

一种螺芳环化合物及其应用

技术领域

本发明涉及螺芳环化合物领域，具体地说，涉及一种可用于 SHP2 抑制剂的螺芳环化合物、其药学上可接受的盐、或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、前药或代谢产物。另外，本发明还涉及该类化合物的制备方法、含有该类化合物的药物组合物以及该类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的用途。

背景技术

蛋白酪氨酸磷酸酶 SHP2，在细胞信号传导过程中占据及其重要的位置，是开发治疗糖尿病、自身免疫疾病和癌症等重大疾病的靶点。SHP2 是在多种疾病中突变或者高表达，如努南综合征(N 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。分子生物学研究表明，SHP2 参与多个肿瘤细胞信号传导通路，如 MAPK、JAK/STAT 和 PI3K/Akt 等。同时，SHP2 也负责 PD1-PDL1 免疫抑制通路的信号传导。因此，抑制 SHP2 的活性能够在逆转肿瘤微环境中的免疫抑制。

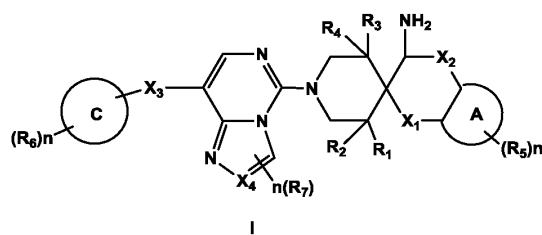
SHP2 由两个 N-末端 Src 同源 2 结构域 (N-SH2 和 C-SH2) 和一个蛋白酪氨酸磷酸酶催化结构域(PTP)构成。在自抑制状态下，N-SH2 与 PTP 结合形成一个环状结构，从而阻碍 PTP 与底物的结合，使得酶催化活性被抑制；当上游受体蛋白的酪氨酸被磷酸化后，N-SH2 与之相结合，PTP 催化域得到释放从而发挥出磷酸酶活性。

目前针对 SHP2 抑制剂的开发，主要以非催化区的变构抑制剂为主，比如 WO2015107493A1，WO2016203404A1，WO2016203406A1，WO2017216706A1，WO2017211303A1，CN201710062495，WO2018136265A1 WO2018057884 等中公开的一些化合物。今年的研究表明 SHP2 作为一个新颖的可成药靶点，引起了越来越多的关注。因此，本领域急需开发结构新颖、生物活性好，成药性高的 SHP2 抑制剂。

发明内容

本发明的目的在于提供一种式 I 化合物或其药学上可接受的盐，含有该化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物，以及该化合物或其药物组合物在预防和治疗与 SHP2 异常相关的疾病或病症中的应用。

本发明的第一方面，提供了一种式 I 化合物，或其药学上可接受的盐，或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，



其中，

X_1 和 X_2 各自独立地选自键、O、 CR_aR_b 或 NR_c ；

X_3 选自键、 CR_aR_b 、 NR_c 、S 或 O；

- 5 X_4 选自 N 或者 CR_c ；且 R_a 、 R_b 和 R_c 各自独立地选自 H、卤素、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、取代或未取代的 C_{1-6} 烷氧基；

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_7 各自独立地选自 H、-OH、卤素、取代或未取代的氨基、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、取代或未取代的 C_{1-6} 烷氧基；且不能同时为 -OH 或 -NH₂；

- 10 环 A 选自取代或未取代的 C_{4-8} 环烷基、取代或未取代的 4-8 元杂环基、取代或未取代的 C_{5-10} 芳基、取代或未取代的 5-10 元杂芳基，所述杂环基或杂芳基包含 1-3 个选自下组的杂原子：N、O、S 或 P；

- 15 环 C 选自取代或未取代的 C_{4-8} 环烷基、取代或未取代的 5-6 元单环杂环基、取代或未取代的 8-10 元双环杂环基、取代或未取代的 C_{5-10} 单环或双环芳基、取代或未取代的 5-6 元单环杂芳基、取代或未取代的 8-10 元双环杂芳基，所述杂环基或杂芳基包含 1-4 个选自下组的杂原子：N、O、S 或 P；

R_5 和 R_6 各自独立地选自 H、-OH、卤素、氰基、取代或未取代的氨基、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、取代或未取代的 C_{1-6} 烷氧基；

n 为 0 至 3 中的任一整数；并且

- 20 所述取代是指基团上的一个或多个氢原子被选自下组的取代基取代：卤素、-OH、-NO₂、-NH₂、-NH(未取代或卤代的 C_{1-6} 烷基)、-N(未取代或卤代的 C_{1-6} 烷基)₂、-CN、未取代或卤代的 C_{1-8} 烷基、未取代或卤代的 C_{1-8} 烷氧基、未取代或卤代的 C_{1-8} 烷氧基- C_{1-8} 烷基、未取代或卤代的 C_{3-8} 环烷基- C_{1-8} 烷基、未取代或卤代的 C_{1-6} 烷基羰基、未取代或卤代的 C_{1-6} 烷氧基羰基、异羟肟酸基、未取代或卤代的 C_{1-6} 烷基巯基、-S(O)₂N(未取代或卤代的 C_{1-6} 烷基)₂、-S(O)₂ 未取代或卤代的 C_{1-6} 烷基、-N(未取代或卤代的 C_{1-6} 烷基)S(O)₂N(未取代或卤代的 C_{1-6} 烷基)₂、-S(O)N(未取代或卤代的 C_{1-6} 烷基)₂、-S(O)(未取代或卤代的 C_{1-6} 烷基)、-N(未取代或卤代的 C_{1-6} 烷基)S(O)N(未取代或卤代的 C_{1-6} 烷基)₂、-N(未取代或卤代的 C_{1-6} 烷基)S(O)(未取代或卤代的 C_{1-6} 烷基)、未取代或卤代的 C_{5-10} 芳基、未取代或卤代的 5-10 元杂芳基、未取代或卤代的 C_{4-8} 环烷基、未取代或卤代的 4-8 元杂环基，所述杂环基和杂芳基包含 1-4 个选自下组的杂原子：N、O 或 S。

- 30 作为一种优选的实施方式， X_1 和 X_2 中的一个为 CH₂，并且另一个为键。

作为一种优选的实施方式， X_3 为 S。

作为一种优选的实施方式， X_4 选自 N 或者 CH。

作为一种优选的实施方式， R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_7 各自独立地选自 H、-OH、-F、-Cl、-Br、-NH₂、-NHC₁₋₃ 烷基、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、甲氧基、乙氧基、丙氧基或异丙氧基；被卤素、-NH₂、-OH、C₁₋₃ 烷基或 C₁₋₃ 烷氧基取代的 C₁₋₃ 烷基；或被卤素、-NH₂、-OH、C₁₋₃ 烷基或 C₁₋₃ 烷氧基取代的 C₁₋₃ 烷氧基。

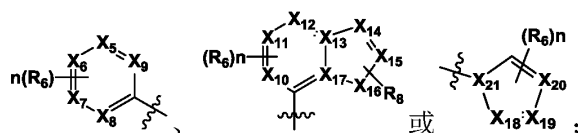
作为一种优选的实施方式， R_5 和 R_6 各自独立地选自 H、-OH、-F、-Cl、-Br、-CN、-NH₂、-NHC₁₋₃ 烷基、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、甲氧基、乙氧基、丙氧基或异丙氧基；被卤素、-NH₂、-OH、C₁₋₃ 烷基或 C₁₋₃ 烷氧基取代的 C₁₋₃ 烷基；或被卤素、-NH₂、-OH、C₁₋₃ 烷基或 C₁₋₃ 烷氧基取代的 C₁₋₃ 烷氧基。

作为一种优选的实施方式，所述取代基选自 -F、-Cl、-Br、-OH、-NO₂、-NH₂、-NH(C₁₋₆ 烷基)、-N(C₁₋₆ 烷基)₂、-CN、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 烷氧基-C₁₋₆ 烷基、C₃₋₈ 环烷基-C₁₋₈ 烷基、C₁₋₆ 烷基羰基、C₁₋₆ 烷氧基羰基、C₁₋₆ 烷基巯基、-S(O)₂N(C₁₋₆ 烷基)₂、-S(O)₂C₁₋₆ 烷基、-N(C₁₋₆ 烷基)S(O)₂N(C₁₋₆ 烷基)₂、-S(O)N(C₁₋₆ 烷基)₂、-S(O)(C₁₋₆ 烷基)、-N(C₁₋₆ 烷基)S(O)N(C₁₋₆ 烷基)₂、-N(C₁₋₆ 烷基)S(O)(C₁₋₆ 烷基)、取代或未取代的 C₅₋₁₀ 芳基、取代或未取代的 5-10 元杂芳基、取代或未取代的 C₄₋₈ 环烷基、取代或未取代的 4-8 元杂环基，所述杂环基和杂芳基包含 1-4 个选自下组的杂原子：N、O 或 S。

作为一种优选的实施方式，所述取代基选自 -F、-Cl、-Br、-OH、-NO₂、-NH₂、-NH(C₁₋₃ 烷基)、-N(C₁₋₃ 烷基)₂、-CN、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 烷基羰基、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、吡咯烷基、吗啉基、哌嗪基、高哌嗪基、哌啶基、硫代吗啉基、苯基、萘基、蒽基、菲基、茚基、噻吩基、咪唑基、吡唑基、噻唑基、噁唑基、噁二唑基、异噁唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、苯并咪唑基、苯并吡唑基、吲哚基、呋喃基、吡咯基、三唑基、四唑基、三嗪基、吲哚基、异吲哚基、吲唑基、异吲唑基、嘌呤基、喹啉基、异喹啉基。

作为一种优选的实施方式，所述取代基选自 -F、-Cl、-Br、-OH、-NO₂、-NH₂、-NH(C₁₋₃ 烷基)、-N(C₁₋₃ 烷基)₂、-CN、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基或苯基。

作为一种优选的实施方式，所述环 C 选自下组中的任一个：



其中，

X_5 、 X_6 、 X_7 、 X_8 和 X_9 各自独立地选自 N 或 CR_d；且至多同时 3 个为 N；

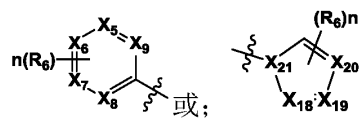
X_{10} 、 X_{11} 、 X_{12} 、 X_{13} 、 X_{14} 、 X_{15} 、 X_{16} 和 X_{17} 各自独立地选自 N 或 CR_d；且至多同时 5 个为 N；

X_{18} 、 X_{19} 、 X_{20} 和 X_{21} 各自独立地选自 N 或 CR_d，且至多同时 3 个为 N；

R_6 和 R_8 各自独立地选自 H、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、卤素、未取代或卤代的 C_{1-6} 烷基、未取代或卤代的 C_{1-6} 烷氧基；并且

所述 R_d 选自 H、卤素、未取代或卤代的 C_{1-6} 烷基、未取代或卤代的 C_{1-6} 烷氧基。

作为一种优选的实施方式，所述环 C 选自以下中的任一个：



5

其中，

X_5 、 X_6 、 X_7 、 X_8 和 X_9 中的 0、1 或 2 个为 N，其余为 CR_d ；

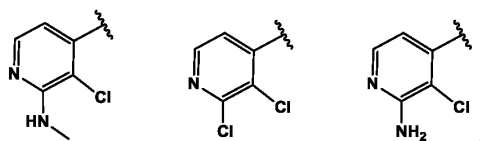
X_{18} 、 X_{19} 、 X_{20} 和 X_{21} 中的 0、1 或 2 个为 N，其余为 CR_d ；

R_6 选自 H、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、氟代或溴代的 C_{1-3} 烷基、氟代或溴代的 C_{1-3} 烷氧基；并且

10

所述 R_d 选自 H、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、氟代或溴代的 C_{1-3} 烷基、氟代或溴代的 C_{1-3} 烷氧基。

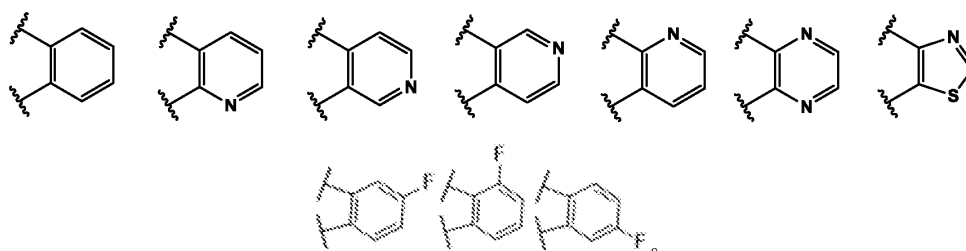
作为一种优选的实施方式，所述环 C 选自下组中的任一个：



15

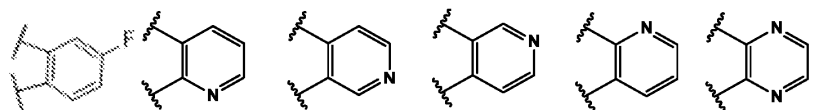
作为一种优选的实施方式，所述环 A 选自取代或未取代的 C_{4-6} 环烷基、取代或未取代的 4-6 元杂环基、取代或未取代的 C_{5-6} 芳基、取代或未取代的 5-6 元杂芳基，所述杂环基或杂芳基包含 1-3 个 N 原子。

作为一种优选的实施方式，所述环 A 选自下组中的任一个：

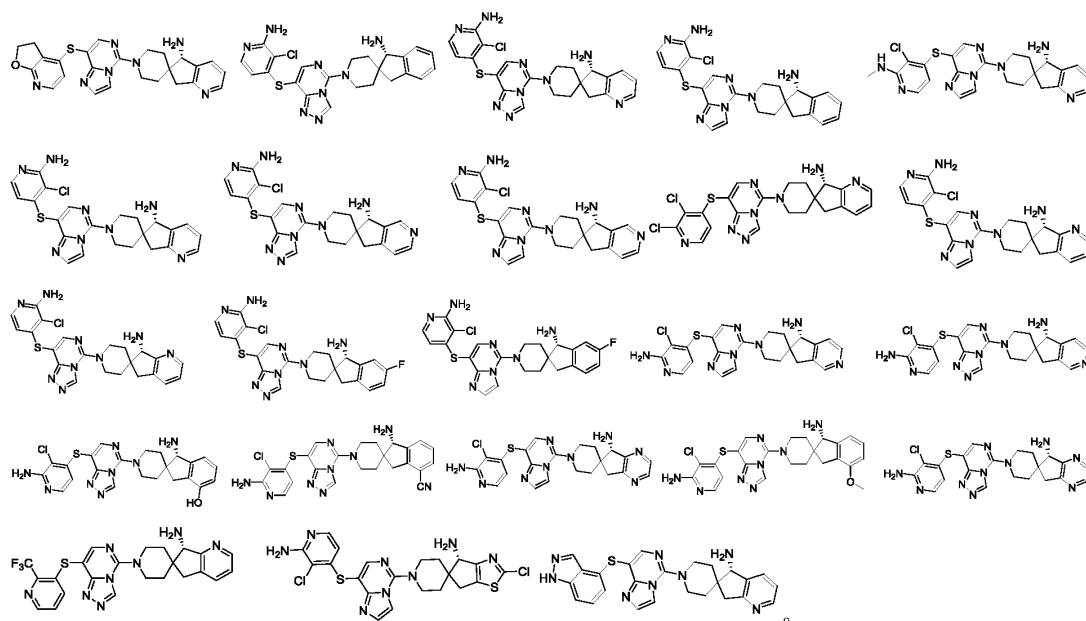


20

作为一种优选的实施方式，所述环 A 选自下组中的任一个：



作为进一步的优选实施方式，所述化合物具有选自以下的结构：

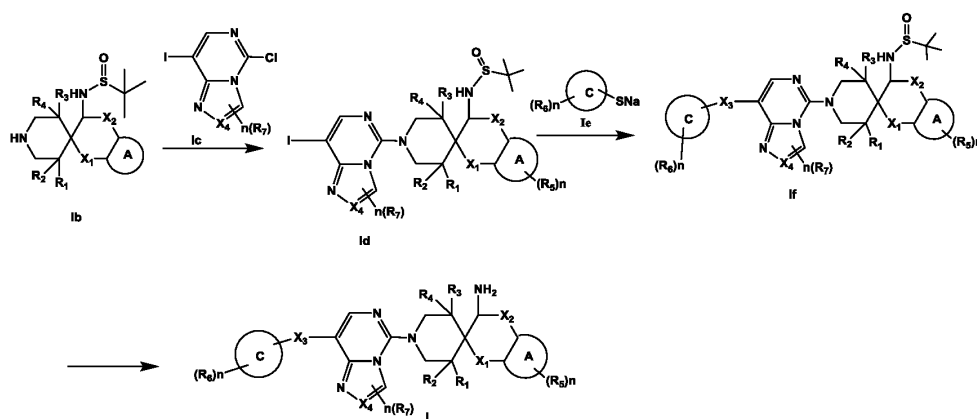


5

作为一种优选的实施方式, 本发明所述化合物的同位素取代物, 其同位素取代选自下组: 氢、碳、氮、氧、氟、磷、氯和碘; 优选为 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{18}F 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{36}Cl 或 ^{125}I 。

10 本发明的第二方面, 提供了一种制备本发明的式 I 化合物的方法, 所述方法包括如下步骤:

- (i) 使式 Ib 与式 Ic 发生亲核取代反应得到式 Id;
- (ii) 使式 Id 与式 Ie 发生取代反应得到式 If; 并且
- (iii) 将式 If 用酸脱除保护以得到式 I 化合物:



15 本发明的第三方面, 提供了一种本发明的式 I 化合物在以下方法中的用途:

- (a) 制备预防或治疗与 SHP2 活性异常相关的疾病或病症的药物;
- (b) 制备预防或治疗 SHP2-介导的疾病或病症的药物
- (c) 制备抑制 SHP2 活性的抑制剂药物;

- (d) 体外非治疗性的抑制 SHP2 活性;
- (e) 体外非治疗性的抑制肿瘤细胞增殖; 或
- (f) 治疗与 SHP2 异常相关的疾病或病症。

5 在一个优选的实施方式中, 所述疾病为癌症; 优选为努南综合症、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。

本发明的第四方面, 提供了一种药物组合物, 所述药物组合物包含:

- (i) 有效量的式 I 化合物, 或其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物; 和
- (ii) 药学上可接受的载体。

本发明的第五方面, 提供了一种抑制 SHP2 活性的方法, 所述方法包括如下步骤: 对此有需求的受试者施用有效量的本发明的式 I 化合物或其药学上可接受的盐, 或对此有需求的受试者施用有效量的本发明的药物组合物。

15 应理解, 在本发明范围内, 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。

具体实施方式

20 本发明人经过长期而深入的研究, 制备了一类具有式 I 所示的新颖的变构抑制剂化合物, 其能够通过 SHP2 非催化区域的结合并“锁”住 SHP2 活性很弱的自抑制状态, 从而达到抑制其活性的目的。本发明的化合物表现出很好的生物活性及可成药性, 具有很好的药物开发前景, 其在极低浓度(可低至 $\leq 100\text{nM/L}$)下, 即对 SHP2 产生抑制作用, 抑制活性相当优异, 因而可以用于治疗与 SHP2 相关的疾病或病症, 如肿瘤。基于上述发现, 发明人完成了本发明。

术语

除非另有定义, 否则本文所有科技术语具有的涵义与权利要求主题所属领域技术人员通常理解的涵义相同。除非另有说明, 本文全文引用的所有专利、专利申请、公开材料通过引用方式整体并入本文。

30 应理解, 上述简述和下文的详述为示例性且仅用于解释, 而不对本发明主题作任何限制。在本申请中, 除非另有具体说明, 否则使用单数时也包括复数。必须注意, 除非文中另有清楚的说明, 否则在本说明书和权利要求书中所用的单数形式包括所指事物的复数形式。还应注意, 除非另有说明, 否则所用“或”、“或者”表示“和/或”。此外, 所用术语“包括”以及其它形式, 例如“包含”、“含”和“含有”并非限制性, 其可以是开放式、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”之义。

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、
5 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。

10 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 $-\text{OCH}_2-$ 。

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。

15 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, C1-C6 烷基是指具有总共 1 至 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。

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。

20 在本申请中,术语“卤素”是指氟、氯、溴或碘。

“羟基”是指 $-\text{OH}$ 基团。

“羟基烷基”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。

“硝基”是指 $-\text{NO}_2$ 。

25 “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 $-\text{COOH}$ 。

30 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(例如氟、氯、溴或碘)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 至 12 个(优选为 1 至 8 个,更优选为 1 至 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
35 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 至 8 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 至 20 个(优选为 2 至 10 个，更优选为 2 至 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。

5 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(例如烷基、烯基或炔基)，其可包括稠合环体系、桥环体系或螺环体系，具有 3 至 15 个碳原子，优选具有 3 至 10 个碳原子，更优选具有 3 至 8 个碳原子，例如 3、4、5、6、7 或 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
10 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-并环戊二烯并基等。

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 至 14 个碳原子(例如 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13 或 14 个碳原子)以及 1 至 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
20 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
25 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 至 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 至 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-二环[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
30 咪基、咪唑烷基、喹啉基、噻唑烷基、异噻唑烷基、异噁唑烷基、二氢吡啶基、八氢吡啶基、八氢异吡啶基、吡咯烷基、吡唑烷基、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“芳基”意指具有 6 至 18 个碳原子(优选具有 6 至 10 个碳原子，例如 6、7、8、9 或 10 个碳原子)的共轭烃环体系基团。
35 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境基或杂环基稠合，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、茛基、2,3-二氢-1H-异吡啶基、2-苯并噁唑啉酮、2H-1,4-苯并噁嗪-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 至 15 个碳原子(优选具有 1 至 10 个碳原子，例如 1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 个碳原子)和 1 至 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境烷基或杂环基稠合，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 至 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 至 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 至 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、异噁唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、苯并咪唑基、苯并吡唑基、吲哚基、呋喃基、吡咯基、三唑基、四唑基、三嗪基、吡嗪基、异吡嗪基、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、咔唑基、咔啉基、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、噻啉基、噻唑啉基、苯硫基、中氮茛基、邻二氮杂菲基、异噻唑基、吩噻嗪基、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]哒嗪、[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]哒嗪、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“任选地”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。本发明权利要求书和说明书部分所述的“任选地”的取代基选自烷基、烯基、炔基、卤素、卤代烷基、卤代烯基、卤代炔基、氰基、硝基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环基。

“SHP2”指“Src Homology-2 磷酸酶”，还叫 SH-PTP2、SH-PT3、Syp、PTP1D、PTP2C、SAP-2 或 PTPN11。

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。

“立体异构体”是指由相同原子组成，通过相同的键键合，但具有不同三维结构的化合物。本发明将涵盖各种立体异构体及其混合物。

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5 5 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 10 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。

本发明还包括本发明的化合物或其药学上可接受的盐的所有适宜的同位素变体。本 15 发明的化合物或其药学上可接受的盐的同位素变体被定义为其中至少一个原子被具有相同原子数、但原子质量与自然界经常发现的原子质量不同的原子所替换的那些。可以掺入到本发明的化合物及其药学上可接受的盐中的同位素包括但不限于 H、C、N 和 O 的同位素，例如 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 和 ^{125}I 。本发明所述化合物或其药学上可接受的盐的同位素变体可以通过常规技术、采用适宜试剂的适当同位 20 素变体来制备。

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、 25 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、 30 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 35 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、嘧啶、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。

5 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。

10 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。

15 本发明所述“肿瘤”包括但不限于努南综合症、豹综合症、青少年髓单核细胞白血病、成神经细胞瘤、肉瘤、黑色素瘤、关节软骨瘤、胆管瘤、白血病、乳腺癌、胃肠间质瘤、组织细胞性淋巴瘤、非小细胞肺癌、小细胞肺癌、食道癌、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、肾癌、口腔癌/头癌、成神经细胞瘤、头颈的鳞状细胞癌、间变性大细胞淋巴瘤或成胶质细胞瘤等疾病。

20 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；
- 25 (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。

30 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“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。

35 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。

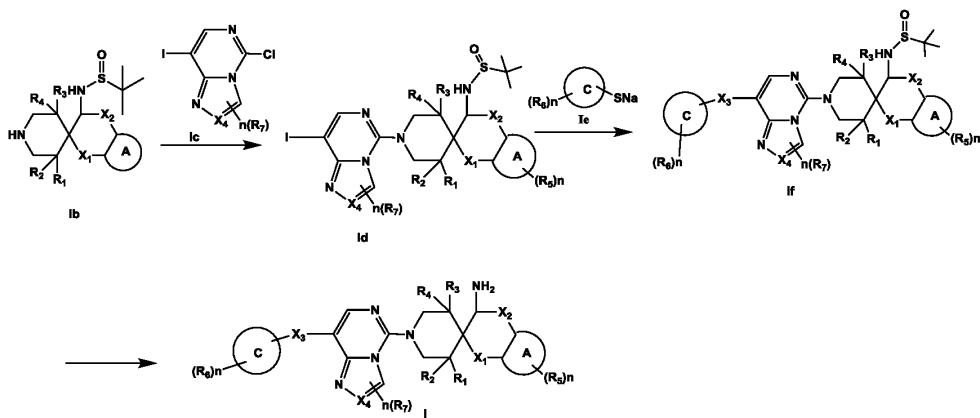
本文所使用术语“药物组合”、“药物联用”、“联合用药”、“施用其它治疗”、“施用其它治疗剂”等是指通过混合或组合不止一种活性成分而获得的药物治疗, 其包括活性成分的固定和不固定组合。术语“固定组合”是指以单个实体或单个剂型的形式向患者同时施用至少一种本文所述的化合物和至少一种协同药剂。术语“不固定组合”是指以单独实体的形式向患者同时施用、合用或以可变的间隔时间顺次施用至少一种本文所述的化合物和至少一种协同制剂。这些也应用到鸡尾酒疗法中, 例如施用三种或更多种活性成分。

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。

20 式 I 化合物的制备

本发明提供的所述式 I 化合物, 可通过如下的方法制备: 使式 Ib 与式 Ic 发生亲核取代反应得到式 Id; 使式 Id 与式 Ie 发生取代反应得到式 If; 并且将式 If 用酸脱除保护以得到式 I 化合物:



25 式中, 各基团的定义如上文中所述。

药理学和用途

Src Homology-2 磷酸酶 (SHP2) 是 PTPN11 基因所编码的蛋白酪氨酸磷酸酶, 其促

进多种细胞功能,包括增殖、分化、细胞周期维持和迁移。SHP2 牵涉在经由 Ras-有丝分裂原-激活的蛋白激酶、JAK-STAT 或磷酸肌醇 3-激酶-AKT 途径的信号传导中。SHP2 介导受体酪氨酸激酶如 ErbB1、ErbB2 和 c-Met 的 Erk1 和 Erk2 MAP 激酶的激活。

5 SHP2 具有两个 N-末端 Src homology2 结构域(N-SH2 和 C-SH2)、催化结构域(PTP)和 C-末端尾。所述两个 SH2 结构域控制 SHP2 的亚细胞定位和功能调控。该分子以无活性构象存在,经由牵涉来自 N-SH2 和 PTP 结构域的残基的结合网络来抑制其自身活性。响应于生长因子的刺激,SH2 经由其 SH2 结构域结合停靠蛋白上的特定酪氨酸-磷酸化位点如 Gab1 和 Gab2。这引起了构象变化,导致 SHP2 激活。

