 3.43 (dd, J = 9.0, 4.8 Hz, 2H), 3.25 (dd, J = 15.2, 9.6 Hz, 2H), 1.98-1.86 (m, 1H), 1.85-1.73 (m, 1H), 1.61 (s, 2H); LC-MS: m/z 451.7 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 98: (S)-8-(8-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)咪唑并[1,2-*c*]嘧啶-5-基)-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺



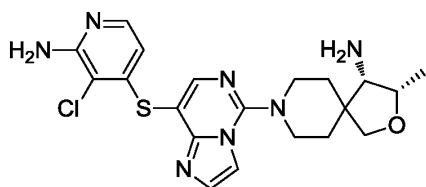
^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.14 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.55 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 6.35 (s, 2H), 5.78 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.10 (dd, J = 9.9, 6.0 Hz, 1H), 3.92-3.76 (m, 4H), 3.69 (dd, J = 10.1, 3.1 Hz, 1H), 3.53 (s, 1H), 3.24 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 1.99-1.83 (m, 2H), 1.73 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 1.24 (d, J = 6.4 Hz, 1H) ppm; LC-MS: m/z 431.8 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 99: (3*S*,4*S*)-8-(8-((2,3-二氯吡啶-4-基)硫代)咪唑并[1,2-*c*]嘧啶-5-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺



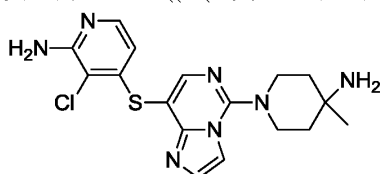
^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.17 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.00 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.57 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.12 (dt, J = 12.1, 6.1 Hz, 1H), 3.85-3.67 (m, 3H), 3.57 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.41 (dd, J = 26.4, 9.0 Hz, 2H), 3.06 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 1.99-1.81 (m, 2H), 1.68 (dd, J = 27.9, 14.6 Hz, 2H), 1.13 (d, J = 6.4 Hz, 3H) ppm; LC-MS: m/z 464.8 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 100: (3*S*,4*S*)-8-(8-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)咪唑并[1,2-*c*]嘧啶-5-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺



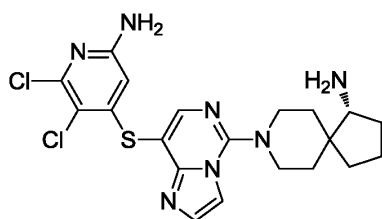
^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.21 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.61-7.50 (m, 2H), 6.34 (s, 2H), 5.79 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.11 (dt, J = 12.3, 6.3 Hz, 1H), 3.73 (d, J = 8.5 Hz, 3H), 3.56 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.38-3.26 (m, 2H), 3.05 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 1.99-1.81 (m, 2H), 1.67 (dd, J = 26.4, 15.3 Hz, 2H), 1.18-1.02 (m, 3H) ppm; LC-MS: m/z 445.8 [M+H]⁺.

实施例 101: 4-((5-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)咪唑并[1,2-*c*]嘧啶-8-基)硫代)-3-氯吡啶-2-胺



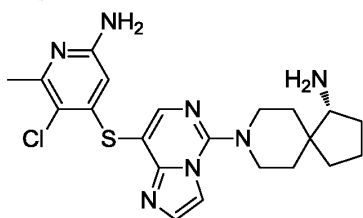
^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.00 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.54 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 6.29 (s, 2H), 5.79 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 3.60 (d, J = 4.3 Hz, 4H), 1.77-1.53 (m, 4H), 1.19 (s, 3H) ppm; LC-MS: m/z 390.1 [M+H]⁺.

实施例 102: (R)-8-(8-((6-氨基-2,3-二氯吡啶-4-基)硫代)咪唑并[1,2-*c*]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺



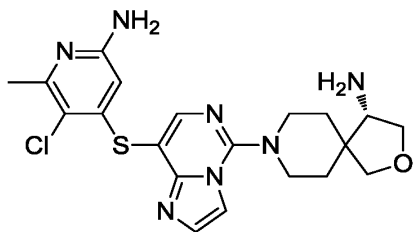
^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.05 (s, 1H), 7.85 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 6.32 (s, 2H), 5.62 (s, 1H), 3.90 (dd, J = 13.2, 8.5 Hz, 2H), 3.23 (q, J = 11.9, 11.0 Hz, 2H), 2.77 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 1.90-1.77 (m, 4H), 1.67-1.53 (m, 2H), 1.45-1.28 (m, 4H) ppm; LCMS: m/z 466.1 [M+H]⁺.

实施例 103: (R)-8-(8-((6-氨基-3-氯-2-甲基吡啶-4-基)硫代)咪唑并[1,2-*c*]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺



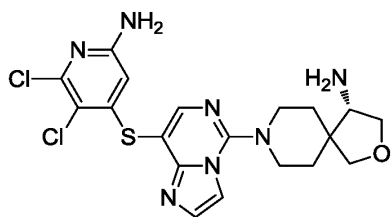
^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.88 (s, 4H), 7.66 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 5.81 (s, 1H), 3.96 (t, J = 13.9 Hz, 2H), 3.37-3.23 (m, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.14-2.05 (m, 1H), 1.88-1.46 (m, 9H); LC-MS: m/z 443.8 [M+H]⁺.

实施例 104: (S)-8-(8-((6-氨基-3-氯-2-甲基吡啶-4-基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺



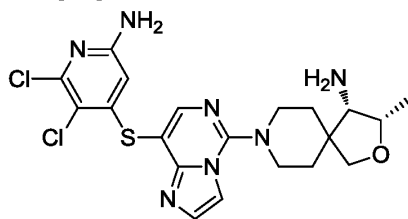
^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.17 (d, J = 4.9 Hz, 3H), 7.91 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 5.81 (s, 1H), 4.13 (dd, J = 10.4, 5.8 Hz, 1H), 3.90 (d, J = 9.0 Hz, 3H), 3.80 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.74 (dd, J = 10.3, 2.6 Hz, 1H), 3.63 (s, 1H), 3.40 (dd, J = 12.6, 8.6 Hz, 1H), 3.30 (dd, J = 12.6, 9.4 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.95-1.81 (m, 2H), 1.75 (d, J = 10.3 Hz, 2H); LC-MS: m/z 445.8 [M+H]⁺.

实施例 105: (S)-8-(8-((6-氨基-2,3-二氯吡啶-4-基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺



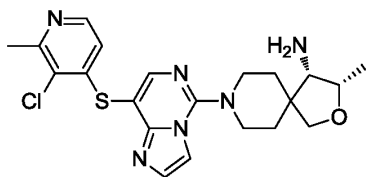
^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.16 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 6.33 (s, 2H), 5.62 (s, 1H), 4.06 (dd, J = 9.6, 6.2 Hz, 1H), 3.93-3.74 (m, 4H), 3.56 (dd, J = 9.5, 4.0 Hz, 1H), 3.26 (s, 3H), 1.98-1.80 (m, 2H), 1.67 (s, 2H) ppm; LC-MS: m/z 466.6 [M+H]⁺.

实施例 106: (3*S*,4*S*)-8-(8-((6-氨基-2,3-二氯吡啶-4-基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺



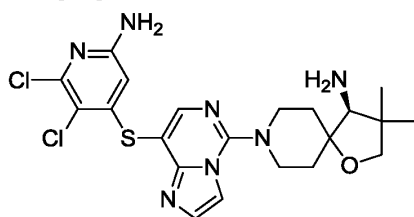
^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.18 (s, 3H), 8.08 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 6.35 (s, 2H), 5.64 (s, 1H), 4.31-4.16 (m, 1H), 4.03-3.83 (m, 3H), 3.71 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.46 (s, 1H), 3.24 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 2.03 (t, J = 12.3 Hz, 2H), 1.75 (dd, J = 41.2, 13.7 Hz, 2H), 1.24 (d, J = 6.5 Hz, 3H); LCMS: m/z 479.7 [M+H]⁺.

实施例 107 : (3*S*,4*S*)-8-(8-((3-氯-2-甲基吡啶-4-基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺



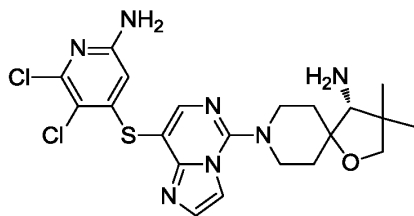
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.06 (s, 1H), 8.01 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 6.50 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 4.15-4.05 (m, 1H), 3.74-3.66 (m, 5H), 3.45-3.42 (m, 1H), 3.03 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.00-1.60 (m, 4H), 1.12 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H) ppm; LC-MS: m/z 445.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 108: (S)-8-(8-((6-氨基-2,3-二氯吡啶-4-基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-3,3-二甲基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺



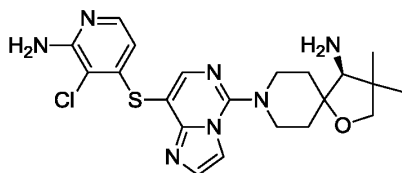
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.23 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 6.34 (s, 2H), 5.64 (s, 1H), 3.95 (d, $J = 14.3$ Hz, 2H), 3.55 (s, 1H), 3.44 (s, 1H), 3.31 (d, $J = 11.5$ Hz, 2H), 2.69 (s, 1H), 1.94 (d, $J = 12.4$ Hz, 2H), 1.66 (t, $J = 11.9$ Hz, 2H), 1.06-0.99 (m, 3H), 0.94 (d, $J = 14.9$ Hz, 3H); LC-MS: m/z 493.7 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 109: (R)-8-(8-((6-氨基-2,3-二氯吡啶-4-基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-3,3-二甲基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺



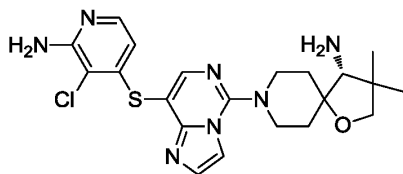
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.15 (s, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 5.63 (s, 1H), 4.03 (s, 2H), 3.59 (d, $J = 14.4$ Hz, 2H), 3.38 (s, 2H), 3.09 (s, 1H), 1.83 (s, 4H), 1.16 (s, 3H), 1.07 (s, 3H); LC-MS: m/z 493.7 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 110: (S)-8-(8-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-3,3-二甲基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺



^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.16 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.61-7.51 (m, 2H), 6.33 (s, 2H), 5.80 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.00-3.88 (m, 2H), 3.55 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.46 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.32-3.27 (m, 2H), 2.73 (s, 1H), 1.98-1.86 (m, 2H), 1.68 (s, 2H), 1.00 (d, J = 29.6 Hz, 6H); LC-MS: m/z 459.8 [M+H]⁺.

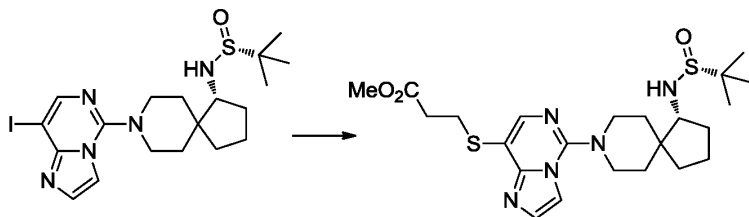
实施例 111: (*R*)-8-(8-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)咪唑并[1,2-*c*]嘧啶-5-基)-3,3-二甲基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺



^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.15 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.55 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 6.33 (s, 2H), 5.80 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.01-3.91 (m, 2H), 3.56 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.48 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.32-3.26 (m, 2H), 2.80 (s, 1H), 1.97-1.88 (m, 2H), 1.70 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 1.06 (s, 3H), 0.99 (s, 3H); LC-MS: m/z 459.8 [M+H]⁺.

实施例 112: (*R*)-8-(8-((3-氯-2-甲氧基吡啶-4-基)硫代)咪唑并[1,2-*c*]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺的合成

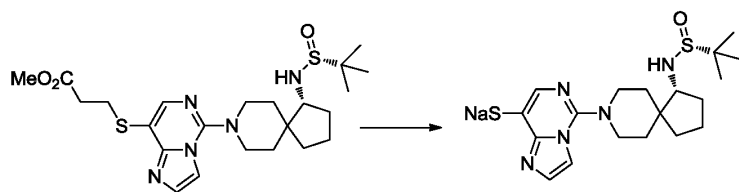
步骤一: ((*R*)-1-((*R*)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基)咪唑并[1,2-*c*]嘧啶-8-基)硫代)丙酸甲酯



在氮气保护下向 100 mL 的单口烧瓶中依次加入(*R*)-N-((*R*)-8-(8-碘咪唑并[1,2-*c*]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-基)-2-甲基丙烷-2-磺酰胺 (500 mg, 1.0 mmol)、巯基丙酸甲酯 (132 mg, 1.1 mmol)、Pd₂(dba)₃ (46 mg, 0.05 mmol)、Xantphos (58 mg, 0.10 mmol)、DIPEA (258 mg, 2.0 mmol) 和 1,4-二氧六环溶液 (30 mL), 该混合物在氮气保护下加热 100 °C 搅拌反应 4 小时。反应完毕后, 冷却至室温, 过滤并在减压浓缩得到的残留物通过硅胶色谱法纯化 (0 至 30% 梯度的乙酸乙酯/石油醚), 得到 ((*R*)-1-((*R*)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基)咪唑并[1,2-*c*]嘧啶-8-基)硫代)丙酸甲酯 (380 mg, 收率: 77%)。

LCMS: m/z 494.2 [M+H]⁺.

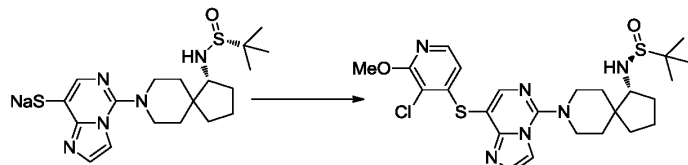
步骤二: ((*R*)-1-((*R*)-1,1-二甲基乙基亚磺酰基)氨基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基)咪唑并[1,2-*c*]嘧啶-8-基)硫醇盐



向干燥的 100 mL 圆底烧瓶中依次加入((*R*)-1-((*R*)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基)咪唑并[1,2-*c*]嘧啶-8-基)硫代)丙酸甲酯 (380 mg, 0.77 mmol) 和四氢呋喃 (20 mL), 然后再室温下缓慢滴加乙醇钠的乙醇溶液 (21%, 3 mL), 该反应液在室温搅拌 1 小时。减压下浓缩, 得到粗品((*R*)-1-((*R*)-1,1-二甲基乙基亚磺酰氨基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基)咪唑并[1,2-*c*]嘧啶-8-基)硫醇盐 (400 mg) 无需纯化。

LC-MS: m/z 408.2 $[M+H]^+$.

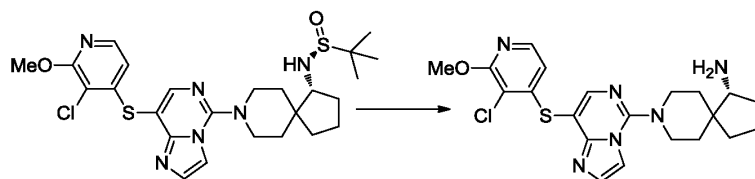
步骤三: (*R*)-*N*-((*R*)-8-(8-((3-氯-2-甲氧基吡啶-4-基)硫代)咪唑并[1,2-*c*]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺)



在氮气保下向 100 mL 的单口烧瓶中依次加入粗品((*R*)-1-((*R*)-1,1-二甲基乙基亚磺酰氨基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基)咪唑并[1,2-*c*]嘧啶-8-基)硫醇盐 (100 mg, 0.23 mmol)、3-氯-4-碘-2-甲氧基吡啶 (71 mg, 0.26 mmol)、 $Pd_2(dba)_3$ (22 mg, 0.024 mmol)、Xantphos (28 mg, 0.048 mmol)、DIPEA (62 mg, 0.48 mmol) 和 1,4-二氧六环溶液 (10 mL), 该混合物在氮气保护下加热 100 °C 搅拌反应 4 小时。反应完毕后, 冷却至室温, 过滤并在减压浓缩得到的残留物通过硅胶色谱法纯化 (0 至 30% 梯度的乙酸乙酯/甲醇), 得到(*R*)-*N*-((*R*)-8-(8-((3-氯-2-甲氧基吡啶-4-基)硫代)咪唑并[1,2-*c*]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 (51 mg, 收率: 40%)。

LCMS: m/z 549.2 $[M+H]^+$.

步骤四: (*R*)-8-(8-((3-氯-2-甲氧基吡啶-4-基)硫代)咪唑并[1,2-*c*]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺



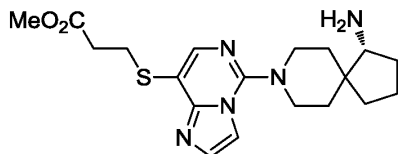
在氮气保下向 100 mL 的单口烧瓶中依次加入(*R*)-*N*-((*R*)-8-(8-((3-氯-2-甲氧基吡啶-4-基)硫代)咪唑并[1,2-*c*]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 (40 mg, 0.09 mmol) 和甲醇 (2.3 mL), 在室温下滴加盐酸 1,4-二氧六环溶液 (0.23 mL, 4M), 该混合物在室温下搅拌反应 1 小时。反应完毕后, 冷却至室温, 过滤并在减压浓缩得到的残留物通过高效液相制备色谱纯化得到 (*R*)-8-(8-

((3-氯-2-甲氧基吡啶-4-基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺 (15 mg, 收率: 37%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.05 (s, 1H), 7.83 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 6.28 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.88 (d, *J* = 9.4 Hz, 2H), 3.23 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 2.76 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 1.80 (d, *J* = 11.4 Hz, 4H), 1.66-1.52 (m, 2H), 1.44-1.29 (m, 4H). LCMS: *m/z* 445.1 [M+H]⁺.

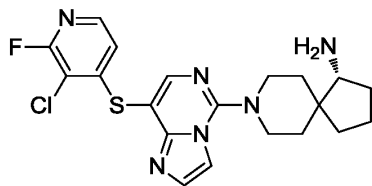
按照实施例 112 的合成方法, 可以合成以下化合物:

实施例 113: (R)-3-((5-(1-氨基-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-8-基)硫代)丙酸甲酯



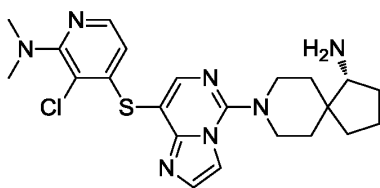
^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.73 (d, *J* = 2.7 Hz, 2H), 7.64 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 3.70 (d, *J* = 4.0 Hz, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.26 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.15-3.04 (m, 3H), 2.61 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.05-1.68 (m, 5H), 1.66-1.37 (m, 5H) ppm; LC-MS: *m/z* 390.1 [M+H]⁺.

实施例 114: (R)-8-(8-((3-氯-2-氟吡啶-4-基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺



^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.10 (s, 1H), 7.86-7.80 (m, 2H), 7.58 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 6.66 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 3.95 (d, *J* = 12.7 Hz, 2H), 3.28 (s, 2H), 2.95 (s, 1H), 1.97-1.80 (m, 4H), 1.66 (d, *J* = 32.2 Hz, 2H), 1.56-1.41 (m, 4H) ppm; LCMS: *m/z* 434.1 [M+H]⁺.

实施例 115: (R)-8-(8-((3-氯-2-(二甲基氨基)吡啶-4-基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺



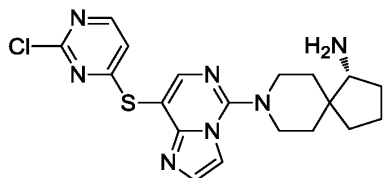
^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.03 (s, 1H), 7.83 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 6.15 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 3.98-3.79 (m, 2H), 3.23 (d, *J* = 11.6 Hz, 3H), 2.90 (s, 6H), 2.77 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 1.83-1.74 (m, 7H), 1.69-1.51 (m, 3H), 1.49-1.27 (m, 5H) ppm; LCMS: *m/z* 458.2 [M+H]⁺.

实施例 116: (R)-4-((5-(1-氨基-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-8-基)硫代)二氢吡啶-2,3-二酮

(s, 1H), 7.01 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 3.88 (d, $J = 9.4$ Hz, 2H), 3.23 (d, $J = 11.6$ Hz, 2H), 2.76 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 1.70-1.32 (m, 9H); LCMS: m/z 416.1 $[M+H]^+$.

按照实施例 117 的合成方法, 可以合成以下化合物:

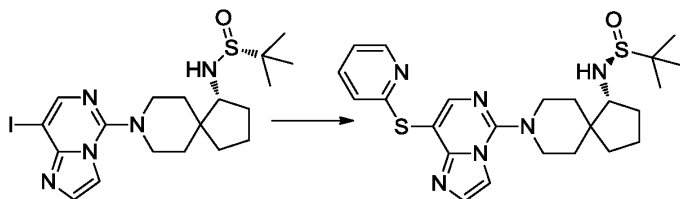
实施例 118: (*R*)-8-(8-((2-氯嘧啶-4-基)硫代)咪唑并[1,2-*c*]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.37 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.61 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 3.93 (t, $J = 12.9$ Hz, 2H), 3.25 (s, 2H), 3.09 (s, 1H), 2.03 (s, 1H), 1.81 (dd, $J = 19.3, 13.3$ Hz, 4H), 1.65-1.46 (m, 5H) ppm; LCMS: m/z 416.1 $[M+H]^+$.

实施例 119: 化合物(*R*)-8-(8-(吡啶-2-基硫代)咪唑并[1,2-*c*]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺的制备

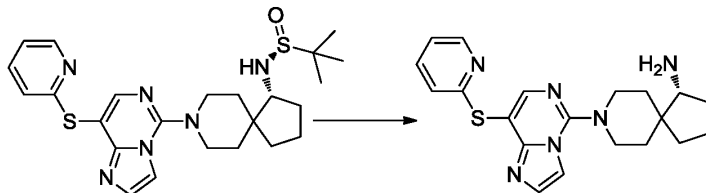
步骤一: (*R*)-2-甲基-N-(*R*)-8-(8-(吡啶-2-基硫代)咪唑并[1,2-*c*]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-基)丙烷-2-亚磺酰胺



在氮气保下向 100 mL 的单口烧瓶中依次加入(*R*)-N-((*R*)-8-(8-碘咪唑并[1,2-*c*]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-基)-2-甲基丙烷-2-磺酰胺 (50 mg, 0.10 mmol)、吡啶-2-硫醇 (13 mg, 0.12 mmol)、 $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ (4 mg, 0.01 mmol)、BINAM (3 mg, 0.01 mmol) 和 1, 4-二氧六环 (3 mL), 然后加入碳酸铯 (65 mg, 0.2 mmol), 反应液在 100°C 下加热搅拌 16h。反应液冷却后, 减压浓缩得到的残留物通过硅胶色谱法纯化 (0 至 50%梯度的乙酸乙酯/甲醇), 得到(*R*)-2-甲基-N-(*R*)-8-(8-(吡啶-2-基硫代)咪唑并[1,2-*c*]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-基)丙烷-2-亚磺酰胺 (20 mg, 收率: 41%)。

LCMS: m/z 485.2 $[M+H]^+$.

