



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 104470905 B

(45)授权公告日 2017.09.12

(21)申请号 201380035993.X

(22)申请日 2013.08.06

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 104470905 A

(43)申请公布日 2015.03.25

(30)优先权数据

61/681,337 2012.08.09 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2015.01.05

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2013/066431 2013.08.06

(87)PCT国际申请的公布数据

W02014/023708 EN 2014.02.13

(73)专利权人 霍夫曼-拉罗奇有限公司

地址 瑞士巴塞尔

(72)发明人 A·F·唐奈 X·韩

R·F·凯斯特 N·康 K·乐

Y·楼 C·米乔德

J·A·莫里特尼

S·雷米泽夫斯基 K·C·鲁帕特

W·允

(74)专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494

代理人 封新琴

(51)Int.Cl.

C07D 267/14(2006.01)

C07D 498/10(2006.01)

C07D 281/10(2006.01)

A61K 31/553(2006.01)

A61K 31/554(2006.01)

(56)对比文件

WO 2007/101347 A1,2007.09.13,

CN 101115730 A,2008.01.30,

US 2008/0076752 A1,2008.03.27,

US 2010/0144715 A1,2010.06.10,

审查员 李磊

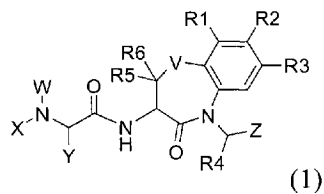
权利要求书6页 说明书128页

(54)发明名称

取代的杂-氮杂萆酮化合物

(57)摘要

本发明提供了下式(1)化合物,其中:W、X、Y、Z、R1、R2、R3、R4、R5和R6如文中所述。这些化合物可用于治疗增生性疾病,包括癌症。



1. 化合物, 选自

(2S)-N-(5-((6-溴-2-甲氧基萘-1-基)甲基)-(3S)-4-氧代-4,5-二氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-2,1'-环己烷]-3-基)-2-(甲基氨基)丙酰胺盐酸盐;

6-甲氧基-5-(((S)-3-((S)-2-(甲基氨基)丙酰胺基)-4-氧代-2',3',5',6'-四氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-2,4'-吡喃]-5(4H)-基)甲基)-2-萘甲酸三氟乙酸盐;

6-甲氧基-5-(((S)-3-((S)-2-(甲基氨基)丙酰胺基)-4-氧代-2',3',5',6'-四氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-2,4'-吡喃]-5(4H)-基)甲基)-N-(甲基磺酰基)-2-萘甲酰胺三氟乙酸盐;

(R)-N-[(S)-5-(6-溴-2-甲氧基萘-1-基甲基)-2,2-二甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢-苯并[b][1,4]硫杂氮杂萘-3-基]-2-甲基氨基-丙酰胺盐酸盐

(S)-N-(5-苄基-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]硫杂氮杂萘-3-基)-2-甲基氨基丙酰胺盐酸盐;

N-(5-苄基-1,1,4-三氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]硫杂氮杂萘-3-基)-2-(S)-(甲基氨基)丙酰胺盐酸盐;

N-(5-(4-苄基-丁基)-1,1,4-三氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]硫杂氮杂萘-3-基)-2-(S)-(甲基氨基)丙酰胺盐酸盐;

N-(5-联苯-3-基甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢-苯并[b][1,4]硫杂氮杂萘-3-基)-2-(S)-甲基氨基-丙酰胺盐酸盐;

(2S)-N-(5-((6-溴-2-甲氧基萘-1-基)甲基)-(3R)-8,9-二氟-4-氧代-2',3',5',6'-四氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-2,4'-吡喃]-3-基)-2-(甲基氨基)丙酰胺盐酸盐;

(2S)-N-(5-((6-溴-2-甲氧基萘-1-基)甲基)-(3S)-8,9-二氟-4-氧代-2',3',5',6'-四氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-2,4'-吡喃]-3-基)-2-(甲基氨基)丙酰胺盐酸盐;

(2S)-N-(5-((6-溴-2-甲氧基萘-1-基)甲基)-(3R)-9-氟-4-氧代-2',3',5',6'-四氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-2,4'-吡喃]-3-基)-2-(甲基氨基)丙酰胺盐酸盐;

(2S)-N-(5-((6-溴-2-甲氧基萘-1-基)甲基)-(3S)-9-氟-4-氧代-2',3',5',6'-四氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-2,4'-吡喃]-3-基)-2-(甲基氨基)丙酰胺盐酸盐;

(2S)-N-(5-((6-溴-2-甲氧基萘-1-基)甲基)-(3R)-9-氟-4-氧代-2',3',5',6'-四氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-2,4'-吡喃]-3-基)-2-(甲基氨基)丁酰胺盐酸盐;

(2S)-N-(5-((6-溴-2-甲氧基萘-1-基)甲基)-(3S)-9-氟-4-氧代-2',3',5',6'-四氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-2,4'-吡喃]-3-基)-2-(甲基氨基)丁酰胺盐酸盐;

(2S)-N-(5-((6-溴-2-甲氧基萘-1-基)甲基)-(3S)-8-氟-4-氧代-2',3',5',6'-四氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-2,4'-吡喃]-3-基)-2-(甲基氨基)丙酰胺盐酸盐;

(2S)-N-(5-((6-溴-2-甲氧基萘-1-基)甲基)-(3S)-8-氟-4-氧代-2',3',5',6'-四氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-2,4'-吡喃]-3-基)-2-(甲基氨基)丁酰胺盐酸盐;

(S)-N-((S)-5-((6-溴-2-甲氧基萘-1-基)甲基)-4-氧代-2',3',4,5,5',6'-六氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-2,4'-吡喃]-3-基)-2-(2-羟基乙基氨基)丙酰胺;

(2S)-N-(5-((3-甲氧基喹啉-N-氧化物-4-基)甲基)-(3S)-4-氧代-2',3',5',6'-四氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂葑-2,4'-吡喃]-3-基)-2-(甲基氨基)丙酰胺;

(2S)-N-(5-((6-溴-2-甲氧基萘-1-基)甲基)-(3S)-4-氧代-2',3',5',6'-四氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂葑-2,4'-吡喃]-3-基)-2-(甲基-d3-氨基)丙酰胺盐酸盐;

(2S)-N-(5-((6-溴-2-(甲氧基-d3)-萘-1-基)甲基)-(3S)-4-氧代-2',3',5',6'-四氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂葑-2,4'-吡喃]-3-基)-2-(甲基-d3-氨基)丙酰胺盐酸盐;

(R)-N-((S)-5-((6-溴-2-甲氧基萘-1-基)甲基)-4-氧代-2',3',4,5,5',6'-六氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂葑-2,4'-吡喃]-3-基)-2-氨基丙酰胺;

(S)-N-((S)-5-((6-溴-2-甲氧基萘-1-基)甲基)-4-氧代-2',3',4,5,5',6'-六氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂葑-2,4'-吡喃]-3-基)-2-氨基丙酰胺;

(S)-N-((R)-9-[2-(2-甲氧基-乙氧基)-乙酰基氨基]-5-萘-1-基甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢-苯并[b][1,4]硫杂氮杂葑-3-基)-2-甲基氨基-丙酰胺盐酸盐;

1-乙酰基-哌啶-4-甲酸[(R)-3-((S)-2-甲基氨基-丙酰基氨基)-5-萘-1-基甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢-苯并[b][1,4]硫杂氮杂葑-9-基]-酰胺;

5-氧代-己酸[(R)-3-((S)-2-甲基氨基-丙酰基氨基)-5-萘-1-基甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢-苯并[b][1,4]硫杂氮杂葑-9-基]-酰胺盐酸盐;

3,4,5-三甲氧基-N-[(R)-3-((S)-2-甲基氨基-丙酰基氨基)-5-萘-1-基甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢-苯并[b][1,4]硫杂氮杂葑-9-基]-苯甲酰胺盐酸盐;

6-氧代-庚酸[(R)-3-((S)-2-甲基氨基-丙酰基氨基)-5-萘-1-基甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢-苯并[b][1,4]硫杂氮杂葑-9-基]-酰胺盐酸盐;

(S)-N-((R)-9-氨基-5-萘-1-基甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢-苯并[b][1,4]硫杂氮杂葑-3-基)-2-甲基氨基-丙酰胺盐酸盐;

N-[(R)-3-((S)-2-甲基氨基-丙酰基氨基)-5-萘-1-基甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢-苯并[b][1,4]硫杂氮杂葑-9-基]-苯甲酰胺盐酸盐;

(S)-N-[(S)-9-(6-溴-2-甲氧基-萘-1-基甲基)-8-氧代-6,7,8,9-四氢-5-氧杂-9-氮杂-苯并环庚三烯-7-基]-2-甲基氨基-丙酰胺三氟乙酸盐;

(S)-N-[(S)-9-(6-环丙基-2-甲氧基-萘-1-基甲基)-8-氧代-6,7,8,9-四氢-5-氧杂-9-氮杂-苯并环庚三烯-7-基]-2-甲基氨基-丙酰胺三氟乙酸盐;

6-甲氧基-5-(((S)-3-((S)-2-(甲基氨基)丙酰胺基)-4-氧代-3,4-二氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂葑-5(2H)-基)甲基)-2-萘甲酸甲酯三氟乙酸盐;

6-甲氧基-5-(((S)-3-((S)-2-(甲基氨基)丙酰胺基)-4-氧代-3,4-二氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂葑-5(2H)-基)甲基)-2-萘甲酸三氟乙酸盐;

6-甲氧基-7-[(S)-7-((S)-2-甲基氨基-丙酰基氨基)-8-氧代-7,8-二氢-6H-5-氧杂-9-氮杂-苯并环庚三烯-9-基甲基]-萘-2-甲酸(2-羟基-乙基)-甲基-酰胺;

3-((6-甲氧基-7-[(S)-7-((S)-2-甲基氨基-丙酰基氨基)-8-氧代-7,8-二氢-6H-5-氧杂-9-氮杂-苯并环庚三烯-9-基甲基]-萘-2-羰基)-氨基)-丙酸三氟乙酸盐;

6-甲氧基-7-[(S)-7-((S)-2-甲基氨基-丙酰基氨基)-8-氧代-7,8-二氢-6H-5-氧杂-9-氮杂-苯并环庚三烯-9-基甲基]-萘-2-甲酸二甲基酰胺三氟乙酸盐;

(S)-N-[(S)-9-(7-溴-3-甲氧基-萘-2-基甲基)-3-甲基-8-氧代-6,7,8,9-四氢-5-氧杂-9-氮杂-苯并环庚三烯-7-基]-2-甲基氨基-丙酰胺三氟乙酸盐;

(2S,3R)-2-氨基-N-[(S)-9-(7-溴-3-甲氧基-萘-2-基甲基)-3-甲基-8-氧代-6,7,8,9-四氢-5-氧杂-9-氮杂-苯并环庚三烯-7-基]-3-羟基-丁酰胺三氟乙酸盐;

(2S,3S)-2-氨基-N-[(S)-9-(7-溴-3-甲氧基-萘-2-基甲基)-3-甲基-8-氧代-6,7,8,9-四氢-5-氧杂-9-氮杂-苯并环庚三烯-7-基]-3-羟基-丁酰胺三氟乙酸盐;

(S)-N-((2S,3S)-5-((6-溴-2-甲氧基萘-1-基)甲基)-2,8-二甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂葑-3-基)-2-(甲基氨基)丙酰胺三氟乙酸盐;

5-(((2S,3S)-2,8-二甲基-3-((S)-2-(甲基氨基)丙酰基)-4-氧代-3,4-二氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂葑-5(2H)-基)甲基)-6-甲氧基-2-萘甲酸甲酯三氟乙酸盐;

(2S,3S)-2-氨基-N-[(6S,7S)-9-(6-溴-2-甲氧基-萘-1-基甲基)-3,6-二甲基-8-氧代-6,7,8,9-四氢-5-氧杂-9-氮杂-苯并环庚三烯-7-基]-3-羟基-丁酰胺三氟乙酸盐;

(S)-N-((S)-5-((6-溴-2-甲氧基萘-1-基)甲基)-4-氧代-7-(三氟甲基)-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂葑-3-基)-2-(甲基氨基)丙酰胺三氟乙酸盐;

(S)-N-[(6S,7S)-9-(6-溴-2-甲氧基-萘-1-基甲基)-6-甲基-8-氧代-2-三氟甲基-6,7,8,9-四氢-5-氧杂-9-氮杂-苯并环庚三烯-7-基]-2-甲基氨基-丙酰胺三氟乙酸盐;

(S)-2-甲基氨基-N-[(S)-9-(2-甲基-萘-1-基甲基)-8-氧代-6,7,8,9-四氢-5-氧杂-9-氮杂-苯并环庚三烯-7-基]-丙酰胺;

(S)-N-((S)-5-(2-氯苄基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂葑-3-基)-2-(甲基氨基)丙酰胺;

(S)-N-((S)-5-(3-氯苄基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂葑-3-基)-2-(甲基氨基)丙酰胺;

(S)-N-((S)-5-(4-氯苄基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂葑-3-基)-2-(甲基氨基)丙酰胺;

(S)-5-((6-溴-2-甲氧基萘-1-基)甲基)-3-((S)-2-(甲基氨基)丙酰基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂葑-9-甲酸三氟乙酸盐;

3-([(S)-9-(6-溴-2-甲氧基-萘-1-基甲基)-7-((S)-2-甲基氨基-丙酰基氨基)-8-氧代-6,7,8,9-四氢-5-氧杂-9-氮杂-苯并环庚三烯-4-羰基]-氨基)-丙酸三氟乙酸盐;

4-([(S)-9-(6-溴-2-甲氧基-萘-1-基甲基)-7-((S)-2-甲基氨基-丙酰基氨基)-8-氧代-6,7,8,9-四氢-5-氧杂-9-氮杂-苯并环庚三烯-4-羰基]-氨基)-甲基)-苯甲酸甲酯;

(S)-5-((6-羧基-2-甲氧基萘-1-基)甲基)-3-((S)-2-(甲基氨基)丙酰基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂葑-9-甲酸三氟乙酸盐;

5-(((S)-9-((2-羟基乙基)(甲基)氨基甲酰基)-3-((S)-2-(甲基氨基)丙酰基)-4-氧代-3,4-二氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂葑-5(2H)-基)甲基)-6-甲氧基-2-萘甲酸三氟乙酸盐;

(S)-5-((4-溴萘-1-基)甲基)-3-((S)-2-(甲基氨基)丙酰胺基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂葑-9-甲酸三氟乙酸盐;

(S)-N-((S)-5-((4-溴萘-1-基)甲基)-9-(4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-羰基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂葑-3-基)-2-(甲基氨基)丙酰胺;

(S)-N-((S)-5-((4-溴萘-1-基)甲基)-9-(4-(3-羟基丙基)哌嗪-1-羰基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂葑-3-基)-2-(甲基氨基)丙酰胺;

(S)-N-((S)-5-((2-氯-1-(2-氰基苯基)-1H-吡啶-3-基)甲基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂葑-3-基)-2-(甲基氨基)丙酰胺;

(S)-N-((S)-5-((1-(2-氰基苯基)-1H-吡啶-4-基)甲基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂葑-3-基)-2-(甲基氨基)丙酰胺;

(S)-N-((S)-5-((2-氯-1-(苯基磺酰基)-1H-吡啶-3-基)甲基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂葑-3-基)-2-(甲基氨基)丙酰胺;

(S)-N-((S)-5-((2-(甲基磺酰基)异吡啶啉-4-基)甲基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂葑-3-基)-2-(甲基氨基)丙酰胺盐酸盐;

(S)-N-((S)-5-((6-氟-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-基)甲基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂葑-3-基)-2-(甲基氨基)丙酰胺;

(S)-N-[(S)-9-(1-苄基-2-氯-1H-吡啶-3-基)甲基]-8-氧代-6,7,8,9-四氢-5-氧杂-9-氮杂-苯并环庚三烯-7-基]-2-甲基氨基-丙酰胺;

(S)-N-((S)-5-((1-乙基-2-氧代吡啶啉-4-基)甲基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂葑-3-基)-2-(甲基氨基)丙酰胺;

(S)-2-氨基-N-((S)-5-((1-(2-氰基苯基)-1H-吡啶-3-基)甲基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂葑-3-基)丙酰胺;

(S)-N-((S)-5-((2-氰基-1-(2-氰基苯基)-1H-吡啶-3-基)甲基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂葑-3-基)-2-(甲基氨基)丙酰胺三氟乙酸盐;

(S)-N-((S)-5-((1-(2-氰基苯基)-1H-吡啶-3-基)甲基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂葑-3-基)-2-(氧杂环丁烷-3-基氨基)丙酰胺;

(S)-N-((S)-5-((1-(2-氰基苯基)-1H-吡啶-3-基)甲基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂葑-3-基)-2-(2-羟基-2-甲基丙基氨基)丙酰胺;

(S)-N-((S)-5-((1-(2-氰基苯基)-1H-吡啶-3-基)甲基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂葑-3-基)-2-(2-羟基乙基氨基)丙酰胺;

(S)-N-((S)-5-((1-(2-氰基苯基)-1H-吡啶-3-基)甲基)-4-氧代-2',3',4,5,5',6'-六氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂葑-2,4'-吡喃]-3-基)-2-(甲基氨基)丙酰胺;

(S)-N-((S)-5-((1-(2-氰基苯基)-1H-吡啶-3-基)甲基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂葑-3-基)-2-(乙基-d5-氨基)丙酰胺;

(S)-N-((S)-5-((1-(2-氰基苯基)-6-氟-1H-吡啶-3-基)甲基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂葑-3-基)-2-(乙基氨基)丙酰胺;

(S)-N-((S)-5-((6-溴-1-(2-氰基苯基)-1H-吡啶-3-基)甲基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-3-基)-2-(甲基氨基)丙酰胺三氟乙酸盐;

(S)-N-((S)-5-((2-氰基-1-(2-氰基苯基)-1H-吡啶-3-基)甲基)-4-氧代-2',3',4,5,5',6'-六氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-2,4'-吡喃]-3-基)-2-(甲基氨基)丙酰胺;

(2S)-N-((2S,3S)-5-((1-(2-氰基苯基)-1H-吡啶-3-基)甲基)-2-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-3-基)-2-(乙基氨基)丙酰胺三氟乙酸盐;

(S)-N-((R)-5-((2-氰基-1-(2-氰基苯基)-1H-吡啶-3-基)甲基)-2,2-二甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]硫杂氮杂萘-3-基)-2-(乙基氨基)丙酰胺;

(S)-N-((2S,3S)-5-((2-氰基-1-(2-氰基苯基)-1H-吡啶-3-基)甲基)-2-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-3-基)-2-(甲基氨基)丙酰胺;

(S)-N-((2S,3S)-5-((2-氰基-1-(2-氰基苯基)-1H-吡啶-3-基)甲基)-2-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-3-基)-2-(乙基氨基)丙酰胺;

(S)-N-((S)-8-溴-5-((1-(2-氰基苯基)-1H-吡啶-3-基)甲基)-4-氧代-2',3',4,5,5',6'-六氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-2,4'-吡喃]-3-基)-2-(甲基氨基)丙酰胺三氟乙酸盐;

(S)-N-((S)-8-氰基-5-((1-(2-氰基苯基)-1H-吡啶-3-基)甲基)-4-氧代-2',3',4,5,5',6'-六氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-2,4'-吡喃]-3-基)-2-(甲基氨基)丙酰胺 2,2,2-三氟乙酸盐;

3-氰基-4-(3-(((2S,3S)-2-甲基-3-((S)-2-(甲基氨基)丙酰胺基)-4-氧代-3,4-二氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-5(2H)-基)甲基)-1H-吡啶-1-基)苯甲酸三氟乙酸盐;

3-氰基-N-乙基-4-(3-(((2S,3S)-2-甲基-3-((S)-2-(甲基氨基)丙酰胺基)-4-氧代-3,4-二氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-5(2H)-基)甲基)-1H-吡啶-1-基)苯甲酰胺三氟乙酸盐;

(S)-N-((S)-5-((6-溴-2-甲氧基萘-1-基)甲基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-3-基)-2-(甲基氨基)丁酰胺盐酸盐;

(S)-N-((S)-5-((6-溴-2-甲氧基萘-1-基)甲基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-3-基)-2-(2-羟基乙基氨基)丁酰胺三氟乙酸盐;

(S)-N-((S)-5-(苯并[d]异噻唑-3-基甲基)-4-氧代-2',3',4,5,5',6'-六氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-2,4'-吡喃]-3-基)-2-(甲基氨基)丙酰胺盐酸盐;

(S)-N-((S)-5-((2-(二氟甲氧基)萘-1-基)甲基)-4-氧代-2',3',4,5,5',6'-六氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-2,4'-吡喃]-3-基)-2-(甲基氨基)丙酰胺盐酸盐;

(S)-N-((R)-5-((2-(二氟甲氧基)萘-1-基)甲基)-4-氧代-2',3',4,5,5',6'-六氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-2,4'-吡喃]-3-基)-2-(甲基氨基)丙酰胺盐酸盐;

(S)-N-((S)-5-((6-溴-2-甲氧基萘-1-基)甲基)-9-氟-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-3-基)-2-(甲基氨基)丙酰胺盐酸盐;

(S)-N-((S)-5-((6-溴-2-甲氧基萘-1-基)甲基)-4-氧代-9-(三氟甲基)-2,3,4,5-四

氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂~~葑~~-3-基)-2-(甲基氨基)丙酰胺盐酸盐;

(S)-2-(甲基氨基)-N-((S)-5-((2-甲基萘-1-基)甲基)-4-氧代-9-(三氟甲基)-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂~~葑~~-3-基)丙酰胺盐酸盐;

(S)-N-((S)-5-(苯并[d]异噁唑-3-基甲基)-4-氧代-9-(三氟甲基)-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂~~葑~~-3-基)-2-(甲基氨基)丙酰胺盐酸盐;

(S)-N-((S)-9-溴-5-((2-甲基萘-1-基)甲基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂~~葑~~-3-基)-2-(甲基氨基)丙酰胺盐酸盐;

(S)-5-((2-甲氧基萘-1-基)甲基)-3-((S)-2-(甲基氨基)丙酰胺基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂~~葑~~-9-甲酸三氟乙酸盐;和

(S)-N-((S)-5-((6-溴-2-甲氧基萘-1-基)甲基)-9-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂~~葑~~-3-基)-2-(甲基氨基)丙酰胺盐酸盐。

2. 药物组合物,其包含权利要求1的化合物和治疗惰性载体。

3. 权利要求1的化合物在制备用于治疗或预防癌症的药物中的用途。

取代的杂-氮杂萘酮化合物

发明领域

[0001] 本发明涉及取代的杂-氮杂萘酮类化合物以及它们抑制SMAC蛋白结合凋亡蛋白的抑制物(IAP)和/或抑制活化的半胱天冬蛋白酶(caspase)蛋白结合IAP以治疗人的疾病(例如癌症)的用途。

[0002] 发明背景

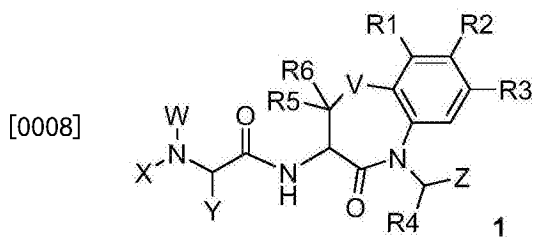
[0003] 癌症是细胞生长失控的疾病,其导致肿瘤局部扩大并可能地向远端转移。癌症细胞生长的一个机理是通过避免凋亡(也称为程序性细胞死亡)。凋亡途径的改变已经与癌症细胞耐受标准治疗(例如化疗或辐射)联系起来,并且与癌症发生和进展联系起来。

[0004] 凋亡细胞死亡的两个基本途径为内部途径和外部途径。内部凋亡途径可以由多种机理启动,所述机理包括细胞应激、药物-诱导的损伤或DNA损伤。外部途径可以由趋化因子激活死亡受体启动。任一途径的启动均导致称为半胱天冬蛋白酶的蛋白酶家族激活。一旦被激活,该半胱天冬蛋白酶可以切割多种底物,创造出级联反应事件,进一步导致效应器半胱天冬蛋白酶3和7的激活,并最终导致细胞死亡。蛋白的IAP家族可以结合和抑制半胱天冬蛋白酶的活性,因此抑制凋亡。

[0005] IAP可以包括最多三个相同结构域,称为杆状病毒的IAP重复(baculoviral IAP repeat, BIR)域:BIR1、BIR2和BIR3。典型的IAP(cIAP和XIAP)的BIR3域可以结合并抑制活化的半胱天冬蛋白酶9。不同的是,BIR2域则结合并抑制半胱天冬蛋白酶3和7。促凋亡蛋白Smac(也称为DIABLO)可以结合IAP的BIR2和BIR3域,与活化的半胱天冬蛋白酶竞争,导致活化的半胱天冬蛋白酶从IAP释放并完成凋亡程序。已经报道肽和小分子结合XIAP和cIAP的Bir3区域,模拟SMAC蛋白的作用,释放被IAP抑制的活化的半胱天冬蛋白酶。用小分子靶向IAP(包括XIAP)的Bir2区域却鲜有研究。

[0006] 发明概述

[0007] 本发明涉及通式1化合物或其药学上可接受的盐:

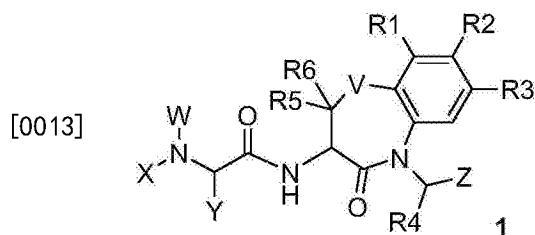


[0009] 其中:

[0010] W、X、Y、Z、R1、R2、R3、R4、R5和R6如本申请中所述。这些化合物结合IAP(包括XIAP和cIAP)蛋白的BIR2和/或BIR3区域,导致半胱天冬蛋白酶级联反应的激活或再激活,因此有用于治疗增生性疾病,包括癌症。

[0011] 发明详述

[0012] 本发明涉及下式化合物



[0014] 其中：

[0015] W和X相同或不同，并独立地选自H、烷基、芳烷基、环烷基烷基、烯基烷基或炔基烷基，或X和W连同它们连接的氮一起可以形成C₂₋₉-杂环，或W连同它连接的氮以及Y连同它连接的碳一起可以形成C₃₋₉-杂环；Y为C₁₋₆-烷基或C₃₋₇-环烷基-C₁₋₆-烷基；R₁选自H、卤素、C₁₋₆-烷基、芳基-C₁₋₆-烷基、C₃₋₇-环烷基-C₁₋₆-烷基、酰基、OR₇、SR₇、NR₈R₉、N-酰基、N-磺酰基、氰基或SO₂R₁₀；R₂选自H、卤素、C₁₋₆-烷基、芳基-C₁₋₆-烷基、C₃₋₇-环烷基-C₁₋₆-烷基、酰基、OR₇、SR₇、NR₈R₉、N-酰基、N-磺酰基、氰基或SO₂R₁₀；R₃选自H、卤素、C₁₋₆-烷基、芳基-C₁₋₆-烷基、C₃₋₇-环烷基-C₁₋₆-烷基、酰基、OR₇、SR₇、NR₈R₉、N-酰基、N-磺酰基、氰基或SO₂R₁₀；R₄为H或C₁₋₆-烷基；R₅和R₆相同或不同，并独立地选自H、C₁₋₆-烷基、芳基或C₃₋₇-环烷基，或R₅和R₆连同它们连接的碳一起可以形成C₄₋₇-碳环或杂环，条件是R₅和R₆不同时为氢；V为S或O；Z选自芳基、杂芳基、多环芳香基团、多环杂芳香基团、混合的芳基和非-芳基多环或混合的芳基和非-芳基杂多环；R₇为C₁₋₆-烷基、芳基、杂芳基或磺酰基；R₈和R₉相同或不同，并独立地选自H、C₁₋₆-烷基、芳基、芳基-C₁₋₆-烷基或杂芳基-C₁₋₆-烷基；且R₁₀为C₁₋₆-烷基、芳基、杂环基或芳基-C₁₋₆-烷基；

[0016] 或其药学上可接受的盐。

[0017] 本发明的一方面涉及式1化合物1，其中

[0018] W和X相同或不同，并独立地选自H、C₁₋₆-烷基、羟基-C₁₋₆-烷基、芳基-C₁₋₆-烷基、C₃₋₇-环烷基-C₁₋₆-烷基、C₂₋₆-烯基-C₁₋₆-烷基、C₂₋₆-炔基-C₁₋₆-烷基和杂环，或

[0019] X和W连同它们连接的氮一起可以形成C₂₋₉-杂环，或W连同它连接的氮以及Y连同它连接的碳一起可以形成C₃₋₉-杂环；

[0020] Y为C₁₋₆-烷基、羟基-C₁₋₆-烷基或C₃₋₇-环烷基-C₁₋₆-烷基；

[0021] R₁选自H、卤素、C₁₋₆-烷基、卤素-C₁₋₆-烷基、芳基-C₁₋₆-烷基、C₃₋₇-环烷基-C₁₋₆-烷基、COOH、C(O)NR₈R₉、酰基、OR₇、SR₇、NR₈R₉、N-酰基、N-磺酰基、氰基和SO₂R₁₀；

[0022] R₂选自H、卤素、C₁₋₆-烷基、芳基-C₁₋₆-烷基、C₃₋₇-环烷基-C₁₋₆-烷基、酰基、OR₇、SR₇、NR₈R₉、N-酰基、N-磺酰基、氰基和SO₂R₁₀；

[0023] R₃选自H、卤素、C₁₋₆-烷基、卤素-C₁₋₆-烷基、芳基-C₁₋₆-烷基、C₃₋₇-环烷基-C₁₋₆-烷基、酰基、OR₇、SR₇、NR₈R₉、N-酰基、N-磺酰基、氰基和SO₂R₁₀；

[0024] R₄为H或C₁₋₆-烷基；

[0025] R₅和R₆相同或不同，并独立地选自H、C₁₋₆-烷基、C₁₋₆-烷基-S-C₁₋₆-烷基、C₁₋₆-烷基-O-C₁₋₆-烷基、芳基和C₃₋₇-环烷基，或

[0026] R₅和R₆连同它们连接的碳一起可以形成C₄₋₇-碳环或杂环，其任选被C₁₋₆-烷基-SO₂取代；

[0027] V为S、O或SO₂；

[0028] Z选自C₁₋₆-烷基，

[0029] 芳基,其任选被C₃₋₇-环烷基、C₁₋₆-烷基、C₁₋₆-烷氧基、卤素、卤素-C₁₋₆-烷氧基、C(O)N(C₁₋₆-烷基,C₁₋₆-烷基)、C(O)NHSO₂-C₁₋₆-烷基、C(O)N(C₁₋₆-烷基,羟基-C₁₋₆-烷基)、C(O)N(C₁₋₆-烷基,COOH-C₁₋₆-烷基)、任选被氰基、COO-C₁₋₆-烷基或COOH取代的苯基、以及芳基-C₁₋₆-烷基所取代,

[0030] 杂芳基,其任选被氰基、C₁₋₆-烷氧基或任选被C(O)N(H,C₁₋₆-烷基)、氰基或COOH取代的苯基所取代,

[0031] 多环芳香基团,

[0032] 多环杂芳香基团,其任选被卤素、SO₂-苯基、C₁₋₆-烷基-苯基或任选被氰基取代的苯基所取代,

[0033] 混合的芳基和非-芳基多环,和

[0034] 混合的芳基和非-芳基杂多环,其任选被SO₂-C₁₋₆-烷基、氧代、卤素或C₁₋₆-烷基取代;

[0035] R₇为C₁₋₆-烷基、芳基、杂芳基或磺酰基;

[0036] R₈和R₉相同或不同,并独立地选自H、C₁₋₆-烷基、芳基、芳基-C₁₋₆-烷基(其中所述烷基部分任选被氧代取代),以及杂芳基-C₁₋₆-烷基;

[0037] R₈' 选自H和C₁₋₆-烷基;

[0038] R₉' 选自HOO-C₁₋₆-烷基、羟基-C₁₋₆-烷基和芳基-C₁₋₆-烷基、其中所述芳基部分被COOH取代,

[0039] 或R₈' 和R₉' 连同它们连接的氮形成杂环基,其被羟基-C₁₋₆-烷基取代;和

[0040] R₁₀为C₁₋₆-烷基、芳基、杂环基或芳基-C₁₋₆-烷基;

[0041] 或其药学上可接受的盐。

[0042] 本发明的一方面涉及式1化合物,其中

[0043] W和X相同或不同,并独立地选自H、C₁₋₆-烷基、羟基-C₁₋₆-烷基和杂环,或

[0044] Y为C₁₋₆-烷基或羟基-C₁₋₆-烷基;

[0045] R₁为H、卤素、C₁₋₆-烷基、卤素-C₁₋₆-烷基、COOH、C(O)NR₈'R₉'、NR₈R₉、N-酰基或N-磺酰基;

[0046] R₂为H、卤素、C₁₋₆-烷基或氰基;

[0047] R₃为H或卤素-C₁₋₆-烷基;

[0048] R₄为H或C₁₋₆-烷基;

[0049] R₅和R₆相同或不同,并为H、C₁₋₆-烷基、C₁₋₆-烷基-S-C₁₋₆-烷基、C₁₋₆-烷基-O-C₁₋₆-烷基或C₃₋₇-环烷基,或

[0050] R₅和R₆连同它们连接的碳一起可以形成C₄₋₇-碳环或杂环,其任选被C₁₋₆-烷基-SO₂取代,

[0051] V为S或O;SO₂,

[0052] Z选自C₁₋₆-烷基,

[0053] 芳基,其任选被C₃₋₇-环烷基、C₁₋₆-烷基、C₁₋₆-烷氧基、卤素、卤素-C₁₋₆-烷氧基、C(O)N(C₁₋₆-烷基,C₁₋₆-烷基)、C(O)NHSO₂-C₁₋₆-烷基、C(O)N(C₁₋₆-烷基,羟基-C₁₋₆-烷基)、C(O)N(C₁₋₆-烷基,COOH-C₁₋₆-烷基)、任选被氰基、COO-C₁₋₆-烷基或COOH取代的苯基、以及芳基-C₁₋₆-烷基所取代,

[0054] 杂芳基,其任选被氰基、C₁₋₆-烷氧基或任选被C(O)N(H,C₁₋₆-烷基)、氰基或COOH取代的苯基所取代,

[0055] 多环杂芳香基团,其任选被卤素、SO₂-苯基、C₁₋₆-烷基-苯基或任选被氰基取代的苯基所取代;和

[0056] 混合的芳基和非-芳基杂多环,其任选被SO₂-C₁₋₆-烷基、氧代、卤素或C₁₋₆-烷基取代;

[0057] R₈和R₉相同或不同,并独立地选自H、C₁₋₆-烷基、芳基、芳基-C₁₋₆-烷基(其中所述烷基部分任选被氧代取代)、以及杂芳基-C₁₋₆-烷基,

[0058] R₈' 选自H和C₁₋₆-烷基;

[0059] R₉' 选自H₂OC-C₁₋₆-烷基、羟基-C₁₋₆-烷基和芳基-C₁₋₆-烷基,其中所述芳基部分被COOH取代,

[0060] 或R₈' 和R₉' 连同它们连接的氮形成杂环基,其被羟基-C₁₋₆-烷基取代;和

[0061] R₁₀为C₁₋₆-烷基、芳基、杂环基或芳基-C₁₋₆-烷基;

[0062] 或其药学上可接受的盐。

[0063] 本发明的一方面涉及式1化合物,其中W为H。

[0064] 本发明的一方面涉及式1化合物,其中X为C₁₋₆-烷基、尤其甲基。

[0065] 本发明的一方面涉及式1化合物,其中Y为C₁₋₆-烷基、尤其甲基。

[0066] 本发明的一方面涉及式1化合物,其中R₁、R₂、R₃和R₄为H。

[0067] 本发明的一方面涉及式1化合物,其中R₅和R₆独立地选自H和C₁₋₆-烷基或一起形成C₄₋₇-碳环。

[0068] 本发明的一方面涉及式1化合物,其中R₅和R₆独立地选自H、C₁₋₆-烷基、尤其甲基。

[0069] 本发明的一方面涉及式1化合物,其中Z为萘基,其任选被0-2个选自卤素、C₁₋₆-烷基和C₁₋₆-烷氧基的取代基取代。

[0070] 本发明的一方面涉及式1化合物,其中W为H,X和Y为甲基,R₁、R₂、R₃和R₄为H,V为O,R₅和R₆独立地选自H、C₁₋₆-烷基、尤其甲基,和Z为萘基,其任选被0-2个选自卤素、C₁₋₆-烷基和C₁₋₆-烷氧基的取代基取代。

[0071] 本发明的一方面涉及式1化合物,其中W为H,X和Y为甲基,R₁、R₂、R₃和R₄为H,V为S,R₅和R₆独立地选自H、C₁₋₆-烷基、尤其甲基,和Z为萘基,其任选被0-2个选自卤素、C₁₋₆-烷基和C₁₋₆-烷氧基的取代基取代。

[0072] 本发明的一方面涉及式1化合物,其中W为H,X和Y为甲基,R₁、R₂、R₃和R₄为H,V为O,R₅和R₆一起形成C₄₋₇-碳环,和Z为萘基,其任选被0-2个选自卤素、C₁₋₆-烷基和C₁₋₆-烷氧基的取代基取代。

[0073] 本发明的一方面涉及式1化合物,其中W为H,X和Y为甲基,R₁、R₂、R₃和R₄为H,V为S,R₅和R₆一起形成C₄₋₇-碳环,和Z为萘基,其任选被0-2个选自卤素、C₁₋₆-烷基和C₁₋₆-烷氧基的取代基取代。

[0074] 本发明的一方面涉及式1化合物,其中

[0075] W和X相同或不同,并独立地选自H、C₁₋₆-烷基、芳基-C₁₋₆-烷基、C₃₋₇-环烷基-C₁₋₆-烷基、C₂₋₆-烯基-C₁₋₆-烷基或C₂₋₆-炔基-C₁₋₆-烷基,或

[0076] X和W连同它们连接的氮一起可以形成C₂₋₉-杂环,或W连同它连接的氮以及Y连同它

NR8R9、N-酰基、N-磺酰基、氰基或SO₂R10；

[0103] R4选自H或C₁₋₆-烷基；

[0104] R5和R6相同或不同，并独立地选自H、C₁₋₆-烷基、芳基或C₃₋₇-环烷基-C₁₋₆-烷基，或R5和R6连同它们连接的碳一起可以形成C₃₋₇-碳环或杂环，条件是R5和R6不同时为氢；

[0105] V选自S或O；

[0106] Z选自芳基、杂芳基、多环芳香基团、多环杂芳香基团、混合的芳基和非-芳基多环或混合的芳基和非-芳基杂多环；

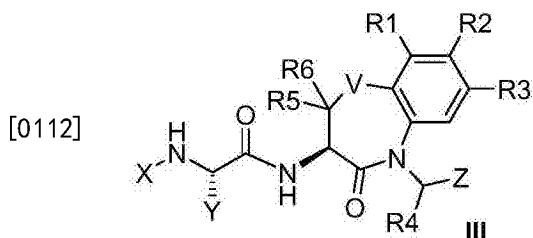
[0107] R7选自C₁₋₆-烷基、芳基、杂芳基或磺酰基；

[0108] R8和R9相同或不同，并独立地选自H、C₁₋₆-烷基、芳基、芳基-C₁₋₆-烷基或杂芳基-C₁₋₆-烷基；

[0109] R10选自C₁₋₆-烷基、芳基、杂环基或芳基-C₁₋₆-烷基；

[0110] 或其药学上可接受的盐。

[0111] 本发明的一方面涉及式1化合物，其为



[0113] 其中：

[0114] X选自C₁₋₆-烷基、芳基-C₁₋₆-烷基或C₃₋₇-环烷基-C₁₋₆-烷基；

[0115] Y选自C₁₋₆-烷基或C₃₋₇-环烷基-C₁₋₆-烷基；

[0116] R1选自H、卤素、C₁₋₆-烷基、酰基、OR7、N-酰基、N-磺酰基、氰基或SO₂R10；

[0117] R2选自H、卤素、C₁₋₆-烷基、酰基、OR7、N-酰基、N-磺酰基、氰基或SO₂R10；

[0118] R3选自H、卤素、C₁₋₆-烷基、酰基、OR7、N-酰基、N-磺酰基、氰基或SO₂R10；

[0119] R4选自H或C₁₋₆-烷基；

[0120] R5和R6相同或不同，并独立地选自H或C₁₋₆-烷基，但不同时为氢，或R5和R6连同它们连接的碳一起可以形成C₃₋₆-碳环或杂环；

[0121] V选自S或O；

[0122] Z选自芳基、杂芳基、多环芳香基团或多环杂芳香基团；

[0123] R7选自C₁₋₆-烷基、芳基、杂芳基或磺酰基；

[0124] R10选自C₁₋₆-烷基、芳基、杂环基或芳基-C₁₋₆-烷基；

[0125] 或其药学上可接受的盐。

[0126] 本发明的一方面涉及式1化合物，其中

[0127] X选自甲基、乙基、甲基-d₃、乙基-d₅、正丙基、异丙基、2-羟基乙基、3-羟基丙基、环丙基、环丁基、环戊基或氧杂环丁烷-3-基；

[0128] Y选自甲基、乙基、环丙基、甲基环丙基、羟基甲基、(S)-1-羟基乙基或(R)-1-羟基乙基；

[0129] R1选自H、卤素、C₁₋₆-烷基、酰基、OR7、N-酰基、N-磺酰基或氰基；

[0130] R2选自H、卤素、C₁₋₆-烷基、酰基、OR7、N-酰基、N-磺酰基或氰基；

- [0131] R3选自H、卤素、C₁₋₆-烷基、酰基、OR7、N-酰基、N-磺酰基或氰基；
- [0132] R4选自H或C₁₋₆-烷基；
- [0133] R5和R6相同或不同，并独立地选自H或C₁₋₆-烷基，但不同时为氢，或R5和R6连同它们连接的碳一起可以形成C₃₋₆-碳环或杂环；
- [0134] V选自S或O；
- [0135] Z选自芳基、杂芳基、多环芳香基团或多环杂芳香基团；
- [0136] R7选自C₁₋₆-烷基、芳基、杂芳基或磺酰基；
- [0137] 或其药学上可接受的盐。
- [0138] 本发明的一方面涉及式1化合物，其中
- [0139] X选自甲基、乙基、甲基-d3、乙基-d5或2-羟基乙基；
- [0140] Y选自甲基、乙基、环丙基、羟基甲基或(S)-1-羟基乙基；
- [0141] R1选自H、卤素、C₁₋₆-烷基、酰基、N-酰基或N-磺酰基、氰基；
- [0142] R2选自H、卤素、C₁₋₆-烷基、酰基、N-酰基或N-磺酰基、氰基；
- [0143] R3选自H、卤素、C₁₋₆-烷基、酰基、N-酰基、N-磺酰基或氰基；
- [0144] R4选自H、甲基或乙基；
- [0145] R5和R6相同或不同，并独立地选自H或C₁₋₆-烷基，但不同时为氢，或R5和R6连同它们连接的碳一起可以形成C₃₋₆-碳环或杂环；
- [0146] V选自S或O；
- [0147] Z选自芳基、杂芳基、多环芳香基团或多环杂芳香基团；
- [0148] 或其药学上可接受的盐。
- [0149] 本发明的一方面涉及式1化合物，其中
- [0150] X选自甲基、乙基、甲基-d3、乙基-d5或2-羟基乙基；
- [0151] Y选自甲基、乙基、羟基甲基或(S)-1-羟基乙基；
- [0152] R1选自H、F、Cl、Br、氨基甲酰基(carboxyamide)、N-酰基、N-磺酰基或氰基；
- [0153] R2选自H、F、Cl、Br、氨基甲酰基、N-酰基、N-磺酰基或氰基；
- [0154] R3选自H、F、Cl、Br、氨基甲酰基、N-酰基、N-磺酰基或氰基；
- [0155] R4为H；
- [0156] R5和R6相同或不同，并独立地选自H或C₁₋₆-烷基，但不同时为氢，或R5和R6连同它们连接的碳一起可以形成C₃₋₆-碳环或杂环；
- [0157] V选自S或O；
- [0158] Z选自芳基、杂芳基、多环芳香基团或多环杂芳香基团；
- [0159] 或其药学上可接受的盐。
- [0160] 本发明的一方面涉及式1化合物，其中
- [0161] X选自甲基、乙基、甲基-d3或乙基-d5；
- [0162] Y选自甲基、乙基、羟基甲基或(S)-1-羟基乙基；
- [0163] R1选自H、F、Cl、Br、氨基甲酰基、N-酰基、N-磺酰基或氰基；
- [0164] R2选自H、F、Cl、Br、氨基甲酰基、N-酰基、N-磺酰基或氰基；
- [0165] R3选自H、F、Cl、Br或氰基；
- [0166] R4为H；

[0167] R5和R6相同或不同,并独立地选自H或C₁₋₆-烷基,但不同时为氢,或R5和R6连同它们连接的碳一起可以形成C₃₋₆-碳环或杂环;

[0168] V为O;

[0169] Z选自2,5-二取代的苯基、2-取代的-萘-1-基、2,5-二取代的-萘-1-基、2,6-二取代的-萘-1-基、2,7-二取代的-萘-1-基、5-取代的-萘-1-基、1-取代的-1H-吡唑-3-基、苯并[d]异噻唑-3-基、4-喹啉基、5-喹啉基、3-取代的-喹啉-4-基、1,2-二取代的-吡唑-3-基、1,6-二取代的-1H-吡唑-3-基、1-取代的-1,3-二氢-吡唑-2-酮-4-基、1,6-二氢-2-喹啉-2-酮-4-基、2-取代的-2,3-二氢-1H-异吡唑-4-基、2-(4-甲基-吡唑-1-基)-苯甲腈或1-取代的-吡唑-4-基;

[0170] 或其药学上可接受的盐。

[0171] 本发明的一方面涉及式1化合物,其中

[0172] X选自甲基、乙基、甲基-d₃或乙基-d₅;

[0173] Y选自甲基、乙基、羟基甲基或(S)-1-羟基乙基;

[0174] R1选自H、F、Cl、Br、氨基甲酰基、N-酰基、N-磺酰基或氰基;

[0175] R2选自H、F、Cl、Br、氨基甲酰基、N-酰基、N-磺酰基或氰基;

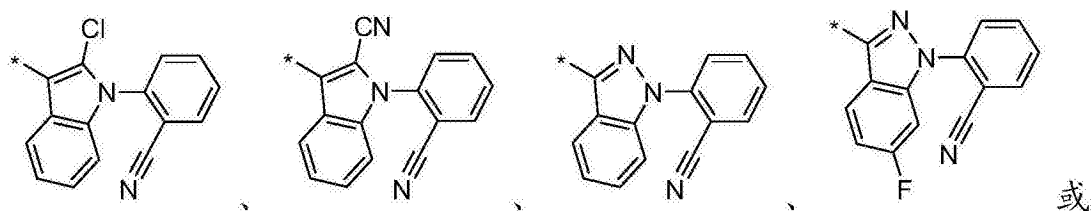
[0176] R3选自H、F、Cl、Br或氰基;

[0177] R4为H;

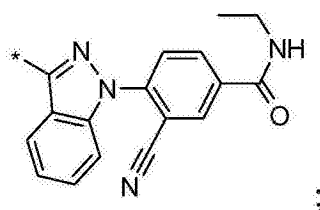
[0178] R5和R6为甲基或H,但不同时为氢;

[0179] V为O;

[0180] Z选自5-溴-2-甲氧基萘-1-基、6-溴-2-(d₃-甲氧基)-萘-1-基、6-溴-2-甲氧基-萘-1-基、3-甲氧基-喹啉-4-基、喹啉-4-基、2-(2,2,2-三氟乙氧基)萘-1-基、2-二氟甲氧基-萘-1-基、



[0181]



[0182] 或其药学上可接受的盐。

[0183] 本发明的一方面涉及式1化合物,其中

[0184] X选自甲基、乙基、甲基-d₃或乙基-d₅;

[0185] Y选自甲基、乙基、羟基甲基或(S)-1-羟基乙基;

[0186] R1选自H、F、Cl、Br、氨基甲酰基、N-酰基、N-磺酰基或氰基;

[0187] R2选自H、F、Cl、Br、氨基甲酰基、N-酰基、N-磺酰基或氰基;

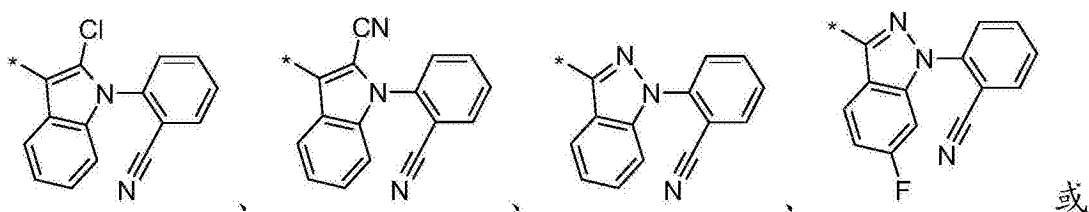
[0188] R3选自H、F、Cl、Br或氰基;

[0189] R4为H;

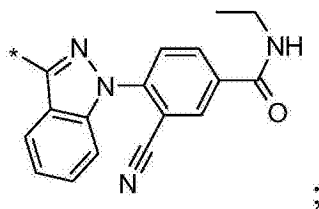
[0190] R5和R6一起形成环,其选自 * 或 * ;

[0191] V为0;

[0192] Z选自5-溴-2-甲氧基萘-1-基、6-溴-2-(d3-甲氧基)-萘-1-基、6-溴-2-甲氧基-萘-1-基、3-甲氧基-喹啉-4-基、喹啉-4-基、2-(2,2,2-三氟乙氧基)萘-1-基、2-二氟甲氧基-萘-1-基、



[0193]



[0194] 或其药学上可接受的盐。

[0195] 本发明的一方面涉及式1化合物,其中

[0196] X选自甲基、乙基、甲基-d3或乙基-d5;

[0197] Y选自甲基、乙基、羟基甲基或(S)-1-羟基乙基;

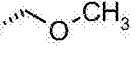
[0198] R1选自H、F、Cl、Br、氨基甲酰基、N-酰基、N-磺酰基或氰基;

[0199] R2选自H、F、Cl、Br、氨基甲酰基、N-酰基、N-磺酰基或氰基;

[0200] R3选自H、F、Cl、Br或氰基;

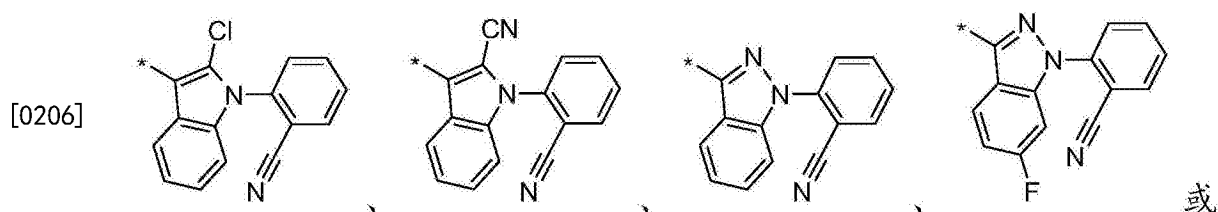
[0201] R4为H;

[0202] R5为 * ;

[0203] R6为 * ;

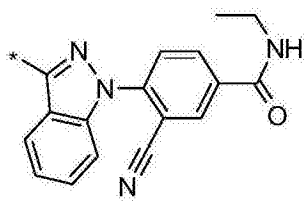
[0204] V为0;

[0205] Z选自5-溴-2-甲氧基萘-1-基、6-溴-2-(d3-甲氧基)-萘-1-基、6-溴-2-甲氧基-萘-1-基、3-甲氧基-喹啉-4-基、喹啉-4-基、2-(2,2,2-三氟乙氧基)萘-1-基、2-二氟甲氧基-萘-1-基、



[0206]

[0207]



[0208] 或其药学上可接受的盐。

[0209] 本发明的一方面涉及式1化合物,其中

[0210] X选自甲基、乙基、甲基-d3或乙基-d5;

[0211] Y选自甲基、乙基、羟基甲基或(S)-1-羟基乙基;

[0212] R1选自H、F、Cl、Br、氨基甲酰基、N-酰基、N-磺酰基或氰基;

[0213] R2选自H、F、Cl、Br、氨基甲酰基、N-酰基、N-磺酰基或氰基;

[0214] R3选自H、F、Cl、Br或氰基;

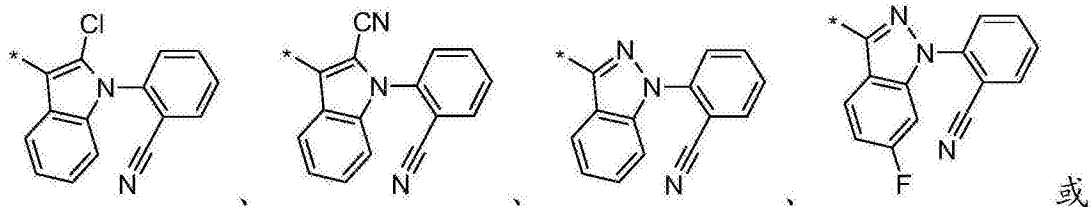
[0215] R4为H;

[0216] R5为 ;

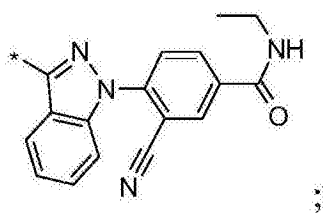
[0217] R6为 ;

[0218] V为0;

[0219] Z选自5-溴-2-甲氧基萘-1-基、6-溴-2-(d3-甲氧基)-萘-1-基、6-溴-2-甲氧基-萘-1-基、3-甲氧基-喹啉-4-基、喹啉-4-基、2-(2,2,2-三氟乙氧基)萘-1-基、2-二氟甲氧基-萘-1-基、



[0220]



[0221] 或其药学上可接受的盐。

[0222] 本发明的一方面涉及式1化合物,其中所述化合物选自

[0223] (2S)-N-(5-((6-溴-2-甲氧基萘-1-基)甲基)-(3S)-4-氧代-4,5-二氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂䓪-2,1'-环己烷]-3-基)-2-(甲基氨基)丙酰胺盐酸盐;

[0224] 6-甲氧基-5-(((S)-3-((S)-2-(甲基氨基)丙酰胺基)-4-氧代-2',3',5',6'-四氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂䓪-2,4'-吡喃]-5(4H)-基)甲基)-2-萘甲酸三氟乙酸盐;

[0225] 6-甲氧基-5-(((S)-3-((S)-2-(甲基氨基)丙酰胺基)-4-氧代-2',3',5',6'-四

氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-2,4'-吡喃]-5(4H)-基)甲基)-N-(甲基磺酰基)-2-萘甲酰胺三氟乙酸盐;

[0226] (R)-N-[(S)-5-(6-溴-2-甲氧基-萘-1-基甲基)-2,2-二甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢-苯并[b][1,4]硫杂氮杂萘-3-基]-2-甲基氨基-丙酰胺盐酸盐;

[0227] (S)-N-(5-苄基-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]硫杂氮杂萘-3-基)-2-甲基氨基丙酰胺盐酸盐;

[0228] N-(5-苄基-1,1,4-三氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]硫杂氮杂萘-3-基)-2-(S)-(甲基氨基)丙酰胺盐酸盐;

[0229] N-(5-(4-苄基-丁基)-1,1,4-三氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]硫杂氮杂萘-3-基)-2-(S)-(甲基氨基)丙酰胺盐酸盐;

[0230] N-(5-联苯-3-基甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢-苯并[b][1,4]硫杂氮杂萘-3-基)-2-(S)-甲基氨基-丙酰胺盐酸盐;

[0231] (2S)-N-(5-((6-溴-2-甲氧基萘-1-基)甲基)-(3R)-8,9-二氟-4-氧代-2',3',5',6'-四氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-2,4'-吡喃]-3-基)-2-(甲基氨基)丙酰胺盐酸盐;

[0232] (2S)-N-(5-((6-溴-2-甲氧基萘-1-基)甲基)-(3S)-8,9-二氟-4-氧代-2',3',5',6'-四氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-2,4'-吡喃]-3-基)-2-(甲基氨基)丙酰胺盐酸盐;

[0233] (2S)-N-(5-((6-溴-2-甲氧基萘-1-基)甲基)-(3R)-9-氟-4-氧代-2',3',5',6'-四氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-2,4'-吡喃]-3-基)-2-(甲基氨基)丙酰胺盐酸盐;

[0234] (2S)-N-(5-((6-溴-2-甲氧基萘-1-基)甲基)-(3S)-9-氟-4-氧代-2',3',5',6'-四氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-2,4'-吡喃]-3-基)-2-(甲基氨基)丙酰胺盐酸盐, 和

[0235] (2S)-N-(5-((6-溴-2-甲氧基萘-1-基)甲基)-(3R)-9-氟-4-氧代-2',3',5',6'-四氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-2,4'-吡喃]-3-基)-2-(甲基氨基)丁酰胺盐酸盐。

[0236] (2S)-N-(5-((6-溴-2-甲氧基萘-1-基)甲基)-(3S)-9-氟-4-氧代-2',3',5',6'-四氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-2,4'-吡喃]-3-基)-2-(甲基氨基)丁酰胺盐酸盐;

[0237] (2S)-N-(5-((6-溴-2-甲氧基萘-1-基)甲基)-(3S)-8-氟-4-氧代-2',3',5',6'-四氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-2,4'-吡喃]-3-基)-2-(甲基氨基)丙酰胺盐酸盐;

[0238] (2S)-N-(5-((6-溴-2-甲氧基萘-1-基)甲基)-(3S)-8-氟-4-氧代-2',3',5',6'-四氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-2,4'-吡喃]-3-基)-2-(甲基氨基)丁酰胺盐酸盐;

[0239] (S)-N-((S)-5-((6-溴-2-甲氧基萘-1-基)甲基)-4-氧代-2',3',4,5,5',6'-六氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-2,4'-吡喃]-3-基)-2-(2-羟基乙基氨基)丙酰胺;

[0240] (2S)-N-(5-((3-甲氧基喹啉-N-氧化物-4-基)甲基)-(3S)-4-氧代-2',3',5',6'-四氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-2,4'-吡喃]-3-基)-2-(甲基氨基)丙酰胺;

[0241] (2S)-N-(5-((6-溴-2-甲氧基萘-1-基)甲基)-(3S)-4-氧代-2',3',5',6'-四氢-

3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂~~葸~~-2,4'-吡喃]-3-基)-2-(甲基-d3-氨基)丙酰胺盐酸盐;

[0242] (2S)-N-(5-((6-溴-2-(甲氧基-d3)-萘-1-基)甲基)-(3S)-4-氧代-2',3',5',6'-四氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂~~葸~~-2,4'-吡喃]-3-基)-2-(甲基-d3-氨基)丙酰胺盐酸盐;

[0243] (R)-N-((S)-5-((6-溴-2-甲氧基萘-1-基)甲基)-4-氧代-2',3',4,5,5',6'-六氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂~~葸~~-2,4'-吡喃]-3-基)-2-氨基丙酰胺;

[0244] (S)-N-((S)-5-((6-溴-2-甲氧基萘-1-基)甲基)-4-氧代-2',3',4,5,5',6'-六氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂~~葸~~-2,4'-吡喃]-3-基)-2-氨基丙酰胺;

[0245] (S)-N-((R)-9-[2-(2-甲氧基-乙氧基)-乙酰基氨基]-5-萘-1-基甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢-苯并[b][1,4]硫杂氮杂~~葸~~-3-基)-2-甲基氨基-丙酰胺盐酸盐;

[0246] 1-乙酰基-哌啶-4-甲酸[(R)-3-((S)-2-甲基氨基-丙酰基氨基)-5-萘-1-基甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢-苯并[b][1,4]硫杂氮杂~~葸~~-9-基]-酰胺,和

[0247] 5-氧代-己酸[(R)-3-((S)-2-甲基氨基-丙酰基氨基)-5-萘-1-基甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢-苯并[b][1,4]硫杂氮杂~~葸~~-9-基]-酰胺盐酸盐。

[0248] 3,4,5-三甲氧基-N-[(R)-3-((S)-2-甲基氨基-丙酰基氨基)-5-萘-1-基甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢-苯并[b][1,4]硫杂氮杂~~葸~~-9-基]-苯甲酰胺盐酸盐;

[0249] 6-氧代-庚酸[(R)-3-((S)-2-甲基氨基-丙酰基氨基)-5-萘-1-基甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢-苯并[b][1,4]硫杂氮杂~~葸~~-9-基]-酰胺盐酸盐;

[0250] (S)-N-((R)-9-氨基-5-萘-1-基甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢-苯并[b][1,4]硫杂氮杂~~葸~~-3-基)-2-甲基氨基-丙酰胺盐酸盐;

[0251] N-[(R)-3-((S)-2-甲基氨基-丙酰基氨基)-5-萘-1-基甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢-苯并[b][1,4]硫杂氮杂~~葸~~-9-基]-苯甲酰胺盐酸盐;

[0252] (S)-N-[(S)-9-(6-溴-2-甲氧基-萘-1-基甲基)-8-氧代-6,7,8,9-四氢-5-氧杂-9-氮杂-苯并环庚三烯-7-基]-2-甲基氨基-丙酰胺三氟乙酸盐;

