



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103298817 A

(43) 申请公布日 2013. 09. 11

(21) 申请号 201280004828. 3

K · N · 达克

(22) 申请日 2012. 01. 06

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

11247

(30) 优先权数据

代理人 胡晨曦 黄革生

61/430, 670 2011. 01. 07 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

(51) Int. Cl.

2013. 07. 08

C07D 487/04 (2006. 01)

(86) PCT申请的申请数据

A61K 31/519 (2006. 01)

PCT/EP2012/050187 2012. 01. 06

A61P 3/00 (2006. 01)

(87) PCT申请的公布数据

A61P 17/00 (2006. 01)

W02012/093169 EN 2012. 07. 12

A61P 25/00 (2006. 01)

A61P 35/00 (2006. 01)

(71) 申请人 利奥制药有限公司

地址 丹麦巴勒鲁普

(72) 发明人 S · C · 舒 D · R · 格雷夫

S · F · 尼尔森 J · B · 詹森

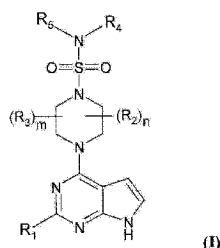
权利要求书18页 说明书192页

(54) 发明名称

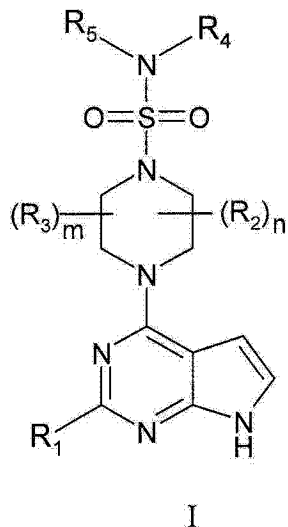
作为蛋白酪氨酸激酶抑制剂的新磺酰胺哌嗪
衍生物及其药物用途

(57) 摘要

本发明涉及通式 (I) 化合物及其可药用的盐、前药、水合物或溶剂合物, 其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 m 、 n 如本文所定义, 其作为 JAK 激酶和蛋白酪氨酸激酶抑制剂单独或与 1 种或多种其他的有药物活性的化合物联合用于预防、治疗或改善疾病及其并发症, 所述的疾病包括例如银屑病、特应性皮炎、酒渣鼻、狼疮、多发性硬化症、类风湿性关节炎、I 型糖尿病、哮喘、癌症、自身免疫性甲状腺病、溃疡性结肠炎、节段性回肠炎、阿尔茨海默病、白血病、眼部疾病如糖尿病性视网膜病和黄斑变性, 以及其它自身免疫性疾病和其中希望进行免疫抑制的适应症, 例如在器官移植中。



1. 通式 I 的化合物及其可药用的盐、前药、水合物或溶剂合物，



其中

m 是 0, 1 或者 2；

n 是 2 或者 4；

R₁ 选自氢、卤素、氰基、-NH₂、-SO₂NH₂、-SONH₂ 和 -CONH₂；

或者 R₁ 选自烷基-、杂烷基-、环烷基-、杂环基-、R_{1a}O-、R_{1a}S-、(R_{1a})₂N-、R_{1b}-C(=O)N(R_{1c})-、R_{1b}O-C(=O)N(R_{1c})-、R_{1b}O-C(=O)-、(R_{1b})₂N-C(=O)N(R_{1c})-、R_{1b}-S(=O)₂N(R_{1c})-和 (R_{1b})₂N-S(=O)₂N(R_{1c})-，它们各自可以任选被一个或多个 R_{1d} 取代；

R_{1a} 是氢；

或者 R_{1a} 在每次出现时独立地选自烷基-、杂烷基-、环烷基-、杂环基-，它们各自可以任选被一个或多个 R_{1e} 取代；

或者在 2 个 R_{1a} 与相同 N 连接的情况中，它们可以与它们所连接的 N 原子一起形成可以任选被一个或多个 R_{1e} 取代的杂环；

R_{1b} 和 R_{1c} 在每次出现时独立地选自氢、烷基-、杂烷基-、环烷基-和杂环基-，它们各自可以任选被一个或多个 R_{1e} 取代；

或者在 2 个 R_{1b} 与相同 N 连接的情况中，它们可以与它们所连接的 N 原子一起形成可以任选被一个或多个 R_{1e} 取代的杂环；

R_{1d} 和 R_{1e} 在每次出现时独立地选自卤素、氰基、羟基、氧代、-NH₂、-SO₂NH₂、-CONH₂、(C₁-C₄) 烷基-、杂烷基-、(C₃-C₆) 环烷基-、杂环基-、R_{1f}O-、R_{1f}S-、(R_{1f})₂N-、R_{1f}O-C(=O)-、(R_{1f})₂N-C(=O)-、R_{1f}-C(=O)N(R_{1f})-、R_{1f}O-C(=O)N(R_{1f})-、(R_{1f})₂N-C(=O)N(R_{1f})-、R_{1f}-C(=O)O-、(R_{1f})₂N-C(=O)O-、(R_{1f})₂N-S(=O)₂-和 R_{1f}-S(=O)₂N(R_{1f})-；

R_{1f} 在每次出现时独立地选自氢、烷基-、杂烷基-、环烷基-和杂环基-；

或者在其中 2 个 R_{1f} 与相同 N 连接的情况中，它们可以与它们所连接的 N 原子一起形成杂环；

R₂ 在每次出现时独立地为共价键或烷基-或杂烷基-，其中任意 2 个 R₂ 与相同 C 环原子连接，并且所述的 2 个 R₂ 与该 C 环原子一起形成碳环或者杂环，因此总是形成螺环哌嗪；

R₃ 在每次出现时独立地选自卤素、氰基、羟基、氧代、烷基-、杂烷基-、环烷基-、杂环基-、R_{3a}O-、R_{3a}S-、(R_{3a})₂N-、R_{3a}-C(=O)-、R_{3a}O-C(=O)-、(R_{3a})₂N-C(=O)-、R_{3a}-C(=O)

$N(R_{3b})-$ 、 $R_{3a}O-C(=O)N(R_{3b})-$ 、 $R_{3a}-C(=O)O-$ 、 $(R_{3a})_2N-C(=O)O-$ 、 $R_{3a}-S(=O)-$ 、 $R_{3a}-S(=O)_2-$ 、 $(R_{3a})_2N-S(=O)_2-$ 和 $R_{3a}-S(=O)_2N(R_{3b})-$ ；

R_{3a} 和 R_{3b} 在每次出现时独立地选自氢、烷基-、杂烷基-、环烷基-和杂环基-

或者在其中 2 个 R_{3a} 与相同 N 连接的情况中，它们可以与它们所连接的 N 原子一起形成杂环；

R_4 和 R_5 在每次出现时独立地选自烷基-、杂烷基-、链烯基-、炔基-、环烷基-、环烯基-、环炔基-、杂环基-、环烷基烷基-、杂环基烷基-、烷基环烷基-、烷基杂环基-、芳基-、杂芳基-、芳基烷基-、芳氧基烷基-、杂芳基烷基-、杂芳氧基烷基-、 R_6O-L- 、 R_6S-L- 、 $(R_6)_2N-L-$ 、 $R_6-C(=O)-L-$ 、 $R_6O-C(=O)-L-$ 、 $(R_6)_2N-C(=O)-L-$ 、 $R_6-C(=O)N(R_6)-L-$ 、 $R_6O-C(=O)N(R_6)-L-$ 、 $(R_6)_2N-C(=O)N(R_6)-L-$ 、 $R_6-C(=O)O-L-$ 、 $(R_6)_2N-C(=O)O-L-$ 、 $R_6-S(=O)_2-L-$ 、 $(R_6)_2N-S(=O)_2-L-$ 、 $R_6-S(=O)_2N(R_6)-L-$ 和 $(R_6)_2N-S(=O)_2N(R_6)-L$ ，它们各自可以任选被一个或多个 R_7 取代；

或者 R_4 和 R_5 能够与它们所连接的 N 原子一起形成可以任选被一个或多个 R_7 取代的杂环；

或者 R_4 和 R_5 能够独立地是氢；

L 在每次出现时独立地选自烷基-、杂烷基-、链烯基-、炔基-、环烷基-、环烯基-、环炔基-、杂环基-、环烷基烷基-、杂环基烷基-、烷基环烷基-、烷基杂环基-、芳基-、杂芳基-、芳基烷基-、芳氧基烷基-、杂芳基烷基-和杂芳氧基烷基-；

或者当 R_4 或 R_5 选自 R_6O-L- 时，L 也能够是键；

R_6 在每次出现时独立地选自氢、烷基-、杂烷基-、链烯基-、炔基-、环烷基-、杂环基-、芳基-、芳基烷基-和杂芳基-、环烷基烷基-，它们各自可以任选被一个或多个选自卤素、氰基、羟基、三氟甲基、氧代、 $-NH_2$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SONH_2$ 、 $-CONH_2$ 和 $-O(C_1-C_4)$ 的取代基取代；

或者在其中 2 个 R_6 与相同 N 连接的情况中，它们可以与它们所连接的 N 原子一起形成可以任选被一个或多个选自卤素、氰基、羟基、三氟甲基、氧代、 $-NH_2$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SONH_2$ 和 $-CONH_2$ 的取代基取代的杂环；

R_7 在每次出现时独立地选自卤素、氰基、羟基、三氟甲基、氧代、 $-NH_2$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SONH_2$ 、 $-CONH_2$ 和 $=CH_2$ ，

或者 R_7 选自烷基-、杂烷基-、链烯基-、炔基-、环烷基-、环烯基-、环炔基-、杂环基-、环烷基烷基-、杂环基烷基-、烷基环烷基-、烷基杂环基-、芳基-、杂芳基-、芳基烷基-、烷氧基-、芳氧基烷基-、杂芳基烷基-、杂芳氧基烷基-、 R_8O-L- 、 R_8S-L- 、 $(R_8)_2N-L-$ 、 $R_8-C(=O)-L-$ 、 $R_8O-C(=O)-L-$ 、 $(R_8)_2N-C(=O)-L-$ 、 $R_8-C(=O)N(R_8)-L-$ 、 $R_8O-C(=O)N(R_8)-L-$ 、 $(R_8)_2N-C(=O)N(R_8)-L-$ 、 $R_8-C(=O)O-L-$ 、 $(R_8)_2N-C(=O)O-L-$ 、 $R_8-S(=O)_2-L-$ 、 $(R_8)_2N-S(=O)_2-L-$ 、 $R_8-S(=O)_2N(R_8)-L-$ 和 $(R_8)_2N-S(=O)_2N(R_8)-L$

它们各自可以任选被一个或多个选自卤素、氰基、羟基、三氟甲基、氧代、 $-NH_2$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SONH_2$ 和 $-CONH_2$ 的取代基取代；

R_8 在每次出现时独立地选自氢、烷基-、杂烷基-、链烯基-、炔基-、环烷基-、杂环基-、环烷基烷基-、杂环基烷基-、芳基-、芳基烷基-、杂芳基-、和杂芳基烷基-，它们各自可以任选被一个或多个选自卤素、氰基、羟基、三氟甲基、氧代、 $-NH_2$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SONH_2$ 和 $-CONH_2$ 的取代基取代；

或者在其中 2 个 R_8 与相同 N 连接的情况中,它们可以与它们所连接的 N 原子一起形成可以任选被一个或多个选自卤素、氰基、羟基、三氟甲基、氧代、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{SONH}_2$ 和 $-\text{CONH}_2$ 的取代基取代的杂环。

条件是当 R_1 是氢、并且 m 是 0、并且 n 是 2、并且 2 个 R_2 与它们所连接的碳原子一起形成环丙基环、并且 R_4 是甲基时, R_5 不选自氰基乙基或者环己基;

和条件是当 R_1 是氢、并且 m 是 0、并且 n 是 2、并且 2 个 R_2 与它们所连接的碳原子一起形成环丙基环、并且 R_5 是甲基时, R_4 不选自氰基乙基或者环己基;

和条件是当 R_1 是氢、并且 m 是 0、并且 n 是 2、并且 2 个 R_2 与它们所连接的碳原子一起形成环丙基环、并且 R_4 是乙基时, R_5 不是乙基。

2. 根据权利要求 1 的化合物,其中 R_4 和 R_5 之一选自 (C_1-C_2) 烷基-、杂烷基-、 (C_2-C_4) 链烯基-、 (C_2-C_4) 炔基-、 (C_3-C_8) 环烷基-、环烯基-、环炔基-、杂环基-、环烷基 (C_1-C_4) 烷基-、杂环基 (C_1-C_4) 烷基-、 (C_1-C_4) 烷基 (C_3-C_8) 环烷基-、 (C_1-C_4) 烷基杂环基-、芳基-、杂芳基-、芳基 (C_1-C_4) 烷基-、芳氧基 (C_1-C_4) 烷基-、杂芳基 (C_1-C_4) 烷基-、杂芳氧基 (C_1-C_4) 烷基-、 $\text{R}_6\text{O}-\text{L}-$ 、 $\text{R}_6\text{S}-\text{L}-$ 、 $(\text{R}_6)_2\text{N}-\text{L}-$ 、 $\text{R}_6-\text{C}(=\text{O})-\text{L}-$ 、 $\text{R}_6\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{L}-$ 、 $(\text{R}_6)_2\text{N}-\text{C}(=\text{O})-\text{L}-$ 、 $\text{R}_6-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_6)-\text{L}-$ 、 $\text{R}_6\text{O}-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_6)-\text{L}-$ 、 $(\text{R}_6)_2\text{N}-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_6)-\text{L}-$ 、 $\text{R}_6-\text{C}(=\text{O})\text{O}-\text{L}-$ 、 $(\text{R}_6)_2\text{N}-\text{C}(=\text{O})\text{O}-\text{L}-$ 、 $\text{R}_6-\text{S}(=\text{O})_2-\text{L}-$ 、 $(\text{R}_6)_2\text{N}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{L}-$ 、 $\text{R}_6-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}_6)-\text{L}-$ 和 $(\text{R}_6)_2\text{N}-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}_6)-\text{L}$, 它们各自可以任选被一个或多个 R_7 取代;

和其中其他的 R_4 或者 R_5 选自 (C_3-C_5) 烷基-、杂烷基-、 (C_2-C_4) 链烯基-、 (C_2-C_4) 炔基-、 (C_3-C_5) 环烷基-、环烯基-、环炔基-、杂环基-、环烷基 (C_1-C_4) 烷基-、杂环基 (C_1-C_4) 烷基-、 (C_1-C_4) 烷基 (C_3-C_8) 环烷基-、 (C_1-C_4) 烷基杂环基-、芳基-、杂芳基-、芳基 (C_1-C_4) 烷基-、芳氧基 (C_1-C_4) 烷基-、杂芳基 (C_1-C_4) 烷基-、杂芳氧基 (C_1-C_4) 烷基-、 $\text{R}_6\text{O}-\text{L}-$ 、 $\text{R}_6\text{S}-\text{L}-$ 、 $(\text{R}_6)_2\text{N}-\text{L}-$ 、 $\text{R}_6-\text{C}(=\text{O})-\text{L}-$ 、 $\text{R}_6\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{L}-$ 、 $(\text{R}_6)_2\text{N}-\text{C}(=\text{O})-\text{L}-$ 、 $\text{R}_6-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_6)-\text{L}-$ 、 $\text{R}_6\text{O}-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_6)-\text{L}-$ 、 $(\text{R}_6)_2\text{N}-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_6)-\text{L}-$ 、 $\text{R}_6-\text{C}(=\text{O})\text{O}-\text{L}-$ 、 $(\text{R}_6)_2\text{N}-\text{C}(=\text{O})\text{O}-\text{L}-$ 、 $\text{R}_6-\text{S}(=\text{O})_2-\text{L}-$ 、 $(\text{R}_6)_2\text{N}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{L}-$ 、 $\text{R}_6-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}_6)-\text{L}-$ 和 $(\text{R}_6)_2\text{N}-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}_6)-\text{L}$, 它们各自可以任选被一个或多个 R_7 取代;

或者 R_4 和 R_5 能够与它们所连接的 N 原子一起形成可以任选被一个或多个 R_7 取代的杂环;

或者 R_4 和 R_5 能够独立地是氢。

3. 根据权利要求 1 或 2 的化合物,其中 m 是 0 或 1。

4. 根据权利要求 1-3 的化合物,其中 m 是 0。

5. 根据前述权利要求中任一项的化合物,其中 n 是 2。

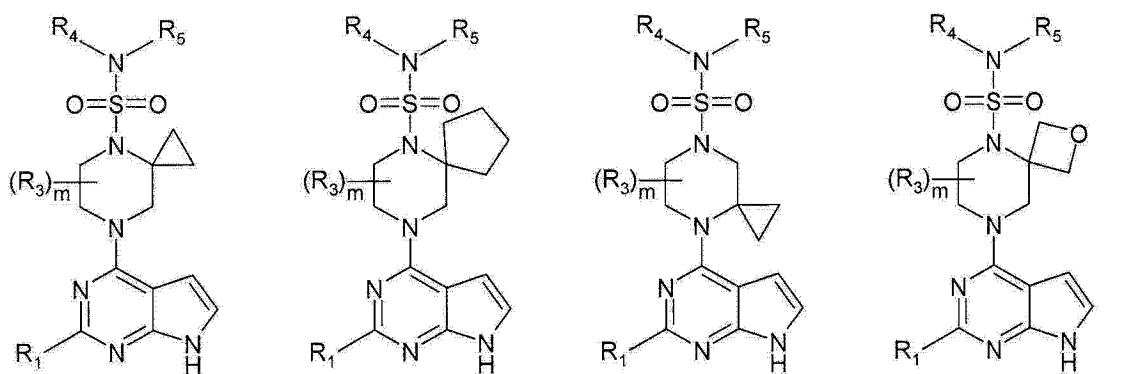
6. 根据前述权利要求中任一项的化合物,其中 R_1 选自氢、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{SONH}_2$ 和 $-\text{CONH}_2$ 。

7. 根据权利要求 6 的化合物,其中 R_1 是氢。

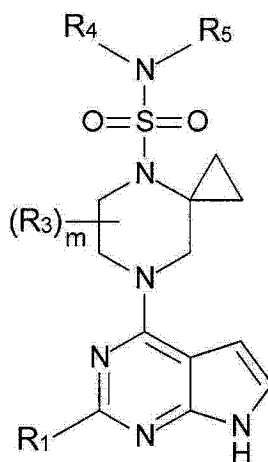
8. 根据权利要求 1-5 中任一项的化合物,其中 R_1 选自 $(\text{R}_{1a})_2\text{N}-$ 、 $\text{R}_{1b}-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_{1c})-$ 、 $\text{R}_{1b}\text{O}-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_{1c})-$ 、 $\text{R}_{1b}\text{O}-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $(\text{R}_{1b})_2\text{N}-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_{1c})-$ 、 $\text{R}_{1b}-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}_{1c})-$ 和 $(\text{R}_{1b})_2\text{N}-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}_{1c})-$, 它们各自可以任选被一个或多个 R_{1d} 取代。

9. 根据权利要求 8 的化合物,其中 R_{1a} 是氢。

10. 根据前述权利要求中任一项的化合物,其中每一个 R_2 在每次出现时独立地选自



11. 根据前述权利要求中任一项的化合物,其中 R_2 是



12. 根据权利要求 10-11 的化合物,其中 $m = 0$,且其中 R_1 是氢。

13. 根据权利要求 1-3 和 5-11 的化合物,其中 R_3 在每次出现时独立地选自氰基、羟基、氧代、 (C_1-C_4) 烷基-、杂烷基-、和 $R_{3a}O-$ 。

14. 根据权利要求 1 或 3-13 的化合物,其中 R_4 和 R_5 在每次出现时独立地选自 (C_1-C_5) 烷基-、杂烷基-、 (C_3-C_8) 环烷基-、杂环基-、 (C_3-C_8) 环烷基 (C_1-C_4) 烷基-、杂环基 (C_1-C_4) 烷基-、 (C_1-C_4) 烷基 (C_3-C_8) 环烷基-、 (C_1-C_4) 烷基杂环基-、芳基-、杂芳基-、芳基 (C_1-C_4) 烷基-、芳氧基 (C_1-C_4) 烷基-、杂芳基 (C_1-C_4) 烷基-、杂芳氧基 (C_1-C_4) 烷基-、 R_6O-L- 、 R_6S-L- 、 $(R_6)_2N-L-$ 、 $R_6O-C(=O)-L-$ 、 $(R_6)_2N-C(=O)-L-$ 、 $R_6-C(=O)N(R_6)-L-$ 、 $R_6O-C(=O)N(R_6)-L-$ 、 $(R_6)_2N-C(=O)N(R_6)-L-$ 、 $R_6-C(=O)O-L-$ 、 $(R_6)_2N-C(=O)O-L-$ 、 $R_6-S(=O)_2-L-$ 、 $(R_6)_2N-S(=O)_2-L-$ 、 $R_6-S(=O)_2N(R_6)-L-$ 和 $(R_6)_2N-S(=O)_2N(R_6)-L-$,它们各自可以任选被一个或多个 R_7 取代。

15. 根据前述权利要求中任一项的化合物,其中 R_4 和 R_5 中至少之一选自杂烷基-、杂环基 (C_1-C_4) 烷基-、芳基 (C_1-C_4) 烷基-和杂芳基 (C_1-C_4) 烷基-,其中所述的杂烷基-、杂环基 (C_1-C_4) 烷基-、芳基 (C_1-C_4) 烷基-和杂芳基 (C_1-C_4) 烷基-被一个或多个 R_7 取代。

16. 根据权利要求 15 的化合物,其中 R_4 和 R_5 中至少之一是苄基。

17. 根据权利要求 1-14 的化合物,其中 R_4 和 R_5 中至少之一选自 R_6O-L- 、 R_6S-L- 、 $(R_6)_2N-L-$ 、 $R_6-C(=O)-L-$ 、 $R_6O-C(=O)-L-$ 、 $(R_6)_2N-C(=O)-L-$ 、 $R_6-C(=O)N(R_6)-L-$ 、 $R_6O-C(=O)N(R_6)-L-$ 、 $(R_6)_2N-C(=O)N(R_6)-L-$ 、 $R_6-C(=O)O-L-$ 、 $(R_6)_2N-C(=O)O-L-$ 、 $R_6-S(=O)_2-L-$ 、 $(R_6)_2N-S(=O)_2-L-$ 、 $R_6-S(=O)_2N(R_6)-L-$ 和 $(R_6)_2N-S(=O)_2N(R_6)-L-$,它

们各自可以任选被一个或多个 R_7 取代；其中 L 在每次出现时独立地选自杂环基 -、杂环基 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷基杂环基 -、芳基 (C_1-C_4) 烷基 - 和杂芳基 (C_1-C_4) 烷基 -。

18. 根据权利要求 1-14 的化合物，其中 R_4 和 R_5 中之一选自二氧代硫杂环戊烷基甲基、二氧代硫杂环戊烷基乙基、二氧代硫杂环己烷基甲基和二氧代硫杂环己烷基乙基。

19. 根据权利要求 18 的化合物，其中 R_4 和 R_5 中之一是二氧代硫杂环戊烷基甲基。

20. 根据权利要求 18 的化合物，其中 R_4 和 R_5 中之一是二氧代硫杂环己烷基甲基。

21. 根据权利要求 17 的化合物，其中 R_4 和 R_5 中至少之一选自 $R_6-C(=O)-L-$ 、 $R_6-S(=O)_2-L-$ 或者 $(R_6)_2N-S(=O)_2-L-$ ，其可以任选被一个或多个 R_7 取代；其中 L 选自杂环基 -、杂环基 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷基杂环基 -、芳基 (C_1-C_4) 烷基 - 和杂芳基 (C_1-C_4) 烷基 -。

22. 根据权利要求 21 的化合物，其中 L 选自哌啶基甲基、吡咯烷基甲基、苄基和吡丁啶基；并且其中 R_6 选自氢、甲基、乙基、丙基、环丙基甲基、羟甲基、羟乙基、氰基乙基、氰基丙基。

23. 根据权利要求 21-22 的化合物，其中 $R_6-C(=O)-L-$ 、 $R_6-S(=O)_2-L-$ 和 $(R_6)_2N-S(=O)_2-L-$ 被至少 2 个氟取代。

24. 根据权利要求 1-14 的化合物，其中 R_4 和 R_5 中之一选自杂环基 (C_1-C_4) 烷基和 (C_3-C_6) 环烷基 (C_1-C_4) 烷基，其中所述的杂环基 (C_1-C_4) 烷基和 (C_3-C_6) 环烷基 (C_1-C_4) 烷基被 2 个或更多个 R_7 取代；其中至少 2 个 R_7 是氟。

25. 根据权利要求 24 的化合物，其中 R_4 和 R_5 中之一选自环丙基甲基、环丁基甲基、环己基甲基和吡咯烷基甲基。

26. 根据权利要求 1-13 中任一项的化合物，其中 R_4 和 R_5 能够与它们所连接的 N 原子一起形成可以任选被一个或多个 R_7 取代的杂环。

27. 根据权利要求 1-13 中任一项的化合物，其中 R_4 是氢。

28. 根据权利要求 1-13 中任一项的化合物，其中 R_5 是氢。

29. 根据权利要求 1-25 中任一项的化合物，其中 R_4 是甲基。

30. 根据权利要求 1-25 中任一项的化合物，其中 R_5 是甲基。

31. 根据权利要求 1-14 的化合物，其中 L 在每次出现时独立地选自 (C_1-C_4) 烷基 -、杂烷基 -、 (C_3-C_8) 环烷基 -、杂环基 -、 (C_3-C_8) 环烷基 (C_1-C_4) 烷基 -、杂环基 (C_1-C_4) 烷基，烷基 (C_3-C_8) 环烷基 -、 (C_1-C_4) 烷基杂环基 -、芳基 (C_1-C_4) 烷基 - 和杂芳基 (C_1-C_4) 烷基 -。

32. 根据权利要求 1 和 3-14 中任一项的化合物，其中 R_4 和 R_5 独立地选自氢、甲基、乙基、丙基、丁基、异丙基、异丁基、异戊基、戊基、苄基、丁炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环氧丙烷基、苄基、苄基丙基、苄乙基、吡啶基甲基、环丙基甲基、环丙基乙基、环丁基甲基、环戊基甲基、环戊基乙基、环戊基丙基、环己基甲基、环己基乙基、立方烷基甲基、四氢呋喃基甲基、四氢吡喃基甲基、吗啉基乙基、二氧代硫杂环戊烷基甲基、二氧代硫杂环戊烷基乙基、二氧代硫杂环己烷基、二氧代硫杂环己烷基甲基、二氧代硫杂环己烷基乙基、吡丁啶基、吡咯烷基甲基、哌啶基甲基、吡唑基甲基、吡唑基乙基、吡咯基乙基、异噁唑基甲基、异噁唑基乙基、咪唑基乙基、 $R_6O-C(=O)-L-$ 、 $R_6-C(=O)N(R_6)-L-$ 、 R_6O-L- 、 $(R_6)_2N-C(=O)-L-$ 、 $(R_6)_2N-L-$ 、 $(R_6)_2N-S(=O)_2-L-$ 、 $R_6-S(=O)_2-L-$ 、 $R_6-C(=O)-L-$ ，它们各自可以任选被一个或多个 R_7 取代；和其中 L 选自甲基、乙基、丙基、呋喃基甲基、苄基、吡丁啶基、吡咯烷基甲基、哌啶基甲基；

和其中 R_6 独立地选自氢、甲基、乙基、丙基、异丁基、叔丁基、苯基、苄基、三氟甲基、环丙基甲基, R_6 各自可以任选被一个或多个选自卤素、氰基、羟基、三氟甲基、氧代、 $-NH_2$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SONH_2$ 和 $-CONH_2$ 、 $-O(C_1-C_4)$ 的取代基取代。

33. 根据前述权利要求中任一项的化合物, 其中 R_7 在每次出现时独立地选自氟、氯、氰基、羟基、三氟甲基、氧代、 $-NH_2$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SONH_2$ 、 $-CONH_2$ 和 $=CH_2$ 。

34. 根据权利要求 1-22 和 25-32 中任一项的化合物, 其中 R_7 选自 (C_1-C_4) 烷基-、杂烷基-、 (C_2-C_4) 炔基-、 (C_3-C_8) 环烷基-、杂环基-、 (C_3-C_8) 环烷基 (C_1-C_4) 烷基-、杂环基 (C_1-C_4) 烷基-、 (C_1-C_4) 烷基 (C_3-C_8) 环烷基-、 (C_1-C_4) 烷基杂环基-、芳基 (C_1-C_4) 烷基-、 R_8O- 、 R_8S- 、 $(R_8)_2N-$ 、 $R_8O-C(=O)-$ 、 $(R_8)_2N-C(=O)-$ 、 $R_8-C(=O)N(R_8)-$ 、 $R_8O-C(=O)N(R_8)-$ 、 $(R_8)_2N-C(=O)N(R_8)-$ 、 $R_8-C(=O)O-$ 、 $(R_8)_2N-C(=O)O-$ 、 $R_8-S(=O)_2-$ 、 $(R_8)_2N-S(=O)_2-$ 、 $R_8-S(=O)_2N(R_8)-$ 和 $(R_8)_2N-S(=O)_2N(R_8)-$, 它们各自可以任选被一个或多个选自卤素、氰基、羟基、三氟甲基、氧代、 $-NH_2$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SONH_2$ 和 $-CONH_2$ 的取代基取代。

35. 根据权利要求 34 的化合物, 其中 R_7 选自甲基、叔丁基、苯基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、吗啉基、二氧代硫杂环戊烷基、二氧代硫杂环己烷基、吡咯烷基、哌啶基、吡唑基、吡咯基、吡啶基、咪唑基、苄基、 $R_8O-C(=O)-$ 、 R_8O- 、 $(R_8)_2N-C(=O)-$ 和 $(R_8)_2N-$, 它们各自可以任选被一个或多个选自氟、氯、氰基、羟基、三氟甲基和氧代的取代基取代;

和其中 R_8 选自甲基、乙基和苯基。

36. 根据权利要求 1-34 的化合物, 其中 R_8 在每次出现时独立地选自氢、 (C_1-C_4) 烷基-、杂烷基-、 (C_3-C_6) 环烷基-、杂环基-、 (C_3-C_6) 环烷基 (C_1-C_4) 烷基-、杂环基 (C_1-C_4) 烷基-、芳基-、芳基 (C_1-C_4) 烷基-、杂芳基-和杂芳基 (C_1-C_4) 烷基-, 它们各自可以任选被一个或多个选自卤素、氰基、羟基、三氟甲基、氧代、 $-NH_2$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SONH_2$ 和 $-CONH_2$ 的取代基取代。

37. 根据前述权利要求中任一项的化合物, 其选自

7-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4,7-二氮杂-螺[2.5]辛烷-4-磺酰胺,

7-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4,7-二氮杂-螺[2.5]辛烷-4-磺酸甲基酰胺,

7-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4,7-二氮杂-螺[2.5]辛烷-4-磺酸苄基-酰胺,

4-[4-(咪唑-1-磺酰基)-4,7-二氮杂-螺[2.5]辛-7-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶,

N-甲基-N-(吡咯烷-3-基甲基)-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,

甲酸盐形式的 N-甲基-N-(4-哌啶基甲基)-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,

甲酸盐形式的 N-甲基-N-(3-哌啶基甲基)-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,

甲酸盐形式的 N-[(2S)-4,4-二氟吡咯烷-2-基]甲基-N-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,

N-环丁基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,

N-[(1,1- 二氧代硫杂环戊烷 -3- 基) 甲基]-5-(7H- 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -4- 基)-5, 8- 二氮杂螺 [2.5] 辛烷 -8- 磺酰胺,

N-[(1,1- 二氧代硫杂环己烷 -4- 基) 甲基]-5-(7H- 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -4- 基)-5, 8- 二氮杂螺 [2.5] 辛烷 -8- 磺酰胺,

N-(2- 氰基乙基)-5-(7H- 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -4- 基)-5,8- 二氮杂螺 [2.5] 辛烷 -8- 磺酰胺,

N-(环氧丙烷 -3- 基)-5-(7H- 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -4- 基)-5,8- 二氮杂螺 [2.5] 辛烷 -8- 磺酰胺,

N- 苄氧基 -5-(7H- 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -4- 基)-5,8- 二氮杂螺 [2.5] 辛烷 -8- 磺酰胺,

(NZ)-N-[(4- 甲氧基苯基) 亚甲基]-5-(7H- 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -4- 基)-5,8- 二氮杂螺 [2.5] 辛烷 -8- 磺酰胺,

N-(吡丁啶 -3- 基)-N- 甲基 -5-(7H- 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -4- 基)-5,8- 二氮杂螺 [2.5] 辛烷 -8- 磺酰胺,

N- 甲基 -N-[[(2R)- 吡咯烷 -2- 基] 甲基]-5-(7H- 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -4- 基)-5, 8- 二氮杂螺 [2.5] 辛烷 -8- 磺酰胺,

甲酸盐形式的 N- 甲基 -N-[[(2S)- 吡咯烷 -2- 基] 甲基]-5-(7H- 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -4- 基)-5,8- 二氮杂螺 [2.5] 辛烷 -8- 磺酰胺,

N-[[5-(7H- 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -4- 基)-5,8- 二氮杂螺 [2.5] 辛烷 -8- 基] 磺酰基] 氨基甲酸叔丁基酯,

4-{4-[苄乙基 -(3- 苯基 - 丙基)- 氨磺酰基]-4,7- 二氮杂 - 螺 [2.5] 辛 -7- 基 }- 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -7- 甲酸叔丁基酯,

7-(7H- 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -4- 基)-4,7- 二氮杂 - 螺 [2.5] 辛烷 -4- 磺酸环丙基甲基 - 苄乙基 - 酰胺,

7-(7H- 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -4- 基)-4,7- 二氮杂 - 螺 [2.5] 辛烷 -4- 磺酸环丁基甲基 - 苄乙基 - 酰胺,

7-(7H- 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -4- 基)-4,7- 二氮杂 - 螺 [2.5] 辛烷 -4- 磺酸 (2- 氧代 - 丁基)- 苄乙基 - 酰胺,

7-(7H- 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -4- 基)-4,7- 二氮杂 - 螺 [2.5] 辛烷 -4- 磺酸 (3- 羟基 - 丙基)- 苄乙基 - 酰胺,

7-(7H- 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -4- 基)-4,7- 二氮杂 - 螺 [2.5] 辛烷 -4- 磺酸异丁基 - 苄乙基 - 酰胺,

7-(7H- 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -4- 基)-4,7- 二氮杂 - 螺 [2.5] 辛烷 -4- 磺酸苄乙基 - 丙基 - 酰胺,

7-(7H- 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -4- 基)-4,7- 二氮杂 - 螺 [2.5] 辛烷 -4- 磺酸环己基甲基 - 苄乙基 - 酰胺,

7-(7H- 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -4- 基)-4,7- 二氮杂 - 螺 [2.5] 辛烷 -4- 磺酸二苄乙基酰胺,

7-(7H- 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -4- 基)-4,7- 二氮杂 - 螺 [2.5] 辛烷 -4- 磺酸氰基甲

基-苯乙基-酰胺,

7-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4,7-氮杂-螺[2.5]辛烷-4-磺酸(4-氰基-丁基)-苯乙基-酰胺,

7-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4,7-二氮杂-螺[2.5]辛烷-4-磺酸苯乙基-(四氢-吡喃-2-基甲基)-酰胺,

7-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4,7-二氮杂-螺[2.5]辛烷-4-磺酸(2-甲氧基-乙基)-苯乙基-酰胺,

7-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4,7-二氮杂-螺[2.5]辛烷-4-磺酸丁-2-炔基-苯乙基-酰胺,

7-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4,7-二氮杂-螺[2.5]辛烷-4-磺酸苯乙基-(2-吡唑-1-基-乙基)-酰胺,

7-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4,7-二氮杂-螺[2.5]辛烷-4-磺酸(2-羟基-乙基)-苯乙基-酰胺,

{苯乙基-[7-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4,7-二氮杂-螺[2.5]辛烷-4-磺酰基]-氨基}-乙酸乙基酯,

7-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4,7-二氮杂-螺[2.5]辛烷-4-磺酸[2-(4-氟-苯基)-乙基]-苯乙基-酰胺,

7-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4,7-二氮杂-螺[2.5]辛烷-4-磺酸[2-(3-氟-苯基)-乙基]-苯乙基-酰胺,

N-苄基-2-{苯乙基-[7-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4,7-二氮杂-螺[2.5]辛烷-4-磺酰基]-氨基}-乙酰胺,

7-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4,7-二氮杂-螺[2.5]辛烷-4-磺酸甲基-(3-苯基-丙基)-酰胺,

7-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4,7-二氮杂-螺[2.5]辛烷-4-磺酸(2-环己基-乙基)-甲基-酰胺,

7-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4,7-二氮杂-螺[2.5]辛烷-4-磺酸甲基-(2-氧代-2-苯基-乙基)-酰胺,

7-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4,7-二氮杂-螺[2.5]辛烷-4-磺酸(3-氰基-苄基)-甲基-酰胺,

7-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4,7-二氮杂-螺[2.5]辛烷-4-磺酸(2-氰基-苄基)-甲基-酰胺,

7-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4,7-二氮杂-螺[2.5]辛烷-4-磺酸环己基甲基-甲基-酰胺,

7-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4,7-二氮杂-螺[2.5]辛烷-4-磺酸[2-(4-氟-苯基)-乙基]-甲基-酰胺,

7-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4,7-二氮杂-螺[2.5]辛烷-4-磺酸[2-(3-氟-苯基)-乙基]-甲基-酰胺,

7-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4,7-二氮杂-螺[2.5]辛烷-4-磺酸甲基-(2-吡咯-1-基-乙基)-酰胺,

7-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4,7-二氮杂-螺[2.5]辛烷-4-磺酸甲基-(3-甲基-丁基)-酰胺,

7-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4,7-二氮杂-螺[2.5]辛烷-4-磺酸甲基-吡啶-2-基甲基-酰胺,

7-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4,7-二氮杂-螺[2.5]辛烷-4-磺酸[3-(4-氰基-苯基)-丙基]-甲基-酰胺,

7-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4,7-二氮杂-螺[2.5]辛烷-4-磺酸[3-(3-氰基-苯基)-丙基]-甲基-酰胺,

7-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4,7-二氮杂-螺[2.5]辛烷-4-磺酸甲基-(2-苯氧基-乙基)-酰胺,

7-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4,7-二氮杂-螺[2.5]辛烷-4-磺酸[2-(3,5-二甲基-异噁唑-4-基)-乙基]-甲基-酰胺,

7-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4,7-二氮杂-螺[2.5]辛烷-4-磺酸(3-氰基-丙基)-苄基-酰胺,

{甲基-[7-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4,7-二氮杂-螺[2.5]辛烷-4-磺酰基]-氨基}-乙酸甲酯,

7-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4,7-二氮杂-螺[2.5]辛烷-4-磺酸(3-氰基-丙基)-甲基-酰胺,

N,N-二甲基-2-{甲基-[7-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4,7-二氮杂-螺[2.5]辛烷-4-磺酰基]-氨基}-乙酰胺,

N-(环丙基甲基)-N-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,

N-(环丁基甲基)-N-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,

N-环戊基-N-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,

N-[(4,4-二氟环己基)甲基]-N-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,

N-甲基-N-(2-苯基丙基)-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,

N-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-N-(四氢吡喃-2-基甲基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,

N-[[5-(二甲基氨磺酰基)-2-呋喃基]甲基]-N-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,

N-甲基-N-(2-吡啶-1-基乙基)-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,

N-甲基-N-[(3-甲基异噁唑-5-基)甲基]-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,

N-(异噁唑-5-基甲基)-N-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂

螺 [2.5] 辛烷 -8- 磺酰胺,

N-[2-(4- 氯苯氧基) 乙基]-N- 甲基 -5-(7H- 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -4- 基)-5,8- 二氮杂螺 [2.5] 辛烷 -8- 磺酰胺,

N-[2-(2- 氰基苯氧基) 乙基]-N- 甲基 -5-(7H- 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -4- 基)-5,8- 二氮杂螺 [2.5] 辛烷 -8- 磺酰胺,

N-[2-(3- 氰基苯氧基) 乙基]-N- 甲基 -5-(7H- 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -4- 基)-5,8- 二氮杂螺 [2.5] 辛烷 -8- 磺酰胺,

N-[2-(4- 氰基苯氧基) 乙基]-N- 甲基 -5-(7H- 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -4- 基)-5,8- 二氮杂螺 [2.5] 辛烷 -8- 磺酰胺,

N-(环戊基甲基)-N- 甲基 -5-(7H- 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -4- 基)-5,8- 二氮杂螺 [2.5] 辛烷 -8- 磺酰胺,

N-(2- 环戊基乙基)-N- 甲基 -5-(7H- 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -4- 基)-5,8- 二氮杂螺 [2.5] 辛烷 -8- 磺酰胺,

N-[2-(1,1- 二氧化硫杂环戊烷 -3- 基) 乙基]-N- 甲基 -5-(7H- 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -4- 基)-5,8- 二氮杂螺 [2.5] 辛烷 -8- 磺酰胺,

N-[(1,1- 二氧化硫杂环己烷 -3- 基) 甲基]-N- 甲基 -5-(7H- 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -4- 基)-5,8- 二氮杂螺 [2.5] 辛烷 -8- 磺酰胺,

N-[(2- 氟苯基) 甲基]-N- 甲基 -5-(7H- 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -4- 基)-5,8- 二氮杂螺 [2.5] 辛烷 -8- 磺酰胺,

N-[(3- 氟苯基) 甲基]-N- 甲基 -5-(7H- 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -4- 基)-5,8- 二氮杂螺 [2.5] 辛烷 -8- 磺酰胺,

N-[(4- 氟苯基) 甲基]-N- 甲基 -5-(7H- 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -4- 基)-5,8- 二氮杂螺 [2.5] 辛烷 -8- 磺酰胺,

N- 甲基 -5-(7H- 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -4- 基)-N-[[4-(三氟甲氧基) 苯基] 甲基]-5,8- 二氮杂螺 [2.5] 辛烷 -8- 磺酰胺,

N- 甲基 -5-(7H- 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -4- 基)-N-[[4-(三氟甲基) 苯基] 甲基]-5,8- 二氮杂螺 [2.5] 辛烷 -8- 磺酰胺,

N-(2- 环丙基乙基)-N- 甲基 -5-(7H- 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -4- 基)-5,8- 二氮杂螺 [2.5] 辛烷 -8- 磺酰胺,

N- 甲基 -N-[(4- 甲基磺酰基苯基) 甲基]-5-(7H- 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -4- 基)-5,8- 二氮杂螺 [2.5] 辛烷 -8- 磺酰胺,

N-[(4- 叔丁基环己基) 甲基]-N- 甲基 -5-(7H- 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -4- 基)-5,8- 二氮杂螺 [2.5] 辛烷 -8- 磺酰胺,

N-[(3,3- 二氟环丁基) 甲基]-N- 甲基 -5-(7H- 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -4- 基)-5,8- 二氮杂螺 [2.5] 辛烷 -8- 磺酰胺,

N-[(2,2- 二氟环丙基) 甲基]-N- 甲基 -5-(7H- 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -4- 基)-5,8- 二氮杂螺 [2.5] 辛烷 -8- 磺酰胺,

N- 甲基 -N-[(4- 亚甲基环己基) 甲基]-5-(7H- 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -4- 基)-5,8- 二氮杂螺 [2.5] 辛烷 -8- 磺酰胺,

N-甲基-N-[(3-氧代环丁基)甲基]-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,

N-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-N-(四氢吡喃-4-基甲基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,

N-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-N-[(3-氨磺酰基苯基)甲基]-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,

N-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-N-[(4-氨磺酰基苯基)甲基]-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,

N-[[1-(二氟甲基)-3H-吡唑-3-基]甲基]-N-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,

N-[[1-(2,2-二氟乙基)-3H-吡唑-3-基]甲基]-N-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,

7-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4,7-二氮杂-螺[2.5]辛烷-4-磺酸(4-氰基-苄基)-甲基-酰胺,

4-[4-(哌啶-1-磺酰基)-4,7-二氮杂-螺[2.5]辛-7-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶,

1-[7-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4,7-二氮杂-螺[2.5]辛烷-4-磺酰基]-哌啶-4-甲腈,

7-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4,7-二氮杂-螺[2.5]辛烷-4-磺酸甲基-苄基-酰胺,

7-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4,7-二氮杂-螺[2.5]辛烷-4-磺酸(2-氰基-乙基)-环丙基-酰胺,

1-[7-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4,7-二氮杂-螺[2.5]辛烷-4-磺酰基]-哌啶-3-甲腈,

7-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4,7-二氮杂-螺[2.5]辛烷-4-磺酸[2-(3,4-二甲氧基-苄基)-乙基]-甲基-酰胺,

7-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4,7-二氮杂-螺[2.5]辛烷-4-磺酸苄基-甲基-酰胺,

7-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4,7-二氮杂-螺[2.5]辛烷-4-磺酸二甲基酰胺,

7-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4,7-二氮杂-螺[2.5]辛烷-4-磺酸异丙基酰胺,

7-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4,7-二氮杂-螺[2.5]辛烷-4-磺酸苯乙基-(3-苄基-丙基)-酰胺,

7-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4,7-二氮杂-螺[2.5]辛烷-4-磺酸(2-羟基-乙基)-酰胺,

7-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4,7-二氮杂-螺[2.5]辛烷-4-磺酸二-(2-羟基-乙基)-酰胺,

7-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4,7-二氮杂-螺[2.5]辛烷-4-磺酸(3-氰

基-丙基)-酰胺,

7-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4,7-二氮杂-螺[2.5]辛烷-4-磺酸二-(3-氰基-丙基)-酰胺,

7-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4,7-二氮杂-螺[2.5]辛烷-4-磺酸(3-氰基-丙基)-(3-苯基-丙基)-酰胺,

7-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4,7-二氮杂-螺[2.5]辛烷-4-磺酸甲基-苯乙基-酰胺,

N-异丙基-N-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,

N-乙基-N-异丙基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,

N-(氰基甲基)-N-异丙基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,

N-(2-羟乙基)-N-异丙基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,

N-环丁基-N-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,

N-环丁基-N-乙基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,

N-(氰基甲基)-N-环丁基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,

N-环丁基-N-(2-羟乙基)-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,

N-(3-氰基丙基)-N-环丁基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,

N-环丁基-N-(2-甲氧基乙基)-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,

N-环丁基-N-(2-咪唑-1-基乙基)-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,

N-环丁基-N-[3-(二甲基氨基)丙基]-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,

N-环丁基-N-(2-吗啉代乙基)-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,

N-(1-氰基乙基)-N-环丁基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,

N-(氰基甲基)-N-(2-羟乙基)-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,

N-(2-羟乙基)-N-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,

N-(3-氰基丙基)-N-(2-羟乙基)-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,

N-(2-羟乙基)-N-(2-苯氧基乙基)-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,

N-甲基-N-(环氧丙烷-3-基)-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,

N-(氰基甲基)-N-(环氧丙烷-3-基)-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,

N-(3-氰基丙基)-N-(环氧丙烷-3-基)-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,

N-(环氧丙烷-3-基)-N-(2-苯氧基乙基)-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,

N-(2-羟乙基)-N-(环氧丙烷-3-基)-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,

N-(1-氰基乙基)-N-(环氧丙烷-3-基)-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,

N-甲基-N-[(1-丙基磺酰基吡咯烷-3-基)甲基]-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,

N-甲基-N-[(1-甲基磺酰基吡咯烷-3-基)甲基]-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,

N-[[1-(2-甲氧基乙基磺酰基)吡咯烷-3-基]甲基]-N-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,

N-[[1-(3-氰基丙基磺酰基)吡咯烷-3-基]甲基]-N-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,

N-[[1-(环丙基甲基磺酰基)吡咯烷-3-基]甲基]-N-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,

N-[[1-(3-羟基丙酰基)吡咯烷-3-基]甲基]-N-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,

N-[[1-(3-羟基丁酰基)吡咯烷-3-基]甲基]-N-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,

N-甲基-N-[(1-丙酰基吡咯烷-3-基)甲基]-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,

N-[[1-(3-氰基丙酰基)吡咯烷-3-基]甲基]-N-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,

N-[[1-(2,3-二羟基丙酰基)吡咯烷-3-基]甲基]-N-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,

N-[(1-甲酰基吡咯烷-3-基)甲基]-N-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,

3,3,3-三氟-N-甲基-N-[[5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]

辛烷-8-基]磺酰基]丙酰胺,

4,4-二氟-N-甲基-N-[[5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-基]磺酰基]环己烷甲酰胺,

4,4,4-三氟-N-甲基-N-[[5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-基]磺酰基]丁酰胺,

N-甲基-1,1-二氧化代-N-[[5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-基]磺酰基]硫杂环戊烷-3-甲酰胺,

2-(1,1-二氧化代硫杂环己烷-4-基)-N-甲基-N-[[5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-基]磺酰基]乙酰胺,

3-(1,1-二氧化代硫杂环戊烷-3-基)-N-甲基-N-[[5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-基]磺酰基]丙酰胺,

2-(1,1-二氧化代硫杂环戊烷-3-基)-N-甲基-N-[[5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-基]磺酰基]乙酰胺,

N-甲基-1,1-二氧化代-N-[[5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-基]磺酰基]硫杂环己烷-4-甲酰胺,

N-甲基-1,1-二氧化代-N-[[5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-基]磺酰基]硫杂环己烷-3-甲酰胺,

N-甲基-N-[[5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-基]磺酰基]环戊烷甲酰胺,

2-环戊基-N-甲基-N-[[5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-基]磺酰基]乙酰胺,

3-环戊基-N-甲基-N-[[5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-基]磺酰基]丙酰胺,

N-环丙基-N-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,

N-(2-氰基乙基)-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-N-(四氢呋喃-2-基甲基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,