步骤二: (*R*)-8-(8-(吡啶-2-基硫代)咪唑并[1,2-*c*]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺



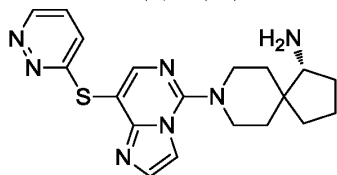
使用实施例 37 步骤二相同的方法, (*R*)-2-甲基-N-(*R*)-8-(8-(吡啶-2-基硫代)咪唑并[1,2-*c*]嘧啶-5-基)-

8-氮杂螺[4.5]癸烷哌嗪-1-基)丙烷-2-亚磺酰胺脱除亚磺酰基后得到(R)-8-(8-(吡啶-2-基硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺。

^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 8.34 (d, $J = 3.1$ Hz, 2H), 8.02 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.63-7.48 (m, 2H), 7.11 (dd, $J = 7.3, 4.9$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 3.86 (t, $J = 13.0$ Hz, 2H), 3.22 (t, $J = 12.4$ Hz, 2H), 3.03 (t, $J = 6.5$ Hz, 1H), 2.04-1.35 (m, 10H) ppm; LCMS: m/z 381.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

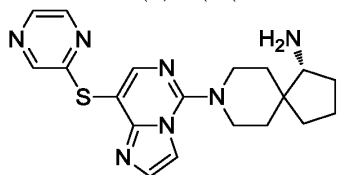
按照实施例 119 的合成方法, 可以合成以下化合物:

实施例 120: (R)-8-(8-(吡嗪-3-基硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺



^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 8.97 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.48 (dd, $J = 8.9, 4.9$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.25 (d, $J = 12.2$ Hz, 3H), 3.18 (s, 1H), 1.86-1.46 (m, 9H); LCMS: m/z 382.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

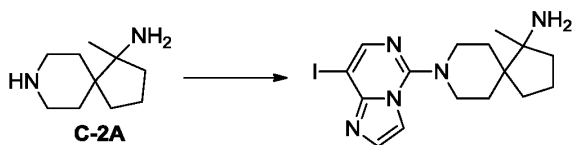
实施例 121: (R)-8-(8-(吡啶-2-基硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺



^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 8.41 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 3.89 (t, $J = 12.8$ Hz, 2H), 3.24 (d, $J = 12.2$ Hz, 2H), 2.06-1.46 (m, 9H); LCMS: m/z 382.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 122: 化合物 8-(8-((6-氨基-2,3-二氯吡啶-4-基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1-甲基-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺的制备

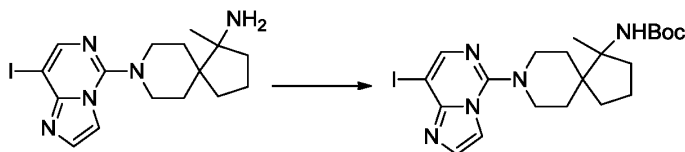
步骤一: 8-(8-碘咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1-甲基螺[4.5]癸烷-1-胺



在 0℃ 下, 向 5-氯-8-碘咪唑并[1,2-c]嘧啶 (56 mg, 0.2 mmol) 的无水 DMF 溶液 (10 mL) 中加入 1-甲基-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺 (40 mg, 0.24 mmol), 然后加入二异丙基乙胺 (51.6 mg, 0.4 mmol), 反应液在 0℃ 搅拌 1 小时。反应完毕后, 此反应液直接用于下一步反应。

LCMS: m/z 412.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

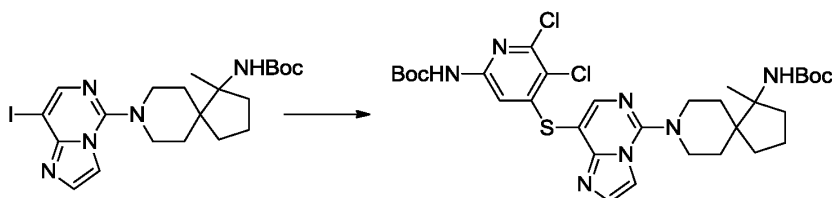
步骤二: (8-(8-碘咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1-甲基螺[4.5]癸烷-1-基)氨基甲酸叔丁酯



将上一步中的溶液中，加入 $(\text{Boc})_2\text{O}$ (87 mg, 0.4 mmol) 然后加入二异丙基乙胺 (51.6 mg, 0.4 mmol)，反应液在室温搅拌 4 小时。反应完毕后，加入水淬灭反应，然后用乙酸乙酯 (3×10 mL) 萃取。合并的有机相用无水硫酸钠干燥。过滤并减压下浓缩。将得到的残留物通过硅胶色谱法纯化 (0 至 30% 梯度的乙酸乙酯/石油醚) 得到 (8-(8-碘咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1-甲基螺[4.5]癸烷-1-基) 氨基甲酸叔丁酯 (15 mg, 以上两步收率: 7%)

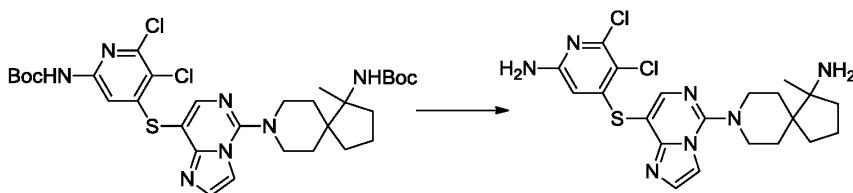
LC-MS: $m/z = 512.0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

步骤三: (8-(8-((叔丁氧羰基)氨基)-2,3-二氯吡啶-4-基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-甲基螺环[4.5]癸烷-1-基)氨基甲酸叔丁酯。



按照实施例 76 中步骤一的合成方法, (8-(8-碘咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1-甲基螺[4.5]癸烷-1-基)氨基甲酸叔丁酯与 6-((叔丁氧羰基)氨基)-2,3-二氯吡啶-4-硫醇钠偶联后得到 (8-(8-((叔丁氧羰基)氨基)-2,3-二氯吡啶-4-基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-甲基螺环[4.5]癸烷-1-基)氨基甲酸叔丁酯 (4 mg, 收率: 15%)。LC-MS: m/z 678.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

步骤四: 4-((5-(1-氨基-1-甲基螺[4.5]癸烷-8-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-8-基)硫代)-5,6-二氯吡啶-2-胺。



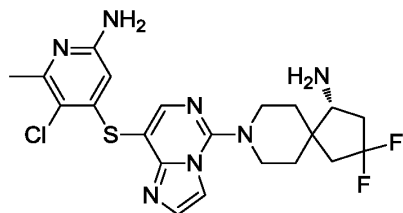
按照实施例 21 步骤三的合成方法, (8-(8-((叔丁氧羰基)氨基)-2,3-二氯吡啶-4-基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-甲基螺环[4.5]癸烷-1-基)氨基甲酸叔丁酯脱 Boc 保护后得到 4-((5-(1-氨基-1-甲基螺[4.5]癸烷-8-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-8-基)硫代)-5,6-二氯吡啶-2-胺 (2 mg, 收率: 60%)

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.10 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 6.42 (s, 2H), 5.63 (s, 1H), 4.06 (s, 2H), 3.18 (t, $J = 12.4$ Hz, 2H), 1.96-1.37 (m, 9H), 1.26 (s, 3H), 0.98-0.84 (m, 1H) ppm; LC-MS: $m/z = 478.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

按照实施例 122 的合成方法, 可以合成如下化合物:

实施例 123: (R)-8-(8-((6-氨基-3-氯-2-甲基-吡啶-4-基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-3,3-二氟-8-氮

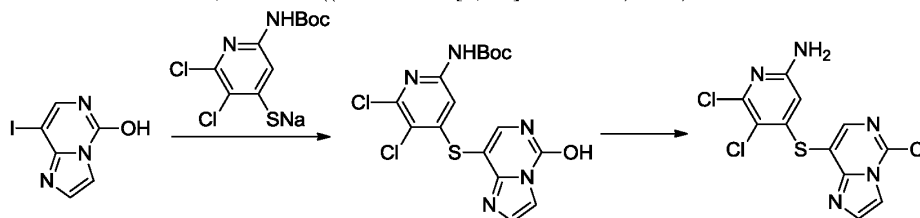
杂螺[4.5]癸烷-1-胺



^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.19 (s, 2H), 8.07 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 5.65 (s, 1H), 3.99 (t, $J = 15.1$ Hz, 2H), 3.62-3.55 (m, 3H), 2.74-2.63 (m, 2H), 2.44-2.33 (m, 5H), 2.01 (t, $J = 11.8$ Hz, 1H), 1.85-1.60 (m, 3H) ppm; LC-MS: $m/z = 480.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 124: 化合物(R)-8-(8-((6-氨基-2,3-二氯吡啶-4-基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-3,3-二氟-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺的制备

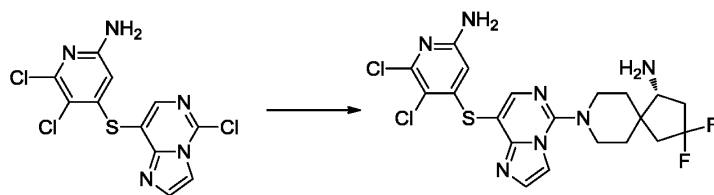
步骤一和步骤二: 5,6-二氯-4-((5-氯咪唑并[1,2-c]嘧啶-8-基)硫代)吡啶-2-胺



按照实施例 1 中步骤三和步骤四的合成方法, 8-碘咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-酚与 6-((叔-丁氧基羰基)氨基)-2,3-二氯吡啶-4-硫醇酸钠偶联并卤化后得到 5,6-二氯-4-((5-氯咪唑并[1,2-c]嘧啶-8-基)硫代)吡啶-2-胺。

LC-MS: m/z 347.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$

步骤三: (R)-8-(8-((6-氨基-2,3-二氯吡啶-4-基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-3,3-二氟-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺

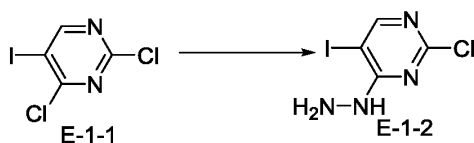


按照实施例 23 的合成方法, 5,6-二氯-4-((5-氯咪唑并[1,2-c]嘧啶-8-基)硫代)吡啶-2-胺被(R)-3,3-二氟-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺取代后得到(R)-8-(8-((6-氨基-2,3-二氯吡啶-4-基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-3,3-二氟-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.35 (s, 2H), 8.06 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 6.31 (s, 2H), 5.62 (s, 1H), 3.92 (d, $J = 14.9$ Hz, 2H), 3.21 (d, $J = 12.8$ Hz, 3H), 3.07 (t, $J = 8.1$ Hz, 2H), 2.12-1.98 (m, 3H), 1.91 (d, $J = 12.4$ Hz, 2H), 1.47 (t, $J = 16.6$ Hz, 3H) ppm; LC-MS: m/z 501.7 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 1-2: 中间体 5-氯-8-碘-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶 (E-1) 的制备

步骤一：2-氯-4-胍基-5-碘嘧啶



向干燥的 100 mL 烧瓶中加入 2,4-二氯-5-碘嘧啶 (25 g, 91 mmol) 和无水乙醇 (20 mL)。在 0℃ 条件下缓慢加入水合肼 (13.66 g, 272.9 mmol)。将混合物在室温下搅拌反应 2 小时，出现大量固体，过滤，然后用乙醇洗涤，真空下干燥得到棕色固体 2-氯-4-胍基-5-碘嘧啶 (20 g, 收率: 81 %)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.29 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 4.08 (s, 2H) ppm; LC-MS: m/z 271.1 [M+H]⁺。

步骤二：5-氯-8-碘-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶

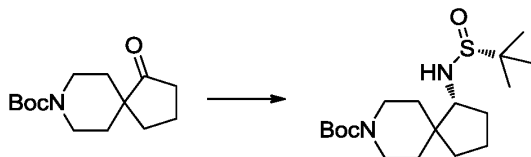


向干燥的 50 mL 封管中依次加入 2-氯-4-胍基-5-碘嘧啶 (10 g, 37 mmol) 和原甲酸三甲酯 (3.92 g, 37 mmol)。在氮气条件下，将混合物加热至 80℃ 搅拌反应 5 小时。反应完毕后，反应液冷却至室温，将混合物缓慢倒入饱和碳酸氢钠溶液中，并使用乙酸乙酯 (3×100 mL) 萃取，混合有机层并使用饱和食盐水洗涤，经无水硫酸钠干燥，过滤并浓缩得到产品后，使用硅胶柱色谱分离 (乙酸乙酯: 石油醚 = 1: 1) 得到 5-氯-8-碘咪唑并[1,2-c]嘧啶 (5.7 g, 产率 55 %)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.69 (s, 1H), 8.28 (s, 1H) ppm; LC-MS: m/z 280.1 [M+H]⁺。

实施例 2-2: 中间体(R)-2-甲基-N-((R)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-基)丙烷-2-亚磺酰胺 (C-1A-2) 的制备

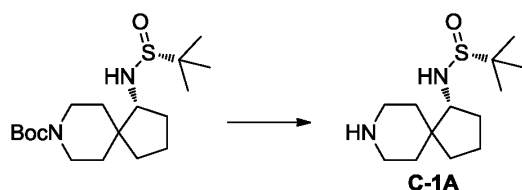
步骤一: (R)-1-((R)-1,1-二甲基乙基亚磺酰氨基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸叔丁酯



在干燥的 100 mL 单口瓶中依次加入 1-氧代-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸叔丁酯 (2.53 g, 10 mmol)，四乙氧基钛 (6.84 g, 30 mmol) 和 50 mL 的四氢呋喃，在加热回流下搅拌反应 4 小时。冷却到室温后，加入甲醇 (10 mL) 随后加入硼氢化锂 (0.65 g, 30 mmol)。将得到的混合物在室温下搅拌反应 3 小时。缓慢加入甲醇以淬灭过量的硼氢化物，随后加入盐水。将得到的混合物搅拌 15 分钟然后通过硅藻土过滤。将含水的混合物用乙酸乙酯 (3 x 50 mL) 萃取。合并的有机相用 MgSO₄ 干燥，过滤，并在减压下除去挥发物。将得到的残留物通过硅胶色谱法纯化 (0 至 50% 梯度的乙酸乙酯: 石油醚) 得到白色固体 (R)-1-((R)-1,1-二甲基乙基亚磺酰氨基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸叔丁酯 (2.86 g, 收率: 80 %)。

LC-MS: m/z 359.1 [M+H]⁺。

步骤二: (R)-2-甲基-N-((R)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-基)丙烷-2-亚磺酰胺 (C-1A-2)

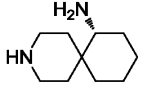
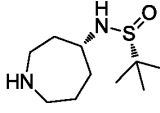
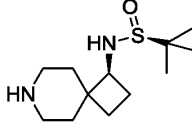


将(R)-1-((R)-1,1-二甲基乙基亚磺酰氨基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸叔丁酯(2.86 g, 8 mmol)和浓硫酸(2.0 mL, 32 mmol)的二氧六环(50 mL)的溶液在室温下搅拌反应2小时。加入Na₂CO₃饱和水溶液直到pH 11, 并将含水的混合物用DCM(3x50 mL)萃取。将合并的有机相用盐水洗涤, 用Na₂SO₄干燥, 过滤, 并在减压下除去挥发物, 得到白色固体(R)-2-甲基-N-((R)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-基)丙烷-2-亚磺酰胺 **C-1A-2** (1.86 g, 收率: 90 %)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 4.82 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 3.04 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 2.81 (ddd, *J* = 12.1, 8.0, 4.0 Hz, 2H), 2.60-2.51 (m, 2H), 1.92-1.14 (m, 10H), 1.12 (s, 9H) ppm; LC-MS: *m/z* 259.1 [M+H]⁺.

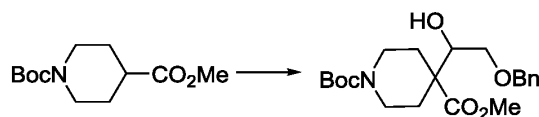
按照实施例2的合成方法, 用类似的起始原料反应得到以下中间体 **C-1B-2**、**C-1C-2**、**C-1D-2**、**C-1E-2**、**C-1F-2**、**C-1G-2**、**C-1H-2**。

编号	中文名称	结构式	分析数据
C-1B-2	(R)-2-甲基-N-((R)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-1-基)丙烷-2-亚磺酰胺		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 3.56 (t, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 3.51-3.20 (m, 2H), 3.18-2.97 (m, 2H), 2.34 (d, <i>J</i> = 10.1 Hz, 1H), 2.06-1.83 (m, 3H), 1.70 (dt, <i>J</i> = 26.3, 12.0 Hz, 3H), 1.52 (t, <i>J</i> = 10.0 Hz, 1H), 1.19 (s, 9H) ppm; LC-MS: <i>m/z</i> 244.1 [M+H] ⁺ .
C-1C-2	(R)-2-甲基-N-(7-氮杂螺[3.5]壬烷-2-基)丙烷-2-亚磺酰胺		LC-MS: <i>m/z</i> 244.1 [M+H] ⁺
C-1D-2	(S)-2-甲基-N-((S)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-基)丙烷-2-亚磺酰胺		LC-MS: <i>m/z</i> 259.1 [M+H] ⁺
C-1E-2	(R)-2-甲基-N-((7R)-2-氮杂螺[4.4]壬烷-7-基)丙烷-2-亚磺酰胺		LC-MS: <i>m/z</i> 245.1 [M+H] ⁺

C-1F-2	(R)-2-甲基-N-((R)-3-氮杂螺[5.5]十一烷-7-基)丙烷-2-亚磺酰胺		LC-MS: m/z 169.1 [M+H] ⁺
C-1G-2	(R)-N-((R)-氮杂环庚烷-4-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺		LC-MS: m/z 219.1 [M+H] ⁺
C-1H-2	(S)-2-甲基-N-((S)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-1-基)丙烷-2-亚磺酰胺		LC-MS: m/z 245.2 [M+H] ⁺

实施例 3-2: 中间体(R)-2-甲基-N-((S)-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-基)丙烷-2-亚磺酰胺 (C-II-2) 的制备

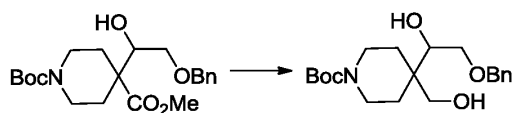
步骤一: 4-(2-(苄氧基)-1-羟基乙基)哌啶-1,4-二甲酸 1-叔丁基-4-甲酯



在氮气保护下, 向干燥的 500 mL 三口烧瓶依次加入 1-叔丁基-4-甲基哌啶-1,4-二甲酸酯 (45 g, 180 mmol) 和四氢呋喃 (400 mL), 然后溶液冷却到-78 °C, 并滴加 LiHMDS (261 mL, 261 mmol)。滴加完毕后升至室温, 并在室温下搅拌 3 小时。然后重新冷却到-78 °C, 缓慢滴加苄氧基乙醛 (46 g, 300 mmol) 的四氢呋喃 (50 mL) 溶液。反应液慢慢升至室温并搅拌 2.5 小时。反应完毕后, 加入饱和 NH₄Cl 溶液 (200 mL) 淬灭反应。将其用乙酸乙酯 (3 x 200 mL) 萃取。合并的有机相用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 将得到的残留物通过硅胶色谱法纯化 (0 至 50% 梯度的乙酸乙酯/石油醚), 得到 4-(2-(苄氧基)-1-羟基乙基)哌啶-1,4-二甲酸 1-叔丁基-4-甲酯 (52 g, 收率: 73.3 %)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.36-7.30 (m, 5H), 4.50 (s, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.73 -3.65 (m, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.59-3.48 (m, 3H), 2.88 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 2.23 (dd, J = 13.7, 2.7 Hz, 1H), 2.04-1.88 (m, 2H), 1.74 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 1.56 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 1.44 (s, 9H) ppm; LC-MS: m/z 294.1 [M+H]⁺。

步骤二: 4-(2-(苄氧基)-1-羟基乙基)-4-(羟基甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

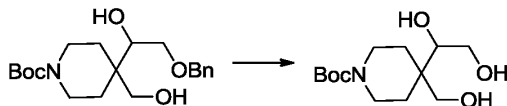


向干燥的 500 mL 三口烧瓶中依次加入 4-(2-(苄氧基)-1-羟基乙基)哌啶-1,4-二甲酸-1-叔丁基-4-甲酯 (51.4 g, 130 mmol) 和四氢呋喃 (500 mL) 溶液, 然后向溶液中加入 LiBH₄ (11.44 g, 520 mmol), 并

室温搅拌 6 小时。反应完毕后,使用饱和 NaHCO_3 (200 mL) 淬灭反应。用乙酸乙酯 (3 x 200 mL) 萃取。将合并的有机相用 Na_2SO_4 干燥,过滤,滤液减压浓缩,并将得到的残留物通过硅胶色谱法纯化 (0 至 50%梯度的乙酸乙酯/石油醚),得到 4-(2-(苄氧基)-1-羟基乙基)-4-(羟基甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (27 g, 收率: 57 %)。

LC-MS: m/z 266.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

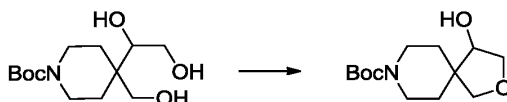
步骤三: 4-(1,2-二羟乙基)-4-(羟甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯



向干燥的 500 mL 单口烧瓶中依次加入 4-(2-(苄氧基)-1-羟基乙基)-4-(羟基甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (27 g, 74 mmol), 甲醇 (270 mL) 和 Pd/C (20 g), 然后用氢气球置换三次, 室温搅拌 12 小时。反应液过滤浓缩得到 4-(1,2-二羟乙基)-4-(羟甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (18.9 g, 收率: 93 %)。

LC-MS: m/z 176.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

步骤四: 4-羟基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸叔丁酯



向干燥的 500 mL 单口烧瓶中依次加入 4-(1,2-二羟乙基)-4-(羟甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (18.9 g, 69 mmol), 三苯基膦 (25.2 g, 86.25 mmol) 和四氢呋喃 (350 mL), 反应液冷却至 0 °C 并加入 DEAD (12.46 mL, 86 mmol). 然后升至室温搅拌 5 小时。反应完毕后,加入水(200 mL)淬灭反应。将其用乙酸乙酯 (3 x 200 mL) 萃取。合并有机相,并用 Na_2SO_4 干燥,过滤,滤液减压浓缩并将得到的残留物通过硅胶色谱法纯化 (0 至 2%梯度的甲醇/二氯甲烷),得到 4-羟基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸叔丁酯 (13.2 g, 收率: 74 %)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.04 (dd, J = 10.0, 4.6 Hz, 1H), 3.98-3.90 (m, 1H), 3.71-3.63 (m, 2H), 3.64-3.49 (m, 3H), 3.20 (dt, J = 13.4, 6.3 Hz, 1H), 3.07 (ddd, J = 13.2, 9.2, 3.5 Hz, 1H), 1.95 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 1.74-1.66 (m, 1H), 1.53-1.46 (m, 1H), 1.39 (s, 9H), 1.27-1.11 (m, 1H) ppm; LC-MS: m/z 202.1 $[\text{M}-56+\text{H}]^+$.

步骤五: 4-氧代-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸叔丁酯

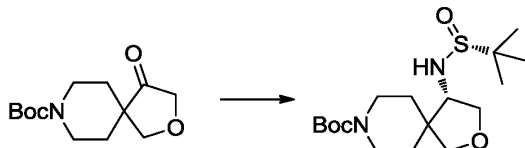


向干燥的 500 mL 单口烧瓶中依次加入 4-羟基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸叔丁酯 (13.2 g, 51 mmol), 二氯甲烷 (280 mL) 和 Dess-Martin 氧化剂 (32.2 g, 76.5 mmol), 冰浴下搅拌 5 小时。反应完毕后加入 NaHCO_3 : $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (1: 1) 的饱和溶液 (200 mL), 分离有机相, 水相用 DCM (3 x 100 mL) 萃取。合并的有机相用 Na_2SO_4 干燥, 滤液减压浓缩。将得到的残留物通过硅胶色谱法纯化 (0

至 40% 梯度的乙酸乙酯 / 石油醚), 得到无色固体 4-氧代-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸叔丁酯 (12 g, 收率: 92.1 %).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.05 (d, $J = 13.6$ Hz, 4H), 3.87 (d, $J = 12.9$ Hz, 2H), 3.09 (ddd, $J = 13.5$, 9.8, 3.5 Hz, 2H), 1.73 (ddd, $J = 13.9$, 9.8, 4.3 Hz, 2H), 1.53 (d, $J = 15.1$ Hz, 2H), 1.46 (s, 9H) ppm; LC-MS: m/z 200.0 $[\text{M}-56+\text{H}]^+$.

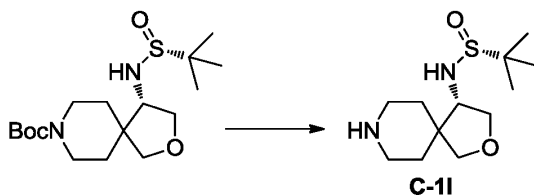
步骤六: (S)-4-((R)-1,1-二甲基乙基亚磺酰氨基)-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸叔丁酯



按照实施例 2 中间体 **C-1A-2** 步骤一的合成方法, 4-氧代-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸叔丁酯还原胺化得到白色固体(S)-4-((R)-1-甲基乙基亚磺酰氨基)-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸叔丁酯。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.14 (dd, $J = 9.3$, 6.2 Hz, 1H), 3.90 (d, $J = 13.8$ Hz, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.70 (dd, $J = 9.2$, 5.3 Hz, 1H), 3.63 (q, $J = 6.1$ Hz, 1H), 3.27 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 2.90 (t, $J = 12.4$ Hz, 2H), 1.71 (dt, $J = 16.6$, 7.9 Hz, 2H), 1.51 (s, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.22 (s, 9H) ppm; LC-MS: m/z 361.1 $[\text{M}-100]^+$.

步骤七: (R)-2-甲基-N-((S)-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-基)丙烷-2-亚磺酰胺 (**C-1I-2**)

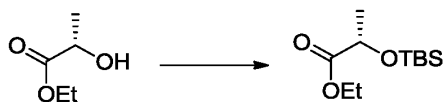


按照实施例 2 中间体 **C-1A-2** 步骤二的合成方法, (S)-4-((R)-1-甲基乙基亚磺酰氨基)-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸叔丁酯脱除 Boc 保护基后得到白色固体(R)-2-甲基-N-((S)-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-基)丙烷-2-亚磺酰胺 **C-1I-2**。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 5.30 (s, 1H), 5.23 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 3.93 (dd, $J = 8.6$, 7.2 Hz, 1H), 3.69 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 3.58 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 3.46 (dd, $J = 8.5$, 7.0 Hz, 2H), 2.89-2.73 (m, 2H), 2.48-2.42 (m, 1H), 1.69-1.50 (m, 2H), 1.39-1.21 (m, 3H), 1.12 (s, 9H) ppm; LC-MS: m/z 261.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 4-2: (R)-2-甲基-N-((3S,4S)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-基)丙烷-2-亚磺酰胺 (**C-1J-2**) 的制备(同实施例 6-2)

步骤一: (S)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙酸乙酯

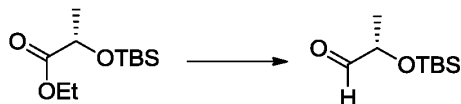


向(S)-2-羟基丙酸乙酯 (30 g, 254 mmol) 的二氯甲烷 (300 mL) 溶液中加入咪唑 (2.75 g, 304.9 mmol) 并冷却至 0 °C。向该溶液中分批加入叔丁基二甲基甲硅烷基氯 (46.0 g, 304.9 mmol), 并在室

温下搅拌 16 小时。通过 TLC 分析判断反应完成后，将反应混合物用水淬灭并用二氯甲烷 (2×100mL) 萃取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥。过滤并减压浓缩，得到 (S)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙酸乙酯 (50 g, 产率 84 %)，为无色液体。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.32-4.27 (m, 1H), 4.21-4.12 (m, 2H), 1.37 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.27 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.08 (s, 6H) ppm.

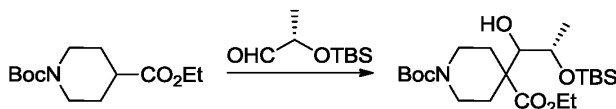
步骤二: (S)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙醛



在 -78 °C 下向 (S)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙酸乙酯 (25 g, 107.6 mmol) 的二乙醚 (500 mL) 溶液中缓慢滴加氢化二异丁基铝 (1M 己烷溶液) (129 mL, 129.1 mmol)，并在 -78 °C 下搅拌 1 小时。通过 TLC 分析确认反应完成后，使反应混合物温度缓慢升至 -40 °C，反应用罗谢尔盐 (1 L) 的饱和水溶液淬灭，然后加入乙醚 (500 mL)。将所得混合物在室温下搅拌 2 小时。然后用乙醚 (200 mL) 萃取。有机层用饱和盐水 (250 mL) 洗涤，用 Na_2SO_4 干燥，过滤并减压浓缩，得到 (S)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙醛 (19 g, 收率: 94 %)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.61 (s, 1H), 4.12-4.06 (m, 1H), 1.27 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.10 (s, 6H) ppm.

