



(10) 授权公告号 CN 109563103 B

(45) 授权公告日 2022.05.27

(21) 申请号 201780047870.6

(22) 申请日 2017.06.05

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 109563103 A

(43) 申请公布日 2019.04.02

(30) 优先权数据
62/346,293 2016.06.06 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2019.01.31

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/US2017/035867 2017.06.05

(87) PCT国际申请的公布数据
WO2017/214002 EN 2017.12.14

(73) 专利权人 艾尼纳制药公司
地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 T-A·德兰 Q-Q·杜 B·厄尔曼
A·C·布莱克本 M·纳古拉

(74) 专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494
专利代理师 陈桢

(51) Int.Cl.
C07D 491/107 (2006.01)
A61K 31/4355 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)

(56) 对比文件
US 4363805 A, 1982.12.14
WO 99/65895 A1, 1999.12.23
WO 01/43744 A1, 2001.06.21
WO 2006/060122 A2, 2006.06.08
WO 2010/058318 A1, 2010.05.27

审查员 朱亚莉

权利要求书9页 说明书180页 附图35页

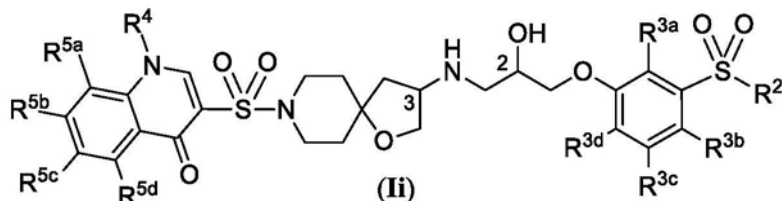
(54) 发明名称

用于治疗或预防与其相关的病症的 β -3 肾上腺素能受体的调节剂

(57) 摘要

本发明涉及调节 β -3 肾上腺素能受体的活性的具有式 (Ia) 的化合物及其药物组合物。本发明的化合物及其药物组合物涉及用于治疗 β -3 肾上腺素能受体介导的病症以及与其相关的症状的方法。

1. 一种化合物,其选自具有式 (Ii) 的化合物及其药学上可接受的盐:



其中:

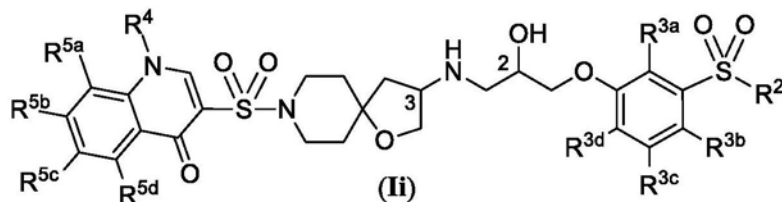
R^2 选自: C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_7 环烷基和 C_1 - C_6 卤代烷基;每个任选地被一个或多个选自以下的取代基取代: C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 亚烷基羟基和羟基;

R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 和 R^{3d} 各自独立地为H或卤素;

R^4 为H或 C_1 - C_6 烷基;并且

R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 和 R^{5d} 独立地选自H、 C_1 - C_6 烷基和卤素。

2. 根据权利要求1所述的化合物,其选自具有式 (Ii) 的化合物及其药学上可接受的盐:



其中:

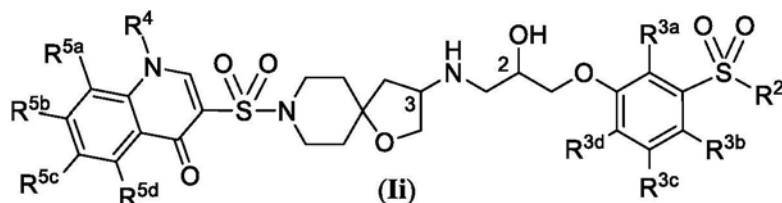
R^2 选自:1,1-二氟乙基、2-甲基丙-2-基、环丙基、乙基、1-氟乙基、异丙基和甲基;每个任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:羟基、羟甲基和甲氧基;

R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 和 R^{3d} 各自为H;

R^4 选自:H、甲基和乙基;并且

R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 和 R^{5d} 独立地选自H、甲基和氟。

3. 根据权利要求1所述的化合物,其选自具有式 (Ii) 的化合物及其药学上可接受的盐:



其中:

R^2 选自:1-(羟甲基)环丙基、1,1-二氟-2-羟基乙基、1-氟乙基、1-羟基-2-甲基丙-2-基、环丙基、异丙基、甲氧基甲基和甲基;

R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 和 R^{3d} 各自为H;

R^4 选自:H、甲基和乙基;

R^{5a} 、 R^{5b} 和 R^{5c} 独立地选自H、甲基和氟;并且

R^{5d} 为H。

4. 根据权利要求1到3中任一项所述的化合物,其中与氮键合的氧杂-氮杂螺[4.5]癸基的C(3)碳的立体化学是(R),并且与羟基键合的丙基的C(2)碳的立体化学是(S)或(R)。

5. 根据权利要求1到3中任一项所述的化合物,其中与氮键合的氧杂-氮杂螺[4.5]癸基

的C(3)碳的立体化学是(S),并且与羟基键合的丙基的C(2)碳的立体化学是(S)或(R)。

6.一种化合物,其选自以下化合物及其药学上可接受的盐:

(2S)-1-(3-(2-羟乙基磺酰基)苯氧基)-3-(8-(萘-2-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙-2-醇;

(S)-1-(3-(2-羟乙基磺酰基)苯氧基)-3-((R)-8-(喹啉-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙-2-醇;

2-(3-((S)-2-羟基-3-((R)-8-(喹啉-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)苯磺酰基)乙酰胺;

(S)-1-(3-(1-(羟甲基)环丙基磺酰基)苯氧基)-3-((R)-8-(喹啉-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙-2-醇;

(S)-1-(3-(环丙基磺酰基)苯氧基)-3-((R)-8-(1-甲基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]恶嗪-7-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙-2-醇;

(S)-1-((R)-8-(4'-(氨基甲基)-4-乙氧基联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-3-(3-(1,1-二氟-2-羟乙基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇;

(S)-1-((S)-8-(4'-(氨基甲基)-4-乙氧基联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-3-(3-(1-(羟甲基)环丙基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇;

(S)-1-((R)-8-(4'-(氨基甲基)-4-氟联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-3-(3-(1-(羟甲基)环丙基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇;

(S)-1-((R)-8-(4'-(1-氨基环丙基)-6-甲氧基联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-3-(3-(1-(羟甲基)环丙基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇;

(S)-1-((S)-8-(4'-(2-氨基乙基)联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-3-(3-(1,1-二氟-2-羟乙基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇;

(S)-1-((S)-8-(4'-(2-氨基乙基)联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-3-(3-(1-(羟甲基)环丙基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇;

(S)-1-((R)-8-(4'-(1-氨基环丙基)-6-氟联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-3-(3-(1-(羟甲基)环丙基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇;

(S)-1-((S)-8-(4'-(氨基甲基)-4-乙氧基-3'-氟联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-3-(3-(1-(羟甲基)环丙基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇;

(S)-1-((S)-8-(4'-(1-氨基环丙基)-6-甲氧基联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-3-(3-(1-(羟甲基)环丙基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇;

(S)-1-((S)-8-(4'-(氨基甲基)-6-甲氧基联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-3-(3-(环丙基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇;

(S)-1-((S)-8-(4'-(氨基甲基)-5-甲氧基联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-3-(3-(环丙基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇;

(S)-1-((S)-8-(4'-(氨基甲基)-4-乙氧基联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-3-(3-(甲氧基甲基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇;

(S)-1-((S)-8-(4'-(氨基甲基)-4-乙氧基联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-3-(3-(异丙基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇;

(2S)-1-(3-(1-氟乙基磺酰基)苯氧基)-3-((R)-8-(喹啉-6-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮

杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙-2-醇;

(S)-1-((S)-8-(4'-((叔丁基氨基)甲基)联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-3-(3-(1-(羟甲基)环丙基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇;

(S)-1-(3-(1-(羟甲基)环丙基磺酰基)苯氧基)-3-((S)-8-(4'-((叔戊基氨基)甲基)联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙-2-醇;

(S)-1-((S)-8-(4'-(氮杂环丁烷-1-基甲基)联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-3-(3-(1-(羟甲基)环丙基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇;

(S)-1-(3-(1-(羟甲基)环丙基磺酰基)苯氧基)-3-((S)-8-(4'-((丙基氨基)甲基)联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙-2-醇;

(S)-1-((S)-8-(4'-((丁基氨基)甲基)联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-3-(3-(1-(羟甲基)环丙基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇;

(S)-1-(3-(1-(羟甲基)环丙基磺酰基)苯氧基)-3-((S)-8-(4'-((2-甲氧基乙基氨基)甲基)联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙-2-醇;

3-((R)-3-((S)-3-(3-(环丙基磺酰基)苯氧基)-2-羟基丙基氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基磺酰基)-1-乙基喹啉-4(1H)-酮;

(S)-1-(3-(1-(羟甲基)环丙基磺酰基)苯氧基)-3-((R)-8-(萘-2-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙-2-醇;

(S)-1-((R)-8-(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-3-(3-(环丙基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇;

1-乙基-3-((R)-3-((S)-2-羟基-3-(3-(甲基磺酰基)苯氧基)丙基氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基磺酰基)喹啉-4(1H)-酮;

(S)-1-((R)-8-(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-3-(3-(甲基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇;

(S)-1-((R)-8-(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-3-(3-(异丙基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇;

1-乙基-8-氟-3-((R)-3-((S)-2-羟基-3-(3-(甲基磺酰基)苯氧基)丙基氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基磺酰基)喹啉-4(1H)-酮;

3-((R)-3-((S)-3-(3-(环丙基磺酰基)苯氧基)-2-羟基丙基氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基磺酰基)喹啉-4(1H)-酮;

3-((R)-3-((S)-3-(3-(环丙基磺酰基)苯氧基)-2-羟基丙基氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基磺酰基)-8-甲基喹啉-4-醇;

3-((R)-3-((S)-3-(3-(环丙基磺酰基)苯氧基)-2-羟基丙基氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基磺酰基)-7-氟喹啉-4-醇;以及

1-乙基-8-氟-3-((R)-3-((S)-2-羟基-3-(3-(异丙基磺酰基)苯氧基)丙基氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基磺酰基)喹啉-4(1H)-酮。

7. 根据权利要求6所述的化合物,其选自以下化合物及其药学上可接受的盐:

(S)-1-(3-(2-羟乙基磺酰基)苯氧基)-3-((R)-8-(喹啉-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙-2-醇。

8. 根据权利要求6所述的化合物,其选自以下化合物及其药学上可接受的盐:

3-((R)-3-((S)-3-(3-(环丙基磺酰基)苯氧基)-2-羟基丙基氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基磺酰基)-1-乙基喹啉-4(1H)-酮。

9. 根据权利要求6所述的化合物,其选自以下化合物及其药学上可接受的盐:

(S)-1-((R)-8-(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-3-(3-(环丙基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇。

10. 根据权利要求6所述的化合物,其选自以下化合物及其药学上可接受的盐:

1-乙基-3-((R)-3-((S)-2-羟基-3-(3-(甲基磺酰基)苯氧基)丙基氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基磺酰基)喹啉-4(1H)-酮。

11. 一种化合物,其选自以下化合物及其药学上可接受的盐:

3-((R)-3-((S)-3-(3-(环丙基磺酰基)苯氧基)-2-羟基丙基氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基磺酰基)-1-乙基-8-甲基喹啉-4(1H)-酮。

12. 根据权利要求6所述的化合物,其选自以下化合物及其药学上可接受的盐:

3-((R)-3-((S)-3-(3-(环丙基磺酰基)苯氧基)-2-羟基丙基氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基磺酰基)喹啉-4(1H)-酮。

13. 一种化合物,其选自以下化合物及其药学上可接受的盐:

3-((R)-3-((S)-3-(3-(环丙基磺酰基)苯氧基)-2-羟基丙基氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基磺酰基)-1-乙基-8-氟喹啉-4(1H)-酮。

14. 根据权利要求6所述的化合物,其中所述化合物为1-乙基-8-氟-3-((R)-3-((S)-2-羟基-3-(3-(甲基磺酰基)苯氧基)丙基氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基磺酰基)喹啉-4(1H)-酮的盐酸盐。

15. 根据权利要求10所述的化合物,其中所述化合物为1-乙基-3-((R)-3-((S)-2-羟基-3-(3-(甲基磺酰基)苯氧基)丙基氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基磺酰基)喹啉-4(1H)-酮的甲磺酸盐。

16. 根据权利要求12所述的化合物,其中所述化合物为3-((R)-3-((S)-3-(3-(环丙基磺酰基)苯氧基)-2-羟基丙基氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基磺酰基)喹啉-4(1H)-酮的盐酸盐。

17. 根据权利要求13所述的化合物,其中所述化合物为3-((R)-3-((S)-3-(3-(环丙基磺酰基)苯氧基)-2-羟基丙基氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基磺酰基)-1-乙基-8-氟喹啉-4(1H)-酮的盐酸盐。

18. 一种药物产品,其选自:药物组合物或试剂盒;每种包括根据权利要求1到17中任一项所述的化合物。

19. 一种药物产品,其选自:配制品或试剂盒;每种包括根据权利要求1到17中任一项所述的化合物。

20. 一种药物产品,其选自:单位剂型或试剂盒;每种包括根据权利要求1到17中任一项所述的化合物。

21. 一种药物组合物,其包括根据权利要求1到17中任一项所述的化合物和药学上可接受的载剂。

22. 一种用于制备药物组合物的方法,其包括掺合根据权利要求1到17中任一项所述的化合物和药学上可接受的载剂的步骤。

23.一种根据权利要求1到17中任一项所述的化合物在制造用于在个体中治疗或预防 β -3肾上腺素能受体介导的病症的药物中的用途。

24.一种根据权利要求1到17中任一项所述的化合物在制造用于在个体中治疗或预防 β -3肾上腺素能受体介导的病症的药物中的用途,其中所述 β -3肾上腺素能受体介导的病症选自自由以下组成的列表:心力衰竭;心力衰竭时减少的心脏功能;与心力衰竭有关的死亡、再梗死和/或住院治疗;心肌梗死后的心血管死亡。

25.一种根据权利要求1到17中任一项所述的化合物在制造用于在个体中治疗或预防 β -3肾上腺素能受体介导的病症的药物中的用途,其中所述 β -3肾上腺素能受体介导的病症为急性心力衰竭。

26.一种根据权利要求1到17中任一项所述的化合物在制造用于在个体中治疗或预防 β -3肾上腺素能受体介导的病症的药物中的用途,其中所述 β -3肾上腺素能受体介导的病症为急性失代偿性心力衰竭。

27.一种根据权利要求1到17中任一项所述的化合物在制造用于在个体中治疗或预防 β -3肾上腺素能受体介导的病症的药物中的用途,其中所述 β -3肾上腺素能受体介导的病症为充血性心力衰竭。

28.一种根据权利要求1到17中任一项所述的化合物在制造用于在个体中治疗或预防 β -3肾上腺素能受体介导的病症的药物中的用途,其中所述 β -3肾上腺素能受体介导的病症为严重的充血性心力衰竭。

29.一种根据权利要求1到17中任一项所述的化合物在制造用于在个体中治疗或预防 β -3肾上腺素能受体介导的病症的药物中的用途,其中所述 β -3肾上腺素能受体介导的病症为由于左心室功能障碍引起的心力衰竭。

30.一种根据权利要求1到17中任一项所述的化合物在制造用于在个体中治疗或预防 β -3肾上腺素能受体介导的病症的药物中的用途,其中所述 β -3肾上腺素能受体介导的病症为射血分数正常的心力衰竭。

31.一种根据权利要求1到17中任一项所述的化合物在制造用于在个体中治疗或预防 β -3肾上腺素能受体介导的病症的药物中的用途,其中所述 β -3肾上腺素能受体介导的病症为使用纽约心脏病协会(NYHA)分类系统的II级心力衰竭。

32.一种根据权利要求1到17中任一项所述的化合物在制造用于在个体中治疗或预防 β -3肾上腺素能受体介导的病症的药物中的用途,其中所述 β -3肾上腺素能受体介导的病症为使用纽约心脏病协会(NYHA)分类系统的III级心力衰竭。

33.一种根据权利要求1到17中任一项所述的化合物在制造用于在个体中治疗或预防 β -3肾上腺素能受体介导的病症的药物中的用途,其中所述 β -3肾上腺素能受体介导的病症为使用纽约心脏病协会(NYHA)分类系统的IV级心力衰竭。

34.一种根据权利要求1到17中任一项所述的化合物在制造用于在个体中治疗或预防 β -3肾上腺素能受体介导的病症的药物中的用途,其中所述 β -3肾上腺素能受体介导的病症为患有左心室衰竭的患者的心血管死亡。

35.一种根据权利要求1到17中任一项所述的化合物在制造用于在个体中治疗或预防 β -3肾上腺素能受体介导的病症的药物中的用途,其中所述 β -3肾上腺素能受体介导的病症为患有左心室功能障碍的患者的心血管死亡。

36.一种根据权利要求1到17中任一项所述的化合物在制造用于在个体中治疗或预防 β -3肾上腺素能受体介导的病症的药物中的用途,其中所述 β -3肾上腺素能受体介导的病症为左心室衰竭。

37.一种根据权利要求1到17中任一项所述的化合物在制造用于在个体中治疗或预防 β -3肾上腺素能受体介导的病症的药物中的用途,其中所述 β -3肾上腺素能受体介导的病症为左心室功能障碍。

38.一种根据权利要求1到17中任一项所述的化合物在制造用于在个体中治疗或预防 β -3肾上腺素能受体介导的病症的药物中的用途,其中所述 β -3肾上腺素能受体介导的病症为通过放射性核素心室造影术得出LVEF $<40\%$ 。

39.一种根据权利要求1到17中任一项所述的化合物在制造用于在个体中治疗或预防 β -3肾上腺素能受体介导的病症的药物中的用途,其中所述 β -3肾上腺素能受体介导的病症为通过超声心动图或心室收缩血管造影术得出LVEF $\leq 35\%$ 。

40.一种根据权利要求1到17中任一项所述的化合物在制造用于在个体中治疗或预防 β -3肾上腺素能受体介导的与心力衰竭相关的器官损伤的药物中的用途,其中所述与心力衰竭相关的器官损伤选自肾脏损伤、心脏瓣膜问题、心律问题和/或肝脏损伤。

41.一种根据权利要求1到17中任一项所述的化合物在制造用于在个体中治疗或预防 β -3肾上腺素能受体介导的与心力衰竭相关的器官损伤的药物中的用途,其中所述与心力衰竭相关的器官损伤选自肾脏衰竭、心脏瓣膜问题、心律问题和/或肝脏损伤。

42.一种根据权利要求1到17中任一项所述的化合物在制造用于在个体中治疗或预防 β -3肾上腺素能受体介导的病症的药物中的用途,其中所述 β -3肾上腺素能受体介导的病症为心肌梗死后的病症。

43.根据权利要求1到17中任一项所述的化合物或根据权利要求18至20中任一项所述的药物产品,其用于通过疗法治疗人或动物体的方法中。

44.根据权利要求21所述的药物组合物,其用于通过疗法治疗人或动物体的方法中。

45.根据权利要求1到17中任一项所述的化合物或根据权利要求18至20中任一项所述的药物产品,其用于在个体中治疗或预防 β -3肾上腺素能受体介导的病症的方法中。

46.根据权利要求21所述的药物组合物,其用于在个体中治疗或预防 β -3肾上腺素能受体介导的病症的方法中。

47.根据权利要求1到17中任一项所述的化合物或根据权利要求18至20中任一项所述的药物产品,其用于在个体中治疗或预防 β -3肾上腺素能受体介导的病症的方法中,其中所述 β -3肾上腺素能受体介导的病症选自由以下组成的列表:心力衰竭;心力衰竭时减少的心脏功能;与心力衰竭有关的死亡、再梗死和/或住院治疗;心肌梗死后的心血管死亡。

48.根据权利要求1到17中任一项所述的化合物或根据权利要求18至20中任一项所述的药物产品,其用于在个体中治疗或预防 β -3肾上腺素能受体介导的病症的方法中,其中所述 β -3肾上腺素能受体介导的病症为急性心力衰竭。

49.根据权利要求1到17中任一项所述的化合物或根据权利要求18至20中任一项所述的药物产品,其用于在个体中治疗或预防 β -3肾上腺素能受体介导的病症的方法中,其中所述 β -3肾上腺素能受体介导的病症为急性失代偿性心力衰竭。

50.根据权利要求1到17中任一项所述的化合物或根据权利要求18至20中任一项所述

的药物产品,其用于在个体中治疗或预防 β -3肾上腺素能受体介导的病症的方法中,其中所述 β -3肾上腺素能受体介导的病症为充血性心力衰竭。

51. 根据权利要求1到17中任一项所述的化合物或根据权利要求18至20中任一项所述的药物产品,其用于在个体中治疗或预防 β -3肾上腺素能受体介导的病症的方法中,其中所述 β -3肾上腺素能受体介导的病症为严重的充血性心力衰竭。

52. 根据权利要求1到17中任一项所述的化合物或根据权利要求18至20中任一项所述的药物产品,其用于在个体中治疗或预防 β -3肾上腺素能受体介导的病症的方法中,其中所述 β -3肾上腺素能受体介导的病症为由于左心室功能障碍引起的心力衰竭。

53. 根据权利要求1到17中任一项所述的化合物或根据权利要求18至20中任一项所述的药物产品,其用于在个体中治疗或预防 β -3肾上腺素能受体介导的病症的方法中,其中所述 β -3肾上腺素能受体介导的病症为射血分数正常的心力衰竭。

54. 根据权利要求1到17中任一项所述的化合物或根据权利要求18至20中任一项所述的药物产品,其用于在个体中治疗或预防 β -3肾上腺素能受体介导的病症的方法中,其中所述 β -3肾上腺素能受体介导的病症为使用纽约心脏病协会 (NYHA) 分类系统的II级心力衰竭。

55. 根据权利要求1到17中任一项所述的化合物或根据权利要求18至20中任一项所述的药物产品,其用于在个体中治疗或预防 β -3肾上腺素能受体介导的病症的方法中,其中所述 β -3肾上腺素能受体介导的病症为使用纽约心脏病协会 (NYHA) 分类系统的III级心力衰竭。

56. 根据权利要求1到17中任一项所述的化合物或根据权利要求18至20中任一项所述的药物产品,其用于在个体中治疗或预防 β -3肾上腺素能受体介导的病症的方法中,其中所述 β -3肾上腺素能受体介导的病症为使用纽约心脏病协会 (NYHA) 分类系统的IV级心力衰竭。

57. 根据权利要求1到17中任一项所述的化合物或根据权利要求18至20中任一项所述的药物产品,其用于在个体中治疗或预防 β -3肾上腺素能受体介导的病症的方法中,其中所述 β -3肾上腺素能受体介导的病症为患有左心室衰竭的患者的心血管死亡。

58. 根据权利要求1到17中任一项所述的化合物或根据权利要求18至20中任一项所述的药物产品,其用于在个体中治疗或预防 β -3肾上腺素能受体介导的病症的方法中,其中所述 β -3肾上腺素能受体介导的病症为患有左心室功能障碍的患者的心血管死亡。

59. 根据权利要求1到17中任一项所述的化合物或根据权利要求18至20中任一项所述的药物产品,其用于在个体中治疗或预防 β -3肾上腺素能受体介导的病症的方法中,其中所述 β -3肾上腺素能受体介导的病症为左心室衰竭。

60. 根据权利要求1到17中任一项所述的化合物或根据权利要求18至20中任一项所述的药物产品,其用于在个体中治疗或预防 β -3肾上腺素能受体介导的病症的方法中,其中所述 β -3肾上腺素能受体介导的病症为左心室功能障碍。

61. 根据权利要求1到17中任一项所述的化合物或根据权利要求18至20中任一项所述的药物产品,其用于在个体中治疗或预防 β -3肾上腺素能受体介导的病症的方法中,其中所述 β -3肾上腺素能受体介导的病症为通过放射性核素心室造影术得出LVEF $<40\%$ 。

62. 根据权利要求1到17中任一项所述的化合物或根据权利要求18至20中任一项所述

的药物产品,其用于在个体中治疗或预防 β -3肾上腺素能受体介导的病症的方法中,其中所述 β -3肾上腺素能受体介导的病症为通过超声心动图或心室收缩血管造影术得出LVEF $\leq$ 35%。

63. 根据权利要求1到17中任一项所述的化合物或根据权利要求18至20中任一项所述的药物产品,其用于在个体中治疗或预防 β -3肾上腺素能受体介导的与心力衰竭相关的器官损伤的方法中,其中所述与心力衰竭相关的器官损伤选自肾脏损伤、心脏瓣膜问题、心律问题和/或肝脏损伤。

64. 根据权利要求1到17中任一项所述的化合物或根据权利要求18至20中任一项所述的药物产品,其用于在个体中治疗或预防 β -3肾上腺素能受体介导的与心力衰竭相关的器官损伤的方法中,其中所述与心力衰竭相关的器官损伤选自肾脏衰竭、心脏瓣膜问题、心律问题和/或肝脏损伤。

65. 根据权利要求1到17中任一项所述的化合物或根据权利要求18至20中任一项所述的药物产品,其用于在个体中治疗或预防 β -3肾上腺素能受体介导的病症的方法中,其中所述 β -3肾上腺素能受体介导的病症为心肌梗死后的病症。

66. 根据权利要求21所述的药物组合物,其用于在个体中治疗或预防 β -3肾上腺素能受体介导的病症的方法中,其中所述 β -3肾上腺素能受体介导的病症选自以下组成的列表:心力衰竭;心力衰竭时减少的心脏功能;与心力衰竭有关的死亡、再梗死和/或住院治疗;与心力衰竭相关的器官损伤;心肌梗死后的心血管死亡。

67. 根据权利要求21所述的药物组合物,其用于在个体中治疗或预防 β -3肾上腺素能受体介导的病症的方法中,其中所述 β -3肾上腺素能受体介导的病症为急性心力衰竭。

68. 根据权利要求21所述的药物组合物,其用于在个体中治疗或预防 β -3肾上腺素能受体介导的病症的方法中,其中所述 β -3肾上腺素能受体介导的病症为急性失代偿性心力衰竭。

69. 根据权利要求21所述的药物组合物,其用于在个体中治疗或预防 β -3肾上腺素能受体介导的病症的方法中,其中所述 β -3肾上腺素能受体介导的病症为充血性心力衰竭。

70. 根据权利要求21所述的药物组合物,其用于在个体中治疗或预防 β -3肾上腺素能受体介导的病症的方法中,其中所述 β -3肾上腺素能受体介导的病症为严重的充血性心力衰竭。

71. 根据权利要求21所述的药物组合物,其用于在个体中治疗或预防 β -3肾上腺素能受体介导的病症的方法中,其中所述 β -3肾上腺素能受体介导的病症为由于左心室功能障碍引起的心力衰竭。

72. 根据权利要求21所述的药物组合物,其用于在个体中治疗或预防 β -3肾上腺素能受体介导的病症的方法中,其中所述 β -3肾上腺素能受体介导的病症为射血分数正常的心力衰竭。

73. 根据权利要求21所述的药物组合物,其用于在个体中治疗或预防 β -3肾上腺素能受体介导的病症的方法中,其中所述 β -3肾上腺素能受体介导的病症为使用纽约心脏病协会(NYHA)分类系统的II级心力衰竭。

74. 根据权利要求21所述的药物组合物,其用于在个体中治疗或预防 β -3肾上腺素能受体介导的病症的方法中,其中所述 β -3肾上腺素能受体介导的病症为使用纽约心脏病协会

(NYHA) 分类系统的III级心力衰竭。

75. 根据权利要求21所述的药物组合物,其用于在个体中治疗或预防 β -3肾上腺素能受体介导的病症的方法中,其中所述 β -3肾上腺素能受体介导的病症为使用纽约心脏病协会(NYHA) 分类系统的IV级心力衰竭。

76. 根据权利要求21所述的药物组合物,其用于在个体中治疗或预防 β -3肾上腺素能受体介导的病症的方法中,其中所述 β -3肾上腺素能受体介导的病症为患有左心室衰竭的患者的心血管死亡。

77. 根据权利要求21所述的药物组合物,其用于在个体中治疗或预防 β -3肾上腺素能受体介导的病症的方法中,其中所述 β -3肾上腺素能受体介导的病症为患有左心室功能障碍的患者的心血管死亡。

78. 根据权利要求21所述的药物组合物,其用于在个体中治疗或预防 β -3肾上腺素能受体介导的病症的方法中,其中所述 β -3肾上腺素能受体介导的病症为左心室衰竭。

79. 根据权利要求21所述的药物组合物,其用于在个体中治疗或预防 β -3肾上腺素能受体介导的病症的方法中,其中所述 β -3肾上腺素能受体介导的病症为左心室功能障碍。

80. 根据权利要求21所述的药物组合物,其用于在个体中治疗或预防 β -3肾上腺素能受体介导的病症的方法中,其中所述 β -3肾上腺素能受体介导的病症为通过放射性核素心室造影术得出LVEF<40%。

81. 根据权利要求21所述的药物组合物,其用于在个体中治疗或预防 β -3肾上腺素能受体介导的病症的方法中,其中所述 β -3肾上腺素能受体介导的病症为通过超声心动图或心室收缩血管造影术得出LVEF $\leq$ 35%。

82. 根据权利要求21所述的药物组合物,其用于在个体中治疗或预防 β -3肾上腺素能受体介导的与心力衰竭相关的器官损伤的方法中,其中所述与心力衰竭相关的器官损伤选自肾脏损伤、心脏瓣膜问题、心律问题和/或肝脏损伤。

83. 根据权利要求21所述的药物组合物,其用于在个体中治疗或预防 β -3肾上腺素能受体介导的与心力衰竭相关的器官损伤的方法中,其中所述与心力衰竭相关的器官损伤选自肾脏衰竭、心脏瓣膜问题、心律问题和/或肝脏损伤。

84. 根据权利要求21所述的药物组合物,其用于在个体中治疗或预防 β -3肾上腺素能受体介导的病症的方法中,其中所述 β -3肾上腺素能受体介导的病症为心肌梗死后的病症。

用于治疗或预防与其相关的病症的 β -3肾上腺素能受体的调节剂

技术领域

[0001] 本发明涉及具有式(Ia)的化合物及其调节 β -3肾上腺素能受体的活性的药物组合物。本发明的化合物及其药物组合物涉及用于治疗 β -3肾上腺素能受体介导的病症以及与其相关的症状的方法, β -3肾上腺素能受体介导的病症如心力衰竭;心力衰竭时的心脏功能;与心力衰竭有关的死亡、再梗死和/或住院治疗;急性心力衰竭;急性失代偿性心力衰竭;充血性心力衰竭;严重的充血性心力衰竭;与心力衰竭相关的器官损伤(例如,肾脏损伤或衰竭、心脏瓣膜问题、心律问题和/或肝脏损伤);由于左心室功能障碍引起的心力衰竭;射血分数正常的心力衰竭;心肌梗死后的心血管死亡;患有左心室衰竭或左心室功能障碍的患者的心血管死亡;左心室衰竭;左心室功能障碍;使用纽约心脏病协会(NYHA)分类系统的II级心力衰竭;使用纽约心脏病协会(NYHA)分类系统的III级心力衰竭;使用纽约心脏病协会(NYHA)分类系统的IV级心力衰竭;通过放射性核素血管显影术得出左心室射血分数(LVEF) $LVEF < 40\%$;通过超声心动图或心室收缩血管造影术得出 $LVEF \leq 35\%$ 。

背景技术

[0002] 急性心力衰竭是心脏功能的快速下降,这可能导致组织(特别是大脑)缺氧,从而导致死亡。急性心力衰竭可能发生在先前无症状的个体(例如,患有肺水肿或心源性休克的个体)中,或发生在患有慢性心力衰竭急性发作的个体中。

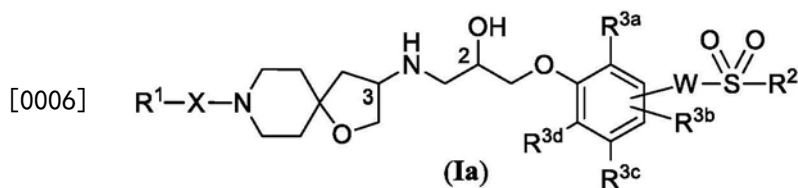
[0003] 在健康的心脏中, β -1和 β -2肾上腺素能受体的作用占主导地位并且通过Gs偶联途径起作用以增加心肌收缩的力和频率,而 β -3肾上腺素能受体通过Gi偶联的eNOS途径起作用以发挥弱负性肌力作用。在衰竭的心脏中, β -1和 β -2肾上腺素能受体被下调或脱敏,而 β -3肾上腺素能受体被上调,从而强调了 β -3激动作用对心脏收缩性的负面影响。Morimoto,《心脏与循环生理学(Am J Physiol Heart Circ Physiol)》,286:H2425-H2433,2004;Kulandavelu,《美国心脏病学会杂志(J Am College Cardiology)》59(22):1988-90,2012。

[0004] 在经历急性心力衰竭的个体中,短期目标是增加收缩性并改善血液动力学状态。目前的急性心力衰竭护理标准包含施用改变心脏收缩的力或能量的正性肌力药剂。这些药剂通常通过连续注射在重症监护室中施用。这种药剂的实例包含肾上腺素、多巴酚丁胺、多巴胺、左西孟旦和去甲肾上腺素。然而,这些药剂提供的收缩性初步改善之后可以加速死亡率。Katz AM和Konstam MA,《心力衰竭:病理生理学、分子生物学和临床管理(Heart Failure:Pathophysiology,Molecular Biology and Clinical Management)》,Lippincott,Williams&Wilkins,第2版,1999。施用这些药剂后的过高死亡率与心动过速增加和心肌耗氧量增加有关,这导致心律失常和心肌缺血。Francis等人,《美国心脏病学会杂志(J Am College Cardiology)》63(20):2069-2078,2014。

发明内容

[0005] 本发明的一个方面涵盖某些1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基-氨基丙基-醚衍生

物,其选自具有式 (Ia) 的化合物及其药学上可接受的盐、溶剂化物和水合物:



[0007] 其中:

[0008] X是-SO₂-、-C(=O)-或-CH₂C(=O)-;

[0009] W不存在或者是C₁-C₃亚烷基;

[0010] R¹是芳基或杂芳基,其中每个任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆烷基、氨基、氰基、C₃-C₇环烷基、C₁-C₆卤代烷基、卤素、羟基、氧代和氨磺酰基;并且其中所述C₁-C₆烷基和C₃-C₇环烷基各自任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:氨基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆烷基甲酰胺、-Y-C₃-C₇-环烷基、-Y-C₁-C₆-亚烷基-Z、C₁-C₆烷基氨基、C₁-C₆卤代烷基氨基和杂环基;

[0011] Y独立地选自:-O-、-NH-和-N-(C₁-C₄烷基)-;

[0012] Z独立地选自:羟基、C₁-C₆烷氧基、氨基、C₁-C₆烷基氨基和C₂-C₆二烷基氨基;

[0013] R²选自:C₂-C₆烯基、C₁-C₆烷基、C₃-C₇环烷基、杂环基和C₁-C₆卤代烷基;每个任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆亚烷基羟基、氨基、芳基、C₃-C₇环烷基、氰基、C₃-C₇卤代环烷基、羟基和氧代;并且

[0014] R^{3a}、R^{3b}、R^{3c}和R^{3d}各自独立地为H或卤素。

[0015] 本发明的一个方面涉及选自以下的药物产品:药物组合物、配制品、单位剂型和试剂盒;每种包括本发明的化合物。

[0016] 本发明的一个方面涉及药物组合物,所述药物组合物包括本发明的化合物和药学上可接受的载剂。

[0017] 本发明的一个方面涉及制备药物组合物的方法,其包括将本发明的化合物与药学上可接受的载剂掺合的步骤。

[0018] 本发明的一个方面涉及在个体中治疗或预防β-3肾上腺素能受体介导的病症的方法,所述方法包括向有需要的所述个体施用:治疗有效量的本发明的化合物;本发明的药物产品;或本发明的药物组合物。

[0019] 本发明的一个方面涉及治疗或预防个体心力衰竭的方法,所述方法包括向有需要的所述个体施用:治疗有效量的本发明化合物;本发明的药物产品;或本发明的药物组合物。

[0020] 本发明的一个方面涉及治疗低血压患者的方法,所述方法包括向有需要的所述个体施用:治疗有效量的本发明的化合物;本发明的药物产品;或本发明的药物组合物。

[0021] 本发明的一个方面涉及用于治疗临界低血压患者的方法,所述方法包括向有需要的所述个体施用:治疗有效量的本发明的化合物;本发明的药物产品;或本发明的药物组合物。

[0022] 本发明的一个方面涉及治疗血压正常患者的方法,所述方法包括向有需要的所述个体施用:治疗有效量的本发明的化合物;本发明的药物产品;或本发明的药物组合物。

[0023] 本发明的一个方面涉及治疗高血压患者的方法,所述方法包括向有需要的所述个

体施用:治疗有效量的本发明的化合物;本发明的药物产品;或本发明的药物组合物。

[0024] 本发明的一个方面涉及治疗心肌梗死后患者的方法,所述方法包括向有需要的所述个体施用:治疗有效量的本发明的化合物;本发明的药物产品;或本发明的药物组合物。

[0025] 本发明的一个方面涉及本发明的化合物在制造用于在个体中治疗或预防 β -3肾上腺素能受体介导的病症的药物中的用途。

[0026] 本发明的一个方面涉及本发明的化合物在制造用于在个体中治疗或预防心力衰竭的药物中的用途。

[0027] 本发明的一个方面涉及本发明的化合物在制造用于治疗低血压患者的药物中的用途。

[0028] 本发明的一个方面涉及本发明的化合物在制造用于治疗临界低血压患者的药物中的用途。

[0029] 本发明的一个方面涉及本发明的化合物在制造用于治疗血压正常患者的药物中的用途。

[0030] 本发明的一个方面涉及本发明的化合物在制造用于治疗高血压患者的药物中的用途。

[0031] 本发明的一个方面涉及本发明的化合物在制造用于治疗心肌梗死后患者的药物中的用途。

[0032] 本发明的一个方面涉及用于在通过疗法治疗人或动物的方法中使用的本发明的化合物;本发明的药物产品;或本发明的药物组合物。

[0033] 本发明的一个方面涉及用于在用于在个体中治疗或预防 β -3肾上腺素能受体介导的病症的方法中使用的本发明的化合物;本发明的药物产品;或本发明的药物组合物。

[0034] 本发明的一个方面涉及用于在用于在个体中治疗或预防心力衰竭的方法中使用的本发明的化合物;本发明的药物产品;或本发明的药物组合物。

[0035] 本发明的一个方面涉及用于在用于治疗低血压患者的方法中使用的本发明的化合物;本发明的药物产品;或本发明的药物组合物。

[0036] 本发明的一个方面涉及用于在用于治疗临界低血压患者的方法中使用的本发明的化合物;本发明的药物产品;或本发明的药物组合物。

[0037] 本发明的一个方面涉及用于在用于治疗血压正常患者的方法中使用的本发明的化合物;本发明的药物产品;或本发明的药物组合物。

[0038] 本发明的一个方面涉及用于在用于治疗高血压患者的方法中使用的本发明的化合物;本发明的药物产品;或本发明的药物组合物。

[0039] 本发明的一个方面涉及用于在用于治疗心肌梗死后患者的方法中使用的本发明的化合物;本发明的药物产品;或本发明的药物组合物。

[0040] 在一些实施例中,所述 β -3肾上腺素能受体介导的病症选自由以下组成的列表:心力衰竭;心力衰竭时的心脏功能;与心力衰竭有关的死亡、再梗死和/或住院治疗;急性心力衰竭;急性失代偿性心力衰竭;充血性心力衰竭;严重的充血性心力衰竭;与心力衰竭相关的器官损伤(例如,肾脏损伤或衰竭、心脏瓣膜问题、心律问题和/或肝脏损伤);由于左心室功能障碍引起的心力衰竭;射血分数正常的心力衰竭;心肌梗死后的心血管死亡;患有左心室衰竭或左心室功能障碍的患者的心血管死亡;左心室衰竭;左心室功能障碍;使用纽约心

脏病协会 (NYHA) 分类系统的II级心力衰竭;使用纽约心脏病协会 (NYHA) 分类系统的III级心力衰竭;使用纽约心脏病协会 (NYHA) 分类系统的IV级心力衰竭;通过放射性核素心室造影术得出LVEF<40%;以及通过超声心动图或心室收缩血管造影术得出LVEF≤35%。

[0041] 在一些实施例中,所述β-3肾上腺素能受体介导的病症是心力衰竭。

[0042] 在一些实施例中,所述β-3肾上腺素能受体介导的病症是心力衰竭时减少的心脏功能。

[0043] 在一些实施例中,所述β-3肾上腺素能受体介导的病症是与心力衰竭有关的死亡、再梗死和/或住院治疗。

[0044] 在一些实施例中,所述β-3肾上腺素能受体介导的病症是急性心力衰竭。

[0045] 在一些实施例中,所述β-3肾上腺素能受体介导的病症是急性失代偿性心力衰竭。

[0046] 在一些实施例中,所述β-3肾上腺素能受体介导的病症是充血性心力衰竭。

[0047] 在一些实施例中,所述β-3肾上腺素能受体介导的病症是严重的充血性心力衰竭。

[0048] 在一些实施例中,所述β-3肾上腺素能受体介导的病症是与心力衰竭相关的器官损伤(例如,肾脏损伤或衰竭、心脏瓣膜问题、心律问题和/或肝脏损伤)。

[0049] 在一些实施例中,所述β-3肾上腺素能受体介导的病症是由于左心室功能障碍引起的心力衰竭。

[0050] 在一些实施例中,所述β-3肾上腺素能受体介导的病症是射血分数正常的心力衰竭。

[0051] 在一些实施例中,所述β-3肾上腺素能受体介导的病症是心肌梗死后的心血管死亡。

[0052] 在一些实施例中,所述β-3肾上腺素能受体介导的病症是患有左心室衰竭或左心室功能障碍的患者的血管死亡。

[0053] 在一些实施例中,所述β-3肾上腺素能受体介导的病症是左心室衰竭。

[0054] 在一些实施例中,所述β-3肾上腺素能受体介导的病症是左心室功能障碍。

[0055] 在一些实施例中,所述β-3肾上腺素能受体介导的病症是使用纽约心脏病协会 (NYHA) 分类系统的II级心力衰竭。

[0056] 在一些实施例中,所述β-3肾上腺素能受体介导的病症是使用纽约心脏病协会 (NYHA) 分类系统的III级心力衰竭。

[0057] 在一些实施例中,所述β-3肾上腺素能受体介导的病症是使用纽约心脏病协会 (NYHA) 分类系统的IV级心力衰竭。

[0058] 在一些实施例中,所述β-3肾上腺素能受体介导的病症是通过放射性核素血管显影术得出左心室射血分数 (LVEF) LVEF<40%。

[0059] 在一些实施例中,所述β-3肾上腺素能受体介导的病症是通过超声心动图或心室收缩血管造影术得出左心室射血分数 (LVEF) ≤35%。

[0060] 本文描述了可用于增强心脏的收缩性的β-3肾上腺素能受体拮抗剂。这些化合物对β-3肾上腺素能受体具有选择性,并且具有不同于目前规定的具有已知心脏毒性作用的肌力剂的独特作用机制。

[0061] 因为已知增加的β-3肾上腺素能受体活性抑制衰竭心脏的收缩性,所以进行研究以评估β-3肾上腺素能受体拮抗剂对收缩功能的影响。如本文所述,这些研究表明β-3肾上

腺素能受体拮抗剂对 β -3肾上腺素能受体的抑制改善了衰竭心脏的收缩功能和血液动力学状态。需要新的药剂来增加心脏收缩性,同时避免心脏毒性作用。

[0062] 随着专利公开的进行,在此公开的本发明的这些和其它方面将进行更详细地阐述。

附图说明

[0063] 图1示出了用于制备可用于制备具有式(Ia)的化合物的中间体的合成方案,其中 PG^1 (即,保护基团1)可以是本领域技术人员已知的各种保护基团,如苄氧基氨基甲酸酯基团。

[0064] 图2示出了用于制备可用于制备具有式(Ia)的化合物的中间体的合成方案,其中 PG^1 (保护基团1)和 PG^2 (保护基团2)可以是本领域技术人员已知的各种保护基团,如苄氧基氨基甲酸酯(Cbz)基团和叔丁氧基羰基(BOC)基团。在某些情况下, PG^1 和 PG^2 是不同的并且是正交保护基团,如 PG^1 是Cbz且 PG^2 是BOC。

[0065] 图3示出了制备具有式(Ia)的化合物的合成方案。应理解,可以在所述方案中使用一种或多种手性中间体以提供具有式(Ia)的手性化合物。

[0066] 图4示出了制备具有式(Ia)的化合物的合成方案。应理解,可以在所述方案中使用一种或多种手性中间体以提供具有式(Ia)的手性化合物。 PG^1 和 PG^2 是保护基团,如BOC(叔丁氧基羰基)、Cbz(羧基苄基或者可替代地称为苄氧基氨基甲酸酯)等。

[0067] 图5示出了制备具有式(Ia)的化合物的合成方案。应理解,可以在所述方案中使用一种或多种手性中间体以提供具有式(Ia)的手性化合物。

[0068] 图6示出了利用手性环氧乙烷制备具有式(Ia)的化合物的合成方案。

[0069] 图7示出了利用手性环氧乙烷和手性胺中间体制备具有式(Ia)的化合物的合成方案(参见图2)。

[0070] 图8示出了利用手性环氧乙烷和手性胺中间体制备具有式(Ia)的化合物的合成方案(参见图2)。

[0071] 图9示出了利用手性环氧乙烷和手性胺中间体制备具有式(Ia)的化合物的合成方案(参见图2)。

[0072] 图10示出了利用手性环氧乙烷和手性胺中间体制备具有式(Ia)的化合物的合成方案(参见图2)。

[0073] 图11示出了制备具有式(Ia)的化合物的合成方案。应理解,可以在所述方案中使用一种或多种手性中间体以提供具有式(Ia)的手性化合物。

[0074] 图12示出了制备具有式(Ia)的化合物的合成方案。应理解,可以在所述方案中使用一种或多种手性中间体以提供具有式(Ia)的手性化合物。

[0075] 图13示出了制备具有式(Ia)的化合物的合成方案。应理解,可以在所述方案中使用一种或多种手性中间体以提供具有式(Ia)的手性化合物。

[0076] 图14示出了用于制备某些具有式(Ia)的化合物的合成方案,其中X是 $-SO_2-$ 、 $-C(=O)-$ 和 $-CH_2C(=O)-$ 。应理解,中间体可以是手性的,从而提供具有式(Ia)的手性化合物。

[0077] 图15示出了用于制备可用于制备具有式(Ia)的化合物的某些中间体的合成

方案。

[0078] 图16示出了用于制备可用于制备具有式 (Ia) 的化合物的某些中间体的一般合成方案。

[0079] 图17示出了用于制备可用于制备具有式 (Ia) 的化合物的某些中间体的一般合成方案。

[0080] 图18示出了用于制备可用于制备具有式 (Ia) 的化合物的某些中间体的一般合成方案。

[0081] 图19示出了用于制备某些具有式 (Ia) 的化合物的一般合成方案,其中 R^1 是 $-Ar^1-Ar^2$ 。应理解, Ar^1 和 Ar^2 可以任选地被一个或多个如本文所述的基团取代。

[0082] 图20示出了用于制备某些具有式 (Ia) 的化合物的一般合成方案,其中 R^1 是 $-Ar^1-Ar^2$ 。所述方案具体示出 Ar^2 至少被 $-CH_2OH$ 或 $-CH_2NH-C_1-C_6$ 烷基取代。应理解, Ar^1 和 Ar^2 (不包括与 $-CH_2OH$ 或 $-CH_2NH-C_1-C_6$ 烷基键合的 Ar^2 的环原子) 可以任选地被如本文所述的一个或多个基团取代。

[0083] 图21示出了用于制备某些具有式 (Ia) 的化合物的一般合成方案,其中 R^1 是 $-Ar^1-Ar^2$ 。所述方案具体示出 Ar^2 至少被

[0084] $-CH_2NH_2$ 取代。应理解, Ar^1 和 Ar^2 (不包括与 $-CH_2NH_2$ 键合的 Ar^2 的环原子) 可以任选地被如本文所述的一个或多个基团取代。

[0085] 图22示出了用于制备某些具有式 (Ia) 的化合物的一般合成方案,其中 R^1 是 $-Ar^1-Ar^2$ 。所述方案具体示出 Ar^2 至少被 $-C(=O)H$ 或 $-CH_2NH-C_1-C_6$ 烷基取代。应理解, Ar^1 和 Ar^2 (不包括与 $-C(=O)H$ 或 $-CH_2NH-C_1-C_6$ 烷基键合的 Ar^2 的环原子) 可以任选地被如本文所述的一个或多个基团取代。

[0086] 图23示出了用于制备某些具有式 (Ia) 的化合物的一般合成方案,其中 R^1 是4-羟基-喹啉-3-基 (或与其相关的互变异构体,如4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基) 或1-(C_1-C_6 -烷基)-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基,如1-乙基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基。应理解, R^{23a} 、 R^{23b} 、 R^{23c} 和 R^{23d} 可以是 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 烷基、氨基、氰基、 C_3-C_7 环烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、卤素、羟基、氧代和氨磺酰基,并且 C_1-C_6 烷基和 C_3-C_7 环烷基各自可以任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:氨基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 烷基甲酰胺、 $-Y-C_3-C_7$ -环烷基、 $-Y-C_1-C_6$ -亚烷基、 $-Z$ 、 C_1-C_6 烷基氨基、 C_1-C_6 卤代烷基氨基和杂环基,其中Y和Z如本文所定义的。

[0087] 图24示出了用于将 R^2 引入到具有式 (Ia) 的化合物中的一般合成方案,其中W是键。

[0088] 图25示出了在实例4中在正常大鼠中施用本发明的化合物的方案。

[0089] 图26示出了在实例4中在心力衰竭大鼠中施用本发明的化合物的方案。

[0090] 图27示出了在施用化合物123 (实例4) 后BRL对正常大鼠中LVP的负面影响的抑制。

[0091] 图28示出了在施用化合物310 (实例4) 后BRL对正常大鼠中LVP的负面影响的抑制。

[0092] 图29示出了在施用化合物163 (实例4) 后BRL对正常大鼠中LVP的负面影响的抑制。

[0093] 图30示出了在施用化合物154 (实例4) 后BRL对正常大鼠中LVP的负面影响的抑制。

[0094] 图31示出了在施用化合物88 (实例4) 后BRL对正常大鼠中LVP的负面影响的抑制。

[0095] 图32示出了在施用化合物88 (实例4) 后BRL对患有心力衰竭的大鼠中LVP的负面影响的抑制。

[0096] 图33A示出了化合物88在心力衰竭之前的狗中的效果的实例。

[0097] 图33B示出了化合物88在心力衰竭之后的狗中的效果的实例。图中的水平虚线是指示心力衰竭存在的基线LV压力(与图33A中的较低LV压力和图33B中的基线LV压力相比)。

[0098] 图34示出了化合物88对正常狗(n=4)的血液动力学和LV收缩性的影响。

具体实施方式

[0099] 定义

[0100] 为了清楚和一致,在本专利文件中将使用以下定义。

[0101] 如本文所用,“施用”是指向需要治疗的个体提供本发明的采用可以以治疗有用的形式和治疗有用的量引入到那个个体的体内的形式的化合物或其它疗法、补救或治疗,包括但不限于:口服剂型,如片剂、胶囊、糖浆、悬浮液等;注射剂型,如IV、IM或IP等;透皮剂型,包含乳膏、果冻、粉末或贴剂;口腔剂型;吸入粉末、喷雾剂、悬浮液等;以及直肠栓剂。保健医生可以以样品的形式直接向个体提供化合物,或者可以通过提供化合物的口服或书面处方间接地向个体提供化合物。另外,例如,个体可以自己获得化合物而无需医疗保健从业者的参与。当化合物施用给个体时,身体以某种方式被化合物转化。当本发明的化合物与一种或多种其它药剂组合提供时,“施用”应理解为包含化合物和同时或在不同时间施用的其它药剂。当组合的药剂同时施用,它们可以在单一组合物中一起施用,或者它们可以分开施用。

[0102] 如本文所用,术语“拮抗剂”是指可以竞争性地与 β_3 -肾上腺素能受体结合的作为激动剂的部分(例如,内源性配体),但与激动剂相比不激活或基本上降低胞内应答,并且由此可以通过激动剂或部分激动剂抑制胞内应答。在没有激动剂或部分激动剂的情况下,“拮抗剂”不会减少基线胞内应答,或者在可忽略的程度上减少。

[0103] 术语“组合物”是指其与至少一种额外组分组合的化合物或结晶形式,包括但不限于本发明的化合物的盐、溶剂化物和水合物,如所获得的组合物/在合成、预制剂、过程测试过程中合成的化合物(即,TLC,HPLC,NMR样品)等。

[0104] 如本文所用,术语“水合物”是指本发明的化合物或其盐,其进一步包含通过非共价分子间力结合的化学计量或非化学计量的水。

[0105] 在提及治疗时,术语“需要治疗的”和术语“有需要的”可互换使用来意指由护理者(在人的情况下,例如医师、护士、从业护士等;在动物(包含非人哺乳动物)的情况下,兽医)作出对个体或动物需要或将从治疗中受益的判断。这种判断基于护理者的专业知识范围内的各种因素(但是包含个体或动物作为可用本发明的化合物治疗的疾病、病症或障碍的结果患病或将要患病的知识)作出。因此,本发明的化合物可以以保护性或预防性方式使用;或者本发明的化合物可以用于缓解、抑制或改善疾病、病症或障碍。

[0106] 术语“个体”是指任何动物,包括哺乳动物如小鼠、大鼠、其它啮齿动物、兔、狗、猫、猪、牛、绵羊、马、灵长类动物和人。在一些实施例中,“个体”是指人。

[0107] 术语“药物组合物”是指包括至少一种活性成分的特定组合物;包括但不限于本发明的化合物的盐、溶剂化物和水合物,由此所述组合物适于研究哺乳动物(例如但不限于人)的特定有效结果。本领域的普通技术人员将会理解和领会适合于基于技术人员的需要确定活性成分是否具有所希望的有效结果的技术。

[0108] 当提及如本文所述的一种化合物/多种化合物时,短语“药学上可接受的盐、溶剂

化物和水合物”涵盖一种化合物/多种化合物的药学上可接受的溶剂化物和/或水合物、一种化合物/多种化合物的药学上可接受的盐、以及一种化合物/多种化合物的药学上可接受的盐的药学上可接受的溶剂化物和/或水合物。还应理解,当提及本文所述的作为盐的一种化合物/多种化合物时,当使用短语“药学上可接受的溶剂化物和水合物”或短语“药学上可接受的溶剂化物或水合物”时,其涵盖这种盐的药学上可接受的溶剂化物和/或水合物。本领域普通技术人员还应理解,水合物是溶剂化物的亚属。

[0109] 术语“开处方”是指订购、授权或推荐使用药物或其它疗法、补救或治疗。在一些实施例中,医疗保健提供者口头建议、推荐或授权对个体使用化合物、剂量方案或其它治疗。医疗保健提供者可能会或可能不会提供化合物、剂量方案或治疗的书面处方。进一步地,医疗保健提供者可以或可以不向个体提供化合物或治疗。例如,医疗保健提供者可以建议个体在何处获得化合物而不提供化合物。在一些实施例中,医疗保健提供者可以向个体提供化合物、剂量方案或治疗的书面处方。处方可以写在纸上或记录在电子媒体上。此外,处方可以(口头)或传真(书面)到药房或诊疗所。在一些实施例中,将化合物或治疗的样品给予个体。如本文所用,给予化合物样品构成化合物的隐含处方。世界各地的不同医疗保健系统使用不同的方法来开处方和施用化合物或治疗,并且这些方法涵盖在本文的公开内容中。

[0110] 医疗保健提供者可以包含例如医师、护士、执业护士或可以为本文公开的障碍开处方或施用化合物(药物)的其它医疗保健专业人员。此外,医疗保健提供者可以包含可以推荐、开处方、施用或防止个体接收化合物或药物的任何人,包含例如保险提供者。

[0111] 术语“预防(prevent、preventing和prevention)”是指消除或减少与特定障碍相关的一种或多种症状的发生或发作。例如,术语“预防(prevent、preventing和prevention)”可以指在预防性(prophylactic或preventative)基础上对可能最终表现出障碍的至少一种症状但尚未治疗的个体施用疗法。可以基于已知与疾病的后续发生相关的风险因素如生物标志物的存在来识别此类个体。可替代地,预防性疗法可以作为预防措施施用,而无需事先识别风险因素。延迟障碍的至少一个发作性症状和/或病症的发作也可以被认为是预防(prevention或prophylaxis)。

[0112] 如本文所用,术语“溶剂化物”是指本发明的化合物或其盐,其进一步包含通过非共价分子间力结合的化学计量或非化学计量的溶剂。优选的溶剂是挥发性的、无毒的和/或对于以痕量施用给人来说可接受的。

[0113] 术语“治疗(treat、treating和treatment)”是指对已经表现出或曾经表现出疾病、障碍、病症、依赖性 or 行为的至少一种症状的个体施用疗法。例如,“治疗”可以包含关于疾病、障碍、病症、依赖性 or 行为的以下中的任一种:缓解、减弱、减轻、改善、抑制(例如,阻止发展)、缓解或引起消退。“治疗”还可以包含治疗症状、预防额外症状、预防症状的潜在生理原因、或停止疾病、障碍、病症、依赖性 or 行为的症状(预防性和/或治疗性)。例如,关于障碍的术语“治疗”是指与特定障碍相关的一种或多种症状的严重性降低。因此,治疗障碍不一定意味着与障碍相关的所有症状的严重性降低,并且不一定意味着与障碍相关的一种或多种症状的严重性完全降低。

[0114] 术语“治疗有效量”是指在个体、研究者、兽医、内科医生或其它临床医师寻找的组织、系统、动物或人中引起生物或药物应答的活性化合物或药剂的量,所述生物或药物应答可以包含以下中的一个或多个:

[0115] (1) 预防障碍,例如预防可能易患疾病、病症或障碍但尚未经历或表现出相关病理学或症状学的个体的疾病、病症或障碍;

[0116] (2) 抑制障碍,例如抑制正在经历或表现出相关病理学或症状学的个体的疾病,病症或病症(即,阻止病理学和/或症状学的进一步发展);以及

[0117] (3) 改善障碍,例如改善正在经历或表现出相关病理学或症状学的个体的疾病、病症或障碍(即,逆转病理学和/或症状学)。

[0118] 化学基团、部分或自由基

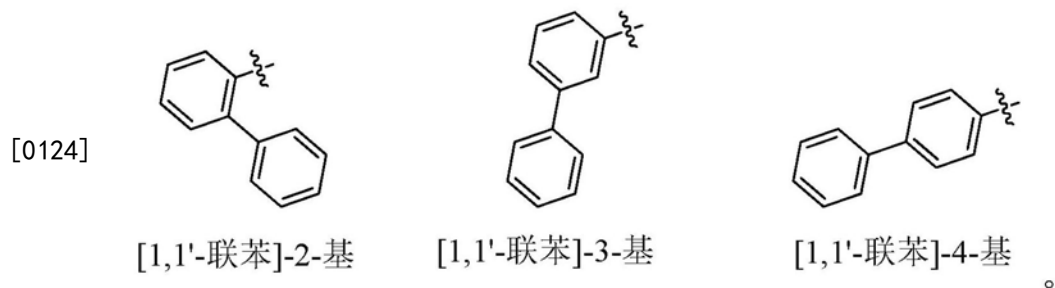
[0119] 术语“ C_2-C_6 烯基”表示含有2到6个碳的自由基,其中存在至少一个碳-碳双键。

[0120] 一些实施例含有2到5个碳。一些实施例含有2到4个碳。一些实施例含有2到3个碳。一些实施例含有2个碳(即, $-CH=CH_2$)。E和Z异构体都涵盖在术语“烯基”中。此外,术语“烯基”包含二-和三-烯基。

[0121] 术语“ C_1-C_6 亚烷基”和“ C_1-C_4 亚烷基”是指具有限定数量的碳(对应地1到6个碳原子或1到4个碳原子)的直链或支链饱和脂族二价自由基。一些实施例含有1到2个碳。一些实施例含有1到5个碳。一些实施例含有1到4个碳。一些实施例含有1到3个碳。一些实施例含有1或2个碳。一些实施例含有1个碳原子(即, $-CH_2-$)。实例包含但不限于:亚甲基、亚乙基、正亚丙基、亚异丙基、正丁烯、仲丁烯、异丁烯、叔丁烯、戊烯、异戊、叔戊二烯、新戊、1-甲基亚丁基[即 $CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$]、2-甲基丁烯[即, $CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$]、正亚己基等。

[0122] 术语“氨基”是指基团 $-NH_2$ 。

[0123] 术语“芳基”是指含有6到12个碳原子的环系统,其可以含有单个环、两个稠合环、或两个通过单键(即,联苯基)键合的环,并且其中至少一个环是芳族的。实例包含苯基、联苯基、茚满基、四氢萘基、萘基等。联苯基的实例包含:[1,1'-联苯基]-2-基(即,联苯基-2-基)、[1,1'-联苯基]-3-基(即,联苯吡啶-3-基)、或[1,1'-联苯]-4-基(即,联苯基-4-基),其分别具有以下结构:



[0125] 当取代基存在于芳基环上时,取代基可以在任何可用的环碳上键合。

[0126] 术语“ C_1-C_6 烷氧基”是指包括直接与氧原子连接的 C_1-C_6 烷基的自由基,其中 C_1-C_6 烷基具有与本文中定义的相同的定义。一些实施例含有1到5个碳(即, C_1-C_5 烷氧基)。一些实施例含有1到4个碳(即, C_1-C_4 烷氧基)。一些实施例含有1到3个碳(即, C_1-C_3 烷氧基)。一些实施例含有1或2个碳。实例包含但不限于甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、叔丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基等。

[0127] 术语“ C_1-C_6 烷基”是指含有1到6个碳的直链或支链碳自由基。一些实施例是1到5个碳(即, C_1-C_5 烷基),一些实施例是1到4个碳(即, C_1-C_4 烷基),一些实施例为1到3个碳(即, C_1-C_3 烷基),并且一些实施例是1或2个碳。烷基的实例包含但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、戊基、异戊基、叔戊基、新戊基、1-甲基丁基[即, CH

(CH₃)CH₂CH₂CH₃], 2-甲基丁基[即, CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃], 正己基等。

[0128] 术语“C₁-C₆烷基氨基”是指包括与NH基团连接的一个C₁-C₆烷基的自由基, 其中C₁-C₆烷基具有与本文所述相同的含义。一些实施例是“C₁-C₂烷基氨基”。一些实例包含甲基氨基、乙基氨基、正丙基氨基、异丙基氨基、正丁基氨基、仲丁基氨基、异丁基氨基、叔丁基氨基等。

[0129] 术语“C₁-C₆烷基甲酰胺”是指与酰胺基团的碳或氮连接的单个C₁-C₆烷基, 其中C₁-C₆烷基具有与本文中发现的相同的定义。C₁-C₆烷基甲酰胺基可以由以下表示:



[0131] 实例包含N-甲基甲酰胺、N-乙基甲酰胺、N-正丙基甲酰胺、N-异丙基甲酰胺、N-正丁基甲酰胺、N-仲丁基甲酰胺、N-异丁基甲酰胺、N-叔丁基甲酰胺等。

[0132] 术语“氰基”是指基团-CN。

[0133] 术语“C₃-C₇环烷基”是指含有3到7个碳的饱和环自由基。一些实施例含有3到6个碳。一些实施例含有3到5个碳。一些实施例含有5到7个碳。一些实施例含有3到4个碳。实例包含环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基等。

[0134] 术语“C₂-C₆二烷基氨基”是指包括被两个烷基取代的氨基的自由基, 烷基可以相同或不同, 条件是两个烷基不超过两个烷基之间的总共6个碳原子。一些实施例是C₂-C₄二烷基氨基。一些实例包含二甲基氨基、甲基乙基氨基、二乙基氨基、甲基丙基氨基、甲基丁基氨基、甲基戊基氨基、甲基异丙基氨基、乙基丙基氨基、乙基异丙基氨基、二丙基氨基、丙基异丙基氨基等。

[0135] 术语“C₁-C₆卤代烷基氨基”是指包括与NH基团连接的一个C₁-C₆卤代烷基的基团, 其中C₁-C₆卤代烷基具有与本文所述相同的含义。一些实施例是“C₁-C₂卤代烷基氨基”。一些实例包含2-氟乙基氨基、2,2,2-三氟乙基氨基、(1,1,1-三氟丙-2-基)氨基、3,3,3-三氟丙基氨基、2,2,2-三氟丙基氨基等。

[0136] 术语“C₁-C₆卤代烷基”是指包括被一个或多个卤素取代的C₁-C₆烷基的基团, 其中C₁-C₆烷基具有与本文中发现的相同的定义。C₁-C₆卤代烷基可以被完全取代, 在这种情况下, 其可以由式C_nL_{2n+1}表示, 其中L是卤素, 并且“n”是1、2、3、4、5或6。当存在多于一种卤素时, 则它们可以相同或不同并选自: 氟、氯、溴和碘。在一些实施例中, 卤代烷基含有1到5个碳(即, C₁-C₅卤代烷基)。在一些实施例中, 卤代烷基含有1到4个碳(即, C₁-C₄卤代烷基)。在一些实施例中, 卤代烷基含有1到3个碳(即, C₁-C₃卤代烷基)。在一些实施例中, 卤代烷基含有1或2个碳。卤代烷基的实例包含氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氯二氟甲基、1-氟乙基、2,2,2-三氟乙基、五氟乙基、4,4,4-三氟丁基等。

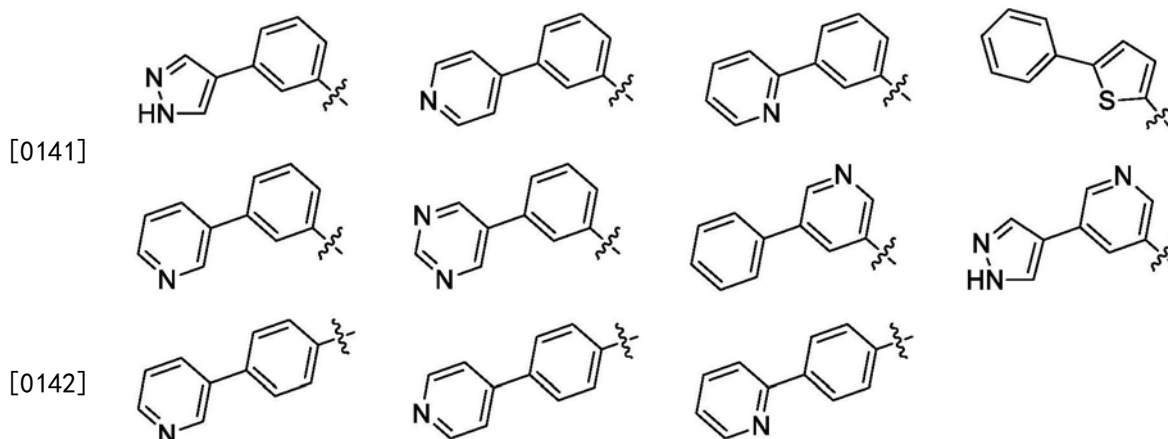
[0137] 术语“C₃-C₇卤代环烷基”是指包括被一个或多个卤素取代的C₃-C₇环烷基的基团, 其中C₃-C₇环烷基具有与本文中发现的相同的定义。

[0138] 卤代环烷基的实例包含2,2-二氟环丙基、1-氟环丙基、4,4-二氟环己基等。

[0139] 术语“卤素”是指氟、氯、溴或碘基团。在一些实施例中, 卤素是氟、氯或溴。在一些实施例中, 卤素是氟或氯。在一些实施例中, 卤素是氟。

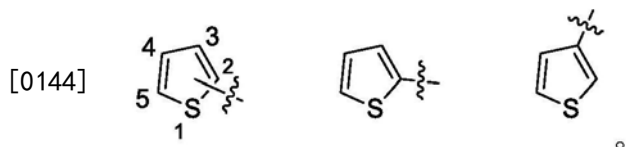
[0140] 术语“杂芳基”是指含有5到14个环原子的环系统, 其可以含有单个环、两个稠合

环、两个通过单键键合的环、或三个稠合环,并且其中至少一个环原子是杂原子,如O、S和N,其中N任选地被H、C₁-C₄酰基或C₁-C₄烷基取代,并且至少一个环是芳族的。当杂芳基被氧代基取代时,氧代基可以在任何可用的环原子上,例如形成羰基的环碳、形成N-氧化物的环氮和形成无论是亚砷(即, -S(=O)-)或砷(即, -S(=O)₂-)的环硫。一些实施例含有5到6个环原子,例如呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、恶唑基、噻唑基、异恶唑基、吡唑基、异噻唑基、恶二唑基、三唑基、四唑基、噻二唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、三嗪基等。一些实施例含有8到14个环原子,例如喹啉基、喹啉基、异喹啉基、喹啉基、酞嗪基、喹唑啉基、喹喔啉基、三嗪基、吡啶基、异吡啶基、吡啶基、吡嗪基、嘌呤基、萘啶基、哌啶基、吡唑基、吡啶基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩噻嗪基、苯丙恶唑基、苯并噻唑基、1H-苯并咪唑基、咪唑并吡啶基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、异苯并呋喃基、2,3-二氢苯并呋喃基、4H-苯并[1,3]二噁英基、3,4-双氢-1H-异喹啉基、1,4,6,7-四氢-咪唑并[4,5-c]吡啶基、7,8-二氢-5H-[1,6]二氮杂萘基、5,6-二氢8H-咪唑并[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪基、苯并[1,3]二氧杂环戊烯基、吡唑并[1,5-a]嘧啶基、1,2,3,4-四氢喹啉基等。当“杂芳基”是含有通过单键键合的两个环的环系统时,应理解这两个环可以在任何可用的环碳或可用的氮原子上键合。一些实施例包含(对应于以下化学结构的)3-(1H-吡唑-4-基)苯基、3-(吡啶-4-基)苯基、3-(吡啶-2-基)苯基、5-苯基噻吩-2-基、3-(吡啶-3-基)苯基、3-(嘧啶-5-基)苯基、5-(苯基)吡啶-3-基、5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-3-基、4-(吡啶-3-基)苯基、4-(吡啶-4-基)苯基、4-(吡啶-2-基)苯基等。



[0143] 在一些实施例中，“杂芳基”选自：(1H-吡唑基)苯基、(1H-吡唑基)吡啶基、(吡啶基)苯基、(噻啶基)苯基、1,2,3,4-四氢吡啶并[3,2-b]吡嗪基、1,2-二氢喹啉基、1,4-二氢喹啉基、1H-苯并[d]咪唑基、1H-吡唑基、1H-吡啶基、1H-吡啶并[4,3-b]吡啶基、1H-吡啶基、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基、1H-吡咯并[3,2-b]吡啶基、2,3-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-b]吡啶基、2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶基、2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]恶嗪基、2,3-二氢-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基、2,3-二氢苯并呋喃基、3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪基、3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶基、3,4-二氢-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]恶嗪基、3H-咪唑并[4,5-b]吡啶基、(苯基)吡啶基、5,6,7,8-四氢喹啉基、6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-3-基、苯并[c][1,2,5]恶二唑基、苯并呋喃基、苯并二氢吡喃基、异喹啉基、异恶唑基、苯硫基苯基、吡啶基、吡咯并[1,2-a]噻啶基、喹啉基和噻唑基。在一些实施例中，“杂芳基”选自：1,2,3,4-四氢吡啶并[3,2-b]吡嗪-7-基、1,2-二氢喹啉-6-基、1,4-二氢喹啉-3-基、1H-苯并[d]咪唑-5-基、1H-吡唑-5-基、1H-吡啶-2-基、1H-吡啶-3-基、1H-吡啶-5-

基、1H-吡啶-6-基、1H-吡啶-4-基、1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-6-基、1H-吡啶并[2,3-b]吡啶-3-基、1H-吡啶并[3,2-b]吡啶-6-基、2,3-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-b]吡啶-7-基、2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基、2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]恶嗪-6-基、2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]恶嗪-7-基、1,4-二氢喹啉-3-基、2,3-二氢基-1H-吡啶并[2,3-b]吡啶-5-基、2,3-二氢苯并呋喃-5-基、3-(1H-吡啶-4-基)苯基、3-(吡啶-2-基)苯基、3-(吡啶-3-基)苯基、3-(吡啶-4-基)苯基、3-(噻啶-5-基)苯基、3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基、3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-7-基、3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-6-基、3,4-二氢-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]恶嗪-7-基、3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基、3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基、4-(吡啶-2-基)苯基、4-(吡啶-3-基)苯基、4-(吡啶-4-基)苯基、5-(1H-吡啶-4-基)吡啶-3-基、5-(苯基)吡啶-3-基、5,6,7,8-四氢喹啉-3-基、5-苯基噻吩-2-基、6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-3-基、苯并[c][1,2,5]恶二唑-4-基、苯并呋喃-2-基、苯并呋喃-5-基、苯并二氢吡喃-6-基、苯并二氢吡喃-7-基、异喹啉-5-基、异恶唑-4-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡咯并[1,2-a]噻啶-3-基、喹啉-3-基、喹啉-6-基、喹啉-7-基和噻唑-4-基。当提及杂芳基时,应理解术语噻吩基、噻吩-2-基、噻吩-3-基等分别指以下杂芳基:



[0145] 术语“杂环基”是指含有3到8个环原子的非芳族环基,其中环原子中的一个、两个或三个是选自以下的杂原子:例如O、S和N,其中N任选地被H、C₁-C₄酰基或C₁-C₄烷基取代。在一些实施例中,“杂环基”是指含有3到8个环原子的非芳族环基,其中环原子中的一个或两个是选自以下的杂原子:例如是O、S或NH。杂环基的实例包含吡丙啶基、氮杂环丁烷基、哌啶基、吗啉基、氧杂环丁烷基、咪唑烷基、哌嗪基、吡咯烷基、硫代吗啉基、[1,4]氧氮杂环庚、氮杂环庚烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、四氢噻喃基等。

[0146] 术语“羟基”是指基团-OH。

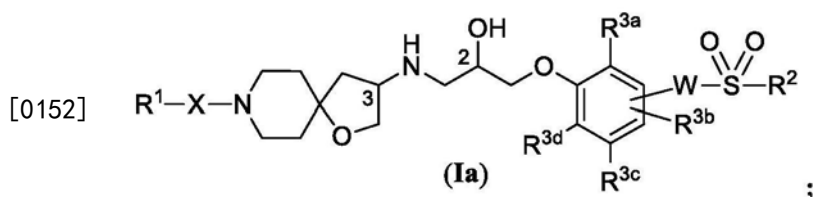
[0147] 术语“C₁-C₆亚烷基羟基”是指由与C₁-C₆亚烷基自由基键合的羟基组成的自由基,其中羟基和C₁-C₆亚烷基具有与本文所述相同的定义。实例包含羟甲基、2-羟乙基、1-羟乙基等。

[0148] 术语“氧代”是指二价=O。

[0149] 术语“氨磺酰基”是指基团-S(=O)₂NH₂。

[0150] 本发明的化合物

[0151] 本发明的一个方面尤其涵盖某些1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基-氨基丙基-醚衍生物,其选自具有式(Ia)的化合物及其药学上可接受的盐、溶剂化物和水合物:

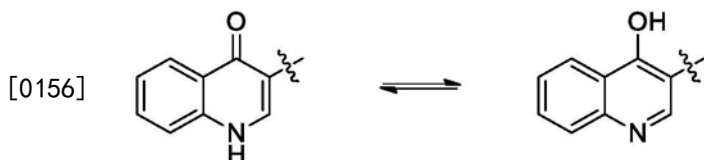


[0153] 其中:R¹ (以及与R¹相关的Y和Z)、X、W、R²、R^{3a}、R^{3b}、R^{3c}和R^{3d}都具有与本文上文和下文

所述相同的定义。应理解的是,为清楚起见在单独的实施例的上下文中描述的本发明的某些特征也可以在单个实施例中组合提供。相反地,出于简洁的目的描述于单个实施例的情形中的本发明不同特征还可以分开地或以任何合适的子组合形式提供。实施例的所有组合涉及由变量表示的本文所述的通用化学式内含有的化学基团(例如, R^1 、 X 、 W 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 和 R^{3d} ;以及 R^4 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 和 R^{5d}),例如式(Ia)、(Ia¹)、(Ia²)、(Ia³)、(Ia⁴)、(Ib)、(Ic)、(Ie)、(Ig)、(Ii),并且附图中公开的式被本发明具体地涵盖,就像每个和每种组合被单独地和明确地叙述一样,达到这种组合涵盖导致稳定化合物(即,可以分离、表征和测试生物活性的化合物)的化合物的程度。此外,描述此类变量的实施例中列出的化学基团的所有亚组合以及本文所描述的用途和医学指征的所有亚组合也具体涵盖于本发明中,如同本文中单独地和明确地叙述了化学基团以及用途和医学指征的亚组合中的每个和每种亚组合一样。

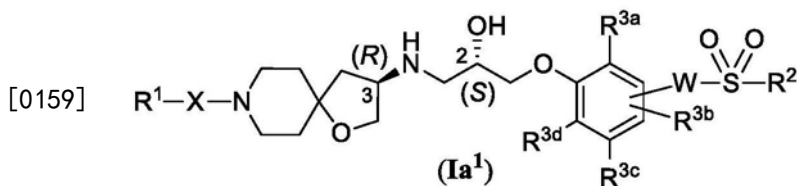
[0154] 如本文所使用的,“取代的”指示化学基团的至少一个氢原子被非氢取代基或基团替代,所述非氢取代基或基团可以是单价或二价的。当所述取代基或基团是二价时,则应当理解所述基团进一步被另一个取代基或基团取代。当本文的化学基团是“取代的”情况下,它可具有达到完全的取代价;例如,甲基基团可以被1、2、或3个取代基取代,亚甲基基团可以被1或2个取代基取代,苯基基团可以被1、2、3、4、或5个取代基取代,萘基基团可以被1、2、3、4、5、6、或7个取代基取代等。同样地,“被一个或多个取代基取代”是指用一个取代基取代基团以达到所述基团物理上允许的取代基总数。此外,当基团被多于一个基团取代时,它们可以是相同的或者可以是不同的。

[0155] 本发明的化合物还可以包含互变异构体形式,如酮-烯醇互变异构体等。互变异构体形式可以处于平衡状态,或者通过适当的取代,在空间上锁定为一种形式。应当理解的是,各种互变异构体形式在本发明的化合物的范围内。一个实例涉及含有本文所述基团的化合物,如4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基,如化合物326。即使有一种互变异构体示出了化合物,如表A所示,但应理解所述化合物涵盖所有此类互变异构体;以下是4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基的两种代表性互变异构体:



[0157] 应该理解和认识到,具有式(Ia)和与其相关的式的化合物可以具有一个或多个手性中心,并且因此可以以对映异构体和/或非对映异构体存在。本发明被理解为延伸到并涵盖所有此类对映异构体、非对映异构体及其混合物,包括但不限于外消旋体。

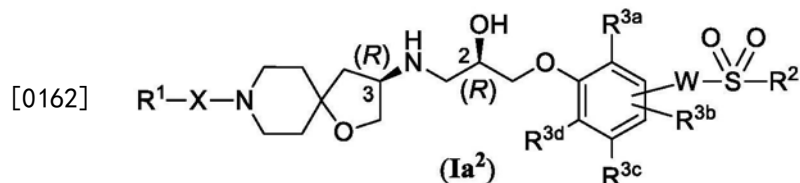
[0158] 在一些实施例中,本发明的化合物可以具有如式(Ia¹)中所示的以下定义的立体化学:



[0160] 其中: R^1 、 X 、 W 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 和 R^{3d} 具有与本文上文和下文所述相同的定义,并且其中指定为与氮键合的氮杂-氮杂螺[4.5]癸基的C(3)的碳具有(R)立体化学,并且指定为与

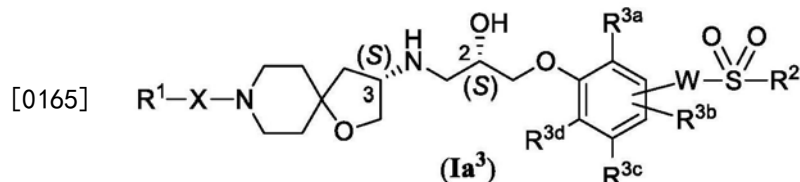
羟基键合的丙基的C (2) 的碳具有 (S) 立体化学。

[0161] 在一些实施例中,本发明的化合物可以具有如式 (Ia²) 中所示的以下定义的立体化学:



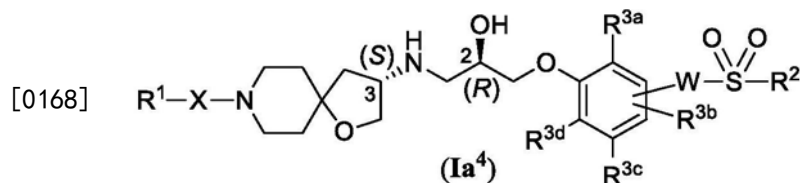
[0163] 其中:R¹、X、W、R²、R^{3a}、R^{3b}、R^{3c}和R^{3d}具有与本文上文和下文所述相同的定义,并且其中指定为与氮键合的氮杂-氮杂螺[4.5]癸基的C (3) 的碳具有 (R) 立体化学,并且指定为与羟基键合的丙基的C (2) 的碳具有 (R) 立体化学。

[0164] 在一些实施例中,本发明的化合物可以具有如式 (Ia³) 中所示的以下定义的立体化学:



[0166] 其中:R¹、X、W、R²、R^{3a}、R^{3b}、R^{3c}和R^{3d}具有与本文上文和下文所述相同的定义,并且其中指定为与氮键合的氮杂-氮杂螺[4.5]癸基的C (3) 的碳具有 (S) 立体化学,并且指定为与羟基键合的丙基的C (2) 的碳具有 (S) 立体化学。

[0167] 在一些实施例中,本发明的化合物可以具有如式 (Ia⁴) 中所示的以下定义的立体化学:



[0169] 其中:R¹、X、W、R²、R^{3a}、R^{3b}、R^{3c}和R^{3d}具有与本文上文和下文所述相同的定义,并且其中指定为与氮键合的氮杂-氮杂螺[4.5]癸基的C (3) 的碳具有 (S) 立体化学,并且指定为与羟基键合的丙基的C (2) 的碳具有 (R) 立体化学。

[0170] 应当理解,本文所述的任何未具体示出立体化学的式可以被写为具体地将C (3) 和C (2) 的立体化学以类似的方式分别示出为 (R) 和 (S)、(R) 和 (R)、(S) 和 (S)、或 (S) 和 (R),因为式 (Ia¹)、(Ia²)、(Ia³) 和 (Ia⁴) 在上文示出式 (Ia) 的立体化学。类似地,本文所述的任何未具体示出立体化学的式可以可替代地使用如所上文描述的式 (Ia¹)、(Ia²)、(Ia³) 和 (Ia⁴) 的语言进行限定以将立体化学分别限定为 (R) 和 (S)、(R) 和 (R)、(S) 和 (S)、以及 (S) 和 (R)。

[0171] 因此,在一些实施例中,与氮键合的氧杂-氮杂螺[4.5]癸基的C (3) 碳的立体化学是 (R),并且与羟基键合的丙基的C (2) 碳的立体化学是 (S)。在一些实施例中,与氮键合的氧杂-氮杂螺[4.5]癸基的C (3) 碳的立体化学是 (R),并且与羟基键合的丙基的C (2) 碳的立体化学是 (R)。在一些实施例中,与氮键合的氧杂-氮杂螺[4.5]癸基的C (3) 碳的立体化学是 (S),并且与羟基键合的丙基的C (2) 碳的立体化学是 (S)。在一些实施例中,与氮键合的氧

杂-氮杂螺[4.5]癸基的C(3)碳的立体化学是(S),并且与羟基键合的丙基的C(2)碳的立体化学是(R)。

[0172] 除非另有具体地说明或显示,否则具有式(Ia)和贯穿本公开中使用的式的化合物表示所有单独的对映异构体及其混合物。

[0173] X基团

[0174] 在一些实施例中,X是-SO₂-、-C(=O)-或-CH₂C(=O)-。

[0175] 在一些实施例中,X是-SO₂-。

[0176] 在一些实施例中,X是-C(=O)-。

[0177] 在一些实施例中,X是-CH₂C(=O)-。

[0178] 环W

[0179] 在一些实施例中,W不存在或者是C₁-C₃亚烷基。

[0180] 在一些实施例中,W不存在。

[0181] 在一些实施例中,W是C₁-C₃亚烷基。

[0182] 在一些实施例中,W是-CH₂-。

[0183] Y和Z基团

[0184] Y和Z基团与R¹上的某些取代基有关,其中取代基选自C₁-C₆烷基和C₃-C₇环烷基,并且每个取代基可以进一步任选地被一个或多个选自由以下含有Y基团或Y基团和Z基团两者组成的组的取代基取代:-Y-C₃-C₇-环烷基和-Y-C₁-C₆-亚烷基-Z。

[0185] 在一些实施例中,Y独立地选自:-O-、-NH-和-N-(C₁-C₄烷基)-。

[0186] 在一些实施例中,Z独立地选自:羟基、C₁-C₆烷氧基、氨基、C₁-C₆烷基氨基和C₂-C₆二烷基氨基。

[0187] 应当理解,当存在多于一个-Y-C₃-C₇-环烷基和/或-Y-C₁-C₆-亚烷基-Z基团时,则Y和Z可以相同或不同。

[0188] 在一些实施例中,Y是-O-。

[0189] 在一些实施例中,Y是-NH-。

[0190] 在一些实施例中,Y是-N-(C₁-C₄烷基)-。

[0191] 在一些实施例中,Z独立地选自:

[0192] C₁-C₆烷氧基、氨基和C₁-C₆烷基氨基。

[0193] 在一些实施例中,Z是羟基。

[0194] 在一些实施例中,Z是C₁-C₆烷氧基。

[0195] 在一些实施例中,Z是氨基。

[0196] 在一些实施例中,Z是C₁-C₆烷基氨基。

[0197] 在一些实施例中,Z是C₂-C₆二烷基氨基。

[0198] R¹基团(芳基和杂芳基)

[0199] 在一些实施例中,R¹是芳基或杂芳基,其中每个任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆烷基、氨基、氰基、C₃-C₇环烷基、C₁-C₆卤代烷基、卤素、羟基、氧代和氨磺酰基;并且其中所述C₁-C₆烷基和C₃-C₇环烷基各自任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:氨基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆烷基甲酰胺、-Y-C₃-C₇-环烷基、-Y-C₁-C₆-亚烷基-Z、C₁-C₆烷基氨基、C₁-C₆卤代烷基氨基和杂环基;

[0200] 在一些实施例中, R^1 是芳基或杂芳基, 其中每个任选地被一个或多个选自以下的取代基取代: C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 烷基、氨基、氰基、 C_3 - C_7 环烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、卤素、羟基、氧代和氨磺酰基; 并且其中所述 C_1 - C_6 烷基和 C_3 - C_7 环烷基各自任选地被一个或多个选自以下的取代基取代: 氨基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 烷基甲酰胺、 $-NH$ - C_3 - C_7 -环烷基、 $-NH$ - C_1 - C_6 -亚烷基- NH_2 、 $-NH$ - C_1 - C_6 -亚烷基- O - C_1 - C_6 -烷基、 $-NH$ - C_1 - C_6 -亚烷基- NH - C_1 - C_6 -烷基、 C_1 - C_6 烷基氨基、 C_1 - C_6 卤代烷基氨基和杂环基。

[0201] 在一些实施例中, R^1 选自: (1H-吡唑基) 苯基、(1H-吡唑基) 吡啶基、(吡啶基) 苯基、(嘧啶基) 苯基、1,2,3,4-四氢吡啶并[3,2-b]吡嗪基、1,2-二氢喹啉基、1,4-二氢喹啉基、1H-苯并[d]咪唑基、1H-吡唑基、1H-吡啶基、1H-吡啶并[4,3-b]吡啶基、1H-吡啶基、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基、1H-吡咯并[3,2-b]吡啶基、2,3-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-b]吡啶基、2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶基、2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]恶嗪基、2,3-二氢-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基、2,3-二氢苯并呋喃基、3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪基、3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶基、3,4-二氢-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]恶嗪基、3H-咪唑并[4,5-b]吡啶基、(苯基) 吡啶基、5,6,7,8-四氢萘基、5,6,7,8-四氢喹啉基、6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-3-基、苯并[c][1,2,5]恶二唑基、苯并呋喃基、联苯基、苯并二氢吡喃基、异喹啉基、异恶唑基、萘基、苯基、苯硫基苯基、吡啶基、吡咯并[1,2-a]嘧啶基、喹啉基和噻唑基; 其中每个任选地被一个或多个选自以下的取代基取代: 2-甲基丙-2-基、氨基、溴、氯、环丙基、乙氧基、乙基、氟、羟基、异丙氧基、甲氧基、甲基、氧代、丙-2-基、丙-1-基、氨磺酰基和三氟甲基; 并且其中所述 2-甲基丙-2-基、环丙基、乙基、甲基和丙-2-基各自任选地被一个或多个选自以下的取代基取代: 2,2,2-三氟乙基氨基、2-氨基乙基氨基、2-甲氧基乙基氨基、3-氨基丙基氨基、乙酰胺基、氨基、氮杂环丁烷-1-基、丁基氨基、环丁基氨基、乙基氨基、异丁基氨基、异丙基氨基、甲氧基、甲基氨基、吗啉代、丙基氨基、叔丁基氨基和叔戊基氨基。

[0202] 在一些实施例中, R^1 选自: (1H-吡唑基) 苯基、(1H-吡唑基) 吡啶基、(吡啶基) 苯基、(嘧啶基) 苯基、1,2,3,4-四氢吡啶并[3,2-b]吡嗪基、1,2-二氢喹啉基、1,4-二氢喹啉基、1H-苯并[d]咪唑基、1H-吡唑基、1H-吡啶基、1H-吡啶并[4,3-b]吡啶基、1H-吡啶基、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基、1H-吡咯并[3,2-b]吡啶基、2,3-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-b]吡啶基、2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶基、2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]恶嗪基、2,3-二氢-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基、2,3-二氢苯并呋喃基、3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪基、3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶基、3,4-二氢-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]恶嗪基、3H-咪唑并[4,5-b]吡啶基、(苯基) 吡啶基、5,6,7,8-四氢萘基、5,6,7,8-四氢喹啉基、6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-3-基、苯并[c][1,2,5]恶二唑基、苯并呋喃基、联苯基、苯并二氢吡喃基、异喹啉基、异恶唑基、萘基、苯基、苯硫基苯基、吡啶基、吡咯并[1,2-a]嘧啶基、喹啉基和噻唑基; 其中每个任选地被一个或多个选自以下的取代基取代: (2,2,2-三氟乙基氨基) 甲基、(2-氨基乙基氨基) 甲基、(2-甲氧基乙基氨基) 甲基、(3-氨基丙基氨基) 甲基、(丁基氨基) 甲基、(环丁基氨基) 甲基、(乙基氨基) 甲基、(异丁基氨基) 甲基、(异丙基氨基) 甲基、(甲基氨基) 甲基、(丙基氨基) 甲基、(叔丁基氨基) 甲基、(叔戊基氨基) 甲基、1-氨基-2-甲基丙-2-基、1-氨基环丙基、2-乙酰胺基乙基、2-氨基乙基、2-氨基丙-2-基、2-甲氧基乙基、氨基、氨基甲基、氮杂环丁烷-1-基甲基、溴、氯、氰基、环丙基、乙氧基、乙基、氟、羟基、异丙氧基、

甲氧基、甲基、吗啉代甲基、氧代、丙-1-基、氨磺酰基和三氟甲基。

[0203] 在一些实施例中, R^1 选自: 1,2,3,4-四氢吡啶并[3,2-b]吡嗪-7-基、1,2-二氢喹啉-6-基、1,4-二氢喹啉-3-基、1H-苯并[d]咪唑-5-基、1H-吡唑-5-基、1H-吡唑-2-基、1H-吡唑-3-基、1H-吡唑-5-基、1H-吡唑-6-基、1H-吡唑-4-基、1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-6-基、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基、1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基、2,3-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-b]吡啶-7-基、2,3-二氢-1H-咪唑[4,5-b]吡啶-6-基、2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]恶嗪-6-基、2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]恶嗪-7-基、2,3-二氢-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基、2,3-二氢苯并呋喃-5-基、3-(1H-吡唑-4-基)苯基、3-(吡啶-2-基)苯基、3-(吡啶-3-基)苯基、3-(吡啶-4-基)苯基、3-(噻啶-5-基)苯基、3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基、3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-7-基、3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-6-基、3,4-二氢-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]恶嗪-7-基、3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基、3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基、4-(吡啶基-2-基)苯基、4-(吡啶-3-基)苯基、4-(吡啶-4-基)苯基、5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-3-基、5-(苯基)吡啶-3-基、5,6,7,8-四氢萘-2-基、5,6,7,8-四氢喹啉-3-基、5-苯基噻吩-2-基、6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-3-基、苯并[c][1,2,5]恶二唑-4-基、苯并呋喃-2-基、苯并呋喃-5-基、联苯-3-基、联苯-4-基、苯并二氢吡喃-6-基、苯并二氢吡喃-7-基、异喹啉-5-基、异恶唑-4-基、萘-2-基、苯基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡咯并[1,2-a]噻啶-3-基、喹啉-3-基、喹啉-6-基、喹啉-7-基和噻唑-4-基; 其中每个任选地被一个或多个选自以下的取代基取代: (2,2,2-三氟乙基氨基)甲基、(2-氨基乙基氨基)甲基、(2-甲氧基乙基氨基)甲基、(3-氨基丙基氨基)甲基、(丁基氨基)甲基、(环丁基氨基)甲基、(乙基氨基)甲基、(异丁基氨基)甲基、(异丙基氨基)甲基、(甲基氨基)甲基、(丙基氨基)甲基、(叔丁基氨基)甲基、(叔戊基氨基)甲基、1-氨基-2-甲基丙-2-基、1-氨基环丙基、2-乙酰胺基乙基、2-氨基乙基、2-氨基丙-2-基、2-甲氧基乙基、氨基、氨基甲基、氮杂环丁烷-1-基甲基、溴、氯、氰基、环丙基、乙氧基、乙基、氟、羟基、异丙氧基、甲氧基、甲基、吗啉代甲基、氧代、丙-1-基、氨磺酰基和三氟甲基。

[0204] 在一些实施例中, R^1 选自: (R)-1,3-二甲基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]恶嗪-7-基、(S)-1,3-二甲基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]恶嗪-7-基、1-(2-甲氧基乙基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]恶嗪-7-基、1,3,3-三甲基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]恶嗪-6-基、1,4-二甲基-1,2,3,4-四氢吡啶并[3,2-b]吡嗪-7-基、1,6-二甲基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]恶嗪-7-基、1,8-二甲基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]恶嗪-7-基、1-乙氧基萘-2-基、1-乙基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]恶嗪-7-基、1-乙基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基、1-乙基-5-甲基-1H-吡唑-4-基、1-乙基-6-氟-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基、1-乙基-6-甲基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基、1-乙基-7-氟-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基、1-乙基-7-甲基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基、1-乙基-8-氟-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基、1-乙基-8-甲基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基、1H-苯并[d]咪唑-5-基、1H-吡唑-5-基、1H-吡唑-2-基、1H-吡唑-3-基、1H-吡唑-5-基、1H-吡唑-6-基、1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-6-基、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基、1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基、1-甲基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]恶嗪-7-基、1-甲基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基、2,3-二氢-[1,4]二氧杂环己二烯并[2,3-b]吡啶-7-基、2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]恶嗪-7-基、2,3-二氢苯并呋喃-5-基、2-氨基噻唑-4-基、2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,

5-b]吡啶-6-基、2-氧代-2,3-二氢-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基、3-(1-环丙基-1H-吡啶-4-基)苯基、3-(1-乙基-1H-吡啶-4-基)苯基、3-(1H-吡啶-4-基)苯基、3-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)苯基、3-(1-丙基-1H-吡啶-4-基)苯基、3-(2-甲基吡啶-4-基)苯基、3-(3-氟吡啶-2-基)苯基、3-(4-甲基吡啶-2-基)苯基、3-(5-甲基吡啶-2-基)苯基、3-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)苯基、3-(6-氨基吡啶-3-基)苯基、3-(6-氟吡啶-2-基)苯基、3-(6-甲基吡啶-2-基)苯基、3-(吡啶-2-基)苯基、3-(吡啶-3-基)苯基、3-(吡啶-4-基)苯基、3-(嘧啶-5-基)苯基、3-(三氟甲基)苯基、3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-6-基、3,5-二甲基异恶唑-4-基、3-溴-2-甲基苯基、3-溴-4-甲氧基苯基、3-溴苯基、3-氯苯基、3-氰基苯基、3-氟苯基、3-甲氧基苯基、3-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基、3-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基、3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基、4'-((2,2,2-三氟乙基氨基)甲基)联苯-3-基、4'-((2-氨基乙基氨基)甲基)联苯-3-基、4'-((2-甲氧基乙基氨基)甲基)联苯-3-基、4'-((3-氨基丙基氨基)甲基)联苯-3-基、4'-((丁基氨基)甲基)联苯-3-基、4'-((环丁基氨基)甲基)联苯-3-基、4'-((乙基氨基)甲基)联苯-3-基、4'-((异丁基氨基)甲基)联苯-3-基、4'-((异丙基氨基)甲基)联苯-3-基、4'-((甲基氨基)甲基)联苯-3-基、4'-((丙基氨基)甲基)联苯-3-基、4'-((叔丁基氨基)甲基)联苯-3-基、4'-((叔戊基氨基)甲基)联苯-3-基、4'-(1-氨基-2-甲基丙-2-基)-4-乙氧基联苯-3-基、4'-(1-氨基-2-甲基丙-2-基)联苯-3-基、4'-(1-氨基环丙基)-2-甲基联苯-3-基、4'-(1-氨基环丙基)-4-乙氧基联苯-3-基、4'-(1-氨基环丙基)-6-氟联苯-3-基、4'-(1-氨基环丙基)-6-甲氧基联苯-3-基、4'-(1-氨基环丙基)联苯-3-基、4'-(2-乙酰胺基乙基)-4-乙氧基-联苯-3-基、4'-(2-乙酰胺基乙基)-联苯-3-基、4'-(2-氨基乙基)-4-乙氧基联苯-3-基、4'-(2-氨基乙基)-6-甲氧基联苯-3-基、4'-(2-氨基乙基)联苯-3-基、4'-(2-氨基丙-2-基)-4-乙氧基联苯-3-基、4'-(氨基甲基)-2-甲氧基联苯-3-基、4'-(氨基甲基)-2-甲基联苯-3-基、4'-(氨基甲基)-3'-氟联苯-3-基、4'-(氨基甲基)-4-乙氧基-3'-氟联苯-3-基、4'-(氨基甲基)-4-乙氧基联苯-3-基、4'-(氨基甲基)-4-氟联苯-3-基、4'-(氨基甲基)-4-异丙氧基联苯-3-基、4'-(氨基甲基)-5-甲氧基联苯-3-基、4'-(氨基甲基)-6-乙氧基联苯-3-基、4'-(氨基甲基)-6-氟联苯-3-基、4'-(氨基甲基)-6-甲氧基联苯-3-基、4'-(氨基甲基)联苯-3-基、4'-(氨基甲基)联苯-4-基、4'-(氮杂环丁烷-1-基甲基)联苯-3-基、4'-(吗啉代甲基)联苯-3-基、4-(吡啶-2-基)苯基、4-(吡啶-3-基)苯基、4-(吡啶-4-基)苯基、4'-(氮磺酰基)联苯-3-基、4-溴-3-甲基苯基、4-乙氧基-4'-(异丙基氨基)甲基)联苯-3-基、4-羟基-6-甲基喹啉-3-基、4-羟基-7-甲基喹啉-3-基、4-羟基-8-甲基喹啉-3-基、4-羟基喹啉-3-基、4-甲氧基喹啉-3-基、4-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-基、4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基、4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-7-基、4-甲基-3,4-二氢-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]恶嗪-7-基、4'-甲基联苯-3-基、4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基、5-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶-3-基、5-(4-(氨基甲基)苯基)吡啶-3-基、5,6,7,8-四氢萘-2-基、5,6,7,8-四氢喹啉-3-基、5-溴-6-氯吡啶-3-基、5-溴吡啶-3-基、5-氯萘-2-基、5-氧代-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-3-基、5-苯基噻吩-2-基、6-氯萘-2-基、6-氟-4-羟基喹啉-3-基、7-氯苯并[c][1,2,5]恶二唑-4-基、7-氟-4-羟基喹啉-3-基、8-氟-4-羟基喹啉-3-基、苯并呋喃-2-基、苯并呋喃-5-基、苯并二氢吡喃-6-基、苯并二氢吡喃-7-基、异喹啉-5-基、间甲苯基、萘-2-基、苯基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡咯并[1,2-a]嘧啶-3-基、喹啉-3-基、喹啉-6-基和喹啉-7-基。

- [0205] 在一些实施例中, R^1 是 (R) -1,3-二甲基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]恶嗪-7-基。
- [0206] 在一些实施例中, R^1 是 (S) -1,3-二甲基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]恶嗪-7-基。
- [0207] 在一些实施例中, R^1 是 1-(2-甲氧基乙基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]恶嗪-7-基。
- [0208] 在一些实施例中, R^1 是 1,3,3-三甲基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]恶嗪-6-基。
- [0209] 在一些实施例中, R^1 是 1,4-二甲基-1,2,3,4-四氢吡啶并[3,2-b]吡嗪-7-基。
- [0210] 在一些实施例中, R^1 是 1,6-二甲基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]恶嗪-7-基。
- [0211] 在一些实施例中, R^1 是 1,8-二甲基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]恶嗪-7-基。
- [0212] 在一些实施例中, R^1 是 1-乙氧基萘-2-基。
- [0213] 在一些实施例中, R^1 是 1-乙基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]恶嗪-7-基。
- [0214] 在一些实施例中, R^1 是 1-乙基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基。
- [0215] 在一些实施例中, R^1 是 1-乙基-5-甲基-1H-吡啶-4-基。
- [0216] 在一些实施例中, R^1 是 1-乙基-6-氟-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基。
- [0217] 在一些实施例中, R^1 是 1-乙基-6-甲基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基。
- [0218] 在一些实施例中, R^1 是 1-乙基-7-氟-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基。
- [0219] 在一些实施例中, R^1 是 1-乙基-7-甲基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基。
- [0220] 在一些实施例中, R^1 是 1-乙基-8-氟-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基。
- [0221] 在一些实施例中, R^1 是 1-乙基-8-甲基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基。
- [0222] 在一些实施例中, R^1 是 1H-苯并[d]咪唑-5-基。
- [0223] 在一些实施例中, R^1 是 1H-吡唑-5-基。
- [0224] 在一些实施例中, R^1 是 1H-吡唑-2-基。
- [0225] 在一些实施例中, R^1 是 1H-吡唑-3-基。
- [0226] 在一些实施例中, R^1 是 1H-吡唑-5-基。
- [0227] 在一些实施例中, R^1 是 1H-吡唑-6-基。
- [0228] 在一些实施例中, R^1 是 1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-6-基。
- [0229] 在一些实施例中, R^1 是 1H-吡啶并[2,3-b]吡啶-3-基。
- [0230] 在一些实施例中, R^1 是 1H-吡啶并[3,2-b]吡啶-6-基。
- [0231] 在一些实施例中, R^1 是 1-甲基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]恶嗪-7-基。
- [0232] 在一些实施例中, R^1 是 1-甲基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基。
- [0233] 在一些实施例中, R^1 是 2,3-二氢-[1,4]二氧杂环己二烯并[2,3-b]吡啶-7-基。
- [0234] 在一些实施例中, R^1 是 2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]恶嗪-7-基。
- [0235] 在一些实施例中, R^1 是 2,3-二氢苯并呋喃-5-基。
- [0236] 在一些实施例中, R^1 是 2-氨基噻唑-4-基。
- [0237] 在一些实施例中, R^1 是 2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基。

- [0238] 在一些实施例中, R^1 是 2-氧代-2,3-二氢-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基。
- [0239] 在一些实施例中, R^1 是 3-(1-环丙基-1H-吡啶-4-基) 苯基。
- [0240] 在一些实施例中, R^1 是 3-(1-乙基-1H-吡啶-4-基) 苯基。
- [0241] 在一些实施例中, R^1 是 3-(1H-吡啶-4-基) 苯基。
- [0242] 在一些实施例中, R^1 是 3-(1-甲基-1H-吡啶-4-基) 苯基。
- [0243] 在一些实施例中, R^1 是 3-(1-丙基-1H-吡啶-4-基) 苯基。
- [0244] 在一些实施例中, R^1 是 3-(2-甲基吡啶-4-基) 苯基。
- [0245] 在一些实施例中, R^1 是 3-(3-氟吡啶-2-基) 苯基。
- [0246] 在一些实施例中, R^1 是 3-(4-甲基吡啶-2-基) 苯基。
- [0247] 在一些实施例中, R^1 是 3-(5-甲基吡啶-2-基) 苯基。
- [0248] 在一些实施例中, R^1 是 3-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基) 苯基。
- [0249] 在一些实施例中, R^1 是 3-(6-氨基吡啶-3-基) 苯基。
- [0250] 在一些实施例中, R^1 是 3-(6-氟吡啶-2-基) 苯基。
- [0251] 在一些实施例中, R^1 是 3-(6-甲基吡啶-2-基) 苯基。
- [0252] 在一些实施例中, R^1 是 3-(吡啶-2-基) 苯基。
- [0253] 在一些实施例中, R^1 是 3-(吡啶-3-基) 苯基。
- [0254] 在一些实施例中, R^1 是 3-(吡啶-4-基) 苯基。
- [0255] 在一些实施例中, R^1 是 3-(嘧啶-5-基) 苯基。
- [0256] 在一些实施例中, R^1 是 3-(三氟甲基) 苯基。
- [0257] 在一些实施例中, R^1 是 3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-6-基。
- [0258] 在一些实施例中, R^1 是 3,5-二甲基异恶唑-4-基。
- [0259] 在一些实施例中, R^1 是 3-溴-2-甲基苯基。
- [0260] 在一些实施例中, R^1 是 3-溴-4-甲氧基苯基。
- [0261] 在一些实施例中, R^1 是 3-溴苯基。
- [0262] 在一些实施例中, R^1 是 3-氯苯基。
- [0263] 在一些实施例中, R^1 是 3-氰基苯基。
- [0264] 在一些实施例中, R^1 是 3-氟苯基。
- [0265] 在一些实施例中, R^1 是 3-甲氧基苯基。
- [0266] 在一些实施例中, R^1 是 3-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基。
- [0267] 在一些实施例中, R^1 是 3-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基。
- [0268] 在一些实施例中, R^1 是 3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基。
- [0269] 在一些实施例中, R^1 是 4'-((2,2,2-三氟乙基氨基) 甲基) 联苯-3-基。
- [0270] 在一些实施例中, R^1 是 4'-((2-氨基乙基氨基) 甲基) 联苯-3-基。
- [0271] 在一些实施例中, R^1 是 4'-((2-甲氧基乙基氨基) 甲基) 联苯-3-基。
- [0272] 在一些实施例中, R^1 是 4'-((3-(氨基丙基氨基) 甲基) 联苯-3-基。
- [0273] 在一些实施例中, R^1 是 4'-((丁基氨基) 甲基) 联苯-3-基。
- [0274] 在一些实施例中, R^1 是 4'-((环丁基氨基) 甲基) 联苯-3-基。
- [0275] 在一些实施例中, R^1 是 4'-((乙基氨基) 甲基) 联苯-3-基。
- [0276] 在一些实施例中, R^1 是 4'-((异丁基氨基) 甲基) 联苯-3-基。

- [0277] 在一些实施例中, R^1 是 4' - ((异丙基氨基) 甲基) 联苯-3-基。
- [0278] 在一些实施例中, R^1 是 4' - ((甲基氨基) 甲基) 联苯-3-基。
- [0279] 在一些实施例中, R^1 是 4' - ((丙基氨基) 甲基) 联苯-3-基。
- [0280] 在一些实施例中, R^1 是 4' - ((叔丁基氨基) 甲基) 联苯-3-基。
- [0281] 在一些实施例中, R^1 是 4' - ((叔戊基氨基) 甲基) 联苯-3-基。
- [0282] 在一些实施例中, R^1 是 4' - (1-氨基-2-甲基丙-2-基) -4-乙氧基联苯-3-基。
- [0283] 在一些实施例中, R^1 是 4' - (1-氨基-2-甲基丙-2-基) 联苯-3-基。
- [0284] 在一些实施例中, R^1 是 4' - (1-氨基环丙基) -2-甲基联苯-3-基。
- [0285] 在一些实施例中, R^1 是 4' - (1-氨基环丙基) -4-乙氧基联苯-3-基。
- [0286] 在一些实施例中, R^1 是 4' - (1-氨基环丙基) -6-氟联苯-3-基。
- [0287] 在一些实施例中, R^1 是 4' - (1-氨基环丙基) -6-甲氧基联苯-3-基。
- [0288] 在一些实施例中, R^1 是 4' - (1-氨基环丙基) 联苯-3-基。
- [0289] 在一些实施例中, R^1 是 4' - (2-乙酰胺基乙基) -4-乙氧基-联苯-3-基。
- [0290] 在一些实施例中, R^1 是 4' - (2-乙酰胺基乙基) -联苯-3-基。
- [0291] 在一些实施例中, R^1 是 4' - (2-氨基乙基) -4-乙氧基联苯-3-基。
- [0292] 在一些实施例中, R^1 是 4' - (2-氨基乙基) -6-甲氧基联苯-3-基。
- [0293] 在一些实施例中, R^1 是 4' - (2-氨基乙基) 联苯-3-基。
- [0294] 在一些实施例中, R^1 是 4' - (2-氨基丙-2-基) -4-乙氧基联苯-3-基。
- [0295] 在一些实施例中, R^1 是 4' - (氨基甲基) -2-甲氧基联苯-3-基。
- [0296] 在一些实施例中, R^1 是 4' - (氨基甲基) -2-甲基联苯-3-基。
- [0297] 在一些实施例中, R^1 是 4' - (氨基甲基) -3'-氟联苯-3-基。
- [0298] 在一些实施例中, R^1 是 4' - (氨基甲基) -4-乙氧基-3'-氟联苯-3-基。
- [0299] 在一些实施例中, R^1 是 4' - (氨基甲基) -4-乙氧基联苯-3-基。
- [0300] 在一些实施例中, R^1 是 4' - (氨基甲基) -4-氟联苯-3-基。
- [0301] 在一些实施例中, R^1 是 4' - (氨基甲基) -4-异丙氧基联苯-3-基。
- [0302] 在一些实施例中, R^1 是 4' - (氨基甲基) -5-甲氧基联苯-3-基。
- [0303] 在一些实施例中, R^1 是 4' - (氨基甲基) -6-乙氧基联苯-3-基。
- [0304] 在一些实施例中, R^1 是 4' - (氨基甲基) -6-氟联苯-3-基。
- [0305] 在一些实施例中, R^1 是 4' - (氨基甲基) -6-甲氧基联苯-3-基。
- [0306] 在一些实施例中, R^1 是 4' - (氨基甲基) 联苯-3-基。
- [0307] 在一些实施例中, R^1 是 4' - (氨基甲基) 联苯-4-基。
- [0308] 在一些实施例中, R^1 是 4' - (氮杂环丁烷-1-基甲基) 联苯-3-基。
- [0309] 在一些实施例中, R^1 是 4' - (吗啉代甲基) 联苯-3-基。
- [0310] 在一些实施例中, R^1 是 4- (吡啶-2-基) 苯基。
- [0311] 在一些实施例中, R^1 是 4- (吡啶-3-基) 苯基。
- [0312] 在一些实施例中, R^1 是 4- (吡啶-4-基) 苯基。
- [0313] 在一些实施例中, R^1 是 4' - (氨磺酰基) 联苯-3-基。
- [0314] 在一些实施例中, R^1 是 4- 溴-3-甲基苯基。
- [0315] 在一些实施例中, R^1 是 4-乙氧基-4' - ((异丙基氨基) 甲基) 联苯-3-基。

