

[19]中华人民共和国专利局



[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 93112858.7

[51]Int.Cl⁶

C07D471 / 10

C07D487 / 10

C07D491 / 10 C07D495 / 10

C07K 5 / 02 C07K 5 / 06

A61K 38 / 00 A61K 31 / 445

// (C07D487 / 10,

221 : 00,221 : 00)

[45]授权公告日 1997 年 4 月 30 日

[11] 授权公告号 CN 1034733C

[22]申请日 93.12.11 [24]颁证日 97.2.1

[21]申请号 93112858.7

[30]优先权

[32]92.12.11 [33]US[31]989,322

[32]93.11.3 [33]US[31]147,226

[73]专利权人 麦克公司

地址 美国新泽西州

[72]发明人 M·H·陈 D·B·R·约翰斯敦

R·P·纳功 A·A·帕彻特

J·R·他塔 L·-H·杨

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 孟八一 王景朝

[56]参考文献

EP144230 C07D471 / 10

EP513974 C07D471 / 90

审查员 陈 真

权利要求书 15 页 说明书 128 页 附图页数 0 页

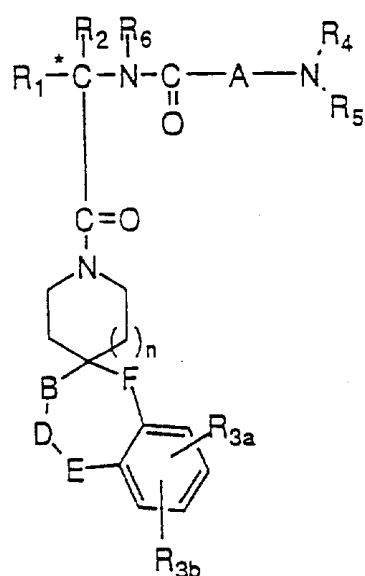
[54]发明名称 促进生长激素释放的螺哌啶类化合物和同系物

[57]摘要

本发明公开了确定为螺哌啶类化合物及其同系物的某些新的化合物,它们可促进人和动物的生长激素的释放。这种特性可被用于促进食用动物的生长,从而使食用肉类产品的生产更加有效,可用于治疗人的以生长激素分泌缺乏为特征的生理或医学上的症状,如生长激素缺乏的儿童的身材矮小,以及治疗可被生长激素的合成代谢作用改善的医学上的症状。本发明还公开了含有这类螺环化合物作为其活性成分的释放生长激素的组合物。

权 利 要 求 书

1、下式化合物及其可药用盐以及其各个非对映体:



式I

R^1 是 C_1-C_{10} 烷基、芳基、芳基 (C_1-C_6 烷基) 和 C_3-C_7 环烷基 (C_1-C_6 烷基) 或 C_1-C_5 烷基-K- C_1-C_5 烷基、芳基 (C_0-C_5 烷基)-K- (C_1-C_5 烷基)、 C_3-C_7 环烷基 (C_0-C_5 烷基)-K- (C_1-C_5 烷基), 其中 K 是 O、 $S(O)_m$ 、 $N(R_2)C(O)$ 、 $C(O)N(R_2)$ 、 $OC(O)$ 、 $C(O)O$ 、或 $-CR_2=CR_2-$ 或 $-C\equiv C-$, 其中芳基如下所定义, 而且 R_2 和各烷基可以被 1 至 9 个卤原子、 $S(O)_mR_{2a}$ 、1 至 3 个 OR_{2a} 或 $C(O)OR_{2a}$ 进一步取代, 而各芳基可被下列基团进一步取代: 苯基、苯氧基、卤代苯基、1-3 个 C_1-C_6 烷基、1 至 3 个卤原子、1 至 2 个 OR_2 、

亚甲二氧基、 $S(O)_mR_2$ 、1至2个 CF_3 、 OCF_3 、硝基、 $N(R_2)(R_2)$ 、 $N(R_2)C(O)R_2$ 、 $C(O)OR_2$ 、 $C(O)N(R_2)(R_2)$ 、 $SO_2N(R_2)(R_2)$ 、 $N(R_2)S(O)_2$ 芳基或 $N(R_2)SO_2R_2$;

R^2 是氢、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_7 环烷基，并且当两个 C_1-C_6 烷基存在于一个原子上时，它们可以任意连接形成任选包括氧、硫或 NR_{2a} 的 C_3-C_8 环；

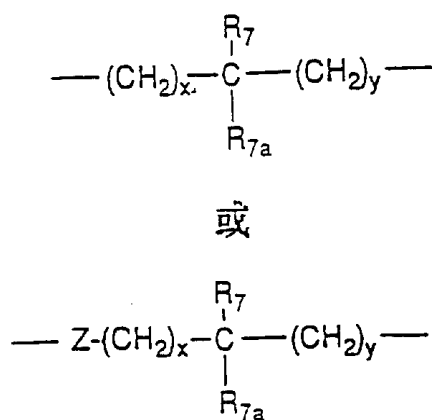
R_{2a} 是氢或 C_1-C_6 烷基；

R_{3a} 和 R_{3b} 独立地是氢、卤素、 C_1-C_6 烷基、 OR_2 、氰基、 OCF_3 、亚甲二氧基、硝基、 $S(O)_mR$ 、 CF_3 或 $C(O)OR_2$ ，当 R_{3a} 和 R_{3b} 彼此处于邻位时，它们可以连接形成任选包括1或2个选自氧、硫或氮杂原子的 C_5 至 C_8 脂环或芳环；

R_4 和 R_5 独立地是氢、 C_1-C_6 烷基、取代的 C_1-C_6 烷基，其中取代基可以是1至5个卤原子、1至3个羟基、1至3个 C_1-C_{10} 链烷酰氧基、1至3个 C_1-C_6 烷氧基、苯基、苯氧基、2-呋喃基、 C_1-C_6 烷氧羰基、 $S(O)_m(C_1-C_6\text{烷基})$ ；或 R_4 和 R_5 可以一起形成 $-(CH_2)_rLa(CH_2)_s-$ ，其中 La 是 $C(R_2)_2$ 、 O 、 $S(O)_m$ 或 $N(R_2)$ ， r 和 s 独立地是1至3， R_2 如上所定义；

R_6 是氢或 C_1-C_6 烷基；

A是：



其中x和y独立地是0-3;

Z是N-R₂或O;

R₇和R_{7a}独立地是氢、C₁-C₆烷基、OR₂、三氟甲基、苯基、取代的C₁-C₆烷基, 其中取代基是咪唑基、苯基、吡啶基、对羟基苯基、OR₂、1至3个氟、S(O)_mR₂、C(O)OR₂、C₃-C₇环烷基、N(R₂)(R₂)、C(O)N(R₂)(R₂); 或R₇和R_{7a}可以独立地与R₄和R₅基团之一或两者连接起来, 在末端氮与R₇或R_{7a}基团的烷基之间形成亚烷基桥, 其中亚烷基桥含有1至5个碳原子;

B、D、E和F独立地是C(R₈)(R₁₀)、O、C=O、S(O)_m或NR₉, 所以一个或两个B、D、E或F可以任意地不存在以便提供一个5、6或7元环; 条件是只有当其余的B、D、E和F基团之一同时是O、S(O)_m或NR₉时, B、D、E和F才可以是C(R₈)(R₁₀)或C=O; B和D或D和E可以一起为N=CR₁₀-或CR₁₀=N, 或B和D或D和E可以一起为CR₉=CR₁₀, 其条件是其它的B和E或F之一同时是O、S(O)_m或NR₉;

R₈和R₁₀独立地是氢、R₂、OR₂、(CH₂)_q芳基、(CH₂)_qC(O)OR₂、(CH₂)_qC(O)O(CH₂)_q芳基或(CH₂)_q-(1H-四唑-5-基), 芳基可以被1至3个卤原子、1至2个C₁-C₈烷基、1至3个OR₂或1至2个C(O)OR₂任意地取代;

R₉是R₂、(CH₂)_q芳基、C(O)R₂、C(O)(CH₂)_q芳基、SO₂R₂、SO₂(CH₂)_q芳基、C(O)N(R₂)(R₂)、C(O)N(R₂)(CH₂)_q芳基、C(O)OR₂、1H-四唑-5-基、SO₃H、SO₂NHC≡N、SO₂N(R₂)芳基、SO₂N(R₂)(R₂), 而(CH₂)_q可以被1至2个C₁-C₄烷基任意取代, R₂和芳基可以被下列基团任意地进一步取代: 1至3个OR_{2a}、O(CH₂)_q芳基、1至2个C(O)OR_{2a}、1至2个C(O)O(CH₂)_q芳基、1至2个C(O)N(R_{2a})(R_{2a})、1至2个C(O)N(R_{2a})(CH₂)_q芳基、1至5个卤原子、1至3个C₁-C₄烷基、1,2,4-三唑基、1H-四唑-5-

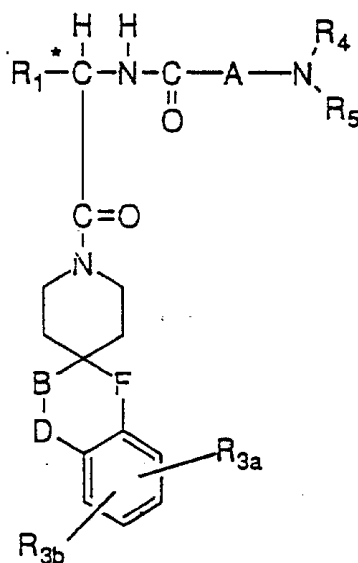
基、 $C(O)NHSO_2R_{2a}$ 、 $S(O)_mR_{2a}$ 、 $C(O)NHSO_2(CH_2)_q$ 芳基、 $SO_2NHC\equiv N$ 、 $SO_2NHC(O)R_{2a}$ 、 $SO_2NHC(O)(CH_2)_q$ 芳基、 $N(R_2)C(O)N(R_{2a})(R_{2a})$ 、 $N(R_{2a})C(O)N(R_{2a})(CH_2)_q$ 芳基、 $N(R_{2a})(R_{2a})$ 、 $N(R_{2a})C(O)R_{2a}$ 、 $N(R_{2a})C(O)(CH_2)_q$ 芳基、 $OC(O)N(R_{2a})(R_{2a})$ 、 $OC(O)N(R_{2a})(CH_2)_q$ 芳基； $SO_2(CH_2)_qCONH-(CH_2)_wNHC(O)R_{11}$ ，其中 w 是2-6， R_{11} 可以是生物素、芳基或被1或2个 OR_2 、1-2个卤原子、叠氮基或硝基取代的芳基；

m 是0、1或2；

n 是1；

q 可以任意地是0、1、2、3或4。

2、权利要求1的下式化合物及其可药用盐以及其各个非对映体：



式III

其中 R^1 是 C_1-C_{10} 烷基、芳基(C_1-C_4 烷基)、 C_3-C_6 环烷基(C_1-C_4 烷基)、(C_1-C_4 烷基)- K -(C_1-C_4 烷基)、芳基(C_0-C_5 烷基)- K -(C_1-C_4 烷基)、

(C₃-C₇环烷基)(C₀-C₅烷基)-K-(C₁-C₄烷基)，其中K是O、S(O)_m、-CR₂=CR₂-或-C≡C-；或N(R₂)C(O)，其中R₂和烷基可以被1至7个卤原子、S(O)_m-C₁-C₄烷基、OR_{2a}或C(O)OR_{2a}进一步取代，芳基可以被下列基团进一步取代：C₁-C₄烷基、1至2个卤原子、1至2个OR₂、CF₃、OCF₃、亚甲二氧基、S(O)_mR₂、SO₂N(R₂)(R₂)、N(R₂)SO₂R₂或C(O)OR₂；

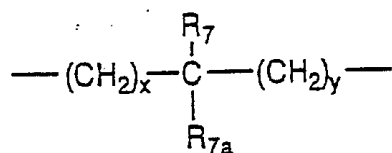
R₂是氢、C₁-C₆烷基、C₃-C₇环烷基，并且如果两个C₁-C₆烷基存在于一个原子上，它们可以任意地连接形成任选包括1至2个选自氧、硫或NR_{2a}杂原子的C₄-C₆环；

R_{2a}是氢或C₁-C₆烷基；

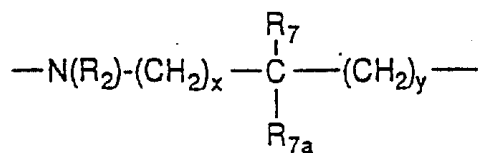
R_{3a}和R_{3b}独立地是氢、卤素、C₁-C₄烷基、OR₂、亚甲二氧基、硝基、S(O)_mC₁-C₄烷基、CF₃或C(O)OR₂；

R₄和R₅独立地是氢、C₁-C₆烷基、取代的C₁-C₆烷基，其中取代基可以是1至5个卤原子、1至2个羟基、1至2个C₁-C₆链烷酰氧基、1至2个C₁-C₆烷氧基或S(O)_m(C₁-C₄烷基)；

A是：



或



其中x和y独立地是0、1或2；

R₇和R_{7a}独立地是氢、C₁-C₄烷基、取代的C₁-C₄烷基，其中取代基

是1至3个氟或咪唑基、苯基、吡啶基、 $S(O)_m C_1-C_4$ 烷基、 $C(O)OR_2$ 或 R_7 和 R_{7a} 可以独立地与 R_4 和 R_5 基团之一或两者连接起来,在末端氮与 R_7 或 R_{7a} 基团的烷基之间形成亚烷基桥,其中亚烷基桥含有1至3个碳原子;

B、D和F独立地是 $C(R_8)(R_{10})$ 、 $C=O$ 、 O 、 $S(O)_m$ 或 NR_9 ,所以B、D或F之一可以任意地不存在以便得到5或6元环;条件是只有当其余的B、D和F基团之一同时是 O 、 $S(O)_m$ 或 NR_9 时,B、D和F之一才是 $C(R_8)(R_{10})$ 或 $C=O$;

R_8 和 R_{10} 独立地是氢、 R_2 、 OR_2 、 $(CH_2)_4$ 芳基、 $(CH_2)_4C(O)OR_2$ 、 $(CH_2)_4C(O)O(CH_2)_4$ 芳基、 $(CH_2)_4$ -(1H-四唑-5-基),芳基可以被1至3个卤原子、1至2个 C_1-C_4 烷基、1至3个 OR_2 或1至2个 $C(O)OR_2$ 任意地取代;

R_9 是 R_2 、 $(CH_2)_4$ 芳基、 $C(O)R_2$ 、 $C(O)(CH_2)_4$ 芳基、 SO_2R_2 、 $SO_2(CH_2)_4$ 芳基、 $C(O)N(R_2)(R_2)$ 、 $C(O)N(R_2)(CH_2)_4$ 芳基、1H-四唑-5-基、 $SO_2NHC\equiv N$ 、 $SO_2N(R_2)$ 芳基、 $SO_2N(R_2)(R_2)$, $(CH_2)_4$ 可以被1至2个 C_1-C_2 烷基任意地取代, R_2 可以被下列基团任意地取代:1至2个 OR_{2a} 、 $O(CH_2)_4$ 芳基、1至2个 $C(O)OR_{2a}$ 、 $C(O)N(R_{2a})(R_{2a})$ 、 $S(O)_mR_{2a}$ 、1H-四唑-5-基、 $C(O)NHSO_2R_{2a}$ 、 $C(O)NHSO_2(CH_2)_4$ 芳基、 $N(R_{2a})C(O)N(R_{2a})(R_{2a})$ 或 $N(R_{2a})C(O)N(R_{2a})(CH_2)_4$ 芳基,芳基可以被下列基团任意取代:1至2个 OR_{2a} 、1至2个卤原子、1至2个 C_1-C_4 烷基、 $C(O)OR_{2a}$ 或1H-四唑-5-基; $SO_2(CH_2)_4CONH(CH_2)_w-NHC(O)R_{11}$,其中 $w=1-6$, R_{11} 可以是生物素、芳基、或被1或2个 OR_2 、1-2个卤原子、叠氮基或硝基取代的芳基;

m 是0、1或2;

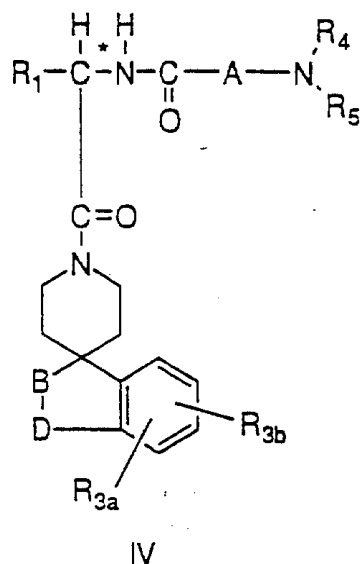
q 是0、1、2或3;以及

芳基是苯基、萘基、吡啶基、噻吩基、吡嗪基、噻唑基或嘧啶

基。

3、权利要求2的化合物，其中F不存在。

4、权利要求3的下式化合物及其可药用盐以及其各个非对映体：



R^1 是 C_1-C_{10} 烷基、芳基(C_1-C_4 烷基)、 C_5-C_6 环烷基(C_1-C_4 烷基)或(C_1-C_4 烷基)-K- C_1-C_2 烷基-、芳基(C_0-C_2 烷基)-K-(C_1-C_2 烷基)、 C_3-C_6 环烷基-(C_0-C_2 烷基)-K-(C_1-C_2 烷基)，其中K是O或S(O)_m，芳基可以被1至2个 C_1-C_4 烷基、1至2个卤原子、OR₂、C(O)OR₂、CF₃或S(O)_mR₂进一步取代，

R_2 是氢、 C_1-C_4 烷基、环 C_3-C_6 烷基，并且如果两个 C_1-C_4 烷基存在于一个原子上，它们可以任意地连接形成任选包括氧或NR_{2a}杂原子的 C_5-C_6 环；

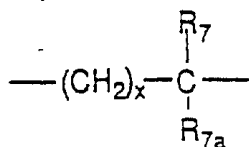
R_{2a} 是氢或 C_1-C_4 烷基；

R_{3a} 和 R_{3b} 独立地是氢、卤素、 C_1-C_4 烷基、C(O)OR₂、羟基、 C_1-C_4 烷氧基、S(O)_m C_1-C_4 烷基或CF₃；

R_4 和 R_5 独立地是氢、 C_1-C_4 烷基、取代的 C_1-C_4 烷基，其中取代基可

以是1至2个羟基或 $S(O)_m(C_1-C_3\text{烷基})$;

A是:



其中x是0或1;

R_7 和 R_{7a} 独立地是氢、 C_1-C_3 烷基; 或 R_7 和 R_{7a} 可独立地与 R_4 和 R_5 基团之一或两者连接起来, 在末端氮与 R_7 或 R_{7a} 基团的烷基之间形成亚烷基桥以形成包含末端氮的5或6元环;

B和D独立地是 $C(R_8)(R_{10})$ 、 $C=O$ 、 O 、 $S(O)_m$ 、 NR_9 , 条件是只有当B和D的另一个是 O 、 $S(O)_m$ 或 NR_9 时, B和D之一可以是 $C(R_8)(R_{10})$ 或 $C=O$;

R_8 和 R_{10} 独立地是氢、 R_2 、 OR_2 或 $(CH_2)_4$ 芳基, 芳基可以被1至2个卤原子、1至2个 C_1-C_4 烷基、 OR_2 或1至2个 $C(O)OR_2$ 任意地取代;

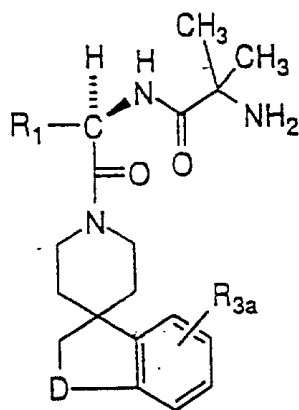
R_9 是 $C(O)R_2$ 、 $C(O)(CH_2)_4$ 芳基、 SO_2R_2 、 $SO(CH_2)_4$ 芳基、 $C(O)N(R_2)(R_2)$ 、 $C(O)N(R_2)(CH_2)_4$ 芳基, 而 $(CH_2)_4$ 可以被1至2个 C_1-C_2 烷基任意取代, R_2 可以被下列基团任意地取代: 1至2个 OR_{2a} 、 $O(CH_2)_4$ 芳基、 $C(O)OR_{2a}$ 、 $C(O)N(R_{2a})(R_{2a})$ 、 $S(O)_mR_{2a}$ 、1H-四唑-5-基、 $C(O)NHSO_2R_{2a}$ 或 $N(R_{2a})C(O)N(R_{2a})(R_{2a})$, 芳基可以被下列基团任意地取代: 1至2个 OR_{2a} 、1至2个卤原子、1至2个 C_1-C_2 烷基、 $C(O)OR_{2a}$ 、1H-四唑-5-基或 $S(O)_mR_{2a}$; $SO_2(CH_2)_4CONH(CH_2)_wNHC(O)R_{11}$, 其中 $w=2-6$, R_{11} 可任选地是生物素、芳基, 芳基可被1至2个 OR_2 、1至2个卤原子、叠氮基、硝基任意地取代;

m是0、1或2;

q可以任意是0、1、2或3;

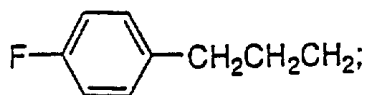
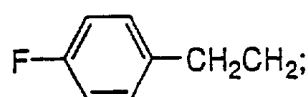
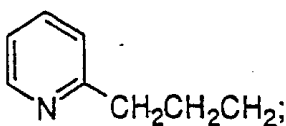
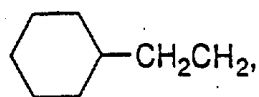
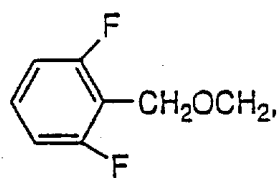
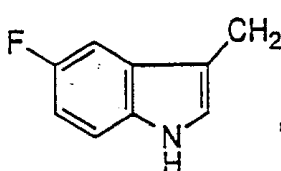
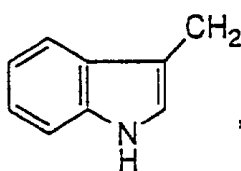
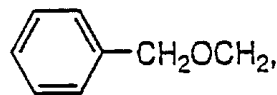
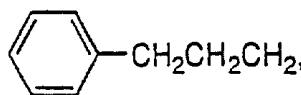
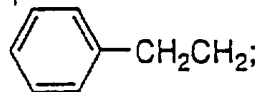
芳基是苯基、萘基、吡啶基、呋喃基、噻吩基或四唑基。

5、权利要求1的下式化合物及其可药用盐以及其各个非对映体:



V

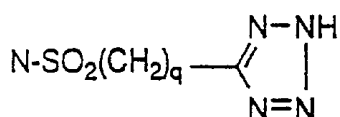
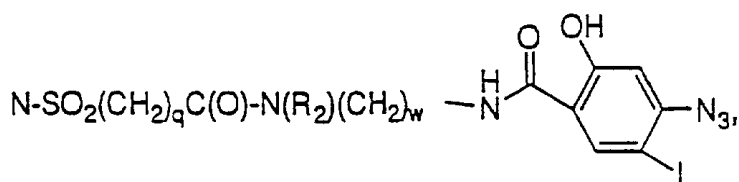
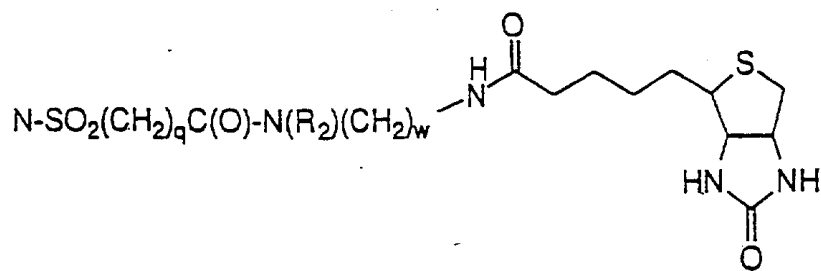
R₁ 是



R_{3a} 是 H, 氟;

D 是 O, S, S(O)_m, N(R₂), NSO₂(R₂), NSO₂(CH₂)_t 芳基, NC(O)(R₂),

NSO₂(CH₂)_qOH, NSO₂(CH₂)_qCOOR₂, N-SO₂(CH₂)_qC(O)-N(R₂)(R₂),
N-SO₂(CH₂)_qC(O)-N(R₂)(CH₂)_wOH,



而且芳基是苯基或吡啶基,
苯基可以被 1-2 个卤原子取代;

R₂是H、C₁-C₄烷基;

m=1、2;

t是0、1、2;

q是1、2、3;

w是2-6。

6、权利要求1的化合物, 它们是下列化合物及其可药用盐:

N-[1(R)-[(1,2-二氢-1-甲磺酰基螺[3H-吡啶-3,4'-哌啶]-1'-基)羰基]-2-(1H-吡啶-3-基)乙基]-2-氨基-2-甲基丙酰胺;

N-[1(R)-[(1,2-二氢-1-甲磺酰基螺[3H-吡啶-3,4'-哌啶]-1'-基)羰基]-2-(1H-吡啶-3-基)乙基]-2-氨基-2-甲基丙酰胺;

N-[1(R)-[(1,2-二氢-1-苯磺酰基螺[3H-吡啶-3,4'-哌啶]-1'-基)羰基]-2-(1H-吡啶-3-基)乙基]-2-氨基-2-甲基丙酰胺;

N-[1(R)-[(3,4-二氢-螺[2H-1-苯并吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基)羰基]-2-(1H-吡啶-3-基)乙基]-2-氨基-2-甲基丙酰胺;

N-[1(R)-[(2-乙酰基-1,2,3,4-四氢螺[异喹啉-4,4'-哌啶]-1'-基)羰基]-2-(吡啶-3-基)乙基]-2-氨基-2-甲基丙酰胺;

N-[1(R)-[(1,2-二氢-1-甲磺酰基螺[3H-吡啶-3,4'-哌啶]-1'-基)羰基]-2-(苯基甲氧基)乙基]-2-氨基-2-甲基丙酰胺;

N-[1(R)-[(1,2-二氢-1-甲磺酰基螺[3H-吡啶-3,4'-哌啶]-1'-基)羰基]-2-(苯基甲氧基)乙基]-2-氨基-2-甲基丙酰胺甲磺酸盐;

N-[1(R)-[(1,2-二氢-1-甲磺酰基螺[3H-吡啶-3,4'-哌啶]-1'-基)羰基]-2-(2',6'-二氟苯基甲氧基)乙基]-2-氨基-2-甲基丙酰胺;

N-[1(R)-[(1,2-二氢-1-甲磺酰基-5-氟螺[3H-吡啶-3,4'-哌啶]-1'-基)羰基]-2-(苯基甲氧基)乙基]-2-氨基-2-甲基丙酰胺;

N-[1(S)-[(1,2-二氢-1-甲磺酰基螺[3H-吡啶-3,4'-哌啶]-1'-基)羰基]-2-(苯基甲硫基)乙基]-2-氨基-2-甲基丙酰胺;

N-[1(R)-[(1,2-二氢-1-甲磺酰基螺[3H-吡啶-3,4'-哌啶]-1'-基)羰基]-3-苯基丙基]-2-氨基-2-甲基丙酰胺;

N-[1(R)-[(1,2-二氢-1-甲磺酰基螺[3H-吡啶-3,4'-哌啶]-1'-基)羰基]-3-环己基丙基]-2-氨基-2-甲基丙酰胺;或者

N-[1(R)-[(1,2-二氢-1-甲磺酰基螺[3H-吡啶-3,4'-哌啶]-1'-基)羰基]-4-苯基丁基]-2-氨基-2-甲基丙酰胺;

N-[1(R)-[(1,2-二氢-1-甲磺酰基螺[3H-吡啶-3,4'-哌啶]-1'-基)羰基]-2-(5-氟-1H-吡啶-3-基)乙基]-2-氨基-2-甲基丙酰胺;

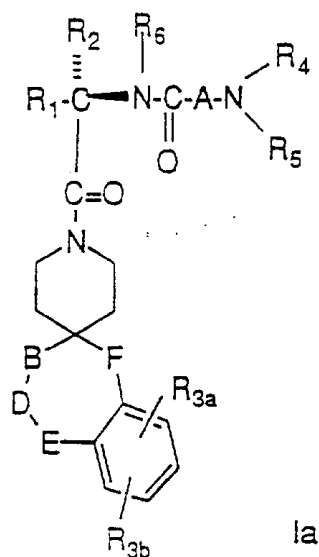
N-[1(R)-[(1,2-二氢-1-甲磺酰基-5-氟螺[3H-吡啶-3,4'-哌啶]

-1'-基) 羰基] -2-(5-氟-1H-吡啶-3-基) 乙基] -2-氨基-2-甲基丙酰胺;

N-[1(R)-[(1,2-二氢-1-(2-乙氧羰基) 甲磺酰基螺-[3H-吡啶-3,4'-哌啶]-1'-基) 羰基] -2-(1H-吡啶-3-基) 乙基] -2-氨基-2-甲基丙酰胺;

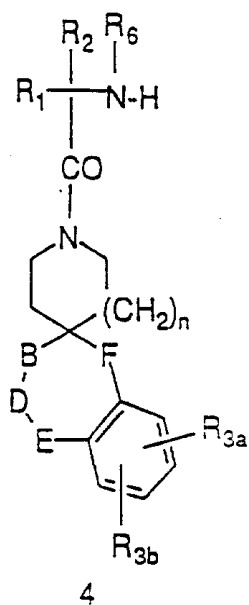
N-[1(R)-[(1,2-二氢-1,1-二氧化代螺[3H-苯并噻吩-3,4'-哌啶]-1'-基) 羰基] -2-(苯基甲氧基) 乙基] -2-氨基-2-甲基丙酰胺。

7、权利要求1的下式化合物:



其中 R_1 、 R_2 、 R_{3a} 、 R_{3b} 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 A 、 B 、 D 、 E 、 F 、 G 、 H 、 I 、 J 和 n 如权利要求1中所定义。

8、用于制备权利要求1的化合物的方法, 该方法包含使下式化合物

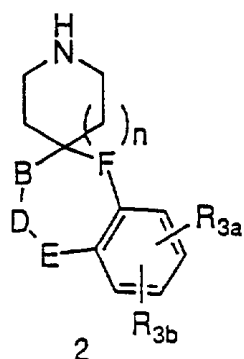


与下式化合物反应，

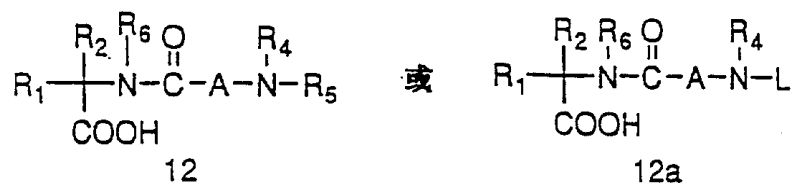


其中 R_1 、 R_2 、 R_{3a} 、 R_{3b} 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、A、B、D、E、F、G、H、I、J和n如权利要求1中所定义，L是保护基，如果存在的话可将其随后除去，如果需要可以形成盐。

9、用于制备权利要求1的化合物的方法，该方法包含使下式化合物：



与下式化合物反应,



其中 R_1 、 R_2 、 R_{3a} 、 R_{3b} 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 A 、 B 、 D 、 E 、 F 、 G 、 H 、 I 、 J 和 n 如权利要求1中所定义, L 是保护基, 如果存在的话可将其随后除去, 如果需要可以形成盐。

10. 用于提高人或动物的生长激素的内源产生或释放的组合物, 该组合物包含惰性载体和有效量的权利要求1的化合物。

11. 权利要求10的组合物, 它还包含其他生长激素促分泌素如GHRP-6、GHRP-1、GHRP-2、生长激素释放因子(GRF)、生长激素释放因子的类似物、IGF-1或IGF-2。

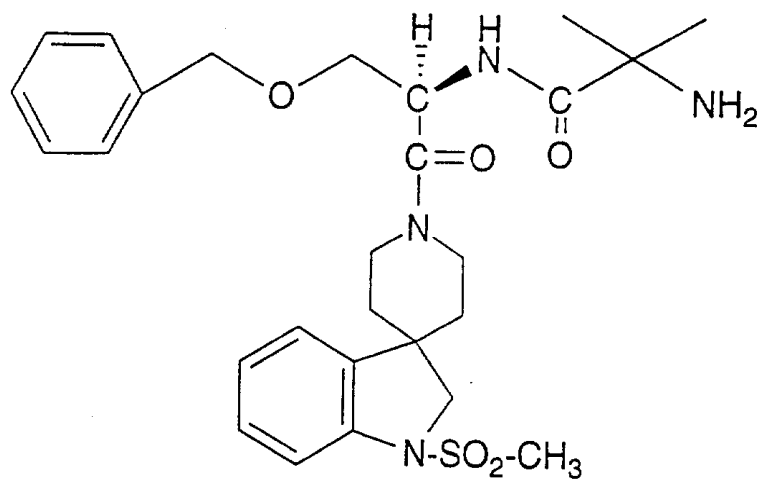
12. 权利要求10的组合物, 它还包含双磷酸盐化合物。

13. 权利要求11的组合物, 它还包含alendronate。

14. 权利要求1的化合物, 它是化合物N-[1(R)-[(1,2-二氢-1-甲磺酰基螺[3H-吡啶-3,4'-哌啶]-1'-基)羰基]-2-(苯基甲氧基)乙基]-2-氨基-2-甲基丙酰胺或其可药用盐。

15. 权利要求1的化合物, 它是化合物N-[1(R)-[(1,2-二氢-1-甲磺酰基螺[3H-吡啶-3,4'-哌啶]-1'-基)羰基]-2-(苯基甲氧基)乙基]-2-氨基-2-甲基丙酰胺甲磺酸盐。

16. 权利要求1的化合物, 它是下式化合物或其可药用盐,



说 明 书

促进生长激素释放的螺哌啶类化合物和同系物

本申请是申请人的共同未决申请序号07/989,322(1992年12月11日提交)的部分继续申请。

由垂体分泌的生长激素刺激了能够生长的身体的各个组织的生长。此外,已知生长激素对身体的代谢过程具有下列基本作用:

- 1、增加身体所有细胞中蛋白质合成的速度;
- 2、降低身体细胞中碳水化合物使用的速度;
- 3、增加游离脂肪酸的活动和为获得能量对脂肪酸的使用。

生长激素分泌的缺乏能够导致各种医学上的疾病,如侏儒症。

已知释放生长激素有各种途径。例如,化学药品如精氨酸、L-3,4-二羟基苯丙氨酸(L-DOPA)、胰高血糖素、后叶加压素和诱发低血糖的胰岛素,以及活动如睡眠和运动,通过以某些方式作用于下丘脑,或许减少生长激素释放的抑制因子的分泌,或许增加已知的促分泌生长激素释放因子(GRF)或释放未知的内源生长激素的激素或所有这些激素的分泌,从而间接地使生长激素由垂体释放出来。

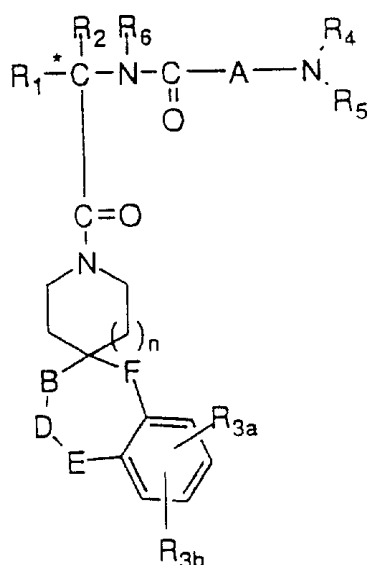
在需要提高生长激素水平的情况中,这一问题的解决一般是通过提供外源生长激素或通过施用GRF或可刺激生长激素产生和/或释放的肽化合物。在两种情况的任一种中化合物的肽基性质都必须使

化合物通过注射给药。起初生长激素源是提取出尸体的脑下腺。这导致产品非常昂贵，而且由此带来的危险是与脑下腺源有关的疾病可能会传播给生长激素的接受者。近来已经可以得到重组体生长激素，尽管不再带有任何疾病传播的危险，但是这种必须通过注射或通过鼻喷雾给药的产品仍然十分昂贵。

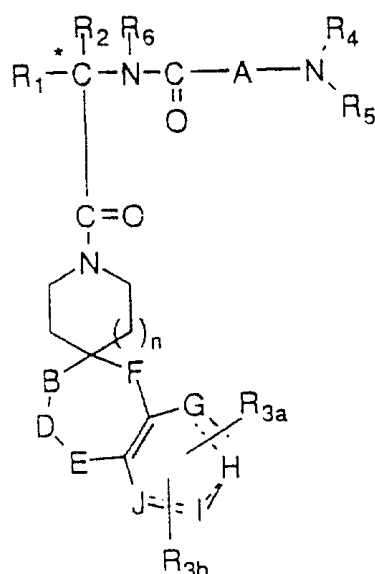
已经开发了刺激内源生长激素释放的其他化合物，如与GRF相关的类似肽基化合物或美国专利4,411,890号的肽。尽管这些肽远远小于生长激素，但它们对各种蛋白酶仍很敏感。正如大多数肽的情况一样，其口服生物药效率的潜能很低。本发明化合物是促进生长激素释放的非肽类似物，它们在各种生理环境中都是稳定的，并且可以通过肠胃外、鼻或口服途径给药。

本发明包括能够刺激自然或内源生长激素释放的某些螺环化合物。因此这些化合物能够用于治疗需要刺激生长激素的产生或分泌的病症，如患有自然生长激素缺乏的人或用于食品生产的动物，在后一种情况下生长激素的刺激将会产生更大更高产的动物。因此，本发明的一个目的是描述螺环化合物。本发明的另一个目的是描述这些化合物的制备方法。本发明的再一个目的是描述这些化合物用于增加人和动物的生长激素分泌的用途。本发明的另外一个目的是描述含有螺环化合物的组合物，它们用于治疗人和动物以便提高生长激素分泌的水平。其他目的将由阅读下列叙述而变得明显。

本发明的新的螺环化合物及其可药用盐以及其各个非对映体最好用下面结构式I和II表示：



式I



式II

R^1 是 C_1-C_{10} 烷基、芳基、芳基 (C_1-C_6 烷基) 和 C_3-C_7 环烷基 (C_1-C_6 烷基) 或 C_1-C_5 烷基-K- C_1-C_5 烷基、芳基 (C_0-C_5 烷基)-K- (C_1-C_5 烷基)、 C_3-C_7 环烷基 (C_0-C_5 烷基)-K- (C_1-C_5 烷基)、其中 K 是 O、S(O)、N(R_2)C(O)、C(O)N(R_2)、OC(O)、C(O)O、或 $-CR_2=CR_2-$ 或 $-C\equiv C-$ ，其中芳基如下所定义，而且 R_2 和烷基可以被 1 至 9 个卤原子、S(O)、 R_{2a} 、1 至 3 个 OR_{2a} 或 C(O) OR_{2a} 进一步取代，而芳基可被下列基团进一步取代：苯基、苯氧基、卤代苯基、1-3 个 C_1-C_6 烷基、1 至 3 个卤原子、1 至 2 个 OR_2 、亚甲二氧基、S(O)、 R_2 、1 至 2 个 CF_3 、 OCF_3 、硝基、N(R_2)(R_2)、N(R_2)C(O) R_2 、C(O) OR_2 、C(O)N(R_2)(R_2)、 SO_2 N(R_2)(R_2)、N(R_2)S(O) $_2$ 芳基或 N(R_2) SO_2R_2 ；

R_2 是氢、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_7 环烷基，并且当两个 C_1-C_6 烷基存在于一个原子上时，它们可以任意连接形成任选包括氧、硫或 NR_{2a} 的 C_3-C_8 环；

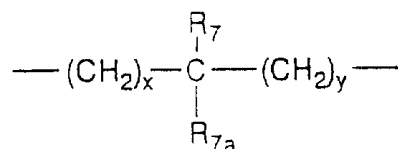
R_{2a} 是氢或 C_1-C_6 烷基;

R_{3a} 和 R_{3b} 独立地是氢、卤素、 C_1-C_6 烷基、 OR_2 、氰基、 OCF_3 、亚甲二氧基、硝基、 $S(O)_r$ 、 CF_3 或 $C(O)OR_2$, 当 R_{3a} 和 R_{3b} 彼此处于邻位时, 它们可以连接形成任选包括1或2个选自氧、硫或氮杂原子的 C_5 至 C_8 脂环或芳环;

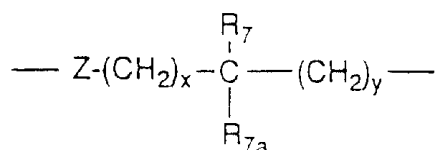
R_4 和 R_5 独立地是氢、 C_1-C_6 烷基、取代的 C_1-C_6 烷基, 其中取代基可以是1至5个卤原子、1至3个羟基、1至3个 C_1-C_{10} 链烷酰氧基、1至3个 C_1-C_6 烷氧基、苯基、苯氧基、2-呋喃基、 C_1-C_6 烷氧羰基、 $S(O)_r(C_1-C_6\text{烷基})$; 或 R_4 和 R_5 可以一起形成 $-(CH_2)_rLa(CH_2)_s-$, 其中La是 $C(R_2)_2$ 、O、 $S(O)_r$ 或 $N(R_2)$, r 和 s 独立地是1至3, R_2 如上所定义;

R_6 是氢或 C_1-C_6 烷基;

A是:



或



其中 x 和 y 独立地是0-3;

Z 是 $N-R_2$ 或O;

R_7 和 R_{7a} 独立地是氢、 C_1-C_6 烷基、 OR_2 、三氟甲基、苯基、取代的 C_1-C_6 烷基, 其中取代基是咪唑基、苯基、吡啶基、对羟基苯基、 OR_2 、1至3个氟、 $S(O)_rR_2$ 、 $C(O)OR_2$ 、 C_3-C_7 环烷基、 $N(R_2)(R_2)$ 、 $C(O)N$

(R₂) (R₂) ; 或R₇和R_{7a}可以独立地与R₄和R₅基团之一或两者连接起来, 在末端氮与R₇或R_{7a}基团的烷基之间形成亚烷基桥, 其中亚烷基桥含有1至5个碳原子;