已经在多种人类疾病中识别到了 PTPN11 中的突变,所述疾病例如有努南综合征、豹斑综合征、幼年型粒-单核细胞白血病、成神经细胞瘤、黑素瘤、急性髓样白血病以及乳房、肺和结肠的癌症。SHP2 是多种受体酪氨酸激酶、包括血小板衍生生长因子(PDGF-R)、成纤维细胞生长因子(FGF-R)和表皮生长因子(EGF-R)的受体的重要下游信号分子。SHP2 还是激活促分裂原活化蛋白(MAP)激酶途径的重要下游信号分子,其可导致细胞转化(癌发展的必要条件)。SHP2 的敲减显著抑制了具有 SHP2 突变或 EML4/ALK 易位的肺癌细胞系以及 EGFR 扩增乳癌和食管癌的细胞生长。SHP2 还是胃癌、间变型大细胞淋巴瘤和成胶质细胞瘤的癌基因的激活下游。

努南综合征(NS)和豹斑综合征(LS)-PTPN11 突变引起 LS(多发性色素斑样痣综合征,心电图传导异常,两眼距离过远,肺动脉瓣狭窄,异常生殖器,生长迟缓,感音神经性耳聋)和 NS(包括心脏缺陷、颅面骨畸形和身材矮小的先天异常)。这两种障碍是 RAS/RAF/MEK/ERK 有丝分裂原活化蛋白激酶途径(正常细胞生长和分化所需)的组分中的种系突变引起的常染色体显性综合征家族的一部分。该途径的异常调控具有深远的影响,特别是对心脏发育具有深远的影响,导致多种异常,包括瓣膜中隔缺陷(valvuloseptal defects)和/或肥厚型心肌病(HCM)。已经确定 MAPK 信号传导途径的扰动对于这些障碍而言是重要的,已经在人中识别出沿循该途径的一些候选基因,包括 KRAS、NRAS、SOS1、RAF1、BRAF、MEK1、MEK2、SHOC2 和 CBL 中的突变。在 NS 和 LS 中最常突变的基因是 PTPN11。在~50%的 NS 病例中和几乎所有的具有 NS 的某些特征的 LS 患者中发现了 PTPN11(SHP2)的种系突变。对于 NS,蛋白质中的 Y62D 和 Y63C 是最常见的突变。这两种突变影响 SHP2 的无催化活性的构象,而不干扰磷酸酶与其磷酸化信号配偶体的结合。

幼年型粒-单核细胞白血病(JMML)—在约 35%的 JMML (一种儿童期骨髓增生病(MPD))患者中发生 PTPN11(SHP2)中的体细胞突变。这些功能获得性突变通常是 N-SH2 结构域或磷酸酶结构域中的点突变,其阻止催化结构域和 N-SH2 结构域之间的自我抑制,产生 SHP2 活性。

急性髓样白血病——已经在~10% 的儿科急性白血病如骨髓发育不良综合征(MDS)、~7%的 B 细胞急性淋巴细胞白血病(B-ALL)和~4%的急性髓样白血病(AML)中识别出 PTPN11 突变。

NS 和白血病突变引起位于由自身抑制 SHP2 构象中的 N-SH2 和 PTP 结构域所形成

的界面处的氨基酸的变化，破坏抑制性分子内相互作用，导致催化结构域活动过度。

SHP2 在受体酪氨酸激酶(RTK)信号传导中充当正调节剂。含有 RTK 改变(EGFR^{amp}, Her2^{amp}, FGFR^{amp}, Met^{amp}, 易位/活化的 RTK, 即 ALK, BCR/ABL)的癌症包括食管癌、乳癌、肺癌、结肠癌、胃癌、神经胶质瘤、头颈癌。

5 食管癌(或食道癌)是食管的恶性病。存在多种亚型，主要是鳞状细胞癌(<50%)和腺癌。在食管腺癌和鳞状细胞癌中有高比率的 RTK 表达。因此，本发明的 SHP2 抑制剂可用于创新的治疗策略。

乳癌是一种重要类型的癌症，并且是女性的主要死因，其中患者对现有药物出现抗性。存在四种主要的乳癌亚型，包括 luminal A、luminal B、Her2lik 和三阴/Basal-like。三阴乳癌(TNBC)是缺少特定靶向治疗的侵袭性乳癌。表皮生长因子受体 I(EGFR)已经显现为
10 TNBC 中的有前景的靶标。Her2 以及 EGFR 经由 SHP2 的抑制可以是乳癌的有前景的治疗。

肺癌——NSCLC 目前是癌症相关死亡率的重要原因。占约 85%的肺癌(主要是腺癌和鳞状细胞癌)。虽然细胞毒性化学治疗仍然是治疗的重要部分，但是基于肿瘤中遗传改变
15 如 EGFR 和 ALK 的靶向治疗更可能得益于靶向治疗。

结肠癌——已知约 30%至 50%的结肠直肠肿瘤具有突变(异常)的 KRAS, BRAF 突变发生在 10 至 15%的结肠直肠癌中。对于其结肠直肠肿瘤已经被证明过表达 EGFR 的患者亚群而言，这些患者呈现出对抗-EGFR 疗法的有利的临床响应。

胃癌是最流行的癌症类型之一。酪氨酸激酶的异常表达(如通过胃癌细胞中的异常酪氨酸磷酸化所反映的那样)是本领域已知的。在胃癌中经常扩增三种受体酪氨酸激酶，即
20 c-met(HGF 受体)、FGF 受体 2 和 erbB2/neu。因此，不同信号途径的破坏可促进不同胃癌类型的进程。

成神经细胞瘤是发育中的交感神经系统的儿科肿瘤，占约 8%的儿童癌症。间变性淋巴瘤激酶(ALK)基因的基因组改变已经被提出促成神经细胞瘤发病机制。

25 头和颈鳞状细胞癌(SCCHN)——高水平的 EGFR 表达与多种癌症、最常见是头和颈鳞状细胞癌(SCCHN)中的预后不良和对放射治疗的抗性相关。EGFR 信号阻断导致抑制受体刺激、细胞增殖、侵袭和转移下降。因此，在 SCCHN 中，EGFR 是新抗癌疗法的最佳靶标。

本发明涉及能够抑制 SHP2 活性的化合物。本发明还提供了本发明的化合物的制备方法和包含该化合物的药物制剂。本发明的另一方面涉及治疗与 SHP2-介导的疾病或病症的方法，该方法包括给需要其的患者施用治疗有效量的如本发明的式 I 化合物的步骤。
30

在一些实施方式中，本发明涉及如上所述的方法，其中所述 SHP2-介导的疾病或病症是选自但不限于如下的癌症：JMML，AML，MDS，B-ALL，成神经细胞瘤，食管癌，乳癌，肺癌，结肠癌，胃癌，头颈癌。

35 本发明的化合物还可用于治疗与 SHP2 异常活性相关的其它疾病或病症。因此，作为优选的实施方式，本发明涉及治疗选自如下的疾病或病症的方法：NS, LS, JMML, AML,

MDS, B-ALL, 成神经细胞瘤, 食管癌, 乳癌, 肺癌, 结肠癌, 胃癌, 头颈癌。

本发明的 SHP2 抑制剂可以与其它具有药理活性的化合物或与两种或更多种其它具有药理活性的化合物组合, 尤其是在治疗癌症中。例如, 本发明的式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐可以与一种或多种选自如下的物质组合地同时、依次或分别施用: 化疗剂, 比如有丝分裂抑制剂, 如紫杉烷、长春花生物碱、紫杉醇、多西他赛、长春花新碱、长春花碱、长春瑞滨或长春氟宁, 其它抗癌剂如顺铂、5-氟尿嘧啶或 5-氟-2-4 (1H, 3H)-嘧啶二酮(5FU)、氟他胺或吉西他滨。

一些组合在疗法中可以提供显著的优点, 包括协同活性。

在一些实施方式中, 本发明涉及如上所述的方法, 其中所述化合物经胃肠外施用。

10 在一些实施方式中, 本发明涉及如上所述的方法, 其中所述化合物经肌内、静脉内、皮下、口服、经肺、鞘内、局部或经鼻内施用。

在一些实施方式中, 本发明涉及如上所述的方法, 其中所述化合物经全身施用。

在一些实施方式中, 本发明涉及如上所述的方法, 其中所述患者是哺乳动物。

在一些实施方式中, 本发明涉及如上所述的方法, 其中所述患者是灵长类动物。

15 在一些实施方式中, 本发明涉及如上所述的方法, 其中所述患者是人。

在一些实施方式中, 本发明涉及治疗 SHP2-介导的疾病或病症的方法, 该方法包括如下步骤: 给需要其的患者施用治疗有效量的化疗剂与如治疗有效量的本发明的式 I 化合物的组合。

20 本发明的主要优点包括:

1、提供了一种式 I 化合物。

2、提供了一种结构新颖的 SHP2 抑制剂及其制备和应用, 所述抑制剂对 SHP2 具有较高的抑制活性。

3、提供了一类治疗与 SHP2 相关疾病或病症的药物组合物。

25 下面结合具体实施例, 进一步阐述本发明。应理解, 这些实施例仅用于说明本发明而不适用于限制本发明的范围。下列实施例中未注明具体条件的实验方法, 通常按照常规条件, 或按照制造厂商所建议的条件。除非另外说明, 否则百分比和份数按重量计算。

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。

30 下述实施例中所涉及的英文简称所代表的意思如下表所述。

Ti(OEt) ₄	钛酸四乙酯	DMF	N,N-二甲基甲酰胺
LiBH ₄	硼氢化锂	Na ₂ CO ₃	碳酸钠
TFA	三氟乙酸	EtOH	乙醇
LDA	N,N-二异丙基氨基锂	CBr ₄	四溴化碳

Pd(AmPhos) ₂ Cl ₂	二氯二叔丁基-(4-二甲基氨基苯基)膦钯(II)	Ph ₃ P	三苯基膦
Cs ₂ CO ₃	碳酸铯	NBS	N-溴代丁二酰亚胺
DMAc 或 DMA	N,N-二甲基乙酰胺	BPO	过氧化苯甲酰
THF	四氢呋喃	TMP	2,2,6,6-四甲基哌啶
DCM	二氯甲烷	PBr ₃	三溴化磷
Ms ₂ O	甲基磺酸酐	CCl ₄	四氯化碳
n-BuLi	正丁基锂	N ₂ H ₄	肼
Dibal-H	二异丁基氢化铝	H ₂ SO ₄	硫酸
Dioxane	1,4-二氧六环	POCl ₃	三氯氧磷
PPA	多聚磷酸	Pd(OAc) ₂	醋酸钯
NaBH ₄	硼氢化钠	EtONa	乙醇钠
MeOH	甲醇	Pd ₂ (dba) ₃	三(二亚苄基丙酮)二钯
Et ₃ N 或 TEA	三乙胺	XantPhos	4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽
DIPEA	N,N-二异丙基乙胺	CH ₃ CN	乙腈
HCl	氯化氢	Boc ₂ O	二碳酸二叔丁酯
PMB-Br	4-甲氧基苄溴	K ₂ CO ₃	碳酸钾

下述实施例中，冰浴是指-5℃至 0℃，室温是指 10℃至 30℃，回流温度一般是指溶剂在常压下的回流温度。反应过夜一般是指时间为 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。

- 5 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）。

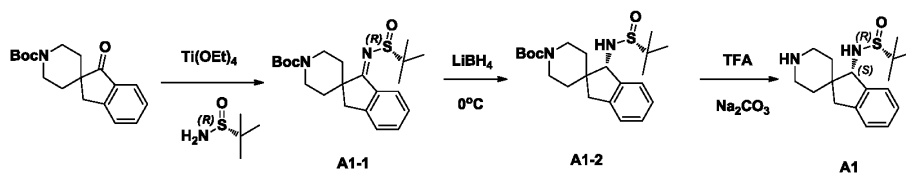
10 各实施例中：LCMS 仪器：Pump Agilent 1260 UV 检测器：Agilent 1260 DAD Mass Spectrometer API 3000

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)。

- 15 中间体 A1 的合成: (R)-N-((S)-1, 3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺



步骤一：在干燥的 100mL 单口瓶中依次加入 1-氧代-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁酯(1.51g, 5mmol)，钛酸四乙酯 (6.84g, 30mmol)，(R)-(+)-叔丁基亚磺酰胺 (2.41g, 20mmol) 在加热回流下搅拌反应 15 小时。冷却到室温后，向反应残存物中加入饱和食盐水 (60mL)，之后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 (3x80mL) 萃取。将有机相用 Na₂SO₄ 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 30%梯度的乙酸乙酯：石油醚)得到白色固体 (R,Z)-1-((叔丁基亚磺酰基)亚胺基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁酯 (A1-1, 1.61g, 收率：80%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.34 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.48 – 7.39 (m, 1H), 7.35 – 7.28 (m, 2H), 4.21 – 3.92 (m, 2H), 3.00 (s, 2H), 2.88 (t, *J* = 11.9 Hz, 2H), 2.00 – 1.80 (m, 2H), 1.48 – 1.30 (m, 11H), 1.24 (d, *J* = 13.1 Hz, 9H); LCMS: *m/z* 405.1 [M+H]⁺。

步骤二：在干燥的 100mL 单口瓶中依次加入(R,Z)-1-((叔丁基亚磺酰基)亚胺基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁酯 (A1-1, 0.802g, 2mmol)，THF (10mL)，冷却到 0°C 后，随后加入硼氢化锂 (66mg, 3mmol)。将得到的混合物继续搅拌反应 1 小时。将甲醇缓慢加入以淬灭过量的硼氢化物，过滤，浓缩，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)得到淡黄色固体(S)-1-(((R)-叔丁基亚磺酰基)胺基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁酯 (A1-2, 0.63g, 收率：78%)。

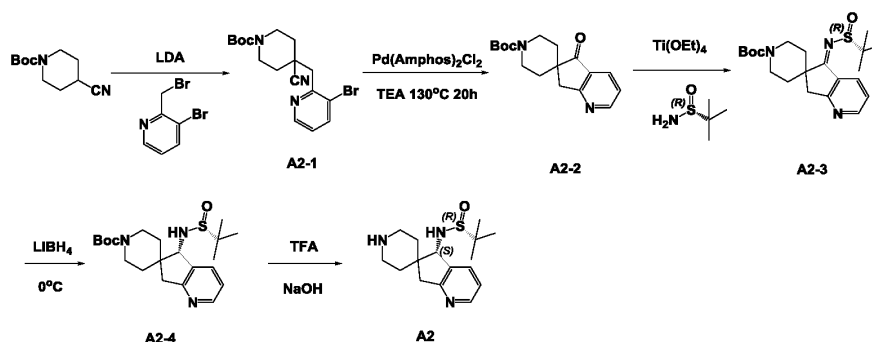
¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.30 – 7.15 (m, 4H), 5.64 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 4.38 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 3.86 (s, 2H), 3.05 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 2.87 (s, 2H), 2.62 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 1.89 (s, 1H), 1.61 – 1.35 (m, 12H), 1.27 – 1.10 (m, 11H); LCMS: *m/z* 407.1 [M+H]⁺。

步骤三：在干燥的 50mL 单口瓶中依次加入(S)-1-(((R)-叔丁基亚磺酰基)胺基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁酯(A1-2, 0.406g, 1mmol)，二氯甲烷(5mL)，三氟乙酸(1mL)将得到的混合物在室温下搅拌反应 1 小时。加入 Na₂CO₃ 饱和水溶液直到 pH 7，并将含水的混合物用 DCM (3x30mL) 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。冷却得到无色油状物(R)-N-((S)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 (A1, 0.183g, 收率：70%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.26 – 7.11 (m, 5H), 4.45 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 3.77 (s, 1H), 3.18 (s, 2H), 3.04 (d, *J* = 15.9 Hz, 3H), 2.67 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 2.20 (td, *J* = 12.7, 3.5 Hz, 1H), 1.82 (t, *J* = 11.1 Hz, 1H), 1.61 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H), 1.34 – 1.11 (m, 10H);

LCMS: *m/z* 307.1 [M+H]⁺。

中间体 A2 的合成:R-N-((S)-5, 7-二氢螺[环戊二烯并[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-基) -2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺



步骤一：向干燥的 100mL 烧瓶中依次加入 4-氰基哌啶-1'-甲酸叔丁酯 (1.05g, 5mmol) 和 THF (20mL)。在氮气条件下，将混合物降温 -78°C ，然后向反应混合物中缓慢加入 2M LDA (3.3mL, 6.5mmol)。让反应混合物反应 1 小时，然后向其中加入 3-溴-2-(溴甲基)吡啶 (1.24g, 5mmol)，然后让反应混合物继续反应 2 小时。反应完毕后，向其中加入饱和氯化铵溶液 (15mL) 淬灭反应，并使用乙酸乙酯 (3×30mL) 萃取，混合有机层并饱和食盐水洗涤，经无水硫酸钠干燥，过滤并将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)，得到白色固体 4-((3-溴吡啶-2-基)甲基)-4-氰基哌啶-1'-甲酸叔丁酯 (A2-1, 1.40g, 收率：75%)

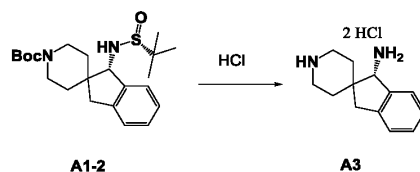
步骤二：在氮气保护下，向干燥的 25mL 单口烧瓶中依次加入 4-((3-溴吡啶-2-基)甲基)-4-氰基哌啶-1'-甲酸叔丁酯 (A2-1, 379mg, 1mmol)、三乙胺 (404mg, 4mmol)、二氯双二叔丁基-(4-二甲基氨基苯基)磷钯(II) $\text{Pd}(\text{AmPhos})_2\text{Cl}_2$ (71mg, 0.1mmol) 和 DMA: $\text{H}_2\text{O}=10:1$ (6mL)，然后在 130°C 下搅拌反应 18 小时。反应完毕后，将获得的残留物过滤并将减压浓缩得到的残留物通过硅胶色谱法纯化 (0 至 50% 梯度的乙酸乙酯：石油醚)，得到黄色固体 5-氧代-5,7-二氢螺[环戊二烯并[b]吡啶-6,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁酯 (A2-2, 180mg, 收率：60%) LCMS: m/z 303.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤三：在干燥的 100mL 单口瓶中依次加入 5-氧代-5,7-二氢螺[环戊二烯并[b]吡啶-6,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁酯 (A2-2, 0.302g, 1mmol)，钛酸四乙酯 (1.37g, 6mmol)，(R)-(+)-叔丁基亚磺酰胺 (0.480g, 4mmol) 在加热回流下搅拌反应 15 小时。冷却到室温后，向反应残留物中加入饱和食盐水 (15mL)，之后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 (3×300mL) 萃取。将有机相用 Na_2SO_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) 得到黄色固体 (R, Z)-5-((叔丁基亚磺酰基)亚胺基)-5,7-二氢螺[环戊二烯并[b]吡啶-6,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁酯 (A2-3, 0.333g, 收率：82%)。LCMS: m/z 406.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤四：在干燥的 100mL 单口瓶中依次加入 (R, Z)-5-((叔丁基亚磺酰基)亚胺基)-5,7-二氢螺[环戊二烯并[b]吡啶-6,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁酯 (A2-3, 0.20g, 0.491mmol)，THF (50mL)，冷却到 0°C 后，随后加入硼氢化锂 (0.018g, 0.737mmol)。将得到的混合物继续搅拌反应 1 小时。将甲醇缓慢加入以淬灭过量的硼氢化物，过滤，浓缩，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 80% 梯度的乙酸乙酯：石油醚) 得到白色固体 (S)-5-((R)-叔丁基亚磺酰胺基)-5,7-二氢螺[环戊二烯并[b]吡啶-6,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁酯 (A2-4, 0.130g, 收率：65%)。LCMS: m/z 408.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

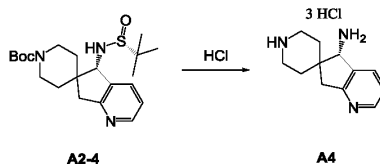
步骤五：在干燥的 50mL 单口瓶中依次加入(S)-5-((R)-叔丁基亚磺酰胺基)-5,7-二氢螺[环戊二烯并[b]吡啶-6,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁酯 (**A2-4**, 0.100g, 0.245mmol), 二氯甲烷 (5mL), 三氟乙酸 (1mL) 将得到的混合物在室温下搅拌反应 1 小时。加入 Na₂CO₃ 饱和水溶液直到 pH 7, 并将含水的混合物用 DCM (3x30mL) 萃取。将合并的有机相用盐水洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 并在减压下除去挥发物。冷却得到无色油状物 R-N-((S)-5, 7-二氢螺[环戊二烯并[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 (**A2**, 0.056g, 收率: 75%)。LCMS: m/z 308.1 [M+H]⁺。

中间体 A3 的合成:(S)-1, 3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-胺



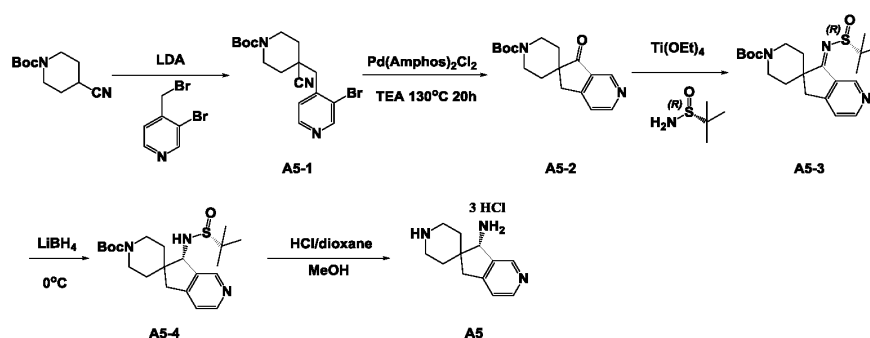
步骤：向干燥的 100mL 圆底烧瓶中依次加入甲醇 (1mL), 二氯甲烷 (1mL) 和 A1-2 (540mg, 1.33mmol, 1.0eq)。室温下, 滴加 HCl/1,4-dioxane (3.3mL, 4 M), 有白色固体析出, 加热到 50°C, 搅拌两小时。反应完毕后, 减压浓缩得到白色固体(S)-1, 3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-胺(**A3**, 373mg, 收率: 97.1%, HCl 盐)。LCMS: m/z 203.1 [M+H]⁺。

中间体 A4 的合成: (S)-5,7-二氢螺[环戊二烯并[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-胺



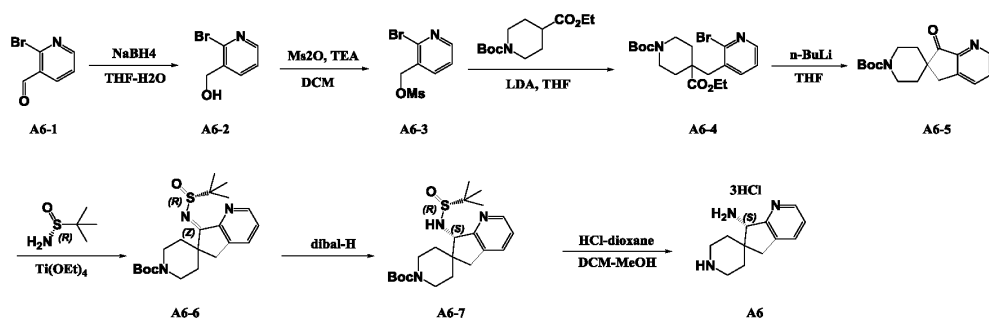
参照中间体 A3 的合成方法, 使用中间体 A2-4 代替中间体 A1-2, 得到中间体 (S)-5,7-二氢螺[环戊二烯并[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-胺(**A4**)。LCMS: m/z 204.1 [M+H]⁺。

中间体 A5 的合成: (S)-5,7-二氢螺[环戊二烯并[c]吡啶-6,4'-哌啶]-7-胺



参考中间体 A2,A3 的合成方法合成 A5. LCMS: m/z 204.1 [M+H]⁺。

中间体 A6 的合成: (S)-5,7-二氢螺[环戊二烯并[b]吡啶-6,4'-哌啶]-7-胺



步骤一: 向含 300mL THF 和 60mL H₂O 的 1L 烧瓶中依次加入 A6-1 (11.1g, 60mmol) 和 NaBH₄ (2.51g, 66mmol) 并在 20℃ 下反应 2 小时。点板检测原料反应完后, 用饱和 NH₄Cl 溶液淬灭, 用水稀释, 并用乙酸乙酯萃取, 合并有机相用饱和 NaCl 溶液洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩得到白色固体 2-溴-吡啶-3-基甲醇 (A6-2, 11.2g, 收率: 100%)

步骤二: 向含 120mL 二氯甲烷的干燥的 250mL 单口烧瓶中依次加入 (A6-2, 6.73g, 36mmol) 和 Ms₂O (6.96g, 40mmol) 后冷却至 0℃, 再慢慢加入 TEA (5.45g, 54mmol) 升温至室温后搅拌 3 小时, 反应完后反应液用水洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩, 得到的残留物通过硅胶色谱法纯化 (0 至 10% 梯度的乙酸乙酯/二氯甲烷), 得到无色油状物 甲基磺酸 (2-溴吡啶-3-基) 甲酯 (A6-3, 8.02g, 收率: 84%)。

步骤三: 向干燥的 500mL 三口烧瓶中依次加入 4-乙氧羰基哌啶-1-甲酸叔丁酯 (9.3g, 36.2mmol) 和 THF (133mL)。在氮气条件下, 将混合物降温至 -70℃, 然后向反应混合物中缓慢加入 2MLDA (21.1mL, 42.3mmol)。让反应混合物反应 1 小时, 然后向其中加入溶解于 65mL THF 中的甲基磺酸 (2-溴吡啶-3-基) 甲酯 (A6-3, 8.0g, 30.2mmol), 然后让反应混合物继续反应 0.5 小时之后缓慢升温至室温并搅拌 1 小时。反应完毕后, 向其中加入饱和食盐水淬灭, 并使用乙酸乙酯萃取, 合并有机相用饱和食盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 过滤并再减压浓缩得到的残留物通过硅胶色谱法纯化 (8 至 12 % 梯度的乙酸乙酯/二氯甲烷), 得到无色油状物 4-乙氧羰基-4-(2-溴-3-吡啶基) 甲基-哌啶-1-甲酸叔丁酯 (A6-4, 10.5g, 收率: 81%)

步骤四: 向干燥的 250mL 三口烧瓶中依次加入 4-乙氧羰基-4-(2-溴-3-吡啶基) 甲基-哌啶-1-甲酸叔丁酯 (A6-4, 7.85g, 18.4mmol) 和 THF (120mL)。在氮气条件下, 将混合物降温 -70℃, 然后向反应混合物中缓慢加入 2.5 M 正丁基锂 (11mL, 27.6mmol)。让反应混合物反应 1.5 小时。反应完毕后, 向其中加入饱和氯化铵水溶液淬灭, 之后加入饱和食盐水稀释并分液, 水相用乙酸乙酯萃取, 合并有机相用饱和食盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 过滤并再减压浓缩。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), 得到浅棕色固体 7-氧代-5,7-二氢螺[环戊二烯并[b]吡啶-6,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁酯 (A6-5, 1.4g, 收率: 25%)

