

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61K 31/499

A61K 31/5377 A61K 45/00

C07D471/10 A61P 43/00



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 02820391.7

[43] 公开日 2005 年 1 月 26 日

[11] 公开号 CN 1571671A

[22] 申请日 2002.3.18 [21] 申请号 02820391.7

[30] 优先权

[32] 2001.10.23 [33] JP [31] 324435/2001

[86] 国际申请 PCT/JP2002/002552 2002.3.18

[87] 国际公布 WO2003/035074 日 2003.5.1

[85] 进入国家阶段日期 2004.4.15

[71] 申请人 小野药品工业株式会社

地址 日本大阪府

[72] 发明人 今若治夫 柴山史朗 高冈义和

[74] 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

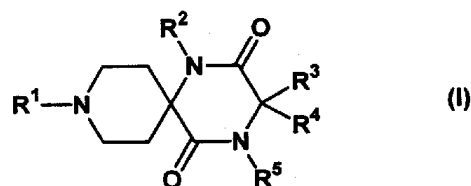
代理人 张平元 赵仁临

权利要求书 11 页 说明书 99 页

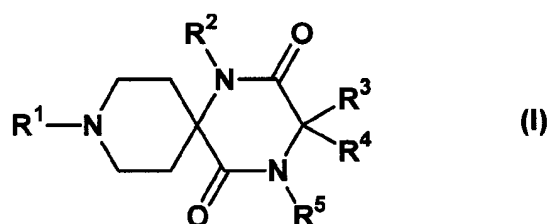
[54] 发明名称 含三氮杂螺 [5.5] 十一烷衍生物与
细胞色素 P450 同工酶 3A4 抑制剂
和/或 P-糖蛋白抑制剂组合的药剂

[57] 摘要

包含由下面通式 (I) 所代表的三氮杂螺 [5.5] 十一烷衍生物、其季铵盐、其 N-氧化物、或其无毒盐以及至少一种细胞色素 P450 同工酶抑制剂和/或至少一种 P 糖蛋白抑制剂组合的药物, (I) 中每个符号将在下文中定义。含此混合物的药物, 其中通式 (I) 所代表化合物的生物利用率得到提高, 可有效地用作治疗各种疾病的口服药剂。



1. 一种药物组合物,其包含作为有效成分的式(I)三氮杂螺[5.5]十一烷衍生物:



5

其中 R¹ 为

- (1) 氢,
 - (2) C1-18 烷基,
 - (3) C2-18 烯基,
 - 10 (4) C2-18 炔基,
 - (5) -COR⁶,
 - (6) -CONR⁷R⁸,
 - (7) -COOR⁹,
 - (8) -SO₂R¹⁰,
 - 15 (9) -COCOOR¹¹,
 - (10) -CONR¹²COR¹³,
 - (11) Cyc1, 或
 - (12) 由 1-5 个取代基所取代的 C1-18 烷基、C2-18 烯基或 C2-18 炔基,
- 该取代基任选地选自(a)卤素、(b)-CONR⁷R⁸、(c)-COOR⁹、(d)-OR¹⁴、(e)-SR¹⁵、
- 20 (f)-NR¹⁶R¹⁷、(g)-NR¹⁸COR¹⁹、(h)-SO₂NR²⁰R²¹、(i)-OCOR²²、(j)-NR²³SO₂R²⁴、
 - (k)-NR²⁵COOR²⁶、(l)-NR²⁷CONR²⁸R²⁹、(m)Cyc1、(n)酮基或(o)-N(SO₂R²⁴)₂,
 - R⁶-R⁹、R¹¹-R²¹、R²³、R²⁵ 和 R²⁷-R²⁹ 每个独立地为,
 - (1) 氢,
 - (2) C1-8 烷基,
 - 25 (3) C2-8 烯基,
 - (4) C2-8 炔基,
 - (5) Cyc1, 或

(6) 由 1-5 个取代基所取代的 C1-8 烷基、C2-8 烯基或 C2-8 炔基, 该取代基任选地选自(a)Cycl、(b)卤素、(c)-OR³⁰、(d)-SR³¹、(e)-NR³²R³³、(f)-COOR³⁴、(g)-CONR³⁵R³⁶、(h)-NR³⁷COR³⁸、(i)-NR³⁹SO₂R⁴⁰或(j)-N(SO₂R⁴⁰)₂, 或

5 R⁷和 R⁸、R²⁰和 R²¹、R²⁸和 R²⁹一起为 1)C2-6 亚烷基、2)-(C2-6 亚烷基)-O-(C2-6 亚烷基)-、3)-(C2-6 亚烷基)-S-(C2-6 亚烷基)-或 4)-(C2-6 亚烷基)-NR¹⁹⁵-(C2-6 亚烷基)-, 其中 R¹⁹⁵为氢、C1-8 烷基、苯基或被苯基取代的 C1-8 烷基,

R¹⁰、R²²、R²⁴和 R²⁶每个独立地为,

- 10 (1) C1-8 烷基,
(2) C2-8 烯基,
(3) C2-8 炔基,
(4) Cycl, 或

(5) 由 1-5 个取代基所取代的 C1-8 烷基、C2-8 烯基或 C2-8 炔基, 该取代基任选地选自(a)Cycl、(b)卤素、(c)-OR³⁰、(d)-SR³¹、(e)-NR³²R³³、(f)-COOR³⁴、
15 (g)-CONR³⁵R³⁶、(h)-NR³⁷COR³⁸、(i)-NR³⁹SO₂R⁴⁰或(j)-N(SO₂R⁴⁰)₂,

R³⁰-R³⁷和 R³⁹每个独立地为氢、C1-8 烷基、Cycl 或被 Cycl 取代的 C1-8 烷基, 或

R³⁵和 R³⁶一起为 1)C2-6 亚烷基、2)-(C2-6 亚烷基)-O-(C2-6 亚烷基)-、3)-(C2-6 亚烷基)-S-(C2-6 亚烷基)-或 4)-(C2-6 亚烷基)-NR¹⁹⁶-(C2-6 亚烷基)-,
20 其中 R¹⁹⁶为氢、C1-8 烷基、苯基或被苯基取代的 C1-8 烷基,

R³⁸和 R⁴⁰每个独立地为 C1-8 烷基、Cycl 或被 Cycl 取代的 C1-8 烷基,

Cycl 为 C3-15 单-、二-或三-(稠合或螺)碳环或者含 1-4 个氮原子、1-3 个氧原子和/或 1-3 个硫原子的 3-15 员单-、二-或三-(稠合或螺)环杂环, 其中 Cycl 可任选地被 1-5 个 R⁵¹所取代,

25 R⁵¹为

- (1) C1-8 烷基,
(2) C2-8 烯基,
(3) C2-8 炔基,
(4) 卤素,
30 (5) 硝基,
(6) 三氟甲基,

- (7) 三氟甲氧基,
 (8) 腈,
 (9) 酮基,
 (10) Cyc2
 5 (11) $-OR^{52}$,
 (12) $-SR^{53}$,
 (13) $-NR^{54}R^{55}$,
 (14) $-COOR^{56}$,
 (15) $-CONR^{57}R^{58}$,
 10 (16) $-NR^{59}COR^{60}$,
 (17) $-SO_2NR^{61}R^{62}$,
 (18) $-OCOR^{63}$,
 (19) $-NR^{64}SO_2R^{65}$,
 (20) $-NR^{66}COOR^{67}$,
 15 (21) $-NR^{68}CONR^{69}R^{70}$,
 (22) $-B(OR^{71})_2$,
 (23) $-SO_2R^{72}$,
 (24) $-N(SO_2R^{72})_2$,
 (25) $-S(O)R^{72}$, 或
 20 (26) 由 1-5 个取代基所取代的 C1-8 烷基、C2-8 烯基或 C2-8 炔基, 该取代基任选地选自 (a) 卤素、(b) Cyc2、(c) $-OR^{52}$ 、(d) $-SR^{53}$ 、(e) $-NR^{54}R^{55}$ 、(f) $-COOR^{56}$ 、(g) $-CONR^{57}R^{58}$ 、(h) $-NR^{59}COR^{60}$ 、(i) $-SO_2NR^{61}R^{62}$ 、(j) $-OCOR^{63}$ 、(k) $-NR^{64}SO_2R^{65}$ 、(l) $-NR^{66}COOR^{67}$ 、(m) $-NR^{68}CONR^{69}R^{70}$ 、(n) $-B(OR^{71})_2$ 、(o) $-SO_2R^{72}$ 、(p) $-N(SO_2R^{72})_2$ 、(q) $-S(O)R^{72}$ 或 (r) 酮基,
 25 R^{52} 、 R^{62} 、 R^{64} 、 R^{66} 和 R^{68} 、 R^{71} 每个独立地为 1) 氢、2) C1-8 烷基、3) C2-8 烯基、4) C2-8 炔基、5) Cyc2、6) $-OR^{73}$ 或 7) 被 Cyc2、 $-OR^{73}$ 、 $-COOR^{74}$ 或 $-NR^{75}R^{76}$ 所取代的 C1-8 烷基、C2-8 烯基或 C2-8 炔基, 或
 R^{57} 和 R^{58} 、 R^{61} 和 R^{62} 、 R^{69} 和 R^{70} 一起为 1) C2-6 亚烷基、2) $-(C2-6 \text{ 亚烷基})-O-(C2-6 \text{ 亚烷基})-$ 、3) $-(C2-6 \text{ 亚烷基})-S-(C2-6 \text{ 亚烷基})-$ 或 4) $-(C2-6 \text{ 亚烷基})-NR^{197}-(C2-6 \text{ 亚烷基})-$, 其中 R^{197} 为氢、C1-8 烷基、苯基或被苯基取代的 C1-8 烷基,
 30

R^{63} 、 R^{65} 、 R^{67} 和 R^{72} 每个独立地为 1)C1-8 烷基、2)C2-8 烯基、3)C2-8 炔基、4)Cyc2 或 5)C1-8 烷基、C2-8 烯基或被 Cyc2、 $-OR^{73}$ 、 $-COOR^{74}$ 或 $-NR^{75}R^{76}$ 取代的 C2-8 炔基，

- 5 R^{73} - R^{76} 独立地为氢、C1-8 烷基、Cyc2 或被 Cyc2 取代的 C1-8 烷基，
Cyc2 具有与 Cyc1 相同的含义，其中 Cyc2 可任选地被 1-5 个 R^{77} 取代，
 R^{77} 为
- 1) C1-8 烷基，
 - 2) 卤素，
 - 3) 硝基，
 - 10 4) 三氟甲基，
 - 5) 三氟甲氧基，
 - 6) 腈，
 - 7) $-OR^{78}$ ，
 - 8) $-NR^{79}R^{80}$ ，
 - 15 9) $-COOR^{81}$ ，
 - 10) $-SR^{82}$ ，
 - 11) $-CONR^{83}R^{84}$ ，
 - 12) C2-8 烯基，
 - 13) C2-8 炔基，
 - 20 14) 酮基，
 - 15) Cyc6，
 - 16) $-NR^{161}COR^{162}$ ，
 - 17) $-SO_2NR^{163}R^{164}$ ，
 - 18) $-OCOR^{165}$ ，
 - 25 19) $-NR^{166}SO_2R^{167}$ ，
 - 20) $-NR^{168}COOR^{169}$ ，
 - 21) $-NR^{170}COR^{171}R^{172}$ ，
 - 22) $-SO_2R^{173}$ ，
 - 23) $-N(SO_2R^{167})_2$ ，
 - 30 24) $-S(O)R^{173}$ ，或

- 25) 由 1-5 个取代基所取代的 C1-8 烷基、C2-8 烯基或 C2-8 炔基, 该取代基任选地选自 (a) 卤素、(b)-OR⁷⁸、(c)-NR⁷⁹R⁸⁰、(d)-COOR⁸¹、(e)-SR⁸²、(f)-CONR⁸³R⁸⁴、(g) 酮基、(h)Cyc6、(i)-NR¹⁶¹COR¹⁶²、(j)-SO₂NR¹⁶³R¹⁶⁴、(k)-OCOR¹⁶⁵、(l)-NR¹⁶⁶SO₂R¹⁶⁷、(m)-NR¹⁶⁸COOR¹⁶⁹、(n)-NR¹⁷⁰COR¹⁷¹R¹⁷²、
5 (o)-SO₂R¹⁷³、(p)-N(SO₂R¹⁶⁷)₂ 或 (q)-S(O)R¹⁷³,

R⁷⁸-R⁸⁴、R¹⁶¹-R¹⁶⁴、R¹⁶⁶、R¹⁶⁸ 和 R¹⁷⁰-R¹⁷² 每个独立地为 (a) 氢、(b) C1-8 烷基、(c) C2-8 烯基、(d) C2-8 炔基、(e) Cyc6、(f)-OR¹⁷⁴ 或 (g) 被 Cyc6、-OR¹⁷⁴、-COOR¹⁷⁵、-NR¹⁷⁶R¹⁷⁷ 或 -CONR¹⁷⁸R¹⁷⁹ 取代的 C1-8 烷基、C2-8 烯基或 C2-8 炔基, 或

- 10 R⁸³ 和 R⁸⁴、R¹⁶³ 和 R¹⁶⁴、R¹⁷¹ 和 R¹⁷² 一起为 1) C2-6 亚烷基、2)-(C2-6 亚烷基)-O-(C2-6 亚烷基)-、3)-(C2-6 亚烷基)-S-(C2-6 亚烷基)-或 4)-(C2-6 亚烷基)-NR¹⁹⁸-(C2-6 亚烷基)-, 其中 R¹⁹⁸ 为氢、C1-8 烷基、苯基或被苯基取代的 C1-8 烷基,

- 15 R¹⁶⁵、R¹⁶⁷、R¹⁶⁹ 和 R¹⁷³ 每个独立地为 (a) C1-8 烷基、(b) C2-8 烯基、(c) C2-8 炔基、(d) Cyc6 或 (e) 被 Cyc6、-OR¹⁷⁴、-COOR¹⁷⁵、-NR¹⁷⁶R¹⁷⁷ 或 -CONR¹⁷⁸R¹⁷⁹ 取代的 C1-8 烷基、C2-8 烯基、C2-8 炔基,

R¹⁷⁴-R¹⁷⁷ 每个独立地为 1) 氢、2) C1-8 烷基、3) Cyc6 或 4) 被 Cyc6 取代的 C1-8 烷基, 或

- 20 R¹⁷⁸ 和 R¹⁷⁹ 一起为 1) C2-6 亚烷基、2)-(C2-6 亚烷基)-O-(C2-6 亚烷基)-、3)-(C2-6 亚烷基)-S-(C2-6 亚烷基)-或 4)-(C2-6 亚烷基)-NR¹⁹⁹-(C2-6 亚烷基)-, 其中 R¹⁹⁹ 为氢、C1-8 烷基、苯基或被苯基取代的 C1-8 烷基,

Cyc6 为 C3-8 单碳环或含 1-4 个氮原子、1-2 个氧原子和/或 1-2 个硫原子的 3-8 员单环杂环, 其中 Cyc6 可任选地被 1-5 个 R¹⁸⁰ 取代,

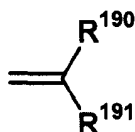
R¹⁸⁰ 为,

- 25 (1) C1-8 烷基,
(2) 卤素,
(3) 硝基,
(4) 三氟甲基,
(5) 三氟甲氧基,
30 (6) 腈,
(7) -OR¹⁸¹,

- (8) $-\text{NR}^{182}\text{R}^{183}$,
 (9) $-\text{COOR}^{184}$,
 (10) $-\text{SR}^{185}$, 或
 (11) $-\text{CONR}^{186}\text{R}^{187}$,
- 5 $\text{R}^{181}-\text{R}^{187}$ 每个独立地为 1) 氢、2) C1-8 烷基、3) 苯基或 4) 被苯基取代的 C1-8 烷基,
- R^{182} 和 R^{183} 、 R^{186} 和 R^{187} 一起为 1) C2-6 亚烷基、2) $-(\text{C2-6 亚烷基})-\text{O}-(\text{C2-6 亚烷基})-$ 、3) $-(\text{C2-6 亚烷基})-\text{S}-(\text{C2-6 亚烷基})-$ 或 4) $-(\text{C2-6 亚烷基})-\text{NR}^{200}-(\text{C2-6 亚烷基})-$, 其中 R^{200} 为氢、C1-8 烷基、苯基或被苯基取代的 C1-8 烷基;
- 10 R^2 为
- (1) 氢,
 (2) C1-8 烷基,
 (3) C2-8 烯基,
 (4) C2-8 炔基,
- 15 (5) $-\text{OR}^{90}$,
 (6) Cyc3, 或
- (7) 由 1-5 个取代基所取代的 C1-8 烷基、C2-8 烯基或 C2-8 炔基, 该取代基任选地选自 (a) 卤素、(b) $-\text{OR}^{90}$ 、(c) $-\text{SR}^{91}$ 、(d) $-\text{NR}^{92}\text{R}^{93}$ 、(e) $-\text{COOR}^{94}$ 、(f) $-\text{CONR}^{95}\text{R}^{96}$ 、(g) $-\text{NR}^{97}\text{COR}^{98}$ 、(h) $-\text{SO}_2\text{NR}^{99}\text{R}^{100}$ 、(i) $-\text{OCOR}^{101}$ 、
- 20 (j) $-\text{NR}^{102}\text{SO}_2\text{R}^{103}$ 、(k) $-\text{NR}^{104}\text{COOR}^{105}$ 、(l) $-\text{NR}^{106}\text{CONR}^{107}\text{R}^{108}$ 、(m) Cyc3、(n) 酮基或 (o) $-\text{N}(\text{SO}_2\text{R}^{103})_2$,
- $\text{R}^{90}-\text{R}^{100}$ 、 R^{102} 、 R^{104} 和 $\text{R}^{106}-\text{R}^{108}$ 每个独立地为 1) 氢、2) C1-8 烷基、3) C2-8 烯基、4) C2-8 炔基、5) Cyc3 或 6) 被 Cyc3 取代的 C1-8 烷基、C2-8 烯基或 C2-8 炔基, 或
- 25 R^{95} 和 R^{96} 、 R^{99} 和 R^{100} 、 R^{107} 和 R^{108} 一起为 1) C2-6 亚烷基、2) $-(\text{C2-6 亚烷基})-\text{O}-(\text{C2-6 亚烷基})-$ 、3) $-(\text{C2-6 亚烷基})-\text{S}-(\text{C2-6 亚烷基})-$ 或 4) $-(\text{C2-6 亚烷基})-\text{NR}^{201}-(\text{C2-6 亚烷基})-$,
- R^{201} 为氢、C1-8 烷基、苯基或被苯基取代的 C1-8 烷基,
- R^{101} 、 R^{103} 和 R^{105} 每个独立地为 1) C1-8 烷基、2) C2-8 烯基、3) C2-8 炔基
- 30 或 4) Cyc3, 或被 Cyc3 取代的 C1-8 烷基、C2-8 烯基或 C2-8 炔基,
- Cyc3 具有与 Cyc1 相同的含义, 其中 Cyc3 可任选地被 1-5 个 R^{109} 取代,

- R^{109} 具有与 R^{51} 相同的含义;
 R^3 和 R^4 每个独立地为
- (1) 氢,
 - (2) C1-8 烷基,
 - 5 (3) C2-8 烯基,
 - (4) C2-8 炔基,
 - (5) $-\text{COOR}^{120}$,
 - (6) $-\text{CONR}^{121}\text{R}^{122}$,
 - (7) Cyc4, 或
 - 10 (8) 由 1-5 个取代基所取代的 C1-8 烷基、C2-8 烯基或 C2-8 炔基, 该取代基任选地选自 (a) 卤素、(b) 腈、(c) Cyc4、(d) $-\text{COOR}^{120}$ 、(e) $-\text{CONR}^{121}\text{R}^{122}$ 、(f) $-\text{OR}^{123}$ 、(g) $-\text{SR}^{124}$ 、(h) $-\text{NR}^{125}\text{R}^{126}$ 、(i) $-\text{NR}^{127}\text{COR}^{128}$ 、(j) $-\text{SO}_2\text{NR}^{129}\text{R}^{130}$ 、(k) $-\text{OCOR}^{131}$ 、(l) $-\text{NR}^{132}\text{SO}_2\text{R}^{133}$ 、(m) $-\text{NR}^{134}\text{COOR}^{135}$ 、(n) $-\text{NR}^{136}\text{CONR}^{137}\text{R}^{138}$ 、(o) $-\text{S}-\text{SR}^{139}$ 、(p) $-\text{NHC}(=\text{NH})\text{NHR}^{140}$ 、(q) 酮基、(r) $-\text{NR}^{145}\text{CONR}^{146}\text{COR}^{147}$ 或
 - 15 (s) $-\text{N}(\text{SO}_2\text{R}^{133})_2$,
- $\text{R}^{120}-\text{R}^{130}$ 、 R^{132} 、 R^{134} 、 $\text{R}^{136}-\text{R}^{138}$ 、 R^{145} 和 R^{146} 每个独立地为 1) 氢、2) C1-8 烷基、3) C2-8 烯基、4) C2-8 炔基、5) Cyc4 或 6) 被 Cyc4、卤素、 $-\text{OR}^{148}$ 、 $-\text{SR}^{149}$ 、 $-\text{COOR}^{150}$ 或 $-\text{NHCOR}^{141}$ 取代的 C1-8 烷基、C2-8 烯基或 C2-8 炔基,
- R^{121} 和 R^{122} 、 R^{129} 和 R^{130} 、 R^{137} 和 R^{138} 一起为 1) C2-6 亚烷基, 2) $-(\text{C2-6 亚烷基})-\text{O}-(\text{C2-6 亚烷基})-$, 3) $-(\text{C2-6 亚烷基})-\text{S}-(\text{C2-6 亚烷基})-$ 或 4) $-(\text{C2-6 亚烷基})-\text{NR}^{202}-(\text{C2-6 亚烷基})-$, 其中 R^{202} 为氢、C1-8 烷基、苯基或苯基取代的 C1-8 烷基,
- R^{131} 、 R^{133} 、 R^{135} 、 R^{139} 和 R^{147} 每个独立地为 1) C1-8 烷基、2) C2-8 烯基、3) C2-8 炔基、4) Cyc4 或 5) 被 Cyc4、卤素、 $-\text{OR}^{148}$ 、 $-\text{SR}^{149}$ 、 $-\text{COOR}^{150}$ 或
- 25 $-\text{NHCOR}^{141}$ 取代的 C1-8 烷基、C2-8 烯基或 C2-8 炔基,
- R^{140} 为氢, $-\text{COOR}^{142}$ 或 $-\text{SO}_2\text{R}^{143}$,
- $\text{R}^{141}-\text{R}^{143}$ 每个独立地为 1) C1-8 烷基、2) C2-8 烯基、3) C2-8 炔基、4) Cyc4 或 5) 被 Cyc4 取代的 C1-8 烷基、C2-8 烯基或 C2-8 炔基,
- $\text{R}^{148}-\text{R}^{150}$ 每个独立地为 1) 氢、2) C1-8 烷基、3) C2-8 烯基、4) C2-8 炔基、
- 30 5) Cyc4 或 6) 被 Cyc4 取代的 C1-8 烷基、C2-8 烯基或 C2-8 炔基,
- Cyc4 具有与 Cyc1 相同的含义, 其中 Cyc4 可任选地被 1-5 个 R^{144} 取代,