- [0316] 在一些实施例中, R^1 是 4-羟基-6-甲基喹啉-3-基。
- [0317] 在一些实施例中, R^1 是 4-羟基-7-甲基喹啉-3-基。
- [0318] 在一些实施例中, R^1 是 4-羟基-8-甲基喹啉-3-基。
- [0319] 在一些实施例中, R^1 是 4-羟基喹啉-3-基。
- [0320] 在一些实施例中, R^1 是 4-甲氧基喹啉-3-基。
- [0321] 在一些实施例中, R^1 是 4-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-基。
- [0322] 在一些实施例中, R^1 是 4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基。
- [0323] 在一些实施例中, R^1 是 4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-7-基。
- [0324] 在一些实施例中, R^1 是 4-甲基-3,4-二氢-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]恶嗪-7-基。
- [0325] 在一些实施例中, R^1 是 4'-甲基联苯-3-基。
- [0326] 在一些实施例中, R^1 是 4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基。
- [0327] 在一些实施例中, R^1 是 5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-3-基。
- [0328] 在一些实施例中, R^1 是 5-(4-(氨基甲基)苯基)吡啶-3-基。
- [0329] 在一些实施例中, R^1 是 5,6,7,8-四氢萘-2-基。
- [0330] 在一些实施例中, R^1 是 5,6,7,8-四氢喹啉-3-基。
- [0331] 在一些实施例中, R^1 是 5-溴-6-氯吡啶-3-基。
- [0332] 在一些实施例中, R^1 是 5-溴吡啶-3-基。
- [0333] 在一些实施例中, R^1 是 5-氯萘-2-基。
- [0334] 在一些实施例中, R^1 是 5-氧代-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-3-基。
- [0335] 在一些实施例中, R^1 是 5-苯基噻吩-2-基。
- [0336] 在一些实施例中, R^1 是 6-氯萘-2-基。
- [0337] 在一些实施例中, R^1 是 6-氟-4-羟基喹啉-3-基。
- [0338] 在一些实施例中, R^1 是 7-氯苯并[c][1,2,5]恶二唑-4-基。
- [0339] 在一些实施例中, R^1 是 7-氟-4-羟基喹啉-3-基。
- [0340] 在一些实施例中, R^1 是 8-氟-4-羟基喹啉-3-基。
- [0341] 在一些实施例中, R^1 是苯并呋喃-2-基。
- [0342] 在一些实施例中, R^1 是苯并呋喃-5-基。
- [0343] 在一些实施例中, R^1 是苯并二氢吡喃-6-基。
- [0344] 在一些实施例中, R^1 是苯并二氢吡喃-7-基。
- [0345] 在一些实施例中, R^1 是异喹啉-5-基。
- [0346] 在一些实施例中, R^1 是间甲苯基。
- [0347] 在一些实施例中, R^1 是萘-2-基。
- [0348] 在一些实施例中, R^1 是苯基。
- [0349] 在一些实施例中, R^1 是吡啶-2-基。
- [0350] 在一些实施例中, R^1 是吡啶-3-基。
- [0351] 在一些实施例中, R^1 是吡咯并[1,2-a]嘧啶-3-基。
- [0352] 在一些实施例中, R^1 是喹啉-3-基。
- [0353] 在一些实施例中, R^1 是喹啉-6-基。
- [0354] 在一些实施例中, R^1 是喹啉-7-基。

[0355] R^1 基团(芳基)

[0356] 在一些实施例中, R^1 是芳基,其中每个任选地被一个或多个选自以下的取代基取代: C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 烷基、氨基、氰基、 C_3 - C_7 环烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、卤素、羟基、氧代和氨磺酰基;并且其中所述 C_1 - C_6 烷基和 C_3 - C_7 环烷基各自任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:氨基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 烷基甲酰胺、 $-Y-C_3-C_7$ -环烷基、 $-Y-C_1-C_6$ -亚烷基-Z、 C_1 - C_6 烷基氨基、 C_1 - C_6 卤代烷基氨基和杂环基。

[0357] 在一些实施例中, R^1 是任选地被一个或多个选自以下的取代基取代的芳基: C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 烷基、氰基、 C_3 - C_7 环烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、卤素和氨磺酰基;并且其中所述 C_1 - C_6 烷基和 C_3 - C_7 环烷基各自任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:氨基、 C_1 - C_6 烷基甲酰胺、 $-NH-C_3-C_7$ -环烷基、 $-NH-C_1-C_6$ -亚烷基- NH_2 、 $-NH-C_1-C_6$ -亚烷基- $O-C_1-C_6$ -烷基、 C_1 - C_6 烷基氨基、 C_1 - C_6 卤代烷基氨基和杂环基。

[0358] 在一些实施例中, R^1 选自:5,6,7,8-四氢萘基、联苯基、萘基和苯基;其中每个任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:2-甲基丙-2-基、溴、氯、氰基、环丙基、乙氧基、乙基、氟、异丙氧基、甲氧基、甲基、丙-2-基、氨磺酰基和三氟甲基;并且其中所述2-甲基丙-2-基、环丙基、乙基、甲基和丙-2-基各自任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:2,2,2-三氟乙基氨基、2-氨基乙基氨基、2-甲氧基乙基氨基、3-氨基丙基氨基、乙酰胺基、氨基、氮杂环丁烷-1-基、丁基氨基、环丁基氨基、乙基氨基、异丁基氨基、异丙基氨基、甲基氨基、吗啉代、丙基氨基、叔丁基氨基和叔戊基氨基。

[0359] 在一些实施例中, R^1 选自:5,6,7,8-四氢萘基、联苯基、萘基和苯基;其中每个任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:(2,2,2-三氟乙基氨基)甲基、(2-氨基乙基氨基)甲基、(2-甲氧基乙基氨基)甲基、(3-氨基丙基氨基)甲基、(丁基氨基)甲基、(环丁基氨基)甲基、(乙基氨基)甲基、(异丁基氨基)甲基、(异丙基氨基)甲基、(甲基氨基)甲基、(丙基氨基)甲基、(叔丁基氨基)甲基、(叔戊基氨基)甲基、1-氨基-2-甲基丙-2-基、1-氨基环丙基、2-乙酰胺基乙基、2-氨基乙基、2-氨基丙-2-基、氨基甲基、氮杂环丁烷-1-基甲基、溴、氯、氰基、乙氧基、氟、异丙氧基、甲氧基、甲基、吗啉代甲基、氨磺酰基和三氟甲基。

[0360] 在一些实施例中, R^1 选自:5,6,7,8-四氢萘-2-基、联苯-3-基、联苯-4-基、萘-2-基和苯基;其中每个任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:(2,2,2-三氟乙基氨基)甲基、(2-氨基乙基氨基)甲基、(2-甲氧基乙基氨基)甲基、(3-氨基丙基氨基)甲基、(丁基氨基)甲基、(环丁基氨基)甲基、(乙基氨基)甲基、(异丁基氨基)甲基、(异丙基氨基)甲基、(甲基氨基)甲基、(丙基氨基)甲基、(叔丁基氨基)甲基、(叔戊基氨基)甲基、1-氨基-2-甲基丙-2-基、1-氨基环丙基、2-乙酰胺基乙基、2-氨基乙基、2-氨基丙-2-基、氨基甲基、氮杂环丁烷-1-基甲基、溴、氯、氰基、乙氧基、氟、异丙氧基、甲氧基、甲基、吗啉代甲基、氨磺酰基和三氟甲基。

[0361] 在一些实施例中, R^1 选自:1-乙氧基萘-2-基、3-(三氟甲基)苯基、3-溴-2-甲基苯基、3-溴-4-甲氧基苯基、3-溴苯基、3-氯苯基、3-氰基苯基、3-氟苯基、3-甲氧基苯基、4'-((2,2,2-三氟乙基氨基)甲基)联苯-3-基、4'-((2-氨基乙基氨基)甲基)联苯-3-基、4'-((2-甲氧基乙基氨基)甲基)联苯-3-基、4'-((3-氨基丙基氨基)甲基)联苯-3-基、4'-((丁基氨基)甲基)联苯-3-基、4'-((环丁基氨基)甲基)联苯-3-基、4'-((乙基氨基)甲基)联苯-3-基、4'-((异丁基氨基)甲基)联苯-3-基、4'-((异丙基氨基)甲基)联苯-3-基、4'-((甲基

氨基) 甲基) 联苯-3-基、4'-((丙基氨基) 甲基) 联苯-3-基、4'-((叔丁基氨基) 甲基) 联苯-3-基、4'-((叔戊基氨基) 甲基) 联苯-3-基、4'-(1-氨基-2-甲基丙-2-基)-4-乙氧基联苯-3-基、4'-(1-氨基-2-甲基丙-2-基) 联苯-3-基、4'-(1-氨基环丙基)-2-甲基联苯-3-基、4'-(1-氨基环丙基)-4-乙氧基联苯-3-基、4'-(1-氨基环丙基)-6-氟联苯-3-基、4'-(1-氨基环丙基)-6-甲氧基联苯-3-基、4'-(1-氨基环丙基) 联苯-3-基、4'-(2-乙酰胺基乙基)-4-乙氧基-联苯-3-基、4'-(2-乙酰胺基乙基)-联苯-3-基、4'-(2-氨基乙基)-4-乙氧基联苯-3-基、4'-(2-氨基乙基)-6-甲氧基联苯-3-基、4'-(2-氨基乙基)) 联苯-3-基、4'-(2-氨基丙-2-基)-4-乙氧基联苯-3-基、4'-(氨基甲基)-2-甲氧基联苯-3-基、4'-(氨基甲基)-2-甲基联苯-3-基、4'-(氨基甲基)-3'-氟联苯-3-基、4'-(氨基甲基)-4-乙氧基-3'-氟联苯-3-基、4'-(氨基甲基)-4-乙氧基联苯-3-基、4'-(氨基甲基)-4-氟联苯-3-基、4'-(氨基甲基)-4-异丙氧基联苯-3-基、4'-(氨基甲基)-5-甲氧基联苯-3-基、4'-(氨基甲基)-6-乙氧基联苯-3-基、4'-(氨基甲基)-6-氟联苯-3-基、4'-(氨基甲基)-6-甲氧基联苯-3-基、4'-(氨基甲基) 联苯-3-基、4'-(氨基甲基) 联苯-4-基、4'-(氮杂环丁烷-1-基甲基) 联苯-3-基、4'-(吗啉代甲基) 联苯-3-基、4'-(氮磺酰基) 联苯-3-基、4-溴-3-甲基苯基、4-乙氧基-4'-((异丙基氨基) 甲基) 联苯-3-基、4'-甲基联苯-3-基、5,6,7,8-四氢萘-2-基、5-氯萘-2-基、6-氯萘-2-基、间甲苯基、萘-2-基和苯基。

[0362] R^1 基团(杂芳基)

[0363] 在一些实施例中, R^1 是杂芳基,其中每个任选地被一个或多个选自以下的取代基取代: C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 烷基、氨基、氰基、 C_3 - C_7 环烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、卤素、羟基、氧代和氮磺酰基;并且其中所述 C_1 - C_6 烷基和 C_3 - C_7 环烷基各自任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:氨基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 烷基甲酰胺、-Y- C_3 - C_7 -环烷基、-Y- C_1 - C_6 -亚烷基-Z、 C_1 - C_6 烷基氨基、 C_1 - C_6 卤代烷基氨基和杂环基。

[0364] 在一些实施例中, R^1 是任选地被一个或多个选自以下的取代基取代的杂芳基: C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 烷基、氨基、 C_3 - C_7 环烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、卤素、羟基和氧代;并且其中所述 C_1 - C_6 烷基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:氨基和 C_1 - C_6 烷氧基。

[0365] 在一些实施例中, R^1 选自:(1H-吡唑基) 苯基、(1H-吡唑基) 吡啶基、(吡啶基) 苯基、(嘧啶基) 苯基、1,2,3,4-四氢吡啶并[3,2-b]吡嗪基、1,2-二氢喹啉基、1,4-二氢喹啉基、1H-苯并[d]咪唑基、1H-吡唑基、1H-吡啶基、1H-吡啶并[4,3-b]吡啶基、1H-吡啶基、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基、1H-吡咯并[3,2-b]吡啶基、2,3-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-b]吡啶基、2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶基、2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]恶嗪基、2,3-二氢-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基、2,3-二氢苯并呋喃基、3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪基、3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶基、3,4-二氢-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]恶嗪基、3H-咪唑并[4,5-b]吡啶基、(苯基) 吡啶基、5,6,7,8-四氢喹啉基、6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-3-基、苯并[c][1,2,5]恶二唑基、苯并呋喃基、苯并二氢吡喃基、异喹啉基、异恶唑基、苯硫基苯基、吡啶基、吡咯并[1,2-a]嘧啶基、喹啉基和噻唑基;其中每个任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:氨基、溴、氯、环丙基、乙基、氟、羟基、甲氧基、甲基、氧代、丙-1-基和三氟甲基;并且其中所述乙基和甲基各自任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:氨基和甲氧基。

[0366] 在一些实施例中, R^1 选自:(1H-吡唑基) 苯基、(1H-吡唑基) 吡啶基、(吡啶基) 苯基、

(嘧啶基) 苯基、1,2,3,4-四氢吡啶并[3,2-b]吡嗪基、1,2-二氢喹啉基、1,4-二氢喹啉基、1H-苯并[d]咪唑基、1H-吡唑基、1H-吡啶基、1H-吡啶并[4,3-b]吡啶基、1H-吡啶基、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基、1H-吡咯并[3,2-b]吡啶基、2,3-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-b]吡啶基、2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶基、2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]恶嗪基、2,3-二氢-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基、2,3-二氢苯并呋喃基、3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪基、3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶基、3,4-二氢-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]恶嗪基、3H-咪唑并[4,5-b]吡啶基、(苯基)吡啶基、5,6,7,8-四氢喹啉基、6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-3-基、苯并[c][1,2,5]恶二唑基、苯并呋喃基、苯并二氢吡喃基、异喹啉基、异恶唑基、苯硫基苯基、吡啶基、吡咯并[1,2-a]嘧啶基、喹啉基和噻唑基；其中每个任选地被一个或多个选自以下的取代基取代：2-甲氧基乙基、氨基、氨基甲基、溴、氯、环丙基、乙基、氟、羟基、甲氧基、甲基、氧代、丙-1-基和三氟甲基。

[0367] 在一些实施例中， R^1 选自：1,2,3,4-四氢吡啶并[3,2-b]吡嗪-7-基、1,2-二氢喹啉-6-基、1,4-二氢喹啉-3-基、1H-苯并[d]咪唑-5-基、1H-吡唑-5-基、1H-吡啶-2-基、1H-吡啶-3-基、1H-吡啶-5-基、1H-吡啶-6-基、1H-吡啶-4-基、1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-6-基、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基、1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基、2,3-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-b]吡啶-7-基、2,3-二氢-1H-咪唑[4,5-b]吡啶-6-基、2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]恶嗪-6-基、2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]恶嗪-7-基、2,3-二氢-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基、2,3-二氢苯并呋喃-5-基、3-(1H-吡啶-4-基)苯基、3-(吡啶-2-基)苯基、3-(吡啶-3-基)苯基、3-(吡啶-4-基)苯基、3-(嘧啶-5-基)苯基、3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基、3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-7-基、3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-6-基、3,4-二氢-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]恶嗪-7-基、3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基、3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基、4-(吡啶-2-基)苯基、4-(吡啶-3-基)苯基、4-(吡啶-4-基)苯基、5-(1H-吡啶-4-基)吡啶-3-基、5-(苯基)吡啶-3-基、5,6,7,8-四氢喹啉-3-基、5-苯基噻吩-2-基、6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-3-基、苯并[c][1,2,5]恶二唑-4-基、苯并呋喃-2-基、苯并呋喃-5-基、苯并二氢吡喃-6-基、苯并二氢吡喃-7-基、异喹啉-5-基、异恶唑-4-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡咯并[1,2-a]嘧啶-3-基、喹啉-3-基、喹啉-6-基、喹啉-7-基和噻唑-4-基；其中每个任选地被一个或多个选自以下的取代基取代：2-甲氧基乙基、氨基、氨基甲基、溴、氯、环丙基、乙基、氟、羟基、甲氧基、甲基、氧代、丙-1-基和三氟甲基。

[0368] 在一些实施例中， R^1 选自：(R)-1,3-二甲基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]恶嗪-7-基、(S)-1,3-二甲基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]恶嗪-7-基、1-(2-甲氧基乙基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]恶嗪-7-基、1,3,3-三甲基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]恶嗪-6-基、1,4-二甲基-1,2,3,4-四氢吡啶并[3,2-b]吡嗪-7-基、1,6-二甲基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]恶嗪-7-基、1,8-二甲基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]恶嗪-7-基、1-乙基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]恶嗪-7-基、1-乙基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基、1-乙基-5-甲基-1H-吡啶-4-基、1-乙基-6-氟-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基、1-乙基-6-甲基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基、1-乙基-7-氟-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基、1-乙基-7-甲基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基、1-乙基-8-氟-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基、1-乙基-8-甲基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基、1H-苯并[d]咪唑-5-基、1H-吡唑-5-基、1H-吡啶-2-基、1H-吡啶-3-基、1H-吡啶-5-基、1H-吡啶-6-基、1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-

6-基、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基、1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基、1-甲基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]恶嗪-7-基、1-甲基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基、2,3-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-b]吡啶-7-基、2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]恶嗪-7-基、2,3-二氢苯并呋喃-5-基、2-氨基噻唑-4-基、2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基、2-氧代-2,3-二氢-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基、3-(1-环丙基-1H-吡唑-4-基)苯基、3-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)苯基、3-(1H-吡唑-4-基)苯基、3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基、3-(1-丙基-1H-吡唑-4-基)苯基、3-(2-甲基吡啶-4-基)苯基、3-(3-氟吡啶-2-基)苯基、3-(4-甲基吡啶-2-基)苯基、3-(5-甲基吡啶-2-基)苯基、3-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)苯基、3-(6-氨基吡啶-3-基)苯基、3-(6-氟吡啶-2-基)苯基、3-(6-甲基吡啶-2-基)苯基、3-(吡啶-2-基)苯基、3-(吡啶-3-基)苯基、3-(吡啶-4-基)-苯基、3-(嘧啶-5-基)苯基、3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-6-基、3,5-二甲基异恶唑-4-基、3-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基、3-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基、3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基、4-(吡啶-2-基)苯基、4-(吡啶-3-基)苯基、4-(吡啶-4-基)苯基、4-羟基-6-甲基喹啉-3-基、4-羟基-7-甲基喹啉-3-基、4-羟基-8-甲基喹啉-3-基、4-羟基喹啉-3-基、4-甲氧基喹啉-3-基、4-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-基、4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基、4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-7-基、4-甲基-3,4-二氢-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]恶嗪-7-基、4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基、5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-3-基、5-(4-(氨基甲基)苯基)吡啶-3-基、5,6,7,8-四氢喹啉-3-基、5-溴-6-氯吡啶-3-基、5-溴吡啶-3-基、5-氧代-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-3-基、5-苯基噻吩-2-基、6-氟-4-羟基喹啉-3-基、7-氯苯并[c][1,2,5]恶二唑-4-基、7-氟-4-羟基喹啉-3-基、8-氟-4-羟基喹啉-3-基、苯并呋喃-2-基、苯并呋喃-5-基、苯并二氢吡喃-6-基、苯并二氢吡喃-7-基、异喹啉-5-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡咯并[1,2-a]嘧啶-3-基、喹啉-3-基、喹啉-6-基和喹啉-7-基。

[0369] R^2 基团

[0370] 在一些实施例中, R^2 选自: C_2-C_6 烯基、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_7 环烷基、杂环基和 C_1-C_6 卤代烷基;每个任选地被一个或多个选自以下的取代基取代: C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 亚烷基羟基、氨基、芳基、 C_3-C_7 环烷基、氰基、 C_3-C_7 卤代环烷基、羟基和氧代。

[0371] 在一些实施例中, R^2 选自:1,1-二氟乙基、1-氟乙基、2-甲基丙-2-基、3,3,3-三氟丙基、4,4,4-三氟丁基、氮杂环丁烷-3-基、环丁基、环戊基、环丙基、乙基、氟甲基、异丁基、异戊基、异丙基、甲基、氧杂环丁烷-3-基、丙-1-基、仲丁基和乙烯基;每个任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:2,2-二氟环丙基、氨基、氰基、环丁基、环己基、环丙基、乙氧基、羟基、羟甲基、甲氧基、氧代和苯基。

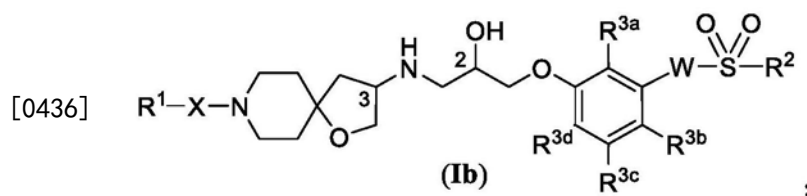
[0372] 在一些实施例中, R^2 选自:(2,2-二氟环丙基)甲基、1-(羟甲基)环丁基、1-(羟甲基)环丙基、1,1-二氟-2-羟基乙基、1-氨基-2-甲基-1-氧代丙-2-基、1-乙氧基-2-甲基-1-氧代丙-2-基、1-氟乙基、1-羟基-2-甲基丙-2-基、2-氨基-2-氧代乙基、2-氨基乙基、2-羟基乙基、3,3,3-三氟丙基、3-氨基-3-氧代丙基、3-羟基环丁基、3-羟基丙基、3-甲氧基丙基、4,4,4-三氟丁基、氮杂环丁烷-3-基、苄基、羧甲基、氰基甲基、环丁基、环丁基甲基、环己基甲基、环戊基、环丙基、环丙基甲基、乙基、氟甲基、异丁基、异戊基、异丙基、甲氧基甲基、甲基、氧杂环丁烷-3-基、丙-1-基、仲丁基和乙烯基。

[0373] 在一些实施例中, R^2 选自:1-(羟甲基)环丁基、1-(羟甲基)环丙基、1,1-二氟-2-羟

基乙基、1-氟乙基、1-羟基-2-甲基丙-2-基、2-氨基-2-氧代乙基、2-羟乙基、3-氨基-3-氧代丙基、3-羟基丙基、3-甲氧基丙基、环丁基、环丙基、环丙基甲基、乙基、异丁基、异丙基、甲氧基甲基、甲基和丙-1-基。

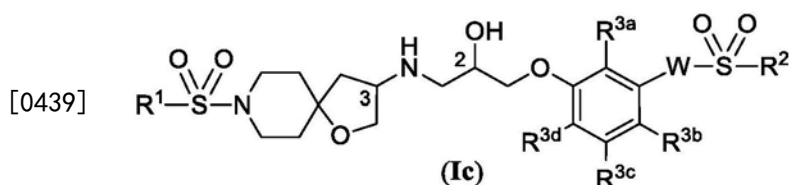
- [0374] 在一些实施例中, R^2 是 (2,2-二氟环丙基) 甲基。
- [0375] 在一些实施例中, R^2 是 1-(羟甲基) 环丁基。
- [0376] 在一些实施例中, R^2 是 1-(羟甲基) 环丙基。
- [0377] 在一些实施例中, R^2 是 1,1-二氟-2-羟基乙基。
- [0378] 在一些实施例中, R^2 是 1-氨基-2-甲基-1-氧代丙-2-基。
- [0379] 在一些实施例中, R^2 是 1-乙氧基-2-甲基-1-氧代丙-2-基。
- [0380] 在一些实施例中, R^2 是 1-氟乙基。
- [0381] 在一些实施例中, R^2 是 1-羟基-2-甲基丙-2-基。
- [0382] 在一些实施例中, R^2 是 2-氨基-2-氧代乙基。
- [0383] 在一些实施例中, R^2 是 2-氨基乙基。
- [0384] 在一些实施例中, R^2 是 2-羟基乙基。
- [0385] 在一些实施例中, R^2 是 3,3,3-三氟丙基。
- [0386] 在一些实施例中, R^2 是 3-氨基-3-氧代丙基。
- [0387] 在一些实施例中, R^2 是 3-羟基环丁基。
- [0388] 在一些实施例中, R^2 是 3-羟基丙基。
- [0389] 在一些实施例中, R^2 是 3-甲氧基丙基。
- [0390] 在一些实施例中, R^2 是 4,4,4-三氟丁基。
- [0391] 在一些实施例中, R^2 是氮杂环丁烷-3-基。
- [0392] 在一些实施例中, R^2 是苜基。
- [0393] 在一些实施例中, R^2 是羧甲基。
- [0394] 在一些实施例中, R^2 是氰基甲基。
- [0395] 在一些实施例中, R^2 是环丁基。
- [0396] 在一些实施例中, R^2 是环丁基甲基。
- [0397] 在一些实施例中, R^2 是环己基甲基。
- [0398] 在一些实施例中, R^2 是环戊基。
- [0399] 在一些实施例中, R^2 是环丙基。
- [0400] 在一些实施例中, R^2 是环丙基甲基。
- [0401] 在一些实施例中, R^2 是乙基。
- [0402] 在一些实施例中, R^2 是氟甲基。
- [0403] 在一些实施例中, R^2 是异丁基。
- [0404] 在一些实施例中, R^2 是异戊基。
- [0405] 在一些实施例中, R^2 是异丙基。
- [0406] 在一些实施例中, R^2 是甲氧基甲基。
- [0407] 在一些实施例中, R^2 是甲基。
- [0408] 在一些实施例中, R^2 是氧杂环丁烷-3-基。
- [0409] 在一些实施例中, R^2 是丙-1-基。

- [0410] 在一些实施例中, R^2 是仲丁基。
- [0411] 在一些实施例中, R^2 是乙烯基。
- [0412] R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 和 R^{3d} 基团
- [0413] 在一些实施例中, R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 和 R^{3d} 各自独立地为 H 或卤素。
- [0414] 在一些实施例中, R^{3a} 是 H 或卤素; R^{3b} 是 H; R^{3c} 是 H 或卤素; 并且 R^{3d} 是 H。
- [0415] 在一些实施例中, R^{3a} 是卤素; R^{3b} 是 H; R^{3c} 是 H 或卤素; 并且 R^{3d} 是 H。
- [0416] 在一些实施例中, R^{3a} 是 H; R^{3b} 是 H; R^{3c} 是卤素; 并且 R^{3d} 是 H。
- [0417] 在一些实施例中, R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 和 R^{3d} 各自独立地为 H 或 F。
- [0418] 在一些实施例中, R^{3a} 是 H 或 F; R^{3b} 是 H; R^{3c} 是 H 或 F; 并且 R^{3d} 是 H。
- [0419] 在一些实施例中, R^{3a} 是 F; R^{3b} 是 H; R^{3c} 是 H; 并且 R^{3d} 是 H。
- [0420] 在一些实施例中, R^{3a} 是 H; R^{3b} 是 H; R^{3c} 是 F; 并且 R^{3d} 是 H。
- [0421] 在一些实施例中, R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 和 R^{3d} 各自为 H。
- [0422] 在一些实施例中, R^{3a} 是卤素。
- [0423] 在一些实施例中, R^{3b} 是卤素。
- [0424] 在一些实施例中, R^{3c} 是卤素。
- [0425] 在一些实施例中, R^{3d} 是卤素。
- [0426] 在一些实施例中, R^{3a} 是 F。
- [0427] 在一些实施例中, R^{3b} 是 F。
- [0428] 在一些实施例中, R^{3c} 是 F。
- [0429] 在一些实施例中, R^{3d} 是 F。
- [0430] 在一些实施例中, R^{3a} 是 H。
- [0431] 在一些实施例中, R^{3b} 是 H。
- [0432] 在一些实施例中, R^{3c} 是 H。
- [0433] 在一些实施例中, R^{3d} 是 H。
- [0434] 某些组合
- [0435] 本发明的一个方面涉及具有式 (Ib) 的化合物及其药学上可接受的盐、溶剂化物和水合物:



[0437] 其中: R^1 (以及与 R^1 相关的 Y 和 Z)、X、W、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 和 R^{3d} 都具有与本文上文和下文所述相同的定义。

[0438] 本发明的一个方面涉及具有式 (Ic) 的化合物及其药学上可接受的盐、溶剂化物和水合物:



[0440] 其中：

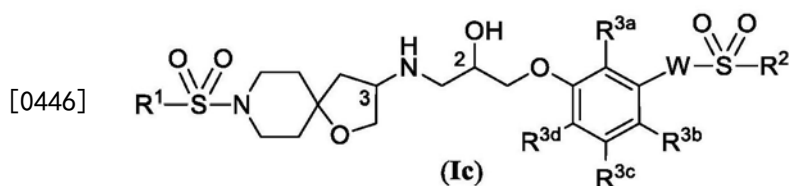
[0441] W不存在或者是 $-\text{CH}_2-$ ；

[0442] R^1 是芳基或杂芳基，其中每个任选地被一个或多个选自以下的取代基取代： C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 烷基、氨基、氰基、 C_3 - C_7 环烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、卤素、羟基、氧代和氨磺酰基；并且其中所述 C_1 - C_6 烷基和 C_3 - C_7 环烷基各自任选地被一个或多个选自以下的取代基取代：氨基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 烷基甲酰胺、 $-\text{NH}-\text{C}_3$ - C_7 -环烷基、 $-\text{NH}-\text{C}_1$ - C_6 -亚烷基- NH_2 、 $-\text{NH}-\text{C}_1$ - C_6 -亚烷基- $\text{O}-\text{C}_1$ - C_6 -烷基、 $-\text{NH}-\text{C}_1$ - C_6 -亚烷基- $\text{NH}-\text{C}_1$ - C_6 -烷基、 C_1 - C_6 烷基氨基、 C_1 - C_6 卤代烷基氨基和杂环基；

[0443] R^2 选自： C_2 - C_6 烯基、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_7 环烷基、杂环基和 C_1 - C_6 卤代烷基；每个任选地被一个或多个选自以下的取代基取代： C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 亚烷基羟基、氨基、芳基、 C_3 - C_7 环烷基、氰基、 C_3 - C_7 卤代环烷基、羟基和氧代；并且

[0444] R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 和 R^{3d} 各自独立地为H或卤素。

[0445] 本发明的一个方面涉及具有式(Ic)的化合物及其药学上可接受的盐、溶剂化物和水合物：



[0447] 其中：

[0448] W不存在或者是 $-\text{CH}_2-$ ；

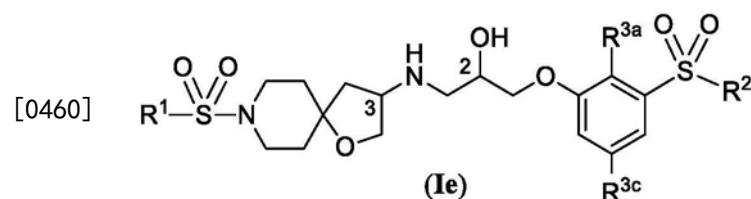
[0449] R^1 选自：(1H-吡唑基)苯基、(1H-吡唑基)吡啶基、(吡啶基)苯基、(嘧啶基)苯基、1,2,3,4-四氢吡啶并[3,2-b]吡嗪基、1,2-二氢喹啉基、1,4-二氢喹啉基、1H-苯并[d]咪唑基、1H-咪唑基、1H-咪唑基、1H-吡唑并[4,3-b]吡啶基、1H-吡唑基、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基、1H-吡咯并[3,2-b]吡啶基、2,3-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-b]吡啶基、2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶基、2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]恶嗪基、2,3-二氢-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基、2,3-二氢苯并呋喃基、3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪基、3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶基、3,4-二氢-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]恶嗪基、3H-咪唑并[4,5-b]吡啶基、(苯基)吡啶基、5,6,7,8-四氢萘基、5,6,7,8-四氢喹啉基、6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-3-基、苯并[c][1,2,5]恶二唑基、苯并呋喃基、联苯基、苯并二氢吡喃基、异喹啉基、异恶唑基、萘基、苯基、苯硫基苯基、吡啶基、吡咯并[1,2-a]嘧啶基、喹啉基和噻唑基；其中每个任选地被一个或多个选自以下的取代基取代：2-甲基丙-2-基、氨基、溴、氯、环丙基、乙氧基、乙基、氟、羟基、异丙氧基、甲氧基、甲基、氧代、丙-2-基、丙-1-基、氨磺酰基和三氟甲基；并且其中所述2-甲基丙-2-基、环丙基、乙基、甲基和丙-2-基各自任选地被一个或多个选自以下的取代基取代：2,2,2-三氟乙基氨基、2-氨基乙基氨基、2-甲氧基乙基氨基、3-氨基丙

基、4-(吡啶-3-基)苯基、4-(吡啶-4-基)苯基、4-羟基-6-甲基喹啉-3-基、4-羟基-7-甲基喹啉-3-基、4-羟基-8-甲基喹啉-3-基、4-羟基喹啉-3-基、4-甲氧基喹啉-3-基、4-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-基、4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基、4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-7-基、4-甲基-3,4-二氢-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]恶嗪-7-基、4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基、5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-3-基、5-(4-(氨基甲基)苯基)吡啶-3-基、5,6,7,8-四氢喹啉-3-基、5-溴-6-氯吡啶-3-基、5-溴吡啶-3-基、5-氧代-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-3-基、5-苯基噻吩-2-基、6-氟-4-羟基喹啉-3-基、7-氯苯并[c][1,2,5]恶二唑-4-基、7-氟-4-羟基喹啉-3-基、8-氟-4-羟基喹啉-3-基、苯并呋喃-2-基、苯并呋喃-5-基、苯并二氢吡喃-6-基、苯并二氢吡喃-7-基、异喹啉-5-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡咯并[1,2-a]嘧啶-3-基、喹啉-3-基、喹啉-6-基和喹啉-7-基；

[0457] R^2 选自：(2,2-二氟环丙基)甲基、1-(羟甲基)环丁基、1-(羟甲基)环丙基、1,1-二氟-2-羟基乙基、1-氨基-2-甲基-1-氧代丙-2-基、1-乙氧基-2-甲基-1-氧代丙-2-基、1-氟乙基、1-羟基-2-甲基丙-2-基、2-氨基-2-氧代乙基、2-氨基乙基、2-羟基乙基、3,3,3-三氟丙基、3-氨基-3-氧代丙基、3-羟基环丁基、3-羟基丙基、3-甲氧基丙基、4,4,4-三氟丁基、氮杂环丁烷-3-基、苄基、羧甲基、氰基甲基、环丁基、环丁基甲基、环己基甲基、环戊基、环丙基、环丙基甲基、乙基、氟甲基、异丁基、异戊基、异丙基、甲氧基甲基、甲基、氧杂环丁烷-3-基、丙-1-基、仲丁基和乙烯基；并且

[0458] R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 和 R^{3d} 各自独立地为H或F。

[0459] 本发明的一个方面涉及具有式(Ie)的化合物及其药学上可接受的盐、溶剂化物和水合物：



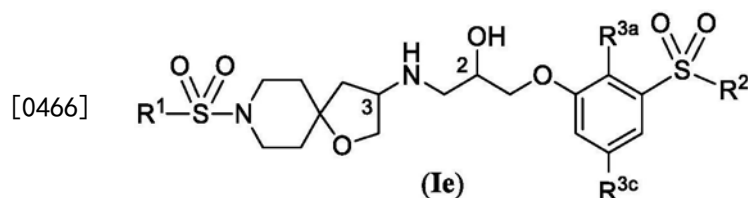
[0461] 其中：

[0462] R^1 是芳基或杂芳基，其中每个任选地被一个或多个选自以下的取代基取代： C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 烷基、氨基、氰基、 C_3 - C_7 环烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、卤素、羟基、氧代和氨磺酰基；并且其中所述 C_1 - C_6 烷基和 C_3 - C_7 环烷基各自任选地被一个或多个选自以下的取代基取代：氨基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 烷基甲酰胺、-NH- C_3 - C_7 -环烷基、-NH- C_1 - C_6 -亚烷基-NH₂、-NH- C_1 - C_6 -亚烷基-O- C_1 - C_6 -烷基、-NH- C_1 - C_6 -亚烷基-NH- C_1 - C_6 -烷基、 C_1 - C_6 烷基氨基、 C_1 - C_6 卤代烷基氨基和杂环基；

[0463] R^2 选自： C_2 - C_6 烯基、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_7 环烷基、杂环基和 C_1 - C_6 卤代烷基；每个任选地被一个或多个选自以下的取代基取代： C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 亚烷基羟基、氨基、芳基、 C_3 - C_7 环烷基、氰基、 C_3 - C_7 卤代环烷基、羟基和氧代；并且

[0464] R^{3a} 和 R^{3c} 各自独立地为H或卤素。

[0465] 本发明的一个方面涉及具有式(Ie)的化合物及其药学上可接受的盐、溶剂化物和水合物：



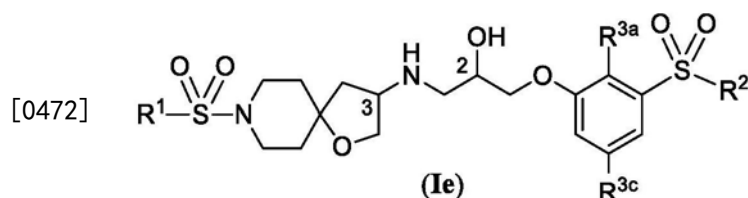
[0467] 其中：

[0468] R^1 选自：(1H-吡唑基)苯基、(1H-吡唑基)吡啶基、(吡啶基)苯基、(嘧啶基)苯基、1,2,3,4-四氢吡啶并[3,2-b]吡嗪基、1,2-二氢喹啉基、1,4-二氢喹啉基、1H-苯并[d]咪唑基、1H-吡唑基、1H-吡啶基、1H-吡啶并[4,3-b]吡啶基、1H-吡啶基、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基、1H-吡咯并[3,2-b]吡啶基、2,3-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-b]吡啶基、2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶基、2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]恶嗪基、2,3-二氢-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基、2,3-二氢苯并呋喃基、3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪基、3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶基、3,4-二氢-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]恶嗪基、3H-咪唑并[4,5-b]吡啶基、(苯基)吡啶基、5,6,7,8-四氢萘基、5,6,7,8-四氢喹啉基、6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-3-基、苯并[c][1,2,5]恶二唑基、苯并呋喃基、联苯基、苯并二氢吡喃基、异喹啉基、异恶唑基、萘基、苯基、苯硫基苯基、吡啶基、吡咯并[1,2-a]嘧啶基、喹啉基和噻唑基；其中每个任选地被一个或多个选自以下的取代基取代：2-甲基丙-2-基、氨基、溴、氯、环丙基、乙氧基、乙基、氟、羟基、异丙氧基、甲氧基、甲基、氧代、丙-2-基、丙-1-基、氨磺酰基和三氟甲基；并且其中所述2-甲基丙-2-基、环丙基、乙基、甲基和丙-2-基各自任选地被一个或多个选自以下的取代基取代：2,2,2-三氟乙基氨基、2-氨基乙基氨基、2-甲氧基乙基氨基、3-氨基丙基氨基、乙酰胺基、氨基、氮杂环丁烷-1-基、丁基氨基、环丁基氨基、乙基氨基、异丁基氨基、异丙基氨基、甲氧基、甲基氨基、吗啉代、丙基氨基、叔丁基氨基和叔戊基氨基；

[0469] R^2 选自：1,1-二氟乙基、1-氟乙基、2-甲基丙-2-基、3,3,3-三氟丙基、4,4,4-三氟丁基、氮杂环丁烷-3-基、环丁基、环戊基、环丙基、乙基、氟甲基、异丁基、异戊基、异丙基、甲基、氧杂环丁烷-3-基、丙-1-基、仲丁基和乙烯基；每个任选地被一个或多个选自以下的取代基取代：2,2-二氟环丙基、氨基、氰基、环丁基、环己基、环丙基、乙氧基、羟基、羟甲基、甲氧基、氧代和苯基；并且

[0470] R^{3a} 和 R^{3c} 各自独立地为H或F。

[0471] 本发明的一个方面涉及具有式(Ie)的化合物及其药学上可接受的盐、溶剂化物和水合物：



[0473] 其中：

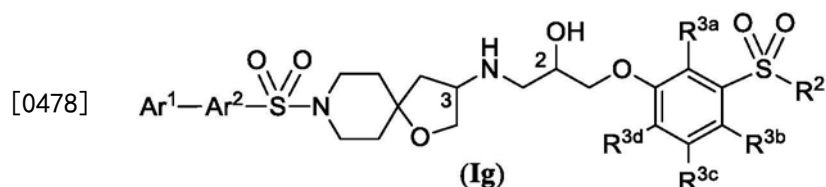
[0474] R^1 选自：(R)-1,3-二甲基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]恶嗪-7-基、(S)-1,3-二甲基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]恶嗪-7-基、1-(2-甲氧基乙基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]恶嗪-7-基、1,3,3-三甲基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]恶嗪-6-基、1,4-二甲基-1,2,3,4-四氢吡啶并[3,2-b]吡嗪-7-基、1,6-二甲基-2,3-二氢-1H-

吡啶并[2,3-b][1,4]恶嗪-7-基、1,8-二甲基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]恶嗪-7-基、1-乙基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]恶嗪-7-基、1-乙基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基、1-乙基-5-甲基-1H-吡啶-4-基、1-乙基-6-氟-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基、1-乙基-6-甲基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基、1-乙基-7-氟-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基、1-乙基-7-甲基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基、1-乙基-8-氟-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基、1-乙基-8-甲基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基、1H-苯并[d]咪唑-5-基、1H-吡啶-5-基、1H-吡啶-2-基、1H-吡啶-3-基、1H-吡啶-5-基、1H-吡啶-6-基、1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-6-基、1H-吡啶并[2,3-b]吡啶-3-基、1H-吡啶并[3,2-b]吡啶-6-基、1-甲基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]恶嗪-7-基、1-甲基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基、2,3-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-b]吡啶-7-基、2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]恶嗪-7-基、2,3-二氢苯并呋喃-5-基、2-氨基噻唑-4-基、2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基、2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b]吡啶-5-基、3-(1-环丙基-1H-吡啶-4-基)苯基、3-(1-乙基-1H-吡啶-4-基)苯基、3-(1H-吡啶-4-基)苯基、3-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)苯基、3-(1-丙基-1H-吡啶-4-基)苯基、3-(2-甲基吡啶-4-基)苯基、3-(3-氟吡啶-2-基)苯基、3-(4-甲基吡啶-2-基)苯基、3-(5-甲基吡啶-2-基)苯基、3-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)苯基、3-(6-氨基吡啶-3-基)苯基、3-(6-氟吡啶-2-基)苯基、3-(6-甲基吡啶-2-基)苯基、3-(吡啶-2-基)苯基、3-(吡啶-3-基)苯基、3-(吡啶-4-基)-苯基、3-(嘧啶-5-基)苯基、3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-6-基、3,5-二甲基吡啶-4-基、3-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基、3-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基、3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基、4-(吡啶-2-基)苯基、4-(吡啶-3-基)苯基、4-(吡啶-4-基)苯基、4-羟基-6-甲基喹啉-3-基、4-羟基-7-甲基喹啉-3-基、4-羟基-8-甲基喹啉-3-基、4-羟基喹啉-3-基、4-甲氧基喹啉-3-基、4-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-基、4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基、4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-7-基、4-甲基-3,4-二氢-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]恶嗪-7-基、4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基、5-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶-3-基、5-(4-(氨基甲基)苯基)吡啶-3-基、5,6,7,8-四氢喹啉-3-基、5-溴-6-氯吡啶-3-基、5-溴吡啶-3-基、5-氧代-6,7-二氢-5H-吡啶并[3,4-b]吡啶-3-基、5-苯基噻吩-2-基、6-氟-4-羟基喹啉-3-基、7-氯苯并[c][1,2,5]恶二唑-4-基、7-氟-4-羟基喹啉-3-基、8-氟-4-羟基喹啉-3-基、苯并呋喃-2-基、苯并呋喃-5-基、苯并二氢吡喃-6-基、苯并二氢吡喃-7-基、异喹啉-5-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶并[1,2-a]嘧啶-3-基、喹啉-3-基、喹啉-6-基和喹啉-7-基；

[0475] R^2 选自：(2,2-二氟环丙基)甲基、1-(羟甲基)环丁基、1-(羟甲基)环丙基、1,1-二氟-2-羟基乙基、1-氨基-2-甲基-1-氧代丙-2-基、1-乙氧基-2-甲基-1-氧代丙-2-基、1-氟乙基、1-羟基-2-甲基丙-2-基、2-氨基-2-氧代乙基、2-氨基乙基、2-羟基乙基、3,3,3-三氟丙基、3-氨基-3-氧代丙基、3-羟基环丁基、3-羟基丙基、3-甲氧基丙基、4,4,4-三氟丁基、氮杂环丁烷-3-基、苄基、羧甲基、氰基甲基、环丁基、环丁基甲基、环己基甲基、环戊基、环丙基、环丙基甲基、乙基、氟甲基、异丁基、异戊基、异丙基、甲氧基甲基、甲基、氧杂环丁烷-3-基、丙-1-基、仲丁基和乙烯基；并且

[0476] R^{3a} 和 R^{3c} 各自独立地为H或F。

[0477] 本发明的一个方面涉及具有式(Ig)的化合物及其药学上可接受的盐、溶剂化物和水合物：



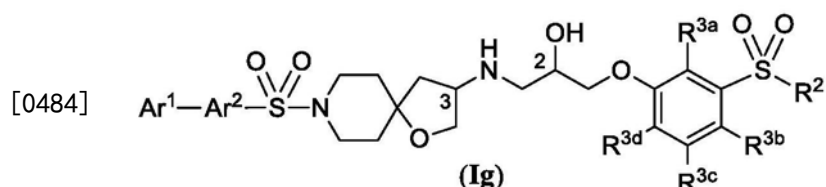
[0479] 其中：

[0480] Ar^1 和 Ar^2 独立地为1H-吡唑基、苯基、吡啶基、嘧啶基和噻吩基，其中每个任选地被一个或多个选自以下的取代基取代： C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 烷基、氨基、 C_3 - C_7 环烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、卤素和氨磺酰基；并且其中所述 C_1 - C_6 烷基和 C_3 - C_7 环烷基各自任选地被一个或多个选自以下的取代基取代：氨基、 C_1 - C_6 烷基甲酰胺、-NH- C_3 - C_7 -环烷基、-NH- C_1 - C_6 -亚烷基-NH₂、-NH- C_1 - C_6 -亚烷基-O- C_1 - C_6 -烷基、 C_1 - C_6 烷基氨基、 C_1 - C_6 卤代烷基氨基和杂环基；

[0481] R^2 选自： C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_7 环烷基和 C_1 - C_6 卤代烷基；每个任选地被一个或多个选自以下的取代基取代： C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 亚烷基羟基、氨基、羟基和氧代；并且

[0482] R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 和 R^{3d} 各自独立地为H或卤素。

[0483] 本发明的一个方面涉及具有式 (Ig) 的化合物及其药学上可接受的盐、溶剂化物和水合物：



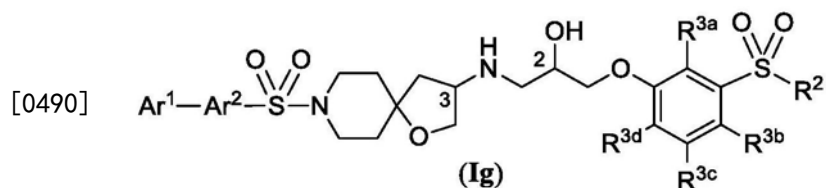
[0485] 其中：

[0486] Ar^1 和 Ar^2 一起形成选自以下的组：(1H-吡唑基) 苯基、(1H-吡唑基) 吡啶基、(苯基) 吡啶基、(吡啶基) 苯基、(嘧啶基) 苯基、联苯基和苯硫基苯基，其中各自任选地被一个或多个选自以下的取代基取代：2-甲基丙-2-基、氨基、环丙基、乙氧基、乙基、氟、异丙氧基、甲氧基、甲基、正丙基、丙-2-基、氨磺酰基和三氟甲基；并且其中所述2-甲基丙-2-基、环丙基、乙基、甲基和丙-2-基各自任选地被2,2,2-三氟乙基氨基、2-氨基乙基氨基、2-甲氧基乙基氨基、3-氨基丙基氨基、乙酰胺基、氨基、氮杂环丁烷-1-基、丁基氨基、环丁基氨基、乙基氨基、异丁基氨基、异丙基氨基、异丙基氨基、甲基氨基、吗啉代、丙基氨基、叔丁基氨基和叔戊基氨基取代；

[0487] R^2 选自：1,1-二氟乙基、2-甲基丙-2-基、环丙基、乙基、异丙基和甲基；每个任选地被一个或多个选自以下的取代基取代：氨基、羟基、羟甲基、甲氧基和氧代；并且

[0488] R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 和 R^{3d} 各自为H。

[0489] 本发明的一个方面涉及具有式 (Ig) 的化合物及其药学上可接受的盐、溶剂化物和水合物：



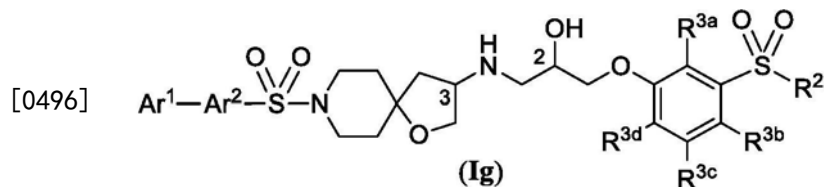
[0491] 其中：

[0492] Ar^1 和 Ar^2 一起形成选自以下的组:3-(1H-吡啶-4-基)苯基、3-(吡啶-2-基)苯基、3-(吡啶-3-基)苯基、3-(吡啶-4-基)苯基、3-(嘧啶-5-基)苯基、4-(吡啶-2-基)苯基、4-(吡啶-3-基)苯基、4-(吡啶-4-基)苯基、5-(1H-吡啶-4-基)吡啶-3-基、5-(苯基)吡啶-3-基、5-苯基噻吩-2-基、联苯-3-基和联苯-4-基,其中每个任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:(2,2,2-三氟乙基氨基)甲基、(2-氨基乙基氨基)甲基、(2-甲氧基乙基氨基)甲基、(3-氨基丙基氨基)甲基、(丁基氨基)甲基、(环丁基氨基)甲基、(乙基氨基)甲基、(异丁基氨基)甲基、(异丙基氨基)甲基、(甲基氨基)甲基、(丙基氨基)甲基、(叔丁基氨基)甲基、(叔戊基氨基)甲基、1-氨基-2-甲基丙-2-基、1-氨基环丙基、2-乙酰胺基乙基、2-氨基乙基、2-氨基丙-2-基、氨基、氨基甲基、氮杂环丁烷-1-基甲基、环丙基、乙氧基、乙基、氟、异丙氧基、甲氧基、甲基、吗啉代甲基、丙基、氨磺酰基和三氟甲基;

[0493] R^2 选自:1-(羟甲基)环丙基、1,1-二氟-2-羟基乙基、1-羟基-2-甲基丙-2-基、2-氨基-2-氧代乙基、2-羟基乙基、环丙基、乙基、异丙基、甲氧基甲基和甲基;并且

[0494] R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 和 R^{3d} 各自为H。

[0495] 本发明的一个方面涉及具有式(Ig)的化合物及其药学上可接受的盐、溶剂化物和水合物:



[0497] 其中:

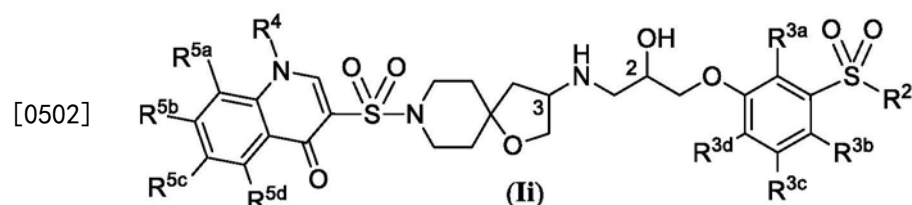
[0498] Ar^1 和 Ar^2 一起形成选自以下的组:3-(1-环丙基-1H-吡啶-4-基)苯基、3-(1-乙基-1H-吡啶-4-基)苯基、3-(1H-吡啶-4-基)苯基、3-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)苯基、3-(1-丙基-1H-吡啶-4-基)苯基、3-(2-甲基吡啶-4-基)苯基、3-(3-氟代吡啶-2-基)苯基、3-(4-甲基吡啶-2-基)苯基、3-(5-甲基吡啶-2-基)苯基、3-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)苯基、3-(6-氨基吡啶-3-基)苯基、3-(6-氟吡啶-2-基)苯基、3-(6-甲基吡啶-2-基)苯基、3-(吡啶-2-基)苯基、3-(吡啶-3-基)苯基、3-(吡啶-4-基)苯基、3-(嘧啶-5-基)苯基、4'-((2,2,2-三氟乙基氨基)甲基)联苯-3-基、4'-((2-氨基乙基氨基)甲基)联苯-3-基、4'-((2-甲氧基乙基氨基)甲基)联苯-3-基、4'-((3-氨基丙基氨基)甲基)联苯-3-基、4'-((丁基氨基)甲基)联苯-3-基、4'-((环丁基氨基)甲基)联苯-3-基、4'-((乙基氨基)甲基)联苯-3-基、4'-((异丁基氨基)甲基)联苯-3-基、4'-((异丙基氨基)甲基)联苯-3-基、4'-((甲基氨基)甲基)联苯-3-基、4'-((丙基氨基)甲基)联苯-3-基、4'-((叔丁基氨基)甲基)联苯-3-基、4'-((叔戊基氨基)甲基)联苯-3-基、4'-(1-氨基-2-甲基丙-2-基)-4-乙氧基联苯-3-基、4'-(1-氨基-2-甲基丙-2-基)联苯-3-基、4'-(1-氨基环丙基)-2-甲基联苯-3-基、4'-(1-氨基环丙基)-4-乙氧基联苯-3-基、4'-(1-氨基环丙基)-6-氟联苯-3-基、4'-(1-氨基环丙基)-6-甲氧基联苯-3-基、4'-(1-氨基环丙基)联苯-3-基、4'-(2-乙酰胺基乙基)-4-乙氧基联苯-3-基、4'-(2-乙酰胺基乙基)联苯-3-基、4'-(2-氨基乙基)-4-乙氧基联苯-3-基、4'-(2-氨基乙基)-6-甲氧基联苯-3-基、4'-(2-氨基乙基)联苯-3-基、4'-(2-氨基丙-2-基)-4-乙氧基联苯-3-基、4'-(氨基甲基)-2-甲氧基联苯-3-基、4'-(氨基甲基)-2-甲基联苯-3-基、4'-(氨基甲基)-3'-氟联苯-3-基、4'-(氨基甲基)-4-乙氧基

基联苯-3-基、4'- (氨基甲基) -4-氟联苯-3-基、4'- (氨基甲基) -4-异丙氧基联苯-3-基、4'- (氨基甲基) -5-甲氧基苯基-3-基、4'- (氨基甲基) -6-乙氧基联苯-3-基、4'- (氨基甲基) -6-氟联苯-3-基、4'- (氨基甲基) -6-甲氧基联苯-3-基、4'- (氨基甲基) 联苯-3-基、4'- (氨基甲基) 联苯-4-基、4'- (氮杂环丁烷-1-基甲基) 联苯-3-基、4'- (吗啉代甲基) 联苯-3-基、4- (吡啶-2-基) 苯基、4- (吡啶-3-基) 苯基、4- (吡啶-4-基) 苯基、4'- (氨磺酰基) 联苯-3-基、4-乙氧基-4'- ((异丙基氨基) 甲基) 联苯-3-基、4'- 甲基联苯-3-基、5- (1-甲基-1H-吡唑-4-基) 吡啶-3-基、5- (4- (氨基甲基) 苯基) 吡啶-3-基和5-苯基噻吩-2-基;

[0499] R^2 选自: 1- (羟甲基) 环丙基、1,1-二氟-2-羟基乙基、1-羟基-2-甲基丙-2-基、2-氨基-2-氧代乙基、2-羟基乙基、环丙基、乙基、异丙基、甲氧基甲基和甲基; 并且

[0500] R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 和 R^{3d} 各自为H。

[0501] 本发明的一个方面涉及具有式 (Ii) 的化合物及其药学上可接受的盐、溶剂化物和水合物:



[0503] 其中:

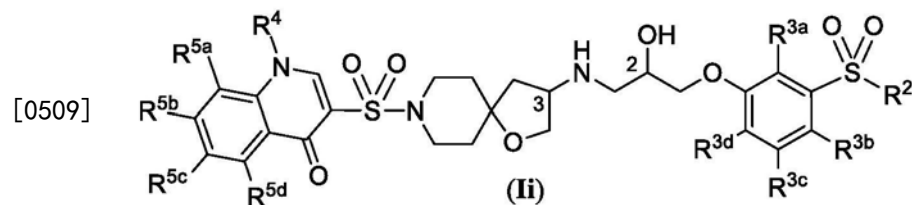
[0504] R^2 选自: C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_7 环烷基和 C_1 - C_6 卤代烷基; 每个任选地被一个或多个选自以下的取代基取代: C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 亚烷基羟基和羟基;

[0505] R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 和 R^{3d} 各自独立地为H或卤素;

[0506] R^4 为H或 C_1 - C_6 烷基; 并且

[0507] R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 和 R^{5d} 独立地为H、 C_1 - C_6 烷基和卤素。

[0508] 本发明的一个方面涉及具有式 (Ii) 的化合物及其药学上可接受的盐、溶剂化物和水合物:



[0510] 其中:

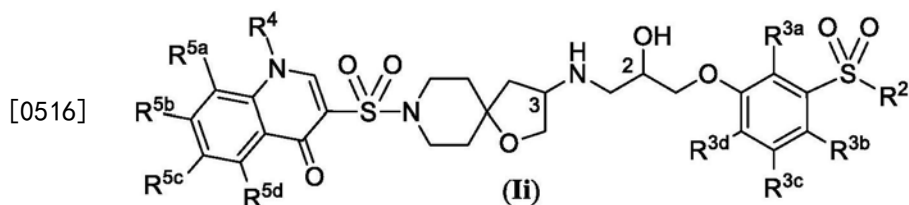
[0511] R^2 选自: 1,1-二氟乙基、2-甲基丙-2-基、环丙基、乙基、1-氟乙基、异丙基和甲基; 每个任选地被一个或多个选自以下的取代基取代: 羟基、羟甲基和甲氧基;

[0512] R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 和 R^{3d} 各自为H;

[0513] R^4 选自: H、甲基和乙基; 并且

[0514] R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 和 R^{5d} 独立地为H、甲基和氟。

[0515] 本发明的一个方面涉及具有式 (Ii) 的化合物及其药学上可接受的盐、溶剂化物和水合物:



[0517] 其中：

[0518] R^2 选自：1-(羟甲基)环丙基、1,1-二氟-2-羟基乙基、1-氟乙基、1-羟基-2-甲基丙-2-基、环丙基、异丙基、甲氧基甲基和甲基；

[0519] R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 和 R^{3d} 各自为H；

[0520] R^4 选自：H、甲基和乙基；并且

[0521] R^{5a} 、 R^{5b} 和 R^{5c} 独立地为H、甲基和氟；并且

[0522] R^{5d} 为H。

[0523] 本发明的一些实施例包含选自表A中所示的以下组中的一种或多种化合物及其药学上可接受的盐、溶剂化物和水合物的每种组合。

[0524] 表A

[0525]

化合物编号	化学结构	化学名称
5		(2S)-1-(3-(2-羟乙基磺酰基)苯氧基)-3-(8-(萘-2-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙-2-醇
88		(S)-1-(3-(2-羟乙基磺酰基)苯氧基)-3-((R)-8-(喹啉-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙-2-醇
123		2-(3-((S)-2-羟基-3-((R)-8-(喹啉-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)苯磺酰基)乙酰胺
136		(S)-1-(3-(1-(羟甲基)环丙基磺酰基)苯氧基)-3-((R)-8-(喹啉-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙-2-醇
154		(S)-1-(3-(环丙基磺酰基)苯氧基)-3-((R)-8-(1-甲基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]恶嗪-7-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙-2-醇
161		(S)-1-((R)-8-(4'-(氨基甲基)-4-乙氧基联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-3-(3-(1,1-二氟-2-羟乙基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇

[0526]

化合物 编号	化学结构	化学名称
163		(S)-1-((S)-8-(4'-(氨基甲基)-4-乙氧基联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-3-(3-(1-(羟甲基)环丙基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇
169		(S)-1-((R)-8-(4'-(氨基甲基)-4-氟联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-3-(3-(1-(羟甲基)环丙基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇
199		(S)-1-((R)-8-(4'-(1-氨基环丙基)-6-甲氧基联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-3-(3-(1-(羟甲基)环丙基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇
210		(S)-1-((S)-8-(4'-(2-氨基乙基)联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-3-(3-(1,1-二氟-2-羟乙基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇
211		(S)-1-((S)-8-(4'-(2-氨基乙基)联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-3-(3-(1-(羟甲基)环丙基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇

[0527]

化合物 编号	化学结构	化学名称
217		(S)-1-((R)-8-(4'-(1-氨基环丙基)-6-氟联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-3-(3-(1-(羟甲基)环丙基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇
220		(S)-1-((S)-8-(4'-(氨基甲基)-4-乙氧基-3'-氟联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-3-(3-(1-(羟甲基)环丙基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇
225		(S)-1-((S)-8-(4'-(1-氨基环丙基)-6-甲氧基联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-3-(3-(1-(羟甲基)环丙基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇
227		(S)-1-((S)-8-(4'-(氨基甲基)-6-甲氧基联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-3-(3-(环丙基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇
229		(S)-1-((S)-8-(4'-(氨基甲基)-5-甲氧基联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-3-(3-(环丙基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇

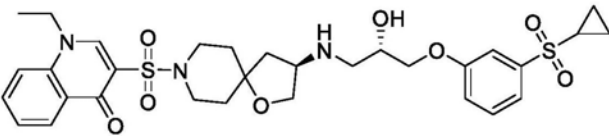
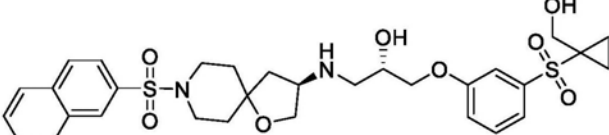
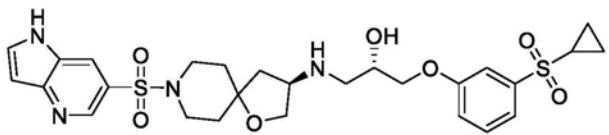
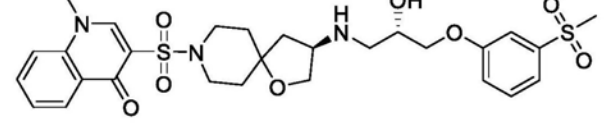
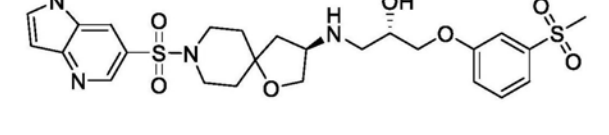
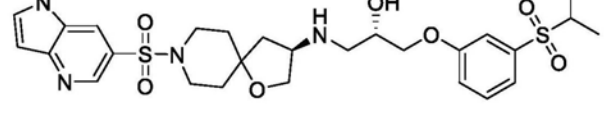
[0528]

化合物编号	化学结构	化学名称
230		(S)-1-((S)-8-(4'-(氨基甲基)-4-乙氧基联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-3-(3-(甲氧基甲基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇
232		(S)-1-((S)-8-(4'-(氨基甲基)-4-乙氧基联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-3-(3-(异丙基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇
234		(2S)-1-(3-(1-氟乙基磺酰基)苯氧基)-3-((R)-8-(喹啉-6-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙-2-醇
240		(S)-1-((S)-8-(4'-((叔丁基氨基)甲基)联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-3-(3-(1-(羟甲基)环丙基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇
241		(S)-1-(3-(1-(1-(羟甲基)环丙基磺酰基)苯氧基)-3-((S)-8-(4'-((叔戊基氨基)甲基)联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙-2-醇

[0529]

化合物编号	化学结构	化学名称
243		(S)-1-((S)-8-(4'-(氮杂环丁烷-1-基甲基)联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-3-(3-(1-(羟甲基)环丙基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇
244		(S)-1-(3-(1-(羟甲基)环丙基磺酰基)苯氧基)-3-((S)-8-(4'-((丙基氨基)甲基)联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙-2-醇
245		(S)-1-((S)-8-(4'-((丁基氨基)甲基)联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-3-(3-(1-(羟甲基)环丙基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇
247		(S)-1-(3-(1-(羟甲基)环丙基磺酰基)苯氧基)-3-((S)-8-(4'-((2-甲氧基乙基氨基)甲基)联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙-2-醇
296		1-乙基-3-((S)-3-((R)-2-羟基-3-(3-(甲基磺酰基)苯氧基)丙基氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基磺酰基)喹啉-4(1H)-酮

[0530]

化合物 编号	化学结构	化学名称
297		3-((R)-3-((S)-3-(3-(环丙基磺酰基)苯氧基)-2-羟基丙基氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基磺酰基)-1-乙基喹啉-4(1H)-酮
300		(S)-1-(3-(1-(羟甲基)环丙基磺酰基)苯氧基)-3-((R)-8-(萘-2-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙-2-醇
309		(S)-1-((R)-8-(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-3-(3-(环丙基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇
310		1-乙基-3-((R)-3-((S)-2-羟基-3-(3-(甲基磺酰基)苯氧基)丙基氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基磺酰基)喹啉-4(1H)-酮
320		(S)-1-((R)-8-(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-3-(3-(甲基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇
321		(S)-1-((R)-8-(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-3-(3-(异丙基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇

[0531]

化合物编号	化学结构	化学名称
322		1-乙基-8-氟-3-((R)-3-((S)-2-羟基-3-(3-(甲基磺酰基)苯氧基)丙基氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基磺酰基)喹啉-4(1H)-酮
326		3-((R)-3-((S)-3-(3-(环丙基磺酰基)苯氧基)-2-羟基丙基氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基磺酰基)喹啉-4(1H)-酮
327		3-((R)-3-((S)-3-(3-(环丙基磺酰基)苯氧基)-2-羟基丙基氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基磺酰基)-8-甲基喹啉-4-醇
329		3-((R)-3-((S)-3-(3-(环丙基磺酰基)苯氧基)-2-羟基丙基氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基磺酰基)-7-氟喹啉-4-醇
331		1-乙基-8-氟-3-((R)-3-((S)-2-羟基-3-(3-(异丙基磺酰基)苯氧基)丙基氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基磺酰基)喹啉-4(1H)-酮

[0532] 本发明的一些实施例包含选自以下组中的一种或多种化合物及其药学上可接受的盐、溶剂化物和含水物的每种组合,其中直接在化学名称之前的粗体化合物编号用于本公开的其它地方:

[0533] 化合物5: (2S)-1-(3-(2-羟基乙基磺酰基)苯氧基)-3-(8-(萘-2-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙-2-醇;化合物88: (S)-1-(3-(2-羟基乙基磺酰基)苯氧基)-3-((R)-8-(喹啉-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙-2-醇;化合物123: 2-(3-((S)-2-羟基-3-((R)-8-(喹啉-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)苯磺酰基)乙酰胺;化合物136: (S)-1-(3-(1-(羟甲基)环丙基磺酰基)苯氧基)-3-((R)-8-(喹啉-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙-2-醇;化合物154: (S)-1-(3-(环丙基磺酰基)苯氧基)-3-((R)-8-(1-甲基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]恶嗪-7-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙-2-醇;化合物161: (S)-1-((R)-8-(4'-(氨基甲基)-4-乙氧基联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-3-(3-(1,1-二氟-2-羟基乙基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇;化合物163: (S)-1-((S)-8-(4'-(氨基甲基)-4-乙氧基联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-3-(3-(1-(羟甲基)环丙基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇;化合物169: (S)-1-((R)-8-(4'-(氨基甲基)-4-

氟联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-3-(3-(1-(羟甲基)环丙基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇;化合物199:(S)-1-((R)-8-(4'-(1-氨基环丙基)-6-甲氧基联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-3-(3-(1-(羟甲基)环丙基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇;化合物210:(S)-1-((S)-8-(4'-(2-氨基乙基)联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-3-(3-(1,1-二氟-2-羟乙基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇;化合物211:(S)-1-((S)-8-(4'-(2-氨基乙基)联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-3-(3-(1-(羟甲基)环丙基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇;化合物217:(S)-1-((R)-8-(4'-(1-氨基环丙基)-6-氟联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-3-(3-(1-(羟甲基)环丙基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇;化合物220:(S)-1-((S)-8-(4'-(氨基甲基)-4-乙氧基-3'-氟联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-3-(3-(1-(羟甲基)环丙基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇;化合物225:(S)-1-((S)-8-(4'-(1-氨基环丙基)-6-甲氧基联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-3-(3-(1-(羟甲基)环丙基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇;化合物227:(S)-1-((S)-8-(4'-(氨基甲基)-6-甲氧基联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-3-(3-(环丙基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇;化合物229:(S)-1-((S)-8-(4'-(氨基甲基)-5-甲氧基联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-3-(3-(环丙基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇;化合物230:(S)-1-((S)-8-(4'-(氨基甲基)-4-乙氧基联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-3-(3-(甲氧基甲基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇;化合物232:(S)-1-((S)-8-(4'-(氨基甲基)-4-乙氧基联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-3-(3-(异丙基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇;化合物234:(2S)-1-(3-(1-氟乙基磺酰基)苯氧基)-3-((R)-8-(喹啉-6-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙-2-醇;化合物240:(S)-1-((S)-8-(4'-((叔丁基氨基)甲基)联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-3-(3-(1-(羟甲基)环丙基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇;化合物241:(S)-1-(3-(1-(羟甲基)环丙基磺酰基)苯氧基)-3-((S)-8-(4'-((叔戊基氨基)甲基)联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙-2-醇;化合物243:(S)-1-((S)-8-(4'-(氮杂环丁烷-1-基甲基)联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-3-(3-(1-(羟甲基)环丙基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇;化合物244:(S)-1-(3-(1-(羟甲基)环丙基磺酰基)苯氧基)-3-((S)-8-(4'-((丙基氨基)甲基)联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙-2-醇;化合物245:(S)-1-((S)-8-(4'-((丁基氨基)甲基)联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-3-(3-(1-(羟甲基)环丙基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇;化合物247:(S)-1-(3-(1-(羟甲基)环丙基磺酰基)苯氧基)-3-((S)-8-(4'-((2-甲氧基乙基氨基)甲基)联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙-2-醇;化合物296:1-乙基-3-((S)-3-((R)-2-羟基-3-(3-(甲基磺酰基)苯氧基)丙基氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基磺酰基)喹啉-4(1H)-酮;化合物297:3-((R)-3-((S)-3-(3-(环丙基磺酰基)苯氧基)-2-羟基丙基氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基磺酰基)-1-乙基喹啉-4(1H)-酮;化合物300:(S)-1-(3-(1-(羟甲基)环丙基磺酰基)苯氧基)-3-((R)-8-(萘-2-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙-2-醇;化合物309:(S)-1-((R)-8-(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-3-(3-(环丙基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇;化合物310:1-乙基-3-((R)-3-((S)-2-羟基-3-(3-(甲基磺酰基)苯氧基)

丙基氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基磺酰基)喹啉-4(1H)-酮;化合物320:(S)-1-(R)-8-(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-3-(3-(甲基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇;化合物321:(S)-1-(R)-8-(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-3-(3-(异丙基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇;化合物322:1-乙基-8-氟-3-(R)-3-(S)-2-羟基-3-(3-(甲基磺酰基)苯氧基)丙基氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基磺酰基)喹啉-4(1H)-酮;化合物326:3-(R)-3-(S)-3-(环丙基磺酰基)苯氧基)-2-羟基丙基氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基磺酰基)喹啉-4(1H)-酮;化合物327:3-(R)-3-(S)-3-(3-(环丙基磺酰基)苯氧基)-2-羟基丙基氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基磺酰基)-8-甲基喹啉-4-醇;化合物329:3-(R)-3-(S)-3-(3-(环丙基磺酰基)苯氧基)-2-羟基丙基氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基磺酰基)-7-氟喹啉-4-醇;以及化合物331:1-乙基-8-氟-3-(R)-3-(S)-2-羟基-3-(3-(异丙基磺酰基)苯氧基)丙基氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基磺酰基)喹啉-4(1H)-酮。

[0534] 本发明的一些实施例包含选自以下组中的一种或多种化合物及其药学上可接受的盐、溶剂化物和水的每种组合,其中直接在化学名称之前的粗体化合物编号用于本公开的其它地方:

[0535] 化合物1:(2S)-1-(3-(甲基磺酰基)苯氧基)-3-(8-(萘-2-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙-2-醇;化合物2:(2R)-1-(3-(甲基磺酰基)苯氧基)-3-(8-(萘-2-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙-2-醇;化合物3:(S)-1-(3-(甲基磺酰基)苯氧基)-3-(R)-(-8-(萘-2-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙-2-醇;化合物4:(S)-1-(3-(甲基磺酰基)苯氧基)-3-(S)-(-8-(萘-2-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙-2-醇;化合物6:(2S)-1-(8-(萘-2-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-3-(3-(丙基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇;化合物7:(2S)-1-(3-(环丙基甲基磺酰基)苯氧基)-3-(8-(萘-2-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙-2-醇;化合物8:(2S)-1-(3-(异丙基磺酰基)苯氧基)-3-(8-(萘-2-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙-2-醇;化合物9:(2S)-1-(8-(萘-2-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-3-(3-(3,3,3-三氟丙基磺酰基)苯氧基))丙-2-醇;化合物10:(2S)-1-(3-(异丁基磺酰基)苯氧基)-3-(8-(萘-2-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙-2-醇;化合物11:(2S)-1-(3-(异戊基磺酰基)苯氧基)-3-(8-(萘-2-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙-2-醇;化合物12:2-(3-((2S)-2-羟基-3-(8-(萘-2-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)苯磺酰基)乙腈;化合物13:(2S)-1-(3-(环丁基甲基磺酰基)苯氧基)-3-(8-(萘-2-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙-2-醇;化合物14:(2S)-1-(8-(萘-2-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-3-(3-(4,4,4-三氟丁基磺酰基)苯氧基))丙-2-醇;化合物15:(2S)-1-(3-(乙基磺酰基)苯氧基)-3-(8-(萘-2-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙-2-醇;化合物16:(2S)-1-(3-(环己基甲基磺酰基)苯氧基)-3-(8-(萘-2-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙-2-醇;化合物17:(2S)-1-(3-((2,2-二氟环丙基)甲基磺酰基)苯氧基)-3-(8-(萘-2-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙-2-醇;化合物18:(2S)-1-(3-(环丁基磺酰基)苯氧基)-3-(8-(萘-2-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙-2-醇;化合物19:(2S)-1-(3-(环戊基磺酰基)苯氧基)-3-(8-(萘-2-

基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙-2-醇;化合物20:(2S)-1-(3-(苄基磺酰基)苯氧基)-3-(8-(萘-2-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙-2-醇;化合物21:(2S)-1-(3-(氮杂环丁烷-3-基磺酰基)苯氧基)-3-(8-(萘-2-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙-2-醇;化合物22:(2S)-1-(3-(2-氨基乙基磺酰基)苯氧基)-3-(8-(萘-2-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙-2-醇;化合物23:(R)-1-(3-(甲基磺酰基)苯氧基)-3-((R)-(-8-(萘-2-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙-2-醇;化合物24:(2S)-1-(8-(萘-2-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-3-(3-(氧杂环丁烷-3-基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇;化合物25:(2S)-1-(3-(仲丁基磺酰基)苯氧基)-3-(8-(萘-2-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙-2-醇;化合物26:(S)-1-(3-(乙基磺酰基)苯氧基)-3-((R)-(-8-(萘-2-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙-2-醇;化合物27:(S)-1-(3-(乙基磺酰基)苯氧基)-3-((S)-(-8-(萘-2-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙-2-醇;化合物28:(2S)-1-(8-(苯并二氢吡喃-6-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-3-(3-(甲基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇;化合物29:(2S)-1-(3-(甲基磺酰基)苯氧基)-3-(8-(5,6,7,8-四氢萘-2-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙-2-醇;化合物30:(2S)-1-(8-(7-氯苯并[c][1,2,5]恶二唑-4-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-3-(3-(甲基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇;化合物31:(2S)-1-(8-(3-氯苯基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-3-(3-(甲基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇;化合物32:(2S)-1-(8-(4-甲基-3,4-二氢2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-3-(3-(甲基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇;化合物33:(R)-1-(3-(甲基磺酰基)苯氧基)-3-((S)-8-(萘-2-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙-2-醇;化合物34:(S)-1-(3-(2-羟乙基磺酰基)苯氧基)-3-((S)-8-(萘-2-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙-2-醇;化合物35:(S)-1-(3-(2-羟乙基磺酰基)苯氧基)-3-((R)-8-(萘-2-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙-2-醇;化合物36:(2S)-1-(8-(3-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)苯磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-3-(3-(甲磺酰基)苯氧基)丙-2-醇;化合物37:(2S)-1-(8-(3-(1H-吡唑-4-基)苯磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-3-(3-(甲磺酰基)基)苯氧基)丙-2-醇;化合物38:(2S)-1-(3-(甲基磺酰基)苯氧基)-3-(8-(3-(1-丙基-1H-吡唑-4-基)苯磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙-2-醇;化合物39:(2S)-1-(8-(3-(1-环丙基-1H-吡唑-4-基)苯磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-3-(3-(甲磺酰基)苯氧基)丙-2-醇;化合物40:(2S)-1-(8-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-3-(3-(甲磺酰基)苯氧基)丙-2-醇;化合物41:(2S)-1-(8-(4'-(氨基甲基)联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-3-(3-(甲基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇;化合物42:3'-(3-((S)-2-羟基-3-(3-(甲基磺酰基)苯氧基)丙基氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基磺酰基)联苯-4磺酰胺;化合物43:(2S)-1-(3-(甲基磺酰基)苯氧基)-3-(8-(3-(吡啶-4-基)苯磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙-2-醇;化合物44:(2S)-1-(8-(3-(2-甲基吡啶-4-基)苯磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-3-(3-(甲基磺酰基))苯氧基)丙-2-醇;化合物45:(2S)-1-(3-(甲基磺酰基)苯氧基)-3-(8-(3-(吡啶-2-基)苯磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙-2-醇;化合物46:(2S)-1-(3-(甲基磺酰基)苯氧

基)-3-(8-(吡啶-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙-2-醇;化合物47:(2S)-1-(3-(甲基磺酰基)苯氧基)-3-(8-(苯基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙-2-醇;化合物48:(2S)-1-(3-(甲基磺酰基)苯氧基)-3-(8-(间-甲苯磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙-2-醇;化合物49:(2S)-1-(8-(3-甲氧基苯磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-3-(3-(甲基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇;化合物50:(2S)-1-(3-(甲基磺酰基)苯氧基)-3-(8-(3-(三氟甲基)苯磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙-2-酮醇;化合物51:(2S)-1-(3-(甲基磺酰基)苯氧基)-3-(8-(5-苯基噻吩-2-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙烷-2-醇;化合物52:(2S)-1-(8-(3,5-二甲基异恶唑-4-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-3-(3-(甲基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇;化合物53:6-(3-((S)-2-羟基-3-(3-(甲基磺酰基)苯氧基)丙基氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基磺酰基)-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-3(4H)-酮;化合物54:(2S)-1-(8-(3-氟苯基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-3-(3-(甲基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇;化合物55:3-(3-((S)-2-羟基-3-(3-(甲基磺酰基)苯氧基)丙基氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基磺酰基)苄腈;化合物56:2-(2-氨基噻唑-4-基)-1-(3-((S)-2-羟基-3-(3-(甲基磺酰基)苯氧基)丙基氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)乙酮;化合物57:(3-((S)-2-羟基-3-(3-(甲基磺酰基)苯氧基)丙基氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)(萘-2-基)甲酮;化合物58:(2S)-1-(8-(1-乙基-5-甲基-1H-吡唑-4-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-3-(3-(甲基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇;化合物59:(2S)-1-(8-(5-氯萘-2-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-3-(3-(甲基磺酰基)苯氧基)丙烷-2-醇;化合物60:(2S)-1-(8-(苯并呋喃-2-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-3-(3-(甲基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇;化合物61:(2S)-1-(8-(苯并呋喃-5-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-3-(3-(甲基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇;化合物62:(2S)-1-(8-(1H-吡唑-5-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-3-(3-(甲基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇;化合物63:(2S)-1-(3-(甲基磺酰基)苯氧基)-3-(8-(3-(吡啶-3-基)苯磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙-2-醇;化合物64:(3-((S)-2-羟基-3-(3-(甲基磺酰基)苯氧基)丙基氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)(4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-7-基)甲酮;化合物65:(3-((S)-2-羟基-3-(3-(甲基磺酰基)苯氧基)丙基氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)(1H-吡唑-2-基))甲酮;化合物66:(3-((S)-2-羟基-3-(3-(甲基磺酰基)苯氧基)丙基氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)(1H-吡唑-3-基))甲酮;化合物67:(3-((S)-2-羟基-3-(3-(甲基磺酰基)苯氧基)丙基氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)(1H-吡唑-5-基))甲酮;化合物68:(3-((S)-2-羟基-3-(3-(甲基磺酰基)苯氧基)丙基氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)(1H-吡唑-6-基))甲酮;化合物69:(2S)-1-(8-(3-溴苯基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-3-(3-(甲基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇;化合物70:(2S)-1-(8-(3-(6-氨基吡啶-3-基)苯磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-3-(3-(甲基磺酰基))苯氧基)丙-2-醇;化合物71:(2S)-1-(3-(甲基磺酰基)苯氧基)-3-(8-(3-(嘧啶-5-基)苯磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙-2-醇;化合物72:(2S)-1-(3-(甲基磺酰基)苯氧基)-3-(8-(吡啶-2-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙-2-醇;化合物73:(2S)-1-(8-(6-氯萘-2-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-3-(3-(甲基磺酰基)苯氧基)丙烷-2-

醇;化合物74: (2S)-1-(8-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-3-(3-(甲基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇;化合物75: (2S)-1-(3-(甲基磺酰基)苯氧基)-3-(8-(喹啉-6-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙-2-醇;化合物76: (2S)-1-(8-(1H-苯并[d]咪唑-5-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-3-(3-(甲基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇;化合物77: (2S)-1-(8-(1H-吡唑-5-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-3-(3-(甲基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇;化合物78: (2S)-1-(8-(4'-((甲基氨基)甲基)联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-3-(3-(甲基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇;化合物79: (2S)-1-(8-(4'-((乙基氨基)甲基)联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-3-(3-(甲基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇;化合物80: (2S)-1-(8-(4'-((异丙基氨基)甲基)联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-3-(3-(甲基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇;化合物81: (2S)-1-(8-(4'-((异丁基氨基)甲基)联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-3-(3-(甲基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇;化合物82: (2S)-1-(3-(甲基磺酰基)苯氧基)-3-(8-(4'-((2,2,2-三氟乙基氨基)甲基)联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙-2-醇;化合物83: (S)-1-((R)-8-(苯并二氢吡喃-6-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-3-(3-(2-羟乙基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇;化合物84: (S)-1-(3-(2-羟基乙基磺酰基)苯氧基)-3-((R)-8-(4-甲基-3,4-二氢2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙-2-醇;化合物85: (S)-1-(3-(甲基磺酰基)苯氧基)-3-((S)-8-(喹啉-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙-2-醇;化合物86: (2S)-1-(3-(氟甲基磺酰基)苯氧基)-3-(8-(萘-2-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙-2-醇;化合物87: (S)-1-((R)-8-(苯并二氢吡喃-7-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-3-(3-(2-羟乙基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇;化合物88: (S)-1-(3-(2-羟乙基磺酰基)苯氧基)-3-((R)-8-(喹啉-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙-2-醇;化合物89: (S)-1-((R)-8-(5-(4-(氨基甲基)苯基)吡啶-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-3-(3-(2-羟基乙基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇;化合物90: (S)-1-(3-(2-羟乙基磺酰基)苯氧基)-3-((R)-8-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙-2-醇;化合物91: (S)-1-((R)-8-(4'-(氨基甲基)联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-3-(3-(2-羟基乙基)苯氧基)丙-2-醇;化合物92: (S)-1-((R)-8-(喹啉-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-3-(3-(乙烯基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇;化合物93: (S)-1-(3-(2-羟乙基磺酰基)苯氧基)-3-((R)-8-(喹啉-6-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙-2-醇;化合物94: (2R)-1-(3-(甲基磺酰基甲基)苯氧基)-3-(8-(萘-2-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙-2-醇;化合物95: (S)-1-(3-(甲基磺酰基甲基)苯氧基)-3-((R)-8-(喹啉-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙-2-醇;化合物96: (S)-1-(3-(2-羟乙基磺酰基)苯氧基)-3-((R)-8-(3-(吡啶-4-基)苯磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙-2-醇;化合物97: (S)-1-(3-(2-羟乙基磺酰基)苯氧基)-3-((R)-8-(3-(吡啶-3-基)苯磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙-2-醇;化合物98: (S)-1-(3-(2-羟乙基磺酰基)苯氧基)-3-((R)-8-(喹啉-7-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙-2-醇;化合物99: (S)-1-(3-(2-羟乙基磺酰基)苯氧基)-3-((R)-8-(4-(吡啶-3-基)苯磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙-2-醇

基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙-2-醇;化合物100:(S)-1-(3-(2-羟乙基磺酰基)苯氧基)-3-((R)-8-(3-(吡啶-2-基)苯磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙-2-醇;化合物101:(S)-1-(3-(2-羟乙基磺酰基)苯氧基)-3-((R)-8-(4-(吡啶-4-基)苯磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙-2-醇;化合物102:(S)-1-(3-(2-羟乙基磺酰基)苯氧基)-3-((R)-8-(4-(吡啶-2-基)苯磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙-2-醇;化合物103:(S)-1-((R)-8-(4'-(氨基甲基)联苯-4-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-3-(3-(2-羟基乙基)苯氧基)丙-2-醇;化合物104:(S)-1-((R)-8-(1-甲基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]恶嗪-7-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-3-(3-(甲基磺酰基甲基)苯氧基)丙-2-醇;化合物105:(S)-1-(3-(2-羟乙基磺酰基)苯氧基)-3-((R)-8-(异喹啉-5-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙-2-醇;化合物106:2-(3-((S)-2-羟基-3-((R)-8-(喹啉-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)苯磺酰基)-2-甲基丙-1-醇;化合物107:(S)-1-(3-(1-(羟甲基)环丁基磺酰基)苯氧基)-3-((R)-8-(喹啉-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙-2-醇;化合物108:2-(3-((S)-2-羟基-3-((R)-8-(喹啉-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)苯磺酰基)-2-甲基丙酰胺;化合物109:2-(3-((S)-2-羟基-3-((R)-8-(喹啉-6-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)苯磺酰基)-2-甲基丙-1-醇;化合物110:(S)-1-(3-(1-(羟甲基)环丁基磺酰基)苯氧基)-3-((R)-8-(喹啉-6-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙-2-醇;化合物111:(S)-1-(3-(甲基磺酰基)苯氧基)-3-((R)-8-(喹啉-6-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙-2-醇;化合物112:(S)-1-(3-(乙基磺酰基)苯氧基)-3-((R)-8-(喹啉-6-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙-2-醇;化合物113:(S)-1-(3-(异丙基磺酰基)苯氧基)-3-((R)-8-(喹啉-6-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙-2-醇;化合物114:(S)-1-(3-(环丁基磺酰基)苯氧基)-3-((R)-8-(喹啉-6-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙-2-醇;化合物115:(S)-1-(3-(丙基磺酰基)苯氧基)-3-((R)-8-(喹啉-6-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙-2-醇;化合物116:(S)-1-(3-(异丁基磺酰基)苯氧基)-3-((R)-8-(喹啉-6-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙-2-醇;化合物117:(S)-1-(3-(环丙基甲基磺酰基)苯氧基)-3-((R)-8-(喹啉-6-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙-2-醇;化合物118:(S)-1-(3-(甲基磺酰基)苯氧基)-3-((R)-8-(喹啉-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙-2-醇;化合物119:(S)-1-(3-(异丙基磺酰基)苯氧基)-3-((R)-8-(喹啉-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙-2-醇;化合物120:(S)-1-(3-(2-羟乙基磺酰基)苯氧基)-3-((S)-8-(3-(6-甲基吡啶-2-基)苯磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5])癸-3-基氨基)丙-2-醇;化合物121:3-(3-((S)-2-羟基-3-((R)-8-(喹啉-6-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)苯磺酰基)丙-1-醇;化合物122:(S)-1-(3-(乙基磺酰基)苯氧基)-3-((R)-8-(喹啉-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙-2-醇;化合物123:2-(3-((S)-2-羟基-3-((R)-8-(喹啉-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)苯磺酰基)乙酰胺;化合物124:(S)-1-(3-(异丁基磺酰基)苯氧基)-3-((R)-8-(喹啉-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙-2-醇;化合物125:(S)-1-(3-(2-羟乙基磺酰基)苯氧基)-3-((R)-8-(3-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)苯磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙-2-醇

基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙-2-醇;化合物126:(S)-1-((R)-8-(3-(3-氟吡啶-2-基)苯磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-3-(3-(2-羟基乙基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇;化合物127:(S)-1-(3-(2-羟乙基磺酰基)苯氧基)-3-((R)-8-(3-(5-甲基吡啶-2-基)苯磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙-2-醇;化合物128:(S)-1-(3-(2-羟乙基磺酰基)苯氧基)-3-((R)-8-(3-(6-甲基吡啶-2-基)苯磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙-2-醇;化合物129:(S)-1-(3-(2-羟乙基磺酰基)苯氧基)-3-((R)-8-(3-(4-甲基吡啶-2-基)苯磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙-2-醇;化合物130:(S)-1-(3-(1,1-二氟-2-羟乙基磺酰基)苯氧基)-3-((R)-8-(喹啉-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙-2-醇;化合物131:(S)-1-(3-(甲氧基甲基磺酰基)苯氧基)-3-((R)-8-(喹啉-6-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙-2-醇;化合物132:(S)-1-(3-(3-甲氧基丙基磺酰基)苯氧基)-3-((R)-8-(喹啉-6-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙-2-醇;化合物133:3-(3-((S)-2-羟基-3-((R)-8-(喹啉-6-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)苯磺酰基)丙酰胺;化合物134:(S)-1-((R)-8-(3-(6-氟吡啶-2-基)苯磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-3-(3-(2-羟基乙基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇;化合物135:3-(3-((S)-2-羟基-3-((R)-8-(喹啉-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)苯磺酰基)丙-1-醇;化合物136:(S)-1-(3-(1-(羟甲基)环丙基磺酰基)苯氧基)-3-((R)-8-(喹啉-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙-2-醇;化合物137:2-(3-((S)-2-羟基-3-((R)-8-(喹啉-6-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)苯磺酰基)乙酰胺;化合物138:(S)-1-(3-(环丁基磺酰基)苯氧基)-3-((R)-8-(喹啉-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙-2-醇;化合物139:(S)-1-(3-(丙基磺酰基)苯氧基)-3-((R)-8-(喹啉-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙-2-醇;化合物140:(S)-1-(3-(环丙基甲基磺酰基)苯氧基)-3-((R)-8-(喹啉-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙-2-醇;化合物141:(S)-1-(3-(甲氧基甲基磺酰基)苯氧基)-3-((R)-8-(喹啉-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙-2-醇;化合物142:3-(3-((S)-2-羟基-3-((R)-8-(喹啉-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)苯磺酰基)丙酰胺;化合物143:(S)-1-(3-(环丙基磺酰基)苯氧基)-3-((R)-8-(喹啉-6-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙-2-醇;化合物144:(S)-1-(3-(环丙基磺酰基)苯氧基)-3-((R)-8-(喹啉-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙-2-醇;化合物145:2-(3-((S)-2-羟基-3-((R)-8-(喹啉-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)苯基磺酰基)-2-甲基丙酸乙酯;化合物146:3-(3-((S)-2-羟基-3-((R)-8-(喹啉-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)苯磺酰基)环丁醇;化合物147:(S)-1-(3-(1-(羟甲基)环丙基磺酰基)苯氧基)-3-((R)-8-(喹啉-6-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙-2-醇;化合物148:(S)-1-(3-(1,1-二氟-2-羟乙基磺酰基)苯氧基)-3-((R)-8-(喹啉-6-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙-2-醇;化合物149:(S)-1-(3-(3-甲氧基丙基磺酰基)苯氧基)-3-((R)-8-(喹啉-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙-2-醇;化合物150:3-(3-((S)-2-羟基-3-((R)-8-(1-甲基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]恶嗪-7-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)苯基磺酰基)丙-1-醇;化合物151:(S)-1-(3-(2-羟乙基磺酰基)苯氧基)-3-

(R)-8-(1-甲基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]恶嗪-7-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙-2-醇;化合物152:(S)-1-((R)-8-(1-甲基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]恶嗪-7-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-3-(3-(甲基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇;化合物153:(S)-1-(3-(异丙基磺酰基)苯氧基)-3-((R)-8-(1-甲基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]恶嗪-7-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙-2-醇;化合物154:(S)-1-(3-(环丙基磺酰基)苯氧基)-3-((R)-8-(1-甲基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]恶嗪-7-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙-2-醇;化合物155:(S)-1-(3-(1-(羟甲基)环丙基磺酰基)苯氧基)-3-((R)-8-(1-甲基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]恶嗪-7-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙-2-醇;化合物156:(S)-1-(3-(1,1-二氟-2-羟基乙基磺酰基)苯氧基)-3-((R)-8-(1-甲基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]恶嗪-7-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙-2-醇;化合物157:(S)-1-((R)-8-(4'-(氨基甲基)联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-3-(3-(1-(羟甲基)环丙基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇;化合物158:(S)-1-((R)-8-(4'-(氨基甲基)-4-乙氧基联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-3-(3-(1-(羟甲基)环丙基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇;化合物159:2-(3-((S)-2-羟基-3-((R)-8-(1-甲基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]恶嗪-7-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)苯基磺酰基)乙酰胺;化合物160:(S)-1-((S)-8-(4'-(氨基甲基)-4-乙氧基联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-3-(3-(环丙基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇;化合物161:(S)-1-((R)-8-(4'-(氨基甲基)-4-乙氧基联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-3-(3-(1,1-二氟-2-羟基乙基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇;化合物162:(S)-1-((S)-8-(4'-(氨基甲基)-4-氟联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-3-(3-(1-(羟甲基)环丙基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇;化合物163:(S)-1-((S)-8-(4'-(氨基甲基)-4-乙氧基联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-3-(3-(1-(羟甲基)环丙基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇;化合物164:(S)-1-((S)-8-(4'-(氨基甲基)联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-3-(3-(1-(羟甲基)环丙基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇;化合物165:(S)-1-((R)-8-(4-乙氧基-4'-(异丙基氨基)甲基)联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-3-(3-(1-(羟甲基)环丙基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇;化合物166:(S)-1-((S)-8-(4'-(氨基甲基)-4-异丙氧基联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-3-(3-(环丙基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇;化合物167:(S)-1-((R)-8-(4'-(氨基甲基)-4-乙氧基联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-3-(3-(环丙基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇;化合物168:(S)-1-((S)-8-(4'-(氨基甲基)-4-乙氧基联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-3-(3-(1,1-二氟-2-羟基乙基)苯氧基)丙-2-醇;化合物169:(S)-1-((R)-8-(4'-(氨基甲基)-4-氟联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-3-(3-(1-(羟甲基)环丙基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇;化合物170:(S)-1-(3-(1-(羟甲基)环丙基磺酰基)苯氧基)-3-((R)-8-(4'-甲基联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙-2-醇;化合物171:(S)-1-((R)-8-(4'-(氨基甲基)-4-异丙氧基联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-3-(3-(环丙基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇;化合物172:(S)-1-((R)-8-(4'-(1-氨基环丙基)-4-乙氧基联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-

3-基氨基)-3-(3-(1-(羟甲基)环丙基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇;化合物173:(S)-1-((R)-8-(4'-(1-氨基环丙基)联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-3-(3-(1-(羟甲基)环丙基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇;化合物174:(S)-1-((R)-8-(4'-(1-氨基-2-甲基丙-2-基)-4-乙氧基联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-3-(3-(1-(羟甲基)环丙基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇;化合物175:N-(2-(4'-乙氧基-3'-((R)-3-((S)-2-羟基-3-(3-(1-(羟甲基)环丙基磺酰基)苯氧基)丙基氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基磺酰基)联苯-4-基)乙基)乙酰胺;化合物176:(S)-1-((S)-8-(4'-(1-氨基-2-甲基丙-2-基)-4-乙氧基联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-3-(3-(1-(羟甲基)环丙基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇;化合物177:N-(2-(4'-乙氧基-3'-((S)-3-((S)-2-羟基-3-(3-(1-(羟甲基)环丙基磺酰基)苯氧基)丙基氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基磺酰基)联苯-4-基)乙基)乙酰胺;化合物178:2-(3-((S)-3-((R)-8-(4'-(氨基甲基)联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)苯基磺酰基)乙酰胺;化合物179:2-(3-((S)-3-((R)-8-(4'-(氨基甲基)-4-乙氧基联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)苯基磺酰基)乙酰胺;化合物180:(S)-1-((S)-8-(4'-(1-氨基-2-甲基丙-2-基)联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3基氨基)-3-(3-(1-(羟甲基)环丙基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇;化合物181:(S)-1-((R)-8-(4'-(1-氨基-2-甲基丙-2-基)联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3基氨基)-3-(3-(1-(羟甲基)环丙基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇;化合物182:(S)-1-((S)-8-(4'-(氨基甲基)-3'-氟联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-3-(3-(1-(羟甲基)环丙基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇;化合物183:2-(3-((S)-2-羟基-3-((R)-8-(喹啉-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)苯磺酰基)乙酸;化合物184:(S)-1-((S)-8-(4'-(1-氨基环丙基)联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-3-(3-(1-(羟甲基)环丙基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇;化合物185:(S)-1-((R)-8-(5-溴吡啶-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-3-(3-(1-(羟甲基))环丙基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇;化合物186:(S)-1-((S)-8-(5-溴吡啶-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-3-(3-(1-(羟甲基))环丙基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇;化合物187:2-(3-((S)-3-((S)-8-(4'-(氨基甲基)-4-乙氧基联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)苯基磺酰基)-2-甲基丙-1-醇;化合物188:(S)-1-((S)-8-(4'-(1-氨基环丙基)-4-乙氧基联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-3-(3-(1-(羟甲基)环丙基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇;化合物189:(S)-1-((R)-8-(4'-(氨基甲基)联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-3-(3-(环丙基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇;化合物190:N-(2-(3'-((S)-3-((S)-2-羟基-3-(3-(1-(羟甲基)环丙基磺酰基)苯氧基)丙基氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺环[4.5]癸-8-基磺酰基)联苯-4-基)乙基)乙酰胺;化合物191:N-(2-(3'-((R)-3-((S)-2-羟基-3-(3-(1-(羟甲基)环丙基磺酰基)苯氧基)丙基氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺环[4.5]癸-8-基磺酰基)联苯-4-基)乙基)乙酰胺;化合物192:(S)-1-((R)-8-(3-溴-2-甲基苯磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-3-(3-(1-(羟甲基))环丙基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇;化合物193:(S)-1-((R)-8-(3-溴-4-甲氧基苯磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-3-(3-(1-(羟甲基))环丙基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇;化合物194:(S)-1-((R)-8-(4-溴-3-甲基苯磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-

3-(3-(1-(羟甲基))环丙基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇;化合物195:(S)-1-(3-(1-(羟甲基)环丙基磺酰基)苯氧基)-3-((R)-8-(吡啶-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙-2-醇;化合物196:(S)-1-((S)-8-(4-溴-3-甲基苯磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-3-(3-(1-(羟甲基))环丙基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇;化合物197:(S)-1-((S)-8-(4'-(氨基甲基)-2-甲基联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-3-(3-(1-(羟甲基)环丙基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇;化合物198:(S)-1-((S)-8-(4'-(1-氨基环丙基)-2-甲基联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-3-(3-(1-(羟甲基)环丙基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇;化合物199:(S)-1-((R)-8-(4'-(1-氨基环丙基)-6-甲氧基联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-3-(3-(1-(羟甲基)环丙基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇;化合物200:(S)-1-((S)-8-(3-溴-2-甲基苯磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-3-(3-(1-(羟甲基))环丙基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇;化合物201:(S)-1-((S)-8-(3-溴-4-甲氧基苯磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-3-(3-(1-(羟甲基))环丙基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇;化合物202:(S)-1-(3-(1-(羟甲基)环丙基磺酰基)苯氧基)-3-((S)-8-(吡啶-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙-2-醇;化合物203:(S)-1-((R)-8-(4'-(氨基甲基)-2-甲基联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-3-(3-(1-(羟甲基)环丙基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇;化合物204:(S)-1-((R)-8-(4'-(1-氨基环丙基)-2-甲基联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-3-(3-(1-(羟甲基)环丙基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇;化合物205:2-(3-((S)-3-((S)-8-(4'-(氨基甲基)-4-乙氧基联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)苯基磺酰基)乙酰胺;化合物206:2-(3-((S)-3-((S)-8-(4'-(氨基甲基)-2-甲氧基联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)苯基磺酰基)乙酰胺;化合物207:(S)-1-((S)-8-(4'-(氨基甲基)-6-甲氧基联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-3-(3-(1-(羟甲基)环丙基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇;化合物208:(S)-1-((R)-8-(4'-(氨基甲基)-6-甲氧基联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-3-(3-(1-(羟甲基)环丙基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇;化合物209:(S)-1-((S)-8-(4'-(氨基甲基)-4-乙氧基联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-3-(2-氟-3-(甲基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇;化合物210:(S)-1-((S)-8-(4'-(2-氨基乙基)联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-3-(3-(1,1-二氟-2-羟基乙基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇;化合物211:(S)-1-((S)-8-(4'-(2-氨基乙基)联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-3-(3-(1-(羟甲基)环丙基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇;化合物212:(S)-1-((R)-8-(4'-(2-氨基乙基)联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-3-(3-(1-(羟甲基)环丙基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇;化合物213:(S)-1-((R)-8-(4'-(2-氨基乙基)联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-3-(3-(1,1-二氟-2-羟基乙基)苯氧基)丙-2-醇;化合物214:(S)-1-((S)-8-(4'-(2-氨基乙基)-4-乙氧基联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-3-(3-(1-(羟甲基)环丙基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇;化合物215:(S)-1-((S)-8-(4'-(2-氨基乙基)-6-甲氧基联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-3-(3-(1-(羟甲基)环丙基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇;化合物216:(S)-1-((R)-8-(4'-(氨基甲基)-6-氟联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-3-(3-(1-(羟甲基)环丙基磺酰基)

苯氧基)丙-2-醇;化合物217:(S)-1-((R)-8-(4'-(1-氨基环丙基)-6-氟联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-3-(3-(1-(羟甲基)环丙基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇;化合物218:(S)-1-((S)-8-(4'-(氨基甲基)-6-氟联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-3-(3-(1-(羟甲基)环丙基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇;化合物219:(S)-1-((S)-8-(4'-(1-氨基环丙基)-6-氟联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-3-(3-(1-(羟甲基)环丙基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇;化合物220:(S)-1-((S)-8-(4'-(氨基甲基)-4-乙氧基-3'-氟联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-3-(3-(1-(羟甲基)环丙基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇;化合物221:(S)-1-((R)-8-(5-溴-6-氯吡啶-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-3-(3-(1-(羟甲基)环丙基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇;化合物222:(S)-1-((R)-8-(1,4-二甲基-1,2,3,4-四氢吡啶并[3,2-b]吡嗪-7-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺环[4.5]癸-3-基氨基)-3-(3-(1-(羟甲基)环丙基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇;化合物223:2-(3-((S)-3-((S)-8-(4'-(氨基甲基)-6-甲氧基联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)苯基磺酰基)-2-甲基丙-1-醇;化合物224:2-(3-((S)-3-((S)-8-(4'-(1-氨基环丙基)-6-甲氧基联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)苯基磺酰基)-2-甲基丙-1-醇;化合物225:(S)-1-((S)-8-(4'-(1-氨基环丙基)-6-甲氧基联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-3-(3-(1-(羟甲基)环丙基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇;化合物226:(S)-1-((S)-8-(4'-(氨基甲基)-4-乙氧基联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-3-(3-(乙基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇;化合物227:(S)-1-((S)-8-(4'-(氨基甲基)-6-甲氧基联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-3-(3-(环丙基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇;化合物228:(S)-1-((S)-8-(4'-(氨基甲基)-2-甲氧基联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-3-(3-(环丙基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇;化合物229:(S)-1-((S)-8-(4'-(氨基甲基)-5-甲氧基联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-3-(3-(环丙基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇;化合物230:(S)-1-((S)-8-(4'-(氨基甲基)-4-乙氧基联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-3-(3-(甲氧基甲基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇;化合物231:(S)-1-((S)-8-(4'-(氨基甲基)-4-乙氧基联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-3-(3-(甲磺酰基)苯氧基)丙-2-醇;化合物232:(S)-1-((S)-8-(4'-(氨基甲基)-4-乙氧基联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-3-(3-(异丙基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇;化合物233:(2S)-1-(3-(1-氟乙基磺酰基)苯氧基)-3-((R)-8-(喹啉-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙-2-醇;化合物234:(2S)-1-(3-(1-氟乙基磺酰基)苯氧基)-3-((R)-8-(喹啉-6-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙-2-醇;化合物235:(2S)-1-(3-(1-氟乙基磺酰基)苯氧基)-3-((R)-8-(1-甲基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]恶嗪-7-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙-2-醇;化合物236:6-((R)-3-((S)-2-羟基-3-(3-(1-(羟甲基)环丙基磺酰基)苯氧基)丙基氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基磺酰基)-4-甲基喹啉-2(1H)-酮;化合物237:(S)-1-((S)-8-(4'-(氨基甲基)-6-乙氧基联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-3-(3-(1-(羟甲基)环丙基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇;化合物238:(S)-1-((S)-8-(4'-(氨基甲基)-6-甲氧基联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-3-(3-(1,1-二氟-2-羟基乙基)

苯氧基)丙-2-醇;化合物239:(S)-1-((S)-8-(4'-(1-氨基环丙基)-6-甲氧基联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-3-(3-(1,1-二氟-2-羟基乙基)苯氧基)丙-2-醇;化合物240:(S)-1-((S)-8-(4'-((叔丁基氨基)甲基)联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-3-(3-(1-(羟甲基)环丙基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇;化合物241:(S)-1-(3-(1-(羟甲基)环丙基磺酰基)苯氧基)-3-((S)-8-(4'-((叔戊基氨基)甲基)联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙-2-醇;化合物242:(S)-1-(3-(1-(羟甲基)环丙基磺酰基)苯氧基)-3-((S)-8-(4'-((2,2,2-三氟乙基氨基)甲基)联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙-2-醇;化合物243:(S)-1-((S)-8-(4'-(氮杂环丁烷-1-基甲基)联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-3-(3-(1-(羟甲基)环丙基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇;化合物244:(S)-1-(3-(1-(羟甲基)环丙基磺酰基)苯氧基)-3-((S)-8-(4'-((丙基氨基)甲基)联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙-2-醇;化合物245:(S)-1-((S)-8-(4'-((丁基氨基)甲基)联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-3-(3-(1-(羟甲基)环丙基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇;化合物246:(S)-1-(3-(1-(羟甲基)环丙基磺酰基)苯氧基)-3-((S)-8-(4'-(吗啉代甲基)联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺环[4.5]癸-3-基氨基)丙-2-醇;化合物247:(S)-1-(3-(1-(羟甲基)环丙基磺酰基)苯氧基)-3-((S)-8-(4'-((2-甲氧基乙基氨基)甲基)联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙-2-醇;化合物248:(S)-1-(3-氟-5-(2-羟乙基磺酰基)苯氧基)-3-((R)-8-(喹啉-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-吡啶-3-基氨基)丙-2-醇;化合物249:(S)-1-(3-氟-5-(2-羟乙基磺酰基)苯氧基)-3-((R)-8-(喹啉-6-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-吡啶-3-基氨基)丙-2-醇;化合物250:(S)-1-((S)-8-(1,8-二甲基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]恶嗪-7-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-3-(3-(1-(羟甲基)环丙基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇;化合物251:(S)-1-((S)-8-(4'-(2-氨基丙-2-基)-4-乙氧基联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-3-(3-(1-(羟甲基)环丙基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇;化合物252:(S)-1-((S)-8-(4'-(1-氨基环丙基)-4-乙氧基联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-3-(3-(环丙基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇;化合物253:(S)-1-((S)-8-(4'-(1-氨基环丙基)-6-甲氧基联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-3-(3-(环丙基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇;化合物254:(S)-1-((R)-8-(4'-(1-氨基环丙基)-4-乙氧基联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-3-(3-(环丙基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇;化合物255:(S)-1-((R)-8-(4'-(1-氨基环丙基)-6-甲氧基联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-3-(3-(环丙基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇;化合物256:(S)-1-((S)-8-(4'-(1-氨基环丙基)-4-乙氧基联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-3-(3-(乙基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇;化合物257:(S)-1-((R)-8-(4'-(1-氨基环丙基)-4-乙氧基联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-3-(3-(乙基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇;化合物258:(S)-1-((R)-8-(4'-(1-氨基环丙基)-6-甲氧基联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-3-(3-(乙基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇;化合物259:(S)-1-(3-(环丙基磺酰基)苯氧基)-3-((R)-8-(1,6-二甲基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]恶嗪-7-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙-2-醇;化合物260:(S)-1-((R)-8-(1,8-二甲基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]恶

噻-7-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-3-(3-(1-(羟甲基)环丙基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇;化合物261:(S)-1-((S)-8-(4'-(1-氨基环丙基)-6-甲氧基联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-3-(3-(乙基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇;化合物262:(S)-1-((R)-8-(4'-(叔丁基氨基)甲基)联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-3-(3-(1-(羟甲基)环丙基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇;化合物263:(S)-1-(3-(1-(羟甲基)环丙基磺酰基)苯氧基)-3-((R)-8-(4'-(叔戊基氨基)甲基)联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙-2-醇;化合物264:(S)-1-(3-(1-(羟甲基)环丙基磺酰基)苯氧基)-3-((R)-8-(4'-(2,2,2-三氟乙基氨基)甲基)联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙-2-醇;化合物265:(S)-1-((R)-8-(4'-(氮杂环丁烷-1-基甲基)联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-3-(3-(1-(羟甲基)环丙基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇;化合物266:(S)-1-(3-(1-(羟甲基)环丙基磺酰基)苯氧基)-3-((R)-8-(4'-(吗啉代甲基)联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺环[4.5]癸-3-基氨基)丙-2-醇;化合物267:(S)-1-(3-(1-(羟甲基)环丙基磺酰基)苯氧基)-3-((R)-8-(4'-(2-甲氧基乙基氨基)甲基)联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙-2-醇;化合物268:(S)-1-((R)-8-(4'-(乙基氨基)甲基)联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-3-(3-(1-(羟甲基)环丙基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇;化合物269:(S)-1-((R)-8-(4'-(环丁基氨基)甲基)联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-3-(3-(1-(羟甲基)环丙基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇;化合物270:(S)-1-((R)-8-(4'-(2-氨基乙基氨基)甲基)联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-3-(3-(1-(羟甲基)环丙基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇;化合物271:(S)-1-((R)-8-(4'-(3-氨基丙基氨基)甲基)联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-3-(3-(1-(羟甲基)环丙基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇;化合物272:(S)-1-(3-(1-(羟甲基)环丙基磺酰基)苯氧基)-3-((R)-8-(4'-(异丁基氨基)甲基)联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙-2-醇;化合物273:(S)-1-(3-(环丙基磺酰基)苯氧基)-3-((R)-8-(1-乙基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]恶嗪-7-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙-2-醇;化合物274:(S)-1-(3-(环丙基磺酰基)苯氧基)-3-((R)-8-((S)-1,3-二甲基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-]] [1,4]恶嗪-7-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙-2-醇;化合物275:(S)-1-(3-(环丙基磺酰基)苯氧基)-3-((R)-8-(1,8-二甲基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]恶嗪-7-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙-2-醇;化合物276:2-(3-((S)-3-((R)-8-(1,8-二甲基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]恶嗪-7基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)苯基磺酰基)乙酰胺;化合物277:(S)-1-(3-(环丙基磺酰基)苯氧基)-3-((S)-8-((S)-1,3-二甲基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-]] [1,4]恶嗪-7-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙-2-醇;化合物278:2-(3-((S)-3-((R)-8-((S)-1,3-二甲基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]恶嗪-7-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-2-羟基丙氧基)苯基磺酰基)乙酰胺;化合物279:(S)-1-(3-(环丙基磺酰基)苯氧基)-3-((R)-8-(3-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙-2-醇;化合物280:3-((R)-3-((S)-3-(3-(环丙基磺酰基)苯氧基)-2-羟基丙基氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基磺酰基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮;化合物281:6-((R)-3-((S)-3-