N-(1-甲基丁基)-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,

N-环戊基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,

N,N-二(氰基甲基)-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,

N,N-二苄基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,

N-苄基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,
N-[(4,4-二氟环己基)甲基]-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,

N-[(4,4-二氟环己基)甲基]-N-乙基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二

氮杂螺 [2.5] 辛烷 -8- 磺酰胺,

N,N- 二 [(4,4- 二氟环己基) 甲基] -5-(7H- 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -4- 基) -5,8- 二氮杂螺 [2.5] 辛烷 -8- 磺酰胺,

N-[[1-(3- 羟基丙酰基) -4- 哌啶基] 甲基] -N- 甲基 -5-(7H- 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -4- 基) -5,8- 二氮杂螺 [2.5] 辛烷 -8- 磺酰胺,

N-[[1-(3- 氰基丙酰基) -4- 哌啶基] 甲基] -N- 甲基 -5-(7H- 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -4- 基) -5,8- 二氮杂螺 [2.5] 辛烷 -8- 磺酰胺,

N-[[1-(3- 氰基丙酰基) -3- 哌啶基] 甲基] -N- 甲基 -5-(7H- 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -4- 基) -5,8- 二氮杂螺 [2.5] 辛烷 -8- 磺酰胺,

N-[[1-(3- 羟基丙酰基) -3- 哌啶基] 甲基] -N- 甲基 -5-(7H- 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -4- 基) -5,8- 二氮杂螺 [2.5] 辛烷 -8- 磺酰胺,

N-[[(2S) -4,4- 二氟 -1-(3- 羟基丙酰基) 吡咯烷 -2- 基] 甲基] -N- 甲基 -5-(7H- 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -4- 基) -5,8- 二氮杂螺 [2.5] 辛烷 -8- 磺酰胺,

N-[[(2S) -1-(3- 氰基丙酰基) -4,4- 二氟 -吡咯烷 -2- 基] 甲基] -N- 甲基 -5-(7H- 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -4- 基) -5,8- 二氮杂螺 [2.5] 辛烷 -8- 磺酰胺,

N-[[(2S) -4,4- 二氟 -1- 甲酰基 -吡咯烷 -2- 基] 甲基] -N- 甲基 -5-(7H- 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -4- 基) -5,8- 二氮杂螺 [2.5] 辛烷 -8- 磺酰胺,

N- 甲基 -N-[(1- 甲基磺酰基 -4- 哌啶基) 甲基] -5-(7H- 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -4- 基) -5,8- 二氮杂螺 [2.5] 辛烷 -8- 磺酰胺,

N-[[1-(3- 氰基丙基磺酰基) -4- 哌啶基] 甲基] -N- 甲基 -5-(7H- 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -4- 基) -5,8- 二氮杂螺 [2.5] 辛烷 -8- 磺酰胺,

N- 甲基 -N-[(1- 甲基磺酰基 -3- 哌啶基) 甲基] -5-(7H- 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -4- 基) -5,8- 二氮杂螺 [2.5] 辛烷 -8- 磺酰胺,

N-[[1-(3- 氰基丙基磺酰基) -3- 哌啶基] 甲基] -N- 甲基 -5-(7H- 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -4- 基) -5,8- 二氮杂螺 [2.5] 辛烷 -8- 磺酰胺,

N-[[(2S) -4,4- 二氟 -1- 甲基磺酰基 -吡咯烷 -2- 基] 甲基] -N- 甲基 -5-(7H- 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -4- 基) -5,8- 二氮杂螺 [2.5] 辛烷 -8- 磺酰胺,

N-[[(2S) -1-(3- 氰基丙基磺酰基) -4,4- 二氟 -吡咯烷 -2- 基] 甲基] -N- 甲基 -5-(7H- 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -4- 基) -5,8- 二氮杂螺 [2.5] 辛烷 -8- 磺酰胺,

N-[[(2S) -1-(环丙基甲基磺酰基) -4,4- 二氟 -吡咯烷 -2- 基] 甲基] -N- 甲基 -5-(7H- 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -4- 基) -5,8- 二氮杂螺 [2.5] 辛烷 -8- 磺酰胺,

N-[(1,1- 二氧代硫杂环戊烷 -3- 基) 甲基] -N- 甲基 -5-(7H- 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -4- 基) -5,8- 二氮杂螺 [2.5] 辛烷 -8- 磺酰胺,

N-(氰基甲基) -N-[(1,1- 二氧代硫杂环戊烷 -3- 基) 甲基] -5-(7H- 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -4- 基) -5,8- 二氮杂螺 [2.5] 辛烷 -8- 磺酰胺,

N-[(1,1- 二氧代硫杂环戊烷 -3- 基) 甲基] -N-(2- 羟乙基) -5-(7H- 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -4- 基) -5,8- 二氮杂螺 [2.5] 辛烷 -8- 磺酰胺,

N-[(1,1- 二氧代硫杂环己烷 -4- 基) 甲基] -N- 甲基 -5-(7H- 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -4- 基) -5,8- 二氮杂螺 [2.5] 辛烷 -8- 磺酰胺,

N-(氰基甲基)-N-[(1,1-二氧化硫杂环己烷-4-基)甲基]-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,

N-[(1,1-二氧化硫杂环己烷-4-基)甲基]-N-(2-羟乙基)-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,

N-(2-氰基乙基)-N-(氰基甲基)-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,

N-[(1,1-二氧化硫杂环戊烷-3-基)甲基]-N-[[5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-基]磺酰基]乙酰胺,

N-[(1,1-二氧化硫杂环己烷-4-基)甲基]-N-[[5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-基]磺酰基]乙酰胺,

N-苄氧基-N-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,

N-[[(2S)-1-苄基吡咯烷-2-基]甲基]-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,

N-[[5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-基]磺酰基]甲酰胺,

N-[(4-氰基立方烷-1-基)甲基]-N-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,

N-[1-(2-羟基乙酰基)吡啶-3-基]-N-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,

N-[1-(3-羟基丙酰基)吡啶-3-基]-N-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,

N-甲基-N-(1-甲基磺酰基吡啶-3-基)-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,

N-甲基-N-[[(2R)-1-甲基磺酰基吡咯烷-2-基]甲基]-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,

N-[[(2R)-1-(3-氰基丙基磺酰基)吡咯烷-2-基]甲基]-N-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,

N-甲基-N-[[(2S)-5-氧代吡咯烷-2-基]甲基]-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,

N-甲基-N-[[(2R)-5-氧代吡咯烷-2-基]甲基]-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,

N-[[(2R)-1-(2-羟基乙酰基)吡咯烷-2-基]甲基]-N-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,

N-[[(2R)-1-(2,3-二羟基丙酰基)吡咯烷-2-基]甲基]-N-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,

N-[[(2R)-1-(3-氰基丙酰基)吡咯烷-2-基]甲基]-N-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,

N-[[(2R)-1-甲酰基吡咯烷-2-基]甲基]-N-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧

啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,

N-[[(2R)-1-(2-氰基乙酰基)吡咯烷-2-基]甲基]-N-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,

N-[[(2R)-1-(3-羟基丙酰基)吡咯烷-2-基]甲基]-N-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,

N-[[(2S)-1-甲酰基吡咯烷-2-基]甲基]-N-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,

N-[[(2S)-1-(2-羟基乙酰基)吡咯烷-2-基]甲基]-N-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,

N-[[(2S)-1-(3-羟基丙酰基)吡咯烷-2-基]甲基]-N-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,

N-甲基-N-[[(2S)-1-甲基磺酰基吡咯烷-2-基]甲基]-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,

N-[(4-甲氧基苯基)甲基]-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,和

N-(3-甲基磺酰基丙基)-N-[[5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-基]磺酰基]氨基甲酸叔丁基酯。

38. 药物组合物,其包含根据前述权利要求中任一项的化合物或其可药用盐、水合物或溶剂合物,以及可药用的载体或赋形剂。

39. 根据权利要求 38 的组合物,其进一步包含另一种有治疗活性的化合物。

40. 根据权利要求 1-37 中任意一项的化合物,其用于治疗。

41. 根据权利要求 1-37 中任意一项的化合物,其用于预防、治疗和/或改善免疫系统的疾病、例如自身免疫性疾病。

42. 根据权利要求 41 的化合物,其用于预防、治疗和/或改善皮肤病,例如银屑病、酒渣鼻、狼疮、多发性硬化症、类风湿性关节炎、I 型糖尿病以及糖尿病并发症、哮喘、特应性皮炎、癌症、自身免疫性甲状腺病、溃疡性结肠炎、节段性回肠炎、阿尔茨海默病、白血病、眼部疾病如糖尿病性视网膜病和黄斑变性,以及其它自身免疫性疾病。

43. 根据权利要求 41 的化合物,其用于预防、治疗和/或改善皮肤疾病或病症,所述的皮肤疾病或病症选自增殖性和炎性皮肤病症、银屑病、癌症、表皮炎症、脱发、皮肤萎缩、类固醇诱导的皮肤萎缩、皮肤老化、光皮肤老化、痤疮、皮炎、特应性皮炎、脂溢性皮炎、接触性皮炎、荨麻疹、瘙痒和湿疹。

44. 根据权利要求 1-37 中任意一项的化合物在制备用于免疫系统疾病、例如自身免疫性疾病的预防、治疗和/或改善的药物中的用途。

45. 根据权利要求 44 的用途,其用于制备预防、治疗和/或改善下述疾病的药物:皮肤病,例如银屑病、酒渣鼻、狼疮、多发性硬化症、类风湿性关节炎、I 型糖尿病以及糖尿病并发症、哮喘、特应性皮炎、癌症、自身免疫性甲状腺病、溃疡性结肠炎、节段性回肠炎、阿尔茨海默病、白血病、眼部疾病如糖尿病性视网膜病和黄斑变性,以及其它自身免疫性疾病。

46. 根据权利要求 44-45 中任意一项的用途,其中所述药物进一步包含另一种有治疗活性的化合物。

47. 根据权利要求 1-37 中任意一项的化合物,其用作能够调控蛋白酪氨酸激酶的 JAK 家族的蛋白酪氨酸激酶活性的抗炎剂。

48. 根据权利要求 47 的化合物,其用作能够调控 JAK1、JAK2、JAK3 或 TYK2 蛋白酪氨酸激酶的活性的抗炎剂。

49. 根据权利要求 47-48 中任意一项的化合物,其用于治疗、改善或预防非传染性炎性或自身免疫性疾病或病症,其中非传染性炎性病或病症选自急性炎性疾病如急性肺损伤、急性呼吸窘迫综合征、变态反应、过敏反应、脓毒症或移植物抗宿主疾病、或者慢性炎性疾病如骨关节炎、痛风、银屑病关节炎、肝硬化、多发性硬化、或者眼部疾病或病症如非传染性(例如过敏性)结膜炎、眼色素层炎、虹膜炎、角膜炎、巩膜炎、巩膜外层炎、交感性眼炎、睑缘炎、干燥性角结膜炎或免疫性角膜移植排斥,自身免疫性疾病或病症选自自身免疫性胃炎、艾迪生病、自身免疫性溶血性贫血、自身免疫性甲状腺炎、慢性特发性荨麻疹、慢性免疫性多发性肾病、糖尿病、糖尿病性肾病、重症肌无力、寻常性天疱疮、恶性贫血、原发性胆汁性肝硬化、系统性红斑狼疮和甲状腺眼病。

50. 预防、治疗或改善免疫系统疾病、例如自身免疫性疾病的方法,所述的方法包含向对其有需求的患者给予有效量的根据权利要求 1-37 中任意一项的化合物。

51. 根据权利要求 50 的方法,其预防、治疗或改善皮肤病,例如银屑病、酒渣鼻、狼疮、多发性硬化症、类风湿性关节炎、I 型糖尿病以及糖尿病并发症、哮喘、特应性皮炎、癌症、自身免疫性甲状腺病、溃疡性结肠炎、节段性回肠炎、阿尔茨海默病、白血病、眼部疾病如糖尿病性视网膜病和黄斑变性,以及其它自身免疫性疾病。

作为蛋白酪氨酸激酶抑制剂的新磺酰胺哌嗪衍生物及其药物用途

发明领域

[0001] 本发明涉及作为蛋白酪氨酸激酶如 Janus 激酶的抑制剂的化合物,以及涉及用于治疗的所述化合物、包含所述化合物的药物组合物、包括给需要其的患者施用有效量的所述化合物的治疗疾病的方法、以及所述化合物在制备药物中的用途。

[0002] 发明背景

[0003] 本发明涉及作为蛋白酪氨酸激酶如 Janus 激酶(也称为 JAK1、JAK2、JAK3 和 TYK2)的抑制剂的新化合物。所述化合物可用于治疗与 Janus 激酶活性相关的疾病,包括例如银屑病、特应性皮炎、酒渣鼻、狼疮、多发性硬化、类风湿性关节炎、I 型糖尿病和糖尿病并发症、哮喘、癌症、自身免疫性甲状腺病、溃疡性结肠炎、节段性回肠炎、阿尔茨海默病、白血病、眼部疾病如糖尿病性视网膜病和黄斑变性,以及其它自身免疫性疾病和其中希望得到免疫抑制(例如在器官移植中)的适应症。

[0004] 蛋白酪氨酸激酶是催化三磷酸腺苷的末端磷酸转移到蛋白质底物中的酪氨酸残基的酶家族。蛋白质底物上的酪氨酸残基的磷酸化导致调控各种细胞内过程如免疫系统细胞的生长、分化和活化的细胞内信号的转导。由于 T-细胞和 B-细胞以及其它免疫系统细胞如单核细胞和巨噬细胞的活化在很多炎症病症和其它免疫系统障碍(如自身免疫性疾病)中有牵涉,所以蛋白酪氨酸激酶活性的调节显示是一种吸引人的控制炎症疾病的途径。已经识别了大量蛋白酪氨酸激酶,它们可以是受体蛋白酪氨酸激酶如胰岛素受体或非受体蛋白酪氨酸激酶。

[0005] 蛋白酪氨酸激酶 JAK1、JAK2、JAK3 和 TYK2 在免疫应答中所涉及的细胞的增殖和功能的细胞因子依赖性调控中起重要作用。它们在响应于经由受到白细胞介素受体刺激所进行的酪氨酸磷酸化的活化的信号转导中是关键。(1)Schindler C. 等人 JAK-STAT 信号传导:从干扰素到细胞因子(JAK-STAT signaling:from interferons to cytokines)。J. Biol. Chem 2007 ;282(28) :20059 ;2) O' Shea J. J. 靶向于 Jak/STAT 通道从而进行免疫抑制(Targeting the Jak/STAT pathway for immunosuppression) Ann. Rheum. Dis. 2004 ;63 Suppl 2 :ii67 ;3) Schindler C. Series introduction. 人类疾病中的 JAK-STAT 信号传导(JAK-STAT signaling in human disease)。J. Clin. Invest. 2002 ;109(9) :1133)。

[0006] 虽然 JAK1、JAK2 和 TYK2 是遍在表达的,但是 JAK3 在造血细胞中优势表达。

[0007] JAK1 在生物应答的介导中发挥关键作用, JAK1 是广泛表达的,其与数种主要的细胞因子受体家族相关联。它在通过 IL-2 受体家族(IL-2、IL-4、IL-7R、IL-9R、IL-15R 和 IL-21R)、IL-4 受体家族(IL-4R、IL-13R)、gp130 受体家族的成员和 II 类细胞因子受体进行的信号转导中有牵涉。

[0008] JAK2 在通过数种单链受体(包括 Epo-R、GHR、PRL-R)、IL-3 受体家族、gp130 受体家族和 II 类受体细胞因子家族进行的信号转导中有牵涉。因此, JAK2 在 Epo、IL-3、GM-CSF、IL-5 和 IFN γ 的信号转导中起关键作用。JAK2 敲除小鼠显示出胚胎致死表型。

[0009] JAK3 在通过采用 I 型细胞因子受体家族(例如 IL-2、IL-4、IL-7、IL-9、IL-15 和

IL-21) 的共有 γ 链的受体进行的信号转导中有牵涉。XSCID 患者群体已经被识别出具有降低水平的 JAK3 蛋白质或具有共有 γ 链的遗传缺陷,这提示免疫抑制应当起因于经由 JAK3 途径的信号阻断。动物研究已经提示, JAK3 不仅在 B 和 T 淋巴细胞成熟中起关键作用,而且 JAK3 对于维持 T 细胞功能是组成性需要的。经由这种新机制的免疫活性的调控可证明在治疗 T 细胞增殖性障碍如免疫系统疾病、特别是自身免疫性疾病中是有用的。

[0010] TYK2 在 I 型干扰素、IL-6、IL-10、IL-12 和 IL-23 信号转导中有牵涉。已经记载了具有 TYK2 缺陷的人类患者,该患者患有特征为高-IgE-样综合征的原发性免疫缺陷疾病并具有病毒、细菌和真菌所致的多个机会致病菌感染。因为已经发现 IL-23 在很多慢性炎症病症中起重要作用,所以 TYK2 抑制剂理所当然地在治疗受 IL-23 影响的疾病中可以是非常有效的。

[0011] 因此, Janus 激酶的抑制剂被预期在治疗其中牵涉这些激酶的炎性和非传染性自身免疫性疾病中显示出功效。

[0012] 还可以理解,本发明的化合物可用作其它激酶如负责 T、B 和其它免疫细胞中受体介导的信号转导的 Src 家族激酶 (Src、Yes、Fyn、Lyn、Fgr、Blk、Lck 和 / 或 Hck) ;Raf-1/Ras ;MAP 激酶信号转导途径 ;负责免疫细胞活化的 Syk 和 ZAP70 激酶的抑制剂。

[0013] W01999065908A1、W01999065909A1 和 W02001042246A2 公开了作为蛋白酪氨酸激酶如 Janus 激酶 3 的抑制剂和可作为免疫抑制剂用于治疗的双吡咯并 [2,3-d] 嘧啶化合物。

[0014] W02003022214A3 公开了用于治疗血栓形成的哌嗪和高哌嗪化合物。

[0015] W02004035740A3 公开了调节 IL-12 生成的芳香族双环杂环。

[0016] W02004099205A1 公开了作为激酶抑制剂的氮杂吡啶化合物。

[0017] W02005112938A3 公开了 IL-12 生成的二盐氮 - 杂芳基抑制剂。

[0018] W02005051393A1 公开了通过施用双吡咯并 [2,3-d] 嘧啶化合物来治疗动脉粥样硬化的方法。

[0019] W02005060972A2 公开了采用双吡咯并 [2,3-d] 嘧啶化合物来治疗或预防慢性、急性或超急性器官移植排斥的方法。

[0020] W02006096270A1 公开了可用作蛋白激酶抑制剂的吡咯并嘧啶类。

[0021] W02006069080A2 公开了可用于治疗与 Janus 激酶活性相关的疾病的双吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -4-基胺和双吡咯并 [2,3b] 嘧啶 -4-基胺。

[0022] W02006127587A1 公开了可用作蛋白激酶抑制剂的吡咯并嘧啶类。

[0023] W02007077949A1 公开了可用于治疗或预防各种免疫疾病的杂环 Janus 激酶 3 抑制剂。

[0024] W02007117494A1 公开了可用作 Janus 激酶抑制剂的脱氮杂嘌呤。

[0025] W02007104944A1 公开了具有 HSP90 抑制活性和可用于治疗尤其是癌症的双吡咯并嘧啶衍生物。

[0026] W02008128072A3 公开了作为 AXL 激酶抑制剂可用于治疗癌症或过度增殖性障碍的杂环化合物。

[0027] W02009021169A2 公开了可用作激酶抑制剂的杂环化合物。

[0028] US2004/0058922A1 公开了作为蛋白酪氨酸激酶如 Janus 激酶 3 的抑制剂和可作为免疫抑制剂用于治疗的双吡咯并 [2,3-d] 嘧啶化合物。

[0029] US2005/0130954A1 公开了用于治疗过度增殖性疾病如癌症的 AKT 蛋白激酶抑制剂。

[0030] US2006/0189638A1 公开了 4-哌啶-1-基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶化合物以及它们用于例如治疗过度增殖性障碍的用途。

[0031] 发明概述

[0032] 发明人已经出人意料地发现，一类新化合物对 Janus 激酶受体 JAK1、JAK2、JAK3 和 TYK2 中的一种或多种呈现出高的抑制活性。

[0033] 还可以理解，本发明的化合物可用作其它激酶如负责 T、B 和其它免疫细胞中受体介导的信号转导的 Src 家族激酶 (Src、Yes、Fyn、Lyn、Fgr、Blk、Lck 和 / 或 Hck) ; Raf-1/Ras ; MAP 激酶信号转导途径 ; 负责免疫细胞活化的 Syk 和 ZAP70 激酶的抑制剂，因此在治疗其中牵涉这些激酶的炎性和非传染性自身免疫性疾病中显示出功效。

[0034] 与已知的结构相关化合物相比，本发明的化合物可以具有改善的药代动力学性质如改善的溶解性和吸收、减少的有害副作用以及提高或降低的代谢稳定性。

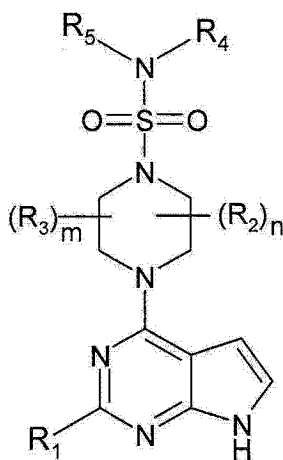
[0035] 一些本发明的化合物的特定优点是它们显示出高的系统清除率。

[0036] 一些本发明的化合物的优点是它们显示出低的系统清除率。

[0037] 与已知的结构相关化合物相比，一些本发明的化合物表现出改善的 JAK 激酶抑制活性。

[0038] 因此，本发明涉及通式 I 的化合物：

[0039]



I

[0040] 及其可药用的盐、前药、水合物或溶剂合物，其中

[0041] m 是 0, 1 或者 2；

[0042] n 是 2 或者 4；

[0043] R₁ 选自氢、卤素、氰基、-NH₂、-SO₂NH₂、-SONH₂ 和 -CONH₂；

[0044] 或者 R₁ 选自烷基-、杂烷基-、环烷基-、杂环基-、R_{1a}O-、R_{1a}S-、(R_{1a})₂N-、R_{1b}-C(=O)N(R_{1c})-、R_{1b}O-C(=O)N(R_{1c})-、R_{1b}O-C(=O)-、(R_{1b})₂N-C(=O)N(R_{1c})-、R_{1b}-S(=O)₂N(R_{1c})-和 (R_{1b})₂N-S(=O)₂N(R_{1c})-，它们各自可以任选被一个或多个 R_{1d} 取代；

[0045] R_{1a} 是氢；

[0046] 或者 R_{1a} 在每次出现时独立地选自烷基-、杂烷基-、环烷基-、杂环基-，它们各自

可以任选被一个或多个 R_{1e} 取代；

[0047] 或者在 2 个 R_{1a} 与相同 N 连接的情况中，它们可以与它们所连接的 N 原子一起形成可以任选被一个或多个 R_{1e} 取代的杂环；

[0048] R_{1b} 和 R_{1c} 在每次出现时独立地选自氢、烷基-、杂烷基-、环烷基-和杂环基-，它们各自可以任选被一个或多个 R_{1e} 取代；

[0049] 或者在 2 个 R_{1b} 与相同 N 连接的情况中，它们可以与它们所连接的 N 原子一起形成可以任选被一个或多个 R_{1e} 取代的杂环；

[0050] R_{1d} 和 R_{1e} 在每次出现时独立地选自卤素、氰基、羟基、氧代、 $-NH_2$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-CONH_2$ 、烷基-、杂烷基-、环烷基-、杂环基-、 $R_{1f}O-$ 、 $R_{1f}S-$ 、 $(R_{1f})_2N-$ 、 $R_{1f}O-C(=O)-$ 、 $(R_{1f})_2N-C(=O)-$ 、 $R_{1f}-C(=O)N(R_{1f})-$ 、 $R_{1f}O-C(=O)N(R_{1f})-$ 、 $(R_{1f})_2N-C(=O)N(R_{1f})-$ 、 $R_{1f}-C(=O)O-$ 、 $(R_{1f})_2N-C(=O)O-$ 、 $(R_{1f})_2N-S(=O)_2-$ 和 $R_{1f}-S(=O)_2N(R_{1f})-$ ；

[0051] R_{1f} 在每次出现时独立地选自氢、烷基-、杂烷基-、环烷基-和杂环基-；

[0052] 或者在其中 2 个 R_{1f} 与相同 N 连接的情况中，它们可以与它们所连接的 N 原子一起形成杂环；

[0053] R_2 在每次出现时独立地为共价键或烷基-或杂烷基-，其中任意 2 个 R_2 与相同 C 环原子连接，并且所述的 2 个 R_2 与该 C 环原子一起形成碳环或者杂环，因此总是形成螺环哌嗪；

[0054] R_3 在每次出现时独立地选自卤素、氰基、羟基、氧代、烷基-、杂烷基-、环烷基-、杂环基-、 $R_{3a}O-$ 、 $R_{3a}S-$ 、 $(R_{3a})_2N-$ 、 $R_{3a}-C(=O)-$ 、 $R_{3a}O-C(=O)-$ 、 $(R_{3a})_2N-C(=O)-$ 、 $R_{3a}-C(=O)N(R_{3b})-$ 、 $R_{3a}O-C(=O)N(R_{3b})-$ 、 $R_{3a}-C(=O)O-$ 、 $(R_{3a})_2N-C(=O)O-$ 、 $R_{3a}-S(=O)-$ 、 $R_{3a}-S(=O)_2-$ 、 $(R_{3a})_2N-S(=O)_2-$ 和 $R_{3a}-S(=O)_2N(R_{3b})-$ ；

[0055] R_{3a} 和 R_{3b} 在每次出现时独立地选自氢、烷基-、杂烷基-、环烷基-和杂环基-；

[0056] 或者在其中 2 个 R_{3a} 与相同 N 连接的情况中，它们可以与它们所连接的 N 原子一起形成杂环；

[0057] R_4 和 R_5 在每次出现时独立地选自烷基-、杂烷基-、链烯基-、炔基-、环烷基-、环烯基-、环炔基-、杂环基-、环烷基烷基-、杂环基烷基-、烷基环烷基-、烷基杂环基-、芳基-、杂芳基-、芳基烷基-、芳氧基烷基-、杂芳基烷基-、杂芳氧基烷基-、 R_6O-L- 、 R_6S-L- 、 $(R_6)_2N-L-$ 、 $R_6-C(=O)-L-$ 、 $R_6O-C(=O)-L-$ 、 $(R_6)_2N-C(=O)-L-$ 、 $R_6-C(=O)N(R_6)-L-$ 、 $R_6O-C(=O)N(R_6)-L-$ 、 $(R_6)_2N-C(=O)N(R_6)-L-$ 、 $R_6-C(=O)O-L-$ 、 $(R_6)_2N-C(=O)O-L-$ 、 $R_6-S(=O)_2-L-$ 、 $(R_6)_2N-S(=O)_2-L-$ 、 $R_6-S(=O)_2N(R_6)-L-$ 和 $(R_6)_2N-S(=O)_2N(R_6)-L$ ，它们各自可以任选被一个或多个 R_7 取代；

[0058] 或者 R_4 和 R_5 能够与它们所连接的 N 原子一起形成可以任选被一个或多个 R_7 取代的杂环；

[0059] 或者 R_4 和 R_5 能够独立地是氢；

[0060] L 在每次出现时独立地选自烷基-、杂烷基-、链烯基-、炔基-、环烷基-、环烯基-、环炔基-、杂环基-、环烷基烷基-、杂环基烷基-、烷基环烷基-、烷基杂环基-、芳基-、杂芳基-、芳基烷基-、芳氧基烷基-、杂芳基烷基-和杂芳氧基烷基-；

[0061] 或者当 R_4 或者 R_5 选自 R_6O-L- 时，L 也能够是键；

[0062] R_6 在每次出现时独立地选自氢、烷基-、杂烷基-、链烯基-、炔基-、环烷基-、杂环

基-、芳基-、芳基烷基-和杂芳基-、环烷基烷基-，它们各自可以任选被一个或多个选自卤素、氰基、羟基、三氟甲基、氧代、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{SONH}_2$ 、 $-\text{CONH}_2$ 和 $-\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_4)$ 的取代基取代；

[0063] 或者在其中 2 个 R_6 与相同 N 连接的情况中，它们可以与它们所连接的 N 原子一起形成可以任选被一个或多个选自卤素、氰基、羟基、三氟甲基、氧代、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{SONH}_2$ 和 $-\text{CONH}_2$ 的取代基取代的杂环；

[0064] R_7 在每次出现时独立地选自卤素、氰基、羟基、三氟甲基、氧代、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{SONH}_2$ 、 $-\text{CONH}_2$ 和 $=\text{CH}_2$ ，

[0065] 或者 R_7 选自烷基-、杂烷基-、链烯基-、炔基-、环烷基-、环烯基-、环炔基-、杂环基-、环烷基烷基-、杂环基烷基-、烷基环烷基-、烷基杂环基-、芳基-、杂芳基-、芳基烷基-、烷氧基-、芳氧基烷基-、杂芳基烷基-、杂芳氧基烷基-、 $\text{R}_8\text{O}-\text{L}-$ 、 $\text{R}_8\text{S}-\text{L}-$ 、 $(\text{R}_8)_2\text{N}-\text{L}-$ 、 $\text{R}_8-\text{C}(=\text{O})-\text{L}-$ 、 $\text{R}_8\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{L}-$ 、 $(\text{R}_8)_2\text{N}-\text{C}(=\text{O})-\text{L}-$ 、 $\text{R}_8-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_8)-\text{L}-$ 、 $\text{R}_8\text{O}-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_8)-\text{L}-$ 、 $(\text{R}_8)_2\text{N}-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_8)-\text{L}-$ 、 $\text{R}_8-\text{C}(=\text{O})\text{O}-\text{L}-$ 、 $(\text{R}_8)_2\text{N}-\text{C}(=\text{O})\text{O}-\text{L}-$ 、 $\text{R}_8-\text{S}(=\text{O})_2-\text{L}-$ 、 $(\text{R}_8)_2\text{N}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{L}-$ 、 $\text{R}_8-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}_8)-\text{L}-$ 和 $(\text{R}_8)_2\text{N}-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}_8)-\text{L}$

[0066] 它们各自可以任选被一个或多个选自卤素、氰基、羟基、三氟甲基、氧代、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{SONH}_2$ 和 $-\text{CONH}_2$ 的取代基取代；

[0067] R_8 在每次出现时独立地选自氢、烷基-、杂烷基-、链烯基-、炔基-、环烷基-、杂环基-、环烷基烷基-、杂环基烷基-、芳基-、芳基烷基-、杂芳基-、和杂芳基烷基-，它们各自可以任选被一个或多个选自卤素、氰基、羟基、三氟甲基、氧代、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{SONH}_2$ 和 $-\text{CONH}_2$ 的取代基取代；

[0068] 或者在其中 2 个 R_8 与相同 N 连接的情况中，它们可以与它们所连接的 N 原子一起形成可以任选被一个或多个选自卤素、氰基、羟基、三氟甲基、氧代、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{SONH}_2$ 和 $-\text{CONH}_2$ 的取代基取代的杂环。

[0069] 条件是当 R_1 是氢、并且 m 是 0、并且 n 是 2、并且 2 个 R_2 与它们所连接的碳原子一起形成环丙基环、并且 R_4 是甲基时， R_5 不选自氰基乙基或者环己基；

[0070] 和条件是当 R_1 是氢、并且 m 是 0、并且 n 是 2、并且 2 个 R_2 与它们所连接的碳原子一起形成环丙基环、并且 R_5 是甲基时， R_4 不选自氰基乙基或者环己基；

[0071] 和条件是当 R_1 是氢、并且 m 是 0、并且 n 是 2、并且 2 个 R_2 与它们所连接的碳原子一起形成环丙基环、并且 R_4 是乙基时， R_5 不是乙基。

[0072] 发明详述

[0073] 定义

[0074] 术语“烃基团”是指仅含有氢和碳原子的基团，它可以含有一个或多个碳-碳双键和/或三键，并且它可以包含与支链或直链部分组合的环状部分。所述的烃包含 1-20 个碳原子，优选包含 1-12 个或 1-10 个、例如 1-6 个、例如 1-4 个、例如 1-3 个、例如 1-2 个碳原子。该术语包括如下文所述的烷基、链烯基、环烷基、环烯基、炔基和芳基。

[0075] 在本文中，术语“烷基”是指当从烃中除去一个氢原子时获得的基团。所述的烷基可以是支链或直链的，并且包含 1-20 个、优选 1-10 个、例如 2-6 个、例如 3-4 个、例如 1-2 个、例如 1-3 个、例如 1-4 个、例如 1-5 个、例如 2-3 个、例如 2-4 个、例如 2-5 个、例如 3-5 个、例如 3-6 个碳原子。该术语包括亚类正烷基 (n-烷基)、仲和叔烷基，例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基、己基和异己基。

[0076] 在本文中,术语“(C_a-C_b) 烷基”(其中 a 和 b 是整数)是指支链或直链的具有从 a 到 b 个碳原子的烷基基团,例如 1-5 或者 1-4、例如 1-4 或者 1-3 个碳原子。因此,例如当 a 是 1 并且 b 是 5 时,该术语包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基和异戊基。

[0077] 术语“亚烷基”是指直链或支链的二价饱和脂肪族烃基,其优选具有 1 至 6 个、更优选 1 至 3 个碳原子。该术语的实例有诸如亚甲基(-CH₂-)、亚乙基(-CH₂CH₂-)、亚正丙基(-CH₂CH₂CH₂-)、亚异丙基(-CH₂CH(CH₃)-)或(-CH(CH₃)CH₂-)等的基团。

[0078] 术语“环烷基”是指包含 3-20 个碳原子、优选 3-10 个碳原子、特别是 3-8 个碳原子、例如 3-6 个碳原子、例如 4-5 个碳原子、例如 3-5 个碳原子的饱和环烷烃基团,其包括多环基团,例如双环或三环基团,例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基。

[0079] 术语“亚环烷基”是指二价的如本文所定义环烷基。

[0080] 术语“链烯基”是指包含 2-20 个碳原子、优选 2-10 个、特别是 2-6 个碳原子、例如 2-4 个碳原子并且在至少 1 个位置、优选 1 至 2 个位置上具有双键不饱和态的烃基团,例如乙烯基、烯丙基、丙烯基、丁烯基、戊烯基、壬烯基或己烯基。包括在该术语内的有顺式和反式异构体或这些异构体的混合物。

[0081] 术语“亚烯基”是指直链或支链的并且在至少 1 个位置、优选 1 至 2 个位置上具有双键不饱和态的二价脂肪族烃基,其优选具有 2 至 6 个、更优选 2 至 4 个碳原子。该术语的实例有诸如亚乙烯基(-CH=CH-)、亚丙烯基(-CH=CHCH₂-)、亚-1-丁烯基(-CH=CHCH₂CH₂-)或亚-2-丁烯基(-CH₂CH=CHCH₂-)等的基团。

[0082] 术语“环烯基”是指包含 3-20 个碳原子、通常包含 3-10 个碳原子、例如 3-8 个碳原子、例如 4-6 个碳原子的单-、二-、三-或四个不饱和键的非芳香族环烃基、包括多环基团,例如环丙烯基、环丁烯基、环戊烯基或环己烯基。

[0083] 术语“亚环烯基”是指二价的如本文所定义环烯基。

[0084] 术语“炔基”是指包含 1-5 个 C-C 三键和 2-20 个碳原子的烃基,烷烃链通常包含 2-10 个碳原子、特别是 2-6 个碳原子、例如 2-4 个碳原子,例如乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基或己炔基。

[0085] 术语“亚炔基”是指直链或支链的并且在至少 1 个位置、优选 1 至 2 个位置上具有三键不饱和态的二价脂肪族烃基,其优选具有 2 至 6 个、更优选 2 至 4 个碳原子。该术语的实例有诸如亚乙炔基(-CC-)、亚丙炔基(-CCCH₂-)、亚-1-丁炔基(-CCCH₂CH₂-)或亚-2-丁炔基(-CH₂CCCH₂-)等的基团。

[0086] 术语“环炔基”是指包含 3-20 个碳原子、通常包含 3-10 个碳原子、例如 3-8 个碳原子、例如 4-6 个碳原子并且在至少 1 个位置、优选 1 至 2 个位置上具有三键不饱和态的单-、二-、三-或四元不饱和非芳香族环烃基、包括多环基团,例如环丙炔基、环丁炔基、环戊炔基或环己炔基。

[0087] 术语“亚环炔基”是指二价的如上文定义环炔基。

[0088] 术语“杂环”和“杂环基”是指具有单环或多个稠合环、包括稠合桥环系统和螺环系统并且具有包括 1 至 4 个杂原子在内的 3-15 个环原子的饱和或不饱和基团,例如 1-5 个碳原子和 1-3 个杂原子、例如 1-4 个碳原子和 1-3 个杂原子、例如 1-5 个碳原子和 1-2 个杂原子、例如 1-5 个碳原子和 1 个杂原子。这些环原子选自氮、硫和氧,其中在稠合环系统中,环

中的一个或多个可以是环烷基、芳基或杂芳基,条件是连接点是经由非芳香族环的。在一个实施方案中,杂环基团的氮和 / 或硫原子任选被氧化以提供 N-氧化物、-S(O)- 或 -SO₂- 部分。其实例包括四氢呋喃基、吡咯烷基、二氧戊环基、吗啉基、哌啶基、四氢吡喃基、二氧代硫杂环戊烷基、二氧代硫杂环己烷基、环氧丙烷基、或者吡丁啶基。

[0089] 术语“杂环烯基”是指包含 1-6 个、优选 1-3 个选自 O、N 或 S 的杂原子的如上文所定义的环境基、包括多环基团,其任选与碳环稠合,例如四氢吡喃醇。

[0090] 术语“杂环基烷基”是指经由如本文定义的烷基连接的如本文定义的杂环基。

[0091] 术语“芳基”是指包含 6-20 个碳原子、例如 6-14 个碳原子、优选 6-12、例如 6-10 个碳原子的芳香族碳环,特别是 5- 或 6- 元环,任选与至少一个芳香族环稠合,例如苯基、萘基、联苯基、蒽基、茚基或茚满基。

[0092] 术语“芳基烷基”和“芳基环烷基”是指分别经由如本文定义的烷基或环烷基连接的如本文定义的芳基。

[0093] 术语“杂芳基”包括任选与碳环或杂环稠合的杂环芳香族环的基团,其包含 1-6 个杂原子(选自 O、S 和 N)和 1-20 个碳原子、例如 1-5 个杂原子和 1-10 个碳原子、例如 1-5 个杂原子和 1-6 个碳原子、例如 1-5 个杂原子和 1-3 个碳原子,特别是具有 1-4 个或 1-2 个选自 O、S 和 N 的杂原子的 5- 或 6- 元环,或者具有 1-4 个杂原子的任选稠合的双环,其中至少一个环是芳香族的。杂芳基的实例包括但不限于吡啶基、喹啉基、异喹啉基、吲哚基、四唑基、呋喃基、噻唑基、咪唑基、咪唑并[1,2-a] 嘧啶基、吡唑基、 唑基、 二唑基、噻吩基、1,2,4- 三唑基、异 唑基、噻吩基、吡嗪基、嘧啶基、[1,2,3] 三唑基、异噻唑基、咪唑并[2,1-b] 噻唑基、苯并咪唑基、苯并噻吩基、苯并呋喃基或吡咯基。

[0094] 术语“芳氧基”是指 -O- 芳基,其中芳基如本文所定义,例如包括苯氧基、萘氧基等。

[0095] 术语“烷氧基”是指 -O- 烷基、-O- 链烯基 - 和 -O- 炔基 -, 其中烷基、链烯基和炔基如本文所定义。

[0096] 术语“卤素”是指来自元素周期表的第 7 主族的取代基,优选氟、氯和溴。

[0097] 术语“氨基”指基团 -NH₂。

[0098] 术语“氨基烷基”是指式一烷基 -NH₂ 基团,其中烷基表示如上文指示的亚烷基、亚环烷基,例如氨基亚烷基、氨基亚环乙基等。

[0099] 术语“芳基氨基”是指式 -NR₂ 基团,其中 R 是如上文指出的芳基,例如苯基氨基。

[0100] 术语“芳基氨基烷基”是指经由如本文所定义的烷基连接的如本文所定义的芳基氨基。

[0101] 术语“烷硫基”是指式 -S-R 的基团,其中 R 是如上文所指的烷基。

[0102] 术语“氧代”是指通过双键连接的氧原子:

[0103]



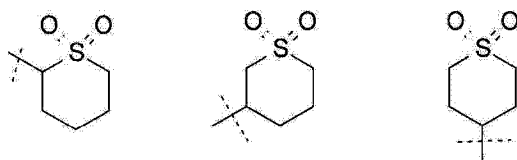
[0104] 术语“二氧代硫杂环戊烷基”是指如下结构的基团:

[0105]



[0106] 术语“二氧代硫杂环己烷基”是指如下结构的基团：

[0107]



[0108] 术语“可药用盐”是指通过使包含碱性部分的式 I 化合物与适宜的无机或有机酸反应而制得的盐，所述的无机或有机酸例如是盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、硝酸、磷酸、甲酸、乙酸、2,2-二氯乙酸、己二酸、抗坏血酸、L-天冬氨酸、L-谷氨酸、半乳糖二酸、乳酸、马来酸、L-苹果酸、苯二甲酸、柠檬酸、丙酸、苯甲酸、戊二酸、葡糖酸、D-葡糖醛酸、甲磺酸、水杨酸、琥珀酸、丙二酸、酒石酸、苯磺酸、乙烷-1,2-二磺酸、2-羟基乙烷磺酸、甲苯磺酸、氨基磺酸或富马酸。包含酸性部分的式 I 化合物的可药用盐也可以通过与适宜碱如氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化镁、氢氧化钙、氢氧化银、氨等反应来制备。

[0109] 术语“溶剂合物”是指通过化合物如式 I 化合物与溶剂如醇、甘油或水之间的相互作用形成的物质，其中所述的物质是固体形式。当水是溶剂时，所述的物质被称为水合物。

[0110] 除非另有指出，否则通过命名官能团的末端部分随后以指向连接点的相邻官能团来达到本文未明确定义的取代基命名。例如，基团“芳基烷氧羰基”指基团（芳基）-（烷基）-O-C(O)-。

[0111] 术语“JAK1”用于指在免疫细胞中高度表达的 JAK (Janus 蛋白酪氨酸激酶) 家族的蛋白酪氨酸激酶，在免疫细胞中它对于通过 IL-2 受体家族 (IL-2、IL-4、IL-7R、IL-9R、IL-15R 和 IL-21R)、IL-4 受体家族 (IL-4R、IL-13R)、gp130 受体家族的成员和 II 类细胞因子受体进行的信号转导而言是重要的。

[0112] 术语“JAK2”用于指在免疫细胞中高度表达的 JAK (Janus 蛋白酪氨酸激酶) 家族的蛋白酪氨酸激酶，在免疫细胞中它对于很多细胞因子和生长因子、包括促炎细胞因子 Epo、IFN- γ 、IL-3、IL-5 和 GM-CSF 的信号转导下游而言是重要的。

[0113] 术语“JAK3”用于指在免疫细胞中高度表达的 JAK (Janus 蛋白酪氨酸激酶) 家族的蛋白酪氨酸激酶，在免疫细胞中它对于很多细胞因子和生长因子、包括促炎细胞因子 IL-2、IL-4、IL-7、IL-9、IL-15 和 IL-21 的信号转导下游而言是重要的。

[0114] 术语“TYK2”用于指 JAK (Janus 蛋白酪氨酸激酶) 家族的蛋白酪氨酸激酶，TYK2 涉及 I 型干扰素、IL-6、IL-10、IL-12 和 IL-23 的信号转导。

[0115] 式 I 化合物的实施方案

[0116] 本发明的实施方案提供式 I 化合物及其可药用的盐、前药、水合物或溶剂合物，

[0117] 其中

[0118] m 是 0, 1 或者 2；

[0119] n 是 2 或者 4；

[0120] R_1 选自氢、卤素、氰基、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{SONH}_2$ 和 $-\text{CONH}_2$ ；

[0121] 或者 R_1 选自烷基-、杂烷基-、环烷基-、杂环基-、 $R_{1a}\text{O}-$ 、 $R_{1a}\text{S}-$ 、 $(R_{1a})_2\text{N}-$ 、 $R_{1b}-\text{C}(=\text{O})\text{N}(R_{1c})-$ 、 $R_{1b}\text{O}-\text{C}(=\text{O})\text{N}(R_{1c})-$ 、 $R_{1b}\text{O}-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $(R_{1b})_2\text{N}-\text{C}(=\text{O})\text{N}(R_{1c})-$ 、 $R_{1b}-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(R_{1c})-$ 和 $(R_{1b})_2\text{N}-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(R_{1c})-$ ，它们各自可以任选被一个或多个 R_{1d} 取代；

[0122] R_{1a} 是氢；

[0123] 或者 R_{1a} 在每次出现时独立地选自烷基-、杂烷基-、环烷基-、杂环基-，它们各自可以任选被一个或多个 R_{1e} 取代；

[0124] 或者在 2 个 R_{1a} 与相同 N 连接的情况中，它们可以与它们所连接的 N 原子一起形成可以任选被一个或多个 R_{1e} 取代的杂环；

[0125] R_{1b} 和 R_{1c} 在每次出现时独立地选自氢、烷基-、杂烷基-、环烷基-和杂环基-，它们各自可以任选被一个或多个 R_{1e} 取代；

[0126] 或者在 2 个 R_{1b} 与相同 N 连接的情况中，它们可以与它们所连接的 N 原子一起形成可以任选被一个或多个 R_{1e} 取代的杂环；

[0127] R_{1d} 和 R_{1e} 在每次出现时独立地选自卤素、氰基、羟基、氧代、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、烷基-、杂烷基-、环烷基-、杂环基-、 $R_{1f}\text{O}-$ 、 $R_{1f}\text{S}-$ 、 $(R_{1f})_2\text{N}-$ 、 $R_{1f}\text{O}-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $(R_{1f})_2\text{N}-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $R_{1f}-\text{C}(=\text{O})\text{N}(R_{1f})-$ 、 $R_{1f}\text{O}-\text{C}(=\text{O})\text{N}(R_{1f})-$ 、 $(R_{1f})_2\text{N}-\text{C}(=\text{O})\text{N}(R_{1f})-$ 、 $R_{1f}-\text{C}(=\text{O})\text{O}-$ 、 $(R_{1f})_2\text{N}-\text{C}(=\text{O})\text{O}-$ 、 $(R_{1f})_2\text{N}-\text{S}(=\text{O})_2-$ 和 $R_{1f}-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(R_{1f})-$ ；

[0128] R_{1f} 在每次出现时独立地选自氢、烷基-、杂烷基-、环烷基-和杂环基-；

[0129] 或者在其中 2 个 R_{1f} 与相同 N 连接的情况中，它们可以与它们所连接的 N 原子一起形成杂环；

[0130] R_2 在每次出现时独立地为共价键或烷基-或杂烷基-，其中任意 2 个 R_2 与相同 C 环原子连接，并且所述的 2 个 R_2 与该 C 环原子一起形成碳环或者杂环，因此总是形成螺环哌嗪；

[0131] R_3 在每次出现时独立地选自卤素、氰基、羟基、氧代、烷基-、杂烷基-、环烷基-、杂环基-、 $R_{3a}\text{O}-$ 、 $R_{3a}\text{S}-$ 、 $(R_{3a})_2\text{N}-$ 、 $R_{3a}-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $R_{3a}\text{O}-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $(R_{3a})_2\text{N}-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $R_{3a}-\text{C}(=\text{O})\text{N}(R_{3b})-$ 、 $R_{3a}\text{O}-\text{C}(=\text{O})\text{N}(R_{3b})-$ 、 $R_{3a}-\text{C}(=\text{O})\text{O}-$ 、 $(R_{3a})_2\text{N}-\text{C}(=\text{O})\text{O}-$ 、 $R_{3a}-\text{S}(=\text{O})-$ 、 $R_{3a}-\text{S}(=\text{O})_2-$ 、 $(R_{3a})_2\text{N}-\text{S}(=\text{O})_2-$ 和 $R_{3a}-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(R_{3b})-$ ；

[0132] R_{3a} 和 R_{3b} 在每次出现时独立地选自氢、烷基-、杂烷基-、环烷基-和杂环基-；

[0133] 或者在其中 2 个 R_{3a} 与相同 N 连接的情况中，它们可以与它们所连接的 N 原子一起形成杂环；

[0134] R_4 和 R_5 在每次出现时独立地选自烷基-、杂烷基-、链烯基-、炔基-、环烷基-、环烯基-、环炔基-、杂环基-、环烷基烷基-、杂环基烷基-、烷基环烷基-、烷基杂环基-、芳基-、杂芳基-、芳基烷基-、芳氧基烷基-、杂芳基烷基-、杂芳氧基烷基-、 $R_6\text{O}-\text{L}-$ 、 $R_6\text{S}-\text{L}-$ 、 $(R_6)_2\text{N}-\text{L}-$ 、 $R_6-\text{C}(=\text{O})-\text{L}-$ 、 $R_6\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{L}-$ 、 $(R_6)_2\text{N}-\text{C}(=\text{O})-\text{L}-$ 、 $R_6-\text{C}(=\text{O})\text{N}(R_6)-\text{L}-$ 、 $R_6\text{O}-\text{C}(=\text{O})\text{N}(R_6)-\text{L}-$ 、 $(R_6)_2\text{N}-\text{C}(=\text{O})\text{N}(R_6)-\text{L}-$ 、 $R_6-\text{C}(=\text{O})\text{O}-\text{L}-$ 、 $(R_6)_2\text{N}-\text{C}(=\text{O})\text{O}-\text{L}-$ 、 $R_6-\text{S}(=\text{O})_2-\text{L}-$ 、 $(R_6)_2\text{N}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{L}-$ 、 $R_6-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(R_6)-\text{L}-$ 和 $(R_6)_2\text{N}-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(R_6)-\text{L}-$ ，它们各自可以任选被一个或多个 R_7 取代；