[0253] (S)-N-[(S)-9-(6-环丙基-2-甲氧基-萘-1-基甲基)-8-氧代-6,7,8,9-四氢-5-氧杂-9-氮杂-苯并环庚三烯-7-基]-2-甲基氨基-丙酰胺三氟乙酸盐;

[0254] 6-甲氧基-5-(((S)-3-((S)-2-(甲基氨基)丙酰胺基)-4-氧代-3,4-二氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂~~葸~~-5(2H)-基)甲基)-2-萘甲酸甲酯三氟乙酸盐;

[0255] 6-甲氧基-5-(((S)-3-((S)-2-(甲基氨基)丙酰胺基)-4-氧代-3,4-二氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂~~葸~~-5(2H)-基)甲基)-2-萘甲酸三氟乙酸盐;

[0256] 6-甲氧基-7-[(S)-7-((S)-2-甲基氨基-丙酰基氨基)-8-氧代-7,8-二氢-6H-5-氧杂-9-氮杂-苯并环庚三烯-9-基甲基]-萘-2-甲酸(2-羟基-乙基)-甲基-酰胺;

[0257] 3-({6-甲氧基-7-[(S)-7-((S)-2-甲基氨基-丙酰基氨基)-8-氧代-7,8-二氢-6H-5-氧杂-9-氮杂-苯并环庚三烯-9-基甲基]-萘-2-羰基}-氨基)-丙酸三氟乙酸盐;

[0258] 6-甲氧基-7-[(S)-7-((S)-2-甲基氨基-丙酰基氨基)-8-氧代-7,8-二氢-6H-5-氧杂-9-氮杂-苯并环庚三烯-9-基甲基]-萘-2-甲酸二甲基酰胺三氟乙酸盐,和

[0259] (S)-N-[(S)-9-(7-溴-3-甲氧基-萘-2-基甲基)-3-甲基-8-氧代-6,7,8,9-四氢-

5-氧杂-9-氮杂-苯并环庚三烯-7-基]-2-甲基氨基-丙酰胺三氟乙酸盐。

[0260] (2S,3R)-2-氨基-N-[(S)-9-(7-溴-3-甲氧基-萘-2-基甲基)-3-甲基-8-氧代-6,7,8,9-四氢-5-氧杂-9-氮杂-苯并环庚三烯-7-基]-3-羟基-丁酰胺三氟乙酸盐;

[0261] (2S,3S)-2-氨基-N-[(S)-9-(7-溴-3-甲氧基-萘-2-基甲基)-3-甲基-8-氧代-6,7,8,9-四氢-5-氧杂-9-氮杂-苯并环庚三烯-7-基]-3-羟基-丁酰胺三氟乙酸盐;

[0262] (S)-N-((2S,3S)-5-((6-溴-2-甲氧基萘-1-基)甲基)-2,8-二甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂葑-3-基)-2-(甲基氨基)丙酰胺三氟乙酸盐;

[0263] 5-(((2S,3S)-2,8-二甲基-3-((S)-2-(甲基氨基)丙酰胺基)-4-氧代-3,4-二氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂葑-5(2H)-基)甲基)-6-甲氧基-2-萘甲酸甲酯三氟乙酸盐;

[0264] (2S,3S)-2-氨基-N-[(6S,7S)-9-(6-溴-2-甲氧基-萘-1-基甲基)-3,6-二甲基-8-氧代-6,7,8,9-四氢-5-氧杂-9-氮杂-苯并环庚三烯-7-基]-3-羟基-丁酰胺三氟乙酸盐;

[0265] (S)-N-((S)-5-((6-溴-2-甲氧基萘-1-基)甲基)-4-氧代-7-(三氟甲基)-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂葑-3-基)-2-(甲基氨基)丙酰胺三氟乙酸盐;

[0266] (S)-N-[(6S,7S)-9-(6-溴-2-甲氧基-萘-1-基甲基)-6-甲基-8-氧代-2-三氟甲基-6,7,8,9-四氢-5-氧杂-9-氮杂-苯并环庚三烯-7-基]-2-甲基氨基-丙酰胺三氟乙酸盐;

[0267] (S)-2-甲基氨基-N-[(S)-9-(2-甲基-萘-1-基甲基)-8-氧代-6,7,8,9-四氢-5-氧杂-9-氮杂-苯并环庚三烯-7-基]-丙酰胺;

[0268] (S)-N-((S)-5-(2-氯苄基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂葑-3-基)-2-(甲基氨基)丙酰胺;

[0269] (S)-N-((S)-5-(3-氯苄基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂葑-3-基)-2-(甲基氨基)丙酰胺;

[0270] (S)-N-((S)-5-(4-氯苄基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂葑-3-基)-2-(甲基氨基)丙酰胺;

[0271] (S)-5-((6-溴-2-甲氧基萘-1-基)甲基)-3-((S)-2-(甲基氨基)丙酰胺基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂葑-9-甲酸三氟乙酸盐,和

[0272] 3-{[(S)-9-(6-溴-2-甲氧基-萘-1-基甲基)-7-((S)-2-(甲基氨基)丙酰基氨基)-8-氧代-6,7,8,9-四氢-5-氧杂-9-氮杂-苯并环庚三烯-4-羰基]-氨基}-丙酸三氟乙酸盐。

[0273] 4-({[(S)-9-(6-溴-2-甲氧基-萘-1-基甲基)-7-((S)-2-(甲基氨基)丙酰基氨基)-8-氧代-6,7,8,9-四氢-5-氧杂-9-氮杂-苯并环庚三烯-4-羰基]-氨基}-甲基)-苯甲酸甲酯;

[0274] (S)-5-((6-羧基-2-甲氧基萘-1-基)甲基)-3-((S)-2-(甲基氨基)丙酰胺基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂葑-9-甲酸三氟乙酸盐;

[0275] 5-(((S)-9-((2-羟基乙基)(甲基)氨基甲酰基)-3-((S)-2-(甲基氨基)丙酰胺基)-4-氧代-3,4-二氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂葑-5(2H)-基)甲基)-6-甲氧基-2-萘甲酸三氟乙酸盐;

[0276] (S)-5-((4-溴萘-1-基)甲基)-3-((S)-2-(甲基氨基)丙酰胺基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂葑-9-甲酸三氟乙酸盐;

- [0277] (S)-N-((S)-5-((4-溴萆-1-基)甲基)-9-(4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-羰基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂葑-3-基)-2-(甲基氨基)丙酰胺;
- [0278] (S)-N-((S)-5-((4-溴萆-1-基)甲基)-9-(4-(3-羟基丙基)哌嗪-1-羰基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂葑-3-基)-2-(甲基氨基)丙酰胺;
- [0279] (S)-N-((S)-5-((2-氯-1-(2-氰基苯基)-1H-吡啶-3-基)甲基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂葑-3-基)-2-(甲基氨基)丙酰胺;
- [0280] (S)-N-((S)-5-((1-(2-氰基苯基)-1H-吡啶-4-基)甲基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂葑-3-基)-2-(甲基氨基)丙酰胺;
- [0281] (S)-N-((S)-5-((2-氯-1-(苯基磺酰基)-1H-吡啶-3-基)甲基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂葑-3-基)-2-(甲基氨基)丙酰胺;
- [0282] (S)-N-((S)-5-((2-(甲基磺酰基)异吡啶啉-4-基)甲基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂葑-3-基)-2-(甲基氨基)丙酰胺盐酸盐;
- [0283] (S)-N-((S)-5-((6-氟-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-基)甲基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂葑-3-基)-2-(甲基氨基)丙酰胺;
- [0284] (S)-N-[(S)-9-(1-苄基-2-氯-1H-吡啶-3-基甲基)-8-氧代-6,7,8,9-四氢-5-氧杂-9-氮杂-苯并环庚三烯-7-基]-2-甲基氨基-丙酰胺,和
- [0285] (S)-N-((S)-5-((1-乙基-2-氧代吡啶啉-4-基)甲基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂葑-3-基)-2-(甲基氨基)丙酰胺。
- [0286] (S)-2-氨基-N-((S)-5-((1-(2-氰基苯基)-1H-吡啶-3-基)甲基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂葑-3-基)丙酰胺;
- [0287] (S)-N-((S)-5-((2-氰基-1-(2-氰基苯基)-1H-吡啶-3-基)甲基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂葑-3-基)-2-(甲基氨基)丙酰胺三氟乙酸盐;
- [0288] (S)-N-((S)-5-((1-(2-氰基苯基)-1H-吡啶-3-基)甲基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂葑-3-基)-2-(氧杂环丁烷-3-基氨基)丙酰胺;
- [0289] (S)-N-((S)-5-((1-(2-氰基苯基)-1H-吡啶-3-基)甲基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂葑-3-基)-2-(2-羟基-2-甲基丙基氨基)丙酰胺;
- [0290] (S)-N-((S)-5-((1-(2-氰基苯基)-1H-吡啶-3-基)甲基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂葑-3-基)-2-(2-羟基乙基氨基)丙酰胺;
- [0291] (S)-N-((S)-5-((1-(2-氰基苯基)-1H-吡啶-3-基)甲基)-4-氧代-2',3',4,5,5',6'-六氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂葑-2,4'-吡喃]-3-基)-2-(甲基氨基)丙酰胺;
- [0292] (S)-N-((S)-5-((1-(2-氰基苯基)-1H-吡啶-3-基)甲基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂葑-3-基)-2-(乙基-d5-氨基)丙酰胺;
- [0293] (S)-N-((S)-5-((1-(2-氰基苯基)-6-氟-1H-吡啶-3-基)甲基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂葑-3-基)-2-(乙基氨基)丙酰胺;
- [0294] (S)-N-((S)-5-((6-溴-1-(2-氰基苯基)-1H-吡啶-3-基)甲基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂葑-3-基)-2-(甲基氨基)丙酰胺三氟乙酸盐;

[0295] (S)-N-((S)-5-((2-氰基-1-(2-氰基苯基)-1H-吡啶-3-基)甲基)-4-氧代-2',3',4,5,5',6'-六氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-2,4'-吡喃]-3-基)-2-(甲基氨基)丙酰胺;

[0296] (2S)-N-((2S,3S)-5-((1-(2-氰基苯基)-1H-吡啶-3-基)甲基)-2-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-3-基)-2-(乙基氨基)丙酰胺三氟乙酸盐;

[0297] (S)-N-((R)-5-((2-氰基-1-(2-氰基苯基)-1H-吡啶-3-基)甲基)-2,2-二甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]硫杂氮杂萘-3-基)-2-(乙基氨基)丙酰胺,和

[0298] (S)-N-((2S,3S)-5-((2-氰基-1-(2-氰基苯基)-1H-吡啶-3-基)甲基)-2-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-3-基)-2-(甲基氨基)丙酰胺。

[0299] (S)-N-((2S,3S)-5-((2-氰基-1-(2-氰基苯基)-1H-吡啶-3-基)甲基)-2-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-3-基)-2-(乙基氨基)丙酰胺;

[0300] (S)-N-((S)-8-溴-5-((1-(2-氰基苯基)-1H-吡啶-3-基)甲基)-4-氧代-2',3',4,5,5',6'-六氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-2,4'-吡喃]-3-基)-2-(甲基氨基)丙酰胺三氟乙酸盐;

[0301] (S)-N-((S)-8-氰基-5-((1-(2-氰基苯基)-1H-吡啶-3-基)甲基)-4-氧代-2',3',4,5,5',6'-六氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-2,4'-吡喃]-3-基)-2-(甲基氨基)丙酰胺2,2,2-三氟乙酸盐;

[0302] 3-氰基-4-(3-(((2S,3S)-2-甲基-3-((S)-2-(甲基氨基)丙酰胺基)-4-氧代-3,4-二氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-5(2H)-基)甲基)-1H-吡啶-1-基)苯甲酸三氟乙酸盐;

[0303] 3-氰基-N-乙基-4-(3-(((2S,3S)-2-甲基-3-((S)-2-(甲基氨基)丙酰胺基)-4-氧代-3,4-二氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-5(2H)-基)甲基)-1H-吡啶-1-基)苯甲酰胺三氟乙酸盐;

[0304] (S)-N-((S)-5-((6-溴-2-甲氧基萘-1-基)甲基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-3-基)-2-(甲基氨基)丁酰胺盐酸盐;

[0305] (S)-N-((S)-5-((6-溴-2-甲氧基萘-1-基)甲基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-3-基)-2-(2-羟基乙基氨基)丁酰胺三氟乙酸盐;

[0306] (S)-N-((S)-5-(苯并[d]异噻唑-3-基甲基)-4-氧代-2',3',4,5,5',6'-六氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-2,4'-吡喃]-3-基)-2-(甲基氨基)丙酰胺盐酸盐;

[0307] (S)-N-((S)-5-((2-(二氟甲氧基)萘-1-基)甲基)-4-氧代-2',3',4,5,5',6'-六氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-2,4'-吡喃]-3-基)-2-(甲基氨基)丙酰胺盐酸盐;

[0308] (S)-N-((R)-5-((2-(二氟甲氧基)萘-1-基)甲基)-4-氧代-2',3',4,5,5',6'-六氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-2,4'-吡喃]-3-基)-2-(甲基氨基)丙酰胺盐酸盐;

[0309] (S)-N-((S)-5-((6-溴-2-甲氧基萘-1-基)甲基)-9-氟-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-3-基)-2-(甲基氨基)丙酰胺盐酸盐,和

[0310] (S)-N-((S)-5-((6-溴-2-甲氧基萘-1-基)甲基)-4-氧代-9-(三氟甲基)-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-3-基)-2-(甲基氨基)丙酰胺盐酸盐。

[0311] (S)-2-(甲基氨基)-N-((S)-5-((2-甲基萘-1-基)甲基)-4-氧代-9-(三氟甲基)-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂~~葸~~-3-基)丙酰胺盐酸盐;

[0312] (S)-N-((S)-5-(苯并[d]异噻唑-3-基甲基)-4-氧代-9-(三氟甲基)-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂~~葸~~-3-基)-2-(甲基氨基)丙酰胺盐酸盐;

[0313] (S)-N-((S)-9-溴-5-((2-甲基萘-1-基)甲基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂~~葸~~-3-基)-2-(甲基氨基)丙酰胺盐酸盐;

[0314] (S)-5-((2-甲氧基萘-1-基)甲基)-3-((S)-2-(甲基氨基)丙酰胺基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂~~葸~~-9-甲酸三氟乙酸盐,和

[0315] (S)-N-((S)-5-((6-溴-2-甲氧基萘-1-基)甲基)-9-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂~~葸~~-3-基)-2-(甲基氨基)丙酰胺盐酸盐。

[0316] 本发明的一方面涉及式I化合物,其中W为H和X为甲基、甲基-d₃、乙基、乙基-d₅、正丙基、2-羟基乙基、环丁基或氧杂环丁烷-3-基。

[0317] 在另一个方面,本发明涉及式I化合物,其中Y为甲基、乙基、羟基甲基,或1-羟基乙基。

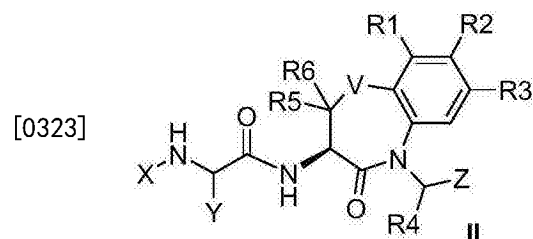
[0318] 在另一个方面,本发明涉及式I化合物,其中R₁为H、C₁₋₆-烷基、氰基,或卤素。

[0319] 在另一个方面,本发明涉及式I化合物,其中R₂为H、C₁₋₆-烷基、卤素、氰基,或烷氧基。

[0320] 在另一个方面,本发明涉及式I化合物,其中R₃为H、C₁₋₆-烷基、卤素、氰基,或C₁₋₆-烷氧基。在另一个方面,本发明涉及式I化合物,其中R₄为H或C₁₋₆-烷基。

[0321] 在另一个方面,本发明涉及式I化合物,其中Z为芳基或芳基-C₁₋₆-烷基-双环。

[0322] 本发明的另一方面涉及式II化合物:



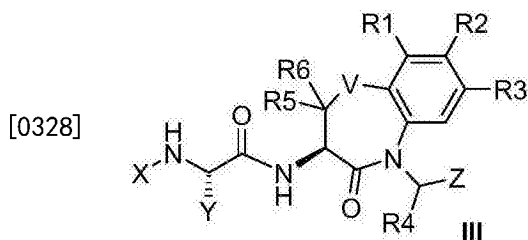
[0324] 其中:

[0325] X选自C₁₋₆-烷基、芳基-C₁₋₆-烷基、C₃₋₇-环烷基-C₁₋₆-烷基、C₂₋₆-烯基C₁₋₆-烷基或C₂₋₆-炔基C₁₋₆-烷基;Y选自C₁₋₆-烷基或C₃₋₇-环烷基-C₁₋₆-烷基;R₁选自H、卤素、C₁₋₆-烷基、芳基、芳基-C₁₋₆-烷基、C₃₋₇-环烷基-C₁₋₆-烷基、酰基、OR₇、SR₇、NR₈R₉、N-酰基、N-磺酰基、氰基或SO₂R₁₀;R₂选自H、卤素、C₁₋₆-烷基、芳基、芳基-C₁₋₆-烷基、C₃₋₇-环烷基-C₁₋₆-烷基、酰基、OR₇、SR₇、NR₈R₉、N-酰基、N-磺酰基、氰基或SO₂R₁₀;R₃选自H、卤素、C₁₋₆-烷基、芳基、芳基-C₁₋₆-烷基、C₃₋₇-环烷基-C₁₋₆-烷基、酰基、OR₇、SR₇、NR₈R₉、N-酰基、N-磺酰基、氰基或SO₂R₁₀;R₄选自H或C₁₋₆-烷基;R₅和R₆相同或不同,并独立地选自H、C₁₋₆-烷基、芳基或C₃₋₇-环烷基,或R₅和R₆连同它们连接的碳一起可以形成C₃₋₇-碳环或杂环,条件是R₅和R₆不同时为氢;V选自S或O;Z选自芳基、杂芳基、多环芳香基团、多环杂芳香基团、混合的芳基和非-芳基多环或混合的芳基和非-芳基杂多环;R₇选自C₁₋₆-烷基、芳基、杂芳基或磺酰基;R₈和R₉相同或不同,并独立地选自H、C₁₋₆-烷基、芳基、芳基-C₁₋₆-烷基或杂芳基-C₁₋₆-烷基;R₁₀选自C₁₋₆-烷基、芳

基、杂环基或芳基-C₁₋₆-烷基；

[0326] 或其药学上可接受的盐。

[0327] 本发明的另一方面为式III化合物：



[0329] 其中：

[0330] X选自C₁₋₆-烷基、芳基-C₁₋₆-烷基或C₃₋₇-环烷基-C₁₋₆-烷基；Y选自C₁₋₆-烷基或C₃₋₇-环烷基-C₁₋₆-烷基；R₁选自H、卤素、C₁₋₆-烷基、酰基、OR₇、N-酰基、N-磺酰基、氰基或SO₂R₁₀；R₂选自H、卤素、C₁₋₆-烷基、酰基、OR₇、N-酰基、N-磺酰基、氰基或SO₂R₁₀；R₃选自H、卤素、C₁₋₆-烷基、酰基、OR₇、N-酰基、N-磺酰基、氰基或SO₂R₁₀；R₄选自H或C₁₋₆-烷基；R₅和R₆相同或不同，并独立地选自H或C₁₋₆-烷基，但不同时为氢，或R₅和R₆连同它们连接的碳一起可以形成C₃₋₆-碳环或杂环；V选自S或O；Z选自芳基、杂芳基、多环芳香基团或多环杂芳香基团；R₇选自C₁₋₆-烷基、芳基、杂芳基或磺酰基；R₁₀选自C₁₋₆-烷基、芳基、杂环基或芳基-C₁₋₆-烷基；

[0331] 或其药学上可接受的盐。

[0332] 本发明的另一方面为式III化合物

[0333] 其中：

[0334] X选自甲基、乙基、甲基-d₃、乙基-d₅、正丙基；异丙基、2-羟基乙基、3-羟基丙基、环丙基、甲基环丙基、环丁基、环戊基或氧杂环丁烷-3-基；

[0335] Y选自甲基、乙基、环丙基、羟基甲基、(S)-1-羟基乙基或(R)-1-羟基乙基；R₁选自H、卤素、C₁₋₆-烷基、酰基、OR₇、N-酰基、N-磺酰基或氰基；R₂选自H、卤素、C₁₋₆-烷基、酰基、OR₇、N-酰基、N-磺酰基或氰基；R₃选自H、卤素、C₁₋₆-烷基、酰基、OR₇、N-酰基、N-磺酰基或氰基；R₄选自H或C₁₋₆-烷基；R₅和R₆相同或不同，并独立地选自H或C₁₋₆-烷基，但不同时为氢，或R₅和R₆连同它们连接的碳一起可以形成C₃₋₆-碳环或杂环；V选自S或O；Z选自芳基、杂芳基、多环芳香基团或多环杂芳香基团；R₇选自C₁₋₆-烷基、芳基、杂芳基或磺酰基；

[0336] 或其药学上可接受的盐。

[0337] 本发明的另一方面为式III化合物

[0338] 其中：

[0339] X选自甲基、乙基、甲基-d₃、乙基-d₅或2-羟基乙基；Y选自甲基、乙基、环丙基、羟基甲基或(S)-1-羟基乙基；R₁选自H、卤素、C₁₋₆-烷基、酰基、N-酰基、N-磺酰基或氰基；R₂选自H、卤素、C₁₋₆-烷基、酰基、N-酰基、N-磺酰基或氰基；R₃选自H、卤素、C₁₋₆-烷基、酰基、N-酰基、N-磺酰基或氰基；R₄选自H、甲基或乙基；R₅和R₆相同或不同，并独立地选自H或C₁₋₆-烷基，但不同时为氢，或R₅和R₆连同它们连接的碳一起可以形成C₃₋₆-碳环或杂环；V选自S或O；Z选自芳基、杂芳基、多环芳香基团或多环杂芳香基团；

[0340] 或其药学上可接受的盐。

[0341] 本发明的另一方面涉及式III化合物

[0342] 其中：

[0343] X选自甲基、乙基、甲基-d3、乙基-d5或2-羟基乙基;Y选自甲基、乙基、羟基甲基或(S)-1-羟基乙基;R1选自H、F、Cl、Br、甲酰胺、N-酰基、N-磺酰基或氰基;R2选自H、F、Cl、Br、甲酰胺、N-酰基、N-磺酰基或氰基;R3选自H、F、Cl、Br、甲酰胺、N-酰基、N-磺酰基或氰基;R4为H;R5和R6相同或不同,并独立地选自H或C₁₋₆-烷基,但不同时为氢,或R5和R6连同它们连接的碳一起可以形成C₃₋₆碳环或杂环;V选自S或O;Z选自芳基、杂芳基、多环芳香基团或多环杂芳香基团;

[0344] 或其药学上可接受的盐。

[0345] 本发明的又一方面涉及式III化合物

[0346] 其中:

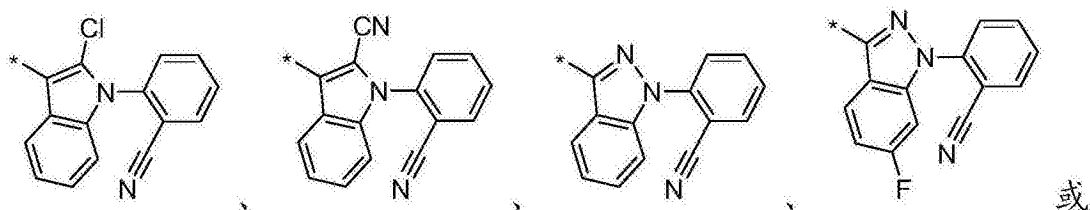
[0347] X选自甲基、乙基、甲基-d3或乙基-d5;Y选自甲基、乙基、羟基甲基或(S)-1-羟基乙基;R1选自H、F、Cl、Br、甲酰胺、N-酰基、N-磺酰基或氰基;R2选自H、F、Cl、Br、甲酰胺、N-酰基、N-磺酰基或氰基;R3选自H、F、Cl、Br或氰基;R4为H;R5和R6相同或不同,并独立地选自H或C₁₋₆-烷基,但不同时为氢,或R5和R6连同它们连接的碳一起可以形成C₃₋₆-碳环或杂环;V为O;Z选自2,5-二取代的苯基、2-取代的-萘-1-基、2,5-二取代的-萘-1-基、2,6-二取代的-萘-1-基、2,7-二取代的-萘-1-基、5-取代的-萘-1-基、1-取代的-1H-吡啶-3-基、苯并[d]异噁唑-3-基、4-喹啉基、5-喹啉基、3-取代的-喹啉-4-基、1,2-二取代的-吡啶-3-基、1,6-二取代的-1H-吡啶-3-基、1-取代的-1,3-二氢-吡啶-2-酮-4-基、1,6-1H-喹啉-2-酮-4-基、2-取代的-2,3-二氢-1H-异吡啶-4-基、2-(4-甲基-吡啶-1-基)-苯甲腈或1-取代的-吡啶-4-基;

[0348] 或其药学上可接受的盐。

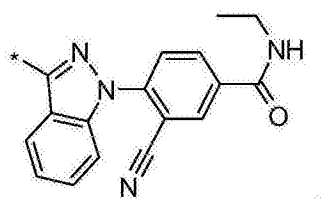
[0349] 本发明的另一方面涉及式III化合物

[0350] 其中:

[0351] X选自甲基、乙基、甲基-d3或乙基-d5;Y选自甲基、乙基、羟基甲基或(S)-1-羟基乙基;R1选自H、F、Cl、Br、甲酰胺、N-酰基、N-磺酰基或氰基;R2选自H、F、Cl、Br、甲酰胺、N-酰基、N-磺酰基或氰基;R3选自H、F、Cl、Br或氰基;R4为H;R5和R6为甲基或H,但不同时为氢;V为O;Z选自5-溴-2-甲氧基萘-1-基、6-溴-2-(d3-甲氧基)-萘-1-基、6-溴-2-甲氧基-萘-1-基、3-甲氧基-喹啉-4-基、喹啉-4-基、2-(2,2,2-三氟乙氧基)萘-1-基、2-二氟甲氧基-萘-1-基、



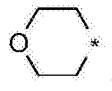
[0352]

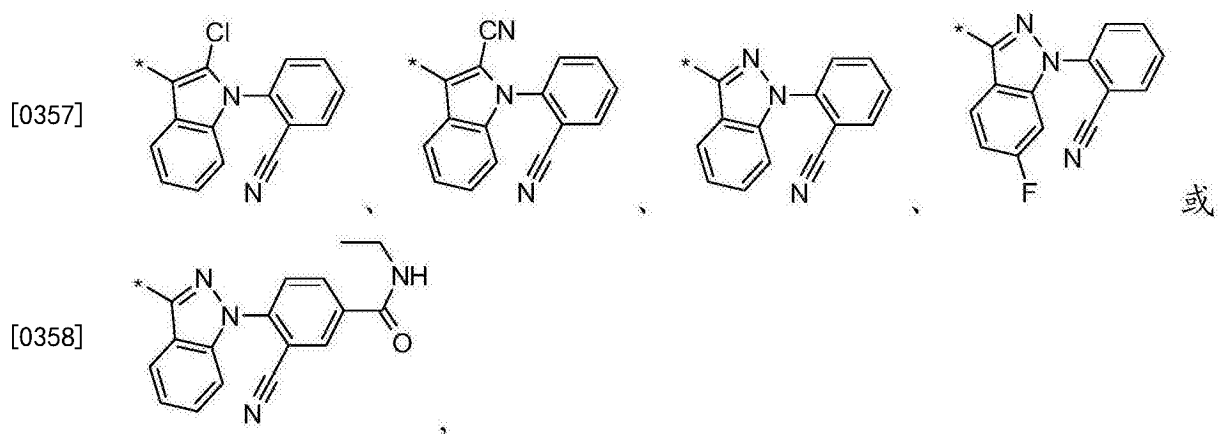


[0353] 或其药学上可接受的盐。

[0354] 本发明的又一方面涉及式III化合物

[0355] 其中：

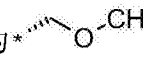
[0356] X选自甲基、乙基、甲基-d3或乙基-d5；Y选自甲基、乙基、羟基甲基或(S)-1-羟基乙基；R1选自H、F、Cl、Br、甲酰胺、N-酰基、N-磺酰基或氰基；R2选自H、F、Cl、Br、甲酰胺、N-酰基、N-磺酰基或氰基；R3选自H、F、Cl、Br或氰基；R4为H；R5和R6一起形成环，其选自或；V为0；Z选自5-溴-2-甲氧基萘-1-基、6-溴-2-(d3-甲氧基)-萘-1-基、6-溴-2-甲氧基-萘-1-基、3-甲氧基-喹啉-4-基、喹啉-4-基、2-(2,2,2-三氟乙氧基)萘-1-基、2-二氟甲氧基-萘-1-基、

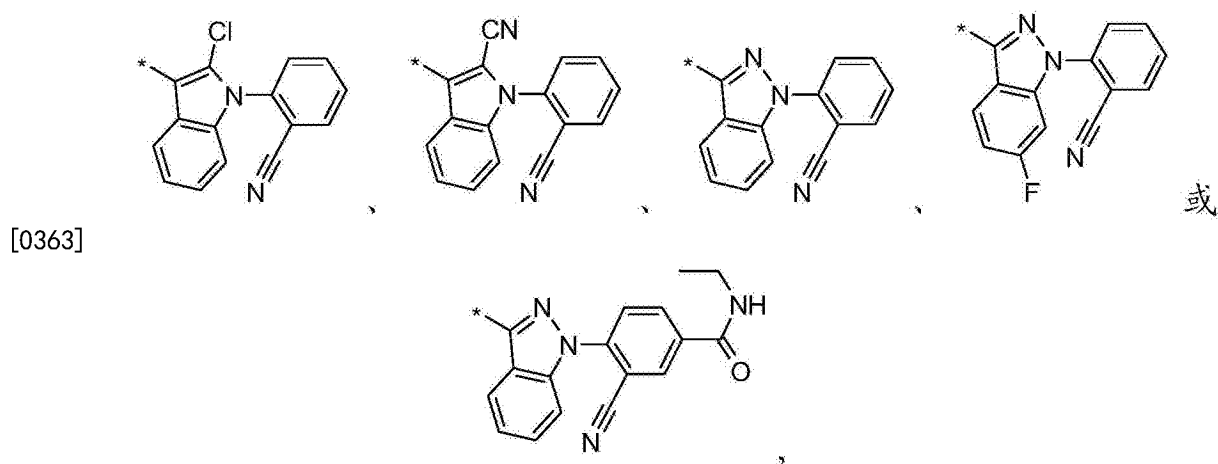


[0359] 或其药学上可接受的盐。

[0360] 本发明的另一方面涉及式III化合物

[0361] 其中：

[0362] X选自甲基、乙基、甲基-d3或乙基-d5；Y选自甲基、乙基、羟基甲基或(S)-1-羟基乙基；R1选自H、F、Cl、Br、甲酰胺、N-酰基、N-磺酰基或氰基；R2选自H、F、Cl、Br、甲酰胺、N-酰基、N-磺酰基或氰基；R3选自H、F、Cl、Br或氰基；R4为H；R5为，R6为，V为0；Z选自5-溴-2-甲氧基萘-1-基、6-溴-2-(d3-甲氧基)-萘-1-基、6-溴-2-甲氧基-萘-1-基、3-甲氧基-喹啉-4-基、喹啉-4-基、2-(2,2,2-三氟乙氧基)萘-1-基、2-二氟甲氧基-萘-1-基、

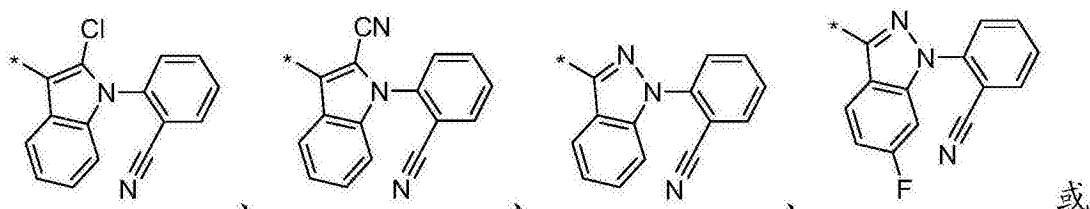


[0364] 或其药学上可接受的盐。

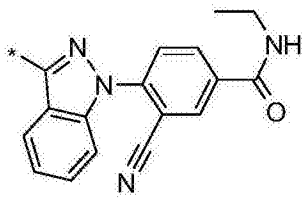
[0365] 本发明的另一方面涉及式III化合物

[0366] 其中：

[0367] X选自甲基、乙基、甲基-d3或乙基-d5；Y选自甲基、乙基、羟基甲基或(S)-1-羟基乙基；R1选自H、F、Cl、Br、甲酰胺、N-酰基、N-磺酰基或氰基；R2选自H、F、Cl、Br、甲酰胺、N-酰基、N-磺酰基或氰基；R3选自H、F、Cl、Br或氰基；R4为H；R5为 H ，R6为 CH_3 ，V为0；Z选自5-溴-2-甲氧基萘-1-基、6-溴-2-(d3-甲氧基)-萘-1-基、6-溴-2-甲氧基-萘-1-基、3-甲氧基-喹啉-4-基、喹啉-4-基、2-(2,2,2-三氟乙氧基)萘-1-基、2-二氟甲氧基-萘-1-基、



[0368]



[0369] 或其药学上可接受的盐。

[0370] 本发明的另一方面涉及下式化合物

[0371] (2S)-N-(5-((6-溴-2-甲氧基萘-1-基)甲基)-(3S)-4-氧代-4,5-二氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-2,1'-环己烷]-3-基)-2-(甲基氨基)丙酰胺盐酸盐；

[0372] 6-甲氧基-5-(((S)-3-((S)-2-(甲基氨基)丙酰胺基)-4-氧代-2',3',5',6'-四氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-2,4'-吡喃]-5(4H)-基)甲基)-2-萘甲酸三氟乙酸盐；

[0373] 6-甲氧基-5-(((S)-3-((S)-2-(甲基氨基)丙酰胺基)-4-氧代-2',3',5',6'-四氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-2,4'-吡喃]-5(4H)-基)甲基)-N-(甲基磺酰基)-2-萘甲酰胺三氟乙酸盐；

[0374] (R)-N-[(S)-5-(6-溴-2-甲氧基-萘-1-基甲基)-2,2-二甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢-苯并[b][1,4]硫杂氮杂萘-3-基]-2-甲基氨基-丙酰胺盐酸盐

[0375] (S)-N-(5-苄基-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]硫杂氮杂萘-3-基)-2-甲基氨基丙酰胺盐酸盐；

[0376] N-(5-苄基-1,1,4-三氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]硫杂氮杂萘-3-基)-2-(S)-(甲基氨基)丙酰胺盐酸盐；

[0377] N-(5-(4-苄基-丁基)-1,1,4-三氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]硫杂氮杂萘-3-基)-2-(S)-(甲基氨基)丙酰胺盐酸盐；

[0378] N-(5-联苯-3-基甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢-苯并[b][1,4]硫杂氮杂萘-3-基)-2-(S)-甲基氨基-丙酰胺盐酸盐；

[0379] (2S)-N-(5-((6-溴-2-甲氧基萘-1-基)甲基)-(3R)-8,9-二氟-4-氧代-2',3',5',6'-四氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-2,4'-吡喃]-3-基)-2-(甲基氨基)丙酰胺盐酸盐;

[0380] (2S)-N-(5-((6-溴-2-甲氧基萘-1-基)甲基)-(3S)-8,9-二氟-4-氧代-2',3',5',6'-四氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-2,4'-吡喃]-3-基)-2-(甲基氨基)丙酰胺盐酸盐;

[0381] (2S)-N-(5-((6-溴-2-甲氧基萘-1-基)甲基)-(3R)-9-氟-4-氧代-2',3',5',6'-四氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-2,4'-吡喃]-3-基)-2-(甲基氨基)丙酰胺盐酸盐;

[0382] (2S)-N-(5-((6-溴-2-甲氧基萘-1-基)甲基)-(3S)-9-氟-4-氧代-2',3',5',6'-四氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-2,4'-吡喃]-3-基)-2-(甲基氨基)丙酰胺盐酸盐;

[0383] (2S)-N-(5-((6-溴-2-甲氧基萘-1-基)甲基)-(3R)-9-氟-4-氧代-2',3',5',6'-四氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-2,4'-吡喃]-3-基)-2-(甲基氨基)丁酰胺盐酸盐;

[0384] (2S)-N-(5-((6-溴-2-甲氧基萘-1-基)甲基)-(3S)-9-氟-4-氧代-2',3',5',6'-四氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-2,4'-吡喃]-3-基)-2-(甲基氨基)丁酰胺盐酸盐;

[0385] (2S)-N-(5-((6-溴-2-甲氧基萘-1-基)甲基)-(3S)-8-氟-4-氧代-2',3',5',6'-四氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-2,4'-吡喃]-3-基)-2-(甲基氨基)丙酰胺盐酸盐;

[0386] (2S)-N-(5-((6-溴-2-甲氧基萘-1-基)甲基)-(3S)-8-氟-4-氧代-2',3',5',6'-四氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-2,4'-吡喃]-3-基)-2-(甲基氨基)丁酰胺盐酸盐;

[0387] (S)-N-((S)-5-((6-溴-2-甲氧基萘-1-基)甲基)-4-氧代-2',3',4,5,5',6'-六氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-2,4'-吡喃]-3-基)-2-(2-羟基乙基氨基)丙酰胺;

[0388] (2S)-N-(5-((3-甲氧基喹啉-N-氧化物-4-基)甲基)-(3S)-4-氧代-2',3',5',6'-四氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-2,4'-吡喃]-3-基)-2-(甲基氨基)丙酰胺;

[0389] (2S)-N-(5-((6-溴-2-甲氧基萘-1-基)甲基)-(3S)-4-氧代-2',3',5',6'-四氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-2,4'-吡喃]-3-基)-2-(甲基-d3-氨基)丙酰胺盐酸盐;

[0390] (2S)-N-(5-((6-溴-2-(甲氧基-d3)-萘-1-基)甲基)-(3S)-4-氧代-2',3',5',6'-四氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-2,4'-吡喃]-3-基)-2-(甲基-d3-氨基)丙酰胺盐酸盐;

[0391] (R)-N-((S)-5-((6-溴-2-甲氧基萘-1-基)甲基)-4-氧代-2',3',4,5,5',6'-六氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-2,4'-吡喃]-3-基)-2-氨基丙酰胺;

[0392] (S)-N-((S)-5-((6-溴-2-甲氧基萘-1-基)甲基)-4-氧代-2',3',4,5,5',6'-六氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-2,4'-吡喃]-3-基)-2-氨基丙酰胺;

[0393] (S)-N-((R)-9-[2-(2-甲氧基-乙氧基)-乙酰基氨基]-5-萘-1-基甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢-苯并[b][1,4]硫杂氮杂萘-3-基)-2-甲基氨基-丙酰胺盐酸盐;

[0394] 1-乙酰基-哌啶-4-甲酸[(R)-3-((S)-2-甲基氨基-丙酰基氨基)-5-萘-1-基甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢-苯并[b][1,4]硫杂氮杂萘-9-基]-酰胺;

[0395] 5-氧代-己酸[(R)-3-((S)-2-甲基氨基-丙酰基氨基)-5-萘-1-基甲基-4-氧代-2,

3,4,5-四氢-苯并[b][1,4]硫杂氮杂~~葸~~-9-基]-酰胺盐酸盐;

[0396] 3,4,5-三甲氧基-N-[(R)-3-((S)-2-甲基氨基-丙酰基氨基)-5-萘-1-基甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢-苯并[b][1,4]硫杂氮杂~~葸~~-9-基]-苯甲酰胺盐酸盐;

[0397] 6-氧代-庚酸[(R)-3-((S)-2-甲基氨基-丙酰基氨基)-5-萘-1-基甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢-苯并[b][1,4]硫杂氮杂~~葸~~-9-基]-酰胺盐酸盐;

[0398] (S)-N-((R)-9-氨基-5-萘-1-基甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢-苯并[b][1,4]硫杂氮杂~~葸~~-3-基)-2-甲基氨基-丙酰胺盐酸盐;

[0399] N-[(R)-3-((S)-2-甲基氨基-丙酰基氨基)-5-萘-1-基甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢-苯并[b][1,4]硫杂氮杂~~葸~~-9-基]-苯甲酰胺盐酸盐;

[0400] (S)-N-[(S)-9-(6-溴-2-甲氧基-萘-1-基甲基)-8-氧代-6,7,8,9-四氢-5-氧杂-9-氮杂-苯并环庚三烯-7-基]-2-甲基氨基-丙酰胺三氟乙酸盐;

[0401] (S)-N-[(S)-9-(6-环丙基-2-甲氧基-萘-1-基甲基)-8-氧代-6,7,8,9-四氢-5-氧杂-9-氮杂-苯并环庚三烯-7-基]-2-甲基氨基-丙酰胺三氟乙酸盐;

[0402] 6-甲氧基-5-(((S)-3-((S)-2-(甲基氨基)丙酰胺基)-4-氧代-3,4-二氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂~~葸~~-5(2H)-基)甲基)-2-萘甲酸甲酯三氟乙酸盐;

[0403] 6-甲氧基-5-(((S)-3-((S)-2-(甲基氨基)丙酰胺基)-4-氧代-3,4-二氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂~~葸~~-5(2H)-基)甲基)-2-萘甲酸三氟乙酸盐;

[0404] 6-甲氧基-7-[(S)-7-((S)-2-甲基氨基-丙酰基氨基)-8-氧代-7,8-二氢-6H-5-氧杂-9-氮杂-苯并环庚三烯-9-基甲基]-萘-2-甲酸(2-羟基-乙基)-甲基-酰胺;

[0405] 3-({6-甲氧基-7-[(S)-7-((S)-2-甲基氨基-丙酰基氨基)-8-氧代-7,8-二氢-6H-5-氧杂-9-氮杂-苯并环庚三烯-9-基甲基]-萘-2-羰基}-氨基)-丙酸三氟乙酸盐;

[0406] 6-甲氧基-7-[(S)-7-((S)-2-甲基氨基-丙酰基氨基)-8-氧代-7,8-二氢-6H-5-氧杂-9-氮杂-苯并环庚三烯-9-基甲基]-萘-2-甲酸二甲基酰胺三氟乙酸盐;

[0407] (S)-N-[(S)-9-(7-溴-3-甲氧基-萘-2-基甲基)-3-甲基-8-氧代-6,7,8,9-四氢-5-氧杂-9-氮杂-苯并环庚三烯-7-基]-2-甲基氨基-丙酰胺三氟乙酸盐;

[0408] (2S,3R)-2-氨基-N-[(S)-9-(7-溴-3-甲氧基-萘-2-基甲基)-3-甲基-8-氧代-6,7,8,9-四氢-5-氧杂-9-氮杂-苯并环庚三烯-7-基]-3-羟基-丁酰胺三氟乙酸盐;

[0409] (2S,3S)-2-氨基-N-[(S)-9-(7-溴-3-甲氧基-萘-2-基甲基)-3-甲基-8-氧代-6,7,8,9-四氢-5-氧杂-9-氮杂-苯并环庚三烯-7-基]-3-羟基-丁酰胺三氟乙酸盐;

[0410] (S)-N-((2S,3S)-5-((6-溴-2-甲氧基萘-1-基)甲基)-2,8-二甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂~~葸~~-3-基)-2-(甲基氨基)丙酰胺三氟乙酸盐;

[0411] 5-(((2S,3S)-2,8-二甲基-3-((S)-2-(甲基氨基)丙酰胺基)-4-氧代-3,4-二氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂~~葸~~-5(2H)-基)甲基)-6-甲氧基-2-萘甲酸甲酯三氟乙酸盐;

[0412] (2S,3S)-2-氨基-N-[(6S,7S)-9-(6-溴-2-甲氧基-萘-1-基甲基)-3,6-二甲基-8-氧代-6,7,8,9-四氢-5-氧杂-9-氮杂-苯并环庚三烯-7-基]-3-羟基-丁酰胺三氟乙酸盐;

[0413] (S)-N-((S)-5-((6-溴-2-甲氧基萘-1-基)甲基)-4-氧代-7-(三氟甲基)-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂~~葸~~-3-基)-2-(甲基氨基)丙酰胺三氟乙酸盐;

[0414] (S)-N-[(6S,7S)-9-(6-溴-2-甲氧基-萘-1-基甲基)-6-甲基-8-氧代-2-三氟甲基-6,7,8,9-四氢-5-氧杂-9-氮杂-苯并环庚三烯-7-基]-2-甲基氨基-丙酰胺三氟乙酸盐;

[0415] (S)-2-甲基氨基-N-[(S)-9-(2-甲基-萘-1-基甲基)-8-氧代-6,7,8,9-四氢-5-氧杂-9-氮杂-苯并环庚三烯-7-基]-丙酰胺;

[0416] (S)-N-((S)-5-(2-氯苄基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂葑-3-基)-2-(甲基氨基)丙酰胺;

[0417] (S)-N-((S)-5-(3-氯苄基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂葑-3-基)-2-(甲基氨基)丙酰胺;

[0418] (S)-N-((S)-5-(4-氯苄基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂葑-3-基)-2-(甲基氨基)丙酰胺;

[0419] (S)-5-((6-溴-2-甲氧基萘-1-基)甲基)-3-((S)-2-(甲基氨基)丙酰胺基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂葑-9-甲酸三氟乙酸盐;

[0420] 3-{[(S)-9-(6-溴-2-甲氧基-萘-1-基甲基)-7-((S)-2-甲基氨基-丙酰基氨基)-8-氧代-6,7,8,9-四氢-5-氧杂-9-氮杂-苯并环庚三烯-4-羰基]-氨基}-丙酸三氟乙酸盐;

[0421] 4-({[(S)-9-(6-溴-2-甲氧基-萘-1-基甲基)-7-((S)-2-甲基氨基-丙酰基氨基)-8-氧代-6,7,8,9-四氢-5-氧杂-9-氮杂-苯并环庚三烯-4-羰基]-氨基)-甲基)-苯甲酸甲酯;

[0422] (S)-5-((6-羧基-2-甲氧基萘-1-基)甲基)-3-((S)-2-(甲基氨基)丙酰胺基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂葑-9-甲酸三氟乙酸盐;

[0423] 5-(((S)-9-((2-羟基乙基)(甲基)氨基甲酰基)-3-((S)-2-(甲基氨基)丙酰胺基)-4-氧代-3,4-二氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂葑-5(2H)-基)甲基)-6-甲氧基-2-萘甲酸三氟乙酸盐;

[0424] (S)-5-((4-溴萘-1-基)甲基)-3-((S)-2-(甲基氨基)丙酰胺基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂葑-9-甲酸三氟乙酸盐;

[0425] (S)-N-((S)-5-((4-溴萘-1-基)甲基)-9-(4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-羰基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂葑-3-基)-2-(甲基氨基)丙酰胺;

[0426] (S)-N-((S)-5-((4-溴萘-1-基)甲基)-9-(4-(3-羟基丙基)哌嗪-1-羰基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂葑-3-基)-2-(甲基氨基)丙酰胺;

[0427] (S)-N-((S)-5-((2-氯-1-(2-氰基苯基)-1H-吡啶-3-基)甲基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂葑-3-基)-2-(甲基氨基)丙酰胺;

[0428] (S)-N-((S)-5-((1-(2-氰基苯基)-1H-吡啶-4-基)甲基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂葑-3-基)-2-(甲基氨基)丙酰胺;

[0429] (S)-N-((S)-5-((2-氯-1-(苯基磺酰基)-1H-吡啶-3-基)甲基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂葑-3-基)-2-(甲基氨基)丙酰胺;

[0430] (S)-N-((S)-5-((2-(甲基磺酰基)异吡啶啉-4-基)甲基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂葑-3-基)-2-(甲基氨基)丙酰胺盐酸盐;

[0431] (S)-N-((S)-5-((6-氟-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-基)甲基)-4-氧代-2,3,

4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂~~葸~~-3-基)-2-(甲基氨基)丙酰胺;

[0432] (S)-N-[(S)-9-(1-苄基-2-氯-1H-吡啶-3-基甲基)-8-氧代-6,7,8,9-四氢-5-氧杂-9-氮杂-苯并环庚三烯-7-基]-2-甲基氨基-丙酰胺;

[0433] (S)-N-((S)-5-((1-乙基-2-氧代吡啶啉-4-基)甲基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂~~葸~~-3-基)-2-(甲基氨基)丙酰胺;

[0434] (S)-2-氨基-N-((S)-5-((1-(2-氰基苯基)-1H-吡啶-3-基)甲基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂~~葸~~-3-基)丙酰胺;

[0435] (S)-N-((S)-5-((2-氰基-1-(2-氰基苯基)-1H-吡啶-3-基)甲基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂~~葸~~-3-基)-2-(甲基氨基)丙酰胺三氟乙酸盐;

[0436] (S)-N-((S)-5-((1-(2-氰基苯基)-1H-吡啶-3-基)甲基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂~~葸~~-3-基)-2-(氧杂环丁烷-3-基氨基)丙酰胺;

[0437] (S)-N-((S)-5-((1-(2-氰基苯基)-1H-吡啶-3-基)甲基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂~~葸~~-3-基)-2-(2-羟基-2-甲基丙基氨基)丙酰胺;

[0438] (S)-N-((S)-5-((1-(2-氰基苯基)-1H-吡啶-3-基)甲基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂~~葸~~-3-基)-2-(2-羟基乙基氨基)丙酰胺;

[0439] (S)-N-((S)-5-((1-(2-氰基苯基)-1H-吡啶-3-基)甲基)-4-氧代-2',3',4,5,5',6'-六氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂~~葸~~-2,4'-吡喃]-3-基)-2-(甲基氨基)丙酰胺;

[0440] (S)-N-((S)-5-((1-(2-氰基苯基)-1H-吡啶-3-基)甲基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂~~葸~~-3-基)-2-(乙基-d5-氨基)丙酰胺;

[0441] (S)-N-((S)-5-((1-(2-氰基苯基)-6-氟-1H-吡啶-3-基)甲基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂~~葸~~-3-基)-2-(乙基氨基)丙酰胺;

[0442] (S)-N-((S)-5-((6-溴-1-(2-氰基苯基)-1H-吡啶-3-基)甲基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂~~葸~~-3-基)-2-(甲基氨基)丙酰胺三氟乙酸盐;

[0443] (S)-N-((S)-5-((2-氰基-1-(2-氰基苯基)-1H-吡啶-3-基)甲基)-4-氧代-2',3',4,5,5',6'-六氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂~~葸~~-2,4'-吡喃]-3-基)-2-(甲基氨基)丙酰胺;

[0444] (2S)-N-((2S,3S)-5-((1-(2-氰基苯基)-1H-吡啶-3-基)甲基)-2-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂~~葸~~-3-基)-2-(乙基氨基)丙酰胺三氟乙酸盐;

[0445] (S)-N-((R)-5-((2-氰基-1-(2-氰基苯基)-1H-吡啶-3-基)甲基)-2,2-二甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]硫杂氮杂~~葸~~-3-基)-2-(乙基氨基)丙酰胺;

[0446] (S)-N-((2S,3S)-5-((2-氰基-1-(2-氰基苯基)-1H-吡啶-3-基)甲基)-2-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂~~葸~~-3-基)-2-(甲基氨基)丙酰胺;

[0447] (S)-N-((2S,3S)-5-((2-氰基-1-(2-氰基苯基)-1H-吡啶-3-基)甲基)-2-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂~~葸~~-3-基)-2-(乙基氨基)丙酰胺;

[0448] (S)-N-((S)-8-溴-5-((1-(2-氰基苯基)-1H-吡啶-3-基)甲基)-4-氧代-2',3',4,5,5',6'-六氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂~~葸~~-2,4'-吡喃]-3-基)-2-(甲基氨基)丙酰胺;

胺三氟乙酸盐；

[0449] (S)-N-((S)-8-氰基-5-((1-(2-氰基苯基)-1H-吡啶-3-基)甲基)-4-氧代-2',3',4,5,5',6'-六氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂_{4,5}-2,4'-吡喃]-3-基)-2-(甲基氨基)丙酰胺-2,2,2-三氟乙酸盐；

[0450] 3-氰基-4-(3-(((2S,3S)-2-甲基-3-((S)-2-(甲基氨基)丙酰胺基)-4-氧代-3,4-二氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂_{4,5}-5(2H)-基)甲基)-1H-吡啶-1-基)苯甲酸三氟乙酸盐；

[0451] 3-氰基-N-乙基-4-(3-(((2S,3S)-2-甲基-3-((S)-2-(甲基氨基)丙酰胺基)-4-氧代-3,4-二氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂_{4,5}-5(2H)-基)甲基)-1H-吡啶-1-基)苯甲酰胺三氟乙酸盐；

[0452] (S)-N-((S)-5-((6-溴-2-甲氧基萘-1-基)甲基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂_{4,5}-3-基)-2-(甲基氨基)丁酰胺盐酸盐；

[0453] (S)-N-((S)-5-((6-溴-2-甲氧基萘-1-基)甲基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂_{4,5}-3-基)-2-(2-羟基乙基氨基)丁酰胺三氟乙酸盐；

[0454] (S)-N-((S)-5-(苯并[d]异噁唑-3-基甲基)-4-氧代-2',3',4,5,5',6'-六氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂_{4,5}-2,4'-吡喃]-3-基)-2-(甲基氨基)丙酰胺盐酸盐；

[0455] (S)-N-((S)-5-((2-(二氟甲氧基)萘-1-基)甲基)-4-氧代-2',3',4,5,5',6'-六氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂_{4,5}-2,4'-吡喃]-3-基)-2-(甲基氨基)丙酰胺盐酸盐；

[0456] (S)-N-((R)-5-((2-(二氟甲氧基)萘-1-基)甲基)-4-氧代-2',3',4,5,5',6'-六氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂_{4,5}-2,4'-吡喃]-3-基)-2-(甲基氨基)丙酰胺盐酸盐；

[0457] (S)-N-((S)-5-((6-溴-2-甲氧基萘-1-基)甲基)-9-氟-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂_{4,5}-3-基)-2-(甲基氨基)丙酰胺盐酸盐；

[0458] (S)-N-((S)-5-((6-溴-2-甲氧基萘-1-基)甲基)-4-氧代-9-(三氟甲基)-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂_{4,5}-3-基)-2-(甲基氨基)丙酰胺盐酸盐；

[0459] (S)-2-(甲基氨基)-N-((S)-5-((2-甲基萘-1-基)甲基)-4-氧代-9-(三氟甲基)-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂_{4,5}-3-基)丙酰胺盐酸盐；

[0460] (S)-N-((S)-5-(苯并[d]异噁唑-3-基甲基)-4-氧代-9-(三氟甲基)-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂_{4,5}-3-基)-2-(甲基氨基)丙酰胺盐酸盐；

[0461] (S)-N-((S)-9-溴-5-((2-甲基萘-1-基)甲基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂_{4,5}-3-基)-2-(甲基氨基)丙酰胺盐酸盐；

[0462] (S)-5-((2-甲氧基萘-1-基)甲基)-3-((S)-2-(甲基氨基)丙酰胺基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂_{4,5}-9-甲酸三氟乙酸盐，和

[0463] (S)-N-((S)-5-((6-溴-2-甲氧基萘-1-基)甲基)-9-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂_{4,5}-3-基)-2-(甲基氨基)丙酰胺盐酸盐。

[0464] 本发明优选的方面为下式化合物：

[0465] (2S)-N-(5-((6-溴-2-甲氧基萘-1-基)甲基)-2,2-二甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂_{4,5}-3-基)-2-(甲基氨基)丙酰胺盐酸盐；

- [0466] (2S)-N-(5-((6-溴-2-甲氧基萘-1-基)甲基)-4-氧代-4,5-二氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂 䈔 -2,3'-氧杂环丁烷]-3-基)-2-(甲基氨基)丙酰胺2,2,2-三氟乙酸盐;
- [0467] (2S)-N-(5-((6-溴-2-甲氧基萘-1-基)甲基)-2-(甲氧基甲基)-2-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂 䈔 -3-基)-2-(甲基氨基)丙酰胺盐酸盐;
- [0468] (2S,3S)-2-氨基-N-(5-((6-溴-2-甲氧基萘-1-基)甲基)-4-氧代-2',3',4,5,5',6'-六氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂 䈔 -2,4'-吡喃]-3-基)-3-羟基丁酰胺盐酸盐;
- [0469] (S)-N-((S)-5-((3-甲氧基喹啉-4-基)甲基)-4-氧代-2',3',4,5,5',6'-六氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂 䈔 -2,4'-吡喃]-3-基)-2-(甲基氨基)丙酰胺二盐酸盐;
- [0470] (S)-2-(甲基氨基)-N-((S)-4-氧代-5-(喹啉-4-基甲基)-2',3',4,5,5',6'-六氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂 䈔 -2,4'-吡喃]-3-基)丙酰胺二盐酸盐;
- [0471] (S)-2-(甲基氨基)-N-((S)-4-氧代-5-((2-(2,2,2-三氟乙氧基)萘-1-基)甲基)-2',3',4,5,5',6'-六氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂 䈔 -2,4'-吡喃]-3-基)丙酰胺盐酸盐;
- [0472] (S)-N-((S)-5-((2-氯-1-(2-氰基苯基)-1H-吡啶-3-基)甲基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂 䈔 -3-基)-2-(甲基氨基)丙酰胺;
- [0473] (S)-N-((S)-5-((2-氰基-1-(2-氰基苯基)-1H-吡啶-3-基)甲基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂 䈔 -3-基)-2-(甲基氨基)丙酰胺三氟乙酸盐;
- [0474] (S)-N-((S)-5-((6-溴-2-甲氧基萘-1-基)甲基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂 䈔 -3-基)-2-(2-羟基乙基氨基)丁酰胺三氟乙酸盐;
- [0475] (S)-N-((S)-5-((2-(二氟甲氧基)萘-1-基)甲基)-4-氧代-2',3',4,5,5',6'-六氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂 䈔 -2,4'-吡喃]-3-基)-2-(甲基氨基)丙酰胺盐酸盐;
- [0476] (S)-N-((S)-5-((1-(2-氰基苯基)-1H-吡啶-3-基)甲基)-4-氧代-2',3',4,5,5',6'-六氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂 䈔 -2,4'-吡喃]-3-基)-2-(甲基氨基)丙酰胺;
- [0477] (S)-N-((S)-5-((1-(2-氰基苯基)-1H-吡啶-3-基)甲基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂 䈔 -3-基)-2-(2-羟基乙基氨基)丙酰胺;
- [0478] (S)-N-((S)-5-((1-(2-氰基苯基)-1H-吡啶-3-基)甲基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂 䈔 -3-基)-2-(乙基-d5-氨基)丙酰胺;
- [0479] (S)-N-((S)-5-((1-(2-氰基苯基)-6-氟-1H-吡啶-3-基)甲基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂 䈔 -3-基)-2-(乙基氨基)丙酰胺;
- [0480] (S)-N-((S)-5-((2-氰基-1-(2-氰基苯基)-1H-吡啶-3-基)甲基)-4-氧代-2',3',4,5,5',6'-六氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂 䈔 -2,4'-吡喃]-3-基)-2-(甲基氨基)丙酰胺;
- [0481] (2S)-N-((2S,3S)-5-((1-(2-氰基苯基)-1H-吡啶-3-基)甲基)-2-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂 䈔 -3-基)-2-(乙基氨基)丙酰胺三氟乙酸盐;
- [0482] (S)-N-((2S,3S)-5-((2-氰基-1-(2-氰基苯基)-1H-吡啶-3-基)甲基)-2-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂 䈔 -3-基)-2-(甲基氨基)丙酰胺;

[0483] (S)-N-((2S,3S)-5-((2-氰基-1-(2-氰基苯基)-1H-吡啶-3-基)甲基)-2-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂䓬-3-基)-2-(乙基氨基)丙酰胺;

[0484] (S)-N-((S)-8-氰基-5-((1-(2-氰基苯基)-1H-吡啶-3-基)甲基)-4-氧代-2',3',4,5,5',6'-六氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂䓬-2,4'-吡喃]-3-基)-2-(甲基氨基)丙酰胺2,2,2-三氟乙酸盐,和

[0485] 3-氰基-N-乙基-4-(3-(((2S,3S)-2-甲基-3-((S)-2-(甲基氨基)丙酰胺基)-4-氧代-3,4-二氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂䓬-5(2H)-基)甲基)-1H-吡啶-1-基)苯甲酰胺三氟乙酸盐。

[0486] 本发明的具体方面涉及本文所述的化合物,其用作治疗活性物质。

[0487] 本发明的具体方面涉及权利要求1-20中任一项的化合物,其用于治疗或预防癌症。

[0488] 本发明的具体方面涉及包含本文所述的化合物和治疗惰性载体的药物组合物。

[0489] 本发明的具体方面涉及本文所述的化合物用于治疗或预防癌症的用途。

[0490] 本发明的具体方面涉及本文所述的化合物在制备用于治疗或预防癌症的药物中的用途。

[0491] 本发明的具体方面涉及治疗或预防癌症的方法,该方法包括给药有效量的本文所述的化合物。

[0492] 定义

[0493] 本文所用以下术语具有以下定义。

[0494] 术语“烷基”是指具有1至大约12个碳原子的直链或支链饱和烃基,包括1至大约7个碳原子和1至6个碳原子的基团。在具体实施方式中,烷基取代基可为低级烷基取代基。术语“低级烷基”是指具有1至6个碳原子(C₁₋₆-烷基)、优选1至4个碳原子(C₁₋₄-烷基)的烷基基团。烷基基团的实例包括,但不限于,甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基和仲戊基。烷基基团可以任选富集氘,例如-CD₃、-CD₂CD₃等。

