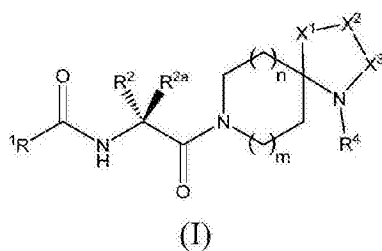


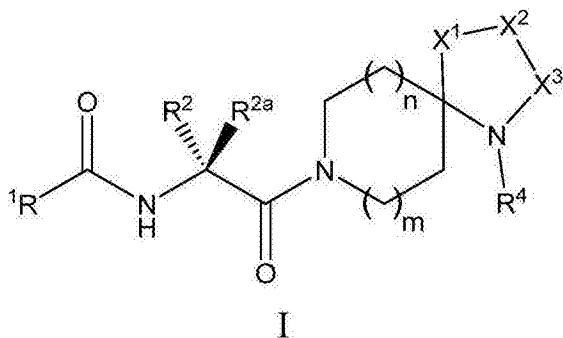


(43)申请公布日 2017.08.29

权利要求书21页 说明书230页



1. 式I化合物:



或其药学上可接受的盐,其中:

X¹和X²各自独立地选自以下中的一个或多个:C₁-₂烷基、C=O、NR³或O;

X³独立地选自以下中的一个或多个:C₁-₂烷基、C=O、NR³、O或CR¹⁰R¹¹;

m和n各自独立地选自0、1或2;

R¹选自C₀-₁₂烷基-、C₃-₁₂环烷基-C₀-₁₂烷基-、C₃-₁₂杂环烷基-C₀-₁₂烷基-、芳基-C₀-₁₂烷基-、芳基-C₃-₁₂环烷基-、芳基-C₃-₁₂杂环烷基-、杂芳基-C₀-₁₂烷基-、杂芳基-C₃-₁₂环烷基-或杂芳基-C₃-₁₂杂环烷基-,任意所述基团被一个或多个独立的G¹取代基任选取代;

R²选自C₀-₁₂烷基-、C₃-₁₂环烷基-C₀-₁₂烷基-、C₃-₁₂杂环烷基-C₀-₁₂烷基-、芳基-C₀-₁₂烷基-、芳基-C₃-₁₂环烷基-、芳基-C₃-₁₂杂环烷基-、杂芳基-C₀-₁₂烷基-、杂芳基-C₃-₁₂环烷基-或杂芳基-C₃-₁₂杂环烷基-,任意所述基团被一个或多个独立的G²取代基任选取代;

R²ᵃ选自C₀-₁₂烷基-、C₃-₁₂环烷基-C₀-₁₂烷基-、C₃-₁₂杂环烷基-C₀-₁₂烷基-、芳基-C₀-₁₂烷基-、芳基-C₃-₁₂环烷基-、芳基-C₃-₁₂杂环烷基-、杂芳基-C₀-₁₂烷基-、杂芳基-C₃-₁₂环烷基-或杂芳基-C₃-₁₂杂环烷基-,任意所述基团被一个或多个独立的G²ᵃ取代基任选取代;

R²和R²ᵃ各自独立地为线性结构,或者,R²和R²ᵃ与它们所连接的碳原子一起形成3-12元饱和或不饱和环,其中所述环任选包含一个或多个额外的杂原子,所述杂原子选自O、N或S(O)ₘ₁;

R³选自C₀-₁₂烷基-、C₃-₁₂环烷基-C₀-₁₂烷基-、C₃-₁₂杂环烷基-C₀-₁₂烷基-、芳基-C₀-₁₂烷基-、芳基-C₃-₁₂环烷基-、芳基-C₃-₁₂杂环烷基-、杂芳基-C₀-₁₂烷基-、杂芳基-C₃-₁₂环烷基-或杂芳基-C₃-₁₂杂环烷基-,任意所述基团被一个或多个独立的G³取代基任选取代;

R⁴选自C₀-₁₂烷基-、C₃-₁₂环烷基-C₀-₁₂烷基-、C₃-₁₂杂环烷基-C₀-₁₂烷基-、芳基-C₀-₁₂烷基-、芳基-C₃-₁₂环烷基-、芳基-C₃-₁₂杂环烷基-、杂芳基-C₀-₁₂烷基-、杂芳基-C₃-₁₂环烷基-、杂芳基-C₃-₁₂杂环烷基-或吡啶-N-氧化物,任意所述基团被一个或多个独立的G⁴取代基任选取代;

G¹、G²、G²ᵃ、G³和G⁴各自独立地选自以下中的一个或多个:H、D、卤素、-CN、-CD₃、-OCD₃、-氧代-、-CF₃、-OCF₃、-OCHF₂、-NR⁵R⁶、-NO₂、-B(OH)₂、-PO(OR¹²)₂、-PO(OR¹²)R¹³、-CONR¹²OH、-C₀-₁₂烷基-、-C₂-₁₂烯基-、-C₂-₁₂炔基-、C₃-₁₂环烷基-C₀-₁₂烷基-、C₃-₁₂杂环烷基-C₀-₁₂烷基-、芳基-C₀-₁₂烷基-、杂芳基-C₀-₁₂烷基-、-OC₀-₁₂烷基-、-S(O)ₙ₁R¹²、-C(O)R¹²、-C(O)NR¹²R¹³、-C(O)-C(O)NR¹²R¹³、-C(O)OR¹²、-C(O)-C(O)OR¹²、-OC(O)R¹²、-NR¹²C(O)R¹³、-NR¹²C(O)OR¹³、-NR¹²S(O)₂R¹³、-(CR¹⁴R¹⁵)C(O)R¹³、-(CR¹⁴R¹⁵)C(O)OR¹²、-(CR¹⁴R¹⁵)C(O)NR¹²R¹³、-(CR¹⁴R¹⁵)ₙ₁S(O)₂NR¹²R¹³、-(CR¹⁴R¹⁵)ₙ₁NR¹²R¹³、-(CR¹⁴R¹⁵)ₙ₁OR¹²、-(CR¹⁴R¹⁵)ₙ₁S(O)ₙ₂R¹²、-NR¹⁶C(O)NR¹²R¹³、-NR¹⁶S(O)

$2\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 或 $\text{NR}^{16}\text{S}(0)\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$,任意所述基团被一个或多个独立的 Q^1 取代基任选取代;

Q¹选自H、D、卤素、-CN、-CD₃、-OCD₃、-氧代-、-CF₃、-OCF₃、-OCHF₂、-NO₂、-B(OH)₂、-PO(OR¹⁷)₂、-PO(OR¹⁷)R¹⁸、NR¹⁷R¹⁸、-CONR¹⁷OH、C₀₋₁₂烷基、-C₂₋₁₂烯基、-C₂₋₁₂炔基、芳基-C₀₋₁₂烷基、杂芳基-C₀₋₁₂烷基、C₃₋₁₂环烷基-C₀₋₁₂烷基、C₃₋₁₂杂环烷基-C₀₋₁₂烷基、芳基-C₀₋₁₂环烷基、杂芳基-C₃₋₁₂环烷基、C₃₋₁₂杂环烷基-C₃₋₁₂环烷基、C₃₋₁₂环烷基-C₃₋₁₂环烷基、C₁₋₁₂烷基-C₃₋₁₂杂环烷基、C₃₋₁₂杂环烷基-C₃₋₁₂杂环烷基、芳基-C₃₋₁₂杂环烷基、杂芳基-C₃₋₁₂杂环烷基、-OC₀₋₁₂烷基、-C(O)-C(O)NR¹⁷R¹⁸、-C(O)-C(O)OR¹⁷、-OC(O)R¹⁷、-NR¹⁷C(O)R¹⁸、-NR¹⁷S(O)₂R¹⁸、-(CR¹⁹R²⁰)_{n3}C(O)R¹⁷、-(CR¹⁹R²⁰)_{n3}C(O)OR¹⁷、-(CR¹⁹R²⁰)_{n3}C(O)NR¹⁷R¹⁸、-(CR¹⁹R²⁰)_{n3}S(O)₂NR¹⁷R¹⁸、-(CR¹⁹R²⁰)_{n3}NR¹⁷R¹⁸、-(CR¹⁹R²⁰)_{n3}OR¹⁷、-(CR¹⁹R²⁰)_{n3}S(O)₂R¹⁷、-NR²¹C(O)NR¹⁷R¹⁸、-NR²¹S(O)₂NR¹⁷R¹⁸或-NR²¹S(O)NR¹⁷R¹⁸，任意所述基团被一个或多个独立的Q²取代基任选取代；

Q²选自以下中的一个或多个: H、D、卤素、-CN、-氧代-、-CD₃、-OCD₃、-CF₃、-OCF₃、-OCHF₂、-NO₂、-B(OH)₂、-PO(OR²⁷)₂、-PO(OR²⁷)R²⁸、-CONR²⁷OH、-CONR²⁷R²⁸C₀₋₁₂烷基-、-C₂₋₁₂烯基-、-C₂₋₁₂炔基-、-OC₀₋₁₂烷基-、芳基-C₀₋₁₂烷基-、杂芳基-C₀₋₁₂烷基-、C₃₋₁₂环烷基-C₀₋₁₂烷基-、C₃₋₁₂杂环烷基-C₀₋₁₂烷基-、芳基-C₀₋₁₂环烷基-、杂芳基-C₃₋₁₂环烷基-、C₃₋₁₂杂环烷基-C₃₋₁₂环烷基-、C₃₋₁₂环烷基-C₃₋₁₂环烷基-、C₁₋₁₂烷基-C₃₋₁₂杂环烷基-、C₃₋₁₂杂环烷基-C₃₋₁₂杂环烷基-、芳基-C₃₋₁₂杂环烷基-、杂芳基-C₃₋₁₂杂环烷基-、-C(O)-C(O)NR²⁷R²⁸、-C₀₋₁₂烷基C(O)OR²⁷、-C(O)-C(O)OR²⁷、-OC(O)R²⁷、-NR²⁷C(O)R²⁸、-NR²⁷C(O)OR²⁸、-NR²⁷S(O)₂R²⁸、-(CR²⁹R³⁰)_{n5}C(O)R²⁷、-(CR²⁹R³⁰)_{n5}C(O)OR²⁷、-(CR²⁹R³⁰)_{n5}C(O)NR²⁷R²⁸、-(CR²⁹R³⁰)_{n5}S(O)₂NR²⁷R²⁸、-(CR²⁹R³⁰)_{n5}NR²⁷R²⁸、-(CR²⁹R³⁰)_{n5}OR²⁷、-(CR²⁹R³⁰)_{n5}S(O)_{n6}R²⁷、-NR³⁰C(O)NR²⁷R²⁸、-NR³⁰S(O)₂NR²⁷R²⁸或-NR³⁰S(O)NR²⁷R²⁸取代基,任意所述基团可任选被取代;

R⁵、R⁶、R¹⁰、R¹¹、R¹²、R¹³、R¹⁴、R¹⁵和R¹⁶各自独立地选自以下中的一个或多个：H、C₁₋₆烷基-、C₃₋₈环烷基-C₀₋₆烷基-、C₃₋₈杂环烷基-C₀₋₆烷基-、芳基-C₀₋₆烷基-、芳基-C₃₋₈环烷基-、芳基-C₃₋₈杂环烷基-、杂芳基-C₁₋₆烷基-、杂芳基-C₃₋₈环烷基-或杂芳基-C₃₋₈杂环烷基-，任意所述基团可任选被取代；

R¹⁷、R¹⁸、R¹⁹、R²⁰、R²¹、R²⁷、R²⁸、R²⁹和R³⁰各自独立地选自H、C₁₋₆烷基-、C₃₋₈环烷基-C₀₋₆烷基-、C₃₋₈杂环烷基-C₀₋₆烷基-、芳基-C₀₋₆烷基-、芳基-C₃₋₈环烷基-、芳基-C₃₋₈杂环烷基-、杂芳基-C₁₋₆烷基-、杂芳基-C₃₋₈环烷基-或杂芳基-C₃₋₈杂环烷基-，任意所述基团可任选被取代；

$-\text{NR}^5\text{R}^6$ 和 $-\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 各自独立地为线性结构,或者, R^5 和 R^6 或 R^{12} 和 R^{13} 分别与它们所连接的氮原子一起形成3-12元饱和或不饱和环,其中所述环任选包含一个或多个额外的杂原子,所述杂原子选自O、N或S(O)_{m2};

—CR¹⁰R¹¹和—CR¹⁴R¹⁵各自独立地为线性结构,或者,R¹⁰和R¹¹或R¹⁴和R¹⁵分别与它们所连接的碳原子一起形成3-12元饱和或不饱和环,其中所述环任选包含一个或多个杂原子,所述杂原子选自O、N或S(O)_{m3};

-CR¹⁹R²⁰是线性结构,或者,R¹⁹和R²⁰与它们所连接的碳原子一起形成3-12元饱和或不饱和和环,其中所述环任选包含一个或多个额外的杂原子,所述杂原子选自O、N或S(O)_{m4};

-NR¹⁷R¹⁸是线性结构,或者,R¹⁷和R¹⁸与它们所连接的氮原子一起形成3-12元饱和或不饱和和环,其中所述环任选包含一个或多个额外的杂原子,所述杂原子选自O、N或S(O)_{m5};

-CR²⁹R³⁰是线性结构,或者,R²⁹和R³⁰与它们所连接的碳原子一起形成3-12元饱和或不饱和和环,其中所述环任选包含一个或多个额外的杂原子,所述杂原子选自O、N或S(O)_{m6};

$-\text{NR}^{27}\text{R}^{28}$ 是线性结构,或者, R^{27} 和 R^{28} 与它们所连接的氮原子一起形成3-12元饱和或不饱和和环,其中所述环任选包含一个或多个额外的杂原子,所述杂原子选自O、N或S(O)_{m7};

其中 m_1 、 m_2 、 m_3 、 m_4 、 m_5 、 m_6 、 m_7 、 n_1 、 n_2 、 n_3 、 n_4 、 n_5 和 n_6 各自独立地选自0、1或2;

或其药学上可接受的盐、溶剂合物或前药。

2.任意前述权利要求中任一项的化合物或盐,其中:

R^1 选自以下之一: C_{3-8} 环烷基- C_{0-8} 烷基-、 C_{3-8} 杂环烷基- C_{0-8} 烷基-、芳基- C_{0-8} 烷基-或杂芳基- C_{0-8} 烷基-;

G^1 选自以下之一:H、卤素、-CN、-氧代-、- CF_3 、- OCF_3 、- OCHF_2 、- NR^5R^6 、- NO_2 、- OC_{0-8} 烷基-、- $\text{S}(\text{O})_{n1}\text{R}^{12}$ 、- $\text{B}(\text{OH})_2$ 、- C_{0-8} 烷基-、- C_{2-8} 烯基-、- C_{2-8} 炔基-、 C_{3-8} 环烷基- C_{0-8} 烷基-、 C_{3-8} 杂环烷基- C_{0-8} 烷基-、芳基- C_{0-8} 烷基-或杂芳基- C_{0-8} 烷基-。

3.任意前述权利要求中任一项的化合物或盐,其中 G^1 选自以下中的0-3个:H、卤素、-CN、-氧代-、- CF_3 、- OCF_3 、- OCHF_2 、- NR^5R^6 、- NO_2 、- OC_{0-8} 烷基-、- $\text{S}(\text{O})_{n1}\text{R}^{12}$ 、- $\text{B}(\text{OH})_2$ 、- C_{0-8} 烷基-、- C_{2-8} 烯基-、- C_{2-8} 炔基-、 C_{3-8} 环烷基- C_{0-8} 烷基-、 C_{3-8} 杂环烷基- C_{0-8} 烷基-、芳基- C_{0-8} 烷基-或杂芳基- C_{0-8} 烷基-。

4.任意前述权利要求中任一项的化合物或盐,其中:

R^2 选自 C_{0-8} 烷基-、 C_{3-8} 环烷基- C_{0-8} 烷基-或 C_{3-8} 杂环烷基- C_{0-8} 烷基-;

R^{2a} 为 C_{0-8} 烷基-;

G^2 选自以下中的一个或多个:H、卤素、-CN、- CD_3 、- OCD_3 、- CF_3 、- OCF_3 、- OCHF_2 或- OC_{0-8} 烷基-;

R^2 和 R^{2a} 各自独立地为线性结构,或者, R^2 和 R^{2a} 与它们所连接的碳原子一起形成3-12元饱和或不饱和和环,其中所述环任选包含一个或多个额外的杂原子,所述杂原子选自O或N。

5.任意前述权利要求中任一项的化合物或盐,其中 G^2 选自以下中的0-3个:H、卤素、-CN、- CD_3 、- OCD_3 、- CF_3 、- OCF_3 、- OCHF_2 或- OC_{0-8} 烷基-。

6.任意前述权利要求中任一项的化合物或盐,其中:

R^3 选自 C_{0-8} 烷基-、 C_{3-8} 环烷基- C_{0-8} 烷基-或 C_{3-8} 杂环烷基- C_{0-8} 烷基-;

G^3 选自以下中的一个或多个:H、D、卤素、-CN、- CD_3 、- OCD_3 、-氧代-、- CF_3 、- OCF_3 、- OCHF_2 、- NR^5R^6 、- C_{0-8} 烷基-、- C_{2-8} 烯基-、- C_{2-8} 炔基-、- OC_{0-8} 烷基-、- $\text{S}(\text{O})_{n1}\text{R}^{12}$ 、- $\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$ 、- $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 或- $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12}$ 。

7.任意前述权利要求中任一项的化合物或盐,其中 G^3 选自以下中的0-3个:H、D、卤素、-CN、- CD_3 、- OCD_3 、-氧代-、- CF_3 、- OCF_3 、- OCHF_2 、- NR^5R^6 、- C_{0-8} 烷基-、- C_{2-8} 烯基-、- C_{2-8} 炔基-、- OC_{0-8} 烷基-、- $\text{S}(\text{O})_{n1}\text{R}^{12}$ 、- $\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$ 、- $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 或- $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12}$ 。

8.任意前述权利要求中任一项的化合物或盐,其中:

R^4 选自 C_{0-8} 烷基-、 C_{3-8} 环烷基- C_{3-8} 烷基-、 C_{3-8} 杂环烷基- C_{0-8} 烷基-、芳基- C_{0-8} 烷基-、杂芳基- C_{0-8} 烷基-、杂芳基- C_{3-8} 环烷基-、杂芳基- C_{3-8} 杂环烷基-或吡啶-N-氧化物;

G^4 选自以下中的一个或多个:H、D、卤素、-CN、- CD_3 、- OCD_3 、-氧代-、- CF_3 、- OCF_3 、- OCHF_2 、- NR^5R^6 、- NO_2 、- $\text{B}(\text{OH})_2$ 、- $\text{CONR}^{12}\text{OH}$ 、- C_{0-8} 烷基-、 C_{3-8} 环烷基- C_{0-8} 烷基-、 C_{3-8} 杂环烷基- C_{0-8} 烷基-、芳基- C_{0-8} 烷基-、杂芳基- C_{0-8} 烷基-、- OC_{0-8} 烷基-、- $\text{S}(\text{O})_{n1}\text{R}^{12}$ 、- $\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$ 、- $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 、- $\text{C}(\text{O})-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 、- $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12}$ 、- $\text{C}(\text{O})-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12}$ 、- $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{12}$ 、- $\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})\text{R}^{13}$ 、- $\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{13}$ 、- $(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{R}^{13}$ 、- $(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})_{n1}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 、- $(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})_{n1}\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 、- $(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})_{n1}\text{OR}^{12}$ 、- $(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})_{n1}\text{S}(\text{O})_{n2}\text{R}^{12}$

或 $-\text{NR}^{16}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 。

9. 任意前述权利要求中任一项的化合物或盐, 其中 G^4 选自以下中的0-3个: H、D、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CD}_3$ 、 $-\text{OCD}_3$ 、 $-\text{氧代}-$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{B}(\text{OH})_2$ 、 $-\text{CONR}^{12}\text{OH}$ 、 $-\text{C}_{0-8}$ 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 $-\text{C}_{0-8}$ 烷基、 $-\text{C}_{3-8}$ 杂环烷基、 $-\text{C}_{0-8}$ 烷基、 $-\text{芳基}-\text{C}_{0-8}$ 烷基、 $-\text{杂芳基}-\text{C}_{0-8}$ 烷基、 $-\text{OC}_{0-8}$ 烷基、 $-\text{S}(\text{O})_{n1}\text{R}^{12}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{12}$ 、 $-\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})\text{R}^{13}$ 、 $-\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{13}$ 、 $-(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{R}^{13}$ 、 $-(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})_{n1}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 、 $-(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})_{n1}\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 、 $-(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})_{n1}\text{OR}^{12}$ 、 $-(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})_{n1}\text{S}(\text{O})_{n2}\text{R}^{12}$ 或 $-\text{NR}^{16}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 。

10. 任意前述权利要求中任一项的化合物或盐, 其中:

Q^1 选自H、D、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CD}_3$ 、 $-\text{OCD}_3$ 、 $-\text{氧代}-$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$ 、 C_{0-8} 烷基、 $-\text{芳基}-\text{C}_{0-8}$ 烷基、 $-\text{杂芳基}-\text{C}_{0-8}$ 烷基、 $-\text{C}_{3-8}$ 环烷基、 $-\text{C}_{0-8}$ 烷基、 $-\text{C}_{3-8}$ 杂环烷基、 $-\text{C}_{0-8}$ 烷基、 $-\text{芳基}-\text{C}_{0-8}$ 环烷基、 $-\text{杂芳基}-\text{C}_{3-8}$ 环烷基、 $-\text{C}_{3-8}$ 杂环烷基、 $-\text{C}_{3-8}$ 环烷基、 $-\text{C}_{3-8}$ 环烷基、 $-\text{C}_{1-8}$ 烷基、 $-\text{C}_{3-8}$ 杂环烷基、 $-\text{C}_{3-8}$ 杂环烷基、 $-\text{芳基}-\text{C}_{3-8}$ 杂环烷基、 $-\text{杂芳基}-\text{C}_{3-8}$ 杂环烷基、 $-\text{OC}_{0-8}$ 烷基、 $-\text{C}(\text{O})-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{17}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{17}$ 、 $-\text{NR}^{17}\text{C}(\text{O})\text{R}^{18}$ 、 $-\text{NR}^{17}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{18}$ 、 $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_{n3}\text{C}(\text{O})\text{R}^{17}$ 、 $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_{n3}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{17}$ 、 $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_{n3}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$ 、 $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_{n3}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$ 、 $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_{n3}\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$ 、 $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_{n3}\text{OR}^{17}$ 、 $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_{n3}\text{S}(\text{O})_{n4}\text{R}^{17}$ 、 $-\text{NR}^{21}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$ 、 $-\text{NR}^{21}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$ 或 $-\text{NR}^{21}\text{S}(\text{O})\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$ 。

11. 任意前述权利要求中任一项的化合物或盐, 其中:

R^1 选自以下之一: C_{3-6} 环烷基、 $-\text{C}_{0-6}$ 烷基、 $-\text{C}_{3-6}$ 杂环烷基、 $-\text{C}_{0-6}$ 烷基、 $-\text{芳基}-\text{C}_{0-6}$ 烷基或 $-\text{杂芳基}-\text{C}_{0-6}$ 烷基;

G^1 选自以下之一: H、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{氧代}-$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OC}_{0-6}$ 烷基、 $-\text{S}(\text{O})_{n1}\text{R}^{12}$ 、 $-\text{B}(\text{OH})_2$ 、 $-\text{C}_{0-6}$ 烷基、 $-\text{C}_{2-6}$ 烯基、 $-\text{C}_{2-6}$ 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 $-\text{C}_{0-6}$ 烷基、 $-\text{C}_{3-6}$ 杂环烷基、 $-\text{C}_{0-6}$ 烷基、 $-\text{芳基}-\text{C}_{0-6}$ 烷基或 $-\text{杂芳基}-\text{C}_{0-6}$ 烷基。

12. 任意前述权利要求中任一项的化合物或盐, 其中 G^1 选自以下中的0-2个: H、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{氧代}-$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OC}_{0-6}$ 烷基、 $-\text{S}(\text{O})_{n1}\text{R}^{12}$ 、 $-\text{B}(\text{OH})_2$ 、 $-\text{C}_{0-6}$ 烷基、 $-\text{C}_{2-6}$ 烯基、 $-\text{C}_{2-6}$ 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 $-\text{C}_{0-6}$ 烷基、 $-\text{C}_{3-6}$ 杂环烷基、 $-\text{C}_{0-6}$ 烷基、 $-\text{芳基}-\text{C}_{0-6}$ 烷基或 $-\text{杂芳基}-\text{C}_{0-6}$ 烷基。

13. 任意前述权利要求中任一项的化合物或盐, 其中:

R^2 选自 C_{0-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 $-\text{C}_{0-6}$ 烷基或 C_{3-6} 杂环烷基、 $-\text{C}_{0-6}$ 烷基;

R^{2a} 为 C_{0-6} 烷基;

G^2 选自以下中的一个或多个: H、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CD}_3$ 、 $-\text{OCD}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 或 $-\text{OC}_{0-6}$ 烷基;

R^2 和 R^{2a} 各自独立地为线性结构, 或者, R^2 和 R^{2a} 与它们所连接的碳原子一起形成3-12元饱和或不饱和环, 其中所述环任选包含一个或多个额外的杂原子, 所述杂原子选自O或N。

14. 任意前述权利要求中任一项的化合物或盐, 其中: R^2 和 R^{2a} 各自独立地为线性结构, 或者, R^2 和 R^{2a} 与它们所连接的碳原子一起形成4-6元饱和或不饱和环, 其中所述环任选包含一个或多个额外的杂原子, 所述杂原子选自O或N。

15. 任意前述权利要求中任一项的化合物或盐, 其中 G^2 选自以下中的0-2个: H、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CD}_3$ 、 $-\text{OCD}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 或 $-\text{OC}_{0-6}$ 烷基。

16. 任意前述权利要求中任一项的化合物或盐, 其中:

R^3 选自 C_{0-6} 烷基-、 C_{3-6} 环烷基- C_{0-6} 烷基-或 C_{3-6} 杂环烷基- C_{0-6} 烷基-;

G^3 选自以下中的一个或多个:H、D、卤素、-CN、-CD₃、-OCD₃、-氧代-、-CF₃、-OCF₃、-OCHF₂、-NR⁵R⁶、- C_{0-6} 烷基、- C_{2-6} 烯基、- C_{2-6} 炔基、-OC C_{0-6} 烷基、-S(O)_{n1}R¹²、-C(O)R¹²、-C(O)NR¹²R¹³或-C(O)OR¹²。

17.任意前述权利要求中任一项的化合物或盐,其中 G^3 选自以下中的0-2个:H、D、卤素、-CN、-CD₃、-OCD₃、-氧代-、-CF₃、-OCF₃、-OCHF₂、-NR⁵R⁶、- C_{0-6} 烷基、- C_{2-6} 烯基、- C_{2-6} 炔基、-OC C_{0-6} 烷基、-S(O)_{n1}R¹²、-C(O)R¹²、-C(O)NR¹²R¹³或-C(O)OR¹²。

18.任意前述权利要求中任一项的化合物或盐,其中:

R^4 选自 C_{0-6} 烷基-、 C_{3-6} 环烷基- C_{0-6} 烷基-、 C_{3-6} 杂环烷基- C_{0-6} 烷基-、芳基- C_{0-6} 烷基-、杂芳基- C_{0-6} 烷基-、杂芳基- C_{3-6} 环烷基-、杂芳基- C_{3-6} 杂环烷基-或吡啶-N-氧化物;

G^4 选自以下中的一个或多个:H、D、卤素、-CN、-CD₃、-OCD₃、-氧代-、-CF₃、-OCF₃、-OCHF₂、-NR⁵R⁶、-NO₂、-B(OH)₂、-CONR¹²OH、- C_{0-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基- C_{0-6} 烷基-、 C_{3-6} 杂环烷基- C_{0-6} 烷基-、芳基- C_{0-6} 烷基-、杂芳基- C_{0-6} 烷基-、-OC C_{0-6} 烷基、-S(O)_{n1}R¹²、-C(O)R¹²、-C(O)NR¹²R¹³、-C(O)-C(O)NR¹²R¹³、-C(O)OR¹²、-C(O)-C(O)OR¹²、-OC(O)R¹²、-NR¹²C(O)R¹³、-NR¹²C(O)OR¹³、-(CR¹⁴R¹⁵)C(O)R¹³、-(CR¹⁴R¹⁵)_{n1}S(O)₂NR¹²R¹³、-(CR¹⁴R¹⁵)_{n1}NR¹²R¹³、-(CR¹⁴R¹⁵)_{n1}OR¹²、-(CR¹⁴R¹⁵)_{n1}S(O)₂R¹²或-NR¹⁶C(O)NR¹²R¹³。

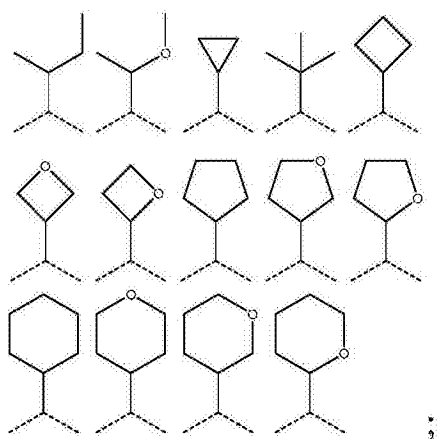
19.任意前述权利要求中任一项的化合物或盐, G^4 选自以下中的0-2个:H、D、卤素、-CN、-CD₃、-OCD₃、-氧代-、-CF₃、-OCF₃、-OCHF₂、-NR⁵R⁶、-NO₂、-B(OH)₂、-CONR¹²OH、- C_{0-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基- C_{0-6} 烷基-、 C_{3-6} 杂环烷基- C_{0-6} 烷基-、芳基- C_{0-6} 烷基-、杂芳基- C_{0-6} 烷基-、-OC C_{0-6} 烷基、-S(O)_{n1}R¹²、-C(O)R¹²、-C(O)NR¹²R¹³、-C(O)-C(O)NR¹²R¹³、-C(O)OR¹²、-C(O)-C(O)OR¹²、-OC(O)R¹²、-NR¹²C(O)R¹³、-NR¹²C(O)OR¹³、-(CR¹⁴R¹⁵)C(O)R¹³、-(CR¹⁴R¹⁵)_{n1}S(O)₂NR¹²R¹³、-(CR¹⁴R¹⁵)_{n1}NR¹²R¹³、-(CR¹⁴R¹⁵)_{n1}OR¹²、-(CR¹⁴R¹⁵)_{n1}S(O)₂R¹²或-NR¹⁶C(O)NR¹²R¹³。

20.任意前述权利要求中任一项的化合物或盐,其中:

Q^1 选自H、D、卤素、-CN、-CD₃、-OCD₃、-氧代-、-CF₃、-OCF₃、-OCHF₂、NR¹⁷R¹⁸、 C_{0-6} 烷基-、芳基- C_{0-6} 烷基-、杂芳基- C_{0-6} 烷基-、 C_{3-6} 环烷基- C_{0-6} 烷基-、 C_{3-6} 杂环烷基- C_{0-6} 烷基-、芳基- C_{0-6} 环烷基-、杂芳基- C_{3-6} 环烷基-、 C_{3-6} 杂环烷基- C_{3-6} 环烷基-、 C_{3-6} 环烷基- C_{3-6} 环烷基-、 C_{1-6} 烷基- C_{3-6} 杂环烷基-、 C_{3-6} 杂环烷基- C_{3-6} 杂环烷基-、芳基- C_{3-6} 杂环烷基-、杂芳基- C_{3-6} 杂环烷基-、-OC C_{0-6} 烷基、-C(O)-C(O)NR¹⁷R¹⁸、-C(O)-C(O)OR¹⁷、-OC(O)R¹⁷、-NR¹⁷C(O)R¹⁸、-NR¹⁷S(O)₂R¹⁸、-(CR¹⁹R²⁰)_{n3}C(O)R¹⁷、-(CR¹⁹R²⁰)_{n3}C(O)OR¹⁷、-(CR¹⁹R²⁰)_{n3}C(O)NR¹⁷R¹⁸、-(CR¹⁹R²⁰)_{n3}S(O)₂NR¹⁷R¹⁸、-(CR¹⁹R²⁰)_{n3}NR¹⁷R¹⁸、-(CR¹⁹R²⁰)_{n3}OR¹⁷、-(CR¹⁹R²⁰)_{n3}S(O)₄R¹⁷、-NR²¹C(O)NR¹⁷R¹⁸、-NR²¹S(O)₂NR¹⁷R¹⁸或-NR²¹S(O)NR¹⁷R¹⁸。

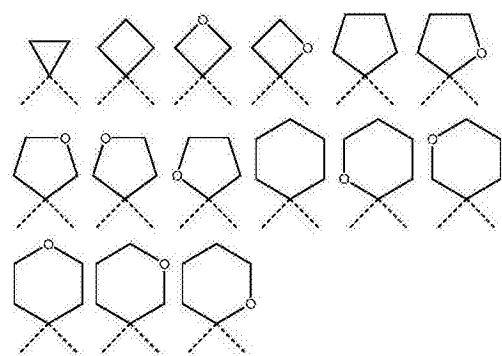
21.任意前述权利要求中任一项的化合物或盐,其中:

R^2 选自甲基、乙基、丙基、异丙基或以下基团之一:



和 R^{2a} 选自H、甲基、乙基、丙基、异丙基；或

R^2 和 R^{2a} 与它们所连接的碳原子一起形成以下基团之一：



22. 任意前述权利要求中任一项的化合物或盐，其中：

R^1 选自以下之一： C_6 环烷基- C_{0-6} 烷基-、 C_6 杂环烷基- C_{0-6} 烷基-、6-元芳基- C_{0-6} 烷基-或6-元杂芳基- C_{0-6} 烷基-，

其中 R^1 的4位为氢和其中 R^1 被一个或多个 G^1 取代基在2、3、5和6位任选取代。

23. 任意前述权利要求中任一项的化合物或盐，其中：

$-NR^5R^6$ 和 $-NR^{12}R^{13}$ 各自独立地为线性结构，或者， R^5 和 R^6 或 R^{12} 和 R^{13} 分别与它们所连接的氮原子一起形成4-8元饱和或不饱和环，其中所述环任选包含一个或多个额外的杂原子，所述杂原子选自O、N或S (O)_{m2}；

$-CR^{10}R^{11}$ 和 $-CR^{14}R^{15}$ 各自独立地为线性结构，或者， R^{10} 和 R^{11} 或 R^{14} 和 R^{15} 分别与它们所连接的碳原子一起形成4-8元饱和或不饱和环，其中所述环任选包含一个或多个杂原子，所述杂原子选自O、N或S (O)_{m3}；

$-CR^{19}R^{20}$ 是线性结构，或者， R^{19} 和 R^{20} 与它们所连接的碳原子一起形成4-8元饱和或不饱和环，其中所述环任选包含一个或多个额外的杂原子，所述杂原子选自O、N或S (O)_{m4}；

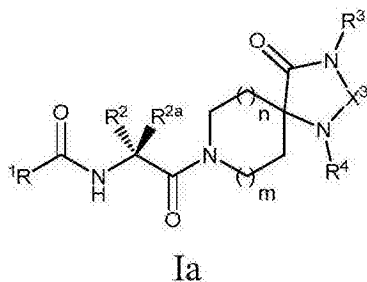
$-NR^{17}R^{18}$ 是线性结构，或者， R^{17} 和 R^{18} 与它们所连接的氮原子一起形成4-8元饱和或不饱和环，其中所述环任选包含一个或多个额外的杂原子，所述杂原子选自O、N或S (O)_{m5}；

$-CR^{29}R^{30}$ 是线性结构，或者， R^{29} 和 R^{30} 与它们所连接的碳原子一起形成4-8元饱和或不饱和环，其中所述环任选包含一个或多个额外的杂原子，所述杂原子选自O、N或S (O)_{m6}；

$-NR^{27}R^{28}$ 是线性结构，或者， R^{27} 和 R^{28} 与它们所连接的氮原子一起形成4-8元饱和或不饱和环，其中所述环任选包含一个或多个额外的杂原子，所述杂原子选自O、N或S (O)_{m7}；

其中 m_2 、 m_3 、 m_4 、 m_5 、 m_6 和 m_7 各自独立地选自0、1或2。

24. 任意前述权利要求中任一项的化合物或盐,其用式Ia表示:



其中 X^3 选自 $C=O$ 或 $CR^{10}R^{11}$ 。

25. 权利要求24的化合物,其中 R^{2a} 为氢。

26. 权利要求24或25的化合物,其中 R^2 为 C_{1-12} 烷基-、 C_{3-12} 环烷基-或 C_{1-12} 杂烷基,任意所述基团被一个或多个独立的 G^2 取代基任选取代。

27. 权利要求24-26中任一项所述的化合物,其中 R^1 为芳基或杂芳基,任意所述基团被一个或多个独立的 G^1 取代基任选取代。

28. 权利要求27的化合物,其中 R^1 为芳基。

29. 权利要求28的化合物,其中所述芳基的4位为H和其中所述芳基的2、3、5和6位被一个或多个 G^1 取代基任选取代。

30. 权利要求29的化合物,其中所述2、3、5和6位被以下基团任选取代:卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 杂烷基或 C_{3-8} 环烷基。

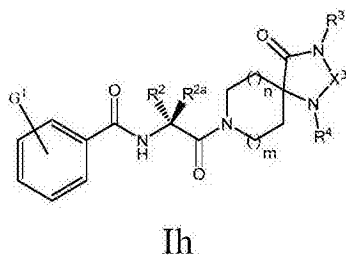
31. 权利要求24-30中任一项所述的化合物,其中 R^3 为 C_{1-12} 烷基或 C_{1-12} 杂烷基。

32. 权利要求24-31中任一项所述的化合物,其中 R^4 为 C_{1-12} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、芳基、杂芳基、芳基- C_{1-6} 烷基、杂芳基- C_{1-6} 烷基或 C_{3-12} 杂环烷基,任意所述基团被一个或多个独立的 Q^1 取代基任选取代。

33. 权利要求24-32中任一项所述的化合物,其中 X^3 为 $C=O$ 。

34. 权利要求24-32中任一项所述的化合物,其中 X^3 为 $CR^{10}R^{11}$,其中 R^{10} 为氢和 R^{11} 为氢或甲基。

35. 任意前述权利要求中任一项的化合物或盐,其用式Ih表示:



其中 X^3 选自 $C=O$ 或 $CR^{10}R^{11}$ 。

36. 任意前述权利要求中任一项的化合物或盐,其中在式Ih中的所述苯环的4位为H和其中在式Ih中的所述苯环的2、3、5和6位被一个或多个 G^1 取代基任选取代。

37. 任意前述权利要求中任一项的化合物或盐,其中 R^3 选自甲基、乙基、丙基、异丙基、 $-(CH_2)_{1-3}$ -环丙基、 C_{3-8} 环烷基、 $-(CH_2)_{1-3}CN$ 、 $-(CH_2)_{1-3}C(O)OH$ 或 $-(CH_2)_{1-3}S(O)_2Me$ 。

38. 任意前述权利要求中任一项的化合物或盐,其中:

X^1 选自 C_{1-2} 烷基或 $C=O$;

X²选自C₁₋₂烷基、NR³或O；

X³选自C=O或CR¹⁰R¹¹；

R¹⁰和R¹¹各自独立地等于H或C₁₋₆烷基；

m和n各自等于1。

39. 任意前述权利要求中任一项的化合物或盐,其中所述式I化合物是ATX抑制剂。

40. 化合物,其选自:

(R)-N-(1-环己基-2-(3-甲基-2,4-二氧化-1-苯基-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-2-氧代乙基)-3-甲基苯甲酰胺;

(R)-3-氟-N-(3-甲基-1-(3-甲基-2,4-二氧化-1-苯基-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-1-氧代丁-2-基)苯甲酰胺;

(R)-2-氟-3-甲基-N-(3-甲基-1-(3-甲基-2,4-二氧化-1-苯基-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-1-氧代丁-2-基)苯甲酰胺;

2-氟-3-甲基-N-((2R,3R)-3-甲基-1-(3-甲基-2,4-二氧化-1-苯基-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-1-氧代戊-2-基)苯甲酰胺;

(R)-N-(1-(3-(氰基甲基)-1-(4-甲氧基苯基)-2,4-二氧化-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-5-乙基-2-氟苯甲酰胺;

(R)-2-氟-N-(1-(1-(3-氟-4-甲氧基苯基)-3-甲基-2,4-二氧化-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺;

(R)-N-(1-(1-(4-氰基苯基)-3-甲基-2,4-二氧化-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺;

(R)-N-(1-(1-(3-氰基苯基)-3-甲基-2,4-二氧化-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺;

(R)-2-氟-N-(3-甲基-1-(3-甲基-1-(4-(甲基磺酰基)苯基)-2,4-二氧化-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-1-氧代丁-2-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺;

(R)-2-氟-N-(1-(1-(3-甲氧基苯基)-3-甲基-2,4-二氧化-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺;

(R)-2-氟-N-(3-甲基-1-(3-甲基-1-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-5-基)-2,4-二氧化-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-1-氧代丁-2-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺;

(R)-2-氟-N-(3-甲基-1-(3-甲基-1-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2,4-二氧化-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-1-氧代丁-2-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺;

(R)-2-氟-N-(3-甲基-1-(3-甲基-1-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2,4-二氧化-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-1-氧代丁-2-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺;

(R)-2-氟-N-(1-(1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-3-甲基-2,4-二氧化-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺三氟乙酸盐;

(R)-2-氟-N-(3-甲基-1-(3-甲基-1-(3-(甲基磺酰基)苯基)-2,4-二氧化-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-1-氧代丁-2-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺;

(R)-2-氟-N-(3-甲基-1-(3-甲基-1-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-2,4-二氧化-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-1-氧代丁-2-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺;

(R)-2-氟-N-(3-甲基-1-(3-甲基-1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2,4-二氧化-1,3,8-三

氮杂螺[4.5]癸-8-基)-1-氧代丁-2-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺;

(R)-5-乙基-2-氟-N-(3-甲基-1-(3-甲基-1-(3-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-1-氧代丁-2-基)苯甲酰胺;

(R)-2-氟-N-(3-甲基-1-(3-甲基-1-(2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-1-氧代丁-2-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺三氟乙酸盐;

(R)-2-氟-N-(3-甲基-1-(3-甲基-2,4-二氧代-1-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-1-氧代丁-2-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺;

(R)-N-(1-(1-(3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-7-基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺;

(R)-2-氟-N-(3-甲基-1-(3-甲基-2,4-二氧代-1-(6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-1-氧代丁-2-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺;

(R)-2-氟-N-(3-甲基-1-(3-甲基-1-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-1-氧代丁-2-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺;

(R)-N-(1-环戊基-2-(3-甲基-1-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-2-氧代乙基)-2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺;

(R)-2-氟-N-(1-(1-(6-甲氧基吡啶-3-基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺;

(R)-2-氟-N-(3-甲基-1-(3-甲基-2,4-二氧代-1-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-1-氧代丁-2-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺;

(R)-2-氟-N-(3-甲基-1-(3-甲基-2,4-二氧代-1-(5-苯并呋喃)-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-1-氧代丁-2-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺;

(R)-2-氟-N-(3-甲基-1-(3-甲基-2,4-二氧代-1-(2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-6-基)-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-1-氧代丁-2-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺;

(R)-2-氟-N-(3-甲基-1-(3-甲基-2,4-二氧代-1-(2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-5-基)-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-1-氧代丁-2-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺;

(R)-2-氟-N-(3-甲基-1-(3-甲基-2,4-二氧代-1-(3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-7-基)-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-1-氧代丁-2-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺;

(R)-5-乙基-2-氟-N-(3-甲基-1-(3-甲基-2,4-二氧代-1-(2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-6-基)-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-1-氧代丁-2-基)苯甲酰胺;

(R)-N-(1-(1-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺;

(R)-N-(3-甲基-1-(3-甲基-2,4-二氧代-1-苯基-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-1-氧代丁-2-基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;

(R)-3-乙基-2-氟-N-(3-甲基-1-(3-甲基-2,4-二氧代-1-苯基-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-1-氧代丁-2-基)苯甲酰胺;

(R)-3,4-二氯-N-(3-甲基-1-(3-甲基-2,4-二氧代-1-苯基-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-1-氧代丁-2-基)苯甲酰胺;

(R)-2,5-二氯-N-(3-甲基-1-(3-甲基-2,4-二氧代-1-苯基-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-1-氧代丁-2-基)苯甲酰胺;

5-乙基-2-氟-N-((2R,3S)-3-甲氧基-1-(3-甲基-2,4-二氧化-1-苯基-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-1-氧代丁-2-基)苯甲酰胺;

3-乙基-5-氟-N-((2R,3S)-3-甲氧基-1-(3-甲基-2,4-二氧化-1-苯基-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-1-氧代丁-2-基)苯甲酰胺;

(R)-5-乙基-2-氟-N-(3-甲基-1-(3-甲基-2,4-二氧化-1-苯基-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-1-氧代丁-2-基)苯甲酰胺;

5-乙基-2-氟-N-((2R,3R)-3-甲氧基-1-(1-(4-甲氧基苯基)-3-甲基-2,4-二氧化-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-1-氧代丁-2-基)苯甲酰胺;

3-氟-N-((2R,3R)-1-(1-(4-甲氧基苯基)-3-甲基-2,4-二氧化-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代戊-2-基)-5-甲基苯甲酰胺;

(R)-5-环丙基-2-氟-N-(3-甲基-1-(3-甲基-2,4-二氧化-1-苯基-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-1-氧代丁-2-基)苯甲酰胺;

(R)-5-氯-2-氟-N-(3-甲基-1-(3-甲基-2,4-二氧化-1-苯基-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-1-氧代丁-2-基)苯甲酰胺;

(R)-2-氟-N-(3-甲基-1-(3-甲基-2,4-二氧化-1-苯基-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-1-氧代丁-2-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺;

(R)-5-环丙基-2-氟-N-(1-(1-(4-甲氧基苯基)-3-甲基-2,4-二氧化-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)苯甲酰胺;

(R)-3-乙基-N-(3-甲基-1-(3-甲基-2,4-二氧化-1-苯基-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-1-氧代丁-2-基)苯甲酰胺;

(R)-3-乙基-5-氟-N-(3-甲基-1-(3-甲基-2,4-二氧化-1-苯基-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-1-氧代丁-2-基)苯甲酰胺;

(R)-3,5-二氯-N-(3-甲基-1-(3-甲基-2,4-二氧化-1-苯基-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-1-氧代丁-2-基)苯甲酰胺;

5-环丙基-2-氟-N-((2R,3R)-3-甲氧基-1-(1-(4-甲氧基苯基)-3-甲基-2,4-二氧化-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-1-氧代丁-2-基)苯甲酰胺;

(R)-5-乙基-2-氟-N-(1-(1-(4-甲氧基苯基)-3-甲基-2,4-二氧化-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)苯甲酰胺;

(R)-2-氟-N-(1-(1-(4-甲氧基苯基)-3-甲基-2,4-二氧化-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺;

(R)-N-(1-(1-(1H-吡唑-5-基)-3-甲基-2,4-二氧化-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺;

(R)-N-(1-(1-(1H-吡唑-6-基)-3-甲基-2,4-二氧化-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺;

(R)-N-(1-(1-(1H-吡唑-5-基)-3-甲基-2,4-二氧化-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-5-环丙基-2-氟苯甲酰胺;

(R)-N-(1-(1-(1H-吡唑-5-基)-3-甲基-2,4-二氧化-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-5-乙基-2-氟苯甲酰胺;

(R)-N-(1-(1-(1H-吡唑-5-基)-3-甲基-2,4-二氧化-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-

3-甲基-1-氧代丁-2-基)-2-氟-5-甲基苯甲酰胺;

(R)-N-(2-(1-(1H-吡唑-5-基)-3-甲基-2,4-二氧化-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-1-环戊基-2-氧代乙基)-2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺;

(R)-N-(2-(1-(1H-吡唑-5-基)-3-甲基-2,4-二氧化-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-1-环丁基-2-氧代乙基)-2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺;

(R)-N-(1-(1-(1H-吡唑-5-基)-3-甲基-2,4-二氧化-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;

(R)-N-(1-(1-(1H-吡唑-5-基)-3-甲基-2,4-二氧化-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-3-氯-5-(三氟甲基)苯甲酰胺;

(R)-N-(1-(1-(1H-吡唑-5-基)-3-甲基-2,4-二氧化-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-2-甲基-5-(三氟甲基)苯甲酰胺;

(R)-N-(1-(1-(1H-吡唑-5-基)-3-甲基-2,4-二氧化-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-2-氟-5-(三氟甲氧基)苯甲酰胺;

(R)-N-(1-(1-(1H-吡唑-5-基)-3-甲基-2,4-二氧化-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-2-氟-5-甲氧基苯甲酰胺;

(R)-N-(1-(1-(1H-吡唑-5-基)-3-甲基-2,4-二氧化-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-5-(二氟甲氧基)-2-氟苯甲酰胺;

(R)-N-(1-(1-(1H-吡唑-5-基)-3-甲基-2,4-二氧化-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-2,5-二氯苯甲酰胺;

(R)-N-(1-(1-(1H-吡唑-5-基)-3-甲基-2,4-二氧化-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-2,5-二氟苯甲酰胺;

(R)-N-(1-(1-(1H-吡唑-5-基)-3-甲基-2,4-二氧化-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-1-金刚烷甲酰胺;

(R)-N-(1-(1-(1H-吡唑-5-基)-3-甲基-2,4-二氧化-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-2-氯-5-(三氟甲基)苯甲酰胺;

(S)-N-(1-(1-(1H-吡唑-5-基)-3-甲基-2,4-二氧化-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺;

N-(2-(1-(1H-吡唑-5-基)-3-甲基-2,4-二氧化-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-2-氧代乙基)-2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺;

N-(1-(1-(1H-吡唑-5-基)-3-甲基-2,4-二氧化-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-羰基)-环丙基)-2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺;

(R)-N-(1-(1-(1H-吡唑-5-基)-3-甲基-2,4-二氧化-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-1-氧代丙-2-基)-2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺;

N-(3-(1-(1H-吡唑-5-基)-3-甲基-2,4-二氧化-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-羰基)-氧杂环丁烷-3-基)-2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺;

N-(1-(1-(1H-吡唑-5-基)-3-甲基-2,4-二氧化-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基)-2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺;

(R)-N-(1-(1-(环丙基甲基)-3-甲基-2,4-二氧化-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺;

(R)-N-(1-(1-环丙基-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺;

(R)-2-氟-N-(3-甲基-1-(3-甲基-2,4-二氧代-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-1-氧代丁-2-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺;

2-氟-N-((R)-3-甲基-1-(3-甲基-2,4-二氧代-1-((S)-1-苯基乙基)-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-1-氧代丁-2-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺;

(R)-2-氟-N-(3-甲基-1-(3-甲基-2,4-二氧代-1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-1-氧代丁-2-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺;

2-氟-N-((R)-3-甲基-1-(3-甲基-2,4-二氧代-1-((R)-1-苯基乙基)-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-1-氧代丁-2-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺;

(R)-N-(1-(1-(4-(氮杂环丁烷-3-基甲氧基)苯基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺三氟乙酸盐;

(R)-N-(1-(1-(4-(氰基甲氧基)苯基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺;

(R)-2-氟-N-(3-甲基-1-(3-甲基-1-(4-(氧杂环丁烷-3-基甲氧基)苯基)-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-1-氧代丁-2-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺;

(R)-2-氟-N-(1-(1-(4-(2-羟基乙氧基)苯基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺;

(R)-N-(1-(1-(4-(2-(二甲基氨基)乙氧基)苯基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺三氟乙酸盐;

(R)-N-(1-(1-(4-(氮杂环丁烷-3-基氨基)苯基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺三氟乙酸盐;

(R)-2-氟-N-(3-甲基-1-(3-甲基-1-(4-(氧杂环丁烷-3-基氨基)苯基)-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-1-氧代丁-2-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺;

(R)-N-(1-(1-(4-氰基苄基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺;

(R)-N-(1-(1-(苄基-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺;

(R)-2-氟-N-(1-(1-(4-氟苄基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺;

(R)-2-氟-N-(1-(1-(4-甲氧基苄基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺;

2-氟-N-((2R)-3-甲基-1-(3-甲基-2,4-二氧代-1-(1-苯基乙基)-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-1-氧代丁-2-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺;

(R)-2-氟-N-(3-甲基-1-(3-甲基-1-(4-(甲基磺酰基)苄基)-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-1-氧代丁-2-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺;

(R)-2-氟-N-(1-(1-((2-甲氧基吡啶-4-基)甲基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺;

(R)-2-氟-N-(3-甲基-1-(3-甲基-1-((2-甲基吡啶-4-基)甲基)-2,4-二氧代-1,3,8-

三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-1-氧代丁-2-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺;

(R)-N-(1-(1-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己二烯-6-基)甲基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺;

(R)-2-氟-N-(1-(1-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺;

(R)-N-(1-(1-((1H-吡唑-5-基)甲基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺;

(R)-N-(1-(1-(4-氯苄基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺;

(R)-2-氟-N-(3-甲基-1-(3-甲基-2,4-二氧代-1-(喹啉-6-基)甲基)-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-1-氧代丁-2-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺;

(R)-N-(1-(1-(3-氰基苄基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺;

(R)-2-氟-N-(1-(1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)甲基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺;

(R)-2-氟-N-(3-甲基-1-(3-甲基-1-(3-(甲磺酰基)苄基)-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-1-氧代丁-2-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺;

(R)-N-(1-(1-(3-氯苄基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺;

(R)-2-氟-N-(3-甲基-1-(3-甲基-1-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-5-基)甲基)-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-1-氧代丁-2-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺;

(R)-2-氟-N-(3-甲基-1-(3-甲基-1-(2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)甲基)-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-1-氧代丁-2-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺;

(R)-2-氟-N-(1-(1-(2-氟-5-甲氧基苄基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺;

(R)-2-氟-N-(1-(1-(2-氟-4-甲氧基苄基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺;

(R)-N-(1-环丙基-2-(3-甲基-2,4-二氧代-1-(喹啉-6-基)甲基)-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-2-氧代乙基)-2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺;

(R)-N-(1-环丁基-2-(3-甲基-2,4-二氧代-1-(喹啉-6-基)甲基)-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-2-氧代乙基)-2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺;

(R)-2-氟-N-(3-甲基-1-(3-甲基-2,4-二氧代-1-(嘧啶-2-基)甲基)-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-1-氧代丁-2-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺;

(R)-N-(1-环戊基-2-(3-甲基-2,4-二氧代-1-(喹啉-6-基)甲基)-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-2-氧代乙基)-2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺;

(R)-N-(1-环戊基-2-(3-甲基-1-(2-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)甲基)-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-2-氧代乙基)-2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺;

(R)-2-氟-N-(3-甲基-1-(3-甲基-1-((2-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)甲基)-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-1-氧代丁-2-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺;

(R)-2-氟-N-(3-甲基-1-(3-甲基-1-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-1-氧代丁-2-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺;

(R)-2-氟-N-(3-甲基-1-(3-甲基-1-((2-甲基苯并[d]噁唑-5-基)甲基)-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-1-氧代丁-2-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺;

(R)-2-氟-N-(3-甲基-1-(3-甲基-1-((4-甲基噻唑-2-基)甲基)-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-1-氧代丁-2-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺;

(R)-2-氟-N-(3-甲基-1-(3-甲基-1-((2-甲基苯并[d]噁唑-6-基)甲基)-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-1-氧代丁-2-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺;

(R)-N-(1-(1-(2-氯-4-甲氧基苄基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺;

(R)-2-氟-N-(3-甲基-1-(3-甲基-1-((1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)甲基)-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-1-氧代丁-2-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺;

(R)-N-(1-(1-((1-乙酰基氮杂环丁烷-3-基)甲基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺;

(R)-N-(1-(1,3-二甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺;

(R)-N-(1-(1-乙基-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺;

(R)-2-氟-N-(1-(1-异戊基-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺;

(R)-N-(1-(1-环戊基-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺;

(R)-2-氟-N-(3-甲基-1-(3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-1-氧代丁-2-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺;

(R)-4-(8-(2-(2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺基)-3-甲基丁酰基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-1-基)苯基氨基甲酸甲酯;

(R)-N-(1-(1-(4-(环丙烷甲酰胺基)苯基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺;

(R)-3-甲基-N-(2-(3-甲基-4-氧代-1-苯基-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-2-氧代-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)苯甲酰胺;

(S)-3-甲基-N-(2-(3-甲基-4-氧代-1-苯基-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-2-氧代-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)苯甲酰胺;

(R)-N-(1-环己基-2-(3-甲基-4-氧代-1-苯基-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-2-氧代乙基)-6-甲基吡啶-2-甲酰胺三氟乙酸盐;

(R)-N,3-二甲基-N-(3-甲基-1-(3-甲基-4-氧代-1-苯基-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-1-氧代丁-2-基)苯甲酰胺;

5-乙基-2-氟-N-((2R,3S)-3-甲氧基-1-(3-甲基-4-氧代-1-苯基-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-1-氧代丁-2-基)苯甲酰胺;

N-((2R,3S)-3-甲氧基-1-(3-甲基-4-氧代-1-苯基-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-1-氧代丁-2-基)-3-甲基苯甲酰胺;

3-乙基-N-((2R,3S)-3-甲氧基-1-(3-甲基-4-氧代-1-苯基-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-1-氧代丁-2-基)苯甲酰胺;

3-乙基-5-氟-N-((2R,3S)-3-甲氧基-1-(3-甲基-4-氧代-1-苯基-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-1-氧代丁-2-基)苯甲酰胺;

(R)-2-甲基-N-(3-甲基-1-(3-甲基-4-氧代-1-苯基-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-1-氧代丁-2-基)异烟酰胺;

(R)-3-乙基-N-(3-甲基-1-(3-甲基-4-氧代-1-苯基-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-1-氧代丁-2-基)苯甲酰胺;

(R)-4-氟-3-甲基-N-(3-甲基-1-(3-甲基-4-氧代-1-苯基-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-1-氧代丁-2-基)苯甲酰胺;

(R)-3-氟-5-甲基-N-(3-甲基-1-(3-甲基-4-氧代-1-苯基-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-1-氧代丁-2-基)苯甲酰胺;

(R)-2-氟-5-甲基-N-(3-甲基-1-(3-甲基-4-氧代-1-苯基-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-1-氧代丁-2-基)苯甲酰胺;

(R)-3-环丙基-N-(3-甲基-1-(3-甲基-4-氧代-1-苯基-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-1-氧代丁-2-基)苯甲酰胺;

(R)-3-氯-4-氰基-N-(3-甲基-1-(3-甲基-4-氧代-1-苯基-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-1-氧代丁-2-基)苯甲酰胺;

(R)-5-乙基-2-氟-N-(3-甲基-1-(3-甲基-4-氧代-1-苯基-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-1-氧代丁-2-基)苯甲酰胺;

(R)-N-(1-(1-(4-氨基甲酰基苯基)-3-甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-2-氟-3-甲基苯甲酰胺;

(R)-N-(1-(1-(3-氨基甲酰基苯基)-3-甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-2-氟-3-甲基苯甲酰胺;

(R)-4-(8-(2-(2-氟-3-甲基苯甲酰胺基)-3-甲基丁酰基)-3-甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-1-基)苯基硼酸;

(R)-3-(8-(2-(2-氟-3-甲基苯甲酰胺基)-3-甲基丁酰基)-3-甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-1-基)苯基硼酸;

(R)-4-(8-(2-(2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺基)-3-甲基丁酰基)-3-甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-1-基)苯甲酸;

(R)-4-(8-(2-(2-氟-3-甲基苯甲酰胺基)-3-甲基丁酰基)-3-甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-1-基)苯甲酸;

(R)-4-(8-(2-(2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺基)-3-甲基丁酰基)-3-甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-1-基)-2-甲氧基苯甲酸;

(R)-4-(8-(2-(5-乙基-2-氟苯甲酰胺基)-3-甲基丁酰基)-3-甲基-4-氧代-1,3,8-三

氮杂螺[4.5]癸-1-基) 苯甲酸;

(R)-4-(8-(2-(5-环丙基-2-氟苯甲酰胺基)-3-甲基丁酰基)-3-甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-1-基) 苯甲酸;

(R)-2-氯-4-(8-(2-(2-氟-5-(三氟甲基) 苯甲酰胺基)-3-甲基丁酰基)-3-甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-1-基) 苯甲酸;

(R)-4-(3-(环丙基甲基)-8-(2-(2-氟-5-(三氟甲基) 苯甲酰胺基)-3-甲基丁酰基)-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-1-基) 苯甲酸;

(R)-4-(8-(2-环戊基-2-(2-氟-5-(三氟甲基) 苯甲酰胺基) 乙酰基)-3-甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-1-基) 苯甲酸;

(R)-N-(1-(1-(4-氨基甲酰基苯基)-3-甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-2-氟-5-(三氟甲基) 苯甲酰胺;

(R)-4-(8-(2-(2-氟-5-(三氟甲基) 苯甲酰胺基)-3-甲基丁酰基)-3-甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-1-基)-2-甲基苯甲酸;

(R)-4-(8-(2-(2-氟-5-(三氟甲基) 苯甲酰胺基)-3,3-二甲基丁酰基)-3-甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-1-基) 苯甲酸;

(R)-4-(8-(2-(3-氯-5-(三氟甲基) 苯甲酰胺基)-3-甲基丁酰基)-3-甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-1-基) 苯甲酸;

(R)-4-(3-甲基-8-(3-甲基-2-(2-甲基-5-(三氟甲基) 苯甲酰胺基) 丁酰基)-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-1-基) 苯甲酸;

(R)-4-(8-(2-(2-氟-5-(三氟甲氧基) 苯甲酰胺基)-3-甲基丁酰基)-3-甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-1-基) 苯甲酸;

(R)-4-(8-(2-(2-氟-5-甲氧基苯甲酰胺基)-3-甲基丁酰基)-3-甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-1-基) 苯甲酸;

(R)-4-(8-(2-(1-金刚烷甲酰胺基)-3-甲基丁酰基)-3-甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-1-基) 苯甲酸;

(R)-4-(8-(2-(5-(二氟甲氧基)-2-氟苯甲酰胺基)-3-甲基丁酰基)-3-甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-1-基) 苯甲酸;

(R)-4-(8-(2-(5-(二氟甲氧基)-2-氟苯甲酰胺基)-3-甲基丁酰基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-1-基) 苯甲酸;

(R)-4-(8-(2-(2-氟-5-(三氟甲氧基) 苯甲酰胺基)-3-甲基丁酰基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-1-基) 苯甲酸;

(R)-2-(4-(8-(2-(5-乙基-2-氟苯甲酰胺基)-3-甲基丁酰基)-3-甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-1-基) 苯氧基) 乙酸;

(R)-N-(1-(1-(4-(2-氨基-2-氧代乙氧基) 苯基)-3-甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-5-乙基-2-氟苯甲酰胺;

(R)-N-(1-(1-(4-(氰基甲氧基) 苯基)-3-甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-5-乙基-2-氟苯甲酰胺;

(R)-N-(1-(1-(4-(2-(二甲基氨基) 乙氧基) 苯基)-3-甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-2-氟-5-(三氟甲基) 苯甲酰胺三氟乙酸盐;

(R)-N-(1-(1-(4-乙酰胺基苯基)-3-甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-5-乙基-2-氟苯甲酰胺;

(R)-5-乙基-2-氟-N-(3-甲基-1-(3-甲基-1-(4-(甲基磺酰胺基)苯基)-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-1-氧代丁-2-基)苯甲酰胺;

(R)-2-氟-N-(3-甲基-1-(3-甲基-1-(4-(甲基磺酰胺基)苯基)-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-1-氧代丁-2-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺;

(R)-4-(8-(2-(2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺基)-3-甲基丁酰基)-3-甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-1-基)苯基氨基甲酸甲酯;

(R)-2-(8-(2-(3-氟-5-甲基苯甲酰胺基)-3-甲基丁酰基)-4-氧代-1-苯基-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-3-基)乙酸;

(R)-2-氟-3-甲基-N-(3-甲基-1-(3-(3-(甲基磺酰基)丙基)-4-氧代-1-苯基-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-1-氧代丁-2-基)苯甲酰胺;

(R)-N-(1-(3-(氰基甲基)-4-氧代-1-苯基-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-5-乙基-2-氟苯甲酰胺;

(R)-N-(1-(1-(4-氰基苯基)-3-甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-2-氟-3-甲基苯甲酰胺;

(R)-N-(1-(1-(3-氰基苯基)-3-甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-2-氟-3-甲基苯甲酰胺;

(R)-N-(1-(1-(4-氯苯基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺;

(R)-2-氟-N-(1-(1-(4-氟苯基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺;

(R)-N-(1-(1-(3,4-二氯苯基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺;

(R)-2-氟-N-(3-甲基-1-(3-甲基-2,4-二氧代-1-对甲苯基-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-1-氧代丁-2-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺;

(R)-N-(1-(1-(1H-吡啶-5-基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺;

(R)-2-氟-N-(3-甲基-1-(3-甲基-2,4-二氧代-1-(4-(三氟甲基)苯基)-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-1-氧代丁-2-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺;

(R)-N-(1-(1-(3-氯苯基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺;

(R)-2-氟-N-(3-甲基-1-(3-甲基-2,4-二氧代-1-(吡啶-2-基)-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-1-氧代丁-2-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺;

(R)-2-氟-N-(3-甲基-1-(3-甲基-2,4-二氧代-1-(吡啶-3-基)-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-1-氧代丁-2-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺;

(R)-2-氟-N-(3-甲基-1-(3-甲基-2,4-二氧代-1-(4-氘代-苯基-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-1-氧代丁-2-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺;

(R)-N-(1-(1-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮

杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺;

(R)-N-(1-(1-(3-氯苯基)-3-甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-3-甲基苯甲酰胺;

(R)-N-(1-(1-(4-氯苯基)-3-甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-3-甲基苯甲酰胺;

(R)-N-(1-(1-(3-溴苯基)-3-甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-3-甲基苯甲酰胺;

(R)-3-甲基-N-(3-甲基-1-(3-甲基-4-氧代-1-(吡啶-3-基))-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-1-氧代丁-2-基)苯甲酰胺;

(R)-N-(1-(1-(2-氯苯基)-3-甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-3-甲基苯甲酰胺;

(R)-N-(1-(1-(4-甲氧基苯基)-3-甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-3-甲基苯甲酰胺;

(R)-N-(1-(1-(3-甲氧基苯基)-3-甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-3-甲基苯甲酰胺;

(R)-N-(1-(1-(4-溴苯基)-3-甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-3-甲基苯甲酰胺;

(R)-5-乙基-2-氟-N-(3-甲基-1-(3-甲基-1-(4-(甲基磺酰基)苯基)-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-1-氧代丁-2-基)苯甲酰胺;

(R)-5-乙基-2-氟-N-(3-甲基-1-(3-甲基-1-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-1-氧代丁-2-基)苯甲酰胺;

(R)-5-乙基-2-氟-N-(1-(1-(4-甲氧基苯基)-3-甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)苯甲酰胺;

(R)-5-乙基-2-氟-N-(3-甲基-1-(3-甲基-1-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-5-基)-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-1-氧代丁-2-基)苯甲酰胺;

(R)-2-氟-N-(3-甲基-1-(3-甲基-1-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-1-氧代丁-2-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺;

(R)-2-氟-N-(3-甲基-1-(3-甲基-1-(4-(甲基磺酰基)苯基)-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-1-氧代丁-2-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺;

(R)-2-氟-N-(1-(1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-3-甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺三氟乙酸盐;

(R)-3-氯-N-(3-甲基-1-(3-甲基-1-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-1-氧代丁-2-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺;

(R)-N-(1-环戊基-2-(3-甲基-1-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-2-氧代乙基)-2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺;

2-氟-N-((2R)-1-(1-(4-甲氧基苯基)-2,3-二甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺;

4-((R)-8-((R)-2-(5-乙基-2-氟苯甲酰胺基)-3-甲基丁酰基)-2,3-二甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-1-基)苯甲酸;

4-((S)-8-((R)-2-(5-乙基-2-氟苯甲酰胺基)-3-甲基丁酰基)-2,3-二甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-1-基)苯甲酸;

4-((R)-8-((R)-2-(2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺基)-3-甲基丁酰基)-2,3-二甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-1-基)苯甲酸;

4-((S)-8-((R)-2-(2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺基)-3-甲基丁酰基)-2,3-二甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-1-基)苯甲酸;

(R)-N-(1-(1-(1H-吡唑-5-基)-3-甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺;

(R)-N-(1-(1-(1H-吡唑-5-基)-3-甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-5-乙基-2-氟苯甲酰胺;

(R)-N-(1-(1-(1H-苯并[d]咪唑-6-基)-3-甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-5-乙基-2-氟苯甲酰胺;

(R)-3-甲基-N-(3-甲基-1-氧代-1-(2-氧代-1-苯基-3-氧杂-1,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-基)丁-2-基)苯甲酰胺;

(R)-2-氟-N-(3-甲基-1-(3-甲基-1-(4-(氧杂环丁烷-3-基氨基)苯基)-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-1-氧代丁-2-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺;

(R)-2-氟-N-(1-(1-((3-甲氧基环丁基)甲基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺;

(R)-N-(1-(1-(4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-3-甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺;

(R)-4-(8-(2-(2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺基)-3-甲基丁酰基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-1-基)苯甲酸甲酯;

(R)-4-(8-(2-(5-环丙基-2-氟苯甲酰胺基)-3-甲基丁酰基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-1-基)苯甲酸;

(R)-4-(8-(2-(2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺基)-3-甲基丁酰基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-1-基)苯甲酸;

(R)-N-(1-(1-(4-(2H-四唑-5-基)苯基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺;

(R)-N-(1-(1-(4-(2H-四唑-5-基)苯基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-2-氟-5-(三氟甲氧基)苯甲酰胺;

(R)-N-(1-(1-(4-(2H-四唑-5-基)苯基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-5-(二氟甲氧基)-2-氟苯甲酰胺;

(R)-N-(1-(1-(4-(2H-四唑-5-基)苯基)-3-甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺;

(R)-N-(1-(1-(1H-吡唑-5-基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)吡啶-2-甲酰胺;

(R)-N-(1-(1-(1H-吡唑-5-基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)烟酰胺;

(R)-N-(1-(1-(1H-吡唑-5-基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-

3-甲基-1-氧代丁-2-基)环己烷甲酰胺;

(R)-N-(1-(1-(1H-吡唑-5-基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)异烟酰胺;

(R)-N-(1-(1-(1H-吡唑-5-基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)新戊酰胺;

(R)-N-(1-(1-(1H-吡唑-5-基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)苯甲酰胺;

(R)-N-(1-(1-(1H-吡唑-5-基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)噻唑-2-甲酰胺;

(R)-N-(1-(1-(1H-吡唑-5-基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-4-(三氟甲基)噻唑-2-甲酰胺;

(R)-N-(1-(1-(1H-吡唑-5-基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-2-氟-N-甲基-5-(三氟甲基)苯甲酰胺;

(R)-4-(3-(2-(二甲基氨基)乙基)-8-(2-(2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺基)-3-甲基丁酰基)-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-1-基)苯甲酸三氟乙酸盐;

(R)-4-(3-(2-(二甲基氨基)乙基)-8-(2-(2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺基)-3-甲基丁酰基)-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-1-基)苯甲酸三氟乙酸盐;

(R)-2-氟-N-(3-甲基-1-(3-甲基-2,4-二氧代-1-(吡啶-4-基)-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-1-氧代丁-2-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺;

(R)-4-(8-(2-(2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺基)-3-甲基丁酰基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-1-基)吡啶1-氧化物;

(R)-2-氟-N-(1-(1-(4-甲氧基环己基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺;

(R)-N-(1-(1-环己基-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺;

(R)-N-(3-甲基-1-(3-甲基-2,4-二氧代-1-(4-甲氧基-d3-苯基)-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-1-氧代丁-2-基)-3-(三氟甲基)-5-氟苯甲酰胺;

(R)-N-(3-甲基-1-(3-甲基-2,4-二氧代-1-(4-乙氧基苯基)-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-1-氧代丁-2-基)-3-(三氟甲基)-5-氟苯甲酰胺;

(R)-N-(1-(1-(苯并[d]噁唑-5-基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺;

(R)-N-(1-(1-(2-甲基苯并[d]噁唑-5-基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺;

或其药学上可接受的盐。

41. 药物组合物,其包含权利要求1-40中任一项的化合物或化合物的盐,并与或不与一种或多种药用载体配制。

42. 用于治疗至少一种以下疾病的方法:癌症、淋巴细胞归巢、慢性炎症、神经性疼痛、纤维变性疾病、血栓形成和胆汁淤积性瘙痒,其至少部分由ATX介导,所述方法包括向有此需要的受试者给药治疗有效量的权利要求1-40中任一项的化合物或权利要求41的药物组

合物。

43. 用于治疗至少一种以下疾病的方法：癌症、淋巴细胞归巢、慢性炎症、神经性疼痛、纤维变性疾病、血栓形成和胆汁淤积性瘙痒，所述方法包括向有此需要的受试者给药治疗有效量的权利要求1-40中任一项的化合物或权利要求41的药物组合物，其结合并抑制ATX，从而提供LPA水平的降低。

44. 在哺乳动物中治疗以下疾病的方法：纤维化、炎症、癌症、血管生成或疼痛，所述方法包括向有此需要的哺乳动物给药治疗有效量的权利要求1-40中任一项的化合物或其药学上可接受的盐或权利要求41的药物组合物。

45. 在哺乳动物中治疗以下疾病的方法：肺纤维化、哮喘、慢性阻塞性肺病 (COPD)、肾纤维化、急性肾损伤、慢性肾病、肝纤维化、皮肤纤维化、肠的纤维化、乳腺癌、胰腺癌、卵巢癌、前列腺癌、胶质母细胞瘤、骨癌、结肠癌、肠癌、头颈癌、黑色素瘤、多发性骨髓瘤、慢性淋巴细胞白血病、B细胞淋巴瘤、T细胞淋巴瘤、癌性疼痛、肿瘤转移、移植器官排斥、硬皮病、眼纤维化、老年性黄斑变性 (AMD)、糖尿病视网膜病变、胶原血管病、动脉粥样硬化、雷诺氏现象、类风湿性关节炎、骨关节炎或神经性疼痛，所述方法包括向有此需要的哺乳动物给药治疗有效量的权利要求1-40中任一项的化合物或其药学上可接受的盐或权利要求41的药物组合物。

46. 权利要求42-45中任一项的方法，其包括向所述哺乳动物给药一种或多种额外的治疗活性剂，所述治疗活性剂选自：皮质类固醇、免疫抑制剂、镇痛药、抗癌剂、抗炎剂、非甾体抗炎剂、环氧合酶-1和-2的双重抑制剂、环氧合酶-2选择性抑制剂、TNF α 阻断剂、激酶抑制剂、趋化因子受体拮抗剂、支气管扩张剂、白三烯受体拮抗剂、白三烯形成抑制剂、前列腺素受体拮抗剂、前列腺素形成抑制剂、单酰甘油激酶抑制剂、磷脂酶A1抑制剂、磷脂酶A2抑制剂、溶血磷脂酶D (lysoPLD) 抑制剂、自分泌运动因子抑制剂和LPA受体拮抗剂。

自分泌运动因子的取代的螺环抑制剂

[0001] 相关申请的交叉参考

[0002] 本申请根据35U.S.C.119(e)要求于2014年4月4日提交的标题为“自分泌运动因子的取代的螺环抑制剂及其制备以及在治疗LPA-依赖的或LPA-介导的疾病中的用途”的美国临时专利申请号61/975,123的优先权。上述参考的申请的全部内容引入本文作为参考。

[0003] 技术领域和背景技术

[0004] 自分泌运动因子 (Autotaxin, ATX) 是核苷酸内焦磷酸酶/磷酸二酯酶家族的分泌酶,其也被称作核苷酸内焦磷酸酶/磷酸二酯酶2 (ENPP-2或NPP2)。ATX在驱动病理学症状(包括纤维化、关节炎炎症、神经变性、神经性疼痛和癌症)中起作用。ATX是将溶血磷脂酰胆碱 (LPC) 转化成溶血磷脂酸 (LPA) 的基本调节剂。LPA是生物活性脂质,其影响多种细胞类型的迁移、增殖和存活。

[0005] 已经显示,抑制ATX降低病理环境 (pathological setting) 中的LPA水平。LPA的降低可能在医疗不能满足 (unmet medical need) 的疾病中提供治疗益处,所述疾病包括癌症、淋巴细胞归巢、慢性炎症、神经性疼痛、纤维变性疾病(例如特发性肺纤维化 (IPF))、血栓形成和胆汁淤积性瘙痒,其由于升高的LPA水平和/或ATX的活化而引起、介导和/或传播。

[0006] 纤维变性疾病是慢性的、使人不断衰弱的且通常是由针对组织或器官损伤的响应失调所引起的致命病症。纤维化可发生在肝、肾、肺、真皮、脉管系统、肠和其他部位。纤维化的发生是由于包括生长因子、细胞因子、整合素和脂质的通路的作用。

[0007] ATX、LPA和LPA受体 (LPAR) 通路已在纤维化疾病中涉及。例如,分析研究显示出在各种啮齿动物纤维化模型以及人类患者体液和活检组织中ATX、LPA和LPAR水平的升高。LPA可在转化的细胞系中诱导增殖、存活和趋化应答,这意味着LPA可能在已知对纤维化疾病至关重要的细胞中(包括:成纤维细胞、平滑肌细胞、巨噬细胞、上皮和内皮细胞,以及白细胞)产生促炎症和促纤维化应答。基因靶向的小鼠模型已在纤维化发病机制中涉及LPAR。LPAR抑制剂显示,该通路内的受体的拮抗作用阻碍或逆转啮齿动物的肺、肝、肾和皮肤的纤维化。细胞类型特异性基因靶向研究已表明,ATX在肺纤维化和炎症性关节炎的发展中起作用。

[0008] ATX和LPA也已在肿瘤进展和转移中涉及。ATX可能是卵巢癌患者的腹水和血浆中LPA水平升高的原因,因为ATX将LPC转化成LPA。升高的LPA水平、改变的受体表达和对LPA的应答改变可能导致卵巢癌的引发、进展或后果。LPA也与前列腺癌、乳腺癌、黑色素瘤、头颈癌、肠癌、脑癌和甲状腺癌有关。

[0009] LPA已经显示出促进肿瘤细胞存活、增殖、侵袭和迁移到邻近的组织中,这可能导致转移的形成。此外,LPA促进细胞骨架重构,其可能增强细胞的迁移和侵袭性质,这可能导致癌症转移。LPA的这些生物和病理生理过程通过G-蛋白偶联受体的活化而引发。

[0010] 对超过350个正常组织和超过1700个恶性组织进行的转录组分析证明,ATX在多种癌和肉瘤中表达,从而强调了LPA对转移性疾病的潜在作用。

[0011] 因此,当治疗患有疾病(例如癌症、淋巴细胞归巢、慢性炎症、神经性疼痛、纤维变性疾病、血栓形成和胆汁淤积性瘙痒)的患者时,需要降低LPA水平。这可通过抑制参与LPA

生物合成的酶(例如ATX)来实现。

[0012] 由于ATX在肿瘤中表达并影响肿瘤细胞增殖和入侵到邻近的组织中,这两者可导致转移的形成,因此ATX是抗肿瘤疗法的靶点。此外,在血管生成中,ATX,与其他抗血管生成因子一起,引起血管形成。血管生成在肿瘤生长过程中为肿瘤提供营养物。因此,抑制血管生成是抗肿瘤疗法的靶点,从而导致肿瘤饿死。

[0013] ATX也已涉及神经损伤诱导的神经性疼痛。通过ATX的LPA生物合成是用于LPA1受体-介导的神经性疼痛的LPA来源。因此,靶向抑制ATX-介导的LPA生物合成代表了一种预防神经损伤-诱导的神经性疼痛的新的治疗。

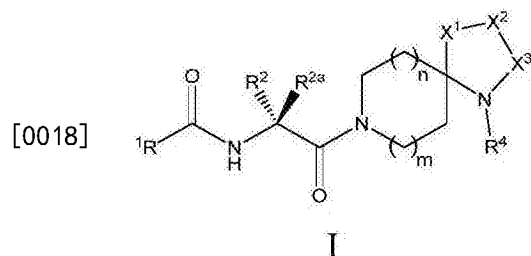
[0014] 各种出版物提到了能够抑制ATX的化合物,包括:W02013061297、W02012166415、US20120100592、W02012024620、W02011116867、W02011017350、W02011006569、W02010115491、W02010115491、W02010112124、W02010112116、W02010063352、US20100016258和W02009151644。

[0015] 因此,仍需要能够用到临床并获得用于治疗 and/或预防生理学和/或病理生理学病症的监管部门许可的ATX抑制剂,所述病症例如癌症、淋巴细胞归巢、慢性炎症、神经性疼痛、纤维变性疾病、血栓形成和胆汁淤积性瘙痒,其由升高的LPA水平和/或ATX的活化所导致、介导和/或传播。

发明内容

[0016] 本发明包括本文所述的一些取代的化合物、它们的盐、其制备、其药物组合物和制剂、以及由此治疗疾病(例如癌症)的方法。

[0017] 本发明包括式I化合物及其药学上可接受的盐:



[0019] 其中X¹选自C₁₋₂烷基、C=O、NR³或O;X²选自C₁₋₂烷基、C=O、NR³或O;X³选自C₁₋₂烷基、C=O、NR³、O或CR¹⁰R¹¹;R¹、R²、R^{2a}、R⁴、R¹⁰和R¹¹各自独立地任选被取代;且m和n各自独立地选自0、1或2。任意上述基团可进一步被取代。式I化合物抑制ATX。

[0020] 在一些实施方案中,本发明化合物是ATX抑制剂。在一些实施方案中,本发明化合物是ATX的选择性抑制剂。

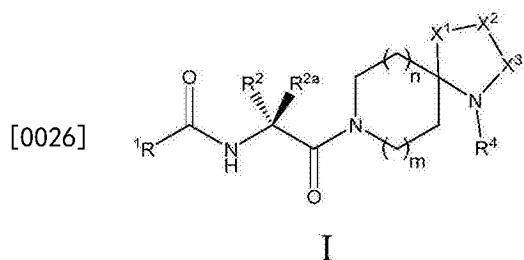
[0021] 在一些实施方案中,本发明包括用于治疗至少一种以下疾病的方法:癌症、淋巴细胞归巢、慢性炎症、神经性疼痛、纤维变性疾病、血栓形成和胆汁淤积性瘙痒,所述方法包括向有此需要的受试者给药治疗有效量的式I化合物或化合物的盐,其结合并抑制ATX,从而提供LPA水平的降低。

[0022] 本发明的实施方案包括本文化合物、其药学上可接受的盐、任意物理形式(包括溶剂合物和水合物)、所述化合物、中间体及其药物组合物和制剂的制备。

[0023] 发明详述

[0024] 在一些实施方案中,本发明涉及式I化合物及其盐,如下所示并如本文所定义。

[0025] 式I化合物:



[0027] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0028] X^1 和 X^2 各自独立地选自以下中的一个或多个: C_{1-2} 烷基、 $C=O$ 、 NR^3 或 O ;

[0029] X^3 独立地选自以下中的一个或多个: C_{1-2} 烷基、 $C=O$ 、 NR^3 、 O 或 $CR^{10}R^{11}$;

[0030] m 和 n 各自独立地选自0、1或2;

[0031] R^1 选自 C_{0-12} 烷基-、 C_{3-12} 环烷基- C_{0-12} 烷基-、 C_{3-12} 杂环烷基- C_{0-12} 烷基-、芳基- C_{0-12} 烷基-、芳基- C_{3-12} 环烷基-、芳基- C_{3-12} 杂环烷基-、杂芳基- C_{0-12} 烷基-、杂芳基- C_{3-12} 环烷基-或杂芳基- C_{3-12} 杂环烷基-,任意所述基团被一个或多个独立的 G^1 取代基任选取代;

[0032] R^2 选自 C_{0-12} 烷基-、 C_{3-12} 环烷基- C_{0-12} 烷基-、 C_{3-12} 杂环烷基- C_{0-12} 烷基-、芳基- C_{0-12} 烷基-、芳基- C_{3-12} 环烷基-、芳基- C_{3-12} 杂环烷基-、杂芳基- C_{0-12} 烷基-、杂芳基- C_{3-12} 环烷基-或杂芳基- C_{3-12} 杂环烷基-,任意所述基团被一个或多个独立的 G^2 取代基任选取代;

[0033] R^{2a} 选自 C_{0-12} 烷基-、 C_{3-12} 环烷基- C_{0-12} 烷基-、 C_{3-12} 杂环烷基- C_{0-12} 烷基-、芳基- C_{0-12} 烷基-、芳基- C_{3-12} 环烷基-、芳基- C_{3-12} 杂环烷基-、杂芳基- C_{0-12} 烷基-、杂芳基- C_{3-12} 环烷基-或杂芳基- C_{3-12} 杂环烷基-,任意所述基团被一个或多个独立的 G^{2a} 取代基任选取代;

[0034] R^2 和 R^{2a} 各自独立地为线性结构,或者, R^2 和 R^{2a} 与它们所连接的碳原子一起形成3-12元饱和或不饱和环,其中所述环任选包含一个或多个额外的杂原子,所述杂原子选自 O 、 N 或 S (O) $_m$;

[0035] R^3 选自 C_{0-12} 烷基-、 C_{3-12} 环烷基- C_{0-12} 烷基-、 C_{3-12} 杂环烷基- C_{0-12} 烷基-、芳基- C_{0-12} 烷基-、芳基- C_{3-12} 环烷基-、芳基- C_{3-12} 杂环烷基-、杂芳基- C_{0-12} 烷基-、杂芳基- C_{3-12} 环烷基-或杂芳基- C_{3-12} 杂环烷基-,任意所述基团被一个或多个独立的 G^3 取代基任选取代;

[0036] R^4 选自 C_{0-12} 烷基-、 C_{3-12} 环烷基- C_{0-12} 烷基-、 C_{3-12} 杂环烷基- C_{0-12} 烷基-、芳基- C_{0-12} 烷基-、芳基- C_{3-12} 环烷基-、芳基- C_{3-12} 杂环烷基-、杂芳基- C_{0-12} 烷基-、杂芳基- C_{3-12} 环烷基-、杂芳基- C_{3-12} 杂环烷基-或吡啶-N-氧化物,任意所述基团被一个或多个独立的 G^4 取代基任选取代;

[0037] G^1 、 G^2 、 G^{2a} 、 G^3 和 G^4 各自独立地选自以下中的一个或多个: H 、 D 、卤素、 $-CN$ 、 $-CD_3$ 、 $-OCD_3$ 、 $-O$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-NR^5R^6$ 、 $-NO_2$ 、 $-B(OH)_2$ 、 $-PO(OR^{12})_2$ 、 $-PO(OR^{12})R^{13}$ 、 $-CONR^{12}OH$ 、 $-C_{0-12}$ 烷基-、 $-C_{2-12}$ 烯基-、 $-C_{2-12}$ 炔基-、 C_{3-12} 环烷基- C_{0-12} 烷基-、 C_{3-12} 杂环烷基- C_{0-12} 烷基-、芳基- C_{0-12} 烷基-、杂芳基- C_{0-12} 烷基-、 $-OC_{0-12}$ 烷基-、 $-S(O)_nR^{12}$ 、 $-C(O)R^{12}$ 、 $-C(O)NR^{12}R^{13}$ 、 $-C(O)-C(O)NR^{12}R^{13}$ 、 $-C(O)OR^{12}$ 、 $-C(O)-C(O)OR^{12}$ 、 $-OC(O)R^{12}$ 、 $-NR^{12}C(O)R^{13}$ 、 $-NR^{12}C(O)OR^{13}$ 、 $-NR^{12}S(O)_2R^{13}$ 、 $-(CR^{14}R^{15})C(O)R^{13}$ 、 $-(CR^{14}R^{15})C(O)OR^{12}$ 、 $-(CR^{14}R^{15})C(O)NR^{12}R^{13}$ 、 $-(CR^{14}R^{15})_nS(O)_2NR^{12}R^{13}$ 、 $-(CR^{14}R^{15})_nNR^{12}R^{13}$ 、 $-(CR^{14}R^{15})_nOR^{12}$ 、 $-(CR^{14}R^{15})_nS(O)_nR^{12}$ 、 $-NR^{16}C(O)NR^{12}R^{13}$ 、 $-NR^{16}S(O)_2NR^{12}R^{13}$ 或 $-NR^{16}S(O)NR^{12}R^{13}$,任意所述基团被一个或多个独立的 Q^1 取代基任选取代;

[0038] Q^1 选自H、D、卤素、-CN、-CD₃、-OCD₃、-氧代-、-CF₃、-OCF₃、-OCHF₂、-NO₂、-B(OH)₂、-PO(OR¹⁷)₂、-PO(OR¹⁷)R¹⁸、-NR¹⁷R¹⁸、-CONR¹⁷OH、C₀₋₁₂烷基-、-C₂₋₁₂烯基、-C₂₋₁₂炔基、芳基-C₀₋₁₂烷基-、杂芳基-C₀₋₁₂烷基-、C₃₋₁₂环烷基-C₀₋₁₂烷基-、C₃₋₁₂杂环烷基-C₀₋₁₂烷基-、芳基-C₀₋₁₂环烷基-、杂芳基-C₃₋₁₂环烷基-、C₃₋₁₂杂环烷基-C₃₋₁₂环烷基-、C₃₋₁₂环烷基-C₃₋₁₂环烷基-、C₁₋₁₂烷基-C₃₋₁₂杂环烷基-、C₃₋₁₂杂环烷基-C₃₋₁₂杂环烷基-、芳基-C₃₋₁₂杂环烷基-、杂芳基-C₃₋₁₂杂环烷基-、-OC₀₋₁₂烷基-、-C(O)-C(O)NR¹⁷R¹⁸、-C(O)-C(O)OR¹⁷、-OC(O)R¹⁷、-NR¹⁷C(O)R¹⁸、-NR¹⁷S(O)₂R¹⁸、-(CR¹⁹R²⁰)_{n3}C(O)R¹⁷、-(CR¹⁹R²⁰)_{n3}C(O)OR¹⁷、-(CR¹⁹R²⁰)_{n3}C(O)NR¹⁷R¹⁸、-(CR¹⁹R²⁰)_{n3}S(O)₂NR¹⁷R¹⁸、-(CR¹⁹R²⁰)_{n3}NR¹⁷R¹⁸、-(CR¹⁹R²⁰)_{n3}OR¹⁷、-(CR¹⁹R²⁰)_{n3}S(O)₂NR¹⁷R¹⁸或-NR²¹S(O)₂NR¹⁷R¹⁸或-NR²¹S(O)NR¹⁷R¹⁸，任意所述基团被一个或多个独立的 Q^2 取代基任选取代；

[0039] Q^2 选自以下中的一个或多个：H、D、卤素、-CN、-氧代-、-CD₃、-OCD₃、-CF₃、-OCF₃、-OCHF₂、-NO₂、-B(OH)₂、-PO(OR²⁷)₂、-PO(OR²⁷)R²⁸、-CONR²⁷OH、-CONR²⁷R²⁸C₀₋₁₂烷基-、-C₂₋₁₂烯基、-C₂₋₁₂炔基、-OC₀₋₁₂烷基、芳基-C₀₋₁₂烷基-、杂芳基-C₀₋₁₂烷基-、C₃₋₁₂环烷基-C₀₋₁₂烷基-、C₃₋₁₂杂环烷基-C₀₋₁₂烷基-、芳基-C₀₋₁₂环烷基-、杂芳基-C₃₋₁₂环烷基-、C₃₋₁₂杂环烷基-C₃₋₁₂环烷基-、C₃₋₁₂环烷基-C₃₋₁₂环烷基-、C₁₋₁₂烷基-C₃₋₁₂杂环烷基-、C₃₋₁₂杂环烷基-C₃₋₁₂杂环烷基-、芳基-C₃₋₁₂杂环烷基-、杂芳基-C₃₋₁₂杂环烷基-、-C(O)-C(O)NR²⁷R²⁸、-C₀₋₁₂烷基C(O)OR²⁷、-C(O)-C(O)OR²⁷、-OC(O)R²⁷、-NR²⁷C(O)R²⁸、-NR²⁷C(O)OR²⁸、-NR²⁷S(O)₂R²⁸、-(CR²⁹R³⁰)_{n5}C(O)R²⁷、-(CR²⁹R³⁰)_{n5}C(O)OR²⁷、-(CR²⁹R³⁰)_{n5}C(O)NR²⁷R²⁸、-(CR²⁹R³⁰)_{n5}S(O)₂NR²⁷R²⁸、-(CR²⁹R³⁰)_{n5}NR²⁷R²⁸、-(CR²⁹R³⁰)_{n5}OR²⁷、-(CR²⁹R³⁰)_{n5}S(O)₂NR²⁷R²⁸或-NR³⁰S(O)₂NR²⁷R²⁸或-NR³⁰S(O)NR²⁷R²⁸取代基，任意所述基团可任选被取代；

[0040] R⁵、R⁶、R¹⁰、R¹¹、R¹²、R¹³、R¹⁴、R¹⁵和R¹⁶各自独立地选自以下中的一个或多个：H、C₁₋₆烷基-、C₃₋₈环烷基-C₀₋₆烷基-、C₃₋₈杂环烷基-C₀₋₆烷基-、芳基-C₀₋₆烷基-、芳基-C₃₋₈环烷基-、芳基-C₃₋₈杂环烷基-、杂芳基-C₁₋₆烷基-、杂芳基-C₃₋₈环烷基-或杂芳基-C₃₋₈杂环烷基-，任意所述基团可任选被取代；

[0041] R¹⁷、R¹⁸、R¹⁹、R²⁰、R²¹、R²⁷、R²⁸、R²⁹和R³⁰各自独立地选自H、C₁₋₆烷基-、C₃₋₈环烷基-C₀₋₆烷基-、C₃₋₈杂环烷基-C₀₋₆烷基-、芳基-C₀₋₆烷基-、芳基-C₃₋₈环烷基-、芳基-C₃₋₈杂环烷基-、杂芳基-C₁₋₆烷基-、杂芳基-C₃₋₈环烷基-或杂芳基-C₃₋₈杂环烷基-，任意所述基团可任选被取代；

[0042] -NR⁵R⁶和-NR¹²R¹³各自独立地为线性结构，或者，R⁵和R⁶或R¹²和R¹³，分别与它们所连接的氮原子一起形成3-12元饱和或不饱和环，其中所述环任选包含一个或多个额外的杂原子，所述杂原子选自O、N或S(O)_{m2}；

[0043] -CR¹⁰R¹¹和-CR¹⁴R¹⁵各自独立地为线性结构，或者，R¹⁰和R¹¹或R¹⁴和R¹⁵分别与它们所连接的碳原子一起形成3-12元饱和或不饱和环，其中所述环任选包含一个或多个杂原子，所述杂原子选自O、N或S(O)_{m3}；

[0044] -CR¹⁹R²⁰是线性结构，或者，R¹⁹和R²⁰与它们所连接的碳原子一起形成3-12元饱和或不饱和环，其中所述环任选包含一个或多个额外的杂原子，所述杂原子选自O、N或S(O)_{m4}；

[0045] -NR¹⁷R¹⁸是线性结构，或者，R¹⁷和R¹⁸与它们所连接的氮原子一起形成3-12元饱和或不饱和环，其中所述环任选包含一个或多个额外的杂原子，所述杂原子选自O、N或S(O)_{m5}；

[0046] -CR²⁹R³⁰是线性结构，或者，R²⁹和R³⁰与它们所连接的碳原子一起形成3-12元饱和或不饱和环，其中所述环任选包含一个或多个额外的杂原子，所述杂原子选自O、N或S(O)_{m6}；

[0047] $-\text{NR}^{27}\text{R}^{28}$ 是线性结构,或者, R^{27} 和 R^{28} 与它们所连接的氮原子一起形成3-12元饱和或不饱和环,其中所述环任选包含一个或多个额外的杂原子,所述杂原子选自O、N或S(O)_{m7};

[0048] 其中 m_1 、 m_2 、 m_3 、 m_4 、 m_5 、 m_6 、 m_7 、 n_1 、 n_2 、 n_3 、 n_4 、 n_5 和 n_6 各自独立地选自0、1或2;

[0049] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物或前药。

[0050] 在式I的一些实施方案中:

[0051] R^1 选自以下之一: C_{3-8} 环烷基- C_{0-8} 烷基-、 C_{3-8} 杂环烷基- C_{0-8} 烷基-、芳基- C_{0-8} 烷基-或杂芳基- C_{0-8} 烷基-;

[0052] G^1 选自以下之一:H、卤素、-CN、-氧代-、-CF₃、-OCF₃、-OCHF₂、-NR⁵R⁶、-NO₂、-OC₀₋₈烷基、-S(O)_{n1}R¹²、-B(OH)₂、-C₀₋₈烷基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、 C_{3-8} 环烷基- C_{0-8} 烷基-、 C_{3-8} 杂环烷基- C_{0-8} 烷基-、芳基- C_{0-8} 烷基-或杂芳基- C_{0-8} 烷基-。

[0053] 在式I的一些实施方案中:

[0054] G^1 选自以下中的0-3个:H、卤素、-CN、-氧代-、-CF₃、-OCF₃、-OCHF₂、-NR⁵R⁶、-NO₂、-OC₀₋₈烷基、-S(O)_{n1}R¹²、-B(OH)₂、-C₀₋₈烷基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、 C_{3-8} 环烷基- C_{0-8} 烷基-、 C_{3-8} 杂环烷基- C_{0-8} 烷基-、芳基- C_{0-8} 烷基-或杂芳基- C_{0-8} 烷基-。

[0055] 在式I的一些实施方案中:

[0056] R^2 选自 C_{0-8} 烷基-、 C_{3-8} 环烷基- C_{0-8} 烷基-或 C_{3-8} 杂环烷基- C_{0-8} 烷基-;

[0057] R^{2a} 为 C_{0-8} 烷基-;

[0058] G^2 选自以下中的一个或多个:H、卤素、-CN、-CD₃、-OCD₃、-CF₃、-OCF₃、-OCHF₂或-OC₀₋₈烷基;

[0059] R^2 和 R^{2a} 各自独立地为线性结构,或者, R^2 和 R^{2a} 与它们所连接的碳原子一起形成3-12元饱和或不饱和环,其中所述环任选包含一个或多个额外的杂原子,所述杂原子选自O或N。

[0060] 在式I的一些实施方案中:

[0061] G^2 选自以下中的0-3个:H、卤素、-CN、-CD₃、-OCD₃、-CF₃、-OCF₃、-OCHF₂或-OC₀₋₈烷基。

[0062] 在式I的一些实施方案中:

[0063] R^3 选自 C_{0-8} 烷基-、 C_{3-8} 环烷基- C_{0-8} 烷基-或 C_{3-8} 杂环烷基- C_{0-8} 烷基-;

[0064] G^3 选自以下中的一个或多个:H、D、卤素、-CN、-CD₃、-OCD₃、-氧代-、-CF₃、-OCF₃、-OCHF₂、-NR⁵R⁶、-C₀₋₈烷基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、-OC₀₋₈烷基、-S(O)_{n1}R¹²、-C(O)R¹²、-C(O)NR¹²R¹³或-C(O)OR¹²。

[0065] 在式I的一些实施方案中:

[0066] G^3 选自以下中的0-3个:H、D、卤素、-CN、-CD₃、-OCD₃、-氧代-、-CF₃、-OCF₃、-OCHF₂、-NR⁵R⁶、-C₀₋₈烷基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、-OC₀₋₈烷基、-S(O)_{n1}R¹²、-C(O)R¹²、-C(O)NR¹²R¹³或-C(O)OR¹²。

[0067] 在式I的一些实施方案中:

[0068] R^4 选自 C_{0-8} 烷基-、 C_{3-8} 环烷基- C_{3-8} 烷基-、 C_{3-8} 杂环烷基- C_{0-8} 烷基-、芳基- C_{0-8} 烷基-、杂芳基- C_{0-8} 烷基-、杂芳基- C_{3-8} 环烷基-、杂芳基- C_{3-8} 杂环烷基-或吡啶-N-氧化物;

[0069] G^4 选自以下中的一个或多个:H、D、卤素、-CN、-CD₃、-OCD₃、-氧代-、-CF₃、-OCF₃、-OCHF₂、-NR⁵R⁶、-NO₂、-B(OH)₂、-CONR¹²OH、-C₀₋₈烷基、 C_{3-8} 环烷基- C_{0-8} 烷基-、 C_{3-8} 杂环烷基- C_{0-8} 烷基-、芳基- C_{0-8} 烷基-、杂芳基- C_{0-8} 烷基-、-OC₀₋₈烷基、-S(O)_{n1}R¹²、-C(O)R¹²、-C(O)NR¹²R¹³、-

$C(O)-C(O)NR^{12}R^{13}$ 、 $-C(O)OR^{12}$ 、 $-C(O)-C(O)OR^{12}$ 、 $-OC(O)R^{12}$ 、 $-NR^{12}C(O)R^{13}$ 、 $-NR^{12}C(O)OR^{13}$ 、 $-(CR^{14}R^{15})C(O)R^{13}$ 、 $-(CR^{14}R^{15})_{n1}S(O)_2NR^{12}R^{13}$ 、 $-(CR^{14}R^{15})_{n1}NR^{12}R^{13}$ 、 $-(CR^{14}R^{15})_{n1}OR^{12}$ 、 $-(CR^{14}R^{15})_{n1}S(O)_2R^{12}$ 或 $-NR^{16}C(O)NR^{12}R^{13}$ 。

[0070] 在式I的一些实施方案中：

[0071] G^4 选自以下中的0-3个：H、D、卤素、 $-CN$ 、 $-CD_3$ 、 $-OCD_3$ 、 $-O$ 代、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-NR^5R^6$ 、 $-NO_2$ 、 $-B(OH)_2$ 、 $-CONR^{12}OH$ 、 $-C_{0-8}$ 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 $-C_{0-8}$ 烷基、 $-C_{3-8}$ 杂环烷基、 $-C_{0-8}$ 烷基、芳基、 $-C_{0-8}$ 烷基、杂芳基、 $-C_{0-8}$ 烷基、 $-OC_{0-8}$ 烷基、 $-S(O)_{n1}R^{12}$ 、 $-C(O)R^{12}$ 、 $-C(O)NR^{12}R^{13}$ 、 $-C(O)-C(O)NR^{12}R^{13}$ 、 $-C(O)OR^{12}$ 、 $-C(O)-C(O)OR^{12}$ 、 $-OC(O)R^{12}$ 、 $-NR^{12}C(O)R^{13}$ 、 $-NR^{12}C(O)OR^{13}$ 、 $-(CR^{14}R^{15})C(O)R^{13}$ 、 $-(CR^{14}R^{15})_{n1}S(O)_2NR^{12}R^{13}$ 、 $-(CR^{14}R^{15})_{n1}NR^{12}R^{13}$ 、 $-(CR^{14}R^{15})_{n1}OR^{12}$ 、 $-(CR^{14}R^{15})_{n1}S(O)_2R^{12}$ 或 $-NR^{16}C(O)NR^{12}R^{13}$ 。

[0072] 在式I的一些实施方案中：

[0073] Q^1 选自H、D、卤素、 $-CN$ 、 $-CD_3$ 、 $-OCD_3$ 、 $-O$ 代、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $NR^{17}R^{18}$ 、 C_{0-8} 烷基、芳基、 $-C_{0-8}$ 烷基、杂芳基、 $-C_{0-8}$ 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 $-C_{0-8}$ 烷基、 C_{3-8} 杂环烷基、 $-C_{0-8}$ 烷基、芳基、 $-C_{0-8}$ 环烷基、杂芳基、 $-C_{3-8}$ 环烷基、 C_{3-8} 杂环烷基、 $-C_{3-8}$ 环烷基、 C_{3-8} 环烷基、 $-C_{1-8}$ 烷基、 $-C_{3-8}$ 杂环烷基、 $-C_{3-8}$ 杂环烷基、 $-C_{3-8}$ 杂环烷基、芳基、 $-C_{3-8}$ 杂环烷基、杂芳基、 $-C_{3-8}$ 杂环烷基、 $-OC_{0-8}$ 烷基、 $-C(O)-C(O)NR^{17}R^{18}$ 、 $-C(O)-C(O)OR^{17}$ 、 $-OC(O)R^{17}$ 、 $-NR^{17}C(O)R^{18}$ 、 $-NR^{17}S(O)_2R^{18}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_{n3}C(O)R^{17}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_{n3}C(O)OR^{17}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_{n3}C(O)NR^{17}R^{18}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_{n3}S(O)_2NR^{17}R^{18}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_{n3}NR^{17}R^{18}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_{n3}OR^{17}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_{n3}S(O)_4R^{17}$ 、 $-NR^{21}C(O)NR^{17}R^{18}$ 、 $-NR^{21}S(O)_2NR^{17}R^{18}$ 或 $-NR^{21}S(O)NR^{17}R^{18}$ 。

[0074] 在式I的一些实施方案中：

[0075] R^1 选自以下之一： C_{3-6} 环烷基、 $-C_{0-6}$ 烷基、 $-C_{3-6}$ 杂环烷基、 $-C_{0-6}$ 烷基、芳基、 $-C_{0-6}$ 烷基或杂芳基、 $-C_{0-6}$ 烷基；

[0076] G^1 选自以下之一：H、卤素、 $-CN$ 、 $-O$ 代、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-NR^5R^6$ 、 $-NO_2$ 、 $-OC_{0-6}$ 烷基、 $-S(O)_{n1}R^{12}$ 、 $-B(OH)_2$ 、 $-C_{0-6}$ 烷基、 $-C_{2-6}$ 烯基、 $-C_{2-6}$ 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 $-C_{0-6}$ 烷基、 $-C_{3-6}$ 杂环烷基、 $-C_{0-6}$ 烷基、芳基、 $-C_{0-6}$ 烷基或杂芳基、 $-C_{0-6}$ 烷基。

[0077] 在式I的一些实施方案中：

[0078] G^1 选自以下中的0-2个：H、卤素、 $-CN$ 、 $-O$ 代、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-NR^5R^6$ 、 $-NO_2$ 、 $-OC_{0-6}$ 烷基、 $-S(O)_{n1}R^{12}$ 、 $-B(OH)_2$ 、 $-C_{0-6}$ 烷基、 $-C_{2-6}$ 烯基、 $-C_{2-6}$ 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 $-C_{0-6}$ 烷基、 $-C_{3-6}$ 杂环烷基、 $-C_{0-6}$ 烷基、芳基、 $-C_{0-6}$ 烷基或杂芳基、 $-C_{0-6}$ 烷基。

[0079] 在式I的一些实施方案中：

[0080] R^2 选自 C_{0-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 $-C_{0-6}$ 烷基或 C_{3-6} 杂环烷基、 $-C_{0-6}$ 烷基；

[0081] R^{2a} 为 C_{0-6} 烷基；

[0082] G^2 选自以下中的一个或多个：H、卤素、 $-CN$ 、 $-CD_3$ 、 $-OCD_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 或 $-OC_{0-6}$ 烷基；

[0083] R^2 和 R^{2a} 各自独立地为线性结构，或者， R^2 和 R^{2a} 与它们所连接的碳原子一起形成3-12元饱和或不饱和环，其中所述环任选包含一个或多个额外的杂原子，所述杂原子选自O或N。

[0084] 在式I的一些实施方案中：

[0085] R^2 和 R^{2a} 各自独立地为线性结构，或者， R^2 和 R^{2a} 与它们所连接的碳原子一起形成4-6

元饱和或不饱和环,其中所述环任选包含一个或多个额外的杂原子,所述杂原子选自O或N。

[0086] 在式I的一些实施方案中:

[0087] G^2 选自以下中的0-2个:H、卤素、-CN、-CD₃、-OCD₃、-CF₃、-OCF₃、-OCHF₂或-OC₀₋₆烷基。

[0088] 在式I的一些实施方案中:

[0089] R^3 选自C₀₋₆烷基-、C₃₋₆环烷基-C₀₋₆烷基-或C₃₋₆杂环烷基-C₀₋₆烷基-;

[0090] G^3 选自以下中的一个或多个:H、D、卤素、-CN、-CD₃、-OCD₃、-氧代-、-CF₃、-OCF₃、-OCHF₂、-NR⁵R⁶、-C₀₋₆烷基、-C₂₋₆烯基、-C₂₋₆炔基、-OC₀₋₆烷基、-S(O)_{n1}R¹²、-C(O)R¹²、-C(O)NR¹²R¹³或-C(O)OR¹²。

[0091] 在式I的一些实施方案中:

[0092] G^3 选自以下中的0-2个:H、D、卤素、-CN、-CD₃、-OCD₃、-氧代-、-CF₃、-OCF₃、-OCHF₂、-NR⁵R⁶、-C₀₋₆烷基、-C₂₋₆烯基、-C₂₋₆炔基、-OC₀₋₆烷基、-S(O)_{n1}R¹²、-C(O)R¹²、-C(O)NR¹²R¹³或-C(O)OR¹²。

[0093] 在式I的一些实施方案中:

[0094] R^4 选自C₀₋₆烷基-、C₃₋₆环烷基-C₀₋₆烷基-、C₃₋₆杂环烷基-C₀₋₆烷基-、芳基-C₀₋₆烷基-、杂芳基-C₀₋₆烷基-、杂芳基-C₃₋₆环烷基-、杂芳基-C₃₋₆杂环烷基-或吡啶-N-氧化物;

[0095] G^4 选自以下中的一个或多个:H、D、卤素、-CN、-CD₃、-OCD₃、-氧代-、-CF₃、-OCF₃、-OCHF₂、-NR⁵R⁶、-NO₂、-B(OH)₂、-CONR¹²OH、-C₀₋₆烷基、C₃₋₆环烷基-C₀₋₆烷基-、C₃₋₆杂环烷基-C₀₋₆烷基-、芳基-C₀₋₆烷基-、杂芳基-C₀₋₆烷基-、-OC₀₋₆烷基、-S(O)_{n1}R¹²、-C(O)R¹²、-C(O)NR¹²R¹³、-C(O)-C(O)NR¹²R¹³、-C(O)OR¹²、-C(O)-C(O)OR¹²、-OC(O)R¹²、-NR¹²C(O)R¹³、-NR¹²C(O)OR¹³、-(CR¹⁴R¹⁵)C(O)R¹³、-(CR¹⁴R¹⁵)_{n1}S(O)₂NR¹²R¹³、-(CR¹⁴R¹⁵)_{n1}NR¹²R¹³、-(CR¹⁴R¹⁵)_{n1}OR¹²、-(CR¹⁴R¹⁵)_{n1}S(O)₂R¹²或-NR¹⁶C(O)NR¹²R¹³。

[0096] 在式I的一些实施方案中:

[0097] G^4 选自以下中的0-2个:H、D、卤素、-CN、-CD₃、-OCD₃、-氧代-、-CF₃、-OCF₃、-OCHF₂、-NR⁵R⁶、-NO₂、-B(OH)₂、-CONR¹²OH、-C₀₋₆烷基、C₃₋₆环烷基-C₀₋₆烷基-、C₃₋₆杂环烷基-C₀₋₆烷基-、芳基-C₀₋₆烷基-、杂芳基-C₀₋₆烷基-、-OC₀₋₆烷基、-S(O)_{n1}R¹²、-C(O)R¹²、-C(O)NR¹²R¹³、-C(O)-C(O)NR¹²R¹³、-C(O)OR¹²、-C(O)-C(O)OR¹²、-OC(O)R¹²、-NR¹²C(O)R¹³、-NR¹²C(O)OR¹³、-(CR¹⁴R¹⁵)C(O)R¹³、-(CR¹⁴R¹⁵)_{n1}S(O)₂NR¹²R¹³、-(CR¹⁴R¹⁵)_{n1}NR¹²R¹³、-(CR¹⁴R¹⁵)_{n1}OR¹²、-(CR¹⁴R¹⁵)_{n1}S(O)₂R¹²或-NR¹⁶C(O)NR¹²R¹³。

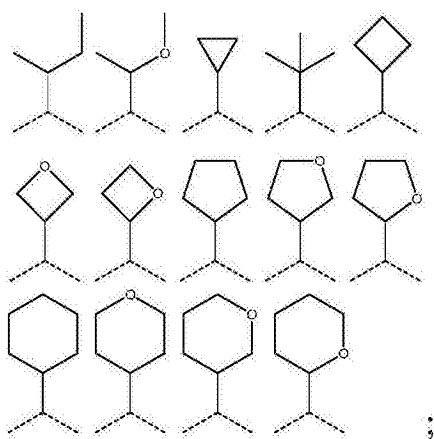
[0098] 在式I的一些实施方案中:

[0099] Q^1 选自H、D、卤素、-CN、-CD₃、-OCD₃、-氧代-、-CF₃、-OCF₃、-OCHF₂、NR¹⁷R¹⁸、C₀₋₆烷基-、芳基-C₀₋₆烷基-、杂芳基-C₀₋₆烷基-、C₃₋₆环烷基-C₀₋₆烷基-、C₃₋₆杂环烷基-C₀₋₆烷基-、芳基-C₀₋₆环烷基-、杂芳基-C₃₋₆环烷基-、C₃₋₆杂环烷基-C₃₋₆环烷基-、C₃₋₆环烷基-C₃₋₆环烷基-、C₁₋₆烷基-C₃₋₆杂环烷基-、C₃₋₆杂环烷基-C₃₋₆杂环烷基-、芳基-C₃₋₆杂环烷基-、杂芳基-C₃₋₆杂环烷基-、-OC₀₋₆烷基、-C(O)-C(O)NR¹⁷R¹⁸、-C(O)-C(O)OR¹⁷、-OC(O)R¹⁷、-NR¹⁷C(O)R¹⁸、-NR¹⁷S(O)₂R¹⁸、-(CR¹⁹R²⁰)_{n3}C(O)R¹⁷、-(CR¹⁹R²⁰)_{n3}C(O)OR¹⁷、-(CR¹⁹R²⁰)_{n3}C(O)NR¹⁷R¹⁸、-(CR¹⁹R²⁰)_{n3}S(O)₂NR¹⁷R¹⁸、-(CR¹⁹R²⁰)_{n3}NR¹⁷R¹⁸、-(CR¹⁹R²⁰)_{n3}OR¹⁷、-(CR¹⁹R²⁰)_{n3}S(O)₄R¹⁷、-NR²¹C(O)NR¹⁷R¹⁸、-NR²¹S(O)₂NR¹⁷R¹⁸或-NR²¹S(O)NR¹⁷R¹⁸。

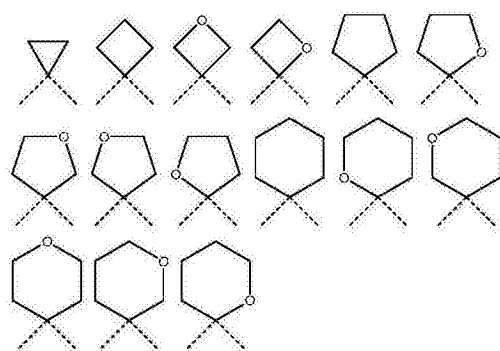
[0100] 在式I的一些实施方案中:

[0101] R^2 选自甲基、乙基、丙基、异丙基或以下基团之一:

[0102]

[0103] 且 R^{2a} 选自H、甲基、乙基、丙基、异丙基；或[0104] R^2 和 R^{2a} 与它们所连接的碳原子一起形成以下基团之一：

[0105]



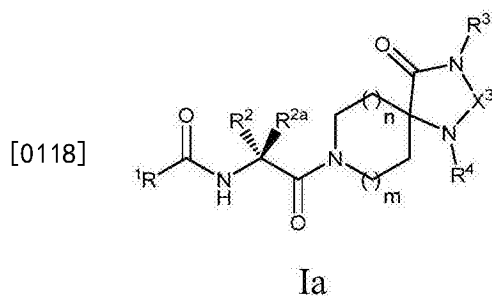
[0106] 在式I的一些实施方案中：

[0107] R^1 选自以下之一： C_6 环烷基- C_{0-6} 烷基-、 C_6 杂环烷基- C_{0-6} 烷基-、6-元芳基- C_{0-6} 烷基-或6-元杂芳基- C_{0-6} 烷基-，[0108] 其中 R^1 的4位为氢且其中 R^1 被一个或多个 G^1 取代基在2、3、5和6位任选取代。

[0109] 在式I的一些实施方案中：

[0110] $-NR^5R^6$ 和 $-NR^{12}R^{13}$ 各自独立地为线性结构，或者， R^5 和 R^6 或 R^{12} 和 R^{13} ，分别与它们所连接的氮原子一起形成4-8元饱和或不饱和环，其中所述环任选包含一个或多个额外的杂原子，所述杂原子选自O、N或S (O)_{m2}；[0111] $-CR^{10}R^{11}$ 和 $-CR^{14}R^{15}$ 各自独立地为线性结构，或者， R^{10} 和 R^{11} 或 R^{14} 和 R^{15} 分别与它们所连接的碳原子一起形成4-8元饱和或不饱和环，其中所述环任选包含一个或多个杂原子，所述杂原子选自O、N或S (O)_{m3}；[0112] $-CR^{19}R^{20}$ 是线性结构，或者， R^{19} 和 R^{20} 与它们所连接的碳原子一起形成4-8元饱和或不饱和环，其中所述环任选包含一个或多个额外的杂原子，所述杂原子选自O、N或S (O)_{m4}；[0113] $-NR^{17}R^{18}$ 是线性结构，或者， R^{17} 和 R^{18} 与它们所连接的氮原子一起形成4-8元饱和或不饱和环，其中所述环任选包含一个或多个额外的杂原子，所述杂原子选自O、N或S (O)_{m5}；[0114] $-CR^{29}R^{30}$ 是线性结构，或者， R^{29} 和 R^{30} 与它们所连接的碳原子一起形成4-8元饱和或不饱和环，其中所述环任选包含一个或多个额外的杂原子，所述杂原子选自O、N或S (O)_{m6}；[0115] $-NR^{27}R^{28}$ 是线性结构，或者， R^{27} 和 R^{28} 与它们所连接的氮原子一起形成4-8元饱和或不饱和环，其中所述环任选包含一个或多个额外的杂原子，所述杂原子选自O、N或S (O)_{m7}；[0116] 其中 m_2 、 m_3 、 m_4 、 m_5 、 m_6 和 m_7 各自独立地选自0、1或2。

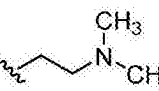
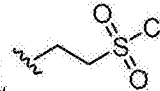
[0117] 在式I的一些实施方案中,本发明化合物是式I的子集,其具有式Ia:



[0119] 其中X³选自C=O或CR¹⁰R¹¹。

[0120] 在式Ia的一些实施方案中,R^{2a}为氢。在式Ia的其他实施方案中,R²为C₁₋₁₂烷基-、C₃₋₁₂环烷基-或C₁₋₁₂杂烷基,任意所述基团被一个或多个独立的G²取代基任选取代(例如,甲基、乙基、异丙基、仲丁基、环丙基、环丁基、环戊基或环己基)。在式Ia的一些实施方案中,R¹为芳基或杂芳基,任意所述基团被一个或多个独立的G¹取代基任选取代。在式Ia的其他实施方案中,R¹为芳基。在式Ia的一些实施方案中,所述芳基的4位是H且其中所述芳基的2、3、5和6位被一个或多个G¹取代基任选取代。在式Ia的一些实施方案中,所述2、3、5和6位被以下基团任选取代:卤素(例如,氟、氯、溴)、C₁₋₆烷基(例如,甲基、乙基、CF₃)、C₁₋₆杂烷基(例如,甲氧基、三氟甲氧基)或C₃₋₈环烷基(例如,环丙基)。在一些实施方案中,R¹为3-甲基-苯基、3-甲基-4-氟-苯基、2-氟-5-乙基-苯基、2-氟-5-三氟甲基-苯基、3-氟-5-甲基-苯基、2-氟-5-环丙基-苯基、2-氟-5-氯-苯基、3,5-二氯-苯基、2-氟-5-甲基-苯基、3-氯-5-三氟甲基-苯基、2-氟-5-三氟甲氧基-苯基、2-氟-5-二氟甲氧基-苯基、3-氟-5-乙基-苯基、3-环丙基、3-乙基-苯基、2-氟-3-甲基-苯基或2-氟-5-甲氧基-苯基。

[0121] 在式Ia的其他实施方案中,R³为C₁₋₁₂烷基或C₁₋₁₂杂烷基。在式Ia的一些实施方案中,R³为C₁₋₁₂烷基(例如,甲基、或CN)。在式Ia的其他实施方案中,R³为C₁₋₁₂杂烷基

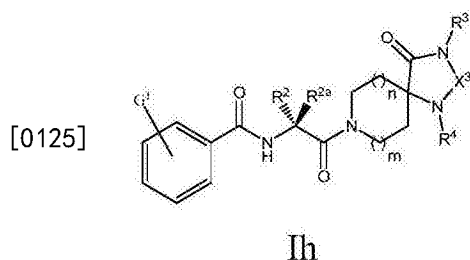
(例如或),

[0122] 在式Ia的一些实施方案中,R⁴为C₁₋₁₂烷基(例如,异丁基)、C₃₋₈环烷基(例如,环戊基或环己基)、芳基(例如,苯基、4-甲氧基-苯基、3-氟-4-甲氧基-苯基、4-氰基-苯基、3-氰基-苯基、3-甲氧基-苯基、4-三氟甲氧基-苯基、3-氯-苯基、3-溴-苯基、4-氘代-苯基、4-三氟甲基-苯基、4-羧基-苯基、4-氯-苯基、4-氟-苯基、4-甲基-苯基、3,4-二氯-苯基、4-乙氧基-苯基、4-三氘代甲氧基-苯基、4-甲氧基羰基-苯基(4-carboxymethyl-phenyl)、4-(氧杂环丁烷-3-基甲氧基)-苯基、4-(2-羟基乙氧基)-苯基、4-硼酸-苯基、3-甲氧基-4-羧基-苯基、3-氯-4-羧基-苯基、4-甲酰胺-苯基、4-乙酰基氧基-苯基(4-oxyacetic acid-phenyl)、4-乙酰胺基氧基-苯基(4-oxyacetamide-phenyl)、4-氰基甲基-苯基、4-(2-二甲基氨基-乙氧基)-苯基、4-乙酰胺基-苯基、4-甲基-磺酰胺基-苯基、4-甲氧羰基氨基-苯基(4-methylcarbamate-phenyl)、苯并[d][1,3]-间二氧杂环戊烯-5-基、2-氯-苯基、4-甲磺酰基-苯基、3-甲基-1-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-5-基)、4-(氧杂环丁烷-3-基氨基)-苯基、4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)-苯基、4-(2H-四唑-5-基)-苯基、杂芳基(例如4-吡啶基、1-甲基-1H-吡啶-5-基、2-甲基-2H-吡啶-5-基、1-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基、3-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基、3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-7-基、

1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基、5-苯并呋喃基、2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-6-基、1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基、1H-吡唑-5-基、1H-咪唑-5-基、3-吡啶基)、芳基-C₁₋₆烷基(例如,4-氰基苄基、苄基、4-氟苄基、4-甲氧基苄基、4-氯苄基、3-氰基-苄基、3-氯-苄基、2-氟-5-甲氧基-苄基、2-氟-4-甲氧基-苄基、2-氯-4-甲氧基-苄基)、杂芳基-C₁₋₆烷基(例如,(2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己二烯-6-基)-甲基、(6-甲氧基吡啶-3-基)-甲基、(喹喔啉-6-基)-甲基、(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-5-基)-甲基、(嘧啶-2-基)-甲基、(2-甲基苯并[d]噁唑-5-基)-甲基)或C₃₋₁₂杂环烷基(例如,1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基),任意所述基团被一个或多个独立的Q¹取代基任选取代。

[0123] 在式Ia的一些实施方案中,X³为C=O。在式Ia的其他实施方案中,X³为CR¹⁰R¹¹,其中R¹⁰为氢和R¹¹为氢或甲基。

[0124] 在式I的一些实施方案中,本发明化合物是式I的亚属,其具有式Ih:



[0126] 其中X³选自C=O或CR¹⁰R¹¹。

[0127] 在式I的一些实施方案中:

[0128] 在式Ih中的所述苯环的4位为H且其中在式Ih中的所述苯环的2、3、5和6位被一个或多个G¹取代基任选取代。

[0129] 在式I的一些实施方案中:

[0130] R³选自甲基、乙基、丙基、异丙基、-(CH₂)₁₋₃-环丙基、C₃₋₈环烷基、-(CH₂)₁₋₃CN、-(CH₂)₁₋₃C(O)OH或-(CH₂)₁₋₃S(O)₂Me。

[0131] 在式I的一些实施方案中:

[0132] X¹选自C₁₋₂烷基或C=O;

[0133] X²选自C₁₋₂烷基、NR³或O;

[0134] X³选自C=O或CR¹⁰R¹¹;

[0135] R¹⁰和R¹¹各自独立地等于H或C₁₋₆烷基;

[0136] m和n各自等于1。

[0137] 在一些实施方案中,所述式I化合物为ATX抑制剂。

[0138] 在一些实施方案中,式I化合物为本文所述化合物中的任一个(例如,实施例1-246中所述化合物中的任一个)。

[0139] 在一些实施方案中,本发明包括药物组合物,其包含式I化合物中的任一个化合物或盐,并与或不与一种或多种药用载体配制。

[0140] 在一些实施方案中,本发明包括用于治疗至少一种以下疾病的方法:癌症、淋巴细胞归巢、慢性炎症、神经性疼痛、纤维变性疾病、血栓形成和胆汁淤积性瘙痒,其至少部分由ATX介导,所述方法包括向有此需要的受试者给药治疗有效量的式I化合物或化合物的盐。

[0141] 在一些实施方案中,本发明包括用于治疗至少一种以下疾病的方法:癌症、淋巴细

胞归巢、慢性炎症、神经性疼痛、纤维变性疾病、血栓形成和胆汁淤积性瘙痒,所述方法包括向有此需要的受试者给药治疗有效量的式I化合物或化合物的盐,其结合并抑制ATX,从而提供LPA水平的降低。

[0142] 在一些实施方案中,本发明包括在哺乳动物中治疗纤维化、炎症、癌症、血管生成或疼痛的方法,所述方法包括向有此需要的哺乳动物给药治疗有效量的式I化合物或其药学上可接受的盐。

[0143] 在一些实施方案中,本发明包括治疗哺乳动物中的肺纤维化、哮喘、慢性阻塞性肺病(COPD)、肾纤维化、急性肾损伤、慢性肾病、肝纤维化、皮肤纤维化、肠的纤维化、乳腺癌、胰腺癌、卵巢癌、前列腺癌、胶质母细胞瘤、骨癌、结肠癌、肠癌、头颈癌、黑色素瘤、多发性骨髓瘤、慢性淋巴细胞白血病、B细胞淋巴瘤、T细胞淋巴瘤、癌性疼痛、肿瘤转移、移植器官排斥、硬皮病、眼纤维化、老年性黄斑变性(AMD)、糖尿病视网膜病变、胶原血管病、动脉粥样硬化、雷诺氏现象、类风湿性关节炎、骨关节炎或神经性疼痛的方法,所述方法包括向有此需要的哺乳动物给药治疗有效量的式I化合物或其药学上可接受的盐。

[0144] 在一些实施方案中,本发明还包括向所述哺乳动物给药一种或多种额外的治疗活性剂,所述治疗活性剂选自:皮质类固醇、免疫抑制剂、镇痛药、抗癌剂、抗炎剂、非甾体抗炎剂、环氧合酶-1和-2双重抑制剂、环氧合酶-2选择性抑制剂、TNF α 阻断剂、激酶抑制剂、趋化因子受体拮抗剂、支气管扩张剂、白三烯受体拮抗剂、白三烯形成抑制剂、前列腺素受体拮抗剂、前列腺素形成抑制剂、单酰甘油激酶抑制剂、磷脂酶A1抑制剂、磷脂酶A2抑制剂、溶血磷脂酶D(lysoPLD)抑制剂、自分泌运动因子抑制剂和LPA受体拮抗剂。

[0145] 在式I的一些实施方案中,化合物以基本纯形式的物质呈现。

[0146] 在式I的一些实施方案中,化合物选自本文实施例中的任一个或其药学上可接受的盐。

[0147] 上述各变量的定义包括其任意子集且所述式I化合物包括这种变量或变量子集的任意组合。

[0148] 本发明包括所述化合物及其盐、它们的物理形态、该化合物的制备、有用的中间体及其药物组合物和制剂。

[0149] 本发明化合物和权利要求中的术语“化合物”包括任意药学上可接受的盐或溶剂合物和任意非结晶或结晶形式或互变异构体,无论在上下文中是否具体提及。

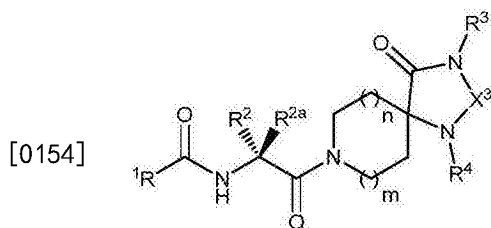
[0150] 本发明包括化合物的所有异构体。化合物可具有一个或多个不对称碳原子,可以两种或多种立体异构体存在。当本发明化合物含有烯基或亚烯基时,可能有几何顺式/反式(或Z/E)异构体。当所述化合物含有,例如,酮基或肟基或芳香基团时,可出现互变异构(“互变异构现象”)。单一化合物可呈现一种以上的异构类型。

[0151] 即使未具体示出,本发明包括任意立体异构体,单一立体异构体及其混合物、几何异构体及其药学上可接受的盐。当化合物或立体中心没有用确定的立体化学描述或表示时,其采用涵盖所有可能的单一异构体、构型及其混合物。因此,含有立体异构体混合物的物质样品将被各立体异构体的描述或没有确定立体化学的描述所涵盖。还包括所述化合物的任意顺式/反式异构体或互变异构体。

[0152] 本发明包括本发明化合物的所有立体异构体、几何异构体和互变异构形式,包括呈现一种以上异构类型的化合物及其一种或多种的混合物。当存在式I化合物的互变异构

体时,本发明的式I化合物包括任意可能的互变异构体及其药学上可接受的盐及其混合物,除非另外具体提及。

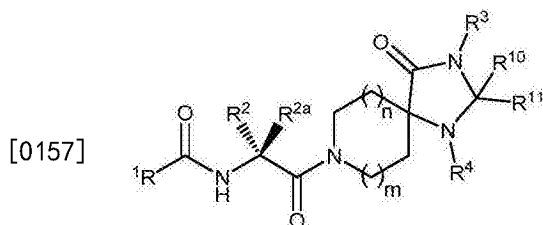
[0153] 在一个实施方案中,提供了式I化合物和上述实施方案,其中式I化合物用式Ia化合物表示:



Ia

[0155] 其中 R^1 、 R^2 、 R^{2a} 、 R^3 、 R^4 、 X^3 、 m 和 n 如上文针对式I化合物所描绘。

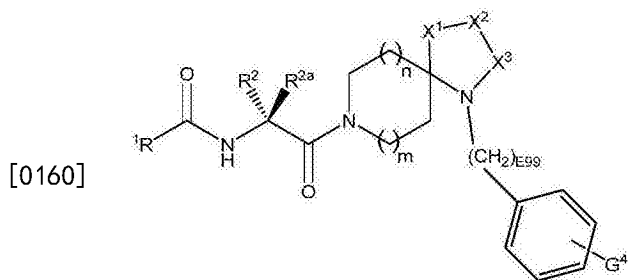
[0156] 在一个实施方案中,提供了式I化合物和上述实施方案,其中式I化合物用式Ib化合物表示:



Ib

[0158] 其中 R^1 、 R^2 、 R^{2a} 、 R^3 、 R^4 、 R^{10} 、 R^{11} 、 m 和 n 如上文针对式I化合物所描述。

[0159] 在一个实施方案中,提供了式I化合物和上述实施方案,其中式I化合物用式Ic化合物表示:

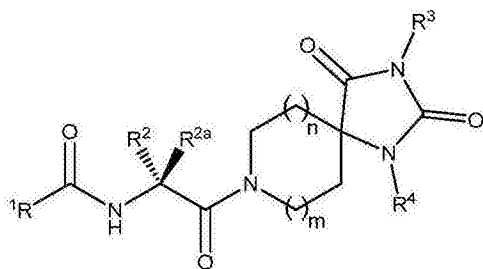


Ic

[0161] 其中 R^1 、 R^2 、 R^{2a} 、 X^1 - X^3 、 G^4 、 m 和 n 如上文针对式I化合物所描述且其中 E_{99} 等于0、1、2或3。

[0162] 在一个实施方案中,提供了式I化合物和上述实施方案,其中式I化合物用式Id化合物表示:

[0163]

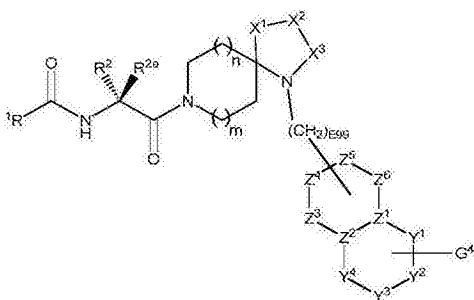


Id

[0164] 其中 R^1 、 R^2 、 R^{2a} 、 R^3 、 R^4 、 m 和 n 如上文针对式I化合物所描述。

[0165] 在一个实施方案中,提供了式I化合物和上述实施方案,其中式I化合物用式Ie化合物表示:

[0166]

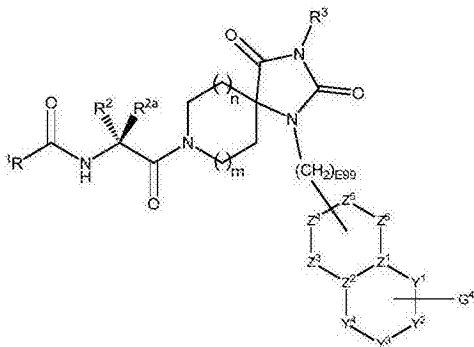


Ie

[0167] 其中 R^1 、 R^2 、 R^{2a} 、 X^1 - X^3 、 G^4 、 m 和 n 如上文针对式I化合物所描述,其中 Y^1 - Y^4 和 Z^1 - Z^6 各自独立地选自以下中的一个或多个: C_{0-2} 烷基、O、N或S且其中E99等于0、1、2或3。

[0168] 在一个实施方案中,提供了式I化合物和上述实施方案,其中式I化合物用式If化合物表示:

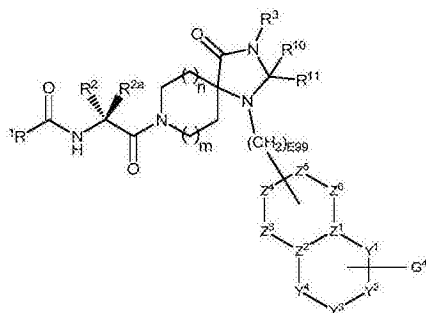
[0169]



If

[0170] 其中 R^1 、 R^2 、 R^{2a} 、 R^3 、 G^4 、 m 和 n 如上文针对式I化合物所描述,其中 Y^1 - Y^4 和 Z^1 - Z^6 各自独立地选自以下中的一个或多个: C_{0-2} 烷基、O、N或S且其中E99等于0、1、2或3。

[0171] 在一个实施方案中,提供了式I化合物和上述实施方案,其中式I化合物用式Ig化合物表示:

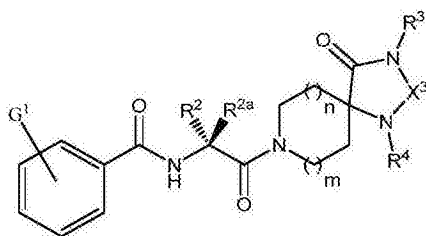


[0172]

Ig

[0173] 其中 R^1 、 R^2 、 R^{2a} 、 R^3 、 R^{10} 、 R^{11} 、 G^4 、 m 和 n 如上文针对式I化合物所描述,其中 Y^1 - Y^4 和 Z^1 - Z^6 各自独立地选自以下中的一个或多个: C_{0-2} 烷基、O、N或S且其中 E_{99} 等于0、1、2或3。

[0174] 在一个实施方案中,提供了式I化合物和上述实施方案,其中式I化合物用式Ih化合物表示:

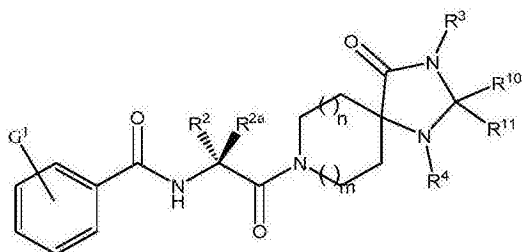


[0175]

Ih

[0176] 其中 R^2 、 R^{2a} 、 R^3 、 R^4 、 X^3 、 G^1 、 m 和 n 如上文针对式I化合物所描述。

[0177] 在一个实施方案中,提供了式I化合物和上述实施方案,其中式I化合物用式Ii化合物表示:



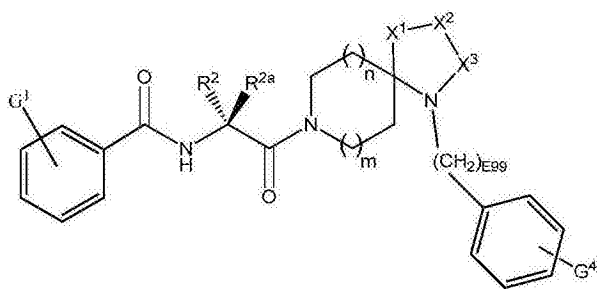
[0178]

Ii

[0179] 其中 R^2 、 R^{2a} 、 R^3 、 R^4 、 R^{10} 、 R^{11} 、 G^1 、 m 和 n 如上文针对式I化合物所描述。

[0180] 在一个实施方案中,提供了式I化合物和上述实施方案,其中式I化合物用式Ij化合物表示:

[0181]

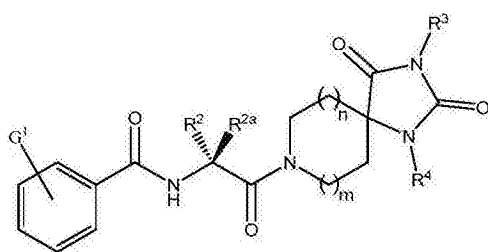


Ij

[0182] 其中 R^2 、 R^{2a} 、 X^1 - X^3 、 G^1 、 G^4 、 m 和 n 如上文针对式I化合物所描述且其中E99等于0、1、2或3。

[0183] 在一个实施方案中,提供了式I化合物和上述实施方案,其中式I化合物用式Ik化合物表示:

[0184]

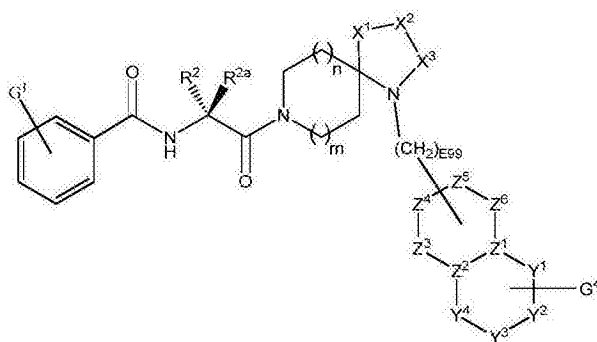


Ik

[0185] 其中 R^2 、 R^{2a} 、 R^3 、 R^4 、 G^1 、 m 和 n 如上文针对式I化合物所描述。

[0186] 在一个实施方案中,提供了式I化合物和上述实施方案,其中式I化合物用式II化合物表示:

[0187]

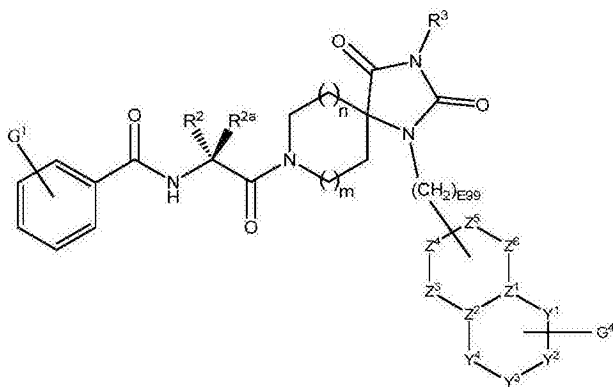


II

[0188] 其中 R^2 、 R^{2a} 、 X^1 - X^3 、 G^1 、 G^4 、 m 和 n 如上文针对式I化合物所描述,其中 Y^1 - Y^4 和 Z^1 - Z^6 各自独立地选自以下中的一个或多个: C_{0-2} 烷基、O、N或S和其中E99等于0、1、2或3。

[0189] 在一个实施方案中,提供了式I化合物和上述实施方案,其中式I化合物用式Im化合物表示:

[0190]

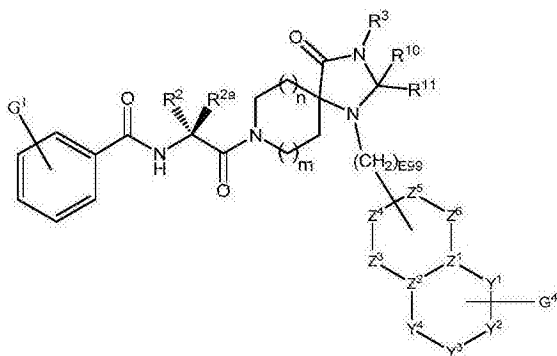


Im

[0191] 其中 R^2 、 R^{2a} 、 R^3 、 G^1 、 G^4 、 m 和 n 如上文针对式I化合物所描述,其中 Y^1 – Y^4 和 Z^1 – Z^6 各自独立地选自以下中的一个或多个: C_{0-2} 烷基、O、N或S和其中 E_{99} 等于0、1、2或3。

[0192] 在一个实施方案中,提供了式I化合物和上述实施方案,其中式I化合物用式In化合物表示:

[0193]

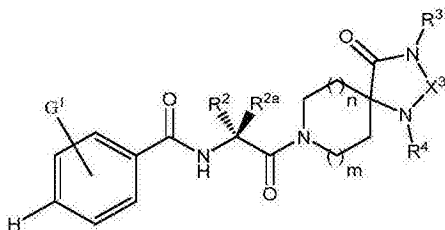


In

[0195] 其中 R^2 、 R^{2a} 、 R^3 、 R^{10} 、 R^{11} 、 G^1 、 G^4 、 m 和 n 如上文针对式I化合物所描述,其中 Y^1 – Y^4 和 Z^1 – Z^6 各自独立地选自以下中的一个或多个: C_{0-2} 烷基、O、N或S和 E_{99} 等于0、1、2或3。

[0196] 在一个实施方案中,提供了式I化合物和上述实施方案,其中式I化合物用式Io化合物表示:

[0197]



Ia

[0198] 其中 R^2 、 R^{2a} 、 R^3 、 R^4 、 X^3 、 G^1 、 m 和 n 如上文针对式I化合物所描述。

[0199] 本发明包括本文所述的化合物、中间体、实施例和合成方法。式I化合物根据本文所述的反应式进行制备。除非另外提及,反应式中的取代基如上文所定义。

[0200] 合成方法

[0201] 本发明化合物包括本文所述的中间体、实施例和合成方法。

[0202] 式I化合物可通过下文所述方法,以及有机化学领域已知的合成方法或本领域技

术人员熟悉的修改或衍生进行制备。本文所用的起始原料是市售可得的可根据本领域已知的常规方法制备[例如公开在标准参考书籍中的那些方法,例如Compendium of Organic Synthetic Methods, Vol. I-VI (Wiley-Interscience); 或Comprehensive Organic Transformations, by R.C.Larock (Wiley-Interscience)]制备。优选的方法包括,但不限于,下文所述的那些。

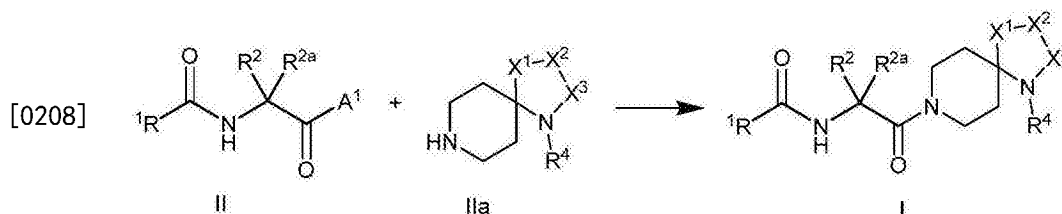
[0203] 在任意以下合成顺序中,可能有必要和/或希望保护任意有关分子上的敏感或反应性基团。这可通过常规保护基实现,例如描述于T.W.Greene, Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley&Sons, 1981; T.W.Greene and P.G.M.Wuts, Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley&Sons, 1991和T.W.Greene and P.G.M.Wuts, Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley&Sons, 1999中的那些,将其引入本文作为参考。

[0204] 式I化合物或它们的药学上可接受的盐,可根据下文所讨论的反应式或本领域常规技术进行制备。除非另外提及,该反应式中的取代基如上文所定义。产品的分离和纯化通过一般化学技术人员已知的标准操作实现。

[0205] 当提及一般性或示例性的合成步骤时,本领域技术人员可容易地确定合适的试剂,如果没有指明,则从一般性或示例性的步骤进行推定。一些一般步骤作为制备具体化合物的实例给出。本领域技术人员可容易地将该步骤用于合成其他化合物。在一般步骤中显示或提及的结构中未取代位置的表示是为了方便且并不排除在本文别处所描述的取代基。对于可作为一般步骤中基团或作为未表示出的任意取代基存在的具体基团,参考在本文件剩余部分,包括权利要求、发明内容和发明详述中的描述。

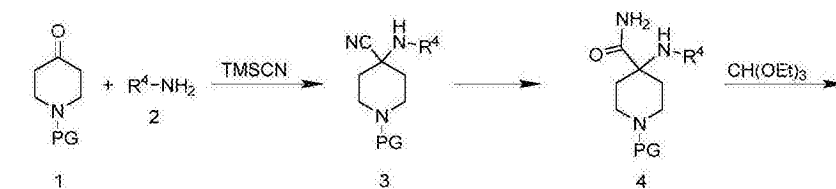
[0206] 用于合成式I化合物的一般步骤在反应式1中示出。

[0207] 反应式1:

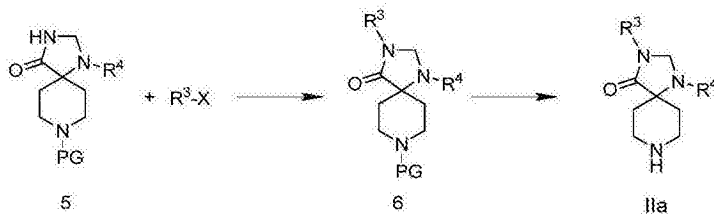


[0209] 其中R¹、R²、R²ᵃ、R⁴、X¹、X²和X³如上文式I化合物所定义和A¹=OH、烷氧基或合适的离去基,例如咪唑。

[0210] 在典型的制备中,将式I化合物、式II化合物和式IIa化合物在合适的酰胺偶联条件下反应。合适的条件包括但不限于用偶联试剂(例如DCC或EDC)结合DMAP、HOBt、HOAt等处理式II化合物(当A¹=OH)和式IIa化合物。此外,存在二异丙基乙胺(DIPEA)时可使用HATU。用于上述方法的合适的溶剂包括,但不限于,醚例如THF、甘醇二甲醚等;DMF;DMSO;MeCN;卤化溶剂,例如氯仿或DCM。如果需要的话,使用这些溶剂的混合物,但是优选溶剂是DCM和DMF。上述方法在约0℃至约100℃的温度进行。优选地,所述反应在约室温进行。上述方法优选在大气压下或约大气压下进行,但是如果需要的话,可使用更高或更低的压力。优选使用基本上等摩尔当量的反应物,但是如果需要的话可使用更高或更低的量。此外,用于将羧酸衍生的化合物(例如式II化合物)转化成酰胺(例如式I化合物)的其他合适的反应条件可见于Larock, R.C. Comprehensive Organic Transformations, 第2版; Wiley and Sons; New

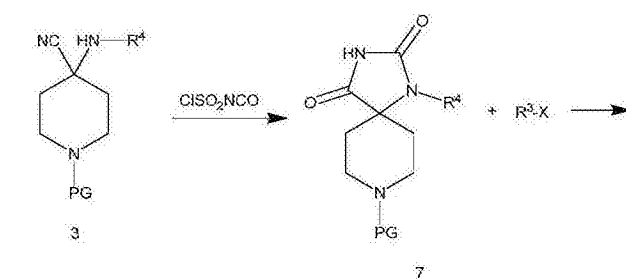


[0218]

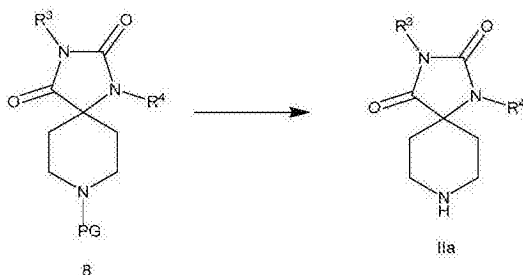


[0219] IIa的另一标准制备如反应式4所示,其中,PG=合适的保护基。

[0220] 反应式4:

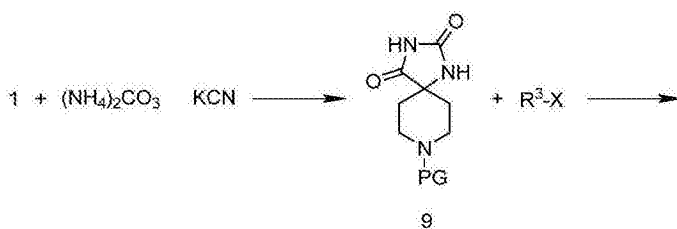


[0221]

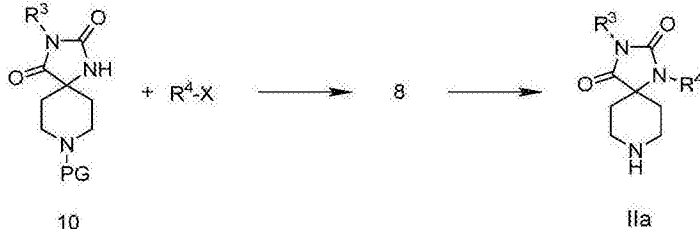


[0222] IIa的另一标准制备如反应式5所示,其中,PG=合适的保护基。

[0223] 反应式5



[0224]



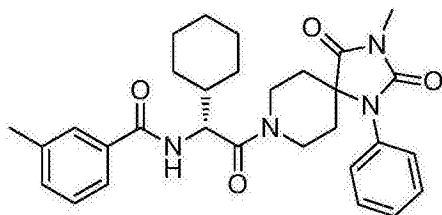
[0225] 制备和中间体

[0226] 实施例1:

[0227] (R)-N-(1-环己基-2-(3-甲基-2,4-二氧代-1-苯基-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-

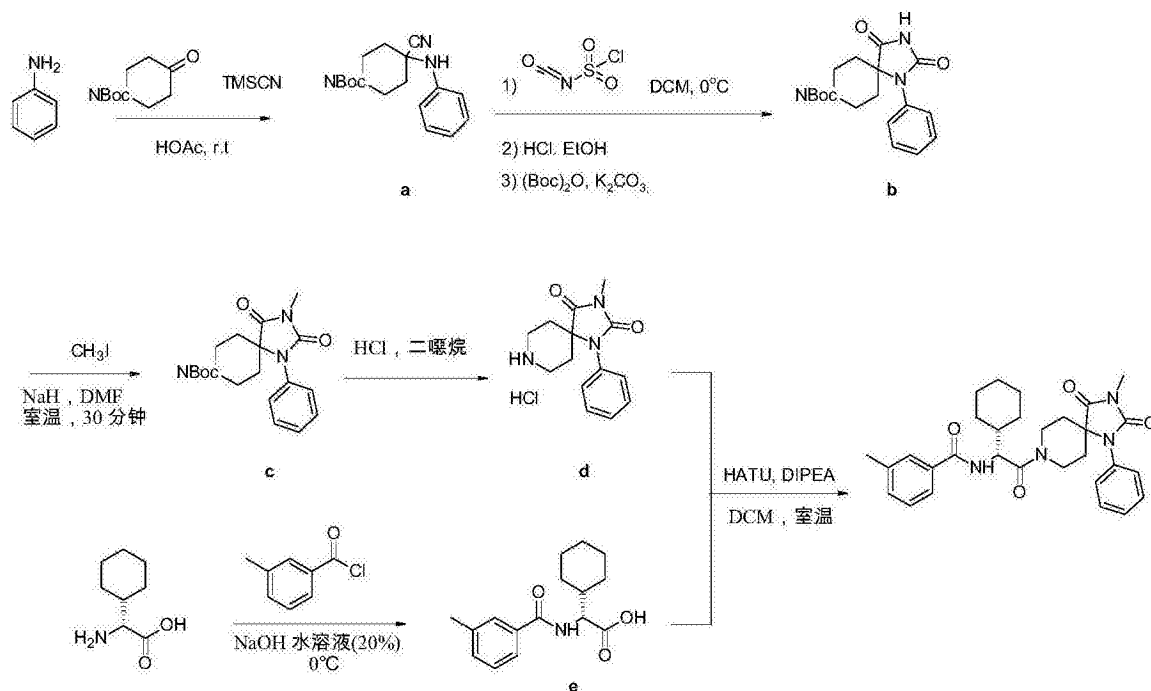
基)-2-氧代乙基)-3-甲基苯甲酰胺

[0228]



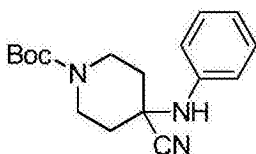
[0229] 代表性反应式:

[0230]



[0231] 4-氰基-4-(苯基氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

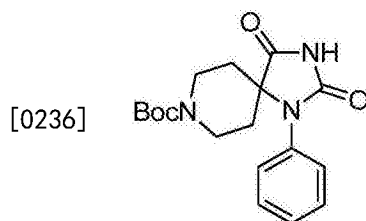
[0232]



[0233] 向苯胺 (0.5g, 0.005mol) 在乙酸 (20mL) 中的溶液中加入4-氧代哌啶-1-甲酸叔丁酯 (1.0g, 0.005mol)。将所得混合物冷却至0℃并加入三甲基氰基硅烷 (0.49g, 0.005mol)。将所得溶液在室温搅拌过夜。加入饱和氯化铵水溶液 (50mL)。将该混合物用乙酸乙酯 (3×50mL) 萃取并将合并的有机层用无水硫酸钠干燥并减压浓缩。将残余物用硅胶柱色谱纯化, 用二氯甲烷:石油醚=1:1洗脱, 得到4-氰基-4-(苯基氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯, 其为白色固体 (1.3g, 86%)。

[0234] LCMS (ESI) :m/z=302.2 [M+H]⁺。

[0235] 2,4-二氧代-1-苯基-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯

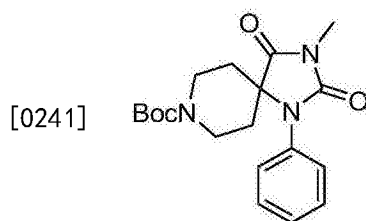


[0237] 在0℃,向4-氰基-4-(苯基氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(0.45g,0.0015mol)在二氯甲烷中的溶液中加入氯磺酰异氰酸酯(0.32g,0.00224mol)。在0℃搅拌30分钟后,将该反应用5%盐酸水溶液(2mL)淬灭。将该溶剂减压除去并加入乙醇(10mL)。将该混合物在80℃搅拌30分钟。将该溶剂减压除去并将残余物溶于四氢呋喃(20mL)并将该混合物的pH通过加入10%碳酸钾水溶液调节至pH 8。然后加入二碳酸二叔丁酯(0.5g,0.00229mol)在四氢呋喃(20mL)中。搅拌过夜后,将该溶剂减压除去并将残余物用硅胶柱色谱纯化,用乙酸乙酯:石油醚=10:1洗脱,得到2,4-二氧代-1-苯基-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯,其为白色固体(300mg,41%)。

[0238] LCMS (ESI) :m/z=346.2[M+H]⁺。

[0239] ¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) :δ=1.25 (s, 9H), 1.34-1.51 (m, 2H), 1.95-2.04 (m, 2H), 3.21-3.25 (m, 2H), 3.67-3.78 (m, 2H), 7.19-7.33 (m, 2H), 7.40-7.53 (m, 3H), 10.99-11.2 (s, br, 1H)。

[0240] 3-甲基-2,4-二氧代-1-苯基-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯

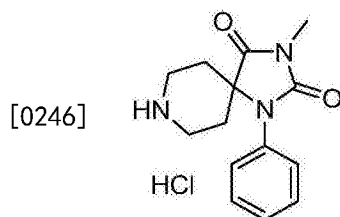


[0242] 在0℃,向2,4-二氧代-1-苯基-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯(200mg, 0.000579mol)在N,N-二甲基甲酰胺(5mL)中的溶液中加入氢化钠(23mg, 60%在油中, 0.0006mol)。搅拌15分钟后,加入碘甲烷(83mg, 0.00057mol)。将所得混合物搅拌15分钟。将该反应用冰水(10mL)淬灭。将该混合物用乙酸乙酯(3×50mL)萃取并将合并的有机层用无水硫酸钠干燥并减压浓缩。将残余物用硅胶柱色谱纯化,用乙酸乙酯:石油醚=1:3洗脱,得到3-甲基-2,4-二氧代-1-苯基-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯,其为白色固体(140mg, 67%)。

[0243] LCMS (ESI) :m/z=360.2[M+H]⁺。

[0244] ¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) :δ=1.30 (s, 9H), 1.38-1.58 (m, 2H), 1.97-2.04 (m, 2H), 2.89 (s, 3H), 3.21-3.25 (m, 2H), 3.78-3.82 (m, 2H), 7.26-7.29 (m, 2H), 7.45-7.51 (m, 3H)。

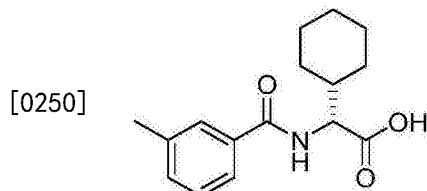
[0245] 3-甲基-1-苯基-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-2,4-二酮盐酸盐



[0247] 将3-甲基-2,4-二氧代-1-苯基-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯(140mg, 0.000389mol)在氯化氢的二噁烷溶液(6.0M, 10mL)中的溶液搅拌30分钟。将该沉淀物通过过滤收集并减压干燥,得到3-甲基-1-苯基-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-2,4-二酮盐酸盐,其为白色固体(92mg, 80%)。

[0248] LCMS (ESI) : $m/z = 260.1 [M+H]^+$ 。

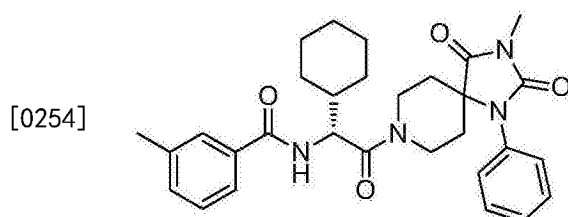
[0249] (R)-2-环己基-2-(3-甲基苯甲酰胺基)乙酸



[0251] 在0℃,向(R)-2-氨基-2-环己基乙酸(100mg, 0.636mmol)在20%氢氧化钠水溶液(2mL)中的溶液中滴加3-甲基苯甲酰氯(110mg, 0.709mmol)。将该混合物搅拌10分钟,然后将该反应用冰水(10mL)淬灭。将该混合物的pH通过加入37%盐酸水溶液调节至1。将该混合物用乙酸乙酯(3×100mL)萃取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥并将该溶剂减压除去。将残余物用硅胶柱色谱纯化,用二氯甲烷:甲醇=20:1洗脱,得到(R)-2-环己基-2-(3-甲基苯甲酰胺基)乙酸,其为无色油状物(87mg, 50%)。

[0252] LCMS (ESI) : $m/z = 276.2 [M+H]^+$ 。

[0253] (R)-N-(1-环己基-2-(3-甲基-2,4-二氧代-1-苯基-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-2-氧代乙基)-3-甲基苯甲酰胺



[0255] 向3-甲基-1-苯基-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-2,4-二酮盐酸盐(20mg, 0.000068mol)和(R)-2-环己基-2-(3-甲基苯甲酰胺基)乙酸(35mg, 0.000119mol)在二氯甲烷(5mL)中的混合物中加入1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓-3-氧化物六氟磷酸盐(HATU)(146mg, 0.00038mol)和N,N-二异丙基乙胺(83mg, 0.00064mol)。将所得混合物在室温搅拌2小时,然后将该反应用冰水(10mL)淬灭。将该混合物用乙酸乙酯(3×10mL)萃取并将合并的有机层用无水硫酸钠干燥并减压浓缩。将残余物用制备型-TLC纯化,使用二氯甲烷:甲醇=15:1洗脱,得到(R)-N-(1-环己基-2-(3-甲基-2,4-二氧代-1-苯基-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-2-氧代乙基)-3-甲基苯甲酰胺,其为白色固体(8.4mg, 23%)。

[0256] LCMS (ESI) : $m/z = 517.2 [M+H]^+$ 。

[0257] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) : $\delta = 1.04-1.88$ (m, 15H), 2.40 (s, 3H), 3.09 (s, 3H), 3.46-3.47 (m, 1H), 3.92-4.51 (m, 3H), 4.83-4.85 (m, 1H), 7.15-7.52 (m, 9H)。

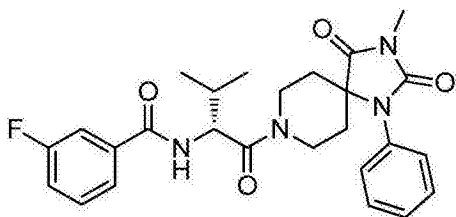
[0258] 以下24个化合物根据上文所述的一般步骤合成:

[0259] 实施例2:

[0260] (R)-3-氟-N-(3-甲基-1-(3-甲基-2,4-二氧代-1-苯基-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-

8-基)-1-氧代丁-2-基) 苯甲酰胺

[0261]



[0262] 3.5mg, 产率:9%, 白色固体。

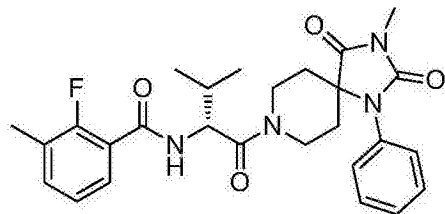
[0263] LCMS (ESI) : $m/z = 481.2 [M+H]^+$ 。

[0264] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) : $\delta = 0.72-0.97$ (m, 6H) , $1.70-2.25$ (m, 5H) , 3.09 (s, 3H) , $3.46-3.47$ (m, 1H) , $4.51-3.92$ (m, 3H) , $4.85-4.83$ (m, 1H) , $7.52-7.15$ (m, 9H) 。

[0265] 实施例3:

[0266] (R)-2-氟-3-甲基-N-(3-甲基-1-(3-甲基-2,4-二氧代-1-苯基-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-1-氧代丁-2-基) 苯甲酰胺

[0267]



[0268] 27mg, 产率:29%, 白色固体。

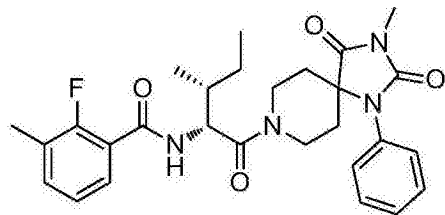
[0269] LCMS (ESI) : $m/z = 495.2 [M+H]^+$ 。

[0270] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) : $\delta = 0.9-1.05$ (m, 6H) , $1.69-2.11$ (m, 5H) , 2.39 (s, 3H) , 3.09 (s, 3H) , $3.58-4.51$ (m, 4H) , $4.89-4.91$ (m, 1H) , $7.05-7.65$ (m, 8H) 。

[0271] 实施例4:

[0272] 2-氟-3-甲基-N-((2R,3R)-3-甲基-1-(3-甲基-2,4-二氧代-1-苯基-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-1-氧代戊-2-基) 苯甲酰胺

[0273]



[0274] 12mg, 产率:13%, 白色固体。

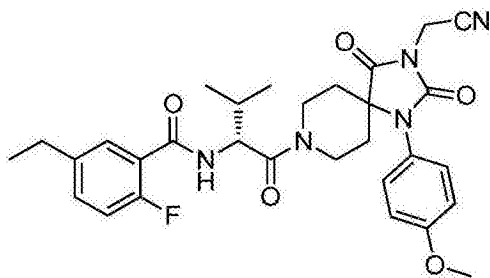
[0275] LCMS (ESI) : $m/z = 509.2 [M+H]^+$ 。

[0276] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) : $\delta = 0.81-0.98$ (m, 6H) , $1.23-1.92$ (m, 7H) , 2.32 (s, 3H) , 3.09 (s, 3H) , $3.33-3.47$ (m, 1H) , $3.92-3.95$ (m, 1H) , $4.32-4.40$ (m, 1H) , $4.47-4.50$ (m, 1H) , $4.97-5.01$ (m, 1H) , $7.05-7.65$ (m, 8H) 。

[0277] 实施例5:

[0278] (R)-N-(1-(3-(氰基甲基)-1-(4-甲氧基苯基)-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-5-乙基-2-氟苯甲酰胺

[0279]



[0280] 44.3mg, 产率:47%, 白色固体。

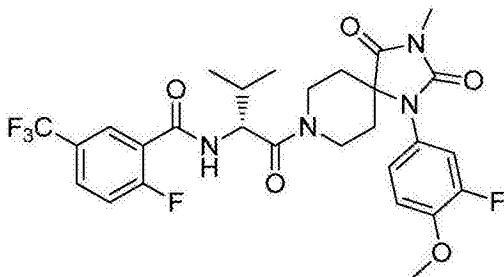
[0281] LCMS (ESI) :m/z=564.2 [M+H]⁺。

[0282] ¹H-NMR (400MHz, CD₃OD) :δ=0.79-1.01 (m, 6H) , 1.24-1.27 (m, 3H) , 1.66-1.74 (m, 1H) , 1.82-2.24 (m, 4H) , 2.67-2.73 (m, 2H) , 3.41-3.46 (m, 1H) , 3.77 (s, 2H) , 3.85-3.93 (m, 2H) , 4.2-4.32 (m, 1H) , 4.42-4.56 (m, 1H) , 4.62 (s, 2H) , 4.84-4.86 (m, 1H) , 6.60-7.57 (m, 7H) 。

[0283] 实施例6:

[0284] (R)-2-氟-N-(1-(1-(3-氟-4-甲氧基苯基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺

[0285]



[0286] 58.0mg, 产率:29%, 白色固体。

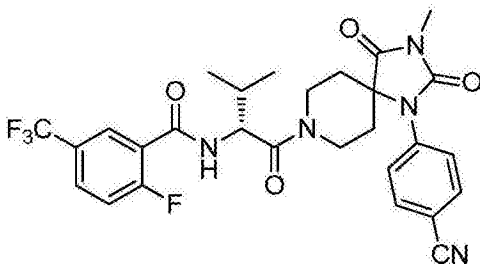
[0287] LCMS (ESI) :m/z=596.9 [M+H]⁺。

[0288] ¹H-NMR (400MHz, CD₃OD) :δ=0.82-1.02 (m, 6H) , 1.67-2.20 (m, 5H) , 3.07 (s, 3H) , 3.45-3.51 (m, 1H) , 3.84 (s, 2H) , 3.92-3.97 (m, 2H) , 4.19-4.29 (m, 1H) , 4.41-4.53 (m, 1H) , 4.84-4.88 (m, 1H) , 6.99-8.50 (m, 7H) 。

[0289] 实施例7:

[0290] (R)-N-(1-(1-(4-氰基苯基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺

[0291]



[0292] 75.8mg, 产率:44.9%, 白色固体。

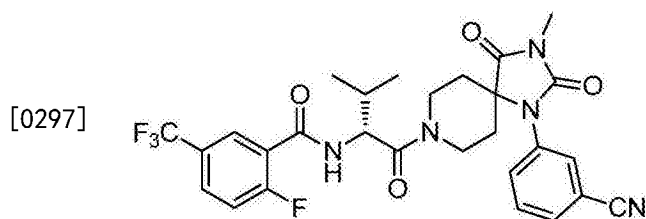
[0293] LCMS (ESI) :m/z=573.9 [M+H]⁺。

[0294] ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) :δ=0.89-1.05 (m, 6H) , 1.74-1.81 (m, 1H) , 1.92-2.14 (m, 4H) , 3.16 (s, 3H) , 3.48-3.53 (m, 1H) , 4.00-4.13 (m, 2H) , 4.43-4.67 (m, 1H) , 4.97-5.03 (m,

1H), 7.27-7.40 (m, 3H), 7.26-7.73 (m, 1H), 7.70-7.81 (m, 3H), 8.25-8.34 (m, 1H)。

[0295] 实施例8:

[0296] (R)-N-(1-(1-(3-氰基苯基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺



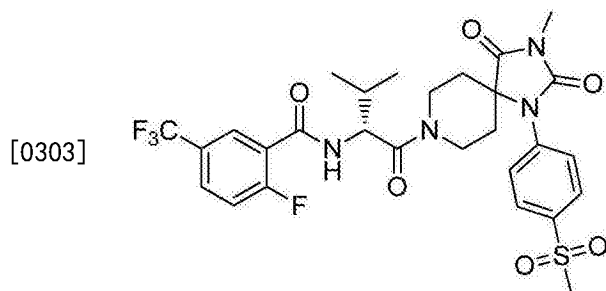
[0298] 64.7mg, 产率:31%, 白色固体。

[0299] LCMS (ESI) :m/z=573.9 [M+H]⁺。

[0300] ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) :δ=0.89-1.05 (m, 6H), 1.72-1.78 (m, 1H), 1.96-2.12 (m, 4H), 3.16 (s, 3H), 3.48-3.55 (m, 1H), 3.99-4.12 (m, 2H), 4.65-4.68 (m, 1H), 4.92-5.05 (m, 1H), 7.25-7.30 (m, 1H), 7.39-7.71 (m, 6H), 8.15-8.34 (m, 1H)。

[0301] 实施例9:

[0302] (R)-2-氟-N-(3-甲基-1-(3-甲基-1-(4-(甲基磺酰基)苯基)-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-1-氧代丁-2-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺



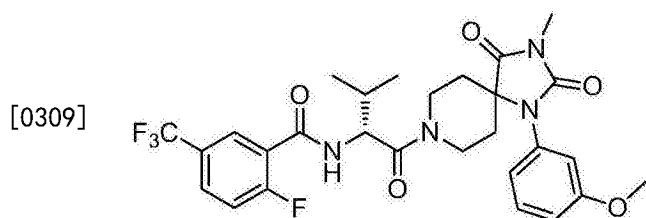
[0304] 51.0mg, 产率:30%, 白色固体。

[0305] LCMS (ESI) :m/z=627 [M+H]⁺。

[0306] ¹H-NMR (400MHz, CD₃OD) :δ=0.80-1.03 (m, 6H), 1.71-2.28 (m, 5H), 3.09-3.19 (m, 6H), 3.48-3.54 (m, 1H), 3.95-4.02 (m, 1H), 4.21-4.55 (m, 2H), 4.84-4.89 (m, 1H), 7.42-8.55 (m, 8H)。

[0307] 实施例10:

[0308] (R)-2-氟-N-(1-(1-(3-甲氧基苯基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺



[0310] 44.0mg, 产率:29%, 白色固体。

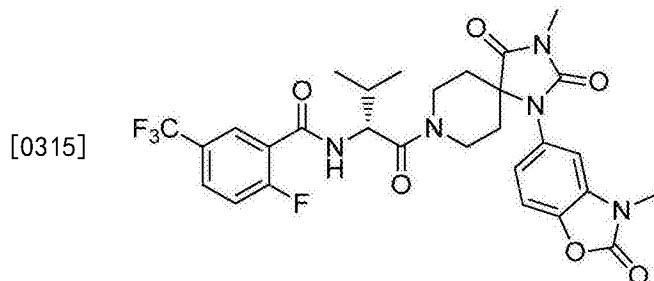
[0311] LCMS (ESI) :m/z=579 [M+H]⁺。

[0312] ¹H-NMR (400MHz, CD₃OD) :δ=0.80-1.03 (m, 6H), 1.71-2.28 (m, 5H), 3.09 (s, 3H),

3.46-3.53 (m, 1H), 3.75-3.84 (m, 3H), 3.75-3.99 (m, 1H), 4.18-4.52 (m, 2H), 4.84-4.88 (m, 1H), 6.79-8.53 (m, 8H)。

[0313] 实施例11:

[0314] (R)-2-氟-N-(3-甲基-1-(3-甲基-1-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-5-基)-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-1-氧代丁-2-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺



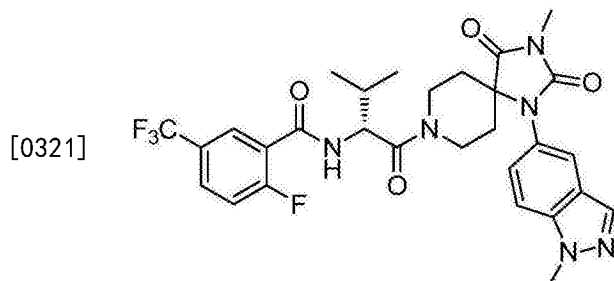
[0316] 13.9mg, 产率:20%, 白色固体。

[0317] LCMS (ESI) :m/z=619.7 [M+H]⁺。

[0318] ¹H-NMR (400MHz, CD₃OD) :δ=0.80-1.06 (m, 6H), 1.36 (m, 1H), 1.69-1.95 (m, 1H), 2.00-2.23 (m, 3H), 3.08 (s, 3H), 3.29 (s, 2H), 3.43 (s, 1H), 3.49 (m, 1H), 3.92-3.99 (m, 1H), 4.17-4.31 (m, 1H), 4.39-4.53 (m, 1H), 4.84 (m, 1H), 7.00-7.44 (m, 4H), 7.78-8.01 (m, 2H)。

[0319] 实施例12:

[0320] (R)-2-氟-N-(3-甲基-1-(3-甲基-1-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-1-氧代丁-2-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺



[0322] 35.8mg, 产率:26%, 白色固体。

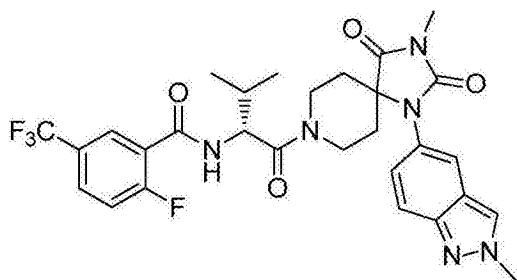
[0323] LCMS (ESI) :m/z=603.2 [M+H]⁺。

[0324] ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) :δ=0.79-1.04 (m, 6H), 1.79-2.12 (m, 5H), 3.16 (s, 3H), 3.49-3.59 (m, 1H), 4.02-4.15 (m, 5H), 4.60-4.63 (m, 1H), 4.99-5.03 (m, 1H), 7.12-7.23 (m, 2H), 7.43-7.59 (m, 3H), 7.71-7.76 (m, 1H), 8.01-8.07 (m, 1H), 8.16-8.31 (m, 1H)。

[0325] 实施例13:

[0326] (R)-2-氟-N-(3-甲基-1-(3-甲基-1-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-1-氧代丁-2-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺

[0327]



[0328] 17.4mg, 产率:33%, 白色固体。

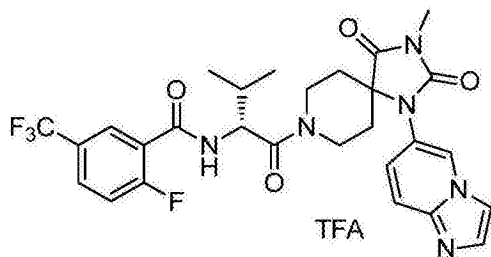
[0329] LCMS (ESI) :m/z=603.2 [M+H]⁺。

[0330] ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) : δ=0.80-1.04 (m, 6H) , 1.83-2.13 (m, 5H) , 3.16 (s, 3H) , 3.49-3.55 (m, 1H) , 4.03-4.08 (m, 2H) , 4.26-4.31 (m, 3H) , 4.60-4.63 (m, 1H) , 4.99-5.02 (m, 1H) , 7.00-7.23 (m, 2H) , 7.42-7.54 (m, 2H) , 7.72-7.84 (m, 2H) , 7.96-8.02 (m, 1H) , 8.18-8.34 (m, 1H) 。

[0331] 实施例14:

[0332] (R)-2-氟-N-(1-(1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺三氟乙酸盐

[0333]



[0334] 45.6mg, 产率:26%, 白色固体。

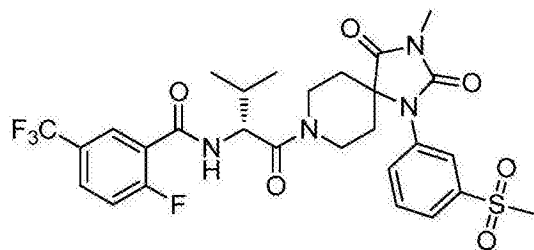
[0335] LCMS (ESI) :m/z=589.2 [M+H]⁺。

[0336] ¹H-NMR (400MHz, CD₃OD) : δ=0.85-1.04 (m, 6H) , 1.77-2.33 (m, 5H) , 3.14 (s, 3H) , 3.46-3.55 (m, 1H) , 3.93-4.01 (m, 1H) , 4.18-4.31 (m, 1H) , 4.46-4.59 (m, 1H) , 4.70-4.72 (m, 1H) , 7.33-7.48 (m, 1H) , 7.70-8.54 (m, 6H) , 9.00 (s, 1H) 。

[0337] 实施例15:

[0338] (R)-2-氟-N-(3-甲基-1-(3-甲基-1-(3-(甲基磺酰基)苯基)-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-1-氧代丁-2-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺

[0339]



[0340] 73.4mg, 产率:43%, 白色固体。

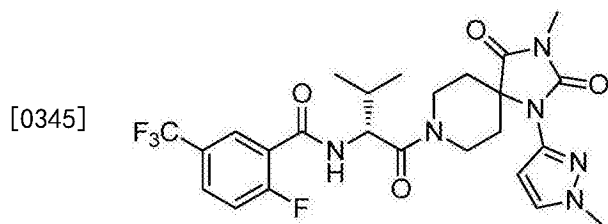
[0341] LCMS (ESI) :m/z=626.9 [M+H]⁺。

[0342] ¹H-NMR (400MHz, CD₃OD) : δ=0.79-1.02 (m, 6H) , 1.65-1.86 (m, 1H) , 2.01-2.28 (m, 4H) , 3.09 (s, 2H) , 3.11 (s, 3H) , 3.20 (s, 1H) , 3.46-3.53 (m, 1H) , 3.93-3.99 (m, 1H) , 4.21-4.30 (m, 1H) , 4.43-4.55 (m, 1H) , 4.80-4.84 (m, 1H) , 7.39-7.47 (m, 1H) , 7.62-8.10 (m, 6H) ,

8.42-8.53 (m, 1H)。

[0343] 实施例16:

[0344] (R)-2-氟-N-(3-甲基-1-(3-甲基-1-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-1-氧代丁-2-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺



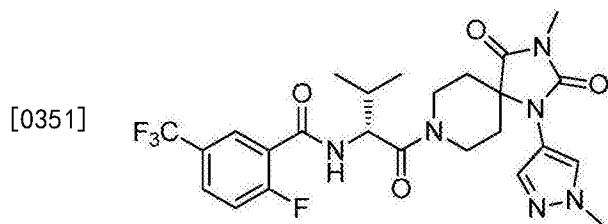
[0346] 128.0mg, 产率:70%, 白色固体。

[0347] LCMS (ESI) :m/z=553.0 [M+H]⁺。

[0348] ¹H-NMR (400MHz, CD₃OD) :δ=1.02-1.06 (m, 6H), 1.89-2.73 (m, 5H), 3.07 (s, 3H), 3.45-3.52 (m, 1H), 3.82-3.94 (m, 3H), 3.82-4.00 (m, 1H), 4.27-4.30 (m, 1H), 4.89-4.52 (m, 1H), 4.85-4.97 (m, 1H), 6.35-6.47 (m, 1H), 7.43-7.55 (m, 2H), 7.87-7.89 (m, 1H), 7.99-8.05 (m, 1H)。

[0349] 实施例17:

[0350] (R)-2-氟-N-(3-甲基-1-(3-甲基-1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-1-氧代丁-2-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺



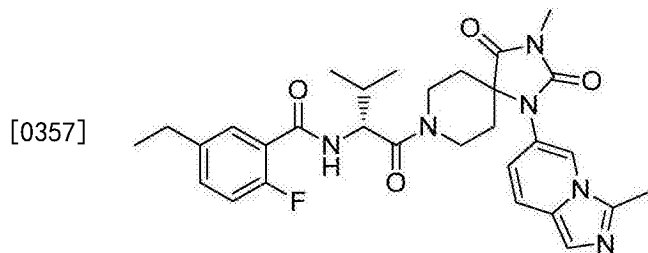
[0352] 159.5mg, 产率:81%, 白色固体。

[0353] LCMS (ESI) :m/z=553.0 [M+H]⁺。

[0354] ¹H-NMR (400MHz, CD₃OD) :δ=0.89-1.04 (m, 6H), 1.76-2.15 (m, 5H), 3.06 (s, 3H), 3.32-3.48 (m, 1H), 3.82-4.00 (m, 4H), 4.27-4.31 (m, 1H), 4.52-4.56 (m, 1H), 4.85-4.90 (m, 1H), 7.42-7.51 (m, 2H), 7.75-7.80 (m, 1H), 7.87-7.90 (m, 1H), 7.99-8.03 (m, 1H)。

[0355] 实施例18:

[0356] (R)-5-乙基-2-氟-N-(3-甲基-1-(3-甲基-1-(3-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-1-氧代丁-2-基)苯甲酰胺



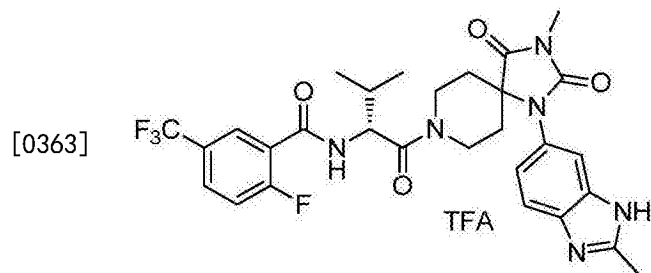
[0358] 16.0mg, 产率:30%, 白色固体。

[0359] LCMS (ESI) :m/z=563.1 [M+H]⁺。

[0360] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) : $\delta=0.86-1.03$ (m, 6H) , $1.20-1.31$ (m, 3H) , $1.75-1.78$ (m, 1H) , $2.07-2.24$ (m, 3H) , $2.31-2.33$ (m, 1H) , $2.61-2.66$ (m, 2H) , 2.59 (s, 2H) , 2.87 (s, 1H) , 3.13 (s, 3H) , $3.47-3.51$ (m, 1H) , $3.97-4.02$ (m, 1H) , $4.23-4.31$ (m, 1H) , $4.47-4.56$ (m, 1H) , $4.75-4.78$ (m, 1H) , $6.99-7.05$ (m, 2H) , $7.21-7.34$ (m, 2H) , $7.55-7.99$ (m, 2H) , 8.50 (m, 1H) 。

[0361] 实施例19:

[0362] (R)-2-氟-N-(3-甲基-1-(3-甲基-1-(2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-1-氧代丁-2-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺三氟乙酸盐



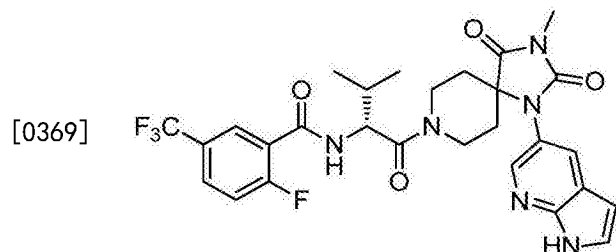
[0364] 12.7mg,产率:9%,白色固体。

[0365] LCMS (ESI) : $m/z=603.2$ $[M+H]^+$ 。

[0366] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) : $\delta=0.76-1.01$ (m, 6H) , $1.72-2.30$ (m, 5H) , $2.84-2.90$ (m, 3H) , 3.12 (s, 3H) , $3.49-3.55$ (t, 1H) , $3.93-4.01$ (t, 1H) , $4.16-4.54$ (m, 2H) , $4.80-4.82$ (m, 1H) , $7.34-7.51$ (m, 2H) , $7.70-8.08$ (m, 4H) 。

[0367] 实施例20:

[0368] (R)-2-氟-N-(3-甲基-1-(3-甲基-2,4-二氧代-1-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-1-氧代丁-2-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺



[0370] 56.3mg,产率:32%,白色固体。

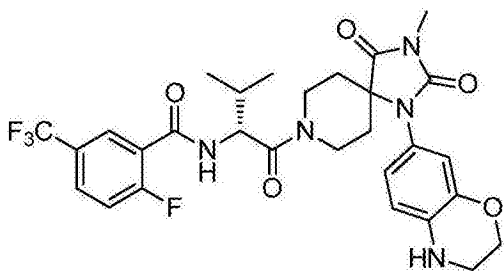
[0371] LCMS (ESI) : $m/z=589.2$ $[M+H]^+$ 。

[0372] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) : $\delta=0.79-1.04$ (m, 6H) , $1.75-2.18$ (m, 5H) , 3.18 (s, 3H) , $3.47-3.53$ (t, 1H) , $3.98-4.04$ (m, 2H) , $4.63-4.66$ (m, 1H) , $4.97-5.02$ (m, 1H) , $6.55-6.61$ (m, 1H) , $7.17-7.22$ (m, 1H) , $7.42-7.49$ (m, 2H) , $7.68-7.77$ (m, 1H) , $7.82-7.85$ (m, 1H) , $8.05-8.10$ (m, 1H) , $8.14-8.34$ (m, 1H) 。

[0373] 实施例21:

[0374] (R)-N-(1-(1-(3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-7-基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺

[0375]



[0376] 59.9mg, 产率:27%, 白色固体。

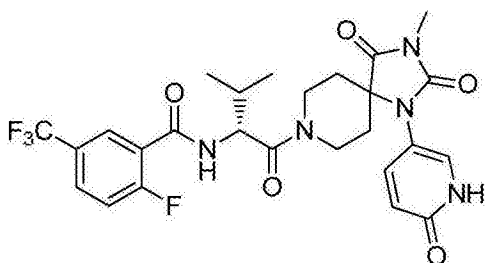
[0377] LCMS (ESI) :m/z=606.2 [M+H]⁺。

[0378] ¹H-NMR (400MHz, CD₃OD) :δ=0.84-1.00 (m, 6H) , 1.69-2.15 (m, 5H) , 3.05 (s, 3H) , 3.23-3.40 (m, 3H) , 3.89-3.93 (m, 1H) , 4.19-4.23 (m, 3H) , 4.43-4.56 (m, 1H) , 4.88-4.94 (m, 1H) , 6.54-6.65 (m, 3H) , 7.40-7.42 (m, 1H) , 7.86-8.03 (m, 2H) 。

[0379] 实施例22:

[0380] (R)-2-氟-N-(3-甲基-1-(3-甲基-2,4-二氧代-1-(6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-1-氧代丁-2-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺

[0381]



[0382] 22.8mg, 产率:14%, 白色固体。

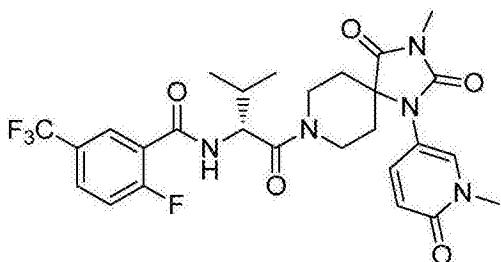
[0383] LCMS (ESI) :m/z=566.2 [M+H]⁺。

[0384] ¹H-NMR (400MHz, CD₃OD) :δ=0.89-1.00 (m, 6H) , 1.69-2.13 (m, 5H) , 3.04 (m, 3H) , 3.31-3.48 (m, 1H) , 3.88-3.94 (m, 2H) , 4.26-4.28 (m, 2H) , 4.52-4.55 (m, 2H) , 6.50-6.70 (m, 1H) , 7.35-7.42 (m, 3H) , 7.94-8.03 (m, 2H) 。

[0385] 实施例23:

[0386] (R)-2-氟-N-(3-甲基-1-(3-甲基-1-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-1-氧代丁-2-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺

[0387]



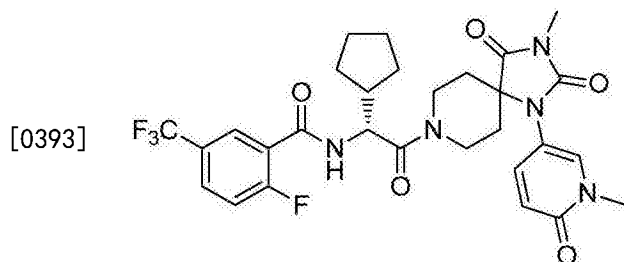
[0388] 34.8mg, 产率:45%, 白色固体。

[0389] LCMS (ESI) :m/z=580.2 [M+H]⁺。

[0390] ¹H-NMR (400MHz, CD₃OD) :δ=0.90-1.04 (m, 6H) , 1.70-1.87 (m, 1H) , 1.99-2.18 (m, 4H) , 3.07 (s, 3H) , 3.44-3.60 (m, 4H) , 3.90-3.96 (m, 1H) , 4.22-4.32 (m, 1H) , 4.46-4.58 (m, 1H) , 4.84-4.88 (m, 1H) , 6.49-6.62 (m, 1H) , 7.36-7.48 (m, 2H) , 7.74-8.02 (m, 3H) 。

[0391] 实施例24:

[0392] (R)-N-(1-环戊基-2-(3-甲基-1-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-2-氧代乙基)-2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺



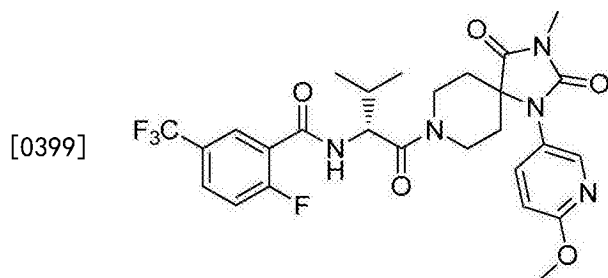
[0394] 66.1mg,产率:30%,白色固体。

[0395] LCMS (ESI) :m/z=606.2[M+H]⁺。

[0396] ¹H-NMR (400MHz, CD₃OD) :δ=1.14-1.83 (m, 9H) , 1.99-2.16 (m, 3H) , 2.36-2.40 (m, 1H) , 3.07 (s, 3H) , 3.44-3.61 (m, 4H) , 3.91-3.94 (m, 1H) , 4.29-4.38 (m, 1H) , 4.47-4.57 (m, 1H) , 4.79-4.88 (m, 1H) , 6.47-6.62 (m, 1H) , 7.36-7.47 (m, 2H) , 7.74-7.98 (m, 3H) 。

[0397] 实施例25:

[0398] (R)-2-氟-N-(1-(1-(6-甲氧基吡啶-3-基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺



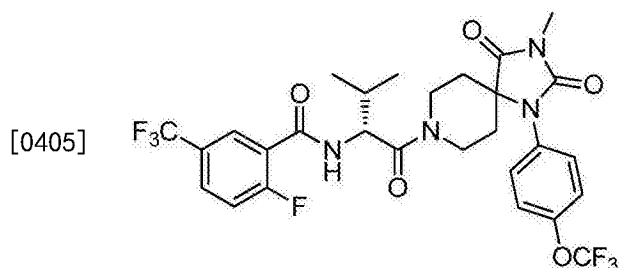
[0400] 50.0mg,产率:40%,白色固体。

[0401] LCMS (ESI) :m/z=580.2[M+H]⁺。

[0402] ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) :δ=0.95-1.05 (m, 6H) , 1.69-1.73 (m, 1H) , 1.82-2.00 (m, 3H) , 2.03-2.16 (m, 1H) , 3.15 (s, 3H) , 3.45-3.52 (m, 1H) , 3.87-4.12 (m, 5H) , 4.52-4.64 (m, 1H) , 4.98-5.09 (m, 1H) , 6.78-6.87 (m, 1H) , 7.29-7.36 (m, 1H) , 7.36-7.50 (m, 1H) , 7.70-7.81 (m, 1H) , 7.99-8.10 (m, 1H) , 8.25-8.39 (m, 1H) 。

[0403] 实施例26:

[0404] (R)-2-氟-N-(3-甲基-1-(3-甲基-2,4-二氧代-1-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-1-氧代丁-2-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺



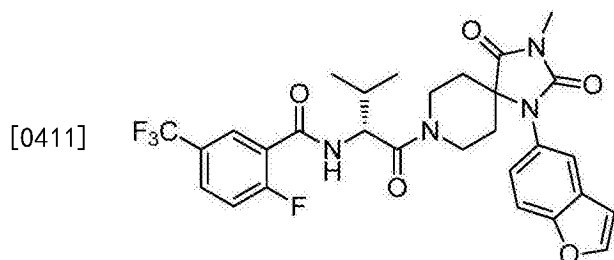
[0406] 12.8mg,16%产率,黄色固体。

[0407] LRMS: $m/z = 616 [M+H]^+$ 。

[0408] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD): $\delta = 7.94-7.84$ (m, 2H), $7.51-7.26$ (m, 5H), $4.88-4.80$ (m, 1H), $4.58-4.42$ (m, 1H), $4.34-4.19$ (m, 1H), $4.02-3.89$ (m, 1H), $3.55-3.44$ (m, 1H), 3.10 (s, 3H), $2.28-1.94$ (m, 4H), $1.76-1.64$ (m, 1H), 1.01 (dd, $J = 11.8, 6.7\text{Hz}$, 4H), 0.92 (d, $J = 6.7\text{Hz}$, 1H), 0.79 (d, $J = 6.7\text{Hz}$, 1H)。

[0409] 实施例27:

[0410] (R)-2-氟-N-(3-甲基-1-(3-甲基-2,4-二氧代-1-(5-苯并呋喃)-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-1-氧代丁-2-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺



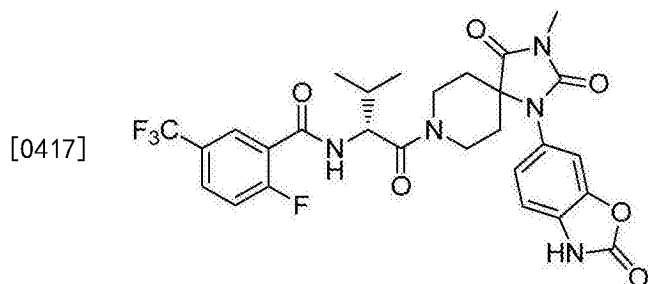
[0412] 30mg, 28%产率, 黄色固体。

[0413] LRMS: $m/z = 588 [M+H]^+$ 。

[0414] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): $\delta = 8.72$ (dd, $J = 30.5, 8.8\text{Hz}$, 1H), 8.08 (d, $J = 30.8$, 1H), 7.94 (s, 1H), $7.86-7.61$ (m, 2H), $7.56-7.34$ (m, 2H), 7.18 (dd, $J = 49.9, 8.6\text{Hz}$, 1H), 6.98 (d, $J = 49.5\text{Hz}$, 1H), 4.67 (t, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), $4.44-3.62$ (m, 4H), 3.29 (m, 1H), 3.00 (s, 3H), $2.25-2.09$ (m, 2H), $1.70-1.48$ (m, 2H), $0.89-0.56$ (m, 6H)。

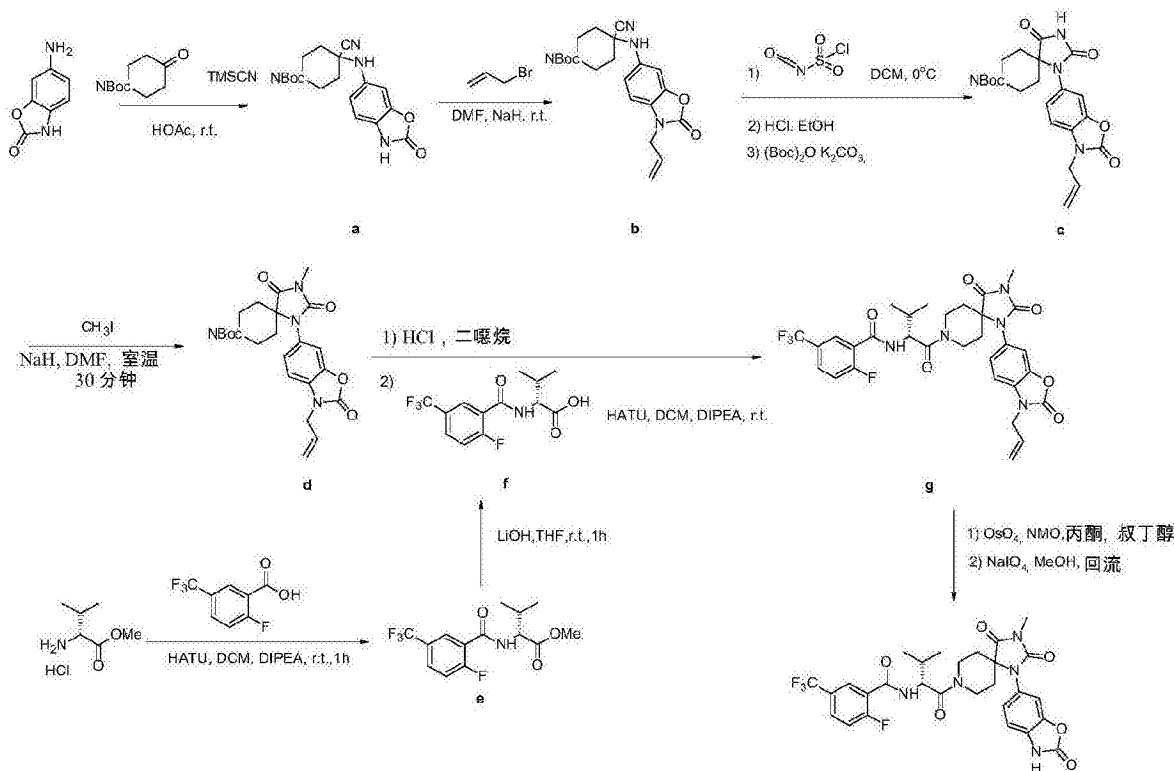
[0415] 实施例28:

[0416] (R)-2-氟-N-(3-甲基-1-(3-甲基-2,4-二氧代-1-(2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噻唑-6-基)-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-1-氧代丁-2-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺



[0418] 代表性反应式:

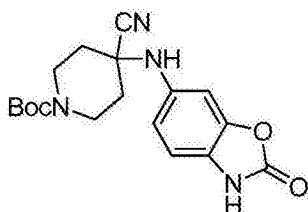
[0419]



[0420] 代表性的一般步骤:

[0421] 4-氰基-4-(2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-6-基氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

[0422]

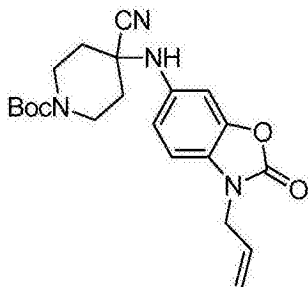


[0423] 向6-氨基苯并[d]噁唑-2(3H)-酮(6g, 0.04mol)在乙酸(100mL)中的溶液中加入4-氧代哌啶-1-甲酸叔丁酯(8.83g, 0.04mol)。将所得混合物冷却至0℃并加入三甲基氰基硅烷(5.99g, 0.06mol)。将所得溶液在室温搅拌过夜。加入饱和氯化铵水溶液(50mL)。将该混合物用乙酸乙酯(3×100mL)萃取并将合并的有机层用无水硫酸钠干燥并减压浓缩。将残余物用硅胶柱色谱纯化,用二氯甲烷:甲醇=10:1洗脱,得到4-氰基-4-(2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-6-基氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯,其为白色固体(10g, 71%)。

[0424] LCMS (ESI): $m/z = 359.1 [M+H]^+$ 。

[0425] 4-(3-烯丙基-2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-6-基氨基)-4-氰基哌啶-1-甲酸叔丁酯

[0426]

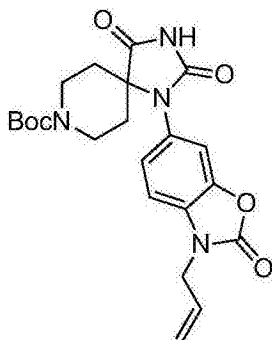


[0427] 在0℃,向4-氰基-4-(2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-6-基氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.0g,0.0027mol)在N,N-二甲基甲酰胺(10mL)中的溶液中加入氢化钠(0.2g,60%在油中,0.00521mol)。搅拌15分钟后,加入3-溴-1-丙烯(0.35g,0.0029mol)。将所得混合物在室温搅拌15分钟并将该反应用冰水(10mL)淬灭。将该混合物用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥并减压浓缩。将残余物用硅胶柱色谱纯化,用乙酸乙酯:石油醚=1:10洗脱,得到4-(3-烯丙基-2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-6-基氨基)-4-氰基哌啶-1-甲酸叔丁酯,其为浓稠的油状物(600mg,58%)。

[0428] LCMS (ESI) :m/z=399.2[M+H]⁺。

[0429] 1-(3-烯丙基-2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-6-基)-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯

[0430]



[0431] 在0℃,向4-(3-烯丙基-2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-6-基氨基)-4-氰基哌啶-1-甲酸叔丁酯(0.6g,0.0015mol)在二氯甲烷(10mL)中的溶液中加入氯磺酰异氰酸酯(0.32g,0.0023mol)。在0℃搅拌30分钟后,将该反应用5%盐酸水溶液(5mL)淬灭。将该溶剂减压除去并加入乙醇(10mL)。将该混合物在80℃搅拌30分钟。将该溶剂减压除去并将残余物溶于四氢呋喃(20mL)。将所得混合物的pH通过加入15%碳酸钾水溶液调节至8。向所得混合物中加入二碳酸二叔丁酯(213g,0.0015mol)。搅拌过夜后,将该溶剂减压除去并将残余物用乙酸乙酯(3×10mL)萃取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥。将该溶剂减压除去,得到1-(3-烯丙基-2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-6-基)-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯,其为黄色油状物(400mg,粗品),将其直接使用而无需任何进一步纯化。

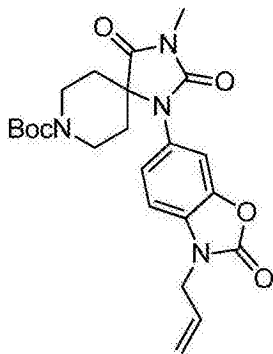
[0432] LCMS (ESI) :m/z=443.2[M+H]⁺。

[0433] ¹H-NMR (300MHz,CDCl₃):δ=1.46 (s,9H),1.73-1.84 (m,2H),2.10-2.23 (m,2H),3.17-3.30 (m,2H),3.92-4.11 (m,2H),4.35-4.46 (m,2H),5.20-5.34 (m,2H),5.79-6.01 (m,2H),6.78-6.93 (m,3H)。

[0434] 1-(3-烯丙基-2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-6-基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-

三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯

[0435]



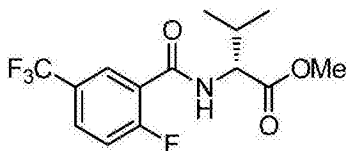
[0436] 在0℃,向1-(3-烯丙基-2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-6-基)-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯(400mg,粗品)在N,N-二甲基甲酰胺(10mL)中的溶液中加入氢化钠(138mg,60%在油中,0.00343mol)。搅拌15分钟后,加入碘甲烷(220mg,0.0015mol)。将所得混合物在室温搅拌15分钟并将该反应用冰水(10mL)淬灭。将该混合物用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥并减压浓缩。将残余物用硅胶柱色谱纯化,用二氯甲烷:甲醇=10:1洗脱,得到1-(3-烯丙基-2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-6-基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯,其为褐色固体(240mg,35%,经两步)。

[0437] LCMS (ESI) :m/z=457.2 [M+H]⁺。

[0438] ¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) :δ=1.40 (s, 9H), 1.67-1.94 (m, 4H), 3.11 (s, 3H), 3.44-3.58 (m, 2H), 3.93-4.08 (m, 2H), 4.44-4.53 (m, 2H), 5.31-5.47 (m, 2H), 5.81-5.94 (m, 1H), 6.90-7.05 (m, 3H)。

[0439] (R)-2-(2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺基)-3-甲基丁酸甲酯

[0440]

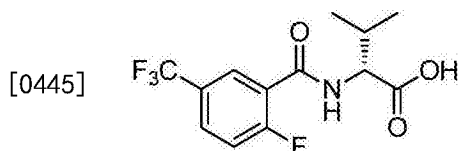


[0441] 向2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酸(15.0g,0.072mol)在二氯甲烷(500mL)中的溶液中连续加入D-缬氨酸甲酯盐酸盐(12.0g,0.072mol)、1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓-3-氧化物六氟磷酸盐(HATU)(41g,0.11mol)和N,N-二异丙基乙胺(23.3g,0.18mol)。在用冰水(50mL)淬灭之前,将该反应搅拌1小时。将该混合物用二氯甲烷(3×100mL)萃取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥并将该溶剂减压除去。将残余物用硅胶柱色谱纯化,用乙酸乙酯:石油醚=1:5洗脱,得到(R)-2-(2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺基)-3-甲基丁酸甲酯,其为浓稠的油状物(18.6g,81%)

[0442] LCMS (ESI) :m/z=322.1 [M+H]⁺。

[0443] ¹H-NMR (300MHz, CD₃OD) :δ=1.05 (dd, J=6.8, 4.3Hz, 6H), 2.22-2.35 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 4.58 (d, J=6.0Hz, 1H), 7.46 (t, J=9.4Hz, 1H), 7.89 (m, 1H), 8.00 (dd, J=6.2, 2.1Hz, 1H)。

[0444] (R)-2-(2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺基)-3-甲基丁酸

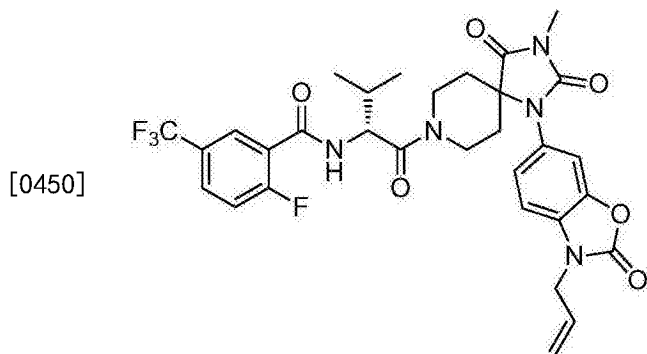


[0446] 向(R)-2-(2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺基)-3-甲基丁酸甲酯(18.6g,0.058mol)在四氢呋喃(50mL)中的溶液中加入氢氧化锂水溶液(44mL,2.0M,0.088mol)。在用冰水(20mL)淬灭前,将该反应搅拌1小时。将该溶液的pH通过加入5%盐酸水溶液(5%)调节至3。将该混合物过滤并将该滤饼用石油醚(30mL)洗涤并减压干燥,得到(R)-2-(2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺基)-3-甲基丁酸,其为白色固体(16.7g,94%)。

[0447] LCMS (ESI) :m/z=308.1 [M+H]⁺。

[0448] ¹H-NMR (300MHz, DMSO) : δ =0.95 (dd, J=6.7, 4.7Hz, 6H), 2.13-2.17 (m, 1H), 4.31-4.35 (m, 1H), 7.52-7.55 (m, 1H), 7.58-7.85 (m, 2H), 12.77 (br, 1H)。

[0449] (R)-N-(1-(1-(3-烯丙基-2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-6-基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺

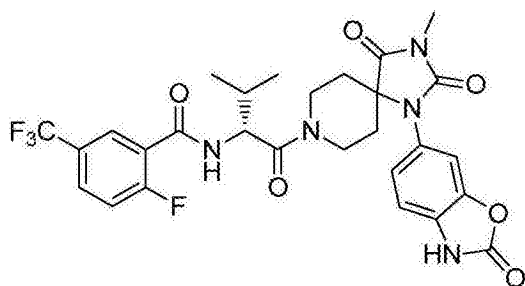


[0451] 将1-(3-烯丙基-2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-6-基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯(100mg,0.228mmol)在氯化氢的二噁烷溶液(6.0M,5mL)中的溶液搅拌30分钟。将该溶剂减压除去。向该残余物中加入二氯甲烷(5mL)、(R)-2-(2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺基)-3-甲基丁酸(79mg,0.26mmol)、1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓-3-氧化物六氟磷酸盐(HATU)(146mg,0.38mmol)和N,N-二异丙基乙胺(83mg,0.64mmol)。将该反应搅拌2小时,然后将其通过加入冰水(10mL)淬灭。将该混合物用乙酸乙酯(3×10mL)萃取并将合并的有机层用无水硫酸钠干燥并减压浓缩。将残余物用制备型-TLC(二氯甲烷:甲醇=15:1)纯化,得到(R)-N-(1-(1-(3-烯丙基-2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-6-基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺,其为白色固体(120mg,粗品),将其直接使用而无需任何进一步纯化。

[0452] LCMS (ESI) :m/z=646.1 [M+H]⁺。

[0453] (R)-2-氟-N-(3-甲基-1-(3-甲基-2,4-二氧代-1-(2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-6-基)-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-1-氧代丁-2-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺

[0454]



[0455] 向(R)-N-(1-(1-(3-烯丙基-2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-6-基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺(120mg,粗品)在二噁烷/叔丁醇(1:1)(10mL)中的溶液中加入四氧化锇在叔丁醇中的溶液(0.5mL,0.1%)和N-甲基吗啉-N-氧化物(170mg,1.45mmol)。搅拌30分钟,向所得溶液中加入高碘酸钠(300mg,1.4mmol)。在将该反应通过加入冰水(10mL)淬灭前,将该混合物加热回流1小时。将该溶剂减压除去。将残余物用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥并减压浓缩。将残余物用硅胶柱色谱纯化,用二氯甲烷:甲醇=10:1洗脱,得到(R)-2-氟-N-(3-甲基-1-(3-甲基-2,4-二氧代-1-(2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-6-基)-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-1-氧代丁-2-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺,其为白色固体(8.0mg,5%,经两步)。

[0456] LCMS (ESI) :m/z=606.1 [M+H]⁺。

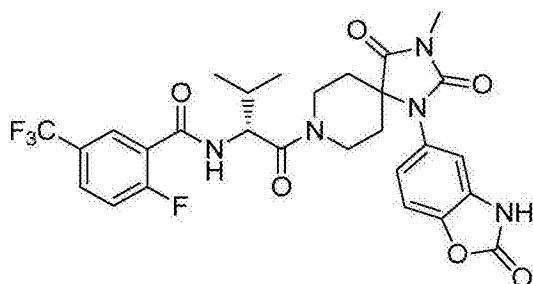
[0457] ¹H-NMR (400MHz, CD₃OD) :δ=0.80-1.01 (m, 6H) , 1.70-1.91 (m, 2H) , 2.05-2.22 (m, 3H) , 3.09 (s, 3H) , 3.45-3.50 (m, 1H) , 3.86-3.93 (m, 1H) , 4.16-4.25 (m, 1H) , 4.40-4.48 (m, 1H) , 4.81-4.85 (m, 1H) , 7.02-7.08 (m, 3H) , 7.30-7.37 (m, 1H) , 7.79-7.85 (m, 3H) , 8.41-8.56 (m, 1H) 。

[0458] 以下5个化合物是根据上述一般步骤从1-(3-烯丙基-2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-6-基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯(如在实施例28-d中所述制备)合成的:

[0459] 实施例29:

[0460] (R)-2-氟-N-(3-甲基-1-(3-甲基-2,4-二氧代-1-(2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-5-基)-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-1-氧代丁-2-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺

[0461]



[0462] 39.3mg,产率:32%,白色固体。

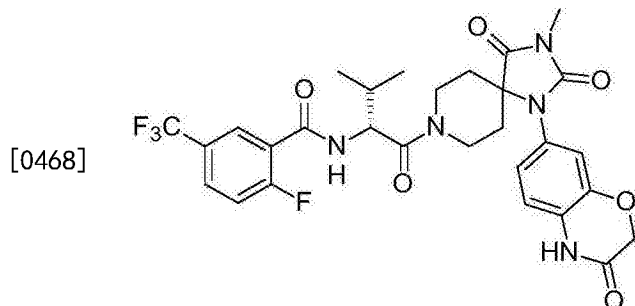
[0463] LCMS (ESI) :m/z=606.2 [M+H]⁺。

[0464] ¹H-NMR (400MHz, CD₃OD) :δ=0.79-1.00 (m, 6H) , 1.73-2.16 (m, 5H) , 3.08 (s, 3H) , 3.44-3.48 (m, 1H) , 3.82-3.95 (m, 1H) , 4.16-4.24 (m, 1H) , 4.39-4.46 (m, 1H) , 4.81-4.86 (m, 1H) , 6.95-7.05 (m, 2H) , 7.15-7.45 (m, 2H) , 7.81-7.85 (m, 2H) 。

[0465] 实施例30:

[0466] (R)-2-氟-N-(3-甲基-1-(3-甲基-2,4-二氧代-1-(3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-7-基)-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-1-氧代丁-2-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺

[0467] 这个化合物根据上述一般步骤,使用4-烯丙基-7-氨基-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮进行制备



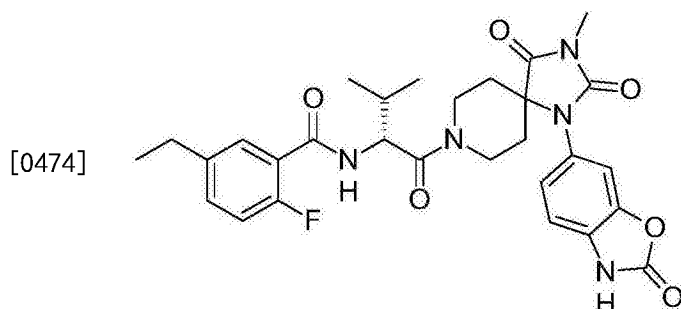
[0469] 22.5mg,产率:13%,白色固体。

[0470] LCMS (ESI) :m/z=620.2[M+H]⁺。

[0471] ¹H-NMR (400MHz,CD₃OD) :δ=0.83-1.01 (m,6H) ,1.71-1.74 (m,1H) ,1.84-2.10 (m,4H) ,3.07 (s,3H) ,3.45-3.51 (m,1H) ,3.91-3.97 (m,1H) ,4.18-4.24 (m,1H) ,4.39-4.63 (m,3H) ,5.32-5.42 (m,1H) ,6.80-6.94 (m,3H) ,7.32-7.47 (m,1H) ,7.86-8.48 (m,2H) 。

[0472] 实施例31:

[0473] (R)-5-乙基-2-氟-N-(3-甲基-1-(3-甲基-2,4-二氧代-1-(2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-6-基)-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-1-氧代丁-2-基)苯甲酰胺



[0475] 23.4mg,产率:39%,白色固体。

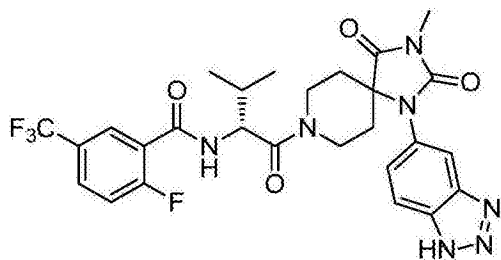
[0476] LCMS (ESI) :m/z=566.2[M+H]⁺。

[0477] ¹H-NMR (400MHz,CDCl₃) :δ=0.87-1.07 (m,6H) ,1.21-1.23 (m,3H) ,1.25-1.99 (m,8H,3H) ,2.65 (m,2H) ,3.16 (s,3H) ,3.48-3.50 (m,1H) ,3.92-3.97 (m,2H) ,4.67-4.69 (m,1H) ,5.13-5.07 (m,1H) ,6.87-7.02 (m,1H) ,6.99-7.05 (m,2H) ,7.29-7.33 (m,2H) ,7.54-7.74 (m,2H) ,9.37 (m,1H) 。

[0478] 实施例32:

[0479] (R)-N-(1-(1-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺

[0480]



[0481] 35mg, 20% 产率, 白色固体。

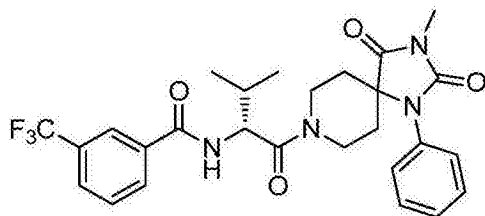
[0482] LCMS (ESI) : $m/z = 590.1 [M+H]^+$ 。

[0483] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) : $\delta = 0.69$ (d, $J = 6.8\text{Hz}$, 1H) , 0.85 (d, $J = 6.7\text{Hz}$, 1H) , $0.95-0.99$ (m, 4H) , $1.75-2.25$ (m, 5H) , 3.12 (s, 3H) , $3.47-3.57$ (m, 1H) , $3.93-4.02$ (m, 1H) , $4.20-4.32$ (m, 1H) , $4.49-4.56$ (m, 1H) , $4.78-4.84$ (m, 1H) , $7.16-7.46$ (m, 2H) , $7.72-8.03$ (m, 4H) 。

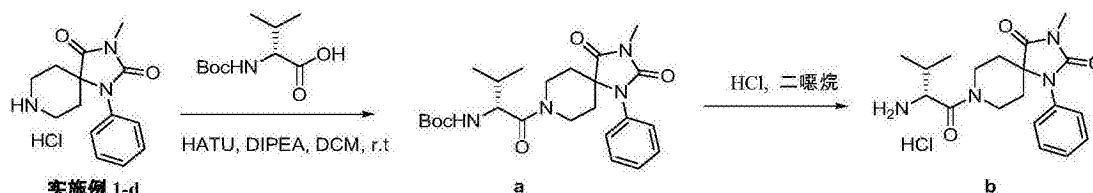
[0484] 实施例33:

[0485] (R)-N-(3-甲基-1-(3-甲基-2,4-二氧代-1-苯基-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-1-氧代丁-2-基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

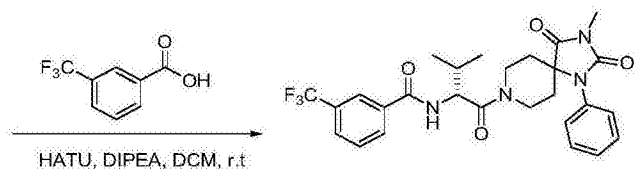
[0486]



[0487] 代表性反应式:



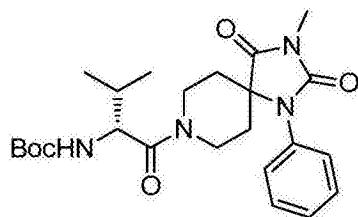
[0488]



[0489] 代表性的一般步骤:

[0490] (R)-3-甲基-1-(3-甲基-2,4-二氧代-1-苯基-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-1-氧代丁-2-基氨基甲酸叔丁酯

[0491]



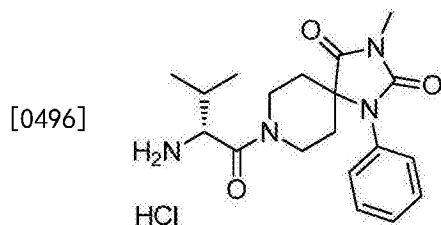
[0492] 向3-甲基-1-苯基-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-2,4-二酮盐酸盐(如在实施例1-d中所述制备) (513mg, 1.73mmol) 在二氯甲烷 (30mL) 中的混合物中加入 (R)-2-(叔丁氧羰基氨基

基)-3-甲基丁酸(411mg,0.00026mol)、1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓-3-氧化物六氟磷酸盐(HATU)(900mg,2.36mmol)和N,N-二异丙基乙胺(605mg,4.6mmol)。将所得混合物在室温搅拌2小时,然后将该反应用冰水淬灭。将该混合物用乙酸乙酯(3×10mL)萃取并将合并的有机层用无水硫酸钠干燥并减压浓缩。将残余物用硅胶柱色谱纯化,用乙酸乙酯:石油醚=1:5洗脱,得到(R)-3-甲基-1-(3-甲基-2,4-二氧代-1-苯基-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-1-氧代丁-2-基氨基甲酸叔丁酯,其为无色油状物(650mg,81%)。

[0493] LCMS (ESI) :m/z=459.2[M+H]⁺。

[0494] ¹H-NMR (300MHz,CDCl₃):δ=0.65-0.92(m,6H),1.34(s,6H),1.44(s,3H),1.59-1.94(m,4H),3.11(s,3H),3.34-3.51(m,1H),3.83-3.94(m,2H),4.27-4.44(m,1H),4.49-4.61(m,1H),5.15-5.17(m,1H),7.05-7.19(m,2H),7.40-7.45(m,3H)。

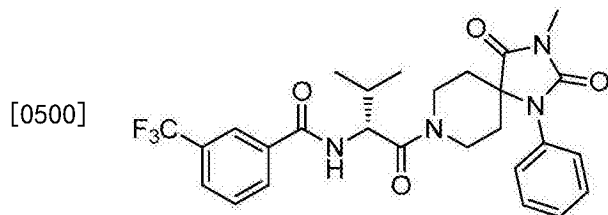
[0495] (R)-8-(2-氨基-3-甲基丁酰基)-3-甲基-1-苯基-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-2,4-二酮盐酸盐



[0497] 将3-甲基-1-(4-硝基苯基)-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯(458mg,1.98mmol)在氯化氢的二噁烷溶液(6.0M,10mL)中的溶液搅拌30分钟。将该沉淀物通过过滤收集并减压干燥,得到(R)-8-(2-氨基-3-甲基丁酰基)-3-甲基-1-苯基-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-2,4-二酮盐酸盐,其为白色固体(250mg,46%)。

[0498] LCMS (ESI) :m/z=359.2[M+H]⁺。

[0499] (R)-N-(3-甲基-1-(3-甲基-2,4-二氧代-1-苯基-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-1-氧代丁-2-基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺



[0501] 向(R)-8-(2-氨基-3-甲基丁酰基)-3-甲基-1-苯基-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-2,4-二酮盐酸盐(52mg,0.132mmol)在二氯甲烷(2mL)中的混合物中加入3-(三氟甲基)苯甲酸(23mg,0.12mmol)、1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓-3-氧化物六氟磷酸盐(HATU)(68mg,0.17mmol)和N,N-二异丙基乙胺(31mg,0.24mmol)。将所得混合物在室温搅拌2小时,然后将该反应用冰水(10mL)淬灭。将该混合物用乙酸乙酯(3×10mL)萃取并将合并的有机层用无水硫酸钠干燥并减压浓缩。将残余物用硅胶柱色谱纯化,用乙酸乙酯:石油醚=1:5洗脱,得到(R)-N-(3-甲基-1-(3-甲基-2,4-二氧代-1-苯基-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-1-氧代丁-2-基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺,其为白色固体(34.4mg,49%)。

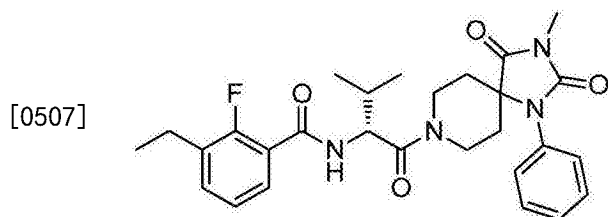
[0502] LCMS (ESI) : $m/z=531.2[M+H]^+$ 。

[0503] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) : $\delta=0.92-1.00$ (m, 6H) , $1.97-2.19$ (m, 5H) , 3.08 (s, 3H) , $3.91-4.48$ (m, 4H) , $4.77-4.91$ (m, 1H) , $7.17-7.33$ (m, 4H) , $7.84-8.07$ (m, 4H) , $8.12-8.14$ (m, 1H) 。

[0504] 以下18个化合物根据上述一般步骤合成:

[0505] 实施例34:

[0506] (R)-3-乙基-2-氟-N-(3-甲基-1-(3-甲基-2,4-二氧代-1-苯基-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-1-氧代丁-2-基)苯甲酰胺



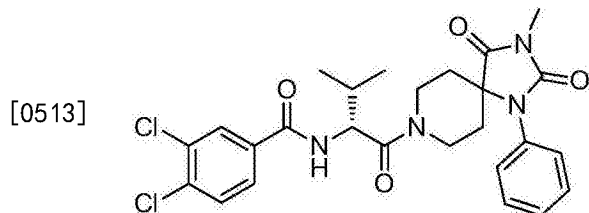
[0508] 31.2mg, 产率:51%, 白色固体。

[0509] LCMS (ESI) : $m/z=509.2[M+H]^+$ 。

[0510] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) : $\delta=0.79-1.09$ (m, 6H) , $1.17-1.33$ (m, 3H) , $1.60-2.24$ (m, 5H) , 2.73 (m, 2H) , 3.09 (s, 3H) , 3.48 (m, 1H) , $3.83-4.04$ (m, 1H) , $4.24-4.30$ (m, 1H) , $4.37-4.52$ (m, 1H) , $4.85-4.89$ (m, 1H) , $7.10-7.59$ (m, 8H) 。

[0511] 实施例35:

[0512] (R)-3,4-二氯-N-(3-甲基-1-(3-甲基-2,4-二氧代-1-苯基-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-1-氧代丁-2-基)苯甲酰胺



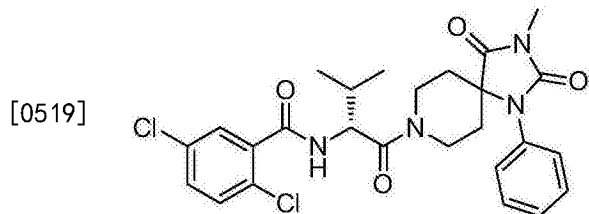
[0514] 33.9mg, 产率:50%, 白色固体。

[0515] LCMS (ESI) : $m/z=531.2, 533.2[M+H]^+$ 。

[0516] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) : $\delta=0.71-0.90$ (m, 6H) , $1.58-2.30$ (m, 5H) , 3.09 (s, 3H) , 3.48 (m, 1H) , $3.84-4.01$ (m, 1H) , $4.17-4.58$ (m, 2H) , 4.74 (m, 1H) , $7.17-7.84$ (m, 8H) 。

[0517] 实施例36:

[0518] (R)-2,5-二氯-N-(3-甲基-1-(3-甲基-2,4-二氧代-1-苯基-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-1-氧代丁-2-基)苯甲酰胺



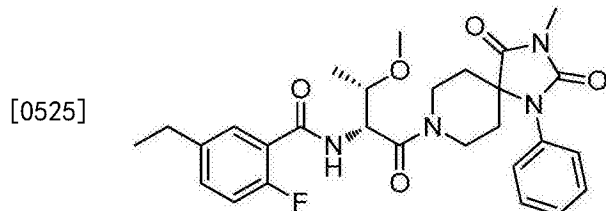
[0520] 34.4mg, 产率:51%, 白色固体。

[0521] LCMS (ESI) : $m/z=531.2, 533.2 [M+H]^+$ 。

[0522] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) : $\delta=0.71-1.10$ (m, 6H) , $1.61-2.25$ (m, 5H) , 3.10 (s, 3H) , $3.46-3.49$ (m, 1H) , $3.81-4.04$ (m, 1H) , $4.11-4.58$ (m, 2H) , $4.74-4.77$ (m, 1H) , $7.12-7.57$ (m, 8H) 。

[0523] 实施例37:

[0524] 5-乙基-2-氟-N-((2R,3S)-3-甲氧基-1-(3-甲基-2,4-二氧化-1-苯基-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-1-氧代丁-2-基)苯甲酰胺



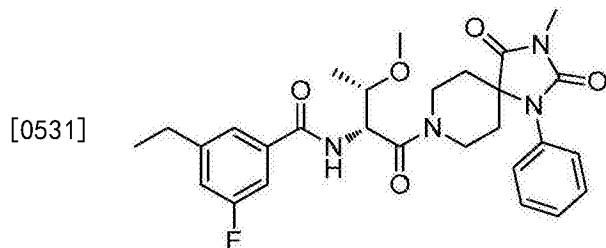
[0526] 19.8mg, 产率:29%, 白色固体。

[0527] LCMS (ESI) : $m/z=525.2 [M+H]^+$ 。

[0528] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) : $\delta=1.22-1.31$ (m, 6H) , $1.66-2.83$ (m, 6H) , 3.03 (m, 4H) , 3.38 (s, 2H) , $3.51-4.51$ (m, 5H) , $5.01-5.17$ (m, 1H) , $6.73-7.76$ (m, 8H) 。

[0529] 实施例38:

[0530] 3-乙基-5-氟-N-((2R,3S)-3-甲氧基-1-(3-甲基-2,4-二氧化-1-苯基-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-1-氧代丁-2-基)苯甲酰胺



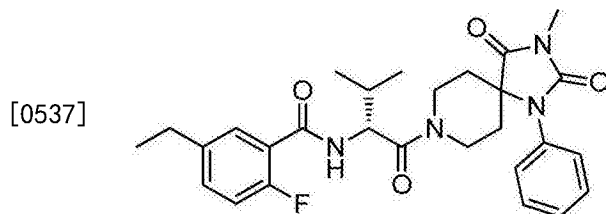
[0532] 36.0mg, 产率:54%, 白色固体。

[0533] LCMS (ESI) : $m/z=525.2 [M+H]^+$ 。

[0534] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) : $\delta=1.00-1.19$ (m, 6H) , $1.66-2.71$ (m, 6H) , 3.08 (s, 3H) , 3.11 (s, 1H) , 3.30 (s, 2H) , $3.46-4.47$ (m, 5H) , $5.03-5.11$ (m, 1H) , $6.69-7.76$ (m, 8H) 。

[0535] 实施例39:

[0536] (R)-5-乙基-2-氟-N-(3-甲基-1-(3-甲基-2,4-二氧化-1-苯基-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-1-氧代丁-2-基)苯甲酰胺



[0538] 10.0mg, 产率:17%, 白色固体。

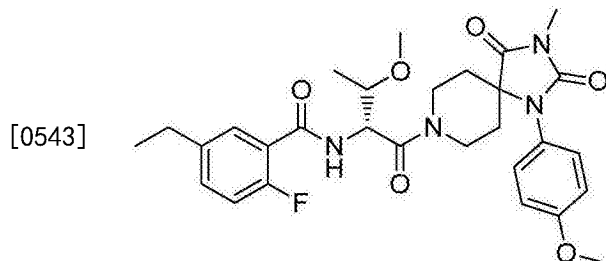
[0539] LCMS (ESI) : $m/z=509.2 [M+H]^+$ 。

[0540] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) : $\delta=0.79-1.09$ (m, 6H) , $1.26-1.30$ (m, 3H) , $1.57-2.27$ (m,

5H), 2.63-2.75 (m, 2H), 3.09 (s, 3H), 3.42-3.56 (m, 1H), 4.14-4.32 (m, 2H), 4.37-4.53 (m, 1H), 4.82-4.88 (m, 1H), 7.05-7.61 (m, 8H)。

[0541] 实施例40:

[0542] 5-乙基-2-氟-N-((2R,3R)-3-甲氧基-1-(1-(4-甲氧基苯基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-1-氧代丁-2-基)苯甲酰胺



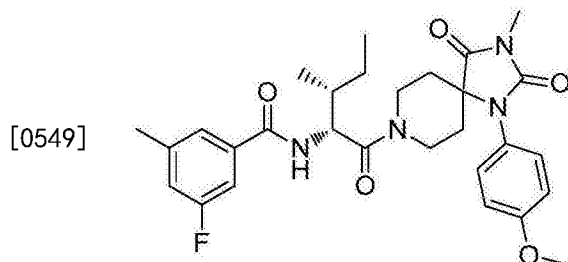
[0544] 10.0mg, 产率:15%, 白色固体。

[0545] LCMS (ESI) :m/z=555.2 [M+H]⁺。

[0546] ¹H-NMR (400MHz, CD₃OD) :δ=1.02-1.27 (m, 6H), 1.65-2.05 (m, 4H), 2.66-2.73 (m, 2H), 3.08 (s, 3H), 3.12-3.20 (m, 1H), 3.44-3.47 (m, 1H), 3.52-3.88 (m, 6H), 4.17-4.25 (m, 1H), 4.31-4.49 (m, 1H), 5.06-5.17 (m, 1H), 6.93-7.20 (m, 5H), 7.39-7.57 (m, 2H)。

[0547] 实施例41:

[0548] 3-氟-N-((2R,3R)-1-(1-(4-甲氧基苯基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代戊-2-基)-5-甲基苯甲酰胺



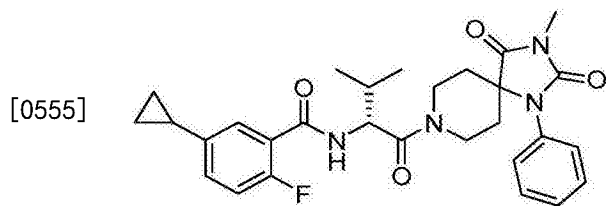
[0550] 12.8mg, 产率:11%, 白色固体。

[0551] LCMS (ESI) :m/z=539.2 [M+H]⁺。

[0552] ¹H-NMR (400MHz, CD₃OD) :δ=0.67-0.98 (m, 6H), 1.12-1.25 (m, 1H), 1.45-1.48 (m, 1H), 1.62-2.15 (m, 5H), 2.41 (s, 3H), 3.07 (s, 3H), 3.47-3.51 (m, 1H), 3.75 (s, 2H), 3.84 (s, 1H), 3.85-4.51 (m, 3H), 4.89-4.91 (m, 1H), 6.84-7.52 (m, 7H)。

[0553] 实施例42:

[0554] (R)-5-环丙基-2-氟-N-(3-甲基-1-(3-甲基-2,4-二氧代-1-苯基-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-1-氧代丁-2-基)苯甲酰胺



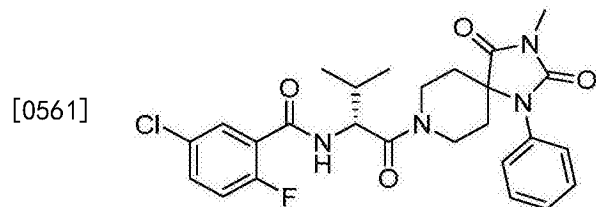
[0556] 34.0mg, 产率:39%, 白色固体。

[0557] LCMS (ESI) :m/z=521.2 [M+H]⁺。

[0558] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) : $\delta=0.67-0.98$ (m, 10H) , $1.65-2.15$ (m, 6H) , 3.08 (s, 3H) , $3.47-3.51$ (m, 1H) , $3.91-3.94$ (m, 1H) , $4.23-4.49$ (m, 2H) , $4.80-4.90$ (m, 1H) , $7.05-7.51$ (m, 8H) 。

[0559] 实施例43:

[0560] (R)-5-氯-2-氟-N-(3-甲基-1-(3-甲基-2,4-二氧化-1-苯基-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-1-氧代丁-2-基)苯甲酰胺



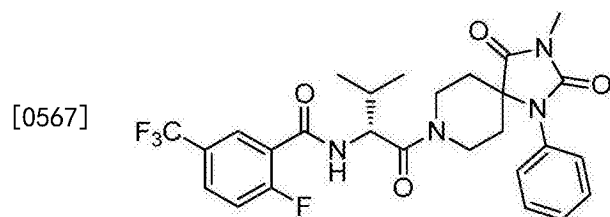
[0562] 42.0mg, 产率:48%, 白色固体。

[0563] LCMS (ESI) : $m/z=515.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0564] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) : $\delta=0.76-1.01$ (m, 6H) , $1.65-2.15$ (m, 5H) , 3.09 (s, 3H) , $3.47-3.51$ (m, 1H) , $3.90-3.95$ (m, 1H) , $4.17-4.47$ (m, 2H) , $4.80-4.82$ (m, 1H) , $7.22-7.75$ (m, 8H) 。

[0565] 实施例44:

[0566] (R)-2-氟-N-(3-甲基-1-(3-甲基-2,4-二氧化-1-苯基-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-1-氧代丁-2-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺



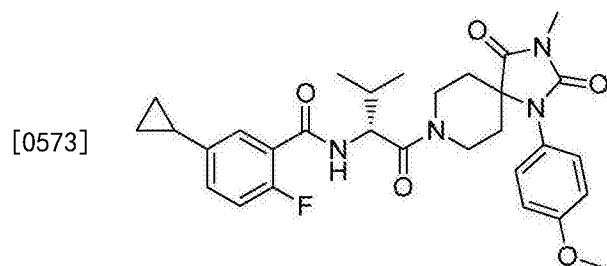
[0568] 26.9mg, 产率:55%, 白色固体。

[0569] LCMS (ESI) : $m/z=549.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0570] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) : $\delta=0.77-1.03$ (m, 6H) , $1.68-2.22$ (m, 5H) , 3.09 (s, 3H) , $3.46-3.53$ (m, 1H) , $3.93-3.99$ (m, 1H) , $4.18-4.30$ (m, 1H) , $4.40-4.52$ (m, 1H) , $4.83-4.86$ (m, 1H) , $7.23-7.53$ (m, 6H) , $7.85-8.02$ (m, 2H) 。

[0571] 实施例45:

[0572] (R)-5-环丙基-2-氟-N-(1-(1-(4-甲氧基苯基)-3-甲基-2,4-二氧化-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)苯甲酰胺



[0574] 23.0mg, 产率:36%, 白色固体。

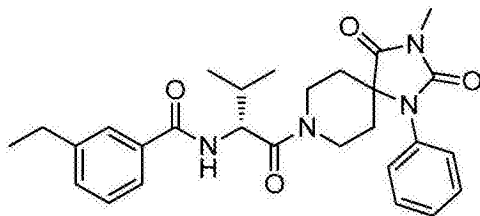
[0575] LCMS (ESI) : $m/z=551.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0576] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) : $\delta=0.68-0.98$ (m, 10H) , $1.86-2.16$ (m, 6H) , 3.32 (s, 3H) , $3.47-3.51$ (m, 1H) , $3.75-3.77$ (m, 2H) , $3.81-3.88$ (m, 1H) , $3.93-4.49$ (m, 3H) , $4.84-4.90$ (m, 1H) , $6.88-7.34$ (m, 7H) 。

[0577] 实施例46:

[0578] (R)-3-乙基-N-(3-甲基-1-(3-甲基-2,4-二氧代-1-苯基-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-1-氧代丁-2-基)苯甲酰胺

[0579]



[0580] 29.5mg,产率:50%,白色固体。

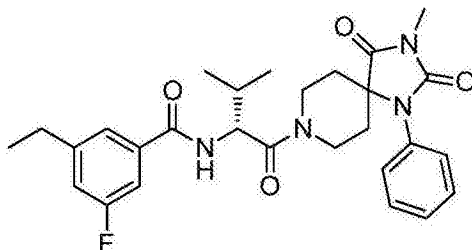
[0581] LCMS (ESI) : $m/z=491$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0582] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) : $\delta=0.72-0.97$ (m, 6H) , $1.23-1.28$ (m, 3H) , $1.60-2.18$ (m, 5H) , $2.67-2.73$ (m, 2H) , 3.07 (s, 3H) , $3.49-3.52$ (m, 1H) , $3.90-4.00$ (m, 1H) , $4.31-4.49$ (m, 2H) , $4.76-4.88$ (m, 1H) , $7.16-7.49$ (m, 8H) 。

[0583] 实施例47:

[0584] (R)-3-乙基-5-氟-N-(3-甲基-1-(3-甲基-2,4-二氧代-1-苯基-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-1-氧代丁-2-基)苯甲酰胺

[0585]



[0586] 27.6mg,产率:45%,白色固体。

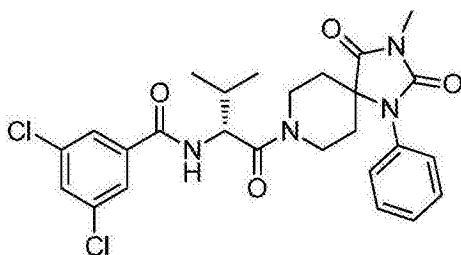
[0587] LCMS (ESI) : $m/z=509$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0588] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) : $\delta=0.71-0.96$ (m, 6H) , 1.24 (m, 3H) , $1.65-1.68$ (m, 1H) , $1.91-2.09$ (m, 4H) , $2.70-2.72$ (m, 2H) , 3.07 (s, 3H) , $3.45-3.47$ (m, 1H) , $3.90-3.96$ (m, 1H) , $4.30-4.47$ (m, 2H) , 4.73 (m, 1H) , $7.14-7.50$ (m, 9H) 。

[0589] 实施例48:

[0590] (R)-3,5-二氯-N-(3-甲基-1-(3-甲基-2,4-二氧代-1-苯基-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-1-氧代丁-2-基)苯甲酰胺

[0591]



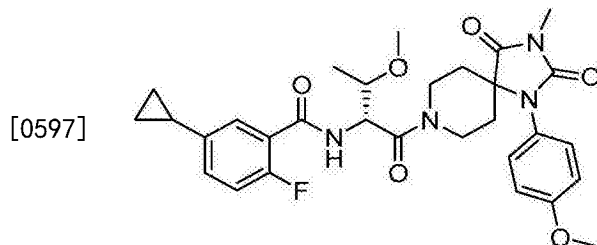
[0592] 18.5mg,产率:29%,白色固体。

[0593] LCMS (ESI) : $m/z = 531 [M+H]^+$ 。

[0594] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) : $\delta = 0.71-0.96$ (m, 6H) , $1.63-1.73$ (m, 1H) , $1.81-2.61$ (m, 4H) , 3.08 (s, 3H) , 3.47 (m, 1H) , 3.89 (m, 1H) , $4.22-4.51$ (m, 2H) , 4.71 (m, 1H) , $7.18-8.65$ (m, 8H)。

[0595] 实施例49:

[0596] 5-环丙基-2-氟-N-((2R,3R)-3-甲氧基-1-(1-(4-甲氧基苯基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-1-氧代丁-2-基)苯甲酰胺



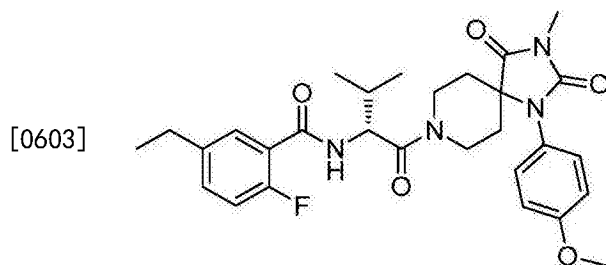
[0598] 27.2mg, 产率:31%, 白色固体。

[0599] LCMS (ESI) : $m/z = 567 [M+H]^+$ 。

[0600] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) : $\delta = 0.70-0.82$ (m, 2H) , $0.91-1.03$ (m, 4H) , $1.14-1.32$ (m, 2H) , $1.60-1.79$ (m, 1H) , $1.83-2.17$ (m, 4H) , $2.99-3.11$ (m, 3H) , $3.13-3.15$ (m, 2H) , $3.71-4.01$ (m, 6H) , 4.14 (m, 1H) , $4.47-4.49$ (m, 1H) , $5.03-5.26$ (m, 1H) , $6.95-7.01$ (m, 1H) , $7.02-7.33$ (m, 5H) , $7.50-7.71$ (m, 1H) 。

[0601] 实施例50:

[0602] (R)-5-乙基-2-氟-N-(1-(1-(4-甲氧基苯基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)苯甲酰胺



[0604] 43.7mg, 产率:68%, 白色固体。

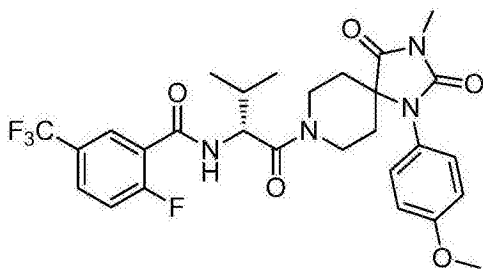
[0605] LCMS (ESI) : $m/z = 539 [M+H]^+$ 。

[0606] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) : $\delta = 0.74-1.08$ (m, 6H) , $1.21-1.38$ (m, 3H) , $1.60-1.75$ (m, 1H) , $1.78-2.25$ (m, 4H) , $2.62-2.80$ (m, 2H) , 3.08 (s, 3H) , $3.41-3.48$ (m, 1H) , $3.56-3.76$ (m, 2H) , $3.84-3.93$ (m, 1H) , $4.18-4.27$ (m, 2H) , $4.48-4.86$ (m, 2H) , $6.90-6.92$ (m, 1H) , $7.00-7.26$ (m, 4H) , 7.45 (m, 2H) 。

[0607] 实施例51:

[0608] (R)-2-氟-N-(1-(1-(4-甲氧基苯基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺

[0609]



[0610] 40.0mg, 产率:47%, 白色固体。

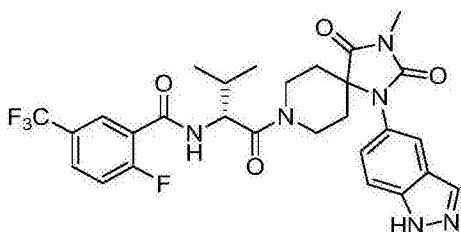
[0611] LCMS (ESI) :m/z=579 [M+H]⁺。

[0612] ¹H-NMR (400MHz, CD₃OD) :δ=0.79-1.01 (m, 6H) , 1.66-2.17 (m, 5H) , 3.06 (s, 3H) , 3.49 (m, 1H) , 3.75 (s, 2H) , 3.85 (s, 1H) , 3.94-4.22 (m, 2H) , 4.44-4.50 (m, 1H) , 4.86-4.94 (m, 1H) , 6.90-6.93 (m, 1H) , 7.13 (m, 3H) , 7.43 (m, 1H) , 7.94 (m, 2H) 。

[0613] 实施例52:

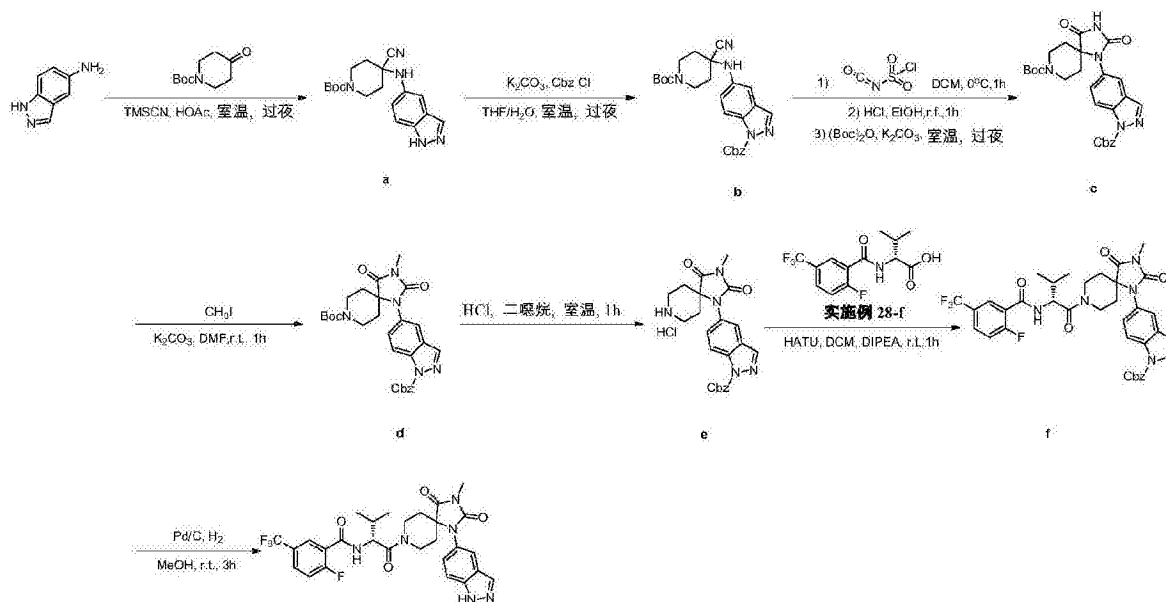
[0614] (R)-N-(1-(1-(1H-吡唑-5-基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺

[0615]



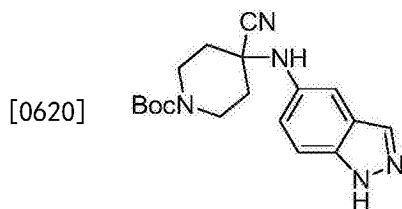
[0616] 代表性反应式:

[0617]



[0618] 代表性的一般步骤:

[0619] 4-(1H-吡唑-5-基氨基)-4-氰基哌啶-1-甲酸叔丁酯

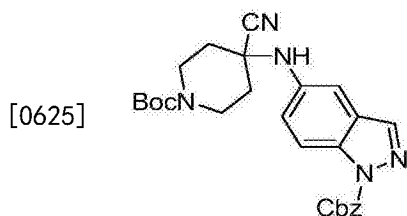


[0621] 向1H-吡唑-5-胺 (25.0g, 0.19mol) 在乙酸 (300mL) 中的溶液中加入4-氰代哌啶-1-甲酸叔丁酯 (45.0g, 0.22mol)。将所得混合物冷却至0℃并加入三甲基氰基硅烷 (37.0g, 0.37mol)。将所得溶液在室温搅拌过夜。加入饱和氯化铵水溶液 (500mL)。将所得混合物过滤并将滤饼用水 (3×50mL) 洗涤, 得到4-(1H-吡唑-5-基氨基)-4-氰基哌啶-1-甲酸叔丁酯, 其为褐色固体 (60.0g, 93%)。

[0622] LCMS (ESI) : $m/z = 342.1 [M+H]^+$ 。

[0623] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) : $\delta = 1.41$ (s, 9H), $1.76-1.85$ (m, 2H), $2.20-2.24$ (m, 2H), 3.15 (t, $J=10.8\text{Hz}$, 2H), $3.78-3.82$ (m, 2H), 5.74 (s, 1H), $6.95-7.05$ (m, 1H), $7.12-7.20$ (m, 1H), $7.29-7.42$ (m, 1H), 7.92 (s, 1H), 12.8 (br, 1H)。

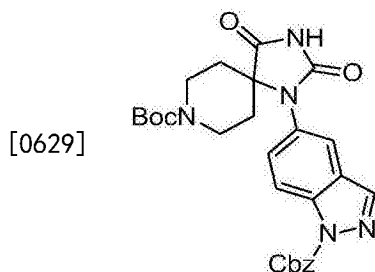
[0624] 5-((1-(叔丁氧羰基)-4-氰基哌啶-4-基)氨基)-1H-吡唑-1-甲酸苄酯



[0626] 在0℃, 向4-(1H-吡唑-5-基氨基)-4-氰基哌啶-1-甲酸叔丁酯 (60.0g, 0.18mol) 在四氢呋喃:水 (300mL, 1:1) 中的溶液中加入碳酸钾 (57.0g, 0.41mol) 和氯甲酸苄酯 (53.0g, 0.31mol)。搅拌过夜后, 将有机层分离并将水层用乙酸乙酯 (3×100mL) 萃取。将合并的层用水 (3×50mL) 和盐水 (3×50mL) 洗涤。将有机层用无水硫酸钠干燥并减压浓缩。将残余物用硅胶柱色谱纯化, 用乙酸乙酯:二氯甲烷:石油醚=1:2:2洗脱, 得到5-((1-(叔丁氧羰基)-4-氰基哌啶-4-基)氨基)-1H-吡唑-1-甲酸苄酯, 其为褐色固体 (60.0g, 70%)。

[0627] LCMS (ESI) : $m/z = 476.1 [M+H]^+$ 。

[0628] 5-(8-(叔丁氧羰基)-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-1-基)-1H-吡唑-1-甲酸苄酯



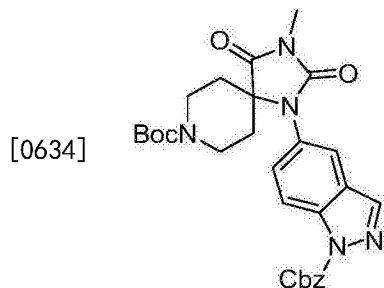
[0630] 在0℃, 向5-((1-(叔丁氧羰基)-4-氰基哌啶-4-基)氨基)-1H-吡唑-1-甲酸苄酯 (10.0g, 0.021mol) 在二氯甲烷 (200mL) 中的溶液中加入氯磺酰异氰酸酯 (20mL, 0.23mol)。在0℃搅拌30分钟, 将该反应通过加入5%盐酸水溶液 (100mL) 淬灭。将该溶剂减压除去并加入乙醇 (100mL)。将该混合物在80℃搅拌30分钟。将该溶剂减压除去并将残余物加至四氢呋喃 (20mL) 并将该pH通过加入15%碳酸钾水溶液调节至8。然后加入二碳酸二叔丁酯 (5.9g,

0.027mol) 在四氢呋喃(100mL)中。搅拌过夜后,将该溶剂减压除去并将残余物用硅胶柱色谱纯化,用二氯甲烷:甲醇=50:1洗脱,得到5-(8-(叔丁氧羰基)-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-1-基)-1H-吡唑-1-甲酸苄酯,其为黄色固体(3.0g,27%)。

[0631] LCMS (ESI) : $m/z=520.1$ $[M+H]^+$ 。

[0632] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) : $\delta=1.36$ (s, 9H) , $1.74-1.81$ (m, 2H) , $1.96-2.00$ (m, 2H) , $3.43-3.55$ (m, 2H) , 4.02 (br, 2H) , 5.56 (s, 2H) , $7.25-7.41$ (m, 5H) , $7.51-7.57$ (m, 3H) , 8.21 (s, 1H) , $8.29-8.32$ (d, 1H, $J=9.2\text{Hz}$) 。

[0633] 5-(8-(叔丁氧羰基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-1-基)-1H-吡唑-1-甲酸苄酯

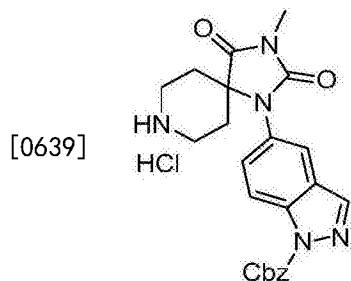


[0635] 在 0°C ,向5-(8-(叔丁氧羰基)-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-1-基)-1H-吡唑-1-甲酸苄酯(10.0g,0.019mol)在N,N-二甲基甲酰胺(100mL)中的溶液中加入碳酸钾(5.32g,0.039mol)。搅拌15分钟后,加入碘甲烷(1.58mL,0.025mol)。搅拌1小时后,将该反应通过加入冰水(50mL)淬灭。将该混合物用乙酸乙酯($3\times 50\text{mL}$)萃取并将合并的有机层用无水硫酸钠干燥并减压浓缩。将残余物用硅胶柱色谱纯化,用二氯甲烷:甲醇=40:1洗脱,得到5-(8-(叔丁氧羰基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-1-基)-1H-吡唑-1-甲酸苄酯,其为白色固体(7.5g,73%)。

[0636] LCMS (ESI) : $m/z=534.1$ $[M+H]^+$ 。

[0637] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) : $\delta=1.35$ (s, 9H) , $1.72-1.77$ (m, 4H) , $1.86-1.90$ (m, 2H) , 3.11 (s, 3H) , 3.51 (br, 2H) , $3.86-4.10$ (m, 2H) , 5.55 (s, 2H) , 7.29 (dd, 1H, $J=8.9\text{Hz}$, $J=1.9\text{Hz}$) , 7.40 (m, 3H) , 7.53 (m, 3H) , 8.20 (d, 1H, $J=0.7\text{Hz}$) , 8.28 (d, 1H, $J=8.6\text{Hz}$) 。

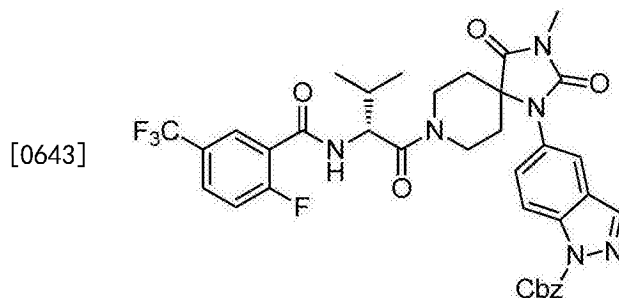
[0638] 5-(3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-1-基)-1H-吡唑-1-甲酸苄酯盐酸盐



[0640] 将5-(8-(叔丁氧羰基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-1-基)-1H-吡唑-1-甲酸苄酯(3.50g,0.00657mol)在氯化氢的二噁烷溶液(10mL,6.0M)中的溶液搅拌1小时。将该混合物过滤并将滤饼用石油醚($3\times 10\text{mL}$)洗涤,得到5-(3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-1-基)-1H-吡唑-1-甲酸苄酯盐酸盐,其为白色固体(1.98g,70%)。

[0641] LCMS (ESI) : $m/z = 434.1 [M+H]^+$ 。

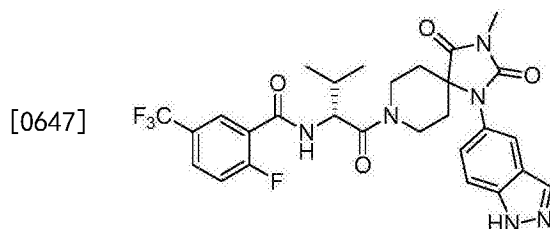
[0642] (R)-5-(8-(2-(2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺基)-3-甲基丁酰基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-1-基)-1H-吡啶-1-甲酸苄酯



[0644] 向5-(3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-1-基)-1H-吡啶-1-甲酸苄酯盐酸盐(5.0g,0.011mol)在二氯甲烷(100mL)中的溶液中连续加入(R)-2-(2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺基)-3-甲基丁酸(如在实施例26-f所述制备)(2.9g,0.0094mol)、1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓-3-氧化物六氟磷酸盐(HATU)(5.33g,0.01406mol)、N,N-二异丙基乙胺(3.0g,0.024mol)。将该反应搅拌2小时,然后用冰水(10mL)淬灭。将该混合物用乙酸乙酯(3×50mL)萃取并将合并的有机层用无水硫酸钠干燥并减压浓缩。将残余物用制备型-TLC纯化,使用二氯甲烷:甲醇=15:1洗脱,得到(R)-5-(8-(2-(2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺基)-3-甲基丁酰基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-1-基)-1H-吡啶-1-甲酸苄酯,其为白色固体(5.1g,76%)。

[0645] LCMS (ESI) : $m/z = 723.0 [M+H]^+$ 。

[0646] (R)-N-(1-(1-(1H-吡啶-5-基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺



[0648] 将(R)-5-(8-(2-(2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺基)-3-甲基丁酰基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-1-基)-1H-吡啶-1-甲酸苄酯(350mg,0.48mmol)和钯/炭(50mg,5%)在甲醇(50mL)中的混合物在氢气氛下搅拌3小时。将所得混合物过滤并将该滤饼用甲醇(5×10mL)洗涤。将滤液减压浓缩。将残余物用制备型-HPLC(乙腈和水,乙腈从5%至60%)纯化,得到(R)-N-(1-(1-(1H-吡啶-5-基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺,其为白色固体(78mg,27%)。

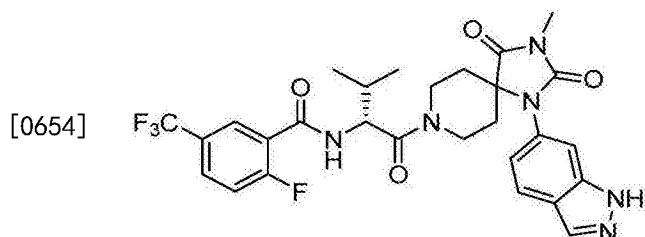
[0649] LCMS (ESI) : $m/z = 589.2 [M+H]^+$ 。

[0650] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) : $\delta = 0.67-0.99$ (m, 6H) , $1.74-2.26$ (m, 5H) , 3.11 (s, 3H) , $3.48-3.54$ (m, 1H) , $3.94-4.00$ (m, 1H) , $4.18-4.52$ (m, 2H) , $4.80-4.84$ (m, 1H) , $7.16-7.68$ (m, 3H) , $7.75-7.87$ (m, 2H) , $7.87-8.15$ (m, 1H) , $8.46-8.51$ (m, 1H) 。

[0651] 以下22个化合物根据上述一般步骤合成:

[0652] 实施例53:

[0653] (R)-N-(1-(1-(1H-吡唑-6-基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺



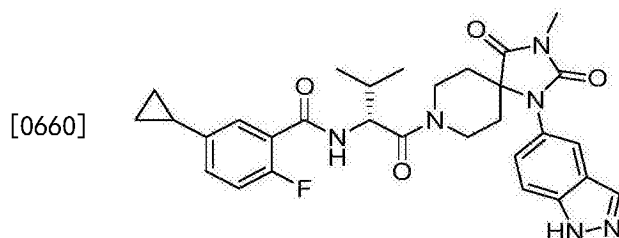
[0655] 73.2mg, 产率:30%, 白色固体。

[0656] LCMS (ESI) : $m/z=589.0$ $[M+H]^+$ 。

[0657] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) : $\delta=0.79-1.04$ (m, 6H) , $1.84-2.13$ (m, 5H) , 3.18 (s, 3H) , $3.48-3.54$ (m, 1H) , $4.02-4.06$ (m, 2H) , $4.60-4.64$ (m, 1H) , $4.97-5.01$ (m, 1H) , $6.91-6.96$ (m, 1H) , $7.15-7.24$ (m, 1H) , $7.42-8.01$ (m, 4H) , $8.13-8.34$ (m, 1H) 。

[0658] 实施例54:

[0659] (R)-N-(1-(1-(1H-吡唑-5-基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-5-环丙基-2-氟苯甲酰胺



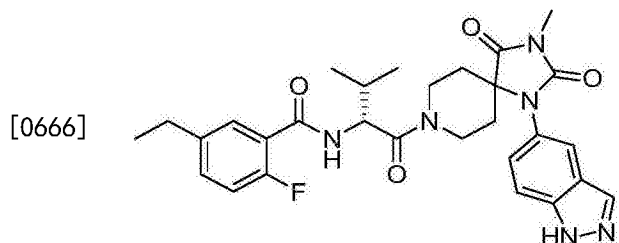
[0661] 29.7mg, 产率:37%, 白色固体。

[0662] LCMS (ESI) : $m/z=561.2$ $[M+H]^+$ 。

[0663] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) : $\delta=0.63-1.00$ (m, 10H) , $1.72-2.25$ (m, 6H) , 3.11 (s, 3H) , $3.47-3.53$ (m, 1H) , $3.93-3.99$ (m, 1H) , $4.16-4.51$ (m, 2H) , $4.80-4.82$ (m, 1H) , $6.89-7.11$ (m, 1H) , $7.17-7.30$ (m, 2H) , $7.40-7.53$ (m, 1H) , $7.65-7.67$ (m, 1H) , $7.77-8.03$ (m, 1H) , $8.10-8.15$ (m, 1H) 。

[0664] 实施例55:

[0665] (R)-N-(1-(1-(1H-吡唑-5-基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-5-乙基-2-氟苯甲酰胺



[0667] 29.4mg, 产率:46%, 白色固体。

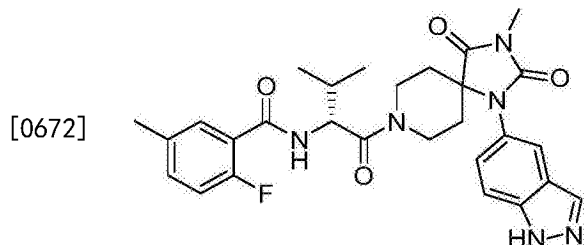
[0668] LCMS (ESI) : $m/z=549.2$ $[M+H]^+$ 。

[0669] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) : $\delta=0.67-1.04$ (m, 6H) , $1.18-1.31$ (m, 3H) , $1.73-2.25$ (m,

5H), 2.58-2.70 (m, 2H), 3.10 (s, 3H), 3.47-3.50 (m, 1H), 3.93-3.99 (m, 1H), 4.16-4.51 (m, 2H), 4.81-4.88 (m, 1H), 6.90-6.94 (m, 1H), 7.09-7.17 (m, 1H), 7.24-7.35 (m, 2H), 7.51-7.56 (m, 1H), 7.65-7.77 (m, 1H), 8.03-8.15 (m, 1H)。

[0670] 实施例56:

[0671] (R)-N-(1-(1-(1H-吡唑-5-基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-2-氟-5-甲基苯甲酰胺



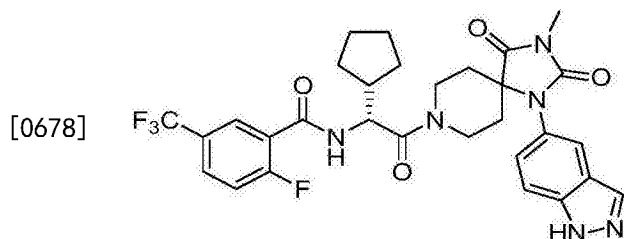
[0673] 25.2mg, 产率:39%, 白色固体。

[0674] LCMS (ESI) :m/z=535.2 [M+H]⁺。

[0675] ¹H-NMR (400MHz, CD₃OD) :δ=0.66-0.97 (m, 6H), 1.72-2.34 (m, 8H), 3.10 (s, 3H), 3.45-3.54 (m, 1H), 3.92-3.98 (m, 1H), 4.25-4.50 (m, 2H), 4.80-4.82 (m, 1H), 6.86-7.09 (m, 1H), 7.17-7.28 (m, 3H), 7.50-7.52 (m, 1H), 7.64-7.76 (m, 1H), 8.04-8.15 (m, 1H)。

[0676] 实施例57:

[0677] (R)-N-(2-(1-(1H-吡唑-5-基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-1-环戊基-2-氧代乙基)-2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺



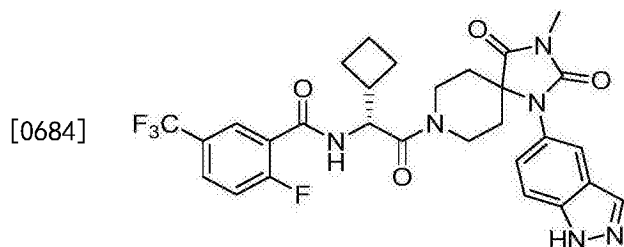
[0679] 33.7mg, 产率:41%, 白色固体。

[0680] LCMS (ESI) :m/z=615.2 [M+H]⁺。

[0681] ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) :δ=1.23-1.96 (m, 10H), 2.09-2.23 (m, 2H), 2.34-2.40 (m, 1H), 3.10 (s, 3H), 3.48-3.54 (m, 1H), 3.92-4.00 (m, 1H), 4.30-4.33 (m, 1H), 4.47-4.51 (m, 1H), 4.83-4.84 (m, 1H), 7.14-7.30 (m, 2H), 7.39-7.52 (m, 1H), 7.66-7.68 (m, 1H), 7.74-7.86 (m, 2H), 7.96-8.15 (m, 1H)。

[0682] 实施例58:

[0683] (R)-N-(2-(1-(1H-吡唑-5-基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-1-环丁基-2-氧代乙基)-2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺



[0685] 33.6mg,产率:41%,白色固体。

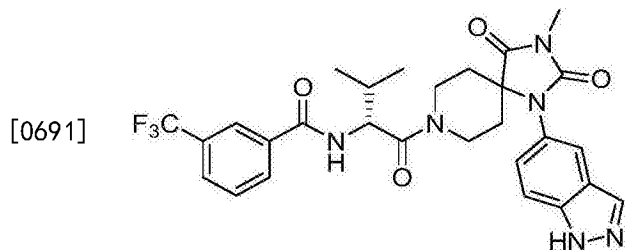
[0686] LCMS (ESI) : $m/z=601.2[M+H]^+$ 。

[0687] 1H -NMR (400MHz, $CDCl_3$) : $\delta=1.58-1.88$ (m, 10H) , $2.54-2.77$ (m, 1H) , 3.18 (s, 3H) , $3.48-3.54$ (m, 1H) , $3.92-4.09$ (m, 2H) , $4.48-4.61$ (m, 1H) , $5.09-5.12$ (m, 1H) , $7.00-7.35$ (m, 3H) , $7.44-7.62$ (m, 2H) , $7.71-7.74$ (m, 1H) , $7.98-8.08$ (m, 1H) 。

[0688] 实施例59:

[0689] (R)-N-(1-(1-(1H-吡唑-5-基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

[0690] (该化合物作为实施例57的脱氯副产物得到)



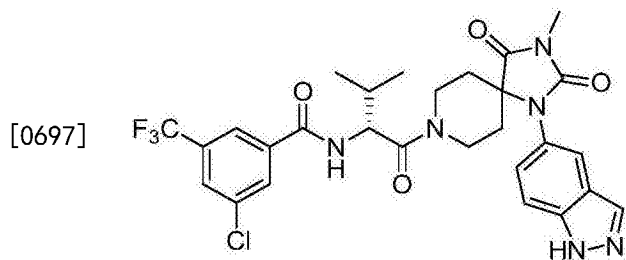
[0692] 6.9mg,产率:11%,白色固体。

[0693] LCMS (ESI) : $m/z=571.2[M+H]^+$ 。

[0694] 1H -NMR (400MHz, CD_3OD) : $\delta=0.61-0.62$ (m, 1H) , $0.86-0.88$ (m, 1H) , $0.94-1.09$ (m, 4H) , $1.75-2.25$ (m, 5H) , 3.10 (s, 3H) , $3.46-3.53$ (m, 1H) , $3.92-3.99$ (m, 1H) , $4.42-4.52$ (m, 2H) , $4.74-4.78$ (m, 1H) , $7.15-7.29$ (m, 1H) , $7.47-7.51$ (m, 1H) , $7.58-7.67$ (m, 2H) , $7.77-7.96$ (m, 2H) , $8.01-8.18$ (m, 2H) 。

[0695] 实施例60:

[0696] (R)-N-(1-(1-(1H-吡唑-5-基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-3-氯-5-(三氟甲基)苯甲酰胺



[0698] 8.8mg,产率:14%,白色固体。

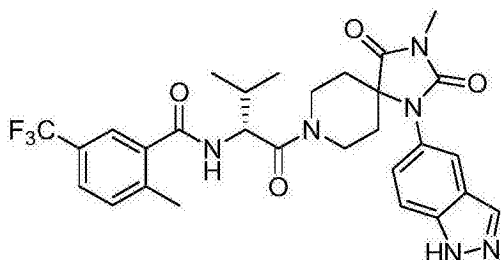
[0699] LCMS (ESI) : $m/z=605.2[M+H]^+$ 。

[0700] 1H -NMR (400MHz, CD_3OD) : $\delta=0.85-0.87$ (m, 1H) , $0.95-0.99$ (m, 4H) , $1.06-1.08$ (m, 1H) , $1.70-1.78$ (m, 1H) , $1.89-1.99$ (m, 1H) , $2.07-2.34$ (m, 3H) , 3.10 (s, 3H) , $3.50-3.54$ (m, 1H) , $3.91-3.99$ (m, 1H) , $4.23-4.52$ (m, 2H) , $4.74-4.77$ (m, 1H) , $7.14-7.17$ (m, 1H) , $7.48-7.50$ (m, 1H) , $7.64-7.65$ (m, 1H) , $7.77-7.89$ (m, 3H) , $7.97-7.98$ (m, 1H) , $8.07-8.15$ (m, 1H) 。

[0701] 实施例61:

[0702] (R)-N-(1-(1-(1H-吡唑-5-基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-2-甲基-5-(三氟甲基)苯甲酰胺

[0703]



[0704] 22.0mg, 产率:54%, 白色固体。

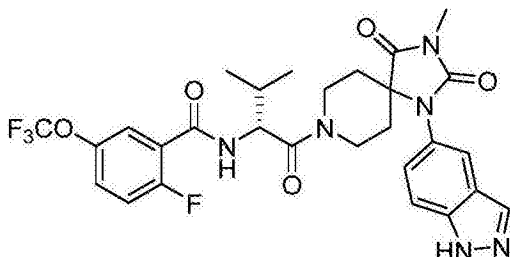
[0705] LCMS (ESI) :m/z=585.2 [M+H]⁺。

[0706] ¹H-NMR (400MHz, CD₃OD) :δ=0.58-1.10 (m, 6H) , 1.70-1.89 (m, 3H) , 2.10-2.12 (m, 4H) , 2.34-2.43 (m, 1H) , 3.12 (s, 3H) , 3.51-3.54 (m, 1H) , 3.98-4.00 (m, 1H) , 4.17-4.62 (m, 2H) , 4.78-4.82 (m, 1H) , 7.17-7.25 (m, 2H) , 7.40-7.44 (m, 1H) , 7.50-7.84 (m, 3H) , 8.00-8.10 (m, 1H) 。

[0707] 实施例62:

[0708] (R)-N-(1-(1-(1H-吡唑-5-基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-2-氟-5-(三氟甲氧基)苯甲酰胺

[0709]



[0710] 18.4mg, 产率:28%, 白色固体。

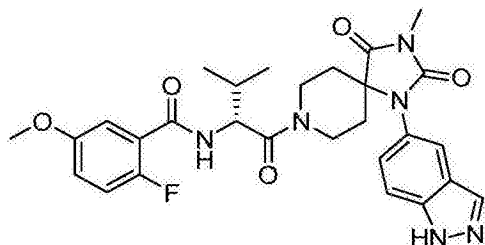
[0711] LCMS (ESI) :m/z=605.2 [M+H]⁺。

[0712] ¹H-NMR (400MHz, CD₃OD) :δ=0.67-0.97 (m, 6H) , 1.71-2.12 (m, 5H) , 3.10 (s, 3H) , 3.47-3.50 (m, 1H) , 3.91-3.96 (m, 1H) , 4.15-4.23 (m, 1H) , 4.38-4.48 (m, 1H) , 4.81-4.83 (m, 1H) , 7.07-7.41 (m, 6H) , 8.03-8.15 (m, 1H) 。

[0713] 实施例63:

[0714] (R)-N-(1-(1-(1H-吡唑-5-基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-2-氟-5-甲氧基苯甲酰胺

[0715]



[0716] 22.2mg, 产率:34%, 白色固体。

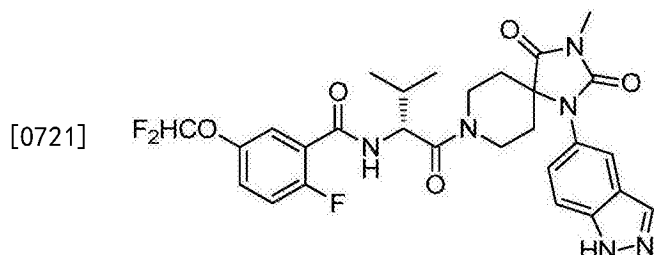
[0717] LCMS (ESI) :m/z=551.2 [M+H]⁺。

[0718] ¹H-NMR (400MHz, CD₃OD) :δ=0.67-0.68 (m, 1H) , 0.80-0.82 (m, 1H) , 0.95-0.97 (m, 4H) , 1.72-1.79 (m, 1H) , 1.88-1.92 (m, 1H) , 2.07-2.23 (m, 3H) , 3.10 (s, 3H) , 3.46-3.52 (m, 1H) , 3.76-3.80 (m, 3H) , 3.92-3.98 (m, 1H) , 4.15-4.27 (m, 1H) , 4.37-4.51 (m, 1H) , 4.81-4.83

(m, 1H), 6.90–7.28 (m, 4H), 7.50–7.66 (m, 1H), 7.64–7.76 (m, 1H), 8.03–8.15 (m, 1H)。

[0719] 实施例64:

[0720] (R)-N-(1-(1-(1H-吡唑-5-基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-5-(二氟甲氧基)-2-氟苯甲酰胺



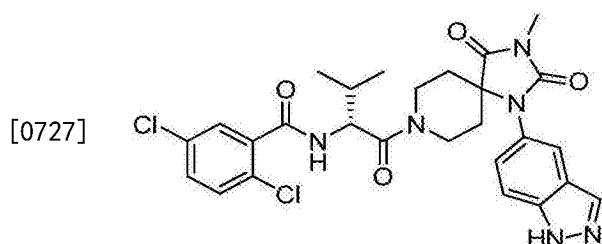
[0722] 3.5mg, 6.7%产率, 白色固体。

[0723] LCMS (ESI) :m/z=507.2 [M+H]⁺。

[0724] ¹H-NMR (400MHz, CD₃OD) :δ=0.67–0.98 (m, 6H), 1.73–1.79 (m, 1H), 1.88–1.91 (m, 1H), 1.95–2.09 (m, 3H), 3.33 (s, 1H), 3.11 (s, 2H), 3.48–3.54 (m, 1H), 3.93–3.96 (m, 1H), 4.16–4.28 (m, 1H), 4.37–4.52 (m, 1H), 4.79–4.88 (m, 1H), 6.63–6.81 (m, 1H), 6.99–7.06 (m, 1H), 7.21–7.32 (m, 2H), 7.48–7.55 (m, 1H), 7.68–7.78 (m, 1H), 8.03–8.15 (m, 1H), 8.26–8.31 (m, 1H)。

[0725] 实施例65:

[0726] (R)-N-(1-(1-(1H-吡唑-5-基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-2,5-二氯苯甲酰胺



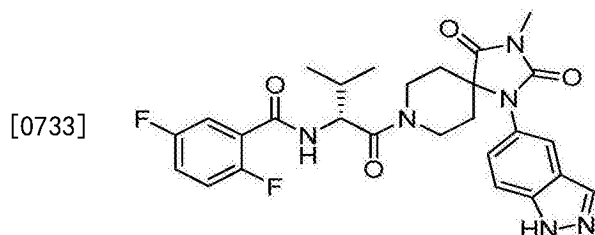
[0728] 41.2mg, 29%产率, 白色固体。

[0729] LCMS (ESI) :m/z=571.1, 573.1 [M+H]⁺。

[0730] ¹H-NMR (400MHz, CD₃OD) :δ=0.63–1.00 (m, 6H), 1.68–2.23 (m, 5H), 3.10 (s, 3H), 3.32–3.51 (m, 1H), 3.92–3.98 (m, 1H), 4.17–4.50 (m, 2H), 4.72–4.77 (m, 1H), 7.14–7.21 (m, 2H), 7.26–7.35 (m, 1H), 7.43–7.46 (m, 1H), 7.53–7.76 (m, 2H), 8.03–8.15 (m, 1H)。

[0731] 实施例66:

[0732] (R)-N-(1-(1-(1H-吡唑-5-基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-2,5-二氟苯甲酰胺



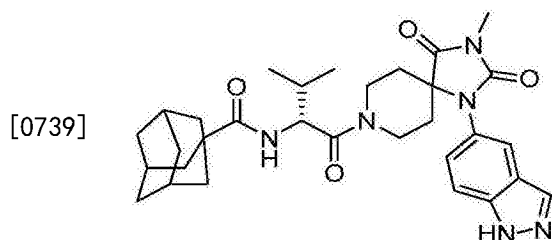
[0734] 20.9mg, 31.3%产率, 白色固体。

[0735] LCMS (ESI) :m/z=539.1 [M+H]⁺。

[0736] ¹H-NMR (400MHz, CD₃OD) :δ=0.67-0.98 (m, 6H) , 1.72-1.80 (m, 1H) , 1.88-1.95 (m, 1H) , 2.08-2.24 (m, 3H) , 3.10 (s, 1H) , 3.46-3.53 (m, 1H) , 4.15-4.29 (m, 1H) , 4.48-4.52 (m, 1H) , 4.80-4.81 (m, 1H) , 4.90-4.91 (m, 1H) , 7.00-7.07 (m, 4H) , 7.65-7.74 (m, 1H) , 8.03-8.15 (m, 2H) 。

[0737] 实施例67:

[0738] (R)-N-(1-(1-(1H-吡唑-5-基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-1-金刚烷甲酰胺



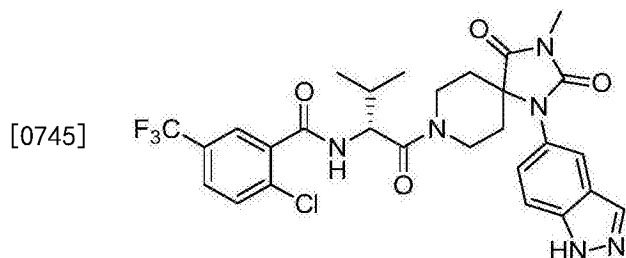
[0740] 2.5mg, 10.3%产率, 白色固体。

[0741] LCMS (ESI) :m/z=561.3 [M+H]⁺。

[0742] ¹H-NMR (400MHz, CD₃OD) :δ=0.58-0.88 (m, 6H) , 1.45-1.92 (m, 20H) , 3.32 (s, 3H) , 3.43-3.53 (m, 1H) , 3.85-3.93 (m, 1H) , 4.05-4.25 (m, 1H) , 4.38-4.55 (m, 1H) , 4.84-4.88 (m, 1H) , 7.00-7.12 (m, 1H) , 7.22-7.29 (m, 1H) , 7.62-7.67 (m, 1H) , 8.13-8.14 (m, 1H) 。

[0743] 实施例68:

[0744] (R)-N-(1-(1-(1H-吡唑-5-基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-2-氯-5-(三氟甲基)苯甲酰胺



[0746] 50mg, 67%产率, 白色固体。

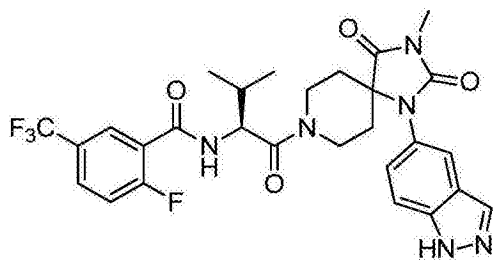
[0747] LCMS (ESI) :m/z=605.1, 607.1 [M+H]⁺。

[0748] ¹H-NMR (400MHz, CD₃OD) :δ=0.99-0.66 (m, 6H) , 1.71-1.80 (m, 1H) , 2.00-2.28 (m, 4H) , 3.12 (s, 3H) , 3.48-3.58 (m, 1H) , 3.94-4.05 (m, 1H) , 4.34-4.54 (m, 2H) , 4.74-4.82 (m, 1H) , 7.18-7.34 (m, 1H) , 7.40-7.45 (m, 1H) , 7.68-7.78 (m, 3H) , 8.00-8.16 (m, 1H) 。

[0749] 实施例69:

[0750] (S)-N-(1-(1-(1H-吡唑-5-基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺

[0751]



[0752] 81.1mg, 57% 产率, 白色固体。

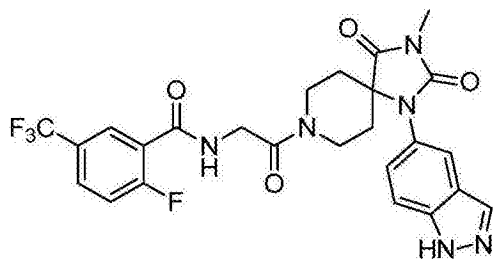
[0753] LCMS (ESI) : $m/z = 589.2 [M+H]^+$ 。

[0754] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) : $\delta = 0.67-0.99$ (m, 6H) , $1.74-2.16$ (m, 5H) , 3.11 (s, 3H) , $3.48-3.55$ (m, 1H) , $3.94-4.52$ (m, 3H) , $4.81-4.89$ (m, 1H) , $7.16-7.21$ (m, 1H) , $7.28-7.41$ (m, 1H) , $7.52-7.54$ (m, 1H) , $7.66-7.68$ (m, 1H) , $7.76-7.87$ (m, 2H) , $7.99-8.02$ (m, 1H) 。

[0755] 实施例70:

[0756] N-(2-(1-(1H-吡唑-5-基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-2-氧代乙基)-2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺

[0757]



[0758] 14.9mg, 15% 产率, 白色固体。

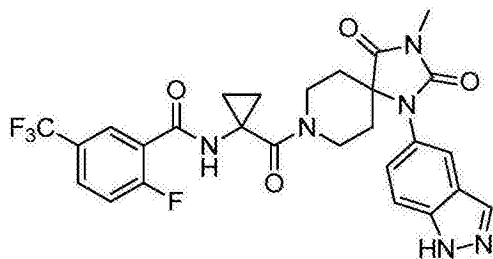
[0759] LCMS (ESI) : $m/z = 547.1 [M+H]^+$ 。

[0760] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) : $\delta = 1.80-2.13$ (m, 5H) , 3.10 (s, 3H) , $3.42-3.61$ (m, 1H) , $3.83-3.91$ (m, 2H) , $4.21-4.23$ (m, 2H) , $4.39-4.49$ (m, 1H) , $7.20-7.23$ (m, 1H) , $7.34-7.40$ (m, 1H) , $7.60-7.63$ (m, 1H) , $7.71-7.72$ (m, 1H) , $7.82-7.83$ (m, 1H) , $8.09-8.11$ (m, 2H) 。

[0761] 实施例71:

[0762] N-(1-(1-(1H-吡唑-5-基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-羰基)环丙基)-2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺

[0763]



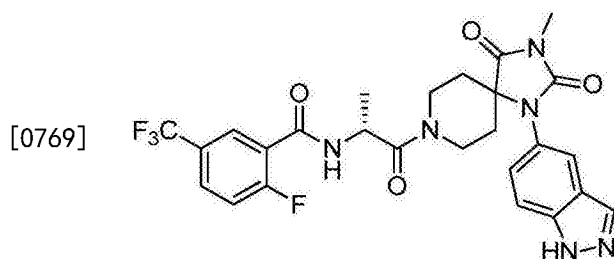
[0764] 36.8mg, 11% 产率, 白色固体。

[0765] LCMS (ESI) : $m/z = 573.2 [M+H]^+$ 。

[0766] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) : $\delta = 1.26-1.36$ (m, 4H) , $1.76-1.84$ (m, 2H) , $2.10-2.13$ (m, 2H) , 3.10 (s, 3H) , $3.59-3.80$ (m, 2H) , $4.31-4.35$ (m, 2H) , $7.15-7.22$ (m, 2H) , $7.48-7.50$ (m, 1H) , $7.64-7.65$ (m, 1H) , $7.76-7.83$ (m, 2H) , 8.01 (s, 1H) 。

[0767] 实施例72:

[0768] (R)-N-(1-(1-(1H-吡唑-5-基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-1-氧代丙-2-基)-2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺



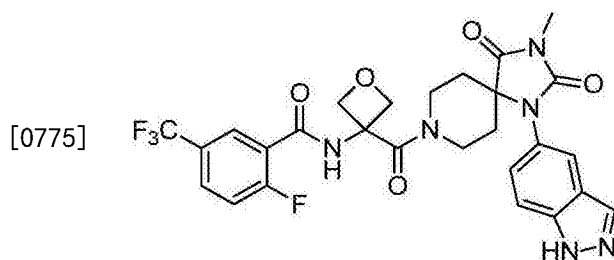
[0770] 22.2mg, 14% 产率, 白色固体。

[0771] LCMS (ESI) : $m/z = 561.1 [M+H]^+$ 。

[0772] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) : $\delta = 1.23-1.37$ (m, 3H), $1.78-2.13$ (m, 4H), 3.11 (s, 3H), $3.50-3.53$ (m, 1H), $3.96-4.08$ (m, 2H), $4.46-4.49$ (m, 1H), $5.02-5.04$ (m, 1H), $7.22-7.29$ (m, 1H), $7.41-7.59$ (m, 1H), $7.71-7.78$ (m, 1H), $7.86-7.91$ (m, 2H), $8.07-8.15$ (m, 2H)。

[0773] 实施例73:

[0774] N-(3-(1-(1H-吡唑-5-基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-羰基)氧杂环丁烷-3-基)-2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺



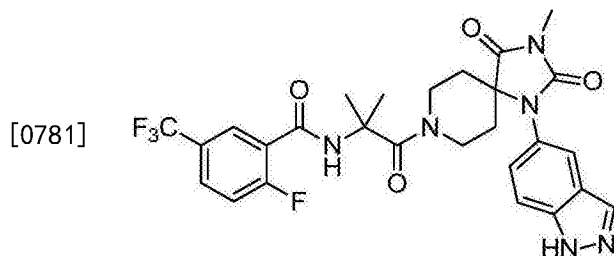
[0776] 4.8mg, 6% 产率, 黄色固体。

[0777] LRMS $m/z = 588 [M+H]^+$ 。

[0778] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : $\delta = 8.61$ (s, 1H), 8.51 (d, $J = 8.7\text{Hz}$, 1H), 8.27 (d, $J = 3.7\text{Hz}$, 1H), $8.15-8.09$ (m, 1H), 7.94 (d, $J = 1.4\text{Hz}$, 1H), 7.71 (t, $J = 9.0\text{Hz}$, 1H), 7.65 (dd, $J = 8.7, 1.9\text{Hz}$, 1H), 4.76 (dd, $J = 16.3, 6.0\text{Hz}$, 2H), 4.29 (dd, $J = 28.0, 6.2\text{Hz}$, 2H), $3.64-3.44$ (m, 2H), 3.28 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), $2.21-2.08$ (m, 2H), $1.79-1.58$ (m, 2H)。

[0779] 实施例74:

[0780] N-(1-(1-(1H-吡唑-5-基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基)-2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺



[0782] 23.8mg, 14% 产率, 白色固体。

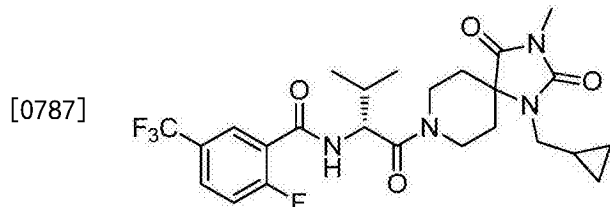
[0783] LCMS (ESI) : $m/z = 597.1 [M+Na]^+$ 。

[0784] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) : $\delta = 1.47$ (s, 6H), $1.68-1.84$ (m, 2H), $2.01-2.05$ (m, 2H),

3.06 (s, 3H), 3.55–3.87 (br, 2H), 4.39–4.50 (m, 2H), 7.03–7.06 (m, 1H), 7.29–7.42 (m, 2H), 7.53–7.54 (m, 1H), 7.67–7.69 (m, 1H), 7.81–7.84 (m, 1H), 7.93–7.94 (m, 1H)。

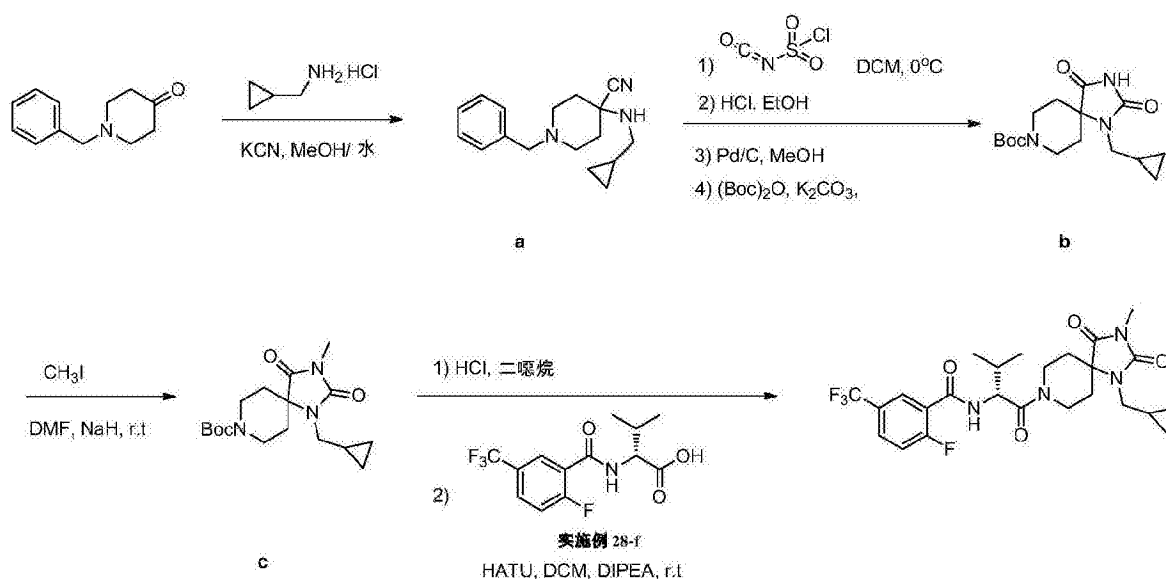
[0785] 实施例75:

[0786] (R)-N-(1-(1-(环丙基甲基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺



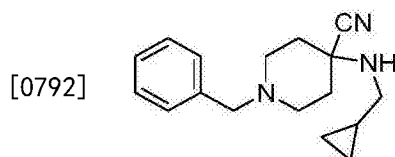
[0788] 代表性反应式:

[0789]



[0790] 代表性的一般步骤:

[0791] 1-苄基-4-(环丙基甲基氨基)哌啶-4-甲腈

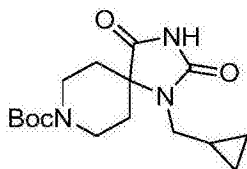


[0793] 向环丙基甲胺盐酸盐(500mg, 4.7mmol)在甲醇:水(9:1, 50mL)中的混合物中加入1-苄基哌啶-4-酮(700mg, 3.7mmol)和氰化钾(200mg, 3.0mmol)。将所得混合物搅拌过夜。将该反应用碳酸钾水溶液(10%, 30mL)淬灭。将所得混合物用乙酸乙酯(3×100mL)萃取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥。将该溶剂减压除去并将残余物用硅胶柱色谱纯化, 用二氯甲烷:甲醇=10:1洗脱, 得到1-苄基-4-(环丙基甲基氨基)哌啶-4-甲腈, 其为黄色油状物(450mg, 粗品), 将其直接使用而无需任何进一步纯化。

[0794] LCMS (ESI): $m/z = 377.2 [M+H]^+$ 。

[0795] 1-(环丙基甲基)-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯

[0796]

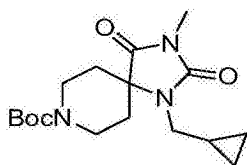


[0797] 在0℃,向1-苄基-4-(环丙基甲基氨基)哌啶-4-甲腈(450mg,粗品)在二氯甲烷中的溶液中加入氯磺酰异氰酸酯(300mg,2.11mmol)。在0℃搅拌30分钟后,将该反应用5%盐酸水溶液(5mL)淬灭。将该溶剂减压除去并加入乙醇(10mL)。将该混合物在80℃搅拌30分钟。将该溶剂减压除去。将残余物溶于甲醇。搅拌5分钟后,加入5%钯/炭(150mg,含50%水)。将所得混合物在氢气氛下搅拌1小时。将该催化剂通过过滤除去并将滤液减压浓缩。将残余物加至四氢呋喃(20mL)中并将pH通过加入碳酸钾水溶液(15%)调节至8。然后加入二碳酸二叔丁酯(300mg,1.37mmol)在四氢呋喃(20mL)中。搅拌过夜后,将该溶剂减压除去并将残余物用硅胶柱色谱纯化,用二氯甲烷:甲醇=10:1洗脱,得到1-(环丙基甲基)-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯,其为黄色油状物(200mg,13%,经两步)。

[0798] LCMS (ESI) :m/z=324.2[M+H]⁺。

[0799] 1-(环丙基甲基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯

[0800]



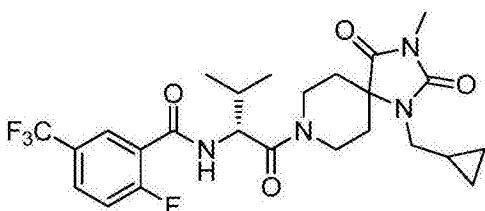
[0801] 在0℃,向1-(环丙基甲基)-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯(200mg,0.61mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(2mL)中的溶液中加入氢化钠(50mg,60%在油中,1.30mmol)。搅拌15分钟后,加入碘甲烷(100mg,0.74mmol)。将所得混合物在室温搅拌15分钟并将该反应用冰水(10mL)淬灭。将该混合物用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥并减压浓缩。将残余物用制备型-HPLC(乙腈和水,乙腈从5%至50%)纯化,得到1-(环丙基甲基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯,其为白色固体(110mg,52%)。

[0802] LCMS (ESI) :m/z=338.2[M+H]⁺。

[0803] ¹H-NMR(300MHz,CDCl₃):δ=0.29-0.35(m,2H),0.46-0.57(m,2H),1.45(s,9H),1.56-1.69(m,3H),1.83-1.94(m,2H),2.98(s,3H),3.08(d,J=6.9Hz,2H),3.37-3.56(m,2H),3.96-4.12(m,2H)。

[0804] (R)-N-(1-(1-(环丙基甲基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺

[0805]



[0806] 将1-(环丙基甲基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯(110mg,0.35mmol)在氯化氢的二噁烷溶液(6.0M,10mL)中的溶液搅拌30分钟。将该溶剂减压除去。向该残余物中加入二氯甲烷(5mL)、(R)-2-(2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺基)-3-

甲基丁酸(如在实施例28-f所述制备)(100mg,0.34mmol)、1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓-3-氧化物六氟磷酸盐(HATU)(150mg,0.39mmol)和N,N-二异丙基乙胺(150mg,1.16mmol)。将所得混合物在室温搅拌2小时,然后将该反应用冰水(5mL)淬灭。将该混合物用乙酸乙酯(3×10mL)萃取并将合并的有机层用无水硫酸钠干燥并减压浓缩。将残余物用制备型-TLC纯化,使用二氯甲烷:甲醇=15:1洗脱,得到(R)-N-(1-(1-(环丙基甲基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺,其为白色固体(44.6mg,24%)。

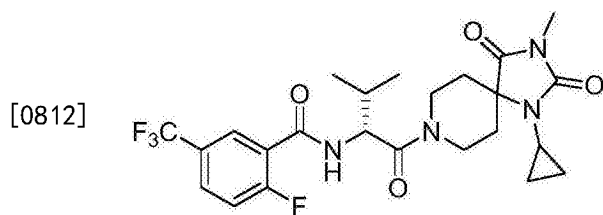
[0807] LCMS (ESI) :m/z=527.2[M+H]⁺。

[0808] ¹H-NMR (400MHz, CD₃OD) :δ=0.29-0.33 (m, 2H) , 0.46-0.54 (m, 3H) , 1.04-1.11 (m, 6H) , 1.75-1.84 (m, 2H) , 1.95-2.05 (m, 1H) , 2.15-2.19 (m, 1H) , 2.35-2.41 (m, 1H) , 3.01 (s, 3H) , 3.17-3.20 (m, 2H) , 3.42-3.48 (m, 1H) , 3.92-3.95 (m, 1H) , 4.11-4.33 (m, 1H) , 4.57-4.60 (m, 1H) , 4.90-4.95 (m, 1H) , 7.41-7.48 (m, 1H) , 7.91 (s, 1H) , 8.04-8.06 (m, 1H) , 8.56 (s, 1H) 。

[0809] 以下5个化合物根据上述一般步骤合成:

[0810] 实施例76:

[0811] (R)-N-(1-(1-(环丙基-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺



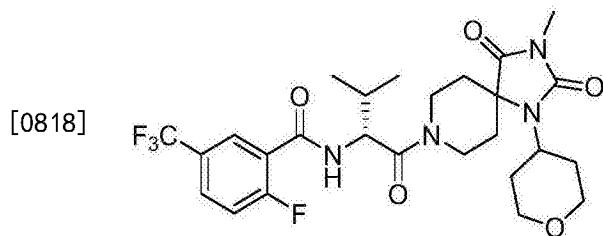
[0813] 137.2mg,产率:12%,白色固体。

[0814] LCMS (ESI) :m/z=513.1[M+H]⁺。

[0815] ¹H-NMR (400MHz, CD₃OD) :δ=0.78-0.91 (m, 4H) , 1.03-1.11 (m, 6H) , 1.80-1.97 (m, 2H) , 2.14-2.48 (m, 4H) , 2.97 (s, 3H) , 3.46-3.52 (m, 1H) , 3.93-3.99 (m, 1H) , 4.32-4.34 (m, 1H) , 4.57-4.61 (m, 1H) , 4.95-5.01 (m, 1H) , 7.45-7.50 (m, 1H) , 7.89-7.90 (m, 1H) , 8.03-8.05 (m, 1H) , 8.60 (m, 1H) 。

[0816] 实施例77:

[0817] (R)-2-氟-N-(3-甲基-1-(3-甲基-2,4-二氧代-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-1-氧代丁-2-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺



[0819] 7.8mg,产率:4%,白色固体。

[0820] LCMS (ESI) :m/z=557.2[M+H]⁺。

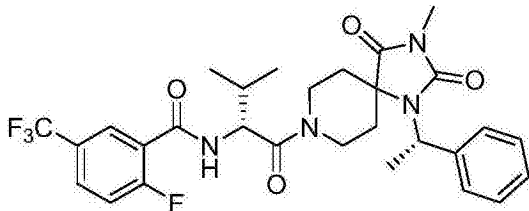
[0821] ¹H-NMR (400MHz, CD₃OD) :δ=1.05-1.12 (m, 6H) , 1.47-1.57 (m, 2H) , 1.75-2.02 (m, 3H) , 2.12-2.28 (m, 1H) , 2.37-2.68 (m, 3H) , 2.96 (s, 3H) , 3.50-3.53 (m, 4H) , 3.88-4.06 (m,

3H), 4.28-4.36 (m, 1H), 4.54-4.66 (m, 1H), 4.87-5.00 (m, 1H), 7.47-7.60 (m, 1H), 7.90-7.92 (m, 1H), 7.95-7.89 (m, 1H)。

[0822] 实施例78:

[0823] 2-氟-N-((R)-3-甲基-1-(3-甲基-2,4-二氧化-1-((S)-1-苯基乙基)-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-1-氧代丁-2-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺

[0824]



[0825] 45.0mg, 产率:36%, 白色固体。

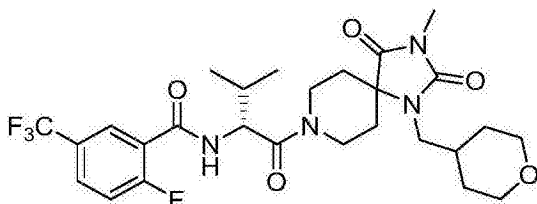
[0826] LCMS (ESI) :m/z=577.2 [M+H]⁺。

[0827] ¹H-NMR (400MHz, CD₃OD) :δ=1.02-1.15 (m, 6H), 1.77-2.23 (m, 8H), 3.00 (s, 3H), 3.41-3.47 (m, 1H), 3.91-3.97 (m, 1H), 4.29-4.32 (m, 1H), 4.49-4.68 (m, 2H), 4.87-4.94 (m, 1H), 7.21-7.50 (m, 5H), 7.88-8.08 (m, 2H), 8.47-8.59 (m, 1H)。

[0828] 实施例79:

[0829] (R)-2-氟-N-(3-甲基-1-(3-甲基-2,4-二氧化-1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-1-氧代丁-2-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺

[0830]



[0831] 71.7mg, 产率:42%, 白色固体。

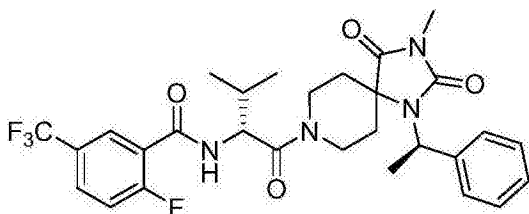
[0832] LCMS (ESI) :m/z=571.2 [M+H]⁺。

[0833] ¹H-NMR (400MHz, CD₃OD) :δ=1.04-1.11 (m, 6H), 1.12-1.14 (m, 1H), 1.27-1.30 (m, 2H), 1.61-1.67 (m, 2H), 1.17-2.08 (m, 5H), 2.37-2.44 (m, 1H), 2.99 (s, 3H), 3.12-3.17 (m, 2H), 3.30-3.46 (m, 2H), 3.90-3.97 (m, 3H), 4.30-4.33 (m, 1H), 4.58-4.61 (m, 1H), 4.96-4.98 (m, 2H), 7.45-7.50 (m, 1H), 7.09-7.92 (m, 1H), 8.06-8.07 (m, 1H)。

[0834] 实施例80:

[0835] 2-氟-N-((R)-3-甲基-1-(3-甲基-2,4-二氧化-1-((R)-1-苯基乙基)-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-1-氧代丁-2-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺

[0836]



[0837] 16.0mg, 产率:14%, 白色固体。

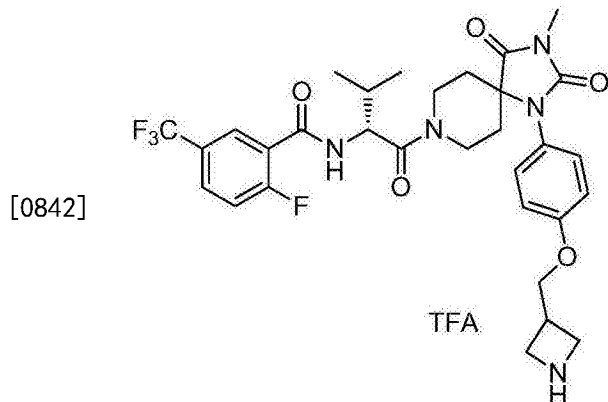
[0838] LCMS (ESI) :m/z=577.2 [M+H]⁺。

[0839] ¹H-NMR (400MHz, CD₃OD) :δ=0.95-1.14 (m, 6H), 1.69 (m, 1H), 1.87 (m, 5H), 2.17 (m,

1H), 2.25–2.43 (m, 1H), 3.04 (s, 3H), 3.37–3.61 (m, 1H), 3.90–4.22 (m, 2H), 4.43 (m, 1H), 4.62 (m, 1H), 5.08 (m, 1H), 7.2–7.61 (m, 7H), 7.72–7.84 (m, 1H), 8.29–8.43 (m, 1H)。

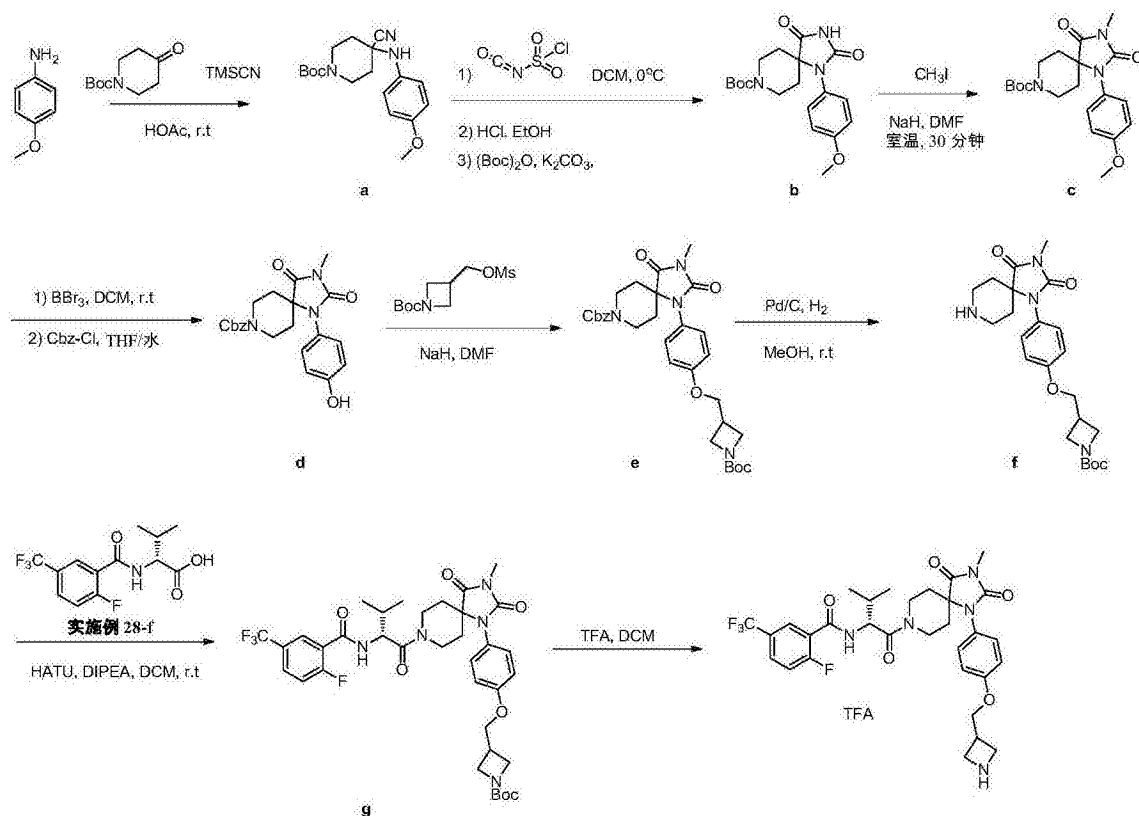
[0840] 实施例81:

[0841] (R)-N-(1-(1-(4-(氮杂环丁烷-3-基甲氧基)苯基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺三氟乙酸盐



[0843] 代表性反应式:

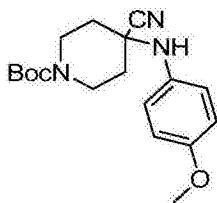
[0844]



[0845] 代表性的一般步骤:

[0846] 4-氰基-4-(4-甲氧基苯基氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

[0847]



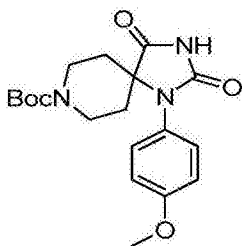
[0848] 向4-甲氧基苯胺 (2g, 16mmol) 在乙酸 (20mL) 中的溶液中加入4-氧代哌啶-1-甲酸叔丁酯 (3.5g, 17.5mmol)。将所得混合物冷却至0℃并加入三甲基氰基硅烷 (1.9g, 19mmol)。将该溶液在室温搅拌过夜。加入饱和氯化铵水溶液 (50mL)。将该混合物用乙酸乙酯 (3×50mL) 萃取并将合并的有机层用无水硫酸钠干燥并减压浓缩。将残余物用硅胶柱色谱纯化, 用二氯甲烷:石油醚=1:1洗脱, 得到4-氰基-4-(4-甲氧基苯基氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯, 其为白色固体 (5.0g, 86%)。

[0849] LCMS (ESI) :m/z=332.2 [M+H]⁺。

[0850] ¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) :δ=1.40 (s, 9H), 1.65-1.89 (m, 2H), 2.06-2.19 (m, 2H), 3.01-3.21 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.72-3.88 (m, 2H), 5.50 (s, 1H), 6.80 (d, J=9Hz, 2H), 6.90 (d, J=9Hz, 2H)。

[0851] 1-(4-甲氧基苯基)-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯

[0852]

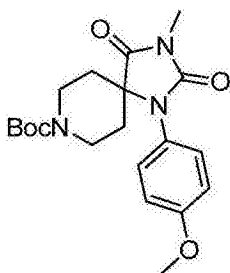


[0853] 在0℃, 向4-氰基-4-(4-甲氧基苯基氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (2.0g, 6mmol) 在二氯甲烷中的溶液中加入氯磺酰异氰酸酯 (2.3g, 16mmol)。在0℃搅拌30分钟后, 将该反应用5%盐酸水溶液 (2mL) 淬灭。将该溶剂减压除去并加入乙醇 (10mL)。将该混合物在80℃搅拌30分钟。将该溶剂减压除去并将残余物溶于四氢呋喃 (20mL) 并将该混合物的pH通过加入10%碳酸钾水溶液调节至pH 8。然后加入二碳酸二叔丁酯 (2.5g, 11mmol) 在四氢呋喃 (20mL) 中。搅拌过夜后, 将该溶剂减压除去并将残余物用硅胶柱色谱纯化, 用乙酸乙酯:石油醚=10:1洗脱, 得到1-(4-甲氧基苯基)-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯, 其为白色固体 (1.02g, 45%)。

[0854] LCMS (ESI) :m/z=376.2 [M+H]⁺。

[0855] 1-(4-甲氧基苯基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯

[0856]



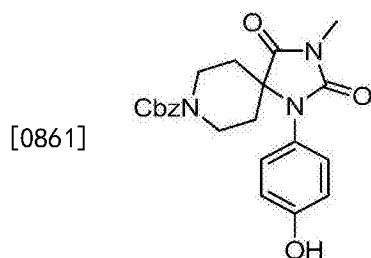
[0857] 在0℃, 向1-(4-甲氧基苯基)-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔

丁酯 (1.0mg, 2.6mmol) 在N,N-二甲基甲酰胺 (10mL) 中的溶液中加入氢化钠 (0.2g, 60% 在油中, 5.2mmol)。搅拌15分钟后, 加入碘甲烷 (0.37g, 6mmol)。将所得混合物搅拌15分钟。将该反应用冰水 (10mL) 淬灭。将该混合物用乙酸乙酯 (3×50mL) 萃取并将合并的有机层用无水硫酸钠干燥并减压浓缩。将残余物用硅胶柱色谱纯化, 用乙酸乙酯: 石油醚=1:3洗脱, 得到1-(4-甲氧基苯基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯, 其为白色固体 (140mg, 67%)。

[0858] LCMS (ESI) : $m/z = 390.2 [M+H]^+$ 。

[0859] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) : $\delta = 1.39$ (s, 9H), 1.62-1.86 (m, 4H), 3.09 (s, 3H), 3.39-3.56 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.89-4.00 (m, 2H), 3.78-3.82 (m, 2H), 6.94 (d, $J = 9\text{Hz}$, 2H), 7.07 (d, $J = 9\text{Hz}$, 2H)。

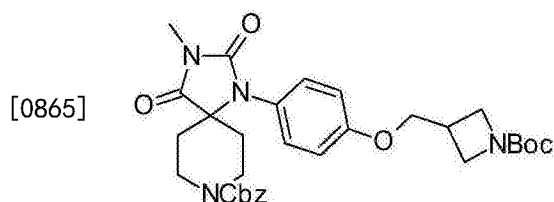
[0860] 1-(4-羟基苯基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸苄酯



[0862] 在0℃, 向1-(4-甲氧基苯基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯 (1.0g, 2.5mmol) 在二氯甲烷 (50mL) 中的溶液中加入三溴化硼 (4g, 15mmol)。搅拌过夜后, 将该反应通过加入冰水 (5mL) 淬灭。向该混合物中加入氯甲酸苄酯 (1.56g, 3.6mmol) 和10%氢氧化钠水溶液 (12mL)。将该混合物搅拌2小时。将有机层分离并丢弃。将水层的pH通过加入10%盐酸水溶液调节至2。将所得混合物用二氯甲烷 (3×50mL) 萃取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥并减压浓缩。将残余物用乙酸乙酯 (30mL) 洗涤, 得到1-(4-羟基苯基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸苄酯, 其为白色固体 (620mg, 59%)

[0863] LCMS (ESI) : $m/z = 410.1 [M+H]^+$ 。

[0864] 1-(4-((1-(叔丁氧羰基)氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)苯基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸苄酯

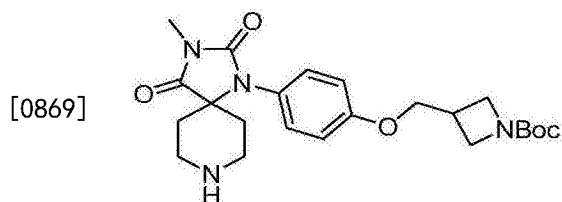


[0866] 在0℃, 向1-(4-羟基苯基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸苄酯 (150mg, 0.367mmol) 在N,N-二甲基甲酰胺 (15mL) 中的溶液中加入氢化钾 (50mg, 1.25mmol)。在0℃搅拌30分钟后, 向所得溶液中加入3-((甲基磺酰基氧基)甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯 (243mg, 0.917mmol)。将所得混合物搅拌过夜, 然后将该反应通过加入冰水 (10mL) 淬灭。将该混合物用乙酸乙酯 (3×20mL) 萃取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥并减压浓缩。将残余物用制备型-TLC (二氯甲烷: 甲醇=20:1) 纯化, 得到1-(4-((1-(叔丁氧羰基)氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)苯基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-

8-甲酸苄酯,其为无色油状物(130mg,71%)。

[0867] LCMS (ESI) : $m/z=579.2[M+H]^+$ 。

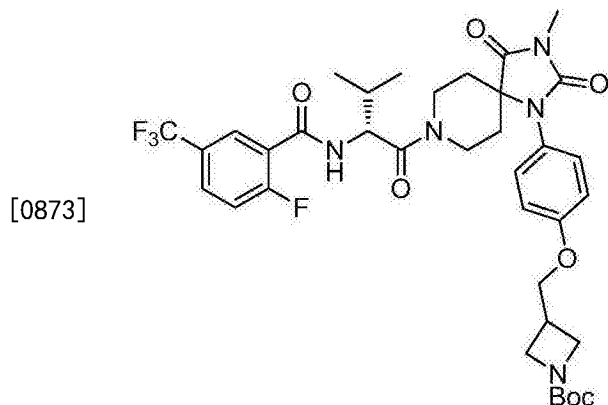
[0868] 3-((4-(3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-1-基)苯氧基)甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯



[0870] 向1-(4-((1-(叔丁氧羰基)氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)苯基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸苄酯(130mg,0.225mmol)在甲醇(10mL)中的溶液中加入5%钨/炭(70mg)。将所得混合物在氢气氛下搅拌1小时。将该催化剂通过过滤除去并将该溶剂减压除去,得到3-((4-(3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-1-基)苯氧基)甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯,其为白色固体(31mg,100%)。

[0871] LCMS (ESI) : $m/z=445.2[M+H]^+$ 。

[0872] (R)-3-((4-(8-(2-(2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺基)-3-甲基丁酰基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-1-基)苯氧基)甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

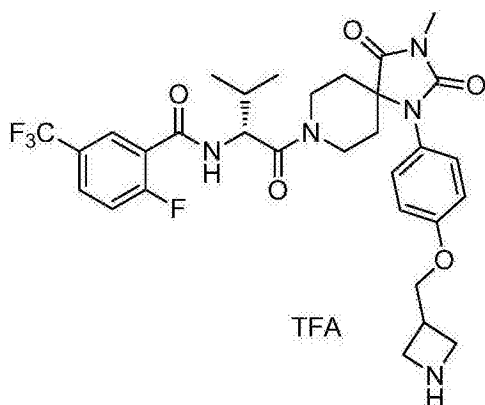


[0874] 向3-((4-(3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-1-基)苯氧基)甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(107mg,0.240mmol)在二氯甲烷(10mL)中的溶液中加入(R)-2-(2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺基)-3-甲基丁酸(如在实施例28-f所述制备)(80mg,0.247mmol)、1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓-3-氧化物六氟磷酸盐(HATU)(128mg,0.337mmol)和N,N-二异丙基乙胺(44mg,0.337mmol)。将所得混合物在室温搅拌2小时,然后将该反应用冰水(10mL)淬灭。将该混合物用乙酸乙酯(3×10mL)萃取并将合并的有机层用无水硫酸钠干燥并减压浓缩。将残余物用制备型-TLC纯化,使用二氯甲烷:甲醇=15:1洗脱,得到(R)-3-((4-(8-(2-(2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺基)-3-甲基丁酰基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-1-基)苯氧基)甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯,其为白色固体(80mg,粗品),将其直接使用而无需任何进一步纯化。

[0875] LCMS (ESI) : $m/z=734.1[M+H]^+$ 。

[0876] (R)-N-(1-(1-(4-(氮杂环丁烷-3-基甲氧基)苯基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺三氟乙酸盐

[0877]



[0878] 向(R)-3-((4-(8-(2-(2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺基)-3-甲基丁酰基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-1-基)苯氧基)甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(80mg,粗品)在二氯甲烷(10mL)中的溶液中加入三氟乙酸(2mL)。将所得混合物搅拌2小时。将该溶剂减压除去并将残余物用制备型-HPLC(乙腈和水,乙腈从30%至70%)纯化,得到(R)-N-(1-(1-(4-(氮杂环丁烷-3-基甲氧基)苯基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺三氟乙酸盐,其为白色固体(48mg,26%,经两步)。

[0879] LCMS (ESI) :m/z=634.0 [M+H]⁺。

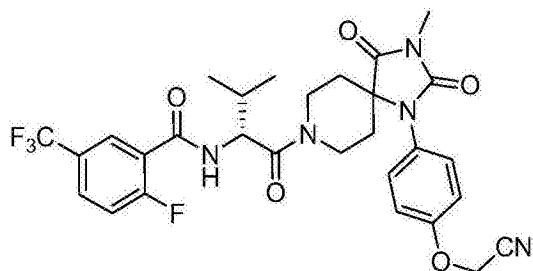
[0880] ¹H-NMR (400MHz, CD₃OD) :δ=0.82-1.01 (m, 6H), 1.67-2.11 (m, 5H), 3.09 (s, 3H), 3.38-3.51 (m, 2H), 3.97-4.44 (m, 9H), 4.83-4.90 (m, 1H), 7.18-8.50 (m, 8H)。

[0881] 以下4个化合物根据上述一般步骤合成:

[0882] 实施例82:

[0883] (R)-N-(1-(1-(4-(氰基甲氧基)苯基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺

[0884]



[0885] 60.3mg,产率:25%,白色固体。

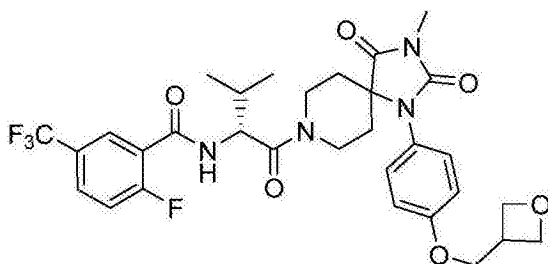
[0886] LCMS (ESI) :m/z=604 [M+H]⁺。

[0887] ¹H-NMR (400MHz, CD₃OD) :δ=0.79-1.01 (m, 6H), 1.77-2.12 (m, 5H), 3.09 (s, 3H), 3.31-3.33 (m, 1H), 3.95-4.51 (m, 3H), 4.85-4.97 (m, 2H), 5.07 (s, 1H), 7.06-7.46 (m, 5H), 7.87-8.01 (m, 2H), 8.50-8.53 (m, 1H)。

[0888] 实施例83:

[0889] (R)-2-氟-N-(3-甲基-1-(3-甲基-1-(4-(氧杂环丁烷-3-基甲氧基)苯基)-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-1-氧代丁-2-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺

[0890]



[0891] 43.0mg, 产率:51%, 白色固体。

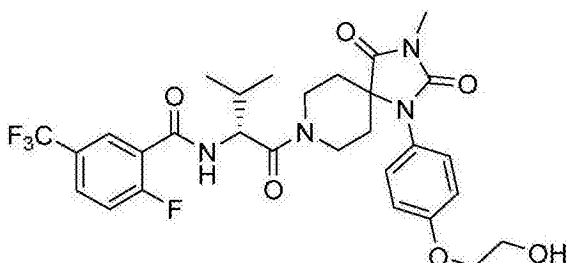
[0892] LCMS (ESI) :m/z=635 [M+H]⁺。

[0893] ¹H-NMR (400MHz, CD₃OD) :δ=0.82-1.02 (m, 6H) , 1.31-2.20 (m, 6H) , 3.08 (s, 3H) , 3.41-3.53 (m, 2H) , 3.92-3.98 (m, 1H) , 4.12-4.64 (m, 6H) , 4.85-4.92 (m, 2H) , 6.96-8.51 (m, 8H) 。

[0894] 实施例84:

[0895] (R)-2-氟-N-(1-(1-(4-(2-羟基乙氧基)苯基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺

[0896]



[0897] 45.0mg, 产率:19%, 白色固体。

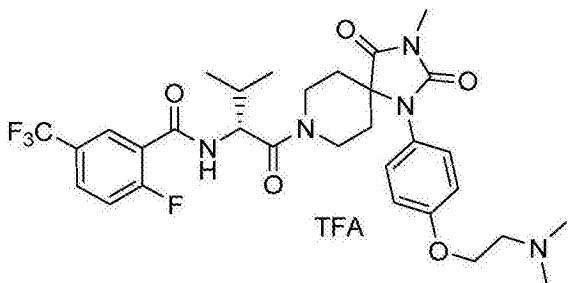
[0898] LCMS (ESI) :m/z=609.2 [M+H]⁺。

[0899] ¹H-NMR (400MHz, CD₃OD) :δ=0.80-1.01 (m, 6H) , 1.67-1.88 (m, 2H) , 2.05-2.18 (m, 3H) , 3.08 (s, 3H) , 3.49-3.51 (m, 1H) , 3.86-4.05 (m, 4H) , 4.11-4.16 (m, 1H) , 4.22-4.28 (m, 1H) , 4.45 (m, 1H) , 4.86-5.01 (m, 1H) , 6.94-7.00 (m, 1H) , 7.06-7.22 (m, 3H) , 7.44-7.49 (m, 1H) , 7.94-8.03 (m, 2H) 。

[0900] 实施例85:

[0901] (R)-N-(1-(1-(4-(2-(二甲基氨基)乙氧基)苯基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺三氟乙酸盐

[0902]



[0903] 15.9mg, 产率:20%, 白色固体。

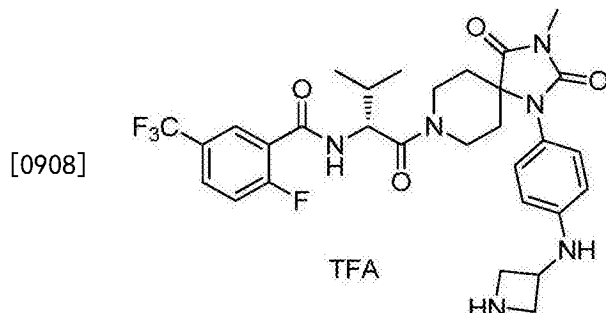
[0904] LCMS (ESI) :m/z=635.7 [M+H]⁺。

[0905] ¹H-NMR (400MHz, CD₃OD) :δ=0.80-1.01 (m, 6H) , 1.66-1.83 (m, 1H) , 2.04-2.17 (m, 4H) , 2.99 (s, 4H) , 3.02 (s, 2H) , 3.12 (s, 3H) , 3.50-3.54 (m, 1H) , 3.56-3.63 (m, 2H) , 3.99-

4.02 (m, 1H), 4.21-4.25 (m, 1H), 4.34-4.50 (m, 3H), 4.82-4.90 (m, 1H), 7.06-7.12 (m, 2H), 7.22-7.29 (m, 2H), 7.41-7.47 (m, 1H), 7.88-8.02 (m, 2H)。

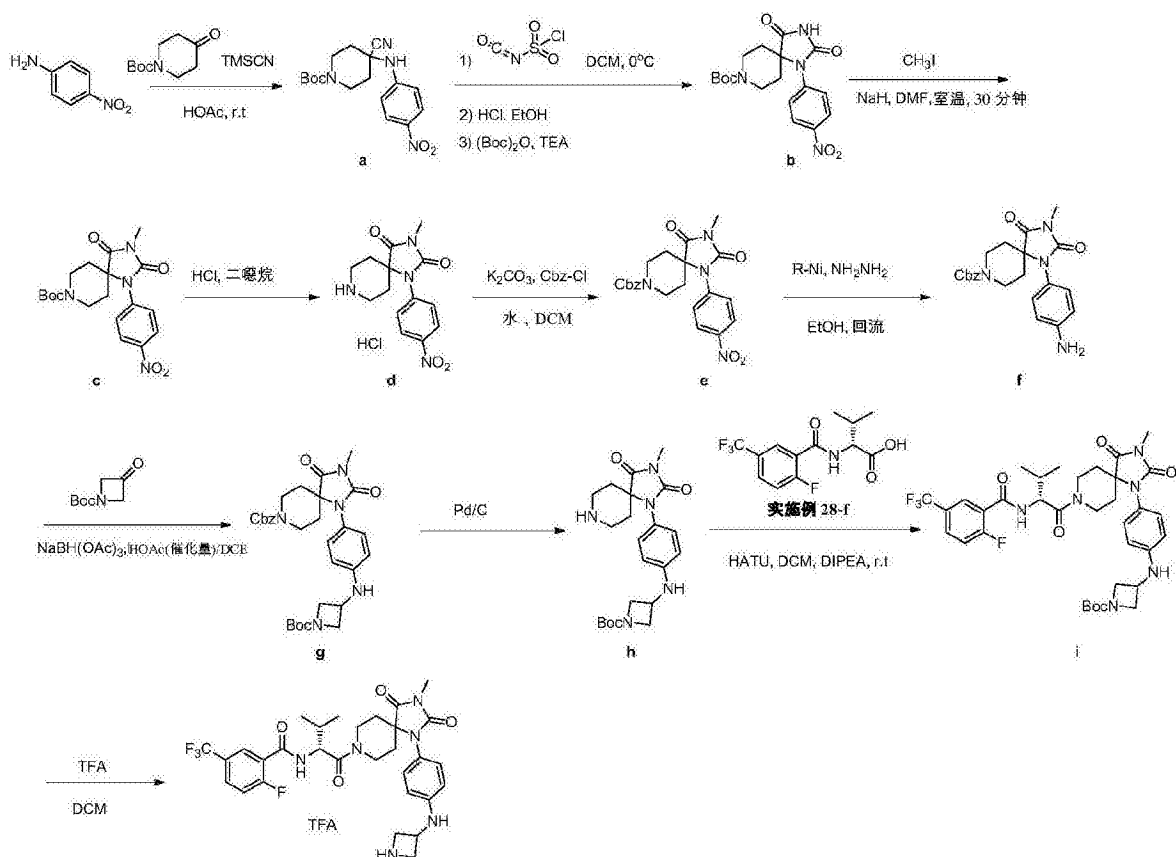
[0906] 实施例86:

[0907] (R)-N-(1-(1-(4-(氮杂环丁烷-3-基氨基)苯基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺三氟乙酸盐



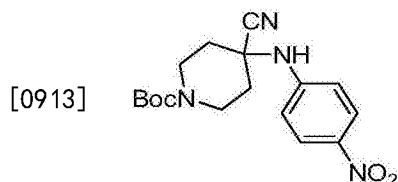
[0909] 代表性反应式:

[0910]



[0911] 代表性的一般步骤:

[0912] 4-氰基-4-(4-硝基苯基氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

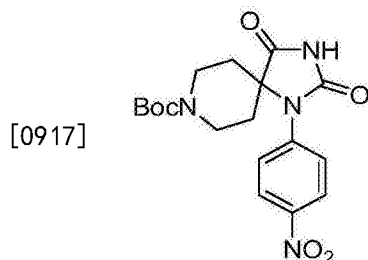


[0914] 向4-硝基苯胺 (5g, 0.036mol) 在乙酸 (80mL) 中的溶液中加入4-氧代哌啶-1-甲酸

叔丁酯 (7.93g, 0.0399mol)。将所得混合物冷却至0℃并加入三甲基氰基硅烷 (4.3g, 0.043mol)。将所得溶液在室温搅拌过夜。向该溶液中加入饱和氯化铵水溶液 (50mL)。将该混合物过滤并将该滤饼从乙酸乙酯中重结晶, 得到4-氰基-4-(4-硝基苯基氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯, 其为白色固体 (4g, 32%)。

[0915] LCMS (ESI) : $m/z = 347.2 [M+H]^+$ 。

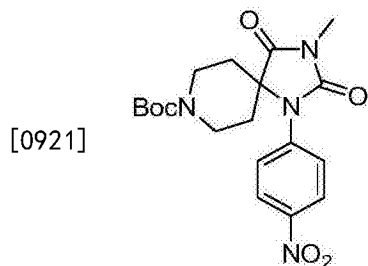
[0916] 1-(4-硝基苯基)-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯



[0918] 在0℃, 向4-氰基-4-(4-硝基苯基氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (3.8g, 0.0109mol) 在二氯甲烷中的溶液中加入氯磺酰异氰酸酯 (3.8g, 0.026mol)。在0℃搅拌30分钟后, 将该反应应用5%盐酸水溶液 (5mL) 淬灭。将该溶剂减压除去并加入乙醇 (20mL)。将该混合物在80℃搅拌30分钟。将该溶剂减压除去并将残余物加至二氯甲烷 (20mL) 中。向所得混悬液中连续加入三乙胺 (4.4g, 0.044mol)、二碳酸二叔丁酯 (2.39g, 0.011mol)。搅拌过夜后, 将该溶剂除去并将残余物从乙酸乙酯:石油醚=1:2中重结晶, 得到1-(4-硝基苯基)-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯, 其为黄色油状物 (2.2g, 52%)。

[0919] LCMS (ESI) : $m/z = 391.2 [M+H]^+$ 。

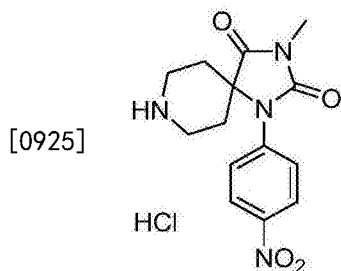
[0920] 3-甲基-1-(4-硝基苯基)-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯



[0922] 在0℃, 向1-(4-硝基苯基)-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯 (2.2g, 5.64mmol) 在N,N-二甲基甲酰胺 (15mL) 中的溶液中加入氢化钠 (0.237g, 60%在油中, 6.2mmol)。搅拌15分钟后, 加入碘甲烷 (961mg, 6.77mmol)。将所得混合物在室温搅拌15分钟并将该反应应用冰水 (10mL) 淬灭。将该混合物用乙酸乙酯 (3×50mL) 萃取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥并减压浓缩。将残余物从乙酸乙酯:石油醚=1:2中重结晶, 得到3-甲基-1-(4-硝基苯基)-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯, 其为黄色固体 (1.66g, 70%)。

[0923] LCMS (ESI) : $m/z = 405.1 [M+H]^+$ 。

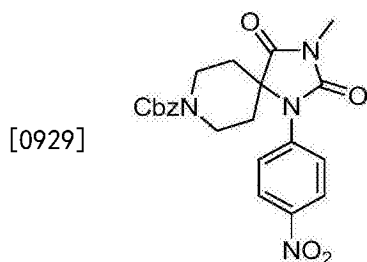
[0924] 3-甲基-1-(4-硝基苯基)-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-2,4-二酮盐酸盐



[0926] 将3-甲基-1-(4-硝基苯基)-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯(800mg, 1.98mmol)在氯化氢的二噁烷溶液(6.0M, 10mL)中的溶液搅拌30分钟。将该沉淀物通过过滤收集并减压干燥,得到3-甲基-1-(4-硝基苯基)-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-2,4-二酮盐酸盐,其为白色固体(700mg, 一些残余溶剂),将其直接使用而无需进一步纯化。

[0927] LCMS (ESI) :m/z=305.1 [M+H]⁺。

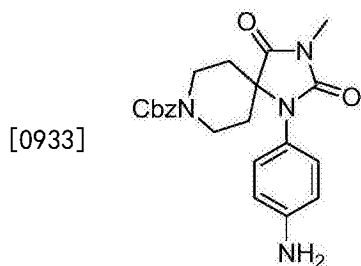
[0928] 3-甲基-1-(4-硝基苯基)-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸苄酯



[0930] 向3-甲基-1-(4-硝基苯基)-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-2,4-二酮盐酸盐(700mg, 2.05mmol)在二氯甲烷(10mL)中的溶液中加入碳酸钠(652mg, 6.5mmol)和水(10mL)。向该混合物中滴加氯甲酸苄酯(350mg, 2.05mmol)。将所得混合物在室温搅拌1小时并将该反应用冰水(10mL)淬灭。将该混合物用二氯甲烷(3×50mL)萃取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥并减压浓缩。将残余物从乙酸乙酯:石油醚=1:2中重结晶,得到3-甲基-1-(4-硝基苯基)-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸苄酯,其为黄色固体(810mg, 90%)。

[0931] LCMS (ESI) :m/z=439.1 [M+H]⁺。

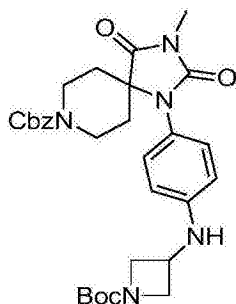
[0932] 1-(4-氨基苯基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸苄酯



[0934] 向3-甲基-1-(4-硝基苯基)-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸苄酯(100mg, 0.28mmol)在乙醇(10mL)中的溶液中加入兰尼镍(0.1g, 50%在乙醇中)。加热至50℃后,向所得混合物中滴加肼(0.1g, 2.5mmol)。在通过过滤除去兰尼镍之前,将该反应混合物在50℃搅拌30分钟。将该溶剂减压除去并将残余物直接使用而无需进一步纯化。

[0935] 1-(4-(1-(叔丁氧羰基)氮杂环丁烷-3-基氨基)苯基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸苄酯

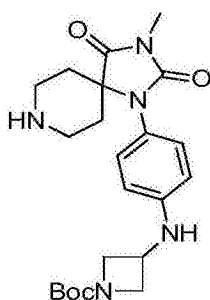
[0936]



[0937] 向3-氧代氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯 (59mg, 0.343mmol) 和1-(4-氨基苯基)-3-甲基-2,4-二氧化-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸苄酯 (140mg, 0.68mmol) 在二氯甲烷 (30mL) 中的溶液中加入异丙醇钛 (titanium isopropoxide) (178mg, 0.68mmol)。将所得混合物加热回流过夜。冷却至室温后, 向所得溶液中加入三乙酰氧基硼氢化钠 (210mg, 1.0mmol)。将该反应搅拌2小时。将该反应用氢氧化钠水溶液 (1.0M, 10mL) 淬灭。将该混合物用乙酸乙酯 (3×10mL) 萃取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥并减压浓缩。将残余物用制备型-TLC (乙酸乙酯: 石油醚=1:1) 纯化, 得到1-(4-(1-(叔丁氧羰基)氮杂环丁烷-3-基氨基)苯基)-3-甲基-2,4-二氧化-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸苄酯, 其为白色固体 (30mg, 15%)。

[0938] 3-(4-(3-甲基-2,4-二氧化-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-1-基)苯基氨基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

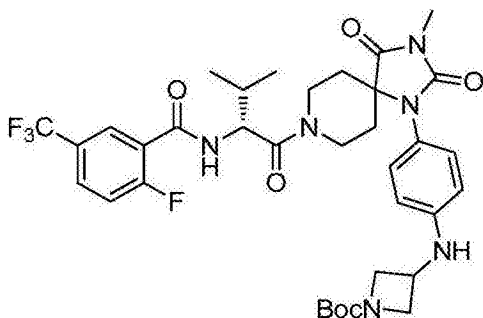
[0939]



[0940] 向1-(4-(1-(叔丁氧羰基)氮杂环丁烷-3-基氨基)苯基)-3-甲基-2,4-二氧化-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸苄酯 (120mg, 0.213mmol) 在甲醇 (10mL) 中的溶液中加入5% 钯/炭 (10mg, 含50%水)。将所得混合物在氢气氛下搅拌1小时。将该催化剂通过过滤除去并将滤液减压浓缩, 得到3-(4-(3-甲基-2,4-二氧化-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-1-基)苯基氨基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯, 其为浓稠的油状物 (90mg, 粗品), 将其直接使用而无需任何进一步纯化。

[0941] (R)-3-(4-(8-(2-(2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺基)-3-甲基丁酰基)-3-甲基-2,4-二氧化-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-1-基)苯基氨基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

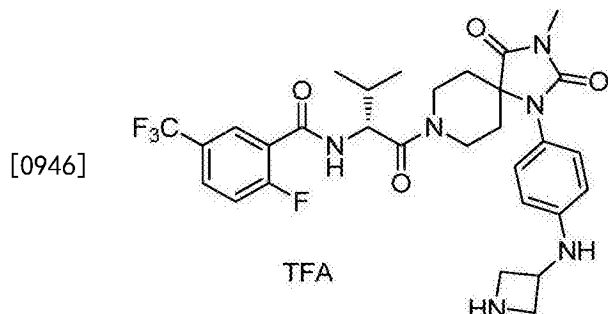
[0942]



[0943] 向3-(4-(3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-1-基)苯基氨基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(90mg,0.21mmol)在二氯甲烷(5mL)中的溶液中连续加入(R)-2-(2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺基)-3-甲基丁酸(如在实施例28-f所述制备)(65mg,0.21mmol)、1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓-3-氧化物六氟磷酸盐(HATU)(260mg,0.68mmol)和N,N-二异丙基乙胺(180mg,1.36mmol)。将所得混合物在室温搅拌2小时,然后将该反应用冰水淬灭。将该混合物用乙酸乙酯(3×10mL)萃取并将合并的有机层用无水硫酸钠干燥并减压浓缩。将残余物用制备型-TLC纯化,使用二氯甲烷:甲醇=15:1洗脱,得到(R)-3-(4-(8-(2-(2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺基)-3-甲基丁酰基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-1-基)苯基氨基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯,其为白色固体(50mg,33%)。

[0944] LCMS (ESI) :m/z=719.0 [M+H]⁺。

[0945] (R)-N-(1-(1-(4-(氮杂环丁烷-3-基氨基)苯基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺三氟乙酸盐



[0947] 在0℃,向(R)-3-(4-(8-(2-(2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺基)-3-甲基丁酰基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-1-基)苯基氨基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(50mg,0.21mmol)在二氯甲烷(5mL)中的溶液中加入三氟乙酸(2mL)。将该反应在室温搅拌3小时。将该溶剂减压除去并将残余物用制备型-HPLC(乙腈和水,乙腈从30%到60%)纯化,得到(R)-N-(1-(1-(4-(氮杂环丁烷-3-基氨基)苯基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺三氟乙酸盐,其为白色固体(17.8mg,35%)。

[0948] LCMS (ESI) :m/z=619.0 [M+H]⁺。

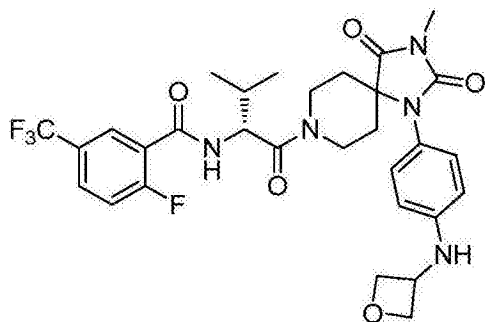
[0949] ¹H-NMR (400MHz, CD₃OD) :δ=0.80-1.01 (m, 6H), 1.68-2.03 (m, 6H), 3.07 (s, 3H), 3.45-3.52 (m, 1H), 3.93-4.46 (m, 7H), 4.83-4.85 (m, 1H), 6.58-6.69 (m, 2H), 7.01-7.07 (m, 2H), 7.41-7.46 (m, 1H), 7.87-8.00 (m, 2H), 8.48-8.53 (m, 1H)。

[0950] 以下化合物根据上述一般步骤合成:

[0951] 实施例87:

[0952] (R)-2-氟-N-(3-甲基-1-(3-甲基-1-(4-(氧杂环丁烷-3-基氨基)苯基)-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-1-氧代丁-2-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺

[0953]



[0954] 32.6mg, 产率:43%, 白色固体

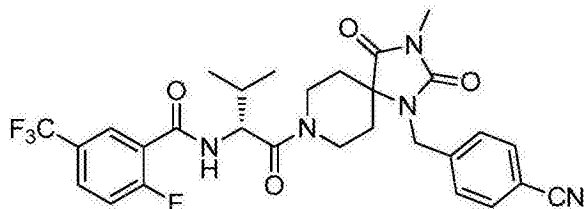
[0955] LCMS (ESI) :m/z=620.0 [M+H]⁺.