B、D、E和F独立地是C(R₈) (R₁₀)、O、C=O、S(O)_w或NR₉, 所以一个或两个B、D、E或F可以任意地不存在以便提供一个5、6或7元环; 条件是只有当其余的B、D、E和F基之一同时是O、S(O)_w或NR₉时, B、D、E和F才可以是C(R₈) (R₁₀) 或C=O; B和D或D和E可以一起为N=CR₁₀-或CR₁₀=N, 或B和D或D和E可以一起为CR₈=CR₁₀, 其条件是其它的B和E或F之一同时是O、S(O)_w或NR₉;

R₈和R₁₀独立地是氢、R₂、OR₂、(CH₂)_w芳基、(CH₂)_wC(O)OR₂、(CH₂)_wC(O)O(CH₂)_w芳基或(CH₂)_w-(1H-四唑-5-基), 芳基可以被1至3个卤原子、1至2个C₁-C₈烷基、1至3个OR₂或1至2个C(O)OR₂任意地取代;

R₉是R₂、(CH₂)_w芳基、C(O)R₂、C(O)(CH₂)_w芳基、SO₂R₂、SO₂(CH₂)_w芳基、C(O)N(R₂) (R₂)、C(O)N(R₂) (CH₂)_w芳基、C(O)OR₂、1H-四唑-5-基、SO₃H、SO₂NHC≡N、SO₂N(R₂) 芳基、SO₂N(R₂) (R₂), 而(CH₂)_w可以被1至2个C₁-C₄烷基任意取代, R₂和芳基可以被下列基团任意地进一步取代: 1至3个OR_{2a}、O(CH₂)_w芳基、1至2个C(O)OR_{2a}、1至2个C(O)O(CH₂)_w芳基、1至2个C(O)N(R_{2a}) (R_{2a})、1至2个C(O)N(R_{2a}) (CH₂)_w芳基、1至5个卤原子、1至3个C₁-C₄烷基、1,2,4-三唑基、1H-四唑-5-基、C(O)NHSO₂R_{2a}、S(O)_wR_{2a}、C(O)NHSO₂(CH₂)_w芳基、SO₂NHC≡N、SO₂NHC(O)R_{2a}、SO₂NHC(O)(CH₂)_w芳基、N(R₂)C(O)N(R_{2a}) (R_{2a})、N(R_{2a})C(O)N(R_{2a}) (CH₂)_w芳基、N(R_{2a}) (R_{2a})、N(R_{2a})C(O)R_{2a}、N(R_{2a})C(O)-(CH₂)_w芳基、OC(O)N(R_{2a}) (R_{2a})、OC(O)N(R_{2a}) (CH₂)_w芳基; SO₂(CH₂)_wCONH-(CH₂)_wNHC(O)R₁₁, 其中w是2-6, R₁₁可以是生物素、芳

基或被1或2个 OR_2 、1-2个卤原子、叠氮基或硝基取代的芳基；

m是0、1或2；

n是1或2；

q可以任意地是0、1、2、3或4；以及

G、H、I和J是碳、氮、硫或氧原子，并且至少一个是杂原子，

G、H、I或J之一可以任意地不存在以便得到5或6元杂芳环。

在上面结构式和整个本发明说明书中，下列术语具有指定的意义：

上述烷基包括直链或支链构型的指定链长的烷基，它们可以任意地含有双键或三键。这类烷基的实例有甲基、乙基、丙基、乙炔基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基、己基、异己基、烯丙基、丙烯基、丁烯基、丁二烯基等。

上述烷氧基包括直链或支链构型的指定链长的烷氧基，它们可以任意地含有双键或三键。这类烷氧基的实例有甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、异丁氧基、叔丁氧基、戊氧基、异戊氧基、己氧基、异己氧基、烯丙氧基、丙炔氧基、异丁烯氧基、2-己烯基氧基等。

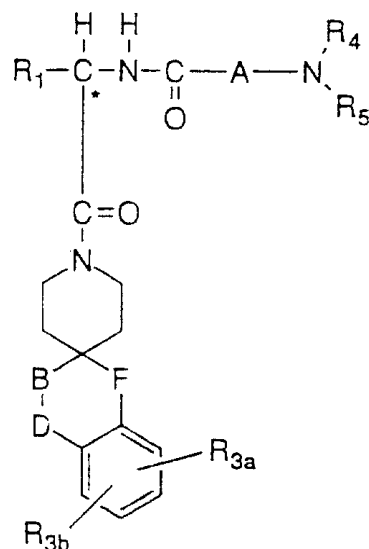
术语“卤素”包括卤原子氟、氯、溴和碘。

术语“芳基”包括苯基和萘基，以及含有1至3个氮、硫或氧杂原子的5-和6-元环的芳残基或含有1至3个氮、硫或氧杂原子的稠合的5或6元双环的芳残基。这类杂芳环的实例有吡啶、噻吩、苯并噻吩、四唑、吡唑、N-甲基吡唑、二氢吡唑、吡唑、N-甲酰基吡唑、苯并咪唑、噻唑、呋喃、嘧啶和噻二唑。

在上面的通式中上面定义的某些术语可能出现一次以上，当这

样出现时每一术语的定义应当不依赖于其他术语。

本发明优选的化合物及其可药用盐以及其各个非对映体是:



式III

其中R¹是C₁-C₁₀烷基、芳基(C₁-C₄烷基)、C₃-C₆环烷基(C₁-C₄烷基)、(C₁-C₄烷基)-K-(C₁-C₄烷基)、芳基(C₀-C₅烷基)-K-(C₁-C₄烷基)、(C₃-C₇环烷基)(C₀-C₅烷基)-K-(C₁-C₄烷基)，其中K是O、S(O)₂、-CR₂=CR₂-、-C≡C-，或N(R₂)C(O)，其中R₂和烷基可以被1至7个卤原子、S(O)₂-C₁-C₄烷基、OR₂或C(O)OR₂进一步取代，芳基可以被下列基团进一步取代: 1-2个C₁-C₄烷基、1至2个卤原子、1至2个OR₂、CF₃、OCF₃、亚甲二氧基、S(O)₂R₂、SO₂N(R₂)(R₂)、N(R₂)SO₂R₂或C(O)OR₂;

R₂是氢、C₁-C₆烷基、C₃-C₇环烷基，并且如果两个C₁-C₆烷基存在于一个原子上时，它们可以任意地连接形成任选包括1至2个选自氧、硫或NR₂杂原子的C₄-C₆环;

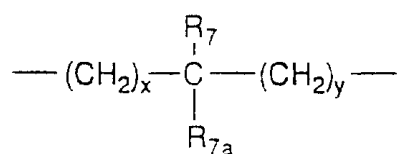
R_{2a}是氢或C₁-C₆烷基;

R_{3a}和R_{3b}独立地是氢、卤素、C₁-C₄烷基、OR₂、亚甲二氧基、硝

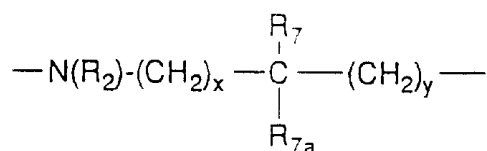
基、S(O)₂C₁-C₄烷基、CF₃或C(O)OR₂,

R₄和R₅独立地是氢、C₁-C₆烷基、取代的C₁-C₆烷基, 其中取代基可以是1至5个卤原子、1至2个羟基、1至2个C₁-C₆链烷酰氧基、1至2个C₁-C₆烷氧基或S(O)₂(C₁-C₄烷基);

A是:



或



其中x和y独立地是0、1或2;

R₇和R_{7a}独立地是氢、C₁-C₄烷基、取代的C₁-C₄烷基, 其中取代基是1至3个氟、或咪唑基、苯基、吡啶基、S(O)₂C₁-C₄烷基、C(O)OR₂、或R₇和R_{7a}可以独立地与R₄和R₅基团之一或两者连接起来, 在末端氮与R₇或R_{7a}基团的烷基之间形成亚烷基桥, 其中亚烷基桥含有1至3个碳原子;

B、D和F独立地是C(R₈)(R₁₀)、O、C=O、S(O)₂或NR₉, 所以B、D或F之一可以任意地不存在以便得到5或6元环, 条件是只有当其余的B、D和F基团之一同时是O、S(O)₂或NR₉时, B、D和F之一才是C(R₈)(R₁₀)或C=O;

R₈和R₁₀独立地是氢、R₂、OR₂、(CH₂)₄芳基、(CH₂)₄C(O)OR₂、(CH₂)₄C(O)O(CH₂)₄芳基或(CH₂)₄-(1H-四唑-5-基), 芳基可以被1至3个

卤原子、1至2个C₁-C₄烷基、1至3个OR₂或1至2个C(O)OR₂任意地取代；

R₉是R₂、(CH₂)₄芳基、C(O)R₂、C(O)(CH₂)₄芳基、SO₂R₂、SO₂(CH₂)₄芳基、C(O)N(R₂)(R₂)、C(O)N(R₂)(CH₂)₄芳基、1H-四唑-5-基、SO₂NHC≡N、SO₂NR₂芳基、SO₂N(R₂)(R₂)，(CH₂)₄可以被1至2个C₁-C₂烷基任意取代，R₂可以被下列基团任意地取代：1至2个OR_{2a}、O(CH₂)₄芳基、1至2个C(O)OR_{2a}、C(O)N(R_{2a})(R_{2a})、S(O)₂R_{2a}、1H-四唑-5-基、C(O)NHSO₂R_{2a}、C(O)NHSO₂(CH₂)₄芳基、N(R_{2a})C(O)N(R_{2a})(R_{2a})或N(R_{2a})C(O)N(R_{2a})(CH₂)₄芳基，芳基可以被下列基团任意取代：1至2个OR_{2a}、1至2个卤原子、1至2个C₁-C₄烷基、C(O)OR_{2a}或1H-四唑-5-基；SO₂(CH₂)_wCONH(CH₂)_w-NHC(O)R₁₁，其中w=2-6，R₁₁可以是生物素、芳基或被1或2个OR₂、1-2个卤原子、叠氮基或硝基取代的芳基；

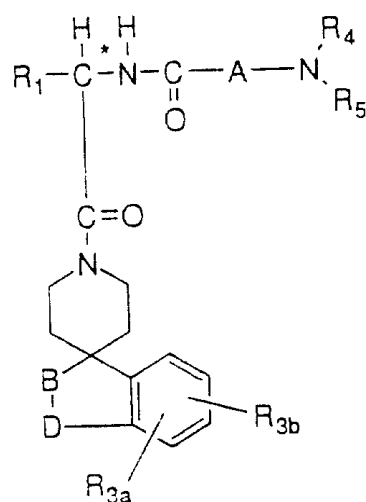
m是0、1或2；

q可以任意是0、1、2或3；以及

芳基是苯基、萘基、吡啶基、噻吩基、吡咯基、噻唑基或嘧啶基。

当化合物Ⅲ中不存在F时，可得到更为优选的化合物。

因此，本发明更为优选的化合物及其可药用盐以及其各个非对映体如结构式IV所示：



IV

R^1 是 C_1 - C_{10} 烷基、芳基(C_1 - C_4 烷基)、 C_5 - C_6 环烷基(C_1 - C_4 烷基)或(C_1 - C_4 烷基)- K - C_1 - C_2 烷基-、芳基(C_0 - C_2 烷基)- K -(C_1 - C_2 烷基)、 C_3 - C_6 环烷基-(C_0 - C_2 烷基)- K -(C_1 - C_2 烷基)，其中 K 是 O 或 $S(O)$ 、芳基可以被1至2个 C_1 - C_4 烷基、1至2个卤原子、 OR_2 、 $C(O)OR_2$ 、 CF_3 或 $S(O)$ 、 R_2 进一步取代。

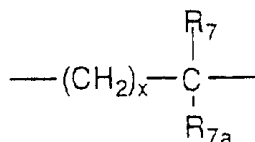
R_2 是氢、 C_1 - C_4 烷基、环 C_3 - C_6 烷基，并且如果两个 C_1 - C_4 烷基存在于一个原子上，它们可以任意地连接形成任选包括氧或 NR_2 杂原子的 C_5 - C_6 环；

R_{2a} 是氢或 C_1 - C_4 烷基；

R_{3a} 和 R_{3b} 独立地是氢、卤素、 C_1 - C_4 烷基、 $C(O)OR_2$ 、羟基、 C_1 - C_4 烷氧基、 $S(O)$ 、 C_1 - C_4 烷基或 CF_3 ；

R_4 和 R_5 独立地是氢、 C_1 - C_4 烷基、取代的 C_1 - C_4 烷基，其中取代基可以是1至2个羟基或 $S(O)$ 、(C_1 - C_3 烷基)；

A 是：



其中x是0或1；

R_7 和 R_{7a} 独立地是氢、 $\text{C}_1\text{--C}_3$ 烷基；或 R_7 和 R_{7a} 可独立地与 R_4 和 R_5 基团之一或两者连接起来，在末端氮与 R_7 或 R_{7a} 基团的烷基之间形成亚烷基桥以形成包含末端氮的5或6元环；

B和D独立地是 $\text{C}(\text{R}_9)(\text{R}_{10})$ 、 $\text{C}=\text{O}$ 、 O 、 $\text{S}(\text{O})_n$ 、 NR_9 ，条件是只有当B和D的另一个是 O 、 $\text{S}(\text{O})_n$ 或 NR_9 时，B和D之一可以是 $\text{C}(\text{R}_9)(\text{R}_{10})$ 或 $\text{C}=\text{O}$ ；

R_9 和 R_{10} 独立地是氢、 R_2 、 OR_2 或 $(\text{CH}_2)_w$ 芳基，芳基可以被1至2个卤原子、1至2个 $\text{C}_1\text{--C}_4$ 烷基、 OR_2 或1至2个 $\text{C}(\text{O})\text{OR}_2$ 任意地取代；

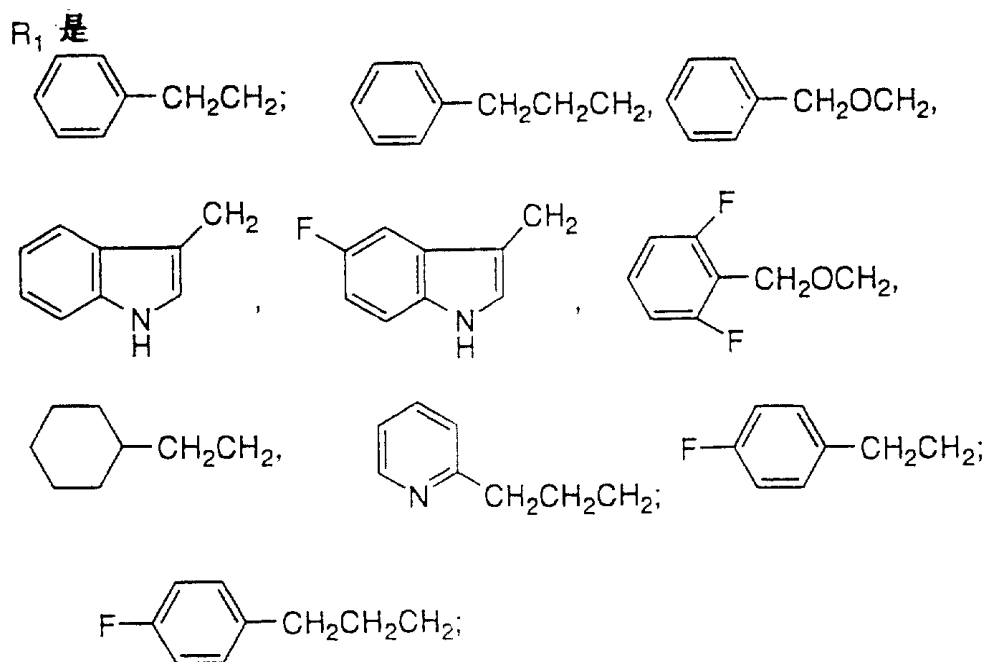
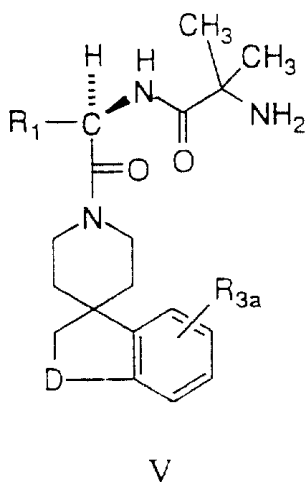
R_9 是 $\text{C}(\text{O})\text{R}_2$ 、 $\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_w$ 芳基、 SO_2R_2 、 $\text{SO}(\text{CH}_2)_w$ 芳基、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_2)(\text{R}_2)$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_2)(\text{CH}_2)_w$ 芳基，而 $(\text{CH}_2)_w$ 可以被1至2个 $\text{C}_1\text{--C}_2$ 烷基任意取代， R_2 可以被下列基团任意地取代：1至2个 OR_{2a} 、 $\text{O}(\text{CH}_2)_w$ 芳基、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}_{2a}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{2a})(\text{R}_{2a})$ 、 $\text{S}(\text{O})_n\text{R}_{2a}$ 、1H-四唑-5-基、 $\text{C}(\text{O})\text{NHSO}_2\text{R}_{2a}$ 或 $\text{N}(\text{R}_{2a})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{2a})(\text{R}_{2a})$ ，芳基可以被下列基团任意地取代：1至2个 OR_{2a} 、1至2个卤原子、1至2个 $\text{C}_1\text{--C}_2$ 烷基、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}_{2a}$ 、1H-四唑-5-基或 $\text{S}(\text{O})_n\text{R}_{2a}$ ； $\text{SO}_2(\text{CH}_2)_w\text{CONH}(\text{CH}_2)_w\text{NHC}(\text{O})\text{R}_{11}$ ，其中 $w=2\text{--}6$ ， R_{11} 可以是生物素、芳基，芳基可被1至2个 OR_2 、1至2个卤原子、叠氮基、硝基任意地取代；

m是0、1或2；

q可以任意是0、1、2或3；

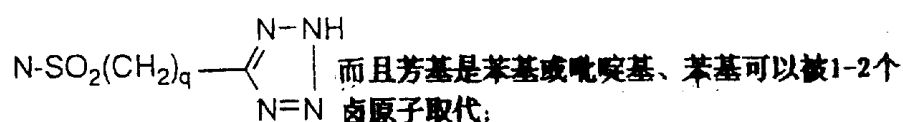
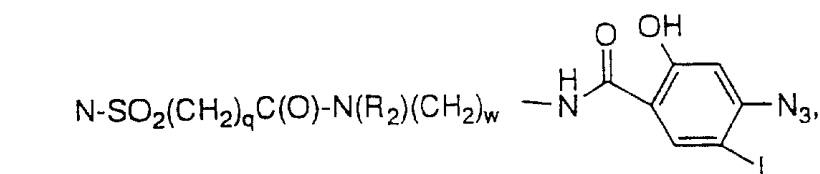
芳基是苯基、萘基、吡啶基、吡咯基、噻吩基或四唑基。

本发明最优选的化合物及其可药用盐以及其各个非对映体如结构式V所示:



R_{3a} 是 H, 氟

D 是 O, S, $S(O)_m$, $N(R_2)$, $NSO_2(R_2)$, $NSO_2(CH_2)_t$ 芳基, $NC(O)(R_2)$, $NSO_2(CH_2)_qOH$, $NSO_2(CH_2)_qCOOR_2$, $N-SO_2(CH_2)_qC(O)-N(R_2)(R_2)$, $N-SO_2(CH_2)_qC(O)-N(R_2)(CH_2)_wOH$.



W是2-6。

3、N-[1(R)-[(1,2-二氢-1-苯磺酰基螺[3H-吡啶-3,4'-咪唑]-1'-基)羧基]-2-(1H-咪唑-3-基)乙基]-2-氨基-2-甲基丙酰胺

4、N-[1(R)-[(3,4-二氢-螺[2H-1-苯并吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基)羰基]-2-(1H-吡啶-3-基)乙基]-2-氨基-2-甲基丙酰胺

5、N-[1(R)-[(2-乙酰基-1,2,3,4-四氢螺[异喹啉-4,4'-哌啶]-1'-基)羰基]-2-(吡啶-3-基)乙基]-2-氨基-2-甲基丙酰胺

6、N-[1(R)-[(1,2-二氢-1-甲磺酰基螺[3H-吡啶-3,4'-哌啶]-1'-基)羰基]-2-(苯基甲氧基)乙基]-2-氨基-2-甲基丙酰胺

7、N-[1(R)-[(1,2-二氢-1-甲磺酰基螺[3H-吡啶-3,4'-哌啶]-1'-基)羰基]-2-(苯基甲氧基)乙基]-2-氨基-2-甲基丙酰胺甲磺酸盐

8、N-[1(R)-[(1,2-二氢-1-甲磺酰基螺[3H-吡啶-3,4'-哌啶]-1'-基)羰基]-2-(2',6'-二氟苯基甲氧基)乙基]-2-氨基-2-甲基丙酰胺

9、N-[1(R)-[(1,2-二氢-1-甲磺酰基-5-氟螺[3H-吡啶-3,4'-哌啶]-1'-基)羰基]-2-(苯基甲氧基)乙基]-2-氨基-2-甲基丙酰胺

10、N-[1(S)-[(1,2-二氢-1-甲磺酰基螺[3H-吡啶-3,4'-哌啶]-1'-基)羰基]-2-(苯基甲硫基)乙基]-2-氨基-2-甲基丙酰胺

11、N-[1(R)-[(1,2-二氢-1-甲磺酰基螺[3H-吡啶-3,4'-哌啶]-1'-基)羰基]-3-苯基丙基]-2-氨基-2-甲基丙酰胺

12、N-[1(R)-[(1,2-二氢-1-甲磺酰基螺[3H-吡啶-3,4'-哌啶]-1'-基)羰基]-3-环己基丙基]-2-氨基-2-甲基丙酰胺

13、N-[1(R)-[(1,2-二氢-1-甲磺酰基螺[3H-吡啶-3,4'-哌啶]-1'-基)羰基]-4-苯基丁基]-2-氨基-2-甲基丙酰胺

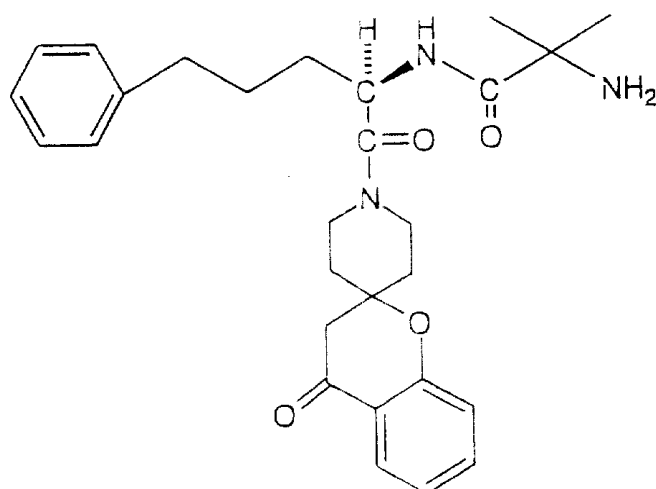
14、N-[1(R)-[(1,2-二氢-1-甲磺酰基螺[3H-吡啶-3,4'-哌啶]-1'-基)羰基]-2-(5-氟-1H-吡啶-3-基)乙基]-2-氨基-2-甲基丙酰胺

15、N-[1(R)-[(1,2-二氢-1-甲磺酰基-5-氟螺[3H-吡啶-3,4'-哌啶]-1'-基)羰基]-2-(5-氟-1H-吡啶-3-基)乙基]-2-氨基-2-甲基丙酰胺

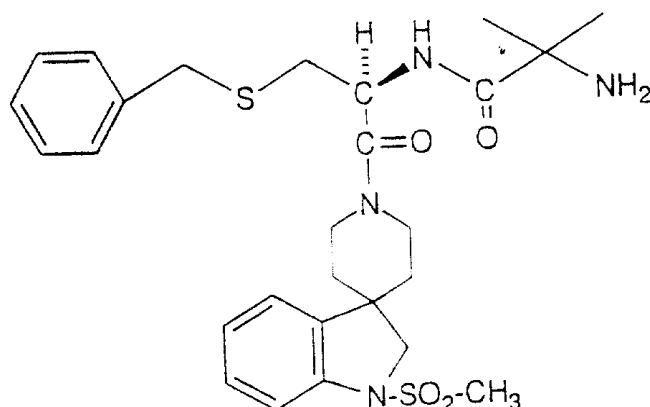
16、N-[1(R)-[(1,2-二氢-1-(2-乙氧羰基)甲磺酰基螺[3H-吡啶-3,4'-哌啶]-1'-基)羰基]-2-(1H-吡啶-3-基)乙基]-2-氨基-2-甲基丙酰胺

17、N-[1(R)-[(1,2-二氢-1,1-二氧化代螺[3H-苯并噻吩-3,4'-哌啶]-1'-基)羰基]-2-(苯基甲氧基)乙基]-2-氨基-2-甲基丙酰胺

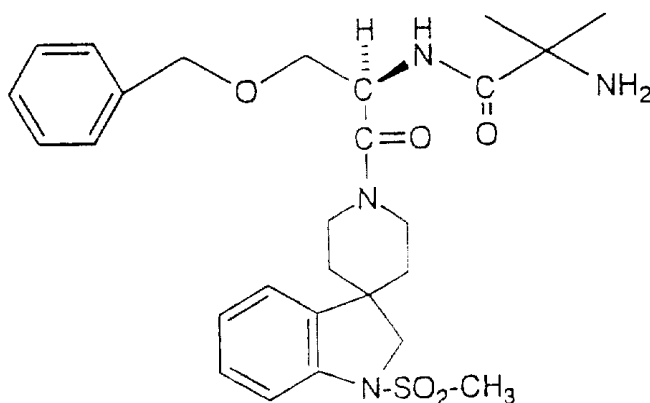
所用命名法的具有代表性的实例如下:



N-[1(R)-[(3,4-二氢-4-氧代螺[2H-1-苯并吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基)羰基]-4-苯基丁基]-2-氨基-2-甲基丙酰胺



N-[1(S)-[(1,2-二氢-1-甲磺酰基螺[3H-吲哚-3,4'-哌啶]-1'-基)羰基]-2-(苯基甲硫基)乙基]-2-氨基-2-甲基丙酰胺



N-[1(R)-[(1,2-二氢-1-甲磺酰基螺[3H-吲哚-3,4'-哌啶]-1'-基)羰基]-2-(苯基甲氧基)乙基]-2-氨基-2-甲基丙酰胺。

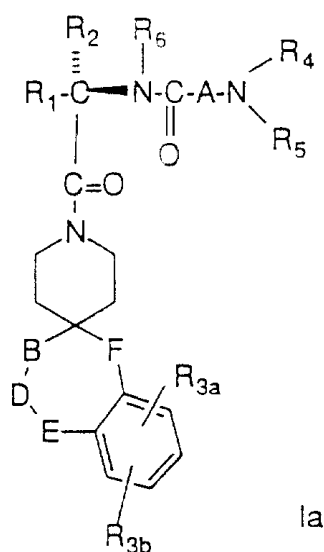
在本申请中所用的下列缩写具有以下含意:

- | | |
|-----|-------------------------|
| BOC | 叔丁氧羰基 |
| BOP | 苯并三唑-1-基氧基三(二甲氨基)-六氟磷酸铯 |
| CBZ | 苄氧羰基 |
| DCC | 二环己基碳化二亚胺 |

DMF	N, N-二甲基甲酰胺
EDC	1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳化二亚胺盐酸盐
FAB-MS	快速原子轰击-质谱
GHRP	释放生长激素的肽
HOBT	羟基苯并三唑
LAH	氢化铝锂
HPLC	高压液相色谱
MHz	兆赫兹
MPLC	中压液相色谱
NMM	N-甲基吗啉
NMR	核磁共振
OXONE	过一硫酸钾
PLC	制备性层色谱
PCC	氯铬酸吡啶噻
Ser	丝氨酸
TFA	三氟乙酸
THF	四氢呋喃
TLC	薄层色谱
TMS	四甲基硅烷

如在上面结构式I和II中星号所标记的那样, 本发明化合物均具有至少一个不对称中心。在分子中可以存在其他不对称中心, 这取决于分子中各种取代基的性质。每一个这样的不对称中心将产生两个旋光异构体, 并且所有这样的旋光异构体(作为分离的、纯的或部分纯化过的旋光异构体、其外消旋混合物或非对映的混合物)均包括

在本发明范围内。在由式I和II中星号所表示的不对称中心的情况下，已经发现活性更大并因此为更优选的异构体的绝对立体化学如式Ia所示。当R₂取代基为氢时，不对称中心的特殊构型相应于D-氨基酸中的构型。在大多数情况下这种构型也被指定为R-构型，不过这将随着用于确定R或S立体化学排布的R₁和R₂的意义而变化。



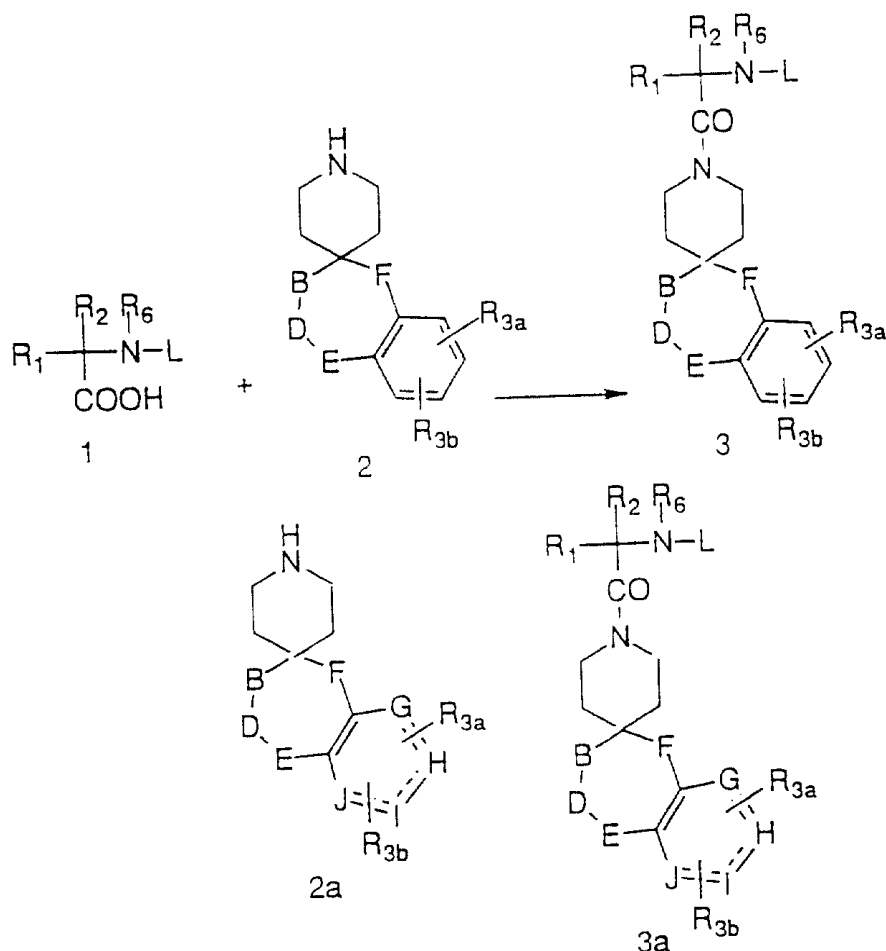
本发明化合物通常是以其可药用酸加成盐形式而被分离的，如用无机和有机酸衍生的盐。这类酸的实例有盐酸、硝酸、硫酸、磷酸、甲酸、乙酸、三氟乙酸、丙酸、马来酸、琥珀酸、丙二酸、甲磺酸，等等。此外，包含酸性官能基如羧基的某些化合物可以其无机盐形式被分离，其中抗衡离子可选自钠、钾、锂、钙、镁等以及有机碱。

本发明化合物I和II的制备可以按顺序的或会聚的合成途径来进行。下列反应流程中给出了以顺序的方式制备式I和II化合物的合成详细说明。

在许多情况下，保护的氨基酸衍生物1是市场上可买到的，其中保护基L是例如BOC或CBZ基。其他的保护的氨基酸衍生物1可以用文献方法制备。许多式2和2a的螺哌啶和螺吡庚因($n=2$)是文献中已知的，并且可以通过标准方法如卤化、硝化、磺酰化等在苯基或杂芳基上衍生。此外，各种苯基或杂芳基取代的螺哌啶和螺吡庚因($n=2$)可以按照文献方法用衍生的苯基和杂芳基中间体来制备。在流程1之后的流程中合成方法仅用螺哌啶来说明，不过本领域技术人员应当理解，对高级同系物系列也可以进行所说明的转化以得到 $n=2$ 的式I和II化合物。

可以按照流程1所述合成式3和3a中间体。式2和2a的螺哌啶与式1的保护了的氨基酸(其中L是适宜的保护基)的偶合反应适宜在惰性溶剂如二氯甲烷中用偶合剂如DCC或EDC在HOBT存在下进行。此外，该偶合反应也可以用偶合剂如BOP在惰性溶剂如二氯甲烷中进行。通过硅胶色谱法，例如用快速色谱法(W. C. Still, M. Kahn和A. Mitra, J. Org. Chem. 1978, 43, 2923)、MPLC或制备性TLC分离不需要的副产物并纯化诸中间体。

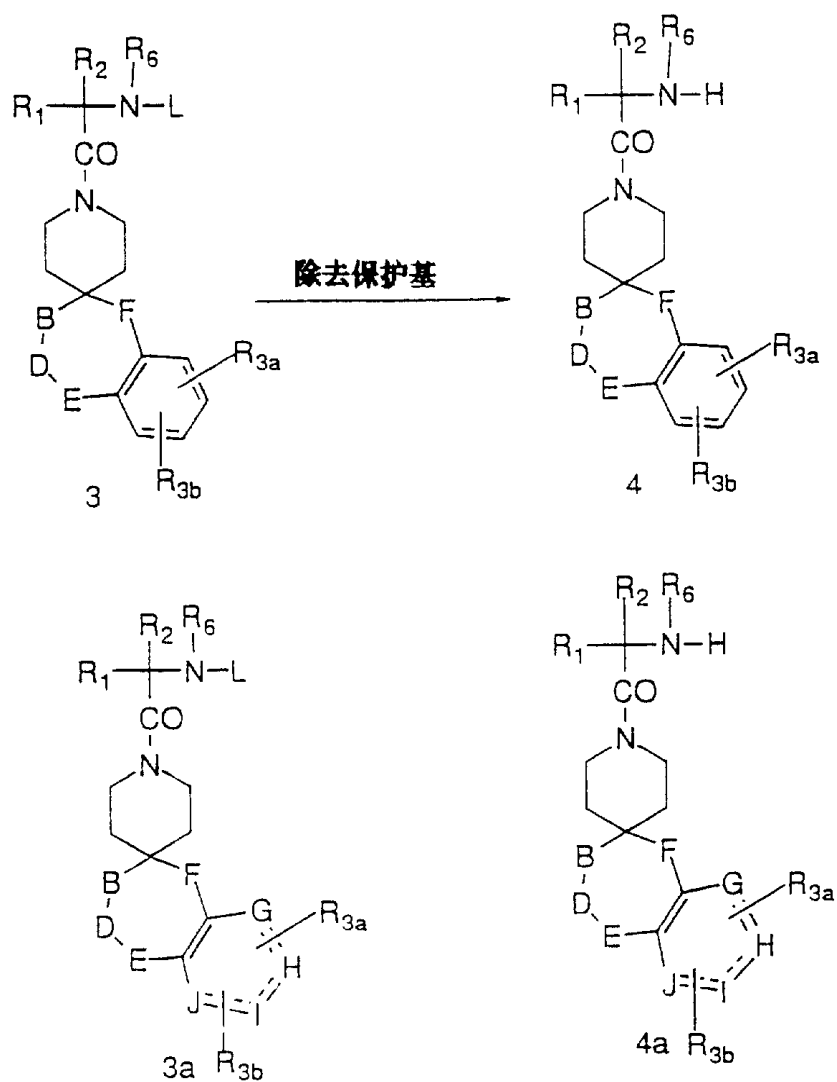
流程1



可以按照流程2中说明的方法将3和3a转化为中间体4和4a。苄氧羰基的除去可以用本领域已知的许多方法进行；例如，在钯或铂催化剂存在下，在质子传递溶剂如甲醇中用氢气进行催化氢化。在催化氢化受到其他潜在反应性官能基的存在的抵触的情况下，苄氧羰基的除去也可以通过用溴化氢的乙酸溶液处理来进行。BOC保护基的除去是在溶剂如二氯甲烷或甲醇中，用强酸如盐酸或三氟乙酸来进行的。除去可能存在的其他保护基所要求的条件可以参见Greene, T; Wuts, P.G.M. Protective Groups in Organic Synthesis,

John Wiley & Sons, Inc., New York, NY 1991.