[0495] 本文所用的术语“烯基”是指含有至少一个双键和具有2至6个碳原子(C₂₋₆-烯基)、优选2至4个碳原子(C₂₋₄-烯基)的不饱和直链或支链脂肪烃。该“烯基基团”的实例为乙烯基(vinyl或ethenyl)、烯丙基、异丙烯基、1-丙烯基、2-甲基-1-丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、2-乙基-1-丁烯基、3-甲基-2-丁烯基、1-戊烯基、2-戊烯基、3-戊烯基、4-戊烯基、4-甲基-3-戊烯基、1-己烯基、2-己烯基、3-己烯基、4-己烯基和5-己烯基。

[0496] “C₂₋₆-烯基-C₁₋₆-烷基”是指连接至如本文定义的C₂₋₆-烯基的如本文定义的C₁₋₆-烷基。

[0497] “烷氧基或低级烷氧基”是指任一上述低级烷基基团,其通过氧原子连接至分子的剩余部分(RO-)。C₁₋₆-烷氧基是指烷氧基基团,其中所述烷基部分具有1至6个碳原子。典型的低级烷氧基基团包括甲氧基、乙氧基、异丙氧基或丙氧基、丁基氧基等。烷氧基的含义中还包括多重烷氧基侧链,例如乙氧基乙氧基、甲氧基乙氧基、甲氧基乙氧基乙氧基等,以及取代的烷氧基侧链,例如二甲基氨基乙氧基、二乙基氨基乙氧基、二甲氧基-磷酸基甲氧基等。

[0498] 本文所用的术语“炔基”是指含有一个叁键和具有2至6个碳原子(C₂₋₆-炔基)、优选

2至4个碳原子(C₂₋₄-炔基)的不饱和直链或支链脂肪烃。该“炔基基团”的实例为乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基、3-丁炔基、1-戊炔基、2-戊炔基、3-戊炔基、4-戊炔基、1-己炔基、2-己炔基、3-己炔基、4-己炔基和5-己炔基。

[0499] “C₂₋₆-炔基-C₁₋₆-烷基”是指连接至如本文定义的C₂₋₆-炔基的如本文定义的C₁₋₆-烷基。

[0500] “酰基”取代基包括式-C(O)R₁₁的基团,其中R₁₁为H、烷基、芳基、芳烷基、杂环基,例如,乙酰基、丙酰基、烟酰基(nicotinyl)等。

[0501] “磺酰基”取代基包括式-SO₂R₁₁的基团,例如,甲烷磺酰基、苯磺酰基、甲苯磺酰基等。

[0502] 氨基是指基团-NH₂。

[0503] “芳基”是指单环的、双环的或多环的芳香的碳环或杂环基团,优选6-14个成员的芳香环系统。优选的芳基基团包括,但不限于,苯基、萘基、甲苯基、二甲苯基、吡啶基、喹啉基、嘧啶基、咪唑、噻唑和四唑基。芳基基团可以任选被以下基团取代:例如,低级烷基、环烷基(例如环丙基)、三卤代-低级烷基(例如三氟甲基)、羟基、烷氧基。当芳基或杂芳基环上存在两个或多个取代基时,它们还可以以稠环的形式存在。该稠和环包括,但不限于,3,4-亚甲基二氧基苯基和3,4-亚乙基二氧基苯基。

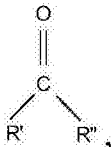
[0504] “芳基”是指一价单环的或双环的、芳香碳环烃基,优选6-10个成员的芳香环系统。优选的芳基基团包括,但不限于,苯基、萘基、甲苯基和二甲苯基。具体的芳基为苯基。

[0505] “芳基-C₁₋₆-烷基”是指连接至如本文定义的芳基的如本文定义的C₁₋₆-烷基。

[0506] “C₃₋₇-环烷基-C₁₋₆-烷基”是指连接基如本文定义的C₃₋₇-环烷基的如本文定义的C₁₋₆-烷基。

[0507] “碳环”是指含碳的环。

[0508] “羧基”是指一价基团-COOH。羧基低级烷基是指-COOR,其中R为低级烷基。“羧基低级烷氧基”是指-COOROH,其中R为低级烷基。

[0509] 羰基是指基团  其中R'和R''可独立地为许多化学基团中的任一种,包括烷基。

基。

[0510] 本文所用的术语“环烷基”是指任一稳定的单环或多环系统,其仅由碳原子组成,其中任一环为饱和的,术语“环烯基”是指任一稳定的单环或多环系统,其仅由碳原子组成,且其至少一个环为部分不饱和的。具体的环烷基是“C₃₋₇-环烷基”,其是具有3至7个碳的环烷基。环烷基的实例包括,但不限于,环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、金刚烷基、环辛基、双环烷基(包括双环辛烷,例如[2.2.2]双环辛烷或[3.3.0]双环辛烷)、双环壬烷(例如[4.3.0]双环壬烷)、和双环癸烷(例如[4.4.0]双环癸烷(十氢化萘),或螺化合物。环烯基的实例包括,但不限于,环戊烯基或环己烯基。

[0511] 本文所用的术语“C₃₋₇-环烷基-C₁₋₆-烷基”是指连接至C₁₋₆-烷基基团的C₃₋₇-环烷基基团。

[0512] 本文所用的术语“卤素”是指氟(F)、氯(Cl)、溴(Br)或碘(I),优选氟和氯。

[0513] “卤代-C₁₋₆-烷基”是指被1或2个卤素基团取代的本文所述的C₁₋₆-烷基。

[0514] “杂芳基”是指含有最多两个环的芳香杂环系统。优选的杂芳基基团包括,但不限于,噻吩基、呋喃基、吡咯基、吡啶基、吡嗪基、噁唑基、噻唑基(thiazolyl)、喹啉基、嘧啶基、咪唑、取代或未取代的三唑基和取代或未取代的四唑基。

[0515] 在芳基或杂芳基为双环的情况下,应当理解一个环可以为芳基而另一个环为杂芳基,且两个环被取代或未被取代。

[0516] “杂原子”是指选自N、O和S的原子。

[0517] “杂环”或“杂环基”是指取代或未取代的5至8元、单环或双环、非芳香烃,其中1至3个碳原子被选自氮、氧或硫原子的杂原子替换。实例包括吡咯烷-2-基;吡咯烷-3-基;哌啶基;吗啉-4-基等,它们也可被取代。

[0518] 羟基是表示存在一价-O-H基团的前缀。

[0519] “羟基-C₁₋₆-烷基”是指被1或2个羟基基团取代的如本文所述的C₁₋₆-烷基。

[0520] “低级烯基”中的“低级”是指基团具有1至6个碳原子。

[0521] “混合的芳基和非-芳基多环”是指2个环的环系统,其中一个环为如本文所述的芳基且另一个环为如本文所述的环烷基。

[0522] “混合的芳基和非-芳基杂多环”是指2个环的环系统,其中一个环为如本文所述的芳基且另一个环为如本文所述的杂环基。

[0523] “硝基”是指-NO₂。

[0524] 氧代是指基团=O。

[0525] 在例如取代的烷基中的“取代的”是指取代基可以出现在一个或多个位置,且除了特别指出,在各取代位置的所述取代基独立地选自指定的选项。术语“任选取代的”是指以下情况:化学基团(具有一个或多个氢原子)的一个或多个氢原子可以,但不必须,被另一个取代基取代。在指明的说明书中,多种基团可以被优选地1-3个取代基取代,所述取代基独立地选自H、羧基、酰胺基(amido)、羟基、烷氧基、取代的烷氧基、硫化物、砜、磺酰胺、亚砜、卤素、硝基、氨基、取代的氨基、低级烷基、取代的低级烷基、氧基烷基、低级环烷基、取代的低级环烷基、低级烯基、取代的低级烯基、低级环烯基、取代的低级环烯基、酰基、酰基氨基、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基、杂环或取代的杂环。

[0526] “药学上可接受的”(例如药学上可接受的载体、赋形剂等)是指对具体化合物所给药的受试者药理学上可接受的和实质上无毒的。

[0527] “药学上可接受的盐”是指常规的酸加成盐或碱加成盐,其保留本发明化合物的生物学效应和性质,且由合适的无毒的有机或无机酸或有机或无机碱形成。酸加成盐的实例包括衍生自无机酸(例如盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、氨基磺酸、磷酸和硝酸)和衍生自有机酸(例如对甲苯磺酸、水杨酸、甲磺酸、草酸、琥珀酸、柠檬酸、苹果酸、乳酸、富马酸、三氟乙酸等)的那些盐。碱加成盐的实例包括衍生自铵、钾、钠和季铵氢氧化物(例如四甲铵氢氧化物)的那些盐。将药学化合物(即药物)转化为盐的化学修饰是药物化学家熟知的技术,以获得化合物改进的物理和化学稳定性、吸湿性、流动性和溶解度。参见例如Ansel等人, *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems* (1995) atpgs.456-457。

[0528] 术语“多环芳香基团”是指含有2个或多个芳香环的如本文所述的芳基。

[0529] 术语“多环杂芳香基团”是指含有2个或多个芳香环的如本文所述的杂芳基。

[0530] 本发明化合物可以以任何合适的方式给药,包括口服、局部(包括含服和舌下)、直肠内、阴道内、经皮、肠胃外、皮下、腹膜内、肺内、皮内、膜内、硬膜内和鼻内,且如果需要局部治疗,则损伤内给药。肠胃外输注包括肌内、静脉注射、动脉内、腹膜内或皮下给药。

[0531] 本发明化合物可以以任何方便的给药形式给药,例如片剂、粉剂、胶囊、溶液、分散液、悬浮液、糖浆、喷雾剂、栓剂、凝胶、乳剂、贴剂等。该组合物可以含有药物制剂中常规的成分,例如稀释剂、载体、pH调节剂、甜味剂、填充剂、和其它活性剂。

[0532] 通过混合本发明化合物和载体或赋形剂制备典型的制剂。合适的载体和赋形剂是本领域技术人员熟知的且详细描述在以下文献中:例如Ansel,Howard C等人,Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems.Philadelphia:Lippincott,Williams&Wilkins,2004;Gennaro,Alfonso R等人,Remington:The Science and Practice of Pharmacy.Philadelphia:Lippincott,Williams&Wilkins,2000;和Rowe,Raymond C.Handbook of Pharmaceutical Excipients.Chicago,Pharmaceutical Press,2005。所述制剂还可包含一种或多种缓冲剂、稳定剂、表面活性剂、润湿剂、润滑剂、乳化剂、悬浮剂、防腐剂、抗氧化剂、遮光剂、助流剂、加工助剂、着色剂、甜味剂、芳香剂、调味剂、稀释剂和其它已知添加剂,以提供药物(即本发明化合物或其药物组合物)的精美形式或帮助药物产品(即药物)的生产。

[0533] 式I化合物以及它们的盐具有至少一个不对称碳原子,并因此可以存在为不同立体异构体的混合物。各种异构体可以通过已知的分离方法(例如色谱法)分离。

[0534] 因此,一个实施方式包括药物组合物,其包含式I化合物,或其立体异构体或药学上可接受的盐。另一个实施方式包括药物组合物,其包含式I化合物,或其立体异构体或药学上可接受的盐,以及药学上可接受的载体或赋形剂。

[0535] 另一个实施方式包括包含式I化合物的药物组合物,其用于治疗过度增生性疾病。另一个实施方式包括包含式I化合物的药物组合物,其用于治疗癌症。

[0536] 一般而言,本申请中使用的命名基于AUTONOMTM v.4.0,其是一种用于产生IUPAC系统命名的Beilstein Institute计算机系统。如果所画结构与该结构所给名称之间出现不一致,则以所画结构为准。另外,如果结构或结构的一部分的立体化学未用(例如粗线或虚线)指出,则该结构或结构的一部分应解释为包括所有的立体异构体。

[0537] “治疗有效量或有效量”是指至少一种指定化合物的量,其显著抑制人肿瘤细胞(包括人肿瘤细胞系)的增殖和/或预防分化。

[0538] 本发明化合物可用于治疗或控制细胞增生性疾病,例如尤其肿瘤疾病。这些化合物以及含有所述化合物的制剂可以用于治疗或控制血液癌症(例如急性髓性白血病),或实体瘤(例如,乳腺癌、结肠癌、肺癌和前列腺癌)。

[0539] 本发明化合物优选与IAP的BIR域结合,防止了IAP与其它蛋白结合。Bir结合蛋白的实例包括,但不限于,半胱天冬蛋白酶3、半胱天冬蛋白酶7、半胱天冬蛋白酶9、Smac等。IAP的实例包括,但不限于,XIAP、cIAP1、cIAP2或NAIP。一方面,本发明化合物与XIAP、cIAP1和/或cIAP2的BIR2和/或BIR3域结合。在另一个方面,本发明化合物与XIAP、cIAP1和/或cIAP2的BIR2域结合。

[0540] 本发明化合物可用于在细胞中诱导凋亡或使细胞(尤其癌症细胞)对凋亡信号敏感。凋亡信号可以在癌症细胞中通过例如辐射治疗或抗肿瘤化疗来诱导。或者,凋亡信号可

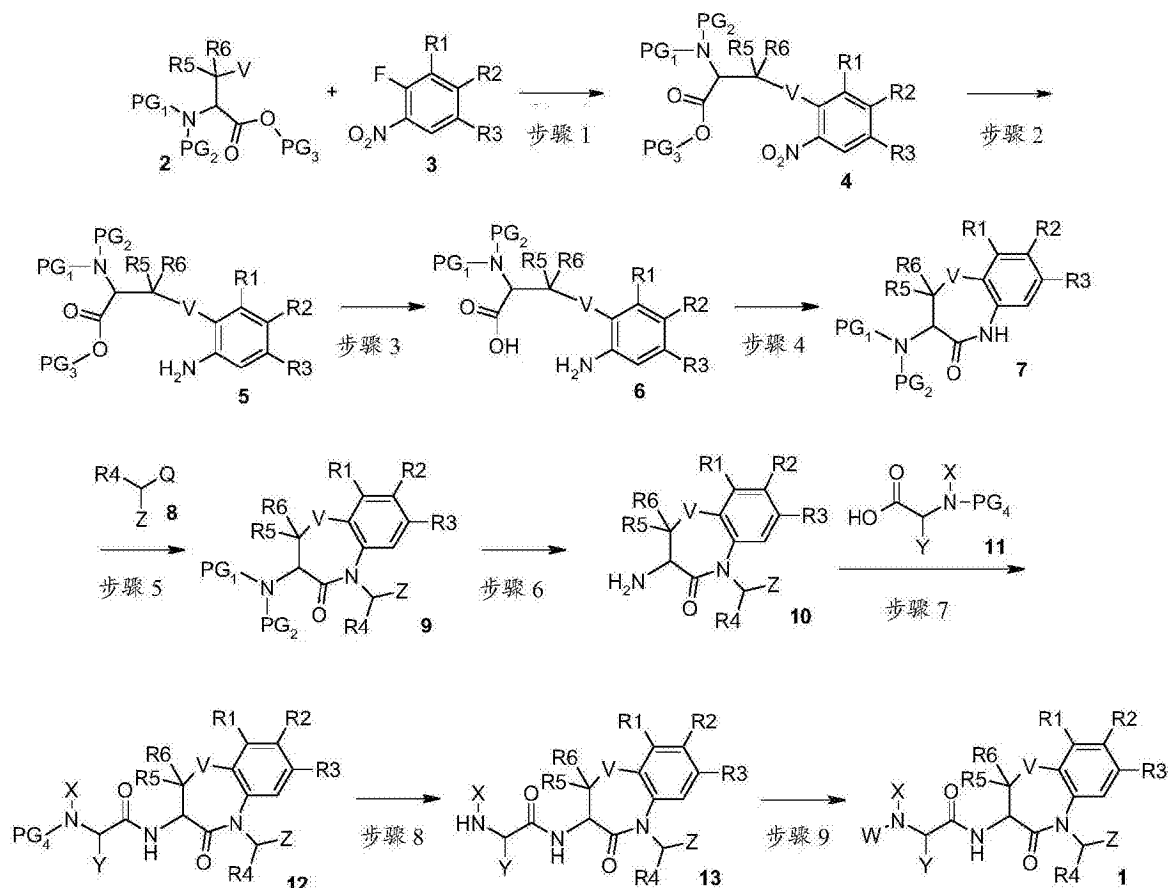
以在癌症细胞中通过死亡受体激动剂激活死亡受体来诱导。死亡受体激动剂可以为天然来源,例如肿瘤坏死因子 α (TNF- α),或非天然来源,例如合成的抗体,例如DR4或DR5抗体。

[0541] 反应路线

[0542] 本发明化合物(通式1化合物)可以使用方案1给出的通用反应路线制备。

[0543] 路线1

[0544]



[0545] 步骤1:通式2的适当保护的2-氨基-3-羟基丙酸或2-氨基-3-巯基丙酸(其中PG₁是使得2-胺N对合成序列的剩余步骤中使用的反应条件惰性的基团,PG₂是使得2-胺N对合成序列的剩余步骤中使用的反应条件惰性的任选基团且PG₃是使得羧酸对合成序列的剩余步骤中使用的反应条件惰性的任选基团),和通式3的取代或未取代的1-氟-2-硝基苯可以与碱在合适的溶剂中在合适的温度反应足够的时间,以提供通式4的产物。所述碱可为无机碱,例如NaH、Na₂CO₃或Cs₂CO₃,或有机碱,例如二(三甲基硅基)氨基钠。选择的溶剂需与所述碱和其它反应条件(例如温度)相容,其包括,但不限于,例如THF或DMF。该反应合适的温度可以为大约-40℃至大约150℃。保护基PG₁、PG₂和PG₃的优选选择可以参考有机化学教科书(例如Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W. Greene等人)、原始化学文献作出,或对有机合成领域的技术人员而言是普遍知晓的。尤其是,当2-胺N被PG₁单保护,优选氨基甲酸酯保护基,例如叔丁基氧基羰基和苄基氧基羰基。当2-胺N被PG₁和PG₂二保护,优选芳烷基保护基,例如苄基或4-甲氧基苄基。PG₁单独或PG₁和PG₂共同的其它胺-保护基也是有效的。PG₃可以为H或可以为烷基基团,例如甲基、乙基、叔丁基。

[0546] 步骤2:该步骤涉及还原通式4化合物的硝基,以提供通式5化合物。本领域技术人

员将明了,存在多种完成该还原的方法,包括催化氢化和化学还原。还原方法的选择将受到苯环上的取代基(表示为R1、R2和R3)影响,通过保护基PG1、PG2和PG3可以使得不想要的副反应不发生。例如,通式4化合物可以用合适的氢化催化剂(例如10%Pd/C),在合适的溶剂(例如MeOH)中,和在常压至高压(高至大约60PSI)用氢气处理足够的时间,以进行该转化。或者,通式4化合物可以用合适的化学还原剂(例如Zn或SnCl₂),在合适的溶剂或溶剂混合物(例如EtOAc或EtOAc与EtOH的混合物或EtOH和HCl的混合物),在合适的温度(从大约0℃至大约80℃)处理足够的时间,以进行该转化。

[0547] 步骤3:可以除去通式5化合物中的任选的羧酸保护基PG3,以得到通式6化合物。如上所述,保护基PG3的选择和步骤3中用于除去PG3的条件受到通式5化合物中存在的其它潜在反应性官能团的影响,并且需要避免在别处的反应起始原料或产物(即分别为通式化合物5和6)中不需要的反应。例如,如果PG2是酯(例如甲酯或乙酯),则通式4化合物可以用碱(例如NaOH或LiOH),在合适的溶剂或溶剂混合物(例如THF/H₂O或MeOH/H₂O)中,在合适的温度(从大约0℃至大约80℃),处理足够的时间,以进行该转化。本领域技术人员将明了,存在多种从羧酸除去保护基的条件,其可以参考有机化学教科书(例如Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W. Greene等人)或原始化学文献。应当理解,通式5化合物(其中PG3=H)等价于通式6化合物。

[0548] 步骤4:该步骤实现了通式6化合物向通式7内酰胺的转化。可以用于实现该转化的试剂包括二酰亚胺试剂,例如二环己基碳二亚胺、(3-二甲基氨基-丙基)-乙基-碳二亚胺盐酸盐;或脲鎓试剂,例如O-苯并三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸盐或O-苯并三唑-1-基-N,N,N',N'-双(四亚甲基)脲鎓六氟磷酸盐。此外,可以任选加入催化剂至反应中,例如1-羟基苯并三唑或N-羟基琥珀酰亚胺。在进行该转化时,备选试剂也是有效的,所述试剂的选择可以参考原始化学文献作出,或对有机合成领域的技术人员而言是普遍知晓的。

[0549] 步骤5:该步骤包括通式7化合物与通式8化合物反应形成通式9化合物,其中Q是合适的离去基团,例如卤素(如Br或I)或磺酸酯(例如甲磺酸酯),或Q是羟基。在其中Q是离去基团的情况下,步骤5可以通过将通式7化合物与碱和通式8化合物在合适的溶剂中处理足够的时间来实现,以进行该转化。所用的碱可以是无机碱,例如Cs₂CO₃,或有机碱,例如二(三甲基硅基)氨基锂。选择的溶剂需与碱和其它反应条件(例如温度)相容,且包括,但不限于,例如THF或DMF。适合该反应的温度可以从-78℃至100℃。本领域技术人员将明了,可以加入催化剂至反应混合物中。该催化剂可以包括,但不限于,例如NaI或四丁基碘化铵。

[0550] 如果在通式8化合物中Q为羟基,则通式7化合物向通式9化合物的转化可以通过Mitsunobu反应实现。例如,通式7化合物和通式8化合物(其中Q=OH)可以用偶氮二甲酸酯(例如偶氮二甲酸二乙酯或偶氮二甲酸二异丙酯)和膦(例如三苯基膦)或另一合适的膦,在合适的溶剂中处理足够的时间,以进行该转化。选择的溶剂需与反应条件(例如温度)相容,且包括,但不限于,例如THF、甲苯、CH₂Cl₂或DMF。适合该反应的温度可以从大约0℃至100℃。实现该转化的其它方法对有机合成领域的技术人员而言是普遍知晓的,且Mitsunobu反应的概述在以下最新综述中描述:Chem. Rev., 2009, 109 (6), pp 2551-2651。

[0551] 步骤6:该步骤实现了保护基PG1和任选的保护基PG2从通式9化合物中除去,以形成含有胺的通式10化合物。如上所述,保护基PG1和任选的PG2的选择和步骤6中用于除去PG1和任选的PG2的条件受到通式10化合物中存在的其它潜在反应性官能团影响,且需要避

免在别处的反应起始原料或产物(即分别为通式9和10化合物)中不需要的反应。在其中通式5化合物中存在的胺保护基PG1为叔丁基氧基羰基的情况下,该保护基可以在酸性条件(例如三氟乙酸在二氯甲烷中或盐酸在对-二噁烷或乙醚中)下除去。在酸性条件下除去叔丁基氧基羰基最初游离通式10化合物的相应盐,用碱处理后可以任选从其游离出通式10的游离胺。或者,如果2-氨基N被保护基PG1和PG2并且是例如苄基二保护时,它们的除去可以通过催化氢化实现,使用合适的催化剂(例如10%Pd/C)并将混合物用氢源(例如H₂或甲酸铵),在合适的溶剂(例如EtOH)中处理。本领域技术人员将明了,存在多种从氮原子除去保护基的条件,其可以参考有机化学教科书(例如Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W. Greene等人)或原始化学文献。

[0552] 步骤7:该步骤实现了适当保护的通式11的 α -氨基酸与通式10化合物的偶联,其中PG4为使得 α -胺N对合成序列的剩余步骤中使用的反应条件惰性的基团,且W如上所述。保护基PG4的优选选择可以参考有机化学教科书(例如Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W. Greene等人)、原始化学文献作出,或对有机合成领域的技术人员而言是普遍知晓的。尤其是,优选氨基甲酸酯保护基,例如叔丁基氧基羰基和苄基氧基羰基,但其它胺-保护基也是有效的。本领域技术人员将明了,存在多种使用已知的肽偶联反应技术以将通式10化合物和通式11化合物转化为通式12化合物的方法。可以使用的典型的肽偶联试剂包括二酰亚胺试剂,例如二环己基碳二亚胺、(3-二甲基氨基-丙基)-乙基-碳二亚胺盐酸盐;或脲鎓试剂,例如O-苯并三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸盐或O-苯并三唑-1-基-N,N,N',N'-双(四亚甲基)脲鎓六氟磷酸盐。此外,可以任选加入催化剂至反应中,例如1-羟基苯并三唑或N-羟基琥珀酰亚胺。进行该转化的备选肽偶联试剂也是有效的。备选肽偶联试剂的选择可以参考原始化学文献作出,或对有机合成本领域的技术人员而言是普遍知晓的。

[0553] 步骤8:该步骤实现从通式12化合物除去PG4,以提供通式13的胺化合物。用于该步骤的条件和方法类似于上述步骤6。

[0554] 在其中通式1中的X为H的情况下,不需要进一步的反应,因为通式13化合物等价于通式1化合物(其中W=H)。

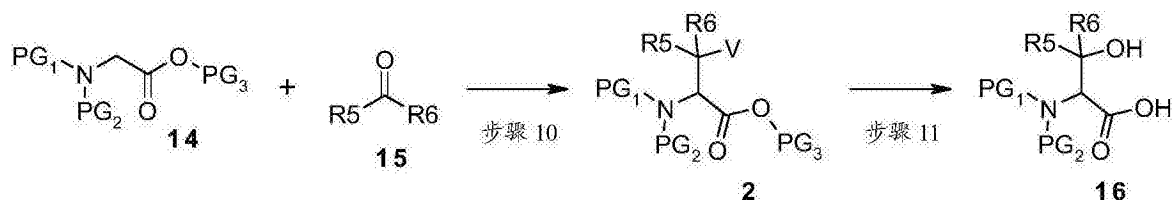
[0555] 步骤9涉及引入额外的取代基至通式13化合物中携带基团X的氮原子。本领域技术人员将明了,存在多种完成该转化的方法。这些方法包括,但不限于,还原胺化或烷基化。例如,通式13化合物可以用醛(例如乙醛、苯甲醛或3-吡啶甲醛)和还原剂(例如NaBH₄或NaBH₃CN)在合适的溶剂(例如MeOH或EtOH),在合适的温度(从大约-20℃至大约100℃)处理足够的时间,以进行该转化。或者,化合物可以用烷基化试剂(例如碘甲烷、溴苄或烯丙基溴)和碱(例如吡啶或三乙胺(TEA)),在合适的溶剂(例如二氯甲烷(DCM)或THF)中,在合适的温度(从大约-20℃至大约100℃)处理足够的时间,以进行该转化。本领域技术人员将明了,可以将催化剂加入至反应混合物中。该催化剂包括,但不限于,例如NaI或四丁基碘化铵。

[0556] 对有机合成领域的技术人员显而易见的是,在路线1所示的化合物中,当一个或多个标记为X、W、Y或R1至R6的取代基,或包含在它们的定义中的取代基本身是化学反应性基团,或含有化学反应性基团时,可以对含有那些反应性基团的通式1化合物至通式13化合物进行进一步修饰。可以选择合成序列中修饰化学反应性基团的点,使得新的精心设计的基

团对合成序列的剩余步骤中使用的试剂呈化学惰性,且不干扰方案1示出的合成序列的剩余步骤。或者,如果新的精心设计的基团不是化学惰性的或可能干扰合成序列的剩余步骤,则需要用合适的保护基暂时掩盖该反应性官能团,或将该官能团衍生化为对合成序列的剩余步骤稳定的基团,并将存在于反应序列的终产物中。如果引入了保护基而其又是通式1的最终化合物中不需要的,则或者可以在方案1示出的合成序列的剩余条件下除去,或者通过引入额外的脱保护步骤至合成序列中,取决于所用的保护基的性质。

[0557] 路线2

[0558]



[0559] 本领域技术人员将明了,在一些情况下,当适当保护的2-氨基-3-羟基丙酸不是文献已知的或不能市售获得时,则需要合成该化合物。方案2例示了保护的2-氨基-3-羟基丙酸的一种一般合成。

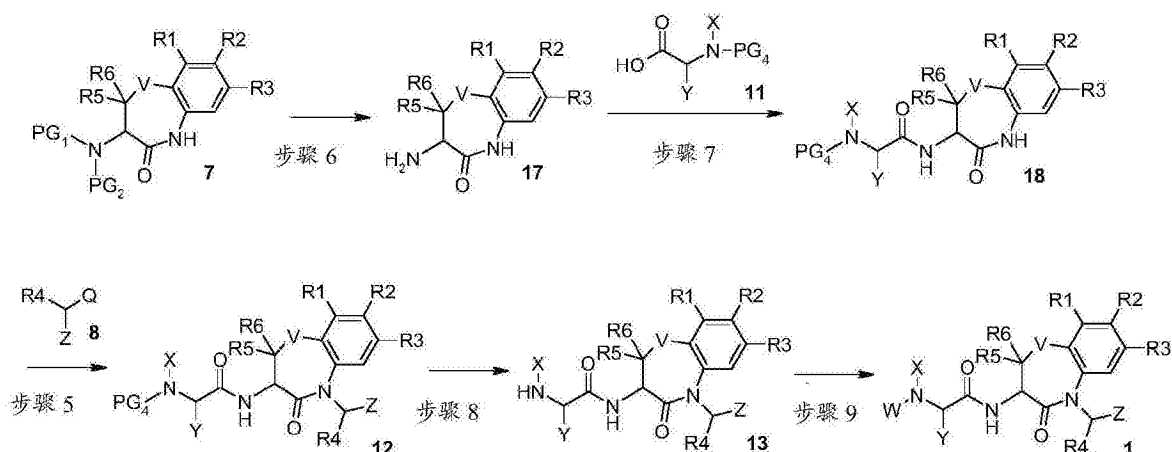
[0560] 步骤10:适当保护的2-氨基乙酸(例如N,N-二苄基甘氨酸乙酯)可以用碱和通式15化合物(其中R₅和R₆如上所述),在合适的溶剂中处理足够时间,以进行该转化,以得到通式2化合物(其中V=O)。所用的碱可以是有机碱,例如二异丙基氨基锂,或无机碱,例如NaH。选择的溶剂需与市售碱和其它反应条件(例如温度)相容,且包括,但不限于,例如THF或DMF。适合该反应的温度可以从大约-78℃至大约80℃。

[0561] 在一些情况下,可能需要除去保护基PG₃,以得到通式16化合物,其例示在步骤11中。如上所述,保护基PG₃的选择和步骤11中用于除去PG₃的条件分别受到通式2和16化合物中的其它潜在反应性官能团影响,且需要避免在别处的反应起始原料或产物中不需要的反应。在其中PG₃为烷基酯的情况下,通式2化合物(其中V=O)可以用碱(例如NaOH、KOH或LiOH·H₂O),在合适的溶剂或溶剂混合物(例如MeOH、MeOH/H₂O或THF/H₂O)中,在合适的温度(从大约0℃至大约100℃)处理足够的时间,以进行该转化。本领域技术人员将明了,存在多种从羧酸除去保护基的条件,其可以参考有机活性教科书(例如Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W. Greene等人)或原始化学文献。应当理解,通式16化合物等价于通式2化合物,其中PG₃任选不存在且V=O。

[0562] 上述反应的反应条件可以在一定程度上改变。本领域技术人员将明了,方案1中所述的一些反应步骤的顺序可以改变,如路线3所示。

[0563] 路线3

[0564]



[0565] 通式7化合物可以如上述步骤6所述进行处理,以提供通式17化合物。

[0566] 通式17化合物可以如上述步骤7所述进行处理,以提供通式18化合物。

[0567] 通式18化合物可以如上述步骤5所述进行处理,以提供通式12化合物。

[0568] 通式12化合物可以如上述步骤8所述进行处理,以提供通式13化合物。

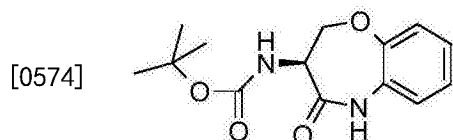
[0569] 通式13化合物可以如上述步骤9所述进行处理,以提供通式1化合物。

[0570] 基于本发明的公开内容,进行上述反应和过程的方法将对本领域技术人员显而易见,或可以类似实施例进行推导。起始原料是市售获得的或可以用类似实施例所述的方法进行制备。

[0571] 以下实施例例示了本发明的优选实施方式,但并不限定本发明的范围。

[0572] 中间体的制备

[0573] (S)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂~~章~~-3-基氨基甲酸叔丁酯



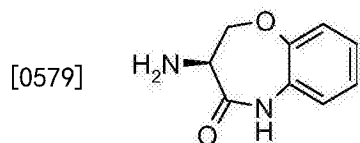
[0575] 步骤1:在0℃向NaH(60%在矿油中,2.88g,72mmol)在DMF(25mL)中的悬浮液中加入(S)-2-(叔-丁氧基羰基氨基)-3-羟基丙酸(7g,34mmol)在DMF(25mL)中的溶液。2小时后加入1-氟-2-硝基苯(5.29g,37.5mmol)在DMF(25mL)中的溶液,并将所得混合物在0℃搅拌3小时。将混合物倒入冰/H₂O(200mL)中,用1N HCl酸化至pH 5.0,用EtOAc萃取。将合并的萃取液经Na₂SO₄干燥,浓缩和通过快速色谱纯化,得到(S)-2-叔-丁氧基羰基氨基-3-(2-硝基-苯氧基)-丙酸(10.9g,97%)。

[0576] 步骤2:将(S)-2-叔-丁氧基羰基氨基-3-(2-硝基-苯氧基)-丙酸(7.6g,23.3mmol,1eq)和10%Pd/C(496mg)在MeOH(215mL)中的混合物在1atm氢化2小时。经过氢的理论吸收后,将反应混合物经硅藻土过滤并用MeOH洗涤。将滤液浓缩并将残余物用己烷研磨,得到固体,其经过滤和用己烷洗涤得到(S)-3-(2-氨基-苯氧基)-2-叔-丁氧基羰基氨基-丙酸(3.8g,55%),其为白色固体,不用纯化而使用。

[0577] 步骤3:将(S)-3-(2-氨基-苯氧基)-2-叔-丁氧基羰基氨基-丙酸(3.8g,12.8mmol,1eq)和N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐(EDCI,2.46g,12.8mmol,1eq)在DMF(56.4mL)中的混合物搅拌1小时45分钟。将反应倒入H₂O(250mL)中并用EtOAc萃取。将合

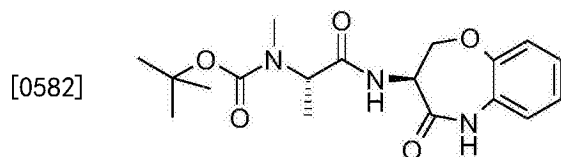
并的萃取液用H₂O洗涤,经Na₂SO₄干燥并浓缩,得到标题化合物(3.1g,87%),其为黄褐色固体,不用纯化而使用。

[0578] (S)-3-氨基-2,3-二氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂葑-4(5H)-酮三氟乙酸盐



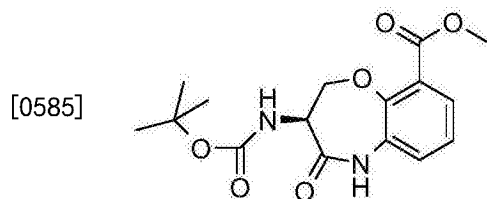
[0580] 在0℃向(S)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂葑-3-基氨基甲酸叔丁酯(2g,7.19mmol,Eq:1.00)在DCM(16.7mL)中的溶液中加入三氟乙酸(TFA,16.4g,10.7mL,144mmol,Eq:20.00)。1小时后将混合物浓缩,并将残余物用5mL Et₂O和35mL戊烷研磨,得到胶状物。除去溶液并将该胶状残余物质干燥,得到标题化合物(2.1g),其为粉色泡沫,不用纯化而使用。

[0581] 甲基((S)-1-氧代-1-((S)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂葑-3-基氨基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯



[0583] 向(S)-3-氨基-2,3-二氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂葑-4(5H)-酮三氟乙酸盐(500mg,1.71mmol,Eq:1.00)、(S)-2-(叔-丁氧基羰基(甲基)氨基)丙酸(348mg,1.71mmol,Eq:1.00)、0-苯并三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲基脒鎓六氟磷酸盐(HBTU,682mg,1.8mmol,Eq:1.05)和1-羟基苯并三唑水合物(HOBT·H₂O,243mg,1.8mmol,Eq:1.05)在DMF(5mL)中的混合物中加入N,N-二异丙基乙基胺(DIEA,553mg,4.28mmol,Eq:2.50)。将混合物搅拌45分钟,用50mL EtOAc稀释并用H₂O、2%KHSO₄、5%NaHCO₃和5%饱和食盐水洗涤。将有机溶液经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,得到标题化合物(525mg,84%),其为黄褐色泡沫,不用纯化而使用。

[0584] (S)-3-(叔-丁氧基羰基氨基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂葑-9-甲酸甲酯



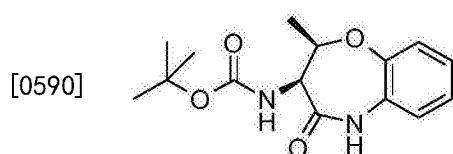
[0586] 步骤1:将NaH(60%在矿油中,1.48g,36.9mmol,Eq:2.10)在DMF(15mL)中的悬浮液冷却至0℃,并经15分钟滴加(S)-2-(叔-丁氧基羰基氨基)-3-羟基丙酸(3.61g,17.6mmol,Eq:1.00)在DMF(15mL)中的溶液。将混合物在0℃搅拌30分钟并在室温(RT)搅拌30分钟。将混合物冷却至0℃,并经10分钟滴加2-氟-3-硝基苯甲酸甲酯(3.5g,17.6mmol,Eq:1.00)在DMF(15mL)中的溶液。2.5小时后,将混合物用冰冷的H₂O稀释并用EtOAc萃取。将合并的萃取液经Na₂SO₄干燥,过滤和浓缩,得到残余物,其通过色谱纯化得到2-((S)-2-叔-丁氧基羰基

氨基-2-羧基-乙氧基)-3-硝基苯甲酸甲酯(4.3g,50%),其为黄色泡沫。

[0587] 步骤2:以与(S)-3-(2-氨基-苯氧基)-2-叔-丁氧基羰基氨基-丙酸所述相似的方法,除了只将过滤后获得的物质浓缩但不研磨,将(S)-3-(2-氨基-苯氧基)-2-叔-丁氧基羰基氨基-丙酸(4.3g,11.2mmol)转化为(S)-3-(2-氨基-6-(甲氧基羰基)苯氧基)-2-(叔-丁氧基羰基氨基)丙酸(3.9g,50%),其为灰白色泡沫,不用纯化而使用。

[0588] 步骤3:以与制备(S)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂葑-3-基氨基甲酸叔丁酯所述相似的方法,除了粗产物通过硅胶色谱纯化,将(S)-3-(2-氨基-6-(甲氧基羰基)苯氧基)-2-(叔-丁氧基羰基氨基)丙酸(3.9g,6.6mmol)转化为标题化合物(1.46g,65%),其为白色泡沫。

[0589] (2R,3S)-2-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂葑-3-基氨基甲酸叔丁酯

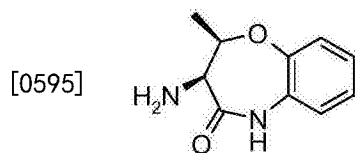


[0591] 步骤1:以与制备(S)-2-叔-丁氧基羰基氨基-3-(2-硝基-苯氧基)-丙酸所述相似的方法,除了将(2S,3R)-2-叔-丁氧基羰基氨基-3-羟基丁酸和NaH(60%在矿油中)的混合物在0℃搅拌30分钟,在室温搅拌1小时和冷却至0℃,将(2S,3R)-2-叔-丁氧基羰基氨基-3-羟基-丁酸(4.99g)和1-氟-2-硝基苯(3.22g)转化为(2S,3R)-2-叔-丁氧基羰基氨基-3-(2-硝基-苯氧基)-丁酸(3.6g,53%),其为黄色泡沫。

[0592] 步骤2:以与(S)-3-(2-氨基-苯氧基)-2-叔-丁氧基羰基氨基-丙酸所述相似的方法,除了将过滤后获得的物质浓缩但不研磨,将(2S,3R)-2-叔-丁氧基羰基氨基-3-(2-硝基-苯氧基)-丁酸(3.6g,10.6mmol)转化为(2S,3R)-3-(2-氨基-苯氧基)-2-叔-丁氧基羰基氨基-丁酸(3.4g,90%),其为紫色泡沫,不用纯化而使用。

[0593] 步骤3:以与制备(S)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂葑-3-基氨基甲酸叔丁酯所述相似的方法,除了粗产物通过硅胶色谱纯化,将(S)-3-(2-氨基-6-(甲氧基羰基)苯氧基)-2-(叔-丁氧基羰基氨基)丙酸(1.5g,4.83mmol)转化为标题化合物(0.65g,46%),其为白色固体。

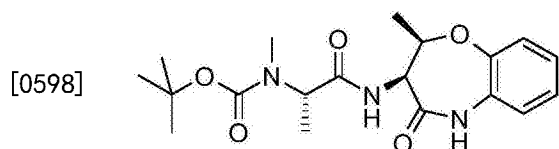
[0594] (6R,7S)-7-氨基-6-甲基-6,7-二氢-9H-5-氧杂-9-氮杂-苯并环庚三烯-8-酮



[0596] 在0℃向(2R,3S)-2-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂葑-3-基氨基甲酸叔丁酯(0.65g,2.22mmol,Eq:1.00)在DCM(11.2mL)中的溶液中加入TFA(12.7g,8.26mL,111mmol,Eq:50.00)。1小时后将混合物浓缩,将残余物溶于50mL DCM并用饱和NaHCO₃洗涤。将NaHCO₃混合物用DCM萃取并将合并的萃取液经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,得到标题化合物(0.42g,96%),其为黄色泡沫,不用纯化而使用。

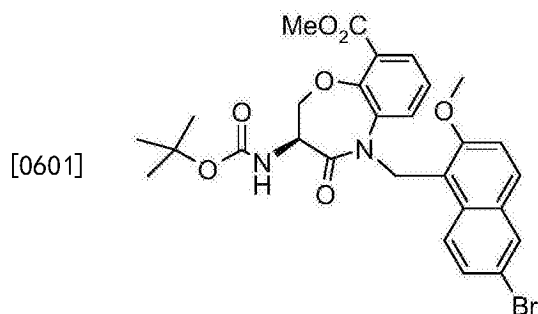
[0597] 甲基-[(S)-1-((6R,7S)-6-甲基-8-氧代-6,7,8,9-四氢-5-氧杂-9-氮杂-苯并环

庚三烯-7-基氨基甲酰基)-乙基]-氨基甲酸叔丁酯



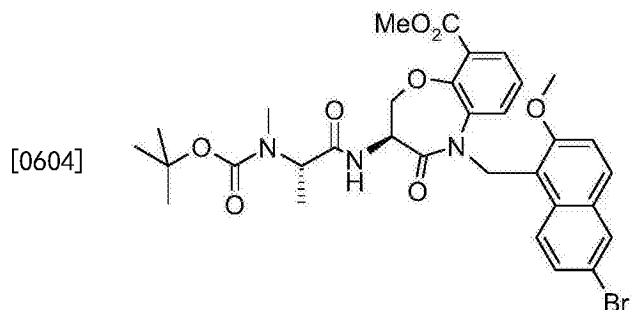
[0599] 以与制备甲基((S)-1-氧代-1-((S)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-3-基氨基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯所述相似的方法,除了将混合物搅拌1.5小时和将粗产物通过硅胶色谱纯化,将(2R,3S)-3-氨基-2-甲基-2,3-二氢苯并[b][1,4]-氧杂氮杂萘-4(5H)-酮(420mg,2.19mmol)转化为标题化合物(505mg,61%),其为白色泡沫。

[0600] (S)-5-((6-溴-2-甲氧基萘-1-基)甲基)-3-(叔-丁氧基羰基氨基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-9-甲酸甲酯



[0602] 将Cs₂CO₃ (1.02g,3.12mmol,Eq:1.05)和NaI (446mg,2.97mmol,Eq:1.0)加入(S)-3-(叔-丁氧基羰基氨基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-9-甲酸甲酯(1g,2.97mmol,Eq:1.00)和6-溴-1-(氯甲基)-2-甲氧基萘(866mg,3.03mmol,Eq:1.02)在DMF(20mL)中的溶液中。将混合物在室温搅拌30分钟。然后加热至50℃。75分钟后,将混合物冷却至室温,并用1/1EtOAc/H₂O稀释。将水层用EtOAc萃取,并将合并的有机相用H₂O、饱和食盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥和浓缩。将残余物通过硅胶色谱纯化,得到(S)-5-((6-溴-2-甲氧基萘-1-基)甲基)-3-(叔-丁氧基羰基氨基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-9-甲酸甲酯(1.35g,75%),其为白色泡沫。

[0603] (S)-5-((6-溴-2-甲氧基萘-1-基)甲基)-3-((S)-2-(叔-丁氧基羰基(甲基)氨基)丙酰胺基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-9-甲酸甲酯

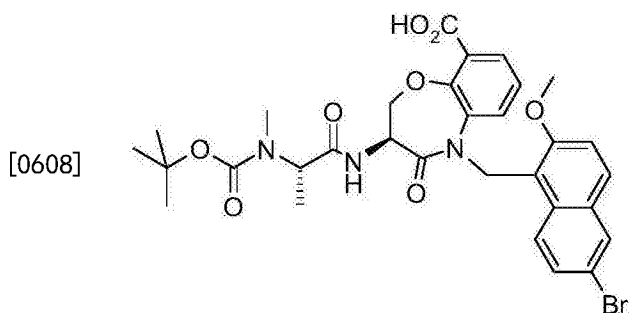


[0605] 步骤1:以与制备(S)-3-氨基-2,3-二氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-4(5H)-酮三氟乙酸盐所述相似的方法,将(S)-5-((6-溴-2-甲氧基萘-1-基)甲基)-3-(叔-丁氧基羰基氨基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-9-甲酸甲酯(652mg,1.11mmol)转化

为(S)-3-氨基-5-((6-溴-2-甲氧基萆-1-基)甲基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂萆-9-甲酸甲酯三氟乙酸盐(660mg,99%),不用纯化而使用。

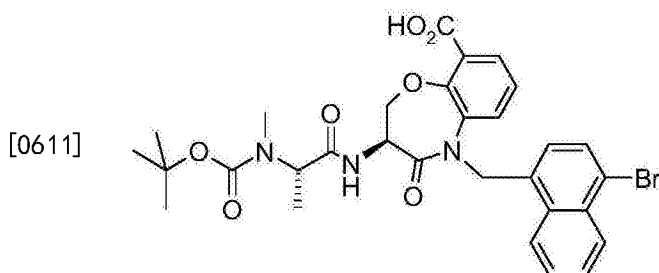
[0606] 步骤2:在0℃将DIEA(712mg,972μl,5.51mmol,Eq:5.00)加入至(S)-3-氨基-5-((6-溴-2-甲氧基萆-1-基)甲基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂萆-9-甲酸甲酯三氟乙酸盐(660mg,1.1mmol,Eq:1.00)、(S)-2-(叔-丁氧基羰基(甲基)氨基)丙酸(224mg,1.1mmol,Eq:1.0)、HBTU(418mg,1.1mmol,Eq:1.0)和HOBt·H₂O(149mg,1.1mmol,Eq:1.0)在DMF(12.5mL)中的混合物中。将混合物温热至室温,搅拌1小时,用EtOAc稀释,用H₂O、饱和食盐水洗涤,并经Na₂SO₄干燥。将混合物过滤并浓缩,得到标题化合物(725mg,98%),其为灰白色泡沫,不用纯化而使用。

[0607] (S)-5-((6-溴-2-甲氧基萆-1-基)甲基)-3-((S)-2-(叔-丁氧基羰基(甲基)氨基)丙酰胺基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂萆-9-甲酸



[0609] 将LiOH·H₂O(31.3mg,746μmol,Eq:2.5)和H₂O(1.00mL)加入至(S)-5-((6-溴-2-甲氧基萆-1-基)甲基)-3-((S)-2-(叔-丁氧基羰基(甲基)氨基)丙酰胺基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂萆-9-甲酸甲酯(200mg,298μmol,Eq:1.00)在MeOH(6.0mL)中的溶液中,并将混合物加热至50℃。90分钟后将混合物浓缩,用H₂O稀释并用Et₂O萃取。将合并的Et₂O萃取物用5%NaHCO₃萃取。用1N HCl将合并的水性混合物酸化至pH 2.0,用EtOAc萃取,并将合并的有机萃取液用饱和食盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥并浓缩,得到标题化合物(180mg,91%),其为灰白色泡沫,不用纯化而使用。

[0610] (S)-5-((4-溴萆-1-基)甲基)-3-((S)-2-(叔-丁氧基羰基(甲基)氨基)丙酰胺基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂萆-9-甲酸



[0612] 步骤1:以与(S)-5-((6-溴-2-甲氧基萆-1-基)甲基)-3-(叔-丁氧基羰基氨基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂萆-9-甲酸甲酯所述相似的方法,处理使用0.01eq.NaI和将混合物在室温搅拌2小时45分钟,将(S)-3-(叔-丁氧基羰基氨基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂萆-9-甲酸甲酯(349mg,1.04mmol,Eq:1.00)和1-溴-4-(溴甲基)萆(311mg,1.04mmol,Eq:1.0)转化为(S)-5-((4-溴萆-1-基)甲基)-3-(叔-丁氧

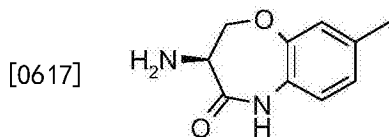
基羰基氨基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂~~葸~~-9-甲酸甲酯(519mg, 90%),其为白色泡沫。

[0613] 步骤2:以与(S)-3-氨基-2,3-二氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂~~葸~~-4(5H)-酮三氟乙酸盐所述相似的方法,将(S)-5-((4-溴萘-1-基)甲基)-3-(叔-丁氧基羰基氨基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂~~葸~~-9-甲酸甲酯(519mg, 934 μ mol)转化为(S)-3-氨基-5-((4-溴萘-1-基)甲基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂~~葸~~-9-甲酸甲酯三氟乙酸盐(511mg, 96%),其为白色固体。

[0614] 步骤3:以与制备(S)-5-((6-溴-2-甲氧基萘-1-基)甲基)-3-((S)-2-(叔-丁氧基羰基(甲基)氨基)丙酰胺基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂~~葸~~-9-甲酸甲酯的步骤2所述相似的方法,除了将获得的用Et₂O/戊烷研磨,将(S)-3-氨基-5-((4-溴萘-1-基)甲基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂~~葸~~-9-甲酸甲酯2,2,2-三氟乙酸盐(511mg, 898 μ mol, Eq:1.00)和(S)-2-(叔-丁氧基羰基(甲基)氨基)丙酸(182mg, 898 μ mol, Eq:1.0)转化为(S)-5-((4-溴萘-1-基)甲基)-3-((S)-2-(叔-丁氧基羰基(甲基)氨基)丙酰胺基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂~~葸~~-9-甲酸甲酯(568mg, 99%),其为白色固体。

[0615] 步骤4:在0℃将LiOH·H₂O(8.87mL, 887 μ mol, Eq:1.00)的0.1M溶液加入至(S)-5-((4-溴萘-1-基)甲基)-3-((S)-2-(叔-丁氧基羰基(甲基)氨基)丙酰胺基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂~~葸~~-9-甲酸甲酯(568mg, 887 μ mol, Eq:1.00)在MeOH(10mL)中的溶液中。将混合物在室温搅拌20分钟,然后加热至40℃。6.5小时后在真空下除去MeOH,并将水性混合物用饱和NaHCO₃稀释并用Et₂O萃取。将水性混合物冷却至0℃,用3N HCl酸化至pH 3并用EtOAc萃取。将合并的萃取液用饱和食盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,得到标题化合物(433mg, 78%),其为白色泡沫,不用纯化而使用。

[0616] (S)-3-氨基-8-甲基-2,3-二氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂~~葸~~-4(5H)-酮三氟乙酸盐



[0618] 步骤1:在0℃将(S)-2-(叔-丁氧基羰基氨基)-3-羟基丙酸(5.5g, 26.8mmol, Eq:1.00)溶于DMF(90mL),以小份加入NaH(60%在矿油中, 2.57g, 64.3mmol, Eq:2.4),并将混合物搅拌30分钟,然后滴加2-氟-4-甲基-1-硝基苯(4.16g, 26.8mmol, Eq:1.00)在DMF(10mL)中的溶液。将所得混合物搅拌60分钟,用1.0M KHSO₄稀释,用EtOAc萃取。将合并的有机萃取液用水、饱和食盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥和浓缩。将残余物通过硅胶色谱纯化,得到(S)-2-(叔-丁氧基羰基氨基)-3-(5-甲基-2-硝基苯氧基)丙酸(7.60g, 83%),其为红色油状物。

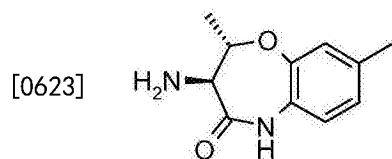
[0619] 步骤2:将(S)-2-(叔-丁氧基羰基氨基)-3-(5-甲基-2-硝基苯氧基)丙酸(7.50g, 22.0mmol, Eq:1.00)和10%Pd/C(0.75g, Eq:0.03)在MeOH(300mL)中的混合物在环境压力和室温氢化4小时。将混合物经硅胶垫过滤,并将滤液浓缩,得到(S)-3-(2-氨基-5-甲基苯氧基)-2-(叔-丁氧基羰基氨基)丙酸(3.85g, 56%),其为黄色固体,不用纯化而使用。

[0620] 步骤3:将(S)-3-(2-氨基-5-甲基苯氧基)-2-(叔-丁氧基羰基氨基)丙酸(3.85g,

12.4mmol, Eq:1.00) 和EDCI (2.38g, 12.4mmol, Eq:1.00) 溶于DMF (50mL), 并将混合物在室温搅拌3小时。将混合物用EtOAc稀释并用水、饱和食盐水洗涤, 并将有机溶液经Na₂SO₄干燥。将混合物过滤, 浓缩, 并将残余物通过硅胶色谱纯化, 得到(S)-8-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-3-基氨基甲酸叔丁酯(2.51g, 69%), 其为灰白色泡沫。

[0621] 步骤4: 在0℃将(S)-8-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-3-基氨基甲酸叔丁酯(2.50g, 8.55mmol, Eq:1.00) 溶于二氯甲烷(DCM, 10mL), 并加入TFA (10mL)。将混合物在0℃搅拌1.5小时并浓缩, 得到标题化合物(2.69g, 103%), 不用纯化而使用。

[0622] (2S,3S)-3-氨基-2,8-二甲基-2,3-二氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-4(5H)-酮三氟乙酸盐



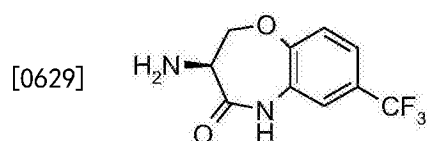
[0624] 步骤1: 以与制备(S)-2-(叔-丁氧基羰基氨基)-3-(5-甲基-2-硝基苯氧基)丙酸所述相似的方法, 除了将反应混合物在0℃搅拌4小时, 将(2S,3S)-2-(叔-丁氧基羰基氨基)-3-羟基丁酸DCHA (2.0g, 5.00mmol) 和2-氟-4-甲基-1-硝基苯(1.55g, 9.99mmol) 转化为(2S,3S)-2-叔-丁氧基羰基氨基-3-(5-甲基-2-硝基-苯氧基)-丁酸(0.95g, 53.6%产率)。

[0625] 步骤2: 将(2S,3S)-2-叔-丁氧基羰基氨基-3-(5-甲基-2-硝基-苯氧基)-丁酸(0.95g, 2.68mmol, Eq:1.00) 和5%Pd/C (200mg, 94.0μmol, Eq:0.0351) 在EtOH (100mL) 中的混合物在室温和环境压力氢化过夜, 加入另一份10%Pd/C (100mg, 47.0μmol, Eq:0.0176)。2小时后将混合物经硅藻土过滤, 将滤液浓缩并将残余物通过硅胶色谱纯化, 得到(2S,3S)-3-(2-氨基-5-甲基-苯氧基)-2-叔-丁氧基羰基氨基-丁酸(294mg, 34%), 其为固体。

[0626] 步骤3: 以与制备(S)-8-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-3-基氨基甲酸叔丁酯所述相似的方法, 除了使用1.5eq.EDCI, 将(2S,3S)-3-(2-氨基-5-甲基-苯氧基)-2-叔-丁氧基羰基氨基-丁酸(290mg, 894 μmol) 转化为(2S,3S)-2,8-二甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-3-基氨基甲酸叔丁酯(152mg, 55.5%产率), 其为固体。

[0627] 步骤4: 以与制备(S)-3-氨基-8-甲基-2,3-二氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-4(5H)-酮三氟乙酸盐所述相似的方法, 除了将反应混合物在0℃搅拌30分钟并在室温搅拌20分钟, 将(2S,3S)-2,8-二甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-3-基氨基甲酸叔丁酯转化为标题化合物(175mg, 112%), 不用纯化而使用。

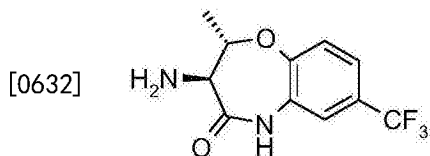
[0628] (S)-3-氨基-7-三氟甲基-2,3-二氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-4(5H)-酮三氟乙酸盐



[0630] 以与制备(S)-3-氨基-8-甲基-2,3-二氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-4(5H)-酮三氟

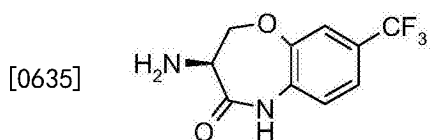
乙酸盐所述相似的方法,除了在步骤3中将反应混合物搅拌4小时和将在步骤4中获得的物质用己烷研磨,将(S)-2-(叔-丁氧基羰基氨基)-3-羟基丙酸(4.1g,20.0mmol)和1-氟-2-硝基-4-(三氟甲基)苯(4.18g,20.0mmol)转化为标题化合物(1.06g),不用纯化而使用。

[0631] (2S,3S)-3-氨基-2-甲基-7-(三氟甲基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂葑-4(5H)-酮三氟乙酸盐



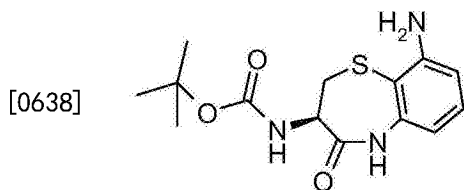
[0633] 以与制备(S)-3-氨基-8-甲基-2,3-二氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂葑-4(5H)-酮三氟乙酸盐所述相似的方法,除了在步骤1中将混合物搅拌过夜和在步骤2中将混合物搅拌3小时,将(2S,3S)-2-(叔-丁氧基羰基氨基)-3-羟基丁酸二环己基胺盐(2.0g,5.00mmol)和1-氟-2-硝基-4-(三氟甲基)苯(1.04g,5.00mmol)转化为标题化合物(58mg),不用纯化而使用。

[0634] (S)-3-氨基-8-三氟甲基-2,3-二氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂葑-4(5H)-酮三氟乙酸盐



[0636] 以与制备(S)-3-氨基-8-甲基-2,3-二氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂葑-4(5H)-酮三氟乙酸盐所述相似的方法,除了在步骤3中使用1.2eq.EDCI和将反应混合物搅拌2小时以及在步骤4中将混合物搅拌1小时和将获得的物质用Et₂O/戊烷研磨,将(S)-2-(叔-丁氧基羰基氨基)-3-羟基丙酸(4.96g,24.2mmol)和2-氟-1-硝基-4-(三氟甲基)苯(5.05g,24.2mmol)转化为标题化合物(1.6g),其为淡黄色固体。

[0637] ((R)-9-氨基-4-氧代-2,3,4,5-四氢-苯并[b][1,4]硫杂氮杂葑-3-基)-氨基甲酸叔丁酯



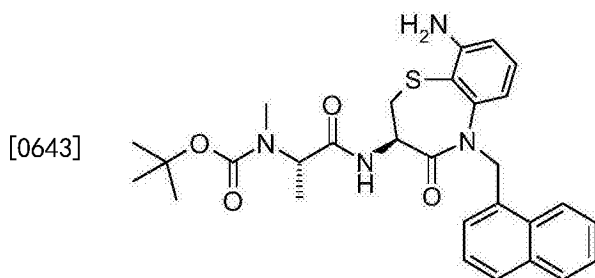
[0639] 步骤1:向2-氯-1,3-二硝基苯(1.0g,4.9mmol)在DMF(25mL)中的溶液中加入Cs₂CO₃(4.0g,12.3mmol),然后加入L-BOC-Cys-OH(1.1g,4.9mmol),将所得混合物在室温搅拌15分钟。将反应冷却至0℃,用1.0N HCl(15mL)酸化,用EtOAc萃取。将有机层合并,用H₂O、饱和食盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤和浓缩,得到(R)-2-叔-丁氧基羰基氨基-3-(2,6-二硝基-苯基硫基)-丙酸,其不用纯化而使用(1.9g)。