[0956] ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) :δ=0.80-1.01 (m, 6H), 1.67-2.03 (m, 5H), 3.06 (s, 3H), 3.42-3.48 (m, 1H), 3.94-4.53 (m, 7H), 4.88-5.01 (m, 2H), 6.47-6.62 (m, 2H), 6.93-7.01 (m, 2H), 7.41-7.46 (m, 1H), 7.86-7.95 (m, 2H)。

[0957] 实施例88:

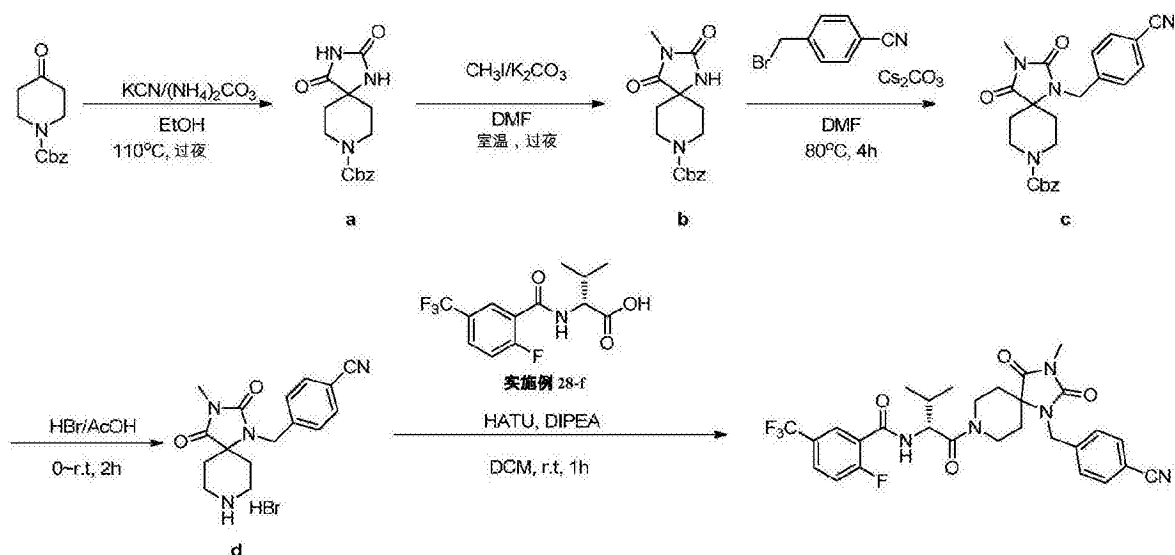
[0958] (R)-N-(1-(1-(4-氰基苄基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺

[0959]



[0960] 代表性反应式:

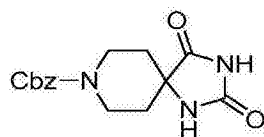
[0961]



[0962] 代表性的一般步骤:

[0963] 2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸苄酯

[0964]

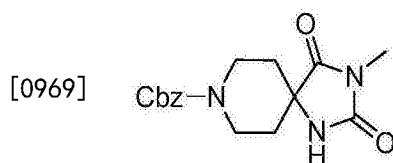


[0965] 将4-氧代哌啶-1-甲酸苄酯(11.7g, 50mmol)、氰化钾(4.87g, 75mmol)和碳酸铵(24g, 250mmol)在乙醇(100mL)中的混合物, 置于不锈钢氧气瓶中并在110℃加热过夜。将该反应混合物倾倒入冰水(300mL)中并将所得混合物过滤。将在水(100mL)中的该混合物的pH通过加入盐酸水溶液(6.0M)调节至2。将该混合物过滤并将该滤饼从甲醇:乙醚=1:1中重结晶, 得到2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸苄酯, 其为白色固体(10.0g, 66%)。

[0966] LCMS (ESI) : $m/z = 304.1 [M+H]^+$ 。

[0967] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) : $\delta = 1.43-1.56$ (m, 2H) , $1.63-1.85$ (m, 2H) , $2.45-2.60$ (m, 2H) , 3.33 (s, 2H) , 3.88 (dd, $J = 9.7, 4.0\text{Hz}$, 2H) , 5.09 (s, 2H) , $7.20-7.53$ (m, 5H) , 8.54 (s, 1H) , 10.66 (s, 1H) 。

[0968] 3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸苄酯

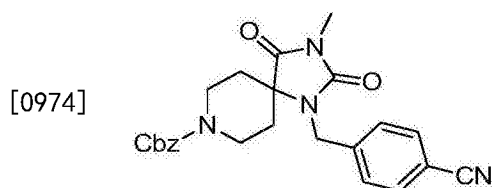


[0970] 向2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸苄酯(3.03g, 10mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(20mL)中的溶液中加入碳酸钾(2.76g, 20mmol)。搅拌15分钟后, 加入碘甲烷(1.42g, 10mmol)。在用冰水(10mL)淬灭之前, 将所得混合物在室温搅拌过夜。将该混合物用二氯甲烷($3 \times 150\text{mL}$)萃取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥并减压浓缩。将残余物用硅胶柱色谱纯化, 用二氯甲烷:甲醇=50:1洗脱, 得到3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸苄酯, 其为白色固体(1.0g, 32%)。

[0971] LCMS (ESI) : $m/z = 318.1 [M+H]^+$ 。

[0972] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) : $\delta = 1.57$ (m, 2H) , $1.70-1.85$ (m, 2H) , 2.84 (s, 3H) , 3.24 (s, 2H) , $3.84-3.90$ (m, 2H) , 5.10 (s, 2H) , $7.29-7.45$ (m, 5H) , 8.81 (s, 1H) 。

[0973] 1-(4-氰基苄基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸苄酯

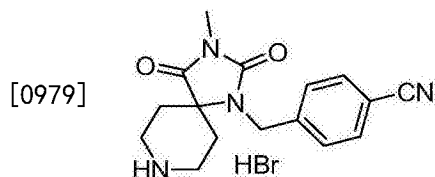


[0975] 向3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸苄酯(110mg, 0.347mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(5mL)中的溶液中加入碳酸铯(452mg, 1.39mmol)和4-(溴甲基)苄腈(136mg, 0.69mmol)。将所得混合物在80℃搅拌4小时, 然后将该反应用冰水(10mL)淬灭。将该混合物用二氯甲烷($3 \times 50\text{mL}$)萃取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥并减压浓缩。将残余物用硅胶柱色谱纯化(用乙酸乙酯:石油醚=1:2洗脱), 得到1-(4-氰基苄基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸苄酯, 其为白色固体(130mg, 86%)。

[0976] LCMS (ESI) : $m/z = 433.1 [M+H]^+$ 。

[0977] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) : $\delta = 1.70$ (m, 4H) , 3.07 (s, 3H) , 3.52 (s, 2H) , 4.11 (dd, $J = 14.3\text{Hz}$, $J = 7.1\text{Hz}$, 2H) , 4.48 (s, 2H) , 5.11 (s, 2H) , $7.33-7.42$ (m, 2H) , $7.55-7.66$ (m, 2H) 。

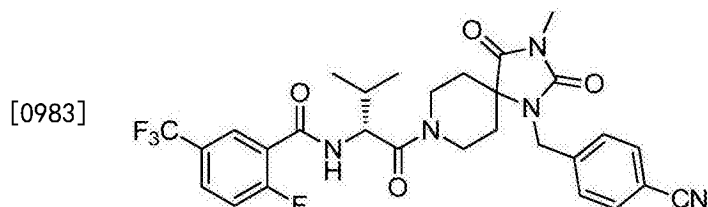
[0978] 4-((3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-1-基)甲基)苄腈氢溴酸盐



[0980] 在0℃,向1-(4-氰基苄基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸苄酯(130mg,0.3mmol)在二氯甲烷(1mL)中的溶液中加入氢溴酸(2mL,38%在乙酸中)。然后将该反应温热至室温并搅拌2小时。将该溶剂减压除去,得到4-((3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-1-基)甲基)苄腈氢溴酸盐,其为白色固体(100mg,粗品),将其直接使用而无需任何进一步纯化。

[0981] LCMS (ESI) :m/z=299.2[M+H]⁺。

[0982] (R)-N-(1-(1-(4-氰基苄基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺



[0984] 向4-((3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-1-基)甲基)苄腈氢溴酸盐(100mg,粗品)的混合物中加入二氯甲烷(5mL)、(R)-2-(2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺基)-3-甲基丁酸(如在实施例28-f所述制备)(81mg,0.26mmol)、1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓-3-氧化物六氟磷酸盐(HATU)(146mg,0.38mmol)和N,N-二异丙基乙胺(83mg,0.64mmol)。将所得混合物在室温搅拌2小时,然后将该反应用冰水淬灭。将该混合物用二氯甲烷(3×10mL)萃取并将合并的有机层用无水硫酸钠干燥并减压浓缩。将残余物用制备型-TLC纯化,使用二氯甲烷:甲醇=15:1洗脱,得到(R)-N-(1-(1-(4-氰基苄基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺,其为白色固体(56mg,41%)。

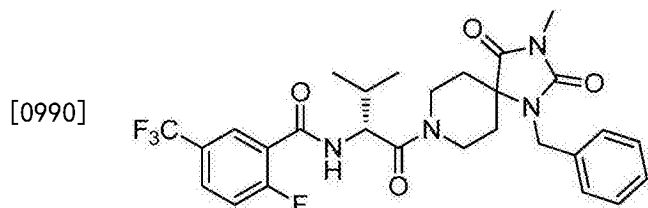
[0985] LCMS (ESI) :m/z=588.0[M+H]⁺。

[0986] ¹H-NMR (400MHz,CD₃OD) :δ=0.89-0.96 (m,6H),1.62-2.22 (m,5H),2.95 (s,3H),3.25-3.31 (m,1H),3.75-3.82 (m,1H),4.13-4.16 (m,1H),4.39-4.54 (m,3H),4.74-4.79 (m,1H),7.34-7.62 (m,5H),7.79-7.95 (m,2H),8.35-8.44 (m,1H)。

[0987] 以下38个化合物根据上述一般步骤合成:

[0988] 实施例89:

[0989] (R)-N-(1-(1-苄基-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺



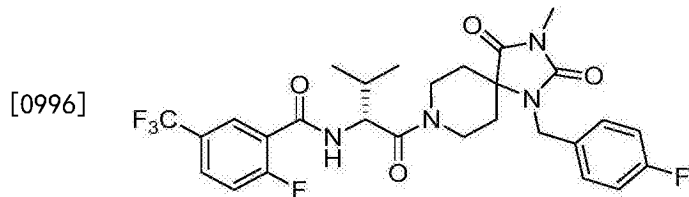
[0991] 140.8mg,产率:57%,白色固体。

[0992] LCMS (ESI) :m/z=562.9 [M+H]⁺。

[0993] ¹H-NMR (400MHz, CD₃OD) :δ=1.00-1.06 (m, 6H) , 1.65-1.87 (m, 3H) , 2.05-2.17 (m, 1H) , 2.30-2.38 (m, 1H) , 3.07 (s, 3H) , 3.32-3.33 (m, 2H) , 3.37-3.44 (m, 1H) , 3.87-3.93 (m, 1H) , 4.12-4.27 (m, 1H) , 4.45-4.72 (m, 2H) , 7.21-7.33 (m, 5H) , 7.42-7.51 (m, 1H) , 7.87-8.10 (m, 2H) , 8.50 (m, 1H) 。

[0994] 实施例90:

[0995] (R)-2-氟-N-(1-(1-(4-氟苄基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺



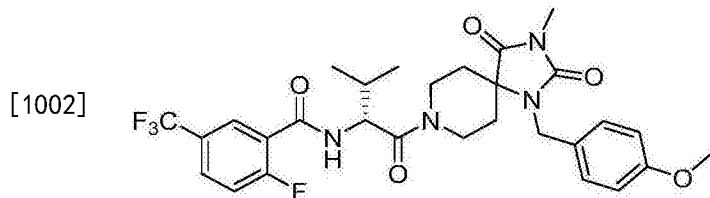
[0997] 100.0mg,产率:45%,白色固体。

[0998] LCMS (ESI) :m/z=581.1 [M+H]⁺。

[0999] ¹H-NMR (400MHz, CD₃OD) :δ=1.01-1.07 (m, 6H) , 1.66-1.89 (m, 3H) , 2.12-2.39 (m, 2H) , 3.06 (s, 3H) , 3.36-3.44 (m, 1H) , 3.87-3.93 (m, 1H) , 4.11-4.32 (m, 1H) , 4.48-4.65 (m, 3H) , 4.85-4.90 (m, 1H) , 6.95-7.10 (m, 2H) , 7.37-7.47 (m, 3H) , 7.91-8.06 (m, 2H) , 8.53 (s, 1H) 。

[1000] 实施例91:

[1001] (R)-2-氟-N-(1-(1-(4-甲氧基苄基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺



[1003] 48.5mg,产率:40%,白色固体。

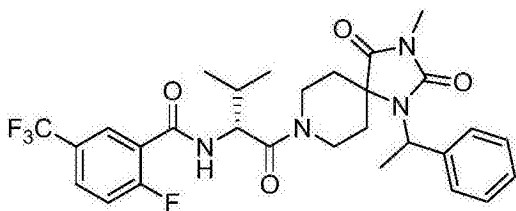
[1004] LCMS (ESI) :m/z=593.2 [M+H]⁺。

[1005] ¹H-NMR (400MHz, CD₃OD) :δ=1.01-1.06 (m, 6H) , 1.60-2.38 (m, 5H) , 3.32-3.39 (m, 2H) , 3.79-3.84 (m, 3H) , 3.89-3.93 (m, 1H) , 4.11-4.26 (m, 1H) , 4.42-4.66 (m, 2H) , 6.77-6.90 (m, 2H) , 7.24-7.26 (m, 2H) , 7.41-7.53 (m, 1H) , 7.44-7.51 (m, 1H) , 7.87-7.90 (m, 1H) , 8.10-8.12 (m, 1H) 。

[1006] 实施例92:

[1007] 2-氟-N-((2R)-3-甲基-1-(3-甲基-2,4-二氧代-1-(1-苯基乙基)-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-1-氧代丁-2-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺

[1008]



[1009] 27.9mg,产率:14%,白色固体。

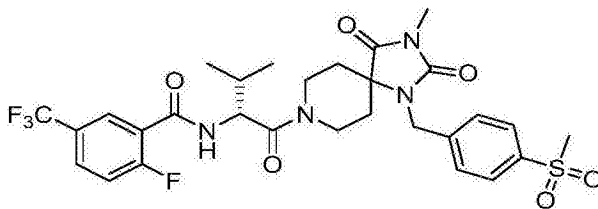
[1010] LCMS (ESI) :m/z=577.2[M+H]⁺。

[1011] ¹H-NMR (400MHz, CD₃OD) :δ=1.02-1.15 (m, 6H) , 1.67-2.18 (m, 5H) , 3.00 (s, 3H) , 3.07 (s, 3H) , 3.41-3.47 (m, 1H) , 3.91-3.97 (m, 1H) , 4.29-4.32 (m, 1H) , 4.49-4.68 (m, 2H) , 4.87-4.94 (m, 1H) , 7.21-7.50 (m, 5H) , 7.88-8.08 (m, 2H) , 8.47-8.59 (m, 1H) 。

[1012] 实施例93:

[1013] (R)-2-氟-N-(3-甲基-1-(3-甲基-1-(4-(甲基磺酰基)苄基)-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-1-氧代丁-2-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺

[1014]



[1015] 37.5mg,产率:40%,白色固体。

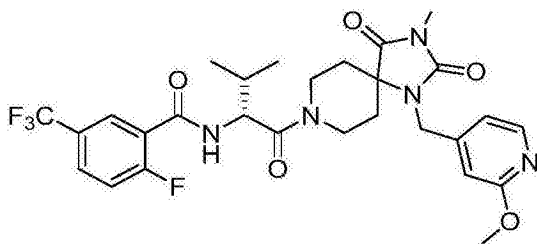
[1016] LCMS (ESI) :m/z=641.2[M+H]⁺。

[1017] ¹H-NMR (400MHz, CD₃OD) :δ=0.99-1.07 (m, 6H) , 1.75-2.32 (m, 5H) , 3.13-3.17 (m, 6H) , 3.87-3.93 (m, 1H) , 4.25-4.28 (m, 1H) , 4.51-4.54 (m, 1H) , 4.75-4.65 (m, 2H) , 4.84-4.90 (m, 2H) , 7.65-7.61 (m, 3H) , 8.06-8.08 (m, 3H) , 8.47-8.59 (m, 1H) 。

[1018] 实施例94:

[1019] (R)-2-氟-N-(1-(1-((2-甲氧基吡啶-4-基)甲基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺

[1020]



[1021] 52.3mg,产率:20%,白色固体。

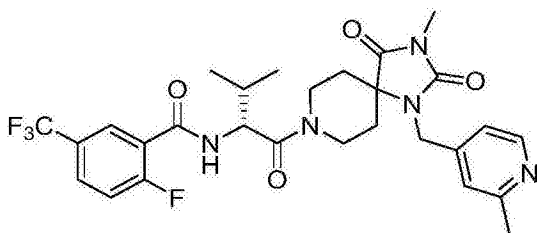
[1022] LCMS (ESI) :m/z=594.2[M+H]⁺。

[1023] ¹H-NMR (400MHz, CD₃OD) :δ=1.01-1.07 (m, 6H) , 1.83-2.15 (m, 5H) , 2.65-2.94 (m, 1H) , 3.08 (s, 3H) , 3.33-3.44 (m, 1H) , 3.94-3.97 (m, 4H) , 4.25-4.27 (m, 1H) , 4.55-4.64 (m, 2H) , 4.84-4.88 (m, 1H) , 6.96-7.11 (m, 2H) , 7.45-7.47 (m, 1H) , 7.91-8.10 (m, 3H) 。

[1024] 实施例95:

[1025] (R)-2-氟-N-(3-甲基-1-(3-甲基-1-((2-甲氧基吡啶-4-基)甲基)-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-1-氧代丁-2-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺

[1026]



[1027] 41.6mg, 产率:43%, 白色固体。

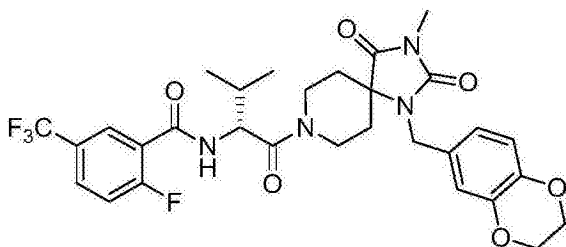
[1028] LCMS (ESI) :m/z=578.2 [M+H]⁺。

[1029] ¹H-NMR (400MHz, CD₃OD) :δ=1.02-1.08 (m, 6H) , 1.86-2.24 (m, 5H) , 2.73 (s, 3H) , 3.09 (s, 3H) , 3.43-3.47 (m, 1H) , 3.90-3.96 (m, 1H) , 4.26-4.30 (m, 1H) , 4.57-4.60 (m, 1H) , 4.79-4.84 (m, 3H) , 7.45-7.48 (m, 1H) , 7.87-8.02 (m, 4H) , 8.58-8.65 (m, 1H) 。

[1030] 实施例96:

[1031] (R)-N-(1-(1-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己二烯-6-基)甲基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺

[1032]



[1033] 38.8mg, 产率:22%, 白色固体。

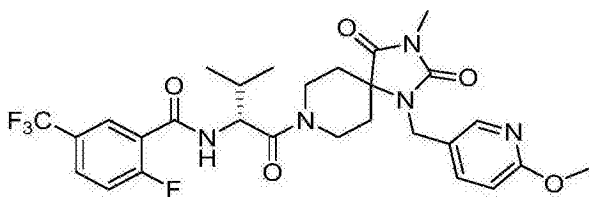
[1034] LCMS (ESI) :m/z=621.0 [M+H]⁺。

[1035] ¹H-NMR (400MHz, CD₃OD) :δ=1.02-1.07 (m, 6H) , 1.61-1.77 (m, 3H) , 2.11-2.35 (m, 2H) , 3.05 (s, 3H) , 3.32-3.37 (m, 2H) , 3.87-3.89 (m, 1H) , 4.15-4.40 (m, 4H) , 4.38-4.49 (m, 3H) , 4.87-4.91 (m, 1H) , 6.67-6.80 (m, 3H) , 7.43-7.49 (m, 1H) , 7.89-8.12 (m, 2H) 。

[1036] 实施例97:

[1037] (R)-2-氟-N-(1-(1-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺

[1038]



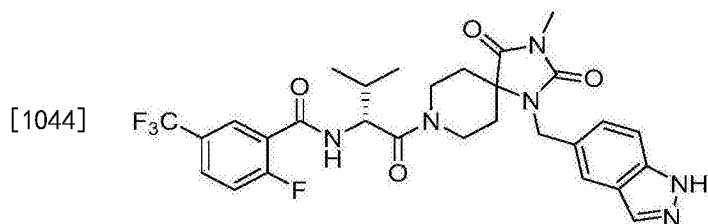
[1039] 61.5mg, 产率:32%, 白色固体。

[1040] LCMS (ESI) :m/z=594.2 [M+H]⁺。

[1041] ¹H-NMR (400MHz, CD₃OD) :δ=1.03-1.08 (m, 6H) , 1.71-1.94 (m, 3H) , 2.13-2.18 (m, 1H) , 2.34-2.42 (m, 1H) , 3.04 (s, 3H) , 3.37-3.46 (m, 1H) , 3.88-3.94 (m, 4H) , 4.18-4.30 (m, 1H) , 4.50-4.65 (m, 3H) , 4.80 (s, 1H) , 6.84-6.87 (m, 1H) , 7.43-7.51 (m, 1H) , 7.74-8.55 (m, 5H) 。

[1042] 实施例98:

[1043] (R)-N-(1-(1-((1H-吡唑-5-基)甲基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺



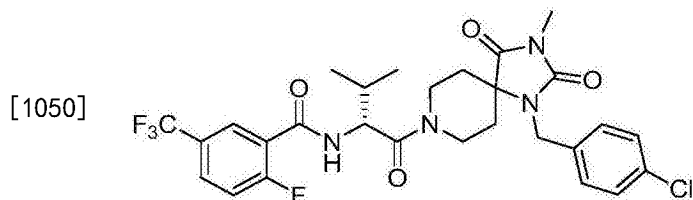
[1045] 2.9mg,产率:7%,白色固体。

[1046] LCMS (ESI) :m/z=603.2[M+H]⁺。

[1047] ¹H-NMR (400MHz, CD₃OD) :δ=0.92-1.05 (m, 6H) , 1.65-2.42 (m, 5H) , 3.09 (s, 3H) , 3.33-3.44 (m, 2H) , 3.85-4.48 (m, 2H) , 4.62-4.79 (m, 2H) , 4.80-4.81 (m, 1H) , 7.40-7.58 (m, 3H) , 7.74-7.75 (m, 1H) , 7.23-8.54 (m, 3H) 。

[1048] 实施例99:

[1049] (R)-N-(1-(1-(4-氯苄基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺



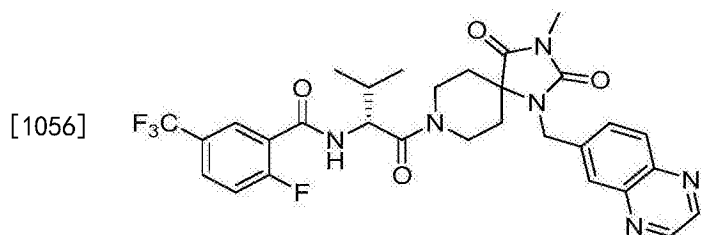
[1051] 51.0mg,产率:47%,白色固体。

[1052] LCMS (ESI) :m/z=597.2[M+H]⁺。

[1053] ¹H-NMR (400MHz, CD₃OD) :δ=1.02-1.07 (m, 6H) , 1.67-2.33 (m, 5H) , 3.06 (s, 3H) , 3.33-3.41 (m, 1H) , 3.90-4.21 (m, 2H) , 4.52-4.60 (m, 2H) , 4.64-4.87 (m, 2H) , 7.24-7.47 (m, 5H) , 7.91-8.09 (m, 2H) 。

[1054] 实施例100:

[1055] (R)-2-氟-N-(3-甲基-1-(3-甲基-2,4-二氧代-1-(喹啉-6-基甲基)-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-1-氧代丁-2-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺



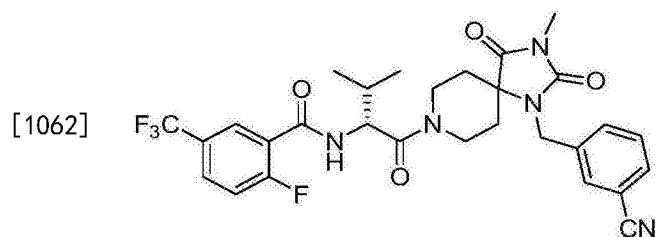
[1057] 25.0mg,产率:20%,白色固体。

[1058] LCMS (ESI) :m/z=615.2[M+H]⁺。

[1059] ¹H-NMR (400MHz, CD₃OD) :δ=1.00-1.06 (m, 6H) , 1.75-2.38 (m, 5H) , 3.11 (s, 3H) , 3.42-3.43 (m, 1H) , 3.91-4.50 (m, 3H) , 4.87-4.79 (m, 2H) , 4.90-5.00 (m, 1H) , 7.38-7.52 (m, 1H) , 7.82-7.94 (m, 2H) , 7.98-8.15 (m, 3H) , 8.82-8.96 (m, 2H) 。

[1060] 实施例101:

[1061] (R)-N-(1-(1-(3-氰基苄基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺



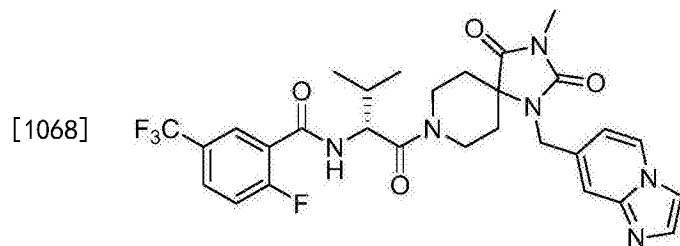
[1063] 28.0mg, 产率:18%, 白色固体。

[1064] LCMS (ESI) :m/z=588.2 [M+H]⁺。

[1065] ¹H-NMR (400MHz, CD₃OD) :δ=1.01-1.06 (m, 6H) , 1.83-2.34 (m, 5H) , 3.06 (s, 3H) , 3.33-3.43 (m, 1H) , 3.90-4.25 (m, 2H) , 4.63-4.50 (m, 3H) , 4.84-4.86 (m, 1H) , 7.47-7.70 (m, 5H) , 7.89-8.08 (m, 2H) , 8.52 (s, 1H) 。

[1066] 实施例102:

[1067] (R)-2-氟-N-(1-(1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基甲基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺



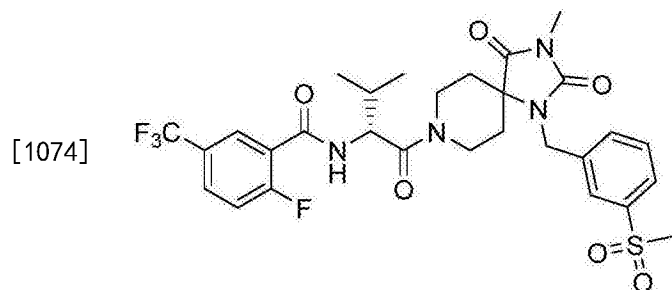
[1069] 26.3mg, 产率:16%, 白色固体。

[1070] LCMS (ESI) :m/z=603.2 [M+H]⁺。

[1071] ¹H-NMR (400MHz, CD₃OD) :δ=1.03-1.08 (m, 6H) , 1.83-2.03 (m, 3H) , 2.12-2.19 (m, 1H) , 2.33-2.40 (m, 1H) , 3.08 (s, 3H) , 3.42-3.49 (m, 1H) , 3.89-3.96 (m, 1H) , 4.24-4.28 (m, 1H) , 4.57-4.60 (m, 1H) , 4.69-4.84 (m, 3H) , 7.46-7.51 (m, 1H) , 7.87-8.21 (m, 6H) , 8.30-8.62 (m, 1H) 。

[1072] 实施例103:

[1073] (R)-2-氟-N-(3-甲基-1-(3-甲基-1-(3-(甲基磺酰基)苄基)-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-1-氧代丁-2-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺



[1075] 22.9mg, 产率:19%, 白色固体。

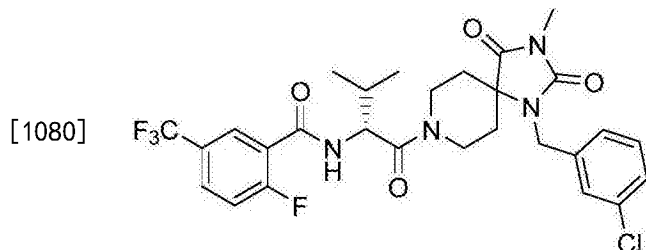
[1076] LCMS (ESI) :m/z=641.0 [M+H]⁺。

[1077] ¹H-NMR (400MHz, CD₃OD) :δ=1.02-1.07 (m, 6H) , 1.74-1.91 (m, 4H) , 2.28-2.35 (m,

1H), 3.07-3.14 (m, 6H), 3.43-3.49 (m, 1H), 3.87-3.94 (m, 1H), 4.11-4.28 (m, 2H), 4.51-4.55 (m, 1H), 4.64-4.78 (m, 2H), 7.45-7.57 (m, 2H), 7.62-7.72 (m, 2H), 7.83-8.09 (m, 3H)。

[1078] 实施例104:

[1079] (R)-N-(1-(1-(3-氯苄基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺



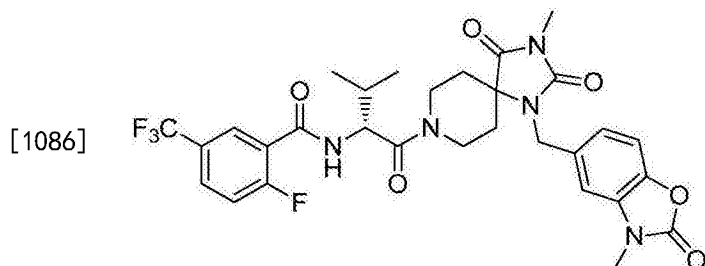
[1081] 13.6mg, 产率:8%, 白色固体。

[1082] LCMS (ESI) :m/z=597.1 [M+H]⁺。

[1083] ¹H-NMR (400MHz, CD₃OD) :δ=1.02-1.07 (m, 6H), 1.67-1.85 (m, 3H), 2.05-2.15 (m, 1H), 2.34-2.38 (m, 1H), 3.06 (s, 3H), 3.38-4.44 (m, 1H), 3.86-4.28 (m, 3H), 4.50-4.54 (m, 1H), 4.61-4.71 (m, 1H), 4.86-4.90 (m, 1H), 7.23-7.50 (m, 5H), 7.89-8.02 (m, 1H), 8.09-8.11 (m, 1H), 8.50 (br, 1H)。

[1084] 实施例105:

[1085] (R)-2-氟-N-(3-甲基-1-(3-甲基-1-((3-甲基-2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-5-基)甲基)-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-1-氧代丁-2-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺



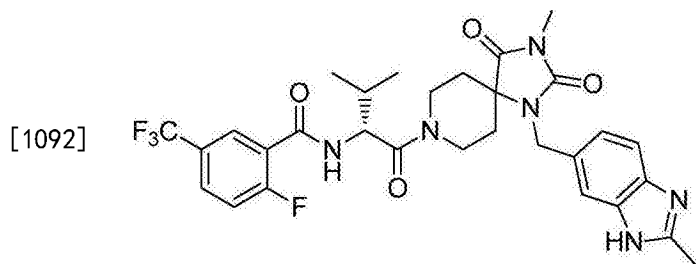
[1087] 36.0mg, 产率:15%, 白色固体。

[1088] LCMS (ESI) :m/z=634.2 [M+H]⁺。

[1089] ¹H-NMR (400MHz, CD₃OD) :δ=0.92-1.06 (m, 6H), 1.68-2.37 (m, 5H), 3.06 (s, 3H), 3.28 (s, 3H), 3.30-3.36 (m, 2H), 3.86-4.24 (m, 1H), 4.62-4.70 (m, 3H), 4.85-4.87 (m, 1H), 7.06-7.16 (m, 3H), 7.41-7.46 (m, 1H), 7.99-8.09 (m, 2H)。

[1090] 实施例106:

[1091] (R)-2-氟-N-(3-甲基-1-(3-甲基-1-((2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)甲基)-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-1-氧代丁-2-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺



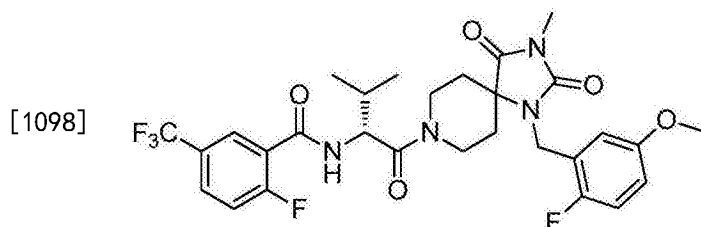
[1093] 7.2mg, 产率:6%, 白色固体。

[1094] LCMS (ESI) :m/z=617.2 [M+H]⁺。

[1095] ¹H-NMR (400MHz, CD₃OD) :δ=1.02 (m, 6H) , 1.31-2.16 (m, 5H) , 2.88 (m, 4H) , 3.08 (s, 3H) , 3.42-4.25 (m, 4H) , 4.49-4.75 (m, 2H) , 7.47-7.74 (m, 4H) , 7.91-8.05 (m, 2H) 。

[1096] 实施例107:

[1097] (R)-2-氟-N-(1-(1-(2-氟-5-甲氧基苄基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺



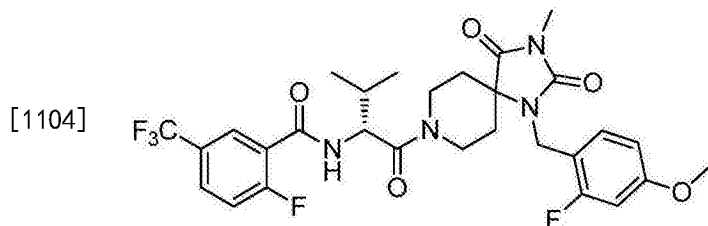
[1099] 21.4mg, 产率:18%, 白色固体。

[1100] LCMS (ESI) :m/z=611.2 [M+H]⁺。

[1101] ¹H-NMR (400MHz, CD₃OD) :δ=1.01-1.04 (m, 6H) , 1.71-1.93 (m, 3H) , 2.08-2.15 (m, 2H) , 3.06 (s, 3H) , 3.36-3.43 (m, 1H) , 3.71-3.77 (m, 3H) , 3.88-3.91 (m, 1H) , 4.17-4.27 (m, 1H) , 4.48-4.57 (m, 3H) , 4.84-4.94 (m, 1H) , 6.77-7.01 (m, 3H) , 7.43-7.46 (m, 1H) , 7.50-8.85 (m, 2H) 。

[1102] 实施例108:

[1103] (R)-2-氟-N-(1-(1-(2-氟-4-甲氧基苄基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺



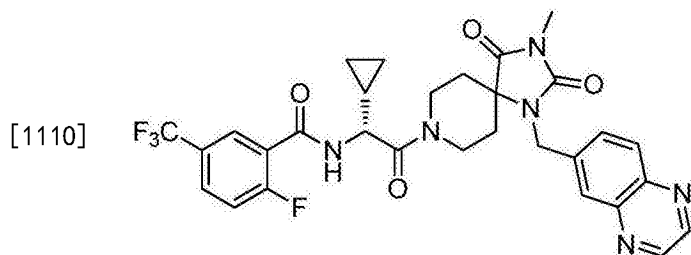
[1105] 22.5mg, 产率:5.3%, 白色固体。

[1106] LCMS (ESI) :m/z=610.7 [M+H]⁺。

[1107] ¹H-NMR (400MHz, CD₃OD) :δ=1.01-1.06 (m, 6H) , 1.68-1.84 (m, 3H) , 2.10-2.28 (m, 2H) , 3.03 (s, 3H) , 3.36-3.45 (m, 1H) , 3.75-3.80 (m, 3H) , 3.86-3.90 (m, 1H) , 4.16-4.30 (m, 1H) , 4.48-4.65 (m, 3H) , 4.89-4.95 (m, 1H) , 6.54-6.76 (m, 2H) , 7.26-7.50 (m, 2H) , 7.87-7.92 (m, 1H) , 8.02-8.12 (m, 1H) , 8.49-8.51 (s, 1H) 。

[1108] 实施例109:

[1109] (R)-N-(1-环丙基-2-(3-甲基-2,4-二氧代-1-(喹啉-6-基甲基)-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-2-氧代乙基)-2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺



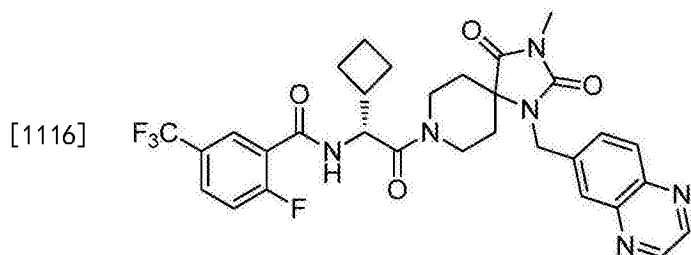
[1111] 49.2mg, 产率:34%, 白色固体。

[1112] LCMS (ESI) :m/z=613.2 [M+H]⁺。

[1113] ¹H-NMR (400MHz, CD₃OD) :δ=0.30-0.63 (m, 4H) , 1.11-1.27 (m, 1H) , 1.70-1.85 (m, 3H) , 2.15-2.21 (m, 1H) , 3.14 (s, 3H) , 3.41-3.48 (m, 1H) , 3.89-3.99 (m, 2H) , 4.57-4.90 (m, 4H) , 7.24-7.32 (m, 1H) , 7.75-7.77 (m, 3H) , 7.96-8.14 (m, 2H) , 8.40-8.41 (m, 1H) , 8.82-8.88 (m, 2H) 。

[1114] 实施例110:

[1115] (R)-N-(1-环丁基-2-(3-甲基-2,4-二氧代-1-(喹啉-6-基甲基)-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-2-氧代乙基)-2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺



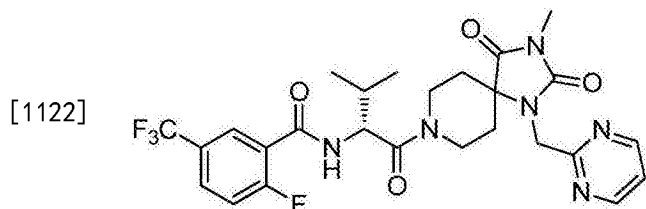
[1117] 69.1mg, 产率:26%, 白色固体。

[1118] LCMS (ESI) :m/z=627.2 [M+H]⁺。

[1119] ¹H-NMR (400MHz, CD₃OD) :δ=1.73-2.17 (m, 10H) , 2.62-2.77 (m, 1H) , 3.15 (s, 3H) , 3.38-3.49 (m, 1H) , 3.89-4.04 (m, 2H) , 4.54-4.58 (m, 1H) , 4.65-4.95 (m, 2H) , 5.05-5.12 (m, 1H) , 7.29-7.33 (m, 1H) , 7.51-7.58 (m, 1H) , 7.73-7.79 (m, 2H) , 7.98 (s, 1H) , 8.08-8.16 (m, 1H) , 8.33-8.43 (m, 1H) , 8.82-8.89 (m, 2H) 。

[1120] 实施例111:

[1121] (R)-2-氟-N-(3-甲基-1-(3-甲基-2,4-二氧代-1-(嘧啶-2-基甲基)-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-1-氧代丁-2-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺



[1123] 16.6mg, 产率:12%, 白色固体。

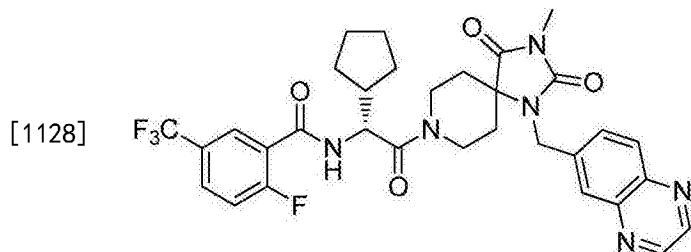
[1124] LCMS (ESI) :m/z=565.1 [M+H]⁺。

[1125] ¹H-NMR (400MHz, CD₃OD) :δ=1.01-1.08 (m, 6H) , 1.75-2.36 (m, 5H) , 3.05 (s, 3H) ,

3.42-3.49 (m, 1H), 3.88-3.96 (m, 1H), 4.18-4.27 (m, 1H), 4.46-4.55 (m, 1H), 4.65-4.77 (m, 2H), 4.86-4.89 (m, 1H), 7.33-7.48 (m, 2H), 7.83-8.04 (m, 2H), 8.69-8.77 (m, 2H)。

[1126] 实施例112:

[1127] (R)-N-(1-环戊基-2-(3-甲基-2,4-二氧化-1-(喹啉-6-基甲基)-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-2-氧代乙基)-2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺



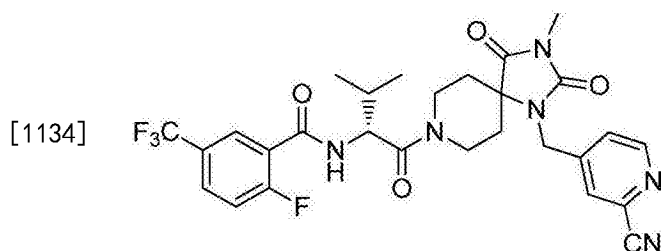
[1129] 91.5mg, 产率:55%, 白色固体。

[1130] LCMS (ESI) :m/z=641.2 [M+H]⁺。

[1131] ¹H-NMR (400MHz, CD₃OD) :δ=1.21-1.80 (m, 9H), 1.85-1.95 (m, 3H), 2.30-2.43 (m, 2H), 3.10 (s, 3H), 3.40-3.46 (m, 1H), 3.88-3.95 (m, 1H), 4.17-4.34 (m, 2H), 4.91-5.02 (m, 1H), 7.40-7.45 (m, 1H), 7.85-7.89 (m, 2H), 7.97-8.13 (m, 3H), 8.85-8.90 (m, 2H)。

[1132] 实施例113:

[1133] (R)-N-(1-环戊基-2-(3-甲基-1-((2-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)甲基)-2,4-二氧化-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-2-氧代乙基)-2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺



[1135] 13.7mg, 产率:5%, 白色固体。

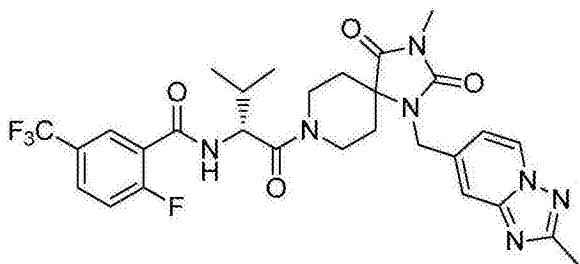
[1136] LCMS (ESI) :m/z=589.2 [M+H]⁺。

[1137] ¹H-NMR (400MHz, CD₃OD) :δ=1.03-1.08 (m, 6H), 1.78-1.96 (m, 3H), 2.10-2.21 (m, 1H), 2.27-2.35 (m, 1H), 3.05 (s, 3H), 3.32-3.43 (m, 1H), 3.88-3.94 (m, 1H), 4.19-4.29 (m, 1H), 4.34-4.58 (m, 1H), 4.67-4.73 (m, 2H), 4.83-4.85 (m, 1H, 包含在溶剂信号中), 7.43-7.50 (m, 1H), 7.80-7.78 (m, 1H), 7.85-7.92 (m, 1H), 7.98-8.08 (m, 2H), 8.51-8.55 (m, 1H), 8.71-8.73 (m, 1H)。

[1138] 实施例114:

[1139] (R)-2-氟-N-(3-甲基-1-(3-甲基-1-((2-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)甲基)-2,4-二氧化-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-1-氧代丁-2-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺

[1140]



[1141] 53.7mg,产率:18%,白色固体。

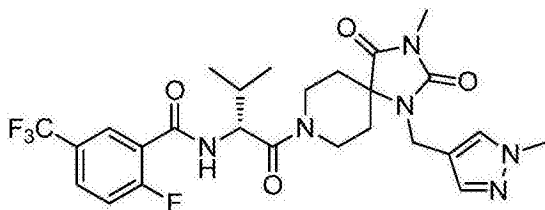
[1142] LCMS (ESI) :m/z=618.2[M+H]⁺。

[1143] ¹H-NMR (400MHz, CD₃OD) :δ=0.98-1.06 (m, 6H) , 1.84-1.97 (m, 3H) , 2.12-2.16 (m, 1H) , 2.26-2.34 (m, 1H) , 2.60 (s, 3H) , 3.08 (s, 3H) , 3.41-3.48 (m, 1H) , 3.89-3.96 (m, 1H) , 4.19-4.28 (m, 1H) , 4.51-4.58 (m, 1H) , 4.75-4.80 (m, 2H) , 4.84-4.86 (m, 1H) 、包含在溶剂信号中) , 7.27-7.36 (m, 1H) , 7.43-7.48 (m, 1H) , 7.71-7.76 (m, 1H) , 7.88-7.91 (m, 1H) , 8.77-8.71 (m, 1H) , 8.06-8.01 (m, 1H) 。

[1144] 实施例115:

[1145] (R)-2-氟-N-(3-甲基-1-(3-甲基-1-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-1-氧代丁-2-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺

[1146]



[1147] 2.5mg,产率:6%,白色固体。

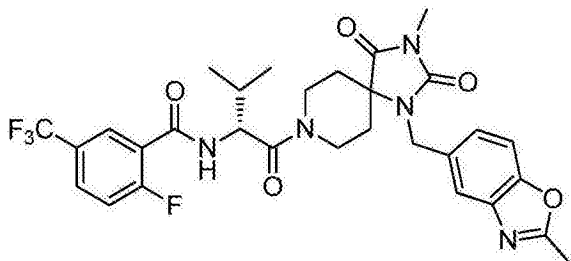
[1148] LCMS (ESI) :m/z=567.2[M+H]⁺。

[1149] ¹H-NMR (400MHz, CD₃OD) :δ=1.04-1.09 (m, 6H) , 1.69-1.76 (m, 2H) , 1.95-2.03 (m, 1H) , 2.14-2.21 (m, 1H) , 2.47-2.99 (m, 1H) , 3.03 (s, 3H) , 3.40-3.46 (m, 1H) , 3.81 (s, 3H) , 3.86-3.93 (m, 1H) , 4.26-4.58 (m, 3H) , 4.86-4.95 (m, 2H) , 7.46-7.51 (m, 2H) , 7.60-7.64 (m, 1H) , 7.91 (m, 1H) , 8.03-8.11 (m, 1H) , 8.55 (m, 1H) 。

[1150] 实施例116:

[1151] (R)-2-氟-N-(3-甲基-1-(3-甲基-1-((2-甲基苯并[d]噁唑-5-基)甲基)-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-1-氧代丁-2-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺

[1152]



[1153] 55.0mg,产率:28%,白色固体。

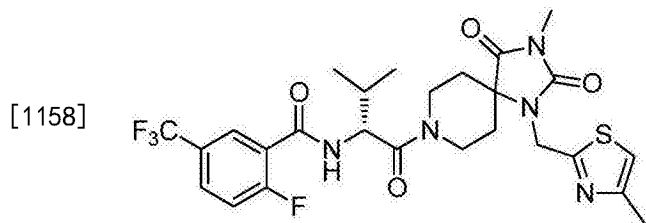
[1154] LCMS (ESI) :m/z=618.0[M+H]⁺。

[1155] ¹H-NMR (400MHz, CD₃OD) :δ=0.94-1.10 (m, 6H) , 1.67-1.90 (m, 3H) , 2.08-2.40 (m, 2H) , 2.59-2.71 (m, 3H) , 3.08 (s, 3H) , 3.33-3.42 (m, 1H) , 3.92-4.26 (m, 3H) , 4.48-4.71 (m,

3H), 7.37-7.61 (m, 4H), 7.85-8.06 (m, 2H)。

[1156] 实施例117:

[1157] (R)-2-氟-N-(3-甲基-1-(3-甲基-1-((4-甲基噻唑-2-基)甲基)-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-1-氧代丁-2-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺



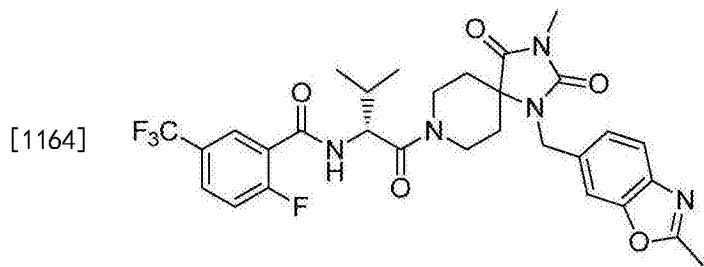
[1159] 40.0mg, 产率:22%, 白色固体。

[1160] LCMS (ESI) :m/z=584.2 [M+H]⁺。

[1161] ¹H-NMR (400MHz, CD₃OD) :δ=1.05 (m, 6H), 1.76-2.01 (m, 3H), 2.17-2.19 (m, 2H), 2.39-2.41 (m, 3H), 3.05 (s, 3H), 3.44-3.92 (m, 2H), 4.28-4.57 (m, 2H), 4.85-4.87 (m, 2H), 4.91-5.01 (m, 1H), 7.12-7.15 (m, 1H), 7.46-7.52 (m, 1H), 7.85-8.07 (m, 2H)。

[1162] 实施例118:

[1163] (R)-2-氟-N-(3-甲基-1-(3-甲基-1-((2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)甲基)-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-1-氧代丁-2-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺



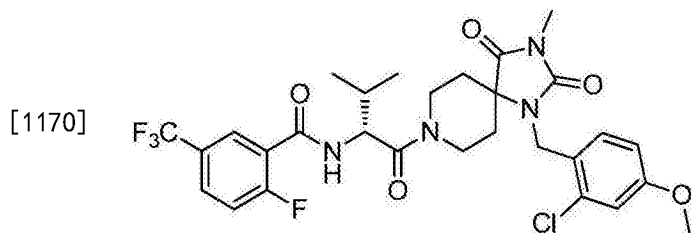
[1165] 11.5mg, 产率:11%, 白色固体。

[1166] LCMS (ESI) :m/z=544.1 [M+H]⁺。

[1167] ¹H-NMR (400MHz, CD₃OD) :δ=0.90-1.03 (m, 6H), 1.65-2.34 (m, 5H), 2.59-2.64 (m, 3H), 3.05 (s, 3H), 3.32-3.40 (m, 1H), 3.85-3.90 (m, 1H), 4.14-4.23 (m, 1H), 4.46-4.68 (m, 1H), 4.72-4.78 (m, 2H), 4.81-4.86 (m, 1H), 7.33-7.42 (m, 1H), 7.46-7.51 (m, 2H), 8.20-8.25 (m, 1H), 7.78-7.80 (m, 2H)。

[1168] 实施例119:

[1169] (R)-N-(1-(1-(2-氯-4-甲氧基苄基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺



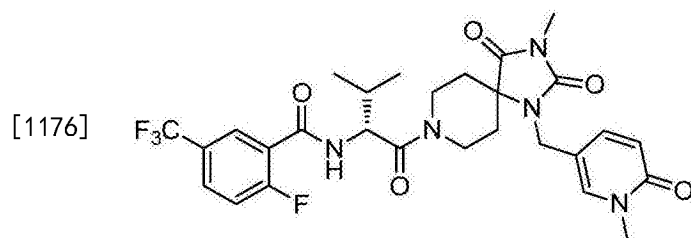
[1171] 38.5mg, 产率:25%, 白色固体。

[1172] LCMS (ESI) :m/z=627.1 [M+H]⁺。

[1173] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) : $\delta = 1.00-1.04$ (m, 6H) , $1.73-1.82$ (m, 3H) , $2.05-2.14$ (m, 2H) , 3.06 (s, 3H) , $3.32-3.39$ (m, 1H) , $3.75-3.81$ (m, 3H) , $3.87-3.90$ (m, 1H) , $4.22-4.28$ (m, 2H) , $4.46-4.59$ (m, 2H) , $4.91-4.93$ (m, 1H) , $6.78-6.88$ (m, 2H) , $7.39-7.90$ (m, 2H) , $8.02-8.04$ (m, 1H) , $8.10-8.12$ (m, 1H) 。

[1174] 实施例120:

[1175] (R)-2-氟-N-(3-甲基-1-(3-甲基-1-((1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)甲基)-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-1-氧代丁-2-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺



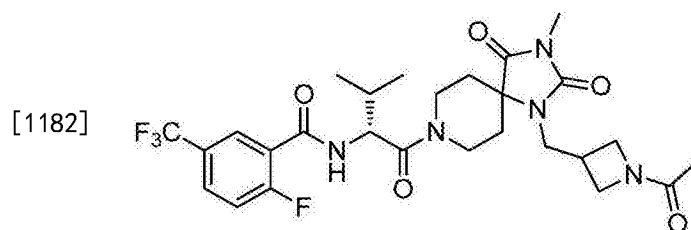
[1177] 50.0mg, 产率:27%, 白色固体。

[1178] LCMS (ESI) : $m/z = 594.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1179] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) : $\delta = 1.07-1.09$ (m, 6H) , $1.69-2.08$ (m, 3H) , $2.16-2.42$ (m, 2H) , 3.04 (s, 3H) , $3.52-3.91$ (m, 6H) , $4.31-4.37$ (m, 2H) , $4.40-4.66$ (m, 1H) , $4.86-4.90$ (m, 1H) , $6.53-6.55$ (m, 1H) , $7.49-7.78$ (m, 3H) , $7.86-7.95$ (m, 1H) , $8.11-8.13$ (m, 1H) 。

[1180] 实施例121:

[1181] (R)-N-(1-(1-((1-乙酰基氮杂环丁烷-3-基)甲基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺



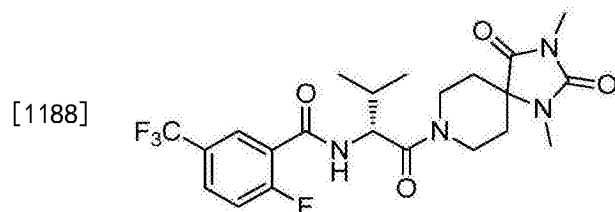
[1183] 40.0mg, 产率:32%, 白色固体。

[1184] LCMS (ESI) : $m/z = 584.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1185] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) : $\delta = 1.04-1.16$ (m, 6H) , $1.77-2.38$ (m, 8H) , $2.99-3.01$ (m, 4H) , $3.42-3.56$ (m, 4H) , $3.76-4.09$ (m, 4H) , $4.21-4.32$ (m, 1H) , $4.55-4.62$ (m, 1H) , $4.89-5.00$ (m, 1H) , $7.45-7.50$ (m, 1H) , $7.89-7.91$ (m, 1H) , $8.05-8.06$ (m, 1H) 。

[1186] 实施例122:

[1187] (R)-N-(1-(1,3-二甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺



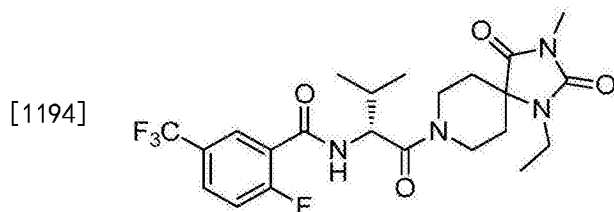
[1189] 70mg, 75%产率, 白色固体。

[1190] LCMS (ESI) : $m/z = 487.1 [M+H]^+$ 。

[1191] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) : $\delta = 1.01-1.11$ (m, 6H) , $1.69-2.19$ (m, 5H) , $2.85-2.89$ (m, 3H) , 3.06 (s, 3H) , $3.44-3.52$ (m, 1H) , $3.96-4.13$ (m, 2H) , $4.67-4.71$ (m, 1H) , $5.09-5.12$ (m, 1H) , $7.29-7.34$ (m, 1H) , $7.52-7.57$ (m, 1H) , $7.77-7.80$ (m, 1H) , $8.35-8.37$ (m, 1H) 。

[1192] 实施例123:

[1193] (R)-N-(1-(1-乙基-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺



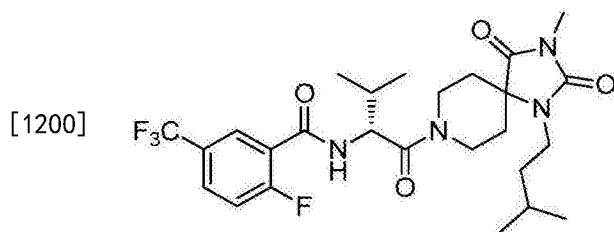
[1195] 62mg, 45%产率, 白色固体。

[1196] LCMS (ESI) : $m/z = 501.2 [M+H]^+$ 。

[1197] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) : $\delta = 1.02-1.12$ (m, 6H) , $1.21-1.29$ (m, 3H) , $1.73-1.91$ (m, 3H) , $2.01-2.19$ (m, 2H) , 3.05 (s, 3H) , $3.26-3.32$ (m, 2H) , $3.46-3.53$ (m, 1H) , $4.00-4.12$ (m, 2H) , $4.67-4.69$ (m, 1H) , $5.09-5.15$ (m, 1H) , $7.29-7.35$ (m, 1H) , $7.53-7.58$ (m, 1H) , $7.78-7.79$ (m, 1H) , $8.35-8.36$ (m, 1H) 。

[1198] 实施例124:

[1199] (R)-2-氟-N-(1-(1-异戊基-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺



[1201] 97mg, 37%产率, 白色固体。

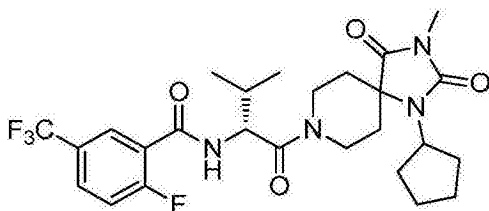
[1202] LCMS (ESI) : $m/z = 543.2 [M+H]^+$ 。

[1203] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) : $\delta = 0.91-1.12$ (m, 12H) , $1.50-1.95$ (m, 6H) , $2.03-2.18$ (m, 2H) , 3.15 (s, 3H) , $3.18-3.22$ (m, 2H) , $3.43-3.51$ (m, 1H) , $3.97-4.10$ (m, 2H) , $4.67-4.70$ (m, 1H) , $5.08-5.14$ (m, 1H) , $7.29-7.34$ (m, 1H) , $7.46-7.51$ (m, 1H) , $7.75-7.79$ (m, 1H) , $8.36-8.37$ (m, 1H) 。

[1204] 实施例125:

[1205] (R)-N-(1-(1-环戊基-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺

[1206]



[1207] 36mg, 18% 产率, 白色固体。

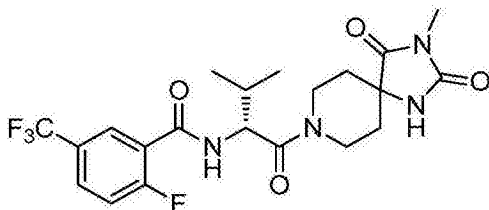
[1208] LCMS (ESI) : $m/z = 541.2 [M+H]^+$ 。

[1209] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) : $\delta = 0.94-1.16$ (m, 6H) , $1.47-1.60$ (m, 2H) , $1.67-1.98$ (m, 7H) , $2.06-2.23$ (m, 4H) , 3.02 (s, 3H) , $3.36-3.50$ (m, 2H) , $3.96-4.06$ (m, 2H) , $4.66-4.69$ (m, 1H) , $5.09-5.15$ (m, 1H) , $7.29-7.35$ (m, 1H) , $7.47-7.58$ (m, 1H) , $7.76-7.83$ (m, 1H) , $8.33-8.40$ (m, 1H) 。

[1210] 实施例126:

[1211] (R)-2-氟-N-(3-甲基-1-(3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-1-氧代丁-2-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺

[1212]



[1213] 58mg, 35% 产率, 白色固体。

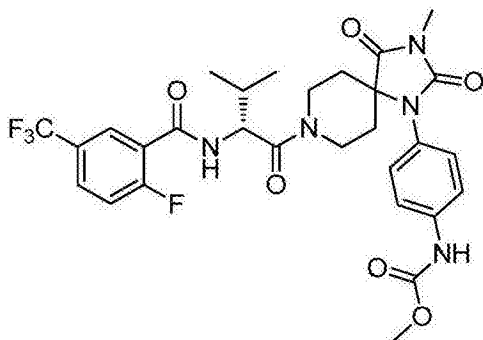
[1214] LCMS (ESI) : $m/z = 473.1 [M+H]^+$ 。

[1215] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) : $\delta = 1.00-1.09$ (m, 6H) , $1.70-1.91$ (m, 2H) , $1.89-2.14$ (m, 3H) , 3.04 (s, 3H) , $3.35-3.60$ (m, 1H) , $3.75-3.78$ (m, 1H) , $4.07-4.11$ (m, 1H) , $4.12-4.41$ (m, 1H) , $5.07-5.16$ (m, 1H) , 7.05 (s, 1H) , $7.29-7.37$ (m, 1H) , $7.58-7.62$ (m, 1H) , $7.76-7.80$ (m, 1H) , $8.31-8.36$ (m, 1H) 。

[1216] 实施例127:

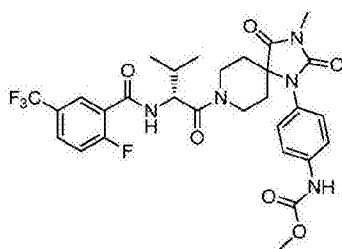
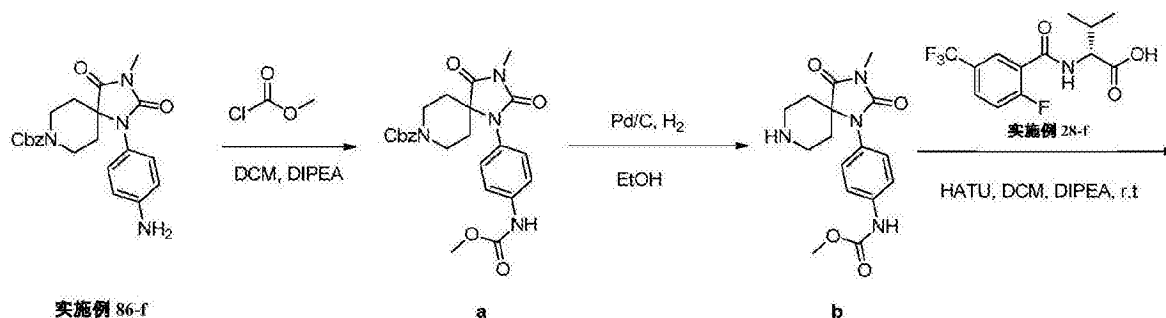
[1217] (R)-4-(8-(2-(2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺基)-3-甲基丁酰基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-1-基)苯基氨基甲酸甲酯

[1218]



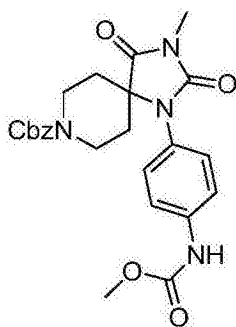
[1219] 代表性反应式:

[1220]



[1221] 代表性的一般步骤:

[1222] 1-(4-(甲氧基羰基氨基)苯基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸苄酯



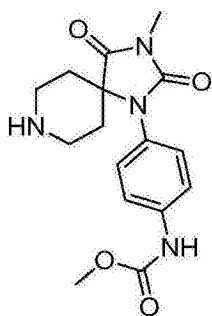
[1223]

[1224] 向1-(4-氨基苯基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸苄酯(如在实施例86-f所述制备)(150mg, 0.37mmol)在二氯甲烷(15mL)中的溶液中加入三乙胺(92mg, 0.92mmol)。将所得混合物冷却至0℃并加入氯甲酸甲酯(42mg, 0.44mmol)。将所得混合物搅拌1小时。在通过加入冰水(10mL)淬灭后,将所得混合物用二氯甲烷(3×10mL)萃取并将合并的有机层用无水硫酸钠干燥并减压浓缩。将残余物用硅胶柱色谱纯化,用二氯甲烷:甲醇=20:1洗脱,得到1-(4-(甲氧基羰基氨基)苯基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸苄酯,其为白色固体(95mg, 51%)。

[1225] LCMS (ESI) :m/z=467.2[M+H]⁺。

[1226] 4-(3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-1-基)苯基氨基甲酸甲酯

[1227]

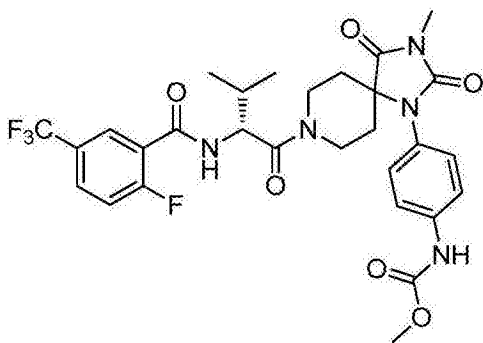


[1228] 向1-(4-(甲氧基羰基氨基)苯基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸苄酯(95mg, 0.20mmol)在乙醇(15mL)中的溶液中加入5%钯/炭(15mg)。搅拌3小时后,将该混合物过滤。将滤液减压浓缩,得到4-(3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-1-基)苯基氨基甲酸甲酯,其为白色固体(55mg, 82%)。

[1229] LCMS (ESI) : $m/z = 333.2 [M+H]^+$ 。

[1230] (R)-4-(8-(2-(2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺基)-3-甲基丁酰基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-1-基)苯基氨基甲酸甲酯

[1231]



[1232] 向4-(3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-1-基)苯基氨基甲酸甲酯(55mg, 0.17mmol)在二氯甲烷(5mL)中的溶液中连续加入(R)-2-(2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺基)-3-甲基丁酸(如在实施例28-f所述制备)(51mg, 0.17mmol)、1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓-3-氧化物六氟磷酸盐(HATU)(90mg, 0.23mmol)和N,N-二异丙基乙胺(32mg, 0.23mmol)。将该反应在室温搅拌2小时,然后用冰水(5mL)淬灭。将该混合物用乙酸乙酯(3×10mL)萃取并将合并的有机层用无水硫酸钠干燥并减压浓缩。将残余物用制备型-TLC纯化,使用二氯甲烷:甲醇=15:1洗脱,得到(R)-甲基-4-(8-(2-(2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺基)-3-甲基丁酰基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-1-基)苯基氨基甲酸酯,其为白色固体(16mg, 15%)。

[1233] LCMS (ESI) : $m/z = 622.1 [M+H]^+$ 。

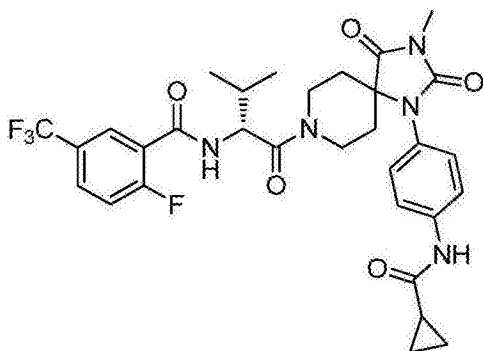
[1234] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) : $\delta = 0.82-1.09$ (m, 6H), $1.58-2.47$ (m, 5H), 3.08 (s, 3H), $3.43-3.54$ (m, 1H), $3.76-3.77$ (m, 3H), $3.91-4.01$ (m, 1H), $4.16-4.53$ (m, 3H), $7.11-7.18$ (m, 1H), $7.18-7.23$ (m, 1H), $7.40-7.47$ (m, 2H), $7.58-7.61$ (m, 1H), $7.87-8.00$ (m, 2H)。

[1235] 以下化合物根据上述一般步骤合成:

[1236] 实施例128:

[1237] (R)-N-(1-(1-(4-(环丙烷甲酰胺基)苯基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺

[1238]



[1239] 44.2mg, 产率:22%, 白色固体

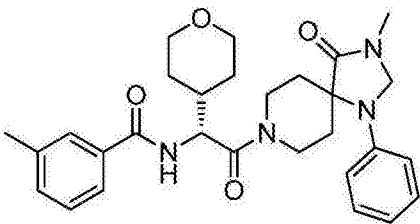
[1240] LCMS (ESI) :m/z=632.1 [M+H]⁺。

[1241] ¹H-NMR (400MHz, CD₃OD) :δ=0.72-1.05 (m, 10H) , 1.66-2.27 (m, 6H) , 3.08 (s, 3H) , 3.46-3.59 (m, 1H) , 3.90-3.54 (m, 3H) , 4.83-4.87 (m, 1H) , 7.09-7.32 (m, 2H) , 7.34-7.52 (m, 1H) , 7.59-7.74 (m, 2H) , 7.81-8.05 (m, 2H) 。

[1242] 实施例129:

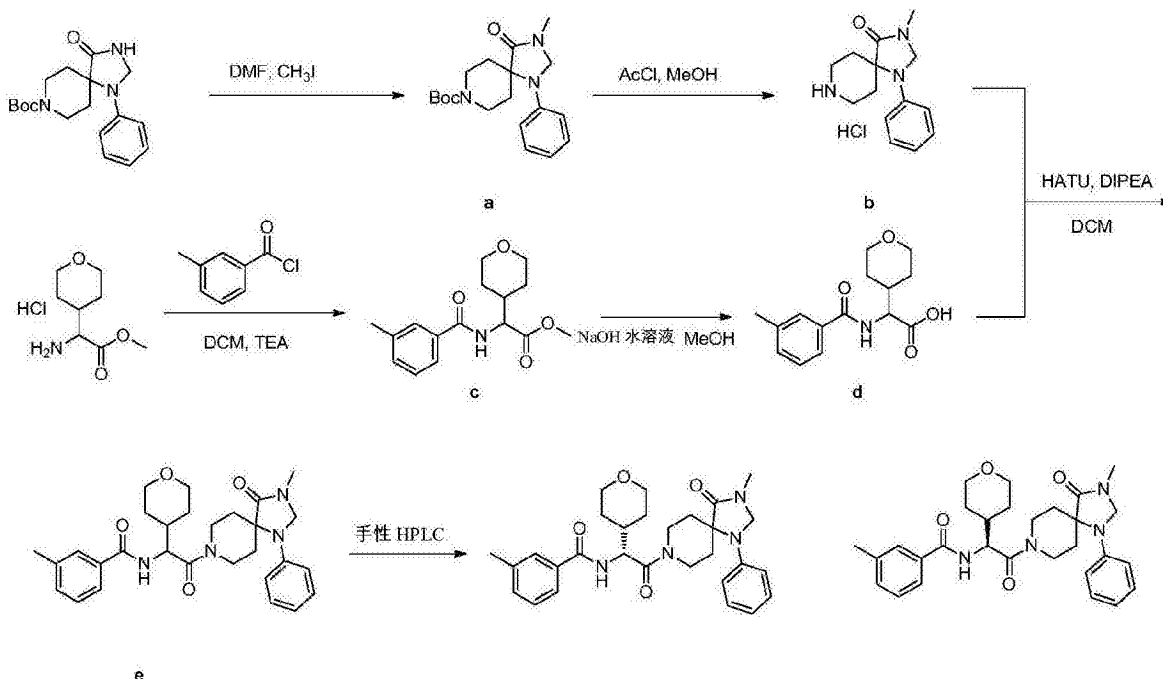
[1243] (R)-3-甲基-N-(2-(3-甲基-4-氧代-1-苯基-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-2-氧代-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)苯甲酰胺

[1244]



[1245] 代表性反应式:

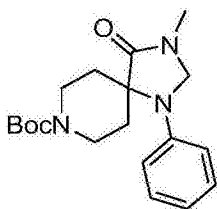
[1246]



[1247] 代表性的一般步骤:

[1248] 3-甲基-4-氧代-1-苯基-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯

[1249]



[1250] 在0℃,向4-氧代-1-苯基-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯(920mg, 2.78mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(10mL)中的溶液中加入氢化钠(138mg,60%在油中, 3.34mmol)。搅拌15分钟后,加入碘甲烷(789mg,5.56mmol)。将所得混合物在室温搅拌15分钟并将该反应用冰水(10mL)淬灭。将该混合物用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥并减压浓缩。将残余物用硅胶柱色谱纯化,用乙酸乙酯:石油醚=1:3洗脱,得到3-甲基-4-氧代-1-苯基-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯,其为白色固体(900mg,93%)。

[1251] LCMS (ESI) :m/z=346.4[M+H]⁺。

[1252] ¹H-NMR (300MHz,CDCl₃) :δ=1.51, (s,9H), 1.54-1.67 (m,2H), 2.56-2.57 (m,2H), 3.01 (s,3H), 3.50-3.64 (m,2H), 3.96-4.12 (m,2H), 4.69-4.75 (m,2H), 6.72-6.77 (m,2H), 6.83-6.87 (m,1H), 7.22-7.25 (m,1H), 7.27-7.28 (m,1H)。

[1253] 3-甲基-1-苯基-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-4-酮盐酸盐

[1254]

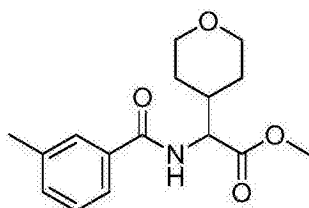


[1255] 向3-甲基-4-氧代-1-苯基-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯(300mg, 1.89mmol)在甲醇(50mL)中的溶液中滴加乙酰氯(1.49g,18.87mmol)。将所得混合物搅拌2小时。将该沉淀物通过过滤收集并减压干燥,得到3-甲基-1-苯基-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-4-酮盐酸盐,其为白色固体(173mg,70%)。

[1256] LCMS (ESI) :m/z=246.4[M+H]⁺。

[1257] 2-(3-甲基苯甲酰胺基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙酸甲酯

[1258]



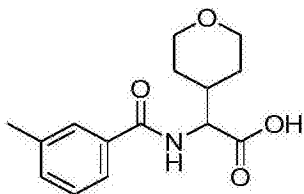
[1259] 向2-氨基-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙酸甲酯盐酸盐(210mg,1.0mmol)在二氯甲烷(20mL)中的混悬液中加入三乙胺(303mg,3.0mmol)。在0℃,向该混合物中滴加3-甲基苯甲酰氯(170mg,1.1mmol)在二氯甲烷(5mL)中的溶液。将该混合物搅拌1小时,然后将该反应用冰水(10mL)淬灭。收集有机层并将水层用乙酸乙酯(3×20mL)萃取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥并将该溶剂减压除去。将残余物用硅胶柱色谱纯化,用乙酸乙酯:石油醚=1:1洗脱,得到2-(3-甲基苯甲酰胺基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙酸甲酯,其为无色油状物(200mg,68%)。

[1260] LCMS (ESI) : $m/z = 292.1 [M+H]^+$ 。

[1261] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) : $\delta = 1.45-1.71$ (m, 4H) , $2.10-2.25$ (m, 1H) , 2.41 (s, 3H) , $3.31-3.46$ (m, 2H) , 3.80 (s, 3H) , $3.91-4.06$ (m, 2H) , $4.83-4.94$ (m, 1H) , $6.61-6.75$ (m, 1H) , $7.31-7.34$ (m, 2H) , $7.51-7.68$ (m, 2H) 。

[1262] 2-(3-甲基苯甲酰胺基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙酸

[1263]

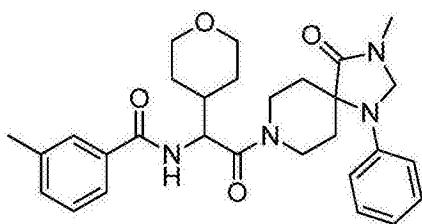


[1264] 向2-(3-甲基苯甲酰胺基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙酸甲酯(200mg, 0.68mmol)在甲醇(10mL)中的溶液中加入10%氢氧化钠水溶液(5mL)。将该反应加热回流2小时,然后将其冷却至室温。将该混合物的pH通过加入10%盐酸水溶液调节至2。将所得混合物用无水硫酸钠干燥并将该溶剂减压除去,得到2-(3-甲基苯甲酰胺基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙酸,其为浓稠的油状物(180mg, 粗品),将其直接用于下一步而无需进一步纯化。

[1265] LCMS (ESI) : $m/z = 278.1 [M+H]^+$ 。

[1266] 3-甲基-N-(2-(3-甲基-4-氧代-1-苯基-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-2-氧代-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)苯甲酰胺

[1267]



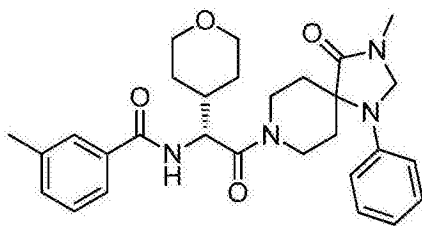
[1268] 向3-甲基-1-苯基-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-4-酮盐酸盐(106mg, 0.379mmol)在二氯甲烷(10mL)中的溶液中连续加入2-(3-甲基苯甲酰胺基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙酸(70mg, 0.25mmol)、1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓-3-氧化物六氟磷酸盐(HATU)(144mg, 0.38mmol)和N,N-二异丙基乙胺(98mg, 0.75mmol)。将该反应搅拌2小时,然后将其通过加入冰水(10mL)淬灭。将该混合物用乙酸乙酯($3 \times 10\text{mL}$)萃取并将合并的有机层用无水硫酸钠干燥并减压浓缩。将残余物用制备型-TLC纯化,用乙酸乙酯:石油醚=1:1洗脱,得到3-甲基-N-(2-(3-甲基-4-氧代-1-苯基-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-2-氧代-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)苯甲酰胺,其为白色固体(50mg, 39%)。

[1269] LCMS (ESI) : $m/z = 505.2 [M+H]^+$ 。

[1270] 将3-甲基-N-(2-(3-甲基-4-氧代-1-苯基-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-2-氧代-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)苯甲酰胺通过手性-HPLC分离(柱:CHIRALPAK*(Daicel) IB (250mm $\times$ 20mm, 5 μm)。移动相:己烷:乙醇(0.1%FA)=70:30,流速:20mL/min),得到两个异构体。它们的构象暂且如图所示。

[1271] (R)-3-甲基-N-(2-(3-甲基-4-氧代-1-苯基-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-2-氧代-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)苯甲酰胺

[1272]



[1273] 保留时间:7.481分钟,ee=97.1%。

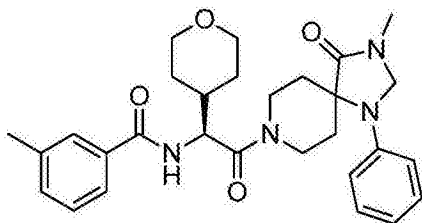
[1274] LCMS (ESI) :m/z=505.2[M+H]⁺。

[1275] ¹H-NMR (400MHz,CDCl₃):δ=1.54-1.90 (m,7H),2.42-2.66 (m,5H),3.05 (s,3H),3.36-3.45 (m,2H),3.54-3.64 (m,2H),3.97-4.14 (m,4H),4.54-4.66 (m,1H),4.71-4.76 (m,2H),5.17-5.23 (m,1H),6.98-7.24 (m,5H),7.62-7.66 (m,4H)。

[1276] 实施例130:

[1277] (S)-3-甲基-N-(2-(3-甲基-4-氧代-1-苯基-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-2-氧代-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)苯甲酰胺

[1278]



[1279] 保留时间:14.04分钟,ee=95%

[1280] LCMS (ESI) :m/z=505.2[M+H]⁺。

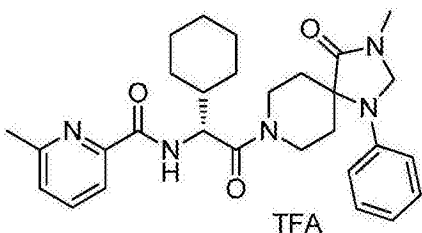
[1281] ¹H-NMR (400MHz,CDCl₃):δ=1.54-1.90 (m,7H),2.42-2.66 (m,5H),3.05 (s,3H),3.36-3.45 (m,2H),3.54-3.64 (m,2H),3.97-4.14 (m,4H),4.54-4.66 (m,1H),4.71-4.76 (m,2H),5.17-5.23 (m,1H),6.98-7.24 (m,5H),7.62-7.66 (m,4H)。

[1282] 以下化合物根据上述一般步骤使用手性氨基酸进行合成。

[1283] 实施例131:

[1284] (R)-N-(1-环己基-2-(3-甲基-4-氧代-1-苯基-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-2-氧代乙基)-6-甲基吡啶-2-甲酰胺三氟乙酸盐

[1285]



[1286] 14.6mg,产率:20%,白色固体。

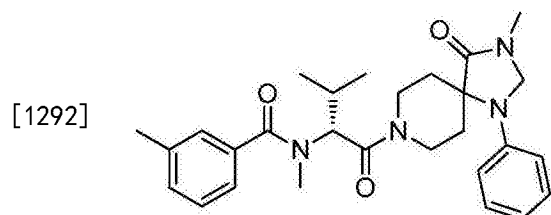
[1287] LCMS (ESI) :m/z=504.2[M+H]⁺。

[1288] ¹H-NMR (400MHz,CD₃OD):δ=1.0-1.44 (m,5H),1.51-2.00 (m,8H),2.41-2.76 (m,5H),3.02 (s,3H),3.50-3.55 (m,1H),3.96-4.01 (m,1H),4.19-4.39 (m,1H),4.48-4.50 (m,1H),4.75 (m,2H),5.07 (m,1H),6.56-6.73 (m,2H),6.80-7.00 (m,2H),7.26-7.35 (m,1H),7.53-7.55 (m,1H),7.77-8.01 (m,2H)。

[1289] 以下化合物根据实施例236中所述的一般步骤进行合成。

[1290] 实施例132:

[1291] (R)-N,3-二甲基-N-(3-甲基-1-(3-甲基-4-氧代-1-苯基-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-1-氧代丁-2-基)苯甲酰胺



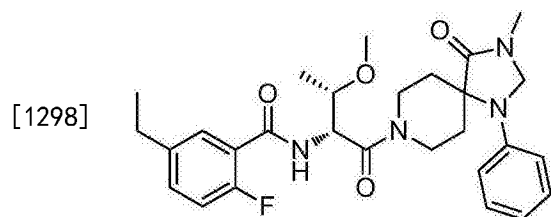
[1293] 26.4mg, 产率:58%, 白色固体。

[1294] LCMS (ESI) :m/z=464.2 [M+H]⁺。

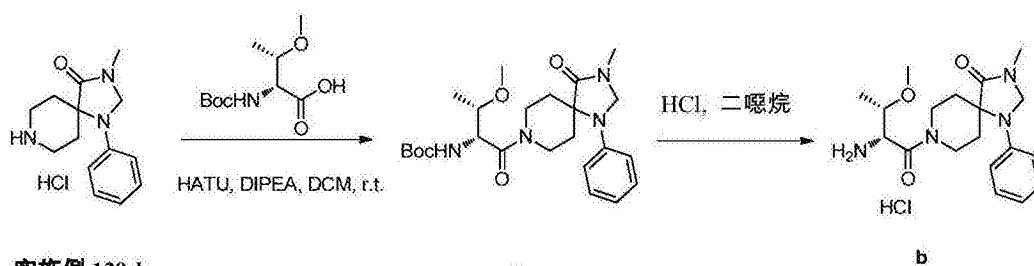
[1295] ¹H-NMR (400MHz, CDC1₃) :δ=1.00-1.04 (m, 6H), 1.75-1.87 (m, 2H), 2.25-2.39 (两个单峰, 3H), 2.45-2.54 (m, 3H), 2.86-2.96 (两个单峰, 3H), 3.05 (s, 3H), 3.52-4.75 (m, 6H), 5.26-5.28 (m, 1H), 6.75-7.27 (m, 9H)。

[1296] 实施例133:

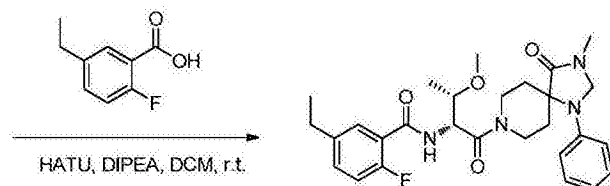
[1297] 5-乙基-2-氟-N-((2R,3S)-3-甲氧基-1-(3-甲基-4-氧代-1-苯基-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-1-氧代丁-2-基)苯甲酰胺



[1299] 代表性反应式:



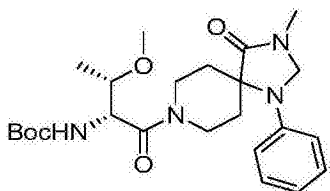
[1300] 实施例 129-b



[1301] 代表性的一般步骤:

[1302] (2R,3S)-3-甲氧基-1-(3-甲基-4-氧代-1-苯基-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-1-氧代丁-2-基氨基甲酸叔丁酯

[1303]



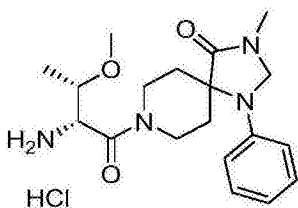
[1304] 向3-甲基-1-苯基-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-4-酮盐酸盐(如在实施例129-b所述制备)(296mg,0.47mmol)在二氯甲烷(30mL)中的混合物中加入(2R,3S)-2-(叔丁氧羰基氨基)-3-甲氧基丁酸(100mg,0.43mmol)、1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓-3-氧化物六氟磷酸盐(HATU)(243mg,0.64mmol)和N,N-二异丙基乙胺(139mg,1.07mmol)。将该反应搅拌2小时然后将其用冰水(5mL)淬灭。将该混合物用乙酸乙酯(3×10mL)萃取并将合并的有机层用无水硫酸钠干燥并减压浓缩。将残余物用硅胶柱色谱纯化,用乙酸乙酯:石油醚=1:5洗脱,得到(2R,3S)-3-甲氧基-1-(3-甲基-4-氧代-1-苯基-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-1-氧代丁-2-基氨基甲酸叔丁酯,其为无色油状物(197mg,100%)。

[1305] LCMS (ESI) :m/z=461.2[M+H]⁺。

[1306] ¹H-NMR (400MHz,CDCl₃):δ=0.83-1.12 (m,3H),1.38 (s,6H),1.45 (s,3H),1.59-1.64 (m,4H),2.83 (s,3H),3.06 (s,1H),3.14 (s,2H),3.34 (s,2H),3.30-3.57 (m,2H),3.83-4.01 (m,2H),4.51-4.75 (m,2H),5.47-5.59 (m,1H),7.13-7.20 (m,2H),7.40-7.52 (m,3H)。

[1307] 8-((2R,3S)-2-氨基-3-甲氧基丁酰基)-3-甲基-1-苯基-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-4-酮盐酸盐

[1308]

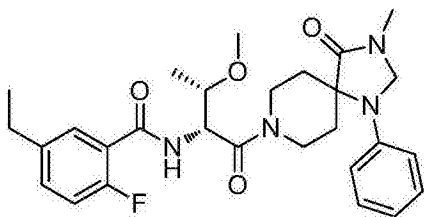


[1309] 将(2R,3S)-3-甲氧基-1-(3-甲基-4-氧代-1-苯基-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-1-氧代丁-2-基氨基甲酸叔丁酯(197mg,0.43mmol)在氯化氢的二噁烷溶液(6.0M,10mL)中的溶液搅拌30分钟。将该沉淀物通过过滤收集并减压干燥,得到8-((2R,3S)-2-氨基-3-甲氧基丁酰基)-3-甲基-1-苯基-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-4-酮盐酸盐,其为白色固体(120mg,60%)。

[1310] LCMS (ESI) :m/z=361.2[M+H]⁺。

[1311] 5-乙基-2-氟-N-((2R,3S)-3-甲氧基-1-(3-甲基-4-氧代-1-苯基-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-1-氧代丁-2-基)苯甲酰胺

[1312]



[1313] 向8-((2R,3S)-2-氨基-3-甲氧基丁酰基)-3-甲基-1-苯基-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-4-酮盐酸盐(52mg,0.135mmol)在二氯甲烷(10mL)中的混合物中加入5-乙基-2-氟苯甲

酸(24mg, 0.144mmol)、1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓-3-氧化物六氟磷酸盐(HATU)(75mg, 0.196mmol)和N,N-二异丙基乙胺(51mg, 0.39mmol)。将所得混合物在室温搅拌2小时,然后将该反应用冰水(10mL)淬灭。将该混合物用乙酸乙酯(3×10mL)萃取并将合并的有机层用无水硫酸钠干燥并减压浓缩。将残余物用硅胶柱色谱纯化,用乙酸乙酯:石油醚=1:5洗脱,得到5-乙基-2-氟-N-((2R,3S)-3-甲氧基-1-(3-甲基-4-氧代-1-苯基-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-1-氧代丁-2-基)苯甲酰胺,其为无色油状物(11.2mg, 15%)。

[1314] 11.2mg, 产率:15%, 白色固体

[1315] LCMS (ESI) :m/z=511.2[M+H]⁺。

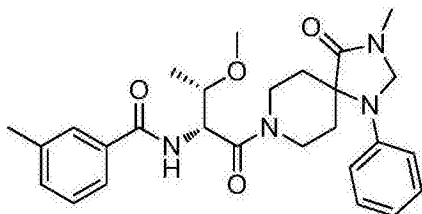
[1316] ¹H-NMR (400MHz, CD₃OD) :δ=1.22-1.31 (m, 6H), 1.66-2.83 (m, 6H), 3.03 (s, 3H), 3.11 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.38-4.78 (m, 7H), 5.17-5.3 (m, 1H), 6.73-7.76 (m, 8H)。

[1317] 以下3个化合物根据上述一般步骤合成:

[1318] 实施例134:

[1319] N-((2R,3S)-3-甲氧基-1-(3-甲基-4-氧代-1-苯基-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-1-氧代丁-2-基)-3-甲基苯甲酰胺

[1320]



[1321] 10.1mg, 产率:9%, 白色固体

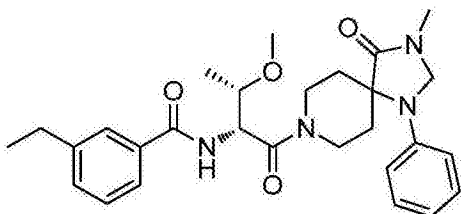
[1322] LCMS (ESI) :m/z=479[M+H]⁺。

[1323] ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) :δ=1.22-1.27 (m, 3H), 1.70-1.83 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.56-2.66 (m, 1H), 2.80-2.94 (m, 1H), 3.06 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 3.46-4.22 (m, 4H), 4.45-4.84 (m, 3H), 5.08-5.51 (m, 1H), 6.85-6.90 (m, 3H), 7.22-7.24 (m, 1H), 7.38-7.50 (m, 3H), 7.67-7.69 (m, 2H)。

[1324] 实施例135:

[1325] 3-乙基-N-((2R,3S)-3-甲氧基-1-(3-甲基-4-氧代-1-苯基-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-1-氧代丁-2-基)苯甲酰胺

[1326]



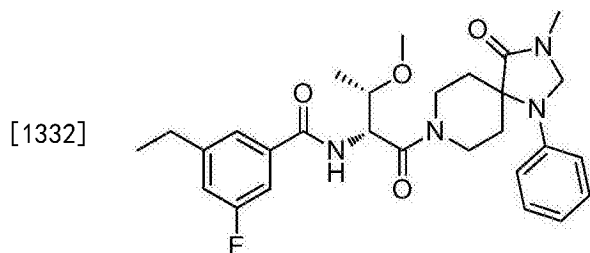
[1327] 9.0mg, 产率:14%, 白色固体

[1328] LCMS (ESI) :m/z=493.2[M+H]⁺。

[1329] ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) :δ=1.22-1.26 (m, 6H), 1.66-1.85 (m, 2H), 2.45-2.79 (m, 4H), 2.98 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 3.53-3.64 (m, 1H), 4.03-4.36 (m, 2H), 4.42-4.77 (m, 7H), 5.18-5.29 (m, 1H), 6.69-7.76 (m, 9H)。

[1330] 实施例136:

[1331] 3-乙基-5-氟-N-((2R,3S)-3-甲氧基-1-(3-甲基-4-氧代-1-苯基-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-1-氧代丁-2-基)苯甲酰胺



[1333] 8.0mg,产率:12%,白色固体

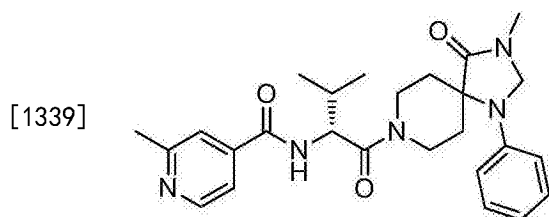
[1334] LCMS (ESI) :m/z=511.2[M+H]⁺。

[1335] ¹H-NMR (400MHz, CD₃OD) :δ=1.14-1.37 (m, 6H) , 1.75-1.81 (m, 2H) , 2.50-2.59 (m, 1H) , 2.63-2.86 (m, 3H) , 3.03 (s, 3H) , 3.50 (s, 3H) , 3.52-3.59 (m, 1H) , 3.74-4.10 (m, 2H) , 4.34-4.49 (m, 2H) , 4.74-4.77 (m, 2H) , 5.21-5.26 (m, 1H) , 7.24-7.80 (m, 8H) 。

[1336] 以下8个化合物根据上述一般步骤使用D-缬氨酸进行合成:

[1337] 实施例137:

[1338] (R)-2-甲基-N-(3-甲基-1-(3-甲基-4-氧代-1-苯基-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-1-氧代丁-2-基)异烟酰胺



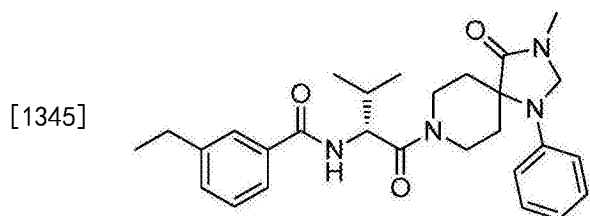
[1340] 5.0mg,产率:7%,白色固体

[1341] LCMS (ESI) :m/z=464.2[M+H]⁺。

[1342] ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) :δ=1.02-1.09 (m, 6H) , 1.24-1.28 (m, 1H) , 1.75-2.24 (m, 4H) , 2.98-3.06 (m, 6H) , 3.51-3.54 (m, 1H) , 3.94-4.12 (m, 2H) , 4.57-4.62 (m, 1H) , 4.72-4.77 (m, 2H) , 5.20-5.24 (m, 1H) , 5.35-5.45 (m, 1H) , 6.75-6.77 (m, 1H) , 6.84-6.88 (m, 1H) , 7.17-7.19 (m, 1H) , 7.35-7.37 (m, 2H) , 7.82-7.95 (m, 2H) , 8.73-8.75 (m, 1H) 。

[1343] 实施例138:

[1344] (R)-3-乙基-N-(3-甲基-1-(3-甲基-4-氧代-1-苯基-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-1-氧代丁-2-基)苯甲酰胺



[1346] 10.0mg,产率:16%,白色固体

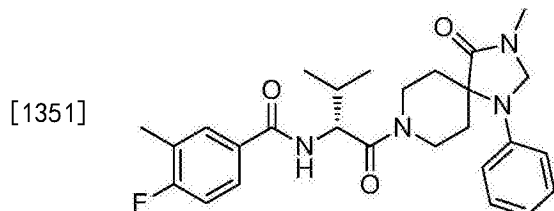
[1347] LCMS (ESI) :m/z=477.2[M+H]⁺。

[1348] ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) :δ=1.01-1.14 (m, 6H) , 1.25-1.29 (m, 3H) , 1.74-1.83 (m,

2H), 2.16-2.18 (m, 1H), 2.68-2.71 (m, 4H), 3.02 (s, 3H), 3.52-3.56 (m, 1H), 3.99-4.08 (m, 2H), 4.54-4.71 (m, 3H), 5.09-5.15 (m, 1H), 6.67-7.24 (m, 6H), 7.34-7.36 (m, 2H), 7.62-7.67 (m, 2H)。

[1349] 实施例139:

[1350] (R)-4-氟-3-甲基-N-(3-甲基-1-(3-甲基-4-氧代-1-苯基-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-1-氧代丁-2-基)苯甲酰胺



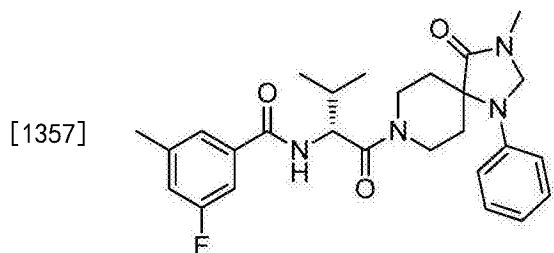
[1352] 20.0mg, 产率:32%, 白色固体

[1353] LCMS (ESI) :m/z=481.2[M+H]⁺。

[1354] ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) :δ=0.98-1.04 (m, 6H), 1.83-1.97 (m, 2H), 2.03-2.23 (m, 1H), 2.46-2.61 (m, 5H), 3.02 (s, 3H), 3.52-3.57 (m, 1H), 4.03-4.06 (m, 2H), 4.57-4.71 (m, 3H), 5.04-5.08 (m, 1H), 6.69-7.13 (m, 6H), 7.65-7.70 (m, 2H)。

[1355] 实施例140:

[1356] (R)-3-氟-5-甲基-N-(3-甲基-1-(3-甲基-4-氧代-1-苯基-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-1-氧代丁-2-基)苯甲酰胺



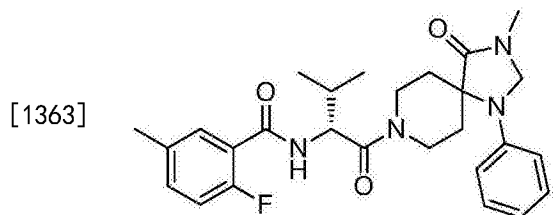
[1358] 13.0mg, 产率:19%, 白色固体

[1359] LCMS (ESI) :m/z=481.2[M+H]⁺。

[1360] ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) :δ=0.97-1.06 (m, 6H), 1.74-1.79 (m, 2H), 1.81-1.83 (m, 1H), 2.40-2.59 (m, 5H), 3.03 (s, 3H), 3.53-3.56 (m, 1H), 4.02-4.05 (m, 2H), 4.57-4.71 (m, 3H), 5.09-5.18 (m, 1H), 6.70-7.39 (m, 8H)。

[1361] 实施例141:

[1362] (R)-2-氟-5-甲基-N-(3-甲基-1-(3-甲基-4-氧代-1-苯基-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-1-氧代丁-2-基)苯甲酰胺



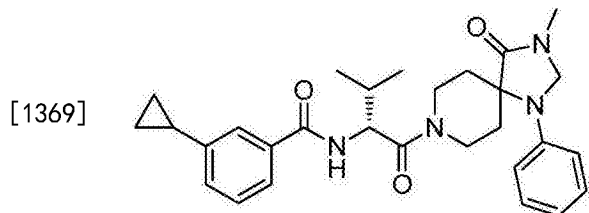
[1364] 13.0mg, 产率:11%, 白色固体

[1365] LCMS (ESI) :m/z=481.2[M+H]⁺。

[1366] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) : δ = 0.97-1.06 (m, 6H) , 1.74-1.79 (m, 2H) , 1.81-1.83 (m, 1H) , 2.13 (s, 3H) , 2.34-2.50 (m, 2H) , 3.02 (s, 3H) , 3.50-3.54 (m, 1H) , 4.03-4.08 (m, 2H) , 4.54-4.71 (m, 3H) , 5.09-5.18 (m, 1H) , 6.67-7.14 (m, 7H) , 7.43-7.46 (m, 1H) , 7.79-7.80 (m, 1H) 。

[1367] 实施例142:

[1368] (R)-3-环丙基-N-(3-甲基-1-(3-甲基-4-氧代-1-苯基-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-1-氧代丁-2-基)苯甲酰胺



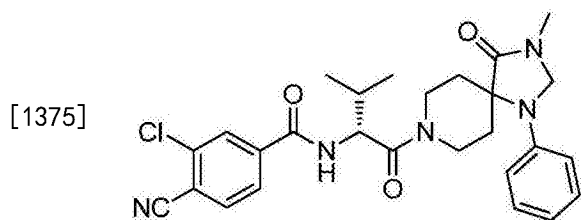
[1370] 21.0mg, 产率:29%, 白色固体

[1371] LCMS (ESI) : m/z = 489.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1372] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) : δ = 0.73-1.10 (m, 10H) , 1.78-1.95 (m, 2H) , 2.12-2.15 (m, 1H) , 2.60-2.64 (m, 3H) , 3.02 (s, 3H) , 3.51-3.55 (m, 1H) , 4.04-4.07 (m, 2H) , 4.59-4.70 (m, 3H) , 5.08-5.10 (m, 1H) , 6.65-7.99 (m, 9H) 。

[1373] 实施例143:

[1374] (R)-3-氯-4-氰基-N-(3-甲基-1-(3-甲基-4-氧代-1-苯基-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-1-氧代丁-2-基)苯甲酰胺