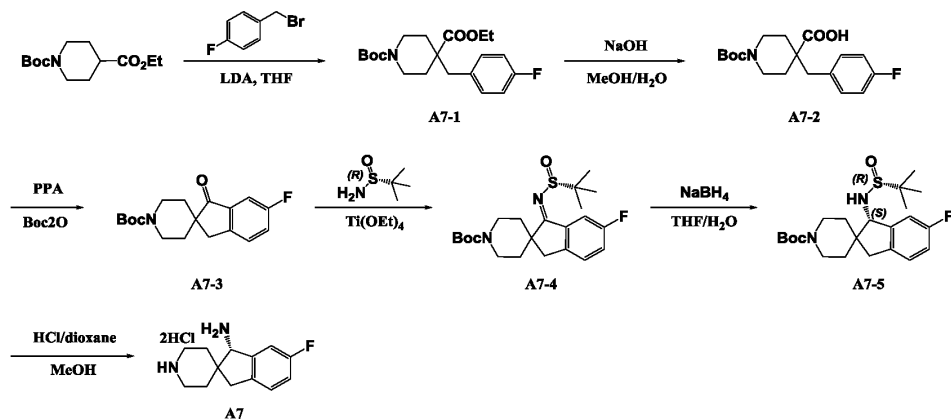
步骤五: 参照中间体 A2-3 的合成方法, 使用中间体 A6-5 代替中间体 A2-2, 得到中间体 (R, Z)-7-((叔丁基亚磺酰基) 亚胺基)-5,7-二氢螺[环戊二烯并[b]吡啶-6,4'-哌啶]-1'-

甲酸叔丁酯 (**A6-6**, 1.46g, 收率: 68%)。

步骤六: 在干燥的 50mL 三口瓶中依次加入 (*R, Z*)-7-((叔丁基亚磺酰基)亚胺基)-5,7-二氢螺[环戊二烯并[b]吡啶-6,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁酯(**A6-6**, 530mg, 1.31mmol), THF (10mL), 氮气保护下冷却至-70℃, 然后向反应混合物中缓慢加入 1.5 M 二异丁基氢化铝的甲苯溶液 (1.3mL, 1.95mmol)。让反应混合物反应 0.5 小时后缓慢升温至室温, 用饱和酒石酸钾钠水溶液淬灭后并搅拌 0.5 小时。用乙酸乙酯萃取, 合并有机相用饱和食盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 过滤并再减压浓缩得到的残留物通过硅胶色谱法纯化 (0 至 5% 梯度的甲醇/二氯甲烷), 得到浅黄色泡沫固体(*S*)-7-((*R*)-叔丁基亚磺酰基)-5,7-二氢螺[环戊二烯并[b]吡啶-6,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁酯 (**A6-7**, 466mg, 收率: 87%)

步骤七: 在干燥的 25mL 单口瓶中依次加入(*S*)-7-((*R*)-叔丁基亚磺酰基)-5,7-二氢螺[环戊二烯并[b]吡啶-6,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁酯(**A6-7**, 312mg, 0.766mmol), MeOH (5mL), 4M 的 HCl/1,4-dioxane 溶液 (3.83mL, 15.3mmol), 然后升温至 50℃反应 8 小时, 得到白色悬浊液, 减压浓缩得到白色固体 (*S*)-5,7-二氢螺[环戊二烯并[b]吡啶-6,4'-哌啶]-7-胺 HCl 盐 (**A6**, 232mg, 收率: 97%)。LCMS: m/z 204.1 $[M+H]^+$ 。

中间体 A7 的合成: (*S*)-6-氟-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-胺



步骤一: 参照中间体 A2 的合成方法, 使用原料 4-氟苄溴代替原料 3-溴-2-(溴甲基)吡啶, 得到中间体 4-乙氧羰基-4-(4-氟苄基)-哌啶-1-甲酸叔丁酯 **A7-1**。

步骤二: 向含 20mL 甲醇和 20mL 水的 100mL 单口烧瓶中依次加入化合物 4-乙氧羰基-4-(4-氟苄基)-哌啶-1-甲酸叔丁酯(**A7-1**, 3.40g, 9.30mmol)和氢氧化钠 (1.86g, 46.5mmol)。反应液在 70℃下反应 17 小时。冷却至室温后, 减压浓缩除去挥发物。得到的残留物加水 (50mL)稀释并用稀盐酸调 pH 至 3, 用乙酸乙酯(80mL)萃取 3 次。合并的有机相用饱和食盐水洗涤、无水硫酸钠干燥、过滤、减压浓缩得到黄色固体 1-叔丁氧羰基-4-(4-氟苄基)-哌啶-4-甲酸 (**A7-2**, 3.0g, 粗品)。

步骤三: 向干燥的 50mL 单口烧瓶中依次加入化合物 1-叔丁氧羰基-4-(4-氟苄基)-哌啶-4-甲酸 (**A7-2**, 2.0g, 5.93mmol) 和 PPA (15mL)。反应液在 120℃下反应 2 小时。将反应液趁热倒入到冰水混合物(50mL)中, 用 NaOH 固体调节到 pH=10。然后向得到的混合

物中加入 Boc_2O (1.94g, 8.90mmol), 并在 20°C 下搅拌 1 小时。反应液用乙酸乙酯(80mL)萃取 3 次。合并的有机相用饱和食盐水洗涤、无水硫酸钠干燥、过滤、减压浓缩。得到的残留物通过硅胶色谱法纯化(石油醚/乙酸乙酯 = 5:1), 得到黄色固体 6-氟-1-氧代-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁酯 (**A7-3**, 1.20g, 收率: 63.5%)。

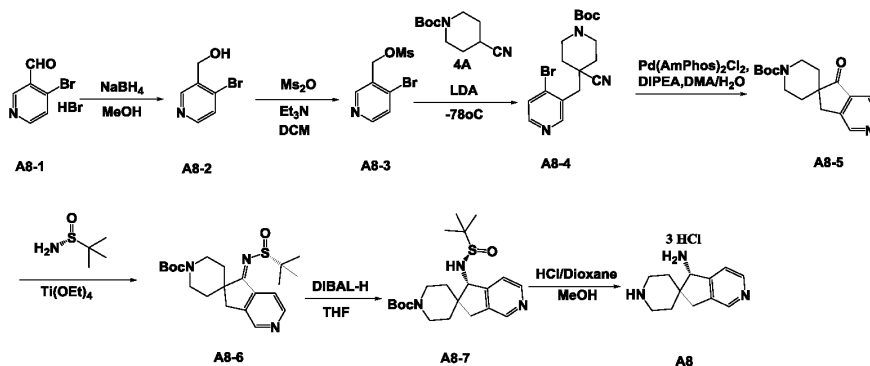
¹HNMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.46 – 7.38 (m, 2H), 7.37 – 7.30 (m, 1H), 4.20 – 4.06 (m, 2H), 3.07 – 2.95 (m, 4H), 1.96 – 1.85 (m, 2H), 1.48 (s, 9H), 1.44 – 1.35 (m, 2H)。

步骤四: 参照中间体 **A2** 的合成方法, 使用中间体 **A7-3** 代替中间体 **A2-2**, 得到中间体 (R,Z)-1-((叔丁基亚磺酰基)亚胺基)-6-氟-1-氧代-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-甲酸酯 **A7-4**。

步骤五: 在 -50°C 下向圆底烧瓶中依次加入化合物 (R,Z)-1-((叔丁基亚磺酰基)亚胺基)-6-氟-1-氧代-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-甲酸酯 (**A7-4**, 1.59g, 3.76mmol), 四氢呋喃/水 (98:2, 32mL) 和硼氢化钠 (427mg, 11.3mmol), 反应液在搅拌下 3 小时升温至 20°C 。TLC 点板反应完全。反应液加水 (30mL) 稀释, 用乙酸乙酯 (30mL) 萃取 3 次。合并的有机相用饱和食盐水洗涤、无水硫酸钠干燥、过滤、减压浓缩。得到的残留物通过硅胶色谱法纯化(石油醚/乙酸乙酯 = 2:1), 得到白色固体 (S)-1-(((R)-叔丁基亚磺酰基)胺基)-6-氟-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁酯 (**A7-5**, 850mg, 收率: 53%)。

步骤六: 参照中间体 **A3** 的合成方法, 使用中间体 **A7-5** 代替中间体 **A1-2**, 得到中间体 (S)-6-氟-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-胺 **A7**。LCMS: m/z 220.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

中间体 **A8**: (S)-5,7-二氢螺[环戊二烯并[c]吡啶-6,4'-哌啶]-7-胺



20

步骤一: 将 4-溴烟醛氢溴酸盐 (**A8-1**, 2.5g, 9.36mmol) 溶于甲醇 (50mL) 中, 冰浴下分批次加入硼氢化钠 (0.72g, 18.93mmol, 2.0eq), 0°C 反应 1 小时, 反应完毕。冰浴下, 加入饱和氯化铵水溶液 (50mL) 淬灭反应, 加入乙酸乙酯萃取 (100mL x 2)。有机相合并后用饱和氯化钠水洗, 有机相分离后用无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩得到白色固体 (4-溴吡啶-3-基) 甲醇 (**A8-2**, 1.7g, 收率: 100%)。LCMS: m/z 190.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

25

步骤二: 将 (4-溴吡啶-3-基) 甲醇 (**A8-2**, 1.7g, 9.04mmol) 溶于二氯甲烷 (100mL) 中, 冰浴下加入三乙胺 (2.30g, 22.7mmol)。氮气保护下分批次加入甲磺酸酐 (1.95g, 11.2mmol), 0°C 反应 2 小时后, 反应完毕。冰浴下, 加入饱和氯化钠 (50mL) 淬灭反应, 分离有机相并用饱和氯化钠水洗。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩得到红棕色固体甲基磺酸 (4-溴吡啶-3-基) 甲酯 (**A8-3**, 1.7g, 收率: 70.7%)。LCMS: m/z 266.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

30

步骤三：将 4-氰基哌啶-1-甲酸叔丁酯 (1.61g, 7.67mmol) 溶于无水四氢呋喃 (60mL) 中，干冰丙酮浴 (-78 度) 氮气保护下，缓慢滴入 LDA (4.6mL, 9.2mmol)，保温反应 0.5 小时，反应液有大量白色固体析出。 -78 度缓慢滴入甲基磺酸 (4-溴吡啶-3-基) 甲酯 (**A8-3**, 1.7g, 6.39mmol) 的无水四氢呋喃 (50mL) 溶液，继续保温反应 2 小时，反应完毕。加入饱和氯化氨 (100mL) 淬灭反应，加入乙酸乙酯萃取 (100mL x3)。合并有机相并用饱和氯化钠水洗，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤浓缩残留物通过硅胶色谱法纯化 (0 至 50% 梯度的二氯甲烷/石油醚) 得到白色固体 4-((4-溴吡啶-3-基) 甲基)-4-氰基哌啶-1-甲酸叔丁酯 (**A8-4**, 1.58g, 收率: 54%)。LCMS: m/z 326.0 [M+H]⁺

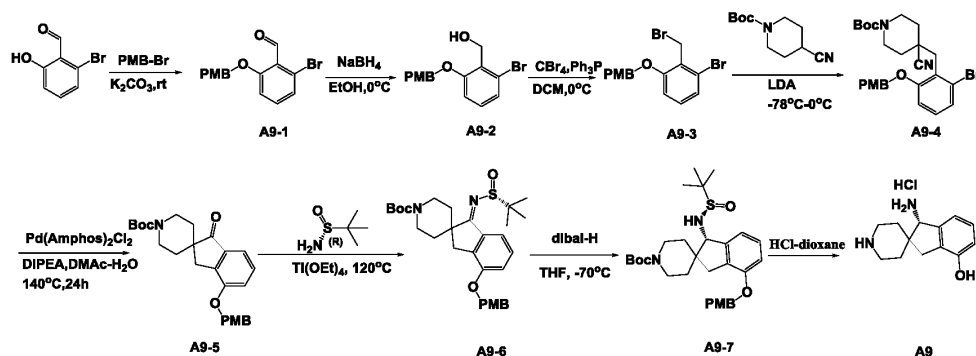
步骤四：将 4-((4-溴吡啶-3-基) 甲基)-4-氰基哌啶-1-甲酸叔丁酯 (**A8-4**, 1.5g, 3.95mmol) 溶于 DMAc/H₂O (100mL/10mL) 中，加入 DIPEA (1.34g, 15.8mmol) 和 Pd(AmPhos)₂Cl₂ (142mg, 0.20mmol)，氮气置换三次，130 度反应 2 小时，反应完毕。加入水 (50mL)，用乙酸乙酯萃取 (100mL x3)，合并有机相并用饱和氯化钠水洗，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤浓缩残留物通过硅胶色谱法纯化得到固体 5-氧代-5,7-二氢螺[环戊二烯并 [c]吡啶-6,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁酯 (**A8-5**, 750mg, 收率: 62%)。LCMS: m/z 303.3 [M+H]⁺

步骤五：将化合物 5-氧代-5,7-二氢螺[环戊二烯并 [c]吡啶-6,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁酯 (**A8-5**, 750mg, 2.48mmol) 溶于 THF (10mL) 中，加入 (R)-(+)-叔丁基亚磺酰胺 (390mg, 3.22mmol) 与钛酸四乙酯 (10mL)。氮气保护加热至 90 度回流反应 18 小时。反应完毕，冷却至室温加入乙酸乙酯 (50mL) 稀释，加入饱和食盐水 (10mL)，有白色固体析出。将混合物过滤，滤饼用乙酸乙酯洗涤。滤液用饱和食盐水洗，有机相分液后用无水硫酸钠干燥，过滤浓缩。粗品通过硅胶色谱法纯化得到白色固体 (R, Z) -5-(((叔丁基亚磺酰基) 亚胺基) -5,7-二氢螺[环戊二烯并 [c]吡啶-6,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁酯 (**A8-6**, 800mg, 收率: 80%)。LCMS: m/z 406.2 [M+H]⁺

步骤六：将 (R, Z) -5-(((叔丁基亚磺酰基) 亚胺基) -5,7-二氢螺[环戊二烯并 [c]吡啶-6,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁酯 (**A8-6**, 800mg, 1.98mmol) 溶于 THF (50mL) 中，氮气保护下冷却至 -78 度。向反应液缓慢滴入 1.5M 的 DIBAL-H (2mL, 3mmol)，滴加完毕，-78 度反应 1 小时，反应完毕。加水淬灭反应，加入饱和酒石酸钾钠溶液 (20mL)，用乙酸乙酯萃取 (100mL x 2)，有机相用饱和氯化钠水溶液洗一次，有机相分液后用无水硫酸钠干燥，过滤浓缩。粗品通过硅胶色谱法纯化得到白色固体 (S) -5-(((R)-叔丁基亚磺酰基) 胺基) -5,7-二氢螺[环戊二烯并 [c]吡啶-6,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁酯 (**A8-7**, 680mg, 收率: 84%)。LCMS: m/z 408.3 [M+H]⁺

步骤七：将 (S) -5-(((R)-叔丁基亚磺酰基) 胺基) -5,7-二氢螺[环戊二烯并 [c]吡啶-6,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁酯 (**A8-7**, 680mg, 1.67mmol) 溶于 MeOH (50mL) 中，冷却至 0 度，滴入 4M 盐酸二氧六环溶液 (10mL, 40mmol)，室温反应 3 小时，反应完毕。反应液浓缩得到白色固体 (S) -5,7-二氢螺[环戊二烯并 [c]吡啶-6,4'-哌啶]-7-胺盐酸盐 (**A8**, 400mg, 收率: 99%)。LCMS: m/z 204.1 [M+H]⁺

中间体 A9: (S) -1-氨基-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-4-醇



步骤一：将 2-溴-6-羟基苯甲醛 (5g, 24.9mmol) 溶于 DMF (100mL) 中，加入无水碳酸钾 (6.88g, 49.8mmol) 与 4-甲氧基苄溴 (5.26g, 26.1mmol)，氮气保护下室温反应 18 小时，反应完毕。将反应液倒入冰水，用乙酸乙酯萃取 (250mL) 两次。有机相合并用饱和食盐水洗，有机相分液后用无水硫酸钠干燥，过滤浓缩。粗品通过硅胶色谱法纯化得到浅黄色固体 2-溴-6-((4-甲氧基苄基)氧基)苯甲醛 (**A9-1**, 8g, 收率 100%)。LCMS: m/z 343.0 $[M+Na]^+$

步骤二：将 2-溴-6-((4-甲氧基苄基)氧基)苯甲醛 (**A9-1**, 8g, 24.9mmol) 溶于乙醇 (100mL) 中，冰浴下冷却至 0 度。小心分多批次加入硼氢化钠 (942mg, 24.9mmol)。0 度反应 0.5 小时，反应完毕。反应液倒入冰水中用乙酸乙酯萃取 (200mL) 两次。合并有机相用饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，过滤并浓缩得到固体 (2-溴-6-((4-甲氧基苄基)氧基)苯基)甲醇 (**A9-2**, 7.3g, 收率: 90%)。LCMS: m/z 345.0 $[M+Na]^+$

步骤三：将 (2-溴-6-((4-甲氧基苄基)氧基)苯基)甲醇 (**A9-2**, 7.3g, 22.6mmol) 溶于二氯甲烷 (200mL) 中，冰浴下冷却至 0 度。氮气保护下加入四溴化碳 (11.2g, 33.9mmol) 和三苯基磷 (8.88g, 33.9mmol)。0 度反应 5 小时，反应完毕。反应液倒入冰水中用乙酸乙酯萃取 (200mL) 两次。合并有机相用饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，过滤并浓缩。粗品通过硅胶色谱法纯化得到固体 1-溴-2-(溴甲基)-3-((4-甲氧基苄基)氧基)苯 (**A9-3**, 4g, 收率: 46%)。

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.40 (t, $J = 4.4$ Hz, 2H), 7.17-7.20 (m, 1H), 7.11 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.92-6.95 (m, 2H), 6.87-6.89 (m, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.76 (s, 2H), 3.83 (s, 3H);

步骤四：将 4-氰基哌啶-1-甲酸叔丁酯 (2.6g, 12.4mmol) 溶于无水 THF (60mL) 中，冷却至 -78 度。缓慢滴入 2MLDA (7.5mL, 14.9mmol)。-78 度反应 0.5 小时，继续滴加 1-溴-2-(溴甲基)-3-((4-甲氧基苄基)氧基)苯 (**A9-3**, 4g, 10.4mmol) 的无水 THF (40mL) 溶液。-78 度反应 2 小时，缓慢升温至 0 度。反应完毕。反应液倒入冰水中用乙酸乙酯萃取 (200mL) 两次。合并有机相用饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，过滤并浓缩。粗品通过硅胶色谱法纯化得到固体 4-(2-溴-6-((4-甲氧基苄基)氧基)苯基)-4-氰基哌啶-1-甲酸叔丁酯 (**A9-4**, 2.8g, 收率: 44%)。LCMS: m/z 537.0 $[M+Na]^+$

步骤五：将 4-(2-溴-6-((4-甲氧基苄基)氧基)苯基)-4-氰基哌啶-1-甲酸叔丁酯 (**A9-4**, 2.6g, 5.0mmol) 溶于 DMAc (100mL) 中，加入 H_2O (10mL), DIPEA (3.225g, 25.0mmol) 和 $PdCl_2(Phos)_2$ (354mg, 0.5mmol)。氮气保护下 130 度反应 18 小时，反应完毕。冷

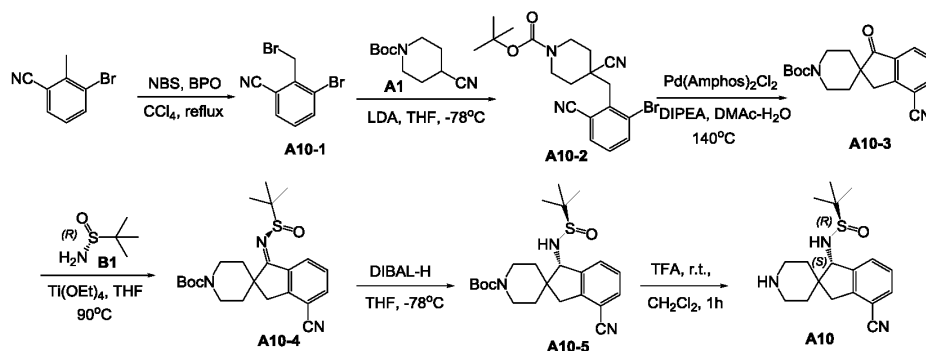
却至室温将反应液倒入冰水中用乙酸乙酯萃取(300mL)两次。合并有机相用水及饱和食盐水洗一次,无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩。粗品通过硅胶色谱法纯化得到固体 4-((4-甲氧基苄基)氧基)-1-氧代-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁酯(**A9-5**, 1.8g, 收率: 82%)。LCMS: m/z 382.2 $[M-56]^+$

5 步骤六: 将 4-((4-甲氧基苄基)氧基)-1-氧代-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁酯(**A9-5**, 1.8g, 4.12mmol)溶于 THF (20mL)中,加入(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(748mg, 6.18mmol)与钛酸四乙酯(50mL)。氮气保护加热至 100 度回流反应 18 小时。反应完毕。冷却至室温加入乙酸乙酯(200mL)稀释,加入饱和食盐水(50mL),有白色固体析出。将混合物过滤,滤饼用乙酸乙酯洗涤。滤液用饱和食盐水洗,有机相分液后用无水硫酸钠干燥,过滤浓缩。粗品通过硅胶色谱法纯化得到白色固体(R,Z)-1-((叔丁基亚磺酰基)亚氨基)-4-((4-甲氧基苄基)氧基)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁酯(**A9-6**, 1.7g, 收率: 76%)。LCMS: m/z 541.3 $[M+H]^+$

15 步骤七: 将(R,Z)-1-((叔丁基亚磺酰基)亚氨基)-4-((4-甲氧基苄基)氧基)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁酯(**A9-6**, 1.7g, 3.15mmol)溶于 THF (100mL)中,氮气保护下冷却至-78 度。反应液缓慢滴入 1.5M 的 DIBAL-H (3.15mL, 4.7mmol),滴加完毕,-78 度反应 1 小时,反应完毕。加水淬灭反应,加入饱和酒石酸钾钠溶液(50mL),用乙酸乙酯萃取(200mL x 2),有机相用饱和氯化钠水溶液洗一次,有机相分液后用无水硫酸钠干燥,过滤浓缩。粗品通过硅胶色谱法纯化得到白色固体(S)-1-(((R)-叔丁基亚磺酰基)胺基)-4-((4-甲氧基苄基)氧基)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁酯(**A9-7**, 1.5g, 收率: 88%)。LCMS: m/z 543.3 $[M+H]^+$

25 步骤八: 将(S)-1-(((R)-叔丁基亚磺酰基)胺基)-4-((4-甲氧基苄基)氧基)-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁酯(**A9-7**, 1.5g, 2.77mmol)溶于 MeOH (50mL)中,冷却至 0 度,滴入 4M 盐酸二氧六环溶液(10mL, 40mmol),室温反应 3 小时,反应完毕。反应液浓缩得到白色固体(S)-1-氨基-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-4-醇盐酸盐(**A9**, 600mg, 收率: 85%)。LCMS: m/z 219.2 $[M+H]^+$

中间体 A10:(S)-1-(((R)-叔丁基亚磺酰基)胺基)-4-氰基-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]



30 步骤一: 向 100mL 的圆底烧瓶中依次加入 2-甲基-3-氰基溴苯(3.0g, 15.3mmol, 1.0eq), N-溴代琥珀酰亚胺(2.72g, 15.3mmol, 1.0eq), 过氧化二苯甲酰(371mg, 1.53mmol, 0.1eq) 和

四氯化碳 (40mL), 80°C 搅拌 16 小时, 反应液减压浓缩后得到残留物, 将残留物溶于乙酸乙酯 (200mL), 用 2N NaOH 水溶液 (50mL) 洗涤两次, 饱和食盐水 (50mL) 洗涤一次, 无水硫酸钠干燥, 过滤。滤液减压浓缩得粗产品, 粗品通过硅胶色谱法纯化得到白色固体 1-溴-2-(溴甲基)-3-氰基苯 (**A10-1**, 2.0g, 收率: 47.5%)。

- 5 步骤二: 向 100mL 的圆底烧瓶中依次加入四氢呋喃 (30mL) 和 4-氰基哌啶-1-甲酸叔丁酯 (1.84g, 8.73mmol, 1.2eq), 降温到 -78°C, 然后加入 2.0 M LDA (5.1mL, 10.2mmol, 1.4eq), -78°C 下搅拌一小时。然后加入 1-溴-2-(溴甲基)-3-氰基苯 (**A10-1**, 2.0g, 7.27mmol, 1.0eq) 的四氢呋喃 (15mL) 溶液, -78°C 下搅拌 0.5 小时。然后撤去低温浴, 让其自然回复至室温, 继续搅拌一小时。TLC 检测原料消耗完毕后, 加入饱和食盐水 (30mL) 淬灭, 然后
- 10 后用乙酸乙酯 (100mL*2) 萃取。合并的有机相用饱和食盐水 (50mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤。滤液减压浓缩得粗产品, 粗品通过硅胶色谱法纯化得到淡黄色油状物叔丁基-4-(2-溴-6-氰基苄基)-4-氰基哌啶-1-甲酸酯 (**A10-2**, 1.5g, 收率: 51%)。LC-MS: m/z 404.1, 406.1 [M+H]⁺。