[0135] 或者 R_4 和 R_5 能够与它们所连接的 N 原子一起形成可以任选被一个或多个 R_7 取代的杂环；

[0136] 或者 R_4 和 R_5 能够独立地是氢；

[0137] L 在每次出现时独立地选自烷基-、杂烷基-、链烯基-、炔基-、环烷基-、环烯基-、环炔基-、杂环基-、环烷基烷基-、杂环基烷基-、烷基环烷基-、烷基杂环基-、芳基-、杂芳基-、芳基烷基-、芳氧基烷基-、杂芳基烷基-和杂芳氧基烷基-；

[0138] R_6 在每次出现时独立地选自氢、烷基-、杂烷基-、链烯基-、炔基-、环烷基-、杂环基-、芳基-、芳基烷基-和杂芳基-，它们各自可以任选被一个或多个选自卤素、氰基、羟基、三氟甲基、氧代、 $-NH_2$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SONH_2$ 和 $-CONH_2$ 的取代基取代；

[0139] 或者在其中 2 个 R_6 与相同 N 连接的情况中，它们可以与它们所连接的 N 原子一起形成可以任选被一个或多个选自卤素、氰基、羟基、三氟甲基、氧代、 $-NH_2$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SONH_2$ 和 $-CONH_2$ 的取代基取代的杂环；

[0140] R_7 在每次出现时独立地选自卤素、氰基、羟基、三氟甲基、氧代、 $-NH_2$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SONH_2$ 和 $-CONH_2$ ，

[0141] 或者 R_7 选自烷基-、杂烷基-、链烯基-、炔基-、环烷基-、环烯基-、环炔基-、杂环基-、环烷基烷基-、杂环基烷基-、烷基环烷基-、烷基杂环基-、芳基-、杂芳基-、芳基烷基-、烷氧基-、芳氧基烷基-、杂芳基烷基-、杂芳氧基烷基-、 R_8O-L- 、 R_8S-L- 、 $(R_8)_2N-L-$ 、 $R_8-C(=O)-L-$ 、 $R_8O-C(=O)-L-$ 、 $(R_8)_2N-C(=O)-L-$ 、 $R_8-C(=O)N(R_8)-L-$ 、 $R_8O-C(=O)N(R_8)-L-$ 、 $(R_8)_2N-C(=O)N(R_8)-L-$ 、 $R_8-C(=O)O-L-$ 、 $(R_8)_2N-C(=O)O-L-$ 、 $R_8-S(=O)_2-L-$ 、 $(R_8)_2N-S(=O)_2-L-$ 、 $R_8-S(=O)_2N(R_8)-L-$ 和 $(R_8)_2N-S(=O)_2N(R_8)-L$

[0142] 它们各自可以任选被一个或多个选自卤素、氰基、羟基、三氟甲基、氧代、 $-NH_2$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SONH_2$ 和 $-CONH_2$ 的取代基取代；

[0143] R_8 在每次出现时独立地选自氢、烷基-、杂烷基-、链烯基-、炔基-、环烷基-、杂环基-、环烷基烷基-、杂环基烷基-、芳基-、芳基烷基-、杂芳基-、和杂芳基烷基-，它们各自可以任选被一个或多个选自卤素、氰基、羟基、三氟甲基、氧代、 $-NH_2$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SONH_2$ 和 $-CONH_2$ 的取代基取代；

[0144] 或者在其中 2 个 R_8 与相同 N 连接的情况中，它们可以与它们所连接的 N 原子一起形成可以任选被一个或多个选自卤素、氰基、羟基、三氟甲基、氧代、 $-NH_2$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SONH_2$ 和 $-CONH_2$ 的取代基取代的杂环。

[0145] 本发明的另一个实施方案提供式 I 化合物及其可药用的盐、前药、水合物或溶剂合物，

[0146] 其中

[0147] m 是 0, 1 或者 2；

[0148] n 是 2 或者 4；

[0149] R_1 选自氢、卤素、氰基、 $-NH_2$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SONH_2$ 和 $-CONH_2$ ；

[0150] 或者 R_1 选自 (C_1-C_4) 烷基-、杂烷基-、 (C_3-C_6) 环烷基-、杂环基-、 $R_{1a}O-$ 、 $R_{1a}S-$ 、 $(R_{1a})_2N-$ 、 $R_{1b}-C(=O)N(R_{1c})-$ 、 $R_{1b}O-C(=O)N(R_{1c})-$ 、 $R_{1b}O-C(=O)-$ 、 $(R_{1b})_2N-C(=O)N(R_{1c})-$ 、 $R_{1b}-S(=O)_2N(R_{1c})-$ 和 $(R_{1b})_2N-S(=O)_2N(R_{1c})-$ ，它们各自可以任选被一个或多个 R_{1d} 取代；

[0151] R_{1a} 是氢；

[0152] 或者 R_{1a} 在每次出现时独立地选自 (C_1-C_4) 烷基-、杂烷基-、 (C_3-C_6) 环烷基-、杂环基-，它们各自可以任选被一个或多个 R_{1e} 取代；

[0153] 或者在 2 个 R_{1a} 与相同 N 连接的情况中,它们可以与它们所连接的 N 原子一起形成可以任选被一个或多个 R_{1e} 取代的杂环;

[0154] R_{1b} 和 R_{1c} 在每次出现时独立地选自氢、 (C_1-C_4) 烷基-、杂烷基-、 (C_3-C_6) 环烷基-和杂环基-,它们各自可以任选被一个或多个 R_{1e} 取代;

[0155] 或者在 2 个 R_{1b} 与相同 N 连接的情况中,它们可以与它们所连接的 N 原子一起形成可以任选被一个或多个 R_{1e} 取代的杂环;

[0156] R_{1d} 和 R_{1e} 在每次出现时独立地选自卤素、氰基、羟基、氧代、 $-NH_2$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-CONH_2$ 、 (C_1-C_4) 烷基-、杂烷基-、 (C_3-C_6) 环烷基-、杂环基-、 $R_{1f}O-$ 、 $R_{1f}S-$ 、 $(R_{1f})_2N-$ 、 $R_{1f}O-C(=O)-$ 、 $(R_{1f})_2N-C(=O)-$ 、 $R_{1f}-C(=O)N(R_{1f})-$ 、 $R_{1f}O-C(=O)N(R_{1f})-$ 、 $(R_{1f})_2N-C(=O)N(R_{1f})-$ 、 $R_{1f}-C(=O)O-$ 、 $(R_{1f})_2N-C(=O)O-$ 、 $(R_{1f})_2N-S(=O)_2-$ 和 $R_{1f}-S(=O)_2N(R_{1f})-$;

[0157] R_{1f} 在每次出现时独立地选自氢、 (C_1-C_4) 烷基-、杂烷基-、 (C_3-C_6) 环烷基-和杂环基-;

[0158] 或者在其中 2 个 R_{1f} 与相同 N 连接的情况中,它们可以与它们所连接的 N 原子一起形成杂环;

[0159] R_2 在每次出现时独立地为共价键或 (C_1-C_4) 烷基-或杂烷基-基团,其中任意 2 个 R_2 与相同 C 环原子连接,并且所述的 2 个 R_2 与该 C 环原子一起形成碳环或者杂环,因此总是形成螺环哌嗪;

[0160] R_3 在每次出现时独立地选自卤素、氰基、羟基、氧代、 (C_1-C_4) 烷基-、杂烷基-、 (C_3-C_6) 环烷基-、杂环基-、 $R_{3a}O-$ 、 $R_{3a}S-$ 、 $(R_{3a})_2N-$ 、 $R_{3a}-C(=O)-$ 、 $R_{3a}O-C(=O)-$ 、 $(R_{3a})_2N-C(=O)-$ 、 $R_{3a}-C(=O)N(R_{3b})-$ 、 $R_{3a}O-C(=O)N(R_{3b})-$ 、 $R_{3a}-C(=O)O-$ 、 $(R_{3a})_2N-C(=O)O-$ 、 $R_{3a}-S(=O)_2-$ 、 $(R_{3a})_2N-S(=O)_2-$ 和 $R_{3a}-S(=O)_2N(R_{3b})-$;

[0161] R_{3a} 和 R_{3b} 在每次出现时独立地选自氢、 (C_1-C_4) 烷基-、杂烷基-、 (C_3-C_6) 环烷基-和杂环基-;

[0162] 或者在其中 2 个 R_{3a} 与相同 N 连接的情况中,它们可以与它们所连接的 N 原子一起形成杂环;

[0163] R_4 和 R_5 在每次出现时独立地选自 (C_1-C_5) 烷基-、杂烷基-、 (C_2-C_4) 链烯基-、 (C_2-C_4) 炔基-、 (C_3-C_8) 环烷基-、环烯基-、环炔基-、杂环基-、环烷基 (C_1-C_4) 烷基-、杂环基 (C_1-C_4) 烷基-、 (C_1-C_4) 烷基 (C_3-C_8) 环烷基-、 (C_1-C_4) 烷基杂环基-、芳基-、杂芳基-、芳基 (C_1-C_4) 烷基-、芳氧基 (C_1-C_4) 烷基-、杂芳基 (C_1-C_4) 烷基-、杂芳氧基 (C_1-C_4) 烷基-、 R_6O-L- 、 R_6S-L- 、 $(R_6)_2N-L-$ 、 $R_6-C(=O)-L-$ 、 $R_6O-C(=O)-L-$ 、 $(R_6)_2N-C(=O)-L-$ 、 $R_6-C(=O)N(R_6)-L-$ 、 $R_6O-C(=O)N(R_6)-L-$ 、 $(R_6)_2N-C(=O)N(R_6)-L-$ 、 $R_6-C(=O)O-L-$ 、 $(R_6)_2N-C(=O)O-L-$ 、 $R_6-S(=O)_2-L-$ 、 $(R_6)_2N-S(=O)_2-L-$ 、 $R_6-S(=O)_2N(R_6)-L-$ 和 $(R_6)_2N-S(=O)_2N(R_6)-L-$,它们各自可以任选被一个或多个 R_7 取代;

[0164] 或者 R_4 和 R_5 能够与它们所连接的 N 原子一起形成可以任选被一个或多个 R_7 取代的杂环;

[0165] 或者 R_4 和 R_5 能够独立地是氢;

[0166] L 在每次出现时独立地选自 (C_1-C_4) 烷基-、杂烷基-、 (C_2-C_4) 链烯基-、 (C_2-C_4) 炔基-、 (C_3-C_8) 环烷基-、环烯基-、环炔基-、杂环基-、 (C_3-C_8) 环烷基 (C_1-C_4) 烷基-、杂环基 (C_1-C_4) 烷基-、 (C_1-C_4) 烷基 (C_3-C_8) 环烷基-、 (C_1-C_4) 烷基杂环基-、芳基-、杂芳基-、芳基 (C_1-C_4)

烷基-、芳氧基 (C_1-C_4) 烷基-、杂芳基 (C_1-C_4) 烷基-和杂芳氧基 (C_1-C_4) 烷基-;

[0167] 或者当 R_4 或者 R_5 选自 R_6O-L- 时, L 也能够是键;

[0168] R_6 在每次出现时独立地选自氢、(C_1-C_4) 烷基-、杂烷基-、(C_2-C_4) 链烯基-、(C_2-C_4) 炔基-、(C_3-C_6) 环烷基-、杂环基-、芳基-、芳基 (C_1-C_4) 烷基-和杂芳基-、(C_3-C_6) 环烷基 (C_1-C_4) 烷基-, 它们各自可以任选被一个或多个选自卤素、氰基、羟基、三氟甲基、氧代、 $-NH_2$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SONH_2$ 、 $-CONH_2$ 和 $-O(C_1-C_4)$ 的取代基取代;

[0169] 或者在其中 2 个 R_6 与相同 N 连接的情况中, 它们可以与它们所连接的 N 原子一起形成可以任选被一个或多个选自卤素、氰基、羟基、三氟甲基、氧代、 $-NH_2$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SONH_2$ 和 $-CONH_2$ 的取代基取代的杂环;

[0170] R_7 在每次出现时独立地选自卤素、氰基、羟基、三氟甲基、氧代、 $-NH_2$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SONH_2$ 、 $-CONH_2$ 和 $=CH_2$,

[0171] 或者 R_7 选自 (C_1-C_4) 烷基-、杂烷基-、(C_2-C_4) 链烯基-、(C_2-C_4) 炔基-、(C_3-C_8) 环烷基-、环烯基-、环炔基-、杂环基-、(C_3-C_8) 环烷基烷基-、杂环基 (C_1-C_4) 烷基-、(C_1-C_4) 烷基 (C_3-C_8) 环烷基-、(C_1-C_4) 烷基杂环基-、芳基-、杂芳基-、芳基 (C_1-C_4) 烷基-、烷氧基-、芳氧基 (C_1-C_4) 烷基-、杂芳基 (C_1-C_4) 烷基-、杂芳氧基 (C_1-C_4) 烷基-、 R_8O-L- 、 R_8S-L- 、 $(R_8)_2N-L-$ 、 $R_8-C(=O)-L-$ 、 $R_8O-C(=O)-L-$ 、 $(R_8)_2N-C(=O)-L-$ 、 $R_8-C(=O)N(R_8)-L-$ 、 $R_8O-C(=O)N(R_8)-L-$ 、 $(R_8)_2N-C(=O)N(R_8)-L-$ 、 $R_8-C(=O)O-L-$ 、 $(R_8)_2N-C(=O)O-L-$ 、 $R_8-S(=O)_2-L-$ 、 $(R_8)_2N-S(=O)_2-L-$ 、 $R_8-S(=O)_2N(R_8)-L-$ 和 $(R_8)_2N-S(=O)_2N(R_8)-L$

[0172] 它们各自可以任选被一个或多个选自卤素、氰基、羟基、三氟甲基、氧代、 $-NH_2$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SONH_2$ 和 $-CONH_2$ 的取代基取代;

[0173] R_8 在每次出现时独立地选自氢、(C_1-C_4) 烷基-、杂烷基-、(C_2-C_4) 链烯基-、(C_2-C_4) 炔基-、(C_3-C_6) 环烷基-、杂环基-、(C_3-C_6) 环烷基 (C_1-C_4) 烷基-、杂环基 (C_1-C_4) 烷基-、芳基-、芳基 (C_1-C_4) 烷基-、杂芳基-、和杂芳基 (C_1-C_4) 烷基-, 它们各自可以任选被一个或多个选自卤素、氰基、羟基、三氟甲基、氧代、 $-NH_2$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SONH_2$ 和 $-CONH_2$ 的取代基取代;

[0174] 或者在其中 2 个 R_8 与相同 N 连接的情况中, 它们可以与它们所连接的 N 原子一起形成可以任选被一个或多个选自卤素、氰基、羟基、三氟甲基、氧代、 $-NH_2$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SONH_2$ 和 $-CONH_2$ 的取代基取代的杂环;

[0175] 条件是当 R_1 是氢、并且 m 是 0、并且 n 是 2、并且 2 个 R_2 与它们所连接的碳原子一起形成环丙基环、并且 R_4 是甲基时, R_5 不选自氰基乙基或者环己基;

[0176] 和条件是当 R_1 是氢、并且 m 是 0、并且 n 是 2、并且 2 个 R_2 与它们所连接的碳原子一起形成环丙基环、并且 R_5 是甲基时, R_4 不选自氰基乙基或者环己基;

[0177] 和条件是当 R_1 是氢、并且 m 是 0、并且 n 是 2、并且 2 个 R_2 与它们所连接的碳原子一起形成环丙基环、并且 R_4 是乙基时, R_5 不是乙基。

[0178] 本发明的实施方案提供式 I 化合物, 其中 m 是 0 或者 1。

[0179] 本发明的实施方案提供式 I 化合物, 其中 m 是 0。

[0180] 本发明的实施方案提供式 I 化合物, 其中 n 是 2。

[0181] 本发明的实施方案提供式 I 化合物, 其中 R_1 选自氢、 $-NH_2$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SONH_2$ 和 $-CONH_2$ 。

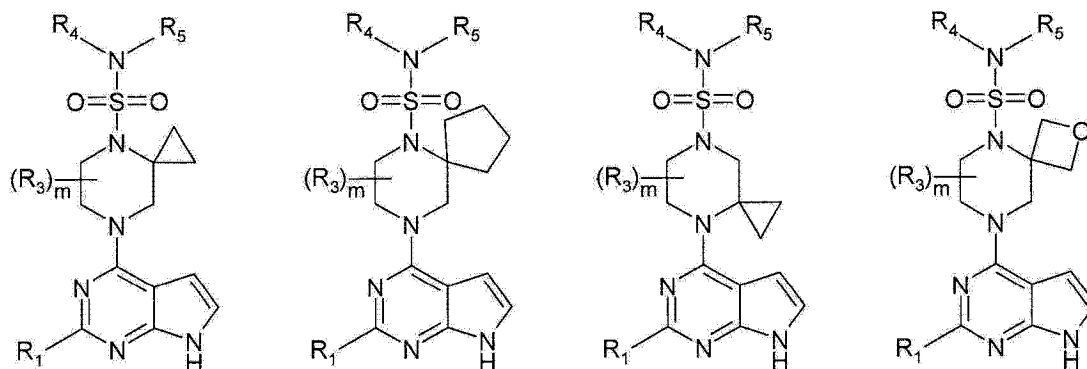
[0182] 本发明的实施方案提供式 I 化合物, 其中 R_1 是氢。

[0183] 本发明的实施方案提供式 I 化合物, 其中 R_1 选自 $(R_{1a})_2N-$ 、 $R_{1b}-C(=O)N(R_{1c})-$ 、 $R_{1b}O-C(=O)N(R_{1c})-$ 、 $R_{1b}O-C(=O)-$ 、 $(R_{1b})_2N-C(=O)N(R_{1c})-$ 、 $R_{1b}-S(=O)_2N(R_{1c})-$ 和 $(R_{1b})_2N-S(=O)_2N(R_{1c})-$, 它们各自可以任选被一个或多个 R_{1d} 取代。

[0184] 本发明的实施方案提供式 I 化合物, 其中 R_{1a} 是氢。

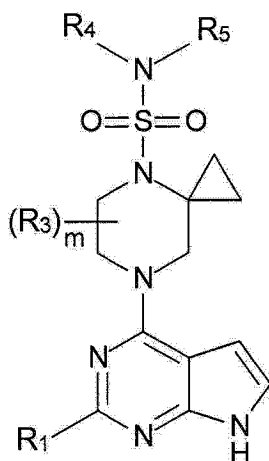
[0185] 本发明的实施方案提供式 I 化合物, 其中每一个 R_2 在每次出现时独立地选自

[0186]



[0187] 本发明的实施方案提供式 I 化合物, 其中 R_2 是

[0188]



[0189] 本发明的实施方案提供式 I 化合物, 其中 $m = 0$, 并且其中 R_1 是氢。

[0190] 本发明的实施方案提供式 I 化合物, 其中 R_3 在每次出现时独立地选自氰基、羟基、氧代、烷基-、杂烷基-和 $R_{3a}O-$ 。

[0191] 本发明的实施方案提供式 I 化合物, 其中 R_3 在每次出现时独立地选自氰基、羟基、氧代、 (C_1-C_4) 烷基-、杂烷基-和 $R_{3a}O-$ 。

[0192] 本发明的实施方案提供式 I 化合物, 其中 R_4 和 R_5 在每次出现时独立地选自烷基-、杂烷基-、环烷基-、杂环基-、环烷基烷基-、杂环基烷基-、烷基环烷基-、烷基杂环基-、芳基-、杂芳基-、芳基烷基-、芳氧基烷基-、杂芳基烷基-、杂芳氧基烷基-、 R_6O-L- 、 R_6S-L- 、 $(R_6)_2N-L-$ 、 $R_6-C(=O)-L-$ 、 $R_6O-C(=O)-L-$ 、 $(R_6)_2N-C(=O)-L-$ 、 $R_6-C(=O)N(R_6)-L-$ 、 $R_6O-C(=O)N(R_6)-L-$ 、 $(R_6)_2N-C(=O)N(R_6)-L-$ 、 $R_6-C(=O)O-L-$ 、 $(R_6)_2N-C(=O)O-L-$ 、 $R_6-S(=O)_2-L-$ 、 $(R_6)_2N-S(=O)_2-L-$ 、 $R_6-S(=O)_2N(R_6)-L-$ 和 $(R_6)_2N-S(=O)_2N(R_6)-L-$, 它们

各自可以任选被一个或多个 R_7 取代。

[0193] 本发明的实施方案提供式 I 化合物, 其中 R_4 和 R_5 在每次出现时独立地选自 (C_1-C_5) 烷基-、杂烷基-、 (C_3-C_8) 环烷基-、杂环基-、 (C_3-C_8) 环烷基 (C_1-C_4) 烷基-、杂环基 (C_1-C_4) 烷基-、 (C_1-C_4) 烷基 (C_3-C_8) 环烷基-、 (C_1-C_4) 烷基杂环基-、芳基-、杂芳基-、芳基 (C_1-C_4) 烷基-、芳氧基 (C_1-C_4) 烷基-、杂芳基 (C_1-C_4) 烷基-、杂芳氧基 (C_1-C_4) 烷基-、 R_6O-L- 、 R_6S-L- 、 $(R_6)_2N-L-$ 、 $R_6O-C(=O)-L-$ 、 $(R_6)_2N-C(=O)-L-$ 、 $R_6-C(=O)N(R_6)-L-$ 、 $R_6O-C(=O)N(R_6)-L-$ 、 $(R_6)_2N-C(=O)N(R_6)-L-$ 、 $R_6-C(=O)O-L-$ 、 $(R_6)_2N-C(=O)O-L-$ 、 $R_6-S(=O)_2-L-$ 、 $(R_6)_2N-S(=O)_2-L-$ 、 $R_6-S(=O)_2N(R_6)-L-$ 和 $(R_6)_2N-S(=O)_2N(R_6)-L$, 它们各自可以任选被一个或多个 R_7 取代。

[0194] 本发明的实施方案提供式 I 化合物, 其中 R_4 和 R_5 能够与它们所连接的 N 原子一起形成可以任选被一个或多个 R_7 取代的杂环。

[0195] 本发明的实施方案提供式 I 化合物, 其中 R_4 是氢。

[0196] 本发明的实施方案提供式 I 化合物, 其中 R_5 是氢。

[0197] 本发明的实施方案提供式 I 化合物, 其中 L 在每次出现时独立地选自烷基-、杂烷基-、环烷基-、杂环基-、环烷基烷基-、杂环基烷基-、烷基环烷基-、烷基杂环基-。

[0198] 本发明的实施方案提供式 I 化合物, 其中 L 在每次出现时独立地选自 (C_1-C_4) 烷基-、杂烷基-、 (C_3-C_8) 环烷基-、杂环基-、 (C_3-C_8) 环烷基 (C_1-C_4) 烷基-、杂环基 (C_1-C_4) 烷基-、烷基 (C_3-C_8) 环烷基-、 (C_1-C_4) 烷基杂环基-、芳基 (C_1-C_4) 烷基- 和杂芳基 (C_1-C_4) 烷基-。

[0199] 本发明的实施方案提供式 I 化合物, 其中 R_4 和 R_5 独立地选自氢、甲基、乙基、丙基、丁基、异丙基、异丁基、异戊基、戊基、苄基、丁炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环氧丙烷基、苯基、苯基丙基、苯乙基、吡啶基甲基、环丙基甲基、环丙基乙基、环丁基甲基、环戊基甲基、环戊基乙基、环戊基丙基、环己基甲基、环己基乙基、立方烷基甲基、四氢呋喃基甲基、四氢吡喃基甲基、吗啉基乙基、二氧代硫杂环戊烷基甲基、二氧代硫杂环戊烷基乙基、二氧代硫杂环己烷基、二氧代硫杂环己烷基甲基、二氧代硫杂环己烷基乙基、吡啶基、吡咯烷基甲基、哌啶基甲基、吡唑基甲基、吡唑基乙基、吡咯基乙基、异噁唑基甲基、异噁唑基乙基、咪唑基乙基、 $R_6O-C(=O)-L-$ 、 $R_6-C(=O)N(R_6)-L-$ 、 R_6O-L- 、 $(R_6)_2N-C(=O)-L-$ 、 $(R_6)_2N-L-$ 、 $(R_6)_2N-S(=O)_2-L-$ 、 $R_6-S(=O)_2-L-$ 、 $R_6-C(=O)-L-$, 它们各自可以任选被一个或多个 R_7 取代; 并且其中 L 选自甲基、乙基、丙基、呋喃基甲基、苄基、吡啶基、吡咯烷基甲基、哌啶基甲基;

[0200] 和其中 R_6 独立地选自氢、甲基、乙基、丙基、异丁基、叔丁基、苯基、苄基、三氟甲基、环丙基甲基, R_6 各自可以任选被一个或多个选自卤素、氰基、羟基、三氟甲基、氧代、 $-NH_2$ 、 SO_2NH_2 、 $-SONH_2$ 和 $-CONH_2$ 、 $-O(C_1-C_4)$ 的取代基取代。

[0201] 本发明的实施方案提供式 I 化合物, 其中 R_4 和 R_5 独立地选自氢、甲基、丙基、丁基、异丙基、异丁基、异戊基、戊基、苄基、丁炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环氧丙烷基、苯基、苯基丙基、苯乙基、吡啶基甲基、环丙基甲基、环丙基乙基、环丁基甲基、环戊基甲基、环戊基乙基、环戊基丙基、环己基甲基、环己基乙基、立方烷基甲基、四氢呋喃基甲基、四氢吡喃基甲基、吗啉基乙基、二氧代硫杂环戊烷基甲基、二氧代硫杂环戊烷基乙基、二氧代硫杂环己烷基、二氧代硫杂环己烷基甲基、二氧代硫杂环己烷基乙基、吡啶基、吡咯烷基甲基、哌啶基

甲基、吡唑基甲基、吡唑基乙基、吡咯基乙基、异噁唑基甲基、异噁唑基乙基、咪唑基乙基、 $R_6O-C(=O)-L-$ 、 $R_6-C(=O)N(R_6)-L-$ 、 R_6O-L- 、 $(R_6)_2N-C(=O)-L-$ 、 $(R_6)_2N-L-$ 、 $(R_6)_2N-S(=O)_2-L-$ 、 $R_6-S(=O)_2-L-$ 、 $R_6-C(=O)-L-$ ，它们各自可以任选被一个或多个 R_7 取代；并且其中 L 选自甲基、乙基、丙基、呋喃基甲基、苄基、吡啶基、吡咯烷基甲基、哌啶基甲基；

[0202] 和其中 R_6 独立地选自氢、甲基、乙基、丙基、异丁基、叔丁基、苯基、苄基、三氟甲基、环丙基甲基， R_6 各自可以任选被一个或多个选自卤素、氰基、羟基、三氟甲基、氧代、 $-NH_2$ 、 SO_2NH_2 、 $-SONH_2$ 和 $-CONH_2$ 的取代基取代。

[0203] 本发明的实施方案提供式 I 化合物，其中 R_7 在每次出现时独立地选自氟、氯、氰基、羟基、三氟甲基、氧代、 $-NH_2$ 、 SO_2NH_2 、 $-SONH_2$ 、 $-CONH_2$ 和 $=CH_2$ 。

[0204] 本发明的实施方案提供式 I 化合物，其中 R_7 选自烷基-、杂烷基-、炔基-、环烷基-、杂环基-、环烷基烷基-、杂环基烷基-、烷基环烷基-、烷基杂环基-、芳基烷基-、 R_8O- 、 R_8S- 、 $(R_8)_2N-$ 、 $R_8O-C(=O)-$ 、 $(R_8)_2N-C(=O)-$ 、 $R_8-C(=O)N(R_8)-$ 、 $R_8O-C(=O)N(R_8)-$ 、 $(R_8)_2N-C(=O)N(R_8)-$ 、 $R_8-C(=O)O-$ 、 $(R_8)_2N-C(=O)O-$ 、 $R_8-S(=O)_2-$ 、 $(R_8)_2N-S(=O)_2-$ 、 $R_8-S(=O)_2N(R_8)-$ 和 $(R_8)_2N-S(=O)_2N(R_8)-$ ，它们各自可以任选被一个或多个选自卤素、氰基、羟基、三氟甲基、氧代、 $-NH_2$ 、 SO_2NH_2 、 $-SONH_2$ 和 $-CONH_2$ 的取代基取代。

[0205] 本发明的实施方案提供式 I 化合物，其中 R_7 选自甲基、叔丁基、苯基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、吗啉基、二氧代硫杂环戊烷基、二氧代硫杂环己烷基、吡咯烷基、哌啶基、吡唑基、吡咯基、吡啶基、咪唑基、苄基、 $R_8O-C(=O)-$ 、 R_8O- 、 $(R_8)_2N-C(=O)-$ 和 $(R_8)_2N-$ ，它们各自可以任选被一个或多个选自氟、氯、氰基、羟基、三氟甲基和氧代的取代基取代；

[0206] 和其中 R_8 选自甲基、乙基和苯基。

[0207] 本发明的实施方案提供式 I 化合物，其中 R_7 在每次出现时独立地选自卤素、氰基、羟基、三氟甲基、氧代、 $-NH_2$ 、 SO_2NH_2 、 $-SONH_2$ 和 $-CONH_2$ 。

[0208] 本发明的实施方案提供式 I 化合物，其中 R_7 选自烷基-、杂烷基-、炔基-、环烷基-、杂环基-、环烷基烷基-、杂环基烷基-、烷基环烷基-、烷基杂环基-、 R_8O- 、 R_8S- 、 $(R_8)_2N-$ 、 $R_8O-C(=O)-$ 、 $(R_8)_2N-C(=O)-$ 、 $R_8-C(=O)N(R_8)-$ 、 $R_8O-C(=O)N(R_8)-$ 、 $(R_8)_2N-C(=O)N(R_8)-$ 、 $R_8-C(=O)O-$ 、 $(R_8)_2N-C(=O)O-$ 、 $R_8-S(=O)_2-$ 、 $(R_8)_2N-S(=O)_2-$ 、 $R_8-S(=O)_2N(R_8)-$ 和 $(R_8)_2N-S(=O)_2N(R_8)-$ ，它们各自可以任选被一个或多个选自卤素、氰基、羟基、三氟甲基、氧代、 $-NH_2$ 、 SO_2NH_2 、 $-SONH_2$ 和 $-CONH_2$ 的取代基取代；

[0209] 本发明的实施方案提供式 I 化合物，其中 R_7 选自 (C_1-C_4) 烷基-、杂烷基-、 (C_2-C_4) 炔基-、 (C_3-C_8) 环烷基-、杂环基-、 (C_3-C_8) 环烷基 (C_1-C_4) 烷基-、杂环基 (C_1-C_4) 烷基-、 (C_1-C_4) 烷基 (C_3-C_8) 环烷基-、 (C_1-C_4) 烷基杂环基-、芳基 (C_1-C_4) 烷基-、 R_8O- 、 R_8S- 、 $(R_8)_2N-$ 、 $R_8O-C(=O)-$ 、 $(R_8)_2N-C(=O)-$ 、 $R_8-C(=O)N(R_8)-$ 、 $R_8O-C(=O)N(R_8)-$ 、 $(R_8)_2N-C(=O)N(R_8)-$ 、 $R_8-C(=O)O-$ 、 $(R_8)_2N-C(=O)O-$ 、 $R_8-S(=O)_2-$ 、 $(R_8)_2N-S(=O)_2-$ 、 $R_8-S(=O)_2N(R_8)-$ 和 $(R_8)_2N-S(=O)_2N(R_8)-$ ，它们各自可以任选被一个或多个选自卤素、氰基、羟基、三氟甲基、氧代、 $-NH_2$ 、 SO_2NH_2 、 $-SONH_2$ 和 $-CONH_2$ 的取代基取代。

[0210] 本发明的实施方案提供式 I 化合物，其中 R_8 在每次出现时独立地选自氢、烷基-、杂烷基-、环烷基-、杂环基-、环烷基烷基-、杂环基烷基-、芳基-、芳基烷基-、杂芳基-、和杂芳基烷基-，它们各自可以任选被一个或多个选自卤素、氰基、羟基、三氟甲基、氧

代、 $-\text{NH}_2$ 、 SO_2NH_2 、 $-\text{SONH}_2$ 和 $-\text{CONH}_2$ 的取代基取代。

[0211] 本发明的实施方案提供式 I 化合物, 其中 R_8 在每次出现时独立地选自氢、 (C_1-C_4) 烷基-、杂烷基-、 (C_3-C_6) 环烷基-、杂环基-、 (C_3-C_6) 环烷基 (C_1-C_4) 烷基-、杂环基 (C_1-C_4) 烷基-、芳基-、芳基 (C_1-C_4) 烷基-、杂芳基-、和杂芳基 (C_1-C_4) 烷基-, 它们各自可以任选被一个或多个选自卤素、氰基、羟基、三氟甲基、氧代、 $-\text{NH}_2$ 、 SO_2NH_2 、 $-\text{SONH}_2$ 和 $-\text{CONH}_2$ 的取代基取代。

[0212] 本发明的实施方案提供式化合物, 其中 R_4 和 R_5 之一选自 (C_1-C_2) 烷基-、杂烷基-、 (C_2-C_4) 链烯基-、 (C_2-C_4) 炔基-、 (C_3-C_8) 环烷基-、环烯基-、环炔基-、杂环基-、环烷基 (C_1-C_4) 烷基-、杂环基 (C_1-C_4) 烷基-、 (C_1-C_4) 烷基 (C_3-C_8) 环烷基-、 (C_1-C_4) 烷基杂环基-、芳基-、杂芳基-、芳基 (C_1-C_4) 烷基-、芳氧基 (C_1-C_4) 烷基-、杂芳基 (C_1-C_4) 烷基-、杂芳氧基 (C_1-C_4) 烷基-、 $\text{R}_6\text{O}-\text{L}-$ 、 $\text{R}_6\text{S}-\text{L}-$ 、 $(\text{R}_6)_2\text{N}-\text{L}-$ 、 $\text{R}_6-\text{C}(=\text{O})-\text{L}-$ 、 $\text{R}_6\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{L}-$ 、 $(\text{R}_6)_2\text{N}-\text{C}(=\text{O})-\text{L}-$ 、 $\text{R}_6-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_6)-\text{L}-$ 、 $\text{R}_6\text{O}-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_6)-\text{L}-$ 、 $(\text{R}_6)_2\text{N}-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_6)-\text{L}-$ 、 $\text{R}_6-\text{C}(=\text{O})\text{O}-\text{L}-$ 、 $(\text{R}_6)_2\text{N}-\text{C}(=\text{O})\text{O}-\text{L}-$ 、 $\text{R}_6-\text{S}(=\text{O})_2-\text{L}-$ 、 $(\text{R}_6)_2\text{N}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{L}-$ 、 $\text{R}_6-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}_6)-\text{L}-$ 和 $(\text{R}_6)_2\text{N}-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}_6)-\text{L}$, 它们各自可以任选被一个或多个 R_7 取代;

[0213] 和其中其他的 R_4 或 R_5 选自 (C_3-C_5) 烷基-、杂烷基-、 (C_2-C_4) 链烯基-、 (C_2-C_4) 炔基-、 (C_3-C_5) 环烷基-、环烯基-、环炔基-、杂环基-、环烷基 (C_1-C_4) 烷基-、杂环基 (C_1-C_4) 烷基-、 (C_1-C_4) 烷基 (C_3-C_8) 环烷基-、 (C_1-C_4) 烷基杂环基-、芳基-、杂芳基-、芳基 (C_1-C_4) 烷基-、芳氧基 (C_1-C_4) 烷基-、杂芳基 (C_1-C_4) 烷基-、杂芳氧基 (C_1-C_4) 烷基-、 $\text{R}_6\text{O}-\text{L}-$ 、 $\text{R}_6\text{S}-\text{L}-$ 、 $(\text{R}_6)_2\text{N}-\text{L}-$ 、 $\text{R}_6-\text{C}(=\text{O})-\text{L}-$ 、 $\text{R}_6\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{L}-$ 、 $(\text{R}_6)_2\text{N}-\text{C}(=\text{O})-\text{L}-$ 、 $\text{R}_6-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_6)-\text{L}-$ 、 $\text{R}_6\text{O}-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_6)-\text{L}-$ 、 $(\text{R}_6)_2\text{N}-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_6)-\text{L}-$ 、 $\text{R}_6-\text{C}(=\text{O})\text{O}-\text{L}-$ 、 $(\text{R}_6)_2\text{N}-\text{C}(=\text{O})\text{O}-\text{L}-$ 、 $\text{R}_6-\text{S}(=\text{O})_2-\text{L}-$ 、 $(\text{R}_6)_2\text{N}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{L}-$ 、 $\text{R}_6-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}_6)-\text{L}-$ 和 $(\text{R}_6)_2\text{N}-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}_6)-\text{L}$, 它们各自可以任选被一个或多个 R_7 取代;

[0214] 或者 R_4 和 R_5 能够与它们所连接的 N 原子一起形成可以任选被一个或多个 R_7 取代的杂环;

[0215] 或者 R_4 和 R_5 能够独立地是氢;

[0216] 本发明的实施方案提供式化合物, 其中 R_4 和 R_5 至少之一选自杂烷基-、杂环基 (C_1-C_4) 烷基-、芳基 (C_1-C_4) 烷基- 和杂芳基 (C_1-C_4) 烷基-, 其中所述的杂烷基-、杂环基 (C_1-C_4) 烷基-、芳基 (C_1-C_4) 烷基- 和杂芳基 (C_1-C_4) 烷基- 被一个或多个 R_7 取代;

[0217] 本发明的实施方案提供式 I 化合物, 其中 R_4 和 R_5 至少之一是 被一个或多个 R_7 取代的苄基。

[0218] 本发明的实施方案提供式 I 化合物, 其中 R_4 和 R_5 至少之一选自 $\text{R}_6\text{O}-\text{L}-$ 、 $\text{R}_6\text{S}-\text{L}-$ 、 $(\text{R}_6)_2\text{N}-\text{L}-$ 、 $\text{R}_6-\text{C}(=\text{O})-\text{L}-$ 、 $\text{R}_6\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{L}-$ 、 $(\text{R}_6)_2\text{N}-\text{C}(=\text{O})-\text{L}-$ 、 $\text{R}_6-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_6)-\text{L}-$ 、 $\text{R}_6\text{O}-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_6)-\text{L}-$ 、 $(\text{R}_6)_2\text{N}-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_6)-\text{L}-$ 、 $\text{R}_6-\text{C}(=\text{O})\text{O}-\text{L}-$ 、 $(\text{R}_6)_2\text{N}-\text{C}(=\text{O})\text{O}-\text{L}-$ 、 $\text{R}_6-\text{S}(=\text{O})_2-\text{L}-$ 、 $(\text{R}_6)_2\text{N}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{L}-$ 、 $\text{R}_6-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}_6)-\text{L}-$ 和 $(\text{R}_6)_2\text{N}-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}_6)-\text{L}-$, 它们各自可以任选被一个或多个 R_7 取代; 其中 L 在每次出现时独立地选自杂环基-、杂环基 (C_1-C_4) 烷基-、 (C_1-C_4) 烷基杂环基-、芳基 (C_1-C_4) 烷基- 和杂芳基 (C_1-C_4) 烷基-。

[0219] 本发明的实施方案提供式 I 化合物, 其中 R_4 和 R_5 之一选自二氧代硫杂环戊烷基甲基、二氧代硫杂环戊烷基乙基、二氧代硫杂环己烷基甲基和二氧代硫杂环己烷基乙基。

[0220] 本发明的实施方案提供式 I 化合物, 其中 R_4 和 R_5 之一是二氧代硫杂环戊烷基甲

基。

[0221] 本发明的实施方案提供式 I 化合物,其中 R_4 和 R_5 之一是二氧代硫杂环己烷基甲基。

[0222] 本发明的实施方案提供式 I 化合物,其中 R_4 和 R_5 至少之一选自 $R_6-C(=O)-L-$ 、 $R_6-S(=O)_2-L-$ 或者 $(R_6)_2N-S(=O)_2-L-$,其可以任选被一个或多个 R_7 取代;其中 L 选自杂环基-、杂环基 (C_1-C_4) 烷基、(C_1-C_4) 烷基杂环基-、芳基 (C_1-C_4) 烷基-和杂芳基 (C_1-C_4) 烷基-。

[0223] 本发明的实施方案提供式 I 化合物,其中 R_4 和 R_5 至少之一选自 $R_6-C(=O)-L-$ 、 $R_6-S(=O)_2-L-$ 或者 $(R_6)_2N-S(=O)_2-L-$,其可以任选被一个或多个 R_7 取代;其中 L 选自哌啶基甲基、吡咯烷基甲基、苄基和吡啶基;并且其中 R_6 选自氢、甲基、乙基、丙基、环丙基甲基、羟甲基、羟乙基、氰基乙基、氰基丙基。

[0224] 本发明的实施方案提供式 I 化合物,其中 $R_6-C(=O)-L-$ 、 $R_6-S(=O)_2-L-$ 或者 $(R_6)_2N-S(=O)_2-L-$ 被至少 2 个氟取代;并且其中 L 选自哌啶基甲基、吡咯烷基甲基、苄基和吡啶基;并且其中 R_6 选自氢、甲基、乙基、丙基、环丙基甲基、羟甲基、羟乙基、氰基乙基、氰基丙基。

[0225] 本发明的实施方案提供式 I 化合物,其中 R_4 和 R_5 之一选自杂环基 (C_1-C_4) 烷基和 (C_3-C_6) 环烷基 (C_1-C_4) 烷基,和其中所述的杂环基 (C_1-C_4) 烷基和 (C_3-C_6) 环烷基 (C_1-C_4) 烷基被 2 个或更多个 R_7 取代;其中至少 2 个 R_7 是氟。

[0226] 本发明的实施方案提供式 I 化合物,其中 R_4 和 R_5 之一选自环丙基甲基、环丁基甲基、环己基甲基和吡咯烷基甲基,和其中所述的环丙基甲基、环丁基甲基、环己基甲基和吡咯烷基甲基被 2 个或更多个 R_7 取代;其中至少 2 个 R_7 是氟。

[0227] 本发明的实施方案提供式 I 化合物,其中 R_4 是甲基。

[0228] 本发明的实施方案提供式 I 化合物,其中 R_5 是甲基。

[0229] 本发明的实施方案提供式 I 化合物,其选自:

[0230] 7-(7H-吡咯并 [2,3-d] 嘧啶-4-基)-4,7-二氮杂-螺 [2.5] 辛烷-4-磺酰胺,

[0231] 7-(7H-吡咯并 [2,3-d] 嘧啶-4-基)-4,7-二氮杂-螺 [2.5] 辛烷-4-磺酸甲基酰胺,

[0232] 7-(7H-吡咯并 [2,3-d] 嘧啶-4-基)-4,7-二氮杂-螺 [2.5] 辛烷-4-磺酸苯乙基-酰胺,

[0233] 4-[4-(咪唑-1-磺酰基)-4,7-二氮杂-螺 [2.5] 辛-7-基]-7H-吡咯并 [2,3-d] 嘧啶,

[0234] N-甲基-N-(吡咯烷-3-基甲基)-5-(7H-吡咯并 [2,3-d] 嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺 [2.5] 辛烷-8-磺酰胺,

[0235] 甲酸盐形式的 N-甲基-N-(4-哌啶基甲基)-5-(7H-吡咯并 [2,3-d] 嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺 [2.5] 辛烷-8-磺酰胺,

[0236] 甲酸盐形式的 N-甲基-N-(3-哌啶基甲基)-5-(7H-吡咯并 [2,3-d] 嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺 [2.5] 辛烷-8-磺酰胺,

[0237] 甲酸盐形式的 N-[(2S)-4,4-二氟吡咯烷-2-基]甲基-N-甲基-5-(7H-吡咯并 [2,3-d] 嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺 [2.5] 辛烷-8-磺酰胺,

[0238] N-环丁基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,

[0239] N-[(1,1-二氧化硫杂环戊烷-3-基)甲基]-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,

[0240] N-[(1,1-二氧化硫杂环己烷-4-基)甲基]-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,

[0241] N-(2-氰基乙基)-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,

[0242] N-(环氧丙烷-3-基)-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,

[0243] N-苄氧基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,

[0244] (NZ)-N-[(4-甲氧基苯基)亚甲基]-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,

[0245] N-(吡啶-3-基)-N-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,

[0246] N-甲基-N-[(2R)-吡咯烷-2-基]甲基]-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,

[0247] 甲酸盐形式的N-甲基-N-[(2S)-吡咯烷-2-基]甲基]-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,

[0248] N-[[5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-基]磺酰基]氨基甲酸叔丁基酯,

[0249] 4-{4-[苯乙基-(3-苯基-丙基)-氮磺酰基]-4,7-二氮杂-螺[2.5]辛-7-基}-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-甲酸叔丁基酯,

[0250] 7-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4,7-二氮杂-螺[2.5]辛烷-4-磺酸环丙基甲基-苯乙基-酰胺,

[0251] 7-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4,7-二氮杂-螺[2.5]辛烷-4-磺酸环丁基甲基-苯乙基-酰胺,

[0252] 7-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4,7-二氮杂-螺[2.5]辛烷-4-磺酸(2-氧代-丁基)-苯乙基-酰胺,

[0253] 7-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4,7-二氮杂-螺[2.5]辛烷-4-磺酸(3-羟基-丙基)-苯乙基-酰胺,

[0254] 7-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4,7-二氮杂-螺[2.5]辛烷-4-磺酸异丁基-苯乙基-酰胺,

[0255] 7-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4,7-二氮杂-螺[2.5]辛烷-4-磺酸苯乙基-丙基-酰胺,

[0256] 7-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4,7-二氮杂-螺[2.5]辛烷-4-磺酸环己基甲基-苯乙基-酰胺,

[0257] 7-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4,7-二氮杂-螺[2.5]辛烷-4-磺酸二苯

乙基酰胺,

[0258] 7-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4,7-二氮杂-螺[2.5]辛烷-4-磺酸氰基甲基-苯乙基-酰胺,

[0259] 7-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4,7-二氮杂-螺[2.5]辛烷-4-磺酸(4-氰基-丁基)-苯乙基-酰胺,

[0260] 7-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4,7-二氮杂-螺[2.5]辛烷-4-磺酸苯乙基-(四氢-吡喃-2-基甲基)-酰胺,

[0261] 7-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4,7-二氮杂-螺[2.5]辛烷-4-磺酸(2-甲氧基-乙基)-苯乙基-酰胺,

[0262] 7-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4,7-二氮杂-螺[2.5]辛烷-4-磺酸丁-2-炔基-苯乙基-酰胺,

[0263] 7-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4,7-二氮杂-螺[2.5]辛烷-4-磺酸苯乙基-(2-吡唑-1-基-乙基)-酰胺,

[0264] 7-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4,7-二氮杂-螺[2.5]辛烷-4-磺酸(2-羟基-乙基)-苯乙基-酰胺,

[0265] {苯乙基-[7-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4,7-二氮杂-螺[2.5]辛烷-4-磺酰基]-氨基}-乙酸乙基酯,

[0266] 7-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4,7-二氮杂-螺[2.5]辛烷-4-磺酸[2-(4-氟-苯基)-乙基]-苯乙基-酰胺,

[0267] 7-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4,7-二氮杂-螺[2.5]辛烷-4-磺酸[2-(3-氟-苯基)-乙基]-苯乙基-酰胺,

[0268] N-苄基-2-{苯乙基-[7-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4,7-二氮杂-螺[2.5]辛烷-4-磺酰基]-氨基}-乙酰胺,

[0269] 7-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4,7-二氮杂-螺[2.5]辛烷-4-磺酸甲基-(3-苯基-丙基)-酰胺,

[0270] 7-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4,7-二氮杂-螺[2.5]辛烷-4-磺酸(2-环己基-乙基)-甲基-酰胺,

[0271] 7-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4,7-二氮杂-螺[2.5]辛烷-4-磺酸甲基-(2-氧代-2-苯基-乙基)-酰胺,

[0272] 7-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4,7-二氮杂-螺[2.5]辛烷-4-磺酸(3-氰基-苄基)-甲基-酰胺,

[0273] 7-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4,7-二氮杂-螺[2.5]辛烷-4-磺酸(2-氰基-苄基)-甲基-酰胺,

[0274] 7-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4,7-二氮杂-螺[2.5]辛烷-4-磺酸环己基甲基-甲基-酰胺,

[0275] 7-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4,7-二氮杂-螺[2.5]辛烷-4-磺酸[2-(4-氟-苯基)-乙基]-甲基-酰胺,

[0276] 7-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4,7-二氮杂-螺[2.5]辛烷-4-磺酸[2-(3-氟-苯基)-乙基]-甲基-酰胺,