R^{144} 具有与 R^{51} 相同的含义, 或
 R^3 和 R^4 一起为



其中 R^{190} 和 R^{191} 每个独立地具有与 R^3 或 R^4 相同的含义;

5 R^5 为

- (1) 氢,
- (2) C1-8 烷基,
- (3) Cyc5, 或
- (4) Cyc5 取代的 C1-8 烷基

10 其中 Cyc5 具有与 Cyc1 相同的含义, 并且其中 Cyc5 任选地被 1-5 个 R^{160} 取代,

R^{160} 具有与 R^{51} 相同的含义;

其季铵盐、其 N-氧化物、或其无毒盐, 以及

至少一种细胞色素 P450 同工酶抑制剂和/或至少一种 P 糖蛋白。

15 2. 包含根据权利要求 1 组合的药物组合物, 其中作为有效成分的三氮杂螺[5.5]十一烷衍生物、其季铵盐、或其 N-氧化物、或其无毒盐和至少一种细胞色素 P450 同工酶 3A4 抑制剂和/或至少一种 P-糖蛋白抑制剂以分离的药剂形式被给药。

3. 包含根据权利要求 1 组合的药物组合物, 其中作为有效成分的三氮杂螺[5.5]十一烷衍生物、其季铵盐、或其 N-氧化物、或其无毒盐和至少一种细胞色素 P450 同工酶 3A4 抑制剂和/或至少一种 P-糖蛋白抑制剂被包含在一种单独的药物制剂中。

4. 根据权利要求 1 的药物组合物, 其中权利要求 1 中所描述的细胞色素 P450 同工酶 3A4 抑制剂为抑制细胞色素 P450 同工酶 3A4 的药物, 以及作为细胞色素 P450 同工酶 3A4 底物的药物。

5. 根据权利要求 1 的药物组合物, 其中权利要求 4 中所描述的抑制细胞色素 P450 同工酶 3A4 的药物或者作为细胞色素 P450 同工酶 3A4 底物的药物是 HIV 蛋白抑制剂、非核苷类反转录酶抑制剂、唑类抗真菌剂、大环内酯类抗生素、免疫抑制剂、钙通道阻滞剂、抗组织胺药、抗心律不齐药、抗肿瘤剂、苯并二氮卓类药物、抗抑郁药、性激素类、肾上腺皮质激素类、抗高

血脂药、麦角胺制剂、麻醉剂镇痛药、治疗哮喘的药物、治疗消化性溃疡的药物、肠蠕动活化调节剂、治疗痛风的药剂、强心剂、抗凝血剂、镇痛药、镇咳药/祛痰、用于精神分裂症的药剂、镇静剂、用于汉森病的药剂、治疗勃起障碍的药剂或葡萄柚汁。

5 6. 根据权利要求5的药物组合物,

其中 HIV 蛋白抑制剂为吲哚那韦、沙奎那韦、利托那韦、那非那韦、安泼那韦或洛匹那韦;

非核苷类反转录酶抑制剂为地拉韦啶;

唑类抗真菌剂为酮康唑、伊曲康唑或咪康唑;

10 大环内酯类抗生素为红霉素或克拉霉素;

免疫抑制剂为环孢霉素或他克莫司;

钙通道阻滞药为地尔硫卓、维拉帕米或硝苯地平;

抗组织胺药为西咪替丁、阿司咪唑、特非那定或 lovatidine;

抗心律不齐药为胺碘酮、利多卡因、奎尼丁、茶碱、丙吡胺、普罗帕酮

15 或苺普地尔;

抗肿瘤剂为依托泊苷、氟他胺、异环磷酰胺、托瑞米芬或他莫昔芬;

苯并二氮卓类药物为阿普唑仑、咪达唑仑或三唑仑;

抗抑郁药为丙米嗪、丁丙诺啡、阿米替林或氟米帕明;

性激素类为睾酮、雌二醇或黄体酮;

20 肾上腺皮质激素类为布地奈德或可的松;

抗高血脂药为辛伐他汀、洛伐他汀或阿伐他汀;

麦角胺制剂为二氢麦角胺、麦角胺;

麻醉剂镇痛药为芬太尼或乙基吗啡;

治疗哮喘的药物为塞曲司特或糊精;

25 治疗消化性溃疡的药物为奥美拉唑或兰索拉唑;

肠蠕动活化调节剂为西沙必利;

治疗痛风的药剂为秋水仙碱;

强心剂为洋地黄毒苷;

抗凝血剂为华法令;

30 镇痛药为扑热息痛;

镇咳药/祛痰药为可待因; 和

- 用于精神分裂症的药剂为派迷清；
镇静剂为安定；
用于汉森病的药剂为氯苯矾；
治疗勃起障碍的药剂为昔多芬；或
- 5 其它的细胞色素 P450 同工酶 3A4 抑制剂为葡萄柚汁。
7. 根据权利要求 1 的药物组合物，其中权利要求 1 中所描述的 P-糖蛋白抑制剂为抑制 P-糖蛋白的药物和作为 P-糖蛋白底物的药物。
8. 根据权利要求 1 的药物组合物，其中权利要求 7 中所描述的抑制 P-糖蛋白的药物或者作为 P-糖蛋白底物的药物是 HIV 蛋白抑制剂、免疫抑制
- 10 剂、抗肿瘤剂、类固醇、钙通道阻滞药、唑类抗真菌剂、新的喹诺酮抗菌药物、性激素类、苯并二氮卓类药物、抗高血脂药、抗组织胺药、强心剂、抗心律不齐药、抗高血压剂、冠状血管扩张药、镇静剂、抗抑郁药、止吐药、止泻药、麻醉性镇痛药、治疗痛风的药剂、大环内酯类抗生素物质、d- α -生育酚聚乙二醇 1000 琥珀酸酯、聚乙二醇、泊洛沙姆、聚氧乙烯、聚氧乙烯
- 15 蓖麻油衍生物、白杨黄素、(+)-紫杉醇、柚皮素、地奥司明、槲皮素、bergamottin、LY 335979、GG 918、reversin 121 或 205、罗丹明 123 或其无毒盐。
9. 根据权利要求 8 的药物组合物，
其中 HIV 蛋白抑制剂为吡啶那韦、沙奎那韦、利托那韦、那非那韦、安
- 20 泼那韦或洛匹那韦；
免疫抑制剂为环孢霉素、他克莫司或 PSC833；
抗肿瘤剂为他莫昔芬、阿霉素、柔红霉素、长春碱、长春新碱、放线菌素 C、紫杉醇、替尼泊苷、依托泊苷、多西他赛或丝裂霉素 C；
类固醇为醛甾酮、氢化可的松、可的松、皮甾酮或地塞米松；
- 25 钙通道阻滞药为地尔硫卓、维拉帕米、硝苯地平、尼卡地平、尼群地平或非洛地平；
唑类抗真菌剂为酮康唑、伊曲康唑或咪康唑；
新的喹诺酮抗菌药物为氟罗哌酸、依诺沙星、左氧氟沙星或氟哌酸；
性激素类为睾酮、雌二醇或黄体酮；
- 30 苯并二氮卓类药物为咪达唑仑；
抗高血脂药为洛伐他汀或阿伐他汀；

- 抗组织胺药为特非那定;
强心剂为地高辛;
抗心律不齐药为奎尼丁、胺碘酮、利多卡因、普萘洛尔或苧普地尔;
抗高血压剂为氯沙坦或利舍平;
5 冠状血管扩张药为双嘧达莫;
镇静剂为氯丙嗪;
抗抑郁药为阿米替林;
止吐药为昂丹司琼或多潘立酮;
止泻药为洛哌丁胺;
10 麻醉性镇痛药为吗啡;
治疗痛风的药剂为秋水仙碱;
大环内酯类抗生素物为红霉素或克拉霉素; 或
其它的 P-gp 抑制剂为 d- α -生育酚聚乙二醇 1000 琥珀酸酯、聚乙二醇、
泊洛沙姆、聚氧乙烯、聚氧乙烯蓖麻油衍生物、白杨黄素、(+)-紫杉醇、柚
15 皮素、地奥司明、槲皮素、bergamottin、LY 335979、GG 918、reversin 121
或 205, 或罗丹明 123。

10. 用于预防和/或治疗疾病的药物, 所述疾病为各种炎性疾病、哮喘、
特应性皮炎、荨麻疹、变应性疾病(变应性支气管肺曲菌病、变应性嗜酸细
胞性胃肠炎)、肾炎、肾病、肝炎、关节炎、慢性关节风湿病、银屑病、鼻
20 炎、结膜炎、缺血-再灌注损伤、多发性硬化症、溃疡性结肠炎、急性呼吸
窘迫综合征、伴随细菌感染的休克、糖尿病、自身免疫性疾病、移植排斥、
免疫抑制、癌症转移和获得性免疫缺陷综合征, 其含有权利要求 1 的药物组
合物。

11. 用于预防和/或治疗人免疫缺陷病毒感染的药物, 其含有权利要求 1
25 的药物组合物。

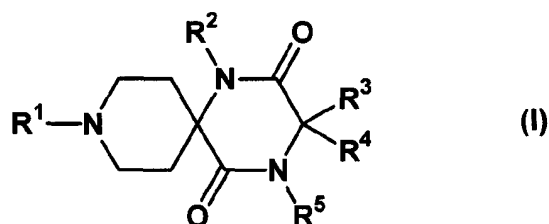
含三氮杂螺[5.5]十一烷衍生物与
细胞色素 P450 同工酶 3A4 抑制剂和/或
P-糖蛋白抑制剂组合的药剂

5

发明领域

本发明涉及

(1)一种药物组合物，其包含作为有效成分的式(I)三氮杂螺[5.5]十一烷衍生物：
10



(其中所有的符号具有与下文所定义的不同含义)、其季铵盐、或其 N-氧化物、或其无毒盐与细胞色素 P450 同工酶 3A4 抑制剂和/或 P-糖蛋白抑制剂的组合；和

15 (2)用于预防和/或治疗各种炎性疾病、哮喘、特应性皮炎、荨麻疹、变应性疾病(变应性支气管肺曲菌病、变应性嗜酸细胞性胃肠炎)、肾炎、肾病、肝炎、关节炎、慢性关节风湿病、银屑病、鼻炎、结膜炎、缺血-再灌注损伤、多发性硬化、溃疡性结肠炎、急性呼吸窘迫综合征、伴随细菌感染的休克、糖尿病、自身免疫性疾病、移植排斥、免疫抑制、癌症转移、获得性免疫缺陷综合征和人免疫缺陷病毒性感染的药剂，其包括作为有效成分的组合
20 药剂。

发明背景

25 生物利用度(下文称为 BA)被定义为"释放到全身循环血液中的药物与给药的相对量和速度"。通常，当药物是经口给药时，评价 BA 是很重要的，并且药物的效能和安全性很大程度上由 BA 所决定。

经口给药的药物由肠腔的上皮细胞吸收,并且在经过肝脏之后,进入到体循环血液中。因此,确定口服制剂 BA 的因素包括由肠腔到上皮细胞的吸收率,肠道上皮细胞中的代谢丧失的消除速率和肝脏中的利用率。因此,为了增加口服制剂的 BA,提高药物的吸收并避免小肠和肝脏中的首过效应是很重要的。

在近些年内,在当经口给药的药物由消化道被吸收到体循环血液的过程中,诸如影响由细胞色素 P450 的同工酶 3A4(下文称为 CYP3A4)所参与的代谢和由 P-糖蛋白(下文称为 P-gp,为膜转运蛋白)介导的上皮细胞至内腔药物除去方面的因素已经引起了关注。蛋白质具有相似的底物特异性,并且可能协同作用成为药物吸收的屏障。

被认为参与了多于一半的目前所用药剂的代谢的 CYP3A 亚族,在人 P450 中具有最大的表达量,并且约占肝脏中 P450 的 30%和小肠中的 70%或更多。在成人的肝脏和小肠中表达的绝大多数 CYP3A 亚族为 CYP3A4。CYP3A 在小肠中的表达量约为其在肝脏表达量的 10-50%,并且二者的表达量和活性由消化道的从上至下面积的顺序降低。

通常已知,当多种抑制 CYP3A4 或作为 CYP3A4 底物的药物被施用,由于药物间的相互作用使特定药物的浓度明显增加。

而且, P-gp 是 ATP-依赖性转运载体,其在质膜中表达,并在癌细胞中获得多药抗性,它参与抗肿瘤剂至细胞外的清楚。此外, P-gp 不仅在癌细胞中而且在许多正常组织如消化道、肾和血脑屏障以及在小肠中表达,其在上皮细胞的内腔侧膜中表达,并且在将药物由上皮细胞至内腔的清除种发挥作用。因此,由于 P-gp 所介导的药物清除机制,作为 P-gp 底物的药物由细胞内侧分泌出,并且妨碍吸收。

由上述事实,在 JP-A-9-508623 中公开了一种提高口服药用制剂的生物利用度的方法,将含有可药用化合物的生物增强物质和 CYP3A4 的抑制物或由 P-gp 介导的膜转运的抑制物同时给药的方法。此说明书列举了一个实例,与 CYP3A4 抑制剂酮康唑组合使用环孢霉素 A,其在人体中的代谢受到抑制。然而,文中没有记载其它的具体实例。

另一方面, WO01/40227 说明书中公开了式(I)化合物、其季铵盐、或其 N-氧化物、或其无毒盐可抑制趋化因子/趋化因子受体(CCR)的活性,因此其可用来预防和/或治疗各种炎性疾病、哮喘、特应性皮炎、荨麻疹、变应性疾

病(变应性支气管肺曲菌病、变应性嗜酸细胞性胃肠炎)、肾炎、肾病、肝炎、关节炎、慢性关节风湿病、银屑病、鼻炎、结膜炎、缺血-再灌注损伤、多发性硬化、溃疡性结肠炎、急性呼吸窘迫综合征、伴随细菌感染的休克、糖尿病、自身免疫性疾病、移植排斥、免疫抑制、癌症转移和获得性免疫缺陷综合征。

从医学观点和经济观点两方面来看,提高药剂在临床应用中的生物利用度十分重要。式(I)化合物具有口服活性,并且其作为通过抑制 CCR 作用在各种疾病的预防和治疗中是很有用的化合物。鉴于上述情况,进行了提高式(I)化合物口服给药生物利用度的研究。

10

发明内容

本发明者进行了深入的研究并证实式(I)化合物主要是被 CYP3A4 所代谢,并且被用作 P-gp 底物。同样也证实,当式(I)化合物与作为 P-gp 抑制剂和 CYP3A4 抑制剂的酮康唑一起使用时,式(I)化合物的血浆浓度增加。而且还证实,当式(I)化合物与作为 P-gp 抑制剂的环孢霉素 A 或 d- α -生育酚基聚
15 乙烯乙二醇 1000 琥珀酸酯(下文称为 TPGS)一起使用时,式(I)化合物的药物渗透性增加。

因此已证实,当式(I)化合物与至少一种 CYP3A4 抑制剂和/或至少一种 P-gp 抑制剂组合施用,可以提高式(I)化合物的生物利用度,并且由此完成了本发明。这些事实被本发明者首次证实。因此,式(I)化合物可有效地用作
20 治疗上文所描述各种疾病的口服制剂。

具体地讲,由 HIV 感染所引起的 AIDS,是近些年最强烈需要治疗方法的疾病之一。目前可从市场上买到的抗-HIV 药物有三种类型,即 HIV 蛋白抑制剂、核苷类反转录酶抑制剂和非核苷类反转录酶抑制剂。在抗-HIV 治
25 疗中,由单一药物治疗转变为用两种制剂的联合治疗,并且进一步,变为用三种或四种制剂的联合治疗。目前抗-HIV 治疗的原理是在病毒获得抗药性之前的早期阶段,联合治疗是按照连续的方式进行的。最近发现,尽管通过此治疗不可能完全抑制病毒,但可尽可能地抑制病毒的生长,可以预期可以防止 CD4-阳性细胞的减少,并保持免疫抑制功能。而且,对病毒生长有力
30 的抑制作用对阻止具有抗药性突变的病毒表达也十分重要。

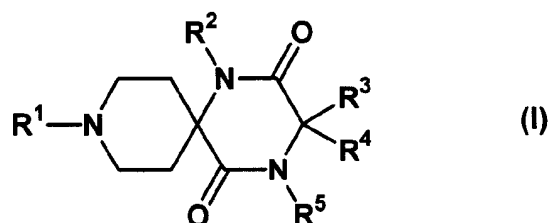
本发明的式(I)化合物、其季铵盐、或其 N-氧化物、或其无毒盐可控制 CCR 的作用,藉此来治疗和/或 HIV 感染。目前,市场上还没有通过上述的机制来抑制 HIV 感染的抗-HIV 药物。因此,也可将其用于对其它用于 HIV 感染的预防和/或治疗剂无效的 HIV 患者。

- 5 本发明者已证实,当式(I)化合物和 HIV 蛋白抑制剂一起使用时,式(I)化合物的血浆浓度会增加。因此,可以预计式(I)化合物和 HIV 蛋白抑制剂的组合药剂具有对 HIV 感染具有加合/协同效应。

由上可知,本发明的药物对建立 HIV 感染的有效治疗方法是很有用的。

本发明涉及

- 10 (1)一种药物组合物,其包含作为有效成分的式(I)三氮杂螺[5.5]十一烷衍生物:



其中 R¹ 为

- (1) 氢,
- 15 (2) C1-18 烷基,
- (3) C2-18 烯基,
- (4) C2-18 炔基,
- (5) -COR⁶,
- (6) -CONR⁷R⁸,
- 20 (7) -COOR⁹,
- (8) -SO₂R¹⁰,
- (9) -COCOOR¹¹,
- (10) -CONR¹²COR¹³,
- (11) Cyc1, 或
- 25 (12) 由 1-5 个取代基所取代的 C1-18 烷基、C2-18 烯基或 C2-18 炔基,该取代基任选地选自(a)卤素、(b)-CONR⁷R⁸、(c)-COOR⁹、(d)-OR¹⁴、(e)-SR¹⁵、(f)-NR¹⁶R¹⁷、(g)-NR¹⁸COR¹⁹、(h)-SO₂NR²⁰R²¹、(i)-OCOR²²、(j)-NR²³SO₂R²⁴、(k)-NR²⁵COOR²⁶、(l)-NR²⁷CONR²⁸R²⁹、(m)Cyc1、(n)酮基或(o)-N(SO₂R²⁴)₂,

R^6 - R^9 、 R^{11} - R^{21} 、 R^{23} 、 R^{25} 和 R^{27} - R^{29} 每个独立地为,

- (1) 氢,
- (2) C1-8 烷基,
- (3) C2-8 烯基,
- 5 (4) C2-8 炔基,
- (5) Cyc1, 或

(6) 由 1-5 个取代基所取代的 C1-8 烷基、C2-8 烯基或 C2-8 炔基, 该取代基任选地选自 (a)Cyc1、(b)卤素、(c)-OR³⁰、(d)-SR³¹、(e)-NR³²R³³、(f)-COOR³⁴、(g)-CONR³⁵R³⁶、(h)-NR³⁷COR³⁸、(i)-NR³⁹SO₂R⁴⁰ 或 (j)-N(SO₂R⁴⁰)₂, 或

- 10 R^7 和 R^8 、 R^{20} 和 R^{21} 、 R^{28} 和 R^{29} 一起为 1)C2-6 亚烷基、2)-(C2-6 亚烷基)-O-(C2-6 亚烷基)-、3)-(C2-6 亚烷基)-S-(C2-6 亚烷基)-或 4)-(C2-6 亚烷基)-NR¹⁹⁵-(C2-6 亚烷基)-, 其中 R^{195} 为氢、C1-8 烷基、苯基或苯基取代的 C1-8 烷基,

R^{10} 、 R^{22} 、 R^{24} 和 R^{26} 每个独立地为,

- 15 (1) C1-8 烷基,
- (2) C2-8 烯基,
- (3) C2-8 炔基,
- (4) Cyc1, 或

- (5) 由 1-5 个取代基所取代的 C1-8 烷基、C2-8 烯基或 C2-8 炔基, 该取代基任选地选自 (a)Cyc1、(b)卤素、(c)-OR³⁰、(d)-SR³¹、(e)-NR³²R³³、(f)-COOR³⁴、(g)-CONR³⁵R³⁶、(h)-NR³⁷COR³⁸、(i)-NR³⁹SO₂R⁴⁰ 或 (j)-N(SO₂R⁴⁰)₂,
- 20

R^{30} - R^{37} 和 R^{39} 每个独立地为氢、C1-8 烷基、Cyc1 或 Cyc1 取代的 C1-8 烷基, 或

- R^{35} 和 R^{36} 一起为 1)C2-6 亚烷基、2)-(C2-6 亚烷基)-O-(C2-6 亚烷基)-、3)-(C2-6 亚烷基)-S-(C2-6 亚烷基)-或 4)-(C2-6 亚烷基)-NR¹⁹⁶-(C2-6 亚烷基)-, 其中 R^{196} 为氢、C1-8 烷基、苯基或苯基取代的 C1-8 烷基,
- 25

R^{38} 和 R^{40} 每个独立地为 C1-8 烷基、被 Cyc1 或 Cyc1 取代的 C1-8 烷基,

- Cyc1 为 C3-15 单-、二-或三-(稠合或螺)碳环或者含 1-4 个氮原子、1-3 个氧原子和/或 1-3 个硫原子的 3-15 员单-、二-或三-(稠合或螺)环杂环, 其中
- 30 Cyc1 可任选地被 1-5 个 R^{51} 所取代,

R^{51} 为

- (1) C1-8 烷基,
 (2) C2-8 烯基,
 (3) C2-8 炔基,
 (4) 卤素,
 5 (5) 硝基,
 (6) 三氟甲基,
 (7) 三氟甲氧基,
 (8) 腈,
 (9) 酮基,
 10 (10) Cyc2
 (11) -OR⁵²,
 (12) -SR⁵³,
 (13) -NR⁵⁴R⁵⁵,
 (14) -COOR⁵⁶,
 15 (15) -CONR⁵⁷R⁵⁸,
 (16) -NR⁵⁹COR⁶⁰,
 (17) -SO₂NR⁶¹R⁶²,
 (18) -OCOR⁶³,
 (19) -NR⁶⁴SO₂R⁶⁵,
 20 (20) -NR⁶⁶COOR⁶⁷,
 (21) -NR⁶⁸CONR⁶⁹R⁷⁰,
 (22) -B(OR⁷¹)₂,
 (23) -SO₂R⁷²,
 (24) -N(SO₂R⁷²)₂,
 25 (25) -S(O)R⁷², 或
 (26) 由 1-5 个取代基所取代的 C1-8 烷基、C2-8 烯基或 C2-8 炔基, 该取代基任选地选自(a)卤素、(b)Cyc2、(c)-OR⁵²、(d)-SR⁵³、(e)-NR⁵⁴R⁵⁵、(f)-COOR⁵⁶、(g)-CONR⁵⁷R⁵⁸、(h)-NR⁵⁹COR⁶⁰、(i)-SO₂NR⁶¹R⁶²、(j)-OCOR⁶³、(k)-NR⁶⁴SO₂R⁶⁵、(l)-NR⁶⁶COOR⁶⁷、(m)-NR⁶⁸CONR⁶⁹R⁷⁰、(n)-B(OR⁷¹)₂、(o)-SO₂R⁷²、
 30 (p)-N(SO₂R⁷²)₂、(q)-S(O)R⁷² 或(r)酮基,