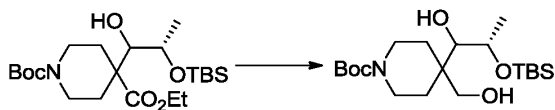
步骤三: 4-((2S)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-1-羟基丙基)哌啶-1,4-二甲酸 1-(叔丁基)



在 0 °C 下向搅拌的 1-(叔丁基)-4-乙基哌啶-1,4-二羧酸酯 (30 g, 116.6 mmol) 的 THF (250 mL) 溶液中加入二异丙基氯化锂 (2M, 在 THF 中) (93.3 mL, 186.6 mmol)，并继续在 0 °C 下搅拌 30 分钟。然后加入 (S)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙醛 (22 g, 116.6 mmol) 的 THF (50 mL) 溶液。所得反应混合物在 0 °C 下搅拌 1 小时，然后在室温下保持 1 小时。通过 TLC 分析判断反应完成后，将反应混合物用饱和 NH_4Cl 溶液淬灭并用乙酸乙酯 (2×250 mL) 萃取。将合并的有机层用水 (150 mL)，盐水 (150 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥。过滤并减压浓缩。粗产物通过硅胶 (60-120 目) 柱色谱法纯化，使用 25% 乙酸乙酯在石油醚中的溶剂梯度混合物作为洗脱剂，得到 4-((2S)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-1-羟基丙基)哌啶-1,4-二甲酸 1-(叔丁基) (17 g, 收率: 32 %)，为浅红色油状物。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.29-4.09 (m, 2H), 3.96-3.94 (m, 2H), 3.86-3.80 (m, 1H), 3.56-3.54 (m, 1H), 2.86-2.76 (m, 2H), 2.46 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 2.16-2.13 (m, 1H), 2.13-2.04 (m, 1H), 1.77-1.60 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.29-1.24 (m, 3H), 1.12 (d, $J = 4$ Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.05 (s, 6H) ppm; LCMS: m/z 346 $[\text{M}-100]^+$.

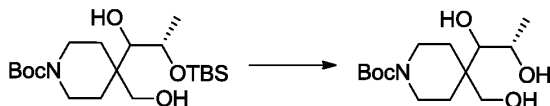
步骤四: ((2S)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-1-羟基丙基)-4-(羟基甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯



向搅拌的溶液中加入 4-((2*S*)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-1-羟基丙基)哌啶-1,4-二甲酸 1-(叔丁基) (5 g, 11.21 mmol) 在 THF (50 mL) 中的溶液中分批加入 LiBH_4 (0.73 g, 33.65 mmol) 并在室温下搅拌 16 小时。反应完毕后, 将反应混合物在 0 °C 用饱和 NaHCO_3 溶液猝灭, 并在室温搅拌 15 分钟。滤出沉淀的固体, 水相用乙酸乙酯 (2×50 mL) 萃取。合并的有机层用无水硫酸钠干燥。过滤并减压浓缩得到的粗产物通过硅胶 (100-200 目) 柱色谱纯化, 使用 25% 乙酸乙酯的石油醚溶液梯度混合物作为洗脱液, 得到((2*S*)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-1-羟基丙基)-4-(羟基甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (3 g, 收率: 66 %)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.55 (t, $J = 4.8$ Hz, 1H), 4.43 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 3.52-3.47 (m, 5H), 3.31-3.28 (m, 1H), 3.05-3.01 (m, 2H), 1.58-1.49 (m, 2H), 1.42-1.38 (m, 11H), 1.11 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 0.85 (m, 9H), 0.04 (s, 6H) ppm; LC-MS: m/z 404.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

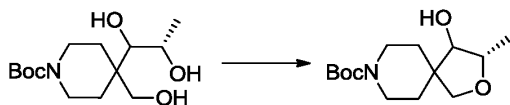
步骤五: 4-((2*S*)-1,2-二羟基丙基)-4-(羟基甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯



((2*S*)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-1-羟基丙基)-4-(羟基甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (25 g, 61.93 mmol) 的 THF (500 mL) 溶液中加入四丁基氟化铵 (1M 在 THF 中) (93 mL, 92.89 mmol), 并将所得反应混合物在室温下搅拌 2 小时。通过 TLC 分析判断反应完成后, 将反应混合物用饱和的 NaHCO_3 溶液猝灭并用乙酸乙酯 (2×500mL) 萃取。合并的有机相用无水硫酸钠干燥。过滤并减压浓缩得到的粗产品用硅胶 (60-120 目) 柱色谱法纯化粗产物, 使用 70-90% 乙酸乙酯在石油醚中的溶剂梯度混合物作为洗脱液, 得到 4-((2*S*)-1,2-二羟基丙基)-4-(羟基甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (12 g, 收率: 67 %), 为无色液体。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 4.72 (t, $J = 4.8$ Hz, 1H), 4.61 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.50 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.72-3.68 (m, 1H), 3.53-3.44 (m, 4H), 3.11-2.98 (m, 3H), 1.68-1.53 (m, 2H), 1.42-1.35 (m, 11H), 1.10 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H) ppm; LC-MS: m/z 290.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤六: (3*S*)-4-羟基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸叔丁酯

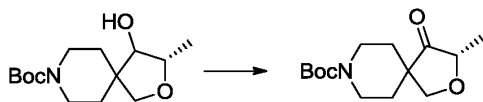


在 0 °C 下向搅拌的 NaH (60%, 在矿物油中) (1.45g, 60.5 mmol) 的 THF (30mL) 悬浮液中加入 4-((2*S*)-1,2-二羟基丙基)-4-(羟基甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (5 g, 17.3 mmol) 和对甲苯磺酰氯 (3.29 g, 17.3 mmol) 的 THF (20 mL) 溶液中, 并将得到的反应混合物在 0 °C 反应 3 小时。反应完成后, 将反应混合物在 -20 °C 下用饱和 NH_4Cl 溶液 (250 mL) 猝灭, 并用乙酸乙酯 (2×50 mL) 萃取。合并的有

机层用无水硫酸钠干燥。过滤并减压浓缩得到的粗产品用硅胶(100-200目)柱色谱法纯化,使用40%乙酸乙酯在石油醚中的溶剂梯度混合物作为洗脱剂,得到(3*S*)-4-羟基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸叔丁酯(2.1 g, 收率: 44%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.83-3.62 (m, 5H), 3.43 (d, $J = 6.0$, 1H), 3.07-2.97 (m, 2H), 1.72-1.55 (m, 3H), 1.51-1.42 (m, 11H), 1.33 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H) ppm; LC-MS: m/z 172.2 [$\text{M}-100$] $^+$ 。

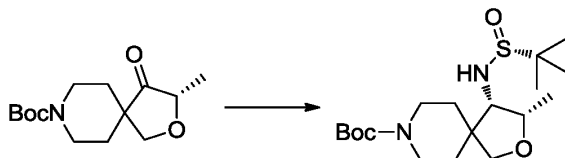
步骤七: (3*S*)-叔丁基-3-甲基-4-羧基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸酯



将(3*S*)-4-羟基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸叔丁酯(2.1 g, 7.74 mmol)加入到四氢呋喃(50 mL)溶液中,然后加入 Dess-Martin 氧化剂(4.26 g, 10.06 mmol)并保持搅拌1小时。反应完毕后,减压蒸馏除去溶剂。所得残余产物通过硅胶(100-200目)柱色谱纯化,使用30%乙酸乙酯在石油醚中的溶剂梯度混合物作为洗脱剂,接着用0.1%甲酸和乙腈作为洗脱剂的快速色谱法纯化得到(3*S*)-叔丁基-3-甲基-4-羧基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸酯(1.2 g, 收率: 57%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.20 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 3.94-3.90 (m, 4H), 3.16-3.10 (m, 1H), 3.03-2.97 (m, 1H), 1.81-1.75 (m, 1H), 1.67-1.62 (m, 1H), 1.61-1.57 (m, 1H), 1.42-1.45 (m, 10H), 1.32 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H) ppm; LC-MS: m/z 214.1 [$\text{M}-55$] $^+$ 。

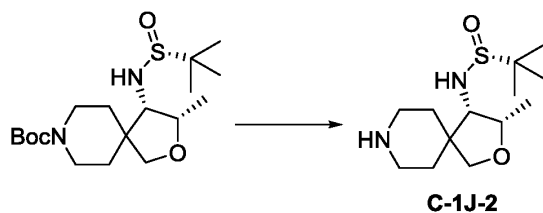
步骤八: (3*S*,4*S*)-4-((*R*)-叔丁基亚磺酰基)氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯



(3*S*)-叔丁基-3-甲基-4-羧基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸酯(1.2 g, 4.46 mmol)在THF(15 mL)中的搅拌溶液分别为加入(*R*)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(1.07 g, 8.91 mmol)和钛酸四乙酯(4.07 g, 17.84 mmol)。所得反应混合物在90℃下搅拌20小时。将反应混合物冷却至-4℃,加入MeOH(2 mL),然后分批加入 LiBH_4 (282 mg, 12.99 mmol)并在相同温度下保持搅拌1小时。反应完毕后,将反应混合物在0℃下用饱和盐水溶液淬灭,并在室温下搅拌15分钟。过滤,溶液用乙酸乙酯(2×50 mL)萃取。合并的有机层用无水硫酸钠干燥。过滤并减压浓缩得到的粗产品用0.1%甲酸和乙腈作为洗脱液的快速色谱法纯化粗产物,得到(3*S*,4*S*)-4-((*R*)-叔丁基亚磺酰基)氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯(1.2 g, 收率: 72%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.20-4.15 (m, 1H), 3.90-3.84 (m, 2H), 3.63-3.59 (m, 1H), 3.49-3.43 (m, 1H), 3.31-3.29 (m, 1H), 2.95-2.81 (m, 2H), 1.90-1.71 (m, 2H), 1.49-1.40 (m, 11H), 1.25 (s, 9H), 1.19 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H) ppm; LC-MS: m/z 375.2 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 。

步骤九: (*R*)-2-甲基-N-((3*S*,4*S*)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-基)丙烷-2-亚磺酰胺(**C-1J-2**)

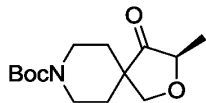


向(3*S*,4*S*)-4-((*R*)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯 (1.1 g, 2.936 mmol) 的二氯甲烷 (10 mL) 溶液中滴加三氟乙酸 (1.12 mL, 14.68 mmol) 并在室温下搅拌 6 小时。反应完毕后, 将反应混合物减压浓缩得到的粗产品用 0.1% 甲酸和乙腈的色谱法纯化粗产物, 得到(*R*)-2-甲基-*N*-((3*S*, 4*S*)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-基)丙烷-2-亚磺酰胺 **C-1J-2** (850 mg, 收率: 72 %)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.40 (brs, D₂O Exchangeable, 1H), 8.30 (brs, D₂O Exchangeable, 1H), 5.28 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.13-4.09 (m, 1H), 3.77 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 3.50-3.45 (m, 2H), 3.29-3.26 (m, 1H), 3.19-3.15 (m, 1H), 2.94-2.85 (m, 2H), 1.87-1.80 (m, 2H), 1.69-1.59 (m, 2H), 1.17 (s, 9H), 1.08 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H) ppm; LC-MS: *m/z* 275.2 [M+H]⁺.

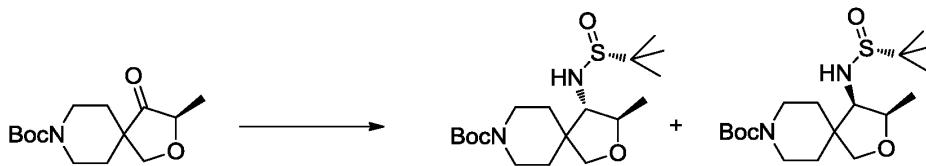
实施例 5-2: (*R*)-2-甲基-*N*-((3*R*,4*S*)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-基)丙烷-2-亚磺酰胺和(*R*)-2-甲基-*N*-((3*R*,4*R*)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-基)丙烷-2-亚磺酰胺的制备(**C-1K-2**)

步骤一: (*R*)-叔-丁基 3-甲基-4-羰基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸酯



按照上述实施 4 的方法,以(*R*)-2-((叔-丁基二甲基甲硅烷基)氧代)丙醛为原料可以得到(*R*)-叔-丁基 3-甲基-4-羰基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸酯

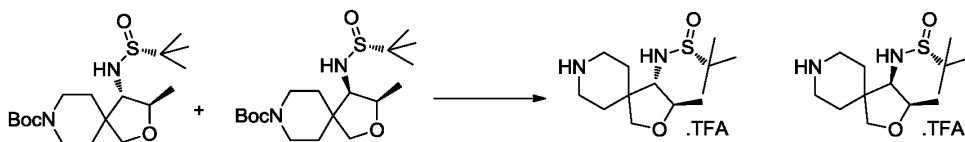
步骤二: (3*R*,4*S*)-叔-丁基 4-((*R*)-1,1-二甲基乙基亚磺酰氨基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸酯与(3*R*,4*R*)-叔-丁基 4-((*R*)-1,1-二甲基乙基亚磺酰氨基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸酯



(*R*)-叔丁基-3-甲基-4-羰基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸酯 (0.97 g, 3.71 mmol) 在 THF (5 mL) 中的搅拌溶液分别为加入(*R*)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 (0.873 g, 7.2 mmol) 和钛酸四乙酯 (3.36 mL, 14.74 mmol)。所得反应混合物在 90 °C 下搅拌 18 小时。将反应混合物冷却至 -4 °C, 加入 MeOH (5 mL), 然后分批加入 LiBH₄ (80 mg, 3.71 mmol) 并在相同温度下保持搅拌 1 小时。反应完毕后, 将反应混合物在 0 °C 下用饱和盐水溶液淬灭, 并在室温下搅拌 15 分钟。过滤, 溶液用乙酸乙酯 (2×50 mL) 萃取。合并的有机层用无水硫酸钠干燥。过滤并减压浓缩得到的粗产品用 0.1% 甲酸和乙腈作为

洗脱液快速色谱法纯化粗产物, 得到(3*R*,4*S*)-叔-丁基 4-((*R*)-1,1-二甲基乙基亚磺酰氨基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸酯与(3*R*,4*R*)-叔-丁基 4-((*R*)-1,1-二甲基乙基亚磺酰氨基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸酯 (0.5 g, 收率: 36%)。

步骤三: (*R*)-2-甲基-*N*-((3*R*,4*S*)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-基)丙烷-2-亚磺酰胺和(*R*)-2-甲基-*N*-((3*R*,4*R*)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-基)丙烷-2-亚磺酰胺 (C-1K-2)



按照实施例 4-2 步骤九的方法可以得到 (*R*)-2-甲基-*N*-((3*R*,4*S*)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-基)丙烷-2-亚磺酰胺混合物和与(*R*)-2-甲基-*N*-((3*R*,4*R*)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-基)丙烷-2-亚磺酰胺的混合物。然后用 0.1% 甲酸和乙腈作为洗脱液快速色谱法纯化粗产物, 得到(*R*)-2-甲基-*N*-((3*R*,4*S*)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-基)丙烷-2-亚磺酰胺 (119mg, 24% 收率) 和(*R*)-2-甲基-*N*-((3*R*,4*R*)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-基)丙烷-2-亚磺酰胺 (154mg, 收率: 31%)

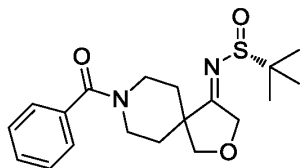
(*R*)-2-甲基-*N*-((3*R*,4*S*)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-基)丙烷-2-亚磺酰胺: ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 5.45 (d, D₂O Exchangeable, *J* = 11.0 Hz, 1H), 3.78 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 3.64-3.59 (m, 2H), 3.27-3.25 (m, 1H), 3.17-3.14 (m, 1H), 2.88-2.76 (m, 3H), 1.90-1.85 (m, 1H), 1.82-1.76 (m, 1H), 1.59-1.51 (m, 2H), 1.18-1.17 (m, 12H) ppm; LC-MS: *m/z* 275.2 [M+H]⁺.

(*R*)-2-甲基-*N*-((3*R*,4*R*)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-基)丙烷-2-亚磺酰胺:

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 5.04 (d, D₂O Exchangeable, *J* = 10.5 Hz, 1H), 4.45-4.11 (m, 1H), 3.48 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 3.50-3.46 (m, 1H), 3.43 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 3.14-3.12 (m, 1H), 3.04-3.02 (m, 1H), 3.91-3.87 (m, 2H), 1.73-1.68 (m, 2H), 1.62-1.56 (m, 2H), 1.17 (s, 9H), 1.14 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H) ppm; LC-MS: *m/z* 275.2 [M+H]⁺.

实施例 6-2: (*R*)-2-甲基-*N*-(4-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-基)丙烷-2-亚磺酰胺的合成(C-1L-2)

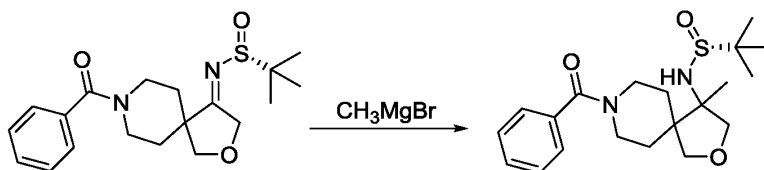
步骤一: (*R*,*Z*)-*N*-(8-苯甲酰-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-亚基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺



按照实施例 3-2 的方法可以得到(*R*,*Z*)-*N*-(8-苯甲酰-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-亚基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺

LC-MS: *m/z* 363.2 [M+H]⁺.

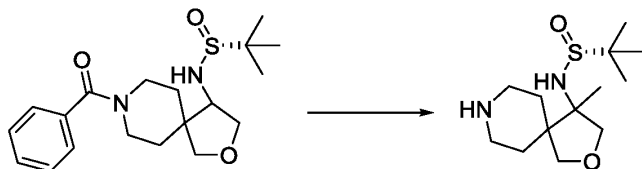
步骤二: (*R*)-*N*-(8-苯甲酰基-4-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺



将(R,Z)-N-(8-苯甲酰-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-亚基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 (200 mg, 0.552 mmol)溶解在甲苯(5 ml)中,反应体系降温至 0 °C,接着缓慢滴加甲基溴化镁溶液 (1.1ml, 3.32 mmol),此后反应在室温下搅拌 2.5 小时。反应用饱和氯化铵淬灭,乙酸乙酯萃取,无水硫酸钠干燥后,减压下旋干后,粗品用制备板分离(20%的乙酸乙酯的石油醚溶液)得到(R)-N-(8-苯甲酰基-4-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(20 mg, 收率: 10 %)。

LC-MS: m/z 379.2 [M+H]⁺.

步骤三: 2-甲基-N-((S)-4-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-基)丙烷-2-亚磺酰胺(C-1L-2)

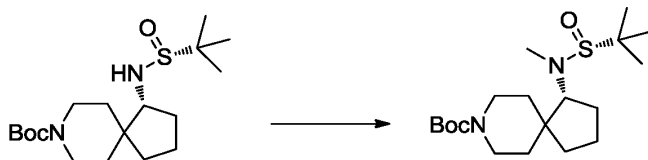


将(R)-N-(8-苯甲酰基-4-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(100 mg, 0.26 mmol)溶解在四氢呋喃(5 ml)中,反应体系降温至 0 °C,接着缓慢加 4 N NaOH (0.65 ml, 2.6 mmol),此后反应在室温下搅拌 2.5 小时。反应液用乙酸乙酯萃取 (5 x 10 mL) 将合并的有机相用 MgSO₄ 干燥,过滤,滤液减压浓缩得到 2-甲基-N-((S)-4-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-基)丙烷-2-亚磺酰胺 (50 mg, 收率: 70 %) 直接用到下一步反应。

LC-MS: m/z 275.2 [M+H]⁺.

实施例 7-2: (R)-N,2-二甲基-N-((R)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-基)丙烷-2-亚磺酰胺(C-1M-2)

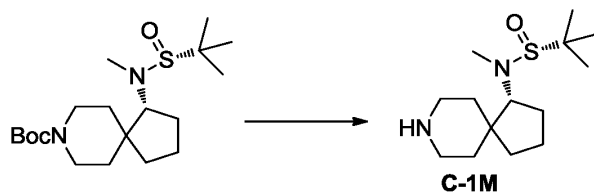
步骤一: (R)-叔-丁基-1-((R)-N,2-二甲基丙烷-2-基亚磺酰氨基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸酯



将(R)-叔-丁基-1-((R)-1,1-二甲基乙基亚磺酰氨基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸酯 (500 mg, 1.39 mmol)溶解在四氢呋喃(10 ml)中,反应体系降温至 0 °C,接着缓慢加 NaH (54mg, 2.23 mmol),此后加入碘甲烷 (396 mg, 2.79 mmol) 反应在室温下搅拌过夜。反应液用水淬灭,然后用乙酸乙酯萃取 (3 x 10 mL) 将合并的有机相用 MgSO₄ 干燥,过滤,滤液减压浓缩得到粗产品,粗产品用硅胶柱分离 (50 % 乙酸乙酯的石油醚溶液) 得到(R)-叔-丁基-1-((R)-N,2-二甲基丙烷-2-基亚磺酰氨基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸酯 (400mg, 收率: 80 %)。

LC-MS: m/z 373.2 [M+H]⁺.

步骤二: (R)-N,2-二甲基-N-((R)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-基)丙烷-2-亚磺酰胺(C-1M-2)

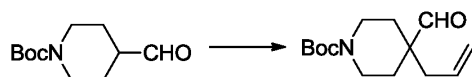


按照实施例 4-2 步骤 9 的方法可以得到(*R*)-*N*,2-二甲基-*N*-((*R*)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-基)丙烷-2-亚磺酰胺。

LC-MS: m/z 273.2 $[M+H]^+$.

实施例 8-2: 中间体 (*R*)-2-甲基-*N*-((1*R*)-3-甲基-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-基)丙烷-2-亚磺酰胺 (**C-1N-2**) 的制备

步骤一: 4-烯丙基-4-甲酰基哌啶-1-甲酸叔丁酯



向干燥 1 L 的烧瓶中依次加入 4-甲酰基哌啶-1-甲酸叔丁酯 (35.0 g, 164 mmol)、叔丁醇锂(15.77 g, 197 mmol) 和烯丙基溴(11.54 mL, 189 mmol) 和 DMF(328 mL), 该混合物在 0 °C 下搅拌 1 小时。反应完毕后, 将混合物倒入含有饱和 NH_4Cl 水溶液 (50 %, 500 mL) 的分离漏斗中, 将其用 Et_2O (5 x 50 mL) 萃取。将合并的有机相用 MgSO_4 干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。将得到的残留物通过硅胶色谱法纯化 (0 至 25 % 梯度的乙酸乙酯/石油醚), 得到无色油状物 4-烯丙基-4-甲酰基哌啶-1-甲酸叔丁酯 (24 g, 收率: 48 %)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.52 (s, 1H), 5.53-5.76 (m, 1H), 4.96-5.19 (m, 2H), 3.80 (br.s., 2H), 2.97 (t, $J = 11.49$ Hz, 2H), 2.26 (d, $J = 7.33$ Hz, 2H), 1.95 (dt, $J = 13.71, 3.13$ Hz, 2H), 1.38-1.58 (m, 11H) ppm.

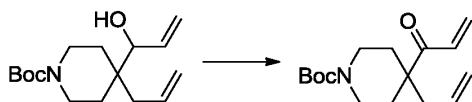
步骤二: 4-烯丙基-4-(1-羟基烯丙基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 (**C-1N-c-2**)



向 1L 的干燥三口烧瓶中依次加入 4-烯丙基-4-甲酰基哌啶-1-甲酸叔丁酯 (24 g, 95 mmol) 和 THF (300 mL), 将该溶液冷却到 -78 °C 并在氮气下的保护下缓慢滴加乙烯基溴化镁 (1 M 在 THF 中, 118 mL, 118 mmol)。在 1 小时内, 使得到的溶液缓慢升温至室温。反应完毕后, 将混合物倒入含有饱和 NH_4Cl 水溶液(250 mL)的分离漏斗中, 将其用 EtOAc (4 x 50 mL) 萃取。将合并的有机相用 MgSO_4 干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得到 4-烯丙基-4-(1-羟基烯丙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (26.7 g), 没有进一步纯化即将该化合物用于下一步骤中。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.05-5.83 (m, 2H), 5.32-5.21 (m, 2H), 5.12 (s, 1H), 5.08 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 4.05-3.97 (m, 1H), 3.71 (s, 2H), 3.12 (ddd, $J = 13.8, 10.4, 3.6$ Hz, 2H), 2.33 (dd, $J = 14.3, 7.8$ Hz, 1H), 2.20 (dd, $J = 14.3, 7.2$ Hz, 1H), 1.60 (q, $J = 4.3$ Hz, 2H), 1.57-1.50 (m, 2H), 1.45 (s, 9H) ppm.