[0640] 步骤2:向(R)-2-叔-丁氧基羰基氨基-3-(2,6-二硝基-苯基硫基)-丙酸(1.7g,4.4mmol)在含有NH₄Cl(7.0g,130mmol)的3:1v/v MeOH/H₂O(80mL)中加入Zn粉(5.7g,87.2mmol),并将所得混合物搅拌1小时。将混合物经硅藻土垫过滤,在真空下减少滤液量,

并用1.0M HCl酸化至pH 4。将混合物用EtOAc萃取,将合并的萃取液用H₂O、饱和食盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤和浓缩,得到(R)-2-叔-丁氧基羰基氨基-3-(2,6-二氨基-苯基硫基)-丙酸(1.0g),不用纯化而使用。

[0641] 步骤3:向(R)-2-叔-丁氧基羰基氨基-3-(2,6-二氨基-苯基硫基)-丙酸(1.0g, 3.1mmol)在DMF(12mL)中的溶液中加入DIEA(1.6mL,9.1mmol)、HOBT·H₂O(859mg,6.2mmol)和HBTU(2.3g,6.2mmol)。将混合物在N₂气氛下在室温搅拌3小时。将反应倒入H₂O,并用EtOAc萃取。将有机萃取物合并,用0.5M HCl、H₂O、饱和食盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤和浓缩。将残余物通过硅胶色谱纯化,得到标题化合物(560mg,59%)。

[0642] [(S)-1-((R)-9-氨基-5-萘-1-基甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢-苯并[b][1,4]硫杂氮杂萘-3-基氨基甲酰基)-乙基]-甲基-氨基甲酸叔丁酯



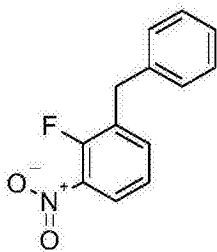
[0644] 步骤1:在0℃将氯化氢气体向((R)-9-氨基-4-氧代-2,3,4,5-四氢-苯并[b][1,4]硫杂氮杂萘-3-基)-氨基甲酸叔丁酯(560mg,1.8mmol)在二噁烷(15mL)中的溶液中鼓泡1分钟,并将反应温热至室温。1小时后将混合物浓缩并将残余物用Et₂O研磨。将所得固体过滤,用己烷洗涤,干燥,得到(R)-3,9-二氨基-2,3-二氢-5H-苯并[b][1,4]硫杂氮杂萘-4-酮二盐酸盐(500mg,99%)。

[0645] 步骤2:向(R)-3,9-二氨基-2,3-二氢-5H-苯并[b][1,4]硫杂氮杂萘-4-酮二盐酸盐(500mg,1.8mmol)在DMF(10mL)中的溶液中加入L-Boc-Ala-OH(396mg,1.9mmol)、DIEA(1.2mL,7.2mmol)、HOBT·H₂O(489mg,3.6mmol)和HBTU(1.3g,3.6mmol)。3小时后,将反应用H₂O稀释,并用EtOAc萃取。将合并的萃取液用0.5M HCl、H₂O、饱和食盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤和浓缩。将残余物通过硅胶色谱纯化,得到(S)-1-((R)-9-氨基-4-氧代-2,3,4,5-四氢-苯并[b][1,4]硫杂氮杂萘-3-基氨基甲酰基)-乙基-甲基-氨基甲酸叔丁酯(660mg,94%)。

[0646] 步骤3:向(S)-1-((R)-9-氨基-4-氧代-2,3,4,5-四氢-苯并[b][1,4]硫杂氮杂萘-3-基氨基甲酰基)-乙基-甲基-氨基甲酸叔丁酯(1.5g,3.9mmol)在DMF(25mL)中的溶液中加入K₂CO₃(2.6g,19.0mmol),并滴加1-溴甲基-萘(631mg,2.9mmol)在DMF(10mL)中的溶液。36小时后,将混合物用饱和柠檬酸水溶液稀释,并用EtOAc萃取。将合并的萃取液用H₂O、饱和食盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤和浓缩。将残余物通过硅胶色谱纯化,得到标题化合物(1.3g,81%)。

[0647] 1-萘基-2-氟-3-硝基-苯

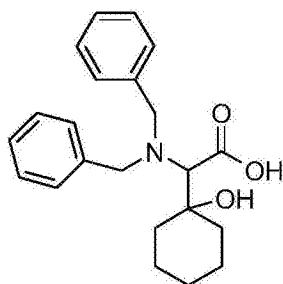
[0648]



[0649] 向1-溴-2-氟-3-硝基苯(800mg, 3.6mmol)、苄基三氟硼酸钾(2.2g, 10.9mmol)和 Cs_2CO_3 (3.6g, 10.9mmol)在二噁烷/ H_2O (10:1, 18mL)中的混合物中加入[1,1'-双(二苄基膦)二茂铁]钯(II)二氯化物(60mg, 2mol%),并将混合物加热至100℃保持8小时。将混合物冷却至室温,用 H_2O 稀释,并用EtOAc萃取。将合并的萃取液用 H_2O 、饱和食盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤和浓缩。将残余物通过硅胶色谱纯化,得到标题化合物(520mg, 62%)。

[0650] 2-(二苄基氨基)-2-(1-羟基环己基)乙酸

[0651]

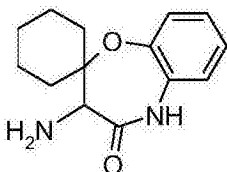


[0652] 步骤1:在-40℃将2-(二苄基氨基)乙酸乙酯(4.92g, 17.4mmol, Eq:1.2)在THF(40mL)中的溶液加入至LDA的THF溶液中。15分钟后将混合物冷却至-78℃,并加入环己酮(1.42g, 1.5mL, 14.5mmol, Eq:1.00)在THF(10mL)中的溶液。2小时后,加入10mL饱和 NH_4Cl ,并将混合物温热至室温。2小时后,将混合物用 H_2O 稀释,并用EtOAc萃取。将合并的萃取液用 H_2O 洗涤,经 Na_2SO_4 干燥和浓缩。将残余物通过快速色谱纯化,得到2-(二苄基氨基)-2-(1-羟基环己基)乙酸盐,其为无色油状物(1.63g, 30%)。MS m/z 382.1 (MH^+)。

[0653] 步骤2:将KOH(1.44g, 25.6mmol, Eq:6)在 H_2O (20mL)中的溶液加入至2-(二苄基氨基)-2-(1-羟基环己基)乙酸乙酯(1.63g, 4.27mmol, Eq:1.00)在MeOH(60mL)中的溶液中,将混合物加热至60℃。18小时后,将反应冷却至室温,并用100mL H_2O 稀释。使用饱和 KHSO_4 将反应的pH调节至大约4,并用EtOAc萃取。将合并的萃取液用 H_2O 洗涤,经 Na_2SO_4 干燥和浓缩,标题化合物为白色泡沫(1.44g, 95%),不用纯化而使用。MS m/e 354.1 (MH^+)。

[0654] 3-氨基-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-2,1'-环己烷]-4(5H)-酮

[0655]



[0656] 步骤1:将2-(二苄基氨基)-2-(1-羟基环己基)乙酸(0.70g, 1.98mmol, Eq:1.00)和1-氟-2-硝基苯(293mg, 219 μl , 2.08mmol, Eq:1.05)溶于THF(10mL),并加入0.5M二(三甲基硅基)氨基钾的甲苯溶液(8.71mL, 4.36mmol, Eq:2.2)。将混合物加热至60℃。1小时后将混合物冷却至室温,并加入0.2mL 1-氟-2-硝基苯和另外的9mL二(三甲基硅基)氨基钾(0.5M的甲苯溶液),并将混合物在60℃搅拌90分钟。将混合物用 H_2O 稀释,用饱和 KHSO_4 酸化,并用

EtOAc萃取。将合并的萃取液用H₂O、饱和食盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥和浓缩。将残余物通过快速色谱纯化,得到2-(1-(2-氨基苯氧基)环己基)-2-(二苄基氨基)乙酸,其为亮棕色油状物(0.80g,85%)。MS m/z 475.1 (MH⁺)。

[0657] 步骤2:将2-(二苄基氨基)-2-(1-(2-硝基苯氧基)环己基)乙酸(0.8g,1.69mmol, Eq:1.00)、NH₄Cl(180mg,3.37mmol,Eq:2)和Zn(1.71g,26.1mmol,Eq:15.5)与MeOH(35.0mL)混合,得到灰色悬浮液,并将混合物加热至65℃保持90分钟。将混合物经硅藻土过滤,将滤液浓缩,并在饱和NaOAc水溶液和Et₂O之间分配。分离各相,并将有机层用H₂O、饱和食盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥和浓缩,得到2-(1-(2-氨基苯氧基)环己基)-2-(二苄基氨基)乙酸,其为亮棕色固体(0.6365g,85%)。MS m/z 475.1 (MH⁺)。

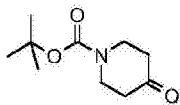
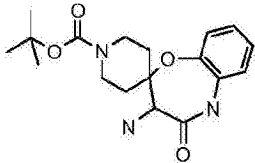
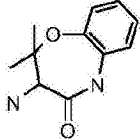
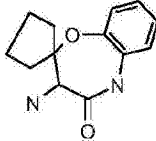
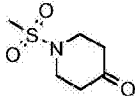
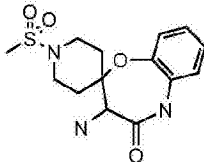
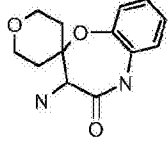
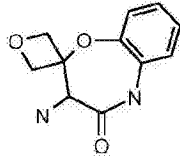
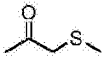
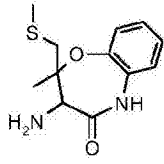
[0658] 步骤3:将2-(1-(2-氨基苯氧基)环己基)-2-(二苄基氨基)乙酸(0.6365g, 1.43mmol,Eq:1.00)、HOBT·H₂O(307mg,2.00mmol,Eq:1.4)和EDCI(274mg,1.43mmol,Eq:1.00)在DMF(12mL)中的混合物在室温搅拌1小时,并将混合物用EtOAc稀释。将混合物用饱和NaHCO₃、饱和食盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥和浓缩。将残余物通过快速色谱纯化,得到3-(二苄基氨基)-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂~~䅀~~-2,1'-环己烷]-4(5H)-酮,其为灰白色固体(0.387g,64%)。MS m/z 427.1 (MH⁺)。

[0659] 步骤4:将3-(二苄基氨基)-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂~~䅀~~-2,1'-环己烷]-4(5H)-酮(0.3875g,908μmol,Eq:1.00)和20%Pd(OH)₂/C(0.47g,3.35mmol,Eq:3.68)与MeOH(100mL)和乙酸(0.1mL)混合,并将混合物在50psi氢化。18小时后,将混合物经硅藻土过滤,将滤液浓缩,将残余物溶于MeCN/H₂O并冻干,得到标题化合物,其为灰白色固体(0.297g,100%),不用纯化而使用。MS m/z 247.0 (MH⁺)

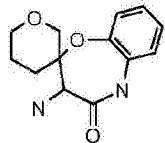
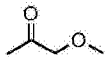
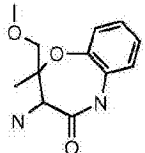
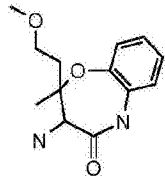
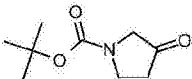
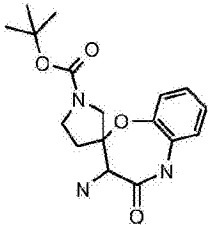
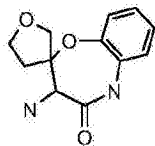
[0660] 通过类似方法制备表1中的化合物。

[0661] 表1

[0662]

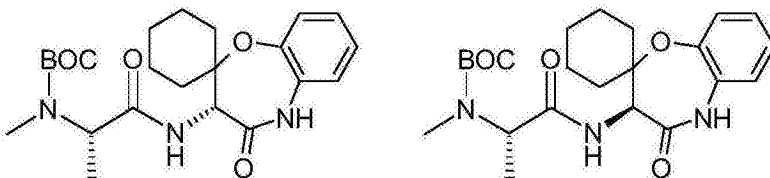
编号	酮	产物	MS (m/z)
1			247.9 (M-Boc)
2			207.0
3			233.0
4			326.0
5			249.0
6			220.9
7			253.0

[0663]

编号	酮	产物	MS (m/z)
8			248.9
9			237.0
10			251.0
11			ND
12			ND

[0664] 将甲基-(叔丁基)-(2S)-1-氧代-1-((3R)-(4-氧代-2',3',4,5,5',6'-六氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂䓬-2,1'-环己烷]-3-基氨基))丙-2-基氨基甲酸酯和甲基-(叔丁基)-(2S)-1-氧代-1-((3S)-(4-氧代-2',3',4,5,5',6'-六氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂䓬-2,1'-环己烷]-3-基氨基))丙-2-基氨基甲酸酯

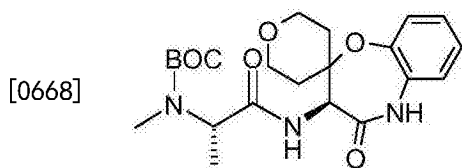
[0665]



[0666] 将3-氨基-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂䓬-2,1'-环己烷]-4(5H)-酮(0.29g, 1.18mmol, Eq:1.00)、BOC-N-Me-Ala-OH(287mg, 1.41mmol, Eq:1.2)和TEA (357mg, 492μl, 3.53mmol, Eq:3)与DMF(10mL)混合,并加入HBTU(536mg, 1.41mmol, Eq:1.2)和HOBT·H₂O(216mg, 1.41mmol, Eq:1.2)在DMF(10mL)中的溶液。1小时后,将混合物用EtOAc稀释,用1:1饱和NaHCO₃/饱和食盐水、饱和食盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥和浓缩。将残余物通过快速色谱纯化,得到两种非对映异构体,甲基-(叔丁基)-(2S)-1-氧代-1-((3R)-(4-氧代-2',3',4,5,

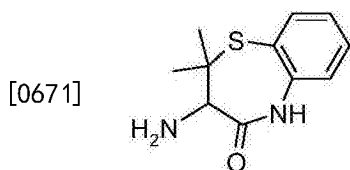
5',6'-六氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂~~萘~~-2,1'-环己烷]-3-基氨基))丙-2-基氨基甲酸酯,其首先被洗脱,以及甲基-(叔丁基)-(2S)-1-氧代-1-((3S)-(4-氧代-2',3',4,5,5',6'-六氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂~~萘~~-2,1'-环己烷]-3-基氨基))丙-2-基氨基甲酸酯,其其次被洗脱。将各非对映异构体分别溶于MeCN/H₂O,并冻干,得到各非对映异构体,其为白色固体:甲基-(叔丁基)-(2S)-1-氧代-1-((3R)-(4-氧代-2',3',4,5,5',6'-六氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂~~萘~~-2,1'-环己烷]-3-基氨基))丙-2-基氨基甲酸酯(98.2mg)和甲基-(叔丁基)-(2S)-1-氧代-1-((3S)-(4-氧代-2',3',4,5,5',6'-六氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂~~萘~~-2,1'-环己烷]-3-基氨基))丙-2-基氨基甲酸酯(44.1mg)。

[0667] 甲基((S)-1-氧代-1-((S)-4-氧代-2',3',4,5,5',6'-六氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂~~萘~~-2,4'-吡喃]-3-基氨基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯



[0669] 将HBTU(43.2g,114mmol,Eq:1.2)和HOBT·H₂O(17.4g,114mmol,Eq:1.2)在DMF(300mL)中的溶液加入至3-氨基-2',3',5',6'-四氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂~~萘~~-2,4'-吡喃]-4(5H)-酮盐酸盐(27g,94.8mmol,Eq:1.00)、BOC-N-Me-Ala-OH(23.1g,114mmol,Eq:1.2)和TEA(38.4g,52.9mL,379mmol,Eq:4)在DMF(300mL)中的混合物中。18小时后,将混合物倒入饱和食盐水(750mL),并将混合物用EtOAc萃取。将合并的萃取液用1:1饱和NaHCO₃/饱和食盐水、饱和食盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,并浓缩。将残余物通过快速色谱纯化,得到非对映异构体混合物(36.2g),其为亮黄色固体。将非对映异构体如下分离:通过超临界液相色谱(SFC),使用Daicel AD柱(5X25cm),用15%MeOH/CO₂洗脱,在200mL/分钟和220nm检测,在100bar背压和35℃炉温。第一非对映异构体从柱中洗脱,得到标题化合物(15.29g,37%),其为灰白色泡沫。MS m/z 434.1(MH⁺)。

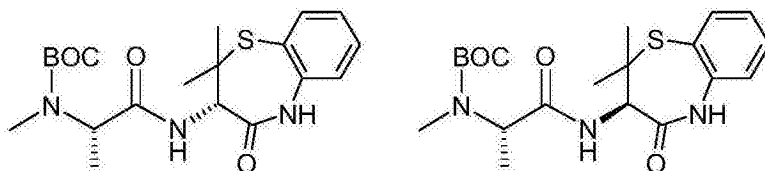
[0670] 3-氨基-2,2-二甲基-2,3-二氢苯并[b][1,4]硫杂氮杂~~萘~~-4(5H)-酮



[0672] 将2,2-二甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]硫杂氮杂~~萘~~-3-基氨基甲酸苄酯(0.67g,1.88mmol,Eq:1.00,W096/11940)和33%HBr/HOAc(9mL,54.7mmol,Eq:29)混合,得到黄色溶液。75分钟后将混合物用100mL Et₂O稀释。将所得沉淀通过过滤收集,用Et₂O洗涤,并加入至100mL饱和NaHCO₃中。将混合物用EtOAc和DCM萃取。将合并的萃取液经Na₂SO₄干燥,过滤,并将滤液浓缩,得到标题化合物,其为白色固体(0.3370g,81%),不用纯化而使用。MS m/z 379.0(MH⁺)。

[0673] (S)-1-((S)-2,2-二甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]硫杂氮杂~~萘~~-3-基氨基)-1-氧代丙-2-基(甲基)氨基甲酸叔丁酯和(S)-1-((R)-2,2-二甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]硫杂氮杂~~萘~~-3-基氨基)-1-氧代丙-2-基(甲基)氨基甲酸叔丁酯

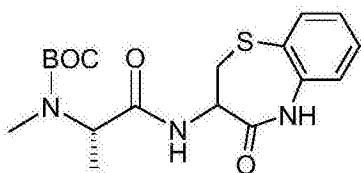
[0674]



[0675] 将3-氨基-2,2-二甲基-2,3-二氢苯并[b][1,4]硫杂氮杂萘-4(5H)-酮(0.337g, 1.52mmol, Eq:1.00)、BOC-N-Me-Ala-OH(370mg, 1.82mmol, Eq:1.2)和TEA(460mg, 634μl, 4.55mmol, Eq:3)与DMF(5mL)混合,加入HBTU(690mg, 1.82mmol, Eq:1.2)和HOBT·H₂O(279mg, 1.82mmol, Eq:1.2)在DMF(5mL)中的溶液。15小时后,将混合物用EtOAc稀释,用1:1饱和NaHCO₃/饱和食盐水、饱和食盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥和浓缩。将残余物通过快速色谱纯化。分离出两种非对映异构体,(S)-1-((S)-2,2-二甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]硫杂氮杂萘-3-基氨基)-1-氧代丙-2-基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(首先洗脱,0.241g,白色泡沫)和(S)-1-((R)-2,2-二甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]硫杂氮杂萘-3-基氨基)-1-氧代丙-2-基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(其次洗脱,0.207g,白色泡沫)。

[0676] (S)-1-(4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]硫杂氮杂萘-3-基氨基)-1-氧代丙-2-基(甲基)氨基甲酸叔丁酯

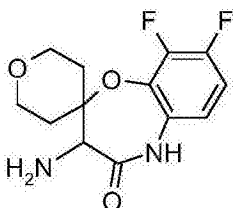
[0677]



[0678] 将3-氨基-2,3-二氢-1,5-苯并硫杂氮杂萘-4(5H)-酮盐酸盐(1.0g, 5.15mmol, Eq:1.00)、BOC-N-Me-Ala-OH(1.26g, 1.62mmol, Eq:1.2)和TEA(2.2mL, 15.45mmol, Eq:3.00)溶于DMF(30mL),并加入HOBT·H₂O(697mg, 5.14mmol, Eq:1.20)和HBTU(2.34g, 6.18mmol, Eq:1.20)。1小时20分钟后将混合物用1N HCl稀释,并用EtOAc萃取。将有机萃取物用1N NaOH、饱和食盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥并浓缩,得到标题化合物(1.66g, 85%产率),不用纯化而使用。

[0679] 3-氨基-8,9-二氟-2',3',5',6'-四氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-2,4'-吡喃]-4(5H)-酮

[0680]



[0681] 步骤1:在室温将1M二(三甲基硅基)氨基钾的THF溶液(4.22mL, 4.22mmol, Eq:3.00)加入至2-(二苄基氨基)-2-(4-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)-乙酸(0.5g, 1.41mmol, Eq:1.00)在THF(10mL)中的溶液中,并将混合物搅拌15分钟。将混合物冷却至0℃,加入2,3,4-三氟硝基苯(1.25g, 0.83mmol, 7mmol, Eq:5.00),并将混合物在0℃搅拌45分钟。在0℃将混合物用H₂O稀释,并温热至室温。用饱和KHSO₄将pH调节至~2-3,将混合物用EtOAc萃取。将合并的萃取液用饱和食盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,浓缩,并将残余物通过快速色谱纯化,得到2-

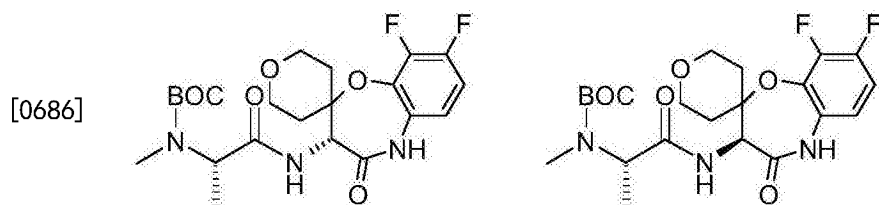
(二苄基氨基)-2-(4-(5,6-二氟-2-硝基苯氧基)四氢-2H-吡喃-4-基)-乙酸(0.23g,32%产率)。MS m/z 513.0 (MH^+)。

[0682] 步骤2:将 NH_4Cl (48.0mg,0.90mmol,Eq:2)和Zn粉(440mg,6.73mmol,Eq:15)加入至2-(二苄基氨基)-2-(4-(2,3-二氟-6-硝基苯氧基)四氢-2H-吡喃-4-基)-乙酸(230mg,449 μ mol,Eq:1.00)在MeOH(10mL)中的溶液中,并将混合物加热至65℃。2小时后将混合物经硅藻土过滤。将滤液浓缩,并在1N NaOAc和EtOAc之间分配。将有机层经 Na_2SO_4 干燥,然后在减压下浓缩,得到[4-(6-氨基-2,3-二氟-苯氧基)-四氢-吡喃-4-基]-二苄基氨基-乙酸(185mg),不用纯化而使用。

[0683] 步骤3:将HOBt·H₂O(70.5mg,460 μ mol,Eq:1.2)和EDCI(88.2mg,460 μ mol,Eq:1.2)加入至[4-(6-氨基-2,3-二氟-苯氧基)-四氢-吡喃-4-基]-二苄基氨基-乙酸(185mg,383 μ mol,Eq:1.00)在DMF(5mL)中的溶液中。将混合物在室温搅拌过夜,用H₂O稀释,并用EtOAc萃取。将合并的萃取液用饱和食盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥和在减压下浓缩。将残余物通过快速色谱纯化,得到3-(二苄基氨基)-8,9-二氟-2',3',5',6'-四氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂葑-2,4'-吡喃]-4(5H)-酮(102mg,57%产率)。MS m/z 465.0 (MH^+)。

[0684] 步骤4:将3-(二苄基氨基)-8,9-二氟-2',3',5',6'-四氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂葑-2,4'-吡喃]-4(5H)-酮(100mg,215 μ mol,Eq:1.00)加入至MeOH(10mL)中,并将混合物温热至40℃,得到亮黄色悬浮液。加入20%Pd(OH)₂/C(100mg,215 μ mol,Eq:1.00),将混合物脱气并在室温在H₂下搅拌6.5小时。将混合物经硅藻土过滤,并在减压下浓缩,得到3-氨基-8,9-二氟-2',3',5',6'-四氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂葑-2,4'-吡喃]-4(5H)-酮(60mg,98%产率),其为无色油状物,不用纯化而使用。MS m/z 285.0 (MH^+)

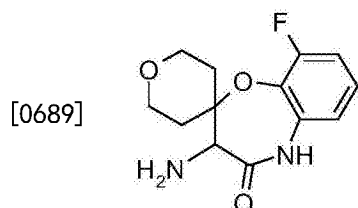
[0685] (2S)-1-氧代-1-((3R)-(8,9-二氟-4-氧代-2',3',4,5,5',6'-六氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂葑-2,4'-吡喃]-3-基氨基))丙-2-基(甲基)氨基甲酸叔丁酯和(2S)-1-氧代-1-((3S)-(8,9-二氟-4-氧代-2',3',4,5,5',6'-六氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂葑-2,4'-吡喃]-3-基氨基))丙-2-基(甲基)氨基甲酸叔丁酯



[0687] 将HOBt·H₂O(38.8mg,253 μ mol,Eq:1.2)和HBTU(96.1mg,253 μ mol,Eq:1.2)加入至3-氨基-8,9-二氟-2',3',5',6'-四氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂葑-2,4'-吡喃]-4(5H)-酮(60mg,211 μ mol,Eq:1.00)、BOC-N-Me-Ala-OH(51.5mg,253 μ mol,Eq:1.2)和TEA(53.4mg,74.2 μ l,528 μ mol,Eq:2.5)在DMF(3mL)中的混合物中。2小时后,将混合物用H₂O稀释/1N HCl,并用EtOAc萃取。将合并的萃取液用1N NaOH、饱和食盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥和浓缩。将残余物通过快速色谱纯化,得到(2S)-1-氧代-1-((3R)-(8,9-二氟-4-氧代-2',3',4,5,5',6'-六氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂葑-2,4'-吡喃]-3-基氨基))丙-2-基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(首先洗脱,40mg,40%) and (2S)-1-氧代-1-((3S)-(8,9-二氟-4-氧代-2',3',4,5,5',6'-六氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂葑-2,4'-吡喃]-3-基氨基))丙-2-

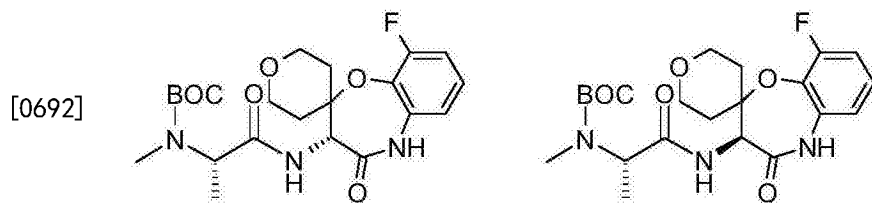
基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(其次洗脱,42mg,42%产率)。

[0688] 3-氨基-9-氟-2',3',5',6'-四氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-2,4'-吡喃]-4(5H)-酮



[0690] 以与制备3-氨基-8,9-二氟-2',3',5',6'-四氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-2,4'-吡喃]-4(5H)-酮所述相似的方法,除了在步骤4中将混合物氢化过夜,将2,3-二氟硝基苯(4.48g,2.98mL,28.1mmol)转化为标题化合物,其为灰白色固体(480mg),不用纯化而使用。MS m/z 266.9 (MH^+)

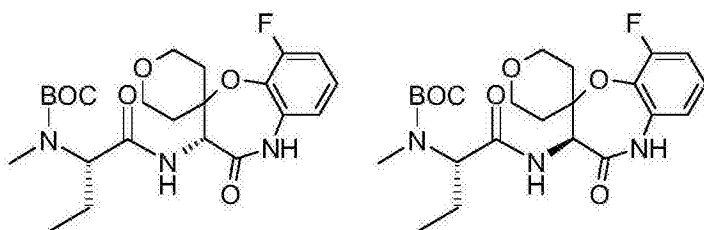
[0691] (2S)-1-氧代-1-((3R)-(9-氟-4-氧代-2',3',4,5,5',6'-六氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-2,4'-吡喃]-3-基氨基))丙-2-基(甲基)氨基甲酸叔丁酯和(2S)-1-氧代-1-((3S)-(9-氟-4-氧代-2',3',4,5,5',6'-六氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-2,4'-吡喃]-3-基氨基))丙-2-基(甲基)氨基甲酸叔丁酯



[0693] 以与制备(2S)-1-氧代-1-((3R)-(8,9-二氟-4-氧代-2',3',4,5,5',6'-六氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-2,4'-吡喃]-3-基氨基))丙-2-基(甲基)氨基甲酸叔丁酯和(2S)-1-氧代-1-((3S)-(8,9-二氟-4-氧代-2',3',4,5,5',6'-六氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-2,4'-吡喃]-3-基氨基))丙-2-基(甲基)氨基甲酸叔丁酯所述相似的方法,除了将混合物搅拌1小时,将3-氨基-9-氟-2',3',5',6'-四氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-2,4'-吡喃]-4(5H)-酮(80mg,300 μ mol,Eq:1.00)和BOC-N-Me-Ala-OH(73.3mg,361 μ mol,Eq:1.2)转化为(2S)-1-氧代-1-((3R)-(9-氟-4-氧代-2',3',4,5,5',6'-六氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-2,4'-吡喃]-3-基氨基))丙-2-基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(首先洗脱,64mg,47%,MS m/z 492.0 (MH^+))和(2S)-1-氧代-1-((3S)-(9-氟-4-氧代-2',3',4,5,5',6'-六氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-2,4'-吡喃]-3-基氨基))丙-2-基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(其次洗脱,49mg,36%,MS m/z 492.0 (MH^+))。

[0694] (2S)-1-氧代-1-((3R)-(9-氟-4-氧代-2',3',4,5,5',6'-六氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-2,4'-吡喃]-3-基氨基))丁-2-基(甲基)氨基甲酸叔丁酯和(2S)-1-氧代-1-((3S)-(9-氟-4-氧代-2',3',4,5,5',6'-六氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-2,4'-吡喃]-3-基氨基))丁-2-基(甲基)氨基甲酸叔丁酯

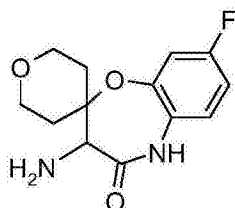
[0695]



[0696] 以与制备 (2S)-1-氧代-1-((3R)-(8,9-二氟-4-氧代-2',3',4,5,5',6'-六氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-2,4'-吡喃]-3-基氨基))丙-2-基(甲基)氨基甲酸叔丁酯和 (2S)-1-氧代-1-((3S)-(8,9-二氟-4-氧代-2',3',4,5,5',6'-六氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-2,4'-吡喃]-3-基氨基))丙-2-基(甲基)氨基甲酸叔丁酯所述相似的方法,除了将混合物搅拌1小时,将3-氨基-9-氟-2',3',5',6'-四氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-2,4'-吡喃]-4(5H)-酮(80mg,300 μ mol,Eq:1.00)和(S)-2-(叔-丁氧基羰基(甲基)氨基)丁酸(78mg,361 μ mol,Eq:1.20)转化为(2S)-1-氧代-1-((3R)-(9-氟-4-氧代-2',3',4,5,5',6'-六氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-2,4'-吡喃]-3-基氨基))丁-2-基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(首先洗脱,50mg,36%,MS m/z 488.0 (MH⁺))和(2S)-1-氧代-1-((3S)-(9-氟-4-氧代-2',3',4,5,5',6'-六氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-2,4'-吡喃]-3-基氨基))丁-2-基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(其次洗脱,40mg,36%,MS m/z 488.0 (MH⁺))。

[0697] 3-氨基-8-氟-2',3',5',6'-四氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-2,4'-吡喃]-4(5H)-酮

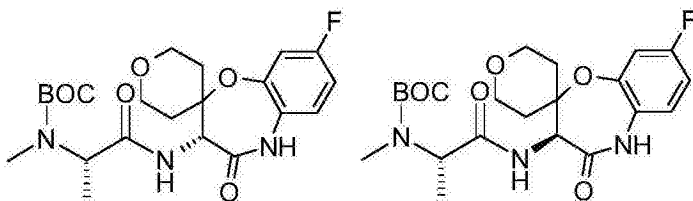
[0698]



[0699] 以与制备3-氨基-8,9-二氟-2',3',5',6'-四氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-2,4'-吡喃]-4(5H)-酮所述相似的方法,除了在步骤2中使用2.5eq.NH₄Cl和12eq.Zn,在步骤3中将混合物搅拌6小时和在步骤4中将混合物氢化过夜,将2,4-二氟硝基苯(2.69g,1.79mL,16.9mmol)转化为标题化合物,其为灰白色固体(110mg),不用纯化而使用。

[0700] (2S)-1-氧代-1-((3R)-(8-氟-4-氧代-2',3',4,5,5',6'-六氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-2,4'-吡喃]-3-基氨基))丙-2-基(甲基)氨基甲酸叔丁酯和(2S)-1-氧代-1-((3S)-(8-氟-4-氧代-2',3',4,5,5',6'-六氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-2,4'-吡喃]-3-基氨基))丙-2-基(甲基)氨基甲酸叔丁酯

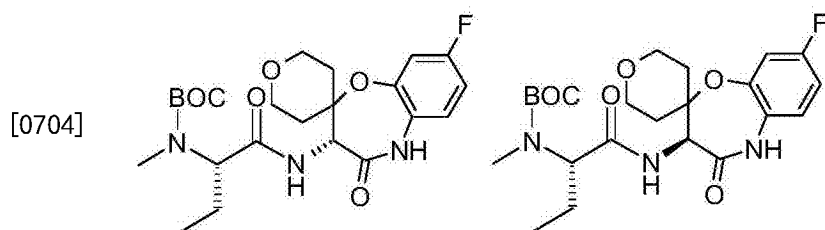
[0701]



[0702] 以与制备 (2S)-1-氧代-1-((3R)-(8,9-二氟-4-氧代-2',3',4,5,5',6'-六氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-2,4'-吡喃]-3-基氨基))丙-2-基(甲基)氨基甲酸叔丁酯和

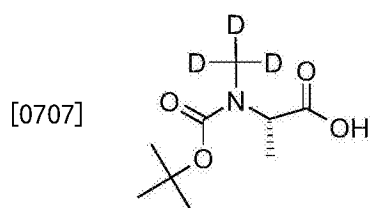
(2S)-1-氧代-1-((3S)-(8,9-二氟-4-氧代-2',3',4,5,5',6'-六氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-2,4'-吡喃]-3-基氨基))丙-2-基(甲基)氨基甲酸叔丁酯所述相似的方法,除了将混合物搅拌1.5小时,将3-氨基-8-氟-2',3',5',6'-四氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-2,4'-吡喃]-4(5H)-酮(59mg,222 μ mol,Eq:1.00)、BOC-N-Me-Ala-OH(54.0mg,266 μ mol,Eq:1.2)转化为(2S)-1-氧代-1-((3R)-(8-氟-4-氧代-2',3',4,5,5',6'-六氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-2,4'-吡喃]-3-基氨基))丙-2-基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(首先洗脱,42mg,42%,MS m/z 474.0 (M+Na⁺))和(2S)-1-氧代-1-((3S)-(8-氟-4-氧代-2',3',4,5,5',6'-六氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-2,4'-吡喃]-3-基氨基))丙-2-基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(其次洗脱,42mg,42%,MS m/z 474.0 (M+Na⁺))。

[0703] (2S)-1-氧代-1-((3R)-(8-氟-4-氧代-2',3',4,5,5',6'-六氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-2,4'-吡喃]-3-基氨基))丁-2-基(甲基)氨基甲酸叔丁酯和(2S)-1-氧代-1-((3S)-(8-氟-4-氧代-2',3',4,5,5',6'-六氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-2,4'-吡喃]-3-基氨基))丁-2-基(甲基)氨基甲酸叔丁酯



[0705] 以与制备(2S)-1-氧代-1-((3R)-(8,9-二氟-4-氧代-2',3',4,5,5',6'-六氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-2,4'-吡喃]-3-基氨基))丙-2-基(甲基)氨基甲酸叔丁酯和(2S)-1-氧代-1-((3S)-(8,9-二氟-4-氧代-2',3',4,5,5',6'-六氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-2,4'-吡喃]-3-基氨基))丙-2-基(甲基)氨基甲酸叔丁酯所述相似的方法,除了将混合物搅拌1.5小时,将3-氨基-8-氟-2',3',5',6'-四氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-2,4'-吡喃]-4(5H)-酮(54mg,203 μ mol,Eq:1.00)、(S)-2-(叔-丁氧基羰基(甲基)氨基)丁酸(52.9mg,243 μ mol,Eq:1.2)转化为(2S)-1-氧代-1-((3R)-(8-氟-4-氧代-2',3',4,5,5',6'-六氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-2,4'-吡喃]-3-基氨基))丁-2-基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(首先洗脱,40mg,42%,MS m/z 488.0 (M+Na⁺))和(2S)-1-氧代-1-((3S)-(8-氟-4-氧代-2',3',4,5,5',6'-六氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-2,4'-吡喃]-3-基氨基))丁-2-基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(其次洗脱,42mg,44%,MS m/z 488.0 (M+Na⁺))。

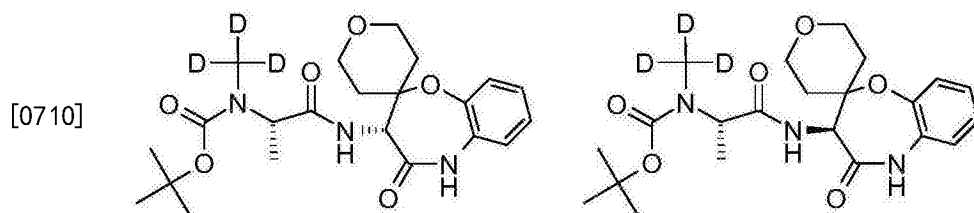
[0706] BOC-N-(甲基-d3)-Ala-OH



[0708] 在0℃将氢化钠(1.27g,31.7mmol,Eq:3.00)加入至(S)-2-(叔-丁氧基羰基氨基)丙酸(2g,10.6mmol,Eq:1.00)和碘甲烷-d3(12.3g,5.26mL,84.6mmol,Eq:8.00)在THF

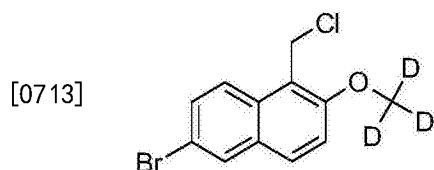
(40mL) 中的混合物中, 并将混合物搅拌5分钟然后在室温搅拌。4小时后将混合物用水稀释, 并用Et₂O萃取。将水性混合物的pH调节至~2, 并用Et₂O pH, 并将这些合并的萃取液用饱和食盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥并浓缩, 得到标题化合物, 其为无色油状物, 其静置固化 (2.1g, 96%产率), 不用纯化而使用。

[0709] 甲基-d₃-(叔丁基)-(2S)-1-氧代-1-((3R)-(4-氧代-2',3',4,5,5',6'-六氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-2,4'-吡喃]-3-基氨基))丙-2-基氨基甲酸酯和甲基-d₃-(叔丁基)-(2S)-1-氧代-1-((3S)-(4-氧代-2',3',4,5,5',6'-六氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-2,4'-吡喃]-3-基氨基))丙-2-基氨基甲酸酯



[0711] 以与制备 (2S)-1-氧代-1-((3R)-(8,9-二氟-4-氧代-2',3',4,5,5',6'-六氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-2,4'-吡喃]-3-基氨基))丙-2-基(甲基)氨基甲酸叔丁酯和 (2S)-1-氧代-1-((3S)-(8,9-二氟-4-氧代-2',3',4,5,5',6'-六氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-2,4'-吡喃]-3-基氨基))丙-2-基(甲基)氨基甲酸叔丁酯所述相似的方法, 除了将混合物搅拌2.5小时, 将3-氨基-2',3',5',6'-四氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-2,4'-吡喃]-4(5H)-酮盐酸盐 (80mg, 281μmol, Eq:1.00)、BOC-N-(甲基-d₃)-Ala-OH (69.5mg, 337μmol, Eq:1.2) 转化为甲基-d₃-(叔丁基)-(2S)-1-氧代-1-((3R)-(4-氧代-2',3',4,5,5',6'-六氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-2,4'-吡喃]-3-基氨基))丙-2-基氨基甲酸酯 (首先洗脱, 41mg, 33%, MS m/z 459.1 (M+Na⁺)) 和甲基-d₃-(叔丁基)-(2S)-1-氧代-1-((3S)-(4-氧代-2',3',4,5,5',6'-六氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-2,4'-吡喃]-3-基氨基))丙-2-基氨基甲酸酯 (其次洗脱, 50mg, 41%, MS m/z 459.1 (M+Na⁺))。

[0712] 6-溴-1-氯甲基-2-(甲氧基-d₃)-萘



[0714] 步骤1: 将碘甲烷-d₃ (3.9g, 1.67mL, 26.9mmol, Eq:1.2) 加入至6-溴-2-萘酚 (5g, 22.4mmol, Eq:1.00) 和K₂CO₃ (4.65g, 33.6mmol, Eq:1.5) 在DMF (100mL) 中的混合物, 并将混合物搅拌过夜。将混合物用H₂O稀释, 将所得沉淀过滤, 溶于EtOAc并连续用1N NaOH和饱和食盐水洗涤。将有机溶液经Na₂SO₄干燥和浓缩, 得到6-溴-2-(d₃-甲氧基)-萘酚, 其为灰白色固体 (5g, 93%), 不用纯化而使用。

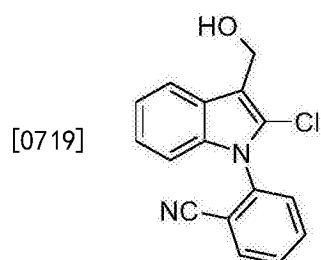
[0715] 步骤2: 将1.0M四氯化钛的DCM溶液 (18.3mL, 18.3mmol, Eq:2.2) 和二氯甲基甲基醚 (1.05g, 817μl, 9.16mmol, Eq:1.1) 与DCM (70mL) 混合, 并将溶液冷却至0℃。加入6-溴-2-(d₃-甲氧基)-萘酚 (2g, 8.33mmol, Eq:1.00) 在DCM (10mL) 中的溶液, 将混合物温热至室温。2.5小时后将混合物用1N HCl (150mL) 稀释, 并用DCM萃取。将合并的萃取液用饱和食盐水洗

涤,经Na₂SO₄干燥和浓缩,得到6-溴-2-(d3-甲氧基)-萘-1-甲醛(2.11g,95%),不用纯化而使用。

[0716] 步骤3:在室温将硼氢化钠(1.19g,31.3mmol,Eq:4.00)分三次加入至6-溴-2-(d3-甲氧基)-萘-1-甲醛(2.1g,7.83mmol,Eq:1.00)在MeOH(50mL)中的溶液中。10分钟后,将混合物用1N HCl和H₂O稀释,将所得沉淀过滤,并通过快速色谱纯化,得到(6-溴-2-(d3-甲氧基)-萘-1-基)-甲醇(1.38g,65%)。MS m/z 253.9 (M-H₂O+H)⁺。

[0717] 步骤4:将吡啶(606mg,618μl,7.66mmol,Eq:1.5)和氯化亚砷(912mg,559μl,7.66mmol,Eq:1.5)加入至(6-溴-2-(d3-甲氧基)-萘-1-基)-甲醇(1.38g,5.11mmol,Eq:1.00)在DCM(30mL)中的溶液中,并将混合物在室温搅拌过夜。将混合物用饱和NaHCO₃稀释,用DCM萃取,将有机萃取物经Na₂SO₄干燥和浓缩,得到所需化合物,其为灰白色固体(1.4g,95%产率)。

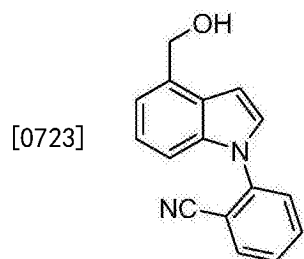
[0718] 2-(2-氯-3-(羟基甲基)-1H-吲哚-1-基)苯甲腈



[0720] 步骤1:将NaH(60%在矿油中,223mg,5.57mmol,Eq:1.00)加入至在微波瓶中的2-氯-1H-吲哚-3-甲醛(1g,5.57mmol,Eq:1.00)在1-甲基-2-吡咯烷酮(NMP,5mL)中的溶液中。10分钟后,加入2-氟苯甲腈(3.37g,3.02mL,27.8mmol,Eq:5)。将反应密封并在150℃加热。16小时后将混合物用饱和NH₄Cl溶液稀释,用EtOAc萃取,并将合并的萃取液浓缩,得到残余物,将其通过硅胶色谱纯化,得到2-(2-氯-3-甲酰基-1H-吲哚-1-基)苯甲腈(120mg,8%),其为淡棕色固体。

[0721] 步骤2:在0℃将NaBH₄(6mg,159μmol,Eq:0.387)加入至2-(2-氯-3-甲酰基-1H-吲哚-1-基)苯甲腈(115mg,410μmol,Eq:1.00)在DCM(3mL)和MeOH(3.00mL)中的溶液中,并将混合物回复室温。2小时15分钟后将混合物用饱和NH₄Cl稀释,用DCM萃取,并将萃取物浓缩,得到标题化合物(116mg,100%),不用纯化而使用。

[0722] 2-(4-(羟基甲基)-1H-吲哚-1-基)苯甲腈

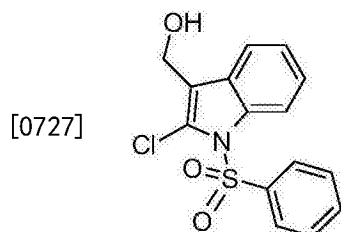


[0724] 步骤1:在0℃将NaH(60%在矿油中,303mg,7.58mmol,Eq:1.1)加入至1H-吲哚-4-甲醛(1g,6.89mmol,Eq:1.00)在DMF(12mL)中的溶液中。10分钟后,将混合物温热至室温,并用超声处理2分钟。加入2-氟苯甲腈(918mg,822μl,7.58mmol,Eq:1.1),并将混合物超声处理3分钟。3小时后将混合物用饱和NH₄Cl稀释,用EtOAc萃取,将合并的萃取液用H₂O洗涤,并浓缩。将残余物用己烷/Et₂O研磨,得到2-(4-甲酰基-1H-吲哚-1-基)苯甲腈(1.2g,

70.7%), 其为灰色固体。

[0725] 步骤2: 在0℃将NaBH₄ (50mg, 1.35mmol Eq:0.4) 加入至2-(4-甲酰基-1H-吡啶-1-基) 苯甲腈 (810mg, 3.29mmol, Eq:1.00) 在EtOH (30mL) 和DCM (15mL) 中的溶液中, 并将混合物温热至室温。3小时后, 将混合物浓缩除去DCM。将所得混合物用饱和NH₄Cl稀释, 用DCM萃取, 并将合并的萃取液浓缩。将残余物通过硅胶色谱纯化, 得到标题化合物 (810mg, 99%), 其为白色固体。

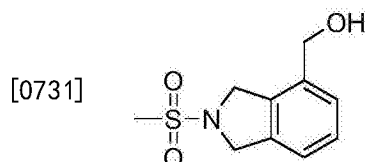
[0726] (2-氯-1-(苯基磺酰基)-1H-吡啶-3-基) 甲醇



[0728] 步骤1: 将Cs₂CO₃ (996mg, 3.06mmol) 加入至2-氯-1H-吡啶-3-甲醛 (0.5g, 2.78mmol) 和苯磺酰氯 (0.39mL, 3.06mmol) 在DMF (5mL) 中的溶液中, 并将混合物加热至60℃。3小时后将混合物用饱和食盐水稀释, 并用EtOAc萃取。将合并的萃取液经MgSO₄干燥, 过滤和浓缩。将残余物通过硅胶色谱纯化, 得到2-氯-1-(苯基磺酰基)-1H-吡啶-3-甲醛 (33mg, 5%), 其为白色固体。

[0729] 步骤2: 将NaBH₄ (7.81mg, 0.206mmol) 加入至2-氯-1-(苯基磺酰基)-1H-吡啶-3-甲醛 (33mg, 0.103mmol) 在DCM/MeOH 1:1 (10mL) 中的溶液中。16小时后将混合物用饱和NH₄Cl和EtOAc稀释, 将有机层分离, 并用H₂O洗涤, 经MgSO₄干燥, 过滤, 并将滤液浓缩, 得到标题化合物 (33mg, 99%), 不用纯化而使用。

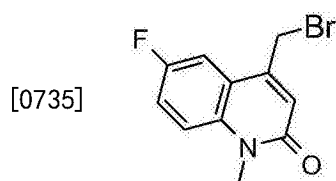
[0730] (2-(甲基磺酰基) 异吡啶啉-4-基) 甲醇



[0732] 步骤1: 将DIEA (0.438g, 3.39mmol) 加入至异吡啶啉-4-甲酸甲酯 (0.5g, 2.82mmol) 和甲磺酰氯 (0.36g, 3.1mmol) 在DCM (10mL) 中的溶液中。12小时后将混合物浓缩, 并将残余物通过硅胶色谱纯化, 得到2-(甲基磺酰基) 异吡啶啉-4-甲酸甲酯 (0.37g 52%), 其为灰白色固体。

[0733] 步骤2: 将氢化铝锂 (LAH, 1M的THF溶液, 2mL, 2.0mmol) 加入至2-(甲基磺酰基) 异吡啶啉-4-甲酸甲酯的THF溶液 (15mL) 中。10小时后将混合物用5%NaOH溶液稀释, 并用EtOAc萃取。将合并的有机萃取液经MgSO₄干燥, 并浓缩。将残余物从DCM中重结晶, 得到标题化合物 (200mg, 61%), 其为灰色固体。

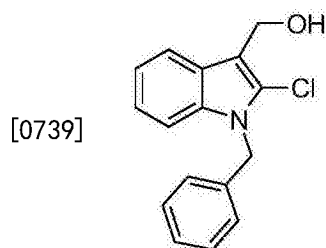
[0734] 4-(溴甲基)-6-氟-1-甲基喹啉-2(1H)-酮



[0736] 步骤1:将MeI (130mg, 0.914mmol) 加入至6-氟-4-甲基喹啉-2(1H)-酮 (135mg, 0.762mmol) 和Cs₂CO₃ (248mg, 0.762mmol) 在DMF (10mL) 中的悬浮液中。将反应混合物搅拌过夜,并在Na₂CO₃溶液和EtOAc之间分配。将有机层用饱和食盐水洗涤,经MgSO₄干燥,并浓缩。将所得固体用己烷洗涤,干燥得到6-氟-1,4-二甲基喹啉-2(1H)-酮 (100mg, 68%),其为白色固体,不用纯化而使用。

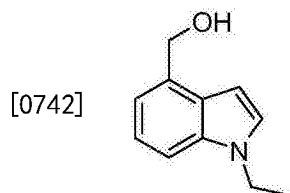
[0737] 步骤2:在70℃将2,2'-偶氮二(2-甲基丙腈) (AIBN, 17.2mg, 0.105mmol) 和N-溴代琥珀酰亚胺 (NBS, 97.7mg, 0.549mmol) 加入至6-氟-1,4-二甲基喹啉-2(1H)-酮 (100mg, 0.523mmol) 在CCl₄ (10mL) 中的悬浮液中。1小时后加入另外2eq. NBS和0.4eq. AIBN,并将混合物在70℃加热1小时。将混合物浓缩,并将残余物通过制备型TLC纯化,得到所需标题化合物 (55mg, 31%),其为白色固体。

[0738] 1-苄基-2-氯-1H-吡啶-3-甲醇



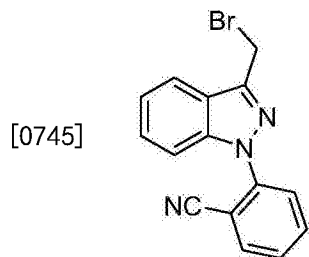
[0740] 将NaBH₄ (71.5mg, 1.89mmol) 加入至1-苄基-2-氯-1H-吡啶-3-甲醛 (0.51g, 1.89mmol) 在MeOH (10mL) 中的溶液中。12小时后将混合物用饱和NH₄Cl稀释,并用EtOAc萃取。将合并的萃取液用H₂O洗涤,经MgSO₄干燥,过滤和浓缩,得到标题化合物 (350mg, 68%),其为白色固体,不用纯化而使用。

[0741] (1-乙基-1H-吡啶-4-基) 甲醇



[0743] 在0℃将NaBH₄ (49.8mg, 1.32mmol, Eq:0.3) 加入至1-乙基-1H-吡啶-4-甲醛 (800mg, 4.39mmol, Eq:1.00) 在EtOH (30mL) 和DCM (15mL) 中的溶液中,并将混合物温热至室温并搅拌过夜。将混合物浓缩除去DCM,并将所得混合物用NH₄Cl稀释,用DCM萃取,并浓缩。将残余物通过硅胶色谱纯化,得到标题化合物 (700mg, 91%),其为黄色油状物。

[0744] 2-(3-(溴甲基)-1H-吡啶-1-基) 苯甲腈

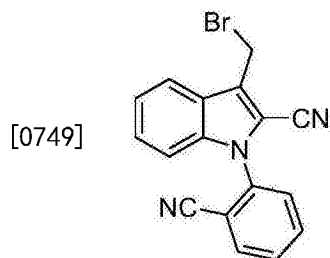


[0746] 步骤1:将Cs₂CO₃ (1.56g, 4.8mmol) 加入至3-甲基吡啶 (0.634g, 4.8mmol) 和2-氟苯甲腈 (1mL, 9.6mmol) 在DMF (20mL) 中的溶液中,并将混合物在室温搅拌12h。将混合物用饱和

NH₄Cl 稀释,形成沉淀。将固体过滤,用H₂O、己烷洗涤,并在真空干燥,得到2-(3-甲基-1H-吡啶-1-基)苯甲腈(1g,89%),不用纯化而使用。

[0747] 步骤2:将AIBN(141mg,0.857mmol)和NBS(839mg,4.72mmol)加入至2-(3-甲基-1H-吡啶-1-基)苯甲腈(1g,4.29mmol)在CCl₄(20mL)中的悬浮液中,并将混合物加热回流2小时。将混合物浓缩,并将残余物通过硅胶色谱纯化,得到标题化合物(1.25g,93%),其为灰白色固体。

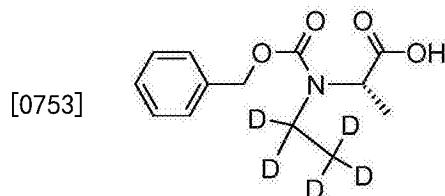
[0748] 3-(溴甲基)-1-(2-氰基苯基)-1H-吡啶-2-甲腈



[0750] 步骤1:将3-甲基-1H-吡啶-2-甲腈(500mg,3.2mmol)、2-氟苯甲腈(388mg,3.2mmol)和Cs₂CO₃(1.05g,3.2mmol)在DMF(10mL)中的混合物在60℃加热过夜。将混合物倒入H₂O,形成沉淀。将固体通过过滤收集,用H₂O和己烷洗涤,并在真空下干燥,得到1-(2-氰基苯基)-3-甲基-1H-吡啶-2-甲腈(780mg,94.6%),其为灰白色固体,其不用纯化而使用。

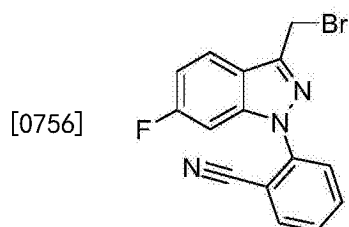
[0751] 步骤2:以与制备3-(溴甲基)-1-(2-氰基苯基)-1H-吡啶-2-甲腈步骤2所述相似的方法,除了将混合物加热回流1.5小时,将1-(2-氰基苯基)-3-甲基-1H-吡啶-2-甲腈转化为标题化合物(1.0g,98%),其为灰白色固体。

[0752] (S)-2-(苄基氧基羰基-乙基(d5)-氨基)-丙酸



[0754] 将NaH(60%在矿油中,480mg,12mmol)加入至(S)-2-(苄基氧基羰基氨基)丙酸(0.892g,4mmol)和d₅-碘乙烷(5.15g,2.64mL,32mmol)在THF(20mL)中的溶液中,并将混合物加热至60℃过夜。将混合物在EtOAc和H₂O之间分配,并将有机层用H₂O洗涤。用柠檬酸溶液将合并的水性混合物酸化至pH 4,用EtOAc萃取,将合并的有机萃取液经MgSO₄干燥,过滤,并将滤液浓缩,得到标题化合物(440mg,40%),其为无色油状物,不用纯化而使用。

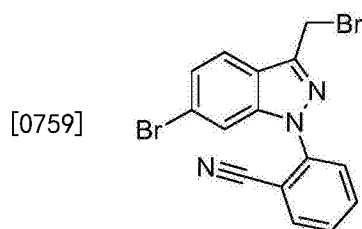
[0755] 2-(3-(溴甲基)-6-氟-1H-吡啶-1-基)苯甲腈



[0757] 以与制备2-(3-(溴甲基)-1H-吡啶-1-基)苯甲腈所述相似的方法,除了在步骤1中将混合物用H₂O稀释和在步骤2中将混合物加热回流过夜,将6-氟-3-甲基-1H-吡啶(2g,13.3mmol)和2-氟苯甲腈(1.73mL,16mmol)转化为标题化合物(800mg,61%),其为灰白色固

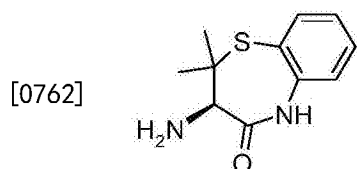
体。

[0758] 2-(3-(溴甲基)-6-溴-1H-吡啶-1-基) 苯甲腈



[0760] 以与制备2-(3-(溴甲基)-1H-吡啶-1-基) 苯甲腈所述相似的方法,除了在步骤1中将混合物用H₂O稀释和在步骤2中将混合物加热回流过夜,将6-溴-3-甲基-1H-吡啶(1g, 4.74mmol)和2-氟苯甲腈(0.617mL, 5.69mmol)转化为标题化合物(800mg, 64%),其为灰白色固体。

[0761] (R)-3-氨基-2,2-二甲基-2,3-二氢苯并[b][1,4]硫杂氮杂䓬-4(5H)-酮



[0763] 步骤1:将NaHCO₃(14.5g, 172mmol, Eq:2.5)和H₂O(210mL)加入至(R)-2-(苄基氧基羰基氨基)-3-巯基-3-甲基丁酸(19.5g, 68.8mmol, Eq:1.00)在EtOH(70.0mL)中的泥浆中。20分钟后混合物变为均相,加热1-氟-2-硝基苯(9.71g, 7.00mL, 68.8mmol, Eq:1.00),并将混合物加热回流6小时。将混合物冷却至室温,倒入H₂O(300mL)中,并用MTBE萃取。用1N HCl将水层酸化至pH 5,并用Et₂O萃取。将合并的有机萃取液经Na₂SO₄干燥,过滤和浓缩,得到(R)-2-(苄基氧基羰基氨基)-3-甲基-3-(2-硝基苯基巯基)丁酸(18.7g, 67.2%),其为亮黄色油状物,不用纯化而使用。

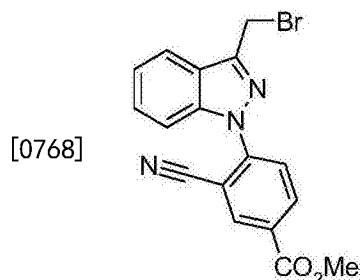
[0764] 步骤2:将(R)-2-(苄基氧基羰基氨基)-3-甲基-3-(2-硝基苯基巯基)丁酸(18.3g, 45.2mmol, Eq:1.00)、NH₄Cl(4.84g, 90.5mmol, Eq:2)和Zn(45.9g, 701mmol, Eq:15.5)在MeOH(500mL)中的混合物加热回流6小时,并将混合物经硅藻土过滤。将滤饼用热MeOH洗涤。将滤液浓缩,将残余物用H₂O、1:3Et₂O/己烷研磨,并用甲苯共沸。将所得物质在真空下干燥,得到(R)-3-(2-氨基苯基巯基)-2-(苄基氧基羰基氨基)-3-甲基丁酸(16.9g, 100%),不用纯化而使用。

[0765] 步骤3:将DIEA(4.14g, 5.6mL, 32.0mmol, Eq:2)和(苯并三唑-1-基氧基)三吡咯烷磷鎓六氟磷酸盐(PyBOP, 12.5g, 24.0mmol, Eq:1.5)加入至(R)-3-(2-氨基苯基巯基)-2-(苄基氧基羰基氨基)-3-甲基丁酸(6g, 16.0mmol, Eq:1.00)在DMF(200mL)中的溶液。将混合物在室温搅拌过夜,然后加热至80℃保持3小时。将混合物倒入饱和NH₄Cl中,并用EtOAc萃取。将合并的萃取液用H₂O洗涤,浓缩,并将残余物通过硅胶色谱纯化,得到(R)-2,2-二甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]硫杂氮杂䓬-3-基氨基甲酸苄酯(3g, 52%)。