R^{52} - R^{62} 、 R^{64} 、 R^{66} 和 R^{68} - R^{71} 每个独立地为 1)氢、2)C1-8 烷基、3)C2-8 烯基、4)C2-8 炔基、5)Cyc2、6)-OR⁷³ 或 7)被 Cyc2、-OR⁷³、-COOR⁷⁴ 或-NR⁷⁵R⁷⁶ 所取代的 C1-8 烷基、C2-8 烯基或 C2-8 炔基，或

R^{57} 和 R^{58} 、 R^{61} 和 R^{62} 、 R^{69} 和 R^{70} 一起为 1)C2-6 亚烷基、2)-(C2-6 亚烷基)-O-(C2-6 亚烷基)-、3)-(C2-6 亚烷基)-S-(C2-6 亚烷基)-或 4)-(C2-6 亚烷基)-NR¹⁹⁷-(C2-6 亚烷基)-，其中 R^{197} 为氢、C1-8 烷基、被苯基或苯基取代的 C1-8 烷基，

R^{63} 、 R^{65} 、 R^{67} 和 R^{72} 每个独立地为 1)C1-8 烷基、2)C2-8 烯基、3)C2-8 炔基、4)Cyc2 或 5)C1-8 烷基、C2-8 烯基或被 Cyc2、-OR⁷³、-COOR⁷⁴ 或-NR⁷⁵R⁷⁶ 取代的 C2-8 炔基，

R^{73} - R^{76} 独立地为氢、C1-8 烷基、Cyc2 或被 Cyc2 取代的 C1-8 烷基，Cyc2 具有与 Cyc1 相同的含义，其中 Cyc2 可任选地被 1-5 个 R^{77} 取代， R^{77} 为

- 1) C1-8 烷基，
- 15 2) 卤素，
- 3) 硝基，
- 4) 三氟甲基，
- 5) 三氟甲氧基，
- 6) 腈，
- 20 7) -OR⁷⁸，
- 8) -NR⁷⁹R⁸⁰，
- 9) -COOR⁸¹，
- 10) -SR⁸²，
- 11) -CONR⁸³R⁸⁴，
- 25 12) C2-8 烯基，
- 13) C2-8 炔基，
- 14) 酮基，
- 15) Cyc6，
- 16) -NR¹⁶¹COR¹⁶²，
- 30 17) -SO₂NR¹⁶³R¹⁶⁴，
- 18) -OCOR¹⁶⁵，

- 19) $-\text{NR}^{166}\text{SO}_2\text{R}^{167}$,
 20) $-\text{NR}^{168}\text{COOR}^{169}$,
 21) $-\text{NR}^{170}\text{COR}^{171}\text{R}^{172}$,
 22) $-\text{SO}_2\text{R}^{173}$,
 5 23) $-\text{N}(\text{SO}_2\text{R}^{167})_2$,
 24) $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{173}$, 或

- 25) 由 1-5 个取代基所取代的 C1-8 烷基、C2-8 烯基或 C2-8 炔基, 该取代基任选地选自 (a) 卤素、(b) $-\text{OR}^{78}$ 、(c) $-\text{NR}^{79}\text{R}^{80}$ 、(d) $-\text{COOR}^{81}$ 、(e) $-\text{SR}^{82}$ 、
 (f) $-\text{CONR}^{83}\text{R}^{84}$ 、(g) 酮基、(h) Cyc6、(i) $-\text{NR}^{161}\text{COR}^{162}$ 、(j) $-\text{SO}_2\text{NR}^{163}\text{R}^{164}$ 、
 10 (k) $-\text{OCOR}^{165}$ 、(l) $-\text{NR}^{166}\text{SO}_2\text{R}^{167}$ 、(m) $-\text{NR}^{168}\text{COOR}^{169}$ 、(n) $-\text{NR}^{170}\text{COR}^{171}\text{R}^{172}$ 、
 (o) $-\text{SO}_2\text{R}^{173}$ 、(p) $-\text{N}(\text{SO}_2\text{R}^{167})_2$ 或 (q) $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{173}$,

- R^{78} 、 R^{84} 、 R^{161} 、 R^{164} 、 R^{166} 、 R^{168} 和 R^{170} 、 R^{172} 每个独立地为 (a) 氢、(b) C1-8 烷基、(c) C2-8 烯基、(d) C2-8 炔基、(e) Cyc6、(f) $-\text{OR}^{174}$ 或 (g) 被 Cyc6、 $-\text{OR}^{174}$ 、
 15 $-\text{COOR}^{175}$ 、 $-\text{NR}^{176}\text{R}^{177}$ 或 $-\text{CONR}^{178}\text{R}^{179}$ 取代的 C1-8 烷基、C2-8 烯基或 C2-8 炔基, 或

- R^{83} 和 R^{84} 、 R^{163} 和 R^{164} 、 R^{171} 和 R^{172} 一起为 1) C2-6 亚烷基、2) $-(\text{C2-6 亚烷基})-\text{O}-(\text{C2-6 亚烷基})-$ 、3) $-(\text{C2-6 亚烷基})-\text{S}-(\text{C2-6 亚烷基})-$ 或 4) $-(\text{C2-6 亚烷基})-\text{NR}^{198}-(\text{C2-6 亚烷基})-$, 其中 R^{198} 为氢、C1-8 烷基、苯基或被苯基取代的 C1-8 烷基,

- 20 R^{165} 、 R^{167} 、 R^{169} 和 R^{173} 每个独立地为 (a) C1-8 烷基、(b) C2-8 烯基、(c) C2-8 炔基、(d) Cyc6 或 (e) 被 Cyc6、 $-\text{OR}^{174}$ 、 $-\text{COOR}^{175}$ 、 $-\text{NR}^{176}\text{R}^{177}$ 或 $-\text{CONR}^{178}\text{R}^{179}$ 取代的 C1-8 烷基、C2-8 烯基、C2-8 炔基,

R^{174} 、 R^{177} 每个独立地为 1) 氢、2) C1-8 烷基、3) Cyc6 或 4) 被 Cyc6 取代的 C1-8 烷基, 或

- 25 R^{178} 和 R^{179} 一起为 1) C2-6 亚烷基、2) $-(\text{C2-6 亚烷基})-\text{O}-(\text{C2-6 亚烷基})-$ 、3) $-(\text{C2-6 亚烷基})-\text{S}-(\text{C2-6 亚烷基})-$ 或 4) $-(\text{C2-6 亚烷基})-\text{NR}^{199}-(\text{C2-6 亚烷基})-$, 其中 R^{199} 为氢、C1-8 烷基、苯基或被苯基取代的 C1-8 烷基,

Cyc6 为 C3-8 单碳环或含 1-4 个氮原子、1-2 个氧原子和/或 1-2 个硫原子的 3-8 员单环杂环、其中 Cyc6 可任选地被 1-5 个 R^{180} 取代,

- 30 R^{180} 为,
 (1) C1-8 烷基,

- (2) 卤素,
 (3) 硝基,
 (4) 三氟甲基,
 (5) 三氟甲氧基,
 5 (6) 腈,
 (7) $-\text{OR}^{181}$,
 (8) $-\text{NR}^{182}\text{R}^{183}$,
 (9) $-\text{COOR}^{184}$,
 (10) $-\text{SR}^{185}$, 或
 10 (11) $-\text{CONR}^{186}\text{R}^{187}$,
 $\text{R}^{181}-\text{R}^{187}$ 每个独立地为 1) 氢、2) C1-8 烷基、3) 苯基或 4) 被苯基取代的 C1-8 烷基,
 R^{182} 和 R^{183} 、 R^{186} 和 R^{187} 一起为 1) C2-6 亚烷基、2) $-(\text{C2-6 亚烷基})-\text{O}-(\text{C2-6 亚烷基})-$ 、3) $-(\text{C2-6 亚烷基})-\text{S}-(\text{C2-6 亚烷基})-$ 或 4) $-(\text{C2-6 亚烷基})-\text{NR}^{200}-(\text{C2-6 亚烷基})-$, 其中 R^{200} 为氢、C1-8 烷基、苯基或被苯基取代的 C1-8 烷基;
 R^2 为
 (1) 氢,
 (2) C1-8 烷基,
 (3) C2-8 烯基,
 20 (4) C2-8 炔基,
 (5) $-\text{OR}^{90}$,
 (6) Cyc3, 或
 (7) 由 1-5 个取代基所取代的 C1-8 烷基、C2-8 烯基或 C2-8 炔基, 该取代基任选地选自 (a) 卤素、(b) $-\text{OR}^{90}$ 、(c) $-\text{SR}^{91}$ 、(d) $-\text{NR}^{92}\text{R}^{93}$ 、(e) $-\text{COOR}^{94}$ 、
 25 (f) $-\text{CONR}^{95}\text{R}^{96}$ 、(g) $-\text{NR}^{97}\text{COR}^{98}$ 、(h) $-\text{SO}_2\text{NR}^{99}\text{R}^{100}$ 、(i) $-\text{OCOR}^{101}$ 、
 (j) $-\text{NR}^{102}\text{SO}_2\text{R}^{103}$ 、(k) $-\text{NR}^{104}\text{COOR}^{105}$ 、(l) $-\text{NR}^{106}\text{CONR}^{107}\text{R}^{108}$ 、(m) Cyc3、(n) 酮基或 (o) $-\text{N}(\text{SO}_2\text{R}^{103})_2$,
 $\text{R}^{90}-\text{R}^{100}$ 、 R^{102} 、 R^{104} 和 $\text{R}^{106}-\text{R}^{108}$ 每个独立地为 1) 氢、2) C1-8 烷基、3) C2-8 烯基、4) C2-8 炔基、5) Cyc3 或 6) 被 Cyc3 取代的 C1-8 烷基、C2-8 烯基或 C2-8
 30 炔基, 或

R^{95} 和 R^{96} 、 R^{99} 和 R^{100} 、 R^{107} 和 R^{108} 一起为 1)C2-6 亚烷基、2)-(C2-6 亚烷基)-O-(C2-6 亚烷基)-、3)-(C2-6 亚烷基)-S-(C2-6 亚烷基)-或 4)-(C2-6 亚烷基)-NR²⁰¹-(C2-6 亚烷基)-,

R^{201} 为氢、C1-8 烷基、苯基或被苯基取代的 C1-8 烷基,

- 5 R^{101} 、 R^{103} 和 R^{105} 每个独立地为 1)C1-8 烷基、2)C2-8 烯基、3)C2-8 炔基或 4)Cyc3, 或被 Cyc3 取代的 C1-8 烷基、C2-8 烯基或 C2-8 炔基,

Cyc3 具有与 Cyc1 相同的含义, 其中 Cyc3 可任选地被 1-5 个 R^{109} 取代,
 R^{109} 具有与 R^{51} 相同的含义;

R^3 和 R^4 每个独立地为

- 10 (1) 氢,
 (2) C1-8 烷基,
 (3) C2-8 烯基,
 (4) C2-8 炔基,
 (5) -COOR¹²⁰,
 15 (6) -CONR¹²¹R¹²²,
 (7) Cyc4, 或

- (8) 由 1-5 个取代基所取代的 C1-8 烷基、C2-8 烯基或 C2-8 炔基, 该取代基任选地选自(a)卤素、(b)腈、(c)Cyc4、(d)-COOR¹²⁰、(e)-CONR¹²¹R¹²²、
 (f)-OR¹²³、(g)-SR¹²⁴、(h)-NR¹²⁵R¹²⁶、(i)-NR¹²⁷COR¹²⁸、(j)-SO₂NR¹²⁹R¹³⁰、
 20 (k)-OCOR¹³¹、(l)-NR¹³²SO₂R¹³³、(m)-NR¹³⁴COOR¹³⁵、(n)-NR¹³⁶CONR¹³⁷R¹³⁸、
 (o)-S-SR¹³⁹、(p)-NHC(=NH)NHR¹⁴⁰、(q)酮基、(r)-NR¹⁴⁵CONR¹⁴⁶COR¹⁴⁷ 或
 (s)-N(SO₂R¹³³)₂,

- R^{120} - R^{130} 、 R^{132} 、 R^{134} 、 R^{136} - R^{138} 、 R^{145} 和 R^{146} 每个独立地为 1)氢、2)C1-8 烷基、3)C2-8 烯基、4)C2-8 炔基、5)Cyc4 或 6)被 Cyc4、卤素、-OR¹⁴⁸、-SR¹⁴⁹、
 25 -COOR¹⁵⁰ 或 -NHCOR¹⁴¹ 取代的 C1-8 烷基、C2-8 烯基或 C2-8 炔基,

R^{121} 和 R^{122} 、 R^{129} 和 R^{130} 、 R^{137} 和 R^{138} 一起为 1)C2-6 亚烷基、2)-(C2-6 亚烷基)-O-(C2-6 亚烷基)-、3)-(C2-6 亚烷基)-S-(C2-6 亚烷基)-或 4)-(C2-6 亚烷基)-NR²⁰²-(C2-6 亚烷基)-, 其中 R^{202} 为氢、C1-8 烷基、苯基或被苯基取代的 C1-8 烷基,

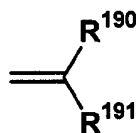
R^{131} 、 R^{133} 、 R^{135} 、 R^{139} 和 R^{147} 每个独立地为 1)C1-8 烷基、2)C2-8 烯基、3)C2-8 炔基、4)Cyc4 或 5)被 Cyc4、卤素、 $-OR^{148}$ 、 $-SR^{149}$ 、 $-COOR^{150}$ 或 $-NHCOR^{141}$ 取代的 C1-8 烷基、C2-8 烯基或 C2-8 炔基，

R^{140} 为氢， $-COOR^{142}$ 或 $-SO_2R^{143}$ ，

- 5 R^{141} - R^{143} 每个独立地为 1)C1-8 烷基、2)C2-8 烯基、3)C2-8 炔基、4)Cyc4 或 5)被 Cyc4 取代的 C1-8 烷基、C2-8 烯基或 C2-8 炔基，

R^{148} - R^{150} 每个独立地为 1)氢、2)C1-8 烷基、3)C2-8 烯基、4)C2-8 炔基、5)Cyc4 或 6)被 Cyc4 取代的 C1-8 烷基、C2-8 烯基或 C2-8 炔基，

- 10 Cyc4 具有与 Cyc1 相同的含义，其中 Cyc4 可任选地被 1-5 个 R^{144} 取代，
 R^{144} 具有与 R^{51} 相同的含义，或
 R^3 和 R^4 一起为



其中 R^{190} 和 R^{191} 每个独立地具有与 R^3 或 R^4 相同的含义；

R^5 为

- 15 (1) 氢，
 (2) C1-8 烷基，
 (3) Cyc5，或
 (4) 被 Cyc5 取代的 C1-8 烷基

- 20 其中 Cyc5 具有与 Cyc1 相同的含义，并且其中 Cyc5 任选地被 1-5 个 R^{160} 取代，

R^{160} 具有与 R^{51} 相同的含义，

其季铵盐、其 N-氧化物、或其无毒盐，以及

至少一种细胞色素 P450 同工酶抑制剂和/或至少一种 P 糖蛋白。

- 25 (2) 包含此种组合的药物组合物，其中作为有效成分的二氮杂螺[5.5]十一烷衍生物、其季铵盐、或其 N-氧化物、或其无毒盐和至少一种细胞色素 P450 同工酶 3A4 抑制剂和/或至少一种 P-糖蛋白抑制剂以分离的药剂形式给药，

(3) 包含根据 1 组合的药物组合物，其中作为有效成分的二氮杂螺[5.5]十一烷衍生物、其季铵盐、或其 N-氧化物、或其无毒盐和至少一种细胞色

素 P450 同工酶 3A4 抑制剂和/或至少一种 P-糖蛋白抑制剂被包含在一种单独的药物制剂中, 并且

- (4) 一种用于预防和/或治疗各种炎性疾病、哮喘、特应性皮炎、荨麻疹、变应性疾病(变应性支气管肺曲菌病、变应性嗜酸细胞性胃肠炎)、肾炎、肾病、肝炎、关节炎、慢性关节风湿病、银屑病、鼻炎、结膜炎、缺血-再灌注损伤、多发性硬化症、溃疡性结肠炎、急性呼吸窘迫综合征、伴随细菌感染的休克、糖尿病、自身免疫性疾病、移植排斥、免疫抑制、癌症转移和获得性免疫缺陷综合征的药剂, 其含有上述(1)所描述的药物组合物。
- 5

- 在本发明的式(I)化合物中, 优选的化合物为那些在 WO01/40227、日本专利申请 No. 2001-079610 和日本专利申请 No. 2001-160251 的各说明书中所具体说明(如具体例或实施例)的化合物。
- 10

特别优选的化合物为下面的化合物 1-化合物 96 的化合物、其季铵盐、和其 N-氧化物以及其无毒盐。在下面的化合物名称中, R*和 S*不是指绝对位置而仅仅指相对位置。

- 15 本发明特别优选的化合物为

化合物 1

9-(3,5-二甲基-1-苯基吡唑-4-基甲基)-2,5-二氧代-3-(2-甲基-1-丙基)-1-丙基-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 2(1)

- 20 9-(1,4-苯并二噁烷-6-基甲基)-1-丁基-3-环己基甲基-2,5-二氧代-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 2(2)

1-丁基-3-环己基甲基-2,5-二氧代-9-(2-苯基咪唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

- 25 化合物 2(3)

1-丁基-3-(2-甲基-1-丙基)-2,5-二氧代-9-(4-苯氧基苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 2(4)

- 30 (3S)-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(6-苯基己基)-1-丙基-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 2(5)

(3R)-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(6-苯基己基)-1-丙基-1,4,9-三氮杂螺
[5.5]十一烷

化合物 3(1)

5 1-丁基-9-((3,5-二甲基-1-苯基)-4-吡唑基)甲基)-2,5-二氧代-3-(2-甲基-1-丙基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 3(2)

1-丁基-3-环己基甲基-2,5-二氧代-9-(4-苯氧基苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺
[5.5]十一烷

化合物 3(3)

10 9-(1,4-苯并二噁烷-6-基甲基)-1-丁基-3-(2-甲基-1-丙基)-2,5-二氧代-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 3(4)

9-(4-苯甲氧基苯基甲基)-1-丁基-2,5-二氧代-3-(2-甲基-1-丙基)-1,4,9-三
氮杂螺[5.5]十一烷

15 化合物 4

1-丁基-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(6-苯基己基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 5(1)

20 (3S)-1-(2-甲基丙基)-2,5-二氧代-3-(4-(N-苯甲氧基羰基)氨基丁基)-9-(2-苯基乙基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 5(2)

(3S)-1-丙基-2,5-二氧代-3-(4-(N-苯甲氧基羰基)氨基丁基)-9-(2-苯基乙基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 5(3)

25 (3R)-1-丙基-2,5-二氧代-3-(4-(N-苯甲氧基羰基)氨基丁基)-9-(2-苯基乙基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 5(4)

(3S)-1-丙基-2,5-二氧代-3-(4-(N-苯甲氧基羰基)氨基丁基)-9-(3-苯基丙基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

30 化合物 5(5)

(3R)-1-丙基-2,5-二氧代-3-(4-(N-苯甲氧基羰基)氨基丁基)-9-(3-苯基丙基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 5(6)

5 (3S)-1-丙基-2,5-二氧代-3-(4-(N-苯甲氧基羰基)氨基丁基)-9-(4-苯基丁基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 5(7)

(3R)-1-丙基-2,5-二氧代-3-(4-(N-苯甲氧基羰基)氨基丁基)-9-(4-苯基丁基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 5(8)

10 (3S)-1-苄基-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-苄基-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 5(9)

(3R)-1-苄基-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-苄基-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

15 化合物 5(10)

(3S)-1-丙基-2,5-二氧代-3-(4-(N-苯甲氧基羰基)氨基丁基)-9-(2-(2-苯基-5-甲基嘧啶-4-基)乙基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 5(11)

20 (3S)-1-丙基-2,5-二氧代-3-(4-(N-(2-氯苯基甲基)氧基羰基)氨基丁基)-9-(2-苯基乙基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 5(12)

(3S)-1-丙基-2,5-二氧代-3-[3-(3-(2,4,6-三甲基苯基磺酰基)胍基)丙基]-9-(2-苯基乙基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 6(1)

25 1-丙基-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(4-苯氧基苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 6(2)

1-丁基-2,5-二氧代-3-环己基甲基-9-(4-甲氧基苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

30 化合物 6(3)

1-丁基-2,5-二氧代-3-环己基甲基-9-(4-烯丙氧基苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 6(4)

5 (3S)-1-丙基-9-(3,5-二甲基-1-苯基吡唑-4-基甲基)-2,5-二氧代-3-(2-甲基-1-丙基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 6(5)

(3R)-1-丙基-9-(3,5-二甲基-1-苯基吡唑-4-基甲基)-2,5-二氧代-3-(2-甲基-1-丙基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 6(6)

10 1-丁基-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-苯基甲基-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 6(7)

1-丁基-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-苯甲氧基羰基-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

15 化合物 6(8)

1-丁基-2,5-二氧代-3-环己基甲基-9-苯甲氧基羰基-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 6(9)

20 1-苄基-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(4-苯氧基苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 6(10)

1-丁基-2,5-二氧代-3-丙基-9-(4-苯氧基苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 6(11)

25 1-丁基-2,5-二氧代-3-甲氧基甲基-9-(4-苯氧基苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 6(12)

1-(1-甲基丙基)-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(4-苯氧基苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

30 化合物 6(13)

1-(2-甲基丁基)-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(4-苯氧基苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 6(14)

5 1-(2-甲基丙基)-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(4-苯氧基苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 6(15)

1-(2-二甲基氨基乙基)-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(4-苯氧基苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 6(16)

10 1-(2-甲氧基乙基)-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(4-苯氧基苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 6(17)

1-(2-甲硫基乙基)-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(4-苯氧基苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

15 化合物 6(18)

1-苄基-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(1,4-苯并二噁烷-6-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 6(19)

20 1-苄基-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(4-苯甲氧基苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 6(20)

1-苄基-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-苯基吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 6(21)

25 1-(3-甲基苯基甲基)-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(1,4-苯并二噁烷-6-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 6(22)

1-(3-甲基苯基甲基)-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-苯基吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

30 化合物 6(23)

1-(1-甲基丁基)-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(4-苯氧基苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 6(24)

5 1-(3-甲基丁基)-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(4-苯氧基苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 6(25)

1-(2-甲氧基苯基甲基)-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-((3,5-二甲基-1-苯基)-4-吡唑基)甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 6(26)