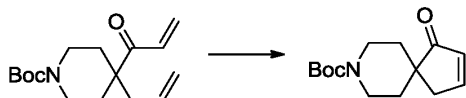
步骤三: 4-烯丙基-4-(1-烯丙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯



向干燥的三口烧瓶中依次加入 4-烯丙基-4-(1-羟基烯丙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (26.7 g, 95 mmol), Dess-Martin 氧化剂 (44.3 g, 105 mmol) 和无水二氯甲烷 (380 mL), 该混合物在室温下搅拌 1 小时。反应结束后将混合物倒入含有 $\text{NaHCO}_3:\text{Na}_2\text{SO}_3$ 饱和水溶液(1:1, 300 mL)的分离漏斗中, 然后用 DCM (4 x 50 mL) 萃取。将合并的有机相用 MgSO_4 干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得到白色固体。将白色固体混悬在石油醚(250 mL)并超声 20 分钟。将白色混悬液通过硅藻土垫层过滤并在减压下除去, 滤液减压浓缩得到黄色油状 4-烯丙酰基-4-烯丙基哌啶-1-甲酸叔丁酯 (25 g, 两步收率: 94 %)。

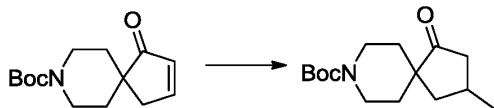
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.80 (dd, $J = 16.8, 10.3$ Hz, 1H), 6.39 (dd, $J = 16.8, 1.9$ Hz, 1H), 5.70 (dd, $J = 10.3, 1.9$ Hz, 1H), 5.55 (ddt, $J = 17.5, 10.2, 7.4$ Hz, 1H), 5.09-4.98 (m, 2H), 3.77 (s, 2H), 2.94 (s, 2H), 2.31 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.08 (d, $J = 13.8$ Hz, 2H), 1.47-1.41 (m, 11H) ppm。

步骤四: 1-氧代-8-氮杂螺[4.5]癸烷-2-烯-8-羧酸叔丁酯



向 1 L 的干燥三口烧瓶中依次加入 4-烯丙酰基-4-烯丙基哌啶-1-甲酸叔丁酯 (25 g, 89.6 mmol)、甲苯(脱气的, 850 mL) 和 Grubbs II 催化剂 (2.02 g, 2.38 mmol) 的甲苯(脱气的, 100 mL) 溶液。将得到的混合物在 85 °C 氮气保护下搅拌 45 分钟。反应完毕后, 减压下除去溶剂, 并将得到的残留物通过硅胶色谱法纯化(0-40%梯度的乙酸乙酯/石油醚), 得到 1-氧代-8-氮杂螺[4.5]癸烷-2-烯-8-甲酸叔丁酯 (19 g, 83 mmol), 为棕色固体。将该化合物和 DDQ (565 mg, 2.49 mmol) 的甲苯(540 mL) 溶液在室温下搅拌 15 分钟。将得到的亮红色溶液通过硅藻土垫层过滤。加入活性炭(100 g), 并将得到的混悬液在室温下搅拌 2 小时。将混合物通过硅藻土垫层过滤, 滤液减压浓缩得到的残留物通过硅胶色谱法纯化(0-40%梯度的乙酸乙酯/石油醚), 得到白色固体 1-氧代-8-氮杂螺[4.5]癸烷-2-烯-8-羧酸叔丁酯 (12 g, 收率: 53.3 %)。

步骤五: 3-甲基-1-氧代-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸叔丁酯

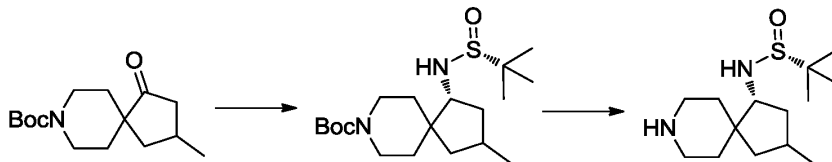


向氮气保护的 250 mL 干燥三口烧瓶中依次加入 CuI (3.8 g, 20 mmol) 和无水四氢呋喃 (100 mL), 该溶液冷却到 -20 °C, 并向溶液中缓慢滴加 MeLi (1.6 M 的 THF 溶液, 25 mL, 40 mmol), 滴加完毕后反应液在 -20 °C 反应直到溶液澄清。然后在该温度下缓慢滴加 1-氧代-8-氮杂螺[4.5]癸烷-2-烯-8-羧酸叔丁酯 (2.51 g, 10 mmol) 的四氢呋喃溶液 (20 mL)。反应结束后, 将混合物倒入含有饱和 NH_4Cl 水溶液的分离漏斗中, 将其用乙酸乙酯 (3 x 15 mL) 萃取。将合并的有机相用 MgSO_4 干燥, 过滤并滤液减压浓缩通过硅胶色谱法纯化(0 至 50%梯度的乙酸乙酯/石油醚), 得到 3-甲基-1-氧代-8-氮杂螺[4.5]

癸烷-2-烯-8-甲酸叔丁酯 (1.6 g, 收率: 60%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.92 (s, 1H), 3.81 (s, 1H), 3.55 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 3.13-3.04 (m, 1H), 2.96 (t, $J = 10.9$ Hz, 1H), 2.56-2.46 (m, 1H), 2.31-2.21 (m, 2H), 1.94-1.75 (m, 2H), 1.62-1.49 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.41-1.35 (m, 2H), 1.15 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H), 0.90 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H) ppm.

步骤六和七: (R)-2-甲基-N-((1R)-3-甲基-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-基)丙烷-2-亚磺酰胺 (C-1N-2)

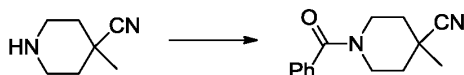


按照合成中间体 C-1J-2 步骤八和九的合成方法, 酮中间体 3-甲基-1-氧代-8-氮杂螺[4.5]癸烷-2-烯-8-甲酸叔丁酯经还原胺化并脱除 Boc 保护基后得到(R)-2-甲基-N-((1R)-3-甲基-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-基)丙烷-2-亚磺酰胺 C-1N-2。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 3.04-2.95 (m, 1H), 2.75 (s, 2H), 2.62-2.53 (m, 2H), 1.93-1.57 (m, 5H), 1.52-1.27 (m, 13H), 0.96 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H) ppm; LCMS: m/z 273 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 9-2: 中间体((4-甲基哌啶-4-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯 (C-4A-2) 的制备

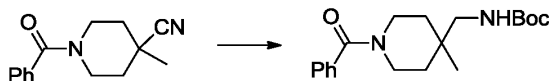
步骤一: 1-苯甲酰基-4-甲基哌啶-4-甲腈



在氮气条件下, 向 100 mL 的干燥单口烧瓶中依次加入 4-甲基哌啶-4-甲腈 (496 mg, 4 mmol), DCM (10 mL) 和三乙胺 (611 mg, 6 mmol), 然后在室温下缓慢滴加苯甲酰氯 (670 mg, 4.8 mmol)。将混合物在室温下进一步搅拌 1 小时, TLC 监测反应至原料反应完毕。用 1N HCl 溶液淬灭反应后, 二氯甲烷 (3 $\times$ 20 mL) 萃取, 合并的有机相用 Na_2SO_4 干燥, 滤液减压浓缩并通过柱硅胶色谱法纯化 (0 至 40% 梯度的乙酸乙酯 / 石油醚) 得到 1-苯甲酰基-4-甲基哌啶-4-甲腈 (650 mg, 收率: 70.72%)。

LC-MS: m/z 229 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

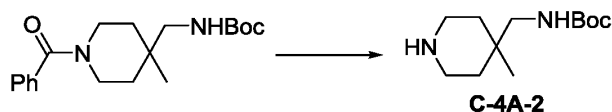
步骤二: 1-苯甲酰基-((4-甲基哌啶-4-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯



在 0 $^\circ\text{C}$, 氮气条件下, 向 100 mL 的干燥烧瓶中依次加入 1-苯甲酰基-4-甲基哌啶-4-甲腈 (650 mg, 2.85 mmol), 氯化镍六水合物 (135 mg, 0.67 mmol), 二碳酸二叔丁酯 (1.86 g, 8.54 mmol) 和甲醇 (12 mL), 并加入硼氢化钠 (754 mg, 20 mmol)。然后将反应液在室温下搅拌 12 小时, TLC 监测反应至原料反应完毕。反应完毕后, 反应液浓缩并用二氯甲烷 (3 $\times$ 20 mL) 萃取, 合并的有机相用 Na_2SO_4 干燥, 滤液减压浓缩并通过柱硅胶色谱法纯化 (0 至 40 % 梯度的乙酸乙酯 / 石油醚) 得到 1-苯甲酰基-((4-甲基哌啶-4-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯 (620 mg, 收率: 65.50%)

LC-MS: m/z 333 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

步骤三: ((4-甲基哌啶-4-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯 (C-4A-2)

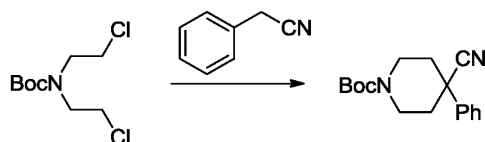


向 100 mL 的单口烧瓶中依次加入((1-苯甲酰基-4-甲基哌啶-4-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯 (620 mg, 1.87 mmol), 乙醇(8 mL) 和 7N NaOH (2 mL), 然后在氮气的保护下将混合物加热至 90 °C 搅拌 8 小时, 带混合物冷却至室温后, 将混合物过滤, 用水稀释后使用乙酸乙酯 (3×20 mL) 萃取, 合并的有机相用 Na₂SO₄ 干燥, 滤液减压浓缩并通过柱硅胶色谱法纯化 (0 至 80 % 梯度的乙酸乙酯/石油醚) 得到((4-甲基哌啶-4-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯 **C-4A-2** (300 mg, 收率: 70.5 %).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3.97 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.80 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.65 (d, *J* = 30.3 Hz, 2H), 1.38 (s, 9H), 1.27 (dd, *J* = 16.2, 7.0 Hz, 2H), 1.10 (d, *J* = 12.8 Hz, 2H), 0.81 (s, 3H) ppm; LC-MS: *m/z* 229 [M+H]⁺.

实施例 10-2: 中间体((4-苯基哌啶-4-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯 (**C-4B-2**) 的制备

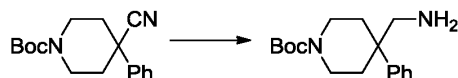
步骤一: 4-氰基-4-苯基哌啶-1-甲酸叔丁酯



在 0 °C 下, 向 (2-氯乙基) 氨基甲酸叔丁酯 (2 g, 8.26 mmol) 和 2-苯乙腈 (968 mg, 8.26 mmol) 的无水 DMF (20 mL) 溶液中分批加入 NaH (60 % 分散在矿物油中, 1.6 g, 41.3 mmol)。将反应混合物在 60 °C 加热 16 小时。反应完毕后, 加冰水 (30 mL) 淬灭, 然后 3×50 mL 萃取。将合并的有机层用饱和食盐水 (2×50 mL) 洗涤, 然后用硫酸钠干燥, 过滤并减压下浓缩。粗产物通过柱硅胶色谱法纯化 (0 至 40 % 梯度的乙酸乙酯/石油醚) 得到 4-氰基-4-苯基哌啶-1-甲酸叔丁酯 (500 mg, 收率: 21 %).

LCMS: *m/z* 187.2 [M-100]⁺.

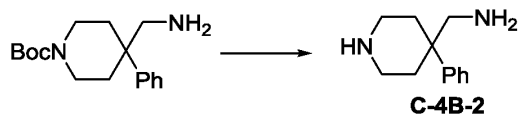
步骤二: 4-(氨基甲基)-4-苯基哌啶-1-甲酸叔丁酯



将 4-氰基-4-苯基哌啶-1-甲酸叔丁酯 (0.5 g, 1.75 mmol) 溶解到 20 mL 甲醇中, 然后加入钯碳 (50 mg), 反应液在氢气下反应 16 小时。反应完毕后, 过滤, 减压下浓缩得到 4-(氨基甲基)-4-苯基哌啶-1-甲酸叔丁酯 (0.4 g, 收率: 80 %)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.38 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.30 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.24 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.75 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 3.04 (t, *J* = 11.2 Hz, 2H), 2.58 (brs, 2H), 2.21 (d, *J* = 13.9 Hz, 2H), 1.76-1.61 (m, 2H), 1.44 (s, 9H) ppm; LC-MS: *m/z* 191.0 [M-100]⁺.

步骤二: (4-苯基哌啶-4-基) 甲胺 (**C-4B-2**)

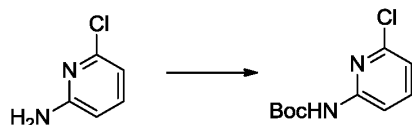


将 4-(氨基甲基)-4-苯基哌啶-1-甲酸叔丁酯 (0.4 g, 1.37 mmol) 溶解到 10 mL 甲醇中, 然后在室温下加入盐酸 1, 4-二氧六环溶液 (4 M, 13.7 mmol), 反应液在室温继续反应 2 小时。反应完毕后, 减压下浓缩得到 (4-苯基哌啶-4-基) 甲胺 **C-4B-2** (0.25 g, 收率: 95 %), 粗产品直接用于下一步反应。

LC-MS: m/z 191.2 $[M+H]^+$.

实施例 11-2: 中间体 6-((叔丁氧基羰基)氨基)-2,3-二氯吡啶-4-硫醇钠 (**F-1A-2**) 的制备

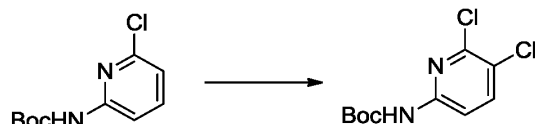
步骤一: (6-氯吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯



氮气保护下向干燥的 250 mL 三口烧瓶中加入 6-氯吡啶-2-胺 (8 g, 62.2 mmol) 和 THF (80 mL), 混合物在 0 °C 下搅拌 10 分钟, 然后加入 NaHDMS (124.4 mL, 1.0 M in THF), 然后保持体系 0 °C 下缓慢加入二碳酸二叔丁酯 (16.3 g, 74.7 mmol) 的四氢呋喃溶液 (50 mL), 继续在 0 °C 反应 4 小时。反应完毕后, 加入 H₂O (40 mL), 然后用 EtOAc (3 x 100 mL) 萃取。将合并的有机相用 MgSO₄ 干燥, 过滤并在减压浓缩得到的残留物通过硅胶色谱法纯化 (0 至 10 % 梯度的乙酸乙酯/石油醚), 得到 (6-氯吡啶-2-基) 氨基甲酸叔丁酯 (7 g, 收率: 49 %).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.04 (s, 1H), 7.79-7.58 (m, 2H), 7.02 (dd, J = 5.5, 2.9 Hz, 1H), 1.38 (s, 9H) ppm; LCMS: m/z 288.1 $[M+H]^+$.

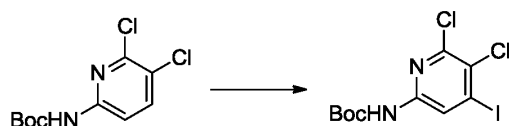
步骤二: (5,6-二氯吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯



向干燥的 100 mL 圆底烧瓶中加入 (6-氯吡啶-2-基) 氨基甲酸叔丁酯 (7 g, 30.6 mmol) 和 N,N-二甲基甲酰胺 (50 mL), 混合物在室温下搅拌 10 分钟, 然后加入 N-氯代丁二酰亚胺 (4.50 g, 33.67 mmol), 混合物在 100 °C 下反应 4 小时。反应完毕后, 反应液温度降至室温后加入 H₂O (50 mL), 然后用乙酸乙酯 (3x80 mL) 萃取, 然后用饱和氯化锂水溶液洗涤 (2x40 mL)。将有机相用 MgSO₄ 干燥, 过滤并减压浓缩, 得到的残留物通过硅胶色谱法纯化 (0 至 5 % 梯度的乙酸乙酯/石油醚), 得到 (5,6-二氯吡啶-2-基) 氨基甲酸叔丁酯 (5.3 g, 收率: 65.8 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.86 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 1.51 (s, 9H); LCMS: m/z 207.1 $[M-55]^+$.

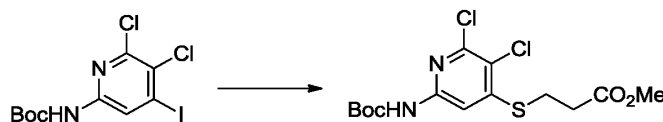
步骤三: (5,6-二氯-4-碘吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯



氮气保护下向干燥的 100 mL 圆底烧瓶中加入 (5,6-二氯吡啶-2-基) 氨基甲酸叔丁酯 (5.3 g, 20.14 mmol) 和四氢呋喃 (50 mL), 在 -78 °C 下缓慢滴加正丁基锂 (44.3 mmol, 2.5M in THF), 反应液在此温度下继续搅拌 1 小时。然后缓慢滴加碘 (3.07 g, 24.17mmol) 的四氢呋喃 (20 mL) 溶液, 此反应也在 -78 °C 继续反应 3 小时。反应完毕后, 加入 H₂O (50 mL), 随后用 EtOAc (3 x 80 mL) 萃取。将合并的有机相用 MgSO₄ 干燥, 过滤并在减压浓缩, 得到的残留物通过硅胶色谱法纯化 (0 至 5 % 梯度的乙酸乙酯/石油醚), 得到 (5,6-二氯-4-碘吡啶-2-基) 氨基甲酸叔丁酯 (4.3 g, 收率: 55 %)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.44 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 1.46 (s, 9H) ppm; LCMS: m/z 334.1 [M-55]⁺.

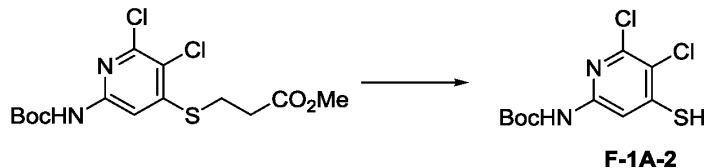
步骤四: 3-((6-((叔丁氧基羰基)氨基)-2,3-二氯吡啶-4-基)硫代)丙酸甲酯



氮气保护下向干燥的 100 mL 圆底烧瓶中依次加入 (5,6-二氯-4-碘吡啶-2-基) 氨基甲酸叔丁酯 (3.2 g, 8.22 mmol), 醋酸钯 (92 mg, 0.41 mmol), Xantphos (285 mg, 0.49mmol), DIPEA (2.12 g, 16.46 mmol) 和 1, 4 - 二氧六环 (30 mL)。此反应混合物在 100 °C 加热搅拌 2 小时。过滤并减压浓缩, 得到的残留物通过硅胶色谱法纯化 (0-30 % 梯度的乙酸乙酯/石油醚), 得到 3-((6-((叔丁氧基羰基)氨基)-2,3-二氯吡啶-4-基)硫代)丙酸甲酯 (3 g, 收率: 96%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.25 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.26 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.82 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.46 (s, 9H) ppm; LCMS: m/z 326.3[M-55]⁺.

步骤五: 6-((叔丁氧基羰基)氨基)-2,3-二氯吡啶-4-硫醇(**F-1A-2**)



向干燥的 100 mL 圆底烧瓶中依次加入 3-((6-((叔丁氧基羰基)氨基)-2,3-二氯吡啶-4-基)硫代)丙酸甲酯和四氢呋喃 (30 mL), 然后再室温下缓慢滴加乙醇钠的乙醇溶液 (21 %, 6 mL), 该反应液在室温搅拌 1 小时。减压下浓缩, 然后加入二氯甲烷 (10mL), 析出大量棕色固体, 过滤, 并用二氯甲烷洗涤, 干燥后得到 6-((叔丁氧基羰基)氨基)-2,3-二氯吡啶-4-硫醇钠, 然后将硫醇钠用 1N HCl, 酸化至 pH=3, 混合物直接减压下旋干, 得到的粗品 **F-1A-2** (2.1 g,) 直接用于下一步反应

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.05 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 1.41 (s, 9H) ppm; LCMS: m/z 262.2 [M-55]⁺.

按照实施例 11-2 的合成方法, 用类似的中间体原料反应得到以下中间体 **F-1B-2**、**F-1C-2**、**F-1D-**

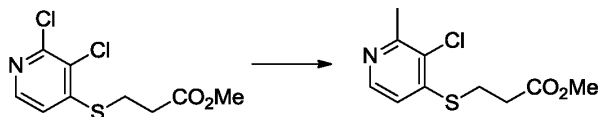
2、F-1E-2、F-1F-2、F-1G-2、F-1H-2、F-1I-2、F-1J-2、F-1K-2。

中间体	中文名称	结构式	分析数据
F-1B-2	2-氨基-3-氯吡啶-4-硫醇		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.06 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 6.51 (d, J = 5.2 Hz, 1H) ppm; LCMS: m/z 161.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
F-1C-2	2-氨基-5-氯吡啶-4-硫醇		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.88 (s, 1H), 7.49 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 5.3 Hz, 1H) ppm; LCMS: m/z 161.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
F-1D-2	2-氯吡啶-3-硫醇		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.57 (dd, J = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 6.69 (dd, J = 7.6, 4.4 Hz, 1H) ppm; LCMS: m/z 146.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
F-1E-2	2-甲基吡啶-3-硫醇		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.59-7.46 (m, 1H), 7.32 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 6.53 (dd, J = 7.7, 4.6 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H) ppm; LCMS: m/z 126.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
F-1F-2	喹啉-4-硫醇		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.79 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.74-7.64 (m, 2H), 7.30 (d, J = 4.6 Hz, 1H) ppm; LCMS: m/z 162.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
F-1G-2	2,3-二氯吡啶-4-硫醇		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.31 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 5.3 Hz, 1H) ppm; LCMS: m/z 180.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
F-1H-2	3-氯吡啶-4-硫醇		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.88 (s, 1H), 7.49 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 5.3 Hz, 1H) ppm; LCMS: m/z 146.0.
F-1I-2	2-(三氟甲基)吡啶-3-硫醇		LCMS: m/z 180.0.
F-1J-2	3-(三氟甲基)吡啶-4-硫醇		^1H NMR (400 MHz, D $_2$ O) δ 8.24 (s, 1H), 7.84 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 5.6 Hz, 1H) ppm; LCMS: m/z 146.0.
F-1K-2	6-氨基-2-氯吡啶-3-硫醇		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.29 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.03 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.21 (brs, 2H) ppm; LCMS: m/z 160.0.

实施例 12-2: 中间体 3-氯-2-甲基吡啶-4-硫醇钠 (**F-1L-2**) 的制备

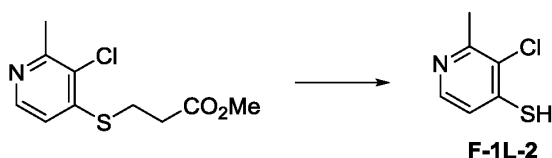
步骤一: 3-((3-氯-2-甲基吡啶-4-基)硫代)丙酸甲酯

合成中间体 **F-1G-2** 过程中得到的中间体 3-((2,3-二氯吡啶-4-基)硫代)丙酸甲酯用于以下反应。



氮气保护下向干燥的 100 mL 圆底烧瓶中依次加入 3-((2,3-二氯吡啶-4-基)硫代)丙酸甲酯 (500 mg, 1.88 mmol), Pd(PPh₃)₄ (217 mg, 0.188 mmol), 三甲基环三硼氧烷 (354 mg, 2.82 mmol), 碳酸钾 (389 mg, 2.82 mmol) 和 1,4-二氧六环 (10 mL)。此反应混合物在氮气保护下 100°C 加热搅拌 6 小时。过滤并在减压浓缩得到的残留物通过硅胶色谱法纯化 (0 至 40 %梯度的乙酸乙酯/石油醚), 得到 3-((3-氯-2-甲基吡啶-4-基)硫代)丙酸甲酯 (320 mg, 收率: 69 %)。

步骤二: 3-氯-2-甲基吡啶-4-硫醇钠 (**F-1L-2**)



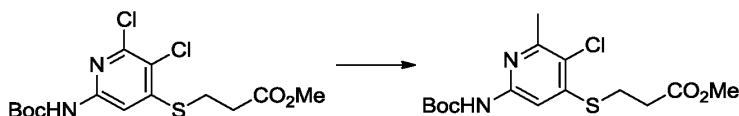
向干燥的 100 mL 圆底烧瓶中依次加入 3-((3-氯-2-甲基吡啶-4-基)硫代)丙酸甲酯 (320 mg, 1.30 mmol) 和四氢呋喃 (10 mL), 然后再室温下缓慢滴加乙醇钠的乙醇溶液 (21 %, 2 mL), 该反应液在室温搅拌 1 小时。减压下浓缩, 然后加入二氯甲烷 (10 mL), 析出大量棕色固体, 过滤, 并用二氯甲烷洗涤, 干燥后得到 3-氯-2-甲基吡啶-4-硫醇钠, 然后将硫醇钠用 1N HCl, 酸化至 pH=3, 混合物直接减压下旋干, 得到的粗品 **F-1L-2** (200 mg) 直接用于下一步反应

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.37 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 6.97 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H) ppm; LCMS: *m/z* 160.0 [M+H]⁺.

实施例 13-2: 中间体 6-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-氯-2-甲基吡啶-4-硫醇钠 (**F-1M-2**) 的制备

步骤一: 3-((6-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-氯-2-甲基吡啶-4-基)硫代)丙酸甲酯

合成中间体 **F-1A-2** 过程中得到的中间体 3-((6-((叔丁氧基羰基)氨基)-2,3-二氯吡啶-4-基)硫代)丙酸甲酯用于以下反应。

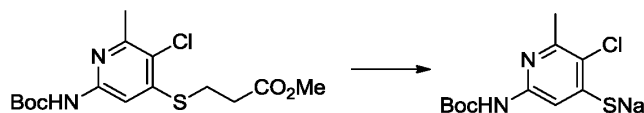


氮气保护下向干燥的 100 mL 圆底烧瓶中依次加入 3-((6-((叔丁氧基羰基)氨基)-2,3-二氯吡啶-4-基)硫代)丙酸甲酯 (600 mg, 1.57 mmol), [1,1'-双(叔丁基膦)二茂铁二氯化钯] (103 mg, 0.157 mmol), 三甲基环三硼氧烷 (301 mg, 2.4 mmol), 碳酸钾 (331 mg, 2.4 mmol), 1,4-二氧六环 (10 mL) 和水 (1 mL)。此反应混合物在氮气保护下 100°C 加热搅拌 6 小时。过滤并在减压浓缩得到的残留物通过硅胶色谱法纯化 (0 至 40%梯度的乙酸乙酯/石油醚), 得到 3-((6-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-氯-2-甲基吡啶-

4-基)硫代)丙酸甲酯 (420 mg, 收率: 74 %)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.90 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.21 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.80 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 1.46 (s, 9H) ppm; LCMS: m/z 361.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

步骤二: 6-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-氯-2-甲基吡啶-4-硫醇钠 (F-1M-2)

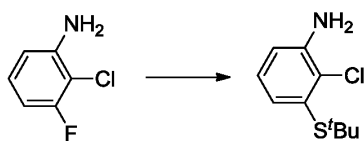


向干燥的 100 mL 圆底烧瓶中依次加入 3-((6-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-氯-2-甲基吡啶-4-基)硫代)丙酸甲酯 (420 mg, 1.17 mmol) 和四氢呋喃 (10 mL), 然后再室温下缓慢滴加乙醇钠的乙醇溶液 (21 %, 2 mL), 该反应液在室温搅拌 1 小时。减压下浓缩, 然后加入二氯甲烷 (10 mL), 析出大量棕色固体, 过滤, 并用二氯甲烷洗涤, 干燥后得到 6-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-氯-2-甲基吡啶-4-硫醇钠然后将硫醇钠用 1N HCl, 酸化至 pH=3, 混合物直接减压下旋干, 得到的粗品 **F-1M-2** (320 mg) 直接用于下一步反应。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.87 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 3.64 (s, 3H), 1.46 (s, 9H) ppm; LCMS: m/z 275.0.