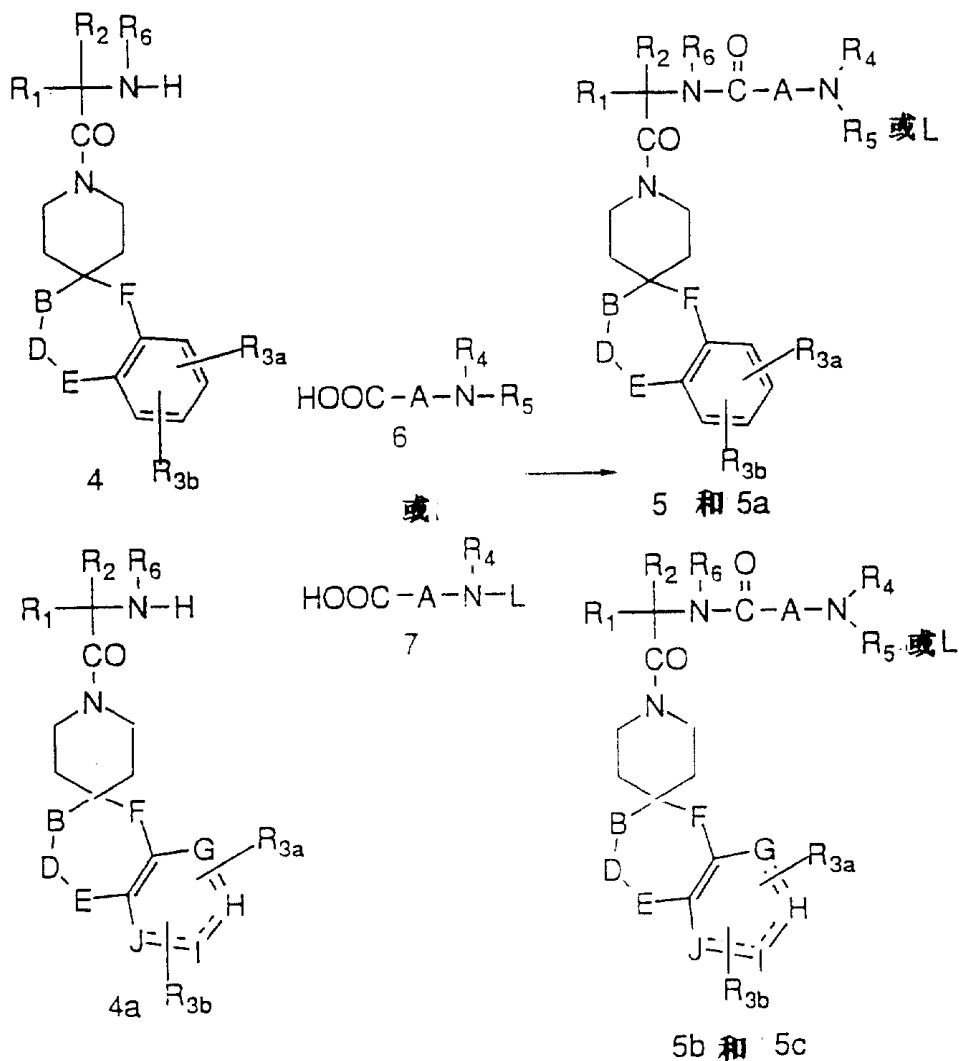
流程2



可以按流程3所示制备其中A为亚甲基或取代亚甲基的式5和5b中间体，即通过在惰性溶剂如二氯甲烷中，用偶合剂如EDC或DCC在HOBT存在下，使式4和4a中间体与式6的氨基酸进行偶合反应。这些氨基酸6是已知的氨基酸，或是通过对本领域技术人员来说是已知的方法容易合成的氨基酸。此外，偶合反应也可以用偶合剂如BOP在惰

性溶剂如二氯甲烷中进行。另外，如果 R_4 或 R_5 是氢，则在偶合反应中使用式7的氨基酸（其中L是如上所定义的保护基），得到5a和5c。5a和5c的去保护（L=保护基）可以按照本领域中已知的条件进行。

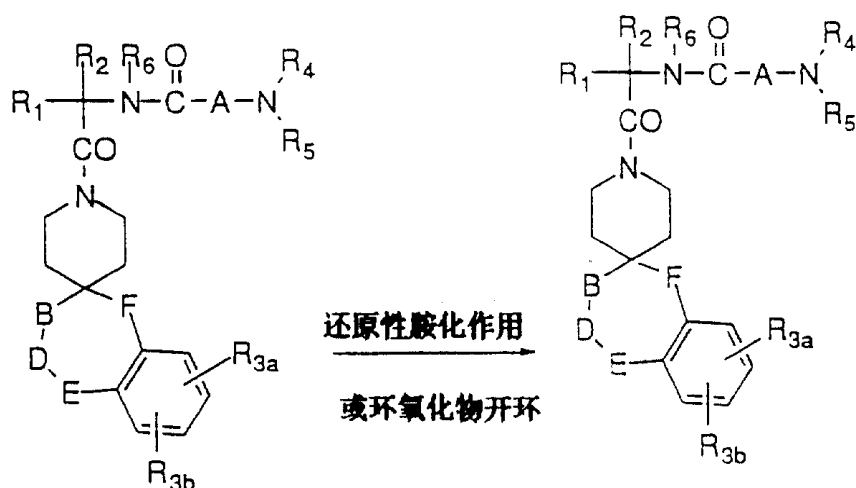
流程3



如流程4中所述的那样，可将其中 R_4 和/或 R_5 为氢的式I和II化合物进一步制成氨基上被取代的新化合物I和II（优选侧链 $R_7=CH_2-CH(OH)-CH_2X$ ，其中 $X=H$ 或 OH ）。在本领域已知的条件下用醛进行I和II的还原性胺化作用；例如在铂、钯或镍催化剂存在下用氢气的催化

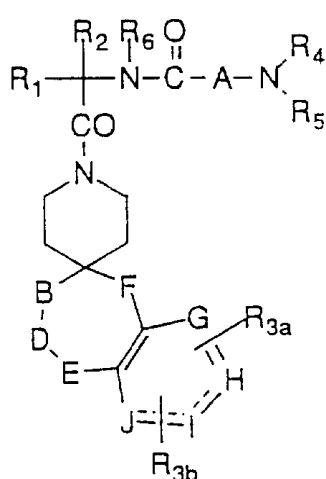
氢化，或在惰性溶剂如甲醇或乙醇中使用化学还原剂如氰基硼氢化钠。此外，可以通过环氧化物开环反应进行类似的转化。

流程4

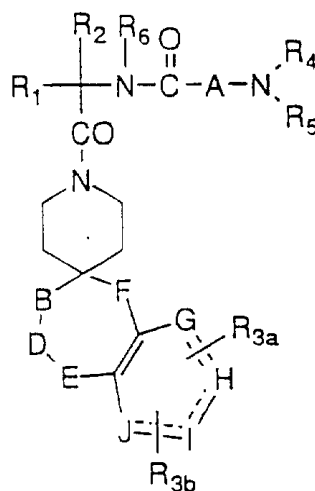


I R_4 和/或 $R_5 = H$

I 其中 R_4 和/或 R_5 是C1-C6烷基或取代烷基



II R_4 和/或 $R_5 = H$

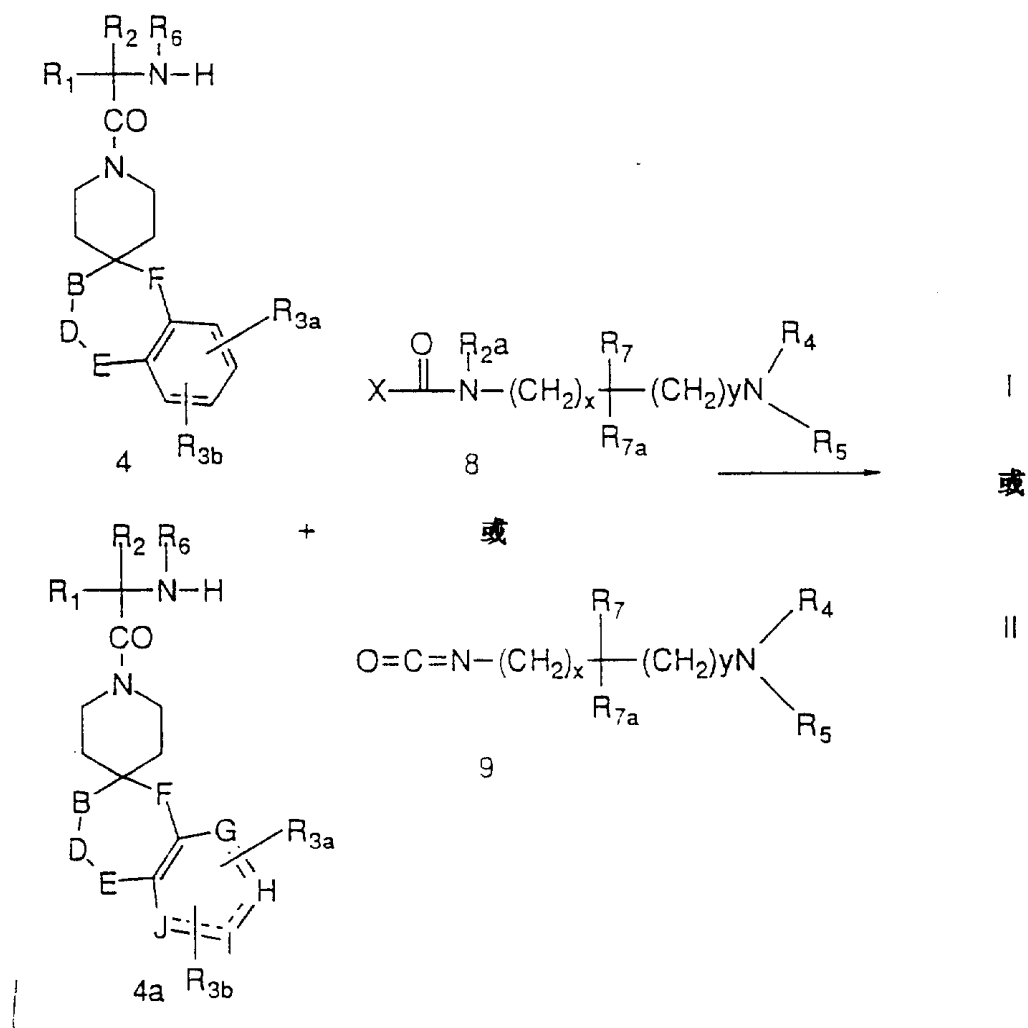


II 其中 R_4 和/或 R_5 是C1-C6烷基或取代烷基

可以按流程5所示通过4或4a与试剂8(其中X是好的离去基团如Cl、Br、I、咪唑)反应制备其中A为 $N(R_2)(CH_2)_z-C(R_7)(R_{7a})-(CH_2)_y$ 的式I和II化合物。此外，4和4a在惰性溶剂如1,2-二氯乙烷中可以与

式9的异氰酸酯反应。如果在最终产物中 R_4 或 R_5 是氢，则试剂8和9将带有可除去的保护基L以代替 R_4 或 R_5 。

流程5



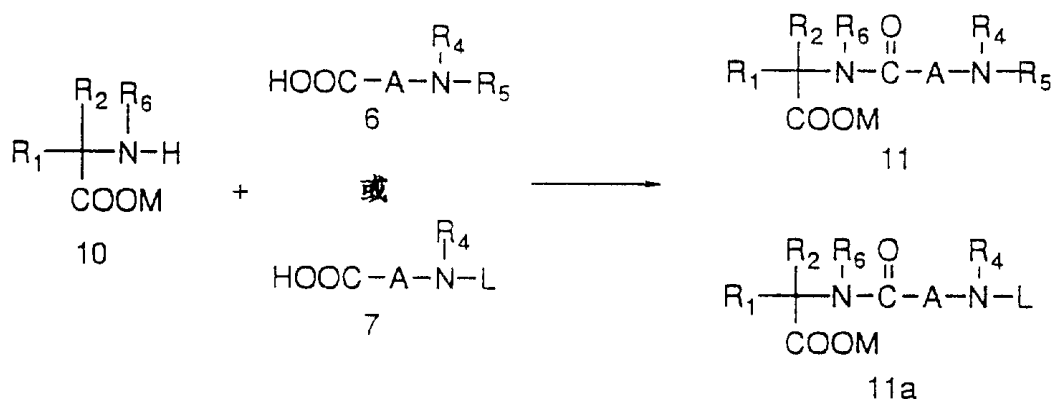
本发明化合物I和II也可以如反应流程6、7和8所述以会聚方式制备。

在许多情况中，保护的氨基酸衍生物10是市场上可买到的酯，其中M=甲基、乙基或苄基。其他酯保护的氨基酸可以通过本领域技术人员熟知的经典方法制备。这些方法中的某些方法包括保护的氨基酸与重氮基烷烃的反应以及保护基L的除去，在强酸如盐酸或对甲

苯磺酸存在下氨基酸与适当的醇的反应。制备新氨基酸的合成路线被描述于流程14、15和16中。

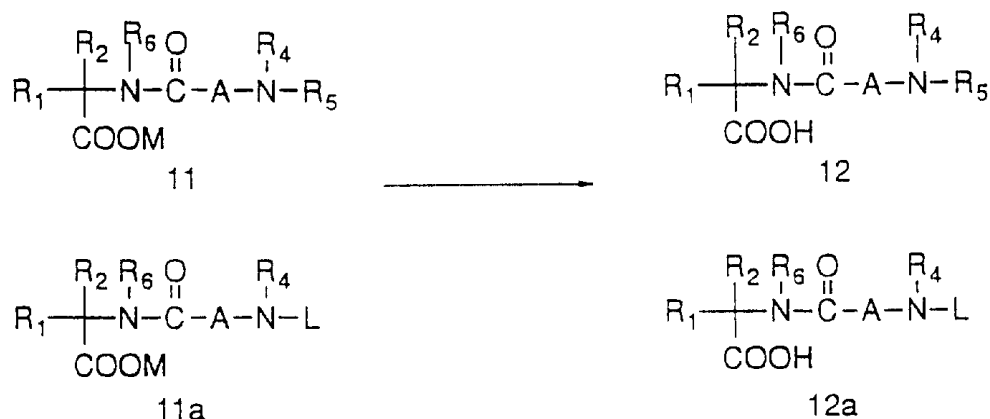
式11和11a的中间体的制备可以如流程6所示，通过胺10与如上面流程3中所述的氨基酸6和/或7(其中L是保护基)的偶合反应进行。当11或11a中存在脲键时，它可以按流程5所示被引入。

流程6



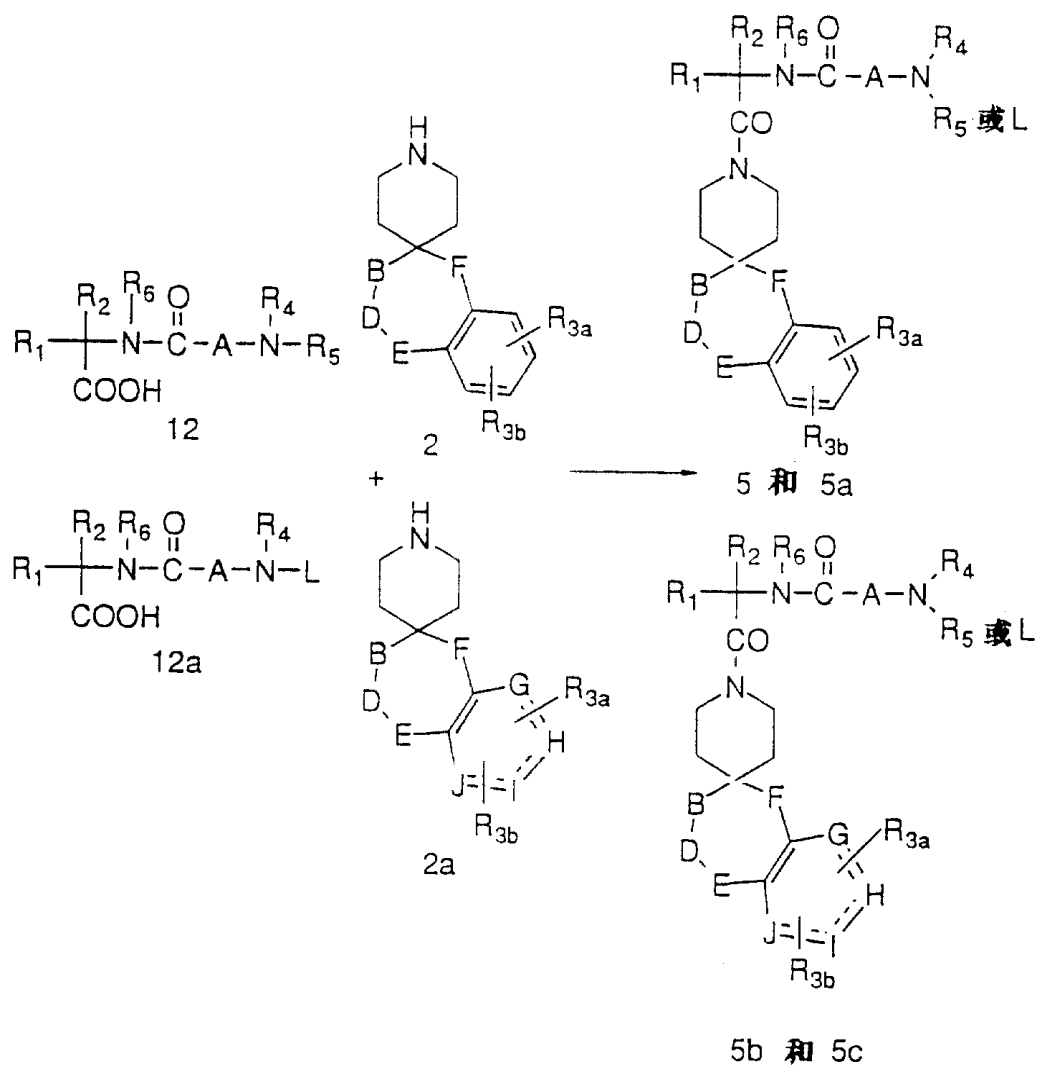
可以如流程7所述，通过本领域已知的许多方法将酯11或11a转化为中间体酸12或12a；例如，可以用氢氧化锂在质子传递溶剂如甲醇水溶液中将甲酯和乙酯水解。此外，苄基的除去可以通过许多还原方法进行，包括在铂或钯催化剂存在下在质子传递溶剂如甲醇中的氢化反应。烯丙基酯的裂解可以用四-(三苯基膦)钯催化剂，在2-乙基己酸存在下在各种溶剂包括乙酸乙酯和二氯甲烷中进行(见J. Org. Chem. 1982, 42, 587)。

流程7



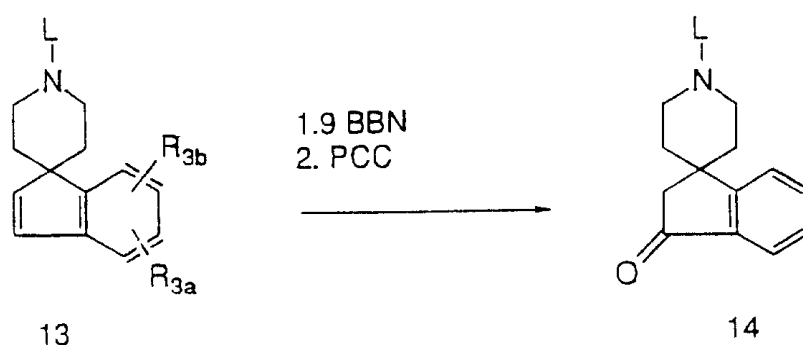
可以如流程8所述将酸12或12a制成5和5a及5b和5c。式2和2a的螺哌啶与式12或12a的酸(其中L是适宜的保护基)的偶合反应宜于在惰性溶剂如二氯甲烷中,用偶合剂如二环己基碳化二亚胺(DCC)或EDC,在1-羟基苯并三唑(HOBT)存在下进行。此外,该偶合反应也可以用偶合剂如苯并三唑-1-基氧基三(二甲氨基)六氟磷酸磷(“BOP”)在惰性溶剂如二氯甲烷中进行。通过除去保护基L将5a和5c转化为I和II。当R₄和/或R₅是H时,可以如流程4所述将取代的烷基任意加到氮原子上。

流程8



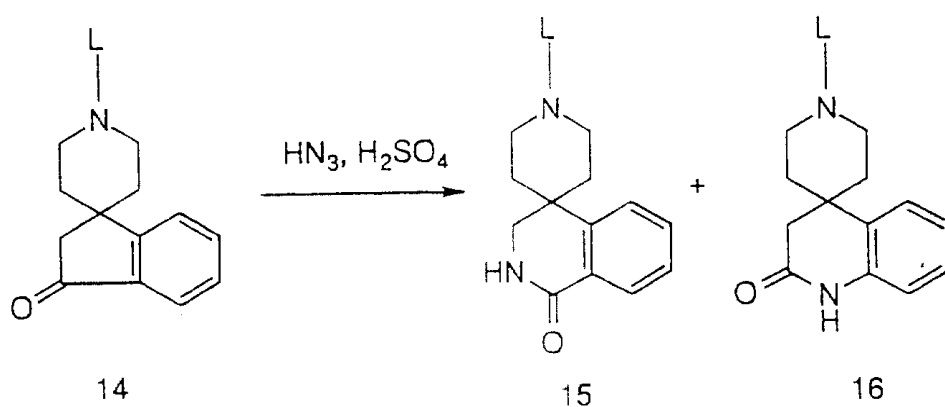
流程9说明了氧化的螺-2,3-二氢化茚基哌啶中间体的制备，其中 R_{3a} 和 R_{3b} 均为氢。将保护的螺茚13进行硼氢化，然后用氯铬酸吡啶鎓进行氧化处理，得到螺-2,3-二氢-1-茚酮14。

流程9



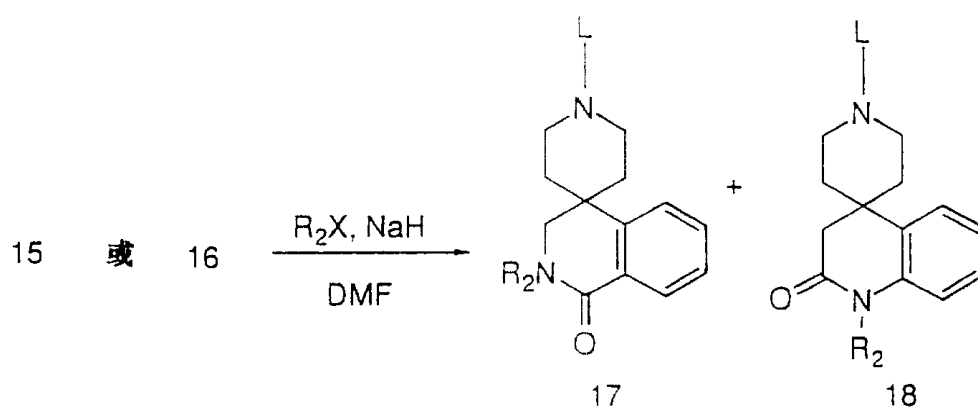
流程10说明了螺-1,2-二氢化茚向苯并内酰胺中间体的转化。在惰性溶剂如氯仿中将螺-2,3-二氢-1-茚酮用叠氮酸处理(Schmidt反应)是用于这种转化的许多适当的文献方法之一。在此实例中形成了两种苯并内酰胺的混合物。这些异构体很容易通过硅胶色谱法分离。然后将这些中间体去保护,并如流程1和8所述用中间体同系物2将其结合到生长激素促分泌素中。

流程10



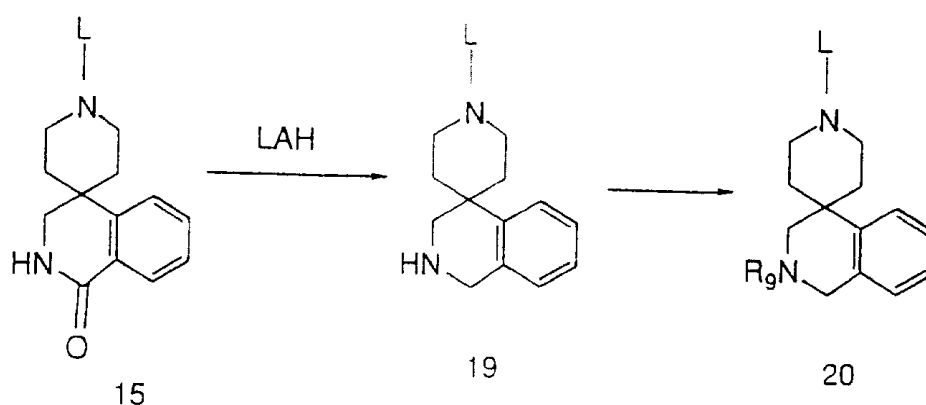
在溶剂如DMF中在NaH存在下,用烷基卤将15和16烷基化,得到17和18 ($R_2 = C_1-C_4$ 烷基)。

流程10A

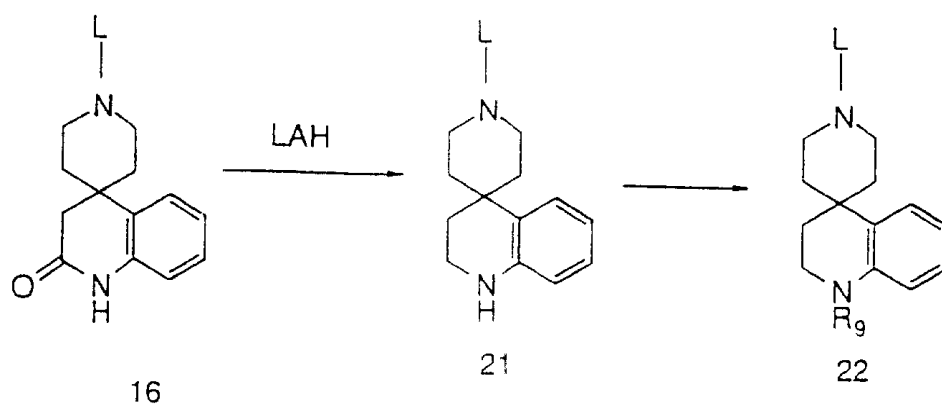


当L是适当的保护基如苄基时，可以用氢化铝锂将酰胺还原，得到胺19和21。然后用本领域技术人员已知的条件，将其中 $\text{R}_2=\text{H}$ 的这些胺烷基化、芳基化、酰化，或使其与取代的磺酰基卤或异氰酸酯反应，得到化合物20和22。用钯催化剂通过氢解除去保护基(L)，得到中间体，可以用上面所示的流程1和8中说明的化学方法并使用中间体同系物2，将所述中间体结合到本发明的促分泌素中。

流程11

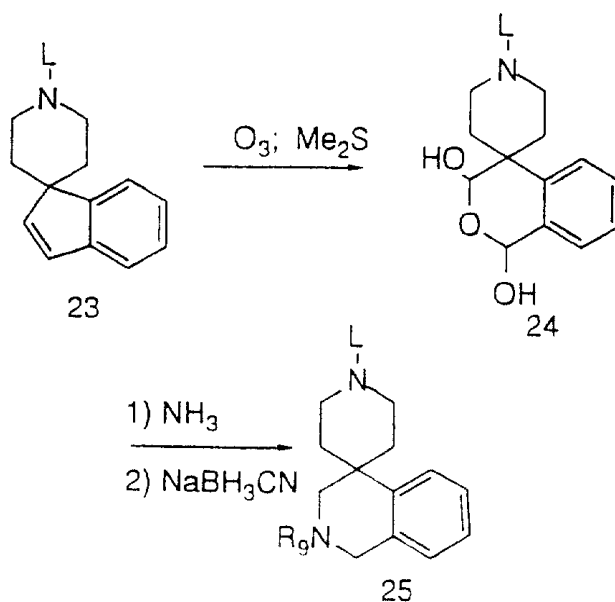


流程11A



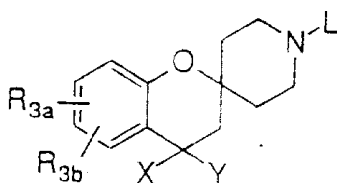
此外，可以如流程12所示制备1,2,3,4-四氢螺[异喹啉-4,4'-哌啶]环系。将保护的螺茛莪臭氧化分解，然后用二甲硫处理，得到的半缩醛中间体24在还原性胺化和酰化条件下得到胺25。氨基保护基(L)如上所定义。

流程12



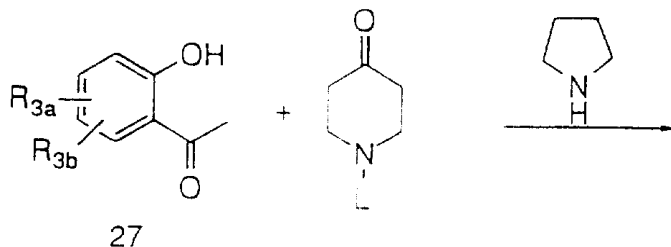
用文献中描述的及本领域技术人员已知的方法可以制备式26的

环类似物，其中X, Y是H, H; OH, H; H, OH; 及=O。例如，如流程13所示，根据Kabbe, H. J. 在Synthesis 1978, 886-887以及其中所引文献中所述方法，螺[2H-1-苯并吡喃-2, 4'-哌啶]类似物可以由取代或未取代的2-羟基苯乙酮和适当保护了的4-哌啶酮来制备。而2-羟基苯乙酮类或者是市场上买到的，或者可以用本领域技术人员已知的文献方法制备。这类方法被描述在下列文献中: Chang, C. T. 等人, J. Am. Chem. Soc., 1961, 3414-3417, 和Elliott, J. M. 等人, J. Med. Chem., 1992, 35, 3973-3976。按下列文献所述去保护基: Protective Groups in Organic Synthesis, Greene, T. W., Wuts, P. G., John Wiley & Sons, New York, 1991, 和Olofson, R. A. 等人, J. Org. Chem. 1984, 49, 2081-2082, 得到胺，然后通过上述流程1和8详细说明了化学方法并用中间体同系物2，将所述胺结合到生长激素促分泌素中。

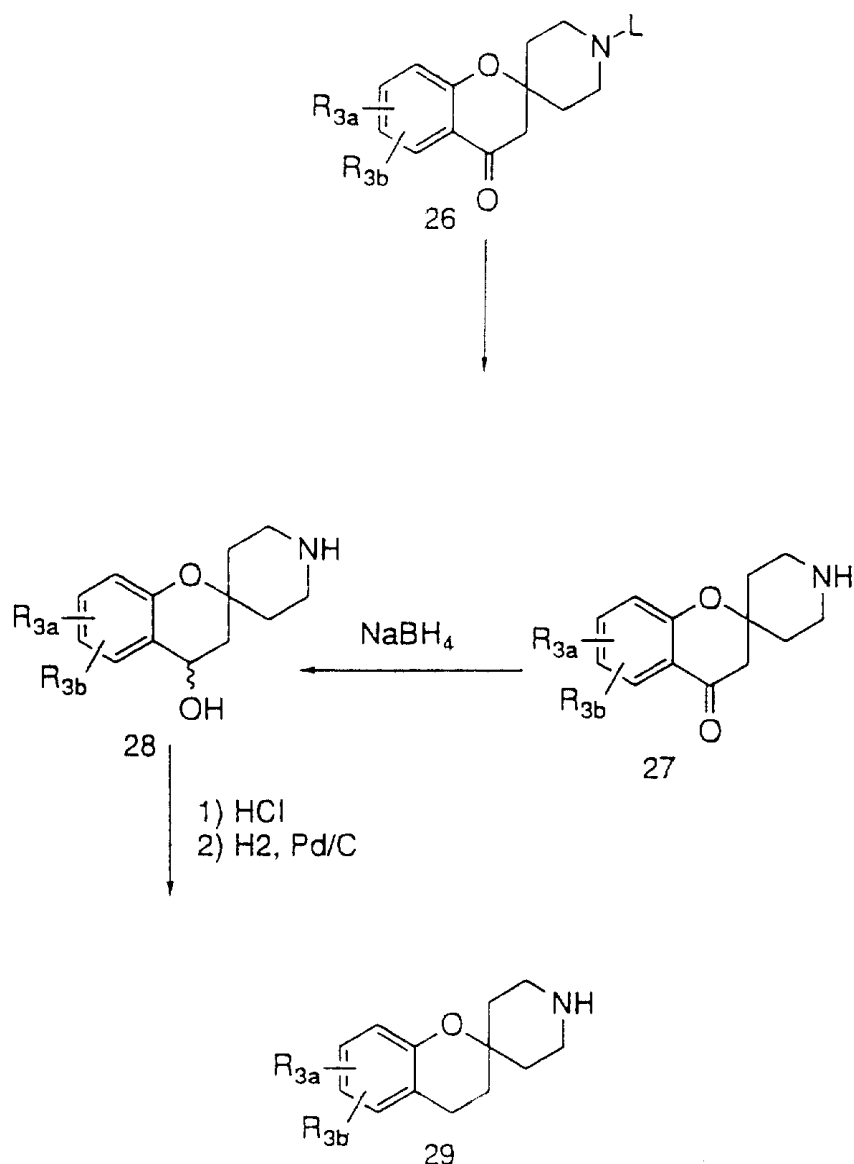


26

流程13



27

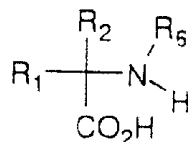


通式27化合物中的酮官能基可以用硼氢化钠还原为醇，或者也可以用本领域技术人员已知的条件完全还原为亚甲基。例如，用硼氢化钠还原酮，然后用浓盐酸处理并氢化，得到通式29化合物。然后通过流程1和8中详细说明了的化学方法并用通式2化合物，将式27、28或29的胺结合到生长激素促分泌素中。此外，在引入式1化合物之后酮常常可被还原。

手性羟基螺[2H-1-苯并吡喃-2,4'-哌啶]类似物的制备可以用旋

光性还原剂和非对映的盐的结晶来完成。

本发明的式I和II化合物是由各种取代的天然和非天然氨基酸制备的，如式30和6及7的氨基酸，其中A是 $-(CH_2)_x-C(R_7)(R_{7a})-(CH_2)_y-$ 。许多这类酸的制备已描述于美国专利5206237号中。



30

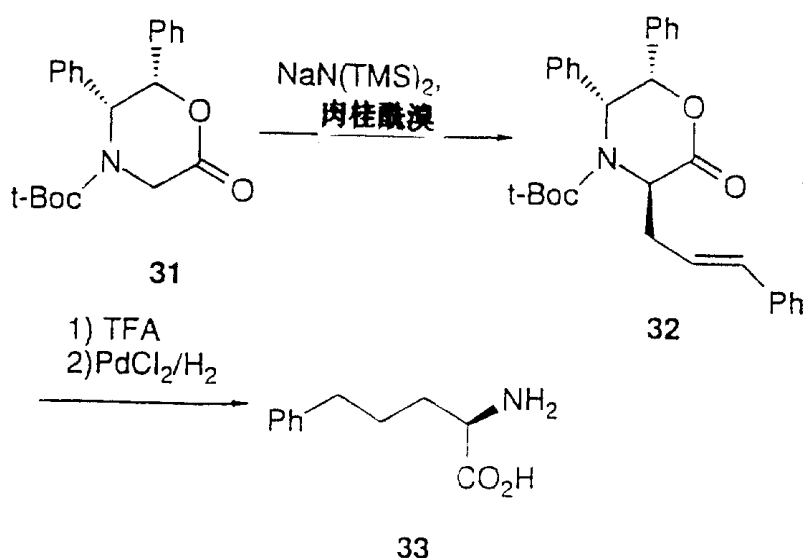
这些外消旋型中间体的制备是通过本领域技术人员熟知的经典方法完成的(Williams, R.M. "Synthesis of Optically Active 2-Amino Acids" Pergamon Press: Oxford, 1989; Vol. 7)。存在几种拆分(DL)-氨基酸的方法。常用的方法之一是通过由旋光酸或胺衍生的盐结晶而拆分氨基或羧基被保护的中间体。此外，可以用前述化学方法使羧基被保护的中间体的氨基与旋光酸偶合。通过色谱技术或结晶法分离各个非对映体，然后将手性酰胺水解得到拆分的氨基酸。类似地，可将氨基被保护的中间体转化为手性非对映的酯和酰胺的混合物。用上述方法分离混合物并将各个非对映体水解，得到(D)和(L)氨基酸。最后，拆分(DL)-氨基酸的N-乙酰基衍生物的酶催化方法已由Whitesides和合作者报道在J. Am. Chem. Soc. 1989, 111, 6354-6364中。

当希望合成旋光纯型的这些中间体时，某些已确定的方法包括：(1)手性烯醇化物的不对称亲电胺化作用(J. Am. Chem. Soc. 1986, 108, 6394-6395, 6395-6397和6397-6399)，(2)旋光羰基衍生物的不对称亲核胺化作用(J. Am. Chem. Soc. 1992, 114, 1906;

Tetrahedron Lett. 1987, 28, 32), (3)手性甘氨酸烯醇化物合成子的非对映选择性烷基化作用(J. Am. Chem. Soc. 1991, 113, 9276; J. Org. Chem. 1989, 54, 3916), (4)对手性亲电甘氨酸酯合成子的非对映选择性亲核加成(J. Am. Chem. Soc. 1986, 108, 1103), (5)前手性脱氢氨基酸衍生物的不对称氢化作用(“Asymmetric Synthesis, Chiral Catalysis; Morrison, J. D., Ed; Academic Press: Orlando, FL, 1985; Vol. 5), 以及(6)酶催化合成(Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1978, 17, 176)。

例如, 在双(三甲基甲硅烷基)氨基化钠存在下用肉桂酰溴平稳地进行二苯基恶嗪酮31的烯醇化物的烷基化反应(J. Am. Chem. Soc. 1991, 113, 9276), 得到化合物32, 将其用三氟乙酸除去N-叔丁氧羰基并经PdCl₂催化剂氢化, 转化为所需的(D)-2-氨基-5-苯基戊酸33(流程14)。

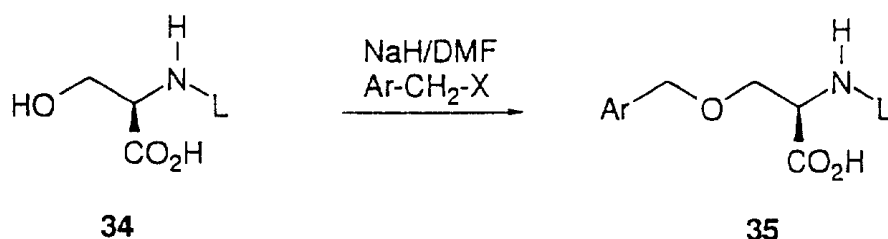
流程14



作为O-苄基-(D)-丝氨酸衍生物34的式30中间体宜于由适当取代

的苄基卤和N-保护的-(D)-丝氨酸34制备。保护基L适宜为BOC或CBZ基。34的苄化作用可以用文献中公知的许多方法进行,包括如流程15所示的在惰性溶剂和DMF中,用两当量氢化钠进行去质子化作用,然后用一当量各种苄基卤处理(Synthesis 1989, 36)。

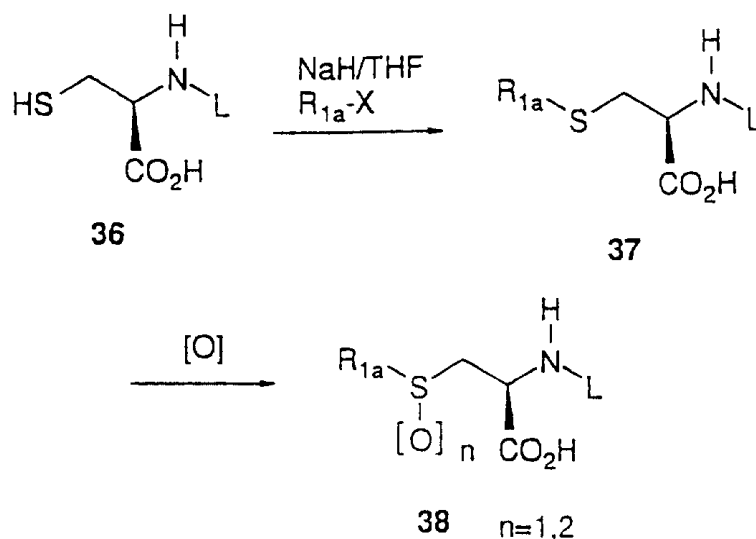
流程15



用流程15所示的烷基化方案也可以制备O-烷基-(D)-丝氨酸衍生物。可用于制备式35的(D)-丝氨酸衍生物的其他方法包括用式ArCH₂O-C(=NH)CCl₃试剂对由34衍生的羧基被保护的中间体进行酸催化的苄化作用(O. Yonemitsu等人, Chem. Pharm. Bull. 1988, 36, 4244)。此外,用ArCH₂OCH₂X(其中X是离去基团)将手性甘氨酸烯醇化物烷基化,得到化合物35。另外可以按上述方法制备并拆分D, L-O-芳基(烷基)丝氨酸。

N-保护的-(D)-半胱氨酸36的烷基化作用是用在(D)-丝氨酸衍生物合成中所述方法进行的,并在下面用R₁-X(其中X是离去基团如卤化物和甲磺酰氧基)加以说明,如流程16所示。

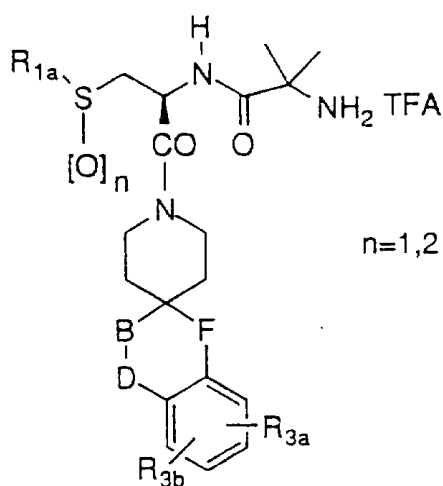
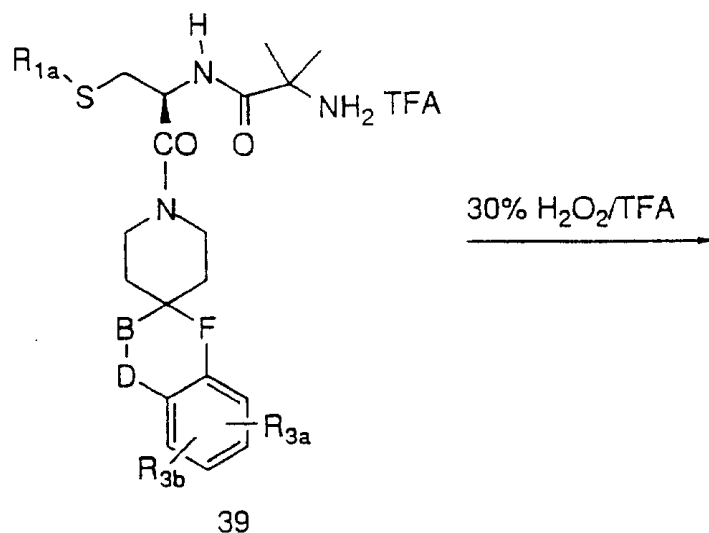
流程16



可以用许多氧化剂将半胱氨酸衍生物37氧化为亚砷38 ($n=1$) 和砷38 ($n=2$)。(关于硫化物氧化的综述参见Org. Prep. Proced. Int. 1982, 14, 45)。高碘酸钠(J.Org. Chem. 1967, 32, 3191)常被用于合成亚砷, 而过硫酸氢钾(OXONE)(Tetrahedron Lett. 1981, 22, 1287)被用于合成砷。

因此, 可以通过流程1和8中详细说明的化学方法, 将各种取代的氨基酸结合到生长激素促分泌素中。也可以用高碘酸钠或OXONE®由半胱氨酸促分泌素制备含有亚砷或砷官能基的促分泌素。此外, 如流程17所示, 最后一步合成中, 过氧化氢可被用作氧化剂。亚砷40 ($n=1$) 和砷40 ($n=2$) 类似物可以用制备性薄层色谱法分离。

流程17

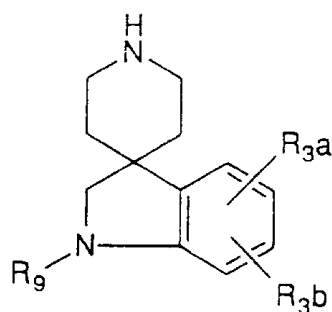


氨基保护基的除去可以用本领域已知的许多方法进行，如上述方法和Protective Groups in Organic Synthesis, T.W. Greene, John Wiley and Sons, NY, 1981中的方法。

可以用上述方法通过用醛的还原性烷基化反应，或通过烷基化反应如用各种环氧化物的反应，进一步制备其中R₄和R₅各为氢的式I化合物。以盐酸盐或三氟乙酸盐得到的产物宜于通过反相高性能液

相色谱法 (HPLC) 或通过重结晶纯化。

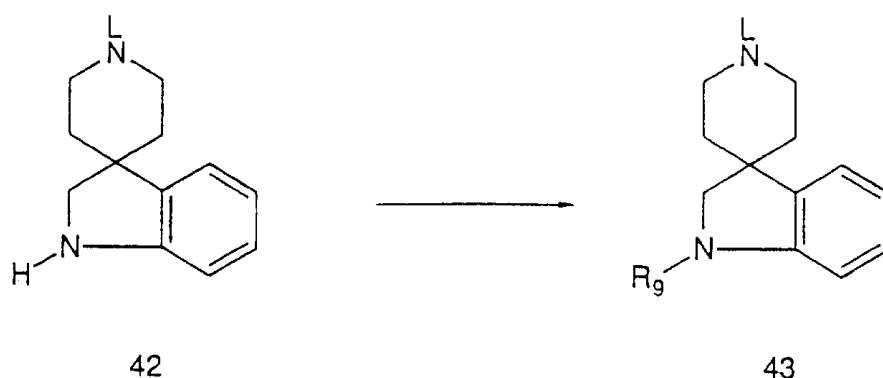
式41的螺哌啶可以用许多方法制备，包括如下所述的合成。



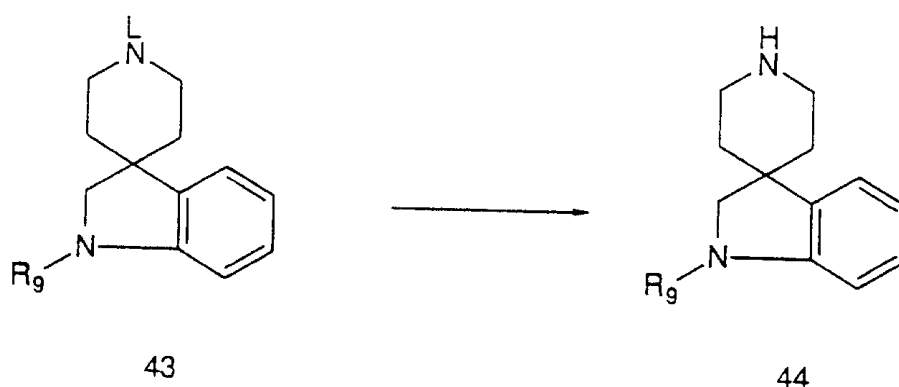
41

式42的螺哌啶(其中L为定义的保护基)可以用文献中已知的方法(例如H. Ong等人, *J. Med. Chem.* 1983, 23, 981-986)合成。42的二氢吲哚氮(其中L为保护基如甲基或苄基)可以与各种亲电试剂反应, 得到式43的螺哌啶, 其中R₉可以是各种官能基团。化合物42可以与例如异氰酸酯在惰性溶剂如二氯甲烷中反应生成脲衍生物, 与氯甲酸酯在惰性溶剂如二氯甲烷中反应生成氨基甲酸酯, 与酰氯、酸酐或酰基咪唑反应生成酰胺, 与磺酰氯反应生成磺酰胺, 与氨磺酰氯反应生成硫酰胺。此外, 用本领域已知的条件式42的二氢吲哚氮可以用醛进行还原性烷基化反应。当用于还原性胺化反应中的醛是式HCOCOOM的保护了的水合乙醛酸(其中M是定义的保护基)时, M可以从产物中除去并进一步被衍生。另外, 42可以与环氧化物反应生成43, 其中R₉是β-羟基取代的烷基或芳基烷基。通过使42与氟代苯基或氟代杂芳基试剂反应, 也可以将二氢吲哚42转化为式43化合物, 其中R₉=苯基或取代苯基, 杂芳基或取代杂芳基。这类化学方法详见H. Ong等人, *J. Med. Chem.* 1983, 23, 981-986.