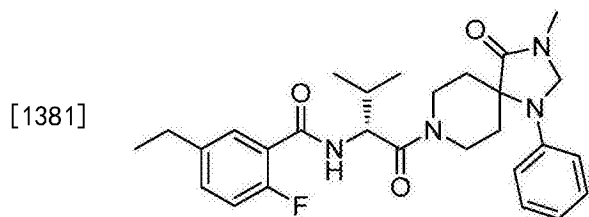
[1376] 9.9mg, 产率:15%, 白色固体

[1377] LCMS (ESI) : m/z = 509.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1378] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) : δ = 1.02-1.09 (m, 6H) , 1.69-2.77 (m, 5H) , 3.02 (s, 3H) , 3.52-4.34 (m, 4H) , 4.74-4.77 (m, 2H) , 4.89-4.93 (m, 1H) , 6.70-6.78 (m, 2H) , 6.86-6.88 (m, 1H) , 7.03-7.25 (m, 2H) , 7.93-7.96 (m, 2H) , 8.09-8.11 (m, 1H) 。

[1379] 实施例144:

[1380] (R)-5-乙基-2-氟-N-(3-甲基-1-(3-甲基-4-氧代-1-苯基-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-1-氧代丁-2-基)苯甲酰胺



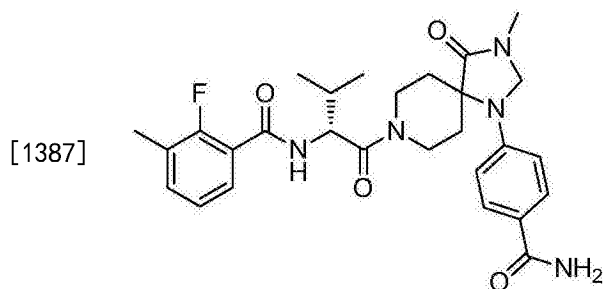
[1382] 42.0mg, 产率:33%, 白色固体

[1383] LCMS (ESI) : $m/z = 495 [M+H]^+$ 。

[1384] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) : $\delta = 0.94-1.16$ (m, 6H) , $1.18-1.38$ (m, 3H) , $1.60-1.93$ (m, 2H) , $2.13-2.34$ (m, 1H) , $2.37-2.62$ (m, 1H) , $2.62-2.76$ (m, 2H) , 2.81 (m, 1H) , 3.08 (s, 3H) , $3.43-3.63$ (m, 1H) , $3.91-4.10$ (m, 1H) , $4.20-4.38$ (m, 1H) , $4.43-4.60$ (m, 1H) , $4.65-4.76$ (m, 2H) , $4.96-5.09$ (m, 1H) , $6.70-6.89$ (m, 3H) , $7.01-7.32$ (m, 3H) , $7.34-7.53$ (m, 1H) , $7.57-7.71$ (m, 1H) 。

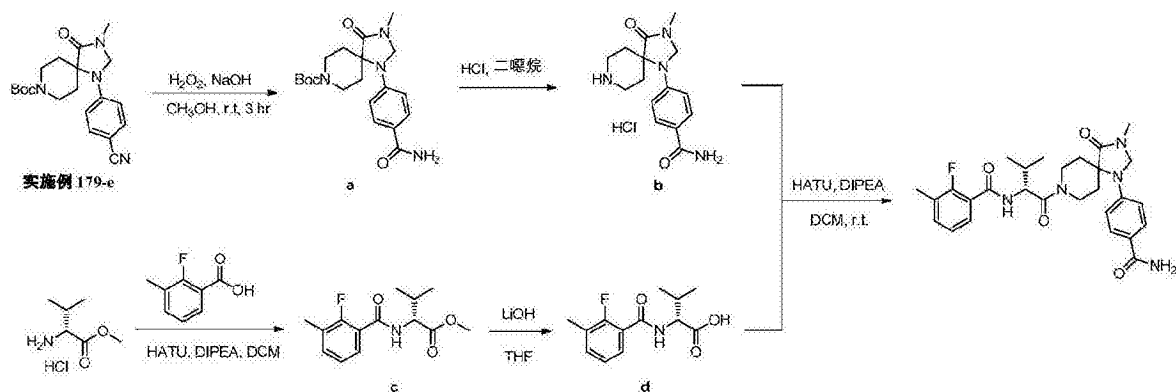
[1385] 实施例145:

[1386] (R)-N-(1-(1-(4-氨基甲酰基苯基)-3-甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-2-氟-3-甲基苯甲酰胺



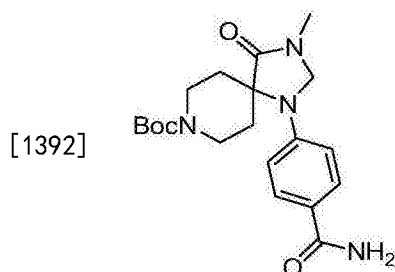
[1388] 代表性反应式:

[1389]



[1390] 代表性的一般步骤:

[1391] 1-(4-氨基甲酰基苯基)-3-甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯

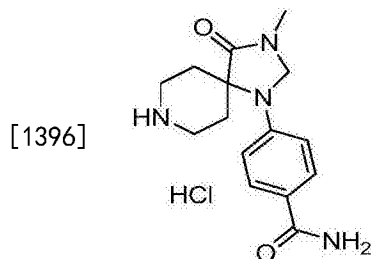


[1393] 向1-(4-氨基苯基)-3-甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯 (如在实施例179-e所述制备) (190mg, 0.15mmol) 在甲醇 (15mL) 中的溶液中加入氢氧化钠水溶液 (6mL, 1.0M)。搅拌15分钟后,向所得溶液中滴加30%的过氧化氢水溶液 (6mL)。将所得混合物搅拌过夜。将该溶剂减压除去并将残余物用水 (40mL) 和乙酸乙酯 (40mL) 稀释。收集

有机层和用无水硫酸钠干燥并减压浓缩。将残余物用硅胶柱色谱纯化,用二氯甲烷:甲醇=200:1洗脱,得到1-(4-氨基甲酰基苯基)-3-甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯,其为白色固体(160mg,80%)。

[1394] LCMS (ESI) : $m/z=389.1$ $[M+H]^+$ 。

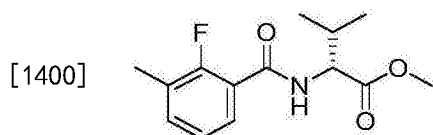
[1395] 4-(3-甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-1-基)苯甲酰胺盐酸盐



[1397] 将1-(4-氨基甲酰基苯基)-3-甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯(160mg,0.41mmol)在氯化氢的二噁烷溶液(6.0M,10mL)中的溶液搅拌30分钟。将该沉淀物通过过滤收集并减压干燥,得到4-(3-甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-1-基)苯甲酰胺盐酸盐,其为白色固体(120mg,90%)。

[1398] LCMS (ESI) : $m/z=289.1$ $[M+H]^+$ 。

[1399] (R)-2-(2-氟-3-甲基苯甲酰胺基)-3-甲基丁酸甲酯



[1401] 向2-氟-3-甲基苯甲酸(1.54g,10mmol)在二氯甲烷(50mL)中的溶液中连续加入D-缬氨酸甲酯盐酸盐(1.71g,10.2mmol)、1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓-3-氧化物六氟磷酸盐(HATU)(4.2g,11.0mmol)和N,N-二异丙基乙胺(3.9g,30mmol)。在用冰水(50mL)淬灭之前,将该反应搅拌2小时。将该混合物用二氯甲烷(3×100mL)萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥并将该溶剂减压除去。将残余物用硅胶柱色谱纯化,用乙酸乙酯:石油醚=1:4洗脱,得到(R)-2-(2-氟-3-甲基苯甲酰胺基)-3-甲基丁酸甲酯,其为浓稠的油状物(3.5g,粗品),将其直接使用而无需进一步纯化。

[1402] LCMS (ESI) : $m/z=268.2$ $[M+H]^+$ 。

[1403] (R)-2-(2-氟-3-甲基苯甲酰胺基)-3-甲基丁酸



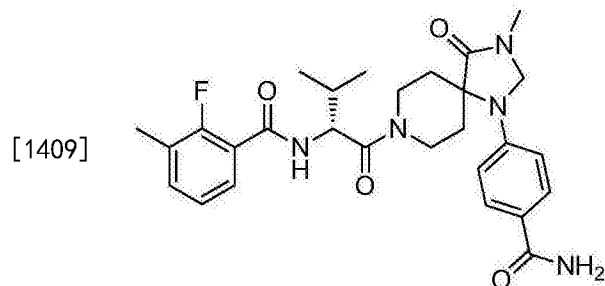
[1405] 向(R)-2-(2-氟-3-甲基苯甲酰胺基)-3-甲基丁酸甲酯(3.9g,粗品)在甲醇(30mL)中的溶液中加入氢氧化锂水溶液(20mL,2.0M,0.044mol)。在用冰水淬灭之前(20mL),将该反应搅拌1小时。将该溶液的pH通过加入5%盐酸水溶液调节至3。将该混合物过滤并将该滤饼用石油醚(30mL)洗涤并减压干燥,得到(R)-2-(2-氟-3-甲基苯甲酰胺基)-3-甲基丁酸,其为浓稠的油状物(2.40g,94%,经两步)。

[1406] LCMS (ESI) : $m/z=254.1$ $[M+H]^+$ 。

[1407] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) : $\delta=1.05$ (t, $J=7.8\text{Hz}$, 6H), 2.32 (s, 3H), $2.34-2.44$ (m,

1H), 4.78-4.82 (m, 1H), 7.06-7.13 (m, 1H), 7.27-7.35 (m, 1H), 7.79-7.91 (m, 1H)。

[1408] (R)-N-(1-(1-(4-氨基甲酰基苯基)-3-甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-2-氟-3-甲基苯甲酰胺



[1410] 向4-(3-甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-1-基)苯甲酰胺盐酸盐(100mg, 0.3mmol)在二氯甲烷(5mL)中的混合物中加入(R)-2-(2-氟-3-甲基苯甲酰胺基)-3-甲基丁酸(94mg, 0.34mmol)、1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓-3-氧化物六氟磷酸盐(HATU)(177mg, 0.46mmol)和N,N-二异丙基乙胺(80mg, 0.62mmol)。将所得混合物在室温搅拌2小时,然后将该反应用冰水(10mL)淬灭。将该混合物用乙酸乙酯(3×10mL)萃取并将合并的有机层用无水硫酸钠干燥并减压浓缩。将残余物用制备型-TLC纯化,使用二氯甲烷:甲醇=15:1纯化,得到(R)-N-(1-(1-(4-氨基甲酰基苯基)-3-甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-2-氟-3-甲基苯甲酰胺,其为白色固体(11.8mg, 7.3%)。

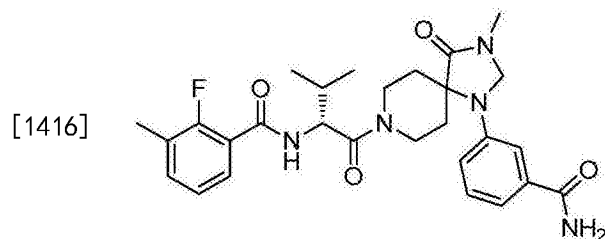
[1411] LCMS (ESI) :m/z=524.2 [M+H]⁺。

[1412] ¹H-NMR (400MHz, CD₃OD) :δ=0.96-1.25 (m, 6H), 1.68-1.96 (m, 2H), 2.18-2.26 (m, 4H), 2.70-2.71 (m, 1H), 2.89-2.92 (m, 1H), 3.04 (s, 3H), 3.56-3.58 (m, 1H), 3.99-4.03 (m, 1H), 4.37-4.39 (m, 1H), 4.54-4.58 (m, 1H), 4.79-4.82 (m, 2H), 4.95-5.16 (m, 1H), 6.74-6.80 (m, 2H), 7.14-7.17 (m, 1H), 7.38-7.40 (m, 1H), 7.47-7.81 (m, 3H)。

[1413] 以下化合物根据上述一般步骤合成:

[1414] 实施例146:

[1415] (R)-N-(1-(1-(3-氨基甲酰基苯基)-3-甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-2-氟-3-甲基苯甲酰胺



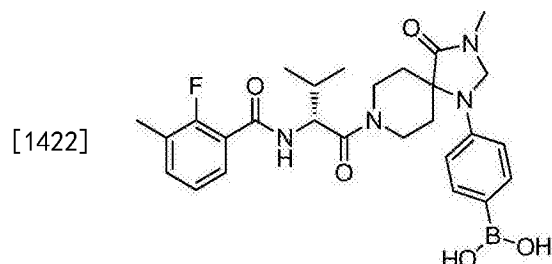
[1417] 24.2mg, 产率:17%, 白色固体。

[1418] LCMS (ESI) :m/z=524.0 [M+H]⁺。

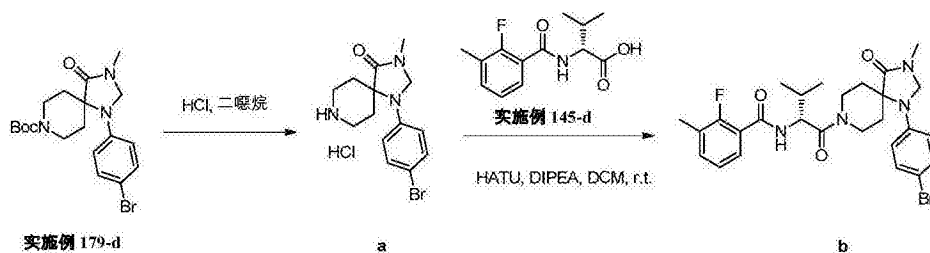
[1419] ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) :δ=0.94-1.19 (m, 6H), 1.69-1.86 (m, 2H), 2.17-2.26 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.54-2.69 (m, 1H), 2.75-2.87 (m, 1H), 3.07 (s, 3H), 3.49-3.65 (m, 1H), 4.04-4.19 (m, 2H), 4.60-4.67 (m, 1H), 4.78 (s, 2H), 5.01-5.24 (m, 1H), 6.19-6.34 (m, 2H), 6.92-7.00 (m, 1H), 7.09-7.22 (m, 3H), 7.35 (s, 1H), 7.50-7.63 (m, 1H), 7.70-7.85 (m, 1H)。

[1420] 实施例147:

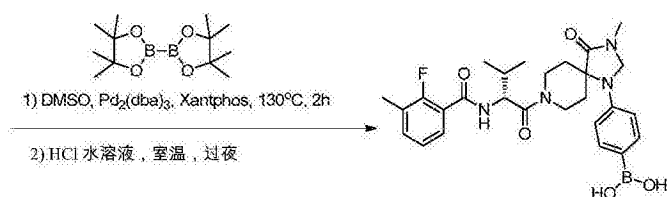
[1421] (R)-4-(8-(2-(2-氟-3-甲基苯甲酰胺基)-3-甲基丁酰基)-3-甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-1-基)苯基硼酸



[1423] 代表性反应式:

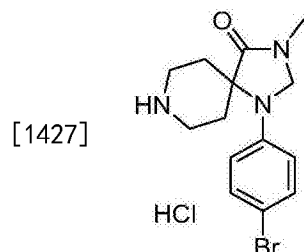


[1424]



[1425] 代表性的一般步骤:

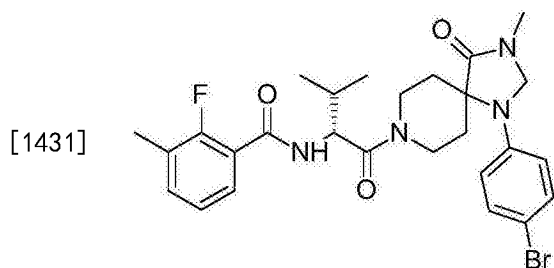
[1426] 1-(4-溴苯基)-3-甲基-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-4-酮盐酸盐



[1428] 将1-(4-溴苯基)-3-甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯(如在实施例179-d所述制备)(250mg,0.00041mol)在氯化氢的二噁烷溶液(6.0M,10mL)中的溶液搅拌30分钟。将该沉淀物通过过滤收集并减压干燥,得到1-(4-溴苯基)-3-甲基-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-4-酮盐酸盐,其为白色固体(180mg,85%)。

[1429] LCMS (ESI): m/z = 324.1, 326.1 [M+H]⁺。

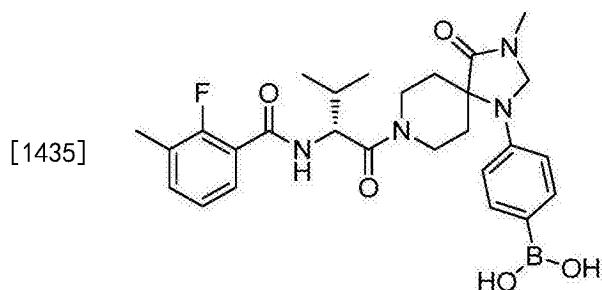
[1430] (R)-N-(1-(1-(4-溴苯基)-3-甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-2-氟-3-甲基苯甲酰胺



[1432] 向1-(4-溴苯基)-3-甲基-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-4-酮盐酸盐(167mg, 0.465mmol)在二氯甲烷(10mL)中的混合物中加入(R)-2-(2-氟-3-甲基苯甲酰胺基)-3-甲基丁酸(如在实施例145-d所述制备)(140mg, 0.511mmol)、1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓-3-氧化物六氟磷酸盐(HATU)(292mg, 0.767mmol)和N,N-二异丙基乙胺(150mg, 1.16mmol)。将所得混合物搅拌2小时,然后将该反应用冰水(10mL)淬灭。将该混合物用乙酸乙酯(3×10mL)萃取并将合并的有机层用无水硫酸钠干燥并减压浓缩。将残余物用硅胶柱色谱纯化,用乙酸乙酯:石油醚=1:5洗脱,得到(R)-N-(1-(1-(4-溴苯基)-3-甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-2-氟-3-甲基苯甲酰胺,其为无色油状物(220mg, 85%)。

[1433] LCMS (ESI) :m/z=559.2, 561.2 [M+H]⁺。

[1434] (R)-4-(8-(2-(2-氟-3-甲基苯甲酰胺基)-3-甲基丁酰基)-3-甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-1-基)苯基硼酸



[1436] 在氩气氛下,向(R)-N-(1-(1-(4-溴苯基)-3-甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-2-氟-3-甲基苯甲酰胺(220mg, 0.39mmol)在DMSO(10mL)中的溶液中连续加入双(频哪醇合)二硼(300mg, 1.18mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钯(36mg, 0.039mmol)、4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基氧杂蒽(Xantphos)(46mg, 0.047mmol)和乙酸钾(78mg, 0.788mmol)。将该反应混合物在130℃搅拌2小时。在用冰水(5mL)淬灭后,将该反应混合物用乙酸乙酯(3×15mL)萃取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥并减压浓缩。向该残余物中加入乙醇(3mL)和盐酸水溶液(3mL, 1.0M)。将所得混合物搅拌过夜。将该溶剂减压除去。将残余物用制备型-HPLC(乙腈和水,乙腈从5%至75%)纯化,得到(R)-4-(8-(2-(2-氟-3-甲基苯甲酰胺基)-3-甲基丁酰基)-3-甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-1-基)苯基硼酸,其为褐色油状物(14mg, 7%)。

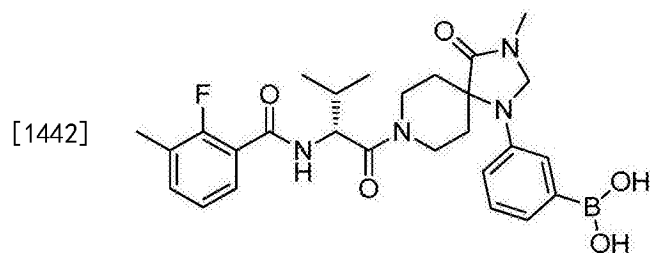
[1437] LCMS (ESI) :m/z=525.2 [M+H]⁺。

[1438] ¹H-NMR (400MHz, CD₃OD) :δ=1.03-1.19 (m, 6H), 1.71-1.82 (m, 2H), 2.20-2.40 (m, 4H), 2.63-2.78 (m, 1H), 2.92-2.96 (m, 1H), 3.04 (s, 3H), 3.48-3.62 (m, 1H), 4.00-4.03 (m, 1H), 4.29-4.65 (m, 2H), 4.78-4.86 (m, 2H), 4.94-5.03 (m, 1H), 6.72-6.76 (m, 2H), 7.04-7.26 (m, 1H), 7.32-7.63 (m, 2H), 7.82-7.85 (m, 2H)。

[1439] 以下化合物根据上述一般步骤合成:

[1440] 实施例148:

[1441] (R)-3-(8-(2-(2-氟-3-甲基苯甲酰胺基)-3-甲基丁酰基)-3-甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-1-基)苯基硼酸



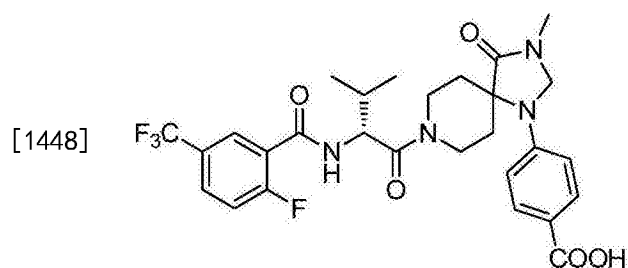
[1443] 2.0mg, 产率:8%, 白色固体。

[1444] LCMS (ESI) :m/z=525.2 [M+H]⁺。

[1445] ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) :δ=0.94-1.16 (m, 6H) , 1.61-1.95 (m, 3H) , 2.09-2.35 (m, 3H) , 2.47-2.90 (m, 2H) , 2.93-3.16 (m, 3H) , 3.55-3.60 (m, 1H) , 3.95-4.19 (m, 2H) , 4.46-4.84 (m, 3H) , 4.98-5.20 (m, 1H) , 6.63-7.19 (m, 4H) , 7.34-7.85 (m, 3H) 。

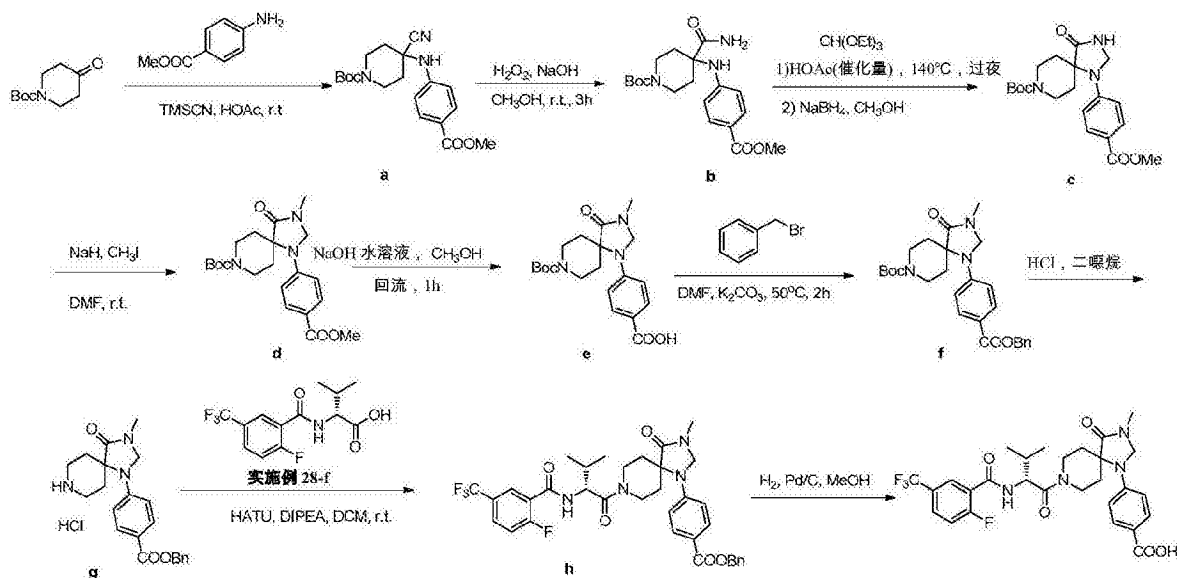
[1446] 实施例149:

[1447] (R)-4-(8-(2-(2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺基)-3-甲基丁酰基)-3-甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-1-基)苯甲酸



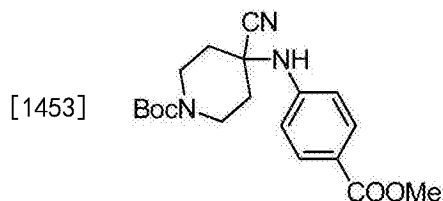
[1449] 代表性反应式:

[1450]



[1451] 代表性的一般步骤:

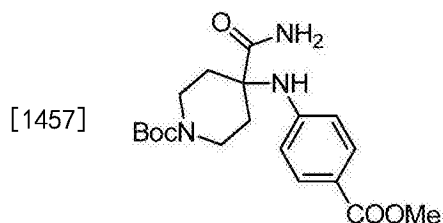
[1452] 4-氰基-4-(4-(甲氧基羰基)苯基氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯



[1454] 向4-氨基苯甲酸甲酯(16.46g,0.109mol)在乙酸(160mL)中的溶液中加入4-氧代哌啶-1-甲酸叔丁酯(23.8g,0.12mol)。将所得混合物冷却至0℃并加入三甲基氰基硅烷(12.95g,0.131mol)。将所得溶液在室温搅拌过夜。加入饱和氯化铵水溶液(200mL)。在室温搅拌10分钟后,将该混合物过滤。将该滤饼减压干燥,得到4-氰基-4-(4-(甲氧基羰基)苯基氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯,其为白色固体(39.1g,100%)。

[1455] LCMS (ESI) :m/z=360.2[M+H]⁺。

[1456] 4-氨基甲酰基-4-(4-(甲氧基羰基)苯基氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

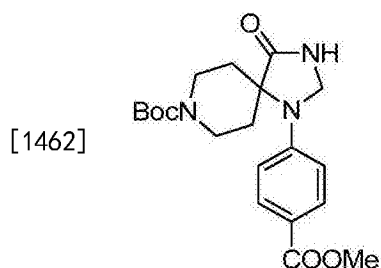


[1458] 向4-氰基-4-(4-(甲氧基羰基)苯基氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(20.0g,0.0557mol)在甲醇(300mL)中的溶液中加入氢氧化钠水溶液(100mL,1.0M)。搅拌15分钟后,向所得溶液中滴加30%过氧化氢水溶液(8mL)。搅拌过夜后,将所得混合物过滤。将该滤饼用水(3×100mL)洗涤并减压干燥,得到4-氨基甲酰基-4-(4-(甲氧基羰基)苯基氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯,其为白色固体(18.0g,79%)。

[1459] LCMS (ESI) :m/z=378.2[M+H]⁺。

[1460] ¹H-NMR (400MHz,DMSO-d₆) :δ=1.39 (s,9H),1.82-1.92 (m,4H),3.14-3.17 (m,2H),3.61-3.64 (m,2H),3.78 (s,3H),6.57 (s,1H),6.62-6.70 (m,2H),7.15 (s,1H),7.41 (s,1H),7.62-7.77 (m,2H)。

[1461] 1-(4-(甲氧基羰基)苯基)-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯



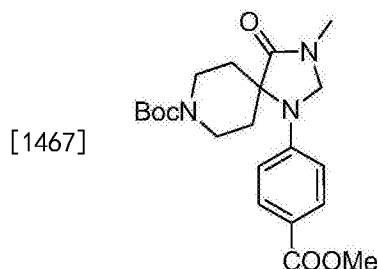
[1463] 向4-氨基甲酰基-4-(4-(甲氧基羰基)苯基氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(20.0g,0.053mol)在原甲酸三乙酯(200mL)中的溶液中加入乙酸(1mL,催化量)。将所得混合物在150℃搅拌30小时。将该溶剂减压除去。将残余物溶于甲醇(200mL)。在0℃,向所得溶液中加入硼氢化钠(2.62g,0.069mol)。将所得混合物搅拌30分钟。将该溶剂减压除去并将残余物用水(200mL)和乙酸乙酯(150mL)稀释。收集有机层并将水层用乙酸乙酯(3×100mL)萃取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥并减压浓缩。将残余物用硅胶柱色谱纯化,用二氯甲烷:

甲醇=100:1洗脱,得到1-(4-(甲氧基羰基)苯基)-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯,其为白色固体(10g,48%)。

[1464] LCMS (ESI) : $m/z=390.2$ $[M+H]^+$ 。

[1465] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : $\delta=1.40$ (s, 9H) , $1.72-1.75$ (m, 2H) , $2.47-2.50$ (m, 2H) , $3.35-3.42$ (m, 2H) , 3.78 (s, 3H) , $3.97-4.01$ (m, 2H) , 4.70 (s, 3H) , 6.68 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H) , 7.75 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H) , 8.94 (s, 1H) 。

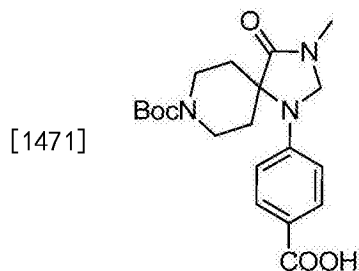
[1466] 1-(4-(甲氧基羰基)苯基)-3-甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯



[1468] 在 0°C ,向1-(4-(甲氧基羰基)苯基)-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯(1.0g,0.00258mol)在N,N-二甲基甲酰胺(10mL)中的溶液中加入氢化钠(180mg,60%在油中,0.00437mol)。搅拌15分钟后,加入碘甲烷(0.55g,0.00386mol)。将所得混合物在室温搅拌15分钟并将该反应用冰水(10mL)淬灭。将该混合物用乙酸乙酯($3\times 50\text{mL}$)萃取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥并减压浓缩。将残余物用硅胶柱色谱纯化,用乙酸乙酯:石油醚=1:1洗脱,得到1-(4-(甲氧基羰基)苯基)-3-甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯,其为白色固体(0.95g,94%)。

[1469] LCMS (ESI) : $m/z=404.2$ $[M+H]^+$ 。

[1470] 4-(8-(叔丁氧羰基)-3-甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-1-基)苯甲酸

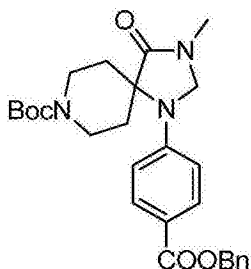


[1472] 向1-(4-(甲氧基羰基)苯基)-3-甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯(1.0g,0.00248mol)在甲醇(10mL)中的溶液中加入15%氢氧化钠水溶液(15mL)。将该反应加热回流1小时,然后冷却至室温。将所得溶液的pH通过加入10%盐酸水溶液调节至1。将该混合物过滤并将该滤饼用水(10mL)洗涤和然后减压干燥,得到4-(8-(叔丁氧羰基)-3-甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-1-基)苯甲酸,其为白色固体(0.92g,94%)。

[1473] LCMS (ESI) : $m/z=390.2$ $[M+H]^+$ 。

[1474] 1-(4-(苄基氧羰基)苯基)-3-甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯

[1475]



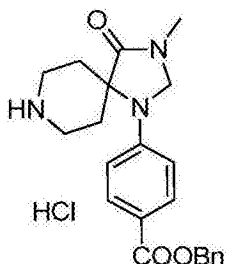
[1476] 向4-(8-(叔丁氧羰基)-3-甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-1-基)苯甲酸(0.92g, 0.00236mol)在N,N-二甲基甲酰胺(10mL)中的溶液中加入碳酸钾(0.51g, 0.00372mol)和溴苄(0.55g, 0.00322mol)。在将该反应通过加入冰水(10mL)淬灭之前,将该混合物在50℃加热2小时。将该混合物用乙酸乙酯(3×30mL)萃取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥并减压浓缩。将残余物用硅胶柱色谱纯化,用乙酸乙酯:石油醚=1:1洗脱,得到1-(4-(苄基氧基羰基)苯基)-3-甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯,其为白色固体(0.9g, 81%)。

[1477] LCMS (ESI) :m/z=480.2[M+H]⁺。

[1478] ¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) :δ=1.53 (s, 9H), 1.62-1.65 (m, 2H), 2.57-2.79 (m, 2H), 3.03 (s, 3H), 3.66-4.49 (m, 2H), 4.05-4.16 (m, 2H), 4.74 (s, 2H), 5.33 (s, 2H), 6.65 (d, J=9.1Hz, 2H), 7.30-7.48 (m, 5H), 7.75 (d, J=9.1Hz, 2H)。

[1479] 4-(3-甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-1-基)苯甲酸苄酯盐酸盐

[1480]

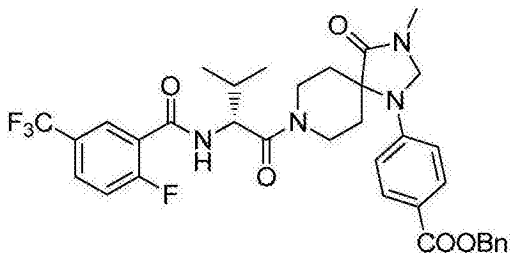


[1481] 将1-(4-(苄基氧基羰基)苯基)-3-甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯(0.9g, 0.00187mol)在氯化氢的二噁烷溶液(6.0M, 20mL)中的溶液搅拌30分钟。将该沉淀物通过过滤收集并减压干燥,得到4-(3-甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-1-基)苯甲酸苄酯盐酸盐,其为白色固体(0.92g, 80%)。

[1482] LCMS (ESI) :m/z=380.2[M+H]⁺。

[1483] (R)-4-(8-(2-(2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺基)-3-甲基丁酰基)-3-甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-1-基)苯甲酸苄酯

[1484]

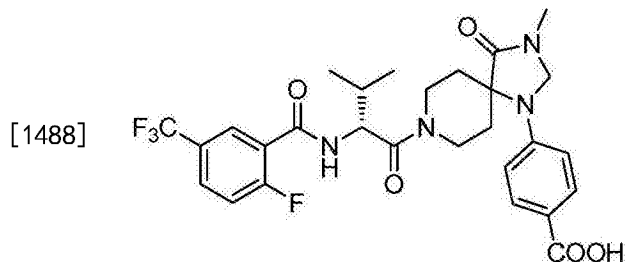


[1485] 向4-(3-甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-1-基)苯甲酸苄酯盐酸盐(120mg, 0.28mmol)在二氯甲烷(5mL)中的混合物中连续加入(R)-2-(2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺基)-3-甲基丁酸(如在实施例28-f所述制备)(99mg, 0.32mmol)、(1-[双(二甲基氨基)亚甲

基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓-3-氧化物六氟磷酸盐(HATU)(190mg,0.50mmol)和N,N-二异丙基乙胺(150mg,1.164mmol)。将所得混合物在室温搅拌2小时,然后将该反应通过加入冰水(5mL)淬灭。将该混合物用乙酸乙酯(3×10mL)萃取并将合并的有机层用无水硫酸钠干燥并减压浓缩。将残余物用制备型-TLC纯化,使用二氯甲烷:甲醇=15:1洗脱,得到(R)-4-(8-(2-(2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺基)-3-甲基丁酰基)-3-甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-1-基)苯甲酸苄酯,其为浓稠的油状物(112mg,粗品)。

[1486] LCMS(ESI): $m/z=669.2[M+H]^+$ 。

[1487] (R)-4-(8-(2-(2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺基)-3-甲基丁酰基)-3-甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-1-基)苯甲酸



[1489] 向((R)-4-(8-(2-(2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺基)-3-甲基丁酰基)-3-甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-1-基)苯甲酸苄酯(112mg,80%纯度,0.134mmol)在甲醇(15mL)中的溶液中加入5%钨/炭(50mg,含50%水)。将该混合物在氢气氛下搅拌40分钟。将该催化剂通过过滤除去并将滤液减压浓缩。将残余物用制备型-HPLC(乙腈和水,乙腈从20%至60%)纯化,得到(R)-4-(8-(2-(2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺基)-3-甲基丁酰基)-3-甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-1-基)苯甲酸,其为白色固体(64mg,38%,经两步)。

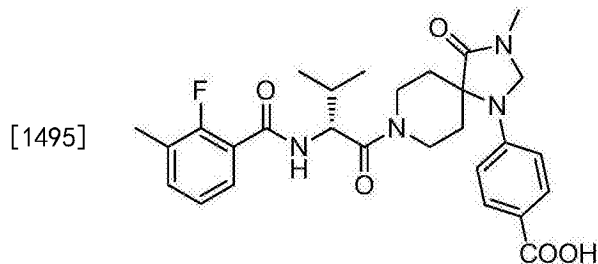
[1490] LCMS(ESI): $m/z=579.2[M+H]^+$ 。

[1491] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD): $\delta=1.05-1.28$ (m,6H), $1.68-1.91$ (m,2H), $2.19-2.35$ (m,1H), $2.36-2.82$ (m,1H), $2.88-3.00$ (m,1H), 3.04 (s,3H), $3.50-3.63$ (m,1H), $3.92-4.01$ (m,1H), $4.03-4.10$ (m,1H), $4.29-4.48$ (m,1H), $4.50-4.66$ (m,2H), $4.93-5.18$ (m,1H), $6.74-6.79$ (m,2H), $6.79-7.49$ (m,1H), $7.70-7.72$ (m,1H), $7.88-7.89$ (m,1H), $8.02-8.05$ (m,1H)。

[1492] 以下18个化合物根据上述一般步骤合成:

[1493] 实施例150:

[1494] (R)-4-(8-(2-(2-氟-3-甲基苯甲酰胺基)-3-甲基丁酰基)-3-甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-1-基)苯甲酸



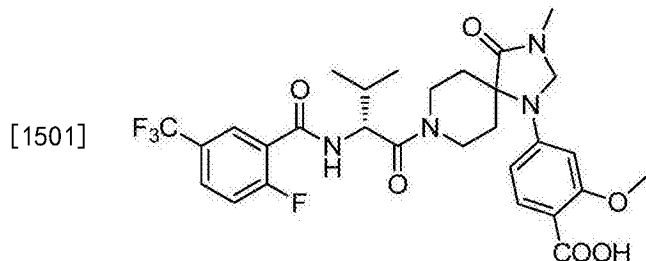
[1496] 12.0mg,产率:28%,白色固体。

[1497] LCMS(ESI): $m/z=525.2[M+H]^+$ 。

[1498] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) : $\delta=0.86-1.25$ (m, 6H) , $1.60-1.94$ (m, 2H) , $2.16-2.43$ (m, 4H) , $2.60-2.85$ (m, 1H) , $2.85-3.00$ (m, 1H) , 3.07 (s, 3H) , $3.54-3.60$ (m, 2H) , $4.04-4.36$ (m, 2H) , $4.60-4.85$ (m, 2H) , $5.10-5.25$ (m, 1H) , $6.66-6.71$ (m, 2H) , $7.00-7.20$ (m, 1H) , $7.29-7.33$ (m, 1H) , $7.53-7.73$ (m, 1H) , $7.73-8.08$ (m, 3H) 。

[1499] 实施例151:

[1500] (R)-4-(8-(2-(2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺基)-3-甲基丁酰基)-3-甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-1-基)-2-甲氧基苯甲酸



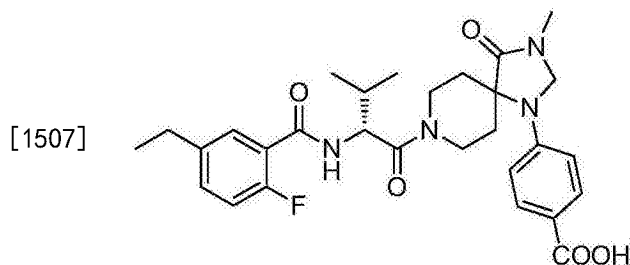
[1502] 54.9mg, 产率:27%, 白色固体。

[1503] LCMS (ESI) : $m/z=609.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1504] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) : $\delta=1.08-1.17$ (m, 6H) , $1.76-1.88$ (m, 2H) , $2.22-2.94$ (m, 1H) , $2.71-2.88$ (m, 2H) , 3.05 (s, 3H) , $3.55-3.60$ (m, 1H) , 3.85 (s, 3H) , $4.02-4.07$ (m, 1H) , $4.38-4.40$ (m, 1H) , $4.56-4.58$ (m, 1H) , $4.71-4.82$ (m, 2H) , $5.02-5.05$ (m, 1H) , $6.20-6.27$ (m, 1H) , $6.43-6.45$ (m, 1H) , $7.46-7.50$ (m, 1H) , $7.57-7.78$ (m, 1H) , 7.89 (m, 1H) , $8.03-8.04$ (m, 1H) , $8.63-8.68$ (m, 1H) 。

[1505] 实施例152:

[1506] (R)-4-(8-(2-(5-乙基-2-氟苯甲酰胺基)-3-甲基丁酰基)-3-甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-1-基)苯甲酸



[1508] 24.0mg, 产率:31%, 白色固体。

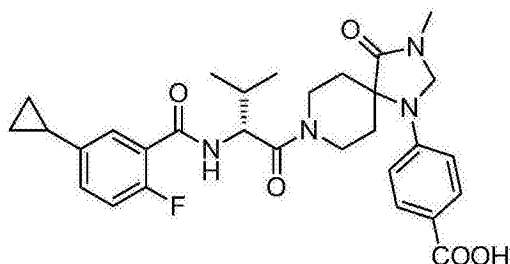
[1509] LCMS (ESI) : $m/z=539.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1510] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) : $\delta=1.03-1.34$ (m, 9H) , $1.64-1.90$ (m, 2H) , $2.15-2.28$ (m, 1H) , $2.61-2.74$ (m, 3H) , $2.84-2.98$ (m, 1H) , 3.03 (s, 3H) , $3.46-3.61$ (m, 1H) , $3.95-4.11$ (m, 1H) , $4.31-4.42$ (m, 1H) , $4.54-4.65$ (m, 1H) , $4.13-4.84$ (m, 2H) , $4.96-4.98$ (m, 1H) , $6.52-6.79$ (m, 1H) , $7.10-7.19$ (m, 1H) , $7.31-7.40$ (m, 1H) , $7.61-7.65$ (m, 1H) , $7.74-7.90$ (m, 2H) 。

[1511] 实施例153:

[1512] (R)-4-(8-(2-(5-环丙基-2-氟苯甲酰胺基)-3-甲基丁酰基)-3-甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-1-基)苯甲酸

[1513]



[1514] 23.5mg, 产率:49%, 白色固体。

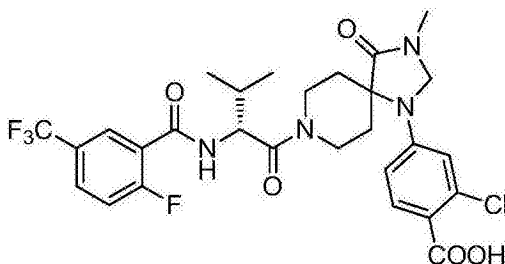
[1515] LCMS (ESI) : $m/z = 551.2 [M+H]^+$ 。

[1516] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) : $\delta = 0.55-0.73$ (m, 2H) , $0.89-1.00$ (m, 2H) , $1.03-1.04$ (m, 3H) , $1.09-1.14$ (m, 4H) , $1.71-1.74$ (m, 1H) , $1.80-1.84$ (m, 1H) , $1.91-2.02$ (m, 1H) , $2.20-2.33$ (m, 1H) , $2.67-2.83$ (m, 1H) , $2.92-3.00$ (m, 1H) , 3.04 (s, 3H) , $3.52-3.59$ (m, 1H) , $3.99-4.05$ (m, 1H) , $4.33-4.43$ (m, 1H) , $4.54-4.63$ (m, 1H) , $4.81-4.83$ (m, 1H) , $4.97-5.05$ (m, 1H) , $6.76-6.80$ (m, 2H) , $7.09-7.29$ (m, 2H) , $7.46-7.50$ (m, 1H) , $7.74-7.90$ (m, 2H) , $8.24-8.32$ (m, 1H) 。

[1517] 实施例154:

[1518] (R)-2-氯-4-(8-(2-(2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺基)-3-甲基丁酰基)-3-甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-1-基)苯甲酸

[1519]



[1520] 13.0mg, 产率:12%, 白色固体。

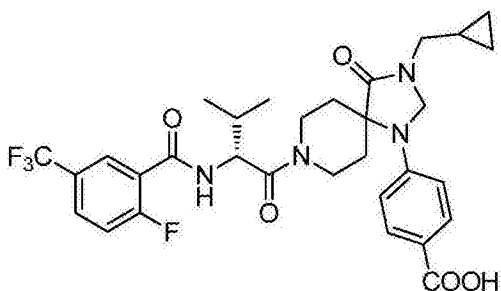
[1521] LCMS (ESI) : $m/z = 613.0 [M+H]^+$ 。

[1522] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) : $\delta = 1.05-1.20$ (m, 6H) , $1.4-1.88$ (m, 2H) , $2.22-2.29$ (m, 1H) , $2.63-2.70$ (m, 1H) , $2.89-2.94$ (m, 1H) , 3.04 (s, 3H) , $3.53-3.60$ (m, 1H) , $4.01-4.08$ (m, 1H) , $4.39-4.42$ (m, 1H) , $4.57-4.59$ (m, 1H) , $4.80-4.84$ (m, 2H) , $5.05-5.10$ (m, 1H) , $6.68-6.72$ (m, 1H) , $6.79-6.82$ (m, 1H) , $7.44-7.49$ (m, 1H) , $7.65-7.67$ (m, 1H) , $7.88-7.90$ (m, 1H) , $8.05-8.07$ (m, 1H) , $8.58-8.67$ (m, 1H) 。

[1523] 实施例155:

[1524] (R)-4-(3-(环丙基甲基)-8-(2-(2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺基)-3-甲基丁酰基)-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-1-基)苯甲酸

[1525]



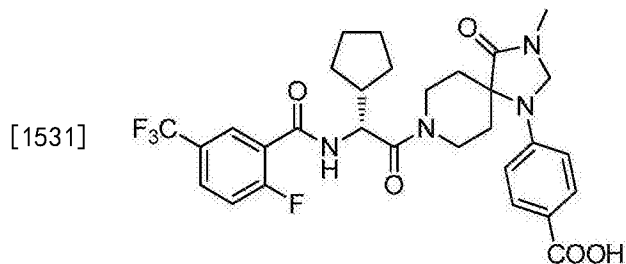
[1526] 36.5mg, 产率:33%, 白色固体。

[1527] LCMS (ESI) : $m/z=619.2[M+H]^+$ 。

[1528] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) : $\delta=0.35-0.38$ (m, 2H) , $0.63-0.67$ (m, 2H) , $1.05-1.12$ (m, 7H) , $1.71-1.92$ (m, 2H) , $2.23-2.27$ (m, 1H) , $2.69-2.80$ (m, 1H) , $2.93-3.00$ (m, 1H) , $3.31-3.33$ (m, 2H) , $3.52-3.59$ (m, 1H) , $3.99-4.07$ (m, 1H) , $4.33-4.42$ (m, 1H) , $4.56-4.60$ (m, 1H) , $4.94-5.05$ (m, 4H) , $6.79-6.81$ (m, 2H) , $7.45-7.47$ (m, 1H) , $7.73-7.89$ (m, 3H) , $8.03-8.06$ (m, 1H) , $8.55-8.67$ (m, 1H) 。

[1529] 实施例156:

[1530] (R)-4-(8-(2-环戊基-2-(2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺基)乙酰基)-3-甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-1-基)苯甲酸



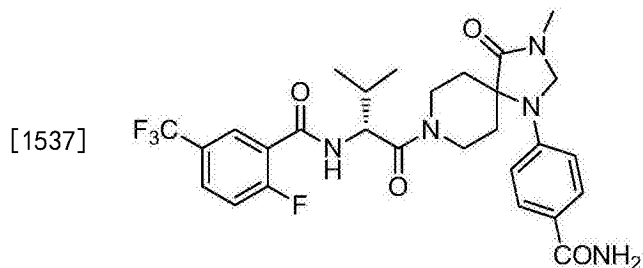
[1532] 29.0mg,产率:35%,白色固体。

[1533] LCMS (ESI) : $m/z=605.2[M+H]^+$ 。

[1534] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) : $\delta=1.32-1.40$ (m, 1H) , $1.45-1.58$ (m, 1H) , $1.65-1.81$ (m, 6H) , $1.93-1.95$ (m, 1H) , $2.50-2.56$ (m, 1H) , $2.67-2.76$ (m, 2H) , $2.95-3.01$ (m, 1H) , 3.04 (s, 3H) , $3.51-3.60$ (m, 1H) , $4.00-4.08$ (m, 1H) , $4.39-4.50$ (m, 1H) , $4.56-4.59$ (m, 1H) , $4.83-4.88$ (m, 2H, 1H包含在溶剂信号中) , $5.04-5.07$ (m, 1H) , $6.74-6.83$ (m, 2H) , $7.43-7.48$ (m, 1H) , $7.69-7.71$ (m, 1H) , $7.86-8.06$ (m, 3H) 。

[1535] 实施例157:

[1536] (R)-N-(1-(1-(4-氨基甲酰基苯基)-3-甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺



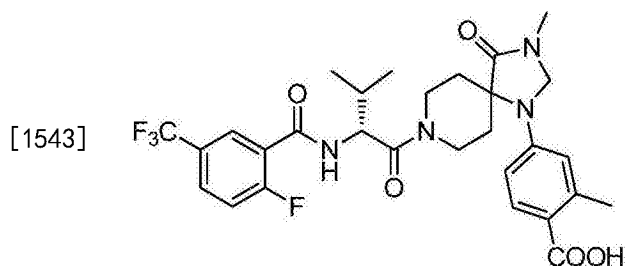
[1538] 23.1mg,产率:9%,白色固体。

[1539] LCMS (ESI) : $m/z=578.2[M+H]^+$ 。

[1540] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) : $\delta=1.05-1.20$ (m, 6H) , $1.73-1.85$ (m, 2H) , $2.25-2.28$ (m, 1H) , $2.69-2.73$ (m, 1H) , $2.95-2.98$ (m, 1H) , 3.05 (s, 3H) , $3.54-3.61$ (m, 1H) , $4.04-4.05$ (m, 1H) , $4.35-4.38$ (m, 1H) , $4.46-4.49$ (m, 1H) , $4.56-4.58$ (m, 2H) , $4.99-5.06$ (m, 1H) , $6.78-6.81$ (m, 2H) , $7.46-7.51$ (m, 1H) , $7.63-7.65$ (m, 1H) , $7.80-7.82$ (m, 1H) , $7.88-7.89$ (m, 1H) , $8.04-8.05$ (m, 1H) 。

[1541] 实施例158:

[1542] (R)-4-(8-(2-(2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺基)-3-甲基丁酰基)-3-甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-1-基)-2-甲基苯甲酸



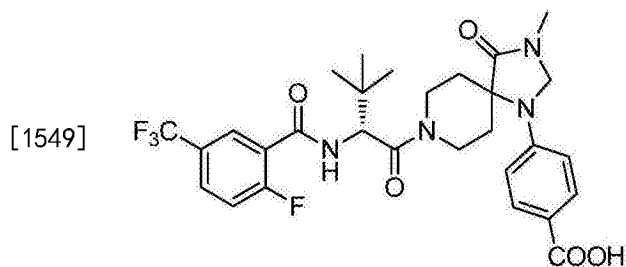
[1544] 25.0mg,产率:32%,白色固体。

[1545] LCMS (ESI) :m/z=593.2[M+H]⁺。

[1546] ¹H-NMR (400MHz, CD₃OD) :δ=0.99-1.16 (m, 6H) , 1.78-1.80 (m, 2H) , 2.22-2.30 (m, 1H) , 2.36-2.39 (m, 2H) , 2.44-2.59 (m, 2H) , 2.63-2.72 (m, 1H) , 3.03 (s, 3H) , 3.58-3.65 (m, 1H) , 3.94-4.10 (m, 1H) , 4.31-4.35 (m, 1H) , 4.44-4.49 (m, 1H) , 4.73-4.78 (m, 2H) , 4.98-5.03 (m, 1H) , 6.91-7.02 (m, 2H) , 7.21 (m, 1H) , 7.39-7.51 (m, 1H) , 7.84-8.09 (m, 2H) 。

[1547] 实施例159:

[1548] (R)-4-(8-(2-(2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺基)-3,3-二甲基丁酰基)-3-甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-1-基)苯甲酸



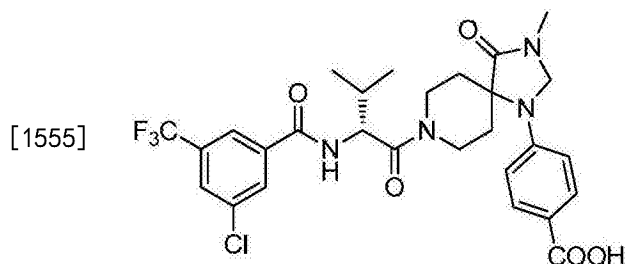
[1550] 4.1mg,产率:6%,白色固体。

[1551] LCMS (ESI) :m/z=593.2[M+H]⁺。

[1552] ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) :δ=1.06-1.15 (m, 6H) , 1.21-1.23 (m, 2H) , 1.27-1.29 (m, 1H) , 1.66-1.70 (m, 1H) , 1.82-1.85 (m, 1H) , 2.70-2.74 (m, 1H) , 2.87-2.91 (m, 1H) , 3.07 (s, 3H) , 3.54-3.57 (m, 1H) , 4.12-4.17 (m, 1H) , 4.29-4.32 (m, 1H) , 4.66-4.69 (m, 1H) , 4.76-4.85 (m, 2H) , 5.22-5.32 (m, 1H) , 6.59-6.73 (m, 2H) , 7.28-7.52 (m, 1H) , 7.68-7.98 (m, 4H) , 8.33-8.39 (m, 1H) 。

[1553] 实施例160:

[1554] (R)-4-(8-(2-(3-氯-5-(三氟甲基)苯甲酰胺基)-3-甲基丁酰基)-3-甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-1-基)苯甲酸



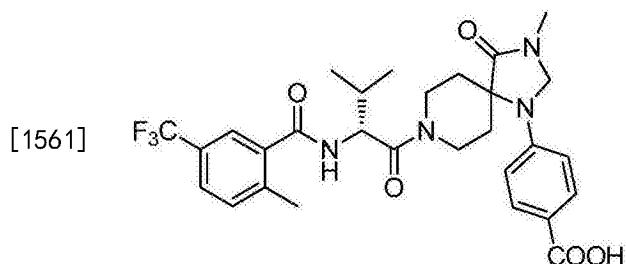
[1556] 18.5mg,产率:30%,白色固体。

[1557] LCMS (ESI) : $m/z = 595.1 [M+H]^+$ 。

[1558] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) : $\delta = 1.03-1.20$ (m, 6H) , $1.69-1.90$ (m, 2H) , $2.27-2.35$ (m, 1H) , $2.64-2.73$ (m, 1H) , $2.94-2.99$ (m, 1H) , 3.04 (s, 3H) , $3.51-3.58$ (m, 1H) , $3.99-4.06$ (m, 1H) , $4.43-4.60$ (m, 2H) , $4.80-4.84$ (m, 3H, 1H包含在溶剂信号中) , $6.70-6.80$ (m, 2H) , $7.58-7.61$ (m, 2H) , $7.87-7.90$ (m, 1H) , $8.13-8.17$ (m, 2H) , $8.82-8.99$ (m, 1H) 。

[1559] 实施例161:

[1560] (R)-4-(3-甲基-8-(3-甲基-2-(2-甲基-5-(三氟甲基)苯甲酰胺基)丁酰基)-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-1-基)苯甲酸



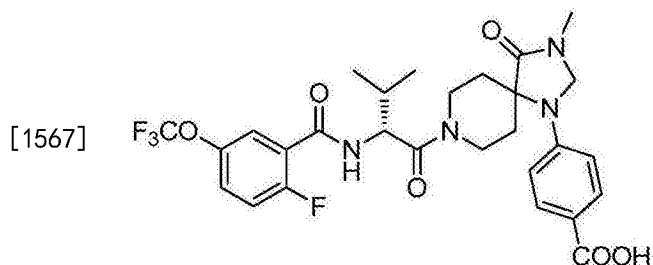
[1562] 15.0mg, 产率:35%, 白色固体。

[1563] LCMS (ESI) : $m/z = 575.2 [M+H]^+$ 。

[1564] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) : $\delta = 1.13-1.15$ (m, 6H) , $1.69-1.80$ (m, 2H) , $2.22-2.35$ (m, 1H) , $2.50-2.54$ (m, 3H) , $2.67-2.84$ (m, 1H) , $3.00-3.13$ (m, 4H) , $3.54-3.58$ (m, 1H) , $4.06-4.11$ (m, 1H) , $4.39-4.43$ (m, 1H) , $4.54-4.67$ (m, 1H) , $4.84-4.92$ (m, 2H) , $4.94-5.05$ (m, 1H) , $6.80-6.83$ (m, 2H) , $7.48-7.53$ (m, 1H) , $7.64-7.67$ (m, 1H) , $7.71-7.81$ (m, 2H) , $7.89-8.00$ (m, 1H) 。

[1565] 实施例162:

[1566] (R)-4-(8-(2-(2-氟-5-(三氟甲氧基)苯甲酰胺基)-3-甲基丁酰基)-3-甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-1-基)苯甲酸



[1568] 10.6mg, 产率:15%, 白色固体。

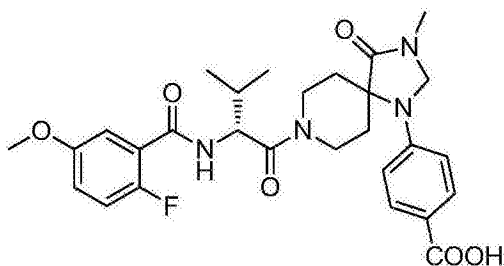
[1569] LCMS (ESI) : $m/z = 595.2 [M+H]^+$ 。

[1570] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) : $\delta = 1.75-1.88$ (m, 6H) , $1.75-1.78$ (m, 2H) , $2.25-2.36$ (m, 2H) , $2.90-2.92$ (m, 1H) , 3.10 (s, 3H) , $3.55-3.59$ (m, 1H) , $4.01-4.03$ (m, 1H) , $4.31-4.35$ (m, 2H) , $4.83-4.85$ (m, 1H) , $4.96-5.00$ (m, 2H) , $6.75-6.80$ (m, 1H) , $7.36-7.90$ (m, 5H) , $8.56-8.61$ (m, 1H) 。

[1571] 实施例163:

[1572] (R)-4-(8-(2-(2-氟-5-甲氧基苯甲酰胺基)-3-甲基丁酰基)-3-甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-1-基)苯甲酸

[1573]



[1574] 27.5mg, 产率:26%, 白色固体。

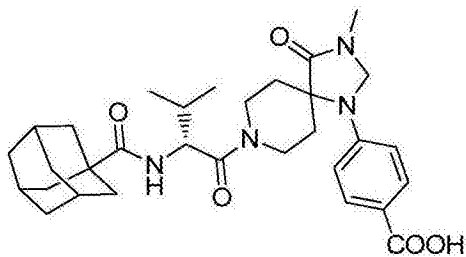
[1575] LCMS (ESI) :m/z=541.2 [M+H]⁺。

[1576] ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) :δ=1.08-1.27 (m, 6H) , 1.68-1.78 (m, 2H) , 2.21-2.24 (m, 1H) , 2.27-2.77 (m, 1H) , 2.88-2.93 (m, 1H) , 3.06 (s, 3H) , 3.50-3.57 (m, 1H) , 3.78-3.82 (m, 3H) , 4.03-4.22 (m, 2H) , 4.69-4.80 (m, 3H) , 5.07-5.21 (m, 1H) , 6.50-6.69 (m, 2H) , 6.95-7.12 (m, 2H) , 7.53-7.84 (m, 2H) , 7.94-7.96 (m, 2H) 。

[1577] 实施例164:

[1578] (R)-4-(8-(2-(1-金刚烷甲酰胺基)-3-甲基丁酰基)-3-甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-1-基) 苯甲酸

[1579]



[1580] 29.9mg, 产率:54%, 白色固体。

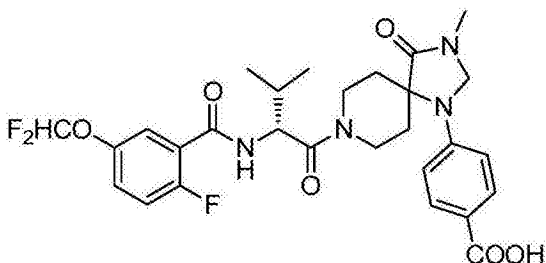
[1581] LCMS (ESI) :m/z=551.2 [M+H]⁺。

[1582] ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) :δ=0.90-1.03 (m, 6H) , 1.72-1.97 (m, 16H) , 2.15-2.21 (m, 1H) , 2.68-2.83 (m, 3H) , 3.04 (s, 3H) , 3.50-3.56 (m, 1H) , 4.00-4.94 (m, 1H) , 4.24-4.26 (m, 1H) , 4.52-4.54 (m, 1H) , 4.73-4.75 (m, 1H) , 4.84-4.86 (m, 2H) , 6.77-6.79 (m, 2H) , 7.85-7.95 (m, 2H) 。

[1583] 实施例165:

[1584] (R)-4-(8-(2-(5-(二氟甲氧基)-2-氟苯甲酰胺基)-3-甲基丁酰基)-3-甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-1-基) 苯甲酸

[1585]



[1586] 36.0mg, 产率:51%, 白色固体。

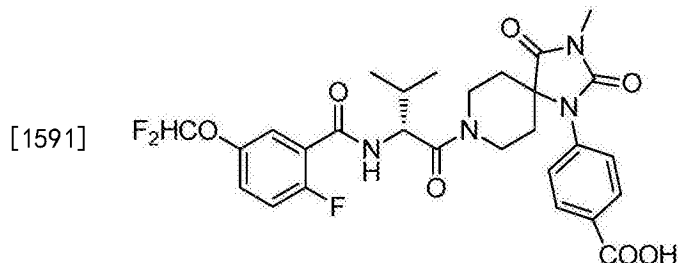
[1587] LCMS (ESI) :m/z=577.2 [M+H]⁺。

[1588] ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) :δ=1.04-1.15 (m, 6H) , 1.72-1.81 (m, 2H) , 2.24-2.29 (m, 1H) , 2.67-2.94 (m, 2H) , 3.04 (s, 3H) , 3.52-3.59 (m, 1H) , 4.03-4.06 (m, 1H) , 4.32-4.34 (m,

1H), 4.55-4.58 (m, 1H), 4.86-4.91 (m, 1H), 4.97-5.05 (m, 2H), 6.75-6.77 (m, 2H), 6.85-6.94 (m, 1H), 7.28-7.31 (m, 1H), 7.52-7.55 (m, 1H), 7.72-7.79 (m, 1H), 7.88-7.90 (m, 1H), 8.39-8.46 (m, 1H)。

[1589] 实施例166:

[1590] (R)-4-(8-(2-(5-(二氟甲氧基)-2-氟苯甲酰胺基)-3-甲基丁酰基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-1-基)苯甲酸



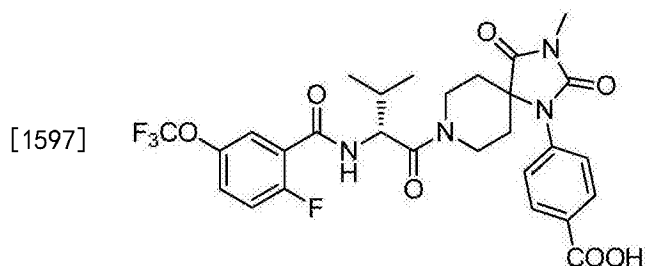
[1592] 19.9mg, 77%产率, 白色固体。

[1593] LCMS (ESI) :m/z=591.1 [M+H]⁺。

[1594] ¹H-NMR (400MHz, CD₃OD) :δ=0.79-1.01 (m, 6H), 1.71-2.19 (m, 5H), 3.09 (s, 3H), 3.46-3.52 (m, 1H), 3.89-4.04 (m, 1H), 4.15-4.56 (m, 2H), 4.79-4.84 (m, 1H), 6.66-7.00 (m, 1H), 7.21-7.49 (m, 5H), 8.02-8.17 (m, 2H)。

[1595] 实施例167:

[1596] (R)-4-(8-(2-(2-氟-5-(三氟甲氧基)苯甲酰胺基)-3-甲基丁酰基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-1-基)苯甲酸



[1598] 57.4mg, 66%产率, 白色固体。

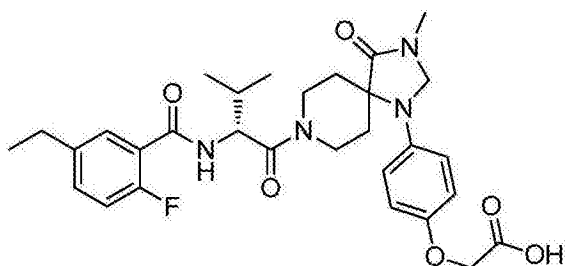
[1599] LCMS (ESI) :m/z=609.2 [M+H]⁺。

[1600] ¹H-NMR (400MHz, CD₃OD) :δ=0.80-1.01 (m, 6H), 1.70-2.27 (m, 5H), 3.10 (s, 3H), 3.46-3.54 (m, 1H), 3.91-3.99 (m, 1H), 4.26-4.58 (m, 2H), 4.78-4.83 (m, 1H), 7.26-7.65 (m, 5H), 8.04-8.16 (m, 2H)。

[1601] 实施例168:

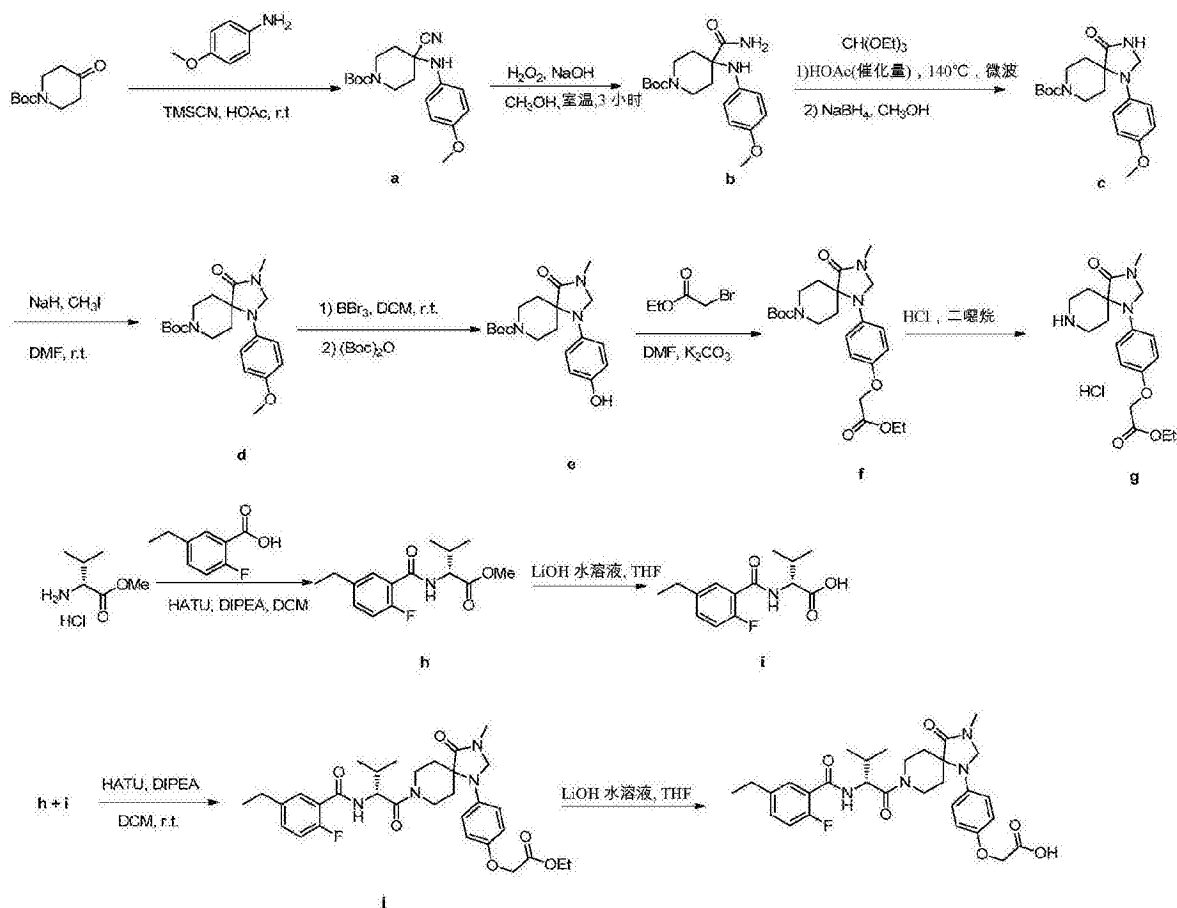
[1602] (R)-2-(4-(8-(2-(5-乙基-2-氟苯甲酰胺基)-3-甲基丁酰基)-3-甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-1-基)苯氧基)乙酸

[1603]



[1604] 代表性反应式:

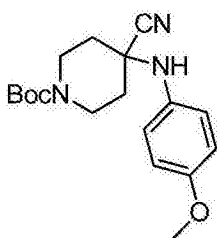
[1605]



[1606] 代表性的一般步骤:

[1607] 4-氟基-4-(4-甲氧基苯基氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

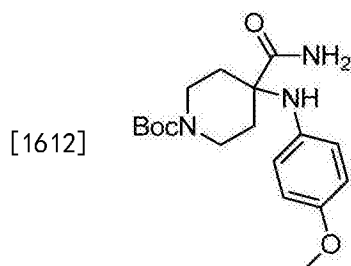
[1608]



[1609] 向4-甲氧基苯胺 (5.0g, 0.040mol) 在乙酸 (30mL) 中的溶液中加入4-氧代哌啶-1-甲酸叔丁酯 (8.8g, 0.044mol)。将所得混合物冷却至 $0^\circ C$ 并加入三甲基氰基硅烷 (4.36g, 0.040mol)。将该溶液搅拌过夜。加入饱和氯化铵水溶液 (50mL)。将该混合物过滤, 将该滤饼用水 ($3 \times 10mL$) 洗涤并减压干燥, 得到4-氟基-4-(4-甲氧基苯基氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯, 其为白色固体 (12.1g, 93%)。

[1610] LCMS (ESI) :m/z=332.1 [M+H]⁺。

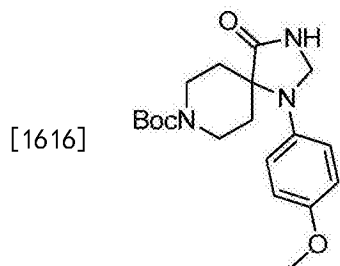
[1611] 4-氨基甲酰基-4-(4-甲氧基苯基氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯



[1613] 向4-氨基-4-(4-甲氧基苯基氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(3.0g,9.06mmol)在甲醇(16mL)中的溶液中加入氢氧化钠水溶液(10mL,1.0M)。搅拌15分钟后,向所得溶液中滴加30%过氧化氢水溶液(10mL)。将所得混合物搅拌过夜并过滤。将该白色固体用水(3×10mL)洗涤并减压干燥,得到4-氨基甲酰基-4-(4-甲氧基苯基氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯,其为白色固体(2.8g,粗品),其直接使用而无需进一步纯化。

[1614] LCMS (ESI) :m/z=350.2 [M+H]⁺。

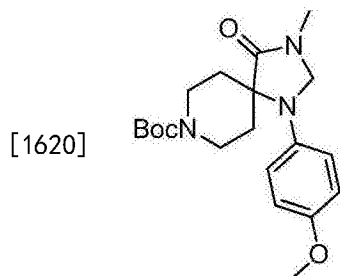
[1615] 1-(4-甲氧基苯基)-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯



[1617] 向4-氨基甲酰基-4-(4-甲氧基苯基氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(450mg,1.3mmol)在原甲酸三乙酯(4mL)中的溶液中加入乙酸(2滴,催化量)。将该混合物在140℃微波反应器中加热30分钟。将该溶剂减压除去并将残余物溶于甲醇(10mL)。在0℃,向所得溶液中加入硼氢化钠(100mg,2.6mmol)。将所得混合物搅拌30分钟。将该溶剂减压除去并将残余物用水(10mL)和乙酸乙酯(15mL)稀释。收集有机层并将水层用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥并减压浓缩。将残余物用硅胶柱色谱纯化,用二氯甲烷:甲醇=200:1洗脱,得到1-(4-甲氧基苯基)-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯,其为白色固体(220mg,48%)。

[1618] LCMS (ESI) :m/z=362.2 [M+H]⁺。

[1619] 1-(4-甲氧基苯基)-3-甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯

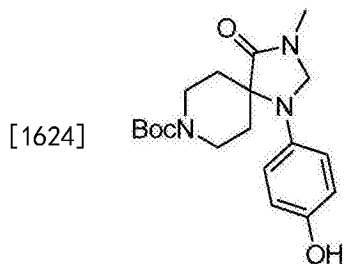


[1621] 在0℃,向1-(4-甲氧基苯基)-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯(240mg,0.66mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(5mL)中的溶液中加入氢化钠(82mg,60%在油中,

2.04mmol)。搅拌15分钟后,加入碘甲烷(600mg,4.2mmol)。将所得混合物搅拌1小时。将该反应应用冰水(10mL)淬灭并将该混合物用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥并减压浓缩。将残余物用硅胶柱色谱纯化,用二氯甲烷:甲醇=15:1洗脱,得到1-(4-甲氧基苯基)-3-甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯,其为黄色油状物(232mg,93%)。

[1622] LCMS (ESI) :m/z=376.1 [M+H]⁺。

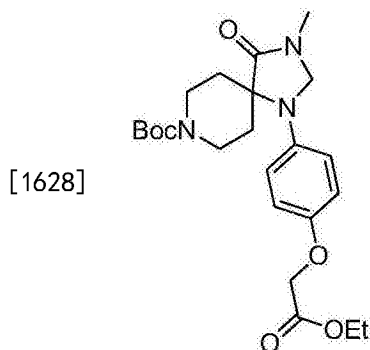
[1623] 1-(4-羟基苯基)-3-甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯



[1625] 在0℃,向1-(4-甲氧基苯基)-3-甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯(160mg,0.42mmol)在二氯甲烷(15mL)中的溶液中加入三溴化硼(500mg,2.0mmol)。搅拌过夜后,将该反应通过加入冰水(5mL)淬灭。向该混合物中加入二碳酸二叔丁酯(300mg,1.37mmol)和碳酸钾(1g,7.24mmol)。将该混合物搅拌2小时。将有机层分离并将水层用乙酸乙酯(3×20mL)萃取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥并减压浓缩。将残余物用硅胶柱色谱纯化,用二氯甲烷:甲醇=40:1洗脱,得到1-(4-羟基苯基)-3-甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯,其为无色油状物(110mg,72%)。

[1626] LCMS (ESI) :m/z=362.1 [M+H]⁺。

[1627] 1-(4-(2-乙氧基-2-氧代乙氧基)苯基)-3-甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯

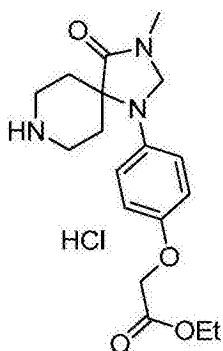


[1629] 向1-(4-羟基苯基)-3-甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯(50mg,0.14mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(15mL)中的溶液中加入碳酸钾(38mg,0.28mmol)和2-溴乙酸乙酯(50mg,0.14mmol)。将所得混合物搅拌过夜。用冰水(10mL)淬灭后,将该混合物用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥并减压浓缩。将残余物用制备型-TLC纯化,使用乙酸乙酯:石油醚=1:1,得到1-(4-(2-乙氧基-2-氧代乙氧基)苯基)-3-甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯,其为无色油状物(40mg,65%)。

[1630] LCMS (ESI) :m/z=448.2 [M+H]⁺。

[1631] 2-(4-(3-甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-1-基)苯氧基)乙酸乙酯盐酸盐

[1632]

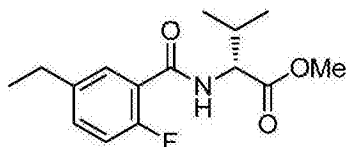


[1633] 将1-(4-(2-乙氧基-2-氧代乙氧基)苯基)-3-甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯(40mg, 0.089mmol)在氯化氢的二噁烷溶液(6.0M, 10mL)中的溶液搅拌30分钟。将该沉淀物通过过滤收集并减压干燥,得到2-(4-(3-甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-1-基)苯氧基)乙酸乙酯盐酸盐,其为白色固体(31mg, 100%)。

[1634] LCMS (ESI) : $m/z = 348.2 [M+H]^+$ 。

[1635] (R)-2-(5-乙基-2-氟苯甲酰胺基)-3-甲基丁酸甲酯

[1636]

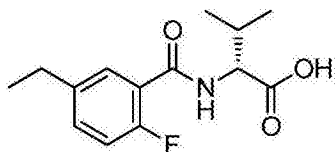


[1637] 向5-乙基-2-氟苯甲酸(1.00g, 5.95mmol)在二氯甲烷(50mL)中的溶液中连续加入D-缬氨酸甲酯盐酸盐(1.2g, 7.18mmol)、1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓-3-氧化物六氟磷酸盐(HATU)(3.4g, 8.94mmol)和N,N-二异丙基乙胺(1.9g, 14.7mmol)。在用冰水淬灭之前(50mL),将该反应搅拌2小时。将该混合物用二氯甲烷(3×100mL)萃取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥并将该溶剂减压除去。将残余物用硅胶柱色谱纯化,用乙酸乙酯:石油醚=1:4洗脱,得到(R)-2-(5-乙基-2-氟苯甲酰胺基)-3-甲基丁酸甲酯,其为浓稠的油状物(1.6g, 95%)。

[1638] LCMS (ESI) : $m/z = 282.2 [M+H]^+$ 。

[1639] (R)-2-(5-乙基-2-氟苯甲酰胺基)-3-甲基丁酸

[1640]

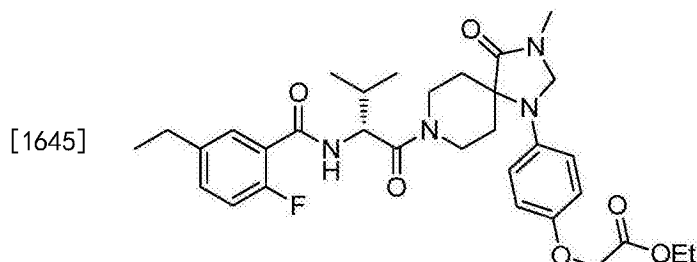


[1641] 向(R)-2-(5-乙基-2-氟苯甲酰胺基)-3-甲基丁酸甲酯(1.6g, 粗品)在四氢呋喃(20mL)中的溶液中加入氢氧化锂水溶液(240mg在10mL水中, 17.8mmol)。在用冰水淬灭之前(20mL),将该反应搅拌1小时。将该溶液的pH通过加入9%盐酸水溶液调节至3。将该混合物过滤并将该滤饼用石油醚(30mL)洗涤并减压干燥,得到(R)-2-(5-乙基-2-氟苯甲酰胺基)-3-甲基丁酸,其为白色固体(1.3g, 94%, 经两步)。

[1642] LCMS (ESI) : $m/z = 268.1 [M+H]^+$ 。

[1643] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) : $\delta = 1.05$ (dd, $J = 8.6, 6.9\text{Hz}$, 6H), 1.23 (t, $J = 7.6\text{Hz}$, 3H), 2.31 – 2.45 (m, 1H), 2.65 (q, $J = 7.8\text{Hz}$, 2H), 7.01 – 7.07 (m, 1H), 7.16 – 7.33 (m, 2H), 7.85 – 7.93 (m, 1H)。

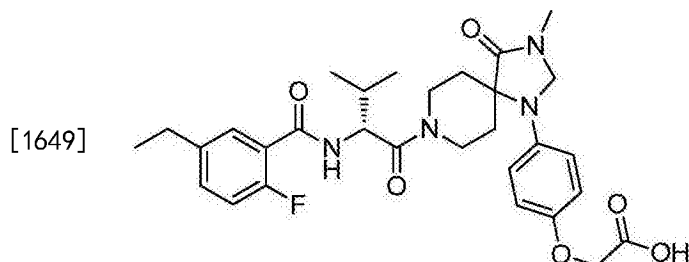
[1644] (R)-2-(4-(8-(2-(5-乙基-2-氟苯甲酰胺基)-3-甲基丁酰基)-3-甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-1-基)苯氧基)乙酸乙酯



[1646] 向2-(4-(3-甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-1-基)苯氧基)乙酸乙酯盐酸盐(31mg,0.089mmol)在二氯甲烷(5mL)中的混合物中连续加入(R)-2-(5-乙基-2-氟苯甲酰胺基)-3-甲基丁酸(24mg,0.089mmol)、1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓-3-氧化物六氟磷酸盐(HATU)(51mg,0.13mmol)和N,N-二异丙基乙胺(29mg,0.22mmol)。将所得混合物在室温搅拌2小时,然后将该反应用冰水淬灭。将该混合物用乙酸乙酯(3×10mL)萃取并将合并的有机层用无水硫酸钠干燥并减压浓缩。将残余物用制备型-TLC纯化,使用二氯甲烷:甲醇=15:1洗脱,得到(R)-2-(4-(8-(2-(5-乙基-2-氟苯甲酰胺基)-3-甲基丁酰基)-3-甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-1-基)苯氧基)乙酸乙酯,其为无色油状物(20mg,37%)。

[1647] LCMS(ESI): $m/z=597.1[M+H]^+$ 。

[1648] (R)-2-(4-(8-(2-(5-乙基-2-氟苯甲酰胺基)-3-甲基丁酰基)-3-甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-1-基)苯氧基)乙酸



[1650] 向(R)-2-(4-(8-(2-(5-乙基-2-氟苯甲酰胺基)-3-甲基丁酰基)-3-甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-1-基)苯氧基)乙酸乙酯(20mg,0.03mmol)在四氢呋喃(2mL)中的溶液中加入氢氧化锂水溶液(2mL,2.0M)。将所得混合物搅拌过夜。将该反应混合物的pH通过加入盐酸水溶液(2.0M)调节至3。将所得混合物用乙酸乙酯(3×10mL)萃取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥并减压浓缩。将残余物用制备型-HPLC(乙腈和水,乙腈从30%至70%)纯化,得到(R)-2-(4-(8-(2-(5-乙基-2-氟苯甲酰胺基)-3-甲基丁酰基)-3-甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-1-基)苯氧基)乙酸,其为白色固体(7.0mg,39%)。

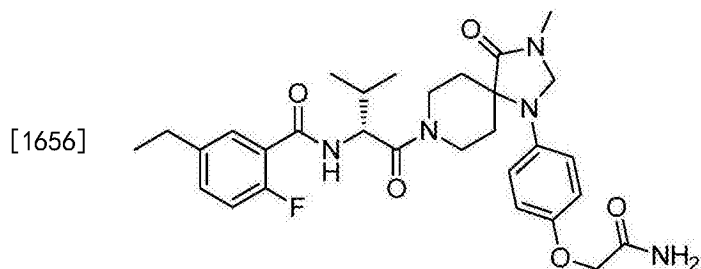
[1651] LCMS(ESI): $m/z=569.2[M+H]^+$ 。

[1652] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): $\delta=0.99-1.04(\text{m},9\text{H}),1.73-2.14(\text{m},5\text{H}),2.65-2.67(\text{m},2\text{H}),3.02(\text{s},3\text{H}),3.57-3.60(\text{m},1\text{H}),4.02-4.04(\text{m},2\text{H}),4.45-4.66(\text{m},5\text{H}),5.06-5.10(\text{m},1\text{H}),6.75-7.80(\text{m},8\text{H})$ 。

[1653] 以下3个化合物根据上述一般步骤合成:

[1654] 实施例169:

[1655] (R)-N-(1-(1-(4-(2-氨基-2-氧代乙氧基)苯基)-3-甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-5-乙基-2-氟苯甲酰胺



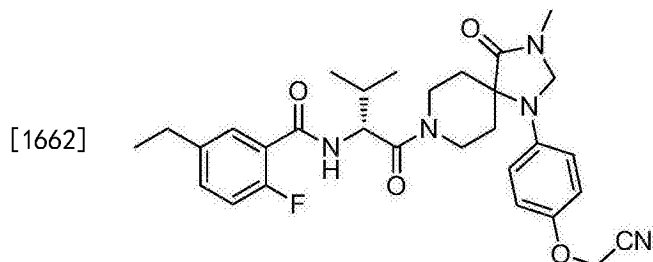
[1657] 11.0mg,产率:17%,白色固体。

[1658] LCMS (ESI) :m/z=568.2[M+H]⁺。

[1659] ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) :δ=0.98-1.05 (m, 6H) , 1.23-1.27 (m, 3H) , 1.73-1.89 (m, 2H) , 2.09-2.27 (m, 3H) , 2.64-2.71 (m, 2H) , 3.03 (s, 3H) , 3.53-3.59 (m, 1H) , 4.03-4.06 (m, 2H) , 4.39-4.89 (m, 3H) , 4.63-4.69 (m, 2H) , 5.08-5.15 (m, 1H) , 6.14-6.17 (m, 1H) , 6.57-6.61 (m, 1H) , 6.77-6.85 (m, 4H) , 7.02-7.08 (m, 1H) , 7.28-7.32 (m, 1H) , 7.51-7.56 (m, 1H) , 7.84-7.85 (m, 1H) 。

[1660] 实施例170:

[1661] (R)-N-(1-(1-(4-(氰基甲氧基)苯基)-3-甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-5-乙基-2-氟苯甲酰胺



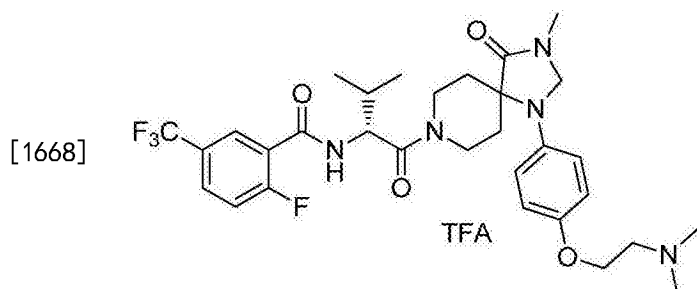
[1663] 2.0mg,产率:4%,白色固体。

[1664] LCMS (ESI) :m/z=550[M+H]⁺。

[1665] ¹H-NMR (400MHz, CD₃OD) :δ=0.98-1.00 (m, 6H) , 1.24-1.32 (m, 3H) , 1.67-1.84 (m, 3H) , 2.01-2.21 (m, 4H) , 2.47-2.52 (m, 1H) , 2.65-2.73 (m, 2H) , 3.02 (s, 3H) , 3.55-3.65 (m, 2H) , 3.95-4.04 (m, 1H) , 4.36-4.48 (m, 1H) , 4.73-4.75 (m, 2H) , 4.79-4.82 (m, 1H) , 4.97-5.01 (m, 1H) , 6.83-6.89 (m, 3H) , 7.03-7.05 (m, 1H) , 7.11-7.20 (m, 4H) , 7.39-7.44 (m, 1H) , 7.58-7.61 (m, 1H) , 8.18-8.25 (m, 1H) 。

[1666] 实施例171:

[1667] (R)-N-(1-(1-(4-(2-(二甲基氨基)乙氧基)苯基)-3-甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺三氟乙酸盐



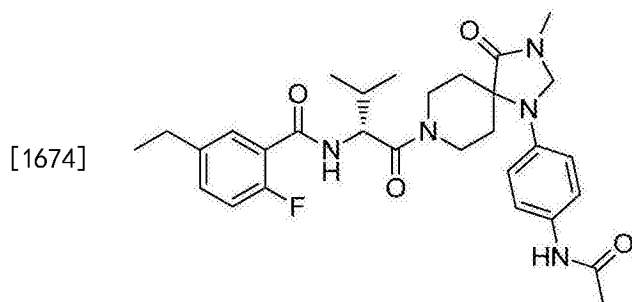
[1669] 20.8mg, 产率:24%, 白色固体。

[1670] LCMS (ESI) : $m/z=621.8 [M+H]^+$ 。

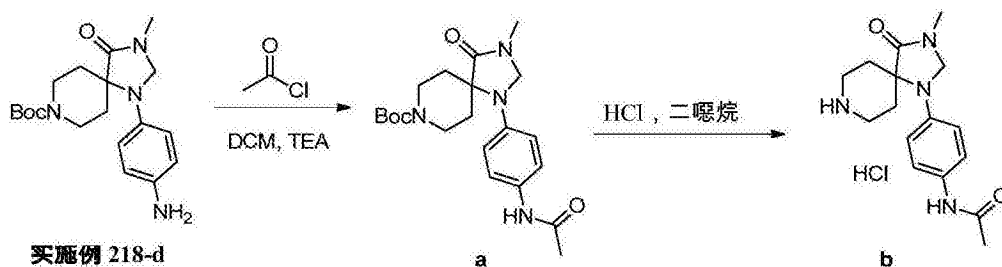
[1671] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) : $\delta=0.98-1.06$ (m, 6H) , $1.75-2.21$ (m, 4H) , $2.48-2.53$ (m, 1H) , 2.98 (s, 4H) , 3.00 (s, 3H) , 3.02 (s, 2H) , $3.57-3.61$ (m, 3H) , $3.93-4.11$ (m, 1H) , $4.22-4.26$ (m, 3H) , $4.33-4.40$ (m, 1H) , $4.69-4.72$ (m, 2H) , $4.94-4.98$ (m, 1H) , $6.89-7.06$ (m, 4H) , $7.47-7.53$ (m, 1H) , $7.92-7.98$ (m, 1H) , $8.02-8.06$ (m, 1H) 。

[1672] 实施例172:

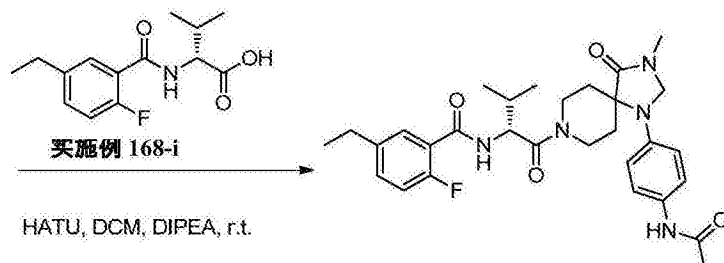
[1673] (R) -N-(1-(1-(4-乙酰胺基苯基)-3-甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-5-乙基-2-氟苯甲酰胺



[1675] 代表性反应式:



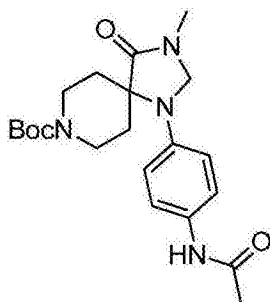
[1676]



[1677] 代表性的一般步骤:

[1678] 1-(4-乙酰胺基苯基)-3-甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯

[1679]

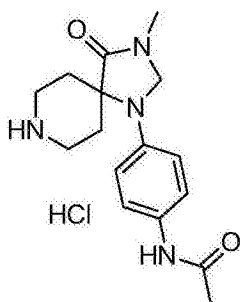


[1680] 向1-(4-氨基苯基)-3-甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯(如在实施例218-d所述制备)(150mg,0.41mmol)在二氯甲烷(15mL)中的溶液中加入三乙胺(92mg,0.92mmol)。将所得混合物冷却至0℃并加入乙酰氯(42mg,0.54mmol)。将该反应搅拌30分钟。在将该反应通过加入冰水(10mL)淬灭后,将该混合物用二氯甲烷(3×10mL)萃取并将合并的有机层用无水硫酸钠干燥并减压浓缩。将残余物用硅胶柱色谱纯化,用乙酸乙酯:石油醚=1:3洗脱,得到1-(4-乙酰胺基苯基)-3-甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯,其为白色固体(95mg,51%)。

[1681] LCMS (ESI) :m/z=403.2[M+H]⁺。

[1682] N-(4-(3-甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-1-基)苯基)乙酰胺盐酸盐

[1683]

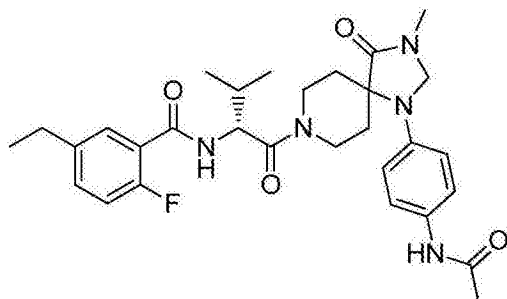


[1684] 向1-(4-乙酰胺基苯基)-3-甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯(100mg,0.248mmol)在二噁烷(2mL)中的溶液中加入在二噁烷中的氯化氢(4mL,6.0M)。将所得混合物搅拌6小时。将该沉淀物通过过滤收集并减压干燥,得到N-(4-(3-甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-1-基)苯基)乙酰胺盐酸盐,其为白色固体(80mg,95%)。

[1685] LCMS (ESI) :m/z=303.2[M+H]⁺。

[1686] (R)-N-(1-(1-(4-乙酰胺基苯基)-3-甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-5-乙基-2-氟苯甲酰胺

[1687]



[1688] 向N-(4-(3-甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-1-基)苯基)乙酰胺盐酸盐(69mg,0.206mmol)在二氯甲烷(5mL)中的溶液中连续加入(R)-2-(5-乙基-2-氟苯甲酰胺基)-3-甲基丁酸(如在实施例168-i所述制备)(50mg,0.187mmol)、1-[双(二甲基氨基)亚甲

基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓-3-氧化物六氟磷酸盐 (HATU) (142mg, 0.374mmol) 和 N,N-二异丙基乙胺 (48mg, 0.374mmol)。将该反应在室温搅拌2小时,然后用冰水 (5mL) 淬灭。将该混合物用乙酸乙酯 (3×10mL) 萃取并将合并的有机层用无水硫酸钠干燥并减压浓缩。将残余物用制备型-TLC纯化,使用二氯甲烷:甲醇=15:1洗脱,得到 (R)-N-(1-(1-(4-乙酰胺基苯基)-3-甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-5-乙基-2-氟苯甲酰胺,其为白色固体 (16mg, 16%)。

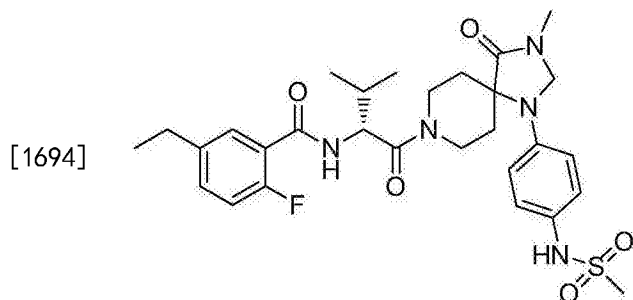
[1689] LCMS (ESI) :m/z=552.2 [M+H]⁺。

[1690] ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) :δ=1.02-1.07 (m, 6H), 1.20-1.27 (m, 3H), 1.71-1.92 (m, 2H), 2.08-2.11 (m, 3H), 2.17-2.45 (m, 2H), 2.57-2.72 (m, 3H), 3.02 (s, 3H), 3.51-3.58 (m, 1H), 3.95-4.05 (m, 1H), 4.18-4.31 (m, 1H), 4.40-4.48 (m, 1H), 4.73-4.75 (m, 2H), 4.95-4.99 (m, 1H), 6.79-7.62 (m, 8H)。

[1691] 以下3个化合物根据上述一般步骤合成:

[1692] 实施例173:

[1693] (R)-5-乙基-2-氟-N-(3-甲基-1-(3-甲基-1-(4-(甲基磺酰胺基)苯基)-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-1-氧代丁-2-基)苯甲酰胺



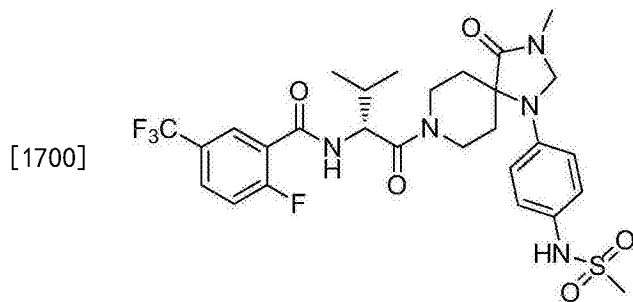
[1695] 10.6mg, 产率:10%, 白色固体。

[1696] LCMS (ESI) :m/z=588.2 [M+H]⁺。

[1697] ¹H-NMR (400MHz, CD₃OD) :δ=1.03-1.08 (m, 6H), 1.22-1.27 (m, 3H), 1.71-1.92 (m, 2H), 2.18-2.53 (m, 2H), 2.66-2.78 (m, 3H), 2.82-2.91 (m, 3H), 3.03 (s, 3H), 3.51-3.58 (m, 1H), 3.95-4.05 (m, 1H), 4.22-4.33 (m, 1H), 4.44-4.51 (m, 1H), 4.75-4.76 (m, 2H), 4.95-4.99 (m, 1H), 6.81-8.31 (m, 8H)。

[1698] 实施例174:

[1699] (R)-2-氟-N-(3-甲基-1-(3-甲基-1-(4-(甲基磺酰胺基)苯基)-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-1-氧代丁-2-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺



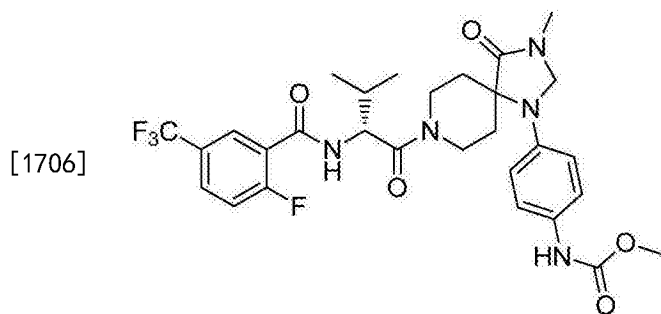
[1701] 24.6mg, 产率:22%, 白色固体。

[1702] LCMS (ESI) :m/z=628.2 [M+H]⁺。

[1703] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) : $\delta = 1.04-1.09$ (m, 6H) , $1.72-1.93$ (m, 2H) , $2.19-2.24$ (m, 1H) , $2.33-2.49$ (m, 1H) , $2.68-2.76$ (m, 1H) , $2.76-2.91$ (m, 3H) , 3.03 (s, 3H) , $3.54-3.60$ (m, 1H) , $3.97-4.12$ (m, 1H) , $4.22-4.31$ (m, 1H) , $4.43-4.51$ (m, 1H) , $4.74-4.76$ (m, 2H) , $4.94-5.02$ (m, 1H) , $6.81-6.91$ (m, 2H) , $7.07-7.21$ (m, 2H) , $7.39-7.52$ (m, 1H) , $7.85-7.95$ (m, 1H) , $8.04-8.06$ (m, 1H) , $8.55-8.63$ (m, 1H) 。

[1704] 实施例175:

[1705] (R)-4-(8-(2-(2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺基)-3-甲基丁酰基)-3-甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-1-基)苯基氨基甲酸酯



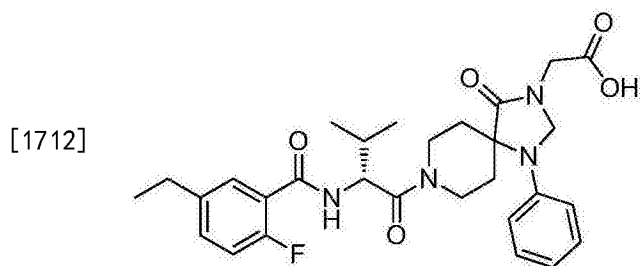
[1707] 58.4mg,产率:27%,白色固体。

[1708] LCMS (ESI) : $m/z = 607.8$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

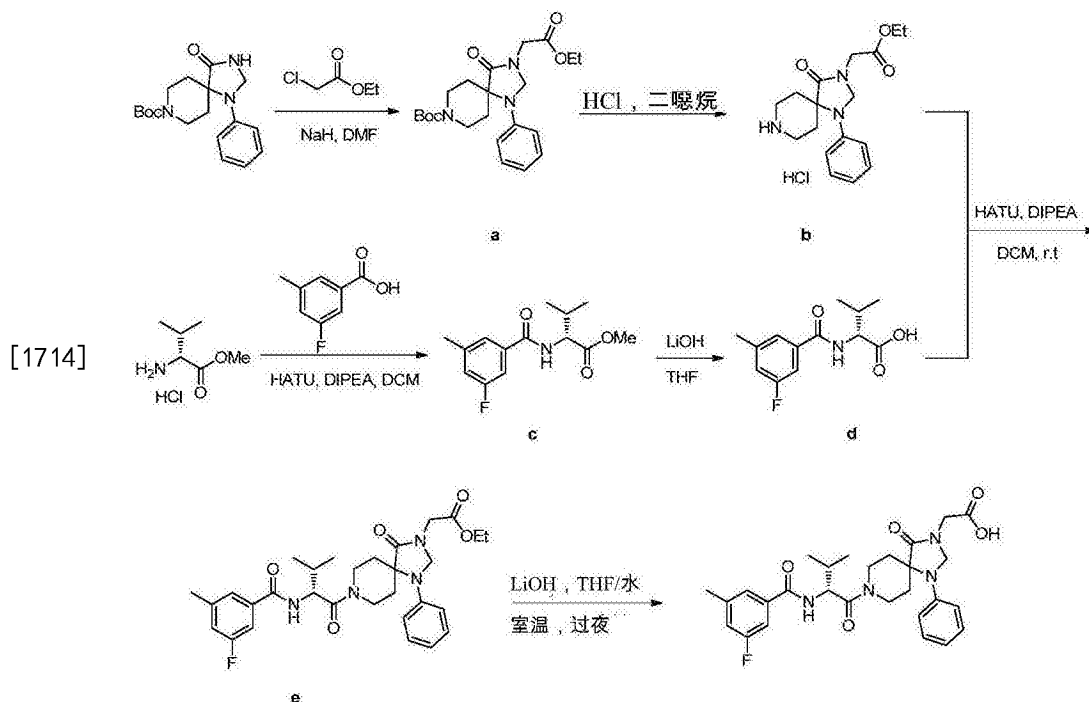
[1709] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) : $\delta = 1.01-1.05$ (m, 6H) , $1.68-1.87$ (m, 2H) , $2.14-2.51$ (m, 3H) , 2.98 (s, 3H) , $3.50-3.56$ (m, 1H) , $3.70-3.73$ (m, 3H) , $3.92-4.42$ (m, 3H) , $4.68-4.71$ (m, 2H) , $4.95-4.99$ (m, 1H) , $6.80-6.87$ (m, 2H) , $7.19-7.44$ (m, 3H) , $7.86-7.77$ (m, 1H) , $8.02-8.04$ (m, 1H) 。

[1710] 实施例176:

[1711] (R)-2-(8-(2-(3-氟-5-甲基苯甲酰胺基)-3-甲基丁酰基)-4-氧代-1-苯基-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-3-基)乙酸



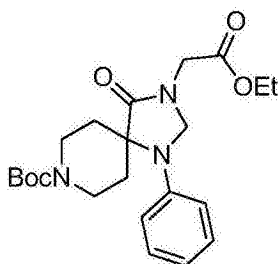
[1713] 代表性反应式:



[1715] 代表性的一般步骤:

[1716] 3-(2-乙氧基-2-氧代乙基)-4-氧代-1-苯基-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯

[1717]

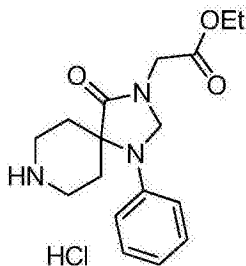


[1718] 在 0°C ，向4-氧代-1-苯基-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯(150mg, 0.453mmol)在 N,N -二甲基甲酰胺(20mL)中的溶液中加入氢化钠(20mg, 60%在油中, 0.5mmol)。搅拌30分钟后,加入2-氯乙酸乙酯(67mg, 0.543mmol)。将该反应搅拌过夜,然后用冰水(10mL)淬灭。将所得混合物过滤,得到3-(2-乙氧基-2-氧代乙基)-4-氧代-1-苯基-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯,其为白色固体(164mg, 87%)。

[1719] LCMS (ESI) : $m/z = 418.2 [M+H]^+$ 。

[1720] 2-(4-氧代-1-苯基-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-3-基)乙酸乙酯盐酸盐

[1721]

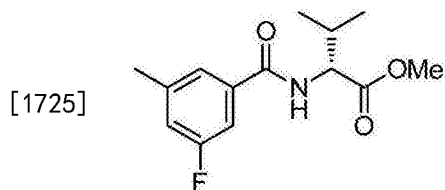


[1722] 向3-(2-乙氧基-2-氧代乙基)-4-氧代-1-苯基-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯(80mg, 0.192mmol)在二噁烷(2mL)中的溶液中加入在二噁烷中的氯化氢(4mL,

6.0M)。将所得混合物搅拌6小时。将该沉淀物通过过滤收集并减压干燥,得到2-(4-氧代-1-苯基-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-3-基)乙酸乙酯盐酸盐,其为白色固体(65mg,97%)。

[1723] LCMS (ESI) :m/z=318.2[M+H]⁺。

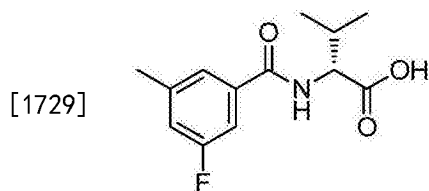
[1724] (R)-2-(3-氟-5-甲基苯甲酰胺基)-3-甲基丁酸甲酯



[1726] 向3-氟-5-甲基苯甲酸(1.0g,6.49mmol)在二氯甲烷(30mL)中的溶液中连续加入D-缬氨酸甲酯盐酸盐(1.2g,7.14mmol)、1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓-3-氧化物六氟磷酸盐(HATU)(3.7g,9.74mmol)和N,N-二异丙基乙胺(2.5g,19.48mmol)。在用冰水淬灭之前(50mL),将该反应搅拌2小时。将该混合物用二氯甲烷(3×100mL)萃取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥并将该溶剂减压除去。将残余物用硅胶柱色谱纯化,用乙酸乙酯:石油醚=1:4洗脱,得到(R)-2-(3-氟-5-甲基苯甲酰胺基)-3-甲基丁酸甲酯,其为浓稠的油状物(0.6g,35%)。

[1727] LCMS (ESI) :m/z=268.2[M+H]⁺。

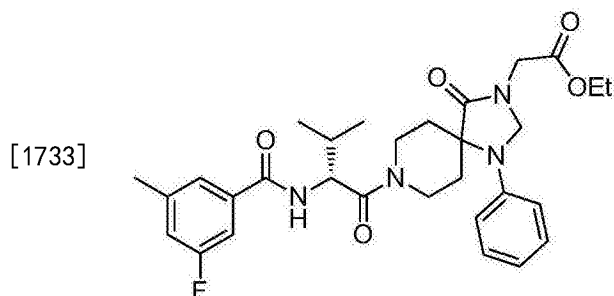
[1728] (R)-2-(3-氟-5-甲基苯甲酰胺基)-3-甲基丁酸



[1730] 向(R)-2-(3-氟-5-甲基苯甲酰胺基)-3-甲基丁酸甲酯(1.64g,6.14mmol)在四氢呋喃(30mL)中的溶液中加入氢氧化锂水溶液(0.73g在20mL水中,30.7mmol)。在用冰水淬灭之前(20mL),将该反应搅拌1小时。将该溶液的pH通过加入5%盐酸水溶液调节至3。将该混合物过滤并将该滤饼用石油醚(30mL)洗涤并减压干燥,得到(R)-2-(3-氟-5-甲基苯甲酰胺基)-3-甲基丁酸,其为浓稠的油状物(0.8g,53%)。

[1731] LCMS (ESI) :m/z=254.1[M+H]⁺。

[1732] (R)-2-(8-(2-(3-氟-5-甲基苯甲酰胺基)-3-甲基丁酰基)-4-氧代-1-苯基-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-3-基)乙酸乙酯



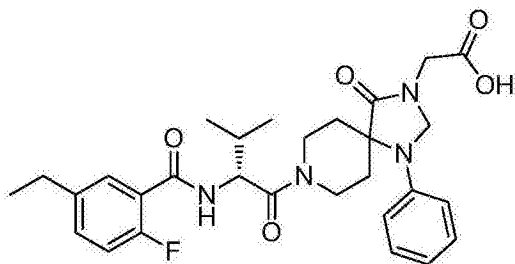
[1734] 向2-(4-氧代-1-苯基-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-3-基)乙酸乙酯盐酸盐(65mg,0.184mmol)在二氯甲烷(5mL)中的混合物中连续加入(R)-2-(3-氟-5-甲基苯甲酰胺基)-3-甲基丁酸(60mg,0.224mmol)、1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶

鎢-3-氧化物六氟磷酸盐 (HATU) (140mg, 0.368mmol) 和 N,N-二异丙基乙胺 (120mg, 0.920mmol)。将该反应在室温搅拌2小时, 然后用冰水 (5mL) 淬灭。将该混合物用乙酸乙酯 (3 × 10mL) 萃取并将合并的有机层用无水硫酸钠干燥并减压浓缩。将残余物用制备型-TLC纯化, 使用乙酸乙酯:石油醚=15:1洗脱, 得到 (R)-2-(8-(2-(3-氟-5-甲基苯甲酰胺基)-3-甲基丁酰基)-4-氧代-1-苯基-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-3-基) 乙酸乙酯, 其为白色固体 (20mg, 20%)。

[1735] LCMS (ESI) : $m/z = 553.2 [M+H]^+$ 。

[1736] (R)-2-(8-(2-(3-氟-5-甲基苯甲酰胺基)-3-甲基丁酰基)-4-氧代-1-苯基-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-3-基) 乙酸

[1737]



[1738] 向 (R)-2-(8-(2-(3-氟-5-甲基苯甲酰胺基)-3-甲基丁酰基)-4-氧代-1-苯基-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-3-基) 乙酸乙酯 (20mg, 0.036mmol) 在四氢呋喃:水=1:1 (10mL) 中的溶液中加入氢氧化锂 (156mg, 6.5mmol)。将所得混合物搅拌过夜。将该混合物用水 (10mL) 稀释并用乙酸乙酯 (10mL) 萃取。将水层的 pH 通过加入 5% 盐酸水溶液调节至 1。将所得混合物用乙酸乙酯 (3 × 10mL) 萃取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥并减压干燥。将残余物用制备型-HPLC 纯化, 得到 (R)-2-(8-(2-(3-氟-5-甲基苯甲酰胺基)-3-甲基丁酰基)-4-氧代-1-苯基-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-3-基) 乙酸, 其为白色固体 (2.7mg, 15%)。

[1739] LCMS (ESI) : $m/z = 525.0 [M+H]^+$ 。

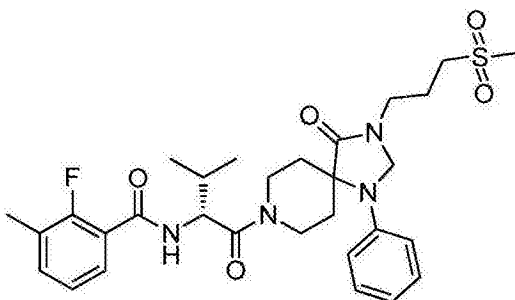
[1740] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) : $\delta = 0.99-1.05$ (m, 6H), $1.24-1.28$ (m, 1H), $1.77-1.87$ (m, 2H), $2.16-2.26$ (m, 1H), $2.43-2.44$ (m, 3H), $2.55-2.67$ (m, 3H), $3.50-3.60$ (m, 1H), $3.98-4.13$ (m, 3H), $4.33-4.66$ (m, 4H), $5.22-5.30$ (m, 1H), $6.68-7.45$ (m, 7H)。