10 1-(3-甲氧基苯基甲基)-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-((3,5-二甲基-1-苯基)-4-吡唑基)甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 6(27)

1-(2-甲基苯基甲基)-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-苯基吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

15 化合物 6(28)

1-(3-甲基苯基甲基)-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(4-苯氧基苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 6(29)

20 1-丁基-2,5-二氧代-3-环己基甲基-9-(5-乙硫基苯-2-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 6(30)

1-丁基-2,5-二氧代-3-环己基甲基-9-(5-乙基呋喃-2-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 6(31)

25 (3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-((1R)-1-羟基-2-甲基丙基)-9-(4-苯氧基苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 6(32)

(3R)-1-丁基-2,5-二氧代-3-((1S)-1-羟基-2-甲基丙基)-9-(4-苯氧基苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

30 化合物 7

(3S)-1-丙基-2,5-二氧代-3-(4-(N-苯甲氧基羰基)氨基丁基)-9-烯丙氧基羰基-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 8

5 (3S)-1-丙基-2,5-二氧代-3-(4-(N-苯甲氧基羰基)氨基丁基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 8(1)

1-丙基-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 9

10 1-丁基-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷
化合物 9(1)

1-丁基-2,5-二氧代-3-环己基甲基-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 10

15 (3S)-1-丙基-2,5-二氧代-3-(4-(N-苯甲氧基羰基)氨基丁基)-9-(4-二羟基硼烷苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 10(1)

(3S)-1-丙基-2,5-二氧代-3-(4-(N-苯甲氧基羰基)氨基丁基)-9-(1,3-苯并二氧戊环-4-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 11

20 1-丁基-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(1-(1,4-苯并二噁烷-6-基)乙基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 11(1)

1-丁基-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(1-(4-苯氧基苯基)乙基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 12

25 1-丁基-2,5-二氧代-3-环己基甲基-9-(1-(1,4-苯并二噁烷-6-基)乙基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 13

(3S)-1-丙基-2,5-二氧代-3-(4-(N-苯甲氧基羰基)氨基丁基)-9-烯丙基-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

30 化合物 14

(3S)-1-丙基-2,5-二氧代-3-(4-氨基丁基)-9-苯基乙基-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 15

5 (3S)-1-丙基-2,5-二氧代-3-(4-(N-(4-苯基)苯基羰基)氨基丁基)-9-苯基乙基-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 16

1-丁基-2,5-二氧代-3-环己基甲基-9-甲基-9-(1-(1,4-苯并二噁烷-6-基)乙基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷碘化物

化合物 17

10 (3S)-3-(4-(N-苯甲氧基羰基)氨基丁基)-2,5-二氧代-9-(2-羟基-2-苯基乙基)-1-丙基-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 18

(3S)-3-(4-(N-苯甲氧基羰基)氨基丁基)-2,5-二氧代-9-(2-氧代-2-苯基乙基)-1-丙基-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

15 化合物 19

(3S)-1-(2-甲基丙基)-2,5-二氧代-3-甲基-9-烯丙氧基羰基-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 19(1)

20 (3S)-1-(2-甲基丙基)-2,5-二氧代-3-甲基-9-(2-苯基乙基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 19(2)

(3S)-1-(2-甲基丙基)-2,5-二氧代-3-(4-(N-苯甲氧基羰基)氨基丁基)-9-(2-苯基乙基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 19(3)

25 (3S)-1-(1-苄基哌啶-4-基)-2,5-二氧代-3-甲基-9-(2-苯基乙基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 19(4)

(3S)-1-(1-苄基哌啶-4-基)-2,5-二氧代-3-(4-(N-苯甲氧基羰基)氨基丁基)-9-(2-苯基乙基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

30 化合物 19(5)

(3S)-1-(2,2-二苯基丙基)-2,5-二氧代-3-甲基-9-(2-苯基乙基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 19(6)

5 (3S)-1-(2,2-二苯基丙基)-2,5-二氧代-3-(4-(N-苯甲氧基羰基)氨基丁基)-9-(2-苯基乙基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 19(7)

(3S)-1-丙基-2,5-二氧代-3-(4-苯甲氧基苯基甲基)-9-(2-苯基乙基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 20

10 (3S)-1-丙基-2,5-二氧代-3-(4-(苄基羰基氨基)丁基)-9-(2,4,6-三甲氧基苯基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 20(1)

(3S)-1-丙基-2,5-二氧代-3-(4-(苄基羰基氨基)丁基)-9-(2,2-二甲基丙基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

15 化合物 21

(3S)-1-丙基-2,5-二氧代-3-(4-(苄基羰基氨基)丁基)-9-(3-苯基丙酰基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 21(1)

20 (3S)-1-丙基-2,5-二氧代-3-(4-(苄基羰基氨基)丁基)-9-苯磺酰基-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 21(2)

(3S)-1-丙基-2,5-二氧代-3-(4-(苄基羰基氨基)丁基)-9-苄基氨基羰基-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 22

25 (3S)-1-丙基-2,5-二氧代-3-(4-(3-苯基丙酰基)氨基丁基)-9-(2-苯基乙基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 22(1)

(3S)-1-丙基-2,5-二氧代-3-(4-苯磺酰基氨基丁基)-9-(2-苯基乙基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

30 化合物 22(2)

(3S)-1-丙基-2,5-二氧代-3-(4-(N-苄基氨基甲酰基)氨基丁基)-9-(2-苯基乙基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 23

5 1-环丙基甲基-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(4-苯氧基苯基)-1,3,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 23(1)

1-(噻吩-2-基甲基)-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(4-苯氧基苯基)-1,3,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 24(1)

10 (3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-(4-甲氧基苯基甲基)-9-环己基甲基-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 24(2)

1-丁基-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(2-(4-氯苯基)噻吩-5-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

15 化合物 24(3)

1-丁基-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(2-(4-甲氧基苯基)噻吩-5-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 24(4)

20 1-((2E)-2-丁烯基)-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(4-苯氧基苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 24(5)

1-(呋喃-2-基甲基)-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(4-苯氧基苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 24(6)

25 1-(噻吩-2-基甲基)-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(4-苯氧基苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 24(7)

1-环丙基甲基-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(4-苯氧基苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

30 化合物 24(8)

1-(2-氟苯基甲基)-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(4-苯氧基苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 24(9)

5 1-(3-甲基-2-丁烯基)-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(4-苯氧基苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 24(10)

1-丁基-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(喹啉-3-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 24(11)

10 1-丁基-2,5-二氧代-3-(苯甲氧基羰基甲基)-9-(4-苯氧基苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 24(12)

1-(3-甲基-2-丁烯基)-2,5-二氧代-3-环己基甲基-9-(1,4-苯并二噁烷-6-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

15 化合物 24(13)

1-丁基-2,5-二氧代-3-环己基甲基-9-((2E)-3-苯基-2-丙烯基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 24(14)

20 (3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-(1,1-二甲基乙基)-9-(4-苯氧基苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 24(15)

(3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-(1,1-二甲基乙基)-9-(1,4-苯并二噁烷-6-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 24(16)

25 1-丁基-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(4-甲基噻唑-2-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 24(17)

1-丁基-2,5-二氧代-3-环己基甲基-9-(5-甲基噻唑-2-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

30 化合物 24(18)

1-丁基-2,5-二氧代-3-环己基甲基-9-(4-甲基噻唑-2-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 24(19)

5 1-丁基-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(5-甲基噻唑-2-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 24(20)

(3R)-1-丁基-2,5-二氧代-3-环己基甲基-9-(1,4-苯并二噁烷-6-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 24(21)

10 (3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-环己基甲基-9-(1,4-苯并二噁烷-6-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 24(22)

(3R)-1-丁基-2,5-二氧代-3-((1R)-1-甲基丙基)-9-(4-苯氧基苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

15 化合物 24(23)

(3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-((1S)-1-甲基丙基)-9-(4-苯氧基苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 24(24)

20 1-(2-丁炔基)-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(4-苯氧基苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 24(25)

1-(2-丁炔基)-2,5-二氧代-3-环己基甲基-9-(1,4-苯并二噁烷-6-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 24(26)

25 1-戊基-2,5-二氧代-3-环己基甲基-9-(1,4-苯并二噁烷-6-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 24(27)

1-(3-甲氧基苯基甲基)-2,5-二氧代-3-(苯甲氧基甲基)-9-(3,5-二甲基-1-苯基吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

30 化合物 24(28)

(3R)-1-丁基-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(4-苯氧基苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 24(29)

5 (3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(4-苯氧基苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 24(30)

1-丁基-2,5-二氧代-3-环戊基甲基-9-(1,4-苯并二噁烷-6-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 24(31)

10 1-丙基-2,5-二氧代-3-(环己基甲氧基甲基)-9-(3,5-二甲基-1-苯基吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 24(32)

(3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-(1-甲基丙基)-9-(1,4-苯并二噁烷-6-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

15 化合物 24(33)

(3R)-1-丁基-2,5-二氧代-3-(1-甲基丙基)-9-(1,4-苯并二噁烷-6-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 24(34)

20 1-丁基-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(5-苯基甲基噻吩-2-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 24(35)

1-丁基-2,5-二氧代-3-环己基甲基-9-(2-苯基甲硫基苯-5-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 24(36)

25 (3R)-1-丁基-2,5-二氧代-3-(2,2-二甲基丙基)-9-(1,4-苯并二噁烷-6-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 24(37)

(3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-(2,2-二甲基丙基)-9-(1,4-苯并二噁烷-6-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

30 化合物 24(38)

(3R)-1-(2-丁炔基)-2,5-二氧代-3-(2,2-二甲基丙基)-9-(4-苯氧基苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 24(39)

5 (3S)-1-(2-丁炔基)-2,5-二氧代-3-(2,2-二甲基丙基)-9-(4-苯氧基苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 24(40)

1-丁基-2,5-二氧代-3-环庚基甲基-9-(1,4-苯并二噁烷-6-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 24(41)

10 1-丁基-2,5-二氧代-3-环己基甲基-9-(2,4,6-三甲氧基苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 24(42)

1-丁基-2,5-二氧代-3-(3-环己基丙基)-9-(1,4-苯并二噁烷-6-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

15 化合物 24(43)

1-丁基-2,5-二氧代-3-(3-环己基丙基)-9-(4-苯氧基苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 24(44)

20 1-丁基-2,5-二氧代-3-(3-环己基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-苯基吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 24(45)

1-丁基-2,5-二氧代-3-(2-羟基-2-甲基丙基)-9-(4-苯氧基苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 24(46)

25 1-(2-丁炔基)-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-苯基吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 24(47)

1-(2-丁炔基)-2,5-二氧代-3-环己基甲基-9-(3,5-二甲基-1-苯基吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

30 化合物 24(48)

1-丁基-2,5-二氧代-3-环己基甲基-9-(3,5-二甲基-1-苯基吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 24(49)

5 1-丁基-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(2-苯氧基吡啶-3-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 24(50)

1-丁基-2,5-二氧代-3-环己基甲基-9-(2-苯氧基吡啶-3-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 24(51)

10 1-丁基-2,5-二氧代-3-环己基甲基-9-(4-甲基苯并吗啉-7-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 24(53)

1-丁基-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(4-(N-甲基-N-苯基氨基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

15 化合物 24(54)

1-丁基-2,5-二氧代-3-环己基甲基-9-(4-(N-甲基-N-苯基氨基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 24(55)

20 1-丁基-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(2-(3,5-二甲基吡唑-1-基)-5-甲氧基苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 24(56)

1-丁基-2,5-二氧代-3-环己基甲基-9-(2-(3,5-二甲基吡唑-1-基)-5-甲氧基苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 24(57)

25 1-丁基-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(3,5-二乙基-1-(4-氯苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 24(58)

1-丁基-2,5-二氧代-3-环己基甲基-9-(3,5-二乙基-1-(4-氯苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

30 化合物 24(59)

1-丁基-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(6-苯氧基吡啶-3-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 24(60)

5 1-丁基-2,5-二氧代-3-环己基甲基-9-(6-苯氧基吡啶-3-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 24(61)

1-丁基-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(1,3-苯并二氧戊环-5-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 24(62)

10 1-丁基-2,5-二氧代-3-环己基甲基-9-(1,3-苯并二氧戊环-5-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 24(63)

1-丁基-2,5-二氧代-3-环己基甲基-9-(2-羟基-4-甲氧基苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

15 化合物 24(64)

1-丁基-2,5-二氧代-3-环己基甲基-9-(4-甲硫基苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 24(65)

20 1-丁基-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(4-(N,N-二苯基氨基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 24(66)

1-丁基-2,5-二氧代-3-环己基甲基-9-(4-(N,N-二苯基氨基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 24(67)

25 (3S)-1-(2-丁炔基)-2,5-二氧代-3-环己基甲基-9-(3,5-二甲基-1-苯基吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 24(68)

(3S)-1-(2-丁炔基)-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-苯基吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

30 化合物 24(69)

(3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-环己基甲基-9-(3,5-二甲基-1-苯基吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 24(70)

5 1-丁基-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-甲基苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 24(71)

1-丁基-2,5-二氧代-3-环己基甲基-9-(3,5-二甲基-1-(4-甲基苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 24(72)

10 1-丁基-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-氟苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 24(73)

1-丁基-2,5-二氧代-3-环己基甲基-9-(3,5-二甲基-1-(4-氟苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

15 化合物 24(74)

1-丁基-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-三氟甲基苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 24(75)

20 1-丁基-2,5-二氧代-3-环己基甲基-9-(3,5-二甲基-1-(4-三氟甲基苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 24(76)

1-丁基-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(3,5-二乙基-1-苯基吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 24(77)

25 1-丁基-2,5-二氧代-3-环己基甲基-9-(3,5-二乙基-1-苯基吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 24(78)

1-丁基-2,5-二氧代-3-环己基甲基-9-(2-苯基噻唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

30 化合物 24(79)

1-丁基-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(2-苯基噻唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 24(80)

5 1-丁基-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(2-(1,4-苯并二噁烷-2-基)噻唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 24(81)

1-丁基-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(4-三氟甲基-2-(吗啉-1-基)噻唑-5-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 24(82)

10 1-丁基-2,5-二氧代-3-(四氢吡喃-4-基甲基)-9-(3,5-二甲基-1-苯基吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 24(83)

1-丁基-2,5-二氧代-3-(四氢吡喃-4-基甲基)-9-(1,4-苯并二噁烷-6-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

15 化合物 24(84)

1-丁基-2,5-二氧代-3-环己基甲基-9-(4-羧基苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 24(85)

20 1-丁基-2,5-二氧代-3-(2-环己基乙基)-9-(3,5-二甲基-1-苯基吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 24(86)

1-丁基-2,5-二氧代-3-(2-环己基乙基)-9-(1,4-苯并二噁烷-6-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 24(87)

25 (3R)-1-丁基-2,5-二氧代-3-环己基甲基-9-(3,5-二甲基-1-苯基吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 24(88)

1-丁基-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(4-甲基-2-苯基噻唑-5-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

30 化合物 24(89)

1-丁基-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(2-(噻吩-1-基)噻唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 24(90)

5 1-丁基-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(2-(吡啶-4-基)噻唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 24(91)

1-丁基-2,5-二氧代-3-环己基甲基-9-(3,4-二甲氧基苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 24(92)

10 1-丁基-2,5-二氧代-3-环己基甲基-9-(3,5-二甲氧基苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 24(93)

1-丁基-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(5-(吡啶-2-基)咪唑-2-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

15 化合物 24(94)

1-丁基-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(5-(吡啶-3-基)咪唑-2-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 24(95)

20 1-丁基-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(4-(3,5-二甲基吡唑-1-基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 24(96)

1-丁基-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(4-(5-氯吡啶-3-基氧基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 24(97)

25 1-丁基-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(4-(嘧啶-2-基氧基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 24(98)

1-丁基-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(4-(吡啶-3-基氧基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

30 化合物 24(99)

1-(2-丁炔基)-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-甲基苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 24(100)

5 (3R)-1-(2-丁炔基)-2,5-二氧代-3-环己基甲基-9-(3,5-二甲基-1-苯基吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 24(101)

1-丁基-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(4-(4-羟基苯氧基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 24(102)

10 1-丁基-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(4-(吡啶-2-基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 24(103)

1-丁基-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(4-(吡啶-3-基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

15 化合物 24(104)

1-丁基-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-羧基苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 24(105)

20 1-丁基-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(4-(吡嗪-2-基氧基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 24(106)

1-丁基-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(4-(4-羧基苯基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 24(107)

25 1-丁基-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(4-(吡啶-4-基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 24(108)

1-丁基-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(4-(吡啶-2-基氧基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

30 化合物 24(109)

1-丁基-2,5-二氧代-3-环己基甲基-9-(萘-2-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 24(110)

5 1-丁基-2,5-二氧代-3-环己基甲基-9-(6-甲氧基萘-2-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 24(111)

1-丁基-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(4-(4-羧基苯氧基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 24(112)

10 1-丁基-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(5-(吡啶-4-基)咪唑-2-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 24(113)

1-丁基-2,5-二氧代-3-环戊基甲基-9-(4-苯氧基苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

15 化合物 24(114)

(3R)-1-丁基-2,5-二氧代-3-(2,2-二甲基丙基)-9-(4-苯氧基苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 24(115)

20 (3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-(2,2-二甲基丙基)-9-(4-苯氧基苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 24(116)

1-丁基-2,5-二氧代-3-环己基甲基-9-(4-硝基苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 24(117)

25 (3R)-1-(四氢咪唑-2-基甲基)-2,5-二氧代-3-苯基甲基-9-(4-苯基丁基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 24(118)

(3S)-1-(四氢咪唑-2-基甲基)-2,5-二氧代-3-苯基甲基-9-(4-苯基丁基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

30 化合物 24(119)

(3S)-1-丙基-2,5-二氧代-3-(3-(苯甲氧基羰基氨基)丙基)-9-(2-苯基乙基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 25

5 1-丁基-2,5-二氧代-3-(羧基甲基)-9-(4-苯氧基苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 26(1)

1-(3-羟基丁基)-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(4-苯氧基苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 26(2)

10 1-(3-羟丙基)-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(4-苯氧基苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 26(3)

1-(2-羟基丁基)-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(4-苯氧基苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

15 化合物 27

1-丁基-2,5-二氧代-3-环己基甲基-9-(4-氨基苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 28

20 1-丁基-2,5-二氧代-3-环己基甲基-9-(4-((4-甲基苯基)磺酰基氨基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 28(1)

1-丁基-2,5-二氧代-3-环己基甲基-9-(4-(苯基羰基氨基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 29

25 (3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-苯甲氧基甲基-9-苯甲氧基羰基-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 30

(3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-羟基甲基-9-苯甲氧基羰基-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

30 化合物 31

(3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-羟基甲基-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 32(1)

(3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-羟基甲基-9-(4-苯氧基苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 32(2)

- 5 (3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-羟基甲基-9-(3,5-二甲基-1-苯基吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 33

1-丁基-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(4-环戊氧基苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

- 10 化合物 33(1)

1-丁基-2,5-二氧代-3-环己基甲基-9-(4-(2-二乙基氨基乙氧基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 33(2)

- 15 1-丁基-2,5-二氧代-3-环己基甲基-9-(4-(2-二甲基氨基乙氧基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 33(3)

1-丁基-2,5-二氧代-3-环己基甲基-9-(4-丙基氧基苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 33(4)

- 20 1-(噻吩-2-基甲基)-2,5-二氧代-3-环己基甲基-9-(4-环丙基甲基氧基苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 33(5)

1-丁基-2,5-二氧代-3-环己基甲基-9-(4-环丙基甲基氧基苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

- 25 化合物 33(6)

1-丁基-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(4-环丙基甲基氧基苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 34

- 30 1-丁基-2,5-二氧代-3-环己基甲基-9-(4-(二甲基氨基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 34(1)

1-丁基-2,5-二氧代-3-环己基甲基-9-(4-(二乙基氨基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 35

(3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-苯甲氧基羰基-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 36

(3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 37(1)

(3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(5-(3-甲基-4-氯苯基)-1-(4-甲基苯基甲基)吡唑-3-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 37(2)

(3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(4-二甲基氨基苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 37(3)

(3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(4-二乙基氨基苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 37(4)

(3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(4-环己基氧基苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

20 化合物 37(5)

(3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(4-(4-甲基苯氧基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 37(6)

(3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(4-(4-甲氧基苯氧基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 37(7)

(3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(4-丁基苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 37(8)

30 (3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(4-(2-甲基丙基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 37(9)

(3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(4-(4-氟苯氧基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 37(10)

- 5 (3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(3-羟基-4-甲氧基苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 37(11)

(3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(2-氟苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

- 10 化合物 37(12)

(3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(3-氟苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 37(13)

- 15 (3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(4-氟苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 37(14)

(3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(2-氟苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 37(15)

- 20 (3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(4-氟苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 37(16)

(3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(3-氟苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

- 25 化合物 37(17)

(3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(3-甲基-4-甲氧基苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 37(18)

- 30 (3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(7-甲氧基-1,3-苯并二氧戊环-5-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 37(19)

(3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(4-苯硫基苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 37(20)

5 (3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(2-甲基苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 37(21)

(3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(3-甲基苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 37(22)

10 (3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(4-甲基苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 37(23)

(3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(4-(1-甲基乙基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

15 化合物 37(24)

(3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(3-氟-4-甲氧基苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 37(25)

20 (3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(4-(2-羟基乙氧基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 37(26)

(3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(2-羟基-3-甲基苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 37(27)

25 (3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(4-三氟甲基氧基苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 37(28)

(3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(3-甲基-5-氯-1-苯基吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

30 化合物 37(29)

(3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(6-苯基吡啶-3-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 37(30)

5 (3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(4-(4-甲基磺酰基氨基苯氧基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 37(31)

(3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-甲基磺酰基氨基苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 37(32)

10 (3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(4-(5-甲基吡啶-2-基氧基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 37(33)

(3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(4-(6-甲基吡啶-1-氧桥-3-基氧基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

15 化合物 37(34)

(3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(1-(2-甲基丙基氧基羰基)吡啶-5-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 37(35)

20 (3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(2-苯基-5-甲基噻唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 37(36)

(3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(4-(四氢吡喃-4-基氧基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 37(37)

25 (3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(4-(6-甲基吡啶-3-基氧基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 37(38)

(3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-氟苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

30 化合物 37(39)

(3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-(吡啶-2-基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 37(40)

5 (3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-羟基苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 37(41)

(3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(4-(2-羧基乙基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 37(42)

10 (3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-(二甲基氨基磺酰基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 37(43)

(3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(4-(5-甲基吡啶-1-氧桥-2-基氧基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

15 化合物 37(44)

(3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(4-(2-羧基-1-乙烯基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 37(45)

20 (3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(4-(4-(2-羧基-1-乙烯基)苯氧基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 37(46)

(3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(4-(4-氨基羧基苯氧基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 37(47)

25 (3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(4-(4-氨基磺酰基苯氧基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 37(48)

(3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-苄基吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

30 化合物 37(49)

(3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-(2,4-二氟苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 37(50)

5 (3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(4-(吡咯烷-1-基甲基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 37(51)