流程18



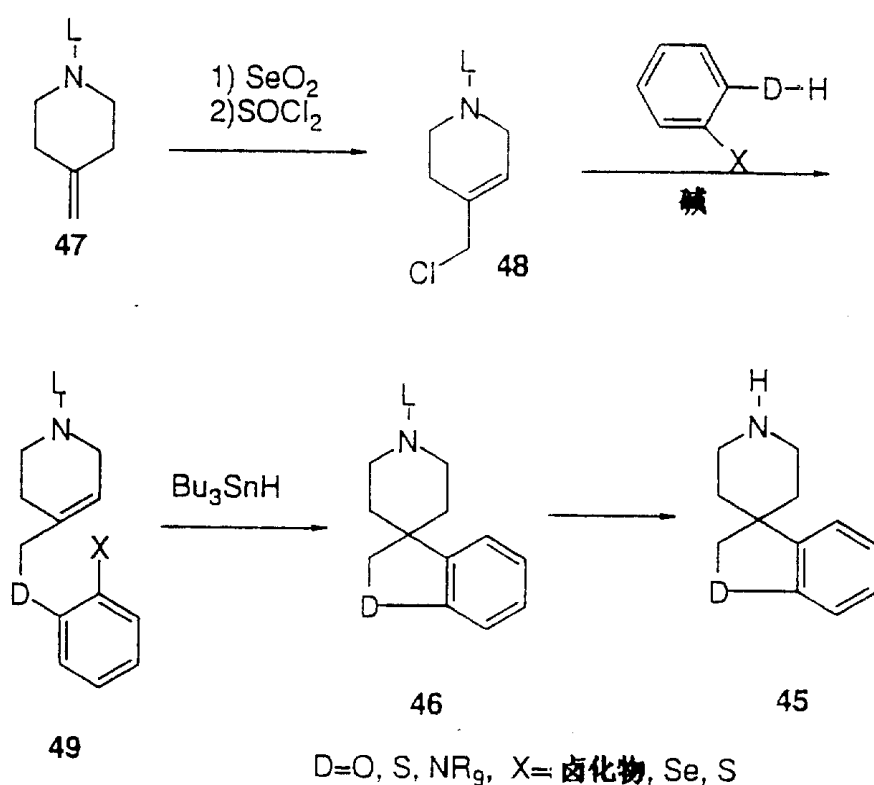
流程19



如流程19所示，其中 R_9 为氢的螺哌啶中间体43 ($L=Me$ 或 Bn) 或大部分的上述衍生物可被脱甲基或脱苄基，生成化合物44 (其中 R_9 为氢) 或大部分的上述衍生物。对于其中 $L=Me$ 的式43化合物来说，脱甲基反应可以用本领域技术人员熟知的许多方法进行。例如，43的脱甲基反应可以在惰性溶剂如二氯甲烷中，使化合物43与溴化氰和碳酸钾反应、生成氨基氰，将其在回流的四氢呋喃、回流的强酸如盐酸水溶液中用氢化铝锂处理，或用格利雅试剂如溴化甲基镁处理，得到化合物44。此外，可以按照R. Olofson等人在J. Org. Chem.

1984, 49, 2795及其中所引参考文献中所述的ACE-Cl方法进行43的脱甲基反应。对于其中L=Bn的式43中间体, 苄基的脱去可以用还原方法进行, 包括在铂或钯催化剂存在下在质子传递溶剂如甲醇中的氢化作用。此外, 可以按照R. Olofson等人在J. Org. Chem. 1984中所述的ACE-Cl方法进行43 (L=Bn) 的脱苄基反应。

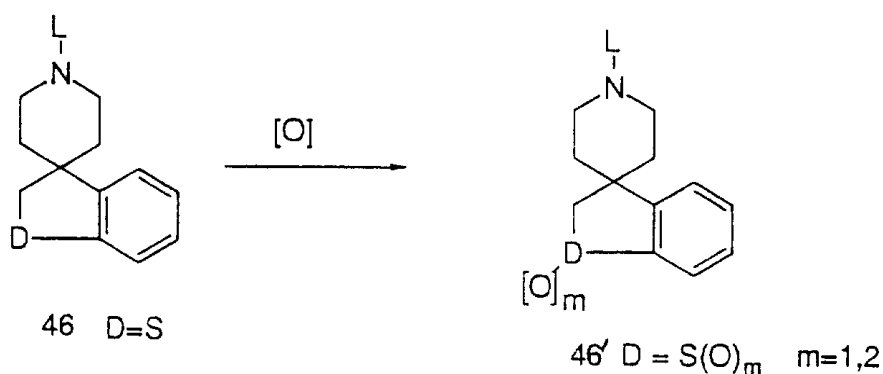
流程20



螺杂环化合物45可以用许多方法制备, 包括流程20中所述的合成法。被保护的哌啶47的烯丙位氧化反应是通过本领域技术人员熟知的经典方法(Rabjohn, N. Org. React. 1976, 24, 261)完成的。将所产生的烯丙基醇在惰性溶剂如苯中用亚硫酸氯处理, 得到相应的氯化物48。当D=O或S时, 烷基化反应是以DMF或丙酮作为溶剂用碳酸钾作碱来进行的, 而当D=NR_g (R_g=H、烷基、芳基、酰基、磺酰基、

氨基甲酸酯)时, 烷基化反应是用氢化钠作为碱在惰性溶剂如THF中进行的, 得到环化前体49。当L是所定义的保护基时, 化合物49可以通过本领域技术人员熟知的许多方法环化。例如, 49的环化反应可以通过使其与氢化三丁基锡(Curran, D. P. Synthesis 1988, 417和489)在惰性溶剂如苯中反应来完成, 得到化合物46。此外, 化合物46 ($D=NR_9$) 可以用流程18和19中所示方法制备。当 $D=S$ 时, 可以用许多氧化剂将化合物46氧化成亚砷46' ($m=1$) 和砷46' ($m=2$) (流程21)。例如, 高碘酸钠常被用于亚砷的合成, 而OXONE被用于砷的合成。除去保护基便得到胺45, 然后通过上面所示流程1和8中详细说明了化学方法并用中间体同系物2, 将胺45结合到生长激素促分泌素中。

流程21

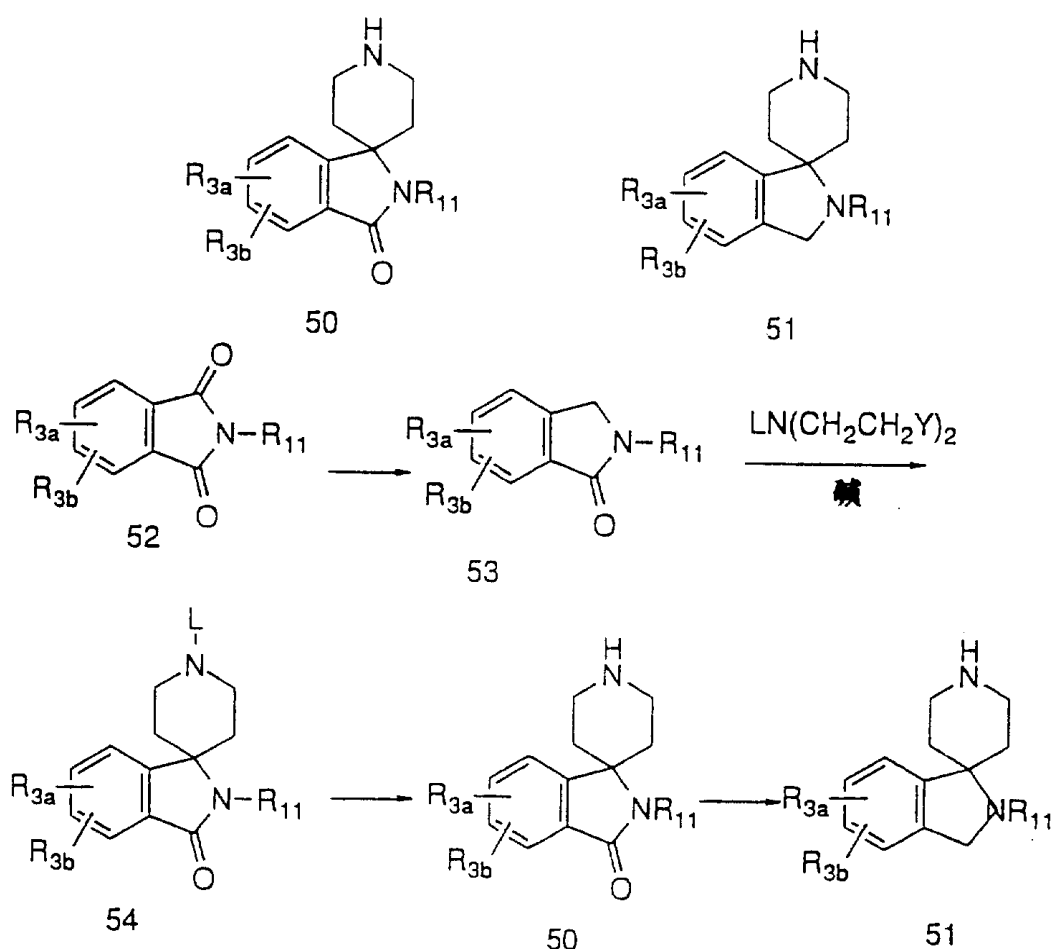


式50和式51的螺哌啶类化合物可以用流程22所述的合成方法制备。

其中 R_{11} 被定义为烷基、芳基、 $(CH_2)_n$ -芳基或保护基的式53苯并[c]吡咯酮类化合物可以从市场上买到, 或者可以用文献中已知的方法由相应的邻苯二甲酰亚胺类化合物合成(例如, Bewster等人, J. Org. Chem., 1963, 28, 501; McAlees等人, J. Chem. Soc.,

1977, 2038)。在碱如氢化钾、双(三甲基甲硅烷基)氨基化锂或钾存在下, 用被保护的双2-卤代乙基胺(其中L是所定义的保护基, 如甲基、苄基、t-BOC或CBZ等, Y可以是Cl、Br、I)可以将苯并[c]吡咯酮53烷基化, 得到螺哌啶54。可以用上述方法除去保护基得到式50。用氢化物如氢化铝锂还原式50中的内酰胺, 得到式51。

流程22



应当注意到进行上述反应流程的顺序并不重要, 而且在本领域技术人员的技术范围之内可以改变反应顺序以促进反应或避免不需要的反应产物。

式I和II的释放生长激素的化合物可作为体外研究如何在垂体水平下调节生长激素分泌的独特手段。这包括用于评价所认为或已知影响生长激素分泌的许多因素如年龄、性别、营养因素、葡萄糖、氨基酸、脂肪酸、以及禁食和非禁食状态。此外，本发明化合物可以用于评价其他激素如何改变生长激素释放活性。例如，已经确定生长激素释放的抑制因子抑制生长激素释放。很重要的并且需要研究其对生长激素释放的作用的其他激素包括性腺激素，如睾酮、雌二醇和孕酮；肾上腺激素，如皮质醇及其他类皮质激素、肾上腺素和去甲肾上腺素；胰腺和胃肠激素，如胰岛素、胰高血糖素、促胃酸激素、促胰液素；血管活性肽，如蛙皮素(bombesin)、神经激肽；以及甲状腺激素，如甲状腺素和三碘甲腺原氨酸。式I和II化合物也可用于研究某些垂体激素如生长激素和内啡肽对垂体的可能的负或正反馈作用，从而改变生长激素释放。特别的科学上的重要性在于这些化合物可用于阐明调节生长激素释放的亚细胞机理。

式I和II化合物可对动物(包括人)给药，从而在体内释放生长激素。例如，这些化合物可被给药于商业上重要的动物如猪、牛、羊等，以便加快并增大其生长速度和生长程度，提高饲养效率并增加这些动物的产奶量。此外，这些化合物可被对人进行体内给药，作为直接测定垂体是否能够释放生长激素的诊断手段。例如，可以将式I和II化合物体内给药于儿童。对这种给药之前和之后取出的血清样品检测其生长激素。对于这些样品中每个样品中生长激素量的比较是直接测定病人的垂体释放生长激素能力的方法。

因此，本发明在其范围内包括药物组合物，该组合物包含作为活性成分的至少一种式I和II化合物以及药用载体或稀释剂。药物组

合物的活性成分除了包含至少一种式I和II化合物外，还可以任选地包含合成代谢剂，或具有不同活性的其他组合物，如抗菌生长促进剂(Permittant)或治疗骨质疏松症的药剂，或与皮质类固醇结合使用，以使降解代谢副作用减到最小，或其他药物活性物质结合使用，而这种结合提高了药效并使副作用减到最小。

生长促进剂及合成代谢剂包括(但不限于)TRH、二乙基己烯雌酚、雌激素、 β -激动剂、茶碱、合成代谢甾体化合物、脑啡肽、E系前列腺素、美国专利3,239,345号中公开的化合物如玉米赤霉醇、和美国专利4,036,979号中公开的化合物如四氢氧基并噻嗯基脲、或美国专利4,411,890号中公开的肽。

本发明的生长激素促分泌素的进一步应用是与其他生长激素促分泌素结合使用，如美国专利4,411,890号和专利申请公开WO 89/07110、WO 89/07111和B-HT 920中所述的释放生长激素的肽GHRP-6、GHRP-1，以及WO 93/04081中所述的hexarelin和新发现的GHRP-2或释放生长激素的激素(GHRH，也叫GRF)及其类似物，或生长激素及其类似物，或生长调节因子包括IGF-1和IGF-2，或 α -肾上腺素能激动剂如氯压定，或与5-羟色胺5HT_{1D}激动剂如sumitriptan或抑制生长激素释放的抑制因子或其释放的药剂如毒扁豆碱和吡啶斯的明。

正如本领域技术人员所公知的那样，生长激素的已知和潜在的用途是各种各样的并且是非常多的。因此，为刺激内源性生长激素的释放而给药本发明化合物，可以具有与给药生长激素本身相同的效果或用途。生长激素的这些各种各样的用途可总结如下：刺激老人的生长激素释放；治疗生长激素缺乏的成人；预防糖皮质激素的降

解代谢副作用，治疗骨质疏松症，刺激免疫系统，加快伤口愈合，加快骨折修复，治疗生长迟缓，治疗急性或慢性肾衰竭或肾功能不全，治疗生理性身材矮小，包括生长激素缺乏的儿童，治疗与慢性疾病有关的身材矮小，治疗肥胖症和与肥胖症有关的生长迟缓，治疗与Prader-Willi综合征和特纳综合征有关的生长迟缓；加快烧伤病人或大手术如胃肠手术后的痊愈并减少住院期；治疗子宫内生长迟缓、骨骼发育不良、肾上腺皮质机能亢进和库欣综合征；取代紧张病人的生长激素；治疗骨软骨发育不良、Noonans综合征、睡眠障碍、阿尔茨海默氏病、延迟的伤口愈合及社会心理隔绝症；治疗肺机能不良和通风机依赖症；减弱大手术后的蛋白降解代谢反应；治疗吸收障碍综合征，减少由慢性疾病如癌症艾滋病引起的恶病质和蛋白损失；加快病人通过TPN(总的肠胃外营养)的体重增加和蛋白增加；治疗血胰岛素过多包括胰岛细胞增殖症；对排卵诱导的辅助治疗，以及预防和治疗胃和十二指肠溃疡；刺激胸腺发育并预防与年龄有关的胸腺机能衰退；对慢性血液透析病人的辅助治疗；治疗免疫抑制病人并提高接种后抗体应答；改善虚弱老人的肌肉强度、可动性、皮肤厚度的保持、代谢的体内平衡、肾自身稳定性；刺激成骨细胞、骨重造及软骨生长；治疗神经疾病如外周和药物诱发的神经病、急性感染性多神经炎、肌萎缩性脊髓侧索硬化、多发性硬化症、脑血管意外和脱神经髓鞘疾病；刺激成伴动物的免疫系统和治疗成伴动物的老化疾病；家畜的生长促进剂；以及刺激羊身上的羊毛生长。

本领域技术人员已知有许多化合物正被努力用于治疗上述疾病或治疗适应症。上面所提到的这些治疗剂中的某些治疗剂与本发明

的生长激素促分泌素的结合将会产生附加的、补充的并且常常是协同的性能，从而提高这些各种治疗剂的生长促进剂、合成代谢及所需的性能。在这些结合中，治疗剂和本发明的生长激素促分泌素存在的剂量范围可以独立地是当这些化合物和促分泌素单独使用时有效剂量水平的百分之一至一倍。

抑制骨吸收、预防骨质疏松症及加速骨折愈合的结合治疗可以通过双磷酸盐与本发明的生长激素促分泌素的结合来说明。用于这些用途的双磷酸盐的应用已被综述过，例如，Hamdy, N.A.T., Role of Bisphosphonates in Metabolic Bone Diseases. Trends in Endocrinol. Metab., 1993, 4, 19-25。具有这类作用的双磷酸盐包括alendronate、tiludronate、二甲基-APD、risedronate、羟乙二磷酸盐、YM-175、氯甲双磷酸盐、pamidronate和BM-210995。根据其药效，给病人服用的双磷酸盐的口服日剂量水平为0.1mg至5g，本发明生长激素促分泌素的日剂量水平为每千克体重0.01mg至20mg，从而达到对骨质疏松症的有效治疗。

本发明化合物可以通过口服、肠胃外(例如肌内、腹膜内、静脉内或皮下注射，或植入)、鼻、鞘、直肠、舌下或局部给药途径给药，并且可被配制成适于每一给药途径的剂型。

用于口服给药的固体剂型包括胶囊剂、片剂、丸剂、粉剂和粒剂。在这些固体剂型中，将活性化合物与至少一种惰性可药用载体如蔗糖、乳糖或淀粉混合。正如通常所实践的那样，这些剂型还可以包含除惰性稀释剂以外的其他物质，例如润滑剂如硬脂酸镁。在胶囊剂、片剂和丸剂情况中，剂型还可以包含缓冲剂。此外片剂和丸剂可以用肠溶衣包衣来制备。

用于口服给药的液体剂型包括可药用乳剂、溶液、悬浮液、糖浆剂、酏剂，其中含有本领域中常用的惰性稀释剂如水。除了这些惰性稀释剂外，组合物还可以包括辅助剂，如润湿剂、乳化剂和悬浮剂，以及甜味剂、调味剂和香味剂。

用于肠胃外给药的本发明制剂包括无菌的水溶液或非水溶液、悬浮液或乳剂。非水溶剂或载体的实例的实例有丙二醇、聚乙二醇、植物油如橄榄油和玉米油、明胶和注射用有机酯如油酸乙酯。这些剂型还可以含有辅助剂，如防腐剂、润湿剂、乳化剂和分散剂。这些制剂的灭菌可以通过例如，经细菌保留过滤器过滤，将灭菌剂加入组合物中，照射组合物或加热组合物。也可以将其制成无菌固体组合物的形式，在使用之前可将其即刻溶于无菌水或某些其他无菌注射介质中。

用于直肠或鞘给药的组合物优选为栓剂，其中除了活性物质外，还可以含有赋形剂如可可脂或栓剂蜡。

用于鼻或舌下给药的组合物也可以用本领域公知的标准赋形剂制备。

本发明组合物中活性成分的剂量是可变的；然而活性成分的量必须是能够得到适当剂型的量。所选择的剂量取决于所需的治疗效果、给药途径以及治疗时间。通常，给病人和动物如哺乳动物给药的日剂量水平为每千克体重0.0001至100mg，以便达到生长激素的有效释放。

给出下列实施例只是为了进一步说明本发明，而不能认为是对本发明的限制。

实施例1

N-[1(R)-[(2',3'-二氢-2-氧代螺[哌啶-4,4'(1H)-喹啉]-1'-基)羰基]-2-(吡啶-3-基)乙基]-2-氨基-2-甲基丙酰胺盐酸盐

步骤A: 1'-(叔丁氧羰基)-3,4-二氢-3-氧代螺[1H-茛-1,4'-哌啶]

向661mg (2.31mmol) 1'-(叔丁氧羰基)螺[1H-茛-1,4'-哌啶] [按Chambers等人, J. Med. Chem., 1992, 35, 2036的方法制备] 的5.0ml THF溶液中加入5.8ml (1.0M THF, 2.9mmol) 9-BBN。将反应混合物在70°C下加热直至TLC分析表明起始原料已消耗完。浓缩溶液并将剩余物溶于二氯甲烷中。将溶液冷却至0°C并在15分钟内缓慢加入4.1g (19.2mmol) PCC。将反应混合物温热至室温然后回流30分钟。然后将溶液用乙醚稀释, 通过硅藻土和硅酸镁载体的滤垫过滤。用快速色谱法纯化(硅胶, 己烷/乙酸乙酯, 4:1) 得到326mg (47%) 标题化合物。

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): 7.75-7.60 (m, 2 H), 7.50-7.44 (m, 2 H), 4.30-4.15 (m, 2 H), 2.85 (dt, 2 H), 2.63 (s, 2 H), 1.98 (dt, 2 H), 1.53-1.40 (m, 2 H), 1.49 (s, 9 H).

步骤B: 螺[1H-茛-1,4'-哌啶]-3(2H)-酮三氟乙酰胺

将步骤A的中间体在1:1:0.5的三氟乙酸、二氯甲烷和苯甲醚的混合物中的溶液搅拌1小时, 然后浓缩并与甲苯共沸, 得到标题化合物,

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): 7.81-7.70 (m, 1 H), 7.62-7.45 (m, 2 H), 7.22-7.15 (m, 1 H), 3.72-3.58 (m, 2 H), 3.29-3.04 (m, 2 H), 2.70 (s, 2 H), 2.47 (dt, 2 H), 1.85-1.75 (m, 2 H).

步骤C: 三氟乙酰胺-2,3-二氢螺[茛-1,4'-哌啶]

向1.0g (3.21mmol) 步骤B中所得中间体的3.0ml二氯甲烷中加入0.945ml (6.74mmol) 三乙胺和50mg DMAP, 最后加入0.501ml (3.53mmol) 三氟乙酸酐。将反应混合物搅拌3小时, 然后用20二氯甲烷稀释, 溶液用水洗涤, 用硫酸镁干燥并浓缩。通过快速色谱法(硅胶, 己烷/乙酸乙酯 2:1) 纯化得到568mg (1.91mmol)。

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): 7.79-7.64 (m, 2 H), 7.52-7.41 (m, 2 H), 4.75-4.65 (m, 1 H), 4.22-4.08 (m, 1 H), 3.37 (dt, 1 H), 2.92 (dt, 1 H), 2.70 (s, 2 H), 2.08 (dt, 2 H), 1.71-1.62 (m, 2 H) .

步骤D: 三氟乙酰胺-3', 4'-二氢-2-氧代螺[哌啶-4, 4' (1H)-喹啉]

在0°C下, 向218mg (3.36mmol) 叠氮化钠在0.285ml水和1.5ml氯仿中的溶液中加入0.105ml硫酸。将反应混合物搅拌2.5小时, 然后分离各层, 用硫酸钠干燥氯仿层。然后将叠氮酸加到400mg (1.34mmol) 步骤A所得中间体的溶液中, 5分钟内向此溶液中加入0.400ml硫酸。将反应混合物搅拌20分钟, 然后在45°C下搅拌45分钟, 最后在室温下搅拌16小时。将硫酸层加至冰中, 然后用50%氢氧化钠碱化, 水层用乙酸乙酯萃取。将乙酸乙酯萃取液用硫酸钠干燥并浓缩。通过快速色谱法(硅胶, 二氯甲烷/乙酸乙酯 1:1, 然后1:2) 纯化100mg粗产物得到50mg (0.160mmol) 高RF值的物质和16mg (0.051mmol) 低RF值的物质。

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3 , 高 RF): 8.9-8.7 (bs, 1 H), 7.40-7.21 (m, 2 H), 7.18-7.04 (m, 1 H), 6.90-6.86 (m, 1 H), 4.52-4.36 (m, 1 H), 3.97-3.83 (m, 1 H), 3.52 (dt, 1 H), 3.22 (dt, 1 H), 2.79 (s, 2 H), 2.12-1.66 (m, 4 H). ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3 , 低 RF): 8.12 (dd, 1 H), 7.60-7.52 (m, 1 H), 7.45-7.35 (m, 2 H), 6.95 (bs, 1 H), 4.56-4.43 (m, 1 H), 4.03-3.96 (m, 1 H), 3.64-3.62 (m, 2 H), 3.49-3.35 (m, 1 H), 3.11 (dt, 1 H), 2.20-1.80 (m, 4 H).

步骤E: 3', 4'-二氢-2-氧代螺[哌啶-4, 4' (1H)-喹啉]

将49mg (0.157mmol) 步骤B中得到的高RF值的物质的甲醇/水4:1溶液和过量的氢氧化钾搅拌过夜。浓缩溶液并将水和乙酸乙酯加到剩余物中, 分离各层, 用乙酸乙酯萃取水层。合并的有机层用硫酸钠干燥并浓缩, 得到31mg (0.143mmol) 标题化合物。

步骤F: N-[1(R)-[(2', 3'-二氢-2-氧代螺[哌啶-4, 4' (1H)-喹啉]-1'-基) 羰基]-2-(吡啶-3-基) 乙基]-2-[[1, 1-二甲基乙氧羰基] 氨基]-2-甲基丙酰胺

向29mg (0.134mmol) 步骤C中得到的中间体、65mg (0.167mmol) 2-氨基-N-[1(R)-[(2', 3'-二氢-2-氧代螺[哌啶-4, 4' (1'H)-喹啉]-1-基) 羰基]-2-(1H-吡啶-3-基) 乙基]-2-甲基丙酰胺和24mg (0.174mmol) HOBt的二氯甲烷溶液中加入33mg (0.174mmol) EDC。将反应混合物搅拌过夜, 然后处理, 并按实施例1(步骤A)所述进行色谱纯化, 唯一不同的是用二氯甲烷/丙酮洗脱, 得到34.8mg (0.059mmol) 标题化合物。

步骤G: N-[1(R)-[(2', 3'-二氢-2-氧代螺[哌啶-4, 4' (1H)-喹啉]-1'-基) 羰基]-2-(吡啶-3-基) 乙基]-2-氨基-2-甲基丙酰胺盐酸盐

按照实施例1(步骤C)所述的方法, 由步骤D得到的中间体(14mg, 0.023mmol) 得到标题化合物(7.2mg, 0.013mmol), 只唯一不同的是在此情况下通过向纯化的游离胺中加入4N HCl的二恶烷溶液得到其盐酸盐。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD , 2:1 旋转异构体的混合物): 8.34 (d, 2/3 H), 8.27 (d, 1/3 H), 7.59 (d, 2/3 H), 7.55 (d, 1/3 H), 7.38 (d, 1/3 H), 7.33 (d, 2/3 H), 7.25 (d, 1/3 H), 7.18-6.98 (m, 4 H), 6.85 (d, 1/3 H),

6.80 (d, 2/3 H), 6.68 (d, 2/3 H), 5.23-5.17 (m, 1 H), 4.22-4.19 (m, 2/3 H), 4.09-3.95 (m, 1/3 H), 3.62-3.59 (m, 1/3 H), 3.36-3.17 (m, 2 2/3 H), 3.08 (dt, 1/3 H), 2.75 (dt, 1/3 H), 2.69 (dt, 2/3 H), 2.48 (dd, 2 H), 1.93-1.75 (m, 2/3 H), 1.60 (s, 3 H), 1.58 (s, 2 H), 1.40-1.32 (m, 1 H), 1.51 (s, 1 H), 1.10 (m, 1/3 H), 1.02 (m, 2/3 H), 0.90 (dt, 2/3 H), 0.22 (dt, 2/3 H). FAB-MS: m/e 490 (m+1).

实施例2

N-[1(R)-[(2', 3'-二氢-1-氧代螺[哌啶-4, 4' (1H)-异喹啉]-1'-基)羰基]-2-(吡啶-3-基)乙基]-2-氨基-2-甲基丙酰胺盐酸盐

步骤A: [3', 4'-二氢-1-氧代螺[哌啶-4, 4' (1H)-异喹啉]

按照实施例13(步骤D)所述方法, 由实施例1(步骤D)的低RF值的中间体(16.0mg, 0.051mmol)制得标题化合物(11.3mg, 0.036mmol)。

¹HNMR (200 MHz, CDCl₃): 8.12 (dd, 1 H), 7.60-7.52 (m, 1 H), 7.45-7.35 (m, 2 H), 6.95 (bs, 1 H), 4.56-4.43 (m, 1 H), 4.03-3.96 (m, 1 H), 3.64-3.62 (m, 2 H), 3.49-3.35 (m, 1 H), 3.11 (dt, 1 H), 2.20-1.80 (m, 4 H).

步骤B: N-[1(R)-[(2', 3'-二氢-1-氧代螺[哌啶-4, 4' (1H)-异喹啉]-1'-基)羰基]-2-(吡啶-3-基)乙基]-2-[[1, 1-二甲基乙氧羰基]氨基]-2-甲基丙酰胺

按照实施例13(步骤D)所述的方法, 由步骤A的中间体(10.0mg, 0.032mmol)和2-氨基-N-[1(R)-[2', 3'-二氢-2-氧代螺[哌啶-4, 4' (1' H)-喹啉]-1-基)羰基]-2-(1H-吡啶-3-基)乙基-2-甲基丙酰胺(21.6mg, 0.055mmol), 制得标题化合物(13.6mg, 0.023mmol)。

步骤C: N-[1(R)-[(2', 3'-二氢-1-氧代螺[哌啶-4, 4' (1H)-异喹啉]-1'-基)羰基]-2-(吡啶-3-基)乙基]-2-氨基-2-甲基丙酰胺盐酸盐

将10.1mg (0.017mmol) 由步骤B得到的中间体在1.5N HCl的乙酸乙酯溶液中的溶液搅拌过夜，然后浓缩并与甲醇共沸，得到8.3mg (0.015mmol) 标题化合物。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD , 2:1 旋转异构体的混合物): 7.94 (d, 1/3 H), 7.87 (d, 2/3 H), 7.62-7.53 (m, 2 H), 7.40-7.33 (m, 2 1/3 H), 7.18-7.10 (m, 3 H), 6.75 (d, 2/3 H), 5.22-5.18 (m, 2/3 H), 5.15 (t, 1/3 H), 4.27-4.23 (m, 2/3 H), 4.14-4.10 (m, 1/3 H), 3.68-3.61 (m, 1 H), 3.25-3.18 (m, 4 H), 3.10 (dt, 2/3 H), 2.87 (dt, 1/3 H), 2.70 (dt, 1/3 H), 2.65 (dt, 2/3 H), 1.88 (dt, 1/3 H), 1.75 (dt, 1/3 H), 1.62 + 1.61 + 1.59 + 1.51 (s, 共计6H), 1.57-1.44 (m, 1 H), 1.38-1.35 (m, 1/3 H), 1.15-1.10 (m, 1/3 H), 0.929 (dt, 2/3 H), 0.19 (dt, 2/3 H). FAB-MS: m/e 490 (m+1).

实施例3

N-[1(R)-[(4H-1-氧代螺[3H-2-苯并吡喃-3,4'-哌啶]-1'-基)羰基]-2-(吡啶-3-基)乙基]-2-氨基-2-甲基丙酰胺盐酸盐

步骤A: 螺[3H-2-苯并吡喃-3,4'-哌啶]-1(4H)-酮

向10%钨/炭(5mg)的乙醇(5ml)悬浮液中加入1'-苄基螺[3H-2-苯并吡喃-3,4'-哌啶]-1(4H)-酮(20mg, 0.058mmol) (Hashigaki等人, Chem. Pharm. Bull. 32pg 3561-3568(1984))。在1个大气压室温下进行氢化。将反应混合物在氢气氛下搅拌2小时，直至TLC分析表明反应已完成。用硅藻土545真空过滤除去催化剂，浓缩滤液得到所需产物(12.4mg, 98.5%)。

FAB-MS计算值 $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_2$ 217; 实测值218 (M+H, 100%)。

步骤B: N-[1(R)-[(4H-1-氧代螺[3H-2-苯并吡喃-3,4'-哌啶]-1'-基)羰基]-2-(吡啶-3-基)乙基]-2-[[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]氨基]-2-甲基丙酰胺

将步骤A的中间体 (12mg, 0.055mmol) 和 α (R)-[[2-[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]氨基]-2,2-二甲基-1-氧代乙基]氨基]-1H-吡啶-3-丙酸 (27mg, 0.058mmol) 的二氯甲烷溶液冷却至0℃, 然后加入HOBT (2mg, 0.015mmol)、N-甲基-吗啉 (8.8mg; 0.084mmol) 和EDC (22mg, 0.12mmol)。将反应混合物在室温下搅拌1小时直至用TLC分析判断反应已完全。然后用饱和氯化钠溶液洗涤该溶液并用无水硫酸镁干燥。然后将溶液过滤并浓缩。通过硅胶色谱法纯化, 得到标题化合物 (15mg, 47%)。FAB-MS计算值 $C_{33}H_{40}N_4O_6$ 588; 实测值589 (M+H, 39%) [489 (M+H-100, 42%) 去掉t-Boc基团]。

步骤C: N-[1(R)-[(4H-1-氧代螺[3H-2-苯并吡喃-3,4'-哌啶]-1'-基)羰基]-2-(吡啶-3-基)乙基]-2-氨基-2-甲基丙酰胺盐酸盐

将步骤B的中间体 (12mg, 0.02mmol) 的甲醇 (3ml) 溶液冷却至0℃。然后在搅拌下将浓盐酸 (3ml) 缓慢加到混合物中。将反应混合物搅拌30分钟直至TLC分析表明反应已完全。然后溶液经甲苯浓缩数次。无需纯化即可使用该盐酸盐 (10.15mg, 96%)。

1H NMR (400MHz, CD_3OD): 产物以两种构象异构体 (2:1) 的混合物存在:

δ 7.977, 7.905 (2d, 2/3 H), 7.604-6.994 (m, 8 H), 5.134-5.093 (m, 1 2/3 H), 5.025-4.715 (m, 2 H), 4.191-4.114 (m, 1/3 H), 3.637-3.587 (m, 1 H), 3.344-3.299 (m, 1 H), 3.188-3.124 (m, 1 H), 3.030 (s, 2/3 H), (dt, 2.81 Hz, 9.4 Hz, 1/3 H), 2.536 (q, 1 H), 2.301 (t, 1/3 H), 1.590, 1.571 (2s, 6 H), 1.539-1.483 (m, 2/3 H), 1.275 (s, 6 H), 1.259-1.206 (m, 2/3 H), (m, 1 H), 0.633-0.545 (m, 1/3 H), -0.277 -0.361 (m, 1/3 H).

FAB-MS 计算值 $C_{28}H_{32}N_4O_4$ 488; 实测值 489 (M+H, 65%).

实施例4

N-[1(R)-[(4',5'-二氢-4'-氧代螺[哌啶-4,6'-[6H]噻吩并[2,3-b]噻喃]-1-基)羰基]-2-(吡啶-3-基)乙基]-2-氨基-2-丙酰胺盐酸盐

步骤A: N-[1(R)-[(4',5'-二氢-4'-氧代螺[哌啶-4,6'-[6H]噻吩并[2,3-b]噻喃]-1-基)羰基]-2-(吡啶-3-基)乙基]-2-[[1,1-二甲基乙氧基)羰基]氨基]-2-丙酰胺

标题化合物的制备是用实施例3步骤B所述的方法, 原料: 螺[哌啶-4,6'-[6H]噻吩并[2,3-b]噻喃]-4'(5'H)-酮盐酸盐(10mg, 0.044mmol) (EP公开No. 90313262.9), α -(R)-[[2-[[1,1-二甲基乙氧基)羰基]氨基]-2,2-二甲基-1-氧代乙基]氨基]-1H-吡啶-3-丙酸(20mg, 0.051mmol), HOBt(1相当量), N-甲基吗啉(0.01ml, 0.093mmol)和EDC(20mg, 0.10mmol)。反应时间: 5小时。产量: 22mg, (98%)。

^1H MNR(400MHz, CDCl_3): 产物以两种构象异构体(2:1)的混合物存在:

δ 8.240 (s, 2/3 H), 8.063 (s, 1/3 H), 7.680 (d, 2/3 H), 7.628 (d, 1/3 H), 7.416-6.962 (m, 5 H), 5.279-5.162 (m, 1 H), 4.878-4.763 (m, 1 H), 4.285 (d, 2/3 H), 3.376 (d, 2/3 H), 3.342-3.196 (m, 1 H), 3.129-2.973 (m, 1 2/3 H), 2.715-2.662 (m, 1 H), 2.285 (d, 2/3 H), 2.139 (d, 2/3 H), 1.683-1.567 (m, 8 1/3 H), 1.503, 1.454, 1.427, 1.409 (4s, 12 H), 1.278-1.217 (m, 2 H), 0.708-0.628 (m, 2/3 H).

FAB-MS 计算值 $\text{C}_{31}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}_2$ 610; 实测值 611 (M+H, 32%).

步骤B: N-[1(R)-[(4',5'-二氢-4'-氧代螺[哌啶-4,6'-[6H]噻吩并[2,3-b]噻喃]-1-基)羰基]-2-(吡啶-3-基)乙基]-2-氨基-2-丙酰胺盐酸盐

标题化合物的制备是用实施例15步骤C所述的方法, 原料: 上面步骤的中间体(200mg, 0.033mmol)和甲醇(3ml)。反应时间: 1.5小时。产量: 12.2mg(69%)。

^1H NMR(400MHz, CD_3OD): 产物以两种构象异构体(2:1)的混合物存在:

δ 7.562-7.022 (m, 6 H), 5.513-5.446 (m, 6 $2/3$ H), 5.099-5.003 (m, 1 H), 4.914-4.726 (m, $2/3$ H), 4.178 (d, 1H), 3.624 (a, 1H), 3.33/-3.043 (m, 2 $2/3$ H), 2.760-2.660 (m, 1 H), 2.324 (d, 1H), 2.234 (d, 1H), 1.597, 1.587, 1.574, 1.510 (4s, 4H), 1.364-1.225 (m, 3H), 0.562-0.482 (m, $2/3$ H), -0.311 -0.391 (m, $2/3$ H).
FAB-MS 计算值 $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}_2$ 510; 实测值 511 (M+H, 51%).

实施例5

N-[1(R)-[(3-氢螺[1H-异苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)羰基]-2-(吡啶-3-基)乙基]-2-氨基-2-甲基丙酰胺盐酸盐

步骤A: N-[1(R)-[(3-氢螺[1H-异苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)羰基]-2-(吡啶-3-基)乙基]-2-[[[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]氨基]-2-甲基丙酰胺

标题化合物的制备是用实施例3步骤B所述的方法, 原料: 3-氢螺[1H-异苯并呋喃-1,4'-哌啶]盐酸盐(10mg, 0.044mmol) (Bauer等人, US3985889), α (R)-[[2-[[[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]氨基]-2,2-二甲基-1-氧代乙基]氨基]-1H-吡啶-3-丙酸(20mg, 0.051mmol), HOBt(1相当量), N-甲基吗啉(0.01ml, 0.093mmol)和EDC(20mg, 0.10mmol)。反应时间: 5小时。产量: 21mg(81%)。

产物以两种构象异构体(1:1)的混合物存在:

(^1H NMR CDCl_3): δ 8.096 (s, 1 H), 7.689 (t, 1 H), 7.341 (d, 1 H), 7.244-6.611 (m, 6 H), 5.288-5.202 (m, 1/2 H), 4.945 (br. s, 1/2 H), 4.161 (d, 1/2 H), 4.003 (d, 1/2 H), 3.338 (d, 1/2 H), 3.280-3.115 (m, 2 H), 3.005-2.861 (m, 1 H), 2.751 (d, 1/2 H), 2.416 (d, 1/2 H), 1.787-1.549 (m 3 1/2 H), 1.491, 1.461, 1.421, 1.410 (4s, 12 H), 1.281-1.212 (m, 3 H), 0.857 (t, 6 H).
 FAB-MS 计算值 $\text{C}_{32}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_5$ 560; 实测值 561 (M+H, 33%).

步骤B: N-[1(R)-[(3-氢螺[1H-异苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基)羰基]-2-(吡啶-3-基)乙基]-2-氨基-2-甲基丙酰胺盐酸盐

标题化合物的制备是用实施例3步骤C所述的方法, 原料: 上面步骤的中间体 (20mg, 0.04mmol) 和甲醇 (3ml)。反应时间: 1小时, 产量: 18.2mg (93.5%)。

^1H NMR (400MHz, CD_3OD): 产物以两种构象异构体 (1:1) 的混合物存在:

δ 7.621-6.568 (m, 8 H), 5.198-5.136 (m, 1 H), 4.856 (宽. s, 1 H), 4.098-4.045 (m, 1 H), 3.611-3.499 (m, 1 H), 3.348-3.110 (m, 5 1/2 H), 2.987-2.903 (m, 2 1/2 H), 2.618 (d, 1/2 H), 2.508 (d, 1/2 H), 1.691-1.473 (m, 8H), 1.271 (br. s, 2 1/2 H), 0.081-0.006 (m, 1/2 H).
 FAB-MS 计算值 $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_3$ 460; 实测值 461 (M+H, 96%).

实施例6

N-[1(R)-[(3,4-二氢-6-甲基-4-氧代螺[2H-1-苯并吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基)羰基]-2-(吡啶-3-基)乙基]-2-氨基-2-甲基丙酰胺盐酸盐

步骤A: N-[1(R)-[(3,4-二氢-6-甲基-4-氧代螺[2H-1-苯并吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基)羰基]-2-(吡啶-3-基)乙基]-2-[[1,1-二甲

基乙氧基) 羰基] 氨基]-2-甲基丙酰胺

标题化合物的制备是用实施例3步骤B所述的方法, 原料: 3, 4-二氢-6-甲基螺[2H-1-苯并吡喃-2, 4'-哌啶]-4-酮盐酸盐(20mg, 0.058mmol) (Hashigaki等人, Chem. Pharm. Bull. 32 pg 3561-3568 (1984)), α (R)-[[2-[(1, 1-二甲基乙氧基) 羰基] 氨基]-2, 2-二甲基-1-氧代乙基] 氨基]-1H-吡啶-3-丙酸(32mg, 0.082mmol), HOBt (1相当量), N-甲基吗啉(0.03ml, 0.28mmol) 和EDC(40mg, 0.21mmol)。反应时间: 8小时, 产量: 34mg (86%)。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): 产物以两种构象异构体(2:1)的混合物存在:

δ 8.154 (s, 2/3 H), 8.088 (s, 1/3 H), 7.626 (d, 2/3 H), 7.591-7.060 (m, 6 H), 6.725-6.688 (m, 2/3 H), 5.265-5.168 (m, 2/3 H), 4.985-4.900 (m, 2/3 H), 4.289-4.178 (m, 2/3 H), 3.469 (s, 2/3 H), 3.229-3.064 (m, 2 2/3 H), 2.730 (t, 2/3 H), 2.562 (s, 2 1/3 H), 2.251 (d, 2 1/3 H), 2.158 (d, 2/3 H), 2.068 (d, 2/3 H), 1.680-1.541 (m, 3 H), 1.502, 1.475, 1.454, 1.427, 1.402 (5s, 15 H), 1.292-1.226 (m, 3 H), 0.616-0.532 (m, 1/3 H), -0.495 -0.590 (m, 1/3 H).