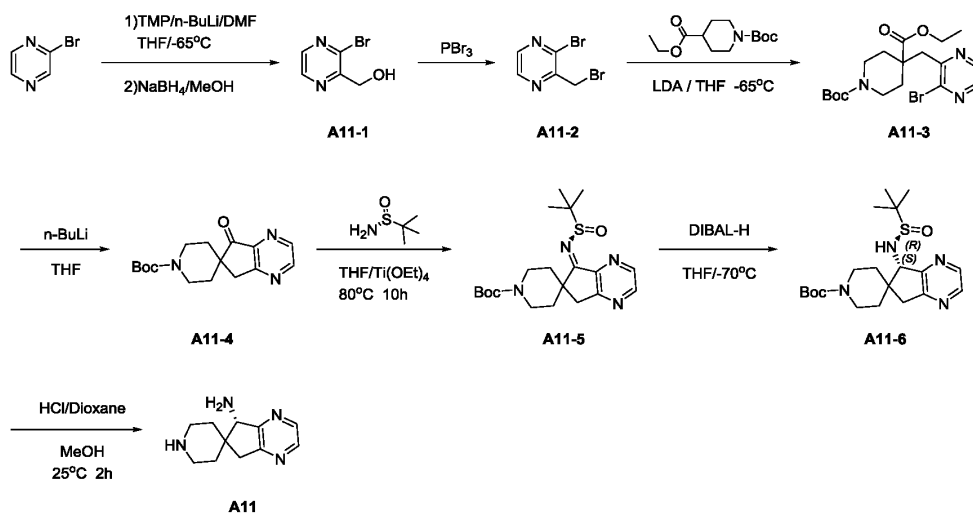
- 步骤三: 向干燥的 100mL 的圆底三口烧瓶中依次加入叔丁基-4-(2-溴-6-氰基苄基)-4-氰基哌啶-1-甲酸酯 (**A10-2**, 1.5g, 3.71mmol, 1.0eq), Pd(AmPhos)₂Cl₂ (262mg, 0.37mmol, 0.1eq), 二异丙基乙基胺 (2.4g, 18.5mmol, 5.0eq), N,N-二甲基乙酰胺 (30mL) 和水 (4mL)。在搅拌的情况下, 用氮气置换三次, 然后加热到 140°C, 反应 16 小时。反应完毕后, 反应液冷却至室温, 用乙酸乙酯 (100mL) 稀释并减压抽滤, 滤饼用乙酸乙酯 (20mL) 洗涤, 将得到的滤液用饱和食盐水 (30mL) 洗涤 3 次, 无水硫酸钠干燥, 过滤。滤液减压浓缩得粗
- 15 产品, 粗品通过硅胶色谱法纯化得到白色固体叔丁基-4-氰基-1-氧代-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1-甲酸酯 (**A10-3**, 0.90g, 收率: 74.3%)。LC-MS: m/z 327.2 [M+H]⁺。

- 步骤四: 在干燥的 100mL 单口瓶中依次加入叔丁基-4-氰基-1-氧代-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1-甲酸酯 (**A10-3**, 900mg, 2.76mmol), 四乙氧基钛 (3.78g, 16.6mmol), (R)-(+)-叔丁基亚磺酰胺 (401mg, 3.31mmol) 和四氢呋喃 (20mL) 在加热回流下搅拌反应 16 小时。
- 25 冷却到室温后, 向反应残存物中加入饱和食盐水 (60mL), 之后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 (3x80mL) 萃取。将有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 并在减压下浓缩。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) 得到白色固体 (R,Z)-1-((叔丁基亚磺酰)亚胺)-4-氰基-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁酯 (**A10-4**, 980mg, 收率: 82.7%)。LCMS: m/z 430.2 [M+H]⁺。

- 步骤五: 向干燥的 50mL 三口烧瓶中依次加入四氢呋喃 (15mL) 和 (R,Z)-1-((叔丁基亚磺酰)亚胺)-4-氰基-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁酯 (**A10-4**, 980mg, 2.28mmol, 1.0eq)。在 -78°C, 氮气保护条件下, 滴加二异丁基氢化铝 (6.8mL, 1.5 M in toluene, 10.3mmol, 4.5eq), 继续搅拌半小时。然后升至 0°C, 继续搅拌半小时。反应完毕后, 用酒石酸钾钠 (4 g 溶解在 20mL 水中) 淬灭, 搅拌半小时, 用乙酸乙酯 (30mL*3) 萃取, 得到的有机相用
- 30 饱和食盐水 (30mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 并在减压下浓缩, 残留物通过硅胶色谱法纯化 (0 至 70% 梯度的乙酸乙酯: 石油醚) 得到黄色固体 (S)-1-(((R)-叔丁基亚磺酰)氨基)-4-氰基-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁酯 (**A10-5**, 800mg, 收率: 81.3%)。LC-MS: m/z 432.2 [M+H]⁺。
- 35

步骤六：在干燥的 50mL 单口瓶中依次加入 (S)-1-(((R)-叔丁基亚磺酰)氨基)-4-氰基-1,3-二氢螺[茚-2,4'-吡啶]-1'-甲酸叔丁酯(**A10-5**, 800mg, 1.85mmol), 二氯甲烷 (15mL), 三氟乙酸 (5mL) 将得到的混合物在室温下搅拌反应 1 小时。加入 Na_2CO_3 饱和水溶液直到 pH=7, 并将含水的混合物用二氯甲烷 (3x50mL) 萃取。将合并的有机相用食盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 并在减压下浓缩, 残留物通过硅胶色谱法纯化(0 至 70%梯度的乙酸乙酯: 石油醚)得到黄色固体(R)-N-((S)-4-氰基-1,3-二氢螺[茚-2,4'-吡啶]-1-基)-2-甲基丙基-2-亚磺酰胺 (**A10**, 490mg, 收率: 79.8%)。LCMS: m/z 332.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

中间体 **A11**: (S)-5,7-二氢螺[环戊二烯并[b]吡嗪-6,4'-吡啶]-5-胺



10

步骤一：将 2,2,6,6-四甲基哌啶 (5.33g, 37.8mmol) 溶于 100mL 四氢呋喃, 氩气保护, 干冰丙酮浴降温至 -65 度, 滴加正丁基锂 (2.5M, 15.8mL, 39.5mmol), 然后 0 度保温 30 分钟, 再次降温到 -65 度, 滴加 2-溴吡啶 (5.0g, 31.4mmol) 与 10mL 四氢呋喃混合液, 保温 30 分钟, 滴加 DMF (5.75g, 78.6mmol) 与 10mL 四氢呋喃混合液, 继续搅拌 2 小时, 反应完全。继续于 -65 度滴加 75mL 甲醇, 搅拌 10 分钟, 缓慢加入 NaBH_4 (2.38g, 62.9mmol), 缓慢升温到 0 度, 保温 1 小时, 反应完全。将反应液倒入 500mL 冰 NH_4Cl 水溶液中, 乙酸乙酯萃取 3 次, 有机相饱和盐水洗一次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 过柱, 得黄色固体 (3-溴吡啶-2-基) 甲醇 (**A11-1**, 4.33g, 收率: 72.9%)。LCMS: m/z 191 $[\text{M}+\text{H}]^+$

步骤二：将 (3-溴吡啶-2-基) 甲醇 (**A11-1**, 4.33g, 22.9mmol) 溶于 80mL 乙醚中, 氮气保护, 0 度滴加 PBr_3 (6.83g, 25.2mmol), 然后加热至回流约 40 度, 反应 4 小时, 反应完毕。将反应液倒入到冰 NaHCO_3 水溶液中, 二氯甲烷萃取 2 次, 饱和食盐水洗一次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 过柱得近无色透明油状物 2-溴-3-(溴甲基)吡啶 (**A11-2**, 5.14g, 收率: 89.0%)。LCMS: m/z 252.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$

步骤三：将 N-Boc-4-哌啶甲酸乙酯 (6.81g, 26.5mmol) 溶于 160mL 无水四氢呋喃中, 氩气保护下, 干冰丙酮浴降温至 -65 度, 缓慢滴入 LDA (2.0 M, 16.8mL, 33.6mmol), 保温反应 1 小时; 继续在 -65 度滴入 2-溴-3-(溴甲基)吡啶 (**A11-2**, 5.14g, 24.1mmol) 的无水四氢呋喃 (30mL) 溶液, 继续保温反应 2 小时, 反应完毕。将反应液倒入 300mL

冰 NH₄Cl 水溶液中, 乙酸乙酯萃取 3 次, 有机相饱和食盐水洗一次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 过柱, 得 1-(叔丁基)-4-乙基 4-((3-溴吡嗪-2-基)甲基)哌啶-1,4-二羧酸酯(A11-3, 5.81g, 收率: 56.4%)。LCMS: m/z 328.1 [M+H-100]⁺

步骤四: 将 1-(叔丁基)-4-乙基 4-((3-溴吡嗪-2-基)甲基)哌啶-1,4-二羧酸酯(A11-3, 5.8g, 13.5mmol) 溶于 300mL 四氢呋喃中, 氩气保护下, 干冰丙酮浴降温至-65 度, 滴加正丁基锂 (2.5M, 8.2mL, 20.3mmol), 自然升温至-10 度, 保温 3 小时, 反应完全。将反应液倒入 300mL 冰 NH₄Cl 水溶液中, 乙酸乙酯萃取 3 次, 有机相饱和盐水洗一次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 过柱, 得黄色固体 5-氧代-5,7-二氢螺[环戊二烯并[b]吡嗪-6,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁酯(A11-4, 2.23g, 收率: 54.4%)。

10 LCMS: m/z 304.2 [M+H]⁺微弱

步骤五: 将 5-氧代-5,7-二氢螺[环戊二烯并[b]吡嗪-6,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁酯(A11-4, 2.23g, 7.35mmol) 溶于 350mL 四氢呋喃中, 加入 (R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 (980mg, 8.09mmol) 与钛酸四乙酯 (21.8g, 95.6mmol)。氮气保护加热至 80 度回流反应 10 小时。反应完毕。冷却至室温, 倒入到 400mL 冰水中, 加入 300mL 乙酸乙酯萃取 3 次 (水相含大量白色絮状固体, 有机相几乎没有固体), 有机相在用 200mL 水和 200mL 饱和食盐水各洗一次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 过柱, 得淡橙色泡沫状固体 (R, Z)-5-((叔丁基亚磺酰基)氨基)-5,7-二氢螺[环戊二烯并[b]吡嗪-6,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁酯 (A11-5, 2.38g, 收率: 79.6%)。LCMS: m/z 407.1 [M+H]⁺

15

步骤六: 将 (R, Z)-5-((叔丁基亚磺酰基)氨基)-5,7-二氢螺[环戊二烯并[b]吡嗪-6,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁酯 (A11-5, 2.38g, 5.85mmol) 溶于 280mL 四氢呋喃中, 氩气保护下, 干冰丙酮浴降温至-65 度。缓慢滴入 1.5M 的 DIBAL-H (5.07mL, 7.61mmol), 继续保温 2 小时, 反应完毕。将反应液倒至 300mL 饱和酒石酸钾钠水溶液中, 乙酸乙酯萃取 3 次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩干, 得金黄色泡沫状固体 (S)-5-(((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-5,7-二氢螺[环戊二烯并[b]吡嗪-6,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁酯粗品 (A11-6, 2.48 g)。LCMS: m/z 309.3 [M+H-100]⁺

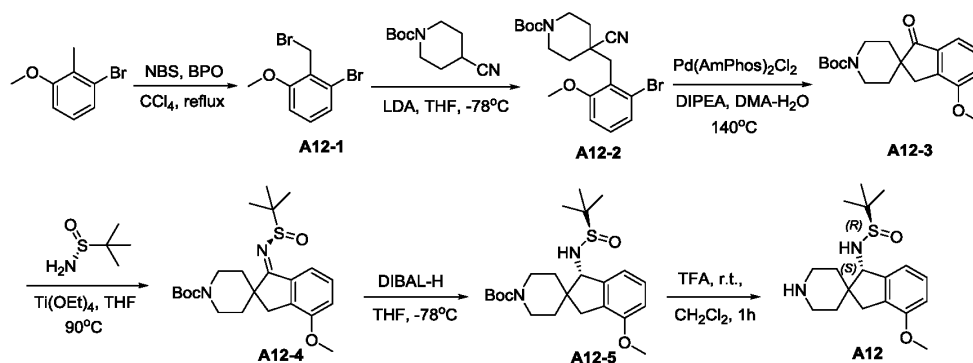
20

25

步骤七: 将 (S)-5-(((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-5,7-二氢螺[环戊二烯并[b]吡嗪-6,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁酯粗品 (A11-6, 2.48g, 5.85mmol) 溶于 120mL 甲醇中, 氩气保护下, 冰水降温至 0 度左右, 滴入 4 M 盐酸二氧六环溶液 (18mL, 72mmol), 室温反应 2 小时, 反应完毕。将反应液浓缩干, 加入无水乙醇打浆, 氩气保护下过滤, 得墨绿色固体粉末 (极易吸潮成墨绿色油滴) (S)-5,7-二氢螺[环戊二烯并[b]吡嗪-6,4'-哌啶]-5-胺盐酸盐 (A11, 1.77g, 收率: 99%), 氩气下保存。LCMS: m/z 205.3 [M+H]⁺

30

中间体 A12:(S)-1-(((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-4-甲氧基-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]



步骤一：向 100mL 的圆底烧瓶中依次加入 2-甲基-3-甲氧基溴苯(2.0g, 9.95mmol, 1.0eq), N-溴代琥珀酰亚胺(1.77g, 9.95mmol, 1.0eq), 过氧化二苯甲酰(241mg, 0.995mmol, 0.1eq)和四氯化碳(40mL), 80 °C 搅拌 16 小时, 反应液减压浓缩后得到残留物, 将残留物溶于乙酸乙酯 (200mL), 用 2N NaOH 水溶液 (50mL*2) 洗涤两次, 饱和食盐水 (50mL) 洗涤一次, 无水硫酸钠干燥, 过滤。滤液减压浓缩得粗产品, 粗品通过硅胶色谱法纯化得到白色固体 1-溴-2-(溴甲基)-3-甲氧基苯 (A12-1, 2.0g, 收率: 71.8%)。

步骤二：向 100mL 的圆底烧瓶中依次加入四氢呋喃(30mL) 和 N-Boc-4-氰基哌啶(1.8g, 8.57mmol, 1.2eq), 降温到-78 °C, 然后加入 2.0 M LDA(5mL, 10mmol, 1.4eq), -78 °C 下搅拌一小时。然后加入 1-溴-2-(溴甲基)-3-甲氧基苯(A12-1, 2.0g, 7.14mmol, 1.0eq)的四氢呋喃 (15mL) 溶液, -78 °C 下搅拌 0.5 小时。然后撤去低温浴, 让其自然回复至室温, 继续搅拌一小时。TLC 检测原料消耗完毕后, 加入饱和食盐水(30mL) 淬灭, 然后用乙酸乙酯 (100mL*2) 萃取。合并的有机相用饱和食盐水 (50mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤。滤液减压浓缩得粗产品, 粗品通过硅胶色谱法纯化得到淡黄色油状物 N-Boc-4-(2-溴-6-甲氧基苄基)-4-氰基哌啶 (A12-2, 1.5g, 收率: 51.3%)。LCMS: m/z 409.1, 411.1 [M+H]⁺。

步骤三：向干燥的 100mL 的圆底三口烧瓶中依次加入 N-Boc-4-(2-溴-6-甲氧基苄基)-4-氰基哌啶(A12-2, 1.5g, 3.66mmol, 1.0eq), Pd(AmPhos)₂Cl₂ (259mg, 0.37mmol, 0.1eq), 二异丙基乙基胺(2.37g, 18.3mmol, 5.0eq), N,N-二甲基乙酰胺 (30mL) 和水(4mL)。在搅拌的情况下, 用氮气置换三次, 然后加热到 140 °C, 反应 16 小时。反应完毕后, 反应液冷却至室温, 用乙酸乙酯 (100mL) 稀释并减压抽滤, 滤饼用乙酸乙酯 (20mL) 洗涤, 将得到的滤液用饱和食盐水(30mL*3)洗涤 3 次, 无水硫酸钠干燥, 过滤。滤液减压浓缩得粗产品, 粗品通过硅胶色谱法纯化得到白色固体 N-Boc-4-甲氧基-1-氧代-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶] (A12-3, 0.90g, 收率: 74.1%)。

LC-MS: m/z 332.2 [M+H]⁺。

步骤四：在干燥的 100mL 单口瓶中依次加入 N-Boc-4-甲氧基-1-氧代-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶] (A12-3, 900mg, 2.72mmol), 四乙氧基钛 (3.72g, 16.3mmol), (R)-(+)-叔丁基亚磺酰胺 (395mg, 3.26mmol) 和四氢呋喃 (20mL) 在加热回流下搅拌反应 16 小时。冷却到室温后, 向反应残存物中加入饱和食盐水 (60mL), 之后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 (3x80mL) 萃取。将有机相用无水硫酸

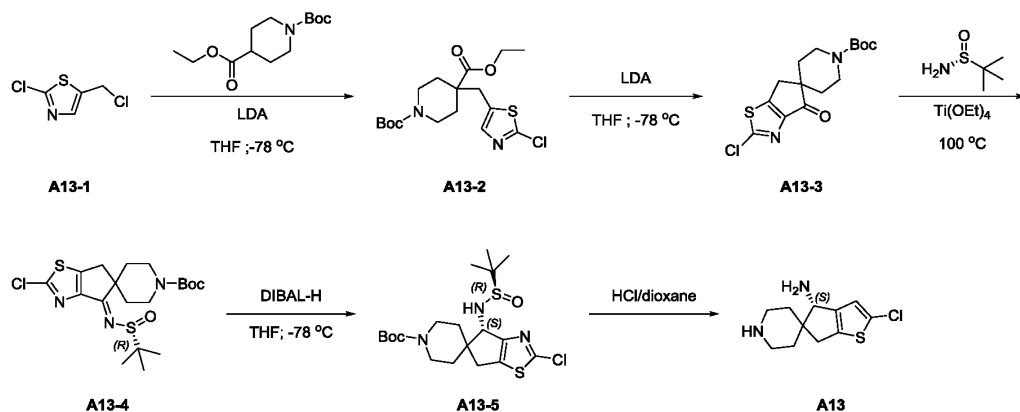
钠干燥，过滤，并在减压下浓缩。将得到的残留物通过硅胶色谱法纯化(0 至 30%梯度的乙酸乙酯:石油醚)得到白色固体 N-Boc-(R,Z)-1-((叔丁基亚磺酰)亚胺)-4-甲氧基-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶] (**A12-4**, 800mg, 收率: 67.8%)。

LC-MS: m/z 435.2 $[M+H]^+$ 。

- 5 步骤五: 向干燥的 50mL 三口烧瓶中依次加入四氢呋喃 (15mL) 和 N-Boc-(R,Z)-1-((叔丁基亚磺酰)亚胺)-4-甲氧基-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶] (**A12-4**, 800mg, 1.84mmol, 1.0eq)。在 -78 °C 下, 氮气保护条件下, 滴加二异丁基氢化铝(5.52mL, 1.5 M in toluene, 8.28mmol, 4.5eq), 继续搅拌半小时。然后升至 0 °C, 继续搅拌半小时。反应完毕后, 用酒石酸钾钠 (4 g 溶解在 20mL 水中) 淬灭, 搅拌半小时, 用乙酸乙酯(30mL*3)萃取, 得到的有机相用
- 10 饱和食盐水 (30mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 并在减压下浓缩, 残留物通过硅胶色谱法纯化(0 至 70%梯度的乙酸乙酯:石油醚)得到黄色固体 叔丁基(S)-1-(((R)-叔丁基亚磺酰基)胺基)-4-甲氧基-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1'-甲酸酯 (**A12-5**, 720mg, 收率: 89.6%)。LCMS: m/z 437.2 $[M+H]^+$ 。

- 步骤六: 在干燥的 50mL 单口瓶中依次加入 叔丁基(S)-1-(((R)-叔丁基亚磺酰基)胺基)-4-甲氧基-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1'-甲酸酯(**A12-5**, 720mg, 1.65mmol), 二氯甲烷 (15mL),
- 15 三氟乙酸 (5mL) 将得到的混合物在室温下搅拌反应 1 小时。加入 Na_2CO_3 饱和水溶液直到 pH = 7, 并将含水的混合物用二氯甲烷 (3x50mL) 萃取。将合并的有机相用盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 并在减压下浓缩, 残留物通过硅胶色谱法纯化(0 至 70%梯度的乙酸乙酯:石油醚)得到黄色固体(R)-N-((S)-4-甲氧基-1,3-二氢螺[茛-2,4'-哌啶]-1-基)-2-甲基丙基-2-亚磺酰胺 (**A12**, 520mg, 收率: 93.7%)。LCMS: m/z 337.2 $[M+H]^+$ 。
- 20

中间体 A13: (S)-2-氯-4,6-二氢螺[环戊二烯并[d]噻唑-5,4'-哌啶]-4-胺



- 步骤一: 将1-叔丁基4-乙基哌啶-1,4-二甲酸酯 (10.7g, 41.6mmol, 1.2eq)溶于THF
- 25 (50mL)中, -78°C下滴加LDA (2M,9.8mL,19.6mmol,1.1eq), 此温度下搅拌反应2 h, 再将2-氯-5-(氯甲基)噻唑 (**A13-1**,3g, 34.7mmol, 1.0eq) 溶于THF(10mL)后滴加体系中。加毕继续此温度反应1.5 h。TLC检测少许未反应。加水淬灭, 乙酸乙酯 (100mL x 2) 萃取, 有机相合并后用饱和氯化钠水洗, 有机相分离后用无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩, 拌样过柱 (PE:EA:DCM=4:1:1) 得黄色油状物1-叔丁基-4-乙基-4-(2-氯噻唑-5-基)甲基)哌啶-1,4-

二羧酸酯 (A13-2, 2.4g, 收率35%)。

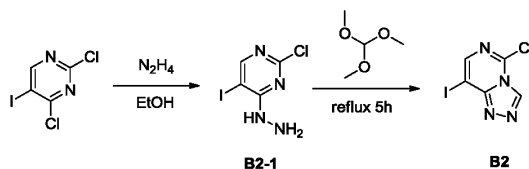
步骤二: 将1-叔丁基-4-乙基-4-(2-氯噻唑-5-基)甲基)哌啶-1,4-二羧酸酯 (A13-2, 4g, 10.3mmol) 溶于THF(100mL)中, -78℃滴加LDA (2M, 8.5mL, 16.6mmol)。反应1 h, 反应完全。加入饱和氯化铵 (100mL) 淬灭反应, 加入乙酸乙酯萃取 (100mL x 3)。合并有机相并用饱和氯化钠水洗, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩滤液通过硅胶色谱法纯化得到黄色油状物(A13-3, 2-氯-4-氧代-4,6-二氢螺[环戊二烯[d]噻唑-5,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁酯) (1.9g, 收率54%) LCMS: m/z 343 [M+H]⁺

步骤三: 将2-氯-4-氧代-4,6-二氢螺[环戊二烯[d]噻唑-5,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁酯 (A13-3, 710mg, 2.07mmol) 和Ti(OEt)₄以及(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 (276mg, 2.28mmol) 加到反应瓶中, 氮气保护下加热到100℃反应5 h。反应完毕, 冷却至室温加入乙酸乙酯 (50mL) 稀释, 加入饱和食盐水 (15mL), 有白色固体析出。将混合物过滤, 滤饼用乙酸乙酯洗涤。滤液用饱和食盐水洗, 有机相分液后用无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩。粗品通过硅胶色谱法纯化得到浅黄固体叔丁基 (E)-4-((叔丁基亚磺酰基)胺基)-2-氯-4,6-二氢螺[环戊二烯并[d]噻唑-5,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁酯(A13-4, 600mg, 收率: 68%)。LCMS: m/z 426 [M+H]⁺

步骤四: 将叔丁基 (E)-4-((叔丁基亚磺酰基)胺基)-2-氯-4,6-二氢螺[环戊二烯并[d]噻唑-5,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁酯 (A13-4, 200mg, 0.47mmol) 溶于 THF(10mL)中, 氮气保护下冷却至-78 度。反应液缓慢滴入 1.5M 的 DIBAL-H (0.5mL, 0.75mmol), 滴加完毕, -78 度反应 1 小时, 反应完毕。加水淬灭反应, 加入饱和酒石酸钾钠溶液 (20mL), 用乙酸乙酯萃取 (50mL x 2), 有机相用饱和氯化钠水溶液洗一次, 有机相分液后用无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩。粗品通过硅胶色谱法纯化得到浅黄固体叔丁基 (S)-4-(((R)-叔丁基亚磺酰基)胺基)-2-氯-4,6-二氢螺[环戊二烯并[d]噻唑-5,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁酯 A13-5 (155mg, 收率: 76%)。LCMS: m/z 448 [M+H]⁺

步骤五: 将叔丁基 (S)-4-(((R)-叔丁基亚磺酰基)胺基)-2-氯-4,6-二氢螺[环戊二烯并[d]噻唑-5,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁酯 (A13-5, 155mg, 0.35mmol) 溶于 4 M 盐酸二氧六环溶液 (5mL, 20mmol) 中, 室温反应 3 小时, 反应完毕。反应液浓缩得到浅黄色油, (S)-2-氯-4,6-二氢螺[环戊二烯并[d]噻唑-5,4'-哌啶]-4-胺(A13, 145mg, 盐酸盐)。LCMS: m/z 244 [M+H]⁺

中间体 B2 的合成: 5-氯-8-碘-[1,2,4]三氮唑并[4,3-c]嘧啶



步骤一: 向干燥的 100mL 烧瓶中加入 2,4-二氯-5-碘嘧啶 (1.1g, 4mmol) 和 20mL 无水乙醇。在 0℃ 氮气条件下, 向其中缓慢加入 80%水合肼 (601mg, 12mmol) 混合物继续搅拌反应 1 小时。反应完毕后, 将混合物过滤并用无水乙醇洗涤得到 2-氯-4-肼基-5-碘嘧啶 (B2-1, 850mg, 产率 78.7%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.29 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 4.08 (s, 2H);

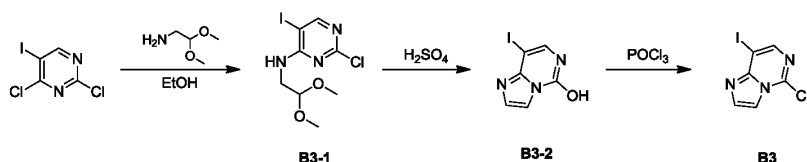
LCMS: m/z 271.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

步骤二：向干燥的 100mL 烧瓶中依次加入 2-氯-4-胍基-5-碘嘧啶 (810mg, 3mmol) 和原甲酸三甲酯 (10mL)。在氮气条件下，将混合物加热至 85℃ 搅拌反应 5 小时。反应完
5 毕后，将获得的残留物倒入饱和 NaCl 溶液 (50mL)，并使用乙酸乙酯 (3×30mL) 萃取，饱和食盐水洗涤并混合有机层，经无水硫酸钠干燥，过滤并在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/石油醚)，得到淡黄色固体 5-氯-8-碘-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶 (**B2**, 420mg, 收率: 50%)。

LCMS: m/z 280.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10

中间体 **B3** 的合成: 5-氯-8-碘咪唑并[1,2-c]嘧啶



步骤一：向干燥的 100mL 烧瓶中依次加入 2,4-二氯-5-碘嘧啶 (1.37g, 5mmol) 和 2,2-二甲氧基乙胺 (8.4g, 10mmol) 和无水乙醇 (50mL)。然后在 0℃ 氮气条件下，向反应混合物中缓慢滴加三乙胺 (1.01g, 10mmol) 之后将混合物在室温下搅拌反应 10 小时。反应完
15 毕后，真空浓缩，得到的浓缩物加入 15mL 的水，并使用二氯甲烷 (3×50mL) 萃取，饱和食盐水洗涤并混合有机层，经无水硫酸钠干燥，过滤并浓缩得到白色固体 2-氯-N-(2,2-二甲氧基乙基)-5-碘嘧啶-4-胺 (**B3-1**, 1.46g, 收率: 85%)。

LC-MS: m/z 344.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

步骤二：向干燥的 100mL 烧瓶中依次加入 2-氯-N-(2,2-二甲氧基乙基)-5-碘嘧啶-4-胺
20 (**B3-1**, 1.03g, 3mmol) 和 10mL 浓硫酸。在氮气条件下，将混合物加热至 65℃ 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 4M 的 NaOH 溶液调节 pH 约到 6-7，过滤得到灰白色固体 8-碘咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-醇 (**B3-2**, 407mg, 产率 52%)。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.81 (s, 1H), 7.93 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.40 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H);