(3-(环丙基磺酰基)苯氧基)-2-羟基丙基氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基磺酰基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2(3H)-酮;化合物282:(S)-1-(3-(环丙基磺酰基)苯氧基)-3-((R)-8-(5,6,7,8-四氢喹啉-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙-2-醇;化合物283:(S)-1-((R)-8-((R)-1,3-二甲基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]恶嗪-7-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-3-(3-(1-(羟甲基)环丙基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇;化合物284:(S)-1-((R)-8-(3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-6-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-3-(3-(1-(羟甲基)环丙基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇;化合物285:(S)-1-((R)-8-(2,3-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-b]吡啶-7-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-3-(3-(1-(羟甲基)环丙基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇;化合物286:(S)-1-(3-(1-(羟甲基)环丙基磺酰基)苯氧基)-3-((R)-8-(4-甲基-3,4-二氢-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]恶嗪-7-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙-2-醇;化合物287:(S)-1-(3-(1-(羟甲基)环丙基磺酰基)苯氧基)-3-((R)-8-(3-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙-2-醇;化合物288:(S)-1-(3-(1-(羟甲基)环丙基磺酰基)苯氧基)-3-((R)-8-(1,3,3-三甲基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]恶嗪-6-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙-2-醇;化合物289:(S)-1-(3-(环丙基磺酰基)苯氧基)-3-((R)-8-(2,3-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-b]吡啶-7-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙-2-醇;化合物290:(S)-1-(3-(环丙基磺酰基)苯氧基)-3-((R)-8-(4-甲基-3,4-二氢-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]恶嗪-7-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙-2-醇;化合物291:(S)-1-(3-(环丙基磺酰基)苯氧基)-3-((R)-8-(3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-6-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙-2-醇;化合物292:1-乙基-3-((R)-3-((S)-2-羟基-3-(3-(1-(羟甲基)环丙基磺酰基)苯氧基)丙基氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基磺酰基)喹啉-4(1H)-酮;化合物293:1-乙基-3-((S)-3-((S)-2-羟基-3-(3-(1-(羟甲基)环丙基磺酰基)苯氧基)丙基氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基磺酰基)喹啉-4(1H)-酮;化合物294:1-乙基-3-((R)-3-((S)-2-羟基-3-(3-(1-羟基-2-甲基丙-2-基磺酰基)苯氧基)丙基氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基磺酰基)喹啉-4(1H)-酮;化合物295:3-((R)-3-((S)-2-羟基-3-(3-(1-(羟甲基)环丙基磺酰基)苯氧基)丙基氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基磺酰基)-1-甲基喹啉-4(1H)-酮;化合物297:3-((R)-3-((S)-3-(3-(环丙基磺酰基)苯氧基)-2-羟基丙基氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基磺酰基)-1-乙基喹啉-4(1H)-酮;化合物298:3-((R)-3-((S)-3-(3-(1,1-二氟-2-羟基乙基磺酰基)苯氧基)-2-羟基丙基氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基磺酰基)-1-乙基喹啉-4(1H)-酮;化合物299:1-乙基-3-((3R)-3-((2S)-3-(3-(1-氟乙基磺酰基)苯氧基)-2-羟基丙基氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基磺酰基)喹啉-4(1H)-酮;化合物300:(S)-1-(3-(1-(羟甲基)环丙基磺酰基)苯氧基)-3-((R)-8-(萘-2-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙-2-醇;化合物301:(S)-1-((R)-8-(1-乙氧基萘-2-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-3-(3-(1-(羟甲基))环丙基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇;化合物302:(S)-1-(3-(1-(羟甲基)环丙基磺酰基)苯氧基)-3-((R)-8-(吡咯并[1,2-a]嘧啶-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙-2-醇;化合物303:(S)-1-(3-(环丙基磺酰基)苯氧基)-3-((R)-8-(2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]恶嗪-7基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]

癸-3-基氨基)丙-2-醇;化合物304:(S)-1-(3-(环丙基磺酰基)苯氧基)-3-((R)-8-(1-(2-甲氧基乙基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]恶嗪-7-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙-2-醇;化合物305:(S)-1-(3-(环丙基磺酰基)苯氧基)-3-((R)-8-((R)-1,3-二甲基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-]] [1,4]恶嗪-7-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙-2-醇;化合物306:1-乙基-3-((R)-3-((S)-2-羟基-3-(3-(甲基磺酰基)苯氧基)丙基氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基磺酰基)喹啉-4(1H)-酮;化合物307:(S)-1-((R)-8-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-3-(3-(环丙基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇;化合物308:(S)-1-((R)-8-(1H-吡啶-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-3-(3-(环丙基磺酰基)苯氧基))丙-2-醇;化合物309:(S)-1-((R)-8-(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-3-(3-(环丙基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇;化合物310:1-乙基-3-((R)-3-((S)-2-羟基-3-(3-(甲基磺酰基)苯氧基)丙基氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基磺酰基)喹啉-4(1H)-酮;化合物311:(S)-1-((R)-8-(1H-吡啶-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-3-(3-(甲基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇;化合物312:(S)-1-((R)-8-(1H-吡啶-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-3-(3-(甲氧基甲基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇;化合物313:5-((R)-3-((S)-3-(3-(环丙基磺酰基)苯氧基)-2-羟基丙基氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基磺酰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2(3H)-酮;化合物314:3-((R)-3-((S)-3-(3-(环丙基磺酰基)苯氧基)-2-羟基丙基氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基磺酰基)-1-乙基-6-氟喹啉-4(1H)-酮;化合物315:3-((R)-3-((S)-3-(3-(环丙基磺酰基)苯氧基)-2-羟基丙基氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基磺酰基)-1-乙基-8-甲基喹啉-4(1H)-酮;化合物316:3-((R)-3-((S)-3-(3-(环丙基磺酰基)苯氧基)-2-羟基丙基氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基磺酰基)-1-乙基-7-氟喹啉-4(1H)-酮;化合物317:3-((R)-3-((S)-3-(3-(环丙基磺酰基)苯氧基)-2-羟基丙基氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基磺酰基)-1-乙基-6-甲基喹啉-4(1H)-酮;化合物318:3-((R)-3-((S)-3-(3-(环丙基磺酰基)苯氧基)-2-羟基丙基氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基磺酰基)-1-乙基-7-甲基喹啉-4(1H)-酮;化合物319:(S)-1-((R)-8-(1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-6-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-3-(3-(环丙基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇;化合物320:(S)-1-((R)-8-(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-3-(3-(甲基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇;化合物321:(S)-1-((R)-8-(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-3-(3-(异丙基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇;化合物322:1-乙基-8-氟-3-((R)-3-((S)-2-羟基-3-(3-(甲基磺酰基)苯氧基)丙基氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基磺酰基)喹啉-4(1H)-酮;化合物323:8-氟-3-((R)-3-((S)-2-羟基-3-(3-(异丙基磺酰基)苯氧基)丙基氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基磺酰基)喹啉-4-醇;化合物324:3-((R)-3-((S)-3-(3-(环丙基磺酰基)苯氧基)-2-羟基丙基氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基磺酰基)-6-甲基喹啉-4-醇;化合物325:3-((R)-3-((S)-3-(3-(环丙基磺酰基)苯氧基)-2-羟基丙基氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基磺酰基)-6-氟喹啉-4-醇;化合物326:3-((R)-3-((S)-3-(3-(环丙基磺酰基)苯氧基)-2-羟基丙基氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基磺酰基)喹啉-4(1H)-酮;化合物327:3-((R)-3-((S)-3-(3-(环丙基磺酰基)苯氧基)-2-羟基丙基氨基)-1-氧杂-8-氮

杂螺[4.5]癸-8-基磺酰基)-8-甲基喹啉-4-醇;化合物328:3-((R)-3-((S)-3-(3-(环丙基磺酰基)苯氧基)-2-羟基丙基氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基磺酰基)-8-氟喹啉-4-醇;化合物329:3-((R)-3-((S)-3-(3-(环丙基磺酰基)苯氧基)-2-羟基丙基氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基磺酰基)-7-氟喹啉-4-醇;化合物330:3-((R)-3-((S)-3-(3-(环丙基磺酰基)苯氧基)-2-羟基丙基氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基磺酰基)-7-甲基喹啉-4-醇;化合物331:1-乙基-8-氟-3-((R)-3-((S)-2-羟基-3-(3-(异丙基磺酰基)苯氧基)丙基氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基磺酰基)喹啉-4(1H)-酮;化合物332:1-乙基-3-((R)-3-((S)-2-羟基-3-(3-(异丙基磺酰基)苯氧基)丙基氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基磺酰基)喹啉-4(1H)-酮;化合物333:3-((R)-3-((S)-3-(3-(环丙基磺酰基)苯氧基)-2-羟基丙基氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基磺酰基)-1-乙基-8-氟喹啉-4(1H)-酮;化合物334:(2S)-1-(4-(甲基磺酰基)苯氧基)-3-(8-(萘-2-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙-2-醇;化合物335:(2S)-1-(3-(甲基磺酰基甲基)苯氧基)-3-(8-(萘-2-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙-2-醇;化合物336:(S)-1-(3-(甲基磺酰基甲基)苯氧基)-3-((R)-8-(喹啉-6-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙-2-醇;化合物337:1-乙基-3-((R)-3-((R)-2-羟基-3-(3-(甲基磺酰基)苯氧基)丙基氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基磺酰基)喹啉-4(1H)-酮;以及化合物338:1-乙基-3-((S)-3-((S)-2-羟基-3-(3-(甲基磺酰基)苯氧基)丙基氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基磺酰基)喹啉-4(1H)-酮。

[0536] 另外,本发明的化学属和单个化合物例如在上述列表和表A中发现的那些化合物(包含其非对映异构体和对映异构体)涵盖其所有药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物和N-氧化物。

[0537] 本发明的具有式(Ia)的化合物可以根据本领域技术人员使用的相关公开文献程序制备。

[0538] 用于这些反应的示例性试剂和程序在下文的工作实施例中显示。保护和脱保护可以通过本领域通常已知的方法来进行(参见例如Greene, T.W. 和Wuts, P.G.M., 《有机合成中的保护基团(Protecting Groups in Organic Synthesis), 第3版, 1999[威利])。

[0539] 应当理解,本发明涵盖本文公开的每种化合物和通式的每种异构体、每种非对映异构体、每种对映异构体及其混合物,就好像它们各自单独公开具有每种手性碳的特定立体化学名称一样。单体异构体和对映体可以通过选择性合成制备,如通过对映体选择性合成;或者它们可以使用本领域从业者公知的分离技术获得,如通过HPLC(包含正相、反相和手性)、重结晶(即,非对映体的混合物)等技术。

[0540] 障碍和治疗方法

[0541] 本文公开的化合物可用于治疗或预防若干疾病、障碍、病症和/或适应症(在本文中累积地称为“障碍”)。本领域技术人员将认识到,当本文公开了障碍或治疗或预防方法时,此类公开内容涵盖第二医学用途(例如,用于治疗障碍的化合物、用于治疗障碍的化合物的用途、以及在制造用于治疗障碍的药物中使用的化合物的用途)。

[0542] 在一些实施例中,本文公开的化合物可用于治疗或预防障碍。在一些实施例中,本文公开的化合物可用于治疗或预防障碍的亚型。在一些实施例中,本文公开的化合物可用于治疗或预防障碍的症状。

[0543] 本文提供了用于治疗或预防 β -3肾上腺素能受体介导的病症的方法。在一些实施例中,本文公开的化合物可用于预防 β -3肾上腺素能受体介导的病症。在一些实施例中,本文公开的化合物可用于治疗或预防 β -3肾上腺素能受体介导的病症。

[0544] 本发明的一个方面涉及在个体中治疗或预防 β -3肾上腺素能受体介导的病症的方法,所述方法包括向有需要的所述个体施用:治疗有效量的本发明的化合物;本发明的药物产品;或本发明的药物组合物。

[0545] 本发明的一个方面涉及治疗或预防个体心力衰竭的方法,所述方法包括向有需要的所述个体施用:治疗有效量的本发明化合物;本发明的药物产品;或本发明的药物组合物。

[0546] 本发明的一个方面涉及用于治疗低血压患者或临界低血压患者的方法,所述方法包括向有需要的所述个体施用:治疗有效量的本发明的化合物;本发明的药物产品;或本发明的药物组合物。本发明的一个方面涉及本发明的化合物在制造用于在个体中治疗或预防 β -3肾上腺素能受体介导的病症的药物中的用途。

[0547] 本发明的一个方面涉及本发明的化合物在制造用于在个体中治疗或预防心力衰竭的药物中的用途。

[0548] 本发明的一个方面涉及本发明的化合物在制造用于治疗低血压患者或临界低血压患者的药物中的用途。

[0549] 本发明的一个方面涉及本发明的化合物在制造用于治疗血压正常患者的药物中的用途。

[0550] 本发明的一个方面涉及本发明的化合物在制造用于治疗高血压患者的药物中的用途。

[0551] 本发明的一个方面涉及本发明的化合物在制造用于治疗心肌梗死后患者的药物中的用途。

[0552] 本发明的一个方面涉及用于在个体中治疗或预防 β -3肾上腺素能受体介导的病症的方法中使用的本发明的化合物;本发明的药物产品;或本发明的药物组合物。

[0553] 本发明的一个方面涉及用于在个体中治疗或预防 β -3肾上腺素能受体介导的病症的方法中使用的本发明的化合物;本发明的药物产品;或本发明的药物组合物。

[0554] 在一些实施例中,所述 β -3肾上腺素能受体介导的病症选自以下组成的列表:心力衰竭;心力衰竭时减少的心脏功能;与心力衰竭有关的死亡、再梗死和/或住院治疗;急性心力衰竭;急性失代偿性心力衰竭;充血性心力衰竭;严重的充血性心力衰竭;与心力衰竭相关的器官损伤(例如,肾脏损伤或衰竭、心脏瓣膜问题、心律问题和/或肝脏损伤);由于左心室功能障碍引起的心力衰竭;射血分数正常的心力衰竭;心肌梗死后的心血管死亡;患有左心室衰竭或左心室功能障碍的患者的心血管死亡;心肌梗死后的病症;左心室衰竭;左心室功能障碍;使用纽约心脏病协会(NYHA)分类系统的II级心力衰竭;使用纽约心脏病协会(NYHA)分类系统的III级心力衰竭;使用纽约心脏病协会(NYHA)分类系统的IV级心力衰竭;通过放射性核素心室造影术得出LVEF<40%;以及通过超声心动图或心室收缩血管造影术得出LVEF $\leq$ 35%。

[0555] 在一些实施例中,所述 β -3肾上腺素能受体介导的病症是心力衰竭。

[0556] 在一些实施例中,所述 β -3肾上腺素能受体介导的病症是心力衰竭时减少的心脏

功能。

[0557] 在一些实施例中,所述β-3肾上腺素能受体介导的病症是与心力衰竭有关的死亡、再梗死和/或住院治疗。

[0558] 在一些实施例中,所述β-3肾上腺素能受体介导的病症是急性心力衰竭。

[0559] 在一些实施例中,所述β-3肾上腺素能受体介导的病症是急性失代偿性心力衰竭。

[0560] 在一些实施例中,所述β-3肾上腺素能受体介导的病症是充血性心力衰竭。

[0561] 在一些实施例中,所述β-3肾上腺素能受体介导的病症是严重的充血性心力衰竭。

[0562] 在一些实施例中,所述β-3肾上腺素能受体介导的病症是与心力衰竭相关的器官损伤(例如,肾脏损伤或衰竭、心脏瓣膜问题、心律问题和/或肝脏损伤)。

[0563] 在一些实施例中,所述β-3肾上腺素能受体介导的病症是由于左心室功能障碍引起的心力衰竭。

[0564] 在一些实施例中,所述β-3肾上腺素能受体介导的病症是射血分数正常的心力衰竭。

[0565] 在一些实施例中,所述β-3肾上腺素能受体介导的病症是心肌梗死后的心血管死亡。

[0566] 在一些实施例中,所述β-3肾上腺素能受体介导的病症是患有左心室衰竭或左心室功能障碍的患者的心血管死亡。

[0567] 在一些实施例中,所述β-3肾上腺素能受体介导的病症是心肌梗死后。

[0568] 在一些实施例中,所述β-3肾上腺素能受体介导的病症是左心室衰竭。

[0569] 在一些实施例中,所述β-3肾上腺素能受体介导的病症是左心室功能障碍。

[0570] 医生可以根据症状的严重程度对患者的心力衰竭进行分类。下表描述了最常用的分类系统,即纽约心脏协会(NYHA)功能分类。其基于身体活动期间受限的程度将患者置于四类中的一类。

	级别	患者症状
[0571]	I	身体活动无限制。普通的身体活动不会引起过度疲劳、心悸、呼吸困难（呼吸短促）。
	II	身体活动略受限制。休息时很舒服。普通的身体活动会导致疲劳、心悸、呼吸困难（呼吸短促）。
	III	身体活动明显受限制。休息时很舒服。低于普通活动会导致疲劳、心悸或呼吸困难。
[0572]	IV	不能舒服地进行任何身体活动。休息时心力衰竭的症状。如果进行任何身体活动，则会增加不适感。

[0573] 相应地,在一些实施例中,所述β-3肾上腺素能受体介导的病症是使用纽约心脏病协会(NYHA)分类系统的II级心力衰竭。

[0574] 在一些实施例中,所述β-3肾上腺素能受体介导的病症是使用纽约心脏病协会(NYHA)分类系统的III级心力衰竭。

[0575] 在一些实施例中,所述β-3肾上腺素能受体介导的病症是使用纽约心脏病协会

(NYHA) 分类系统的IV级心力衰竭。

[0576] 在一些实施例中,所述 β -3肾上腺素能受体介导的病症是通过放射性核素血管显影术得出LVEF $<40\%$ 。

[0577] 在一些实施例中,所述 β -3肾上腺素能受体介导的病症是通过超声心动图或心室收缩血管造影术得出LVEF $\leq 35\%$ 。

[0578] 多晶型和伪多晶型

[0579] 多晶型是物质作为两个或更多个晶相存在的能力,其在晶格中具有分子的不同布置和/或构象。多晶型在液态或气态下显示出相同的特性,但它们在固态下表现不同。

[0580] 除单组分多晶型物外,药物还可以作为盐和其它多组分结晶相存在。例如,溶剂化物和水合物可以分别含有作为客体的API主体和溶剂或水分子。类似地,当客体化合物在室温下为固体时,所得的形式通常称为共晶。盐、溶剂化物、水合物和共晶体也可能显示多晶型。共享相同API主体但在其客体方面不同的结晶相可以被称为彼此的伪多晶型。

[0581] 溶剂化物含有确切晶格中的结晶溶剂分子。溶剂化物被称为水合物,在所述溶剂化物中,结晶溶剂是水。因为水是大气的一部分,所以可以相当容易地形成药物的水合物。

[0582] 举例来说,Stahly发表了由“多种结构类型”组成的245种化合物的多晶型筛选,其中显示约90%的化合物显示出多种固体形式。总体而言,大约一半的化合物是多晶型的,其通常具有一到三种形式。约三分之一的化合物形成水合物,并且约三分之一形成溶剂化物。来自64种化合物的共晶屏的数据显示,60%形成除水合物或溶剂化物之外的共晶体。(G.P.Stahly,《晶体生长与设计(Crystal Growth&Design)》,(2007),7(6),1007-1026)。

[0583] 同位素

[0584] 本公开包含本文提供的化合物中存在的所有原子同位素。同位素包含具有相同原子序数而具有不同质量数的那些原子。应理解,本发明的某些特征包含本文提供的化合物中的一个或多个原子的每种组合,其被具有相同原子序数但质量数不同的原子取代。一个这种实例是替代在本文提供的化合物中的一种中发现的最天然丰富的同位素原子,如 ^1H 或 ^{12}C ,其具有不是最自然丰富的同位素的不同原子,如 ^2H 或 ^3H (替代 ^1H)、或 ^{11}C 、 ^{13}C 或 ^{14}C (替代 ^{12}C)。发生这种替代的化合物通常被称为同位素标记的。本发明化合物的同位素标记可以使用本领域普通技术人员已知的各种不同合成方法中的任何一种来完成,并且他们很容易理解合成方法和进行这种同位素标记所需的可用试剂。通过一般的举例但不具有限制性,氢的同位素包含 ^2H (重氢)和 ^3H (氚)。碳的同位素包含 ^{11}C 、 ^{13}C 和 ^{14}C 。氮的同位素包含 ^{13}N 和 ^{15}N 。氧的同位素包含 ^{15}O 、 ^{17}O 和 ^{18}O 。氟的同位素包含 ^{18}F 。硫的同位素包含 ^{35}S 。氯的同位素包括 ^{36}Cl 。溴的同位素包含 ^{75}Br 、 ^{76}Br 、 ^{77}Br 和 ^{82}Br 。碘的同位素包含 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{125}I 和 ^{131}I 。还提供了组合物如在合成、预制剂等期间制备的那些组合物以及药物组合物,如旨在用于哺乳动物以治疗本文所述的障碍中的一种或多种障碍而制备的那些药物组合物,其包括本发明化合物中的一种或多种,其中组合物中天然存在的干扰被扰动。本文还提供了包括如本文所述的本发明化合物的组合物和药物组合物,其中所述盐在一个或多个位置富集除最天然丰富的同位素以外的同位素。方法很容易用于测量这种同位素扰动或富集如质谱,并且对于放射性同位素的同位素,可以使用额外方法,如与HPLC或GC结合使用的放射检测器。

[0585] 药物开发中的一个挑战是改善吸收、分布、代谢、排泄和毒性(ADMET)特性,同时维

持所需的药理学特征。改善ADMET特性的结构变化通常会改变先导化合物的药理学。虽然重氘取代对ADMET特性的影响是不可预测的,但在所选情况下,重氘可以改善化合物的ADMET特性,同时对其药理学的干扰最小。重氘能够改善治疗实体的两个实例是:CTP-347和CTP-354。CTP-347是帕罗西汀的氘代形式,其中在临床上用帕罗西汀观察到的基于机制的CYP2D6失活的可能性降低。CTP-354是有希望的临床前 γ -氨基丁酸A受体(GABAA)调节剂(L-838417)的氘代形式,其由于药代动力学(PK)性质差而未开发。在两种情况下,重氘取代导致改善的ADMET谱,其提供改善安全性、功效和/或耐受性的潜力,而不显著改变相对于全氢化合物的生物化学效力和选择性。本发明的氘取代的化合物具有改进的ADMET特征,并且相对于相应的全氢化合物具有基本相似的生物化学效力和选择性。

[0586] 其它效用

[0587] 本发明的另一目的涉及本发明的放射性标记的化合物,所述放射性标记的化合物不仅在放射成像,而且在用于定位和定量组织样品中 β -3肾上腺素能受体的体外和体内测定中将是有利的,包含人类和用于通过抑制放射性标记化合物的结合来识别 β -3肾上腺素能受体配体方面。本发明的另一个目的是开发新颖的 β -3肾上腺素能受体测定,其包括这种放射性标记的化合物。

[0588] 本公开包含本发明化合物中存在的所有原子同位素、其中间体、盐和结晶形式。同位素包含具有相同原子序数而具有不同质量数的那些原子。本发明的一个方面包含本发明化合物中的一个或多个原子的每种组合、其中间体、盐和结晶形式,其被具有相同原子序数但质量数不同的原子取代。一个这种实例是替代在本发明化合物、其中间体、盐和结晶形式中的一种中发现的最天然丰富的同位素原子,如 ^1H 或 ^{12}C ,其具有不是最自然丰富的同位素的不同原子,如 ^2H 或 ^3H (替代 ^1H)、或 ^{11}C 、 ^{13}C 或 ^{14}C (替代 ^{12}C)。发生这种替代的化合物通常被称为同位素标记的化合物。本发明化合物、其中间体、盐和结晶形式的同位素标记可以使用本领域普通技术人员已知的各种不同合成方法中的任何一种来完成,并且他们很容易理解合成方法和进行这种同位素标记所需的可用试剂。通过一般的举例但不具有限制性,氢的同位素包含 ^2H (重氘)和 ^3H (氚)。碳的同位素包含 ^{11}C 、 ^{13}C 和 ^{14}C 。氮的同位素包含 ^{13}N 和 ^{15}N 。氧的同位素包含 ^{15}O 、 ^{17}O 和 ^{18}O 。氟的同位素包含 ^{18}F 。硫的同位素包含 ^{35}S 。氯的同位素包括 ^{36}Cl 。溴的同位素包含 ^{75}Br 、 ^{76}Br 、 ^{77}Br 和 ^{82}Br 。碘的同位素包含 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{125}I 和 ^{131}I 。本发明的另一方面包含如在合成、预制剂等期间制备的那些组合物以及药物组合物,如旨在用于哺乳动物以治疗本文所述的障碍中的一种或多种障碍而制备的那些药物组合物,其包括本发明化合物、其中间体、盐和结晶形式中的一种或多种,其中组合物中天然存在的干扰被扰动。本发明的另一方面包含包括如本文所述的化合物的组合物和药物组合物,其中所述化合物在一个或多个位置富集除最天然丰富的同位素以外的同位素。方法很容易用于测量这种同位素扰动或富集如质谱,并且对于放射性同位素的同位素,可以使用额外方法,如与HPLC或GC结合使用的放射检测器。

[0589] 本发明的某些同位素标记的化合物可用于化合物和/或底物组织分布测定。在一些实施例中,放射性核素 ^3H 和/或 ^{14}C 同位素可用于这些研究。此外,用较重的同位素如氘(即, ^2H)进行取代可以赋予由更好的代谢稳定性引起的某些治疗优势(例如,增加的体内半衰期或降低的剂量需求),并且因此在某些情况下可能是优选的。本发明的同位素标记的化合物通常可以通过以下与下文附图和实例中公开的方法类似的程序通过用同位素标记的

试剂取代非同位素标记的试剂来制备。在下文中讨论了可用的其它合成方法。此外,应该理解,本发明的化合物中表示的所有原子可以是这种原子的最常出现的同位素或稀有的放射性同位素或非放射性同位素。

[0590] 用于将放射性同位素掺入有机化合物中的合成方法适用于本发明的化合物并且在本领域是熟知的。用于将氚的活性水平掺入靶分子的代表性合成方法包含例如:

[0591] A. 用氚气进行催化还原:此程序通常产生高比活性产物并需要卤化或不饱和前体。

[0592] B. 用硼氢化钠 [^3H] 进行还原:该程序相当便宜,并且需要含有可还原官能团的前体,如醛、酮、内酯、酯等。

[0593] C. 用氢化铝锂 [^3H] 进行还原:此程序提供几乎理论特定活性的产品。其还需要含有可还原官能团的前体,如醛、酮、内酯、酯等。

[0594] D. 氚气暴露标记:此程序涉及在合适的催化剂存在下将含有可交换质子的前体暴露于氚气。

[0595] E. 使用甲基碘 [^3H] 进行N-甲基化:此程序通常用于通过用高比放射性碘甲烷 (^3H) 处理合适的前体来制备O-甲基或N-甲基 (^3H) 的产品。此方法通常允许更高的比活性,如约70Ci/mmol到90Ci/mmol。

[0596] 将 ^{125}I 的活性水平掺入靶分子的合成方法包含:

[0597] A. 桑德迈尔反应和类似的反应:此程序将芳基胺或杂芳基胺转化为重氮盐,如重氮四氟硼酸盐,并且然后使用 Na^{125}I 将其转化为 ^{125}I 标记的化合物。由Zhu, G-D. 和《有机化学杂志(J. Org. Chem.)》,2002, 67, 943-948的同事报道了所表示的程序。

[0598] B. 酚类的邻位 ^{125}I 碘化:此方法允许如由Collier, T.L. 和《标记化合物与放射性药物杂志(J. Labelled Compd. Radiopharm.)》,1999, 42, S264-S266所报道的在酚类的邻位位置掺入 ^{125}I 。

[0599] C. 芳基溴和杂芳基溴与 ^{125}I 交换:此方法通常是两步过程。第一步是使用例如Pd催化的反应[即 $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$]或在三烷基卤化物或六烷基二锡[例如, $(\text{CH}_3)_3\text{SnSn}(\text{CH}_3)_3$]存在的情况下通过芳基锂或杂芳基锂将芳基溴或杂芳基溴转化为相应的三烷基锡中间体。由Le Bas, M.-D. 和《标记化合物与放射性药物杂志(J. Labelled Compd. Radiopharm.)》2001, 44, S280-S282的同事报道了代表性程序。

[0600] 具有式(Ia)的放射性标记的 β -3肾上腺素能受体化合物可以用于筛选测定以识别/评估化合物。一般而言,可以评估新合成的或识别的化合物(即,测试化合物)减少其“具有式(Ia)的放射性标记的化合物”与 β -3肾上腺素能受体结合的能力。因此,试验化合物与“具有式(Ia)的放射性标记的化合物”竞争与 β -3肾上腺素能受体结合的能力直接与其结合亲和力相关。

[0601] 本发明的某些标记的化合物与某些 β -3肾上腺素能受体结合。在一个实施例中,标记的化合物具有小于约500 μM 的 IC_{50} ,在另一个实施例中,标记的化合物具有小于约100 μM 的 IC_{50} ,在又一个实施例中,标记的化合物具有小于约10 μM 的 IC_{50} ,在又一个实施例中,标记的化合物具有小于约1 μM 的 IC_{50} ,并且在仍又一个实施例中,标记的化合物具有小于约0.1 μM 的 IC_{50} 。

[0602] 组合物和配制品

[0603] 配制品可以通过任何合适的方法制备,典型地通过将一种或多种活性化合物与液体或细碎的固体载剂或两者以所需的比例均匀混合,然后如果需要,将所得的混合物形成成为所希望的形状。

[0604] 常规赋形剂,例如粘合剂、填充剂、可接受的润湿剂、压片润滑剂和崩解剂可以在用于口服施用的片剂和胶囊剂中使用。用于口服施用的液体制剂可以是处于溶液剂、乳剂、水性或油性混悬剂和糖浆剂的形式。可替代地,口服制剂可以是处于干粉剂形式,其可以在使用前用水或另外的合适的液体媒剂重构。可以将另外的加入剂如助悬剂或乳化剂、非水媒剂(包括食用油)、防腐剂和调味剂和着色剂加入到液体制剂中。肠胃外剂型可以通过将本文提供的化合物溶解在合适的液体媒剂中并且在填充和密封适当的小瓶或安瓿之前将溶液过滤灭菌来制备。这些只是本领域熟知的用于制备剂型的许多合适方法的一些实例。

[0605] 可以使用本领域技术人员熟知的技术将本发明的化合物配制成药物组合物。那些本文提及的之外的合适的药学上可接受的载剂是本领域已知的;例如,参见Remington,《药理学科学与实践(The Science and Practice of Pharmacy)》,第20版,2000,Lippincott Williams&Wilkins出版社,(编辑:Gennaro等人)。

[0606] 虽然用于预防或治疗的本文提供的化合物可以以可替代的用途作为原料化学品或纯化学品施用,但优选地将化合物或活性成分呈现为药物配制品或组合物(进一步包含药学上可接受的载剂)。

[0607] 药物配制品包括适合于口服、直肠、鼻腔、局部(包括口腔和舌下)、阴道或肠胃外(包括肌肉内、皮下和静脉内)施用的那些,或者处于适合通过吸入、隔离(insulation)或通过透皮贴剂的形式。透皮贴剂以受控的速率、通过以有效的方式呈现药物以便吸收同时使药物降解最小化来分配药物。典型地,透皮贴剂包括不可渗透的背层、单一压敏胶粘剂和具有离型衬垫的可移除保护层。本领域普通技术人员将会理解和领会基于技术人员的需要适合于制造所希望的有效的透皮贴剂的技术。

[0608] 因此,可以将本文提供的化合物与常规的佐剂、载剂或稀释剂一起置于药物配制品和其单位剂量的形式中,并且以这种形式可以以固体(例如片剂或填充胶囊剂)或液体(例如溶液剂、混悬剂、乳剂、酏剂、凝胶或用其填充的胶囊剂)的形式使用,全部用于口服,以用于直肠施用的栓剂的形式;或以用于肠胃外(包含皮下)使用的无菌注射溶液的形式。在具有或不具有另外的活性化合物或成分的情况下,这类药物组合物及其单位剂型具有含有常规比例的常规成分,并且这类单位剂型可以包含与有待使用的预期日剂量范围相当的任何合适有效量的活性成分。

[0609] 对于口服给药,药物组合物的形式可以是如片剂、胶囊、混悬液或液体。优选地,所述药物组合物被制成一种剂量单位,所述剂量单位含有特定量的活性成分。单位剂型的实例可以是胶囊、片剂、粉末、颗粒或者混悬液,另外包括常规的加入剂如乳糖、甘露醇、玉米淀粉或土豆淀粉;粘结剂例如结晶纤维素、纤维素衍生物、阿拉伯树胶、玉米淀粉或明胶;崩解剂如玉米淀粉、土豆淀粉或羧甲基纤维素钠;润滑剂如滑石粉或硬脂酸镁。活性成分还可以作为组合物通过注射施用,其中例如盐水、右旋糖或水可以用作合适的药学上可接受的载剂。

[0610] 本文所提供的化合物或其盐、溶剂化物、或水合物可用作药物组合物中的活性成分,特别是作为 β -3肾上腺素能受体调节剂。在“药物组合物”的上下文中定义的术语“活性

部分”是指提供主要药理学效果的药物组合物的组分,这与“非活性成分”相反,其通常被认为不提供药物益处。

[0611] 当使用本文提供的化合物时,剂量可以在宽限制内变化,并且按照惯例并且医师或其它临床医生已知,它应针对每种个体情况的个体条件进行定制。这取决于例如待治疗的疾病的性质和严重性、患者的病症、所采用的化合物、或进行治疗或预防的是急性还是慢性疾病状态或除了本文提供的化合物之外是否施用了其它活性化合物。代表性剂量包含但不限于:约0.001mg到约5000mg、约0.001mg到约2500mg、约0.001mg到约1000mg、约0.001mg到约500mg、约0.001mg到约250mg、约0.001mg到100mg、约0.001mg到约50mg、和约0.001mg到约25mg。在一天中可以施用多个剂量,尤其是当认为需要相对大量时,例如2、3或4个剂量。取决于个体,并且从医疗保健提供者认为适当的情况下,可能有必要从本文所描述的剂量向上或向下偏离。

[0612] 用于治疗所需的活性成分或其活性盐或衍生物的量将不仅随所选择的具体盐而变化,而且随着施用途、正在治疗的病症的性质和患者的年龄与情况而变化,并且最终在于主治医师或临床医师的判断。通常,本领域技术人员理解如何将在模型系统(典型地是动物模型)中获得的体内数据外推到其它者如人。在一些情况下,这些外推可能仅仅基于动物模型相对于另一个(例如哺乳动物,优选人)的重量,然而,更常见的是,这些外推不是简单地基于重量,而且还结合各种因素。代表性因素包含患者的类型、年龄、体重、性别、饮食和医学状况,疾病的严重性、施用途、药理学考虑因素,如所采用的具体化合物的活性、功效、药代动力学和毒理学特征、是否利用药物递送系统、正在治疗和预防的是急性还是慢性疾病状态、或除了本文提供的化合物之外是否施用了其它活性化合物以及是否将其作为药物组合的一部分。根据上述各种因素来选择本文提供的化合物和/或组合物治疗疾病状况的剂量方案。因此,所采用的实际剂量方案可能变化很大,因此可能偏离优选的剂量方案,并且本领域技术人员将认识到,可以对这些典型范围以外的剂量和剂量方案进行测试,并且在适当的情况下可以用于本文提供的方法。

[0613] 所希望的剂量可以方便地以单个剂量提供或以适当时间间隔施用的分次剂量提供,例如以每天两次、三次、四次或更多次亚剂量提供。亚剂量本身可以被进一步分开,例如分成多个离散的松散分开的施用。每日剂量可以分成几个例如两个、三个或四个部分施用,尤其是当认为施用相对大量适当的时候。如果适当的话,根据个体情况,有必要上调或下调所述日剂量。

[0614] 本文提供的化合物可以以各种各样的口服和肠胃外剂型施用。对本领域的普通技术人员将显而易见的是,剂型可以包括作为活性组分的本文提供的一种化合物或本文提供的一种化合物的药学上可接受的盐、溶剂化物、或水合物。

[0615] 为了从本发明的化合物制备药物组合物,合适的药学上可接受的载剂的选择可以是固体、液体或两者的混合物。固体形式制剂包含粉末、片剂、丸剂、胶囊、扁囊剂、栓剂、以及可分散颗粒剂。一种固体载剂可以是还可以充当稀释剂、调味剂、增溶剂、润滑剂、助悬剂、粘合剂、防腐剂、片剂崩解剂、或一种包封材料的一种或多种物质。

[0616] 在粉剂中,载剂为精细分散的固体,其与精细分散的活性组分混合。

[0617] 在片剂中,所述活性组分被与处于适合的比例的具有必需的结合能力的载剂掺合并且被压实为所希望的形状和尺寸。

[0618] 所述粉剂和片剂可以含有不同百分比量的活性化合物。所述粉剂或片剂中的代表量可以含有0.5%到约90%的活性化合物;然而,技术人员会知道什么时候超出这个范围的量是必要的。适合的用于粉剂和片剂的载剂是碳酸镁、硬脂酸镁、滑石、糖、乳糖、果胶、糊精、淀粉、明胶、黄芪胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、低熔点蜡、可可油、以及类似物。术语“制剂”是指具有与作为载剂的包囊材料一起提供胶囊的活性化合物的配制品,其中在具有或不具有多种载剂的情况下,所述活性组分是由一种载剂所围绕着的,因此,它与所述载剂相结合。类似地,扁囊剂以及锭剂包含在内。可以将片剂、粉剂、胶囊剂、丸剂、扁囊剂、以及锭剂用作适于口服施用的固体形式。

[0619] 为了制备栓剂,首先熔化低熔点蜡(例如脂肪酸甘油酯或可可油的混合物),并通过搅拌将活性组分均匀分散于其中。然后将熔化的均匀混合物倒入合适尺寸的模具中,使其冷却并由此固化。

[0620] 适合用于阴道施用的配制品可以呈现为阴道栓剂、卫生棉条、乳膏、凝胶、糊剂、泡沫或喷雾的形式,其除了活性成分还含有例如本领域已知适当的载剂。

[0621] 液体形式制剂包含溶液剂、混悬剂、以及乳剂,例如水或水-丙二醇溶液。例如,肠胃外注射液体剂可以被配制为处于聚乙二醇水溶液中的溶液。可注射制剂例如无菌可注射水性或油性混悬剂可以根据已知技术使用适合的分散剂或湿润剂和助悬剂来配制。无菌可注射的配制品也可以是在无毒的肠胃外可接受的稀释剂或溶剂(例如1,3-丁二醇溶液)中的无菌可注射溶液剂或混悬剂。可采用的可接受的媒剂以及溶剂有水、林格氏溶液、以及等渗氯化钠溶液。此外,常规采用无菌的固定油作为溶剂或悬浮介质。为此目的,可采用任何温和的非挥发油,包括合成的单甘油酯或二甘油酯。此外,发现脂肪酸(如油酸)可用于注射剂的制品中。

[0622] 本文提供的化合物因此可以被配制为用于肠胃外施用(例如,通过注射,例如弹丸注射或连续输注)并且可以以在安瓿、预填充的注射器、小体积的输注中或在具有加入的防腐剂的剂量容器中的单位剂量形式存在。这些药物组合物可以采用这种形式,如在油性或水性媒剂中的混悬剂、溶液剂、或乳剂,并且可以含有配制剂,如助悬剂、稳定剂和/或分散剂。可替代地,活性成分可呈用于在使用之前用适合媒介物,例如无菌无热原水复原的粉末形式,其通过无菌分离无菌固体或通过自溶液冻干获得。

[0623] 可以通过将活性组分溶解或悬浮于水中并且按需要加入适合的着色剂、调味剂、稳定剂以及增稠剂来制备适于口服使用的水性配制品。

[0624] 可以通过用粘性材料(例如天然的或合成的胶质、树脂、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、或其他熟知的助悬剂)将细碎的活性组分分散于水中来制造适于口服使用的水性混悬剂。

[0625] 还包含固体形式的制剂,其在使用前不久旨在被转化成用于口服施用的液体形式制剂。此类液体组合物包含溶液剂、混悬剂和乳剂。除了活性组分外,这些制剂还可以含有着色剂、调味剂、稳定剂、缓冲剂、人造和天然甜味剂、分散剂、增稠剂、增溶剂等。

[0626] 为了局部施用给表皮,本文提供的化合物可以被配制成软膏剂、乳膏剂或洗液,或者作为透皮贴剂。

[0627] 软膏剂以及乳膏剂可以例如用水基或油基同时加入适合的增稠剂和/或胶凝剂配制。洗液可以用一种水基或油基配制,并且将总体上还含有一种或多种乳化剂、稳定剂、分

散剂、助悬剂、增稠剂、或着色剂。

[0628] 适于在口中局部施用的配制品包含在调味基质(通常是蔗糖和阿拉伯胶或黄芪胶)中包括这些成分的糖锭剂;在惰性基质如明胶和甘油,或蔗糖和阿拉伯胶中包括活性成分的软锭剂;以及在适合的液体载剂中包括活性成分的漱口剂。

[0629] 溶液或混悬剂是通过常规手段例如用滴管、吸移管或喷雾器直接应用到鼻腔。这些配制品能以单一或多剂型提供。在滴管或移液管的后一种情况下,这可以通过施用患者适当的、预定体积的溶液剂或混悬剂来实现。

[0630] 在喷雾器的情况下,这可例如借助于计量雾化喷雾泵来达成。

[0631] 给呼吸道的施用还可以通过气溶胶配制品来实现,其中活性成分被提供于具有合适的推进剂的加压包装中。如果本文提供的化合物或包括它们的药物组合物作为气溶胶(例如作为鼻腔气溶胶)或通过吸入施用,这可以例如使用喷雾器、雾化器、泵式雾化器、吸入装置、计量吸入器或干粉剂吸入器来进行。用于本文提供的化合物作为气溶胶施用的药物形式可以通过本领域技术人员熟知的方法制备。为了制备它们,例如,可以使用常规加入剂例如苯甲醇或其它合适的防腐剂、用于增加生物利用度的吸收促进剂、增溶剂、分散剂等,如果合适的话,使用常规推进剂例如包含二氧化碳、CFC如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷或二氯四氟乙烷等,来采用本文提供的化合物在水、水/醇混合物或合适的盐水溶液中的溶液或分散体。气溶胶可以方便地还含有表面活性剂如卵磷脂。药物的剂量可以通过提供计量阀来控制。

[0632] 在预期用于向呼吸道施用的配制品(包括鼻内配制品)中,所述化合物将通常具有小的粒度,例如10微米的量级或更小。可以通过本领域已知的手段获得这样的粒度,例如通过微粉化。当需要时,可以使用适合于持续释放活性成分的配制品。

[0633] 可替代地,活性成分可以以干粉剂(例如,在合适的粉剂基(例如乳糖、淀粉、淀粉衍生物如羟丙基甲基纤维素和聚乙烯吡咯烷酮(PVP))中的化合物的粉剂混合物)形式提供。方便的是,粉末载剂会在鼻腔中形成凝胶。粉剂组合物可以以单位剂量形式存在,例如以具有明胶的胶囊剂或盒或泡罩包装形式存在,粉剂可以通过吸入器从其中施用。

[0634] 这些药物制剂优选处于单位剂型中。在这种形式中,所述制剂被细分成含有适量的活性组分的多个单位剂量。单位剂型可以是一种包装的制剂,所述包装件含有离散量的制剂,如包装的片剂、胶囊、以及处于小瓶或安瓿中的粉剂。而且,所述单位剂型可以是胶囊、片剂、扁囊剂、或锭剂本身,或它可以是适当数量的这些包装形式的任一种。

[0635] 用于口服施用的片剂或胶囊剂和用于静脉内施用的液体是优选的组合物。

[0636] 本文提供的化合物可以任选地以药学上可接受的盐(包含由药学上可接受的无毒酸(包含无机酸和有机酸)制备的药学上可接受的酸加成盐)存在。代表性酸包含但不限于:乙酸、苯磺酸、苯甲酸、樟脑磺酸、柠檬酸、乙磺酸、二氯乙酸、甲酸、富马酸、葡糖酸、谷氨酸、马尿酸、氢溴酸、盐酸、羟乙磺酸、乳酸、马来酸、苹果酸、扁桃酸、甲磺酸、粘酸、硝酸、草酸、扑酸、泛酸、磷酸、琥珀酸、硫酸、酒石酸、草酸、对甲苯磺酸等。本文提供的含有羧酸官能团的某些化合物可以任选地作为药学上可接受的盐存在,其含有无毒的、药学上可接受的金属阳离子和衍生自有机碱的阳离子。代表性金属包含但不限于铝、钙、锂、镁、钾、钠、锌等。在一些实施例中,药学上可接受的金属是钠。代表性的有机碱包含但不限于苺星(N^1, N^2 -二苺基乙烷-1,2-二胺)、氯普鲁卡因(2-(二乙基氨基)乙基4-(氯氨基)苯甲酸酯)、胆碱、二乙

醇胺、乙二胺、葡甲胺((2R,3R,4R,5S)-6-(甲基氨基)己烷-1,2,3,4,5-五醇)、普鲁卡因(2-(二乙基氨基)乙基4-氨基苯甲酸酯)等。某些药学上可接受的盐列于Berge等人,《药物科学杂志(Journal of Pharmaceutical Sciences)》,66:1-19(1977)。

[0637] 这些酸加成盐可以作为化合物合成的直接产物获得。在替代方案中,可以将游离碱溶解于含有适当酸的适合溶剂中,并且通过蒸发该溶剂分离盐或以另外的方式分离盐与溶剂。可以使用本领域技术人员已知的方法将本文提供的化合物与标准低分子量溶剂形成溶剂化物。

[0638] 本文提供的化合物可以转化为“前药”。术语“前药”是指已经用本领域已知的具体化学基团修饰的化合物,并且当施用给个体时,这些基团进行生物转化以产生母体化合物。因此可以将前药视为含有一种或多种特化的无毒保护基团的本文提供的化合物,这些无毒保护基团以瞬时方式用于改变或消除化合物的特性。在一个总体方面,使用“前药”途径促进口服吸收。透彻讨论提供在以下文献中:T.Higuchi和V.Stella,《作为新型递送系统的前药(Pro-drugs as Novel Delivery Systems)》,A.C.S.会议录的第14卷;以及《药物设计中的生物可逆载剂(Bioreversible Carriers in Drug Design)》,编辑Edward B.Roche,美国制药协会(American Pharmaceutical Association),1987。

[0639] 一些实施例包含产生用于“组合-疗法”的药物组合物的方法,所述方法包括混合至少一种根据本文披露的任何化合物实施例的化合物与至少一种已知药剂和药学上可接受的载剂。

[0640] 值得注意的是,当 β -3肾上腺素能受体调节剂被用作药物组合物中的活性成分,这些调节剂并不旨在仅用于人,而也用于其它非人哺乳动物。

[0641] 在动物保健任务这一考虑的区域,最新进展给出用于治疗伴侣动物(例如,猫,狗等)和家畜(例如,马,牛等)中 β -3肾上腺素受体相关的疾病或障碍的活性剂如 β -3肾上腺素能受体调节剂的用途。本领域普通技术人员容易理解这种化合物在这种环境中的效用。

[0642] 基于尤其本公开的内容,所公开的受体和方法的其它用途对于本领域技术人员而言将是显而易见的。

[0643] 如将认识到的,本发明的方法的步骤不需要执行任何特定次数或以任何特定顺序执行。在研究以下旨在说明性而非限制性的实例后,本发明的额外目的、优点和新颖特征对于本领域技术人员而言将是显而易见的。

[0644] 实例

[0645] 实例1:合成本发明的化合物

[0646] 通过以下实例进一步说明本文公开的化合物及其合成。图1到图24中示出了本发明的化合物的额外说明的合成,其中符号具有与贯穿本公开使用的相同的定义。提供以下实例以进一步定义本发明,但是不将本发明限制于这些实例的细节。本文上文和下文所述的化合物是根据AutoNom版本2.2版、CS ChemDraw Ultra版本9.0.7或ChemBioDraw Ultra 12.0.2.1076命名的。在某些情况下,使用通用名称,并且应理解,本领域技术人员将认识到这些通用名称。

[0647] 化学:质子核磁共振(^1H NMR)光谱记录在配备有5mm的BBF0探针的Bruker Avance III-400上。化学位移以百万分率(ppm)给出,其中残余溶剂信号用作参考。NMR缩写如下:s=单峰、d=双峰、dd=双二重峰、ddd=双二重峰的双峰、dddd=双二重峰的双二重峰、dt=

双三重峰、t=三重峰、q=四重峰、m=多重峰、bs=宽单峰、sxt=六重峰。使用引发剂TM (Biotage®) 进行微波辐射。在硅胶60F₂₅₄ (Merck) 上进行薄层色谱法 (TLC), 在PK6F硅胶 60 Å 1mm板 (Whatman) 上进行预备薄层色谱法 (制备TLC), 并使用0.063mm到0.200mm (Merck) 的Kieselgel 60在硅胶柱上进行柱色谱法。在减压下在Büchi旋转蒸发器上进行蒸发。Celite® 545用于钯的过滤。

[0648] LCMS规格:HPLC-Agilent 1200;泵:G1312A;DAD:G1315B;自动进样器:G1367B;质谱仪-Agilent G1956A;电离源:ESI;干燥气体流量:10L/min;雾化器压力:40psig;干燥气体温度:350℃;毛细管电压:2500V) 软件:Agilent Chemstation Rev.B.04.03.

[0649] 实例1.1:制备3-((叔丁氧基羰基)氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸苄酯

[0650] 步骤A:制备4-炔基-4-羟基哌啶-1-羧酸苄酯

[0651] 向4-氧代哌啶-1-羧酸苄酯 (51g, 218.6mmol) 在THF (36.44mL) 中的混合物中加入3-溴丙-1-烯 (54.72mL, 655.92mmol) 和饱和NH₄Cl (114mL, 218.6mmol) 水溶液。然后分批加入锌粉 (31.59g, 483.1mmol), 同时将内部反应温度保持在40℃以下。将反应在室温下搅拌过夜。反应完成后, 用H₂SO₄ (10%, 225mL) 淬灭。将反应混合物通过 celite® 垫过滤并用用 MTBE (1L) 洗涤。用MTBE (2x) 和EtOAc (1x) 对水层进行萃取。将合并的有机层用水和盐水洗涤, 并且然后经MgSO₄干燥, 过滤并浓缩以得到标题化合物 (62.39g, 104% 产率)。将这种材料不进行进一步纯化而用在下一步骤中。LCMS m/z=276.2[M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 1.55-1.63 (m, 5H), 2.24 (d, J=7.33Hz, 2H), 3.25 (bs, 2H), 3.93 (bs, 2H), 5.14 (s, 2H), 5.21 (td, J=9.54, 1.89Hz, 1H), 5.79-5.93 (m, 1H), 7.33 (dd, J=5.18, 3.41Hz, 1H), 7.35-7.40 (m, 4H)。

[0652] 步骤B:制备4-(2,3-二羟基丙基)-4-羟基哌啶-1-羧酸苄酯

[0653] 将K₃Fe (CN)₆ (62.64g, 190.3mmol)、K₂CO₃ (26.29g, 190.3mmol)、奎宁环 (0.25g, 2.25mmol)、K₂Oso₂ (OH)₄ (0.20g, 0.53mmol) 的混合物溶于H₂O (354.0mL) 中, 并且然后在室温下搅拌20分钟。(注意:并非所有的盐都溶解在水中)。在t-BuOH (354mL) 中制备4-烯丙基-4-羟基哌啶-1-羧酸苄酯 (14.72g, 53.44mmol) 的溶液, 然后在室温下通过加料漏斗分批加入到盐水溶液中。(注意:当加入4-烯丙基-4-羟基哌啶-1-羧酸苄酯溶液时, 所有的盐都进入溶液中。) 然后加入甲磺酰胺 (5.08g, 53.44mmol)。反应混合物的颜色从红色变为绿色, 并在室温下搅拌5小时。用Na₂SO₃ (51.5g) 淬灭反应。分离有机层并进行浓缩。将残余物溶于EtOAc中, 并用水和盐水萃取, 然后经MgSO₄干燥, 并进行过滤。浓缩滤液以得到作为油状物的标题化合物 (19g, 115% 产率), 将其不经进一步纯化用于下一步骤。LCMS m/z=310.4[M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 1.47 (dd, J=14.65, 2.27Hz, 1H), 1.57 (s, 2H), 1.72 (dd, J=14.65, 11.12Hz, 1H), 1.81 (d, J=12.63Hz, 1H), 1.88 (t, J=5.43Hz, 1H), 3.12 (s, 2H), 3.16-3.23 (m, 1H), 3.25-3.37 (m, 1H), 3.48 (ddd, J=10.86, 6.95, 5.68Hz, 1H), 3.65 (ddd, J=10.80, 4.61, 3.54Hz, 1H), 3.92 (bs, 2H), 4.14 (bs, 1H), 4.68 (bs, 1H), 5.14 (s, 2H), 7.29-7.40 (m, 5H)。

[0654] 步骤C:制备3-羟基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸苄酯

[0655] 在氮气下, 在0℃下, 向4-(2,3-二羟基丙基)-4-羟基哌啶-1-羧酸苄酯 (17.80g,

57.55mmol) 在 CH_2Cl_2 (16mL) 和吡啶 (8.90mL) 中的溶液中加入 N,N-二甲基吡啶-4-胺 (1.41g, 11.51mmol) 和 4-甲基苯-1-磺酰氯 (12.07g, 63.30mmol)。将反应在室温下搅拌过夜。反应完成后, 将其用水淬灭并用 DCM (5x) 萃取。将合并的有机层用 1M HCl 水溶液、水和盐水洗涤, 然后经 MgSO_4 干燥并浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物以得到为黄色油状物的标题化合物 (12.5g, 75% 产率)。LCMS $m/z = 292.2 [\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ ppm 1.53-1.60 (m, 2H), 1.63-1.72 (m, 1H), 1.79 (ddd, $J = 13.52, 1.26, 1.14\text{Hz}$, 1H), 1.82-1.89 (m, 1H), 1.98 (dd, $J = 13.52, 6.44\text{Hz}$, 1H), 3.41 (bs, 2H), 3.67 (dd, $J = 12.51, 6.44\text{Hz}$, 2H), 3.74 (ddd, $J = 9.60, 2.53, 1.01\text{Hz}$, 1H), 3.90 (dd, $J = 9.60, 4.55\text{Hz}$, 1H), 4.39-4.48 (m, 1H), 5.11 (s, 2H), 7.26-7.39 (m, 5H)。

[0656] 步骤D: 制备 3-叠氮基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸苄酯

[0657] 在氮气下将 3-羟基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸苄酯 (10g, 34.31mmol) 溶解在吡啶 (22mL) 中, 然后冷却到 0°C 。加入甲磺酰氯 (8.76mL, 113.2mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。(注意: 形成了沉淀)。反应完成后, 将其用 EtOAc 稀释, 然后用 H_2O (40mL)、HCl (1N, 30mL) 和盐水 (30mL) 洗涤。将水层用 EtOAc (2x) 反萃取。将合并的有机层用 MgSO_4 干燥, 过滤并浓缩以得到为棕色油状物的 3-((甲基磺酰基)氧基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸苄酯, 将其不经进一步纯化用于下一步骤。LCMS $m/z = 370.0 [\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0658] 在氮气下将来自前一步骤的 3-((甲基磺酰基)氧基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸苄酯溶解在 DMF (30mL) 中。加入叠氮化钠 (5.13g, 78.91mmol)。将反应在 50°C 下加热过夜。将反应冷却到室温后, 将其用 EtOAc 稀释并用水和盐水洗涤。将水层用 EtOAc (2x) 反萃取。将合并的有机层经 MgSO_4 干燥, 过滤并浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物以得到标题化合物 (10.02g, 92% 产率)。LCMS $m/z = 317.2 [\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 1.56-1.70 (m, 3H), 1.78-1.85 (m, 1H), 1.85-1.91 (m, 1H), 2.03 (dd, $J = 13.64, 7.07\text{Hz}$, 1H), 3.29-3.41 (m, 2H), 3.72-3.83 (m, 2H), 3.85 (ddd, $J = 9.98, 3.16, 1.01\text{Hz}$, 1H), 3.94-4.00 (m, 1H), 4.15-4.21 (m, 1H), 5.14 (s, 2H), 7.29-7.40 (m, 5H)。

[0659] 步骤E: 制备 3-((叔丁氧基羰基)氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸苄酯

[0660] 向 3-叠氮基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸苄酯 (13.11g, 41.43mmol) 在 THF (220mL) 中的溶液中加入乙酸 (16.59mL, 290.0mmol) 和锌粉尘 (10.84g, 165.7mmol)。将反应在 70°C 下加热 1 小时。在反应冷却到室温后, 用 NaHCO_3 中和到 pH7。使混合物通过 celite® 垫, 并用 EtOAc 和 IPA/DCM (30%) 洗涤。将水层用 EtOAc (3x) 反萃取。(注意: 产物仍留在水层中, 然后用 IPA/DCM (30%) 对其进行反萃取。将合并的萃取液用 MgSO_4 干燥并浓缩以得到为白色胶状固体的 3-氨基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸苄酯, 将其不经进一步纯化用于下一步骤。LCMS $m/z = 291.2 [\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0661] 将来自前一步骤的 3-氨基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸苄酯溶解在 CH_2Cl_2 (220mL) 中, 然后加入 DIEA (14.43mL, 82.86mmol) 和 $(\text{BOC})_2\text{O}$ (13.56g, 62.15mmol)。将反应在室温下搅拌过夜。反应完成后, 除去溶剂, 然后通过快速柱色谱法纯化以得到为白色固体的标题化合物 (11.55g, 71% 产率)。LCMS $m/z = 391.4 [\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ ppm 1.44 (s, 9H), 1.50-1.54 (m, 1H), 1.58-1.74 (m, 4H), 2.12 (dd, $J = 13.14, 8.08\text{Hz}$, 1H), 3.32-3.43 (m, 2H), 3.63 (dd, $J = 9.09, 5.56\text{Hz}$, 1H), 3.67-3.79 (m, 2H), 3.99 (dd, $J = 8.97, 6.19\text{Hz}$, 1H), 4.21-4.43 (m, 1H), 4.67-4.70 (m, 1H), 5.11 (s, 2H), 7.28-7.39 (m, 5H)。

[0662] 步骤F:3-((叔丁氧基羰基)氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸苄酯的对映异构体的手性HPLC拆分

[0663] 在以下条件下拆分外消旋的3-((叔丁氧基羰基)氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸苄酯(11.55g,29.58mmol)以通过正相制备型手性HPLC得到两种对映异构体:

[0664] 柱:Chiralcel OD,5cm x 50cm ID,20 μ m粒径

[0665] 洗脱液:EtOH/Hex(10%)与TEA(0.1%)

[0666] 注射:每次注射800mg/6mL

[0667] 梯度:等度

[0668] 流速:60mL/min

[0669] 检测器:250nm

[0670] 保留时间:第1对映异构体28.98分钟,第2对映异构体39.38分钟

[0671] 在以下条件下通过分析正相制备型手性HPLC检查第1对映异构体(在Chiralcel OD柱上28.98分钟)和第2对映异构体(在Chiralcel OD柱上39.38分钟):

[0672] 柱:ChiralPak IC,250x20mm ID,5 μ m粒径

[0673] 洗脱液:EtOH/Hex(10%)与TEA(0.1%)

[0674] 注射:每次注射2mg/mL

[0675] 梯度:等度

[0676] 流速:1mL/min

[0677] 检测器:250nm

[0678] 第1对映异构体的保留时间(在Chiralcel OD上28.97分钟)和%ee:31.13分钟;100%ee。

[0679] 第2对映异构体的保留时间(在Chiralcel OD上39.382分钟)和%ee:28.14分钟;100%ee。

[0680] 3-((叔丁氧基羰基)氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸(S)-苄酯(第1对映异构体,5.14g,45%产率,100%ee)。¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ ppm 1.43(s,9H),1.49-1.59(m,1H),1.59-1.75(m,4H),2.10(dd,J=13.14,8.08Hz,1H),3.33-3.46(m,2H),3.58(dd,J=9.09,5.56Hz,1H),3.63-3.72(m,2H),3.99(dd,J=9.09,6.32Hz,1H),4.11-4.20(m,1H),5.11(s,2H),6.86(br.s.,1H),7.26-7.39(m,5H)。

[0681] 3-((叔丁氧基羰基)氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸(R)-苄酯(第2对映异构体,4.86g,42%产率,100%ee)。¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ ppm 1.43(s,9H),1.50-1.58(m,1H),1.60-1.75(m,4H),2.10(dd,J=13.14,8.08Hz,1H),3.33-3.46(m,2H),3.58(dd,J=9.09,5.56Hz,1H),3.63-3.72(m,2H),3.99(dd,J=9.09,6.32Hz,1H),4.10-4.20(m,1H),5.11(s,2H),6.86(br.s.,1H),7.24-7.40(m,5H)。

[0682] 使用如在实例1.2和实例1.3中示出的Mosher酰胺分别阐明立体化学。

[0683] 实例1.2:制备(S)-3,3,3-三氟-2-甲氧基-N-((S)-8-(萘-2-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)-2-苯基丙酰胺和(R)-3,3,3-三氟-2-甲氧基-N-((S)-8-(萘-2-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)-2-苯基丙酰胺

[0684] 步骤A:(由第1对映异构体)制备(8-(萘-2-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)氨基甲酸叔丁酯的一个对映异构体

[0685] 将来自实例1.1的手性HPLC的3-((叔丁氧羰基)氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸苄酯(1.13g, 2.89mmol)的第1对映异构体溶解在MeOH(10mL)中。施加钯/C(30.72mg, 0.289mmol)和H₂球囊。将反应在室温下搅拌过夜。第二天, 移除H₂球囊。将反应混合物通过celite®垫过滤, 用EtOAc和MeOH洗涤并进行浓缩以得到作为无色胶状物的1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基-氨基甲酸叔丁酯的对映异构体(0.64g, 86%产率), 将其不经进一步纯化用于下一步骤。LCMS m/z = 257.4 [M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.37 (s, 9H), 1.39-1.42 (m, 2H), 1.46-1.59 (m, 4H), 1.95 (dd, J=12.63, 8.34Hz, 1H), 2.70-2.82 (m, 2H), 3.17 (d, J=2.78Hz, 1H), 3.40 (dd, J=8.59, 6.57Hz, 1H), 3.84 (t, J=8.00Hz, 1H), 3.93-4.10 (m, 1H), 6.99 (d, J=5.56Hz, 1H)。

[0686] 将上述获得的1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基-氨基甲酸叔丁酯的对映异构体(0.64g, 2.49mmol)溶解在CH₂Cl₂(12mL)中。加入DIEA(1.00mL, 5.77mmol), 然后使所得混合物在冰浴上冷却。向冷却的溶液中加入萘-2-磺酰氯(0.92g, 4.04mmol)。将反应升温到室温并搅拌过夜。浓缩反应混合物并通过硅胶柱色谱法纯化以得到作为白色固体的标题化合物(1.12g, 87%产率)。LCMS m/z = 447.4 [M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.34 (s, 9H), 1.52 (dd, J=13.01, 6.44Hz, 1H), 1.57-1.63 (m, 2H), 1.65-1.73 (m, 2H), 1.89 (dd, J=12.88, 8.34Hz, 1H), 2.62-2.70 (m, 2H), 3.27-3.35 (m, 3H), 3.70 (dd, J=8.97, 6.44Hz, 1H), 3.87-3.99 (m, 1H), 6.93-7.01 (m, 1H), 7.66-7.78 (m, 3H), 8.08 (d, J=8.08Hz, 1H), 8.17 (d, J=8.84Hz, 1H), 8.21 (d, J=7.83Hz, 1H), 8.42 (d, J=1.52Hz, 1H)。

[0687] 步骤B: 制备8-(萘-2-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-胺的一种对映异构体

[0688] 向在室温下在上文步骤A中获得的(8-萘-2-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)氨基甲酸叔丁酯(1.12g, 2.50mmol)在CH₂Cl₂(20mL)中的溶液中加入4N HCl(在二恶烷中, 6.25mL, 25.01mmol)。将反应混合物在室温下搅拌16小时。反应完成后, 将其浓缩以得到作为白色固体的标题化合物(1.19g, 125%产率), 将其不经进一步纯化用于下一步骤。LCMS m/z = 347.0 [M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.52-1.72 (m, 3H), 1.73-1.90 (m, 2H), 2.06 (dd, J=13.64, 8.08Hz, 1H), 2.53-2.70 (m, 2H), 3.33-3.44 (m, 2H), 3.58 (dd, J=9.60, 4.29Hz, 1H), 3.69-3.82 (m, 2H), 7.64-7.83 (m, 3H), 8.09 (d, J=8.08Hz, 1H), 8.13-8.27 (m, 2H), 8.44 (d, J=1.52Hz, 1H)。

[0689] 步骤C: 制备(S)-3,3,3-三氟-2-甲氧基-N-((S)-8-(萘-2-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)-2-苯基丙酰胺

[0690] 向上述获得的8-(萘-2-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-胺(10mg, 26.12 μ mol)和DIEA(7.54 μ L, 43.30 μ mol)在THF(1mL)中的溶液中加入(R)-3,3,3-三氟-2-甲氧基-2-苯基丙酰氯(7.92mg, 31.34 μ mol), 然后搅拌1.5小时。将反应用水淬灭, 然后用DCM萃取。将水层用DCM(3x)反萃取。将所合并的有机物用MgSO₄干燥, 过滤并浓缩。通过快速柱色谱法纯化残余物以得到作为白色固体的标题化合物(12mg, 82%产率)。通过NMR阐明标题化合物的立体化学。LCMS m/z = 563.4 [M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 1.53-1.64 (m, 3H), 1.67-1.76 (m, 2H), 2.07 (dd, J=13.52, 7.45Hz, 1H), 2.79 (qd, J=5.68, 3.41Hz, 2H), 3.39 (t, J=1.52Hz, 3H), 3.49 (td, J=11.62, 8.59Hz, 2H), 3.59 (dd, J=9.73, 3.41Hz, 1H), 3.89 (dd, J=9.73, 5.43Hz, 1H), 4.42-4.51 (m, 1H), 6.81 (d, J=7.33Hz, 1H), 7.36-7.43 (m, 3H),

7.46 (d, J=2.27Hz, 2H), 7.64 (qd, J=7.71, 7.45Hz, 2H), 7.75 (dd, J=8.59, 1.77Hz, 1H), 7.93 (d, J=7.83Hz, 1H), 7.98 (d, J=8.34Hz, 2H), 8.33 (d, J=1.26Hz, 1H).

[0691] 步骤D: 制备(R)-3,3,3-三氟-2-甲氧基-N-((S)-8-(萘-2-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)-2-苯基丙酰胺

[0692] 向上述获得的8-(萘-2-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-胺(10mg, 26.12 μ mol)和DIEA(6.82 μ L, 39.17 μ mol)在THF(1mL)中的溶液中加入(S)-3,3,3-三氟-2-甲氧基-2-苯基丙酰氯(7.92mg, 31.34 μ mol)。将反应在室温下搅拌1.5小时。将反应用水淬灭,然后用DCM萃取。将水层用DCM(3x)反萃取。将合并的有机层经MgSO₄干燥,过滤并浓缩。通过快速柱色谱法纯化残余物以得到作为白色固体的标题化合物(12mg, 82%产率)。通过NMR阐明标题化合物的立体化学。LCMS m/z =563.4[M+H]⁺; ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 1.64-1.80 (m, 4H), 1.82-1.92 (m, 1H), 2.13 (dd, J=13.52, 7.45Hz, 1H), 2.78-2.90 (m, 2H), 3.33 (d, J=1.26Hz, 3H), 3.47-3.60 (m, 3H), 3.88 (dd, J=9.85, 5.56Hz, 1H), 4.48 (dq, J=5.24, 3.81Hz, 1H), 6.98 (d, J=7.33Hz, 1H), 7.39 (d, J=2.78Hz, 3H), 7.42-7.48 (m, 2H), 7.64 (qd, J=7.71, 7.45Hz, 2H), 7.76 (dd, J=8.59, 1.77Hz, 1H), 7.93 (d, J=8.08Hz, 1H), 7.98 (d, J=8.34Hz, 2H), 8.34 (d, J=1.26Hz, 1H).

[0693] 实例1.3: 制备(S)-3,3,3-三氟-2-甲氧基-N-((R)-8-(萘-2-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)-2-苯基丙酰胺和(R)-3,3,3-三氟-2-甲氧基-N-((R)-8-(萘-2-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)-2-苯基丙酰胺

[0694] 步骤A: (由第2对映异构体)制备(8-(萘-2-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)氨基甲酸叔丁酯的一个对映异构体

[0695] 将来自实例1.1的手性HPLC的3-((叔丁氧羰基)氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸苄酯(1.14g, 2.92mmol)的第2对映异构体溶解在MeOH(10mL)中。向所得溶液中施加钯/C(31.07mg, 0.29mmol)和球囊H₂。将反应在室温下搅拌16小时。第二天, 移除H₂球囊。将反应混合物通过celite®垫过滤, 用EtOAc和MeOH洗涤并进行浓缩以得到作为无色胶状物的1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基-氨基甲酸叔丁酯的对映异构体(峰值2, 735mg, 98%产率), 将其不经进一步纯化用于下一步骤。LCMS m/z =257.4[M+H]⁺; ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.34-1.45 (m, 11H), 1.52 (dd, J=6.69, 3.41Hz, 4H), 1.96 (dd, J=12.63, 8.34Hz, 1H), 2.51-2.59 (m, 2H), 2.71-2.84 (m, 2H), 3.41 (dd, J=8.59, 6.57Hz, 1H), 3.83 (dd, J=8.59, 6.82Hz, 1H), 3.91-4.07 (m, 1H), 6.99 (bs, 1H).

[0696] 将上述获得的1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基-氨基甲酸叔丁酯的对映异构体重新溶解在CH₂Cl₂(12mL)中, 然后加入DIEA(1.02mL, 5.84mmol)。将反应在冰浴中冷却, 然后加入萘-2-磺酰氯(0.93g, 4.09mmol)。将所得混合物在室温下搅拌过夜, 然后浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物以产生作为白色固体的标题化合物(1.07g, 82%产率)。LCMS m/z =447.4[M+H]⁺; ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.34 (s, 9H), 1.52 (dd, J=12.88, 6.32Hz, 1H), 1.56-1.62 (m, 2H), 1.65-1.72 (m, 2H), 1.89 (dd, J=12.88, 8.34Hz, 1H), 2.60-2.71 (m, 2H), 3.27-3.35 (m, 3H), 3.70 (dd, J=8.72, 6.44Hz, 1H), 3.88-3.99 (m, 1H), 6.93-7.02 (m, 1H), 7.67-7.78 (m, 3H), 8.08 (d, J=8.34Hz, 1H), 8.17 (d, J=8.84Hz, 1H), 8.21 (d, J=8.08Hz, 1H), 8.42 (d, J=1.26Hz, 1H).

[0697] 步骤B: 制备8-(萘-2-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-胺的一种对映异构

体

[0698] 向在室温下在上文步骤A中获得的(8-萘-2-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)氨基甲酸叔丁酯(1.07g, 2.39mmol)在DCM中的溶液中加入HCl(在二恶烷中4N, 5.97mL, 23.89mmol)。将反应在室温下搅拌16小时。反应完成后,将其浓缩以得到作为白色固体的标题化合物(934mg, 102%产率),将其不经进一步纯化用于下一步骤。LCMS $m/z = 347.2 [M+H]^+$; ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.53-1.72 (m, 3H), 1.80 (d, $J = 3.79$ Hz, 2H), 2.01-2.12 (m, 1H), 2.54-2.73 (m, 6H), 3.39 (d, $J = 15.41$ Hz, 3H), 3.57 (d, $J = 5.05$ Hz, 1H), 3.76 (d, $J = 8.84$ Hz, 2H), 7.66-7.80 (m, 3H), 8.09 (d, $J = 8.08$ Hz, 1H), 8.17 (d, $J = 8.84$ Hz, 1H), 8.21 (d, $J = 8.08$ Hz, 1H), 8.44 (s, 1H)。

[0699] 步骤C:制备(S)-3,3,3-三氟-2-甲氧基-N-((R)-8-(萘-2-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)-2-苯基丙酰胺

[0700] 向上述获得的8-(萘-2-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-胺(10mg, 26.12 μ mol)和DIEA(7.54 μ L, 43.30 μ mol)在THF(1mL)中的溶液中加入(R)-3,3,3-三氟-2-甲氧基-2-苯基丙酰氯(7.92mg, 31.34 μ mol)。反应在室温搅拌1.5小时。然后,将反应用水淬灭并用DCM萃取。将水层用DCM(3x)反萃取。将所合并的有机物用MgSO₄干燥,过滤并浓缩。通过快速柱色谱法纯化残余物以产生作为白色固体的标题化合物(11mg, 75%产率)。通过NMR阐明标题化合物的立体化学。LCMS $m/z = 563.2 [M+H]^+$; ^1H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 1.65-1.80 (m, 4H), 1.82-1.92 (m, 1H), 2.13 (dd, $J = 13.64, 7.58$ Hz, 1H), 2.79-2.89 (m, 2H), 3.33 (d, $J = 1.52$ Hz, 3H), 3.48-3.60 (m, 3H), 3.88 (dd, $J = 9.73, 5.43$ Hz, 1H), 4.43-4.53 (m, 1H), 6.98 (d, $J = 7.33$ Hz, 1H), 7.37-7.41 (m, 3H), 7.43-7.47 (m, 2H), 7.60-7.69 (m, 2H), 7.76 (dd, $J = 8.72, 1.89$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J = 7.83$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J = 8.34$ Hz, 2H), 8.34 (d, $J = 1.26$ Hz, 1H)。

[0701] 步骤D:制备(R)-3,3,3-三氟-2-甲氧基-N-((R)-8-(萘-2-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)-2-苯基丙酰胺

[0702] 向上述获得的8-(萘-2-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-胺(10mg, 26.12 μ mol)和DIEA(7.54 μ L, 43.30 μ mol)在THF(1mL)中的溶液中加入(S)-3,3,3-三氟-2-甲氧基-2-苯基丙酰氯(7.92mg, 31.34 μ mol)。将反应在室温下搅拌1.5小时。然后,将反应用水淬灭并用DCM萃取。将水层用DCM(3x)反萃取。将合并的有机层经MgSO₄干燥,过滤并浓缩。通过快速柱色谱法纯化残余物以得到作为白色固体的标题化合物(12mg, 82%产率)。通过NMR阐明标题化合物的立体化学。LCMS $m/z = 563.2 [M+H]^+$; ^1H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 1.54-1.66 (m, 2H), 1.67-1.79 (m, 3H), 2.06 (dd, $J = 13.52, 7.45$ Hz, 1H), 2.73-2.85 (m, 2H), 3.39 (d, $J = 1.52$ Hz, 3H), 3.44-3.55 (m, 2H), 3.59 (dd, $J = 9.60, 3.54$ Hz, 1H), 3.89 (dd, $J = 9.73, 5.43$ Hz, 1H), 4.41-4.52 (m, 1H), 6.81 (d, $J = 7.33$ Hz, 1H), 7.37-7.44 (m, 3H), 7.45-7.53 (m, 2H), 7.60-7.71 (m, 2H), 7.75 (dd, $J = 8.59, 1.77$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J = 7.83$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J = 8.34$ Hz, 2H), 8.33 (s, 1H)。

[0703] 实例1.4:制备3-((叔丁氧基羰基)氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸(R)-苄酯

[0704] 步骤A:制备4-炔基-4-羟基哌啶-1-羧酸苄酯

[0705] 在5°C到10°C下向THF(750.00mL)中4-氧代哌啶-1-羧酸苄酯(900.00g, 3.86mol)、

3-溴丙-1-烯(1.17kg, 9.65mol)和 NH_4Cl (3.30L)的冰冷却的混合物中分批加入Zn(630.74g, 9.65mol)。加入后,将混合物在30℃下保持3小时。消耗4-氧代哌啶-1-羧酸苄酯后,过滤混合物。将滤液用乙酸乙酯(2L×3)萃取。将合并的有机层用盐水(1L×2)洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥,并浓缩以得到作为黄色油状物的标题化合物(1.02kg,粗品),将其不经进一步纯化用于下一步骤。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ_{ppm} 1.45-1.75(m, 4H), 2.22(d, $J=4.0\text{Hz}$, 2H), 3.23(bs, 1H), 3.92(bs, 2H), 5.05-5.25(m, 4H), 5.75-5.95(m, 1H), 7.25-7.45(m, 5H)。

[0706] 步骤B:制备4-(2,3-二羟基丙基)-4-羟基哌啶-1-羧酸苄酯

[0707] 向4-炔基-4-羟基哌啶-1-羧酸苄酯(1.16kg, 4.21mol)在THF(2.20L)、丙酮(2.20L)和 H_2O (2.20L)中的溶液中加入 $\text{K}_2\text{O}_8\text{O}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (7.76g, 21.05mmol)和NM0(1.04kg, 8.84mol, 933.08mL)。然后将反应在30℃下搅拌12小时。将混合物用饱和 Na_2SO_3 水溶液(5L)稀释并用乙酸乙酯(2L × 2)萃取。将合并的有机物用盐水(2L)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩以得到作为灰白色固体的无需进一步纯化的标题化合物(1.10kg, 产率83.14%)。 ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ_{ppm} 1.40-1.60(m, 6H), 3.00-3.30(m, 4H), 3.65-3.86(m, 3H), 4.52-4.62(m, 2H), 4.67-4.74(m, 1H), 5.06(s, 2H), 7.28-7.42(m, 5H)。

[0708] 步骤C:制备3-((甲基磺酰基)氧基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸苄酯

[0709] 在0℃下向DCM(5.36L)中4-(2,3-二羟基丙基)-4-羟基哌啶-1-羧酸苄酯(1.34kg, 4.33mol)、DMAP(158.75g, 1.30mol)和吡啶(1.03kg, 12.99mol, 1.05L)的溶液中加入 MsCl (1.13kg, 9.86mol, 763.51mL)。将反应在25℃下搅拌3小时。然后将反应混合物加热并在40℃下搅拌12小时。然后在25℃下向混合物中加入另外的 MsCl (319.00g, 2.78mol, 215.54mL),并将所得混合物在40℃下搅拌24小时。将混合物用DCM(5L)稀释,依次用1N HCl (4L)和盐水(4L)洗涤。将有机相经 Na_2SO_4 干燥,并过滤。浓缩滤液以得到作为棕色油状物的标题化合物(1.55kg),其将直接用于下一步骤。 ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ_{ppm} 1.38-1.75(m, 6H), 1.96-2.20(m, 2H), 3.12-3.41(m, 5H), 3.50-3.67(m, 2H), 3.94-3.95(m, 2H), 5.06(s, 2H), 5.29(s, 1H), 7.25-7.44(m, 5H)。

[0710] 步骤D:制备3-氨基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸苄酯

[0711] 向3-((甲基磺酰基)氧基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸苄酯(300.00g, 812.06mmol)在DMF(1.50L)中的溶液中加入 H_2O (150.00mL)中的 NaN_3 (61.00g, 938.32mmol, 32.97mL),并将所得混合物在70℃下搅拌16小时。在70℃下分批加入 PPh_3 (425.99g, 1.62mol, 2.00当量)(注意:产生气体)。将混合物在70℃下搅拌2小时。在冷却到15℃后,加入水(6L),并用 Na_2CO_3 将混合物碱化到 $\text{pH}=10$ 。将混合物用乙酸乙酯(3L×3)萃取,并将合并的有机层用1N HCl (3L×3)洗涤。将合并的水相用 NaOH 碱化到 $\text{pH}=10$,用乙酸乙酯(3L×3)萃取。将合并的有机物用盐水(3L)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩以得到标题化合物(153.00g, 产率58.4%)。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ_{ppm} 1.37(s, 1H), 1.42-1.85(m, 5H), 2.05(dd, $J=12.8\text{Hz}$, 5.4Hz, 1H), 3.25-3.45(m, 2H), 3.45-3.56(m, 1H), 3.57-3.80(m, 3H), 3.93(dd, $J=6.4\text{Hz}$, 5.7Hz, 1H), 5.11(s, 2H), 7.24-7.42(m, 5H)。

[0712] 步骤E:制备3-氨基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸(R)-苄酯

[0713] 向3-氨基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸苄酯(126g, 434mmol, 1.0当量)在 MeOH (2.5L)中的溶液中加入二-甲苯甲酰基-D-酒石酸(37g, 95.5mmol, 0.44当量),并将混合物加热到78℃。在此温度下搅拌5小时后,将混合物缓慢冷却到25℃并在此温度下搅拌1

小时。过滤收集白色固体,并用MeOH (500mL) 洗涤固体。将滤饼加入到NaHCO₃水溶液 (500mL) 中并用DCM (1L×2) 萃取。将合并的有机物用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩以得到标题化合物 (54g),通过超临界流体色谱法 (SFC) 对所述标题化合物进行分析 (AD-3S_4_25_3ML;柱:Chiralpak AD-3 100×4.6mm I.D.,3μm;流动相:CO₂中25%异丙醇 (0.05%DEA);流速:3mL/min;波长:220nm), ee值为93%。将上述材料 (42g, 145mmol, 1.0当量) 用MeOH (800mL) 溶解,然后加入二对甲苯甲酰-D-酒石酸 (27g, 69mmol, 0.96当量)。将混合物加热到78℃。在此温度下搅拌5小时后,将混合物缓慢冷却到25℃并在此温度下搅拌1小时。通过过滤来收集白色固体,用EtOH (500mL) 进行洗涤。将滤饼加入到NaHCO₃水溶液 (500mL) 中并用DCM (1L×2) 萃取。将合并的有机物用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩以得到作为无色油状物的标题化合物 (36g, 97.5% ee)。

[0714] 步骤F:制备3-((叔丁氧基羰基)氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸(R)-苄酯

[0715] 向3-氨基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸(R)-苄酯 (36g, 124mmol, 1.0当量) 在DCM (600mL) 中的溶液中加入TEA (25g, 248mmol, 2.0当量) 和Boc₂O (30g, 136mmol, 1.1当量)。将反应在20℃下搅拌6小时。将混合物用冷HCl水溶液 (1N, 200mL) 和盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。将残余物用石油醚研磨以得到作为白色固体的标题化合物 (44g, 91%产率)。LCMS m/z=335.1 (M-tBu+H); ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 1.38 (s, 9H), 1.44-1.64 (m, 5H), 1.95-2.05 (m, 1H), 3.39-3.36 (m, 2H), 3.53-3.55 (m, 3H), 3.89 (t, J=6.4Hz, 1H), 4.01-4.10 (m, 1H), 5.06 (s, 2H), 7.10 (d, J=6.0Hz, 1H), 7.38-7.32 (m, 5H)。

[0716] SFC分析: (AD-3S_5_40_3ML;柱:Chiralpak AD-3 100×4.6mm I.D.,3μm;流动相:CO₂中40%乙醇 (0.05%DEA);流速:3mL/min;波长:220nm), 100% ee。

[0717] 实例1.5:制备3-((叔丁氧基羰基)氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸(S)-苄酯

[0718] 步骤A:制备3-氨基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸(S)-苄酯

[0719] 向3-氨基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸苄酯 (97g, 0.334mol, 1.0当量) 在MeOH (2.5L) 中的溶液中加入二-甲苯甲酰基-L-酒石酸 (40g, 104mmol, 0.62当量), 并将混合物加热到78℃。在此温度下搅拌5小时后,将混合物缓慢冷却到25℃并在此温度下搅拌1小时。过滤收集白色固体,并用MeOH (250mL) 洗涤固体。将滤饼加入到NaHCO₃水溶液 (300mL) 中并用DCM (500mL×2) 萃取。将合并的有机物用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩以得到残余物 (45g),通过SFC对所述残余物进行分析 (AD-3S_4_25_3ML;柱:Chiralpak AD-3 100×4.6mm I.D.,3μm;流动相:CO₂中25%异丙醇 (0.05%DEA);流速:3mL/min,波长:220nm), ee值为95%。将上述材料 (45g, 150mmol, 1.0当量) 用MeOH (1.2L) 溶解,然后加入二对甲苯甲酰-L-酒石酸 (28g, 72mmol, 0.96当量) 并将混合物加热到78℃。在此温度下搅拌5小时后,将混合物缓慢冷却到25℃并在此温度下搅拌1小时。通过过滤来收集白色固体,用EtOH (500mL) 进行洗涤。将饼加入到NaHCO₃水溶液 (300mL) 中并用DCM (500mL×2) 萃取。将合并的有机物用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩以得到作为无色油状物的标题化合物 (40g, 97.5% ee)。

[0720] 步骤B:制备3-((叔丁氧基羰基)氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸(S)-苄酯

[0721] 向3-氨基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸(S)-苄酯(40g,138mmol,1.0当量)在DCM(600mL)中的溶液中加入TEA(28g,276mmol,2.0当量)和Boc₂O(33g,152mmol,1.1当量)。将反应在20℃下搅拌6小时。将该混合物用冷HCl水溶液(1N,200mL)和盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。将残余物用石油醚研磨以得到作为白色固体的标题化合物(51g,131mmol,95%产率)。LCMS m/z=335.1(M-tBu+H)⁺; ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ1.38(s,9H),1.48-1.62(m,5H),1.96-2.07(m,1H),3.19-3.36(m,2H),3.53-3.43(m,3H),3.89(t,J=6.4Hz,1H),4.04-4.11(m,1H),5.06(s,2H),7.10-7.09(d,J=6.0Hz,1H),7.38-7.32(m,5H)。

[0722] SFC分析:(AD-3S_5_40_3ML;柱:Chiralpak AD-3 100×4.6mm I.D.,3μm;流动相:CO₂中40%乙醇(0.05%DEA);流速:3mL/min;波长:220nm),100%ee。

[0723] 实例1.6:制备(S)-2-((3-((环丙基甲基)磺酰基)苯氧基)甲基)环氧乙烷(方法BB1)

[0724] 步骤A:制备3-甲氧基苯亚磺酸钠(方法BB1A)

[0725] 向H₂O(18.84mL)中亚硫酸钠(3.56g,28.26mmol)和碳酸钠(3g,28.26mmol)的溶液中加入3-甲氧基苯-1-磺酰氯(2mL,14.13mmol)和EtOH(9.42mL)。将反应在60℃下加热3小时。浓缩混合物并与甲苯(2x)共沸以得到作为浅黄色固体的标题化合物,将其不经进一步纯化用于下一步骤。LCMS m/z=170.8[M-H]⁺; ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δppm 3.75(s,3H),6.77(d,J=1.01Hz,1H),6.99-7.06(m,2H),7.20(t,J=7.71Hz,1H)。

[0726] 步骤B:制备1-((环丙基甲基)磺酰基)-3-甲氧基苯(方法BB1B)

[0727] 向DMF(6.0mL)中3-甲氧基苯亚磺酸钠(300mg,1.55mmol)的溶液中加入(溴甲基)环丙烷(0.63g,1.55mmol)。将反应在微波辐射下在120℃下加热1.5小时。然后将其通过celite®垫过滤,用EtOAc洗涤并浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物以得到标题化合物(289mg,83%产率)。LCMS m/z=227.0[M+H]⁺; ¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δppm 0.17(q,J=5.31Hz,2H),0.59(td,J=7.20,5.05Hz,2H),1.02(tt,J=8.08,4.80Hz,1H),3.03(d,J=7.07Hz,2H),3.88(s,3H),7.18(ddd,J=8.15,2.59,1.14Hz,1H),7.44-7.50(m,2H),7.53(dt,J=8.00,1.39Hz,1H)。

[0728] 步骤C:制备3-((环丙基甲基)磺酰基)苯酚(方法BB1C)

[0729] 在氮气下、在-20℃下向1-((环丙基甲基)磺酰基)-3-甲氧基苯(290mg,1.28mmol)在DCM(6.4mL)中的溶液中逐滴加入DCM(2.6mL)中的三溴化硼(176μl,2.56mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。反应完成后,将其冷却到-20℃,然后用MeOH猝灭,并用MeOH中的7N NH₃中和。将所得混合物通过celite®垫过滤以除去NH₄Br盐;将有机层用水和盐水洗涤,然后经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物以得到标题化合物(229mg,72%产率)。LCMS m/z=212.8[M]⁺; ¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δppm 0.12-0.24(m,2H),0.52-0.65(m,2H),0.95-1.07(m,1H),3.05(d,J=7.33Hz,2H),6.12(s,1H),7.15(ddd,J=7.83,2.40,1.39Hz,1H),7.44(t,J=8.08Hz,1H),7.47-7.52(m,2H)。

[0730] 步骤D:制备(S)-2-((3-((环丙基甲基)磺酰基)苯氧基)甲基)环氧乙烷(方法BB1D)

[0731] 在5mL微波小瓶中加入3-((环丙基甲基)磺酰基)苯酚(100mg,0.47mmol)、碳酸钾(195mg,1.41mmol)和丙酮(2mL)。将反应在室温下搅拌10分钟,然后加入3-硝基苯磺酸(S)-

环氧乙烷-2-基甲酯(122mg, 0.47mmol)。将反应在70℃下加热过夜。在冷却到室温后,将混合物通过celite®垫过滤,用EtOAc洗涤并浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物以得到为无色油状物的标题化合物(121mg, 87%产率)。LCMS $m/z=269.0[M+H]^+$ 。

[0732] 实例1.7:制备(S)-2-((3-(氧杂环己烷-2-基甲氧基)苯基)磺酰基)乙醇(方法BB2)

[0733] 步骤A:制备3-((2-羟乙基)硫代)苯酚

[0734] 在氮气下,在0℃下,通过额外漏斗向含有DIEA(40.31mL, 231.4mmol)的3-巯基苯酚(14.6g, 115.7mmol)的DCM(400mL)溶液中加入2-溴乙醇(17.35g, 138.9mmol)在DCM(75mL)中的溶液。将反应在室温下搅拌过夜。反应完成后,用HCl(0.5N)水溶液中和到pH6,然后分离有机层。将水层用DCM反萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,然后用Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物以得到标题化合物(21.65g, 62%产率)。LCMS $m/z=171.2[M+H]^+$; ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δppm 2.97(t, J=6.95Hz, 2H), 3.51-3.58(m, 2H), 4.91(t, J=5.56Hz, 1H), 6.57(ddd, J=8.72, 1.39, 1.26Hz, 1H), 6.70-6.75(m, 2H), 7.09(t, J=8.08Hz, 1H), 9.49(s, 1H)。

[0735] 步骤B:制备3-((2-羟乙基)磺酰基)苯酚

[0736] 在0℃下向3-((2-羟乙基)硫代)苯酚(21.65g, 78.9mmol)在MeOH(217.5mL)和H₂O(54.38mL)中的溶液中分批加入Oxone®过氧单硫酸钾(72.95g, 157.7mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。将其通过celite®垫过滤,用MeOH洗涤并浓缩。将残余物在水中稀释,然后使用NaHCO₃将pH调节到pH8-9。用DCM萃取水溶液。将合并的有机层用水(1x)和盐水(1x)洗涤,然后经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物以得到为黄色固体的标题化合物(14.02g, 88%产率)。LCMS $m/z=203.2[M+H]^+$; ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δppm 3.39(t, J=6.44Hz, 2H), 3.61-3.70(m, 2H), 4.87(t, J=5.43Hz, 1H), 7.09(ddd, J=8.15, 2.46, 1.01Hz, 1H), 7.23(d, J=2.27Hz, 1H), 7.30(dd, J=8.97, 1.39Hz, 1H), 7.44(t, J=7.96Hz, 1H), 10.19(s, 1H)。

[0737] 步骤C:制备(S)-2-((3-(氧杂环己烷-2-基甲氧基)苯基)磺酰基)乙醇

[0738] 在氮气下在室温下向丙酮(91.51mL)中3-((2-羟乙基)磺酰基)苯酚(14.02g, 45.76mmol)和碳酸钾(18.97g, 137.3mmol)的混合物中加入(S)-恶烷-2-基甲基3-间硝基苯磺酸盐(11.86g, 45.76mmol)。将反应在80℃下加热过夜。将反应冷却到室温后,将混合物通过celite®垫过滤,用丙酮洗涤,然后浓缩。将残余物重新溶解在EtOAc中,并用NaOH(1N)水溶液、水和盐水洗涤。将水层用EtOAc(2x)反萃取。将合并的有机层用水和盐水洗涤,然后经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物以得到标题化合物(15.23g, 85%产率)。LCMS $m/z=259.2[M+H]^+$; ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δppm 2.74(dd, J=5.05, 2.53Hz, 1H), 2.86(t, J=4.29Hz, 1H), 3.33-3.38(m, 1H), 3.46(t, J=6.44Hz, 2H), 3.63-3.70(m, 2H), 3.94(dd, J=11.37, 6.57Hz, 1H), 4.46(dd, J=11.37, 2.53Hz, 1H), 4.87(t, J=5.56Hz, 1H), 7.32(dt, J=8.27, 1.29Hz, 1H), 7.42(d, J=2.27Hz, 1H), 7.46-7.49(m, 1H), 7.56(t, J=7.96Hz, 1H)。

[0739] 实例1.8:制备(S)-2-((3-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)环氧乙烷(方法BB3)

[0740] 步骤A:制备3-(甲基磺酰基)苯酚(方法BB3A)

[0741] 在氮气下、在-20℃以下,向1-甲氧基-3-(甲基磺酰基)苯(2.58g,13.86mmol)在 CH_2Cl_2 (12mL)中的溶液中缓慢加入三溴化硼溶液(2.63mL,27.72mmol)。反应颜色从浅黄色变为红色。将反应缓慢升温到室温过夜。反应完成后,将混合物冷却到-20℃,然后用MeOH淬灭,并且然后用 CH_2Cl_2 稀释。通过缓慢加入饱和 NaHCO_3 水溶液来用 NaHCO_3 中和反应混合物,然后加入 NaHCO_3 固体。将有机层分离并且用 CH_2Cl_2 反萃取水层。将合并的有机层用 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物以得到为白色固体的标题化合物(2.46g,103%产率)。LCMS $m/z=173.2[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ ppm 3.09(s,3H),7.15(ddd, $J=7.83,2.53,1.52\text{Hz}$,1H),7.41-7.53(m,3H)。

[0742] 步骤B:制备(S)-2-((3-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)环氧乙烷

[0743] 向3-(甲基磺酰基)苯酚(2.46g,14.29mmol)在丙酮(70mL)中的溶液中加入碳酸钾(3.95g,28.57mmol)。将反应在室温下搅拌10分钟。然后加入3-硝基苯磺酸(S)-2-基甲酯(3.70g,14.29mmol)。在氮气下将反应在70℃下加热过夜。在冷却到室温后,将混合物通过celite®垫过滤,用丙酮洗涤并浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物以得到为无色油状物的标题化合物(3.03g,93%产率)。LCMS $m/z=229.4[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ ppm 2.79(dd, $J=4.80,2.78\text{Hz}$,1H),2.94(t, $J=4\text{Hz}$,1H),3.06(s,3H),3.33-3.42(m,1H),3.99(dd, $J=11.12,6.06\text{Hz}$,1H),4.37(dd, $J=11.12,2.78\text{Hz}$,1H),7.22(ddd, $J=8.21,2.65,1.01\text{Hz}$,1H),7.46-7.52(m,2H),7.54-7.58(m,1H)。

[0744] 实例1.9:制备(S)-2-((3-(环丙基磺酰基)苯氧基)甲基)环氧乙烷(方法BB4)

[0745] 步骤A:制备3-(环丙基硫代)苯酚

[0746] 在氮气下、在0℃下,向叔丁醇钾(8.00g,71.33mmol)在DMSO(70mL)中的搅拌的悬浮液中加入3-巯基苯酚(5g,39.63mmol);将反应在室温下搅拌30分钟。然后将溴环丙烷(5.72mL,71.33mmol)加入到反应混合物中。将反应在90℃下加热过夜。在反应完成后,将其用EtOAc稀释。用水、饱和 NH_4Cl 水溶液(2x)和盐水洗涤有机层。将水层用EtOAc(1x)反萃取。将合并的有机层用 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物以得到标题化合物(6.19g,85%产率)。LCMS $m/z=167.2[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ ppm 0.68-0.74(m,2H),1.05-1.12(m,2H),2.13-2.22(m,1H),4.75(s,1H),6.60(dt, $J=8.08,1.26\text{Hz}$,1H),6.89(t, $J=2.27\text{Hz}$,1H),6.93(ddd, $J=7.83,1.64,0.88\text{Hz}$,1H),7.15(t, $J=7.96\text{Hz}$,1H)。

[0747] 步骤B:制备(S)-2-((3-(环丙基磺酰基)苯氧基)甲基)环氧乙烷

[0748] 向含有 Al_2O_3 (56g)的圆底烧瓶中加入水(71mL)。向此混合物中加入3-(环丙基硫代)苯酚(6.19g,33.60mmol)在 CCl_4 (170mL)中的溶液,然后加入过氧单硫酸钾(Oxone®)(31.09g,67.21mmol)。将反应在40℃下加热8小时;然后将反应在室温下搅拌过夜。反应完成后,将混合物通过celite®垫过滤并用 CH_2Cl_2 洗涤。将有机层用水和盐水洗涤,然后经 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩以得到作为固体的3-(环丙基磺酰基)苯酚(7.07g,106%产率)。将这种材料不进行进一步纯化而用在下一步骤中。LCMS $m/z=199.2[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ ppm 1.02-1.10(m,2H),1.33-1.39(m,2H),2.49(tt, $J=8.05,4.83\text{Hz}$,1H),6.18(bs,1H),7.13(dt, $J=6.51,2.56\text{Hz}$,1H),7.40-7.48(m,3H)。

[0749] 向3-(环丙基磺酰基)苯酚在丙酮(170.0mL)中的溶液中加入碳酸钾(9.29g,67.21mmol)和3-硝基苯磺酸(S)-恶烷-2-基甲酯(8.71g,33.60mmol)。在氮气下将反应在70

℃下加热过夜。在反应完成后,将混合物通过celite®垫过滤,用丙酮洗涤并浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物以得到为浅黄色油状物的标题化合物(7.63g,89%产率)。LCMS $m/z=255.2[M+H]^+$; ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.01-1.08 (m, 2H), 1.33-1.39 (m, 2H), 2.47 (tt, $J=7.99, 4.89$ Hz, 1H), 2.79 (dd, $J=4.80, 2.53$ Hz, 1H), 2.93 (t, $J=4.29$ Hz, 1H), 3.35-3.41 (m, 1H), 3.99 (dd, $J=11.12, 5.81$ Hz, 1H), 4.36 (dd, $J=11.12, 2.78$ Hz, 1H), 7.20 (ddd, $J=8.02, 2.59, 1.26$ Hz, 1H), 7.44 (t, $J=2.27$ Hz, 1H), 7.47 (t, $J=7.71$ Hz, 1H), 7.50-7.54 (m, 1H)。

[0750] 实例1.10:制备(S)-2-((3-(氧杂环丁烷-2-基甲氧基)苯基)磺酰基)乙酰胺(方法BB5)

[0751] 步骤A:制备2-((3-羟基苯基)硫代)乙酰胺(方法BB5A)

[0752] 在0℃下,向氢氧化钠(4.82g,123.6mmol)在MeOH(120mL)中的溶液中加入MeOH(20mL)中的3-巯基苯酚(10.51mL,103.0mmol)的溶液。将反应加温到室温,然后搅拌30分钟。将2-溴乙酰胺(31.28g,226.6mmol)在MeOH(100mL)中的溶液加入到反应混合物中。将反应在室温下搅拌过夜。反应完成后,将混合物通过celite®垫过滤,然后用MeOH洗涤。浓缩滤液,然后将残余物重新溶于水中,用IPA/DCM(10%,2x)萃取。将合并的有机层用水和盐水洗涤,然后经 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩。将残余物用DCM/Hex(2:1比率)研磨以得到作为浅棕色固体的标题化合物(17.19g,96%产率)。LCMS $m/z=184.2[M+H]^+$; ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ ppm 3.59 (s, 2H), 6.64 (ddd, $J=8.15, 2.34, 0.88$ Hz, 1H), 6.80-6.86 (m, 2H), 7.11 (t, $J=7.83$ Hz, 1H)。

[0753] 步骤B:制备2-((3-羟基苯基)磺酰基)乙酰胺(方法BB5B)

[0754] 在0℃下,向2-((3-羟基苯基)硫代)乙酰胺(18.04g,98.46mmol)在MeOH(272mL)和 H_2O (68mL)中的溶液中分批加入过氧单硫酸钾溶液(Oxone®)(91.09g,196.9mmol)。将反应在室温下搅拌过夜。将反应混合物通过celite®垫过滤,用MeOH洗涤,并且然后进行浓缩。将残余物溶于水中,用饱和 $NaHCO_3$ 水溶液中和到pH8。(注意:水层颜色变为淡粉色。)用IPA/DCM(10%)萃取水层。将有机层用水和盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩以得到作为白色固体的标题化合物(15.11g,71%产率)。LCMS $m/z=216.0[M+H]^+$; ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ ppm 4.10 (s, 2H), 7.11 (ddd, $J=7.83, 2.53, 1.26$ Hz, 1H), 7.33 (t, $J=2.02$ Hz, 1H), 7.39 (t, $J=1.52$ Hz, 1H), 7.42 (t, $J=7.58$ Hz, 1H)。

[0755] 步骤C:制备(S)-2-((3-(氧杂环丁烷-2-基甲氧基)苯基)磺酰基)乙酰胺

[0756] 向2-((3-羟基苯基)磺酰基)乙酰胺(24.35g,70.2mmol)在丙酮(351mL)中的溶液中加入碳酸钾(19.39g,140.3mmol)和(S)-恶烷-2-基甲基3-硝基苯磺酸盐(28.5g,104.4mmol)。将反应在80℃下加热23小时。在冷却到室温后,将反应混合物通过celite®垫过滤,用丙酮洗涤,并且然后进行浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物以得到为浅黄色固体的标题化合物(13.9g,73%产率)。LCMS $m/z=272.0[M+H]^+$; ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.78 (dd, $J=4.80, 2.78$ Hz, 1H), 2.94 (t, $J=4.04$ Hz, 1H), 3.38 (dddd, $J=6.13, 3.85, 2.91, 2.78$ Hz, 1H), 3.96-4.04 (m, 3H), 4.36 (dd, $J=11.12, 2.78$ Hz, 1H), 5.61 (bs, 1H), 6.72 (bs, 1H), 7.24-7.29 (m, 1H), 7.47 (t, $J=1.77$ Hz, 1H), 7.52 (t, $J=7.83$ Hz, 1H), 7.54 (dt, $J=7.83, 1.52$ Hz, 1H)。

[0757] 实例1.11:制备(S) 1-((3-(氧杂环丁烷-2-基甲氧基)苯基)磺酰基)环丙基)甲醇(方法BB6)

[0758] 步骤A:制备3-((3-氯丙基)硫代)苯酚

[0759] 在0℃下,在剧烈搅拌下,向3-巯基苯酚(4.5g,35.66mmol)在CH₂Cl₂(60mL,0.6M)中的溶液中加入三乙胺(9.94mL,71.33mmol)。在0℃下将1-溴-3-氯丙烷(6.74g,42.80mmol)逐滴加入到所得悬浮液中。将反应在室温下搅拌1小时。向混合物中加入DCM(100mL)和水(60mL)。将有机层分离并且将水层用DCM(2x)萃取。合并有机萃取物,用水(2x)、盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,并进行过滤。浓缩滤液以得到作为浅黄色液体的无需进一步纯化的标题化合物。

[0760] 步骤B:制备3-((3-氯丙基)磺酰基)苯酚

[0761] 将来自上述步骤A的粗3-((3-氯丙基)硫代)苯酚溶于二恶烷和水(4:1,100mL)中。向此溶液中分批加入Oxone®(65.78g,107.0mmol)。将白色悬浮液在室温下搅拌1小时。过滤白色固体并用EtOAc(50mL)洗涤。减压下浓缩滤液以除去有机溶剂。用EtOAc(3×75mL)萃取所得水溶液。将合并的有机萃取物用饱和NaHCO₃水溶液、盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥并过滤。浓缩滤液。通过硅胶柱色谱法纯化残余物以得到标题化合物(7.77g,89.7%产率)。LCMS m/z=235.2[M+H]⁺; ¹H NMR(400M Hz,CDCl₃) δppm 2.18-2.25(m,2H),3.27-3.31(m,2H),3.61(t,J=6.20Hz,2H),7.14-7.19(m,1H),7.43-7.47(m,3H)。

[0762] 步骤C:制备3-(环丙基磺酰基)苯酚

[0763] 在-78℃下向3-((3-氯丙基)磺酰基)苯酚(5.0g,21.30mmol)在THF(150mL)中的溶液中逐滴加入双(三甲基甲硅烷基)氯化钾(MTBE中1.0M,46.87mL,46.87mmol),这导致形成稠的悬浮液。将反应剧烈搅拌30分钟,然后升温到室温过夜。将混合物用2N HCl(50mL)淬灭,并用5%的MeOH/EtOAc(3x)萃取水层。将合并的有机萃取物用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥并过滤。浓缩滤液。通过硅胶柱色谱法纯化残余物以得到为浅黄色固体的标题化合物(3.6g,85.2%产率)。LCMS m/z=199.4[M+H]⁺; ¹H NMR(400M Hz,CDCl₃) δppm 1.03-1.09(m,2H),1.33-1.38(m,2H),2.45-2.52(m,1H),6.44(s,1H),7.10-7.15(m,1H),7.40-7.46(m,3H)。

[0764] 步骤D:制备1-((3-((乙氧基羰基)氧基)苯基)磺酰基)环丙烷羧酸酯

[0765] 在-78℃下向3-(环丙基磺酰基)苯酚(3.6g,18.16mmol)在THF(100mL)中的溶液中逐滴加入正丁基锂(18.75mL,46.87mmol)。将反应在相同温度下搅拌30分钟。然后在-78℃下将氯甲酸乙酯(5.27mL,55.39mmol)逐滴加入到反应混合物中。将反应混合物温热到室温并在室温下继续搅拌2小时。反应完成后,将混合物用饱和NH₄Cl水溶液淬灭。用EtOAc(3x)萃取水层。合并有机萃取物,用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,并进行过滤。浓缩滤液以提供无需进一步纯化的标题化合物(6.4g,87.7%产率)。LCMS m/z=343.2[M+H]⁺。

[0766] 步骤E:制备3-((1-(羟基甲基)环丙基)磺酰基)苯酚(方法BB6E)

[0767] 在0℃下向1-((3-((乙氧基羰基)氧基)苯基)磺酰基)环丙烷羧酸酯(6.4g,18.69mmol)在THF(20mL)中的溶液中加入2.0M的氢化铝锂溶液(23.43mL,46.87mmol)。在0℃下搅拌10分钟后,将反应混合物升温到室温,然后再搅拌3小时。在0℃下用1N NaOH小心地淬灭反应混合物以得到稠的悬浮液。向悬浮液中加入EtOAc(150mL)并将反应在室温下搅拌1小时。从悬浮液中倾析出EtOAc层。加入6N HCl(100mL)并将混合物搅拌1小时以得到透明层。将各层分离并将该水层用EtOAc(3x)进行萃取。将合并的有机萃取液用水和盐水洗

涤,经 Na_2SO_4 干燥并浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物以得到为浅黄色固体的标题化合物(3.74g,76.9%产率)。LCMS $m/z=229.4[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR(400M Hz, CDCl_3) δ ppm 1.04-1.07(m,2H),1.58-1.61(m,2H),3.67(s,2H),7.12-7.15(m,1H),7.34(dt, $J=1.41,7.70\text{Hz}$,1H),7.37(d, $J=7.76\text{Hz}$,1H),7.38-7.40(m,1H),9.18(s,1H)。

[0768] 步骤F:制备(S)-1-((3-(氧杂环丁烷-2-基甲氧基)苯基)磺酰基)环丙基)甲醇

[0769] 向3-((1-(羟甲基)环丙基)磺酰基)苯酚(2.0g,8.76mmol)和碳酸钾(3.63g,26.29mmol)在丙酮(30mL)中的混合物中加入3-硝基苯磺酸(S)-恶烷-2-基甲酯(2.50g,9.638mmol)。将反应在75℃下加热过夜。将反应混合物冷却到室温。通过过滤分离固体,用丙酮($2\times 10\text{mL}$)洗涤。浓缩滤液。通过硅胶柱色谱法纯化残余物以得到为淡黄色液体的标题化合物(2.55g,90.5%产率)。LCMS $m/z=285.0[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR(400M Hz, CDCl_3) δ ppm 1.05-1.08(m,2H),1.62-1.66(m,2H),2.64-2.74(m,1H),2.78(dd, $J=2.69,4.94\text{Hz}$,1H),2.94(dd, $J=4.19,4.79\text{Hz}$,1H),3.35-3.39(m,1H),3.66(bs,2H),3.98(dd, $J=6.08,11.60\text{Hz}$,1H),4.37(dd, $J=2.76,11.05\text{Hz}$,1H),7.21-7.25(m,1H),7.44-7.45(m,1H),7.48-7.51(m,2H)。

[0770] 实例1.12:制备(S)-2,2-二氟-2-((3-(环氧乙烷-2-基甲氧基)苯基)磺酰基)乙醇(方法BB7)

[0771] 步骤A:制备2,2-二氟-2-((3-甲氧基苯基)硫代)乙酸乙酯

[0772] 在0℃下向氢化钠(0.28g,6.99mmol)在THF中的悬浮液中逐滴加入THF(2mL)中的3-甲氧基苯硫醇(0.7g,4.99mmol),并在室温下搅拌30分钟。将反应冷却回0℃,逐滴加入2-溴-2,2-二氟乙酸乙酯(0.70mL,5.49mmol)在THF(0.5mL)中的溶液。将反应在0℃下搅拌2小时并用冰淬灭。分离水层,并用EtOAc(3x)萃取。将合并的有机萃取液用盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥并浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物以得到标题化合物(1.26g,82%产率)。LCMS $m/z=263.2[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR(400M Hz, CDCl_3) δ ppm 1.27(t, $J=7.15\text{Hz}$,3H),3.81(s,3H),4.26(q, $J=7.15\text{Hz}$,2H),6.98-7.01(m,1H),7.14-7.15(m,1H),7.18-7.20(m,1H),7.29(q, $J=7.86\text{Hz}$,1H)。

[0773] 步骤B:制备2,2-二氟-2-((3-甲氧基苯基)磺酰基)乙酸乙酯

[0774] 在0℃下向2,2-二氟-2-((3-甲氧基苯基)硫代)乙酸乙酯(1.26g,4.09mmol)在DCM(75mL)中的溶液中分批加入3-氯苯并过氧酸(3.36g,14.98mmol)。将反应在室温下搅拌过夜。将混合物通过celite®垫过滤,然后用DCM进行洗涤。向滤液中加入 NaHCO_3 ,然后搅拌30分钟。将混合物通过celite®垫过滤。将滤液用饱和 NaHCO_3 水溶液、盐水洗涤一次,经 Na_2SO_4 干燥并浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物以得到标题化合物(1.01g,69%产率)。LCMS $m/z=295.2[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0775] 步骤C:制备2,2-二氟-2-((3-甲氧基苯基)磺酰基)乙醇

[0776] 在0℃下向2,2-二氟-2-((3-甲氧基苯基)磺酰基)乙酸乙酯(261mg,0.887mmol)的溶液中加入氢化铝锂(2.0M,0.375mL,0.750mmol)。在0℃下搅拌10分钟并在室温下搅拌3小时后,将反应混合物在0℃下用1N NaOH淬灭。向悬浮液中加入DCM中的10%的MeOH,并在室温下搅拌30分钟。将混合物过滤并用DCM中的10%的MeOH(3x)洗涤。用DCM中的10%的MeOH(3x)萃取水层。将合并的有机萃取液用盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物以得到标题化合物(0.201g,89%产率)。LCMS $m/z=253.0[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR

(400M Hz, CDCl_3) δ_{ppm} 3.89 (s, 3H), 4.29 (t, $J=12.70\text{Hz}$, 2H), 7.29-7.32 (m, 1H), 7.46-7.47 (m, 1H), 7.54 (t, $J=7.88\text{Hz}$, 1H), 7.59 (m, 1H).