[0766] 步骤4:将(R)-2,2-二甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]硫杂氮杂䓬-3-基氨基甲酸苄酯(0.67g, 1.88mmol, Eq:1.00)加入至33% HBr的AcOH溶液(13.4g, 9mL, 54.7mmol, Eq:29.1)。将混合物在室温搅拌75分钟,并倒入100mL Et₂O中,产生沉淀,将其过

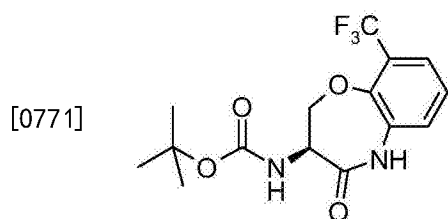
滤并用Et₂O洗涤。将固体物质加入至饱和NaHCO₃中,将混合物用DCM萃取,并将合并的萃取液浓缩,得到标题化合物(343mg,82.2%),其为油状物,不用纯化而使用。

[0767] 3-氰基-4-(3-(溴甲基)-1H-吡唑-1-基)苯甲酸甲酯



[0769] 以与制备2-(3-(溴甲基)-1H-吡唑-1-基)苯甲腈所述相似的方法,除了在步骤1中将混合物用H₂O稀释并将产物从MeOH中重结晶和在步骤2中使用1,2-二氯乙烷代替CCl₄,将3-甲基-1H-吡唑(1g,7.57mmol)和3-氰基-4-氟苯甲酸甲酯(1.36g,7.57mmol)转化为产物,其为白色固体。

[0770] (S)-4-氧代-9-(三氟甲基)-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂䓬-3-基氨基甲酸叔丁酯

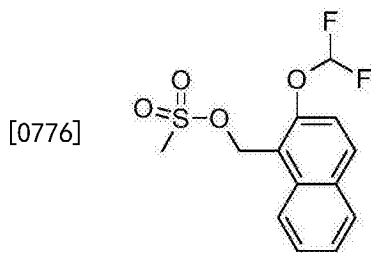


[0772] 步骤1:将BOC-Ser-OH(981mg,4.78mmol)在DMF(5.00mL)中的溶液加入至NaH(60%在矿油中,402mg,10.0mmol)在DMF(5mL)中的悬浮液中。将混合物在0℃搅拌1小时,并加入2-氟-1-硝基-3-(三氟甲基)苯(1g,4.78mmol)在DMF(5mL)中的溶液。2小时后将混合物用H₂O稀释,并用1N HCl酸化至pH 3。将混合物用EtOAc萃取,将合并的萃取液经MgSO₄干燥,过滤,并浓缩滤液,得到残余物,将其通过硅胶水平纯化,得到(S)-2-(叔-丁氧基羰基氨基)-3-(2-硝基-6-(三氟甲基)苯氧基)丙酸(1.53g,81%),其为亮黄色固体。MS m/z 417(M+Na)⁺。

[0773] 步骤2:将10%Pd/C(150mg)加入至(S)-2-(叔-丁氧基羰基氨基)-3-(2-硝基-6-(三氟甲基)苯氧基)丙酸(1.5g,3.8mmol)在MeOH中的溶液中,并将混合物在H₂下搅拌。4小时后将混合物经硅藻土过滤,将滤饼用MeOH洗涤,并将滤液浓缩,得到(S)-3-(2-氨基-6-(三氟甲基)苯氧基)-2-(叔-丁氧基羰基氨基)丙酸(1.23g,89%),不用纯化而使用。

[0774] 步骤3:将(S)-3-(2-氨基-6-(三氟甲基)苯氧基)-2-(叔-丁氧基羰基氨基)丙酸(1.23g,3.38mmol)和EDCI(803mg,4.19mmol)在DMF(25mL)中的溶液在室温搅拌6小时,用EtOAc稀释,并用H₂O洗涤。将合并的水性洗液用EtOAc萃取,并将合并的有机溶液经MgSO₄干燥,过滤。将滤液浓缩,得到残余物,将其通过硅胶色谱纯化,得到标题化合物(1.04g,89%),其为亮棕色油状物。MS m/z 369(M+Na)⁺。

[0775] 甲磺酸(2-(二氟甲氧基)萘-1-基)甲酯



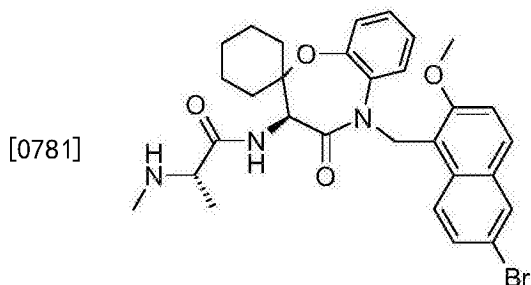
[0777] 步骤1: 将NaBH₄ (255mg, 6.73mmol) 加入至2-(二氟甲氧基)-1-萘醛 (0.997g, 4.49mmol) 在EtOH (29.9mL) 中的悬浮液中。3小时后将混合物用H₂O稀释, 用EtOAc萃取, 并将合并的萃取液用饱和食盐水 (200mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤, 并将滤液浓缩, 得到残余物, 将其通过硅胶色谱纯化, 提供2-(二氟甲氧基)萘-1-基) 甲醇 (387mg, 39%), 其为橙色固体。

[0778] 步骤2: 将甲磺酰氯 (160μL, 2.07mmol) 加入至2-(二氟甲氧基)萘-1-基) 甲醇 (387mg, 1.73mmol) 在CH₂Cl₂ (8.63mL) 和TEA (505μL, 3.62mmol) 中的混合物中。20小时将混合物用CH₂Cl₂稀释, 用H₂O、饱和食盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤, 并将滤液浓缩, 提供甲磺酸2-(二氟甲氧基)萘-1-基) 甲酯 (342mg), 其为棕色油状物, 其不经进一步纯化使用。

实施例

[0779] 实施例1

[0780] (2S)-N-(5-((6-溴-2-甲氧基萘-1-基) 甲基)-(3S)-4-氧代-4,5-二氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂䓪-2,1'-环己烷]-3-基)-2-(甲基氨基) 丙酰胺盐酸盐



[0782] 步骤1: 将甲基-(叔丁基)-(2S)-1-氧代-1-((3S)-(4-氧代-2',3',4,5,5',6'-六氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂䓪-2,1'-环己烷]-3-基氨基)) 丙-2-基氨基甲酸酯 (44.1mg, 102μmol, Eq:1.00)、6-溴-1-(氯甲基)-2-甲氧基萘 (43.8mg, 153μmol, Eq:1.5)、NaI (23.0mg, 153μmol, Eq:1.5) 和Cs₂CO₃ (49.9mg, 153μmol, Eq:1.5) 在DMF (2mL) 中的混合物加热至65℃。18小时后将混合物用EtOAc稀释, 用饱和NaCl洗涤, 经Na₂SO₄干燥和浓缩。将残余物通过快速色谱纯化, 得到(2S)-1-(5-((6-溴-2-甲氧基萘-1-基) 甲基)-(3S)-4-氧代-4,5-二氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂䓪-2,1'-环己烷]-3-基氨基)-1-氧代丙-2-基(甲基)氨基甲酸叔丁酯 (33.7mg, 48%), 其为白色泡沫。MS m/z 682.0 (MH⁺)。

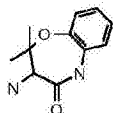
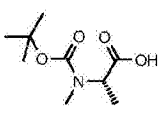
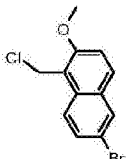
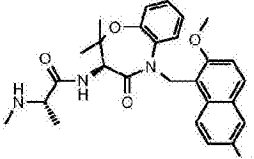
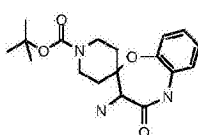
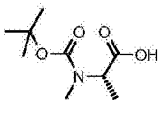
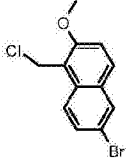
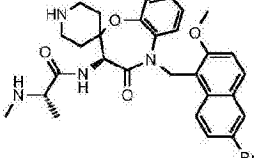
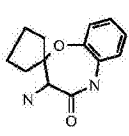
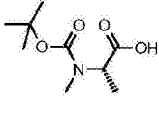
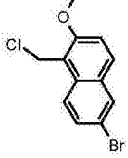
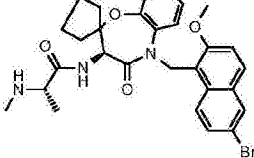
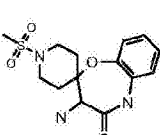
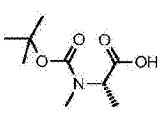
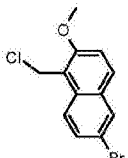
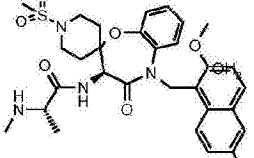
[0783] 步骤2: 将(2S)-1-(5-((6-溴-2-甲氧基萘-1-基) 甲基)-(3S)-4-氧代-4,5-二氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂䓪-2,1'-环己烷]-3-基氨基)-1-氧代丙-2-基(甲基)氨基甲酸叔丁酯 (33.7mg, 49.5μmol, Eq:1.00) 和2M HCl的Et₂O溶液 (2mL, 4.00mmol, Eq:80.8) 与MeOH (0.5mL) 混合, 得到无色溶液。90分钟后将混合物浓缩, 将残余物溶于MeCN/H₂O, 并冻

干,得到标题化合物(26.0mg,白色固体,85%)。MS m/z 582.0 (MH^+)。

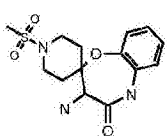
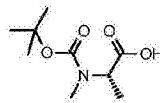
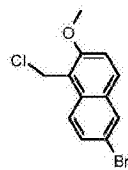
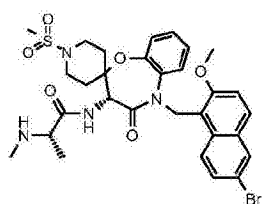
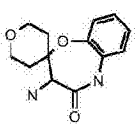
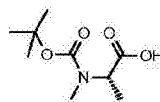
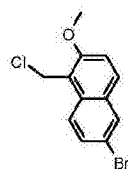
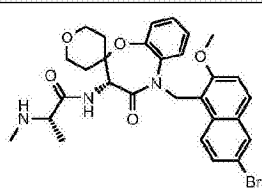
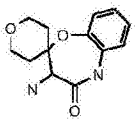
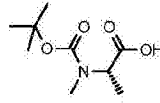
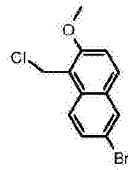
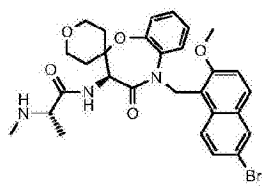
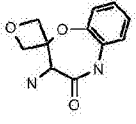
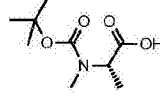
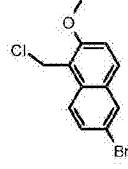
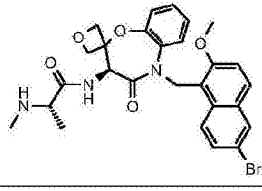
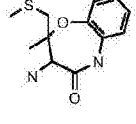
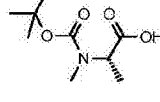
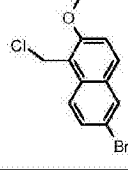
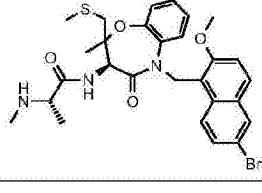
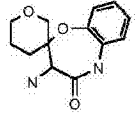
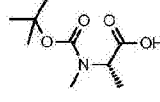
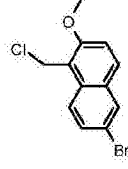
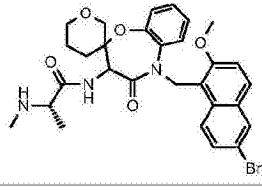
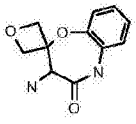
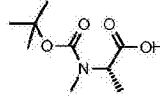
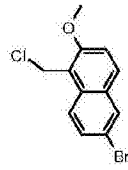
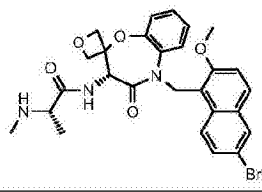
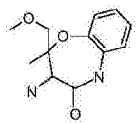
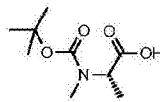
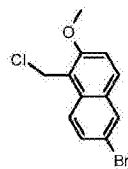
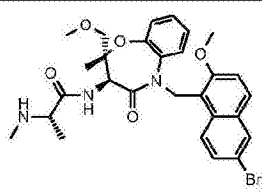
[0784] 按照制备甲基-(叔丁基)-(2S)-1-氧代-1-((3R)-(4-氧代-2',3',4,5,5',6'-六氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-2,1'-环己烷]-3-基氨基))丙-2-基氨基甲酸酯、甲基-(叔丁基)-(2S)-1-氧代-1-((3S)-(4-氧代-2',3',4,5,5',6'-六氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-2,1'-环己烷]-3-基氨基))丙-2-基氨基甲酸酯和实施例1中制备(2S)-N-(5-((6-溴-2-甲氧基萘-1-基)甲基)-(3S)-4-氧代-4,5-二氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-2,1'-环己烷]-3-基)-2-(甲基氨基)丙酰胺盐酸盐所述的类似操作,制备表2中的化合物。

[0785] 表2

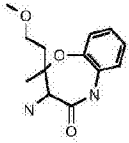
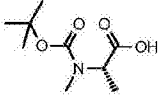
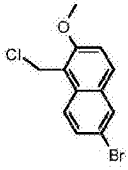
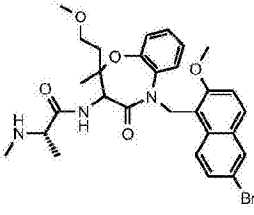
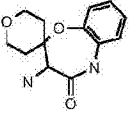
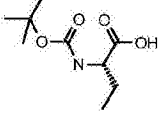
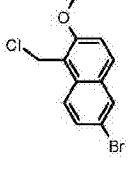
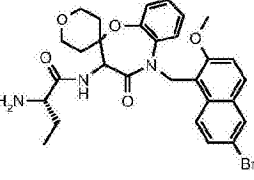
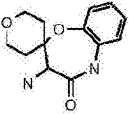
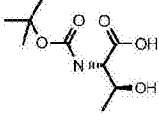
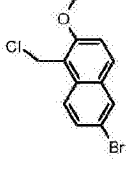
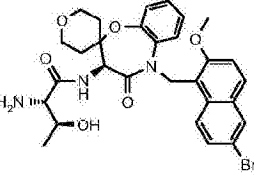
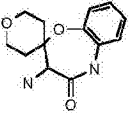
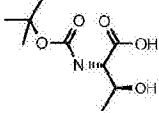
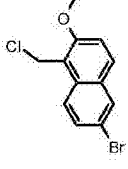
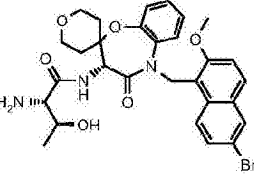
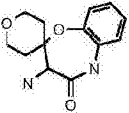
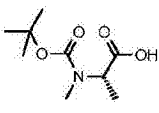
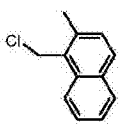
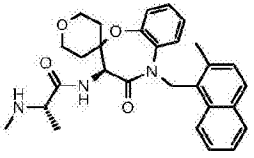
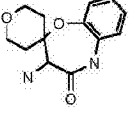
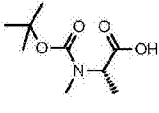
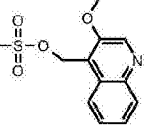
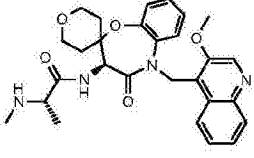
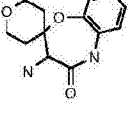
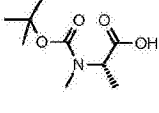
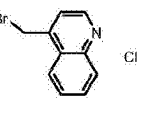
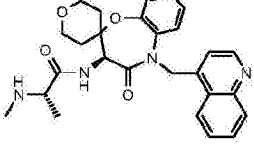
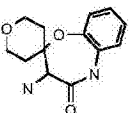
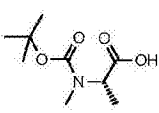
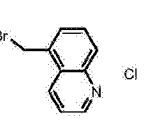
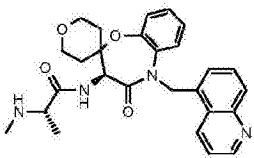
[0786]

Ex	起始原料	氨基酸	烷基化试剂	产物	MS
1a					541.9
1b					583.0
1c					568.0
1d					660.9

[0787]

Ex	起始原料	氨基酸	烷基化试剂	产物	MS
1e					660.9
1f					584.0
1g					584.0
1h					556.2
1i					588.0
1j					584.0
1k					556.2
1L					570.0

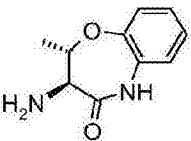
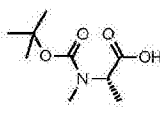
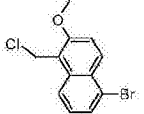
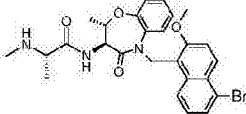
[0788]

Ex	起始原料	氨基酸	烷基化试剂	产物	MS
1m					586.0
1n					584.0
1o					599.9
1p					599.9
1q					488.1
1r					505.1
1s					475.1
1t					475.0

[0789]

Ex	起始原料	氨基酸	烷基化试剂	产物	MS
1u					362.1
1v					376.2
1w					572.1
1x					569.0
1y					569.9
1z					569.9
1a'					569.9
1b'					569.9
1c'					584.0

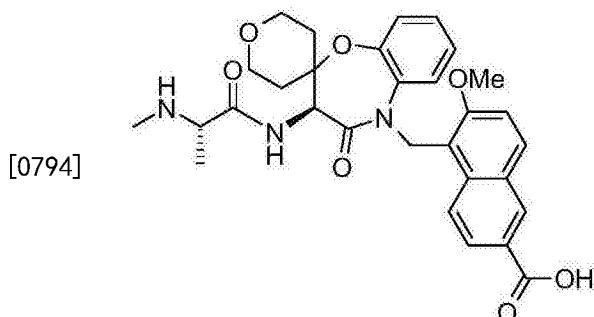
[0790]

Ex	起始原料	氨基酸	烷基化试剂	产物	MS
1d'					526.0

[0791] 可以将制备表2所列产物的过程中获得的中间体衍生化,进一步得到其它化合物,如下所示。

[0792] 实施例2

[0793] 6-甲氧基-5-(((S)-3-((S)-2-(甲基氨基)丙酰胺基)-4-氧代-2',3',5',6'-四氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-2,4'-吡喃]-5(4H)-基)甲基)-2-萘甲酸三氟乙酸盐



[0795] 步骤1:将(S)-1-((S)-5-((6-溴-2-甲氧基萘-1-基)甲基)-4-氧代-2',3',4,5,5',6'-六氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-2,4'-吡喃]-3-基氨基)-1-氧代丙-2-基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(0.17g,249 μ mol,Eq:1.00)、Pd(OAc)₂(2.24mg,9.96 μ mol,Eq:0.04)和4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基氧杂蒽(Xantphos)(11.5mg,19.9 μ mol,Eq:0.08)在5mL微波管中混合,将管抽真空并充入N₂。加入MeOH(79.8mg,101 μ l,2.49mmol,Eq:10)和TEA(0.5mL),将管充入CO气体大约30秒,并放置在油浴中加热至70℃。18小时后,将混合物冷却,用EtOAc稀释,用1N HCl、H₂O和饱和食盐水洗涤。将有机混合物经Na₂SO₄干燥,浓缩,并将残余物通过快速色谱纯化,得到5-(((S)-3-((S)-2-(叔-丁氧基羰基(甲基)氨基)丙酰胺基)-4-氧代-2',3',5',6'-四氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-2,4'-吡喃]-5(4H)-基)甲基)-6-甲氧基-2-萘甲酸甲酯(110.5mg,67%),其为亮黄色泡沫。MS m/z 662.3(MH⁺)。

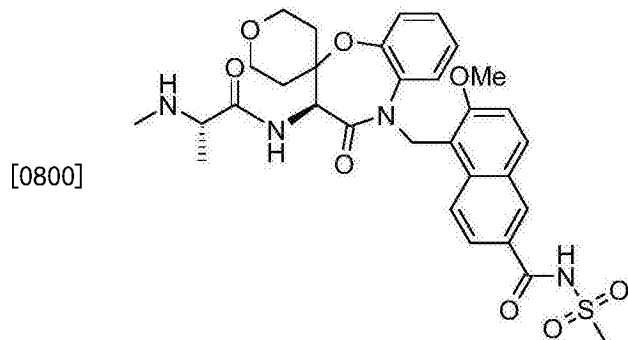
[0796] 步骤2:将LiOH·H₂O(35.0mg,835 μ mol,Eq:5)在H₂O(4mL)中的溶液加入至5-(((S)-3-((S)-2-(叔-丁氧基羰基(甲基)氨基)丙酰胺基)-4-氧代-2',3',5',6'-四氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-2,4'-吡喃]-5(4H)-基)甲基)-6-甲氧基-2-萘甲酸甲酯(110.5mg,167 μ mol,Eq:1.00)在THF(3mL)中的溶液中。18小时后,将混合物倒入1M HCl(20mL),并用EtOAc萃取。将合并的有机萃取液用H₂O、饱和食盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥和浓缩。将残余物溶于MeCN/H₂O,并冻干,得到5-(((S)-3-((S)-2-(叔-丁氧基羰基(甲基)氨基)丙酰胺基)-4-氧代-2',3',5',6'-四氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-2,4'-吡喃]-5(4H)-基)甲基)-6-甲氧基-2-萘甲酸(95.2mg,88%),白色固体,不用纯化而使用。MS m/z 648.2(MH⁺)。

[0797] 步骤3:将TFA(0.2mL,56.4 μ mol,Eq:1.00)加入至5-(((S)-3-((S)-2-(叔-丁氧基

羰基(甲基)氨基)丙酰胺基)-4-氧代-2',3',5',6'-四氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-2,4'-吡喃]-5(4H)-基)甲基)-6-甲氧基-2-萘甲酸(36.5mg,56.4 μ mol,Eq:1.00)在DCM(1mL)中的溶液中。1小时后,将混合物浓缩,将残余物溶于MeCN/H₂O,并冻干,得到标题化合物(31.0mg,83%),其为灰白色固体。MS m/z 548.4(MH⁺)。

[0798] 实施例3

[0799] 6-甲氧基-5-(((S)-3-((S)-2-(甲基氨基)丙酰胺基)-4-氧代-2',3',5',6'-四氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-2,4'-吡喃]-5(4H)-基)甲基)-N-(甲基磺酰基)-2-萘甲酰胺三氟乙酸盐

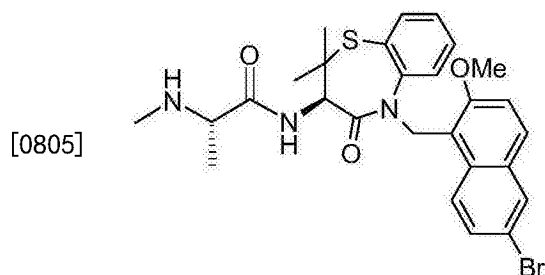


[0801] 将甲磺酰胺(10.9mg,115 μ mol,Eq:1.25)加入至5-(((S)-3-((S)-2-(叔-丁氧基羰基(甲基)氨基)丙酰胺基)-4-氧代-2',3',5',6'-四氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-2,4'-吡喃]-5(4H)-基)甲基)-6-甲氧基-2-萘甲酸(59.4mg,91.7 μ mol,Eq:1.00)、EDCI(22.0mg,115 μ mol,Eq:1.25)和DMAP(14.0mg,115 μ mol,Eq:1.25)在DCM(5mL)中的混合物中。2小时后,将混合物用DCM稀释,用1M HCl、饱和食盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥和浓缩,得到5-(((S)-3-((S)-2-(叔-丁氧基羰基(甲基)氨基)丙酰胺基)-4-氧代-2',3',5',6'-四氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-2,4'-吡喃]-5(4H)-基)甲基)-6-甲氧基-N-(甲基磺酰基)-2-萘甲酰胺(65.4mg),其为白色泡沫,不用纯化而使用。

[0802] 步骤2:将5-(((S)-3-((S)-2-(叔-丁氧基羰基(甲基)氨基)丙酰胺基)-4-氧代-2',3',5',6'-四氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-2,4'-吡喃]-5(4H)-基)甲基)-6-甲氧基-N-(甲基磺酰基)-2-萘甲酰胺溶于DCM(1mL),并加入0.25mL TFA。90分钟后将混合物浓缩,将残余物溶于MeCN/H₂O,并冻干,得到标题化合物(45.4mg,67%),其为白色固体。MS m/z 625.4(MH⁺)。

[0803] 实施例4

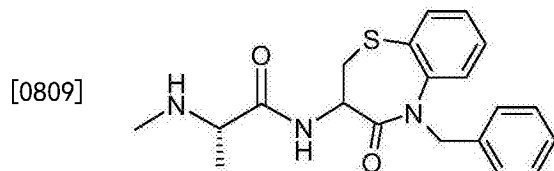
[0804] (R)-N-[(S)-5-(6-溴-2-甲氧基-萘-1-基甲基)-2,2-二甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢-苯并[b][1,4]硫杂氮杂萘-3-基]-2-甲基氨基-丙酰胺盐酸盐



[0806] 以与实施例1所述相似的方式,除了在步骤1中将混合物加热15小时和在步骤2中将混合物搅拌2小时,将(S)-1-((R)-2,2-二甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]硫杂氮杂~~葸~~-3-基氨基)-1-氧代丙-2-基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(0.2067g, 507 μ mol, Eq:1.00)和6-溴-1-(氯甲基)-2-甲氧基萘(217mg, 761 μ mol, Eq:1.5)转化为标题化合物(49.0mg),其为黄色固体。MS m/z 557.7 (MH^+)。

[0807] 实施例5

[0808] (S)-N-(5-苄基-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]硫杂氮杂~~葸~~-3-基)-2-甲基氨基丙酰胺盐酸盐

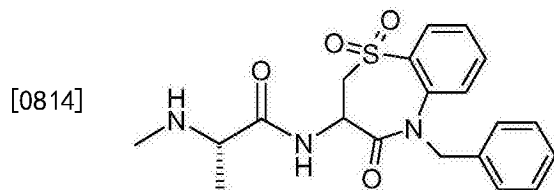


[0810] 步骤1:在室温将NaH(60%在矿油中,16mg,0.40mmol,Eq:1.50)加入至(S)-1-(4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]硫杂氮杂~~葸~~-3-基氨基)-1-氧代丙-2-基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(100mg,0.26mmol,Eq:1.00)在DMF中的溶液中。5分钟后加入溴苄(35 μ L,0.29mmol,Eq:1.10),将混合物搅拌35分钟,用1N HCl稀释,并用EtOAc萃取。将有机萃取物用饱和NaHCO₃/饱和食盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥和浓缩。将残余物通过快速色谱纯化,得到(S)-1-(5-苄基-4-氧代-2,3,4,5-四氢-苯并[b][1,4]硫杂氮杂~~葸~~-3-基氨基)-1-氧代丙-2-基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(96mg,77%)。

[0811] 步骤2:将1M HCl的Et₂O溶液(2mL,2.00mmol,Eq:26.7)加入至(S)-1-(5-苄基-4-氧代-2,3,4,5-四氢-苯并[b][1,4]硫杂氮杂~~葸~~-3-基氨基)-1-氧代丙-2-基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(35mg,75 μ mol,Eq:1.00)在MeOH(1mL)中的溶液中。在室温2小时后,将混合物在冰箱中保存过夜,从冰箱中取出,并在室温搅拌另外2小时。将混合物浓缩,将残余物溶于MeCN/H₂O,并冻干,得到标题化合物(25mg,83%)。MS m/z 370.0 (MH^+)。

[0812] 实施例6

[0813] N-(5-苄基-1,1,4-三氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]硫杂氮杂~~葸~~-3-基)-2-(S)-(甲基氨基)丙酰胺盐酸盐

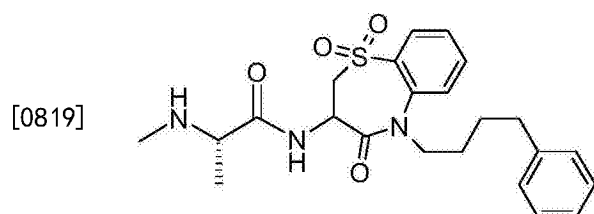


[0815] 步骤1:将77%3-氯过氧苯甲酸(mCPBA,72mg,319 μ mol,Eq:2.50)加入至(S)-1-(5-苄基-4-氧代-2,3,4,5-四氢-苯并[b][1,4]硫杂氮杂~~葸~~-3-基氨基)-1-氧代丙-2-基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(60mg,128 μ mol,Eq:1.00)在DCM(1.5mL)中的溶液中。45分钟后,将反应应用1N NaOH稀释,并用EtOAc萃取。将有机萃取物经Na₂SO₄干燥和浓缩,得到(S)-1-(5-苄基-1,1,4-三氧代-2,3,4,5-四氢-苯并[b][1,4]硫杂氮杂~~葸~~-3-基氨基)-1-氧代丙-2-基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(52mg,81%产率),其为无色油状物,其静置固化且不用纯化而使用。

[0816] 步骤2:将1M HCl的Et₂O溶液(4mL,4.00mmol,Eq:40)加入至(S)-1-(5-苄基-1,1,4-三氧代-2,3,4,5-四氢-苯并[b][1,4]硫杂氮杂萘-3-基氨基)-1-氧代丙-2-基(甲基)氨基甲酸叔丁酯在MeOH(1.5mL)中的溶液中。3小时后,将混合物浓缩,将残余物溶于MeCN/H₂O,并冻干,得到标题化合物(45mg,100%)。MS m/z 402.0 (MH⁺)。

[0817] 实施例7

[0818] N-(5-(4-苄基-丁基)-1,1,4-三氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]硫杂氮杂萘-3-基)-2-(S)-(甲基氨基)丙酰胺盐酸盐

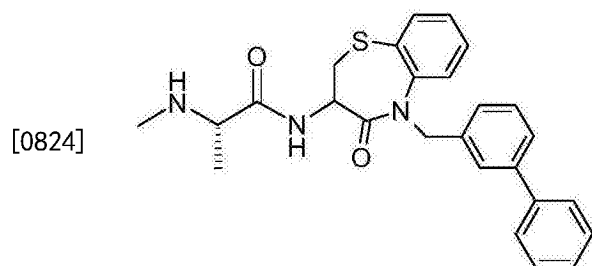


[0820] 步骤1:将77% mCPBA (62mg,274μmol,Eq:2.50)加入至(S)-1-(4-氧代-5-(4-苄基-丁基)-2,3,4,5-四氢-苯并[b][1,4]硫杂氮杂萘-3-基氨基)-1-氧代丙-2-基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(56mg,109μmol,Eq:1.00)在DCM(1.5mL)中的溶液中。并将混合物搅拌过夜。将混合物用1N NaOH稀释,并用EtOAc萃取。将合并的萃取液用饱和食盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,得到(S)-1-(5-(4-苄基-丁基)-1,1,4-三氧代-2,3,4,5-四氢-苯并[b][1,4]硫杂氮杂萘-3-基氨基)-1-氧代丙-2-基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(56mg,95%),不用纯化而使用。

[0821] 步骤2:以与实施例1步骤2所述相似的方式,除了将混合物搅拌2小时,将(S)-1-(5-(4-苄基-丁基)-1,1,4-三氧代-2,3,4,5-四氢-苯并[b][1,4]硫杂氮杂萘-3-基氨基)-1-氧代丙-2-基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(56mg,103μmol)转化为标题化合物(48mg,85%)。MS m/z 440.0 (MH⁺)。

[0822] 实施例8

[0823] N-(5-联苯-3-基甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢-苯并[b][1,4]硫杂氮杂萘-3-基)-2-(S)-甲基氨基-丙酰胺盐酸盐



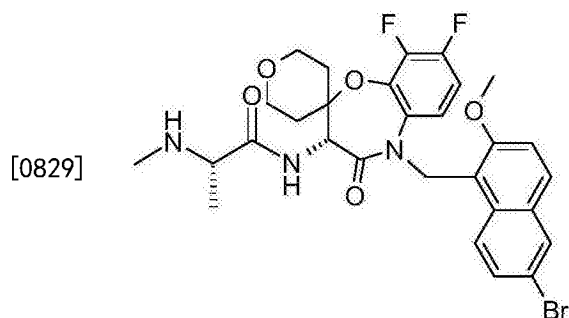
[0825] 步骤1:将(S)-1-(4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]硫杂氮杂萘-3-基氨基)-1-氧代丙-2-基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(200mg,527μmol,Eq:1.00)、3-溴甲基-联苯(195mg,0.79mmol,Eq:1.5)和Cs₂CO₃(49.9mg,153μmol,Eq:1.5)在DMF(6mL)中的混合物加热至60℃。1小时后将混合物用1N HCl稀释,并用EtOAc萃取。将合并的萃取液经Na₂SO₄干燥,过滤和浓缩。将残余物通过快速色谱纯化,得到(S)-1-((5-联苯-3-基甲基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢-苯并[b][1,4]硫杂氮杂萘-3-基氨基)-1-氧代丙-2-基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(264mg,

92%)。

[0826] 步骤2: 以与实施例1步骤2所述相似的方式, 除了将混合物搅拌3小时, 将(S)-1-((5-联苯-3-基甲基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢-苯并[b][1,4]硫杂氮杂䓬-3-基氨基)-1-氧代丙-2-基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(44mg, 80 μ mol)转化为标题化合物(38mg, 100%)。MS m/z 445.9 (MH⁺)。

[0827] 实施例9

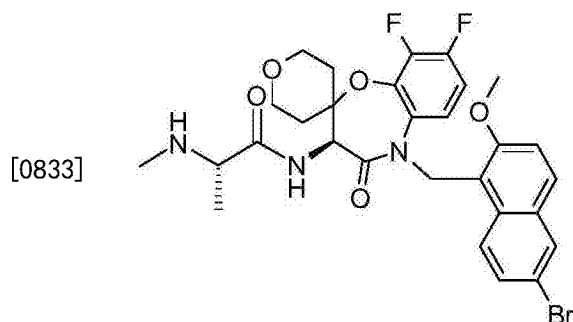
[0828] (2S)-N-(5-((6-溴-2-甲氧基萘-1-基)甲基)-(3R)-8,9-二氟-4-氧代-2',3',5',6'-四氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂䓬-2,4'-吡喃]-3-基)-2-(甲基氨基)丙酰胺盐酸盐



[0830] 以与实施例1所述相似的方法, 除了在步骤1中将混合物在60℃加热和在步骤2中将混合物搅拌6小时, 将(2S)-1-氧代-1-((3R)-(8,9-二氟-4-氧代-2',3',4,5,5',6'-六氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂䓬-2,4'-吡喃]-3-基氨基))丙-2-基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(40mg, 85.2 μ mol)转化为标题化合物(40mg)。MS m/z 619.8 (MH⁺)。

[0831] 实施例10

[0832] (2S)-N-(5-((6-溴-2-甲氧基萘-1-基)甲基)-(3S)-8,9-二氟-4-氧代-2',3',5',6'-四氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂䓬-2,4'-吡喃]-3-基)-2-(甲基氨基)丙酰胺盐酸盐

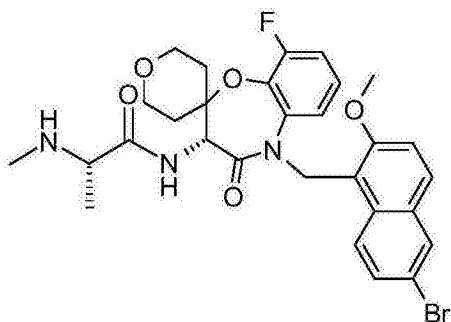


[0834] 以与实施例1所述相似的方法, 除了在步骤1中将混合物在60℃加热和在步骤2中将混合物搅拌6小时, 将(2S)-1-氧代-1-((3S)-(8,9-二氟-4-氧代-2',3',4,5,5',6'-六氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂䓬-2,4'-吡喃]-3-基氨基))丙-2-基氨基甲酸叔丁酯(42mg, 89.5 μ mol)转化为标题化合物(36mg)。MS m/z 619.8 (MH⁺)。

[0835] 实施例11

[0836] (2S)-N-(5-((6-溴-2-甲氧基萘-1-基)甲基)-(3R)-9-氟-4-氧代-2',3',5',6'-四氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂䓬-2,4'-吡喃]-3-基)-2-(甲基氨基)丙酰胺盐酸盐

[0837]

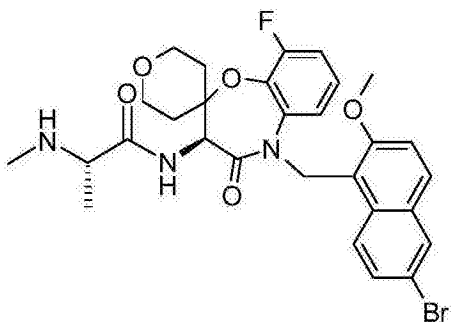


[0838] 以与实施例1所述相似的方法,除了在步骤1中将混合物搅拌4.5小时和在步骤2中将混合物搅拌过夜,将(2S)-1-氧代-1-((3R)-(9-氟-4-氧代-2',3',4,5,5',6'-六氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-2,4'-吡喃]-3-基氨基))丙-2-基氨基甲酸叔丁酯(64mg, 142 μ mol)转化为标题化合物(63mg)。MS m/z 601.9 (MH^+)。

[0839] 实施例12

[0840] (2S)-N-(5-((6-溴-2-甲氧基萘-1-基)甲基)-(3S)-9-氟-4-氧代-2',3',5',6'-四氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-2,4'-吡喃]-3-基)-2-(甲基氨基)丙酰胺盐酸盐

[0841]

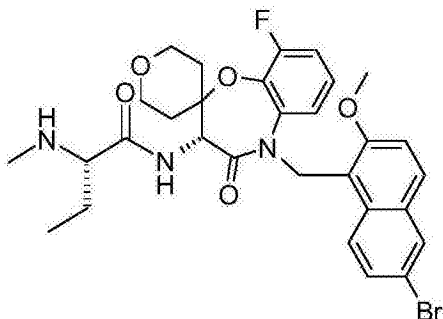


[0842] 以与实施例1所述相似的方法,除了在步骤1中将混合物搅拌4.5小时和在步骤2中将混合物搅拌过夜,(2S)-1-氧代-1-((3S)-(9-二氟-4-氧代-2',3',4,5,5',6'-六氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-2,4'-吡喃]-3-基氨基))丙-2-基氨基甲酸叔丁酯(49mg, 109 μ mol)转化为标题化合物(49mg)。MS m/z 601.9 (MH^+)。

[0843] 实施例13

[0844] (2S)-N-(5-((6-溴-2-甲氧基萘-1-基)甲基)-(3R)-9-氟-4-氧代-2',3',5',6'-四氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-2,4'-吡喃]-3-基)-2-(甲基氨基)丁酰胺盐酸盐

[0845]

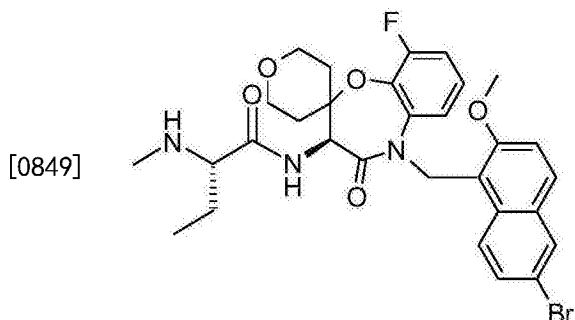


[0846] 以与实施例1所述相似的方法,除了在步骤1中将混合物搅拌4小时和在步骤2中将混合物搅拌过夜,将甲基-(叔丁基)-(2S)-1-氧代-1-((3R)-(9-氟-4-氧代-2',3',4,5,5',6'-六氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-2,4'-吡喃]-3-基氨基))丁-2-基氨基甲酸酯

(50mg, 107 μ mol) 转化为标题化合物 (57mg)。MS m/z 616.0 (MH^+)。

[0847] 实施例14

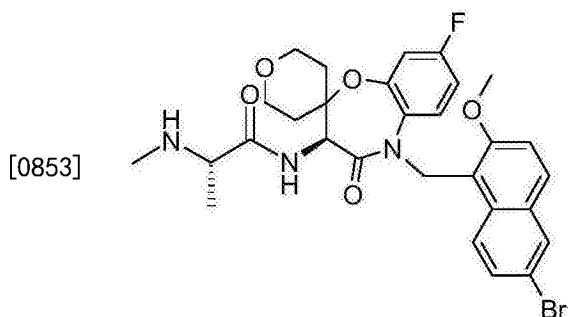
[0848] (2S)-N-(5-((6-溴-2-甲氧基萘-1-基)甲基)-(3S)-9-氟-4-氧代-2',3',5',6'-四氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-2,4'-吡喃]-3-基)-2-(甲基氨基)丁酰胺盐酸盐



[0850] 以与实施例1所述相似的方法,除了在步骤1中将混合物搅拌4小时和在步骤2中将混合物搅拌过夜,将甲基-(叔丁基)-(2S)-1-氧代-1-((3S)-(9-氟-4-氧代-2',3',4,5,5',6'-六氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-2,4'-吡喃]-3-基氨基))丁-2-基氨基甲酸酯 (51.5mg, 180 μ mol) 转化为标题化合物 (58mg)。MS m/z 615.9 (MH^+)。

[0851] 实施例15

[0852] (2S)-N-(5-((6-溴-2-甲氧基萘-1-基)甲基)-(3S)-8-氟-4-氧代-2',3',5',6'-四氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-2,4'-吡喃]-3-基)-2-(甲基氨基)丙酰胺盐酸盐

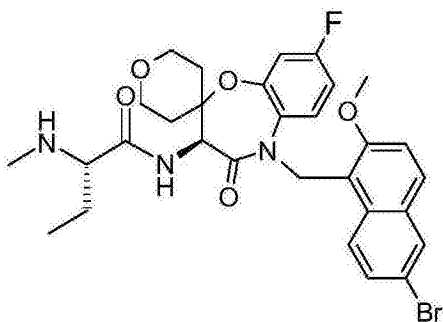


[0854] 以与实施例1所述相似的方法,除了在步骤1中将混合物搅拌4小时和在步骤2中将混合物搅拌4小时,将 (2S)-1-氧代-1-((3S)-(8-氟-4-氧代-2',3',4,5,5',6'-六氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-2,4'-吡喃]-3-基氨基))丙-2-基氨基甲酸叔丁酯 (39.8mg, 140 μ mol) 转化为标题化合物 (30mg)。MS m/z 601.9 (MH^+)。

[0855] 实施例16

[0856] (2S)-N-(5-((6-溴-2-甲氧基萘-1-基)甲基)-(3S)-8-氟-4-氧代-2',3',5',6'-四氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-2,4'-吡喃]-3-基)-2-(甲基氨基)丁酰胺盐酸盐

[0857]

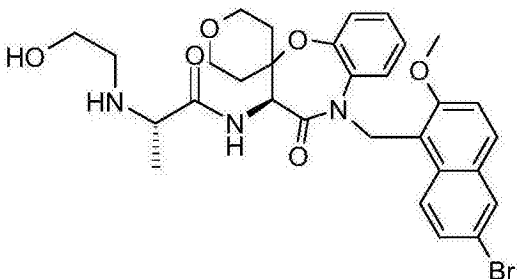


[0858] 以与实施例1所述相似的方法,除了在步骤1中将混合物搅拌4小时和在步骤2中将混合物搅拌4小时,将甲基-(叔丁基)-(2S)-1-氧代-1-((3S)-(8-氟-4-氧代-2',3',4,5,5',6'-六氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-2,4'-吡喃]-3-基氨基))丁-2-基氨基甲酸酯(38.6mg,135 μ mol)转化为标题化合物(29mg)。MS m/z 616.0 (MH^+)。

[0859] 实施例17

[0860] (S)-N-((S)-5-((6-溴-2-甲氧基萘-1-基)甲基)-4-氧代-2',3',4,5,5',6'-六氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-2,4'-吡喃]-3-基)-2-(2-羟基乙基氨基)丙酰胺

[0861]

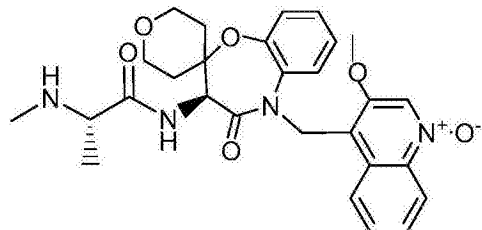


[0862] 将氰基硼氢化钠(5.14mg,81.8 μ mol,Eq:1.50)加入至(S)-N-((S)-5-((6-溴-2-甲氧基萘-1-基)甲基)-4-氧代-2',3',4,5,5',6'-六氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-2,4'-吡喃]-3-基)-2-氨基-丙酰胺(31mg,54.5 μ mol,Eq:1.00)、羟乙醛二聚体(3.6mg,30.0 μ mol,Eq:0.55)和乙酸(3.27mg,3.15 μ l,54.5 μ mol,Eq:1.00)在MeOH(1mL)中的溶液中,并将混合物在室温搅拌过夜。将混合物用1N HCl稀释,并加入H₂O/1N NaOH以调节pH至~8-9。将混合物用EtOAc萃取,将合并的萃取液用饱和食盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥和浓缩。将所得物质通过快速色谱纯化,得到标题化合物(30mg,90%产率)。MS m/z 613.8 (MH^+)。

[0863] 实施例18

[0864] (2S)-N-(5-((3-甲氧基喹啉-N-氧化物-4-基)甲基)-(3S)-4-氧代-2',3',5',6'-四氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-2,4'-吡喃]-3-基)-2-(甲基氨基)丙酰胺

[0865]



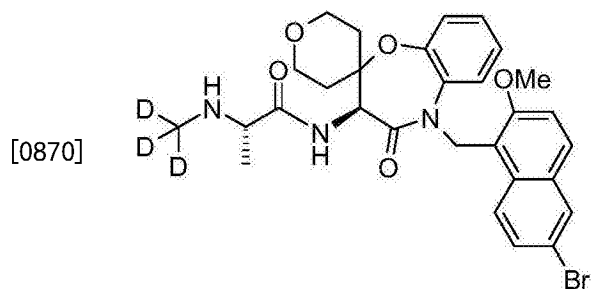
[0866] 步骤1:将77% mCPBA(23.3mg,104 μ mol,Eq:2.1)加入至(S)-1-((S)-5-((3-甲氧基喹啉-4-基)甲基)-4-氧代-2',3',4,5,5',6'-六氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-2,4'-吡喃]-3-基氨基)-1-氧代丙-2-基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(30mg,49.6 μ mol,Eq:1.00)在

DCM (1mL) 中的溶液中, 并将混合物在室温搅拌过夜。将混合物用 0.1N NaOH 稀释, 用 EtOAc 萃取, 并将合并的萃取液用饱和食盐水洗涤, 经 Na₂SO₄ 干燥和浓缩。将残余物通过快速色谱纯化, 得到 (S)-1-((S)-5-((3-甲氧基喹啉-N-氧化物-4-基) 甲基)-4-氧代-2', 3', 4, 5, 5', 6'-六氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-2,4'-吡喃]-3-基氨基)-1-氧代丙-2-基(甲基)氨基甲酸叔丁酯 (22mg, 71%)。MS m/z 621.1 (MH⁺)。

[0867] 步骤2: 将 2M HCl 的乙醚溶液 (403μl, 806μmol, Eq: 25) 加入至 (S)-1-((S)-5-((3-甲氧基喹啉-N-氧化物-4-基) 甲基)-4-氧代-2', 3', 4, 5, 5', 6'-六氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-2,4'-吡喃]-3-基氨基)-1-氧代丙-2-基(甲基)氨基甲酸叔丁酯 (20mg, 32.2μmol, Eq: 1.00) 在 MeOH (0.5mL) 中的溶液中。2.5 小时后, 将混合物浓缩, 将残余物溶于 MeCN/H₂O, 并将溶液冻干。将所得物质在 EtOAc 和 1N HCl 之间分配, 分离各层, 并用 10N NaOH 将水层碱化, 并用 EtOAc 萃取。将合并的有机层用饱和食盐水洗涤, 经 Na₂SO₄ 干燥和在减压下浓缩, 得到一种物质, 其从 MeCN/H₂O 中冻干, 得到标题化合物 (14mg, 84%)。MS m/z 521.1 (MH⁺)。

[0868] 实施例 19

[0869] (2S)-N-(5-((6-溴-2-甲氧基萘-1-基) 甲基)-(3S)-4-氧代-2', 3', 5', 6'-四氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-2,4'-吡喃]-3-基)-2-(甲基-d3-氨基)丙酰胺盐酸盐



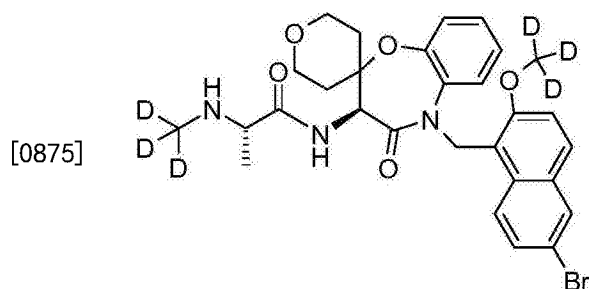
[0871] 步骤1: 将 Cs₂CO₃ (56.0mg, 172μmol, Eq: 1.5) 和 NaI (25.8mg, 172μmol, Eq: 1.5) 加入至甲基-d3-(叔丁基)-(2S)-1-氧代-1-((3S)-(4-氧代-2', 3', 4, 5, 5', 6'-六氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-2,4'-吡喃]-3-基氨基))丙-2-基氨基甲酸酯 (50mg, 115μmol, Eq: 1.00) 和 6-溴-1-(氯甲基)-2-甲氧基萘 (49.1mg, 172μmol, Eq: 1.5) 中的溶液中, 并将混合物在 65℃ 搅拌过夜。将混合物用 H₂O 稀释, 并用 EtOAc 萃取, 将合并的萃取液用饱和食盐水洗涤, 经 Na₂SO₄ 干燥和在减压下浓缩。将所得物质通过快速色谱纯化, 得到 (S)-1-((S)-5-((6-溴-2-甲氧基萘-1-基) 甲基)-4-氧代-2', 3', 4, 5, 5', 6'-六氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-2,4'-吡喃]-3-基氨基)-1-氧代丙-2-基(甲基-d3)氨基甲酸叔丁酯 (57mg, 73%)。MS m/z 687.0 (MH⁺)。

[0872] 步骤2: 以与实施例 1 步骤 2 所述相似的方法, 除了将混合物搅拌 3 小时, 将 (S)-1-((S)-5-((6-溴-2-甲氧基萘-1-基) 甲基)-4-氧代-2', 3', 4, 5, 5', 6'-六氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-2,4'-吡喃]-3-基氨基)-1-氧代丙-2-基(甲基-d3)氨基甲酸叔丁酯 (57mg, 83.1μmol) 转化为标题化合物 (42mg, 81%)。MS m/z 587.0 (MH⁺)。

[0873] 实施例 20

[0874] (2S)-N-(5-((6-溴-2-(甲氧基-d3)-萘-1-基) 甲基)-(3S)-4-氧代-2', 3', 5', 6'-

四氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-2,4'-吡喃]-3-基)-2-(甲基-d3-氨基)丙酰胺盐酸盐

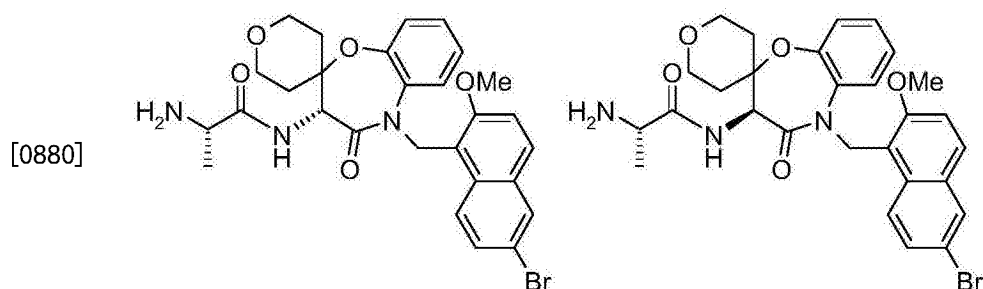


[0876] 以与实施例19所述相似的方法,除了在步骤1中不用NaI和在步骤2中将混合物搅拌2小时,将甲基-d3-(叔丁基)-(2S)-1-氧代-1-((3S)-(4-氧代-2',3',4,5,5',6'-六氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-2,4'-吡喃]-3-基氨基))丙-2-基氨基甲酸酯(65mg,149 μmol ,Eq:1.00)和6-溴-1-氯甲基-2-(甲氧基-d3)-萘(64.5mg,223 μmol ,Eq:1.5)转化为标题化合物(35mg)。MS m/z 589.8 (MH^+)。

[0877] 实施例21

[0878] (R)-N-((S)-5-((6-溴-2-甲氧基萘-1-基)甲基)-4-氧代-2',3',4,5,5',6'-六氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-2,4'-吡喃]-3-基)-2-氨基丙酰胺,和

[0879] (S)-N-((S)-5-((6-溴-2-甲氧基萘-1-基)甲基)-4-氧代-2',3',4,5,5',6'-六氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-2,4'-吡喃]-3-基)-2-氨基丙酰胺



[0881] 步骤1:将HBTU(550mg,1.45mmol,Eq:1.2)和HOBT·H₂O(222mg,1.45mmol,Eq:1.2)在DMF(8mL)中的溶液中加入至3-氨基-2',3',5',6'-四氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-2,4'-吡喃]-4(5H)-酮(0.3g,1.21mmol,Eq:1.00)、BOC-Ala-OH(229mg,1.21mmol,Eq:1.00)和TEA(367mg,505 μl ,3.62mmol,Eq:3)在DMF(8mL)中的溶液中。2d后,将混合物倒入EtOAc,用1:1饱和NaHCO₃/饱和NaCl/饱和食盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥和浓缩。将残余物通过快速色谱纯化,得到(2S)-1-氧代-1-(4-氧代-2',3',4,5,5',6'-六氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-2,4'-吡喃]-3-基氨基)丙-2-基氨基甲酸叔丁酯(0.46g,91%),其为白色泡沫。MS m/z 420.0 (MH^+)。

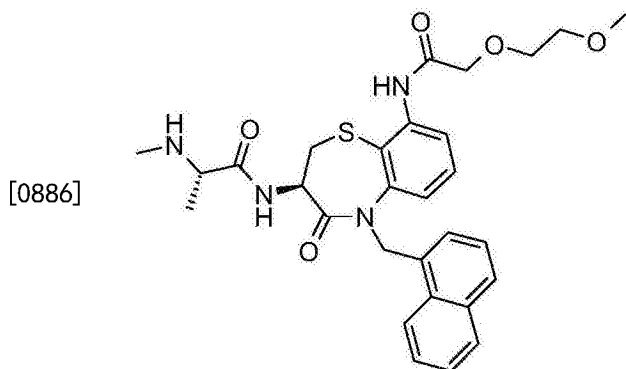
[0882] 步骤2:以与实施例1步骤1所述相似的方法,除了将混合物在60℃加热6小时,将(2S)-1-氧代-1-(4-氧代-2',3',4,5,5',6'-六氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-2,4'-吡喃]-3-基氨基)丙-2-基氨基甲酸叔丁酯(0.46g,1.1mmol,Eq:1.00)和6-溴-1-(氯甲基)-2-甲氧基萘(470mg,1.64mmol,Eq:1.5)转化为(2S)-1-(5-((6-溴-2-甲氧基萘-1-基)甲基)-4-氧代-2',3',4,5,5',6'-六氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-2,4'-吡喃]-3-

基氨基)-1-氧代丙-2-基氨基甲酸叔丁酯(0.5222g,71.2%),其为白色泡沫。MS m/z 669.9 (MH^+)。

[0883] 步骤3:将2.0M HCl的Et₂O溶液(25mL,50.0mmol,Eq:64.0)加入至(S)-1-(5-((6-溴-2-甲氧基萘-1-基)甲基)-4-氧代-2',3',4,5,5',6'-六氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-2,4'-吡喃]-3-基氨基)-1-氧代丙-2-基氨基甲酸叔丁酯(0.5222g,781 μ mol,Eq:1.00)在MeOH(5mL)中的溶液中。90分钟后将反应浓缩以除去Et₂O,将所得溶液倒入1M NaOH中,并将混合物用DCM萃取。将合并的有机萃取液用H₂O、饱和食盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥和浓缩,得到化合物的非对映异构体混合物(0.4186g),其为白色固体。通过手性SFC分离非对映异构体,得到(R)-N-((S)-5-((6-溴-2-甲氧基萘-1-基)甲基)-4-氧代-2',3',4,5,5',6'-六氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-2,4'-吡喃]-3-基)-2-氨基丙酰胺(47.5mg),其首先被洗脱(MS m/z 569.9 (MH^+)) 和(S)-N-((S)-5-((6-溴-2-甲氧基萘-1-基)甲基)-4-氧代-2',3',4,5,5',6'-六氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-2,4'-吡喃]-3-基)-2-氨基丙酰胺(42.7mg),其其次被洗脱。MS m/z 569.9 (MH^+)。

[0884] 实施例22

[0885] (S)-N-{(R)-9-[2-(2-甲氧基-乙氧基)-乙酰基氨基]-5-萘-1-基甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢-苯并[b][1,4]硫杂氮杂萘-3-基}-2-甲基氨基-丙酰胺盐酸盐



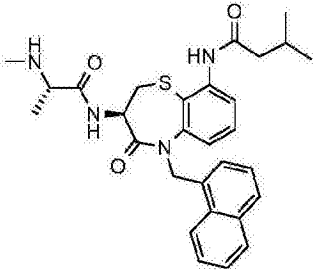
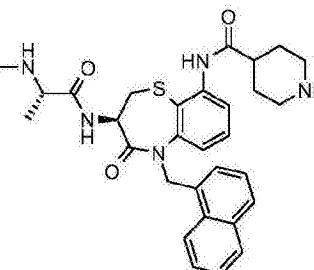
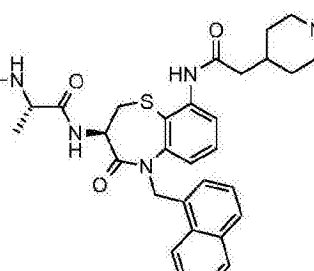
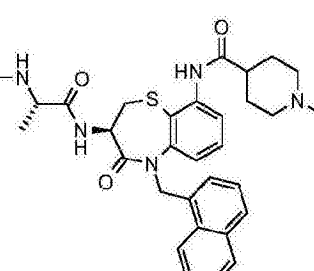
[0887] 步骤1:将(2-甲氧基-乙氧基)-乙酰氯(29.8 μ L,224 μ mol)加入至[(S)-1-((R)-9-氨基-5-萘-1-基甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢-苯并[b][1,4]硫杂氮杂萘-3-基氨基甲酰基)-乙基]-甲基-氨基甲酸叔丁酯(100mg,187 μ mol)、DMAP(1.1mg,9.4 μ mol)和TEA(104 μ L,748 μ mol)在吡啶(2mL)中的溶液中。6小时后将混合物倒入0.5M HCl(5mL)中,并用EtOAc萃取。将合并的萃取液用H₂O、饱和食盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤和浓缩。将残余物通过硅胶色谱纯化,得到((S)-1-{(R)-9-[2-(2-甲氧基-乙氧基)-乙酰基氨基]-5-萘-1-基甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢-苯并[b][1,4]硫杂氮杂萘-3-基氨基甲酰基}-乙基)-甲基-氨基甲酸叔丁酯(80mg,66%)。

[0888] 步骤2:在0℃将氯化氢气体鼓泡至((S)-1-{(R)-9-[2-(2-甲氧基-乙氧基)-乙酰基氨基]-5-萘-1-基甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢-苯并[b][1,4]硫杂氮杂萘-3-基氨基甲酰基}-乙基)-甲基-氨基甲酸叔丁酯(70mg,108 μ mol)在二噁烷(5 mL)中的溶液中1分钟,将混合物温热至室温,并搅拌1小时。将混合物浓缩,将残余物用Et₂O研磨,并将所得固体过滤,用Et₂O洗涤,并干燥,得到标题化合物(25mg,40%)。HR-MS:计算值C₂₉H₃₄N₄O₅S (MH^+) 551.2326,实测值551.2323。

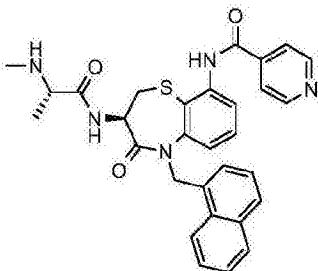
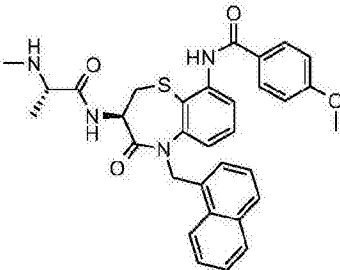
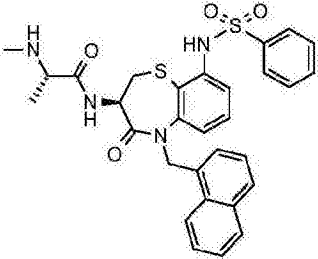
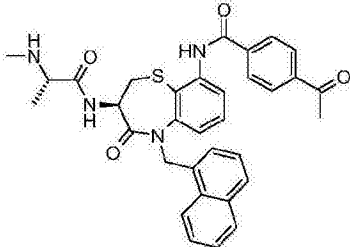
[0889] 按照制备实施例22所述的操作制备表3中的化合物。