25

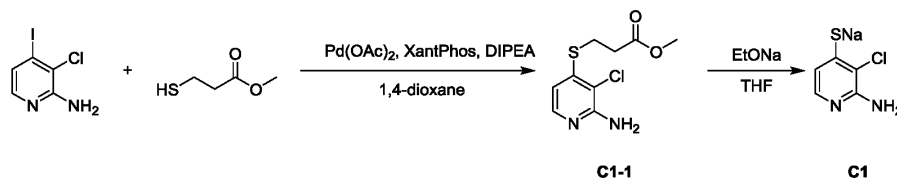
LC-MS: m/z 262.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

步骤三：向干燥的 50mL 单口烧瓶中依次加入 8-碘咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-醇 (**B3-2**, 522mg, 2mmol) 和三氯氧磷 (8mL)，在氮气的保护下，缓慢滴加 N,N-二异丙基乙胺 (1mL)，
30 之后将混合物加热至 120℃ 搅拌 5 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猝灭，使用乙酸乙酯 (3×40mL) 萃取，经无水硫酸钠干燥，过滤并浓缩，将得到的残留物通过硅胶色谱法纯化 (0 至 30% 梯度的乙酸乙酯: 石油醚) 得到淡黄色固体 5-氯-8-碘咪唑并[1,2-c]嘧啶 (**B3**, 360mg, 收率: 55%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.24 (s, 1H), 8.20 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H);

LC-MS: m/z 280.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5 中间体 C1 的合成: 2-氨基-3 氯吡啶-4 硫钠

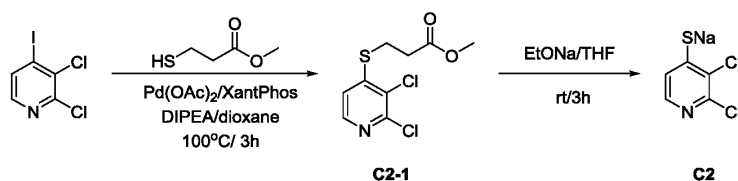


步骤一: 向干燥的 100mL 的圆底三口烧瓶中依次加入 3-氯-4-碘吡啶-2-胺 (2.5g, 9.82mmol, 1.0eq), XantPhos (341mg, 0.59mmol, 0.06eq), 醋酸钯 (110mg, 0.49mmol, 0.05eq), DIPEA (3.25mL, 19.6mmol, 2.0 q), 3-巯基丙酸甲酯 (1.19mL, 10.8mmol, 1.1eq) 和 1,4-二氧六环 (32.5mL)。在搅拌的情况下, 用氮气置换三次, 然后加热到 100 °C, 反应 3 小时。反应完毕后, 反应液冷却至室温, 用乙酸乙酯 (50mL) 稀释并减压抽滤, 滤饼用乙酸乙酯 (25mL) 洗涤, 将得到的滤液真空浓缩, 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)得到黄色固体 3-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)丙酸甲酯(C1-1, 2.0g, 10 收率: 78%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.89 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 6.53 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 4.87 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.24 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.75 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H)。

步骤二: 在干燥的 100mL 的圆底三口烧瓶中, 将化合物 C1-1 (2g, 8.11mmol, 1.0eq) 溶解在四氢呋喃 (28mL) 里, 氮气保护的情况下, 室温下向反应液中滴加乙醇钠 (2.9g, 8.51mmol, 1.05 eq, 20% wt), 然后搅拌一小时。反应完毕后, 用二氯甲烷 (60mL) 稀释并 20 超声 5 分钟, 减压抽滤, 滤饼真空烘干得到黄色固体 2-氨基-3 氯吡啶-4 硫钠(C1, 1.4g, 收率: 89%)

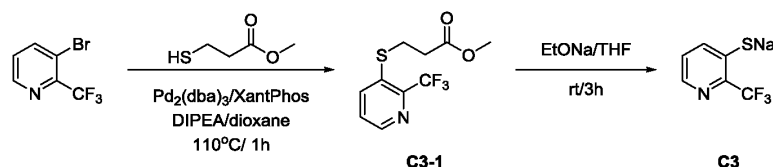
中间体 C2 的合成: 2, 3-二氯吡啶-4-硫钠



步骤一: 将2,3-二氯-4-碘吡啶(1.0g, 3.65mmol, 1.0eq), 3-巯基丙酸甲酯 (480mg, 4.02mmol, 1.1eq) 和N,N-二异丙基乙胺 (950mg, 7.3mmol) 溶于1, 4-二氧六环(15mL)中, 置换三次氬气, 在氬气保护下加入醋酸钯 (82mg, 0.37mmol, 0.1eq) 和XantPhos (211mg, 0.37mmol, 0.1eq) 加完升温到100度, 反应3小时, 反应完毕。加入乙酸乙酯萃取 (100mL), 通过硅藻土过滤并浓缩高效液相色谱制备得到类白色固体3-((2,3-二氯吡啶-4-基)硫代) 30 丙酸甲酯 (C2-1, 550mg, 收率: 56.5%)。LCMS: m/z 266.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

步骤二：将3-((2,3-二氯吡啶-4-基)硫代)丙酸甲酯 (**C2-1**, 100mg, 0.37mmol, 1.0eq) 溶于四氢呋喃(10mL)和乙醇(0.5mL)中。氮气保护下加入乙醇钠(27mg, 0.39mmol, 1.05eq), 室温反应3小时, 反应未完成, 补加乙醇钠(27mg, 0.39mmol, 1.05eq), 室温反应3小时, 反应完毕。加入纯净水冷冻干燥得到粗品浅黄色固体2, 3-二氯吡啶-4-硫钠 (**C2**, 150mg, 5 收率: 100%)。LCMS: m/z 180.0 [M+H]⁺

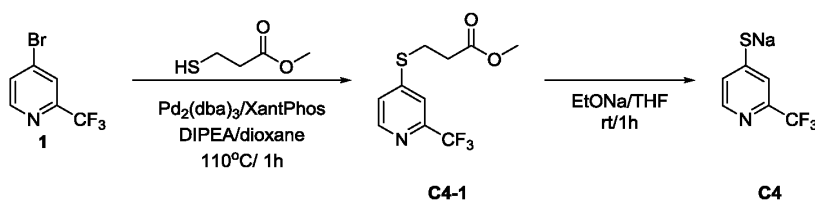
中间体 **C3** 的合成: 2-(三氟甲基)吡啶-3-硫钠



步骤一：将3-溴-2-三氟甲基吡啶(400mg, 1.77mmol, 1.0eq), 3-巯基丙酸甲酯(235mg, 1.95mmol, 1.1eq) 和N,N-二异丙基乙胺(460mg, 3.54mmol, 2.0eq) 溶于1, 4-二氧六环(15mL)中, 置换三次氩气, 在氩气保护下加入Pd₂(dba)₃(160mg, 0.18mmol, 0.1eq) 和XantPhos(205mg, 0.36mmol, 0.2eq) 加完升温到110度, 反应1小时, 反应完毕。加入乙酸乙酯萃取(100mL), 通过硅藻土过滤并浓缩过柱(PE:EA=8/1~6/1) 得到浅黄色油状物 3-((2-(三氟甲基)吡啶-3-基)硫代)丙酸甲酯 (**C3-1**, 450mg, 收率: 95.7%)。LCMS: 10 m/z 266.1 [M+H]⁺

步骤二：将3-((2-(三氟甲基)吡啶-3-基)硫代)丙酸甲酯 (**C3-1**, 300mg, 1.13mmol, 1.0eq) 溶于四氢呋喃(10mL)和乙醇(0.5mL)中。氮气保护下加入乙醇钠(84mg, 1.23mmol, 1.1eq), 室温反应3小时, 反应未完成, 补加乙醇钠(83mg, 1.23mmol, 1.1eq), 室温反应3小时, 反应完毕。室温减压除掉四氢呋喃后加入纯净水冷冻干燥得到粗品浅黄色固体2- 20 (三氟甲基)吡啶-3-硫钠 (**C3**, 500mg, 收率: 超过100%)。LCMS: m/z 179.9 [M+H]⁺

中间体 **C4** 的合成: 2-(三氟甲基)吡啶-4-硫钠

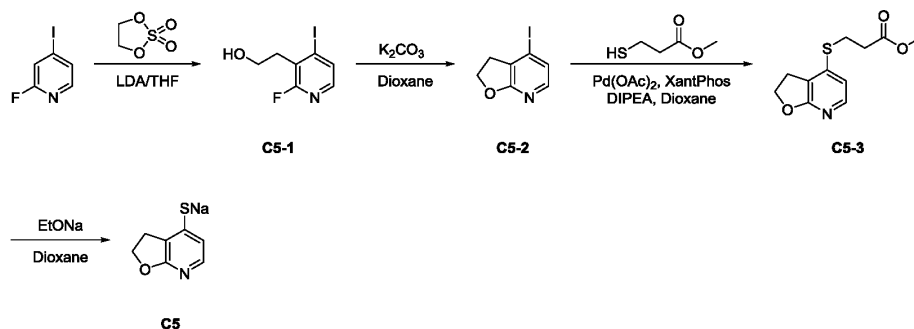


步骤一：将4-溴-2-三氟甲基吡啶(1.0g, 4.4mmol, 1.0eq), 3-巯基丙酸甲酯(760mg, 6.3mmol, 1.4eq) 和N,N-二异丙基乙胺(2.17g, 16.8mmol, 3.8eq) 溶于1, 4-二氧六环(25mL) 中, 置换三次氩气, 在氩气保护下加入Pd₂(dba)₃(200mg, 0.22mmol, 0.05eq) 和XantPhos(124mg, 0.22mmol, 0.05eq) 加完升温到110度, 反应1小时, 反应完毕。加入乙酸乙酯萃取(100mL), 通过硅藻土过滤并浓缩过柱(PE:EA=5/1) 得到浅黄色油状物3-((2-(三 25 氟甲基)吡啶-4-基)硫代)丙酸甲酯 (**C4-1**, 1.08g, 收率: 97%)。LCMS: m/z 266.2 [M+H]⁺

步骤二：将3-((2-(三氟甲基)吡啶-4-基)硫代)丙酸甲酯 (**C4-1**, 230mg, 0.85mmol, 30

1.0eq)溶于四氢呋喃(10mL)和乙醇(0.5mL)中。氮气保护下加入乙醇钠(294mg, 0.87mmol, 1.02eq), 室温反应1小时, 反应完毕。室温减压除掉四氢呋喃后加入纯净水冷冻干燥得到粗品浅黄色固体2-(三氟甲基)吡啶-4-硫钠 (**C4**, 150mg), LCMS: m/z 180.0 $[M+H]^+$

5 中间体 **C5** 的合成: 2-(三氟甲基)吡啶-4-硫钠



步骤一: 将 2-氟-4-碘吡啶 (2.0g, 8.97mmol)溶解在THF (30mL) 中。真空氮气置换 3 次后降温至 -65°C , 滴加 LDA (2.0 M in THF, 5.4mL, 10.80mmol), 反应液逐渐变成棕色。滴毕, 保温 1.5 小时。滴加1,3, 2-二噁唑噻吩-2, 2-二氧化物 (1.45g, 11.7mmol)的 THF (30mL)溶液。滴毕, 自然升温至室温, 搅拌过夜。TLC (石油醚/乙酸乙酯 = 1 / 1) 确认反应原料消失。重新降温到0度, 滴加浓盐酸 (4.48mL, 40.2mmol)。滴毕, 升温至室温, 搅拌3小时。反应液倒至饱和 NaHCO_3 水溶液(50mL)中, 乙酸乙酯萃取 ($3 \times 30\text{mL}$), 饱和盐水依次洗(50mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩干后硅胶柱层析得2-(2-氟-4-碘吡啶-3-基) 乙烷-1-醇 (**C5-1**, 2.07g, 收率: 86.2 %)

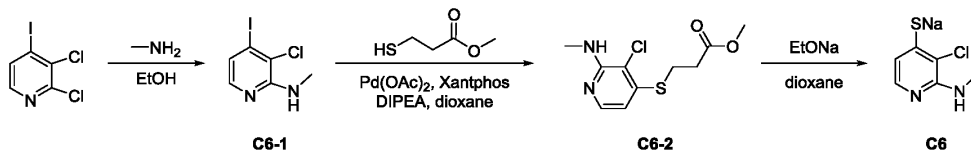
步骤二: 向2-(2-氟-4-碘吡啶-3-基) 乙烷-1-醇(**C5-1**, 2.07g, 8.97mmol)的二氧六环 (60mL)溶液中加入碳酸钾(4.28g, 30.9mmol)。氮气保护下 115°C 搅拌反应48小时, LCMS和TLC (石油醚/乙酸乙酯=1/1) 显示基本为原料, 仅少量产物。加入碳酸铯(7.56g, 23.2mmol), 继续 115°C 反应 6 小时, LCMS和TLC (石油醚/乙酸乙酯=1/1) 显示原料基本反应完全。反应液降至室温, 乙酸乙酯稀释, 硅藻土过滤, 乙酸乙酯淋洗。滤液用饱和盐水洗($2 \times 50\text{mL}$), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩干后硅胶柱层析乙酸乙酯/石油醚/二氯甲烷=0/5/2 to 1/5/2, 得白色固体4-碘-2,3-二氢呋喃并[2,3-b]吡啶 (**C5-2**, 1.21g, 收率: 63.2 %)。LCMS: m/z 248.2 $[M+H]^+$

步骤三: 向 4-碘-2,3-二氢呋喃并[2,3-b]吡啶(**C5-2**, 600mg, 2.43mmol)的二氧六环 (10mL)溶液中加入3-巯基丙酸甲酯(437mg, 3.64mmol), DIPEA (1.26g, 9.71mmol), XantPhos (70mg, 0.12mmol) 和 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (30mg, 0.13mmol)。氮气保护下升温至 100°C 反应 3 小时, TLC (石油醚/乙酸乙酯=1/1) 和LCMS显示反应完全。反应液加乙酸乙酯稀释, 过滤, 滤液浓缩干, 硅胶柱层析纯化得3-((2,3-二氢呋喃并[2,3-b]吡啶-4-基)硫代) 丙酸甲酯(**C5-3**, 565mg, 收率: 97.2%)。LCMS: m/z 240.3 $[M+H]^+$

步骤四: 0°C 下向 3-((2,3-二氢呋喃并[2,3-b]吡啶-4-基)硫代) 丙酸甲酯(**C5-3**, 145mg, 0.61mmol)的THF (5mL)溶液中加入乙醇钠乙醇溶液 (20%(w/w), 185mg, 0.54mmol)。室温反应2小时, TLC (乙酸乙酯/石油醚 = 1/1) 和LCMS显示反应完全。反应液不进行任何处

理，直接用于下一步反应。

中间体 **C6** 的合成：2-甲氨基-3 氯吡啶-4 硫钠

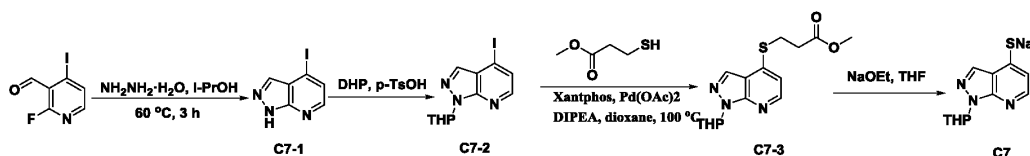


5 步骤一：2,3-二氯-4-碘吡啶（1.0 g, 3.65mmol）与甲胺/乙醇溶液（27%，25mL）在闷罐中 100℃反应 12 h。TLC 监测反应完全（石油醚：乙酸乙酯=5:1）。反应液减压浓缩，通过硅胶色谱法纯化（0 至 5%梯度的乙酸乙酯：石油醚）纯化得 3-氯-4-碘-N-甲基吡啶-2-胺（**C6-1**, 400mg, 收率：41%）。LCMS: m/z 268.9 $[M+H]^+$

10 步骤二：向 3-氯-4-碘-N-甲基吡啶-2-胺（**C6-1**, 400mg, 1.49mmol）的无水 1,4-二氧六环（20mL）溶液中加入 Xantphos（72mg, 0.15mmol）， $Pd(OAc)_2$ （34mg, 0.15mmol），DIPEA（770mg, 5.96mmol）和 3-巯基丙酸甲酯（270mg, 2.23mmol）。100℃下反应 5 h。TLC（石油醚：乙酸乙酯=5/1）检测反应完毕，反应降至室温后加水（50mL）和乙酸乙酯（30mL），分液，水相乙酸乙酯再萃取（2×40mL），合并有机相饱和盐水洗（3×50mL），无水硫酸钠干燥，过滤浓缩，通过硅胶色谱法纯化（石油醚：乙酸乙酯=10:1）纯化得 3-
15 （（3-氯-2-（甲基氨基）吡啶-4-基）硫代）丙酸甲酯（**C6-2**, 250mg, 收率：65%）。LCMS: m/z 261.0 $[M+H]^+$

步骤三：将 3-（（3-氯-2-（甲基氨基）吡啶-4-基）硫代）丙酸甲酯（**C6-2**, 114mg, 0.44mmol）溶解到 dioxane（6mL）中，氩气保护，滴加 EtONa（20%（w/w），150mg, 0.44mmol）的乙醇溶液，室温搅拌反应约 2.5 h。LCMS 监测反应完全。反应液直接用于
20 下一步反应（收率：100%计）。LCMS: m/z 174.8 $[M+H-23]^+$

中间体 **C7** 的合成：1-（四氢-2H-吡喃-2-基）-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-4-硫醇钠



25 步骤一：向2-氟-3-醛基-4-碘吡啶（1900mg, 7.57mmol）的异丙醇（30mL）溶液中加入水合肼（3032mg, 60.56mmol），60℃搅拌3 h。反应液减压浓缩除去部分溶剂后倒入水中，过滤，滤饼水洗得淡黄色固体4-碘-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶（**C7-1**, 1.8g, 收率：97%）。 ^1H NMR（400 MHz, $CDCl_3$ ）: δ 8.19 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.68 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H).

步骤二：向4-碘-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶（**C7-1**, 400mg, 1.63mmol）的四氢呋喃（10mL）溶液中依次加入对甲苯磺酸（28mg, 0.16mmol）和DHP（206mg, 2.45mmol）。60℃搅拌
30 16 h。反应液加乙酸乙酯（40mL）稀释，饱和盐水洗（2×40mL），无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，将得到的残留物通过硅胶色谱法（0至50%梯度的乙酸乙酯：石油醚）纯

化得到淡黄色固体4-碘-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑并[3,4-B]吡啶 (C7-2, 390mg, 收率: 73%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.17 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.58 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 6.10 (dd, *J* = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 4.14-4.10 (m, 1H), 3.82 (td, *J* = 11.6, 2.8 Hz, 1H), 2.69-2.59 (m, 1H), 2.17-2.13 (m, 1H), 2.00-1.96 (m, 1H), 1.83-1.74 (m, 2H), 1.64-1.62 (m, 1H).

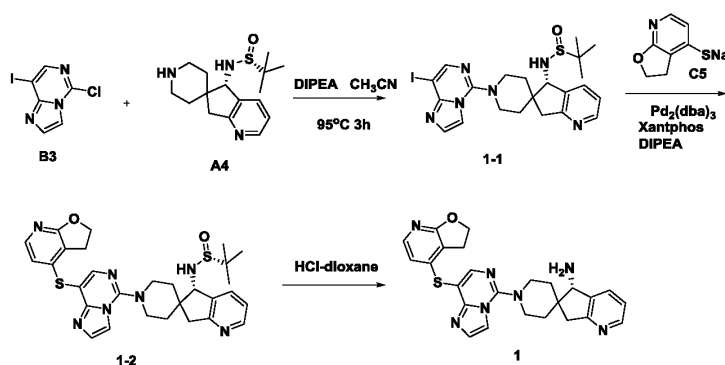
5 步骤三: 将4-碘-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑并[3,4-B]吡啶 (C7-2, 390mg, 1.18mmol), 3-巯基丙酸甲酯 (157mg, 1.30mmol) 和N,N-二异丙基乙胺 (306mg, 2.37mmol) 溶于1,4-二氧六环(10mL)中, 置换三次氩气, 在氩气保护下加入Pd(OAc)₂ (27mg, 0.12mmol) 和Xantphos (137mg, 0.24mmol) 加完升温到110°C, 反应2 h, 反应完毕。加入乙酸乙酯萃取 (30mL), 饱和盐水洗 (2 × 30mL)。无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 将得
10 到的残留物通过硅胶色谱法(0至50%梯度的乙酸乙酯: 石油醚)纯化黄褐色油状物3-((1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)硫代)丙酸甲酯 (C7-3, 280mg, 收率: 74%)。LCMS: *m/z* 322.3 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.40 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 6.95 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 6.10 (dd, *J* = 10.8, 2.4 Hz, 1H), 4.14 ~ 4.10 (m, 1H), 3.83 (td, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H),
15 3.40 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.79 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.68-2.58 (m, 1H), 2.16-2.13 (m, 1H), 2.00-1.55 (m, 2H), 1.63-1.60 (m, 1H).

步骤四: 在带冷凝管的三口瓶中, 将3-((1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)硫代)丙酸甲酯 (C7-3, 280mg, 0.87mmol) 用1,4-二氧六环 (7mL) 溶解。氮气保护, 降温至 0 度, 加入乙醇钠乙醇溶液 (20% (w/w), 266mg, 0.78mmol)。室温搅拌 2 h, TLC (二氯甲烷/甲醇= 20/1), 显示反应完全, 所得的含1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-硫醇钠 (C7) 的反应液直接用于下一步。

实施例一: 化合物 1 的合成

(S)-1'-((8-((2,3-二氢呋喃[2,3-b]吡啶-4-基)硫代)咪唑[1,2-c]嘧啶-5-基)-5,7-二氢螺环戊二烯并[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-胺



步骤一: 在氮气保护下, 向干燥的 25mL 单口烧瓶中依次加入 5-氯-8-碘咪唑并[1,2-c]嘧啶(B3, 80mg, 0.285mmol)、((R)-N-((S)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(A4, 105mg, 0.342mmol)、DIEA(55mg, 0.428mmol)和 CH₃CN(5mL), 然后在 95°C 下搅拌
30 反应 3 小时。反应完毕后, 将获得的反应液过滤, 减压浓缩得到的残留物通过硅胶色谱法

纯化 (0 至 10 % 梯度的甲醇/乙酸乙酯), 得到 (1-1, 101mg, 收率: 65%)。LCMS: m/z 551.1 $[M+H]^+$ 。

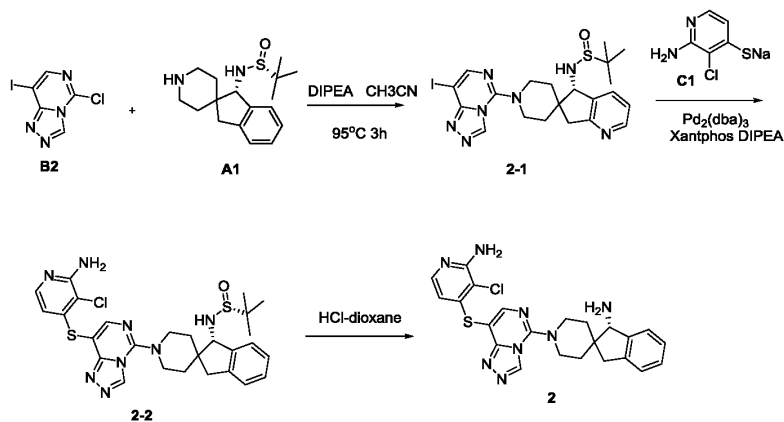
步骤二: 2,3-二氢呋喃[2,3-b]吡啶-4-硫代甲酸钠 (107mg, 0.61mmol) 加入二氧六环 (15mL) 稀释, 再加入 (S)-N-((S)-1'-(8-碘代咪唑[1,2-c]嘧啶-5-基)-5,7-二氢螺环[环戊烷[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(1-1, 200mg, 0.36mmol), DIPEA (141mg, 1.09mmol), XantPhos (63mg, 0.11mmol) 和 $Pd_2(dba)_3$ (50mg, 0.06mmol)。氮气保护下升温至 100°C 搅拌反应 3 小时, TLC(石油醚/乙酸乙酯=1/1) 和 LCMS 显示反应完全。反应液加乙酸乙酯稀释, 过滤, 滤渣乙酸乙酯淋洗, 滤液浓缩干, 硅胶柱层析得 (S)-N-((S)-1'-(8-((2,3-二氢呋喃[2,3-b]吡啶-4-基) 硫代) 咪唑[1,2-c]嘧啶-5-基)-5,7-二氢螺环戊二烯并[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-基)-2-甲基丙烷-2-磺胺(1-2, 217mg, 收率: 98.9%)。LCMS: m/z 576.6 $[M+H]^+$

步骤三: 氮气保护, 0°C 下向 (S)-N-((S)-1'-(8-((2,3-二氢呋喃[2,3-b]吡啶-4-基) 硫代) 咪唑[1,2-c]嘧啶-5-基)-5,7-二氢螺环戊二烯并[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-基)-2-甲基丙烷-2-磺胺(50mg, 0.29mmol) 的二氯甲烷(5mL) 溶液中缓慢加入 HCl/dioxane (4 M, 0.2mL, 0.80mmol), 室温搅拌反应 2 小时, TLC(二氯甲烷/甲醇=8/1) 和 LCMS 显示反应完全。反应液降温至 0°C, 缓慢加入氨甲醇溶液调节 pH 至 10 左右后减压浓缩, prep-HPLC 纯化得 (S)-1'-(8-((2,3-二氢呋喃[2,3-b]吡啶-4-基) 硫代) 咪唑[1,2-c]嘧啶-5-基)-5,7-二氢螺环戊二烯并[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-胺的甲酸盐(化合物 1, 8.86mg, 收率: 20.0%)。LCMS: m/z 472.5 $[M+H]^+$

^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.47 (d, $J = 4.0$ Hz, 2 H), 8.09 (s, 1 H), 7.92 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 7.85 (d, $J = 1.6$ Hz, 1 H), 7.59 (d, $J = 1.6$ Hz, 1 H), 7.55 (d, $J = 6.0$ Hz, 1 H), 7.37 ~ 7.34 (m, 1 H), 6.21 (d, $J = 5.6$ Hz, 1 H), 4.72 ~ 4.67 (m, 2 H), 4.38 (s, 1 H), 4.06 ~ 4.03 (m, 2 H), 3.48 ~ 3.42 (m, 2 H), 3.28 (s, 2 H), 3.14 (d, $J = 16.8$ Hz, 2 H), 2.11 ~ 2.078 (m, 2 H), 1.76 ~ 1.70 (m, 2 H).