[0777] 步骤D: 制备3-((1,1-二氟-2-羟乙基)磺酰基)苯酚

[0778] 在 N_2 下, 在 -78°C 下, 向2,2-二氟-2-((3-甲氧基苯基)磺酰基)乙醇(0.201g, 0.668mmol)在DCM(2mL)中的溶液中缓慢加入三溴化硼溶液(0.142mL, 1.501mmol)。将反应在 -78°C 下搅拌1小时, 然后升温到室温并搅拌1小时。反应完成后, 将混合物冷却到 -20°C , 然后用 $i\text{PrOH}$ 淬灭。用 NaHCO_3 水溶液将混合物中和到pH7, 然后用DCM中的20%的 $i\text{PrOH}$ 萃取。将合并的有机萃取液用盐水洗涤一次, 分离, 经 Na_2SO_4 干燥, 并过滤。浓缩滤液以提供无需进一步纯化的标题化合物。LCMS $m/z=239.2[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (400M Hz, CDCl_3) δ_{ppm} 4.29 (t, $J=12.72\text{Hz}$, 2H), 7.24-7.27 (m, 1H), 7.45-7.46 (m, 1H), 7.49 (t, $J=7.84\text{Hz}$, 1H), 7.53-7.56 (m, 1H).

[0779] 步骤E: 制备(S)-2,2-二氟-2-((3-(环氧乙烷-2-基甲氧基)苯基)磺酰基)乙醇

[0780] 向3-((1,1-二氟-2-羟乙基)磺酰基)苯酚(0.132g, 0.555mmol)和碳酸钾(0.207g, 1.501mmol)在丙酮(15mL)中的混合物中加入3-硝基苯磺酸(S)-恶烷-2-基甲酯(0.214g, 0.826mmol)。将反应在 75°C 下加热过夜。将混合物冷却到室温, 过滤, 并用丙酮(2x5mL)洗涤。浓缩滤液, 并且通过硅胶柱色谱法纯化残余物以得到标题化合物(0.205g, 69%产率)。LCMS $m/z=295.4[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (400M Hz, CDCl_3) δ_{ppm} 2.47 (t, $J=7.33\text{Hz}$, 1H), 2.79 (dd, $J=2.18, 4.79\text{Hz}$, 1H), 2.95 (t, $J=4.04\text{Hz}$, 1H), 3.36-3.40 (m, 1H), 4.00 (dd, $J=11.24, 5.94\text{Hz}$, 1H), 4.22-4.33 (m, 2H), 4.38 (dd, $J=11.12, 2.78\text{Hz}$, 1H), 7.31-7.39 (m, 1H), 7.47-7.52 (m, 1H), 7.55 (t, $J=7.96\text{Hz}$, 1H), 7.58-7.64 (m, 1H).

[0781] 实例1.13: 制备喹啉-6-磺酰氯

[0782] 步骤A: 制备3-(喹啉-6-基磺酰基)丙酸甲酯

[0783] 向5mL微波小瓶中加入6-溴喹啉(200mg, 0.96mmol)、3-甲氧基-3-氧代丙烷-1-亚磺酸钠(0.84g, 4.81mmol)和碘化铜(I)(0.92g, 4.81mmol), 然后加入DMSO(2mL)。将反应用氮气脱气(2x), 然后在 110°C 下加热过夜。在将反应冷却到室温后, 将其用EtOAc稀释。将所得混合物通过硅胶垫过滤, 用EtOAc洗涤, 并且然后浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物以得到为黄色油状物的标题化合物(95mg, 33%产率)。LCMS $m/z=280.2[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ_{ppm} 2.77 (t, $J=7.20\text{Hz}$, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.65 (t, $J=7.20\text{Hz}$, 2H), 7.72 (dd, $J=8.46, 4.42\text{Hz}$, 1H), 8.17-8.22 (m, 1H), 8.24-8.29 (m, 1H), 8.61 (dd, $J=8.46, 1.14\text{Hz}$, 1H), 8.64 (d, $J=2.02\text{Hz}$, 1H), 9.07 (dd, $J=4.29, 1.77\text{Hz}$, 1H).

[0784] 步骤B: 制备喹啉-6-磺酰氯

[0785] 在室温下, 向3-(喹啉-6-基磺酰基)丙酸甲酯(425mg, 1.52mmol)在THF(15mL)中的溶液中加入甲醇钠(0.35 μL , 1.52mmol)。将反应混合物搅拌30分钟, 然后浓缩以得到作为黄色固体的喹啉-6-磺酸甲酯。LCMS $m/z=266.0[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0786] 将上面得到的甲基喹啉-6-磺酸盐在 0°C 下溶解在 CH_2Cl_2 (15.00mL)中。然后加入NCS(0.20g, 1.52mmol)。将反应搅拌2小时。用盐水淬灭反应, 然后温热到室温。分离有机层, 并用DCM洗涤水层。将合并的有机层用水和盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物以得到为米色固体的标题化合物(199mg, 57%产率)。LCMS $m/z=228.2[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ_{ppm} 7.78 (dd, $J=8.59, 4.29\text{Hz}$, 1H), 8.35 (d, $J=$

1.52Hz, 2H), 8.69 (dd, J=8.59, 1.52Hz, 1H), 8.86 (s, 1H), 9.14 (dd, J=4.29, 1.77Hz, 1H).

[0787] 实例1.14:制备6-(氯磺酰)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-羧酸叔丁酯

[0788] 步骤A:制备6-(苄硫基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶

[0789] 向6-溴-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶(1.970g, 10mmol)、苯基甲硫醇(1.291mL, 11.00mmol)、DIEA(3.484mL, 20.00mmol)和Pd₂(dba)₃(0.458g, 0.500mmol)在二恶烷(10mL)中的混合物中加入(9,9-二甲基-9H-咕吨-4,5-二基)双(二苯基膦)(0.579g, 1.000mmol)。在微波辐射下将反应加热到150℃并保持2小时。在将反应冷却到室温后,将其溶于EtOAc。将混合物用NaHCO₃(3x)和盐水洗涤,经MgSO₄干燥并浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物以得到为橙色固体的标题化合物(2.31g, 96.1%产率)。LCMS m/z=241.2[M+H]⁺; ¹H NMR(400M Hz, CD₃OD) δ4.05 (s, 2H), 6.55 (d, J=4.04Hz, 1H), 7.10-7.16 (m, 2H), 7.16-7.25 (m, 3H), 7.56 (d, J=3.28Hz, 1H), 7.73 (d, J=1.01Hz, 1H), 8.17 (d, J=1.77Hz, 1H).

[0790] 步骤B:制备6-(苄硫基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-羧酸叔丁酯

[0791] 向6-(苄硫基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶(2.304g, 9.587mmol)和吡啶(1.551mL, 19.17mmol)在THF(20mL)中的溶液中加入(BOC)₂O(2.511g, 11.50mmol)。将反应在室温下搅拌18小时。将混合物用EtOAc稀释,用水(3x)和盐水洗涤,经MgSO₄干燥并浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物以得到为黄色固体的标题化合物(2.59g, 79.4%产率)。LCMS m/z=341.4[M+H]⁺; ¹H NMR(400M Hz, CDCl₃) δppm 1.65 (s, 9H), 4.10 (s, 2H), 6.73 (d, J=3.28Hz, 1H), 7.14-7.33 (m, 5H), 7.79 (d, J=3.79Hz, 1H), 8.34 (bs, 1H), 8.45 (d, J=2.02Hz, 1H).

[0792] 步骤C:制备6-(氯磺酰)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-羧酸叔丁酯(方法BB8C)

[0793] 向6-(苄硫基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-羧酸叔丁酯(2.583g, 7.587mmol)在AcOH(10mL)/H₂O(3.333mL)中的溶液中加入NCS(3.039g, 22.76mmol)。将反应搅拌5小时。将混合物浓缩。将残余物溶解于DCM中,并且用NaHCO₃水溶液进行洗涤。将水层用DCM萃取(2次)。将所合并的有机物用MgSO₄干燥,过滤并浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物以得到为黄色固体的标题化合物(0.540g, 22.5%产率)。LCMS m/z=317.2[M+H]⁺; ¹H NMR(400M Hz, CDCl₃) δppm 1.72 (s, 9H), 6.94 (d, J=3.03Hz, 1H), 8.16 (d, J=3.54Hz, 1H), 9.02 (bs, 1H), 9.16 (d, J=2.27Hz, 1H).

[0794] 实例1.15:制备1-甲基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]恶嗪-7-磺酰氯(方法BB9)

[0795] 步骤A:制备7-(苄硫基)-1-甲基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]恶嗪

[0796] 使用与实例1.14步骤A中描述的方法类似的方法,由7-溴-1-甲基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]恶嗪制备标题化合物。LCMS m/z=272.8[M+H]⁺。

[0797] 步骤B:制备1-甲基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]恶嗪-7-磺酰氯

[0798] 使用与实例1.14步骤C中描述的方法类似的方法,由7-(苄硫基)-1-甲基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]恶嗪制备标题化合物。LCMS m/z=249.2[M+H]⁺; ¹H NMR(400M Hz, CDCl₃) δppm 3.00 (s, 3H), 3.39-3.42 (m, 2H), 4.54-4.57 (m, 2H), 7.24 (d, J=2.27Hz, 1H), 8.22 (d, J=2.02Hz, 1H).

[0799] 实例1.16:制备3-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-磺酰氯(方法BB10)

[0800] 步骤A:制备5-(苄硫基)-N²-甲基吡啶-2,3-二胺

[0801] 使用与实例1.14步骤A中描述的方法类似的方法,由5-溴-N²-甲基吡啶-2,3-二胺

制备标题化合物。LCMS $m/z=246.2[M+H]^+$; ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.80 (d, $J=4.55$ Hz, 3H), 3.91 (s, 2H), 4.72 (s, 2H), 5.79 (q, $J=4.55$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J=2.27$ Hz, 1H), 7.17-7.22 (m, 3H), 7.24-7.29 (m, 2H), 7.31 (d, $J=2.27$ Hz, 1H)

[0802] 步骤B: 制备6-(苄硫基)-3-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶

[0803] 向5-(苄硫基)- N^2 -甲基吡啶-2,3-二胺 (0.195g, 0.795mmol) 在THF (5mL) 中的溶液中加入三甲氧基甲烷 (4mL, 36.56mmol), 然后加入几滴TFA。反应混合物搅拌过夜。将混合物用EtOAc稀释, 用水 (3x) 和盐水洗涤, 经 $MgSO_4$ 干燥并浓缩。通过硅胶柱色谱法 (1:1的EtOAc/己烷) 纯化残余物以得到为褐色固体的标题化合物 (1.74g, 87.5%产率)。LCMS $m/z=256.4[M+H]^+$; ^1H NMR (400M Hz, $CDCl_3$) δ ppm 3.91 (s, 3H), 4.06 (s, 2H), 7.14-7.26 (m, 5H), 8.03 (d, $J=2.02$ Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.35 (d, 1H)。

[0804] 步骤C: 制备3-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-磺酰氯

[0805] 使用与实例1.14步骤C中描述的方法类似的方法, 由6-(苄硫基)-3-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶制备标题化合物。LCMS $m/z=232.2[M+H]^+$; ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm 4.02 (s, 3H), 8.29 (s, 1H), 8.71 (d, $J=2.02$ Hz, 1H), 9.10 (d, $J=2.02$ Hz, 1H)。

[0806] 实例1.17: 制备1-(2-甲氧基乙基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]恶嗪-7-磺酰氯 (方法BB11)

[0807] 步骤A: 制备7-溴-1-(2-甲氧基乙基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]恶嗪

[0808] 向7-溴-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]恶嗪 (0.430g, 2mmol) 在DMF中的溶液中加入氢化钠 (0.120g, 3.000mmol)。将反应搅拌20分钟。加入1-溴-2-甲氧基乙烷 (0.207mL, 2.200mmol)。将反应加热至60℃并保持2小时。将混合物浓缩。将残余物溶于EtOAc中, 用水 (3x) 和盐水洗涤, 经 $MgSO_4$ 干燥并浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物以得到为白色固体的标题化合物 (0.451g, 82.6%产率)。LCMS $m/z=273.0[M+H]^+$; ^1H NMR (400M Hz, $CDCl_3$) δ ppm 3.36 (s, 3H), 3.39-3.47 (m, 4H), 3.58 (t, $J=5.43$ Hz, 2H), 4.35 (t, $J=4.80$ Hz, 2H), 6.97 (d, $J=2.02$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J=2.27$ Hz, 1H)。

[0809] 步骤B: 制备7-(苄硫基)-1-(2-甲氧基乙基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]恶嗪

[0810] 使用与实例1.14步骤A中描述的方法类似的方法, 由7-溴-1-(2-甲氧基乙基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]恶嗪制备标题化合物。LCMS $m/z=317.0[M+H]^+$; ^1H NMR (400M Hz, $CDCl_3$) δ ppm 3.29 (t, $J=5.31$ Hz, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.37-3.45 (m, 4H), 3.96 (s, 2H), 4.35 (t, $J=4.55$ Hz, 2H), 6.70 (d, $J=2.02$ Hz, 1H), 7.15-7.32 (m, 5H), 7.53 (d, $J=2.02$ Hz, 1H)。

[0811] 步骤C: 制备1-(2-甲氧基乙基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]恶嗪-7-磺酰氯

[0812] 使用与实例1.14步骤C中描述的方法类似的方法, 由7-(苄硫基)-1-(2-甲氧基乙基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]恶嗪制备标题化合物。LCMS $m/z=292.8[M+H]^+$; ^1H NMR (400M Hz, $CDCl_3$) δ ppm 3.36 (s, 3H), 3.52-3.56 (m, 4H), 3.63 (t, $J=5.05$ Hz, 2H), 4.46-4.50 (m, 2H), 7.34 (d, $J=2.27$ Hz, 1H), 8.17 (d, $J=2.02$ Hz, 1H)。

[0813] 实例1.18: 制备7-氟-4-羟基喹啉-3-磺酰氯 (方法BB12)

[0814] 在0℃下在 N_2 气氛下向硫代氯酸 (10.71g, 91.9mmol, 30当量) 中加入7-氟喹啉-4-

醇(500mg, 3.06mmol, 1.0当量)。将所得溶液在90℃下搅拌16小时。在冷却到室温后,将反应混合物逐滴加入到冰上。过滤所得沉淀物,并用CH₃CN/H₂O (2:1)洗涤滤饼,将滤液冻干以得到作为白色固体的标题化合物(550mg, 65%产率)。LCMS m/z=261.9[M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δppm 6.90 (br. s, 1H), 7.59 (td, J=8.9, 2.4Hz, 1H), 7.78 (dd, J=9.8, 2.5Hz, 1H), 8.41 (dd, J=9.3, 6.0Hz, 1H), 8.99 (s, 1H)。

[0815] 实例1.19:制备4-羟基-7-甲基喹啉-3-磺酰氯(方法BB13)

[0816] 在N₂气氛下,在0℃下向硫代氯酸(10.98g, 94.2mmol)中加入7-甲基喹啉-4-醇(500mg, 3.14mmol)。将所得溶液在80℃下搅拌16小时。在冷却到室温后,将反应混合物逐滴加入到冰上。过滤所得沉淀物,并用CH₃CN/H₂O (3:1)洗涤滤饼,将滤液冻干以得到作为黄色固体的标题化合物(250mg, 17%产率),进一步纯化不能改善纯度。LCMS m/z=258.0[M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δppm 2.57 (s, 3H), 7.64 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.82 (br. s., 1H), 8.26 (d, J=8.4Hz, 1H), 9.07-9.15 (m, 1H)。

[0817] 实例1.20:制备1H-吡啶-3-磺酰氯(方法BB14)

[0818] 步骤A:制备1H-吡啶-磺酸

[0819] 将1H-吡啶(2.0g, 17.07mmol)和三氧化硫吡啶络合物(2.72g, 17.07mmol)在吡啶(10mL)中的溶液在搅拌下回流2小时,然后冷却到室温。将反应混合物用水(20mL)稀释,并用乙醚(2×20mL)洗涤。浓缩水相以得到标题化合物,将其不经进一步纯化用于下一步骤。

[0820] 步骤B:制备1H-吡啶-3-磺酰氯

[0821] 将来自前一步骤的1H-吡啶-磺酸吡啶盐溶于40mL的1:1的环丁砜(20mL)-MeCN(20mL)混合物中。将溶液冷却到0℃,并在搅拌下逐滴加入磷酰三氯(6mL, 64.57mmol)。将反应混合物加热到70℃并保持2小时,并且然后冷却到0℃。向反应混合物中逐滴加入冷水(10mL)。过滤沉淀物,用水洗涤并在减压下干燥以得到作为棕色固体的标题化合物(1.7g, 40%产率)。LCMS m/z=216.0[M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, Acetone-d₆) δppm 7.38-7.46 (m, 2H), 7.69 (dd, J=6.57, 2.78Hz, 1H), 7.95 (dd, J=6.57, 2.78Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 11.77 (bs, 1H)。

[0822] 实例1.21:制备3-((3-甲氧基苯基)磺酰基)环丁醇

[0823] 在0℃下向1-甲氧基-3-(甲基磺酰基)苯(200mg, 1.074mmol)在THF(10mL)中的溶液中逐滴加入正丁基锂(己烷中2.5M, 0.86mL, 2.15mmol),这导致形成淡黄色悬浮液并在0℃下继续搅拌1小时。然后在0℃下逐滴加入2-(氯甲基)环氧乙烷(99.37mg, 1.07mmol)。将反应在室温下搅拌过夜,并用饱和NH₄Cl水溶液淬灭。用EtOAc (3x)萃取水层。将合并的有机相用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥并浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物以得到作为稠液体的标题化合物(0.248g, 86%产率)。LCMS m/z=243.0[M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δppm 2.40-2.52 (m, 2H), 2.56-2.67 (m, 2H), 3.36 (quin, J=8.21Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 4.20 (quin, J=7.70Hz, 1H), 7.17 (dt, J=7.14, 2.37Hz, 1H), 7.34-7.40 (m, 1H), 7.40-7.51 (m, 2H)。

[0824] 实例1.22:制备2-((3-氟-5-甲氧基苯基)硫代)乙醇

[0825] 将1-溴-3-氟-5-甲氧基苯(0.5g, 2.44mmol)、2-巯基乙醇(0.210g, 2.683mmol)、DIEA(0.94mL, 5.37mmol)、Pd2(dba)₃(0.22g, 0.24mmol)和(9,9-二甲基-9H-咕吨-4,5-二基)双(二苯基膦)(0.14g, 0.24mmol)在DMF(2mL)中的混合物加热到110℃过夜。在冷却至室温后,将混合物用EtOAc和水稀释。将混合物通过硅藻土垫过滤。用EtOAc (3x)萃取水层。将

合并的有机层用盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥并过滤。浓缩滤液以提供无需进一步纯化的标题化合物。

[0826] 实例1.23:制备7-(苄硫基)-1,8-二甲基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]恶嗪

[0827] 步骤A:制备2-((5-溴-4-甲基-3-硝基吡啶-2-基)氧基)乙酸乙酯

[0828] 在室温下向5-溴-2-氯-4-甲基-3-硝基-吡啶(5.00g,19.9mmol)在2-羟基乙酸乙酯(12.42g,119mmol)中的溶液中逐滴加入DBU(9.08g,59.7mmol)。反应混合物的颜色从黄色变为紫褐色。将混合物在100℃下搅拌8小时,并且然后冷却到室温。然后用30mL水淬灭反应,并用乙酸乙酯(2x 20mL)萃取。将合并的有机相用盐水(30mL)洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并在真空中浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物以得到为黄色固体的标题化合物(2.0g,29%产率,91%纯度)。

[0829] 步骤B:制备7-溴-8-甲基-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]恶嗪-2(3H)-酮

[0830] 在室温下向2-((5-溴-4-甲基-3-硝基吡啶-2-基)氧基)乙酸乙酯(2.00g,5.70mmol,91%纯度,1.0当量)在EtOH(4mL)和AcOH(10mL)中的溶液中加入锌粉(2.05g,31.4mmol)。将反应在100℃下搅拌1小时。在冷却到室温后,将溶液在真空中浓缩。向残余物中加入MeOH(20mL)并通过氨将pH调节到9。过滤混合物,并且将滤液在真空中浓缩以得到作为棕色固体的标题化合物(1.40g,粗品),将其不经进一步纯化用于下一步骤。

[0831] 步骤C:制备7-溴-8-甲基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]恶嗪

[0832] 在 N_2 气氛下,在0℃下,向7-溴-8-甲基-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]恶嗪-2(3H)-酮(1.40g粗品,5.76mmol,1.0当量)在THF(5mL)中的溶液中加入 $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (23mL,THF中1M溶液,23mmol,4.0当量)。然后将混合物加热到80℃并保持6小时。在冷却到室温后,通过加入3mL的 H_2O 和3mL的MeOH来淬灭反应。将混合物在真空中浓缩,并通过硅胶柱色谱法纯化以得到作为白色固体的标题化合物(800mg,54%产率,89%纯度)。

[0833] 步骤D:制备7-溴-1,8-二甲基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]恶嗪

[0834] 在 N_2 气氛下向7-溴-8-甲基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]恶嗪(800mg,3.11mmol,89%纯度)在DMF(6mL)中的溶液中加入NaH(167.60mg,60%纯度,4.19mmol),并且然后在0℃下搅拌1小时。在0℃下向上述溶液中加入碘甲烷(13.00g,91.4mmol),并且然后在20℃下再搅拌1小时。通过加入饱和的 NH_4Cl 水溶液(4mL)来淬灭反应混合物,用 H_2O (4mL)稀释,并用乙酸乙酯(3x8mL)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并在真空中浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物以得到为白色油状物的标题化合物(690mg,65%产率,80%纯度)。

[0835] 步骤E:制备7-(苄硫基)-1,8-二甲基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]恶嗪

[0836] 在 N_2 气氛下,向微波管中加入苯基甲硫醇(1.46g,11.7mmol,3.0当量)、7-溴-1,8-二甲基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]恶嗪(950mg,3.91mmol)、二恶烷(6.00mL)、Pd(dppf) $\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1.43g,1.96mmol,0.50当量)、三-叔丁基膦(791mg,3.91mmol,1.0当量)和DIEA(2.02g,15.6mmol,4.0当量)。将密封管在微波辐射下在150℃下加热6小时。冷却后,将混合物用 H_2O (20mL)稀释,并用乙酸乙酯(3x 20mL)萃取。将合并的有机相用盐水(30mL)洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并在真空中浓缩。通过制备型HPLC(碱性条件)纯化残余物以得到作为棕色油状物的标题化合物(500mg,44%产率)。LCMS m/z = 287.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR(CDCl_3 ,400MHz): δ ppm 2.17(s,3H),2.62(s,3H),3.03-3.11(m,2H),3.89(s,2H),4.31-

4.38 (m, 2H), 7.06-7.15 (m, 2H), 7.18-7.26 (m, 3H), 7.94 (s, 1H) .

[0837] 实例1.24:制备(R)-7-(苄硫基)-1,3-二甲基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]恶嗪

[0838] 步骤A:制备(R)-2-((5-溴-3-硝基吡啶-2-基)氧基)丙酸甲酯

[0839] 向5-溴-2-氯-3-硝基吡啶(8.00g, 33.7mmol, 1.0当量)、(2R)-2-羟基丙酸甲酯(10.52g, 101mmol, 3.0当量)在MeCN(250mL)中的溶液中加入 K_2CO_3 (18.63g, 135mmol, 4.0当量)。将反应在75℃下搅拌15小时。冷却后,过滤混合物,并将滤液在真空中浓缩。通过硅胶色谱法纯化残余物以得到为黄色油状物的标题化合物(4.84g, 47%产率)。

[0840] 步骤B:制备(R)-7-溴-3-甲基-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]恶嗪-2(3H)-酮

[0841] 向2-((5-溴-3-硝基吡啶-2-基)氧基)丙酸(R)-甲酯(4.80g, 15.7mmol)在AcOH(250mL)中的溶液中加入Fe粉(4.39g, 78.7mmol),并且然后将混合物加热到80℃保持1小时。

[0842] 在冷却到室温后,过滤混合物,并将滤液在真空中浓缩以得到无需进一步纯化的标题化合物(10g)。

[0843] 步骤C:制备(R)-7-溴-1,3-二甲基-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]恶嗪-2(3H)-酮

[0844] 向(R)-7-溴-3-甲基-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]恶嗪-2(3H)-酮(4.81g粗品, 19.8mmol)在丙酮(80mL)中的溶液中加入MeI(3.98g, 28.0mmol)和 K_2CO_3 (2.74g, 19.8mmol)。将混合物在50℃到70℃下搅拌15小时。冷却后,过滤反应混合物,并将滤液在真空中浓缩。通过硅胶色谱法纯化残余物以得到为白色固体的标题化合物(1.24g, 24%产率, 88%纯度)。LCMS $m/z=256.9[M+H]^+$ 。

[0845] 步骤D:制备(R)-7-溴-1,3-二甲基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]恶嗪

[0846] 在 N_2 气氛下在0℃下向(R)-7-溴-1,3-二甲基-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]恶嗪-2(3H)-酮(400mg, 1.37mmol, 88%纯度)在THF(40mL)中的溶液中逐滴加入 $BH_3 \cdot THF$ (15.6mL, THF中1M溶液, 15.6mmol)。然后将混合物在25℃下搅拌15小时。通过在0℃下加入MeOH(4mL)淬灭反应混合物,并且然后加入1M HCl以调节pH<7。然后将混合物加热回流1小时。冷却后,加入1M NaOH水溶液以调节pH>7。将反应混合物用 H_2O (20mL)稀释,并用乙酸乙酯(3x 20mL)萃取。将合并的有机相用盐水(30mL)洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并在真空中浓缩。通过硅胶色谱法纯化残余物以得到为黄色固体的标题化合物(269mg, 71%产率)。LCMS (ESI): $m/z=242.9[M+H]^+$ 。

[0847] 步骤E:制备(R)-7-(苄硫基)-1,3-二甲基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]恶嗪

[0848] 使用与实例1.23步骤E中描述的方法类似的方法,由(R)-7-溴-1,3-二甲基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]恶嗪制备标题化合物。LCMS $m/z=287.1[M+H]^+$; ^1H NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm 1.42 (d, $J=6.4$ Hz, 3H), 2.73 (s, 3H), 2.98 (dd, $J=11.5, 8.4$ Hz, 1H), 3.16 (dd, $J=11.6, 2.6$ Hz, 1H), 3.97 (s, 2H), 4.48 (dq, $J=8.5, 6.3, 2.6$ Hz, 1H), 6.66 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.18-7.32 (m, 5H), 7.57 (d, $J=2.0$ Hz, 1H)。

[0849] 实例1.25:制备(3S)-7-苄基硫烷基-1,3-二甲基-2,3-二氢吡啶并[2,3-b][1,4]恶嗪

[0850] 步骤A:制备(2S)-2-[(5-溴-3-硝基-2-吡啶基)氧基]丙酸甲酯

[0851] 向5-溴-2-氯-3-硝基-吡啶(8.00g, 33.7mmol)、(2S)-2-羟基丙酸甲酯(10.52g, 101mmol)在MeCN(100mL)中的溶液中加入 K_2CO_3 (18.63g, 135mmol)。将混合物在75℃下搅拌15小时。冷却后,过滤反应混合物并在真空中浓缩。通过硅胶色谱法纯化残余物以得到为黄色油状物的标题化合物(6.10g, 59%产率)。

[0852] 步骤B:制备(3S)-7-溴-3-甲基-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]恶嗪-2-酮

[0853] 向(S)-2-((5-溴-3-硝基吡啶-2-基)氧基)丙酸甲酯(5.00g, 16.4mmol)在AcOH(50mL)中的溶液中加入Fe粉末(4.58g, 82.0mmol),并且然后将混合物加热到80℃保持1小时。将反应混合物过滤并且在真空中浓缩。通过碱性树脂纯化残余物以得到无需进一步纯化的标题化合物(3.58g, 90%产率)。

[0854] 步骤C:制备(3S)-7-溴-3-甲基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]恶嗪

[0855] 在0℃下向(3S)-7-溴-3-甲基-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]恶嗪-2-酮(2.20g, 9.05mmol)在THF(100mL)中的溶液中加入 $BH_3 \cdot THF$ (90.5mL, THF中1M溶液, 90.5mmol)。然后将反应在25℃下搅拌15小时。通过在0℃下加入MeOH(4.0mL)淬灭反应混合物,并且然后加入HCl(1M, 2.0mL)以调节pH<7。将混合物回流1小时,然后冷却到室温。加入NaOH(1M水溶液, 4.0mL)以使pH>7。用DCM(3x100mL)萃取水相。将合并的有机相用盐水(2x30mL)洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并在真空中浓缩。通过硅胶色谱法纯化残余物以得到为白色固体的标题化合物(679mg, 33%产率)。

[0856] 步骤D:制备(3S)-7-溴-1,3-二甲基-2,3-二氢吡啶并[2,3-b][1,4]恶嗪

[0857] 在 N_2 气氛下在0℃下向(3S)-7-溴-3-甲基-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]恶嗪-2-酮(100mg, 411 μ mol)在DMF(20mL)中的溶液中加入NaH(104mg, 2.59mmol, 60%纯度)。将混合物在25℃下搅拌15小时,然后用冰水淬灭。然后将混合物用乙酸乙酯萃取(3x20mL)。将合并的有机相用盐水(20mL)洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并在真空中浓缩。通过硅胶色谱法纯化残余物以得到为白色固体的标题化合物(80mg, 80%产率)。

[0858] 步骤E:制备(3S)-7-苄基硫烷基-1,3-二甲基-2,3-二氢吡啶并[2,3-b][1,4]恶嗪

[0859] 使用与实例1.23步骤E中描述的方法类似的方法,由(3S)-7-溴-1,3-二甲基-2,3-二氢吡啶并[2,3-b][1,4]恶嗪制备标题化合物。LCMS $m/z = 287.1 [M+H]^+$; ^1H NMR($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm 1.41(d, J=6.4Hz, 3H), 2.72(s, 3H), 2.97(dd, J=11.5, 8.4Hz, 1H), 3.15(dd, J=11.5, 2.5Hz, 1H), 3.96(s, 2H), 4.43-4.53(m, 1H), 6.64(d, J=1.9Hz, 1H), 7.16-7.30(m, 5H), 7.55(d, J=2.0Hz, 1H)。

[0860] 实例1.26:制备7-苄基硫烷基-1,3,3-三甲基-2H-吡啶并[2,3-b][1,4]恶嗪

[0861] 步骤A:制备2-溴-N-(5-溴-2-羟基吡啶-3-基)-2-甲基丙酰胺

[0862] 在0℃下向3-氨基-5-溴吡啶-2-醇(4.00g, 21.2mmol, 1.0当量)在THF(40mL)中的溶液中加入TEA(6.42g, 63.5mmol)和2-溴-2-甲基-加入丙酰溴(5.35g, 23.3mmol)。将反应在17℃下搅拌2小时。将混合物用 H_2O (60mL)稀释,并用乙酸乙酯(2x30mL)萃取。将合并的有机相用盐水(30mL)洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并在真空中浓缩以得到作为白色固体的无需进一步纯化的标题化合物(6.30g, 粗品)。LCMS: $m/z = 336.9. [M+H]^+$ 。

[0863] 步骤B:制备7-溴-3,3-二甲基-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]恶嗪-2(3H)-酮

[0864] 向2-溴-N-(5-溴-2-羟基吡啶-3-基)-2-甲基丙酰胺(5.30g, 15.7mmol)在DMF(130mL)中的溶液中加入 K_2CO_3 (6.50g, 47.0mmol)。在 N_2 气氛下将混合物在70℃下搅拌8小

时。冷却后,在真空中浓缩反应混合物。通过硅胶柱色谱法纯化残余物以得到为黄色固体的标题化合物(2.70g,67%产率)。

[0865] 步骤C:制备7-溴-3,3-二甲基-1,2-二氢吡啶并[2,3-b][1,4]恶嗪

[0866] 在N₂气氛下在0℃下向7-溴-3,3-二甲基-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]恶嗪-2(3H)-酮(2.70g,10.5mmol)在THF(20mL)中的溶液中加入BH₃·THF(31.5mL,THF中1M溶液,31.5mmol)。将反应在80℃下搅拌4小时。冷却后,通过加入H₂O(3mL)和MeOH(3mL)淬灭反应混合物。在真空中浓缩混合物以得到作为黄色固体的标题化合物(2.80g,粗品)。LCMS m/z=243.0[M+H]⁺。

[0867] 步骤D:制备7-溴-1,3,3-三甲基-2H-吡啶并[2,3-b][1,4]恶嗪

[0868] 在N₂气氛下在0℃下向7-溴-3,3-二甲基-1,2-二氢吡啶并[2,3-b][1,4]恶嗪(2.80g,11.5mmol)在DMF(30mL)中的溶液中加入NaH(691mg,17.3mmol,60%纯度)30分钟。然后在0℃下加入碘甲烷(2.45g,17.3mmol)。将反应在15℃下搅拌1小时。通过加入饱和NH₄Cl水溶液(20mL)淬灭混合物,并且然后用乙酸乙酯(2x 20mL)萃取。将合并的有机相用盐水(20mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并在真空中浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物以得到为白色固体的标题化合物(150mg)。

[0869] 步骤E:制备7-苄基硫烷基-1,3,3-三甲基-2H-吡啶并[2,3-b][1,4]恶嗪

[0870] 使用与实例1.23步骤E中描述的方法类似的方法,由7-溴-1,3,3-三甲基-2H-吡啶并[2,3-b][1,4]恶嗪制备标题化合物。LCMS m/z=301.1[M+H]⁺; ¹H NMR(CDCl₃,400MHz): δ ppm 1.38(s,6H),2.75(s,3H),2.91-2.98(m,2H),3.96(s,2H),6.65(d,J=2.0Hz,1H),7.16-7.32(m,5H),7.59(d,J=2.0Hz,1H)。

[0871] 实例1.27:制备7-苄基硫烷基-1-甲基-螺[2H-吡啶并[2,3-b][1,4]恶嗪-3,1'-环丙烷]

[0872] 步骤A:制备1-[(5-溴-3-硝基-2-吡啶基)氧基]环丙烷甲酸甲酯

[0873] 在N₂气氛下在0℃下向1-羟基环丙烷甲酸甲酯(3.00g,25.82mmol)在THF(100mL)中的混合物中分批加入NaH(1.55g,38.7mmol,60%纯度)。将混合物在0℃下搅拌30分钟,然后逐滴加入THF(20mL)中的5-溴-2-氯-3-硝基-吡啶(6.13g,25.8mmol)。将混合物在0℃下搅拌1.5小时。将溶液用水(50mL)淬灭,并且然后用乙酸乙酯(3x 100mL)萃取。将合并的有机层用盐水(2x200mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并在真空中浓缩。通过色谱法纯化残余物以得到为红色固体的标题化合物(5.35g,65%产率)。LCMS m/z=316.9[M+H]⁺。

[0874] 步骤B:制备7-溴螺[1H-吡啶并[2,3-b][1,4]恶嗪-3,1'-环丙烷]-2-酮

[0875] 向1-[(5-溴-3-硝基-2-吡啶基)氧基]环丙烷甲酸甲酯(2.00g,6.31mmol)在AcOH(8mL)和EtOH(3mL)中的混合物中加入锌粉(2.10g,32.1mmol)。然后将反应在100℃下搅拌1小时。冷却后,过滤混合物,并将滤液在真空中浓缩以得到作为黄色固体的无需进一步纯化的标题化合物(2.20g)。LCMS m/z=255.0[M+H]⁺。

[0876] 步骤C:制备7-溴螺[1,2-二氢吡啶并[2,3-b][1,4]恶嗪-3,1'-环丙烷]

[0877] 在N₂气氛下在0℃下向7-溴螺[1H-吡啶并[2,3-b][1,4]恶嗪-3,1'-环丙烷]-2-酮(3.00g,10.2mmol)在THF(20mL)中的溶液中加入硼烷;四氢呋喃(40.9mL,THF中1M溶液,40.9mmol)。然后将反应在80℃下搅拌3小时。在冷却到20℃后,加入甲醇(10mL),并将所得溶液在真空中浓缩。将残余物在乙酸乙酯(15mL)中稀释,并用饱和NaHCO₃水溶液(2x20mL)、

水 (2x20mL)、盐水 (2x 20mL) 洗涤。然后将有机层在真空中浓缩以得到作为黄色油状物的标题化合物 (1.50g, 28% 产率)。LCMS $m/z=240.9[M+H]^+$ 。

[0878] 步骤D: 制备7-溴-1-甲基-螺[2H-吡啶并[2,3-b][1,4]恶嗪-3,1'-环丙烷]

[0879] 在0℃下向7-溴螺[1,2-二氢吡啶并[2,3-b][1,4]恶嗪-3,1'-环丙烷] (1.00g, 1.91mmol, 46% 纯度, 1.0当量) 在DMF (25mL) 中的溶液中加入NaH (60mg, 2.48mmol, 60% 纯度, 0.78当量), 在搅拌5分钟后, 加入碘甲烷 (542mg, 3.82mmol, 2.0当量)。将反应在0℃下搅拌1.5小时, 并且然后用水 (30mL) 和盐水 (30mL) 淬灭。用乙酸乙酯 (2x 50mL) 萃取反应溶液。将合并的有机层用水 (2x 50mL) 和盐水 (2x 50mL) 洗涤, 并且然后在真空中浓缩。通过色谱法纯化残余物以得到为黄色油状物的标题化合物 (400mg, 66% 产率)。LCMS $m/z=255.0[M+H]^+$; ^1H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ ppm 0.71-0.79 (m, 2H), 1.13-1.22 (m, 2H), 2.91 (s, 3H), 3.22 (s, 2H), 6.97 (d, $J=2.1Hz$, 1H), 7.56 (d, $J=2.1Hz$, 1H)。

[0880] 步骤E: 制备7-苄基硫烷基-1-甲基-螺[2H-吡啶并[2,3-b][1,4]恶嗪-3,1'-环丙烷]

[0881] 使用与实例1.23步骤E中描述的方法类似的方法, 由7-溴-1-甲基-螺[2H-吡啶并[2,3-b][1,4]恶嗪-3,1'-环丙烷] 恶嗪制备标题化合物 (酸性HPLC条件除外)。LCMS $m/z=299.1[M+H]^+$; ^1H NMR (400MHz, $DMSO-d_6$): δ ppm 0.72-0.82 (m, 2H), 0.91-1.00 (m, 2H), 2.79 (s, 3H), 3.20 (s, 2H), 4.13 (s, 2H), 6.93 (d, $J=1.8Hz$, 1H), 7.19-7.30 (m, 5H), 7.31 (d, $J=2.0Hz$, 1H)。

[0882] 实例1.28: 制备(S) 1-((3-(氧杂环丁烷-2-基甲氧基) 苯基) 磺酰基) 环丁基) 甲醇

[0883] 步骤A: 制备1-((3-甲氧基苯基) 硫代) 环丁烷羧酸酯

[0884] 向3-甲氧基苯硫醇 (0.88mL, 7.13mmol) 在EtOH (20mL) 中的溶液中加入粉末状氢氧化钾 (0.44g, 7.85mmol), 然后加入1-溴环丁烷羧酸酯 (1.63g, 7.85mmol)。将反应加热到回流3小时, 并且然后冷却到室温。通过过滤分离固体, 并用EtOH (20mL) 冲洗。在减压下浓缩滤液。将残余物溶解于DCM (50mL) 中, 并用饱和 $NaHCO_3$ 水溶液 (50mL) 洗涤。将水层用DCM (50mL) 反萃取。将合并的有机萃取液用盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥并过滤。浓缩滤液以提供无需进一步纯化的标题化合物 (1.7g, 90% 产率)。LCMS $m/z=267.4[M+H]^+$; ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.21 (t, $J=7.07Hz$, 3H), 1.86-1.97 (m, 1H), 2.14-2.32 (m, 3H), 2.66-2.75 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 4.16 (q, $J=7.07Hz$, 2H), 6.82 (dd, $J=8.34, 2.53Hz$, 1H), 6.91-6.98 (m, 2H), 7.20 (t, $J=8.08Hz$, 1H)。

[0885] 步骤B: 制备1-((3-甲氧基苯基) 磺酰基) 环丁烷羧酸酯

[0886] 向1-((3-甲氧基苯基) 硫代) 环丁烷羧酸酯 (0.60g, 2.25mmol) 在二恶烷/ H_2O (20mL/5mL, 4:1) 中的溶液中分批加入Oxone® (4.15g, 6.76mmol)。将白色悬浮液在室温下搅拌3小时。通过过滤分离白色固体, 并用二恶烷 (20mL) 洗涤。浓缩滤液, 并用DCM (3x40mL) 萃取所得水溶液。将合并的有机萃取物用饱和 $NaHCO_3$ 水溶液、盐水洗涤, 并经 Na_2SO_4 干燥, 然后过滤。浓缩滤液以提供作为固体的无需进一步纯化的标题化合物 (0.6g, 88% 产率)。LCMS $m/z=299.4[M+H]^+$; ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.17 (t, $J=7.07Hz$, 3H), 1.88-2.05 (m, 1H), 2.05-2.19 (m, 1H), 2.55-2.66 (m, 2H), 2.98 (ddd, $J=13.89, 9.98, 7.71Hz$, 2H), 3.86 (s, 3H), 4.12 (q, $J=7.07Hz$, 2H), 7.18 (ddd, $J=6.95, 2.53, 2.40Hz$, 1H), 7.33 (t, $J=1.01Hz$, 1H), 7.39-7.47 (m, 2H)。

[0887] 步骤C:制备1-((3-甲氧基苯基)磺酰基)环丁基)甲醇

[0888] 在0℃下,向1-((3-甲氧基苯基)磺酰基)环丁烷羧酸酯(0.6g,1.99mmol)在THF中的溶液中加入氢化铝锂(2.0M,1.13mL,2.25mmol)。在0℃下搅拌10分钟并在室温下搅拌2小时后,将反应在0℃下用1N NaOH淬灭。向悬浮液中加入MeOH/DCM(10%)并在室温下搅拌30分钟。过滤悬浮液并用MeOH/DCM(10%,3x)洗涤。用MeOH/DCM(3x)萃取水层。将合并的有机萃取液用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥并过滤。浓缩滤液以提供无需进一步纯化的标题化合物(0.55g,92%产率)。LCMS m/z=257.2[M+H]⁺; ¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δppm 1.94-2.10(m, 4H), 2.65-2.80(m, 2H), 3.49(s, 1H), 3.83(s, 2H), 3.88(s, 3H), 7.21(dt, J=7.52, 1.17Hz, 1H), 7.38(t, J=2.27Hz, 1H), 7.42-7.55(m, 2H)。

[0889] 步骤D:制备3-((1-(羟甲基)环丁基)磺酰基)苯酚

[0890] 在-78℃下向1-((3-甲氧基苯基)磺酰基)环丁基)甲醇(0.55g,2.08mmol)在CH₂Cl₂(2mL)中的溶液中加入三溴化硼溶液(0.43mL,在N₂下缓慢地加入4.51mmol)。将反应混合物在-78℃下搅拌5小时,然后在室温下搅拌2小时。将混合物冷却到-20℃,并且用ⁱPrOH淬灭。将混合物用NaHCO₃水溶液中和到pH7。将所得混合物用ⁱPrOH/DCM(20%)萃取。将合并的有机萃取物用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥并过滤,然后浓缩以得到无需进一步纯化的标题化合物(0.49g,84%产率)。LCMS m/z=243.0[M+H]⁺。

[0891] 步骤E:制备(S)-1-((3-(氧杂环丁烷-2-基甲氧基)苯基)磺酰基)环丁基)甲醇

[0892] 向丙酮(10mL)中的3-((1-(羟甲基)环丁基)磺酰基)苯酚(280mg,1.16mmol)和碳酸钾(0.48g,3.47mmol)的混合物中加入3-硝基苯磺酸(S)-恶烷-2-基甲酯(0.30g,1.16mmol)。将反应混合物在70℃下加热过夜。在冷却到室温后,将固体物质通过celite®垫过滤并用丙酮(2x5mL)洗涤。浓缩滤液。通过硅胶柱色谱法纯化残余物以得到标题化合物(0.30g,84%产率)。LCMS m/z=299.4[M+H]⁺; ¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δppm 1.91-2.09(m, 4H), 2.67-2.76(m, 2H), 2.78(dd, J=4.80, 2.53Hz, 1H), 2.87(t, J=6.32Hz, 1H), 2.93(d, J=4.04Hz, 1H), 3.30-3.40(m, 1H), 3.83(d, J=6.32Hz, 2H), 3.98(dd, J=11.12, 6.06Hz, 1H), 4.37(dd, J=11.24, 2.65Hz, 1H), 7.22-7.26(m, 1H), 7.41(t, J=1.26Hz, 1H), 7.45-7.53(m, 2H)。

[0893] 实例1.29:制备(S)-2-甲基-2-((3-(环氧乙烷-2-基甲氧基)苯基)磺酰基)丙-1-醇

[0894] 步骤A:制备2-((3-羟基苯基)硫代)-2-甲基丙酸乙酯

[0895] 在-5℃下在30分钟时间段内向3-巯基苯酚(1.0g,7.93mmol)在MeOH(20mL)中的溶液中逐滴加入1.0N氢氧化钠水溶液(8.72mL,8.72mmol)。将反应在-5℃下搅拌1小时。在-5℃下在15分钟时间段内加入2-溴-2-甲基丙酸乙酯(1.70g,8.72mmol)在MeOH(5mL)中的溶液。将反应在室温下搅拌24小时。将混合物浓缩。将残余物用25mL的水和100mL的TBME处理。在萃取和相分离后,将有机相用50mL的饱和NaHCO₃和50mL的盐水洗涤。将合并的有机相经Na₂SO₄干燥并过滤。浓缩滤液。通过硅胶柱色谱法纯化残余物以得到标题化合物(1.47g,77%产率)。LCMS m/z=241.2[M+H]⁺; ¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δppm 1.23(t, J=7.07Hz, 3H), 1.51(s, 6H), 4.13(q, J=7.24Hz, 2H), 6.85(ddd, J=8.08, 2.53, 1.01Hz, 1H), 6.98(t, J=2.53Hz, 1H), 7.03(dt, J=7.64, 1.36Hz, 1H), 7.18(t, J=7.83Hz, 1H)。

[0896] 步骤B:制备2-((3-羟基苯基)磺酰基)-2-甲基丙酸乙酯

[0897] 向2-((3-羟基苯基)硫代)-2-甲基丙酸乙酯(500mg, 2.08mmol)在二恶烷/水(4:1, 30mL)中的溶液中分批加入Oxone®(3.84g, 6.24mmol)。将白色悬浮液在室温下搅拌3到4小时。过滤白色固体,并用二恶烷(20mL)洗涤,并且浓缩滤液。用DCM(3x40mL)萃取所得水溶液。将合并的有机萃取物用饱和NaHCO₃水溶液、盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥并过滤。浓缩滤液。通过硅胶柱色谱法纯化残余物以得到标题化合物(0.54g, 91%产率)。LCMS m/z=273.4 [M+H]⁺; ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δppm 1.17(t, J=7.07Hz, 3H), 1.64(s, 6H), 4.13(q, J=7.16Hz, 2H), 6.77(s, 1H), 7.16-7.20(m, 1H), 7.36-7.47(m, 3H)。

[0898] 步骤C:制备3-((1-羟基-2-甲基丙-2-基)磺酰基)苯酚

[0899] 在0℃下,向2-((3-羟基苯基)磺酰基)-2-甲基丙酸乙酯(500mg, 1.84mmol)在THF(30mL)中的溶液中加入氢化铝锂(THF中2.0M, 1.10mL, 2.20mmol)。在0℃下搅拌10分钟并在室温下搅拌3小时后,在0℃下用水和HCl水溶液(6.0M)淬灭反应,然后升温到室温。向所得混合物中加入ⁱPrOH/DCM(20%),然后将其在室温下搅拌30分钟。用ⁱPrOH/DCM(20%, 3x)萃取水层。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥并过滤。浓缩滤液以提供无需进一步纯化的标题化合物(411mg, 97%产率)。LCMS m/z=231.0 [M+H]⁺; ¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δppm 1.29(s, 6H), 3.65(s, 2H), 7.12(ddd, J=8.15, 2.46, 1.01Hz, 1H), 7.26(t, J=2.27Hz, 1H), 7.29-7.34(m, 1H), 7.43(t, J=7.96Hz, 1H)。

[0900] 步骤D:制备(S)-2-甲基-2-((3-(环氧乙烷-2-基甲氧基)苯基)磺酰基)丙-1-醇

[0901] 向3-((1-羟基-2-甲基丙-2-基)磺酰基)苯酚(411mg, 1.79mmol)和碳酸钾(0.76g, 5.51mmol)在丙酮(30mL)中的混合物中加入3-硝基苯磺酸(S)-恶烷-2-基甲酯(0.52g, 2.02mmol)。将反应混合物在70℃下加热过夜。将反应混合物冷却到室温。过滤固体并用丙酮(2x10mL)洗涤。浓缩滤液。通过硅胶柱色谱法纯化残余物以得到作为稠液体的标题化合物(0.50g, 95%产率)。LCMS m/z=287.0 [M+H]⁺; ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δppm 1.31(s, 6H), 2.78(dd, J=4.80, 2.78Hz, 1H), 2.87-2.97(m, 2H), 3.34-3.40(m, 1H), 3.74(d, J=4.29Hz, 2H), 3.98(dd, J=11.24, 5.94Hz, 1H), 4.36(dd, J=11.12, 2.78Hz, 1H), 7.22-7.26(m, 1H), 7.41(t, J=1.01Hz, 1H), 7.45-7.51(m, 2H)。

[0902] 实例1.30:制备(R)-8-((1-甲基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]恶嗪-7-基)磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-胺

[0903] 步骤A:制备1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基甲酸(R)-叔丁酯

[0904] 使用与方法B步骤A中描述的方法类似的方法制备标题化合物。

[0905] 步骤B:制备(8-((1-甲基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]恶嗪-7-基)磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)氨基甲酸(R)-叔丁酯

[0906] 使用与方法B步骤A中描述的方法类似的方法由1-甲基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]恶嗪-7-磺酰氯和1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基甲酸(R)-叔丁酯制备标题化合物。LCMS m/z=469.4 [M+H]⁺; ¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δppm 1.42(s, 9H), 1.59-1.83(m, 5H), 2.05(dd, J=13.14, 8.08Hz, 1H), 2.73-2.84(m, 2H), 2.98(s, 3H), 3.33-3.42(m, 5H), 3.51(dd, J=9.09, 5.56Hz, 1H), 3.85-3.93(m, 1H), 4.05-4.15(m, 1H), 4.51(t, J=4.55Hz, 1H), 7.13(d, J=2.02Hz, 1H), 7.75(d, J=2.02Hz, 1H)。

[0907] 步骤C:制备(R)-8-((1-甲基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]恶嗪-7-基)磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-胺

[0908] 向(8-((1-甲基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]恶嗪-7-基)磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)氨基甲酸(R)-叔丁酯(189.0mg, 0.40mmol)在CH₂Cl₂(10mL)中的溶液中加入二恶烷中的HCl(1.01mL, 4.03mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。第二天,观察到白色沉淀。用水淬灭反应,然后用饱和NaHCO₃水溶液中和。将所得溶液用¹PrOH/DCM(20%, 2x)萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩以得到作为苍白色固体的标题化合物(149mg, 92%产率)。LCMS m/z=369.4[M+H]⁺; ¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δppm 1.50(dd, J=13.01, 6.19Hz, 1H), 1.60-1.78(m, 2H), 1.78-1.86(m, 2H), 2.07(dd, J=12.88, 7.58Hz, 1H), 2.74-2.87(m, 2H), 2.97(s, 3H), 3.33-3.46(m, 6H), 3.50-3.57(m, 1H), 3.86(dd, J=8.84, 5.81Hz, 1H), 4.51(t, J=4.55Hz, 2H), 7.13(d, J=2.02Hz, 1H), 7.75(d, J=2.27Hz, 1H)。

[0909] 实例1.31:制备(R)-8-(喹啉-6-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-胺

[0910] 步骤A:制备1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基甲酸(R)-叔丁酯

[0911] 使用与方法B步骤A中描述的方法类似的方法制备标题化合物。

[0912] 步骤B:制备(8-(喹啉-6-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)氨基甲酸(R)-叔丁酯

[0913] 使用与方法B步骤B中描述的方法类似的方法由喹啉-6-磺酰氯和1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基甲酸(R)-叔丁酯制备标题化合物。LCMS m/z=448.4[M+H]⁺; ¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δppm 1.40(s, 9H), 1.59(dd, J=13.14, 6.06Hz, 1H), 1.66-1.74(m, 2H), 1.75-1.83(m, 2H), 1.97-2.05(m, 1H), 2.77-2.89(m, 2H), 3.41-3.51(m, 3H), 3.84(dd, J=9.22, 6.19Hz, 1H), 4.01-4.12(m, 1H), 7.69(dd, J=8.34, 4.29Hz, 1H), 8.07(dd, J=8.84, 2.02Hz, 1H), 8.23(d, J=8.84Hz, 1H), 8.48(d, J=2.02Hz, 1H), 8.58(d, J=7.58Hz, 1H), 9.03(dd, J=4.29, 1.77Hz, 1H)。

[0914] 步骤C:制备(R)-8-(喹啉-6-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-胺

[0915] 在室温下向(8-(喹啉-6-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)氨基甲酸(R)-叔丁酯(398mg, 0.89mmol)在DCM(12mL)中的溶液中加入TFA(0.68mL, 8.89mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。用水淬灭反应,然后用饱和NaHCO₃水溶液中和到pH7。将所得溶液用¹PrOH/DCM萃取。将有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥并过滤,然后浓缩以得到标题化合物(350mg, 106%产率),将其不经纯化用于下一步骤。LCMS m/z=348.2[M+H]⁺; ¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δppm 1.58(dd, J=13.64, 5.31Hz, 1H), 1.61-1.70(m, 1H), 1.76(dt, J=17.43, 14.15Hz, 1H), 1.85(dd, J=7.45, 4.42Hz, 2H), 2.13(dd, J=13.52, 7.96Hz, 1H), 2.76-2.90(m, 2H), 3.45-3.56(m, 3H), 3.63-3.71(m, 1H), 3.85(dd, J=9.73, 5.68Hz, 1H), 7.70(dd, J=8.34, 4.29Hz, 1H), 8.07(dd, J=8.97, 2.15Hz, 1H), 8.23(d, J=8.84Hz, 1H), 8.48(d, J=2.02Hz, 1H), 8.58(d, J=8.59Hz, 1H), 9.04(dd, J=4.29, 1.77Hz, 1H)。

[0916] 实例1.32:制备本发明的其它中间体

[0917] 使用与上述实例中描述的方法类似的方法由通过商业来源获得或根据文献合成的一种或多种适当中间体制备以下化学品。适用的一种或多种具体方法列于下表中:

[0918]

结构单元编号	化学结构	化学名称	制备方法	LCMS 数据 [M+1]
C1		(S)-2-((3-(丙基磺酰基)苯氧基)甲基)环氧乙烷	BB1	257.4
C2		(S)-2-((3-((环丙基甲基)磺酰基)苯氧基)甲基)环氧乙烷	BB1	269.0
C3		(S)-2-((3-(异丙基磺酰基)苯氧基)甲基)环氧乙烷	BB1	257.6
C4		(S)-2-((3-((3,3,3-三氟丙基)磺酰基)苯氧基)甲基)环氧乙烷	BB1	311.4
C5		(S)-2-((3-(异丁基磺酰基)苯氧基)甲基)环氧乙烷	BB1	271.2

[0919]

结构单元编号	化学结构	化学名称	制备方法	LCMS 数据 [M+1]
C6		(S)-2-((3-(异戊基磺酰基)苯氧基)甲基)环氧乙烷	BB1	285.2
C7		2-(3-羟基苯基)磺酰基乙腈	BB1A BB1B BB1C	198.0
C8		3-((环丁基甲基)磺酰基)苯酚	BB1A BB1B BB1C	227.2
C9		3-((4,4,4-三氟丁基)磺酰基)苯酚	BB1A BB1B BB1C	269.0
C10		(S)-2-((3-(乙基磺酰基)苯氧基)甲基)环氧乙烷	BB1	243.2
C11		3-((环己基甲基)磺酰基)苯酚	BB1A BB1B BB1C	255.4
C12		(2S)-2-((3-((2,2-二氟环丙基)甲基)磺酰基)苯氧基)甲基)环氧乙烷	BB1	305.2
C13		(S)-2-((3-(环丁基磺酰基)苯氧基)甲基)环氧乙烷	BB1	269.2
C14		3-(环戊基磺酰基)苯酚	BB1A BB1B BB1C	227.2

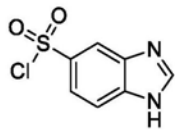
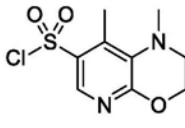
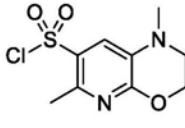
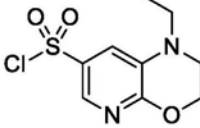
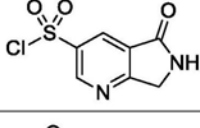
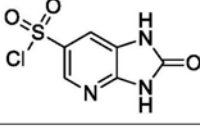
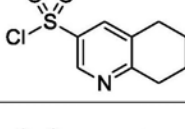
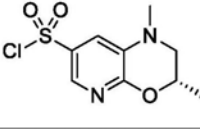
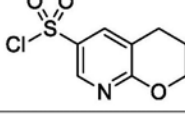
[0920]

结构单元编号	化学结构	化学名称	制备方法	LCMS 数据 [M+1]
C15		3-(苄基磺酰基)苯酚	BB1A BB1B BB1C	249.0
C16		3-((3-羟基苯基)磺酰基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯	BB1A BB1B BB1C	332.6 [M+18]+
C17		(2-((3-羟基苯基)磺酰基)乙基)氨基甲酸叔丁酯	BB1A BB1B BB1C	302.4
C18		(S)-2-((3-(碘苯氧基)甲基)环氧乙烷	BB1D	277.0
C19		(2S)-2-((3-(仲丁基磺酰基)苯氧基)甲基)环氧乙烷	BB1	271.2
C20		(S)-2-((3-((氟甲基)磺酰基)苯氧基)甲基)环氧乙烷	BB3	NA See NMR Below
C21		(S)-2-((3-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)环氧乙烷	BB1	NA See NMR Below
C22		(S)-2-甲基-2-((3-(环氧乙烷-2-基甲氧基)苯基)磺酰基)丙-1-醇	Described in Example 1.29	287.0
C23		(S)-1-((3-(环氧乙烷-2-基甲氧基)苯基)磺酰基)环丁基)甲醇	Described in Example 1.28	299.4
C24		(S)-2-甲基-2-((3-(环氧乙烷-2-基甲氧基)苯基)磺酰基)丙酰胺	BB5A BB5B BB1D	300.2

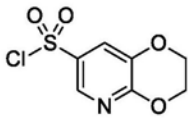
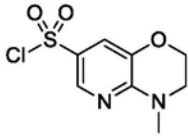
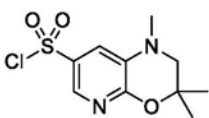
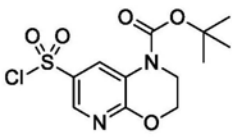
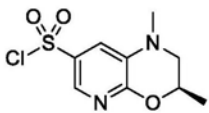
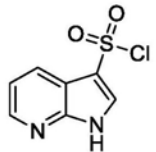
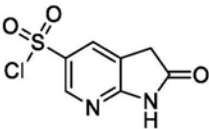
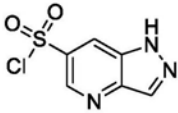
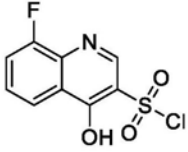
[0921]

结构单元编号	化学结构	化学名称	制备方法	LCMS 数据 [M+1]
C25		(S)-3-((3-(2-环氧乙烷-2-基甲氧基)苯基)磺酰基)丙-1-醇	BB1	273.2
C26		(S)-2-((3-((2-甲氧基甲基)磺酰基)苯氧基)甲基)环氧乙烷	BB5	276.0 [M+18]
C27		(S)-2-((3-((2-甲氧基丙基)磺酰基)苯氧基)甲基)环氧乙烷	BB5	287.0
C28		(S)-3-((3-(2-环氧乙烷-2-基甲氧基)苯基)磺酰基)丙酰胺	BB1	286.2
C29		2-甲基-2-((3-(2-环氧乙烷-2-基甲氧基)苯基)磺酰基)丙酸(S)-乙基酯	BB5A BB5B BB1D	329.4
C30		(S)-3-((3-(2-环氧乙烷-2-基甲氧基)苯基)磺酰基)环丁醇	BB3A BB1D	285.2
C31		1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-磺酰氯	BB9	217.2
C32		(S)-2-((3-溴-2-氟苯氧基)甲基)环氧乙烷	BB1D	245.2
C33		(2S)-2-((3-((1-氟乙基)磺酰基)苯氧基)甲基)环氧乙烷	BB6A BB6B BB6E BB1D	260.8
C34		(S)-2-((3-氟-5-(2-环氧乙烷-2-基甲氧基)苯基)磺酰基)乙醇	BB5B BB3A BB1D	277.2

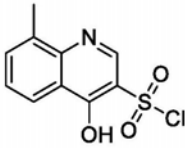
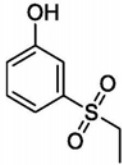
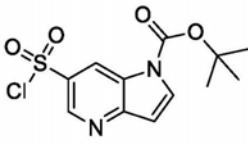
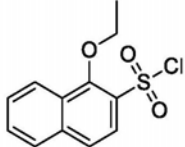
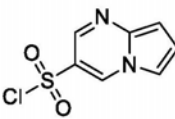
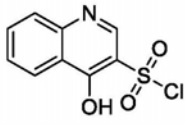
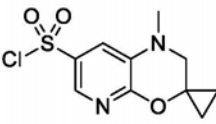
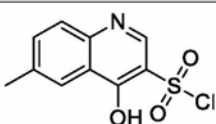
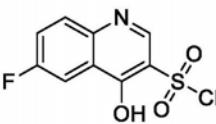
[0922]

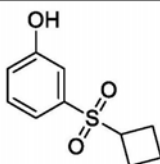
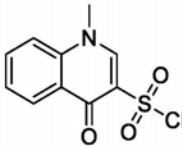
结构单元编号	化学结构	化学名称	制备方法	LCMS 数据 [M+1]
C35		1H-苯并[d]咪唑-5-磺酰氯	BB9	217.0
C36		1,8-二甲基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]恶嗪-7-磺酰氯	BB8C	263.2
C37		1,6-二甲基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]恶嗪-7-磺酰氯	BB9	263.0
C38		1-乙基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]恶嗪-7-磺酰氯	BB9	263.2
C39		5-氯代-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-3-磺酰氯	BB9	233.2
C40		2-氯代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-磺酰氯	BB9	234.0
C41		5,6,7,8-四氢喹唑啉-3-磺酰氯	BB9	232.2
C42		(S)-1,3-二甲基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]恶嗪-7-磺酰氯	BB8C	263.0
C43		3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-6-磺酰氯	BB9	234.0

[0923]

结构单元编号	化学结构	化学名称	制备方法	LCMS 数据 [M+1]
C44		2,3-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-b]吡啶-7-磺酰氯	BB9	236.0
C45		4-甲基-3,4-二氢-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]恶嗪-7-磺酰氯	BB9	249.2
C46		1,3,3-三甲基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]恶嗪-7-磺酰氯	BB8C	277.2
C47		7-(氯磺酰基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]恶嗪-1-羧酸叔丁酯	BB9	335.4
C48		(R)-1,3-二甲基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]恶嗪-7-磺酰氯	BB8C	263.2
C49		1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺酰氯	BB9	217.2
C50		2-氧代-2,3-二氢-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-磺酰氯	BB9	233.2
C51		1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-6-磺酰氯	BB9	218.0
C52		8-氟-4-羟基喹啉-3-磺酰氯	BB12	261.9

[0924]

结构单元编号	化学结构	化学名称	制备方法	LCMS 数据 [M+1]
C53		4-羟基-8-甲基喹啉-3-磺酰氯	BB13	258.0
C54		3-(乙基磺酰基)苯酚	BB1A BB1B BB1C	187.0
C55		6-(氯磺酰基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-羧酸叔丁酯	BB8C	317.0
C56		1-乙氧基萘-2-磺酰氯	BB9	270.8
C57		吡咯并[1,2-a]嘧啶-3-磺酰氯	BB9	216.8
C58		4-羟基喹啉-3-磺酰氯	A: 步骤 E	244.2
C59		1'-甲基-1',2'-二氢[环丙烷-1,3'-吡啶并[2,3-b][1,4]恶嗪]-7'-磺酰氯	BB8C	275.2
C60		4-羟基-6-甲基喹啉-3-磺酰氯	BB13	258.1
C61		6-氟-4-羟基喹啉-3-磺酰氯	BB12	262.0

结构单元编号	化学结构	化学名称	制备方法	LCMS 数据 [M+1]
[0925] C62		3-(环丁基磺酰基)苯酚	BB1A BB1B BB1C	213.0
C63		1-甲基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-磺酰氯	A: 步骤 D、E	258.2

[0926] (S)-2-((3-((氟甲基)磺酰基)苯氧基)甲基)环氧乙烷(结构单元编号:C20): ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ_{ppm} 2.74 (dd, $J=5.05, 2.78\text{Hz}$, 1H), 2.86 (dd, $J=5.05, 4.29\text{Hz}$, 1H), 3.36 (dddd, $J=6.66, 4.39, 2.53, 2.34\text{Hz}$, 1H), 3.96 (dd, $J=11.37, 6.57\text{Hz}$, 1H), 4.48 (dd, $J=11.37, 2.53\text{Hz}$, 1H), 5.75 (d, $J=45.73\text{Hz}$, 2H), 7.41-7.46 (m, 2H), 7.53 (ddd, $J=7.71, 1.26, 1.14\text{Hz}$, 1H), 7.64 (t, $J=7.58\text{Hz}$, 1H).

[0927] (S)-2-((3-((甲基磺酰基)甲基)苯氧基)甲基)环氧乙烷(结构单元编号:C21): ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ_{ppm} 2.75-2.79 (m, 4H), 2.92 (dd, $J=4.8, 4.28\text{Hz}$, 1H), 3.36 (dddd, $J=5.78, 4.20, 2.91, 2.78\text{Hz}$, 1H), 3.96 (dd, $J=11.12, 5.81\text{Hz}$, 1H), 4.22 (s, 2H), 4.29 (dd, $J=11.12, 2.78\text{Hz}$, 1H), 6.95-6.99 (m, 1H), 6.99-7.03 (m, 2H), 7.33 (t, $J=8.08\text{Hz}$, 1H).

[0928] 实例1.33:制备作为甲基丙烯酸盐的1-乙基-3-((R)-3-((S)-2-羟基-3-(3-(甲基磺酰基)苯氧基)丙基)氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基磺酰基)喹啉-4(1H)-酮(化合物310)(方法A)

[0929] 步骤A:制备3-(((S)-2-羟基-3-(3-(甲基磺酰基)苯氧基)丙基)氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸(R)-苄酯

[0930] 向(S)-2-((3-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)环氧乙烷(11.26g, 49.32mmol)和3-氨基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸(R)-苄酯(28.64g, 98.63mmol)在EtOH(978mL)中的溶液用氮气鼓泡1小时。将反应在70℃下加热2天。冷却到室温后,在真空下除去溶剂。将残余物溶于EtOAc(500mL)中并用饱和 NaHCO_3 水溶液萃取。分离EtOAc层。用EtOAc(1x)洗涤水层。将合并的有机层用水和盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物以得到标题化合物(22.17g, 87%产率)。LCMS $m/z=519.4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ_{ppm} 1.48-1.58 (m, 1H), 1.58-1.77 (m, 4H), 2.12 (dd, $J=12.88, 7.58\text{Hz}$, 1H), 2.71-2.82 (m, 2H), 3.11 (s, 3H), 3.34-3.44 (m, 2H), 3.45-3.52 (m, 1H), 3.61-3.70 (m, 3H), 3.96-4.14 (m, 4H), 5.11 (s, 2H), 7.26-7.33 (m, 2H), 7.34-7.37 (m, 4H), 7.48-7.51 (m, 1H), 7.51-7.57 (m, 2H).

[0931] 步骤B:制备3-((叔丁氧羰基)((S)-2-羟基-3-(3-(甲基磺酰基)苯氧基)丙基)氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸(R)-苄酯

[0932] 向3-(((S)-2-羟基-3-(3-(甲基磺酰基)苯氧基)丙基)氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸(R)-苄酯(23.20g, 44.73mmol)在 CH_2Cl_2 (300mL)中的溶液中加入DIEA(23.37mL, 134.2mmol)和(BOC) $_2$ O(29.29g, 134.2mmol)。将反应混合物在氮气下在室温下搅

拌过夜。反应完成后,将混合物用饱和 NH_4Cl 水溶液、水和盐水洗涤。将有机层用 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物以得到标题化合物(25.21g,91%产率)。LCMS $m/z=619.6[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ_{ppm} 1.46 (s, 9H), 1.48-1.57 (m, 1H), 1.60-1.74 (m, 3H), 1.89 (dd, $J=12.76, 8.21\text{Hz}$, 1H), 2.11 (dd, $J=12.76, 8.46\text{Hz}$, 1H), 3.11 (s, 3H), 3.22-3.29 (m, 1H), 3.34-3.46 (m, 2H), 3.56 (dd, $J=14.53, 4.42\text{Hz}$, 1H), 3.60-3.71 (m, 2H), 3.89-3.97 (m, 1H), 3.99-4.11 (m, 3H), 4.13-4.23 (m, 1H), 4.48-4.61 (m, 1H), 5.11 (s, 2H), 7.25-7.38 (m, 6H), 7.50 (t, $J=1.26\text{Hz}$, 1H), 7.51-7.59 (m, 2H)。

[0933] 步骤C:制备((S)-2-羟基-3-(3-(甲基磺酰基)苯氧基)丙基)((R)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)氨基甲酸叔丁酯

[0934] 在 H_2 球囊下,向3-((叔丁氧基羰基)((S)-2-羟基-3-(3-(甲基磺酰基)苯氧基)丙基)氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸(R)-苄酯(20.8g,33.62mmol)在MeOH(336.2mL)中的溶液中加入钯/C(3.59g,3.36mmol)。将反应在室温下搅拌。反应完成后,将混合物通过celite®垫过滤,然后用MeOH洗涤。浓缩滤液以得到作为白色泡沫的标题化合物(15.43g,88%产率)。LCMS $m/z=485.4[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ_{ppm} 1.38 (s, 9H), 1.41 (d, $J=6.82\text{Hz}$, 2H), 1.49-1.58 (m, 2H), 1.66 (dd, $J=12.38, 8.59\text{Hz}$, 1H), 2.01 (dd, $J=12.38, 8.34\text{Hz}$, 1H), 2.52-2.58 (m, 1H), 2.71-2.84 (m, 2H), 3.01-3.13 (m, 1H), 3.21 (s, 3H), 3.42 (dd, $J=14.27, 4.17\text{Hz}$, 1H), 3.75-3.89 (m, 2H), 3.92-4.11 (m, 3H), 4.44 (bs, 1H), 5.25 (d, $J=3.79\text{Hz}$, 1H), 7.27 (dd, $J=8.21, 1.64\text{Hz}$, 1H), 7.41 (t, $J=2.02\text{Hz}$, 1H), 7.49 (d, $J=7.83\text{Hz}$, 1H), 7.57 (t, $J=7.96\text{Hz}$, 1H)。

[0935] 步骤D:制备1-乙基喹啉-4(1H)-酮

[0936] 向喹啉-4-醇(25g,172.2mmol)在DMF(100mL)中的溶液中加入碳酸钾(47.61g,344.5mmol)。将反应在室温下搅拌30分钟。加入溴乙烷(17.87mL,241.1mmol)。将反应混合物加热到80℃过夜。在反应完成并冷却到室温后,将混合物通过celite垫过滤并用DCM洗涤。浓缩滤液。通过硅胶柱色谱法纯化残余物以得到为黄色固体的标题化合物(13.65g,46%产率)。LCMS $m/z=174.2[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ_{ppm} 1.34 (t, $J=7.07\text{Hz}$, 3H), 4.28 (q, $J=7.16\text{Hz}$, 2H), 6.05 (d, $J=7.58\text{Hz}$, 1H), 7.37 (ddd, $J=7.96, 4.93, 3.03\text{Hz}$, 1H), 7.69-7.76 (m, 2H), 7.99 (d, $J=7.58\text{Hz}$, 1H), 8.19 (d, $J=7.83\text{Hz}$, 1H)。

[0937] 步骤E:制备1-乙基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-磺酰氯

[0938] 在 N_2 下将新蒸馏的硫代氯酸(9.21mL,138.6mmol)逐滴加入到含有1-乙基喹啉-4(1H)-酮(4g,23.09mmol)的3颈圆底烧瓶中,直到气泡减慢。(注意:形成了大量烟雾并发展了气体。)将所得澄清棕色溶液在室温下搅拌30分钟,并且然后在 N_2 下在100℃下加热过夜。将反应冷却到室温。在剧烈搅拌下将混合物缓慢倒入500mL烧杯中的碎冰中。过滤沉淀物并用冷水洗涤以得到作为米色固体的标题化合物(3.86g,54%产率)。LCMS $m/z=271.8[\text{M}]^+$; ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ_{ppm} 1.46 (t, $J=7.07\text{Hz}$, 3H), 4.76 (q, $J=7.07\text{Hz}$, 2H), 7.79 (t, $J=7.58\text{Hz}$, 1H), 8.08 (dd, $J=15.66, 1.52\text{Hz}$, 1H), 8.22 (d, $J=8.84\text{Hz}$, 1H), 8.43 (dd, $J=8.34, 1.52\text{Hz}$, 1H), 9.26 (s, 1H)。

[0939] 步骤F:制备((R)-8-((1-乙基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基)磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)((S)-2-羟基-3-(3-(甲基磺酰基)苯氧基)丙基)氨基甲酸叔丁酯

[0940] 向((S)-2-羟基-3-(3-(甲基磺酰基)苯氧基)丙基)((R)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]

癸-3-基)氨基甲酸叔丁酯(15.51g,32.01mmol)在CH₂Cl₂(160mL)中的溶液中加入DIEA(12.94mL,74.18mmol)和1-乙基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-磺酰氯(85.4%纯度,12.07g,37.94mmol)。将反应在室温下搅拌4小时,然后用水淬灭,并用10%的IPA/DCM洗涤。将水层用IPA/DCM(10%)反萃取。将合并的有机层用Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物以得到为白色泡沫的标题化合物(21.2g,82%产率)。LCMS m/z=720.6[M+H]⁺; ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δppm 1.36(s,9H),1.37-1.42(m,3H),1.47-1.57(m,1H),1.58-1.76(m,4H),2.98-3.17(m,3H),3.19(s,3H),3.35(d,J=4.04Hz,1H),3.41(dd,J=14.27,3.92Hz,1H),3.77(t,J=8.21Hz,1H),3.84(d,J=7.07Hz,1H),3.89-4.06(m,4H),4.45(q,J=7.07Hz,3H),5.22(d,J=5.05Hz,1H),7.25(ddd,J=6.82,1.52,1.26Hz,1H),7.39(d,J=2.53Hz,1H),7.44-7.49(m,1H),7.50-7.58(m,2H),7.86(d,J=1.26Hz,2H),8.26(d,J=7.58Hz,1H),8.61(s,1H)。

[0941] 步骤G:制备作为甲基丙烯酸盐的1-乙基-3-((R)-3-((S)-2-羟基-3-(3-(甲基磺酰基)苯氧基)丙基氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基磺酰基)喹啉-4(1H)-酮(化合物310)

[0942] 在装有冷凝器和针头出口隔垫的500mL的圆底烧瓶中制备((R)-8-((1-乙基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基)磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)((S)-2-羟基-3-(3-(甲基磺酰基)苯氧基)丙基)氨基甲酸叔丁酯(17.42g,24.19mmol)在丙酮(78.81mL)中的溶液以得到清澈的淡黄色溶液。将所得的溶液加热到60℃。将甲磺酸(2.02mL,31.45mmol)逐滴加入剧烈搅拌的反应溶液中。搅拌1小时后,形成白色沉淀;将标题化合物的甲磺酸盐晶种(15mg)加入反应混合物中。加入晶种后,在20分钟内形成更多的沉淀。使搅拌棒停止移动。用刮刀破坏沉淀的滤饼并加入更多的丙酮(84mL)。在搅拌下继续加热过夜。第二天关闭加热。将反应混合物在室温下搅拌过夜。第二天,将反应物再加热至60℃并搅拌1小时,然后在仍然热的同时通过真空过滤来收集沉淀物。在室温下用丙酮(3x100mL)洗涤滤饼,并在50℃下在加热的真空烘箱中干燥以得到作为白色固体的瓷砖化合物(15.24g,88%产率)。LCMS m/z=620.4[M+H]⁺; ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δppm 1.38(t,J=7.07Hz,3H),1.51-1.61(m,1H),1.62-1.71(m,1H),1.71-1.82(m,3H),2.20(dd,J=13.26,8.21Hz,1H),2.30(s,3H),2.94-3.05(m,1H),3.06-3.20(m,3H),3.21(s,3H),3.30-3.43(m,1H),3.76-3.85(m,1H),3.90-3.99(m,2H),4.07(d,J=5.05Hz,2H),4.10-4.19(m,1H),4.46(q,J=7.07Hz,2H),5.91(bs,1H),7.30(ddd,J=8.15,2.46,0.76Hz,1H),7.44(t,J=2.27Hz,1H),7.50-7.56(m,2H),7.59(t,J=7.96Hz,1H),7.82-7.91(m,2H),8.25(dd,J=7.83,1.26Hz,1H),8.63(s,1H),8.76(bs,2H)。 ¹³C NMR(400MHz,DMSO-d₆) δppm 14.30,35.68,36.35,42.54,43.10,43.21,43.35,48.09,50.44,58.11,67.65,70.45,71.00,78.90,112.31,117.02,117.43,118.81,120.05,125.12,126.17,127.71,130.58,133.31,138.91,142.03,147.53,158.91,171.53。

[0943] 实例1.34:制备(S)-1-(3-(2-羟乙基磺酰基)苯氧基)-3-((R)-8-(喹啉-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙-2-醇(化合物88)(方法B)

[0944] 步骤A:制备1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基甲酸(R)-叔丁酯

[0945] 在H₂气囊下在室温下向3-((叔丁氧基羰基)氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-羧酸(R)-苄酯(39.8g,101.9mmol)在MeOH(254.8mL)中的溶液中加入钯/C(10.85g,

10.19mmol)。将反应在室温下搅拌过夜。在反应完成后,将混合物通过celite®垫过滤,用MeOH洗涤并浓缩。将残余物用EtOAc/Hex (10%) 研磨以得到作为黄色胶状物的标题化合物(21.02g,80%产率)。LCMS $m/z=257.4[M+H]^+$; ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.37 (s, 9H), 1.41 (t, $J=5.68$ Hz, 2H), 1.52 (dd, $J=6.69, 3.41$ Hz, 3H), 1.96 (dd, $J=12.63, 8.34$ Hz, 1H), 2.52-2.58 (m, 2H), 2.72-2.84 (m, 2H), 3.41 (dd, $J=8.59, 6.57$ Hz, 1H), 3.83 (dd, $J=8.59, 6.82$ Hz, 1H), 3.92-4.08 (m, 1H), 6.99 (bs, 1H)。

[0946] 步骤B: 制备(8-(喹啉-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)氨基甲酸(R)-叔丁酯

[0947] 在0℃下在氮气氛围下向1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基甲酸(R)-叔丁酯(21.02g,82.00mmol)在CH₂Cl₂ (370mL)中的溶液中加入DIEA (14.28mL,82.00mmol),然后通过加料漏斗加入CH₂Cl₂中喹啉-3-磺酰氯(20.54g,90.20mmol)溶液。将反应混合物缓慢升温到室温过夜。反应完成后,将混合物用水洗涤,并且然后用盐水洗涤。将有机层用Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。将残余物用己烷研磨以得到作为浅黄色固体的标题化合物(42.31g,112%产率)。LCMS $m/z=448.4[M+H]^+$; ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.34 (s, 9H), 1.53 (dd, $J=13.01, 6.44$ Hz, 1H), 1.62 (t, $J=4.29$ Hz, 2H), 1.71 (t, $J=4.55$ Hz, 2H), 1.91 (dd, $J=12.88, 8.34$ Hz, 1H), 2.65-2.83 (m, 2H), 3.31-3.39 (m, 2H), 3.72 (dd, $J=8.84, 6.57$ Hz, 1H), 3.87-4.01 (m, 1H), 6.99 (d, $J=5.81$ Hz, 1H), 7.81 (ddd, $J=8.15, 7.01, 1.01$ Hz, 1H), 8.00 (ddd, $J=8.46, 6.95, 1.52$ Hz, 1H), 8.17 (d, $J=8.34$ Hz, 1H), 8.29 (d, $J=7.58$ Hz, 1H), 8.92 (d, $J=1.77$ Hz, 1H), 9.13 (d, $J=2.27$ Hz, 1H)。

[0948] 步骤C: 制备(R)-8-(喹啉-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-胺

[0949] 在0℃下向(8-(喹啉-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)氨基甲酸(R)-叔丁酯(42.52g,95.01mmol)在CH₂Cl₂ (237.5mL)中的溶液中缓慢加入TFA (79mL, 1.032mol)。将反应在室温下搅拌2.5小时。反应完成后,浓缩混合物。将红棕色油状残余物用MTBE研磨以得到作为浅棕色固体的标题化合物(30.34g,92%产率)。LCMS $m/z=348.2[M+H]^+$; ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.45 (dd, $J=13.01, 5.68$ Hz, 1H), 1.53-1.67 (m, 2H), 1.70-1.84 (m, 2H), 1.94 (dd, $J=13.01, 7.71$ Hz, 1H), 2.65-2.80 (m, 2H), 3.16-3.45 (m, 3H), 3.53 (dq, $J=7.71, 5.68$ Hz, 1H), 3.69 (dd, $J=9.09, 6.06$ Hz, 1H), 7.81 (td, $J=7.58, 1.01$ Hz, 1H), 8.00 (td, $J=8.46, 6.95, 1.52$ Hz, 1H), 8.18 (d, $J=8.59$ Hz, 1H), 8.28 (d, $J=1.01$ Hz, 1H), 8.93 (d, $J=2.02$ Hz, 1H), 9.13 (d, $J=2.27$ Hz, 1H)。

[0950] 步骤D: 制备(S)-1-(3-(2-羟乙基磺酰基)苯氧基)-3-((R)-8-(喹啉-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙-2-醇(化合物88)(方法BD)

[0951] 在70℃下将(S)-2-((3-(环氧乙烷-2-基甲氧基)苯基)磺酰基)乙醇(15.23g, 38.91mmol)和(R)-8-(喹啉-3-基磺酰基)-1-氧杂的溶液将-8-氮杂螺[4.5]癸-3-胺(27.04g,77.82mmol)在EtOH (160mL)中的溶液加热24小时。反应完成后,浓缩混合物。将残余物通过备型HPLC纯化。合并级分并用饱和NaHCO₃水溶液中和。蒸发挥发物,并且然后用IPA/CH₂Cl₂ (10%) 萃取水层。将有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩以得到作为白色固体的标题化合物(9.70g,41%产率)。LCMS $m/z=606.4[M+H]^+$; ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.46 (dd, $J=12.63, 5.31$ Hz, 1H), 1.60 (t, $J=5.68$ Hz, 2H), 1.65-1.81 (m, 2H), 1.88 (dd, $J=12.25, 7.20$ Hz, 1H), 2.53-2.61 (m, 2H), 2.68-2.79 (m, 2H), 3.32-3.40 (m, 3H), 3.44 (t, $J=$

6.44Hz, 2H), 3.62-3.73 (m, 3H), 3.78-3.86 (m, 1H), 3.89-3.95 (m, 1H), 3.98-4.04 (m, 1H), 4.86 (t, J=5.56Hz, 1H), 5.02 (bs, 1H), 7.25 (ddd, J=8.21, 2.53, 0.88Hz, 1H), 7.36 (t, J=2.53Hz, 1H), 7.43 (dd, J=8.34, 1.77Hz, 1H), 7.52 (t, J=7.96Hz, 1H), 7.81 (ddd, J=8.15, 7.01, 1.01Hz, 1H), 8.00 (ddd, J=8.46, 6.95, 1.52Hz, 1H), 8.18 (d, J=8.34Hz, 1H), 8.29 (dd, J=8.46, 0.88Hz, 1H), 8.92 (d, J=1.77Hz, 1H), 9.13 (d, J=2.27Hz, 1H).

[0952] 实例1.35:制备 (2S)-1-(4-(甲基磺酰基)苯氧基)-3-(8-(萘-2-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙-2-醇(化合物334)(方法C)

[0953] 步骤A:制备 (8-(萘-2-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)氨基甲酸叔丁酯

[0954] 将3-((叔丁氧羰基)氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-羧酸苄酯(4.1g, 10.50mmol)溶解在MeOH(15mL)中。施加钯/C(0.11g, 1.05mmol)和氢气(气体)的双球囊。将反应在室温下剧烈搅拌2小时。此后,反应完成。将反应物通过celite塞过滤。完全除去溶剂。将得粘性油状物重新溶解在CH₂Cl₂(30mL)中。加入DIEA(2.74mL, 15.75mmol),然后加入萘-2-磺酰氯(2.62g, 11.55mmol)(轻微放热反应,并进行鼓泡)。将反应在室温下搅拌半小时。此后,反应完成。除去溶剂,并通过硅胶柱色谱法纯化残余物以得到作为白色固体的标题化合物(4.5g, 95.0%产率)。LCMS m/z=447.6[M+H]⁺. ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δppm 1.34(s, 9H), 1.48-1.56(m, 1H), 1.56-1.63(m, 2H), 1.64-1.74(m, 2H), 1.85-1.94(m, 1H), 2.59-2.72(m, 2H), 3.25-3.33(m, 3H), 3.67-3.75(m, 1H), 3.88-3.99(m, 1H), 6.97(d, J=8.7Hz, 1H), 7.67-7.79(m, 3H), 8.08(d, J=8.0Hz, 1H), 8.17(d, J=8.7Hz, 1H), 8.21(d, J=8.0Hz, 1H), 8.42(d, J=1.4Hz, 1H).

[0955] 步骤B:制备 (8-(萘-2-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)((S)-恶烷-2-基甲基)氨基甲酸叔丁酯

[0956] 将(8-(萘-2-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)氨基甲酸叔丁酯(2.0g, 4.48mmol)溶于DMF(6mL;溶液保持轻微混浊)。在室温下加入氢化钠(0.32g, 13.44mmol)(观察到鼓泡)。将反应在室温下搅拌半小时。然后,将(S)-2-(氯甲基)环氧乙烷(2.07g, 22.39mmol)加入到搅拌的溶液中。在室温下搅拌反应持续一小时。此后,通过TLC分析,反应完成约50%。将反应在油浴中温热到40℃,并在此温度下搅拌2小时。此后,原料被消耗。冷却反应物并用EtOAc(20mL)稀释。将反应物倒入具有H₂O(30mL)的分液漏斗中,并用EtOAc萃取。将合并的有机层干燥,浓缩并将残余物通过硅胶柱色谱纯化以得到作为白色泡沫状固体的标题化合物(1.47g, 2.63mmol, 58.8%产率)。LCMS m/z=503.6[M+H]⁺; ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δppm 1.37(s, 9H), 1.50-1.81(m, 5H), 1.88-1.99(m, 1H), 2.41-2.48(m, 1H), 2.57-2.75(m, 3H), 2.92-3.00(m, 1H), 3.23-3.43(m, 3H), 3.43-3.50(m, 1H), 3.52-3.59(m, 1H), 3.63-3.73(m, 1H), 4.35-4.51(m, 1H), 7.66-7.79(m, 3H), 8.09(d, J=7.9Hz, 1H), 8.17(d, J=8.8Hz, 1H), 8.21(d, J=8.0Hz, 1H), 8.43(s, 1H).

[0957] 步骤C:制备 (2S)-1-(4-(甲基磺酰基)苯氧基)-3-(8-(萘-2-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙-2-醇(化合物334)

[0958] 将(8-(萘-2-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)((S)-恶烷-2-基甲基)氨基甲酸叔丁酯(10mg, 19.90μmol)、4-(甲基磺酰基)苯酚(4.11mg, 23.87μmol)和碳酸钾(8.25mg, 59.69μmol)溶解/悬浮在DMF(0.2mL)中。将反应加热到100℃过夜。将混合物通过

celite®塞过滤。浓缩滤液,通过制备型LC/MS纯化以得到((S)-2-羟基-3-(4-(甲基磺酰基)苯氧基)丙基)(8-(萘-2-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)氨基甲酸叔丁酯。冻干后,将此物质溶于ACN(1.5mL)中。加入二恶烷(100 μ L,0.400mmol)中4N HCl,并允许反应静置直至Boc-基团完全裂解。完全除去溶剂,并将所得材料溶于ACN(0.2mL)和H₂O(0.5mL)中,冷冻并再次冻干以得到标题化合物的HCl盐。由于在冻干步骤后在LC/MS中观察到存在杂质,因此通过制备型LC/MS再次纯化材料以得到作为白色固体(TFA盐)的标题化合物(3.3mg,23.8%产率)。LCMS $m/z=575.4[M+H]^+$ 。

[0959] 实例1.36:制备(2S)-1-(3-(乙基磺酰基)苯氧基)-3-(8-(萘-2-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙-2-醇(化合物15)

[0960] 步骤A:制备(8-(萘-2-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)((S)-恶烷-2-基甲基)氨基甲酸叔丁酯

[0961] 在N₂下将(8-(萘-2-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)氨基甲酸叔丁酯(1.5g,3.36mmol)溶于无水DMF(12mL)中以得出清澈的无色溶液。加入氢化钠(0.61g,15.12mmol)。将浅灰色悬浮液在室温下搅拌30分钟,然后加入(S)-2-(氯甲基)环氧乙烷(1.32mL,16.80mmol)。将反应在室温下在N₂下搅拌2小时。用水淬灭反应,然后倒入饱和NaHCO₃水溶液(25mL)中。将所得混合物用EtOAc进行萃取(3x)。将合并的有机层用水和盐水洗涤,经MgSO₄干燥,过滤并浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物以得到标题化合物(323mg,22%产率)。LCMS $m/z=503.4[M+H]^+$; ¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ ppm 1.44(s,9H),1.56-1.69(m,1H),1.69-1.88(m,4H),1.97-2.05(m,1H),2.50(dt,J=4.80,2.40Hz,1H),2.72-2.77(m,1H),2.77-2.88(m,2H),2.98-3.07(m,1H),3.32-3.38(m,2H),3.38-3.50(m,2H),3.56(dd,J=14.78,1.89Hz,1H),3.70-3.81(m,1H),4.49(bs,1H),7.63-7.73(m,2H),7.77(dd,J=8.59,1.77Hz,1H),8.01(d,J=7.83Hz,1H),8.08(d,J=8.34Hz,2H),8.37(d,J=1.26Hz,1H)。

[0962] 步骤B:制备(2S)-1-(3-(乙基磺酰基)苯氧基)-3-(8-(萘-2-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙-2-醇(化合物15)

[0963] 将(8-(萘-2-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)((S)-环氧乙烷-2-基甲基)氨基甲酸叔丁酯(15mg,29.84 μ mol)在DMF(0.2mL)中的溶液加入到含3-(乙基磺酰基)苯酚(10.28mg,59.69 μ mol)和K₂CO₃(12.37mg,89.53 μ mol)的5mL闪烁小瓶中。将反应在70℃下加热过夜。反应完成后,将混合物通过**celite®**垫过滤,然后浓缩。通过质谱定向制备型HPLC纯化残余物以得到((S)-2-羟基-3-(3-(乙基磺酰基)苯氧基)丙基)(8-(萘-2-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)氨基甲酸叔丁酯。LCMS $m/z=689.4[M+H]^+$ 。

[0964] 向((S)-2-羟基-3-(3-(乙基磺酰基)苯氧基)丙基)(8-(萘-2-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)氨基甲酸叔丁酯在ACN(2mL)中的溶液中加入4N HCl(二恶烷中,75 μ L,0.30mmol)。将反应在室温下轻轻摇动2小时并浓缩。通过质谱定向制备型HPLC纯化残余物以得到作为灰白色固体的标题化合物(8.1mg,39%产率)。LCMS $m/z=589.4[M+H]^+$; ¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ ppm 1.20(t,J=8.00Hz,3H),1.67(dd,J=10.86,4.29Hz,1H),1.75-1.96(m,4H),2.28(ddd,J=13.58,8.02,2.40Hz,1H),2.73-2.90(m,2H),3.06-3.29(m,4H),3.49(t,J=12.63Hz,2H),3.79-3.88(m,1H),3.92-4.03(m,2H),4.04-4.13(m,2H),4.18-

4.27 (m, 1H), 7.29 (ddd, $J=8.08, 2.53, 1.26\text{Hz}$, 1H), 7.44 (t, $J=4.00\text{Hz}$, 1H), 7.48-7.52 (m, 1H), 7.55 (t, $J=8.00\text{Hz}$, 1H), 7.68 (qd, $J=8.25, 8.08\text{Hz}$, 2H), 7.77 (dd, $J=8.72, 1.89\text{Hz}$, 1H), 8.01 (d, $J=7.83\text{Hz}$, 1H), 8.08 (d, $J=8.84\text{Hz}$, 2H), 8.38 (d, $J=1.52\text{Hz}$, 1H).

[0965] 实例1.37:制备(2S)-1-(3-(甲基磺酰基)苯氧基)-3-(8-(萘-2-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙-2-醇(化合物1)(方法D)

[0966] 将使用与实例1.2步骤A和步骤B中描述的方法类似的方法由3-((叔丁氧基羰基)氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-羧酸苄酯制备的(S)-2-((3-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)环氧乙烷(20mg, 87.62 μmol)和8-(萘-2-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-胺(33.39mg, 96.38 μmol)溶解在EtOH(2.5mL)中。将反应在60℃下加热过夜。在反应完成并冷却到室温后,将其浓缩并通过质谱定向制备型HPLC纯化以得到标题化合物(7mg, 12%产率)。LCMS $m/z=575.4[M+H]^+$; ^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ_{ppm} 1.31-1.38 (m, 1H), 1.61-1.72 (m, 1H), 1.77-1.96 (m, 4H), 2.29 (dd, $J=13.77, 8.21\text{Hz}$, 1H), 2.74-2.91 (m, 2H), 3.10 (s, 3H), 3.44-3.55 (m, 4H), 3.79-3.87 (m, 1H), 3.93-4.03 (m, 2H), 4.09 (d, $J=4.80\text{Hz}$, 2H), 4.20-4.29 (m, 1H), 7.26-7.33 (m, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.55 (d, $J=5.05\text{Hz}$, 2H), 7.62-7.74 (m, 2H), 7.77 (d, $J=8.59\text{Hz}$, 1H), 8.01 (d, $J=8.08\text{Hz}$, 1H), 8.09 (d, $J=8.59\text{Hz}$, 2H), 8.38 (s, 1H).

[0967] 实例1.38:制备(S)-1-(3-(环丙基磺酰基)苯氧基)-3-((R)-8-(1-甲基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]恶嗪-7-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙-2-醇(化合物154)(方法E)

[0968] 步骤A:制备3-((叔丁氧基羰基)((S)-3-(3-(环丙基磺酰基)苯氧基)-2-羟基丙基)氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-羧酸(R)-苄酯

[0969] 将(S)-2-((3-(环丙基磺酰基)苯氧基)甲基)环氧乙烷(7.63g, 30.00mmol)和3-氨基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-苄基-的溶液将8-羧酸(R)-苄酯(17.42g, 60.01mmol)在EtOH(150mL)中的溶液在70℃下加热过夜。反应完成后,浓缩混合物。通过硅胶柱色谱法纯化残余物以得到3-((S)-3-(3-(环丙基磺酰基)苯氧基)-2-羟基丙基)氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-羧酸(R)-苄酯(6.34g, 61%产率)。LCMS $m/z=545.6[M+H]^+$; ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ_{ppm} 1.00-1.09 (m, 2H), 1.32-1.39 (m, 2H), 1.46-1.58 (m, 1H), 1.60-1.74 (m, 2H), 1.79 (dd, $J=13.14, 5.81\text{Hz}$, 2H), 2.10-2.17 (m, 1H), 2.48 (tt, $J=7.96, 4.93\text{Hz}$, 1H), 2.92-3.09 (m, 2H), 3.35 (q, $J=10.78\text{Hz}$, 2H), 3.61-3.70 (m, 1H), 3.70-3.81 (m, 2H), 3.84-3.92 (m, 1H), 4.01-4.14 (m, 3H), 4.21-4.31 (m, 1H), 5.13 (s, 2H), 7.17 (ddd, $J=7.89, 2.46, 1.26\text{Hz}$, 1H), 7.28-7.39 (m, 5H), 7.40-7.55 (m, 3H).

[0970] 向3-((S)-苄基-3-(3-(环丙基磺酰基)苯氧基)-2-羟基丙基)氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-羧酸(R)-苄酯(6.34g, 11.63mmol)在 CH_2Cl_2 (150.0mL)中的溶液中加入DIEA(3.7mL, 21.2mmol)和(BOC) $_2$ O(4.4g, 20.2mmol)。将反应在室温下搅拌过夜。反应完成后,浓缩混合物。通过硅胶柱色谱法纯化残余物以得到标题化合物(5.81g)。LCMS $m/z=645.4[M+H]^+$; ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ_{ppm} 1.00-1.08 (m, 2H), 1.31-1.39 (m, 2H), 1.50 (s, 10H), 1.63-1.76 (m, 3H), 1.82 (dd, $J=13.01, 8.21\text{Hz}$, 1H), 2.09 (dd, $J=12.88, 8.59\text{Hz}$, 1H), 2.41-2.52 (m, 1H), 3.27-3.54 (m, 4H), 3.66-3.79 (m, 2H), 3.80-3.90 (m, 1H), 3.92-4.07 (m, 3H), 4.11-4.20 (m, 1H), 4.57-4.69 (m, 1H), 5.14 (s, 2H), 7.16 (ddd, $J=8.02, 2.59, 1.26\text{Hz}$, 1H), 7.29-

7.40 (m, 5H), 7.42 (t, $J=2.27\text{Hz}$, 1H), 7.45-7.54 (m, 2H).

[0971] 步骤B: 制备((S)-3-(3-(环丙基磺酰基)苯氧基)-2-羟丙基)((R)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)氨基甲酸叔丁酯

[0972] 在氮气下向3-((叔丁氧基羰基)((S)-3-(3-(环丙基磺酰基)苯氧基)-2-羟丙基)氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-羧酸(R)-苄酯(5.80g, 9.00mmol)在MeOH(45mL)中的溶液中加入钯/C(0.96g, 0.90mmol)。将反应在室温下在 H_2 球囊下搅拌过夜。反应完成后, 将混合物通过 celite® 垫过滤, 并用MeOH洗涤。浓缩滤液以得到作为白色泡沫的标题化合物(4.6g, 100%产率)。LCMS $m/z=511.6[M+H]^+$; ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ_{ppm} 1.00-1.09 (m, 2H), 1.32-1.38 (m, 2H), 1.50 (s, 9H), 1.56-1.80 (m, 6H), 2.13 (dd, $J=12.88, 8.84\text{Hz}$, 1H), 2.46 (tt, $J=7.96, 4.80\text{Hz}$, 1H), 2.71-2.81 (m, 2H), 2.93-3.07 (m, 2H), 3.38-3.56 (m, 2H), 3.76-3.87 (m, 1H), 3.93-4.07 (m, 3H), 4.12-4.20 (m, 1H), 4.59-4.71 (m, 1H), 7.16 (ddd, $J=7.83, 2.53, 1.52\text{Hz}$, 1H), 7.42 (t, $J=1.52\text{Hz}$, 1H), 7.45-7.55 (m, 2H).

[0973] 步骤C: 制备((S)-3-(3-(环丙基磺酰基)苯氧基)-2-羟丙基)((R)-8-((1-甲基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]恶嗪-7-基)磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)氨基甲酸叔丁酯

[0974] 向((S)-3-(3-(环丙基磺酰基)苯氧基)-2-羟丙基)((R)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)氨基甲酸叔丁酯(1.96g, 3.84mmol)在 CH_2Cl_2 (19.18mL)中的溶液中加入DIEA(0.80mL, 4.60mmol)和1-甲基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]恶嗪-7-磺酰氯(1.10g, 4.41mmol)。将反应在室温下搅拌过夜。反应完成后, 浓缩混合物。然后通过硅胶柱色谱法纯化残余物以得到标题化合物(2.5g, 90%产率)。LCMS $m/z=723.6[M+H]^+$ 。

[0975] 步骤D: 制备(S)-1-(3-(环丙基磺酰基)苯氧基)-3-((R)-8-((1-甲基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]恶嗪-7-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙-2-醇(化合物154)

[0976] 向((S)-3-(3-(环丙基磺酰基)苯氧基)-2-羟丙基)((R)-8-((1-甲基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]恶嗪-7-基)磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)氨基甲酸叔丁酯(2.5g, 3.46mmol)在DCM(19mL)中的溶液中加入TFA(7mL, 91.41mmol)。将反应在室温下搅拌1小时。将混合物浓缩。将残余物用水稀释。将混合物用饱和 NaHCO_3 水溶液中和, 然后用IPA/DCM(10%)萃取。将有机层用水和盐水洗涤, 然后经 Na_2SO_4 干燥, 并过滤。浓缩滤液以得到作为泡沫的标题化合物(2.1g, 88%产率)。LCMS $m/z=623.4[M+H]^+$; ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ_{ppm} 1.00-1.07 (m, 2H), 1.09-1.13 (m, 2H), 1.47 (dd, $J=12.76, 5.43\text{Hz}$, 1H), 1.56-1.61 (m, 2H), 1.67 (dd, $J=10.61, 4.29\text{Hz}$, 1H), 1.72-1.80 (m, 1H), 1.89 (dd, $J=12.76, 7.45\text{Hz}$, 1H), 2.53-2.68 (m, 4H), 2.87 (dd, $J=12.63, 3.03\text{Hz}$, 1H), 2.91 (s, 3H), 3.23 (dd, $J=10.74, 5.94\text{Hz}$, 2H), 3.33-3.43 (m, 4H), 3.75 (dd, $J=8.59, 5.81\text{Hz}$, 1H), 3.80-3.88 (m, 1H), 3.91-3.98 (m, 1H), 4.02-4.07 (m, 1H), 4.45 (t, $J=4.8\text{Hz}$, 2H), 4.96-5.06 (m, 1H), 7.02 (d, $J=2.27\text{Hz}$, 1H), 7.28 (dd, $J=7.83, 2.02\text{Hz}$, 1H), 7.35 (t, $J=1.77\text{Hz}$, 1H), 7.43 (d, $J=8.34\text{Hz}$, 1H), 7.55 (t, $J=7.96\text{Hz}$, 1H), 7.71 (d, $J=2.02\text{Hz}$, 1H). ^{13}C NMR(400MHz, CD_3OD) δ_{ppm} 6.51, 25.39, 33.55, 35.28, 36.97, 38.42, 41.06, 44.42, 44.81, 48.12, 50.51, 59.71, 66.69, 67.80, 68.45, 71.71, 80.99, 114.62, 117.44, 121.12, 121.26, 129.23, 131.54, 132.03, 135.13, 143.44, 154.96, 160.46.

[0977] 实例1.39:制备3-((R)-3-((S)-3-(3-(环丙基磺酰基)苯氧基)-2-羟基丙基氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基磺酰基)-1-乙基喹啉-4(1H)-酮(化合物297)

[0978] 步骤A:制备((S)-3-(3-(环丙基磺酰基)苯氧基)-2-羟丙基)((R)-8-((1-乙基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基)磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)氨基甲酸叔丁酯

[0979] 向((S)-3-(3-(环丙基磺酰基)苯氧基)-2-羟丙基)((R)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)氨基甲酸叔丁酯(294mg, 0.58mmol)在CH₂Cl₂(5mL)中的溶液中加入DIEA(0.22mL, 1.26mmol), 然后加入1-乙基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-磺酰氯(0.27g, 0.98mmol)。将反应在室温下搅拌过夜。将混合物浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物以得到标题化合物。LCMS m/z=746.4[M+H]⁺。

[0980] 步骤B:制备3-((R)-3-((S)-3-(3-(环丙基磺酰基)苯氧基)-2-羟基丙基氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基磺酰基)-1-乙基喹啉-4(1H)-酮(化合物297)

[0981] 将((S)-3-(3-(环丙基磺酰基)苯氧基)-2-羟丙基)((R)-8-((1-乙基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基)磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)氨基甲酸叔丁酯(来自前一步骤)在室温下在TFA/DCM(14%, 5mL)中搅拌过夜。浓缩混合物, 并通过制备型HPLC纯化残余物。将合并的级分用NaHCO₃水溶液中和, 然后在压力下除去MeCN。用IPA/DCM(10%, 2x150mL)萃取水层。将合并的有机层用盐水洗涤, 然后用Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩。将残余物溶于ACN(14mL)中, 然后加入HCl(二恶烷中4N, 2.3当量)。将溶液在室温下搅拌1小时, 然后加入水(21mL)。然后将混合物冻干以得到标题化合物(356mg, 86%产率)。LCMS m/z=646.4[M+H]⁺; ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δppm 1.00-1.08(m, 2H), 1.08-1.15(m, 2H), 1.38(t, J=7.07Hz, 3H), 1.51-1.60(m, 1H), 1.62-1.70(m, 1H), 1.72-1.84(m, 3H), 2.20(dd, J=13.39, 8.08Hz, 1H), 2.87(tt, J=7.80, 4.83Hz, 1H), 2.93-3.04(m, 1H), 3.05-3.22(m, 3H), 3.29-3.42(m, 2H), 3.78-3.87(m, 1H), 3.87-3.99(m, 2H), 4.07(d, J=5.05Hz, 2H), 4.14-4.23(m, 1H), 4.46(q, J=7.07Hz, 2H), 7.31(dd, J=8.08, 1.77Hz, 1H), 7.38(t, J=1.77Hz, 1H), 7.48(d, J=7.83Hz, 1H), 7.53(ddd, J=7.96, 6.32, 1.64Hz, 1H), 7.58(t, J=7.96Hz, 1H), 7.82-7.92(m, 2H), 8.24(d, J=1.26Hz, 1H), 8.63(s, 1H), 8.96(bs, 1H), 9.09(bs, 1H)。

[0982] 实例1.40:制备2-((S)-2-羟基-3-((R)-8-(喹啉-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)苯磺酰基)乙酰胺(化合物123)(方法E2)

[0983] 步骤A:制备3-(((S)-3-(3-((2-氨基-2-氧代乙基)磺酰基)苯氧基)-2-羟基丙基)氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-羧酸(R)-苄酯

[0984] 将(S)-2-((3-(环氧乙烷-2-基甲氧基)苯基)磺酰基)乙酰胺(14.75g, 54.38mmol)和3-氨基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-羧酸(R)-苄酯(62.5g, 98.8mmol)在EtOH(550mL)中的溶液在70℃下加热40小时。在反应完成并冷却到室温后, 浓缩混合物。将残余物不经纯化用于下一步骤。LCMS m/z=562.4[M+H]⁺。

[0985] 步骤B:制备3-(((S)-3-(3-((2-氨基-2-氧代乙基)磺酰基)苯氧基)-2-羟基丙基)(叔丁氧基羰基)氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-羧酸(R)-苄酯

[0986] 将来自前一步骤的3-(((S)-3-(3-((2-氨基-2-氧代乙基)磺酰基)苯氧基)-2-羟基丙基)氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-羧酸(R)-苄酯溶解在CH₂Cl₂(550mL)中, 然后冷却到0℃。加入DIEA(37.89mL, 217.5mmol)和(BOC)₂O(71.21g, 326.3mmol)。将反应在室温下搅拌。将混合物浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物以得到为黄色泡沫的标题化合物

(22.1g, 61% 产率)。LCMS $m/z=662.6[M+H]^+$; ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.50 (s, 10H), 1.64-1.85 (m, 4H), 2.09 (dd, $J=13.14, 8.84$ Hz, 1H), 3.29-3.55 (m, 4H), 3.68-3.87 (m, 3H), 3.92-4.01 (m, 4H), 4.02-4.08 (m, 1H), 4.11-4.19 (m, 1H), 4.61-4.71 (m, 1H), 5.13 (s, 2H), 5.58-5.93 (m, 1H), 6.62-6.73 (m, 1H), 7.21 (ddd, $J=7.83, 2.53, 1.52$ Hz, 1H), 7.30-7.39 (m, 5H), 7.43 (t, $J=1.77$ Hz, 1H), 7.48-7.58 (m, 2H)。

[0987] 步骤C: 制备((S)-3-(3-(2-氨基-2-氧代乙基)磺酰基)苯氧基)-2-羟基丙基((R)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)氨基甲酸叔丁酯

[0988] 向3-(((S)-3-(3-(2-氨基-2-氧代乙基)磺酰基)苯氧基)-2-羟基丙基)(叔丁氧基羰基)氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-羧酸(R)-苄酯(22.1g, 32.40mmol)在MeOH(324mL)中的溶液中加入钨/C(3.45g, 3.24mmol)。将反应在 H_2 球囊下搅拌过夜。使混合物通过celite®垫并用MeOH洗涤。浓缩滤液以得到作为白色泡沫的标题化合物(17.6g, 103% 产率), 将其不经纯化用于下一步骤。LCMS $m/z=528.6[M+H]^+$; ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.50 (s, 9H), 1.54-1.69 (m, 2H), 1.71-1.83 (m, 3H), 2.10 (dd, $J=13.01, 8.97$ Hz, 1H), 2.72-2.88 (m, 2H), 3.00 (dddd, $J=17.27, 8.56, 8.40, 4.17$ Hz, 2H), 3.38-3.56 (m, 2H), 3.66-3.85 (m, 1H), 3.92-4.09 (m, 5H), 4.10-4.18 (m, 1H), 4.58-4.73 (m, 1H), 6.19-6.51 (m, 1H), 6.75 (bs, 1H), 7.22 (dd, $J=7.58, 2.53$ Hz, 1H), 7.44 (t, $J=1.77$ Hz, 1H), 7.48-7.58 (m, 2H)。

[0989] 步骤D: 制备((S)-3-(3-(2-氨基-2-氧代乙基)磺酰基)苯氧基)-2-羟基丙基((R)-8-(喹啉-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)氨基甲酸叔丁酯

[0990] 在氮气下在室温下向((S)-3-(3-(2-氨基-2-氧代乙基)磺酰基)苯氧基)-2-羟基丙基((R)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)氨基甲酸叔丁酯(15.93g, 30.20mmol)在 CH_2Cl_2 (151mL)中的溶液中分批加入DIEA(7.89mL, 45.29mmol)和喹啉-3-磺酰氯(8.25g, 36.23mmol)。将反应搅拌1小时。将混合物浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物以得到为浅黄色泡沫的标题化合物(18.89g, 87% 产率)。LCMS $m/z=719.4[M+H]^+$; ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.47 (s, 9H), 1.56-1.73 (m, 1H), 1.75-1.84 (m, 2H), 1.85-1.94 (m, 2H), 2.05 (dd, $J=13.14, 8.84$ Hz, 1H), 2.75-2.90 (m, 2H), 3.30-3.42 (m, 1H), 3.42-3.49 (m, 1H), 3.56-3.76 (m, 3H), 3.77-3.84 (m, 1H), 3.88-3.96 (m, 1H), 3.97-4.04 (m, 3H), 4.07-4.15 (m, 1H), 4.58 (quin, $J=7.52$ Hz, 1H), 5.81 (bs, 1H), 6.75 (bs, 1H), 7.18 (ddd, $J=7.83, 2.65, 1.39$ Hz, 1H), 7.39 (t, $J=2.27$ Hz, 1H), 7.47-7.57 (m, 2H), 7.71 (ddd, $J=8.15, 7.01, 1.26$ Hz, 1H), 7.91 (ddd, $J=8.53, 7.01, 1.39$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J=8.34$ Hz, 1H), 8.22 (d, $J=8.34$ Hz, 1H), 8.65 (d, $J=1.77$ Hz, 1H), 9.20 (d, $J=2.27$ Hz, 1H)。

[0991] 步骤E: 制备2-(3-((S)-2-羟基-3-((R)-8-(喹啉-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙氧基)苯磺酰基)乙酰胺(化合物123)

[0992] 将来自前一步骤的((S)-3-(3-(2-氨基-2-氧代乙基)磺酰基)苯氧基)-2-羟基丙基((R)-8-(喹啉-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)氨基甲酸叔丁酯(18.89g, 26.28mmol)溶解在二恶烷(100mL)中以在0°C下得到澄清的黄色溶液。在剧烈搅拌下缓慢加入4N HCl(在二恶烷中, 35mL, 140mmol)。形成黄色块状物; 将反应烧瓶从冰浴中取出; 然后进行超声处理以破碎块状物, 然后在室温下继续搅拌。形成白色固体并收集以得到标题化合物(16.18g, 87% 产率)。LCMS $m/z=619.4[M+H]^+$; ^1H NMR (400MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 1.57-1.74 (m, 2H), 1.74-1.86 (m, 3H), 2.16 (dd, $J=13.39, 8.08$ Hz, 1H), 2.68-2.82 (m,

2H), 2.90-3.01 (m, 1H), 3.04-3.15 (m, 1H), 3.3-3.45 (m, 2H), 3.72-3.80 (m, 1H), 3.82-3.93 (m, 2H), 4.04 (d, J=4.80Hz, 2H), 4.14-4.22 (m, 1H), 4.25 (s, 2H), 4.71 (bs, 2H), 7.26-7.33 (m, 2H), 7.39 (t, J=1.77Hz, 1H), 7.46 (d, J=8.08Hz, 1H), 7.55 (t, J=7.96Hz, 1H), 7.60 (bs, 1H), 7.81 (td, J=7.58, 1.01Hz, 1H), 8.01 (ddd, J=8.46, 6.95, 1.52Hz, 1H), 8.18 (d, J=8.59Hz, 1H), 8.29 (d, J=7.58Hz, 1H), 8.94 (d, J=1.77Hz, 1H), 9.00 (bs, 1H), 9.11-9.21 (m, 2H). ^{13}C NMR (400MHz, CD_3OD) δ_{ppm} 35.09, 37.00, 41.12, 44.33, 44.76, 50.34, 59.77, 62.50, 66.61, 68.35, 71.57, 80.99, 115.36, 122.02, 122.29, 128.33, 129.58, 130.06, 130.84, 131.61, 131.82, 134.46, 139.42, 141.86, 148.02, 149.86, 160.26, 166.00.