- [0277] 7-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4,7-二氮杂-螺[2.5]辛烷-4-磺酸甲基-(2-吡咯-1-基-乙基)-酰胺,
- [0278] 7-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4,7-二氮杂-螺[2.5]辛烷-4-磺酸甲基-(3-甲基-丁基)-酰胺,
- [0279] 7-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4,7-二氮杂-螺[2.5]辛烷-4-磺酸甲基-吡啶-2-基甲基-酰胺,
- [0280] 7-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4,7-二氮杂-螺[2.5]辛烷-4-磺酸[3-(4-氰基-苯基)-丙基]-甲基-酰胺,
- [0281] 7-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4,7-二氮杂-螺[2.5]辛烷-4-磺酸[3-(3-氰基-苯基)-丙基]-甲基-酰胺,
- [0282] 7-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4,7-二氮杂-螺[2.5]辛烷-4-磺酸甲基-(2-苯氧基-乙基)-酰胺,
- [0283] 7-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4,7-二氮杂-螺[2.5]辛烷-4-磺酸[2-(3,5-二甲基-异噁唑-4-基)-乙基]-甲基-酰胺,
- [0284] 7-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4,7-二氮杂-螺[2.5]辛烷-4-磺酸(3-氰基-丙基)-苄基-酰胺,
- [0285] {甲基-[7-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4,7-二氮杂-螺[2.5]辛烷-4-磺酰基]-氨基}-乙酸甲基酯,
- [0286] 7-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4,7-二氮杂-螺[2.5]辛烷-4-磺酸(3-氰基-丙基)-甲基-酰胺,
- [0287] N,N-二甲基-2-{甲基-[7-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4,7-二氮杂-螺[2.5]辛烷-4-磺酰基]-氨基}-乙酰胺,
- [0288] N-(环丙基甲基)-N-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,
- [0289] N-(环丁基甲基)-N-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,
- [0290] N-环戊基-N-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,
- [0291] N-[(4,4-二氟环己基)甲基]-N-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,
- [0292] N-甲基-N-(2-苯基丙基)-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,
- [0293] N-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-N-(四氢吡喃-2-基甲基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,
- [0294] N-[[5-(二甲基氨磺酰基)-2-呋喃基]甲基]-N-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,
- [0295] N-甲基-N-(2-吡啶-1-基乙基)-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,
- [0296] N-甲基-N-[(3-甲基异噁唑-5-基)甲基]-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶

啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,

[0297] N-(异噁唑-5-基甲基)-N-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,

[0298] N-[2-(4-氯苯氧基)乙基]-N-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,

[0299] N-[2-(2-氰基苯氧基)乙基]-N-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,

[0300] N-[2-(3-氰基苯氧基)乙基]-N-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,

[0301] N-[2-(4-氰基苯氧基)乙基]-N-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,

[0302] N-(环戊基甲基)-N-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,

[0303] N-(2-环戊基乙基)-N-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,

[0304] N-[2-(1,1-二氧化硫杂环戊烷-3-基)乙基]-N-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,

[0305] N-[(1,1-二氧化硫杂环己烷-3-基)甲基]-N-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,

[0306] N-[(2-氟苯基)甲基]-N-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,

[0307] N-[(3-氟苯基)甲基]-N-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,

[0308] N-[(4-氟苯基)甲基]-N-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,

[0309] N-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-N-[[4-(三氟甲氧基)苯基]甲基]-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,

[0310] N-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-N-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,

[0311] N-(2-环丙基乙基)-N-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,

[0312] N-甲基-N-[(4-甲基磺酰基苯基)甲基]-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,

[0313] N-[(4-叔丁基环己基)甲基]-N-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,

[0314] N-[(3,3-二氟环丁基)甲基]-N-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,

[0315] N-[(2,2-二氟环丙基)甲基]-N-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,

- [0316] N-甲基-N-[(4-亚甲基环己基)甲基]-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,
- [0317] N-甲基-N-[(3-氧代环丁基)甲基]-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,
- [0318] N-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-N-(四氢吡喃-4-基甲基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,
- [0319] N-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-N-[(3-氨磺酰基苯基)甲基]-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,
- [0320] N-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-N-[(4-氨磺酰基苯基)甲基]-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,
- [0321] N-[[1-(二氟甲基)-3H-吡唑-3-基]甲基]-N-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,
- [0322] N-[[1-(2,2-二氟乙基)-3H-吡唑-3-基]甲基]-N-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,
- [0323] 7-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4,7-二氮杂-螺[2.5]辛烷-4-磺酸(4-氰基-苄基)-甲基-酰胺,
- [0324] 4-[4-(哌啶-1-磺酰基)-4,7-二氮杂-螺[2.5]辛-7-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶,
- [0325] 1-[7-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4,7-二氮杂-螺[2.5]辛烷-4-磺酰基]-哌啶-4-甲腈,
- [0326] 7-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4,7-二氮杂-螺[2.5]辛烷-4-磺酸甲基-苯基-酰胺,
- [0327] 7-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4,7-二氮杂-螺[2.5]辛烷-4-磺酸(2-氰基-乙基)-环丙基-酰胺,
- [0328] 1-[7-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4,7-二氮杂-螺[2.5]辛烷-4-磺酰基]-哌啶-3-甲腈,
- [0329] 7-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4,7-二氮杂-螺[2.5]辛烷-4-磺酸[2-(3,4-二甲氧基-苯基)-乙基]-甲基-酰胺,
- [0330] 7-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4,7-二氮杂-螺[2.5]辛烷-4-磺酸苄基-甲基-酰胺,
- [0331] 7-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4,7-二氮杂-螺[2.5]辛烷-4-磺酸二甲基酰胺,
- [0332] 7-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4,7-二氮杂-螺[2.5]辛烷-4-磺酸异丙基酰胺,
- [0333] 7-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4,7-二氮杂-螺[2.5]辛烷-4-磺酸苯乙基-(3-苯基-丙基)-酰胺,
- [0334] 7-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4,7-二氮杂-螺[2.5]辛烷-4-磺酸(2-羟基-乙基)-酰胺,
- [0335] 7-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4,7-二氮杂-螺[2.5]辛烷-4-磺酸

二-(2-羟基-乙基)-酰胺,

[0336] 7-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4,7-二氮杂-螺[2.5]辛烷-4-磺酸(3-氰基-丙基)-酰胺,

[0337] 7-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4,7-二氮杂-螺[2.5]辛烷-4-磺酸二-(3-氰基-丙基)-酰胺,

[0338] 7-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4,7-二氮杂-螺[2.5]辛烷-4-磺酸(3-氰基-丙基)-(3-苯基-丙基)-酰胺,

[0339] 7-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4,7-二氮杂-螺[2.5]辛烷-4-磺酸甲基-苯乙基-酰胺,

[0340] N-异丙基-N-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,

[0341] N-乙基-N-异丙基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,

[0342] N-(氰基甲基)-N-异丙基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,

[0343] N-(2-羟乙基)-N-异丙基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,

[0344] N-环丁基-N-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,

[0345] N-环丁基-N-乙基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,

[0346] N-(氰基甲基)-N-环丁基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,

[0347] N-环丁基-N-(2-羟乙基)-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,

[0348] N-(3-氰基丙基)-N-环丁基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,

[0349] N-环丁基-N-(2-甲氧基乙基)-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,

[0350] N-环丁基-N-(2-咪唑-1-基乙基)-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,

[0351] N-环丁基-N-[3-(二甲基氨基)丙基]-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,

[0352] N-环丁基-N-(2-吗啉代乙基)-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,

[0353] N-(1-氰基乙基)-N-环丁基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,

[0354] N-(氰基甲基)-N-(2-羟乙基)-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,

[0355] N-(2-羟乙基)-N-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,

[0356] N-(3-氰基丙基)-N-(2-羟乙基)-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,

[0357] N-(2-羟乙基)-N-(2-苯氧基乙基)-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,

[0358] N-甲基-N-(环氧丙烷-3-基)-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,

[0359] N-(氰基甲基)-N-(环氧丙烷-3-基)-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,

[0360] N-(3-氰基丙基)-N-(环氧丙烷-3-基)-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,

[0361] N-(环氧丙烷-3-基)-N-(2-苯氧基乙基)-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,

[0362] N-(2-羟乙基)-N-(环氧丙烷-3-基)-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,

[0363] N-(1-氰基乙基)-N-(环氧丙烷-3-基)-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,

[0364] N-甲基-N-[(1-丙基磺酰基吡咯烷-3-基)甲基]-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,

[0365] N-甲基-N-[(1-甲基磺酰基吡咯烷-3-基)甲基]-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,

[0366] N-[[1-(2-甲氧基乙基磺酰基)吡咯烷-3-基]甲基]-N-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,

[0367] N-[[1-(3-氰基丙基磺酰基)吡咯烷-3-基]甲基]-N-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,

[0368] N-[[1-(环丙基甲基磺酰基)吡咯烷-3-基]甲基]-N-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,

[0369] N-[[1-(3-羟基丙酰基)吡咯烷-3-基]甲基]-N-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,

[0370] N-[[1-(3-羟基丁酰基)吡咯烷-3-基]甲基]-N-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,

[0371] N-甲基-N-[(1-丙酰基吡咯烷-3-基)甲基]-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,

[0372] N-[[1-(3-氰基丙酰基)吡咯烷-3-基]甲基]-N-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,

[0373] N-[[1-(2,3-二羟基丙酰基)吡咯烷-3-基]甲基]-N-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,

[0374] N-[(1-甲酰基吡咯烷-3-基)甲基]-N-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧

啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,

[0375] 3,3,3-三氟-N-甲基-N-[[5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-基]磺酰基]丙酰胺,

[0376] 4,4-二氟-N-甲基-N-[[5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-基]磺酰基]环己烷甲酰胺,

[0377] 4,4,4-三氟-N-甲基-N-[[5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-基]磺酰基]丁酰胺,

[0378] N-甲基-1,1-二氧化-N-[[5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-基]磺酰基]硫杂环戊烷-3-甲酰胺,

[0379] 2-(1,1-二氧化硫杂环己烷-4-基)-N-甲基-N-[[5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-基]磺酰基]乙酰胺,

[0380] 3-(1,1-二氧化硫杂环戊烷-3-基)-N-甲基-N-[[5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-基]磺酰基]丙酰胺,

[0381] 2-(1,1-二氧化硫杂环戊烷-3-基)-N-甲基-N-[[5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-基]磺酰基]乙酰胺,

[0382] N-甲基-1,1-二氧化-N-[[5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-基]磺酰基]硫杂环己烷-4-甲酰胺,

[0383] N-甲基-1,1-二氧化-N-[[5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-基]磺酰基]硫杂环己烷-3-甲酰胺,

[0384] N-甲基-N-[[5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-基]磺酰基]环戊烷甲酰胺,

[0385] 2-环戊基-N-甲基-N-[[5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-基]磺酰基]乙酰胺,

[0386] 3-环戊基-N-甲基-N-[[5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-基]磺酰基]丙酰胺,

[0387] N-环丙基-N-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,

[0388] N-(2-氰基乙基)-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-N-(四氢呋喃-2-基甲基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,

[0389] N-(1-甲基丁基)-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,

[0390] N-环戊基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,

[0391] N,N-二(氰基甲基)-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,

[0392] N,N-二苄基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,

[0393] N-苄基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,

[0394] N-[(4,4-二氟环己基)甲基]-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,

[0395] N-[(4,4-二氟环己基)甲基]-N-乙基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,

[0396] N,N-二[(4,4-二氟环己基)甲基]-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,

[0397] N-[[1-(3-羟基丙酰基)-4-哌啶基]甲基]-N-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,

[0398] N-[[1-(3-氰基丙酰基)-4-哌啶基]甲基]-N-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,

[0399] N-[[1-(3-氰基丙酰基)-3-哌啶基]甲基]-N-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,

[0400] N-[[1-(3-羟基丙酰基)-3-哌啶基]甲基]-N-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,

[0401] N-[[(2S)-4,4-二氟-1-(3-羟基丙酰基)吡咯烷-2-基]甲基]-N-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,

[0402] N-[[(2S)-1-(3-氰基丙酰基)-4,4-二氟-吡咯烷-2-基]甲基]-N-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,

[0403] N-[[(2S)-4,4-二氟-1-甲酰基-吡咯烷-2-基]甲基]-N-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,

[0404] N-甲基-N-[(1-甲基磺酰基-4-哌啶基)甲基]-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,

[0405] N-[[1-(3-氰基丙基磺酰基)-4-哌啶基]甲基]-N-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,

[0406] N-甲基-N-[(1-甲基磺酰基-3-哌啶基)甲基]-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,

[0407] N-[[1-(3-氰基丙基磺酰基)-3-哌啶基]甲基]-N-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,

[0408] N-[[(2S)-4,4-二氟-1-甲基磺酰基-吡咯烷-2-基]甲基]-N-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,

[0409] N-[[(2S)-1-(3-氰基丙基磺酰基)-4,4-二氟-吡咯烷-2-基]甲基]-N-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,

[0410] N-[[(2S)-1-(环丙基甲基磺酰基)-4,4-二氟-吡咯烷-2-基]甲基]-N-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,

[0411] N-[(1,1-二氧化硫杂环戊烷-3-基)甲基]-N-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,

[0412] N-(氰基甲基)-N-[(1,1-二氧化硫杂环戊烷-3-基)甲基]-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,

[0413] N-[(1,1-二氧化硫杂环戊烷-3-基)甲基]-N-(2-羟乙基)-5-(7H-吡咯并[2,

3-d] 嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,

[0414] N-[(1,1-二氧化硫杂环己烷-4-基)甲基]-N-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,

[0415] N-(氰基甲基)-N-[(1,1-二氧化硫杂环己烷-4-基)甲基]-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,

[0416] N-[(1,1-二氧化硫杂环己烷-4-基)甲基]-N-(2-羟乙基)-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,

[0417] N-(2-氰基乙基)-N-(氰基甲基)-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,

[0418] N-[(1,1-二氧化硫杂环戊烷-3-基)甲基]-N-[[5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-基]磺酰基]乙酰胺,

[0419] N-[(1,1-二氧化硫杂环己烷-4-基)甲基]-N-[[5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-基]磺酰基]乙酰胺,

[0420] N-苄氧基-N-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,

[0421] N-[[(2S)-1-苄基吡咯烷-2-基]甲基]-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,

[0422] N-[[5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-基]磺酰基]甲酰胺,

[0423] N-[(4-氰基立方烷-1-基)甲基]-N-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,

[0424] N-[1-(2-羟基乙酰基)吡啶啉-3-基]-N-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,

[0425] N-[1-(3-羟基丙酰基)吡啶啉-3-基]-N-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,

[0426] N-甲基-N-(1-甲基磺酰基吡啶啉-3-基)-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,

[0427] N-甲基-N-[[(2R)-1-甲基磺酰基吡咯烷-2-基]甲基]-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,

[0428] N-[[(2R)-1-(3-氰基丙基磺酰基)吡咯烷-2-基]甲基]-N-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,

[0429] N-甲基-N-[[(2S)-5-氧代吡咯烷-2-基]甲基]-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,

[0430] N-甲基-N-[[(2R)-5-氧代吡咯烷-2-基]甲基]-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,

[0431] N-[[(2R)-1-(2-羟基乙酰基)吡咯烷-2-基]甲基]-N-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,

[0432] N-[[(2R)-1-(2,3-二羟基丙酰基)吡咯烷-2-基]甲基]-N-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,

[0433] N-[[(2R)-1-(3-氰基丙酰基)吡咯烷-2-基]甲基]-N-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,

[0434] N-[[(2R)-1-甲酰基吡咯烷-2-基]甲基]-N-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,

[0435] N-[[(2R)-1-(2-氰基乙酰基)吡咯烷-2-基]甲基]-N-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,

[0436] N-[[(2R)-1-(3-羟基丙酰基)吡咯烷-2-基]甲基]-N-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,

[0437] N-[[(2S)-1-甲酰基吡咯烷-2-基]甲基]-N-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,

[0438] N-[[(2S)-1-(2-羟基乙酰基)吡咯烷-2-基]甲基]-N-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,

[0439] N-[[(2S)-1-(3-羟基丙酰基)吡咯烷-2-基]甲基]-N-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,

[0440] N-甲基-N-[[(2S)-1-甲基磺酰基吡咯烷-2-基]甲基]-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,

[0441] N-[(4-甲氧基苯基)甲基]-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺,或

[0442] N-(3-甲基磺酰基丙基)-N-[[5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-基]磺酰基]氨基甲酸叔丁基酯。

[0443] 本发明的实施方案提供式 I 化合物,其中化合物是 7-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4,7-二氮杂-螺[2.5]辛烷-4-磺酸氰基甲基-苯乙基-酰胺。

[0444] 本发明的实施方案提供式 I 化合物,其中化合物是 7-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4,7-二氮杂-螺[2.5]辛烷-4-磺酸甲基-苯乙基-酰胺。

[0445] 本发明的实施方案提供式 I 化合物,其中化合物是 N-(氰基甲基)-N-苯乙基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺。

[0446] 本发明的实施方案提供式 I 化合物,其中化合物是 N-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-N-[(4-氨磺酰基苯基)甲基]-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺。

[0447] 本发明的实施方案提供式 I 化合物,其中化合物是 N-[(4,4-二氟环己基)甲基]-N-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺。

[0448] 本发明的实施方案提供式 I 化合物,其中化合物是 N-[[(2S)-1-(环丙基甲基磺酰基)-4,4-二氟-吡咯烷-2-基]甲基]-N-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺。

[0449] 本发明的实施方案提供式 I 化合物,其中化合物是 N-甲基-N-苯乙基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺。

[0450] 本发明的实施方案提供式 I 化合物,其中化合物是 4,4-二氟-N-甲基-N-[[5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-基]磺酰基]环己烷甲酰胺。

[0451] 本发明的实施方案提供式 I 化合物,其中化合物是 N-[[(2S)-1-(2-羟基乙酰基)

吡咯烷-2-基]甲基]-N-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺。

[0452] 本发明的实施方案提供式 I 化合物,其中化合物是 N-[[(2S)-4,4-二氟吡咯烷-2-基]甲基]-N-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺;甲酸。

[0453] 本发明的实施方案提供式 I 化合物,其中化合物是 N-[[(2S)-4,4-二氟-1-(3-羟基丙酰基)吡咯烷-2-基]甲基]-N-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺。

[0454] 本发明的实施方案提供式 I 化合物,其中化合物是 N-[(1,1-二氧化硫杂环戊烷-3-基)甲基]-N-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺。

[0455] 本发明的实施方案提供式 I 化合物,其中化合物是 N-甲基-N-(1-甲基磺酰基吡啶-3-基)-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺。

[0456] 本发明的实施方案提供式 I 化合物,其中化合物是 N-甲基-N-[[(2R)-1-甲基磺酰基吡咯烷-2-基]甲基]-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺。

[0457] 本发明的实施方案提供式 I 化合物,其中化合物是 N-甲基-N-[[(2R)-5-氧代吡咯烷-2-基]甲基]-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺。

[0458] 本发明的实施方案提供式 I 化合物,其中化合物是 N-[[(2S)-4,4-二氟-1-甲基磺酰基-吡咯烷-2-基]甲基]-N-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺。

[0459] 本发明的实施方案提供式 I 化合物,其中化合物是 N-[(1,1-二氧化硫杂环己烷-4-基)甲基]-N-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺

[0460] 本发明的实施方案提供式 I 化合物,其中化合物是 N-(2-羟乙基)-N-苯乙基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺。

[0461] 本发明的实施方案提供式 I 化合物,其中化合物是 N-(环丁基甲基)-N-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺。

[0462] 本发明的实施方案提供式 I 化合物,其中化合物是 N-甲基-N-[[(2S)-5-氧代吡咯烷-2-基]甲基]-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺。

[0463] 本发明的实施方案提供式 I 化合物,其中化合物是 N-[[(2R)-1-(3-氰基丙酰基)吡咯烷-2-基]甲基]-N-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺。

[0464] 本发明的实施方案提供式 I 化合物,其中化合物是 N-[[(2S)-1-(3-氰基丙基磺酰基)-4,4-二氟-吡咯烷-2-基]甲基]-N-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺。

[0465] 本发明的实施方案提供式 I 化合物,其中化合物是 N-(氰基甲基)-N-[(1,1-二氧

代硫杂环戊烷-3-基)-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺。

[0466] 本发明的实施方案提供式 I 化合物,其中化合物是 N-[2-(4-氟苯基)乙基]-N-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺。

[0467] 本发明的实施方案提供式 I 化合物,其中化合物是 N-(环戊基甲基)-N-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺。

[0468] 本发明的实施方案提供式 I 化合物,其中化合物是 N-[(2R)-1-(2-羟基乙酰基)吡咯烷-2-基]甲基]-N-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺。

[0469] 本发明的实施方案提供式 I 化合物,其中化合物是 N-甲基-N-[(2S)-1-甲基磺酰基吡咯烷-2-基]甲基]-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺。

[0470] 本发明的实施方案提供式 I 化合物,其中化合物是 N-[(2R)-1-(3-羟基丙酰基)吡咯烷-2-基]甲基]-N-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺。

[0471] 本发明的实施方案提供式 I 化合物,其中化合物是 N-[(2S)-4,4-二氟-1-甲酰基-吡咯烷-2-基]甲基]-N-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺。

[0472] 本发明的实施方案提供式 I 化合物,其中化合物是 N-[(2R)-1-甲酰基吡咯烷-2-基]甲基]-N-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺。

[0473] 本发明的实施方案提供式 I 化合物,其中化合物是 N-[(2R)-1-(2,3-二羟基丙酰基)吡咯烷-2-基]甲基]-N-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺。

[0474] 本发明的实施方案提供式 I 化合物,其中化合物是 N-[(2S)-1-甲酰基吡咯烷-2-基]甲基]-N-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺。

[0475] 本发明的实施方案提供式 I 化合物,其中化合物是 N-[(2S)-1-(3-羟基丙酰基)吡咯烷-2-基]甲基]-N-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺。

[0476] 本发明的实施方案提供式 I 化合物,其中化合物是 N-(氰基甲基)-N-[(1,1-二氧代硫杂环己烷-4-基)甲基]-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺。

[0477] 本发明的实施方案提供式 I 化合物,其中化合物是 N-[(3,3-二氟环丁基)甲基]-N-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺。

[0478] 本发明的实施方案提供式 I 化合物,其中化合物是 N-[(4-氰基立方烷-1-基)甲基]-N-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺。

[0479] 本发明的实施方案提供式 I 化合物,其中化合物是 N-[(2R)-1-(2-氰基乙酰基)吡咯烷-2-基]甲基]-N-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]

辛烷-8-磺酰胺。

[0480] 本发明的实施方案提供式 I 化合物,其中化合物是 N-[[(2S)-1-(3-氰基丙酰基)-4,4-二氟-吡咯烷-2-基]甲基]-N-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺。

[0481] 式 I 化合物可以以结晶形式直接通过从有机溶剂中浓缩或者通过从有机溶剂或所述溶剂与共溶剂(可以是有机或无机的,例如水)的混合物中结晶或重结晶而获得。晶体可以基本上不含溶剂的形式或者作为溶剂合物如水合物而分离。本发明涵盖所有这些结晶变体和形式以及其混合物。

[0482] 式 I 化合物可以包含不对称取代(手性)的碳原子和碳碳双键,其可以导致存在异构形式,例如对映异构体、非对映异构体和几何异构体。本发明涉及纯形式或其混合物形式的所有这些异构体。本发明还涉及式 I 化合物的所有可能的互变异构体。

[0483] 本发明的实施方案是药物组合物,其包含式 I 化合物或其可药用的盐、水合物或溶剂合物以及可药用的载体或赋形剂。

[0484] 本发明的实施方案是药物组合物,其包含式 I 化合物或其可药用的盐、水合物或溶剂合物以及可药用的载体或赋形剂,并且进一步包含另一种有治疗活性的化合物。

[0485] 在本发明的实施方案中,本发明的式 I 化合物可用于治疗。

[0486] 在本发明的实施方案中,本发明的式 I 化合物可用于治疗,例如用于治疗皮肤病或病症或者急性或慢性皮肤创伤病症。

[0487] 在本发明的实施方案中,皮肤疾病或病症选自增殖性和炎性皮肤病、银屑病、癌症、表皮炎症、脱发、皮肤萎缩、类固醇诱导的皮肤萎缩、皮肤老化、光皮肤老化、痤疮、皮炎、特应性皮炎、脂溢性皮炎、接触性皮炎、荨麻疹、瘙痒和湿疹。

[0488] 在本发明的实施方案中,本发明的式 I 化合物可用于预防、治疗和/或改善免疫系统疾病、特别是自身免疫性疾病。

[0489] 在本发明的实施方案中,本发明的式 I 化合物可用于预防、治疗和/或改善诸如以下的疾病:银屑病、酒渣鼻、狼疮、多发性硬化、类风湿性关节炎、I 型糖尿病和糖尿病并发症、哮喘、特应性皮炎、癌症、自身免疫性甲状腺病、溃疡性结肠炎、节段性回肠炎、阿尔茨海默病、白血病、眼部疾病如糖尿病性视网膜病和黄斑变性,以及其它自身免疫性疾病。

[0490] 在本发明的实施方案中,本发明的式 I 化合物可以用于制备预防、治疗和/或改善免疫系统疾病、例如自身免疫性疾病的药物。

[0491] 在本发明的实施方案中,本发明的式 I 化合物可以用于制备预防、治疗和/或改善皮肤病的药物,例如银屑病、酒渣鼻、狼疮、多发性硬化症、类风湿性关节炎、I 型糖尿病以及糖尿病并发症、哮喘、特应性皮炎、癌症、自身免疫性甲状腺病、溃疡性结肠炎、节段性回肠炎、阿尔茨海默病、白血病、眼部疾病如糖尿病性视网膜病和黄斑变性,以及其它自身免疫性疾病。

[0492] 在本发明的实施方案中,本发明的式 I 化合物可以用于制备预防、治疗和/或改善免疫系统疾病、例如自身免疫性疾病的药物,其中该药物进一步包含另一种有治疗活性的化合物。

[0493] 在本发明的实施方案中,本发明的式 I 化合物可以用于制备预防、治疗和/或改善皮肤病的药物,例如银屑病、酒渣鼻、狼疮、多发性硬化症、类风湿性关节炎、I 型糖尿病以及

糖尿病并发症、哮喘、特应性皮炎、癌症、自身免疫性甲状腺病、溃疡性结肠炎、节段性回肠炎、阿尔茨海默病、白血病、眼部疾病如糖尿病性视网膜病和黄斑变性，以及其它自身免疫性疾病，其中该药物进一步包含另一种有治疗活性的化合物。

[0494] 在本发明的实施方案中，本发明的式 I 化合物可以用作能够调控蛋白酪氨酸激酶的 JAK 家族的蛋白酪氨酸激酶活性的抗炎剂。

[0495] 在本发明的实施方案中，本发明的式 I 化合物可以用作能够调控 JAK1、JAK2、JAK3 或 TYK2 蛋白酪氨酸激酶的活性的抗炎剂。

[0496] 在本发明的实施方案中，本发明的式 I 化合物可用于治疗、改善或预防非传染性炎性或自身免疫性疾病或病症，其中非传染性炎性疾病或病症选自急性炎性疾病如急性肺损伤、急性呼吸窘迫综合征、变态反应、过敏反应、脓毒症或移植物抗宿主疾病、或者慢性炎性疾病如骨关节炎、痛风、银屑病关节炎、肝硬化、多发性硬化、或者眼部疾病或病症如非传染性（例如过敏性）结膜炎、眼色素层炎、虹膜炎、角膜炎、巩膜炎、巩膜外层炎、交感性眼炎、睑缘炎、干燥性角结膜炎或免疫性角膜移植排斥，自身免疫性疾病或病症选自自身免疫性胃炎、艾迪生病、自身免疫性溶血性贫血、自身免疫性甲状腺炎、慢性特发性荨麻疹、慢性免疫性多发性肾病、糖尿病、糖尿病性肾病、重症肌无力、寻常性天疱疮、恶性贫血、原发性胆汁性肝硬化、系统性红斑狼疮和甲状腺眼病。

[0497] 本发明的实施方案提供预防、治疗或改善免疫系统疾病、例如自身免疫性疾病的方法，该方法包含向对其有需求的患者给予有效量的式 I 化合物。

[0498] 本发明的实施方案提供预防、治疗或改善皮肤病的方法，例如银屑病、酒渣鼻、狼疮、多发性硬化症、类风湿性关节炎、I 型糖尿病以及糖尿病并发症、哮喘、特应性皮炎、癌症、自身免疫性甲状腺病、溃疡性结肠炎、节段性回肠炎、阿尔茨海默病、白血病、眼部疾病如糖尿病性视网膜病和黄斑变性，以及其它自身免疫性疾病，该方法包含向对其有需求的患者给予有效量的式 I 化合物。

[0499] 除了可用于人类治疗，本发明的化合物还可用于动物的兽用治疗，包括哺乳动物如马、牛、羊、猪、狗和猫。

[0500] 对于在治疗中应用，本发明的化合物通常是药物组合物或药物制剂的形式。因此，本发明涉及包含式 I 化合物和任选的一种或多种其它治疗活性化合物以及可药用赋形剂或溶媒的药物组合物，所述其它治疗活性化合物例如是分化剂 (differentiating agents) 如维生素 D 衍生物和全反式维甲酸；皮质类固醇如地塞米松和波尼松，化学治疗剂，抗癌剂，细胞毒性剂。赋形剂必须是“可接受的”，这意味着与组合物的其它成分相容，并且对其受者无害。

[0501] 如果治疗涉及其它治疗活性化合物的施用，对于所述化合物的有用剂量推荐参考 Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 第9版, J. G. Hardman 和 L. E. Limbird (编辑), McGraw-Hill 1995。

[0502] 活性成分方便地占组合物重量的 0.1-99.9%。

[0503] 术语“剂量单位”是指单位的、即单个的剂量，其能够被施用于患者，并且其可以被容易地处置和包装，保持作为包含活性物质本身或其与固体或液体药用稀释剂或载体的混合物的在物理上和化学上稳定的单位剂量。

[0504] 剂量单位形式的化合物可以以适当的间隔每天施用一次或多次，但是，这始终取

决于患者的情况并且根据医生所开出的处方。还可以理解,在某些治疗方案中,以较长的间隔施用、例如每隔一天、每周或甚至更长间隔的施用可以是有益的。

[0505] 制剂的剂量单位方便地含有 0.01mg 至 1000mg、优选 1mg 至 500mg、例如 5mg 至 100mg 的式 I 化合物。

[0506] 制剂包括例如适于眼部(包括缓释或定时释放)、口服(包括缓释或定时释放)、经直肠、胃肠道外(包括皮下、腹膜内、肌内、关节内和静脉内)、透皮、局部、经鼻或经颊施用的形式的那些。

[0507] 制剂可以方便地以剂量单位形式呈现,可以通过药学领域熟知的任意方法、例如如 Remington, *The Science and Practice of Pharmacy*, 第 20 版, 2000 中所公开的方法制备。所有方法都包括将活性成分与载体联合的步骤,载体构成了一种或多种辅助成分。通常,制剂通过将活性成分均匀地和紧密地与液体载体或精细粉碎的固体载体或此二者联合、然后在需要时将产物成形为预期制剂而制得。

[0508] 适于眼部施用的制剂可以是活性成分的无菌水性制剂,其可以是微晶形式,例如水性微晶混悬剂的形式。脂质体制剂或生物可降解的聚合物系统、例如 *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, 第 2 卷, 1989 中所公开的那些也可以用于呈递用于眼部施用的活性成分。

[0509] 适于局部或眼部施用的制剂包括液体或半液体剂如搽剂、洗剂、凝胶剂、涂覆剂(applicants)、水包油或油包水乳剂如霜剂、软膏剂或糊剂;或者溶液剂或混悬剂如滴剂、玻璃体内注射剂或定时释放药物系统。

[0510] 对于局部施用,式 I 化合物通常可以以组合物重量的 0.01 至 20%、例如 0.1% 至约 10% 的量存在,但是也可以以组合物的至多约 50% 的量存在。

[0511] 适于口服施用的本发明的制剂可以是作为胶囊剂、扁囊剂、片剂或锭剂的离散单位的形式,各自含有预定量的活性成分;粉末或颗粒的形式;在水性液体或非水性液体如乙醇或甘油中的溶液或混悬剂的形式;或者水包油乳剂或油包水乳剂的形式。这类油可以是可食用油,例如棉籽油、芝麻油、椰子油或花生油。适于水性混悬剂的分散剂或助悬剂包括合成或天然胶如西黄蓍胶、海藻酸盐、阿拉伯胶、葡聚糖、羧甲基纤维素钠、明胶、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、卡波姆和聚乙烯吡咯烷酮。活性成分还可以以大丸剂、药糖剂或糊剂的形式施用。

[0512] 片剂可以通过将活性成分任选与一种或多种辅助成分一起压制或模制来制备。压制的片剂可以通过将任选与如下成分混合的自由流动形式如粉末或颗粒形式的活性成分在适宜的机器中压制来制备:粘合剂,例如乳糖、葡萄糖、淀粉、明胶、阿拉伯胶、西黄蓍胶、海藻酸钠、羧甲基纤维素、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、聚乙二醇、蜡等;润滑剂,例如油酸钠、硬脂酸钠、硬脂酸镁、苯甲酸钠、乙酸钠、氯化钠等;崩解剂,例如淀粉、甲基纤维素、琼脂、膨润土、交联羧甲基纤维素钠、淀粉羟乙酸钠、交联维酮等;或分散剂,例如聚山梨酯 80。模制的片剂可以通过将粉末状活性成分与适宜载体的用惰性液体稀释剂润湿的混合物在适宜机器中模制来制备。

[0513] 用于经直肠施用的制剂可以是栓剂的形式,其中本发明的化合物与低熔点的水溶性或不溶性固体如可可脂、氢化植物油、聚乙二醇或聚乙二醇脂肪酸酯混合,而酞剂可以采用棕榈酸肉豆蔻酯来制备。

[0514] 适于胃肠道外施用的制剂方便地包括活性成分的无菌油性或水性制剂,其优选与接受者的血液等渗,例如等渗盐水、等渗葡萄糖溶液或缓冲溶液。该制剂可以方便地通过例如经截留细菌的过滤器过滤、向制剂中添加灭菌剂、将制剂进行照射或者将制剂进行加热来进行灭菌。例如 *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, 第 9 卷, 1994 中所公开的脂质体制剂对于胃肠道外施用也是适宜的。

[0515] 或者, 式 I 化合物可以作为无菌固体制剂如冷冻干燥的粉末来呈现, 其易于在临用前溶于无菌溶剂中。

[0516] 透皮制剂可以是硬膏剂或贴剂的形式。

[0517] 适于经鼻或经颊施用的制剂包括粉末、自抛射和喷雾制剂, 例如气雾剂和喷雾剂。这类制剂在例如如下文献中被更详细地公开: *ModernPharmaceutics*, 第 2 版, G. S. Banker 和 C. T. Rhodes (编辑), 第 427-432 页, Marcel Dekker, 纽约; *Modern Pharmaceutics*, 第 3 版, G. S. Banker 和 C. T. Rhodes (编辑), 第 618-619 页和第 718-721 页, Marcel Dekker, 纽约, 和 *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology* 第 10 卷, J Swarbrick 和 J. C. Boylan (编辑), 第 191-221 页, Marcel Dekker, 纽约。

[0518] 除了上述成分, 式 I 化合物的制剂可以包括一种或多种另外的成分如稀释剂、缓冲剂、矫味剂、着色剂、表面活性剂、增稠剂、防腐剂如羟基苯甲酸甲基酯 (包括抗氧化剂)、乳化剂等。

[0519] 当活性成分以可药用的无毒酸或碱的盐的形式施用时, 优选的盐是例如易溶于水或微溶于水的, 以便获得特定的和适当的吸收速率。

实施例

[0520] 制备方法

[0521] 本发明的化合物可以以合成领域的技术人员熟知的多种方法制得。式 I 化合物可以例如采用下文概述的反应和技术以及合成有机化学领域已知的方法或其变体来制备, 如本领域技术人员所理解的那样。优选的方法包括但不限于下文所述的那些。反应在对所采用试剂和物质而言适当的并且对于所进行的转化而言适宜的溶剂中进行。而且, 在下文所述的合成方法中, 可以理解, 所有所建议的反应条件 (包括溶剂、反应气氛、反应温度、试验持续时间以及后处理操作的选择) 被选择为对该反应而言标准的条件, 这应当容易地被有机合成领域的技术人员所公认。不是所有落入给定类别的化合物都可以与一些所述方法中所要求的一些反应条件相容。这类与反应条件相容的对取代基的限制对于本领域技术人员而言将是显而易见的, 可以使用备选的方法。

[0522] 原料是已知的或可自商业途径获得的化合物, 或者可以通过本领域技术人员熟知的常规合成方法制得。

[0523] 通用操作、制备和实施例

[0524] ^1H 核磁共振 (NMR) 波谱于 300MHz 或 600MHz 记录。化学位移值 (δ , 单位为 ppm) 在指定溶剂中相对于内标四甲基硅烷 ($\delta = 0.00$) 或氯仿 ($\delta = 7.25$) 标准引述。DMSO- d_6 在含有 NMR 数据的列表中被简单地称为 DMSO。除非引述了范围, 给出了多重峰 (不管是确定的 (二重峰 (d)、双二重峰 (dd)、三重峰 (t)、四重峰 (q)) 或未确定的 (m)) 在近似中间点的值。(br) 指宽峰。所用有机溶剂通常是无水的。色谱法在 Merck 硅胶 60 (0.040-0-063mm)

上进行。除非另有说明,所指的溶剂比例是 v : v。

[0525] 通篇已经使用了如下缩略语:

[0526] BOC 叔丁氧羰基

[0527] DCM 二氯甲烷

[0528] DMF N,N'-二甲基甲酰胺

[0529] DMSO 二甲基亚砷

[0530] Et 乙基

[0531] EtOAc 乙酸乙酯

[0532] EtOH 乙醇

[0533] L 升

[0534] LG 离去基团

[0535] m 毫

[0536] Me 甲基

[0537] NMR 核磁共振

[0538] Ms 甲磺酰基

[0539] PG 保护基

[0540] Ph 苯基

[0541] PybroP 溴代三(吡咯烷基)膦六氟磷酸盐

[0542] THF 氢呋喃

[0543] v 体积

[0544] 制备型 HPLC/MS

[0545] 在具有两个 Shimadzu PP150 制备泵和 Thermo MSQ Plus 质谱仪的 Dionex APS- 系统上进行制备型 HPLC/MS。柱:Waters XTerra C-18, 150mm x 19mm, 5 μ m; 溶剂系统:A = 水 (0.1% 甲酸) 和 B = 乙腈 (0.1% 甲酸); 流速 = 18mL/min; 方法 (10min): 在 6 分钟内由 10% B 至 100% B、在 100% B 停留另外 2 分钟的线性梯度方法。基于相关离子的离子痕迹和 PDA 信号 (240-400nm) 收集流分。

[0546] 分析型 HPLC/MS

[0547] 在由 Waters Acquity UPLC、Waters Micromass LCT Premier XE 质谱仪、Waters Acquity PDA 组成的系统上进行分析型 HPLC/MS。柱:Acquity UPLC HSS T3 1.8 μ m; 2.1x50mm; 溶剂系统:A = 10mM 醋酸铵 +0.1% HCOOH 和 B = CH₃CN+0.1% HCOOH; 流速 = 0.7mL/min; 方法 (4.8min): 在 2.6 分钟内由 1% B 至 95% B、在 95% B 停留 1.2 分钟的线性梯度方法。

[0548] 通用制备方法

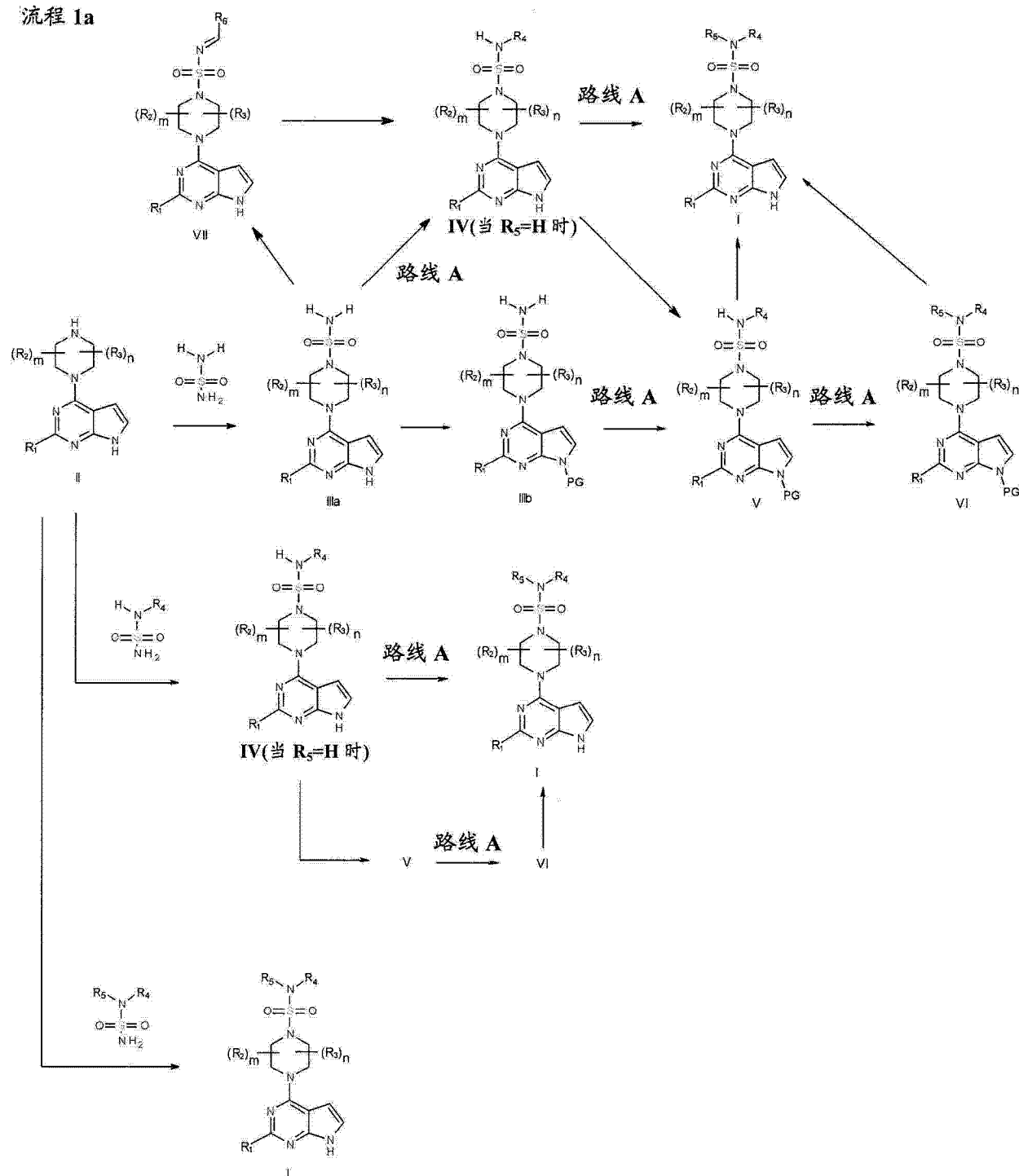
[0549] 本发明的化合物能够例如通过流程 1a 和 1b 中所概括的通用方法制得, 其中 R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、m 和 n 如本文所定义。

[0550] PG 代表适宜的保护基 (“Protective Groups in Organic Synthesis”, 第 3 版, Greene T.W. and Wuts P.G.M., John Wiley & Sons Inc.), 例如但不限于 BOC、SEM 和 Ts。

[0551] LG 代表适宜的离去基团, 例如但不限于氟、氯、溴、碘、甲氧基、N- 咪唑基 -, -OMs 或 -OTs。

[0552]

流程 1a



[0553] 通式 II 化合物能够与磺酰胺或者取代的磺酰胺反应从而得到通式 I、IIIa 和 IV 的化合物。该用磺酰胺和磺酰胺衍生物的取代是文献中已知的 (Synthesis, 1983, 192-194 ; Organic preparations and procedures international, 1984, 16, 49-77)。

[0554] 通式 IIIa 和 IV 的化合物能够任选地用合适的保护基、例如 BOC 基团保护起来从而分别得到通式 IIIb 和 V 的化合物。

[0555] 使用通用路线 A, 能够分别将通式 IIIa 和 IIIb 的化合物衍生化为通式 IV 和 V 的化合物。通式 IIIa 化合物能够进一步与合适的醛反应从而得到通式结构 VII 的化合物。

[0556] 使用通用路线 A, 能够分别将通式 IV 和 V 的化合物衍生化为通式 I 和 VI 的化合

物。

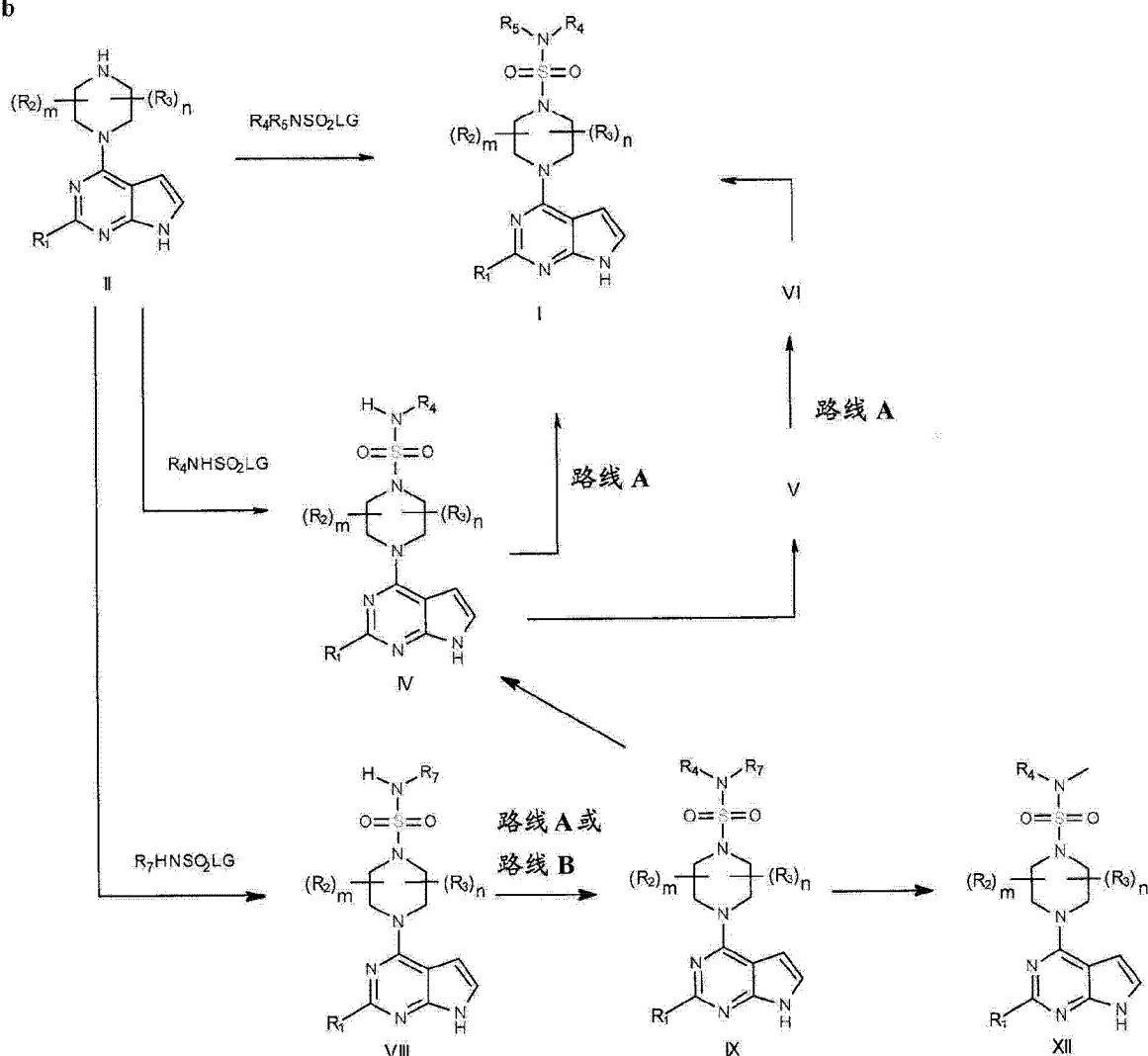
[0557] 通用路线 A 是例如通式 I、IIIa、IIIb、IV 和 V 的磺酰胺衍生物在磺酰胺部分的 NH 或 NH₂ 的氮处通过将所述磺酰胺与 R₄ 或 R₅ 的引入如卤化物、甲磺酸酯或者甲苯磺酸酯的合适离去基团的适宜衍生物进行反应而衍生化的路线。反应在合适的溶剂（例如二噁烷）中在合适的温度（例如从 0°C 至 180°C）进行。

[0558] 使用有机合成领域的化学家已知的标准方法（例如“Protective Groups in Organic Synthesis”，第3版., Greene T.W. and Wuts P.G.M., John Wiley & Sons Inc.），能够将通式 V 和 VI 的化合物脱保护而成为通式 I 的化合物。

[0559] 使用有机合成领域的化学家已知的标准方法，能够将通式 VII 的化合物还原为通式 IV 的化合物。

[0560]

流程 1b



[0561] 在流程 1b 中，通式 II 化合物能够进一步与取代的氨磺酰基衍生物、即 R₄R₅NSO₂LG 进行反应从而得到通式 I 和 IV 的化合物，其中 LG 例如可以是 Cl。这些在例如取代的氨磺酰氯和胺之间的反应是文献中已知的 (Organic preparations and procedures international, 1984, 16, 49-77 ; J. Med. Chem. 1999, 42, 1178-1192 ; Bio. Org. Med. Chem. Lett. 2008, 18, 1312-1317)。

[0562] 在流程 1b 中, 通式 II 化合物能够进一步与取代的氨磺酰基咪唑衍生物、即 $R_4R_5NSO_2LG$ 进行反应从而得到通式 I 和 IV 的化合物, 其中 LG 是咪唑 -N- 基。这些在取代的氨磺酰基咪唑衍生物和胺之间的反应是文献中已知的 (Organic preparations and procedures international, 1984, 16, 49-77 ; J. Org. Chem. 2003, 68, 115-119)。