(3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-(吗啉-4-基磺酰基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 37(52)

10 (3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-(甲基氨基磺酰基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 37(53)

(3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(4-(4-氟基苯氧基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

15 化合物 37(54)

(3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(4-(二甲基氨基甲基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 37(55)

20 (3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-(2-二甲基氨基乙基氨基磺酰基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 37(56)

(3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(3-(4-羟基苯基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 37(57)

25 (3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(4-(3-甲氧基苯氧基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 37(58)

(3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-(喹喔啉-2-基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

30 化合物 37(59)

(3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(4-苯基羰基苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 37(60)

5 (3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-(N-(2-羟基乙基)-N-甲基氨基磺酰基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 37(61)

(3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-(2-苯基乙基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 37(62)

10 (3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(1,3,5-三甲基吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 37(63)

(3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(4-(吗啉-4-基甲基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

15 化合物 37(64)

(3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(4-(4-甲基哌嗪-1-基甲基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 37(65)

20 (3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(4-苯基磺酰基苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 37(66)

(3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-环己基吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 37(67)

25 (3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(4-(3-羧基苯氧基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 37(68)

(3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(4-(哌啶-1-基甲基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

30 化合物 37(69)

(3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-(吡咯烷-1-基磺酰基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 37(70)

5 (3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 37(71)

(3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-(2-羟基乙基氨基磺酰基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 37(72)

10 (3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(4-(羧基甲氧基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 37(73)

(3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(4-(1-苯基-1-羟基甲基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

15 化合物 37(74)

(3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(4-(4-羟基哌啶-1-基甲基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 37(75)

20 (3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(4-(3-羧基苯基甲氧基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 37(76)

(3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(4-(双(甲基磺酰基)氨基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 37(77)

25 (3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(4-(1,4-苯并二噁烷-6-基氧基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 37(78)

(3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(3-(3-羟基苯基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

30 化合物 37(79)

(3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(4-(甲基磺酰基氨基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 37(80)

5 (3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(6-(4-甲氧基苯氧基)吡啶-3-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 37(81)

(3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(4-(4-甲基氨基羰基苯氧基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 37(82)

10 (3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(4-(4-氯苯氧基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 37(83)

(3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(3-(4-羧基苯基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

15 化合物 37(84)

(3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(4-(苯基氨基羰基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 37(85)

20 (3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(4-(4-甲硫基苯氧基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 37(86)

(3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(4-(4-(2-二甲基氨基乙基氨基羰基)苯氧基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 37(87)

25 (3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(4-氨基羰基苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 37(88)

(3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(4-二甲基氨基羰基苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

30 化合物 38

(3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-环己基甲基-9-苯甲氧基羰基-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 39

(3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-环己基甲基-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

5 化合物 40(1)

(3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-环己基甲基-9-(4-(4-甲基苯氧基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 40(2)

10 (3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-环己基甲基-9-(4-(4-甲氧基苯氧基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 40(3)

(3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-环己基甲基-9-(2-氟苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 40(4)

15 (3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-环己基甲基-9-(3-氟苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 40(5)

(3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-环己基甲基-9-(4-氟苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

20 化合物 40(6)

(3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-环己基甲基-9-(3-氯苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 40(7)

25 (3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-环己基甲基-9-(4-环己基氧基苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 40(8)

(3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-环己基甲基-9-(4-甲氧基-3-羟基苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 40(9)

30 (3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-环己基甲基-9-(2-氯苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 40(10)

(3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-环己基甲基-9-(2-甲基苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 40(11)

5 (3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-环己基甲基-9-(3-甲基苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 40(12)

(3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-环己基甲基-9-(4-甲基苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

10 化合物 40(13)

(3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-环己基甲基-9-(4-苯硫基苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 40(14)

15 (3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-环己基甲基-9-(3-(2-甲基丙基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 40(15)

(3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-环己基甲基-9-(3-丁基苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 40(16)

20 (3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-环己基甲基-9-(4-异丙基苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 40(17)

(3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-环己基甲基-9-(4-甲氧基-3-氟苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

25 化合物 40(18)

(3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-环己基甲基-9-(4-(2-羟基乙氧基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 40(19)

30 (3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-环己基甲基-9-(2-羟基-3-甲基苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 40(20)

(3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-环己基甲基-9-(4-氟苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 40(21)

5 (3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-环己基甲基-9-(7-甲氧基-1,3-苯并二氧戊环-5-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 40(22)

(3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-环己基甲基-9-(3-甲基-4-甲氧基苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 40(23)

10 (3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-环己基甲基-9-(4-(4-氟苯氧基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 40(24)

(3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-环己基甲基-9-(4-三氟甲氧基苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

15 化合物 40(25)

(3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-环己基甲基-9-(3-甲基-5-氟-1-苯基吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 40(26)

20 (3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-环己基甲基-9-(2,3-二甲基-5-氧代-1-苯基吡唑in-4-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 40(27)

(3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-环己基甲基-9-(1-(2-甲基丙基氧基羰基)吡唑-5-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 40(28)

25 (3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-环己基甲基-9-(5-甲基-2-苯基噁唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 40(29)

(3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-环己基甲基-9-(3,5-二甲基-1-(4-甲基磺酰基氨基苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

30 化合物 40(30)

(3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-环己基甲基-9-(4-(4-甲基磺酰基氨基苯氧基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 40(31)

5 (3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-环己基甲基-9-(4-(6-甲基吡啶-3-基氧基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 40(32)

(3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-环己基甲基-9-(4-(6-甲基吡啶-1-氧桥-3-基氧基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 40(33)

10 (3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-环己基甲基-9-(4-(四氢吡喃-4-基氧基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 40(34)

(3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-环己基甲基-9-(6-苯基吡啶-3-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

15 化合物 40(35)

(3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-环己基甲基-9-(3,5-二甲基-1-(4-氟苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 40(36)

20 (3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-环己基甲基-9-(3,5-二甲基-1-(吡啶-2-基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 40(37)

(3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-环己基甲基-9-(3,5-二甲基-1-(4-羟基苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 40(38)

25 (3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-环己基甲基-9-(4-(2-羧基乙基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 40(39)

(3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-环己基甲基-9-(4-(4-羟基苯氧基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

30 化合物 40(40)

(3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-环己基甲基-9-(3,5-二甲基-1-(4-羧基苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 40(41)

5 (3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-环己基甲基-9-(3,5-二甲基-1-(4-(二甲基氨基磺酰基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 40(42)

(3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-环己基甲基-9-(4-(5-甲基吡啶-1-氧桥-2-基氧基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 40(43)

10 (3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-环己基甲基-9-(4-(2-羧基-1-乙炔基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 40(44)

(3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-环己基甲基-9-(4-(4-((1E)-2-羧基-1-乙炔基)苯氧基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

15 化合物 40(45)

(3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-环己基甲基-9-(4-(4-氨基羰基苯氧基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 40(46)

20 (3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-环己基甲基-9-(4-(4-氨基磺酰基苯氧基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 40(47)

(3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-环己基甲基-9-(3,5-二甲基-1-苄基吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 40(48)

25 (3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-环己基甲基-9-(3,5-二甲基-1-(2,4-二氟苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 40(49)

(3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-环己基甲基-9-(4-(吡咯烷-1-基甲基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

30 化合物 40(50)

(3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-环己基甲基-9-(3,5-二甲基-1-(4-(吗啉-4-基磺酰基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 40(51)

5 (3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-环己基甲基-9-(4-(4-氰基苯氧基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 40(52)

(3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-环己基甲基-9-(3,5-二甲基-1-(4-(N-(2-羟基乙基)-N-甲基氨基磺酰基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 40(53)

10 (3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-环己基甲基-9-(3,5-二甲基-1-(2-苯基乙基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 40(54)

(3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-环己基甲基-9-(4-(二甲基氨基甲基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

15 化合物 40(55)

(3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-环己基甲基-9-(3-(4-羟基苯基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 40(56)

20 (3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-环己基甲基-9-(3,5-二甲基-1-(喹喔啉-2-基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 40(57)

(3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-环己基甲基-9-(4-(苯基羰基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 40(58)

25 (3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-环己基甲基-9-(3,5-二甲基-1-(4-甲基氨基磺酰基苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 40(59)

(3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-环己基甲基-9-(1,3,5-三甲基吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

30 化合物 40(60)

(3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-环己基甲基-9-(4-(吗啉-4-基甲基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 40(61)

5 (3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-环己基甲基-9-(4-(3-甲氧基苯氧基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 40(62)

(3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-环己基甲基-9-(4-(4-甲基哌嗪-1-基甲基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 40(63)

10 (3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-环己基甲基-9-(4-(吡啶-1-氧桥-3-基氧基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 40(64)

(3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-环己基甲基-9-(4-苯基磺酰基苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

15 化合物 40(65)

(3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-环己基甲基-9-(3,5-二甲基-1-环己基吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 40(66)

20 (3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-环己基甲基-9-(4-(3-羧基苯氧基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 40(67)

(3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-环己基甲基-9-(4-(哌啶-1-基甲基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 40(68)

25 (3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-环己基甲基-9-(3,5-二甲基-1-(4-(吡咯烷-1-基磺酰基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 40(69)

(3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-环己基甲基-9-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

30 化合物 40(70)

(3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-环己基甲基-9-(4-(4-羧基苯氧基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 40(71)

5 (3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-环己基甲基-9-(3,5-二甲基-1-(4-(2-羟基乙基氨基磺酰基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 40(72)

(3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-环己基甲基-9-(3,5-二甲基-1-(4-(2-二甲基氨基乙基氨基磺酰基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 40(73)

10 (3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-环己基甲基-9-(4-(1-羟基-1-苯基甲基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 40(74)

(3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-环己基甲基-9-(4-(羧基甲氧基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

15 化合物 40(75)

(3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-环己基甲基-9-(4-(4-羟基哌啶-1-基甲基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 40(76)

20 (3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-环己基甲基-9-(4-(3-羧基苯基甲氧基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 40(77)

(3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-环己基甲基-9-(4-(1,4-苯并二噁烷-6-基氧基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 40(78)

25 (3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-环己基甲基-9-(3-(3-羟基苯基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 40(79)

(3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-环己基甲基-9-(4-(甲基磺酰基氨基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

30 化合物 40(80)

(3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-环己基甲基-9-(6-(4-甲氧基苯基)吡啶-3-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 40(81)

5 (3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-环己基甲基-9-(4-(4-甲基氨基羰基苯氧基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 40(82)

(3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-环己基甲基-9-(4-(4-氯苯氧基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 40(83)

10 (3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-环己基甲基-9-(4-双(甲基磺酰基)氨基苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 40(84)

(3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-环己基甲基-9-(3-(4-羧基苯基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

15 化合物 40(85)

(3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-环己基甲基-9-(4-(苯基氨基羰基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 40(86)

20 (3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-环己基甲基-9-(4-(4-甲硫基苯氧基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 40(87)

(3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-环己基甲基-9-(4-(4-(2-二甲基氨基乙基氨基羰基)苯氧基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 40(88)

25 (3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-环己基甲基-9-(4-氨基羰基苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 40(89)

(3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-环己基甲基-9-(4-(二甲基氨基羰基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

30 化合物 40(90)

(3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-环己基甲基-9-(4-苯氧基苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 41(1)

5 1-丁基-2,5-二氧代-3-(1-羟基-2-甲基丙基)-9-(1,4-苯并二噁烷-6-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 41(2)

(Z)-1-丁基-2,5-二氧代-3-(2-甲基亚丙基)-9-(1,4-苯并二噁烷-6-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 41(3)

10 (3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-((1R)-1-羟基乙基)-9-(4-苯氧基苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 41(4)

(Z)-1-丁基-2,5-二氧代-3-亚乙基-9-(4-苯氧基苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

15 化合物 41(5)

(Z)-1-丁基-2,5-二氧代-3-(2-甲基亚丙基)-9-(4-苯氧基苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 42

20 (3R^{*})-1-丁基-2,5-二氧代-3-((1R^{*})-1-羟基-2-甲基丙基)-9-苯甲氧基羰基-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 43

(3R^{*})-1-丁基-2,5-二氧代-3-((1R^{*})-1-羟基-2-甲基丙基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 44(1)

25 (3R^{*})-1-丁基-2,5-二氧代-3-((1R^{*})-1-羟基-2-甲基丙基)-9-(4-苯氧基苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 44(2)

(3R^{*})-1-丁基-2,5-二氧代-3-((1R^{*})-1-羟基-2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-苯基吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

30 化合物 44(3)

(3R^{*})-1-丁基-2,5-二氧代-3-((1R^{*})-1-羟基-2-甲基丙基)-9-(6-苯氧基吡啶-3-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 44(4)

5 (3R^{*})-1-丁基-2,5-二氧代-3-((1R^{*})-1-羟基-2-甲基丙基)-9-(4-(4-甲基苯氧基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 44(5)

(3R^{*})-1-丁基-2,5-二氧代-3-((1R^{*})-1-羟基-2-甲基丙基)-9-(4-环己基氧基苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 44(6)

10 (3R^{*})-1-丁基-2,5-二氧代-3-((1R^{*})-1-羟基-2-甲基丙基)-9-(4-(四氢吡喃-4-基氧基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 44(7)

(3R^{*})-1-丁基-2,5-二氧代-3-((1R^{*})-1-羟基-2-甲基丙基)-9-(4-(吡啶-3-基氧基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

15 化合物 44(8)

(3R^{*})-1-丁基-2,5-二氧代-3-((1R^{*})-1-羟基-2-甲基丙基)-9-(4-异丙基苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 44(9)

20 (3R^{*})-1-丁基-2,5-二氧代-3-((1R^{*})-1-羟基-2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-甲基苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 44(10)

(3R^{*})-1-丁基-2,5-二氧代-3-((1R^{*})-1-羟基-2-甲基丙基)-9-(3-甲基-5-氯-1-苯基吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 44(11)

25 (3R^{*})-1-丁基-2,5-二氧代-3-((1R^{*})-1-羟基-2-甲基丙基)-9-(4-(4-羧基苯氧基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 44(12)

(3R^{*})-1-丁基-2,5-二氧代-3-((1R^{*})-1-羟基-2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-(吡啶-2-基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

30 化合物 44(13)

(3R*)-1-丁基-2,5-二氧代-3-((1R*)-1-羟基-2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-羧基苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 45

5 (3R*)-1-丁基-2,5-二氧代-3-((1R*)-1-羟基-1-环己基甲基)-9-苯甲氧基羰基-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 46

(3R*)-1-丁基-2,5-二氧代-3-((1R*)-1-羟基-1-环己基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 47(1)

10 (3R*)-1-丁基-2,5-二氧代-3-((1R*)-1-羟基-1-环己基甲基)-9-(4-苯氧基苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 47(2)

(3R*)-1-丁基-2,5-二氧代-3-((1R*)-1-羟基-1-环己基甲基)-9-(3,5-二甲基-1-苯基吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

15 化合物 47(3)

(3R*)-1-丁基-2,5-二氧代-3-((1R*)-1-羟基-1-环己基甲基)-9-(4-异丙基苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 47(4)

20 (3R*)-1-丁基-2,5-二氧代-3-((1R*)-1-羟基-1-环己基甲基)-9-(4-(6-甲基吡啶-3-基氧基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 47(5)

(3R*)-1-丁基-2,5-二氧代-3-((1R*)-1-羟基-1-环己基甲基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-氟苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 47(6)

25 (3R*)-1-丁基-2,5-二氧代-3-((1R*)-1-羟基-1-环己基甲基)-9-(4-(4-甲氧基苯氧基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 47(7)

(3R*)-1-丁基-2,5-二氧代-3-((1R*)-1-羟基-1-环己基甲基)-9-(4-(4-氟苯氧基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

30 化合物 47(8)

(3R^{*})-1-丁基-2,5-二氧代-3-((1R^{*})-1-羟基-1-环己基甲基)-9-(4-(4-甲基磺酰基氨基苯氧基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 48

- 5 (3R^{*})-1-(2-丁炔基)-2,5-二氧代-3-((1R^{*})-1-羟基-1-环己基甲基)-9-烯丙氧基羰基-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 49

(3R^{*})-1-(2-丁炔基)-2,5-二氧代-3-((1R^{*})-1-羟基-1-环己基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 50(1)

- 10 (3R^{*})-1-(2-丁炔基)-2,5-二氧代-3-((1R^{*})-1-羟基-1-环己基甲基)-9-(3,5-二甲基-1-苯基吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 50(2)

(3R^{*})-1-(2-丁炔基)-2,5-二氧代-3-((1R^{*})-1-羟基-1-环己基甲基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-甲基苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

- 15 化合物 50(3)

(3R^{*})-1-(2-丁炔基)-2,5-二氧代-3-((1R^{*})-1-羟基-1-环己基甲基)-9-(4-异丙基苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 50(4)

- 20 (3R^{*})-1-(2-丁炔基)-2,5-二氧代-3-((1R^{*})-1-羟基-1-环己基甲基)-9-(4-苯氧基苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 50(5)

(3R^{*})-1-(2-丁炔基)-2,5-二氧代-3-((1R^{*})-1-羟基-1-环己基甲基)-9-(4-(4-甲基苯氧基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 50(6)

- 25 (3R^{*})-1-(2-丁炔基)-2,5-二氧代-3-((1R^{*})-1-羟基-1-环己基甲基)-9-(1,4-苯并二噁烷-6-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 51

(3R^{*})-1-(2-丁炔基)-2,5-二氧代-3-((1R^{*})-1-羟基-2-甲基丙基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

- 30 化合物 52(1)

(3R^{*})-1-(2-丁炔基)-2,5-二氧代-3-((1R^{*})-1-羟基-2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-甲基苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 52(2)

5 (3R^{*})-1-(2-丁炔基)-2,5-二氧代-3-((1R^{*})-1-羟基-2-甲基丙基)-9-(4-(4-甲基苯氧基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 52(3)

(3R^{*})-1-(2-丁炔基)-2,5-二氧代-3-((1R^{*})-1-羟基-2-甲基丙基)-9-(1,4-苯并二噁烷-6-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 52(4)

10 (3R^{*})-1-(2-丁炔基)-2,5-二氧代-3-((1R^{*})-1-羟基-2-甲基丙基)-9-(4-异丙基苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 52(5)

(3R^{*})-1-(2-丁炔基)-2,5-二氧代-3-((1R^{*})-1-羟基-2-甲基丙基)-9-(4-苯氧基苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

15 化合物 53

(3R^{*})-1-丁基-2,5-二氧代-3-((1S^{*})-1-羟基-1-环己基甲基)-9-苄基-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 54

20 (3R^{*})-1-丁基-2,5-二氧代-3-((1S^{*})-1-羟基-1-环己基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 55(1)

(3R^{*})-1-丁基-2,5-二氧代-3-((1S^{*})-1-羟基-1-环己基甲基)-9-(4-苯氧基苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 55(2)

25 (3R^{*})-1-丁基-2,5-二氧代-3-((1S^{*})-1-羟基-1-环己基甲基)-9-(1,4-苯并二噁烷-6-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 55(3)

(3R^{*})-1-丁基-2,5-二氧代-3-((1S^{*})-1-羟基-1-环己基甲基)-9-(3,5-二甲基-1-苯基吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

30 化合物 56

(3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-((1S)-1-羟基-2-甲基丙基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 57(1)

5 (3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-((1S)-1-羟基-2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-苯基吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 57(2)

(3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-((1S)-1-羟基-2-甲基丙基)-9-(4-苯氧基苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 57(3)

10 (3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-((1S)-1-羟基-2-甲基丙基)-9-(1,4-苯并二噁烷-6-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 57(4)

(3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-((1S)-1-羟基-2-甲基丙基)-9-(4-(4-甲基磺酰基氨基苯氧基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

15 化合物 58

(3R)-1-丁基-2,5-二氧代-3-((1R)-1-羟基-2-甲基丙基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 59(1)

20 (3R)-1-丁基-2,5-二氧代-3-((1R)-1-羟基-2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-苯基吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 59(2)

(3R)-1-丁基-2,5-二氧代-3-((1R)-1-羟基-2-甲基丙基)-9-(4-苯氧基苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 59(3)

25 (3R)-1-丁基-2,5-二氧代-3-((1R)-1-羟基-2-甲基丙基)-9-(1,4-苯并二噁烷-6-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 59(4)

(3R)-1-丁基-2,5-二氧代-3-((1R)-1-羟基-2-甲基丙基)-9-(4-(4-甲基磺酰基氨基苯氧基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

30 化合物 60

(3R)-1-丁基-2,5-二氧代-3-((1S)-1-羟基-2-甲基丙基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 61(1)

5 (3R)-1-丁基-2,5-二氧代-3-((1S)-1-羟基-2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-苯基吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 61(2)

(3R)-1-丁基-2,5-二氧代-3-((1S)-1-羟基-2-甲基丙基)-9-(1,4-苯并二噁烷-6-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 61(3)

10 (3R)-1-丁基-2,5-二氧代-3-((1S)-1-羟基-2-甲基丙基)-9-(4-(4-甲基磺酰基氨基苯氧基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 62

(3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-((1R)-1-羟基-2-甲基丙基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

15 化合物 63(1)

(3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-((1R)-1-羟基-2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-苯基吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 63(2)

20 (3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-((1R)-1-羟基-2-甲基丙基)-9-(1,4-苯并二噁烷-6-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 63(3)

(3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-((1R)-1-羟基-2-甲基丙基)-9-(4-(4-甲基磺酰基氨基苯氧基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 64

25 (3S)-2,5-二氧代-3-(3-苯甲氧基羰基氨基丙基)-9-(2-苯基乙基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 65

(3S)-1-甲基-2,5-二氧代-3-(3-苯甲氧基羰基氨基丙基)-9-(2-苯基乙基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

30 化合物 66

(3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-环己基甲基-9-(4-苯氧基苯基甲基)-9-氧桥-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 67

5 (3R)-1-丁基-2,5-二氧代-3-((1R)-1-羟基-2-甲基丙基)-9-苄基-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 68

(3R)-1-丁基-2,5-二氧代-3-((1R)-1-羟基-2-甲基丙基)-9-(6-苯氧基吡啶-3-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 68(1)

10 (3R)-1-丁基-2,5-二氧代-3-((1R)-1-羟基-2-甲基丙基)-9-(4-(4-甲氧基苯氧基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 68(2)

(3R)-1-丁基-2,5-二氧代-3-((1R)-1-羟基-2-甲基丙基)-9-(4-(3-甲氧基苯氧基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

15 化合物 68(3)

(3R)-1-丁基-2,5-二氧代-3-((1R)-1-羟基-2-甲基丙基)-9-(4-(4-氟苯氧基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 68(4)

20 (3R)-1-丁基-2,5-二氧代-3-((1R)-1-羟基-2-甲基丙基)-9-(4-(4-氯苯氧基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 68(5)

(3R)-1-丁基-2,5-二氧代-3-((1R)-1-羟基-2-甲基丙基)-9-(4-(苯基羰基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 68(6)

25 (3R)-1-丁基-2,5-二氧代-3-((1R)-1-羟基-2-甲基丙基)-9-(4-(1-苯基-1-羟基甲基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 68(7)