实施例 14-2: 中间体 3-氨基-2-氯苯硫醇盐酸盐 (**F-1N-2**) 的制备

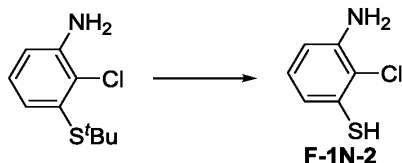
步骤一: 2-氯-3-氨基苯硫醇叔丁酯



氮气保护下向干燥的 100 mL 圆底烧瓶中依次加入 2-氯-3-氟苯胺 (5 g, 34.3 mmol) 和 N-甲基吡咯烷酮 (50 mL), 然后加入 2-甲基丙烷-2-硫醇 (8.66 g, 96.04 mmol) 和碳酸铯 (22.36 g, 68.6 mmol), 反应混合物在 120 °C 加热搅拌 16 小时。冷却到室温后, 反应液用 60 mL 乙酸乙酯稀释, 并用依次用饱和氯化锂水溶液 (30 mL), 水 (30 mL) 和饱和氯化钠水溶液 (30 mL) 洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到 2-氯-3-氨基苯硫醇叔丁酯 (6.04 g, 收率: 82 %)。

LCMS: m/z 216.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

步骤二: 3-氨基-2-氯苯硫醇盐酸盐 (**F-1N-2**)



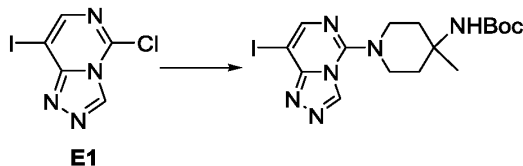
向干燥的 100 mL 圆底烧瓶中加入 2-氯-3-氨基苯硫醇叔丁酯 (6.04 g, 28 mmol) 和浓盐酸 (50 mL), 反应混合物在 45 °C 加热搅拌 8 小时。自然冷却到室温后, 将反应液继续冷却到 0 °C, 大量白色固体析出, 过滤, 然后依次用浓盐酸, 石油醚洗涤得到 3-氨基-2-氯苯硫醇盐酸盐 **F-1N-2** (4.9 g, 收率:

90 %)。

LCMS: m/z 160.0 $[M+H]^+$.

实施例 15-2: 化合物 1-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)-4-甲基哌啶-4-胺的制备

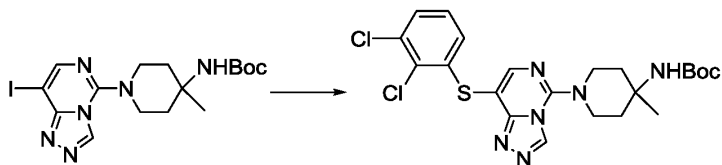
步骤一: (1-(8-碘-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)-4-甲基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯



在氮气保护下, 向干燥的 50 mL 单口烧瓶中依次加入 5-氯-8-碘-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶 E1 (50 mg, 0.18 mmol)、(4-甲基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯 (77 mg, 0.36 mmol)、DIEA (46 mg, 0.36 mmol) 和 NMP (5 mL), 然后在 90 °C 下搅拌反应 2 小时。反应完毕后, 将获得的残留物倒入水 (10 mL), 于室温下搅拌 5 分钟。然后用乙酸乙酯 (3x50 mL) 萃取, 将合并的有机相用 $MgSO_4$ 干燥, 过滤并在减压浓缩得到的残留物通过硅胶色谱法纯化 (0 至 80 % 梯度的乙酸乙酯/石油醚), 得到淡黄色固体 (1-(8-碘-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)-4-甲基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯 (60 mg, 收率: 73 %)。

LCMS: m/z 459.1 $[M+H]^+$.

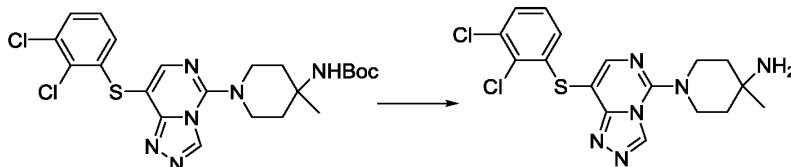
步骤二: (1-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-4-甲基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯



在干燥的 50 mL 三口烧瓶中依次加入 (1-(8-碘-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)-4-甲基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯 (60 mg, 0.13 mmol)、碘化亚铜 (3 mg, 0.013 mmol)、1,10-菲罗啉 (5 mg, 0.026 mmol)、2,3-二氯苯硫酚 (36 mg, 0.2 mmol)、磷酸钾 (60 mg, 0.26 mmol) 和 5 mL 的二氧六环。该混合物在氮气的保护下加热反应 3 小时。反应结束后, 加入饱和 NH_4Cl 溶液 (10 mL)。然后用乙酸乙酯 (3x50 mL) 萃取。合并的有机相用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 将得到的残留物通过硅胶色谱法纯化 (0 至 60 % 梯度的乙酸乙酯/石油醚), 得到淡黄色固体 (1-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-4-甲基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯 (25 mg, 收率: 38 %)。

LC-MS: m/z 510.1 $[M+H]^+$.

步骤三: 1-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)-4-甲基哌啶-4-胺



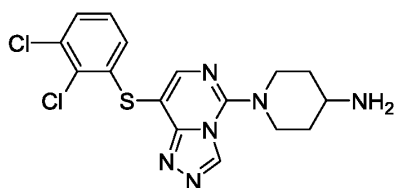
在干燥的 50 mL 圆底烧瓶中依次加入 (1-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-4-甲基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯 (25 mg, 收率: 38 %)。

啉-4-基)氨基甲酸叔丁酯 (25 mg, 0.049 mmol) 和盐酸的 1,4-二氧六环溶液(7 M, 5 mL), 室温反应 1 小时。反应结束后, 加入饱和 NaHCO_3 溶液(10 mL)。然后用乙酸乙酯 (3x50 mL) 萃取。合并的有机相用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 所得粗产品用高效液相色谱纯化得到产物 1-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-4-甲基哌啶-4-胺 (10 mg, 收率: 49 %)。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.42 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.42 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.14 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.80 (t, $J = 15.0$ Hz, 1H), 3.78 (dd, $J = 35.6, 5.8$ Hz, 4H), 1.75 (s, 4H), 1.26 (s, 3H) ppm; LC-MS: m/z 410.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

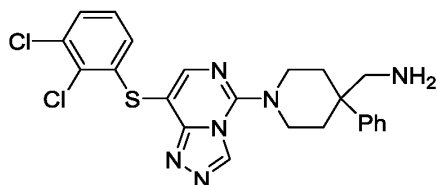
根据实施例 15-2 的合成方法, 可以合成以下化合物:

实施例 16-2: 1-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)哌啶-4-胺



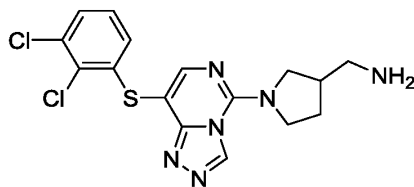
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.45 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.44 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.14 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.18 (d, $J = 13.5$ Hz, 2H), 3.44 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 3.27 (s, 2H), 1.99 (d, $J = 10.9$ Hz, 2H), 1.68 (d, $J = 9.9$ Hz, 2H) ppm; LC-MS: m/z 395.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 17-2: (1-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)-4-苯基哌啶-4-基)甲胺



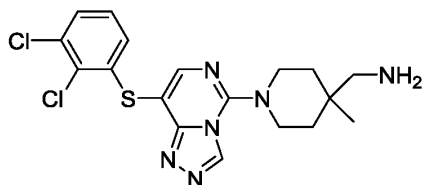
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.42 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.46 (dt, $J = 22.1, 7.5$ Hz, 5H), 7.33 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.13 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.97 (d, $J = 14.4$ Hz, 2H), 3.45-3.37 (m, 2H), 2.98 (s, 2H), 2.38 (d, $J = 14.8$ Hz, 2H), 2.06 (t, $J = 10.4$ Hz, 2H) ppm; LC-MS: m/z 485.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 18-2: (1-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)吡咯烷-3-基)甲胺



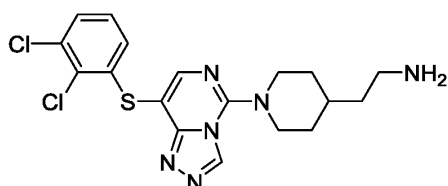
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.49 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.86 (brs, 2H), 8.42 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.14 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.74 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.16-3.93 (m, 4H), 3.77-3.72 (m, 1H), 3.01-2.97 (m, 1H), 2.66-2.58 (m, 1H), 2.25-2.18 (m, 2H), 1.88-1.76 (m, 1H) ppm; LC-MS: m/z 395.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 19-2: (1-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲胺



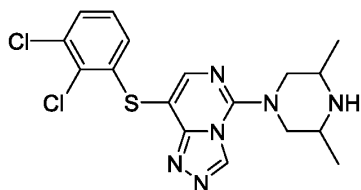
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.38 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.43 (dd, $J = 8.0, 1.3$ Hz, 1H), 7.14 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.82 (dd, $J = 8.1, 1.3$ Hz, 1H), 3.92-3.78 (m, 2H), 3.64-3.55 (m, 2H), 2.56 (s, 2H), 1.67 (ddd, $J = 13.2, 9.4, 3.7$ Hz, 2H), 1.53-1.41 (m, 2H), 1.01 (s, 3H) ppm; LC-MS: m/z 423.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 20-2: 2-(1-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)哌啶-4-基)乙-1-胺



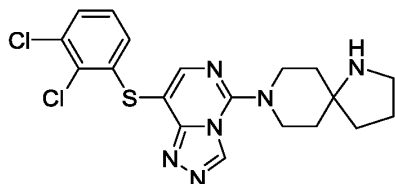
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.39 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.44 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.14 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 4.20 (d, $J = 13.3$ Hz, 4H), 3.20 (d, $J = 12.5$ Hz, 2H), 2.83 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 1.82 (d, $J = 12.7$ Hz, 2H), 1.59-1.49 (m, 2H), 1.39-1.33 (m, 2H), 1.23 (s, 2H) ppm; LC-MS: m/z 424.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 21-2: 8-((2,3-二氯苯基)硫代)-5-(3,5-二甲基哌嗪-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶



^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.52 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.45 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.14 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.12 (d, $J = 12.6$ Hz, 2H), 3.23 (s, 2H), 2.94 (s, 2H), 1.15 (d, $J = 5.9$ Hz, 6H) ppm; LC-MS: m/z 410.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

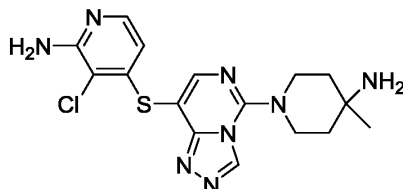
实施例 22-2: 8-((2,3-二氯苯基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷



^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.47 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.43 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.14 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 3.97 (ddd, $J = 14.1, 6.6, 3.9$ Hz, 2H), 3.62 (ddd, $J = 13.3, 8.9, 3.3$ Hz, 2H), 3.30

(t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 2.10 (ddd, $J = 13.1, 8.8, 3.7$ Hz, 2H), 2.00 (p, $J = 6.3$ Hz, 6H) ppm; LC-MS: m/z 435.1 $[M+H]^+$.

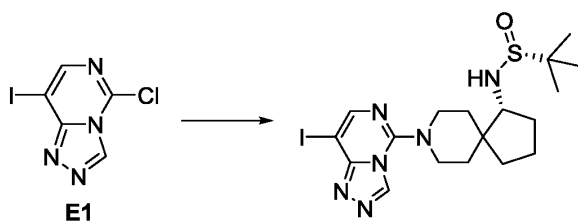
实施例 23-2: 4-((5-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)硫代)-3-氯吡啶-2-胺



^1H NMR (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$) δ 9.24 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.42-7.44 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 5.93-5.94 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 3.97-4.02 (d, $J = 14$ Hz, 2H), 3.58-3.60 (t, $J = 10.4$ Hz, 2H), 1.92-1.98 (m, 4H), 1.44 (s, 3H) ppm; LC-MS: m/z 391.1 $[M+H]^+$.

实施例 24-2: (R)-8-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺

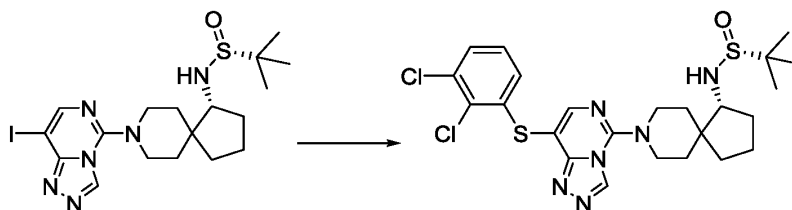
步骤一: (R)-N-((R)-8-(8-碘-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺



向干燥的 50 mL 单口烧瓶中依次加入 5-氯-8-碘-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶 E1 (50 mg, 0.18 mmol)、(R)-2-甲基-N-((R)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-基)丙烷-2-亚磺酰胺 (C-1A) (93mg, 0.36 mmol)、DIEA(46 mg, 0.36 mmol)和 NMP(5 mL), 然后在 90 °C 下搅拌反应 2 小时。反应完毕后, 将获得的残留物倒入水(10 mL), 于室温下搅拌 5 分钟。然后用乙酸乙酯 (3 x 20 mL) 萃取, 将合并的有机相用 MgSO_4 干燥, 过滤并在减压浓缩得到的残留物通过硅胶色谱法纯化 (0 至 80 %梯度的乙酸乙酯/石油醚), 得到淡黄色固体(R)-N-((R)-8-(8-碘-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 (80 mg, 收率: 88 %)。

LC-MS: m/z 503.1 $[M+H]^+$.

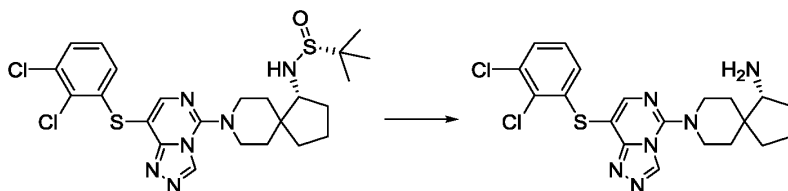
步骤二: (R)-N-((R)-8-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺



在干燥的 50 mL 三口烧瓶瓶中依次加入(R)-N-((R)-8-(8-碘-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(80 mg, 0.16 mmol)、碘化亚铜 (3 mg, 0.016 mmol)、1,10-菲罗啉 (6 mg, 0.032 mmol)、2,3-二氯苯硫酚 (34 mg, 0.192 mmol)、磷酸钾 (68 mg, 0.32 mmol) 和 10 mL 的二氧六环溶液。该混合物在氮气的保护下加热反应 3 小时。反应结束后, 加入饱和 NH_4Cl 溶液 (50 mL)。将其用乙酸乙酯 (3 x 20 mL) 萃取。合并的有机相用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 将得到的残留物通过硅胶色谱法纯化 (0 至 10 %梯度的甲醇/乙酸乙酯), 得到淡黄色固体(R)-N-((R)-8-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 (60 mg, 收率: 68 %)。

LC-MS: m/z 553.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

步骤三: (R)-8-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺

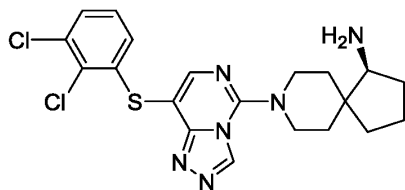


在干燥的 50 mL 圆底烧瓶中依次加入(R)-N-((R)-8-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 (60 mg, 0.11 mmol) 和盐酸的 1, 4-二氧六环溶液 (7 M, 5 mL), 室温反应 1 小时。反应液减压蒸馏, 所得粗产品用反相高效液相色谱纯化得到产物(R)-8-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺 (20 mg, 收率: 46 %)。

^1H NMR (400 MHz, $\text{MeOH}-d_4$) δ 9.15 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.23 (d, $J = 8.0$ Hz, $J = 1.6$ Hz, 1H), 6.97 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.74 (d, $J = 8.0$ Hz, $J = 1.6$ Hz, 1H), 4.03-4.11 (m, 2H), 3.32-3.40 (m, 2H), 3.16 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 2.11-2.14 (m, 1H), 1.51-1.84 (m, 9H) ppm; LC-MS: m/z 451.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

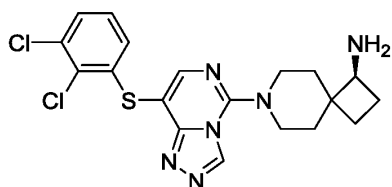
按照实施例 24-2 的合成方法, 可以合成以下化合物:

实施例 25-2: (S)-8-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺



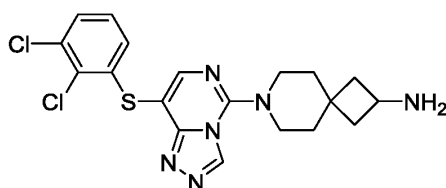
^1H NMR (400 MHz, $\text{MeOD}-d_4$) δ 9.27 (s, 1H), 8.55 (s, 2H), 8.02 (s, 1H), 7.35 (dd, $J = 8.0$, 1.3 Hz, 1H), 7.08 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 4.19 (s, 3H), 3.51-3.48 (m, 2H), 3.21 (s, 1H), 3.15 (s, 1H), 2.31-2.14 (m, 1H), 2.03-1.78 (m, 7H), 1.63 (s, 2H) ppm; LC-MS: m/z 449.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 26-2: (S)-7-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-1-胺



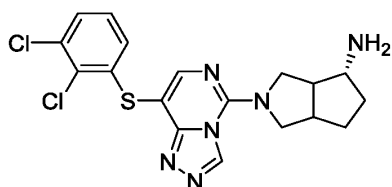
^1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ 9.15 (s, 1H), 8.34 (brs, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.23 (dd, $J = 8.0$ Hz, $J = 1.6$ Hz, 1H), 6.96 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.74 (dd, $J = 8.0$ Hz, $J = 1.6$ Hz, 1H), 4.11 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.00 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 3.44-3.40 (m, 1H), 3.35-3.28 (m, 1H), 2.33-2.29 (m, 1H), 2.03-1.95 (m, 2H), 1.91-1.87 (m, 2H), 1.80-1.70 (m, 3H) ppm; LC-MS: m/z 435.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 27-2: 7-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-*c*]嘧啶-5-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-2-胺



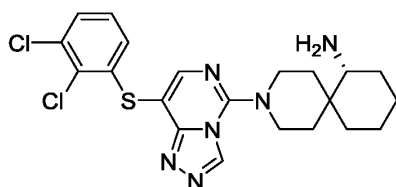
^1H NMR (400 MHz, Methanol- d_4) δ 9.28 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.34 (dd, $J = 8.0$, 1.4 Hz, 1H), 7.08 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.84 (dd, $J = 8.1$, 1.4 Hz, 1H), 3.90-3.83 (m, 1H), 3.76 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 3.72-3.66 (m, 2H), 2.45 (s, 2H), 2.05 (t, $J = 10.6$ Hz, 2H), 1.95 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 1.91 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H) ppm; LC-MS: m/z 435.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 28-2: (4*R*)-2-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-*c*]嘧啶-5-基)八氢环戊[*c*]吡咯-4-胺



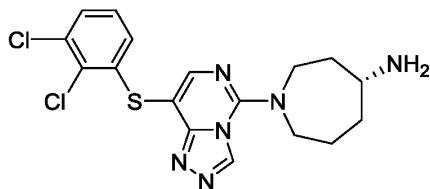
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.55 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.39 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 4.10-4.04 (m, 2H), 3.53 (s, 1H), 3.16 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 2.79 (s, 1H), 1.86-1.78 (m, 2H), 1.55 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H) ppm; LC-MS: m/z 421.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 29-2: (*R*)-3-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-*c*]嘧啶-5-基)-3-氮杂螺[5.5]十一烷-7-胺



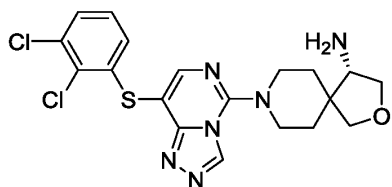
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.37 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.43 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.14 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 3.99 (d, $J = 13.5$ Hz, 2H), 3.59-3.51 (m, 2H), 2.82 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 2.14-1.11 (m, 14H) ppm; LC-MS: m/z 464.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 30-2: (R)-1-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)氮杂环庚烷-4-胺



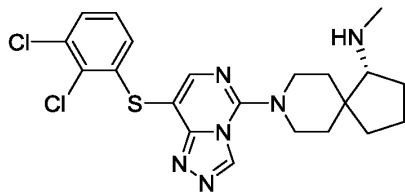
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.41 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.43 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.14 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.15-3.99 (m, 2H), 3.84 (ddd, $J = 52.8, 16.3, 7.7$ Hz, 2H), 3.21 (s, 3H), 2.01 (dd, $J = 56.3, 34.4$ Hz, 5H), 1.65-1.47 (m, 1H) ppm; LC-MS: m/z 410.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 31-2: (S)-8-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺



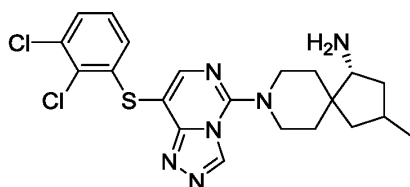
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.39 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.47-7.39 (m, 1H), 7.14 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 4.00 (dd, $J = 8.8, 6.5$ Hz, 2H), 3.73 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 3.66 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 3.54-3.46 (m, 2H), 3.39 (dd, $J = 8.9, 5.0$ Hz, 2H), 3.21-3.17 (m, 1H), 1.92-1.75 (m, 2H), 1.64-1.53 (m, 2H) ppm; LC-MS: m/z 450.7 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 32-2: (R)-8-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)-N-甲基-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺



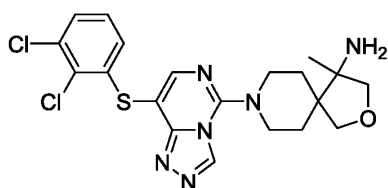
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.38 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.43 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.14 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.08 (d, $J = 14.0$ Hz, 2H), 2.64 (d, $J = 21.8$ Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.06-1.14 (m, 12H) ppm; LC-MS: m/z 463.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 33-2: (1R)-8-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)-3-甲基-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺



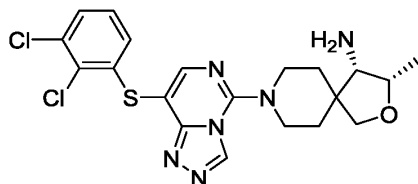
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.38 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.00 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.14 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.81 (dd, $J = 8.1, 1.1$ Hz, 1H), 4.15-4.04 (m, 2H), 3.06-2.93 (m, 2H), 2.15 (dd, $J = 19.1, 11.5$ Hz, 2H), 2.01-1.26 (m, 8H), 1.06-0.99 (m, 3H) ppm; LC-MS: m/z 464.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 34-2: 8-((2,3-二氯苯基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)-4-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺



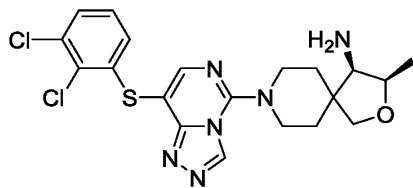
^1H NMR ($\text{CD}_3\text{OD}-d_4$) δ 9.31 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.34-7.37 (m, 1H), 7.07-7.11 (m, 1H), 6.86-6.88 (m, 1H), 4.19-4.21 (m, 2H), 4.10-4.12 (m, 2H), 3.85-3.94 (m, 2H), 3.37 (m, 1H), 3.18 (m, 1H), 2.04 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.38 (s, 3H) ppm; LC-MS: m/z 465.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 35-2: (3*S*,4*S*)-8-((2,3-二氯苯基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺



^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.40 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.44 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.14 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.12 (s, 1H), 3.89 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.74 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 3.59-3.49 (m, 3H), 3.08 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 1.96-1.81 (m, 2H), 1.73 (s, 2H), 1.13 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H) ppm; LC-MS: m/z 466.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

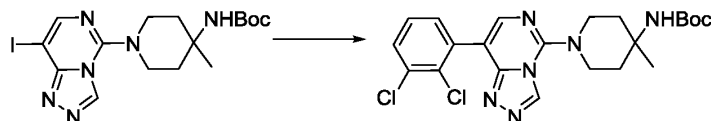
实施例 36-2: (3*R*,4*R*)-8-((2,3-二氯苯基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺



^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.31 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.40 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.11 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.78 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.68 -4.53 (m, 4H), 3.17-3.08 (m, 1H), 1.89 (s, 2H), 1.71-1.61 (m, 4H), 1.13 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H); LC-MS: m/z 465.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 37-2: 1-(8-(2,3-二氯苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)-4-甲基哌啶-4-胺

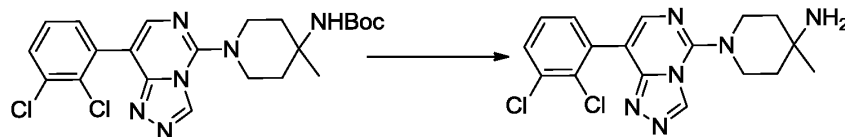
步骤一: (1-(8-(2,3-二氯苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)-4-甲基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯



在 20 mL 的封管中室温下依次加入(1-(8-碘-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)-4-甲基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯 (55 mg, 0.12 mmol), 1,4-二氧六环 (2 mL), 纯净水 (0.5 mL), (2,3-二氯苯基)硼酸 (50 mg, 0.24 mmol), $[1,1'$ -双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯 (9 mg, 0.012 mmol) 和碳酸钾 (50 mg, 0.36 mmol)。氮气鼓泡一分钟, 封管加热至 80 摄氏度, 反应 6 个小时。反应完毕, 向反应液中加入 20 mL 水并用乙酸乙酯(50 mL $\times$ 3)萃取。有机相依次用水 (20 mL $\times$ 1), 饱和食盐水 (20 mL $\times$ 1) 洗涤。收集有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。用层析柱法(石油醚: 乙酸乙酯=1: 1)得到粗产物(1-(8-(2,3-二氯苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)-4-甲基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯 (33 mg, 产率: 57 %), 为淡黄色固体。

LC-MS: m/z 477.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

步骤二: 1-(8-(2,3-二氯苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)-4-甲基哌啶-4-胺

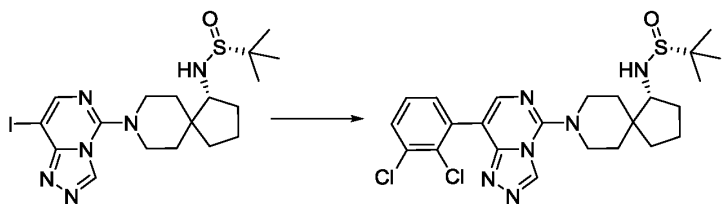


按照实施例 15-2 步骤三的方法, (1-(8-(2,3-二氯苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)-4-甲基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯脱除叔丁氧羰基后得到 1-(8-(2,3-二氯苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)-4-甲基哌啶-4-胺。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.38 (s, 1H), 7.79-7.72 (m, 2H), 7.56-7.46 (m, 2H), 3.68 (t, $J = 5.3$ Hz, 4H), 1.76-1.51 (m, 4H), 1.18 (s, 3H) ppm; LC-MS: m/z 377.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 38-2: (R)-8-(8-(2,3-二氯苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺的合成

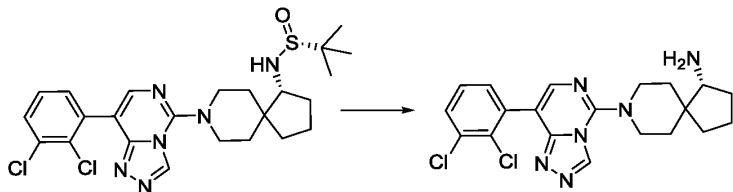
步骤一: (R)-N-((R)-8-(8-(2,3-二氯苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺



在 20 mL 的封管中室温下依次加入 *(R)*-*N*-((*R*)-8-(8-碘-[1,2,4]三唑并[4,3-*c*]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 (60 mg, 0.12 mmol), 1,4-二氧六环 (2 mL), 纯净水 (0.5 mL), (2,3-二氯苯基)硼酸 (50 mg, 0.24 mmol), [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯 (9 mg, 0.012 mmol) 和碳酸钾 (50 mg, 0.36 mmol)。氮气鼓泡一分钟, 封管加热至 80 摄氏度, 反应 6 个小时。反应完毕, 向反应液中加入 20 mL 水并用乙酸乙酯 (50 mL×3) 萃取。有机相依次用水 (20 mL×1), 饱和食盐水 (20 mL×1) 洗涤。收集有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。用层析柱法 (石油醚: 乙酸乙酯=1:1) 得到粗产物 *(R)*-*N*-((*R*)-8-(8-(2,3-二氯苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-*c*]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺。 (30 mg, 产率: 48 %), 为淡黄色固体。

LC-MS: m/z 521.1 $[M+H]^+$.