[0993] 实例1.41:制备(S)-1-((S)-8-(4'-(氨基甲基)-4-乙氧基联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-3-(3-(1-(羟甲基)环丙基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇(化合物163)(方法F)

[0994] 步骤A:制备3-(((S)-2-羟基-3-(3-((1-(羟甲基)环丙基)磺酰基)苯氧基)丙基)氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-羧酸(S)-苄酯

[0995] 将(S)-1-((3-(环氧乙烷-2-基甲氧基)苯基)磺酰基)环丙基)甲醇(380mg, 1.34mmol)和3-氨基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-羧酸(S)-苄酯(0.70g, 2.41mmol)溶于EtOH(10mL)中。将反应在80℃下加热过夜。在冷却到室温后,浓缩混合物以得到标题化合物,将其不经进一步纯化直接用于下一步骤。LCMS $m/z=575.6[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0996] 步骤B:制备3-((叔丁氧基羰基)((S)-2-羟基-3-(3-((1-(羟甲基)环丙基)磺酰基)苯氧基)丙基)氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-羧酸(S)-苄酯

[0997] 在室温下向3-(((S)-2-羟基-3-(3-((1-(羟甲基)环丙基)磺酰基)苯氧基)丙基)氨基)-1-氧杂-8-[4.5]癸烷-8-羧酸(S)-苄酯在 CH_2Cl_2 (20mL)中的溶液中加入DIEA(1.397mL, 8.019mmol)和 $(\text{BOC})_2\text{O}$ (1.167g, 5.346mmol)。在通过TLC监测到的反应完成后,将反应用水淬灭。用 CH_2Cl_2 (3x)萃取水层。合并有机层并用盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物以得到标题化合物(720mg, 72.1%产率)。LCMS $m/z=675.2[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ_{ppm} 1.04-1.08 (m, 2H), 1.44-1.47 (m, 1H), 1.49 (s, 9H), 1.61-1.64 (m, 2H), 1.65-1.73 (m, 4H), 1.77-1.84 (m, 1H), 2.08 (dd, J=8.85, 12.87Hz, 1H), 3.30-3.40 (m, 2H), 3.44-3.51 (t, J=4.20Hz, 1H), 3.66 (s, 2H), 3.68-3.75 (m, 2H), 3.81 (dd, J=5.63, 9.65Hz, 1H), 3.91-4.06 (m, 3H), 4.09-4.15 (m, 1H), 4.62 (t, J=6.98Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 7.18-7.21 (m, 1H), 7.28-7.36 (m, 5H), 7.41-7.42 (m, 1H), 7.46-7.52 (m, 2H)。

[0998] 步骤C:制备((S)-2-羟基-3-(3-((1-(羟甲基)环丙基)磺酰基)苯氧基)丙基)((S)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)氨基甲酸叔丁酯

[0999] 将钯/C(0.142g, 1.336mmol)加入带有隔膜的50mL的圆底烧瓶中,并将容器抽真空并用氩气回填。向其中加入MeOH(20mL),然后将3-((叔丁氧基羰基)((S)-2-羟基-3-(3-((1-(羟甲基)环丙基)磺酰基)苯氧基)丙基)氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-羧酸(S)-苄酯(720mg, 0.963mmol)加入MeOH(5mL)中。将反应在室温下搅拌2分钟,用氢气冲洗并在室温下在氢气球囊下搅拌5小时。将混合物通过celite垫过滤并用MeOH洗涤。浓缩滤液以得到作为白色固体的标题化合物(620mg, 85.1%产率),将其不经进一步纯化用于下一步骤。LCMS $m/z=541.4[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ_{ppm} 1.07-1.11 (m, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.47-1.52 (m, 2H), 1.53-1.64 (m, 1H), 1.65-1.75 (m, 1H), 1.75-1.85 (m, 2H), 2.06-2.15 (m,

2H), 2.80-2.91 (m, 2H), 2.95-3.08 (m, 2H), 3.25-3.36 (m, 1H), 3.57 (dd, $J=5.22, 15.09\text{Hz}$, 1H), 3.73 (s, 2H), 3.83 (dd, $J=7.55, 9.29\text{Hz}$, 1H), 3.94-4.05 (m, 2H), 4.05-4.11 (m, 1H), 4.14-4.20 (m, 1H), 4.52 (quin, $J=7.58\text{Hz}$, 1H), 7.29 (ddd, $J=7.89, 2.59, 1.39\text{Hz}$, 1H), 7.45-7.56 (m, 3H)。

[1000] 步骤D: 制备((S)-8-((5-溴-2-乙氧基苯基)磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)((S)-2-羟基-3-(3-((1-(羟甲基)环丙基)磺酰基)苯氧基)丙基)氨基甲酸叔丁酯

[1001] 向((S)-2-羟基-3-(3-((1-(羟甲基)环丙基)磺酰基)苯氧基)丙基)((S)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)氨基甲酸叔丁酯(380mg, 0.703mmol)在 CH_2Cl_2 (3.0mL)中的溶液中加入DIEA (0.122mL, 0.703mmol), 然后在0℃下加入5-溴-2-乙氧基苯-1-磺酰氯(0.211g, 0.703mmol)。将反应在室温下搅拌过夜。浓缩混合物, 并通过硅胶柱色谱法纯化残余物以得到作为白色固体的标题化合物(0.521g, 86%产率)。LCMS $m/z=803.4[M+H]^+$; ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 1.05-1.08 (m, 2H), 1.45 (t, $J=7.00\text{Hz}$, 3H), 1.49 (s, 9H), 1.58-1.65 (m, 3H), 1.71-1.86 (m, 5H), 2.07 (dd, $J=8.62, 12.93\text{Hz}$, 1H), 3.04-3.14 (m, 2H), 3.46 (d, $J=3.72\text{Hz}$, 2H), 3.53-3.58 (m, 2H), 3.66 (s, 2H), 3.77 (dd, $J=6.03, 9.48\text{Hz}$, 1H), 3.91 (dd, $J=6.90, 9.48\text{Hz}$, 1H), 3.96-4.04 (m, 2H), 4.09-4.15 (m, 3H), 4.55-4.62 (m, 1H), 6.86 (d, $J=8.84\text{Hz}$, 1H), 7.18 (dt, $J=2.31, 7.17\text{Hz}$, 1H), 7.40-7.41 (m, 1H), 7.46-7.52 (m, 2H), 7.56 (dd, $J=2.54, 8.80\text{Hz}$, 1H), 8.00 (d, $J=2.52\text{Hz}$, 1H)。

[1002] 步骤E: 制备((S)-8-((4'-(((叔丁氧基羰基)氨基)甲基)-4-乙氧基-[1,1'-联苯基]-3-基)磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)((S)-2-羟基-3-(3-((1-(羟甲基)环丙基)磺酰基)苯氧基)丙基)氨基甲酸叔丁酯

[1003] 向((S)-8-((5-溴-2-乙氧基苯基)磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)((S)-2-羟基-3-(3-((1-(羟甲基)环丙基)磺酰基)苯氧基)丙基)氨基甲酸叔丁酯(0.521g, 0.604mmol)在EtOH/ H_2O (4.5mL, 2:1比率)中的溶液中加入碳酸钾(97.14mg, 0.703mmol)、与DCM (0.578g, 0.703)复合的Pd(dppf) $_2$ 以及4-(((叔丁氧基羰基)氨基)甲基)苯基硼酸(0.176g, 0.703mmol)。将反应在80℃下加热1小时。冷却到室温后, 将反应混合物用EtOAc稀释, 并用水(3x)和盐水洗涤, 然后经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物以得到为白色固体的标题化合物(440mg, 61.5%产率)。LCMS $m/z=930.6[M+H]^+$ 。

[1004] 步骤F: 制备(S)-1-((S)-8-(4'-((叔丁氧基羰基)氨基)甲基)-4-乙氧基联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-3-(3-(1-(羟甲基)环丙基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇(化合物163)

[1005] 将((S)-8-((4'-(((叔丁氧基羰基)氨基)甲基)-4-乙氧基-[1,1'-联苯基]-3-基)磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)((S)-2-羟基-3-(3-((1-(羟甲基)环丙基)磺酰基)苯氧基)丙基)氨基甲酸叔丁酯(380mg, 0.409mmol)溶解在MeOH (1.0mL)中, 然后在室温下加入HCl (二恶烷中4N, 1.5mL, 6.128mmol)。将反应在室温下搅拌直至Boc-基团裂解(约30分钟)。浓缩混合物, 并通过制备型HPLC纯化残余物。浓缩合并的级分, 并将残余物溶于水中并用饱和 NaHCO_3 水溶液(pH约8)中和。用5%的MeOH/ CH_2Cl_2 (3x)萃取水层。将有机层用盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩。将残余物溶于MeOH (1.0mL)中并加入HCl (二恶烷中4N, 1.532mL, 6.128mmol)。将溶液静置1小时, 浓缩, 然后冻干以得到作为白色固体的标题化合物(263mg, 80.2%产率)。LCMS $m/z=730.6[M+H]^+$; ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ ppm 1.07-1.10

(m, 2H), 1.48 (t, J=7.00Hz, 3H), 1.49-1.51 (m, 2H), 1.61-1.68 (m, 1H), 1.79-1.92 (m, 4H), 2.36 (dd, J=8.09, 13.75Hz, 1H), 3.08-3.21 (m, 3H), 3.32-3.36 (m, 1H), 3.53-3.61 (m, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.94 (dd, J=4.05, 9.71Hz, 1H), 4.01-4.08 (m, 1H), 4.08-4.14 (m, 3H), 4.16 (s, 2H), 4.26 (q, J=7.00Hz, 2H), 4.24-4.31 (m, 1H), 7.30 (d, J=8.72Hz, 1H), 7.28-7.32 (m, 1H), 7.47-7.52 (m, 3H), 7.55 (d, J=7.20Hz, 2H), 7.69 (d, J=8.24Hz, 2H), 7.87 (dd, J=2.32, 8.71Hz, 1H), 8.08 (d, J=2.36Hz, 1H).

[1006] 实例1.42: 制备3-((R)-3-((S)-3-(3-(环丙基磺酰基)苯氧基)-2-羟基丙基氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基磺酰基)-1-乙基-8-氟喹啉-4(1H)-酮(化合物333)(方法G)

[1007] 步骤A: 制备((S)-3-(3-(环丙基磺酰基)苯氧基)-2-羟丙基)((R)-8-((8-氟-4-羟基喹啉-3-基)磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)氨基甲酸叔丁酯

[1008] 在氮气下向((S)-3-(3-(环丙基磺酰基)苯氧基)-2-羟丙基)((R)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)氨基甲酸叔丁酯(50mg, 97.92 μ mol)在CH₂Cl₂(3.26mL)中的溶液中加入DIEA(34.11 μ L, 0.20mmol)和8-氟-4-羟基喹啉-3-磺酰氯(28.18mg, 0.11mmol)。将反应在室温下搅拌直至完成。然后进行浓缩并通过硅胶柱色谱法纯化以得到作为白色固体的标题化合物(76mg, 95%产率)。LCMS m/z=736.4[M+H]⁺; ¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ ppm 1.01-1.09 (m, 2H), 1.18-1.23 (m, 2H), 1.32-1.36 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.57-1.65 (m, 1H), 1.69-1.76 (m, 1H), 1.79 (t, J=5.94Hz, 2H), 1.86 (dd, J=12.63, 8.08Hz, 1H), 2.07 (dd, J=12.63, 8.59Hz, 1H), 2.66 (tt, J=7.83, 4.80Hz, 1H), 3.21-3.28 (m, 3H), 3.42-3.56 (m, 3H), 3.85-3.92 (m, 1H), 3.94-4.08 (m, 3H), 4.11-4.19 (m, 1H), 4.52 (dd, J=13.89, 7.07Hz, 1H), 7.27 (ddd, J=8.15, 2.59, 1.14Hz, 1H), 7.42 (t, J=2.27Hz, 1H), 7.43-7.53 (m, 3H), 7.60 (ddd, J=10.80, 7.89, 1.26Hz, 1H), 8.08 (d, J=8.34Hz, 1H), 8.47 (s, 1H).

[1009] 步骤B: 制备((S)-3-(3-(环丙基磺酰基)苯氧基)-2-羟丙基)((R)-8-((1-乙基-8-氟-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基)磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)氨基甲酸叔丁酯

[1010] 在氮气下向((S)-3-(3-(环丙基磺酰基)苯氧基)-2-羟丙基)((R)-8-((8-氟-4-羟基喹啉-3-基)磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)氨基甲酸叔丁酯(76mg, 0.10mmol)在DMF(1.5mL)中的溶液中加入DIEA(44.98 μ L, 0.258mmol)。将反应在室温下搅拌30分钟。然后加入溴乙烷(43.3 μ L, 0.77mmol)。将反应在微波辐射下在110℃下加热4小时。通过半制备型HPLC纯化混合物以得到作为白色固体的标题化合物(44mg, 56%产率)。LCMS m/z=764.4[M+H]⁺; ¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ ppm 1.01-1.08 (m, 2H), 1.17-1.23 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.52 (t, J=6.57Hz, 3H), 1.61 (ddd, J=13.39, 9.73, 3.92Hz, 1H), 1.73 (ddd, J=13.52, 4.04, 3.92Hz, 1H), 1.79 (t, J=5.81Hz, 2H), 1.86 (dd, J=12.76, 8.21Hz, 1H), 2.07 (dd, J=12.63, 8.59Hz, 1H), 2.66 (tt, J=7.86, 4.77Hz, 1H), 3.20-3.30 (m, 3H), 3.41-3.57 (m, 3H), 3.83-3.91 (m, 1H), 3.94-4.08 (m, 3H), 4.11-4.21 (m, 1H), 4.45-4.61 (m, 3H), 7.27 (ddd, J=8.08, 2.53, 1.01Hz, 1H), 7.42 (t, J=2.53Hz, 1H), 7.43-7.47 (m, 1H), 7.49-7.55 (m, 2H), 7.65 (ddd, J=14.91, 8.08, 1.52Hz, 1H), 8.22 (dd, J=8.08, 1.01Hz, 1H), 8.56 (s, 1H).

[1011] 步骤C: 制备3-((R)-3-((S)-3-(3-(环丙基磺酰基)苯氧基)-2-羟基丙基氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基磺酰基)-1-乙基-8-氟喹啉-4(1H)-酮(化合物333)

[1012] 向((S)-3-(3-(环丙基磺酰基)苯氧基)-2-羟丙基)((R)-8-((1-乙基-8-氟-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基)磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)氨基甲酸叔丁酯(33mg, 44.85 μ mol)在THF(2mL)中的溶液中加入HCl(二恶烷中2N, 1mL, 2.0mmol)。将反应在室温下搅拌过夜。加入DCM(2mL)以改善溶解度, 并加入更多的2N HCl(在二恶烷中, 0.5mL)。反应完成后, 浓缩混合物, 并通过制备型HPLC纯化残余物以得到标题化合物(26.3mg, 87%产率), 然后将其转化为其HCl盐。LCMS $m/z=664.6[M+H]^+$; ^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ ppm 1.02-1.10(m, 2H), 1.19-1.25(m, 2H), 1.52(t, $J=6.57$ Hz, 3H), 1.59-1.70(m, 1H), 1.77-1.91(m, 4H), 2.35(dd, $J=13.64, 8.08$ Hz, 1H), 2.67(tt, $J=7.96, 4.80$ Hz, 1H), 3.17-3.30(m, 4H), 3.52-3.65(m, 2H), 3.90-3.97(m, 1H), 3.98-4.06(m, 1H), 4.06-4.15(m, 3H), 4.21-4.30(m, 1H), 4.55(qd, $J=7.07, 3.03$ Hz, 2H), 7.30(ddd, $J=7.89, 2.59, 1.39$ Hz, 1H), 7.45(t, $J=2.27$ Hz, 1H), 7.49-7.59(m, 3H), 7.67(ddd, $J=14.91, 8.08, 1.52$ Hz, 1H), 8.22(dd, $J=8.46, 1.14$ Hz, 1H), 8.58(s, 1H). ^{13}C NMR(400MHz, CD_3OD) δ ppm 6.42, 33.52, 35.72, 37.66, 41.14, 44.25, 44.68, 50.39, 59.86, 66.71, 68.37, 71.62, 81.65, 114.53, 119.17, 119.33, 120.17, 121.10, 121.38, 122.44, 122.48, 126.61, 126.68, 130.19, 130.57, 130.71, 132.02, 143.59, 145.09, 152.63, 155.12, 160.48, 174.52, 174.55.

[1013] 实例1.43: 制备(S)-1-(3-(1,1-二氟-2-羟乙基磺酰基)苯氧基)-3-((R)-8-(喹啉-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙-2-醇(化合物130)

[1014] 步骤A: 制备((S)-3-(3-(1,1-二氟-2-羟乙基)磺酰基)苯氧基)-2-羟丙基)((R)-8-(喹啉-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)氨基甲酸叔丁酯

[1015] 将(S)-2,2-二氟-2-((3-(环氧乙烷-2-基甲氧基)苯基)磺酰基)乙醇(20mg, 67.96 μ mol)和(R)-8-(喹啉-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-胺(37.78mg, 0.109mmol)溶于EtOH(0.5mL)中。将反应在75 $^{\circ}C$ 下加热过夜。浓缩混合物, 并通过快速色谱法纯化残余物以得到作为白色固体的标题化合物。

[1016] 步骤B: 制备(S)-1-(3-(1,1-二氟-2-羟乙基磺酰基)苯氧基)-3-((R)-8-(喹啉-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙-2-醇(化合物130)

[1017] 将((S)-3-(3-((1,1-二氟-2-羟乙基)磺酰基)苯氧基)-2-羟丙基)((R)-8-(喹啉-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)氨基甲酸叔丁酯溶于HCl(二恶烷中4N, 0.34mL, 1.36mmol)中并静置2小时。浓缩混合物以得到作为白色固体的标题化合物(25.5mg, 50.5%产率)。LCMS $m/z=642.4[M+H]^+$; ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.68-1.75(m, 1H), 1.83-1.99(m, 4H), 2.34(dd, $J=7.24, 13.45$ Hz, 1H), 2.89-3.00(m, 2H), 3.13-3.18(m, 1H), 3.25-3.33(m, 1H), 3.57-3.60(m, 2H), 3.61-3.68(m, 5H), 3.72-3.75(m, 2H), 3.86-3.91(m, 1H), 3.99-4.05(m, 2H), 4.09-4.12(m, 1H), 4.14(t, $J=13.97$ Hz, 2H), 4.24-4.29(m, 1H), 7.42-7.45(m, 1H), 7.51(bs, 1H), 7.59(d, $J=7.76$ Hz, 1H), 7.63(t, $J=7.76$ Hz, 1H), 7.94(t, $J=7.50$ Hz, 1H), 8.16(t, $J=7.54$ Hz, 1H), 8.27(d, $J=8.52$ Hz, 1H), 8.35(d, $J=8.20$ Hz, 1H), 9.21(bs, 1H), 9.36(bs, 1H).

[1018] 实例1.44: 制备(S)-1-(3-(甲基磺酰基)苯氧基)-3-((R)-8-(萘-2-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙-2-醇(化合物3)

[1019] 将(S)-2-((3-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)环氧乙烷(8mg, 35.05 μ mol)和(R)-8-(萘-2-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-胺(24.28mg, 70.09 μ mol)溶解在EtOH

(1.5mL)中。将反应在60℃下加热过夜。在反应完成并冷却到室温后,将其浓缩并通过质谱定向制备型HPLC纯化以得到标题化合物(15.1mg,62%产率)。LCMS $m/z=575.4$ $[M+H]^+$; ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ ppm 1.60-1.71 (m, 1H), 1.76-1.95 (m, 4H), 2.29 (dd, $J=13.77, 8.21$ Hz, 1H), 2.73-2.91 (m, 2H), 3.10 (s, 3H), 3.11-3.16 (m, 1H), 3.25 (dd, $J=12.88, 3.03$ Hz, 1H), 3.43-3.55 (m, 2H), 3.80-3.88 (m, 1H), 3.92-4.02 (m, 2H), 4.04-4.13 (m, 2H), 4.17-4.27 (m, 1H), 7.25-7.33 (m, 1H), 7.49 (d, $J=1.52$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J=5.56$ Hz, 2H), 7.68 (qd, $J=8.25, 8.08$ Hz, 2H), 7.77 (dd, $J=8.72, 1.89$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J=8.08$ Hz, 1H), 8.06-8.12 (m, 2H), 8.38 (d, $J=1.26$ Hz, 1H)。

[1020] 实例1.45:制备(S)-1-(3-(甲基磺酰基)苯氧基)-3-((S)-8-(萘-2-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙-2-醇(化合物4)

[1021] 将(S)-2-((3-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)环氧乙烷(50mg,0.22mmol)和(S)-8-(萘-2-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-胺盐酸盐(0.17g,0.44mmol)溶解在EtOH(3mL)中,然后加入DIEA(83.94 μ L,0.482mmol)。将反应在60℃下加热过夜。反应完成后,将其冷却到室温、浓缩,并且然后通过质谱定向制备型HPLC纯化。将得到的TFA盐冻干并重新溶解在MeOH中。使溶液通过SCX柱并用MeOH中的2N NH_3 洗涤。将滤液中加入HCl(二恶烷中4N,400 μ L)并浓缩以得到作为白色固体的标题化合物(27mg,20%产率)。LCMS $m/z=575.4$ $[M+H]^+$; ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ ppm 1.61-1.71 (m, 1H), 1.76-1.96 (m, 4H), 2.29 (dd, $J=13.64, 8.34$ Hz, 1H), 2.73-2.89 (m, 2H), 3.05-3.15 (m, 4H), 3.27 (dd, $J=12.88, 3.03$ Hz, 1H), 3.44-3.56 (m, 2H), 3.78-3.86 (m, 1H), 3.92-4.02 (m, 2H), 4.04-4.13 (m, 2H), 4.18-4.26 (m, 1H), 7.25-7.32 (m, 1H), 7.49 (d, $J=1.52$ Hz, 1H), 7.54-7.58 (m, 2H), 7.63-7.74 (m, 2H), 7.77 (dd, $J=8.72, 1.89$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J=8.08$ Hz, 1H), 8.05-8.12 (m, 2H), 8.38 (d, $J=1.52$ Hz, 1H)。

[1022] 实例1.46:制备(2S)-1-(8-(4'-((甲基氨基)甲基)联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-3-(3-(甲基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇(化合物78)(方法H)

[1023] 步骤A:制备((S)-2-羟基-3-(3-(甲基磺酰基)苯氧基)丙基)(1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)氨基甲酸叔丁酯

[1024] 使用与方法A步骤A、B和C中描述的方法类似的方法由(S)-2-((3-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)环氧乙烷和3-氨基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-羧酸苄酯制备标题化合物。

[1025] 步骤B:制备(8-((3-溴苯基)磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)((S)-2-羟基-3-(3-(甲基磺酰基))苯氧基)丙基)氨基甲酸叔丁酯

[1026] 在氮气下向((S)-2-羟基-3-(3-(甲基磺酰基)苯氧基)丙基)(1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)氨基甲酸叔丁酯(243mg,0.50mmol)在THF(7mL)中的溶液中加入DIEA(0.18mL,1.00mmol)和3-溴苯-1-磺酰氯(0.17g,0.65mmol)。将反应在室温下搅拌过夜。反应完成后,浓缩混合物。通过硅胶柱色谱法纯化残余物以得到为白色泡沫的标题化合物(313mg,89%产率)。LCMS $m/z=705.3$ $[M+H]^+$; ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ ppm 1.44 (s, 9H), 1.57-1.67 (m, 1H), 1.71-1.79 (m, 1H), 1.79-1.87 (m, 2H), 1.98-2.05 (m, 1H), 2.77 (ddd, $J=15.03, 11.87, 11.75$ Hz, 2H), 3.11 (s, 3H), 3.21-3.27 (m, 1H), 3.34-3.41 (m, 3H), 3.53 (dd, $J=14.65, 4.55$ Hz, 1H), 3.80-3.90 (m, 1H), 3.93-4.10 (m, 3H), 4.11-4.18 (m, 1H), 4.43-4.51 (m, 1H), 7.28 (dt, $J=5.87, 3.00$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J=1.52$ Hz, 1H), 7.51-7.58 (m, 3H), 7.75

(d, J=7.83Hz, 1H), 7.84 (d, J=8.08Hz, 1H), 7.90 (t, J=1.77Hz, 1H).

[1027] 步骤C: 制备((S)-2-羟基-3-(3-(甲基磺酰基)苯氧基)丙基)(8-((4'-(羟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)氨基甲酸叔丁酯

[1028] 向含有磁力搅拌棒的20mL微波小瓶中加入Pd(dppf)₂·DCM(0.54g, 0.65mmol)和(4-(羟甲基)苯基)硼酸(59.34mg, 0.39mmol)。然后将(8-((3-溴苯基)磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)((S)-2-羟基-3-(3-(甲基磺酰基)苯氧基)丙基)氨基甲酸叔丁酯(229mg, 0.33mmol)溶液和碳酸钠溶液(0.358mL, 0.716mmol)加入到反应小瓶中。将所得混合物在90℃下加热过夜。反应完成后, 将其在EtOAc中稀释, 然后用水和盐水洗涤。将有机层用Mg₂SO₄干燥, 过滤并浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物以得到标题化合物(209mg, 87%产率)。LCMS m/z=731.5[M+H]⁺; ¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δppm 1.43(s, 9H), 1.56-1.69(m, 1H), 1.70-1.79(m, 1H), 1.79-1.89(m, 2H), 1.95-2.10(m, 2H), 2.74-2.85(m, 2H), 3.09(s, 3H), 3.16-3.27(m, 1H), 3.35-3.44(m, 2H), 3.46-3.55(m, 1H), 3.70-4.07(m, 4H), 4.09-4.18(m, 1H), 4.42-4.51(m, 1H), 4.67(s, 2H), 7.21-7.31(m, 1H), 7.45-7.54(m, 5H), 7.63-7.72(m, 3H), 7.72-7.77(m, 1H), 7.92-8.00(m, 3H).

[1029] 步骤D: 制备((S)-2-羟基-3-(3-(甲基磺酰基)苯氧基)丙基)(8-((4'-(甲基氨基)甲基-[1,1'-联苯]-3-基)磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)氨基甲酸叔丁酯

[1030] 向((S)-2-羟基-3-(3-(甲基磺酰基)苯氧基)丙基)(8-((4'-(羟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)氨基甲酸叔丁酯(10mg, 13.68μmol)在二恶烷(1mL)中的溶液中加入甲磺酰氯(9.53μL, 123.15μmol)。将反应在室温下搅拌过夜。第二天, 加入甲胺(637.4μg, 20.52μmol)并将反应搅拌过夜。反应完成后, 将其用水淬灭并通过质量定向制备型HPLC纯化。将适当的级分冻干以得到作为白色固体的标题化合物。LCMS m/z=744.4[M+H]⁺。

[1031] 步骤E: 制备(2S)-1-(8-(4'-((甲基氨基)甲基)联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-3-(3-(甲基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇(化合物78)

[1032] 将((S)-2-羟基-3-(3-(甲基磺酰基)苯氧基)丙基)(8-((4'-((甲基氨基)甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)氨基甲酸叔丁酯的TFA盐溶于ACN(2mL)中并加入HCl(二恶烷中4N, 51.31μL, 0.21mmol)。将反应在室温下搅拌3小时。然后浓缩混合物并通过制备型HPLC纯化以得到标题化合物(4.8mg, 46%产率)。LCMS m/z=644.4[M+H]⁺; ¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δppm 1.68(m, 1H), 1.79-1.97(m, 4H), 2.31(ddd, J=13.77, 8.21, 2.02Hz, 1H), 2.69-2.85(m, 5H), 3.11(s, 3H), 3.12-3.19(m, 1H), 3.25-3.29(m, 1H), 3.42-3.55(m, 2H), 3.83-3.93(m, 1H), 3.95-4.07(m, 2H), 4.07-4.15(m, 2H), 4.21-4.30(m, 3H), 7.26-7.33(m, 1H), 7.49(t, J=1.25Hz, 1H), 7.56(d, J=5.05Hz, 2H), 7.62(d, J=8.34Hz, 2H), 7.74(t, J=8.34Hz, 1H), 7.76-7.83(m, 3H), 7.94-8.01(m, 2H).

[1033] 实例1.47: 制备(S)-1-((R)-8-(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-3-(3-(甲基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇(化合物320)

[1034] 步骤A: 制备((R)-8-((1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基)磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)((S)-2-羟基-3-(3-(甲基磺酰基)苯氧基)丙基)氨基甲酸叔丁酯

[1035] 向((S)-2-羟基-3-(3-(甲基磺酰基)苯氧基)丙基)((R)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)氨基甲酸叔丁酯(30mg, 61.91μmol)在CH₂Cl₂(5mL)中的溶液中加入DIEA(12.94μL,

74.29 μ mol) 和1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-磺酰氯(16.09mg, 74.29 μ mol)。将反应在室温下在氮气下搅拌。反应完成后, 浓缩混合物。通过硅胶柱色谱法纯化残余物以得到标题化合物(14mg, 34%产率)。LCMS m/z = 665.4 $[M+H]^+$ 。

[1036] 步骤B: 制备(S)-1-((R)-8-(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-3-(3-(甲基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇(化合物320)

[1037] 将((R)-8-((1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基)磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)((S)-2-羟基-3-(3-(甲基磺酰基)苯氧基)丙基)氨基甲酸叔丁酯(14mg, 21.1 μ mol)溶解在DCM(3mL)中, 然后加入HCl(二恶烷中4N, 0.2mL)。将反应在室温下搅拌直至完成。浓缩混合物以得到白色固体, 然后用MeCN研磨所述白色固体以得到作为固体的标题化合物(11.2mg, 28%产率)。LCMS m/z = 565.4 $[M+H]^+$; ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.56-1.87(m, 5H), 2.15(dd, J = 13.64, 8.08Hz, 1H), 2.57-2.73(m, 2H), 2.89-3.01(m, 1H), 3.07-3.15(m, 1H), 3.21(s, 3H), 3.25-3.37(m, 2H), 3.64-3.98(m, 4H), 4.06(d, J = 5.05Hz, 2H), 4.13-4.20(m, 1H), 6.78(bs, 1H), 7.29(ddd, J = 8.08, 2.53, 1.01Hz, 1H), 7.43(d, J = 1.77Hz, 1H), 7.48-7.54(m, 1H), 7.58(t, J = 7.96Hz, 1H), 8.06(d, J = 2.27Hz, 1H), 8.20(bs, 1H), 8.68(s, 1H), 8.95(bs, 1H), 9.08(bs, 1H), 12.05(bs, 1H)。

[1038] 实例1.48: 制备(S)-1-((R)-8-(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-3-(3-(异丙基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇(化合物321)(方法E3)

[1039] 步骤A: 制备((R)-8-((1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基)磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)((S)-2-羟基-3-(3-(异丙基磺酰基)苯氧基)丙基)氨基甲酸叔丁酯

[1040] 使用与方法E步骤A、B、C中描述的方法类似的方法由(S)-2-((3-(异丙基磺酰基)苯氧基)甲基)环氧乙烷、3-氨基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-羧酸(R)-苄酯和6-(氯磺酰基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-羧酸叔丁酯制备标题化合物。LCMS m/z = 793.6 $[M+H]^+$ 。

[1041] 步骤B: 制备(S)-1-((R)-8-(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-3-(3-(异丙基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇(化合物321)

[1042] 使用与方法G步骤C中描述的方法类似的方法由((R)-8-((1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基)磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)((S)-2-羟基-3-(3-(异丙基磺酰基)苯氧基)丙基)氨基甲酸叔丁酯制备标题化合物。LCMS m/z = 593.4 $[M+H]^+$; ^1H NMR(400MHz, CD $_3$ OD) δ ppm 1.24(d, J = 6.82Hz, 6H), 1.65-1.78(m, 1H), 1.83-1.99(m, 4H), 2.36(dd, J = 13.64, 7.83Hz, 1H), 2.83-2.99(m, 2H), 3.16(dd, J = 12.63, 9.85Hz, 1H), 3.27(d, J = 3.03Hz, 1H), 3.32-3.37(m, 1H), 3.55-3.64(m, 2H), 3.64-3.76(m, 1H), 3.86-3.95(m, 1H), 3.99-4.07(m, 2H), 4.07-4.15(m, 2H), 4.23-4.32(m, 1H), 7.04(d, J = 3.23Hz, 1H), 7.33(dd, J = 8.34, 1.77Hz, 1H), 7.42(t, J = 1.52Hz, 1H), 7.48(d, J = 7.83Hz, 1H), 7.57(t, J = 7.96Hz, 1H), 8.42(d, J = 3.28Hz, 1H), 8.86(s, 1H), 9.05(d, J = 1.26Hz, 1H)。

[1043] 实例1.49: 制备1-乙基-8-氟-3-((R)-3-((S)-2-羟基-3-(3-(甲基磺酰基)苯氧基)丙基氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基磺酰基)喹啉-4(1H)-酮(化合物322)

[1044] 步骤A: 制备((R)-8-((8-氟-4-羟基喹啉-3-基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)((S)-2-羟基-3-(3-(甲基磺酰基)苯氧基)丙基)氨基甲酸叔丁酯

[1045] 使用与方法G步骤A中描述的方法类似的方法由((S)-2-羟基-3-(3-(甲基磺酰基)苯氧基)丙基)((R)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)氨基甲酸叔丁酯(40.0mg, 82.54 μ mol)

和8-氟-4-羟基喹啉-3-磺酰氯制备标题化合物。LCMS $m/z=710.6[M+H]^+$; ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ ppm 1.45 (s, 9H), 1.61 (ddd, $J=13.39, 5.18, 4.93$ Hz, 1H), 1.69-1.77 (m, 1H), 1.80 (t, $J=8$ Hz, 2H), 1.86 (dd, $J=12.63, 8.08$ Hz, 1H), 2.08 (dd, $J=12.76, 8.46$ Hz, 1H), 3.09 (s, 3H), 3.22-3.29 (m, 3H), 3.42-3.56 (m, 4H), 3.85-3.92 (m, 1H), 3.96-4.08 (m, 3H), 4.12-4.19 (m, 1H), 4.47-4.57 (m, 1H), 7.28 (dt, $J=7.39, 2.24$ Hz, 1H), 7.43-7.55 (m, 4H), 7.61 (ddd, $J=10.80, 8.02, 1.14$ Hz, 1H), 8.08 (d, $J=8.34$ Hz, 1H), 8.47 (s, 1H)。

[1046] 步骤B: 制备1-乙基-8-氟-3-((R)-3-((S)-2-羟基-3-(3-(甲基磺酰基)苯氧基)丙基氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基磺酰基)喹啉-4(1H)-酮(化合物322)

[1047] 向((R)-8-((8-氟-4-羟基喹啉-3-基)磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)((S)-2-羟基-3-(3-(甲基磺酰基)苯氧基)丙基)氨基甲酸叔丁酯(48mg, 67.62 μ mol)在DMF(2mL)中的溶液中加入碘乙烷(81.13 μ L, 1.01mmol)和DIEA(0.18mL, 1.01mmol)。将反应在120 $^{\circ}$ C下加热2.5小时。反应完成后, 将其在EtOAc中稀释, 然后用水(2x)和盐水洗涤。将有机层用 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物以得到((R)-8-((1-乙基-8-氟-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基)磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)((S)-2-羟基-3-(3-(甲基磺酰基)苯氧基)丙基)氨基甲酸叔丁酯。LCMS $m/z=738.6[M+H]^+$ 。

[1048] 将来自前一步骤的((R)-8-((1-乙基-8-氟-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基)磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)((S)-2-羟基-3-(3-(甲基磺酰基)苯氧基)丙基)氨基甲酸叔丁酯溶于EtOAc(2mL)中, 然后加入HCl(二恶烷中4N, 0.4mL)。将反应在室温下搅拌直至完成。浓缩混合物, 并通过HPLC纯化残余物以得到标题化合物的FTA盐。将TFA盐冻干, 然后中和。将获得的材料溶于EtOAc(2mL)中并用HCl(二恶烷中4N, 0.1mL)处理。浓缩混合物以得到作为白色固体的标题化合物的HCl盐(36.2mg, 75%产率)。LCMS $m/z=638.6[M+H]^+$; ^1H NMR (400MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 1.40 (t, $J=6.69$ Hz, 3H), 1.52-1.61 (m, 1H), 1.62-1.71 (m, 1H), 1.72-1.83 (m, 3H), 2.20 (dd, $J=13.26, 7.96$ Hz, 1H), 2.94-3.05 (m, 1H), 3.06-3.20 (m, 3H), 3.22 (s, 3H), 3.33-3.43 (m, 2H), 3.77-3.86 (m, 1H), 3.87-3.99 (m, 2H), 4.07 (d, $J=5.05$ Hz, 2H), 4.13-4.22 (m, 1H), 4.44-4.54 (m, 1H), 5.91 (d, $J=4.80$ Hz, 1H), 7.30 (dd, $J=8.08, 1.77$ Hz, 1H), 7.44 (t, $J=2.02$ Hz, 1H), 7.49-7.56 (m, 2H), 7.59 (t, $J=7.96$ Hz, 1H), 7.76 (ddd, $J=15.03, 7.96, 1.52$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J=7.83$ Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.91 (bs, 1H), 8.98 (bs, 1H)。

[1049] 实例1.50: 制备作为HCl盐的3-((R)-3-((S)-3-(3-(环丙基磺酰基)苯氧基)-2-羟基丙基氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基磺酰基)喹啉-4(1H)-酮(化合物326)

[1050] 步骤A: 制备((S)-3-(3-(环丙基磺酰基)苯氧基)-2-羟基丙基)((R)-8-((4-羟基喹啉-3-基)磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)氨基甲酸叔丁酯

[1051] 使用与方法G步骤A中描述的方法类似的方法由((S)-3-(3-(环丙基磺酰基)苯氧基)-2-羟基丙基)((R)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)氨基甲酸叔丁酯和4-羟基喹啉-3-磺酰氯制备标题化合物, LCMS $m/z=718.6[M+H]^+$; ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ ppm 1.00-1.09 (m, 2H), 1.18-1.23 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.56-1.66 (m, 1H), 1.68-1.76 (m, 1H), 1.80 (t, $J=6.82$ Hz, 2H), 1.86 (dd, $J=12.88, 8.34$ Hz, 1H), 2.07 (dd, $J=12.76, 8.46$ Hz, 1H), 2.62-2.71 (m, 1H), 3.20-3.28 (m, 3H), 3.38-3.57 (m, 4H), 3.84-3.92 (m, 1H), 3.95-4.06 (m, 3H), 4.11-4.19 (m, 1H), 4.44-4.56 (m, 1H), 7.26 (dt, $J=8.08, 1.26$ Hz, 1H), 7.39-7.46 (m, 2H), 7.47-

7.54 (m, 2H), 7.62 (d, J=7.83Hz, 1H), 7.76-7.82 (m, 1H), 8.29 (dd, J=8.08, 1.01Hz, 1H), 8.51 (s, 1H) .

[1052] 步骤B: 制备作为HCl盐的3-((R)-3-((S)-3-(3-(环丙基磺酰基)苯氧基)-2-羟基丙基氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基磺酰基)喹啉-4(1H)-酮(化合物326)向((S)-3-(3-(环丙基磺酰基)苯氧基)-2-羟丙基)((R)-8-((4-羟基喹啉-3-基)磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)氨基甲酸叔丁酯(17mg, 23.68 μ mol)在THF/DCM(1:1比率, 4mL)中的溶液中加入HCl(二恶烷中4N, 1mL, 1.0mmol)。将反应在室温下搅拌直至完成。浓缩混合物, 并通过制备型HPLC纯化残余物以得到标题化合物的TFA盐。将TFA盐冻干并转化为标题化合物的HCl盐(12.1mg, 产率78.1%)。LCMS m/z =618.4[M+H]⁺; ¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ ppm 1.02-1.10 (m, 2H), 1.19-1.25 (m, 2H), 1.31-1.34 (m, 1H), 1.56-1.72 (m, 1H), 1.77-1.91 (m, 4H), 2.33-2.39 (m, 1H), 2.62-2.71 (m, 1H), 3.14-3.29 (m, 3H), 3.50-3.63 (m, 2H), 3.90-3.97 (m, 1H), 3.98-4.06 (m, 1H), 4.07-4.15 (m, 3H), 4.22-4.29 (m, 1H), 7.30 (ddd, J=7.89, 2.59, 1.39Hz, 1H), 7.45 (t, J=2.27Hz, 1H), 7.49-7.59 (m, 3H), 7.63 (d, J=8.08Hz, 1H), 7.80 (ddd, J=8.40, 7.01, 1.52Hz, 1H), 8.29 (dd, J=8.08, 1.01Hz, 1H), 8.53 (s, 1H) .

[1053] 实例1.51: 制备3-((R)-3-((S)-3-(3-(环丙基磺酰基)苯氧基)-2-羟基丙基氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基磺酰基)-8-甲基喹啉-4-醇(化合物327)

[1054] 步骤A: 制备((S)-3-(3-(环丙基磺酰基)苯氧基)-2-羟丙基)((R)-8-((4-羟基-8-甲基喹啉-3-基)磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)氨基甲酸叔丁酯

[1055] 使用与方法G步骤A中描述的方法类似的方法由((S)-3-(3-(环丙基磺酰基)苯氧基)-2-羟基丙基)((R)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)氨基甲酸叔丁酯和4-羟基-8-甲基喹啉-3-磺酰氯制备标题化合物。LCMS m/z =732.6[M+H]⁺; ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 1.01-1.10 (m, 2H), 1.30-1.37 (m, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.66 (dd, J=11.24, 4.17Hz, 1H), 1.75-1.92 (m, 5H), 2.04 (dd, J=13.01, 8.72Hz, 1H), 2.47 (tt, J=7.93, 4.71Hz, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.65-2.78 (m, 2H), 3.36 (bs, 1H), 3.43-3.55 (m, 3H), 3.73-3.86 (m, 2H), 3.92-4.03 (m, 2H), 4.09-4.18 (m, 1H), 4.51-4.64 (m, 1H), 6.48 (d, J=7.33Hz, 1H), 7.14 (dt, J=6.88, 2.49Hz, 1H), 7.38 (d, J=1.52Hz, 1H), 7.46-7.51 (m, 2H), 7.82 (d, J=1.26Hz, 1H), 7.86 (d, J=7.58Hz, 1H), 8.63 (d, J=1.77Hz, 1H), 9.63 (bs, 1H) .

[1056] 步骤B: 制备3-((R)-3-((S)-3-(3-(环丙基磺酰基)苯氧基)-2-羟基丙基氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基磺酰基)-8-甲基喹啉-4-醇(化合物327)

[1057] 使用与方法G步骤C中描述的方法类似的方法由((S)-3-(3-(环丙基磺酰基)苯氧基)-2-羟丙基)((R)-8-((4-羟基-8-甲基喹啉-3-基)磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)氨基甲酸叔丁酯制备标题化合物。LCMS m/z =632.6[M+H]⁺; ¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ ppm 1.02-1.10 (m, 2H), 1.18-1.25 (m, 2H), 1.64-1.75 (m, 1H), 1.80-1.98 (m, 4H), 2.33 (dd, J=13.77, 7.96Hz, 1H), 2.67 (tt, J=7.96, 4.80Hz, 1H), 2.71-2.87 (m, 5H), 3.15 (dd, J=12.76, 9.73Hz, 1H), 3.24-3.30 (m, 1H), 3.49-3.61 (m, 2H), 3.82-3.91 (m, 1H), 3.96-4.04 (m, 2H), 4.06-4.14 (m, 2H), 4.21-4.29 (m, 1H), 6.99 (d, J=7.07Hz, 1H), 7.29 (ddd, J=8.02, 2.46, 1.39Hz, 1H), 7.44 (d, J=2.27Hz, 1H), 7.48-7.59 (m, 2H), 8.09 (d, J=1.01Hz, 1H), 8.55 (d, J=6.82Hz, 1H), 8.61 (d, J=1.52Hz, 1H) .

[1058] 实例1.52: 制备3-((R)-3-((S)-3-(3-(环丙基磺酰基)苯氧基)-2-羟基丙基氨基

基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基磺酰基)-7-氟喹啉-4-醇(化合物329)

[1059] 步骤A:制备((S)-3-(3-(环丙基磺酰基)苯氧基)-2-羟基丙基)((R)-8-((7-氟-4-羟基喹啉-3-基)磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)氨基甲酸叔丁酯

[1060] 使用与方法G步骤A中描述的方法类似的方法由((S)-3-(3-(环丙基磺酰基)苯氧基)-2-羟基丙基)((R)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)氨基甲酸叔丁酯和7-氟-4-羟基喹啉-3-磺酰氯制备标题化合物。LCMS $m/z=736.4[M+H]^+$; ^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ ppm 1.00-1.09(m, 2H), 1.17-1.24(m, 2H), 1.45(s, 9H), 1.56-1.66(m, 1H), 1.69-1.81(m, 3H), 1.86(dd, $J=12.76, 8.21Hz$, 1H), 2.07(dd, $J=12.88, 8.59Hz$, 1H), 2.67(tt, $J=7.96, 4.80Hz$, 1H), 3.21-3.29(m, 3H), 3.39-3.50(m, 2H), 3.53(dd, $J=14.53, 4.67Hz$, 1H), 3.85-3.91(m, 1H), 3.95-4.08(m, 3H), 4.11-4.20(m, 1H), 4.45-4.58(m, 1H), 7.24-7.35(m, 3H), 7.40-7.47(m, 2H), 7.51(t, $J=7.96Hz$, 1H), 8.33(dd, $J=9.09, 6.06Hz$, 1H), 8.51(s, 1H)。

[1061] 步骤B:制备3-((R)-3-((S)-3-(3-(环丙基磺酰基)苯氧基)-2-羟基丙基氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基磺酰基)-7-氟喹啉-4-醇(化合物329)

[1062] 使用与方法E步骤D中描述的方法类似的方法由((S)-3-(3-(环丙基磺酰基)苯氧基)-2-羟基丙基)((R)-8-((7-氟-4-羟基喹啉-3-基)磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)氨基甲酸叔丁酯制备标题化合物。LCMS $m/z=636.6[M+H]^+$; ^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ ppm 1.03-1.11(m, 2H), 1.18-1.26(m, 2H), 1.59-1.71(m, 1H), 1.76-1.90(m, 4H), 2.35(dd, $J=13.89, 8.34Hz$, 1H), 2.67(tt, $J=7.96, 4.80Hz$, 1H), 3.16-3.30(m, 3H), 3.51-3.62(m, 2H), 3.64-3.70(m, 1H), 3.72-3.76(m, 1H), 3.91-3.97(m, 1H), 3.98-4.06(m, 1H), 4.06-4.15(m, 3H), 4.26(td, $J=4.80, 3.03Hz$, 1H), 7.25-7.36(m, 3H), 7.46(t, $J=2.27Hz$, 1H), 7.50-7.59(m, 2H), 8.33(dd, $J=9.09, 5.81Hz$, 1H), 8.53(s, 1H)。

[1063] 实例1.53:制备1-乙基-8-氟-3-((R)-3-((S)-2-羟基-3-(3-(异丙基磺酰基)苯氧基)丙基氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基磺酰基)喹啉-4(1H)-酮(化合物331)

[1064] 步骤A:制备((R)-8-((8-氟-4-羟基喹啉-3-基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)((S)-2-羟基-3-(3-(异丙基磺酰基)苯氧基)丙基)氨基甲酸叔丁酯

[1065] 使用与方法E步骤A、B和C中描述的方法类似的方法由(S)-2-((3-(异丙基磺酰基)苯氧基)甲基)环氧乙烷、3-氨基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-羧酸(R)-苄酯和8-氟-4-羟基喹啉-3-磺酰氯制备标题化合物。LCMS $m/z=738.6[M+H]^+$; ^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ ppm 1.23(d, $J=6.82Hz$, 6H), 1.45(s, 9H), 1.61(ddd, $J=13.64, 9.85, 4.04Hz$, 1H), 1.73(ddd, $J=13.52, 4.04, 3.92Hz$, 1H), 1.79(t, $J=5.81Hz$, 2H), 1.86(dd, $J=12.76, 8.21Hz$, 1H), 2.07(dd, $J=12.76, 8.46Hz$, 1H), 3.20-3.29(m, 4H), 3.42-3.57(m, 3H), 3.85-3.91(m, 1H), 3.95-4.02(m, 2H), 4.02-4.07(m, 1H), 4.11-4.19(m, 1H), 4.52(dd, $J=15.66, 8.34Hz$, 1H), 7.29(ddd, $J=8.34, 2.53, 1.01Hz$, 1H), 7.39(t, $J=2.53Hz$, 1H), 7.40-7.44(m, 1H), 7.44-7.49(m, 1H), 7.53(t, $J=7.96Hz$, 1H), 7.60(ddd, $J=10.86, 8.08, 1.26Hz$, 1H), 8.08(d, $J=8.08Hz$, 1H), 8.48(s, 1H)。

[1066] 步骤B:制备((R)-8-((1-乙基-8-氟-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基)磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)((S)-2-羟基-3-(3-(异丙基磺酰基)苯氧基)丙基)氨基甲酸叔丁酯

[1067] 使用与方法G步骤B中描述的方法类似的方法由((R)-8-((8-氟-4-羟基喹啉-3-

基)磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)((S)-2-羟基-3-(3-(异丙基磺酰基)苯氧基)丙基)氨基甲酸叔丁酯和乙基碘制备标题化合物。LCMS $m/z=766.6[M+H]^+$ 。

[1068] 步骤C:制备1-乙基-8-氟-3-((R)-3-((S)-2-羟基-3-(3-(异丙基磺酰基)苯氧基)丙基氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基磺酰基)喹啉-4(1H)-酮(化合物331)

[1069] 使用与方法E步骤D中描述的方法类似的方法由((R)-8-((1-乙基-8-氟-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基)磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸((S)-2-羟基-3-(3-(异丙基磺酰基)苯氧基)丙基)氨基甲酸叔丁酯制备标题化合物。LCMS $m/z=666.6[M+H]^+$; ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ ppm 1.25(d, $J=7.07Hz$, 6H), 1.52(t, $J=6.57Hz$, 3H), 1.60-1.69(m, 1H), 1.77-1.90(m, 4H), 2.35(dd, $J=13.77, 8.21Hz$, 1H), 3.16-3.29(m, 4H), 3.53-3.69(m, 3H), 3.91-3.97(m, 1H), 3.99-4.15(m, 4H), 4.26(dddd, $J=9.60, 4.99, 4.86, 3.28Hz$, 1H), 4.55(qd, $J=7.12, 2.91Hz$, 2H), 7.33(ddd, $J=8.15, 2.59, 0.88Hz$, 1H), 7.43(t, $J=2.53Hz$, 1H), 7.47-7.51(m, 1H), 7.53(dt, $J=8.02, 3.95Hz$, 1H), 7.58(t, $J=7.96Hz$, 1H), 7.67(ddd, $J=14.91, 7.83, 1.52Hz$, 1H), 8.22(d, $J=8.08Hz$, 1H), 8.58(s, 1H)。

[1070] 实例1.54:制备作为甲基丙烯酸盐的1-乙基-3-((R)-3-((S)-2-羟基-3-(3-(异丙基磺酰基)苯氧基)丙基氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基磺酰基)喹啉-4(1H)-酮(化合物332)

[1071] 步骤A:制备((S)-2-羟基-3-(3-(异丙基磺酰基)苯氧基)丙基)((R)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)氨基甲酸叔丁酯

[1072] 使用与方法A步骤A、B和C中描述的方法类似的方法由(S)-2-((3-(异丙基磺酰基)苯氧基)甲基)环氧乙烷和3-氨基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-羧酸(R)-苄酯制备标题化合物。

[1073] 步骤B:制备作为甲基丙烯酸盐的1-乙基-3-((R)-3-((S)-2-羟基-3-(3-(异丙基磺酰基)苯氧基)丙基氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基磺酰基)喹啉-4(1H)-酮(化合物332)

[1074] 使用与方法A步骤F中描述的方法类似的方法制备((S)-2-羟基-3-(3-(异丙基磺酰基)苯氧基)丙基)((R)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)氨基甲酸叔丁酯和1-乙基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-磺酰氯、((R)-8-((1-乙基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基)磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)((S)-2-羟基-3-(3-(异丙基磺酰基)苯氧基)丙基)氨基甲酸叔丁酯。

[1075] 使用与方法G步骤C中描述的方法类似的方法由((R)-8-((1-乙基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基)磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)((S)-2-羟基-3-(3-(异丙基磺酰基)苯氧基)丙基)氨基甲酸叔丁酯制备标题化合物。LCMS $m/z=648.6[M+H]^+$; ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ ppm 1.25(d, $J=6.82Hz$, 6H), 1.52(t, $J=7.20Hz$, 3H), 1.60-1.70(m, 1H), 1.77-1.90(m, 4H), 2.35(dd, $J=13.77, 8.21Hz$, 1H), 3.14-3.30(m, 4H), 3.52-3.64(m, 2H), 3.90-3.96(m, 1H), 3.97-4.05(m, 1H), 4.05-4.14(m, 3H), 4.19-4.30(m, 1H), 4.48(q, $J=7.07Hz$, 2H), 7.33(ddd, $J=8.27, 2.59, 1.01Hz$, 1H), 7.43(t, $J=2.27Hz$, 1H), 7.49(dt, $J=8.00, 1.26Hz$, 1H), 7.54-7.61(m, 2H), 7.85-7.92(m, 2H), 8.38(d, $J=7.83Hz$, 1H), 8.68(s, 1H)。

[1076] 实例1.55:制备(S)-1-((R)-8-(4'-(氨基甲基)联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮

杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-3-(3-(环丙基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇(化合物189)

[1077] 步骤A:制备((R)-8-((3-溴苯基)磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)((S)-3-(3-(环丙基磺酰基)苯氧基)-2-羟基丙基)氨基甲酸叔丁酯

[1078] 在氮气下向((S)-3-(3-(环丙基磺酰基)苯氧基)-2-羟基丙基)((R)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)氨基甲酸叔丁酯(81mg, 0.16mmol)在CH₂Cl₂(5mL)中的溶液中加入DIEA(69.07μL, 0.40mmol)和3-溴苯-1-磺酰氯(48.64mg, 0.19mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。反应完成后,浓缩混合物。通过硅胶柱色谱法纯化残余物以得到为无色油状物的标题化合物(88mg, 76%产率)。LCMS m/z=729.6[M]⁺; ¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δppm 1.03-1.09(m, 2H), 1.19-1.26(m, 2H), 1.44(s, 9H), 1.57-1.68(m, 1H), 1.71-1.89(m, 4H), 2.00-2.07(m, 1H), 2.61-2.85(m, 3H), 3.18-3.28(m, 1H), 3.33-3.40(m, 2H), 3.53(dd, J=14.65, 4.55Hz, 1H), 3.79-3.88(m, 1H), 3.91-4.19(m, 5H), 4.44-4.53(m, 1H), 7.27(ddd, J=7.89, 2.59, 1.14Hz, 1H), 7.43(t, J=2.27Hz, 1H), 7.47-7.57(m, 3H), 7.75(ddd, J=7.83, 1.77, 1.01Hz, 1H), 7.84(ddd, J=7.89, 1.96, 1.01Hz, 1H), 7.90(t, J=1.77Hz, 1H)。

[1079] 步骤B:制备(S)-1-((R)-8-(4'-(氨基甲基)联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-3-(3-(环丙基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇(化合物189)

[1080] 用N₂将((R)-8-((3-溴苯基)磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)((S)-3-(3-(环丙基磺酰基))苯氧基)-2-羟基丙基)氨基甲酸叔丁酯(32mg, 43.85μmol)、Pd(dppf)₂、DCM(5.41mg, 6.6μmol)、碳酸钠(48.24μL, 96.48μmol)和4-(((叔丁氧基羰基)氨基)甲基)苯基)硼酸(13.21mg, 52.62μmol)在二恶烷(4mL)中的溶液脱气10分钟,然后在100℃下加热过夜。在反应完成并冷却到室温后,加入固体Na₂SO₄。将混合物搅拌2小时,并通过celite®垫和Na₂SO₄过滤。将滤液用DCM/MeOH(5%)洗涤并浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物以得到((R)-8-((4'-(叔丁氧基羰基)氨基)甲基)-[1,1'-联苯基]-3-基)磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)((S)-3-(3-(环丙基磺酰基)苯氧基)-2-羟基丙基)氨基甲酸叔丁酯。LCMS m/z=857.8[M+H]⁺。

[1081] 向来自前一步骤的((R)-8-(((4'-(叔丁氧基羰基)氨基)甲基)-[1,1'-联苯基]-3-基)磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)((S)-3-(3-(环丙基磺酰基)苯氧基)-2-羟基丙基)氨基甲酸叔丁酯在MeCN(4.0mL)中的溶液中加入HCl(二恶烷中4N, 0.3mL)。将反应在室温下搅拌直至完成。将混合物浓缩。将残余物通过备型HPLC纯化。向收集的级分中加入HCl(二恶烷中4N, 200μL)并冻干以得到为固体的标题化合物(24mg, 74%产率)。LCMS m/z=656.6[M+H]⁺; ¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δppm 1.03-1.10(m, 2H), 1.19-1.25(m, 2H), 1.61-1.74(m, 1H), 1.79-1.94(m, 4H), 2.33(dd, J=13.77, 8.21Hz, 1H), 2.63-2.71(m, 1H), 2.71-2.84(m, 2H), 3.16(dd, J=12.38, 9.35Hz, 1H), 3.45-3.56(m, 2H), 3.56-3.77(m, 2H), 3.86-3.92(m, 1H), 3.96-4.04(m, 2H), 4.10(dd, J=5.18, 2.91Hz, 2H), 4.20(s, 2H), 4.22-4.29(m, 1H), 7.29(ddd, J=7.89, 2.59, 1.39Hz, 1H), 7.45(t, J=2.27Hz, 1H), 7.50-7.63(m, 4H), 7.70-7.83(m, 4H), 7.95-8.00(m, 2H)。

[1082] 实例1.56:制备(S)-1-((S)-8-(4'-(氨基甲基)-4-乙氧基联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-3-(2-氟-3-(甲基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇(化合物209)(方法I)

[1083] 步骤A:制备3-(((S)-3-(3-溴-2-氟苯氧基)-2-羟基丙基)(叔丁氧基羰基)氨基)-1-

氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-羧酸(S)-苄酯

[1084] 将3-氨基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-羧酸(S)-苄酯(0.65g, 2.23mmol)和(S)-2-((3-溴-2-氟苯氧基)甲基)环氧乙烷(0.28g, 1.12mmol)在EtOH(15mL)中的溶液在氮气下在70℃下加热过夜。反应完成后,浓缩混合物以得到作为黄色油状物的无需进一步纯化的3-(((S)-3-(3-溴-2-氟苯氧基)-2-羟基丙基)氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-羧酸(S)-苄酯(0.55g, 92%产率)。LCMS $m/z=537.2[M]^+$ 。

[1085] 向来自前一步骤的3-(((S)-3-(3-溴-2-氟苯氧基)-2-羟基丙基)氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-羧酸(S)-苄酯(0.55g, 1.02mmol)在CH₂Cl₂(15mL)中的溶液中加入(BOC)₂O(0.49g, 2.23mmol)和DIEA(0.20mL, 1.12mmol)。将反应在室温下在氮气下搅拌过夜。反应完成后,浓缩混合物。通过硅胶柱色谱法纯化残余物以得到为透明胶状物的标题化合物(565mg, 79%产率)。LCMS $m/z=637.4[M]^+$; ¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ ppm 1.42-1.54(m, 11H), 1.59-1.68(m, 1H), 1.69-1.77(m, 2H), 2.02-2.14(m, 2H), 3.40(bs, 2H), 3.56(dd, J=14.53, 4.67Hz, 1H), 3.59-3.70(m, 2H), 3.83(dd, J=8.84, 7.33Hz, 1H), 3.93-4.11(m, 3H), 4.12-4.21(m, 1H), 4.46-4.58(m, 1H), 5.11(s, 2H), 7.03(td, J=8.21, 1.64Hz, 1H), 7.09(td, J=7.45, 1.64Hz, 1H), 7.16(ddd, J=7.89, 6.00, 1.52Hz, 1H), 7.26-7.40(m, 5H)。

[1086] 步骤B:制备3-((叔丁氧基羰基)((S)-3-(2-氟-3-(甲基磺酰基)苯氧基)-2-羟基丙基)氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-羧酸(S)-苄酯

[1087] 在N₂下向5mL的微波小瓶中加入3-(((S)-3-(3-溴-2-氟苯氧基)-2-羟基丙基)(叔丁氧基羰基)氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-羧酸(S)-苄酯(150mg, 0.24mmol)、甲基亚磺酸钠(108.06mg, 0.71mmol)、三氟甲磺酸铜(I)-苯络合物(26.06mg, 70.56 μ mol)和N₁, N₂-二甲基乙烷-1,2-二胺(12.45mg, 141.22 μ mol), 然后加入DMSO(4mL)。在微波辐射下将反应在110℃下加热4小时。将混合物在EtOAc中稀释,并用水和盐水洗涤。将有机层用Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物以得到为无色油状物的标题化合物(96mg, 64%产率)。LCMS $m/z=637.8[M+H]^+$; ¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ ppm 1.46(s, 9H), 1.47-1.55(m, 1H), 1.61-1.70(m, 1H), 1.70-1.78(m, 2H), 2.04-2.15(m, 2H), 3.23(s, 3H), 3.34-3.46(m, 2H), 3.58(dd, J=14.65, 4.55Hz, 1H), 3.61-3.71(m, 2H), 3.84(dd, J=8.84, 7.33Hz, 1H), 3.97(dd, J=8.97, 7.71Hz, 1H), 4.06-4.16(m, 2H), 4.16-4.23(m, 1H), 4.51-4.58(m, 1H), 5.11(s, 2H), 7.27-7.38(m, 6H), 7.43-7.53(m, 2H)。

[1088] 步骤C:制备((S)-3-(2-氟-3-(甲基磺酰基)苯氧基)-2-羟基丙基)((S)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)氨基甲酸叔丁酯

[1089] 在N₂下向3-((叔丁氧基羰基)((S)-3-(2-氟-3-(甲基磺酰基)苯氧基)-2-羟基丙基)氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-羧酸(S)-苄酯(96mg, 0.15mmol)在MeOH(10mL)中的溶液中加入钨/C(16.05mg, 15.08 μ mol), 然后加入H₂球囊。将反应在室温下搅拌过夜。反应完成后,将其通过celite®垫过滤,用MeOH洗涤并浓缩以得到作为白色泡沫的标题化合物(76mg, 100%产率),将其不经进一步纯化用于下一步骤。LCMS $m/z=503.4[M+H]^+$ 。

[1090] 步骤D:制备((S)-8-((5-溴-2-乙氧基苯基)磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)((S)-3-(2-氟-3-(甲基磺酰基)苯氧基)-2-羟基丙基)氨基甲酸叔丁酯

[1091] 在氮气下向((S)-3-(2-氟-3-(甲基磺酰基)苯氧基)-2-羟基丙基)((S)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)氨基甲酸叔丁酯和DIEA(65.85 μ L, 0.38mmol)在CH₂Cl₂(10mL)中的溶

液中加入5-溴-2-乙氧基苯-1-磺酰氯(70.78mg,0.23mmol)。将反应在室温下搅拌6小时。将混合物浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物以得到为白色泡沫的标题化合物(55mg,48%产率)。LCMS $m/z=767.4[M+2H]^+$; ^1H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.42-1.52(m,12H), 1.60-1.89(m,6H), 2.04-2.12(m,1H), 3.03-3.16(m,2H), 3.21(s,3H), 3.44-3.52(m,2H), 3.59(dd, $J=13.01, 4.42$ Hz, 2H), 3.78(dd, $J=9.60, 6.57$ Hz, 1H), 3.92(dd, $J=9.47, 7.45$ Hz, 1H), 3.98-4.05(m,1H), 4.05-4.19(m,4H), 4.48-4.67(m,1H), 6.87(d, $J=8.59$ Hz, 1H), 7.21-7.32(m, 2H), 7.56(dd, $J=11.87, 9.35$ Hz, 2H), 8.01(d, $J=2.53$ Hz, 1H)。

[1092] 步骤E:制备作为di-HCl盐的(S)-1-((S)-8-(4'-(氨基甲基)-4-乙氧基联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-3-(2-氟-3-(甲基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇(化合物209)

[1093] 用 N_2 将((S)-8-((5-溴-2-乙氧基苯基)磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)((S)-3-(2-氟-3-(甲基磺酰基)苯氧基)-2-羟基丙基)氨基甲酸叔丁酯(55mg,71.83 μ mol)、(4-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)硼酸(27.05mg,108 μ mol)、碳酸钠、Pd(dppf) $_2$ 、DCM(11.82mg,14.34 μ mol)在二恶烷(5mL)中的混合物脱气5分钟。将反应在100℃下加热过夜。

[1094] 冷却到室温后,加入固体 Na_2SO_4 。将混合物在室温下搅拌2小时。将混合物通过celite®垫和 Na_2SO_4 过滤,用DCM洗涤,并且然后浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物以得到((S)-8-((4'-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)-4-乙氧基-[1,1'-联苯]-3-基)磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)((S)-3-(2-氟-3-(甲基磺酰基)苯氧基)-2-羟基丙基)氨基甲酸叔丁酯。LCMS $m/z=892.6[M+H]^+$ 。

[1095] 将来自前一步骤的((S)-8-((4'-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)-4-乙氧基-[1,1'-联苯基]-3-基)磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)((S)-3-(2-氟-3-(甲基磺酰基)苯氧基)-2-羟基丙基)氨基甲酸叔丁酯溶于DCM(5mL)中。然后加入HCl(二恶烷中4N,180 μ L)。将反应在室温下搅拌直至完成。将混合物浓缩。将残余物通过备型HPLC纯化。向合并的级分中加入HCl(二恶烷中4N,200 μ L)并冻干以得到为白色泡沫的标题化合物(27.5mg,50%产率)。LCMS $m/z=692.4[M+H]^+$; ^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ ppm 1.49(t, $J=7.07$ Hz, 3H), 1.60-1.70(m,1H), 1.78-1.93(m,4H), 2.37(dd, $J=13.64, 8.34$ Hz, 1H), 3.07-3.22(m,4H), 3.24(s,3H), 3.51-3.63(m,2H), 3.94(dd, $J=10.11, 4.04$ Hz, 1H), 4.01-4.09(m,1H), 4.09-4.33(m,8H), 7.30(d, $J=8.59$ Hz, 1H), 7.35(td, $J=8.08, 1.52$ Hz, 1H), 7.47-7.58(m,4H), 7.70(d, $J=8.34$ Hz, 2H), 7.88(dd, $J=8.59, 2.53$ Hz, 1H), 8.08(d, $J=2.53$ Hz, 1H)。

[1096] 实例1.57:制备(2S)-1-(8-(苯并二氢吡喃-6-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-3-(3-(甲基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇(化合物28)(方法J)

[1097] 步骤A:制备(2S)-1-(1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-3-(3-(甲基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇

[1098] 使用与方法A步骤A和C中描述的方法类似的方法由(S)-2-((3-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)环氧乙烷和3-氨基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-羧酸苄酯制备标题化合物。LCMS $m/z=385.2[M+H]^+$ 。

[1099] 步骤B:制备(2S)-1-(8-(苯并二氢吡喃-6-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-3-(3-(甲基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇(化合物28)

[1100] 向(2S)-1-(1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-3-(3-(甲基磺酰基)苯氧基)

丙-2-醇(10mg, 26.01 μ mol)和DIEA(9.060 μ l, 52.02 μ mol)在二恶烷(0.4mL)中的溶液中加入苯并二氢吡喃-6-磺酰氯(7.26mg, 31.21 μ mol)。将反应混合物在室温下搅拌16小时过夜。用水淬灭反应,然后通过质量定向制备型HPLC纯化。将收集的级分冻干以得到标题化合物(9.1mg, 50%产率)。LCMS m/z = 581.2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ ppm 1.66 (td, J = 10.99, 4.17Hz, 1H), 1.76-1.90 (m, 4H), 1.99-2.06 (m, 2H), 2.31 (ddd, J = 13.83, 8.27, 2.40Hz, 1H), 2.63-2.78 (m, 2H), 2.85 (t, J = 6.44Hz, 2H), 3.11 (s, 3H), 3.13-3.20 (m, 1H), 3.25-3.42 (m, 3H), 3.89 (td, J = 8.59, 5.81Hz, 1H), 3.96-4.08 (m, 2H), 4.11 (dd, J = 4.93, 1.64Hz, 2H), 4.21-4.30 (m, 3H), 6.90 (d, J = 8.34Hz, 1H), 7.26-7.34 (m, 1H), 7.43-7.48 (m, 2H), 7.50 (t, J = 1.26Hz, 1H), 7.56 (d, J = 5.05Hz, 2H)。

[1101] 实例1.58:制备(3-((S)-2-羟基-3-(3-(甲基磺酰基)苯氧基)丙基氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)(4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-7-基)甲酮(化合物64)(方法K)

[1102] 步骤A:制备((S)-2-羟基-3-(3-(甲基磺酰基)苯氧基)丙基)(8-(4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-7-羰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)氨基甲酸叔丁酯

[1103] 将DMF(1M, 61.91 μ L, 61.91 μ mol)溶液中((S)-2-羟基-3-(3-(甲基磺酰基)苯氧基)丙基)(1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)氨基甲酸叔丁酯(15mg, 30.95 μ mol)、4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-7-羧酸(7.18mg, 37.14 μ mol)、HATU(14.12mg, 37.14 μ mol)和三乙胺加入5mL闪烁小瓶,然后加入DMF(1mL)。将反应混合物在70 $^{\circ}C$ 下加热16小时。过滤反应混合物并通过质谱定向制备型HPLC纯化。将收集的级分冻干以得到标题化合物。LCMS m/z = 660.6 $[M+H]^+$ 。

[1104] 步骤B:制备作为HCl盐的(3-((S)-2-羟基-3-(3-(甲基磺酰基)苯氧基)丙基氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)(4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-7-基)甲酮(化合物64)

[1105] 向((S)-2-羟基-3-(3-(甲基磺酰基)苯氧基)丙基)(8-(4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-7-羰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)氨基甲酸叔丁酯在ACN(3mL)中的溶液中加入HCl(二恶烷中4N, 100 μ L)。将反应搅拌4小时。将混合物浓缩。将残余物用己烷研磨以得到标题化合物(11mg, 60%产率)。LCMS m/z = 560.4 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ ppm 1.61 (t, J = 10.36Hz, 1H), 1.69-1.86 (m, 3H), 1.91 (dt, J = 13.58, 5.72Hz, 1H), 2.40 (ddd, J = 13.64, 8.21, 2.15Hz, 1H), 2.92 (s, 3H), 3.12 (s, 3H), 3.19 (dt, J = 12.82, 9.25Hz, 1H), 3.32-3.38 (m, 2H), 3.40-3.53 (m, 2H), 3.95-4.20 (m, 6H), 4.22-4.33 (m, 3H), 6.70 (d, J = 8.34Hz, 1H), 6.78 (d, J = 2.02Hz, 1H), 6.91 (dd, J = 8.34, 2.02Hz, 1H), 7.32 (td, J = 3.73, 1.89Hz, 1H), 7.52 (t, J = 1.26Hz, 1H), 7.57 (d, J = 5.31Hz, 2H)。

[1106] 实例1.59:制备(2S)-1-(3-(氟甲基磺酰基)苯氧基)-3-(8-(萘-2-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)丙-2-醇(化合物86)

[1107] 向8-(萘-2-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-胺(14.07mg, 40.61 μ mol)溶于EtOH(0.6mL)中,加入(S)-2-((3-((氟甲基)磺酰基)苯氧基)甲基)环氧乙烷(5mg, 20.30 μ mol),预溶于EtOH(0.3mL)中。将反应在90 $^{\circ}C$ 下搅拌过夜。第二天,除去溶剂,并通过制备型LC/MS纯化残余物以得到为固体的标题化合物(6.2mg, 8.7 μ mol, 42.8%产率)。LCMS m/z = 593.4 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 1.55-1.65 (m, 1H), 1.66-1.85 (m, 4H), 2.07-

2.19 (m, 1H), 2.58-2.75 (m, 2H), 2.86-3.02 (m, 1H), 3.03-3.16 (m, 1H), 3.27-3.43 (m, 3H), 3.65-3.74 (m, 1H), 3.80-3.94 (m, 2H), 4.01-4.07 (m, 2H), 4.07-4.16 (m, 1H), 5.66 (s, 1H), 5.78 (s, 1H), 7.35-7.44 (m, 2H), 7.54 (d, J=7.96Hz, 1H), 7.64 (t, J=7.98Hz, 1H), 7.67-7.80 (m, 3H), 8.09 (d, J=8.04Hz, 1H), 8.18 (d, J=8.72Hz, 1H), 8.21 (d, J=7.92Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.73 (bs, 2H).

[1108] 实例1.60:制备(S)-1-((R)-8-(4'-(1-氨基环丙基)-6-甲氧基联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-3-(3-(1-(羟甲基)环丙基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇(化合物199)

[1109] 步骤A:制备(R)-8-((3-溴-4-甲氧基苯基)磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基((S)-2-羟基-3-(3-((1-(羟甲基)环丙基)磺酰基)苯氧基)丙基)氨基甲酸叔丁酯

[1110] 通过方法F步骤D中描述的类似方法由((S)-2-羟基-3-(3-((1-(羟甲基)环丙基)磺酰基)苯氧基)丙基)((S)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)氨基甲酸叔丁酯和3-溴-4-甲氧基苯-1-磺酰氯制备标题化合物。LCMS $m/z=789.4/791.4[M+H]^+$ 。

[1111] 步骤B:制备(R)-8-((4'-(1-((叔丁氧基羰基)氨基)环丙基)-6-甲氧基-[1,1'-联苯]-3-基)磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基((S)-2-羟基-3-(3-((1-(羟甲基)环丙基)磺酰基)苯氧基)丙基)氨基甲酸叔丁酯

[1112] 通过方法F步骤E中描述的类似方法由(R)-8-((3-溴-4-甲氧基苯基)磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基((S)-2-羟基-3-(3-((1-(羟甲基)环丙基)磺酰基)苯氧基)丙基)氨基甲酸叔丁酯和(4-(1-((叔丁氧基羰基)氨基)环丙基)苯基)硼酸制备标题化合物。LCMS $m/z=942.6[M+H]^+$ 。

[1113] 步骤C:制备(S)-1-((R)-8-(4'-(1-氨基环丙基)-6-甲氧基联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-3-(3-(1-(羟甲基)环丙基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇(化合物199)

[1114] 通过方法F步骤F中描述的类似方法由(R)-8-((4'-(1-((叔丁氧基羰基)氨基)环丙基)-6-甲氧基-[1,1'-联苯基]-3-基)磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基((S)-2-羟基-3-(3-((1-(羟甲基)环丙基)磺酰基)苯氧基)丙基)氨基甲酸叔丁酯制备标题化合物。LCMS $m/z=742.8[M+H]^+$; ^1H NMR (400M Hz, CD_3OD) δ_{ppm} 1.07-1.10 (m, 2H), 1.33-1.37 (m, 2H), 1.40-1.44 (m, 2H), 1.48-1.51 (q, J=3.77Hz, 2H), 1.63-1.70 (m, 1H), 1.81-1.91 (m, 4H), 2.33 (dd, J=8.13, 13.55Hz, 1H), 2.69-2.80 (m, 2H), 3.16 (dd, J=9.75, 13.00Hz, 1H), 3.28 (d, J=2.96Hz, 1H), 3.39-3.46 (m, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.93 (d, J=3.52Hz, 1H), 3.99-4.07 (m, 2H), 4.09-4.14 (m, 2H), 4.25-4.30 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.31 (d, J=8.64Hz, 1H), 7.47-7.60 (m, 7H), 7.63 (d, J=2.32Hz, 1H), 7.78 (dd, J=2.52, 9.00Hz, 1H)。

[1115] 实例1.61:制备(S)-1-((R)-8-(4-乙氧基-4'-(异丙基氨基)甲基)联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-3-(3-(1-(羟甲基)环丙基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇(化合物165)(方法L)

[1116] 步骤A:制备(R)-8-((5-溴-2-乙氧基苯基)磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基((S)-2-羟基-3-(3-((1-(羟甲基)环丙基)磺酰基)苯氧基)丙基)氨基甲酸叔丁酯

[1117] 使用与方法F步骤A、B、C和D中描述的方法类似的方法由(S)-1-((3-(环氧乙烷-2-基甲氧基)苯基)磺酰基)环丙基)甲醇、3-氨基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-羧酸(R)-苄

酯和5-溴-2-乙氧基苯-1-磺酰氯制备标题化合物。

[1118] 步骤B:制备((R)-8-((4-乙氧基-4'-甲酰基-[1,1'-联苯基]-3-基)磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)((S)-2-羟基-3-(3-((1-(羟甲基)环丙基)磺酰基)苯氧基)丙基)氨基甲酸叔丁酯

[1119] 向((R)-8-((5-溴-2-乙氧基苯基)磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)((S)-羟基-3-(3-((1-(羟甲基)环丙基)磺酰基)苯氧基)丙酸)氨基甲酸叔丁酯(25mg, 31.10 μ mol)在EtOH(0.6mL)/H₂O(0.300mL)中的溶液中加入碳酸钾(9.457mg, 68.43 μ mol)、Pd(dppf)₂·DCM(255.9 μ g, 0.311 μ mol)和(4-甲酰基苯基)硼酸(6.529mg, 43.54 μ mol)。将反应脱气5分钟,然后加热到80℃保持1小时。将混合物用EtOAc稀释,用水(3x)和盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥并浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物以得到为白色固体的标题化合物(21mg, 78.2%产率)。LCMS m/z=829.6[M+H]⁺; ¹H NMR(400M Hz, CDCl₃) δ ppm 1.03-1.09(m, 2H), 1.48(s, 9H), 1.52(spt, 3H), 1.59-1.63(m, 2H), 1.63-1.69(m, 2H), 1.71-1.79(m, 2H), 1.81-1.91(m, 2H), 2.08(dd, J=13.01, 8.72Hz, 1H), 3.05-3.18(m, 2H), 3.35-3.45(m, 1H), 3.45-3.51(m, 1H), 3.57-3.65(m, 2H), 3.66(s, 2H), 3.77-3.85(m, 1H), 3.88-3.94(m, 1H), 3.99(t, J=5.18Hz, 2H), 4.09-4.17(m, 1H), 4.22(q, J=6.99Hz, 2H), 4.56-4.65(m, 1H), 7.08(d, J=8.84Hz, 1H), 7.15-7.19(m, 1H), 7.39-7.42(m, 1H), 7.45-7.52(m, 2H), 7.73(d, J=8.34Hz, 2H), 7.76(dd, J=8.59, 2.53Hz, 1H), 7.95(d, J=8.34Hz, 2H), 8.20(d, J=2.53Hz, 1H), 10.05(s, 1H)

[1120] 步骤C:制备((R)-8-((4-乙氧基-4'-((异丙基氨基)甲基)-[1,1'-联苯基]-3-基)磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)((S)-2-羟基-3-(3-((1-(羟甲基)环丙基)磺酰基)苯氧基)丙基)氨基甲酸叔丁酯

[1121] 向((R)-8-((4-乙氧基-4'-甲酰基-[1,1'-联苯基]-3-基)磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)((S)-2-羟基-3-(3-((1-(羟甲基)环丙基)磺酰基)苯氧基)丙基)氨基甲酸叔丁酯(21mg, 24.32 μ mol, 78.2%)在二氯乙烷(1mL)中的溶液中加入乙酸(8.894 μ L, 0.156mmol)、异丙胺(12.73 μ L, 0.156mmol)并搅拌30分钟。一次性加入三乙酰氧基硼氢化钠(13.18mg, 62.21 μ mol)并在室温下搅拌2小时并在60℃下过夜。将反应用水淬灭并用DCM(x3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤、过滤,经Na₂SO₄干燥并浓缩。通过硅胶柱色谱法使用EtOAc纯化残余物以得到为白色固体的标题化合物(18.28mg, 67%产率)。LCMS m/z=872.8[M+H]⁺; ¹H NMR(400M Hz, CDCl₃) δ ppm 1.03-1.08(m, 2H), 1.14(d, J=6.32Hz, 6H), 1.20-1.36(m, 2H), 1.47(s, 9H), 1.49(t, J=6.82Hz, 3H), 1.57-1.62(m, 2H), 1.62-1.67(m, 1H), 1.71-1.77(m, 1H), 1.78-1.89(m, 2H), 2.07(dd, J=12.88, 8.84Hz, 1H), 2.86-2.94(m, 1H), 3.04-3.16(m, 2H), 3.35-3.44(m, 1H), 3.45-3.51(m, 1H), 3.54-3.65(m, 2H), 3.66(s, 2H), 3.83(s, 2H), 3.87-3.92(m, 1H), 3.95-4.04(m, 2H), 4.09-4.23(m, 1H), 4.16-4.22(m, 2H), 4.54-4.65(m, 1H), 7.03(d, J=8.59Hz, 1H), 7.16(dt, J=7.01, 2.43Hz, 1H), 7.38-7.42(m, 3H), 7.44-7.54(m, 4H), 7.68(dd, J=8.59, 2.53Hz, 1H), 8.11(d, J=2.27Hz, 1H)。

[1122] 步骤D:制备(S)-1-((R)-8-(4-乙氧基-4'-((异丙基氨基)甲基)联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-3-(3-(1-(羟甲基)环丙基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇(化合物165)

[1123] 在室温下向((R)-8-((4-乙氧基-4'-((异丙基氨基)甲基)-[1,1'-联苯基]-3-基)

磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)((S)-2-羟基-3-(3-((1-(羟甲基)环丙基)磺酰基)苯氧基)丙基)氨基甲酸叔丁酯(18.28mg, 20.84 μ mol)在MeOH(1mL)中的溶液中加入二恶烷(0.156mL, 0.622mmol)中的HCl。允许反应在室温下静置直到Boc-基团裂解。然后除去溶剂,并将残余物冻干以得到为白色固体的标题化合物(12mg, 67%产率)。LCMS m/z = 772.6 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400M Hz, CD_3OD) δ ppm 1.06-1.11 (m, 2H), 1.41 (d, J = 6.57Hz, 6H), 1.49 (t, J = 6.95Hz, 3H), 1.49-1.52 (m, 2H), 1.60-1.70 (m, 1H), 1.76-1.93 (m, 3H), 2.37 (dd, J = 13.77, 8.21Hz, 1H), 3.06-3.23 (m, 3H), 3.24-3.27 (m, 1H), 3.43-3.50 (m, 1H), 3.52-3.56 (m, 1H), 3.56-3.63 (m, 2H), 3.64-3.69 (m, 1H), 3.72 (s, 2H), 3.73-3.75 (m, 1H), 3.94-3.98 (m, 1H), 4.01-4.07 (m, 1H), 4.08-4.15 (m, 2H), 4.23-4.31 (m, 3H), 4.25 (s, 2H), 7.26-7.32 (m, 2H), 7.46-7.51 (m, 1H), 7.51-7.57 (m, 2H), 7.59 (d, J = 8.34Hz, 2H), 7.72 (d, J = 8.34Hz, 2H), 7.88 (dd, J = 8.72, 2.40Hz, 1H), 8.09 (d, J = 2.53Hz, 1H)。

[1124] 实例1.62:制备(S)-1-((R)-8-(1,4-二甲基-1,2,3,4-四氢吡啶并[3,2-b]吡嗪-7-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺环[4.5]癸-3-基氨基)-3-(3-(1-(羟甲基)环丙基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇(化合物222)

[1125] 步骤A:制备((S)-2-羟基-3-(3-(1-(羟甲基)环丙基)磺酰基)苯氧基)丙基)((R)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)氨基甲酸叔丁酯

[1126] 使用与方法F步骤A、B、C中描述的方法类似的方法由(S)-1-((3-(环氧乙烷-2-基甲氧基)苯基)磺酰基)环丙基)甲醇和3-氨基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-羧酸(R)-苄酯制备标题化合物。

[1127] 步骤B:制备((R)-8-((5-溴-6-氯吡啶-3-基)磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)((S)-2-羟基-3-(3-(1-(羟甲基)环丙基)磺酰基)苯氧基)丙基)氨基甲酸叔丁酯

[1128] 向((S)-2-羟基-3-(3-(1-(羟甲基)环丙基)磺酰基)苯氧基)丙基)((R)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)氨基甲酸叔丁酯(200mg, 0.370mmol)在 CH_2Cl_2 (3.0mL)中的溶液中加入DIEA(0.155mL, 0.888mmol),然后在0℃下加入5-溴-6-氯吡啶-3-磺酰氯(0.129g, 0.444mmol)。将反应在室温下搅拌过夜。将混合物浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物以得到为白色固体的标题化合物(230mg, 73.7%产率)。LCMS m/z = 796.4 $[M+H]^+$ 。

[1129] 步骤C:制备((R)-8-((1,4-二甲基-1,2,3,4-四氢吡啶并[2,3-b]吡嗪-7-基)磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)((S)-2-羟基-3-(3-(1-(羟甲基)环丙基)磺酰基)苯氧基)丙基)氨基甲酸叔丁酯

[1130] 向((R)-8-((5-溴-6-氯吡啶-3-基)磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)((S)-2-羟基-3-(3-(1-(羟甲基)环丙基)磺酰基)苯氧基)丙基)氨基甲酸叔丁酯(25mg, 31.44 μ mol)、碳酸钾(13.04mg, 94.32 μ mol)在DMF(0.8mL)中的混合物中加入在微波小瓶中的 N^1, N^2 -二甲基乙烷-1,2-二胺(3.326mg, 37.73 μ mol)。在微波辐射下将反应在160℃加热15分钟。过滤混合物并用MeOH洗涤。浓缩滤液,并通过硅胶柱色谱法纯化以得到为白色固体的标题化合物(21mg, 83.0%产率)。LCMS m/z = 766.6 $[M+H]^+$ 。

[1131] 步骤D:制备(S)-1-((R)-8-(1,4-二甲基-1,2,3,4-四氢吡啶并[3,2-b]吡嗪-7-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺环[4.5]癸-3-基氨基)-3-(3-(1-(羟甲基)环丙基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇(化合物222)

[1132] 将((R)-8-((1,4-二甲基-1,2,3,4-四氢吡啶并[2,3-b]吡嗪-7-基)磺酰基)-1-氧

杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)((S)-2-羟基-3-(3-((1-(羟甲基)环丙基)磺酰基)苯氧基)丙基)氨基甲酸叔丁酯(21mg,26.10 μ mol,83.0%)的溶液溶于MeOH(0.2mL)中,在室温下向其中加入二恶烷(0.118mL,0.472mmol)中的HCl。允许反应在室温下静置直到Boc-基团裂解(约30分钟)。浓缩混合物,并将残余物冻干以得到为白色固体的标题化合物(19mg,25.49 μ mol,81.1%产率)。LCMS $m/z=666.4[M+H]^+$; ^1H NMR(400MHz,CD₃OD) δ ppm 1.09-1.13(m,2H),1.50-1.54(m,2H),1.66-1.75(m,1H),1.84-1.99(m,4H),2.39(dd,J=13.64,8.34Hz,1H),2.84-2.92(m,1H),2.91-2.98(m,1H),3.04(s,3H),3.20(dd,J=12.76,9.47Hz,1H),3.34-3.37(m,1H),3.36(s,3H),3.45-3.49(m,2H),3.49-3.57(m,2H),3.74(s,2H),3.85(t,J=5.18Hz,2H),3.92-3.99(m,1H),4.02-4.12(m,2H),4.11-4.19(m,2H),4.26-4.34(m,1H),6.82(d,J=1.52Hz,1H),7.32(ddd,J=7.83,2.53,1.52Hz,1H),7.48-7.51(m,1H),7.51-7.54(m,1H),7.56(d,J=7.83Hz,1H),7.60(d,J=1.77Hz,1H)。

[1133] 实例1.63:制备((S)-1-((S)-8-(4'-(氨基甲基)-4-乙氧基联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-3-(3-(环丙基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇(化合物160)(方法M)

[1134] 步骤A:制备((S)-3-(3-(环丙基磺酰基)苯氧基)-2-羟丙基)((S)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)氨基甲酸叔丁酯

[1135] 使用与方法A步骤A、B和C中描述的方法类似的方法由((S)-2-((3-(环丙基磺酰基)苯氧基)甲基)环氧乙烷和3-氨基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-羧酸((S)-苄酯)制备标题化合物。

[1136] 步骤B:制备((S)-8-((5-溴-2-乙氧基苯基)磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)((S)-3-(3-(环丙基磺酰基)苯氧基)苯氧基)-2-羟基丙基)氨基甲酸叔丁酯

[1137] 在氮气下向((S)-3-(3-(环丙基磺酰基)苯氧基)-2-羟丙基)((S)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)氨基甲酸叔丁酯(177mg,0.35mmol)在DCM(15mL)的溶液中加入DIEA(0.17mL,0.98mmol)和5-溴-2-乙氧基苯-1-磺酰氯(0.14g,0.45mmol)。将反应在室温下搅拌过夜。反应完成后,浓缩混合物。通过硅胶柱色谱法纯化残余物以得到为无色玻璃状物的标题化合物(233mg,87%产率)。LCMS $m/z=773.6[M]^+$; ^1H NMR(400MHz,CD₃OD) δ ppm 1.03-1.10(m,2H),1.19-1.25(m,2H),1.43-1.47(m,12H),1.50-1.63(m,1H),1.71(ddd,J=13.39,3.92,3.66Hz,1H),1.81(t,J=4.55Hz,2H),1.99-2.13(m,2H),2.62-2.71(m,1H),3.06-3.22(m,2H),3.24-3.29(m,1H),3.36-3.50(m,2H),3.55(dd,J=14.65,4.80Hz,1H),3.80(dd,J=8.84,7.33Hz,1H),3.92(t,J=8.21Hz,1H),3.98-4.03(m,1H),4.04-4.10(m,1H),4.11-4.22(m,3H),4.49(t,J=7.71Hz,1H),7.12(d,J=9.09Hz,1H),7.28(ddd,J=8.02,2.59,1.26Hz,1H),7.44(d,J=2.27Hz,1H),7.47(dt,J=8.0,1.39Hz,1H),7.52(t,J=8.08Hz,1H),7.69(dd,J=8.84,2.53Hz,1H),7.90(d,J=2.53Hz,1H)。

[1138] 步骤C:制备((S)-8-((4'-((叔丁氧基羰基)氨基)甲基)-4-乙氧基-[1,1'-联苯基]-3-基)磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)((S)-3-(3-(环丙基磺酰基)苯氧基)-2-羟基丙基)氨基甲酸叔丁酯

[1139] 用N₂将((S)-8-((5-溴-2-乙氧基苯基)磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)((S)-3-(3-(环丙基磺酰基)苯氧基)-2-羟丙基)氨基甲酸叔丁酯(233mg,0.30mmol)、Pd(dppf)₂、DCM(24.77mg,30.11 μ mol)、碳酸钠(0.33mL,0.66mmol)和4-((叔丁氧基羰基)氨

基) 甲基) 苯基) 硼酸 (90.73mg, 0.36mmol) 在二恶烷 (12mL) 中的溶液脱气10分钟。将反应在100℃下加热18小时。冷却到室温后, 将其用IPA/DCM (20%) 稀释并用水洗涤。将水层用IPA/DCM (20%, 2x) 反萃取。将合并的有机层用Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物以得到标题化合物 (126mg, 47% 产率)。LCMS $m/z=900.8[M+H]^+$ 。

[1140] 步骤D: 制备 (S)-1-((S)-8-(4'-(氨基甲基)-4-乙氧基联苯-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-3-(3-(环丙基磺酰基) 苯氧基) 丙-2-醇 (化合物160)

[1141] 向 ((S)-8-((4'-(((叔丁氧基羰基) 氨基) 甲基)-4-乙氧基-[1,1'-联苯基]-3-基) 磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基) ((S)-3-(3-(环丙基磺酰基) 苯氧基)-2-羟丙基) 氨基甲酸叔丁酯 (126mg, 0.16mmol) 在ACN (4mL) 中的溶液中加入HCl (二恶烷中4N, 0.3mL, 1.2mmol)。将反应在室温下搅拌3小时。反应完成后, 浓缩混合物。通过制备型HPLC纯化残余物以得到标题化合物的TFA盐。将TFA盐转化为标题化合物的HCl盐 (68.7mg, 产率30%)。LCMS $m/z=700.4[M+H]^+$; ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ ppm 1.03-1.10 (m, 2H), 1.19-1.25 (m, 2H), 1.49 (t, J=6.95Hz, 3H), 1.60-1.70 (m, 1H), 1.77-1.85 (m, 1H), 1.85-1.94 (m, 3H), 2.37 (dd, J=13.64, 8.34Hz, 1H), 2.68 (tt, J=7.96, 4.80Hz, 1H), 3.06-3.23 (m, 3H), 3.32-3.37 (m, 1H), 3.51-3.64 (m, 2H), 3.91-3.97 (m, 1H), 4.00-4.08 (m, 1H), 4.09-4.15 (m, 3H), 4.17 (s, 2H), 4.22-4.33 (m, 3H), 7.27-7.33 (m, 2H), 7.46 (t, J=2.27Hz, 1H), 7.50-7.59 (m, 4H), 7.66-7.73 (m, 2H), 7.88 (dd, J=8.72, 2.40Hz, 1H), 8.08 (d, J=2.53Hz, 1H)。

[1142] 实例1.64: 制备 (S)-1-(3-(环丙基磺酰基) 苯氧基)-3-((R)-8-(3-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基) 丙-2-醇 (化合物279) (方法N)

[1143] 步骤A: 制备 ((S)-3-(3-(环丙基磺酰基) 苯氧基)-2-羟基丙基) ((R)-8-((3-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基) 磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基) 氨基甲酸叔丁酯

[1144] 向 ((S)-3-(3-(环丙基磺酰基) 苯氧基)-2-羟基丙基) ((R)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基) 氨基甲酸叔丁酯 (20mg, 39.17 μ mol) 在THF (4mL) 中的溶液中加入DIEA (13.64 μ L, 78.33 μ mol), 然后加入3-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-磺酰氯 (10.89mg, 47.00 μ mol)。将反应搅拌2小时。将混合物用EtOAc稀释, 用水 (3x) 和盐水洗涤, 并浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物以得到白色固体。LCMS $m/z=706.4[M+H]^+$; ¹H NMR (400M Hz, CD₃OD) δ ppm 1.02-1.08 (m, 2H), 1.18-1.24 (m, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.60-1.68 (m, 1H), 1.73-1.88 (m, 4H), 1.99-2.04 (m, 1H), 2.71-2.82 (m, 2H), 3.20 (m, 1H), 3.38-3.44 (m, 2H), 3.48-3.52 (m, 2H), 3.76-3.80 (m, 1H), 3.89-3.92 (m, 1H), 3.95-3.97 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 4.01-4.04 (m, 1H), 4.09-4.14 (m, 1H), 4.42-4.50 (m, 1H), 7.23-7.26 (m, 1H), 7.40-7.41 (m, 1H), 7.47 (dt, J=7.96, 1.49Hz, 1H), 7.52 (t, J=7.88Hz, 1H), 8.40 (d, J=1.96Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.80 (d, J=1.96Hz, 1H)。

[1145] 步骤B: 制备作为di-HCl盐的 (S)-1-(3-(环丙基磺酰基) 苯氧基)-3-((R)-8-(3-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基) 丙-2-醇 (化合物279)

[1146] 向 ((S)-3-(3-(环丙基磺酰基) 苯氧基)-2-羟基丙基) ((R)-8-((3-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基) 磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基) 氨基甲酸叔丁酯 (13mg, 18.42 μ mol) 在EtOAc (10mL) 中的溶液中加入HCl (671.5 μ g, 18.42 μ mol)。将反应搅拌3小时。

浓缩混合物以得到为白色固体的标题化合物。LCMS $m/z=606.6[M+H]^+$; ^1H NMR (400M Hz, CD_3OD) δ ppm 1.03-1.09 (m, 2H), 1.19-1.24 (m, 2H), 1.65-1.73 (m, 1H), 1.79-1.86 (m, 1H), 1.88-1.98 (m, 1H), 2.32 (dd, $J=7.39, 12.94$ Hz, 1H), 2.63-2.69 (m, 1H), 2.70-2.82 (m, 2H), 3.16 (d, $J=8.53$ Hz, 1H), 3.25-3.29 (m, 1H), 3.32-3.37 (m, 1H), 3.50-3.59 (m, 3H), 3.64-3.69 (m, 1H), 3.83-3.90 (m, 1H), 4.00 (d, $J=6.64$ Hz, 2H), 4.04 (s, 3H), 4.09 (dd, $J=3.42, 4.95$ Hz, 2H), 4.20-4.26 (m, 1H), 7.27-7.30 (m, 1H), 7.44 (dd, $J=1.67, 2.39$ Hz, 1H), 7.51 (dt, $J=1.56, 7.81$ Hz, 1H), 7.55 (t, $J=7.82$ Hz, 1H), 8.48 (d, $J=1.88$ Hz, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.88 (d, $J=1.92$ Hz, 1H)。

[1147] 实例1.65:制备1-乙基-3-((S)-3-((S)-2-羟基-3-(3-(甲基磺酰基)苯氧基)丙基)氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基磺酰基)喹啉-4(1H)-酮(化合物338)

[1148] 步骤A:制备3-(((S)-2-羟基-3-(3-(甲基磺酰基)苯氧基)丙基)氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸(S)-苄酯

[1149] 将(S)-2-((3-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)环氧乙烷(0.10g, 0.44mmol)和3-氨基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-羧酸(S)-苄酯(0.25g, 0.88mmol)在EtOH(8.76mL)中的溶液在70℃下加热1天。在冷却到室温后,浓缩混合物以得到标题化合物,将其不经进一步纯化用于下一步骤。LCMS $m/z=519.4[M+H]^+$ 。

[1150] 步骤B:制备3-((叔丁氧羰基)((S)-2-羟基-3-(3-(甲基磺酰基)苯氧基)丙基)氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-羧酸(S)-苄酯

[1151] 向3-(((S)-2-羟基-3-(3-(甲基磺酰基)苯氧基)丙基)氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-羧酸(S)-苄酯(来自前一步骤)在DCM(8mL)中的溶液中加入DIEA(0.23mL, 1.31mmol)和(Boc)₂O(0.29g, 1.31mmol)。

[1152] 将反应在室温下搅拌16小时。将混合物用水和盐水萃取。将有机层用Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。通过柱色谱法纯化残余物以得到标题化合物(174.0mg, 64.2%)。LCMS $m/z=619.4[M+H]^+$; ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ ppm 1.47 (s, 9H), 1.48-1.54 (m, 1H), 1.59-1.68 (m, 1H), 1.69-1.77 (m, 2H), 2.04-2.15 (m, 2H), 3.11 (s, 3H), 3.40 (bs, 2H), 3.57 (dd, $J=14.65, 4.80$ Hz, 1H), 3.65 (t, $J=13.01$ Hz, 2H), 3.84 (dd, $J=8.97, 7.20$ Hz, 1H), 3.93-4.12 (m, 4H), 4.16 (ddd, $J=7.26, 4.80, 4.61$ Hz, 1H), 4.47-4.59 (m, 1H), 5.11 (s, 2H), 7.27-7.34 (m, 2H), 7.34-7.37 (m, 4H), 7.48-7.58 (m, 3H)。

[1153] 步骤C:制备((S)-2-羟基-3-(3-(甲基磺酰基)苯氧基)丙基)((S)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)氨基甲酸叔丁酯

[1154] 在N₂下将3-((叔丁氧羰基)((S)-2-羟基-3-(3-(甲基磺酰基)苯氧基)丙基)氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-羧酸(S)-苄酯(162mg, 0.26mmol)溶解在MeOH(8mL)中,然后加入Pd/C(30mg, 28.12 μ mol)。将反应置于H₂球囊下并在室温下搅拌过夜。将混合物通过celite®垫过滤,并用MeOH洗涤,然后浓缩以得到为黄色固体的标题化合物(120mg, 88.1%)。将这种材料不进行进一步纯化而用在下一步骤中。LCMS $m/z=485.4[M+H]^+$; ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.50 (s, 9H), 1.53-1.68 (m, 1H), 1.69-1.77 (m, 3H), 1.80 (t, $J=5.31$ Hz, 1H), 2.04-2.19 (m, 1H), 2.31 (s, 1H), 2.38-2.56 (m, 3H), 2.79 (dd, $J=11.12, 5.81$ Hz, 1H), 2.95-3.04 (m, 1H), 3.06 (s, 3H), 3.49 (d, $J=2.53$ Hz, 2H), 3.80 (ddd, $J=9.54, 6.25, 3.16$ Hz, 1H), 3.89-4.02 (m, 2H), 4.02-4.08 (m, 1H), 4.12 (t, $J=3.54$ Hz, 1H), 4.56-

4.69 (m, 1H), 7.20 (ddd, J=8.08, 2.53, 1.01Hz, 1H), 7.43-7.52 (m, 2H), 7.53-7.58 (m, 1H).

[1155] 步骤D: 制备((S)-8-((1-乙基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基)磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)((S)-2-羟基-3-(3-(甲基磺酰基)苯氧基)丙基)氨基甲酸叔丁酯

[1156] 在室温下向((S)-2-羟基-3-(3-(甲基磺酰基)苯氧基)丙基)((S)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)氨基甲酸叔丁酯(120mg, 0.25mmol)在CH₂Cl₂(2mL)中的溶液中加入DIEA(86.26μl, 0.50mmol), 然后加入1-乙基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-磺酰氯(0.10g, 0.37mmol)。将反应在室温下搅拌过夜。将混合物用DCM稀释, 然后用水和盐水洗涤。将有机层用Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩。通过柱色谱法纯化残余物以得到为黄色胶状物的标题化合物(92mg, 51.6%)。LCMS m/z=720.6[M+H]⁺; ¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δppm 1.45(s, 9H), 1.52(t, J=7.20Hz, 3H), 1.56-1.63(m, 1H), 1.72(dt, J=13.58, 4.33Hz, 1H), 1.83(t, J=5.81Hz, 2H), 1.98-2.10(m, 2H), 3.08(s, 3H), 3.20-3.29(m, 3H), 3.39-3.57(m, 3H), 3.78(dd, J=8.84, 7.07Hz, 1H), 3.91(t, J=8.21Hz, 1H), 3.97-4.09(m, 2H), 4.10-4.18(m, 1H), 4.48(q, J=7.16Hz, 3H), 7.27(dt, J=7.39, 2.24Hz, 1H), 7.45-7.52(m, 3H), 7.56(ddd, J=8.15, 4.99, 3.03Hz, 1H), 7.85-7.89(m, 2H), 8.39(d, J=7.83Hz, 1H), 8.66(s, 1H).

[1157] 步骤E: 制备1-乙基-3-((S)-3-((S)-2-羟基-3-(3-(甲基磺酰基)苯氧基)丙基氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基磺酰基)喹啉-4(1H)-酮(化合物338)

[1158] 在室温下将((S)-8-((1-乙基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基)磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)((S)-2-羟基-3-(3-(甲基磺酰基)苯氧基)丙基)氨基甲酸叔丁酯(92mg, 0.13mmol)在TFA/DCM(1:3, 2mL)中进行搅拌。反应完成后, 除去溶剂。将残余物通过备型HPLC纯化。将获得的材料溶解在水中并用饱和NaHCO₃中和, 然后用IPA/DCM(10%, 2x100mL)萃取。将有机层用盐水洗涤, 用Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩。将游离碱溶解在丙酮中并加入HCl(4N, 0.2mL)。将所得溶液搅拌2小时, 然后浓缩以得到标题化合物(63.5mg, 75.1%)。LCMS m/z=620.4[M+H]⁺; ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δppm 1.38(t, J=7.07Hz, 3H), 1.51-1.62(m, 1H), 1.62-1.71(m, 1H), 1.72-1.86(m, 3H), 2.18(dd, J=13.01, 8.46Hz, 1H), 2.90-3.01(m, 1H), 3.05-3.20(m, 3H), 3.21(s, 3H), 3.35-3.42(m, 2H), 3.77-3.83(m, 1H), 3.87-4.00(m, 2H), 4.07(d, J=5.05Hz, 2H), 4.12-4.22(m, 1H), 4.46(q, J=6.82Hz, 2H), 5.91(bs, 1H), 7.30(dd, J=7.71, 2.15Hz, 1H), 7.44(t, J=1.77Hz, 1H), 7.49-7.56(m, 2H), 7.57(t, J=7.83Hz, 1H), 7.82-7.90(m, 2H), 8.24(d, J=1.26Hz, 1H), 8.63(s, 1H), 8.85(bs, 1H), 9.02(bs, 1H).

[1159] 实例1.66: 制备1-乙基-3-((S)-3-((R)-2-羟基-3-(3-(甲基磺酰基)苯氧基)丙基氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基磺酰基)喹啉-4(1H)-酮(化合物296)

[1160] 步骤A: 制备(R)-2-((3-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)环氧乙烷

[1161] 向丙酮(34.87mL)中的3-(甲基磺酰基)苯酚(1.34g, 6.98mmol)的溶液中加入碳酸钾(1.93g, 13.95mmol)。将反应混合物在室温下搅拌10分钟, 然后加入3-硝基苯磺酸(R)-环氧乙烷-2-基甲酯(1.90g, 6.98mmol)。将反应混合物在70℃下加热过夜。冷却到室温后, 将反应混合物通过celite®垫过滤并用丙酮洗涤, 然后浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物以得到为无色油状物的标题化合物(1.43g, 88.0%产率), 然后在室温下静置后固化。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δppm 2.79(dd, J=4.93, 2.65Hz, 1H), 2.94(t, J=4.04Hz, 1H), 3.06(s, 3H), 3.35-3.41(m, 1H), 4.00(dd, J=10.99, 5.94Hz, 1H), 4.37(dd, J=11.12, 2.78Hz, 1H),

7.22 (ddd, $J=8.08, 2.53, 1.01\text{Hz}$, 1H), 7.48 (t, $J=2.27\text{Hz}$, 1H), 7.50 (d, $J=8.08\text{Hz}$, 1H), 7.54-7.58 (m, 1H)。

[1162] 步骤B: 制备3-(((R)-2-羟基-3-(3-(甲基磺酰基)苯氧基)丙基)氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸(S)-苄酯

[1163] 将(R)-2-((3-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)环氧乙烷(100mg, 0.44mmol)和3-氨基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-羧酸(S)-苄酯(0.25g, 0.88mmol)在EtOH(8.8mL)中的溶液在70℃下加热过夜。冷却到室温后, 浓缩混合物。将残余物重新溶解在DCM中并用水和盐水洗涤。将有机层用 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩以得到标题化合物, 将其直接用于下一步骤。LCMS $m/z=519.6[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1164] 步骤C: 制备3-((叔丁氧羰基)((R)-2-羟基-3-(3-(甲基磺酰基)苯氧基)丙基)氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-羧酸(S)-苄酯

[1165] 在室温下向3-(((R)-2-羟基-3-(3-(甲基磺酰基)苯氧基)丙基)氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-羧酸(S)-苄酯(326mg, 0.63mmol)在DCM(8.8mL)中的溶液中加入DIEA(0.15mL, 0.88mmol)和(Boc)₂O(0.19g, 0.88mmol)。将反应在室温下搅拌直至完成。将混合物用DCM稀释, 并用水和盐水洗涤。将有机层用 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩。通过柱色谱法纯化残余物以得到为白色泡沫的标题化合物(176mg, 64.9%)。LCMS $m/z=619.6[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR(400MHz, MeOD) δ_{ppm} 1.40-1.52 (m, 11H), 1.59-1.74 (m, 3H), 1.80 (dd, $J=12.88, 8.08\text{Hz}$, 1H), 2.06 (dd, $J=12.76, 8.46\text{Hz}$, 1H), 3.03 (s, 3H), 3.17-3.29 (m, 1H), 3.33-3.42 (m, 2H), 3.50 (dd, $J=14.65, 3.79\text{Hz}$, 1H), 3.59-3.69 (m, 2H), 3.89-4.00 (m, 4H), 4.49-4.60 (m, 1H), 5.07 (s, 2H), 7.18 (ddd, $J=6.69, 2.65, 2.53\text{Hz}$, 1H), 7.25-7.35 (m, 5H), 7.42 (t, $J=1.77\text{Hz}$, 1H), 7.46-7.51 (m, 2H)。

[1166] 步骤D: 制备((R)-2-羟基-3-(3-(甲基磺酰基)苯氧基)丙基)((S)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)氨基甲酸叔丁酯

[1167] 向3-((叔丁氧羰基)((R)-2-羟基-3-(3-(甲基磺酰基)苯氧基)丙基)氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-羧酸(S)-苄酯(176mg, 0.28mmol)在MeOH(10mL)中的溶液中加入钯/C(30.27mg, 28.44 μmol)。将反应置于 H_2 球囊下并在室温下搅拌过夜。将混合物通过celite®垫过滤并用MeOH洗涤。浓缩滤液以得到作为黄色泡沫的标题化合物(137mg, 68.9%)。这种材料将用于下一步骤中, 而不进行进一步纯化。LCMS $m/z=485.4[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ_{ppm} 1.47 (s, 9H), 1.52-1.81 (m, 4H), 1.86 (dd, $J=12.63, 8.34\text{Hz}$, 1H), 2.06-2.16 (m, 1H), 2.26 (s, 1H), 2.38-2.56 (m, 1H), 2.73-2.81 (m, 1H), 2.91-3.03 (m, 1H), 3.12 (s, 3H), 3.23-3.29 (m, 1H), 3.56 (ddd, $J=14.53, 4.55, 1.89\text{Hz}$, 1H), 3.89-3.97 (m, 1H), 3.98-4.11 (m, 3H), 4.15-4.22 (m, 1H), 4.55 (dq, $J=7.71, 7.54\text{Hz}$, 1H), 7.27-7.33 (m, 1H), 7.49-7.52 (m, 1H), 7.52-7.59 (m, 2H)。

[1168] 步骤E: 制备((S)-8-((1-乙基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基)磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)((R)-2-羟基-3-(3-(甲基磺酰基)苯氧基)丙基)氨基甲酸叔丁酯

[1169] 向((R)-2-羟基-3-(3-(甲基磺酰基)苯氧基)丙基)((S)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)氨基甲酸叔丁酯(73mg, 0.15mmol)在 CH_2Cl_2 (2mL)中的溶液中加入DIEA(89.21 μL , 0.51mmol)和1-乙基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-磺酰氯(82.27mg, 0.18mmol)。将反应在室温下搅拌过夜。第二天, 加入额外((R)-2-羟基-3-(3-(甲基磺酰基)苯氧基)丙基)((S)-1-氧

杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)氨基甲酸叔丁酯(23mg, 0.05mmol)和DIEA(30μL, 0.17mmol)。将反应物再搅拌5小时,然后浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物以得到为清晰玻璃状物的标题化合物(67mg, 61.8%)。LCMS $m/z=720.6[M+H]^+$; ^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ ppm 1.45(s, 9H), 1.52(t, $J=7.20Hz$, 3H), 1.57-1.66(m, 1H), 1.69-1.77(m, 1H), 1.77-1.82(m, 2H), 1.85(dd, $J=12.76, 8.21Hz$, 1H), 2.07(dd, $J=12.88, 8.59Hz$, 1H), 3.08(s, 3H), 3.20-3.30(m, 3H), 3.41-3.49(m, 2H), 3.50-3.56(m, 1H), 3.88(dd, $J=7.58, 1.77Hz$, 1H), 3.95-4.02(m, 2H), 4.03-4.08(m, 1H), 4.12-4.19(m, 1H), 4.44-4.56(m, 3H), 7.27(ddd, $J=7.64, 2.08, 1.89Hz$, 1H), 7.45-7.52(m, 3H), 7.53-7.58(m, 1H), 7.85-7.91(m, 2H), 8.39(dt, $J=7.89, 0.85Hz$, 1H), 8.65(s, 1H)。

[1170] 步骤F:制备1-乙基-3-((S)-3-((R)-2-羟基-3-(3-(甲基磺酰基)苯氧基)丙基氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基磺酰基)喹啉-4(1H)-酮(化合物296)

[1171] 向((S)-8-((1-乙基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基)磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基((R)-2-羟基-3-(3-(甲基磺酰基)苯氧基)丙基)氨基甲酸叔丁酯(67mg, 93.07μmol)在 CH_2Cl_2 (1.50mL)中的溶液中加入TFA(0.5mL)。将所得溶液在环境温度下搅拌2小时,然后浓缩。通过制备型HPLC纯化残余物以得到作为TFA盐的标题化合物,然后将其转化为作为固体的HCl盐(53.5mg, 87.6%)。LCMS $m/z=620.4[M+H]^+$; ^1H NMR(400MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 1.38(t, $J=7.07Hz$, 3H), 1.52-1.61(m, 1H), 1.62-1.70(m, 1H), 1.71-1.82(m, 3H), 2.20(dd, $J=12.88, 7.83Hz$, 1H), 2.94-3.05(m, 1H), 3.05-3.20(m, 4H), 3.21(s, 3H), 3.26-3.42(m, 1H), 3.78-3.86(m, 1H), 3.88-3.99(m, 2H), 4.07(d, $J=5.05Hz$, 2H), 4.12-4.21(m, 1H), 4.46(q, $J=7.24Hz$, 2H), 5.90(d, $J=4.80Hz$, 1H), 7.30(dd, $J=8.08, 1.77Hz$, 1H), 7.44(t, $J=1.52Hz$, 1H), 7.49-7.56(m, 2H), 7.59(t, $J=7.83Hz$, 1H), 7.82-7.91(m, 2H), 8.24(dd, $J=7.33, 1.26Hz$, 1H), 8.63(s, 1H), 8.88(bs, 2H)。

[1172] 实例1.67:制备1-乙基-3-((R)-3-((R)-2-羟基-3-(3-(甲基磺酰基)苯氧基)丙基氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基磺酰基)喹啉-4(1H)-酮(化合物337)

[1173] 步骤A:制备3-(((R)-2-羟基-3-(3-(甲基磺酰基)苯氧基)丙基)氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸(R)-苄酯

[1174] 将(R)-2-((3-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)环氧乙烷(100mg, 0.44mmol)和3-氨基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-羧酸(R)-苄酯(0.25g, 0.88mmol)在EtOH(8.8mL)中的溶液在70℃下加热过夜。

[1175] 冷却到室温后,浓缩混合物。向残余物中加入乙酸乙酯,然后用水和盐水洗涤。将有机层用 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩以得到标题化合物,将其不经纯化用于下一步骤。LCMS $m/z=519.6[M+H]^+$ 。

[1176] 步骤B:制备(R)-苄基3-((叔丁氧羰基)((R)-2-羟基-3-(3-(甲基磺酰基)苯氧基)丙基)氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-甲酸乙酯

[1177] 在室温下向3-(((S)-2-羟基-3-(3-(甲基磺酰基)苯氧基)丙基)氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-羧酸(R)-苄酯(176mg, 0.34mmol)在DCM(8.8mL)中的溶液中加入DIEA(0.15mL, 0.88mmol)和(Boc) 20(0.19g, 0.88mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。将混合物用DCM稀释,然后用水和盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩。通过柱色谱法纯化残余物以得到为白色泡沫状固体的标题化合物(166mg, 61.2%)。LCMS $m/z=619.6[M+H]^+$; ^1H

NMR (400MHz, CD₃OD) δ ppm 1.46 (s, 9H), 1.48-1.54 (m, 1H), 1.61-1.69 (m, 1H), 1.70-1.77 (m, 2H), 2.06-2.14 (m, 2H), 3.11 (s, 3H), 3.34-3.46 (m, 2H), 3.54-3.70 (m, 3H), 3.84 (dd, J=8.84, 7.07Hz, 1H), 3.94-4.11 (m, 3H), 4.13-4.20 (m, 1H), 4.48-4.57 (m, 2H), 5.11 (s, 2H), 7.27-7.37 (m, 6H), 7.50 (t, J=1.26Hz, 1H), 7.52-7.58 (m, 2H).