(3R)-1-丁基-2,5-二氧代-3-((1R)-1-羟基-2-甲基丙基)-9-(4-(4-(吗啉-4-基羰基)苯氧基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

30 化合物 68(8)

(3R)-1-丁基-2,5-二氧代-3-((1R)-1-羟基-2-甲基丙基)-9-(4-(6-甲基吡啶-3-基氧基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 68(9)

5 (3R)-1-丁基-2,5-二氧代-3-((1R)-1-羟基-2-甲基丙基)-9-(4-(吡啶-1-氧桥-3-基氧基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 68(10)

(3R)-1-丁基-2,5-二氧代-3-((1R)-1-羟基-2-甲基丙基)-9-(4-(4-羟基哌啶-1-基甲基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 68(11)

10 (3R)-1-丁基-2,5-二氧代-3-((1R)-1-羟基-2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-环己基吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 68(12)

(3R)-1-丁基-2,5-二氧代-3-((1R)-1-羟基-2-甲基丙基)-9-(1,3,5-三甲基吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

15 化合物 68(13)

(3R)-1-丁基-2,5-二氧代-3-((1R)-1-羟基-2-甲基丙基)-9-(4-(4-氨基磺酰基苯氧基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 68(14)

20 (3R)-1-丁基-2,5-二氧代-3-((1R)-1-羟基-2-甲基丙基)-9-(4-(4-甲硫基苯氧基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 68(15)

(3R)-1-丁基-2,5-二氧代-3-((1R)-1-羟基-2-甲基丙基)-9-(4-(4-甲磺酰基苯氧基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 68(16)

25 (3R)-1-丁基-2,5-二氧代-3-((1R)-1-羟基-2-甲基丙基)-9-(4-(4-氟基苯氧基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 68(17)

(3R)-1-丁基-2,5-二氧代-3-((1R)-1-羟基-2-甲基丙基)-9-(4-(苯硫基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

30 化合物 68(18)

(3R)-1-丁基-2,5-二氧代-3-((1R)-1-羟基-2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-羟基苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 68(19)

5 (3R)-1-丁基-2,5-二氧代-3-((1R)-1-羟基-2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-甲基磺酰基氨基苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 68(20)

(3R)-1-丁基-2,5-二氧代-3-((1R)-1-羟基-2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-(2-(N,N-二甲基氨基)乙基氨基磺酰基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

10 化合物 68(21)

(3R)-1-丁基-2,5-二氧代-3-((1R)-1-羟基-2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-(吡咯烷-1-基磺酰基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 68(22)

15 (3R)-1-丁基-2,5-二氧代-3-((1R)-1-羟基-2-甲基丙基)-9-(4-(6-甲基吡啶-1-氧桥-3-基氧基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 68(23)

(3R)-1-丁基-2,5-二氧代-3-((1R)-1-羟基-2-甲基丙基)-9-(4-(4-羟基苯氧基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 68(24)

20 (3R)-1-丁基-2,5-二氧代-3-((1R)-1-羟基-2-甲基丙基)-9-(6-(4-甲氧基苯氧基)吡啶-3-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 68(25)

(3R)-1-丁基-2,5-二氧代-3-((1R)-1-羟基-2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-(甲基氨基磺酰基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

25 化合物 68(26)

(3R)-1-丁基-2,5-二氧代-3-((1R)-1-羟基-2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-(N-甲基-N-(2-羟基乙基)氨基磺酰基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 68(27)

(3R)-1-丁基-2,5-二氧代-3-((1R)-1-羟基-2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-(2-羟基乙基氨基磺酰基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 68(28)

- 5 (3R)-1-丁基-2,5-二氧代-3-((1R)-1-羟基-2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-(N,N-二甲基氨基羰基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 68(29)

- 10 (3R)-1-丁基-2,5-二氧代-3-((1R)-1-羟基-2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-(2-(吗啉-4-基)乙基氨基磺酰基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 68(30)

(3R)-1-丁基-2,5-二氧代-3-((1R)-1-羟基-2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-(吡咯烷-1-基羰基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 68(31)

- 15 (3R)-1-丁基-2,5-二氧代-3-((1R)-1-羟基-2-甲基丙基)-9-(4-(4-甲基亚磺酰基苯氧基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 68(32)

- 20 (3R)-1-丁基-2,5-二氧代-3-((1R)-1-羟基-2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-(N,N-二甲基氨基磺酰基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 68(33)

(3R)-1-丁基-2,5-二氧代-3-((1R)-1-羟基-2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-(吗啉-4-基磺酰基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 68(34)

- 25 (3R)-1-丁基-2,5-二氧代-3-((1R)-1-羟基-2-甲基丙基)-9-(4-(4-氨基羰基苯氧基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 68(35)

(3R)-1-丁基-2,5-二氧代-3-((1R)-1-羟基-2-甲基丙基)-9-(4-(4-甲基氨基羰基苯氧基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

- 30 化合物 68(36)

(3R)-1-丁基-2,5-二氧代-3-((1R)-1-羟基-2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-甲基苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 68(37)

5 (3R)-1-丁基-2,5-二氧代-3-((1R)-1-羟基-2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-(N,N-二乙基氨基磺酰基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 68(38)

10 (3R)-1-丁基-2,5-二氧代-3-((1R)-1-羟基-2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-(4-甲基哌嗪-1-基磺酰基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 68(39)

(3R)-1-丁基-2,5-二氧代-3-((1R)-1-羟基-2-甲基丙基)-9-(5-氯-3-甲基-1-苯基吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 68(40)

15 (3R)-1-丁基-2,5-二氧代-3-((1R)-1-羟基-2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-(吗啉-4-基羰基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 68(41)

(3R)-1-丁基-2,5-二氧代-3-((1R)-1-羟基-2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-(2-羟基乙基氨基羰基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

20 化合物 68(42)

(3R)-1-丁基-2,5-二氧代-3-((1R)-1-羟基-2-甲基丙基)-9-(4-(4-(2-(N,N-二甲基氨基)乙基氨基羰基)苯氧基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 68(43)

25 (3R)-1-丁基-2,5-二氧代-3-((1R)-1-羟基-2-甲基丙基)-9-(4-(吡啶-3-基氧基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 68(44)

(3R)-1-丁基-2,5-二氧代-3-((1R)-1-羟基-2-甲基丙基)-9-(4-(4-羧基苯氧基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 68(45)

30 (3R)-1-丁基-2,5-二氧代-3-((1R)-1-羟基-2-甲基丙基)-9-(4-(4-甲基苯氧基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 68(46)

(3R)-1-丁基-2,5-二氧代-3-((1R)-1-羟基-2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-(2,4-二氟苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 68(47)

- 5 (3R)-1-丁基-2,5-二氧代-3-((1R)-1-羟基-2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-(吡啶-2-基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 68(48)

(3R)-1-丁基-2,5-二氧代-3-((1R)-1-羟基-2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-甲基氨基羰基苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

- 10 化合物 68(49)

(3R)-1-丁基-2,5-二氧代-3-((1R)-1-羟基-2-甲基丙基)-9-(4-环己基氧基苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 68(50)

- 15 (3R)-1-丁基-2,5-二氧代-3-((1R)-1-羟基-2-甲基丙基)-9-(4-(3,4,5,6-四氢吡喃-4-基氧基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 68(51)

(3R)-1-丁基-2,5-二氧代-3-((1R)-1-羟基-2-甲基丙基)-9-(4-(4-甲氧基苯基甲基氨基羰基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 68(52)

- 20 (3R)-1-丁基-2,5-二氧代-3-((1R)-1-羟基-2-甲基丙基)-9-(4-(环己基氨基羰基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 68(53)

(3R)-1-丁基-2,5-二氧代-3-((1R)-1-羟基-2-甲基丙基)-9-(4-(4-(吡咯烷-1-基羰基)苯氧基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

- 25 化合物 68(54)

(3R)-1-丁基-2,5-二氧代-3-((1R)-1-羟基-2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-氟苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 68(55)

- 30 (3R)-1-丁基-2,5-二氧代-3-((1R)-1-羟基-2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-(2-苯基乙基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 68(56)

(3R)-1-丁基-2,5-二氧代-3-((1R)-1-羟基-2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-(1-苯甲氧基羰基哌啶-4-基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 68(57)

5 (3R)-1-丁基-2,5-二氧代-3-((1R)-1-羟基-2-甲基丙基)-9-(4-(4-(2-羟基乙基氨基羰基)苯氧基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 68(58)

(3R)-1-丁基-2,5-二氧代-3-((1R)-1-羟基-2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-(1-甲基磺酰基哌啶-4-基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 68(59)

10 (3R)-1-丁基-2,5-二氧代-3-((1R)-1-羟基-2-甲基丙基)-9-(4-(4-羟基甲基苯氧基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 69

(3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-((1S)-1-羟基-2-甲基丙基)-9-(6-苯氧基吡啶-3-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

15 化合物 70

(3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-(N,N-二甲基氨基羰基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 70(1)

20 (3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-(吡咯烷-1-基羰基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 70(2)

(3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-(吗啉-4-基羰基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 70(3)

25 (3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(4-甲基磺酰基苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 70(4)

(3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(4-(4-甲基磺酰基苯氧基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

30 化合物 70(5)

(3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-(2-(吗啉-4-基)乙基氨基磺酰基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 70(6)

5 (3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-(4-甲基哌嗪-1-基磺酰基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 70(7)

(3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(4-(4-甲基亚磺酰基苯氧基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 70(8)

10 (3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(4-(吡啶-1-氧桥-3-基氧基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 70(9)

(3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-(2-羟基乙基氨基羰基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

15 化合物 70(10)

(3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(4-(4-(吗啉-4-基羰基)苯氧基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 70(11)

20 (3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-(N,N-二乙基氨基磺酰基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 70(12)

(3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(4-(4-(2-羟基乙基氨基羰基)苯氧基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 70(13)

25 (3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(4-(4-(吡咯烷-1-基羰基)苯氧基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 70(14)

(3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-(环己基氨基磺酰基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

30 化合物 70(15)

(3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-(3-甲氧基丙基氨基磺酰基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 70(16)

5 (3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(4-甲基亚磺酰基苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 70(17)

(3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-丙基吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 70(18)

10 (3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-乙基吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 70(19)

(3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-环戊基吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

15 化合物 70(20)

(3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-(1,1-二甲基乙基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 70(21)

20 (3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-(1-苯甲氧基羰基哌啶-4-基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 70(22)

(3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(4-((4-甲氧基苯基)甲基氨基羰基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 70(23)

25 (3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(4-(3-甲氧基丙基氨基羰基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 70(24)

(3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-甲氧基羰基苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

30 化合物 70(25)

(3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-甲氧基苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 70(26)

- 5 (3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-(3-(吗啉-4-基)丙基氨基磺酰基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 70(27)

(3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(4-(吡咯烷-1-基羰基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 70(28)

- 10 (3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(4-(哌啶-1-基羰基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 70(29)

(3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(4-(吗啉-4-基羰基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

- 15 化合物 70(30)

(3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(4-(N-甲基-N-(2-(吡啶-2-基)乙基)氨基羰基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 70(31)

- 20 (3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(4-(环己基氨基羰基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 70(32)

(3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(4-(N,N-二甲基氨基磺酰基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 70(33)

- 25 (3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(4-(4-甲氧基羰基苯氧基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 70(34)

(3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

- 30 化合物 70(35)

(3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-(1-甲基磺酰基
嘧啶-4-基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 70(36)

5 (3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-(3-(N,N-二甲
基氨基)丙基氨基磺酰基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 70(37)

(3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(4-(4-(N,N-二甲基氨基)苯氧基)
苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 70(38)

10 (3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-(N-甲基
-N-(2-(N',N'-二甲基氨基)乙基)氨基磺酰基苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮杂
螺[5.5]十一烷

化合物 70(39)

15 (3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(4-(4-((N,N-二甲基氨基)甲基)
苯氧基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 70(40)

(3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(4-(4-羧基苯氧基)苯基甲
基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 70(41)

20 (3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-甲基氨基羰
基苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 70(42)

(3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(4-((甲氧基羰基)甲基氨基羰基)
苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

25 化合物 70(43)

(3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(3-(3,5-二甲基-1-苯基吡唑-4-
基)-2E-丙烯基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 71

30 (3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(4-(羧基甲基氨基羰基)苯基甲
基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 72

(3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(3-(3,5-二甲基-1-苯基吡唑-4-基)丙基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 73

5 (3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-环己基甲基-9-(3,5-二甲基-1-(4-(N,N-二甲基氨基羰基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 73(1)

(3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-环己基甲基-9-(3,5-二甲基-1-(4-(吡咯烷-1-基羰基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 73(2)

10 (3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-环己基甲基-9-(3,5-二甲基-1-(4-(吗啉-4-基羰基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 73(3)

(3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-环己基甲基-9-(3,5-二甲基-1-(4-(2-(N,N-二甲基氨基)乙基氨基羰基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

15 化合物 73(4)

(3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-环己基甲基-9-(4-(4-(吗啉-4-基羰基)苯氧基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 73(5)

20 (3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-环己基甲基-9-(4-甲基磺酰基苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 73(6)

(3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-环己基甲基-9-(4-(4-甲基磺酰基苯氧基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 73(7)

25 (3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-环己基甲基-9-(3,5-二甲基-1-(4-(2-(吗啉-4-基)乙基氨基磺酰基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 73(8)

(3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-环己基甲基-9-(3,5-二甲基-1-(4-(4-甲基哌嗪-1-基磺酰基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

30 化合物 73(9)

(3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-环己基甲基-9-(4-(4-甲基亚磺酰基苯氧基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 73(10)

5 (3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-环己基甲基-9-(3,5-二甲基-1-(4-(2-羟基乙基氨基羰基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 73(11)

(3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-环己基甲基-9-(4-(4-(2-羟基乙基氨基羰基)苯氧基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 73(12)

10 (3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-环己基甲基-9-(4-(4-(吡咯烷-1-基羰基)苯氧基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 73(13)

(3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-环己基甲基-9-(3,5-二甲基-1-(4-(环己基氨基磺酰基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

15 化合物 73(14)

(3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-环己基甲基-9-(3,5-二甲基-1-(4-(3-甲氧基丙基氨基磺酰基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 73(15)

20 (3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-环己基甲基-9-(4-甲基亚磺酰基苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 73(16)

(3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-环己基甲基-9-(3,5-二甲基-1-丙基吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 73(17)

25 (3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-环己基甲基-9-(3,5-二甲基-1-乙基吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 73(18)

(3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-环己基甲基-9-(3,5-二甲基-1-环戊基吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

30 化合物 73(19)

(3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-环己基甲基-9-(3,5-二甲基-1-(4-(3-(吗啉-4-基)丙基氨基磺酰基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 73(20)

- 5 (3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-环己基甲基-9-(4-(N,N-二甲基氨基磺酰基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 73(21)

(3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-环己基甲基-9-(4-(吡咯烷-1-基羰基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 73(22)

- 10 (3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-环己基甲基-9-(4-(4-(N,N-二甲基氨基)苯氧基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 73(23)

(3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-环己基甲基-9-(4-(环己基氨基羰基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

- 15 化合物 73(24)

(3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-环己基甲基-9-(3,5-二甲基-1-(4-甲氧基羰基苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 73(25)

- 20 (3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-环己基甲基-9-(4-(3-甲氧基丙基氨基羰基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 73(26)

(3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-环己基甲基-9-(4-(N-甲基-N-(2-(吡啶-2-基)乙基)氨基羰基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 73(27)

- 25 (3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-环己基甲基-9-(4-((4-甲氧基苯基)甲基氨基羰基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 73(28)

(3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-环己基甲基-9-(4-(4-甲氧基羰基苯氧基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

- 30 化合物 73(29)

(3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-环己基甲基-9-(3,5-二甲基-1-(4-甲氧基苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 73(30)

5 (3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-环己基甲基-9-(3,5-二甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 73(31)

(3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-环己基甲基-9-(3,5-二甲基-1-(1-甲基磺酰基哌啶-4-基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 73(32)

10 (3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-环己基甲基-9-(3,5-二甲基-1-(4-(3-(N,N-二甲基氨基)丙基氨基磺酰基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 73(33)

15 (3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-环己基甲基-9-(3,5-二甲基-1-(4-(N-甲基-N-(2-(N',N'-二甲基氨基)乙基)氨基磺酰基苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 73(34)

(3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-环己基甲基-9-(4-(哌啶-1-基羰基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 73(35)

20 (3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-环己基甲基-9-(4-(吗啉-4-基羰基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 73(36)

(3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-环己基甲基-9-(4-(4-((N,N-二甲基氨基)甲基)苯氧基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

25 化合物 73(37)

(3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-环己基甲基-9-(3,5-二甲基-1-(4-甲基氨基羰基苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 73(38)

30 (3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-环己基甲基-9-(3,5-二甲基-1-(1,1-二甲基乙基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 73(39)

(3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-环己基甲基-9-(3,5-二甲基-1-(1-苯甲氧基羰基吡啶-4-基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 73(40)

5 (3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-环己基甲基-9-(4-(4-羟基甲基苯氧基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 73(41)

(3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-环己基甲基-9-(4-((甲氧基羰基)甲基氨基羰基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 74

10 (3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-环己基甲基-9-(4-(羧基甲基氨基羰基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 75

(3R)-1-丁基-2,5-二氧代-3-((1R)-1-羟基-1-环己基甲基)-9-(4-苯氧基苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

15 化合物 75(1)

(3R)-1-丁基-2,5-二氧代-3-((1R)-1-羟基-1-环己基甲基)-9-(6-苯氧基吡啶-3-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 75(2)

20 (3R)-1-丁基-2,5-二氧代-3-((1R)-1-羟基-1-环己基甲基)-9-(4-(4-氟苯氧基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 75(3)

(3R)-1-丁基-2,5-二氧代-3-((1R)-1-羟基-1-环己基甲基)-9-(4-(4-氯苯氧基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 75(4)

25 (3R)-1-丁基-2,5-二氧代-3-((1R)-1-羟基-1-环己基甲基)-9-(4-(4-氧基苯氧基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 75(5)

(3R)-1-丁基-2,5-二氧代-3-((1R)-1-羟基-1-环己基甲基)-9-(4-(4-甲基磺酰基氨基苯氧基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

30 化合物 75(6)

(3R)-1-丁基-2,5-二氧代-3-((1R)-1-羟基-1-环己基甲基)-9-(4-(6-甲基吡啶-3-基氧基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 75(7)

- 5 (3R)-1-丁基-2,5-二氧代-3-((1R)-1-羟基-1-环己基甲基)-9-(4-(1-甲基乙基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 75(8)

(3R)-1-丁基-2,5-二氧代-3-((1R)-1-羟基-1-环己基甲基)-9-(4-(4-甲基亚磺酰基苯氧基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 75(9)

- 10 (3R)-1-丁基-2,5-二氧代-3-((1R)-1-羟基-1-环己基甲基)-9-(4-(3,4,5,6-四氢吡喃-4-基氧基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 75(10)

(3R)-1-丁基-2,5-二氧代-3-((1R)-1-羟基-1-环己基甲基)-9-(4-苯基羰基苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

- 15 化合物 75(11)

(3R)-1-丁基-2,5-二氧代-3-((1R)-1-羟基-1-环己基甲基)-9-(4-(1-苯基-1-羟基甲基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 75(12)

- 20 (3R)-1-丁基-2,5-二氧代-3-((1R)-1-羟基-1-环己基甲基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-(吗啉-4-基磺酰基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 75(13)

(3R)-1-丁基-2,5-二氧代-3-((1R)-1-羟基-1-环己基甲基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-甲基氨基磺酰基苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 75(14)

- 25 (3R)-1-丁基-2,5-二氧代-3-((1R)-1-羟基-1-环己基甲基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-(N-甲基-N-(2-羟基乙基)氨基磺酰基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 75(15)

- 30 (3R)-1-丁基-2,5-二氧代-3-((1R)-1-羟基-1-环己基甲基)-9-(3,5-二甲基-1-(吡啶-2-基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 75(16)

(3R)-1-丁基-2,5-二氧代-3-((1R)-1-羟基-1-环己基甲基)-9-(3,5-二甲基-1-环己基吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 75(17)

5 (3R)-1-丁基-2,5-二氧代-3-((1R)-1-羟基-1-环己基甲基)-9-(1,3,5-三甲基吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 75(18)

(3R)-1-丁基-2,5-二氧代-3-((1R)-1-羟基-1-环己基甲基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-(N,N-二甲基氨基羰基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 75(19)

10 (3R)-1-丁基-2,5-二氧代-3-((1R)-1-羟基-1-环己基甲基)-9-(4-(N,N-双甲基磺酰基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 75(20)

(3R)-1-丁基-2,5-二氧代-3-((1R)-1-羟基-1-环己基甲基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-甲基磺酰基氨基苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

15 化合物 75(21)

(3R)-1-丁基-2,5-二氧代-3-((1R)-1-羟基-1-环己基甲基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-(N,N-二甲基磺酰基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 75(22)

20 (3R)-1-丁基-2,5-二氧代-3-((1R)-1-羟基-1-环己基甲基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-(吡咯烷-1-基羰基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 75(23)

(3R)-1-丁基-2,5-二氧代-3-((1R)-1-羟基-1-环己基甲基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-(吗啉-4-基羰基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 75(24)

25 (3R)-1-丁基-2,5-二氧代-3-((1R)-1-羟基-1-环己基甲基)-9-(4-氨基羰基苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 75(25)

(3R)-1-丁基-2,5-二氧代-3-((1R)-1-羟基-1-环己基甲基)-9-(4-(4-氨基羰基苯氧基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

30 化合物 75(26)

(3R)-1-丁基-2,5-二氧代-3-((1R)-1-羟基-1-环己基甲基)-9-(4-(4-氨基磺酰基苯氧基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 75(27)

5 (3R)-1-丁基-2,5-二氧代-3-((1R)-1-羟基-1-环己基甲基)-9-(4-(6-甲基吡啶-1-氧桥-3-基氧基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 75(28)

(3R)-1-丁基-2,5-二氧代-3-((1R)-1-羟基-1-环己基甲基)-9-(4-(4-羟基苯氧基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 75(29)

10 (3R)-1-丁基-2,5-二氧代-3-((1R)-1-羟基-1-环己基甲基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-羟基苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 75(30)

15 (3R)-1-丁基-2,5-二氧代-3-((1R)-1-羟基-1-环己基甲基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-(2-羟基乙基氨基磺酰基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 75(31)

(3R)-1-丁基-2,5-二氧代-3-((1R)-1-羟基-1-环己基甲基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-(吡咯烷-1-基磺酰基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 75(32)

20 (3R)-1-丁基-2,5-二氧代-3-((1R)-1-羟基-1-环己基甲基)-9-(5-氯-3-甲基-1-苯基吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 75(33)

(3R)-1-丁基-2,5-二氧代-3-((1R)-1-羟基-1-环己基甲基)-9-(4-(4-甲氧基苯氧基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

25 化合物 75(34)

(3R)-1-丁基-2,5-二氧代-3-((1R)-1-羟基-1-环己基甲基)-9-(4-(3-甲氧基苯氧基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 75(35)