实施例二: 化合物 2 的合成

(S)-1'-(8-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基) 硫代)-[1,2,4]三氮唑[4,3-c]嘧啶-5-基)-1, 3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-胺



步骤一：在氮气保护下，向干燥的 25mL 单口烧瓶中依次加入 5-氯-8-碘-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶(B2, 80mg, 0.285mmol)、((R)-N-((S)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(A1, 105mg, 0.342mmol)、DIEA(55mg, 0.428mmol)和 CH₃CN(5mL)，然后在 95℃ 下搅拌反应 3 小时。反应完毕后，将获得的残留物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 %梯度的甲醇/乙酸乙酯），得到黄色固体 (R)-N-((S)-1'-(8-碘-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 (2-1, 101mg, 收率：65%)。LCMS: m/z 551.1 [M+H]⁺。

步骤二：在氮气保下向 5mL 的微波反应瓶中依次加入 (R)-N-((S)-1'-(8-碘-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 (2-1, 100mg, 0.18mmol)、2-氨基-3-氯吡啶-4-硫醇钠 (49mg, 0.27mmol)、Pd₂(dba)₃ (16mg, 0.018mmol)、Xantphos (21mg, 0.036mmol)、DIPEA (58mg, 0.45mmol) 和 1,4-二氧六环溶液 (10mL)，该混合物在氮气保护下微波加热 100℃ 搅拌反应 3 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 10%梯度的甲醇/乙酸乙酯），得到(R)-N-((R)-1'-(8-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 (2-2, 65mg, 收率：63%)。LC-MS: m/z 584.2 [M+H]⁺。

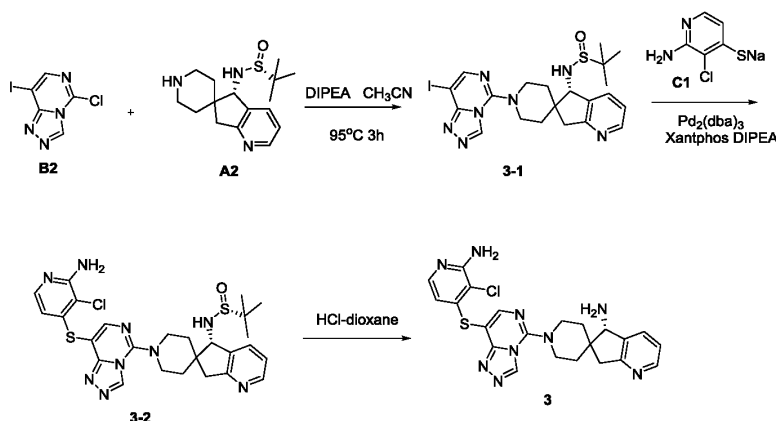
步骤三：在氮气保下向 50mL 的单口烧瓶中依次加入(R)-N-((R)-1'-(8-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 (2-2, 60mg, 0.10mmol) 和甲醇 (0.6mL)，在室温下滴加盐酸 1，4-二氧六环溶液 (0.06mL, 4M)，该混合物在室温下搅拌反应 1 小时。反应完毕后，冷却至室温，过滤并在减压浓缩得到的残留物通过高效液相制备色谱纯化得到(S)-1'-(8-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-胺 (化合物 2, 20mg, 收率：42%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.38 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.58 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.22 (dt, *J* = 8.0, 4.0 Hz, 3H), 6.33 (s, 2H), 5.96 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.22 – 4.07 (m, 2H), 4.00 (s, 1H), 3.49 (dd, *J* = 22.5, 11.2 Hz, 2H), 3.12 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 2.75 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 2.03 – 1.86 (m, 2H), 1.63 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 1.39 – 1.29 (m, 1H);

LC-MS: m/z 479.1 [M+H]⁺。

实施例三：化合物 3 的合成。

(S)-1'-(8-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)-[1,2,4]三氮唑[4,3-c]嘧啶-5-基)-5, 7-二氢螺[环戊二烯并[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-胺



参照化合物 2 的合成方法，使用中间体 A2 代替中间体 A1，进行三步反应得到化合物 3。

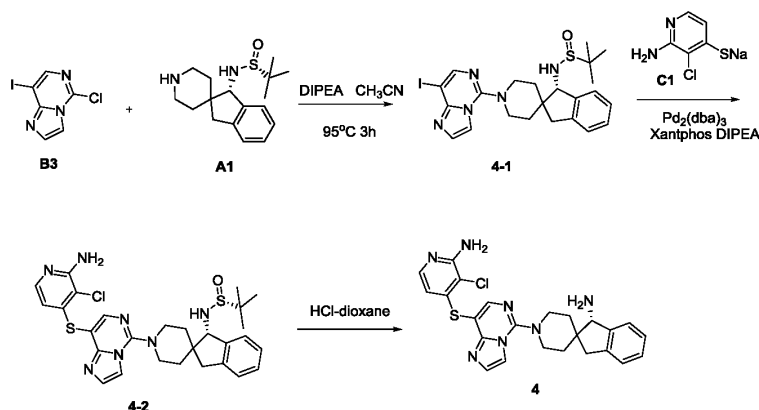
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.40 (s, 1H), 8.35 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.71 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.21 (dd, $J = 7.4, 5.0$ Hz, 1H), 6.36 (s, 2H), 5.96 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 4.23 – 4.08 (m, 2H), 4.02 (s, 1H), 3.51 (dd, $J = 23.3, 11.6$ Hz, 2H), 3.16 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H), 2.84 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H), 2.04 – 1.91 (m, 2H), 1.65 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H), 1.32 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H);

LC-MS: m/z 480.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10

实施例四：化合物 4 的合成。

(S)-1'-((8-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)咪唑[1,2-c]嘧啶-5-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-胺



参照化合物 2 的合成方法，使用中间体 B3 代替中间体 B2，进行三步反应得到化合物 4。(甲酸盐，白色固体)。

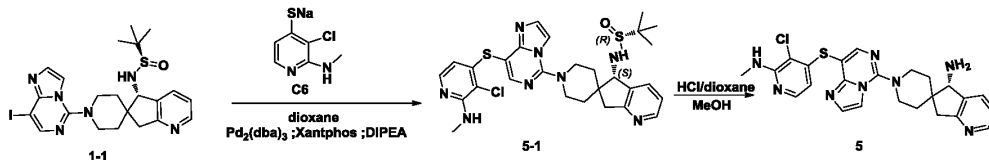
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.03 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.64 – 7.49 (m, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.30-7.17 (m, 3H), 6.33 (s, 2H), 5.79 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.12 (s, 1H), 3.95 (d, $J = 12.8$ Hz, 2H), 3.33 (dd, $J = 20.0, 10.8$ Hz, 2H), 3.14 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 2.82 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 1.98 (d, $J = 9.6$ Hz, 2H), 1.61 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 1.42 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 1.23 (s, 2H);

20

LC-MS: m/z 478.1 $[M+H]^+$ 。

实施例五：化合物 5 的合成。

(S)-1'- (8- (((3-氯-2- (甲基氨基) 吡啶-4-基) 硫代) 咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基) -5,7-二氢螺[环戊二烯并[b]吡啶-6,4'-哌啶] -5-胺



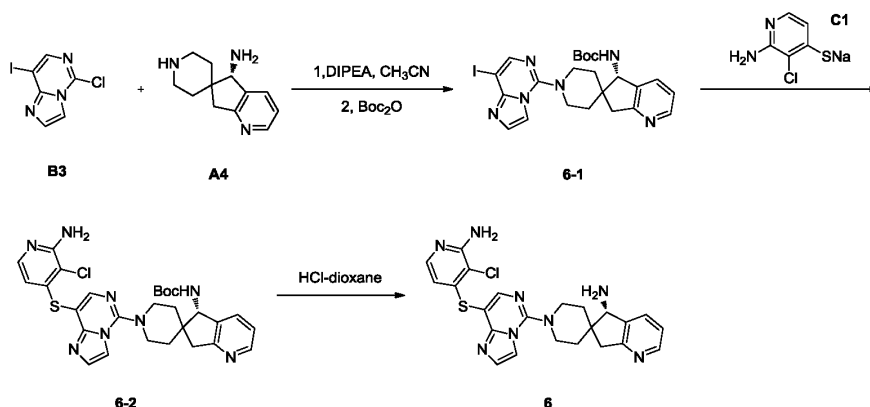
步骤一：2-甲氨基-3 氯吡啶-4 硫钠(C6, 86mg)溶于 10mL 二氧六环溶液，加入 (R) -N- ((S) -1'- (8-碘代咪唑[1,2-C]嘧啶-5-基) -5,7-二氢螺[环戊二烯并[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(161mg, 0.29mmol), $Pd_2(dba)_3$ (86mg, 0.094mmol), Xantphos (108mg, 0.19mmol) 和 DIPEA (400mg, 3.12mmol)。氩气保护下 100℃ 反应 5 h。LCMS 监测反应完全。降至室温后加二氯甲烷 (30mL)，过滤，母液加水 (40mL)，分液。水相用二氯甲烷萃取 (2×30mL)，合并有机相，饱和盐水洗 (3×40mL)，无水硫酸钠干燥，过滤，通过硅胶色谱法纯化(二氯甲烷：甲醇=15:1)纯化 得浅黄色固体 (R) -N- ((S) -1'- (8- (((3-氯-2- (甲基氨基) 吡啶-4-基) 硫代) 咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基) -5,7-二氢螺[环戊二烯并[b]吡啶-6,4'-哌啶] -5-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 (5-1, 135mg, 收率：73 %)。LCMS: m/z 596.9 $[M+H]^+$ 。

步骤二：将 (R) -N- ((S) -1'- (8- (((3-氯-2- (甲基氨基) 吡啶-4-基) 硫代) 咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基) -5,7-二氢螺[环戊二烯并[b]吡啶-6,4'-哌啶] -5-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 (135mg, 0.23mmol) 溶解于甲醇 (20mL) 中，氩气保护，缓慢滴加 HCl/dioxane (4 M, 1.2mL)，室温反应约 40 分钟，LCMS 监测反应完全。反应液倒入冰的饱和碳酸氢钠溶液中，混合溶液冻干，加入二氯甲烷/甲醇 (10:1, 20mL)，过滤，滤液浓缩至干后 prep-HPLC 制备纯化得白色固体 (化合物 5, 33mg, 收率：30 %)。LCMS: m/z 493.0 $[M+H]^+$

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.33 (d, J = 4.4 Hz, 1 H), 8.03 (s, 1 H), 7.84 (d, J = 1.2 Hz, 1 H), 7.69 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.65 (d, J = 5.2 Hz, 1 H), 7.57 (d, J = 1.2 Hz, 1 H), 7.20 (dd, J = 7.2, 5.2 Hz, 1 H), 6.60 (q, J = 4.4 Hz, 1 H), 5.81 (d, J = 5.2 Hz, 1 H), 3.98-3.89 (m, 3 H), 3.38-3.22 (m, 2 H), 3.15-3.11 (d, J = 16.0 Hz, 1 H), 2.85 (d, J = 4.8 Hz, 3 H), 2.81 (d, J = 16.4 Hz, 1 H), 2.50-2.39 (m, 1H), 2.05-1.90 (m, 3 H), 1.67 (d, J = 13.2 Hz, 1 H), 1.28 ~ 1.25 (d, J = 13.2 Hz, 1 H).

实施例六：化合物 6 的合成。

(S)-1'- (8- ((2-氨基-3-氯吡啶-4-基) 硫代) 咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基) -5,7-二氢螺[环戊二烯并[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-胺



步骤一：向含 3mL 乙腈的 25mL 单口烧瓶中依次加入 **B3** (1.37g, 4.9mmol)、**A4** (1.35g, 4.9mmol)、DIPEA(4.86mL, 29.41mmol)，然后在 80℃下搅拌反应 2 小时。反应完毕后冷却至室温，然后加入 Boc_2O (1.6g, 7.35mmol, 1.5eq)，升温至 50℃反应，直至反应完全，将反应液减压浓缩得到的残留物通过硅胶色谱法纯化（0 至 100 %梯度的乙酸乙酯/石油醚），得到黄色固体 **6-1** (1.7g, 收率：63.4%)。LC-MS: $m/z = 547.0$ $[\text{M} + \text{H}]^+$

步骤二：在氮气保护下向 5mL 的微波反应瓶中依次加入 **6-1** (1.7g, 3.11mmol)、2-氨基-3-氯吡啶-4-硫醇钠 (596mg, 3.27mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (285mg, 0.311mmol)、Xantphos (360mg, 0.622mmol)、DIPEA (804mg, 6.22mmol) 和 1,4-二氧六环溶液 (30mL)，该混合物在氮气保护下微波加热 100℃ 搅拌反应 3 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 10%梯度的乙酸乙酯/甲醇），得到 (S)-叔丁基 (1'- (8- ((2-氨基-3-氯吡啶-4-基) 硫代) 咪唑[1,2-c]嘧啶-5-基)-5,7-二氢螺[环戊二烯并[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-基)-碳酸酯(**6-2**, 1.2g, 66.7%)

步骤三：氮气保护，0℃ 下向 (S)-叔丁基 (1'- (8- ((2-氨基-3-氯吡啶-4-基) 硫代) 咪唑[1,2-c]嘧啶-5-基)-5,7-二氢螺[环戊二烯并[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-基)-碳酸酯(**6-2**, 1.2g, 2.07mmol)的二氯甲烷(5mL)溶液中缓慢加入 TFA(5mL)，室温搅拌反应 1 小时，TLC 和 LCMS 显示反应完全。反应液减压浓缩，再加入二氯甲烷/甲醇混合溶液溶解，用 NaHCO_3 调节 pH 至中性。过硅胶柱纯化得 (S)-1'- (8- ((2-氨基-3-氯吡啶-4-基) 硫代) 咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-5,7-二氢螺[环戊二烯并[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-胺 (化合物 **6**, 400mg, 收率：40.0%)。

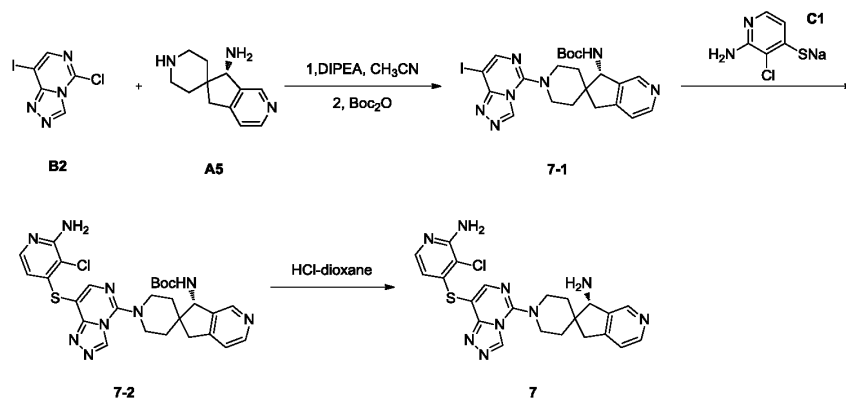
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.35 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.83 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.56 (dd, $J = 10.4, 3.4$ Hz, 2H), 7.20 (dd, $J = 7.6, 5.2$ Hz, 1H), 6.33 (s, 2H), 5.80 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 4.02 (s, 1H), 3.95 (dd, $J = 11.6, 7.6$ Hz, 2H), 3.31 (d, $J = 13.6$ Hz, 2H), 3.15 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 2.83 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 2.00 (tt, $J = 12.4, 6.4$ Hz, 2H), 1.64 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 1.48 (dd, $J = 13.6, 6.4$ Hz, 1H), 1.34-1.29 (m, 2H);

LCMS: m/z 479.0 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

实施例七：化合物 7 的合成。

(S)-1'- (8- ((2-氨基-3-氯吡啶-4-基) 硫基) -[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基) -5-,

7-二氢螺[环戊二烯并[c]吡啶-6,4'-哌啶]-7-胺



参照化合物 6 的合成方法, 使用中间体 B2 代替中间体 B3, 使用中间体 A5 代替中间体 A4, 进行三步反应得到化合物 7。

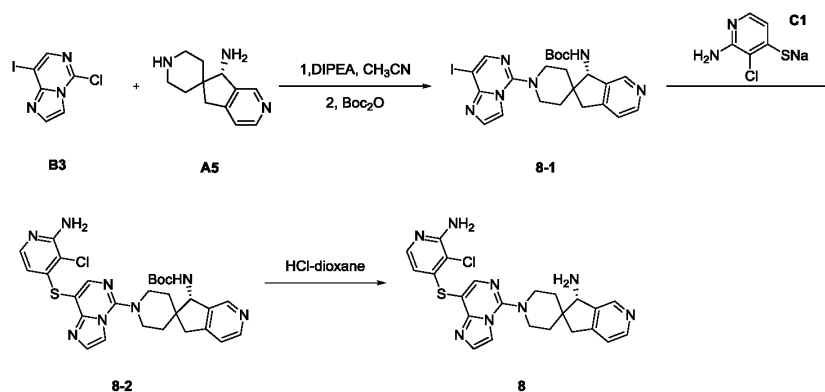
- 5 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.51 (s, 2H), 8.38 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.57 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 6.36 (s, 2H), 5.88 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.92 (t, $J = 13.6$ Hz, 2H), 4.03 (s, 1H), 3.61 (dd, $J = 26.8, 12.0$ Hz, 2H), 3.16 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 2.78 (s, 1H), 1.92 (td, $J = 11.2, 4.0$ Hz, 2H), 1.63 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 1.33–1.24 (m, 1H).

LCMS: m/z 480.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10

实施例八: 化合物 8 的合成。

(S)-1'-((8-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-5,7-二氢螺[环戊二烯并[c]吡啶-6,4'-哌啶]-7-胺



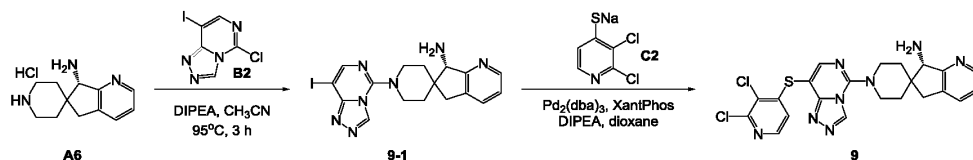
- 15 参照化合物 6 的合成方法, 使用中间体 A5 代替中间体 A4, 进行三步反应得到化合物 8。

- 20 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.53 (s, 1H), 8.39 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.84 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 6.34 (s, 2H), 5.80 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.07 (s, 1H), 3.93 (d, $J = 4.0$ Hz, 2H), 3.37 (dd, $J = 19.6, 8.0$ Hz, 2H), 3.13 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 2.76 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 1.98 (d, $J = 11.6$ Hz, 2H), 1.62 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 1.30 (s, 1H).

LCMS: m/z 479.1 $[M+H]^+$ 。

实施例九：化合物 9 的合成

(S)-1'-(8-(2,3-二氯吡啶-4-基) 硫代-[1,2,4]-三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)-5,7-二氢螺[环戊二烯并[b]吡啶-6,4'-哌啶]-7-胺



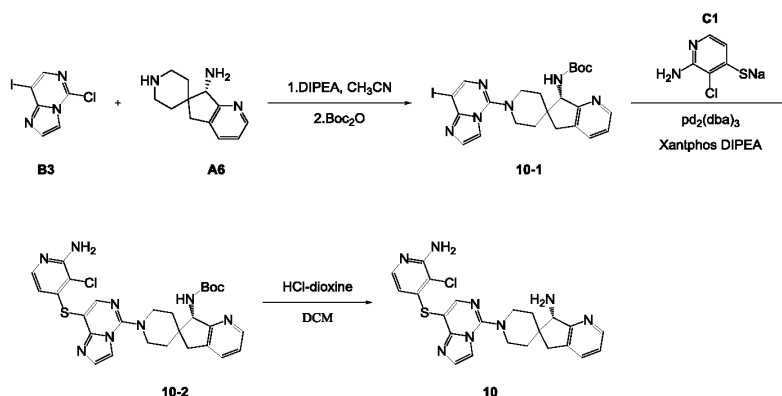
步骤一：将 (S)-5,7-二氢螺[环戊二烯并[b]吡啶-6,4'-哌啶]-7-胺盐酸盐 (**A6**, 200mg, 1.28mmol) 溶于乙腈(20mL)中，加入 DIPEA (1.6mL, 9.68mmol) 与 5-氯-8-碘-[1,2,4]-三唑并[4,3-c]嘧啶 (**B2**, 180mg, 0.64mmol)，氮气保护下加热至 90℃ 回流反应 3 小时，反应完毕。冷却至室温，将反应液倒入饱和碳酸氢钠水溶液，用二氯甲烷萃取 (80mL) 两次。有机相合并后用饱和食盐水洗，有机相分液后用无水硫酸钠干燥，过滤浓缩。粗品通过硅胶色谱法纯化(DCM:MeOH=20/1)得到浅黄色固体化合物(S)-1'-(8-碘[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)-5,7-二氢螺[环戊二烯并[b]吡啶-6,4'-哌啶]-7-胺(**9-1**, 260mg, 收率 90%)。LCMS: m/z 448.2 $[M+H]^+$

步骤二：将(S)-1'-(8-碘[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)-5,7-二氢螺[环戊二烯并[b]吡啶-6,4'-哌啶]-7-胺 (**21-1**, 55mg, 0.12mmol) 溶于 1,4-二氧六环(3mL)中，加入 DIPEA (35mg, 0.27mmol) 与 2,3-二氯吡啶-4-硫醇钠 (**C2**, 100mg, 粗品)。氮气保护下加入 XantPhos (30mg, 0.05mmol)， $Pd_2(dba)_3$ (17mg, 0.02mmol)。氮气置换三次后 100℃ 反应 3 小时，反应完毕。反应液浓缩后用高效液相色谱纯化得到浅黄色固体化合物(S)-1'-(8-(2,3-二氯吡啶-4-基) 硫代-[1,2,4]-三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)-5,7-二氢螺[环戊二烯并[b]吡啶-6,4'-哌啶]-7-胺 (化合物 **9**, 27mg, TFA 盐, 收率: 40%)。LCMS: m/z 499.1 $[M+H]^+$

^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9.35 (s, 1H), 8.56 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.95 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.44-7.41 (m, 1H), 6.80 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.53 (s, 1H), 4.36-4.32 (m, 2H), 3.69-3.60 (m, 2H), 3.40 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 3.19 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 2.26-2.19 (m, 1H), 2.05-1.93 (m, 2H), 1.73-1.70 (m, 1H).

实施例十：化合物 10 的合成。

(S)-1'-(8-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基) 硫代) 咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-5,7-二氢螺[环戊二烯并[b]吡啶-6,4'-哌啶]-7-胺



参照化合物 6 的合成方法，使用中间体 A6 代替中间体 A4，进行三步反应得到化合物 10。

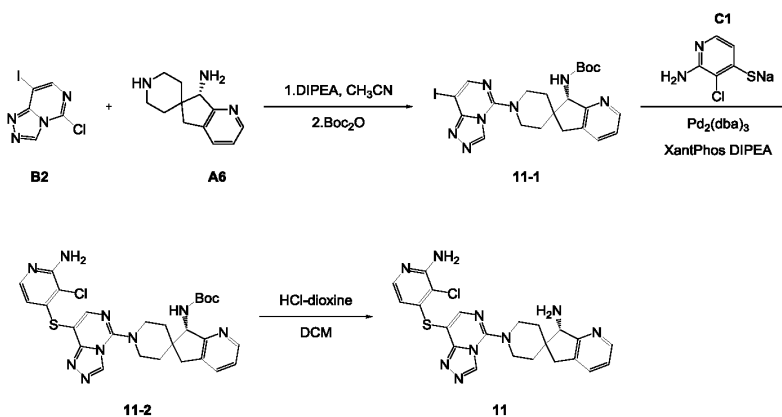
^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.38 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.84 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 9.1, 3.4 Hz, 2H), 7.29 – 7.13 (m, 1H), 6.33 (s, 2H), 5.80 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.01 (s, 1H), 3.95 – 3.86 (m, 2H), 3.38 (dd, J = 23.6, 11.2 Hz, 3H), 3.11 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 2.75 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 2.05 – 1.91 (m, 2H), 1.69 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 1.31 (d, J = 14.0 Hz, 2H)。

LC-MS: m/z = 478.0 [$M + H^+$] 。

10

实施例十一：化合物 11 的合成

(S)-1'-((8-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)-5-, 7-二氢螺[环戊二烯并[b]吡啶-6,4'-哌啶]-7-胺



参照化合物 6 的合成方法，使用中间体 B2 代替中间体 B3，使用中间体 A6 代替中间体 A4 进行三步反应得到化合物 (S)-1'-((8-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)-5-, 7-二氢螺[环戊二烯并[b]吡啶-6,4'-哌啶]-7-胺(11, 甲酸盐，白色固体)。

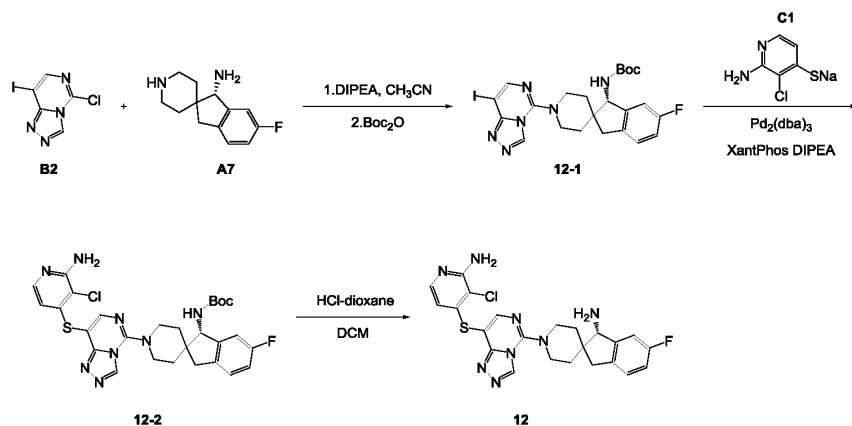
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.40 (s, 1H), 8.48 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.76 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 7.5, 5.0 Hz, 1H), 6.35 (s, 2H), 5.94 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.31 (s, 1H), 4.26 – 4.09 (m, 2H), 3.53 (dd, J = 27.1, 12.0 Hz, 2H), 3.24 (d, J =

16.4 Hz, 1H), 2.92 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H), 2.09 (s, 1H), 1.92 (s, 1H), 1.76 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 1.42 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H).