[1178] 步骤C: 制备((R)-2-羟基-3-(3-(甲基磺酰基)苯氧基)丙基)((R)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)氨基甲酸叔丁酯

[1179] 在氮气下向3-((叔丁氧基羰基)((R)-2-羟基-3-(3-(甲基磺酰基)苯氧基)丙基)氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-羧酸(R)-苄酯(187mg, 0.30mmol)在MeOH(10mL)中的溶液中加入钨/C(32.16mg, 30.22 μ mol)。将反应置于H₂球囊下并在室温下搅拌过夜。将混合物通过celite®垫过滤, 然后用MeOH洗涤。浓缩滤液以得到作为白色泡沫的标题化合物(137mg, 93.5%)。将这种材料不进行进一步纯化而用在下一步骤中。LCMS m/z=485.4[M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ ppm 1.47 (s, 9H), 1.49-1.84 (m, 4H), 2.08 (t, J=7.96Hz, 2H), 2.37-2.66 (m, 2H), 2.67-2.78 (m, 1H), 2.87-3.00 (m, 1H), 3.12 (s, 3H), 3.25-3.34 (m, 1H), 3.57 (ddd, J=14.65, 4.80, 1.52Hz, 1H), 3.78-3.85 (m, 1H), 3.95 (ddd, J=8.78, 7.64, 5.56Hz, 1H), 3.99-4.06 (m, 1H), 4.06-4.11 (m, 1H), 4.13-4.21 (m, 1H), 4.46-4.57 (m, 1H), 7.30 (dt, J=7.01, 2.43Hz, 1H), 7.50 (t, J=2.02Hz, 1H), 7.52-7.58 (m, 2H).

[1180] 步骤D: 制备((R)-8-((1-乙基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基)磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)((R)-2-羟基-3-(3-(甲基磺酰基)苯氧基)丙基)氨基甲酸叔丁酯

[1181] 向((R)-2-羟基-3-(3-(甲基磺酰基)苯氧基)丙基)((R)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)氨基甲酸叔丁酯(137mg, 0.28mmol)在CH₂Cl₂(3mL)中的溶液中加入DIEA(0.17mL, 0.96mmol)和1-乙基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-磺酰氯(0.13g, 0.28mmol)。将反应在室温下搅拌过夜, 然后用水淬灭, 并用IPA/DCM(10%, 2x100mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 然后过滤。浓缩滤液, 并通过硅胶柱色谱法纯化以得到为白色泡沫状固体的标题化合物(116mg, 57.0%)。LCMS m/z=720.6[M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.32-1.37 (m, 13H), 1.45-1.54 (m, 1H), 1.56-1.64 (m, 1H), 1.67-1.73 (m, 2H), 1.92-1.98 (m, 1H), 3.04-3.22 (m, 7H), 3.33-3.44 (m, 2H), 3.63 (t, J=7.96Hz, 1H), 3.79 (t, J=8.21Hz, 1H), 3.90-4.01 (m, 3H), 4.34-4.50 (m, 3H), 5.20 (d, J=4.55Hz, 1H), 7.25 (dd, J=8.08, 2.27Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.44-7.49 (m, 1H), 7.50-7.57 (m, 2H), 7.82-7.90 (m, 2H), 8.26 (d, J=8.59Hz, 1H), 8.61 (s, 1H).

[1182] 步骤E: 制备1-乙基-3-((R)-3-((R)-2-羟基-3-(3-(甲基磺酰基)苯氧基)丙基)氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基磺酰基)喹啉-4(1H)-酮(化合物337)

[1183] 将((R)-8-((1-乙基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基)磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)((R)-2-羟基-3-(3-(甲基磺酰基)苯氧基)丙基)氨基甲酸叔丁酯(116mg, 0.16mmol)在TFA(0.5mL, 6.529mmol)和CH₂Cl₂(1.50mL)中的溶液在室温下搅拌2小时, 然后浓缩。通过制备型HPLC纯化残余物以得到标题化合物(74.3mg, 70.3%)。LCMS m/z=620.4[M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, D₂O) δ ppm 1.54 (t, J=7.20Hz, 3H), 1.66-1.76 (m, 1H), 1.78-1.93 (m, 4H), 2.39 (dd, J=13.39, 7.58Hz, 1H), 3.08-3.20 (m, 1H), 3.20-3.24 (m, 1H), 3.24 (s, 3H), 3.25-3.33 (m, 2H), 3.40-3.49 (m, 2H), 3.87-4.02 (m, 2H), 4.09-4.15 (m, 1H), 4.16-4.25 (m, 2H), 4.27-4.33 (m, 1H), 4.52 (q, J=7.24Hz, 2H), 7.37 (dt, J=8.08, 1.26Hz, 1H), 7.51 (s,

1H), 7.54-7.64 (m, 2H), 7.67 (t, J=7.33Hz, 1H), 7.91-8.01 (m, 2H), 8.36 (d, J=8.08Hz, 1H), 8.77 (s, 1H).

[1184] 实例1.68:制备本发明的其它化合物

[1185] 使用与上述实例中描述的方法类似的方法由通过商业来源获得或如上文所述或根据文献合成的一种或多种适当中间体制备以下化合物。下面提供了用于制备化合物的具体方法和每种化合物的LCMS [M+H]⁺:

[1186] 化合物2,所使用的中间体:(R)-2-(氯甲基)环氧乙烷、3-(甲基磺酰基)苯酚、萘-2-磺酰氯,方法C,LCMS m/z=575.4[M+H]⁺;化合物5,所使用的中间体:3-(甲基磺酰基)苯酚、3-((2-羟乙基)磺酰基)苯酚,方法C,LCMS m/z=605.4[M+H]⁺;化合物6,所使用的中间体:8-(萘-2-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-胺,C1,方法D,LCMS m/z=603.4[M+H]⁺;化合物7,所使用的中间体:8-(萘-2-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-胺,C2,方法D,LCMS m/z=615[M+H]⁺;化合物8,所使用的中间体:8-(萘-2-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-胺,C3,方法D,LCMS m/z=603.4[M+H]⁺;化合物9,所使用的中间体:8-(萘-2-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-胺,C4,方法D,LCMS m/z=657.4[M+H]⁺;化合物10,所使用的中间体:8-(萘-2-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-胺,C5,方法D,LCMS m/z=617.4[M+H]⁺;化合物11,所使用的中间体:8-(萘-2-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-胺,C6,方法D,LCMS m/z=631.6[M+H]⁺;化合物12,所使用的中间体:3-((叔丁氧基羰基)氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸苄酯、萘-2-磺酰氯,C7,方法C,LCMS m/z=600.4[M+H]⁺;化合物13,所使用的中间体:3-((叔丁氧基羰基)氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸苄酯、萘-2-磺酰氯,C8,方法C,LCMS m/z=629.4[M+H]⁺;化合物14,所使用的中间体:3-((叔丁氧基羰基)氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸苄酯、萘-2-磺酰氯,C9,方法C,LCMS m/z=671.4[M+H]⁺;化合物16,所使用的中间体:(8-(萘-2-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)((S)-恶烷-2-基甲基)氨基甲酸叔丁酯,C11,方法C,LCMS m/z=657.6[M+H]⁺;化合物17,所使用的中间体:8-(萘-2-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-3-胺,C12,方法D,LCMS m/z=651.6[M+H]⁺;化合物18,所使用的中间体:3-((叔丁氧基羰基)氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸苄酯、萘-2-磺酰氯,C62,方法C,LCMS m/z=615.4[M+H]⁺;化合物19,所使用的中间体:3-((叔丁氧基羰基)氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸苄酯、萘-2-磺酰氯,C14,方法C,LCMS m/z=629.6[M+H]⁺;化合物20,所使用的中间体:3-((叔丁氧基羰基)氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸苄酯、萘-2-磺酰氯,C15,方法C,LCMS m/z=651.2[M+H]⁺;化合物21,所使用的中间体:3-((叔丁氧基羰基)氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸苄酯、萘-2-磺酰氯,C16,方法C,LCMS m/z=616.2[M+H]⁺;化合物22,所使用的中间体:3-((叔丁氧基羰基)氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸苄酯、萘-2-磺酰氯,C17,方法C,LCMS m/z=604[M+H]⁺;化合物23,所使用的中间体:(R)-8-(萘-2-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-胺、(R)-2-((3-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)环氧乙烷,方法D,LCMS m/z=575.4[M+H]⁺;化合物24,所使用的中间体:8-(萘-2-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-胺、(S)-2-((3-碘苯氧基)甲基)环氧乙烷、氧杂环丁烷-3-亚磺酸钠,方法B:步骤D和I:步骤B,LCMS m/z=617.4[M+H]⁺;化合物25,所使用的中间体:8-(萘-2-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-胺,C19,方法D,LCMS m/z=617.4[M+H]⁺;化合物26,所使用的中间体:(S)-8-(萘-2-

基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-胺,C10,方法D,LCMS $m/z=589.4[M+H]^+$;化合物27,所使用的中间体:(R)-8-(萘-2-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-胺,C10,方法D,LCMS $m/z=589.2[M+H]^+$;化合物29,所使用的中间体:(2S)-1-(1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-3-(3-(甲基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇、5,6,7,8-四氢化萘2-磺酰氯,方法J,LCMS $m/z=579.8[M+H]^+$;化合物30,所使用的中间体:(2S)-1-(1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-3-(3-(甲基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇、7-氯苯并[c][1,2,5]恶二唑-4-磺酰氯,方法J,LCMS $m/z=601.4[M+H]^+$;化合物31,所使用的中间体:((S)-2-羟基-3-(3-(甲基磺酰基)苯氧基)丙基)(1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)氨基甲酸叔丁酯、3-氯苯-1-磺酰氯,方法E:(步骤C、D),LCMS $m/z=559[M+H]^+$;化合物32,所使用的中间体:(2S)-1-(1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基)-3-(3-(甲基磺酰基)苯氧基)丙-2-醇、4-甲基-3,4-二氢-2H苯并[b][1,4]恶嗪-6-磺酰氯,方法J,LCMS $m/z=556.4[M+H]^+$;化合物33,所使用的中间体:(S)-8-(萘-2-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-胺、(R)-2-((3-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)环氧乙烷,方法D,LCMS $m/z=575.4[M+H]^+$;化合物34,所使用的中间体:(S)-8-(萘-2-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-胺、(S)-2-((3-(环氧乙烷-2-基甲氧基)苯基)磺酰基)乙醇,方法B:步骤D,LCMS $m/z=606.4[M+H]^+$;化合物35,所使用的中间体:(R)-8-(萘-2-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-胺、(S)-2-((3-(环氧乙烷-2-基甲氧基)苯基)磺酰基)乙醇,方法B:步骤D,LCMS $m/z=605.6[M+H]^+$;化合物36,所使用的中间体:(8-((3-溴苯基)磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)((S)-2-羟基-3-(3-(甲基磺酰基)苯氧基)丙基)氨基甲酸叔丁酯、(1-乙基-1H-吡唑-4-基)硼酸,方法H:(步骤C、E),LCMS $m/z=619.4[M+H]^+$;化合物37,所使用的中间体:(8-((3-溴苯基)磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)((S)-2-羟基-3-(3-(甲基磺酰基)苯氧基)丙基)氨基甲酸叔丁酯、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-羧酸叔丁酯,方法H:(步骤C、E),LCMS $m/z=591.2[M+H]^+$;化合物38,所使用的中间体:(8-((3-溴苯基)磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)((S)-2-羟基-3-(3-(甲基磺酰基)苯氧基)丙基)氨基甲酸叔丁酯、1-丙基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑,方法H:(步骤C、E),LCMS $m/z=633.6[M+H]^+$;化合物39,所使用的中间体:(8-((3-溴苯基)磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)((S)-2-羟基-3-(3-(甲基磺酰基)苯氧基)丙基)氨基甲酸叔丁酯、1-环丙基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑,方法H:(步骤C、E),LCMS $m/z=631.4[M+H]^+$;化合物40,所使用的中间体:(8-((3-溴苯基)磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)((S)-2-羟基-3-(3-(甲基磺酰基)苯氧基)丙基)氨基甲酸叔丁酯、(1-甲基-1H-吡唑-4-基)硼酸,方法H:(步骤C、E),LCMS $m/z=605.6[M+H]^+$;化合物41,所使用的中间体:(8-((3-溴苯基)磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)((S)-2-羟基-3-(3-(甲基磺酰基)苯氧基)丙基)氨基甲酸叔丁酯、(4-((叔丁氧基羰基)氨基)甲基)苯基)硼酸,方法H:(步骤C、E),LCMS $m/z=630[M+H]^+$;化合物42,所使用的中间体:(8-((3-溴苯基)磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)((S)-2-羟基-3-(3-(甲基磺酰基)苯氧基)丙基)氨基甲酸叔丁酯、(4-氨基磺酰基苯基)硼酸,方法H:(步骤C、E),LCMS $m/z=680.4[M+H]^+$;化合物43,所使用的中间体:(8-((3-溴苯基)磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)((S)-2-羟基-3-(3-(甲基磺酰基)苯氧基)丙基)氨基甲酸叔丁酯、吡啶-4-基硼酸,方法H:(步骤C、E),LCMS $m/z=602.2[M+H]^+$;化合物44,所使用的中间体:(8-

((3-溴苯基)磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)((S)-2-羟基-3-(3-(甲基磺酰基)苯氧基)丙基)氨基甲酸叔丁酯、(2-甲基吡啶-4-基)硼酸,方法H:步骤C、E,LCMS $m/z=617.4[M+H]^+$;化合物45,所使用的中间体:(8-((3-溴苯基)磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)((S)-2-羟基-3-(3-(甲基磺酰基)苯氧基)丙基)氨基甲酸叔丁酯、2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶,方法H:(步骤C、E),LCMS $m/z=602.4[M+H]^+$;化合物46,所使用的中间体:((S)-2-羟基-3-(3-(甲基磺酰基)苯氧基)丙基)(1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)氨基甲酸叔丁酯、吡啶-3-磺酰氯,方法H:(步骤B、E),LCMS $m/z=526.6[M+H]^+$;化合物47,所使用的中间体:((S)-2-羟基-3-(3-(甲基磺酰基)苯氧基)丙基)(1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)氨基甲酸叔丁酯、苯磺酰氯化物,方法H:(步骤B、E),LCMS $m/z=525.6[M+H]^+$;化合物48,所使用的中间体:((S)-2-羟基-3-(3-(甲基磺酰基)苯氧基)丙基)(1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)氨基甲酸叔丁酯、3-甲基苯-1-磺酰氯,方法H:(步骤B、E),LCMS $m/z=539.4[M+H]^+$;化合物49,所使用的中间体:((S)-2-羟基-3-(3-(甲基磺酰基)苯氧基)丙基)(1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)氨基甲酸叔丁酯、3-甲氧基苯-1-磺酰氯,方法H:(步骤B、E),LCMS $m/z=555.6[M+H]^+$;化合物50,所使用的中间体:((S)-2-羟基-3-(3-(甲基磺酰基)苯氧基)丙基)(1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)氨基甲酸叔丁酯、3-(三氟甲基)苯-1-磺酰氯,方法H:(步骤B、E),LCMS $m/z=593.4[M+H]^+$;化合物51,所使用的中间体:((S)-2-羟基-3-(3-(甲基磺酰基)苯氧基)丙基)(1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)氨基甲酸叔丁酯、5-苯基噻吩-2-磺酰氯,方法H:(步骤B、E),LCMS $m/z=607.6[M+H]^+$;化合物52,所使用的中间体:((S)-2-羟基-3-(3-(甲基磺酰基)苯氧基)丙基)(1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)氨基甲酸叔丁酯、3,5-二甲基异恶唑-4-磺酰氯,方法H:(步骤B、E),LCMS $m/z=544.4[M+H]^+$;化合物53,所使用的中间体:((S)-2-羟基-3-(3-(甲基磺酰基)苯氧基)丙基)(1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)氨基甲酸叔丁酯、3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-磺酰氯,方法H:(步骤B、E),LCMS $m/z=596.4[M+H]^+$;化合物54,所使用的中间体:((S)-2-羟基-3-(3-(甲基磺酰基)苯氧基)丙基)(1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)氨基甲酸叔丁酯、3-氟苯-1-磺酰氯,方法H:(步骤B、E),LCMS $m/z=543.4[M+H]^+$;化合物55,所使用的中间体:((S)-2-羟基-3-(3-(甲基磺酰基)苯氧基)丙基)(1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)氨基甲酸叔丁酯、3-氰基苯-1-磺酰氯,方法H:(步骤B、E),LCMS $m/z=550.4[M+H]^+$;化合物56,所使用的中间体:((S)-2-羟基-3-(3-(甲基磺酰基)苯氧基)丙基)(1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)氨基甲酸叔丁酯、2-(2-氨基噻唑-4-基)乙酸,方法K,LCMS $m/z=525.6[M+H]^+$;化合物57,所使用的中间体:((S)-2-羟基-3-(3-(甲基磺酰基)苯氧基)丙基)(1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)氨基甲酸叔丁酯、2-萘甲酸,方法K,LCMS $m/z=539.4[M+H]^+$;化合物58,所使用的中间体:((S)-2-羟基-3-(3-(甲基磺酰基)苯氧基)丙基)(1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)氨基甲酸叔丁酯、1-乙基-5-甲基-1H-吡唑-4-磺酰氯,方法H:(步骤B、E),LCMS $m/z=557.4[M+H]^+$;化合物59,所使用的中间体:((S)-2-羟基-3-(3-(甲基磺酰基)苯氧基)丙基)(1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)氨基甲酸叔丁酯、5-氯萘-2-磺酰氯,方法H:(步骤B、E),LCMS $m/z=609.5[M+H]^+$;化合物60,所使用的中间体:((S)-2-羟基-3-(3-(甲基磺酰基)苯氧基)丙基)(1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)氨基甲酸叔丁酯、苯并呋喃-2-磺酰氯,方法H:(步骤B、E),LCMS $m/z=565.4[M+H]^+$;化合物61,所使用的中间体:((S)-2-羟基-3-(3-(甲基磺酰基)苯氧基)丙基)(1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-

3-基) 氨基甲酸叔丁酯、苯并呋喃-5-磺酰氯, 方法H: (步骤B、E), LCMS $m/z=565.4[M+H]^+$; 化合物62, 所使用的中间体: ((S)-2-羟基-3-(3-(甲基磺酰基) 苯氧基) 丙基) (1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基) 氨基甲酸叔丁酯、1H-吡啶-5-磺酰氯, 方法H: (步骤B、E), LCMS $m/z=565.2[M+H]^+$; 化合物63, 所使用的中间体: (8-((3-溴苯基) 磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基) ((S)-2-羟基-3-(3-(甲基磺酰基) 苯氧基) 丙基) 氨基甲酸叔丁酯、吡啶-3-基硼酸, 方法H: (步骤C、E), LCMS $m/z=602.4[M+H]^+$; 化合物65, 所使用的中间体: ((S)-2-羟基-3-(3-(甲基磺酰基) 苯氧基) 丙基) (1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基) 氨基甲酸叔丁酯、1H-吡啶-2-羧酸, 方法K, LCMS $m/z=528.6[M+H]^+$; 化合物66, 所使用的中间体: ((S)-2-羟基-3-(3-(甲基磺酰基) 苯氧基) 丙基) (1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基) 氨基甲酸叔丁酯、1H-吡啶-3-羧酸, 方法K, LCMS $m/z=528.4[M+H]^+$; 化合物67, 所使用的中间体: ((S)-2-羟基-3-(3-(甲基磺酰基) 苯氧基) 丙基) (1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基) 氨基甲酸叔丁酯、1H-吡啶-5-羧酸, 方法K, LCMS $m/z=528.5[M+H]^+$; 化合物68, 所使用的中间体: ((S)-2-羟基-3-(3-(甲基磺酰基) 苯氧基) 丙基) (1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基) 氨基甲酸叔丁酯、1H-吡啶-6-羧酸, 方法K, LCMS $m/z=528.4[M+H]^+$; 化合物69, 所使用的中间体: (8-((3-溴苯基) 磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基) ((S)-2-羟基-3-(3-(甲基磺酰基) 苯氧基) 丙基) 氨基甲酸叔丁酯, 方法H: 步骤E, LCMS $m/z=603.2[M+H]^+$; 化合物70, 所使用的中间体: (8-((3-溴苯基) 磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基) ((S)-2-羟基-3-(3-(甲基磺酰基) 苯氧基) 丙基) 氨基甲酸叔丁酯、5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基) 吡啶-2-胺, 方法H: (步骤C、E), LCMS $m/z=617.3[M+H]^+$; 化合物71, 所使用的中间体: (8-((3-溴苯基) 磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基) ((S)-2-羟基-3-(3-(甲基磺酰基) 苯氧基) 丙基) 氨基甲酸叔丁酯、噻啶-5-基硼酸, 方法H: (步骤C、E), LCMS $m/z=603.4[M+H]^+$; 化合物72, 所使用的中间体: ((S)-2-羟基-3-(3-(甲基磺酰基) 苯氧基) 丙基) (1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基) 氨基甲酸叔丁酯、吡啶-2-磺酰氯, 方法H: (步骤B、E), LCMS $m/z=526.6[M+H]^+$; 化合物73, 所使用的中间体: ((S)-2-羟基-3-(3-(甲基磺酰基) 苯氧基) 丙基) (1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基) 氨基甲酸叔丁酯、6-氯萘-2-磺酰氯, 方法H: (步骤B、E), LCMS $m/z=609.6[M+H]^+$; 化合物74, 所使用的中间体: ((S)-2-羟基-3-(3-(甲基磺酰基) 苯氧基) 丙基) (1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基) 氨基甲酸叔丁酯、2,3-二氢苯并呋喃-5-磺酰氯, 方法H: (步骤B、E), LCMS $m/z=567.4[M+H]^+$; 化合物75, 所使用的中间体: ((S)-2-羟基-3-(3-(甲基磺酰基) 苯氧基) 丙基) (1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基) 氨基甲酸叔丁酯、喹啉-6-磺酰氯, 方法H: (步骤B、E), LCMS $m/z=576.2[M+H]^+$; 化合物76, 所使用的中间体: ((S)-2-羟基-3-(3-(甲基磺酰基) 苯氧基) 丙基) (1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基) 氨基甲酸叔丁酯、C35, 方法H: (步骤B、E), LCMS $m/z=565.4[M+H]^+$; 化合物77, 所使用的中间体: ((S)-2-羟基-3-(3-(甲基磺酰基) 苯氧基) 丙基) (1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基) 氨基甲酸叔丁酯、1H-吡啶-5-磺酰氯, 方法H: (步骤B、E), LCMS $m/z=565.5[M+H]^+$; 化合物79, 所使用的中间体: ((S)-2-羟基-3-(3-(甲基磺酰基) 苯氧基) 丙基) (8-((4'-(羟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基) 磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基) 氨基甲酸叔丁酯、乙胺, 方法H: 步骤D、E, LCMS $m/z=658.4[M+H]^+$; 化合物80, 所使用的中间体: ((S)-2-羟基-3-(3-(甲基磺酰基) 苯氧基) 丙基) (8-((4'-(羟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基) 磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基) 氨基甲酸叔丁酯、丙-2-胺, 方法H: 步骤D、E, LCMS $m/z=672.4[M+H]^+$; 化合物81, 所使

用的中间体: ((S)-2-羟基-3-(3-(甲基磺酰基)苯氧基)丙基)(8-((4'-(羟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)氨基甲酸叔丁酯、2-甲基丙-1-胺,方法H:步骤D、E,LCMS $m/z=686.6[M+H]^+$;化合物82,所使用的中间体:((S)-2-羟基-3-(3-(甲基磺酰基)苯氧基)丙基)(8-((4'-(羟甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)氨基甲酸叔丁酯、2,2,2-三氟乙胺,方法H:步骤D、E,LCMS $m/z=712.4[M+H]^+$;化合物83,所使用的中间体:3-氨基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸(R)-苄酯、(S)-2-((3-(环氧乙烷-2-基甲氧基)苯基)磺酰基)乙醇、苯并二氢吡喃-6-磺酰氯,方法E,LCMS $m/z=611.6[M+H]^+$;化合物84,所使用的中间体:3-氨基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸(R)-苄酯、(S)-2-((3-(环氧乙烷-2-基甲氧基)苯基)磺酰基)乙醇、4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-磺酰氯,方法E,LCMS $m/z=626.4[M+H]^+$;化合物85,所使用的中间体:((S)-2-羟基-3-(3-(甲基磺酰基)苯氧基)丙基)((S)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)氨基甲酸叔丁酯、喹啉-3-磺酰氯,方法H:步骤B、E,LCMS $m/z=576.4[M+H]^+$;化合物87,所使用的中间体:3-氨基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸(R)-苄酯、(S)-2-((3-(环氧乙烷-2-基甲氧基)苯基)磺酰基)乙醇、苯并二氢吡喃-7-磺酰氯,方法E,LCMS $m/z=611.4[M+H]^+$;化合物89,所使用的中间体:3-氨基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸(R)-苄酯、(S)-2-((3-(环氧乙烷-2-基甲氧基)苯基)磺酰基)乙醇、5-溴吡啶-3-磺酰氯、(4-(((叔丁氧基羰基)氨基)甲基)苯基)硼酸,方法A:步骤A、B、C和M:步骤B、C、D,LCMS $m/z=661.6[M+H]^+$;化合物90,所使用的中间体:3-氨基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸(R)-苄酯、(S)-2-((3-(环氧乙烷-2-基甲氧基)苯基)磺酰基)乙醇、5-溴吡啶-3-磺酰氯、1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑,方法A:步骤A、B、C和M:步骤B、C、D,LCMS $m/z=636.7[M+H]^+$;化合物91,所使用的中间体:3-氨基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸(R)-苄酯、(S)-2-((3-(环氧乙烷-2-基甲氧基)苯基)磺酰基)乙醇、3-溴苯-1-磺酰氯、(4-(((叔丁氧基羰基)氨基)甲基)苯基)硼酸,方法A:步骤A、B、C和M:步骤B、C、D,LCMS $m/z=660.7[M+H]^+$;化合物92,所使用的中间体:3-氨基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸(R)-苄酯、(S)-2-((3-(环氧乙烷-2-基甲氧基)苯基)磺酰基)乙醇、喹啉-3-磺酰氯,方法E,LCMS $m/z=588.5[M+H]^+$;化合物93,所使用的中间体:3-氨基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸(R)-苄酯、(S)-2-((3-(环氧乙烷-2-基甲氧基)苯基)磺酰基)乙醇、喹啉-6-磺酰氯,方法E,LCMS $m/z=606.8[M+H]^+$;化合物94,所使用的中间体:(R)-2-(氯甲基)环氧乙烷、3-((甲基磺酰基)甲基)苯酚,方法C,LCMS $m/z=589.4[M+H]^+$;化合物95,所使用的中间体:(R)-8-(喹啉-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-胺,C21,方法B:步骤D,LCMS $m/z=590.4[M+H]^+$;化合物96,所使用的中间体:3-氨基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸(R)-苄酯、(S)-2-((3-(环氧乙烷-2-基甲氧基)苯基)磺酰基)乙醇、3-溴苯-1-磺酰氯、吡啶-4-基硼酸,方法A:步骤A、B、C和M:步骤B、C、D,LCMS $m/z=632.6[M+H]^+$;化合物97,所使用的中间体:3-氨基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸(R)-苄酯、(S)-2-((3-(环氧乙烷-2-基甲氧基)苯基)磺酰基)乙醇、3-溴苯-1-磺酰氯、吡啶-3-基硼酸,方法A:步骤A、B、C和M:步骤B、C、D,LCMS $m/z=632.6[M+H]^+$;化合物98,所使用的中间体:3-氨基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸(R)-苄酯、(S)-2-((3-(环氧乙烷-2-基甲氧基)苯基)磺酰基)乙醇、喹啉-7-磺酰氯,方法E,LCMS $m/z=606.7[M+H]^+$;化合物99,所使用的中间体:3-氨基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸(R)-苄

酯、(S)-2-((3-(环氧乙烷-2-基甲氧基)苯基)磺酰基)乙醇、4-溴苯-1-磺酰氯、吡啶-3-基硼酸,方法A:(步骤A、B、C)和M:(步骤B、C、D),LCMS $m/z=632.7[M+H]^+$;化合物100,所使用的中间体:3-氨基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸(R)-苄酯、(S)-2-((3-(环氧乙烷-2-基甲氧基)苯基)磺酰基)乙醇、3-溴苯-1-磺酰氯、2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶,方法A:(步骤A、B、C)和M:(步骤B、C、D),LCMS $m/z=632.6[M+H]^+$;化合物101,所使用的中间体:3-氨基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸(R)-苄酯、(S)-2-((3-(环氧乙烷-2-基甲氧基)苯基)磺酰基)乙醇、4-溴苯-1-磺酰氯、吡啶-4-基硼酸,方法A:(步骤A、B、C)和M:(步骤B、C、D),LCMS $m/z=632.7[M+H]^+$;化合物102,所使用的中间体:3-氨基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸(R)-苄酯、(S)-2-((3-(环氧乙烷-2-基甲氧基)苯基)磺酰基)乙醇、4-溴苯-1-磺酰氯、二异丙基吡啶-2-基硼酸酯化合物与2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶(1:1),方法A:(步骤A、B、C)和M:(步骤B、C、D),LCMS $m/z=632.6[M+H]^+$;化合物103,所使用的中间体:3-氨基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸(R)-苄酯、(S)-2-((3-(环氧乙烷-2-基甲氧基)苯基)磺酰基)乙醇、4-溴苯-1-磺酰氯、(4-(((叔丁氧基羰基)氨基)甲基)苯基)硼酸,方法A:(步骤A、B、C)和M:(步骤B、C、D),LCMS $m/z=660.8[M+H]^+$;化合物104,所使用的中间体:(R)-8-((1-甲基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]恶嗪-7-基)磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺环[4.5]癸-3-胺,C21,方法B:步骤D,LCMS $m/z=611.6[M+H]^+$;化合物105,所使用的中间体:3-氨基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸(R)-苄酯、(S)-2-((3-(环氧乙烷-2-基甲氧基)苯基)磺酰基)乙醇、异喹啉-5-磺酰氯,方法E,LCMS $m/z=606.8[M+H]^+$;化合物106,所使用的中间体:(R)-8-(喹啉-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-胺,C22,方法B:步骤D,LCMS $m/z=634.8[M+H]^+$;化合物107,所使用的中间体:(R)-8-(喹啉-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-胺,C23,方法B:步骤D,LCMS $m/z=646.2[M+H]^+$;化合物108,所使用的中间体:(R)-8-(喹啉-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-胺,C24,方法B:步骤D,LCMS $m/z=647.6[M+H]^+$;化合物109,所使用的中间体:(R)-8-(喹啉-6-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-胺,C22,方法B:步骤D,LCMS $m/z=634.6[M+H]^+$;化合物110,所使用的中间体:(R)-8-(喹啉-6-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-胺,C23,方法B:步骤D,LCMS $m/z=646.4[M+H]^+$;化合物111,所使用的中间体:(R)-8-(喹啉-6-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-胺、(S)-2-((3-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)环氧乙烷,方法B:步骤D,LCMS $m/z=576.6[M+H]^+$;化合物112,所使用的中间体:(R)-8-(喹啉-6-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-胺,C10,方法B:步骤D,LCMS $m/z=590.2[M+H]^+$;化合物113,所使用的中间体:(R)-8-(喹啉-6-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-胺,C3,方法B:步骤D,LCMS $m/z=604.6[M+H]^+$;化合物114,所使用的中间体:(R)-8-(喹啉-6-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-胺,C13,方法B:步骤D,LCMS $m/z=616.4[M+H]^+$;化合物115,所使用的中间体:(R)-8-(喹啉-6-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-胺,C1,方法B:步骤D,LCMS $m/z=604.4[M+H]^+$;化合物116,所使用的中间体:(R)-8-(喹啉-6-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-胺,C5,方法B:步骤D,LCMS $m/z=618.4[M+H]^+$;化合物117,所使用的中间体:(R)-8-(喹啉-6-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-胺,C2,方法B:步骤D,LCMS $m/z=616.2[M+H]^+$;化合物118,所使用的中间体:(R)-8-(喹啉-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-胺、(S)-2-((3-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)环氧乙烷,方法B:步骤D,LCMS $m/z=576.4[M+H]^+$

+H]⁺; 化合物119, 所使用的中间体: (R)-8-(喹啉-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-胺, C3, 方法B: 步骤D, LCMS $m/z=604.4[M+H]^+$; 化合物120, 所使用的中间体: 3-氨基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸(S)-苄酯、(S)-2-((3-(环氧乙烷-2-基甲氧基)苯基)磺酰基)乙醇、3-溴苯-1-磺酰氯、(3-甲基吡啶-2-基)硼酸, 方法A: (步骤A、B、C) 和M: (步骤B、C、D), LCMS $m/z=646.2[M+H]^+$; 化合物121, 所使用的中间体: (R)-8-(喹啉-6-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-胺, C25, 方法B: 步骤D, LCMS $m/z=620.4[M+H]^+$; 化合物122, 所使用的中间体: (R)-8-(喹啉-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-胺, C10, 方法B: 步骤D, LCMS $m/z=[M+H]^+$; 化合物124, 所使用的中间体: (R)-8-(喹啉-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-胺, C5, 方法B: 步骤D, LCMS $m/z=618.4[M+H]^+$; 化合物125, 所使用的中间体: 3-氨基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸(R)-苄酯、(S)-2-((3-(环氧乙烷-2-基甲氧基)苯基)磺酰基)乙醇、3-溴苯-1-磺酰氯、(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)硼酸, 方法A: (步骤A、B、C) 和M: (步骤B、C、D), LCMS $m/z=700.6[M+H]^+$; 化合物126, 所使用的中间体: 3-氨基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸(R)-苄酯、(S)-2-((3-(环氧乙烷-2-基甲氧基)苯基)磺酰基)乙醇、3-溴苯-1-磺酰氯、(3-氟吡啶-2-基)硼酸, 方法A: (步骤A、B、C) 和M, LCMS $m/z=650.6[M+H]^+$; 化合物127, 所使用的中间体: 3-氨基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸(R)-苄酯、(S)-2-((3-(环氧乙烷-2-基甲氧基)苯基)磺酰基)乙醇、3-溴苯-1-磺酰氯、(5-甲基吡啶-2-基)硼酸, 方法A: (步骤A、B、C) 和M: (步骤B、C、D), LCMS $m/z=646.2[M+H]^+$; 化合物128, 所使用的中间体: 3-氨基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸(R)-苄酯、(S)-2-((3-(环氧乙烷-2-基甲氧基)苯基)磺酰基)乙醇、3-溴苯-1-磺酰氯、(6-甲基吡啶-2-基)硼酸, 方法A: (步骤A、B、C) 和M: (步骤B、C、D), LCMS $m/z=646.4[M+H]^+$; 化合物129, 所使用的中间体: 3-氨基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸(R)-苄酯、(S)-2-((3-(环氧乙烷-2-基甲氧基)苯基)磺酰基)乙醇、3-溴苯-1-磺酰氯、(4-甲基吡啶-2-基)硼酸, 方法A: (步骤A、B、C) 和M: (步骤B、C、D), LCMS $m/z=646.4[M+H]^+$; 化合物131, 所使用的中间体: (R)-8-(喹啉-6-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-胺, C26, 方法B: 步骤D, LCMS $m/z=606.6[M+H]^+$; 化合物132, 所使用的中间体: (R)-8-(喹啉-6-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-胺, C27, 方法B: 步骤D, LCMS $m/z=634.6[M+H]^+$; 化合物133, 所使用的中间体: (R)-8-(喹啉-6-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-胺, C28, 方法B: 步骤D, LCMS $m/z=633.6[M+H]^+$; 化合物134, 所使用的中间体: 3-氨基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸(R)-苄酯、(S)-2-((3-(环氧乙烷-2-基甲氧基)苯基)磺酰基)乙醇、3-溴苯-1-磺酰氯、(6-氟吡啶-2-基)硼酸, 方法A: (步骤A、B、C) 和M: (步骤B、C、D), LCMS $m/z=650.6[M+H]^+$; 化合物135, 所使用的中间体: (R)-8-(喹啉-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-胺, C26, 方法B: 步骤D, LCMS $m/z=620.2[M+H]^+$; 化合物136, 所使用的中间体: (R)-8-(喹啉-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-胺、(S)-1-((3-(环氧乙烷-2-基甲氧基)苯基)磺酰基)环丙基)甲醇, 方法B: 步骤D, LCMS $m/z=632.8[M+H]^+$; 化合物137, 所使用的中间体: (R)-8-(喹啉-6-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-胺、(S)-2-((3-(环氧乙烷-2-基甲氧基)苯基)磺酰基)乙酰胺, 方法B: 步骤D, LCMS $m/z=619.4[M+H]^+$; 化合物138, 所使用的中间体: (R)-8-(喹啉-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-胺, C13, 方法B: 步骤D, LCMS $m/z=616.4[M+H]^+$; 化合物139, 所使用的中间体: (R)-8-(喹啉-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-胺, C1, 方法B: 步骤D, LCMS $m/z=604.6[M+H]^+$; 化合物140, 所使用

的中间体: (R)-8-(喹啉-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-胺, C2, 方法B: 步骤D, LCMS $m/z=616.4[M+H]^+$; 化合物141, 所使用的中间体: (R)-8-(喹啉-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-胺, C26, 方法B: 步骤D, LCMS $m/z=606.6[M+H]^+$; 化合物142, 所使用的中间体: (R)-8-(喹啉-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-胺, C28, 方法B: 步骤D, LCMS $m/z=633.6[M+H]^+$; 化合物143, 所使用的中间体: (R)-8-(喹啉-6-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-胺、(S)-2-((3-(环丙基磺酰基)苯氧基)甲基)环氧乙烷, 方法B: 步骤D, LCMS $m/z=602.6[M+H]^+$; 化合物144, 所使用的中间体: (R)-8-(喹啉-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-胺、(S)-2-((3-(环丙基磺酰基)苯氧基)甲基)环氧乙烷, 方法B: 步骤D, LCMS $m/z=602.4[M+H]^+$; 化合物145, 所使用的中间体: (R)-8-(喹啉-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-胺, C29, 方法B: 步骤D, LCMS $m/z=676.6[M+H]^+$; 化合物146, 所使用的中间体: (R)-8-(喹啉-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-胺, C30, 方法B: 步骤D, LCMS $m/z=632.4[M+H]^+$; 化合物147, 所使用的中间体: (R)-8-(喹啉-6-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-胺、(S)-(1-((3-(环氧乙烷-2-基甲氧基)苯基)磺酰基)环丙基)甲醇, 方法B: 步骤D, LCMS $m/z=632.4[M+H]^+$; 化合物148, 所使用的中间体: (R)-8-(喹啉-6-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-胺、(S)-2,2-二氟-2-((3-(环氧乙烷-2-基甲氧基)苯基)磺酰基)乙醇, 方法B: 步骤D, LCMS $m/z=642.4[M+H]^+$; 化合物149, 所使用的中间体: (R)-8-(喹啉-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-胺, C27, 方法B: 步骤D, LCMS $m/z=634.6[M+H]^+$; 化合物150, 所使用的中间体: (R)-8-((1-甲基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]恶嗪-7-基)磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺环[4.5]癸-3-胺, C25, 方法B: 步骤D, LCMS $m/z=641.4[M+H]^+$; 化合物151, 所使用的中间体: (R)-8-((1-甲基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]恶嗪-7-基)磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺环[4.5]癸-3-胺、(S)-2-((3-(环氧乙烷-2-基甲氧基)苯基)磺酰基)乙醇, 方法B: 步骤D, LCMS $m/z=627.6[M+H]^+$; 化合物152, 所使用的中间体: (R)-8-((1-甲基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]恶嗪-7-基)磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺环[4.5]癸-3-胺、(S)-2-((3-(甲基磺酰基)苯氧基)甲基)环氧乙烷, 方法B: 步骤D, LCMS $m/z=597.4[M+H]^+$; 化合物153, 所使用的中间体: (R)-8-((1-甲基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]恶嗪-7-基)磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺环[4.5]癸-3-胺, C3, 方法B: 步骤D, LCMS $m/z=625.4[M+H]^+$; 化合物155, 所使用的中间体: (R)-8-((1-甲基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]恶嗪-7-基)磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺环[4.5]癸-3-胺、(S)-(1-((3-(环氧乙烷-2-基甲氧基)苯基)磺酰基)环丙基)甲醇, 方法B: 步骤D, LCMS $m/z=653.6[M+H]^+$; 化合物156, 所使用的中间体: (R)-8-((1-甲基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]恶嗪-7-基)磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺环[4.5]癸-3-胺、(S)-2,2-二氟-2-((3-(环氧乙烷-2-基甲氧基)苯基)磺酰基)乙醇, 方法B: 步骤D, LCMS $m/z=663.4[M+H]^+$; 化合物157, 所使用的中间体: 3-氨基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸(R)-苄酯, 3-溴苯-1-磺酰氯、(4-(((叔丁氧基羰基)氨基)甲基)苯基)硼酸, 方法F, LCMS $m/z=686.4[M+H]^+$; 化合物158, 所使用的中间体: (R)-8-((5-溴-2-乙氧基苯基)磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-胺、(S)-(1-((3-(环氧乙烷-2-基甲氧基)苯基)磺酰基)环丙基)甲醇、(4-(((叔丁氧基羰基)氨基)甲基)苯基)硼酸, 方法M, LCMS $m/z=730.6[M+H]^+$; 化合物159, 所使用的中间体: (R)-8-((1-甲基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]恶嗪-7-基)磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺环[4.5]癸-3-胺、(S)-2-((3-(环氧乙烷-2-基甲氧基)苯基)磺酰基)

乙酰胺,方法B:步骤D,LCMS $m/z=640.4[M+H]^+$;化合物161,所使用的中间体:(S)-2,2-二氟-2-((3-(环氧乙烷-2-基甲氧基)苯基)磺酰基)乙醇、(R)-8-((5-溴-2-乙氧基苯基)磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-胺、5-溴-2-乙氧基苯-1-磺酰氯、(4-(((苄氧基)羰基)氨基)甲基)苯基)硼酸,方法B:(步骤A、B、C)和F:(步骤A、B、E、F),LCMS $m/z=740.4[M+H]^+$;化合物162,所使用的中间体:(S)-2-羟基-3-(3-((1-(羟甲基)环丙基)磺酰基)苯氧基)丙基)((S)-1-氧杂-8-氮杂螺环[4.5]癸-3-基)氨基甲酸叔丁酯、5-溴-2-氟苯-1-磺酰氯、(4-(((叔丁氧基羰基)氨基)甲基)苯基)硼酸,方法M:(步骤B、C、D),LCMS $m/z=704.4[M+H]^+$;化合物164,所使用的中间体:(S)-2-羟基-3-(3-((1-(羟甲基)环丙基)磺酰基)苯氧基)丙基)((S)-1-氧杂-8-氮杂螺环[4.5]癸-3-基)氨基甲酸叔丁酯、3-溴苯-1-磺酰氯、(4-(((叔丁氧基羰基)氨基)甲基)苯基)硼酸,方法M:(步骤B、C、D),LCMS $m/z=686.2[M+H]^+$;化合物166,所使用的中间体:(S)-2-羟基-3-(3-((1-(羟甲基)环丙基)磺酰基)苯氧基)丙基)((S)-1-氧杂-8-氮杂螺环[4.5]癸-3-基)氨基甲酸叔丁酯、5-溴-2-异丙氧基苯-1-磺酰氯、(4-(((叔丁氧基羰基)氨基)甲基)苯基)硼酸,方法M:(步骤B、C、D),LCMS $m/z=714.6[M+H]^+$;化合物167,所使用的中间体:(S)-2-羟基-3-(3-((1-(羟甲基)环丙基)磺酰基)苯氧基)丙基)((S)-1-氧杂-8-氮杂螺环[4.5]癸-3-基)氨基甲酸叔丁酯、5-溴-2-乙氧基苯-1-磺酰氯、(4-(((叔丁氧基羰基)氨基)甲基)苯基)硼酸,方法M:(步骤B、C、D),LCMS $m/z=700.6[M+H]^+$;化合物168,所使用的中间体:(S)-2,2-二氟-2-((3-(环氧乙烷-2-基甲氧基)苯基)磺酰基)乙醇、5-溴-2-乙氧基苯-1-磺酰氯、(4-(((叔丁氧基羰基)氨基)甲基)苯基)硼酸,方法F,LCMS $m/z=740.4[M+H]^+$;化合物169,所使用的中间体:(R)-1-((3-(环氧乙烷-2-基甲氧基)苯基)磺酰基)环丙基)甲醇、5-溴-2-氟苯-1-磺酰氯、(4-(((叔丁氧基羰基)氨基)甲基)苯基)硼酸,方法F,LCMS $m/z=704.4[M+H]^+$;化合物170,所使用的中间体:1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基甲酸(R)-叔丁酯、3-溴苯-1-磺酰氯、(4-(((苄氧基)羰基)氨基)甲基)苯基)硼酸、(S)-1-((3-(环氧乙烷-2-基甲氧基)苯基)磺酰基)环丙基)甲醇,方法B:(步骤A、B),M:(步骤C、D),E:(步骤A、B)和F:步骤F,LCMS $m/z=671.6[M+H]^+$;化合物171,所使用的中间体:(S)-3-(3-(环丙基磺酰基)苯氧基)-2-羟丙基)((R)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)氨基甲酸叔丁酯、5-溴-2-异丙氧基苯-1-磺酰氯、(4-(((叔丁氧基羰基)氨基)甲基)苯基)硼酸,方法M:(步骤B、C、D),LCMS $m/z=714.8[M+H]^+$;化合物172,所使用的中间体:3-氨基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸(R)-苄酯、(S)-1-((3-(环氧乙烷-2-基甲氧基)苯基)磺酰基)环丙基)甲醇、5-溴-2-乙氧基苯-1-磺酰氯、(4-(1-((叔丁氧基羰基)氨基)环丙基)苯基)硼酸,方法F,LCMS $m/z=756.6[M+H]^+$;化合物173,所使用的中间体:3-氨基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸(R)-苄酯、(S)-1-((3-(环氧乙烷-2-基甲氧基)苯基)磺酰基)环丙基)甲醇、3-溴苯-1-磺酰氯、(4-(1-((叔丁氧基羰基)氨基)环丙基)苯基)硼酸,方法F,LCMS $m/z=712.4[M+H]^+$;化合物174,所使用的中间体:3-氨基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸(R)-苄酯、(S)-1-((3-(环氧乙烷-2-基甲氧基)苯基)磺酰基)环丙基)甲醇、3-溴苯-1-磺酰氯、(4-(1-氨基-2-甲基丙-2-基)苯基)硼酸,方法F,LCMS $m/z=772.6[M+H]^+$;化合物175,所使用的中间体:3-氨基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸(R)-苄酯、(S)-1-((3-(环氧乙烷-2-基甲氧基)苯基)磺酰基)环丙基)甲醇、5-溴-2-乙氧基苯-1-磺酰氯、(4-(2-乙酰氨基乙基)苯基)硼酸,方法F,LCMS $m/z=786.8[M+H]^+$;化合物176,所使用的中间体:3-氨基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸(S)-苄酯、(S)-1-

(3-(环氧乙烷-2-基甲氧基)苯基)磺酰基)环丙基)甲醇、5-溴-2-乙氧基苯-1-磺酰氯、(4-(1-氨基-2-甲基丙-2-基)苯基)硼酸,方法F,LCMS $m/z=772.6[M+H]^+$;化合物177,所使用的中间体:3-氨基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸(S)-苄酯、(S)-(1-(3-(环氧乙烷-2-基甲氧基)苯基)磺酰基)环丙基)甲醇、5-溴-2-乙氧基苯-1-磺酰氯、(4-(2-乙酰胺基乙基)苯基)硼酸,方法F,LCMS $m/z=786.6[M+H]^+$;化合物178,所使用的中间体:(S)-3-(3-(2-氨基-2-氧代乙基)磺酰基)苯氧基)-2-羟基丙基)(R)-1-氧杂-8-氮杂螺环[4.5]癸-3-基)氨基甲酸叔丁酯、5-溴-2-乙氧基苯-1-磺酰氯、(4-(((叔丁氧基羰基)氨基)甲基)苯基)硼酸,方法M:(步骤B、C、D),LCMS $m/z=673.4[M+H]^+$;化合物179,所使用的中间体:(S)-3-(3-(2-氨基-2-氧代乙基)磺酰基)苯氧基)-2-羟基丙基)(R)-1-氧杂-8-氮杂螺环[4.5]癸-3-基)氨基甲酸叔丁酯、5-溴-2-乙氧基苯-1-磺酰氯、(4-(((叔丁氧基羰基)氨基)甲基)苯基)硼酸,方法M:(步骤B、C、D),LCMS $m/z=717.6[M+H]^+$;化合物180,所使用的中间体:3-(((叔丁氧基羰基)氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸(S)-苄酯、3-溴苯-1-磺酰氯、(S)-(1-(3-(环氧乙烷-2-基甲氧基)苯基)磺酰基)环丙基)甲醇、(4-(1-氨基-2-甲基丙-2-基)苯基)硼酸,方法B:(步骤A、B、C)和F:(步骤A、B、E、F),LCMS $m/z=728.6[M+H]^+$;化合物181,所使用的中间体:3-(((叔丁氧基羰基)氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸(R)-苄酯、3-溴苯-1-磺酰氯、(S)-(1-(3-(环氧乙烷-2-基甲氧基)苯基)磺酰基)环丙基)甲醇、(4-(1-氨基-2-甲基丙-2-基)苯基)硼酸,方法B:(步骤A、B、C)和F:(步骤A、B、E、F),LCMS $m/z=728.6[M+H]^+$;化合物182,所使用的中间体:3-(((叔丁氧基羰基)氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸(S)-苄酯、3-溴苯-1-磺酰氯、(S)-(1-(3-(环氧乙烷-2-基甲氧基)苯基)磺酰基)环丙基)甲醇、(4-(氨基甲基)-3-氟苯基)硼酸,方法B:(步骤A、B、C)和F:(步骤A、B、E、F),LCMS $m/z=704.6[M+H]^+$;化合物183,所使用的中间体:(R)-8-(喹啉-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-胺、(S)-2-(3-(环氧乙烷-2-基甲氧基)苯基)磺酰基)乙酰胺,方法B:步骤D,LCMS $m/z=620.2[M+H]^+$;化合物184,所使用的中间体:3-(((叔丁氧基羰基)氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸(S)-苄酯、3-溴苯-1-磺酰氯、(S)-(1-(3-(环氧乙烷-2-基甲氧基)苯基)磺酰基)环丙基)甲醇、(4-(1-(((叔丁氧基羰基)氨基)环丙基)苯基)硼酸,方法B:(步骤A、B、C)和F:(步骤A、B、E、F),LCMS $m/z=712.6[M+H]^+$;化合物185,所使用的中间体:(S)-(1-(3-(环氧乙烷-2-基甲氧基)苯基)磺酰基)环丙基)甲醇、3-氨基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸(R)-苄酯、5-溴吡啶-3-磺酰氯,方法E,LCMS $m/z=662.6[M+H]^+$;化合物186,所使用的中间体:(S)-(1-(3-(环氧乙烷-2-基甲氧基)苯基)磺酰基)环丙基)甲醇、3-氨基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸(S)-苄酯、5-溴吡啶-3-磺酰氯,方法E,LCMS $m/z=660.6[M+H]^+$;化合物187,所使用的中间体:3-(((叔丁氧基羰基)氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸(S)-苄酯、5-溴-2-乙氧基苯-1-磺酰氯、(S)-2-甲基-2-(3-(环氧乙烷-2-基甲氧基)苯基)磺酰基)丙-1-醇、(4-(((叔丁氧基羰基)氨基)甲基)苯基)硼酸,方法B:(步骤A、B、C)和F:(步骤A、B、E、F),LCMS $m/z=732.8[M+H]^+$;化合物188,所使用的中间体:3-(((叔丁氧基羰基)氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸(S)-苄酯、5-溴-2-乙氧基苯-1-磺酰氯、(S)-(1-(3-(环氧乙烷-2-基甲氧基)苯基)磺酰基)环丙基)甲醇、(4-(1-(((叔丁氧基羰基)氨基)环丙基)苯基)硼酸,方法B:(步骤A、B、C)和F:(步骤A、B、E、F),LCMS $m/z=756.6[M+H]^+$;化合物190,所使用的中间体:3-(((叔丁氧基羰基)氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸(S)-苄酯、3-溴苯-1-磺酰氯、(S)-

(1-((3-(环氧乙烷-2-基甲氧基)苯基)磺酰基)环丙基)甲醇、(4-(2-乙酰胺基乙基)苯基)硼酸,方法B:(步骤A、B、C)和F:(步骤A、B、E、F),LCMS $m/z=742.6[M+H]^+$;化合物191,所使用的中间体:3-((叔丁氧基羰基)氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸(R)-苄酯、3-溴苯-1-磺酰氯、(S)-(1-((3-(环氧乙烷-2-基甲氧基)苯基)磺酰基)环丙基)甲醇、(4-(2-乙酰胺基乙基)苯基)硼酸,方法B:(步骤A、B、C)和F:(步骤A、B、E、F),LCMS $m/z=742.4[M+H]^+$;化合物192,所使用的中间体:(S)-(1-((3-(环氧乙烷-2-基甲氧基)苯基)磺酰基)环丙基)甲醇、3-氨基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸(R)-苄酯、3-溴-2-甲基苯-1-磺酰氯,方法E,LCMS $m/z=673.2[M+H]^+$;化合物193,所使用的中间体:(S)-(1-((3-(环氧乙烷-2-基甲氧基)苯基)磺酰基)环丙基)甲醇、3-氨基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸(R)-苄酯、3-溴-4-甲氧基苯-1-磺酰氯,方法E,LCMS $m/z=691.4[M+H]^+$;化合物194,所使用的中间体:(S)-(1-((3-(环氧乙烷-2-基甲氧基)苯基)磺酰基)环丙基)甲醇、3-氨基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸(R)-苄酯、4-溴-3-甲基苯-1-磺酰氯,方法E,LCMS $m/z=675.4[M+H]^+$;化合物195,所使用的中间体:(S)-(1-((3-(环氧乙烷-2-基甲氧基)苯基)磺酰基)环丙基)甲醇、3-氨基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸(R)-苄酯、吡啶-3-磺酰氯,方法E,LCMS $m/z=582.6[M+H]^+$;化合物196,所使用的中间体:(S)-(1-((3-(环氧乙烷-2-基甲氧基)苯基)磺酰基)环丙基)甲醇、3-氨基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸(S)-苄酯、4-溴-3-甲基苯-1-磺酰氯,方法E,LCMS $m/z=675.4[M+H]^+$;化合物197,所使用的中间体:(S)-(1-((3-(环氧乙烷-2-基甲氧基)苯基)磺酰基)环丙基)甲醇、3-氨基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸(S)-苄酯、3-溴-2-甲基苯-1-磺酰氯、(4-(((叔丁氧基羰基)氨基)甲基)苯基)硼酸,方法F,LCMS $m/z=700.6[M+H]^+$;化合物198,所使用的中间体:(S)-(1-((3-(环氧乙烷-2-基甲氧基)苯基)磺酰基)环丙基)甲醇、3-氨基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸(S)-苄酯、3-溴-2-甲基苯-1-磺酰氯、(4-(1-((叔丁氧基羰基)氨基)环丙基)苯基)硼酸,方法F,LCMS $m/z=726.4[M+H]^+$;化合物200,所使用的中间体:(S)-(1-((3-(环氧乙烷-2-基甲氧基)苯基)磺酰基)环丙基)甲醇、3-氨基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸(S)-苄酯、3-溴-2-甲基苯-1-磺酰氯,方法E,LCMS $m/z=675.2[M+H]^+$;化合物201,所使用的中间体:(S)-(1-((3-(环氧乙烷-2-基甲氧基)苯基)磺酰基)环丙基)甲醇、3-氨基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸(S)-苄酯、3-溴-4-甲氧基苯-1-磺酰氯,方法E,LCMS $m/z=691.4[M+H]^+$;化合物202,所使用的中间体:(S)-(1-((3-(环氧乙烷-2-基甲氧基)苯基)磺酰基)环丙基)甲醇、3-氨基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸(S)-苄酯、吡啶-3-磺酰氯,方法E,LCMS $m/z=582.4[M+H]^+$;化合物203,所使用的中间体:(S)-(1-((3-(环氧乙烷-2-基甲氧基)苯基)磺酰基)环丙基)甲醇、3-氨基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸(R)-苄酯、3-溴-2-甲基苯-1-磺酰氯、(4-(((叔丁氧基羰基)氨基)甲基)苯基)硼酸,方法F,LCMS $m/z=700.4[M+H]^+$;化合物204,所使用的中间体:(S)-(1-((3-(环氧乙烷-2-基甲氧基)苯基)磺酰基)环丙基)甲醇、3-氨基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸(R)-苄酯、3-溴-2-甲基苯-1-磺酰氯、(4-(1-((叔丁氧基羰基)氨基)环丙基)苯基)硼酸,方法F,LCMS $m/z=726.6[M+H]^+$;化合物205,所使用的中间体:(S)-2-((3-(环氧乙烷-2-基甲氧基)苯基)磺酰基)乙酰胺、3-氨基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸(S)-苄酯、5-溴代-2-乙氧基苯-1-磺酰氯、(4-(((叔丁氧基羰基)氨基)甲基)苯基)硼酸,方法E:(步骤A、B)和M:(步骤B、C、D),LCMS $m/z=717.4[M+H]^+$;化合物206,所使用的中间体:(S)-2-((3-(环氧乙烷-2-基甲氧基)

基) 苯基) 磺酰基) 乙酰胺、3-氨基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸(S)-苄酯、3-溴代-2-甲氧基苯-1-磺酰氯、(4-(((叔丁氧基羰基)氨基)甲基)苯基)硼酸,方法E:(步骤A,B)和M:(步骤B,C,D),LCMS $m/z=703.2[M+H]^+$;化合物207,所使用的中间体:(S)-(1-((3-(环氧乙烷-2-基甲氧基)苯基)磺酰基)环丙基)甲醇、3-氨基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸(R)-苄酯、3-溴-4-甲氧基苯-1-磺酰氯、(4-(((叔丁氧基羰基)氨基)甲基)苯基)硼酸,方法F,LCMS $m/z=716.6[M+H]^+$;化合物208,所使用的中间体:(S)-(1-((3-(环氧乙烷-2-基甲氧基)苯基)磺酰基)环丙基)甲醇、3-氨基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸(S)-苄酯、3-溴-4-甲氧基苯-1-磺酰氯、(4-(((叔丁氧基羰基)氨基)甲基)苯基)硼酸,方法F,LCMS $m/z=716.8[M+H]^+$;化合物210,所使用的中间体:3-((叔丁氧基羰基)氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸(S)-苄酯、3-溴苯-1-磺酰氯、(S)-2,2-二氟-2-((3-(环氧乙烷-2-基甲氧基)苯基)磺酰基)乙醇、(4-(氨基甲基)-3-氟苯基)硼酸,方法B:(步骤A,B,C)和F:(步骤A,B,E,F),LCMS $m/z=710.4[M+H]^+$;化合物211,所使用的中间体:3-((叔丁氧基羰基)氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸(R)-苄酯、3-溴苯-1-磺酰氯、(S)-(1-((3-(环氧乙烷-2-基甲氧基)苯基)磺酰基)环丙基)甲醇、(4-(氨基甲基)-3-氟苯基)硼酸,方法B:(步骤A,B,C)和F:(步骤A,B,E,F),LCMS $m/z=700.6[M+H]^+$;化合物212,所使用的中间体:3-((叔丁氧基羰基)氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸(R)-苄酯、3-溴苯-1-磺酰氯、(S)-(1-((3-(环氧乙烷-2-基甲氧基)苯基)磺酰基)环丙基)乙醇、(4-(氨基甲基)-3-氟苯基)硼酸,方法B:(步骤A,B,C)和F:(步骤A,B,E,F),LCMS $m/z=700.4[M+H]^+$;化合物213,所使用的中间体:3-((叔丁氧基羰基)氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸(R)-苄酯、3-溴苯-1-磺酰氯、(S)-2,2-二氟-2-((3-(环氧乙烷-2-基甲氧基)苯基)磺酰基)乙醇、(4-(氨基甲基)-3-氟苯基)硼酸,方法B:(步骤A,B,C)和F:(步骤A,B,E,F),LCMS $m/z=710.4[M+H]^+$;化合物214,所使用的中间体:(S)-(1-((3-(环氧乙烷-2-基甲氧基)苯基)磺酰基)环丙基)甲醇、3-氨基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸(S)-苄酯、5-溴-2-乙氧基苯-1-磺酰氯、(4-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)乙基)苯基)硼酸,方法F,LCMS $m/z=744.8[M+H]^+$;化合物215,所使用的中间体:(S)-(1-((3-(环氧乙烷-2-基甲氧基)苯基)磺酰基)环丙基)甲醇、3-氨基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸(S)-苄酯、3-溴-4-甲氧基苯-1-磺酰氯、(4-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)乙基)苯基)硼酸,方法F,LCMS $m/z=730.6[M+H]^+$;化合物216,所使用的中间体:(S)-(1-((3-(环氧乙烷-2-基甲氧基)苯基)磺酰基)环丙基)甲醇、3-氨基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸(R)-苄酯、3-溴-4-氟苯-1-磺酰氯、(4-(((叔丁氧基羰基)氨基)甲基)苯基)硼酸,方法F,LCMS $m/z=704.6[M+H]^+$;化合物217,所使用的中间体:(S)-(1-((3-(环氧乙烷-2-基甲氧基)苯基)磺酰基)环丙基)甲醇、3-氨基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸(R)-苄酯、3-溴-4-氟苯-1-磺酰氯、(4-(1-((叔丁氧基羰基)氨基)环丙基)苯基)硼酸,方法F,LCMS $m/z=730.6[M+H]^+$;化合物218,所使用的中间体:(S)-(1-((3-(环氧乙烷-2-基甲氧基)苯基)磺酰基)环丙基)甲醇、3-氨基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸(S)-苄酯、3-溴-4-氟苯-1-磺酰氯、(4-(((叔丁氧基羰基)氨基)甲基)苯基)硼酸,方法F,LCMS $m/z=704.4[M+H]^+$;化合物219,所使用的中间体:(S)-(1-((3-(环氧乙烷-2-基甲氧基)苯基)磺酰基)环丙基)甲醇、3-氨基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸(S)-苄酯、3-溴-4-氟苯-1-磺酰氯、(4-(1-((叔丁氧基羰基)氨基)环丙基)苯基)硼酸,方法F,LCMS $m/z=730.6[M+H]^+$;化合物220,所使用的中间体:(S)-(1-((3-(环氧乙烷-2-基

甲氧基) 苯基) 磺酰基) 环丙基) 甲醇、1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基甲酸(S)-叔丁酯、5-溴-2-乙氧基苯-1-磺酰氯、(4-((叔丁氧基羰基) 氨基) 甲基) 苯基) 硼酸, 方法B: (步骤A、B、C) 和F: (步骤A、B、E、F), LCMS $m/z=748.6[M+H]^+$; 化合物221, 所使用的中间体: (S)-(1-((3-(环氧乙烷-2-基甲氧基) 苯基) 磺酰基) 环丙基) 甲醇、3-氨基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸(R)-苄酯、5-溴-6-氯吡啶-3-磺酰氯, 方法E, LCMS $m/z=696.4[M+H]^+$; 化合物223, 所使用的中间体: (S)-2-甲基-2-((3-(环氧乙烷-2-基甲氧基) 苯基) 磺酰基) 丙-1-醇、1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基甲酸(S)-叔丁酯、3-溴-4-甲氧基苯-1-磺酰氯、(4-(((叔丁氧基羰基) 氨基) 甲基) 苯基) 硼酸, 方法B: (步骤A、B、C) 和F: (步骤A、B、E、F), LCMS $m/z=718.6[M+H]^+$; 化合物224, 所使用的中间体: (S)-2-甲基-2-((3-(环氧乙烷-2-基甲氧基) 苯基) 磺酰基) 丙-1-醇、1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基甲酸(S)-叔丁酯、3-溴-4-甲氧基苯-1-磺酰氯、(4-(1-((叔丁氧基羰基) 氨基) 环丙基) 苯基) 硼酸, 方法B: (步骤A、B、C) 和F: (步骤A、B、E、F), LCMS $m/z=744.8[M+H]^+$; 化合物225, 所使用的中间体: (S)-(1-((3-(环氧乙烷-2-基甲氧基) 苯基) 磺酰基) 环丙基) 甲醇、3-氨基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸(S)-苄酯、3-溴-4-甲氧基苯-1-磺酰氯、(4-(1-((叔丁氧基羰基) 氨基) 环丙基) 苯基) 硼酸, 方法F, LCMS $m/z=742.8[M+H]^+$; 化合物226, 所使用的中间体: 3-氨基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸C10(S)-苄酯、5-溴-2-乙氧基苯-1-磺酰氯、(4-(((叔丁氧基羰基) 氨基) 甲基) 苯基) 硼酸, 方法F, LCMS $m/z=688.6[M+H]^+$; 化合物227, 所使用的中间体: ((S)-3-(3-(环丙基磺酰基) 苯氧基)-2-羟丙基)((S)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基) 氨基甲酸叔丁酯、3-溴-4-甲氧基苯-1-磺酰氯、(4-(((叔丁氧基羰基) 氨基) 甲基) 苯基) 硼酸, 方法M: (步骤B、C、D), LCMS $m/z=686.6[M+H]^+$; 化合物228, 所使用的中间体: ((S)-3-(3-(环丙基磺酰基) 苯氧基)-2-羟丙基)((S)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基) 氨基甲酸叔丁酯、3-溴-2-甲氧基苯-1-磺酰氯、(4-(((叔丁氧基羰基) 氨基) 甲基) 苯基) 硼酸, 方法M: (步骤B、C、D), LCMS $m/z=686.4[M+H]^+$; 化合物229, 所使用的中间体: ((S)-3-(3-(环丙基磺酰基) 苯氧基)-2-羟丙基)((S)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基) 氨基甲酸叔丁酯、3-溴-5-甲氧基苯-1-磺酰氯、(4-(((叔丁氧基羰基) 氨基) 甲基) 苯基) 硼酸, 方法M: (步骤B、C、D), LCMS $m/z=686.6[M+H]^+$; 化合物230, 所使用的中间体: C26、3-氨基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸(S)-苄酯、5-溴-2-乙氧基苯-1-磺酰氯、(4-(((叔丁氧基羰基) 氨基) 甲基) 苯基) 硼酸, 方法M: (步骤B、C、D), LCMS $m/z=704.4[M+H]^+$; 化合物231, 所使用的中间体: (S)-2-((3-(甲基磺酰基) 苯氧基) 甲基) 环氧乙烷、3-氨基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸(S)-苄酯、5-溴-2-乙氧基苯-1-磺酰氯、(4-(((叔丁氧基羰基) 氨基) 甲基) 苯基) 硼酸, 方法F, LCMS $m/z=674.4[M+H]^+$; 化合物232, 所使用的中间体: C3、3-氨基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸(S)-苄酯、5-溴-2-乙氧基苯-1-磺酰氯、(4-(((叔丁氧基羰基) 氨基) 甲基) 苯基) 硼酸, 方法M: (步骤B、C、D), LCMS $m/z=702.4[M+H]^+$; 化合物233, 所使用的中间体: C33、(R)-8-(喹啉-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-胺, 方法B: 步骤D, LCMS $m/z=608.6[M+H]^+$; 化合物234, 所使用的中间体: C33、(R)-8-(喹啉-6-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-胺, 方法B: 步骤D, LCMS $m/z=608.6[M+H]^+$; 化合物235, 所使用的中间体: C33(R)-8-((1-甲基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]恶嗪-7-基) 磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-胺, 方法B: 步骤D, LCMS $m/z=629.4[M+H]^+$; 化合物236, 所使用的中间体: (S)-(1-((3-(环氧乙烷-2-基甲氧基) 苯基) 磺酰基) 环丙基) 甲醇、3-氨基-1-氧杂-8-氮杂

螺[4.5]癸烷-8-羧酸(R)-苄酯、4-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-磺酰氯,方法E,LCMS $m/z=662.6[M+H]^+$;化合物237,所使用的中间体:(S)-(1-((3-(环氧乙烷-2-基甲氧基)苯基)磺酰基)环丙基)甲醇、3-氨基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸(S)-苄酯、3-溴-4-乙氧基苯-1-磺酰氯、(4-(((叔丁氧基羰基)氨基)甲基)苯基)硼酸,方法F,LCMS $m/z=730.6[M+H]^+$;化合物238,所使用的中间体:(S)-2,2-二氟-2-((3-(环氧乙烷-2-基甲氧基)苯基)磺酰基)乙醇、1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基甲酸(S)-叔丁酯、3-溴-4-甲氧基苯-1-磺酰氯、(4-(((叔丁氧基羰基)氨基)甲基)苯基)硼酸,方法B:(步骤A、B、C)和F:(步骤A、B、E、F),LCMS $m/z=726.4[M+H]^+$;化合物239,所使用的中间体:(S)-2,2-二氟-2-((3-(环氧乙烷-2-基甲氧基)苯基)磺酰基)乙醇、1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-氨基甲酸(S)-叔丁酯、3-溴-4-甲氧基苯-1-磺酰氯、(4-(1-((叔丁氧基羰基)氨基)环丙基)苯基)硼酸,方法B:(步骤A、B、C)和F:(步骤A、B、E、F),LCMS $m/z=752.2[M+H]^+$;化合物240,所使用的中间体:(S)-(1-((3-(环氧乙烷-2-基甲氧基)苯基)磺酰基)环丙基)甲醇、1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基甲酸(S)-叔丁酯、3-溴苯-1-磺酰氯、(4-甲酰基苯基)硼酸、2-甲基丙-2-胺,方法B和L,LCMS $m/z=742.8[M+H]^+$;化合物241,所使用的中间体:(S)-(1-((3-(环氧乙烷-2-基甲氧基)苯基)磺酰基)环丙基)甲醇、1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基甲酸(S)-叔丁酯、3-溴苯-1-磺酰氯、(4-甲酰基苯基)硼酸、2-甲基丁-2-胺,方法B和L,LCMS $m/z=756.6[M+H]^+$;化合物242,所使用的中间体:(S)-(1-((3-(环氧乙烷-2-基甲氧基)苯基)磺酰基)环丙基)甲醇、1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基甲酸(S)-叔丁酯、3-溴苯-1-磺酰氯、(4-甲酰基苯基)硼酸、2,2,2-三氟乙胺,方法B和L,LCMS $m/z=768.6[M+H]^+$;化合物243,所使用的中间体:(S)-(1-((3-(环氧乙烷-2-基甲氧基)苯基)磺酰基)环丙基)甲醇、1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基甲酸(S)-叔丁酯、3-溴苯-1-磺酰氯、(4-甲酰基苯基)硼酸、氮杂环丁烷,方法B和L,LCMS $m/z=726.2[M+H]^+$;化合物244,所使用的中间体:(S)-(1-((3-(环氧乙烷-2-基甲氧基)苯基)磺酰基)环丙基)甲醇、1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基甲酸(S)-叔丁酯、3-溴苯-1-磺酰氯、(4-甲酰基苯基)硼酸、丙-1-胺,方法B和L,LCMS $m/z=728.6[M+H]^+$;化合物245,所使用的中间体:(S)-(1-((3-(环氧乙烷-2-基甲氧基)苯基)磺酰基)环丙基)甲醇、1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基甲酸(S)-叔丁酯、3-溴苯-1-磺酰氯、(4-甲酰基苯基)硼酸、丁-1-胺,方法B和L,LCMS $m/z=742.8[M+H]^+$;化合物246,所使用的中间体:(S)-(1-((3-(环氧乙烷-2-基甲氧基)苯基)磺酰基)环丙基)甲醇、1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基甲酸(S)-叔丁酯、3-溴苯-1-磺酰氯、(4-甲酰基苯基)硼酸、吗啉,方法B和L,LCMS $m/z=756.6[M+H]^+$;化合物247,所使用的中间体:(S)-(1-((3-(环氧乙烷-2-基甲氧基)苯基)磺酰基)环丙基)甲醇、1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基甲酸(S)-叔丁酯、3-溴苯-1-磺酰氯、(4-甲酰基苯基)硼酸、2-甲氧基乙胺,方法B和L,LCMS $m/z=744.6[M+H]^+$;化合物248,所使用的中间体:(R)-8-(喹啉-3-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-胺、C34,方法B:步骤D,LCMS $m/z=624.4[M+H]^+$;化合物249,所使用的中间体:(R)-8-(喹啉-6-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-胺、C34,方法B:步骤D,LCMS $m/z=624.4[M+H]^+$;化合物250,所使用的中间体:(S)-(1-((3-(环氧乙烷-2-基甲氧基)苯基)磺酰基)环丙基)甲醇、3-氨基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸(S)-苄酯、C36,方法E,LCMS $m/z=667.2[M+H]^+$;化合物251,所使用的中间体:(S)-(1-((3-(环氧乙烷-2-基甲氧基)苯基)磺酰基)环丙基)甲醇、3-氨基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸(S)-苄酯、5-溴-2-乙氧基苯-1-

磺酰氯、(4-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)丙-2-基)苯基)硼酸,方法F,LCMS $m/z=758.4[M+H]^+$;化合物252,所使用的中间体:(S)-2-((3-(环丙基磺酰基)苯氧基)甲基)环氧乙烷、3-氨基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸(S)-苄酯、5-溴-2-乙氧基苯-1-磺酰氯、(4-(1-((叔丁氧基羰基)氨基)环丙基)苯基)硼酸,方法F,LCMS $m/z=726.4[M+H]^+$;化合物253,所使用的中间体:(S)-2-((3-(环丙基磺酰基)苯氧基)甲基)环氧乙烷、3-氨基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸(S)-苄酯、3-溴-4-甲氧基苯-1-磺酰氯、(4-(1-((叔丁氧基羰基)氨基)环丙基)苯基)硼酸,方法F,LCMS $m/z=712.6[M+H]^+$;化合物254,所使用的中间体:(S)-2-((3-(环丙基磺酰基)苯氧基)甲基)环氧乙烷、3-氨基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸(R)-苄酯、5-溴-2-乙氧基苯-1-磺酰氯、(4-(1-((叔丁氧基羰基)氨基)环丙基)苯基)硼酸,方法F,LCMS $m/z=726.4[M+H]^+$;化合物255,所使用的中间体:(S)-2-((3-(环丙基磺酰基)苯氧基)甲基)环氧乙烷、3-氨基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸(R)-苄酯、3-溴-4-甲氧基苯-1-磺酰氯、(4-(1-((叔丁氧基羰基)氨基)环丙基)苯基)硼酸,方法F,LCMS $m/z=712.6[M+H]^+$;化合物256,所使用的中间体:C10、3-氨基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸(S)-苄酯、5-溴-2-乙氧基苯-1-磺酰氯、(4-(1-((叔丁氧基羰基)氨基)环丙基)苯基)硼酸,方法F,LCMS $m/z=714.6[M+H]^+$;化合物257,所使用的中间体:C10、3-氨基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸(R)-苄酯、5-溴-2-乙氧基苯-1-磺酰氯、(4-(1-((叔丁氧基羰基)氨基)环丙基)苯基)硼酸,方法F,LCMS $m/z=714.6[M+H]^+$;化合物258,所使用的中间体:C10、3-氨基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸(R)-苄酯、3-溴-4-甲氧基苯-1-磺酰氯、(4-(1-((叔丁氧基羰基)氨基)环丙基)苯基)硼酸,方法F,LCMS $m/z=700.4[M+H]^+$;化合物259,所使用的中间体:((S)-3-(3-(环丙基磺酰基)苯氧基)-2-羟丙基)((R)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)氨基甲酸叔丁酯、C37,方法E,LCMS $m/z=637.6[M+H]^+$;化合物260,所使用的中间体:(S)-(1-((3-(环氧乙烷-2-基甲氧基)苯基)磺酰基)环丙基)甲醇、3-氨基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸(R)-苄酯、C36,方法E,LCMS $m/z=667.4[M+H]^+$;化合物261,所使用的中间体:C10、3-氨基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸(S)-苄酯、3-溴-4-甲氧基苯-1-磺酰氯、(4-(1-((叔丁氧基羰基)氨基)环丙基)苯基)硼酸,方法F,LCMS $m/z=700.6[M+H]^+$;化合物262,所使用的中间体:(S)-(1-((3-(环氧乙烷-2-基甲氧基)苯基)磺酰基)环丙基)甲醇、1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基甲酸(R)-叔丁酯、3-溴苯-1-磺酰氯、(4-甲酰基苯基)硼酸、2-甲基丙-2-胺,方法B和L,LCMS $m/z=742.8[M+H]^+$;化合物263,所使用的中间体:(S)-(1-((3-(环氧乙烷-2-基甲氧基)苯基)磺酰基)环丙基)甲醇、1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基甲酸(R)-叔丁酯、3-溴苯-1-磺酰氯、(4-甲酰基苯基)硼酸、2-甲基丁-2-胺,方法B和L,LCMS $m/z=756.6[M+H]^+$;化合物264,所使用的中间体:(S)-(1-((3-(环氧乙烷-2-基甲氧基)苯基)磺酰基)环丙基)甲醇、1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基甲酸(R)-叔丁酯、3-溴苯-1-磺酰氯、(4-甲酰基苯基)硼酸、2,2,2-三氟乙胺,方法B和L,LCMS $m/z=768.6[M+H]^+$;化合物265,所使用的中间体:(S)-(1-((3-(环氧乙烷-2-基甲氧基)苯基)磺酰基)环丙基)甲醇、1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基甲酸(R)-叔丁酯、3-溴苯-1-磺酰氯、(4-甲酰基苯基)硼酸、氮杂环丁烷,方法B和L,LCMS $m/z=726.4[M+H]^+$;化合物266,所使用的中间体:(S)-(1-((3-(环氧乙烷-2-基甲氧基)苯基)磺酰基)环丙基)甲醇、1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基甲酸(R)-叔丁酯、3-溴苯-1-磺酰氯、(4-甲酰基苯基)硼酸、吗啉,方法B和L,LCMS $m/z=756.6[M+H]^+$;化合物267,所使用的中间体:(S)-

(1-((3-(环氧乙烷-2-基甲氧基)苯基)磺酰基)环丙基)甲醇、1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基甲酸(R)-叔丁酯、3-溴苯-1-磺酰氯、(4-甲酰基苯基)硼酸、2-甲氧基乙胺,方法B和L,LCMS $m/z=744.8[M+H]^+$;化合物268,所使用的中间体:(S)-(1-((3-(环氧乙烷-2-基甲氧基)苯基)磺酰基)环丙基)甲醇、1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基甲酸(R)-叔丁酯、3-溴苯-1-磺酰氯、(4-甲酰基苯基)硼酸、乙胺,方法B和L,LCMS $m/z=714.6[M+H]^+$;化合物269,所使用的中间体:(S)-(1-((3-(环氧乙烷-2-基甲氧基)苯基)磺酰基)环丙基)甲醇、1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基甲酸(R)-叔丁酯、3-溴苯-1-磺酰氯、(4-甲酰基苯基)硼酸、环丁胺,方法B和L,LCMS $m/z=740.6[M+H]^+$;化合物270,所使用的中间体:(S)-(1-((3-(环氧乙烷-2-基甲氧基)苯基)磺酰基)环丙基)甲醇、1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基甲酸(R)-叔丁酯、3-溴苯-1-磺酰氯、(4-甲酰基苯基)硼酸、(2-氨基乙基)氨基甲酸酯,方法B和L,LCMS $m/z=729.6[M+H]^+$;化合物271,所使用的中间体:(S)-(1-((3-(环氧乙烷-2-基甲氧基)苯基)磺酰基)环丙基)甲醇、1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基甲酸(R)-叔丁酯、3-溴苯-1-磺酰氯、(4-甲酰基苯基)硼酸、(3-氨基丙基)氨基甲酸酯,方法B和L,LCMS $m/z=743.8[M+H]^+$;化合物272,所使用的中间体:(S)-(1-((3-(环氧乙烷-2-基甲氧基)苯基)磺酰基)环丙基)甲醇、1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基氨基甲酸(R)-叔丁酯、3-溴苯-1-磺酰氯、(4-甲酰基苯基)硼酸、2-甲基丙-1-胺,方法B和L,LCMS $m/z=742.6[M+H]^+$;化合物273,所使用的中间体:(S)-3-(3-(环丙基磺酰基)苯氧基)-2-羟丙基((R)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)氨基甲酸叔丁酯、C38,方法E,LCMS $m/z=651.6[M+H]^+$;化合物274,所使用的中间体:(S)-3-(3-(环丙基磺酰基)苯氧基)-2-羟丙基((R)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)氨基甲酸叔丁酯、C48,方法E,LCMS $m/z=637.6[M+H]^+$;化合物275,所使用的中间体:(S)-3-(3-(环丙基磺酰基)苯氧基)-2-羟丙基((R)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)氨基甲酸叔丁酯、C36,方法E,LCMS $m/z=637.6[M+H]^+$;化合物276,所使用的中间体:(S)-3-(3-((2-氨基-2-氧代乙基)磺酰基)苯氧基)-2-羟基丙基((R)-1-氧杂-8-氮杂螺环[4.5]癸-3-基)氨基甲酸叔丁酯、C36,方法E2,LCMS $m/z=654.6[M+H]^+$;化合物277,所使用的中间体:(S)-2-((3-(环丙基磺酰基)苯氧基)甲基)环氧乙烷、3-氨基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸(S)-苄酯、C48,方法E,LCMS $m/z=637.6[M+H]^+$;化合物278,所使用的中间体:(S)-3-(3-((2-氨基-2-氧代乙基)磺酰基)苯氧基)-2-羟基丙基((R)-1-氧杂-8-氮杂螺环[4.5]癸-3-基)氨基甲酸叔丁酯、C48,方法E2,LCMS $m/z=654.6[M+H]^+$;化合物280,所使用的中间体:(S)-3-(3-(环丙基磺酰基)苯氧基)-2-羟基丙基((R)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)氨基甲酸叔丁酯、5-氧代-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-3-磺酰氯,方法N,LCMS $m/z=607.6[M+H]^+$;化合物281,所使用的中间体:(S)-3-(3-(环丙基磺酰基)苯氧基)-2-羟基丙基((R)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)氨基甲酸叔丁酯、2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-磺酰氯,方法N,LCMS $m/z=608.4[M+H]^+$;化合物282,所使用的中间体:(S)-3-(3-(环丙基磺酰基)苯氧基)-2-羟丙基((R)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)氨基甲酸叔丁酯、5,6,7,8-四氢喹啉-3-磺酰氯,方法N,LCMS $m/z=606.6[M+H]^+$;化合物283,所使用的中间体:(S)-(1-((3-(环氧乙烷-2-基甲氧基)苯基)磺酰基)环丙基)甲醇、3-氨基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸(R)-苄酯、C48,方法E,LCMS $m/z=667.2[M+H]^+$;化合物284,所使用的中间体:(S)-(1-((3-(环氧乙烷-2-基甲氧基)苯基)磺酰基)环丙基)甲醇、3-氨基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸(R)-苄酯、C43,方法E,

LCMS $m/z=638.6[M+H]^+$; 化合物285, 所使用的中间体: (S) - (1 - ((3 - (环氧乙烷-2-基甲氧基) 苯基) 磺酰基) 环丙基) 甲醇、3-氨基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸(R) - 苄酯、C44, 方法E, LCMS $m/z=640.2[M+H]^+$; 化合物286, 所使用的中间体: (S) - (1 - ((3 - (环氧乙烷-2-基甲氧基) 苯基) 磺酰基) 环丙基) 甲醇、3-氨基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸(R) - 苄酯、C45, 方法E, LCMS $m/z=653.4[M+H]^+$; 化合物287, 所使用的中间体: (S) - (1 - ((3 - (环氧乙烷-2-基甲氧基) 苯基) 磺酰基) 环丙基) 甲醇、3-氨基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸(R) - 苄酯、3-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-磺酰氯, 方法E, LCMS $m/z=636.6[M+H]^+$; 化合物288, 所使用的中间体: (S) - (1 - ((3 - (环氧乙烷-2-基甲氧基) 苯基) 磺酰基) 环丙基) 甲醇、3-氨基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸(R) - 苄酯、C46, 方法E, LCMS $m/z=681.4[M+H]^+$; 化合物289, 所使用的中间体: ((S) - 3 - (3 - (环丙基磺酰基) 苯氧基) - 2-羟丙基) ((R) - 1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基) 氨基甲酸叔丁酯、2,3-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-b]吡啶-7-磺酰氯, 方法N, LCMS $m/z=610.6[M+H]^+$; 化合物290, 所使用的中间体: ((S) - 3 - (3 - (环丙基磺酰基) 苯氧基) - 2-羟丙基) ((R) - 1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基) 氨基甲酸叔丁酯、4-甲基-3,4-二氢-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]恶嗪-7-磺酰氯的方法, N, LCMS $m/z=623.6[M+H]^+$; 化合物291, 所使用的中间体: ((S) - 3 - (3 - (环丙基磺酰基) 苯氧基) - 2-羟丙基) ((R) - 1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基) 氨基甲酸叔丁酯、3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-6-磺酰氯, 方法N, LCMS $m/z=608.8[M+H]^+$; 化合物292, 所使用的中间体: (S) - (1 - ((3 - (环氧乙烷-2-基甲氧基) 苯基) 磺酰基) 环丙基) 甲醇、3-氨基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸(R) - 苄酯、1-乙基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-磺酰氯, 方法E, LCMS $m/z=676.4[M+H]^+$; 化合物293, 所使用的中间体: (S) - (1 - ((3 - (环氧乙烷-2-基甲氧基) 苯基) 磺酰基) 环丙基) 甲醇、3-氨基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸(S) - 苄酯、1-乙基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-磺酰氯, 方法E, LCMS $m/z=676.4[M+H]^+$; 化合物294, 所使用的中间体: (S) - 2-甲基-2 - ((3 - (环氧乙烷-2-基甲氧基) 苯基) 磺酰基) 丙-1-醇、3-氨基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸(R) - 苄酯、1-乙基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-磺酰氯, 方法E, LCMS $m/z=678.4[M+H]^+$; 化合物295, 所使用的中间体: (S) - (1 - ((3 - (环氧乙烷-2-基甲氧基) 苯基) 磺酰基) 环丙基) 甲醇、3-氨基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸(R) - 苄酯、C63, 方法E, LCMS $m/z=662.6[M+H]^+$; 化合物296, 所使用的中间体: (S) - (1 - ((3 - (环氧乙烷-2-基甲氧基) 苯基) 磺酰基) 环丙基) 甲醇、3-氨基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸(S) - 苄酯、C63, 方法E, LCMS $m/z=662.6[M+H]^+$; 化合物298, 所使用的中间体: (S) - 2,2-二氟-2 - ((3 - (环氧乙烷-2-基甲氧基) 苯基) 磺酰基) 乙醇、3 - ((叔丁氧基羰基) 氨基) - 1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸(R) - 苄酯、1-乙基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-磺酰氯, 方法B, LCMS $m/z=686.4[M+H]^+$; 化合物299, 所使用的中间体: C33、3 - ((叔丁氧基羰基) 氨基) - 1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸(R) - 苄酯、1-乙基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-磺酰氯, 方法B, LCMS $m/z=652.6[M+H]^+$; 化合物300, 所使用的中间体: (S) - (1 - ((3 - (环氧乙烷-2-基甲氧基) 苯基) 磺酰基) 环丙基) 甲醇、3-氨基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸(R) - 苄酯、茶-2-磺酰氯, 方法E, LCMS $m/z=631.6[M+H]^+$; 化合物301, 所使用的中间体: (S) - (1 - ((3 - (环氧乙烷-2-基甲氧基) 苯基) 磺酰基) 环丙基) 甲醇、3-氨基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸(R) - 苄酯、C56, 方法E, LCMS $m/z=675.4[M+H]^+$; 化合物302, 所使用的中间体: (S) - (1 - ((3 - (环氧乙烷-2-基甲氧基) 苯基) 磺酰基) 环丙基) 甲醇、3-氨基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]

癸烷-8-羧酸(R)-苄酯、C57,方法E,LCMS $m/z=621.6[M+H]^+$;化合物303,所使用的中间体:(S)-2-((3-(环丙基磺酰基)苯氧基)甲基)环氧乙烷、3-氨基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸(R)-苄酯、C47,方法E,LCMS $m/z=609.6[M+H]^+$;化合物304,所使用的中间体:(S)-2-((3-(环丙基磺酰基)苯氧基)甲基)环氧乙烷、3-氨基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸(R)-苄酯、1-(2-甲氧基乙基))-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]恶嗪-7-磺酰氯,方法E,LCMS $m/z=667.4[M+H]^+$;化合物305,所使用的中间体:(S)-2-((3-(环丙基磺酰基)苯氧基)甲基)环氧乙烷、3-氨基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸(R)-苄酯、C42,方法E,LCMS $m/z=637.6[M+H]^+$;化合物306,所使用的中间体:C26、3-氨基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸(R)-苄酯、1-乙基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-磺酰氯,方法E,LCMS $m/z=650.6[M+H]^+$;化合物307,所使用的中间体:(S)-2-((3-(环丙基磺酰基)苯氧基)甲基)环氧乙烷、3-氨基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸(R)-苄酯、C49,方法E,LCMS $m/z=591.4[M+H]^+$;化合物308,所使用的中间体:(S)-2-((3-(环丙基磺酰基)苯氧基)甲基)环氧乙烷、3-氨基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸(R)-苄酯、1H-吡啶-3-磺酰氯,方法E,LCMS $m/z=590.6[M+H]^+$;化合物309,所使用的中间体:(S)-2-((3-(环丙基磺酰基)苯氧基)甲基)环氧乙烷、3-氨基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸(R)-苄酯、C31,方法E,LCMS $m/z=591.4[M+H]^+$;化合物311,所使用的中间体:((S)-2-羟基-3-(3-(甲基磺酰基)苯氧基)丙基)((R)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)氨基甲酸叔丁酯、1H-吡啶-3-磺酰氯,方法A:步骤F、G,LCMS $m/z=564.4[M+H]^+$;化合物312,所使用的中间体:C26、3-氨基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸(R)-苄酯、1H-吡啶-3-磺酰氯,方法E,LCMS $m/z=594.6[M+H]^+$;化合物313,所使用的中间体:(S)-2-((3-(环丙基磺酰基)苯氧基)甲基)环氧乙烷、3-氨基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸(R)-苄酯、C50,方法E,LCMS $m/z=607.6[M+H]^+$;化合物314,所使用的中间体:((S)-3-(3-(环丙基磺酰基)苯氧基)-2-羟丙基)((R)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)氨基甲酸叔丁酯、C61,溴乙烷,方法G,LCMS $m/z=664.6[M+H]^+$;化合物315,所使用的中间体:((S)-3-(3-(环丙基磺酰基)苯氧基)-2-羟丙基)((R)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)氨基甲酸叔丁酯、C53,碘乙烷,方法G,LCMS $m/z=660.6[M+H]^+$;化合物316,所使用的中间体:((S)-3-(3-(环丙基磺酰基)苯氧基)-2-羟丙基)((R)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)氨基甲酸叔丁酯、7-氟-4-羟基喹啉-3-磺酰氯碘乙烷,方法G,LCMS $m/z=664.6[M+H]^+$;化合物317,所使用的中间体:((S)-3-(3-(环丙基磺酰基)苯氧基)-2-羟丙基)((R)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)氨基甲酸叔丁酯、C60,碘乙烷,方法G,LCMS $m/z=660.6[M+H]^+$;化合物318,所使用的中间体:((S)-3-(3-(环丙基磺酰基)苯氧基)-2-羟丙基)((R)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)氨基甲酸叔丁酯、4-羟基-7-甲基喹啉-3-磺酰氯、碘乙烷,方法G,LCMS $m/z=660.6[M+H]^+$;化合物319,所使用的中间体:(S)-2-((3-(环丙基磺酰基)苯氧基)甲基)环氧乙烷、3-氨基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸(R)-苄酯、C51,方法E,LCMS $m/z=592.4[M+H]^+$;化合物323,所使用的中间体:C3、C52、3-氨基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸(R)-苄酯,方法E3,LCMS $m/z=638.6[M+H]^+$;化合物324,所使用的中间体:(S)-2-((3-(环丙基磺酰基)苯氧基)甲基)环氧乙烷、3-氨基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸(R)-苄酯、C60,方法E3,LCMS $m/z=632.6[M+H]^+$;化合物325,所使用的中间体:(S)-2-((3-(环丙基磺酰基)苯氧基)甲基)环氧乙烷、3-氨基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸(R)-苄酯、C61,方法E3,LCMS $m/z=636.6[M+H]^+$;化合物328,所使用

的中间体: (S)-2-((3-(环丙基磺酰基)苯氧基)甲基)环氧乙烷、3-氨基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸(R)-苄酯、C52, 方法E3, LCMS $m/z=636.6[M+H]^+$; 化合物330, 所使用的中间体: (S)-2-((3-(环丙基磺酰基)苯氧基)甲基)环氧乙烷、3-氨基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸(R)-苄酯、4-羟基-7-甲基喹啉-3-磺酰氯, 方法E3, LCMS $m/z=632.6[M+H]^+$; 化合物335, 所使用的中间体: 萘-2-磺酰氯、3-((甲基磺酰基)甲基)苯酚, 方法C, LCMS $m/z=589.2[M+H]^+$; 以及化合物336, 所使用的中间体: (R)-8-(喹啉-6-基磺酰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-胺, C21, 方法B: 步骤D, LCMS $m/z=590.4[M+H]^+$ 。

[1187] 以下NMR数据适用于上述选定的化合物:

[1188] 化合物2, ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.37 (s, 9H), 1.47-1.81 (m, 5H), 1.84-2.01 (m, 1H), 2.42-2.48 (m, 1H), 2.57-2.76 (m, 3H), 2.92-3.01 (m, 1H), 3.27-3.39 (m, 3H), 3.43-3.50 (m, 1H), 3.51-3.59 (m, 1H), 3.63-3.74 (m, 1H), 4.32-4.54 (m, 1H), 7.66-7.80 (m, 3H), 8.08 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 8.17 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 8.21 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.43 (s, 1H)。

[1189] 化合物6, ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ ppm 0.98 (t, $J=7.33$ Hz, 3H), 1.59-1.72 (m, 3H), 1.76-1.95 (m, 4H), 2.28 (dd, $J=12.63, 7.33$ Hz, 1H), 2.71-2.89 (m, 2H), 3.06-3.19 (m, 3H), 3.26 (t, $J=9.98$ Hz, 1H), 3.42-3.55 (m, 2H), 3.79-3.89 (m, 1H), 3.92-4.02 (m, 2H), 4.03-4.12 (m, 2H), 4.23 (d, $J=4.80$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J=7.83$ Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.48-7.60 (m, 2H), 7.62-7.74 (m, 2H), 7.77 (d, $J=8.59$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J=7.83$ Hz, 1H), 8.08 (d, $J=6.57$ Hz, 2H), 8.37 (s, 1H)。

[1190] 化合物7, ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ ppm 0.09-0.17 (m, 2H), 0.46-0.55 (m, 2H), 0.86-0.99 (m, 1H), 1.60-1.71 (m, 1H), 1.75-1.94 (m, 4H), 2.28 (dd, $J=13.77, 7.96$ Hz, 1H), 2.73-2.90 (m, 2H), 3.06-3.18 (m, 3H), 3.22-3.30 (m, 1H), 3.49 (t, $J=11.49$ Hz, 2H), 3.78-3.88 (m, 1H), 3.92-4.03 (m, 2H), 4.08 (d, $J=4.29$ Hz, 2H), 4.22 (dd, $J=8.46, 3.41$ Hz, 1H), 7.30 (t, $J=3.16$ Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.51-7.57 (m, 2H), 7.61-7.74 (m, 2H), 7.77 (dd, $J=8.59, 1.77$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J=7.83$ Hz, 1H), 8.08 (d, $J=7.33$ Hz, 2H), 8.38 (s, 1H)。

[1191] 化合物8, ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ ppm 1.23 (d, $J=6.57$ Hz, 6H), 1.66 (m, 1H), 1.75-1.95 (m, 4H), 2.28 (dd, $J=12.76, 7.71$ Hz, 1H), 2.72-2.90 (m, 2H), 3.05-3.18 (m, 1H), 3.21-3.29 (m, 1H), 3.34 (m, 1H), 3.48 (t, $J=12.38$ Hz, 2H), 3.78-3.88 (m, 1H), 3.92-4.02 (m, 2H), 4.08 (d, $J=4.80$ Hz, 2H), 4.23 (dd, $J=8.97, 3.66$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J=7.58$ Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.45-7.50 (m, 1H), 7.56 (t, $J=7.96$ Hz, 1H), 7.61-7.73 (m, 2H), 7.77 (d, $J=8.59$ Hz, 1H), 8.00 (d, $J=8.08$ Hz, 1H), 8.07 (d, $J=8.34$ Hz, 2H), 8.37 (s, 1H)。

[1192] 化合物9, ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ ppm 1.67 (td, $J=10.74, 4.17$ Hz, 1H), 1.76-1.92 (m, 4H), 2.28 (ddd, $J=13.58, 8.15, 2.53$ Hz, 1H), 2.49-2.64 (m, 2H), 2.73-2.90 (m, 2H), 3.12 (dt, $J=12.82, 9.51$ Hz, 1H), 3.22-3.30 (m, 1H), 3.42-3.54 (m, 4H), 3.80-3.88 (m, 1H), 3.92-4.03 (m, 2H), 4.10 (d, $J=4.80$ Hz, 2H), 4.19-4.27 (m, 1H), 7.33 (ddd, $J=7.39, 2.34, 2.15$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J=2.02$ Hz, 1H), 7.53-7.62 (m, 2H), 7.63-7.73 (m, 2H), 7.77 (dd, $J=8.59, 1.77$ Hz, 1H), 8.00 (d, $J=7.83$ Hz, 1H), 8.08 (d, $J=8.59$ Hz, 2H), 8.38 (d, $J=1.52$ Hz, 1H)。

[1193] 化合物11, ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ ppm 0.86 (dd, $J=6.57, 1.01$ Hz, 6H), 1.46-1.55 (m, 2H), 1.56-1.70 (m, 2H), 1.76-1.92 (m, 4H), 2.28 (ddd, $J=13.64, 8.08, 2.53$ Hz, 1H), 2.73-2.89 (m, 2H), 3.07-3.15 (m, 1H), 3.15-3.22 (m, 2H), 3.25 (dt, $J=12.82, 2.81$ Hz, 1H),

3.49 (t, J=12.76Hz, 2H), 3.80-3.88 (m, 1H), 3.92-4.02 (m, 2H), 4.04-4.12 (m, 2H), 4.19-4.27 (m, 1H), 7.29 (ddd, J=8.08, 2.53, 1.26Hz, 1H), 7.42-7.48 (m, 1H), 7.54 (ddd, J=15.28, 7.83, 7.71Hz, 2H), 7.63-7.73 (m, 2H), 7.77 (dd, J=8.59, 1.77Hz, 1H), 8.01 (d, J=8.08Hz, 1H), 8.08 (d, J=8.84Hz, 2H), 8.38 (d, J=1.52Hz, 1H)。

[1194] 化合物12, ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ_{ppm} 1.59-1.70 (m, 1H), 1.71-1.93 (m, 4H), 2.14-2.32 (m, 1H), 2.32-2.53 (m, 1H), 2.73-2.88 (m, 2H), 2.88-3.03 (m, 1H), 3.08-3.26 (m, 1H), 3.33-3.42 (m, 1H), 3.43-3.55 (m, 2H), 3.75-3.85 (m, 1H), 3.87-4.04 (m, 2H), 7.14-7.57 (m, 4H), 7.63-7.73 (m, 2H), 7.77 (dd, J=8.72, 1.89Hz, 1H), 8.01 (d, J=8.08Hz, 1H), 8.08 (d, J=8.59Hz, 2H), 8.38 (s, 1H)。

[1195] 化合物13, ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ_{ppm} 1.61-1.74 (m, 1H), 1.74-1.95 (m, 8H), 1.96-2.06 (m, 2H), 2.29 (dd, J=13.64, 8.08Hz, 1H), 2.56-2.68 (m, 1H), 2.74-2.89 (m, 2H), 3.07-3.18 (m, 1H), 3.25 (dd, J=12.88, 3.03Hz, 1H), 3.43-3.54 (m, 2H), 3.79-3.88 (m, 1H), 3.93-4.02 (m, 2H), 4.08 (dd, J=4.93, 2.40Hz, 2H), 4.18-4.27 (m, 1H), 7.29 (ddd, J=8.08, 2.53, 1.01Hz, 1H), 7.42 (t, J=2.52Hz, 1H), 7.47-7.51 (m, 1H), 7.54 (t, J=8.08Hz, 1H), 7.68 (qd, J=7.96, 7.71Hz, 2H), 7.77 (dd, J=8.59, 1.77Hz, 1H), 8.01 (d, J=8.08Hz, 1H), 8.08 (d, J=8.84Hz, 2H), 8.38 (d, J=1.26Hz, 1H)。

[1196] 化合物14, ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ_{ppm} 1.68 (td, J=10.99, 4.17Hz, 1H), 1.76-1.95 (m, 6H), 2.23-2.38 (m, 3H), 2.74-2.89 (m, 2H), 3.07-3.17 (m, 1H), 3.21-3.30 (m, 2H), 3.49 (t, J=12.88Hz, 2H), 3.79-3.88 (m, 1H), 3.92-4.02 (m, 2H), 4.04-4.12 (m, 2H), 4.19-4.27 (m, 1H), 7.32 (ddd, J=8.08, 2.53, 1.26Hz, 1H), 7.46 (t, J=2.27Hz, 1H), 7.56 (dt, J=15.66, 7.83Hz, 2H), 7.68 (qd, J=8.25, 8.08Hz, 2H), 7.77 (dd, J=8.72, 1.89Hz, 1H), 8.01 (d, J=8.08Hz, 1H), 8.08 (d, J=8.59Hz, 2H), 8.38 (d, J=1.52Hz, 1H)。

[1197] 化合物16, ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ_{ppm} 1.08 (q, J=12.29Hz, 2H), 1.14-1.31 (m, 3H), 1.57-1.72 (m, 4H), 1.75-1.93 (m, 7H), 2.29 (ddd, J=13.77, 7.96, 2.02Hz, 1H), 2.73-2.90 (m, 2H), 3.09 (dd, J=5.94, 1.89Hz, 2H), 3.14 (t, J=9.22Hz, 1H), 3.22-3.30 (m, 1H), 3.42-3.57 (m, 2H), 3.78-3.88 (m, 1H), 3.93-4.02 (m, 2H), 4.04-4.12 (m, 2H), 4.18-4.27 (m, 1H), 7.29 (ddd, J=7.89, 2.59, 1.39Hz, 1H), 7.45 (t, J=2.27Hz, 1H), 7.49-7.53 (m, 1H), 7.55 (t, J=7.56Hz, 1H), 7.63-7.73 (m, 2H), 7.77 (dd, J=8.72, 1.89Hz, 1H), 8.01 (d, J=8.08Hz, 1H), 8.09 (d, J=8.84Hz, 2H), 8.38 (d, J=1.52Hz, 1H)。

[1198] 化合物17, ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ_{ppm} 1.16 (dddd, J=11.81, 7.83, 7.64, 3.79Hz, 1H), 1.52-1.70 (m, 2H), 1.77-1.95 (m, 5H), 2.28 (ddd, J=13.64, 8.21, 2.40Hz, 1H), 2.73-2.89 (m, 2H), 3.12 (dt, J=12.82, 9.51Hz, 1H), 3.21-3.29 (m, 1H), 3.33-3.43 (m, 2H), 3.49 (t, J=12.63Hz, 2H), 3.79-3.88 (m, 1H), 3.92-4.02 (m, 2H), 4.04-4.13 (m, 2H), 4.19-4.27 (m, 1H), 7.32 (dt, J=7.33, 2.27Hz, 1H), 7.47 (d, J=2.02Hz, 1H), 7.52-7.60 (m, 2H), 7.68 (qd, J=8.25, 8.08Hz, 2H), 7.77 (dd, J=8.59, 1.77Hz, 1H), 8.01 (d, J=8.08Hz, 1H), 8.08 (d, J=8.59Hz, 2H), 8.38 (d, J=1.26Hz, 1H)。

[1199] 化合物18, ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ_{ppm} 1.68 (td, J=10.99, 4.17Hz, 1H), 1.76-2.08 (m, 6H), 2.11-2.22 (m, 2H), 2.29 (ddd, J=13.77, 8.08, 2.15Hz, 1H), 2.40-2.53 (m, 2H), 2.73-2.89 (m, 2H), 3.06-3.17 (m, 1H), 3.26 (ddd, J=12.82, 9.66, 3.03Hz, 1H), 3.44-3.56

(m, 2H), 3.79-3.88 (m, 1H), 3.92-4.03 (m, 3H), 4.03-4.11 (m, 2H), 4.17-4.27 (m, 1H), 7.28 (dd, J=6.57, 1.77Hz, 1H), 7.40 (t, J=2.77Hz, 1H), 7.47 (ddd, J=7.71, 1.26, 1.14Hz, 1H), 7.54 (t, J=7.96Hz, 1H), 7.63-7.73 (m, 2H), 7.77 (dd, J=8.72, 1.89Hz, 1H), 8.01 (d, J=8.08Hz, 1H), 8.09 (d, J=8.59Hz, 2H), 8.38 (d, J=1.52Hz, 1H)。

[1200] 化合物19, ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ_{ppm} 1.56-1.76 (m, 5H), 1.76-1.92 (m, 6H), 1.92-2.03 (m, 2H), 2.28 (ddd, J=13.58, 8.15, 2.27Hz, 1H), 2.74-2.89 (m, 2H), 3.07-3.17 (m, 1H), 3.22-3.29 (m, 1H), 3.43-3.56 (m, 2H), 3.67 (dq, J=8.65, 7.14Hz, 1H), 3.80-3.88 (m, 1H), 3.92-4.02 (m, 2H), 4.04-4.12 (m, 2H), 4.22 (sxt, J=3.79Hz, 1H), 7.29 (ddd, J=8.02, 2.59, 1.01Hz, 1H), 7.44 (t, J=2.53Hz, 1H), 7.53 (ddd, J=16.42, 8.08, 7.83Hz, 2H), 7.63-7.74 (m, 2H), 7.77 (dd, J=8.59, 1.77Hz, 1H), 8.01 (d, J=7.83Hz, 1H), 8.08 (d, J=8.84Hz, 2H), 8.38 (d, J=1.52Hz, 1H)。

[1201] 化合物20, ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ_{ppm} 1.66 (dd, J=10.86, 4.29Hz, 1H), 1.75-1.92 (m, 4H), 2.28 (ddd, J=13.83, 8.15, 1.77Hz, 1H), 2.74-2.89 (m, 2H), 3.02-3.12 (m, 1H), 3.22 (ddd, J=12.69, 9.54, 3.03Hz, 1H), 3.45-3.56 (m, 2H), 3.82 (td, J=8.97, 3.03Hz, 1H), 3.90-4.02 (m, 4H), 4.17 (td, J=9.09, 5.56Hz, 1H), 4.48 (d, J=1.26Hz, 2H), 7.09-7.15 (m, 3H), 7.24 (t, J=7.45Hz, 3H), 7.27-7.33 (m, 2H), 7.45 (t, J=8.08Hz, 1H), 7.63-7.74 (m, 2H), 7.77 (dd, J=8.72, 1.89Hz, 1H), 8.01 (d, J=7.83Hz, 1H), 8.09 (d, J=8.84Hz, 2H), 8.38 (d, J=1.52Hz, 1H)。

[1202] 化合物21, ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ_{ppm} 1.68 (td, J=10.74, 3.92Hz, 1H), 1.75-1.92 (m, 4H), 2.24-2.34 (m, 1H), 2.73-2.88 (m, 2H), 3.06-3.16 (m, 1H), 3.21-3.29 (m, 1H), 3.44-3.56 (m, 2H), 3.84 (dd, J=8.21, 6.19Hz, 1H), 3.93-4.03 (m, 2H), 4.09 (d, J=5.05Hz, 2H), 4.23 (dd, J=8.72, 3.92Hz, 1H), 4.37 (d, J=7.58Hz, 4H), 4.53 (q, J=7.24Hz, 1H), 7.37 (d, J=7.07Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.59 (dt, J=15.16, 7.58Hz, 2H), 7.64-7.74 (m, 2H), 7.77 (dd, J=8.59, 1.77Hz, 1H), 8.01 (d, J=8.08Hz, 1H), 8.09 (d, J=8.84Hz, 2H), 8.38 (s, 1H)。