FAB-MS 计算值 $\text{C}_{34}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O}_6$ 602; 实测值 603. (M+H, 37%).

步骤B: N-[1 (R)-[(3, 4-二氢-6-甲基-4-氧代螺[2H-1-苯并吡喃-2, 4'-哌啶]-1'-基) 羰基]-2-(吡啶-3-基) 乙基]-2-氨基-2-甲基丙酰胺盐酸盐

标题化合物的制备是用实施例3步骤C所述的方法, 原料: 上面步骤的中间体(20mg, 0.029mmol) 和甲醇(3ml)。反应时间: 3小时, 产量: 17.5mg (96.5%)。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): 产物以两种构象异构体(2:1)的混合物存在:

δ 7.550-6.768 (m, 7 1/3 H), 5.089-5.016 (m, 2 H),
 遮盖 4.872-4.679 (m, 1 H), 4.144-4.093 (m, 1 H), 3.569-3.485 (m, 1 H), 3.321-3.081 (m, 2 1/3 H), 2.716-2.600 (m, 1 1/3 H), 2.253, 2.236, 2.222, 2.196, 2.190, 2.155 (6s, 4 H), 1.569, 1.541, 1.475 (3s, 7 H), 1.388-1.237 (m, 3 2/3 H), 0.881-0.808 (m, 2 H), 0.434-0.420 (m, 2/3 H), 0.427-0.436 (m, 2/3 H).
 FAB-MS 计算值 $C_{29}H_{34}N_4O_4$ 502; 实测值 503 (M+H, 97%).

实施例7

N-[1(R)-[(3,4-二氢-4-氧代螺[2H-1-苯并吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基)羰基]-4-苯基丁基-2-氨基-2-甲基丙酰胺盐酸盐

步骤A: α (R)-[[2-[[[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]氨基]-2,2-二甲基-1-氧代乙基]氨基]-4-苯基丁酸苯甲酯

将2(R)-氨基-4-苯基丁酸苯甲酯甲苯磺酸盐(6.0g, 13mmol)的二氯甲烷溶液用稀氢氧化钠溶液萃取。用 $MgSO_4$ 干燥有机层并蒸发得到剩余物。向该剩余物的溶液中加入N-叔丁氧羰基- α -甲基丙氨酸(3.21g, 15.8mmol), HOBt(1.7g, 13mmol)的二氯甲烷溶液和EDC(5.1g, 26mmol), 将该混合物在室温下搅拌过夜。然后将混合物倾入盐水和3N HCl的混合物中并用乙酸乙酯萃取。将有机萃取液干燥、蒸发, 通过快速柱色谱法纯化, 用40%乙酸乙酯的己烷溶液洗脱, 得到所需的产物(5.47g, 91%)。

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.34-7.07 (m, 10 H), 5.15 (d, $J_{AB}=12$ Hz, 1 H), 5.08 (d, $J_{BA}=12$ Hz, 1 H), 4.86 (br. s, 1 H), 4.67-4.62 (m, 1 H), 2.61-2.53 (m, 2 H), 2.18-2.14 (m, 1 H), 2.01-1.96 (m, 1 H), 1.47 (s, 3 H), 1.43 (s, 3 H), 1.41 (s, 9 H).

步骤B: α (R)-[[2-[[[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]氨基]-2,2-二甲基

-1-氧代乙基]氨基]-4-苯基丁酸

用10%钨/炭作为催化剂(0.5g)，在室温和1大气压氢气下氢化上面步骤的中间体(5.37g, 11.8mmol) 2小时。通过硅藻土滤除催化剂并蒸发得到标题化合物(4.22g, 100%)。

^1H NMR (200 MHz, CD_3OD): δ 7.804-7.143 (m, 5 H), 4.402-4.359 (m, 1 H), 2.672 (dt, 2 Hz, 6 Hz, 2 H), 2.126-2.004 (m, 2 H), 1.483, 1.444 (2s, 5 H), 1.423 (s, 9 H), 1.412 (s, 3 H).

步骤C: N-[1(R)-[(3,4-二氢-4-氧代螺[2H-1-苯并吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基)羰基]-4-苯基丁基-2-[[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]氨基]-2-甲基丙酰胺

将螺[2H-1-苯并吡喃-2,4'-哌啶]-4(3H)-酮(20mg, 0.776mmol)和上面步骤的中间体(31mg, 0.085mmol)的二氯甲烷溶液冷却至0°C, 然后加入HOBt(1相当量), N-甲基吗啉(0.1ml, 0.90mmol)和EDC(33mg, 0.17mmol)。将反应混合物在室温下搅拌3小时直至用TLC分析判断反应已完全。然后溶液用饱和氯化钠溶液洗涤、用无水硫酸镁干燥。接着将溶液过滤并浓缩。通过硅胶色谱法纯化, 得到标题化合物(41.6mg, 95.5%)。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): 产物以两种构象异构体(1:1)的混合物存在:

δ 7.853-6.925 (m, 9 H), 4.936-4.868 (m, 2 H), 4.355-4.265 (mt, 1 H), 3.605-3.565 (m, 1/2 H), 3.388-3.318 (m, 1 H), 3.022-2.965 (m, 1 H), 2.686-2.608 (m, 3 H), 2.067-1.948 (m, 2 1/2 H), 1.871-1.810 (m, 1 H), 1.580 (宽 s, 2 H), 1.503, 1.488, 1.455, 1.411, 1.403 (5s, 15 H), 1.292-1.227 (m, 2 H).

步骤D: N-[1(R)-[(3,4-二氢-4-氧代螺[2H-1-苯并吡喃-2,4'-哌啶]

-1'-基) 羰基]-4-苯基丁基-2-氨基-2-甲基丙酰胺盐酸盐

将上面步骤的中间体(40mg, 0.071mmol)的乙酸乙酯溶液冷却至0℃。然后向溶液中鼓泡通入氯化氢气体2分钟。将反应混合物搅拌15分钟直至TLC分析表明反应已完全。浓缩溶液, 无需纯化即可使用该盐酸盐(33.8mg, 95.5%)。

¹H NMR (400MHz, CD₃OD): 产物以两种构象异构体(1:1)的混合物存在:

δ 8.271-8.229 (m, 1 H), 7.799 (dd, 1 3/4 Hz, 7.84 Hz, 1 H), 7.545 (q, 1 H), 7.289-7.006 (m, 7 H), 4.737-4.703 (m, 1 H), 4.277 (d, 1/2 H), 4.186 (d, 1/2 H), 3.555-3.292 (m, 1 1/2 H), 3.187-3.068 (m, 1 H), 2.809-2.724 (2m, 2 H), 2.633-2.563 (m, 1 H), 2.085-1.927 (m, 3 1/2 H), 1.645, 1.639, 1.616 (3s, 6 H), 1.677-1.603 (m, 3H) 1.316-1.279 (m, 2 H).

FAB-MS 计算值 C₂₇H₃₃N₃O₄ 463; 实测值 464 (M+H, 54%).

实施例8

N-[1(R)-[(3,4-二氢-4-氧代螺[2H-1-苯并吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基) 羰基]-2-(苯基甲氧基)乙基]-2-氨基-2-甲基丙酰胺盐酸盐
步骤A: N-[1(R)-[3,4-二氢-4-氧代螺[2H-1-苯并吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基) 羰基]-2-(苯基甲氧基)乙基]-2-[[[(1,1-二甲基乙氧基) 羰基] 氨基]-2-甲基丙酰胺

将螺[2H-1-苯并吡喃-2,4'-哌啶]-4(3H)-酮(20mg, 0.776mmol)和α(R)-[[2-[[[(1,1-二甲基乙氧基) 羰基] 氨基]-2,2-二甲基-1-氧代乙基] 氨基]-3-(苯基甲氧基)-3-丙酸(32mg, 0.085mmol)的二氯甲烷溶液冷却到0℃, 然后加入HOBT(1相当量), N-甲基吗啉(0.1ml, 0.90mmol)和EDC(33mg, 0.171mmol)。将反应混合物在室温下搅拌4小

时直至通过TLC分析判断反应已完全。然后用饱和氯化钠溶液洗涤该溶液并用无水硫酸镁干燥。接着将溶液过滤并浓缩。通过硅胶色谱法纯化得到标题化合物(40.8mg, 91%)。

FAB-MS: 计算值 $C_{32}H_{41}N_3O_7$ 579; 实测值580 (M+H, 23%); [去掉t-Boc保护基的实测值480 (M+H-100, 57%)]。

步骤B: N-[1(R)-[(3,4-二氢-4-氧代螺[2H-1-苯并吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基)羰基]-2-(苯基甲氧基)乙基]-2-氨基-2-甲基丙酰胺盐酸盐

标题化合物的制备是用实施例3步骤D所述方法, 原料: 上面步骤的中间体(35mg, 0.061mmol)和乙酸乙酯(10ml)。反应时间: 1小时。
产量: 30.2mg (97%)。

1H NMR (400MHz, CD_3OD): 产物以两种构象异构体(1:1)的混合物存在:

δ 7.800-7.792- (m, 1 H), 7.533-7.578 (m, 1 H),
7.395-7.285 (m, 5 H), 7.088-7.015 (m, 2 H), 5.551-5.107 (m, 1 H),
遮盖. 4.921-4.816 (m, 1 H), 4.535-4.518 (2s, 1 1/2 H), 4.295 (d, 1 H),
3.911-3.803 (m, 1 H), 3.717-3.703 (2s, 1 1/2 H), 3.499-3.400 (m, 1 H),
3.309-3.291 (4s, 3 1/2 H), 3.211-3.051 (m, 1 H), 2.789 (q, 1/2 H),
2.633-2.513 (AB q, 1 H), 2.060 (t, 1 H), 1.897 (d, 1/2 H), 1.821-1.725
(m, 1/2 H), 1.626-1.567 (6s, 6 H), 1.564-1.410 (m, 1/2 H), 1.301 (宽. s,
1 1/2 H). FAB-MS 计算值 $C_{27}H_{33}N_3O_5$ 479; 实测值 480 (M+H,
100%).

实施例9

N-[1(R)-[(6-氯-3H-4-氧代螺[1H-喹唑啉-2,4'-哌啶]-1'-基)羰基]-2-(吡啶-3-基)乙基]-2-氨基-2-甲基丙酰胺盐酸盐

步骤A: N-[1(R)-[(6-氯-3H-4-氧代螺[1H-喹唑啉-2,4'-哌啶]-1'-

基) 羰基]-2-(吡啶-3-基) 乙基]-2-[[(1,1-二甲基乙氧基) 羰基] 氨基]-2-甲基丙酰胺

标题化合物的制备是用实施例3步骤B所述的方法, 原料: 6-氯螺(哌啶-4,2(1'H)-喹唑啉)-4(3H)-酮盐酸盐(50mg, 0.17mmol), α (R)-[[2-[[(1,1-二甲基乙氧基) 羰基] 氨基]-2,2-二甲基-1-氧代乙基] 氨基]-1H-吡啶-3-丙酸(81mg, 0.21mmol), HOBt(1相当量), N-甲基吗啉(1相当量)和EDC(80mg, 0.42mmol)。反应时间: 3小时。产量: 64.5mg (60%)。

FAB-MS计算值 $C_{32}H_{39}N_6O_5Cl$ 623; 实测值624(M+H, 29%)。

步骤B: N-[1(R)-[(6-氯-3H-4-氧代螺[1H-喹唑啉-2,4'-哌啶]-1'-基) 羰基]-2-(吡啶-3-基) 乙基]-2-氨基-2-甲基丙酰胺盐酸盐

用实施例7步骤D所述的方法, 由上面步骤的中间体(50mg, 0.08mmol)制备标题化合物。反应时间: 1小时, 产量: 40mg (89.5%)。

FAB-MS计算值 $C_{27}H_{31}N_6O_3Cl$ 523; 实测值523(M+H, 71%)。

实施例10

N-[1(R)-[(1,4-二氢-4-苯基-1-氧代螺[3H-2-苯并吡喃-3,4'-哌啶]-1'-基) 羰基]-2-(吡啶-3-基) 乙基]-2-氨基-2-甲基丙酰胺盐酸盐

步骤A: 1,4-二氢-4-苯基螺(3H-2-苯并吡喃-3,4'-哌啶)-1-酮

用实施例3步骤A所述的方法, 由1'-苄基-1,4-二氢-4-苯基螺(3H-2-苯并吡喃-3,4'-哌啶)-1-酮盐酸盐(8mg, 0.019mmol)和乙醇(5ml)制备标题化合物。反应时间: 45分钟。产量: 5.5mg (98.5%)。

FAB-MS计算值 $C_{19}H_{19}NO_2$ 293; 实测值294(M+H, 93%)。

步骤B: N-[1(R)-[(1,4-二氢-4-苯基-1-氧代螺[3H-2-苯并吡喃-3,4'-哌啶]-1'-基)羰基]-2-(吡啶-3-基)乙基]-2-[[1,1-二甲基乙氧基)羰基]氨基]-2-甲基丙酰胺

标题化合物的制备是用实施例3步骤B所述的方法, 原料: 上面步骤的中间体(5mg, 0.017mmol), α (R)-[[2-[[1,1-二甲基乙氧基)羰基]氨基]-2,2-二甲基-1-氧代乙基]氨基]-1H-吡啶-3-丙酸(12mg, 0.030mmol), HOBt(1相当量), N-甲基吗啉(1相当量)和EDC(12mg, 0.060mmol)。反应时间: 5小时, 产量: 9.2mg (86%)。

^1H NMR (400MHz, CD_3OD): 产物以两种构象异构体(1:1)的混合物存在:

δ 8.185-8.072 (m, 1 1/2 H), 7.885 (s, 1/2 H), 7.710-6.813 (m; 12 H), 5.331-5.309 (m; 1/2 H), 5.198-5.111 (m, 1/2 H), 4.710-4.605 (m, 1/2 H), 4.300-4.235 (m, 1/2 H), 3.876 (d, 1/2 H), 3.719-3.617 (m, 1 H), 3.355-3.046 (m; 1 1/2 H) 2.746 (q, 1/2 H), 2.006-1.960 (m, 1 H), 1.678-1.574 (m, 2 H), 1.438, -1.368 (m, 6 H), 1.257, 1.240, 1.227, 1.208, 1.186 (5s, 5 H).

步骤C: N-[1(R)-[(1,4-二氢-4-苯基-1-氧代螺[3H-2-苯并吡喃-3,4'-哌啶]-1'-基)羰基]-2-(吡啶-3-基)乙基]-2-氨基-2-甲基丙酰胺盐酸盐

用实施例7步骤D的方法, 由上面步骤的中间体(9mg, 0.015mmol)和乙酸乙酯(10ml)制备标题化合物。反应时间: 1小时。产量: 8mg (97%)。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): 产物以两种构象异构体(2:1)的混合物存在:

δ 8.347-8.333 (m, 1 H), 8.043 (t, 1/2 H), 7.662-6.869 (m, 12 1/2 H), 5.355-5.315 (m, 1/2 H), 5.108-5.061 (m, 1/2 H),
遮蓋 4.897-4.768 (m, 1/2 H), 4.174-4.103 (m, 1/2 H), 3.717-3.526 (m, 1 H), 3.387-3.237 (m, 2 H), 3.179-3.067 (m, 1 H), 2.660 (q, 1/2 H), 2.044-1.981 (m, 1 H), 1.655-1.212 (m, 11 H), 0.964-0.820 (m, 2 1/2 H), 0.575-0.423 (m, 1/2 H), -0.271- -0.448 (m, 1/2 H).
 FAB-MS 計算值 $C_{34}H_{36}N_4O_4$ 564; 实测值 565 (M+H, 25%).

实施例11

N-[1(R)-[3,4-二氢-4-氧代螺[2H-1-苯并吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基)羰基]-2-(吡啶-3-基)乙基]-2-氨基-2-甲基丙酰胺盐酸盐

步骤A: N-[1(R)-[(3,4-二氢-4-氧代螺[2H-1-苯并吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基)羰基]-2-(吡啶-3-基)乙基]-2-[[1,1-二甲基乙氧基)羰基]氨基]-2-甲基丙酰胺

用实施例25步骤A所述的方法,由 α (R)-[[2-[[1,1-二甲基乙氧基)羰基]氨基]-2,2-二甲基-1-氧代乙基]氨基]-1H-吡啶-3-丙酸(903mg, 2.3mmol)和螺[2H-1-苯并吡喃-2,4'-哌啶]-4(3H)-酮盐酸盐(535mg, 2.11mmol) (Elliott, J. 等人, J. Med. Chem. 1992, 35, 3973-3976) 制得该中间体(1.25g, 100%)。

1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): 化合物以构象异构体(比例2:1)的混合物存在:

δ 8.42, 8.31 (2s, 1 H), 7.79, 7.75 (2 dd, 1.6 Hz, 7.8 Hz, 1 H), 7.66, 7.56 (2d, 8.0 Hz, 7.6 Hz, 1 H), 7.47-6.78 (m, 8 H), 5.37-5.15 (m, 1 H), 4.98, 4.94 (2 br. s, 1 H), 4.24, 4.18 (2 br. d, 1 H), 3.40, 3.32 (2 br. d, 2 H), 3.23-3.02 (m, 3 H), 2.73 (dt, 3 Hz, 13 Hz, 1 H), 2.47 (d, 2 Hz, 1/3 H), 2.17 (d, 16.6 Hz, 2/3 H), 2.08 (d, 16.7 Hz, 2/3 H), 1.84 (寬. s, 2 H), 1.70-1.60 (br. dd, 1 H), 1.3-1.2 (寬. dd, 1 H), 0.56 (dt, 4.6, 13.8 Hz, 2/3 H), -0.55 (dt, 4.6, 13.8 Hz, 2/3 H). FAB-MS:
 計算值 $C_{33}H_{40}N_4O_6$, 588; 实测值 595 (M+Li, 100%).

步骤B: N-[1(R)-[(3,4-二氢-4-氧代螺[2H-1-苯并吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基)羰基]-2-(吡啶-3-基)乙基]-2-氨基-2-甲基丙酰胺盐酸盐

向搅拌着的步骤A中所制得的中间体(1.0g, 1.7mmol)的甲醇(5ml)溶液中加入浓盐酸(5ml)。将反应混合物在室温下搅拌1小时,加入20ml甲苯,并将混合物真空蒸发,该步骤重复两次,得到标题化合物(0.87g, 98%)。

¹H NMR(400MHz, CD₃OD): 化合物以构象异构体(比例2:1)的混合物存在:

δ 7.76-6.90 (m, 10 H), 5.11 (dd, 5,11 Hz, 1 H), 4.16, 4.11 (2 td, 2.0 Hz, 14 Hz, 1 H), 3.60, 3.33 (2 md, 14 Hz, 1 H), 3.25-3.10 (m, 2 H), 2.92-2.67 (m 2 H), 2.30-2.17 (AB, 中心在 w.23, 16.7 Hz, 2 H), 2.85-2.80 (br. d, 1/3 H), 1.60, 1.59 (2s, 6 H), 1.70-1.50 (m, 重叠), 1.40-1.30 (md, 1 H), 0.47 (dt, 5.5, 13.5 Hz, 2/3 H), -0.38 (dt, 5.5, 13.5 Hz, 2/3 Hz). FAB-MS: 计算值 C₂₈H₃₂N₄O₄, 488; 实测值 489 (M+H, 100%).

实施例11A

N-[1(R)-[(3,4-二氢-4(RS)-羟基螺[2H-1-苯并吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基)羰基]-2-(吡啶-3-基)乙基]-2-氨基-2-甲基丙酰胺

在0℃下,向搅拌着的实施例11中的标题化合物(55mg, 0.09mmol)的甲醇(5ml)溶液中分批加入硼氢化钠(16mg, 0.4mmol)。在0℃搅拌30分钟后将混合物蒸发至干并溶于二氯甲烷中,通过快速柱色谱法纯化,用10%甲醇的二氯甲烷溶液洗脱,得到标题化合物(35mg, 78%)。

¹H NMR(400MHz, CD₃OD): 化合物以2种非对映体(1:1)的混合物存

在，并且每一异构体以两种种构象异构体(比例2:1)形式存在:

δ 7.89-6.66 (m, 9 H), 5.14-5.06 (m, 1 H), 4.52-4.45 (2 dd, 1 H), 4.22-4.10 (2 md, 1 H), 3.58-3.44 (2 md, 1 H), 3.25-3.14 (m, 2 H), 3.10-2.59 (4 dt, 1 H), 2.02 (dd, 6.2, 14.7 Hz, 1/3 H), 1.79-1.74 (dd, 1/3 H), 1.60-1.40 (m, 3 H), 1.37, 1.31, 1.28, 1.28, 1.26 (4 s, 6 H), 1.3-1.05 (m, 重叠), 0.71, 0.49 (2 dt, 5.6, 13.5 Hz, 2/3 H), -0.20, -0.47 (2 dt, 4.6, 13.5 Hz, 2/3 H). FAB-MS. 计算值 $C_{28}H_{34}N_4O_4$, 490; 实测值 491 (M+H, 100%).

实施例12

N-[1(R)-[(3,4-二氢-螺[2H-1-苯并吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基)羰基]-2-(吡啶-3-基)乙基]-2-氨基-2-甲基丙酰胺盐酸盐

步骤A: 3,4-二氢螺[2H-1-苯并吡喃-2,4'-哌啶]

在0℃下，向搅拌着的螺[2H-1-苯并吡喃-2,4'-哌啶]-4(3H)-酮盐酸盐(53mg, 0.21mmol)的甲醇(5ml)溶液中分数批加入硼氢化钠(38mg, 1mmol)。30分钟后，将混合物蒸发，然后用浓盐酸(2ml)处理30分钟。蒸发得到剩余物，然后用在乙醇中的钯/炭(10%，10mg)， H_2 (1个大气压)氢化两小时。过滤除去催化剂得到粗中间体(89mg)，该中间体无需进一步纯化即可使用。

1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 7.07 (表现为 d, 5 Hz, 2 H), 6.84 (表现为 t, 7 Hz, 2 H), 7.07-7.08 (m, 4 H), 2.82 (t, 7 Hz, 2 H), 2.02 (宽. d, 14.5 Hz, 2 H), 1.90-1.85 (m, 4 H). EI-MS: 计算值 $C_{13}H_{17}NO$, 203; 实测值 203 (M^+ , 45%)

步骤B: N-[1(R)-[(3,4-二氢螺[2H-1-苯并吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基)羰基]-2-(吡啶-3-基)乙基]-2-[[1,1-二甲基乙氧基)羰基]氨基]-2-甲基丙酰胺

按照标准肽偶合方法，由步骤A的产物和 α (R)-[[2-[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]氨基]-2,2-二甲基-1-氧代乙基]氨基]-1H-吡啶-3-丙酸制得该中间体。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): 化合物以构象异构体(比例2:1)的混合物存在:

δ 8.04, 8.02 (2s, 1 H), 7.70, 7.61 (2d, 8 Hz, 1 H), 7.49-6.66 (m, 1 H), 4.92 (宽 s, 1 H), 4.30-4.20 (m, 1 H), 3.4-3.1 (m, 4 H), 2.85-2.45 (m, 3 H), 1.68 (t, 7.6 Hz, 1 H), 1.49, 1.45, 1.44, 1.43, 1.41 (5 s, 12 H), 1.30-1.21 (m, 3 H), 1.11-1.07 (dd, 2.5, 14 Hz, 1/3 H), 0.68 (dt, 4.5 Hz, 13 Hz, 1/3 H), -0.33--0.43 (dt, 1/3 H). FAB-MS: 计算值 $\text{C}_{33}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O}_5$, 574; 实测值 575 (M+H, 35%).

步骤C: N-[1 (R)-[(3,4-二氢螺[2H-1-苯并吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基)羰基]-2-(吡啶-3-基)乙基]-2-氨基-2-甲基丙酰胺盐酸盐

按照实施例11步骤B所述方法，由步骤B的中间体制得标题化合物(90%)。

^1H NMR (400MHz, CD_3OD): 化合物以构象异构体(比例2:1)的混合物存在:

δ 8.31, 8.21 (2 d, 6.6 Hz, 2/3 H), 7.58, 7.52 (2 d, 7.8 Hz, 1 H), 7.37 (d, 8.2 Hz, 1 H), 7.15-6.60 (m, 6 1/3 H), 5.17-5.13 (m, 1 H), 4.14 (宽 d, 13.2 Hz, 1 H), 3.35-3.10 (m 3 H), 2.90-2.45 (m, 3 H), 1.70 (t, 6.9 Hz, 1 H), 1.60 (s, 6 H), 1.60-1.40 (m, 重叠), 1.40-1.20 (m, 2 H), 1.11 (宽 d, 12.7 Hz, 2/3 H), 0.57 (dt, 4.3, 13 Hz, 2/3 H), -0.31 (dt, 4.3, 13, 2/3 H). FAB-MS: 计算值 $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_3$, 474; 实测值 475 (M+H, 60%).

实施例13

N-[1 (R)-[(3,4-二氢-6-甲磺酰氨基-4-氧代螺[2H-1-苯并吡喃

-2, 4'-吡啶]-1'-基) 羰基]-2-(吡啶-3-基) 乙基]-2-氨基-2-甲基丙酰胺盐酸盐

按照实施例10步骤A和B所述的方法, 由 α (R)-[[2-[(1, 1-二甲基乙氧基) 羰基] 氨基]-2, 2-二甲基-1-氧代乙基] 氨基]-1H-吡啶-3-丙酸和3, 4-二氢-6-甲磺酰氨基-4-氧代螺[2H-1-苯并吡喃-2, 4'-吡啶] 制得标题化合物。

N-[1 (R)-[(3, 4-二氢-6-甲磺酰氨基-4-氧代螺[2H-1-苯并吡喃-2, 4'-吡啶]-1'-基) 羰基]-2-(吡啶-3-基) 乙基]-2-[[(1, 1-二甲基乙氧基) 羰基] 氨基]-2-甲基丙酰胺

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): 化合物以构象异构体 (比例2:1) 的混合物存在:

δ 8.60, 8.36 (2 宽 s, 1 H), 7.63-6.81 (m, 8 H), 5.20 (宽 s, 1 H), 5.10-5.02 (宽 m, 1 H), 3.45-3.30 (宽 m, 1 H), 3.25-3.10 (宽 m, 2 H), 2.97, 2.95 (2s, 3 H), 2.75-2.56 (m, 1 H), 2.28 (v. 宽 s, 1 H), 2.18 (d, 16.6 Hz, 1 H), 2.05 (d, 16.6 Hz, 1 H), 1.86-1.45 (m, 宽 s), 1.51, 1.46, 1.44, 1.43, 1.42, 1.39 (6 s, 12 H), 1.30-1.20 (m, 2 H), 0.55-0.45 (m, 2/3 H), -0.55--0.65 (m, 2/3 H). FAB-MS: 计算值 $\text{C}_{34}\text{H}_{43}\text{N}_5\text{O}_8\text{S}$, 681; 实测值 688 (M+Li, 40%).

N-[1 (R)-[(3, 4-二氢-6-甲磺酰氨基-4-氧代螺[2H-1-苯并吡喃-2, 4'-吡啶]-1'-基) 羰基]-2-(吡啶-3-基) 乙基]-2-氨基-2-甲基丙酰胺盐酸盐

^1H NMR (400MHz, CD_3OD): 化合物以构象异构体 (比例2:1) 的混合物存在:

δ 7.63-6.92 (m, 8 H), 5.14-5.08 (m, 1 H), 4.13-4.08 (2 md, 1 H), 3.62-3.51 (2 md, 1 H), 3.25-3.10 (m, 2 H), 2.91, 2.89 (2 s, 3 H), 2.78-2.67 (2 dd, 2 Hz, 15 Hz, 2 H), 2.27 (d, 16.7 Hz, 1 H), 2.19 (d, 16.6 Hz, 1 H), 1.86-1.80 (m, 1/3 H), 1.80-1.50 (m, 宽 s),

1.60, 1.59, 1.48 (3s, 6 H), 1.40-1.30 (m, 1 H), 0.47 (dt, 4.8 Hz, 13 Hz, 2/3 H), -0.39 (dt, 4.8 Hz, 13 Hz, 2/3 H). FAB-MS: 计算值 C₂₉H₃₅N₅O₆S, 581; 实测值 582 (M+H, 75%).

实施例14

N-[1(R)-[3,4-二氢-4(RS)-羟基-6-甲磺酰氨基螺[2H-1-苯并吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基)羧基]-2-(吡啶-3-基)乙基]-2-氨基-2-甲基丙酰胺

按照实施例11A所述的方法,由实施例13的标题化合物制得该标题化合物。

¹H NMR (400MHz, CD₃OD): 化合物以2种非对映体(1:1)的混合物存在,每一异构体以两种构象异构体存在:

δ 7.62-

7.50 (m, 1 H), 7.42-7.29 (m, 2 H), 7.17-6.98 (m, 4 H), 6.68 (d, 8.7 Hz, 1 H), 5.15-5.05 (m, 1 H), 4.75-4.65 (m, 1/3 H), 4.57 (dd, 7 Hz, 9 Hz, 1/3 H), 4.44 (dd, 6.5 Hz, 9.0 Hz, 1/3 H), 4.21-4.07 (m, 1 H), 3.56-3.44 (m, 1 H), 3.28-3.12 (m, 3 H), 3.08-3.01 (m, 2/3 H), 2.89, 2.86 (2s, 3 H), 12.82-2.55 (m, 1 H), 2.03 (dd, 6.0 Hz, 13.8 Hz, 1/2 H), 1.86 (dd, 6.0, 13.7, 1/2 H), 1.70-1.35 (m, 3 H), 1.33, 1.32, 1.31, 1.28, 1.24 (5s, 6 H), 1.33-1.29 (m, 遮盖), 1.06 (br. d, 13 Hz, 1/3 H), 0.71 (dt, 4.6 Hz, 13 Hz, 1/3 H), 0.49 (dt, 4.6 Hz, 13 Hz, 1/3 H), -0.21 (dt, 4.6 Hz, 13 Hz, 1/3 H), -0.49 (dt, 4.6 Hz, 13 Hz, 1/3 H). FAB-MS: 计算值 C₂₉H₃₇N₅O₆S, 583; 实测值 584 (M+H, 20%).

实施例15

N-[1(R)-[(2-乙酰基-1,2,3,4-四氢螺[异喹啉-4,4'-哌啶]-1'-基)羧基]-2-(吡啶-3-基)乙基]-2-氨基-2-甲基丙酰胺盐酸盐

步骤A: 1,3-二氢-1,3-二羟基螺[4H-2-苯并呋喃-4,4'-哌啶]-1'-羧酸1,1-二甲基乙酯

在-78℃下，向搅拌着的螺[1H-茚-1,4'-哌啶]-1'-羧酸1,1-二甲基乙酯(800mg, 2.8mmol)的甲醇(50ml)溶液鼓泡通入臭氧，直至溶液变蓝。将混合物室温下放置20分钟，然后用氮气清洗。加入二甲硫(3ml)，将混合物温热至室温并搅拌2小时，蒸发溶剂得到粗产物(940mg)，无需纯化即可使用。

步骤B: 1,2,3,4-四氢螺[异喹啉-4,4'-哌啶]-1'-羧酸1,1-二甲基乙酯

将步骤A的中间体(100mg)在用氨饱和了的甲醇(2ml)中搅拌一天，蒸发除去氨。剩余物再溶于甲醇(3ml)中，加入氰基硼氢化钠(50mg, 过量)。将混合物搅拌过夜。蒸发并纯化得到胺。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.35-6.96 (m, 4 H), 4.00 (s, 2 H), 3.14 (s, 2 H), 3.90 (宽 s, 2 H), 2.05 (br. s, 2 H), 1.95 (宽 t, 2 H), 0.69 (d, 2 H), 1.49 (s, 9 H).

步骤C: 2-乙酰基-1,2,3,4-四氢螺[异喹啉-4,4'-哌啶]-1'-羧酸1,1-二甲基乙酯

用吡啶(2ml)和乙酸酐(2ml)处理步骤A的中间体(16mg)2小时，将反应混合物真空蒸发得到所需的化合物(12mg)。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3)，化合物3:1的旋转异构体的混合物存在:

δ 7.36-7.05 (m, 4 H), 4.72 (s, 2/4 H), 4.65 (s, 6/4 H), 4.10-4.00 (宽 d, 12.8 Hz, 2 H), 3.85 (宽 s, 3/4 H), 3.65 (s, 1/4 H), 3.11 (t, 13.1 Hz, 3/4 H), 3.00 (t, 13.1 Hz, 1/4 H), 2.19 (s, 3/4 H), 2.18 (s, 9/4 H), 2.00-1.80 (m, 2 H), 1.65-1.47 (m, 2H, 重叠), 1.47 (s, 9/4 H), 1.45 (s, 27/4 H).

步骤D: 2-乙酰基-1, 2, 3, 4-四氢螺[异喹啉-4, 4'-哌啶]

在0°C下, 向步骤C的中间体(12mg)的乙酸乙酯(5ml)溶液中鼓泡通入HCl(气体)直至溶液饱和。30分钟后, 真空蒸发反应混合物得到所需中间体。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7.47-7.19 (m, 4 H), 4.79 (s, 2 H), 3.96 (s, 2 H), 3.36 (宽 d, 6.7 Hz, 2 H), 2.30-2.24 (m, 1 H), 2.21 (s, 3 H), 1.76 (d, 13 Hz). FAB-MS: 计算值 C₁₅H₂₀N₂O, 244; 实测值 245 (M+1, 100%)

步骤E: N-[1(R)-[(2-乙酰基-1, 2, 3, 4-四氢螺[异喹啉-4, 4'-哌啶]-1'-基)羰基]-2-(吡啶-3-基)乙基]-2-[[1, 1-二甲基乙氧基)羰基]氨基]-2-甲基丙酰胺

按照上面所述的方法, 由步骤D的中间体制得标题化合物。

实施例16

N-[1(R)-[1, 2-二氢-1-甲磺酰基螺[3H-吡啶-3, 4'-哌啶]-1'-基)羰基]-2-(2', 6'-二氟苯基甲氧基)乙基]-2-氨基-2-甲基丙酰胺盐酸盐

步骤A: α(R)-[[2-[[1, 1-二甲基乙氧基)羰基]氨基]-2, 2-二甲基-1-氧代乙基]氨基]-3-[(2', 6'-二氟苯基)甲氧基]丙酸甲酯

在室温下, 将无油氢化钠(通过用己烷(3X)洗涤60%氢化钠的油分散体制备, 1.2g, 30.0mmol)的30ml N,N-二甲基甲酰胺悬浮液加到N-叔丁氧羰基-(D)-丝氨酸(3.07g, 15.0mmol)的10ml N,N-二甲基甲酰胺溶液中。当不再有气体放出时, 加入2, 6-二氟苄基溴(2.68g, 12.9mmol)。在室温下搅拌18小时后, 将碘甲烷(1.0ml, 16.0mmol)加

到反应混合物中。将混合物再搅拌1小时，然后倾入水中，用乙醚萃取。有机层依次用水(5X)、盐水洗涤，用硫酸钠干燥，过滤并浓缩。剩余物溶于20ml氯仿中，室温下加入BOC- α -甲基丙氨酸，EDC，HOBT和Et₃N。3小时后，将反应混合物倾入水中，用二氯甲烷萃取。用硫酸钠干燥有机层并浓缩。通过色谱法纯化(己烷/乙酸乙酯: 3/1)后得到标题化合物2.37g (35%)。

¹H NMR (300MHz, CDCl₃ 旋转异构体的混合物):

7.27 (m, 1 H), 7.02-6.88 (m, 2 H), 4.95 (m, 1 H), 4.72 (dt, 8, 3 Hz, 1 H), 4.58 (宽 s, 2 H), 3.90 (m, 1 H), 3.78 (s, 1 H), 3.69 (s, 3 H), 1.48 (s, 3 H), 1.45 (s, 3 H), 1.41 (s, 9 H).

步骤B: N-[1(R)-[1,2-二氢-1-甲磺酰基螺[3H-吡啶-3,4'-咪唑]-1'-基)羰基]-2-(2',6'-二氟苯基甲氧基)乙基]-2-氨基-2-甲基丙酰胺盐酸盐

将本实施例步骤A所得的中间体(2.37g, 5.29mmol)的30ml甲醇溶液加到在3ml水中的氢氧化钾(340mg, 8.1mmol)中。室温下搅拌2小时后，将反应混合物浓缩，然后用水稀释，用乙醚萃取。去掉有机层。水层用1N盐酸酸化至pH=1.5，用乙醚萃取(3X)。将有机层用硫酸钠干燥、过滤并浓缩得到2.18g (95%)酸。用实施例20步骤B所述方法(用盐酸的乙醚溶液代替三氟乙酸)，由上面的酸(78mg, 0.18mmol)和1,2-二氢-1-甲磺酰基螺[3H-吡啶-3,4'-咪唑]盐酸盐(50mg, 0.165mmol)制得标题化合物48mg (44%)。

¹H NMR (400MHz, CD₃OD 旋转异构体的混合物):

7.39 (m, 2 H), 7.22 (m, 1 1/2 H), 7.03 (m, 3 1/2 H), 5.14 (dd, 13, 7 Hz, 1 H), 4.66 (d, 16 Hz, 2 H), 4.49 (m, 1 H), 4.09 (m, 1 H), 3.92 (宽 s, 2 H), 3.76 (m, 2 H), 3.25 (m, 1 H), 2.97 (s, 3/2 H), 2.96 (s, 3/2 H), 2.87 (m, 1 H), 1.95 (m, 1 H), 1.76 (m, 3 H), 1.61 (s, 3/2 H), 1.57 (s, 3 3/2 H), FAB-MS: 565 (M+1).

实施例17

N-[1(R)-[(1,2-二氢-1-甲磺酰基螺[3H-吡啶-3,4'-咪唑]-1'-基)羰基]-3-环己基丙基]-2-氨基-2-甲基丙酰胺盐酸盐

步骤A: 叔丁氧羰基-(D)-六氢高苯丙氨酸

将叔丁氧羰基-(D)-高苯丙氨酸(100mg, 0.358mmol)的1ml乙酸溶液用PtO₂于1个大气压下氢化16小时。用硅藻土过滤混合物, 浓缩滤液并与甲苯共沸。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 5.03 (d, 8 Hz, 1 H), 4.22 (m, 1 H), 1.82 (m, 1 H), 1.64 (m, 6 H), 1.41 (s, 9 H), 1.20 (m, 6 H), 0.84 (m, 2 H).

步骤B: α(R)-[[2-[[[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]氨基]-2,2-二甲基-1-氧代乙基]氨基]-4-环己基丁酸苄酯

将BOC-D-高苯丙氨酸的乙酸溶液用PtO₂于1个大气压下氢化16小时。用硅藻土过滤混合物并浓缩。在室温下向该剩余物(44mg)的15mol DMF液中加入苄基溴(198ml)和K₂CO₃(970mg)。搅拌过夜后, 将混合物倾入200ml乙醚中, 用水洗涤。将有机相用MgSO₄干燥、过滤并浓缩。剩余物用快速色谱法纯化(硅胶, 75%乙酸乙酯的己烷溶液)得到534mg(95%)该中间体。将534mg该物质的10ml 1:1 TFA/CH₂Cl₂溶液搅拌1小时, 然后剥离并与甲基共沸。剩余物溶于10ml CH₂Cl₂中, 冷却至0°C。加入BOC-α-甲基丙氨酸(362mg), EDC, HOBT和NMM并搅拌过夜。将溶液倾入250ml乙酸乙酯中, 依次用1N

HaHSO₄(aq.),水和饱和 NaHCO₃ 水溶液洗涤。将有机相干燥、过滤并浓缩。通过快速色谱法纯化(硅胶, 乙酸乙酯/己烷)得到 638mg 标题化合物。

¹HNMR (200MHz, CDCl₃): 8— . 95(m,3H),1.05— 1.3(m,7H), 1.4— 1.9(m,19H),2.15(m,2H),4.59(m,1H),4.87(m,1H)5.18(m,2H), 6.96(m,1H),7.35(m,5H).FAB-MS 计算值

C₂₆H₄₀N₂O₅460;实测值 461.5(M+H).

步骤 C:N-[1(R)-[(1,2-二氢-1-甲磺酰基螺[3H-吡啶-3,4'-哌啶]-1'-基)羰基]-3-环己基丙基]-2-氨基-2-甲基丙酰胺盐酸盐

将 638mg 步骤 B 得到的中间体和 100mg10%Pd/c 的混合物在含有 H₂ 的气球下搅拌 4 小时。通过硅藻土过滤混合物, 浓缩滤液。将一部分该剩余物(87mg)溶于 2mlCH₂Cl₂ 中, 加入 49.8mg1,2-二氢-1-甲磺酰基螺[3H-吡啶-3,4'-哌啶]盐酸盐,EDC 和 HOBT,并搅拌 16 小时。将该溶液倾入 200ml 乙酸乙酯中, 并依次用 1NNaHSO₄(aq.),水和饱和 NaHCO₃ 水溶液洗涤。将有机相干燥、过滤并浓缩。通过快速色谱法纯化(硅胶,60%乙酸乙酯/己烷)得到 55mg(47%)该中间体。将所有的该中间体物质溶于 2ml1:1TFA/CH₂Cl₂ 中,搅拌 1/2 小时。剥离溶液, 剩余物通过快速色谱法纯化(硅胶, 甲醇, NH₄OH(aq.),CH₂Cl₂。然后将化合物溶于 CH₂Cl₂ 中,用 HCl 的乙醚溶液处理并浓缩,得到标题化合物。

¹HNMR (400MHz, CD₃OD): . 93(m,2H),1.15— 1.3(m,6H),1.55— 1.3(m,1H),2.06(dt,15,4Hz,1H),2.88(m,1H),2.97 (m , 1 H) 3 . 3 5 (m , 2 H) , 3 . 8 — 4.1(m,3H),4.51(m,1H)4.83(m,1H),7.06(q,7Hz,1H),7.22(m,2H),7.37(d, 8Hz,1H).