30 (3R)-1-丁基-2,5-二氧代-3-((1R)-1-羟基-1-环己基甲基)-9-(4-(N,N-二甲基氨基羰基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 75(36)

(3R)-1-丁基-2,5-二氧代-3-((1R)-1-羟基-1-环己基甲基)-9-(3,5-二甲基-1-苯基吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 75(37)

5 (3R)-1-丁基-2,5-二氧代-3-((1R)-1-羟基-1-环己基甲基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-甲基苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 75(38)

(3R)-1-丁基-2,5-二氧代-3-((1R)-1-羟基-1-环己基甲基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-氟苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 75(39)

10 (3R)-1-丁基-2,5-二氧代-3-((1R)-1-羟基-1-环己基甲基)-9-(6-(4-甲氧基苯氧基)吡啶-3-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 75(40)

(3R)-1-丁基-2,5-二氧代-3-((1R)-1-羟基-1-环己基甲基)-9-(4-(4-甲基磺酰基苯氧基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

15 化合物 75(41)

(3R)-1-丁基-2,5-二氧代-3-((1R)-1-羟基-1-环己基甲基)-9-(4-(4-(2-(N,N-二甲基氨基)乙基氨基羰基)苯氧基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 75(42)

20 (3R)-1-丁基-2,5-二氧代-3-((1R)-1-羟基-1-环己基甲基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-(2-羟基乙基氨基羰基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 75(43)

(3R)-1-丁基-2,5-二氧代-3-((1R)-1-羟基-1-环己基甲基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-(2-(N,N-二甲基氨基)乙基氨基羰基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

25 化合物 75(44)

(3R)-1-丁基-2,5-二氧代-3-((1R)-1-羟基-1-环己基甲基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-(2-(吗啉-4-基)乙基氨基磺酰基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 75(45)

30 (3R)-1-丁基-2,5-二氧代-3-((1R)-1-羟基-1-环己基甲基)-9-(4-(4-(吗啉-4-基羰基)苯氧基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 75(46)

(3R)-1-丁基-2,5-二氧代-3-((1R)-1-羟基-1-环己基甲基)-9-(1,4-苯并二噁烷-6-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 75(47)

- 5 (3R)-1-丁基-2,5-二氧代-3-((1R)-1-羟基-1-环己基甲基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-(N,N-二乙基氨基磺酰基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 75(48)

- 10 (3R)-1-丁基-2,5-二氧代-3-((1R)-1-羟基-1-环己基甲基)-9-(4-(吡啶-1-氧桥-3-基氧基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 75(49)

(3R)-1-丁基-2,5-二氧代-3-((1R)-1-羟基-1-环己基甲基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-(4-甲基哌嗪-1-基磺酰基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

- 15 化合物 75(50)

(3R)-1-丁基-2,5-二氧代-3-((1R)-1-羟基-1-环己基甲基)-9-(4-(4-甲基氨基羰基苯氧基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 75(51)

- 20 (3R)-1-丁基-2,5-二氧代-3-((1R)-1-羟基-1-环己基甲基)-9-(3,5-二甲基-1-(2,4-二氟苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 75(52)

(3R)-1-丁基-2,5-二氧代-3-((1R)-1-羟基-1-环己基甲基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-(2-(N,N-二甲基氨基)乙基氨基磺酰基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

- 25 化合物 75(53)

(3R)-1-丁基-2,5-二氧代-3-((1R)-1-羟基-1-环己基甲基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-甲基氨基羰基苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 75(54)

- 30 (3R)-1-丁基-2,5-二氧代-3-((1R)-1-羟基-1-环己基甲基)-9-(4-(4-羧基苯氧基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 75(55)

(3R)-1-丁基-2,5-二氧代-3-((1R)-1-羟基-1-环己基甲基)-9-(4-((4-甲氧基苯基)甲基氨基羰基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 75(56)

5 (3R)-1-丁基-2,5-二氧代-3-((1R)-1-羟基-1-环己基甲基)-9-(4-(3-甲氧基丙基氨基羰基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 75(57)

(3R)-1-丁基-2,5-二氧代-3-((1R)-1-羟基-1-环己基甲基)-9-(4-(N-甲基-N-(2-(吡啶-2-基)乙基)氨基羰基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 75(58)

10 (3R)-1-丁基-2,5-二氧代-3-((1R)-1-羟基-1-环己基甲基)-9-(4-(4-(吡咯烷-1-基羰基)苯氧基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 75(59)

(3R)-1-丁基-2,5-二氧代-3-((1R)-1-羟基-1-环己基甲基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-氯苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

15 化合物 75(60)

(3R)-1-丁基-2,5-二氧代-3-((1R)-1-羟基-1-环己基甲基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-三氟甲基苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 75(61)

20 (3R)-1-丁基-2,5-二氧代-3-((1R)-1-羟基-1-环己基甲基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-甲氧基苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 75(62)

(3R)-1-丁基-2,5-二氧代-3-((1R)-1-羟基-1-环己基甲基)-9-(3,5-二甲基-1-乙基吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 75(63)

25 (3R)-1-丁基-2,5-二氧代-3-((1R)-1-羟基-1-环己基甲基)-9-(3,5-二甲基-1-丙基吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 75(64)

(3R)-1-丁基-2,5-二氧代-3-((1R)-1-羟基-1-环己基甲基)-9-(3,5-二甲基-1-(1,1-二甲基乙基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

30 化合物 75(65)

(3R)-1-丁基-2,5-二氧代-3-((1R)-1-羟基-1-环己基甲基)-9-(3,5-二甲基-1-环戊基吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 75(66)

5 (3R)-1-丁基-2,5-二氧代-3-((1R)-1-羟基-1-环己基甲基)-9-(3,5-二甲基-1-(2-苯基乙基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 75(67)

(3R)-1-丁基-2,5-二氧代-3-((1R)-1-羟基-1-环己基甲基)-9-(3,5-二甲基-1-(1-苯甲氧基羰基哌啶-4-基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 75(68)

10 (3R)-1-丁基-2,5-二氧代-3-((1R)-1-羟基-1-环己基甲基)-9-(4-(环己基氨基羰基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 75(69)

(3R)-1-丁基-2,5-二氧代-3-((1R)-1-羟基-1-环己基甲基)-9-(3,5-二甲基-1-(1-甲基磺酰基哌啶-4-基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

15 化合物 75(70)

(3R)-1-丁基-2,5-二氧代-3-((1R)-1-羟基-1-环己基甲基)-9-(4-(4-(2-羟基乙基氨基羰基)苯氧基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 75(71)

20 (3R)-1-丁基-2,5-二氧代-3-((1R)-1-羟基-1-环己基甲基)-9-(4-(4-羟基甲基苯氧基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 76

(3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-((1S)-1-羟基-1-环己基甲基)-9-(4-(4-甲基磺酰基氨基苯氧基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 77

25 (3R)-1-丁基-2,5-二氧代-3-((1R)-1-羟基-1-(3,4,5,6-四氢吡喃-4-基)甲基)-9-(3,5-二甲基-1-苯基吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 77(1)

(3R)-1-丁基-2,5-二氧代-3-((1R)-1-羟基-1-(3,4,5,6-四氢吡喃-4-基)甲基)-9-(4-(4-甲基氨基羰基苯氧基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

30 化合物 77(2)

(3R)-1-丁基-2,5-二氧代-3-((1R)-1-羟基-1-(3,4,5,6-四氢吡喃-4-基)甲基)-9-(4-(4-(4-甲氧基苯基甲基氨基羰基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 77(3)

- 5 (3R)-1-丁基-2,5-二氧代-3-((1R)-1-羟基-1-(3,4,5,6-四氢吡喃-4-基)甲基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-(N,N-二甲基氨基羰基)苯基吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 77(4)

- 10 (3R)-1-丁基-2,5-二氧代-3-((1R)-1-羟基-1-(3,4,5,6-四氢吡喃-4-基)甲基)-9-(4-(4-羧基苯氧基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 77(5)

(3R)-1-丁基-2,5-二氧代-3-((1R)-1-羟基-1-(3,4,5,6-四氢吡喃-4-基)甲基)-9-(4-(4-甲基磺酰基氨基苯氧基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 78

- 15 (3R)-1-丁基-2,5-二氧代-3-((1R)-1-羟基-1-环戊基甲基)-9-(3,5-二甲基-1-苯基吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 78(1)

(3R)-1-丁基-2,5-二氧代-3-((1R)-1-羟基-1-环戊基甲基)-9-(4-(4-(4-甲氧基苯基甲基氨基羰基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

- 20 化合物 78(2)

(3R)-1-丁基-2,5-二氧代-3-((1R)-1-羟基-1-环戊基甲基)-9-(4-(4-甲基氨基羰基苯氧基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 78(3)

- 25 (3R)-1-丁基-2,5-二氧代-3-((1R)-1-羟基-1-环戊基甲基)-9-(4-(4-羧基苯氧基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 79

(3R)-1-丙基-2,5-二氧代-3-((1R)-1-羟基-2-甲基丙基)-9-(4-(4-甲基氨基羰基苯氧基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 79(1)

- 30 (3R)-1-丙基-2,5-二氧代-3-((1R)-1-羟基-2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-环己基吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 79(2)

(3R)-1-丙基-2,5-二氧代-3-((1R)-1-羟基-2-甲基丙基)-9-(4-(4-甲氧基苯基甲基氨基羰基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 80

- 5 (3R)-1-丙基-2,5-二氧代-3-((1R)-1-羟基-1-环己基甲基)-9-(4-(4-甲基氨基羰基苯氧基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 80(1)

(3R)-1-丙基-2,5-二氧代-3-((1R)-1-羟基-1-环己基甲基)-9-(3,5-二甲基-1-环己基吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

- 10 化合物 80(2)

(3R)-1-丙基-2,5-二氧代-3-((1R)-1-羟基-1-环己基甲基)-9-(4-(4-甲氧基苯基甲基氨基羰基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 80(3)

- 15 (3R)-1-丙基-2,5-二氧代-3-((1R)-1-羟基-1-环己基甲基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-(N,N-二甲基氨基羰基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 80(4)

(3R)-1-丙基-2,5-二氧代-3-((1R)-1-羟基-1-环己基甲基)-9-(4-(4-羰基苯氧基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 80(5)

- 20 (3R)-1-丙基-2,5-二氧代-3-((1R)-1-羟基-1-环己基甲基)-9-(4-(4-甲氧基羰基苯氧基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 81

(3R)-1-丙基-2,5-二氧代-3-(1-环己基亚甲基)-9-(4-(4-羰基苯氧基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

- 25 化合物 82

(3S)-1-丙基-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-环己基吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 82(1)

- 30 (3S)-1-丙基-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(4-(4-甲基磺酰基氨基苯氧基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 82(2)

(3S)-1-丙基-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(3,5-二甲基-1-(4-(2-(N,N-二甲基氨基)乙基氨基磺酰基)苯基)吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 82(3)

5 (3S)-1-丙基-2,5-二氧代-3-环己基甲基-9-(3,5-二甲基-1-环己基吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 82(4)

(3S)-1-丙基-2,5-二氧代-3-环己基甲基-9-(4-(4-甲基磺酰基氨基苯氧基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 82(5)

10 1-丁基-2,5-二氧代-9-(4-(4-甲基磺酰基氨基苯氧基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 82(6)

1-丁基-2,5-二氧代-9-(3,5-二甲基-1-环己基吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

15 化合物 83

(3R)-1-(2-丁炔基)-2,5-二氧代-3-((1R)-1-羟基-1-环己基甲基)-9-(3,5-二甲基-1-苯基吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 83(1)

20 (3S)-1-(2-丁炔基)-2,5-二氧代-3-((1S)-1-羟基-1-环己基甲基)-9-(3,5-二甲基-1-苯基吡唑-4-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 84

(3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-环己基甲基-9-(2-(4-苯氧基苯基)乙基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 84(1)

25 (3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(2-(4-苯氧基苯基)乙基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 84(2)

(3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-(2-(4-甲氧基苯基)乙基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

30 化合物 85

(3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-环己基甲基-9-(4-乙氧基羰基苯基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 86

5 (3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-环己基甲基-4-甲基-9-(4-苯氧基苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 87

(3R)-1-丁基-2,5-二氧代-3-((1R)-1-羟基-1-环己基甲基)-9-(4-(2-甲基丙酰基氨基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 87(1)

10 (3R)-1-丁基-2,5-二氧代-3-((1R)-1-羟基-1-环己基甲基)-9-(4-(2-甲氧基乙酰基氨基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 87(2)

(3R)-1-丁基-2,5-二氧代-3-((1R)-1-羟基-1-环己基甲基)-9-(4-(2-苯基乙酰基氨基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

15 化合物 87(3)

(3R)-1-丁基-2,5-二氧代-3-((1R)-1-羟基-1-环己基甲基)-9-(4-(2-(4-氟苯基)乙酰基氨基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 87(4)

20 (3R)-1-丁基-2,5-二氧代-3-((1R)-1-羟基-1-环己基甲基)-9-(4-(4-甲氧基羰基苯基氨基羰基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 87(5)

(3R)-1-丁基-2,5-二氧代-3-((1R)-1-羟基-1-环己基甲基)-9-(4-(4-甲氧基苯基甲基氧基羰基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 87(6)

25 (3R)-1-丁基-2,5-二氧代-3-((1R)-1-羟基-1-环己基甲基)-9-(2-(4-甲基氨基羰基苯氧基)吡啶-5-基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 88

(3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-((1S)-1-羟基-1-环己基甲基)-9-(4-(4-羧基苯氧基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

30 化合物 89

(3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-(吡啶-3-基甲基)-9-(4-(4-甲基氨基羰基苯氧基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 89(1)

5 (3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-苯基甲基-9-(4-(4-甲基氨基羰基苯氧基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 89(2)

(3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-(吡啶-2-基甲基)-9-(4-(4-甲基氨基羰基苯氧基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 89(3)

10 (3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-羟基甲基-9-(4-(4-甲基氨基羰基苯氧基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 89(4)

(3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-(吡啶-1-氧桥-2-基甲基)-9-(4-(4-甲基氨基羰基苯氧基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

15 化合物 89(5)

(3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-(吡啶-1-氧桥-3-基甲基)-9-(4-(4-甲基氨基羰基苯氧基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 90

20 (3R)-1-(4-甲氧基苯基甲基)-2,5-二氧代-3-((1R)-1-羟基-1-环己基甲基)-9-(4-(4-甲基氨基羰基苯氧基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 90(1)

(3R)-1-苯基甲基-2,5-二氧代-3-((1R)-1-羟基-1-环己基甲基)-9-(4-(4-甲基氨基羰基苯氧基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 90(2)

25 (3R)-1-(2-甲氧基乙基)-2,5-二氧代-3-((1R)-1-羟基-1-环己基甲基)-9-(4-(4-甲基氨基羰基苯氧基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 90(3)

(3R)-1-(吡啶-2-基甲基)-2,5-二氧代-3-((1R)-1-羟基-1-环己基甲基)-9-(4-(4-甲基氨基羰基苯氧基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

30 化合物 90(4)

(3R)-1-(吡啶-3-基甲基)-2,5-二氧代-3-((1R)-1-羟基-1-环己基甲基)-9-(4-(4-甲基氨基羰基苯氧基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 91

5 (3R)-1-丁基-2,5-二氧代-3-环己基甲基-9-(4-(4-羧基苯氧基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 92

(3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-(吡啶-1-氧桥-2-基甲基)-9-(4-(4-甲基氨基羰基苯氧基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷·9-氧化物

化合物 93

10 1-丁基-2,5-二氧代-3-(吗啉-4-基甲基)-9-(4-(4-甲基氨基羰基苯氧基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 94

(3R)-1-丁基-2,5-二氧代-3-((1R)-1-羟基-1-环己基甲基)-9-(4-(4-(N-羟基氨基甲酰基)苯氧基)苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

15 化合物 95

(3R)-1-丁基-2,5-二氧代-3-((1R)-1-羟基-1-环己基甲基)-9-(4-(4-甲基氨基羰基苯氧基)苯基羰基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷

化合物 96

20 (3R)-1-丁基-2,5-二氧代-3-((1R)-1-羟基-1-环己基甲基)-9-(4-(4-甲基氨基羰基苯氧基)苯基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷; 然而, 本发明并不局限于此。

而且, 特别优选的化合物为化合物 3(1)和化合物 75(54)、其季铵盐、和其 N-氧化物、和其无毒盐。

除非另外指出, 所有的异构体包括在本发明中。例如, 烷基、烷氧基和亚烷基基团包括直链或支链的形式。而且, 双键、环、稠环异构体(E-、Z-、顺-、反-异构体), 由不对称碳原子所产生的异构体(R-、S-、 α -、 β -异构体、对映异构体、非对映异构体), 旋光异构体(D-、L-、d-、l-异构体), 由色谱分离所产生的极性化合物(强极性化合物、弱极性化合物), 平衡化合物, 其任意比例的混合物, 以及外消旋混合物也被包括在本发明中。

30 本发明的无毒盐包括所有可药用盐, 例如, 一般的盐、酸加成盐和水合物。

可将本发明的式(I)化合物通过常规的方法转化为相应的盐。优选无毒和水溶性的盐。合适的盐,例如,包括:

- 碱金属(钾或钠等)盐、碱土金属(钙或镁等)盐、铵盐和可药用的有机胺(四甲基铵、三乙胺、甲胺、二甲胺、环戊胺、苄基胺、苯乙胺、哌啶、乙醇胺、5 二乙醇胺、三(羟基甲基)胺、赖氨酸、精氨酸或 N-甲基-D-葡萄糖胺等)盐。

- 可将本发明的式(I)化合物通过常规的方法转化为相应的酸加成盐。优选水溶性盐。合适的盐,例如,包括:无机酸盐如盐酸盐、氢溴化物、硫酸盐、磷酸盐或硝酸盐;有机酸盐如乙酸盐、三氟乙酸盐、乳酸盐、酒石酸盐、草酸盐、延胡索酸盐、马来酸盐、柠檬酸盐、苯甲酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、10 苯磺酸盐、甲苯磺酸盐、羟乙基磺酸盐、葡萄糖醛酸或葡萄糖酸盐。

可将本发明的式(I)化合物和其盐通过常规的方法转化为相应的水合物。

式(I)化合物的季铵盐为式(I)化合物的氮原子被 R^0 所四级化的化合物。

R^0 为 C1-8 烷基或被苯基取代的 C1-8 烷基。

式(I)化合物的 N-氧化物为式(I)化合物的氮原子被氧化的化合物。

- 15 根据本发明的组合药剂可以组合地给药或,换言之,含三氮杂螺[5.5]十一烷衍生物、其季铵盐、或其 N-氧化物、或其无毒盐作为有效成分的药物组合物和含 CYP3A4 抑制剂和/或 P-gp 抑制剂的药物组合可分别被制备然后施用。此联合给药包括同时给药和时间间隔给药。在时间间隔给药中,可先将式(I)化合物给药,然后可将含 CYP3A4 抑制剂和/或 P-gp 抑制剂作为有效成分的药物组合物给药。也可能将含 CYP3A4 抑制剂和/或 P-gp 抑制剂作为有效成分的药物组合物先给药,然后再将式(I)化合物给药。每种给药方法可以相同或不同。

- 而且,根据本发明此组合药剂可以是单一药物组合物的形态,其中同时包含有含三氮杂螺[5.5]十一烷衍生物、其季铵盐、或其 N-氧化物、或其无毒盐的药物组合物和含 CYP3A4 抑制剂和/或 P-gp 抑制剂的药物组合物。药物组合物的给药途经优选为经口给药。

- 在本发明中,此 CYP3A4 抑制剂不仅含抑制 CYP3A4 的药物,还含有作为 CYP3A4 底物的药物,并且其被 CYP3A4 竞争代谢。实例包括 HIV 蛋白抑制剂(如吲哚那韦、沙奎那韦、利托那韦、那非那韦、安泼那韦、洛匹那韦等),非核苷类反转录酶抑制剂(如地拉韦啶等),唑类抗真菌剂(如,酮康唑、伊曲康唑、咪康唑等),大环内酯类抗生素(如,红霉素、克拉霉素等),30

免疫抑制剂(如, 环孢霉素、他克莫司等), 钙通道阻滞药(如, 地尔硫卓、维拉帕米、硝苯地平等), 抗组织胺药(如, 西咪替丁、阿司咪唑、特非那定、lovatidine 等), 抗心律不齐药(如, 胺碘酮、利多卡因、奎尼丁、茶碱、丙吡胺、普罗帕酮、苄普地尔等), 抗肿瘤剂(如, 依托泊苷、氟他胺、异环磷酰胺、托瑞米芬、他莫昔芬等), 苯并二氮卓类药物(如, 阿普唑仑、咪达唑仑、三唑仑等), 抗抑郁药(如, 丙米嗪、丁丙诺啡、阿米替林、氯米帕明等), 性激素类(如, 睾酮、雌二醇、黄体酮等), 肾上腺皮质激素类(如, 布地奈德、可的松等), 抗高血脂药(如, 辛伐他汀、洛伐他汀、阿伐他汀等), 麦角胺制剂(如, 二氢麦角胺、麦角胺等), 麻醉剂镇痛药(如, 芬太尼、乙基吗啡等), 10 治疗哮喘的药物(如, 塞曲司特、糊精等), 治疗消化性溃疡的药物(如, 奥美拉唑、兰索拉唑等), 肠道蠕动活化调节剂(如, 西沙必利等), 治疗痛风的药剂(如, 秋水仙碱等), 强心剂(如, 洋地黄毒苷等), 抗凝血剂(如, 华法令等), 镇痛药(如, 扑热息痛等), 镇咳药与祛痰药(如, 可待因等), 用于精神分裂症的药剂(如, 派迷清等), 镇静剂(如, 安定等), 用于汉森病(Hansen's)的药剂(如, 氯苯矾等), 治疗勃起障碍的药剂(如, 昔多芬等)及其它 CYP3A4 抑制剂(如, 葡萄柚汁等), 尽管并不局限于此。括号中的名称是有效成分实例的通用名, 并且本发明的 CYP3A4 抑制剂也包括其无毒盐。

在本发明中, P-gp 抑制剂不仅包括可抑制 P-gp 的药物, 而且还包括可作为 P-gp 底物的药物, 并且其被 P-gp 竞争排泄。实例包括 HIV 蛋白抑制剂 20 (如, 吲哚那韦、沙奎那韦、利托那韦、那非那韦、安波那韦、洛匹那韦等), 免疫抑制剂(如, 环孢霉素、他克莫司、PSC833 等), 抗肿瘤剂(如, 他莫昔芬、阿霉素、柔红霉素、长春碱、长春新碱、放线菌素 C、紫杉醇、替尼泊苷、依托泊苷、多西他赛、丝裂霉素 C 等), 类固醇(如, 醛甾酮、氢化可的松、可的松、皮甾酮、地塞米松等), 钙通道阻滞药(如, 地尔硫卓、维拉帕米、硝苯地平、尼卡地平、尼群地平、非洛地平等), 唑类抗真菌剂(如, 酮康唑、伊曲康唑、咪康唑等), 新的喹诺酮抗菌药物(如, 氟罗哌酸、依诺沙星、左氧氟沙星、氟哌酸等), 性激素类(如, 睾酮、雌二醇、黄体酮等), 苯并二氮卓类药物(如, 咪达唑仑等), 抗高血脂药(如, 洛伐他汀、阿伐他汀等), 抗组织胺药(如, 特非那定等), 强心剂(如, 地高辛等), 抗心律不齐药(如, 奎尼丁、胺碘酮、利多卡因、普萘洛尔、苄普地尔等), 抗高血压剂(如, 氯沙坦、利舍平等), 冠状血管扩张药(如, 双嘧达莫等), 镇静剂(如, 氯丙嗪 25 30