[0890] 表3

[0891]

Ex	结构	HRMS (MH ⁺)	
		计算值	实测值
22a		519.2425	519.2425
22b		546.2534	546.2534
22c		560.2690	560.2690
22d		560.2690	560.2690

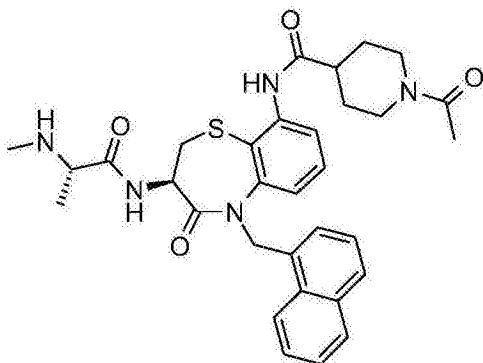
[0892]

Ex	结构	HRMS (MH ⁺)	
		计算值	实测值
22e		540.2064	540.2061
22f		569.2217	569.2217
22g		575.1781	575.1780
22h		581.2217	581.2217

[0893] 实施例23

[0894] 1-乙酰基-哌啶-4-甲酸[(R)-3-((S)-2-甲基氨基-丙酰基氨基)-5-萘-1-基甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢-苯并[b][1,4]硫杂氮杂并[9-基]-酰胺

[0895]

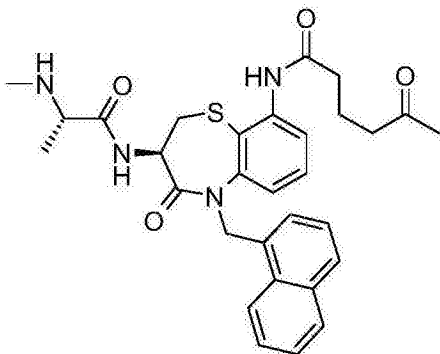


[0896] 以与实施例22所述相似的方式,将[(S)-1-((R)-9-氨基-5-萘-1-基甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢-苯并[b][1,4]硫杂氮杂萘-3-基氨基甲酰基)-乙基]-甲基-氨基甲酸叔丁酯和1-乙酰基-哌啶-4-甲酸氯转化为1-乙酰基-哌啶-4-甲酸[(R)-3-((S)-2-甲基氨基-丙酰基氨基)-5-萘-1-基甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢-苯并[b][1,4]硫杂氮杂萘-9-基]-酰胺盐酸盐。将研磨后获得的物质通过反相HPLC纯化,得到1-乙酰基-哌啶-4-甲酸[(R)-3-((S)-2-甲基氨基-丙酰基氨基)-5-萘-1-基甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢-苯并[b][1,4]硫杂氮杂萘-9-基]-酰胺三氟乙酸盐,并将该物质在EtOAc (10mL) 和NaHCO₃饱和溶液(5mL)之间分配。将有机层用H₂O、饱和食盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤和浓缩,得到标题化合物。HRMS: 计算值C₃₂H₃₇N₅O₄S (MH⁺) 588.2639,实测值588.2639。

[0897] 实施例24

[0898] 5-氧代-己酸[(R)-3-((S)-2-甲基氨基-丙酰基氨基)-5-萘-1-基甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢-苯并[b][1,4]硫杂氮杂萘-9-基]-酰胺盐酸盐

[0899]

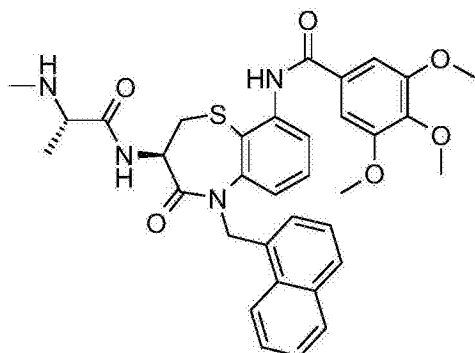


[0900] 将三氯氧磷(34.4mg, 0.22mmol)加入至[(S)-1-((R)-9-氨基-5-萘-1-基甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢-苯并[b][1,4]硫杂氮杂萘-3-基氨基甲酰基)-乙基]-甲基-氨基甲酸叔丁酯(80mg, 0.15mmol)和5-氧代-己酸(29.2mg, 0.22mmol)在吡啶(1.0mL)中的溶液中。2小时后,将混合物倒入0.5M HCl(5mL)中,并用EtOAc萃取,将合并的萃取液用水、饱和食盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤和浓缩。将残余物通过硅胶色谱纯化,得到标题化合物。HR-MS: 计算值C₃₀H₃₄N₄O₄S (MH⁺) 547.2374,实测值547.2374。

[0901] 实施例25

[0902] 3,4,5-三甲氧基-N-[(R)-3-((S)-2-甲基氨基-丙酰基氨基)-5-萘-1-基甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢-苯并[b][1,4]硫杂氮杂萘-9-基]-苯甲酰胺盐酸盐

[0903]

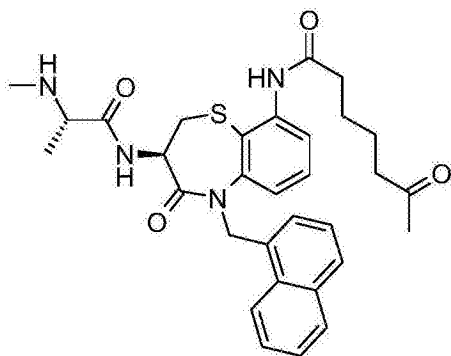


[0904] 以与实施例24所述相似的方式,将[(S)-1-((R)-9-氨基-5-萘-1-基甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢-苯并[b][1,4]硫杂氮杂萘-3-基氨基甲酰基)-乙基]-甲基-氨基甲酸叔丁酯和3,4,5-三甲氧基-苯甲酸转化为标题化合物。HR-MS:计算值 $C_{34}H_{36}N_4O_6S$ (MH^+) 629.2429,实测值629.2428。

[0905] 实施例26

[0906] 6-氧代-庚酸[(R)-3-((S)-2-甲基氨基-丙酰基氨基)-5-萘-1-基甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢-苯并[b][1,4]硫杂氮杂萘-9-基]-酰胺盐酸盐

[0907]

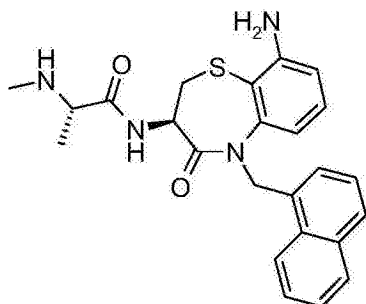


[0908] 以与实施例24所述相似的方式,将[(S)-1-((R)-9-氨基-5-萘-1-基甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢-苯并[b][1,4]硫杂氮杂萘-3-基氨基甲酰基)-乙基]-甲基-氨基甲酸叔丁酯和6-氧代-庚酸转化为标题化合物。HR-MS:计算值 $C_{31}H_{36}N_4O_4S$ (MH^+) 561.2530,实测值561.2530。

[0909] 实施例27

[0910] (S)-N-((R)-9-氨基-5-萘-1-基甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢-苯并[b][1,4]硫杂氮杂萘-3-基)-2-甲基氨基-丙酰胺盐酸盐

[0911]

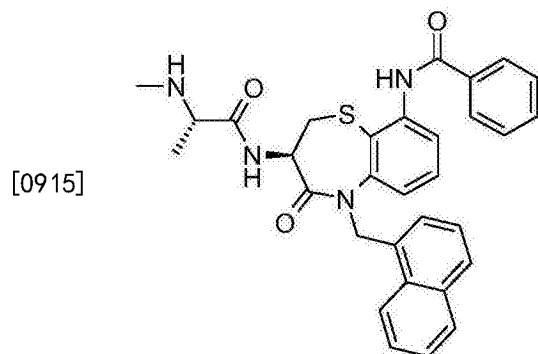


[0912] 以与实施例22步骤2所述相似的方式,将[(S)-1-((R)-9-氨基-5-萘-1-基甲基-4-

氧代-2,3,4,5-四氢-苯并[b][1,4]硫杂氮杂~~葑~~-3-基氨基甲酰基)-乙基]-甲基-氨基甲酸叔丁酯转化为标题化合物。HR-MS: 计算值 $C_{24}H_{26}N_4O_2S$ (MH^+) 435.1849, 实测值435.1850。

[0913] 实施例28

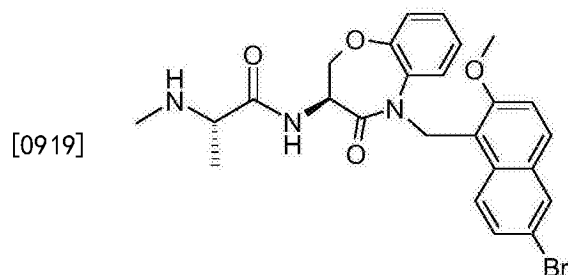
[0914] N-[(R)-3-((S)-2-甲基氨基-丙酰基氨基)-5-萘-1-基甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢-苯并[b][1,4]硫杂氮杂~~葑~~-9-基]-苯甲酰胺盐酸盐



[0916] 以与实施例22所述相似的方式,将[(S)-1-((R)-9-氨基-5-萘-1-基甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢-苯并[b][1,4]硫杂氮杂~~葑~~-3-基氨基甲酰基)-乙基]-甲基-氨基甲酸叔丁酯和苯甲酰氯转化为标题化合物。MS m/z 539 (MH^+)。

[0917] 实施例29

[0918] (S)-N-[(S)-9-(6-溴-2-甲氧基-萘-1-基甲基)-8-氧代-6,7,8,9-四氢-5-氧杂-9-氮杂-苯并环庚三烯-7-基]-2-甲基氨基-丙酰胺三氟乙酸盐



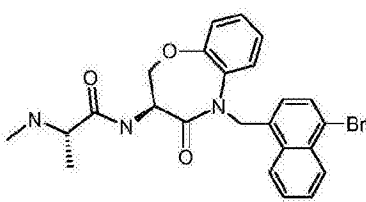
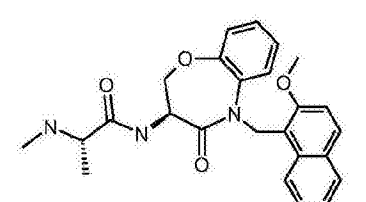
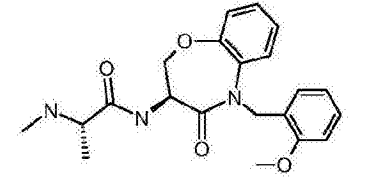
[0920] 步骤1:将甲基((S)-1-氧代-1-((S)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂~~葑~~-3-基氨基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(1.1g, 3.03mmol, Eq:1.00)(实施例1)、6-溴-1-(氯甲基)-2-甲氧基萘(951mg, 3.33mmol, Eq:1.10)、 CS_2CO_3 (1.08g, 3.33mmol, Eq:1.10)和NaI(499mg, 3.33mmol, Eq:1.1)在DMF(20mL)中的混合物在室温搅拌3.5小时,然后在50℃加热1小时,然后在60℃加热30分钟。将混合物冷却,用EtOAc稀释,用水和饱和食盐水洗涤。将有机溶液经 Na_2SO_4 干燥和浓缩。将残余物通过硅胶色谱纯化,得到(S)-1-((S)-5-((6-溴-2-甲氧基萘-1-基)甲基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂~~葑~~-3-基氨基)-1-氧代丙-2-基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(1.00g, 1.63mmol, 53.9%),其为亮黄色泡沫。

[0921] 步骤2:在0℃将TFA(1.48g, 1mL, 13.0mmol, Eq:153)加入至(S)-1-((S)-5-((6-溴-2-甲氧基萘-1-基)甲基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂~~葑~~-3-基氨基)-1-氧代丙-2-基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(52mg, 84.9 μ mol, Eq:1.00)在DCM中的溶液中。1小时后将混合物浓缩,并将残余物用 Et_2O 研磨,得到标题化合物(30mg, 58.5 μ mol, 69.0%),其为亮棕色固体。MS m/z (MH^+) 363.0。

[0922] 以与实施例29所述相似的方式,可以改变条件,使得温度可以为50℃-70℃,反应时间可以为2-24小时和可以任选加入1-3eq.NaI,可以将甲基((S)-1-氧代-1-((S)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂䓬-3-基氨基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯转化为表4中的化合物。

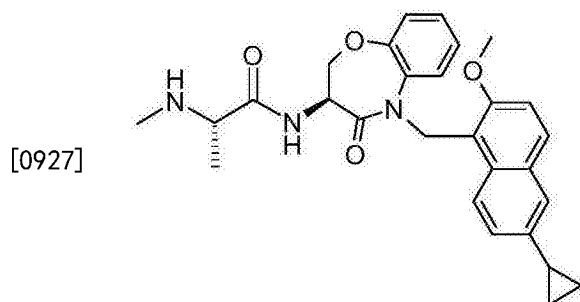
[0923] 表4

[0924]

编号	终产物	m/z (MH ⁺)
29a		484.0
29b		434.2
29c		384.4

[0925] 实施例30

[0926] (S)-N-[(S)-9-(6-环丙基-2-甲氧基-萘-1-基甲基)-8-氧代-6,7,8,9-四氢-5-氧杂-9-氮杂-苯并环庚三烯-7-基]-2-甲基氨基-丙酰胺三氟乙酸盐



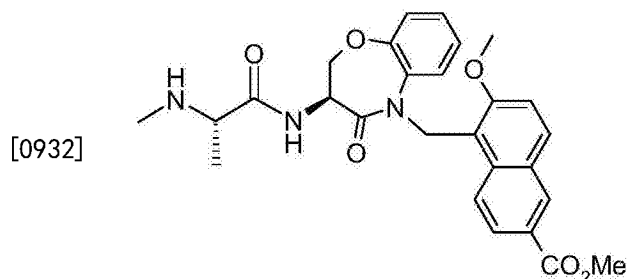
[0928] 步骤1:将N₂鼓泡至(S)-1-((S)-5-((6-溴-2-甲氧基萘-1-基)甲基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂䓬-3-基氨基)-1-氧代丙-2-基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(200mg,327μmol,Eq:1.00)、环丙基硼酸(33.7mg,392μmol,Eq:1.20)、Na₂CO₃(408μl,816μmol,Eq:2.50)在1,4-二噁烷(2mL)中的混合物中持续5分钟,然后加入Pd(Ph₃P)₄(18.9mg,16.3μmol,Eq:0.05)。将混合物加热回流过夜,冷却,并用EtOAc稀释。将混合物用水、饱和食盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥和浓缩,得到(S)-1-((S)-5-((6-环丙基-2-甲氧基萘-1-基)甲基)-

4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂葑-3-基氨基)-1-氧代丙-2-基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(24mg, 41.8 μ mol, 12.8%), 不用纯化而使用。

[0929] 步骤2: 以与实施例29步骤2所述相似的方式, 除了将混合物在0℃搅拌1小时和在室温搅拌1小时, 将(S)-1-((S)-5-((6-环丙基-2-甲氧基萘-1-基)甲基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂葑-3-基氨基)-1-氧代丙-2-基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(24mg, 41.8 μ mol)转化为标题化合物(23mg, 96%)。MS m/z (MH^+) 474.1。

[0930] 实施例31

[0931] 6-甲氧基-5-(((S)-3-((S)-2-(甲基氨基)丙酰胺基)-4-氧代-3,4-二氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂葑-5(2H)-基)甲基)-2-萘甲酸甲酯三氟乙酸盐

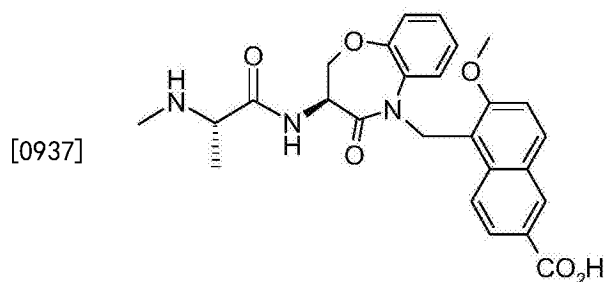


[0933] 步骤1: 将(S)-1-((S)-5-((6-溴-2-甲氧基萘-1-基)甲基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂葑-3-基氨基)-1-氧代丙-2-基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(1.8g, 2.94mmol, Eq:1.00)、Pd(OAc)₂(33.0mg, 147 μ mol, Eq:0.05)和4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基氧杂蒽(Xantphos)(170mg, 294 μ mol, Eq:0.10)在微波管中的混合物抽真空, 并充入N₂。加入MeOH(1.43g, 1.8mL, 44.5mmol, Eq:15.1)和TEA, 将管充入CO, 并在70℃在CO下加热过夜。将混合物浓缩, 并将残余物通过硅胶色谱纯化, 得到5-(((S)-3-((S)-2-(叔-丁氧基羰基(甲基)氨基)丙酰胺基)-4-氧代-3,4-二氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂葑-5(2H)-基)甲基)-6-甲氧基-2-萘甲酸甲酯(1.24g, 2.1mmol, 71.3%)。

[0934] 步骤2: 以与实施例29步骤2所述相似的方式, 将5-(((S)-3-((S)-2-(叔-丁氧基羰基(甲基)氨基)丙酰胺基)-4-氧代-3,4-二氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂葑-5(2H)-基)甲基)-6-甲氧基-2-萘甲酸甲酯(100mg, 169 μ mol)转化为标题化合物(75mg, 124 μ mol, 73.3%)。MS m/z (MH^+) 492.2。

[0935] 实施例32

[0936] 6-甲氧基-5-(((S)-3-((S)-2-(甲基氨基)丙酰胺基)-4-氧代-3,4-二氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂葑-5(2H)-基)甲基)-2-萘甲酸三氟乙酸盐



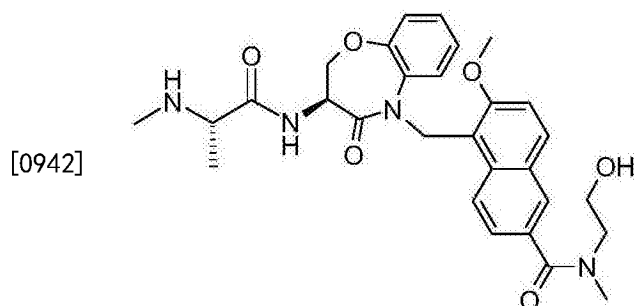
[0938] 步骤1: 将LiOH·H₂O(24.0mg, 573 μ mol, Eq:3)溶于水, 并将溶液加入至5-(((S)-3-

((S)-2-(叔-丁氧基羰基(甲基)氨基)丙酰胺基)-4-氧代-3,4-二氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂葑-5(2H)-基)甲基)-6-甲氧基-2-萘甲酸甲酯(113mg, 191 μ mol, Eq:1.00)在MeOH(3mL)中的溶液中,并将混合物加热至50℃保持1小时,然后在60℃保持1小时。将混合物冷却,加入KHSO₄溶液,并将混合物用EtOAc萃取。将合并的萃取液浓缩,并将残余物通过硅胶色谱纯化,得到5-(((S)-3-((S)-2-(叔-丁氧基羰基(甲基)氨基)丙酰胺基)-4-氧代-3,4-二氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂葑-5(2H)-基)甲基)-6-甲氧基-2-萘甲酸(103mg, 93%),其为白色粉末。

[0939] 步骤2:以与实施例29步骤2所述相似的方式,将5-(((S)-3-((S)-2-(叔-丁氧基羰基(甲基)氨基)丙酰胺基)-4-氧代-3,4-二氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂葑-5(2H)-基)甲基)-6-甲氧基-2-萘甲酸(102mg, 177 μ mol)转化为标题化合物(73mg, 58%)。MS m/z (MH⁺) 478.2。

[0940] 实施例33

[0941] 6-甲氧基-7-[(S)-7-((S)-2-甲基氨基-丙酰基氨基)-8-氧代-7,8-二氢-6H-5-氧杂-9-氮杂-苯并环庚三烯-9-基甲基]-萘-2-甲酸(2-羟基-乙基)-甲基-酰胺



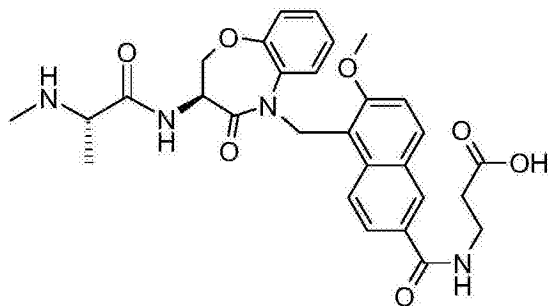
[0943] 步骤1:将5-(((S)-3-((S)-2-(叔-丁氧基羰基(甲基)氨基)丙酰胺基)-4-氧代-3,4-二氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂葑-5(2H)-基)甲基)-6-甲氧基-2-萘甲酸(100mg, 173 μ mol, Eq:1.00)、2-(甲基氨基)乙醇(26.0mg, 27.8 μ l, 346 μ mol, Eq:2.00)、HOBt·H₂O(31.8mg, 208 μ mol, Eq:1.20)、HBTU(78.8mg, 208 μ mol, Eq:1.2)、DIEA(67.1mg, 90.5 μ l, 519 μ mol, Eq:3.00)在DMF中的混合物在0℃搅拌2小时。将混合物用EtOAc稀释,用水、饱和食盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥和浓缩。将残余物通过硅胶色谱纯化,得到(S)-1-((S)-5-((6-((2-羟基乙基)(甲基)氨基甲酰基)-2-甲氧基萘-1-基)甲基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂葑-3-基氨基)-1-氧代丙-2-基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(94mg, 85%产率),其为油状物。

[0944] 步骤2:在0℃将TFA(1.48g, 1mL, 13.0mmol, Eq:88.6)加入至(S)-1-((S)-5-((6-((2-羟基乙基)(甲基)氨基甲酰基)-2-甲氧基萘-1-基)甲基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂葑-3-基氨基)-1-氧代丙-2-基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(93mg, 147 μ mol, Eq:1.00)在DCM中的溶液中。1小时后,将混合物浓缩,并将残余物用Et₂O研磨。将所得物质溶于DCM,用饱和NaHCO₃溶液洗涤,并将有机层浓缩。将残余物通过硅胶色谱纯化,得到标题化合物,其为白色粉末。MS m/z (MH⁺) 535.2。

[0945] 实施例34

[0946] 3-({6-甲氧基-7-[(S)-7-((S)-2-甲基氨基-丙酰基氨基)-8-氧代-7,8-二氢-6H-5-氧杂-9-氮杂-苯并环庚三烯-9-基甲基]-萘-2-羰基}-氨基)-丙酸三氟乙酸盐

[0947]



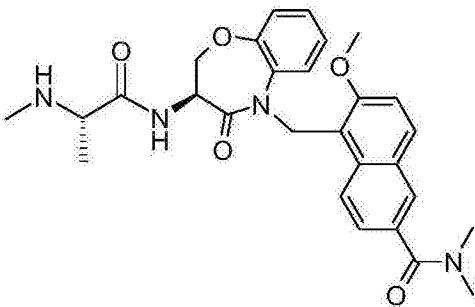
[0948] 步骤1: 将5-(((S)-3-((S)-2-(叔-丁氧基羰基(甲基)氨基)丙酰胺基)-4-氧代-3,4-二氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂䓬-5(2H)-基)甲基)-6-甲氧基-2-萘甲酸(100mg, 173 μ mol, Eq:1.00)、DIEA(90.5 μ l, 519 μ mol, Eq:3.00)、HOBt $\cdot$ H₂O(31.8mg, 208 μ mol, Eq:1.20)、HBTU(78.8mg, 208 μ mol, Eq:1.2)、3-氨基丙酸叔丁酯盐酸盐(31.6mg, 173 μ mol, Eq:1.00)在DMF中的混合物在0℃搅拌2小时。将混合物用EtOAc稀释,用水和饱和食盐水洗涤。将有机溶液经Na₂SO₄干燥,过滤,浓缩,并将残余物通过硅胶色谱纯化,得到3-[(5-{(S)-7-[(S)-2-(叔-丁氧基羰基-甲基-氨基)-丙酰基氨基]-8-氧代-7,8-二氢-6H-5-氧杂-9-氮杂-苯并环庚三烯-9-基甲基}-6-甲氧基-萘-2-羰基)-氨基]-丙酸叔丁酯(93mg, 76%)。

[0949] 步骤2: 以与实施例29步骤2所述相似的方式,将3-[(5-{(S)-7-[(S)-2-(叔-丁氧基羰基-甲基-氨基)-丙酰基氨基]-8-氧代-7,8-二氢-6H-5-氧杂-9-氮杂-苯并环庚三烯-9-基甲基}-6-甲氧基-萘-2-羰基)-氨基]-丙酸叔丁酯(91mg, 129 μ mol)转化为标题化合物。MS m/z (MH⁺) 549.5。

[0950] 实施例35

[0951] 6-甲氧基-7-[(S)-7-((S)-2-甲基氨基-丙酰基氨基)-8-氧代-7,8-二氢-6H-5-氧杂-9-氮杂-苯并环庚三烯-9-基甲基]-萘-2-甲酸二甲基酰胺三氟乙酸盐

[0952]

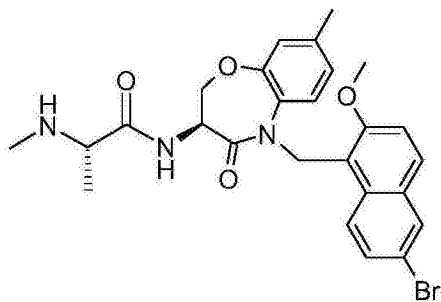


[0953] 以与实施例33所述相似的方法,除了在步骤1中不用DIEA,使用THF替换DMF和所得物质不经纯化,将5-(((S)-3-((S)-2-(叔-丁氧基羰基(甲基)氨基)丙酰胺基)-4-氧代-3,4-二氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂䓬-5(2H)-基)甲基)-6-甲氧基-2-萘甲酸(96mg, 166 μ mol, Eq:1.00)和二甲胺(249 μ l, 499 μ mol, Eq:3.00)转化为标题化合物(99mg)。MS m/z (MH⁺) 505.2。

[0954] 实施例36

[0955] (S)-N-[(S)-9-(7-溴-3-甲氧基-萘-2-基甲基)-3-甲基-8-氧代-6,7,8,9-四氢-5-氧杂-9-氮杂-苯并环庚三烯-7-基]-2-甲基氨基-丙酰胺三氟乙酸盐

[0956]



[0957] 步骤1:将(S)-3-氨基-8-甲基-2,3-二氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂~~葑~~-4(5H)-酮三氟乙酸盐(1.60g,5.23mmol,Eq:1.00)、(S)-2-(叔-丁氧基羰基(甲基)氨基)丙酸(1.06g,5.23mmol,Eq:1.00)、HOBt(801mg,5.23mmol,Eq:1.00)、HBTU(1.98g,5.23mmol,Eq:1.00)在0℃的混合物和DIEA(2.03g,2.73mL,15.7mmol,Eq:3.00)在DMF(50mL)中溶液在0℃搅拌1小时,用EtOAc稀释,用水、饱和食盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤和浓缩。将残余物通过硅胶色谱纯化,得到甲基-[(S)-1-((S)-3-甲基-8-氧代-6,7,8,9-四氢-5-氧杂-9-氮杂-苯并环庚三烯-7-基氨基甲酰基)-乙基]-氨基甲酸叔丁酯(2.04g),不用纯化而使用。

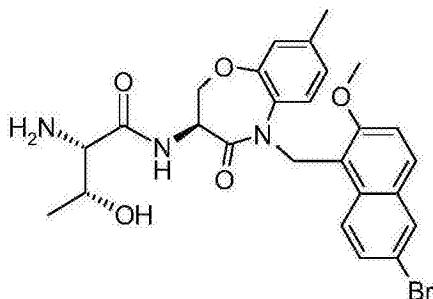
[0958] 步骤2:将甲基-[(S)-1-((S)-3-甲基-8-氧代-6,7,8,9-四氢-5-氧杂-9-氮杂-苯并环庚三烯-7-基氨基甲酰基)-乙基]-氨基甲酸叔丁酯(241mg,639μmol,Eq:1.00)、NaI(95.7mg,639μmol,Eq:1.00)、Cs₂CO₃(312mg,958μmol,Eq:1.50)、6-溴-1-(氯甲基)-2-甲氧基萘(219mg,766μmol,Eq:1.20)在DMF(3mL)中的混合物在室温搅拌1小时并在50℃搅拌1小时。将混合物用EtOAc稀释,用水、饱和食盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤和浓缩。将所得物质通过硅胶色谱纯化,得到{(S)-1-[(S)-9-(6-溴-2-甲氧基-萘-1-基甲基)-3-甲基-8-氧代-6,7,8,9-四氢-5-氧杂-9-氮杂-苯并环庚三烯-7-基氨基甲酰基]-乙基}-甲基-氨基甲酸叔丁酯(63mg,16%),其为油状物。

[0959] 步骤3:以与实施例29步骤2所述相似的方式,将{(S)-1-[(S)-9-(6-溴-2-甲氧基-萘-1-基甲基)-3-甲基-8-氧代-6,7,8,9-四氢-5-氧杂-9-氮杂-苯并环庚三烯-7-基氨基甲酰基]-乙基}-甲基-氨基甲酸叔丁酯(60mg,95.8μmol)转化为标题化合物(37mg)。MS m/z MH⁺527.8。

[0960] 实施例37

[0961] (2S,3R)-2-氨基-N-[(S)-9-(7-溴-3-甲氧基-萘-2-基甲基)-3-甲基-8-氧代-6,7,8,9-四氢-5-氧杂-9-氮杂-苯并环庚三烯-7-基]-3-羟基-丁酰胺三氟乙酸盐

[0962]



[0963] 步骤1:以与实施例36步骤1所述相似的方式,除了使用4当量DIEA和将混合物在0℃搅拌2小时,将(S)-3-氨基-8-甲基-2,3-二氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂~~葑~~-4(5H)-酮三氟乙酸盐(0.50g,1.63mmol)和(2S,3R)-2-(叔-丁氧基羰基氨基)-3-羟基丁酸(358mg,

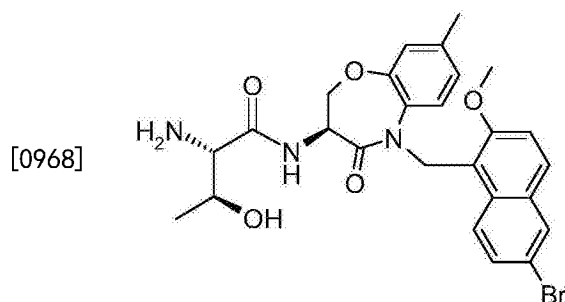
1.63mmol) 转化为 (2S,3R)-3-羟基-1-((S)-8-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-3-基氨基)-1-氧代丁-2-基氨基甲酸叔丁酯 (500mg, 78%), 其为亮黄色泡沫。

[0964] 步骤2: 以与实施例36步骤2所述相似的方式, 除了将混合物在50℃加热2小时, 将 (2S,3R)-3-羟基-1-((S)-8-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-3-基氨基)-1-氧代丁-2-基氨基甲酸叔丁酯 (160mg, 407μmol, Eq:1.00) 和6-溴-1-(氯甲基)-2-甲氧基萘 (174mg, 610μmol, Eq:1.50) 转化为 (2S,3R)-1-((S)-5-((6-溴-2-甲氧基萘-1-基)甲基)-8-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-3-基氨基)-3-羟基-1-氧代丁-2-基氨基甲酸叔丁酯 (128mg, 49%), 其为白色粉末。

[0965] 步骤3: 以与实施例29步骤2所述相似的方式, 将 (2S,3R)-1-((S)-5-((6-溴-2-甲氧基萘-1-基)甲基)-8-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-3-基氨基)-3-羟基-1-氧代丁-2-基氨基甲酸叔丁酯 (80mg, 125μmol) 转化为标题化合物 (54mg, 66%)。MS m/z MH⁺543.9。

[0966] 实施例38

[0967] (2S,3S)-2-氨基-N-[(S)-9-(7-溴-3-甲氧基-萘-2-基甲基)-3-甲基-8-氧代-6,7,8,9-四氢-5-氧杂-9-氮杂-苯并环庚三烯-7-基]-3-羟基-丁酰胺三氟乙酸盐



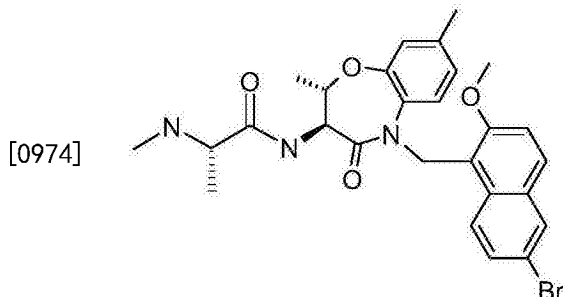
[0969] 步骤1: 以与实施例36步骤1所述相似的方式, 除了使用4当量DIEA和将混合物在0℃搅拌2小时, 将 (S)-3-氨基-8-甲基-2,3-二氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-4(5H)-酮三氟乙酸盐 (0.3g, 980μmol) 和 (2S,3S)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-羟基丁酸二环己基胺盐 (0.39mg, 980μmol, Eq:1.00) 转化为 [(1S,2S)-2-羟基-1-((S)-3-甲基-8-氧代-6,7,8,9-四氢-5-氧杂-9-氮杂-苯并环庚三烯-7-基氨基甲酰基)-丙基]-氨基甲酸叔丁酯 (0.37g, 99%)。

[0970] 步骤2: 以与实施例36步骤2所述相似的方式, 除了将混合物在50℃加热2小时, 将 [(1S,2S)-2-羟基-1-((S)-3-甲基-8-氧代-6,7,8,9-四氢-5-氧杂-9-氮杂-苯并环庚三烯-7-基氨基甲酰基)-丙基]-氨基甲酸叔丁酯 (280mg, 712μmol) 和6-溴-1-(氯甲基)-2-甲氧基萘 (244mg, 854μmol) 转化为 {(1S,2S)-1-[(S)-9-(6-溴-2-甲氧基-萘-1-基甲基)-3-甲基-8-氧代-6,7,8,9-四氢-5-氧杂-9-氮杂-苯并环庚三烯-7-基氨基甲酰基]-2-羟基-丙基}-氨基甲酸叔丁酯 (190mg, 42%)。

[0971] 步骤3: 以与实施例29步骤2所述相似的方式, 将 {(1S,2S)-1-[(S)-9-(6-溴-2-甲氧基-萘-1-基甲基)-3-甲基-8-氧代-6,7,8,9-四氢-5-氧杂-9-氮杂-苯并环庚三烯-7-基氨基甲酰基]-2-羟基-丙基}-氨基甲酸叔丁酯 (185mg, 288μmol) 转化为标题化合物 (180mg, 274μmol)。MS m/z MH⁺544.1。

[0972] 实施例39

[0973] (S)-N-((2S,3S)-5-((6-溴-2-甲氧基萘-1-基)甲基)-2,8-二甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂䓬-3-基)-2-(甲基氨基)丙酰胺三氟乙酸盐



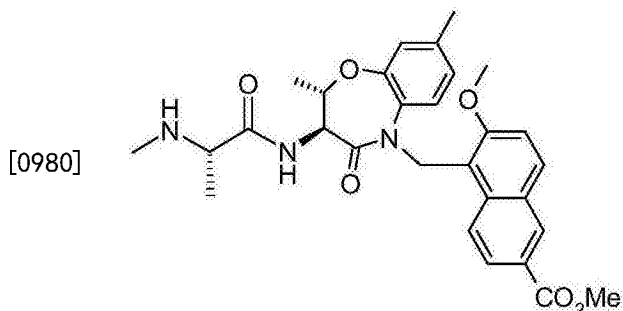
[0975] 步骤1: 以与实施例36步骤1所述相似的方式, 除了使用4当量DIEA, 将(2S,3S)-3-氨基-2,8-二甲基-2,3-二氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂䓬-4(5H)-酮三氟乙酸盐(100mg, 278 μ mol)和(S)-2-(叔-丁氧基羰基(甲基)氨基)丙酸(56.5mg, 278 μ mol)转化为(S)-1-((2S,3S)-2,8-二甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂䓬-3-基氨基)-1-氧代丙-2-基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(95mg, 87%)。

[0976] 步骤2: 以与实施例36步骤2所述相似的方式, 将混合物在60℃加热1小时和不用NaI, 将(S)-1-((2S,3S)-2,8-二甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂䓬-3-基氨基)-1-氧代丙-2-基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(92mg, 235 μ mol)和6-溴-1-(氯甲基)-2-甲氧基萘(101mg, 352 μ mol)转化为(S)-1-((2S,3S)-5-((6-溴-2-甲氧基萘-1-基)甲基)-2,8-二甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂䓬-3-基氨基)-1-氧代丙-2-基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(89mg, 59%)。

[0977] 步骤3: 以与实施例29步骤2所述相似的方式, 除了产物不经研磨, 将(S)-1-((2S,3S)-5-((6-溴-2-甲氧基萘-1-基)甲基)-2,8-二甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂䓬-3-基氨基)-1-氧代丙-2-基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(15mg, 23.4 μ mol)转化为标题化合物(12.4mg, 81%) MS m/z MH^+ 542.2。

[0978] 实施例40

[0979] 5-(((2S,3S)-2,8-二甲基-3-((S)-2-(甲基氨基)丙酰胺基)-4-氧代-3,4-二氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂䓬-5(2H)-基)甲基)-6-甲氧基-2-萘甲酸甲酯三氟乙酸盐



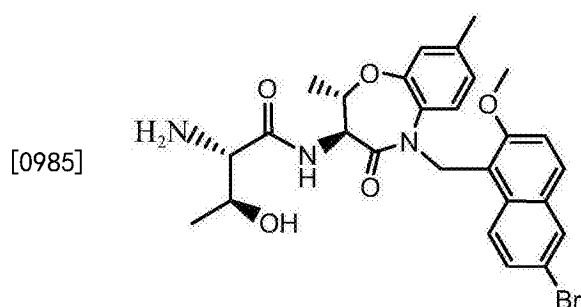
[0981] 步骤1: 将(S)-1-((2S,3S)-5-((6-溴-2-甲氧基萘-1-基)甲基)-2,8-二甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂䓬-3-基氨基)-1-氧代丙-2-基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(70mg, 109 μ mol, Eq:1.00)、Pd(OAc)₂(2.45mg, 10.9 μ mol, Eq:0.1)、Xantphos

(12.6mg, 21.9 μ mol, Eq:0.2)、MeOH (35.0mg, 44.2 μ l, 1.09mmol, Eq:10) 和TEA在微波管中的混合物充入CO,并在70℃在CO下过夜。将混合物用EtOAc稀释,用水、饱和食盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥和浓缩。将残余物通过硅胶色谱纯化,得到5-(((2S,3S)-3-((S)-2-(叔-丁氧基羰基(甲基)氨基)丙酰胺基)-2,8-二甲基-4-氧代-3,4-二氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂葑-5(2H)-基)甲基)-6-甲氧基-2-萘甲酸甲酯(43mg,63%)。

[0982] 步骤2:以与实施例29步骤2所述相似的方式,将5-(((2S,3S)-3-((S)-2-(叔-丁氧基羰基(甲基)氨基)丙酰胺基)-2,8-二甲基-4-氧代-3,4-二氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂葑-5(2H)-基)甲基)-6-甲氧基-2-萘甲酸甲酯(41mg,66.2 μ mol)转化为标题化合物(35mg,83%)。MS m/z MH⁺520.2。

[0983] 实施例41

[0984] (2S,3S)-2-氨基-N-[(6S,7S)-9-(6-溴-2-甲氧基-萘-1-基甲基)-3,6-二甲基-8-氧代-6,7,8,9-四氢-5-氧杂-9-氮杂-苯并环庚三烯-7-基]-3-羟基-丁酰胺三氟乙酸盐



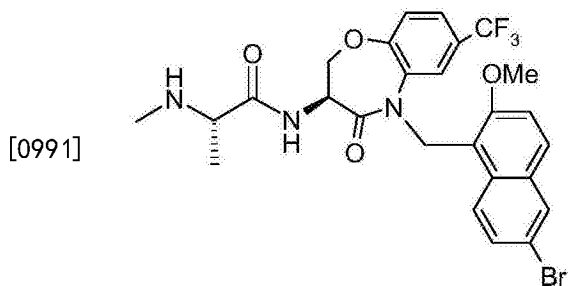
[0986] 步骤1:以与实施例36步骤1所述相似的方式,除了使用4当量DIEA和将混合物在0℃搅拌2小时,将(2S,3S)-3-氨基-2,8-二甲基-2,3-二氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂葑-4(5H)-酮三氟乙酸盐(75mg,208 μ mol)和(2S,3S)-2-(叔-丁氧基羰基氨基)-3-羟基丁酸二环己基胺盐(83.4mg,208 μ mol,Eq:1.00)转化为(2S,3S)-1-((2S,3S)-2,8-二甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂葑-3-基氨基)-3-羟基-1-氧代丁-2-基氨基甲酸叔丁酯(72mg,85%)。

[0987] 步骤2:以与实施例36步骤2所述相似的方式,除了将混合物在60℃加热2小时和不用NaI,将(2S,3S)-1-((2S,3S)-2,8-二甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂葑-3-基氨基)-3-羟基-1-氧代丁-2-基氨基甲酸叔丁酯(70mg,172 μ mol,Eq:1.00)和6-溴-1-(氯甲基)-2-甲氧基萘(73.6mg,258 μ mol,Eq:1.50)转化为(2S,3S)-1-((2S,3S)-5-((6-溴-2-甲氧基萘-1-基)甲基)-2,8-二甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂葑-3-基氨基)-3-羟基-1-氧代丁-2-基氨基甲酸叔丁酯(3.5mg,3%)。

[0988] 步骤3:以与实施例29步骤2所述相似的方式,除了产物不经研磨,将(2S,3S)-1-((2S,3S)-5-((6-溴-2-甲氧基萘-1-基)甲基)-2,8-二甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂葑-3-基氨基)-3-羟基-1-氧代丁-2-基氨基甲酸叔丁酯(3.5mg,5.33 μ mol)转化为标题化合物(3.1mg,86%)。MS m/z MH⁺558.1。

[0989] 实施例42

[0990] (S)-N-((S)-5-((6-溴-2-甲氧基萘-1-基)甲基)-4-氧代-7-(三氟甲基)-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂葑-3-基)-2-(甲基氨基)丙酰胺三氟乙酸盐



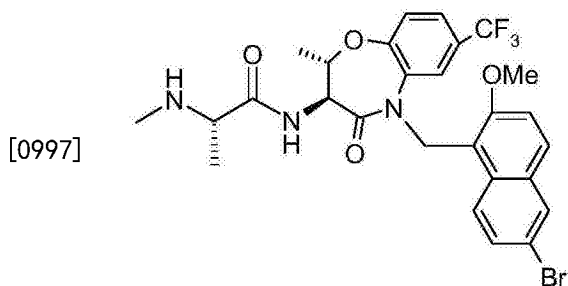
[0992] 步骤1: 以与实施例36步骤1所述相似的方式, 除了使用6当量DIEA和将混合物在0℃搅拌30分钟且产物不用纯化而使用, 将(S)-3-氨基-8-三氟甲基-2,3-二氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-4(5H)-酮三氟乙酸盐(0.70g, 1.97mmol, Eq:1.00)和(S)-2-(叔-丁氧基羰基(甲基)氨基)丙酸(0.40g, 1.97mmol, Eq:1.00)转化为甲基((S)-1-氧代-1-((S)-4-氧代-7-(三氟甲基)-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-3-基氨基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.90g)。

[0993] 步骤2: 以与实施例36步骤2所述相似的方式, 除了使用1当量 Cs_2CO_3 , 将甲基((S)-1-氧代-1-((S)-4-氧代-7-(三氟甲基)-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-3-基氨基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(863mg, 2mmol)和6-溴-1-(氯甲基)-2-甲氧基萘(571mg, 2.00mmol)转化为(S)-1-((S)-5-((6-溴-2-甲氧基萘-1-基)甲基)-4-氧代-7-(三氟甲基)-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-3-基氨基)-1-氧代丙-2-基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(0.51g, 38%), 其为黄色泡沫。

[0994] 步骤3:以与实施例29步骤2所述相似的方式,将(S)-1-((S)-5-((6-溴-2-甲氧基萘-1-基)甲基)-4-氧代-7-(三氟甲基)-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂䓬-3-基氨基)-1-氧代丙-2-基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(0.50g,735 μ mol)转化为标题化合物(245mg,48%)。MS m/z MH^+ 582.0。

[0995] 实施例43

[0996] (S)-N-[(6S,7S)-9-(6-溴-2-甲氧基-萘-1-基甲基)-6-甲基-8-氧代-2-三氟甲基-6,7,8,9-四氢-5-氧杂-9-氮杂-苯并环庚三烯-7-基]-2-甲基氨基-丙酰胺三氟乙酸盐



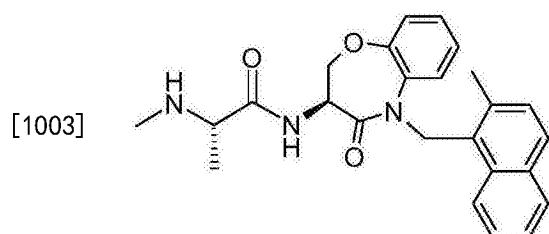
[0998] 步骤1: 以与实施例36步骤1所述相似的方式, 除了使用4当量DIEA, 将 (2S, 3S)-3-氨基-2-甲基-7-(三氟甲基)-2, 3-二氢苯并 [b] [1, 4] 氧杂氮杂䓬-4 (5H)-酮三氟乙酸盐 (58mg, 0.155mmol) 和 (S)-2-(叔-丁氧基羰基(甲基)氨基) 丙酸 (31.5mg, 155μmol) 转化为一种物质, 将其通过硅胶色谱纯化, 得到甲基-[(S)-1-((6S, 7S)-6-甲基-8-氧代-2-三氟甲基-6, 7, 8, 9-四氢-5-氧杂-9-氮杂-苯并环庚三烯-7-基氨基甲酰基)-乙基]-氨基甲酸叔丁酯 (52mg, 75%)。

[0999] 步骤2: 以与实施例36步骤2所述相似的方式, 除了使用2当量 Cs_2CO_3 和将混合物在 50°C 加热2小时, 将甲基-[(S)-1-((6S,7S)-6-甲基-8-氧代-2-三氟甲基-6,7,8,9-四氢-5-氧杂-9-氮杂-苯并环庚三烯-7-基氨基甲酰基)-乙基]-氨基甲酸叔丁酯(52mg, 0.117mmol)和6-溴-1-(氯甲基)-2-甲氧基萘(66.7mg, 0.233mmol)转化为(S)-1-((2S,3S)-5-((6-溴-2-甲氧基萘-1-基)甲基)-2-甲基-4-氧代-7-(三氟甲基)-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂葑-3-基氨基)-1-氧代丙-2-基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(72mg, 88%)。

[1000] 步骤3: 以与实施例29步骤2所述相似的方式, 将(S)-1-((2S,3S)-5-((6-溴-2-甲氧基萘-1-基)甲基)-2-甲基-4-氧代-7-(三氟甲基)-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂葑-3-基氨基)-1-氧代丙-2-基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(70mg, 101 μmol)转化为标题化合物(55mg, 77%)。MS m/z MH^+ 596.2。

[1001] 实施例44

[1002] (S)-2-甲基氨基-N-[(S)-9-(2-甲基-萘-1-基甲基)-8-氧代-6,7,8,9-四氢-5-氧杂-9-氮杂-苯并环庚三烯-7-基]-丙酰胺



[1004] 步骤1: 在 -78°C 将1M二(三甲基硅基)氨基锂的THF溶液(3.07mL, 1eq)加入至((S)-8-氧代-6,7,8,9-四氢-5-氧杂-9-氮杂-苯并环庚三烯-7-基)-氨基甲酸-叔丁酯(855mg, 3.07mmol, 1.0eq)在THF(10mL)中的溶液中。30分钟后加热1-(氯甲基)-2-甲基萘(586mg, 3.07mmol, 1eq)和NaI(461mg, 3.07mmol, 1eq), 并将混合物经2小时温热至室温。将溶剂除去, 并将残余物悬浮于EtOAc中, 并用 H_2O 洗涤。将水性萃取物用EtOAc萃取, 并将合并的有机层经 Na_2SO_4 干燥, 过滤和浓缩。将残余物通过硅胶色谱纯化, 得到(S)-5-((2-甲基萘-1-基)甲基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂葑-3-基氨基甲酸叔丁酯(1.01g, 75%), 其为黄色泡沫。

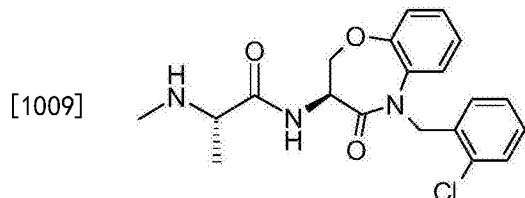
[1005] 步骤2: 将TFA(7.68g, 67.3mmol, Eq:28.8)加入至(S)-5-((2-甲基萘-1-基)甲基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂葑-3-基氨基甲酸叔丁酯(1.01g, 2.34mmol, Eq:1.00)的溶液中, 并将混合物搅拌2小时, 并除去溶剂。将残余物用饱和 NaHCO_3 处理, 并将水性混合物用EtOAc萃取。将合并的有机萃取液经 Na_2SO_4 干燥, 过滤和浓缩。将残余物通过硅胶色谱纯化, 得到(S)-3-氨基-5-((2-甲基萘-1-基)甲基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂葑-4(5H)-酮(606mg, 76%), 其为白色泡沫。

[1006] 步骤3: 将DIEA(146mg, 1.13mmol, Eq:2.50)加入至(S)-3-氨基-5-((2-甲基萘-1-基)甲基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂葑-4(5H)-酮(150mg, 451 μmol , Eq:1.00)、(S)-2-(甲基氨基)丙酸(46.5mg, 451 μmol , Eq:1.00)、HBTU(180mg, 474 μmol , Eq:1.05)和HOBT· H_2O (64.0mg, 474 μmol , Eq:1.05)在DMF中的混合物中。在室温2小时后将混合物用EtOAc稀释, 并用 H_2O 、2% KHSO_4 、5% NaHCO_3 和5%饱和食盐水洗涤。将有机混合物经 Na_2SO_4 干燥, 过滤和浓缩, 得到残余物, 将其与第二批按照相同操作制备的物质混合。将该物质通过硅胶色谱

纯化,得到一种物质,将其在Et₂O/戊烷中研磨,得到标题化合物(51mg)。HRMS:计算值C₂₅H₂₇N₃O₃(MH⁺)418.2124,实测值418.2125。

[1007] 实施例45

[1008] (S)-N-((S)-5-(2-氯苄基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂葑-3-基)-2-(甲基氨基)丙酰胺

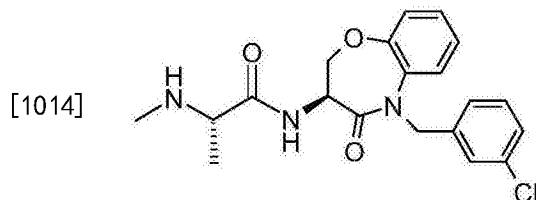


[1010] 步骤1:将Cs₂CO₃(229mg,702μmol,Eq:1.50)加入至甲基((S)-1-氧代-1-((S)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂葑-3-基氨基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(170mg,468μmol,Eq:1.00)和1-(溴甲基)-2-氯苯(144mg,702μmol,Eq:1.50)在DMF中的溶液中,并将混合物在室温搅拌过夜。将混合物倒入H₂O,并用EtOAc萃取。将合并的萃取液经Na₂SO₄干燥,过滤和浓缩。将残余物通过硅胶色谱纯化,得到(S)-1-((S)-5-(2-氯苄基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂葑-3-基氨基)-1-氧代丙-2-基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(170mg,75%),其为黄色泡沫。

[1011] 步骤2:在0℃将TFA(794mg,6.97mmol,Eq:20.00)加入至(S)-1-((S)-5-(2-氯苄基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂葑-3-基氨基)-1-氧代丙-2-基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(170mg,348μmol,Eq:1.00)在DCM(1.42mL)中的溶液中。30分钟后将溶剂除去,并将残余物在1/1DCM/5%NaHCO₃混合物中形成泥浆,分离各层。将水层用DCM萃取,将合并的萃取液经Na₂SO₄干燥,过滤和浓缩。将残余物通过硅胶色谱纯化,得到一种物质,将其用Et₂O/戊烷研磨,得到标题化合物(118mg,87%),其为淡黄色泡沫。¹H NMR(DMSO-d₆)δ:8.21(d,J=7.8Hz,1H),7.47-7.56(m,1H),7.38-7.45(m,1H),7.17-7.36(m,6H),5.30(d,J=16.8Hz,1H),5.00(d,J=16.8Hz,1H),4.83(dt,J=11.1,8.2Hz,1H),4.33-4.50(m,2H),2.93(q,J=6.9Hz,1H),2.18(s,3H),2.06(br.s.,1H),1.08(d,J=6.9Hz,3H)。

[1012] 实施例46

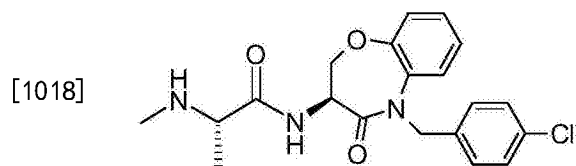
[1013] (S)-N-((S)-5-(3-氯苄基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂葑-3-基)-2-(甲基氨基)丙酰胺



[1015] 以与实施例45所述相似的方法,除了在步骤1中将混合物在室温搅拌2小时,将甲基((S)-1-氧代-1-((S)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂葑-3-基氨基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(175mg,482μmol)和1-(溴甲基)-3-氯苯(104mg,506μmol)转化为标题化合物(125mg),其为灰白色泡沫。HRMS:计算值C₂₀H₂₂N₃O₃Cl:(MH⁺)388.1421,实测值388.1423。

[1016] 实施例47

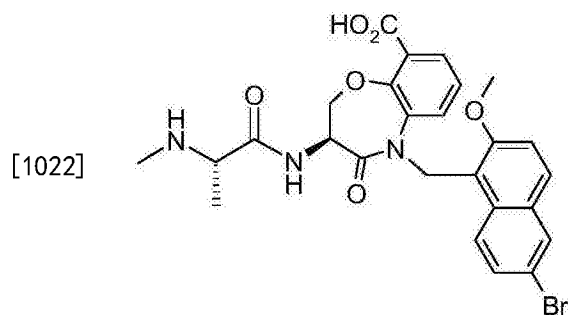
[1017] (S)-N-((S)-5-(4-氯苄基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-3-基)-2-(甲基氨基)丙酰胺



[1019] 以与实施例45所述相似的方法,除了在步骤2中色谱获得的物质不经研磨,将甲基((S)-1-氧代-1-((S)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-3-基氨基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(173mg,476 μ mol)和1-(溴甲基)-4-氯苯(103mg,500 μ mol)转化为标题化合物(113mg),其为灰白色泡沫。HRMS:计算值 $C_{20}H_{22}N_3O_3Cl$: (MH^+) 388.1422,实测值388.1423。

[1020] 实施例48

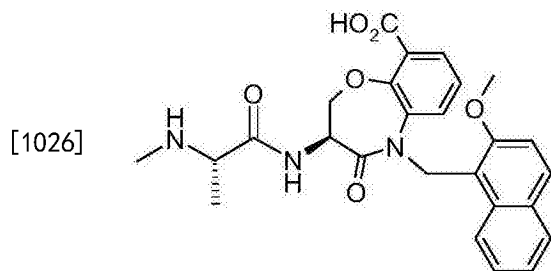
[1021] (S)-5-((6-溴-2-甲氧基萘-1-基)甲基)-3-((S)-2-(甲基氨基)丙酰胺基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-9-甲酸三氟乙酸盐



[1023] 以与实施例45步骤2所述相似的方法,将(S)-5-((6-溴-2-甲氧基萘-1-基)甲基)-3-((S)-2-(叔-丁氧基羰基(甲基)氨基)丙酰胺基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-9-甲酸(68mg,104 μ mol)转化为标题化合物(51mg,73%),其为灰白色固体。 1H NMR (300MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 13.09 (br. s., 1H) 9.08 (d, $J=7.8$ Hz, 1H) 8.77 (br. s., 2H) 8.02-8.09 (m, 2H) 7.82 (d, $J=9.4$ Hz, 1H) 7.77 (d, $J=8.2$ Hz, 1H) 7.52 (dd, $J=9.1, 2.1$ Hz, 1H) 7.45 (dd, $J=7.8, 1.5$ Hz, 1H) 7.36 (d, $J=9.1$ Hz, 1H) 7.25 (t, $J=8.0$ Hz, 1H) 5.91 (d, $J=14.8$ Hz, 1H) 5.26 (d, $J=14.8$ Hz, 1H) 4.69-4.86 (m, 1H) 4.46 (dd, $J=9.8, 7.4$ Hz, 1H) 4.20 (dd, $J=11.6, 9.8$ Hz, 1H) 3.81-3.95 (m, 1H) 3.80 (s, 3H) 2.512.53 (m, 3H) 1.42 (d, $J=6.9$ Hz, 3H)。

[1024] 实施例49

[1025] (S)-5-((2-甲氧基萘-1-基)甲基)-3-((S)-2-(甲基氨基)丙酰胺基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-9-甲酸三氟乙酸盐



[1027] 步骤1:将(S)-5-((6-溴-2-甲氧基萘-1-基)甲基)-3-((S)-2-(叔-丁氧基羰基(甲基)氨基)丙酰胺基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂 䈳 -9-甲酸甲酯(100mg, 149 μmol , Eq:1.00)和10%Pd/C(5.22mg, 4.92 μmol , Eq:0.033)在MeOH(5mL)中的混合物在室温氢化过夜。将混合物经硅藻土过滤,并将滤液浓缩,得到(S)-3-((S)-2-(叔-丁氧基羰基(甲基)氨基)丙酰胺基)-5-((2-甲氧基萘-1-基)甲基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂 䈳 -9-甲酸甲酯(95mg, 97%),其为黄褐色泡沫。

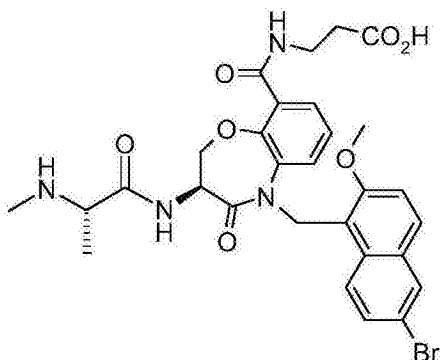
[1028] 步骤2:将LiOH $\cdot$ H₂O(9.1mg, 217 μmol , Eq:1.5)和H₂O(1mL)加入至(S)-3-((S)-2-(叔-丁氧基羰基(甲基)氨基)丙酰胺基)-5-((2-甲氧基萘-1-基)甲基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂 䈳 -9-甲酸甲酯(95mg, 145 μmol , Eq:1.00)在MeOH(4mL)中的溶液中。将混合物加热至50 $^{\circ}\text{C}$ 。2小时后,加入LiOH $\cdot$ H₂O(18mg, 429 μmol , Eq:2.95),并将温度升至60 $^{\circ}\text{C}$ 。4小时后,将混合物浓缩至大约1.5mL的体积。用1N HCl将该混合物酸化至pH 2,并用EtOAc萃取。将合并的萃取液用饱和食盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤和浓缩,得到一种物质,将其通过硅胶色谱纯化,得到(S)-3-((S)-2-(叔-丁氧基羰基(甲基)氨基)丙酰胺基)-5-((2-甲氧基萘-1-基)甲基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂 䈳 -9-甲酸(31mg, 37%),其为灰白色泡沫。

[1029] 步骤3:在0 $^{\circ}\text{C}$ 将TFA(1.22g, 797 μL , 10.7mmol, Eq:200.00)加入至(S)-3-((S)-2-(叔-丁氧基羰基(甲基)氨基)丙酰胺基)-5-((2-甲氧基萘-1-基)甲基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂 䈳 -9-甲酸(31mg, 53.7 μmol , Eq:1.00)在DCM(806 μL)中的溶液中。45分钟后将混合物浓缩。将残余物溶于最少量的DCM,并加入Et₂O,其导致白色固体的形成。加入戊烷,倒出上清液,并将所得物质在真空下干燥,得到标题化合物(29mg, 91%)。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 13.06(br. s., 1H) 9.09(d, J=8.8Hz, 1H) 8.75(br. s., 2H) 8.10(d, J=8.8Hz, 1H) 7.79(t, J=8.0Hz, 3H) 7.40-7.47(m, 2H) 7.16-7.37(m, 3H) 5.94(d, J=14.5Hz, 1H) 5.28(d, J=14.5Hz, 1H) 4.75(br. s., 1H) 4.45(t, J=8.6Hz, 1H) 4.13-4.26(m, 1H) 3.82-3.90(m, 1H) 3.80(s, 3H) 2.51-2.52(m, 3H) 1.42(d, J=6.9Hz, 3H)。