FAB-MS 计算值 C₂₇H₄₂N₄O₄S518;实测值 519.7(M+H)

实施例18(方法1)

N-[1(R)-[(1,2-二氢-1-甲磺酰基螺[3H-吡啶-3,4'-哌啶]-1'-基)羰基]-2-(苯基甲氧基)乙基]-2-氨基-2-甲基丙酰胺盐酸盐

步骤A: 1,2-二氢-1-甲磺酰基螺[3H-吡啶-3,4'-哌啶]盐酯盐

在0℃下,向1.20g(5.8mmol)1'-甲基-1,2-二氢螺[3H-吡啶-3,4'-哌啶](按H. Ong等人, J. Med. Chem. 1993, 23, 981-986所述方法制备)的20ml无水二氯甲烷溶液中加入三乙胺(0.90ml; 6.4mmol)和甲磺酰氯(0.49ml; 6.35mmol)并搅拌30分钟。将反应混合物倾入15ml饱和碳酸氢钠水溶液中,用二氯甲烷萃取(2×10ml)。合并的有机液用盐水(20ml)洗涤,用无水碳酸钾干燥,过滤,减压下除去溶剂,得到1.44g甲磺酰胺衍生物,为浅黄色油状物,无需纯化即可使用。

在0℃下,向上述粗产物的20ml无水1,2-二氯乙烷溶液中加入1.0ml(9.30mmol)氯甲酸1-氯乙酯,然后在室温下搅拌30分钟,最后回流1小时。浓缩反应混合物至大约三分之一体积,然后用20ml无水甲醇稀释并回流1.5小时。将反应混合物冷却至室温并浓缩至大约二分之一体积。过滤沉淀,用少量体积的冷的甲醇洗涤。得到1.0g哌啶盐酸盐,为白色固体。浓缩滤液,加入少量体积的甲醇,接着加入乙醚。再将沉淀的物质过滤,用冷甲醇洗涤并干燥,得到另外的0.49g所需产物,总产量:1.49g(70%)。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 200\text{MHz}) \delta$ 7.43-7.20 (m, 3H), 7.10 (dd, 1H), 3.98 (bs, 2H), 3.55-3.40 (bd, 2H), 3.35-3.10 (m, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.15 (t, 2H), 2.00 (t, 2H).

步骤B: N-[1(R)-[(1,2-二氢-1-甲磺酰基螺[3H-吡啶-3,4'-哌啶]-1'-基)羰基]-2-(苯基甲氧基)乙基]-2-[(1,1-二甲基乙氧

基) 羰基] 氨基]-2-甲基丙酰胺

向在13ml二氯甲烷中的0.35g (1.15mmol) (2R)-2-[(1,1-二甲基乙氧基) 羰基] 氨基-3-[2-(苯基甲氧基) 乙基]-1-丙酸中加入1,2-二氢-1-甲磺酰基螺[3H-吡啶-3,4'-哌啶] 盐酸盐(0.325g; 1.07mmol)、0.18ml (1.63mmol) N-甲基吗啉、0.159g (1.18mmol) 1-羟基苯并三唑(HOBT), 并搅拌15分钟。加入EDC(0.31g, 1.62mmol)并继续搅拌1小时。加入另外60 μ l N-甲基吗啉并搅拌45分钟。将反应混合物倾入5ml水中, 分离有机层。用5ml 0.5N盐酸水溶液和5ml饱和碳酸氢钠水溶液洗涤有机层。合并的有机液用无水硫酸镁干燥并浓缩, 得到0.627g产物, 为黄色泡沫状物, 无需纯化即可使用。

向0.627g (1.07mmol) 上述产物的5ml二氯甲烷溶液中加入1.0ml三氟乙酸, 并在室温下搅拌75分钟, 加入另外1.00ml三氟乙酸并搅拌10分钟。浓缩反应混合物, 用5.0ml二氯甲烷稀释, 通过倾入10ml 10%碳酸钠水溶液中小心进行碱化, 分离有机层, 水层用2 $\times$ 15ml二氯甲烷进一步萃取。合并的有机液用5ml水洗涤, 用碳酸钾干燥, 过滤并浓缩, 得到0.486g胺, 为浅黄色泡沫状物, 无需纯化即可使用。

向0.486g (1.01mmol) 胺和10ml二氯甲烷中加入0.26g (1.28mmol) 2-[(1,1-二甲基乙氧基) 羰基] 氨基-2-甲基-丙酸、0.173g (1.28mmol) 1-羟基苯并三唑(HOBT)和EDC(0.245g; 1.28mmol), 并在室温下搅拌过夜。将反应混合物倾入5.0ml水中, 分离有机层。用5ml二氯甲烷反萃取水层, 合并的有机液用5.0ml 0.5N盐酸水溶液、5ml饱和碳酸氢钠水溶液洗涤, 用无水硫酸镁干燥并浓缩得到0.751g粗产物, 为黄色泡沫状物。将此粗产物的二氯甲烷溶液用25g硅胶进

行色谱纯化，首先用己烷/丙酮/二氯甲烷(70/25/5)洗脱，，然后用己烷/丙酮/二氯甲烷(65/30/5)洗脱，得到0.63g标题化合物，为白色固体。

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) 化合物以3:2的旋转异构体的混合物存在:

δ 7.40-7.10 (m, 6H), 7.06 (d, 1/3H), 7.02 (t, 1/3H), 6.90 (t, 1/3H), 6.55 (d, 1/3H), 5.15 (m, 1H), 4.95 (bs, 1H), 4.63 (bd, 1/3H), 4.57-4.40 (m, 2 2/3 H), 4.10 (bd, 1/3H), 4.00 (bd, 1/3H), 3.82 (t, 1H), 3.78-3.62 (m, 2H), 3.60-3.50 (m, 1H), 3.04 (q, 1H), 2.87 (s, 1H), 2.86 (s, 2H), 2.80-2.60 (m, 1H), 1.90 (bs, 1H), 2.85-2.75 (m, 1H), 1.82-1.60 (m, 3H), 1.55-1.45 (m, 1H), 1.45 (s, 4H), 1.42 (s, 2H), 1.39 (s, 9H).

步骤C: N-[1(R)-[(1,2-二氢-1-甲磺酰基螺[3H-吡啶-3,4'-哌啶]-1'-基)羰基]-2-(苯基甲氧基)乙基]-2-氨基-2-甲基丙酰胺盐酸盐

向0.637g(0.101mmol)步骤B的中间体的5ml二氯甲烷溶液中加入2.5ml三氟乙酸并在室温下搅拌30分钟。浓缩反应混合物得到油状物，然后将其溶于10ml乙酸乙酯中，用8ml 10%碳酸钠水溶液洗涤。用5ml乙酸乙酯进一步萃取水层。合并的有机液用10ml水洗涤，用硫酸镁干燥，过滤并浓缩，得到0.512g游离碱，为白色泡沫状物。

在0℃下，向0.512g游离碱在5ml乙酸乙酯中的溶液中加入0.2ml饱和盐酸的乙酸乙酯溶液，并搅拌1.5小时。在氮气中过滤该白色沉淀，用乙醚洗，干燥得到0.50g标题化合物，为白色固体。

¹H NMR (400MHz, CD₃OD), 化合物以3:2的旋转异构体的混合物存在:

δ 7.40-7.28 (m, 4H), 7.25-7.17 (m, 2H), 7.08 (t, 1/3H), 7.00 (t, 1/3H), 6.80 (d, 1/3H), 5.16 (ddd, 1H), 4.60-4.42 (m, 3H), 4.05 (t, 1H), 3.90 (bs, 2H), 3.83-3.70 (m, 2H), 3.30-3.15 (m, 1H), 2.97 (s, 1H), 2.95 (s, 2H), 2.90-2.78 (m, 1H), 1.96 (t, 1/3H), 1.85-1.65 (m, 4H), 1.63 (s, 2H), 1.60 (s, 4H).

实施例19(方法2)

N-[1(R)-[1,2-二氢-1-甲磺酰基螺[3H-吡啶-3,4'-哌啶]-1'-基]羰基]-2-(苯基甲氧基)乙基]-2-氨基-2-甲基丙酰胺盐酸盐

步骤A: (2R)-[[[-2-(1,1-二甲基乙氧基)羰基]氨基]-2,2-二甲基-1-氧代乙基]氨基-2-(苯基甲氧基)乙基]-1-丙酸烯丙基酯

将(2R)-2-[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]氨基-3-(苯基甲氧基)乙基丙酸和烯丙醇在 CH_2Cl_2 中在EDC和DMAP存在下进行偶合反应,制得标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.25 (s, 5H), 5.8 (m, 1H), 5.2 (dd, 2H), 5.0 (bs, 1H), 4.7 (m, 1H), 4.6 (m, 2H), 4.4 (dd, 2H), 3.9 (dd, 1H), 3.6 (dd, 1H), 1.45 (d, 6H), 1.39 (s, 9H).

步骤B: (2R)-[[[-2-(1,1-二甲基乙氧基)羰基]氨基]-2,2-二甲基-1-氧代乙基]-氨基-2-(苯基甲氧基)乙基]-1-丙酸

向搅拌着的步骤A中得到的粗中间体(6.7g, 15.9mmol)、四(三苯基膦)钼(1.8g, 0.1当量)和三苯基膦(1.25g, 0.3当量)溶液中加入2-乙基己酸钾(35ml, 0.5M的EtOAc溶液)溶液。将反应混合物在室温氮气氛围下搅拌1小时,然后用乙醚(100ml)稀释,倒入冰水中。分离有机层,含水部份用柠檬酸(20%)酸化,然后用EtOAc萃取。EtOAc萃取液用盐水洗涤,用硫酸镁干燥,过滤并蒸发,得到固体标题化合物。

物。

^1H NMR (400Hz, CD_3OD) δ 7.3 (s, 5H), 4.7 (m, 1H), 4.5 (s, 2H), 4.0 (m, 1H), 3.6 (m, 1H), 1.4 (d, 6H), 1.3 (s, 9H).

步骤C: N-[1(R)-[(1,2-二氢-1-甲磺酰基螺[3H-吡啶-3,4'-哌啶]-1'-基)羰基]-2-(苯基甲氧基)乙基]-2-[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]氨基-2-甲基丙酰胺

向1.0g (3.44mmol) 1-甲磺酰基螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]盐酸盐、1.44g (3.78mmol) (2R)-[[-2-(1,1-二甲基乙氧基)羰基]氨基]-2,2-二甲基-1-氧代乙基]-氨基-2-(苯基甲氧基)乙基]-1-丙酸、N-甲基吗啉(0.58ml; 5.20mmol)和1-羟基苯并三唑(HOBT)(0.58g; 3.78mmol)的50ml二氯甲烷溶液中加入EDC(1.03g; 5.20mmol),并在室温下搅拌16小时。将反应混合物用另外的50ml二氯甲烷稀释,用碳酸氢钠水溶液(50ml)洗涤,用无水硫酸镁干燥、过滤并浓缩。粗油状剩余物通过快速色谱法(50g硅胶)纯化得到2.148g (90%)所需物质,为无色泡沫状物。

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz), 化合物以3:2的旋转异构体的混合物存在:

δ 7.40-7.10 (m, 6H), 7.06 (d, 1/3H), 7.02 (t, 1/3H), 6.90 (t, 1/3H), 6.55 (d, 1/3H), 5.15 (m, 1H), 4.95 (bs, 1H), 4.63 (bd, 1/3H), 4.57-4.40 (m, 2 2/3 H), 4.10 (bd, 1/3H), 4.00 (bd, 1/3H), 3.82 (t, 1H), 3.78-3.62 (m, 2H), 3.60-3.50 (m, 1H), 3.04 (q, 1H), 2.87 (s, 1H), 2.86 (s, 2H), 2.80-2.60 (m, 1H), 1.90 (bs, 1H), 2.85-2.75 (m, 1H), 1.82-1.60 (m, 3H), 1.55-1.45 (m, 1H), 1.45 (s, 4H), 1.42 (s, 2H), 1.39 (s, 9H).

步骤D: N-[1(R)-[(1,2-二氢-1-甲磺酰基螺[3H-吡啶-3,4'-哌啶]-1'-基)羰基]-2-(苯基甲氧基)乙基]-2-氨基-2-甲基丙酰胺盐

酸盐

向2.148g (3.41mmol) 步骤C的中间体的10ml二氯甲烷溶液中加入5ml三氟乙酸并搅拌1小时。浓缩反应混合物，用100ml 5%碳酸钠水溶液碱化并用二氯甲烷(3×50ml)萃取。合并的有机液用盐水(50ml)洗涤，用无水碳酸钾干燥，过滤并浓缩，得到无色泡沫状物。0℃下，向泡沫状物的25ml乙酸乙酯溶液中加入4ml 1M盐酸的乙酸乙酯溶液。过滤沉淀，首先用乙酸乙酯洗涤，然后用乙酸乙酯-乙醚(1:1)洗涤，干燥得到1.79g (93%) 标题化合物，为无色固体。

¹H NMR (400MHz, CD₃OD), 化合物以3:2的旋转异构体的混合物存在:

δ 7.40-7.28 (m, 4H), 7.25-7.17 (m, 2H), 7.08 (t, 1/3H), 7.00 (t, 1/3H), 6.80 (d, 1/3H), 5.16 (ddd, 1H), 4.60-4.42 (m, 3H), 4.05 (t, 1H), 3.90 (bs, 2H), 3.83-3.70 (m, 2H), 3.30-3.15 (m, 1H), 2.97 (s, 1H), 2.95 (s, 2H), 2.90-2.78 (m, 1H), 1.96 (t, 1/3H), 1.85-1.65 (m, 4H), 1.63 (s, 2H), 1.60 (s, 4H).

实施例20

N-[1(R)-[(1,2-二氢-1-甲磺酰基-5-溴-螺[3H-吡啶-3,4'-哌啶]-1'-基)羰基]-2-(苯基甲氧基)乙基]-2-氨基-2-甲基丙酰胺三氟乙酸盐

步骤A: N-[1(R)-[(1,2-二氢-1-甲磺酰基-5-溴-螺[3H-吡啶-3,4'-哌啶]-1'-基)羰基]-2-(苯基甲氧基)乙基]-2-[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]氨基-2-甲基丙酰胺

向300mg (1.03mmol) 1-甲磺酰基螺[3H-吡啶-3,4'-哌啶]盐酸盐的5ml冰醋酸溶液中加入0.28g (2.06mmol) 溴，并在室温下搅拌1小

时。将反应混合物浓缩至干，用10ml 5%碳酸钠水溶液碱化，用二氯甲烷(3×10ml)萃取，合并的有机液用盐水(10ml)洗涤，用无水碳酸钾干燥，过滤并浓缩，得到0.25g粗产物，为黄色油状物，无需纯化即可使用。

步骤B:

向上面粗产物的10ml二氯甲烷溶液中加入0.43g(1.13mmol)实施例19步骤B的中间体、0.17g(1.13mmol)HOBT和0.34g(1.70mmol)EDC，并在室温下搅拌16小时，反应混合物用15ml乙醚稀释，用10%柠檬酸水溶液(15ml)、饱和碳酸氢钠水溶液(15ml)洗涤，用无水硫酸镁干燥，过滤并浓缩，得到粗油状产物，该剩余物通过快速色谱法纯化(15g SiO₂; CH₂Cl₂-丙酮(10:1)作为洗脱剂)，得到0.184g(26%两步)偶合物质，为无色泡沫状物。

向0.184g(0.26mmol)上面产物的2ml二氯甲烷溶液中加入2ml三氟乙酸，并在室温下搅拌1小时。将反应混合物蒸发至干，得到0.146g(93%)标题化合物，为白色固体。

FAB-MS计算值C₂₇H₃₄BrN₄O₅S 608; 实测值609.5。

实施例21

N-[1(R)-[(1,2-二氢-螺[3H-吡啶-3,4'-哌啶]-1'-基)羰基]-2-(吡啶-3-基)乙基]-2-氨基-2-甲基丙酰胺二盐酸盐

步骤A: 螺[3H-吡啶-3,4'-哌啶]

在室温下，向1.0g(5.0mmol)1'-甲基-螺[3H-吡啶-3,4'-哌啶](按H. Ong等人在J. Med. Chem. 1983, 23, 981-986中所述方法制备)和1.0g粉状碳酸钾的30ml无水二氯甲烷溶液中加入0.50g溴化氰，并

搅拌1小时。通过硅藻土滤板过滤反应混合物，用氯仿-甲醇(95:5)洗涤。浓缩滤液，剩余物通过硅胶滤板，用氯仿-甲醇(95:5)作为洗脱剂冲洗，得到大约1.2g黄色油状物，无需纯化即可使用。

在0℃下，向上面化合物的30ml无水DME悬浮液中加入0.30g氢化铝锂，并温热至室温，最后回流1小时。将反应混合物冷却至0℃，用0.3ml水、0.30ml 15%氢氧化钠水溶液和0.90ml水使反应中止。通过硅藻土滤板过滤出固体，用氯仿-甲醇(10:1)充分洗涤。浓缩滤液得到0.74g化合物，为黄色泡沫状物。该物质是标题化合物和1'-甲基-螺[3H-吲哚-3,4'-哌啶]的1:1的混合物。

步骤B: (2R)-[[-2-[[[1,1-二甲基乙氧基)羰基]氨基]-2,2-二甲基-1-氧代乙基]氨基]-1H-吲哚-3-丙酸苄酯

向5.0g (16.5mmol) 市场上可买到的N-t-BOC-D-色氨酸的100ml氯仿溶液中加入1.80ml (16.5mmol) 苄醇、0.20g (1.65mmol) 4-N,N-二甲基氨基吡啶(DMAP)和3.20g EDC，并搅拌16小时。将反应混合物倾入100ml水中，分离有机层。用2×100ml氯仿进一步萃取水层。合并的有机液用50ml 10%柠檬酸水溶液、100ml 10%碳酸氢钠水溶液洗涤，用无水硫酸镁干燥，过滤并浓缩，得到粘稠油状物。

向上面油状物的10ml二氯甲烷溶液中加入20ml三氟乙酸并搅拌1小时。浓缩反应混合物，用饱和碳酸氢钠水溶液小心碱化，用氯仿(2×100ml)萃取。合并的有机液用盐水(100ml)洗涤，用碳酸钾干燥，过滤并浓缩，得到5.46g胺，为棕色油状物，无需纯化即可使用。

向5.46g上面产物的100ml氯仿溶液中加入3.40g (22.2mmol) HOBT、4.60g (22.2mmol) N-BOC-α-甲基-丙氨酸和5.32g (28.0mmol)

EDC，并搅拌16小时。将反应混合物倾入100ml水中，分离有机层。用2×100ml氯仿进一步萃取水层。合并的有机液用50ml 10%柠檬酸水溶液、100ml 10%碳酸氢钠水溶液洗涤，用无水硫酸镁干燥，过滤并浓缩，得到6.94g产物，为粘稠油状物。快速色谱法纯化(200g SiO₂; 己烷-乙酸乙酯作为洗脱剂)得到4.75g所需物质，为无色泡沫状物。

¹H NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 8.48 (bs, 1H), 7.54 (bd, 1H), 7.38-7.23 (m, 3H), 7.19 (bd, 2H), 7.15-7.00 (m, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.86 (d, 1H), 5.06 (bs, 2H), 4.95 (ddd, 1H), 3.30 (2dd, 2H), 1.40 (s, 15H)

步骤C: (2R)-[[[-2-[[[1,1-二甲基乙氧基]羰基]氨基]-2,2-二甲基-1-氧代乙基]氨基]-1H-吡啶-3-丙酸

向4.75g步骤B的物质的100ml乙醇溶液中加入1.0g 10%Pd/C，并在室温氢气球下搅拌18小时。通过硅藻土滤板滤除催化剂，并用乙酸乙酯洗涤。浓缩滤液得到2.96g所述酸，为无色泡沫状物。

¹H NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 8.60 (bs, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.26-6.90 (m, 3H), 6.88 (bd, 1H), 4.80 (m, 1H), 3.32 (2dd, 2H), 1.37 (s, 3H), 1.35 (s, 12H)

步骤D: N-[1(R)-[(1,2-二氢-螺[3H-吡啶-3,4'-哌啶]-1'-基)羰基]-2-(吡啶-3-基)乙基]-2-[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]氨基-2-甲基丙酰胺

于室温下，向0.122g (0.542mmol) 1:1的步骤A的中间体和1'-甲基-螺[3H-吡啶-3,4'-哌啶]的混合物的5ml无水氯仿溶液中加入0.105g (0.271mmol) 步骤C的中间体、41mg (0.271mmol) HOBt和80mg (0.41mmol) EDC，并在室温下搅拌2小时。反应混合物用10ml氯仿稀

释，用饱和碳酸氢钠水溶液(10ml)和10ml盐水洗涤，用无水碳酸钾干燥，过滤并浓缩。快速色谱法纯化(10g SiO₂; 2% MeOH-CHCl₃) 剩余物，得到94mg所需产物，为黄色泡沫状物。

化合物以3：2的旋转异构体的混合物存在：

¹H NMR

(CDCl₃, 400 MHz) δ 8.37 (d, 1/3H), 8.35 (d, 2/3H), 8.19 (d, 1H), 7.72 (d, 2/3H), 7.60 (d, 1/3H), 7.38 (d, 2/3H), 7.32 (d, 1/3H), 7.22-7.08 (m, 3H), 7.00 (2t, 1H), 6.93 (d, 1/3H), 6.69 (t, 1H), 6.60 (d, 1/3H), 6.56 (d, 2/3H), 6.50 (d, 2/3H), 5.30-5.15 (m, 1H), 5.00 (bs, 1H), 4.34 (m, 1H), 3.62-3.50 (m, 1H), 3.30-3.11 (m, 4H), 2.90 (dt, 1H), 2.40 (dt, 1/3H), 1.70-1.55 (m, 12/3H), 1.34 (s, 2H), 1.31 (s, 4H), 1.28 (s, 1H), 1.31 (s, 9H), 1.20-1.11 (m, 1H), 0.32 (dt, 1/3H)

步骤E: N-[1(R)-[(1,2-二氢-螺[3H-吡啶-3,4'-咪唑]-1'-基)羰基]-2-(咪唑-3-基)乙基]-2-氨基-2-甲基丙酰胺二盐酸盐

向27.5mg步骤D的中间体中加入1.0ml甲醇和1.0ml浓盐酸，并在室温下搅拌1小时。浓缩反应混合物，用5ml 10%碳酸钠水溶液碱化，用氯仿(3×5ml)萃取。合并的有机液用盐水(10ml)洗涤、用碳酸钾干燥，过滤并浓缩得到粘稠油状物。制备型TLC(0.50mm板，氯仿-甲醇96：5+1%NH₄OH)得到12mg所需产物，为黄色固体。

该化物以3：2的旋转异构体的混合物存在：

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz)

δ 8.37 (d, 1/3H), 8.35 (d, 2/3H), 8.19 (d, 1H), 7.72 (d, 2/3H), 7.60 (d, 1/3H), 7.38 (d, 2/3H), 7.32 (d, 1/3H), 7.22-7.08 (m, 3H), 7.00 (2t, 1H), 6.93 (d, 1/3H), 6.69 (t, 1H), 6.60 (d, 1/3H), 6.56 (d, 2/3H), 6.50 (d, 2/3H), 5.30-5.15 (m, 1H), 4.34 (m, 1H), 3.62-3.50 (m, 1H), 3.30-3.11 (m, 4H), 2.90 (dt, 1H), 2.40 (dt, 1/3H), 1.70-1.55 (m, 12/3H), 1.34 (s, 2H), 1.31 (s, 4H), 1.28 (s, 1H), 1.20-1.11 (m, 1H), 0.32 (dt, 1/3H).

实施例22

N-[1(R)-[(1,2-二氢-1-甲基羰基螺[3H-吡啶-3,4'-哌啶]-1'-基)羰基]-2-(吡啶-3-基)乙基]-2-氨基-2-甲基丙酰胺盐酸盐

在0°C下，向26mg实施例21步骤D的中间体的1.0ml 1,2-二氯乙烷和55 μ l (0.14mmol) N-甲基吗啉溶液中加入6.6 μ l (0.93mmol) 乙酰氯，并搅拌1小时。将反应混合物用5ml 乙醚稀释，用5ml 10%柠檬酸水溶液、5ml 饱和碳酸氢钠溶液洗涤，用无水硫酸镁干燥、过滤并浓缩，得到浅黄色泡沫状物，无需纯化即可使用。

向上面产物的1.0ml 二氯甲烷溶液中加入1.0ml 三氟乙酸并在室温下搅拌1小时。浓缩反应混合物，用5ml 10%碳酸钠水溶液碱化，用氯仿(3 $\times$ 5ml)萃取。合并的有机液用盐水(10ml)洗涤，用碳酸钾干燥，过滤并浓缩得到粘稠油状物，向此物质的1.0ml 甲醇溶液中加入1.0ml 4M盐酸的二恶烷溶液并浓缩至干，得到16mg标题化合物，为浅黄色固体。

该化合物以3:2的旋转异构体的混合物存在：

^1H NMR (CD_3OD , 400MHz) δ 8.43 (d, 1H), 8.35 (t, 1H), 7.72 (d, 2/3H), 7.61 (d, 1/3H), 7.40-7.25 (m, 2H), 7.20-7.08 (m, 3H), 7.05-6.95 (m, 2/3H), 6.50 (d, 1/3H), 5.25-5.10 (m, 1H), 5.00-4.84 (2bd, 1H), 3.68-3.45 (m, 3H), 3.20 (m, 2H), 2.60-2.48 (m, 11/3H), 2.30 (dt, 1/3H), 2.00 (s, 1H), 1.98 (s, 2H), 1.81-1.40 (m, 4H), 1.35 (s, 2H), 1.33 (s, 2H), 1.32 (s, 1H), 1.30 (s, 1H), 1.25-1.15 (m, 1H), 1.10-1.00 (m, 1H), 0.20 (dt, 1/3H)

实施例23

N-[1(R)-[(1,2-二氢-1-苯磺酰基螺[3H-吡啶-3,4'-哌啶]-1'-基)羰基]-2-(吡啶-3-基)乙基]-2-氨基-2-甲基丙酰胺

在0℃下，向26mg (0.050mmol) 实施例21步骤D的中间体的1.0ml 1,2-二氯乙烷和5 μ l N-甲基吗啉溶液中加入7.5 μ l 苯磺酰氯，并搅拌1小时，反应混合物用10ml 乙醚稀释，用5ml 10%柠檬酸水溶液、5ml 饱和碳酸氢钠溶液洗涤，用无水硫酸镁干燥，过滤并浓缩得到29.8mg粗产物，为浅黄色泡沫状物。向此物质的2ml 甲醇的溶液中加入1.0ml 浓盐酸并搅拌1小时。减压除去溶剂得到棕色固体标题化合物。

此化合物以3：2的旋转异构体的混合物存在：

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$ δ 8.30 (bs, 1/3H), 8.20 (bs, 2/3H), 8.05 (bs, 2/3H), 7.88 (d, 1/3H), 7.72-7.45 (m, 5H), 7.43-7.30 (m, 4H), 7.20-7.05 (m, 2H), 7.00-6.90 (m, 2/3H), 6.35 (d, 1/3H), 5.25-5.10 (m, 1H), 4.90 (bs, 1H), 4.30 (dt, 1H), 4.15 (dt, 1H), 3.95 (dd, 1H), 3.60-3.40 (m, 3H), 3.25-3.20 (m, 2H), 2.90 (dt, 1H), 2.73 (dt, 2/3H), 2.35 (m, 1/3H), 1.80 (m, 1H), 1.50 (s, 1H), 1.43 (s, 2H), 1.39 (s, 3H), 1.30-1.20 (m, 2H), 1.00 (bd, 1/3H), 0.90-0.70 (m, 2H), 0.55 (bd, 1/3H), 0.48 (dd, 2/3H), -0.90 (dt, 1/3H)

实施例24

N-[1(R)-[(1,2-二氢-1-甲磺酰基螺[3H-吡啶-3,4'-哌啶]-1'-基)羰基]-2-(吡啶-3-基)乙基]-2-氨基-2-甲基丙酰胺盐酸盐

在0℃下，向0.258g (0.50mmol) 实施例21步骤D的中间体的10ml 无水二氯甲烷溶液中加入0.39ml (1.00mmol) N-甲基吗啉和45 μ l

(0.60mmol) 甲磺酰氯并搅拌30分钟。反应混合物用10ml 乙醚稀释，用饱和碳酸氢钠溶液(5ml)、盐水(5ml)洗涤，用无水硫酸镁干燥，过滤并浓缩得到浅黄色泡沫状产物，无需纯化即可使用。向该物质的3.0ml 二氯甲烷溶液中加入1.0ml 三氟乙酸并在室温下搅拌1小时。浓缩反应混合物，用5ml 10%碳酸钠水溶液碱化，用氯仿(3×15ml)萃取。合并的有机液用盐水(10ml)洗涤，用碳酸钾干燥，过滤并浓缩得到粘稠油状物。向此物质的3.0ml 甲醇溶液中加入200 μ l 4M 盐酸的二噁烷溶液，并浓缩至干，得到98mg 所需物质，为浅黄色固体。

该化合物以3：2的旋转异构体的混合物存在：

^1H NMR (CD_3OD , 400MHz) δ 8.43 (d, 1H), 8.35 (t, 1H), 7.72 (d, 2/3H), 7.61 (d, 1/3H), 7.40-7.25 (m, 2H), 7.20-7.08 (m, 3H), 7.05-6.95 (m, 2/3H), 6.50 (d, 1/3H), 5.25-5.10 (m, 1H), 5.00-4.84 (2bd, 1H), 3.68-3.45 (m, 3H), 3.20 (m, 2H), 2.82 (s, 1H), 2.80 (s, 2H), 2.60-2.48 (m, 11/3H), 2.30 (dt, 1/3H), 1.81-1.40 (m, 4H), 1.35 (s, 2H), 1.33 (s, 2H), 1.32 (s, 1H), 1.30 (s, 1H), 1.25-1.15 (m, 1H), 1.10-1.00 (m, 1H), 0.20 (dt, 1/3H)

实施例25

N-1(R)-[1,2-二氢-1-甲磺酰基螺[3H-吡啶-3,4'-哌啶]-1'-基)羰基]-[3-苯基丙基]-2-氨基-2-甲基丙酰胺盐酸盐

步骤A: N-1(R)-[1,2-二氢-1-甲磺酰基螺[3H-吡啶-3,4'-哌啶]-1'-基)羰基]-3-苯基丙基]-2-[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]氨基-2-甲基丙酰胺

用实施例18步骤B所述的偶合方法，由(2R)-2-[(1,1-二甲基乙

氧基) 羰基] 氨基-4-苯基-1-丁酸和1, 2-二氢-1-甲磺酰基螺[3H-吡啶-3, 4'-哌啶] 盐酸盐, 制备标题化合物。用硅胶纯化粗产物, 用5%丙酮的CH₂Cl₂溶液洗脱。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.2 (m, 9H), 4.9 (m, 1H), 4.5 (m, 1H), 3.8 (m, 2H), 3.2 (m, 2H), 2.9 (s, 3H), 2.7 (m, 2H), 2.3 (s, 2H), 2.0 (m, 2H), 1.7 (m, 4H), 1.5 (s, 6H), 1.4 (s, 9H).

步骤B: N-1(R)-[1, 2-二氢-1-甲磺酰基螺[3H-吡啶-3, 4'-哌啶]-1'-基) 羰基]-3-苯基丙基]-2-氨基-2-甲基丙酰胺盐酸盐

用实施例18步骤C所述的去保护方法, 由步骤A得到的中间体制备标题化合物。

¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.3 (m, 9H), 4.5 (m, 1H), 3.9 (m, 2H), 3.5 (m, 2H), 3.2 (m, 2H), 2.9 (s, 3H), 2.7 (m, 4H), 2.0 (m, 4H), 1.6 (s, 6H).

实施例26

N-[1(R)-[(1, 2-二氢-1-三氟甲磺酰基-5-氟-螺[3H-吡啶-3, 4'-哌啶]-1'-基) 羰基]-2-(吡啶-3-基) 乙基]-2-氨基-2-甲基丙酰胺三氟乙酸盐

步骤A: 1, 2-二氢-1-苄氧羰基-5-氟-螺[3H-吡啶-3, 4'-哌啶]

向7.82g 60%氢化钠中加入己烷, 然后逐滴加入液体。向其中加入11.10ml (89mmol) 2, 5-二氟苯基乙腈的150ml DMSO溶液, 并搅拌30分钟。然后滴加入15.10g 1-氯甲基乙胺盐酸盐的150ml DMSO溶液, 并在75℃下加热4小时。将反应混合物倾入600g冰中, 用乙醚(5×200ml) 萃取。合并的有机液用3×100ml 2N盐酸洗涤。合并的水

萃取液用50%氢氧化钠水溶液碱化至pH=9，用乙醚(3×200ml)萃取。合并的有机液用盐水(100ml)洗涤，用碳酸钾干燥并浓缩得到15.54g粘稠油状物。

在0℃下，将乙醇(24ml)以滴加的方式加入到在250ml DME中的9.90g氢化铝锂中，然后温热至回流。加入上面化合物的250ml DME溶液并回流72小时。然后将反应混合物冷却至0℃，用水(10ml)、10ml 15% NaOH和30ml水使反应中止。将浆状液用K₂CO₃干燥，过滤并浓缩得到13.6g粘稠油状物。用己烷研制该粗产物，滤出固体，再用己烷洗涤。固体(2.6g)的200MHz NMR(CDCl₃)表明有大约75%所需的螺二氢吲哚。

在0℃下，向1.02g上面混合物的50ml CH₂Cl₂溶液中加入1.0ml三乙胺和0.80ml CBZ-Cl，并在室温上搅拌1小时。将反应混合倾入50ml 5% HCl中，分离水层。水层用50% NaOH碱化至pH=10，用CH₂Cl₂(3×25ml)萃取。合并的有机液用盐水(50ml)洗涤，用K₂CO₃干燥并浓缩，得到1.26g粘稠油状的化合物。

¹H NMR (200MHz, CDCl₃) δ 7.7-7.90 (m, 1H), 7.50-7.15 (m, 6H), 6.95-6.60 (m, 2H), 5.28 (bs, 2H), 3.90 (bs, 2H), 2.85 (bd, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.20-1.80 (m, 4H), 1.65 (bd, 2H).

步骤B: N-[1(R)-[(1,2-二氢-1-苄氧羰基-5-氟-螺[3H-吲哚-3,4'-哌啶]-1'-基)羰基]-2-(吲哚-3-基)乙基]-[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]氨基]-2-甲基丙酰胺

在0℃下，向1.62g(4.62mmol)上面步骤A的中间体的10ml 1,2-二氯乙烷溶液中加入0.65ml ACE-Cl，并回流1小时。浓缩反应混合物至三分之一体积，用10ml甲醇稀释并加热回流1小时。浓缩反应混

合物至干，用乙醚研制得到棕色固体。将此物质溶于饱和碳酸氢钠溶液(25ml)中，用二氯甲烷(2×25ml)萃取。合并的有机液用K₂CO₃干燥并浓缩得到0.384g游离碱。

向0.384g上述物质的15ml CH₂Cl₂溶液中加入0.483g实施例21步骤C中得到的酸中间体、0.189g HOBt和0.34g EDC，并搅拌18小时。将反应混合物倾入10ml水中，用CH₂Cl₂(2×10ml)萃取。合并的有机液用20ml 10%柠檬酸、20ml饱和NaHCO₃溶液洗涤，用MgSO₄干燥并浓缩。剩余物用25g硅胶进行快速色谱法纯化，用己烷-丙酮(1:1)作为洗脱剂，得到0.389g所需物质。

¹H NMR (200MHz, CDCl₃) δ 7.7-7.90 (m, 1H), 7.50-7.15 (m, 6H), 6.95-6.60 (m, 2H), 5.28 (bs, 2H), 3.90 (bs, 2H), 2.85 (bd, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.20-1.80 (m, 4H), 1.65 (bd, 2H).

步骤C: N-[1(R)-[(1,2-二氢-5-氟-螺[3H-吡啶-3,4'-哌啶]-1'-基)羰基]-2-(吡啶-3-基)乙基]-[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]氨基]-2-甲基丙酰胺

向0.363g步骤B得到的中间体的5ml乙醇溶液中加入0.10g 20%氢氧化钡/炭，并在氢气球下氢化1小时，滤除催化剂，用较多的甲醇洗涤。浓缩滤液得到0.262g所需物质。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃)，该物质为2:1的旋转异构体的混合物。δ 8.85-8.60 (2bs, 1H), 7.70(d, 2/3H), 7.55 (d, 1/3H), 7.38 (d, 2/3H), 7.30 (d, 1/3H); 7.28-7.15 (m, 4H), 7.13-7.02 (m, 2H), 6.65 (dt, 2H), 6.50 (dd, 1/3H), 6.45 (dd, 2/3H), 6.14 (dd, 2/3H), 5.30-5.13 (m, 1H), 5.10 (bs, 1H), 4.30 (bd, 2/3H), 4.22 (bd, 1/3H), 3.50-3.30 (m, 1H), 3.30-3.00 (m, 4H), 3.00-2.80 (m, 1H), 2.73 (t, 1H), 2.53-2.40 (m, 11/3H), 2.20 (t, 1/3H), 1.49 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.41 (s, 9H) 1.20 (dt, 1/3H), 0.95 (bd, 2/3H), 0.90 (dt, 2/3H), -0.05 (dt, 1/3H).

步骤D: N-[1(R)-[(1,2-二氢-1-三氟甲磺酰基-5-氟-螺[3H-吡啶-3,4'-哌啶]-1'-基)羰基]-2-(吡啶-3-基)乙基]-[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]氨基]-2-甲基丙酰胺

在0℃下，向30mg步骤C所得的中间体的1ml二氯甲烷溶液中加入0.050ml三乙胺和0.020ml三氟甲磺酸酐并搅拌5分钟。滤除催化剂，用较多的甲醇洗涤。将反应混合物倾入5ml 5%碳酸钠水溶液中并搅拌5分钟。用CH₂Cl₂ (2×5ml) 萃取水层，合并的有机液用MgSO₄干燥，过滤并浓缩。将剩余物用3g硅胶进行快速色谱法纯化，用CH₂Cl₂-丙酮(4:1)作为洗脱剂，得到21mg产物。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃)，该物质是2:1的旋转异构体的混合物。

δ 8.40 (bs, 2/3H), 8.25 (bs, 1/3H), 7.70(d, 2/3H), 7.60 (d, 1/3H), 7.40 (d, 2/3H), 7.35-7.10 (m, 5H), 6.90-6.80 (m, 2H), 6.18 (dd, 1H), 5.30-5.13 (m, 1H), 4.95(bs, 2/3H), 4.90 (s, 1/3H), 4.45 (bd, 2/3H), 4.35 (bd, 1/3H), 3.85-3.70 (m, 2H), 3.70-3.55 (m, 2H), 3.30-3.10 (m, 2H), 2.70 (t, 1H), 2.45 (t, 1/3H), 2.35 (t, 2/3H), 1.49 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.41 (s, 9H), 1.20 (dt, 1/3H), 0.95 (bd, 2/3H), 0.90 (dt, 2/3H), -0.05 (dt, 1/3H).

步骤E: N-[1(R)-[(1,2-二氢-1-三氟甲磺酰基-5-氟-螺[3H-吡啶-3,4'-哌啶]-1'-基)羰基]-2-(吡啶-3-基)乙基]-2-甲基丙酰胺三氟乙酸盐

将21mg步骤D得到的中间体的1ml二氯甲烷和1ml三氟乙酸溶液在室温下保持30分钟。将挥发物蒸发至干，用乙醚研制，得到黄色固体。

¹H NMR (400MHz, CD₃OD)，该物质是2:1的旋转异构体的混合物。

δ 7.65(d, 2/3H), 7.60 (d, 1/3H), 7.42 (d, 2/3H), 7.35-7.10 (m, 5H), 6.93-6.80 (m, 2H), 6.24 (dd, 1H), 5.30-5.13 (m, 1H), 4.95(bs, 2/3H), 4.90 (s, 1/3H), 4.45 (bd, 2/3H), 4.35 (bd, 1/3H), 3.85-3.70 (m, 2H), 3.70-3.55 (m, 2H), 3.30-3.10 (m, 2H), 2.70 (t, 1H), 2.45 (t, 1/3H), 2.35 (t, 2/3H), 1.49 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 0.93 (bd, 2/3H), 0.90 (dt, 2/3H), -0.05 (dt, 1/3H).

实施例27

N-[1(R)-[(1,2-二氢-1-[甲氧羰基]甲磺酰基-5-氟-螺[3H-吡啶-3,4'-哌啶]]-1'-基)羰基]-2-(吡啶-3-基)乙基]-2-氨基-2-甲基丙酰胺三氟乙酸盐

步骤A: N-[1(R)-[(1,2-二氢-1-[甲氧羰基]甲磺酰基-5-氟-螺[3H-吡啶-3,4'-哌啶]]-1'-基)羰基]-2-(吡啶-3-基)乙基]-2-甲基丙酰胺三氟乙酸盐

在0℃下，向77mg实施例26步骤C得到的中间体的1ml二氯甲烷溶液中加入0.30ml N-甲基吗啉和0.024ml 2-甲氧羰基甲磺酰氯并搅拌1小时。将反应混合物倾入5ml 5%碳酸钠水溶液中并搅拌5分钟。用CH₂Cl₂ (2×5ml) 萃取水层，合并的有机液用盐水(5ml)洗涤，用MgSO₄干燥，过滤并浓缩。剩余物用5g硅胶快速色谱法纯化，用CH₂Cl₂-丙酮(4:1)作为洗脱剂，得到64mg产物。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃)，该物质是2:1的旋转异构体的混合物。

δ 8.48 (bs, 2/3H), 8.35 (bs, 1/3H), 7.70(d, 2/3H), 7.60 (d, 1/3H), 7.40 (d, 2/3H), 7.32 (d, 1/3H), 7.25-7.00 (m, 4H), 6.90-6.78 (m, 2H), 6.18 (dd, 1H), 5.30-5.20 (m, 1H), 4.97(bs, 2/3H), 4.91 (s, 1/3H), 4.50-4.35

(2bd, 1H), 4.02 (s, 2/3H), 3.99 (s, 1/3H), 3.76(q, 2H), 3.58 (s, 1H), 3.56 (s, 2H), 3.08-3.07 (m, 2H), 2.72 (t, 1H), 2.50-2.30 (2t, 1H), 1.65 (t, 1/3H), 1.50 (s, 2H), 1.46 (s, 4H), 1.40 (s, 9H), 1.30 (m, 1/3H), 1.10 (bd, 2/3H), 0.88 (dt, 2/3H), -0.13 (dt, 1/3H).