[1741] 以下2个化合物根据上述一般步骤合成:

[1742] 实施例177:

[1743] (R)-2-氟-3-甲基-N-(3-甲基-1-(3-(3-(甲基磺酰基)丙基)-4-氧代-1-苯基-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-1-氧代丁-2-基) 苯甲酰胺

[1744]



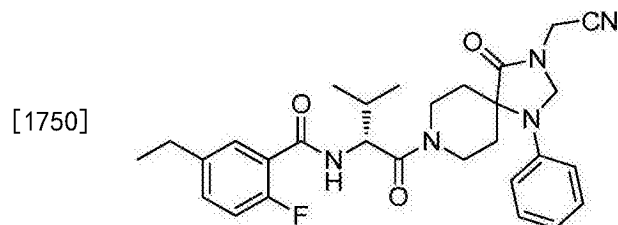
[1745] 35.0mg, 产率: 29%, 白色固体。

[1746] LCMS (ESI) : $m/z = 587.2 [M+H]^+$ 。

[1747] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) : $\delta=0.99-1.09$ (m, 6H) , $1.74-1.87$ (m, 2H) , $2.16-2.23$ (m, 3H) , 2.35 (s, 3H) , $2.49-2.74$ (m, 2H) , 3.02 (s, 3H) , $3.19-3.24$ (m, 2H) , $3.50-3.98$ (m, 3H) , $4.01-4.02$ (m, 1H) , $4.32-4.35$ (m, 1H) , $4.47-4.51$ (m, 1H) , $4.73-4.81$ (m, 2H) , $4.97-5.00$ (m, 1H) , $6.71-7.52$ (m, 8H) 。

[1748] 实施例178:

[1749] (R) -N-(1-(3-(氰基甲基)-4-氧代-1-苯基-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-5-乙基-2-氟苯甲酰胺



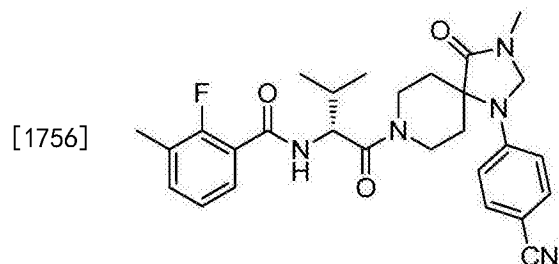
[1751] 58.3mg, 产率:60%, 白色固体。

[1752] LCMS (ESI) : $m/z=520.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1753] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) : $\delta=1.03-1.08$ (m, 6H) , $1.22-1.27$ (m, 3H) , $1.73-1.95$ (m, 2H) , $2.16-2.53$ (m, 2H) , $2.65-2.77$ (m, 3H) , $3.47-3.57$ (m, 1H) , $3.93-4.05$ (m, 1H) , $4.21-4.53$ (m, 2H) , $4.57-4.58$ (m, 2H) , $4.84-4.86$ (m, 2H) , $4.97-4.99$ (m, 1H) , $6.75-7.62$ (m, 8H) 。

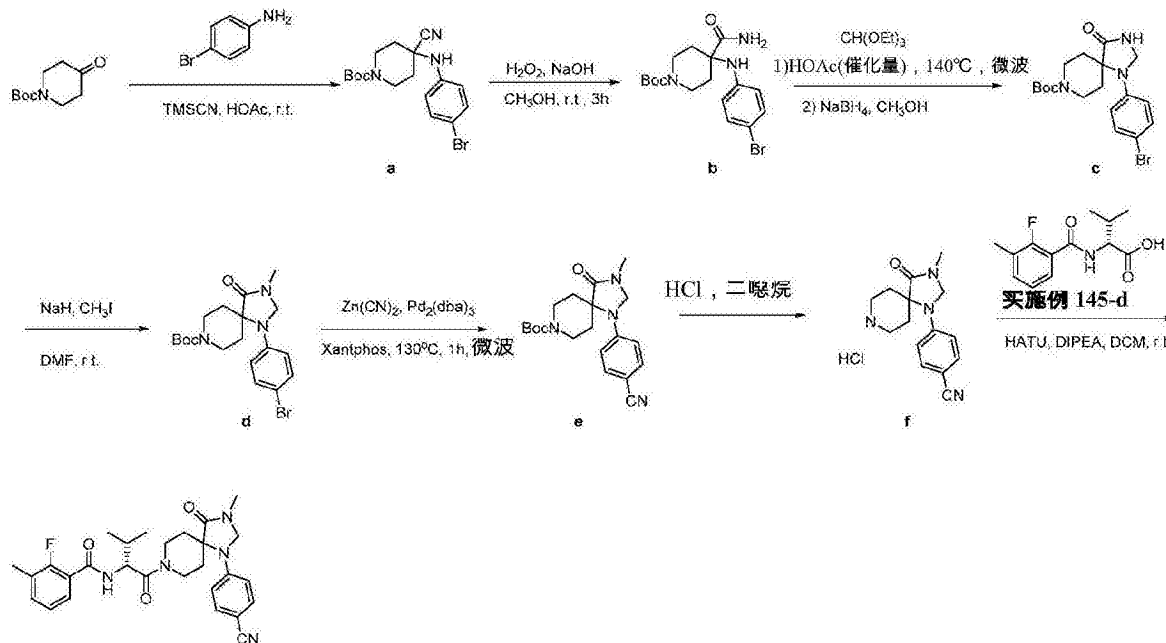
[1754] 实施例179:

[1755] (R) -N-(1-(1-(4-氰基苯基)-3-甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-2-氟-3-甲基苯甲酰胺



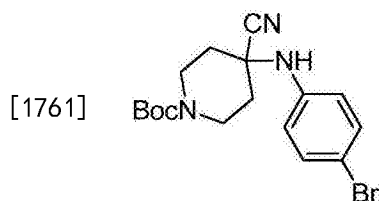
[1757] 代表性反应式:

[1758]



[1759] 代表性的一般步骤:

[1760] 4-(4-溴苯基氨基)-4-氰基哌啶-1-甲酸叔丁酯



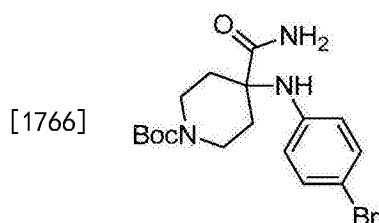
[1761]

[1762] 向4-溴苯胺 (4.17g, 0.024mol) 在乙酸 (100mL) 中的溶液中加入4-氧代哌啶-1-甲酸叔丁酯 (5g, 0.025mol)。将所得混合物冷却至 $0^\circ C$ 并加入三甲基氰基硅烷 (2.71g, 0.027mol)。将所得溶液搅拌过夜。加入饱和氯化铵水溶液 (50mL)。将该混合物过滤, 将该滤饼用水 ($3 \times 10mL$) 洗涤并减压干燥, 得到4-(4-溴苯基氨基)-4-氰基哌啶-1-甲酸叔丁酯, 其为白色固体 (9.0g, 98%)。

[1763] LCMS (ESI) : $m/z = 380.1, 383.1 [M+H]^+$ 。

[1764] 1H -NMR (400MHz, $DMSO-d_6$) : $\delta = 1.41$ (s, 9H), $1.65-1.85$ (m, 2H), 2.28 (d, $J = 13.6Hz$, 2H), $3.10-3.16$ (m, 2H), 3.76 (d, $J = 14.3Hz$, 2H), 6.34 (s, 1H), $6.74-6.91$ (m, 2H), $7.27-7.43$ (m, 2H)。

[1765] 4-(4-溴苯基氨基)-4-氨基甲酰基哌啶-1-甲酸叔丁酯



[1766]

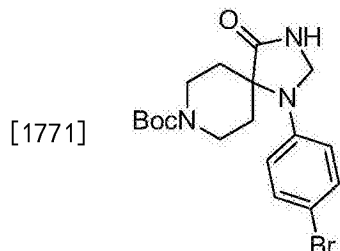
[1767] 向4-(4-溴苯基氨基)-4-氰基哌啶-1-甲酸叔丁酯 (4.0g, 0.011mol) 在甲醇 (300mL) 中的溶液中加入氢氧化钠水溶液 (36mL, 1.0M)。搅拌15分钟后, 向所得溶液中滴加30%过氧化氢水溶液 (29mL)。将所得混合物搅拌过夜和过滤。将该沉淀物用水 ($3 \times 100mL$)

洗涤并减压干燥,得到4-(4-溴苯基氨基)-4-氨基甲酰基哌啶-1-甲酸叔丁酯,其为白色固体(3.6g,85%)。

[1768] LCMS (ESI) : $m/z=398.2, 400.2 [M+H]^+$ 。

[1769] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) : $\delta=1.39 (\text{s}, 9\text{H}), 1.59-1.98 (\text{m}, 4\text{H}), 3.12-3.16 (\text{m}, 2\text{H}), 3.54-3.60 (\text{m}, 2\text{H}), 5.92 (\text{s}, 1\text{H}), 6.53 (\text{d}, J=8.9\text{Hz}, 2\text{H}), 7.12 (\text{s}, 1\text{H}), 7.21 (\text{d}, J=8.9\text{Hz}, 2\text{H}), 7.33 (\text{s}, 1\text{H})$ 。

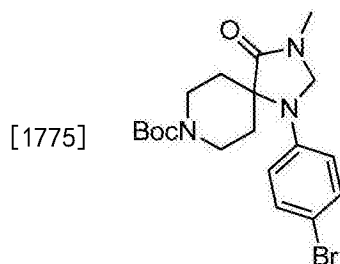
[1770] 1-(4-溴苯基)-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯



[1772] 向4-(4-溴苯基氨基)-4-氨基甲酰基哌啶-1-甲酸叔丁酯(0.6g,0.0015mol)在原甲酸三乙酯(200mL)中的溶液中加入乙酸(1滴,催化量)。将所得混合物在170℃微波反应器中加热30分钟。将该溶剂减压除去。在0℃,将残余物溶于甲醇(200mL)并向所得溶液中加入硼氢化钠(2.62g,0.069mol)。将所得混合物搅拌30分钟。将该溶剂减压除去并将残余物用水(200mL)和乙酸乙酯(150mL)稀释。收集有机层并将水层用乙酸乙酯(3×100mL)萃取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥并减压浓缩。将残余物用硅胶柱色谱纯化,用二氯甲烷:甲醇=200:1洗脱,得到1-(4-溴苯基)-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯,其为白色固体(210mg,33%)。

[1773] LCMS (ESI) : $m/z=410.1, 413.1 [M+H]^+$ 。

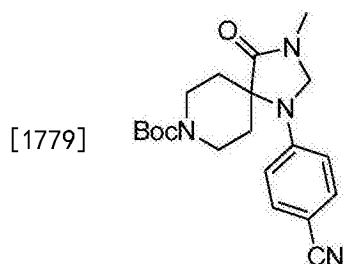
[1774] 1-(4-溴苯基)-3-甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯



[1776] 在0℃,向1-(4-溴苯基)-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯(210mg,0.51mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(3mL)中的溶液中加入氢化钠(41mg,60%在油中,1.02mmol)。搅拌15分钟后,加入碘甲烷(145mg,1.02mmol)。将所得混合物搅拌1小时。将该反应用冰水(10mL)淬灭并将该混合物用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥并减压浓缩。将残余物用硅胶柱色谱纯化,用二氯甲烷:甲醇=15:1洗脱,得到1-(4-溴苯基)-3-甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯,其为白色固体(210mg,97%)。

[1777] LCMS (ESI) : $m/z=424.1, 426.1 [M+H]^+$ 。

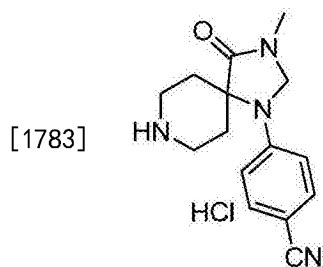
[1778] 1-(4-氰基苯基)-3-甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯



[1780] 在氩气氛下,向1-(4-溴苯基)-3-甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯(100mg,0.24mmol)在N,N-二甲基甲酰胺中的溶液中连续加入氰化锌(135mg,1.18mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钯(22mg,0.024mmol)、4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基氧杂蒽(Xantphos)(27mg,0.047mmol)。将该反应混合物在130℃搅拌过夜。用冰水(5mL)淬灭后,将该反应混合物用乙酸乙酯(3×15mL)萃取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥并减压浓缩。将残余物用硅胶柱色谱纯化,用乙酸乙酯:石油醚=1:1洗脱,得到1-(4-氰基苯基)-3-甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯,其为褐色油状物(50mg,粗品),将其直接使用而无需任何进一步纯化。

[1781] LCMS (ESI) :m/z=371.2[M+H]⁺。

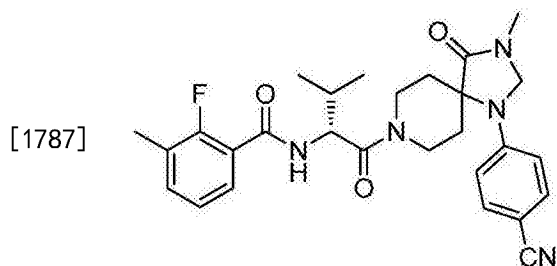
[1782] 4-(3-甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-1-基) 苊腈盐酸盐



[1784] 将1-(4-氰基苯基)-3-甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯(60mg,0.16mmol)在氯化氢的二噁烷溶液(6.0M,10mL)中的溶液搅拌30分钟。将该沉淀物通过过滤收集并减压干燥,得到4-(3-甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-1-基) 苊腈盐酸盐,其为白色固体(60mg,粗品),将其直接使用而无需任何进一步纯化。

[1785] LCMS (ESI) :m/z=271.1[M+H]⁺。

[1786] (R)-N-(1-(1-(4-氰基苯基)-3-甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-2-氟-3-甲基苯甲酰胺



[1788] 向4-(3-甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-1-基) 苊腈盐酸盐(55mg,0.203mmol)在二氯甲烷(5mL)中的混合物中加入(R)-2-(2-氟-3-甲基苯甲酰胺基)-3-甲基丁酸(如在实施例145-d所述制备)(61mg,0.223mmol)、1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓-3-氧化物六氟磷酸盐(HATU)(116mg,0.304mmol)和N,N-二异丙

基乙胺 (53mg, 0.406mmol)。将所得混合物在室温搅拌2小时,然后将该反应用冰水淬灭。将该混合物用乙酸乙酯 (3×10mL) 萃取并将合并的有机层用无水硫酸钠干燥并减压浓缩。将残余物用制备型-TLC纯化,使用二氯甲烷:甲醇=15:1洗脱,得到(R)-N-(1-(1-(4-氰基苯基)-3-甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-2-氟-3-甲基苯甲酰胺,其为白色固体 (19mg, 18%)。

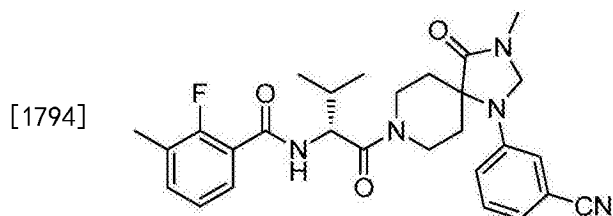
[1789] LCMS (ESI) : $m/z = 506.2 [M+H]^+$ 。

[1790] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) : $\delta = 1.03-1.19$ (m, 6H), $1.7-1.82$ (m, 2H), $2.20-2.40$ (m, 4H), $2.69-2.69-2.73$ (m, 2H), $2.81-2.85$ (m, 2H), 3.04 (s, 3H), $3.50-3.53$ (m, 1H), $3.98-4.03$ (m, 1H), $4.36-4.39$ (m, 1H), $4.54-4.59$ (m, 1H), $4.79-4.85$ (m, 2H), $4.94-4.99$ (m, 2H), $6.25-6.78$ (m, 2H), $7.14-7.29$ (m, 3H), $7.45-7.55$ (m, 2H)。

[1791] 以下12个化合物根据上述一般步骤合成:

[1792] 实施例180:

[1793] (R)-N-(1-(1-(3-氰基苯基)-3-甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-2-氟-3-甲基苯甲酰胺



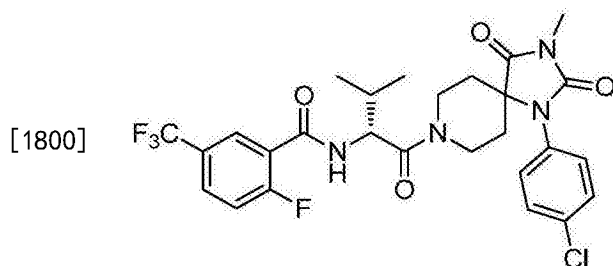
[1795] 9.2mg, 8%产率, 白色固体。

[1796] LCMS (ESI) : $m/z = 488.0 [M+H]^+$ 。

[1797] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) : $\delta = 1.18-1.03$ (m, 6H), $1.80-1.65$ (m, 2H), $2.20-2.15$ (m, 1H), 2.44 (d, $J = 4.9\text{Hz}$, 3H), $2.60-2.55$ (m, 1H), $2.80-2.78$ (m, 1H), 3.08 (s, 3H), $3.63-3.50$ (m, 2H), $4.20-4.04$ (m, 2H), $4.74-4.62$ (m, 2H), $5.18-5.03$ (m, 1H), $7.15-6.60$ (m, 4H), $7.44-7.30$ (m, 2H), 7.67 (d, $J = 9.2\text{Hz}$, 2H)。

[1798] 实施例181:

[1799] (R)-N-(1-(1-(4-氯苯基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺



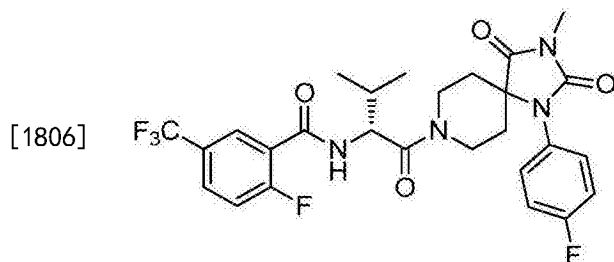
[1801] 45.1mg, 47%产率, 白色固体。

[1802] LCMS (ESI) : $m/z = 538.1 [M+H]^+$ 。

[1803] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) : $\delta = 0.81-1.02$ (m, 6H), $1.65-2.21$ (m, 5H), 3.08 (s, 3H), $3.46-3.51$ (m, 1H), $3.91-3.98$ (m, 1H), $4.19-4.30$ (m, 1H), $4.41-4.52$ (m, 1H), $4.82-4.85$ (m, 1H), $7.22-7.54$ (m, 5H), $7.88-8.01$ (m, 2H), $8.48-8.49$ (m, 1H)。

[1804] 实施例182:

[1805] (R)-2-氟-N-(1-(1-(4-氟苯基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺



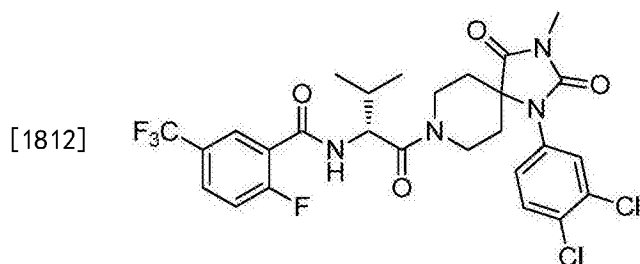
[1807] 47.9mg, 44%产率, 白色固体。

[1808] LCMS (ESI) : $m/z = 567.1 [M+H]^+$ 。

[1809] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) : $\delta = 0.80-1.02$ (m, 6H) , $1.65-2.00$ (m, 2H) , $2.03-2.21$ (m, 3H) , 3.08 (s, 3H) , $3.45-3.52$ (m, 1H) , $3.92-3.98$ (m, 1H) , $4.19-4.30$ (m, 1H) , $4.41-4.53$ (m, 1H) , $4.82-4.88$ (m, 1H) , $7.10-7.14$ (m, 1H) , $7.23-7.28$ (m, 2H) , $7.33-7.47$ (m, 2H) , $7.87-8.01$ (m, 2H) 。

[1810] 实施例183:

[1811] (R)-N-(1-(1-(3,4-二氯苯基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺



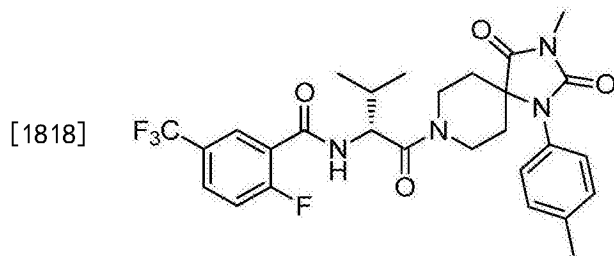
[1813] 29.5mg, 27%产率:27%, 白色固体。

[1814] LCMS (ESI) : $m/z = 617.1 [M+H]^+$ 。

[1815] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) : $\delta = 0.83-1.02$ (m, 6H) , $1.65-1.86$ (m, 1H) , $1.94-2.22$ (m, 4H) , 3.08 (s, 3H) , $3.32-3.51$ (m, 1H) , $3.91-3.97$ (m, 1H) , $4.21-4.31$ (m, 1H) , $4.43-4.55$ (m, 1H) , $4.82-4.87$ (m, 1H) , $7.19-7.27$ (m, 1H) , $7.38-7.50$ (m, 1H) , $7.59-7.68$ (m, 2H) , $7.87-8.02$ (m, 2H) , $8.47-8.54$ (m, 1H) 。

[1816] 实施例184:

[1817] (R)-2-氟-N-(3-甲基-1-(3-甲基-2,4-二氧代-1-对甲苯基-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-1-氧代丁-2-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺



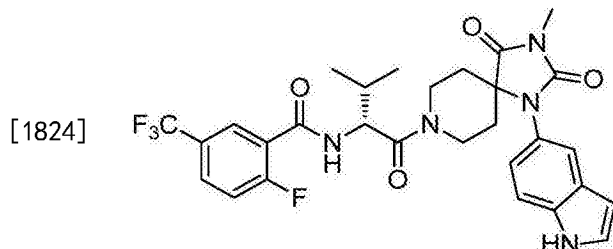
[1819] 34mg, 35%产率, 白色固体。

[1820] LCMS (ESI) : $m/z = 563.2 [M+H]^+$ 。

[1821] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) : $\delta = 0.78-0.99$ (m, 6H) , $1.65-2.18$ (m, 5H) , $2.30-2.41$ (m, 3H) , 3.08 (s, 3H) , $3.44-3.52$ (m, 1H) , $3.90-3.99$ (m, 1H) , $4.16-4.50$ (m, 2H) , $4.84-4.88$ (m, 1H) , $7.08-7.46$ (m, 5H) , $7.88-8.02$ (m, 2H) , $8.43-8.52$ (m, 1H) 。

[1822] 实施例185:

[1823] (R) -N-(1-(1-(1H-吡啶-5-基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺



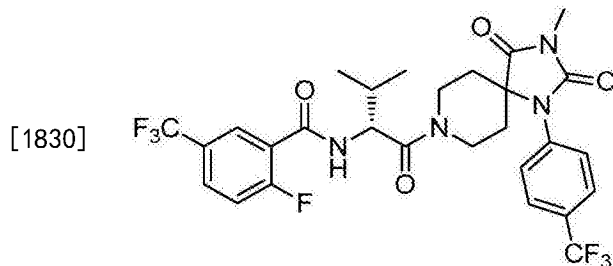
[1825] 6mg, 15% 产率, 白色固体。

[1826] LCMS (ESI) : $m/z = 588.2 [M+H]^+$ 。

[1827] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) : $\delta = 0.77-0.83$ (m, 2H) , $0.89-0.95$ (m, 2H) , 1.03 (d, $J = 6.8\text{Hz}$, 2H) , $1.83-1.98$ (m, 3H) , $2.07-2.12$ (m, 2H) , 3.17 (s, 3H) , $3.49-3.55$ (m, 1H) , $3.97-4.01$ (m, 1H) , $4.46-4.61$ (m, 1.5H) , $4.99-5.02$ (m, 1H) , 5.37 (s, 0.5H) , $6.55-6.61$ (m, 1H) , $6.90-6.97$ (m, 1H) , $7.21-7.28$ (m, 1H) , $7.41-7.48$ (m, 3H) , $7.70-7.73$ (m, 1H) , 8.22 (d, $J = 4.9\text{Hz}$, 1H) , $8.32-8.39$ (m, 1H) 。

[1828] 实施例186:

[1829] (R) -2-氟-N-(3-甲基-1-(3-甲基-2,4-二氧代-1-(4-(三氟甲基)苯基)-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-1-氧代丁-2-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺



[1831] 172mg, 52% 产率, 白色固体。

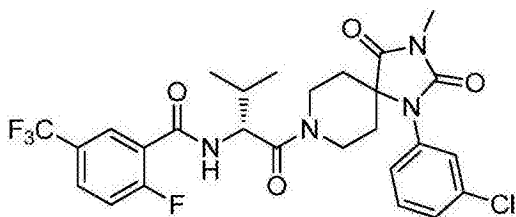
[1832] LCMS (ESI) : $m/z = 617.2 [M+H]^+$ 。

[1833] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) : $\delta = 0.87-1.05$ (m, 6H) , $1.75-1.80$ (m, 1H) , $1.91-2.12$ (m, 4H) , 3.15 (s, 3H) , $3.45-3.53$ (m, 1H) , $3.99-4.07$ (m, 2H) , $4.63-4.66$ (m, 1H) , $5.00-5.03$ (m, 1H) , $7.24-7.43$ (m, 4H) , $7.67-7.78$ (m, 3H) , $8.27-8.36$ (m, 1H) 。

[1834] 实施例187:

[1835] (R) -N-(1-(1-(3-氯苯基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺

[1836]



[1837] 120mg, 79% 产率, 白色固体。

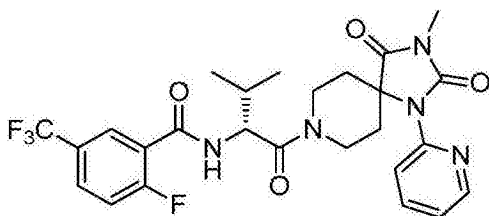
[1838] LCMS (ESI) : $m/z = 583.1 [M+H]^+$ 。

[1839] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) : $\delta = 0.87-1.05$ (m, 6H) , $1.77-1.80$ (m, 1H) , $1.91-2.12$ (m, 4H) , 3.15 (s, 3H) , $3.46-3.53$ (m, 1H) , $3.98-4.04$ (m, 2H) , $4.63-4.66$ (m, 1H) , $4.98-5.01$ (m, 1H) , $7.05-7.11$ (m, 1H) , $7.17-7.29$ (m, 2H) , $7.35-7.46$ (m, 3H) , $7.75-7.78$ (m, 1H) , $8.25-8.36$ (m, 1H) 。

[1840] 实施例188:

[1841] (R)-2-氟-N-(3-甲基-1-(3-甲基-2,4-二氧化-1-(吡啶-2-基)-1,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸-8-基)-1-氧代丁-2-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺

[1842]



[1843] 98mg, 71% 产率, 白色固体。

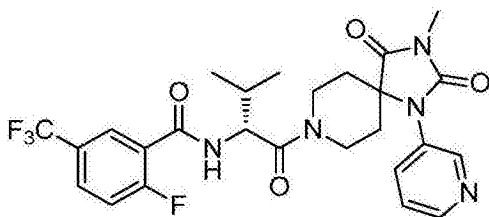
[1844] LCMS (ESI) : $m/z = 550.1 [M+H]^+$ 。

[1845] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) : $\delta = 1.00-1.16$ (m, 6H) , $1.78-1.92$ (m, 2H) , $2.18-2.24$ (m, 1H) , $3.07-3.24$ (m, 4H) , $3.40-3.52$ (m, 2H) , $3.98-4.14$ (m, 2H) , $4.62-4.71$ (m, 1H) , $5.15-5.20$ (m, 1H) , $7.01-7.10$ (m, 1H) , $7.28-7.35$ (m, 1H) , $7.53-7.60$ (m, 1H) , $7.68-7.81$ (m, 2H) , $7.98-8.26$ (m, 2H) , $8.35-8.39$ (m, 1H) 。

[1846] 实施例189:

[1847] (R)-2-氟-N-(3-甲基-1-(3-甲基-2,4-二氧化-1-(吡啶-3-基)-1,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸-8-基)-1-氧代丁-2-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺

[1848]



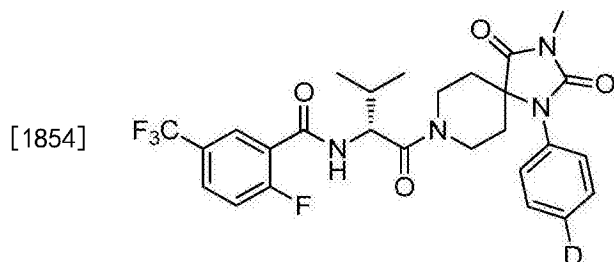
[1849] 150mg, 49% 产率, 白色固体。

[1850] LCMS (ESI) : $m/z = 550.1 [M+H]^+$ 。

[1851] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) : $\delta = 0.88-1.06$ (m, 6H) , $1.70-1.81$ (m, 1H) , $1.99-2.23$ (m, 4H) , 3.18 (s, 3H) , $3.48-3.54$ (m, 1H) , $4.00-4.15$ (m, 2H) , $4.59-4.70$ (m, 1H) , $4.86-5.05$ (m, 1H) , $7.31-7.42$ (m, 1H) , $7.69-7.78$ (m, 2H) , $7.85-7.92$ (m, 1H) , $8.13-8.35$ (m, 1H) , $8.70-8.77$ (m, 1H) , 9.31 (s, 1H) 。

[1852] 实施例190:

[1853] (R)-2-氟-N-(3-甲基-1-(3-甲基-2,4-二氧代-1-(4-氘代-苯基-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-1-氧代丁-2-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺



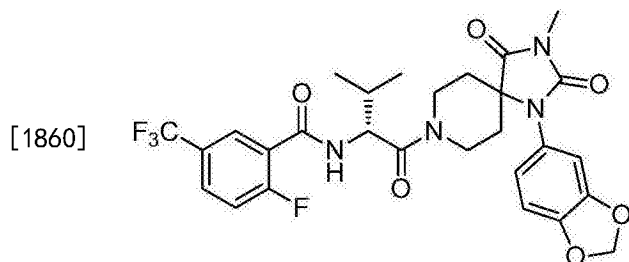
[1855] 25mg, 47% 产率, 白色固体。

[1856] LCMS (ESI) : $m/z = 550.1 [M+H]^+$ 。

[1857] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) : $\delta = 0.75-1.03$ (m, 6H) , $1.66-2.21$ (m, 5H) , 3.09 (s, 3H) , $3.44-3.53$ (m, 1H) , $3.91-4.01$ (m, 1H) , $4.15-4.32$ (m, 1H) , $4.37-4.54$ (m, 1H) , $4.83-4.86$ (m, 1H) , $7.22-7.32$ (m, 2H) , $7.37-7.53$ (m, 3H) , $7.84-8.03$ (m, 2H) 。

[1858] 实施例191:

[1859] (R)-N-(1-(1-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺



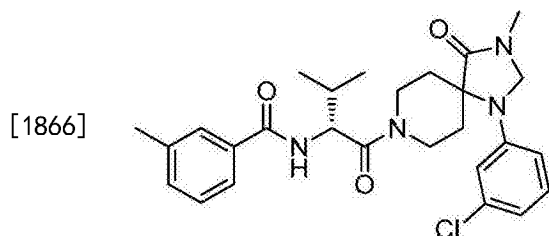
[1861] 102.6mg, 35% 产率, 白色固体。

[1862] LCMS (ESI) : $m/z = 593.1 [M+H]^+$ 。

[1863] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) : $\delta = 0.92-1.11$ (m, 6H) , $1.70-1.78$ (m, 2H) , $2.07-2.11$ (m, 3H) , $3.03-3.12$ (m, 5H) , $4.13-4.17$ (m, 2H) , 4.76 (t, 1H) , $6.04-6.10$ (m, 2H) , $6.87-6.71$ (m, 3H) , $7.50-7.68$ (m, 1H) , $8.01-7.74$ (m, 2H) , 8.34 (d, 1H) 。

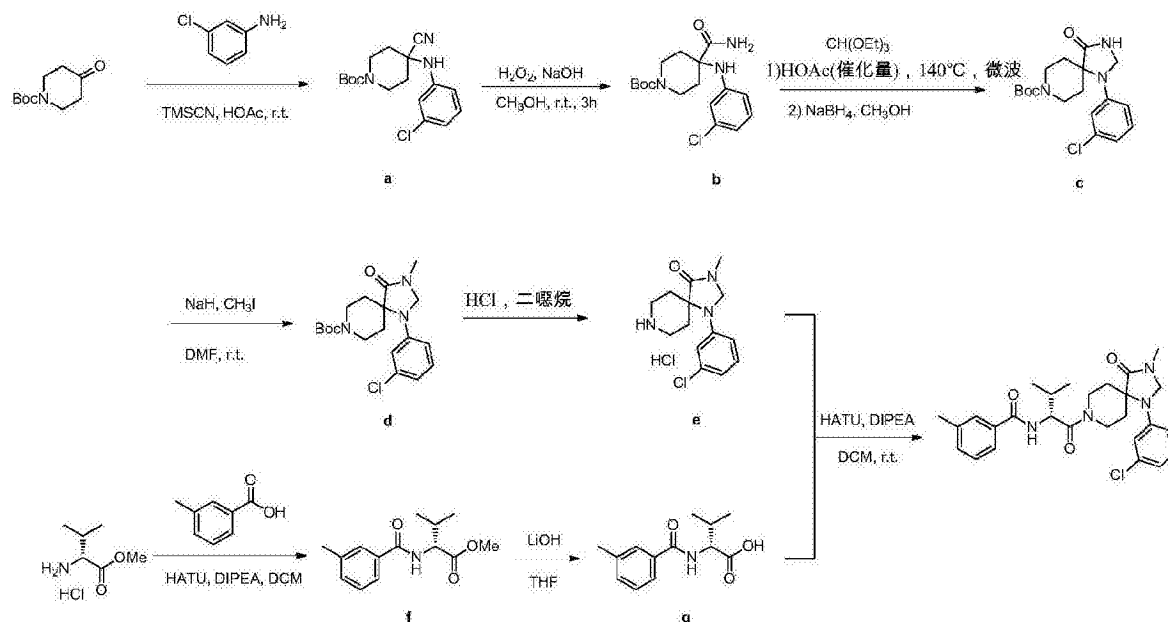
[1864] 实施例192:

[1865] (R)-N-(1-(1-(3-氯苯基)-3-甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-3-甲基苯甲酰胺



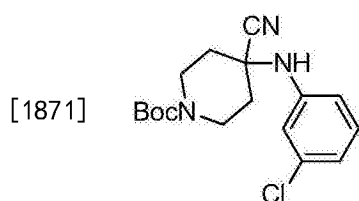
[1867] 代表性反应式:

[1868]



[1869] 代表性的一般步骤:

[1870] 4-(3-氯苯基氨基)-4-氰基哌啶-1-甲酸叔丁酯

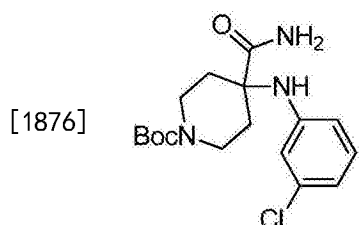


[1872] 向3-氯苯胺 (2.0g, 0.015mol) 在乙酸 (20mL) 中的溶液中加入4-氧代哌啶-1-甲酸叔丁酯 (3.4g, 0.016mol)。将所得混合物冷却至0℃并加入三甲基氰基硅烷 (1.86g, 0.017mol)。将该溶液搅拌过夜。加入饱和氯化铵水溶液 (50mL)。将该混合物过滤, 将该滤饼用水 (3×10mL) 洗涤并减压干燥, 得到4-(3-氯苯基氨基)-4-氰基哌啶-1-甲酸叔丁酯, 其为白色固体 (5.0g, 100%)。

[1873] LCMS (ESI) : $m/z = 336.1, 338.1 [M+H]^+$ 。

[1874] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) : $\delta = 1.41$ (s, 9H), 1.64–1.85 (m, 2H), 2.29–2.32 (m, 2H), 3.15–3.17 (m, 2H), 3.77–3.85 (m, 2H), 6.46 (s, 1H), 6.72–6.94 (m, 3H), 7.21–7.29 (m, 1H)。

[1875] 4-氨基甲酰基-4-(3-氯苯基氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

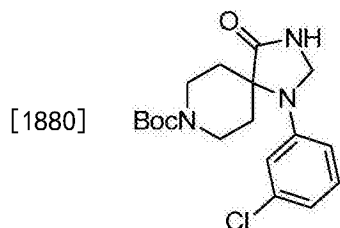


[1877] 向4-(3-氯苯基氨基)-4-氰基哌啶-1-甲酸叔丁酯 (1.0g, 2.97mmol) 在甲醇 (16mL) 中的溶液中加入氢氧化钠水溶液 (10mL, 1.0M)。搅拌15分钟后, 向所得溶液中滴加30%过氧化氢水溶液 (7mL)。将所得混合物搅拌过夜和过滤。将该白色固体用水 (3×10mL) 洗涤并减压干燥, 得到4-氨基甲酰基-4-(3-氯苯基氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯, 其为白色固体 (1.0g,

粗品),其直接使用而无需进一步纯化。

[1878] LCMS (ESI) : $m/z=354.1, 356.1 [M+H]^+$ 。

[1879] 1-(3-氯苯基)-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯

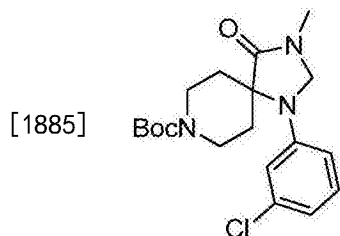


[1881] 向4-氨基甲酰基-4-(3-氯苯基氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(450mg,1.2mmol)在原甲酸三乙酯(4mL)中的溶液中加入乙酸(2滴,催化量)。将该混合物在140℃微波反应器中加热30分钟。将该溶剂减压除去并将残余物溶于甲醇(10mL)。在0℃,向所得溶液中加入硼氢化钠(100mg,2.6mmol)。将所得混合物搅拌30分钟。将该溶剂减压除去并将残余物用水(10mL)和乙酸乙酯(15mL)稀释。收集有机层并将水层用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥并减压浓缩。将残余物用硅胶柱色谱纯化,用二氯甲烷:甲醇=200:1洗脱,得到1-(3-氯苯基)-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯,其为白色固体(120mg,25%)。

[1882] LCMS (ESI) : $m/z=366.1, 368.1 [M+H]^+$ 。

[1883] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) : $\delta=1.51$ (s, 9H) , $1.61-1.76$ (m, 2H) , $2.47-2.66$ (m, 2H) , $3.51-3.62$ (m, 2H) , $3.99-4.16$ (m, 2H) , 4.73 (s, 2H) , $6.57-6.72$ (m, 2H) , $6.77-6.87$ (m, 1H) , $7.06-7.21$ (m, 1H) 。

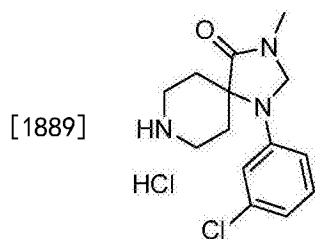
[1884] 1-(3-氯苯基)-3-甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯



[1886] 在0℃,向1-(3-氯苯基)-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯(120mg,0.33mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(3mL)中的溶液中加入氢化钠(41mg,60%在油中,1.02mmol)。搅拌15分钟后,加入碘甲烷(233mg,1.64mmol)。将所得混合物搅拌1小时。将该反应用冰水(10mL)淬灭并将该混合物用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥并减压浓缩。将残余物用硅胶柱色谱纯化,用二氯甲烷:甲醇=15:1洗脱,得到1-(3-氯苯基)-3-甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯,其为黄色油状物(120mg,96%)。

[1887] LCMS (ESI) : $m/z=380.1, 382.1 [M+H]^+$ 。

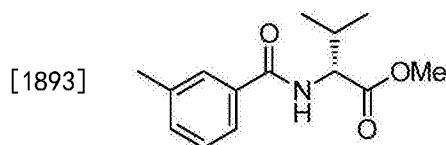
[1888] 1-(3-氯苯基)-3-甲基-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-4-酮盐酸盐



[1890] 将1-(3-氯苯基)-3-甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯(120mg, 0.13mmol)在氯化氢的二噁烷溶液(6.0M, 10mL)中的溶液搅拌30分钟。将该沉淀物通过过滤收集并减压干燥,得到1-(3-氯苯基)-3-甲基-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-4-酮盐酸盐,其为白色固体(80mg, 80%)。

[1891] LCMS (ESI) : $m/z = 280.1, 282.1 [M+H]^+$ 。

[1892] (R)-3-甲基-2-(3-甲基苯甲酰胺基)丁酸甲酯

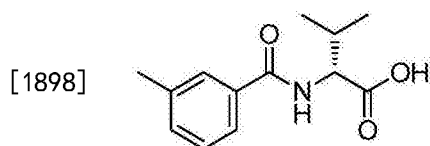


[1894] 向(R)-2-氨基-3-甲基丁酸甲酯盐酸盐(2.9g, 17mmol)在二氯甲烷(30mL)中的混悬液中加入N,N-二异丙基乙胺(5.6g, 40mmol)。在0℃,向所得混合物中滴加3-甲基苯甲酰氯(3.2g, 20.6mmol)在二氯甲烷(5mL)中的溶液。将该混合物搅拌1小时,然后将该反应用冰水(10mL)淬灭。收集有机层并将水层用乙酸乙酯(3×20mL)萃取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥并将该溶剂减压除去。将残余物用硅胶柱色谱纯化,用乙酸乙酯:石油醚=1:10洗脱,得到(R)-3-甲基-2-(3-甲基苯甲酰胺基)丁酸甲酯,其为黄色油状物(3.3g, 78%)。

[1895] LCMS (ESI) : $m/z = 250.1 [M+H]^+$ 。

[1896] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) : $\delta = 1.01$ (t, $J = 7.2\text{Hz}$, 6H), 2.19-2.36 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 4.59-4.83 (m, 1H), 6.55-6.66 (m, 1H), 7.30-7.38 (m, 2H), 7.56-7.66 (m, 2H)。

[1897] (R)-3-甲基-2-(3-甲基苯甲酰胺基)丁酸

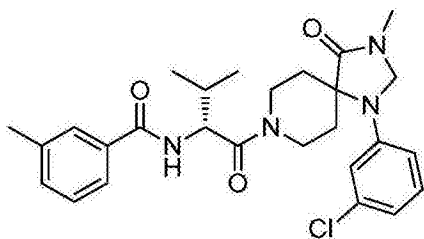


[1899] 向(R)-3-甲基-2-(3-甲基苯甲酰胺基)丁酸甲酯(1.5g, 6mmol)在四氢呋喃(12mL)中的溶液中加入氢氧化锂水溶液(8mL, 2.0M, 0.016mol)。在用冰水(20mL)淬灭之前,将该反应搅拌1小时。将该溶液的pH通过加入5%盐酸水溶液调节至3。将该混合物过滤并将该滤饼用石油醚(30mL)洗涤并减压干燥,得到(R)-3-甲基-2-(3-甲基苯甲酰胺基)丁酸,其为浓稠的油状物(1.1g, 77%)。

[1900] LCMS (ESI) : $m/z = 236.1 [M+H]^+$ 。

[1901] (R)-N-(1-(1-(3-氯苯基)-3-甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-3-甲基苯甲酰胺

[1902]



[1903] 向1-(3-氯苯基)-3-甲基-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-4-酮盐酸盐(45mg,0.14mmol)在二氯甲烷(5mL)中的混合物中加入(R)-3-甲基-2-(3-甲基苯甲酰胺基)丁酸(37mg,0.16mmol)、1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓-3-氧化物六氟磷酸盐(HATU)(81mg,0.21mmol)和N,N-二异丙基乙胺(46mg,0.35mmol)。将所得混合物在室温搅拌2小时,然后将该反应用冰水(5mL)淬灭。将该混合物用乙酸乙酯(3×10mL)萃取并将合并的有机层用无水硫酸钠干燥并减压浓缩。将残余物用制备型-TLC纯化,使用二氯甲烷:甲醇=15:1洗脱,得到(R)-N-(1-(1-(3-氯苯基)-3-甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-3-甲基苯甲酰胺,其为白色固体(2.1mg,3%)。

[1904] LCMS (ESI): $m/z = 497.0, 499.0 [M+H]^+$ 。

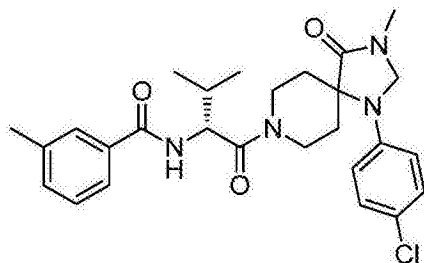
[1905] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): $\delta = 0.97-1.15$ (m, 6H), $1.64-2.22$ (m, 5H), 2.44 (s, 3H), $2.49-2.75$ (m, 1H), 3.03 (s, 3H), $3.50-3.65$ (m, 1H), $4.10-4.20$ (m, 1H), $4.58-4.73$ (m, 3H), $5.25-5.50$ (m, 1H), $6.92-7.15$ (m, 3H), $7.34-7.36$ (m, 3H), $7.49-7.70$ (m, 2H)。

[1906] 以下16个化合物根据上述一般步骤合成:

[1907] 实施例193:

[1908] (R)-N-(1-(1-(4-氯苯基)-3-甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-3-甲基苯甲酰胺

[1909]



[1910] 8.7mg,产率:16%,白色固体。

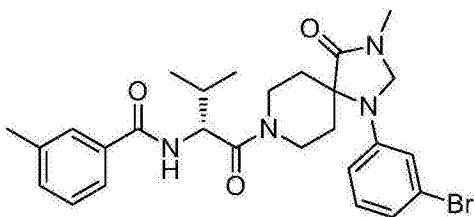
[1911] LCMS (ESI): $m/z = 496 [M+H]^+$ 。

[1912] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): $\delta = 0.89-1.22$ (m, 6H), $1.61-1.88$ (m, 2H), $2.01-2.27$ (m, 1H), $2.30-2.77$ (m, 5H), 3.15 (s, 3H), $3.43-3.71$ (m, 1H), $3.96-4.23$ (m, 2H), $4.50-4.83$ (m, 3H), $4.97-5.22$ (m, 1H), $6.50-6.76$ (m, 2H), $6.91-7.12$ (m, 2H), $7.13-7.25$ (m, 1H), $7.32-7.46$ (m, 2H), $7.58-7.72$ (m, 2H)。

[1913] 实施例194:

[1914] (R)-N-(1-(1-(3-溴苯基)-3-甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-3-甲基苯甲酰胺

[1915]



[1916] 3.0mg, 产率:5%, 白色固体。

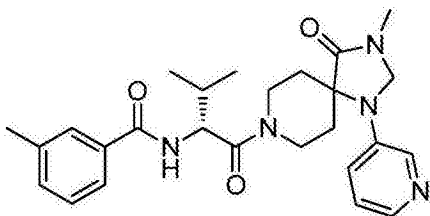
[1917] LCMS (ESI) : $m/z = 542.2 [M+H]^+$ 。

[1918] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) : $\delta = 0.99-1.16$ (m, 6H) , $1.63-1.88$ (m, 2H) , $2.15-2.22$ (m, 1H) , 2.44 (s, 3H) , $2.48-2.82$ (m, 2H) , 3.05 (s, 3H) , $3.55-3.60$ (m, 1H) , $3.89-4.24$ (m, 2H) , $4.60-4.71$ (m, 3H) , $5.00-5.25$ (m, 1H) , $6.58-6.75$ (m, 1H) , $6.80-6.96$ (m, 1H) , $6.96-7.20$ (m, 2H) , $7.36-7.44$ (m, 2H) , $7.54-7.77$ (m, 2H) 。

[1919] 实施例195:

[1920] (R)-3-甲基-N-(3-甲基-1-(3-甲基-4-氧代-1-(吡啶-3-基)-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-1-氧代丁-2-基) 苯甲酰胺

[1921]



[1922] 6.6mg, 产率:14%, 白色固体。

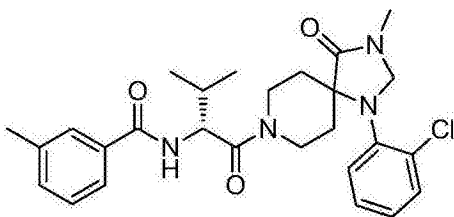
[1923] LCMS (ESI) : $m/z = 464 [M+H]^+$ 。

[1924] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) : $\delta = 1.08-1.13$ (m, 6H) , $1.66-2.00$ (m, 2H) , $2.14-2.24$ (m, 1H) , $2.43-2.50$ (m, 4H) , $2.90-3.05$ (m, 1H) , 3.10 (s, 3H) , $3.53-3.64$ (m, 1H) , $4.03-4.36$ (m, 2H) , $4.56-4.98$ (m, 4H) , $7.07-7.11$ (m, 1H) , $7.32-7.44$ (m, 3H) , $7.60-7.65$ (m, 2H) , $7.96-8.04$ (m, 2H) , $8.30-8.40$ (m, 1H) 。

[1925] 实施例196:

[1926] (R)-N-(1-(1-(2-氯苯基)-3-甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-3-甲基苯甲酰胺

[1927]



[1928] 20.0mg, 产率:23%, 白色固体。

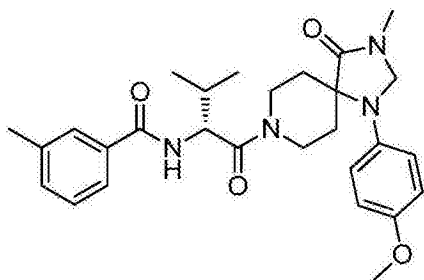
[1929] LCMS (ESI) : $m/z = 497.2, 499.2 [M+H]^+$ 。

[1930] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) : $\delta = 0.78-1.08$ (m, 6H) , $1.49-2.31$ (m, 5H) , 2.43 (s, 3H) , 2.97 (s, 3H) , $3.46-4.23$ (m, 4H) , $4.62-4.77$ (m, 2H) , $4.79-4.87$ (m, 1H) , $7.13-7.72$ (m, 8H) 。

[1931] 实施例197:

[1932] (R)-N-(1-(1-(4-甲氧基苯基)-3-甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-3-甲基苯甲酰胺

[1933]



[1934] 23.0mg, 产率:29%, 白色固体。

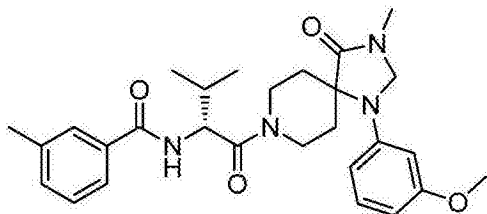
[1935] LCMS (ESI) :m/z=493.2 [M+H]⁺。

[1936] ¹H-NMR (400MHz, CD₃OD) :δ=0.89-1.04 (m, 6H) , 1.65-2.09 (m, 3H) , 2.13-2.31 (m, 2H) , 2.42 (s, 3H) , 2.99 (s, 3H) , 3.45-3.61 (m, 1H) , 3.63 (s, 2H) , 3.79 (s, 1H) , 3.87-4.44 (m, 3H) , 4.69-4.71 (m, 2H) , 4.91-5.04 (m, 1H) , 6.64-6.69 (m, 1H) , 6.80-7.06 (m, 3H) , 7.32-7.46 (m, 2H) , 7.67-7.88 (m, 2H) 。

[1937] 实施例198:

[1938] (R)-N-(1-(1-(3-甲氧基苯基)-3-甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-3-甲基苯甲酰胺

[1939]



[1940] 13.0mg, 产率:17%, 白色固体。

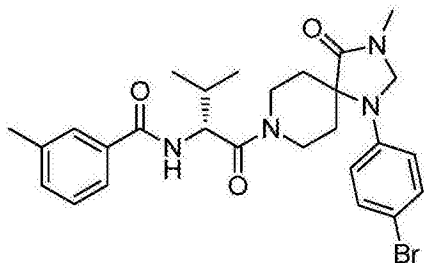
[1941] LCMS (ESI) :m/z=493.2 [M+H]⁺。

[1942] ¹H-NMR (400MHz, CD₃OD) :δ=0.93-1.16 (m, 6H) , 1.61-2.01 (m, 2H) , 1.97-2.20 (m, 1H) , 2.24 (s, 3H) , 2.48-2.80 (m, 2H) , 3.02 (s, 3H) , 3.47-3.57 (m, 3H) , 3.59 (s, 1H) , 3.78 (s, 1H) , 3.84-4.60 (m, 3H) , 4.75 (m, 1H) , 4.90 (m, 1H) , 6.21-6.53 (m, 3H) , 6.88-7.13 (m, 1H) , 7.38 (m, 2H) , 7.58-7.74 (m, 2H) 。

[1943] 实施例199:

[1944] (R)-N-(1-(1-(4-溴苯基)-3-甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-3-甲基苯甲酰胺

[1945]



[1946] 3.2mg, 产率:4%, 白色固体。

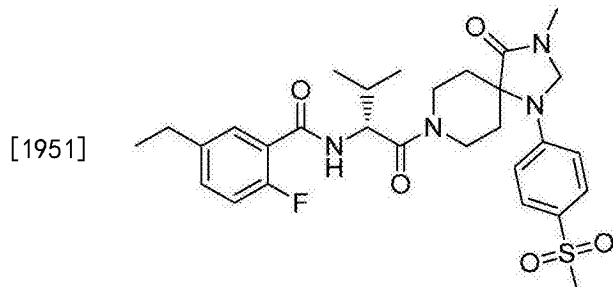
[1947] LCMS (ESI) :m/z=542.2 [M+H]⁺。

[1948] ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) :δ=1.01-1.14 (m, 6H) , 1.66-1.78 (m, 2H) , 2.32-2.33 (m, 1H) , 2.54-2.63 (m, 4H) , 2.72-2.75 (m, 1H) , 3.01 (s, 3H) , 3.48-4.52 (m, 4H) , 4.71-4.73 (m,

2H), 4.92-4.95 (m, 1H), 6.57-6.74 (m, 2H), 7.00-7.03 (m, 2H), 7.33-7.46 (m, 2H), 7.69-7.73 (m, 2H)。

[1949] 实施例200:

[1950] (R)-5-乙基-2-氟-N-(3-甲基-1-(3-甲基-1-(4-(甲基磺酰基)苯基)-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-1-氧代丁-2-基)苯甲酰胺



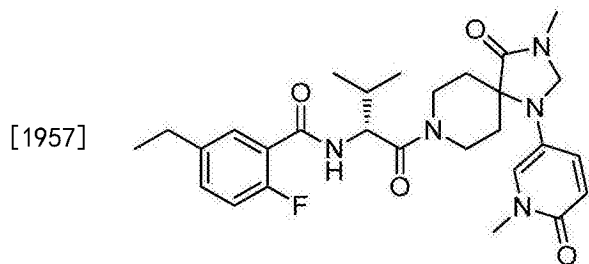
[1952] 19.2mg, 产率:17%, 白色固体。

[1953] LCMS (ESI) :m/z=573 [M+H]⁺。

[1954] ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) :δ=1.02-1.12 (m, 9H), 1.69-1.70 (m, 1H), 1.80-1.89 (m, 1H), 2.65-2.70 (m, 5H), 2.94 (s, 3H), 3.07 (s, 3H), 3.53-3.60 (m, 1H), 4.08-4.18 (m, 2H), 4.68 (m, 1H), 4.78-4.89 (m, 2H), 5.01-5.21 (m, 1H), 6.74-7.92 (m, 8H)。

[1955] 实施例201:

[1956] (R)-5-乙基-2-氟-N-(3-甲基-1-(3-甲基-1-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-1-氧代丁-2-基)苯甲酰胺



[1958] 20.0mg, 产率:34%, 白色固体。

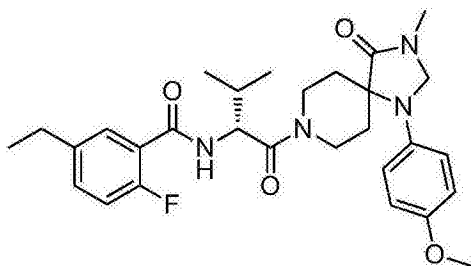
[1959] LCMS (ESI) :m/z=526.2 [M+H]⁺。

[1960] ¹H-NMR (400MHz, CD₃OD) :δ=0.84-1.10 (m, 6H), 1.18-1.32 (m, 3H), 1.54-1.75 (m, 1H), 1.77-2.01 (m, 3H), 2.13-2.22 (m, 1H), 2.62-2.77 (m, 2H), 3.09 (s, 3H), 3.48-3.57 (m, 3H), 3.56-3.62 (m, 1H), 3.90-4.07 (m, 1H), 4.15-4.59 (m, 1H), 4.36-4.44 (m, 1H), 4.56-4.61 (m, 2H), 4.87-4.92 (m, 1H), 6.47-6.63 (m, 1H), 7.13-7.21 (m, 1H), 7.40-7.43 (m, 1H), 7.47-7.70 (m, 3H)。

[1961] 实施例202:

[1962] (R)-5-乙基-2-氟-N-(1-(1-(4-甲氧基苯基)-3-甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)苯甲酰胺

[1963]



[1964] 65.3mg, 产率:47%, 白色固体。

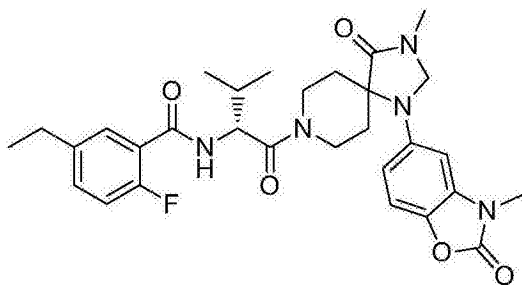
[1965] LCMS (ESI) :m/z=525.0 [M+H]⁺。

[1966] ¹H-NMR (400MHz, CD₃OD) : δ =0.88-1.13 (m, 6H) , 1.18-1.36 (m, 3H) , 1.71-1.92 (m, 2H) , 1.93-2.38 (m, 3H) , 2.68 (m, 2H) , 3.00-3.05 (m, 3H) , 3.65 (m, 3H) , 3.79 (m, 1H) , 3.91-4.09 (m, 1H) , 4.20-4.25 (m, 1H) , 4.35-4.41 (m, 1H) , 4.62-4.76 (m, 2H) , 4.94-5.01 (m, 1H) , 6.72-6.88 (m, 1H) , 6.91-6.98 (m, 2H) , 7.13-7.21 (m, 2H) , 7.34-7.47 (m, 1H) , 7.547.66 (m, 1H) 。

[1967] 实施例203:

[1968] (R)-5-乙基-2-氟-N-(3-甲基-1-(3-甲基-1-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-5-基)-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-1-氧代丁-2-基) 苯甲酰胺

[1969]



[1970] 10.0mg, 产率:19%, 白色固体。

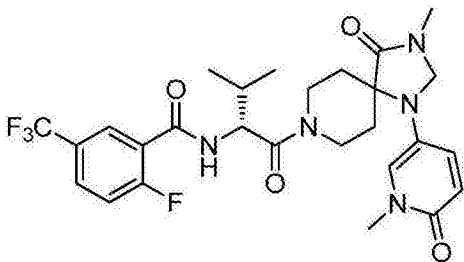
[1971] LCMS (ESI) :m/z=566.0 [M+H]⁺。

[1972] ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) : δ =0.99-1.06 (m, 6H) , 1.22-1.27 (m, 3H) , 1.76-1.88 (m, 2H) , 2.11-2.37 (m, 3H) , 2.65-2.69 (m, 2H) , 3.04 (s, 3H) , 3.32 (s, 2H) , 3.39 (s, 1H) , 3.54-3.59 (m, 1H) , 4.05-4.07 (m, 2H) , 4.53-4.57 (m, 1H) , 4.53-4.72 (m, 2H) , 5.07-5.10 (m, 1H) , 6.41-6.45 (m, 1H) , 6.57-6.59 (m, 1H) , 6.97-6.99 (m, 1H) , 7.04-7.07 (m, 1H) , 7.26-7.73 (m, 1H) , 7.47-7.49 (m, 1H) , 7.77-7.79 (m, 1H) 。

[1973] 实施例204:

[1974] (R)-2-氟-N-(3-甲基-1-(3-甲基-1-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-1-氧代丁-2-基)-5-(三氟甲基) 苯甲酰胺

[1975]



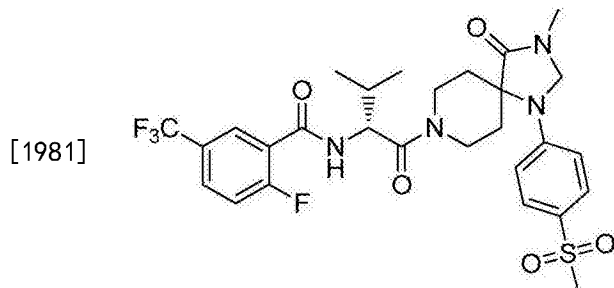
[1976] 24.7mg, 产率:27%, 白色固体。

[1977] LCMS (ESI) : $m/z = 566.2 [M+H]^+$ 。

[1978] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) : $\delta = 0.91-1.04$ (m, 6H) , $1.62-2.18$ (m, 5H) , 2.97 (s, 3H) , $3.52-3.64$ (m, 4H) , $3.99-4.37$ (m, 3H) , $4.59-4.63$ (m, 2H) , 4.87 (m, 1H) , $6.48-6.58$ (m, 1H) , $7.42-7.60$ (m, 3H) , $7.97-8.03$ (m, 2H) 。

[1979] 实施例205:

[1980] (R)-2-氟-N-(3-甲基-1-(3-甲基-1-(4-(甲基磺酰基)苯基)-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-1-氧代丁-2-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺



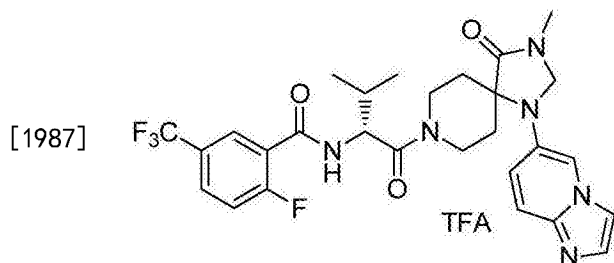
[1982] 9.3mg, 产率:6%, 白色固体。

[1983] LCMS (ESI) : $m/z = 613.2 [M+H]^+$ 。

[1984] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) : $\delta = 1.06-1.19$ (m, 6H) , $1.74-1.95$ (m, 2H) , $2.20-2.33$ (m, 1H) , $2.66-2.87$ (m, 1H) , $2.97-3.14$ (m, 7H) , $3.50-3.61$ (m, 1H) , $4.02-4.15$ (m, 1H) , $4.37-4.39$ (m, 1H) , $4.57-4.60$ (m, 1H) , $4.83-4.85$ (m, 2H, 包含在溶剂信号中) , $4.95-5.05$ (m, 1H) , $6.88-6.94$ (m, 2H) , $7.45-7.52$ (m, 1H) , $7.62-7.78$ (m, 2H) , $7.90-8.09$ (m, 2H) 。

[1985] 实施例206:

[1986] (R)-2-氟-N-(1-(1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-3-甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺三氟乙酸盐



[1988] 6.1mg, 产率:7%, 白色固体。

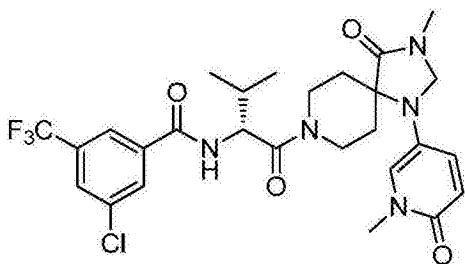
[1989] LCMS (ESI) : $m/z = 575.2 [M+H]^+$ 。

[1990] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) : $\delta = 1.08-1.14$ (m, 6H) , $1.82-1.94$ (m, 2H) , $2.17-2.22$ (m, 1H) , $2.47-2.50$ (m, 1H) , $2.88-2.91$ (m, 1H) , 3.07 (s, 3H) , $3.56-3.62$ (m, 1H) , $4.05-4.12$ (m, 1H) , $4.33-4.36$ (m, 1H) , $4.61-4.63$ (m, 1H) , $4.83-4.87$ (m, 3H) , $7.48-7.52$ (m, 1H) , $7.72-7.88$ (m, 4H) , $8.07-8.09$ (m, 2H) , 8.35 (m, 1H) , $8.74-8.75$ (m, 1H) 。

[1991] 实施例207:

[1992] (R)-3-氯-N-(3-甲基-1-(3-甲基-1-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-1-氧代丁-2-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺

[1993]



[1994] 59.2mg, 产率:40%, 白色固体。

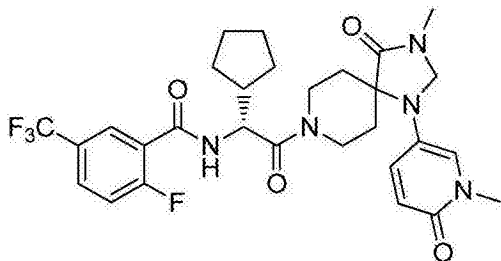
[1995] LCMS (ESI) : $m/z = 582.2 [M+H]^+$ 。

[1996] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) : $\delta = 0.88-1.06$ (m, 6H) , $1.56-1.69$ (m, 1H) , $1.83-1.97$ (m, 3H) , $2.19-2.21$ (m, 1H) , 2.97 (s, 3H) , 3.51 (s, 3H) , $3.55-3.58$ (m, 1H) , $3.99-4.35$ (m, 3H) , $4.59-4.63$ (m, 2H) , $4.80-4.82$ (m, 1H) , $6.46-6.58$ (m, 1H) , $7.52-7.66$ (m, 2H) , $7.92-7.94$ (m, 1H) , $8.08-8.14$ (m, 2H) 。

[1997] 实施例208:

[1998] (R)-N-(1-环戊基-2-(3-甲基-1-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-2-氧代乙基)-2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺

[1999]



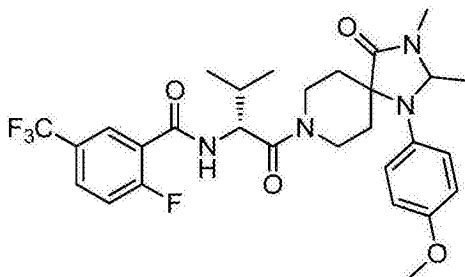
[2000] 53.3mg, 产率:31%, 白色固体。

[2001] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) : $\delta = 1.31-1.72$ (m, 8H) , $1.85-1.91$ (m, 4H) , $2.35-2.39$ (m, 1H) , 2.96 (s, 3H) , 3.50 (s, 3H) , $3.52-3.59$ (m, 1H) , $3.96-3.99$ (m, 1H) , $4.19-4.36$ (m, 2H) , $4.59-4.63$ (m, 2H) , $4.92-4.95$ (m, 1H) , $6.46-6.58$ (m, 1H) , $7.42-7.46$ (m, 1H) , $7.52-7.67$ (m, 2H) , $7.87-8.00$ (m, 2H) 。

[2002] 实施例209:

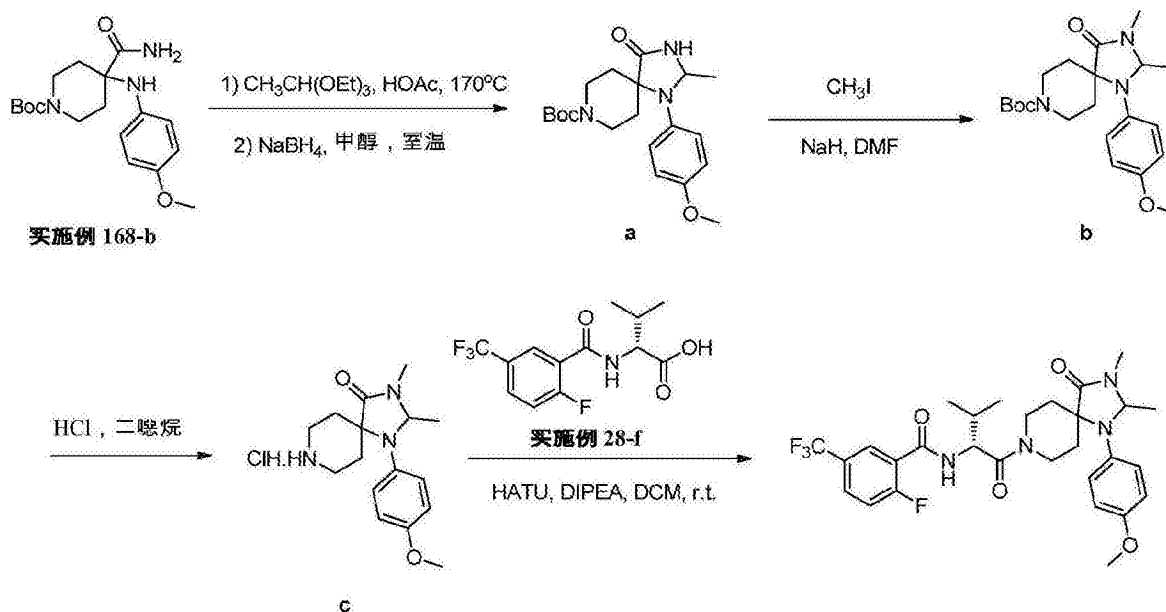
[2003] 2-氟-N-((2R)-1-(1-(4-甲氧基苯基)-2,3-二甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺

[2004]



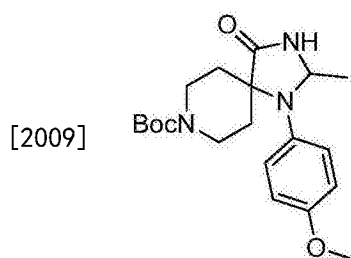
[2005] 代表性反应式:

[2006]



[2007] 代表性的一般步骤:

[2008] 1-(4-甲氧基苯基)-2-甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯



[2009]

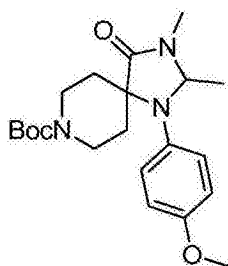
[2010] 向4-氨基甲酰基-4-(4-甲氧基苯基氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(如在实施例168-b所述制备)(300mg, 0.85mmol)在原乙酸三乙酯(5mL)中的溶液中加入乙酸(1滴, 催化量)。将所得混合物在 170°C 微波反应器中加热30分钟。将该溶剂减压除去并将残余物溶于甲醇(10mL)。在 0°C ,向所得溶液中加入硼氢化钠(50mg, 0.069mmol)。将该混合物搅拌30分钟。将该溶剂减压除去并将残余物用水(10mL)和乙酸乙酯(10mL)稀释。收集有机层并将水层用乙酸乙酯($3 \times 20\text{mL}$)萃取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥并减压浓缩。将残余物用硅胶柱色谱纯化,用二氯甲烷:甲醇=100:1洗脱,得到1-(4-甲氧基苯基)-2-甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯,其为白色固体(120mg, 38%)。

[2011] LCMS (ESI): $m/z = 376.2 [\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[2012] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3): $\delta = 1.19$ (d, $J = 5.3\text{Hz}$, 3H), 1.38 (s, 9H), 1.59 – 1.85 (m, 4H), 3.25 – 3.27 (m, 1H), 3.80 – 3.88 (m, 6H), 5.00 – 5.19 (m, 1H), 6.85 (d, $J = 8.9\text{Hz}$, 2H), 7.05 (d, $J = 8.9\text{Hz}$, 2H)。

[2013] 1-(4-甲氧基苯基)-2,3-二甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯

[2014]

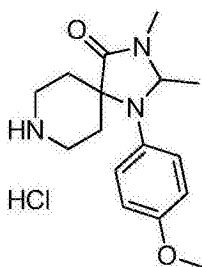


[2015] 在0℃,向1-(4-甲氧基苯基)-2-甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯(120mg,0.32mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(10mL)中的溶液中加入氢化钠(20mg,60%在油中,0.52mmol)。搅拌15分钟后,加入碘甲烷(282mg,1.9mmol)。将所得混合物在室温搅拌15分钟并将该反应用冰水(10mL)淬灭。将该混合物用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥并减压浓缩。将残余物用硅胶柱色谱纯化,用乙酸乙酯:石油醚=1:1洗脱,得到1-(4-甲氧基苯基)-2,3-二甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯,其为白色固体(80mg,66%)。

[2016] LCMS (ESI) :m/z=390.2[M+H]⁺。

[2017] 1-(4-甲氧基苯基)-2,3-二甲基-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-4-酮盐酸盐

[2018]

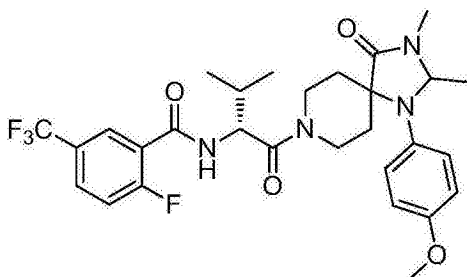


[2019] 将1-(4-甲氧基苯基)-2,3-二甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯(80mg,0.2mmol)在氯化氢的二噁烷溶液(6.0M,10mL)中的溶液搅拌30分钟。将该溶剂减压除去,得到1-(4-甲氧基苯基)-2,3-二甲基-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-4-酮盐酸盐,其为白色固体(60mg,90%)。

[2020] LCMS (ESI) :m/z=290.2[M+H]⁺。

[2021] 2-氟-N-((2R)-1-(1-(4-甲氧基苯基)-2,3-二甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺

[2022]



[2023] 向1-(4-甲氧基苯基)-2,3-二甲基-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-4-酮盐酸盐(60mg,0.18mmol)在二氯甲烷(5mL)中的混合物中连续加入(R)-2-(2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺基)-3-甲基丁酸(如在实施例28-f所述制备)(60mg,0.19mmol)、1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓-3-氧化物六氟磷酸盐(HATU)(120mg,0.31mmol)和N,N-二异丙基乙胺(270mg,2.0mmol)。将该反应搅拌2小时,然后将该反应通过加入冰水

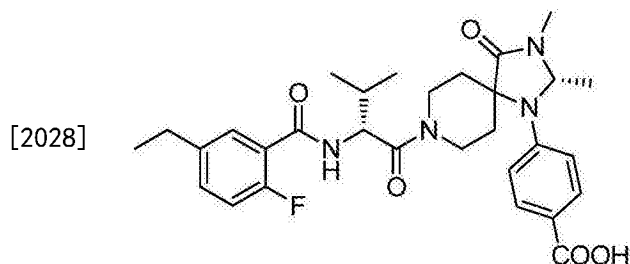
(10mL) 淬灭。将该混合物用乙酸乙酯 (3×10mL) 萃取并将合并的有机层用无水硫酸钠干燥并减压浓缩。将残余物用制备型-TLC纯化, 使用二氯甲烷: 甲醇=15:1洗脱, 得到2-氟-N-((2R)-1-(1-(4-甲氧基苯基)-2,3-二甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺 (6.5mg, 5.9%)。

[2024] LCMS (ESI) : $m/z = 579.2 [M+H]^+$ 。

[2025] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) : $\delta = 0.72-1.01$ (m, 6H) , $1.18-1.22$ (m, 3H) , $1.31-1.52$ (m, 1H) , $1.78-2.22$ (m, 4H) , 2.93 (s, 3H) , $3.68-3.73$ (m, 3H) , $3.81-3.82$ (m, 1H) , $3.97-4.38$ (m, 2H) , $4.79-4.93$ (m, 2H) , $5.07-5.12$ (m, 1H) , $6.76-8.45$ (m, 8H) 。

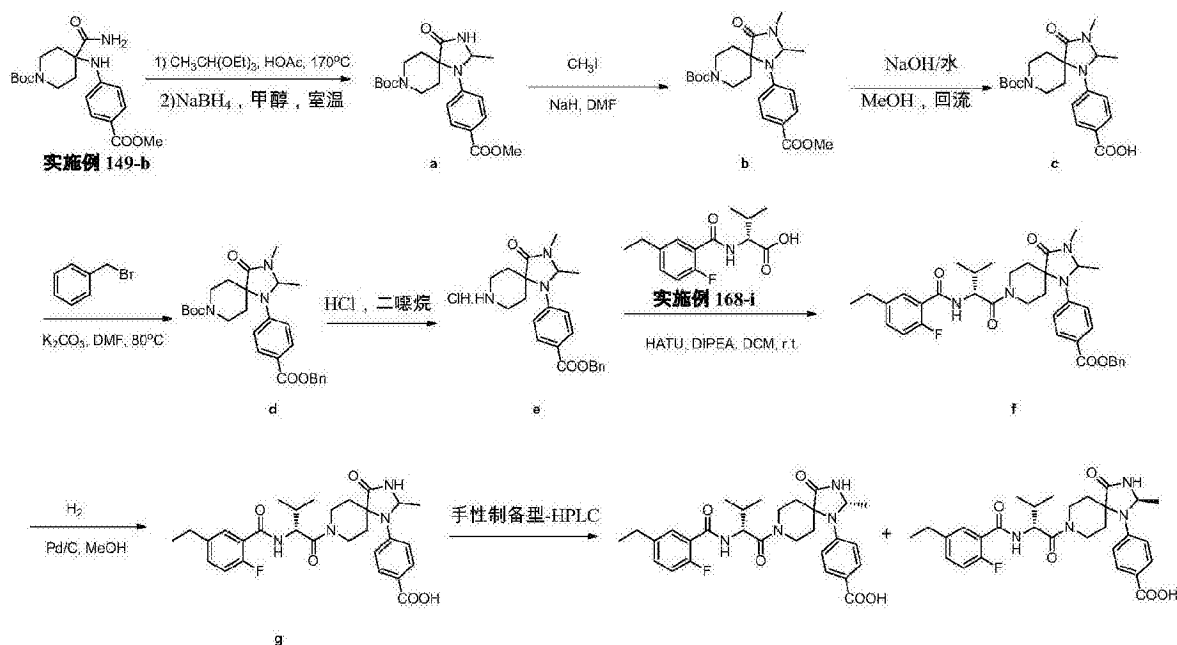
[2026] 实施例210:

[2027] 4-((R)-8-((R)-2-(5-乙基-2-氟苯甲酰胺基)-3-甲基丁酰基)-2,3-二甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-1-基)苯甲酸



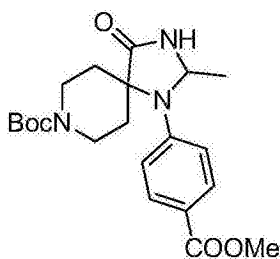
[2029] 代表性反应式:

[2030]



[2031] 1-(4-(甲氧基羰基)苯基)-2-甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯

[2032]

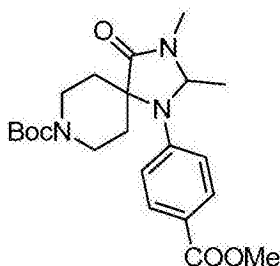


[2033] 向4-氨基甲酰基-4-(4-(甲氧基羰基)苯基氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(如在实施例149-b所述制备)(500mg,0.00136mmol)在原乙酸三乙酯(5mL)中的溶液中加入乙酸(1滴,催化量)。将所得混合物在170℃微波反应器中加热30分钟。将该溶剂减压除去并将残余物溶于甲醇(10mL)。在0℃,向所得溶液中加入硼氢化钠(100mg,0.0026mol)。将该混合物搅拌30分钟。将该溶剂减压除去并将残余物用水(10mL)和乙酸乙酯(10mL)稀释。收集有机层并将水层用乙酸乙酯(3×20mL)萃取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥并减压浓缩。将残余物用硅胶柱色谱纯化,用二氯甲烷:甲醇=100:1洗脱,得到1-(4-(甲氧基羰基)苯基)-2-甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯,其为白色固体(223mg,41%)。

[2034] LCMS (ESI) :m/z=404.2[M+H]⁺

[2035] 1-(4-(甲氧基羰基)苯基)-2,3-二甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯

[2036]

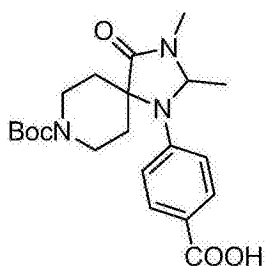


[2037] 在0℃,向1-(4-(甲氧基羰基)苯基)-2-甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯(500mg,1.23mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(10mL)中的溶液中加入氢化钠(52mg,60%在油中,1.46mmol)。搅拌15分钟后,加入碘甲烷(0.55g,3.87mmol)。将所得混合物在室温搅拌15分钟并将该反应用冰水(10mL)淬灭。将该混合物用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥并减压浓缩。将残余物用硅胶柱色谱纯化,用乙酸乙酯:石油醚=1:1洗脱,得到1-(4-(甲氧基羰基)苯基)-2,3-二甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯,其为白色固体(432mg,83%)。

[2038] LCMS (ESI) :m/z=418.2[M+H]⁺。

[2039] 4-(8-(叔丁氧羰基)-2,3-二甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-1-基)苯甲酸

[2040]

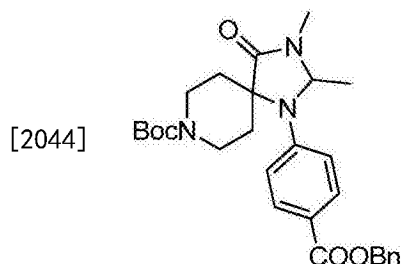


[2041] 向1-(4-(甲氧基羰基)苯基)-2,3-二甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯(430mg,1.02mmol)在甲醇(10mL)中的溶液中加入15%氢氧化钠水溶液(15mL)。

将该反应加热回流1小时,然后冷却至室温。将所得溶液的pH通过加入10%盐酸水溶液调节至1。将该混合物过滤并将该滤饼用水(10mL)洗涤和然后减压干燥,得到4-(8-(叔丁氧羰基)-2,3-二甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-1-基)苯甲酸,其为白色固体(370mg, 89%)。

[2042] LCMS (ESI) :m/z=404.1 [M+H]⁺。

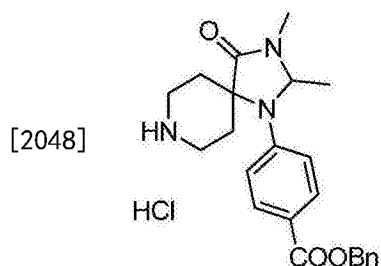
[2043] 1-(4-(苄基氧基羰基)苯基)-2,3-二甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯



[2045] 向4-(8-(叔丁氧羰基)-2,3-二甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-1-基)苯甲酸(370mg, 0.91mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(10mL)中的溶液中加入碳酸钾(490mg, 3.5mmol)和溴苄(320mg, 1.7mmol)。在将该反应通过加入冰水(10mL)淬灭之前,将该混合物在50℃加热2小时。将该混合物用乙酸乙酯(3×30mL)萃取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥并减压浓缩。将残余物用硅胶柱色谱纯化,用乙酸乙酯:石油醚=1:1洗脱,得到1-(4-(苄基氧基羰基)苯基)-2,3-二甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯,其为白色固体(391mg, 89%)。

[2046] LCMS (ESI) :m/z=494.2 [M+H]⁺。

[2047] 4-(2,3-二甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-1-基)苯甲酸苄酯盐酸盐

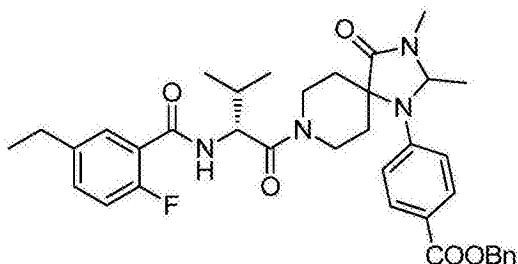


[2049] 将1-(4-(苄基氧基羰基)苯基)-2,3-二甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯(391mg, 0.79mmol)在氯化氢的二噁烷溶液(6.0M, 20mL)中的溶液搅拌30分钟。将该沉淀物通过过滤收集并减压干燥,得到4-(2,3-二甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-1-基)苯甲酸苄酯盐酸盐,其为白色固体(312mg, 92%)。

[2050] LCMS (ESI) :m/z=394.2 [M+H]⁺。

[2051] 4-(8-((R)-2-(5-乙基-2-氟苯甲酰胺基)-3-甲基丁酰基)-2,3-二甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-1-基)苯甲酸苄酯

[2052]

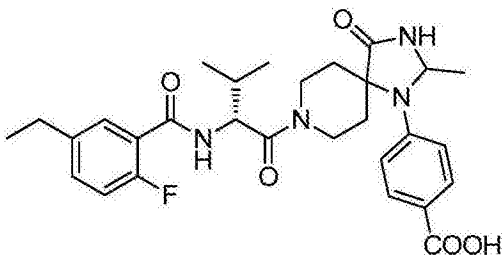


[2053] 向4-(2,3-二甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-1-基)苯甲酸苄酯盐酸盐(312mg, 0.73mmol)在二氯甲烷(5mL)中的混合物中连续加入(R)-2-(5-乙基-2-氟苯甲酰胺基)-3-甲基丁酸(如在实施例168-i所述制备)(195mg, 0.73mmol)、(1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓-3-氧化物六氟磷酸盐(HATU)(277mg, 1.10mmol)和N,N-二异丙基乙胺(230mg, 1.78mmol)。将所得混合物在室温搅拌2小时,然后将该反应通过加入冰水(5mL)淬灭。将该混合物用乙酸乙酯(3×10mL)萃取并将合并的有机层用无水硫酸钠干燥并减压浓缩。将残余物用制备型-TLC纯化,使用二氯甲烷:甲醇=15:1洗脱,得到4-(8-((R)-2-(5-乙基-2-氟苯甲酰胺基)-3-甲基丁酰基)-2,3-二甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-1-基)苯甲酸苄酯,其为浓稠的油状物(251mg,粗品),将其直接使用而无需进一步纯化。

[2054] LCMS (ESI) :m/z=644.2 [M+H]⁺。

[2055] 4-(8-((R)-2-(5-乙基-2-氟苯甲酰胺基)-3-甲基丁酰基)-2-甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-1-基)苯甲酸

[2056]

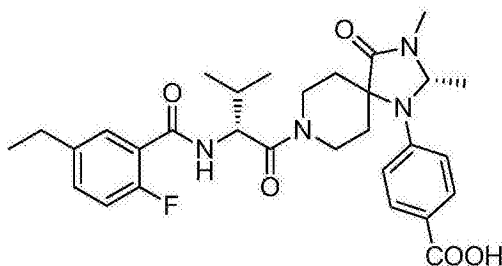


[2057] 向4-(8-((R)-2-(5-乙基-2-氟苯甲酰胺基)-3-甲基丁酰基)-2,3-二甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-1-基)苯甲酸苄酯(251mg,粗品)在甲醇(15mL)中的溶液中加入5%钯/炭(50mg,含50%水)。将该混合物在氢气氛下搅拌40分钟。将该催化剂通过过滤除去并将滤液减压浓缩。将残余物用制备型-HPLC(乙腈和水,乙腈从20%至60%)纯化,得到4-(8-((R)-2-(5-乙基-2-氟苯甲酰胺基)-3-甲基丁酰基)-2-甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-1-基)苯甲酸,其为白色固体(126mg,32%,经两步)。

[2058] LCMS (ESI) :m/z=553.1 [M+H]⁺。

[2059] 4-((R)-8-((R)-2-(5-乙基-2-氟苯甲酰胺基)-3-甲基丁酰基)-2,3-二甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-1-基)苯甲酸

[2060]



[2061] 将4-((R)-8-((R)-2-(5-乙基-2-氟苯甲酰胺基)-3-甲基丁酰基)-2,3-二甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-1-基)苯甲酸(126mg)通过手性制备型-HPLC分离(柱:CHIRALPAK*(Daicel)IA(250mm×20mm,5μm)。移动相=己烷:乙醇(0.2%EDA-0.2%FA)=1:1,流速:20mL/min),得到白色固体(31.7mg,32%)。暂且指定该构象。

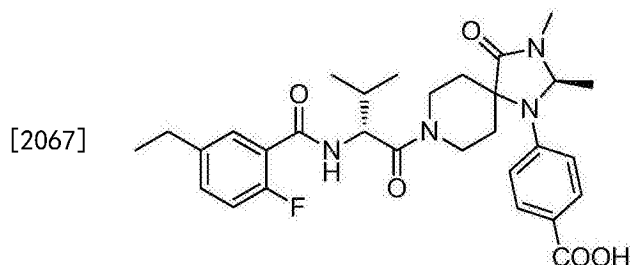
[2062] LCMS(ESI): $m/z=553.1[M+H]^+$ 。

[2063] 手性HPLC:(CHIRALPAK*IB(205mm×4.6mm,5μm)。移动相=己烷:乙醇(0.2%FA-0.2%DEA)=1:1,保留时间:6.78分钟), $ee=96.1\%$ 。

[2064] 1H -NMR(400MHz,CD₃OD): $\delta=1.00-1.13(m,6H)$, $1.17-1.32(m,4H)$, $1.43-1.45(m,3H)$, $1.60-1.85(m,2H)$, $2.23-2.35(m,1H)$, $2.65-2.83(m,4H)$, $3.01(s,3H)$, $3.53-3.59(m,1H)$, $4.00-4.05(m,1H)$, $4.34-4.39(m,1H)$, $4.54-4.71(m,1H)$, $5.40-5.59(m,1H)$, $6.88-7.00(m,2H)$, $7.12-7.19(m,1H)$, $7.35-7.50(m,1H)$, $7.58-7.77(m,1H)$, $7.82-8.01(m,2H)$ 。

[2065] 实施例211:

[2066] 4-((S)-8-((R)-2-(5-乙基-2-氟苯甲酰胺基)-3-甲基丁酰基)-2,3-二甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-1-基)苯甲酸



[2068] 将4-((S)-8-((R)-2-(5-乙基-2-氟苯甲酰胺基)-3-甲基丁酰基)-2,3-二甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-1-基)苯甲酸(126mg)通过手性制备型-HPLC分离(柱:CHIRALPAK*(Daicel)IA(250mm×20mm,5μm)。移动相=己烷:乙醇(0.2%EDA-0.2%FA)=1:1,流速:20mL/min),得到白色固体(31.4mg,31%)。暂且指定该构象。

[2069] LCMS(ESI): $m/z=553.0[M+H]^+$ 。

[2070] 手性HPLC:(CHIRALPAK*IB(205mm×4.6mm,5μm)。移动相=己烷:乙醇(0.2%FA-0.2%DEA)=1:1,保留时间:10.578分钟), $ee=97\%$ 。

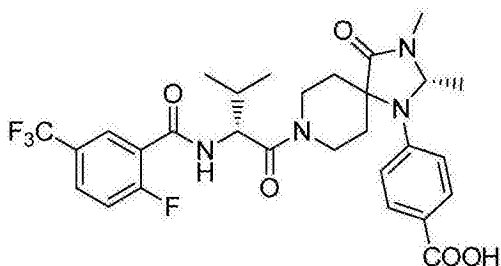
[2071] 1H -NMR(400MHz,CD₃OD): $\delta=1.03-1.11(m,6H)$, $1.18-1.33(m,4H)$, $1.46-1.49(m,3H)$, $1.54-1.94(m,2H)$, $2.22-2.65(m,4H)$, $2.99(s,3H)$, $3.06-3.08(m,1H)$, $3.57-3.59(m,1H)$, $4.03-4.10(m,1H)$, $4.37-4.44(m,1H)$, $4.52-4.59(m,1H)$, $5.42-5.59(m,1H)$, $6.92-7.00(m,2H)$, $7.17-7.19(m,1H)$, $7.39-7.42(m,1H)$, $7.58-7.77(m,1H)$, $7.82-8.01(m,2H)$ 。

[2072] 以下2个化合物根据上述一般步骤合成:

[2073] 实施例212:

[2074] 4-((R)-8-((R)-2-(2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺基)-3-甲基丁酰基)-2,3-二甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-1-基)苯甲酸

[2075]



[2076] 35.6mg, 产率:23%, 白色固体。

[2077] LCMS (ESI) :m/z=593 [M+H]⁺。

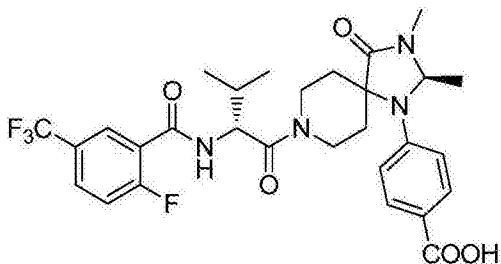
[2078] 手性HPLC: (CHIRALPAK*IB (205mm×4.6mm, 5μm)。移动相=己烷:乙醇 (0.2%FA-0.2%DEA)=1:1, 保留时间:6.31分钟, ee=95.1%。

[2079] ¹H-NMR (400MHz, CD₃OD) :δ=0.99-1.15 (m, 6H), 1.32-1.45 (m, 4H), 1.63-1.87 (m, 2H), 2.26-2.65 (m, 2H), 2.79-2.81 (m, 1H), 2.99 (s, 3H), 3.54-3.59 (m, 1H), 4.06-4.09 (m, 2H), 4.34-4.55 (m, 1H), 5.41-5.59 (m, 1H), 6.89-6.99 (m, 2H), 7.45-7.59 (m, 1H), 7.83-7.99 (m, 3H), 8.02-8.05 (m, 1H)。

[2080] 实施例213:

[2081] 4-((S)-8-((R)-2-(2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺基)-3-甲基丁酰基)-2,3-二甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-1-基)苯甲酸

[2082]



[2083] 35.7mg, 产率:24%, 白色固体。

[2084] LCMS (ESI) :m/z=593.0 [M+H]⁺。

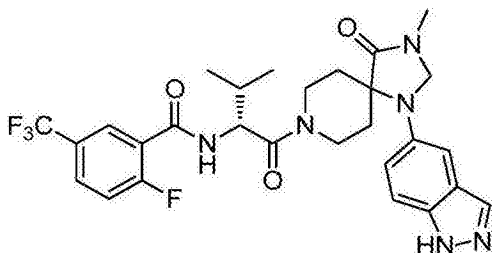
[2085] 手性HPLC: (CHIRALPAK*IB (205mm×4.6mm, 5μm)。移动相=己烷:乙醇 (0.2%FA-0.2%DEA)=1:1, 保留时间:12.7分钟, ee=97%。

[2086] ¹H-NMR (400MHz, CD₃OD) :δ=1.04-1.16 (m, 6H), 1.32-1.35 (m, 2H), 1.45-1.74 (m, 4H), 1.95-2.10 (m, 1H), 2.24-2.35 (m, 1H), 2.61-2.81 (m, 1H), 3.04 (s, 3H), 3.59-3.67 (m, 1H), 4.02-4.37 (m, 2H), 4.53-4.61 (m, 1H), 5.42-5.53 (m, 1H), 6.92-7.01 (m, 2H), 7.48-7.67 (m, 1H), 7.81-7.88 (m, 3H), 8.01-8.07 (m, 1H)。

[2087] 实施例214:

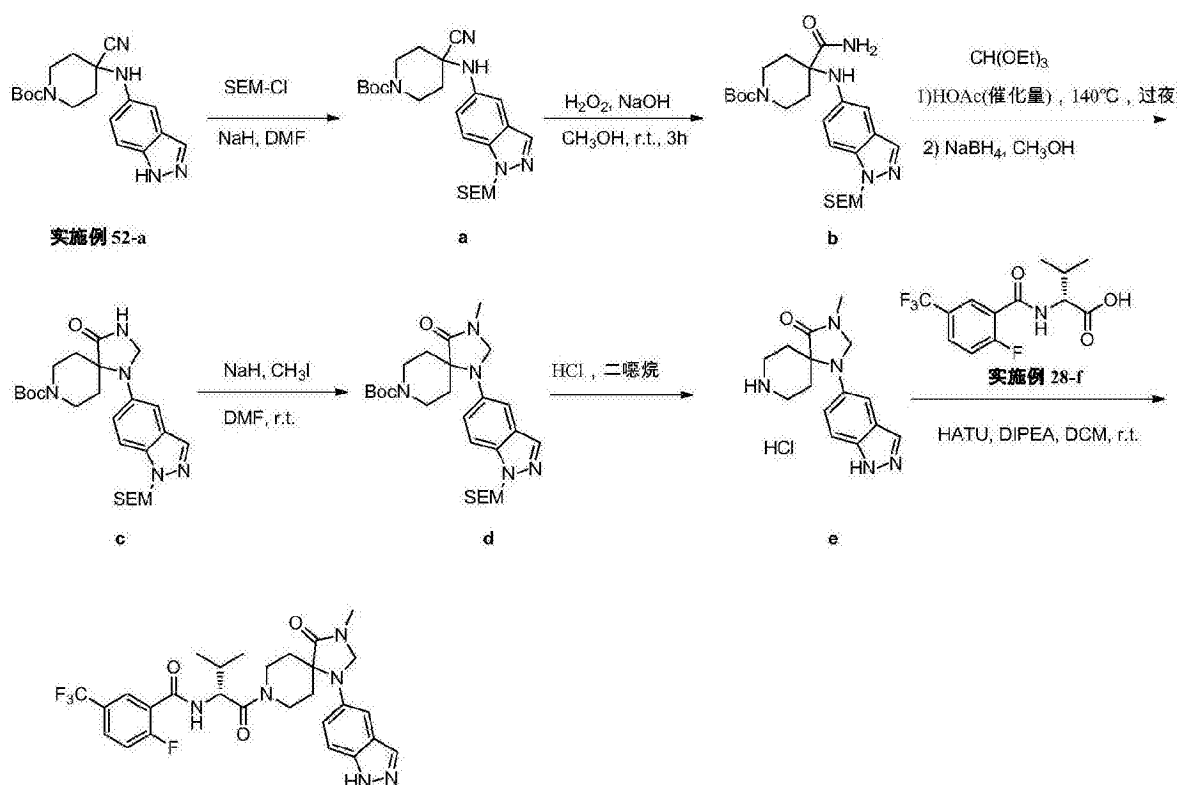
[2088] (R)-N-(1-(1-(1H-吡唑-5-基)-3-甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺

[2089]



[2090] 代表性反应式:

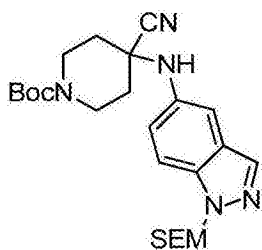
[2091]



[2092] 代表性的一般步骤:

[2093] 4-氰基-4-(1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-5-基氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

[2094]



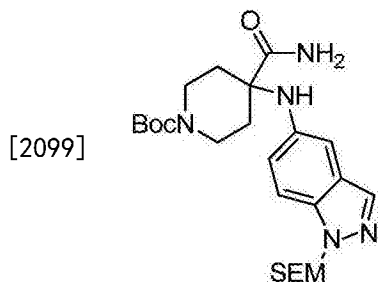
[2095] 在0℃,向4-(1H-吡唑-5-基氨基)-4-氰基哌啶-1-甲酸叔丁酯(如在实施例52-a所述制备)(1.0g,2.92mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(10mL)中的溶液中加入氢化钠(0.175g,60%在油中,4.39mmol)。在0℃搅拌15分钟后,加入2-(三甲基硅基)乙氧基甲基氯化物(0.54g,3.22mmol)。搅拌2小时后,将该反应通过加入冰水(20mL)淬灭。将该混合物用二氯甲烷(3×20mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤并用无水硫酸钠干燥并减压浓缩。将残余物用硅胶柱色谱纯化,用二氯甲烷:甲醇=100:1洗脱,得到4-氰基-4-(1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-5-基氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯,其为白色固体(280mg,21%)。

[2096] LCMS (ESI) :m/z=472.2[M+H]⁺。

[2097] ¹H-NMR (300MHz,DMSO-d₆):δ=0.01-0.02(m,9H),0.8-0.87(m,2H),1.44-1.45(m,9H),1.82-1.87(m,2H),2.29-2.33(m,2H),3.18-3.25(m,2H),3.49-3.57(m,2H),3.78-3.82(m,2H),5.59-5.70(m,2H),5.95(s,1H),6.94-6.98(m,2H),7.51-7.54(m,1H),8.26(s,1H)。

[2098] 4-氨基甲酰基-4-(1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-5-基氨基)哌啶-

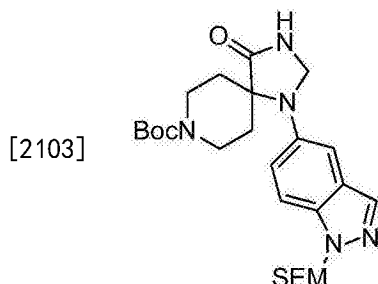
1-甲酸叔丁酯



[2100] 向4-氨基甲酰基-4-(1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1H-吲唑-5-基氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(600mg, 1.73mmol)在甲醇(5mL)中的溶液中加入氢氧化钠水溶液(6.67mL, 1.0M)。搅拌15分钟后,向所得溶液中滴加30%过氧化氢水溶液(5.07mL)。搅拌过夜后,将该反应用冰水(50mL)淬灭并将该混合物用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤并用无水硫酸钠干燥并减压浓缩。将残余物用硅胶柱色谱纯化,用二氯甲烷:甲醇=100:1洗脱,得到4-氨基甲酰基-4-(1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1H-吲唑-5-基氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯,其为白色固体(500mg, 80%)。

[2101] LCMS (ESI) :m/z=490.2[M+H]⁺。

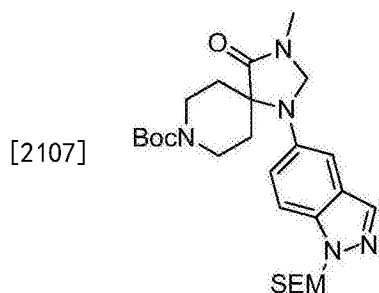
[2102] 4-氧代-1-(1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1H-吲唑-5-基)-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯



[2104] 向4-氨基甲酰基-4-(1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1H-吲唑-5-基氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(300mg, 0.613mmol)在原甲酸三乙酯(2mL)中的溶液中加入乙酸(1滴, 催化量)。将所得混合物在130℃微波反应器中搅拌30分钟。将该溶剂减压除去并将残余物溶于甲醇(10mL)。在0℃,向该溶液中加入硼氢化钠(100mg, 2.63mmol)。将所得混合物搅拌30分钟。将该溶剂减压除去。将残余物用硅胶柱色谱纯化,用二氯甲烷:甲醇=100:1洗脱,得到4-氧代-1-(1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1H-吲唑-5-基)-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯,其为白色固体(100mg, 32%)。

[2105] LCMS (ESI) :m/z=502.2[M+H]⁺。

[2106] 3-甲基-4-氧代-1-(1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1H-吲唑-5-基)-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯

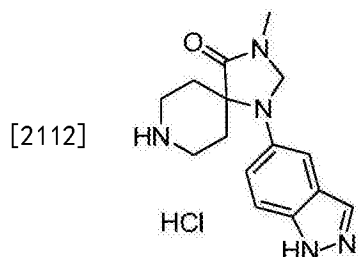


[2108] 在0℃,向4-氧代-1-(1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-5-基)-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯(200mg,0.40mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(5mL)中的溶液中加入氢化钠(48mg,1.2mol)。搅拌15分钟后,加入碘甲烷(283mg,2.0mmol)。搅拌1小时后,将该反应通过加入冰水(10mL)淬灭。将该混合物用乙酸乙酯(3×20mL)萃取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥并减压浓缩。将残余物用硅胶柱色谱纯化,用二氯甲烷:甲醇=100:1洗脱,得到3-甲基-4-氧代-1-(1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-5-基)-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯,其为白色固体(180mg,87%)。

[2109] LCMS(ESI): $m/z=516.2[M+H]^+$ 。

[2110] 1H -NMR(300MHz,CDC1₃) $\delta=0.01-0.03$ (m,9H), $0.86-0.95$ (m,2H), 1.44 (s,9H), $1.69-1.74$ (m,2H), $2.12-2.16$ (m,2H), 2.99 (s,3H), $3.57-3.62$ (m,4H), $3.82-3.94$ (m,2H), 4.68 (s,2H), $5.27-5.66$ (m,2H), $7.00-7.08$ (m,2H), $7.61-7.64$ (m,1H), $7.88-7.98$ (m,1H)。

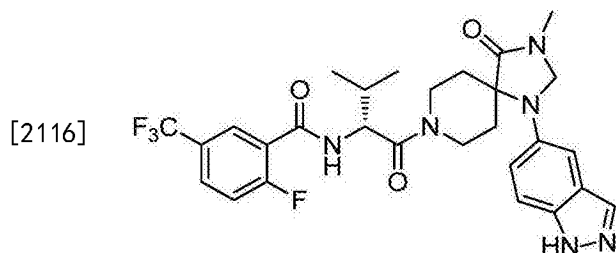
[2111] 1-(1H-吡唑-5-基)-3-甲基-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-4-酮盐酸盐



[2113] 将3-甲基-4-氧代-1-(1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-5-基)-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯(180mg,0.35mmol)在氯化氢的二噁烷溶液(6.0M,20mL)中的溶液搅拌30分钟。将该沉淀物通过过滤收集并减压干燥,得到1-(1H-吡唑-5-基)-3-甲基-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-4-酮盐酸盐,其为白色固体(115mg,粗品),将其直接使用而无需任何进一步纯化。

[2114] LCMS(ESI): $m/z=285.2[M+H]^+$ 。

[2115] (R)-N-(1-(1-(1H-吡唑-5-基)-3-甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺



[2117] 向1-(1H-吡唑-5-基)-3-甲基-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-4-酮盐酸盐(115mg,粗

品)在二氯甲烷(10mL)中的混合物中连续加入(R)-2-(2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺基)-3-甲基丁酸(如在实施例28-f所述制备)(129mg,0.34mmol)、1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓-3-氧化物六氟磷酸盐(HATU)(198mg,0.52mmol)、N,N-二异丙基乙胺(109mg,0.85mmol)。将该反应搅拌2小时,然后用冰水(10mL)淬灭。将该混合物用二氯甲烷(3×10mL)萃取并将合并的有机层用无水硫酸钠干燥并减压浓缩。将残余物用制备型-TLC纯化,使用二氯甲烷:甲醇=20:1洗脱,得到(R)-N-(1-(1-(1H-吡唑-5-基)-3-甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺,其为白色固体(35mg,32%)。

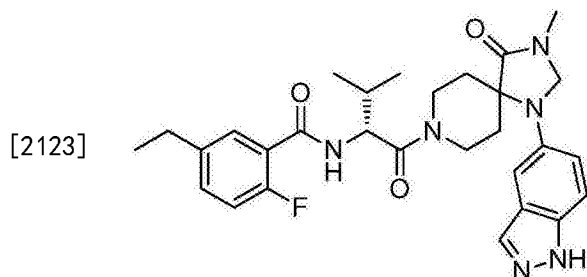
[2118] LCMS (ESI) :m/z=575.2[M+H]⁺。

[2119] ¹H-NMR (400MHz, CD₃OD) :δ=0.85-1.06 (m, 6H), 1.82-2.19 (m, 5H), 3.02 (s, 3H), 3.56-3.66 (m, 1H), 3.94-4.34 (m, 3H), 4.75-4.78 (m, 2H), 4.98-5.01 (m, 1H), 7.17-7.53 (m, 4H), 7.80-7.93 (m, 2H), 8.01-8.21 (m, 1H)。

[2120] 以下2个化合物根据上述一般步骤合成:

[2121] 实施例215:

[2122] (R)-N-(1-(1-(1H-吡唑-5-基)-3-甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-5-乙基-2-氟苯甲酰胺



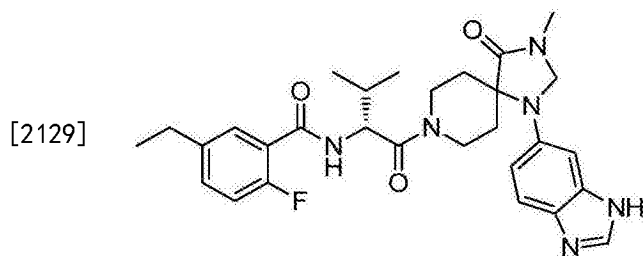
[2124] 9.5mg,产率:10%,白色固体。

[2125] LCMS (ESI) :m/z=535.0[M+H]⁺。

[2126] ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) :δ=0.94-1.05 (m, 6H), 1.19-1.26 (m, 3H), 1.85-2.11 (m, 5H), 2.61-2.67 (m, 2H), 3.05 (s, 3H), 3.58-3.63 (m, 1H), 3.98-4.05 (m, 2H), 4.27-4.46 (m, 1H), 4.71-4.76 (m, 2H), 5.10 (s, 1H), 7.00-7.12 (m, 2H), 7.28-7.30 (m, 1H), 7.33-7.79 (m, 2H), 7.94-8.02 (m, 2H)。

[2127] 实施例216:

[2128] (R)-N-(1-(1-(1H-苯并[d]咪唑-6-基)-3-甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-5-乙基-2-氟苯甲酰胺



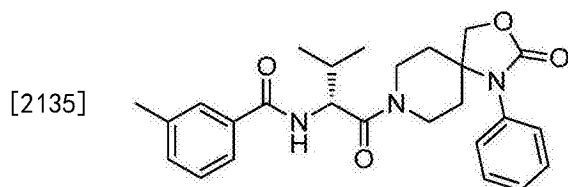
[2130] 18.8mg,产率:16%,白色固体。

[2131] LCMS (ESI) :m/z=535.0[M+H]⁺。

[2132] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) : $\delta = 1.07-1.11$ (m, 6H) , $1.17-1.22$ (m, 3H) , $1.79-1.98$ (m, 2H) , $2.21-2.31$ (m, 1H) , $2.44-2.68$ (m, 3H) , $2.81-2.89$ (m, 1H) , $3.06-3.07$ (m, 3H) , $3.52-3.65$ (m, 1H) , $4.00-4.07$ (m, 1H) , $4.24-4.36$ (m, 1H) , $4.46-4.57$ (m, 1H) , $4.85-4.87$ (m, 2H) $4.93-4.97$ (m, 1H) , $7.06-9.22$ (m, 7H) 。

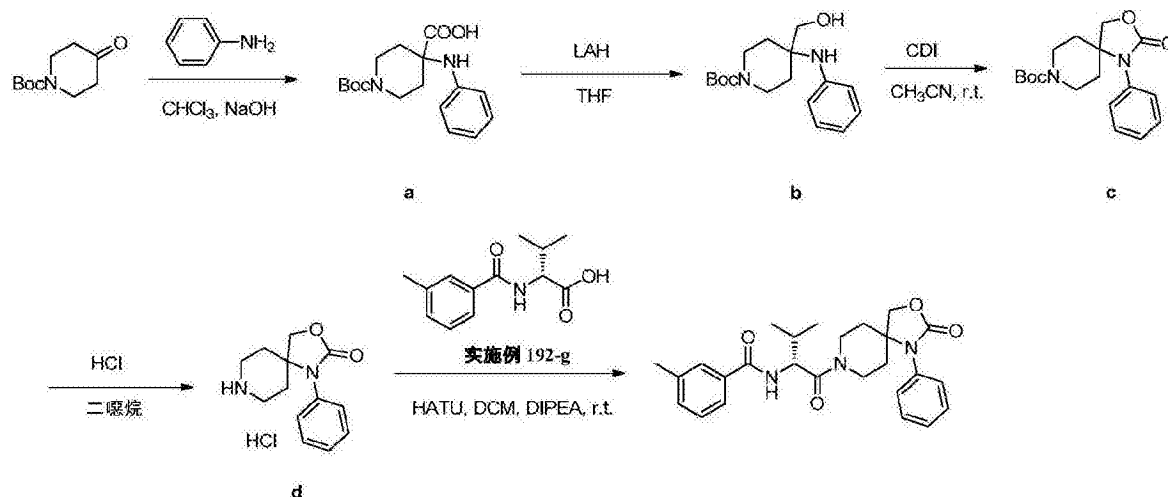
[2133] 实施例217:

[2134] (R)-3-甲基-N-(3-甲基-1-氧代-1-(2-氧代-1-苯基-3-氧杂-1,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-基)丁-2-基)苯甲酰胺



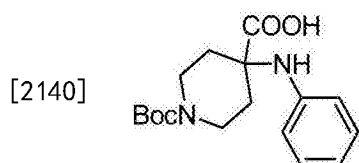
[2136] 反应式:

[2137]



[2138] 实验步骤:

[2139] 1-(叔丁氧羰基)-4-(苯基氨基)哌啶-4-甲酸



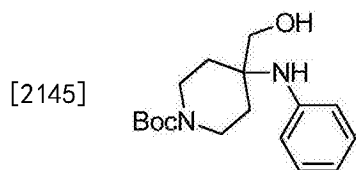
[2141] 在 0°C ,向苯胺(10g,107mmol)在四氢呋喃(800mL)中的溶液中加入氢氧化钠(22g,537mmol)。在 0°C 搅拌10分钟后,向所得溶液中加入4-氧代哌啶-1-甲酸叔丁酯(42g,55mmol)。将所得混悬液在 0°C 搅拌20分钟。向该混悬液中加入氯仿(64g,537mmol)。将该反应搅拌过夜,然后用水(100mL)淬灭。将所得混合物用乙酸乙酯(100mL)萃取。将水层的pH通过加入5%盐酸水溶液调节至3并用乙酸乙酯($3 \times 100\text{mL}$)萃取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥并将该溶剂减压除去,得到1-(叔丁氧羰基)-4-(苯基氨基)哌啶-4-甲酸,其为黄色固体(18g,52%)。

[2142] LCMS (ESI) : $m/z = 321.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[2143] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) : $\delta = 1.39$ (s, 9H) , $1.82-1.95$ (m, 4H) , $3.16-3.26$ (m, 2H) ,

3.57-3.61 (m, 2H), 6.52-6.56 (m, 3H), 7.02-7.07 (m, 2H)。

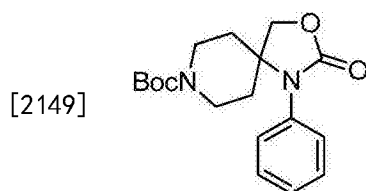
[2144] 4-(羟基甲基)-4-(苯基氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯



[2146] 向1-(叔丁氧羰基)-4-(苯基氨基)哌啶-4-甲酸 (2g, 6.25mmol) 在四氢呋喃 (10mL) 中的溶液中加入氢化铝锂 (4mL, 2.4M 在四氢呋喃中, 9.6mmol)。在通过连续加入冰水 (4mL)、15% 氢氧化钠水溶液 (12mL) 和水 (4mL) 淬灭之前, 将该反应搅拌2小时。将所得混合物过滤并将滤液减压浓缩。将残余物用硅胶柱色谱纯化, 用乙酸乙酯: 石油醚 = 1:3 洗脱, 得到4-(羟基甲基)-4-(苯基氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯, 其为黄色油状物 (580mg, 30%)。

[2147] LCMS (ESI) : $m/z = 307.1 [M+H]^+$ 。

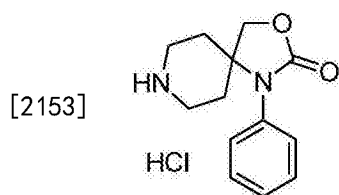
[2148] 2-氧代-1-苯基-3-氧杂-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯



[2150] 向4-(羟基甲基)-4-(苯基氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (250mg, 0.817mmol) 在乙腈 (5mL) 中的溶液中加入吡啶盐酸盐 (118mg, 1.01mmol) 和1,1'-羰基二咪唑 (265mg, 1.63mmol)。在通过加入冰水 (4mL) 淬灭前, 将该反应在70℃搅拌2小时。将该混合物用乙酸乙酯 (3×20mL) 萃取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥并减压浓缩。将残余物用硅胶柱色谱纯化, 用乙酸乙酯: 石油醚 = 1:5 洗脱, 得到粗品产物。将该粗产物用石油醚 (3×5mL) 洗涤后, 得到2-氧代-1-苯基-3-氧杂-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯, 其为白色固体 (170mg, 62%)。

[2151] LCMS (ESI) : $m/z = 333.2 [M+H]^+$ 。

[2152] 1-苯基-3-氧杂-1,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-酮盐酸盐

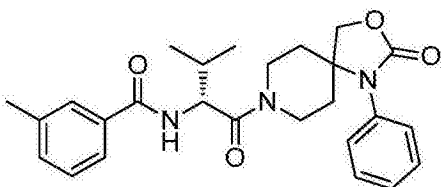


[2154] 将2-氧代-1-苯基-3-氧杂-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯 (70mg, 0.21mmol) 在氯化氢的二噁烷溶液 (6.0M, 10mL) 中的溶液搅拌30分钟。将该沉淀物通过过滤收集并干燥。将该粗产物直接使用而无需进一步纯化。

[2155] LCMS (ESI) : $m/z = 233.2 [M+H]^+$ 。

[2156] (R)-3-甲基-N-(3-甲基-1-氧代-1-(2-氧代-1-苯基-3-氧杂-1,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-基)丁-2-基)苯甲酰胺

[2157]



[2158] 向1-苯基-3-氧杂-1,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-酮盐酸盐(45mg,粗品)和(R)-3-甲基-2-(3-甲基苯甲酰胺基)丁酸(如在实施例192-g所述制备)(65mg,0.274mmol)在二氯甲烷(5mL)中的混悬液中加入1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓-3-氧化物六氟磷酸盐(HATU)(111mg,0.316mmol)和N,N-二异丙基乙胺(82mg,0.633mmol)。将所得混合物在室温搅拌2小时,然后将该反应用冰水(10mL)淬灭。将该混合物用乙酸乙酯(3×10mL)萃取并将合并的有机层用硫酸钠干燥并减压浓缩。将残余物用制备型-TLC纯化,使用二氯甲烷:甲醇=15:1洗脱,得到(R)-3-甲基-N-(3-甲基-1-氧代-1-(2-氧代-1-苯基-3-氧杂-1,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-基)丁-2-基)苯甲酰胺,其为白色固体(13mg,13%,经两步)。

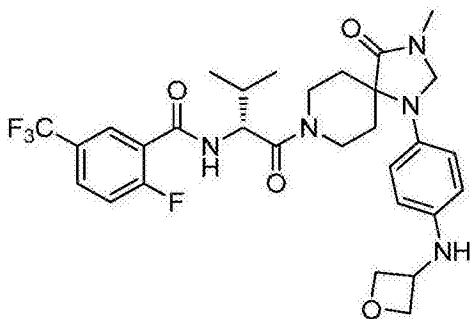
[2159] LCMS (ESI) :m/z=450.2[M+H]⁺。

[2160] ¹H-NMR (400MHz,CD₃OD) :δ=0.74-0.96 (m,6H) ,1.11-1.28 (m,1H) ,1.46-1.86 (m,1H) ,1.89-2.30 (m,3H) ,2.37-2.42 (m,3H) ,2.68-2.90 (m,2H) ,3.15-3.31 (m,1H) ,4.35-4.39 (m,1H) ,4.59-4.91 (m,3H) ,6.99-7.68 (m,9H) 。

[2161] 实施例218:

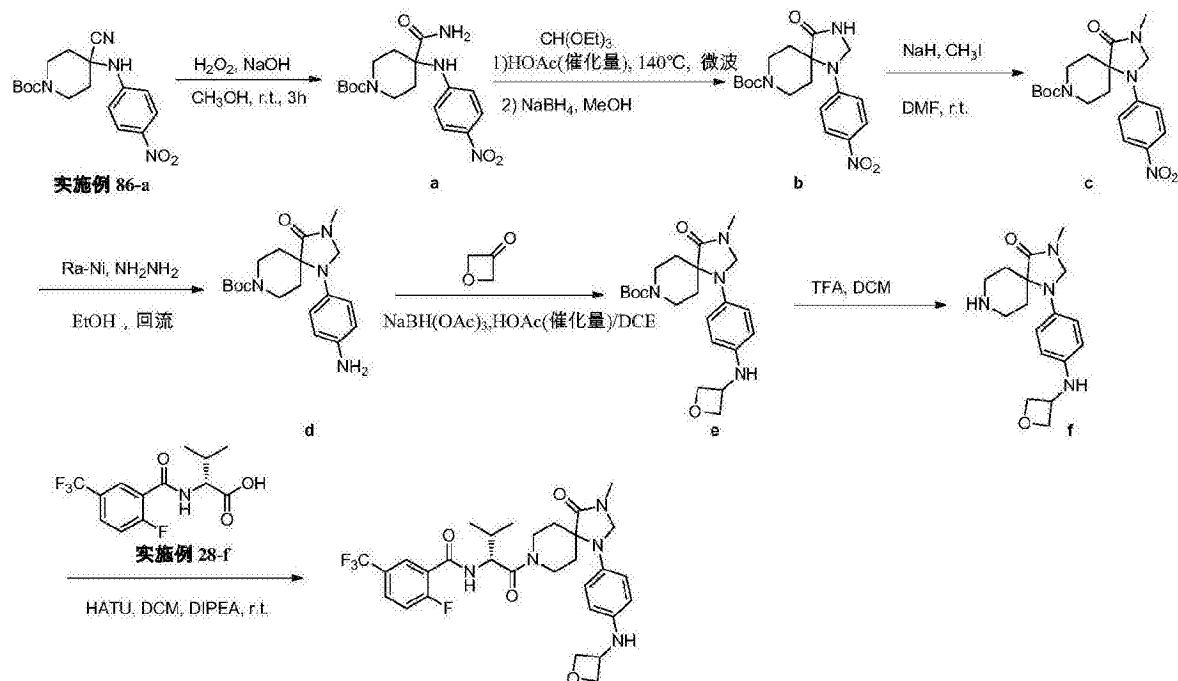
[2162] (R)-2-氟-N-(3-甲基-1-(3-甲基-1-(4-(氧杂环丁烷-3-基氨基)苯基)-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-1-氧代丁-2-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺

[2163]



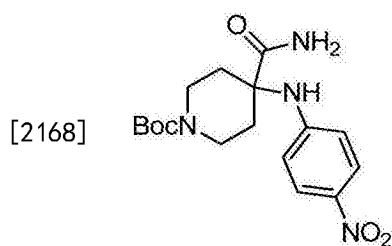
[2164] 反应式:

[2165]



[2166] 实验步骤:

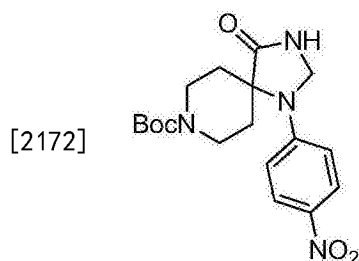
[2167] 4-氨基甲酰基-4-(4-硝基苯基氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯



[2169] 向4-氰基-4-(4-硝基苯基氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(如在实施例86-a所述制备)(9.0g, 0.0261mol)在甲醇(100mL)中的溶液中加入氢氧化钠水溶液(100mL, 1.0M)。搅拌15分钟后,滴加30%过氧化氢水溶液(76mL)。搅拌过夜后,将所得混合物过滤。将该滤饼用水($3 \times 100\text{mL}$)洗涤并减压干燥,得到4-氨基甲酰基-4-(4-硝基苯基氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯,其为白色固体(5.2g, 55%)。

[2170] LCMS (ESI) : $m/z = 365.2 [\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[2171] 1-(4-硝基苯基)-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯

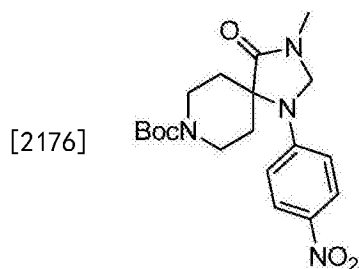


[2173] 向4-氨基甲酰基-4-(4-硝基苯基氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(2.0g, 0.0055mol)在原甲酸三乙酯(20mL)中的溶液中加入乙酸(1mL, 催化量)。将所得混合物在 140°C 微波反应器中搅拌30分钟。将该溶剂减压除去并将残余物溶于甲醇(30mL)。在 0°C ,向所得溶液中加入

入硼氢化钠 (0.5g, 0.0132mol) 并将该混合物搅拌30分钟。将该溶剂减压除去并将残余物用水 (20mL) 和乙酸乙酯 (50mL) 处理。收集有机层并将水层用乙酸乙酯 (3×10mL) 萃取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥并减压浓缩。将残余物用硅胶柱色谱纯化, 用二氯甲烷: 甲醇 = 100:1 洗脱, 得到1-(4-硝基苯基)-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯, 其为白色固体 (1.2g, 61%)。

[2174] LCMS (ESI) : $m/z = 377.4 [M+H]^+$ 。

[2175] 3-甲基-1-(4-硝基苯基)-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯

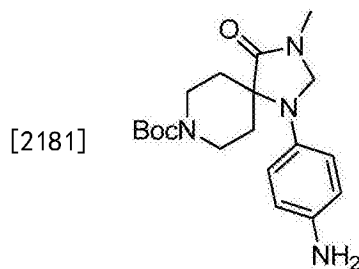


[2177] 在0℃, 向1-(4-硝基苯基)-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯 (1.2g, 0.00319mol) 在N,N-二甲基甲酰胺 (10mL) 中的溶液中加入氢化钠 (320mg, 60% 在油中, 0.00798mol)。搅拌15分钟后, 加入碘甲烷 (2.27g, 0.01598mol)。将所得混合物在室温搅拌60分钟并将该反应用冰水 (10mL) 淬灭。将该混合物用乙酸乙酯 (3×15mL) 萃取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥并减压浓缩。将残余物用硅胶柱色谱纯化, 用乙酸乙酯: 石油醚 = 1:1 洗脱, 得到3-甲基-1-(4-硝基苯基)-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯, 其为黄色固体 (1.0g, 81%)。

[2178] LCMS (ESI) : $m/z = 391.2 [M+H]^+$ 。

[2179] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) : $\delta = 1.55$ (s, 9H), $1.67-1.74$ (m, 2H), $2.56-2.74$ (m, 2H), 3.05 (s, 3H), $3.51-3.65$ (m, 2H), $4.06-4.16$ (m, 2H), $4.79-4.83$ (m, 2H), $6.64-6.67$ (m, 2H), $8.11-8.14$ (m, 2H)。

[2180] 1-(4-氨基苯基)-3-甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯

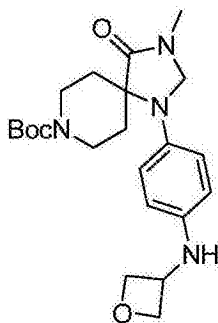


[2182] 向3-甲基-1-(4-硝基苯基)-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯 (500mg, 1.281mmol) 在乙醇 (10mL) 中的溶液中加入兰尼镍 (0.1g, 50% 在乙醇中)。加热至50℃后, 将肼 (1.0mL) 滴加至所得混悬液。在通过过滤除去兰尼镍之前, 将该反应混合物在室温搅拌30分钟。将该溶剂减压除去并将残余物直接使用而无需进一步纯化。

[2183] LCMS (ESI) : $m/z = 361.2 [M+H]^+$ 。

[2184] 3-甲基-1-(4-(氧杂环丁烷-3-基氨基)苯基)-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯

[2185]

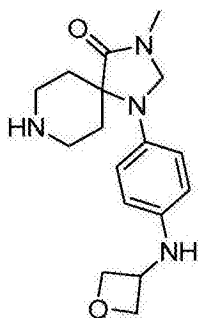


[2186] 在室温,向氧杂环丁烷-3-酮(99mg,1.39mmol)和1-(4-氨基苯基)-3-甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯(100mg,0.28mmol)在1,2-二氯乙烷(30mL)中的溶液中加入乙酸(1滴)。两小时后,在室温向该溶液中加入三乙酰氧基硼氢化钠(294mg,1.39mmol)。将该混合物在室温搅拌过夜。将该反应用水(10mL)淬灭并将该混合物用二氯甲烷(3×10mL)萃取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥并减压浓缩。将残余物用制备型-TLC纯化,使用二氯甲烷:甲醇=20:1洗脱,得到3-甲基-1-(4-(氧杂环丁烷-3-基氨基)苯基)-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯,其为白色固体(50mg,42%)。

[2187] LCMS (ESI) :m/z=416.2[M+H]⁺。

[2188] 3-甲基-1-(4-(氧杂环丁烷-3-基氨基)苯基)-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-4-酮

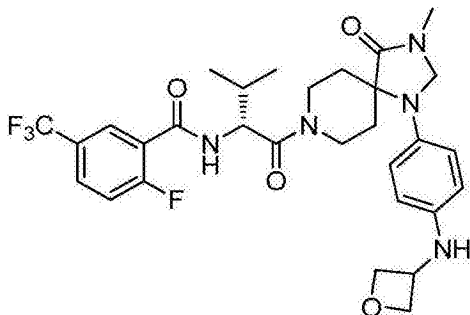
[2189]



[2190] 在室温,向3-甲基-1-(4-(氧杂环丁烷-3-基氨基)苯基)-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯(55mg,0.13mmol)在二氯甲烷(2mL)中的溶液中加入三氟乙酸(1mL)。将反应在室温搅拌30分钟。将溶剂减压除去并将水(5mL)加至残余物中。通过加入10%碳酸钠水溶液将悬浮液的pH调节至11。将该混合物用乙酸乙酯(3×10mL)萃取并将合并的有机层用无水硫酸钠干燥并减压浓缩,得到3-甲基-1-(4-(氧杂环丁烷-3-基氨基)苯基)-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-4-酮,其为粗产物(45mg,粗品),将其直接使用而无需进一步纯化。

[2191] (R)-2-氟-N-(3-甲基-1-(3-甲基-1-(4-(氧杂环丁烷-3-基氨基)苯基)-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-1-氧代丁-2-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺

[2192]



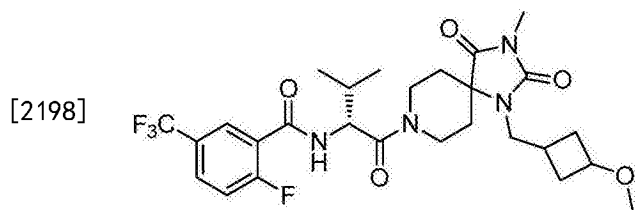
[2193] 向3-甲基-1-(4-(氧杂环丁烷-3-基氨基)苯基)-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-4-酮(45mg,0.14mmol)在二氯甲烷(5mL)中的溶液中连续加入(R)-2-(2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺基)-3-甲基丁酸(如在实施例28-f所述制备)(44mg,0.14mmol)、1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓-3-氧化物六氟磷酸盐(HATU)(81mg,0.21mmol)和N,N-二异丙基乙胺(46mg,0.36mmol)。将所得混合物在室温搅拌1小时,然后将该反应用冰水淬灭。将该混合物用二氯甲烷(3×10mL)萃取并将合并的有机层用无水硫酸钠干燥并减压浓缩。将残余物用制备型-TLC纯化,使用石油醚:乙酸乙酯=1:2洗脱,得到(R)-2-氟-N-(3-甲基-1-(3-甲基-1-(4-(氧杂环丁烷-3-基氨基)苯基)-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-1-氧代丁-2-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺,其为白色固体(11.5mg,13%,经两步)。

[2194] LCMS (ESI) :m/z=606.2[M+H]⁺。

[2195] ¹H-NMR (400MHz,CDCl₃):δ=0.88-1.04 (m,6H),1.76-2.15 (m,5H),3.01 (s,3H),3.55-3.60 (m,2H),3.92-4.08 (m,2H),4.40-4.43 (m,1H),4.55-4.65 (m,5H),4.94-5.09 (m,2H),6.54-6.63 (m,2H),6.85-6.87 (m,2H),7.26-7.34 (m,1H),7.51-7.60 (m,1H),7.76-7.77 (m,1H),8.34-8.36 (m,1H)。

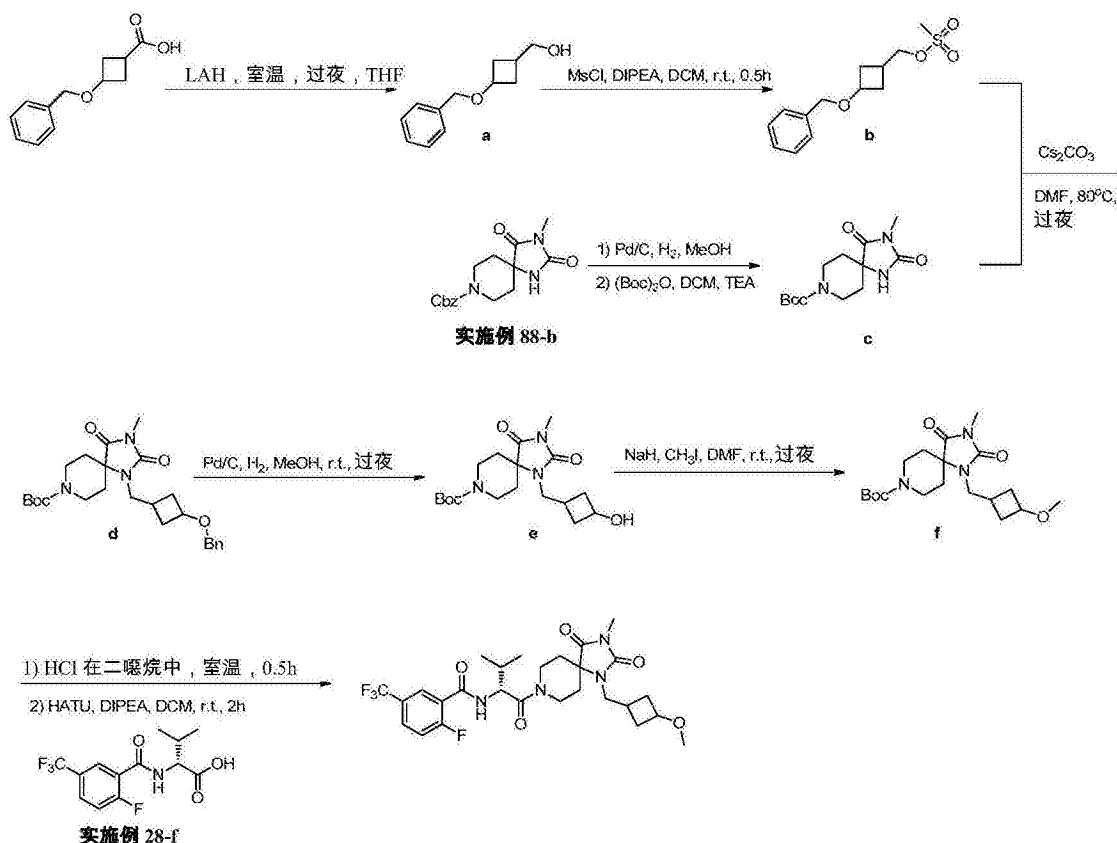
[2196] 实施例219:

[2197] (R)-2-氟-N-(1-(1-((3-甲氧基环丁基)甲基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺



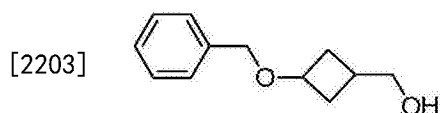
[2199] 反应式:

[2200]



[2201] 实验步骤:

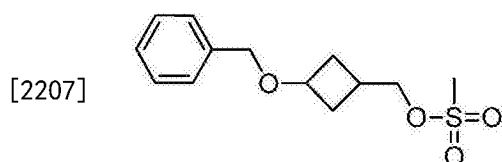
[2202] (3-(苄基氧基)环丁基)甲醇



[2204] 在0℃,向3-(苄基氧基)环丁烷甲酸(0.5g,2.4mmol)在四氢呋喃(10mL)中的溶液中滴加氢化铝锂(2mL,2.4M在四氢呋喃中)。将该反应在室温搅拌过夜。用水(0.2mL)淬灭后,连续加入15%氢氧化钠水溶液(0.6mL)和水(0.2mL)。将所得混合物过滤并将滤液减压浓缩。将残余物用硅胶柱色谱纯化,用乙酸乙酯:石油醚=1:5洗脱,得到(3-(苄基氧基)环丁基)甲醇,其为无色油状物(420mg,90%)。

[2205] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ = 1.68–2.48 (m, 5H), 2.62–3.57 (m, 2H), 3.88–4.17 (m, 1H), 4.40 (m, 2H), 7.24–7.33 (m, 5H)。

[2206] 甲磺酸(3-(苄基氧基)环丁基)甲酯

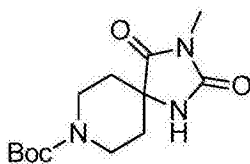


[2208] 向(3-(苄基氧基)环丁基)甲醇(200mg,1.04mmol)在二氯甲烷(10mL)中的溶液中加入N,N-二异丙基乙胺(201mg,1.56mmol)和甲烷磺酰氯(142mg,1.25mmol)。将该反应在室温搅拌0.5h。然后将该反应用水(10mL)淬灭并用乙酸乙酯(3×10mL)萃取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥并减压浓缩,得到粗品的甲磺酸(3-(苄基氧基)环丁基)甲酯(270mg,粗

品), 将其直接使用而无需进一步纯化。

[2209] 3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯

[2210]

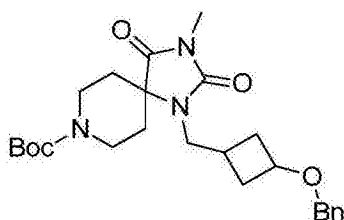


[2211] 向3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸苄酯(如在实施例88-b所述制备)(1.5g, 4.7mmol)在甲醇(50mL)中的溶液中加入5%钨/炭(0.2g)。将该反应在室温氢气氛下搅拌过夜。将该催化剂通过过滤除去并将滤液减压浓缩。向该残余物中连续加入二氯甲烷(50mL)、三乙胺(0.56g, 5.6mmol)、二碳酸二叔丁酯(1.2g, 5.6mmol)。将该混合物搅拌3小时,然后将该反应用冷的5%盐酸水溶液(10mL)淬灭。收集有机层并用无水硫酸钠干燥。将该溶剂减压除去。向该残余物中加入乙酸乙酯:石油醚=1:3(10mL)并将该混合物在0℃搅拌1小时。将该沉淀物通过过滤收集并减压干燥,得到3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯,其为白色固体(1.23g, 92%)。

[2212] LCMS (ESI) :m/z=284.2[M+H]⁺。

[2213] 1-((3-(苄基氧基)环丁基)甲基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯

[2214]



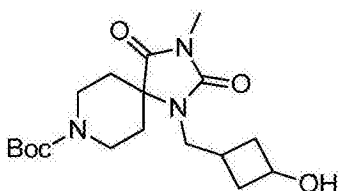
[2215] 向甲磺酸(3-(苄基氧基)环丁基)甲酯(270mg,粗品)在N,N-二甲基甲酰胺(5mL)中的溶液中加入3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯(283mg, 1.0mmol)和碳酸铯(650mg, 2.0mmol)。在通过加入冰水(20mL)淬灭前,将该混合物在80℃搅拌过夜。将该混合物用乙酸乙酯(3×10mL)萃取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥并减压浓缩。将残余物用硅胶柱色谱纯化,用乙酸乙酯:石油醚=1:5洗脱,得到1-((3-(苄基氧基)环丁基)甲基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯,其为白色固体(290mg, 63%)。

[2216] LCMS (ESI) :m/z=458.2[M+H]⁺。

[2217] ¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) :δ=1.46 (s, 9H), 1.54-2.68 (m, 8H), 3.01 (s, 3H), 3.31-3.19 (m, 2H), 4.30-3.40 (m, 6H), 4.41-4.39 (m, 2H), 7.33-7.25 (m, 5H)。

[2218] 1-((3-羟基环丁基)甲基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯

[2219]



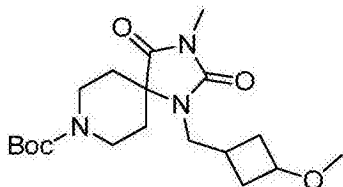
[2220] 向1-((3-(苄基氧基)环丁基)甲基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]

癸烷-8-甲酸叔丁酯 (290mg, 0.63mmol) 在甲醇 (10mL) 中的溶液中加入5% 钯/炭 (30mg, 含50% 水)。将该反应在室温氢气气氛下搅拌过夜。将该催化剂通过过滤除去并将滤液减压浓缩, 得到粗品的1-((3-羟基环丁基) 甲基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯 (220mg, 粗品), 将其直接使用而无需进一步纯化。

[2221] LCMS (ESI) : $m/z = 368.2 [M+H]^+$ 。

[2222] 1-((3-甲氧基环丁基) 甲基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯

[2223]

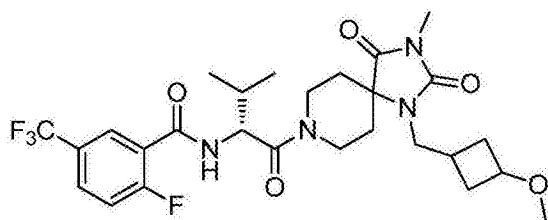


[2224] 在室温, 向1-((3-羟基环丁基) 甲基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯 (220mg, 粗品) 在N,N-二甲基甲酰胺 (5mL) 中的溶液中加入氢化钠 (50mg, 1.2mmol)。搅拌15分钟后, 加入碘甲烷 (425mg, 3.0mmol)。将所得混合物搅拌过夜并将该反应用冰水 (10mL) 淬灭。将该混合物用乙酸乙酯 (3×50mL) 萃取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥并减压浓缩。将残余物用硅胶柱色谱纯化, 用乙酸乙酯: 石油醚=1:3洗脱, 得到1-((3-甲氧基环丁基) 甲基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯, 其为白色固体 (150mg, 粗品), 将其直接使用而无需进一步纯化。

[2225] LCMS (ESI) : $m/z = 382.2 [M+H]^+$ 。

[2226] (R)-2-氟-N-(1-(1-((3-甲氧基环丁基) 甲基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-5-(三氟甲基) 苯甲酰胺

[2227]



[2228] 将3-甲基-1-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯 (150mg, 粗品) 在氯化氢的二噁烷溶液 (6.0M, 10mL) 中的溶液搅拌30分钟。将该溶剂减压除去。向该残余物中加入二氯甲烷 (5mL)、(R)-2-(2-氟-5-(三氟甲基) 苯甲酰胺基)-3-甲基丁酸 (如在实施例28-f所述制备) (121mg, 0.39mmol)、1-[双(二甲基氨基) 亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓-3-氧化物六氟磷酸盐 (HATU) (224mg, 0.59mmol) 和N,N-二异丙基乙胺 (127mg, 0.98mmol)。将所得混合物在室温搅拌2小时, 然后将该反应用冰水淬灭。将该混合物用乙酸乙酯 (3×10mL) 萃取并将合并的有机层用无水硫酸钠干燥并减压浓缩。将残余物用制备型-TLC纯化, 使用二氯甲烷: 甲醇=15:1洗脱, 得到(R)-2-氟-N-(1-(1-((3-甲氧基环丁基) 甲基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-5-(三氟甲基) 苯甲酰胺, 其为白色固体 (65.7mg, 29.5%, 经三步)。

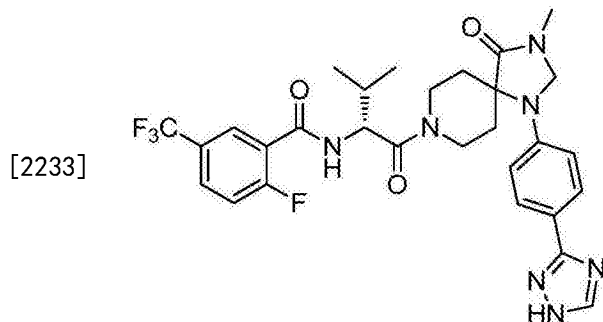
[2229] LCMS (ESI) : $m/z = 571.2 [M+H]^+$ 。

[2230] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) : $\delta = 0.98-1.23$ (m, 6H), $1.51-2.78$ (m, 10H), 2.99 (d, J=

2.8Hz, 3H), 3.09-3.27 (m, 3H), 3.27-4.10 (m, 6H), 4.29 (t, J=13.0Hz, 1H), 4.59 (d, J=11.0Hz, 1H), 4.99 (d, J=7.1Hz, 1H), 7.48 (t, J=9.4Hz, 1H), 7.84-7.95 (m, 1H), 7.98-8.18 (m, 1H)。

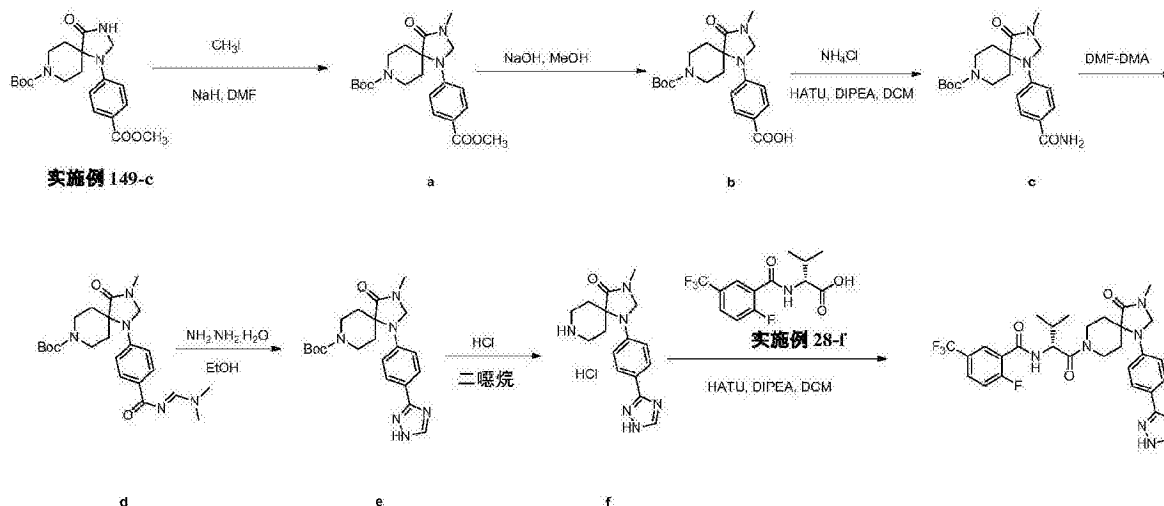
[2231] 实施例220:

[2232] (R)-N-(1-(1-(4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-3-甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺



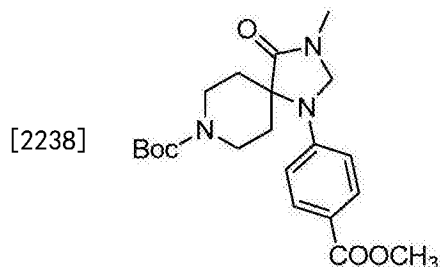
[2234] 代表性反应式:

[2235]



[2236] 代表性的一般步骤:

[2237] 1-(4-(甲氧基羰基)苯基)-3-甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯

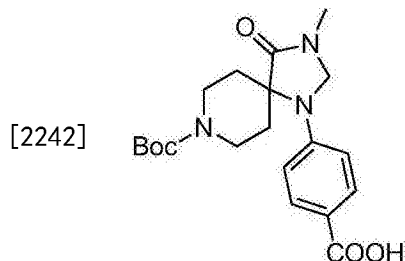


[2239] 在0℃,向1-(4-(甲氧基羰基)苯基)-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯(如在实施例149-c所述制备)(1000mg,2.57mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(10mL)中的溶液中加入氢化钠(138mg,60%在油中,3.34mmol)。搅拌15分钟后,加入碘甲烷(550mg,3.86mmol)。将所得混合物搅拌15分钟,然后将该反应用冰水(10mL)淬灭。将该混合物用乙

酸乙酯 (3×10mL) 萃取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥并减压浓缩并将残余物用硅胶柱色谱纯化,用乙酸乙酯:石油醚=1:2洗脱,得到1-(4-(甲氧基羰基)苯基)-3-甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯,其为白色固体(1000mg,96%)。

[2240] LCMS (ESI) :m/z=404.2[M+H]⁺。

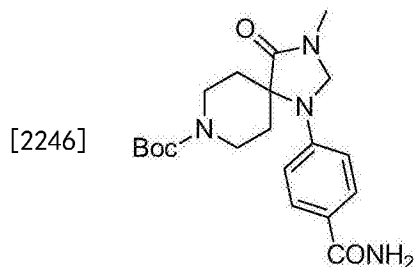
[2241] 4-(8-(叔丁氧羰基)-3-甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-1-基)苯甲酸



[2243] 向1-(4-(甲氧基羰基)苯基)-3-甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯(1000mg,0.94mmol)在甲醇(20mL)中的溶液中加入15%氢氧化钠水溶液(15mL)。将该反应加热回流30分钟,然后冷却至室温。将所得溶液的pH通过加入10%盐酸水溶液调节至3-4。将该混悬液过滤。将该滤饼用石油醚(15mL)洗涤并减压干燥,得到4-(8-(叔丁氧羰基)-3-甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-1-基)苯甲酸,其为白色固体(910mg,86%)。

[2244] LCMS (ESI) :m/z=390.4[M+H]⁺。

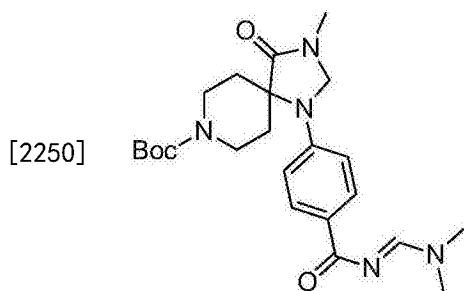
[2245] 1-(4-氨基甲酰基苯基)-3-甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯



[2247] 向4-(8-(叔丁氧羰基)-3-甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-1-基)苯甲酸(910mg 2.34mmol)在二氯甲烷(15mL)中的溶液中连续加入氯化铵(751mg,14.03mmol)、1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓-3-氧化物六氟磷酸盐(HATU)(1.73g,3.51mmol)和N,N-二异丙基乙胺(1.51g,11.69mmol)。将所得混合物搅拌2小时,然后将该反应用水(10mL)淬灭。将该混合物用二氯甲烷(3×15mL)萃取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥并减压浓缩。将残余物用硅胶柱色谱纯化,用二氯甲烷:甲醇=20:1洗脱,得到1-(4-氨基甲酰基苯基)-3-甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯,其为白色固体(850mg,94%)。

[2248] LCMS (ESI) :m/z=389.2[M+H]⁺。

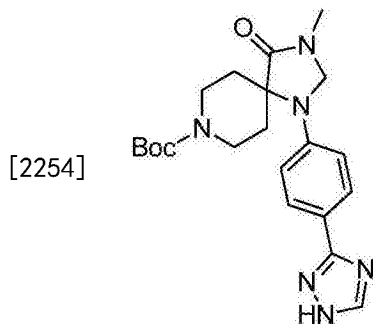
[2249] (E)-1-(4-(((二甲基氨基)亚甲基)氨基甲酰基)苯基)-3-甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯



[2251] 将1-(4-氨基甲酰基苯基)-3-甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯(400mg 1.03mmol)在N,N-二甲基甲酰胺/N,N-二甲基乙酰胺(1:1,10mL)中的溶液在室温搅拌过夜。将该溶剂减压除去并将残余物用硅胶柱色谱纯化,用乙酸乙酯:石油醚=1:3洗脱,得到(E)-1-(4-(((二甲基氨基)亚甲基)氨基甲酰基)苯基)-3-甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯,其为黄色固体(290mg,85%)。

[2252] LCMS (ESI) : $m/z = 444.3 [M+H]^+$.

[2253] 1-(4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-3-甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯



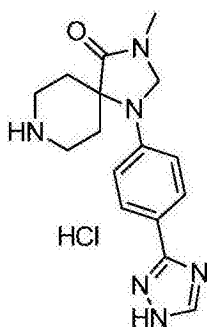
[2255] 向(E)-1-(4-(((二甲基氨基)亚甲基)氨基甲酰基)苯基)-3-甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯(290mg,0.65mmol)在乙醇(20mL)中的溶液中加入胍水合物(0.3mL,80%在水)。将该反应在室温搅拌过夜。然后将该溶剂减压除去并将残余物用硅胶柱色谱纯化,用二氯甲烷:甲醇=20:1洗脱,得到1-(4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-3-甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯,其为浓稠的油状物(210mg,77%)。

[2256] LCMS (ESI) : $m/z = 413.4 [M+H]^+$.

[2257] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) : $\delta = 1.52$ (s, 9H) , 1.61-1.65 (m, 2H) , 2.55-2.73 (m, 2H) , 3.01 (m, 3H) , 3.48-3.68 (m, 2H) , 3.95-4.21 (m, 2H) , 4.65-4.73 (m, 2H) , 6.71-6.75 (m, 2H) , 7.88-7.89 (m, 2H) , 8.13 (s, 1H) 。

[2258] 1-(4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-3-甲基-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-4-酮盐酸盐

[2259]

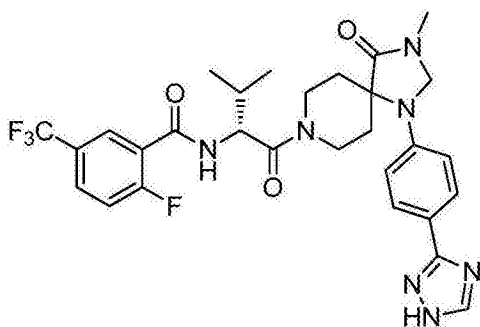


[2260] 将1-(4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-3-甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯(110mg,0.26mmol)在氯化氢的二噁烷溶液(6.0M,10mL)中的溶液搅拌30分钟。将该沉淀物通过过滤收集并减压干燥,得到1-(4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-3-甲基-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-4-酮盐酸盐,其为白色固体(90mg,95%)。

[2261] LCMS (ESI) :m/z=313.4[M+H]⁺。

[2262] (R)-N-(1-(1-(4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-3-甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺

[2263]



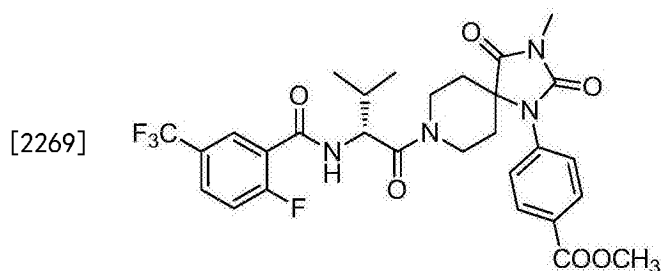
[2264] 向1-(4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-3-甲基-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-4-酮盐酸盐(90mg,0.26mmol)在二氯甲烷(5mL)中的混悬液中加入(R)-2-(2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺基)-3-甲基丁酸(如在实施例28-f所述制备)(82mg,0.26mmol)、1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓-3-氧化物六氟磷酸盐(HATU)(153mg,0.40mmol)和N,N-二异丙基乙胺(104mg,0.80mmol)。将所得混合物在室温搅拌2小时,然后将该反应用冰水(10mL)淬灭。将该混合物用乙酸乙酯(3×10mL)萃取并将合并的有机层用无水硫酸钠干燥并减压浓缩。将残余物用制备型-TLC纯化,使用二氯甲烷:甲醇=15:1洗脱,得到(R)-N-(1-(1-(4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-3-甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺,其为白色固体(55mg,35%)。

[2265] LCMS (ESI) :m/z=602.2[M+H]⁺。

[2266] ¹H-NMR (400MHz, CD₃OD) :δ=1.06-1.20 (m, 6H), 1.76-1.94 (m, 2H), 2.21-2.32 (m, 1H), 2.64-2.76 (m, 1H), 2.87-3.01 (m, 1H), 3.05 (s, 3H), 3.54-3.58 (m, 1H), 3.99-4.14 (m, 1H), 4.32-4.39 (m, 1H), 4.57-4.60 (m, 1H), 4.85-4.87 (m, 2H), 4.97-4.99 (m, 1H), 6.94-6.97 (m, 2H), 7.44-7.50 (m, 1H), 7.71-7.91 (m, 3H), 8.05-8.06 (m, 1H), 8.81-8.88 (m, 1H)。

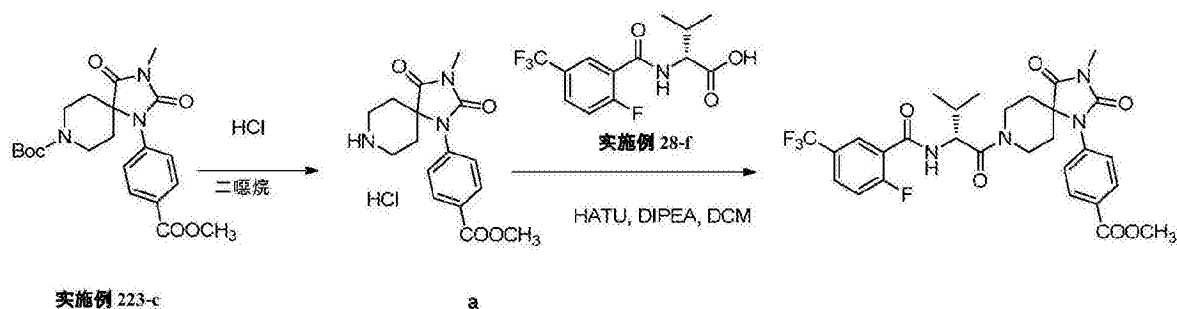
[2267] 实施例221:

[2268] (R)-4-(8-(2-(2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺基)-3-甲基丁酰基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-1-基)苯甲酸甲酯



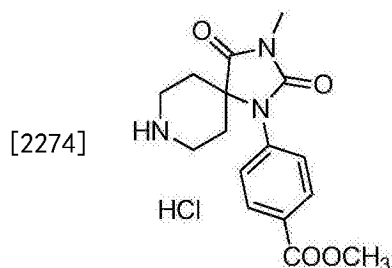
[2270] 代表性反应式:

[2271]



[2272] 代表性的一般步骤:

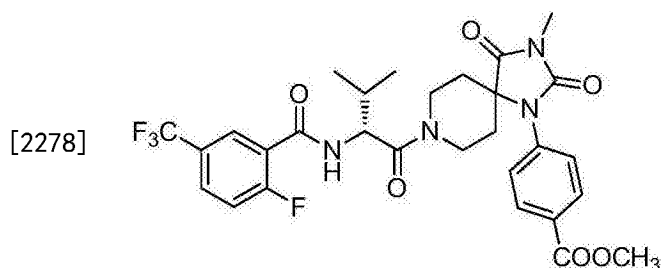
[2273] 4-(3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-1-基)苯甲酸盐盐酸盐



[2275] 将1-(4-(甲氧基羰基)苯基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯(如在实施例223-c所述制备)(120mg, 0.28mmol)在氯化氢的二噁烷溶液(6.0M, 10mL)中的溶液搅拌30分钟。将该沉淀物通过过滤收集并减压干燥,得到4-(3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-1-基)苯甲酸盐盐酸盐,其为白色固体(100mg, 97%)。

[2276] LCMS (ESI) :m/z=317.1 [M+H]⁺。

[2277] (R)-4-(8-(2-(2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺基)-3-甲基丁酰基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-1-基)苯甲酸甲酯



[2279] 向4-(3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-1-基)苯甲酸盐盐酸盐(2)(100mg, 0.28mmol)在二氯甲烷(5mL)中的溶液中加入(R)-2-(2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺基)-3-甲基丁酸(如在实施例28-f所述制备)(89mg, 0.28mmol)、1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓-3-氧化物六氟磷酸盐(HATU)(165mg, 0.43mmol)和N,

N-二异丙基乙胺 (114mg, 0.86mmol)。将所得混合物在室温搅拌2小时,然后将该反应用冰水 (10mL) 淬灭。将该混合物用乙酸乙酯 (3×10mL) 萃取并将合并的有机层用无水硫酸钠干燥并减压浓缩。将残余物用制备型-HPLC纯化 (梯度: 95% 水, 5% 乙腈, 30-50min 梯度至 25% 水, 85% 乙腈), 得到 (R)-4-(8-(2-(2-氟-5-(三氟甲基) 苯甲酰胺基)-3-甲基丁酰基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-1-基) 苯甲酸甲酯, 其为白色固体 (46.1mg, 27%)。

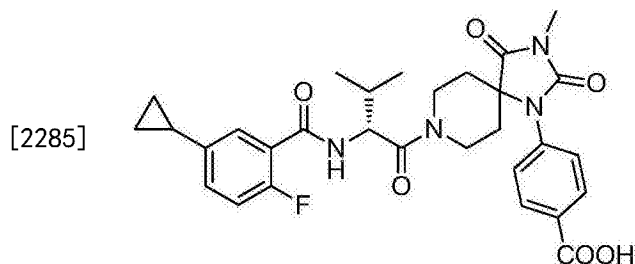
[2280] LCMS (ESI) : $m/z = 607.2 [M+H]^+$ 。

[2281] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) : $\delta = 0.81-1.00$ (m, 6H), $1.71-1.86$ (m, 1H), $1.96-2.22$ (m, 4H), 3.11 (s, 3H), $3.49-3.53$ (m, 1H), $3.91-3.93$ (m, 3H), $3.95-3.97$ (m, 1H), $4.15-4.26$ (m, 1H), $4.43-4.55$ (m, 1H), $4.85-4.87$ (m, 1H), $7.33-7.42$ (m, 3H), $7.77-7.94$ (m, 2H), $8.02-8.07$ (m, 2H), $8.13-8.30$ (m, 1H)。

[2282] 以下化合物根据上述一般步骤合成:

[2283] 实施例222:

[2284] (R)-4-(8-(2-(5-环丙基-2-氟苯甲酰胺基)-3-甲基丁酰基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-1-基) 苯甲酸



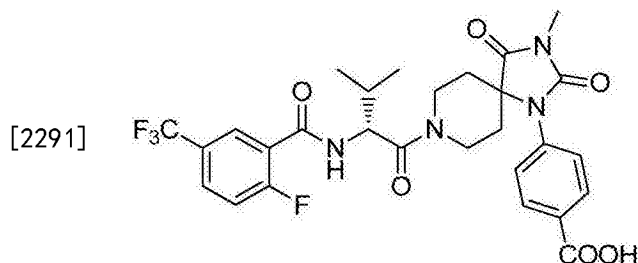
[2286] 10.6mg, 48% 产率, 白色固体。

[2287] LCMS (ESI) : $m/z = 564.7 [M+H]^+$ 。

[2288] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) : $\delta = 0.64-0.73$ (m, 2H), $0.80-0.90$ (m, 2H), $0.94-1.05$ (m, 6H), $1.64-1.79$ (m, 1H), $1.81-1.91$ (m, 1H), $1.91-2.02$ (m, 1H), $2.05-2.25$ (m, 2H), 3.10 (d, 3H), $3.49-3.50$ (m, 1H), 3.75 (m, 1H), $3.94-4.30$ (m, 2H), $4.39-4.51$ (m, 1H), $4.77-4.87$ (m, 1H), $6.99-7.14$ (m, 1H), $7.19-7.27$ (m, 1H), $7.29-7.37$ (m, 2H), 7.43 (dd, 1H), 8.08 (dd, 2H)。

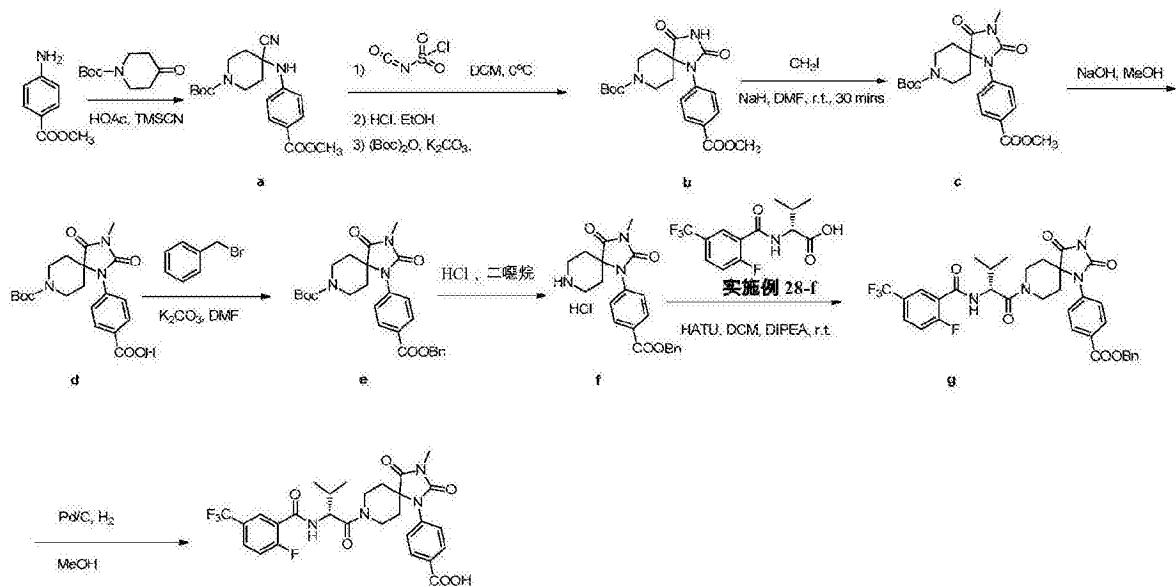
[2289] 实施例223:

[2290] (R)-4-(8-(2-(2-氟-5-(三氟甲基) 苯甲酰胺基)-3-甲基丁酰基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-1-基) 苯甲酸



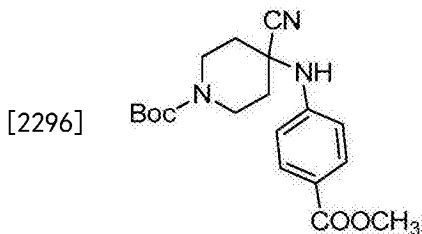
[2292] 代表性反应式:

[2293]



[2294] 代表性的一般步骤:

[2295] 4-氰基-4-(4-(甲氧基羰基)苯基氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

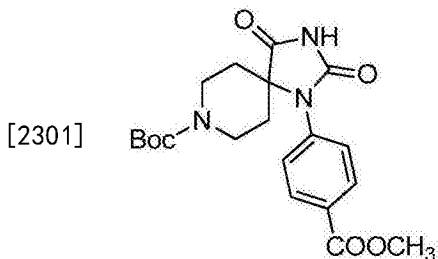


[2297] 向4-氨基苯甲酸甲酯(16.46g,0.109mol)在乙酸(160mL)中的溶液中加入4-氧代哌啶-1-甲酸叔丁酯(23.8g,0.12mol)。将所得混合物冷却至0℃并加入三甲基氰基硅烷(12.95g,0.131mol)。将所得溶液在室温搅拌过夜。加入饱和氯化铵水溶液(200mL)。在室温搅拌10分钟后,将该混悬液过滤。将该滤饼减压干燥,得到4-氰基-4-(4-(甲氧基羰基)苯基氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯,其为白色固体(39.1g,100%)。

[2298] LCMS (ESI) : $m/z = 360.2 [M+H]^+$.

[2299] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) : $\delta = 2.18\text{--}2.28$ (m, 4H) , $2.96\text{--}3.25$ (m, 4H) , $4.25\text{--}4.35$ (m, 2H) , $6.48\text{--}6.68$ (m, 3H) , $7.04\text{--}7.18$ (m, 2H) , $7.40\text{--}7.50$ (m, 3H) , $7.56\text{--}7.73$ (m, 2H) 。

[2300] 1-(4-(甲氧基羰基)苯基)-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯

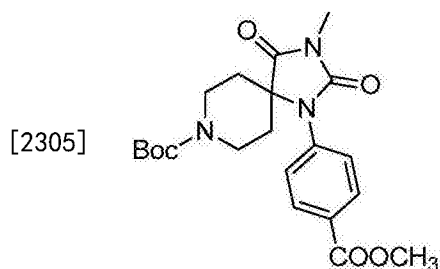


[2302] 在0℃,向4-氰基-4-(4-(甲氧基羰基)苯基氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(6.0g16.7mmol)在二氯甲烷(70mL)中的溶液中加入氯磺酰异氰酸酯(4.0g 28.4mmol)。在0℃搅拌30分钟后,将该反应用5%盐酸水溶液(20mL)淬灭。将该溶剂减压除去并加入乙醇

(35mL)。将该混悬液在80℃搅拌30分钟。将该溶剂减压除去并将残余物加至四氢呋喃(50mL)并将该混悬液的pH通过加入10%碳酸钾水溶液调节至pH 8。然后加入二碳酸二叔丁酯(6.20g, 28.4mmol)在四氢呋喃(50mL)中。搅拌过夜后,将该溶剂减压除去并将残余物用硅胶柱色谱纯化,用乙酸乙酯:石油醚=10:1洗脱,得到1-(4-(甲氧基羰基)苯基)-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯,其为白色固体(4.0g, 60%)。

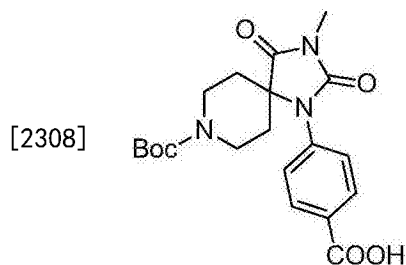
[2303] LCMS (ESI) :m/z=404.4[M+H]⁺。

[2304] 1-(4-(甲氧基羰基)苯基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯



[2306] 在0℃,向1-(4-(甲氧基羰基)苯基)-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯(3.45g, 8.56mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(40mL)中的溶液中加入氢化钠(685mg, 60%在油中, 17.2mmol)。搅拌15分钟后,加入碘甲烷(1.83g, 12.84mmol)。将所得混合物搅拌15分钟。将该反应用冰水(20mL)淬灭并将该混合物用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥并减压浓缩。将残余物用硅胶柱色谱纯化,用乙酸乙酯:石油醚=1:3洗脱,得到1-(4-(甲氧基羰基)苯基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯,其为白色固体(3.0g, 84%)。LCMS (ESI) :m/z=418.2[M+H]⁺。

[2307] 4-(8-(叔丁氧羰基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-1-基)苯甲酸

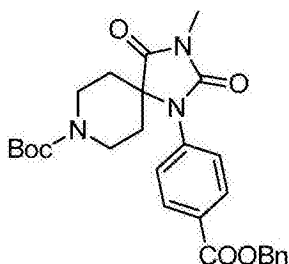


[2309] 向1-(4-(甲氧基羰基)苯基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯(1300mg, 3.12mmol)在甲醇(30mL)中的溶液中加入15%氢氧化钠水溶液(15mL)。将该反应加热回流30分钟,然后冷却至室温。将所得溶液的pH通过加入10%盐酸水溶液调节至3-4。将该混悬液过滤。将该滤饼用石油醚洗涤并减压干燥,得到4-(8-(叔丁氧羰基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-1-基)苯甲酸,其为白色固体(1150mg, 892%)。

[2310] LCMS (ESI) :m/z=404.4[M+H]⁺。

[2311] 1-(4-((苄基氧基)羰基)苯基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯

[2312]



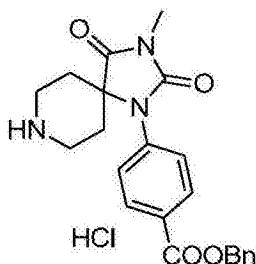
[2313] 向4-(8-(叔丁氧羰基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-1-基)苯甲酸(400mg,0.99mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(6mL)中的溶液中加入碳酸钾(274mg,1.99mmol)和溴苄(177mg,1.29mmol)。然后将该反应通过加入冰水(10mL)淬灭,将所得混悬液在50℃加热2小时。将该混合物用乙酸乙酯(3×30mL)萃取和然后将合并的有机层用无水硫酸钠干燥并减压浓缩。将残余物用硅胶柱色谱纯化,用乙酸乙酯:石油醚=1:2洗脱,得到1-(4-((苄基氧基)羰基)苯基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯,其为白色固体(500mg,91%)。

[2314] LCMS (ESI) :m/z=493.4[M+H]⁺。

[2315] ¹H-NMR (300MHz,DMSO-d₆):δ=1.41 (s,2H),1.62-1.86 (m,4H),3.13 (s,3H),3.53-3.68 (m,2H),4.03-4.13 (m,2H),5.41 (s,2H),7.26-7.29 (m,2H),7.37-7.42 (m,5H),8.17-8.19 (m,2H)。

[2316] 4-(3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-1-基)苯甲酸苄酯盐酸盐

[2317]

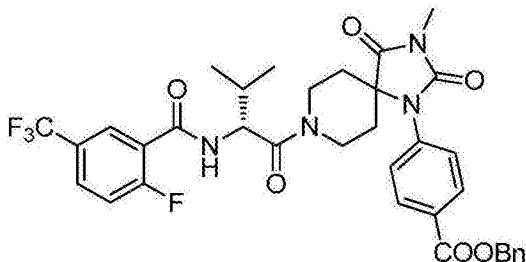


[2318] 将1-(4-((苄基氧基)羰基)苯基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯(120mg,0.24mmol)在氯化氢的二噁烷溶液(6.0M,10mL)中的溶液搅拌30分钟。将该沉淀物通过过滤收集并减压干燥,得到4-(3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-1-基)苯甲酸苄酯盐酸盐,其为白色固体(110mg,98%)。

[2319] LCMS (ESI) :m/z=393.4[M+H]⁺。

[2320] (R)-4-(8-(2-(2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺基)-3-甲基丁酰基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-1-基)苯甲酸苄酯

[2321]

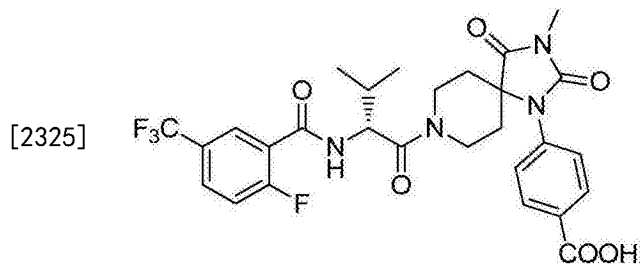


[2322] 向4-(3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-1-基)苯甲酸苄酯盐酸盐(90mg,0.26mmol)在二氯甲烷(5mL)中的混悬液中加入(R)-2-(2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺基)-3-甲基丁酸(如在实施例28-f所述制备)(82mg,0.26mmol)、1-[双(二甲基氨基)亚甲

基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓-3-氧化物六氟磷酸盐(HATU)(153mg,0.40mmol)和N,N-二异丙基乙胺(104mg,0.80mmol)。将所得混合物在室温搅拌2小时,然后将该反应用冰水(10mL)淬灭。将该混合物用乙酸乙酯(3×10mL)萃取并将合并的有机层用无水硫酸钠干燥并减压浓缩。将残余物用制备型-TLC纯化,使用乙酸乙酯:石油醚=2:1洗脱,得到(R)-4-(8-(2-(2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺基)-3-甲基丁酰基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-1-基)苯甲酸苄酯,其为白色固体(150mg,91%)。

[2323] LCMS(ESI): $m/z=393.4[M+H]^+$ 。

[2324] (R)-4-(8-(2-(2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺基)-3-甲基丁酰基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-1-基)苯甲酸



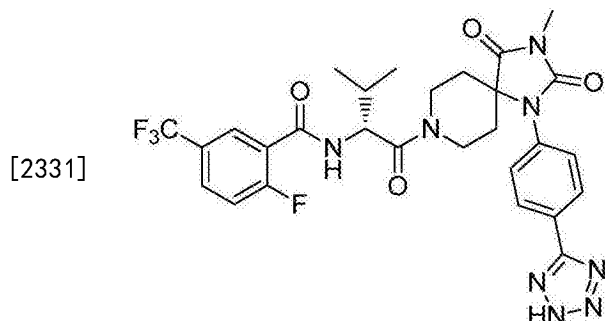
[2326] 将(R)-4-(8-(2-(2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺基)-3-甲基丁酰基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-1-基)苯甲酸苄酯(150mg,0.22mmol)和5%钯/炭(10mg)在甲醇(40mL)中的混悬液在氢气氛下搅拌30分钟。将该混合物过滤并将该滤饼用甲醇(5×10mL)洗涤。将滤液减压浓缩并将残余物用制备型-HPLC纯化(梯度:95%水,5%乙腈,30-50min梯度至25%水,85%乙腈),得到(R)-4-(8-(2-(2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺基)-3-甲基丁酰基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-1-基)苯甲酸,其为白色固体(55.5mg,61%)。

[2327] LCMS(ESI): $m/z=593.1[M+H]^+$ 。

[2328] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD): $\delta=0.80-1.01$ (m,6H), $1.70-1.86$ (m,1H), $1.88-2.24$ (m,4H), 3.10 (s,3H), $3.47-3.54$ (m,1H), $3.93-3.99$ (m,1H), $4.20-4.31$ (m,1H), $4.43-4.59$ (m,1H), $4.83-4.87$ (m,1H), $7.34-7.46$ (m,3H), $7.85-7.88$ (m,2H), $8.00-8.16$ (m,2H)。

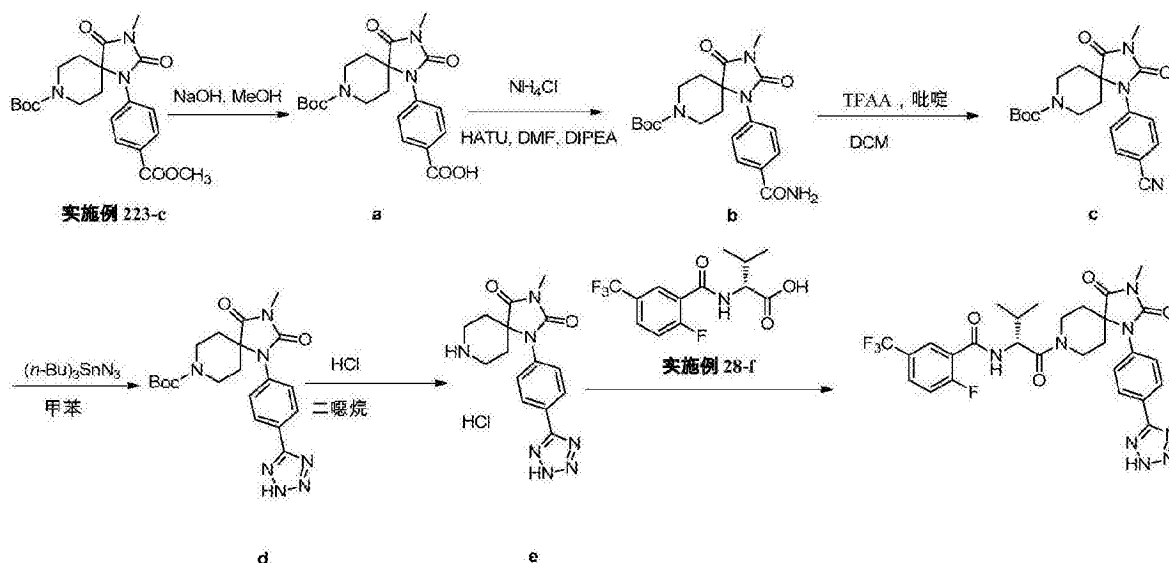
[2329] 实施例224:

[2330] (R)-N-(1-(1-(4-(2H-四唑-5-基)苯基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺



[2332] 代表性反应式:

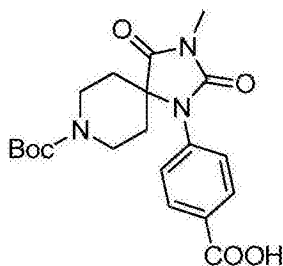
[2333]



[2334] 代表性的一般步骤：

[2335] 4-(8-(叔丁氧羰基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-1-基)苯甲酸

[2336]

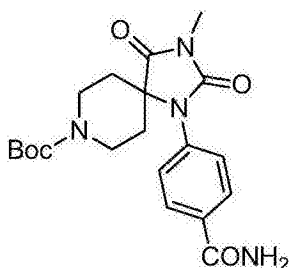


[2337] 向 1-(4-(甲氧基羰基)苯基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯 (如在实施例 223-c 所述制备) (1300mg, 3.12mmol) 在甲醇 (25mL) 中的溶液中加入 15% 氢氧化钠水溶液 (7mL)。将该反应加热回流 30 分钟, 然后冷却至室温。将所得溶液的 pH 通过加入 10% 盐酸水溶液调节至 3-4。将该混悬液过滤。将该滤饼用水 (10mL) 洗涤并减压干燥, 得到 4-(8-(叔丁氧羰基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-1-基)苯甲酸, 其为白色固体 (1150mg, 92%)。

[2338] LCMS (ESI) : $m/z = 404.4 [M+H]^+$ 。

[2339] 1-(4-氨基甲酰基苯基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯

[2340]

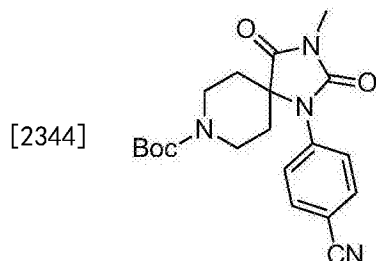


[2341] 向 4-(8-(叔丁氧羰基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-1-基)苯甲酸 (1000mg, 2.48mmol) 在 N,N-二甲基甲酰胺 (15mL) 中的溶液中加入氯化铵 (1350mg, 25.31mmol)、1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓-3-氧化物六氟

磷酸盐 (HATU) (2400mg, 6.33mmol) 和 N,N-二异丙基乙胺 (2180mg, 16.87mmol)。将所得混合物在室温搅拌 24 小时, 然后将该反应用冰水 (15mL) 淬灭。将有机层用乙酸乙酯 (3×20mL) 萃取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥并减压浓缩。将残余物用硅胶柱色谱纯化, 用二氯甲烷: 甲醇 = 20:1 洗脱, 得到 1-(4-氨基甲酰基苯基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯, 其为白色固体 (850mg, 85%)。

[2342] LCMS (ESI) : $m/z = 403.4 [M+H]^+$ 。

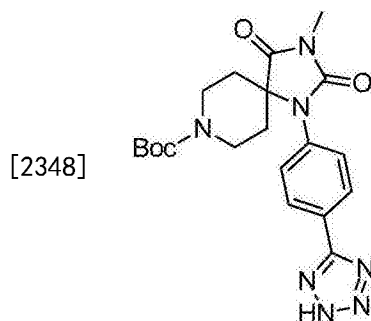
[2343] 1-(4-氰基苯基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯



[2345] 向 1-(4-氨基甲酰基苯基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯 (850mg 2.11mmol) 在二氯甲烷 (20mL) 中的溶液中加入吡啶 (1500mg 18.98mmol) 和三氟乙酸酐 (2120mg 10.09mmol)。将所得混合物在室温搅拌 3 小时, 然后将该反应用饱和碳酸钠水溶液 (20mL) 淬灭。将该混合物用二氯甲烷 (3×15mL) 萃取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥并减压浓缩。将残余物用硅胶柱色谱纯化, 用乙酸乙酯: 石油醚 = 1:1 洗脱, 得到 1-(4-氰基苯基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯, 其为褐色固体 (600mg, 74%)。

[2346] LCMS (ESI) : $m/z = 385.4 [M+H]^+$ 。

[2347] 1-(4-(2H-四唑-5-基)苯基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯



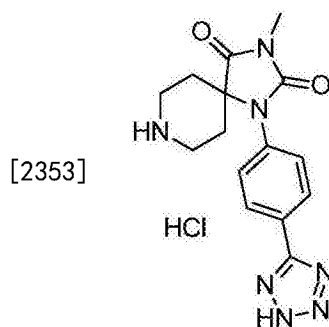
[2349] 向 1-(4-氰基苯基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯 (50mg 0.13mmol) 在 N,N-二甲基甲酰胺 (3mL) 中的溶液中加入叠氮化钠 (51mg, 0.78mmol)、氯化铵 (42mg 0.78mmol)、碘化亚铜 (10mg, 催化量) 并将该混合物加热回流 2 天。将该反应用冰水 (10mL) 淬灭后, 将该混合物用乙酸乙酯 (3×15mL) 萃取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥并减压浓缩。将残余物用硅胶柱色谱纯化, 用二氯甲烷: 甲醇 = 15:1 洗脱, 得到 1-(4-(2H-四唑-5-基)苯基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯, 其为浓稠的油状物 (30mg, 54%)。

[2350] LCMS (ESI) : $m/z = 428.3 [M+H]^+$ 。

[2351] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) : $\delta = 1.38$ (s, 9H), 1.76 – 1.78 (m, 2H), 1.79 – 1.81 (m, 2H),

2.88 (s, 3H), 3.32-3.54 (m, 2H), 3.98-4.01 (m, 2H), 7.36-7.38 (m, 2H), 8.17-8.19 (m, 2H)。

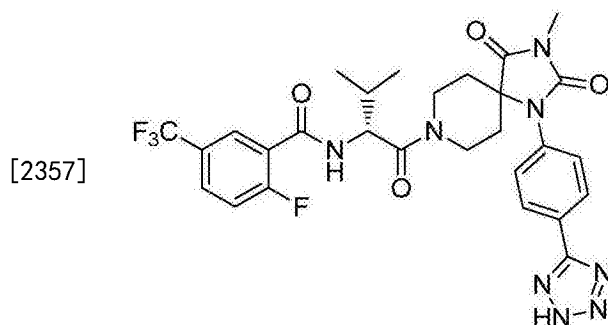
[2352] 1-(4-(2H-四唑-5-基)苯基)-3-甲基-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-2,4-二酮盐酸盐



[2354] 将1-(4-(2H-四唑-5-基)苯基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯(30mg, 0.07mmol)在氯化氢的二噁烷溶液(6.0M, 10mL)中的溶液搅拌30分钟。将该混合物减压浓缩,得到1-(4-(2H-四唑-5-基)苯基)-3-甲基-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-2,4-二酮盐酸盐,其为白色固体(30mg, 粗品),将其直接使用而无需任何进一步纯化。

[2355] LCMS (ESI) :m/z=328.3[M+H]⁺。

[2356] (R)-N-(1-(1-(4-(2H-四唑-5-基)苯基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺



[2358] 向1-(4-(2H-四唑-5-基)苯基)-3-甲基-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-2,4-二酮盐酸盐(30mg, 粗品)在二氯甲烷(5mL)中的混悬液中加入(R)-2-(2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺基)-3-甲基丁酸(如在实施例28-f所述制备)(22mg, 0.07mmol)、1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓-3-氧化物六氟磷酸盐(HATU)(40mg, 0.11mmol)和N,N-二异丙基乙胺(28mg, 0.21mmol)。将所得混合物在室温搅拌2小时,然后将该反应用冰水(10mL)淬灭。将该混合物用乙酸乙酯(3×10mL)萃取并将合并的有机层用无水硫酸钠干燥并减压浓缩。将残余物用制备型-TLC纯化,使用二氯甲烷:甲醇=10:1洗脱,得到(R)-N-(1-(1-(4-(2H-四唑-5-基)苯基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺,其为白色固体(2.7mg, 9%)。

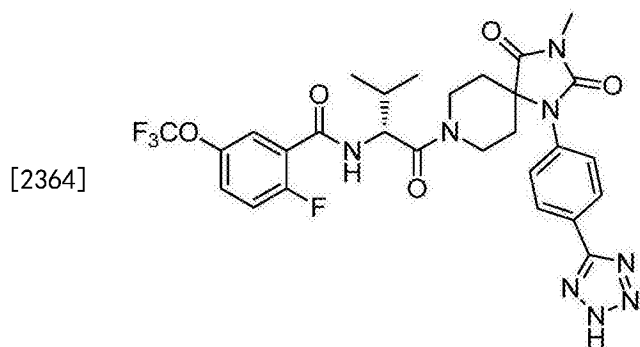
[2359] LCMS (ESI) :m/z=617.2[M+H]⁺。

[2360] ¹H-NMR (400MHz, CD₃OD) :δ=0.78-0.92 (m, 2H), 0.97-1.02 (m, 4H), 1.37-1.41 (m, 1H), 1.75-1.83 (m, 1H), 1.98-2.24 (m, 3H), 3.12 (s, 3H), 3.48-3.55 (m, 2H), 3.94-4.01 (m, 1H), 4.21-4.57 (m, 1H), 4.80-4.84 (m, 1H), 7.22-7.58 (m, 3H), 7.71-8.01 (m, 2H), 8.05-8.20 (m, 2H)。

[2361] 以下2个化合物根据上述一般步骤合成:

[2362] 实施例225:

[2363] (R)-N-(1-(1-(4-(2H-四唑-5-基)苯基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-2-氟-5-(三氟甲氧基)苯甲酰胺



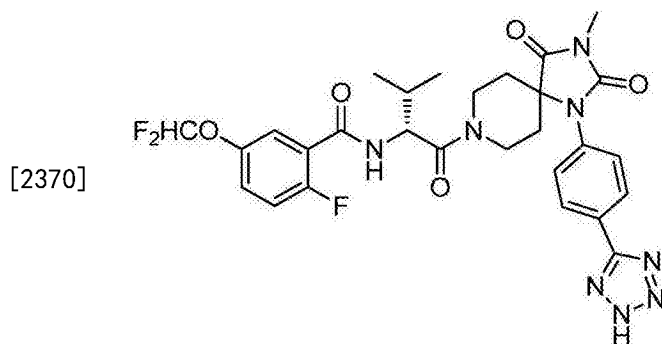
[2365] 23.6mg, 19%产率, 白色固体。

[2366] LCMS (ESI) : $m/z = 633.2 [M+H]^+$ 。

[2367] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) : $\delta = 0.79-1.00$ (m, 6H) , $1.75-2.25$ (m, 5H) , 3.11 (s, 3H) , $3.45-3.54$ (m, 1H) , $3.92-4.03$ (m, 1H) , $4.21-4.31$ (m, 1H) , $4.44-4.60$ (m, 1H) , $4.81-4.87$ (m, 1H) , $7.14-7.60$ (m, 5H) , $8.06-8.20$ (m, 2H) 。

[2368] 实施例226:

[2369] (R)-N-(1-(1-(4-(2H-四唑-5-基)苯基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-5-(二氟甲氧基)-2-氟苯甲酰胺



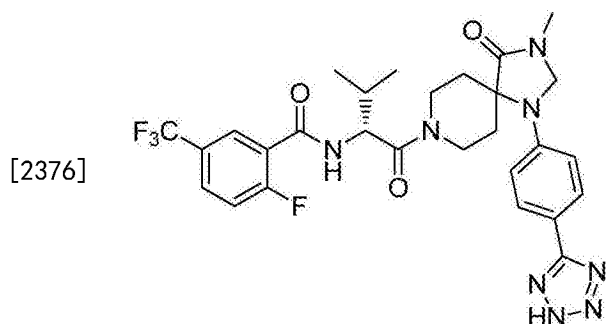
[2371] 22.4mg, 20%产率, 白色固体。

[2372] LCMS (ESI) : $m/z = 615.2 [M+H]^+$ 。

[2373] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) : $\delta = 0.79-1.01$ (m, 6H) , $1.71-2.17$ (m, 5H) , 3.11 (s, 3H) , $3.47-3.54$ (m, 1H) , $3.93-4.00$ (m, 1H) , $4.20-4.55$ (m, 2H) , $4.81-4.86$ (m, 1H) , $6.56-6.93$ (m, 1H) , $7.03-7.57$ (m, 5H) , $8.06-8.18$ (m, 2H) 。

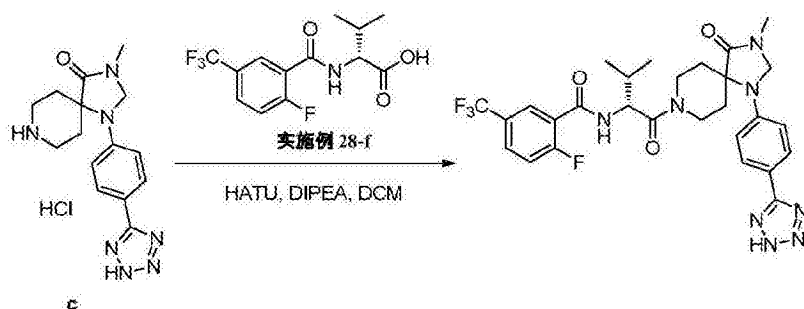
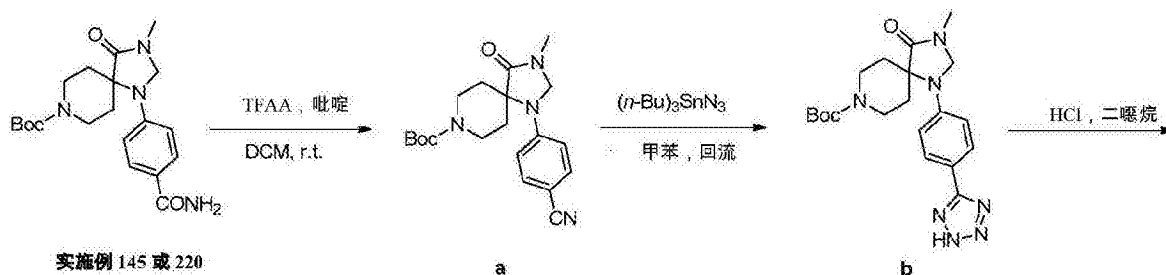
[2374] 实施例227:

[2375] (R)-N-(1-(1-(4-(2H-四唑-5-基)苯基)-3-甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-2-氟-5-(三氟甲氧基)苯甲酰胺



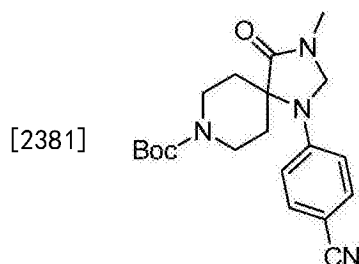
[2377] 代表性反应式:

[2378]



[2379] 代表性的一般步骤:

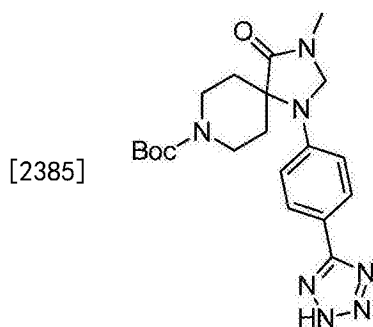
[2380] 1-(4-氰基苯基)-3-甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯



[2382] 向1-(4-氨基甲酰基苯基)-3-甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯(如在实施例145或者如在实施例220所述制备)(320mg 0.83mmol)在二氯甲烷(50mL)中的溶液中加入吡啶(652mg 8.25mmol),然后加入三氟乙酸酐(866mg 4.12mmol)。将所得混合物在室温搅拌3小时,然后将该反应用饱和碳酸钠水溶液(15mL)淬灭。将该混合物用二氯甲烷(3×15mL)萃取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥并减压浓缩。将残余物用硅胶柱色谱纯化,用乙酸乙酯:石油醚=1:1洗脱,得到1-(4-氰基苯基)-3-甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯,其为浓稠的油状物(207mg,68%)。

[2383] LCMS (ESI) :m/z=371.4[M+H]⁺。

[2384] 1-(4-(2H-四唑-5-基)苯基)-3-甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯

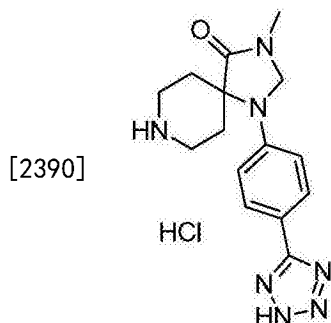


[2386] 向1-(4-氰基苯基)-3-甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯(90mg 0.24mmol)在甲苯(10mL)中的溶液中加入三丁基叠氮化锡(243mg,0.73mmol)。将该混合物加热回流24小时,然后将该反应用冰水(10mL)淬灭。将所得溶液的pH通过加入10%盐酸水溶液调节至5-6。将该混合物用乙酸乙酯(3×15mL)萃取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥并减压浓缩。将残余物用硅胶柱色谱纯化,用二氯甲烷:甲醇=10:1洗脱,得到1-(4-(2H-四唑-5-基)苯基)-3-甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯(70mg,70%)。

[2387] LCMS (ESI) : $m/z=414.3[M+H]^+$ 。

[2388] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) : $\delta=1.54$ (s, 9H), 1.65-1.68 (m, 2H), 2.61-2.74 (m, 2H), 3.04 (s, 3H), 3.53-3.73 (m, 2H), 4.04-4.20 (m, 2H), 4.69-4.75 (m, 2H), 6.73-6.76 (m, 2H), 7.95-7.98 (m, 2H)。

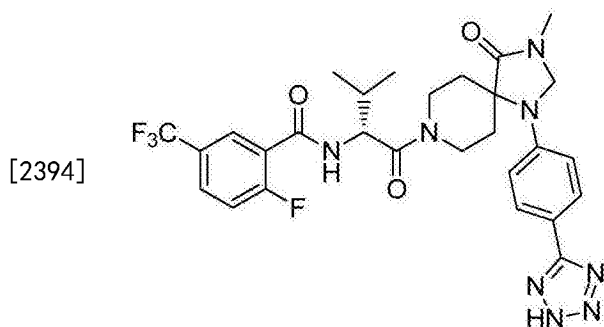
[2389] 1-(4-(2H-四唑-5-基)苯基)-3-甲基-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-4-酮盐酸盐



[2391] 将1-(4-(2H-四唑-5-基)苯基)-3-甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯(70mg,0.17mmol)在氯化氢的二噁烷溶液(6.0M,10mL)中的溶液搅拌30分钟。将该沉淀物通过过滤收集并减压干燥,得到1-(4-(2H-四唑-5-基)苯基)-3-甲基-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-4-酮盐酸盐,其为白色固体(58mg,98%)。

[2392] LCMS (ESI) : $m/z=314.3[M+H]^+$ 。

[2393] (R)-N-(1-(1-(4-(2H-四唑-5-基)苯基)-3-甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺



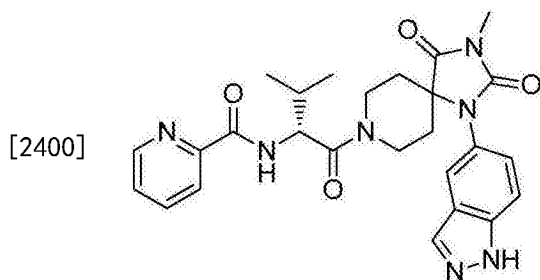
[2395] 向1-(4-(2H-四唑-5-基)苯基)-3-甲基-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-4-酮盐酸盐(58mg,0.16mmol)在二氯甲烷(5mL)中的混悬液中加入(R)-2-(2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺基)-3-甲基丁酸(如在实施例28-f所述制备)(63mg,0.20mmol)、1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶-3-氧化物-六氟磷酸酯(HATU)(97mg,0.25mmol)和N,N-二异丙基乙胺(67mg,0.51mmol)。将所得混合物在室温搅拌2小时,然后将该反应用冰水(10mL)淬灭。将该混合物用乙酸乙酯(3×10mL)萃取并将合并的有机层用无水硫酸钠干燥并减压浓缩。将残余物用制备型-TLC纯化,使用二氯甲烷:甲醇=10:1洗脱,得到(R)-N-(1-(1-(4-(2H-四唑-5-基)苯基)-3-甲基-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺,其为白色固体(10.5mg,11%)。

[2396] LCMS (ESI) : $m/z = 603.2 [M+H]^+$.

[2397] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) : $\delta = 1.06-1.33$ (m, 6H) , $1.73-1.96$ (m, 2H) , $2.17-2.37$ (m, 1H) , $2.70-2.81$ (m, 1H) , $2.90-2.99$ (m, 1H) , $3.09-3.15$ (m, 1H) , 3.06 (s, 3H) , $3.46-3.65$ (m, 1H) , $4.02-4.07$ (m, 1H) , $4.29-4.39$ (m, 1H) , $4.52-4.64$ (m, 1H) , $4.99-5.01$ (m, 2H) , $6.91-6.93$ (m, 2H) , $7.45-7.50$ (m, 1H) , $7.68-7.78$ (m, 2H) , $7.90-8.07$ (m, 2H) 。

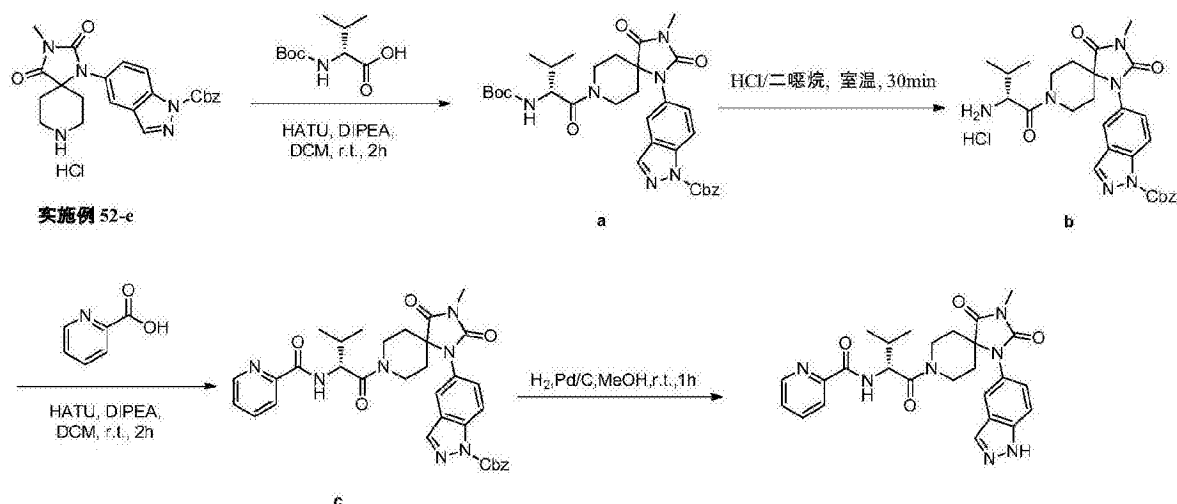
[2398] 实施例228:

[2399] (R)-N-(1-(1-(1H-吡唑-5-基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)吡啶-2-甲酰胺



[2401] 代表性反应式:

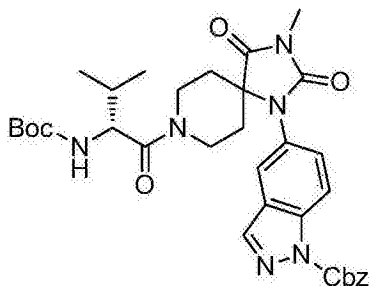
[2402]



[2403] 代表性的一般步骤：

[2404] (R)-5-(8-(2-(叔丁氧羰基氨基)-3-甲基丁酰基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-1-基)-1H-吡啶-1-甲酸苄酯

[2405]

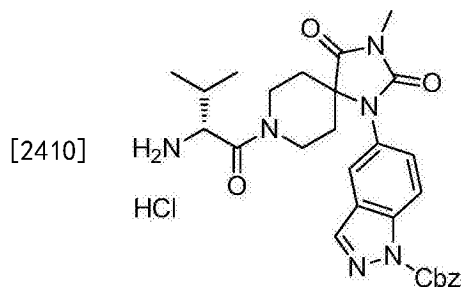


[2406] 向5-(3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-1-基)-1H-吡啶-1-甲酸苄酯盐酸盐（如在实施例52-e所述制备）(2.80g, 粗品) 在二氯甲烷(100mL) 中的混悬液中连续加入(R)-2-(叔丁氧羰基氨基)-3-甲基丁酸(1.54g, 7.10mmol)、1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓-3-氧化物六氟磷酸盐(HATU) (3.68g, 9.70mmol) 和N,N-二异丙基乙胺(2.09g, 16.16mmol)。将所得混合物在室温搅拌2小时, 然后将该反应用冰水淬灭。将该混合物用二氯甲烷(3×50mL) 萃取并将合并的有机层用无水硫酸钠干燥并减压浓缩。将残余物用硅胶柱色谱纯化, 用乙酸乙酯: 石油醚=1:1洗脱, 得到(R)-5-(8-(2-(叔丁氧羰基氨基)-3-甲基丁酰基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-1-基)-1H-吡啶-1-甲酸苄酯, 其为白色固体(2.20g, 54%)。

[2407] LCMS (ESI) : $m/z = 655.2 [M+Na]^+$ 。

[2408] ¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) : $\delta = 0.59-1.35$ (m, 15H) , $1.67-2.13$ (m, 5H) , 3.08 (s, 3H) , $3.34-3.46$ (m, 1H) , $3.80-3.88$ (m, 1H) , $4.09-4.14$ (m, 2H) , $4.69-4.51$ (m, 1H) , 5.55 (s, 2H) , $6.43-6.62$ (m, 1H) , $7.38-7.42$ (m, 4H) , $7.54-7.59$ (m, 2H) , $7.69-7.79$ (m, 1H) , $8.18-8.31$ (m, 2H) 。

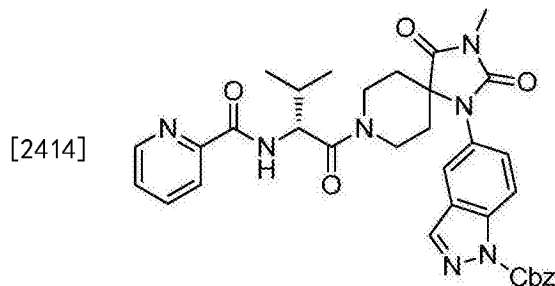
[2409] (R)-5-(8-(2-氨基-3-甲基丁酰基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-1-基)-1H-吡啶-1-甲酸苄酯盐酸盐



[2411] 将(R)-5-(8-(2-(叔丁氧羰基氨基)-3-甲基丁酰基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-1-基)-1H-吡唑-1-甲酸苄酯(2.20mg,3.48mmol)在氯化氢的二噁烷溶液(6.0M,10mL)中的溶液搅拌30分钟。将该沉淀物通过过滤收集并减压干燥,得到(R)-5-(8-(2-氨基-3-甲基丁酰基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-1-基)-1H-吡唑-1-甲酸苄酯盐酸盐,其为白色固体(2.00g,粗品),将其直接使用而无需任何进一步纯化。

[2412] LCMS (ESI) : $m/z = 533.2 [M+H]^+$

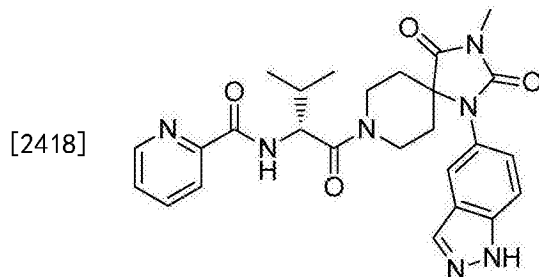
[2413] (R)-5-(3-甲基-8-(3-甲基-2-(吡啶-2-基甲酰胺基)丁酰基)-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-1-基)-1H-吡唑-1-甲酸苄酯



[2415] 向(R)-5-(8-(2-氨基-3-甲基丁酰基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-1-基)-1H-吡唑-1-甲酸苄酯盐酸盐(100mg,粗品)在二氯甲烷(10mL)中的混合物中连续加入吡啶-2-甲酸(23mg,0.19mmol)、1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓-3-氧化物六氟磷酸盐(HATU)(106g,0.28mmol)和N,N-二异丙基乙胺(61g,0.47mmol)。将所得混合物在室温搅拌2小时,然后将该反应用冰水淬灭。将该混合物用二氯甲烷(3×10mL)萃取并将合并的有机层用无水硫酸钠干燥并减压浓缩。将残余物用制备型-TLC纯化,使用二氯甲烷:甲醇=15:1洗脱,得到(R)-5-(3-甲基-8-(3-甲基-2-(吡啶-2-基甲酰胺基)丁酰基)-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-1-基)-1H-吡唑-1-甲酸苄酯,其为浓稠的油状物(100mg,83%)。

[2416] LCMS (ESI) : $m/z = 638.1 [M+H]^+$ 。

[2417] (R)-N-(1-(1-(1H-吡唑-5-基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)吡啶-2-甲酰胺



[2419] 将(R)-5-(3-甲基-8-(3-甲基-2-(吡啶-2-基甲酰胺基)丁酰基)-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-1-基)-1H-吡啶-1-甲酸苄酯(100mg,0.16mmol)和5%钯/炭(50mg)在甲醇(10mL)中的混合物在氢气氛下搅拌1小时。将该混合物过滤并将该滤饼用甲醇(5×10mL)洗涤。将滤液减压浓缩并将残余物用制备型-HPLC(梯度:95%水,5%乙腈,30-50min梯度至25%水,85%乙腈)纯化,得到(R)-N-(1-(1-(1H-吡啶-5-基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)吡啶-2-甲酰胺,其为白色固体(27.6mg,29%)。

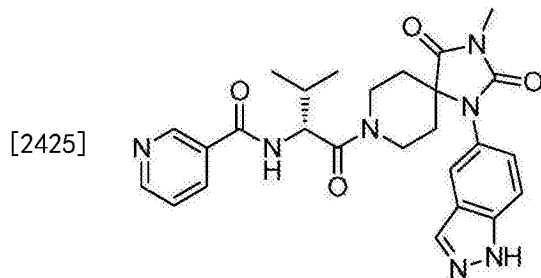
[2420] LCMS (ESI) : $m/z=504.2[M+H]^+$ 。

[2421] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) : $\delta=0.70-0.94$ (m, 6H) , $1.71-2.24$ (m, 5H) , 3.10 (s, 3H) , $3.47-3.53$ (m, 1H) , $3.90-3.98$ (m, 1H) , $4.13-4.25$ (m, 1H) , $4.39-4.51$ (m, 1H) , $4.80-4.82$ (m, 1H) , $7.12-7.28$ (m, 1H) , $7.45-8.15$ (m, 6H) , $8.45-8.62$ (m, 1H) 。

[2422] 以下8个化合物根据上述步骤合成:

[2423] 实施例229:

[2424] (R)-N-(1-(1-(1H-吡啶-5-基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)烟酰胺



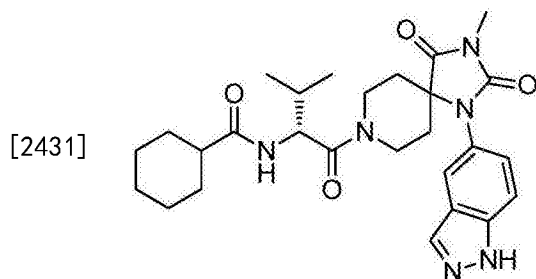
[2426] 59.8mg,产率:63%,白色固体。

[2427] LCMS (ESI) : $m/z=504.2[M+H]^+$ 。

[2428] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) : $\delta=0.63-1.02$ (m, 6H) , $1.06-1.22$ (m, 1H) , $1.92-2.28$ (m, 4H) , 3.11 (s, 3H) , $3.47-3.52$ (m, 1H) , $3.91-3.99$ (m, 1H) , $4.22-4.51$ (m, 2H) , $4.69-4.80$ (m, 1H) , $7.17-7.29$ (m, 1H) , $7.52-7.78$ (m, 3H) , $8.05-8.15$ (m, 2H) , $8.60-9.10$ (m, 3H) 。

[2429] 实施例230:

[2430] (R)-N-(1-(1-(1H-吡啶-5-基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)环己烷甲酰胺



[2432] 33.8mg,产率:36%,白色固体。

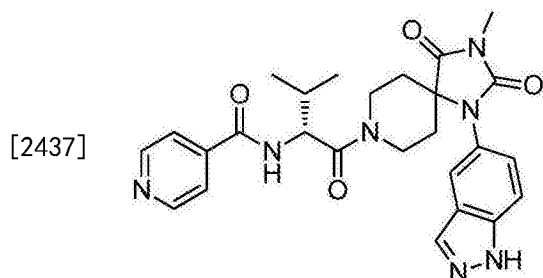
[2433] LCMS (ESI) : $m/z=509.2[M+H]^+$ 。

[2434] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) : $\delta=0.56-0.89$ (m, 6H) , $1.31-1.41$ (m, 7H) , $1.54-1.79$ (m, 5H) , $1.95-2.27$ (m, 4H) , 3.10 (s, 3H) , $3.43-3.54$ (m, 1H) , $3.86-3.92$ (m, 1H) , $4.08-4.53$ (m,

3H), 7.19-7.26 (m, 1H), 7.62-7.74 (m, 2H), 8.10-8.18 (m, 1H)。

[2435] 实施例231:

[2436] (R)-N-(1-(1-(1H-吡唑-5-基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)异烟酰胺



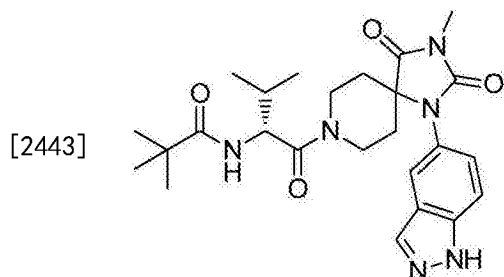
[2438] 29.8mg, 产率:31%, 黄色固体。

[2439] LCMS (ESI): $m/z = 504.2 [M+H]^+$ 。

[2440] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD): $\delta = 0.63-0.98$ (m, 6H), 1.72-2.24 (m, 5H), 3.11 (s, 3H), 3.46-3.53 (m, 1H), 3.91-3.97 (m, 1H), 4.22-4.52 (m, 2H), 4.71-4.77 (m, 1H), 7.18-7.29 (m, 1H), 7.53-8.14 (m, 5H), 8.66-8.82 (m, 2H)。

[2441] 实施例232:

[2442] (R)-N-(1-(1-(1H-吡唑-5-基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)新戊酰胺



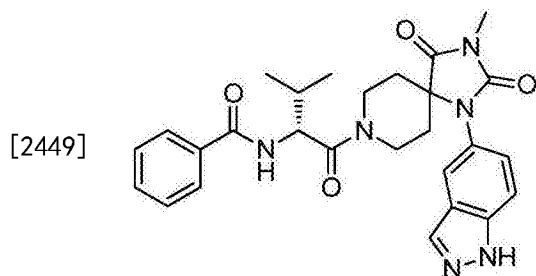
[2444] 33.8mg, 产率:35%, 白色固体。

[2445] LCMS (ESI): $m/z = 483.2 [M+H]^+$ 。

[2446] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD): $\delta = 0.57-0.75$ (m, 1H), 0.85-0.88 (m, 10H), 1.18-1.33 (m, 4H), 1.71-2.21 (m, 5H), 3.10 (s, 3H), 3.43-3.49 (m, 1H), 3.80-3.92 (m, 1H), 4.07-4.50 (m, 2H), 4.56-4.59 (m, 1H), 7.09-7.28 (m, 1H), 7.61-7.77 (m, 2H), 8.11-8.14 (m, 1H)。

[2447] 实施例233:

[2448] (R)-N-(1-(1-(1H-吡唑-5-基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)苯甲酰胺



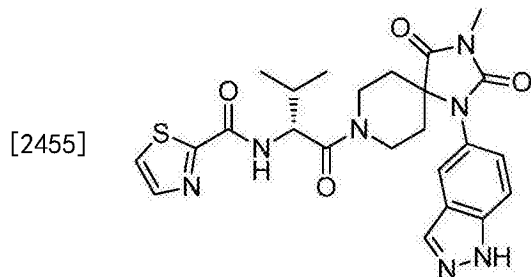
[2450] 63.6mg, 产率:67%, 白色固体。

[2451] LCMS (ESI) : $m/z = 503.2 [M+H]^+$ 。

[2452] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) : $\delta = 0.61-0.99$ (m, 6H) , $1.73-2.17$ (m, 5H) , 3.10 (s, 3H) , $3.46-3.52$ (m, 1H) , $3.90-3.97$ (m, 1H) , $4.22-4.53$ (m, 2H) , $4.72-4.74$ (m, 1H) , $7.13-7.81$ (m, 8H) , $8.03-8.15$ (m, 1H) 。

[2453] 实施例234:

[2454] (R) -N-(1-(1-(1H-吡唑-5-基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基) 噻唑-2-甲酰胺



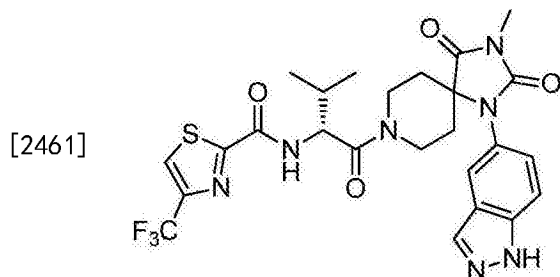
[2456] 31.5mg, 产率:35%, 白色固体。

[2457] LCMS (ESI) : $m/z = 510.2 [M+H]^+$ 。

[2458] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) : $\delta = 0.69-0.98$ (m, 6H) , $1.70-2.23$ (m, 5H) , 3.10 (s, 3H) , $3.46-3.53$ (m, 1H) , $3.91-3.98$ (m, 1H) , $4.12-4.24$ (m, 1H) , $4.39-4.51$ (m, 1H) , $4.73-4.78$ (m, 1H) , $7.14-7.29$ (m, 1H) , $7.49-7.51$ (m, 1H) , $7.64-7.67$ (m, 1H) , $7.76-7.81$ (m, 2H) , $7.86-7.96$ (m, 1H) , $8.06-8.15$ (m, 1H) 。

[2459] 实施例235:

[2460] (R) -N-(1-(1-(1H-吡唑-5-基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-4-(三氟甲基) 噻唑-2-甲酰胺



[2462] 30.5mg, 产率:34%, 白色固体。

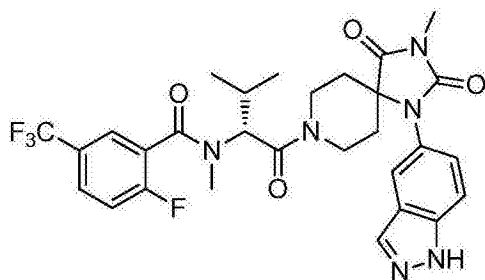
[2463] LCMS (ESI) : $m/z = 578.1 [M+H]^+$ 。

[2464] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) : $\delta = 0.69-0.98$ (m, 6H) , $1.72-2.10$ (m, 5H) , 3.10 (s, 3H) , $3.47-3.53$ (m, 1H) , $3.89-3.98$ (m, 1H) , $4.13-4.26$ (m, 1H) , $4.40-4.52$ (m, 1H) , $4.73-4.79$ (m, 1H) , $7.17-7.29$ (m, 1H) , $7.54-7.77$ (m, 2H) , $8.06-8.15$ (m, 1H) , $8.34-8.53$ (m, 2H) 。

[2465] 实施例236:

[2466] (R) -N-(1-(1-(1H-吡唑-5-基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-2-氟-N-甲基-5-(三氟甲基) 苯甲酰胺

[2467]



[2468] 66.1mg, 产率:67%, 白色固体。

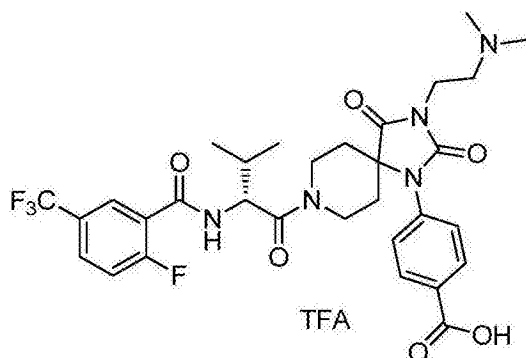
[2469] LCMS (ESI) :m/z=603.2 [M+H]⁺。

[2470] ¹H-NMR (400MHz, CD₃OD) :δ=0.57-0.95 (m, 6H) , 1.62-1.93 (m, 2H) , 2.05-2.40 (m, 3H) , 2.50 (s, 2H) , 2.80 (s, 1H) , 3.11 (s, 3H) , 3.49-3.55 (m, 1H) , 3.89-3.95 (m, 1H) , 4.30-4.55 (m, 2H) , 5.11-5.25 (m, 1H) , 6.96-8.15 (m, 7H) 。

[2471] 实施例237:

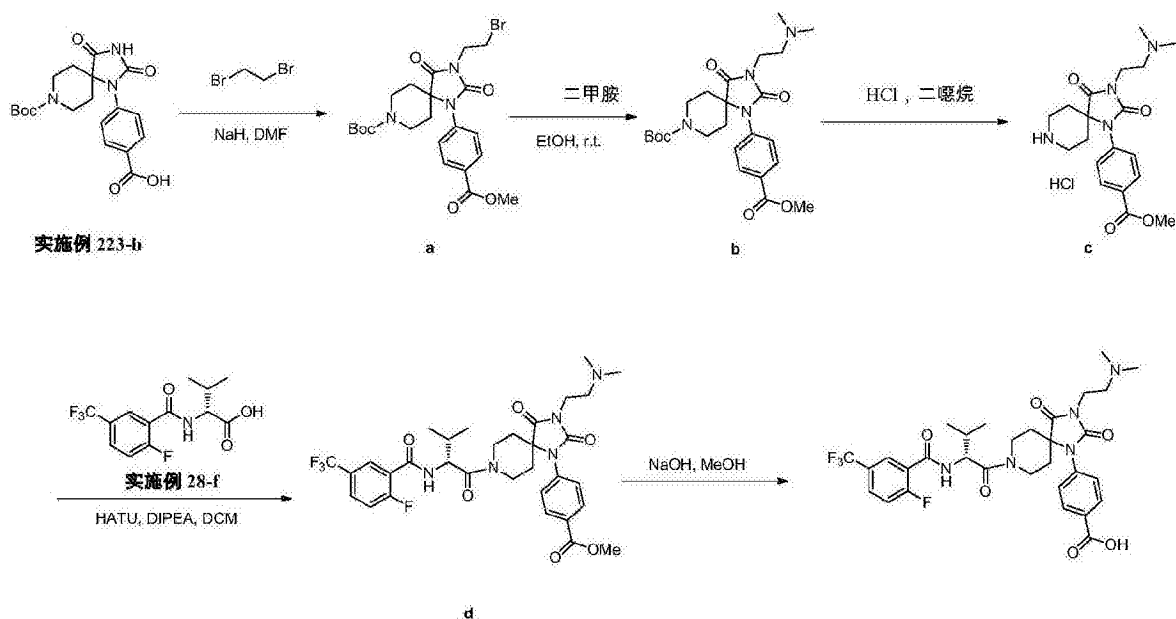
[2472] (R)-4-(3-(2-(二甲基氨基)乙基)-8-(2-(2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺基)-3-甲基丁酰基)-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-1-基)苯甲酸三氟乙酸盐

[2473]



[2474] 代表性反应式:

[2475]

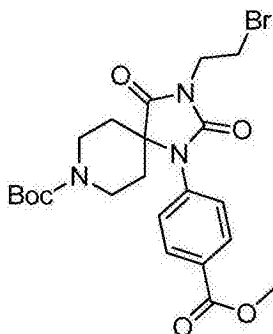


[2476] 代表性的一般步骤:

[2477] 3-(2-溴乙基)-1-(4-(甲氧基羰基)苯基)-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸

烷-8-甲酸叔丁酯

[2478]

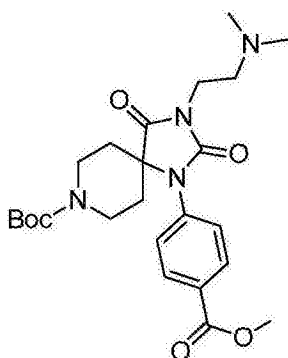


[2479] 在0℃,向1-(4-(甲氧基羰基)苯基)-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯(如在实施例223-b所述制备)(600mg,1.49mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(10mL)中的溶液中加入氢化钠(90mg,60%在油中,2.23mmol)。搅拌15分钟后,加入1,2-二溴乙烷(2800mg,14.88mmol)。将所得混合物搅拌过夜,然后将该反应用冰水(10mL)淬灭。将该混合物用乙酸乙酯(3×15mL)萃取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥并减压浓缩。将残余物用硅胶柱色谱纯化,用乙酸乙酯:石油醚=1:2洗脱,得到3-(2-溴乙基)-1-(4-(甲氧基羰基)苯基)-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯,其为白色固体(480mg,65%)。

[2480] LCMS (ESI) :m/z=510.1 [M+H]⁺。

[2481] 3-(2-(二甲基氨基)乙基)-1-(4-(甲氧基羰基)苯基)-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯

[2482]



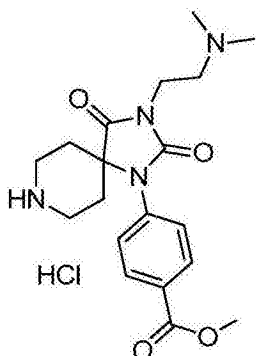
[2483] 向3-(2-溴乙基)-1-(4-(甲氧基羰基)苯基)-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯(480mg,0.94mmol)在乙醇(20mL)中的溶液中加入40%二甲基胺的水溶液(10mL)并将该反应搅拌过夜。将该溶剂减压除去并将残余物用硅胶柱色谱纯化,用二氯甲烷:甲醇=20:1洗脱,得到3-(2-(二甲基氨基)乙基)-1-(4-(甲氧基羰基)苯基)-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯,其为浓稠的油状物(310mg,67%)。

[2484] LCMS (ESI) :m/z=475.5 [M+H]⁺。

[2485] ¹H-NMR (400MHz,CDCl₃):δ=1.36 (s,9H),1.39-1.45 (m,2H),1.65-1.92 (m,4H),2.31 (s,6H),2.63-2.71 (m,2H),3.40-3.58 (m,2H),3.88 (s,3H),3.90-4.11 (m,2H),7.25-7.27 (m,2H),8.06-8.09 (m,2H)。

[2486] 4-(3-(2-(二甲基氨基)乙基)-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-1-基)苯甲酸甲酯盐酸盐

[2487]

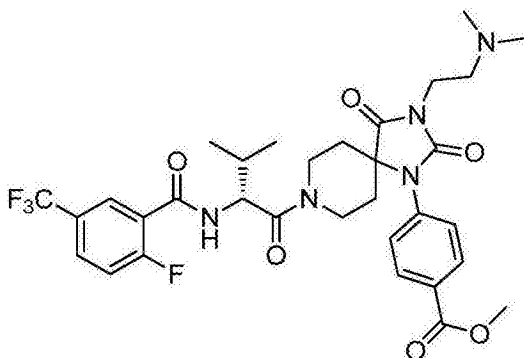


[2488] 将3-(2-(二甲基氨基)乙基)-1-(4-(甲氧基羰基)苯基)-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯(310mg,0.65mmol)在氯化氢的二噁烷溶液(6.0M,10mL)中的溶液搅拌30分钟。将该沉淀物通过过滤收集并减压干燥,得到4-(3-(2-(二甲基氨基)乙基)-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-1-基)苯甲酸甲酯盐酸盐,其为白色固体(300mg,粗品),将其直接使用而无需任何进一步纯化。

[2489] LCMS (ESI) :m/z=313.4[M+H]⁺。

[2490] (R)-4-(3-(2-(二甲基氨基)乙基)-8-(2-(2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺基)-3-甲基丁酰基)-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-1-基)苯甲酸甲酯

[2491]

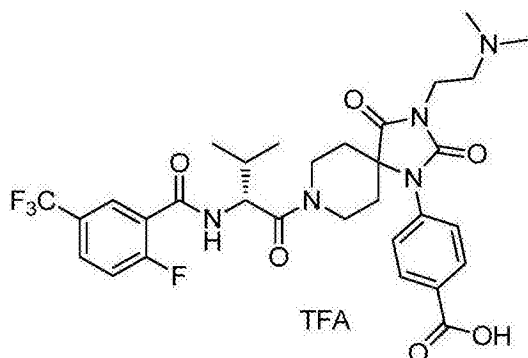


[2492] 向4-(3-(2-(二甲基氨基)乙基)-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-1-基)苯甲酸甲酯盐酸盐(300mg,粗品)在二氯甲烷(10mL)中的混合物中加入(R)-2-(2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺基)-3-甲基丁酸(如在实施例28-f所述制备)(201mg,0.65mmol)、1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓-3-氧化物六氟磷酸盐(HATU)(372mg,0.98mmol)和N,N-二异丙基乙胺(295mg,2.28mmol)。将所得混合物在室温搅拌2小时,然后将该反应用冰水(10mL)淬灭。将该混合物用乙酸乙酯(3×10mL)萃取并将合并的有机层用无水硫酸钠干燥并减压浓缩。将残余物用制备型-TLC纯化,用二氯甲烷:甲醇=10:1洗脱,得到(R)-4-(3-(2-(二甲基氨基)乙基)-8-(2-(2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺基)-3-甲基丁酰基)-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-1-基)苯甲酸甲酯,其为白色固体(390mg,93%)。

[2493] LCMS (ESI) :m/z=313.4[M+H]⁺。

[2494] (R)-4-(3-(2-(二甲基氨基)乙基)-8-(2-(2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺基)-3-甲基丁酰基)-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-1-基)苯甲酸三氟乙酸盐

[2495]



[2496] 向(R)-4-(3-(2-(二甲基氨基)乙基)-8-(2-(2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺基)-3-甲基丁酰基)-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-1-基)苯甲酸甲酯(390mg,0.59mmol)在甲醇(20mL)中的溶液中加入15%氢氧化钠水溶液(15mL)。将该反应加热回流5分钟,然后冷却至室温。将所得溶液的pH通过加入10%盐酸盐水溶液调节至5-6。将该溶剂减压除去。向该残余物中加入甲醇(50mL),将所得固体通过过滤除去。将该滤液减压浓缩并将残余物用制备型-HPLC纯化(梯度:95%水,5%乙腈,30-50min梯度至25%水,85%乙腈),得到(R)-4-(3-(2-(二甲基氨基)乙基)-8-(2-(2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺基)-3-甲基丁酰基)-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-1-基)苯甲酸三氟乙酸盐,其为白色固体(16.6mg,5%)。

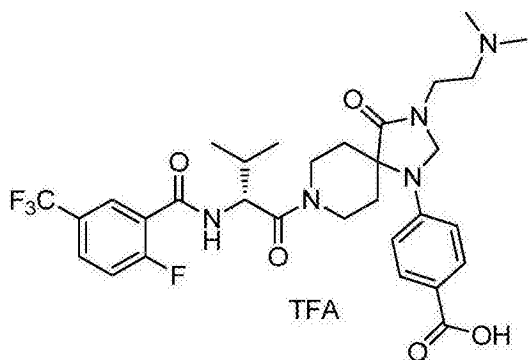
[2497] LCMS(ESI): $m/z=650.2[M+H]^+$ 。

[2498] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD): $\delta=0.79-1.03$ (m, 6H), $1.71-2.34$ (m, 5H), 3.04 (s, 6H), $3.47-3.54$ (m, 3H), $3.87-4.05$ (m, 3H), $4.20-4.37$ (m, 1H), $4.41-4.60$ (m, 1H), $4.82-4.86$ (m, 1H), $7.36-7.48$ (m, 3H), $7.85-8.10$ (m, 4H)。

[2499] 实施例238:

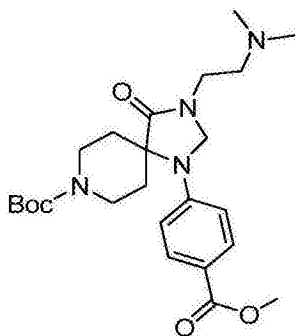
[2500] (R)-4-(3-(2-(二甲基氨基)乙基)-8-(2-(2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺基)-3-甲基丁酰基)-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-1-基)苯甲酸三氟乙酸盐

[2501]



[2502] 代表性反应式:

[2510]



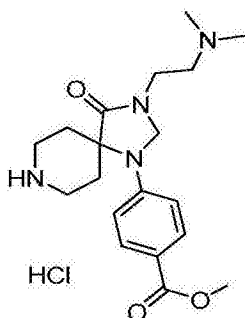
[2511] 向3-(2-溴乙基)-1-(4-(甲氧基羰基)苯基)-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯(540mg, 1.09mmol)在乙醇(20mL)中的溶液中加入40%二甲基胺水溶液(10mL)并将该反应搅拌过夜。将该溶剂减压除去并将残余物用硅胶柱色谱纯化,用二氯甲烷:甲醇=20:1洗脱,得到3-(2-(二甲基氨基)乙基)-1-(4-(甲氧基羰基)苯基)-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯,其为浓稠的油状物(340mg, 69%)。

[2512] LCMS (ESI) : $m/z = 460.0 [M+H]^+$ 。

[2513] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) : $\delta = 1.50$ (s, 9H), 1.56-1.61 (m, 2H), 2.23 (s, 6H), 2.48-2.52 (m, 2H), 2.64-2.75 (m, 2H), 2.49-3.52 (m, 4H), 3.85 (s, 3H), 3.96-4.20 (m, 2H), 4.69-4.79 (m, 2H), 6.59-6.62 (m, 2H), 7.82-7.85 (m, 2H)。

[2514] 4-(3-(2-(二甲基氨基)乙基)-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-1-基)苯甲酸甲酯盐酸盐

[2515]

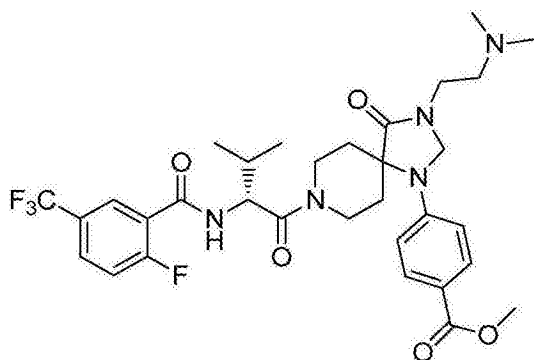


[2516] 将3-(2-(二甲基氨基)乙基)-1-(4-(甲氧基羰基)苯基)-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯(340mg, 0.74mmol)在氯化氢的二噁烷溶液(6.0M, 10mL)中的溶液搅拌30分钟。将该沉淀物通过过滤收集并减压干燥,得到4-(3-(2-(二甲基氨基)乙基)-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-1-基)苯甲酸甲酯盐酸盐,其为白色固体(300mg, 粗品),将其直接使用而无需任何进一步纯化。

[2517] LCMS (ESI) : $m/z = 396.4 [M+H]^+$ 。

[2518] (R)-4-(3-(2-(二甲基氨基)乙基)-8-(2-(2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺基)-3-甲基丁酰基)-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-1-基)苯甲酸甲酯

[2519]

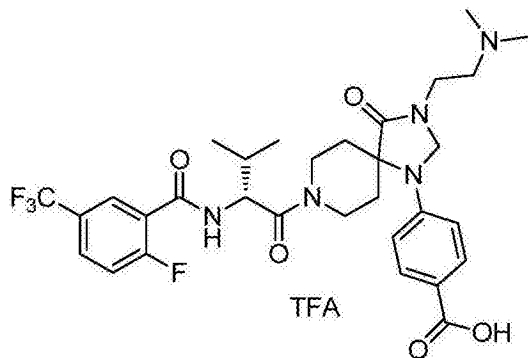


[2520] 向4-(3-(2-(二甲基氨基)乙基)-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-1-基)苯甲酸甲酯盐酸盐(300mg,粗品)在二氯甲烷(10mL)中的混悬液中加入(R)-2-(2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺基)-3-甲基丁酸(如在实施例28-f所述制备)(227mg,0.74mmol)、1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓-3-氧化物六氟磷酸盐(HATU)(421mg,1.11mmol)和N,N-二异丙基乙胺(333mg,2.58mmol)。将所得混合物在室温搅拌2小时,然后将该反应用冰水(10mL)淬灭。将该混合物用乙酸乙酯(3×10mL)萃取并将合并的有机层用无水硫酸钠干燥并减压浓缩。将残余物用制备型-TLC纯化,使用二氯甲烷:甲醇=10:1洗脱,得到(R)-4-(3-(2-(二甲基氨基)乙基)-8-(2-(2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺基)-3-甲基丁酰基)-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-1-基)苯甲酸甲酯,其为白色固体(280mg,60%)。

[2521] LCMS (ESI) :m/z=650.0 [M+H]⁺。

[2522] (R)-4-(3-(2-(二甲基氨基)乙基)-8-(2-(2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺基)-3-甲基丁酰基)-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-1-基)苯甲酸三氟乙酸盐

[2523]



[2524] 向(R)-4-(3-(2-(二甲基氨基)乙基)-8-(2-(2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺基)-3-甲基丁酰基)-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-1-基)苯甲酸甲酯(280mg,0.43mmol)在四氢呋喃(20mL)中的溶液中加入氢氧化锂水溶液(2mL,1.0M)。将该反应回流2天,然后冷却至室温。将所得溶液的pH通过加入10%盐酸水溶液调节至3-4。将该溶剂减压除去。向该残余物中加入甲醇(50mL),将所得固体通过过滤除去。将滤液减压浓缩并将残余物用制备型-HPLC纯化(梯度:95%水,5%乙腈,30-50min梯度至25%水,85%乙腈),得到(R)-4-(3-(2-(二甲基氨基)乙基)-8-(2-(2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺基)-3-甲基丁酰基)-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-1-基)苯甲酸三氟乙酸盐,其为白色固体(25.2mg,9%)。

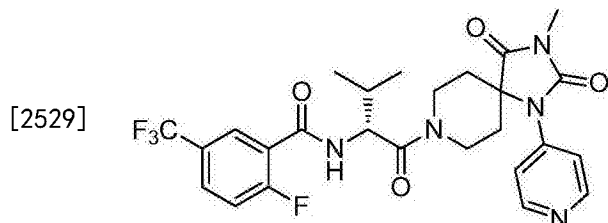
[2525] LCMS (ESI) :m/z=636.2 [M+H]⁺。

[2526] ¹H-NMR (400MHz, CD₃OD) :δ=0.91-1.19 (m, 6H), 1.71-2.06 (m, 2H), 2.18-2.35 (m,

1H), 2.79–3.04 (m, 2H), 3.32 (s, 6H), 3.37–3.47 (m, 4H), 3.89–4.12 (m, 3H), 4.31–4.60 (m, 2H), 4.96–5.09 (m, 2H), 6.77–6.91 (m, 2H), 7.38–7.52 (m, 1H), 7.71–8.04 (m, 4H)。

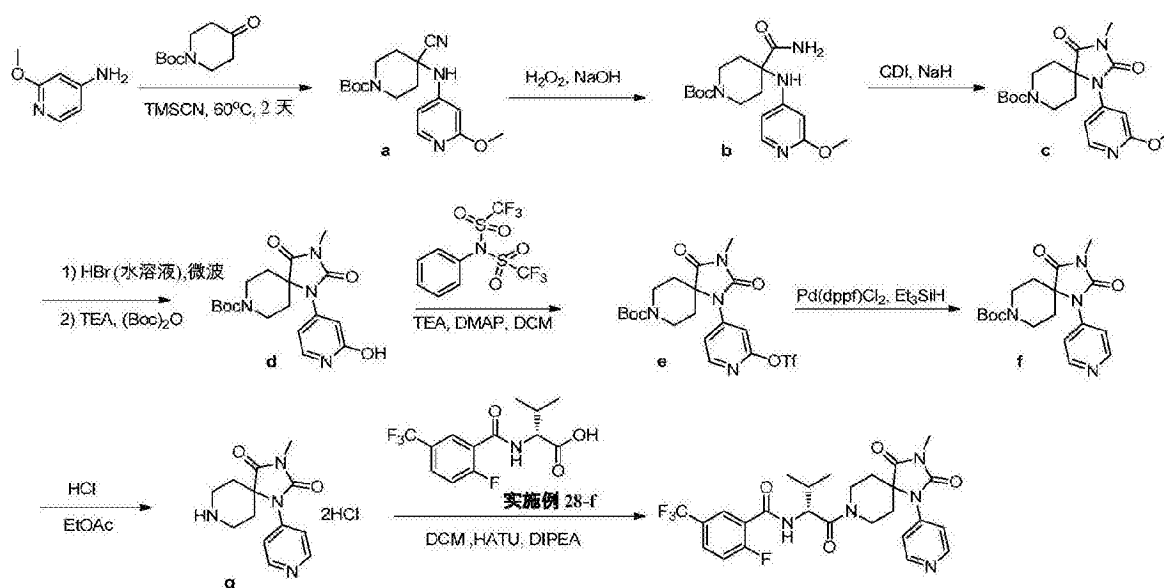
[2527] 实施例239:

[2528] (R)-2-氟-N-(3-甲基-1-(3-甲基-2,4-二氧代-1-(吡啶-4-基)-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-1-氧代丁-2-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺



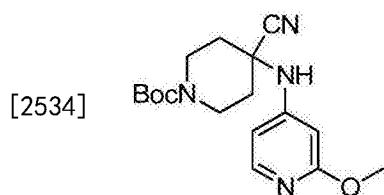
[2530] 代表性反应式:

[2531]



[2532] 代表性的一般步骤:

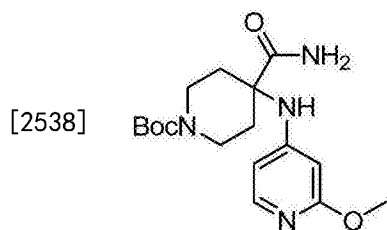
[2533] 4-氰基-4-(2-甲氧基吡啶-4-基氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯



[2535] 向2-甲氧基吡啶-4-胺(15g, 12mmol)在乙酸(50mL)中的溶液中加入4-氧代哌啶-1-甲酸叔丁酯(26.6g, 13mmol)。将所得混合物冷却至0℃并加入三甲基氰基硅烷(17.8g, 18mmol)。将该溶液在室温搅拌过夜。加入饱和氯化铵水溶液(50mL)。将该混合物用乙酸乙酯(3×50mL)萃取并将合并的有机层用无水硫酸钠干燥并减压浓缩。将残余物用硅胶柱色谱纯化,用二氯甲烷:石油醚=1:1洗脱,得到4-氰基-4-(2-甲氧基吡啶-4-基氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯,其为白色固体(15g, 37%)。

[2536] LCMS (ESI) :m/z=333.1 [M+H]⁺。

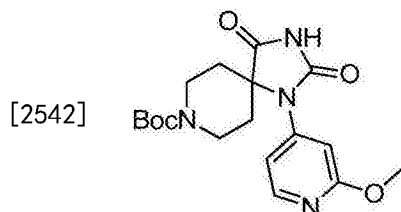
[2537] 4-氨基甲酰基-4-(2-甲氧基吡啶-4-基氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯



[2539] 向4-氰基-4-(2-甲氧基吡啶-4-基氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(2g, 6.0mmol)在甲醇中的混悬液中加入氢氧化钠(0.48g, 12mmol)。向所得混合物滴加过氧化氢(30%, 20mL), 持续30分钟。在室温再搅拌1小时后, 将该反应通过加入冰水(20mL)淬灭。将该混合物用乙酸乙酯(3×20mL)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤并用无水硫酸钠干燥。将残余物用硅胶柱色谱纯化, 用二氯甲烷: 甲醇=5:1洗脱, 得到4-氨基甲酰基-4-(2-甲氧基吡啶-4-基氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯, 其为黄色固体(1.9g, 90%)。

[2540] LCMS (ESI) : $m/z = 351.2 [M+H]^+$ 。

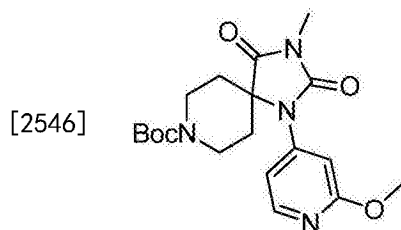
[2541] 1-(2-甲氧基吡啶-4-基)-2,4-二氧化-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯



[2543] 向4-氨基甲酰基-4-(2-甲氧基吡啶-4-基氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.9g, 5.4mmol)在碳酸二甲酯(20mL)中的溶液中加入1,1'-羰基二咪唑(2.6g, 16mmol)和氢化钠(0.4g, 11mmol)。将所得混合物在50℃加热3小时, 然后将该反应通过加入冰水(10mL)淬灭。将所得混合物用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤并用无水硫酸钠干燥。将该溶剂减压除去, 得到1-(2-甲氧基吡啶-4-基)-2,4-二氧化-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯, 其为白色固体(2g, 粗品), 将其直接使用而无需任何进一步纯化。

[2544] LCMS (ESI) : $m/z = 377.1 [M+H]^+$ 。

[2545] 1-(2-甲氧基吡啶-4-基)-3-甲基-2,4-二氧化-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯

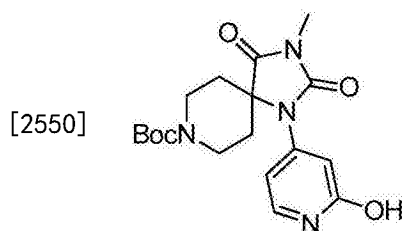


[2547] 在0℃, 向1-(2-甲氧基吡啶-4-基)-2,4-二氧化-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯(2g, 粗品)在N,N-二甲基甲酰胺(30mL)中的溶液中加入氢化钠(0.426g, 60%在油中, 10.4mmol)。搅拌15分钟后, 加入碘甲烷(1130mg, 7.98mmol)。将所得混合物在室温搅拌15分钟并将该反应用冰水(10mL)淬灭。将该混合物用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥并减压浓缩。将残余物用硅胶柱色谱纯化, 用二氯甲烷: 甲醇=50:1洗脱, 得到1-(2-甲氧基吡啶-4-基)-3-甲基-2,4-二氧化-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲

酸叔丁酯,其为黄色固体(2g,94%,经两步)。

[2548] LCMS (ESI) : $m/z=391.1$ $[M+H]^+$ 。

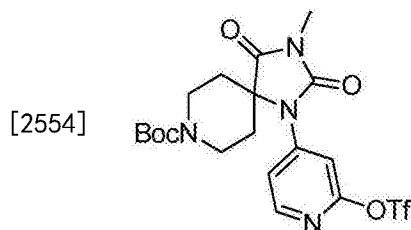
[2549] 1-(2-羟基吡啶-4-基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯



[2551] 将1-(2-甲氧基吡啶-4-基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯的溶液(2g,5mmol)在130℃微波反应器中加热30分钟。将该溶剂减压除去。将残余物溶于四氢呋喃(20mL)。向所得混合物加入氢氧化钠水溶液(2.0M,5.1mL,10mmol)和二碳酸二叔丁酯(1.3g,6mmol)。将所得混合物搅拌1小时,然后将其倾倒入冰水(10mL)。将所得混合物用乙酸乙酯(3×20mL)萃取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥并减压浓缩。将残余物用硅胶柱色谱纯化,用乙酸乙酯:石油醚=4:1洗脱,得到1-(2-羟基吡啶-4-基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯,其为白色固体(250mg,13%)。

[2552] LCMS (ESI) : $m/z=377.1$ $[M+H]^+$ 。

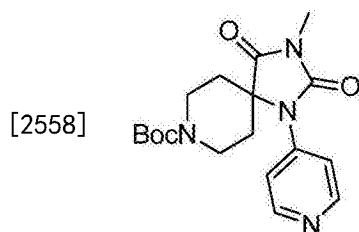
[2553] 3-甲基-2,4-二氧代-1-(2-(三氟甲基磺酰基氧基)吡啶-4-基)-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯



[2555] 在室温,向1-(2-羟基吡啶-4-基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯(200mg,0.53mmol)在二氯甲烷(5mL)中的溶液中加入1,1,1-三氟-N-苯基-N-(三氟甲基磺酰基)甲磺酰胺(228mg,0.64mmol)、三乙胺(107mg,1.0mmol)和N,N-二甲氨基吡啶-4-胺(65mg,0.53mmol)。将所得混合物搅拌3小时,然后将其用二氯甲烷(20mL)稀释。将该混合物用盐水(20mL)洗涤并用无水硫酸钠干燥。将残余物用硅胶柱色谱纯化,用乙酸乙酯:石油醚=3:2洗脱,得到3-甲基-2,4-二氧代-1-(2-(三氟甲基磺酰基氧基)吡啶-4-基)-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯(250mg,92%),其为白色固体。

[2556] LCMS (ESI) : $m/z=509.1$ $[M+H]^+$ 。

[2557] 3-甲基-2,4-二氧代-1-(吡啶-4-基)-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯

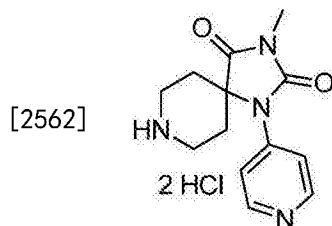


[2559] 向3-甲基-2,4-二氧代-1-(2-(三氟甲基磺酰基氧基)吡啶-4-基)-1,3,8-三氮杂

螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯(250mg, 0.49mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(30mL)中的溶液中加入三乙基硅烷(114mg, 0.98mmol)和1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁二氯化钯(II)二氯甲烷复合物(201mg, 0.24mmol)。将所得混合物在氮气氛下搅拌3小时。将该反应通过加入冰水(20mL)淬灭并用乙酸乙酯(3×20mL)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥并减压浓缩。将残余物用硅胶柱色谱纯化,用乙酸乙酯洗脱,得到3-甲基-2,4-二氧代-1-(吡啶-4-基)-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯(155mg, 87%),其为白色固体。

[2560] LCMS (ESI) :m/z=361.2 [M+H]⁺。

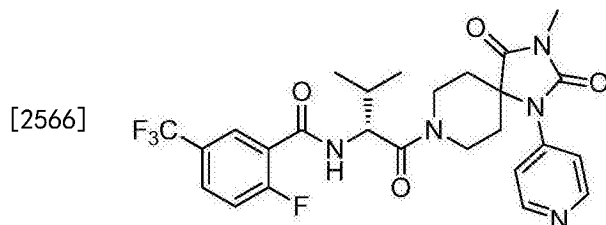
[2561] 3-甲基-1-(吡啶-4-基)-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-2,4-二酮盐酸盐



[2563] 将3-甲基-2,4-二氧代-1-(吡啶-4-基)-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯(155mg, 0.43mmol)在氯化氢的二噁烷溶液(6.0M, 20mL)中的溶液搅拌30分钟。将该沉淀物通过过滤收集并减压干燥,得到3-甲基-1-(吡啶-4-基)-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-2,4-二酮盐酸盐,其为白色固体(142mg, 100%)。

[2564] LCMS (ESI) :m/z=261.1 [M+H]⁺。

[2565] (R)-2-氟-N-(3-甲基-1-(3-甲基-2,4-二氧代-1-(吡啶-4-基)-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-1-氧代丁-2-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺



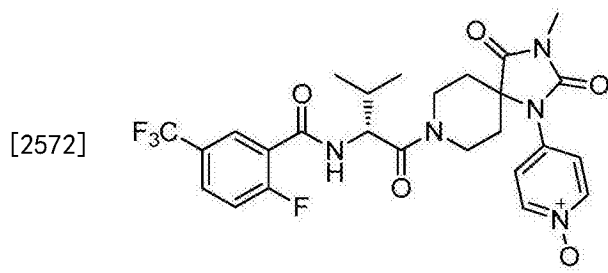
[2567] 向3-甲基-1-(吡啶-4-基)-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-2,4-二酮盐酸盐(150mg, 0.45mmol)在二氯甲烷(5mL)中的混合物中连续加入(R)-2-(2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺基)-3-甲基丁酸(如在实施例28-f所述制备)(240mg, 0.32mmol)、(1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓-3-氧化物六氟磷酸盐(HATU)(443mg, 1.17mmol)和N,N-二异丙基乙胺(252mg, 1.95mmol)。将所得混合物在室温搅拌2小时,然后将该反应通过加入冰水(5mL)淬灭。将该混合物用乙酸乙酯(3×10mL)萃取并将合并的有机层用无水硫酸钠干燥并减压浓缩。将残余物用制备型-HPLC(乙腈和水,乙腈从5%至80%)纯化,得到(R)-2-氟-N-(3-甲基-1-(3-甲基-2,4-二氧代-1-(吡啶-4-基)-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-1-氧代丁-2-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺,其为白色固体(110mg, 26%)。

[2568] LCMS (ESI) :m/z=550.1 [M+H]⁺。

[2569] ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) :δ=1.09 (m, 6H), 1.97 (m, 2H), 2.35 (m, 2H), 2.98 (m, 1H), 3.23 (s, 3H), 3.53 (t, J=12.0Hz, 1H), 4.08 (t, J=12.9Hz, 1H), 4.29 (m, 1H), 4.83 (m, 2H), 7.34 (m, 2H), 7.86 (m, 1H), 8.27 (m, 2H), 8.68 (m, 2H), 10.84 (s, 1H)。

[2570] 实施例240:

[2571] (R)-4-(8-(2-(2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺基)-3-甲基丁酰基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-1-基)吡啶1-氧化物



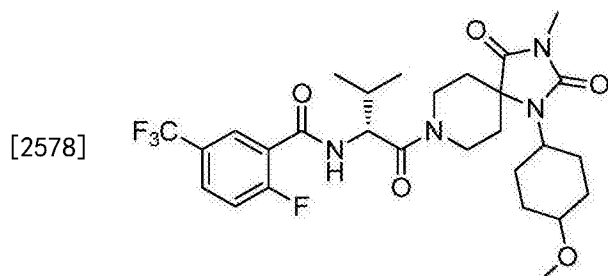
[2573] 向(R)-2-氟-N-(3-甲基-1-(3-甲基-2,4-二氧代-1-(吡啶-4-基)-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-1-氧代丁-2-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺(如在实施例239所述制备)(83mg, 0.15mmol)在氯仿(5mL)中的溶液中加入间氯过氧苯甲酸(53mg, 0.3mmol)。将所得混合物搅拌过夜。将该溶剂减压除去并将残余物用制备型-HPLC纯化(乙腈和水, 乙腈从5%到80%), 得到(R)-4-(8-(2-(2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺基)-3-甲基丁酰基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-1-基)吡啶1-氧化物, 其为白色固体(70mg, 82%)。

[2574] LCMS (ESI) : $m/z = 566.1 [M+H]^+$ 。

[2575] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) : $\delta = 1.07-1.10$ (m, 6H), $1.89-2.26$ (m, 4H), 2.67 (s, 1H), 3.19 (s, 3H), 3.51 (t, $J = 12.5\text{Hz}$, 1H), $4.06-4.20$ (m, 2H), $4.75-4.88$ (m, 2H), $7.29-7.52$ (m, 3H), 7.82 (s, 2H), $8.29-8.40$ (m, 3H)。

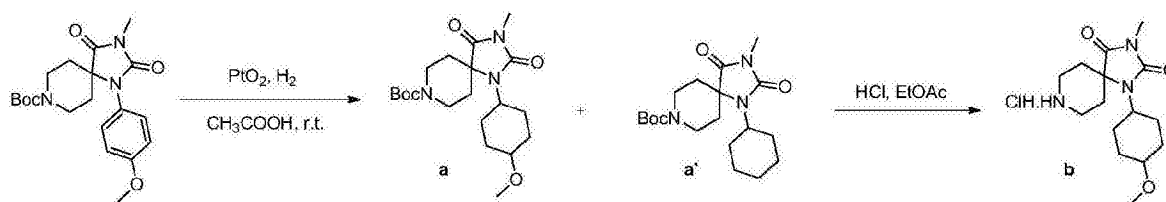
[2576] 实施例241:

[2577] (R)-2-氟-N-(1-(1-(4-甲氧基环己基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺

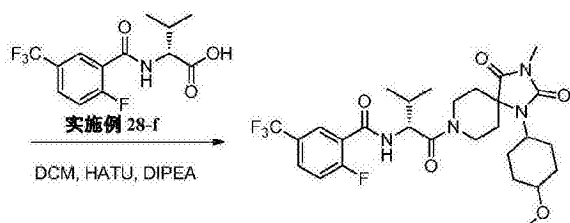


[2579] 代表性反应式:

[2580]



实施例 168-d

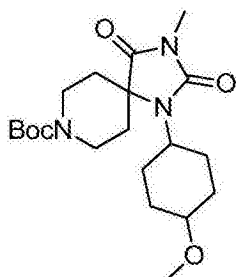


实施例 28-f

[2581] 代表性的一般步骤:

[2582] 1-(4-甲氧基环己基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯

[2583]

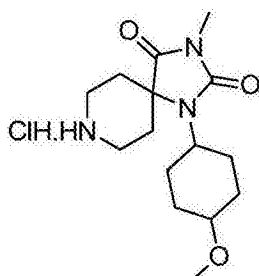


[2584] 向1-(4-甲氧基苯基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯(如在实施例168-d所述制备)(1.2g, 3.08mmol)在乙酸(15mL)中的溶液中加入二氧化铂(50mg, 催化量)。将该混合物在氢气氛下搅拌4小时。将该催化剂通过过滤除去并将滤液减压浓缩。将残余物用硅胶柱色谱纯化,用石油醚:乙酸乙酯5:1洗脱,得到1-(4-甲氧基环己基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯,其为白色固体(250mg, 20%)和1-环己基-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯(150mg, 12%),其为白色固体。

[2585] LCMS (ESI) :m/z=396.1 (实施例241-a) 和366.1 (实施例241-a') [M+H]⁺。

[2586] 1-(4-甲氧基环己基)-3-甲基-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-2,4-二酮盐酸盐

[2587]

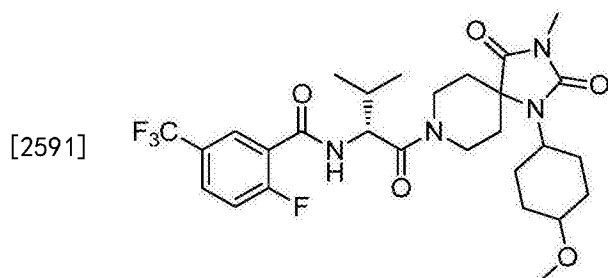


[2588] 将1-(4-甲氧基环己基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯(250mg, 0.63mmol)在氯化氢的二噁烷溶液(6.0M, 20mL)中的溶液搅拌30分钟。将该沉淀物通过过滤收集并减压干燥,得到1-(4-甲氧基环己基)-3-甲基-1,3,8-三氮杂螺

[4.5]癸-2,4-二酮盐酸盐,其为白色固体(170mg,85%)。

[2589] LCMS (ESI) : $m/z=296.1$ $[M+H]^+$ 。

[2590] (R)-2-氟-N-(1-(1-(4-甲氧基环己基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺



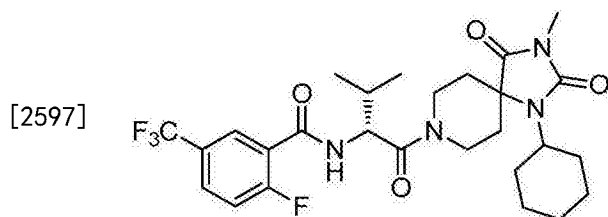
[2592] 向1-(4-甲氧基环己基)-3-甲基-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-2,4-二酮盐酸盐(70mg,0.17mmol)在二氯甲烷(5mL)中的混合物中连续加入(R)-2-(2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺基)-3-甲基-丁酸(如在实施例28-f所述制备)(57mg,0.19mmol)、(1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓-3-氧化物六氟磷酸盐(HATU)(96mg,0.25mmol)和N,N-二异丙基乙胺(150mg,1.164mmol)。将所得混合物在室温搅拌2小时,然后将该反应通过加入冰水(5mL)淬灭。将该混合物用乙酸乙酯(3×10mL)萃取并将合并的有机层用无水硫酸钠干燥并减压浓缩。将残余物用制备型-TLC纯化,使用二氯甲烷:甲醇=15:1洗脱,得到(R)-2-氟-N-(1-(1-(4-甲氧基环己基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺(14.6mg,15%),其为白色固体。

[2593] LCMS (ESI) : $m/z=585.2$ $[M+H]^+$ 。

[2594] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) : $\delta=1.050-1.111$ (m, 6H), $1.307-1.439$ (m, 5H), $1.713-2.292$ (m, 6H), $2.292-2.680$ (m, 3H), 2.952 (s, 3H), $3.069-3.204$ (m, 1H), $3.321-3.33$ (m, 3H), $3.368-3.502$ (m, 2H), $3.840-4.016$ (m, 1H), $4.211-4.02$ (m, 1H), $4.518-4.658$ (m, 1H), $7.422-7.535$ (m, 1H), $7.861-7.943$ (m, 1H), $8.006-8.132$ (m, 1H)。

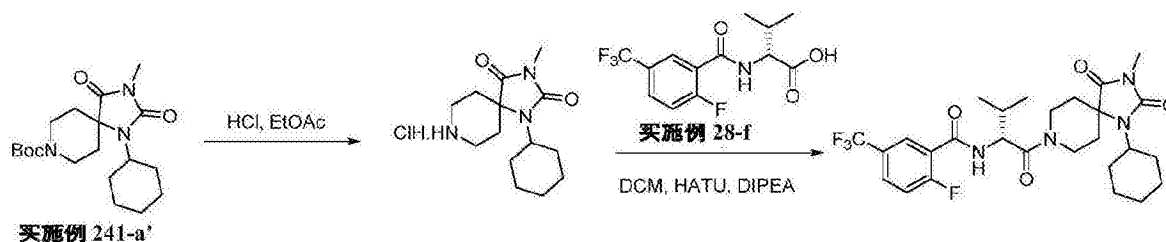
[2595] 实施例242:

[2596] (R)-N-(1-(1-环己基-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺



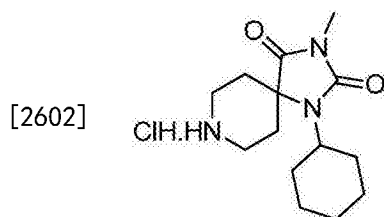
[2598] 代表性反应式:

[2599]



[2600] 代表性的一般步骤:

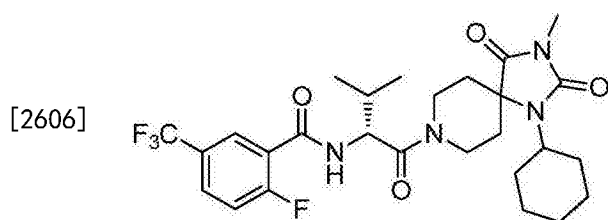
[2601] 1-环己基-3-甲基-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-2,4-二酮盐酸盐



[2603] 将1-环己基-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯(如在实施例241所述制备)(150mg,0.41mmol)在氯化氢的二噁烷溶液(6.0M,20mL)中的溶液搅拌30分钟。将该沉淀物通过过滤收集并减压干燥,得到1-环己基-3-甲基-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-2,4-二酮盐酸盐(90mg,73%),其为白色固体。

[2604] LCMS (ESI): $m/z = 266.1 [M+H]^+$ 。

[2605] (R)-N-(1-(1-环己基-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺



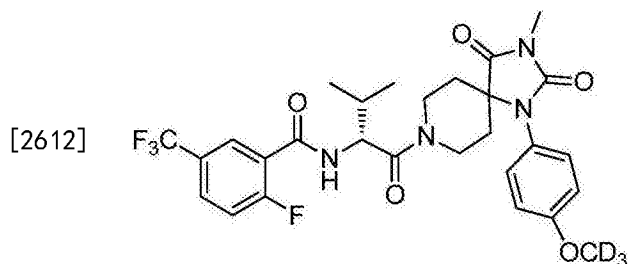
[2607] 向1-环己基-3-甲基-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-2,4-二酮盐酸盐(90mg,0.29mmol)在二氯甲烷(5mL)中的混合物中连续加入(R)-2-(2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺基)-3-甲基丁酸(如在实施例28-f所述制备)(98mg,0.32mmol)、(1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓-3-氧化物六氟磷酸盐(HATU)(165mg,0.43mmol)和N,N-二异丙基乙胺(110mg,0.89mmol)。将所得混合物在室温搅拌2小时,然后将该反应通过加入冰水(5mL)淬灭。将该混合物用乙酸乙酯(3×10mL)萃取并将合并的有机层用无水硫酸钠干燥并减压浓缩。将残余物用制备型-TLC纯化,使用二氯甲烷:甲醇=15:1洗脱,得到(R)-N-(1-(1-环己基-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺,其为白色固体(34.3mg,21%)。

[2608] LCMS (ESI): $m/z = 555.2 [M+H]^+$ 。

[2609] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): $\delta = 1.035-1.121$ (m, 6H), $1.225-1.279$ (m, 3H), $1.514-1.893$ (m, 8H), $2.159-2.287$ (m, 4H), $2.675-2.902$ (m, 1H), 3.013 (s, 3H), $3.384-3.534$ (m, 1H), $4.003-4.051$ (m, 2H), $4.658-4.688$ (m, 1H), $4.929-5.192$ (m, 1H), $7.285-7.350$ (m, 1H), $7.482-7.509$ (m, 1H), $7.785-7.803$ (m, 1H), $8.389-8.406$ (m, 1H)。

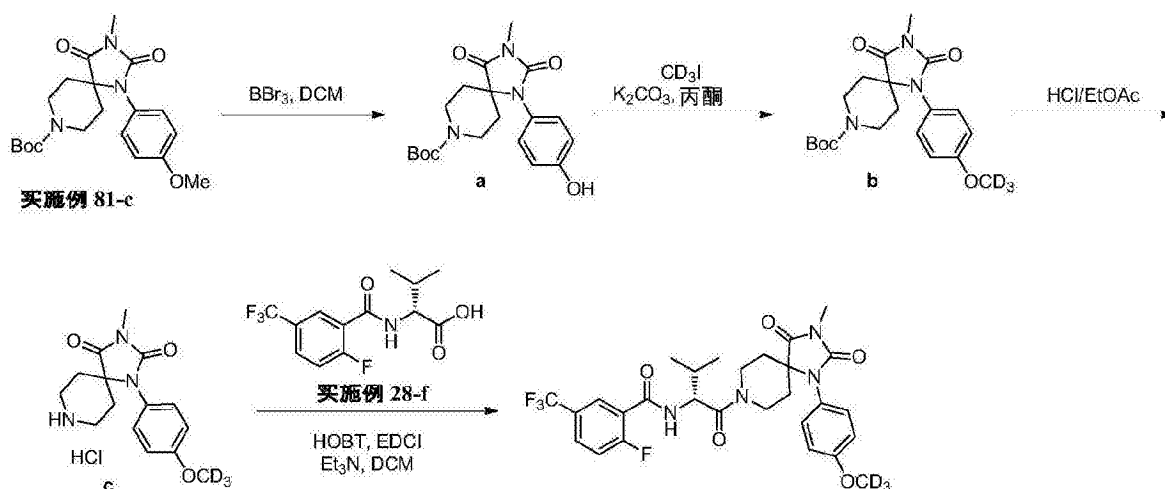
[2610] 实施例243:

[2611] (R)-N-(3-甲基-1-(3-甲基-2,4-二氧代-1-(4-甲氧基-d³-苯基)-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-1-氧代丁-2-基)-3-(三氟甲基)-5-氟苯甲酰胺



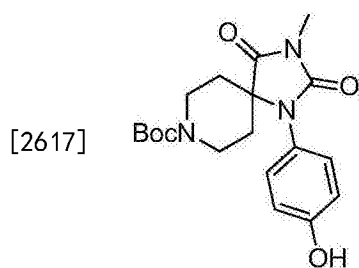
[2613] 代表性反应式:

[2614]



[2615] 代表性的一般步骤:

[2616] 1-(4-羟基苯基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯

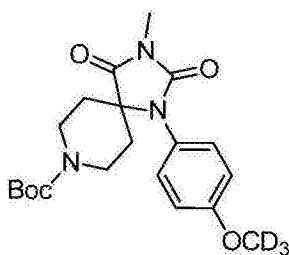


[2618] 在0℃,向1-(4-甲氧基苯基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯(如在实施例81-c所述制备)(0.6g,1.54mmol)在无水二氯甲烷(30mL)中的溶液中滴加三溴化硼(3mL,1.0M在二氯甲烷中)。然后将该溶液在室温搅拌12小时,然后将该反应用水淬灭。将水层用二氯甲烷(30mL)萃取,将合并的有机层用无水硫酸钠干燥并减压浓缩,得到1-(4-羟基苯基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯,其为黄色固体(390mg,65%)。

[2619] LCMS(ESI):m/z=376.2[M+H]⁺。

[2620] 1-(4-甲氧基-d³-苯基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯

[2621]

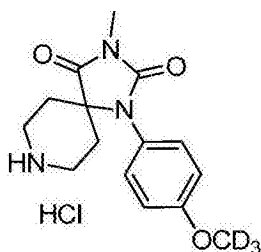


[2622] 向1-(4-羟基苯基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯(0.375g,1mmol)在丙酮(30mL)中的溶液中加入碳酸钾(0.278g,2mmol)和碘甲烷-d³(0.29g,2mmol),然后将所得混合物在60℃搅拌6小时。然后将该混合物减压浓缩并将残余物用硅胶柱色谱纯化,用乙酸乙酯:石油醚=1:2洗脱,得到1-(4-甲氧基-d³-苯基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯,其为白色固体(210mg,54%)。

[2623] LCMS (ESI) :m/z=393.2[M+H]⁺。

[2624] 3-甲基-1-(4-甲氧基-d³-苯基)-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-2,4-二酮盐酸盐

[2625]

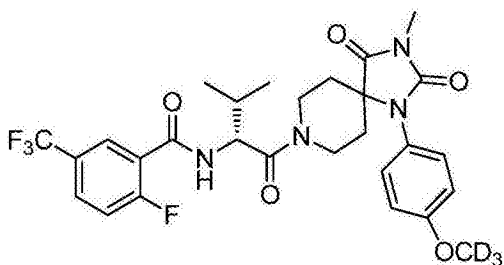


[2626] 将氯化氢气体鼓入1-(4-甲氧基-d³-苯基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯(0.21g,0.54mmol)在乙酸乙酯(10mL)中的搅拌溶液中,持续0.5小时。然后将该混合物减压浓缩,得到3-甲基-1-(4-甲氧基-d³-苯基)-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-2,4-二酮盐酸盐,其为白色固体(0.17g,100%)。

[2627] LCMS (ESI) :m/z=293.2[M+H]⁺。

[2628] (R)-N-(3-甲基-1-(3-甲基-2,4-二氧代-1-(4-甲氧基-d³-苯基)-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-1-氧代丁-2-基)-3-(三氟甲基)-5-氟苯甲酰胺

[2629]



[2630] 向3-甲基-1-(4-甲氧基-d³-苯基)-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-2,4-二酮盐酸盐(0.17g,0.53mmol)、(R)-2-(2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺基)-3-甲基丁酸(0.196g,0.64mmol)(如在实施例28-f所述制备)和三乙胺(0.16g,1.6mmol)在二氯甲烷(20mL)中的溶液中加入1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐(EDCI)(0.153g,0.8mmol)和1-羟基苯并三唑(HOBT)(0.108g,0.8mmol),然后将所得混合物在室温搅拌4小时,然后将该反应用水(20mL)淬灭。将水层用乙酸乙酯(3×20mL)萃取,将合并的有机层用无水硫酸钠干燥并减压浓缩。将残余物用硅胶柱色谱纯化,用二氯甲烷:甲醇=70:1洗脱,得到(R)-N-(3-甲基-1-(3-甲基-2,4-二氧代-1-(4-甲氧基-d³-苯基)-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-1-氧

代丁-2-基)-3-(三氟甲基)-5-氟苯甲酰胺,其为白色固体(0.1g,33%)。

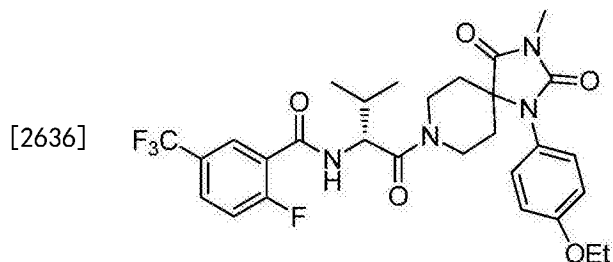
[2631] LCMS (ESI) : $m/z=582.2$ $[M+H]^+$ 。

[2632] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) : $\delta=8.05-7.85$ (m, 2H) , 7.44 (dd, $J=20.0, 11.1\text{Hz}$, 1H) , 7.22 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H) , 7.13 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H) , 7.04 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H) , 6.91 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H) , 4.85 (s, 1H) , 4.45 (dd, $J=35.0, 13.1\text{Hz}$, 1H) , 4.23 (dd, $J=30.7, 14.0\text{Hz}$, 1H) , 3.95 (t, $J=13.1\text{Hz}$, 1H) , 3.49 (dd, $J=14.4, 11.6\text{Hz}$, 1H) , 3.08 (s, 3H) , $2.22-1.99$ (m, 3H) , $1.96-1.81$ (m, 1H) , 1.71 (td, $J=13.1, 4.8\text{Hz}$, 1H) , $1.05-0.73$ (m, 6H) 。

[2633] 以下化合物根据上述步骤进行合成:

[2634] 实施例244:

[2635] (R)-N-(3-甲基-1-(3-甲基-2,4-二氧代-1-(4-乙氧基苯基)-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-1-氧代丁-2-基)-3-(三氟甲基)-5-氟苯甲酰胺



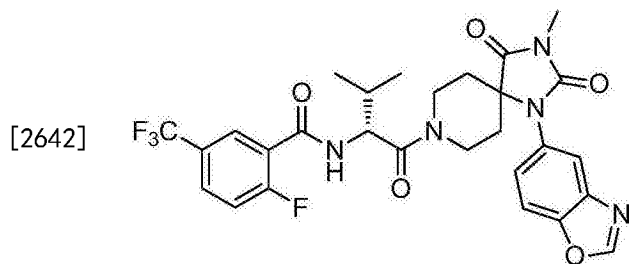
[2637] 17mg, 23% 产率, 白色固体。

[2638] LCMS (ESI) : $m/z=593.2$ $[M+H]^+$ 。

[2639] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) : $\delta=8.02-7.90$ (m, 2H) , $7.47-7.37$ (m, 1H) , 7.20 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H) , 7.11 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H) , 7.03 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H) , 6.89 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H) , 4.49 (d, $J=13.4\text{Hz}$, 1H) , 4.27 (d, $J=13.9\text{Hz}$, 1H) , 4.12 (d, $J=7.1\text{Hz}$, 2H) , $4.10-3.90$ (m, 3H) , 3.49 (t, $J=12.8\text{Hz}$, 1H) , 3.08 (s, 3H) , $2.25-2.05$ (m, 2H) , 1.94 (m, 1H) , 1.71 (m, 1H) , $1.44-1.30$ (m, 4H) , 1.27 (dd, $J=16.9, 9.8\text{Hz}$, 3H) , $1.07-0.76$ (m, 7H) 。

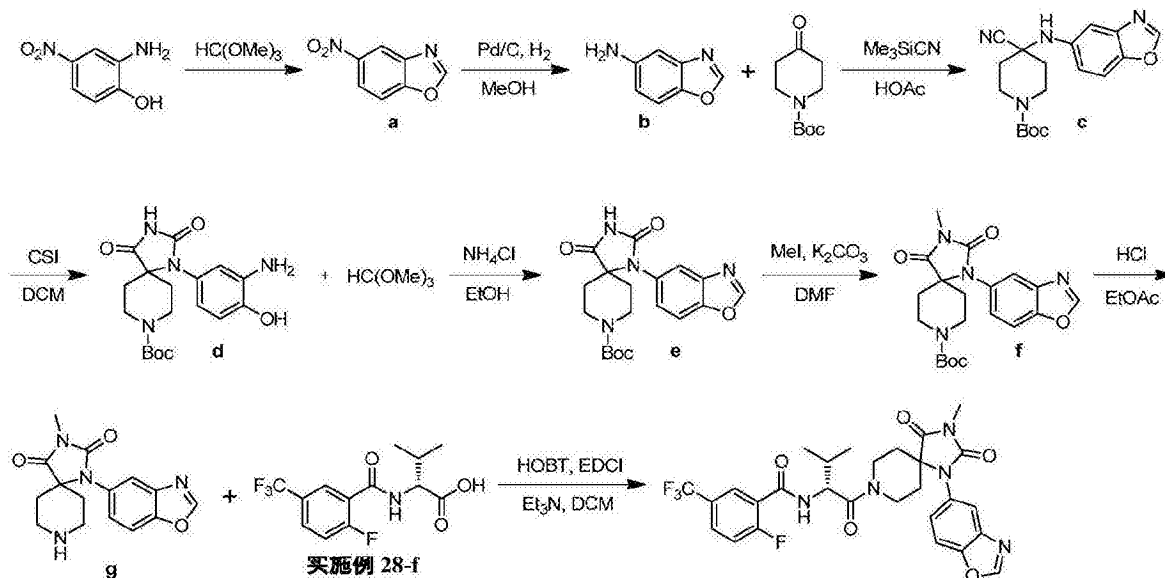
[2640] 实施例245:

[2641] (R)-N-(1-(1-(苯并[d]噁唑-5-基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺



[2643] 代表性反应式:

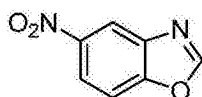
[2644]



[2645] 代表性的一般步骤:

[2646] 5-硝基苯并[d]噁唑

[2647]

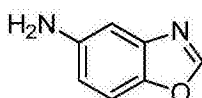


[2648] 将2-氨基-4-硝基苯酚 (600mg, 3.9mmol) 在原甲酸三甲酯 (30mL) 中的溶液回流搅拌12小时。将该反应混合物缓慢倾倒至冰冷水 (100mL) 中并用乙酸乙酯 (100mL) 萃取。将有机层减压浓缩并将残余物用硅胶柱色谱纯化, 用二氯甲烷: 甲醇 = 30:1 洗脱, 得到5-硝基苯并[d]噁唑, 其为白色固体 (530mg, 83%)。

[2649] LCMS (ESI) : $m/z = 164.0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[2650] 苯并[d]噁唑-5-胺

[2651]

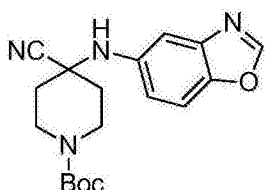


[2652] 向5-硝基苯并[d]噁唑 (530mg, 3.23mmol) 在甲醇 (30mL) 中的溶液中加入钯/炭 (100mg, 干燥, 5%)。将该混合物在室温氢气氛下搅拌12小时。将该催化剂通过过滤除去并将滤液减压浓缩至干, 得到苯并[d]噁唑-5-胺, 其为黄色固体 (430mg, 100%)。

[2653] LCMS (ESI) : $m/z = 134.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[2654] 4-(苯并[d]噁唑-5-基氨基)-4-氰基哌啶-1-甲酸叔丁酯

[2655]

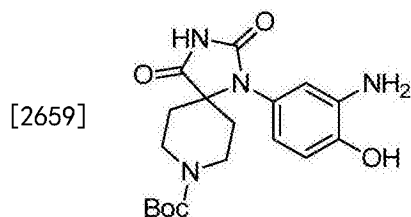


[2656] 将苯并[d]噁唑-5-胺 (430mg, 3.2mmol) 和4-氧代哌啶-1-甲酸叔丁酯 (637mg, 3.2mmol) 在乙酸 (10mL) 中的混合物在0℃搅拌15分钟, 然后加入三甲基氰基硅烷 (317mg, 3.2mmol)。将该反应混合物在室温搅拌4小时。然后将该混合物缓慢倾倒至浓氢氧化铵水溶液 (30mL) 并用乙酸乙酯 (50mL) 萃取。将有机层用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩并将残余物用

硅胶柱色谱纯化,用二氯甲烷:甲醇=40:1洗脱,得到4-(苯并[d]噁唑-5-基氨基)-4-氰基哌啶-1-甲酸叔丁酯,其为白色固体(500mg,46%)。

[2657] LCMS (ESI) :m/z=342.2[M+H]⁺。

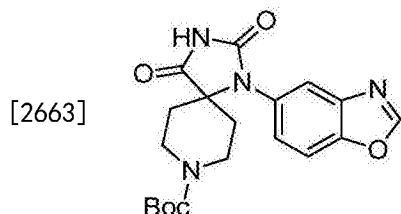
[2658] 1-(3-氨基-4-羟基苯基)-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯



[2660] 在0℃,向4-(苯并[d]噁唑-5-基氨基)-4-氰基哌啶-1-甲酸叔丁酯(500mg,1.5mmol)在二氯甲烷(30mL)中的溶液中滴加氯磺酰异氰酸酯(0.31mL,1.65mmol),持续15分钟。将该混合物在室温搅拌1小时和然后减压浓缩。将残余物溶于1.0M盐酸水溶液(20mL)和回流搅拌1小时。然后将该溶液的pH通过加入固体碳酸钾调节至pH 9。向该溶液中加入二碳酸二叔丁酯(360mg,1.65mmol)并将该反应混合物搅拌12小时。将该混合物用二氯甲烷/甲醇=10:1(60mL)萃取,将有机层用无水硫酸钠干燥并浓缩至干,得到1-(3-氨基-4-羟基苯基)-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯,其为褐色固体(粗品,500mg,88%)。

[2661] LCMS (ESI) :m/z=376.2[M+H]⁺。

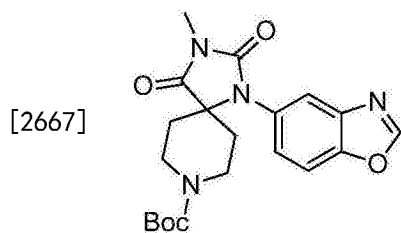
[2662] 1-(苯并[d]噁唑-5-基)-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯



[2664] 向1-(3-氨基-4-羟基苯基)-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯(500mg,1.3mmol)和氯化铵(53mg,0.15mmol)在乙醇(30mL)中的溶液中加入原甲酸三甲酯(5mL)。然后将该混合物在60℃搅拌12小时。将该反应混合物减压浓缩并将残余物用硅胶柱色谱纯化,用二氯甲烷:甲醇=20:1洗脱,得到1-(苯并[d]噁唑-5-基)-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯,其为白色固体(470mg,94%)。

[2665] LCMS (ESI) :m/z=386.2[M+H]⁺。

[2666] 1-(苯并[d]噁唑-5-基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯

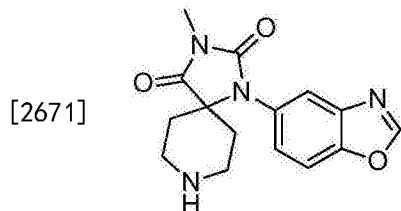


[2668] 向1-(苯并[d]噁唑-5-基)-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯(470mg,1.2mmol)和碳酸钾(337mg,2.4mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(10mL)中的混合物中

加入碘甲烷(190mg, 1.34mmol)和然后将该混合物在室温搅拌1小时。将该混合物减压浓缩并将残余物用硅胶柱色谱纯化,用二氯甲烷:甲醇=20:1洗脱,得到1-(苯并[d]噁唑-5-基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯,其为白色固体(347mg, 72%)。

[2669] LCMS (ESI) : $m/z = 400.2 [M+H]^+$ 。

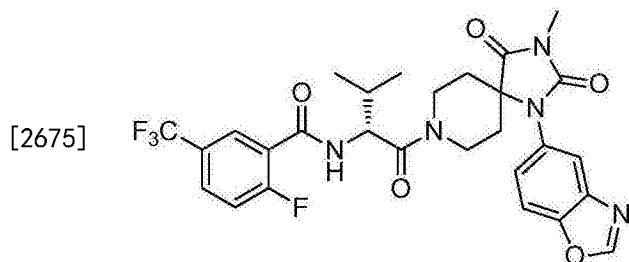
[2670] 1-(苯并[d]噁唑-5-基)-3-甲基-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-2,4-二酮盐酸盐



[2672] 将1-(苯并[d]噁唑-5-基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯(347mg, 0.87mmol)溶于氯化氢的乙酸乙酯溶液(2.0M, 10mL)中。将该混合物在室温搅拌4小时,然后将其减压浓缩,得到粗品的1-(苯并[d]噁唑-5-基)-3-甲基-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-2,4-二酮盐酸盐,其为白色固体(247mg, 95%),将其直接用于下一步而无需进一步纯化。

[2673] LCMS (ESI) : $m/z = 300.1 [M+H]^+$ 。

[2674] (R)-N-(1-(1-(苯并[d]噁唑-5-基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺



[2676] 在室温,向1-(苯并[d]噁唑-5-基)-3-甲基-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-2,4-二酮盐酸盐(247mg, 0.82mmol)、(R)-2-(2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺基)-3-甲基丁酸(252mg, 0.82mmol)(如在实施例28-f所述制备)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐(250mg, 1.3mmol)和N-羟基苯并三唑(176mg, 1.3mmol)在二氯甲烷(20mL)中的混合物中加入三乙胺(0.5mL)。将该混合物在室温搅拌5小时,然后将其用水(30mL)洗涤。将有机层减压浓缩至干并将残余物用硅胶柱色谱纯化,用二氯甲烷:甲醇:氢氧化铵=20:1:0.1洗脱,得到(R)-N-(1-(1-(苯并[d]噁唑-5-基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺,其为黄色固体(16.6mg, 3.4%)。

[2677] LCMS (ESI) : $m/z = 589.2 [M+H]^+$ 。

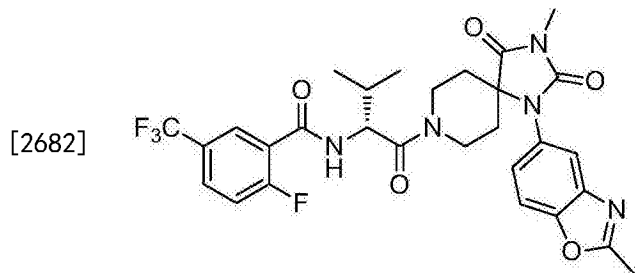
[2678] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) : $\delta = 8.55$ (s, 1H), $8.06-7.74$ (m, 3H), $7.73-7.66$ (m, 1H), 7.43 (dd, $J = 18.7, 9.0\text{Hz}$, 1H), $7.37-7.28$ (m, 1H), $4.86-4.78$ (m, 1H), $4.58-4.37$ (m, 1H), $4.34-4.15$ (m, 1H), 3.97 (t, $J = 12.0\text{Hz}$, 1H), 3.51 (t, $J = 12.0\text{Hz}$, 1H), 3.12 (s, 3H), $2.32-1.87$ (m, 4H), $1.83-1.67$ (m, 1H), 0.99 (t, $J = 6.2\text{Hz}$, 4H), 0.87 (d, $J = 6.7\text{Hz}$, 1H), 0.73 (d, $J =$

6.7Hz, 1H)。

[2679] 以下化合物根据上述步骤合成：

[2680] 实施例246：

[2681] (R)-N-(1-(1-(2-甲基苯并[d]噁唑-5-基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺



[2683] 40mg, 36%产率, 白色固体。

[2684] LCMS (ESI) : $m/z = 603.2 [M+H]^+$ 。

[2685] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) : $\delta = 7.92-7.82$ (m, 1H), 7.74 (dd, $J = 24.9, 7.4\text{Hz}$, 1H), $7.63-7.41$ (m, 2H), 7.33 (t, $J = 9.5\text{Hz}$, 1H), 7.22 (dd, $J = 8.6, 1.9\text{Hz}$, 1H), 4.83 (d, $J = 7.8\text{Hz}$, 1H), 4.47 (dd, $J = 43.4, 13.8\text{Hz}$, 1H), 4.24 (dd, $J = 29.4, 12.7\text{Hz}$, 1H), 3.96 (t, $J = 13.3\text{Hz}$, 1H), 3.51 (t, $J = 13.8\text{Hz}$, 1H), 3.11 (s, 3H), 2.66 (d, $J = 26.8\text{Hz}$, 3H), $2.27-2.08$ (m, 2H), $2.06-1.96$ (m, 1H), $1.80-1.60$ (m, 1H), $1.00-0.71$ (m, 6H)。

[2686] 分析条件

[2687] 除非另外提及, 否则所有溶剂、化学制品和试剂市售获得并直接使用而无需纯化。 $^1\text{H-NMR}$ 谱在 CDCl_3 、 DMSO-d_6 、 CD_3OD 或丙酮- d_6 中、在 25°C 、在OXFORD (Varian) 上以300MHz或400MHz获得, 相对于内标物TMS报道化学位移(δ , ppm)。 HPLC-MS 色谱和质谱用Agilent 1200-6110系统获得。制备型-HPLC仪器是Gilson GX-281 (Gilson) 和P230制备梯度系统(梯度: 95%水, 5%乙腈, 30-50min梯度至25%水, 75%乙腈)。微波仪器为CEM Discover SP。

[2688] 生物学特性

[2689] 通过药理学体外测试证明和确定了本文所述的实施例作为ATX抑制剂的疗效。以下测试及它们各自的方法是用本发明化合物进行的。由所述化合物评估的活性可在体内得到证实。本领域技术人员将理解, 可使用各种测试形式以确定本发明化合物的活性。

[2690] 自分泌运动因子LPC的级联测试：

[2691] 测试缓冲液：

[2692] 100mM Tris-HCl, pH=9

[2693] 500mM NaCl

[2694] 5mM MgCl_2

[2695] 5mM CaCl_2

[2696] 0.05% Triton X 100

[2697] 试剂：

[2698]

酶	来源	储备浓度	工作浓度	最终浓度
自分泌运动因子	X-Chem	4.6 μM	20 nM	5 nM
LPC	Sigma L5254	8 mM 在测试缓冲液中	400 μM	100 μM
胆碱氧化酶	Sigma C5896	50U/mL 在水中	0.8 U/mL	0.1 U/mL
HRP	Sigma P8375	1000U/mL 在水中	8 U/mL	1 U/mL

[2699]

Ampliflu Red	Sigma 90101	100 mM 在 DMSO 中	400 μM	50 μM
--------------	-------------	-----------------	-------------------	------------------

[2700] HA130和测试化合物:

[2701] HA130 (Echelon, B-0701) 的最高最终浓度是10M而测试化合物的最高最终浓度是30M。在100%DMSO中制备1mM的HA130储备液和3mM各化合物的储备液。进行在DMSO中的1:3连续稀释(将51化合物转移至101的DMSO中)。加入2401的缓冲液以产生40M (HA130) 和120M (测试化合物) 在4%DMSO中的最高工作浓度。

[2702] Ampliflu Red:由100mM在100%DMSO中制备5mM的储备液。进一步稀释得成400 μM 在缓冲液(8%DMSO)中的工作浓度。

[2703] 连同化合物,得到2%DMSO最终浓度。

[2704] 胆碱氧化酶/HRP:0.8U/mL CO和8U/mL HRP。

[2705] 测试条件:

[2706] 在384孔板(Corning 3676)中添加51的ATX和51的化合物。在室温培养10分钟。加入51的LPC并在平板振动器上培养1小时。使用前立即制备CO/HRP和AR。加入2.51的CO/HRP并随后加入2.51的AR。注意添加顺序,CO/HRP混合物在AR之前。在室温,在Tecan M1000上动态读取荧光强度(ex/em:530/590nm),持续30min。

[2707] 表1:实施例1-246的IC₅₀ATX活性值

[2708]

IC ₅₀ (nM)	实施例
≥ 1000	2, 11, 15, 16, 17, 19, 22, 34, 35, 36, 38, 53, 61, 65, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 78, 80, 81, 85, 86, 87, 93, 108, 111, 113, 114, 115, 117, 121, 122, 123, 126, 130, 132, 137, 143, 146, 148, 158, 159, 164, 180, 195, 217, 219, 228, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 235, 236, 240, 241.
≥ 500 ≤ 1000	3, 9, 23, 29, 30, 33, 46, 47, 63, 66, 76, 77, 79, 82, 92, 95, 102, 103, 120, 127, 128, 129, 145, 161, 176, 188, 189.

[2709]	≥ 0 ≤ 500	1, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12, 13, 14, 18, 20, 21, 24, 25, 26, 27, 28, 31, 32, 37, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 48, 49, 50, 51, 52, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 62, 64, 83, 84, 88, 89, 90, 91, 94, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 104, 105, 107, 108, 109, 110, 112, 116, 118, 119, 124, 125, 131, 133, 134, 135, 136, 138, 139, 140, 141, 142, 144, 147, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 160, 162, 163, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 177, 178, 179, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 190, 191, 192, 193, 194, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 218, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 237, 238, 239, 242, 243, 244, 245, 246.
--------	------------------------	---

[2710] 其他测试:

[2711] 自分泌运动因子抑制剂通过抑制在人血浆和组织中的自分泌运动因子显示出在人类疾病中的有益效果,以及在动物模型中用于重现该人类疾病,其中该疾病由升高的LPA水平和/或ATX的活化而导致、介导和/或传播。已经在文献中被报道过的这种疾病包括但不限于:慢性炎症、慢性阻塞性肺病(COPD)、关节炎、纤维化、血栓形成、胆汁淤积性瘙痒、感染性休克、炎性肠病、哮喘、LPS诱导的肺炎症、神经性疼痛、动脉粥样硬化和心血管疾病、多发性硬化、骨发育和癌症。描述了由升高的LPA水平和/或ATX的活化而导致、介导和/或传播的人类疾病、在体外模型和动物模型中的自分泌运动因子和LPA及其抑制以用于模拟由升高的LPA水平和/或ATX的活化而导致、介导和/或传播的人类疾病的参考文献包括:J Lipid Res.2014 Mar 18;55(7):1192-1214,Cancer Res 2009;69(13),5441;The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics,2010,334(1),310;PLOS ONE,2014,9(4),e93230;Biochem.Soc.Trans.2014,42,125;FASEB J.2014,28(6),2655;Arthritis Rheum,2011,63(5),1405;Cell Cycle,2009,8(22),3695;Mol Carcinog,2009,48(9),801;Clin Cancer Res.2013 19(23),6461;Annu Rev Pharmacol Toxicol.2010,50,157;Mol Cancer Ther 208,7(10),3352;Front Oncol.2013,3,236;Biomol Ther(Seoul).2015,23(1),1;Osteoarthritis Cartilage 2015,23(2),308;Biochim Biophys Acta.2015,1851(1),61;J Lipid Res.2014,55(7),1192;FEBS Lett.2014,588(16),2712;Future Med Chem.2013,(16),1935;Biochim Biophys Acta.2014,1841(1),88;Biochim Biophys Acta.2013,1831(1),42;Am J Respir Cell Mol Biol.2012,47(5),563;Am J Respir Cell Mol Biol.2012,47(5),566;Acta Diabetol.2013,50(3),363;Clin Chim Acta.2012,413(23-24),1817;Clin Chim Acta.2011,412(13-14),1201;Life Sci.2007,81(12),1009;Mol Pain 2011,7,33;Mol Pain 2010,6,78;Biochimie.2010,92(6),698;J Pharmacol Exp Ther.2010,333(2),540;Mol Pain.2009,5,64;Neuroscience 2008,152(2),296;Mol Pain 2008,4,6;J Neuroimmunol.2014,273(1-2),120;PLoS One.2013,8(7),e70941;Nat Rev Rheumatol.2012,8(6),307;J Exp Med.2012,209(5),925;Curr Opin Investig Drugs.2010,11(5),515;Atherosclerosis.2013,229(1),192;J Biol

Chem.2009,284(11),7385;Curr Drug Targets 2008,9(8),698;Gastroenterology 2010,139(3),1008;Lab Invest.2013,93(5),508;J Immunol.2014,192(3),851;Am J Respir Crit Care Med.2013,188(8),889;Am J Respir Crit Care Med.2013,188(8),928;Cell Metab.2011,13(5),592;Exp Cell Res.2014Nov 25.pii:S0014-4827(14)00506-0;Biochem J.2014,463(1),157;Biochim Biophys Acta.2013,1831(1),74;Hepatology 2012,56(4),1391;Biochem Soc Trans.2012,40(1),31;Enzyme Res.2011,2011:194857。

[2712] 组合物:

[2713] 本发明包括包含本发明化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物,其与或不与一种或多种药学上可接受的且有用的载体一起配制用于所需给药方式。

[2714] 所述化合物也可与一种或多种其他治疗活性化合物组合包含在药物组合物中。

[2715] 本发明药物组合物包含作为活性成分的本发明化合物(或其药学上可接受的盐)、任选的药学上可接受的载体和任选地其他治疗成分或佐剂。该组合物包括适于口服、直肠、局部和胃肠外(包括皮下、肌内和静脉内)给药的组合物,但是在任意给定情况下的最合适的途径将取决于具体宿主以及将给药的活性成分所用病症的性质和严重性。所述药物组合物可方便地以单位剂量形式提供和通过药学领域熟知的任意方法进行制备。

[2716] 可根据常规药物混合技术将本发明化合物作为活性成分与药用载体紧密混合。所述载体可采用多种形式,其取决于用于给药的所需制剂形式,例如,口服或胃肠外(包括静脉内)。因此,本发明药物组合物可作为适于口服给药的分散单元(例如胶囊、扁胶囊或片剂,其各含有预定量的所述活性成分)提供。此外,所述组合物可作为粉末、颗粒、溶液、在水性液体中的混悬液、非水液体、水包油乳液或油包水液体乳液提供。除了上述常见的剂型,式I所代表的化合物或其药学上可接受的盐,也可通过控释方式和/或递送装置进行给药。所述组合物可通过任意药学方法进行制备。通常,这种方法包括将所述活性成分与构成一种或多种必须成分的载体组合的步骤。通常,所述组合物通过将活性成分与液体载体或细碎的固体载体或这二者均一旦紧密混合而制备。然后可将该产物方便地塑型成所需的形态。

[2717] 所采用的药用载体可为,例如,固体、液体或气体。固体载体的实例包括乳糖、石膏粉、蔗糖、滑石、明胶、琼脂、果胶、阿拉伯胶、硬脂酸镁和硬脂酸。液体载体的实例是糖浆、花生油、橄榄油和水。气体载体的实例包括二氧化碳和氮气。

[2718] 含有本发明组合物的片剂可通过压制或塑型,任选地与一种或多种辅助成分或佐剂一起进行制备。压缩的片剂可通过以下制备:在合适的机器中,将自由流动形式(例如粉末或颗粒)的活性成分(任选地与粘合剂、润滑剂、惰性稀释剂、表面活性剂或分散剂混合)压制。塑型片剂可通过在合适的机器中将用惰性液体稀释剂润湿的粉末状化合物的混合物塑型来制造。各片剂优选含有约0.05mg至约5g的活性成分且各扁胶囊或胶囊优选含有约0.05mg至约5g的活性成分。

[2719] 旨在口服给药至人的制剂可含有约0.5mg至约5g的活性剂,将其与适当且方便量的载体材料混合,所述载体材料可为约5-95%的总组合物。单位剂型通常将含有约1mg至约2g的活性成分,通常为25mg、50mg、100mg、200mg、300mg、400mg、500mg、600mg、800mg或1000mg。

[2720] 本发明化合物可以高纯度提供于制剂中,例如至少约90重量%、95重量%或98重

量%的纯度。

[2721] 适于胃肠外给药的本发明药物组合物可被制成所述活性化合物在水中的溶液或混悬液。合适的表面活性剂可包括例如，例如，羟基丙基纤维素。也可制备为在甘油、液体聚乙二醇及其在油中的混合物中的分散液。此外，可包含防腐剂以防止微生物的有害生长。

[2722] 适于注射使用的本发明药物组合物包括无菌水溶液或分散液。此外，该组合物可以是无菌粉末形式，其用于当时制备这种无菌注射溶液或分散液。在所有情况下，最终的注射形式必须是无菌的且必须是易于注射的有效流体。所述药物组合物在生产和储存条件下必须是稳定的；因此，最好应在防止微生物（例如细菌和真菌）的污染作用下保存。所述载体可为含有，例如，水、乙醇、多元醇（例如，甘油、丙二醇和液体聚乙二醇）、植物油及其合适的混合物的溶剂或分散介质。

[2723] 本发明药物组合物可以适于局部使用的形式，例如，例如，气雾剂、乳膏剂、软膏剂、洗剂、扑粉等。此外，所述组合物可以适用于透皮装置的形式。这些制剂可采用本发明式I代表的化合物或其药学上可接受的盐，通过常规加工方法进行制备。作为实例，乳膏剂或软膏剂通过以下制备：将亲水性材料和水与5重量%至约10重量%的所述化合物混合，以产生将具有所需稠度的乳膏剂或软膏剂。

[2724] 本发明药物组合物可为适于直肠给药的形式，其中所述载体是固体。优选地，将该混合物形成单位剂型栓剂。合适的载体包括可可脂和本领域常用的其他材料。该栓剂可通过以下方便地形成：首先将该组合物与软化或融化的载体混合，然后冷却并在模具中成型。

[2725] 除了上述载体成分，上述药物制剂可包含，视情况而定，一种或多种额外的载体成分，例如稀释剂、缓冲剂、调味剂、粘合剂、表面活性剂、增稠剂、润滑剂、防腐剂（包括抗氧化剂）等。此外，可包含其他佐剂以使得该制剂与预期接受者的血液等渗。

[2726] 含有式I化合物或其药学上可接受的盐的组合物也可制备成粉末或液体浓缩物的形式。

[2727] 用途：

[2728] 本发明化合物在动物（包括人）中抑制ATX的活性且用于治疗 and/或预防各种疾病和病症，例如癌症、淋巴细胞归巢和炎症、神经性疼痛、纤维变性疾病、血栓形成和胆汁淤积性瘙痒，所述疾病由升高的LPA水平和/或ATX的活化所导致、介导和/或传播。具体地，本发明化合物及其组合物是ATX抑制剂和用于治疗由ATX调节（至少部分）的病症。

[2729] 在一些实施方案中，本发明包括治疗癌症的方法，其包括向有此需要的哺乳动物给药治疗有效量的本发明化合物或盐。

[2730] 在一些实施方案中，本发明包括治疗至少部分由ATX介导的癌症的方法，其包括向有此需要的哺乳动物给药治疗有效量的式I化合物或盐。

[2731] 在一些实施方案中，本发明包括治疗癌症（例如本文所描述的那些）的方法或制备用于治疗癌症（例如本文所描述的那些）的药物的方法，所述癌症至少部分由ATX介导，所述方法包括向有此需要的哺乳动物给药治疗有效量的本发明化合物或盐。

[2732] 在一些实施方案中，本发明包括治疗淋巴细胞归巢和炎症的方法，其包括向有此需要的哺乳动物给药治疗有效量的本发明化合物或盐。

[2733] 在一些实施方案中，本发明包括治疗至少部分由ATX介导的淋巴细胞归巢和炎症的方法，其包括向有此需要的哺乳动物给药治疗有效量的式I化合物或盐。

[2734] 在一些实施方案中,本发明包括治疗淋巴细胞归巢和炎症(例如本文所描述的那些)的方法或制备用于治疗淋巴细胞归巢和炎症(例如本文所描述的那些)的药物的方法,所述疾病至少部分由ATX介导,所述方法包括向有此需要的哺乳动物给药治疗有效量的本发明化合物或盐。

[2735] 在一些实施方案中,本发明包括治疗神经性疼痛的方法,其包括向有此需要的哺乳动物给药治疗有效量的本发明化合物或盐。

[2736] 在一些实施方案中,本发明包括治疗至少部分由ATX介导的神经性疼痛的方法,其包括向有此需要的哺乳动物给药治疗有效量的式I化合物或盐。

[2737] 在一些实施方案中,本发明包括治疗神经性疼痛(例如本文所描述的那些)的方法或制备用于治疗神经性疼痛(例如本文所描述的那些)的药物的方法,所述疾病至少部分由ATX介导,所述方法包括向有此需要的哺乳动物给药治疗有效量的本发明化合物或盐。

[2738] 在一些实施方案中,本发明包括治疗纤维变性疾病的方法,其包括向有此需要的哺乳动物给药治疗有效量的本发明化合物或盐。

[2739] 在一些实施方案中,本发明包括治疗至少部分由ATX介导的纤维变性疾病的方法,其包括向有此需要的哺乳动物给药治疗有效量的式I化合物或盐。

[2740] 在一些实施方案中,本发明包括治疗纤维化疾病(例如本文所描述的那些)的方法或制备用于治疗纤维化疾病(例如本文所描述的那些)的药物的方法,所述疾病至少部分由ATX介导,所述方法包括向有此需要的哺乳动物给药治疗有效量的本发明化合物或盐。

[2741] 在一些实施方案中,本发明包括治疗血栓形成的方法,其包括向有此需要的哺乳动物给药治疗有效量的本发明化合物或盐。

[2742] 在一些实施方案中,本发明包括治疗至少部分由ATX介导的血栓形成的方法,其包括向有此需要的哺乳动物给药治疗有效量的式I化合物或盐。

[2743] 在一些实施方案中,本发明包括治疗血栓形成(例如本文所描述的那些)的方法或制备用于治疗血栓形成(例如本文所描述的那些)的药物的方法,所述疾病至少部分由ATX介导,所述方法包括向有此需要的哺乳动物给药治疗有效量的本发明化合物或盐。

[2744] 在一些实施方案中,本发明包括治疗胆汁淤积性瘙痒的方法,其包括向有此需要的哺乳动物给药治疗有效量的本发明化合物或盐。

[2745] 在一些实施方案中,本发明包括治疗至少部分由ATX介导的胆汁淤积性瘙痒的方法,其包括向有此需要的哺乳动物给药治疗有效量的式I化合物或盐。

[2746] 在一些实施方案中,本发明包括治疗胆汁淤积性瘙痒(例如本文所描述的那些)的方法或制备用于治疗胆汁淤积性瘙痒(例如本文所描述的那些)的药物的方法,所述疾病至少部分由ATX介导,所述方法包括向有此需要的哺乳动物给药治疗有效量的本发明化合物或盐。

[2747] 所述式I本发明化合物用于治疗各种癌症,包括,但不限于,实体瘤、肉瘤、纤维肉瘤、骨瘤、黑色素瘤、视网膜母细胞瘤、横纹肌肉瘤、胶质母细胞瘤、神经母细胞瘤、畸胎瘤、造血恶性肿瘤和恶性腹水。更具体地,所述癌症包括,但不限于,肺癌、膀胱癌、胰腺癌、肾癌、胃癌、乳腺癌、结肠癌、前列腺癌(包括骨转移)、肝细胞癌、卵巢癌、食道鳞状细胞癌、黑色素瘤、间变性大细胞淋巴瘤、炎性肌纤维母细胞瘤和胶质母细胞瘤。

[2748] 在一些实施方案中,上述方法用于治疗以下的一种或多种:膀胱癌、结肠直肠癌、

非小细胞肺癌、乳腺癌或胰腺癌。在一些实施方案中,上述方法用于治疗以下的一种或多种:卵巢癌、胃癌、头颈癌、前列腺癌、肝细胞癌、肾癌、神经胶质瘤或肉瘤癌。

[2749] 在一些实施方案中,本发明包括一种方法,包括上述方法,其中所述化合物用于抑制细胞的上皮间充质转化(EMT)。

[2750] 在一些实施方案中,所述方法还包括给药至少一种额外的活性剂。在一些实施方案中,本发明包括治疗癌症的方法,其包括向有此需要的哺乳动物给药治疗有效量的本发明化合物或盐,其中至少一种额外的活性抗癌剂用作该方法的一部分。

[2751] 在一些实施方案中,本发明包括治疗本文所述至少部分由ATX介导的疾病的方法,其包括向有此需要的哺乳动物给药治疗有效方案,所述方案包含式I化合物或盐和至少一种额外的活性剂。通常,每天每单位体重约0.01mg/kg至约150mg/kg的剂量水平被用于治疗上文指出的病症,或每天每名患者约0.5mg至约7g的剂量。例如,炎症、癌症、银屑病、过敏/哮喘、免疫系统的疾病和病症、中枢神经系统(CNS)的疾病和病症,可通过给药每天每公斤体重约0.01至50mg所述化合物或每天每名患者约0.5mg至约3.5g得到有效治疗。

[2752] 但是,应理解,任何特定患者的具体剂量水平将取决于多种因素,包括年龄、体重、一般健康状况、性别、饮食、给药时间、给药途径、排泄速率、药物组合和进行治疗的具体疾病的严重性。

[2753] 一般定义和缩写:

[2754] 除非另外提及,否则适用以下一般惯例和定义。除非本文另外提及,否则用语和术语被给予本领域技术人员所理解的最广泛的合理解释。所给出的任何实例均是非限制性的。

[2755] 本文中的任何部分的标题或副标题均为了方便读者和/或顺应形式且是非限制性的。

[2756] 本文化合物的描述是开放性的且涵盖了含有所述化合物的任意材料或组合物(例如,含有外消旋混合物、互变异构体、差向异构体、立体异构体、不纯混合物等的组合物)。因为化合物的盐、溶剂合物或水合物、多晶型物或其他复合物包括该化合物本身,所以化合物的描述涵盖含有这些形式的材料。也包括同位素标记的化合物,除非明确排除。例如,氢不限于含有零中子的氢。例如,氘在本文中表示为“D”且是指具有一个中子的氢原子。

[2757] 本发明术语“活性剂”是指任何盐、多晶型物、晶体、溶剂合物或水合物形式的本发明化合物。

[2758] 术语“药学上可接受的盐”是本领域已知的且包括可存在于该化合物中的酸性或碱性基团的盐和从药学上可接受的碱或酸制备或得到的盐。

[2759] 术语“取代的”和在本文式中所包含的取代基是指在给定结构中的一个或多个氢基团被指定基团所替代,或者如果未指定,其是指被任意化学上合适的基团所替代。当在给定结构中的一个以上的位置可被选自具体基团的一种以上的取代基取代时,除非另外提及,所述取代基在每个位置(独立选择地)可为相同或不同的。在一些情况下,在给定结构中的两个位置可被一个共享的取代基所取代。应理解,化学上不可能的或高度不稳定的构型是不希望的或不预期的,正如本领域技术人员所理解的。

[2760] 在说明书和权利要求中,当其中主题(例如,在给定分子位置上的取代基)被描述为选自一组可能性时,所述描述具体旨在包括该组的任意子集。在多个可变位置或取代基

的情况下,也包括基团或变量子集的任意组合。

[2761] 除非另外提及,否则本文所提及的取代基、二价基团或其他基团可通过任意合适的位置连接至所述主题分子。例如,术语“吡啶基”包括1-吡啶基、2-吡啶基、3-吡啶基等。

[2762] 用于描述一些基团的碳原子的惯例为“(C_{a-b})”或“C_a-C_b”,其是指该基团可含有从“a”到“b”个碳原子的任意数值。C₀烷基是指当其是一个连接基团时为单个共价化学键,而当其是一个末端基团时为氢。同样地,“x-y”可表示含有x到y个原子的基团,例如,5-6元杂环烷基是指具有5个或6个环原子的杂环烷基。“C_{x-y}”可用于限定基团中的碳的数目。例如,“C₀₋₁₂烷基”是指具有0-12个碳的烷基,其中C₀烷基是指当其是一个连接基团时为单个共价化学键,而当其是一个末端基团时为氢。

[2763] 用于描述结构变量的本文所用术语“不存在”(例如,“—R—是不存在的”)是指二价基团R无原子且仅表示其他相邻原子之间的键,除非另外提及。

[2764] 除非另外提及(例如通过一个连接号“-”),否则化合物命名部分的连接在所述基团的最右边。即,该取代基名称起始于终端基团,通过任意桥连基团延续并用连接基团结束。例如,“杂芳基硫基C₁₋₄烷基”是指通过硫基将杂芳基连接至C₁₋₄烷基,该烷基连接于带有该取代基的化学物质。

[2765] 术语“脂肪族”是指任意烃基且可包含直链、支链和环状部分且可为饱和的或不饱和的。

[2766] 术语“烷基”是指任意饱和烃基,其为直链或支链的。烷基的实例包括甲基、乙基、丙基、2-丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、戊基等。

[2767] 术语“烯基”是指任意烯化的不饱和直链或支链烃基。代表性的实例包括,但不限于,乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、1-、2-或3-丁烯基等。

[2768] 术语“炔基”是指任意炔化的不饱和直链或支链烃基。代表性的实例包括,但不限于,乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、1-、2-或3-丁炔基等。

[2769] 术语“烷氧基”是指—O-烷基、—O-烯基或—O-炔基。“卤代烷氧基”是指—O-(卤代烷基)基团。代表性的实例包括,但不限于,三氟甲氧基、三溴甲氧基等。

[2770] “卤代烷基”是指烷基,优选为低级烷基,其被一个或多个相同或不同的卤素原子取代。

[2771] “羟基烷基”是指烷基,优选为低级烷基,其被一个、两个或三个羟基取代;例如,羟基甲基、1或2-羟基乙基、1,2-、1,3-或2,3-二羟基丙基等。

[2772] 术语“酰基”是指—C(O)-烷基、—C(O)-烯基或—C(O)-炔基。

[2773] “烷基硫基”是指—S-(烷基)或—S-(未取代的环烷基)基团。代表性的实例包括,但不限于,甲基硫基、乙基硫基、丙基硫基、丁基硫基、环丙基硫基、环丁基硫基、环戊基硫基、环己基硫基等。

[2774] 术语“环状的”是指含有或不含杂原子(N、O或S(O)₀₋₂)的任意环系统且其可为饱和的、部分饱和的或不饱和的。环系统可为桥连的且可包括稠合环。环系统的大小可使用科学术语进行描述,例如“x-y元环”,其是指可含有x到y个环原子的环状环系统。例如,术语“9-10元碳环”是指5,6或6,6稠合的双环碳环系统,其可为饱和的、不饱和的或芳香的。其也是指与一个5或6元饱和或不饱和碳环基团稠合的苯基。这种基团的非限制性实例包括萘基、1,2,3,4四氢萘基、茛基、茛满基等。

[2775] 术语“碳环”是指在该环上仅含有碳原子的不具有芳香性的环状基团。3-10元碳环是指具有3-10个环原子的化学上可行的单环和稠合双环碳环。类似地,4-6元碳环是指具有4-6个环碳的单环碳环基团而9-10元碳环是指具有9-10个环碳的稠合双环碳环基团。

[2776] 术语“环烷基”是指非芳香的3-12个碳的单环、双环或多环脂肪族的环基团。环烷基可为双环烷基、多环烷基、桥连烷基或螺烷基。一种或多种该环可含有一个或多个双键,但是没有一个该环具有完全共轭的 π 电子系统。环烷基的实例,但不限于,是环丙烷、环丁烷、环戊烷、环戊烯、环己烷、环己二烯、金刚烷、环庚烷、环庚三烯等。

[2777] 术语“不饱和碳环”是指含有至少一个双键或叁键的任意环烷基。术语“环烯基”是指在该环基团中具有至少一个双键的环烷基。

[2778] 术语“双环烷基”和“多环烷基”是指由两个或多个环烷基基团组成的结构,其具有两个或多个共同的原子。如果该环烷基基团恰好具有两个共同的原子,那么将它们称为“稠合的”。实例包括,但不限于,双环[3.1.0]己基、全氢萘基等。如果该环烷基基团具有两个以上的共同原子,那么将它们称为“桥连的”。实例包括,但不限于,双环[2.2.1]庚基(“降莰基”)、双环[2.2.2]辛基等。

[2779] 术语“螺烷基”是指由两个环烷基基团组成的结构,其恰好具有一个共同原子。实例包括,但不限于,螺[4.5]癸基、螺[2.3]己基等。

[2780] 术语“芳香的”是指含有 $4n+2\pi$ 电子的平面环基团,其中 n 为整数。

[2781] 术语“芳基”是指在其环系统中仅含有碳原子的芳香基团。非限制性实例包括苯基、萘基和蒽基。术语“芳基-烷基”或“芳基烷基”或“芳烷基”是指任意烷基,其与末端芳基形成桥连部分。

[2782] “芳烷基”是指烷基,其被上文所定义的芳基取代;例如,—CH₂苯基、—(CH₂)₂苯基、—(CH₂)₃苯基、CH₃CH(CH₃)CH₂苯基等及其衍生物。

[2783] 术语“杂环”是指含有至少一个杂原子(N、O或S(O)₀₋₂)的环状基团,包括杂芳基、杂环烷基,包括不饱和杂环。

[2784] 术语“杂环烷基”是指3-12个环原子的非芳香单环、双环或多环的杂环基团,其含有至少一个具有一个或多个杂原子的环。该环可具有一个或多个双键。但是,该环不具有完全共轭的 π 电子系统。杂环烷基环的实例包括,但不限于,氮杂环丁烷、氧杂环丁烷、四氢呋喃、四氢吡喃、氧杂环庚烷、氧杂环辛烷、硫杂环丁烷、噻唑烷、噁唑烷、氧氮杂环丁烷、吡唑烷、异噁唑烷、异噻唑烷、四氢噻吩、四氢噻喃、硫杂环庚烷、硫杂环辛烷、氮杂环丁烷、吡咯烷、哌啶、N-甲基哌啶、氮杂环庚烷、1,4-二氮杂环庚烷、氮杂环辛烷、[1,3]二噁烷、噁唑烷、哌嗪、高哌嗪、吗啉、硫代吗啉、1,2,3,6-四氢吡啶等。杂环烷基环的其他实例包括含硫环的氧化形式。因此,四氢噻吩-1-氧化物、四氢噻吩-1,1-二氧化物、硫代吗啉-1-氧化物、硫代吗啉-1,1-二氧化物、四氢噻喃-1-氧化物、四氢噻喃-1,1-二氧化物、噻唑烷-1-氧化物和噻唑烷-1,1-二氧化物也被认为是杂环烷基环。术语“杂环烷基”也包括稠合的环系统且也包括部分或完全不饱和的碳环,例如苯环,从而形成苯并稠合杂环烷基环。例如,3,4-二氢-1,4-苯并二氧杂环己二烯、四氢喹啉、四氢异喹啉等。术语“杂环烷基”还包括杂双环烷基、杂多环烷基或杂螺烷基,其是双环烷基、多环烷基或螺烷基,其中一个或多个碳原子被一个或多个选自O、N和S的杂原子所替代。例如,2-氧杂-螺[3.3]庚烷、2,7-二氮杂-螺[4.5]癸烷、6-氧杂-2-硫杂-螺[3.4]辛烷、八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪、7-氮杂-双环[2.2.1]庚烷、2-氧

杂-双环[2.2.2]辛烷等,是这种杂环烷基。

[2785] 饱和杂环基的实例包括,但不限于氧杂环丙烷基、硫杂环丙基(thiaranyl)、氮杂环丙烷(aziridiny)、氧杂环丁烷基(oxetanyl)、硫杂环丁烷基(thiatanyl)、氮杂环丁烷基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、吡咯烷基、四氢吡喃基、四氢噻喃基、哌啶基、1,4-二氧杂环己烷基、1,4-氧硫杂环己烷基、吗啉基、1,4-二噻烷基、哌嗪基、1,4-氮硫杂环己烷基、氧杂环庚烷基(oxepanyl)、硫杂环庚烷基(thiepanyl)、氮杂环庚烷基、1,4-二氧杂环庚烷基(dioxepanyl)、1,4-氧硫杂环庚烷基、1,4-氧氮杂环庚烷基、1,4-二硫杂环庚烷基、1,4-硫氮杂环庚烷基、1,4-二氮杂环庚烷基。

[2786] 非芳香杂环基包括饱和和不饱和系统且可包括在环系统中仅有4个原子的基团。所述杂环基包括苯并稠合环系统和被一个或多个氧代基团取代的环系统。环硫的表述应理解为包括硫化物、亚砷或砷,如果可行的话。该杂环基还包括部分不饱和的或完全饱和的4-10元环系统,例如,尺寸在4至8个原子的单环以及包括与非芳香环稠合的芳香性6元芳基或杂芳基环的双环环系统。还包括的是4-6元环系统(“4-6元杂环”),其包括5-6元杂芳基,且包括基团例如氮杂环丁烷基和哌啶基。杂环化合物可为杂原子-连接的,其中这种连接是可能的。例如,衍生自吡咯的基团可为吡咯-1-基(N-连接的)或吡咯-3-基(C-连接的)。其他杂环包括咪唑并(4,5-b)吡啶-3-基和苯并咪唑-1-基。

[2787] 杂环基的实例包括吡咯烷基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、四氢吡喃基、四氢噻喃基、哌啶基、吗啉代、硫吗啉代、氧硫杂环己烷基、哌嗪基、氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、硫杂环丁烷基、高哌啶基、氧杂环庚烷基、硫杂环庚烷基、氧氮杂环庚烷基、二氮杂环庚烷基、硫氮杂环庚烷基、1,2,3,6-四氢吡啶基、2-吡咯啉基、3-吡咯啉基、二氢吲哚基、2H-吡喃基、4H-吡喃基、二氧杂环己烷基、1,3-二氧杂环戊烷基、吡唑啉基、二噻烷基、二硫杂环戊烷基、二氢吡喃基、二氢噻吩基、二氢呋喃基、吡唑烷基、咪唑啉基、咪唑烷基、3-氮杂双环[3.1.0]己烷基、3-氮杂双环[4.1.0]庚烷基、3H-吲哚基、喹啉基等。

[2788] 术语“不饱和杂环”是指含有至少一个不饱和键的杂环烷基。术语“杂双环烷基”是指双环烷基结构,其中至少一个碳原子被杂原子替代。术语“杂螺烷基”是指螺烷基结构,其中至少一个碳原子被杂原子替代。

[2789] 部分不饱和杂脂环基的实例包括,但不限于:3,4-二氢-2H-吡喃基、5,6-二氢-2H-吡喃基、2H-吡喃基、1,2,3,4-四氢吡啶基和1,2,5,6-四氢吡啶基。

[2790] 术语“杂芳香基”或“杂芳基”是指含有5-12个原子的单环、双环或多环芳香杂环基团。这种杂芳基环的实例包括,但不限于,呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、三唑基、噁二唑基、噻二唑基、四唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基和三嗪基。术语“杂芳基”还包括具有部分或完全不饱和(例如苯环)的稠合碳环系统的杂芳基,以形成苯并稠合杂芳基。例如,苯并咪唑、苯并噁唑、苯并噻唑、苯并呋喃、喹啉、异喹啉、喹喔啉、吲唑、咪唑并[1,2-a]吡啶、3-甲基-2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-5-基、2-甲基-2H-吲唑-5-基、3-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶、2-甲基-1H-苯并[d]咪唑、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶、3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪、2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑、3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪、2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯、2-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶等。此外,术语“杂芳基”包括稠合的5-6、5-5、6-6环系统,其任选地在环连接处具有一个氮原子。这种杂芳环的实例包括,但不限于,吡咯并嘧啶基、咪唑并[1,2-a]

吡啶基、咪唑并[2,1-b]噻唑基、咪唑并[4,5-b]吡啶、吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪基等。杂芳基可通过它们的碳原子或杂原子(如果合适的话)连接至其他基团。例如,吡咯可在氮原子或任意碳原子处相连。

[2791] 杂芳基包括,例如,5和6元单环,例如吡嗪基和吡啶基,和9和10元稠合双环基团,例如喹啉基。杂芳基的其他实例包括喹啉-4-基、7-甲氧基-喹啉-4-基、吡啶-4-基、吡啶-3-基和吡啶-2-基。杂芳基的其他实例包括吡啶基、咪唑基、嘧啶基、吡唑基、三唑基、吡嗪基、四唑基、呋喃基、噻吩基、异噻唑基、噻唑基、噁唑基、异噻唑基、吡咯基、喹啉基、异喹啉基、吲哚基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、噌啉基、吲唑基、吲嗪基、酞嗪基、哒嗪基、三嗪基、异吲唑基、蝶啶基、嘌呤基、噁二唑基、噻二唑基、呋咱基(furazanyl)、苯并呋咱基、苯并噻吩基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、喹啉基、喹喔啉基、蔡啶基、呋喃并吡啶基等。5-6元杂芳基的实例包括,噻吩基、异噻唑基、1,2,3-三唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,3-噻二唑基、1,2,4-三唑基、1,3,4-噁二唑基、1,3,4-噻二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,2,5-噻二唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、1,2,4-噁二唑基、1,2,5-三嗪基、1,3,5-三嗪基、6-氧代-1,6-二氢吡啶等。

[2792] “杂芳烷基”是指烷基,优选为低级烷基,其被杂芳基取代;例如,—CH₂吡啶基、—(CH₂)₂嘧啶基、—(CH₂)₃咪唑基等及其衍生物。

[2793] 药学上可接受的杂芳基是足以稳定连接至本发明化合物、配制成药物组合物并随后给药至有此需要的患者的基团。

[2794] 单环杂芳基的实例包括,但不限于:吡咯基、呋喃基、噻吩基、吡唑基、咪唑基、异噻唑基、噁唑基、异噻唑基、噻唑基、1,2,3-三唑基、1,3,4-三唑基、1-氧杂-2,3-二唑基、1-氧杂-2,4-二唑基、1-氧杂-2,5-二唑基、1-氧杂-3,4-二唑基、1-硫杂-2,3-二唑基、1-硫杂-2,4-二唑基、1-硫杂-2,5-二唑基、1-硫杂-3,4-二唑基、四唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基。

[2795] 稠合环杂芳基的实例包括,但不限于:苯并呋喃基、苯并噻吩基、吲哚基、苯并咪唑基、吲唑基、苯并三唑基、吡咯并[2,3-b]吡啶基、吡咯并[2,3-c]吡啶基、吡咯并[3,2-c]吡啶基、吡咯并[3,2-b]吡啶基、咪唑并[4,5-b]吡啶基、咪唑并[4,5-c]吡啶基、吡咯并[4,3-d]吡啶基、吡咯并[4,3-c]吡啶基、吡咯并[3,4-c]吡啶基、吡咯并[3,4-b]吡啶基、异吲哚基、吲唑基、嘌呤基、二氢吲哚基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、咪唑并[1,5-a]吡啶基、吡咯并[1,5-a]吡啶基、吡咯并[1,2-b]哒嗪基、咪唑并[1,2-c]嘧啶基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、氮杂喹啉、喹喔啉基、酞嗪基、1,6-蔡啶基、1,7-蔡啶基、1,8-蔡啶基、1,5-蔡啶基、2,6-蔡啶基、2,7-蔡啶基、吡啶并[3,2-d]嘧啶基、吡啶并[4,3-d]嘧啶基、吡啶并[3,4-d]嘧啶基、吡啶并[2,3-d]嘧啶基、吡啶并[2,3-b]吡嗪基、吡啶并[3,4-b]吡嗪基、嘧啶并[5,4-d]嘧啶基、嘧啶并[2,3-b]吡嗪基、嘧啶并[4,5-d]嘧啶基。

[2796] “芳基硫基”是指如本文所定义的—S—芳基或—S—杂芳基。代表性的实例包括,但不限于,苯基硫基、吡啶基硫基、呋喃基硫基、噻吩基硫基、嘧啶基硫基等及其衍生物。

[2797] 术语“9-10元杂环”是指稠合的5,6或6,6双环杂环基团,其可为饱和的、不饱和的或芳香的。术语“9-10元稠合双环杂环”还是指与一个5或6元杂环基团稠合的苯基。实例包括苯并呋喃基、苯并噻吩基、吲哚基、苯并噁唑基、3H-咪唑并[4,5-c]吡啶基、二氢酞嗪基(dihydrophthaziny1)、1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基、咪唑并[4,5-b]吡啶基、1,3-苯并[1,3]二氧杂环戊烯基、2H-色满基、异色满基、5-氧代-2,3-二氢-5H-[1,3]噻唑并[3,2-a]嘧啶

基、1,3-苯并噻唑基、1,4,5,6-四氢吡嗪基、1,2,3,4,7,8-六氢蝶啶基、2-硫代-2,3,6,9-四氢-1H-嘌呤-8-基、3,7-二氢-1H-嘌呤-8-基、3,4-二氢嘧啶-1-基、2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己二烯、苯并[1,3]二氧杂环戊烯基、2H-色烯基、色满基、3,4-二氢酞嗪基、2,3-二氢-1H-吡啶基、1,3-二氢-2H-异吡啶-2-基、2,4,7-三氧代-1,2,3,4,7,8-六氢蝶啶基、噻吩并[3,2-d]嘧啶基、4-氧代-4,7-二氢-3H-吡咯并[2,3-d]嘧啶基、1,3-二甲基-6-氧代-2-硫代-2,3,6,9-四氢-1H-嘌呤基、1,2-二氢异喹啉基、2-氧代-1,3-苯并噻唑基、2,3-二氢-5H-1,3-噻唑并-[3,2-a]嘧啶基、5,6,7,8-四氢-喹啉基、4-氧代色满基、1,3-苯并噻唑基、苯并咪唑基、苯并三唑基、嘌呤基、呋喃基吡啶基、噻吩基嘧啶基、噻吩基吡啶基、吡咯基吡啶基、噻唑基吡啶基、噻唑基吡啶基、3,4-二氢嘧啶-1-基咪唑基吡啶基、喹啉基、异喹啉基、喹啉基、喹喔啉基、萘啶基、吡唑基[3,4]吡啶、1,2-二氢异喹啉基、噌啉基、2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己二烯-4-基、4,5,6,7-四氢-苯并[b]-噻吩基-2-基、1,8-萘啶基、1,5-萘啶基、1,6-萘啶基、1,7-萘啶基、3,4-二氢-2H-1,4-苯并噻唑、4,8-二羟基-喹啉基、1-氧代-1,2-二氢-异喹啉基、4-苯基-[1,2,3]噻二唑基等。

[2798] 术语“芳基氧基”是指本文所定义的一O-芳基或一O-杂芳基。代表性的实例包括，但不限于，苯氧基、吡啶基氧基、呋喃基氧基、噻吩基氧基、嘧啶基氧基、吡嗪基氧基等及其衍生物。

[2799] 术语“氧代”是指含有羰基的化合物。本领域技术人员理解，“氧代”需要从氧代所连接的原子形成的第二个键。

[2800] 术语“卤”或“卤素”是指氟、氯、溴或碘。

[2801] “酰基”是指—C(O)R基团,其中R可选自以下的非限制性基团:氢或任选取代的低级烷基、三卤代甲基、未取代的环烷基、芳基或其他合适的取代基。

[2802] “硫代酰基”或“硫代羰基”是指 $-C(S)R''$ 基团,其中R如上文所定义。

[2803] 术语“保护基”是指合适的化学基团,其可连接至官能团并在后续阶段脱除以暴露完整的官能团。用于多种官能团的合适的保护基的实例描述于T.W.Greene和P.G.M.Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第2版, John Wiley and Sons (1991和之后的版本); L.Fieser和M.Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1994); 和L.Paquette编辑的 *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995)。除非另外提及,否则本文所用术语“羟基保护基”包括Ac、CBZ以及本领域技术人员所熟悉的多种羟基保护基,包括在Greene中所提及的基团。

[2804] 术语“线性结构”是指具有不环化形成环系统的取代基的基团。代表性的实例包括,但不限于,包含 $\text{-NR}^5\text{R}^6$ 的化合物,其中“ R^5 ”的任意原子和“ R^6 ”的任意原子不相连成环。

[2805] 本文所用术语“药学上可接受的盐”是指保留母体化合物的生物有效性和性质且不存在不能克服的安全性或毒性问题的那些盐。

[2806] 术语“药物组合物”是指适于给药至受试者的任意形式的活性化合物,例如,所述化合物和至少一种药学上可接受的载体的混合物。

[2807] 本文所用的“生理学上/药学上可接受的载体”是指对生物体不产生显著的刺激且不消除所给药化合物的生物活性和性质的载体或稀释剂。

[2808] “药学上可接受的赋形剂”是指加至药物组合物以帮助化合物给药的惰性物质。赋

形剂的实例,不限于,包括碳酸钙、磷酸钙、各种糖和各种类型的淀粉、纤维素衍生物、明胶、植物油和聚乙二醇。

[2809] 术语“取代的”和在本文式中所含的取代基是指在给定结构中的一个或多个氢基团被指定基团所替代,或者,如果未指定,是指被任意化学上可行的基团所替代。当给定结构中一个以上的位置可被选自指定基团的一个以上的取代基取代时,除非另外提及,否则该取代基可在每个位置(独立选择的)相同或不同。在一些情况下,在给定结构上的两个位置可被一个共享的取代基所取代。应理解,化学上不可能的或高度不稳定的构型是不需要或不期望的,正如本领域技术人员可以理解的。

[2810] 术语“治疗”是指逆转、减轻或抑制该术语所适用的障碍或病症的进展或该障碍或病症的一种或多种症状的进展。“预防”是指在该障碍或病症发生前部分或完全治疗。

[2811] “治疗有效量”是指将在一定程度上减轻所治疗的障碍的一种或多种症状或产生抑制该病症进展或至少部分逆转该病症的所给药化合物的量。

[2812]	NMR	核磁共振
[2813]	MDP (S)	质量指示的高效液相色谱纯化(系统)
[2814]	LC/MS	液相色谱质谱
[2815]	LDA	二异丙基氨基锂
[2816]	tert-BuOH	叔丁醇
[2817]	AcOH	乙酸
[2818]	CDI	1,1'-羰基二咪唑
[2819]	DCE	1,1-二氯乙烷
[2820]	DCM	二氯甲烷
[2821]	DMF	二甲基甲酰胺
[2822]	THF	四氢呋喃
[2823]	MeOH	甲醇
[2824]	EtOH	乙醇
[2825]	EtOAc	乙酸乙酯
[2826]	MeCN	乙腈
[2827]	DMSO	二甲基亚砷
[2828]	Boc	叔丁氧基羰基
[2829]	DME	1,2-二甲氧基乙烷
[2830]	DMF	N,N-二甲基甲酰胺
[2831]	DIPEA	二异丙基乙胺
[2832]	PS-DIEA	聚合物负载的二异丙基乙胺
[2833]	PS—PPh ₃ —Pd	聚合物负载的Pd (PPh ₃) ₄
[2834]	LAH	氢化铝锂
[2835]	EDC	1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺
[2836]	HATU:	1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓-3-氧化物六氟磷酸盐
[2837]	HOBt	1-羟基苯并三唑

[2838]	DMAP	4-二甲基氨基吡啶
[2839]	SEM-Cl	2-(三甲基硅基)乙氧基甲基氯化物
[2840]	TBTU	O-(苯并三唑-1-基)-N,N',N'-四甲基脒鎓四氟硼酸盐
[2841]	TEMPO	2,2,6,6-四甲基哌啶-1-氧化物
[2842]	TFA (A)	三氟乙酸(酸酐)
[2843]	TLC	薄层色谱
[2844]	TMSCN	三甲基氰基硅烷
[2845]	Min	分钟
[2846]	NMO	N-甲基吗啉N-氧化物
[2847]	H	小时
[2848]	d	天
[2849]	RT、R.T.、r.t.、r.t或rt	室温
[2850]	t _R	保留时间