[0563] 或者, 在流程 1b 中, 通式结构 II 的化合物能够与 R_7HNSO_2LG 进行反应从而得到通式 VIII 的化合物, 其中 R_7 是烷氧基 - 羰基、例如 BOC 或甲氧基 - 羰基并且其中 LG 例如可以是 Cl。

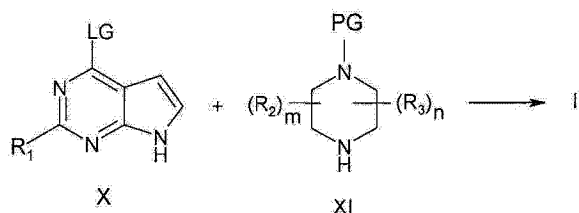
[0564] 通式结构 VIII 的化合物能够使用通用路线 A 进一步衍生化或者使用作为有机合成领域的化学家已知的标准 Mitsunobu 法的路线 B 使其转化为通式结构 IX 的化合物 (O. Mitsunobu 等人, Bull. Chem. Soc. Japan 40, 935 (1967) ; David L. Hughes, Progress in the Mitsunobu reaction. A review, Organic Preparations and Procedures International, Vol. 28, Iss. 2, 1996)。

[0565] 使用有机合成领域的化学家已知的标准方法, 能够使通式结构 IX 的化合物还原从而得到通式 XII 化合物 (US2007/191293A1, 2007)。

[0566] 通式 II 化合物能够通过流程 2 中所概括的通用方法制得。

[0567]

流程 2



[0568] 为了形成 II 的 X 和 XI 之间的反应能够在存在或不存在酸 (例如 HCl) 或碱 (例如 Et_3N 或 K_2CO_3) 的情况下、在合适的溶剂 (例如 DMF、EtOH 或水) 中、在合适的温度 (例如从室温到 $200^\circ C$) 通过常规的加热或微波造成的加热进行。

[0569] 或者, 为了形成 II 的 X 和 XI 之间的反应能够在存在具有合适的配位体和合适的碱的过渡金属基催化剂的情况下、在合适的溶剂中、在合适的温度 (例如从室温到 $200^\circ C$) 通过常规的加热或微波造成的加热进行。典型的过渡金属包括 Pd 和 Cu, 合适的配位体包括 P-基配位体 (如 2,2'-二(二苯基膦基)1,1'-联萘和 4,5-二-二苯基膦基-9,9-二甲基-9H-咕吨) 和 N-基配位体 (如 N,N'-二甲基环己烷-1,2-二胺), 合适的碱包括 CS_2CO_3 、叔丁醇钠和 K_3PO_4 , 和合适的溶剂包括二噁烷和甲苯。

[0570] 一般而言, PG 所代表的任意的保护基 (例如但不限于 BOC 和苄基) 能够被引入并且通过有机合成领域的化学家已知的标准方法 (例如 "Protective Groups in Organic Synthesis", 第 3 版., Greene T.W. and Wuts P.G.M., John Wiley & Sons Inc.) 除去。

[0571] 通式 X 和 XI 的化合物可自商业途径获得或者根据有机合成领域的化学家已知的标准方法通过合成转化由可自商业途径获得的分子制得。

[0572] 通式 XI 化合物能够例如通过单酮基哌嗪的还原制得, 后者可由商业途径获得或者通过有机合成领域的化学家已知的方法制得。

[0573] 通式 XI 化合物能够例如通过单酮基哌嗪的衍生制得, 后者可由商业途径获得或

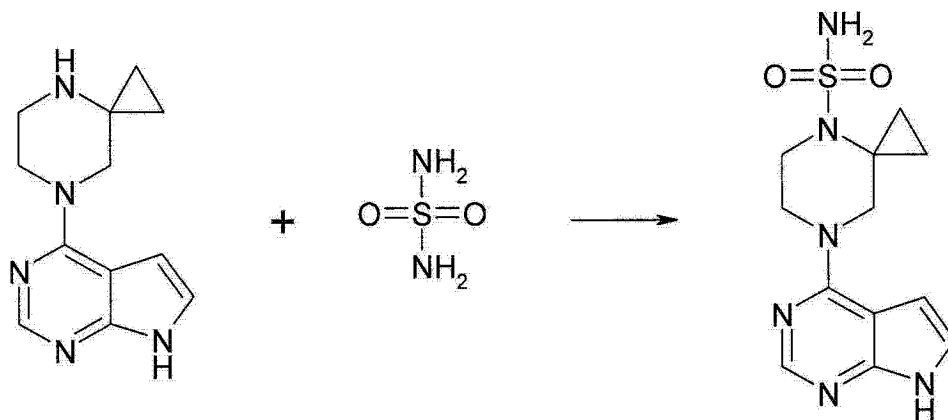
者通过有机合成领域的化学家已知的方法制得,例如通过适当取代的单酮基哌嗪的环丙烷化。

[0574] 中间体

[0575] 中间体 1:

[0576] 7-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4,7-二氮杂-螺[2.5]辛烷-4-磺酰胺

[0577]



[0578] 向在无水二噁烷(20mL)中的 4-(4,7-二氮杂-螺[2.5]辛-7-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(1g,4.4mmol)(中间体 21)加入磺酰胺(419mg,4.4mmol)。反应混合物加热至回流 6 小时。在溶剂真空蒸发后,粗混合物通过快速硅胶色谱法使用庚烷->EtOAc:MeOH(9:1)作为洗脱剂进行纯化。

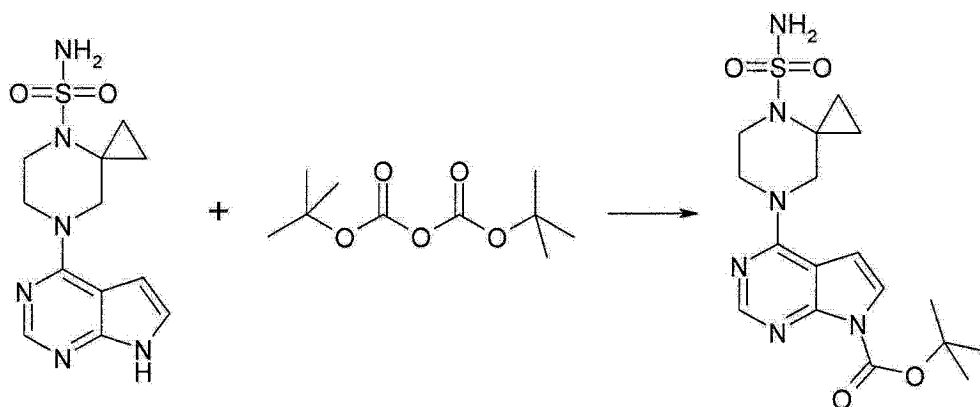
[0579] ^1H NMR(600MHz,DMSO) δ 11.71(s,1H),8.13(s,1H),7.18(dd, J = 3.3,1.9Hz,1H),7.10(s,2H),6.59(d, J = 2.9Hz,1H),4.12-4.02(m,2H),3.88(s,2H),3.65-3.57(m,2H),1.07(s,2H),0.82(d, J = 1.6Hz,2H)。

[0580] ^{13}C NMR(151MHz,DMSO) δ 156.47,151.83,150.36,121.30,101.92,100.78,49.04,47.14,42.12,38.51,13.13。

[0581] 中间体 2:

[0582] 4-(4-氨磺酰基-4,7-二氮杂-螺[2.5]辛-7-基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-甲酸叔丁基酯

[0583]



[0584] 将 7-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4,7-二氮杂-螺[2.5]辛烷-4-磺酰胺(中间体 1)(1.5g,4.86mmol)溶解于无水 DMF(20ml)中,加入 Cs_2CO_3 (1.59g,4.86mmol)并且冷却至 0℃。加入 BOC_2O (1.06g,4.86mmol)的无水 DMF(10mL)溶液和使反应混合物升温

至室温并且在室温搅拌 16 小时。粗混合物用水 (150mL) 进行处理并且用 EtOAc (3x100mL) 进行萃取。合并的有机相用 H₂O (2x50mL)、盐水 (2x50mL) 洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤和真空浓缩。产物通过快速硅胶色谱法使用 EtOAc 的庚烷溶液作为洗脱剂进行纯化。

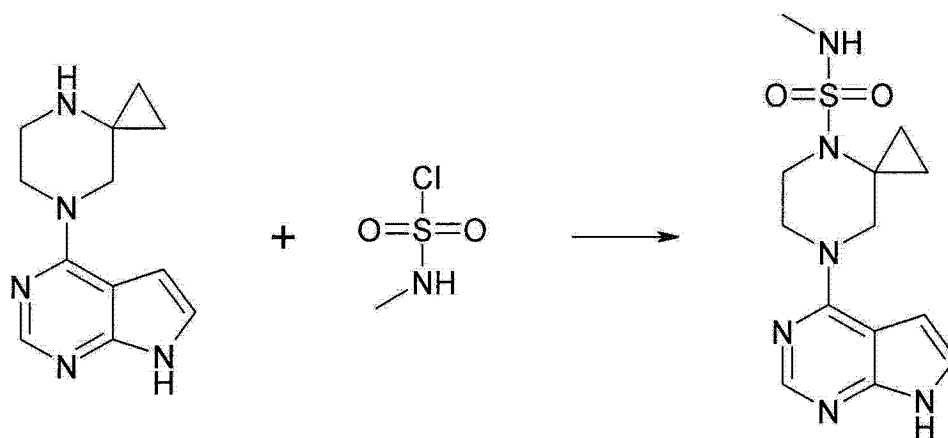
[0585] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 8.47 (s, 1H), 7.37 (d, J = 4.2Hz, 1H), 6.42 (d, J = 4.2Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.19-4.05 (m, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.82-3.67 (m, 2H), 1.64 (s, 9H), 1.31-1.17 (m, 2H), 0.87 (q, J = 5.6Hz, 2H)。

[0586] ¹³C NMR (75MHz, CDCl₃) δ 157.27, 153.15, 153.08, 147.33, 122.38, 104.97, 103.92, 84.75, 50.59, 47.87, 43.41, 39.16, 28.01, 13.76。

[0587] 中间体 3:

[0588] 7-(7H-吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -4-基) -4,7-二氮杂 -螺 [2.5] 辛烷 -4-磺酸甲基酰胺

[0589]



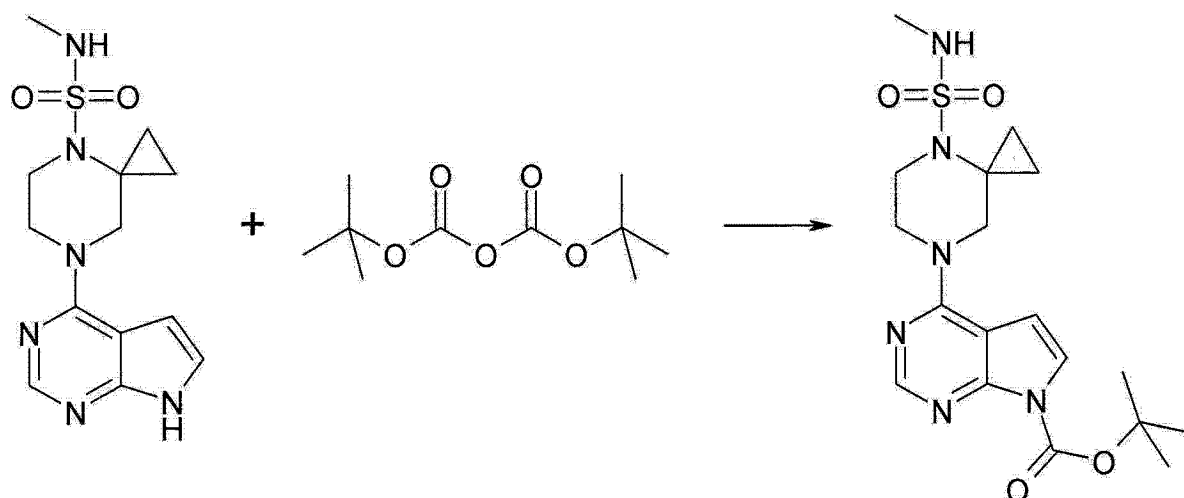
[0590] 将 4-(4,7-二氮杂 -螺 [2.5] 辛 -7-基) -7H-吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 (2g, 8.7mmol) (中间体 21) 的无水吡啶 (100mL) 溶液冷却至 0℃ 并且向其中滴加可自商业途径获得的甲基磺酰氯 (419mg, 8.7mmol) 的无水 Et₂O (5mL) 溶液。在完全加入之后, 使反应混合物加热至室温并且然后在室温搅拌 1 小时。加入另外的等量的甲基磺酰氯 (419mg, 8.7mmol) 的无水 Et₂O (5mL) 溶液, 并且在室温在另外 1 小时之后加入第三份等量的甲基磺酰氯 (419mg, 8.7mmol) 的无水 Et₂O (5mL) 溶液。粗混合物用水 (150mL) 进行处理并且用 EtOAc (3x100mL) 进行萃取。合并的有机相用 H₂O (2x50mL)、盐水 (2x50mL) 洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤和真空浓缩。在 EtOH:CH₂Cl₂ 中重结晶从而得到白色晶体的标题化合物。

[0591] ¹H NMR (300MHz, DMSO) δ 11.71 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.19 (d, J = 2.9Hz, 2H), 6.60 (d, J = 3.5Hz, 1H), 4.13-3.98 (m, 2H), 3.85 (s, 2H), 3.63-3.47 (m, 2H), 2.41 (d, J = 2.5Hz, 3H), 1.12-0.96 (m, 2H), 0.84 (dd, J = 7.0, 5.1Hz, 2H)。

[0592] 中间体 4:

[0593] 4-(4-甲基磺酰基 -4,7-二氮杂 -螺 [2.5] 辛 -7-基) -吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -7-甲酸叔丁基酯

[0594]



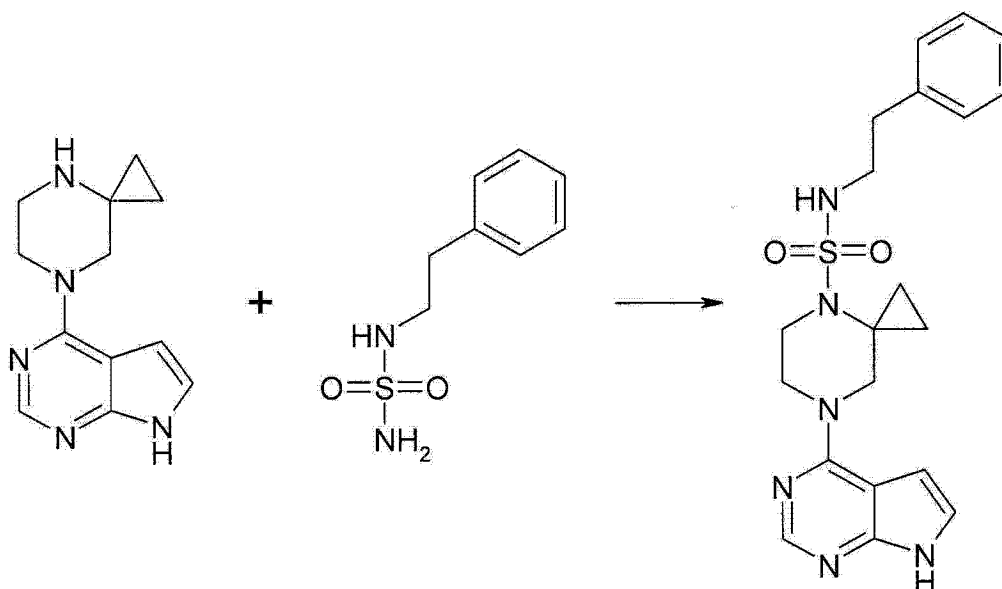
[0595] 使用中间体 3 代替中间体 1, 以与中间体 2 类似的方法进行制备。

[0596] ^1H NMR (600MHz, DMSO) δ 8.31 (s, 1H), 7.53 (d, $J = 4.2\text{Hz}$, 1H), 7.24 (q, $J = 4.9\text{Hz}$, 1H), 6.87 (d, $J = 4.2\text{Hz}$, 1H), 4.08–3.97 (m, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.63–3.47 (m, 2H), 2.40 (d, $J = 4.9\text{Hz}$, 3H), 1.60 (s, 9H), 1.01 (t, $J = 5.9\text{Hz}$, 2H), 0.84 (dd, $J = 4.4, 2.2\text{Hz}$, 2H)。

[0597] 中间体 5:

[0598] 7-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4,7-二氮杂-螺[2.5]辛烷-4-磺酸苯乙基-酰胺

[0599]



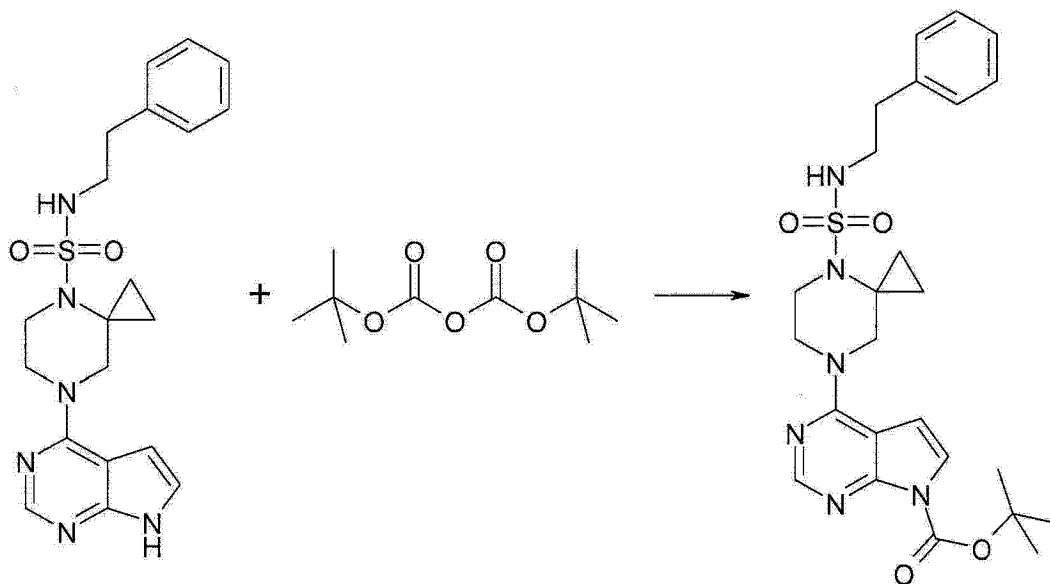
[0600] 用 2-(氨磺酰基氨基)-乙基苯代替磺酰胺, 以与中间体 1 类似的方法进行制备。

[0601] ^1H NMR (300MHz, DMSO) δ 11.71 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.37–7.23 (m, 2H), 7.21 (d, $J = 7.2\text{Hz}$, 4H), 6.58 (d, $J = 3.3\text{Hz}$, 1H), 4.03 (dd, $J = 6.2, 2.8\text{Hz}$, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.59–3.42 (m, 2H), 3.00 (dd, $J = 12.0, 7.2\text{Hz}$, 2H), 2.74 (t, $J = 7.4\text{Hz}$, 2H), 0.98 (t, $J = 5.9\text{Hz}$, 2H), 0.87–0.74 (m, 2H)。

[0602] 中间体 6:

[0603] 4-(4- 苄基氨磺酰基 -4,7- 二氮杂 - 螺 [2.5] 辛 -7- 基) - 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -7- 甲酸叔丁基酯

[0604]



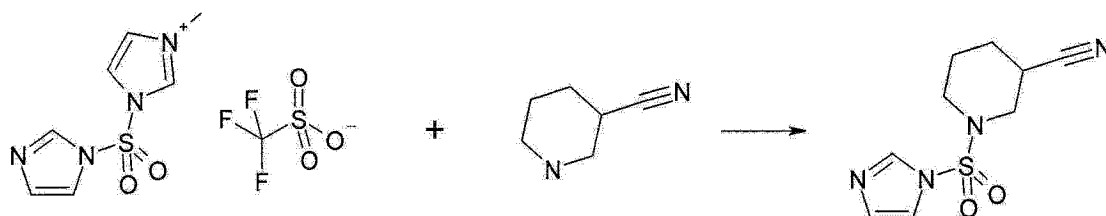
[0605] 使用中间体 5 代替中间体 3, 以与中间体 4 类似的方法进行制备。

[0606] ^1H NMR (300MHz, DMSO) δ 8.31 (s, 1H), 7.52 (d, $J = 4.2\text{Hz}$, 1H), 7.48 (t, $J = 5.6\text{Hz}$, 1H), 7.36-7.25 (m, 2H), 7.25-7.13 (m, 3H), 6.85 (d, $J = 4.2\text{Hz}$, 1H), 4.18-3.90 (m, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.62-3.40 (m, 2H), 3.13-2.90 (m, 2H), 2.73 (t, $J = 7.4\text{Hz}$, 2H), 1.60 (s, 9H), 0.98 (t, $J = 5.9\text{Hz}$, 2H), 0.81 (q, $J = 5.3\text{Hz}$, 2H)。

[0607] 中间体 7:

[0608] 1-(2H-咪唑-1-磺酰基)-哌啶-3-甲腈

[0609]



[0610] 向可由商业途径获得的 3-(2H-咪唑-1-磺酰基)-1-甲基-3H-咪唑-1-鎓三氟甲磺酸盐 (0.28mmol) 的无水 CH_3CN (1.5mL) 溶液加入哌啶-3-甲腈。反应混合物在室温搅拌 2 小时。通过对反应混合物进行标准的制备型 HPLC 纯化从而获得纯的化合物。

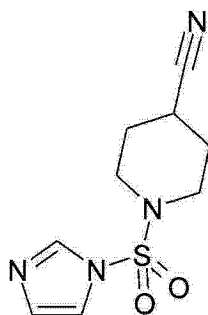
[0611] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.95 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 3.56 (dd, $J = 12.1, 3.5\text{Hz}$, 1H), 3.32 (ddd, $J = 19.8, 9.4, 5.9\text{Hz}$, 2H), 3.12 (dd, $J = 11.4, 8.4\text{Hz}$, 1H), 2.88 (td, $J = 7.6, 3.7\text{Hz}$, 1H), 2.05-1.87 (m, 2H), 1.75 (ddt, $J = 12.2, 8.8, 5.7\text{Hz}$, 2H)。

[0612] 使用该方法获得以下化合物:

[0613] 中间体 8:

[0614] 1-(咪唑-1-磺酰基)-哌啶-4-甲腈

[0615]

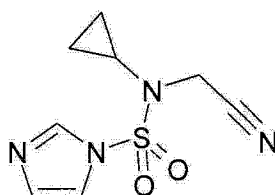


[0616] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.91 (s, 1H), 7.24 (t, $J = 1.3\text{Hz}$, 1H), 7.18 (s, 1H), 3.58-3.17 (m, 4H), 2.80 (tt, $J = 6.6, 4.6\text{Hz}$, 1H), 2.20-1.79 (m, 4H)。

[0617] 中间体 9：

[0618] 咪唑-1-磺酸氰基甲基-环丙基-酰胺

[0619]

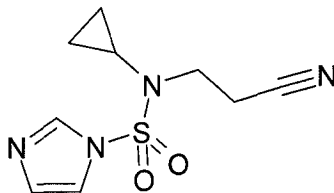


[0620] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8.20 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 4.31 (s, 2H), 2.40 (ddd, $J = 10.2, 6.6, 4.0\text{Hz}$, 1H), 1.00 (dt, $J = 4.2, 2.9\text{Hz}$, 4H)。

[0621] 中间体 10：

[0622] 咪唑-1-磺酸(2-氰基-乙基)-环丙基-酰胺

[0623]

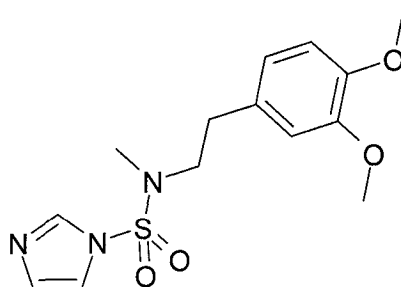


[0624] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8.00 (s, 1H), 7.31 (t, $J = 1.3\text{Hz}$, 1H), 7.19 (s, 1H), 3.58 (t, $J = 6.7\text{Hz}$, 2H), 2.74 (t, $J = 6.7\text{Hz}$, 2H), 2.31 (ddd, $J = 12.3, 6.8, 3.8\text{Hz}$, 1H), 1.08-0.76 (m, 4H)。

[0625] 中间体 11：

[0626] 咪唑-1-磺酸[2-(3,4-二甲氧基-苯基)-乙基]-甲基-酰胺

[0627]



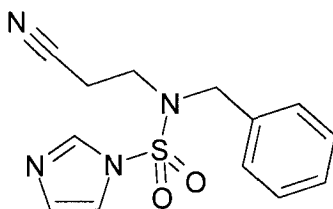
[0628] ^1H NMR (300MHz, DMSO) δ 8.20 (s, 1H), 7.65 (t, $J = 1.4\text{Hz}$, 1H), 7.15 (d, $J = 0.9\text{Hz}$, 1H), 6.85 (dd, $J = 9.0, 5.0\text{Hz}$, 2H), 6.74 (dd, $J = 8.1, 1.9\text{Hz}$, 1H), 3.73 (d, $J = 6.6\text{Hz}$, 6H),

3.43-3.34 (m, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.76-2.64 (m, 2H)。

[0629] 中间体 12:

[0630] 咪唑-1-磺酸苄基-(2-氰基-乙基)-酰胺

[0631]

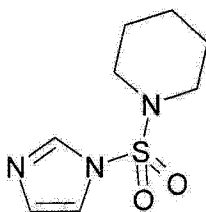


[0632] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.99 (s, 1H), 7.42-7.34 (m, 3H), 7.28 (d, $J = 1.6\text{Hz}$, 1H), 7.24-7.15 (m, 3H), 4.50 (s, 2H), 3.49 (t, $J = 7.1\text{Hz}$, 2H), 2.42 (t, $J = 7.1\text{Hz}$, 2H)。

[0633] 中间体 13:

[0634] 1-(咪唑-1-磺酰基)-哌啶

[0635]

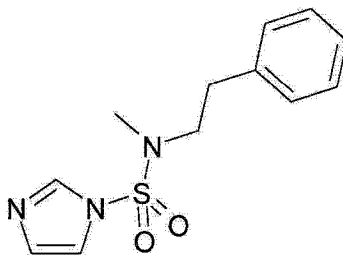


[0636] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.99 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 3.23-3.11 (m, 4H), 1.67 (dt, $J = 11.2, 5.7\text{Hz}$, 4H), 1.58-1.44 (m, 2H)。

[0637] 中间体 14:

[0638] 咪唑-1-磺酸甲基-苯乙基-酰胺

[0639]

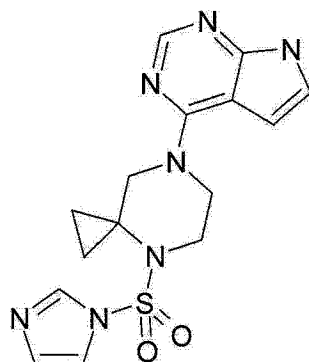


[0640] ^1H NMR (300MHz, DMSO) δ 8.19 (s, 1H), 7.64 (t, $J = 1.4\text{Hz}$, 1H), 7.38-7.17 (m, 5H), 7.14 (d, $J = 1.0\text{Hz}$, 1H), 3.40 (dd, $J = 8.3, 6.8\text{Hz}$, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.82-2.71 (m, 2H)。

[0641] 中间体 15:

[0642] 4-[4-(咪唑-1-磺酰基)-4,7-二氮杂-螺[2.5]辛-7-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶

[0643]



[0644] ^1H NMR (300MHz, DMSO) δ 11.76 (s, 1H), 8.30 (t, J = 0.9Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.74 (t, J = 1.4Hz, 1H), 7.21 (d, J = 3.6Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 1.5, 0.8Hz, 1H), 6.53 (d, J = 3.7Hz, 1H), 3.85 (dd, J = 13.4, 5.9Hz, 4H), 3.36 (s, 2H), 1.19 (q, J = 5.4Hz, 2H), 0.98 (q, J = 5.5Hz, 2H)。

[0645] 中间体 16:

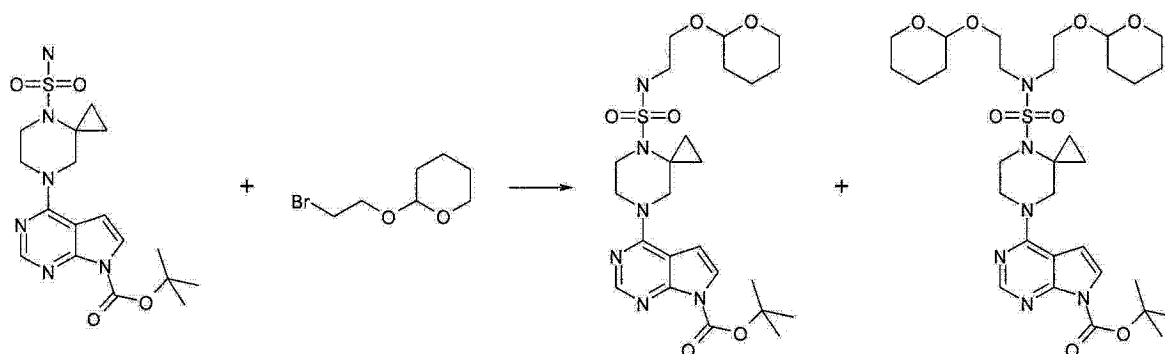
[0646] 4-{4-[2-(四氢-吡喃-2-基氧基)-乙基氨磺酰基]-4,7-二氮杂-螺[2.5]辛-7-基}-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-甲酸叔丁基酯

[0647] 知

[0648] 中间体 17:

[0649] 4-(4-{二-[2-(四氢-吡喃-2-基氧基)-乙基]-氨磺酰基}-4,7-二氮杂-螺[2.5]辛-7-基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-甲酸叔丁基酯

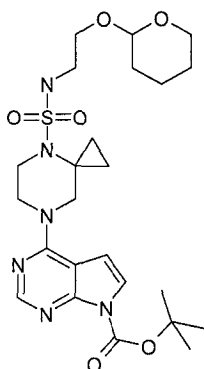
[0650]



[0651] 将4-(4-氨磺酰基-4,7-二氮杂-螺[2.5]辛-7-基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-甲酸叔丁基酯(中间体2)(1g, 2.45mmol)溶解于无水DMF(20ml)中,加入 K_2CO_3 (1.59g, 4.86mmol)并且加热至 50°C 。加入2-(2-溴-乙氧基)-四氢-吡喃(260mg, 1.22mmol)的无水DMF(5mL)溶液并且反应混合物在 50°C 搅拌1小时。加入另外的0.5当量(260mg, 1.22mmol)的2-(2-溴-乙氧基)-四氢-吡喃,并且在 50°C 在另外1小时后加入另外的一当量。在 50°C 在搅拌总共3小时后加入另外的2-(2-溴-乙氧基)-四氢-吡喃(2当量, 1.04g, 4.9mmol)并且反应混合物在 50°C 搅拌65小时。粗混合物用水(100mL)进行处理并且用EtOAc(3x100mL)进行萃取。合并的有机相用 H_2O (2x50mL)、盐水(2x50mL)洗涤,用 Na_2SO_4 干燥,过滤和真空浓缩。产物通过快速硅胶色谱法使用EtOAc的庚烷溶液作为洗脱剂进行纯化。

[0652] 中间体 16:

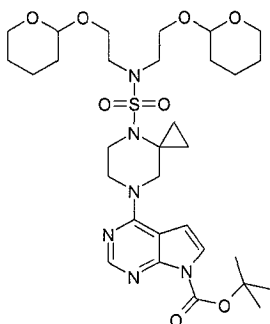
[0653]



[0654] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8.49 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.45–7.35 (m, 1H), 6.48–6.39 (m, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.19–4.09 (m, 2H), 3.89 (s, 2H), 3.84 (m, 2H), 3.57 (m, 4H), 1.66 (s, 9H), 1.48 (d, $J = 2.9\text{Hz}$, 3H), 1.26 (m, 4H), 0.90 (m, 4H)。

[0655] 中间体 17：

[0656]



[0657] ^1H NMR (300MHz, DMSO) δ 8.32 (s, 1H), 7.53 (d, $J = 4.2\text{Hz}$, 1H), 6.85 (d, $J = 4.2\text{Hz}$, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.03 (d, $J = 4.9\text{Hz}$, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.75 (dt, $J = 8.6, 4.4\text{Hz}$, 4H), 3.62–3.29 (m, 12H), 1.79–1.63 (m, 2H), 1.60 (s, 9H), 1.49 (m, 8H), 1.06 (t, $J = 5.7\text{Hz}$, 2H), 0.86 (t, $J = 6.0\text{Hz}$, 2H)。

[0658] 中间体 18：

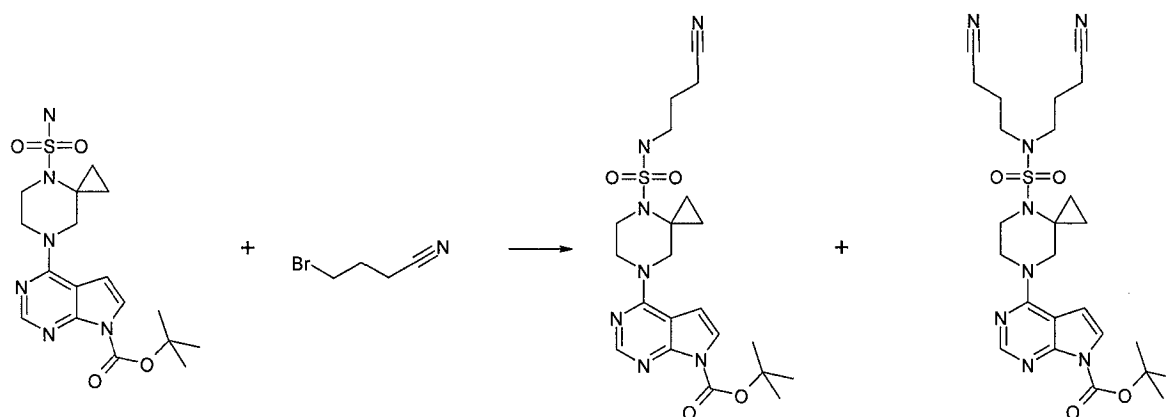
[0659] 4-[4-(3-氰基-丙基氨磺酰基)-4,7-二氮杂-螺[2.5]辛-7-基]-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-甲酸叔丁基酯

[0660] 知

[0661] 中间体 19：

[0662] 4-{4-[二-(3-氰基-丙基)-氨磺酰基]-4,7-二氮杂-螺[2.5]辛-7-基}-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-甲酸叔丁基酯

[0663]



[0664] 4-(4-氨磺酰基-4,7-二氮杂-螺[2.5]辛-7-基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-甲酸叔丁基酯(中间体2)(112mg, 0.27mmol)溶解于无水DMF(2ml)中,加入 K_2CO_3 (38mg, 0.27mmol)并且冷却至0℃。加入4-溴-丁腈(40mg, 0.27mmol)的无水DMF(0.5mL)溶液并且反应混合物在室温搅拌16小时。粗混合物用水(10mL)进行处理并且用EtOAc(3x10mL)进行萃取。合并的有机相用 H_2O (2x10mL)、盐水(2x10mL)洗涤,用 Na_2SO_4 干燥,过滤和真空浓缩。产物通过快速硅胶色谱法使用EtOAc的庚烷溶液作为洗脱剂进行纯化。

[0665] 中间体18:

[0666] 4-[4-(3-氰基-丙基氨磺酰基)-4,7-二氮杂-螺[2.5]辛-7-基]-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-甲酸叔丁基酯

[0667] ^1H NMR(300MHz, $CDCl_3$) δ 8.49(s, 1H), 7.40(dd, $J = 4.2, 2.0$ Hz, 1H), 6.43(d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 4.97(t, $J = 6.3$ Hz, 1H), 4.17-4.08(m, 2H), 3.94(d, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.71-3.63(m, 2H), 3.33-3.23(m, 2H), 2.53-2.37(m, 2H), 2.02-1.86(m, 2H), 1.66(s, 9H), 1.14-1.02(m, 2H), 0.92(td, $J = 6.9, 3.9$ Hz, 2H)。

[0668] 中间体19:

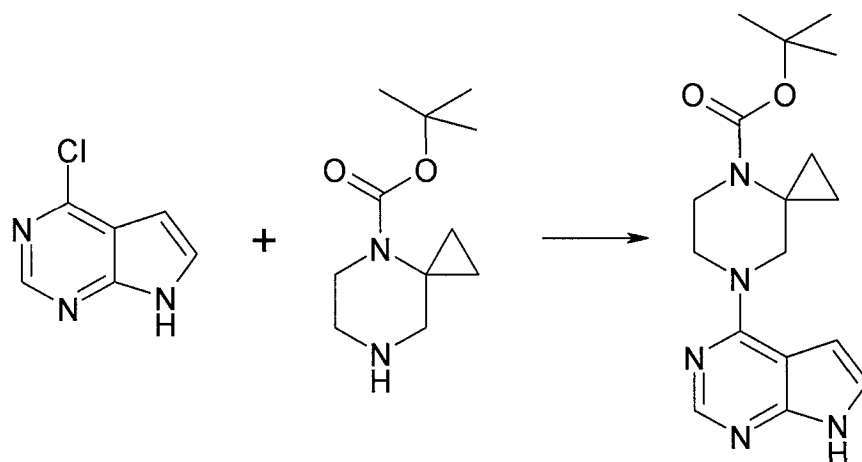
[0669] 4-{4-[二-(3-氰基-丙基)-氨磺酰基]-4,7-二氮杂-螺[2.5]辛-7-基}-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-甲酸叔丁基酯

[0670] ^1H NMR(300MHz, $CDCl_3$) δ 8.50(s, 1H), 7.40(dd, $J = 4.2, 1.9$ Hz, 1H), 6.43(d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 4.20-4.08(m, 2H), 3.94(s, 2H), 3.65-3.57(m, 2H), 3.34-3.22(m, 4H), 2.43(t, $J = 6.9$ Hz, 4H), 2.02-1.90(m, 4H), 1.66(s, 9H), 1.06(t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 0.93(t, $J = 6.4$ Hz, 2H)。

[0671] 中间体20:

[0672] 7-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4,7-二氮杂螺[2.5]辛烷-4-甲酸叔丁基酯

[0673]



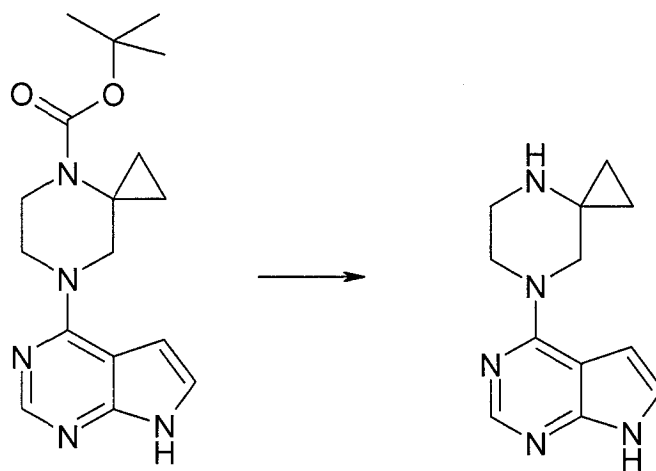
[0674] 向溶解于 DMF (5ml) 中的可由商业途径获得的 4-氯-7H-吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 (1.0g, 6.5mmol) 加入 Et_3N (1.3ml, 9.8mmol), 然后加入可由商业途径获得的 4,7-二氮杂-螺 [2.5] 辛烷-4-甲酸叔丁基酯 (1.5g, 7.2mmol)。反应混合物在 110°C 加热 16 小时。在溶剂真空蒸发后, 粗混合物用水 (25mL) 进行处理并且用 EtOAc (4x30mL) 进行萃取。合并的有机相用盐水 (2x20mL) 洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤和真空浓缩从而得到 1.5g 粗品。产物通过快速硅胶色谱法使用 EtOAc 的庚烷溶液作为洗脱剂进行纯化。

[0675] ^1H NMR (300MHz, DMSO) δ = 11.70 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.18 (m, 1H), 6.59 (m, 1H), 3.90 (m, 2H), 3.73 (m, 2H), 3.62-3.53 (m, 2H), 1.68-1.11 (m, 9H), 1.01-0.57 (m, 5H)。

[0676] 中间体 21:

[0677] 4-(4,7-二氮杂-螺 [2.5] 辛-7-基)-7H-吡咯并 [2,3-d] 嘧啶

[0678]



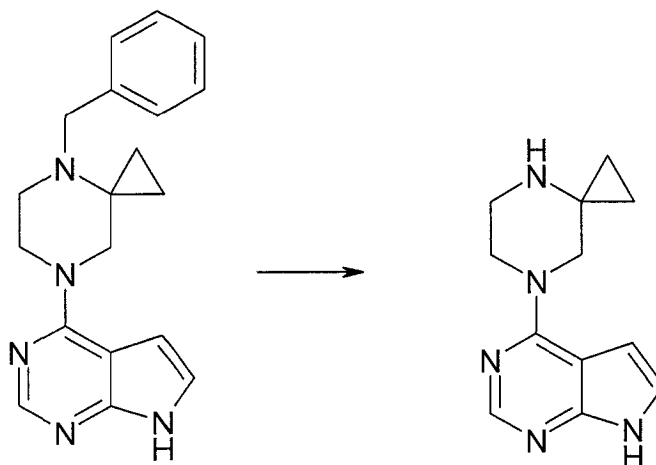
[0679] 向溶解于乙醚 (20ml) 中的 7-(7H-吡咯并 [2,3-d] 嘧啶-4-基)-4,7-二氮杂螺 [2.5] 辛烷-4-甲酸叔丁基酯 (中间体 20) (0.5g, mmol) 加入 HCl 的二噁烷 (ml, M) 溶液并且反应混合物在室温搅拌 5 小时。沉淀物通过过滤进行分离, 并且用乙醚 (2x5ml) 洗涤。将沉淀物悬浮于 THF (50ml) 中并且在具有 K_2CO_3 (5 克) 的情况下剧烈搅拌 3 小时。在过滤和溶剂真空蒸发之后, 获得米色化合物的产物。

[0680] ^1H NMR (300MHz, DMSO) δ = 11.64 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.21-7.08 (m, 1H), 6.53 (m, 1H), 3.92-3.79 (m, 2H), 3.71 (s, 2H), 2.94-2.81 (m, 2H), 1.29 (br s, 1H), 0.59-0.37 (m, 4H)。

[0681] 中间体 21 的备选合成:

[0682] 4-(4,7-二氮杂-螺[2.5]辛-7-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶

[0683]

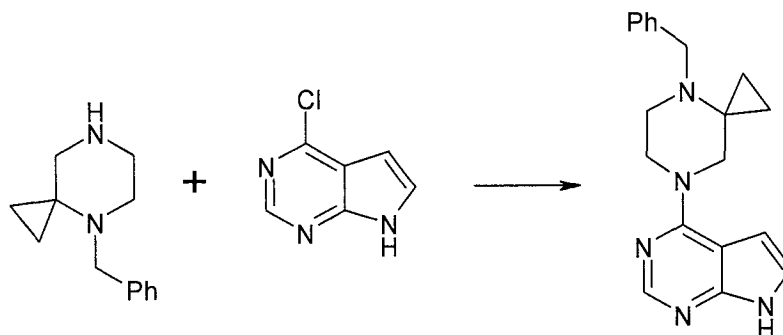


[0684] 向 4-(4-苄基-4,7-二氮杂-螺[2.5]辛-7-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶 (中间体 22) (50g, 78.36mmol) 的 MeOH 溶液加入 10% Pd/C (20g) 和 HCOONH_4 (98g, 783.69mmol) 并且反应混合物加热至回流 30 分钟。反应混合物通过硅藻土床进行过滤并且用 MeOH 进行洗涤和进行减压浓缩。粗化合物用 50% NaOH 溶液 (200ml) 处理并且搅拌 15 分钟, 通过过滤得到固体。并且固体用 50ml 水洗涤并且进行真空干燥。将粗化合物 (33g) 的丙酮 (10 倍) 溶液加热至回流 30 分钟。将反应混合物冷却并进行过滤, 固体用丙酮洗涤从而得到固体的标题化合物 (29.78g, 83%)。

[0685] 中间体 22:

[0686] 4-(4-苄基-4,7-二氮杂-螺[2.5]辛-7-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶

[0687]



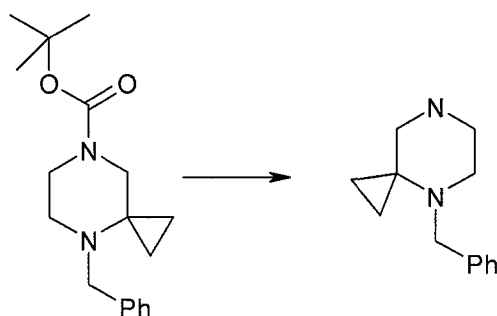
[0688] 向搅拌的 4-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶 (29.2g, 190.98mmol) 水溶液加入中间体 23 (50g, 210mmol) 和 K_2CO_3 (79g, 572.9mmol) 并且将所得到的反应混合物加热至 100°C 16 小时。将反应混合物冷却至室温并且进行过滤。所得固体用乙醚洗涤从而得到标题化合物 (50g, 80%)。

[0689] ^1H NMR (300MHz, DMSO) δ = 11.70 (br, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.32 (m, 5H), 7.14 (d, 1H), 6.58 (d, 1H), 3.95 (br, 4H), 3.80 (br, 2H), 2.82 (m, 2H), 0.64 (m, 4H)

[0690] 中间体 23:

[0691] 4-苄基-4,7-二氮杂-螺[2.5]辛烷

[0692]



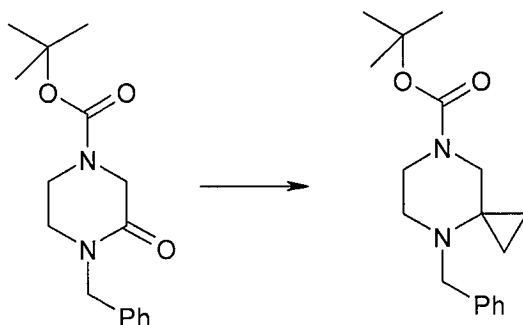
[0693] 向搅拌的中间体 24(96g) 的 THF(500mL) 溶液加入 4N HCl 的二噁烷(200mL) 溶液并且所得到的反应混合物在室温搅拌 16 小时。反应混合物进行减压浓缩。粗品用正戊烷洗涤从而得到固体的标题化合物(75g, 100%)。

[0694] ^1H NMR(300MHz, DMSO) δ = 7.4(br, 5H), 4.00-4.40(br, 2H), 3.00-3.80(br, 6H), 0.81(br, 4H)

[0695] 中间体 24:

[0696] 4-苄基-4,7-二氮杂-螺[2.5]辛烷-7-甲酸叔丁基酯

[0697]



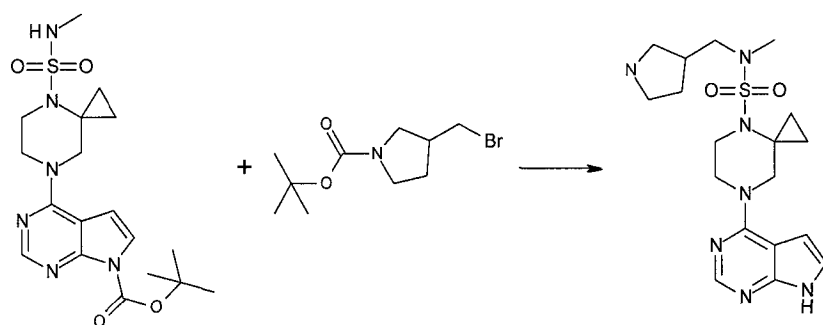
[0698] 向被冷却至 -78°C 的 EtMgBr(344mL) 的 THF 溶液加入 $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ (39g, 137.93mmol), 然后加入可由商业途径获得的 4-苄基-3-氧代-哌嗪-1-甲酸叔丁基酯(40g, 137.93mmol) 并且所得到的反应混合物加热至回流 1 小时。在将反应混合物冷却至 5°C 之后, 加入另一份 EtMgBr(344mL) 和 $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ (39g, 137.93mmol)。混合物在室温搅拌 16 小时。用 NH_4Cl 溶液使反应混合物淬灭并且搅拌 15 分钟和通过硅藻土床进行过滤并且用 EtOAc 洗涤。水层再次用 EtOAc(3x) 萃取。合并的 EtOAc 层用水洗涤和用 Na_2SO_4 干燥和减压浓缩。通过柱色谱法进行纯化从而得到固体的标题化合物(24g, 58%)。

[0699] ^1H NMR(300MHz, DMSO) δ = 7.20(m, 5H), 3.80(s, 2H), 3.40(m, 2H), 3.22(m, 2H), 2.63(m, 2H), 1.38(s, 9H), 0.58(br, 4H)

[0700] 中间体 25:

[0701] N-甲基-N-(吡咯烷-3-基甲基)-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺

[0702]



[0703] 将 4-(4-甲基氨磺酰基-4,7-二氮杂-螺[2.5]辛-7-基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-甲酸叔丁基酯(中间体 4)(0.71mmol) 溶解于无水 DMF(0.5mL) 中并且加入 Cs_2CO_3 (1.42mmol) 和 3-(溴甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯(0.85mmol)。在 45℃ 搅拌 16 小时, 然后加入 H_2O (2mL)。用 EtOAc(3x2mL) 萃取并且合并的有机相进行真空浓缩。残留的油在 150℃ 用 1,1,1,3,3,3-六氟-2-丙醇:2,2,2-三氟乙醇(3:1,4mL) 的混合物处理 2 小时。在真空条件下粗反应混合物在硅藻土上进行浓缩并且使用甲醇的 DCM 溶液作为洗脱剂通过标准柱色谱法进行纯化。所得到的化合物在甲醇:EtOAc 中进行重结晶从而得到固体的标题化合物。