步骤B: N-[1(R)-[(1,2-二氢-1-[甲氧羰基]甲磺酰基-5-氟-螺[3H-吡啶-3,4'-哌啶]]-1'-基)羰基]-2-(吡啶-3-基)乙基]-2-甲基丙酰胺三氟乙酸盐

将24mg步骤A得到的中间体在1ml二氯甲烷和1ml三氟乙酸中的溶液在室温下保持30分钟，将挥发物蒸发至干，用乙醚研制，得到23mg无色固体。

¹H NMR (400MHz, CD₃OD), 该物质是2:1的旋转异构体的混合物。

δ 8.70 (bs, 1/3H), 8.60 (bs, 2/3H), 7.60(m, 2/3H), 7.50 (d, 2/3H), 7.48 (m, 1/3H), 7.40 (d, 2/3H), 7.31 (d, 1/3H), 7.25-7.00 (m, 4H), 6.95-6.85 (m, 1H), 6.70 (dd, 1/3H), 6.15 (dd, 2/3H), 5.20-5.10 (m, 1H), 4.38 (bd, 1/3H), 4.28 (bd, 2/3H), 4.02 (s, 2/3H), 3.99 (s, 1/3H), 3.76(q, 2H), 3.58 (s, 1H), 3.56 (s, 2H), 3.08-3.07 (m, 2H), 2.72 (t, 1H), 2.50-2.30 (2t, 1H), 1.65 (t, 1/3H), 1.65 (s, 2H), 1.60 (s, 4H), 1.30 (m, 1/3H), 1.00 (bd, 2/3H), 0.88 (dt, 2/3H), -0.10 (dt, 1/3H).

实施例28

N-[1(R)-[(1,2-二氢-1-甲磺酰基-5-氟-螺[3H-吡啶-3,4'-哌啶]]-1'-基)羰基]-2-(苯基甲氧基)乙基]-2-氨基-2-甲基丙酰胺盐酸盐

步骤A: N-[1(R)-[(1,2-二氢-1-苄氧羰基-5-氟-螺[3H-吡啶-3,4'-哌

啉]-1'-基) 羰基]-2-(苯基甲氧基) 乙基]-[[(1,1-二甲基乙氧基) 羰基] 氨基]-2-甲基丙酰胺

在室温下，向0.330g实施例26步骤A得到的1,2-二氢-1-苄氧羰基-5-氟-螺[3H-吡啶-3,4'-哌啶]的10ml 1,2-二氯乙烷溶液中加入0.35g N-tBOC-O-苄基-D-丝氨酸、0.195g HOBt和0.30g EDC并搅拌18小时。将反应混合物倾入10ml水中，用CH₂Cl₂ (2×10ml) 萃取。合并的有机液用20ml 10%柠檬酸、20ml饱和NaHCO₃溶液洗涤。用MgSO₄干燥并浓缩。

向步骤A得到的中间体的5ml CH₂Cl₂溶液中加入5ml三氟乙酸，并在室温下搅拌30分钟。浓缩反应混合物，用5.0ml二氯甲烷稀释，用10ml 10%碳酸钠水溶液小心碱化。分离有机层，用2×15ml二氯甲烷进一步萃取水层。合并的有机液用5ml水洗涤，用碳酸钾干燥，过滤并浓缩，得到0.39g粘稠油状的胺。

在室温下，向0.39g上面中间体的10ml 1,2-二氯乙烷溶液中加入0.24g N-tBOC-α-甲基丙氨酸、0.195g HOBt和0.30g EDC，并搅拌18小时。将反应混合物倾入10ml水中，用CH₂Cl₂ (2×10ml) 萃取。合并的有机液用20ml 10%柠檬酸、20ml饱和NaHCO₃溶液洗涤，用MgSO₄干燥并浓缩。用30g硅胶快速色谱法纯化剩余物，用己烷-乙酸乙酯(2:1)作为洗脱剂，得到0.33g产物。

¹H NMR (200MHz, CDCl₃) δ 7.80(bs, 1H), 7.50-7.15 (m, 5H), 7.10(bd, 1H), 6.90-6.70(m, 1H), 6.27 (bd, 1H), 7.35-7.10 (m, 5H), 5.35-5.10 (m, 3H), 4.99 (s, 1H), 4.70-4.40 (m, 3H), 3.90-3.50 (m, 4H), 3.15-2.90 (m, 2H), 2.80-2.50 (m, 2H), 1.80-1.40 (m, 2H), 1.50 (3H), 1.42 (s, 6H).

步骤B: N-[1(R)-[(1,2-二氢-5-氟-螺[3H-吡啶-3,4'-哌啶]-1'-基)

羰基]-2-(苯基甲氧基)乙基]-[[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]氨基]-2-甲基丙酰胺

向0.330g步骤A得到的中间体的5ml乙醇溶液中加入1滴三乙胺,并用氢气球氢化3小时。通过硅藻土滤板过滤出催化剂,用乙酸乙酯洗涤,浓缩滤液得到0.269g无色泡沫状产物。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.35-7.20 (m, 4H), 7.17-7.08 (m, 2H), 6.80-6.65 (m, 2/2/3H), 6.27 (dt, 1/3H), 5.20-5.10 (m, 1H), 4.90 (s, 1H), 4.60-4.40 (m, 3H), 4.00 (bt, 1H), 3.75-3.60 (m, 1H), 3.55-3.40 (m, 3H), 3.18-3.30 (m, 2H), 2.90-2.65 (m, 1H), 1.83-1.50 (m, 4H), 1.48 (s, 4H), 1.42 (s, 2H), 1.39 (s, 9H).

步骤C: N-[1(R)-[(1,2-二氢-1-甲磺酰基-5-氟-螺[3H-吡啶-3,4'-哌啶]-1'-基)羰基]-2-(苯基甲氧基)乙基]-[[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]氨基]-2-甲基丙酰胺

向0.134g步骤B的中间体的5ml二氯甲烷溶液中加入0.080ml N-甲基吗啉和0.022ml甲磺酰氯并在0°C下搅拌30分钟。反应混合物用另外的5ml二氯甲烷稀释,用5ml饱和碳酸氢钠溶液、盐水(5ml)洗涤,用 MgSO_4 干燥并浓缩。用20g硅胶快速色谱法纯化剩余物,得到0.101g所需产物。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.40-7.20 (m, 5H), 7.08 (d, 1H), 6.95-6.80 (m, 2/1/3H), 6.23 (dd, 2/3H), 5.20-5.10 (m, 1H), 4.90 (bs, 1H), 4.60 (bd, 2/3H), 4.58-4.40 (m, 3/1/3H), 4.10-4.00 (m, 1H), 3.388-3.70 (m, 2/1/3H), 3.66-3.60 (m, 1/2H), 3.60-3.50 (m, 1H), 3.10-2.95 (m, 1H), 2.86 (s, 1H), 2.84 (s, 2H), 2.80 (t, 1/3H), 2.65 (t, 2/3H), 2.90-2.50 (m, 4H), 1.45 (s, 4H), 1.44 (s, 2H), 1.42 (s, 3H), 1.40 (s, 6H).

步骤D: N-[1(R)-[(1,2-二氢-1-甲磺酰基-5-氟-螺[3H-吡啶-3,4'-哌啶]-1'-基)羰基]-2-(苯基甲氧基)乙基]-2-氨基-2-甲基丙酰胺

胺盐酸盐

向0.101g步骤C的中间体的1ml二氯甲烷溶液中加入1.0ml三氟乙酸并在室温下保持30分钟。将反应混合物蒸发至干，用10%碳酸钠水溶液(10ml)碱化，用二氯甲烷(3×5ml)萃取。合并的有机液用盐水(5ml)洗涤，用碳酸钾干燥并浓缩。将该物质溶于2ml乙酸乙酯中，在0℃下加入0.10ml 4M HCl的EtOAc溶液。在氮气氛下滤出沉淀，用EtOAc/乙醚(1:1)洗涤并干燥得到62mg白色固体产物。

¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.40-7.20 (m, 5H), 7.08 (d, 1H), 6.95-6.80 (m, 2/1/3H), 6.23 (dd, 2/3H), 5.20-5.10 (m, 1H), 4.60 (bd, 2/3H), 4.58-4.40 (m, 3/1/3H), 4.10-4.00 (m, 1H), 3.388-3.70 (m, 21/3H), 3.66-3.60 (m, 1/2H), 3.60-3.50 (m, 1H), 3.10-2.95 (m, 1H), 2.86 (s, 1H), 2.84 (s, 2H), 2.80 (t, 1/3H), 2.65 (t, 2/3H), 2.90-2.50 (m, 4H), 1.45 (s, 4H), 1.44 (s, 2H).

实施例29

步骤A: N-[1(R)-[(1,2-二氢-1-苯磺酰基-5-氟-螺[3H-吲哚-3,4'-哌啶]-1'-基)羰基]-2-(苯基甲氧基)乙基]-2-氨基-2-甲基丙酰胺三氟乙酸盐

向0.026g实施例27步骤B的中间体的2ml二氯甲烷溶液中加入0.020ml N-甲基吗啉和0.012ml苯磺酰氯，并在0℃下搅拌1小时。将反应混合物倾入10ml乙醚中，用5ml饱和碳酸氢钠溶液洗涤，用MgSO₄干燥并浓缩。用10g硅胶快速色谱法纯化剩余物，用CH₂CH₂-乙醚(2:1)作为洗脱剂，得到0.019g产物。

将上述物质用1ml二氯甲烷和1ml三氟乙酸处理1小时。将反应混合物蒸发至干，剩余物用乙醚研制，得到18mg白色固体的所需产

物。

^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.80 (d, 2H), 7.70-7.55 (m, 2H), 7.55-7.50 (m, 2H), 7.40-7.20 (m, 42/3H), 7.03-6.92 (m, 1H), 6.82 (dt, 2/3H), 6.47 (dt, 2/3H), 5.08 (dt, 1H), 4.60-4.48 (m, 2H), 4.33 (bt, 1H), 3.94-3.85 (m, 3H), 3.75-3.65 (m, 2H), 3.10 (dt, 1H), 2.80 (dt, 1H), 1.73 (dt, 1H), 1.58 (s, 4H), 1.56 (s, 2H), 1.50 (dt, 1H), 1.38 (dt, 1H), 1.10 (dt, 2H).

实施例30

N-[1(R)-[(1,2-二氢-1-乙磺酰基-螺[3H-吡啶-3,4'-哌啶]-1'-基)羰基]-2-(苯基甲氧基)乙基]-2-氨基-2-甲基丙酰胺盐酸盐

步骤A: N-[1(R)-[(1,2-二氢-1-苄氧羰基-螺[3H-吡啶-3,4'-哌啶]-1'-基)羰基]-2-(苯基甲氧基)乙基]-[[[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]氨基]-2-甲基丙酰胺

在室温下，向5g 1,2-二氢-1-苄氧羰基-螺[3H-吡啶-3,4'-哌啶]盐酸盐的100ml二氯甲烷溶液中加入3.64g N-tBOC-O-苄基-D-丝氨酸、1.83g HOBt, 2.60ml N-甲基吗啉和3.70g EDC并搅拌18小时。将反应混合物倾入100ml水中，用 CH_2Cl_2 (2×100ml)萃取。合并的有机液用100ml 10%柠檬酸、100ml饱和 NaHCO_3 溶液洗涤，用 MgSO_4 干燥并浓缩。

向步骤A得到的中间体的20ml CH_2Cl_2 溶液中加入20ml三氟乙酸并在室温下搅拌30分钟，浓缩反应混合物，用50ml二氯甲烷稀释，用100ml 10%碳酸钠水溶液小心碱化。分离有机层，用2×50ml二氯甲烷进一步萃取水层，合并的有机液用50ml水洗涤，用碳酸钾干燥，过滤并浓缩得到粘稠油状的胺。

在室温下，向上述中间体的50ml二氯甲烷溶液中加入2.50g

N-tBOC- α -甲基丙氨酸、1.83g HOBt和3.70g EDC并搅拌18小时。将反应混合物倾入10ml水中，用CH₂Cl₂ (2×10ml) 萃取。合并的有机液用20ml 10%柠檬酸、20ml饱和NaHCO₃溶液洗涤，用MgSO₄干燥并浓缩。用己烷-乙酸乙酯(2:1)作为洗脱剂，通过300g硅胶快速色谱法纯化剩余物，得到8.1g产物。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.85(bs, 1H), 7.45-7.20 (m, 10H), 7.20-7.05 (m, 22/3H), 6.95 (t, 1/3H), 6.88(t, 1/3H), 6.53 (dd, 2/3H), 5.35-5.20 (m, 2H), 5.20-5.10 (m, 1H), 4.92 (bs, 1H), 4.65-4.20 (m, 4H), 4.05 (bd, 2/3H), 4.00-3.80 (m, 1,1/3H), 3.80-3.60 (m, 1H), 3.10 (t, 2/3H), 3.00-2.85 (m, 1/3H), 2.82-2.60 (2t, 1H), 1.90-1.55 (m, 5H), 1.49 (s, 4H), 1.42 (s, 2H), 1.40 (s, 9H).

步骤B: N-[1(R)-[(1,2-二氢-螺[3H-吲哚-3,4'-哌啶]-1'-基)羰基]-2-(苯基甲氧基)乙基]-[[1,1-二甲基乙氧基)羰基]氨基]-2-甲基丙酰胺

向8.10g步骤A得到的中间体的80ml乙醇溶液中加入1g 20%氢氧化钡/炭，并用氢气球氢化1小时。通过硅藻土滤板滤出催化剂，用乙酸乙酯洗涤，浓缩滤液得到4.69g产物，为无色泡沫状物。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.35-7.20 (m, 5H), 7.18 (d, 1/2H), 7.10 (d, 1/2H), 7.04-6.98 (m, 2H), 6.75-6.60 (m, 2H), 5.20-5.10 (m, 1H), 4.97 (bs, 1H), 4.55-4.40 (m, 3H), 3.95 (dd, 1H), 3.73-3.61 (m, 1H), 3.60-3.50 (m, 1H), 3.50-3.33 (m, 3H), 3.10 (dt, 1H), 2.83 (dt, 1H), 1.85-1.55 9m, 5H), 1.47 (s, 4H), 1.42 (s, 2H), 1.39 (s, 9H).

步骤C: N-[1(R)-[(1,2-二氢-1-乙磺酰基-螺[3H-吲哚-3,4'-哌啶]-1'-基)羰基]-2-(苯基甲氧基)乙基]-2-氨基-2-甲基丙酰胺

向0.158g步骤B的中间体的5ml二氯甲烷溶液中加入0.053ml N-甲基吗啉和0.034ml乙磺酰氯，并在0°C下搅拌30分钟，在室温下搅

拌1小时。反应混合物用另外5ml二氯甲烷稀释，用5ml饱和碳酸氢钠溶液、盐水(5ml)洗涤，用MgSO₄干燥并浓缩。以CH₂Cl₂-乙醚(3:1)作为洗脱剂，用10g硅胶快速色谱法纯化剩余物，得到0.057g所需产物。

向0.057g上面中间体的1ml二氯甲烷溶液中加入1.0ml三氟乙酸并在室温下保持30分钟。将反应混合物浓缩至干，用乙醚研制，得到0.034g黄色固体产物。

¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.40-7.25(m, 5H), 7.25-7.13 (m, 2 1/2H), 7.03 (t, 1/2H), 6.95 (t, 1/2H), 6.80 (d, 1/2H), 5.18 (dt, 1H), 4.60-4.42 (m, 3H), 4.08 (t, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.83-3.70 (m, 2H), 3.29-3.15 (m, 3H), 2.84 (dt, 1H), 1.90 (dt, 1H), 1.74-1.62 (m, 4H), 1.62 (s, 2H), 1.60 (s, 4H), 1.33 (dt, 3H).

实施例31

N-[1(R)-[(1,2-二氢-1-[2-甲基-2-丙磺酰基-螺[3H-吡啶-3,4'-哌啶]]-1'-基)羰基]-2-(苯基甲氧基)乙基]-[[1,1-二甲基乙氧基)羰基]氨基]-2-甲基丙酰胺

向0.212g实施例29步骤B的中间体的2ml 1,2-二氯乙烷溶液中加入0.083ml三乙胺和0.054ml异丙基磺酰氯，并在0℃下搅拌30分钟，在室温下搅拌3小时。反应混合物用5ml二氯甲烷稀释，用5ml饱和碳酸氢钠溶液、盐水(5ml)洗涤，用MgSO₄干燥并浓缩。以CH₂Cl₂-乙醚(3:1)作为洗脱剂用10g硅胶快速色谱法纯化剩余物，得到0.113g所需产物。

向0.101g上面中间体的1ml二氯甲烷溶液中加入1.0ml三氟乙酸并在室温下保持30分钟。将反应混合物蒸发至干，用10%碳酸钠水溶

液 (10ml) 碱化, 用二氯甲烷 (3×5ml) 萃取。合并的有机液用盐水 (5ml) 洗涤, 用碳酸钾干燥并浓缩。将该物质溶于2ml乙酸乙酯中, 在0℃下加入0.10ml 4M HCl的EtOAc溶液。在氮气氛下滤出沉淀, 用EtOAc/乙醚 (1 : 1) 洗涤并干燥, 得到88mg白色固体产物。

¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.40-7.20 (m, 5H), 7.08 (d, 1H), 6.95-6.80 (m, 2/1/3H), 6.23 (dd, 2/3H), 5.20-5.10 (m, 1H), 4.60 (bd, 2/3H), 4.58-4.40 (m, 3/1/3H), 4.10-4.00 (m, 1H), 3.388-3.70 (m, 21/3H), 3.66-3.60 (m, 1/2H), 3.60-3.50 (m, 1H), 3.10-2.95 (m, 1H), 2.86 (s, 1H), 2.84 (s, 2H), 2.80 (t, 1/3H), 2.65 (t, 2/3H), 2.90-2.50 (m, 4H), 1.45 (s, 4H), 1.44 (s, 2H).

实施例32

步骤A: N-[1(R)-[(1, 2-二氢-1-[2-甲氧羰基甲磺酰基-螺[3H-吡啶-3, 4'-哌啶]]-1'-基) 羰基]-2-(苯基甲氧基) 乙基]-[(1, 1-二甲氧基乙氧基) 羰基] 氨基]-2-甲基丙酰胺盐酸盐

向0.50g实施例29步骤B的中间体的10ml二氯甲烷溶液中加入0.21ml N-甲基吗啉和0.10ml 2-甲氧羰基甲磺酰氯, 并在0℃下搅拌30分钟。反应混合物用10ml二氯甲烷稀释, 用5ml饱和碳酸氢钠溶液、盐水 (5ml) 洗涤, 用MgSO₄干燥并浓缩。以CH₂Cl₂-乙醚 (3 : 1) 作为洗脱剂, 用20g硅胶快速色谱法纯化剩余物, 得到0.529g所需产物。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.39-7.20 (m, 5H), 7.20-7.10 (m, 21/2H), 7.08 (dt, 1H), 6.92 (t, 1/2H), 6.55 (d, 1/2H), 5.20-5.10 (m, 1H), 4.94 (bs, 1H), 4.60 (bd, 1H), 4.53-4.40 (m, 2H), 4.10 (2bs, 2H), 4.05-3.90 (m, 2H), 3.70 (dt, 1H), 3.63 (s, 11/2H), 3.61 (s, 11/2H), 3.59-3.50 (m, 1H), 3.05 (dt, 1H), 2.70 (dt, 1H), 1.90-1.50 (m, 4H), 1.49 (s, 4H), 1.44 (s, 2H), 1.39 (s, 9H).

步骤B: N-[1(R)-[(1,2-二氢-1-[2-甲氧羰基甲磺酰基-螺[3H-吡啶-3,4'-哌啶]]-1'-基)羰基]-2-(苯基甲氧基)乙基]-2-氨基-2-甲基丙酰胺盐酸盐

向0.113g上面中间体的1ml二氯甲烷溶液中加入1.0ml三氟乙酸,并在室温下保持30分钟。将反应混合物蒸发至干,用10%碳酸钠水溶液(10ml)碱化,用二氯甲烷(3×5ml)萃取。合并的有机液用盐水(10ml)洗涤,用碳酸钾干燥并浓缩。将该物质溶于2ml乙酸乙酯中,在0℃下加入0.20ml 4M HCl的EtOAc溶液。加入乙醚,在氮气氛下滤出沉淀,用乙醚洗涤并干燥,得到0.108g白色固体产物。

^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.40-7.20 (m, 5H), 7.08 (d, 1H), 6.95-6.80 (m, 2/1/3H), 6.23 (dd, 2/3H), 5.20-5.10 (m, 1H), 4.60 (bd, 2/3H), 4.58-4.40 (m, 3/1/3H), 4.10-4.00 (m, 1H), 3.388-3.70 (m, 21/3H), 3.66-3.60 (m, 1/2H), 3.60-3.50 (m, 1H), 3.10-2.95 (m, 1H), 2.86 (s, 1H), 2.84 (s, 2H), 2.80 (t, 1/3H), 2.65 (t, 2/3H), 2.90-2.50 (m, 4H), 1.45 (s, 4H), 1.44 (s, 2H).

实施例33

步骤A: N-[1(R)-[(1,2-二氢-1-[2-羧基甲磺酰基-螺[3H-吡啶-3,4'-哌啶]]-1'-基)羰基]-2-(苯基甲氧基)乙基]-[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]氨基]-2-甲基丙酰胺三氟乙酸盐

在0℃下,向0.126g实施例32步骤A的中间体的3ml甲醇和1ml水的溶液中加入2滴5N氢氧化钠水溶液并搅拌30分钟。反应混合物用0.50N盐酸水溶液酸化至pH=2,用盐水(5ml)稀释,用 CH_2Cl_2 (2×5ml)萃取。合并的有机液用盐水(10ml)洗涤,用 MgSO_4 干燥并浓缩,得到0.098g白色泡沫状物。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 9.80 (bs, 1H), 7.45 (d, 1/2H), 7.40-7.13 (m, 7H), 7.02 (t, 1/2H), 6.90 (t, 1/2H), 6.50 (d, 1/2H), 5.22-5.10 (m, 1H), 4.60-4.40 (m, 3H), 4.20-4.00 (m, 3H), 3.92 (d, 1H), 3.70-5.50 (m, 2H), 3.04 (dt, 1H), 2.70 (dt, 1H), 1.93-1.50 (m, 4H), 1.42 (s, 6H), 1.33 (s, 9H).

步骤B: N-[1(R)-[(1,2-二氢-1-[2-羧基甲磺酰基-螺[3H-吡啶-3,4'-哌啶]]-1'-基)羰基]-2-(苯基甲氧基)乙基]-2-氨基-2-甲基丙酰胺

向0.098g步骤A的中间体的1ml二氯甲烷溶液中加入1ml三氟乙酸并搅拌30分钟。将反应混合物蒸发至干，用乙醚研制得到0.096g白色固体产物。

^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.40-7.28 (m, 6H), 7.24-7.15 (m, 2 1/2H), 7.00 (dt, 1H), 6.80 (d, 1/2H), 5.17 (dt, 1H), 4.60-4.45 (m, 2H), 4.22 (d, 2H), 4.14-4.00 (m, 3H), 3.81-3.70 (m, 2H), 3.22 (dt, 1H), 2.83 (dt, 1H), 1.96 (dt, 1/2H), 1.80-1.64 (m, 4 1/2H), 1.62 (s, 1H), 1.60 (s, 5H).

实施例34

步骤A: N-[1(R)-[(1,2-二氢-1-[2-羟基乙磺酰基-螺[3H-吡啶-3,4'-哌啶]]-1'-基)羰基]-2-(苯基甲氧基)乙基]-[[[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]氨基]-2-甲基丙酰胺三氟乙酸盐

在室温下，向0.222g实施例32步骤A的中间体的2ml无水四氢呋喃溶液中加入0.48ml 2M硼氢化锂的四氢呋喃溶液，并搅拌3小时。反应混合物用0.5ml丙酮使反应中止，用15ml水稀释，用 CH_2Cl_2 (2×15ml)萃取。合并的有机液用盐水(10ml)洗涤，用 MgSO_4 干燥并浓缩得到0.27g白色泡沫状物。以 CH_2Cl_2 -丙酮(2:1)作为洗脱剂

用10g硅胶快速色谱法纯化剩余物，得到0.129g粘稠油状的所需物质。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.32–7.20 (m, 6H), 7.20–7.10 (m, 2H), 7.09 (d, 1/2H), 6.98 (t, 1/2H), 6.90 (t, 1/2H), 6.54 (d, 1/2H), 5.17–5.10 (m, 1H), 5.00 (bs, 1H), 4.61–4.39 (m, 3H), 4.10–3.95 (m, 5H), 3.93–3.74 (m, 2H), 3.66 (ddd, 1H), 3.53 (dt, 1H), 3.27 (dt, 2H), 3.00 (dt, 1H), 2.70 (dt, 1H), 1.90–1.50 (m, 4H), 1.43 (s, 4H), 1.41 (s, 2H), 1.36 (s, 9H).

步骤B: N-[1(R)-[(1,2-二氢-1-[2-羟基乙磺酰基-螺[3H-吡啶-3,4'-哌啶]]-1'-基)羰基]-2-(苯基甲氧基)乙基]-2-氨基-2-甲基丙酰胺三氟乙酸盐

向0.129g步骤A的中间体的1ml二氯甲烷溶液中加入1ml三氟乙酸并搅拌30分钟。将反应混合物蒸发至干，用乙醚研制得到0.113g白色固体产物。

^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.40–7.25 (m, 6H), 7.25–7.13 (m, 2 1/2H), 6.98 (dt, 1H), 6.80 (d, 1/2H), 5.20–5.10 (m, 1H), 4.60–4.43 (m, 3H), 4.10–3.90 (m, 5H), 3.81–3.70 (m, 2H), 3.40–3.33 (dt, 2H), 3.20 (dt, 1H), 3.82 (dt, 1H), 2.00–1.63 (m, 4H), 1.61 (s, 1H), 1.58 (s, 5H).

实施例35

步骤A: N-[1(R)-[(1,2-二氢-1-三氟甲磺酰基-螺[3H-吡啶-3,4'-哌啶]-1'-基)羰基]-2-(苯基甲氧基)乙基]-[[1,1-二甲基乙氧基)羰基]氨基]-2-甲基丙酰胺盐酸盐

向0.150g实施例29步骤B的中间体的5ml二氯甲烷溶液中加入0.10ml N-甲基吗啉和0.057ml三氟甲磺酸酐，并在0°C下搅拌15分

钟。反应混合物用5ml饱和碳酸氢钠水溶液稀释，用2×5ml二氯甲烷萃取。合并的有机液用盐水(5ml)洗涤，用MgSO₄干燥并浓缩。以己烷-丙酮(3:1)作为洗脱剂用10g硅胶快速色谱法纯化剩余物，得到0.136g所需产物。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.40-7.15 (m, 6H), 7.15-6.93 (m, 2 1/2H), 6.53 (d, 1/2H), 5.20-5.10 (m, 1H), 4.90 (bs, 1H), 4.70-4.60 (m, 3H), 4.15-3.90 (m, 3H), 3.70 (ddd, 1H), 3.60-3.50 (m, 1H), 3.00 (dt, 1H), 2.70 (dt, 1H), 1.93-1.55 (m, 4H), 1.46 (s, 4H), 1.43 (s, 2H), 1.40 (s, 9H).

步骤B: N-[1(R)-[(1,2-二氢-1-三氟甲磺酰基-螺[3H-吡啶-3,4'-哌啶])]-1'-基)羰基]-2-(苯基甲氧基)乙基]-2-氨基-2-甲基丙酰胺盐酸盐

向0.136g上面中间体的1ml二氯甲烷溶液中加入1.0ml三氟乙酸并在室温下保持30分钟。将反应混合物蒸发至干，用10%碳酸钠水溶液(5ml)碱化，用乙酸乙酯(2×5ml)萃取。合并的有机液用盐水(5ml)洗涤，用碳酸钾干燥，并浓缩。将所得物质溶于2ml乙酸乙酯中，在0℃下加入0.20ml 4M HCl的EtOAc溶液。加入乙醚，在氮气氛下滤出沉淀，用乙醚洗涤并干燥得到0.94g白色固体产物。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.40-7.15 (m, 6H), 7.15-6.93 (m, 2 1/2H), 6.53 (d, 1/2H), 5.20-5.10 (m, 1H), 4.90 (bs, 1H), 4.70-4.60 (m, 3H), 4.15-3.90 (m, 3H), 3.70 (ddd, 1H), 3.60-3.50 (m, 1H), 3.00 (dt, 1H), 2.70 (dt, 1H), 1.93-1.55 (m, 4H), 1.46 (s, 4H), 1.43 (s, 2H).

实施例36

步骤A: N-[1(R)-[(1,2-二氢-1-苯磺酰基-螺[3H-吡啶-3,4'-哌啶])-1'-基)羰基]-2-(苯基甲氧基)乙基]-2-氨基-2-甲基丙酰胺盐

酸盐

向0.148g实施例29步骤B的中间体的3ml二氯甲烷溶液中加入0.30ml N-甲基吗啉和0.022ml苯磺酰氯，并在室温下搅拌1小时。反应混合物用10ml二氯甲烷稀释，用10ml饱和碳酸氢钠水溶液洗涤，用MgSO₄干燥并浓缩。以己烷-丙酮(3:1)作为洗脱剂用10g硅胶快速色谱法纯化剩余物，得到0.190g所需产物。

向0.190g上面中间体的3ml二氯甲烷溶液中加入3ml三氟乙酸并在室温下保持30分钟。将反应混合物蒸发至干，用10%碳酸钠水溶液(5ml)碱化，用乙酸乙酯(2×5ml)萃取。合并的有机液用盐水(5ml)洗涤，用碳酸钾干燥并浓缩。将所得物质溶于2ml乙酸乙酯中，在0°C下加入0.40ml 4M HCl的EtOAc溶液。加入乙醚，在氮气氛下滤出沉淀，用乙醚洗涤并干燥得到0.136g白色固体产物。

¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.82 (d, 2H), 7.67-7.58 (m, 2H), 7.52 (t, 2H), 7.40-7.20 (m, 6H), 7.10-6.90 (m, 11/2H), 6.68 (d, 1/2H), 5.10 (dt, 1H), 4.53 (ABq, 2H), 4.35 (t, 1H), 4.00-3.80 (m, 3H), 3.75-3.65 (m, 2H), 3.10 (dt, 1H), 2.73 (dt, 1H), 1.75 (dt, 1/2H), 1.48 (m, 11/2H), 1.20-1.05 (m, 2H).

实施例37

步骤A: N-[1(R)-[(1,2-二氢-[1-脲基甲基-螺[3H-吡啶-3,4'-哌啶]-1'-基)羰基]-2-(苯基甲氧基)乙基]-2-氨基-2-甲基丙酰胺三氟乙酸盐

向0.148g实施例29步骤B的中间体的5ml 1,2-二氯乙烷溶液中加入0.10ml异氰酸甲酯并在室温下搅拌1小时。将反应混合物蒸发至干。以CH₂Cl₂-丙酮(2:1)作为洗脱剂用15g硅胶快速色谱法纯化剩余

物，得到0.137g所需产物。

在室温下，用3ml二氯甲烷和3ml三氟乙酸处理上面物质30分钟。将反应混合物蒸发至干，用乙醚研制，得到0.126g浅黄色固体。

^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.82(dd, 1H), 7.42-7.35 (m, 5H), 7.30-7.20 (m, 21/2H), 6.75 (d, 1/2H), 5.19 (dt, 1H), 4.60-4.50 (m, 3H), 4.13 (bd, 1H), 3.90-3.68 (m, 4H), 3.25 (t, 1H), 2.90-2.70 (2s, 4H), 1.98 (dt, 1/2H), 1.85-1.65 (m, 31/2H), 1.62 (s, 2H), 1.59 (s, 4H).

实施例38

N-[1(R)-[(1,2-二氢-1-[1-甲氧羰基-1-甲基-乙磺酰基]-螺[3H-吡啶-3,4'-哌啶]-1'-基)羰基]-2-(吡啶-3-基)乙基]-2-氨基-2-甲基丙酰胺三氟乙酸盐

步骤A: 1,2-二氢-1-[1-甲氧羰基-1-甲基-乙磺酰基]-螺[3H-吡啶-3,4'-哌啶]

向5.06g 1,2-二氢-1-苄氧羰基-螺[3H-吡啶-3,4-哌啶]盐酸盐的50ml二氯甲烷溶液中加入3.0ml三乙胺和3.40g碳酸二叔丁酯，并在室温下搅拌3小时。将反应混合物蒸发至干，用100ml乙醚稀释，用50ml 0.50N盐酸水溶液、50ml盐水洗涤，用 MgSO_4 干燥并浓缩，向所得粗产物的50ml乙醇溶液中加入1g 20%氢氧化钡/炭，并用氢气球氢化过夜。在0℃下，向0.506g所得化合物的15ml二氯甲烷溶液中加入0.74ml三乙胺和0.41ml甲氧羰基甲磺酰氯并搅拌1小时。反应混合物用25ml乙醚稀释，用饱和碳酸氢钠溶液(20ml)洗涤，用 MgSO_4 干燥并浓缩。以己烷-乙酸乙酯4:1作为洗脱剂用25g硅胶快速色谱法纯化剩余物，得到1.79g粘稠油状的所需物质。

用己烷洗涤氢化钠(0.102g, 60%矿物油液), 然后悬浮于5ml无水DMF中。加入0.158g上面中间体的1ml DMF溶液并搅拌30分钟。加入甲基碘(1.85mmol)并搅拌3小时。将反应混合物倾入15ml饱和氯化铵水溶液中, 用乙醚(2×15ml)萃取。合并的有机液用水(15ml)、盐水(15ml)洗涤, 用MgSO₄干燥并浓缩, 得到0.179g所需物质。

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 7.32 (d, 1H), 7.20-6.90 (m, 3H), 4.13 (bd, 2H), 2.83 (bt, 2H), 1.85-1.70 (m, 4H), 1.69 (s, 6H), 148 (s, 9H).

步骤B: N-[1(R)-[(1, 2-二氢-[1-甲氧羰基-1-甲基乙磺酰基-螺[3H-吡啶-3, 4'-哌啶]-1'-基)羰基]-2-(吡啶-3-基)乙基]-[(1, 1-二甲基乙氧基)羰基]氨基]-2-甲基丙酰胺

向0.179g步骤A的中间体溶液中加入1ml二氯甲烷和1ml三氟乙酸并搅拌30分钟。将反应混合物蒸发至干, 用10ml 10%碳酸钠水溶液碱化, 用2×10ml二氯甲烷萃取。合并的有机液用盐水(10ml)洗涤, 用碳酸钾干燥, 过滤并浓缩得到0.120g粘稠油状的哌啶。向所得化合物的5ml二氯甲烷溶液中加入0.132g实施例21步骤B制得的酸中间体、0.055g HOBT, 0.102gEDC并搅拌18小时。反应混合物用25ml乙醚稀释, 用15ml 0.05N HCl、饱和碳酸氢钠溶液(15ml)洗涤, 用MgSO₄干燥并浓缩。以CH₂Cl₂-丙酮(5:1)作为洗脱剂用20g硅胶快速色谱法纯化剩余物, 得到0.094g所需产物。

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.60 (s, 2/3H), 8.50 (s, 1/3H), 7.70 (d, 2/3H), 7.60 (d, 1/3H), 7.35 (d, 2/3H), 7.30 (d, 1/3H), 7.26-7.00 (m, 5H), 6.90 (t, 11/3H), 6.40 (d, 2/3H), 5.28-5.16 (m, 1H), 5.05 (bs, 1H), 4.41 (bd, 2/3H), 4.32 (bd, 1/3H), 3.78-3.65 (m, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.55 (s, 1H), 3.50 (bd, 1H), 3.20 (dt, 1H), 3.15 (ddd, 1H), 2.75 (t, 1H), 2.42 (m, 1H), 1.18 (d, 2H), 1.24 (s, 4H), 1.50 (s, 2H), 1.48 (s, 4H), 1.42 (s, 9H), 1.30-1.18 (m, 1H), 1.10-0.90 (m, 11/3H), 0.03 (dt, 2/3H).

步骤C: N-[1(R)-[(1,2-二氢-[1-甲氧羰基-1-甲基乙磺酰基]-螺[3H-吡啶-3,4'-哌啶]-1'-基)羰基]-2-(吡啶-3-基)乙基]-2-氨基-2-甲基丙酰胺三氟乙酸盐

用1ml二氯甲烷和1ml三氟乙酸处理0.094g步骤C的中间体溶液30分钟，蒸发至干，用乙醚研制，得到0.082g所需产物。

^1H NMR (CD_3OD , 400MHz) δ 7.70 (d, 2/3H), 7.60 (d, 1/3H), 7.35 (d, 2/3H), 7.30 (d, 1/3H), 7.26-7.00 (m, 5H), 6.90 (t, 11/3H), 6.40 (d, 2/3H), 5.28-5.16 (m, 1H), 5.05 (bs, 1H), 4.41 (bd, 2/3H), 4.32 (bd, 1/3H), 3.78-3.65 (m, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.55 (s, 1H), 3.50 (bd, 1H), 3.20 (dt, 1H), 3.15 (ddd, 1H), 2.75 (t, 1H), 2.42 (m, 1H), 1.18 (d, 2H), 1.24 (s, 4H), 1.50 (s, 2H), 1.48 (s, 4H), 1.30-1.18 (m, 1H), 1.10-0.90 (m, 11/3H), 0.03 (dt, 2/3H).

实施例39

N-[1(R)-[(1,2-二氢-1-甲磺酰基螺[3H-吡啶-3,4'-哌啶]-1'-基)羰基]-2-(吡啶-3-基)乙基]-3-氨基-3-甲基丁酰胺盐酸盐

步骤A: N-[1(R)-[(1,2-二氢-1-甲磺酰基螺[3H-吡啶-3,4'-哌啶]-1'-基)羰基]-2-(吡啶-3-基)乙基]-3-氨基-3-甲基丁酰胺

向1.14g 1,2-二氢-1-甲磺酰基螺-[3H-吡啶-3,4'-哌啶]盐酸盐(按实施例18(方法1)步骤A所述方法制备)的50ml二氯甲烷悬浮液中加入0.80ml N-甲基吗啉、1.00g N-tBOC-D-色氨酸、0.80g HOBT和1.20g EDC并在室温下搅拌18小时。将反应混合物用100ml乙醚稀释，用50ml 0.05N HCl、50ml饱和碳酸氢钠溶液洗涤，用 MgSO_4 干燥并浓缩。

在0℃下用HCl(g)处理上面所得的中间体的50ml乙酸乙酯溶液2分钟，然后搅拌1小时。加入无水乙醚(50ml)，然后过滤收集沉淀出

的固体。产量为1.44g。

向0.86g所述胺盐酸盐的30ml二氯甲烷溶液中加入0.24ml N-甲基吗啉、0.36g HOBt, 0.56g EDC, 并搅拌过夜。反应混合物用100ml 乙醚稀释, 用0.05N HCl (50ml)、50ml饱和NaHCO₃溶液洗涤, 用MgSO₄干燥并浓缩。以CH₂Cl₂-丙酮(5:1)作为洗脱剂用20g硅胶快速色谱法纯化剩余物, 得到0.74g所需产物。

在0°C下, 向0.74g上面中间体的5ml乙酸乙酯溶液中鼓泡通入无水HCl气体2分钟, 并搅拌30分钟。加入乙醚至完全沉淀出产物。滤出固体, 在氮气氛下用乙醚洗涤并干燥, 得到0.57g所需产物。

¹H NMR (CD₃OD, 400MHz) δ 7.69 (d, 2/3H), 7.55 (d, 1/3H), 7.37-6.90 (m, 5H), 6.82 (bt, 11/3H), 6.43 (d, 2/3H), 5.31-5.18 (m, 1H), 4.40 (bd, 2/3H), 4.30 (bd, 1/3H), 3.63-3.38 (m, 4H), 3.22-3.05 (m, 2H), 2.83-2.75 (m, 1H), 2.80 (s, 1H), 2.74 (s, 2H), 2.63 (dd, 1H), 2.55-2.43 (m, 2H), 2.20 (bd, 1H), 1.70-1.53 (m, 1H), 1.38 (2H), 1.36 (s, 2H), 1.35 (s, 1H), 1.34 (s, 1H), 1.18 (bd, 1H), 1.20-0.94 (m, 11/3H), 0.03 (dt, 2/3H).

实施例40

N-[1(R)-[(1,2-二氢-1-甲磺酰基螺[3H-吡啶-3,4'-哌啶]-1'-基)羰基]-2-(吡啶-3-基)乙基]-[3-[2(R)-3-二羟基丙基]氨基]-3-甲基丁酰胺盐酸盐

步骤A: N-[1(R)-[(1,2-二氢-1-甲磺酰基螺[3H-吡啶-3,4'-哌啶]-1'-基)羰基]-2-(吡啶-3-基)乙基]-[3-[2(R)-3-二羟基丙基]氨基]-3-甲基丁酰胺盐酸盐

向0.30g实施例39步骤B得到化合物的5ml无水甲醇溶液中加入

1.5g无水乙酸钠、0.30g (R)-1,2-亚异丙基甘油醛(Tetrahedron 1985, 41, 3117), 并搅拌1小时。加入氰基硼氢化钠(8.7ml, 1M溶液)的THF溶液并搅拌18小时。反应混合物用20ml水稀释, 用二氯甲烷($3 \times 10\text{ml}$)萃取。合并的有机液用饱和碳酸氢钠溶液(10ml)洗涤, 用 K_2CO_3 干燥并浓缩。以 CH_2Cl_2 -甲醇(98:2)作为洗脱剂用10g硅胶快速色谱法纯化剩余物, 得到0.146g还原氨化的化合物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ 8.70-8.40 (m, 2H), 7.63 (d, 2/3H), 7.55 (d, 1/3H), 7.37 (t, 1H), 7.32 (d, 1/3H), 7.28 (d, 2/3H), 7.20-6.95 (m, 4 1/3H), 6.52 (d, 2/3H), 5.20-5.08 (m, 1H), 4.55-4.24 (m, 3H), 4.10 (t, 2/3H), 4.05 (t, 1/3H), 3.80-3.70 (m, 1H), 3.70-3.50 (m, 4H), 3.30-3.10 (m, 2H), 2.84 (s, 1H), 2.80 (s, 2H), 2.80-2.70 (m, 2H), 2.68-2.45 (m, 1H), 2.37 (s, 2H), 1.70 (t, 2/3H), 1.52 (bd, 1/3H), 1.44 (s, 2H), 1.43 (s, 1H), 1.35 (s, 2H), 1.33 (s, 1H), 1.25 (s, 3H), 1.33 (s, 6H), 1.20-1.05 (m, 2H), 0.90-0.65 (m, 1/3H), 0.30 (dt, 2/3H).