LCMS: $m/z = 479.0$ $[M+H]^+$ 。

5 实施例十二：化合物 12 的合成。

(S)-1'-((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)-6-氟-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-胺

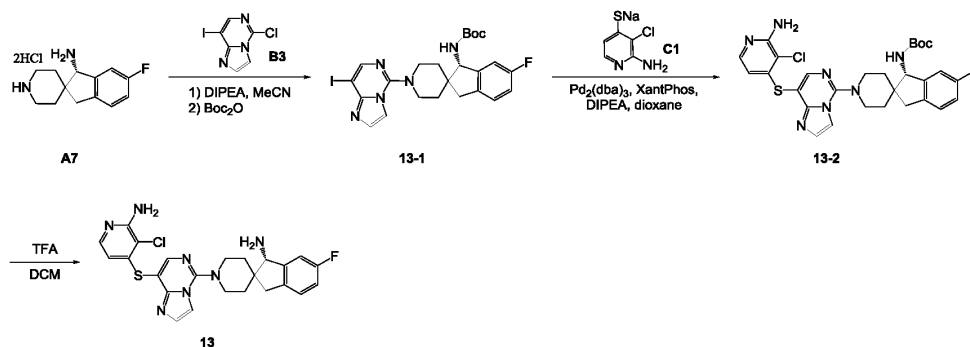


参照化合物 6 的合成方法，使用使用中间体 B2 代替中间体 B3, 中间体 A7 代替中间
10 体 A4，进行三步反应得到化合物 (S)-1'-((8-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)-[1,2,4]三
唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)-6-氟-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-胺(12, 甲酸盐，白色固体)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.38 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.57 (d, $J = 5.4$
Hz, 1H), 7.31 – 7.20 (m, 1H), 7.16 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.01 (t, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.34 (s, 2H), 5.95
(d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 4.14 (t, $J = 12.0$ Hz, 2H), 4.00 (s, 1H), 3.47 (dd, $J = 25.4, 12.0$ Hz, 3H), 3.10
15 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 2.71 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 2.08 – 1.85 (m, 2H), 1.64 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H),
1.30 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H). LCMS: $m/z = 495.0$ $[M+H]^+$ 。

实施例十三：化合物 13 的合成

(S)-1'-((8-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-6-氟-1,3-二氢螺[茚-
20 2,4'-哌啶]-1-胺



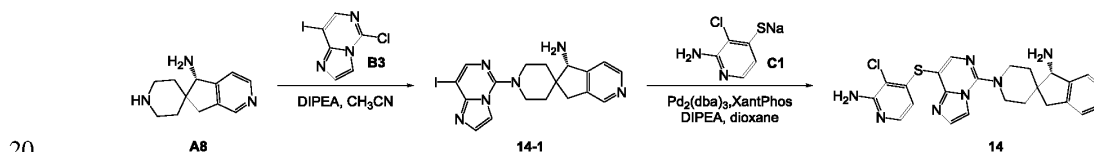
参照化合物 6 的合成方法, 使用中间体 A7 代替中间体 A4, 进行两步反应得到化合物 (S)-(1'-(8-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-5-氟-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基)甲酸叔丁酯 (13-2)。

步骤三: 向干燥的单口烧瓶中依次加入化合物(S)-(1'-(8-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-5-氟-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-3-基)甲酸叔丁酯 (13-2, 60mg, 0.101mmol), 二氯甲烷(1mL)和 三氟乙酸 (0.2mL)。反应液在 20℃下搅拌 1 小时。反应液减压浓缩。得到的残留物反应液用饱和碳酸氢钠水溶液调至 pH=8, 用 DCM/MeOH(10:1)的混合溶剂 (10mL) 萃取 3 次, 合并的有机相减压浓缩。得到的残留物通过 HPLC 制备纯化得到白色固体化合物(S)-1'-(8-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-6-氟-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-胺 (13, 32mg, 甲酸盐, 收率: 58.2%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 8.15 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.83 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.32 – 7.26 (m, 1H), 7.23 – 7.18 (m, 1H), 7.12 – 7.02 (m, 1H), 6.32 (s, 2H), 5.80 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.14 (s, 1H), 4.00 – 3.90 (m, 2H), 3.40 – 3.30 (m, 2H), 3.15 – 3.05 (m, 1H), 2.85 – 2.75 (m, 1H), 2.05 – 1.85 (m, 2H), 1.70 – 1.55 (m, 1H), 1.45 – 1.36 (m, 1H); LC-MS: m/z 496.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例十四: 化合物 14 的合成

(S)-1'-(8-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-5,7-二氢螺[环戊二烯并[c]吡啶-6,4'-哌啶]-5-胺



步骤一: 将 (S)-5,7-二氢螺[环戊二烯并[c]吡啶-6,4'-哌啶]-5-胺盐酸盐 (A8, 200mg, 0.83mmol) 溶于乙腈(20mL)中, 加入 DIPEA (1.07g, 8.3mmol) 与 5-氯-8-碘咪唑并[1,2-c]嘧啶 (B3, 208mg, 0.75mmol), 氮气保护下加热至 90℃回流反应 5 小时, 反应完毕。冷却至室温, 将反应液倒入饱和碳酸氢钠水溶液, 用二氯甲烷萃取 (50mL) 两次。有机相合并后用饱和食盐水洗, 有机相分液后用无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩。粗品通过硅胶色谱法纯化得到浅黄色固体化合物 1-(8-碘咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-5,7-二氢螺[环戊二烯并[c]吡啶-6,4'-哌啶]-4-胺 (14-1, 250mg, 收率 74%)。LCMS: m/z 447.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

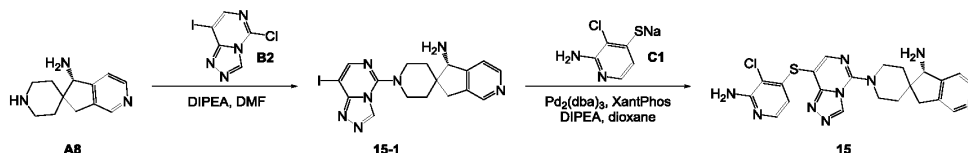
步骤九: 将 1-(8-碘咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-5,7-二氢螺[环戊二烯并[c]吡啶-6,4'-哌啶]-4-胺 (14-1, 50mg, 0.11mmol) 溶于 1,4-二氧六环(10mL)中, 加入 DIPEA (36mg, 0.28mmol) 与 2-氨基-3-氯吡啶-4-硫醇钠 (C1, 31mg, 0.17mmol)。氮气保护下加入 XantPhos (13mg, 0.02mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (10mg, 0.01mmol)。氮气置换三次后 100℃反应 3 小时, 反应完毕。反应液浓缩后用高效液相色谱纯化得到浅黄色固体化合物 (S)-1'-(8-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-5,7-二氢螺[环戊二烯并[c]吡啶-6,4'-哌啶]-5-胺(14, 12mg, 收率: 22.4%)。

LCMS: m/z 479.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.64 (s, 1H), 8.56 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.62-7.60(m, 2H), 7.60-7.50 (m, 1H), 5.95-5.94 (m, 1H), 4.64 (s, 1H), 4.22-4.07 (m, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.6-3.49 (m, 2H), 2.20-2.10(m, 2H), 2.10-2.00 (m, 1H), 1.85-1.63(m, 2H).

5 实施例十五：化合物 15 的合成

(S)-1'-((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)-5-, 7-二氢螺[环戊二烯并[c]吡啶-6,4'-哌啶]-5-胺



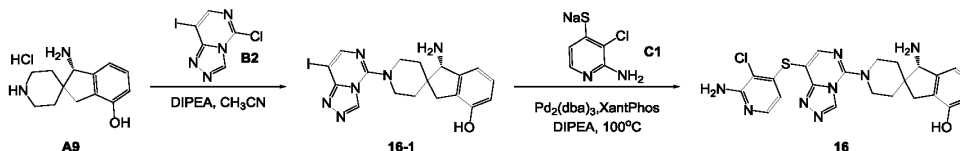
参照化合物 14 的合成方法, 使用中间体 B2 代替中间体 B3, 进行两步反应得到化合物 (S)-1'-((8-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)-5-, 7-二氢螺[环戊二烯并[c]吡啶-6,4'-哌啶]-5-胺 (15)。

LCMS: m/z 480.0 $[M+H]^+$

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9.31 (s, 1H), 8.43-8.46 (m, 2H), 8.02 (s, 1H), 7.49-7.54(m, 2H), 6.05 (d, J = 5.6 MHz, 1H), 4.17-4.29 (m, 3H), 3.48-3.60 (m, 3H), 2.96 (d, J = 16.0 MHz, 1H), 1.98-2.15 (m, 2H), 1.76-1.79 (m, 1H), 1.22-1.25 (m, 1H)。

20 实施例十六：化合物 16 的合成

(S)-1-氨基-1'-((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)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-4-醇



步骤一：将 (S)-1-氨基-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-4-醇盐酸盐 (A9, 200mg, 0.79mmol) 溶于乙腈(40mL)中, 加入 DIPEA (1.07g, 8.3mmol) 与 5-氯-8-碘-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶 (B2, 208mg, 0.75mmol), 氮气保护下室温反应 18 小时, 反应完毕。冷却至室温, 将反应液倒入饱和碳酸氢钠水溶液, 用二氯甲烷萃取 (100mL) 两次。有机相合并后用饱和食盐水洗, 有机相分液后用无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩。粗品通过硅胶色谱法纯化得到浅黄色固体化合物 (S)-1-氨基-1'-((8-碘-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-4-醇 (16-1, 220mg, 收率 63%)。LCMS: m/z 463.0 $[M+H]^+$

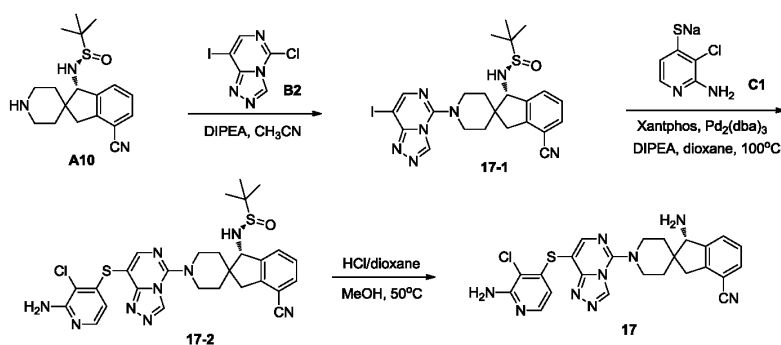
步骤二：将 (S)-1-氨基-1'-((8-碘-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-4-醇 (16-1, 200mg, 0.43mmol) 溶于 1,4-二氧六环(30mL)中, 加入 DIPEA (111mg, 0.86mmol) 与 2-氨基-3-氯吡啶-4-硫醇钠 (C1, 118mg, 0.65mmol)。氮气保护下加入 XantPhos (52.0mg, 0.08mmol), Pd₂(dba)₃ (41mg, 0.04mmol)。氮气置换三次后 100℃ 反应 3 小时,

反应完毕。反应液浓缩后用高效液相色谱纯化得到白色固体化合物(S)-1-氨基-1'-(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)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-4-醇 (16, 100mg, 收率: 47%)。LCMS: m/z 495.3 $[M+H]^+$

^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9.32 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.53 (d, J = 5.6 MHz, 1H), 7.04 (t, J = 7.6 MHz, 1H), 6.84 (d, J = 5.6 MHz, 1H), 6.64 (d, J = 8.0 MHz, 1H), 6.06 (d, J = 5.6 MHz, 1H), 4.20-4.24 (m, 2H), 3.95 (s, 1H), 3.54-3.62 (m, 2H), 3.13 (d, J = 15.6 MHz, 1H), 2.74 (d, J = 15.6 MHz, 1H), 1.93-2.06 (m, 2H), 1.70 (d, J = 12.8 MHz, 1H), 1.55 (d, J = 12.8 MHz, 1H) .

10 实施例十七：化合物 17 的合成

化合物(S)-1-氨基-1'-(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)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-4-腈



步骤一：将(S)-1-(((R)-叔丁基亚磺酰)氨基)-4-氰基-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶] (A10, 490mg, 1.48mmol)溶于乙腈(20mL)中，加入 DIPEA (1.91g, 14.8mmol) 与 5-氯-8-碘-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶 (B2, 415mg, 1.48mmol)，氮气保护下于 85 °C 反应 3 小时，反应完毕。减压浓缩得到的残留物通过硅胶色谱法纯化 (0 至 10%梯度的甲醇/乙酸乙酯)，得到黄色固体化合物(R)-N-((S)-1'-(8-碘-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)-4-氰基-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-基)-2-叔丁基磺酰胺(17-1, 360mg, 收率: 42.3%)。LCMS: m/z 576.1 $[M+H]^+$ 。

步骤二：将(R)-N-((S)-1'-(8-碘-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)-4-氰基-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-基)-2-叔丁基磺酰胺(17-1, 360mg, 0.63mmol)溶于 1,4-二氧六环(10mL)中，加入 DIPEA (202mg, 1.56mmol) 与 2-氨基-3-氯吡啶-4-硫醇钠 (C1, 171mg, 0.94mmol)。氮气保护下加入 XantPhos (73mg, 0.126mmol)， $Pd_2(dba)_3$ (57.7mg, 0.063mmol)。氮气置换三次后 100 °C 反应 3 小时，反应完毕。反应液浓缩后用硅胶色谱法纯化得到白色固体化合物(R)-N-((S)-1'-(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)-4-氰基-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-基)-2-叔丁基磺酰胺(17-2, 130mg, 收率: 34.2%)。LC-MS: m/z 608.2 $[M+H]^+$ 。

步骤三：在氮气保下向 50mL 的单口烧瓶中依次加入(R)-N-((S)-1'-(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)-4-氰基-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-基)-2-叔丁基磺酰胺(17-2, 130mg, 0.21mmol) 和 甲醇 (6mL)，在室温下滴加盐酸 1, 4-二氧六环

溶液 (2mL, 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, 过滤并减压浓缩, 得到的残留物通过高效液相制备色谱纯化得到化合物 (S)-1-氨基-1'-(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)-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-4-腈(**17**, 10mg, 收率: 9.3%)。

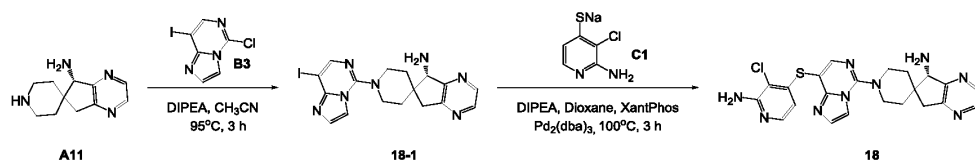
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.32 (s, 1H), 8.02(s, 1H), 7.71 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.06 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.23 (d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 4.12 (s, 1H), 3.60 (m, 2H), 3.37 (m, 1H), 3.03 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 2.06 (m, 2H), 1.74 (t, 2H), 1.57 (d, *J* = 19.2 Hz, 2H), 1.52 (s, 2H)。

LCMS: *m/z* 504.1 [M+H]⁺。

10

实施例十八: 化合物 18 的合成

(S)-1'- (8- ((2-氨基-3-氯吡啶-4-基) 硫代) 咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基) -5,7-二氢螺[环戊二烯并[b]吡嗪-6,4'-哌啶]-5-胺



步骤一: 将 (S)-5,7-二氢螺[环戊二烯并[b]吡嗪-6,4'-哌啶]-5-胺盐酸盐 (**A11**, 1.50g, 4.95mmol) 溶于 150mL 乙腈中, 加入 DIPEA (5.68g, 44.0mmol) 与 5-氯-8-碘咪唑并[1,2-c]嘧啶 (**B3**, 1.28g, 4.59mmol), 氮气保护下加热至 95°C 回流反应 3 小时, 反应完毕。降至室温, 过滤, 滤液浓缩干, 拌硅胶过柱, 得米黄色粉末化合物 (S)-1'- (8-碘咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-5,7-二氢螺[环戊二烯并[b]吡嗪-6,4'-哌啶]-5-胺 (**18-1**, 2.05g, 收率: 92.7%)。

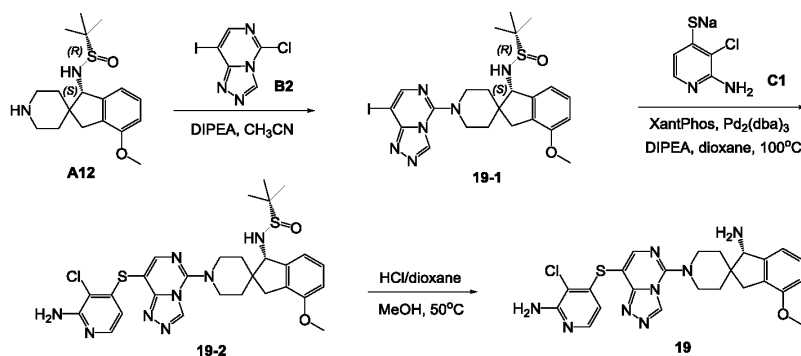
LCMS: *m/z* 448.0 [M+H]⁺

步骤二: 在 350mL 玻璃封管中, 将 (S)-1'- (8-碘咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-5,7-二氢螺[环戊二烯并[b]吡嗪-6,4'-哌啶]-5-胺 (**18-1**, 2.05g, 4.59mmol) 溶于 120mL 1,4-二氧六环, 依次加入 DIPEA (1.78g, 13.8mmol), 2-氨基-3-氯吡啶-4-硫醇钠 (**C1**, 1.26g, 6.9mmol), XantPhos (797mg, 1.38mmol) 和 Pd₂(dba)₃ (630mg, 0.69mmol), 氩气鼓泡 30 秒, 氩气氛围下加热至 100°C, 保温 3 小时, 反应完全。降至室温, 加入二氯甲烷稀释, 抽滤, 滤液旋干, 过柱, 所得纯点旋干后, 用二氯甲烷/正己烷 (1/1) 打浆过夜, 过滤, 干燥得化合物 (S)-1'- (8- ((2-氨基-3-氯吡啶-4-基) 硫代) 咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基) -5,7-二氢螺[环戊二烯并[b]吡嗪-6,4'-哌啶]-5-胺 (化合物 **18**, 440mg, 收率: 19.9%)。LCMS: *m/z* 480.1 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, MeOD): δ 8.44-8.39 (m, 2H), 8.05 (s, 1H), 7.85 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 5.89 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.14 (s, 1H), 4.06-4.02 (m, 2H), 3.49-3.40 (m, 2H), 3.33 (s, 1H), 3.01 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 2.24-2.10 (m, 2H), 1.82 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 1.50 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H)。

实施例十九: 化合物 19 的合成

(S)-1'-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)-4-甲氧基-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-胺



步骤七：将(S)-1-(((R)-叔丁基亚磺酰氨基)-4-甲氧基-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶] (A12, 520mg, 1.55mmol)溶于乙腈(20mL)中，加入 DIPEA (2.0g, 15.5mmol) 与 5-碘-8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶 (B2, 435mg, 1.55mmol)，氮气保护下于 85 °C 反应 3 小时，反应完毕。减压浓缩得到的残留物通过硅胶色谱法纯化 (0 至 10% 梯度的甲醇/乙酸乙酯)，得到黄色固体化合物(R)-N-((S)-1'-8-碘-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)-4-甲氧基-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-基)-2-叔丁基磺酰胺(19-1, 420mg, 收率：46.8%)。

LCMS: m/z 581.1 $[M+H]^+$ 。

步骤八：将(R)-N-((S)-1'-8-碘-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)-4-甲氧基-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-基)-2-叔丁基磺酰胺 (19-1, 420mg, 0.72mmol) 溶于 1,4-二氧六环(10mL)中，加入 DIPEA (234mg, 1.81mmol) 与 2-氨基-3-氯吡啶-4-硫醇钠 (C1, 198mg, 1.09mmol)。氮气保护下加入 XantPhos (83mg, 0.144mmol)， $Pd_2(dba)_3$ (66mg, 0.072mmol)。氮气置换三次后 100 °C 反应 3 小时，反应完毕。反应液浓缩后用硅胶色谱法纯化得到白色固体化合物(R)-N-((S)-1'-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)-4-甲氧基-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-基)-2-叔丁基磺酰胺(19-2, 310mg, 收率：69.9%)。

LCMS: m/z 613.2 $[M+H]^+$ 。

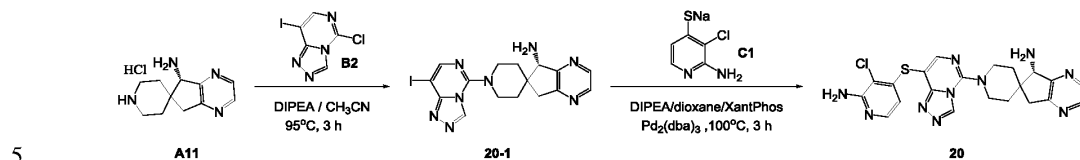
步骤九：在氮气保下向 50mL 的单口烧瓶中依次加入(R)-N-((S)-1'-8-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)-4-甲氧基-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-基)-2-叔丁基磺酰胺 (19-2, 310mg, 0.51mmol) 和甲醇 (6mL)，在室温下滴加盐酸 1, 4-二氧六环溶液 (2mL, 4M)，该混合物在室温下搅拌反应 1 小时。反应完毕后，冷却至室温，过滤并减压浓缩，得到的残留物通过高效液相制备色谱纯化得到化合物(S)-1'-8-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)-4-甲氧基-1,3-二氢螺[茚-2,4'-哌啶]-1-胺 (化合物 19, 114mg, 收率：44.3%)。

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.80 (s, 1H), 7.95(s, 1H), 7.65 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.26 (t, 2H), 6.96 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.02 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.89 (s, 2H), 4.13-4.04 (m, 4H), 3.86 (s, 3H), 3.53-3.48 (m, 2H), 3.11 (d, J = 16 Hz, 1H), 2.70 (d, J = 16 Hz, 1H), 2.08-2.01 (m, 3H), 1.76 (d, J = 14 Hz, 1H), 1.53 (d, J = 14 Hz, 2H)。

LCMS: m/z 509.2 $[M+H]^+$ 。

实施例二十：化合物 20 的合成

(S)-1'-((8-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)-5,7-二氢螺[环戊二烯并[b]吡嗪-6,4'-哌啶]-5-胺



步骤一：将 (S)-5,7-二氢螺[环戊二烯并[b]吡嗪-6,4'-哌啶]-5-胺盐酸盐 (A11, 89mg, 0.29mmol) 溶于 20mL 乙腈中，加入 DIPEA (212mg, 1.64mmol) 与 5-氯-8-碘-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶 (B2, 77mg, 0.275mmol)，氮气保护下加热至 95°C 回流反应 3 小时，反应完毕。降至室温，过滤，滤液浓缩干，拌硅胶过柱，得 (S)-1'-((8-碘-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)-5,7-二氢螺[环戊二烯并[b]吡嗪-6,4'-哌啶]-5-胺 (20-1, 65mg, 收率：52.7%)。LCMS: m/z 449.2 $[M+H]^+$

10

步骤二：在 5mL 微波管中，将 (S)-1'-((8-碘-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)-5,7-二氢螺[环戊二烯并[b]吡嗪-6,4'-哌啶]-5-胺 (20-1, 65mg, 0.145mmol) 溶于 5mL 1,4-二氧六环，依次加入 DIPEA (56mg, 0.434mmol)，2-氨基-3-氯吡啶-4-硫醇钠 (C1, 40mg, 0.219mmol)，XantPhos (34mg, 0.059mmol) 和 $Pd_2(dba)_3$ (27mg, 0.029mmol)，氩气鼓泡 30 秒，氩气氛围下加热至 100°C，保温 3 小时，反应完全。降至室温，加入二氯甲烷稀释，抽滤，滤液旋干，用制备硅胶板纯化，所得纯点送制备，得纯品 (S)-1'-((8-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)-5,7-二氢螺[环戊二烯并[b]吡嗪-6,4'-哌啶]-5-胺 (化合物 20, 19.4mg, 收率：27.8%)。LCMS: m/z 481.2 $[M+H]^+$

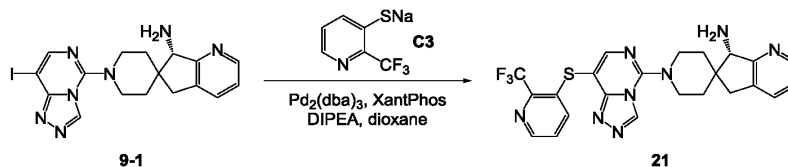
15

^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9.35 (s, 1 H), 8.59-8.57 (m, 2 H), 8.11 (s, 1 H), 7.53 (d, $J=6.8$ Hz, 1 H), 6.37 (d, $J=6.4$ Hz, 1 H), 4.65 (s, 1 H), 4.37-4.35 (m, 2 H), 3.69-3.62 (m, 2 H), 3.47 (d, $J=17.2$ Hz, 1 H), 3.26 (s, 1 H), 2.31-2.23 (m, 1 H), 2.07-1.97 (m, 2 H), 1.68 (d, $J=11.6$ Hz, 1 H).