[1203] 化合物22, ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ_{ppm} 1.68 (td, J=11.12, 4.29Hz, 1H), 1.76-1.93 (m, 4H), 2.25-2.33 (m, 1H), 2.73-2.87 (m, 2H), 3.08-3.17 (m, 1H), 3.22-3.28 (m, 1H), 3.35-3.43 (m, 3H), 3.46-3.53 (m, 3H), 3.58 (td, J=6.76, 1.64Hz, 2H), 3.79-3.88 (m, 1H), 3.94-4.02 (m, 2H), 4.10 (d, J=5.05Hz, 2H), 4.19-4.27 (m, 1H), 7.37 (d, J=9.35Hz, 1H), 7.52 (d, J=1.77Hz, 1H), 7.58-7.64 (m, 2H), 7.64-7.74 (m, 2H), 7.77 (dd, J=8.59, 1.77Hz, 1H), 8.01 (d, J=7.83Hz, 1H), 8.09 (d, J=9.09Hz, 2H), 8.38 (d, J=1.01Hz, 1H)。

[1204] 化合物23, ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ_{ppm} 1.67 (td, J=10.74, 4.17Hz, 1H), 1.76-1.92 (m, 4H), 2.28 (dd, J=13.89, 8.34Hz, 1H), 2.72-2.89 (m, 2H), 3.05-3.14 (m, 4H), 3.28 (dd, J=12.76, 3.16Hz, 1H), 3.43-3.55 (m, 2H), 3.77-3.88 (m, 1H), 3.92-4.02 (m, 2H), 4.08 (dd, J=4.93, 1.64Hz, 2H), 4.23 (dddd, J=9.60, 4.99, 4.86, 3.03Hz, 1H), 7.28 (dd, J=6.57, 2.78Hz, 1H), 7.49 (d, J=1.52Hz, 1H), 7.52-7.58 (m, 2H), 7.62-7.73 (m, 2H), 7.77 (dd, J=8.59, 2.02Hz, 1H), 8.00 (d, J=8.08Hz, 1H), 8.08 (d, J=9.09Hz, 2H), 8.37 (d, J=1.26Hz, 1H)。

[1205] 化合物24, ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ_{ppm} 1.68 (td, J=10.86, 4.29Hz, 1H), 1.76-1.95 (m, 4H), 2.28 (ddd, J=13.71, 8.15, 2.40Hz, 1H), 2.74-2.90 (m, 2H), 3.12 (dt, J=

12.63, 9.60Hz, 1H), 3.26 (ddd, $J=12.88, 9.98, 3.16$ Hz, 1H), 3.49 (t, $J=12.51$ Hz, 2H), 3.79-3.88 (m, 1H), 3.92-4.02 (m, 2H), 4.08 (d, $J=5.05$ Hz, 2H), 4.19-4.26 (m, 1H), 4.66-4.75 (m, 1H), 4.76-4.89 (m, 4H), 7.32 (ddd, $J=8.08, 2.65, 1.14$ Hz, 1H), 7.46 (t, $J=2.27$ Hz, 1H), 7.51 (dt, $J=8, 1.26$ Hz, 1H), 7.56 (t, $J=2.83$ Hz, 1H), 7.68 (qd, $J=8.25, 8.08$ Hz, 2H), 7.77 (dd, $J=8.59, 1.77$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J=8.08$ Hz, 1H), 8.08 (d, $J=8.59$ Hz, 2H), 8.38 (d, $J=1.26$ Hz, 1H)。

[1206] 化合物25, ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ_{ppm} 0.97 (t, $J=7.45$ Hz, 3H), 1.22 (d, $J=6.82$ Hz, 3H), 1.35-1.48 (m, 1H), 1.67 (td, $J=10.86, 3.79$ Hz, 1H), 1.76-1.98 (m, 5H), 2.22-2.33 (m, 1H), 2.72-2.89 (m, 2H), 3.12 (ddd, $J=12.51, 9.60, 9.47$ Hz, 2H), 3.22-3.29 (m, 1H), 3.49 (t, $J=12.76$ Hz, 1H), 3.78-3.89 (m, 1H), 3.92-4.02 (m, 2H), 4.08 (d, $J=4.29$ Hz, 2H), 4.18-4.27 (m, 1H), 7.30 (dd, $J=8.21, 1.64$ Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.47 (d, $J=8.21$ Hz, 1H), 7.55 (t, $J=7.96$ Hz, 1H), 7.63-7.73 (m, 2H), 7.77 (dd, $J=8.59, 1.52$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J=8.08$ Hz, 1H), 8.08 (d, $J=8.84$ Hz, 2H), 8.37 (s, 1H)。

[1207] 化合物26, ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ_{ppm} 1.20 (t, $J=7.33$ Hz, 3H), 1.68 (dt, $J=10.99, 4.42$ Hz, 1H), 1.75-1.97 (m, 4H), 2.28 (dd, $J=13.77, 8.21$ Hz, 1H), 2.73-2.89 (m, 2H), 3.06-3.15 (m, 1H), 3.20 (q, $J=7.33$ Hz, 2H), 3.24-3.29 (m, 2H), 3.34-3.37 (m, 1H), 3.44-3.56 (m, 2H), 3.79-3.85 (m, 1H), 3.92-4.02 (m, 2H), 4.08 (dd, $J=5.05, 1.52$ Hz, 2H), 4.18-4.26 (m, 1H), 7.30 (ddd, $J=8.08, 2.53, 1.01$ Hz, 1H), 7.44 (t, $J=J=2.27$ Hz, 1H), 7.50 (dt, $J=8.21, 1.39$ Hz, 1H), 7.55 (t, $J=8.08$ Hz, 1H), 7.64-7.74 (m, 2H), 7.78 (dd, $J=8.59, 1.77$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J=8.08$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J=8.84$ Hz, 2H), 8.38 (d, $J=1.52$ Hz, 1H)。

[1208] 化合物27, ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ_{ppm} 1.20 (t, $J=7.45$ Hz, 3H), 1.68 (td, $J=10.99, 4.17$ Hz, 1H), 1.75-1.97 (m, 4H), 2.29 (dd, $J=13.64, 8.08$ Hz, 1H), 2.81 (dq, $J=14.43, 11.27$ Hz, 2H), 3.07-3.16 (m, 1H), 3.16-3.28 (m, 3H), 3.44-3.54 (m, 2H), 3.56-3.77 (m, 1H), 3.80-3.88 (m, 1H), 3.91-4.02 (m, 2H), 4.08 (dd, $J=5.18, 1.64$ Hz, 2H), 4.17-4.26 (m, 1H), 7.30 (ddd, $J=8.08, 2.65, 1.14$ Hz, 1H), 7.44 (t, $J=2.53$ Hz, 1H), 7.50 (dt, $J=8.08, 1.39$ Hz, 1H), 7.56 (t, $J=7.83$ Hz, 1H), 7.63-7.74 (m, 2H), 7.77 (dd, $J=8.72, 1.89$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J=7.83$ Hz, 1H), 8.06-8.11 (m, 2H), 8.38 (d, $J=1.52$ Hz, 1H)。

[1209] 化合物29, ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ_{ppm} 1.60-1.69 (m, 1H), 1.77-1.91 (m, 8H), 2.31 (ddd, $J=13.71, 8.27, 2.27$ Hz, 1H), 2.63-2.77 (m, 2H), 2.85 (bs, 4H), 3.11 (s, 3H), 3.12-3.19 (m, 1H), 3.25-3.30 (m, 1H), 3.33-3.44 (m, 2H), 3.88 (td, $J=8.72, 3.03$ Hz, 1H), 3.95-4.07 (m, 2H), 4.07-4.17 (m, 2H), 4.25 (td, $J=9.22, 3.41$ Hz, 1H), 7.25-7.33 (m, 2H), 7.42-7.46 (m, 2H), 7.51 (t, $J=1.77$ Hz, 1H), 7.53-7.60 (m, 2H)。

[1210] 化合物30, ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ_{ppm} 1.59-1.71 (m, 1H), 1.77-1.91 (m, 4H), 2.33 (ddd, $J=7.83, 6.06, 2.27$ Hz, 1H), 3.01-3.20 (m, 6H), 3.28 (dd, $J=9.22, 3.16$ Hz, 1H), 3.67 (t, $J=13.52$ Hz, 2H), 3.89 (td, $J=8.08, 6.06$ Hz, 1H), 3.96-4.15 (m, 4H), 4.25 (dt, $J=9.09, 3.79$ Hz, 1H), 7.30 (td, $J=4.67, 2.53$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J=1.26$ Hz, 1H), 7.53-7.59 (m, 2H), 7.77 (d, $J=7.33$ Hz, 1H), 8.04 (d, $J=7.58$ Hz, 1H)。

[1211] 化合物31, ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ_{ppm} 1.68 (td, $J=12.63, 4.80$ Hz, 1H), 1.79-1.98 (m, 5H), 2.26-2.37 (m, 1H), 2.66-2.83 (m, 2H), 3.09-3.20 (m, 4H), 3.27 (bs, 1H), 3.40-

3.52 (m, 2H), 3.89 (td, $J=8.65, 2.40\text{Hz}$, 1H), 3.97-4.08 (m, 2H), 4.08-4.15 (m, 2H), 4.25 (bs, 1H), 7.26-7.35 (m, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.57 (d, $J=5.05\text{Hz}$, 2H), 7.61 (t, $J=7.83\text{Hz}$, 1H), 7.67-7.74 (m, 2H), 7.77 (t, $J=1.77\text{Hz}$, 1H)。

[1212] 化合物32, ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ_{ppm} 1.65 (td, $J=10.74, 3.92\text{Hz}$, 1H), 1.76-1.90 (m, 4H), 2.30 (ddd, $J=13.52, 8.21, 2.27\text{Hz}$, 1H), 2.66-2.83 (m, 2H), 2.92 (s, 3H), 3.11 (s, 3H), 3.12-3.20 (m, 1H), 3.25-3.30 (m, 1H), 3.34-3.40 (m, 2H), 3.90 (td, $J=9.22, 3.79\text{Hz}$, 1H), 3.96-4.08 (m, 2H), 4.08-4.15 (m, 2H), 4.26 (dt, $J=9.35, 3.28\text{Hz}$, 1H), 4.32 (t, $J=4.55\text{Hz}$, 2H), 6.84 (d, $J=8.34\text{Hz}$, 1H), 6.96 (d, $J=2.27\text{Hz}$, 1H), 6.97-7.01 (m, 1H), 7.27-7.34 (m, 1H), 7.50 (t, $J=1.26\text{Hz}$, 1H), 7.56 (d, $J=5.05\text{Hz}$, 2H)。

[1213] 化合物33, ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ_{ppm} 1.60-1.71 (m, 1H), 1.75-1.92 (m, 4H), 2.29 (dd, $J=13.77, 8.21\text{Hz}$, 1H), 2.74-2.89 (m, 2H), 3.10 (s, 3H), 3.15 (d, $J=9.85\text{Hz}$, 1H), 3.25 (dd, $J=12.76, 3.16\text{Hz}$, 1H), 3.42-3.56 (m, 2H), 3.79-3.88 (m, 1H), 3.93-4.01 (m, 2H), 4.04-4.13 (m, 2H), 4.18-4.26 (m, 1H), 7.24-7.31 (m, 1H), 7.49 (d, $J=1.52\text{Hz}$, 1H), 7.51-7.58 (m, 2H), 7.63-7.73 (m, 2H), 7.77 (dd, $J=8.72, 1.89\text{Hz}$, 1H), 8.01 (d, $J=8.08\text{Hz}$, 1H), 8.08 (d, $J=8.59\text{Hz}$, 2H), 8.38 (d, $J=1.52\text{Hz}$, 1H)。

[1214] 化合物34, ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ_{ppm} 1.61-1.71 (m, 1H), 1.78-1.96 (m, 4H), 2.29 (dd, $J=13.77, 8.21\text{Hz}$, 1H), 2.81 (qt, $J=12.25, 3.03\text{Hz}$, 2H), 3.05-3.15 (m, 1H), 3.24-3.27 (m, 1H), 3.34-3.37 (m, 1H), 3.40 (t, $J=6.32\text{Hz}$, 2H), 3.45-3.55 (m, 2H), 3.85 (t, $J=6.19\text{Hz}$, 3H), 3.93-4.03 (m, 2H), 4.09 (dd, $J=4.93, 2.40\text{Hz}$, 2H), 4.18-4.26 (m, 1H), 7.29 (ddd, $J=6.25, 2.97, 2.65\text{Hz}$, 1H), 7.47 (t, $J=1.26\text{Hz}$, 1H), 7.51-7.57 (m, 2H), 7.62-7.74 (m, 2H), 7.78 (dd, $J=8.59, 1.77\text{Hz}$, 1H), 8.01 (d, $J=7.83\text{Hz}$, 1H), 8.09 (d, $J=8.84\text{Hz}$, 2H), 8.38 (s, 1H)。

[1215] 化合物36, ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ_{ppm} 1.50 (t, $J=7.33\text{Hz}$, 3H), 1.68 (dd, $J=11.24, 4.17\text{Hz}$, 1H), 1.77-1.95 (m, 4H), 2.31 (ddd, $J=7.96, 6.32, 5.94\text{Hz}$, 1H), 2.69-2.86 (m, 2H), 3.08-3.19 (m, 4H), 3.23-3.29 (m, 1H), 3.40-3.53 (m, 2H), 3.87 (td, $J=8.46, 5.94\text{Hz}$, 1H), 3.95-4.06 (m, 2H), 4.10 (dd, $J=4.93, 2.40\text{Hz}$, 2H), 4.24 (q, $J=7.33\text{Hz}$, 3H), 7.30 (td, $J=4.61, 2.65\text{Hz}$, 1H), 7.50 (d, $J=1.52\text{Hz}$, 1H), 7.56 (d, $J=5.05\text{Hz}$, 2H), 7.58-7.63 (m, 2H), 7.83-7.94 (m, 3H), 8.14 (s, 1H)。

[1216] 化合物37, ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ_{ppm} 1.68 (td, $J=10.99, 4.17\text{Hz}$, 1H), 1.78-1.95 (m, 4H), 2.31 (ddd, $J=13.77, 8.21, 1.77\text{Hz}$, 1H), 2.70-2.87 (m, 2H), 3.08-3.19 (m, 4H), 3.27 (ddd, $J=9.98, 3.03, 2.91\text{Hz}$, 1H), 3.40-3.53 (m, 2H), 3.87 (td, $J=8.46, 5.94\text{Hz}$, 1H), 3.94-4.05 (m, 2H), 4.10 (dd, $J=5.05, 2.27\text{Hz}$, 2H), 4.20-4.29 (m, 1H), 7.25-7.33 (m, 1H), 7.50 (d, $J=1.52\text{Hz}$, 1H), 7.56 (d, $J=5.05\text{Hz}$, 2H), 7.61 (d, $J=5.31\text{Hz}$, 2H), 7.86-7.94 (m, 2H), 8.07 (s, 2H)。

[1217] 化合物38, ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ_{ppm} 0.94 (t, $J=7.33\text{Hz}$, 3H), 1.68 (td, $J=10.99, 4.17\text{Hz}$, 1H), 1.78-1.97 (m, 6H), 2.31 (ddd, $J=13.77, 8.21, 1.77\text{Hz}$, 1H), 2.70-2.86 (m, 2H), 3.08-3.18 (m, 4H), 3.24-3.29 (m, 1H), 3.38-3.53 (m, 2H), 3.87 (td, $J=8.46, 5.94\text{Hz}$, 1H), 3.94-4.06 (m, 2H), 4.08-4.12 (m, 2H), 4.15 (t, $J=6.95\text{Hz}$, 2H), 4.24 (dt, $J=9.09, 3.54\text{Hz}$, 1H), 7.25-7.33 (m, 1H), 7.50 (t, $J=1.52\text{Hz}$, 1H), 7.56 (d, $J=5.31\text{Hz}$, 2H),

7.59-7.62 (m, 2H), 7.84-7.93 (m, 3H), 8.14 (s, 1H)。

[1218] 化合物39, ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ_{ppm} 1.05-1.11 (m, 2H), 1.11-1.18 (m, 2H), 1.68 (td, $J=10.99, 4.42\text{Hz}$, 1H), 1.77-1.96 (m, 4H), 2.31 (dd, $J=13.52, 7.96\text{Hz}$, 1H), 2.69-2.86 (m, 2H), 3.08-3.19 (m, 4H), 3.24-3.29 (m, 2H), 3.39-3.52 (m, 2H), 3.66-3.76 (m, 1H), 3.83-3.92 (m, 1H), 3.94-4.05 (m, 2H), 4.10 (dd, $J=4.80, 2.53\text{Hz}$, 2H), 4.19-4.27 (m, 1H), 4.54 (bs, 1H), 7.26-7.36 (m, 1H), 7.50 (d, $J=1.52\text{Hz}$, 1H), 7.56 (d, $J=5.05\text{Hz}$, 2H), 7.58-7.63 (m, 2H), 7.84-7.94 (m, 3H), 8.18 (s, 1H)。

[1219] 化合物40, ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ_{ppm} 1.68 (td, $J=10.86, 4.04\text{Hz}$, 1H), 1.78-1.95 (m, 4H), 2.31 (ddd, $J=13.77, 8.21, 1.77\text{Hz}$, 1H), 2.70-2.85 (m, 2H), 3.09-3.18 (m, 4H), 3.24-3.29 (m, 1H), 3.46 (t, $J=12.76\text{Hz}$, 2H), 3.87 (td, $J=8.72, 3.03\text{Hz}$, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.97-4.05 (m, 2H), 4.06-4.14 (m, 2H), 4.24 (dt, $J=9.09, 3.54\text{Hz}$, 1H), 7.26-7.33 (m, 1H), 7.50 (d, $J=1.52\text{Hz}$, 1H), 7.56 (d, $J=5.31\text{Hz}$, 2H), 7.58-7.62 (m, 2H), 7.82-7.91 (m, 3H), 8.09 (s, 1H)。

[1220] 化合物41, ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ_{ppm} 1.69 (td, $J=11.12, 4.04\text{Hz}$, 1H), 1.77-1.97 (m, 4H), 2.32 (ddd, $J=13.71, 8.27, 2.27\text{Hz}$, 1H), 2.78 (qd, $J=11.94, 2.91\text{Hz}$, 2H), 3.09-3.19 (m, 4H), 3.25-3.29 (m, 1H), 3.43-3.55 (m, 2H), 3.88 (td, $J=8.59, 5.81\text{Hz}$, 1H), 3.96-4.06 (m, 2H), 4.10 (dd, $J=4.93, 2.40\text{Hz}$, 2H), 4.19 (s, 2H), 4.22-4.29 (m, 1H), 7.26-7.34 (m, 1H), 7.49 (t, $J=1.26\text{Hz}$, 1H), 7.56 (d, $J=5.05\text{Hz}$, 2H), 7.60 (d, $J=8.34\text{Hz}$, 2H), 7.69-7.82 (m, 4H), 7.93-8.01 (m, 2H)。

[1221] 化合物42, ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ_{ppm} 1.69 (td, $J=11.24, 4.42\text{Hz}$, 1H), 1.79-1.98 (m, 4H), 2.32 (ddd, $J=13.77, 8.21, 1.77\text{Hz}$, 1H), 2.70-2.85 (m, 2H), 3.09-3.19 (m, 4H), 3.24-3.29 (m, 1H), 3.44-3.56 (m, 2H), 3.87 (td, $J=8.46, 5.94\text{Hz}$, 1H), 3.95-4.05 (m, 2H), 4.10 (dd, $J=4.93, 2.40\text{Hz}$, 2H), 4.19-4.28 (m, 1H), 7.26-7.33 (m, 1H), 7.50 (d, $J=1.52\text{Hz}$, 1H), 7.56 (d, $J=5.05\text{Hz}$, 2H), 7.75 (t, $J=7.96\text{Hz}$, 1H), 7.81-7.89 (m, 3H), 7.98-8.06 (m, 4H)。

[1222] 化合物44, ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ_{ppm} 1.63-1.74 (m, 1H), 1.80-1.99 (m, 4H), 2.33 (ddd, $J=7.26, 5.46, 1.77\text{Hz}$, 5H), 2.70-2.85 (m, 4H), 3.08-3.20 (m, 2H), 3.24-3.30 (m, 2H), 3.50-3.61 (m, 1H), 3.82-3.91 (m, 1H), 3.96-4.06 (m, 2H), 4.06-4.15 (m, 2H), 4.19-4.28 (m, 1H), 7.26-7.33 (m, 1H), 7.49 (t, $J=1.01\text{Hz}$, 1H), 7.56 (d, $J=5.31\text{Hz}$, 2H), 7.86 (t, $J=7.83\text{Hz}$, 1H), 7.99 (dt, $J=8.08, 1.26, 1.01\text{Hz}$, 1H), 8.04 (d, $J=5.81\text{Hz}$, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.19 (d, $J=7.83\text{Hz}$, 1H), 8.22 (t, $J=1.64\text{Hz}$, 1H), 8.69 (d, $J=6.06\text{Hz}$, 1H)。

[1223] 化合物45, ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ_{ppm} 1.62-1.73 (m, 1H), 1.78-1.97 (m, 4H), 2.31 (ddd, $J=13.77, 8.21, 2.02\text{Hz}$, 1H), 2.73-2.89 (m, 2H), 3.11 (s, 3H), 3.12-3.18 (m, 1H), 3.24-3.29 (m, 1H), 3.42-3.58 (m, 2H), 3.83-3.90 (m, 1H), 3.95-4.05 (m, 2H), 4.06-4.13 (m, 2H), 4.19-4.27 (m, 1H), 7.25-7.33 (m, 1H), 7.46-7.51 (m, 2H), 7.54-7.58 (m, 2H), 7.76 (t, $J=7.83\text{Hz}$, 1H), 7.87 (dt, $J=7.83, 1.39\text{Hz}$, 1H), 7.96-8.04 (m, 2H), 8.27 (dt, $J=7.83, 1.39\text{Hz}$, 1H), 8.39 (t, $J=1.64\text{Hz}$, 1H), 8.70 (dt, $J=4.86, 1.36\text{Hz}$, 1H)。

[1224] 化合物46, ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ_{ppm} 1.61-1.72 (m, 1H), 1.79-1.96 (m, 4H), 2.33 (ddd, $J=13.89, 8.34, 2.02\text{Hz}$, 1H), 2.69-2.84 (m, 2H), 3.09-3.20 (m, 4H), 3.24-3.30 (m,

1H), 3.44-3.60 (m, 2H), 3.84-3.94 (m, 1H), 3.98-4.08 (m, 2H), 4.11 (dd, J=4.93, 2.40Hz, 2H), 4.21-4.29 (m, 1H), 7.25-7.34 (m, 1H), 7.50 (t, J=1.26Hz, 1H), 7.57 (d, J=5.05Hz, 2H), 7.68 (dd, J=8.08, 4.80Hz, 1H), 8.21 (dd, J=8.21, 1.89Hz, 1H), 8.85 (bs, 1H), 8.94 (bs, 1H)。

[1225] 化合物47, ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ_{ppm} 1.59-1.70 (m, 1H), 1.77-1.94 (m, 4H), 2.30 (ddd, J=13.77, 8.21, 2.27Hz, 1H), 2.66-2.81 (m, 2H), 3.11 (s, 3H), 3.16 (t, J=9.47Hz, 1H), 3.28 (dd, J=9.47, 3.16Hz, 1H), 3.43 (t, J=12.63Hz, 2H), 3.88 (td, J=8.72, 5.94Hz, 1H), 3.95-4.06 (m, 2H), 4.10 (dd, J=4.93, 1.89Hz, 2H), 4.25 (dt, J=9.09, 3.54Hz, 1H), 7.25-7.34 (m, 1H), 7.50 (t, J=1.26Hz, 1H), 7.56 (d, J=5.05Hz, 2H), 7.59-7.64 (m, 2H), 7.65-7.71 (m, 1H), 7.74-7.81 (m, 2H)。

[1226] 化合物48, ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ_{ppm} 1.58-1.70 (m, 1H), 1.77-1.94 (m, 4H), 2.31 (ddd, J=13.83, 8.27, 2.15Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.67-2.79 (m, 2H), 3.11 (s, 3H), 3.16 (t, J=9.47Hz, 1H), 3.25-3.30 (m, 1H), 3.42 (t, J=12.76Hz, 2H), 3.88 (td, J=8.59, 6.06Hz, 1H), 3.94-4.07 (m, 2H), 4.11 (dd, J=4.93, 2.15Hz, 2H), 4.25 (dt, J=9.22, 3.41Hz, 1H), 7.26-7.34 (m, 1H), 7.45-7.52 (m, 3H), 7.53-7.63 (m, 4H)。

[1227] 化合物49, ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ_{ppm} 1.59-1.71 (m, 1H), 1.78-1.94 (m, 4H), 2.31 (ddd, J=13.83, 8.27, 2.15Hz, 1H), 2.68-2.84 (m, 2H), 3.11 (s, 3H), 3.16 (t, J=9.47Hz, 1H), 3.25-3.30 (m, 1H), 3.43 (t, J=13.01Hz, 2H), 3.84-3.93 (m, 4H), 3.96-4.07 (m, 2H), 4.11 (dd, J=4.93, 2.15Hz, 2H), 4.21-4.29 (m, 1H), 7.21-7.36 (m, 4H), 7.49-7.60 (m, 4H)。

[1228] 化合物50, ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ_{ppm} 1.62-1.71 (m, 1H), 1.78-1.96 (m, 4H), 2.32 (ddd, J=13.83, 8.27, 1.89Hz, 1H), 2.67-2.82 (m, 2H), 3.11 (s, 3H), 3.16 (t, J=9.22Hz, 1H), 3.24-3.30 (m, 1H), 3.44-3.58 (m, 2H), 3.84-3.92 (m, 1H), 3.96-4.07 (m, 2H), 4.11 (dd, J=4.93, 2.40Hz, 2H), 4.25 (dt, J=8.84, 3.54Hz, 1H), 7.27-7.33 (m, 1H), 7.50 (t, J=1.77Hz, 1H), 7.54-7.61 (m, 2H), 7.85 (t, J=7.96Hz, 1H), 7.98-8.04 (m, 2H), 8.06 (d, J=7.83Hz, 1H)。

[1229] 化合物51, ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ_{ppm} 1.65-1.76 (m, 1H), 1.82-2.00 (m, 4H), 2.34 (ddd, J=13.64, 8.21, 2.15Hz, 1H), 2.81-2.97 (m, 2H), 3.11 (s, 3H), 3.17 (t, J=9.60Hz, 1H), 3.26-3.30 (m, 1H), 3.47 (t, J=12.63Hz, 2H), 3.91 (td, J=9.16, 3.92Hz, 1H), 3.98-4.14 (m, 4H), 4.25 (dt, J=9.22, 3.41Hz, 1H), 7.27-7.33 (m, 1H), 7.37-7.52 (m, 5H), 7.54-7.56 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.65-7.72 (m, 2H)。

[1230] 化合物52, ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ_{ppm} 1.62-1.72 (m, 1H), 1.82-1.94 (m, 4H), 2.31-2.41 (m, 4H), 2.63 (s, 3H), 2.87-3.03 (m, 2H), 3.12 (s, 3H), 3.18 (ddd, J=12.38, 9.35, 9.09Hz, 1H), 3.32-3.37 (m, 1H), 3.41-3.52 (m, 2H), 3.91-3.99 (m, 1H), 4.00-4.17 (m, 4H), 4.23-4.32 (m, 1H), 7.26-7.36 (m, 1H), 7.51 (t, J=1.26Hz, 1H), 7.54-7.60 (m, 2H)。

[1231] 化合物53, ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ_{ppm} 1.61-1.71 (m, 1H), 1.78-1.95 (m, 4H), 2.32 (ddd, J=13.83, 8.27, 2.15Hz, 1H), 2.66-2.81 (m, 2H), 3.11 (s, 3H), 3.17 (t, J=9.60Hz, 1H), 3.26-3.30 (m, 1H), 3.41 (t, J=12.76Hz, 2H), 3.89 (td, J=8.34, 5.81Hz, 1H), 3.97-4.08 (m, 2H), 4.11 (dd, J=4.93, 2.40Hz, 2H), 4.20-4.31 (m, 1H), 4.70 (s, 2H), 7.13 (d, J=8.59Hz, 1H), 7.27-7.33 (m, 2H), 7.37 (dd, J=8.46, 2.15Hz, 1H), 7.50 (t, J=1.26Hz, 1H),

7.53-7.60 (m, 2H)。

[1232] 化合物54, ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ_{ppm} 1.58-1.71 (m, 1H), 1.77-1.95 (m, 4H), 2.32 (ddd, $J=13.77, 8.34, 2.15\text{Hz}$, 1H), 2.69-2.84 (m, 2H), 3.11 (s, 3H), 3.17 (t, $J=9.35\text{Hz}$, 1H), 3.25-3.30 (m, 1H), 3.39-3.53 (m, 2H), 3.89 (td, $J=8.46, 5.94\text{Hz}$, 1H), 3.96-4.08 (m, 2H), 4.11 (dd, $J=4.93, 2.15\text{Hz}$, 2H), 4.25 (dt, $J=9.09, 3.28\text{Hz}$, 1H), 7.26-7.34 (m, 1H), 7.40-7.48 (m, 1H), 7.49-7.54 (m, 2H), 7.57 (d, $J=5.05\text{Hz}$, 2H), 7.59-7.69 (m, 2H)。

[1233] 化合物55, ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ_{ppm} 1.60-1.72 (m, 1H), 1.79-1.95 (m, 4H), 2.32 (ddd, $J=13.77, 8.34, 2.15\text{Hz}$, 1H), 2.69-2.85 (m, 2H), 3.12 (s, 3H), 3.17 (t, $J=9.47\text{Hz}$, 1H), 3.26-3.30 (m, 1H), 3.43-3.54 (m, 2H), 3.89 (td, $J=8.46, 5.94\text{Hz}$, 1H), 3.96-4.07 (m, 2H), 4.11 (dd, $J=5.05, 2.27\text{Hz}$, 2H), 4.26 (dt, $J=9.09, 3.54\text{Hz}$, 1H), 7.25-7.34 (m, 1H), 7.50 (t, $J=1.26\text{Hz}$, 1H), 7.56 (d, $J=5.05\text{Hz}$, 2H), 7.81 (t, $J=7.71\text{Hz}$, 1H), 8.05 (dddd, $J=11.05, 7.96, 1.33, 1.14\text{Hz}$, 2H), 8.15 (t, $J=1.52\text{Hz}$, 1H)。

[1234] 化合物63, ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ_{ppm} 1.71 (td, $J=11.24, 4.17\text{Hz}$, 1H), 1.80-2.00 (m, 4H), 2.34 (ddd, $J=13.39, 7.96, 1.64\text{Hz}$, 1H), 2.70-2.89 (m, 2H), 3.07-3.20 (m, 4H), 3.24-3.29 (m, 1H), 3.50-3.61 (m, 2H), 3.83-3.93 (m, 1H), 3.98-4.08 (m, 2H), 4.11 (dd, $J=4.93, 1.89\text{Hz}$, 2H), 4.26 (bs, 1H), 7.23-7.37 (m, 1H), 7.50 (d, $J=1.26\text{Hz}$, 1H), 7.53-7.60 (m, 2H), 7.87 (t, $J=7.83\text{Hz}$, 1H), 7.98 (d, $J=8.08\text{Hz}$, 1H), 8.14 (d, $J=7.83\text{Hz}$, 1H), 8.18-8.28 (m, 2H), 8.92 (bs, 1H), 8.98 (d, $J=8.34\text{Hz}$, 1H), 9.29 (bs, 1H)。

[1235] 化合物106, ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ_{ppm} 1.30 (s, 6H), 1.56 (dd, $J=13.01, 5.18\text{Hz}$, 1H), 1.72 (dd, $J=7.58, 4.04\text{Hz}$, 2H), 1.81-1.89 (m, 2H), 2.00 (dd, $J=13.14, 7.33\text{Hz}$, 1H), 2.67-2.75 (m, 1H), 2.76-2.88 (m, 3H), 3.40 (dd, $J=7.07, 5.56\text{Hz}$, 1H), 3.52 (dd, $J=9.22, 4.93\text{Hz}$, 1H), 3.56-3.65 (m, 2H), 3.73 (s, 2H), 3.82 (dd, $J=9.22, 5.68\text{Hz}$, 1H), 3.97-4.04 (m, 3H), 5.30 (s, 2H), 7.16-7.23 (m, 1H), 7.34-7.38 (m, 1H), 7.43-7.52 (m, 2H), 7.66-7.73 (m, 1H), 7.90 (ddd, $J=8.53, 7.01, 1.39\text{Hz}$, 1H), 7.96 (d, $J=8.08\text{Hz}$, 1H), 8.20 (d, $J=8.59\text{Hz}$, 1H), 8.60 (d, $J=1.77\text{Hz}$, 1H), 9.17 (d, $J=2.27\text{Hz}$, 1H)。

[1236] 化合物107, ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ_{ppm} 1.56 (dd, $J=13.01, 5.18\text{Hz}$, 1H), 1.69-1.76 (m, 2H), 1.81-1.89 (m, 2H), 1.94-2.07 (m, 6H), 2.64-2.76 (m, 3H), 2.76-2.87 (m, 3H), 3.35-3.44 (m, 1H), 3.52 (dd, $J=9.09, 4.80\text{Hz}$, 1H), 3.57-3.65 (m, 2H), 3.78-3.86 (m, 3H), 3.96-4.04 (m, 3H), 7.15-7.22 (m, 1H), 7.34-7.39 (m, 1H), 7.43-7.51 (m, 2H), 7.65-7.73 (m, 1H), 7.90 (ddd, $J=8.53, 7.01, 1.39\text{Hz}$, 1H), 7.96 (d, $J=8.34\text{Hz}$, 1H), 8.21 (d, $J=8.34\text{Hz}$, 1H), 8.60 (d, $J=1.77\text{Hz}$, 1H), 9.17 (d, $J=2.27\text{Hz}$, 1H)。

[1237] 化合物108, ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ_{ppm} 1.29 (s, 6H), 1.31-1.37 (m, 1H), 1.55-1.64 (m, 2H), 1.68-1.76 (m, 2H), 1.76-1.81 (m, 2H), 1.90 (dd, $J=12.88, 7.58\text{Hz}$, 1H), 2.61-2.69 (m, 2H), 2.70-2.78 (m, 2H), 2.82-2.96 (m, 2H), 3.33-3.43 (m, 1H), 3.60-3.70 (m, 2H), 3.75-3.83 (m, 1H), 3.99 (bs, 4H), 4.55 (s, 1H), 7.25 (ddd, $J=8.08, 2.53, 1.26\text{Hz}$, 1H), 7.34-7.38 (m, 1H), 7.40-7.45 (m, 1H), 7.45-7.51 (m, 1H), 7.74-7.82 (m, 1H), 7.98 (ddd, $J=8.53, 7.01, 1.39\text{Hz}$, 1H), 8.17 (d, $J=9.60\text{Hz}$, 2H), 8.82 (d, $J=2.27\text{Hz}$, 1H), 9.12 (d, $J=2.27\text{Hz}$, 1H)。

[1238] 化合物109, ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ_{ppm} 1.28 (s, 6H), 1.61-1.71 (m, 1H), 1.77-

1.95 (m, 4H) , 2.30 (dd, J=13.77, 7.96Hz, 1H) , 2.75-2.90 (m, 2H) , 3.14 (dd, J=12.63, 9.60Hz, 1H) , 3.22-3.29 (m, 1H) , 3.46-3.58 (m, 2H) , 3.65 (s, 2H) , 3.81-3.90 (m, 1H) , 3.92-4.02 (m, 2H) , 4.04-4.12 (m, 2H) , 4.20-4.28 (m, 1H) , 7.27-7.33 (m, 1H) , 7.38-7.42 (m, 1H) , 7.44-7.50 (m, 1H) , 7.54 (t, J=7.96Hz, 1H) , 7.74 (dd, J=8.34, 4.29Hz, 1H) , 8.09 (dd, J=8.84, 2.02Hz, 1H) , 8.25 (d, J=9.09Hz, 1H) , 8.51 (d, J=2.02Hz, 1H) , 8.64 (d, J=7.33Hz, 1H) , 9.07 (bs, 1H) 。

[1239] 化合物110, ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ_{ppm} 1.61-1.71 (m, 1H) , 1.77-1.91 (m, 4H) , 1.92-2.02 (m, 2H) , 2.05-2.15 (m, 2H) , 2.30 (dd, J=13.77, 7.96Hz, 1H) , 2.60-2.74 (m, 2H) , 2.76-2.91 (m, 2H) , 3.14 (dd, J=12.76, 9.73Hz, 1H) , 3.23-3.29 (m, 1H) , 3.46-3.60 (m, 2H) , 3.71 (s, 2H) , 3.82-3.90 (m, 1H) , 3.94-4.02 (m, 2H) , 4.03-4.11 (m, 2H) , 4.19-4.28 (m, 1H) , 7.23-7.31 (m, 1H) , 7.39-7.43 (m, 1H) , 7.45-7.49 (m, 1H) , 7.50-7.56 (m, 1H) , 7.74 (dd, J=8.34, 4.29Hz, 1H) , 8.10 (dd, J=8.84, 2.02Hz, 1H) , 8.25 (d, J=8.84Hz, 1H) , 8.52 (d, J=1.77Hz, 1H) , 8.65 (d, J=7.58Hz, 1H) , 9.07 (dd, J=4.29, 1.26Hz, 1H) 。

[1240] 化合物120, ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ_{ppm} 1.62-1.73 (m, 1H) , 1.81-1.97 (m, 4H) , 2.32 (dd, J=13.64, 8.08Hz, 1H) , 2.38 (s, 3H) , 2.73-2.88 (m, 2H) , 3.14 (dd, J=12.76, 9.47Hz, 1H) , 3.41 (t, J=6.19Hz, 2H) , 3.45-3.55 (m, 2H) , 3.82-3.90 (m, 3H) , 3.96-4.06 (m, 2H) , 4.07-4.15 (m, 2H) , 4.21-4.30 (m, 1H) , 7.27-7.34 (m, 1H) , 7.47-7.50 (m, 1H) , 7.52-7.61 (m, 3H) , 7.78-7.83 (m, 1H) , 7.83-7.88 (m, 1H) , 7.90-7.96 (m, 2H) , 8.04 (d, J=7.07Hz, 1H) , 8.54 (d, J=4.29Hz, 1H) 。

[1241] 化合物125, ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ_{ppm} 1.69 (dd, J=11.12, 4.29Hz, 1H) , 1.79-1.95 (m, 4H) , 2.29 (dd, J=13.64, 8.34Hz, 1H) , 2.73-2.89 (m, 2H) , 3.09 (dd, J=12.63, 9.60Hz, 1H) , 3.26 (dd, J=12.76, 2.91Hz, 1H) , 3.40 (t, J=6.19Hz, 2H) , 3.45-3.56 (m, 2H) , 3.84 (t, J=6.32Hz, 3H) , 3.92-3.99 (m, 1H) , 3.99-4.04 (m, 1H) , 4.06-4.12 (m, 2H) , 4.18-4.26 (m, 1H) , 7.26-7.33 (m, 1H) , 7.45-7.49 (m, 1H) , 7.51-7.56 (m, 2H) , 7.78 (t, J=7.83Hz, 1H) , 7.81 (d, J=7.07Hz, 1H) , 7.87-7.91 (m, 1H) , 8.15 (t, J=7.96Hz, 1H) , 8.21-8.26 (m, 1H) , 8.39-8.44 (m, 1H) , 8.49-8.52 (m, 1H) 。

[1242] 化合物126, ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ_{ppm} 1.58-1.70 (m, 2H) , 1.72-1.78 (m, 2H) , 1.80-1.86 (m, 2H) , 2.09 (dd, J=13.14, 7.83Hz, 1H) , 2.72-2.91 (m, 4H) , 3.37-3.46 (m, 4H) , 3.53 (quin, J=5.81Hz, 1H) , 3.60 (dd, J=9.22, 5.43Hz, 1H) , 3.85 (t, J=6.19Hz, 2H) , 3.91 (dd, J=9.35, 6.06Hz, 1H) , 3.98-4.12 (m, 3H) , 7.28 (ddd, J=5.18, 2.53, 2.40Hz, 1H) , 7.45-7.50 (m, 1H) , 7.50-7.56 (m, 2H) , 7.67 (dd, J=6.82, 5.05Hz, 1H) , 7.79 (t, J=7.71Hz, 1H) , 7.88-7.92 (m, 1H) , 7.95-8.00 (m, 1H) , 8.04 (d, J=1.77Hz, 1H) , 8.51 (d, J=5.05Hz, 1H) , 8.59 (d, J=2.78Hz, 1H) 。

[1243] 化合物127, ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ_{ppm} 1.61-1.69 (m, 2H) , 1.72-1.79 (m, 1H) , 1.81-1.86 (m, 2H) , 2.12 (dd, J=13.26, 7.71Hz, 1H) , 2.61 (s, 3H) , 2.77-2.88 (m, 3H) , 2.92-2.96 (m, 1H) , 3.40 (t, J=6.19Hz, 2H) , 3.39-3.44 (m, 2H) , 3.56-3.66 (m, 2H) , 3.84 (t, J=6.32Hz, 2H) , 3.89-3.94 (m, 1H) , 4.01-4.12 (m, 3H) , 7.25-7.31 (m, 2H) , 7.44-7.47 (m, 1H) , 7.48-7.55 (m, 2H) , 7.72 (t, J=7.71Hz, 1H) , 7.70 (d, J=7.58Hz, 1H) , 7.77-7.84 (m, 2H) , 8.24 (ddd, J=7.71, 1.52, 1.39Hz, 1H) , 8.35 (t, J=1.64Hz, 1H) 。

[1244] 化合物128, ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ_{ppm} 1.61 (dd, $J=13.01, 5.94\text{Hz}$, 1H), 1.67 (dd, $J=10.48, 4.17\text{Hz}$, 1H), 1.72-1.77 (m, 1H), 1.80-1.84 (m, 2H), 2.09 (dd, $J=13.14, 7.58\text{Hz}$, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.72-2.91 (m, 4H), 3.37-3.43 (m, 2H), 3.40 (t, $J=6.19\text{Hz}$, 2H), 3.51-3.63 (m, 2H), 3.84 (t, $J=6.32\text{Hz}$, 2H), 3.90 (dd, $J=9.22, 5.94\text{Hz}$, 1H), 4.00-4.10 (m, 3H), 7.27 (dt, $J=7.14, 2.37\text{Hz}$, 1H), 7.45-7.47 (m, 1H), 7.48-7.55 (m, 2H), 7.72 (t, $J=7.71\text{Hz}$, 1H), 7.75-7.79 (m, 1H), 7.79-7.82 (m, 1H), 7.82-7.85 (m, 1H), 8.23 (dt, $J=7.77, 1.42\text{Hz}$, 1H), 8.34 (t, $J=1.52\text{Hz}$, 1H), 8.51 (d, $J=2.27\text{Hz}$, 1H)。

[1245] 化合物129, ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ_{ppm} 1.61-1.70 (m, 2H), 1.73-1.79 (m, 1H), 1.80-1.85 (m, 2H), 2.12 (dd, $J=13.26, 7.45\text{Hz}$, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.76-2.88 (m, 3H), 2.92-2.97 (m, 1H), 3.40 (t, $J=6.19\text{Hz}$, 2H), 3.41-3.45 (m, 2H), 3.58-3.66 (m, 2H), 3.84 (t, $J=6.32\text{Hz}$, 2H), 3.88-3.95 (m, 1H), 4.01-4.12 (m, 3H), 7.26-7.30 (m, 2H), 7.46 (d, $J=2.02\text{Hz}$, 1H), 7.48-7.56 (m, 2H), 7.73 (t, $J=7.83\text{Hz}$, 1H), 7.78 (bs, 1H), 7.82-7.85 (m, 1H), 8.24 (dt, $J=7.83, 1.39\text{Hz}$, 1H), 8.34 (t, $J=1.64\text{Hz}$, 1H), 8.51 (d, $J=5.05\text{Hz}$, 1H)。

[1246] 化合物134, ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ_{ppm} 1.58 (dd, $J=13.01, 6.19\text{Hz}$, 1H), 1.63-1.70 (m, 1H), 1.70-1.77 (m, 1H), 1.78-1.86 (m, 2H), 2.07 (dd, $J=13.01, 7.71\text{Hz}$, 1H), 2.71 (dd, $J=12.13, 7.33\text{Hz}$, 1H), 2.76-2.88 (m, 3H), 3.36-3.43 (m, 2H), 3.40 (t, $J=6.19\text{Hz}$, 2H), 3.45-3.53 (m, 1H), 3.57 (t, $J=4.55\text{Hz}$, 1H), 3.84 (t, $J=6.32\text{Hz}$, 2H), 3.89 (dd, $J=9.22, 5.94\text{Hz}$, 1H), 3.98-4.08 (m, 3H), 7.06 (dd, $J=8.08, 2.53\text{Hz}$, 1H), 7.27 (ddd, $J=7.39, 2.34, 2.15\text{Hz}$, 1H), 7.44-7.47 (m, 1H), 7.48-7.56 (m, 2H), 7.73 (t, $J=7.83\text{Hz}$, 1H), 7.84 (ddd, $J=8.08, 1.39, 1.14\text{Hz}$, 1H), 7.89 (dd, $J=7.58, 2.27\text{Hz}$, 1H), 8.04 (q, $J=8.08\text{Hz}$, 1H), 8.32 (dt, $J=7.83, 1.39\text{Hz}$, 1H), 8.41 (t, $J=1.64\text{Hz}$, 1H)。

[1247] 化合物136, ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ_{ppm} 1.03-1.08 (m, 2H), 1.55-1.63 (m, 3H), 1.69-1.74 (m, 2H), 1.82-1.89 (m, 2H), 2.01 (dd, $J=13.01, 7.45\text{Hz}$, 1H), 2.69-2.76 (m, 1H), 2.77-2.87 (m, 3H), 3.37-3.45 (m, 1H), 3.53 (dd, $J=9.22, 4.93\text{Hz}$, 1H), 3.57-3.63 (m, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.82 (dd, $J=9.09, 5.81\text{Hz}$, 1H), 4.02 (s, 3H), 7.14-7.20 (m, 1H), 7.39-7.42 (m, 1H), 7.43-7.49 (m, 2H), 7.66-7.74 (m, 1H), 7.90 (ddd, $J=8.46, 6.95, 1.26\text{Hz}$, 1H), 7.96 (d, $J=8.08\text{Hz}$, 1H), 8.20 (d, $J=8.34\text{Hz}$, 1H), 8.60 (d, $J=2.02\text{Hz}$, 1H), 9.17 (d, $J=2.27\text{Hz}$, 1H)。

[1248] 化合物146, ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ_{ppm} 1.68-1.78 (m, 1H), 1.82-2.01 (m, 2H), 2.24-2.47 (m, 5H), 2.89-3.06 (m, 2H), 3.11-3.19 (m, 1H), 3.24-3.28 (m, 1H), 3.45-3.55 (m, 1H), 3.63 (t, $J=12.63\text{Hz}$, 2H), 3.87-3.94 (m, 1H), 3.99-4.06 (m, 2H), 4.07-4.16 (m, 3H), 4.22-4.31 (m, 1H), 7.30 (dd, $J=8.21, 1.64\text{Hz}$, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.46 (d, $J=7.83\text{Hz}$, 1H), 7.55 (t, $J=7.96\text{Hz}$, 1H), 8.00 (t, $J=7.45\text{Hz}$, 1H), 8.22 (t, $J=7.58\text{Hz}$, 1H), 8.28-8.35 (m, 1H), 8.41 (d, $J=8.08\text{Hz}$, 1H), 9.35 (d, $J=1.01\text{Hz}$, 1H), 9.44 (d, $J=1.77\text{Hz}$, 1H)。

[1249] 化合物147, ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ_{ppm} 1.05-1.12 (m, 2H), 1.46-1.51 (m, 2H), 1.64-1.75 (m, 1H), 1.79-1.98 (m, 4H), 2.33 (dd, $J=13.89, 7.83\text{Hz}$, 1H), 2.77-2.92 (m, 2H), 3.16 (d, $J=9.60\text{Hz}$, 1H), 3.24-3.29 (m, 1H), 3.53-3.65 (m, 2H), 3.71 (s, 2H), 3.83-3.89 (m, 1H), 3.97-4.03 (m, 2H), 4.05-4.14 (m, 2H), 4.18-4.28 (m, 1H), 7.28 (ddd, $J=7.77, 2.59, 1.52\text{Hz}$, 1H), 7.46 (d, $J=2.27\text{Hz}$, 1H), 7.47-7.57 (m, 2H), 8.03 (dd, $J=8.46, 4.93\text{Hz}$, 1H), 8.27-8.33 (m, 1H), 8.34-8.40 (m, 1H), 8.72 (d, $J=1.77\text{Hz}$, 1H), 9.07 (d, $J=8.59\text{Hz}$, 1H),

9.25 (d, $J=1.01\text{Hz}$, 1H)。

[1250] 化合物148, ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ_{ppm} 1.64-1.74 (m, 1H), 1.80-1.98 (m, 4H), 2.33 (dd, $J=13.89, 7.83\text{Hz}$, 1H), 2.77-2.92 (m, 2H), 3.15 (dd, $J=13.01, 9.73\text{Hz}$, 1H), 3.24-3.29 (m, 1H), 3.55-3.67 (m, 2H), 3.82-3.90 (m, 1H), 3.96-4.04 (m, 2H), 4.06-4.11 (m, 2H), 4.11-4.19 (m, 2H), 4.25 (dd, $J=9.47, 3.16\text{Hz}$, 1H), 7.43 (dt, $J=7.77, 2.05\text{Hz}$, 1H), 7.49-7.52 (m, 1H), 7.57-7.66 (m, 2H), 8.12 (dd, $J=8.46, 5.18\text{Hz}$, 1H), 8.33-8.43 (m, 2H), 8.78 (d, $J=1.52\text{Hz}$, 1H), 9.20 (d, $J=8.59\text{Hz}$, 1H), 9.31 (dd, $J=5.05, 1.52\text{Hz}$, 1H)。

[1251] 化合物155, ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ_{ppm} 1.05-1.13 (m, 2H), 1.46-1.52 (m, 2H), 1.62-1.73 (m, 1H), 1.82-1.94 (m, 4H), 2.32-2.41 (m, 1H), 2.76-2.92 (m, 2H), 3.04 (s, 3H), 3.14-3.22 (m, 1H), 3.49 (bs, 4H), 3.59 (d, $J=5.31\text{Hz}$, 1H), 3.63-3.69 (m, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.75 (d, $J=1.01\text{Hz}$, 1H), 3.94 (d, $J=7.58\text{Hz}$, 1H), 4.00-4.17 (m, 4H), 4.28 (bs, 1H), 4.63 (bs, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.30 (d, $J=7.58\text{Hz}$, 1H), 7.48-7.51 (m, 2H), 7.49-7.57 (m, 1H), 7.83 (bs, 1H)。

[1252] 化合物156, ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ_{ppm} 1.63-1.73 (m, 1H), 1.83-1.96 (m, 4H), 2.35 (dd, $J=13.52, 8.21\text{Hz}$, 1H), 2.75-2.84 (m, 1H), 2.84-2.91 (m, 1H), 3.02 (s, 3H), 3.18 (dd, $J=12.63, 9.60\text{Hz}$, 1H), 3.41-3.53 (m, 2H), 3.56-3.61 (m, 2H), 3.63-3.69 (m, 3H), 3.71-3.76 (m, 2H), 3.90-3.95 (m, 1H), 3.98-4.10 (m, 2H), 4.10-4.19 (m, 3H), 4.28 (td, $J=4.74, 3.16\text{Hz}$, 1H), 4.60 (d, $J=4.55\text{Hz}$, 2H), 7.24 (d, $J=2.02\text{Hz}$, 1H), 7.42-7.47 (m, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.58-7.67 (m, 2H), 7.81 (bs, 1H)。

[1253] 化合物157, ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ_{ppm} 1.06-1.11 (m, 2H), 1.47-1.51 (m, 2H), 1.63-1.73 (m, 1H), 1.81-1.96 (m, 3H), 2.33 (dd, $J=13.64, 8.08\text{Hz}$, 1H), 2.71-2.85 (m, 2H), 3.16 (dd, $J=12.63, 9.60\text{Hz}$, 1H), 3.24-3.28 (m, 1H), 3.43-3.54 (m, 2H), 3.56-3.60 (m, 2H), 3.64-3.68 (m, 3H), 3.71-3.76 (m, 3H), 3.88-3.94 (m, 1H), 3.98-4.06 (m, 2H), 4.10 (dd, $J=4.93, 2.15\text{Hz}$, 2H), 4.19 (s, 2H), 4.23-4.30 (m, 1H), 7.29 (dt, $J=8.53, 1.55\text{Hz}$, 1H), 7.44-7.50 (m, 1H), 7.50-7.56 (m, 2H), 7.61 (d, $J=8.08\text{Hz}$, 2H), 7.69-7.82 (m, 4H), 7.94-7.99 (m, 2H)。

[1254] 化合物158, ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ_{ppm} 1.06-1.11 (m, 2H), 1.49 (t, $J=6.95\text{Hz}$, 3H), 1.48-1.52 (m, 2H), 1.60-1.68 (m, 1H), 1.78-1.80 (m, 1H), 1.81-1.91 (m, 3H), 2.37 (dd, $J=13.77, 8.21\text{Hz}$, 1H), 3.07-3.22 (m, 2H), 3.51-3.62 (m, 3H), 3.63-3.69 (m, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.74-3.76 (m, 1H), 3.94-3.99 (m, 1H), 4.01-4.07 (m, 1H), 4.08-4.14 (m, 2H), 4.16 (s, 2H), 4.23-4.28 (m, 2H), 4.26-4.31 (m, 1H), 7.30 (d, $J=8.59\text{Hz}$, 2H), 7.47-7.50 (m, 1H), 7.51-7.57 (m, 4H), 7.69 (d, $J=8.34\text{Hz}$, 2H), 7.87 (dd, $J=8.72, 2.40\text{Hz}$, 1H), 8.08 (d, $J=2.53\text{Hz}$, 1H)。

[1255] 化合物161, ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ_{ppm} 1.48 (t, $J=6.82\text{Hz}$, 3H), 1.59-1.68 (m, 1H), 1.77-1.91 (m, 3H), 2.37 (dd, $J=13.26, 7.71\text{Hz}$, 1H), 3.08-3.23 (m, 2H), 3.51-3.56 (m, 1H), 3.56-3.60 (m, 2H), 3.63-3.69 (m, 4H), 3.72-3.76 (m, 2H), 3.95-4.01 (m, 1H), 4.03-4.08 (m, 1H), 4.08-4.12 (m, 1H), 4.12-4.15 (m, 2H), 4.17 (s, 2H), 4.25 (q, $J=6.99\text{Hz}$, 2H), 4.29-4.35 (m, 1H), 7.29 (d, $J=8.59\text{Hz}$, 1H), 7.46 (d, $J=7.83\text{Hz}$, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.56 (d, $J=8.08\text{Hz}$, 2H), 7.59-7.66 (m, 2H), 7.69 (d, $J=8.34\text{Hz}$, 2H), 7.87 (dd, $J=8.59, 2.27\text{Hz}$, 1H),

8.07 (d, J=2.27Hz, 1H)。

[1256] 化合物162, ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ_{ppm} 1.07-1.11 (m, 2H), 1.47-1.51 (m, 2H), 1.67 (t, J=10.23Hz, 1H), 1.84 (d, J=13.89Hz, 1H), 1.89-1.95 (m, 3H), 2.36 (dd, J=13.77, 7.96Hz, 1H), 2.95-3.09 (m, 2H), 3.16 (dd, J=12.38, 9.85Hz, 1H), 3.56-3.61 (m, 2H), 3.63-3.69 (m, 2H), 3.71-3.75 (m, 4H), 3.91-3.96 (m, 1H), 4.00-4.11 (m, 2H), 4.12 (d, J=5.05Hz, 2H), 4.19 (s, 2H), 4.27-4.33 (m, 1H), 7.27-7.32 (m, 1H), 7.42-7.51 (m, 3H), 7.52-7.56 (m, 1H), 7.60 (d, J=8.34Hz, 2H), 7.73 (d, J=8.08Hz, 2H), 7.97 (ddd, J=8.46, 4.42, 2.27Hz, 1H), 8.02 (dd, J=6.32, 2.27Hz, 1H)。

[1257] 化合物164, ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ_{ppm} 1.06-1.10 (m, 2H), 1.46-1.52 (m, 2H), 1.64-1.73 (m, 1H), 1.80-1.98 (m, 3H), 2.31 (dd, J=13.89, 7.83Hz, 1H), 2.69-2.85 (m, 2H), 3.13 (dd, J=12.13, 10.36Hz, 1H), 3.44-3.55 (m, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.87 (d, J=6.06Hz, 1H), 3.97-4.06 (m, 2H), 4.07-4.14 (m, 2H), 4.19 (s, 2H), 4.23-4.30 (m, 1H), 7.29 (d, J=7.83Hz, 1H), 7.45-7.56 (m, 3H), 7.60 (d, J=8.08Hz, 2H), 7.73 (t, J=7.58Hz, 1H), 7.75-7.80 (m, 1H), 7.77 (d, J=8.34Hz, 2H), 7.95-7.99 (m, 2H)。

[1258] 化合物168, ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ_{ppm} 1.39 (t, J=6.95Hz, 3H), 1.56 (ddd, J=13.83, 10.29, 3.92Hz, 1H), 1.64-1.71 (m, 1H), 1.74-1.82 (m, 2H), 1.87 (dd, J=12.76, 6.95Hz, 1H), 2.19 (dd, J=13.01, 8.21Hz, 1H), 2.92-3.10 (m, 3H), 3.12-3.22 (m, 1H), 3.35-3.43 (m, 1H), 3.44-3.53 (m, 2H), 3.63-3.73 (m, 2H), 3.80-3.86 (m, 1H), 3.87-3.94 (m, 1H), 3.95-4.00 (m, 1H), 4.01-4.14 (m, 3H), 4.17-4.28 (m, 1H), 4.23 (q, J=6.82Hz, 2H), 4.61 (bs, 1H), 5.95 (d, J=4.80Hz, 1H), 6.11 (t, J=6.57Hz, 1H), 7.35 (d, J=8.84Hz, 1H), 7.43 (d, J=1.77Hz, 1H), 7.51 (dd, J=8.21, 1.89Hz, 1H), 7.54-7.61 (m, 1H), 7.57 (d, J=8.08Hz, 2H), 7.67-7.73 (m, 1H), 7.71 (d, J=8.34Hz, 2H), 7.94 (dd, J=8.59, 2.27Hz, 1H), 7.98 (d, J=2.53Hz, 1H), 8.36 (bs, 2H), 8.98 (bs, 1H), 9.34 (bs, 1H)。

[1259] 化合物169, ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ_{ppm} 1.04-1.10 (m, 2H), 1.33-1.38 (m, 2H), 1.57-1.74 (m, 2H), 1.77-1.90 (m, 2H), 2.21 (dd, J=13.39, 7.83Hz, 1H), 2.82-3.04 (m, 2H), 3.07-3.18 (m, 1H), 3.44-3.53 (m, 3H), 3.62 (s, 2H), 3.65-3.73 (m, 3H), 3.82-3.99 (m, 3H), 4.03-4.11 (m, 1H), 4.08 (t, J=5.05Hz, 2H), 4.23 (dd, J=8.72, 3.66Hz, 1H), 7.30 (dd, J=8.21, 1.89Hz, 1H), 7.35-7.36 (m, 1H), 7.45 (d, J=8.34Hz, 1H), 7.56 (t, J=7.96Hz, 1H), 7.59-7.65 (m, 3H), 7.77 (d, J=8.34Hz, 2H), 7.95 (dd, J=6.57, 2.27Hz, 1H), 8.08 (ddd, J=8.59, 4.55, 2.53Hz, 1H), 8.47 (bs, 2H), 9.15 (bs, 1H), 9.40 (bs, 1H)。

[1260] 化合物170, ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ_{ppm} 1.03-1.09 (m, 2H), 1.33-1.37 (m, 2H), 1.56-1.65 (m, 1H), 1.66-1.74 (m, 1H), 1.77-1.86 (m, 3H), 2.16 (dd, J=13.26, 7.96Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.57-2.71 (m, 2H), 2.92-3.02 (m, 1H), 3.04-3.17 (m, 1H), 3.44-3.53 (m, 1H), 3.62 (d, J=2.78Hz, 2H), 3.65-3.73 (m, 1H), 3.75-3.82 (m, 1H), 3.85-3.93 (m, 2H), 4.05 (d, J=5.05Hz, 2H), 4.15-4.22 (m, 1H), 4.84-4.96 (m, 1H), 5.91 (d, J=4.80Hz, 1H), 7.26-7.36 (m, 4H), 7.42-7.47 (m, 1H), 7.55 (t, J=7.96Hz, 1H), 7.64 (d, J=8.34Hz, 2H), 7.68-7.77 (m, 2H), 7.87-7.91 (m, 1H), 8.01 (dt, J=7.01, 1.80Hz, 1H), 9.02 (bs, 1H), 9.19 (bs, 1H)。

[1261] 化合物172, ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ_{ppm} 1.05-1.12 (m, 2H), 1.31-1.36 (m, 2H), 1.41-1.45 (m, 2H), 1.46-1.52 (m, 3H), 1.58-1.72 (m, 1H), 1.77-1.93 (m, 3H), 2.36 (bs, 1H),

3.08-3.23 (m, 2H) , 3.50-3.60 (m, 1H) , 3.59 (q, J=4.72Hz, 2H) , 3.65 (s, 3H) , 3.70-3.76 (m, 3H) , 3.98 (d, J=9.09Hz, 1H) , 4.03-4.18 (m, 4H) , 4.22-4.29 (m, 2H) , 4.30 (bs, 1H) , 7.27-7.34 (m, 2H) , 7.44-7.55 (m, 3H) , 7.57 (d, J=8.08Hz, 2H) , 7.68 (d, J=8.08Hz, 2H) , 7.87 (d, J=7.33Hz, 1H) , 8.07 (d, J=1.52Hz, 1H) 。

[1262] 化合物174, ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ_{ppm} 1.06-1.12 (m, 2H) , 1.45-1.52 (m, 5H) , 1.64 (t, J=10.36Hz, 1H) , 1.81 (d, J=13.64Hz, 1H) , 1.85-1.92 (m, 3H) , 2.37 (dd, J=13.64, 7.83Hz, 1H) , 3.07-3.20 (m, 2H) , 3.48-3.55 (m, 1H) , 3.56-3.60 (m, 3H) , 3.63-3.69 (m, 7H) , 3.71-3.77 (m, 3H) , 3.95-4.00 (m, 1H) , 4.06 (bs, 1H) , 4.08-4.16 (m, 3H) , 4.25 (q, J=6.82Hz, 2H) , 4.28-4.33 (m, 1H) , 7.29 (t, J=8.59Hz, 1H) , 7.28-7.33 (m, 1H) , 7.46-7.52 (m, 3H) , 7.55 (d, J=8.34Hz, 2H) , 7.65 (d, J=8.34Hz, 2H) , 7.86 (dd, J=8.59, 2.27Hz, 1H) , 8.07 (d, J=2.27Hz, 1H) 。

[1263] 化合物175, ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ_{ppm} 1.05-1.12 (m, 2H) , 1.48 (d, J=6.57Hz, 5H) , 1.58-1.67 (m, 1H) , 1.77-1.92 (m, 3H) , 2.05 (s, 3H) , 2.36 (dd, J=13.77, 7.96Hz, 1H) , 2.88 (t, J=7.33Hz, 2H) , 3.06-3.22 (m, 3H) , 3.51 (t, J=7.33Hz, 2H) , 3.48-3.55 (m, 1H) , 3.56-3.60 (m, 2H) , 3.63-3.69 (m, 3H) , 3.71-3.76 (m, 3H) , 3.94-4.00 (m, 1H) , 4.01-4.06 (m, 1H) , 4.07-4.16 (m, 2H) , 4.23 (q, J=6.91Hz, 2H) , 4.27-4.33 (m, 1H) , 7.24-7.31 (m, 2H) , 7.32 (d, J=8.08Hz, 2H) , 7.46-7.50 (m, 1H) , 7.50-7.56 (m, 4H) , 7.82 (dd, J=8.72, 2.40Hz, 1H) , 8.03 (d, J=2.27Hz, 1H) 。

[1264] 化合物176, ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ_{ppm} 1.06-1.11 (m, 2H) , 1.46-1.52 (m, 9H) , 1.60-1.69 (m, 1H) , 1.77-1.95 (m, 3H) , 2.36 (dd, J=13.64, 8.34Hz, 1H) , 3.06-3.20 (m, 3H) , 3.55-3.60 (m, 4H) , 3.63-3.69 (m, 2H) , 3.71-3.76 (m, 4H) , 3.94 (dd, J=10.11, 4.29Hz, 1H) , 4.01-4.08 (m, 1H) , 4.09-4.14 (m, 3H) , 4.22-4.28 (m, 2H) , 4.26-4.32 (m, 1H) , 7.29-7.33 (m, 1H) , 7.46-7.50 (m, 1H) , 7.50-7.54 (m, 2H) , 7.55 (d, J=7.07Hz, 2H) , 7.64-7.67 (m, 2H) , 7.86 (dd, J=8.59, 2.27Hz, 1H) , 8.07 (d, J=2.27Hz, 1H) 。

[1265] 化合物177, ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ_{ppm} 1.06-1.11 (m, 2H) , 1.45-1.52 (m, 5H) , 1.59-1.68 (m, 1H) , 1.80 (d, J=13.89Hz, 1H) , 1.84-1.92 (m, 3H) , 1.99 (s, 3H) , 2.36 (dd, J=13.52, 8.21Hz, 1H) , 2.86 (t, J=7.33Hz, 2H) , 3.06-3.21 (m, 3H) , 3.47 (t, J=7.33Hz, 2H) , 3.59 (d, J=5.05Hz, 2H) , 3.63-3.69 (m, 2H) , 3.71-3.76 (m, 3H) , 3.94 (dd, J=10.11, 4.29Hz, 1H) , 4.00-4.07 (m, 1H) , 4.07-4.15 (m, 2H) , 4.23 (q, J=6.99Hz, 2H) , 4.26-4.31 (m, 1H) , 7.26 (d, J=8.84Hz, 1H) , 7.28-7.32 (m, 1H) , 7.32 (d, J=8.34Hz, 2H) , 7.46-7.50 (m, 1H) , 7.50-7.56 (m, 2H) , 7.53 (d, J=8.08Hz, 2H) , 7.82 (dd, J=8.59, 2.27Hz, 1H) , 8.03 (d, J=2.53Hz, 1H) 。

[1266] 化合物180, ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ_{ppm} 1.04-1.12 (m, 2H) , 1.49 (s, 6H) , 1.62-1.73 (m, 1H) , 1.79-1.97 (m, 4H) , 2.32 (dd, J=13.26, 7.71Hz, 1H) , 2.70-2.85 (m, 2H) , 3.09-3.19 (m, 1H) , 3.24 (s, 2H) , 3.41-3.53 (m, 2H) , 3.59 (d, J=5.31Hz, 1H) , 3.63-3.69 (m, 2H) , 3.70-3.76 (m, 2H) , 3.85-3.91 (m, 1H) , 3.98-4.07 (m, 2H) , 4.08-4.14 (m, 2H) , 4.23-4.30 (m, 1H) , 7.26-7.32 (m, 1H) , 7.41-7.56 (m, 3H) , 7.60 (d, J=8.08Hz, 2H) , 7.69-7.79 (m, 4H) , 7.93-7.99 (m, 2H) 。

[1267] 化合物181, ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ_{ppm} 1.05-1.12 (m, 2H) , 1.49-1.50 (m, 6H) ,

1.68 (t, J=11.12Hz, 1H), 1.80-1.96 (m, 4H), 2.27-2.38 (m, 1H), 2.69-2.85 (m, 2H), 3.10-3.19 (m, 1H), 3.25 (s, 2H), 3.42-3.53 (m, 2H), 3.56-3.59 (m, 1H), 3.63-3.69 (m, 2H), 3.71-3.77 (m, 2H), 3.90 (d, J=6.57Hz, 1H), 3.97-4.06 (m, 2H), 4.07-4.14 (m, 2H), 4.27 (bs, 1H), 7.29 (d, J=7.58Hz, 1H), 7.44-7.56 (m, 3H), 7.60 (d, J=8.08Hz, 2H), 7.68-7.78 (m, 4H), 7.94-7.98 (m, 2H)。

[1268] 化合物182, ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ_{ppm} 1.06-1.11 (m, 2H), 1.47-1.51 (m, 2H), 1.61-1.73 (m, 1H), 1.80-1.98 (m, 4H), 2.33 (dd, J=13.39, 7.83Hz, 1H), 2.71-2.85 (m, 2H), 3.10-3.17 (m, 1H), 3.44-3.55 (m, 2H), 3.64-3.76 (m, 1H), 3.72 (s, 2H), 3.85-3.91 (m, 1H), 3.97-4.07 (m, 2H), 4.08-4.14 (m, 2H), 4.26 (s, 2H), 4.25-4.30 (m, 1H), 7.26-7.31 (m, 1H), 7.44-7.56 (m, 3H), 7.57-7.68 (m, 3H), 7.74 (t, J=7.96Hz, 1H), 7.83 (d, J=7.83Hz, 1H), 7.96-8.01 (m, 2H)。

[1269] 化合物184, ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ_{ppm} 1.05-1.11 (m, 2H), 1.34-1.39 (m, 2H), 1.40-1.44 (m, 2H), 1.46-1.52 (m, 2H), 1.62-1.73 (m, 1H), 1.79-1.97 (m, 4H), 2.32 (dd, J=13.64, 8.08Hz, 1H), 2.69-2.84 (m, 2H), 3.13 (dd, J=12.63, 9.60Hz, 1H), 3.42-3.55 (m, 2H), 3.63-3.76 (m, 1H), 3.72 (s, 2H), 3.85-3.90 (m, 1H), 3.96-4.07 (m, 1H), 4.08-4.14 (m, 2H), 4.21-4.29 (m, 1H), 7.29 (ddd, J=7.71, 2.53, 1.64Hz, 1H), 7.45-7.56 (m, 3H), 7.58-7.63 (m, 2H), 7.69-7.81 (m, 4H), 7.94-7.98 (m, 2H)。

[1270] 化合物185, ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ_{ppm} 1.09 (dd, J=12.13, 1.01Hz, 1H), 1.47-1.53 (m, 2H), 1.63-1.73 (m, 1H), 1.79-1.97 (m, 3H), 2.34 (dd, J=13.77, 8.21Hz, 1H), 2.72-2.90 (m, 2H), 3.17 (dd, J=12.88, 9.60Hz, 1H), 3.46-3.60 (m, 3H), 3.62-3.76 (m, 1H), 3.72 (s, 2H), 3.86-3.95 (m, 1H), 3.98-4.14 (m, 4H), 4.21-4.29 (m, 1H), 7.29 (dt, J=8.59, 1.64Hz, 1H), 7.45-7.58 (m, 3H), 8.37 (t, J=2.02Hz, 1H), 8.89 (bs, 1H), 8.96 (bs, 1H)。

[1271] 化合物186, ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ_{ppm} 1.06-1.12 (m, 2H), 1.47-1.52 (m, 2H), 1.67 (ddd, J=13.89, 10.99, 4.17Hz, 1H), 1.79-1.95 (m, 4H), 2.34 (dd, J=13.52, 8.21Hz, 1H), 2.73-2.89 (m, 2H), 3.15 (dd, J=12.76, 9.47Hz, 1H), 3.29-3.35 (m, 1H), 3.44-3.56 (m, 2H), 3.56-3.60 (m, 2H), 3.66 (d, J=5.31Hz, 3H), 3.70-3.77 (m, 4H), 3.86-3.92 (m, 1H), 3.98-4.14 (m, 4H), 4.21-4.29 (m, 1H), 7.30 (dt, J=7.64, 2.12Hz, 1H), 7.45-7.58 (m, 3H), 8.37 (t, J=2.02Hz, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.96 (s, 1H)。

[1272] 化合物187, ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ_{ppm} 1.29 (s, 6H), 1.49 (t, J=6.95Hz, 3H), 1.60-1.69 (m, 1H), 1.78-1.84 (m, 1H), 1.85-1.92 (m, 3H), 2.36 (dd, J=13.64, 8.34Hz, 1H), 3.06-3.22 (m, 2H), 3.30-3.37 (m, 1H), 3.50-3.62 (m, 3H), 3.65-3.76 (m, 2H), 3.94 (dd, J=10.23, 4.42Hz, 1H), 4.00-4.07 (m, 1H), 4.08-4.15 (m, 3H), 4.16 (s, 2H), 4.22-4.31 (m, 3H), 7.29 (d, J=8.59Hz, 1H), 7.34 (dd, J=6.95, 1.39Hz, 1H), 7.41-7.45 (m, 1H), 7.47-7.50 (m, 1H), 7.53-7.59 (m, 3H), 7.69 (d, J=8.08Hz, 2H), 7.87 (dd, J=8.59, 2.53Hz, 1H), 8.08 (d, J=2.53Hz, 1H)。

[1273] 化合物188, ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ_{ppm} 1.05-1.11 (m, 2H), 1.30-1.37 (m, 2H), 1.39-1.43 (m, 2H), 1.45-1.53 (m, 2H), 1.48 (t, J=6.06Hz, 3H), 1.59-1.69 (m, 1H), 1.78-1.93 (m, 4H), 2.36 (dd, J=13.64, 8.34Hz, 1H), 3.05-3.22 (m, 3H), 3.50-3.62 (m, 3H), 3.63-3.69 (m, 3H), 3.71-3.77 (m, 4H), 3.94 (dd, J=9.98, 4.17Hz, 1H), 4.00-4.07 (m, 1H), 4.08-

4.16 (m, 3H), 4.20-4.31 (m, 1H), 4.25 (q, $J=6.82\text{Hz}$, 2H), 7.26-7.33 (m, 3H), 7.46-7.56 (m, 3H), 7.56 (d, $J=8.34\text{Hz}$, 2H), 7.69 (d, $J=8.34\text{Hz}$, 2H), 7.87 (dd, $J=8.59, 2.27\text{Hz}$, 1H), 8.07 (d, $J=2.27\text{Hz}$, 1H)。

[1274] 化合物190, ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ_{ppm} 1.08 (d, $J=2.02\text{Hz}$, 2H), 1.47-1.52 (m, 2H), 1.62-1.76 (m, 2H), 1.79-1.91 (m, 3H), 1.92 (s, 3H), 2.30 (dd, $J=13.64, 8.34\text{Hz}$, 1H), 2.70-2.83 (m, 2H), 2.85 (t, $J=7.33\text{Hz}$, 2H), 3.12 (dd, $J=12.00, 10.48\text{Hz}$, 1H), 3.28 (d, $J=3.03\text{Hz}$, 1H), 3.44 (t, $J=7.45\text{Hz}$, 2H), 3.43-3.52 (m, 3H), 3.71 (s, 2H), 3.83-3.88 (m, 1H), 3.95-4.05 (m, 2H), 4.06-4.13 (m, 2H), 4.20-4.27 (m, 1H), 7.25-7.31 (m, 1H), 7.36 (d, $J=8.34\text{Hz}$, 2H), 7.43-7.47 (m, 1H), 7.48-7.56 (m, 2H), 7.60 (d, $J=8.34\text{Hz}$, 2H), 7.69 (d, $J=7.83\text{Hz}$, 1H), 7.73 (dt, $J=7.83, 1.52\text{Hz}$, 1H), 7.90-7.95 (m, 2H)。

[1275] 化合物191, ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ_{ppm} 1.05-1.10 (m, 2H), 1.47-1.52 (m, 2H), 1.61-1.74 (m, 2H), 1.79-1.90 (m, 4H), 1.92 (s, 3H), 2.31 (dd, $J=13.89, 8.08\text{Hz}$, 1H), 2.70-2.83 (m, 2H), 2.85 (t, $J=7.45\text{Hz}$, 2H), 3.15 (dd, $J=12.63, 9.60\text{Hz}$, 1H), 3.27 (dd, $J=12.76, 3.16\text{Hz}$, 1H), 3.44 (t, $J=7.33\text{Hz}$, 2H), 3.42-3.52 (m, 2H), 3.71 (s, 2H), 3.85-3.90 (m, 1H), 3.95-4.04 (m, 2H), 4.06-4.12 (m, 2H), 4.18-4.26 (m, 1H), 7.28 (ddd, $J=5.31, 2.53, 2.27\text{Hz}$, 1H), 7.36 (d, $J=8.34\text{Hz}$, 2H), 7.42-7.47 (m, 1H), 7.48-7.56 (m, 2H), 7.60 (d, $J=8.34\text{Hz}$, 2H), 7.69 (d, $J=8.08\text{Hz}$, 1H), 7.73 (dt, $J=7.83, 1.52\text{Hz}$, 1H), 7.89-7.96 (m, 2H)。

[1276] 化合物192, ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ_{ppm} 1.06-1.12 (m, 2H), 1.48-1.52 (m, 2H), 1.60-1.69 (m, 1H), 1.78-1.93 (m, 4H), 2.37 (dd, $J=13.77, 8.21\text{Hz}$, 1H), 2.70 (s, 3H), 3.03-3.23 (m, 3H), 3.39-3.51 (m, 2H), 3.63-3.69 (m, 1H), 3.72 (s, 2H), 3.73-3.76 (m, 1H), 3.94-3.99 (m, 1H), 4.01-4.07 (m, 1H), 4.08-4.16 (m, 3H), 4.23-4.30 (m, 1H), 7.25-7.33 (m, 2H), 7.46-7.58 (m, 3H), 7.87 (d, $J=8.08\text{Hz}$, 1H), 7.92 (d, $J=7.83\text{Hz}$, 1H)。

[1277] 化合物193, ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ_{ppm} 1.06-1.11 (m, 2H), 1.48-1.52 (m, 2H), 1.61-1.70 (m, 1H), 1.79-1.94 (m, 3H), 2.32 (dd, $J=13.77, 8.21\text{Hz}$, 1H), 2.64-2.80 (m, 2H), 3.11-3.20 (m, 1H), 3.27 (d, $J=3.03\text{Hz}$, 1H), 3.36-3.46 (m, 2H), 3.55-3.61 (m, 1H), 3.63-3.69 (m, 1H), 3.72 (s, 2H), 3.73-3.76 (m, 1H), 3.87-3.93 (m, 1H), 3.96-4.05 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 4.07-4.14 (m, 2H), 4.22-4.28 (m, 1H), 7.24 (d, $J=8.59\text{Hz}$, 1H), 7.29 (dt, $J=7.64, 2.12\text{Hz}$, 1H), 7.45-7.57 (m, 3H), 7.75 (dd, $J=8.84, 2.27\text{Hz}$, 1H), 7.90 (d, $J=2.27\text{Hz}$, 1H)。

[1278] 化合物194, ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ_{ppm} 1.07-1.11 (m, 2H), 1.48-1.52 (m, 2H), 1.60-1.70 (m, 1H), 1.77-1.94 (m, 3H), 2.32 (dd, $J=13.89, 8.08\text{Hz}$, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.66-2.81 (m, 2H), 3.13-3.20 (m, 1H), 3.27 (d, $J=3.03\text{Hz}$, 1H), 3.38-3.49 (m, 1H), 3.56-3.60 (m, 1H), 3.63-3.68 (m, 1H), 3.72 (s, 2H), 3.73-3.76 (m, 1H), 3.87-3.92 (m, 1H), 3.96-4.06 (m, 1H), 4.06-4.14 (m, 2H), 4.20-4.27 (m, 1H), 7.29 (dt, $J=7.52, 2.05\text{Hz}$, 1H), 7.44-7.57 (m, 4H), 7.68 (d, $J=2.02\text{Hz}$, 1H), 7.80 (d, $J=8.34\text{Hz}$, 1H)。

[1279] 化合物195, ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ_{ppm} 1.06-1.11 (m, 2H), 1.46-1.52 (m, 2H), 1.65-1.75 (m, 1H), 1.81-1.96 (m, 3H), 2.36 (dd, $J=13.64, 7.83\text{Hz}$, 1H), 2.85-2.99 (m, 2H), 3.14-3.22 (m, 1H), 3.53-3.62 (m, 3H), 3.64-3.68 (m, 1H), 3.72 (s, 2H), 3.73-3.77 (m, 1H), 3.89-3.96 (m, 1H), 4.01-4.09 (m, 1H), 4.08-4.16 (m, 2H), 4.28 (dd, $J=8.72, 2.91\text{Hz}$, 1H), 7.30 (d, $J=7.83\text{Hz}$, 1H), 7.44-7.58 (m, 3H), 8.06 (dd, $J=7.58, 5.56\text{Hz}$, 1H), 8.66 (d, $J=$

8.08Hz, 1H), 9.02 (bs, 1H), 9.18 (bs, 1H)。

[1280] 化合物196, ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ_{ppm} 1.06-1.11 (m, 2H), 1.48-1.52 (m, 2H), 1.61-1.70 (m, 1H), 1.79-1.95 (m, 4H), 2.32 (dd, $J=13.64, 8.08\text{Hz}$, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.67-2.80 (m, 2H), 3.14 (dd, $J=12.76, 9.47\text{Hz}$, 1H), 3.37-3.50 (m, 2H), 3.56-3.60 (m, 1H), 3.63-3.69 (m, 1H), 3.72 (s, 2H), 3.73-3.76 (m, 1H), 3.85-3.90 (m, 1H), 3.98-4.07 (m, 1H), 4.09-4.14 (m, 2H), 4.21-4.29 (m, 1H), 7.29 (dt, $J=8.59, 1.64\text{Hz}$, 1H), 7.45-7.57 (m, 4H), 7.68 (d, $J=1.77\text{Hz}$, 1H), 7.80 (d, $J=8.34\text{Hz}$, 1H)。

[1281] 化合物197, ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ_{ppm} 1.07-1.12 (m, 2H), 1.49-1.52 (m, 2H), 1.63-1.73 (m, 1H), 1.78-1.97 (m, 4H), 2.39 (dd, $J=13.52, 8.21\text{Hz}$, 1H), 2.44 (s, 3H), 3.09-3.25 (m, 3H), 3.32-3.38 (m, 1H), 3.44-3.56 (m, 2H), 3.63-3.69 (m, 1H), 3.73 (s, 2H), 3.73-3.76 (m, 1H), 3.93-4.00 (m, 1H), 4.02-4.09 (m, 1H), 4.10-4.17 (m, 3H), 4.20 (s, 2H), 4.24-4.31 (m, 1H), 7.31 (ddd, $J=7.71, 2.53, 1.39\text{Hz}$, 1H), 7.39 (d, $J=8.08\text{Hz}$, 2H), 7.43-7.47 (m, 2H), 7.47-7.54 (m, 2H), 7.56 (d, $J=8.34\text{Hz}$, 2H), 7.92-7.97 (m, 1H)。

[1282] 化合物198, ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ_{ppm} 1.07-1.11 (m, 2H), 1.33-1.39 (m, 2H), 1.41-1.46 (m, 2H), 1.47-1.52 (m, 2H), 1.67 (t, $J=10.23\text{Hz}$, 1H), 1.79-1.97 (m, 4H), 2.35-2.43 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 3.10-3.24 (m, 3H), 3.33-3.38 (m, 1H), 3.48 (t, $J=13.39\text{Hz}$, 2H), 3.56-3.60 (m, 2H), 3.63-3.68 (m, 2H), 3.73 (s, 2H), 3.73-3.76 (m, 2H), 3.98 (dd, $J=9.98, 3.92\text{Hz}$, 1H), 4.07 (bs, 1H), 4.10-4.18 (m, 2H), 4.27-4.34 (m, 1H), 7.31 (d, $J=7.33\text{Hz}$, 1H), 7.38 (d, $J=8.08\text{Hz}$, 2H), 7.43-7.46 (m, 2H), 7.47-7.55 (m, 3H), 7.59 (d, $J=8.08\text{Hz}$, 2H), 7.92-7.99 (m, 1H)。

[1283] 化合物200, ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ_{ppm} 1.07-1.11 (m, 2H), 1.48-1.53 (m, 2H), 1.60-1.68 (m, 1H), 1.79-1.91 (m, 4H), 2.37 (dd, $J=13.64, 8.34\text{Hz}$, 1H), 2.70 (s, 3H), 3.04-3.20 (m, 3H), 3.32-3.37 (m, 1H), 3.40-3.51 (m, 2H), 3.56-3.60 (m, 1H), 3.63-3.69 (m, 1H), 3.72 (s, 2H), 3.72-3.76 (m, 1H), 3.92-3.97 (m, 1H), 4.00-4.08 (m, 1H), 4.09-4.16 (m, 2H), 4.24-4.30 (m, 1H), 7.26-7.33 (m, 2H), 7.47-7.58 (m, 3H), 7.87 (dd, $J=8.08, 1.01\text{Hz}$, 1H), 7.91 (d, $J=8.08\text{Hz}$, 1H)。

[1284] 化合物201, ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ_{ppm} 1.07-1.11 (m, 2H), 1.48-1.52 (m, 2H), 1.65 (dd, $J=13.64, 6.82\text{Hz}$, 1H), 1.78-1.93 (m, 4H), 2.32 (dd, $J=13.64, 8.08\text{Hz}$, 1H), 2.65-2.79 (m, 2H), 3.14 (dd, $J=12.63, 9.60\text{Hz}$, 1H), 3.35-3.46 (m, 2H), 3.56-3.59 (m, 1H), 3.63-3.68 (m, 1H), 3.72 (s, 2H), 3.73-3.76 (m, 1H), 3.86-3.90 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 4.01-4.07 (m, 1H), 4.08-4.14 (m, 2H), 4.22-4.29 (m, Hz, 1H), 7.24 (d, $J=8.84\text{Hz}$, 1H), 7.27-7.31 (m, 1H), 7.46-7.50 (m, 1H), 7.51-7.57 (m, 2H), 7.75 (dd, $J=8.84, 2.27\text{Hz}$, 1H), 7.90 (d, $J=2.27\text{Hz}$, 1H)。

[1285] 化合物202, ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ_{ppm} 1.07-1.11 (m, 2H), 1.47-1.51 (m, 2H), 1.65-1.76 (m, 1H), 1.83-1.97 (m, 4H), 2.36 (bs, 1H), 2.84-2.99 (m, 2H), 3.12-3.20 (m, 1H), 3.52-3.61 (m, 2H), 3.63-3.69 (m, 1H), 3.72 (s, 2H), 3.72-3.77 (m, 1H), 3.92 (d, $J=8.34\text{Hz}$, 1H), 4.01-4.17 (m, 3H), 4.29 (bs, 1H), 7.31 (d, $J=7.33\text{Hz}$, 1H), 7.44-7.57 (m, 3H), 8.10 (bs, 1H), 8.69 (d, $J=7.58\text{Hz}$, 1H), 9.06 (bs, 1H), 9.22 (bs, 1H)。

[1286] 化合物203, ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ_{ppm} 1.07-1.12 (m, 2H), 1.48-1.52 (m, 2H),

1.63-1.72 (m, 1H), 1.79-1.95 (m, 3H), 2.40 (dd, $J=13.77, 8.21\text{Hz}$, 1H), 2.44 (s, 3H), 3.10-3.25 (m, 4H), 3.32-3.35 (m, 1H), 3.43-3.54 (m, 2H), 3.56-3.60 (m, 1H), 3.63-3.69 (m, 2H), 3.73 (s, 2H), 3.72-3.76 (m, 1H), 3.96-4.01 (m, 1H), 4.02-4.09 (m, 1H), 4.09-4.16 (m, 3H), 4.20 (s, 2H), 4.25-4.32 (m, 1H), 7.31 (dt, $J=7.83, 2.02\text{Hz}$, 1H), 7.39 (d, $J=8.34\text{Hz}$, 2H), 7.43-7.47 (m, 2H), 7.48-7.51 (m, 1H), 7.51-7.59 (m, 4H), 7.92-7.98 (m, 1H)。

[1287] 化合物204, ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ_{ppm} 1.07-1.11 (m, 2H), 1.34-1.39 (m, 2H), 1.40-1.45 (m, 2H), 1.48-1.53 (m, 2H), 1.63-1.72 (m, 1H), 1.79-1.95 (m, 3H), 2.40 (dd, $J=13.89, 8.34\text{Hz}$, 1H), 2.44 (s, 3H), 3.10-3.24 (m, 3H), 3.44-3.55 (m, 2H), 3.56-3.59 (m, 1H), 3.63-3.69 (m, 2H), 3.73 (s, 2H), 3.72-3.76 (m, 1H), 3.96-4.01 (m, 1H), 4.02-4.09 (m, 1H), 4.09-4.16 (m, 3H), 4.25-4.31 (m, 1H), 7.31 (ddd, $J=7.77, 2.59, 1.52\text{Hz}$, 1H), 7.39 (d, $J=8.34\text{Hz}$, 2H), 7.43-7.46 (m, 2H), 7.47-7.51 (m, 1H), 7.51-7.56 (m, 2H), 7.58 (d, $J=8.34\text{Hz}$, 2H), 7.94 (d, $J=4.29\text{Hz}$, 1H)。

[1288] 化合物207, ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ_{ppm} 1.06-1.11 (m, 2H), 1.48-1.51 (m, 2H), 1.63-1.71 (m, 1H), 1.79-1.96 (m, 3H), 2.33 (dd, $J=13.52, 8.21\text{Hz}$, 1H), 2.68-2.81 (m, 2H), 3.14 (dd, $J=12.63, 9.60\text{Hz}$, 1H), 3.32-3.34 (m, 1H), 3.38-3.49 (m, 2H), 3.56-3.60 (m, 1H), 3.64-3.68 (m, 2H), 3.70-3.76 (m, 1H), 3.72 (s, 2H), 3.88 (t, $J=3.03\text{Hz}$, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.97-4.07 (m, 2H), 4.08-4.15 (m, 2H), 4.17 (s, 2H), 4.24-4.30 (m, 1H), 7.27-7.31 (m, 1H), 7.32 (d, $J=8.84\text{Hz}$, 1H), 7.46-7.48 (m, 1H), 7.49-7.55 (m, 4H), 7.57-7.61 (m, 2H), 7.64 (d, $J=2.27\text{Hz}$, 1H), 7.79 (dd, $J=8.72, 2.40\text{Hz}$, 1H)。

[1289] 化合物208, ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ_{ppm} 1.06-1.11 (m, 2H), 1.47-1.51 (m, 2H), 1.63-1.72 (m, 1H), 1.80-1.96 (m, 3H), 2.33 (dd, $J=13.77, 8.21\text{Hz}$, 1H), 2.67-2.83 (m, 2H), 3.16 (dd, $J=12.63, 9.60\text{Hz}$, 1H), 3.26-3.33 (m, 1H), 3.39-3.48 (m, 2H), 3.56-3.60 (m, 1H), 3.63-3.69 (m, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.73-3.76 (m, 1H), 3.88-3.93 (m, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.97-4.06 (m, 2H), 4.08-4.14 (m, 2H), 4.17 (s, 3H), 4.22-4.29 (m, 1H), 7.27-7.31 (m, 1H), 7.32 (d, $J=0.84\text{Hz}$, 1H), 7.45-7.48 (m, 1H), 7.49-7.55 (m, 4H), 7.56-7.61 (m, 2H), 7.64 (d, $J=2.27\text{Hz}$, 1H), 7.79 (dd, $J=8.72, 2.40\text{Hz}$, 1H)。

[1290] 化合物210, ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ_{ppm} 1.63-1.72 (m, 1H), 1.79-1.98 (m, 4H), 2.32 (dd, $J=13.64, 8.08\text{Hz}$, 1H), 2.70-2.86 (m, 2H), 3.03 (t, $J=7.71\text{Hz}$, 2H), 3.13 (dd, $J=12.76, 9.47\text{Hz}$, 1H), 3.23 (t, $J=7.83\text{Hz}$, 2H), 3.28-3.30 (m, 1H), 3.42-3.54 (m, 2H), 3.85-3.89 (m, 1H), 3.95-4.06 (m, 2H), 4.14 (t, $J=14.40\text{Hz}$, 2H), 4.11 (d, $J=5.56\text{Hz}$, 2H), 7.43 (d, $J=8.08\text{Hz}$, 2H), 7.43-7.46 (m, 1H), 7.50-7.53 (m, 1H), 7.58-7.66 (m, 2H), 7.68 (d, $J=8.08\text{Hz}$, 2H), 7.71 (d, $J=7.83\text{Hz}$, 1H), 7.75 (dt, $J=7.83, 1.39\text{Hz}$, 1H), 7.91-7.98 (m, 2H)。

[1291] 化合物211, ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ_{ppm} 1.06-1.11 (m, 2H), 1.46-1.51 (m, 2H), 1.63-1.72 (m, 1H), 1.79-1.97 (m, 4H), 2.32 (dd, $J=13.77, 8.21\text{Hz}$, 1H), 2.69-2.85 (m, 2H), 3.03 (t, $J=7.71\text{Hz}$, 2H), 3.13 (dd, $J=12.63, 9.60\text{Hz}$, 1H), 3.23 (t, $J=7.83\text{Hz}$, 2H), 3.43-3.54 (m, 2H), 3.63-3.76 (m, 1H), 3.72 (s, 2H), 3.84-3.91 (m, 1H), 3.95-4.06 (m, 2H), 4.07-4.15 (m, 2H), 4.23-4.29 (m, 1H), 7.29 (dt, $J=8.59, 1.64\text{Hz}$, 1H), 7.43 (d, $J=8.34\text{Hz}$, 2H), 7.45-7.47 (m, 1H), 7.48-7.51 (m, 1H), 7.51-7.56 (m, 1H), 7.68 (d, $J=8.34\text{Hz}$, 2H), 7.71 (d, $J=7.83\text{Hz}$, 1H), 7.75 (dt, $J=7.83, 1.52\text{Hz}$, 1H), 7.92-7.97 (m, 2H)。

[1292] 化合物212, ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ_{ppm} 1.06-1.11 (m, 2H), 1.47-1.51 (m, 2H), 1.63-1.72 (m, 1H), 1.78-1.96 (m, 4H), 2.32 (dd, $J=13.77, 8.21\text{Hz}$, 1H), 2.71-2.84 (m, 2H), 3.03 (t, $J=7.83\text{Hz}$, 2H), 3.15 (dd, $J=12.76, 9.73\text{Hz}$, 1H), 3.23 (t, $J=7.71\text{Hz}$, 2H), 3.27 (d, $J=3.03\text{Hz}$, 1H), 3.42-3.53 (m, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.86-3.94 (m, 1H), 3.97-4.05 (m, 2H), 4.06-4.15 (m, 2H), 4.22-4.29 (m, 1H), 7.29 (dt, $J=6.88, 1.74\text{Hz}$, 1H), 7.44 (d, $J=8.34\text{Hz}$, 2H), 7.45-7.48 (m, 1H), 7.48-7.51 (m, 1H), 7.52 (d, $J=7.83\text{Hz}$, 1H), 7.67 (d, $J=8.08\text{Hz}$, 2H), 7.71 (d, $J=7.83\text{Hz}$, 1H), 7.74-7.79 (m, 1H), 7.91-7.98 (m, 2H)。

[1293] 化合物213, ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ_{ppm} 1.63-1.72 (m, 1H), 1.79-1.96 (m, 4H), 2.32 (dd, $J=13.89, 8.08\text{Hz}$, 1H), 2.70-2.84 (m, 2H), 3.03 (t, $J=7.71\text{Hz}$, 2H), 3.16 (dd, $J=12.63, 9.60\text{Hz}$, 1H), 3.23 (t, $J=7.71\text{Hz}$, 2H), 3.26 (d, $J=3.03\text{Hz}$, 1H), 3.43-3.53 (m, 2H), 3.87-3.92 (m, 1H), 3.97-4.06 (m, 2H), 4.09-4.13 (m, 2H), 4.14 (t, $J=14.40\text{Hz}$, 2H), 4.22-4.30 (m, 1H), 7.42-7.46 (m, 1H), 7.43 (d, $J=8.08\text{Hz}$, 2H), 7.51-7.52 (m, 1H), 7.58-7.61 (m, 1H), 7.62 (d, $J=7.83\text{Hz}$, 1H), 7.68 (d, $J=8.08\text{Hz}$, 2H), 7.71 (d, 1H), 7.75 (dt, $J=8.08, 1.39\text{Hz}$, 1H), 7.92-7.96 (m, 2H)。

[1294] 化合物214, ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ_{ppm} 1.06-1.11 (m, 2H), 1.44-1.53 (m, 2H), 1.48 (t, $J=6.95\text{Hz}$, 3H), 1.60-1.69 (m, 1H), 1.79-1.92 (m, 4H), 2.36 (dd, $J=13.64, 8.34\text{Hz}$, 1H), 3.01 (t, $J=7.71\text{Hz}$, 2H), 3.07-3.24 (m, 5H), 3.35 (d, $J=2.78\text{Hz}$, 1H), 3.50-3.61 (m, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.94 (dd, $J=10.23, 4.17\text{Hz}$, 1H), 4.00-4.07 (m, 1H), 4.08-4.15 (m, 2H), 4.25 (q, $J=6.99\text{Hz}$, 2H), 4.25-4.31 (m, 1H), 7.28 (d, $J=8.84\text{Hz}$, 1H), 7.29-7.33 (m, 1H), 7.38 (d, $J=8.08\text{Hz}$, 2H), 7.46-7.49 (m, 1H), 7.49-7.52 (m, 1H), 7.53 (d, $J=7.83\text{Hz}$, 1H), 7.60 (d, $J=8.34\text{Hz}$, 2H), 7.84 (dd, $J=8.72, 2.40\text{Hz}$, 1H), 8.05 (d, $J=2.27\text{Hz}$, 1H)。

[1295] 化合物215, ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ_{ppm} 1.07-1.10 (m, 2H), 1.47-1.52 (m, 2H), 1.68 (dd, $J=11.12, 4.04\text{Hz}$, 1H), 1.79-1.96 (m, 4H), 2.32 (d, $J=5.56\text{Hz}$, 1H), 2.67-2.82 (m, 2H), 3.02 (t, $J=7.71\text{Hz}$, 2H), 3.14 (dd, $J=12.63, 9.60\text{Hz}$, 1H), 3.23 (t, $J=7.71\text{Hz}$, 2H), 3.33 (d, $J=3.03\text{Hz}$, 1H), 3.37-3.50 (m, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.86-3.90 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.98-4.07 (m, 2H), 4.08-4.15 (m, 2H), 4.23-4.30 (m, 1H), 7.29 (d, $J=8.84\text{Hz}$, 2H), 7.36 (d, $J=8.08\text{Hz}$, 2H), 7.46-7.57 (m, 5H), 7.62 (d, $J=2.27\text{Hz}$, 1H), 7.76 (dd, $J=8.72, 2.40\text{Hz}$, 1H)。

[1296] 化合物216, ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ_{ppm} 1.06-1.10 (m, 2H), 1.47-1.51 (m, 2H), 1.64-1.72 (m, 1H), 1.80-1.97 (m, 4H), 2.34 (dd, $J=13.52, 7.96\text{Hz}$, 1H), 2.71-2.87 (m, 2H), 3.17 (dd, $J=12.51, 9.73\text{Hz}$, 1H), 3.28 (d, $J=2.53\text{Hz}$, 1H), 3.43-3.54 (m, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.92 (d, $J=6.06\text{Hz}$, 1H), 3.99-4.07 (m, 2H), 4.08-4.14 (m, 2H), 4.21 (s, 2H), 4.27 (dd, $J=8.84, 2.78\text{Hz}$, 1H), 7.27-7.33 (m, 1H), 7.44-7.50 (m, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.53 (d, $J=7.83\text{Hz}$, 1H), 7.59-7.63 (m, 2H), 7.65-7.70 (m, 2H), 7.82-7.90 (m, 2H)。

[1297] 化合物217, ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ_{ppm} 1.06-1.11 (m, 2H), 1.35-1.40 (m, 2H), 1.41-1.46 (m, 2H), 1.47-1.52 (m, 2H), 1.61-1.73 (m, 1H), 1.79-1.97 (m, 4H), 2.34 (dd, $J=13.64, 7.58\text{Hz}$, 1H), 2.65-2.85 (m, 2H), 3.17 (dd, $J=12.51, 9.73\text{Hz}$, 1H), 3.28 (d, $J=2.53\text{Hz}$, 1H), 3.39-3.54 (m, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.88-3.96 (m, 1H), 3.98-4.07 (m, 2H), 4.08-4.15 (m, 2H), 4.22-4.31 (m, 1H), 7.30 (dt, $J=7.77, 1.93\text{Hz}$, 1H), 7.45-7.50 (m, 2H), 7.50-7.52 (m, 1H), 7.53 (d, $J=7.58\text{Hz}$, 1H), 7.60-7.63 (m, 2H), 7.65-7.70 (m, 2H), 7.80-7.90 (m,

2H)。

[1298] 化合物218, ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ_{ppm} 1.06-1.11 (m, 2H), 1.46-1.52 (m, 2H), 1.61-1.73 (m, 1H), 1.81-1.98 (m, 4H), 2.34 (dd, $J=13.39, 8.08\text{Hz}$, 1H), 2.70-2.85 (m, 2H), 3.14 (dd, $J=12.76, 9.47\text{Hz}$, 1H), 3.32-3.35 (m, 1H), 3.43-3.55 (m, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.86-3.92 (m, 1H), 3.97-4.09 (m, 2H), 4.08-4.14 (m, 2H), 4.20 (s, 2H), 4.23-4.31 (m, 1H), 7.30 (td, $J=7.77, 2.59, 1.52\text{Hz}$, 1H), 7.45-7.50 (m, 2H), 7.50-7.52 (m, 1H), 7.52-7.57 (m, 1H), 7.59-7.63 (m, 2H), 7.65-7.69 (m, 2H), 7.81-7.90 (m, 2H)。

[1299] 化合物219, ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ_{ppm} 1.06-1.11 (m, 2H), 1.35-1.40 (m, 2H), 1.42-1.47 (m, 2H), 1.47-1.52 (m, 2H), 1.61-1.72 (m, 1H), 1.79-1.97 (m, 4H), 2.33 (dd, $J=13.77, 6.69\text{Hz}$, 1H), 2.66-2.86 (m, 2H), 3.08-3.20 (m, 1H), 3.32-3.35 (m, 1H), 3.42-3.53 (m, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.86-3.93 (m, 1H), 3.98-4.07 (m, 2H), 4.09-4.16 (m, 2H), 4.23-4.31 (m, 1H), 7.27-7.32 (m, 1H), 7.44-7.49 (m, 2H), 7.50-7.56 (m, 2H), 7.60-7.63 (m, 2H), 7.65-7.69 (m, 2H), 7.80-7.90 (m, 2H)。

[1300] 化合物220, ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ_{ppm} 1.06-1.11 (m, 2H), 1.46-1.53 (m, 5H), 1.59-1.71 (m, 1H), 1.82 (d, $J=14.15\text{Hz}$, 1H), 1.85-1.93 (m, 3H), 2.37 (dd, $J=13.52, 8.21\text{Hz}$, 1H), 3.07-3.22 (m, 3H), 3.56-3.60 (m, 2H), 3.63-3.68 (m, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.72-3.76 (m, 1H), 3.91-3.97 (m, 1H), 4.01-4.07 (m, 1H), 4.09-4.16 (m, 3H), 4.21-4.32 (m, 5H), 7.31 (d, $J=8.59\text{Hz}$, 2H), 7.46-7.62 (m, 6H), 7.90 (dd, $J=8.72, 2.40\text{Hz}$, 1H), 8.09 (d, $J=2.53\text{Hz}$, 1H)。

[1301] 化合物221, ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ_{ppm} 1.07-1.12 (m, 2H), 1.48-1.52 (m, 2H), 1.63-1.73 (m, 1H), 1.80-1.98 (m, 4H), 2.35 (d, $J=5.56\text{Hz}$, 1H), 2.77-2.85 (m, 1H), 2.85-2.92 (m, 1H), 3.14-3.22 (m, 1H), 3.28 (d, $J=3.03\text{Hz}$, 1H), 3.47-3.60 (m, 2H), 3.73 (s, 2H), 3.90-3.95 (m, 1H), 3.98-4.08 (m, 2H), 4.08-4.15 (m, 2H), 4.22-4.30 (m, 1H), 7.30 (ddd, $J=7.64, 2.59, 1.64\text{Hz}$, 1H), 7.45-7.49 (m, 1H), 7.49-7.53 (m, 1H), 7.54 (d, $J=7.83\text{Hz}$, 1H), 8.47 (d, $J=2.27\text{Hz}$, 1H), 8.72 (d, $J=2.27\text{Hz}$, 1H)。

[1302] 化合物223, ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ_{ppm} 1.31 (s, 6H), 1.64-1.74 (m, 1H), 1.81-1.99 (m, 4H), 2.33 (d, $J=13.39\text{Hz}$, 1H), 2.69-2.83 (m, 2H), 3.16 (dd, $J=12.38, 9.60\text{Hz}$, 1H), 3.34-3.36 (m, 1H), 3.41-3.51 (m, 3H), 3.68-3.70 (m, 1H), 3.87-3.92 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.99-4.10 (m, 2H), 4.09-4.16 (m, 2H), 4.19 (s, 2H), 4.25-4.33 (m, 1H), 7.30-7.37 (m, 2H), 7.43-7.46 (m, 1H), 7.48-7.52 (m, 1H), 7.52-7.63 (m, 5H), 7.65 (d, $J=2.27\text{Hz}$, 1H), 7.81 (dd, $J=8.72, 2.15\text{Hz}$, 1H)。

[1303] 化合物224, ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ_{ppm} 1.31 (s, 6H), 1.34-1.40 (m, 2H), 1.40-1.47 (m, 2H), 1.63-1.72 (m, 1H), 1.81-1.98 (m, 4H), 2.34 (dd, $J=13.39, 8.08\text{Hz}$, 1H), 2.68-2.84 (m, 2H), 3.16 (dd, $J=12.63, 9.60\text{Hz}$, 1H), 3.35 (d, $J=3.03\text{Hz}$, 1H), 3.39-3.50 (m, 2H), 3.68-3.71 (m, 1H), 3.87-3.91 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.99-4.10 (m, 2H), 4.10-4.16 (m, 2H), 4.26-4.33 (m, 1H), 7.33 (d, $J=8.84\text{Hz}$, 1H), 7.33-7.37 (m, 1H), 7.43-7.46 (m, 1H), 7.49-7.52 (m, 1H), 7.54-7.61 (m, 5H), 7.65 (d, $J=2.27\text{Hz}$, 1H), 7.80 (dd, $J=8.72, 2.40\text{Hz}$, 1H)。

[1304] 化合物225, ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ_{ppm} 1.06-1.12 (m, 2H), 1.33-1.38 (m, 2H), 1.39-1.45 (m, 2H), 1.47-1.52 (m, 2H), 1.62-1.72 (m, 1H), 1.79-1.96 (m, 4H), 2.33 (dd, $J=$

13.52, 8.21Hz, 1H), 2.68-2.82 (m, 2H), 3.14 (dd, $J=12.63, 9.60$ Hz, 1H), 3.32-3.35 (m, 1H), 3.38-3.50 (m, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.86-3.89 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.98-4.07 (m, 2H), 4.07-4.15 (m, 2H), 4.23-4.32 (m, 1H), 7.27-7.34 (m, 2H), 7.46-7.48 (m, 1H), 7.49-7.60 (m, 6H), 7.63 (d, $J=2.53$ Hz, 1H), 7.79 (dd, $J=8.72, 2.40$ Hz, 1H)。

[1305] 化合物233, ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ ppm 1.58-1.67 (m, 3H), 1.68-1.76 (m, 1H), 1.82-2.00 (m, 4H), 2.34 (dd, $J=13.77, 7.96$ Hz, 1H), 2.88-3.01 (m, 2H), 3.15 (dd, $J=12.88, 9.60$ Hz, 1H), 3.24-3.30 (m, 1H), 3.56-3.67 (m, 2H), 3.85-3.92 (m, 1H), 3.97-4.05 (m, 2H), 4.06-4.14 (m, 2H), 4.22-4.30 (m, 1H), 5.45-5.62 (m, 1H), 7.37 (ddd, $J=8.08, 2.53, 1.01$ Hz, 1H), 7.46 (t, $J=2.02$ Hz, 1H), 7.51-7.56 (m, 1H), 7.59 (d, $J=8.08$ Hz, 1H), 7.93-8.00 (m, 1H), 8.18 (ddd, $J=8.59, 7.07, 1.52$ Hz, 1H), 8.28 (d, $J=8.59$ Hz, 1H), 8.36 (d, $J=8.08$ Hz, 1H), 9.25 (d, $J=1.77$ Hz, 1H), 9.38 (d, $J=2.02$ Hz, 1H)。

[1306] 化合物234, ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ ppm 1.58-1.67 (m, 3H), 1.68-1.76 (m, 1H), 1.82-2.00 (m, 4H), 2.34 (dd, $J=13.77, 7.96$ Hz, 1H), 2.88-3.01 (m, 2H), 3.15 (dd, $J=12.88, 9.60$ Hz, 1H), 3.24-3.30 (m, 1H), 3.56-3.67 (m, 2H), 3.85-3.92 (m, 1H), 3.97-4.05 (m, 2H), 4.06-4.14 (m, 2H), 4.22-4.30 (m, 1H), 5.45-5.62 (m, 1H), 7.37 (ddd, $J=8.08, 2.53, 1.01$ Hz, 1H), 7.46 (t, $J=2.02$ Hz, 1H), 7.51-7.56 (m, 1H), 7.59 (d, $J=8.08$ Hz, 1H), 7.93-8.00 (m, 1H), 8.18 (ddd, $J=8.59, 7.07, 1.52$ Hz, 1H), 8.28 (d, $J=8.59$ Hz, 1H), 8.36 (d, $J=8.08$ Hz, 1H), 9.25 (d, $J=1.77$ Hz, 1H), 9.38 (d, $J=2.02$ Hz, 1H)。

[1307] 化合物235, ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ ppm 1.64 (dd, $J=23.75, 6.57$ Hz, 3H), 1.68-1.74 (m, 1H), 1.82-1.96 (m, 4H), 2.38 (dd, $J=13.52, 7.96$ Hz, 1H), 2.84-2.99 (m, 2H), 3.10 (s, 3H), 3.15-3.23 (m, 1H), 3.32-3.35 (m, 1H), 3.44-3.54 (m, 2H), 3.59 (t, $J=4.42$ Hz, 2H), 3.91-3.97 (m, 1H), 4.01-4.10 (m, 2H), 4.10-4.17 (m, 2H), 4.26-4.34 (m, 1H), 4.75 (t, $J=4.42$ Hz, 2H), 5.49 (dq, $J=47.49, 6.32$ Hz, 1H), 7.37-7.42 (m, 2H), 7.47-7.51 (m, 1H), 7.54-7.56 (m, 1H), 7.61 (t, $J=7.96$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J=1.52$ Hz, 1H)。

[1308] 实例2:均相时间分辨荧光(**HTRF®**)cAMP拮抗剂测定中的IC₅₀确定

[1309] 根据制造商的说明书(Cisbio, cAMP动态2测定试剂盒; #62AM4PEJ)进行HTRF cAMP测定。收获稳定表达重组受体的CHO-K1细胞并悬浮在温PBS中以制成300,000个细胞/mL的储备液。将这种细胞悬浮液以5 μL /孔(1500个细胞/孔)与cAMP标准曲线一起分配到384孔测定板(PerkinElmer ProxiPlate#6008280)中。

[1310] 将化合物溶解并在DMSO中连续稀释(5倍)以产生10点剂量应答储备液。然后,在将2.5 μL 的体积加入到细胞中之前,将储备液在测定缓冲液中稀释100倍(含有1mM IBMX的PBS)(剂量-应答化合物的最终最高浓度通常为10 μM 或100 μM)。在短暂孵育后,将2.5 μL 的异丙肾上腺素储备液加入到孔中,所述异丙肾上腺素原液以其所关注受体的EC₉₀的4倍浓度制备。使用标准方法在单独的实验中测定异丙肾上腺素(一种 β -肾上腺素能激动剂)的EC₉₀以测量激动剂效力。

[1311] 在室温下孵育1小时后,将在裂解缓冲液中稀释的5 μL 的cAMP-D2试剂加入到每个孔中,然后加入5 μL 的穴状化合物试剂。在读数之前,将板在室温下进一步孵育1小时。在合适的具有HTRF功能的读板器上收集时间分辨荧光测量值。