步骤B:

将0.146g上面中间体在3ml甲醇和0.100ml浓盐酸中搅拌30分钟。将反应混合物蒸发至干, 用乙醚洗涤固体并干燥得到0.109g所需物质。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 7.63 (d, 2/3H), 7.55 (d, 1/3H), 7.41 (d, 2/3H), 7.38 (d, 1/3H), 7.32 (d, 1/3H), 7.26 (d, 2/3H), 7.21-7.10 (m, 4H), 7.08-7.00 (m, 2 1/3H), 6.63 (d, 2/3H), 5.25 (dd, 2/3H), 5.19 (dd, 1/3H), 4.36 (bd, 2/3H), 4.30 (bd, 1/3H), 3.92-3.83 (m, 1H), 3.80-3.50 (m, 6H), 3.28-3.10 (m, 3H), 3.05-2.95 (m, 2H), 2.90 (s, 1H), 2.86 (s, 2H), 2.78-2.55 (m, 4H), 1.83-1.65 (m, 1H), 1.43 (s, 2H), 1.39 (s, 2H), 1.37 (s, 1H), 1.32 (s, 1H), 1.36-1.20 (m, 1H), 0.04-0.18 (m, 22/3H), -0.08 (dt, 2/3H).

实施例41

N-[1(R)-[(1,2-二氢-1-甲磺酰基螺[3H-吡啶-3,4'-哌啶]-1'-基)羰基]-2-(吡啶-3-基)乙基]-[3-[2(R)-羟基丙基]氨基]-3-甲基丁酰胺盐酸盐

步骤A: N-[1(R)-[(1,2-二氢-1-甲磺酰基螺[3H-吡啶-3,4'-哌啶]-1'-基)羰基]-2-(吡啶-3-基)乙基]-[3-[2(R)-羟基丙基]氨基]-3-甲基丁酰胺盐酸盐

向0.26g实施例39步骤B的中间体中加入5ml无水甲醇、1.5g无水乙酸钠、新制得的0.10g 2(R)-(四氢吡喃基)氧基丙醛，并在室温下搅拌1小时。加入氰基硼氢化钠的THF溶液(8.5ml 1M溶液)并搅拌18小时。反应混合物用10ml饱和碳酸氢钠溶液稀释，用二氯甲烷(2×15ml)萃取。合并的有机液用盐水(10ml)洗涤，用K₂CO₃干燥并浓缩。以CH₂Cl₂-甲醇(98:2)作为洗脱剂，用10g硅胶快速色谱法纯化剩余物，得到0.219g所需产物。

将上面物质在3ml无水甲醇和0.10ml浓盐酸中搅拌，蒸发至干，用乙醚研制剩余物，得到0.174g标题化合物，为浅黄色泡沫状物。

¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.63 (d, 2/3H), 7.55 (d, 1/3H), 7.41 (d, 2/3H), 7.38 (d, 1/3H), 7.32 (d, 1/3H), 7.26 (d, 2/3H), 7.21-7.10 (m, 4H), 7.08-7.00 (m, 2/3H), 6.63 (d, 2/3H), 5.25 (dd, 2/3H), 5.19 (dd, 1/3H), 4.36 (bd, 2/3H), 4.30 (bd, 1/3H), 3.92-3.83 (m, 1H), 3.80-3.50 (m, 4H), 3.28-3.10 (m, 3H), 3.05-2.95 (m, 2H), 2.90 (s, 1H), 2.86 (s, 2H), 2.78-2.55 (m, 4H), 1.83-1.65 (m, 1H), 1.43 (s, 2H), 1.39 (s, 2H), 1.37 (s, 1H), 1.32 (s, 1H), 1.36-1.20 (m, 1H), 1.28 (d, 3H), 0.04-0.18 (m, 22/3H), -0.08 (dt, 2/3H).

实施例42

N-[1(R)-[[3-氧代螺[异苯并呋喃-1(3H), 4'-哌啶]-1'-基]羰基]-2-(苯基甲氧基)乙基]-2-氨基-2-甲基丙酰胺三氟乙酸盐

步骤A:

向0.165g按实施例19步骤B所述制得的酸中间体的10ml CH_2Cl_2 溶液中加入0.095g 3-氧代螺[异苯并呋喃-1(3H), 4'-哌啶]、0.067g HOBt和0.110g EDC, 并在室温下搅拌4小时。将反应混合物倾入10ml CH_2Cl_2 中, 用20%柠檬酸水溶液(5ml)、饱和碳酸氢钠溶液(5ml)洗涤, 用 MgSO_4 干燥并浓缩。以己烷-丙酮(3:1)作为洗脱剂用10g硅胶快速色谱法纯化剩余物, 得到0.234g偶合产物。

向0.024g上面中间体的1ml CH_2Cl_2 溶液中加入1.0ml三氟乙酸, 并在室温下保持30分钟。蒸发挥发物, 用乙醚研制剩余物, 得到21mg固体标题化合物。

^1H NMR (CD_3OD , 400MHz) δ 7.85 (d, 1/2H), 7.80 (d, 1/2H), 7.63 (t, 1/2H), 7.54-7.40 (m, 21/2H), 7.35-7.20 (m, 51/2H), 7.06 (d, 1H), 6.58 (d, 1/2H), 5.25-5.15 (m, 1H), 4.93 (s, 1H), 4.69 (bd, 1H), 4.55-4.40 (m, 2H), 4.14 (bd, 1H), 3.70-3.40 (m, 2H), 3.18-3.10 (m, 1H), 2.13 (dt, 1H), 2.90-2.75 (m, 2H), 2.70-2.50 (m, 2H), 1.47 (s, 1.5H), 1.46 (s, 1.5H), 1.44 (s, 1.5H), 1.43 (s, 1.5H),.

实施例43

N-[1(R)-[1,2-二氢-1-甲磺酰基螺[3H-吡啶-3, 4'-哌啶]-1'-基]羰基]-4-苯基丁基]-2-氨基-2-甲基丙酰胺盐酸盐

步骤A: N-[1(R)-[1,2-二氢-1-甲磺酰基螺[3H-吡啶-3, 4'-哌啶]-1'-基]羰基]-4-苯基丁基]-2-氨基-2-甲基丙酰胺盐酸盐

用制备实施例18化合物所述的化学方法，由2(R)-N-叔丁氧羰基-5-苯基戊酸和1,2-二氢-1-甲磺酰基螺[3H-吡啶-3,4'-哌啶]盐酸盐，制得该标题化合物。

FAB-MS计算值 $C_{28}H_{38}N_4O_4S$: MW=526.2; 实测值 $m/e=(m+1) 527.9$ 。

实施例44

N-[1(R)-[1,2-二氢-1-甲磺酰基螺[3H-吡啶-3,4'-哌啶]-1'-基)羰基]-2-苯基甲硫基乙基]-2-氨基-2-甲基丙酰胺三氟乙酸盐

步骤A: N-[1(R)-[1,2-二氢-1-甲磺酰基螺[3H-吡啶-3,4'-哌啶]-1'-基)羰基]-2-苯基甲硫基乙基]-2-氨基-2-甲基丙酰胺三氟乙酸盐

用制备实施例18化合物所述的化学方法，由市场上可买到的N-t-BOC-S-苄基-D-半胱氨酸和1,2-二氢-1-甲磺酰基螺[3H-吡啶-3,4'-哌啶]盐酸盐，制得标题化合物。

FAB-MS计算值 $C_{27}H_{36}N_4O_4S_2$: MW=544.7; 实测值 $m/e=(m+1) 548.5$ 。

实施例45

N-[1(R,S)-[1,2-二氢-1-甲磺酰基螺[3H-吡啶-3,4'-哌啶]-1'-基)羰基]-2-(2'-吡啶甲氧基)乙基]-2-氨基-2-甲基丙酰胺三氟乙酸盐

步骤A: N-[1(R,S)-[1,2-二氢-1-甲磺酰基螺[3H-吡啶-3,4'-哌啶]-1'-基)羰基]-2-羟基-2-氨基甲酸1,1-二甲基乙酯

在室温下，向N-t-BOC-(D)-丝氨酸(56mg, 274 μ mol)的2.5ml THF溶液中加入1,2-二氢-1-甲磺酰基螺[3H-吡啶-3,4'-哌啶]盐酸盐(由

实施例18步骤A制得, 83mg, 0.274mmol)、三乙胺(45ml, 0.33mmol)、HOBt(44mg, 0.33mmol)和EDC(63mg, 0.33mmol)。3小时后, 混合物用乙酸乙酯稀释, 然后依次用水、盐水洗涤。将有机层用硫酸钠干燥、过滤并浓缩。通过MPLC(硅胶, 100%乙酸乙酯)纯化剩余物, 得到112mg(90%)标题化合物。

步骤B: N-[1(R,S)-[1,2-二氢-1-甲磺酰基螺[3H-吡啶-3,4'-哌啶]-1'-基)羰基]-2-(2'-吡啶甲氧基)乙基]氨基甲酸1,1-二甲基乙酯

向在0.3ml THF中的无油氢化钠(用己烷(3×)洗涤60%氢化钠的油分散体来制备, 9mg, 0.21mmol)中加入2-吡啶甲基氯(16mg, 0.1mmol)的0.3ml DMF溶液。5分钟后, 将步骤A所得的中间体(45mg, 0.1mmol)加到反应混合物中, 将混合物在室温下搅拌两小时, 然后用乙醚稀释, 乙醚层用水(5×)、盐水洗涤, 用硫酸钠干燥。纯化(制备型TLC, 硅胶, 100%乙酸乙酯)后, 分离得到16mg标题化合物(29%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 旋转异构体的混合物): 8.53 (m, 1 H), 7.77-6.83 (m, 7 H), 5.75 (m, 1/2 H), 4.98 (m, 2 H), 4.67 (m, 2 1/2 H), 4.25 (m, 1/2 H), 4.10 (m, 1/2 H), 3.91-3.67 (m, 4 H), 3.17 (m, 1 H), 2.91 (s, 3/2 H), 2.89 (s, 3/2 H), 2.79 (m, 1 H), 1.95-1.69 (m, 4 H), 1.42 (s, 9/2 H), 1.41 (s, 9/2 H).

步骤C: N-[1(R,S)-[1,2-二氢-1-甲磺酰基螺[3H-吡啶-3,4'-哌啶]-1'-基)羰基]-2-(2'-吡啶甲氧基)乙基]-2-氨基-2-甲基丙酰胺三氟乙酸盐

将步骤B得到的中间体(16mg, 0.029mmol)的0.5ml三氟乙酸溶液在室温下搅拌半小时, 然后浓缩。向该剩余物的1ml氯仿溶液中加入

叔丁氧羰基- α -甲基丙氨酸 (6.5mg, 0.032mmol)、HOBt (4.3mg, 0.032mmol), 三乙胺 (10ml, 0.064mmol) 和EDC (6mg, 0.032mmol)。在室温下12小时后, 混合物用二氯用烷稀释, 然后用水和盐水洗涤, 将有机层用硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。通过制备型TLC纯化(硅胶, 100%乙酸乙酯) 剩余物。浓缩纯化的化合物。室温下向剩余物中加入三氟乙酸。1小时后, 浓缩该混合物得到标题化合物 (5.3mg)。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD , 旋转异构体的混合物):

8.70 (宽. s, 1 H),
8.30 (m, 1 H), 7.84 (m, 1 H), 7.77 (m, 1 H), 7.36 (m, 1 H), 7.24 (m, 1
1/2 H), 7.06 (m, 1 1/2 H), 5.24 (t, 6 Hz, 1 H), 4.86 (m, 2 H), 4.56 (d, 13
Hz, 1 H), 4.08 (m, 1 H), 3.95 (m, 4 H), 3.36 (m, 1 H), 2.97 (s, 3/2 H),
2.96 (s, 3/2 H), 2.01-1.78 (m, 4 H), 1.63 (s, 3/2 H), 1.61 (s, 3/2 H),
1.59 (s, 3/2 H), 1.58 (s, 3/2 H).

实施例46

N-[1(R,S)-[(1,2-二氢-1-甲磺酰基螺[3H-吡啶-3,4'-哌啶]-1'-基) 羰基]-2-(2'-吡啶硫基) 乙基]-2-氨基-2-甲基丙酰胺三氟乙酸盐

步骤A: N-[1(R,S)-[1,2-二氢-1-甲磺酰基螺[3H-吡啶-3,4'-哌啶]-1'-基) 羰基]-2-(2'-吡啶硫基) 乙基] 氨基甲酸1,1-二甲基乙酯

在-10°C下, 向无油的氢化钠(600mg, 7.5mmol) 的20ml DMF悬浮液中加入N-t-BOC-D-半胱氨酸(1.2g, 5.4mmol) 的20ml DMF溶液。将混合物温热至室温并再搅拌1小时。向反应混合物中加入2-溴吡啶(0.514ml, 5.4mmol) 的10ml DMF溶液。在80°C下加热20小时后, 向该反应混合物中加入CuI (1.03g, 5.4mmol), 并在同样温度下再搅拌20

小时。将混合物冷却至室温，并倾入0.5N盐酸中，用乙醚萃取。通过硅藻土过滤乙醚层，用硫酸钠干燥并浓缩。通过MPLC(硅胶，二氯甲烷/甲醇=10/1)纯化剩余物。向纯化的化合物(170mg, 0.57mmol)的二氯甲烷溶液中加入1,2-二氢-1-甲磺酰基螺[3H-吡啶-3,4'-哌啶]盐酸盐(由实施例18步骤A制得, 172mg, 0.57mmol)、三乙胺(95ml, 0.68mmol)、HOBt(92mg, 0.68mmol)和EDC(130mg, 0.68mmol)，并按照实施例45步骤A所述方法进行反应，得到标题化合物(310mg, 99%)。

步骤B: N-[1(R,S)-[1,2-二氢-1-甲磺酰基螺[3H-吡啶-3,4'-哌啶]-1'-基]羰基]-2-(2'-吡啶硫基)乙基]-2-氨基-2-甲基丙酰胺三氟乙酸盐

用TFA去保护方法，由步骤A得到的中间体(290mg, 0.53mmol)，制得标题化合物(102mg)。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, 旋转异构体的混合物): 8.45(dd, 5, 1 Hz, 1 H), 7.61 (m, 1 H), 7.39-7.05 (m, 6 H), 5.27 (m, 1 H), 4.52 (t, 12 Hz, 2H), 4.01 (m, 3 H), 3.80 (m, 1 H), 3.45 (m, 1 H), 2.98 (s, 3 H), 2.90 (m, 1 H), 2.10-1.79 (m, 4 H), 1.63 (s, 3/2 H), 1.60 (s, 3/2 H), 1.59 (s, 3/2 H), 1.58 (s, 3/2 H). FAB-MS: 532.7 (M+1).

实施例47

N-[1(R,S)-[1,2-二氢-1-甲磺酰基螺[3H-吡啶-3,4'-哌啶]-1'-基]羰基]-2-(环己基硫基)乙基]-2-氨基-2-甲基丙酰胺三氟乙酸盐
步骤A: N-t-Boc-环己基半胱氨酸

在室温下，向环己基硫醇(1ml, 8.18mmol)和2-乙酰氨基丙烯酸甲酯(1.29g, 9mmol)的THF溶液中加入催化剂量的氢化钠。7天后，浓缩反应混合物。将剩余物的20ml 6N盐酸溶液回流4小时并冷却至室

温。将所得溶液放置12小时并过滤。真空干燥固体，向此盐酸盐在1N氢氧化钠溶液(15ml)中的混合物中加入连二碳酸二叔丁酯(1.68g, 7.7mmol)的15ml 1,4-二恶烷溶液。12小时后，将混合物倾入0.5N盐酸中，用乙酸乙酯萃取。有机层用水、盐水洗涤，用硫酸钠干燥、过滤并浓缩后，分离得到标题化合物，产率92%(2.23g)。

步骤B: N-[1(R,S)-[1,2-二氢-1-甲磺酰基螺[3H-吡啶-3,4'-哌啶]-1'-基)羰基]-2-(环己基硫基)乙基]氨基甲酸1,1-二甲基乙酯

用实施例45步骤A所述方法，由步骤A得到的中间体(303mg, 1.0mmol)，制得标题化合物(420mg)，产率76%。

步骤C: N-[1(R,S)-[1,2-二氢-1-甲磺酰基螺[3H-吡啶-3,4'-哌啶]-1'-基)羰基]-2-(环己基硫基)乙基]-2-[[1,1-二甲基乙氧基)羰基]氨基]-2-甲基丙酰胺

将步骤B得到的中间体(420mg, 0.76mmol)的5ml三氟乙酸溶液在室温下搅拌半小时，然后浓缩并干燥。向该剩余物的10ml氯仿溶液中加入叔丁氧羰基- α -甲基丙氨酸(170mg, 0.84mmol)、HOBt(113mg, 0.84mmol)、三乙胺(116ml, 0.84mmol)和EDC(160mg, 0.84mmol)。室温下12小时后，混合物用二氯甲烷稀释，用水和盐水洗涤。有机层用硫酸钠干燥，过滤并浓缩。剩余物通过MPLC纯化(硅胶，己烷/乙酸乙酯=1/1)，得到标题化合物(430mg)，产率89%。

步骤D: N-[1(R,S)-[1,2-二氢-1-甲磺酰基螺[3H-吡啶-3,4'-哌啶]-1'-基)羰基]-2-(环己基硫基)乙基]-2-氨基-2-甲基丙酰胺三氟乙酸盐

将步骤C得到的中间体(35mg, 0.055mmol)的0.5ml三氟乙酸溶液

在室温下搅拌半小时，然后浓缩，得到标题化合物(33mg)。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD , 旋转异构体的混合物): 7.38 (d, 8 Hz, 1 H), 7.25-7.17 (m, 2 H), 7.06 (m, 1 H), 5.02 (m, 1 H), 4.52 (m, 1 H), 4.11 (m, 1 H), 3.97 (m, 2 H), 3.39 (m, 1 H), 3.02 (m, 1 H), 2.98 (s, 3 H), 2.90-2.71 (m, 3 H), 2.05-1.74 (m, 9 H), 1.62 (s, 3/2 H), 1.61 (s, 3/2 H), 1.60 (s, 3/2 H), 1.57 (s, 3/2 H), 1.32 (m, 5 H). FAB-MS: 537.9 (M+1).

实施例48

N-[1(R,S)-[1,2-二氢-1-甲磺酰基螺[3H-吡啶-3,4'-哌啶]-1'-基)羰基]-2-(环己基亚磺酰基)乙基]-2-氨基-2-甲基丙酰胺盐酸盐

在室温下，向实施例47步骤C得到的中间体(35mg, 0.055mmol)的1ml甲醇溶液中加入高碘酸钠的1ml水溶液。两小时后，反应混合物用乙酸乙酯稀释，用亚硫酸钠水溶液洗涤。有机层用硫酸钠干燥，过滤并浓缩。用三氟乙酸方法(实施例47、步骤D)使剩余物去保护，得到粗产物，将其通过制备性TLC纯化(硅胶，二氯甲烷/甲醇/氢氧化铵=10/1/0.1)。用HCl的乙醚溶液再酸化纯化了的产物得到标题化合物(21mg)。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD , 非对映异构体和旋转异构体的混合物): 7.38-7.04 (m, 4 H), 5.43 (m, 1 H), 4.50 (m, 1 H), 4.05 (m, 1 H), 3.96 (m, 2 H), 3.38 (m, 1 H), 3.13 (m, 1 H), 2.98 (s, 3 H), 2.90-2.71 (m, 3 H), 2.05-1.74 (m, 9 H), 1.62 (m, 6 H), 1.51-1.32 (m, 5 H). FAB-MS: 553.9 (M+1).

实施例49

N-[1(R,S)-[1,2-二氢-1-甲磺酰基螺[3H-吡啶-3,4'-哌啶]-1'-

基) 羰基]-2-(环己基磺酰基) 乙基]-2-氨基-2-甲基丙酰胺盐酸盐

在室温下, 向实施例47步骤C得到的中间体(35mg, 0.055mmol) 的1ml 甲醇溶液中加入过硫酸氢钾制剂的1ml 水溶液。两小时后, 反应混合物用乙酸乙酯稀释, 用亚硫酸钠水溶液洗涤。有机层用硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。用实施例47步骤D所述方法, 向剩余物中加入三氟乙酸, 得到粗产物, 将其通过制备性TLC纯化(硅胶, 二氯甲烷/甲醇/氢氧化铵=10/1/0.1)。用HCl的乙醚溶液再酸化纯化了的产物得到标题化合物(12mg)。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD , 旋转异构体的混合物): 7.36 (dd, 7, 2 Hz, 1 H), 7.22 (m, 2 H), 7.06 (m, 1 H), 5.53 (m, 1 H), 4.51 (m, 1 H), 4.11 (m, 1 H), 3.95 (m, 2 H), 3.49 (m, 2 H), 3.38 (m, 1 H), 3.10 (m, 1 H), 2.98 (s, 3/2 H), 2.97 (s, 3/2 H), 2.91 (m, 1 H), 2.20-1.74 (m, 9 H), 1.62 (s, 3/2 H), 1.61 (s, 3/2 H), 1.58 (s, 3/2 H), 1.57 (s, 3/2 H), 1.51-1.32 (m, 5 H). FAB-MS: 569.9 (M+1).

实施例50

N-[1(R)-[螺[苯并[b]噻吩-3(2H), 4'-哌啶]-1'-基羰基-2-吡啶-3-基] 乙基-2-氨基-2-甲基丙酰胺盐酸盐

步骤A: 1-[(1,1-二甲基乙氧基) 羰基]-3-羟基-4-亚甲基-1,2,5,6-四氢吡啶

在0°C下, 向碘化甲基三苯基磷(30g, 74mmol) 的150ml THF悬浮液/溶液中缓慢加入丁基锂(2.5N, 25.5ml, 63.7mmol)。在室温下搅拌1小时后, 将N-t-BOC保护的4-哌啶酮(按Protective Groups in Organic Synthesis T.W.Greene, John Wiley and Sons, NY, 1981. 中所述方法, 由4-哌啶酮一水合物盐酸盐制备) 的50ml THF溶液在室温

下缓慢加入到反应混合物中。将反应混合物搅拌2小时并过滤，浓缩滤液并纯化(MPLC，硅胶，己烷/乙酸乙酯=10/1)，得到Wittig产物(7.9g)，产率82%。

向二氧化硒/硅胶(按Chem. Lett. 1981, 1703中所述方法制备)的30ml二氯甲烷悬浮液中加入叔丁基氢过氧化物(1.23ml)。15分钟后，加入Wittig产物(0.72g, 3.69mmol)的5ml二氯甲烷溶液。将该混浊的溶液搅拌3小时，通过硅藻土过滤。滤液用水、盐水洗涤，用硫酸钠干燥。将有机层浓缩，通过快速色谱法纯化(己烷/乙酸乙酯=4/1)，得到标题化合物，产率52%(0.41g)。

步骤B: 1-[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]-4-氯甲基-1,2,5,6-四氢吡啶

将步骤A得到的中间体(400mg, 1.88mmol)溶于10ml苯中，加入亚硫酸氯(165ml, 2.26mmol)并加热至60°C，在此温度下保持25分钟。将所得混合物倾入NaHCO₃(aq.)中，用乙醚萃取。用硫酸镁干燥乙醚层并浓缩，得到标题化合物(333mg, 77%)。

步骤C: 1-[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]-4-[(2-溴苯基)硫基]甲基-1,2,5,6-四氢吡啶

将步骤B得到的中间体(330mg, 1.43mmol)溶于10ml丙酮中，加入2-溴苯硫酚(172ml, 1.43mmol)和碳酸钾(390mg, 2.86mmol)。将反应混合物加热至60°C并保持1小时，然后通过硅胶(100%乙醚)过滤。浓缩有机层，通过快速色谱法纯化(硅胶，己烷/乙酸乙酯=10/1)，得到标题化合物(460mg)，产率84%。

步骤D: 1'-[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]-螺[苯并[b]噻吩-3-(2H), y'-哌啶

将步骤C所得的中间体(450mg, 1.17mmol)溶于60ml苯中，加入

AIBN (10mg) 和氢化三丁基锡 (644ml, 2.39mmol)。将该混合物回流2小时并浓缩。将剩余物溶于乙醚中，加入溴直至反应溶液变成棕色。在室温下以滴加方式向该棕色溶液中加入DBU (650ml)。通过硅胶过滤所得的混浊溶液，并用乙醚洗涤。浓缩乙醚溶液，剩余物通过径向色谱法纯化 (硅胶，己烷/乙酸乙酯=10/1)，得到标题化合物 (157mg)，产率43%。

步骤E: N-[1(R)-[螺[苯并(b)噻吩-3(2H), y'-哌啶]-1'-基]羰基]-2-(吡啶-3-基)乙基]-2-氨基-2-甲基丙酰胺盐酸盐

将步骤D得到的中间体 (50mg, 0.164mmol) 的0.5ml TFA溶液在室温下搅拌半小时，然后浓缩。剩余物用氯仿稀释，用NaHCO₃ (aq.) 洗涤。有机层用硫酸钠干燥、过滤并浓缩得到游离胺 (32mg)，产率95%。在室温下，向游离胺 (5.1mg, 0.025mmol) 的1ml氯仿溶液中加入实施例21步骤C所得到的中间体 (9.2mg, 0.0246mmol)、HOBt (4.0mg, 0.0295mmol) 和EDC (5.6mg, 0.0295mmol)。12小时后，将反应混合物倾入水中，用氯仿萃取。氯仿层用硫酸钠干燥、过滤并浓缩。剩余物通过制备性-TLC纯化 (硅胶，己烷/乙酸乙酯=1/1) 得到无色泡沫状物 (13mg, 94%)。按实施例18步骤C所述方法，由该无色泡沫状物得到标题化合物。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 旋转异构体的混合物: δ 7.62 (d, 8 Hz, 2/3 H), 7.54 (d, 8 Hz, 1/3 H), 7.39 (d, 8 Hz, 2/3 H), 7.35 (d, 8 Hz, 1/3 H), 7.19-7.00 (m, 6 1/3 H), 2.62 (m, 1H), 1.72-1.65 (m, 2 1/3 H), 1.61 (s, 4H), 1.50 (s, 2H), 0.94 (m, 1H), 0.10 (m, 2/3 H). FAB-MS 477 (m+1).

实施例51

步骤A: 1', 2-二甲基螺[异二氢吡啶-1-酮-3, 4'-哌啶]

在0℃氩气氛下，向搅拌着的2-甲基异二氢吡啶-1-酮(1.47g, 10mmol, 从Aldrich Chemical Company购买)和甲基二氯乙基胺盐酸盐(2.9g, 15mmol)的DMF (50ml)溶液中缓慢加入氢化钾(35%矿物油液, 4.5g, 40mmol)。然后将反应混合物缓慢温热至室温，再搅拌3小时。TLC分析(60%乙酸乙酯的己烷溶液)表明反应已完全。将混合物慢慢倾入冰中，用乙酸乙酯萃取六次。将合并的有机萃取液干燥(Na_2SO_4)并蒸发。剩余物通过快速色谱法纯化，用梯度溶剂5-10%甲醇的二氯甲烷液洗脱，得到1.17g产物。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.85 (dd, $J=1.5$ Hz, 6.5 Hz, 1H), 7.81 (d, $J=7.1$ Hz, 1H), 7.50-7.40 (m, 2H), 3.03 (s, 3H), 2.95-2.90 (m, 2H), 2.71 (dt, $J=2.6$ Hz, 11.4 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.31 (dt, $J=4.7$ Hz, 13 Hz, 2H), 1.44 (dd, $J=1.6$ Hz, 13 Hz, 2H).

FAB-MS: 计算值 $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$, 230; 实测值231 ($\text{M}+\text{H}$).

步骤B: 2-甲基螺[异二氢吡啶-1-酮-3, 4'-哌啶]

按照Tidwell和Buchwald, J. Org. Chem. 1992, 57, 6380-6832的脱甲基化方法，在0℃下，向搅拌着的步骤A产物(1.0g, 4.35mmol)的1, 2-二氯乙烷(10ml)溶液中加入氯甲酸1-氯乙酯(0.56ml, 5.2mmol)，将混合物搅拌20分钟。加入甲醇(10ml)，将所得混合物回流1小时。蒸发并用快速柱色谱法纯化，用10-20% NH_4OH -MeOH(1:10)的氯仿液洗脱，得到0.63g产物。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.02 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7.70 (t, $J=8$ Hz, 1H), 7.60 (t, $J=8$ Hz, 1H), 3.75-3.60 (m, 4H), 3.10 (s, 3H), 2.60-2.51 (m, 2H), 1.72 (宽: d, $J=14$ Hz, 2H).

EI MS 计算值 $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$, 216; 实测值301 (M^+ , 5%), 216 (M^+), 185, 160.

步骤C: 2-甲基螺[异二氢吡啶-1-酮-3, 4'-哌啶]-1'-羧酸1, 1-二甲基

乙酯

在0℃ 氩气氛下，向搅拌着的2-甲基异二氢吲哚-1-酮(100mg)的DMF (2ml)溶液中加入过量的KH的矿物油液。5分钟后，加入氨基甲酸双(2-溴乙基)叔丁基酯(300mg)，将混合物在室温下搅拌1小时，在80℃下加热过夜。将混合物倾入冰中，用乙酸乙酯萃取。将有机萃取液干燥(Na_2SO_4)并蒸发。剩余物通过制备性-TLC纯化，用60%乙酯乙酯的己烷溶液洗脱，得到16mg产物。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.89 (dd, $J = 1.3$ Hz, 5.8 Hz, 1H), 7.75 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 7.54-7.40 (m, 2H), 4.35-4.10 (br. m, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.14 (dt, $J = 5.3$ Hz, 13 Hz, 2H), 1.49 (s, 9H), 1.46-1.40 (m, 2H).
FAB-MS 计算值 $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_3$, 316; 实测值 317 ($\text{M}+\text{H}$, 100%).

步骤D: 2-甲基螺[异二氢吲哚-1-酮-3, 4'-哌啶]

在室温下，用浓HCl和MeOH处理步骤C的中间体(16mg) 2小时并蒸发得到所需产物。

该化合物的所有光谱数据与步骤B中的化合物相同。

步骤E: N-[1(R)-[(2-甲基螺[异二氢吲哚-1-酮-3, 4'-哌啶]-1'-基)羰基]-2-(吲哚-3-基)乙基]-2-[[[(1, 1-二甲基乙氧基)羰基]氨基]-2-甲基丙酰胺

按照常规肽偶合技术，由 α (R)-[[2-[[[(1, 1-二甲基乙氧基)羰基]氨基]-2, 2-二甲基-1-氧代乙基]氨基]-1H-吲哚-3-丙酸(25mg)和步骤B的产物 制得标题化合物。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.58, 8.44 (2 br. s, 1H), 7.80-7.15, 6.44 (m, d, $J = 7.6$ Hz, 总共 10H), 5.43-5.36, 5.22-5.15, (2m, 1H), 4.98 (宽. s, 1H), 4.60-4.50 (宽. m, 1H), 3.64-3.50 (宽. m, 1H), 3.40-3.05, 2.72-2.64, (2m, 4H), 2.88, 2.51 (2s, 3H), 2.00-1.90 (m, 2H), 1.52, 1.51 (2s, 3H), 1.49 (s, 3H), 1.45, 1.44 (2s, 9H), 1.40-0.40 (几个 m, 2H).
FAB-MS 计算值 $\text{C}_{33}\text{H}_{41}\text{N}_5\text{O}_5$, 587; 实测值 588 ($\text{M}+\text{H}$), 532, 488.

步骤F: N-[1(R)-[(2-甲基螺[异二氢吡啶-1-酮-3,4'-哌啶]-1'-基)

羰基]-2-(吡啶-3-基)乙基]-2-氨基-2-甲基丙酰胺盐酸盐

由步骤E的产物, 用HCl的乙酸乙酯溶液制备标题化合物。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.84-6.89 (m, 9H), 5.30, 5.15 (2 dd, 1H), 4.50-4.40 (m, 1H), 3.85-3.77 (m, 1H), 3.65-3.50 (m), 3.40-3.15 (m), 2.95, 2.58 (2s, 3H), 2.95-2.85 (m), 2.55-2.47 (m), 2.22-2.15 (m), 2.09-2.00 (m), 1.65, 1.64, 1.60 (3s, 6H), 1.50-1.20 (m), 1.15-1.05 (m), 0.9-0.8 (m), 0.61-0.52 (m).

FAB-MS 计算值 $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{O}_3$, 471; 实测值 472 (M+H).

实施例52

N-[1(R)-[[1-[[[[[6-[[[4-叠氮基-2-羟基-5-碘苯基] 羰基] 氨基] 己基] 氨基] 羰基] 甲基] 磺酰基]-2,3-二氢螺[3H-吡啶-3,4'-哌啶]-1'-基] 羰基]-2-(苯基甲氧基)乙基]-2-氨基-2-甲基丙酰胺盐酸盐

向可从市场上买到的N-羟基琥珀酰亚氨基-4-叠氮基-2-羟基-苯甲酸酯的5ml CH_2Cl_2 溶液中加入6-N-叔丁氧羰基-正己胺盐酸盐和0.10ml Hunig碱, 并搅拌4小时。将反应混合物蒸发至干并通过15g 硅胶色谱法纯化, 用己烷-乙酸乙酯(2:1)洗脱, 得到0.229g酰化产物。向29mg上面产物中加入2ml THF和2ml 0.01M NaOH水溶液、25mg 碘化钾。加入氯胺T(15mg)并搅拌30分钟。反应用2ml饱和硫代硫酸钠溶液中止, 用5ml 0.05N HCl稀释, 并用乙酸乙酯(2×5ml)萃取。合并的有机相用盐水(5ml)洗涤, 经 MgSO_4 干燥并浓缩。剩余物用快速色谱法(5g硅胶)纯化, 用己烷-乙醚(3:1)洗脱, 得到26mg碘化物。用4M HCl的乙酸乙酯溶液进行N-叔丁氧羰基的去保护, 得到21.4mg盐酸盐。

向该物质的5ml CH_2Cl_2 溶液中加入49mg实施例33步骤A的酸中间体、0.016ml NMM、19.8mg HOBt和29mg EDC，并搅拌18小时。按常规方法处理反应混合物并纯化。

再用4M HCl的乙酸乙酯溶液进行N-叔丁氧羰基的去保护。得到黄棕色固体标题化合物。将该物质通过溶于2ml饱和 NaHCO_3 溶液中进行碱化，并用 CH_2Cl_2 (2×3ml)萃取。合并的有机相经 Na_2SO_4 干燥，并浓缩为标题化合物。

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) 化合物以3:2的旋转异构体的混合物存在:

δ 8.40-8.20 (m, 1H), 7.95 (s, 2/3H), 7.90 (s, 1/3H), 7.40-6.90 (m, 9 1/3H), 6.70 (s, 2/3H), 6.55 (m, 1H), 5.20-5.10 (m, 1H), 4.70-4.40 (m, 4H), 4.10-3.80 (m, 5H), 3.80-3.50 (m, 4H), 3.40-3.10 (m, 4H), 3.10-3.00 (m, 1H), 2.70 (dt, 1H), 1.90-1.20 (m, 14H), 1.30 (s, 6H).

实施例53

N-[1(S)-[(1,2-二氢-1-甲磺酰基螺[3H-吡啶-3,4'-哌啶]-1'-基)羰基]-2-(苯基甲磺酰基)乙基]-2-氨基-2-甲基丙酰胺盐酸盐
步骤A: N-[1(S)-[(1,2-二氢-1-甲磺酰基螺[3H-吡啶-3,4'-哌啶]-1'-基)羰基]-2-(苯基甲磺酰基)乙基]-2-氨基-2-甲基丙酰胺

将试样N-[1(S)-[(1,2-二氢-1-甲磺酰基螺[3H-吡啶-3,4'-哌啶]-1'-基)羰基]-2-(苯基甲磺酰基)乙基]-2-[[[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]氨基]-2-甲基丙酰胺(实施例44, 步骤C) 72mg溶于0.5ml甲醇中，并在冰浴中冷却。搅拌下向其中滴加101mg OXONE (TM) 的0.5ml水溶液。通过在硅胶GF板上用2:1 EtOAc: 己烷展开的TLC对反应监

测数小时；通过消耗起始原料观察到逐渐又形成两个极化点。当起始原料基本用完时，在氮气流下使反应混合物接近干燥，剩余物用氯仿萃取。MgSO₄干燥过的萃取液经过制备性TLC，在8"×8"×1,000 μ 硅胶GF板上用EtOAc: 己烷展开；分离出两个谱带。将极性较小的组分溶于0.5ml 苯甲醚中，在冰浴中冷却，并用0.5ml TFA处理。将反应物塞好并移出冷浴。30分钟后，用抽气泵抽真空的条件下除去大部分TFA，在氮气流下蒸发出大部分剩余的苯甲醚。剩余物溶于氯仿中并与1M K₂HPO₄一起震荡，向其中加入足够的NaOH使PH>9。然后除去氯仿，水相用氯仿萃取数次，合并的有机相用MgSO₄干燥，减压浓缩得到胶状物。通过制备性TLC纯化，在硅胶GF板上用0.5:5:95浓NH₄OH: MeOH: CHCl₃展开，得到标题化合物的游离碱。

C₂₇H₃₆N₄O₆S₂计算值: MW=576.7; 实测值m/e=(m+1) 577.5。

步骤B: N-[1(S)-[(1,2-二氢-1-甲磺酰基螺[3H-吡啶-3,4'-哌啶]-1'-基)羰基]-2-(苯基甲磺酰基)乙基]-2-氨基-2-甲基丙酰胺盐酸盐

用上述标准方法制备上面步骤A化合物的盐酸盐，得到标题化合物。

实施例54

两种N-[1(S)-[(1,2-二氢-1-甲磺酰基螺[3H-吡啶-3,4'-哌啶]-1'-基)羰基]-2-(苯基甲磺酰基)乙基]-2-氨基-2-甲基丙酰胺盐酸盐的制备

步骤A: N-[1(S)-[(1,2-二氢-1-甲磺酰基螺[3H-吡啶-3,4'-哌啶]-1'-基)羰基]-2-(苯基甲磺酰基)乙基]-2-氨基-2-甲基丙

酰胺

使实施例53步骤A的极性较大的谱带经过所述的TFA/苯甲醚去保护步骤，然后用同样的制备性TLC处理，分离出两个谱带，它们相应于预期的两个非对映的亚砷。对极性较小的非对映体: $C_{27}H_{36}N_4O_5S_2$ 计算值: MW=560.7; 实测值 $m/e=(m+1) 561.7$ 。对极性较大的非对映体: $C_{27}H_{36}N_4O_5S_2$ 计算值: MW=560.7; 实测值 $m/e=(m+1) 561.7$ 。

步骤B: N-[1(S)-[(1,2-二氢-1-甲磺酰基螺[3H-吡啶-3,4'-哌啶]-1'-基)羰基]-2-(苯基甲亚磺酰基)乙基]-2-氨基-2-甲基丙酰胺盐酸盐

用上面步骤A分离出的两种化合物之一代替用于制备实施例53步骤B的化合物的实施例53步骤A中制备的化合物，得到标题化合物。

实施例55

N-[1(R)-[(1,2-二氢-1-甲磺酰基螺[3H-吡啶-3,4'-哌啶]-1'-基)羰基]-2-(苯基甲氧基)乙基]-2-氨基-2-甲基丙酰胺甲磺酸盐

该化合物的制备是用甲磺酸处理实施例18步骤C中得到的游离碱。将该化合物经乙酸乙酯-乙醇-水重结晶，得到标题化合物。
m. p.=166-168°C。

实施例56

2,3,3a,4,6,6a,-六氢-2-氧代-1H-噻吩并[3,4-d]咪唑-4(S)-戊酸-6-[[[[[1'-[[[(29R)-[[2-氨基-2-甲基-1-氧代丙基]氨基]-3-(苯基甲氧基)-1-氧代丙基]-2,3-二氢螺[3H-吡啶-3,4'-哌啶]-1'-基]磺酰基]甲基]羰基]氨基]己基酯三氟乙酸盐

向0.108g实施例33步骤A中制备的中间体的5ml CH_2Cl_2 溶液中加入20mg 6-氨基己醇、28mg HOBT和42mg EDC，并搅拌4小时。反应混合物用10ml CH_2Cl_2 稀释，用0.5N HCl (5ml)、饱和 NaHCO_3 水溶液 (5ml) 洗涤，经 MgSO_4 干燥并浓缩。以 CH_2Cl_2 -丙酮(1:1)作洗脱剂通过快速色谱法(10g硅胶)纯化剩余物。

向56.2mg上面中间体的2ml CH_2Cl_2 和2ml DMF溶液中加入23mg生物素、14mg DMAP、28mg EDC，并搅拌18小时。按常规方法处理反应混合物。剩余物通过硅胶(5g)快速色谱法以 CH_2Cl_2 -丙酮(1:1)作洗脱剂进行纯化，得到22mg生物素衍合物。在 CH_2Cl_2 -TFA中进行N-叔丁氧羰基的去保护，得到18.9mg标题化合物，为白色固体。

^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz) 化合物为3:2的旋转异构体的混合物。

d 8.45-8.23 (m, 1H), 7.9 (s, 1H), 7.40-7.28 (m, 4H), 7.25-7.17 (m, 2H), 7.00 (dt, 2/3H), 6.80 (d, 1/3H), 5.21-5.14 (m, 1H), 4.60-4.42 (m, 4H), 4.28 (bt, 1H), 4.15-4.00 (m, 6H), 3.85-3.70 (m, 2H), 3.20-3.10 (m, 3H), 2.90 (dd, 1H), 2.83 (dt, 1H), 2.70 (d, 1H), 2.40-2.25 (m, 2H), 2.00-0.60 (m, 18H), 1.62 (s, 3H), 1.60 (s, 3H).