20

实施例二十一：化合物 21 的合成

(S)-1'-((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)-5,7-二氢螺[环戊二烯并[b]吡嗪-6,4'-哌啶]-7-胺



将 (S)-1'-((8-碘-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)-5,7-二氢螺[环戊二烯并[b]吡嗪-6,4'-哌啶]-7-胺 (9-1, 100mg, 0.22mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (12mL) 中，加入 DIPEA (300mg, 2.32mmol) 与 2-(三氟甲基)吡啶-3-硫醇钠 (C3, 200mg, 粗品)。氮气保护下加入 XantPhos

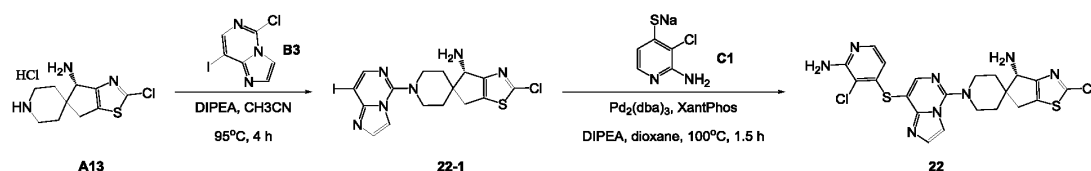
30

(100mg, 0.17mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (100mg, 0.11mmol)。氮气置换三次后 100℃反应 3 小时, 反应完毕。反应液浓缩过柱(EA:MeOH=5/1, 0.5%氨水)得到白色固体化合物(S)-1'-(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)-5,7-二氢螺[环戊二烯并[b]吡啶-6,4'-哌啶]-7-胺(化合物 **21**, 35mg, 收率: 31%)。LCMS: m/z 499.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9.32 (s, 1H), 8.41-8.37 (m, 2H), 8.03 (s, 1H), 7.72 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.38-7.35 (m, 1H), 7.28-7.25 (m, 1H), 4.18 – 4.14 (m, 2H), 4.04 (s, 1H), 3.62-3.59 (m, 2H), 3.23 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 2.90 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 2.11-2.06 (m, 2H), 1.79-1.75 (m, 1H), 1.56-1.53 (m, 1H)。

10 实施例二十二：化合物 22 的合成

(S)-1'-(8-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)咪唑并[1,5-c]嘧啶-5-基)-2-氯-4,6-二氢螺[环戊二烯并[d]噻唑-5,4'-哌啶]-4-胺

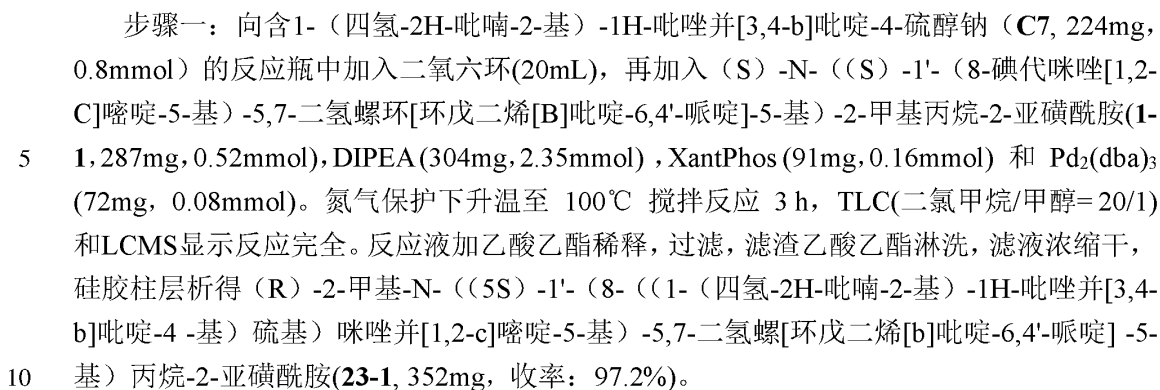


步骤一：将(S)-2-氯-4,6-二氢螺[环戊二烯并[d]噻唑-5,4'-哌啶]-4-胺盐酸盐(**A13**, 155mg, 0.35mmol)溶于乙腈(10mL)中, 加入 DIPEA (450mg, 3.5mmol) 与 5-氯-8-碘咪唑并[1,2-c]嘧啶(**B3**, 108mg, 0.39mmol), 氮气保护下加热至 100℃回流反应 5 小时, 反应完毕。冷却至室温, 将反应液倒入饱和碳酸氢钠水溶液, 用二氯甲烷萃取(50mL x 2)。有机相合并后用饱和食盐水洗, 有机相分液后用无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩。粗品通过硅胶色谱法纯化得到浅黄色固体化合物(S)-2-氯-1'-(8-碘咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-4,6-二氢螺[环戊二烯并[d]噻唑-5,4'-哌啶]-4-胺(**22-1**, 72mg, 收率 43%)。LCMS: m/z 487 $[\text{M}+\text{H}]^+$

步骤二：将(S)-2-氯-1'-(8-碘咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-4,6-二氢螺[环戊二烯并[d]噻唑-5,4'-哌啶]-4-胺(**22-1**, 50mg, 0.1mmol)溶于 1,4-二氧六环(5mL)中, 加入 DIPEA (30mg, 0.25mmol) 与 2-氨基-3-氯吡啶-4-硫醇钠(**C1**, 30mg, 0.15mmol)。氮气保护下加入 XantPhos (13mg, 0.02mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (20mg, 0.02mmol)。氮气置换三次后 100℃反应 3 小时。反应液浓缩后用高效液相色谱纯化得到浅黄色固体化合物(S)-1'-(8-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-2-氯-4,6-二氢螺[环戊二烯并[d]噻唑-5,4'-哌啶]-4-胺(化合物 **22**, 3mg, 收率: 5%)。LCMS: m/z 519 $[\text{M}+\text{H}]^+$

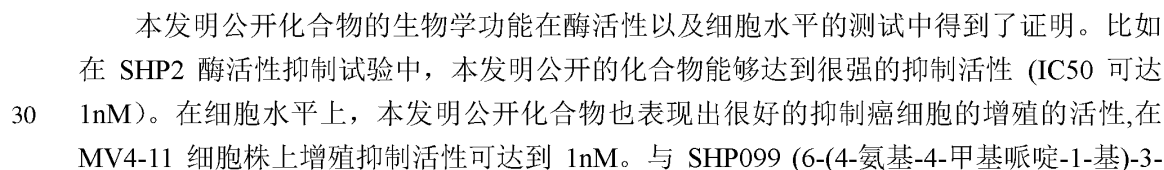
^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.06 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.50-7.49 (d, 1H), 5.89-5.87 (d, 1H), 4.15 (s, 1H), 4.07-3.99 (dd, 2H), 3.53 – 3.39 (m, 4H), 3.11-3.09 (d, 2H), 2.21-2.04 (m, 4H)

实施例二十三：化合物 23 的合成



步骤六：氮气保护，0℃下向(R)-2-甲基-N-((5S)-1'-((8-((1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)硫基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-5,7-二氢螺[环戊二烯[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-基)丙烷-2-亚磺酰胺(**23-1**, 176mg, 0.26mmol)的二氯甲烷(10mL)溶液中缓慢加入 HCl/dioxane (4 M, 1.3mL, 5.20mmol)，室温搅拌反应 2 h，TLC(二氯甲烷/甲醇=8/1) 和LCMS显示反应完全。反应液降温至 0℃，缓慢加入氨甲醇溶液调节PH至10左右后减压浓缩，prep-TLC纯化得(S)-1'-((8-((1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)硫基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-5,7-二氢螺[环戊二烯[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-基)丙烷-2-亚磺酰胺(**23**, 73.01mg, 收率: 58.1%)。LCMS: m/z 470.5 [M+H]⁺

25 对照化合物合成：本发明申请时，与本发明最接近的对照物为 WO2018136265 实施例 25。参照其合成路线与操作步骤，得到对照化合物 aa。



(2,3-二氯苯基)吡嗪-2-胺)或对照化合物 aa 对比，本发明专利的化合物无论在酶学水平上还是在细胞水平上，都体现出了优越的活性。

测试例一：SHP2 酶活测试方法

5 SHP2 酶活测试方法：

化合物粉末溶于 DMSO 中制成母液。实验时，化合物存贮液用 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 1μL 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。以 6,8-二氟-4-甲基-7-羟基香豆素磷酸酯 (DiFMUP) 作为底物，SHP2 E72A 催化其水解产生 6,8-二氟-4-甲基-7-羟基香豆素 (DiFMU)，通过 PE Enspire 多功能读数仪，以 358 nm 为激发波长来检测 455 nm 处的荧光值，确定 SHP2 的酶活。

反应用的 SHP2 缓冲液

组成为 60mmol/L Hepes, PH7.2, 75mmol/L NaCl, 75mmol/L KCl ,1mmol/L EDTA, 5mmol/L DTT.筛选体系组成为：SHP2 缓冲液、酶 SHP2 E76A 蛋白、底物 DiFMUP 和待测化合物。

IC50 测试方法：

96 孔筛选板中 50ng SHP2 E76A 蛋白分别与待测化合物在 SHP2 缓冲液中反应 20 min，然后与 10uM DiFMUP 室温共同孵育 20 min，用 PE Enspire 多功能读数仪以 358 nm 为激发光，读取 455 nm 处的光强度。以化合物处理组测出的荧光值比 DMSO 对照孔的值计算样品对酶活性的抑制率。化合物的 IC 50 值由 Graphpad 公司的 Prism 软件，以抑制率对抑制剂的浓度非线性拟合计算得到。通过 $Y=Bottom+(Top-Bottom)/(1+10^{((LogIC50-X)*HillSlope)})$ 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。表 1 显示了本发明部分化合物的 IC50 值。

表 1

化合物编号	酶活性 (nM)	化合物编号	酶活性 (nM)
SHP099	263	化合物 12	2
阳性对照 aa	26	化合物 13	1
化合物 1	11	化合物 14	8
化合物 2	4	化合物 15	3
化合物 3	11	化合物 16	2
化合物 4	7	化合物 17	10
化合物 5	5	化合物 18	7
化合物 6	6	化合物 19	7
化合物 7	3	化合物 20	6
化合物 8	10	化合物 21	11
化合物 9	7	化合物 22	9
化合物 10	3	化合物 23	9

化合物 11	1		
--------	---	--	--

测试例二：MV4-11 细胞增殖抑制实验

通过 CellTiter-Glo®发光法细胞活力检测试剂盒对细胞内 ATP 进行定量测定来检测培养物中活细胞数目。

5 第一步在 96 孔板中接种 MV4-11 细胞，以每孔 2500 个细胞密度接种细胞到 96 孔板，每孔体积 100μL。置于 37℃ 5%二氧化碳培养箱培养过夜。

第二步化合物处理细胞。待测化合物进行 3 倍稀释，共设置 8 个浓度梯度；每孔分别加入一定体积的 DMSO 或者待测化合物，每个浓度设置 2 个重复，DMSO 的终浓度控制在 0.5%。置于 37℃ 5%二氧化碳培养箱培养 72h。

10 第三步 CellTiter-Glo® Luminescent Cell Viability Assay 试剂盒（Promega，G7570）检测对照组和处理组细胞活力。每孔加入 50ul CellTiter-Glo，混匀，室温孵育 10min。使用 EnSpire (Perkin Elmer)读取信号。抑制百分率（%）通过以下公式计算获得：

抑制百分率（%）=(1-化合物处理组信号值/DMSO 处理组信号值）*100，结果示于表 2 中。

15 表 2

化合物编号	细胞增殖抑制活性 (nM)	化合物编号	细胞增殖抑制活性 (nM)
SHP099	1600	化合物 10	7
阳性对照 aa	423	化合物 11	30
化合物 1	68	化合物 12	30
化合物 2	11	化合物 13	1
化合物 3	99	化合物 14	36
化合物 4	7	化合物 15	94
化合物 5	6	化合物 16	52
化合物 6	4	化合物 17	35
化合物 7	29	化合物 18	42
化合物 8	33	化合物 19	1
化合物 9	60		

测试例三：化合物药代动力学实验

本发明化合物对药代动力学测定。本申请采用以下方法测定本申请的化合物药代动力学参数。

20 研究使用的健康雄性成年小鼠，每组动物单次灌胃给药 5-100mg/Kg。禁食从给药前 10 小时至给药后 4 小时。给药后不同时间点后采血，并测定化合物血浆含量(LC-MS/MS)。血浆浓度----时间关系用专业软件分析(winnonlin),计算化合物的药代动力学参数。根据表 3 显示，本发明化合物有着优异的药代动力学性质。

表 3

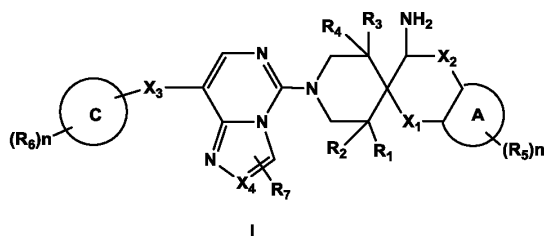
化合物编号	口服给药剂量 (mg/Kg)	血浆暴露量 AUC:uM*hr	血浆最高浓度 Cmax:uM	半衰期 T _{1/2} :hr	口服生物 利用度 %
4	5	29	7	5.4	34
6	5	35	6	3.1	37
7	5	43	7.5	3	98
10	5	48	5	3.8	51
18	5	40	6.5	3.5	72

在本发明中提及的所有文献都在本申请中引用作为参考，就如同每一篇文献被单独引用作为参考那样。以上详细描述了本发明的优选实施方式，但是，本发明并不限于上述实施方式中的具体细节，在本发明的技术构思范围内，可以对本发明的技术方案进行多种简单变型，这些简单变型均属于本发明的保护范围。

另外需要说明的是，在上述具体实施方式中所描述的各个具体技术特征，在不矛盾的情况下，可以通过任何合适的方式进行组合，为了避免不必要的重复，本发明对各种可能的组合方式不再另行说明。此外，本发明的各种不同的实施方式之间也可以进行任意组合，只要其不违背本发明的思想，其同样应当视为本发明所公开的内容。

权 利 要 求 书

1、一种式 I 化合物，或其药学上可接受的盐，或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物：



5 其中，

X_1 和 X_2 各自独立地选自键、O、 CR_aR_b 或 NR_c ；

X_3 选自键、 CR_aR_b 、 NR_c 、S 或 O；

X_4 选自 N 或者 CR_c ；且 R_a 、 R_b 和 R_c 各自独立地选自 H、卤素、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、取代或未取代的 C_{1-6} 烷氧基；

10 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_7 各自独立地选自 H、-OH、卤素、取代或未取代的氨基、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、取代或未取代的 C_{1-6} 烷氧基；且不能同时为 -OH 或 -NH₂；

环 A 选自取代或未取代的 C_{4-8} 环烷基、取代或未取代的 4-8 元杂环基、取代或未取代的 C_{5-10} 芳基、取代或未取代的 5-10 元杂芳基，所述杂环基或杂芳基包含 1-3 个选自下组的杂原子：N、O、S 或 P；

15 环 C 选自取代或未取代的 C_{4-8} 环烷基、取代或未取代的 5-6 元单环杂环基、取代或未取代的 8-10 元双环杂环基、取代或未取代的 C_{5-10} 单环或双环芳基、取代或未取代的 5-6 元单环杂芳基、取代或未取代的 8-10 元双环杂芳基，所述杂环基或杂芳基包含 1-4 个选自下组的杂原子：N、O、S 或 P；

20 R_5 和 R_6 各自独立地选自 H、-OH、卤素、氰基、取代或未取代的氨基、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、取代或未取代的 C_{1-6} 烷氧基；

n 为 0 至 3 中的任一整数；并且

所述取代是指基团上的一个或多个氢原子被选自下组的取代基取代：卤素、-OH、-NO₂、-NH₂、-NH(未取代或卤代的 C_{1-6} 烷基)、-N(未取代或卤代的 C_{1-6} 烷基)₂、-CN、未取代或卤代的 C_{1-8} 烷基、未取代或卤代的 C_{1-8} 烷氧基、未取代或卤代的 C_{1-8} 烷氧基- C_{1-8} 烷基、未取代或卤代的 C_{3-8} 环烷基- C_{1-8} 烷基、未取代或卤代的 C_{1-6} 烷基羰基、未取代或卤代的 C_{1-6} 烷氧基羰基、异羟肟酸基、未取代或卤代的 C_{1-6} 烷基巯基、-S(O)₂N(未取代或卤代的 C_{1-6} 烷基)₂、-S(O)₂ 未取代或卤代的 C_{1-6} 烷基、-N(未取代或卤代的 C_{1-6} 烷基)S(O)₂N(未取代或卤代的 C_{1-6} 烷基)₂、-S(O)N(未取代或卤代的 C_{1-6} 烷基)₂、-S(O)(未取代或卤代的 C_{1-6} 烷基)、-N(未取代或卤代的 C_{1-6} 烷基)S(O)N(未取代或卤代的 C_{1-6} 烷基)₂、-N(未取代或卤代的 C_{1-6} 烷基)S(O)(未取代或卤代的 C_{1-6} 烷基)、未取代或卤代的 C_{5-}

10 芳基、未取代或卤代的 5-10 元杂芳基、未取代或卤代的 C₄₋₈ 环烷基、未取代或卤代的 4-8 元杂环基，所述杂环基和杂芳基包含 1-4 个选自下组的杂原子：N、O 或 S。

2、根据权利要求 1 所述的式 I 化合物，其中，X₁ 和 X₂ 中的一个为 CH₂，并且另一个为键。

5 3、根据权利要求 1 所述的式 I 化合物，其中，X₃ 为 S。

4、根据权利要求 1 所述的式 I 化合物，其中，X₄ 选自 N 或者 CH。

5、根据权利要求 1 所述的式 I 化合物，其中，R₁、R₂、R₃、R₄ 和 R₇ 各自独立地选自 H、-OH、-F、-Cl、-Br、-NH₂、-NHC₁₋₃ 烷基、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、甲氧基、乙氧基、丙氧基或异丙氧基；被卤素、-NH₂、-OH、C₁₋₃ 烷基或 C₁₋₃ 烷氧基取代的 C₁₋₃ 烷基；或被卤素、-NH₂、-OH、C₁₋₃ 烷基或 C₁₋₃ 烷氧基取代的 C₁₋₃ 烷氧基。

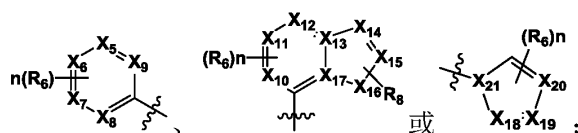
6、根据权利要求 1 所述的式 I 化合物，其中，R₅ 和 R₆ 各自独立地选自 H、-OH、-F、-Cl、-Br、-CN、-NH₂、-NHC₁₋₃ 烷基、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、甲氧基、乙氧基、丙氧基或异丙氧基；被卤素、-NH₂、-OH、C₁₋₃ 烷基或 C₁₋₃ 烷氧基取代的 C₁₋₃ 烷基；或被卤素、-NH₂、-OH、C₁₋₃ 烷基或 C₁₋₃ 烷氧基取代的 C₁₋₃ 烷氧基。

15 7、根据权利要求 1 所述的式 I 化合物，其中，所述取代基选自 -F、-Cl、-Br、-OH、-NO₂、-NH₂、-NH(C₁₋₆ 烷基)、-N(C₁₋₆ 烷基)₂、-CN、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 烷氧基-C₁₋₆ 烷基、C₃₋₈ 环烷基-C₁₋₈ 烷基、C₁₋₆ 烷基羰基、C₁₋₆ 烷氧基羰基、C₁₋₆ 烷基巯基、-S(O)₂N(C₁₋₆ 烷基)₂、-S(O)₂C₁₋₆ 烷基、-N(C₁₋₆ 烷基)S(O)₂N(C₁₋₆ 烷基)₂、-S(O)N(C₁₋₆ 烷基)₂、-S(O)(C₁₋₆ 烷基)、-N(C₁₋₆ 烷基)S(O)N(C₁₋₆ 烷基)₂、-N(C₁₋₆ 烷基)S(O)(C₁₋₆ 烷基)、取代或未取代的 C₅₋₁₀ 芳基、取代或未取代的 5-10 元杂芳基、取代或未取代的 C₄₋₈ 环烷基、取代或未取代的 4-8 元杂环基，所述杂环基和杂芳基包含 1-4 个选自下组的杂原子：N、O 或 S。

8、根据权利要求 7 所述的式 I 化合物，其中，所述取代基选自 -F、-Cl、-Br、-OH、-NO₂、-NH₂、-NH(C₁₋₃ 烷基)、-N(C₁₋₃ 烷基)₂、-CN、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 烷基羰基、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、吡咯烷基、吗啉基、哌嗪基、高哌嗪基、哌啶基、硫代吗啉基、苯基、萘基、蒽基、菲基、茚基、噻吩基、咪唑基、吡唑基、噻唑基、噁唑基、噁二唑基、异噁唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、苯并咪唑基、苯并吡唑基、吲哚基、呋喃基、吡咯基、三唑基、四唑基、三嗪基、吲哚基、异吲哚基、吲唑基、异吲唑基、嘌呤基、喹啉基或异喹啉基。

9、根据权利要求 8 所述的式 I 化合物，其中，所述取代基选自 -F、-Cl、-Br、-OH、-NO₂、-NH₂、-NH(C₁₋₃ 烷基)、-N(C₁₋₃ 烷基)₂、-CN、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基或苯基。

10、根据权利要求 9 所述的式 I 化合物，其中，所述环 C 选自以下中的任一个：



其中,

X₅、X₆、X₇、X₈和X₉各自独立地选自N或CR_d;且至多同时3个为N;

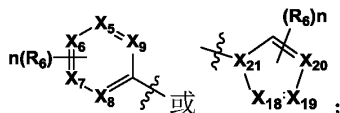
X₁₀、X₁₁、X₁₂、X₁₃、X₁₄、X₁₅、X₁₆和X₁₇各自独立地选自N或CR_d;且至多同时
5 5个为N;

X₁₈、X₁₉、X₂₀和X₂₁各自独立地选自N或CR_d,且至多同时3个为N;

R₆和R₈各自独立地选自H、-NH₂、-CN、-OH、-NO₂、卤素、未取代或卤代的C₁₋₆烷基、未取代或卤代的C₁₋₆烷氧基;并且

所述R_d选自H、卤素、未取代或卤代的C₁₋₆烷基、未取代或卤代的C₁₋₆烷氧基。

10 11、根据权利要求10所述的式I化合物,其中,所述环C选自以下中的任一个:



其中,

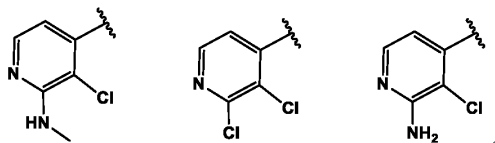
X₅、X₆、X₇、X₈和X₉中的0、1或2个为N,其余为CR_d;

X₁₈、X₁₉、X₂₀和X₂₁中的0、1或2个为N,其余为CR_d;

15 R₆选自H、-NH₂、-CN、-OH、-NO₂、-F、-Cl、-Br、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、氟代或溴代的C₁₋₃烷基、氟代或溴代的C₁₋₃烷氧基;并且

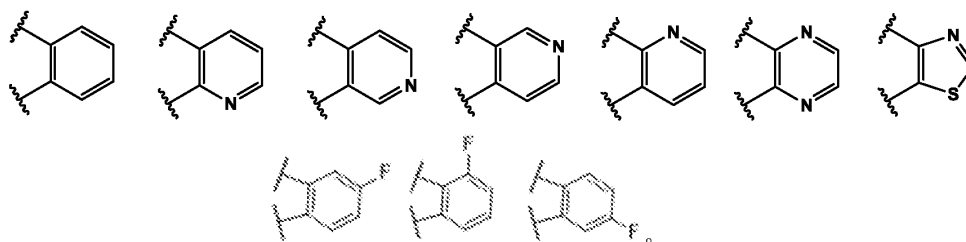
所述R_d选自H、-F、-Cl、-Br、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、氟代或溴代的C₁₋₃烷基、氟代或溴代的C₁₋₃烷氧基。

20 12、根据权利要求11所述的式I化合物,其中,所述环C选自以下中的任一个:

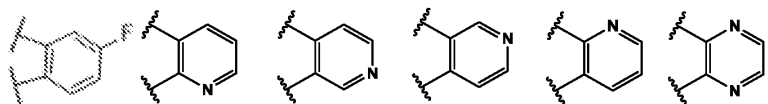


13、根据权利要求1所述的式I化合物,其中,所述环A选自取代或未取代的C₄₋₆环烷基、取代或未取代的4-6元杂环基、取代或未取代的C₅₋₆芳基、取代或未取代的5-6元杂芳基,所述杂环基或杂芳基包含1-3个N原子。

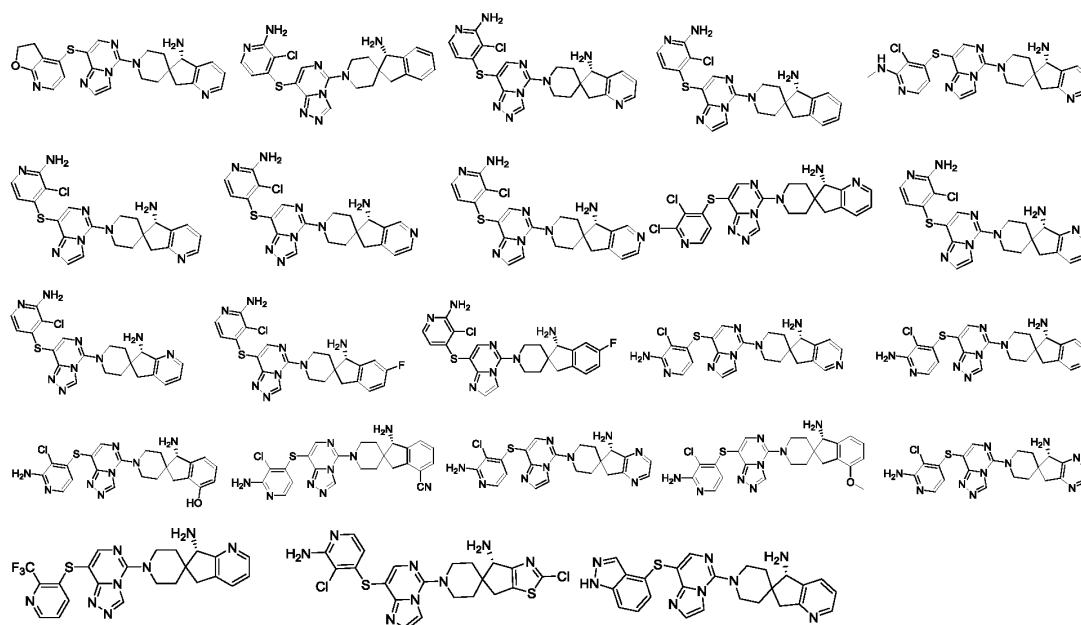
25 14、根据权利要求13所述的式I化合物,其中,所述环A选自以下中的任一个:



15、根据权利要求 14 所述的式 I 化合物，其中，所述环 A 选自以下中的任一个：



5 16、根据权利要求 1 所述的式 I 化合物，其具有选自以下的结构：

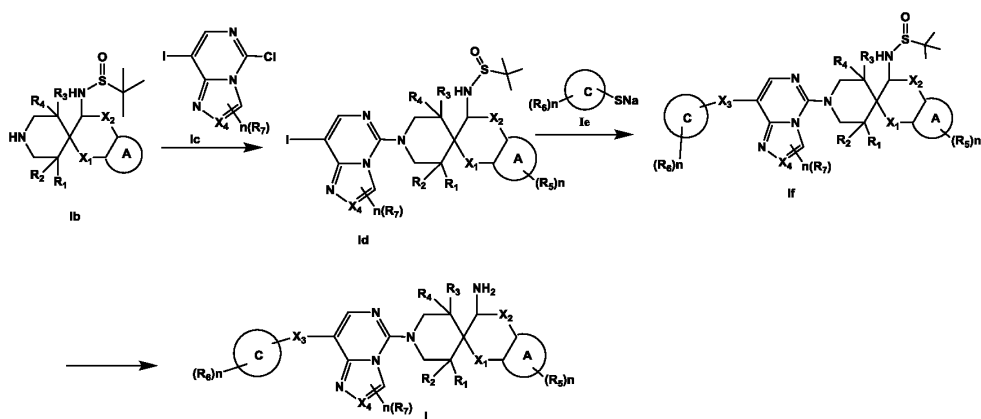


10

17、根据权利要求 1 所述的化合物，所述同位素的原子包括但不限于氢、碳、氮、氧、氟、磷、氯或碘；并且优选为 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{18}F 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{36}Cl 或 ^{125}I 。

15 18、一种制备根据权利要求 1-17 中任一项所述的式 I 化合物的方法，其包括以下步骤：

- (i) 使式 Ib 与式 Ic 发生亲核取代反应得到式 Id；
- (ii) 使式 Id 与式 Ie 发生取代反应得到式 If；并且
- (iii) 将式 If 用酸脱除保护以得到式 I 化合物：



19、根据权利要求 1-17 中任一项所述的式 I 化合物在以下方法中的用途：

(a) 制备预防或治疗与 SHP2 活性异常相关的疾病或病症的药物;

(b) 制备预防或治疗 SHP2-介导的疾病或病症的药物

5 (c) 制备抑制 SHP2 活性的抑制剂药物;

(d) 体外非治疗性地抑制 SHP2 活性:

(e) 体外非治疗性地抑制肿瘤细胞增殖；或

(f) 治疗与 SHP2 异常相关的疾病或病症。

20、根据权利要求 19 所述的用途，其中，所述疾病为癌症，包括但不限于努南综合
10 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。

21、一种药物组合物，其包含：

(i) 有效量的根据权利要求 1-17 中任一项所述的式 I 化合物, 或其药学上可接受的盐, 或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物; 和

(ii) 药学上可接受的载体。

22、一种抑制 SHP2 活性的方法，其包括以下步骤：对此有需要的受试者施用有效量的根据权利要求 1-17 中任一项所述的式 I 化合物或其药学上可接受的盐，或对此需要的受试者施用有效量的根据权利要求 21 所述的药物组合物。