步骤二: *(R)*-8-(8-(2,3-二氯苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-*c*]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺

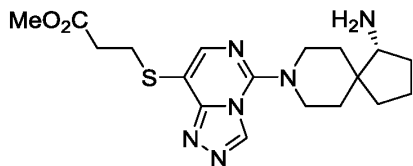


按照实施例 24-2 步骤三的方法, *(R)*-*N*-((*R*)-8-(8-(2,3-二氯苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-*c*]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺脱除亚磺酰基后得到 *(R)*-8-(8-(2,3-二氯苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-*c*]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.35 (s, 1H), 7.81-7.71 (m, 2H), 7.58-7.45 (m, 2H), 3.99 (t, $J = 13.6$ Hz, 2H), 3.35 (dd, $J = 22.9, 10.6$ Hz, 2H), 3.06 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H), 2.09-1.35 (m, 10H) ppm; LC-MS: m/z 417.1 $[M+H]^+$.

按照实施例 24-2 的合成方法, 可以合成以下化合物:

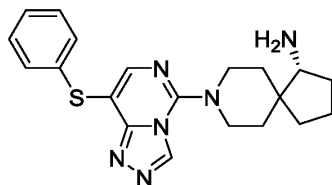
实施例 39-2: *(R)*-3-((5-(1-氨基-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-*c*]嘧啶-8-基)硫代)丙酸甲酯



^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.32 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 3.88 (t, $J = 13.3$ Hz, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.24 (t, $J = 7.0$ Hz, 4H), 3.08 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H), 2.68-2.59 (m, 2H), 2.03-1.39 (m, 10H) ppm; LC-MS:

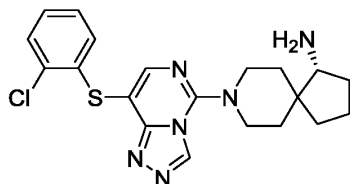
m/z 391.1 [M+H]⁺.

实施例 40-2: (R)-8-(8-(苯基硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺



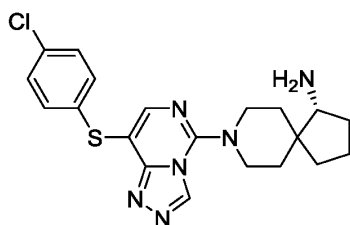
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.34 (s, 1H), 7.84 (d, *J* = 17.0 Hz, 1H), 7.33-7.19 (m, 5H), 3.98 (dd, *J* = 27.7, 14.8 Hz, 2H), 3.32 (d, *J* = 12.8 Hz, 2H), 3.02 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 2.01-1.39 (m, 10H) ppm; LC-MS: m/z 381.1 [M+H]⁺.

实施例 41-2: (R)-8-(8-((2-氯苯基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺



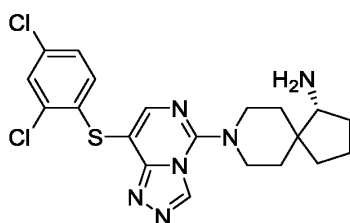
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.37 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.50 (dd, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.16 (dtd, *J* = 21.0, 7.5, 1.5 Hz, 2H), 6.87 (dd, *J* = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 4.07 (dd, *J* = 15.4, 11.3 Hz, 2H), 3.39 (dtd, *J* = 13.7, 7.7, 3.1 Hz, 2H), 3.05 (s, 1H), 2.00 (q, *J* = 7.9 Hz, 1H), 1.92-1.36 (m, 9H) ppm; LC-MS: m/z 415.1 [M+H]⁺.

实施例 42-2: (R)-8-(8-((4-氯苯基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺



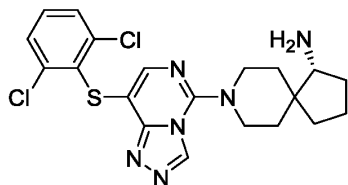
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.34 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.34 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.27 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 4.12-3.92 (m, 2H), 3.35 (tt, *J* = 13.8, 3.4 Hz, 2H), 3.04 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 1.99 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H), 1.92-1.33 (m, 9H) ppm; LC-MS: m/z 415.1 [M+H]⁺.

实施例 43-2: (R)-8-(8-((2,4-二氯苯基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺



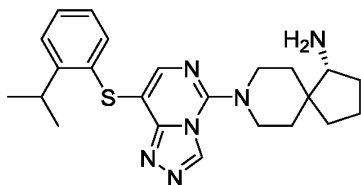
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.38 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.70 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.20 (dd, $J = 8.6$, 2.3 Hz, 1H), 6.88 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 4.05 (dd, $J = 12.3$, 6.8 Hz, 2H), 2.76 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 1.94-1.75 (m, 4H), 1.66-1.53 (m, 2H), 1.45-1.27 (m, 4H) ppm; LC-MS: m/z 449.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 44-2: (R)-8-(8-((2,6-二氯苯基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺



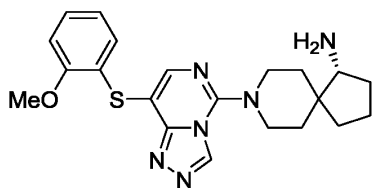
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.31 (s, 1H), 7.62 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.48 (dd, $J = 8.7$, 7.5 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.21 (td, $J = 11.7$, 11.3, 9.1 Hz, 2H), 2.72 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 1.85 (ddt, $J = 11.8$, 7.6, 3.9 Hz, 1H), 1.77 (td, $J = 12.6$, 11.4, 7.3 Hz, 3H), 1.64-1.49 (m, 2H), 1.42-1.25 (m, 4H) ppm; LC-MS: m/z 449.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 45-2: (R)-8-(8-((2-异丙基苯基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺



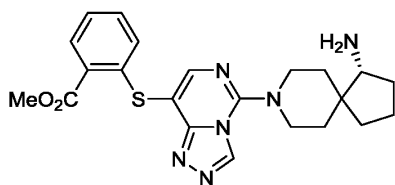
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.34 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.36 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.22 (ddd, $J = 8.0$, 5.5, 3.1 Hz, 1H), 7.07-7.02 (m, 2H), 3.95 (dd, $J = 11.9$, 6.8 Hz, 2H), 3.57-3.47 (m, 1H), 3.32-3.21 (m, 2H), 2.75 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 1.89-1.75 (m, 4H), 1.65-1.50 (m, 2H), 1.44-1.29 (m, 4H), 1.27 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H) ppm; LC-MS: m/z 423.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 46-2: (R)-8-(8-((2-甲氧基苯基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺



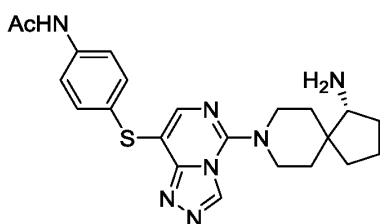
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.30 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.17 (ddd, $J = 8.5$, 6.1, 2.8 Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.80-6.74 (m, 2H), 3.96 (dd, $J = 12.5$, 8.4 Hz, 4H), 3.86 (s, 3H), 3.35-3.27 (m, 2H), 2.75 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 1.90-1.76 (m, 2H), 1.65-1.15 (m, 8H) ppm; LC-MS: m/z 411.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 47-2: (R)-2-((5-(1-氨基-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)硫代)苯甲酸甲酯



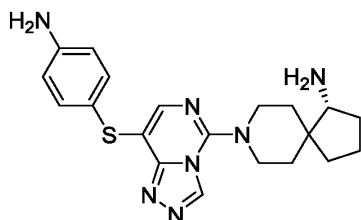
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.35 (s, 1H), 7.96 (dd, $J = 8.2, 5.3$ Hz, 2H), 7.33 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.24 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.04 (dd, $J = 12.3, 7.8$ Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.39 (d, $J = 10.5$ Hz, 2H), 2.78 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 1.89-1.29 (m, 10H); LC-MS: m/z 439.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 48-2: (R)-N-(4-((5-(1-氨基-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)硫代)苯基)乙酰胺



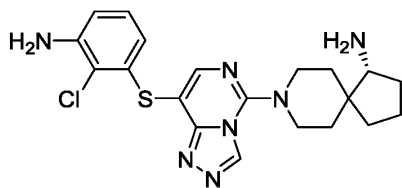
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.03 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.53 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.31 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 3.93 (t, $J = 11.8$ Hz, 2H), 3.29 (s, 2H), 2.94 (s, 1H), 2.02 (s, 3H), 1.96 (s, 1H), 1.77 (t, $J = 11.4$ Hz, 3H), 1.67 (s, 1H), 1.57 (d, $J = 17.2$ Hz, 2H), 1.50-1.32 (m, 3H) ppm; LC-MS: m/z 396.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 49-2: (R)-8-(8-((4-氨基苯基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺



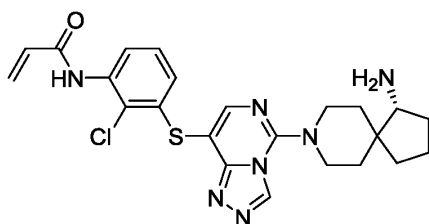
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.26 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.23 (dd, $J = 33.3, 27.4$ Hz, 3H), 6.55 (t, $J = 20.4$ Hz, 2H), 3.78 (dd, $J = 35.2, 22.6$ Hz, 4H), 3.26-3.16 (m, 2H), 3.01 (t, $J = 6.5$ Hz, 1H), 1.98 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 1.89-1.19 (m, 9H) ppm; LC-MS: m/z 396.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 50-2: (R)-8-(8-((3-氨基-2-氯苯基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺



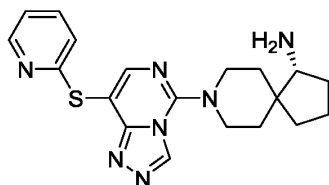
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.35 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 6.80 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.59 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 6.01 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 5.51 (s, 2H), 4.03 (t, $J = 12.0$ Hz, 2H), 3.39 (s, 2H), 2.96 (t, $J = 6.7$ Hz, 1H), 1.96-1.44 (m, 10H) ppm; LC-MS: m/z 430.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 51-2: (R)-N-(3-((5-(1-氨基-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)硫代)-2-氯苯基)丙烯酰基酰胺



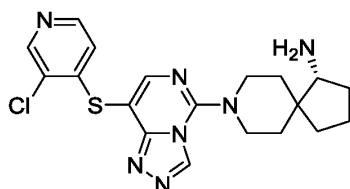
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.86 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.53 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.12 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.71-6.59 (m, 2H), 6.29 (dd, $J = 17.1, 1.8$ Hz, 1H), 5.83-5.77 (m, 1H), 4.13-4.03 (m, 2H), 3.53 (s, 2H), 2.94 (s, 1H), 1.92-1.40 (m, 10H) ppm; LC-MS: m/z 484.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 52-2: (R)-8-(8-(吡啶-2-基硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺



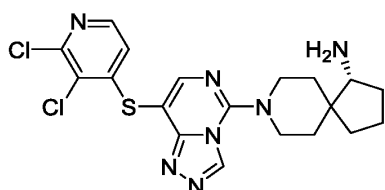
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.36 (s, 1H), 8.36 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.59 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.10-3.90 (m, 2H), 3.40 (d, $J = 11.0$ Hz, 2H), 2.82 (s, 1H), 1.59 (ddd, $J = 23.4, 10.6, 4.0$ Hz, 10H) ppm; LC-MS: m/z 382.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 53-2: (R)-8-(8-((3-氯吡啶-4-基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺



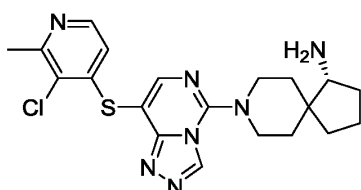
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.41 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.19 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 6.84 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 4.11 (t, $J = 12.3$ Hz, 2H), 3.43 (s, 2H), 3.00 (t, $J = 6.7$ Hz, 1H), 1.99-1.43 (m, 10H) ppm; LC-MS: m/z 416.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 54-2: (R)-8-(8-((2,3-二氯吡啶-4-基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺



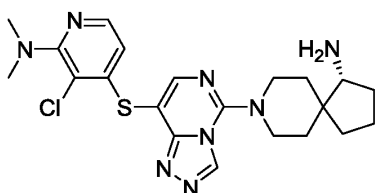
^1H NMR ($\text{CD}_3\text{OD}-d_4$) δ 9.42 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.03-8.05 (m, 2H), 6.88-6.89 (m, 1H), 4.11-4.12 (m, 2H), 3.44-3.47 (m, 2H), 2.89 (m, 1H), 1.71-2.05 (m, 4H), 1.35-1.68 (m, 6H) ppm; LC-MS: m/z 449.8 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 55-2: (R)-8-(8-((3-氯-2-甲基吡啶-4-基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺



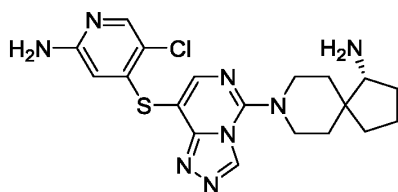
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.41 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.05 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 6.67 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 4.10 (t, $J = 12.9$ Hz, 2H), 3.46-3.40 (m, 2H), 3.01 (s, 1H), 1.99 (s, 1H), 1.88-1.66 (m, 4H), 1.65-1.39 (m, 5H) ppm; LC-MS: m/z 430.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 56-2: (R)-8-(8-((3-氯-2-(二甲氨基)吡啶-4-基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺



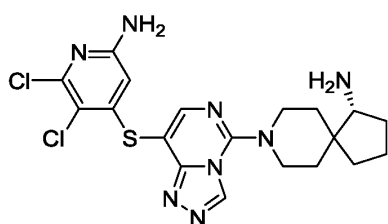
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.38 (s, 1H), 7.98 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 6.31 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 4.16-3.94 (m, 2H), 3.41 (dd, $J = 15.8, 12.6$ Hz, 2H), 2.91 (s, 6H), 2.84 (dd, $J = 13.1, 5.9$ Hz, 1H), 1.90-1.36 (m, 10H) ppm; LC-MS: m/z 459.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 57-2: (R)-8-(8-((2-氨基-5-氯吡啶-4-基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺



^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.45 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.78 (s, 2H), 5.59 (s, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.72 (s, 1H), 3.63 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 3.12 (s, 1H), 1.67 (d, $J = 79.0$ Hz, 10H) ppm; LC-MS: m/z 432.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

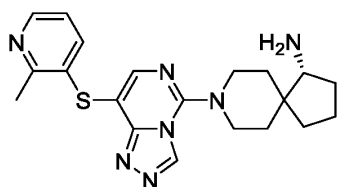
实施例 58-2: (R)-8-(8-((6-氨基-2,3-二氯吡啶-4-基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺



^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.46 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 6.31 (s, 2H), 5.71 (s, 1H), 4.11 (t, $J = 12.1$ Hz, 2H), 3.44 (d, $J = 12.4$ Hz, 2H), 2.92 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 1.96-1.77 (m, 4H), 1.70-1.64 (m, 2H), 1.56-1.40 (m, 4H).

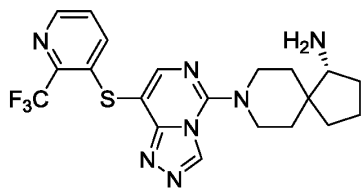
LC-MS: m/z 465.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 59-2: (R)-8-(8-((2-甲基吡啶-3-基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺



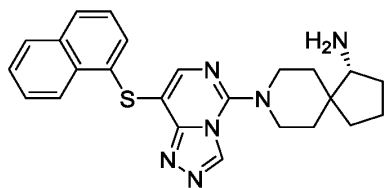
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.35 (s, 1H), 8.26 (dd, $J = 4.7, 1.5$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 7.31 (dd, $J = 8.0, 1.4$ Hz, 1H), 7.07 (dd, $J = 7.9, 4.7$ Hz, 1H), 4.05-3.94 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 2.80 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 2.61 (s, 3H), 1.89-1.25 (m, 10H) ppm; LC-MS: m/z 449.8 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 60-2: (R)-8-(8-((2-(三氟甲基)吡啶-3-基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺



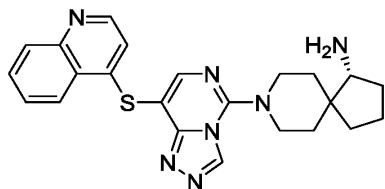
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.38 (s, 1H), 8.49 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.57 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 8.3, 4.5 Hz, 1H), 4.08 (s, 2H), 2.94 (s, 2H), 1.98 (dd, J = 14.4, 7.7 Hz, 2H), 1.88-1.64 (m, 4H), 1.52 (d, J = 42.8 Hz, 6H) ppm; LC-MS: m/z 450.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 61-2: (R)-8-(8-(萘-1-基硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺



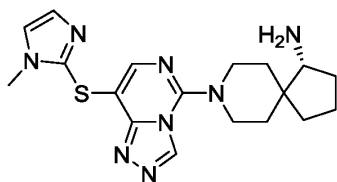
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.33 (s, 1H), 8.39 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.69-7.59 (m, 2H), 7.47 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.44-7.38 (m, 1H), 4.03-3.92 (m, 2H), 3.28 (s, 2H), 2.97 (s, 1H), 1.68 (dt, J = 107.3, 31.9 Hz, 10H) ppm; LC-MS: m/z 431.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 62-2: (R)-8-(8-(喹啉-4-基硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.40 (s, 1H), 8.54 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.11-7.99 (m, 2H), 7.85 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.74 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 4.19-3.99 (m, 2H), 3.43 (dd, J = 17.3, 8.7 Hz, 2H), 2.88 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 1.94-1.37 (m, 10H) ppm; LC-MS: m/z 432.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

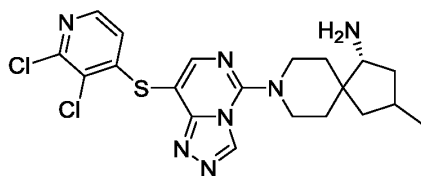
实施例 63-2: (R)-8-(8-((1-甲基-1H-咪唑-2-基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.33 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.37 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 1.2 Hz,

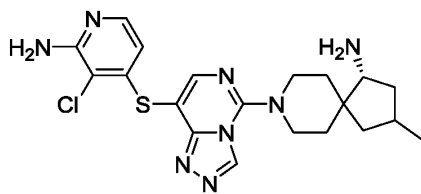
1H), 3.85 (d, $J = 2.4$ Hz, 5H), 3.29-3.20 (m, 2H), 2.73 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 1.87-1.71 (m, 4H), 1.63-1.49 (m, 2H), 1.42-1.25 (m, 4H) ppm; LC-MS: m/z 385.2 $[M+H]^+$.

实施例 64-2: (1*R*)-8-(8-((2,3-二氯吡啶-4-基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-*c*]嘧啶-5-基)-3-甲基-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺



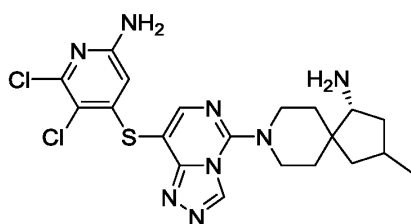
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.41 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.04 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 6.67 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 4.02-3.96 (m, 2H), 3.73 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.64 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 3.52 (d, $J = 10.0$ Hz, 2H), 3.18-3.09 (m, 3H), 2.56 (s, 3H), 1.84 (dd, $J = 40.8, 9.5$ Hz, 2H), 1.57 (d, $J = 12.5$ Hz, 2H) ppm; LC-MS: m/z 434.1 $[M+H]^+$.

实施例 65-2: (1*R*)-8-(8-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-*c*]嘧啶-5-基)-3-甲基-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺



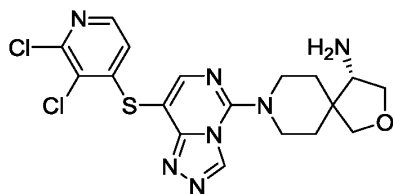
^1H NMR ($\text{CD}_3\text{OD}-d_4$) δ 9.37 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 6.36 (m, 2H), 5.93 (m, 1H), 4.16 (m, 2H), 3.44 (m, 2H), 3.10 (m, 1H), 2.42 (m, 1H), 1.31-2.13 (m, 8H), 1.01-1.05 (m, 3H) ppm; LC-MS: m/z 445.1 $[M+H]^+$.

实施例 66-2: (1*R*)-8-(8-((6-氨基-2,3-二氯吡啶-4-基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-*c*]嘧啶-5-基)-3-甲基-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺



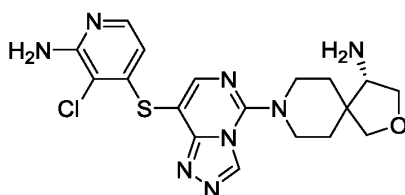
^1H NMR ($\text{CD}_3\text{OD}-d_4$) δ 9.45-9.46 (m, 1H), 8.04 (s, 1H), 6.32 (m, 2H), 5.74 (m, 1H), 4.14-4.17 (m, 2H), 3.45 (m, 2H), 3.14 (m, 2H), 1.45-2.41 (m, 8H), 1.02-1.05 (m, 3H) ppm; LC-MS: m/z 479.1 $[M+H]^+$.

实施例 67-2: (1*S*)-8-(8-((2,3-二氯吡啶-4-基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-*c*]嘧啶-5-基)-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺



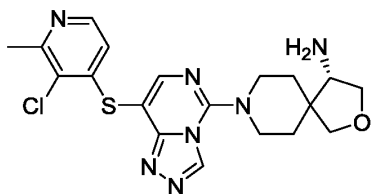
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.43 (s, 1H), 8.08-7.99 (m, 2H), 6.88 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 4.08-3.95 (m, 3H), 3.75-3.66 (m, 2H), 3.51 (d, $J = 13.6$ Hz, 2H), 3.24-3.15 (m, 2H), 1.93-1.75 (m, 2H), 1.60 (d, $J = 13.1$ Hz, 2H), 1.32 (s, 2H) ppm; LC-MS: m/z 452.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 68-2: (S)-8-(8-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺



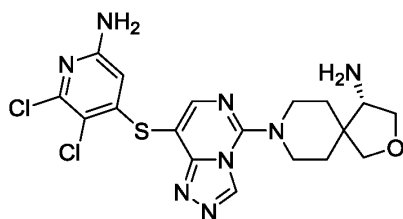
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.38 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.57 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 6.34 (s, 2H), 5.95 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 3.97 (tt, $J = 13.8, 5.4$ Hz, 3H), 3.72 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 3.64 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.49 (dq, $J = 10.7, 4.4, 2.9$ Hz, 2H), 3.14 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 1.93-1.74 (m, 2H), 1.57 (dt, $J = 14.0, 4.3$ Hz, 2H) ppm; LC-MS: m/z 433.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 69-2: (S)-8-(8-((3-氯-2-甲基吡啶-4-基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺



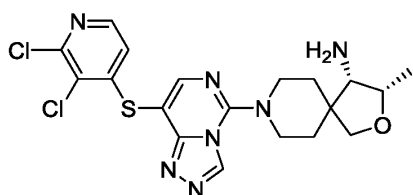
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.41 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.04 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 6.67 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 4.02-3.96 (m, 2H), 3.73 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.64 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 3.52 (d, $J = 10.0$ Hz, 2H), 3.18-3.09 (m, 3H), 2.56 (s, 3H), 1.84 (dd, $J = 40.8, 9.5$ Hz, 2H), 1.57 (d, $J = 12.5$ Hz, 2H) ppm; LC-MS: m/z 434.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 70-2: (S)-8-(8-((6-氨基-2,3-二氯吡啶-4-基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺



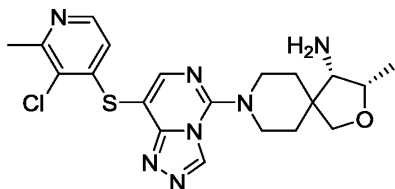
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.47 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 6.30 (s, 2H), 5.71 (s, 1H), 4.09-3.92 (m, 4H), 3.73 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.65 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.49 (s, 2H), 3.16 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 1.88 (d, $J = 10.0$ Hz, 2H), 1.59 (s, 2H) ppm; LC-MS: m/z 468 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 71-2: (3S,4S)-8-(8-((2,3-二氯吡啶-4-基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺



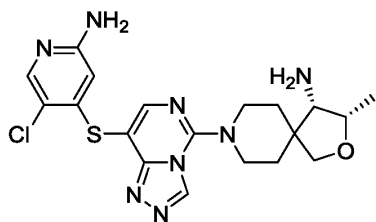
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.38 (s, 1H), 8.09-7.93 (m, 2H), 6.84 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 4.10 (q, $J = 6.1$ Hz, 2H), 3.91 (dd, $J = 13.8, 5.5$ Hz, 4H), 3.56 (m, 1H), 2.98 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 1.98-1.55 (m, 4H), 1.10 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H) ppm; LC-MS: m/z 466.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 72-2: (3S,4S)-8-(8-((3-氯-2-甲基吡啶-4-基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺



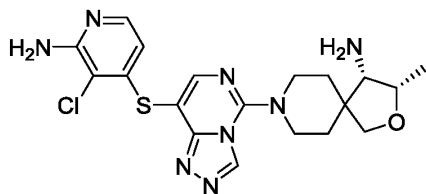
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.41 (s, 1H), 8.04 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 6.67 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 4.12-4.06 (m, 1H), 3.86 (s, 2H), 3.69 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.60 (dd, $J = 21.1, 9.5$ Hz, 2H), 3.52 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 2.96 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 2.56 (s, 3H), 1.88 (d, $J = 48.6$ Hz, 2H), 1.64 (s, 2H), 1.08 (dd, $J = 15.3, 6.5$ Hz, 3H) ppm; LC-MS: m/z 446.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 73-2: (3S,4S)-8-(8-((2-氨基-5-氯吡啶-4-基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺



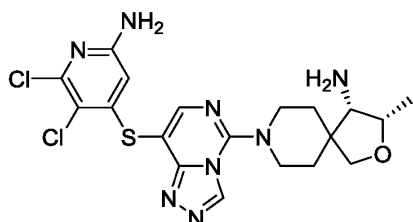
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.41 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 5.83 (s, 2H), 5.76 (s, 1H), 4.14 (p, $J = 6.3$ Hz, 2H), 3.96 (ddd, $J = 15.1, 10.0, 5.1$ Hz, 4H), 3.60 (s, 1H), 3.14 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 1.97-1.62 (m, 4H), 1.13 (t, $J = 5.9$ Hz, 3H) ppm; LC-MS: m/z 447.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 74-2: (3*S*,4*S*)-8-(8-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-*c*]嘧啶-5-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺



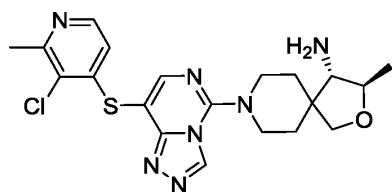
^1H NMR ($\text{CD}_3\text{OD}-d_4$) δ 9.39 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 6.35 (m, 2H), 5.95 (m, 1H), 4.09-4.11 (m, 1H), 3.86-3.90 (m, 2H), 3.70-3.72 (m, 1H), 3.54-3.62 (m, 3H), 3.00-3.02 (m, 1H), 1.93-1.95 (m, 1H), 1.80-1.83 (m, 1H), 1.60-1.70 (m, 2H), 1.10-1.12 (m, 3H) ppm; LC-MS: m/z 447.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 75-2: (3*S*,4*S*)-8-(8-((6-氨基-2,3-二氯吡啶-4-基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-*c*]嘧啶-5-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺



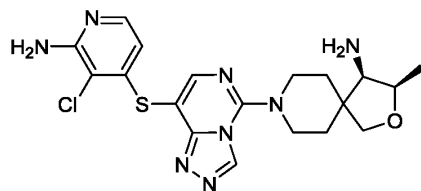
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.49 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 6.31 (s, 2H), 5.71 (s, 1H), 4.26-4.19 (m, 1H), 4.06 (s, 2H), 3.88 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 3.71 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.57-3.37 (m, 4H), 1.91 (s, 2H), 1.69 (s, 2H), 1.21 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H) ppm; LC-MS: m/z 481.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 76-2: (3*R*,4*S*)-8-(8-((3-氯-2-甲基吡啶-4-基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-*c*]嘧啶-5-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺



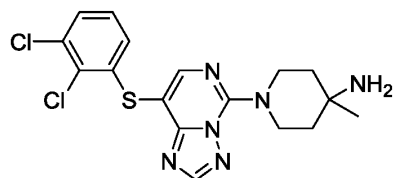
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.41 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 8.04 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 6.67 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.12 (dd, $J = 33.3, 13.6$ Hz, 2H), 3.73 (dd, $J = 23.6, 8.8$ Hz, 2H), 3.39 (dd, $J = 16.2, 10.4$ Hz, 2H), 3.30 (s, 1H), 2.54 (d, $J = 16.4$ Hz, 3H), 2.42 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 1.93-1.81 (m, 2H), 1.50 (d, $J = 13.5$ Hz, 2H), 1.21 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H) ppm; LC-MS: m/z 446.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 77-2: (3*R*,4*R*)-8-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-*c*]嘧啶-5-基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺



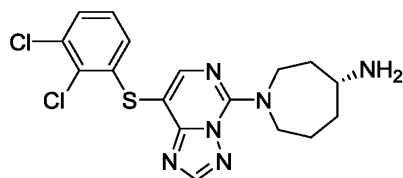
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.35 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.55 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 6.27 (s, 2H), 5.95 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 4.08 (p, $J = 6.3$ Hz, 2H), 3.85-3.81 (m, 2H), 3.55 (s, 2H), 2.95 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 1.99-1.56 (m, 5H), 1.09 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H) ppm; LC-MS: m/z 447.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 78-2: 1-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)-[1,2,4]三唑并[1,5-*c*]嘧啶-5-基)-4-甲基哌啶-4-胺



^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.48 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.40 (dd, $J = 8.0, 1.2$ Hz, 1H), 7.12 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.74 (dd, $J = 8.1, 1.2$ Hz, 1H), 4.54-4.30 (m, 2H), 4.15-3.94 (m, 2H), 1.76-1.48 (m, 4H), 1.18 (s, 3H) ppm; LC-MS: m/z 409.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

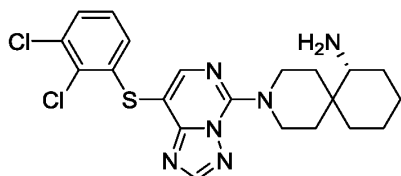
实施例 79-2: (*R*)-1-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)-[1,2,4]三唑并[1,5-*c*]嘧啶-5-基)吡庚环-4-胺



^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.47 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.41 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.13 (t, $J = 8.1$ Hz,

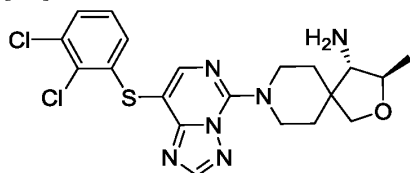
1H), 6.74 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 4.15 (dd, $J = 90.0, 47.9$ Hz, 4H), 3.21 (s, 2H), 2.22 (s, 1H), 1.94 (d, $J = 56.0$ Hz, 5H), 1.61 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H) ppm; LC-MS: m/z 408.7 $[M+H]^+$.

实施例 80-2: (R)-3-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-基)-3-氮杂螺[5.5]十一烷-7-胺



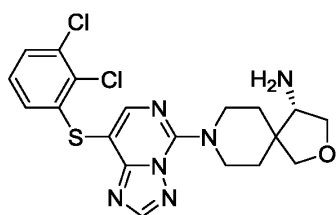
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.49 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.42 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.12 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.84 (s, 2H), 3.67-3.53 (m, 2H), 2.89 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 1.98 (dd, $J = 24.0, 13.1$ Hz, 2H), 1.48 (ddd, $J = 74.9, 37.6, 6.9$ Hz, 12H) ppm; LC-MS: m/z 462.7 $[M+H]^+$.

实施例 81-2: (3R,4S)-8-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺



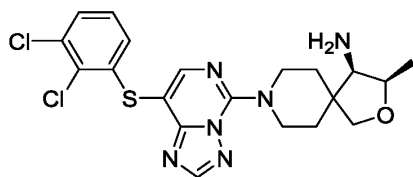
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.48 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.23 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.12 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.74 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 4.95 (dd, $J = 37.1, 13.4$ Hz, 2H), 3.76 (dd, $J = 26.2, 8.9$ Hz, 2H), 3.44 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 2.42 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 1.82 (t, $J = 11.6$ Hz, 2H), 1.50 (d, $J = 13.6$ Hz, 2H), 1.28-1.17 (m, 5H) ppm; LC-MS: m/z 465.1 $[M+H]^+$.

实施例 82-2: (S)-8-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-基)-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺



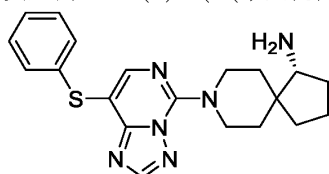
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.48 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.41 (dd, $J = 8.0$ Hz, 1.2 Hz, 1H), 7.13 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.72 (dd, $J = 8.0$ Hz, $J = 1.6$ Hz, 1H), 4.76 (t, $J = 16.0$ Hz, 2H), 4.06 (dd, $J = 9.6$ Hz, 2.4 Hz, 1H), 3.81 (s, 2H), 3.67-3.54 (m, 3H), 3.35 (t, $J = 4.8$ Hz, 1H), 1.87-1.81 (m, 2H), 1.68-1.65 (m, 2H) ppm; LC-MS: m/z 451.1 $[M+H]^+$.

实施例 83-2: (3R,4R)-8-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺



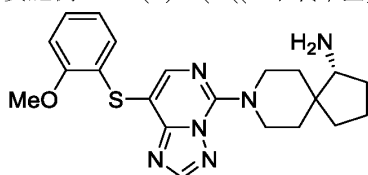
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.48 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.41 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.12 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.74 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 4.45 (d, $J = 13.1$ Hz, 2H), 4.11-4.05 (m, 2H), 3.96-3.80 (m, 2H), 2.96 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 2.01-1.93 (m, 2H), 1.78-1.56 (m, 4H), 1.09 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H); LC-MS: m/z 465.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 84-2: (R)-8-(8-(苯基硫代)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺



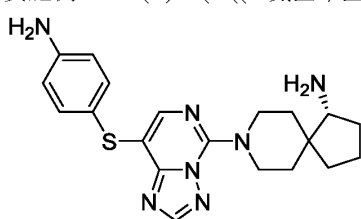
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.49 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.29-7.24 (m, 2H), 7.18 (dd, $J = 12.1, 7.2$ Hz, 3H), 4.86 (t, $J = 11.7$ Hz, 2H), 3.44 (t, $J = 12.5$ Hz, 2H), 3.01 (t, $J = 6.7$ Hz, 1H), 1.97 (dd, $J = 12.7, 7.3$ Hz, 1H), 1.85-1.41 (m, 9H) ppm; LC-MS: m/z 381.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 85-2: (R)-8-(8-((2-甲氧基苯基)硫代)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺



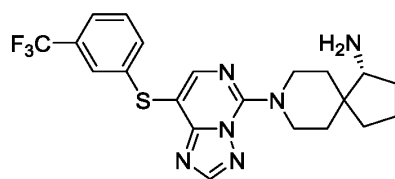
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.48 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.14 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.75 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.64 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 4.87 (d, $J = 12.5$ Hz, 3H), 3.88 (s, 2H), 2.93 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 2.02-1.92 (m, 2H), 1.82-1.37 (m, 8H) ppm; LC-MS: m/z 411.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 86-2: (R)-8-(8-((4-氨基苯基)硫代)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺



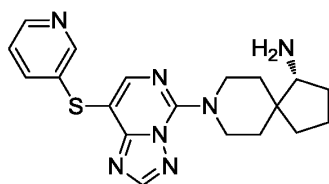
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.52 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.21 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 6.52 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 5.39 (s, 2H), 4.69 (s, 2H), 2.87 (s, 1H), 1.93-1.30 (m, 10H) ppm; LC-MS: m/z 396.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 87-2: (R)-8-(8-((3-(三氟甲基)苯基)硫代)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺



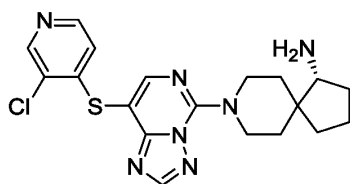
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.47 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 8.22 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.54-7.36 (m, 3H), 4.97-4.72 (m, 2H), 3.47 (t, $J = 9.7$ Hz, 2H), 2.72 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 1.83-1.26 (m, 10H); LC-MS: m/z 449.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 88-2: (R)-8-(8-(吡啶-3-基硫代)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺



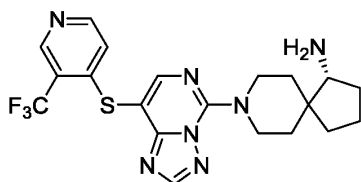
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.49 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.27 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.23-7.13 (m, 3H), 4.86 (t, $J = 12.3$ Hz, 2H), 3.47 (d, $J = 2.6$ Hz, 2H), 2.96 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 1.98 (q, $J = 5.7, 4.2$ Hz, 1H), 1.92-1.34 (m, 9H) ppm; LC-MS: m/z 382.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 89-2: (R)-8-(8-((3-氯吡啶-4-基)硫代)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺



^1H NMR ($\text{CD}_3\text{OD}-d_4$) δ 8.50-8.54 (m, 2H), 8.37 (s, 1H), 8.26 (m, 1H), 8.16-8.17 (s, 1H), 6.79-6.80 (m, 1H), 4.94 (m, 2H), 3.48-3.53 (m, 2H), 2.91 (m, 1H), 1.71-2.05 (m, 4H), 1.35-1.68 (m, 6H) ppm; LC-MS: m/z 416.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

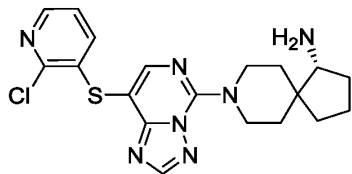
实施例 90-2: (R)-8-(8-((3-(三氟甲基)吡啶-4-基)硫代)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺



^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.82 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.42 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.01 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 4.96 (s, 2H), 3.51 (t, $J = 11.8$ Hz, 3H), 2.96 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 2.02-1.35 (m,

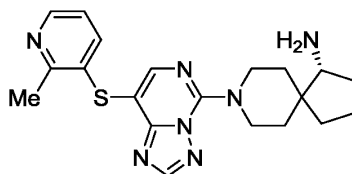
10H) ppm; LC-MS: m/z 450.1 $[M+H]^+$.

实施例 91-2: (R)-8-(8-((2-氯吡啶-3-基)硫代)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺



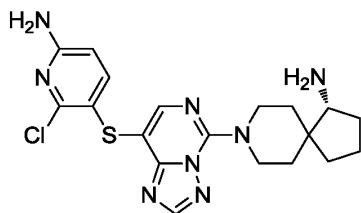
^1H NMR ($\text{CD}_3\text{OD}-d_4$) δ 8.49 (m, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.26 (m, 1H), 8.16-8.18 (s, 1H), 7.20-7.23 (m, 2H), 4.96-4.94 (m, 2H), 3.50-3.46 (m, 2H), 2.96-2.90 (m, 1H), 1.71-2.05 (m, 4H), 1.35-1.68 (m, 6H) ppm. LC-MS: m/z 416.1 $[M+H]^+$.

实施例 92-2: (R)-8-(8-((2-甲基吡啶-3-基)硫代)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺



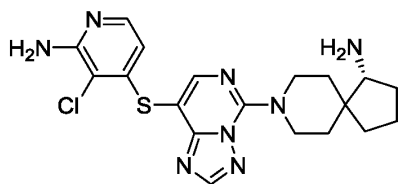
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.50 (s, 1H), 8.24-8.22 (m, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.22 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.04 (dd, $J = 7.9, 4.5$ Hz, 1H), 3.52-3.44 (m, 2H), 3.18-3.10 (m, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.04 (s, 1H), 1.86-1.35 (m, 9H) ppm. LC-MS: m/z 396.1 $[M+H]^+$.

实施例 93-2: (R)-8-(8-((6-氨基-2-氯吡啶-3-基)硫代)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺



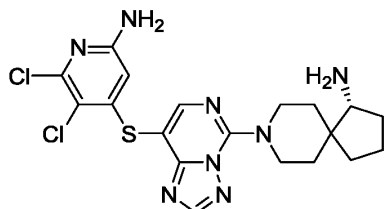
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.52 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.40 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.61 (s, 2H), 6.33 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.78 (s, 2H), 3.16 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 3.04 (s, 1H), 2.67 (s, 2H), 1.82-1.40 (m, 10H) ppm; LC-MS: m/z 431.2 $[M+H]^+$.

实施例 94-2: (R)-8-(8-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺



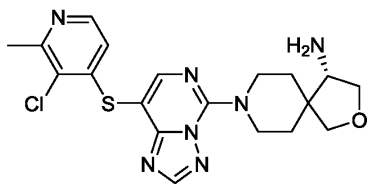
^1H NMR ($\text{CD}_3\text{OD}-d_4$) δ 8.48 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 6.36 (s, 2H), 5.87 (m, 1H), 4.90 (m, 2H), 3.45-3.48 (m, 2H), 2.74-2.76 (m, 1H), 1.76-1.83 (m, 4H), 1.51-1.63 (m, 2H), 1.35-1.46 (m, 4H) ppm; LC-MS: m/z 431.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 95-2: (R)-8-(8-((6-氨基-2,3-二氯吡啶-4-基)硫代)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺



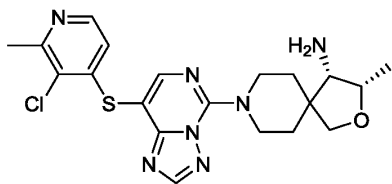
^1H NMR (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$) δ 8.25 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 5.64 (s, 1H), 5.06 (s, 2H), 3.45-3.37 (m, 2H), 2.73 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 1.97-1.67 (m, 5H), 1.54 (dd, $J = 11.6, 5.0$ Hz, 2H), 1.46-1.31 (m, 3H) ppm; LC-MS: m/z 467.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 96-2: (S)-8-(8-((3-氯-2-甲基吡啶-4-基)硫代)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-基)-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺



^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.50 (s, 1H), 8.24 (d, $J = 3.4$ Hz, 2H), 8.03 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 6.61 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 4.02-3.97 (m, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.69 (s, 2H), 3.17 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 1.80 (d, $J = 27.7$ Hz, 2H), 1.59 (s, 2H) ppm; LC-MS: m/z 434.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 97-2: (3S,4S)-8-(8-((3-氯-2-甲基吡啶-4-基)硫代)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺



^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.48 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.01 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 6.59 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 4.60 (d, $J = 13.5$ Hz, 2H), 4.13 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 3.75 (dd, $J = 21.8, 9.9$ Hz, 4H), 3.14 (d, $J = 19.8$ Hz, 1H), 2.54 (s, 3H), 1.97-1.60 (m, 4H), 1.13 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H) ppm; LC-MS: m/z 446.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 125-127 药理相关实施例

实施例 125: SHP2 酶活性抑制实验

化合物粉末溶于 DMSO 中制成母液。实验时, 化合物贮存液用 DMSO 进行 3-倍梯度稀释, 同一化合物设置 10 个不同的测试浓度。取 1 μ L 各浓度点的化合物至检测板(Corning, Costar 3915) 孔内, 每个浓度点设置 2 个平行重复。所用蛋白为第 76 位氨基酸突变的活性蛋白 SHP2^{E76A}, 所用底物为 DiFMUP(Invitrogen, E12020)。SHP2^{E76A} 蛋白和底物分别用缓冲液 (0.1 M NaAc (pH 7.2), 0.02% Tween 20, 0.1% BSA, 1 mM EDTA, 5 mM DTT) 稀释至 1.2 nM 和 20 μ M。向检测孔中加入 50 μ L 酶溶液, 随之再加入 50 μ L 底物。在 Spectra max i3 (Molecular Devices) 仪器上, 每隔 1 分钟记录 (Ex 358nm/Em 455nm) 一次荧光信号, 以此算出产物的积累速率以表征酶活性。用 GraphPad Prism 5 进行非线性回归分析, 通过 $Y=Bottom + (Top-Bottom)/(1+10^{-(\log IC_{50}-X)*HillSlope})$ 方程拟合出酶活性随化合物浓度变化的曲线。求得各化合物的 IC₅₀ 值。

结果

下表1.1和1.2显示了本发明部分化合物的IC₅₀值。

字母A代表IC₅₀小于100 nM;

字母B代表IC₅₀为100 nM至1000 nM;

字母C代表IC₅₀为1000 nM至10000 nM;

表1.1

化合物	IC ₅₀
1-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-4-甲基哌啶-4-胺	B
1-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)哌啶-4-胺	B
(R)-1-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)氮杂环庚烷-4-胺	B
(1-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)吡咯烷-3-基)甲胺	B
(1-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲胺	A
(1-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)哌啶-4-基)甲胺	B
(R)-7-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-1-胺	B
7-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-2-胺	B
(S)-8-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺	A
(R)-8-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺	B
(R)-8-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺	A
(1R)-8-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-2-甲基-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺	A
(1R)-8-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-3-甲基-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺	A
(4R)-4-氨基-8-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-2-醇	A
(3S,4S)-8-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺	A
(3S,4S)-8-(8-((6-氨基-2,3-二氯吡啶-4-基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂	A

螺[4.5]癸烷-4-胺	
(R)-8-(8-(2,3-二氯苯基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺	B
(R)-8-(8-(苯基硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺	B
(R)-8-(8-((2-氯苯基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺	A
(R)-8-(8-((2,4-二氯苯基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺	B
(R)-8-(8-((2-异丙基苯基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺	B
(R)-8-(8-((2-甲氧基苯基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺	A
(R)-8-(8-((3-氨基-2-氯苯基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺	B
(R)-N-(3-((5-(1-氨基-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-8-基)硫代)-2-氯苯基)丙烯酰胺	B
(R)-8-(8-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺	A
(R)-8-(8-((3-氯吡啶-4-基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺	B
(R)-8-(8-((3-(三氟甲基)吡啶-4-基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺	A
(R)-8-(8-((3-氯-2-氟吡啶-4-基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺	A
(R)-8-(8-((3-氯-2-甲氧基吡啶-4-基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺	A
(R)-8-(8-((3-氯-2-环丙基嘧啶-4-基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺	A
(R)-8-(8-((3-氯-2-甲基吡啶-4-基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺	A
(R)-8-(8-((3-氯-2-(二甲基氨基)吡啶-4-基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺	A
(R)-8-(8-((2-氨基-5-氯吡啶-4-基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺	A
(R)-8-(8-((6-氨基-2,3-二氯吡啶-4-基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺	A
(R)-8-(8-((2,3-二氯吡啶-4-基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺	A
(R)-8-(8-((2-甲基吡啶-3-基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺	A
(R)-8-(8-((2-(三氟甲基)吡啶-3-基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺	A
(R)-8-(8-((2-氯吡啶-3-基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺	A
(R)-8-(8-((6-氨基-2-氯吡啶-3-基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺	A
(R)-8-(8-((2-氯嘧啶-4-基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺	A
(R)-8-(8-((3-氯哒嗪-4-基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺	B
(R)-8-(8-(苯并[d]噻唑-7-基硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺	B
(R)-8-(8-((1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺	A
(R)-8-(8-((2,3-二氢苯并呋喃-5-基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺	B
(R)-8-(8-(萘-1-基硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺	A
(R)-8-(8-(喹啉-4-基硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺	A

(R)-4-((5-(1-氨基-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-8-基)硫代)二氢呋喃-2,3-二酮	B
4-((5-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-8-基)硫代)-3-氯吡啶-2-胺	B
(1R)-8-(8-((2,3-二氯吡啶-4-基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-3-甲基-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺	A
(1R)-8-(8-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-3-甲基-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺	A
(S)-8-(8-((2,3-二氯吡啶-4-基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺	A
(3S,4S)-8-(8-((3-氯-2-甲基吡啶-4-基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺	A
(S)-8-(8-((6-氨基-2,3-二氯吡啶-4-基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺	A
(S)-8-(8-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺	A
(3S,4S)-8-(8-((2,3-二氯吡啶-4-基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺	A
(3S,4S)-8-(8-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺	A
(1-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-4-苯基哌啶-4-基)甲胺	B
(R)-甲基-2-((5-(1-氨基-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-8-基)硫代)苯酸酯	B
(R)-N1-(3-((5-(1-氨基-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-8-基)硫代)-2-氯苯基)-N2,N2-二甲基氧醛酰胺	B
(R)-N-(3-((5-(1-氨基-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-8-基)硫代)-2-氯苯基)-2-羟基-4-羧基-6,7,8,9-四氢-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-3-甲酰胺	B
(R)-8-(8-((6-氨基-3-氯-2-甲基-吡啶-4-基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺	A
(1R)-8-(8-((6-氨基-2,3-二氯吡啶-4-基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-3-甲基-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺	A
(S)-8-(8-((6-氨基-3-氯-2-甲基-吡啶-4-基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺	A
(3S,4S)-8-(8-((2-氨基-5-氯吡啶-4-基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺	A
(3S,4S)-8-(8-((6-氨基-3-氯-2-甲基-吡啶-4-基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺	A
(R)-8-(8-((6-氨基-2,3-二氯吡啶-4-基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-3,3-二氟-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺	A
(R)-8-(8-((6-氨基-3-氯-2-甲基-吡啶-4-基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-3,3-二氟-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺	A

[4.5]癸烷-1-胺	
(R)-3-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-3-氮杂螺[5.5]十一烷-7-胺	B
(R)-8-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-3,3-二甲基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺	B
(R)-8-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-3,3-二氟-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺	A

表1.2

化合物	IC ₅₀
1-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)-4-甲基哌啶-4-胺	B
1-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)哌啶-4-胺	C
(1-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)-4-苯基哌啶-4-基)甲胺	A
8-((2,3-二氯苯基)硫代)-5-(3,5-二甲基哌嗪-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶	C
(R)-1-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)氮杂环庚烷-4-胺	B
(1-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)吡咯烷-3-基)甲胺	B
(1-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲胺	A
2-(1-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)哌啶-4-基)乙-1-胺	C
(S)-7-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-1-胺	C
7-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-2-胺	C
8-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷	C
(4R)-2-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)八氢环戊[c]吡咯-4-胺	C
(R)-3-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)-3-氮杂螺[5.5]十一烷-7-胺	B
(S)-8-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺	A
(R)-8-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺	A
(S)-8-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺	C
(R)-8-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)-N-甲基-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺	C
(1R)-8-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)-3-甲基-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺	A
(3S,4S)-8-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺	A
(3R,4R)-8-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺	C
8-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)-4-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺	C
1-(8-(2,3-二氯苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)-4-甲基哌啶-4-胺	C
(R)-8-(8-(2,3-二氯苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺	C
(R)-3-((5-(1-氨基-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)硫代)丙酸甲酯	C