等), 抗抑郁药(如, 阿米替林等), 止吐药(如, 昂丹司琼、多潘立酮), 止泻药(如, 洛哌丁胺等), 麻醉性镇痛药(如, 吗啡等), 治疗痛风的药剂(如, 秋水仙碱等), 大环内酯类抗生素物质(如, 红霉素、克拉霉素等), 其它 P-gp 抑制剂(如, d- α -生育酚聚乙二醇 1000 琥珀酸酯(下文可被称为 TPGS), 聚乙二醇、泊洛沙姆、聚氧乙烯、聚氧乙烯蓖麻油衍生物、白杨黄素、(+)-紫杉醇、柚皮素、地奥司明、槲皮素、bergamottin、LY335979、GG 918、reversin121 和 205、罗丹明 123 等), 但并不局限于此。括号中的名称是有效成分实例的通用名, 并且本发明的 P-gp 抑制剂也包括其无毒盐。

用于本发明的 CYP3A4 抑制剂和/或 P-gp 抑制剂不仅包括已经已知的化合物而且还包括以后将发现的 CYP3A4 抑制剂和/或 P-gp 抑制剂。用于本发明的 CYP3A4 抑制剂和/或 P-gp 抑制剂还包括那些无毒盐形式及前药形式的化合物。

在 CYP3A4 抑制剂和/或 P-gp 抑制剂中, 特别优选 HIV 蛋白抑制剂(如, 吲哚那韦、沙奎那韦、利托那韦、那非那韦、安泼那韦、洛匹那韦等), 非核苷类反转录酶抑制剂(如, 地拉韦啉等), 唑类抗真菌剂(如, 酮康唑、伊曲康唑、咪康唑等)和其无毒盐。

而且, 最优选为对由 HIV 感染所引起的 AIDS 有治疗效果的 HIV 蛋白抑制剂(如, 吲哚那韦、沙奎那韦、利托那韦、那非那韦、安泼那韦、洛匹那韦等)和非核苷类反转录酶抑制剂(如, 地拉韦啉等)。

用于本发明的 CYP3A4 抑制剂和/或 P-gp 抑制剂可以是相同的化合物或不同的化合物。

本发明化合物的毒性非常低, 并且判断其作为药剂使用是足够安全的。

工业应用

应用于医药品:

根据本发明的药剂可用作各种类型的炎性疾病、哮喘、特应性皮炎、荨麻疹、变应性疾病(变应性支气管肺曲菌病、变应性嗜酸细胞性胃肠炎)、肾炎、肾病、肝炎、关节炎、慢性关节风湿病、银屑病、鼻炎、结膜炎、缺血-再灌注损伤、多发性硬化、溃疡性结肠炎、急性呼吸窘迫综合征、伴随细菌感染的休克、糖尿病、自身免疫性疾病、移植排斥、免疫抑制、癌症转移、获得性免疫缺陷综合征和人免疫缺陷病毒性感染的预防和/或治疗药剂。

当本发明组合药物的药剂分别给药时的药物制备

- 当三氮杂螺[5.5]十一烷衍生物、其季铵盐、或其 N-氧化物、或其无毒盐和细胞色素 P450 同工酶 3A4 抑制剂和/或 P-糖蛋白抑制剂被分别用作药剂施用
5 用时，它们通常全身或局部给药，并经口或肠道外给药。在那种情况下，每种药剂的形式可以是相同的或不同的。

- 剂量可根据年龄、体重、症状、治疗效果、给药方法、治疗时间等变化。通常对成人每天一次或一天数次经口给药时，有效成分三氮杂螺[5.5]十一烷衍生物的剂量范围 1mg-1,000mg，或者对成人每天一次或一天数次肠道外(优
10 选经静脉给药)给药时或者通过在一天 1-24 小时期间向静脉连续给药，剂量范围为 0.1mg-100mg。

不言而喻如上文所描述的，剂量根据各种情况而变化，因此，在某些情况下比上述少的剂量也是足够的，但在另外的情况下比上述更多的剂量可能是必须的。

- 15 用本化合物进行给药时，以口服固体制剂和口服液体制剂经口给药，并且用作注射剂、局部用制剂、栓剂等进行肠道外给药。

经口给药的口服固体制剂包括片剂、丸剂、胶囊剂、散剂、颗粒剂等。胶囊剂包括硬胶囊剂和软胶囊剂。

- 在这种口服固体制剂中，至少有一种活性物质以其自身使用或者与赋形剂(如乳糖、甘露醇、葡萄糖、微晶纤维素、淀粉等)、粘合剂(如羟丙基纤维素、聚乙烯吡咯酮、硅铝酸镁等)、崩解剂(如羧甲基纤维素钙等)、润滑剂(如硬脂酸镁等)、稳定剂、增溶剂(如谷氨酸、门冬氨酸等)等混合，随后通过常用的方法制成药物制剂。若必须，可将制剂用包衣材料(如蔗糖、明胶、羟丙基纤维素、苯二甲酸羟丙基甲基纤维素等)进行包衣，或者可以包上两层
20 或更多层。可被吸收的物质如明胶的胶囊也被包括在内。

经口给药的口服液体制剂包括可药用的水溶液药剂、悬浊剂、乳剂、糖浆剂、酏剂等。在此种液体制剂中，至少有一种活性物质溶解、悬浮或乳化在通常使用的稀释剂(如纯水、乙醇、其混合物等)中。此液体制剂还可含有润湿剂、助悬剂、乳化剂、增甜剂、芳香剂、芳化剂、防腐剂、缓冲剂等。

- 30 肠道外给药的注射剂包括溶液、悬浊液、乳剂以及固体注射剂，在使用时将固体注射剂溶于或悬浮于溶剂中。此注射剂通过将至少一种活性物质溶

于、悬浮于或乳化于溶剂中来使用。可使用的溶液包括注射用蒸馏水、生理盐水、植物油、丙二醇、聚乙二醇、醇如乙醇和其混合物。此注射剂还可含有稳定剂、增溶剂(谷氨酸、门冬氨酸、Polysolvate 80(注册商标)等)、助悬剂、乳化剂、止痛剂、缓冲剂、防腐剂等。它们可通过在最后一步灭菌或经防腐操作制造或配制得到。也可能制备得到无菌的固体药剂如冷冻干燥制品, 在使用前将其溶于用于注射的已灭菌或无菌的蒸馏水或其它溶剂中, 并且然后使用。

肠道外给药的其它制剂包括局部液体制剂、软膏剂、搽剂、吸入剂、喷雾剂、散剂、阴道内给药的栓剂等, 其含有至少一种活性物质, 并且是根据普通方法配制得到。

除了通常所用的稀释剂, 此喷雾剂还可含有稳定剂如亚硫酸氢钠、以及可提供等渗特性的缓冲剂如氯化钠、柠檬酸钠或柠檬酸。用于喷雾剂的制备方法在如美国专利 2,868,691 和 3,095,355 中有详细的描述。

15 当本发明以单一药物组合物使用时的制备

关于本发明的单一药物组合物, 可混有其它可药用的载体, 只要其含有有效成分三氮杂螺[5.5]十一烷衍生物、其季铵盐、或其 N-氧化物、或其无毒盐和细胞色素 P450 同工酶 3A4 抑制剂和/或 P-糖蛋白抑制剂。

当三氮杂螺[5.5]十一烷衍生物、其季铵盐、或其 N-氧化物、或其无毒盐和细胞色素 P450 同工酶 3A4 抑制剂和/或 P-糖蛋白抑制剂以单一药物组合物使用时, 优选口服制剂的形式。因此, 为了将本发明的药物组合物用来治疗和/或预防上文所描述的疾病, 通常将其以全身和经口方式给药。

剂量可根据年龄、体重、症状、治疗效果、给药方法、治疗时间等变化。通常对成人每天一次或一天数次经口给药时, 有效成分三氮杂螺[5.5]十一烷衍生物的剂量范围 1mg-1,000mg。

不言而喻如上文所描述的, 剂量根据各种情况而变化, 因此, 在某些情况下比上文少的剂量可能是足够的, 但在另外的情况下比上文更多的剂量可能是必须的。

在本发明化合物的给药方式中, 以内服固体制剂和内服液体制剂经口给药。

经口给药的内服固体制剂包括片剂、丸剂、胶囊剂、散剂、颗粒剂等。胶囊剂包括硬胶囊剂和软胶囊剂。

在内服固体制剂中，至少有一种活性物质以其自身使用或者与赋形剂(如乳糖、甘露醇、葡萄糖、微晶纤维素、淀粉等)、粘合剂(如羟丙基纤维素、聚乙烯吡咯酮、硅酸铝酸镁等)、崩解剂(如羧甲基纤维素钙等)、润滑剂(如硬脂酸镁等)、稳定剂、增溶剂(如谷氨酸、门冬氨酸等)等混合，随后通过常用的方法制成药物制剂。若必须，可将制剂用包衣材料(如蔗糖、明胶、羟丙基纤维素、苯二甲酸羟丙基甲基纤维素等)进行包衣，或者可以包上两层或更多层。可被吸收的物质如明胶的胶囊也被包括在内。

10 经口给药的内服液体制剂包括可药用的水溶液药剂、悬浊剂、乳剂、糖浆剂、酏剂等。在此液体制剂中，至少有一种活性物质溶解、悬浮或乳化在常用的稀释剂(如纯水、乙醇、其混合物等)中。此液体制剂还可含有润湿剂、助悬剂、乳化剂、增甜剂、芳香剂、芳化剂、防腐剂、缓冲剂等。

在本发明中，式(I)化合物与本发明中的 CYP3A4 抑制剂和/或 P-gp 抑制剂的混合比例为“式(I)化合物”：“CYP3A4 抑制剂和/或 P-gp 抑制剂”为 1:1000-1000:1。优选其混合比例为“式(I)化合物”：“CYP3A4 抑制剂和/或 P-gp 抑制剂”为 1:100-100:1，或者最优选其混合比例为“式(I)化合物”：“CYP3A4 抑制剂和/或 P-gp 抑制剂”为 1:20-20:1。

20 本发明将基于实施例进行详细地描述；然而，本发明并不局限于此。

实施本发明的最佳方式

事实上，CYP3A4 抑制剂和/或 P-gp 抑制剂与式(I)所代表的三氮杂螺[5.5]十一烷衍生物的组合使用的结果使得式(I)的三氮杂螺[5.5]十一烷衍生物的血浆浓度上升，该结果通过下面的试验得到了证实。

25

实施例 1

使用人肝脏微粒体和 CYP 抑制剂来评价代谢的 CYP 分子种类：

在各 CYP 分子种类特异性抑制剂存在下，在混合人肝脏微粒体(Zenotec)中评价了被测化合物的代谢反应，并根据各种抑制剂的效果来评价参与代谢的 CYP 分子种类。

30 下面的抑制剂用作 CYP 分子种类的特异性抑制剂：

α -萘黄酮(CYP1A2 抑制剂)	1 μ mol/L(最终浓度)
磺胺苯吡唑(CYP2C9 抑制剂)	1 μ mol/L(最终浓度)
S-美芬妥英(CYP2C19 抑制剂)	1 μ mol/L(最终浓度)
奎尼丁(CYP2D6 抑制剂)	1 μ mol/L(最终浓度)
酮康唑(CYP3A4 抑制剂)	1 μ mol/L(最终浓度)

将含 100mmol/L 磷酸盐缓冲液(pH7.4)、0.05mmol/L 乙二胺四乙酸二钠、5mmol/L 氯化镁、1 μ mol/L 被测化合物、0.2 mg/L 人肝脏微粒体(8 mg/L, 只用于通过 CYP2C19 来测定代谢的抑制速率)和每种抑制剂(每个数字为最终浓度)的混合溶液在 37°C 预孵育, 并且然后加入 2 mmol/L NADPH 开始反应。加入后以及 60 分钟后采集 100 μ L 的样品。将采集的样品直接加入到 2 mL 的含 400 μ L 蒸馏水和 0.1 μ g/L 内标物的乙醚中, 随后搅拌, 并将反应停止。离心处理(2,000 rpm $\times$ 3 分钟)后, 将上层的乙醚收集, 并真空干燥。将残余物溶于 150 μ L 的 0.01% TFA-80%乙腈, 并将 40 μ L 进行测定。在此测试中, 没有进行定量测定, 而是由液相色谱/串连质谱分析(LC/MS/MS)中的面积比来确定相对于反应后开始时刻化合物的浓度的残余率。

结果

在抑制各种 CYP 的特异性抑制剂存在下, 考察了人肝脏微粒体进行的代谢反应, 结果是, 被测化合物的代谢明显被酮康唑所抑制, 酮康唑为 CYP3A4 的特异性抑制剂(表 1)。

表 1

化合物 No.	残余率(%)	
	酮康唑(-)	酮康唑(+)
3(1)	32.1	89.1
40(70)	28.2	104.0
75(53)	19.4	114.4
75(54)	34.4	95.3

然而, 在除了 CYP3A4 以外的分子种类的抑制剂中, 被测化合物的代谢几乎不被抑制。也证实其它式(I)化合物具有相似的结果。因此, 可认为式(I)三氮杂螺[5.5]十一烷的衍生物主要是被 CYP3A4 所代谢。

实施例 2

在 CYP3A4 抑制剂存在下, 经静脉给药的大鼠体内的化合物血浆浓度:

方法

将抑制 CYP3A4 的抑制剂酮康唑(50mg/kg)经腹膜内对雄性 SD 大鼠给药。其后 1 小时, 将被测化合物(3mg/kg)经静脉给药。在被测化合物给药后
5 2、5、15、30、60、120 和 240 分钟, 由老鼠颈静脉采集血, 并于 3,000rpm
离心 10 分钟得到血浆。向 150 μ L 得到的血浆中加入 5ng 的 2-[4-[4-(2-甲氧基
苯基)-1-哌嗪基]丁基氨基]-5-乙氧基羰基-4,6-二甲基嘧啶三盐酸盐作为内标,
将用乙醇从其中除去蛋白质, 并通过高压液相色谱测定被测化合物的血浆浓
度。由所得到的被测化合物的血浆浓度, 计算出血浆浓度-时间的曲线下面积
10 积(AUC, μ g $\cdot$ min/mL)。

结果

在被测化合物 3(1)中, 在酮康唑存在下和不存在下, AUC 分别为 261.2
和 60.9(μ g $\cdot$ min/mL), 并且在酮康唑存在下与其不存在下相比, AUC 增加约
4 倍。而且, 在被测化合物 75(54)中, AUC 在酮康唑存在下也增加约 3 倍。
15 由上述结果可知, 当 CYP3A4 抑制剂与式(I)三氮杂螺[5.5]十一烷衍生物混合
使用时, 式(I)三氮杂螺[5.5]十一烷衍生物的血浆浓度增加。

实施例 3

P-gp 表达细胞的膜渗透性的测定:

20 方法

将人 MDR1 表达细胞(LLC-GA-5-COL 150)和其母细胞(LLC-PK1)在 12-
孔 transwell 板中培养, 直到融合制得单层膜。将化合物 75(54)用测定缓冲液
(M 199, 26.2 mM NaHCO₃, 10% FBS, 0.03% L-谷酰胺; pH 7.4)调至 10 μ M。
在测定由内腔至血管的膜渗透性中, 将药物溶液加载到内腔中, 然而在测定
25 由血管至内腔的膜渗透性时, 将其加载到血管中, 并在 37 $^{\circ}$ C、5% CO₂ 和 90%
相对湿度下进行孵育。在一定时间后, 收集样品溶液, 并为了保持各自的体
积, 补充测定用缓冲液来达到采集体积的范围。同样地, 也观察了化合物
75(54)在环孢霉素 A(缩写为 CsA; 最终浓度:10 μ M)存在下的膜渗透性, 后者
为 P-gp 抑制剂。将此测定进行 3 次。所有的样品经 LS/MS/MS 评价。

30 结果

化合物 75(54)的内腔侧的膜渗透性，在 LLC-GA-5-COL150 细胞中比在 LLC-PK1 细胞中更小，而在血管侧的膜渗透性较大。加入 P-gp 抑制剂 CsA 后，在 LLC-GA-5-COL150 细胞中的内腔侧的膜渗透性增加，而在血管侧的膜渗透性降低。然而，在 LLC-PK1 细胞中，甚至当加入 CsA 时，膜渗透性也没有变化(表 2)。

表 2

		渗透性(μL/cm ² /小时)	
		由内腔至血管	由血管至内腔
PK 1	CsA(-)	35.3	18.8
	CsA(+)	41.9	20.8
COL 150	CsA(-)	2.06	34.3
	CsA(+)	25.6	18.6

从结果可以看出，化合物 75(54)为 P-gp 底物。在表达 P-gp 的细胞中，化合物通过 P-gp 在内腔侧的排出量被 CsA 所减少，并且促进向血管中转移。这可能是由于将化合物排出到内腔侧的功能被存在于细胞内腔侧中的 P-gp 的抑制作用所抑制。因此，结果表明表明当 P-gp 抑制剂与式(I)三氮杂螺[5.5]十一烷衍生物组合使用时，式(I)三氮杂螺[5.5]十一烷衍生物的血浆浓度会上升。

实施例 4

在 P-gp 抑制剂的存在下，Caco-2 渗透性的测定：

方法

将 Caco-2 细胞在 12-孔 transwell 板中放置在胶原质包被的多孔聚碳酸酯膜上进行培养，直到融合制得 Caco-2 细胞的单层膜。将此单层膜在测定用的缓冲液(含 10mM HEPES 和 15mM 葡萄糖的 Hanks 缓冲液；pH7.0±0.2)中预培养 30 分钟，向其中加入 d-α-生育酚聚乙二醇 1000 琥珀酸酯，一种 P-gp 抑制剂。药物浓度用测定缓冲液调至 10μM。在测定由内腔至血管的膜渗透性时，将药物溶液加载到内腔中，然而在测定由血管至内腔的膜渗透性时，将其加载到血管中，并在 37℃、5% CO₂ 和 90%相对湿度下进行孵育。在给药 1 和 2 小时后，将含药物溶液的 200μL 测定缓冲液回收，并用新的测定缓冲液代替。该测定进行两次。测定无细胞状态下的膜渗透性，并用作空白。

作为对照,测定萤光黄(Lucifer Yellow)的渗透性。所有的样品用 LC/MS 评价。根据下面的等式计算得到渗透系数(P_{app})。

$$P_{app} = (dc/dt) \cdot V_r / (A \cdot C_0)$$

在此等式中, dc/dt 为延滞时间后的渗透速率; V_r 为供体侧的溶液体积;

5 A 为表面积; 并且 C_0 为供体侧的溶液初始浓度。

结果

加入 P-gp 抑制剂 TPGS 的所产生的结果为, 化合物 75(54)的内腔侧的渗透系数增加, 而血管侧的渗透系数减少(表 3)。

10

表 3

	渗透系数(cm/s)	
	由内腔至血管	由血管至内腔
0.025% TPGS(-)	3.42	32.4
0.025% TPGS(+)	10.5	13

因此, TPGS 使得化合物的细胞外排泄减少, 并且促进向血管中的转移。可能是由于将化合物排出到细胞外侧的功能被存在于细胞内腔侧中的 P-gp 的抑制作用所抑制。因此, 结果表明当 P-gp 抑制剂与式(I)三氮杂螺[5.5]十一烷衍生物组合使用时, 式(I)三氮杂螺[5.5]十一烷衍生物的血浆浓度上升。

15

实施例 5

CYP3A4 抑制剂存在下, 经口服对大鼠给药的化合物的血浆浓度:

方法

20 将 CYP3A4 抑制剂酮康唑(50mg/kg)经腹膜内对雄性 SD 大鼠给药。1 小时后, 将 30mg/kg 的被测化合物经口给药。在被测化合物给药 15、30、60、120、240 和 360 分钟后, 由老鼠颈静脉采血, 并于 3,000rpm 离心 10 分钟得到血浆。向 150 μ L 得到的血浆中加入 5ng 的 2-[4-[4-(2-甲氧基苯基)-1-哌嗪基]丁基-氨基]-5-乙氧基羰基-4,6-二甲基嘧啶三盐酸盐, 用乙醇从其中除去蛋白质,

25 并通过高压液相色谱测定被测化合物的血浆浓度。由所得到的被测化合物的血浆浓度, 计算出血浆浓度-时间的曲线下面积(AUC, μ g $\cdot$ min/mL)。

结果

在酮康唑存在下与不存在下相比,被测化合物 75(54)的 AUC 增加 10 倍。由上述结果可知,当 CYP3A4 抑制剂与三氮杂螺[5.5]十一烷衍生物组合使用时,式(I)三氮杂螺[5.5]十一烷衍生物的口服吸收性提高。

5 实施例 6

在 HIV 蛋白抑制剂存在下,经口服对大鼠给药的化合物的血浆浓度:
方法

将 HIV 蛋白抑制剂的安泼那韦、那非那韦、利托那韦或沙奎那韦 (10mg/kg)和 10mg/kg 的被测化合物同时经口服对雄性 SD 大鼠给药。在被测
10 化合物给药 15、30、60、120、240 和 360 分钟后,由老鼠颈静脉采血,并于 3,000rpm 离心 10 分钟得到血浆。向 200 μ L 得到的血浆中加入 5ng 的(3S)-1-丁基-2,5-二氧代-3-(2-甲基丙基)-9-)-4-苯氧基苯基甲基)-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷作为内标,向其中加入 300 μ L 的蒸馏水和 2,000 μ L 的乙醚,随后很好地搅拌,并将乙醚层从其中回收,然后真空干燥。将干燥的物质溶于 150 μ L
15 的含 0.005%三氟乙酸的 50%乙腈溶液中,并通过液相色谱/串连质谱分析 (LC/MS/MS)方法来测定被测化合物的血浆浓度。由所得到的被测化合物的血浆浓度,计算得出血浆浓度-时间曲线下的面积(AUC, μ g $\cdot$ min/mL)。

结果

在如 HIV 蛋白抑制剂安泼那韦、那非那韦、利托那韦和沙奎那韦存在下
20 与其不存在下相比,被测化合物 75(54)的 AUC 分别增加的 3.7 倍、3.4 倍、7.7 倍、1.7 倍。所有这些 HIV 蛋白抑制剂都具有 CYP3A4 抑制作用,并且由上述结果可知,当具有 CYP 抑制作用的 HIV 蛋白抑制剂与式(I)三氮杂螺[5.5]十一烷衍生物组合使用时,式(I)三氮杂螺[5.5]十一烷衍生物的口服吸收性提高。