[1312] 将来自板读数器的计数与测定板上的cAMP标准曲线拟合,以确定每个孔中的cAMP

浓度,并将这些值用于构建剂量-应答曲线以获得 IC_{50} 值。

[1313] Table B

[1314] Beta-3 Adrenergic Receptor IC_{50} Values

[1315]	化合物编号	IC_{50}	化合物编号	IC_{50}	化合物编号	IC_{50}
	5	33.31nM	225	33.1nM	296	107.3nM
	88	25.12nM	227	17.9nM	297	26.5nM
	123	53.17nM	229	11.58nM	300	20.39nM
	136	18.83nM	230	14.99nM	309	7.003nM
	154	17.5nM	232	16.63nM	310	37.65nM
	161	21.14nM	234	10.19nM	320	11.18nM
	163	17.31nM	240	31.69nM	321	17.83nM
	169	17.47nM	241	21.06nM	322	21.77nM
	199	25.01nM	243	35.01nM	326	17.26nM
	210	22.43nM	244	27.83nM	327	28.92nM
	211	26.18nM	245	18.38nM	329	29.49nM
	217	28.43nM	247	33.47nM	331	30.04nM

[1316] 本文中具体描述的化合物中的每一种被观察到具有范围在约3.0nM到约2.0 μ M内的 β -3肾上腺素能受体 IC_{50} 值。

[1317] 下文提供了某些化合物的具体 IC_{50} 值,其中直接在 IC_{50} 值之前的数字指的是化合物编号(例如,1:4.42nM是指 IC_{50} 值为4.42nM的化合物1):

[1318] 1:4.42nM;2:44.79nM;3:5.47nM;4:4.45nM;6:16.46nM;7:34.24nM;8:12.08nM;9:24.25nM;10:25.05nM;11:35.52nM;12:130.50nM;13:97.85nM;14:56.71nM;15:5.70nM;16:132.70nM;17:38.76nM;18:48.93nM;19:66.74nM;20:76.21nM;21:252.30nM;22:302.00nM;23:242.00nM;24:23.63nM;25:54.56nM;26:5.25nM;27:19.33nM;28:18.52nM;29:16.09nM;30:34.28nM;31:49.26nM;32:21.06nM;33:189.20nM;34:31.24nM;35:20.26nM;36:21.51nM;37:9.37nM;38:3.99nM;39:70.81nM;40:20.33nM;41:13.68nM;42:18.68nM;43:32.42nM;44:21.51nM;45:23.64nM;46:87.03nM;47:82.09nM;48:46.11nM;49:33.13nM;50:42.23nM;51:17.36nM;52:61.20nM;53:23.93nM;54:45.94nM;55:30.55nM;56:1988.00nM;57:486.90nM;58:109.30nM;59:12.30nM;60:17.37nM;61:29.81nM;62:24.46nM;63:17.20nM;64:921.70nM;65:710.50nM;66:981.60nM;67:821.90nM;68:493.60nM;69:21.25nM;70:24.43nM;71:38.95nM;72:328.70nM;73:23.95nM;74:37.97nM;75:26.70nM;76:35.91nM;77:35.08nM;78:41.93nM;79:42.20nM;80:38.10nM;81:27.79nM;82:43.23nM;83:53.47nM;84:54.69nM;85:17.84nM;86:9.10nM;87:41.12nM;89:110.10nM;90:354.30nM;91:37.14nM;92:26.93nM;93:75.04nM;94:113.50nM;95:21.09nM;96:410.60nM;97:212.10nM;98:89.00nM;99:287.30nM;100:92.16nM;101:466.20nM;102:113.80nM;103:1195.00nM;104:36.50nM;105:277.40nM;106:36.24nM;107:25.73nM;108:325.30nM;109:144.60nM;110:68.65nM;111:31.07nM;112:39.47nM;113:26.79nM;114:51.96nM;115:120.50nM;116:319.70nM;117:171.60nM;118:10.44nM;119:11.64nM;120:177.30nM;121:562.40nM;122:7.81nM;124:78.20nM;125:48.81nM;126:126.50nM;127:156.60nM;128:108.50nM;129:485.00nM;130:12.00nM;131:23.72nM;132:739.30nM;133:443.00nM;134:55.13nM;135:88.77nM;137:349.50nM;138:20.41nM;139:36.18nM;140:45.89nM;141:11.63nM;142:106.00nM;143:13.23nM;144:7.77nM;145:81.89nM;146:103.60nM;147:53.32nM;148:21.76nM;149:97.26nM;150:226.60nM;151:40.85nM;152:24.68nM;153:

18.80nM;155:48.24nM;156:24.78nM;157:25.73nM;158:27.29nM;159:177.90nM;160:11.58nM;162:29.51nM;164:27.73nM;165:64.38nM;166:51.18nM;167:15.79nM;168:15.38nM;170:416.40nM;171:25.03nM;172:50.34nM;173:31.25nM;174:699.30nM;175:715.60nM;176:58.42nM;177:50.59nM;178:84.61nM;179:49.11nM;180:30.67nM;181:179.70nM;182:24.74nM;183:1600.00nM;184:26.72nM;185:257.80nM;186:78.60nM;187:33.40nM;188:35.02nM;189:10.31nM;190:31.27nM;191:439.90nM;192:298.30nM;193:26.90nM;194:13.65nM;195:1530.00nM;196:34.61nM;197:84.99nM;198:62.23nM;200:72.38nM;201:41.80nM;202:345.90nM;203:1111.00nM;204:503.80nM;205:92.19nM;206:402.80nM;207:51.11nM;208:34.76nM;209:8.79nM;212:25.96nM;213:18.62nM;214:36.66nM;215:38.42nM;216:26.42nM;218:29.32nM;219:21.59nM;220:27.50nM;221:20.57nM;222:47.57nM;223:83.59nM;224:73.16nM;226:12.46nM;228:29.07nM;231:19.61nM;233:9.72nM;235:14.97nM;236:368.60nM;237:81.97nM;238:22.84nM;239:30.94nM;242:35.50nM;246:48.29nM;248:72.39nM;249:224.40nM;250:335.70nM;251:51.62nM;252:29.26nM;253:29.15nM;254:41.77nM;255:27.94nM;256:32.64nM;257:37.84nM;258:27.73nM;259:158.30nM;260:177.90nM;261:38.77nM;262:981.90nM;263:754.60nM;264:979.70nM;265:374.30nM;266:1291.00nM;267:442.30nM;268:138.30nM;269:399.70nM;270:92.31nM;271:205.50nM;272:566.10nM;273:29.35nM;274:38.43nM;275:62.29nM;276:1808.00nM;277:16.46nM;278:585.90nM;279:39.75nM;280:96.39nM;281:57.87nM;282:23.74nM;283:68.93nM;284:106.40nM;285:303.30nM;286:56.94nM;287:150.50nM;288:176.50nM;289:65.82nM;290:34.18nM;291:69.80nM;292:90.25nM;293:130.20nM;294:109.80nM;295:143.20nM;298:82.52nM;299:44.31nM;301:357.00nM;302:696.00nM;303:17.11nM;304:69.02nM;305:17.11nM;306:62.90nM;307:59.18nM;308:34.50nM;311:43.50nM;312:31.55nM;313:141.50nM;314:269.70nM;315:23.94nM;316:63.76nM;317:104.00nM;318:95.17nM;319:16.51nM;323:49.56nM;324:22.46nM;325:34.05nM;328:35.37nM;330:70.08nM;332:42.26nM;333:16.28nM;334:79.94nM;335:14.45nM;336:101.70nM;337:1689.00nM;以及338:32.15nM。

[1319] 实例3:通过放射性配体结合确定 K_i

[1320] 使用市售的肾上腺素能受体激动剂 $[^{125}\text{I}]$ 氰基咪唑洛尔作为放射性配体进行放射性配体结合测定,并且在未标记的L-748,337存在的情况下以10 μM 的饱和浓度确定非特异性结合。对于 β -3肾上腺素能受体,放射性配体以最终浓度0.4nM在测定中使用。由稳定表达重组 β -3肾上腺素能受体的CHO-K1细胞制备膜沉淀是使用标准方法制备的并储存于-80 $^{\circ}\text{C}$ 下。将膜在冰上解冻并通过杜恩斯匀浆重悬于测定缓冲液(20mM HEPES, pH7.4, 10mM MgCl_2)中。竞争实验通过将145 μL 的膜、50 μL 的放射性配体储备液和5 μL 的稀释于DMSO中的测试化合物加入到96孔微量滴定板上组成。将板在室温下孵育一小时,并在真空压力下使用96孔Packard过滤设备通过Perkin Elmer GF/C过滤、用0.5%PEI预处理的板快速过滤来终止测定。将板用冰冷的测定缓冲液快速洗涤数次,然后在45 $^{\circ}\text{C}$ 下干燥过夜。最后,向每个孔中加入25 μL 的BetaCint闪烁混合物,并在Packard TopCount闪烁计数器中对板进行计数。在每次竞争研究中,测试化合物以八到十的浓度给药,其中在每个测试浓度下进行三次确定。出于质量控制目的,参考化合物(通常是异丙肾上腺素)包含在每个实验中。

[1321] 来自闪烁计数器的原始计数适合于非线性最小二乘曲线拟合程序以获得 IC_{50} 值。使用Cheng-Prusoff方程和放射性配体Kd从 IC_{50} 值确定Ki值。从平均 $\log(Ki)$ 值计算平均Ki值和95%置信区间。

[1322] 实例4:正常和慢性心力衰竭模型中的 β -3肾上腺素能受体拮抗剂

[1323] 评估 β -3肾上腺素能受体拮抗剂对正常和慢性心力衰竭(CHF)大鼠的心脏收缩性的影响。因为正常大鼠心脏中 β -3肾上腺素能受体表达较弱,所以评估化合物减弱正常大鼠中 β -3肾上腺素能受体激动剂BRL 37344(Tocris Bioscience,Bristol,UK)的负收缩作用的能力。因为在具有CHF的大鼠心脏中 β -3肾上腺素能受体表达更高,所以评估化合物在此CHF大鼠模型中与基线相比改善收缩性的能力。

[1324] 通过进行左冠状动脉下行动脉结扎,在雄性Sprague-Dawley大鼠中诱导心肌梗塞。使用异氟烷蒸发器(Summit Medical;5%诱导和手术期间2到3%)麻醉大鼠,插管并置于呼吸机(Cat.#55-0000,Harvard Apparatus,霍利斯顿,马萨诸塞州)上,从而以每分钟70冲程提供氧气中潮气量为2.5mL/冲程的2到3%的异氟烷。用止血钳打开2cm的切口以打开胸部。左冠状动脉下行动脉用距左冠状动脉下行动脉起点3mm的7-0Prolene缝合线结扎。然后使用4-0丝线缝合(Cat#1677G,Ethicon,Somerville,NJ)关闭胸部,并将大鼠从呼吸机中取出并在自主呼吸后置于家笼中。

[1325] 通过超声心动图检测左心室功能受损,手术后每周评估心力衰竭。在长轴视图图像中测量至少三个连续心动周期的左心室舒张末期容积(LVEDV)和左心室收缩末期容积(LVESV)。使用以下公式计算喷射分数(EF%): $EF\% = (LVEDV - LVESV) / LVEDV$ 。射血分数<30%用于心力衰竭的截止值。

[1326] 左心室功能的直接确定用于所有大鼠以评估化合物对左心室收缩的影响。右颈动脉导管插入术用于收缩性测量。通过腹膜内注射 **INACTIN®** (Cat#T-133,Sigma, St.Louis,MO) (100mg/kg体重)来麻醉大鼠,并且使Millar **MIKRO-TIP®**压力导管(Cat#SPR-320NR,Millar,Inc.,休斯顿,得克萨斯州)通过颈动脉进入左心室。通过LabChart使用 **POWERLAB®**数据采集系统(ADInstruments,悉尼,澳大利亚)监测左心室压力(LVP)。

[1327] 颈静脉导管插入术用于化合物施用。将硅橡胶导管(Cat#427411,BD,富兰克林湖,新泽西州)引入颈静脉中,并将右静脉导管连接到自动药物递送系统(11+注射泵,Harvard Apparatus,霍利斯顿,马萨诸塞州)。

[1328] 在正常大鼠中,在导管植入后开始30分钟到45分钟施用3mg/kg、10mg/kg、30mg/kg或60mg/kg的试验化合物。在开始输注试验化合物后,BRL 37344的弹丸式注射(3 μ g/kg)经左颈静脉施用15到20分钟,并在化合物输注停止前施用五分钟。然后,在BRL 37344的弹丸式注射后五分钟(图25),从左侧静脉导管抽取血样(800 μ l)。

[1329] 在手术诱导的心肌梗塞后,通过超声心动图监测CHF的发展。当EF%降到30%以下(通常在动脉结扎后3到5个月)时,每只动物准备用于药物测试。稳定后施用媒剂10分钟。然后以10mg/kg施用试验化合物10分钟,然后以30mg/kg施用10分钟。然后在每次10分钟药物输注后立即从左静脉导管取血样(800微升全血)以监测试验化合物的血浆浓度(图26)。

[1330] 化合物123(图27)、化合物310(图28)、化合物163(图29)、化合物154(图30)和化合物88(图31)剂量依赖性地抑制 β -3肾上腺素能受体激动剂BRL对正常大鼠中LVP的负面影

响。此外,化合物88在具有CHF的大鼠中表现出随着剂量增加而改善收缩性的趋势(图32)。

[1331] 本领域技术人员将认识到,在不脱离本发明的精神的情况下,可以对本文所阐述的说明性实例做出进行各种修改、加入、替代和变化,并且因此被认为是在本发明的范围内。

制备中间体的一般合成方案

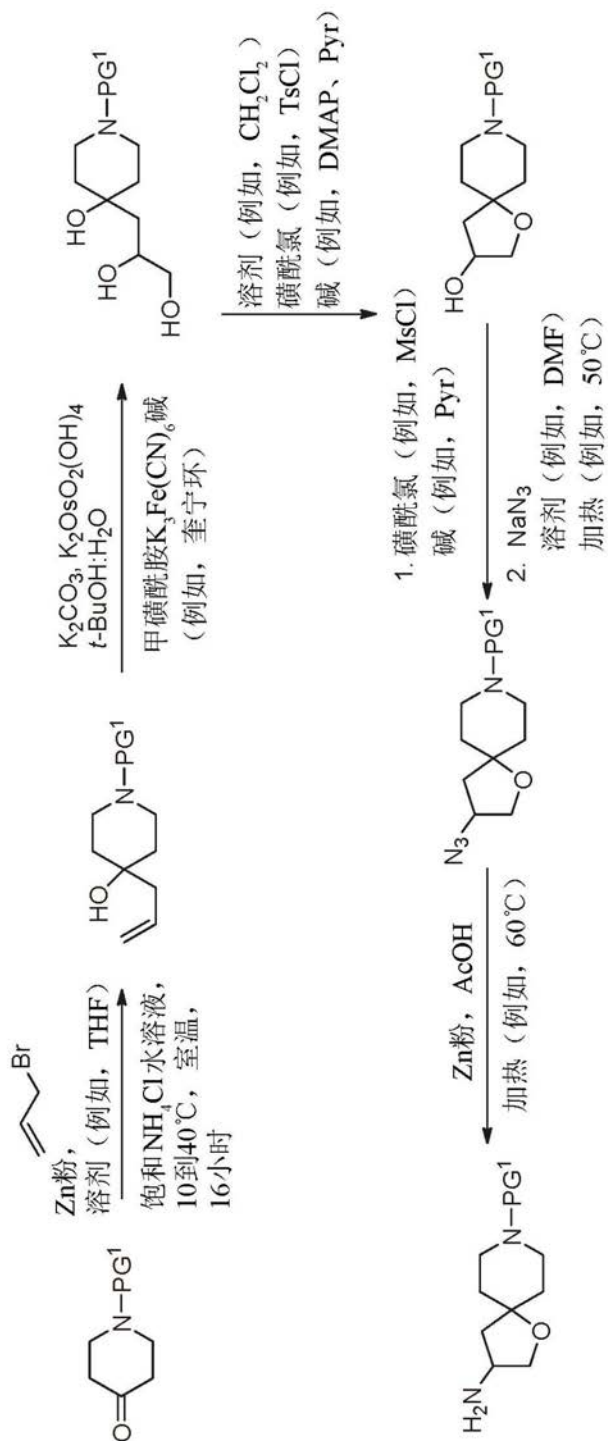


图1

制备中间体的—般合成方案

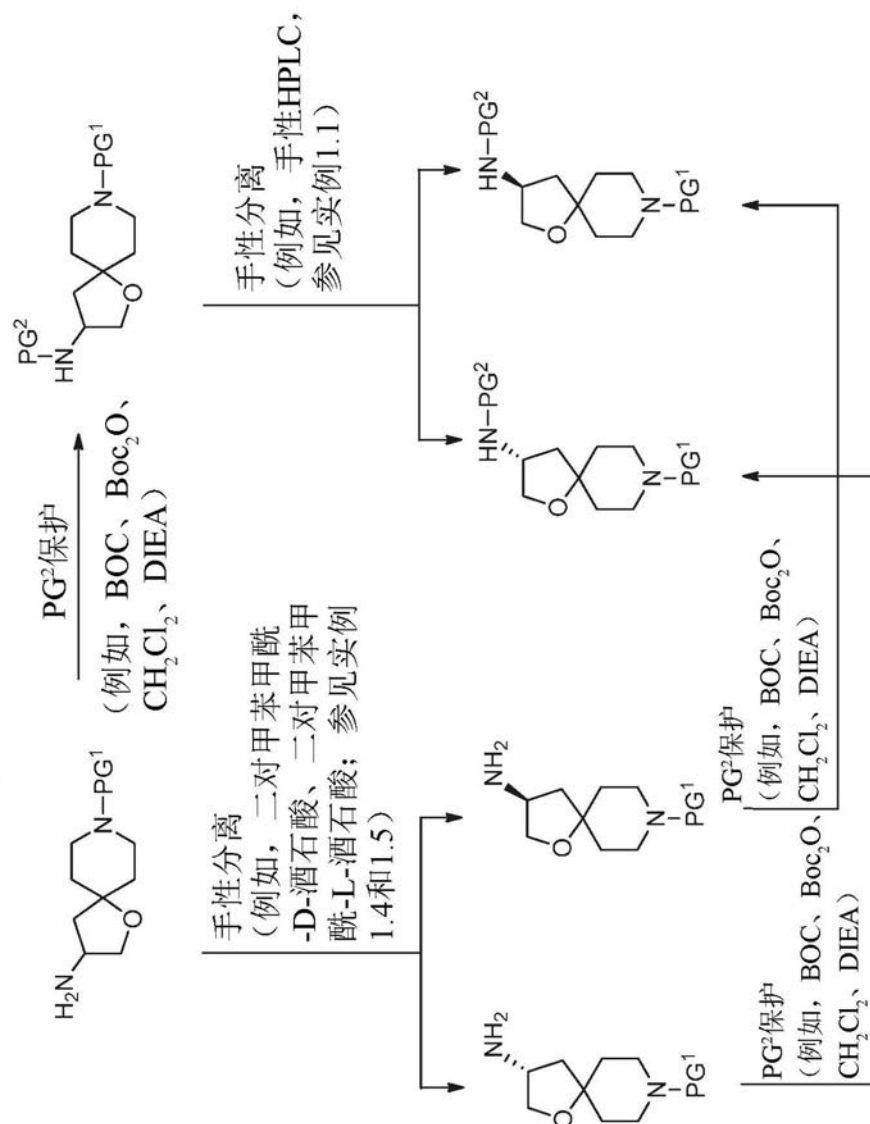


图2

制备本发明的化合物的一般合成方案

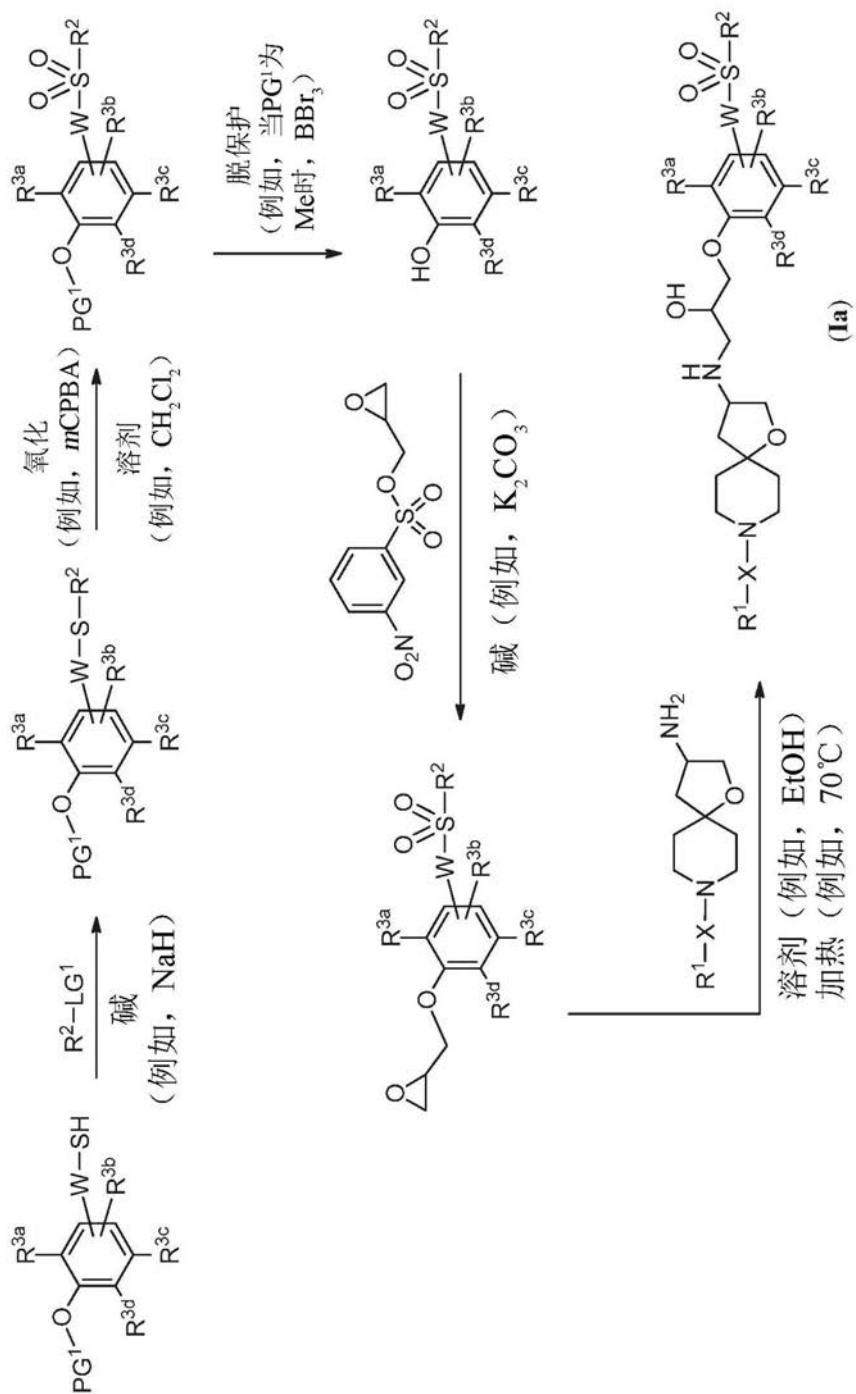


图3

制备本发明的化合物的一般合成方案

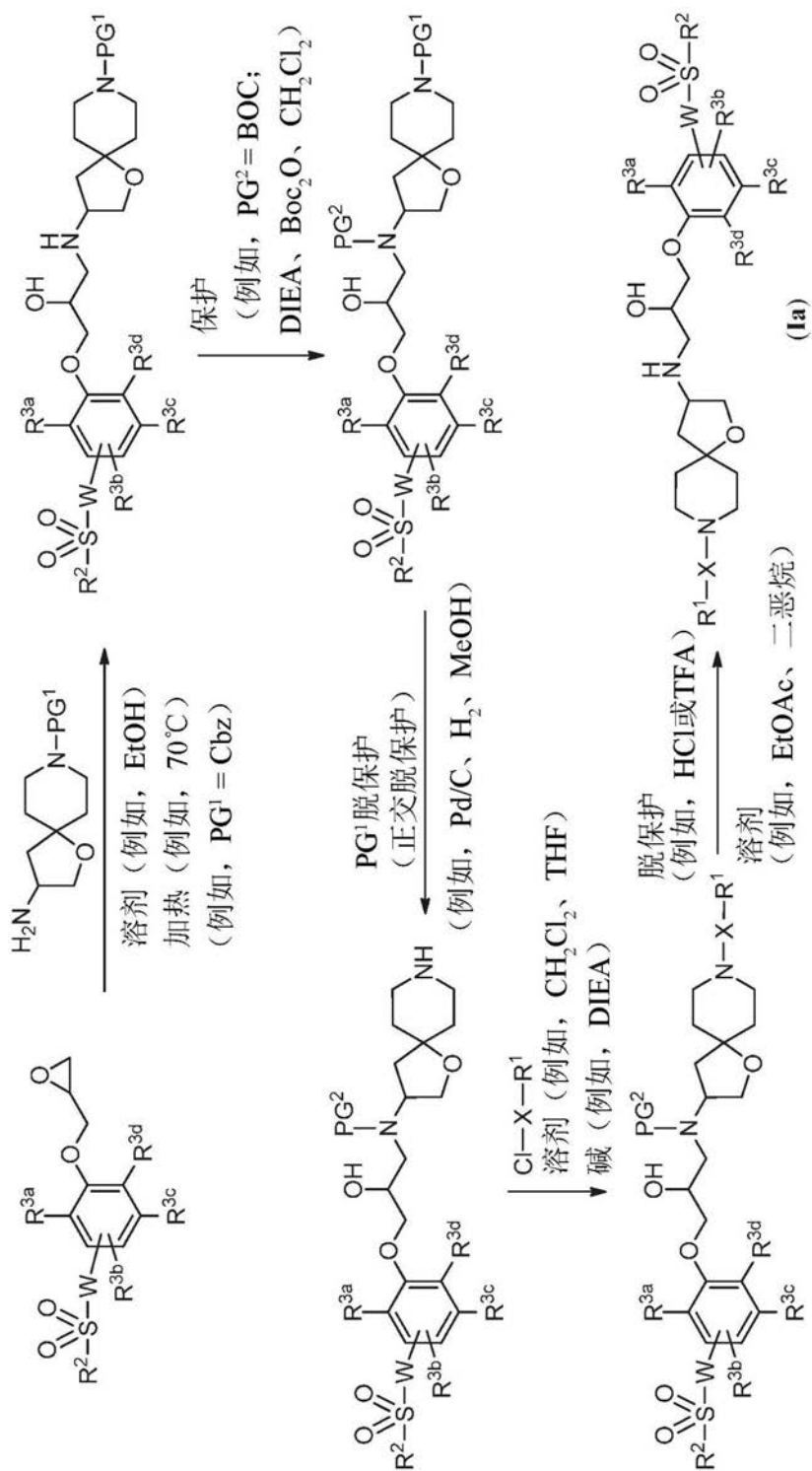


图5

制备本发明的化合物的一般合成方案

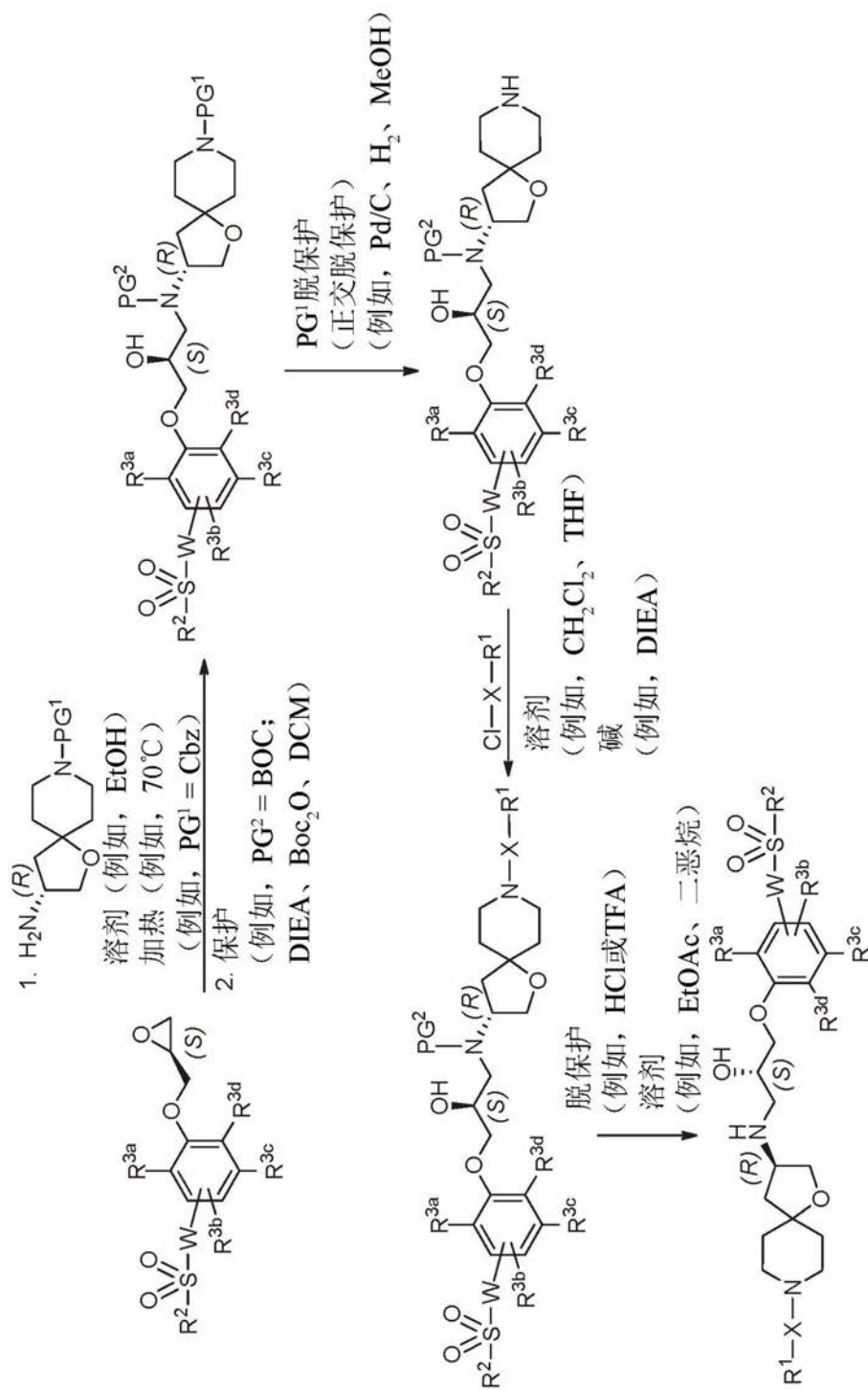


图7

制备本发明的化合物的一般合成方案

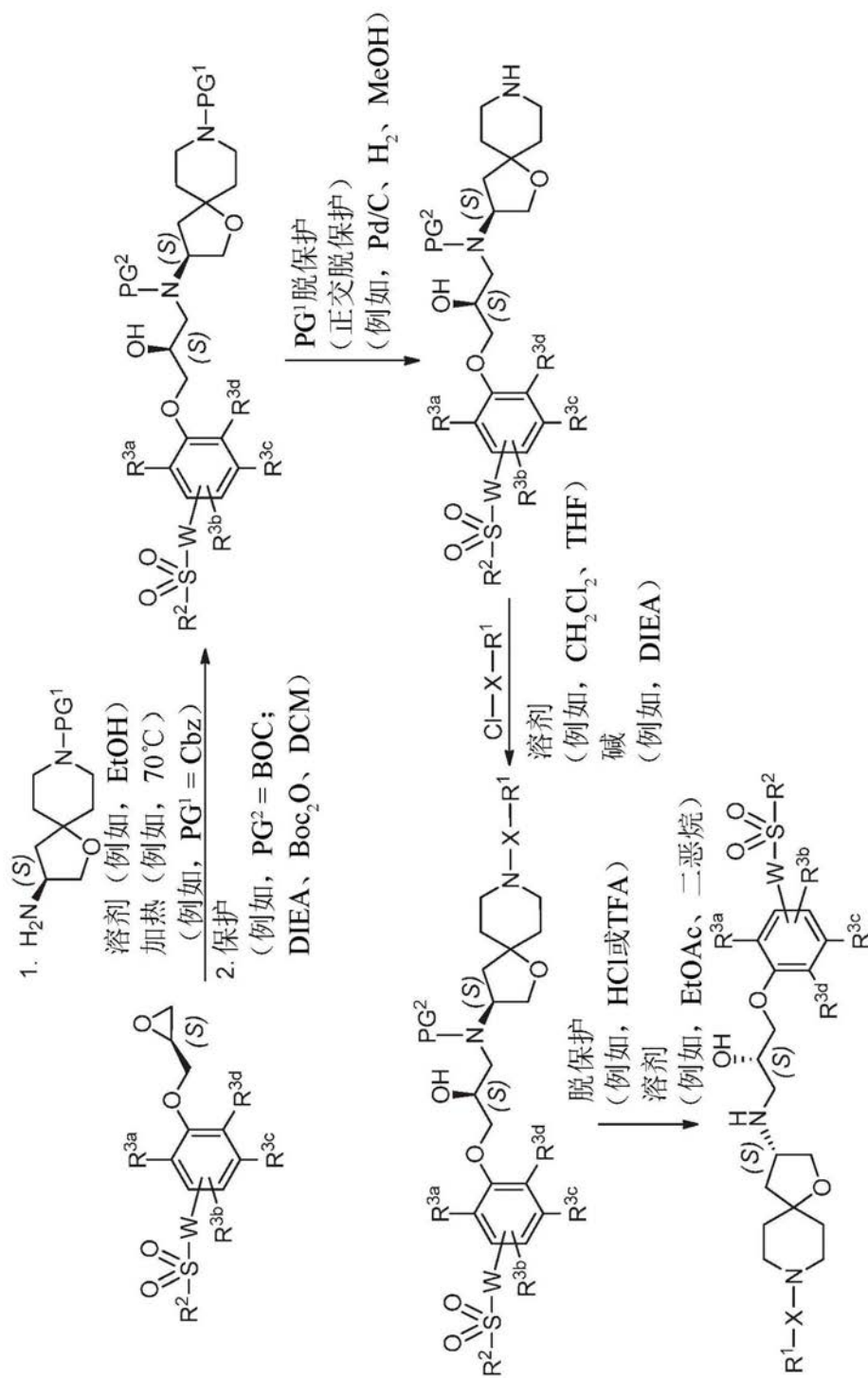


图8

制备本发明的化合物的一般合成方案

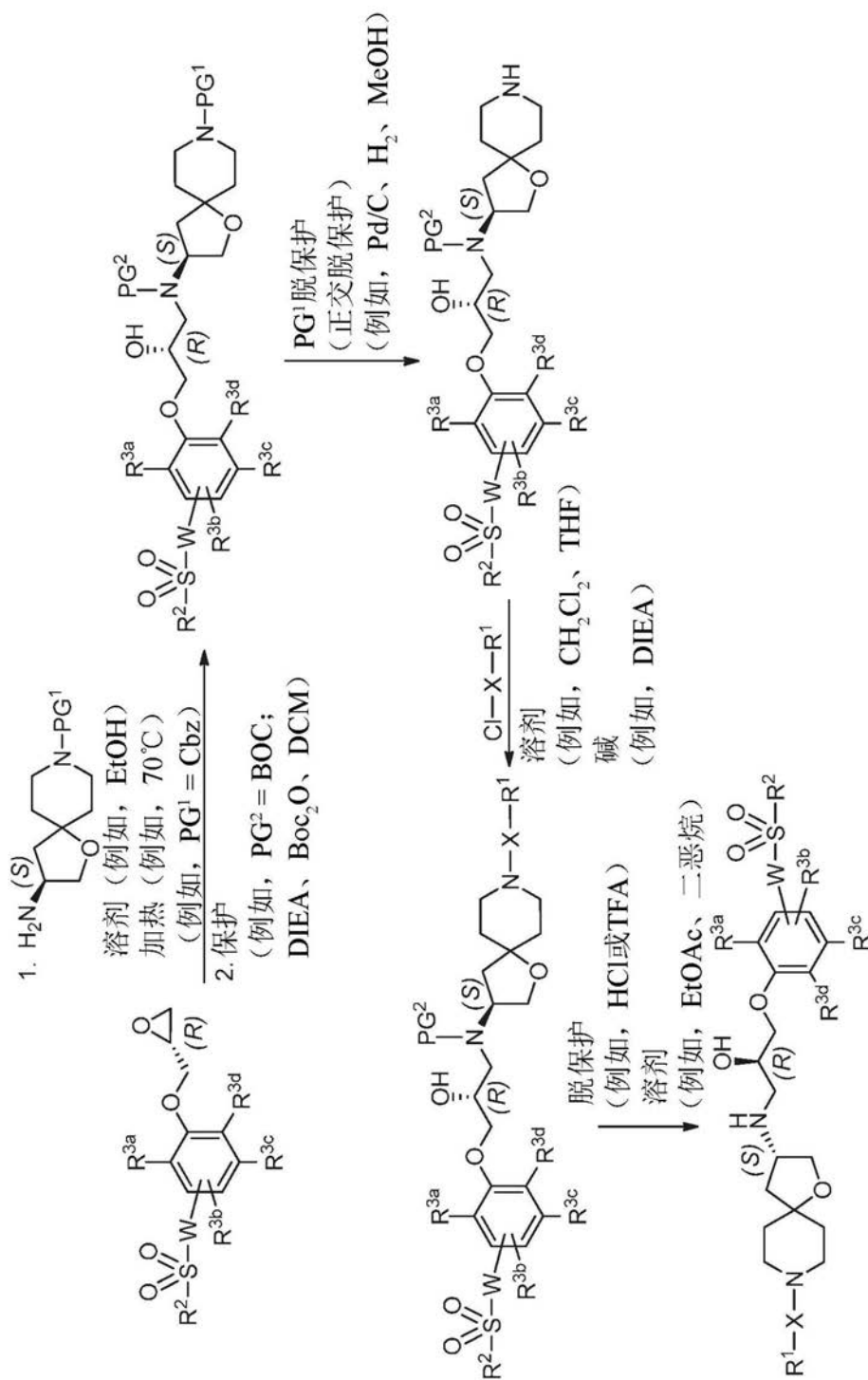


图10

制备本发明的化合物的一般合成方案

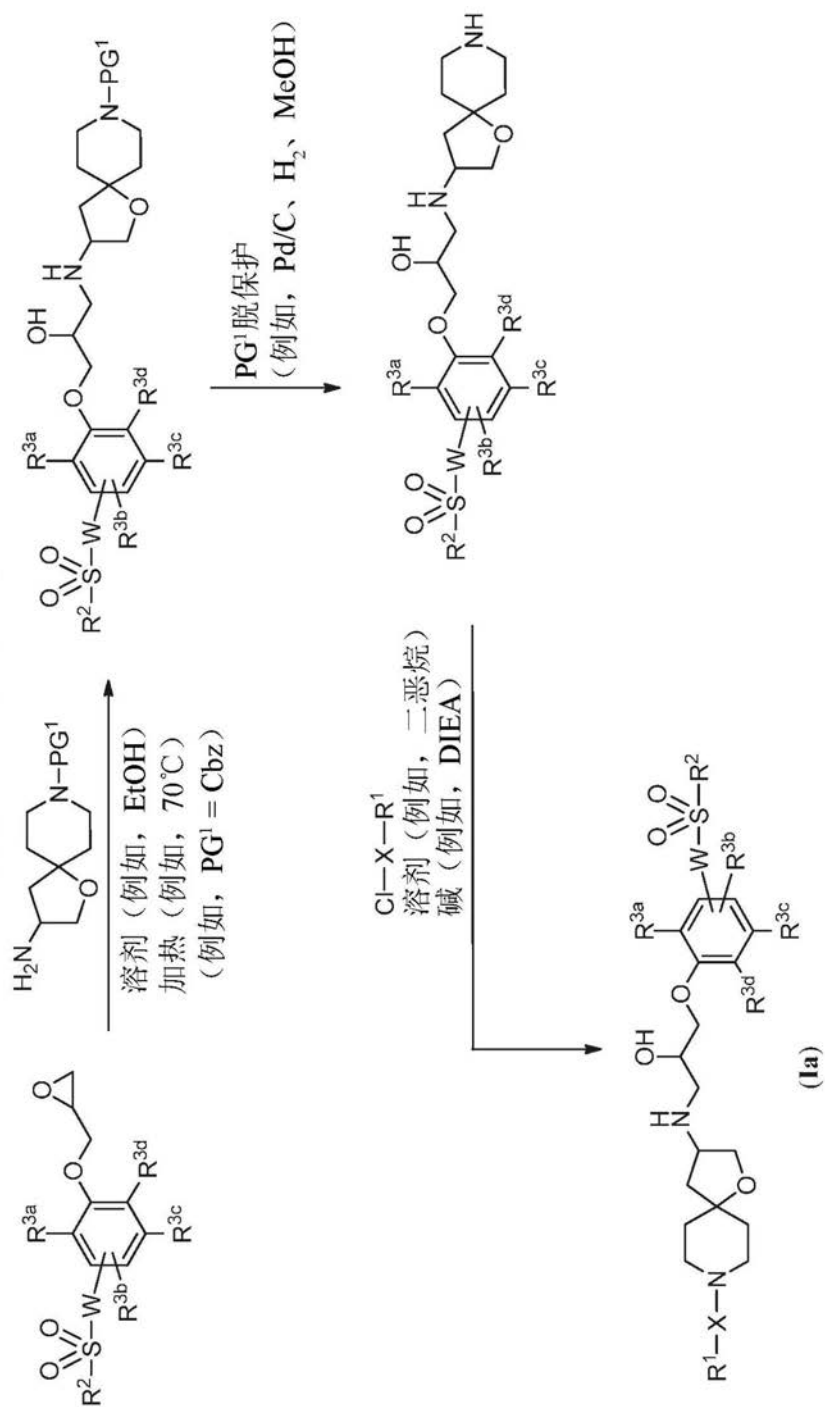


图11

制备本发明的化合物的一般合成方案

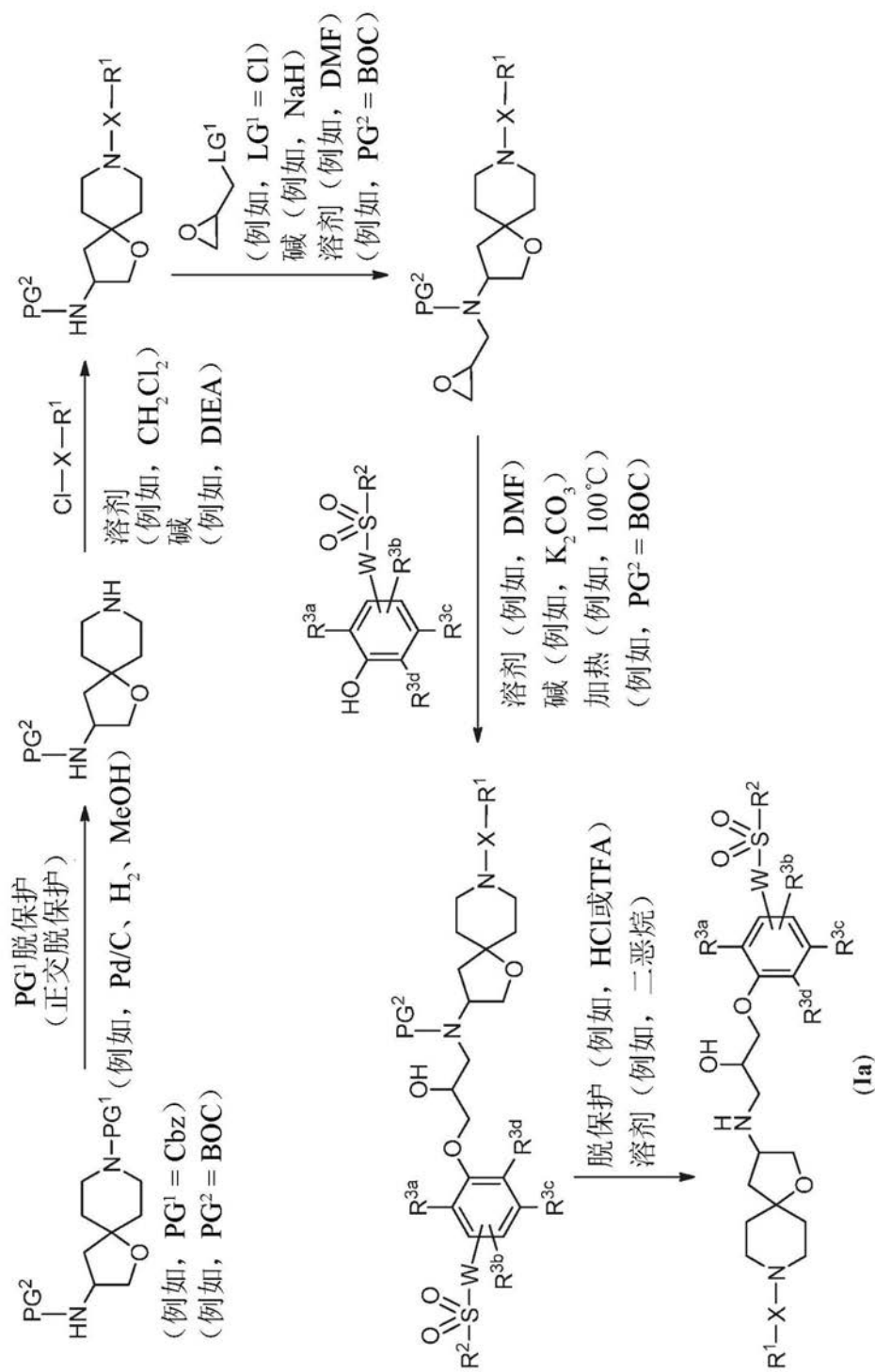


图13

制备本发明的化合物的合成方案

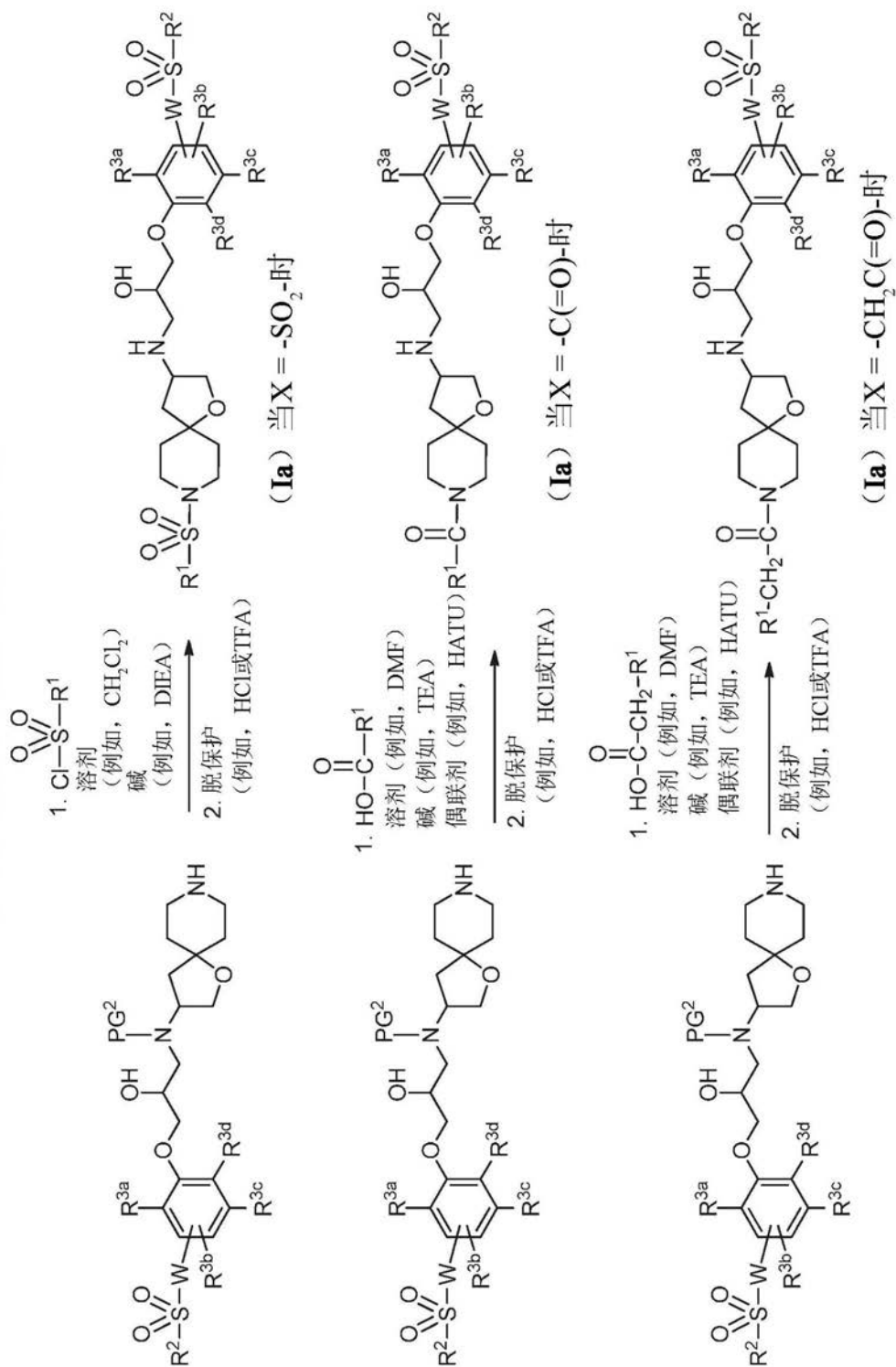


图14

制备某些中间体的—般合成方案

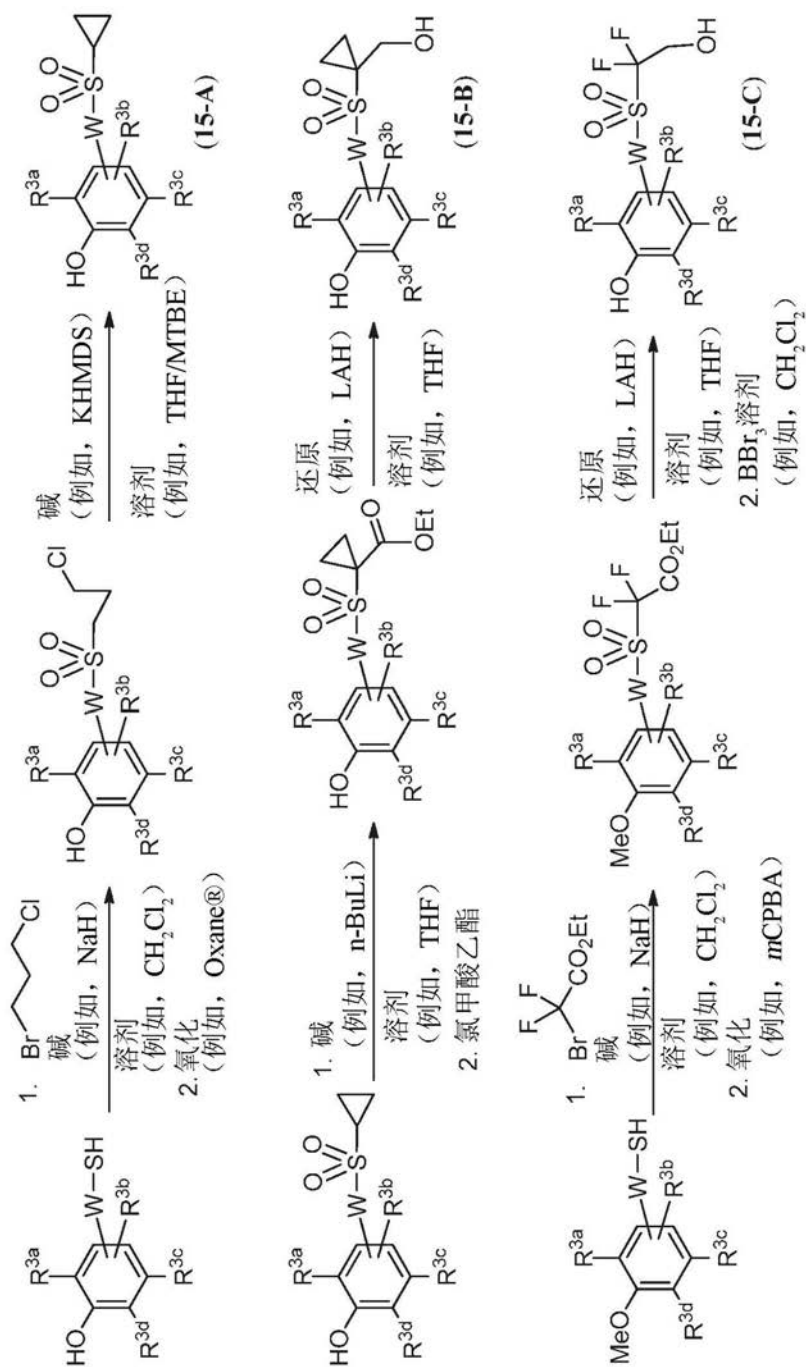


图15

制备某些中间体的一般合成方案

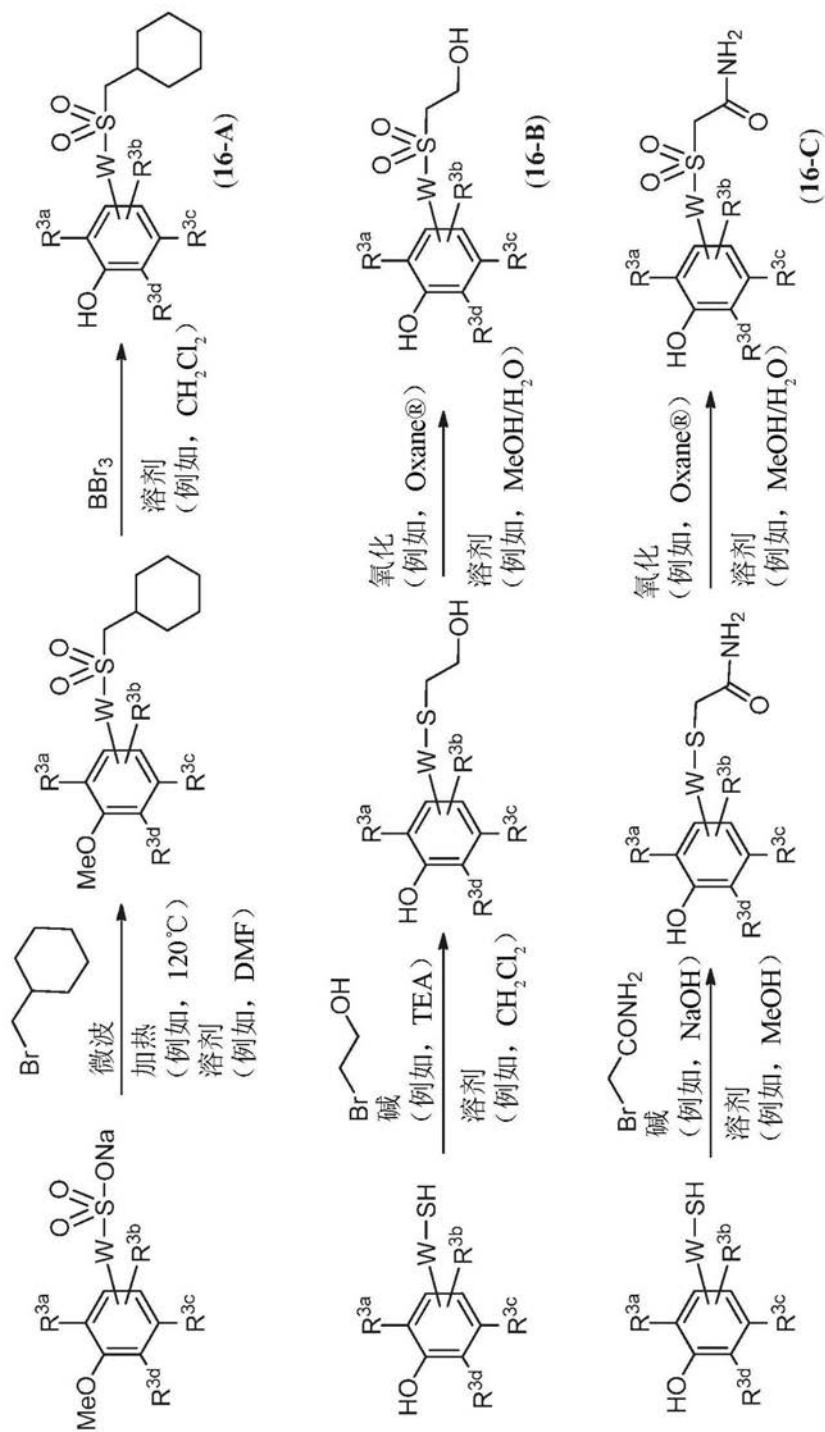


图16

制备某些中间体的一般合成方案

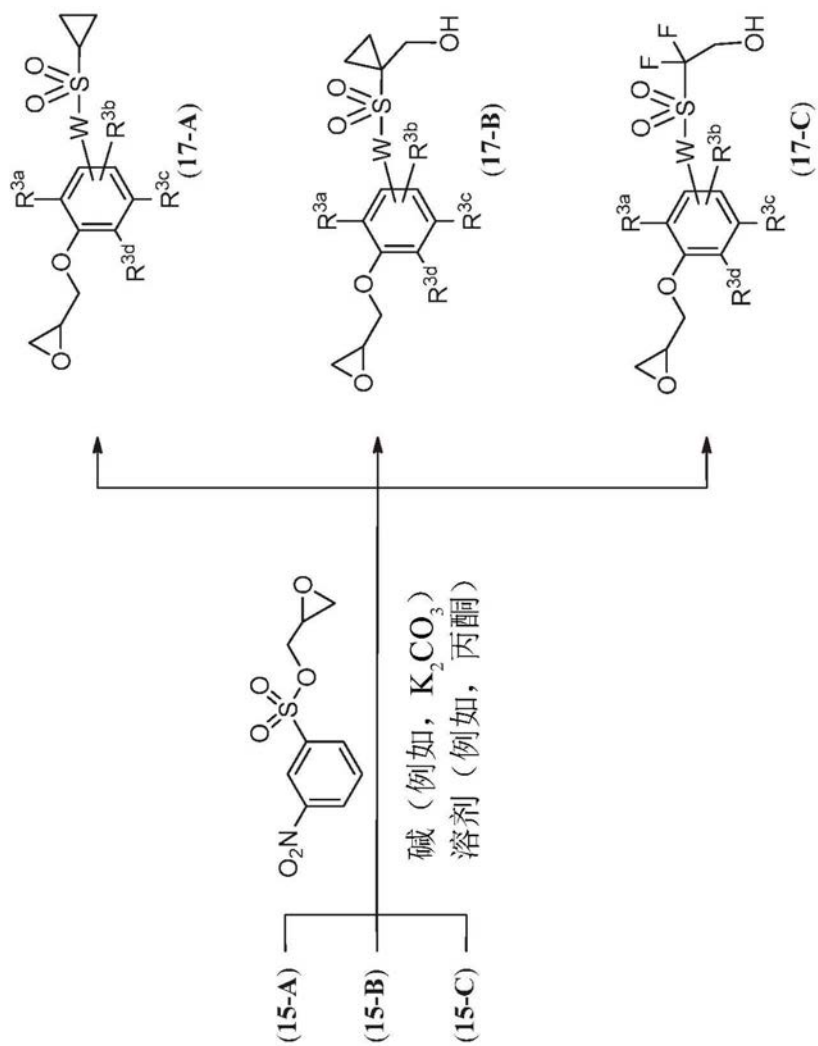


图17

制备某些中间体的一般合成方案

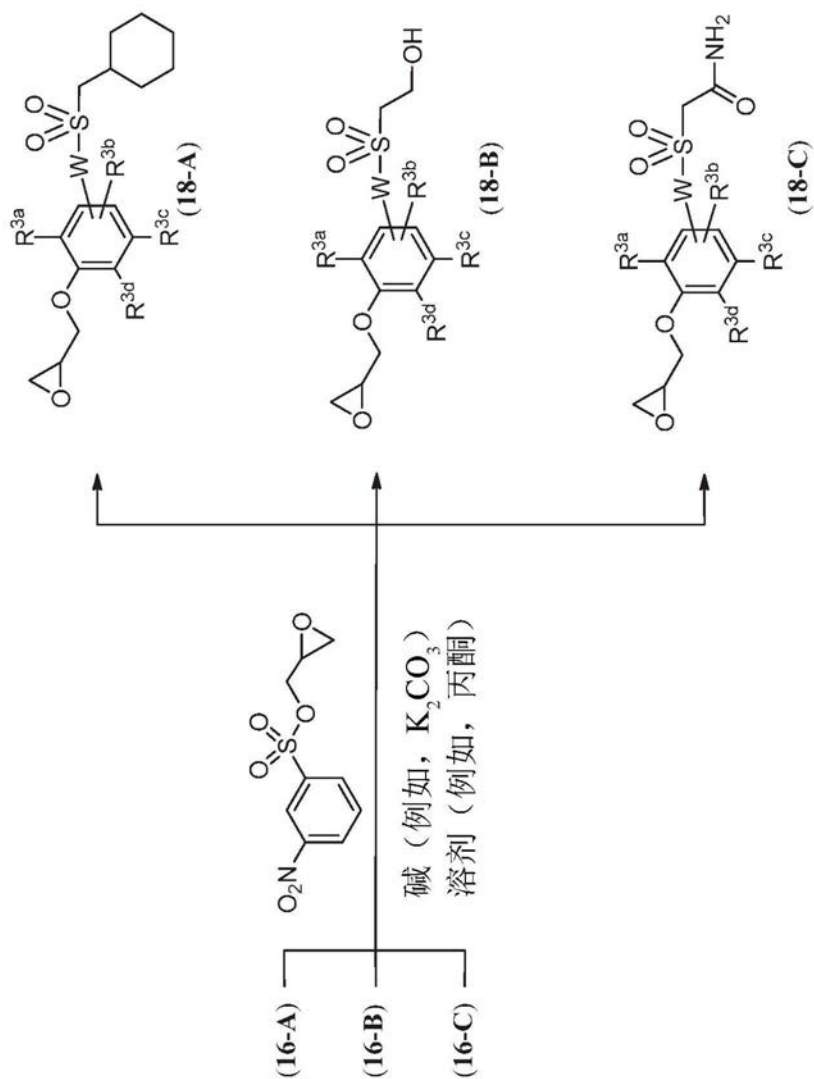


图18

制备具有式 (Ia) 的某些化合物的一般合成方案

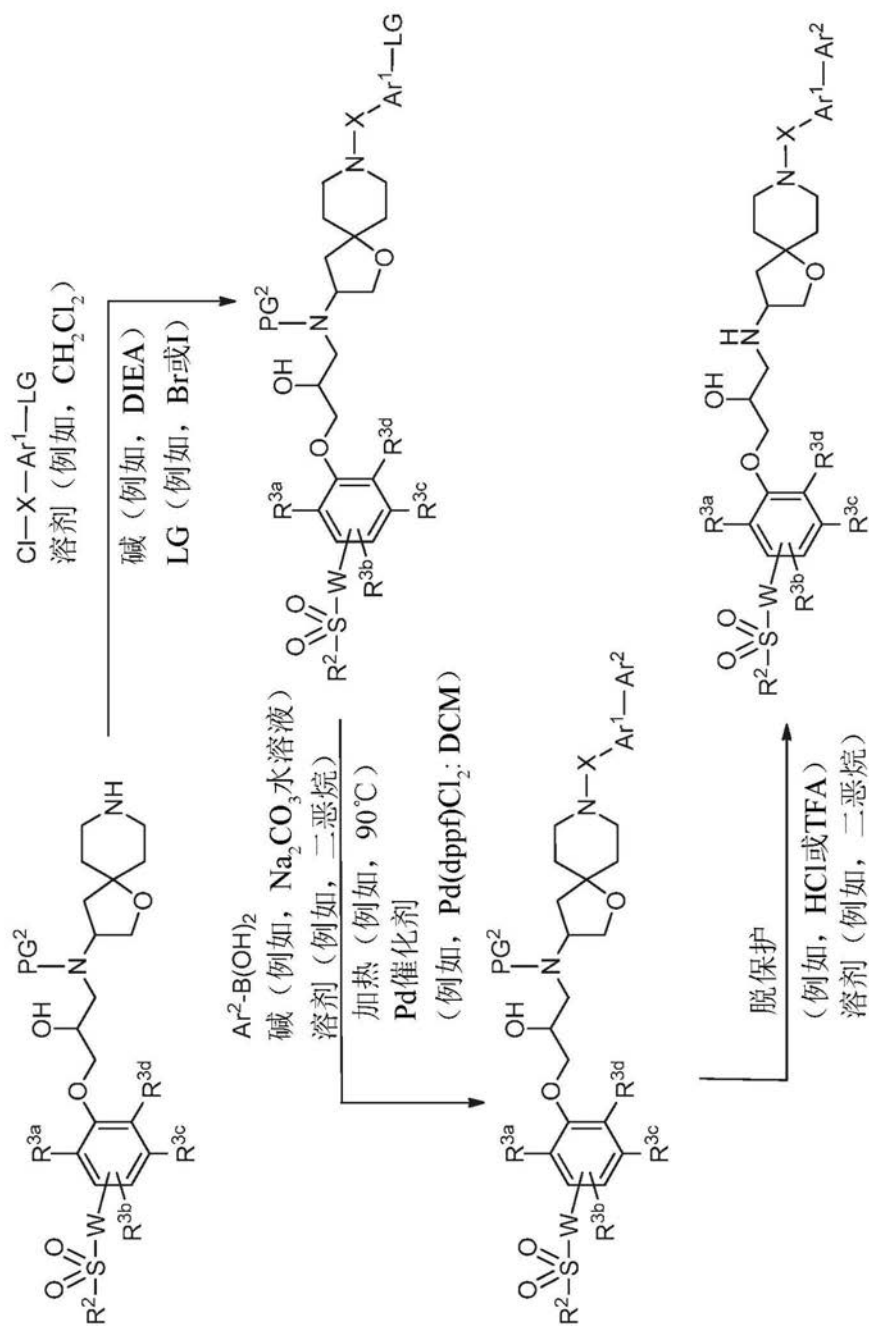


图19

制备具有式 (Ia) 的某些化合物的一般合成方案

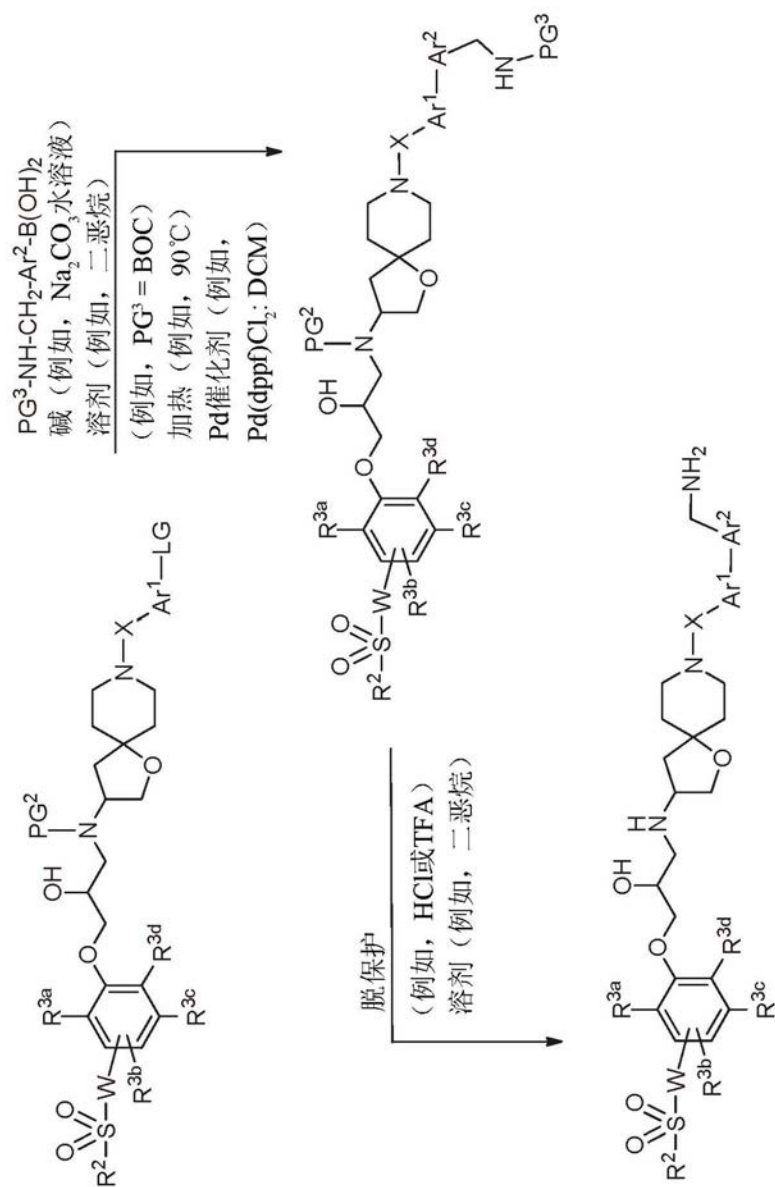


图21

制备具有式 (Ia) 的某些化合物的一般合成方案

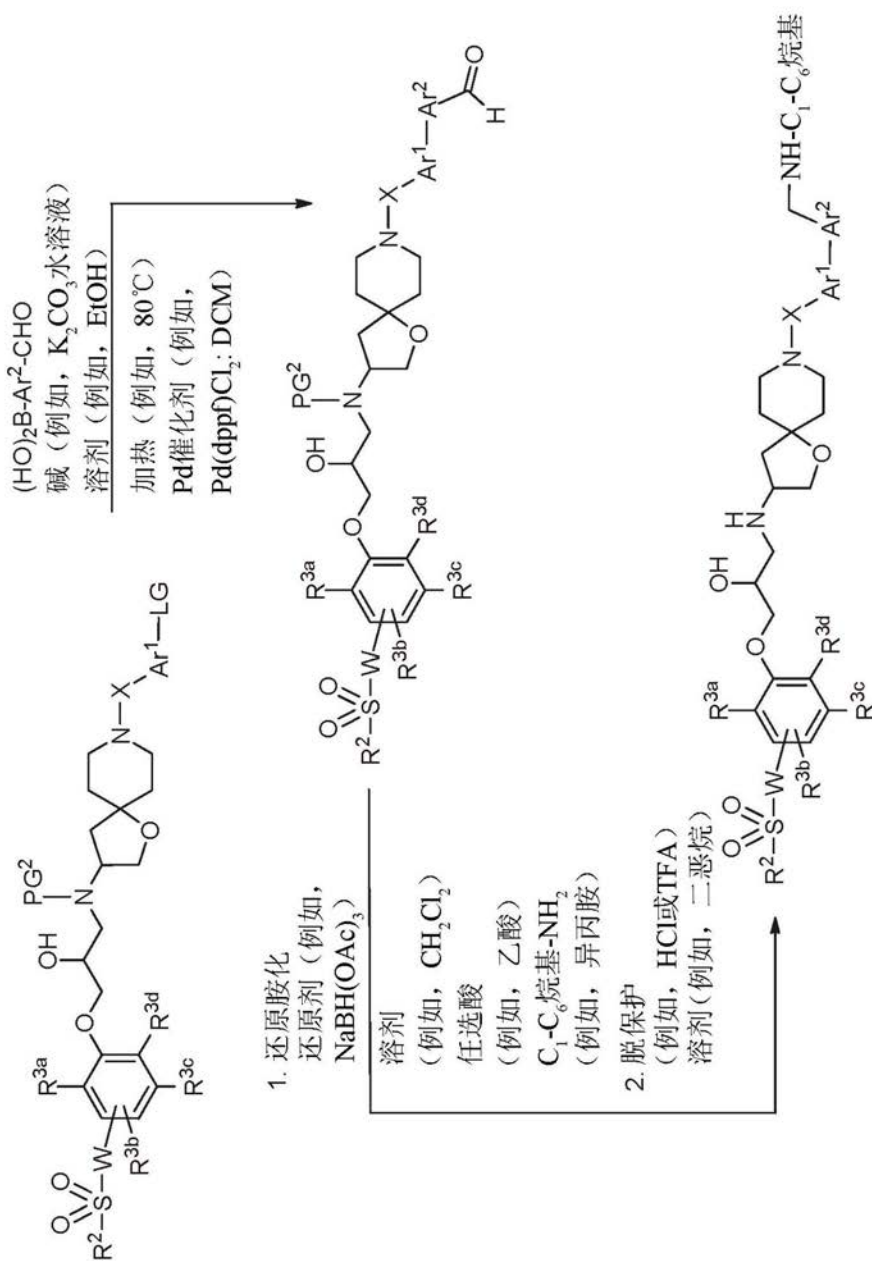


图22

制备具有式 (Ia) 的某些化合物的一般合成方案

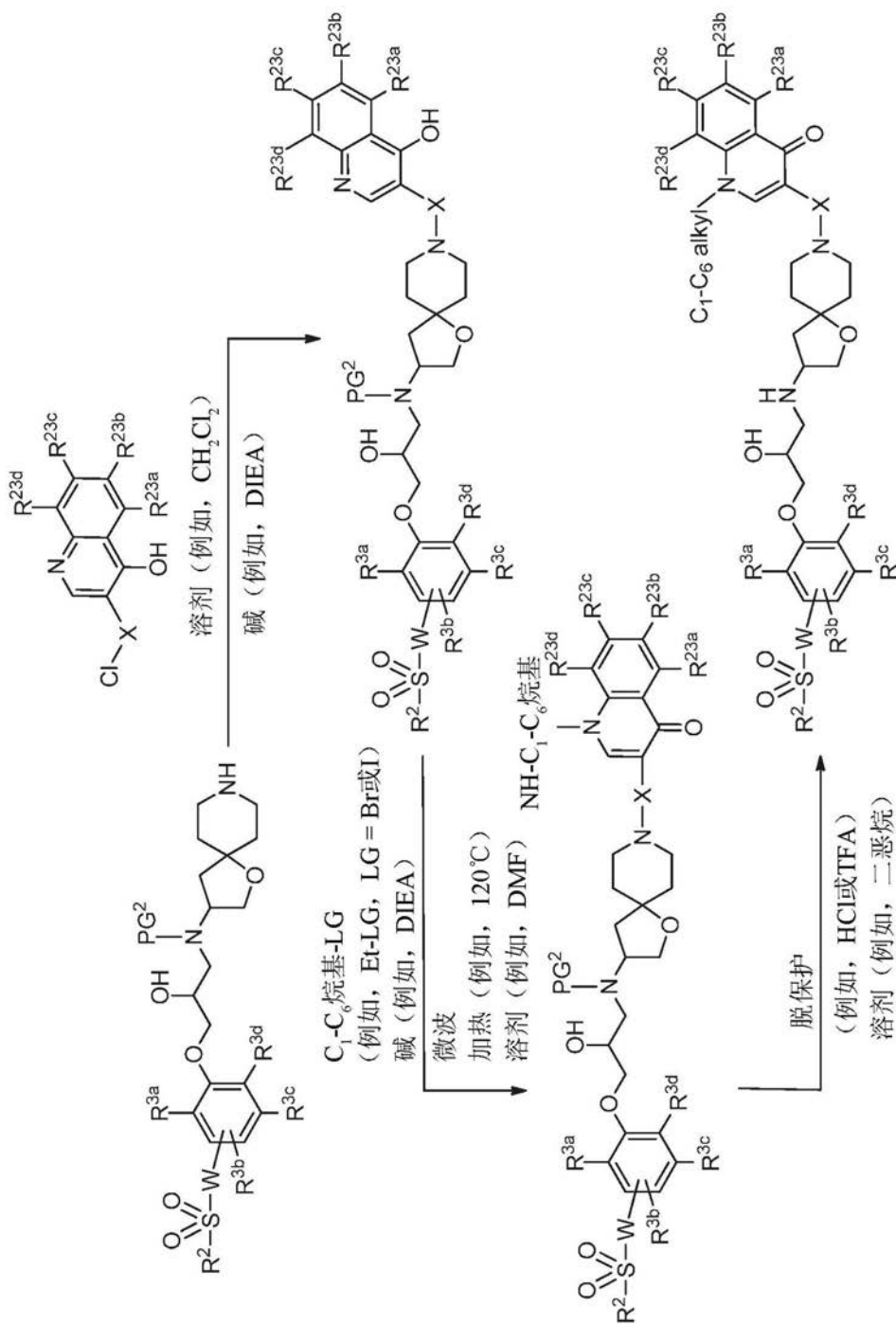


图23

制备具有式 (Ia) 的某些化合物的一般合成方案

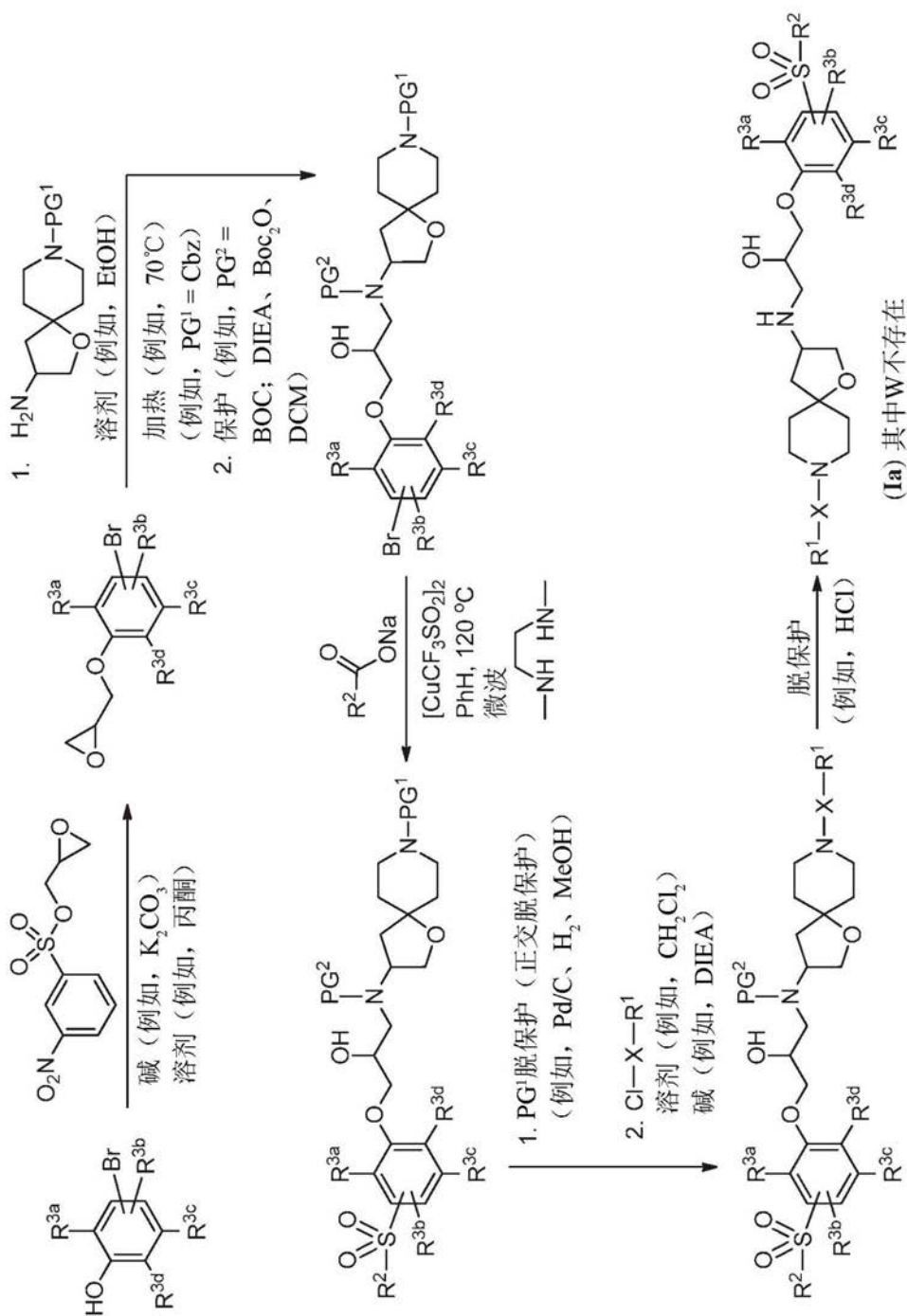


图24

在实例4中在正常大鼠中施用测试化合物的方案

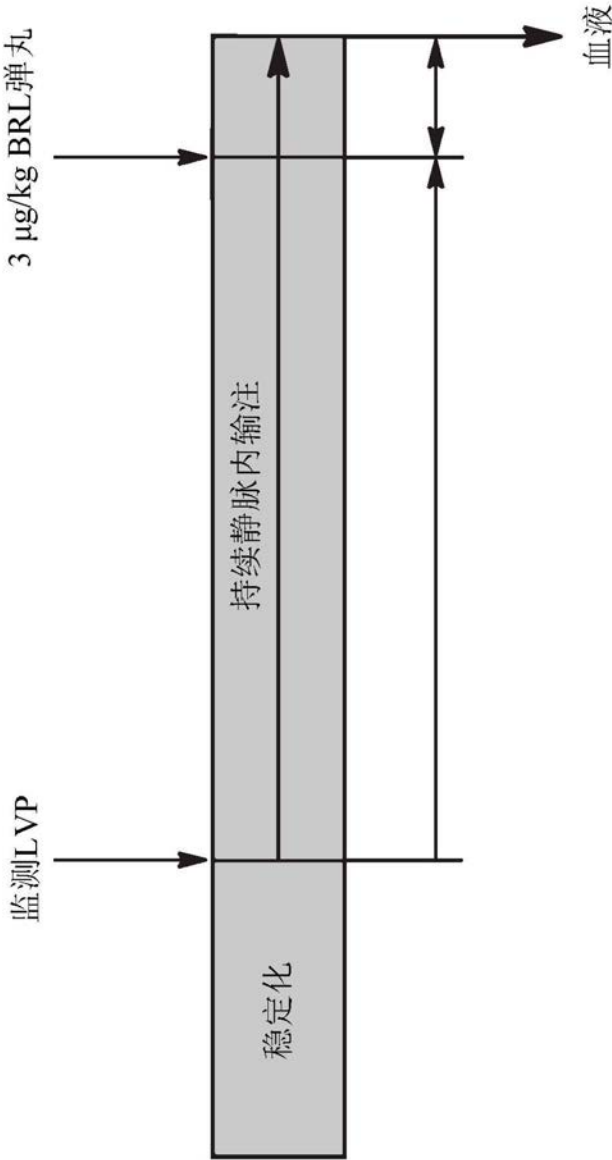


图25

在实例4中在心力衰竭大鼠施用测试化合物的方案

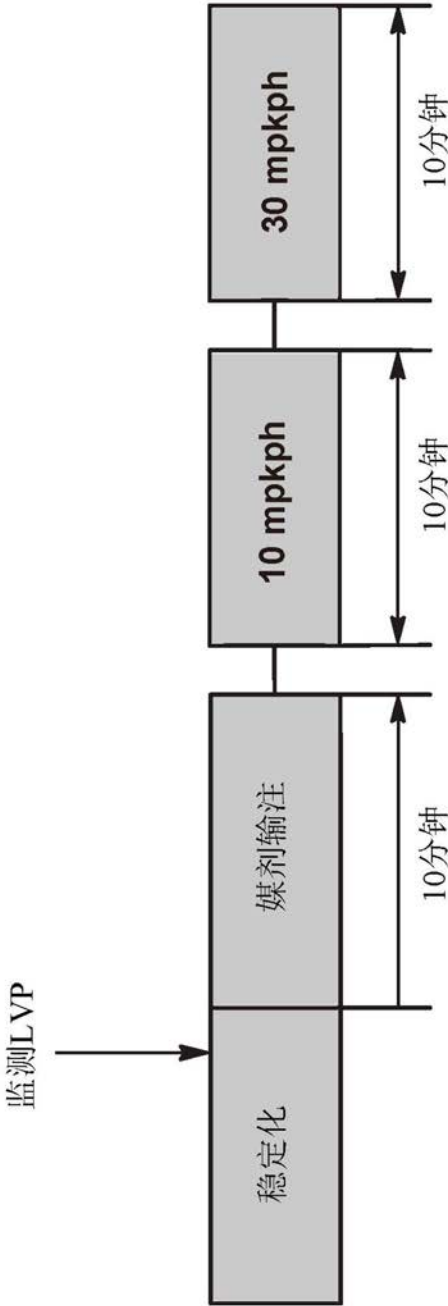


图26

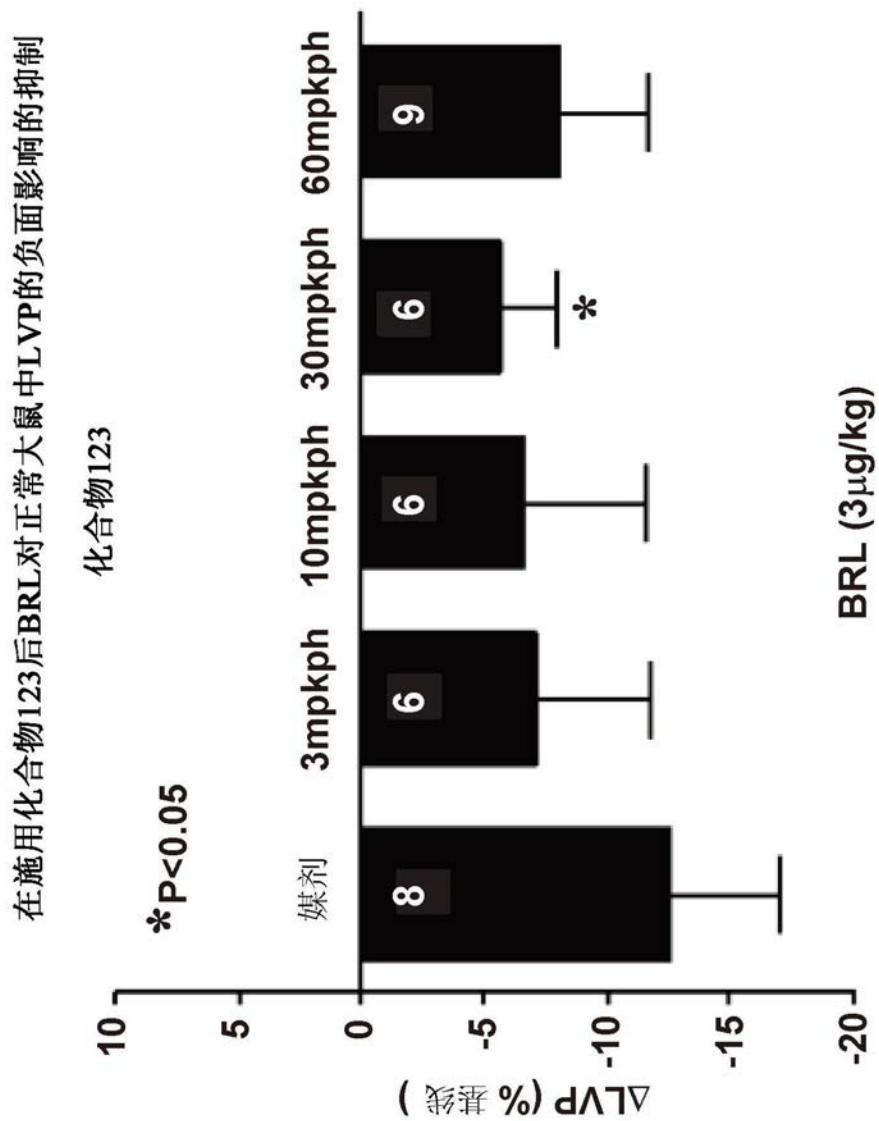


图27

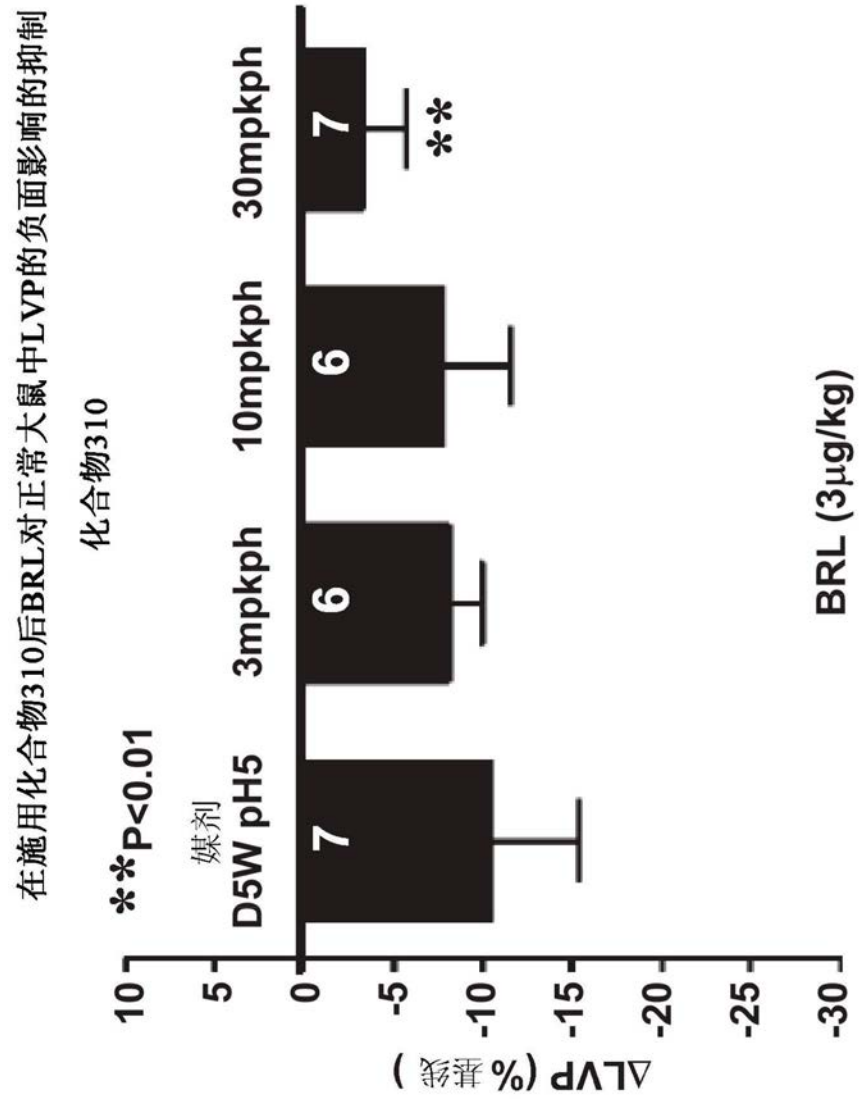


图28

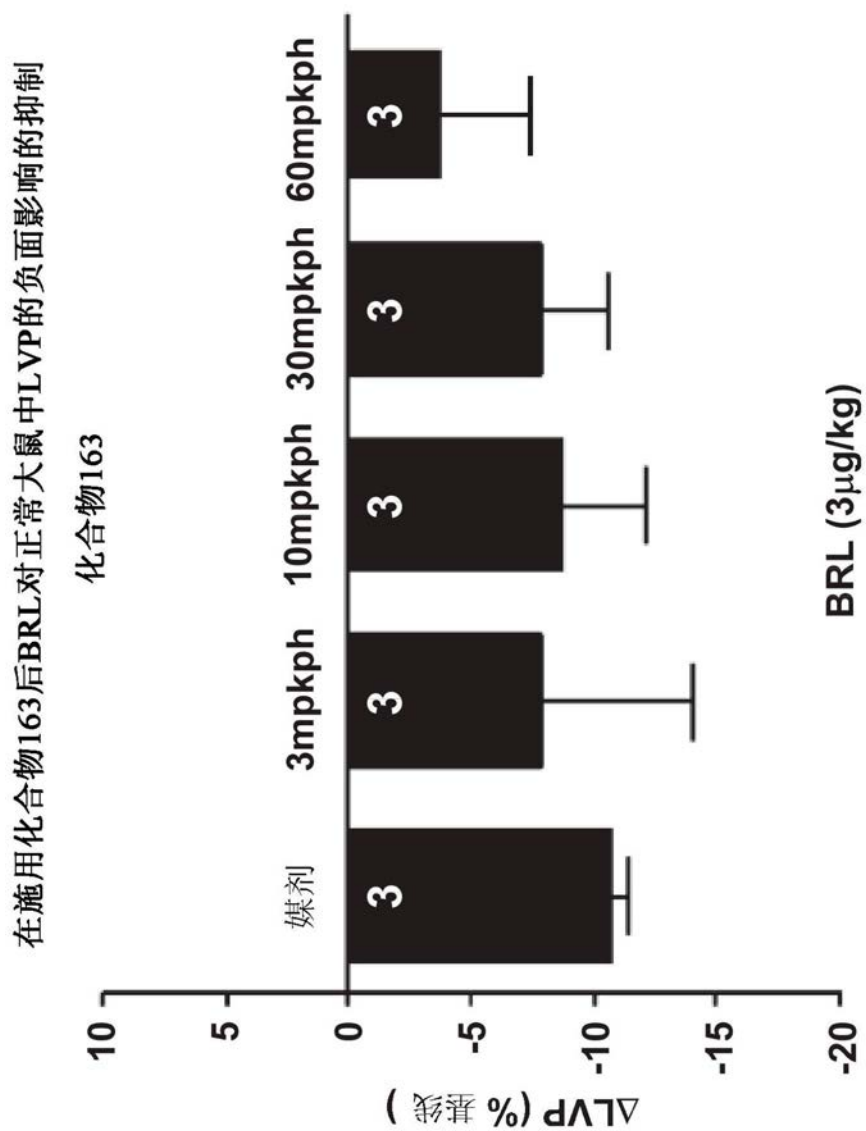


图29

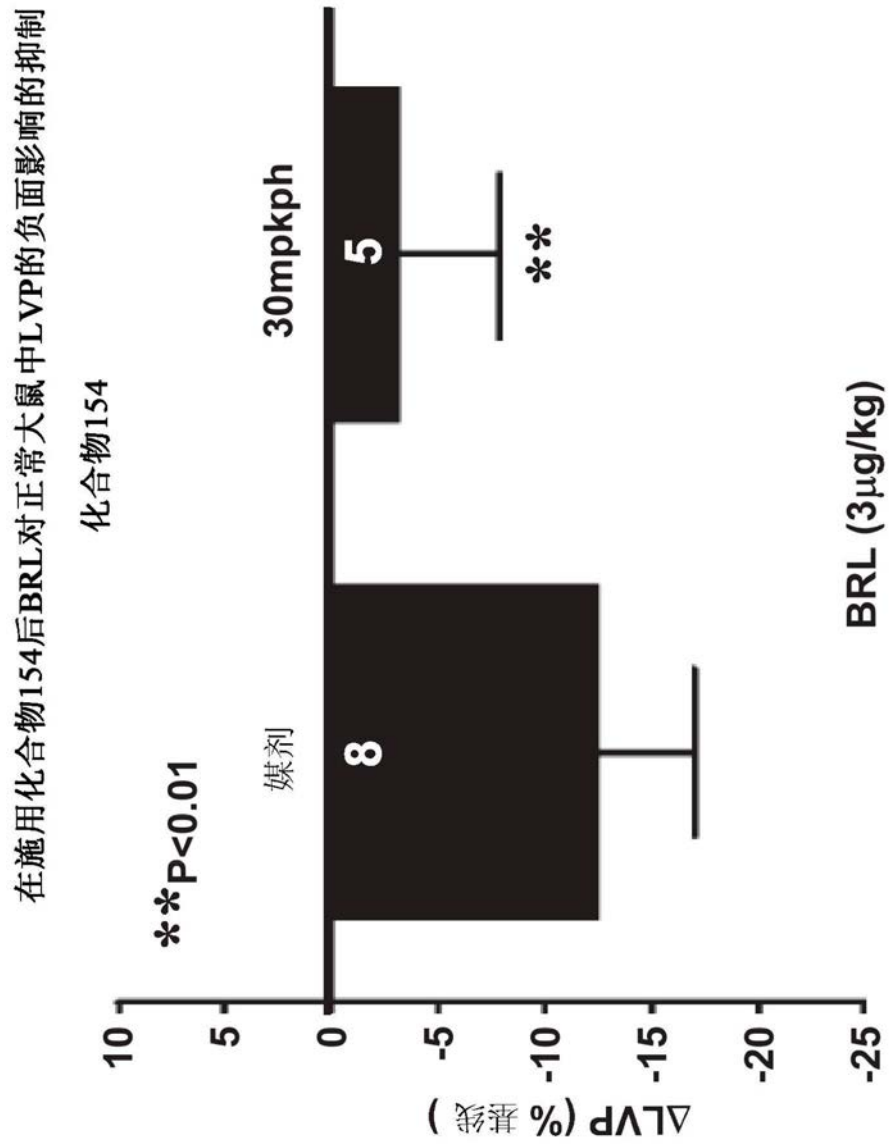


图30

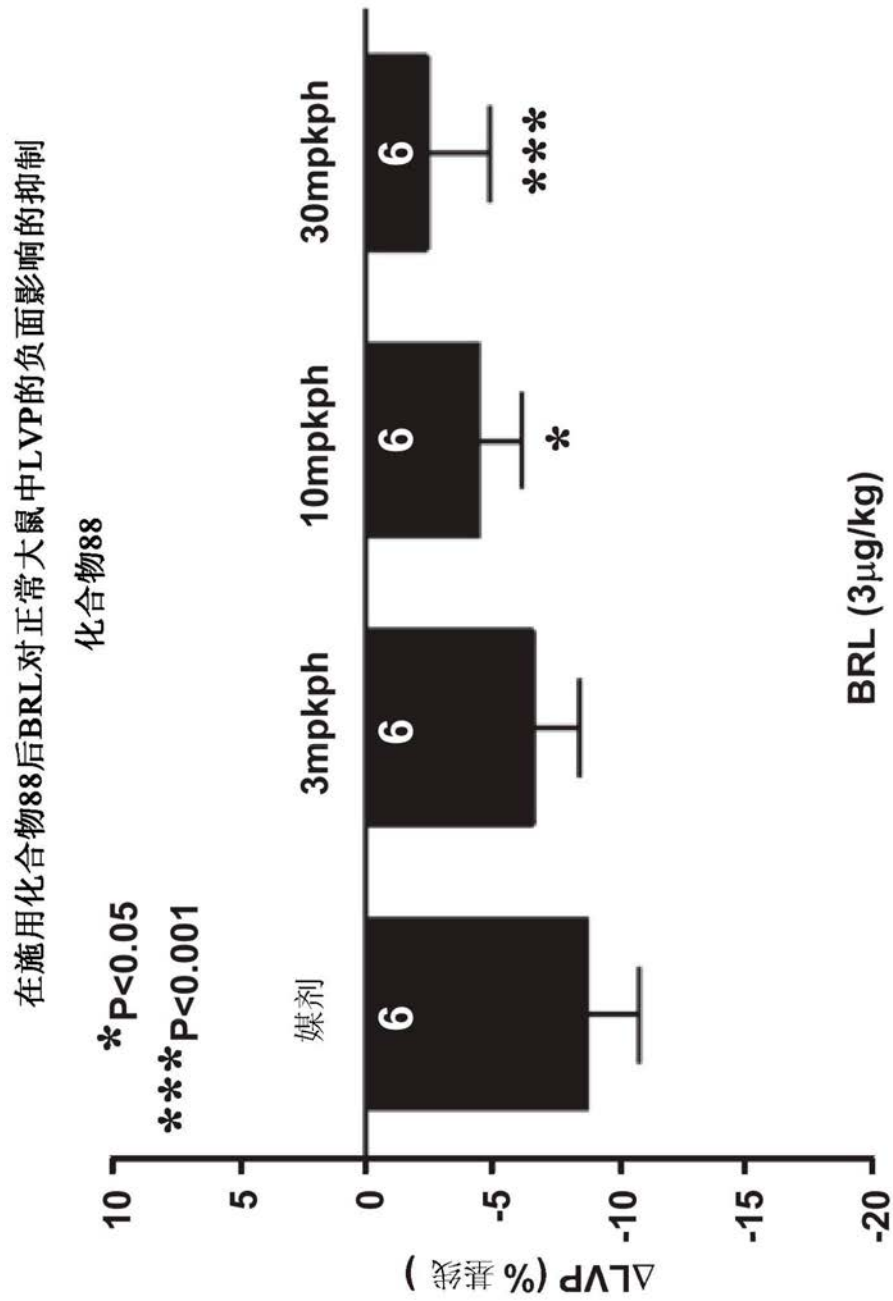


图31

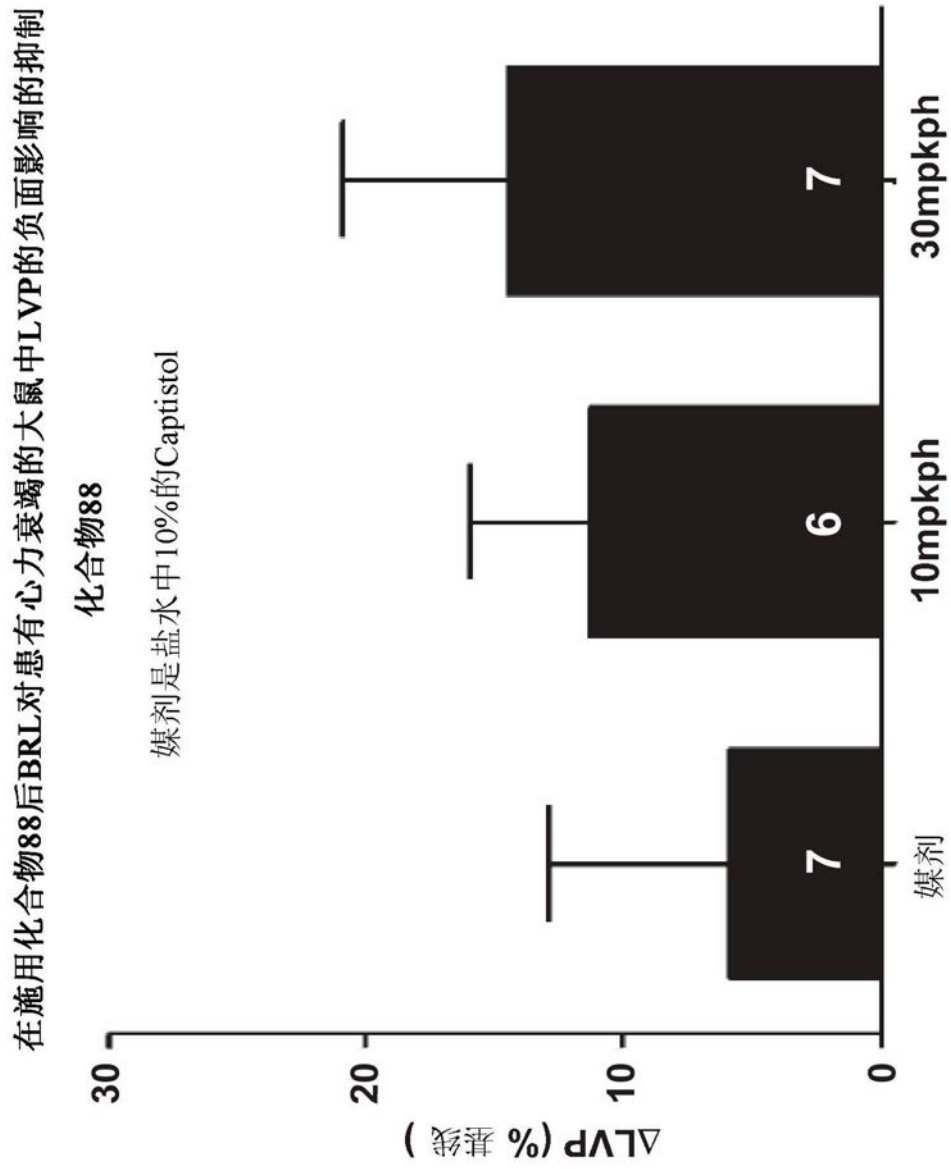


图32

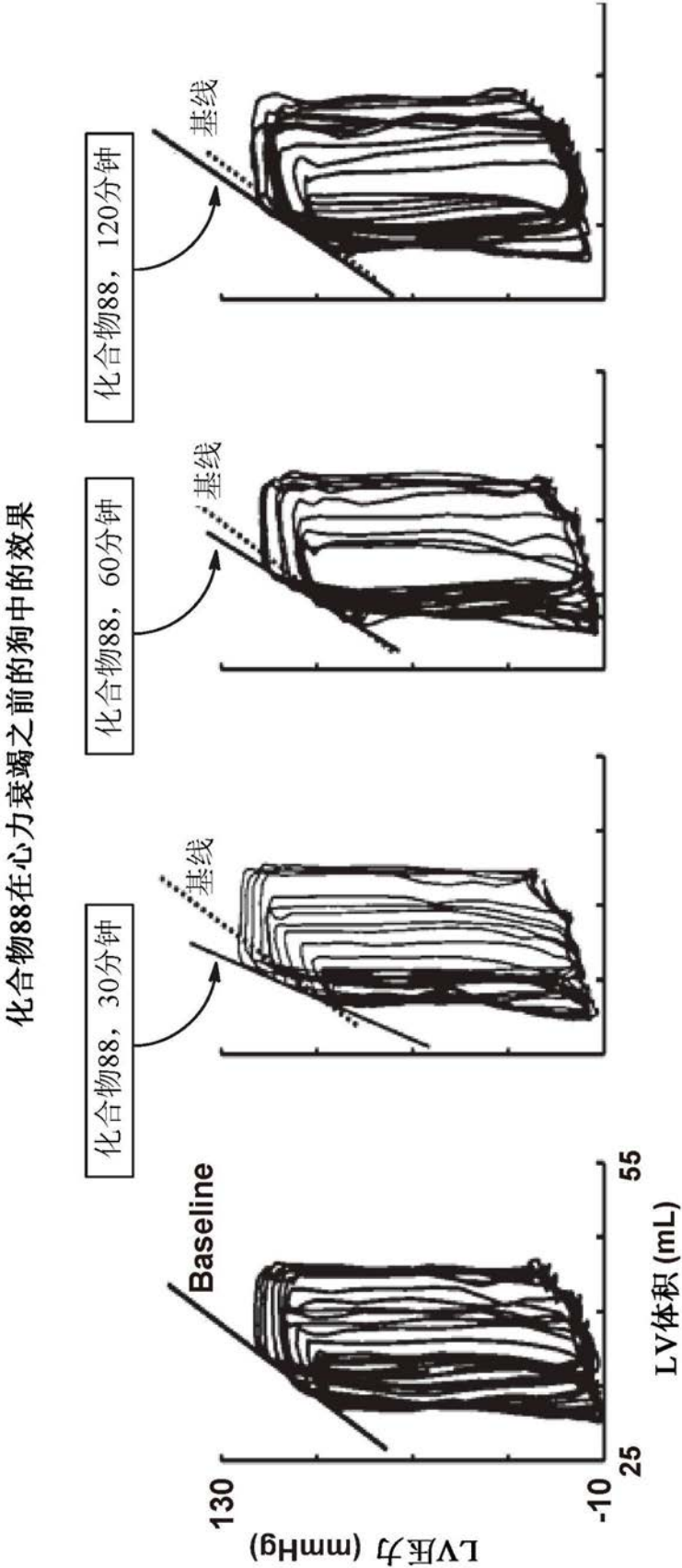


图33A

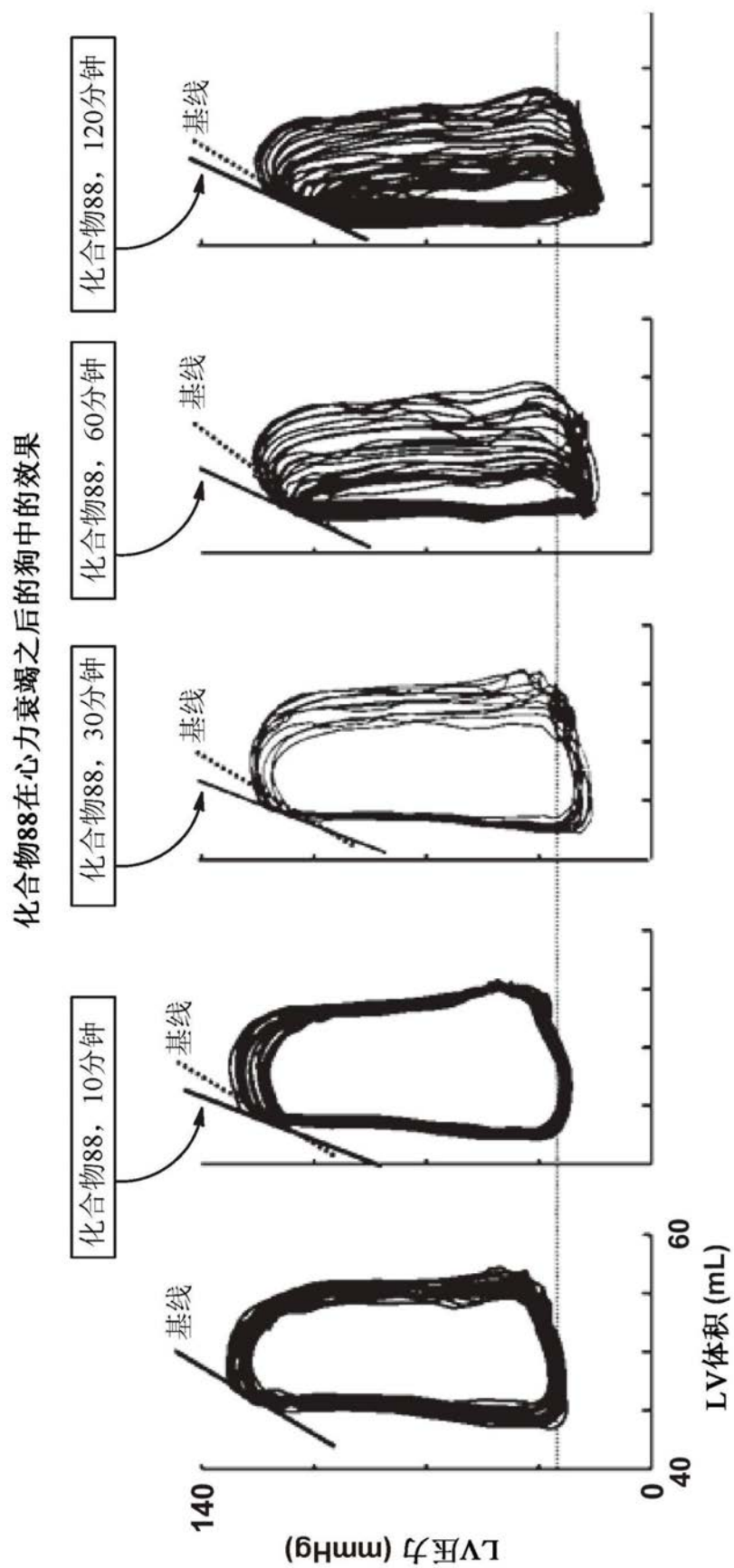


图33B

化合物88对正常狗（n=4）的血流动力学和LV收缩性的影响

血流动力学参数	正常对照物	施用化合物88之后		
	基线	30分钟	60分钟	120分钟
心率（心跳/分钟）	108±8	109±7	105±8	108±7
最大dp/dt（mmHg/秒）	2320±213	2368±147	2240±139	2204±139
最小dp/dt（mmHg/秒）	-1993±143	-2053±109	-1973±109	-1944±98
心搏量（mL）	16.1±2.3	16.8±3.1	17.5±3.3	16.7±2.7
LV舒张末期压力（mmHg）	6.4±2.7	6.0±1.4	7.2±1.6	6.9±2.3
LV收缩末期压力（mmHg）	101±8.4	99±3.8	100±5.8	98±3.4
最小LV压力（mmHg）	1.7±2.5	-0.8±2.0	0.3±2.1	-0.8±1.9
LV舒张末期容积（mL）	50.3±9.3	50.7±5.1	51.2±4.2	51.6±5.0
LV收缩末期容积（mL）	34.2±4.8	33.9±3.5	33.7±3.1	34.9±4.0
舒张时间常数（msec）	27.9±2.0	25.8±2.6	26.7±2.0	26.7±1.9
E _{ES} （mmHg/mL）	6.3±1.4	7.6 ±1.0	7.1±0.9	6.4±1.2
M _{sw} （mmHg）	73.7±6.3	80.2±5.6	79.5±5.3	72.3±5.3

值意指±SD（n = 4）
E_{ES}: 线性P_{ES}-V_{ES}相关性斜率
M_{sw}: SW-V_{ED}相关性斜率