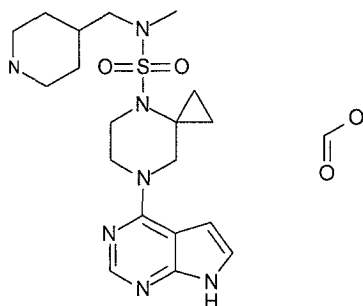
[0704] LC-MS :1.59min, ES(+), m/z :406.202

[0705] 使用该方法得到以下化合物:

[0706] 中间体 26:

[0707] 甲酸盐形式的 N-甲基-N-(4-哌啶基甲基)-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺

[0708]



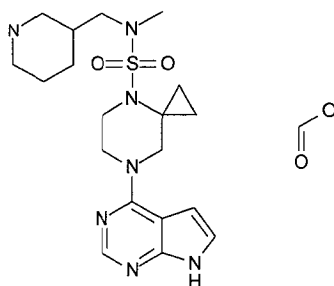
[0709] ^1H NMR(600MHz, DMSO) δ 11.77(s, 1H), 8.41(s, 1H), 8.14(s, 1H), 7.20(d, J = 3.5Hz, 1H), 6.60(d, J = 3.5Hz, 1H), 4.05(t, J = 5.2Hz, 2H), 3.84(s, 4H), 3.52(t, J = 5.1Hz, 2H), 3.15(dt, J = 12.4, 3.4Hz, 2H), 2.96(d, J = 7.3Hz, 2H), 2.76-2.60(m, 5H), 1.80(dqd, J = 11.0, 7.3, 3.8Hz, 1H), 1.71(dd, J = 13.9, 3.8Hz, 2H), 1.20(qd, J = 12.8, 3.9Hz, 2H), 1.03-0.77(m, 4H)。

[0710] LC-MS :1.61min, ES(+), m/z :420.211

[0711] 中间体 27:

[0712] 甲酸盐形式的 N-甲基-N-(3-哌啶基甲基)-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺

[0713]



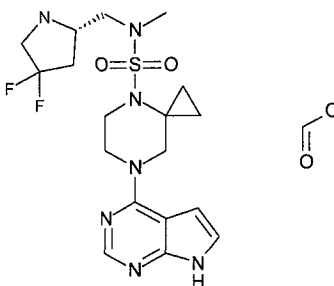
[0714] ^1H NMR (600MHz, DMSO) δ 11.78 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.20 (d, J = 3.7Hz, 1H), 6.60 (d, J = 3.7Hz, 1H), 4.05 (t, J = 5.3Hz, 2H), 3.83 (d, J = 1.7Hz, 2H), 3.53 (t, J = 5.1Hz, 2H), 3.16-3.04 (m, 2H), 2.98 (qd, J = 13.8, 7.4Hz, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.63 (d, J = 2.9Hz, 1H), 2.42 (t, J = 11.6Hz, 1H), 1.94 (d, J = 7.7Hz, 1H), 1.77-1.66 (m, 2H), 1.60-1.49 (m, 1H), 1.12 (td, J = 12.0, 8.5Hz, 1H), 1.04-0.79 (m, 4H)。

[0715] LC-MS :1.60min, ES(+), m/z :420.218

[0716] 中间体 28：

[0717] 甲酸盐形式的 N-[(2S)-4,4-二氟吡咯烷-2-基]甲基]-N-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺

[0718]



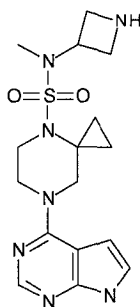
[0719] ^1H NMR (600MHz, DMSO) δ 11.73 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.19 (dd, J = 3.6, 2.3Hz, 1H), 6.60 (dd, J = 3.6, 1.9Hz, 1H), 4.09-4.00 (m, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.54 (td, J = 4.9, 2.3Hz, 2H), 3.45 (p, J = 7.2Hz, 2H), 3.21-3.01 (m, 4H), 2.75 (s, 3H), 2.38-2.26 (m, 1H), 1.92 (m, 2H), 1.04-0.94 (m, 2H), 0.91-0.83 (m, 2H)。

[0720] LC-MS :1.63min, ES(+), m/z :442.174

[0721] 中间体 50：

[0722] N-(吡啶-3-基)-N-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺

[0723]



[0724] ^1H NMR (300MHz, DMSO) δ 11.73 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.19 (d, J = 3.5Hz, 1H),

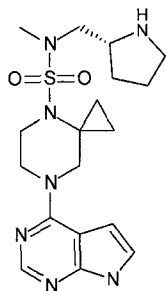
6.59 (d, $J = 3.6\text{Hz}$, 1H), 4.37 (p, $J = 7.5\text{Hz}$, 1H), 4.10–3.92 (m, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.61 (m, 2H), 3.50 (dd, $J = 6.3, 4.0\text{Hz}$, 2H), 2.74 (s, 3H), 1.05–0.77 (m, 4H)。

[0725] LC-MS :1.56min, ES(+), m/z :378.172

[0726] 中间体 51：

[0727] N-甲基-N-[[(2R)-吡咯烷-2-基]甲基]-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺

[0728]



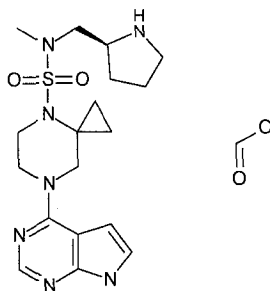
[0729] ^1H NMR (300MHz, DMSO) δ 11.71 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.18 (d, $J = 3.4\text{Hz}$, 1H), 6.59 (d, $J = 3.5\text{Hz}$, 1H), 4.04 (t, $J = 5.1\text{Hz}$, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.54 (dd, $J = 6.3, 4.0\text{Hz}$, 2H), 3.26–3.16 (m, 2H), 3.12–2.84 (m, 2H), 2.84–2.67 (m, 5H), 1.91–1.52 (m, 3H), 1.43–1.17 (m, 1H), 1.09–0.73 (m, 4H)。

[0730] LC-MS :1.58min, ES(+), m/z :406.204

[0731] 中间体 52：

[0732] 甲酸盐形式的N-甲基-N-[[(2S)-吡咯烷-2-基]甲基]-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺

[0733]



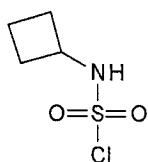
[0734] ^1H NMR (300MHz, DMSO) δ 11.73 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.19 (d, $J = 3.5\text{Hz}$, 1H), 6.59 (d, $J = 3.6\text{Hz}$, 1H), 4.05 (t, $J = 5.2\text{Hz}$, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.54 (t, $J = 5.0\text{Hz}$, 2H), 3.22–3.01 (m, 2H), 2.96–2.85 (m, 1H), 2.75 (s, 3H), 1.94–1.61 (m, 3H), 1.50–1.36 (m, 1H), 1.09–0.83 (m, 4H)。

[0735] LC-MS :1.57min, ES(+), m/z :406.201

[0736] 中间体 29：

[0737] N-环丁基氨磺酰氯

[0738]



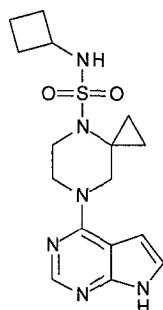
[0739] 将磺酰氯 (104mmol) 溶解于无水 CH_3CN (25mL) 中, 加入环丁胺盐酸化物 (31mmol) 并且在回流下搅拌 16 小时。将所得到的反应混合物冷却至室温并且真空浓缩。所得到的残留物用 Et_2O (2x25mL) 进行研磨。合并的 Et_2O - 相进行真空浓缩从而得到油状的标题化合物。

[0740] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 5.75 (s, 1H), 4.27-4.04 (m, 1H), 2.64-2.37 (m, 2H), 2.26-1.96 (m, 2H), 1.93-1.68 (m, 2H)。

[0741] 中间体 30 :

[0742] N-环丁基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺

[0743]



[0744] 向 4-(4,7-二氮杂-螺[2.5]辛-7-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶 (6.55mmol) (中间体 21) 的无水吡啶 (25mL) 溶液加入 N-环丁基氨磺酰氯 (7.86mmol) (中间体 29)。反应混合物在室温搅拌 16 小时。在溶剂真空蒸发之后, 粗混合物通过快速硅胶色谱法使用庚烷 $\rightarrow$ MeOH:EtOAc 进行纯化从而得到白色晶体的标题化合物。

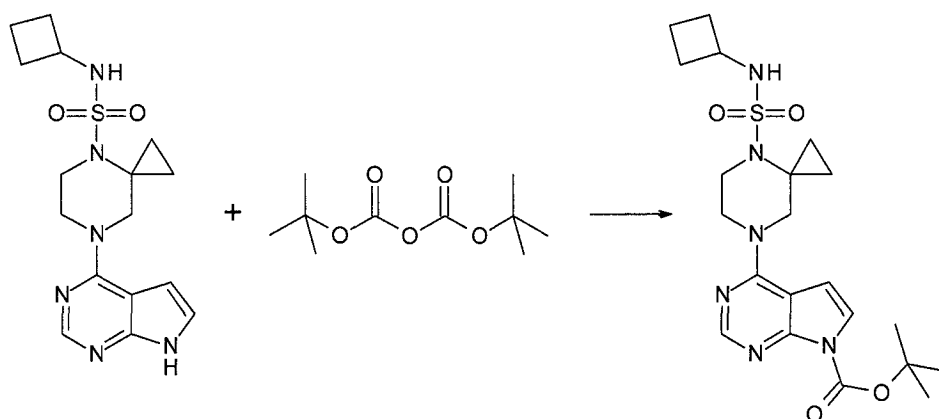
[0745] ^1H NMR (300MHz, DMSO) δ 11.76 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.73 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 3.5, 1.9Hz, 1H), 6.61 (dd, J = 3.4, 1.5Hz, 1H), 4.05 (t, J = 5.1Hz, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.53 (dd, J = 6.7, 4.1Hz, 3H), 2.23-2.03 (m, 2H), 2.00-1.76 (m, 2H), 1.55 (ddt, J = 15.9, 6.8, 3.2Hz, 2H), 1.09-0.75 (m, 4H)。

[0746] LC-MS :1.96min, ES(+), m/z :363.159

[0747] 中间体 31 :

[0748] 4-[8-(环丁基氨磺酰基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-5-基]吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-甲酸叔丁基酯

[0749]



[0750] 将N-环丁基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺(中间体30)(4.4mmol)溶解于无水DMF(15ml)中,加入 K_2CO_3 (5.28mmol)并且将其冷却至0℃。加入 BOC_2O (1.06g, 4.86mmol)的无水DMF(5mL)溶液并且使反应混合物自由地升温至室温并且在室温搅拌16小时。粗混合物用水(150mL)处理并且用EtOAc(3x100mL)萃取。合并的有机相用 H_2O (2x50mL)、盐水(2x50mL)洗涤,用 Na_2SO_4 干燥,过滤和真空浓缩。产物通过快速硅胶色谱法使用EtOAc的庚烷溶液作为洗脱剂进行纯化。

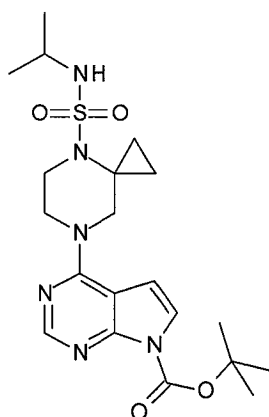
[0751] ^1H NMR(300MHz, DMSO) δ 8.31(s, 1H), 7.75(d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.53(d, $J = 4.1$ Hz, 1H), 6.86(d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 4.10-3.96(m, 2H), 3.81(s, 2H), 3.53(dd, $J = 6.7, 4.0$ Hz, 3H), 2.18-2.02(m, 2H), 1.95-1.83(m, 2H), 1.60(s, 11H), 1.06-0.74(m, 4H)。

[0752] 使用该方法得到以下化合物:

[0753] 中间体32:

[0754] 4-[8-(异丙基氨磺酰基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-5-基]吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-甲酸叔丁基酯

[0755]

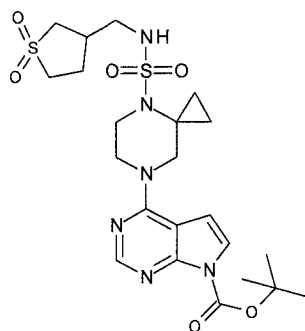


[0756] ^1H NMR(300MHz, DMSO) δ 8.31(s, 1H), 7.52(d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 7.29(d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.86(d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 4.09-3.99(m, 2H), 3.82(s, 2H), 3.55(dd, $J = 6.4, 3.9$ Hz, 2H), 3.27-3.07(m, 1H), 1.60(s, 9H), 1.06(d, $J = 6.7$ Hz, 8H), 0.92-0.77(m, 2H)。

[0757] 中间体42:

[0758] 4-[8-[(1,1-二氧代硫杂环戊烷-3-基)甲基氨磺酰基]-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-5-基]吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-甲酸叔丁基酯

[0759]

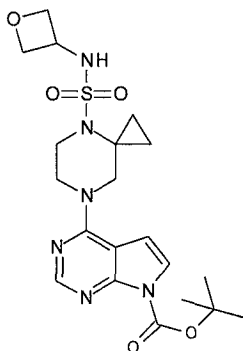


[0760] ^1H NMR (300MHz, DMSO) δ 8.31 (s, 1H), 7.60 (t, $J = 6.0\text{Hz}$, 1H), 7.53 (d, $J = 4.2\text{Hz}$, 1H), 6.87 (d, $J = 4.2\text{Hz}$, 1H), 4.04 (t, $J = 5.0\text{Hz}$, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.56 (d, $J = 5.0\text{Hz}$, 2H), 3.31 (s, 1H), 3.25-2.97 (m, 3H), 2.89 (t, $J = 6.4\text{Hz}$, 2H), 2.79 (dd, $J = 13.2, 9.6\text{Hz}$, 1H), 2.27-2.13 (m, 1H), 1.88-1.72 (m, 1H), 1.60 (s, 9H), 1.08-0.78 (m, 4H)。

[0761] 中间体 43:

[0762] 4-[8-(环氧丙烷-3-基氨磺酰基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-5-基]吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-甲酸叔丁基酯

[0763]

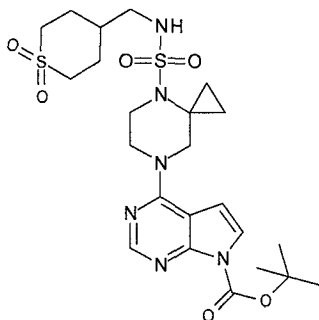


[0764] ^1H NMR (300MHz, DMSO) δ 8.31 (s, 2H), 7.53 (d, $J = 4.1\text{Hz}$, 1H), 6.86 (d, $J = 4.2\text{Hz}$, 1H), 4.63 (dd, $J = 7.4, 6.4\text{Hz}$, 2H), 4.44 (t, $J = 6.4\text{Hz}$, 2H), 4.28 (p, $J = 7.1\text{Hz}$, 1H), 4.04 (td, $J = 4.4, 3.7, 2.0\text{Hz}$, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.59-3.45 (m, 2H), 1.60 (s, 9H), 1.07-0.95 (m, 2H), 0.90-0.79 (m, 2H)。

[0765] 中间体 44:

[0766] 4-[8-[(1,1-二氧代硫杂环己烷-4-基)甲基氨磺酰基]-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-5-基]吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-甲酸叔丁基酯

[0767]



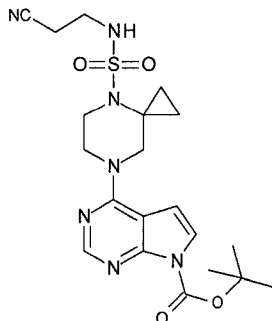
[0768] ^1H NMR (300MHz, DMSO) δ 8.31 (s, 1H), 7.59-7.47 (m, 2H), 6.86 (d, $J = 4.2\text{Hz}$, 1H), 4.04 (m, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.55 (t, $J = 5.0\text{Hz}$, 2H), 3.05 (dt, $J = 16.2, 11.3\text{Hz}$, 4H), 2.70 (t,

$J = 6.3\text{Hz}, 2\text{H}), 2.09\text{--}1.92\text{ (m, 2H)}, 1.81\text{--}1.65\text{ (m, 1H)}, 1.60\text{ (s, 9H)}, 1.08\text{--}0.76\text{ (m, 4H)}$ 。

[0769] 中间体 45:

[0770] 4-[8-(2-氰基乙基氨磺酰基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-5-基]吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-甲酸叔丁基酯

[0771]

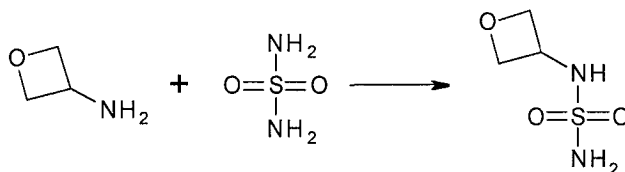


[0772] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO) δ 8.31 (s, 1H), 7.79 (t, $J = 5.9\text{Hz}$, 1H), 7.53 (d, $J = 4.2\text{Hz}$, 1H), 6.87 (d, $J = 4.2\text{Hz}$, 1H), 4.04 (dd, $J = 6.3, 3.9\text{Hz}$, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.59–3.52 (m, 2H), 3.03 (q, $J = 6.2\text{Hz}$, 2H), 2.63 (t, $J = 6.4\text{Hz}$, 2H), 1.60 (s, 9H), 1.13–0.76 (m, 4H)。

[0773] 中间体 33:

[0774] 3-(氨磺酰基氨基)环氧丙烷

[0775]



[0776] 将磺酰胺 (15.6mmol) 溶解于 H_2O (8mL) 中, 加入环氧丙烷-3-胺 (6.85mmol) 并且在 70°C 搅拌 16 小时, 然后在 100°C 另外搅拌 16 小时。所获得的反应混合物冷却至室温并且冷冻干燥, 从而得到白色固体的标题化合物。未经进一步纯化即用。

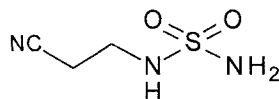
[0777] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO) δ 7.44 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 6.64 (s, 2H), 4.77–4.58 (m, 2H), 4.49 (t, $J = 6.2\text{Hz}$, 2H), 4.45–4.33 (m, 1H)。

[0778] 使用该方法得到以下化合物:

[0779] 中间体 39:

[0780] 1-氰基-2-(氨磺酰基氨基)乙烷

[0781]

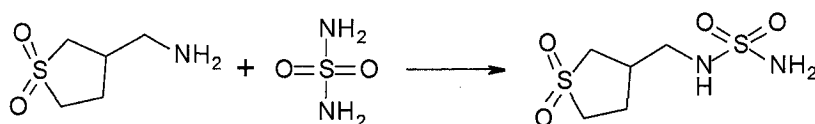


[0782] 获得白色固体。未经进一步纯化即用。

[0783] 中间体 34:

[0784] 1,1-二氧化-3-[(氨磺酰基氨基)甲基]硫杂环戊烷

[0785]



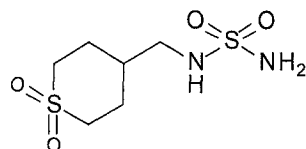
[0786] 将磺酰胺 (2.4mmol) 溶解于 H_2O (10mL) 中, 加入 (1,1- 二氧化硫杂环戊烷 -3- 基) 甲胺 (2mmol) 并且在回流下搅拌 16 小时。将所得到的反应混合物冷却至室温并且冷冻干燥从而得到油状标题化合物。未经进一步纯化即用。

[0787] 使用该方法得到以下化合物:

[0788] 中间体 35:

[0789] 1,1- 二氧化 -3-[(氨磺酰基氨基) 甲基] 硫杂环己烷

[0790]

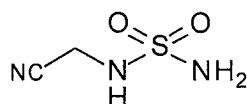


[0791] 得到油并且未经进一步纯化即用。

[0792] 中间体 36:

[0793] 氰基-(氨磺酰基氨基) 甲烷

[0794]

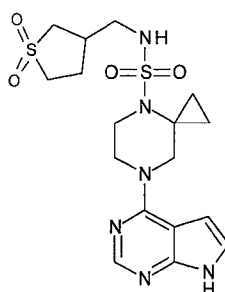


[0795] 得到固体并且未经进一步纯化即用。

[0796] 中间体 37:

[0797] N-[(1,1- 二氧化硫杂环戊烷 -3- 基) 甲基]-5-(7H- 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -4- 基)-5,8- 二氮杂螺 [2.5] 辛烷 -8- 磺酰胺

[0798]



[0799] 使用中间体 34 代替磺酰胺, 以与中间体 1 类似的方法进行制备。

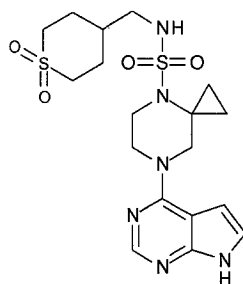
[0800] ^1H NMR (300MHz, DMSO) δ 11.72(s, 1H), 8.13(s, 1H), 7.59(t, $J = 5.9$ Hz, 1H), 7.19(dd, $J = 3.6, 2.3$ Hz, 1H), 6.60(dd, $J = 3.7, 1.8$ Hz, 1H), 4.05(t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.84(s, 2H), 3.55(t, $J = 5.3$ Hz, 2H), 3.26-2.98(m, 4H), 2.89(t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.85-2.68(m, 1H), 2.31-2.13(m, 1H), 1.87-1.70(m, 1H), 1.12-0.76(m, 4H)。

[0801] LC-MS: 1.71min, ES(+), m/z : 441.123

[0802] 中间体 38:

[0803] N-[(1,1- 二氧化硫杂环己烷 -4- 基) 甲基]-5-(7H- 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -4- 基)-5,8- 二氮杂螺 [2.5] 辛烷 -8- 磺酰胺

[0804]



[0805] 使用中间体 35 代替磺酰胺, 以与中间体 1 类似的方法进行制备。

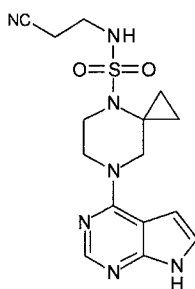
[0806] ^1H NMR (300MHz, DMSO) δ 11.70 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.49 (t, $J = 6.1\text{Hz}$, 1H), 7.18 (dd, $J = 3.6, 2.4\text{Hz}$, 1H), 6.59 (dd, $J = 3.7, 1.8\text{Hz}$, 1H), 4.05 (t, $J = 5.1\text{Hz}$, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.54 (t, $J = 5.1\text{Hz}$, 2H), 3.18-2.92 (m, 4H), 2.70 (t, $J = 6.3\text{Hz}$, 2H), 2.02 (d, $J = 13.0\text{Hz}$, 2H), 1.79-1.47 (m, 3H), 1.09-0.72 (m, 4H)。

[0807] LC-MS :1.73min, ES(+), m/z :455.151

[0808] 中间体 40 :

[0809] N-(2-氰基乙基)-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺

[0810]



[0811] 使用中间体 39 代替磺酰胺, 以与中间体 1 类似的方法进行制备。

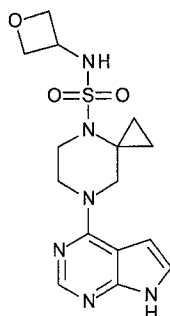
[0812] ^1H NMR (300MHz, DMSO) δ 11.71 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.19 (dd, $J = 3.5, 2.1\text{Hz}$, 1H), 6.60 (dd, $J = 3.6, 1.5\text{Hz}$, 1H), 4.04 (q, $J = 5.1\text{Hz}$, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.57 (dd, $J = 6.3, 3.9\text{Hz}$, 2H), 3.03 (t, $J = 6.4\text{Hz}$, 2H), 2.63 (t, $J = 6.4\text{Hz}$, 2H), 1.09-0.80 (m, 4H)。

[0813] LC-MS :1.72min, ES(+), m/z :362.129

[0814] 中间体 41 :

[0815] N-(环氧丙烷-3-基)-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺

[0816]



[0817] 使用中间体 33 代替磺酰胺, 以与中间体 1 类似的方法进行制备。

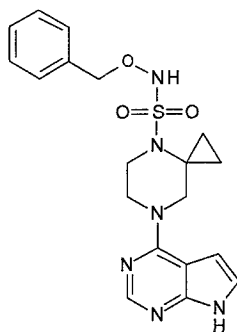
[0818] ^1H NMR(300MHz, DMSO) δ 11.71(s, 1H), 8.29(br, 1H), 8.14(s, 1H), 7.19(d, $J = 3.6\text{Hz}$, 1H), 6.60(d, $J = 3.6\text{Hz}$, 1H), 4.63(dd, $J = 7.5, 6.4\text{Hz}$, 2H), 4.44(t, $J = 6.5\text{Hz}$, 2H), 4.29(p, $J = 7.0\text{Hz}$, 1H), 4.05(dd, $J = 6.5, 3.8\text{Hz}$, 2H), 3.81(s, 2H), 3.52(tt, $J = 7.8, 3.4\text{Hz}$, 2H), 1.07-0.79(m, 4H)。

[0819] LC-MS :1.69min, ES(+), m/z :365.116

[0820] 中间体 46 :

[0821] N-苄氧基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺

[0822]



[0823] 将O-苄基羟胺盐酸化物(5.13mmol)溶解于DCM(20mL)中并且用1N NaOH(6mL)处理。分离各相并将有机相用 H_2O 洗涤,用 Na_2SO_4 干燥30分钟并进行过滤。将所得到的溶液冷却至 0°C 并且缓慢加入 HOSO_2Cl (1.71mmol)的无水DCM(5mL)溶液。在 0°C 经过1小时后滤出白色沉淀物。在进行干燥(冻干机)之前沉淀物先用DCM、再用 Et_2O 洗涤。将所得到的干燥化合物混悬于无水甲苯(15mL)中,加入 PCl_5 (2.05mmol)并且在回流下搅拌1小时。在被冷却至室温之后,反应混合物进行过滤并且滤出液真空浓缩。将所得到的油全部加入到4-(4,7-二氮杂-螺[2.5]辛-7-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(中间体21)(1.71mmol)的吡啶(7mL)溶液中并且在 40°C 搅拌16小时。通过标准制备型HPLC纯化法得到纯化合物。

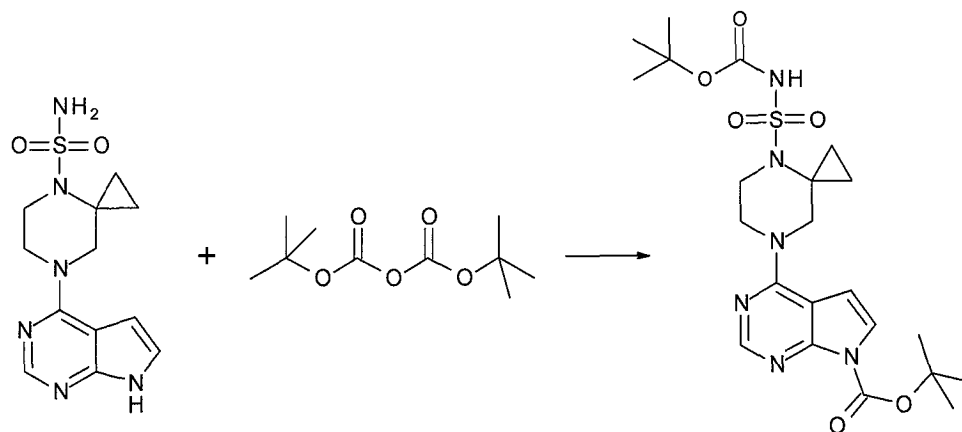
[0824] ^1H NMR(300MHz, DMSO) δ 11.71(s, 1H), 10.11(s, 1H), 8.12(s, 1H), 7.43-7.27(m, 5H), 7.22-7.15(m, 1H), 6.54(dd, $J = 3.7, 1.8\text{Hz}$, 1H), 4.86(s, 2H), 4.03(t, $J = 4.9\text{Hz}$, 2H), 3.81(s, 2H), 3.66-3.55(m, 2H), 1.17-1.05(m, 2H), 0.93-0.74(m, 2H)。

[0825] LC-MS :2.11min, ES(+), m/z :415.151

[0826] 中间体 47 :

[0827] 4-[8-(叔丁氧羰基氨磺酰基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-5-基]吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-甲酸叔丁基酯

[0828]



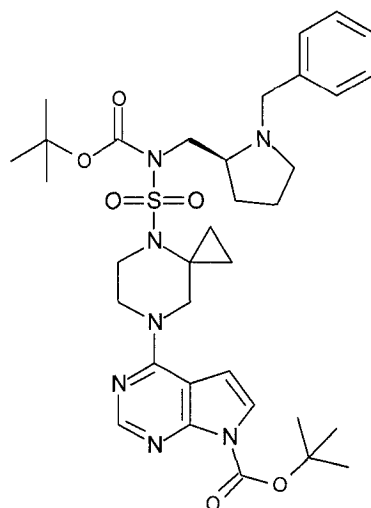
[0829] 将7-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4,7-二氮杂-螺[2.5]辛烷-4-磺酰胺(中间体1)(1.95mmol)溶解于无水DMF(15mL)中,加入 Cs_2CO_3 (4.29mmol)、 BOC_2O (4.29mmol)并且在室温搅拌16小时。粗混合物用水(150mL)进行处理并且用EtOAc(3x100mL)进行萃取。合并的有机相用 H_2O (2x50mL)、盐水(2x50mL)洗涤,用 Na_2SO_4 干燥,过滤和真空浓缩。产物通过快速硅胶色谱法使用EtOAc的庚烷溶液作为洗脱剂进行纯化。

[0830] ^1H NMR(300MHz, DMSO) δ 11.24(s, 1H), 8.32(s, 1H), 7.54(d, J = 4.2Hz, 1H), 6.87(d, J = 4.3Hz, 1H), 4.04(dd, J = 6.8, 3.8Hz, 2H), 3.78(s, 2H), 3.68(dd, J = 6.5, 3.8Hz, 2H), 1.60(s, 9H), 1.38(s, 9H), 0.87(dt, J = 11.3, 4.4Hz, 4H)。

[0831] 中间体48:

[0832] 4-[8-[(2S)-1-苄基吡咯烷-2-基]甲基-叔丁氧羰基-氨磺酰基]-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-5-基]吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-甲酸叔丁基酯

[0833]



[0834] 将4-[8-(叔丁氧羰基氨磺酰基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-5-基]吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-甲酸叔丁基酯(中间体47)(0.55mmol)溶解于无水THF(3mL)中并且加入[(2S)-1-苄基吡咯烷-2-基]甲醇(0.61mmol)和三苯基膦(0.66mmol)。将反应混合物冷却至0℃并且缓慢加入(NZ)-N-异丙氧基羰基亚氨基氨基甲酸异丙基酯(0.66mmol)。使反应混合物自由地升温至室温并且在室温搅拌16小时。粗混合物用水(50mL)进行处理并且用EtOAc(3x50mL)进行萃取。合并的有机相用 H_2O (2x50mL)、盐水(2x50mL)洗涤,用 Na_2SO_4 干燥,过滤和真空浓缩。产物通过快速硅胶色谱法使用EtOAc的庚烷溶液作为洗脱剂进行

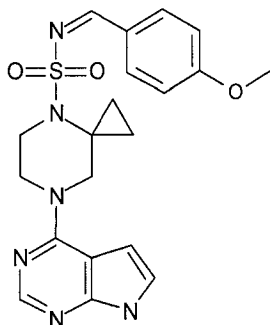
纯化。

[0835] ^1H NMR (300MHz, DMSO) δ 8.32 (s, 1H), 7.54 (d, $J = 4.2\text{Hz}$, 1H), 7.37-7.18 (m, 5H), 6.88 (d, $J = 4.2\text{Hz}$, 1H), 4.77 (hept, $J = 6.2\text{Hz}$, 4H), 4.14-3.93 (m, 4H), 3.87-3.56 (m, 6H), 2.91-2.81 (m, 1H), 2.81-2.70 (m, 1H), 1.91-1.78 (m, 1H), 1.60 (s, 9H), 1.41 (s, 9H), 0.97-0.81 (m, 4H)。

[0836] 中间体 49:

[0837] (NZ)-N-[(4-甲氧基苯基)亚甲基]-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺

[0838]



[0839] 将 7-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4,7-二氮杂-螺[2.5]辛烷-4-磺酰胺(中间体 1) (0.46mmol) 混悬于无水甲苯 (5ml) 中, 加入 4-甲氧基苯甲醛 (0.46mmol) 并且在回流下搅拌 48 小时。所得到的反应混合物在二氧化硅上进行真空浓缩。产物通过快速硅胶色谱法使用 EtOAc 的庚烷溶液作为洗脱剂进行纯化。

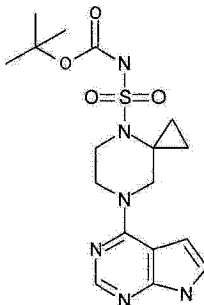
[0840] ^1H NMR (300MHz, DMSO) δ 11.70 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.00-7.89 (m, 2H), 7.17 (dd, $J = 3.6, 2.2\text{Hz}$, 1H), 7.13-7.00 (m, 2H), 6.56 (dd, $J = 3.4, 1.6\text{Hz}$, 1H), 4.07 (t, $J = 5.1\text{Hz}$, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.82 (s, 2H), 3.72 (dd, $J = 6.5, 4.0\text{Hz}$, 2H), 1.30-1.13 (m, 2H), 0.95-0.82 (m, 2H)。

[0841] LC-MS :2.23min, ES(+), m/z :427.135

[0842] 中间体 53:

[0843] N-[[5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-基]磺酰基]氨基甲酸叔丁基酯

[0844]



[0845] 将 N-(氧代亚甲基)氨磺酰氯 (13.4mmol) 溶解于无水苯 (5mL) 中并且在温度保持在 25℃ 以下的同时滴加 t-BuOH (13.4mmol)。反应混合物在 25℃ 搅拌 2 小时, 加入己烷 (5mL) 并且冷却至 0℃。通过过滤收集沉淀物, 用己烷洗涤从而得到白色晶体的 N-氯磺酰基氨基甲酸叔丁基酯。将 4-(4,7-二氮杂-螺[2.5]辛-7-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶

(4.6mmol) (中间体 21) 混悬于无水 DCM(25mL) 中并且加入三乙胺 (6.9mmol)。在室温向该混悬液中缓慢加入 N-氯磺酰基氨基甲酸叔丁基酯 (4.6mmol)。在 15 分钟之后, 已经消耗掉全部原料。所得到的反应混合物用硅藻土进行真空浓缩。产物通过快速硅胶色谱法使用 EtOAc:MeOH 的庚烷溶液作为洗脱剂进行纯化。

[0846] ^1H NMR(300MHz, DMSO) δ 11.72(s, 1H), 11.22(s, 1H), 8.14(s, 1H), 7.19(dd, $J = 3.5, 2.3\text{Hz}$, 1H), 6.61(dd, $J = 3.7, 1.7\text{Hz}$, 1H), 4.09–3.99(m, 2H), 3.80(s, 2H), 3.67(dd, $J = 6.5, 3.7\text{Hz}$, 2H), 1.38(s, 9H), 1.17–1.06(m, 2H), 0.96–0.81(m, 2H)。

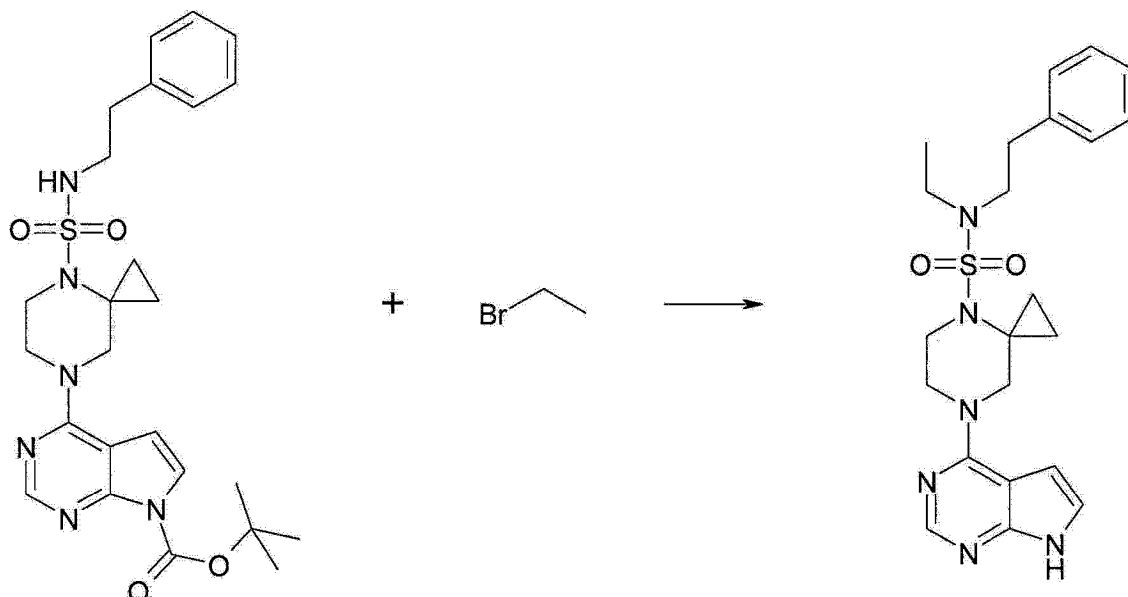
[0847] LC-MS: 1.98min, ES(+), m/z : 409.166

[0848] 实施例

[0849] 实施例 1:

[0850] 4-{4-[苯乙基-(3-苯基-丙基)-氨磺酰基]-4,7-二氮杂-螺[2.5]辛-7-基}-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-甲酸叔丁基酯

[0851]



[0852] 将 4-(4-苯乙基氨磺酰基-4,7-二氮杂-螺[2.5]辛-7-基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-甲酸叔丁基酯 (中间体 6) (0.1mmol) 溶解于无水 DMF(0.5mL) 中并且加入 Cs_2CO_3 (0.12mmol) 和溴-乙烷 (0.12mmol)。在室温搅拌 16 小时, 然后加入 H_2O (2mL)。用 EtOAc (3x2mL) 进行萃取并且合并的有机相真空浓缩。残留的油在室温用 TFA (1mL) 处理 3 小时。通过反应混合物的标准制备型 HPLC 纯化得到纯化合物。

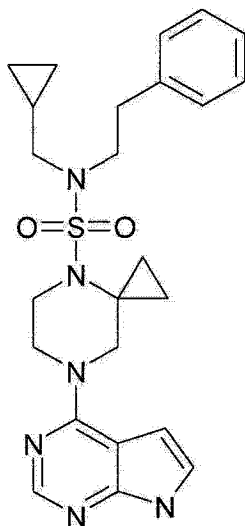
[0853] ^1H NMR(300MHz, DMSO) δ 12.71(s, 1H), 8.41(s, 1H), 7.44(dd, $J = 3.2, 1.7\text{Hz}$, 1H), 7.38–7.12(m, 5H), 6.91(d, $J = 3.1\text{Hz}$, 1H), 4.26–4.07(m, 2H), 3.94(s, 2H), 3.60–3.43(m, 2H), 3.42–3.27(m, 2H), 3.23(q, $J = 7.1\text{Hz}$, 2H), 2.92–2.77(m, 2H), 1.11(t, $J = 7.1\text{Hz}$, 3H), 1.02(t, $J = 5.9\text{Hz}$, 2H), 0.93(t, $J = 6.1\text{Hz}$, 2H)。

[0854] 使用该方法得到以下化合物:

[0855] 实施例 2:

[0856] 7-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4,7-二氮杂-螺[2.5]辛烷-4-磺酸环丙基甲基-苯乙基-酰胺

[0857]

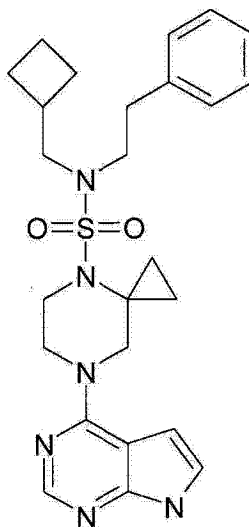


[0858] ^1H NMR (300MHz, DMSO) δ 12.75 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.45 (dd, $J = 3.3, 2.3\text{Hz}$, 1H), 7.37-7.27 (m, 2H), 7.27-7.15 (m, 3H), 6.93 (d, $J = 2.4\text{Hz}$, 1H), 4.38-4.06 (m, 2H), 3.95 (s, 2H), 3.62-3.48 (m, 2H), 3.47-3.34 (m, 2H), 3.07 (d, $J = 6.9\text{Hz}$, 2H), 2.96-2.75 (m, 2H), 0.99 (dd, $J = 26.3, 4.5\text{Hz}$, 5H), 0.63-0.44 (m, 2H), 0.26 (dd, $J = 4.8, 1.1\text{Hz}$, 2H)。

[0859] 实施例 3：

[0860] 7-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4,7-二氮杂-螺[2.5]辛烷-4-磺酸环丁基甲基-苯乙基-酰胺

[0861]

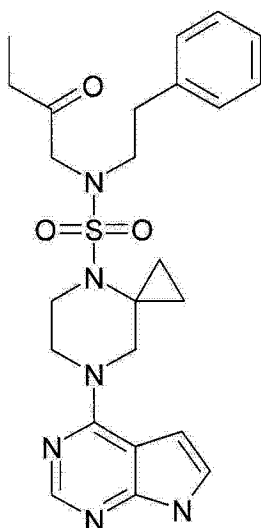


[0862] ^1H NMR (300MHz, DMSO) δ 12.79 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.46 (dd, $J = 3.2, 2.1\text{Hz}$, 1H), 7.32 (dd, $J = 10.2, 4.3\text{Hz}$, 2H), 7.27-7.15 (m, 3H), 6.94 (d, $J = 2.7\text{Hz}$, 1H), 4.26-4.09 (m, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.66-3.44 (m, 2H), 3.37-3.23 (m, 2H), 3.23-3.14 (m, 2H), 2.88-2.75 (m, 2H), 2.58 (dt, $J = 15.1, 7.6\text{Hz}$, 1H), 2.01 (dt, $J = 8.4, 5.9\text{Hz}$, 2H), 1.79 (ddt, $J = 23.8, 17.9, 8.4\text{Hz}$, 4H), 1.04 (t, $J = 5.9\text{Hz}$, 2H), 0.95 (t, $J = 6.1\text{Hz}$, 2H)。

[0863] 实施例 4：

[0864] 7-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4,7-二氮杂-螺[2.5]辛烷-4-磺酸(2-氧代-丁基)-苯乙基-酰胺

[0865]

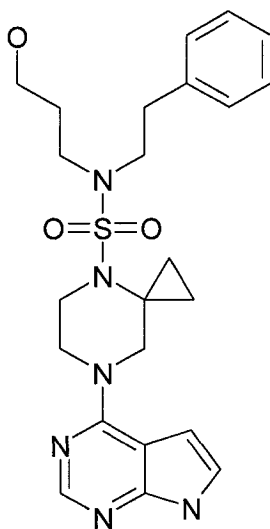


[0866] ^1H NMR (300MHz, DMSO) δ 12.42 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.37 (dd, $J = 3.3, 1.6\text{Hz}$, 1H), 7.34-7.25 (m, 2H), 7.21 (dd, $J = 6.8, 4.5\text{Hz}$, 3H), 6.82 (d, $J = 3.2\text{Hz}$, 1H), 4.16 (s, 2H), 4.15-4.02 (m, 2H), 3.89 (s, 2H), 3.54-3.44 (m, 2H), 3.37-3.24 (m, 2H), 2.88-2.73 (m, 2H), 2.43 (q, $J = 7.3\text{Hz}$, 2H), 1.08-0.85 (m, 7H)。

[0867] 实施例 5：

[0868] 7-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4,7-二氮杂-螺[2.5]辛烷-4-磺酸(3-羟基-丙基)-苄基-酰胺

[0869]

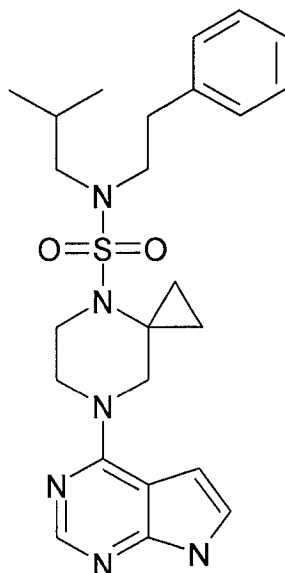


[0870] ^1H NMR (300MHz, DMSO) δ 12.23 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.36-7.27 (m, 3H), 7.27-7.17 (m, 3H), 6.78 (s, 1H), 4.09 (s, 2H), 3.88 (s, 2H), 3.45 (m, 2H), 3.41 (t, $J = 6.1\text{Hz}$, 2H), 3.35-3.27 (m, 2H), 3.20 (dd, $J = 13.1, 5.3\text{Hz}$, 2H), 3.02-2.69 (m, 2H), 1.82-1.53 (m, 2H), 1.00 (m, 2H), 0.90 (m, 2H)。

[0871] 实施例 6：

[0872] 7-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4,7-二氮杂-螺[2.5]辛烷-4-磺酸异丁基-苄基-酰胺

[0873]

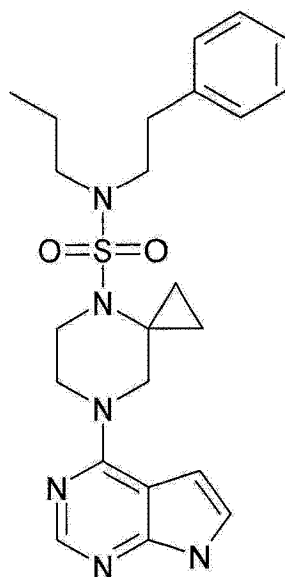


[0874] ^1H NMR (300MHz, DMSO) δ 12.76 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.46 (dd, $J = 3.3, 2.3\text{Hz}$, 1H), 7.36-7.27 (m, 2H), 7.21 (dd, $J = 9.9, 4.4\text{Hz}$, 3H), 6.94 (d, $J = 2.5\text{Hz}$, 1H), 4.24-4.10 (m, 2H), 3.96 (d, $J = 5.5\text{Hz}$, 2H), 3.58-3.43 (m, 2H), 3.36-3.21 (m, 2H), 2.99 (d, $J = 7.5\text{Hz}$, 2H), 2.91-2.74 (m, 2H), 1.90 (dq, $J = 13.7, 6.8\text{Hz}$, 1H), 1.03 (d, $J = 3.9\text{Hz}$, 2H), 0.96 (t, $J = 6.1\text{Hz}$, 2H), 0.88 (d, $J = 6.6\text{Hz}$, 6H)。

[0875] 实施例 7：

[0876] 7-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4,7-二氮杂-螺[2.5]辛烷-4-磺酸苯乙基-丙基-酰胺

[0877]

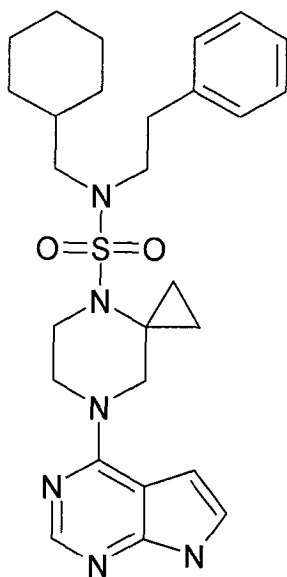


[0878] ^1H NMR (300MHz, DMSO) δ 12.65 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.42 (dd, $J = 3.2, 1.5\text{Hz}$, 1H), 7.37-7.27 (m, 2H), 7.27-7.17 (m, 3H), 6.89 (d, $J = 3.2\text{Hz}$, 1H), 4.27-4.05 (m, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.58-3.40 (m, 2H), 3.40-3.20 (m, 2H), 3.19-3.03 (m, 2H), 2.89-2.68 (m, 2H), 1.67-1.42 (m, 2H), 1.02 (t, $J = 6.0\text{Hz}$, 2H), 0.93 (t, $J = 6.1\text{Hz}$, 2H), 0.84 (t, $J = 7.4\text{Hz}$, 3H)。

[0879] 实施例 8：

[0880] 7-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4,7-二氮杂-螺[2.5]辛烷-4-磺酸环己基甲基-苯乙基-酰胺

[0881]

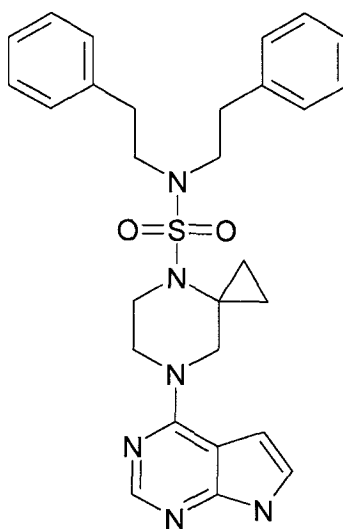


[0882] ^1H NMR (300MHz, DMSO) δ 11.90 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.61-7.26 (m, 2H), 7.26-7.17 (m, 4H), 6.66 (d, J = 2.8Hz, 1H), 4.22-3.94 (m, 2H), 3.86 (s, 2H), 3.50-3.37 (m, 2H), 3.34-3.20 (m, 2H), 2.98 (d, J = 7.2Hz, 2H), 2.91-2.76 (m, 2H), 1.62 (dd, J = 29.9, 11.2Hz, 6H), 1.39-1.05 (m, 3H), 1.05-0.74 (m, 6H)。

[0883] 实施例 18:

[0884] 7-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4,7-二氮杂-螺[2.5]辛烷-4-磺酸二苯乙基酰胺

[0885]



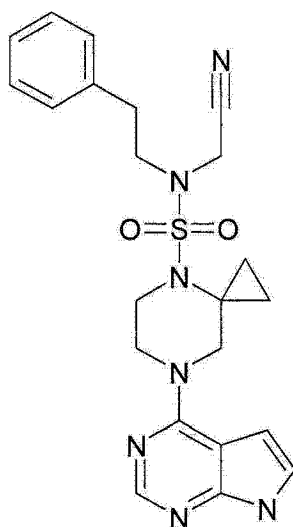
[0886] ^1H NMR (300MHz, DMSO) δ 11.71 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.36-7.27 (m, 4H), 7.26-7.14 (m, 7H), 6.58 (dd, J = 3.5, 1.7Hz, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.44-3.26 (m, 6H), 2.87-2.76 (m, 4H), 1.07-0.72 (m, 4H)。

[0887] 实施例 19:

[0888] 7-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4,7-二氮杂-螺[2.5]辛烷-4-磺酸氰基

甲基-苯乙基-酰胺

[0889]

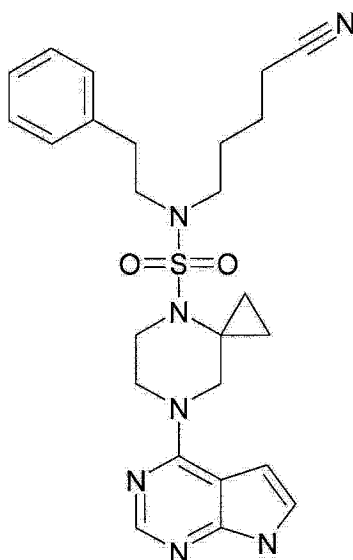


[0890] ^1H NMR (300MHz, DMSO) δ 11.73 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.39-7.07 (m, 6H), 6.57 (s, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.15-3.90 (m, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.48-3.30 (m, 4H), 2.89 (t, $J = 7.5\text{Hz}$, 2H), 1.04-0.77 (m, 4H)。

[0891] 实施例 20:

[0892] 7-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4,7-二氮杂-螺[2.5]辛烷-4-磺酸(4-氰基-丁基)-苯乙基-酰胺

[0893]

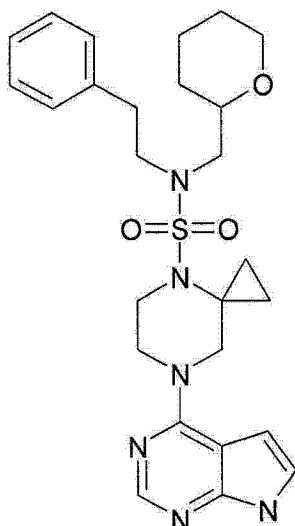


[0894] ^1H NMR (300MHz, DMSO) δ 11.82 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.36-7.18 (m, 6H), 6.62 (dd, $J = 3.5, 1.7\text{Hz}$, 1H), 4.09-3.97 (m, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.43 (dd, $J = 5.2, 4.6\text{Hz}$, 4H), 3.33-3.25 (m, 2H), 3.17 (t, $J = 7.0\text{Hz}$, 2H), 2.87-2.78 (m, 2H), 1.76-1.44 (m, 4H), 1.08-0.81 (m, 4H)。

[0895] 实施例 21:

[0896] 7-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4,7-二氮杂-螺[2.5]辛烷-4-磺酸苯乙基-(四氢-吡喃-2-基甲基)-酰胺

[0897]

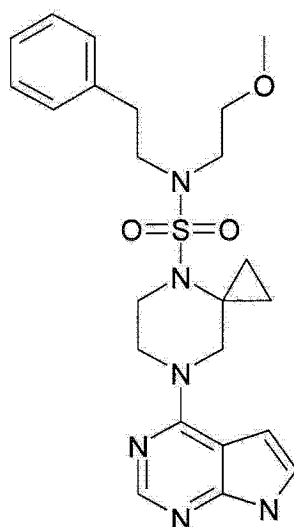


[0898] ^1H NMR (300MHz, DMSO) δ 11.74 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.37-7.26 (m, 2H), 7.26-7.17 (m, 4H), 6.59 (dd, $J = 3.6, 1.7\text{Hz}$, 1H), 4.07-3.99 (m, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.46-3.39 (m, 2H), 3.32-3.26 (m, 5H), 3.11 (t, $J = 7.1\text{Hz}$, 2H), 2.88-2.76 (m, 2H), 2.44 (t, $J = 6.8\text{Hz}$, 2H), 1.56-1.33 (m, 4H), 0.99-0.80 (m, 4H)。

[0899] 实施例 22：

[0900] 7-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4,7-二氮杂-螺[2.5]辛烷-4-磺酸(2-甲氧基-乙基)-苯乙基-酰胺

[0901]

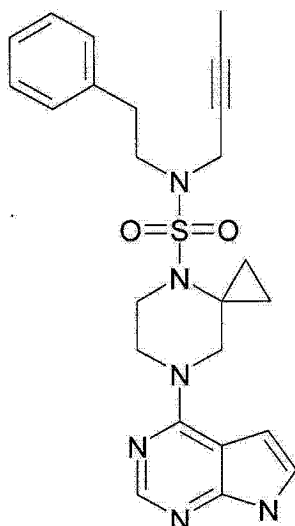


[0902] ^1H NMR (300MHz, DMSO) δ 11.85 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.58-7.08 (m, 6H), 6.64 (dd, $J = 3.5, 1.6\text{Hz}$, 1H), 4.14-3.96 (m, 2H), 3.85 (s, 2H), 3.46 (dd, $J = 10.3, 4.6\text{Hz}$, 4H), 3.41-3.28 (m, 4H), 3.27 (s, 3H), 2.94-2.75 (m, 2H), 1.14-0.80 (m, 4H)。

[0903] 实施例 23：

[0904] 7-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4,7-二氮杂-螺[2.5]辛烷-4-磺酸丁-2-炔基-苯乙基-酰胺

[0905]

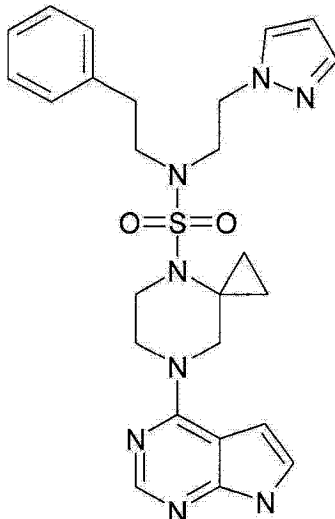


[0906] ^1H NMR (300MHz, DMSO) δ 11.80 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.42-7.26 (m, 2H), 7.26-7.17 (m, 4H), 6.61 (dd, $J = 3.6, 1.7\text{Hz}$, 1H), 4.08-3.99 (m, 2H), 3.96 (d, $J = 2.4\text{Hz}$, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.39 (m, 4H), 2.94-2.76 (m, 2H), 1.81 (t, $J = 2.3\text{Hz}$, 3H), 0.98 (t, $J = 5.9\text{Hz}$, 2H), 0.84 (t, $J = 6.1\text{Hz}$, 2H)。

[0907] 实施例 24:

[0908] 7-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4,7-二氮杂-螺[2.5]辛烷-4-磺酸苯乙基-(2-吡唑-1-基-乙基)-酰胺

[0909]

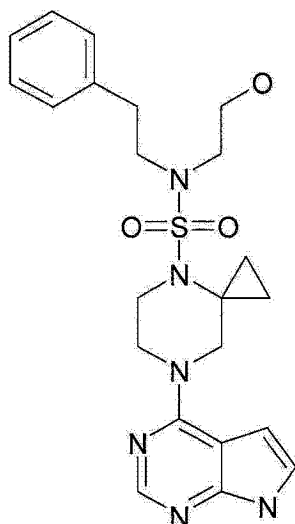


[0910] ^1H NMR (300MHz, DMSO) δ 11.71 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.75 (d, $J = 2.2\text{Hz}$, 1H), 7.49 (d, $J = 1.6\text{Hz}$, 1H), 7.30 (t, $J = 7.2\text{Hz}$, 2H), 7.24-7.09 (m, 4H), 6.58 (dd, $J = 3.5, 1.8\text{Hz}$, 1H), 6.26 (t, $J = 2.0\text{Hz}$, 1H), 4.27 (t, $J = 6.2\text{Hz}$, 2H), 4.09-3.93 (m, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.58 (t, $J = 6.3\text{Hz}$, 2H), 3.34 (m, 2H), 3.21-3.09 (m, 2H), 2.73-2.63 (m, 2H), 1.07-0.73 (m, 4H)。

[0911] 实施例 25:

[0912] 7-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4,7-二氮杂-螺[2.5]辛烷-4-磺酸(2-羟基-乙基)-苯乙基-酰胺

[0913]

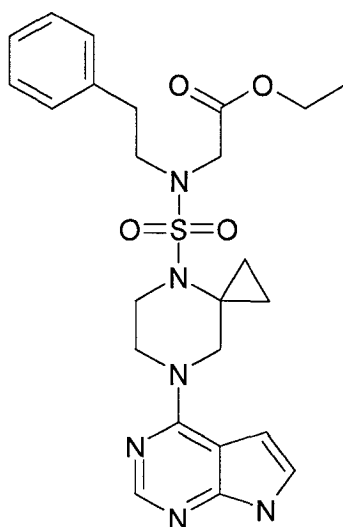


[0914] ¹H NMR (600MHz, DMSO) δ 11.73 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.38-7.28 (m, 2H), 7.25-7.17 (m, 4H), 6.59 (d, J = 3.6Hz, 1H), 4.80 (t, J = 5.3Hz, 1H), 4.04 (s, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.54 (q, J = 6.1Hz, 2H), 3.46 (t, J = 5.1Hz, 2H), 3.40-3.34 (m, 2H), 3.21 (t, J = 6.3Hz, 2H), 2.87-2.82 (m, 2H), 1.00 (t, J = 5.6Hz, 2H), 0.90-0.80 (m, 2H)。

[0915] 实施例 46：

[0916] { 苯乙基-[7-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4,7-二氮杂-螺[2.5]辛烷-4-磺酰基]-氨基}-乙酸乙基酯

[0917]

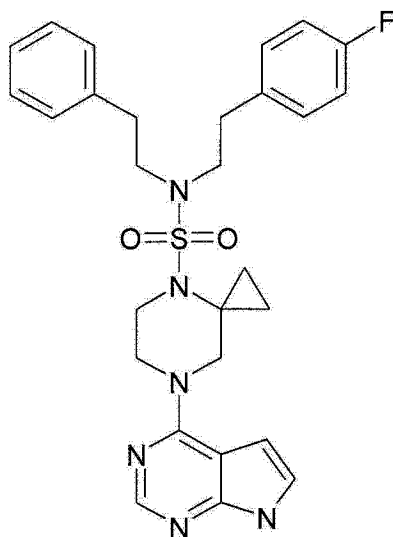


[0918] ¹H NMR (300MHz, DMSO) δ 11.70 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.35-7.13 (m, 6H), 6.58 (s, 1H), 4.13 (q, J = 7.1Hz, 2H), 4.03 (m, 4H), 3.81 (s, 2H), 3.48-3.34 (m, 4H), 2.89-2.73 (m, 2H), 1.21 (t, J = 7.1Hz, 3H), 0.99-0.80 (m, 4H)。

[0919] 实施例 47：

[0920] 7-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4,7-二氮杂-螺[2.5]辛烷-4-磺酸[2-(4-氟-苯基)-乙基]-苯乙基-酰胺

[0921]



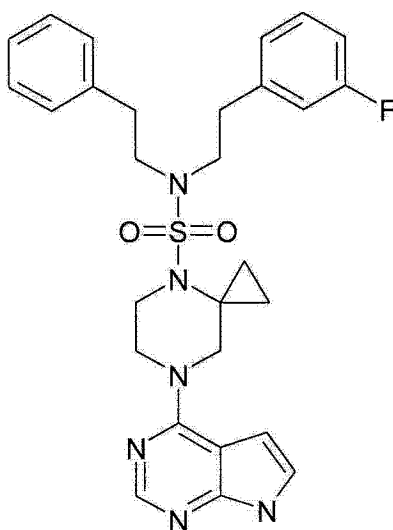
[0922] ^1H NMR (300MHz, DMSO) δ 11.70 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.44-6.96 (m, 10H), 6.57 (dd, J = 3.6, 1.8Hz, 1H), 4.11-3.96 (m, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.41-3.33 (m, 6H), 2.84 (dd, J = 15.5, 8.0Hz, 4H), 0.95 (t, J = 5.9Hz, 2H), 0.85 (t, J = 6.0Hz, 2H)。

[0923] LC-MS (MSX13330) :2.61min, ES(+), m/z :535.215

[0924] 实施例 48:

[0925] 7-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4,7-二氮杂-螺[2.5]辛烷-4-磺酸
[2-(3-氟-苯基)-乙基]-苯乙基-酰胺

[0926]

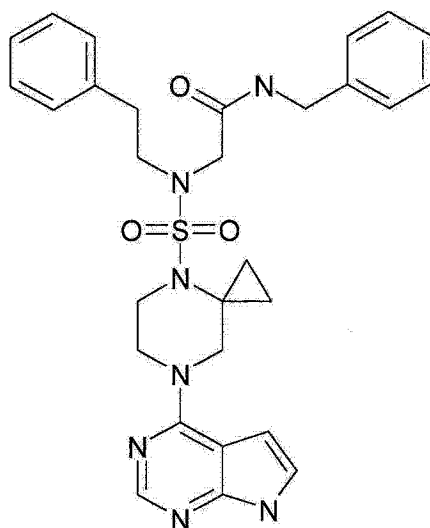


[0927] ^1H NMR (300MHz, DMSO) δ 11.70 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.36-7.05 (m, 10H), 6.57 (dd, J = 3.6, 1.8Hz, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.41-3.32 (m, 4H), 2.95-2.72 (m, 4H), 0.95 (t, J = 5.4Hz, 2H), 0.85 (t, J = 6.1Hz, 2H)。

[0928] 实施例 49:

[0929] N-苄基-2-[苯乙基-[7-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4,7-二氮杂-螺[2.5]辛烷-4-磺酰基]-氨基]-乙酰胺

[0930]

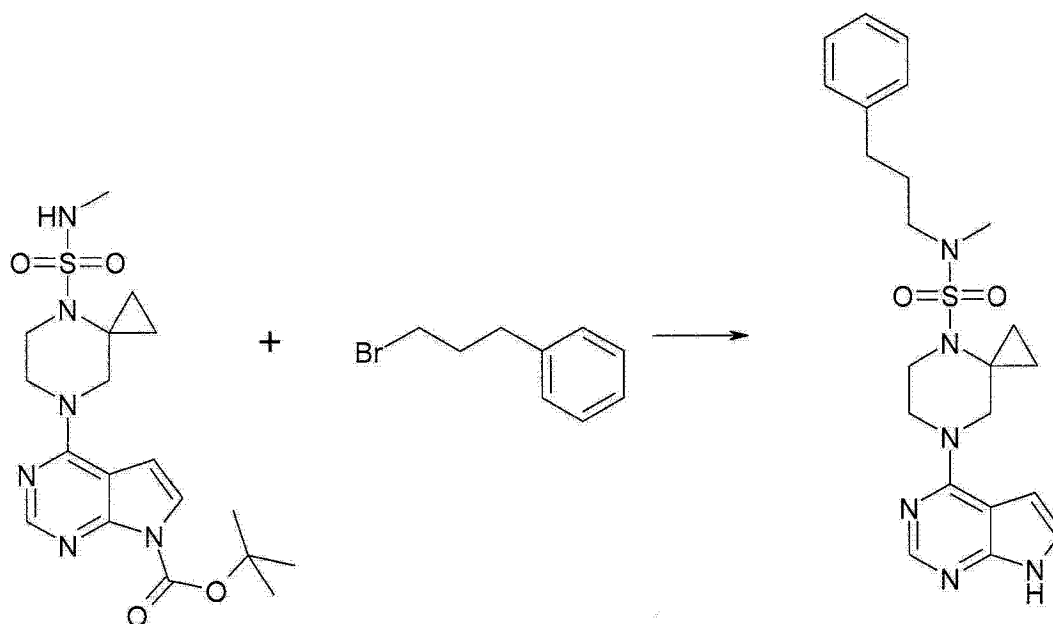


[0931] ^1H NMR (300MHz, DMSO) δ 11.70 (s, 1H), 8.45 (t, $J = 5.9\text{Hz}$, 1H), 7.40–7.06 (m, 12H), 6.57 (dd, $J = 3.6, 1.8\text{Hz}$, 1H), 4.30 (d, $J = 5.9\text{Hz}$, 2H), 4.02 (m, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.55–3.37 (m, 4H), 2.90–2.79 (m, 2H), 0.99 (t, $J = 5.8\text{Hz}$, 2H), 0.81 (t, $J = 5.9\text{Hz}$, 2H)。

[0932] 实施例 10：

[0933] 7-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4,7-二氮杂-螺[2.5]辛烷-4-磺酸甲基-(3-苯基-丙基)-酰胺

[0934]



[0935] 将 4-(4-甲基氨磺酰基-4,7-二氮杂-螺[2.5]辛-7-基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-甲酸叔丁基酯 (中间体 4) (0.71mmol) 溶解于无水 DMF (0.5mL) 中并且加入 Cs_2CO_3 (0.85mmol) 和 (3-溴-丙基)-苯 (0.085mmol)。在 35℃ 搅拌 1.5 小时, 然后加入 H_2O (2mL)。用 EtOAc (3x2mL) 进行萃取并且合并的有机相真空浓缩。残留的油在室温 $\rightarrow$ 45℃ 用 TFA (2mL) 处理 1.5 小时。粗反应混合物真空浓缩并且被重新溶解于 DMSO (0.5mL) 中。通过反应混合物的标准制备型 HPLC 纯化得到纯化合物。

[0936] ^1H NMR (300MHz, DMSO) δ 12.28 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.56–7.07 (m, 6H), 6.79 (d,

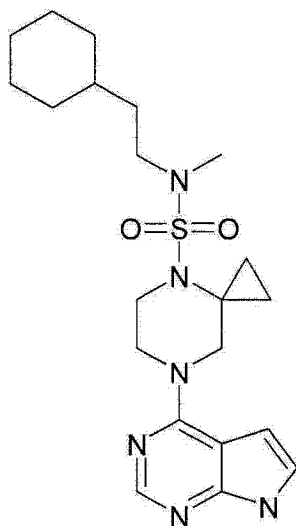
$J = 2.0\text{Hz}$, 1H), $4.22\text{--}3.94\text{ (m, 2H)}$, 3.88 (s, 2H) , $3.62\text{--}3.40\text{ (m, 2H)}$, $3.20\text{--}2.95\text{ (m, 2H)}$, 2.71 (s, 3H) , $2.63\text{--}2.52\text{ (m, 2H)}$, $1.89\text{--}1.70\text{ (m, 2H)}$, $0.94\text{ (dd, } J = 21.9, 4.3\text{Hz, 4H)}$ 。

[0937] 使用该方法得到以下化合物：

[0938] 实施例 11：

[0939] 7-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4,7-二氮杂-螺[2.5]辛烷-4-磺酸(2-环己基-乙基)-甲基-酰胺

[0940]

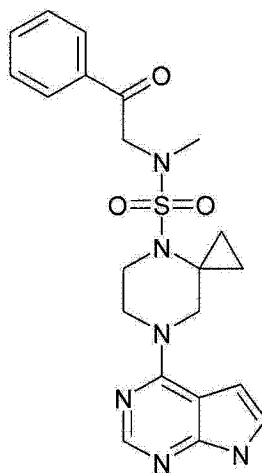


[0941] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO) δ 12.07 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.29 (dd, $J = 3.4, 2.4\text{Hz}$, 1H), 6.72 (dd, $J = 3.5, 1.6\text{Hz}$, 1H), 4.23–3.99 (m, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.59–3.46 (m, 2H), 3.16–2.96 (m, 2H), 2.67 (s, 3H), 1.77–1.53 (m, 5H), 1.40 (dd, $J = 14.7, 6.9\text{Hz}$, 2H), 1.30–1.10 (m, 4H), 1.07–0.76 (m, 6H)。

[0942] 实施例 12：

[0943] 7-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4,7-二氮杂-螺[2.5]辛烷-4-磺酸甲基-(2-氧代-2-苯基-乙基)-酰胺

[0944]



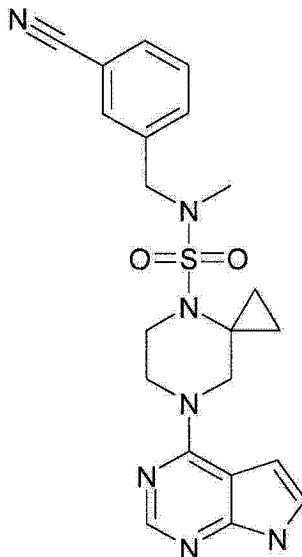
[0945] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO) δ 11.71 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.03–7.93 (m, 2H), 7.68 (t, $J = 7.3\text{Hz}$, 1H), 7.56 (t, $J = 7.6\text{Hz}$, 2H), 7.31–7.11 (m, 1H), 6.74–6.53 (m, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.25–3.93 (m, 2H), 3.85 (s, 2H), 3.65–3.45 (m, 2H), 2.81 (s, 3H), 1.06 (t, $J = 5.8\text{Hz}$, 2H),

0.87 (t, $J = 6.0\text{Hz}$, 2H)。

[0946] 实施例 13:

[0947] 7-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4,7-二氮杂-螺[2.5]辛烷-4-磺酸(3-氰基-苄基)-甲基-酰胺

[0948]

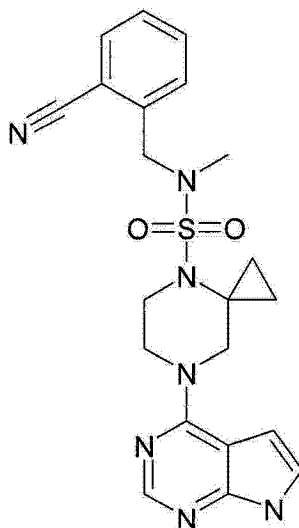


[0949] ^1H NMR (300MHz, DMSO) δ 11.72 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.85-7.73 (m, 2H), 7.71-7.51 (m, 2H), 7.20 (dd, $J = 3.5, 2.5\text{Hz}$, 1H), 6.60 (dd, $J = 3.6, 1.8\text{Hz}$, 1H), 4.35 (s, 2H), 4.15-3.96 (m, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.73-3.50 (m, 2H), 2.64 (s, 3H), 1.03 (t, $J = 5.9\text{Hz}$, 2H), 0.91 (s, 2H)。

[0950] 实施例 14:

[0951] 7-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4,7-二氮杂-螺[2.5]辛烷-4-磺酸(2-氰基-苄基)-甲基-酰胺

[0952]

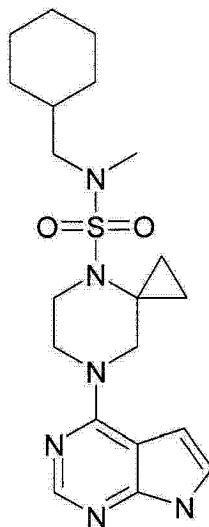


[0953] ^1H NMR (300MHz, DMSO) δ 11.83 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.87 (d, $J = 7.7\text{Hz}$, 1H), 7.77 (t, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H), 7.66-7.46 (m, 2H), 7.22 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.08 (s, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.72-3.53 (m, 2H), 2.71 (s, 3H), 1.05-0.96 (m, 2H), 0.96-0.85 (m, 2H)。

[0954] 实施例 15:

[0955] 7-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4,7-二氮杂-螺[2.5]辛烷-4-磺酸环己基甲基-甲基-酰胺

[0956]

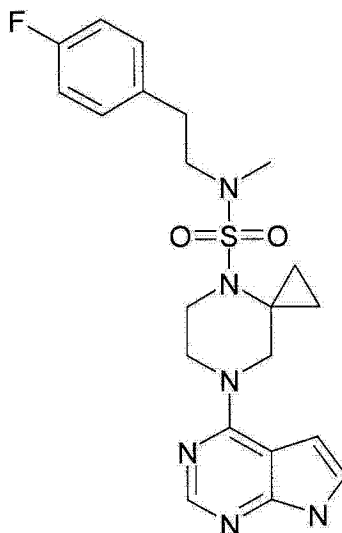


[0957] ^1H NMR (300MHz, DMSO) δ 11.71 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.23-7.11 (m, 1H), 6.59 (dd, J = 3.5, 1.7Hz, 1H), 4.12-3.94 (m, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.58-3.40 (m, 2H), 2.89 (d, J = 7.2Hz, 2H), 2.65 (s, 3H), 1.60 (ddd, J = 13.7, 11.1, 7.8Hz, 5H), 1.32-1.06 (m, 4H), 1.08-0.74 (m, 6H)。

[0958] 实施例 16:

[0959] 7-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4,7-二氮杂-螺[2.5]辛烷-4-磺酸[2-(4-氟-苯基)-乙基]-甲基-酰胺

[0960]

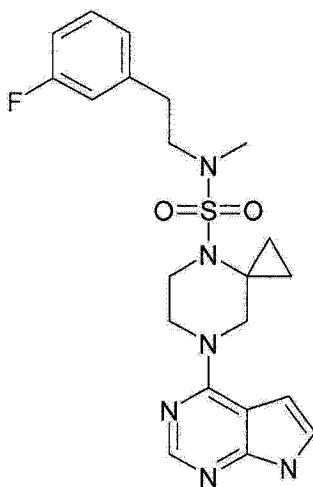


[0961] ^1H NMR (300MHz, DMSO) δ 11.88 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.34-7.19 (m, 3H), 7.18-7.03 (m, 2H), 6.63 (dd, J = 3.5, 1.7Hz, 1H), 4.18-3.88 (m, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.48-3.38 (m, 2H), 3.35-3.21 (m, 2H), 2.87-2.77 (m, 2H), 2.71 (s, 3H), 1.02-0.89 (m, 2H), 0.89-0.79 (m, 2H)。

[0962] 实施例 17:

[0963] 7-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4,7-二氮杂-螺[2.5]辛烷-4-磺酸
[2-(3-氟-苯基)-乙基]-甲基-酰胺

[0964]

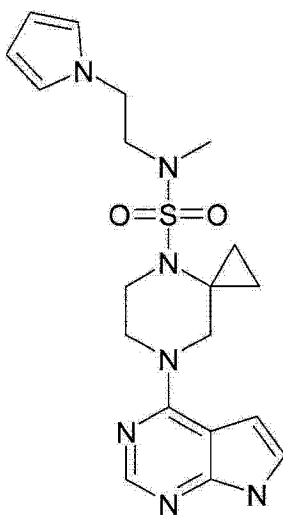


[0965] ^1H NMR (300MHz, DMSO) δ 11.72 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.35 (td, $J = 8.0, 6.3\text{Hz}$, 1H), 7.18 (dd, $J = 3.5, 2.5\text{Hz}$, 1H), 7.14-7.00 (m, 3H), 6.57 (dd, $J = 3.6, 1.8\text{Hz}$, 1H), 4.06-3.93 (m, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.50-3.36 (m, 2H), 3.37-3.17 (m, 2H), 2.85 (t, $J = 7.4\text{Hz}$, 2H), 2.71 (s, 3H), 0.97-0.88 (m, 2H), 0.88-0.79 (m, 2H)。

[0966] 实施例 26:

[0967] 7-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4,7-二氮杂-螺[2.5]辛烷-4-磺酸甲
基-(2-吡咯-1-基-乙基)-酰胺

[0968]

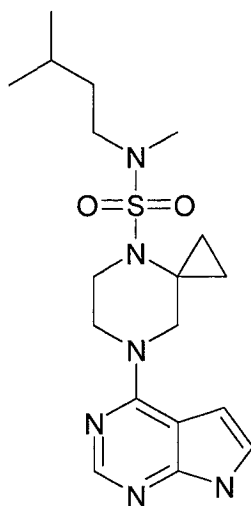


[0969] ^1H NMR (300MHz, DMSO) δ 11.82 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.22 (dd, $J = 3.4, 2.5\text{Hz}$, 1H), 6.77 (t, $J = 2.1\text{Hz}$, 2H), 6.61 (dd, $J = 3.5, 1.6\text{Hz}$, 1H), 6.01 (t, $J = 2.1\text{Hz}$, 2H), 4.17-3.94 (m, 4H), 3.82 (s, 2H), 3.46-3.31 (m, 4H), 2.55 (s, 3H), 1.01-0.78 (m, 4H)。

[0970] 实施例 27:

[0971] 7-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4,7-二氮杂-螺[2.5]辛烷-4-磺酸甲
基-(3-甲基-丁基)-酰胺

[0972]

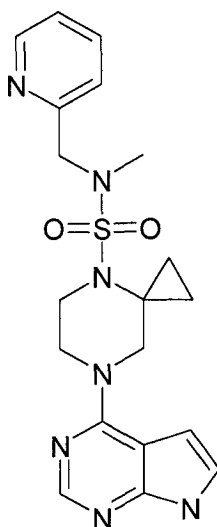


[0973] ^1H NMR (300MHz, DMSO) δ 11.71 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.19 (dd, $J = 3.5, 2.6\text{Hz}$, 1H), 6.59 (dd, $J = 3.6, 1.8\text{Hz}$, 1H), 4.10–3.97 (m, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.58–3.47 (m, 2H), 3.12–3.00 (m, 2H), 2.67 (s, 3H), 1.64–1.47 (m, 1H), 1.39 (dd, $J = 14.6, 7.1\text{Hz}$, 2H), 0.99 (t, $J = 6.0\text{Hz}$, 2H), 0.88 (d, $J = 6.6\text{Hz}$, 8H)。

[0974] 实施例 28:

[0975] 7-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4,7-二氮杂-螺[2.5]辛烷-4-磺酸甲基-吡啶-2-基甲基-酰胺

[0976]

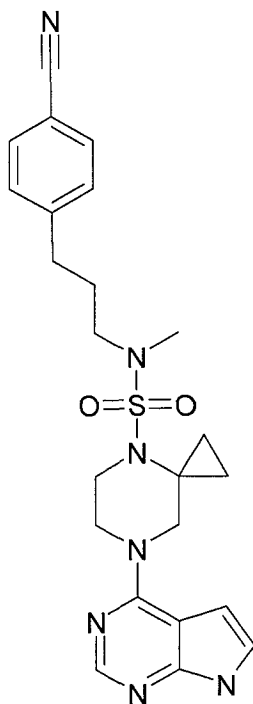


[0977] ^1H NMR (300MHz, DMSO) δ 11.72 (s, 1H), 8.54 (d, $J = 4.9\text{Hz}$, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.83 (td, $J = 7.7, 1.8\text{Hz}$, 1H), 7.39 (d, $J = 7.8\text{Hz}$, 1H), 7.36–7.27 (m, 1H), 7.24–7.15 (m, 1H), 6.60 (dd, $J = 3.6, 1.8\text{Hz}$, 1H), 4.37 (s, 2H), 4.14–4.00 (m, 2H), 3.86 (s, 2H), 3.63–3.54 (m, 2H), 2.73 (s, 3H), 1.05–1.00 (m, 2H), 0.94–0.82 (m, 2H)。

[0978] 实施例 29:

[0979] 7-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4,7-二氮杂-螺[2.5]辛烷-4-磺酸[3-(4-氰基-苯基)-丙基]-甲基-酰胺

[0980]

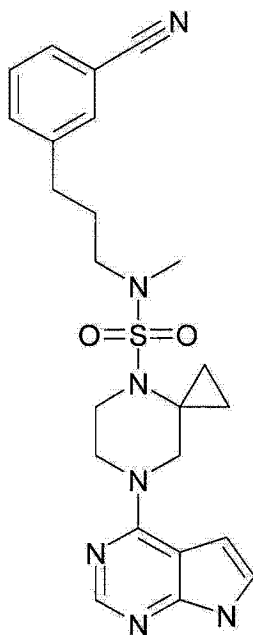


[0981] ^1H NMR (300MHz, DMSO) δ 11.93 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.83–7.67 (m, 2H), 7.45 (d, J = 8.3Hz, 2H), 7.32–7.16 (m, 1H), 6.67 (d, J = 1.9Hz, 1H), 4.21–3.97 (m, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.59–3.45 (m, 2H), 3.15–3.00 (m, 2H), 2.76–2.61 (m, 5H), 1.91–1.74 (m, 2H), 0.92 (dt, J = 11.8, 7.6Hz, 4H)。

[0982] 实施例 30:

[0983] 7-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4,7-二氮杂-螺[2.5]辛烷-4-磺酸
[3-(3-氰基-苯基)-丙基]-甲基-酰胺

[0984]



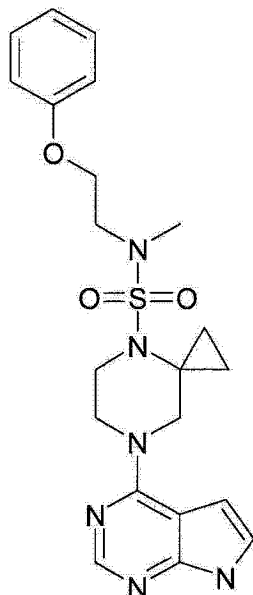
[0985] ^1H NMR (300MHz, DMSO) δ 11.96 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.65 (ddd, J = 19.4, 10.4, 4.6Hz, 2H), 7.50 (t, J = 7.7Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 3.4, 2.5Hz, 1H), 6.68 (dd, J = 3.5, 1.6Hz, 1H), 4.20–3.99 (m, 2H), 3.85 (s, 2H), 3.60–3.41 (m, 2H), 3.21–2.97 (m, 2H),

2.71 (s, 3H), 2.69–2.57 (m, 2H), 1.97–1.73 (m, 2H), 0.92 (dt, $J = 12.1, 7.7$ Hz, 4H)。

[0986] 实施例 31:

[0987] 7-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4,7-二氮杂-螺[2.5]辛烷-4-磺酸甲基-(2-苯氧基-乙基)-酰胺

[0988]

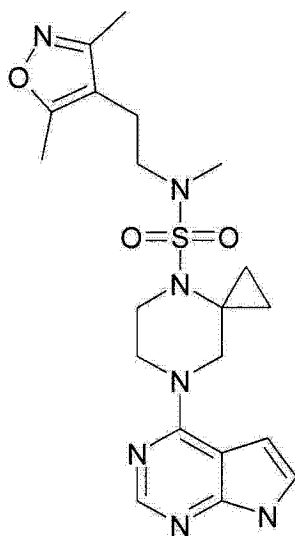


[0989] ^1H NMR (300MHz, DMSO) δ 11.73 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.36–7.24 (m, 2H), 7.19 (dd, $J = 3.5, 2.5$ Hz, 1H), 7.02–6.89 (m, 3H), 6.59 (dd, $J = 3.6, 1.8$ Hz, 1H), 4.12 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H), 4.09–4.00 (m, 2H), 3.85 (s, 2H), 3.61–3.52 (m, 2H), 3.46 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H), 2.82 (s, 3H), 1.03 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 0.86 (q, $J = 5.2$ Hz, 2H)。

[0990] 实施例 32:

[0991] 7-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4,7-二氮杂-螺[2.5]辛烷-4-磺酸[2-(3,5-二甲基-异噁唑-4-基)-乙基]-甲基-酰胺

[0992]



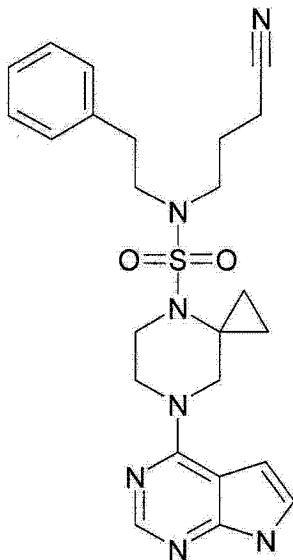
[0993] ^1H NMR (300MHz, DMSO) δ 11.91 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.30–7.22 (m, 1H), 6.73–6.61 (m, 1H), 4.12–3.97 (m, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.53–3.43 (m, 2H), 3.16 (t, $J = 7.3$ Hz,

2H), 2.74 (s, 3H), 2.57 (t, $J = 7.3\text{Hz}$, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.08-0.76 (m, 4H)。

[0994] 实施例 33:

[0995] 7-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4,7-二氮杂-螺[2.5]辛烷-4-磺酸(3-氰基-丙基)-苯乙基-酰胺

[0996]

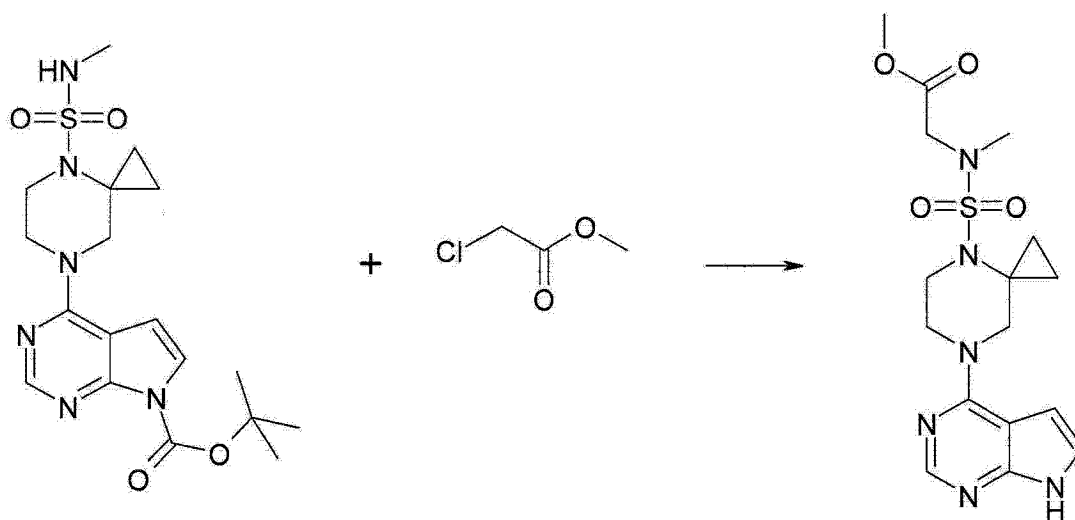


[0997] ^1H NMR(600MHz, DMSO) δ 11.73 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.31 (dd, $J = 10.4, 4.6\text{Hz}$, 2H), 7.23 (dd, $J = 16.0, 7.4\text{Hz}$, 3H), 7.19 (dd, $J = 3.4, 2.6\text{Hz}$, 1H), 6.59 (dd, $J = 3.6, 1.9\text{Hz}$, 1H), 4.04 (dd, $J = 8.4, 5.7\text{Hz}$, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.42 (t, $J = 5.1\text{Hz}$, 2H), 3.36-3.30 (m, 2H), 3.26-3.15 (m, 2H), 2.86-2.79 (m, 2H), 2.47 (t, $J = 7.1\text{Hz}$, 2H), 1.86-1.76 (m, 2H), 0.98 (t, $J = 5.5\text{Hz}$, 2H), 0.85 (d, $J = 15.3\text{Hz}$, 2H)。

[0998] 实施例 34:

[0999] { 甲基-[7-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4,7-二氮杂-螺[2.5]辛烷-4-磺酰基]-氨基}-乙酸甲基酯

[1000]



[1001] 将 4-(4-甲基氨磺酰基-4,7-二氮杂-螺[2.5]辛-7-基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-甲酸叔丁基酯(中间体 4)(0.047mmol) 溶解于无水 DMF(0.5mL) 中并且加

入 Cs_2CO_3 (0.071mmol) 和氯-乙酸甲基酯 (0.071mmol)。在 40℃ 搅拌 2 小时, 然后加入 H_2O (1.5mL)。用 EtOAc (3x1mL) 进行萃取并且合并的有机相用盐水 (1mL) 洗涤并且真空浓缩。残留的油在室温用 TFA (1mL) 处理 1 小时。粗反应混合物真空浓缩并且被重新溶解于 DMSO (0.5mL) 中。通过反应混合物的标准制备型 HPLC 纯化得到纯化合物。

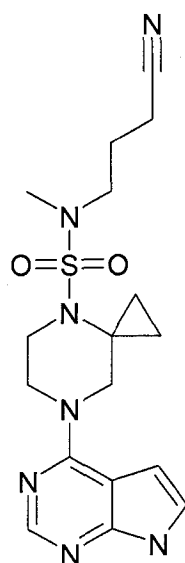
[1002] ^1H NMR (300MHz, DMSO) δ 12.24 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.41-7.28 (m, 1H), 6.83-6.74 (m, 1H), 4.13-4.05 (m, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.88 (s, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.62-3.54 (m, 2H), 2.81 (s, 3H), 1.07 (dd, $J = 8.9, 2.9\text{Hz}$, 2H), 0.96-0.82 (m, 2H)。

[1003] 使用该方法得到以下化合物:

[1004] 实施例 35:

[1005] 7-(7H-吡咯并 [2,3-d] 嘧啶-4-基)-4,7-二氮杂-螺 [2.5] 辛烷-4-磺酸 (3-氰基-丙基)-甲基-酰胺

[1006]

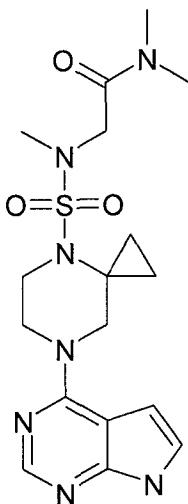


[1007] ^1H NMR (300MHz, DMSO) δ 12.06 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.47-7.14 (m, 1H), 6.72 (dd, $J = 3.4, 1.6\text{Hz}$, 1H), 4.17-4.03 (m, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.60-3.50 (m, 2H), 3.21-3.08 (m, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.55-2.40 (m, 2H), 1.82 (p, $J = 7.2\text{Hz}$, 2H), 1.13-0.77 (m, 4H)。

[1008] 实施例 36:

[1009] N,N-二甲基-2-[甲基-[7-(7H-吡咯并 [2,3-d] 嘧啶-4-基)-4,7-二氮杂-螺 [2.5] 辛烷-4-磺酰基]-氨基]-乙酰胺

[1010]



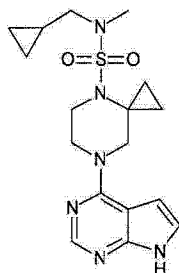
[1011] ^1H NMR (300MHz, DMSO) δ 11.98 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.38-7.10 (m, 1H), 6.80-6.57 (m, 1H), 4.07 (m, 2H), 4.02 (s, 2H), 3.86 (s, 2H), 2.93 (s, 3H), 2.89 (s, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 1.13-1.05 (m, 2H), 0.90-0.80 (m, 2H)。

[1012] LC-MS (MSX13351) :1.74min, ES(+), m/z :408.177

[1013] 实施例 59：

[1014] N-(环丙基甲基)-N-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺

[1015]



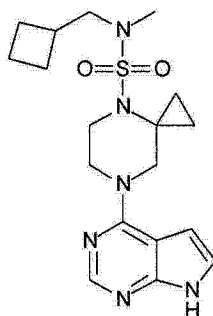
[1016] ^1H NMR (300MHz, DMSO) δ 11.72 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.19 (dd, J = 3.6, 2.2Hz, 1H), 6.59 (dd, J = 3.7, 1.6Hz, 1H), 4.04 (dd, J = 6.1, 4.2Hz, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.54 (dd, J = 6.5, 3.8Hz, 2H), 2.95 (d, J = 6.9Hz, 2H), 2.77 (s, 3H), 1.10-0.78 (m, 5H), 0.55-0.43 (m, 2H), 0.26-0.12 (m, 2H)。

[1017] LC-MS :2.10min, ES(+), m/z :377.170

[1018] 实施例 60：

[1019] N-(环丁基甲基)-N-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺

[1020]



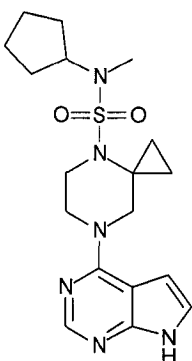
[1021] ^1H NMR (300MHz, DMSO) δ 11.72 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.19 (dd, $J = 3.6, 2.2\text{Hz}$, 1H), 6.59 (dd, $J = 3.7, 1.7\text{Hz}$, 1H), 4.15-3.96 (m, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.53 (dd, $J = 6.4, 4.0\text{Hz}$, 2H), 3.08 (d, $J = 7.4\text{Hz}$, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.12-1.93 (m, 2H), 1.77 (m, 4H), 1.05-0.76 (m, 4H)。

[1022] LC-MS :2.24min, ES(+), m/z :391.193

[1023] 实施例 61：

[1024] N-环戊基-N-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺

[1025]



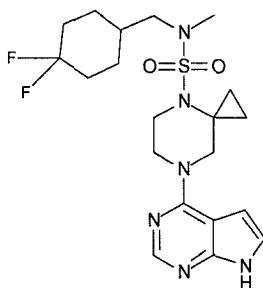
[1026] ^1H NMR (300MHz, DMSO) δ 11.71 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.39-7.03 (m, 1H), 6.59 (dd, $J = 3.7, 1.8\text{Hz}$, 1H), 4.04 (t, $J = 5.2\text{Hz}$, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.51 (dd, $J = 6.3, 4.0\text{Hz}$, 2H), 2.61 (s, 3H), 1.86-1.42 (m, 8H), 1.07-0.75 (m, 4H)。

[1027] LC-MS :2.21min, ES(+), m/z :391.190

[1028] 实施例 62：

[1029] N-[(4,4-二氟环己基)甲基]-N-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺

[1030]



[1031] ^1H NMR (300MHz, DMSO) δ 11.71 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.19 (dd, $J = 3.6, 2.3\text{Hz}$,

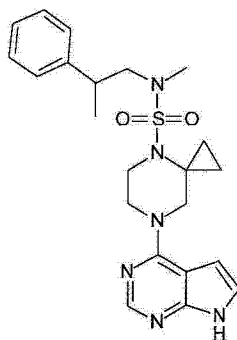
1H), 6.59 (dd, $J = 3.5, 1.7$ Hz, 1H), 4.05 (dd, $J = 6.5, 3.8$ Hz, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.53 (dd, $J = 6.3, 3.9$ Hz, 2H), 2.98 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.16–1.64 (m, 7H), 1.29–1.06 (m, 2H), 1.04–0.81 (m, 4H)。

[1032] LC-MS :2.24min, ES(+), m/z :455.199

[1033] 实施例 63:

[1034] N-甲基-N-(2-苯基丙基)-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺

[1035]

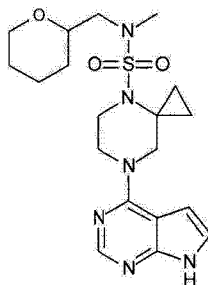


[1036] LC-MS :2.33min, ES(+), m/z :441.206

[1037] 实施例 64:

[1038] N-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-N-(四氢吡喃-2-基甲基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺

[1039]

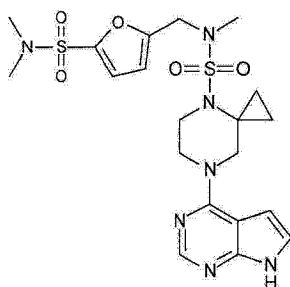


[1040] LC-MS :2.11min, ES(+), m/z :421.194

[1041] 实施例 65:

[1042] N-[[5-(二甲基氨基磺酰基)-2-呋喃基]甲基]-N-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺

[1043]



[1044] ^1H NMR (300MHz, DMSO) δ 11.72 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.19 (dd, $J = 3.6, 2.4$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 6.66 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 6.59 (dd, $J = 3.5, 1.8$ Hz, 1H), 4.38 (s,

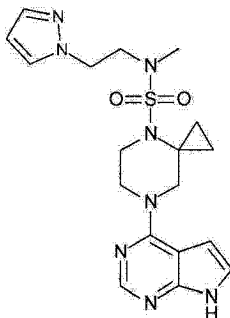
2H), 4.09-3.99 (m, 2H), 3.85 (s, 2H), 3.57 (d, $J = 5.1\text{Hz}$, 2H), 2.73 (s, 6H), 2.70 (s, 3H), 1.14-0.77 (m, 4H)。

[1045] LC-MS :2.08min, ES(+), m/z :510.156

[1046] 实施例 66:

[1047] N-甲基-N-(2-吡唑-1-基乙基)-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺

[1048]



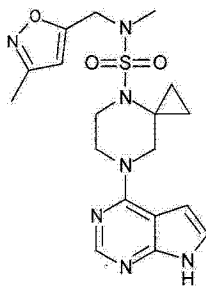
[1049] ^1H NMR (300MHz, DMSO) δ 11.72 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.74 (d, $J = 2.3\text{Hz}$, 1H), 7.47 (d, $J = 1.6\text{Hz}$, 1H), 7.19 (dd, $J = 3.7, 2.3\text{Hz}$, 1H), 6.57 (dd, $J = 3.7, 1.7\text{Hz}$, 1H), 6.25 (t, $J = 2.1\text{Hz}$, 1H), 4.29 (t, $J = 6.1\text{Hz}$, 2H), 4.07-3.94 (m, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.47 (t, $J = 6.1\text{Hz}$, 3H), 3.41 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 1.10-0.75 (m, 4H)。

[1050] LC-MS :1.86min, ES(+), m/z :417.184

[1051] 实施例 67:

[1052] N-甲基-N-[(3-甲基异噁唑-5-基)甲基]-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺

[1053]