[1030] 实施例50

[1031] 3-{[(S)-9-(6-溴-2-甲氧基-萘-1-基甲基)-7-((S)-2-甲基氨基-丙酰基氨基)-8-氧代-6,7,8,9-四氢-5-氧杂-9-氮杂-苯并环庚三烯-4-羰基]-氨基}-丙酸三氟乙酸盐

[1032]



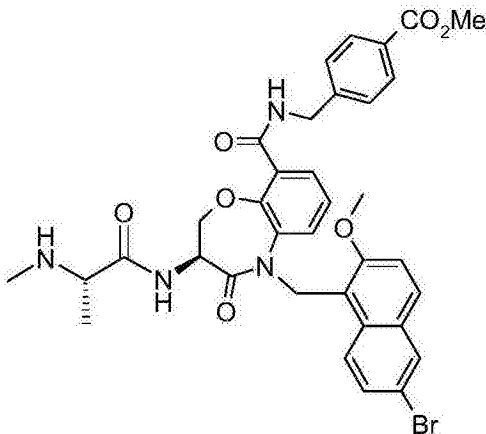
[1033] 步骤1:在0℃将DIEA (177mg, 242μmol, Eq:5.00) 加入至 (S)-5-((6-溴-2-甲氧基萘-1-基) 甲基)-3-((S)-2-(叔-丁氧基羰基(甲基) 氨基) 丙酰胺基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4] 氧杂氮杂䓇-9-甲酸 (180mg, 274μmol, Eq:1.00)、3-氨基丙酸叔丁酯盐酸盐 (49.8mg, 274μmol, Eq:1.00)、HBTU (104mg, 274μmol, Eq:1.0) 和HOBt·H₂O (37.0mg, 274μmol, Eq:1.0) 在DMF (3.41mL) 中的混合物中,并将混合物温热至室温。45分钟后将混合物用EtOAc稀释,用H₂O、饱和食盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤和浓缩。将残余物通过硅胶色谱纯化,得到3-((S)-9-(6-溴-2-甲氧基-萘-1-基甲基)-7-[(S)-2-(叔-丁氧基羰基-甲基-氨基)-丙酰基氨基]-8-氧代-6,7,8,9-四氢-5-氧杂-9-氮杂-苯并环庚三烯-4-羰基)-氨基)-丙酸叔丁酯 (150mg, 69%), 其为灰白色泡沫。

[1034] 步骤2:以与实施例49步骤3所述相似的方法,将((S)-9-(6-溴-2-甲氧基-萘-1-基甲基)-7-[(S)-2-(叔-丁氧基羰基-甲基-氨基)-丙酰基氨基]-8-氧代-6,7,8,9-四氢-5-氧杂-9-氮杂-苯并环庚三烯-4-羰基)-氨基)-丙酸叔丁酯 (60mg, 76.6μmol) 转化为标题化合物 (54mg, 95%), 其为灰白色固体。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δppm 12.23 (br. s., 1H) 9.06 (d, J=6.9Hz, 1H) 8.77 (br. s., 2H) 8.31 (br. s., 1H) 8.02-8.12 (m, 2H) 7.82 (d, J=9.4Hz, 1H) 7.68 (d, J=7.5Hz, 1H) 7.52 (d, J=9.4Hz, 1H) 7.37 (d, J=9.1Hz, 1H) 7.16-7.32 (m, 2H) 5.89 (d, J=14.8Hz, 1H) 5.26 (d, J=14.8Hz, 1H) 4.77 (br. s., 1H) 4.37-4.50 (m, 1H) 4.14-4.28 (m, 1H) 3.83 (br. s., 1H) 3.79 (s, 3H) 3.23-3.36 (m, 2H) 2.41 (t, J=6.8Hz, 2H) 1.44 (d, J=6.6Hz, 3H)。

[1035] 实施例51

[1036] 4-(([(S)-9-(6-溴-2-甲氧基-萘-1-基甲基)-7-((S)-2-甲基氨基-丙酰基氨基)-8-氧代-6,7,8,9-四氢-5-氧杂-9-氮杂-苯并环庚三烯-4-羰基]-氨基)-甲基)-苯甲酸甲酯

[1037]

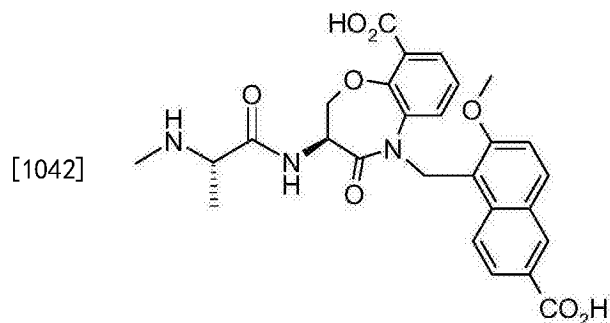


[1038] 步骤1: 以与实施例50步骤1所述相似的方法, 除了将反应混合物搅拌1小时15分钟, 将(S)-5-((6-溴-2-甲氧基萆-1-基)甲基)-3-((S)-2-(叔-丁氧基羰基(甲基)氨基)丙酰胺基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂~~葸~~-9-甲酸(80mg, 122 μ mol)和4-(氨基甲基)苯甲酸甲酯盐酸盐(25mg, 122 μ mol)转化为4-[(({S}-9-(6-溴-2-甲氧基-萆-1-基甲基)-7-[(S)-2-(叔-丁氧基羰基-甲基-氨基)-丙酰基氨基]-8-氧代-6,7,8,9-四氢-5-氧杂-9-氮杂-苯并环庚三烯-4-羰基)-氨基)-甲基]-苯甲酸甲酯(67mg, 68%), 其为灰白色泡沫。

[1039] 步骤2: 在0℃将TFA(340mg, 222 μ l, 2.99mmol, Eq:200.00)加入至4-[(({S}-9-(6-溴-2-甲氧基-萆-1-基甲基)-7-[(S)-2-(叔-丁氧基羰基-甲基-氨基)-丙酰基氨基]-8-氧代-6,7,8,9-四氢-5-氧杂-9-氮杂-苯并环庚三烯-4-羰基)-氨基)-甲基]-苯甲酸甲酯(12mg, 14.9 μ mol, Eq:1.00)在DCM(300 μ l)中的溶液中。1小时后将混合物浓缩, 并将残余物溶于DCM。将溶液用饱和NaHCO₃洗涤, 并将NaHCO₃溶液用DCM萃取。将合并的有机萃取液经Na₂SO₄干燥, 过滤和浓缩。将残余物溶于最少量的DCM。加入Et₂O然后加入戊烷, 其产生沉淀。倒出上清液, 将残余物用戊烷洗涤, 并在真空下干燥, 得到标题化合物(10mg, 95%), 其为白色固体。¹H NMR (DMSO-d₆) δ : 8.81 (br. s., 1H), 8.22 (d, J=8.2Hz, 1H), 8.03-8.12 (m, 2H), 7.87 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.79 (d, J=9.1Hz, 1H), 7.65 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.53 (dd, J=9.2, 2.0Hz, 1H), 7.32-7.40 (m, 3H), 7.25-7.31 (m, 1H), 7.16-7.25 (m, 1H), 5.87 (d, J=14.8Hz, 1H), 5.24 (d, J=14.8Hz, 1H), 4.66-4.82 (m, 1H), 4.13-4.52 (m, 4H), 3.78 (s, 3H), 2.94 (d, J=6.9Hz, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.08 (d, J=6.9Hz, 3H)。

[1040] 实施例52

[1041] (S)-5-((6-羧基-2-甲氧基萆-1-基)甲基)-3-((S)-2-(甲基氨基)丙酰胺基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂~~葸~~-9-甲酸三氟乙酸盐



[1043] 步骤1: 将N₂鼓泡至(S)-5-((6-溴-2-甲氧基萆-1-基)甲基)-3-(叔-丁氧基羰基氨基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂~~葸~~-9-甲酸甲酯(100mg, 171 μ mol, Eq:1.00)、Pd(OAc)₂(1.53mg, 6.83 μ mol, Eq:.04)、4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基氧杂蒽(7.91mg, 13.7 μ mol, Eq:0.08)、TEA(0.7mL)和MeOH(82.1mg, 104 μ l, 2.56mmol, Eq:15.00)在微波管中的混合物中5分钟。然后将CO鼓泡至混合物中5分钟, 并将混合物在70℃加热过夜。将混合物用EtOAc稀释, 然后用0.5N HCl、H₂O和饱和食盐水洗涤。将有机混合物经Na₂SO₄干燥, 过滤和浓缩, 得到残余物, 将其通过硅胶色谱纯化, 得到(S)-3-(叔-丁氧基羰基氨基)-5-((2-甲氧基-6-(甲氧基羰基)萆-1-基)甲基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂~~葸~~-9-甲酸甲酯(90mg, 90%)。

[1044] 步骤2: 以与实施例49步骤3所述相似的方法, 将(S)-3-(叔-丁氧基羰基氨基)-5-((2-甲氧基-6-(甲氧基羰基)萘-1-基)甲基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂葑-9-甲酸甲酯(169mg, 299 μ mol)转化为(S)-3-氨基-5-((2-甲氧基-6-(甲氧基羰基)萘-1-基)甲基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂葑-9-甲酸甲酯三氟乙酸盐(173mg, 99%), 不用纯化而使用。

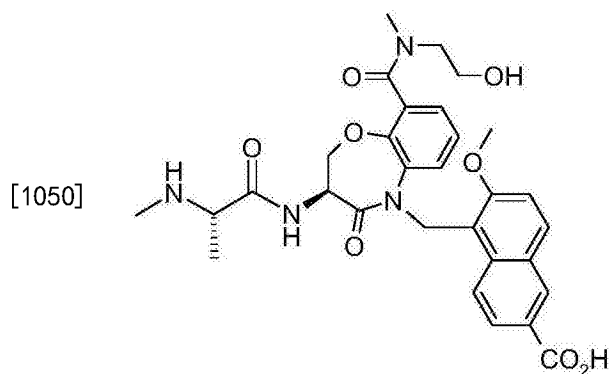
[1045] 步骤3: 在0℃将DIEA(193mg, 264 μ l, 1.5mmol, Eq:5.00)加入至(S)-3-氨基-5-((2-甲氧基-6-(甲氧基羰基)萘-1-基)甲基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂葑-9-甲酸甲酯三氟乙酸盐(173mg, 299 μ mol, Eq:1.00)、(S)-2-(叔-丁氧基羰基(甲基)氨基)丙酰胺(60.8mg, 299 μ mol, Eq:1.0)、HBTU(113mg, 299 μ mol, Eq:1.0)和HOBT·H₂O(40.4mg, 299 μ mol, Eq:1.0)在DMF(4mL)中的混合物中。将混合物温热至, 搅拌1.5小时, 并用EtOAc稀释。将所得混合物用H₂O和饱和食盐水洗涤, 然后经Na₂SO₄干燥。将混合物过滤和浓缩, 得到残余物, 将其通过硅胶色谱纯化, 得到(S)-3-((S)-2-(叔-丁氧基羰基(甲基)氨基)丙酰胺基)-5-((2-甲氧基-6-(甲氧基羰基)萘-1-基)甲基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂葑-9-甲酸甲酯(169mg, 87%), 其为白色泡沫。

[1046] 步骤4: 将LiOH·H₂O(22.0mg, 523 μ mol, Eq:2.00)和H₂O(0.5mL)加入至(S)-3-((S)-2-(叔-丁氧基羰基(甲基)氨基)丙酰胺基)-5-((2-甲氧基-6-(甲氧基羰基)萘-1-基)甲基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂葑-9-甲酸甲酯(170mg, 262 μ mol, Eq:1.00)在MeOH(5mL)中的溶液中。将混合物加热至50℃。3.5小时后, 加入LiOH·H₂O(44mg, 1.04mmol), 并将温度升至60℃。1.5小时后, 将MeOH在真空下除去, 将水性混合物用水稀释, 并用Et₂O萃取。用1N HCl将水性混合物酸化至pH 2.0, 并用EtOAc萃取。将合并的有机萃取液用饱和食盐水洗涤, 并浓缩, 得到残余物, 将其用Et₂O研磨, 得到(S)-3-((S)-2-(叔-丁氧基羰基(甲基)氨基)丙酰胺基)-5-((6-羧基-2-甲氧基萘-1-基)甲基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂葑-9-甲酸(47mg), 其为白色固体。

[1047] 步骤5: 以与实施例49步骤3所述相似的方法, 将(S)-3-((S)-2-(叔-丁氧基羰基(甲基)氨基)丙酰胺基)-5-((6-羧基-2-甲氧基萘-1-基)甲基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂葑-9-甲酸(47mg, 75.6 μ mol)转化为标题化合物(48mg, 99%), 其为灰白色固体。MS m/z 522.4 (MH⁺)。

[1048] 实施例53

[1049] 5-(((S)-9-((2-羟基乙基)(甲基)氨基甲酰基)-3-((S)-2-(甲基氨基)丙酰胺基)-4-氧代-3,4-二氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂葑-5(2H)-基)甲基)-6-甲氧基-2-萘甲酸三氟乙酸盐



[1051] 步骤1:将0.1M LiOH·H₂O水溶液(5.98mL, 598μmol, Eq:1.00)加入至(S)-5-((6-溴-2-甲氧基萆-1-基)甲基)-3-(叔-丁氧基羰基氨基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂萆-9-甲酸甲酯(0.35g, 598μmol, Eq:1.00)在MeOH(20mL)中的溶液中,并将混合物温热至45-50℃。7小时后,将MeOH在真空下除去,并将混合物用饱和NaHCO₃稀释,然后用EtOAc萃取。将水性混合物冷却至0℃,用3N HCl酸化至pH 3.0,并用EtOAc萃取。将合并的有机萃取液用饱和食盐水洗涤,并浓缩,得到一种物质,将其通过硅胶色谱纯化,得到(S)-5-((6-溴-2-甲氧基萆-1-基)甲基)-3-(叔-丁氧基羰基氨基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂萆-9-甲酸(310mg, 90%),其为白色泡沫。

[1052] 步骤2:以与实施例50步骤1所述相似的方法,将(S)-5-((6-溴-2-甲氧基萆-1-基)甲基)-3-(叔-丁氧基羰基氨基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂萆-9-甲酸(150mg, 263μmol, Eq:1.00)和2-(甲基氨基)乙醇(21.7mg, 289μmol, Eq:1.1)转化为(S)-5-((6-溴-2-甲氧基萆-1-基)甲基)-9-((2-羟基乙基)(甲基)氨基甲酰基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂萆-3-基氨基甲酸叔丁酯(128mg),其为白色泡沫。

[1053] 步骤3:以与实施例52步骤1所述相似的方法,将(S)-5-((6-溴-2-甲氧基萆-1-基)甲基)-9-((2-羟基乙基)(甲基)氨基甲酰基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂萆-3-基氨基甲酸叔丁酯(123mg, 196μmol, Eq:1.00)、Pd(OAc)₂(2.42mg, 10.8μmol, Eq:0.055)、4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基氧杂蒽(9.06mg, 15.7μmol, Eq:0.08)、TEA(896μL)和MeOH(94.1mg, 119μL, 2.94mmol, Eq:15.00)反应,得到一种物质,将其通过硅胶色谱纯化,得到(S)-5-((3-(叔-丁氧基羰基氨基)-9-((2-羟基乙基)(甲基)氨基甲酰基)-4-氧代-3,4-二氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂萆-5(2H)-基)甲基)-6-甲氧基-2-萆甲酸甲酯(103mg, 87%),其为灰白色泡沫。

[1054] 步骤4:以与实施例49步骤3所述相似的方法,将(S)-5-((3-(叔-丁氧基羰基氨基)-9-((2-羟基乙基)(甲基)氨基甲酰基)-4-氧代-3,4-二氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂萆-5(2H)-基)甲基)-6-甲氧基-2-萆甲酸甲酯(103mg, 170μmol)转化为(S)-5-((3-氨基-9-((2-羟基乙基)(甲基)氨基甲酰基)-4-氧代-3,4-二氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂萆-5(2H)-基)甲基)-6-甲氧基-2-萆甲酸甲酯三氟乙酸盐(104mg, 98%),其为灰白色固体。

[1055] 步骤5:以与制备(S)-5-((6-溴-2-甲氧基萆-1-基)甲基)-3-((S)-2-(叔-丁氧基羰基(甲基)氨基)丙酰胺基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂萆-9-甲酸甲酯步骤1所述相似的方法,将(S)-5-((3-氨基-9-((2-羟基乙基)(甲基)氨基甲酰基)-4-氧

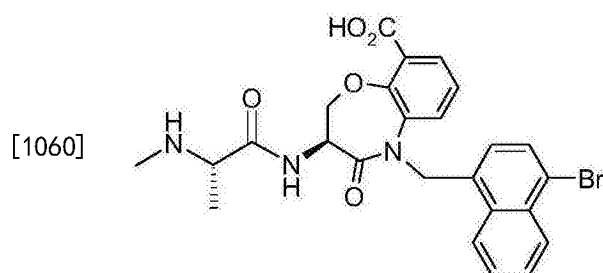
代-3,4-二氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂葑-5(2H)-基)甲基)-6-甲氧基-2-萘甲酸甲酯三氟乙酸盐(104mg,167 μ mol,Eq:1.00)和(S)-2-(叔-丁氧基羰基(甲基)氨基)丙酰胺基)-9-((2-羟基乙基)(甲基)氨基甲酰基)-4-氧代-3,4-二氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂葑-5(2H)-基)甲基)-6-甲氧基-2-萘甲酸甲酯(59mg,50%)。

[1056] 步骤6:将LiOH·H₂O(7.15mg,170 μ mol,Eq:2.00)和H₂O(200 μ L)加入至5-(((S)-3-((S)-2-(叔-丁氧基羰基(甲基)氨基)丙酰胺基)-9-((2-羟基乙基)(甲基)氨基甲酰基)-4-氧代-3,4-二氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂葑-5(2H)-基)甲基)-6-甲氧基-2-萘甲酸甲酯(59mg,85.2 μ mol,Eq:1.00)在MeOH(2mL)中的溶液中,并将混合物加热至50℃。4小时后加入另外一份LiOH·H₂O(2mg,48 μ mol,Eq:0.65)。1小时后将混合物用饱和NaHCO₃稀释,并用Et₂O萃取。用1N HCl将水性混合物酸化至pH 2.0,用EtOAc萃取,并将合并的有机萃取液用饱和食盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥和浓缩,得到5-(((S)-3-((S)-2-(叔-丁氧基羰基(甲基)氨基)丙酰胺基)-9-((2-羟基乙基)(甲基)氨基甲酰基)-4-氧代-3,4-二氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂葑-5(2H)-基)甲基)-6-甲氧基-2-萘甲酸(43mg,74%),不用纯化而使用。

[1057] 步骤7:以与实施例49步骤3所述相似的方法,将5-(((S)-3-((S)-2-(叔-丁氧基羰基(甲基)氨基)丙酰胺基)-9-((2-羟基乙基)(甲基)氨基甲酰基)-4-氧代-3,4-二氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂葑-5(2H)-基)甲基)-6-甲氧基-2-萘甲酸(43mg,63.4 μ mol)转化为标题化合物(40mg,91%),其为白色固体。¹H NMR(MeOH-d₄) δ :8.41(d,J=8.5Hz,1H),8.01-8.11(m,2H),7.91-8.00(m,1H),7.79-7.90(m,1H),7.53(d,J=7.5Hz,2H),7.30(d,J=9.1Hz,1H),7.11(d,J=7.2Hz,1H),6.96(d,J=7.2Hz,1H),6.02(d,J=14.2Hz,1H),5.39(d,J=14.8Hz,1H),4.28(d,J=11.2Hz,2H),3.95(s,5H),2.95(s,2H),2.64(s,3H),1.61(d,J=6.3Hz,3H)。

[1058] 实施例54

[1059] (S)-5-((4-溴萘-1-基)甲基)-3-((S)-2-(甲基氨基)丙酰胺基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂葑-9-甲酸三氟乙酸盐

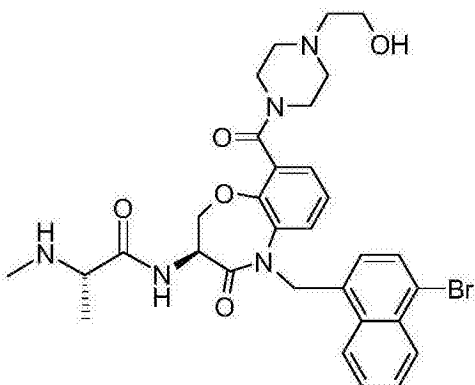


[1061] 以与实施例49步骤3所述相似的方法,将(S)-5-((4-溴萘-1-基)甲基)-3-((S)-2-(叔-丁氧基羰基(甲基)氨基)丙酰胺基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂葑-9-甲酸(25mg,39.9 μ mol)转化为标题化合物(21mg,82%)。MS m/z 527.4(MH⁺)。

[1062] 实施例55

[1063] (S)-N-((S)-5-((4-溴萘-1-基)甲基)-9-(4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-羰基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂葑-3-基)-2-(甲基氨基)丙酰胺

[1064]



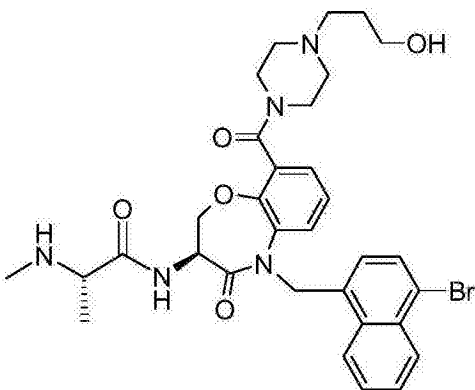
[1065] 步骤1:以与实施例50步骤1所述相似的方法,除了物质不经纯化,将(S)-5-((4-溴萘-1-基)甲基)-3-((S)-2-(叔-丁氧基羰基(甲基)氨基)丙酰胺基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂~~葸~~-9-甲酸(130mg,208 μ mol,Eq:1.00)和2-(哌嗪-1-基)乙醇(27mg,208 μ mol,Eq:1)转化为(S)-1-((S)-5-((4-溴萘-1-基)甲基)-9-(4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-羰基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂~~葸~~-3-基氨基)-1-氧代丙-2-基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(130mg,86%),其为白色泡沫。

[1066] 步骤2: 以与实施例51步骤2所述相似的方法, 将 (S)-1-((S)-5-((4-溴萘-1-基)甲基)-9-(4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-羰基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4] 氧杂氮杂葑-3-基氨基)-1-氧代丙-2-基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(130mg, 176 μ mol) 转化为标题化合物(83mg, 74%), 其为白色固体。MS m/z 639 (MH^+)。

[1067] 实施例56

[1068] (S)-N-((S)-5-((4-溴萆-1-基)甲基)-9-(4-(3-羟基丙基)哌嗪-1-羰基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂葑-3-基)-2-(甲基氨基)丙酰胺

[1069]



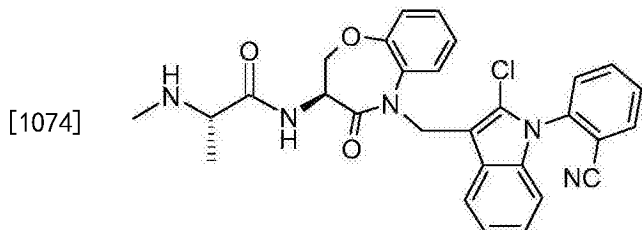
[1070] 步骤1:以与实施例50步骤1所述相似的方法,除了物质不经纯化,将(S)-5-((4-溴萘-1-基)甲基)-3-((S)-2-(叔-丁氧基羰基(甲基)氨基)丙酰胺基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂~~葸~~-9-甲酸(70mg,112μmol,Eq:1.00)和3-(哌嗪-1-基)丙-1-醇(16.1mg,112μmol,Eq:1.00)转化为(S)-1-((S)-5-((4-溴萘-1-基)甲基)-9-(4-(3-羟基丙基)哌嗪-1-羰基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂~~葸~~-3-基氨基)-1-氧代丙-2-基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(79mg,94%),其为白色泡沫。

[1071] 步骤2: 以与实施例51步骤2所述相似的方法, 将(S)-1-((S)-5-((4-溴萆-1-基)甲基)-9-(4-(3-羟基丙基)哌嗪-1-羰基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂莖-

3-基氨基)-1-氧代丙-2-基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(79mg, 105 μ mol)转化为标题化合物(50mg, 73%), 其为白色固体。MS m/z 653 (MH^+)。

[1072] 实施例57

[1073] (S)-N-((S)-5-((2-氯-1-(2-氰基苯基)-1H-吡啶-3-基)甲基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂䓬-3-基)-2-(甲基氨基)丙酰胺

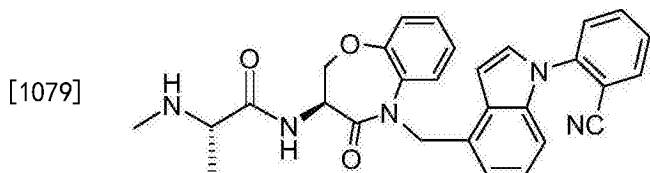


[1075] 步骤1: 将40wt. %偶氮二甲酸二乙酯的甲苯溶液(DEAD 40% w/w, 360mg, 377 μ l, 828 μ mol, Eq:2)加入至甲基((S)-1-氧代-1-((S)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂䓬-3-基氨基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(226mg, 621 μ mol, Eq:1.5)、2-(2-氯-3-(羟基甲基)-1H-吡啶-1-基)苯甲腈(117mg, 414 μ mol, Eq:1.00)和 Ph_3P (217mg, 828 μ mol, Eq:2)在THF(5mL)中的溶液中, 并将混合物在室温搅拌2.5d。将混合物用MeOH(10mL)稀释, 浓缩, 并将残余物通过制备型TLC纯化, 得到(S)-1-((S)-5-((2-氯-1-(2-氰基苯基)-1H-吡啶-3-基)甲基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂䓬-3-基氨基)-1-氧代丙-2-基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(130mg, 50%), 其为黄色固体。

[1076] 步骤2: 将TFA(5mL)加入至(S)-1-((S)-5-((2-氯-1-(2-氰基苯基)-1H-吡啶-3-基)甲基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂䓬-3-基氨基)-1-氧代丙-2-基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(130mg, 207 μ mol, Eq:1.00)在DCM(5mL)中的溶液中。将混合物在室温搅拌16小时, 然后浓缩。加入饱和 $NaHCO_3$ 至残余物再, 并将混合物用DCM萃取。将合并的有机萃取液浓缩, 并将残余物通过制备型TLC纯化, 得到标题化合物(50mg, 43%), 其为白色固体。MS m/z 529 (MH^+)。

[1077] 实施例58

[1078] (S)-N-((S)-5-((1-(2-氰基苯基)-1H-吡啶-4-基)甲基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂䓬-3-基)-2-(甲基氨基)丙酰胺

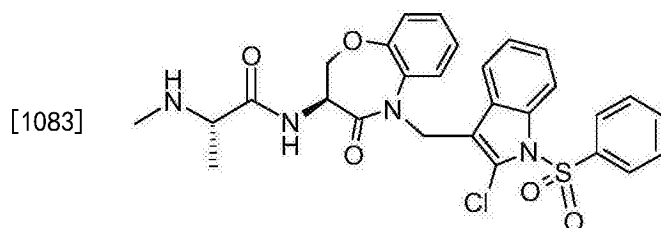


[1080] 以与实施例57所述相似的方法, 除了在步骤1中将混合物在60 $^{\circ}C$ 加热2.5d和在步骤2中将物质通过硅胶色谱纯化, 将甲基((S)-1-氧代-1-((S)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂䓬-3-基氨基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(250mg, 688 μ mol, Eq:1.00)、2-(4-(羟基甲基)-1H-吡啶-1-基)苯甲腈(440mg, 1.77mmol, Eq:2.58)转化为标题化合物(35mg), 其为白色固体。MS m/z 494 (MH^+)。

[1081] 实施例59

[1082] (S)-N-((S)-5-((2-氯-1-(苯基磺酰基)-1H-吡啶-3-基)甲基)-4-氧代-2,3,4,5-

四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂葑-3-基)-2-(甲基氨基)丙酰胺

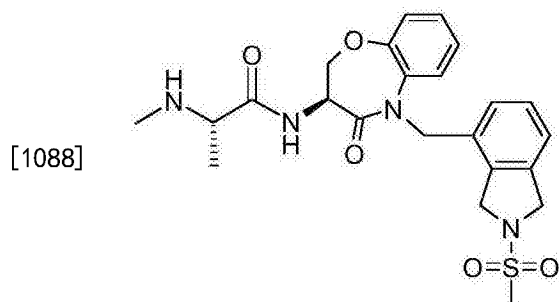


[1084] 步骤1:将DEAD 40%w/w (119mg, 124 μ l, 273 μ mol, Eq:2) 加入至 (2-氯-1-(苯基磺酰基)-1H-吡啶-3-基) 甲醇 (44mg, 137 μ mol, Eq:1.00)、甲基 ((S)-1-氧代-1-((S)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂葑-3-基氨基) 丙-2-基) 氨基甲酸叔丁酯 (99.4mg, 273 μ mol, Eq:2) 和Ph₃P (71.7mg, 273 μ mol, Eq:2) 在THF (10.0mL) 中的溶液中。在室温搅拌12小时后,将混合物用饱和食盐水稀释,并用EtOAc萃取。将合并的萃取液经MgSO₄干燥,过滤,并将滤液浓缩。将残余物通过制备型TLC纯化,得到 (S)-1-((S)-5-((2-氯-1-(苯基磺酰基)-1H-吡啶-3-基) 甲基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂葑-3-基氨基)-1-氧代丙-2-基(甲基)氨基甲酸叔丁酯 (36mg, 36%), 其为白色固体。

[1085] 步骤2:以与实施例57步骤2所述相似的方法,将 (S)-1-((S)-5-((2-氯-1-(苯基磺酰基)-1H-吡啶-3-基) 甲基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂葑-3-基氨基)-1-氧代丙-2-基(甲基)氨基甲酸叔丁酯 (42mg, 63.0 μ mol) 转化为标题化合物 (32mg, 89.6%), 其为蜡状固体。MS m/z 568 (MH⁺)。

[1086] 实施例60

[1087] (S)-N-((S)-5-((2-(甲基磺酰基) 异吡啶啉-4-基) 甲基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂葑-3-基)-2-(甲基氨基) 丙酰胺盐酸盐



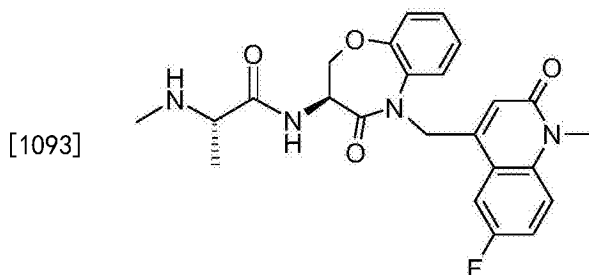
[1089] 步骤1:以与实施例57步骤1所述相似的方法,除了将混合物搅拌16小时,将甲基 ((S)-1-氧代-1-((S)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂葑-3-基氨基) 丙-2-基) 氨基甲酸叔丁酯 (150mg, 413 μ mol, Eq:1.00)、(2-(甲基磺酰基) 异吡啶啉-4-基) 甲醇 (250mg, 1.1mmol, Eq:2.66) 转化为甲基 ((S)-1-((S)-5-((2-(甲基磺酰基) 异吡啶啉-4-基) 甲基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂葑-3-基氨基)-1-氧代丙-2-基) 氨基甲酸叔丁酯 (170mg, 72%)。

[1090] 步骤2:将4M HCl的二噁烷溶液 (8.4g, 7mL, 28.0mmol, Eq:94.3) 和甲基 ((S)-1-((S)-5-((2-(甲基磺酰基) 异吡啶啉-4-基) 甲基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂葑-3-基氨基)-1-氧代丙-2-基) 氨基甲酸叔丁酯 (170mg, 297 μ mol, Eq:1.00) 混合, 并将混合物在室温搅拌。16小时后将混合物浓缩,并将残余物用Et₂O研磨,得到标题化合物

(120mg, 79%)。MS m/z 473 (MH^+)。

[1091] 实施例61

[1092] (S)-N-((S)-5-((6-氟-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-基)甲基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-3-基)-2-(甲基氨基)丙酰胺

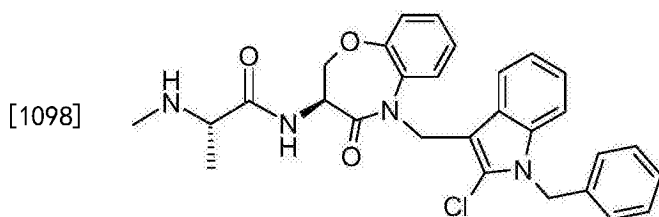


[1094] 步骤1: 以与实施例1步骤1所述相似的方法, 除了不用NaI和将产物通过制备型TLC纯化, 将甲基((S)-1-氧代-1-((S)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-3-基氨基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(87.5mg, 0.241mmol)和4-(溴甲基)-6-氟-1-甲基喹啉-2(1H)-酮(50mg, 0.185mmol)转化为(S)-1-((S)-5-((6-氟-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-基)甲基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-3-基氨基)-1-氧代丙-2-基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(40mg, 40%)。

[1095] 步骤2: 将3M HCl的二噁烷溶液(36.0g, 30mL, 120mmol, Eq: 1660)和(S)-1-((S)-5-((6-氟-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-基)甲基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-3-基氨基)-1-氧代丙-2-基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(40mg, 72.4 μ mol, Eq: 1.00)的混合物在室温搅拌过夜。将混合物用饱和NaHCO₃稀释, 并用DCM萃取, 将合并的萃取液用H₂O洗涤, 并浓缩。将残余物通过制备型TLC纯化, 得到标题化合物(26mg, 95%), 其为白色固体。MS m/z 453 (MH^+)。

[1096] 实施例62

[1097] (S)-N-[(S)-9-(1-苄基-2-氯-1H-吡啶-3-基甲基)-8-氧代-6,7,8,9-四氢-5-氧杂-9-氮杂-苯并环庚三烯-7-基]-2-甲基氨基-丙酰胺



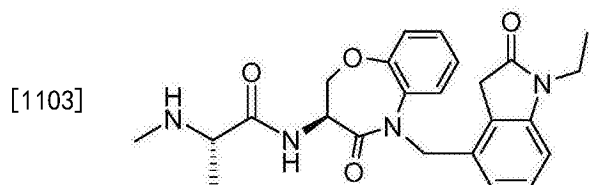
[1099] 以与实施例59步骤1所述相似的方法, 除了使用3eq. Ph₃P和DEAD, 将(1-苄基-2-氯-1H-吡啶-3-基)甲醇(310mg, 1.14mmol, Eq: 3.03)和甲基((S)-1-氧代-1-((S)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-3-基氨基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(137mg, 377 μ mol, Eq: 1.00)转化为(S)-1-((S)-5-((1-苄基-2-氯-1H-吡啶-3-基)甲基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-3-基氨基)-1-氧代丙-2-基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(90mg, 39%), 其为粘稠油状物。

[1100] 步骤2: 将1M HCl的Et₂O溶液(24.0g, 20mL, 20.0mmol, Eq: 137)加入至(S)-1-((S)-5-((1-苄基-2-氯-1H-吡啶-3-基)甲基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘

-3-基氨基)-1-氧代丙-2-基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(90mg, 146 μ mol, Eq:1.00), 并将混合物在室温搅拌过夜。将形成的沉淀过滤, 用乙醚洗涤, 并在真空下干燥, 得到标题化合物(8mg, 12%)。MS m/z 517 (MH^+)

[1101] 实施例63

[1102] (S)-N-((S)-5-((1-乙基-2-氧代吡啶-4-基)甲基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂葑-3-基)-2-(甲基氨基)丙酰胺



[1104] 步骤1: 将DEAD 40%w/w (359mg, 376 μ l, 826 μ mol, Eq:3) 加入至甲基((S)-1-氧代-1-((S)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂葑-3-基氨基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(100mg, 275 μ mol, Eq:1.00)、(1-乙基-1H-吡啶-4-基)甲醇(48.2mg, 275 μ mol, Eq:1.00)和聚合物结合的 Ph_3P (500mg, 275 μ mol, Eq:1.00)在THF (10mL)中的混合物中。2.5天后, 加入另外一份(1-乙基-1H-吡啶-4-基)甲醇(48.2mg, 275 μ mol, Eq:1.00)、聚合物结合的 Ph_3P (1eq)和DEAD (1eq)。1d后, 将混合物过滤, 并将滤饼用MeOH和THF洗涤。将滤液浓缩, 并将残余物通过制备型TLC纯化, 得到(S)-1-((S)-5-((1-乙基-1H-吡啶-4-基)甲基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂葑-3-基氨基)-1-氧代丙-2-基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(73mg, 51%)。

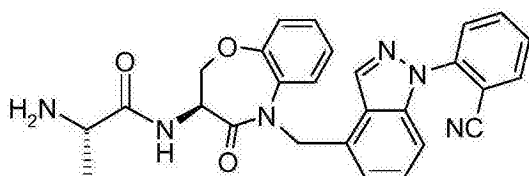
[1105] 步骤2: 在0 $^{\circ}C$ 将N-氯代琥珀酰亚胺(NCS, 17.2mg, 129 μ mol, Eq:1.00)在DMF (2mL)中的溶液滴加至(S)-1-((S)-5-((1-乙基-1H-吡啶-4-基)甲基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂葑-3-基氨基)-1-氧代丙-2-基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(67mg, 129 μ mol, Eq:1.00)在DMF (12mL)中的溶液中。在0 $^{\circ}C$ 2小时后, 将混合物用饱和 $NaHCO_3$ 稀释, 并用EtOAc萃取。将合并的萃取液用 H_2O 洗涤, 浓缩, 并将残余物通过制备型TLC纯化, 得到(S)-1-((S)-5-((3-氯-1-乙基-1H-吡啶-4-基)甲基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂葑-3-基氨基)-1-氧代丙-2-基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(65mg, 91%)。

[1106] 步骤3: 将磷酸(13.2mg, 2mL, 108 μ mol, Eq:1.00)加入至(S)-1-((S)-5-((3-氯-1-乙基-1H-吡啶-4-基)甲基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂葑-3-基氨基)-1-氧代丙-2-基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(60mg, 108 μ mol, Eq:1.00)中, 并将混合物在室温搅拌2小时。将混合物用饱和 $NaHCO_3$ 稀释, 并用DCM萃取。将合并的萃取液浓缩, 并将残余物通过制备型TLC纯化, 得到标题化合物(7mg, 14%), 其为固体。MS m/z 437 (MH^+)。

[1107] 实施例64

[1108] (S)-2-氨基-N-((S)-5-((1-(2-氰基苯基)-1H-吡啶-3-基)甲基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂葑-3-基)丙酰胺

[1109]



[1110] 步骤1: 以与实施例1步骤1所述相似的方法, 除了不用NaI和将产物通过制备型TLC纯化, 将(S)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂~~葸~~-3-基氨基甲酸叔丁酯(589mg, 1.8mmol)和2-(3-(溴甲基)-1H-吡唑-1-基)苯甲腈(673mg, 2.16mmol)转化为(S)-5-((1-(2-氰基苯基)-1H-吡唑-3-基)甲基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂~~葸~~-3-基氨基甲酸叔丁酯(915mg, 100%)。

[1111] 步骤2: 以与实施例57步骤2所述相似的方法, 除了将混合物在0℃搅拌1小时和将产物通过硅胶色谱纯化, 将(S)-5-((1-(2-氰基苯基)-1H-吡唑-3-基)甲基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂~~葸~~-3-基氨基甲酸叔丁酯(915mg, 1.8mmol)转化为(S)-2-(3-((3-氨基-4-氧代-3,4-二氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂~~葸~~-5(2H)-基)甲基)-1H-吡唑-1-基)苯甲腈(650mg, 88%)。

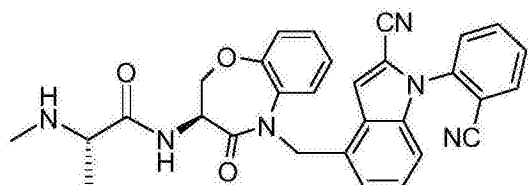
[1112] 步骤3: 将(苯并三唑-1-基氧基)三(二甲基氨基)磷鎓六氟磷酸盐(BOP, 486mg, 1.1mmol, Eq:1.5)加入至(S)-2-(3-((3-氨基-4-氧代-3,4-二氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂~~葸~~-5(2H)-基)甲基)-1H-吡唑-1-基)苯甲腈(300mg, 733μmol, Eq:1.00)、(S)-2-(叔-丁氧基羰基氨基)丙酸(208mg, 1.1mmol, Eq:1.5)和DIEA(284mg, 383μl, 2.2mmol, Eq:3)在THF(10.0mL)中的混合物中, 并将混合物在室温搅拌过夜。将混合物用饱和食盐水稀释, 并用EtOAc萃取, 然后将合并的萃取液经Na₂SO₄干燥。将混合物过滤, 浓缩, 并将残余物通过硅胶色谱纯化, 得到(S)-1-((S)-5-((1-(2-氰基苯基)-1H-吡唑-3-基)甲基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂~~葸~~-3-基氨基)-1-氧代丙-2-基氨基甲酸叔丁酯(380mg, 89%)。

[1113] 步骤4: 以与实施例57步骤2所述相似的方法, 将(S)-1-((S)-5-((1-(2-氰基苯基)-1H-吡唑-3-基)甲基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂~~葸~~-3-基氨基)-1-氧代丙-2-基氨基甲酸叔丁酯(30mg, 51.7μmol)转化为标题化合物(18mg, 72.5%)。MS m/z 481 (MH⁺)。

[1114] 实施例65

[1115] (S)-N-((S)-5-((2-氰基-1-(2-氰基苯基)-1H-吡唑-3-基)甲基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂~~葸~~-3-基)-2-(甲基氨基)丙酰胺三氟乙酸盐

[1116]



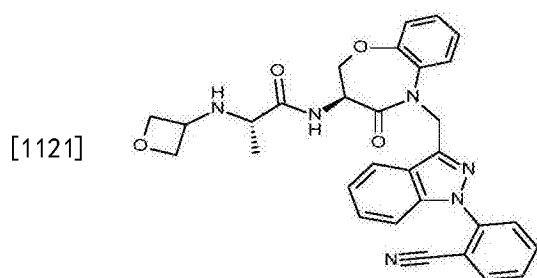
[1117] 步骤1: 以与实施例1步骤1所述相似的方法, 除了不用NaI, 将混合物在室温搅拌16小时和将产物通过制备型TLC纯化, 将甲基((S)-1-氧代-1-((S)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂~~葸~~-3-基氨基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(30mg, 82.6μmol, Eq:1.00)

和3-(溴甲基)-1-(2-氰基苯基)-1H-吡啶-2-甲腈(40mg, 119 μ mol, Eq:1.44)转化为(S)-1-((S)-5-((2-氰基-1-(2-氰基苯基)-1H-吡啶-3-基)甲基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-3-基氨基)-1-氧代丙-2-基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(45mg, 88%)。

[1118] 步骤2:在0℃将TFA(1.48g, 1mL, 13.0mmol, Eq:178)加入至(S)-1-((S)-5-((2-氰基-1-(2-氰基苯基)-1H-吡啶-3-基)甲基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-3-基氨基)-1-氧代丙-2-基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(45mg, 72.7 μ mol, Eq:1.00)在DCM(1.7mL)中的溶液中。1小时后,将混合物浓缩,并将残余物用Et₂O/己烷研磨,得到固体,将其从MeCN/H₂O中冻干,得到标题化合物(43mg, 93.5%),其为固体。MS m/z519(MH⁺)。

[1119] 实施例66

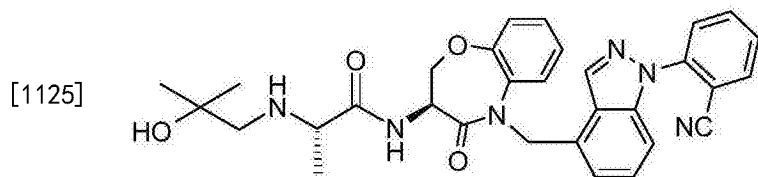
[1120] (S)-N-((S)-5-((1-(2-氰基苯基)-1H-吡啶-3-基)甲基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-3-基)-2-(氧杂环丁烷-3-基氨基)丙酰胺



[1122] 将NaBH₃CN(10mg, 159 μ mol)和AcOH(1mL)加入至(S)-2-氨基-N-((S)-5-((1-(2-氰基苯基)-1H-吡啶-3-基)甲基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-3-基)丙酰胺(40mg, 83.2 μ mol)和氧杂环丁烷-3-酮(19mg, 264 μ mol)在MeOH(5mL)中的混合物中。16小时后将混合物浓缩,将残余物用饱和NaHCO₃处理,并将所得混合物用DCM萃取。将合并的萃取液用H₂O洗涤,浓缩,并将残余物通过制备型TLC纯化,得到标题化合物(10mg, 22.4%)。MS m/z537(MH⁺)。

[1123] 实施例67

[1124] (S)-N-((S)-5-((1-(2-氰基苯基)-1H-吡啶-3-基)甲基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-3-基)-2-(2-羟基-2-甲基丙基氨基)丙酰胺

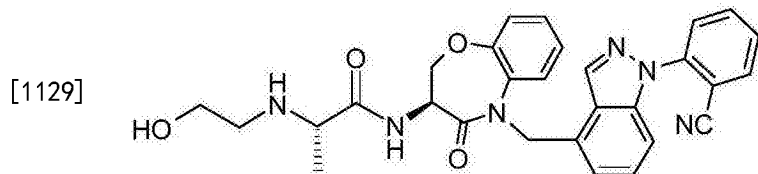


[1126] 将(S)-2-氨基-N-((S)-5-((1-(2-氰基苯基)-1H-吡啶-3-基)甲基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-3-基)丙酰胺(50mg, 104 μ mol, Eq:1.00)、LiClO₄(11.1mg, 4.56 μ l, 104 μ mol, Eq:1.00)和2,2-二甲基环氧乙烷(1mL)与EtOH(7mL)在微波反应瓶中混合,将瓶密封,并在微波中在100℃加热。2小时后,加热20eq 2,2-二甲基环氧乙烷,并继续在微波下在100℃加热3小时。将混合物浓缩,并将残余物通过制备型TLC纯化,得到标题化合物(34mg, 59.1%),其为固体。MS m/z553(MH⁺)。

[1127] 实施例68

[1128] (S)-N-((S)-5-((1-(2-氰基苯基)-1H-吡啶-3-基)甲基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢

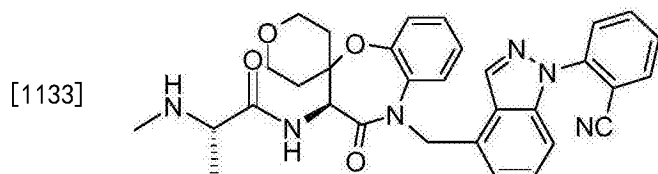
苯并[b][1,4]氧杂氮杂葑-3-基)-2-(2-羟基乙基氨基)丙酰胺



[1130] 将Na(OAc)₃BH(14.2mg, 67.0μmol, Eq:1.4)加入至(S)-2-氨基-N-((S)-5-((1-(2-氰基苯基)-1H-吡啶-3-基)甲基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂葑-3-基)丙酰胺(23mg, 47.9μmol, Eq:1.00)和羟乙醛二聚体(3.16mg, 26.3μmol, Eq:0.55)在DCM(1.5mL)中的溶液中。在室温72小时后,将混合物用NaHCO₃稀释,并用DCM萃取。将合并的萃取液浓缩。将残余物通过制备型TLC纯化,得到标题化合物(16mg, 95%),其为固体。MS m/z 525 (MH⁺)。

[1131] 实施例69

[1132] (S)-N-((S)-5-((1-(2-氰基苯基)-1H-吡啶-3-基)甲基)-4-氧代-2',3',4,5,5',6'-六氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂葑-2,4'-吡喃]-3-基)-2-(甲基氨基)丙酰胺

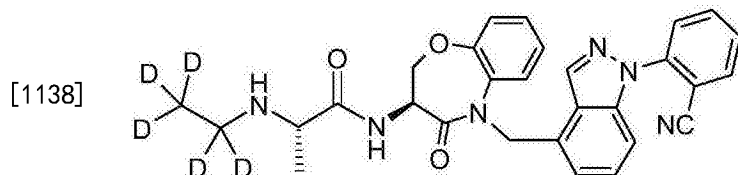


[1134] 步骤1:以与实施例1步骤1所述相似的方法,除了不用NaI和将产物通过制备型TLC纯化,将甲基((S)-1-氧代-1-((S)-4-氧代-2',3',4,5,5',6'-六氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂葑-2,4'-吡喃]-3-基氨基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(55mg, 127μmol, Eq:1.00)和2-(3-(溴甲基)-1H-吡啶-1-基)苯甲腈(78mg, 250μmol, Eq:1.97)转化为(S)-2-氨基-N-((S)-5-((1-(2-氰基苯基)-1H-吡啶-3-基)甲基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂葑-3-基)丙酰胺(60mg, 71.1%)。

[1135] 步骤2:以与实施例57步骤2所述相似的方法,除了将混合物在0℃搅拌1小时,将(S)-1-((S)-5-((1-(2-氰基苯基)-1H-吡啶-3-基)甲基)-4-氧代-2',3',4,5,5',6'-六氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂葑-2,4'-吡喃]-3-基氨基)-1-氧代丙-2-基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(60mg, 90.3μmol)转化为标题化合物(48mg, 94.2%)。MS m/z 565 (MH⁺)。

[1136] 实施例70

[1137] (S)-N-((S)-5-((1-(2-氰基苯基)-1H-吡啶-3-基)甲基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂葑-3-基)-2-(乙基-d₅-氨基)丙酰胺



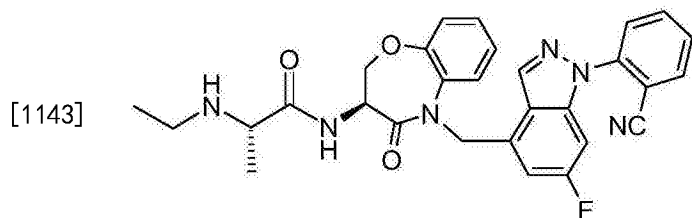
[1139] 步骤1:将PyBOP(215mg, 414μmol, Eq:1.5)加入至(S)-2-(苄基氧基羰基-乙基(d₅)-氨基)-丙酸(106mg, 414μmol, Eq:1.5)、(S)-2-(3-((3-氨基-4-氧代-3,4-二氢苯并

[b] [1,4] 氧杂氮杂~~葸~~-5(2H)-基) 甲基)-1H-吡啶-1-基) 苯甲腈 (113 mg, 276 μ mol, Eq: 1.00) 和DIEA (71.3mg, 96.4 μ l, 552 μ mol, Eq: 2) 在THF (2.00mL) 中的混合物中。2小时后, 将混合物用EtOAc稀释, 用饱和NaHCO₃和NH₄Cl洗涤。将有机混合物浓缩, 并将残余物通过制备型TLC纯化, 得到((S)-1-((S)-9-[1-(2-氰基-苯基)-1H-吡啶-3-基甲基]-8-氧代-6,7,8,9-四氢-5-氧杂-9-氮杂-苯并环庚三烯-7-基氨基甲酰基)-乙基)-乙基-d5-氨基甲酸苄酯 (77mg, 43.1%)。

[1140] 步骤2: 将5%Pd/C (35mg) 加入至((S)-1-((S)-9-[1-(2-氰基-苯基)-1H-吡啶-3-基甲基]-8-氧代-6,7,8,9-四氢-5-氧杂-9-氮杂-苯并环庚三烯-7-基氨基甲酰基)-乙基)-乙基-d5-氨基甲酸苄酯 (77mg, 119 μ mol, Eq: 1.00) 在MeOH (70mL) 中的溶液中, 并将混合物在H₂下搅拌。4小时后, 将混合物经硅藻土过滤, 并将滤饼用MeOH洗涤。将滤液浓缩, 并将残余物通过制备型TLC纯化, 得到标题化合物 (40mg, 65%)。MS m/z 514 (MH⁺)。

[1141] 实施例71

[1142] (S)-N-((S)-5-((1-(2-氰基苯基)-6-氟-1H-吡啶-3-基) 甲基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b] [1,4] 氧杂氮杂~~葸~~-3-基)-2-(乙基氨基) 丙酰胺



[1144] 步骤1: 以与实施例1步骤1所述相似的方法, 除了不用NaI和产物不用纯化而使用, 将(S)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b] [1,4] 氧杂氮杂~~葸~~-3-基氨基甲酸叔丁酯 (0.125g, 449 μ mol) 和2-(3-(溴甲基)-6-氟-1H-吡啶-1-基) 苯甲腈 (162mg, 494 μ mol) 转化为(S)-5-((1-(2-氰基苯基)-6-氟-1H-吡啶-3-基) 甲基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b] [1,4] 氧杂氮杂~~葸~~-3-基氨基甲酸叔丁酯 (237mg, 100%)。

[1145] 步骤2: 以与实施例57步骤2所述相似的方法, 除了将混合物在0℃搅拌1.5小时和产物不用纯化而使用, 将(S)-5-((1-(2-氰基苯基)-6-氟-1H-吡啶-3-基) 甲基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b] [1,4] 氧杂氮杂~~葸~~-3-基氨基甲酸叔丁酯 (150mg, 284 μ mol) 转化为(S)-2-(3-((3-氨基-4-氧代-3,4-二氢苯并[b] [1,4] 氧杂氮杂~~葸~~-5(2H)-基) 甲基)-6-氟-1H-吡啶-1-基) 苯甲腈 (121mg, 100%)。

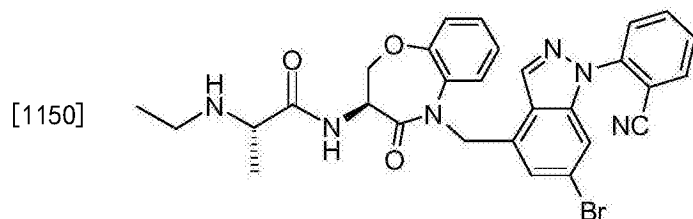
[1146] 步骤3: 将PyBOP (223mg, 428 μ mol, Eq: 1.5) 加入至(S)-2-(3-((3-氨基-4-氧代-3,4-二氢苯并[b] [1,4] 氧杂氮杂~~葸~~-5(2H)-基) 甲基)-6-氟-1H-吡啶-1-基) 苯甲腈 (122mg, 285 μ mol, Eq: 1.00)、(S)-2-((苄基氧基羰基) (乙基) 氨基) 丙酸 (Tetrahedron: Asymmetry 2008, 19, 970-975, 108mg, 428 μ mol, Eq: 1.5) 和DIEA (111mg, 150 μ l, 856 μ mol, Eq: 3) 在THF (2mL) 中的混合物中。3小时后, 将混合物用NH₄Cl稀释, 并用EtOAc萃取。将合并的萃取液用饱和NaHCO₃洗涤, 并浓缩。将残余物通过制备型TLC纯化, 得到(S)-1-((S)-5-((1-(2-氰基苯基)-6-氟-1H-吡啶-3-基) 甲基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b] [1,4] 氧杂氮杂~~葸~~-3-基氨基)-1-氧代丙-2-基(乙基) 氨基甲酸酯 (150mg, 79.5%)。

[1147] 步骤4: 以与实施例70所述相似的方法, 除了将混合物在H₂下搅拌4小时, 将(S)-1-

((S)-5-((1-(2-氰基苯基)-6-氟-1H-吡啶-3-基)甲基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-3-基氨基)-1-氧代丙-2-基(乙基)氨基甲酸酯(150mg, 227 μ mol)转化为标题化合物(30mg, 23%)。MS m/z 527 (MH^+)。

[1148] 实施例72

[1149] (S)-N-((S)-5-((6-溴-1-(2-氰基苯基)-1H-吡啶-3-基)甲基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-3-基)-2-(甲基氨基)丙酰胺三氟乙酸盐



[1151] 步骤1:将 CS_2CO_3 (163mg, 494 μ mol) 加入至(S)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-3-基氨基甲酸叔丁酯(0.125g, 449 μ mol)和2-(3-(溴甲基)-6-溴-1H-吡啶-1-基)苯甲腈(193mg, 494 μ mol)在DMF(5mL)中的混合物中,并将混合物在70 $^{\circ}C$ 加热过夜。将混合物冷却并倒入饱和 NH_4Cl 中,产生沉淀。将固体过滤,用 H_2O 、己烷洗涤,并在真空下干燥,得到(S)-5-((6-溴-1-(2-氰基苯基)-1H-吡啶-3-基)甲基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-3-基氨基甲酸叔丁酯(237mg, 100%),不用纯化而使用。

[1152] 步骤2:以与实施例57步骤2所述相似的方法,除了将混合物在0 $^{\circ}C$ 搅拌1.5小时和产物不用纯化而使用,将(S)-5-((6-溴-1-(2-氰基苯基)-1H-吡啶-3-基)甲基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-3-基氨基甲酸叔丁酯(95mg, 161 μ mol)转化为(S)-2-(3-((3-氨基-4-氧代-3,4-二氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-5(2H)-基)甲基)-6-溴-1H-吡啶-1-基)苯甲腈(79mg, 100%)。

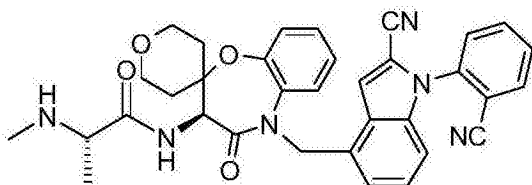
[1153] 步骤3:以与实施例71步骤3所述相似的方法,将(S)-2-(3-((3-氨基-4-氧代-3,4-二氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-5(2H)-基)甲基)-6-溴-1H-吡啶-1-基)苯甲腈(78mg, 160 μ mol, Eq:1.00)和(S)-2-(叔-丁氧基羰基(甲基)氨基)丙酸(65mg, 320 μ mol, Eq:2.00)转化为(S)-1-((S)-5-((6-溴-1-(2-氰基苯基)-1H-吡啶-3-基)甲基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-3-基氨基)-1-氧代丙-2-基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(75mg, 70%),其为白色固体。

[1154] 步骤4:以与实施例65所述相似的方法,将(S)-1-((S)-5-((6-溴-1-(2-氰基苯基)-1H-吡啶-3-基)甲基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-3-基氨基)-1-氧代丙-2-基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(75mg, 111 μ mol)转化为标题化合物(65mg, 85%),其为白色粉末。MS m/z 575 (MH^+)。

[1155] 实施例73

[1156] (S)-N-((S)-5-((2-氰基-1-(2-氰基苯基)-1H-吡啶-3-基)甲基)-4-氧代-2',3',4,5,5',6'-六氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-2,4'-吡喃]-3-基)-2-(甲基氨基)丙酰胺

[1157]



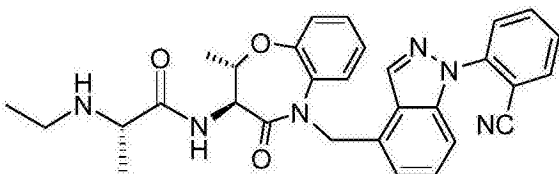
[1158] 步骤1: 将 Cs_2CO_3 (9.58g, 29.4mmol, Eq:1.5) 加入至3-(溴甲基)-1-(2-氰基苯基)-1H-吡啶-2-甲腈 (9.89g, 29.4mmol, Eq:1.5) 和甲基((S)-1-氧代-1-((S)-4-氧代-2',3',4,5,5',6'-六氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂䓪-2,4'-吡啶]-3-基氨基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯 (8.5g, 19.6mmol, Eq:1.00) 在DMF (20mL) 中的混合物中, 并将混合物加热至70℃保持1小时。将混合物冷却, 用饱和 NH_4Cl 稀释, 并用EtOAc萃取。将合并的萃取液用 H_2O 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥和浓缩, 得到一种物质, 将其通过硅胶色谱纯化, 得到(S)-1-((S)-5-((2-氰基-1-(2-氰基苯基)-1H-吡啶-3-基)甲基)-4-氧代-2',3',4,5,5',6'-六氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂䓪-2,4'-吡啶]-3-基氨基)-1-氧代丙-2-基(甲基)氨基甲酸叔丁酯 (13g, 96.3%), 其为亮黄色固体。

[1159] 步骤2: 在0℃经2小时将TFA (37.0g, 25mL, 324mmol, Eq:55.9) 滴加至(S)-1-((S)-5-((2-氰基-1-(2-氰基苯基)-1H-吡啶-3-基)甲基)-4-氧代-2',3',4,5,5',6'-六氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂䓪-2,4'-吡啶]-3-基氨基)-1-氧代丙-2-基(甲基)氨基甲酸叔丁酯 (4g, 5.81mmol) 在DCM (50mL) 中的溶液中。30分钟后, 将混合物加入至饱和 $\text{NaHCO}_3/\text{H}_2\text{O}$ 1:1中, 分离有机相, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤和浓缩, 得到标题化合物 (3.4g, 97%), 其为亮黄色固体。MS m/z 589 (MH^+)。

[1160] 实施例74

[1161] (2S)-N-((2S,3S)-5-((1-(2-氰基苯基)-1H-吡啶-3-基)甲基)-2-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂䓪-3-基)-2-(乙基氨基)丙酰胺三氟乙酸盐

[1162]