(R)-8-(8-(苯基硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺	C
(R)-8-(8-((2-氯苯基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺	B
(R)-8-(8-((4-氯苯基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺	C
(R)-8-(8-((2,4-二氯苯基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺	B
(R)-8-(8-((2,6-二氯苯基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺	C
(R)-8-(8-((2-异丙基苯基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺	B
(R)-8-(8-((2-甲氧苯基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺	B
(R)-2-((5-(1-氨基-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)硫代)苯甲酸甲酯	C
(R)-8-(8-((4-氨基苯基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺	C
(R)-8-(8-((3-氨基-2-氯苯基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺	A
(R)-N-(3-((5-(1-氨基-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)硫代)-2-氯苯基)丙烯酰基酰胺	B
(R)-N-(4-((5-(1-氨基-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)硫代)苯基)乙酰胺	C
(R)-8-(8-(吡啶-2-基硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺	C
(R)-8-(8-((3-氯吡啶-4-基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺	B
(R)-8-(8-((3-氯-2-甲基吡啶-4-基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺	A
(R)-8-(8-((3-氯-2-(二甲氨基)吡啶-4-基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺	B
(R)-8-(8-((2-氨基-5-氯吡啶-4-基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺	C
(R)-8-(8-((6-氨基-2,3-二氯吡啶-4-基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺	A
(R)-8-(8-((2,3-二氯吡啶-4-基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺	A
(R)-8-(8-((2-甲基吡啶-3-基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺	B
(R)-8-(8-((2-(三氟甲基)吡啶-3-基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺	B
(R)-8-(8-(萘-1-基硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺	A
(R)-8-(8-(喹啉-4-基硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺	A
(R)-8-(8-((1-甲基-1H-咪唑-2-基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺	C
4-((5-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)硫代)-3-氯吡啶-2-胺	B
(IR)-8-(8-((2,3-二氯吡啶-4-基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)-3-甲基-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺	A
(IR)-8-(8-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)-3-甲基-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺	A

(1 <i>R</i>)-8-(8-((6-氨基-2,3-二氯吡啶-4-基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>c</i>]嘧啶-5-基)-3-甲基-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺	A
(<i>S</i>)-8-(8-((2,3-二氯吡啶-4-基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>c</i>]嘧啶-5-基)-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺	B
(<i>S</i>)-8-(8-((3-氯-2-甲基吡啶-4-基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>c</i>]嘧啶-5-基)-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺	B
(<i>S</i>)-8-(8-((6-氨基-2,3-二氯吡啶-4-基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>c</i>]嘧啶-5-基)-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺	A
(<i>S</i>)-8-(8-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>c</i>]嘧啶-5-基)-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺	B
(3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-8-(8-((2,3-二氯吡啶-4-基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>c</i>]嘧啶-5-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺	A
(3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-8-(8-((3-氯-2-甲基吡啶-4-基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>c</i>]嘧啶-5-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺	A
(3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-8-(8-((2-氨基-5-氯吡啶-4-基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>c</i>]嘧啶-5-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺	A
(3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-8-(8-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>c</i>]嘧啶-5-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺	A
(3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-8-(8-((6-氨基-2,3-二氯吡啶-4-基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>c</i>]嘧啶-5-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺	A
(3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-8-(8-((3-氯-2-甲基吡啶-4-基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>c</i>]嘧啶-5-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺	A
(3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-8-(8-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>c</i>]嘧啶-5-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺	C
1-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>c</i>]嘧啶-5-基)-4-甲基哌啶-4-胺	C
(<i>R</i>)-8-(8-((6-氨基-2-氯吡啶-3-基)硫代)-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>c</i>]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺	C
(3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-8-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>c</i>]嘧啶-5-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺	B
(<i>R</i>)-8-(8-((3-氯吡啶-4-基)硫代)-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>c</i>]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺	C
(<i>R</i>)-8-(8-((6-氨基-2,3-二氯吡啶-4-基)硫代)-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>c</i>]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺	B
(<i>R</i>)-8-(8-((2-氯吡啶-3-基)硫代)-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>c</i>]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺	B
(<i>R</i>)-8-(8-(吡啶-3-基硫代)-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>c</i>]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺	C
(<i>R</i>)-8-(8-((2-甲氧苯基)硫代)-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>c</i>]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺	B

(R)-8-(8-((4-氨基苯基)硫代)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺	C
(R)-8-(8-((3-(三氟甲基)吡啶-4-基)硫代)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺	C
(R)-8-(8-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺	B
(R)-8-(8-((2-甲基吡啶-3-基)硫代)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺	C
(S)-8-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-基)-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺	B
3-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-基)-3-氮杂螺[5.5]十一烷-7-胺	B
1-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-基)吡啶-4-胺	B
(R)-8-(8-(苯基硫代)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺	C
(3R,4R)-8-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺	C
(S)-8-(8-((3-氯-2-甲基吡啶-4-基)硫代)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-基)-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺	C
(3S,4S)-8-(8-((3-氯-2-甲基吡啶-4-基)硫代)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺	B

实施例 126: 磷酸化蛋白激酶 (p-ERK) 细胞实验

通过 AlphaLISA 方法检测化合物抑制细胞内蛋白激酶 (ERK) 的磷酸化水平。

第一步化合物处理细胞。待测化合物先用 100% DMSO 进行 3-倍稀释, 共设置 9 个不同的浓度梯度; 接着以每孔 30000 个细胞密度接种 MOLM13 细胞到 96 孔板, 每孔体积 100 μ L; 随后每孔分别加入 0.5 μ L 的 DMSO 或者不同浓度的待测化合物, 每个浓度设置 2 个重复, DMSO 的终浓度控制在 0.5%。

第二步裂解细胞。细胞处理 2 小时之后, 除去培养基, 磷酸缓冲盐溶液洗涤细胞 3 次, 每孔加入 50 μ L 新鲜配置的裂解缓冲液, 震荡并室温放置 10 分钟。

第三步 AlphaLISA® SureFire® Ultra™ p-ERK 1/2 (Thr202/Tyr204) 试剂盒 (Perkin Elmer, ALSU-PERK-A10K) 检测磷酸化的细胞外信号调节激酶 (p-ERK)。取 10 μ L 的上述裂解液至 384 孔板 (Perkin Elmer, 6005350), 根据产品说明书检测样品的细胞外信号调节激酶的磷酸化水平。使用 Spectra max i3 (Molecular Devices) 上的 AlphaScreen 检测器读取信号。抑制百分率 (%) 通过以下公式计算获得:

$$\text{抑制百分率 (\%)} = (1 - \text{化合物处理细胞的 p-ERK 信号} / \text{DMSO 处理细胞的 p-ERK 信号}) * 100$$

结果

下表 2.1 和 2.2 显示了本发明部分化合物的 IC₅₀ 值。

字母 A 代表 IC₅₀ 小于 100 nM;

字母 B 代表 IC₅₀ 为 100 nM 至 1000 nM;

字母 C 代表 IC₅₀ 为 1000 nM 至 10000 nM;

表 2.1

化合物	IC ₅₀
(R)-7-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-1-胺	B
(R)-8-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺	B
(R)-8-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺	B
(R)-8-(8-((2-甲氧基苯基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺	B
(R)-8-(8-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺	B
(R)-8-(8-((3-氯吡啶-4-基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺	B
(R)-8-(8-((3-氯-2-甲氧基吡啶-4-基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺	B
(R)-8-(8-((3-氯-2-(二甲基氨基)吡啶-4-基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺	B
(R)-8-(8-((2-氨基-5-氯吡啶-4-基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺	A
(R)-8-(8-((6-氨基-2,3-二氯吡啶-4-基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺	A
(R)-8-(8-((2,3-二氯吡啶-4-基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺	B
(R)-8-(8-((2-(三氟甲基)吡啶-3-基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺	B
(R)-8-(8-((2-氯吡啶-3-基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺	B
(R)-8-(8-(萘-1-基硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺	B
(R)-8-(8-(喹啉-4-基硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺	B
(R)-8-(8-((3-氯-2-氟吡啶-4-基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺	B
(R)-8-(8-((3-氯-2-甲基吡啶-4-基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺	B
(1R)-8-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-2-甲基-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺	B
(1R)-8-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-3-甲基-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺	A
(S)-8-(8-((2,3-二氯吡啶-4-基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺	B
(S)-8-(8-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺	B
(R)-8-(8-((1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺	B
(R)-8-(8-((3-氯哒嗪-4-基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺	B
(4R)-4-氨基-8-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-2-醇	A
(3S,4S)-8-(8-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺	B
(3S,4S)-8-(8-((2,3-二氯吡啶-4-基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺	A
(S)-8-(8-((6-氨基-2,3-二氯吡啶-4-基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺	A

(3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-8-(8-((3-氯-2-甲基吡啶-4-基)硫代)咪唑并[1,2- <i>c</i>]嘧啶-5-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺	A
(<i>R</i>)- <i>N</i> -(3-((5-(1-氨基-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基)咪唑并[1,2- <i>c</i>]嘧啶-8-基)硫代)-2-氯苯基)丙烯酰胺	B
(3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-8-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)咪唑并[1,2- <i>c</i>]嘧啶-5-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺	B
(3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-8-(8-((6-氨基-2,3-二氯吡啶-4-基)硫代)咪唑并[1,2- <i>c</i>]嘧啶-5-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺	A
(1 <i>R</i>)-8-(8-((2,3-二氯吡啶-4-基)硫代)咪唑并[1,2- <i>c</i>]嘧啶-5-基)-3-甲基-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺	A
(1 <i>R</i>)-8-(8-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)咪唑并[1,2- <i>c</i>]嘧啶-5-基)-3-甲基-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺	A
(<i>R</i>)-8-(8-((3-(三氟甲基)吡啶-4-基)硫代)咪唑并[1,2- <i>c</i>]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺	B
(<i>R</i>)-8-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)咪唑并[1,2- <i>c</i>]嘧啶-5-基)-3,3-二氟-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺	B
(<i>R</i>)-8-(8-((6-氨基-2,3-二氯吡啶-4-基)硫代)咪唑并[1,2- <i>c</i>]嘧啶-5-基)-3,3-二氟-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺	A
(<i>R</i>)-8-(8-((6-氨基-3-氯-2-甲基-吡啶-4-基)硫代)咪唑并[1,2- <i>c</i>]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺	A
(<i>S</i>)-8-(8-((6-氨基-3-氯-2-甲基-吡啶-4-基)硫代)咪唑并[1,2- <i>c</i>]嘧啶-5-基)-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺	B
(3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-8-(8-((2-氨基-5-氯-吡啶-4-基)硫代)咪唑并[1,2- <i>c</i>]嘧啶-5-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺	A
(3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-8-(8-((6-氨基-3-氯-2-甲基-吡啶-4-基)硫代)咪唑并[1,2- <i>c</i>]嘧啶-5-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺	A
(<i>R</i>)- <i>N</i> -(3-((5-(1-氨基-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基)咪唑并[1,2- <i>c</i>]嘧啶-8-基)硫代)-2-氯苯基)-2-羟基-4-羧基-6,7,8,9-四氢-4 <i>H</i> -吡啶并[1,2- <i>a</i>]嘧啶-3-甲酰胺	A
(<i>R</i>)-8-(8-((6-氨基-3-氯-2-甲基-吡啶-4-基)硫代)咪唑并[1,2- <i>c</i>]嘧啶-5-基)-3,3-二氟-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺	A

表 2.2

化合物命名	IC ₅₀
1-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>c</i>]嘧啶-5-基)-4-甲基哌啶-4-胺	C
(1-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>c</i>]嘧啶-5-基)吡咯烷-3-基)甲胺	C
(1-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>c</i>]嘧啶-5-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲胺	B
(<i>R</i>)-3-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>c</i>]嘧啶-5-基)-3-氮杂螺[5.5]十一烷-7-胺	C
(<i>S</i>)-8-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>c</i>]嘧啶-5-基)-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺	B

(1 <i>R</i>)-8-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>c</i>]嘧啶-5-基)-3-甲基-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺	A
(3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-8-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>c</i>]嘧啶-5-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺	B
(<i>R</i>)-8-(8-((2-氯苯基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>c</i>]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺	B
(<i>R</i>)-8-(8-((3-氨基-2-氯苯基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>c</i>]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺	B
(<i>R</i>)- <i>N</i> -(3-((5-(1-氨基-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>c</i>]嘧啶-8-基)硫代)-2-氯苯基)丙烯酰基酰胺	C
(<i>R</i>)-8-(8-((3-氯吡啶-4-基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>c</i>]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺	B
(<i>R</i>)-8-(8-((3-氯-2-甲基吡啶-4-基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>c</i>]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺	B
(<i>R</i>)-8-(8-((6-氨基-2,3-二氯吡啶-4-基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>c</i>]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺	B
(<i>R</i>)-8-(8-((2,3-二氯吡啶-4-基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>c</i>]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺	C
(<i>R</i>)-8-(8-((2-(三氟甲基)吡啶-3-基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>c</i>]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺	C
4-((5-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>c</i>]嘧啶-8-基)硫代)-3-氯吡啶-2-胺	C
(1 <i>R</i>)-8-(8-((6-氨基-2,3-二氯吡啶-4-基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>c</i>]嘧啶-5-基)-3-甲基-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺	A
(<i>S</i>)-8-(8-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>c</i>]嘧啶-5-基)-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺	B
(3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-8-(8-((3-氯-2-甲基吡啶-4-基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>c</i>]嘧啶-5-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺	B
(<i>R</i>)-8-(8-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>c</i>]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺	C
(<i>R</i>)-8-(8-((6-氨基-2,3-二氯吡啶-4-基)硫代)-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>c</i>]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺	B
(<i>S</i>)-8-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>c</i>]嘧啶-5-基)-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺	C

实施例 127: MOLM-13 细胞增殖实验

悬浮于培养基(RPMI-1640, 含10%FBS和1% Penicillin-Streptomycin, Gibco)中的MOLM-13细胞以800个细胞(40μL/孔)接种到384孔板上。细胞立即用待测化合物进行处理, 化合物浓度分别为50, 16.67, 5.56, 1.85, 0.617, 0.206, 0.069, 0.023, 0.0076μM。3天后, 每孔加入5μL的CellTiter-Glo试剂(Promega, ZG7572), 室温避光放置10分钟。通过Spectra max i3 (Molecular Devices) 检测荧光信号。处理细胞的相对生长率与DMSO对照进行比较。

结果

下表 3.1 和 3.2 显示了本发明部分化合物的 IC₅₀ 值。

字母 A 代表 IC₅₀ 小于 100 nM;

字母 B 代表 IC₅₀ 为 100 nM 至 1000 nM;

字母 C 代表 IC₅₀ 为 1000 nM 至 10000 nM;

表 3.1

化合物命名	IC ₅₀
1-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-4-甲基哌啶-4-胺	B
(1-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲胺	B
(R)-7-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-1-胺	B
(S)-8-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺	B
(R)-8-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺	B
(1R)-8-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-2-甲基-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺	B
(1R)-8-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-3-甲基-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺	B
(4R)-4-氨基-8-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-2-醇	A
(3S,4S)-8-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺	A
(3S,4S)-8-(8-((6-氨基-3-氯-2-甲基-吡啶-4-基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺	A
(3S,4S)-8-(8-((6-氨基-2,3-二氯吡啶-4-基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺	A
(R)-8-(8-(苯基硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺	B
(R)-8-(8-((2-甲氧基苯基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺	B
(R)-8-(8-((3-氨基-2-氯苯基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺	B
(R)-N-(3-((5-(1-氨基-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-8-基)硫代)-2-氯苯基)丙烯酰胺	B
(R)-8-(8-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺	B
(R)-8-(8-((3-氯吡啶-4-基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺	B
(R)-8-(8-((3-(三氟甲基)吡啶-4-基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺	B
(R)-8-(8-((3-氯-2-氟吡啶-4-基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺	B
(R)-8-(8-((3-氯-2-甲氧基吡啶-4-基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺	B
(R)-8-(8-((3-氯-2-环丙基嘧啶-4-基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺	B
(R)-8-(8-((3-氯-2-甲基-吡啶-4-基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺	A
(R)-8-(8-((3-氯-2-(二甲基氨基)吡啶-4-基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺	B
(R)-8-(8-((2-氨基-5-氯吡啶-4-基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺	A

(R)-8-(8-((6-氨基-2,3-二氯吡啶-4-基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺	A
(R)-8-(8-((2,3-二氯吡啶-4-基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺	A
(R)-8-(8-((2-甲基吡啶-3-基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺	B
(R)-8-(8-((2-(三氟甲基)吡啶-3-基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺	B
(R)-8-(8-((2-氯吡啶-3-基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺	B
(R)-8-(8-((3-氯吡啶-4-基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺	B
(R)-8-(8-((1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺	B
(R)-8-(8-(蔡-1-基硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺	B
(R)-8-(8-(喹啉-4-基硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺	A
(IR)-8-(8-((2,3-二氯吡啶-4-基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-3-甲基-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺	A
(3S,4S)-8-(8-((3-氯-2-甲基吡啶-4-基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺	A
(IR)-8-(8-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-3-甲基-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺	A
(S)-8-(8-((2,3-二氯吡啶-4-基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺	B
(S)-8-(8-((6-氨基-2,3-二氯吡啶-4-基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺	A
(S)-8-(8-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺	B
(3S,4S)-8-(8-((2,3-二氯吡啶-4-基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺	A
(3S,4S)-8-(8-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺	A
(IR)-8-(8-((6-氨基-2,3-二氯吡啶-4-基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-3-甲基-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺	A
(R)-8-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-3,3-二氟-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺	B
(R)-甲基 2-((5-(1-氨基-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-8-基)硫代)苯酸酯	B
(R)-8-(8-((6-氨基-2,3-二氯吡啶-4-基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-3,3-二氟-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺	B
(S)-8-(8-((6-氨基-3-氯-2-甲基-吡啶-4-基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺	B
(3S,4S)-8-(8-((6-氨基-3-氯-吡啶-4-基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺	B
(S)-8-(8-((6-氨基-3-氯-2-甲基-吡啶-4-基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺	A

癸烷-4-胺	
(R)-N1-(3-((5-(1-氨基-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-8-基)硫代)-2-氯苯基)-N2,N2-二甲基氧脲酰胺	B
(R)-N-(3-((5-(1-氨基-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-8-基)硫代)-2-氯苯基)-2-羟基-4-羰基-6,7,8,9-四氢-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-3-甲酰胺	B

表 3.2

化合物命名	IC ₅₀
1-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)-4-甲基哌啶-4-胺	C
(1-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)-4-苯基哌啶-4-基)甲胺	B
(R)-1-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)氮杂环庚烷-4-胺	C
(1-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)吡咯烷-3-基)甲胺	C
(1-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲胺	C
(R)-3-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)-3-氮杂螺[5.5]十一烷-7-胺	C
(S)-8-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺	B
(R)-8-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺	B
(IR)-8-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)-3-甲基-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺	A
(3S,4S)-8-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺	B
(R)-8-(8-((2-氯苯基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺	B
(R)-8-(8-((2,4-二氯苯基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺	C
(R)-8-(8-((2-异丙基苯基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺	C
(R)-8-(8-((2-甲氧苯基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺	B
(R)-8-(8-((3-氨基-2-氯苯基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺	B
(R)-N-(3-((5-(1-氨基-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)硫代)-2-氯苯基)丙烯酰基酰胺	B
(R)-8-(8-((3-氯吡啶-4-基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺	B
(R)-8-(8-((3-氯-2-甲基吡啶-4-基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺	B
(R)-8-(8-((6-氨基-2,3-二氯吡啶-4-基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺	B
(R)-8-(8-((2,3-二氯吡啶-4-基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺	B
(R)-8-(8-((2-甲基吡啶-3-基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺	C
(R)-8-(8-((2-(三氟甲基)吡啶-3-基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺	B
(R)-8-(8-(蔡-1-基硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺	B

4-((5-(4-氨基-4-甲基吡啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)硫代)-3-氯吡啶-2-胺	C
(1R)-8-(8-((2,3-二氯吡啶-4-基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)-3-甲基-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺	B
(1R)-8-(8-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)-3-甲基-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺	B
(1R)-8-(8-((6-氨基-2,3-二氯吡啶-4-基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)-3-甲基-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺	A
(S)-8-(8-((2,3-二氯吡啶-4-基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺	B
(S)-8-(8-((3-氯-2-甲基吡啶-4-基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺	B
(S)-8-(8-((6-氨基-2,3-二氯吡啶-4-基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺	C
(S)-8-(8-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺	C
(3S,4S)-8-(8-((2-氨基-5-氯吡啶-4-基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺	C
(3S,4S)-8-(8-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺	B
(3S,4S)-8-(8-((6-氨基-2,3-二氯吡啶-4-基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺	B
(R)-8-(8-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺	B
(R)-8-(8-((3-氯吡啶-4-基)硫代)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺	C
(R)-8-(8-((6-氨基-2,3-二氯吡啶-4-基)硫代)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺	B
(R)-8-(8-((2-氯吡啶-3-基)硫代)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺	C
(R)-8-(8-((2-甲氧苯基)硫代)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺	C
(S)-8-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-基)-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺	B
3-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-基)-3-氮杂螺[5.5]十一烷-7-胺	C
1-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-基)吡啶-4-胺	C
(3S,4S)-8-(8-((3-氯-2-甲基吡啶-4-基)硫代)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺	C

按照实施例 125 所述的 SHP2 酶活性抑制实验、实施例 126 所述的磷酸化蛋白激酶 (p-ERK) 细胞实验和实施例 127 所述的 MOLM-13 细胞增殖实验相同的测试方法, 申请人针对 WO 2015/107493 A1 或文献 (Nature **2016**, 535, 148-152) 所公开化合物 SHP099 (6-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)-3-(2,3-二氯苯基)吡啶-2-胺)进行了相应的实验, 下表 4 中列举了本发明部分实施例所得化合物与 SHP099 的对比实验数据, 通过对比后发现, 本发明所述的嘧啶并环化合物具有更优越的活性。

表 4

化合物名称	SHP2 酶活性 IC ₅₀ (μm)	p-ERK IC ₅₀ (μm)	MOLM-13 细胞增殖 IC ₅₀ (μm)
SHP099 : 6-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)-3-(2,3-二氯苯基)吡啶-2-胺	0.33	2.07	1.37
(R)-8-(8-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺	0.02	0.41	0.27
(R)-8-(8-((2,3-二氯吡啶-4-基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺	0.057	0.159	0.042
(R)-8-(8-((2-甲氧基苯基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺	0.083	0.469	0.210
(3S,4S)-8-(8-((6-氨基-3-氯-2-甲基-吡啶-4-基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺	0.016	0.043	0.042
(R)-8-(8-((2-氨基-5-氯吡啶-4-基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺	0.025	0.032	0.043
(R)-8-(8-(蔡-1-基硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺	0.028	0.49	0.15
(R)-8-(8-(喹啉-4-基硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺	0.02	0.031	0.099
(R)-8-(8-((3-氯-2-甲基-吡啶-4-基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺	0.04	0.18	0.058
(1R)-8-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-3-甲基-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺	0.011	0.053	0.14
(4R)-4-氨基-8-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-2-醇	0.009	0.028	0.042
(1R)-8-(8-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-3-甲基-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺	0.032	0.059	0.054
(3S,4S)-8-(8-((2,3-二氯吡啶-4-基)硫代)咪唑并[1,2-c]	0.005	0.035	0.038

嘧啶-5-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺			
(3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-8-(8-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)咪唑并[1,2- <i>c</i>]嘧啶-5-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺	0.02	0.15	0.076
(<i>S</i>)-8-(8-((6-氨基-2,3-二氯吡啶-4-基)硫代)咪唑并[1,2- <i>c</i>]嘧啶-5-基)-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺	0.009	0.028	0.054
(3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-8-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)咪唑并[1,2- <i>c</i>]嘧啶-5-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺	0.008	0.103	0.068
(3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-8-(8-((6-氨基-2,3-二氯吡啶-4-基)硫代)咪唑并[1,2- <i>c</i>]嘧啶-5-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺	0.01	0.047	0.05
(<i>IR</i>)-8-(8-((2,3-二氯吡啶-4-基)硫代)咪唑并[1,2- <i>c</i>]嘧啶-5-基)-3-甲基-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺	0.008	0.034	0.028
(<i>R</i>)-8-(8-((6-氨基-2,3-二氯吡啶-4-基)硫代)咪唑并[1,2- <i>c</i>]嘧啶-5-基)-3,3-二氟-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺	0.035	0.062	0.15
(<i>R</i>)-8-(8-((6-氨基-3-氯-2-甲基-吡啶-4-基)硫代)咪唑并[1,2- <i>c</i>]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺	0.017	0.037	0.21
(<i>S</i>)-8-(8-((6-氨基-3-氯-2-甲基-吡啶-4-基)硫代)咪唑并[1,2- <i>c</i>]嘧啶-5-基)-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺	0.034	0.16	0.34
(3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-8-(8-((2-氨基-5-氯-吡啶-4-基)硫代)咪唑并[1,2- <i>c</i>]嘧啶-5-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺	0.021	0.094	0.18
(3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-8-(8-((3-氯-2-甲基吡啶-4-基)硫代)咪唑并[1,2- <i>c</i>]嘧啶-5-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺	0.015	0.019	0.050
(3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-8-(8-((6-氨基-3-氯-2-甲基-吡啶-4-基)硫代)咪唑并[1,2- <i>c</i>]嘧啶-5-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺	0.016	0.043	0.042
(<i>R</i>)-8-(8-((6-氨基-3-氯-2-甲基-吡啶-4-基)硫代)咪唑并[1,2- <i>c</i>]嘧啶-5-基)-3,3-二氟-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺	0.026	0.097	0.15
(<i>R</i>)-8-(8-((6-氨基-2,3-二氯吡啶-4-基)硫代)咪唑并[1,2- <i>c</i>]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺	0.012	0.009	0.016
(1-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>c</i>]嘧啶-	0.04	0.17	1.355

5-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲胺			
(S)-8-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺	0.02	0.168	0.892
(IR)-8-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)-3-甲基-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺	0.004	0.064	0.059
(3S,4S)-8-(8-((2,3-二氯苯基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺	0.003	0.195	0.158
(R)-8-(8-((2-氯苯基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺	0.140	0.548	0.485
(R)-8-(8-((3-氨基-2-氯苯基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺	0.025	0.245	0.389
(R)-8-(8-((3-氯吡啶-4-基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺	0.1	0.357	0.324
(R)-8-(8-((3-氯-2-甲基吡啶-4-基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺	0.027	0.177	0.232
(R)-8-(8-((6-氨基-2,3-二氯吡啶-4-基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺	0.02	0.750	0.303
(IR)-8-(8-((6-氨基-2,3-二氯吡啶-4-基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)-3-甲基-8-氮杂螺[4.5]癸烷-1-胺	0.002	0.047	0.017
(3S,4S)-8-(8-((2,3-二氯吡啶-4-基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺	0.005	0.161	0.133
(3S,4S)-8-(8-((3-氯-2-甲基吡啶-4-基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺	0.017	0.369	0.277
(3S,4S)-8-(8-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-胺	0.013	0.335	0.102

上述实施例为本发明较佳的实施方式，但本发明的实施方式并不受上述实施例的限制，其他的任何未背离本发明的精神实质与原理下所作的改变、修饰、替代、组合、简化，均应为等效的置换方式，都包含在本发明的保护范围之内。