[1163] 步骤1: 以与实施例71步骤3所述相似的方法, 除了使用1.3eq. DIEA和PyBOP和不用饱和 NaHCO_3 洗涤, 将(2S,3S)-3-氨基-2-甲基-2,3-二氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂䓪-4(5H)-酮 (113mg, 588 μmol , Eq:1.00) 和(S)-2-(叔-丁氧基羰基(乙基)氨基)丙酸 (Peptides: Struct.Funct., Proc.Am.Pept.Symp.1983,8,143-6, 166mg, 764 μmol , Eq:1.3) 转化为乙基((S)-1-((2S,3S)-2-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂䓪-3-基氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯 (35mg, 82%)。

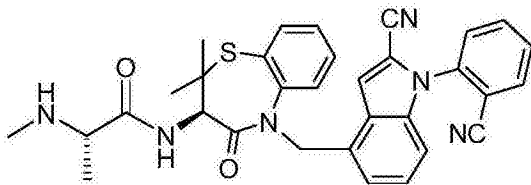
[1164] 步骤2: 以与实施例65所述相似的方法, 除了产物不经冻干, 将(2S)-1-((2S,3S)-5-((1-(2-氰基苯基)-1H-吡啶-3-基)甲基)-2-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂䓪-3-基氨基)-1-氧代丙-2-基(乙基)氨基甲酸叔丁酯 (35mg, 56.2 μmol) 转化为标题化合物 (30mg, 80%), 其为灰白色固体。MS m/z 523 (MH^+)。

[1165] 实施例75

[1166] (S)-N-((R)-5-((2-氰基-1-(2-氰基苯基)-1H-吡啶-3-基)甲基)-2,2-二甲基-4-

氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]硫杂氮杂萘-3-基)-2-(乙基氨基)丙酰胺

[1167]



[1168] 步骤1: 以与实施例71步骤3所述相似的方法, 除了将反应在室温搅拌16小时, 将(R)-3-氨基-2,2-二甲基-2,3-二氢苯并[b][1,4]硫杂氮杂萘-4(5H)-酮(343mg, 1.54mmol, Eq:1.00)和(S)-2-(叔-丁氧基羰基(乙基)氨基)丙酸(436mg, 2.01mmol, Eq:1.3)转化为乙基((S)-1-((2S,3S)-2-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-3-基氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(500mg, 77%)。

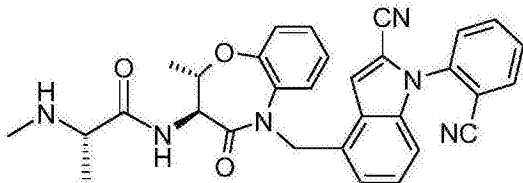
[1169] 步骤2: 以与实施例1步骤1所述相似的方法, 除了不用NaI和将产物通过制备型TLC纯化, 将乙基((S)-1-((2S,3S)-2-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-3-基氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(27mg, 69.0μmol, Eq:1.00)和2-(3-(溴甲基)-1H-吡啶-1-基)苯甲腈(32.3mg, 103μmol, Eq:1.5)转化为(S)-1-((R)-5-((2-氰基-1-(2-氰基苯基)-1H-吡啶-3-基)甲基)-2,2-二甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]硫杂氮杂萘-3-基氨基)-1-氧代丙-2-基(乙基)氨基甲酸叔丁酯(35mg, 81.5%)。

[1170] 步骤3: 以与实施例57步骤2所述相似的方法, 除了将混合物在0℃搅拌1小时, 将(S)-1-((R)-5-((2-氰基-1-(2-氰基苯基)-1H-吡啶-3-基)甲基)-2,2-二甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]硫杂氮杂萘-3-基氨基)-1-氧代丙-2-基(乙基)氨基甲酸酯(200mg, 295μmol)转化为标题化合物(82mg, 产率45.7%)。MS m/z 577 (MH⁺)。

[1171] 实施例76

[1172] (S)-N-((2S,3S)-5-((2-氰基-1-(2-氰基苯基)-1H-吡啶-3-基)甲基)-2-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-3-基)-2-(甲基氨基)丙酰胺

[1173]



[1174] 步骤1: 以与实施例1步骤1所述相似的方法, 除了不用NaI, 将反应混合物在65℃加热1.5小时和将产物通过制备型TLC纯化, 将(2S,3S)-2-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-3-基氨基甲酸叔丁酯(Bioorg.Med.Chem.Lett.1994,4,1789-94, 400mg, 1.37mmol, Eq:1.00)和3-(溴甲基)-1-(2-氰基苯基)-1H-吡啶-2-甲腈(598mg, 1.78mmol, Eq:1.3)转化为(2S,3S)-5-((2-氰基-1-(2-氰基苯基)-1H-吡啶-3-基)甲基)-2-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-3-基氨基甲酸叔丁酯(320mg, 43%)。

[1175] 步骤2: 以与实施例57步骤2所述相似的方法, 除了将混合物在0℃搅拌1小时和产物不经纯化, 将(2S,3S)-5-((2-氰基-1-(2-氰基苯基)-1H-吡啶-3-基)甲基)-2-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-3-基氨基甲酸叔丁酯(320mg, 584μmol)转化

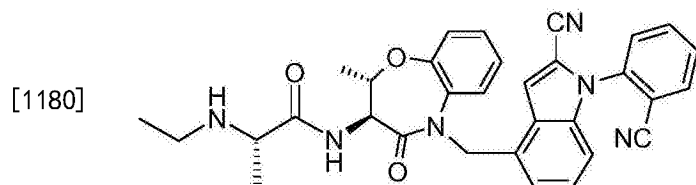
为3-(((2S,3S)-3-氨基-2-甲基-4-氧代-3,4-二氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂䓇-5(2H)-基)甲基)-1-(2-氰基苯基)-1H-吡啶-2-甲腈(261mg,99%),不用纯化而使用。

[1176] 步骤3:以与实施例71步骤3所述相似的方法,除了将反应在室温搅拌16小时和使用1.5eq.DIEA和PyBOP,将3-(((2S,3S)-3-氨基-2-甲基-4-氧代-3,4-二氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂䓇-5(2H)-基)甲基)-1-(2-氰基苯基)-1H-吡啶-2-甲腈(95mg,212 μ mol,Eq:1.00)和(S)-2-(叔-丁氧基羰基(甲基)氨基)丙酸(64.7mg,318 μ mol,Eq:1.5)转化为(S)-1-((2S,3S)-5-((2-氰基-1-(2-氰基苯基)-1H-吡啶-3-基)甲基)-2-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂䓇-3-基氨基)-1-氧代丙-2-基(甲基)氨基甲酸酯(102mg,76%)。

[1177] 步骤4:以与实施例57步骤2所述相似的方法,除了将混合物在0℃搅拌1小时,将(S)-1-((2S,3S)-5-((2-氰基-1-(2-氰基苯基)-1H-吡啶-3-基)甲基)-2-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂䓇-3-基氨基)-1-氧代丙-2-基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(102mg,161 μ mol)转化为标题化合物(78mg,95%)。MS m/z533(MH⁺)。

[1178] 实施例77

[1179] (S)-N-((2S,3S)-5-((2-氰基-1-(2-氰基苯基)-1H-吡啶-3-基)甲基)-2-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂䓇-3-基)-2-(乙基氨基)丙酰胺



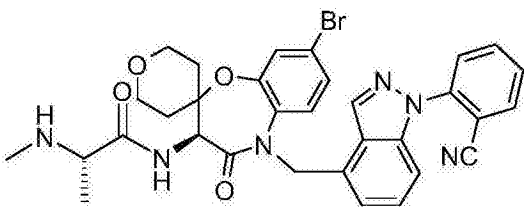
[1181] 步骤1:以与实施例71步骤3所述相似的方法,除了将反应在室温搅拌16小时和使用1.5eq.DIEA和PyBOP,将3-(((2S,3S)-3-氨基-2-甲基-4-氧代-3,4-二氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂䓇-5(2H)-基)甲基)-1-(2-氰基苯基)-1H-吡啶-2-甲腈(95mg,212 μ mol,Eq:1.00)和(S)-2-(叔-丁氧基羰基(乙基)氨基)丙酸(69.2mg,318 μ mol,Eq:1.5)转化为(S)-1-((2S,3S)-5-((2-氰基-1-(2-氰基苯基)-1H-吡啶-3-基)甲基)-2-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂䓇-3-基氨基)-1-氧代丙-2-基(乙基)氨基甲酸叔丁酯(120mg,87%)。

[1182] 步骤2:以与实施例57步骤2所述相似的方法,除了将混合物在0℃搅拌1小时,将(S)-1-((2S,3S)-5-((2-氰基-1-(2-氰基苯基)-1H-吡啶-3-基)甲基)-2-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂䓇-3-基氨基)-1-氧代丙-2-基(乙基)氨基甲酸叔丁酯(120mg,186 μ mol)转化为标题化合物(69mg,68%)。MS m/z547(MH⁺)。

[1183] 实施例78

[1184] (S)-N-((S)-8-溴-5-((1-(2-氰基苯基)-1H-吡啶-3-基)甲基)-4-氧代-2',3',4,5,5',6'-六氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂䓇-2,4'-吡喃]-3-基)-2-(甲基氨基)丙酰胺三氟乙酸盐

[1185]



[1186] 步骤1:将 Cs_2CO_3 (331mg, 1.01mmol, Eq:2.2) 加入至甲基((S)-1-氧代-1-((S)-4-氧代-2',3',4,5,5',6'-六氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-2,4'-吡喃]-3-基氨基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(200mg, 461 μmol , Eq:1.00) 在DMF (10mL) 中的溶液中,并将混合物冷却至0℃,经5分钟滴加NBS (82.1mg, 461 μmol , Eq:1.00) 在2mL DMF中的溶液,并将混合物温热至室温。10小时后将混合物用饱和 NH_4Cl 稀释,并用EtOAc萃取。将合并的萃取液用 H_2O 洗涤,浓缩,并将残余物通过制备型TLC纯化,得到(S)-1-((S)-8-溴-4-氧代-2',3',4,5,5',6'-六氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-2,4'-吡喃]-3-基氨基)-1-氧代丙-2-基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(300mg, 98%)。

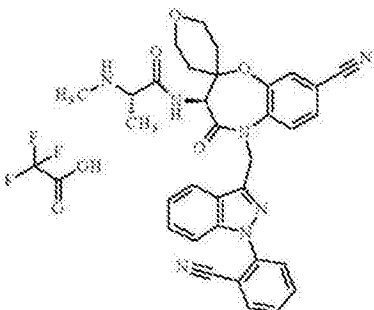
[1187] 步骤2:以与实施例1步骤1所述相似的方法,除了不用NaI和产物通过制备型TLC纯化,将(S)-1-((S)-8-溴-4-氧代-2',3',4,5,5',6'-六氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-2,4'-吡喃]-3-基氨基)-1-氧代丙-2-基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(300mg, 585 μmol , Eq:1.00) 和2-(3-(溴甲基)-1H-吡唑-1-基)苯甲腈(274mg, 878 μmol , Eq:1.5) 转化为(S)-1-((S)-8-溴-5-((1-(2-氰基苯基)-1H-吡唑-3-基)甲基)-4-氧代-2',3',4,5,5',6'-六氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-2,4'-吡喃]-3-基氨基)-1-氧代丙-2-基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(300mg, 69%)。

[1188] 步骤3:以与实施例65步骤2所述相似的方法,将(S)-1-((S)-8-溴-5-((1-(2-氰基苯基)-1H-吡唑-3-基)甲基)-4-氧代-2',3',4,5,5',6'-六氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-2,4'-吡喃]-3-基氨基)-1-氧代丙-2-基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(33.5mg, 45.0 μmol) 转化为标题化合物(30mg, 88%),其为灰白色固体。MS m/z 644.8 (MH^+)。

[1189] 实施例79

[1190] (S)-N-((S)-8-氰基-5-((1-(2-氰基苯基)-1H-吡唑-3-基)甲基)-4-氧代-2',3',4,5,5',6'-六氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-2,4'-吡喃]-3-基)-2-(甲基氨基)丙酰胺2,2,2-三氟乙酸盐

[1191]



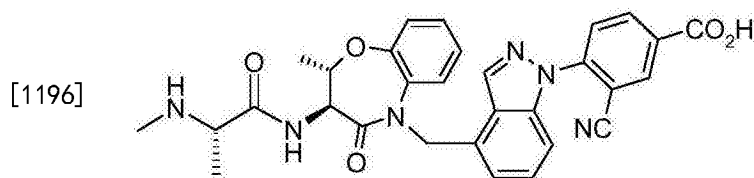
[1192] 步骤1:用氩气将(S)-1-((S)-8-溴-5-((1-(2-氰基苯基)-1H-吡唑-3-基)甲基)-4-氧代-2',3',4,5,5',6'-六氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-2,4'-吡喃]-3-基氨基)-1-氧代丙-2-基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(50mg, 67.2 μmol , Eq:1.00) 在DMF (1.5mL) 中的

溶液脱气, 并加入 $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (15.8mg, 134 μmol , Eq:2) 和 $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (23.3mg, 20.2 μmol , Eq:0.3)。将混合物在微波中在 110℃ 加热 30 分钟, 冷却, 用饱和 NH_4Cl 稀释, 并用 EtOAc 萃取。将合并的萃取液用 H_2O 洗涤, 然后浓缩, 并将残余物通过制备型 TLC 纯化, 得到 (S)-1-((S)-8-氰基-5-((1-(2-氰基苯基)-1H-吡唑-3-基)甲基)-4-氧代-2',3',4,5,5',6'-六氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂䓬-2,4'-吡喃]-3-基氨基)-1-氧代丙-2-基(甲基)氨基甲酸叔丁酯 (43.5mg, 94%)。

[1193] 步骤2: 以与实施例65步骤2所述相似的方法, 将 (S)-1-((S)-8-氰基-5-((1-(2-氰基苯基)-1H-吡唑-3-基)甲基)-4-氧代-2',3',4,5,5',6'-六氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂䓬-2,4'-吡喃]-3-基氨基)-1-氧代丙-2-基(甲基)氨基甲酸叔丁酯 (43.5mg, 63.1 μmol) 转化为标题化合物 (40mg, 86%)。MS m/z 590 (MH^+)。

[1194] 实施例80

[1195] 3-氰基-4-(3-(((2S,3S)-2-甲基-3-((S)-2-(甲基氨基)丙酰胺基)-4-氧代-3,4-二氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂䓬-5(2H)-基)甲基)-1H-吡唑-1-基)苯甲酸三氟乙酸盐



[1197] 步骤1: 以与实施例72步骤1所述相似的方法, 除了将混合物在 70℃ 加热 1 小时, 将 (2S,3S)-2-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂䓬-3-基氨基甲酸酯 (200mg, 0.684mmol) 和 4-(3-(溴甲基)-1H-吡唑-1-基)-3-氰基苯甲酸甲酯转化为 4-(3-(((2S,3S)-3-(叔-丁氧基羰基氨基)-2-甲基-4-氧代-3,4-二氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂䓬-5(2H)-基)甲基)-1H-吡唑-1-基)-3-氰基苯甲酸甲酯 (395mg, 97%), 其为白色固体。

[1198] 步骤2: 以与实施例57步骤2所述相似的方法, 除了将反应混合物在 0℃ 搅拌 1 小时, 将 4-(3-(((2S,3S)-3-(叔-丁氧基羰基氨基)-2-甲基-4-氧代-3,4-二氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂䓬-5(2H)-基)甲基)-1H-吡唑-1-基)-3-氰基苯甲酸甲酯 (254mg, 437 μmol) 转化为 4-(3-(((2S,3S)-3-氨基-2-甲基-4-氧代-3,4-二氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂䓬-5(2H)-基)甲基)-1H-吡唑-1-基)-3-氰基苯甲酸甲酯 (210mg, 99%), 其为棕色油状物。

[1199] 步骤3: 将 PyBop (295mg, 567 μmol , Eq:1.3) 加入至 4-(3-(((2S,3S)-3-氨基-2-甲基-4-氧代-3,4-二氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂䓬-5(2H)-基)甲基)-1H-吡唑-1-基)-3-氰基苯甲酸甲酯 (210mg, 436 μmol , Eq:1.00)、(S)-2-(叔-丁氧基羰基(甲基)氨基)丙酸 (115mg, 567 μmol , Eq:1.3) 和 DIEA (73.3mg, 99.0 μl , 567 μmol , Eq:1.3) 在 THF (7mL) 中的混合物中。16 小时后, 将混合物用饱和 NH_4Cl 和 H_2O 稀释, 并用 EtOAc 萃取。将合并的萃取液用 H_2O 洗涤, 浓缩, 并将残余物通过制备型 TLC 纯化, 得到 4-(3-(((2S,3S)-3-((S)-2-(叔-丁氧基羰基(甲基)氨基)丙酰胺基)-2-甲基-4-氧代-3,4-二氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂䓬-5(2H)-基)甲基)-1H-吡唑-1-基)-3-氰基苯甲酸盐 (230mg, 79.1%)。

[1200] 步骤4: 在 0℃ 将 LiOH (1N, 448 μl , 448 μmol , Eq:1.3) 加入至 4-(3-(((2S,3S)-3-((S)-2-(叔-丁氧基羰基(甲基)氨基)丙酰胺基)-2-甲基-4-氧代-3,4-二氢苯并[b][1,4]

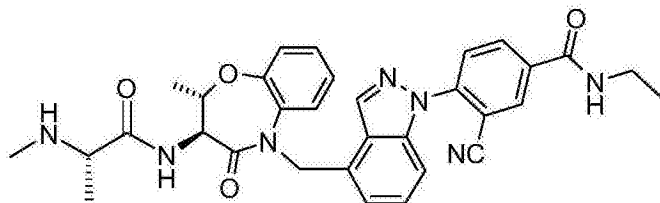
氧杂氮杂 䈔 -5(2H)-基)甲基)-1H-吡啶-1-基)-3-氰基苯甲酸(230mg, 345 μmol , Eq: 1.00) 在THF (7mL) 中的溶液中, 并加入 H_2O (3mL)。7小时后用柠檬酸将混合物酸化至pH4-5, 并用EtOAc萃取。将合并的萃取液用 H_2O 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥和浓缩, 得到4-(3-(((2S, 3S)-3-((S)-2-(叔-丁氧基羰基(甲基)氨基)丙酰胺基)-2-甲基-4-氧代-3, 4-二氢苯并[b][1, 4]氧杂氮杂 䈔 -5(2H)-基)甲基)-1H-吡啶-1-基)-3-氰基苯甲酸(220mg, 97.7%), 不用纯化而使用。

[1201] 步骤5: 以与实施例65步骤2所述相似的方法, 将4-(3-(((2S, 3S)-3-((S)-2-(叔-丁氧基羰基(甲基)氨基)丙酰胺基)-2-甲基-4-氧代-3, 4-二氢苯并[b][1, 4]氧杂氮杂 䈔 -5(2H)-基)甲基)-1H-吡啶-1-基)-3-氰基苯甲酸(28.5mg, 43.7 μmol) 转化为标题化合物(26mg, 85%)。MS m/z 553 (MH^+)。

[1202] 实施例81

[1203] 3-氰基-N-乙基-4-(3-(((2S, 3S)-2-甲基-3-((S)-2-(甲基氨基)丙酰胺基)-4-氧代-3, 4-二氢苯并[b][1, 4]氧杂氮杂 䈔 -5(2H)-基)甲基)-1H-吡啶-1-基)苯甲酰胺三氟乙酸盐

[1204]



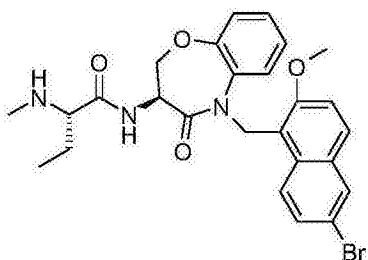
[1205] 步骤1: 将乙基胺(100 μl , 200 μmol , Eq: 3.11) 加入至4-(3-(((2S, 3S)-3-((S)-2-(叔-丁氧基羰基(甲基)氨基)丙酰胺基)-2-甲基-4-氧代-3, 4-二氢苯并[b][1, 4]氧杂氮杂 䈔 -5(2H)-基)甲基)-1H-吡啶-1-基)-3-氰基苯甲酸(42mg, 64.3 μmol , Eq: 1.00)、DIEA(37.0mg, 50 μl , 286 μmol , Eq: 4.45) 和PyBOP(43.5mg, 83.7 μmol , Eq: 1.3) 中的混合物中。16小时后将混合物用饱和 NH_4Cl 稀释, 并用EtOAc萃取。将合并的萃取液用饱和 NaHCO_3 、 NH_4Cl 和 H_2O 洗涤, 然后经 Na_2SO_4 干燥和浓缩, 得到残余物, 将其通过制备型TLC纯化, 得到(S)-1-((2S, 3S)-5-((1-(2-氰基-4-(乙基氨基甲酰基)苯基)-1H-吡啶-3-基)甲基)-2-甲基-4-氧代-2, 3, 4, 5-四氢苯并[b][1, 4]氧杂氮杂 䈔 -3-基氨基)-1-氧代丙-2-基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(40mg, 92%)。

[1206] 步骤2: 以与实施例65步骤2所述相似的方法, 将(S)-1-((2S, 3S)-5-((1-(2-氰基-4-(乙基氨基甲酰基)苯基)-1H-吡啶-3-基)甲基)-2-甲基-4-氧代-2, 3, 4, 5-四氢苯并[b][1, 4]氧杂氮杂 䈔 -3-基氨基)-1-氧代丙-2-基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(40mg, 58.8 μmol) 转化为标题化合物(30mg, 75%)。MS m/z 580 (MH^+)。

[1207] 实施例82

[1208] (S)-N-((S)-5-((6-溴-2-甲氧基萘-1-基)甲基)-4-氧代-2, 3, 4, 5-四氢苯并[b][1, 4]氧杂氮杂 䈔 -3-基)-2-(甲基氨基)丁酰胺盐酸盐

[1209]



[1210] 步骤1:将(S)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂₇-3-基氨基甲酸叔丁酯(1.412g, 5.07mmol)、6-溴-1-(氯甲基)-2-甲氧基萘(1.59g, 5.58mmol)、Cs₂CO₃(1.98g, 6.09mmol)和NaI(913mg, 6.09mmol)在DMF(16.9mL)中的混合物在室温搅拌22小时,用H₂O稀释,并用EtOAc萃取。将合并的萃取液用饱和食盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,并将滤液浓缩,得到残余物,将其通过硅胶色谱纯化,得到(S)-5-((6-溴-2-甲氧基萘-1-基)甲基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂₇-3-基氨基甲酸叔丁酯(1.804g, 67%),其为灰白色固体。MS m/z 549/551 (MNa)⁺。

[1211] 步骤2:将(S)-5-((6-溴-2-甲氧基萘-1-基)甲基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂₇-3-基氨基甲酸叔丁酯(1.803g, 3.42mmol)在4M HCl的二噁烷溶液(17.1mL)中的溶液在室温搅拌2小时。将混合物浓缩,并将残余物用Et₂O研磨,提供(S)-3-氨基-5-((6-溴-2-甲氧基萘-1-基)甲基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂₇-4(5H)-酮盐酸盐(1.415g, 89%),其为灰白色固体。MS m/z 427/429MH⁺。

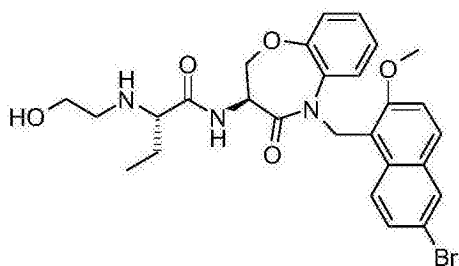
[1212] 步骤3:将(S)-3-氨基-5-((6-溴-2-甲氧基萘-1-基)甲基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂₇-4(5H)-酮盐酸盐(54mg, 116μmol)、(S)-2-(叔-丁氧基羰基(甲基)氨基)丁酸(27.8mg, 128μmol)、DIEA(80.6μL, 466μmol)和HBTU(48.6mg, 128μmol)在DMF(388μL)中的混合物在室温搅拌30分钟。将混合物用EtOAc稀释,用饱和NaHCO₃、H₂O和饱和食盐水洗涤,然后经Na₂SO₄干燥,并过滤。将滤液浓缩,得到残余物,将其通过硅胶色谱纯化,提供(S)-1-((S)-5-((6-溴-2-甲氧基萘-1-基)甲基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂₇-3-基氨基)-1-氧代丁-2-基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(67.5mg, 93%),其为白色固体。MS m/z 648/650 (MNa)⁺。

[1213] 步骤4:将2M HCl的Et₂O溶液(419μL)加入至(S)-1-((S)-5-((6-溴-2-甲氧基萘-1-基)甲基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂₇-3-基氨基)-1-氧代丁-2-基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(65.7mg, 105μmol)在MeOH(105μL)中的溶液中。4小时后将混合物浓缩,并将残余物溶于MeCN/H₂O,并将溶液冻干,提供标题化合物(55.9mg, 95%),其为白色固体。MS m/z 526/528 (MH)⁺。

[1214] 实施例83

[1215] (S)-N-((S)-5-((6-溴-2-甲氧基萘-1-基)甲基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂₇-3-基)-2-(2-羟基乙基氨基)丁酰胺三氟乙酸盐

[1216]



[1217] 步骤1:将(S)-3-氨基-5-((6-溴-2-甲氧基苯-1-基)甲基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂䓇-4(5H)-酮盐酸盐(348mg,750 μ mol)、(S)-2-(叔-丁氧基羰基氨基)丁酸(168mg,825 μ mol)、DIEA(519 μ L,3.00mmol)和HBTU(313mg,825 μ mol)在DMF(2.5mL)中的混合物在室温搅拌30分钟。将混合物用EtOAc稀释,用饱和NaHCO₃、H₂O和饱和食盐水洗涤,然后经Na₂SO₄干燥,并过滤。将滤液浓缩,得到残余物,将其通过硅胶色谱纯化,提供(S)-1-((S)-5-((6-溴-2-甲氧基苯-1-基)甲基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂䓇-3-基氨基)-1-氧代丁-2-基氨基甲酸叔丁酯(431mg,94%),其为白色固体。MS m/z 634/636 (MNa)⁺。

[1218] 步骤2:将(S)-1-((S)-5-((6-溴-2-甲氧基苯-1-基)甲基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂䓇-3-基氨基)-1-氧代丁-2-基氨基甲酸叔丁酯(430mg,702 μ mol)在4M HCl的二噁烷溶液(3.51mL)中的溶液在室温搅拌1小时,并浓缩。将残余物用Et₂O研磨,提供(S)-2-氨基-N-((S)-5-((6-溴-2-甲氧基苯-1-基)甲基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂䓇-3-基)丁酰胺盐酸盐(357mg,93%),其为白色固体。

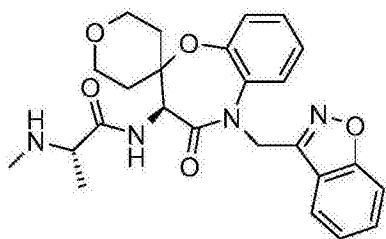
[1219] 步骤3:将(S)-2-氨基-N-((S)-5-((6-溴-2-甲氧基苯-1-基)甲基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂䓇-3-基)丁酰胺盐酸盐(283mg)在25%MeOH/CH₂Cl₂中的溶液用二氧化硅-支持的碳酸盐(SiliCycle,~3eq)处理1小时,过滤,并将滤液浓缩,提供(S)-2-氨基-N-((S)-5-((6-溴-2-甲氧基苯-1-基)甲基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂䓇-3-基)丁酰胺(264mg),其为白色泡沫。MS m/z 512/514 (MH)⁺。

[1220] 步骤4:将Na(OAc)₃BH(45.1mg,213 μ mol)加入至(S)-2-氨基-N-((S)-5-((6-溴-2-甲氧基苯-1-基)甲基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂䓇-3-基)丁酰胺(77.8mg,152 μ mol)和羟乙醛二聚体(9.57mg,79.7 μ mol)在二氯乙烷(1.52mL)中的溶液中。30分钟后将混合物用饱和NaHCO₃稀释,并用EtOAc萃取。将合并的萃取液用饱和食盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤,将滤液浓缩,得到残余物,将其通过制备型反相HPLC纯化,冻干后提供标题化合物(36.9mg,36%),其为白色固体。MS m/z 556/558 (MH)⁺。

[1221] 实施例84

[1222] (S)-N-((S)-5-(苯并[d]异噻唑-3-基甲基)-4-氧代-2',3',4,5,5',6'-六氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂䓇-2,4'-吡喃]-3-基)-2-(甲基氨基)丙酰胺盐酸盐

[1223]



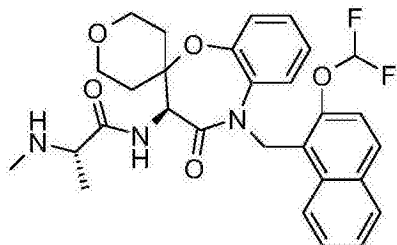
[1224] 步骤1:将甲基((2S)-1-氧代-1-(4-氧代-2',3',4,5,5',6'-六氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂~~葸~~-2,4'-吡喃]-3-基氨基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(156mg,360 μ mol)、3-(溴甲基)苯并[d]异噁唑(83.9mg,396 μ mol)、Cs₂CO₃(141mg,432 μ mol)和NaI(64.7mg,432 μ mol)在DMF(900 μ L)中的混合物在室温搅拌18小时,用EtOAc稀释,用H₂O、饱和食盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤,并将滤液浓缩,得到残余物,将其通过硅胶色谱纯化。将所得物质通过超临界液相色谱(SFC)纯化,提供(S)-1-((S)-5-(苯并[d]异噁唑-3-基甲基)-4-氧代-2',3',4,5,5',6'-六氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂~~葸~~-2,4'-吡喃]-3-基氨基)-1-氧代丙-2-基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(54.5mg,27%),其为白色泡沫。

[1225] 步骤2:以与实施例82步骤4所述相似的方法,将(S)-1-((S)-5-(苯并[d]异噁唑-3-基甲基)-4-氧代-2',3',4,5,5',6'-六氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂~~葸~~-2,4'-吡喃]-3-基氨基)-1-氧代丙-2-基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(51.6mg,91.4 μ mol)转化为标题化合物(42.2mg,92%),其为白色固体。MS m/z 465 (MH)⁺。

[1226] 实施例85

[1227] (S)-N-((S)-5-((2-(二氟甲氧基)萘-1-基)甲基)-4-氧代-2',3',4,5,5',6'-六氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂~~葸~~-2,4'-吡喃]-3-基)-2-(甲基氨基)丙酰胺盐酸盐

[1228]



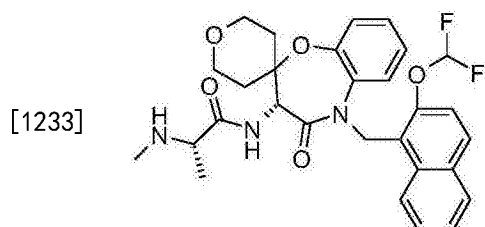
[1229] 步骤1:将甲基((2S)-1-氧代-1-(4-氧代-2',3',4,5,5',6'-六氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂~~葸~~-2,4'-吡喃]-3-基氨基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(118mg,272 μ mol)、甲磺酸(2-(二氟甲氧基)萘-1-基)甲酯(98.7mg,327 μ mol)和Cs₂CO₃(115mg,354 μ mol)在DMF(681 μ L)中的混合物在室温搅拌20小时。将混合物用EtOAc稀释,用H₂O和饱和食盐水洗涤,然后经Na₂SO₄干燥,并过滤。将滤液浓缩,得到残余物,将其通过硅胶色谱纯化。将所得物质通过SFC纯化,提供(S)-1-((S)-5-((2-(二氟甲氧基)萘-1-基)甲基)-4-氧代-2',3',4,5,5',6'-六氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂~~葸~~-2,4'-吡喃]-3-基氨基)-1-氧代丙-2-基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(52.6mg,30%),其为白色泡沫(MS m/z 662 (MNa)⁺)和(S)-1-((R)-5-((2-(二氟甲氧基)萘-1-基)甲基)-4-氧代-2',3',4,5,5',6'-六氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂~~葸~~-2,4'-吡喃]-3-基氨基)-1-氧代丙-2-基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(72.8mg,42%),其为白色泡沫(MS m/z 662 (MNa)⁺)。

[1230] 步骤2:以与实施例82步骤4所述相似的方法,将(S)-1-((S)-5-((2-(二氟甲氧基)

萘-1-基) 甲基)-4-氧代-2',3',4,5,5',6'-六氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-2,4'-吡喃]-3-基氨基)-1-氧代丙-2-基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(52.6mg,82.2 μ mol)转化为标题化合物(46.3mg,98%),其为白色固体。MS m/z 540 (MH)⁺。

[1231] 实施例86

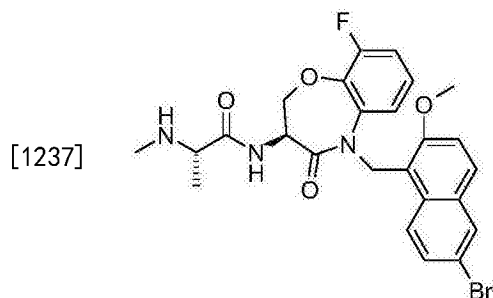
[1232] (S)-N-((R)-5-((2-(二氟甲氧基)萘-1-基)甲基)-4-氧代-2',3',4,5,5',6'-六氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-2,4'-吡喃]-3-基)-2-(甲基氨基)丙酰胺盐酸盐



[1234] 以与实施例82步骤4所述相似的方法,将(S)-1-((R)-5-((2-(二氟甲氧基)萘-1-基)甲基)-4-氧代-2',3',4,5,5',6'-六氢-3H-螺[苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-2,4'-吡喃]-3-基氨基)-1-氧代丙-2-基(甲基)氨基甲酸酯(72.8mg,114 μ mol)转化为标题化合物(61.7mg,94%),其为白色固体。MS m/z 540 (MH)⁺。

[1235] 实施例87

[1236] (S)-N-((S)-5-((6-溴-2-甲氧基萘-1-基)甲基)-9-氟-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-3-基)-2-(甲基氨基)丙酰胺盐酸盐



[1238] 步骤1:经10分钟在0℃将BOC-Ser-OH(2.58g,12.6mmol)在DMF(10.00mL)中的溶液加入至NaH(60%在矿油中,1.06g,26.4mmol)在DMF(10mL)中的悬浮液中。在0℃ 1小时后,加入1,2-二氟-3-硝基苯(2g,12.6mmol)在DMF(10mL)中的溶液,并将混合物在0℃搅拌2小时。将混合物用H₂O稀释,并用1N HCl酸化至pH 3,然后用EtOAc萃取。将合并的萃取液经MgSO₄干燥,并将滤液浓缩,得到残余物,将其通过硅胶色谱纯化,得到(S)-2-(叔-丁氧基羰基氨基)-3-(2-氟-6-硝基苯氧基)丙酸(2.94g,68%),其为黄色泡沫。

[1239] 步骤2:将(S)-2-(叔-丁氧基羰基氨基)-3-(2-氟-6-硝基苯氧基)丙酸(2.94g,8.54mmol)和10%Pd/C(150mg)在MeOH中的混合物在H₂下搅拌4小时。将混合物经硅藻土过滤,并将滤饼用MeOH洗涤。将滤液浓缩,得到(S)-3-(2-氨基-6-氟苯氧基)-2-(叔-丁氧基羰基氨基)丙酸(2.6g,97%),不用纯化而使用。

[1240] 步骤3:将(S)-3-(2-氨基-6-氟苯氧基)-2-(叔-丁氧基羰基氨基)丙酸(2.6g,8.27mmol)和EDCI(1.97mg,10.3mmol)在DMF(40mL)中的溶液在室温搅拌6小时。将混合物用EtOAc稀释,并用H₂O洗涤。将合并的水层用EtOAc萃取。将合并的有机萃取液经MgSO₄干燥,过滤,并将滤液浓缩,得到残余物,将其通过硅胶色谱纯化,得到(S)-9-氟-4-氧代-2,3,4,5-

四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂~~葑~~-3-基氨基甲酸叔丁酯(1.03g,42%),其为橙色固体。MS m/z 319(M+Na)⁺。

[1241] 步骤4:以与实施例82步骤1所述相似的方法,将(S)-9-氟-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂~~葑~~-3-基氨基甲酸叔丁酯(0.503g,1.7mmol)和6-溴-1-(氯甲基)-2-甲氧基萘(582mg,2.04mmol)转化为(S)-5-((6-溴-2-甲氧基萘-1-基)甲基)-9-氟-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂~~葑~~-3-基氨基甲酸叔丁酯(634mg,69%),其为橙色固体。MS m/z 567/569(MNa)⁺。

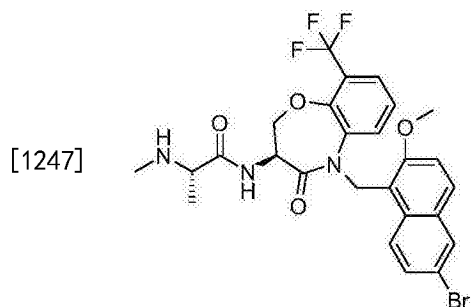
[1242] 步骤5:以与实施例82步骤2所述相似的方法,将(S)-5-((6-溴-2-甲氧基萘-1-基)甲基)-9-氟-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂~~葑~~-3-基氨基甲酸叔丁酯(634mg,1.16mmol)转化为(S)-3-氨基-5-((6-溴-2-甲氧基萘-1-基)甲基)-9-氟-2,3-二氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂~~葑~~-4(5H)-酮盐酸盐(545mg,97%),其为亮黄色固体。MS m/z 445/447(MH)⁺。

[1243] 步骤6:以与实施例82步骤3所述相似的方法,将(S)-3-氨基-5-((6-溴-2-甲氧基萘-1-基)甲基)-9-氟-2,3-二氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂~~葑~~-4(5H)-酮盐酸盐(86.8mg,180 μ mol)和Boc-N-甲基-L-丙氨酸(40.3mg,198 μ mol)转化为(S)-1-((S)-5-((6-溴-2-甲氧基萘-1-基)甲基)-9-氟-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂~~葑~~-3-基氨基)-1-氧代丙-2-基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(103.2mg,91%),其为亮黄色固体。MS m/z 652/654(MNa)⁺。

[1244] 步骤7:以与实施例82步骤4所述相似的方法,将(S)-1-((S)-5-((6-溴-2-甲氧基萘-1-基)甲基)-9-氟-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂~~葑~~-3-基氨基)-1-氧代丙-2-基(甲基)氨基甲酸叔丁酯转化为标题化合物(85.9mg,94%),其为灰白色固体。MS m/z 530/532(MH)⁺。

[1245] 实施例88

[1246] (S)-N-((S)-5-((6-溴-2-甲氧基萘-1-基)甲基)-4-氧代-9-(三氟甲基)-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂~~葑~~-3-基)-2-(甲基氨基)丙酰胺盐酸盐



[1248] 步骤1:将(S)-4-氧代-9-(三氟甲基)-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂~~葑~~-3-基氨基甲酸叔丁酯(389mg,1.12mmol)、6-溴-1-(氯甲基)-2-甲氧基萘(481mg,1.68mmol)、NaI(253mg,1.68mmol)和Cs₂CO₃(549mg,1.68mmol)在DMF(15.6mL)中的混合物在室温搅拌6小时,并用EtOAc稀释。将混合物用饱和食盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤,并将滤液浓缩,得到残余物,将其通过硅胶色谱纯化,得到(S)-5-((6-溴-2-甲氧基萘-1-基)甲基)-4-氧代-

9-(三氟甲基)-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂 䈳 -3-基氨基甲酸叔丁酯(321mg, 48%),其为无色蜡状固体。MS m/z 617/619 (MNa)⁺。

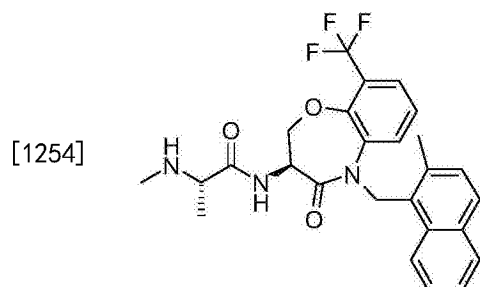
[1249] 步骤2:以与实施例82步骤2所述相似的方法,将(S)-5-((6-溴-2-甲氧基萘-1-基)甲基)-4-氧代-9-(三氟甲基)-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂 䈳 -3-基氨基甲酸叔丁酯(320mg, 537 μ mol)转化为(S)-3-氨基-5-((6-溴-2-甲氧基萘-1-基)甲基)-9-(三氟甲基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂 䈳 -4(5H)-酮盐酸盐(252mg, 88%),其为亮黄色固体。MS m/z 495/497 (MH)⁺。

[1250] 步骤3:以与实施例82步骤3所述相似的方法,将(S)-3-氨基-5-((6-溴-2-甲氧基萘-1-基)甲基)-9-(三氟甲基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂 䈳 -4(5H)-酮盐酸盐(77.9mg, 146 μ mol)和Boc-N-甲基-L-丙氨酸(32.8mg, 161 μ mol)转化为(S)-1-((S)-5-((6-溴-2-甲氧基萘-1-基)甲基)-4-氧代-9-(三氟甲基)-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂 䈳 -3-基氨基)-1-氧代丙-2-基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(78.7mg, 79%),其为白色固体。MS m/z 702/704 (MNa)⁺。

[1251] 步骤4:以与实施例82步骤4所述相似的方法,将(S)-1-((S)-5-((6-溴-2-甲氧基萘-1-基)甲基)-4-氧代-9-(三氟甲基)-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂 䈳 -3-基氨基)-1-氧代丙-2-基(甲基)氨基甲酸叔丁酯转化为标题化合物(64.1mg, 92%),其为白色固体。MS m/z 580/582 (MH)⁺。

[1252] 实施例89

[1253] (S)-2-(甲基氨基)-N-((S)-5-((2-甲基萘-1-基)甲基)-4-氧代-9-(三氟甲基)-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂 䈳 -3-基)丙酰胺盐酸盐



[1255] 步骤1:以与实施例88步骤1所述相似的方法,将(S)-4-氧代-9-(三氟甲基)-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂 䈳 -3-基氨基甲酸叔丁酯(200mg, 578 μ mol)和1-(氯甲基)-2-甲基萘(165mg, 866 μ mol)转化为(S)-5-((2-甲基萘-1-基)甲基)-4-氧代-9-(三氟甲基)-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂 䈳 -3-基氨基甲酸叔丁酯(184mg, 64%),其为无色油状物。MS m/z 523 (MNa)⁺。

[1256] 步骤2:在0℃将TFA(533 μ l)加入至(S)-5-((2-甲基萘-1-基)甲基)-4-氧代-9-(三氟甲基)-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂 䈳 -3-基氨基甲酸叔丁酯(71mg, 142 μ mol)在DCM(2mL)中的溶液中。2.5小时后将混合物浓缩,并将残余物与MeCN共沸,得到(S)-3-氨基-5-((2-甲基萘-1-基)甲基)-9-(三氟甲基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂 䈳 -4(5H)-酮三氟乙酸盐(73mg, 100%),不用纯化而使用。

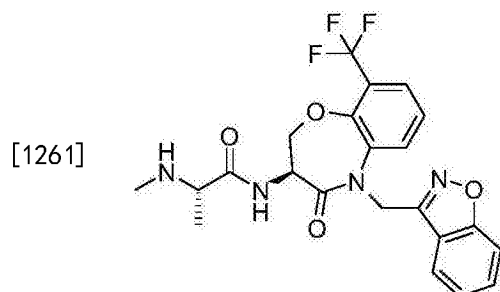
[1257] 步骤3:以与实施例82步骤3所述相似的方法,将(S)-3-氨基-5-((2-甲基萘-1-基)

甲基)-9-(三氟甲基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂~~葑~~-4(5H)-酮三氟乙酸盐(73mg, 142 μ mol)和(S)-2-(叔-丁氧基羰基(甲基)氨基)丙酸(32mg, 156 μ mol)转化为甲基((S)-1-((S)-5-((2-甲基萘-1-基)甲基)-4-氧代-9-(三氟甲基)-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂~~葑~~-3-基氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(66mg, 79%),其为无色油状物。MS m/z 608 (MNa)⁺。

[1258] 步骤4:将2M HCl的Et₂O溶液(1.26mL)加入至甲基((S)-1-((S)-5-((2-甲基萘-1-基)甲基)-4-氧代-9-(三氟甲基)-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂~~葑~~-3-基氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(66mg, 113 μ mol)在MeOH(400 μ l)中的溶液中。2.5小时后将混合物浓缩,加入MeCN至残余物中,并将混合物浓缩。将残余物从MeCN/H₂O冻干,得到标题化合物(48mg, 82%),其为白色粉末。MS m/z 486 (MH)⁺。

[1259] 实施例90

[1260] (S)-N-((S)-5-(苯并[d]异噁唑-3-基甲基)-4-氧代-9-(三氟甲基)-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂~~葑~~-3-基)-2-(甲基氨基)丙酰胺盐酸盐



[1262] 步骤1:以与实施例88步骤1所述相似的方法,将(S)-4-氧代-9-(三氟甲基)-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂~~葑~~-3-基氨基甲酸叔丁酯(200mg, 578 μ mol)和3-(溴甲基)苯并[d]异噁唑(184mg, 866 μ mol)转化为(S)-5-(苯并[d]异噁唑-3-基甲基)-4-氧代-9-(三氟甲基)-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂~~葑~~-3-基氨基甲酸叔丁酯(168mg, 61%),其为白色泡沫。MS m/z 500 (MNa)⁺。

[1263] 步骤2:以与实施例89步骤2所述相似的方法,(S)-5-(苯并[d]异噁唑-3-基甲基)-4-氧代-9-(三氟甲基)-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂~~葑~~-3-基氨基甲酸叔丁酯(73mg, 153 μ mol)转化为(S)-3-氨基-5-(苯并[d]异噁唑-3-基甲基)-9-(三氟甲基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂~~葑~~-4(5H)-酮三氟乙酸盐(75mg, 100%),不用纯化而使用。

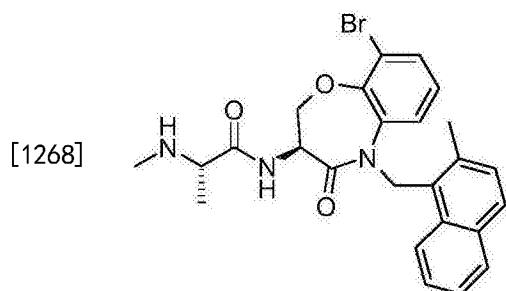
[1264] 步骤3:以与实施例89步骤3所述相似的方法,将(S)-3-氨基-5-(苯并[d]异噁唑-3-基甲基)-9-(三氟甲基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂~~葑~~-4(5H)-酮三氟乙酸盐(75mg, 153 μ mol)和(S)-2-(叔-丁氧基羰基(甲基)氨基)丙酸(34mg, 168 μ mol)转化为(S)-1-((S)-5-(苯并[d]异噁唑-3-基甲基)-4-氧代-9-(三氟甲基)-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂~~葑~~-3-基氨基)-1-氧代丙-2-基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(76mg, 89%),其为无色油状物。MS m/z 585 (MNa)⁺。

[1265] 步骤4:以与实施例89步骤4所述相似的方法,将(S)-1-((S)-5-(苯并[d]异噁唑-3-基甲基)-4-氧代-9-(三氟甲基)-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂~~葑~~-3-基氨基)-1-氧代丙-2-基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(76mg, 135 μ mol)转化为标题化合物(55mg, 82%),其

为白色粉末。MS m/z 463 (MH)⁺。

[1266] 实施例91

[1267] (S)-N-((S)-9-溴-5-((2-甲基萘-1-基)甲基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-3-基)-2-(甲基氨基)丙酰胺盐酸盐



[1269] 步骤1:以与实施例87步骤1所述相似的方法,将BOC-Ser-OH(1.87g,9.09mmol)和3-溴-2-氟硝基苯(2g,9.09mmol)转化为(S)-3-(2-溴-6-硝基苯氧基)-2-(叔-丁氧基羰基氨基)丙酸(2.45g,67%),其为黄色胶状物。

[1270] 步骤2:将(S)-3-(2-溴-6-硝基苯氧基)-2-(叔-丁氧基羰基氨基)丙酸(2.1g,5.18mmol)、锌粉(3.39g,51.8mmol)和NH₄Cl(2.77g,51.8mmol)在MeOH/THF 1:1(40mL)中的混合物在室温搅拌,直至TLC显示反应完成。然后将混合物过滤,并将滤液浓缩。将残余物与H₂O/EtOAc(50mL/50mL)混合,并用EtOAc萃取。将合并的有机萃取液经MgSO₄干燥,过滤,并将滤液浓缩,得到(S)-3-(2-氨基-6-溴苯氧基)-2-(叔-丁氧基羰基氨基)丙酸(1.88g,97%),其为灰白色泡沫,不用纯化而使用。

[1271] 步骤3:以与实施例87步骤3所述相似的方法,除了将反应混合物搅拌过夜,将(S)-3-(2-氨基-6-溴苯氧基)-2-(叔-丁氧基羰基氨基)丙酸(1.88g,5.02mmol)和EDCI(1.19g,6.22mmol)转化为(S)-9-溴-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-3-基氨基甲酸叔丁酯(452mg,25%),其为棕色油状物。

[1272] 步骤4:以与实施例88步骤1所述相似的方法,将(S)-9-溴-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-3-基氨基甲酸叔丁酯(200mg,560μmol)和1-(氯甲基)-2-甲基萘(160mg,840μmol)转化为(S)-9-溴-5-((2-甲基萘-1-基)甲基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-3-基氨基甲酸叔丁酯(95mg,33%),其为橙色泡沫。MS m/z 533/535 (MNa)⁺。

[1273] 步骤5:以与实施例89步骤2所述相似的方法,除了将反应搅拌45分钟,将(S)-9-溴-5-((2-甲基萘-1-基)甲基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-3-基氨基甲酸叔丁酯(40mg,78.2μmol)在DCM(2mL)中的溶液冷却至0℃和用TFA(300μL)处理。45分钟后,将混合物浓缩至干,并将残余物与MeCN共沸,得到(S)-3-氨基-9-溴-5-((2-甲基萘-1-基)甲基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-4(5H)-酮三氟乙酸盐(41mg),不用纯化而使用。

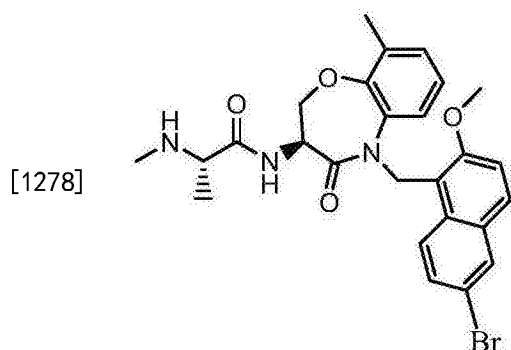
[1274] 步骤6:以与实施例82步骤3所述相似的方法,除了使用1.5eq.HBTU和6.4eq.DIEA和将混合物搅拌1小时,将(S)-3-氨基-9-溴-5-((2-甲基萘-1-基)甲基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂萘-4(5H)-酮三氟乙酸盐(41mg,76μmol)和(S)-2-(叔-丁氧基羰基(甲基)

氨基)丙酸(22mg, 107 μ mol)转化为(S)-1-((S)-9-溴-5-((2-甲基萆-1-基)甲基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂葑-3-基氨基)-1-氧代丙-2-基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(37mg, 64%), 其为无色油状物。MS m/z 618/620 (MNa)⁺。

[1275] 步骤7: 以与实施例89步骤4所述相似的方法, 将(S)-1-((S)-9-溴-5-((2-甲基萆-1-基)甲基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂葑-3-基氨基)-1-氧代丙-2-基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(35mg, 58.7 μ mol)转化为标题化合物(29mg, 93%), 其为白色粉末。MS m/z 496/498 (MH)⁺。

[1276] 实施例92

[1277] (S)-N-((S)-5-((6-溴-2-甲氧基萆-1-基)甲基)-9-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂葑-3-基)-2-(甲基氨基)丙酰胺盐酸盐



[1279] 步骤1: 以与实施例87步骤1所述相似的方法, 将BOC-Ser-OH(1.98g, 9.67mmol)和2-氟-1-甲基-3-硝基苯(1.5g, 9.67mmol)转化为(S)-2-(叔-丁氧基羰基氨基)-3-(2-甲基-6-硝基苯氧基)丙酸(2.93g, 89%), 其为黄色油状物。

[1280] 步骤2: 以与实施例87步骤2所述相似的方法, 将(S)-2-(叔-丁氧基羰基氨基)-3-(2-甲基-6-硝基苯氧基)丙酸(2.93g, 8.61mmol)转化为(S)-3-(2-氨基-6-甲基苯氧基)-2-(叔-丁氧基羰基氨基)丙酸(2.60g, 97%), 其为棕色油状物。

[1281] 步骤3: 以与实施例87步骤3所述相似的方法, 将(S)-3-(2-氨基-6-甲基苯氧基)-2-(叔-丁氧基羰基氨基)丙酸(2.60g, 8.38mmol)转化为(S)-9-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂葑-3-基氨基甲酸叔丁酯(846mg, 35%), 其为白色固体。MS m/z 315 (MNa)⁺。

[1282] 步骤4: 以与实施例88步骤1所述相似的方法, 将(S)-9-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂葑-3-基氨基甲酸叔丁酯(150mg, 513 μ mol)和6-溴-1-(氯甲基)-2-甲氧基萆(220mg, 770 μ mol)转化为(S)-5-((6-溴-2-甲氧基萆-1-基)甲基)-9-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂葑-3-基氨基甲酸叔丁酯(122mg, 44%), 其为无色油状物。MS m/z 563/565 (MNa)⁺。

[1283] 步骤5: 将(S)-5-((6-溴-2-甲氧基萆-1-基)甲基)-9-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂葑-3-基氨基甲酸叔丁酯(122mg, 225 μ mol)在DCM(5mL)中的溶液冷却至0℃, 并用TFA(750 μ l)处理。2.5小时后, 将混合物浓缩至干, 并将残余物与MeCN共沸, 得到(S)-3-氨基-5-((6-溴-2-甲氧基萆-1-基)甲基)-9-甲基-2,3-二氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂葑-4(5H)-酮三氟乙酸盐(125mg), 不用纯化而使用。

[1284] 步骤6: 以与实施例82步骤3所述相似的方法, 除了将混合物搅拌5小时, 将(S)-3-氨基-5-((6-溴-2-甲氧基萘-1-基)甲基)-9-甲基-2,3-二氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂葑-4(5H)-酮三氟乙酸盐(125mg, 225 μ mol)和(S)-2-(叔-丁氧基羰基(甲基)氨基)丙酸(50mg, 248 μ mol)转化为(S)-1-((S)-5-((6-溴-2-甲氧基萘-1-基)甲基)-9-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂葑-3-基氨基)-1-氧代丙-2-基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(117mg, 83%), 其为无色蜡状固体。MS m/z 648/650 (MNa)⁺。

[1285] 步骤7: 以与实施例89步骤4所述相似的方法, 将(S)-1-((S)-5-((6-溴-2-甲氧基萘-1-基)甲基)-9-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂氮杂葑-3-基氨基)-1-氧代丙-2-基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(114mg, 182 μ mol)转化为标题化合物(95mg, 93%), 其为亮黄色粉末。MS m/z 526/528 (MH)⁺。

[1286] 实施例93

[1287] 生化分析

[1288] 用于BIR2和BIR3的TR-FRET分析

[1289] 测试化合物抑制XIAP蛋白的BIR2和/或BIR3域与肽A(如下所述的SMAC-衍生肽)结合的能力, 表明了测试化合物作为SMAC-模拟物起作用, 导致细胞的凋亡途径的再激活。

[1290] 通过筛选6x组氨酸-标记的XIAP的BIR2域和BIR3域对抗一组29个肽, 将肽AVPIAQKSEK-(ϵ -生物素)-OH 1:2TFA(“肽A”)被确定为TR-FRET分析的底物, 所述肽基于Sweeny等(Biochemistry, 2006, 45, 1474014748)报道的序列进行合成。所述肽经荧光标签FITC或TAMRA标记, 且通过荧光偏振分析测定Kd值。确定序列AVPIAQKSEK最适于使用分析。所述肽序列用生物素衍生化, 以提供AVPIAQKSEK-(ϵ -生物素)-OH 1:2TFA, 作为TR-FRET分析的底物。

[1291] XIAP蛋白序列获自SWISS-PROT蛋白序列数据库, 且BIR2和BIR3域衍生于此。用于TR-FRET分析的BIR2域的序列为: MRHHHHHHRDHFDALDRPSETHADYLLRTGQVVDISDTIYPRNPAMYSEEARLKSFQNWPDYAHLTRELASAGLYYTIGDQVQCFACGGKLNWEPGDRWSEHRRHFPNCFVLGRNLNIRSE.

[1292] 用于TR-FRET分析的BIR3域的序列为:

[1293] MRHHHHHHRSDAVSSDRNFPNSTNLPRNPSMADYEARIFTFGTWIYSVNK

[1294] EQLARAGFYALGEGDKVKCFHCGGLTDWKPSDEPWEQHAHWYPGCKYLL

[1295] EQKGQEYINNIHLTHSLEECLVRTT.

[1296] 在50mM Tris-Cl, pH 7.5、100mM NaCl、1mM dithiothreitol (DTT) 和0.1mg/mL牛血清白蛋白(BSA)的存在下, 将10nM的6x组氨酸-标记的BIR2域(对应于XIAP的氨基酸124-240), 或BIR3域(对应于XIAP的氨基酸241-356)与20nM肽AVPIAQKSEK-(ϵ -生物素)-OH 1:2TFA混合。在37 $^{\circ}$ C培养45分钟后, 加入铈-链亲和素和别藻蓝素结合的抗-组氨酸抗体分别至1.5nM和15nM的最终浓度。1小时后在室温测量时间分辨荧光共振能量转移(TR-FRET)信号。以10倍系列稀释浓度评估测试化合物效力。测定在各浓度下的抑制百分率, 以产生各测试化合物的IC₅₀值。

[1297] BIR2 BIR3

[1298]

实施例号	IC ₅₀ (μM)	IC ₅₀ (μM)
l	0.88	54.8
la	0.152	37.035
lb	0.929	41.545
lc	0.193	54.8

[1299]

ld	0.301	28.835
le	6.051	54.8
lf	4.362	54.8
lg	0.065	23.465
lh	0.057	36.19
li	0.054	37.32
lj	0.056	33.03
lk	2.039	54.8
lL	0.042	25.525
lm	0.345	54.8
ln	0.070	46.07
lo	0.054	54.8
lp	0.932	54.8
lq	0.634	48.49
lr	0.141	22.76
ls	0.965	35.06
lt	0.665	36.69
lu	3.362	54.8
lv	8.615	54.8
lw	0.241	54.8
lx	0.367	38.38
ly	12.200	54.8
lz	20.630	54.8
la'	0.024	40.15
lb'	0.267	36.56
lc'	0.086	19.11
ld'	0.029	31.92
2		22.64
3		30.28
4		>54.8
5		>54.2
6		>54.2
7		>54.2
8		14.885
9		>54.8
10		12.52
11		>54.8
12		11.44
13		>54.8
14		22.3
15		8.455
16		>50.0
17		>54.8
18		48.62

[1300]

19		22.9
20		26.23
21		>54.8
21		17.7
22		>54.8
22a		>54.8
22b		14.19
22c		37.14
22d		>54.8
22e		>54.8
22f		>54.8
22g		17.565
22h		>54.8
23	0.373	>54.8
24	0.373	>54.8
25	0.402	>54.8
26	0.245	>54.8
27	1.403	>54.8
28	1.424	>54.8
29	0.101	
29a	0.6755	>54.8
29b	0.198	>54.8
29c	5.121	>54.8
30	0.382	43.19
31	0.189	>54.8
32	0.055	>54.8
33	2.168	>54.8
34	0.316	>54.8
35	2.290	>54.8
36	0.080	41.8
37	7.080	>54.8
38	0.077	>54.8
39	0.054	>54.8
40	0.080	37.65
41	0.082	27.17
42	0.057	>54.8
43	0.092	>54.8
44	0.845	>54.8
45	5.608	>54.8
46	3.105	>54.8
47	6.031	>54.8
48	0.089	>54.8
49	0.164	>54.8
50	0.134	>54.8

[1301]

51	0.410	>54.8
52	0.059	>54.8
53	0.090	>54.8
54	0.649	>54.8
55	0.957	>54.8
56	1.601	>54.8
57	0.015	37.16
58	1.159	>54.8
59	0.045	17.19
60	1.737	53.21
61	0.686	>54.8
62	0.167	12.98
63	1.121	>54.8
64	0.069	>54.8
65	0.021	13.63
66	7.389	>54.8
67	1.017	>54.8
68	0.116	>54.8
69	0.183	>53.1
70	0.183	>54.8
71	0.227	>54.8
72	0.281	>54.8
73	0.032	2.863
74	0.146	>54.8
75	0.249	43.56
76	0.031	13.81
77	0.107	>54.8
78	0.067	13.1
79	0.151	15.2
80	0.118	>54.8
81	0.132	>54.8
82	0.014	16.53
83	0.044	>54.8
84	0.569	>54.8
85	0.410	36.2
86	6.406	>54.8
87	0.042	32.35
88	0.050	23.44
89	0.142	35.99
90	0.490	>54.8
91	0.124	32.41
92	0.027	16.81