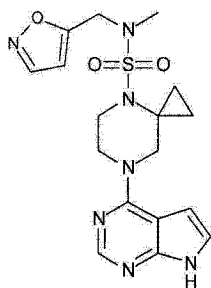
[1054] ^1H NMR (300MHz, DMSO) δ 11.73 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.20 (dd, $J = 3.6, 2.3\text{Hz}$, 1H), 6.60 (dd, $J = 3.6, 1.7\text{Hz}$, 1H), 6.33 (s, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.12-3.99 (m, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.61-3.47 (m, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.08-0.81 (m, 4H)。

[1055] LC-MS :1.96min, ES(+), m/z :418.145

[1056] 实施例 68:

[1057] N-(异噁唑-5-基甲基)-N-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺

[1058]



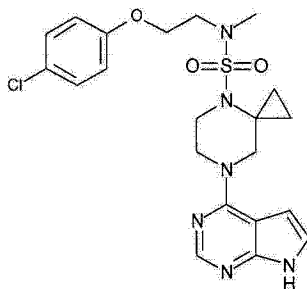
[1059] ^1H NMR (300MHz, DMSO) δ 11.72 (s, 1H), 8.55 (d, $J = 1.9\text{Hz}$, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.19 (dd, $J = 3.6, 2.4\text{Hz}$, 1H), 6.60 (dd, $J = 3.7, 1.8\text{Hz}$, 1H), 6.48 (d, $J = 1.8\text{Hz}$, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.04 (d, $J = 5.2\text{Hz}$, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.58-3.51 (m, 2H), 2.74 (s, 3H), 1.10-0.77 (m, 4H)。

[1060] LC-MS :1.91min, ES(+), m/z :404.146

[1061] 实施例 69 :

[1062] N-[2-(4-氯苯氧基)乙基]-N-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺

[1063]



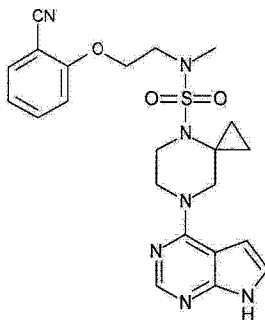
[1064] ^1H NMR (300MHz, DMSO) δ 11.73 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.49-7.27 (m, 2H), 7.19 (dd, $J = 3.6, 2.3\text{Hz}$, 1H), 7.08-6.86 (m, 2H), 6.59 (dd, $J = 3.5, 1.8\text{Hz}$, 1H), 4.12 (t, $J = 5.4\text{Hz}$, 2H), 4.03 (d, $J = 5.1\text{Hz}$, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.57 (d, $J = 5.5\text{Hz}$, 2H), 3.45 (d, $J = 5.7\text{Hz}$, 2H), 2.80 (s, 3H), 1.12-0.77 (m, 4H)。

[1065] LC-MS :2.36min, ES(+), m/z :477.142

[1066] 实施例 70 :

[1067] N-[2-(2-氰基苯氧基)乙基]-N-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺

[1068]



[1069] ^1H NMR (300MHz, DMSO) δ 11.73 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.75 (dd, $J = 7.6, 1.7\text{Hz}$, 1H), 7.73-7.63 (m, 1H), 7.29 (d, $J = 8.5\text{Hz}$, 1H), 7.19 (dd, $J = 3.6, 2.2\text{Hz}$, 1H), 7.17-7.08 (m,

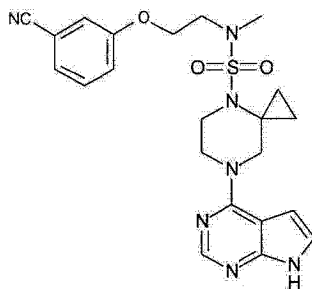
1H), 6.58 (dd, $J = 3.4, 1.9\text{Hz}$, 1H), 4.30 (t, $J = 5.1\text{Hz}$, 2H), 4.05 (t, $J = 5.1\text{Hz}$, 2H), 3.85 (s, 2H), 3.56 (d, $J = 5.0\text{Hz}$, 4H), 2.89 (s, 3H), 1.19–0.77 (m, 4H)。

[1070] LC-MS :2.15min, ES(+), m/z :468.179

[1071] 实施例 71:

[1072] N-[2-(3-氰基苯氧基)乙基]-N-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺

[1073]



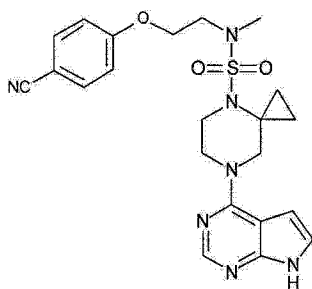
[1074] ^1H NMR (300MHz, DMSO) δ 11.72 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.56–7.45 (m, 2H), 7.42 (dt, $J = 7.3, 1.2\text{Hz}$, 1H), 7.32 (ddd, $J = 8.4, 2.6, 1.2\text{Hz}$, 1H), 7.19 (dd, $J = 3.5, 2.1\text{Hz}$, 1H), 6.59 (dd, $J = 3.6, 1.6\text{Hz}$, 1H), 4.20 (t, $J = 5.4\text{Hz}$, 2H), 4.05 (t, $J = 5.1\text{Hz}$, 2H), 3.85 (s, 2H), 3.56 (dd, $J = 6.2, 3.8\text{Hz}$, 2H), 3.48 (t, $J = 5.4\text{Hz}$, 2H), 2.81 (s, 3H), 1.10–0.81 (m, 4H)。

[1075] LC-MS :2.18min, ES(+), m/z :468.186

[1076] 实施例 72:

[1077] N-[2-(4-氰基苯氧基)乙基]-N-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺

[1078]



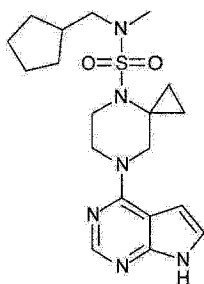
[1079] ^1H NMR (300MHz, DMSO) δ 11.73 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.90–7.63 (m, 2H), 7.20 (dd, $J = 3.6, 2.2\text{Hz}$, 1H), 7.18–7.11 (m, 2H), 6.59 (dd, $J = 3.7, 1.7\text{Hz}$, 1H), 4.23 (t, $J = 5.2\text{Hz}$, 2H), 4.05 (dd, $J = 6.3, 3.8\text{Hz}$, 2H), 3.85 (s, 2H), 3.56 (dd, $J = 6.2, 3.9\text{Hz}$, 2H), 3.50 (t, $J = 5.4\text{Hz}$, 2H), 2.81 (s, 3H), 1.15–0.78 (m, 4H)。

[1080] LC-MS :2.15min, ES(+), m/z :468.172

[1081] 实施例 73:

[1082] N-(环戊基甲基)-N-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺

[1083]



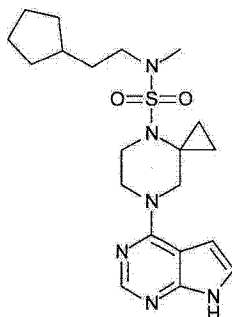
[1084] ^1H NMR(300MHz, DMSO) δ 11.72(s, 1H), 8.13(s, 1H), 7.19(dd, $J = 3.6, 2.3\text{Hz}$, 1H), 6.59(dd, $J = 3.7, 1.8\text{Hz}$, 1H), 4.04(dd, $J = 6.3, 3.9\text{Hz}$, 2H), 3.83(s, 2H), 3.52(dd, $J = 6.3, 3.9\text{Hz}$, 2H), 2.96(d, $J = 7.6\text{Hz}$, 2H), 2.68(s, 3H), 2.13(h, $J = 7.5\text{Hz}$, 1H), 1.75-1.40(m, 6H), 1.29-1.11(m, 2H), 1.06-0.80(m, 4H)。

[1085] LC-MS :2.33min, ES(+), m/z :405.184

[1086] 实施例 74:

[1087] N-(2-环戊基乙基)-N-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺

[1088]



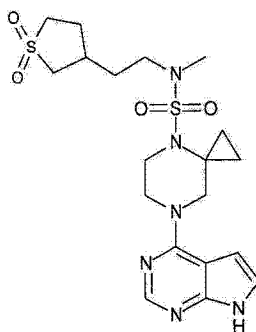
[1089] ^1H NMR(300MHz, DMSO) δ 11.73(s, 1H), 8.14(s, 1H), 7.19(dd, $J = 3.7, 2.1\text{Hz}$, 1H), 6.60(dd, $J = 3.7, 1.5\text{Hz}$, 1H), 4.05(dd, $J = 6.1, 3.8\text{Hz}$, 2H), 3.84(s, 2H), 3.53(dd, $J = 6.4, 3.9\text{Hz}$, 2H), 3.11-2.97(m, 2H), 2.68(s, 3H), 1.82-1.62(m, 3H), 1.63-1.41(m, 6H), 1.07(m, 2H), 1.02-0.83(m, 4H)。

[1090] LC-MS :2.45min, ES(+), m/z :419.191

[1091] 实施例 75:

[1092] N-[2-(1,1-二氧化硫杂环戊烷-3-基)乙基]-N-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺

[1093]



[1094] ^1H NMR(300MHz, DMSO) δ 11.72(s, 1H), 8.14(s, 1H), 7.19(dd, $J = 3.6, 2.2\text{Hz}$,

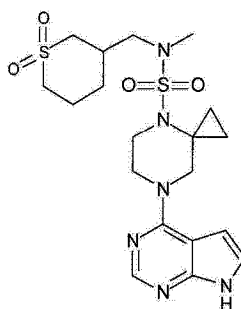
1H), 6.59 (dd, $J = 3.7, 1.7\text{Hz}$, 1H), 4.05 (t, $J = 5.1\text{Hz}$, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.54 (dd, $J = 6.4, 3.9\text{Hz}$, 2H), 3.40-2.94 (m, 6H), 2.69 (s, 3H), 2.30 (dq, $J = 9.0, 5.5, 4.4\text{Hz}$, 2H), 1.82-1.58 (m, 3H), 1.10-0.76 (m, 4H)。

[1095] LC-MS :1.85min, ES(+), m/z :469.169

[1096] 实施例 76:

[1097] N-[(1,1-二氧化硫杂环己烷-3-基)甲基]-N-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺

[1098]



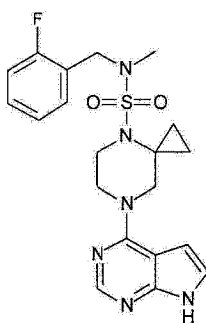
[1099] ^1H NMR (300MHz, DMSO) δ 11.72 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.19 (dd, $J = 3.7, 2.3\text{Hz}$, 1H), 6.60 (dd, $J = 3.6, 1.7\text{Hz}$, 1H), 4.05 (t, $J = 5.1\text{Hz}$, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.53 (t, $J = 5.1\text{Hz}$, 2H), 3.17-2.86 (m, 6H), 2.69 (s, 3H), 2.22 (m, 1H), 2.12-1.99 (m, 1H), 1.89-1.68 (m, 2H), 1.22 (qd, $J = 13.3, 3.5\text{Hz}$, 1H), 1.07-0.82 (m, 4H)。

[1100] LC-MS :1.83min, ES(+), m/z :469.138

[1101] 实施例 77:

[1102] N-[(2-氟苯基)甲基]-N-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺

[1103]



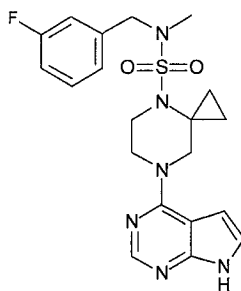
[1104] ^1H NMR (300MHz, DMSO) δ 11.73 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.50-7.31 (m, 2H), 7.31-7.13 (m, 3H), 6.60 (dd, $J = 3.7, 1.7\text{Hz}$, 1H), 4.33 (s, 2H), 4.06 (dd, $J = 6.4, 3.9\text{Hz}$, 2H), 3.86 (s, 2H), 3.56 (dd, $J = 6.2, 3.9\text{Hz}$, 2H), 2.64 (s, 3H), 1.06-0.81 (m, 4H)。

[1105] LC-MS :2.24min, ES(+), m/z :431.166

[1106] 实施例 78:

[1107] N-[(3-氟苯基)甲基]-N-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺

[1108]



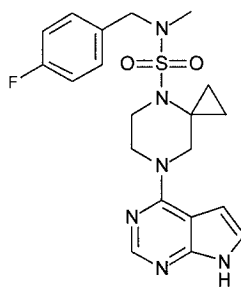
[1109] ^1H NMR (300MHz, DMSO) δ 11.73 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.44 (ddd, $J = 9.0, 7.5, 6.0\text{Hz}$, 1H), 7.31-7.01 (m, 4H), 6.61 (dd, $J = 3.8, 1.8\text{Hz}$, 1H), 4.30 (s, 2H), 4.08 (t, $J = 5.1\text{Hz}$, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.59 (dd, $J = 6.5, 4.0\text{Hz}$, 2H), 2.63 (s, 3H), 1.11-0.82 (m, 4H)。

[1110] LC-MS :2.25min, ES(+), m/z :431.162

[1111] 实施例 79：

[1112] N-[(4-氟苯基)甲基]-N-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺

[1113]



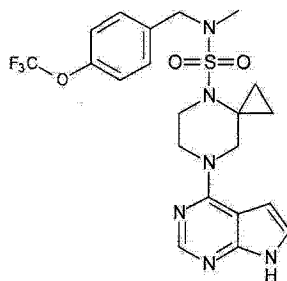
[1114] ^1H NMR (300MHz, DMSO) δ 11.73 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.37 (dd, $J = 8.6, 5.6\text{Hz}$, 2H), 7.28-7.11 (m, 3H), 6.61 (dd, $J = 3.7, 1.7\text{Hz}$, 1H), 4.26 (s, 2H), 4.07 (dd, $J = 6.5, 3.8\text{Hz}$, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.59 (dd, $J = 6.3, 3.9\text{Hz}$, 2H), 2.59 (s, 3H), 1.09-0.85 (m, 4H)。

[1115] LC-MS :2.24min, ES(+), m/z :431.163

[1116] 实施例 80：

[1117] N-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-N-[[4-(三氟甲氧基)苯基]甲基]-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺

[1118]



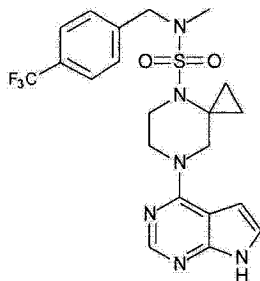
[1119] ^1H NMR (300MHz, DMSO) δ 11.73 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.46 (d, $J = 8.7\text{Hz}$, 2H), 7.38 (d, $J = 8.3\text{Hz}$, 2H), 7.20 (dd, $J = 3.6, 2.3\text{Hz}$, 1H), 6.60 (dd, $J = 3.7, 1.8\text{Hz}$, 1H), 4.31 (s, 2H), 4.08 (t, $J = 5.1\text{Hz}$, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.59 (dd, $J = 6.3, 3.9\text{Hz}$, 2H), 2.62 (s, 3H), 1.11-0.83 (m, 4H)。

[1120] LC-MS :2.42min, ES(+), m/z :497.153

[1121] 实施例 81:

[1122] N-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-N-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺

[1123]



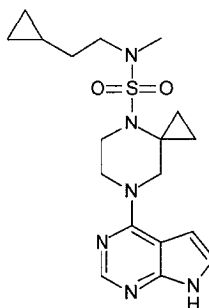
[1124] ^1H NMR (300MHz, DMSO) δ 11.73 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.76 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H), 7.56 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H), 7.20 (dd, $J = 3.6, 2.3\text{Hz}$, 1H), 6.61 (dd, $J = 3.5, 1.7\text{Hz}$, 1H), 4.39 (s, 2H), 4.08 (dd, $J = 6.4, 3.8\text{Hz}$, 2H), 3.88 (s, 2H), 3.60 (dd, $J = 6.2, 3.9\text{Hz}$, 2H), 2.64 (s, 3H), 1.10-0.86 (m, 4H)。

[1125] LC-MS :2.38min, ES(+), m/z :481.159

[1126] 实施例 82:

[1127] N-(2-环丙基乙基)-N-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺

[1128]



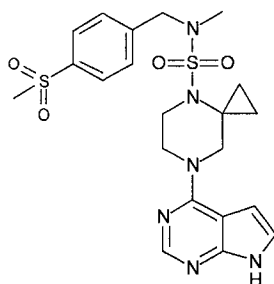
[1129] ^1H NMR (300MHz, DMSO) δ 11.71 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.19 (dd, $J = 3.5, 2.3\text{Hz}$, 1H), 6.59 (dd, $J = 3.7, 1.8\text{Hz}$, 1H), 4.04 (t, $J = 5.3\text{Hz}$, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.58-3.41 (m, 2H), 3.18-3.06 (m, 2H), 2.69 (s, 3H), 1.48-1.34 (m, 2H), 1.05-0.81 (m, 4H), 0.70-0.56 (m, 1H), 0.47-0.35 (m, 2H), 0.09-0.02 (m, 2H)。

[1130] LC-MS :2.21min, ES(+), m/z :391.185

[1131] 实施例 83:

[1132] N-甲基-N-[(4-甲基磺酰基苯基)甲基]-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺

[1133]



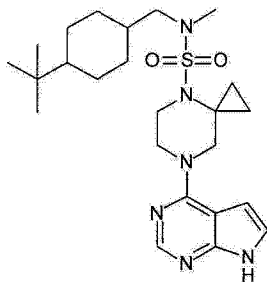
[1134] ^1H NMR(300MHz, DMSO) δ 11.73(s, 1H), 8.15(s, 1H), 7.99–7.89(m, 2H), 7.60(d, J = 8.1Hz, 2H), 7.20(d, J = 3.6Hz, 1H), 6.61(d, J = 3.7Hz, 1H), 4.41(s, 2H), 4.09(d, J = 5.5Hz, 2H), 3.87(s, 2H), 3.60(t, J = 5.1Hz, 2H), 3.22(s, 3H), 2.66(s, 3H), 1.10–0.88(m, 4H)。

[1135] LC-MS :1.98min, ES(+), m/z :491.153

[1136] 实施例 84：

[1137] N-[(4-叔丁基环己基)甲基]-N-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺

[1138]



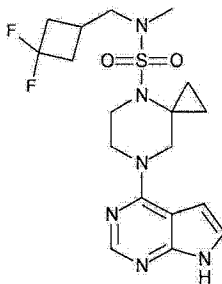
[1139] ^1H NMR(300MHz, DMSO) δ 11.71(s, 1H), 8.13(s, 1H), 7.18(dd, J = 3.6, 2.4Hz, 1H), 6.59(dd, J = 3.6, 1.7Hz, 1H), 4.04(t, J = 5.2Hz, 2H), 3.83(s, 2H), 3.61–3.44(m, 2H), 2.87(d, J = 7.2Hz, 2H), 2.65(s, 3H), 1.76(d, J = 9.4Hz, 4H), 1.54–1.40(m, 1H), 1.14–0.68(m, 18H)。

[1140] LC-MS :2.83min, ES(+), m/z :475.286

[1141] 实施例 85：

[1142] N-[(3,3-二氟环丁基)甲基]-N-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺

[1143]



[1144] ^1H NMR(300MHz, DMSO) δ 11.75–11.69(m, 1H), 8.14(s, 1H), 7.19(dd, J = 3.6, 2.3Hz, 1H), 6.59(dd, J = 3.5, 1.7Hz, 1H), 4.05(dd, J = 6.5, 3.9Hz, 2H), 3.84(s, 2H), 3.53(dd, J = 6.3, 3.9Hz, 2H), 3.20(d, J = 6.7Hz, 2H), 2.69(m, 5H), 2.50–2.21(m, 3H),

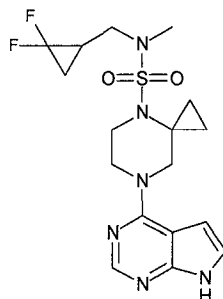
1.04-0.82(m, 4H)。

[1145] LC-MS :2.14min, ES(+), m/z :427.168

[1146] 实施例 86：

[1147] N-[(2,2-二氟环丙基)甲基]-N-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺

[1148]



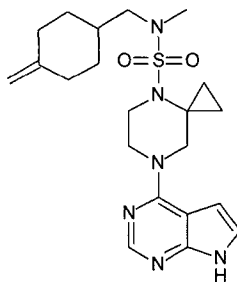
[1149] ^1H NMR(300MHz, DMSO) δ 11.72(s, 1H), 8.14(s, 1H), 7.19(dd, J = 3.4, 1.5Hz, 1H), 6.59(d, J = 3.5Hz, 1H), 4.04(dd, J = 6.7, 3.7Hz, 2H), 3.84(s, 2H), 3.55(dd, J = 6.3, 4.1Hz, 2H), 3.09(ddd, J = 14.5, 7.7, 1.4Hz, 1H), 2.74(s, 3H), 2.08-1.86(m, 1H), 1.66(tdd, J = 12.2, 7.8, 4.8Hz, 1H), 1.30(dtd, J = 13.7, 7.7, 3.9Hz, 1H), 1.07-0.82(m, 4H)。

[1150] LC-MS :2.10min, ES(+), m/z :413.151

[1151] 实施例 87：

[1152] N-甲基-N-[(4-亚甲基环己基)甲基]-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺

[1153]



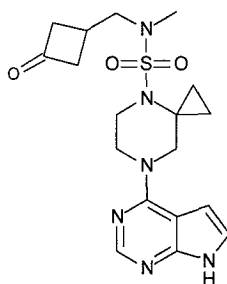
[1154] ^1H NMR(300MHz, DMSO) δ 11.73(s, 1H), 8.13(s, 1H), 7.19(dd, J = 3.7, 2.1Hz, 1H), 6.59(dd, J = 3.7, 1.5Hz, 1H), 4.61(t, J = 1.6Hz, 2H), 4.04(dd, J = 6.3, 3.8Hz, 2H), 3.83(s, 2H), 3.52(dd, J = 6.2, 3.9Hz, 2H), 2.93(d, J = 6.8Hz, 2H), 2.68(s, 3H), 2.26(dt, J = 13.4, 3.6Hz, 2H), 1.99(td, J = 13.3, 12.7, 3.8Hz, 2H), 1.76(ddq, J = 13.4, 10.2, 3.5Hz, 3H), 1.05-0.80(m, 6H)。

[1155] LC-MS :2.42min, ES(+), m/z :431.226

[1156] 实施例 88：

[1157] N-甲基-N-[(3-氧代环丁基)甲基]-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺

[1158]

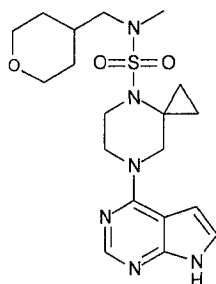


[1159] LC-MS :2.13min, ES(+), m/z :405.169

[1160] 实施例 89 :

[1161] N-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-N-(四氢吡喃-4-基甲基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺

[1162]



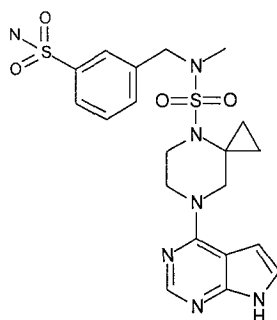
[1163] ^1H NMR(300MHz, DMSO) δ 11.72(s, 1H), 8.14(s, 1H), 7.19(dd, $J = 3.7, 2.2\text{Hz}$, 1H), 6.59(dd, $J = 3.6, 1.6\text{Hz}$, 1H), 4.05(dd, $J = 6.2, 3.8\text{Hz}$, 2H), 3.91-3.75(m, 4H), 3.53(dd, $J = 6.1, 3.9\text{Hz}$, 2H), 3.31-3.19(m, 2H), 2.95(d, $J = 7.2\text{Hz}$, 2H), 2.68(s, 3H), 1.81(ddh, $J = 15.1, 7.6, 3.7\text{Hz}$, 1H), 1.55(ddd, $J = 12.6, 3.7, 1.9\text{Hz}$, 2H), 1.24-1.04(m, 2H), 1.03-0.79(m, 4H)。

[1164] LC-MS :1.94min, ES(+), m/z :421.195

[1165] 实施例 90 :

[1166] N-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-N-[(3-氨基磺酰基苯基)甲基]-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺

[1167]



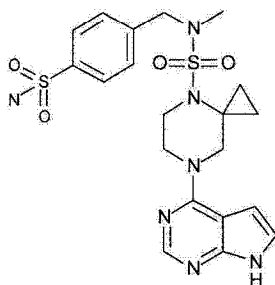
[1168] ^1H NMR(300MHz, DMSO) δ 11.72(s, 1H), 8.14(s, 1H), 7.85-7.72(m, 2H), 7.66-7.49(m, 2H), 7.20(d, $J = 3.5\text{Hz}$, 1H), 6.60(d, $J = 3.6\text{Hz}$, 1H), 4.36(s, 2H), 4.08(t, $J = 5.1\text{Hz}$, 2H), 3.87(s, 2H), 3.59(t, $J = 5.1\text{Hz}$, 2H), 2.65(s, 3H), 1.18-0.79(m, 4H)。

[1169] LC-MS :1.91min, ES(+), m/z :492.142

[1170] 实施例 91 :

[1171] N-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-N-[(4-氨基磺酰基苯基)甲基]-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺

[1172]



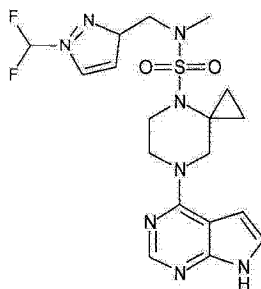
[1173] ^1H NMR(300MHz, DMSO) δ 11.73(s, 1H), 8.14(s, 1H), 7.88-7.78(m, 2H), 7.51(d, J = 8.1Hz, 2H), 7.35(s, 2H), 7.24-7.15(m, 1H), 6.65-6.56(m, 1H), 4.36(s, 2H), 4.08(t, J = 5.2Hz, 2H), 3.87(s, 2H), 3.60(t, J = 5.1Hz, 2H), 2.63(s, 3H), 1.09-0.82(m, 4H)。

[1174] LC-MS: 1.89min, ES(+), m/z : 492.153

[1175] 实施例 92:

[1176] N-[[1-(二氟甲基)-3H-吡唑-3-基]甲基]-N-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺

[1177]



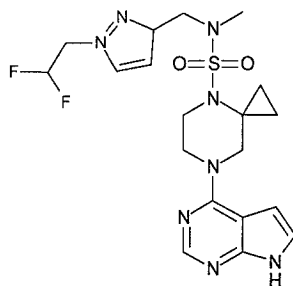
[1178] ^1H NMR(300MHz, DMSO) δ 11.73(s, 1H), 8.21(d, J = 2.7Hz, 1H), 8.14(s, 1H), 7.78(t, J = 59.1Hz, 1H), 7.19(dd, J = 3.7, 2.3Hz, 1H), 6.60(dd, J = 3.6, 1.7Hz, 1H), 6.48(d, J = 2.7Hz, 1H), 4.28(s, 2H), 4.06(dd, J = 6.4, 3.8Hz, 2H), 3.86(s, 2H), 3.57(m, 2H), 2.68(s, 3H), 1.08-0.80(m, 4H)。

[1179] LC-MS: 2.02min, ES(+), m/z : 453.159

[1180] 实施例 93:

[1181] N-[[1-(2,2-二氟乙基)-3H-吡唑-3-基]甲基]-N-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺

[1182]



[1183] ^1H NMR(300MHz, DMSO) δ 11.72(s, 1H), 8.14(s, 1H), 7.75(d, J = 2.2Hz, 1H),

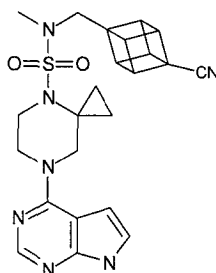
7.19(dd, $J = 3.6, 2.4\text{Hz}$, 1H), 6.59(dd, $J = 3.7, 1.8\text{Hz}$, 1H), 6.32(tt, $J = 55.0, 3.8\text{Hz}$, 1H), 6.27(d, $J = 2.3\text{Hz}$, 1H), 4.59(td, $J = 15.1, 3.8\text{Hz}$, 2H), 4.19(s, 2H), 4.05(t, $J = 5.1\text{Hz}$, 2H), 3.85(s, 2H), 3.61-3.48(m, 2H), 2.64(s, 3H), 1.12-0.78(m, 4H)。

[1184] LC-MS :1.97min, ES(+), m/z :467.165

[1185] 实施例 177：

[1186] N-[(4-氰基立方烷-1-基)甲基]-N-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺

[1187]



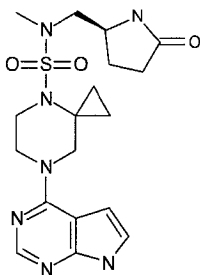
[1188] ^1H NMR(300MHz, DMSO) δ 11.72(s, 1H), 8.14(s, 1H), 7.19(dd, $J = 3.6, 2.3\text{Hz}$, 1H), 6.59(dd, $J = 3.7, 1.7\text{Hz}$, 1H), 4.31-4.17(m, 3H), 4.04(t, $J = 5.2\text{Hz}$, 2H), 3.98(dd, $J = 5.8, 4.0\text{Hz}$, 3H), 3.84(s, 2H), 3.53(dd, $J = 6.4, 3.9\text{Hz}$, 2H), 3.34(s, 2H), 2.69(s, 3H), 1.07-0.76(m, 4H)。

[1189] LC-MS :2.12min, ES(+), m/z :464.180

[1190] 实施例 183：

[1191] N-甲基-N-[(2S)-5-氧代吡咯烷-2-基]甲基]-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺

[1192]



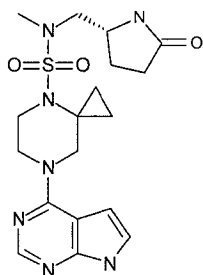
[1193] ^1H NMR(300MHz, DMSO) δ 11.71(s, 1H), 8.13(s, 1H), 7.66(s, 1H), 7.19(dd, $J = 3.7, 2.2\text{Hz}$, 1H), 6.59(dd, $J = 3.6, 1.7\text{Hz}$, 1H), 4.05(t, $J = 5.1\text{Hz}$, 2H), 3.84(s, 2H), 3.77-3.67(m, 1H), 3.54(t, $J = 5.1\text{Hz}$, 2H), 3.16-2.96(m, 2H), 2.74(s, 3H), 2.18-2.03(m, 3H), 1.82-1.67(m, 1H), 1.01-0.85(m, 4H)。

[1194] LC-MS :1.70min, ES(+), m/z :420.181

[1195] 实施例 184：

[1196] N-甲基-N-[(2R)-5-氧代吡咯烷-2-基]甲基]-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺

[1197]



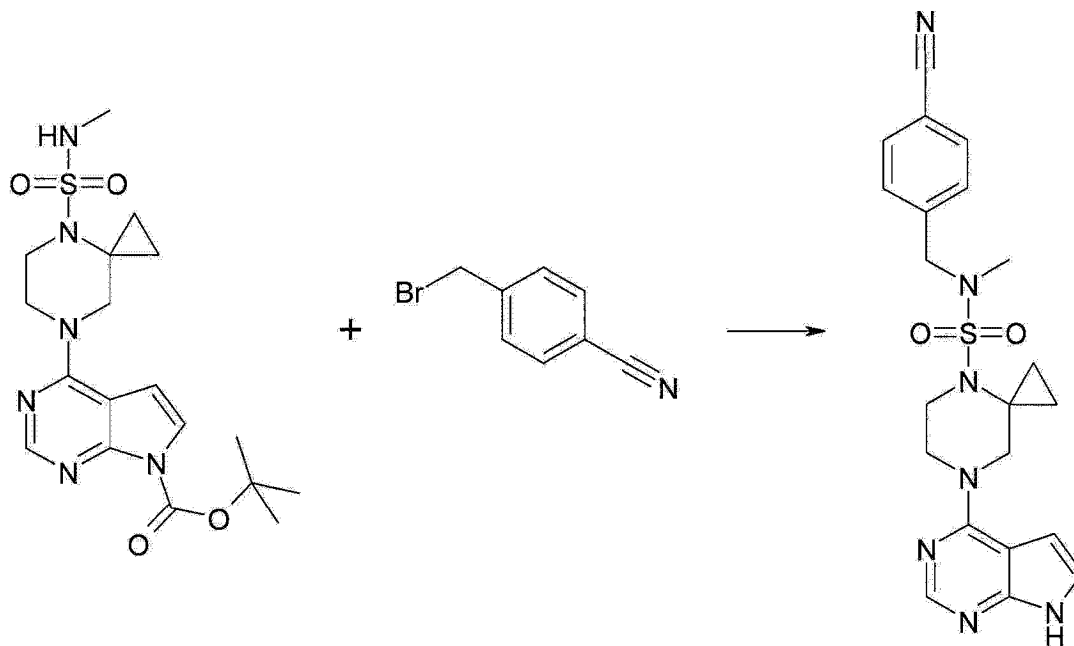
[1198] ^1H NMR(300MHz, DMSO) δ 11.71(s, 1H), 8.13(s, 1H), 7.66(s, 1H), 7.19(dd, J = 3.7, 2.3Hz, 1H), 6.59(dd, J = 3.7, 1.8Hz, 1H), 4.05(t, J = 5.2Hz, 2H), 3.84(s, 2H), 3.77-3.68(m, 1H), 3.54(t, J = 5.0Hz, 2H), 3.15-2.97(m, 2H), 2.74(s, 3H), 2.22-2.04(m, 3H), 1.80-1.70(m, 1H), 1.04-0.82(m, 4H)。

[1199] LC-MS :1.70min, ES(+), m/z :420.182

[1200] 实施例 37：

[1201] 7-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4,7-二氮杂-螺[2.5]辛烷-4-磺酸(4-氰基-苄基)-甲基-酰胺

[1202]



[1203] 将 4-(4-甲基氨磺酰基-4,7-二氮杂-螺[2.5]辛-7-基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-甲酸叔丁基酯(中间体 4)(0.237mmol) 溶解于无水 DMF(2mL) 中并且加入 Cs_2CO_3 (0.35mmol) 和 4-溴甲基-苄腈(0.35mmol)。在室温搅拌 16 小时, 然后加入 H_2O (10mL)。用 EtOAc(3x10mL) 进行萃取并且合并的有机相真空浓缩。通过快速硅胶色谱法使用庚烷到 EtOAc 的梯度作为洗脱剂进行纯化。所得到的化合物在室温用 TFA(2mL) 处理 2 小时。粗反应混合物加入饱和 Na_2CO_3 至 $\text{pH} = 7$ 并且用 EtOAc(3x10mL) 进行萃取。合并的有机相用盐水(10mL) 洗涤, 干燥(Na_2SO_4), 过滤和真空浓缩。通过使用 CH_2Cl_2 研磨得到纯化合物。

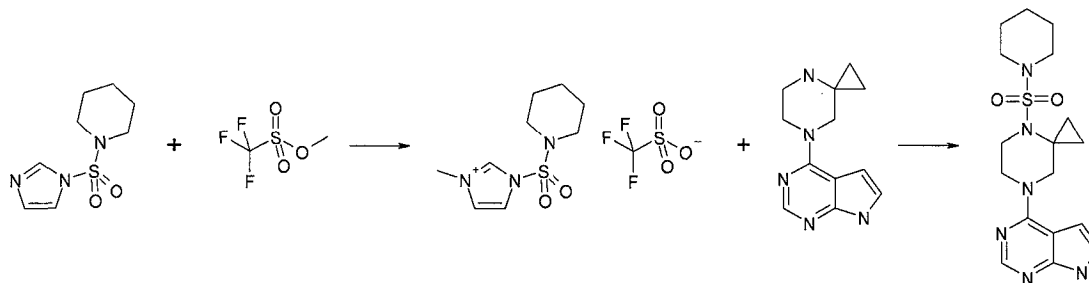
[1204] ^1H NMR(600MHz, DMSO) δ 11.75(s, 1H), 8.14(s, 1H), 7.87(d, J = 8.3Hz, 2H), 7.53(d, J = 8.3Hz, 2H), 7.20(dd, J = 3.4, 2.6Hz, 1H), 6.61(dd, J = 3.6, 1.9Hz, 1H), 4.39(s, 2H), 4.07(s, 2H), 3.87(s, 2H), 3.64-3.53(m, 2H), 2.64(s, 3H), 1.03(t, J = 5.7Hz,

2H), 0.91 (q, $J = 5.4\text{Hz}$, 2H)。

[1205] 实施例 38:

[1206] 4-[4-(哌啶-1-磺酰基)-4,7-二氮杂-螺[2.5]辛-7-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶

[1207]



[1208] 将 1-(咪唑-1-磺酰基)-哌啶 (中间体 13) (0.047mmol) 的无水 CH_2Cl_2 (1mL) 溶液冷却至 0°C 并且加入三氟甲磺酸甲酯 (0.047mmol)。在 4 小时内使反应混合物自由地升温至室温, 然后真空浓缩。将残留的油重新溶解于无水 CH_3CN (1.5mL) 中, 加入 4-(4,7-二氮杂-螺[2.5]辛-7-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶 (中间体 21) (0.047mmol) 的 DMSO (1mL) 溶液, 然后在 50°C 搅拌 3 小时。通过反应混合物的标准制备型 HPLC 纯化得到纯化合物。

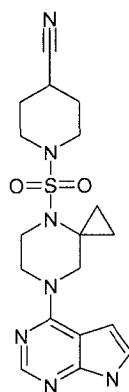
[1209] ^1H NMR (300MHz, DMSO) δ 11.71 (s, 1H), 8.13 (d, $J = 1.4\text{Hz}$, 1H), 7.28-7.13 (m, 1H), 6.59 (dd, $J = 3.7, 1.9\text{Hz}$, 1H), 4.09-3.97 (m, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.59-3.50 (m, 2H), 3.01 (d, $J = 5.2\text{Hz}$, 4H), 1.65-1.41 (m, 6H), 1.03 (t, $J = 5.9\text{Hz}$, 2H), 0.86 (t, $J = 6.1\text{Hz}$, 2H)。

[1210] 使用该方法得到以下化合物:

[1211] 实施例 39:

[1212] 1-[7-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4,7-二氮杂-螺[2.5]辛烷-4-磺酰基]-哌啶-4-甲腈

[1213]

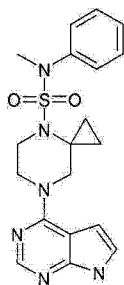


[1214] ^1H NMR (300MHz, DMSO) δ 11.75 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.20 (dd, $J = 3.5, 2.6\text{Hz}$, 1H), 6.60 (dd, $J = 3.6, 1.8\text{Hz}$, 1H), 4.20-3.92 (m, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.62-3.48 (m, 2H), 3.23 (m, 3H), 2.99 (m, 2H), 1.93 (m, 2H), 1.82-1.64 (m, 2H), 1.04 (t, $J = 6.0\text{Hz}$, 2H), 0.88 (t, $J = 6.2\text{Hz}$, 2H)。

[1215] 实施例 40:

[1216] 7-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4,7-二氮杂-螺[2.5]辛烷-4-磺酸甲基-苯基-酰胺

[1217]



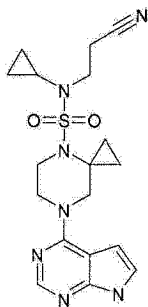
[1218] ^1H NMR (300MHz, DMSO) δ 8.12 (s, 1H), 7.50–7.24 (m, 5H), 7.18 (d, $J = 3.6\text{Hz}$, 1H), 6.57 (d, $J = 3.6\text{Hz}$, 1H), 4.07–3.98 (m, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.59–3.53 (m, 2H), 3.14 (s, 3H), 0.82–0.73 (m, 4H). No indole-H observed.

[1219] LC-MS (MSX12592) : 2.17min, ES(+), m/z : 399.146

[1220] 实施例 41 :

[1221] 7-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4,7-二氮杂-螺[2.5]辛烷-4-磺酸(2-氰基-乙基)-环丙基-酰胺

[1222]

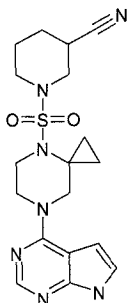


[1223] LC-MS (MSX12244) : 1.97min, ES(+), m/z : 402.175

[1224] 实施例 42 :

[1225] 1-[7-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4,7-二氮杂-螺[2.5]辛烷-4-磺酰基]-哌啶-3-甲腈

[1226]

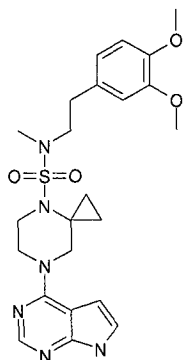


[1227] LC-MS (MSX12245) : 1.94min, ES(+), m/z : 402.171

[1228] 实施例 51 :

[1229] 7-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4,7-二氮杂-螺[2.5]辛烷-4-磺酸[2-(3,4-二甲氧基-苯基)-乙基]-甲基-酰胺

[1230]

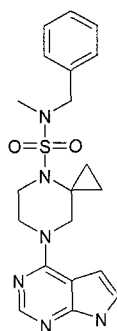


[1231] ^1H NMR (300MHz, DMSO) δ 11.71 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.86 (dd, J = 8.1, 5.0Hz, 2H), 6.74 (d, J = 8.1Hz, 1H), 6.57 (d, J = 2.9Hz, 1H), 4.03-3.97 (m, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.47-3.40 (m, 2H), 3.17 (d, J = 5.2Hz, 2H), 2.76 (t, J = 7.5Hz, 2H), 2.71 (s, 3H), 0.94 (s, 2H), 0.84 (d, J = 4.8Hz, 2H)。

[1232] 实施例 52：

[1233] 7-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4,7-二氮杂-螺[2.5]辛烷-4-磺酸苄基-甲基-酰胺

[1234]

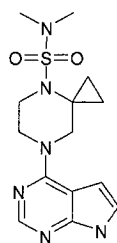


[1235] ^1H NMR (300MHz, DMSO) δ 11.73 (s, 1H), 7.46-7.24 (m, 6H), 7.20 (d, J = 3.6Hz, 1H), 6.61 (d, J = 3.6Hz, 1H), 4.27 (s, 2H), 4.10-4.04 (m, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.63-3.53 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 1.08-1.00 (m, 2H), 0.93-0.86 (m, 2H)。

[1236] 实施例 45：

[1237] 7-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4,7-二氮杂-螺[2.5]辛烷-4-磺酸二甲基酰胺

[1238]

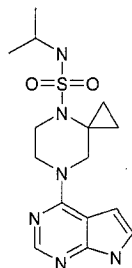


[1239] ^1H NMR (300MHz, DMSO) δ 11.72 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.19 (dd, J = 3.4, 2.5Hz, 1H), 6.59 (dd, J = 3.5, 1.8Hz, 1H), 4.08-3.99 (m, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.59-3.52 (m, 2H), 2.68 (s, 6H), 1.01 (t, J = 6.0Hz, 2H), 0.87 (t, J = 6.1Hz, 2H)。

[1240] 实施例 50：

[1241] 7-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4,7-二氮杂-螺[2.5]辛烷-4-磺酸异丙基酰胺

[1242]

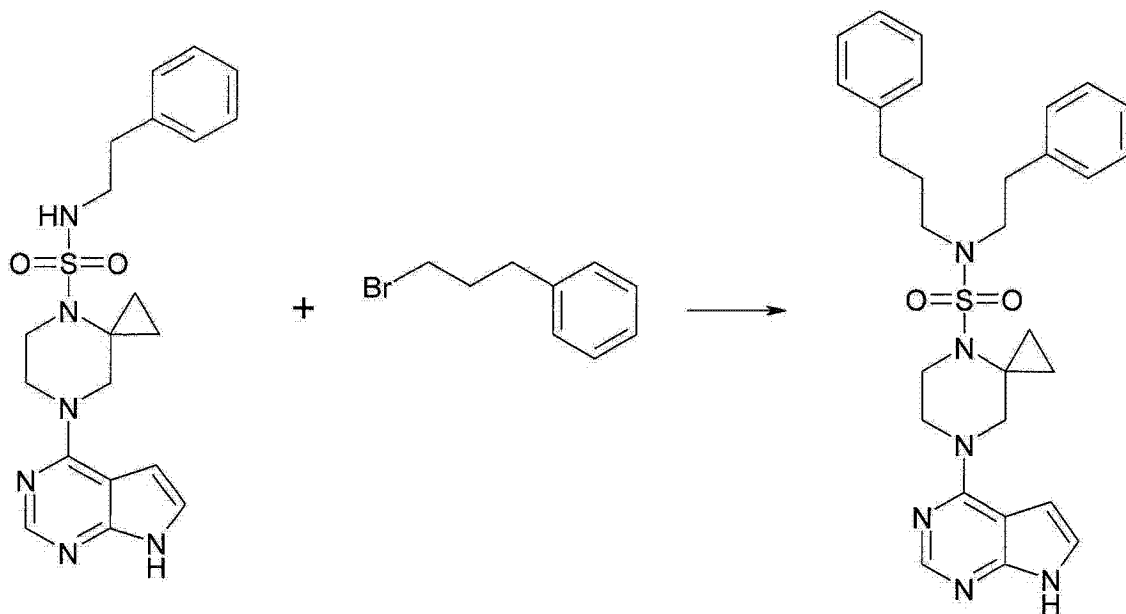


[1243] ^1H NMR (300MHz, DMSO) δ 11.71 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.18 (d, $J = 3.6\text{Hz}$, 1H), 6.59 (d, $J = 3.6\text{Hz}$, 1H), 4.05 (dd, $J = 7.5, 2.8\text{Hz}$, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.54 (dd, $J = 5.7, 4.6\text{Hz}$, 2H), 1.09-1.00 (m, 8H), 0.83 (q, $J = 5.2\text{Hz}$, 2H)。

[1244] 实施例 9:

[1245] 7-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4,7-二氮杂-螺[2.5]辛烷-4-磺酸苯乙基-(3-苯基-丙基)-酰胺

[1246]

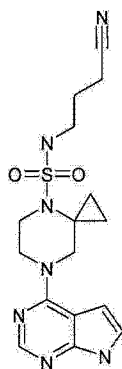


[1247] 将 7-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4,7-二氮杂-螺[2.5]辛烷-4-磺酸苯乙基-酰胺 (中间体 5) (0.05mmol) 溶解于无水 DMF (0.5mL) 并且加入 Cs_2CO_3 (0.05mmol) 和 (3-溴-丙基)-苯 (0.05mmol)。在室温搅拌 2 小时,然后用注射器式滤器 (0.45 μm) 进行过滤。通过反应混合物的标准制备型 HPLC 纯化得到纯化合物。

[1248] ^1H NMR (300MHz, DMSO) δ 11.71 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.37-7.25 (m, 4H), 7.25-7.12 (m, 7H), 6.57 (dd, $J = 3.5, 1.8\text{Hz}$, 1H), 4.01 (dd, $J = 5.2, 4.2\text{Hz}$, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.40-3.33 (m, 4H), 3.22-3.04 (m, 2H), 2.86-2.72 (m, 2H), 2.55 (t, $J = 7.7\text{Hz}$, 2H), 1.82 (qd, $J = 8.2, 3.5\text{Hz}$, 2H), 1.03-0.71 (m, 4H)。

[1249] 实施例 53:

[1250] 7-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4,7-二氮杂-螺[2.5]辛烷-4-磺酸(2-羟



[1262] 将 4-[4-(3-氰基-丙基氨磺酰基)-4,7-二氮杂-螺[2.5]辛-7-基]-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-甲酸叔丁基酯(中间体 18)溶解于 THF(1mL)中,加入 TFA(0.5mL),然后在室温搅拌 2 小时。

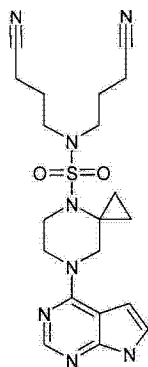
[1263] 粗反应混合物真空浓缩并且被重新溶解于 MeOH(0.5mL)中。通过反应混合物的标准制备型 HPLC 纯化得到纯化合物。

[1264] ^1H NMR(300MHz, DMSO) δ 12.10(s, 1H), 8.25(s, 1H), 7.51(t, $J = 5.8\text{Hz}$, 1H), 7.30(dd, $J = 3.3, 2.6\text{Hz}$, 1H), 6.74(dd, $J = 3.5, 1.5\text{Hz}$, 1H), 4.13-4.05(m, 2H), 3.88(s, 2H), 3.62-3.54(m, 2H), 2.84(dd, $J = 12.7, 6.8\text{Hz}$, 2H), 2.57-2.51(m, 2H), 1.72(p, $J = 7.0\text{Hz}$, 2H), 1.04(t, $J = 6.0\text{Hz}$, 2H), 0.94-0.83(m, 2H)。

[1265] 实施例 56：

[1266] 7-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4,7-二氮杂-螺[2.5]辛烷-4-磺酸二-(3-氰基-丙基)-酰胺

[1267]



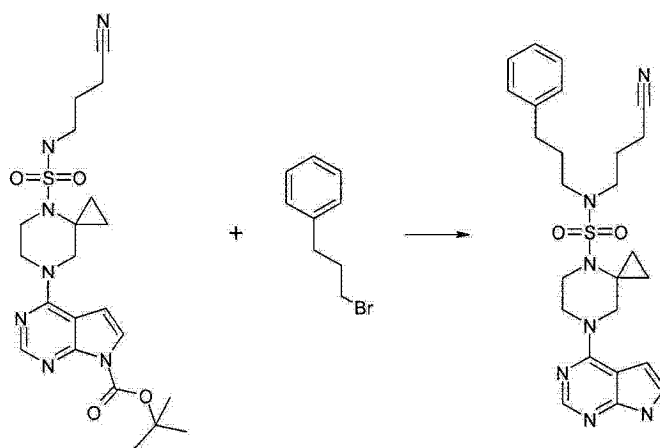
[1268] 将 4-[4-[二-(3-氰基-丙基)-氨磺酰基]-4,7-二氮杂-螺[2.5]辛-7-基]-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-甲酸叔丁基酯(中间体 19)溶解于 THF(1mL)中,加入 TFA(0.5mL),然后在室温搅拌 2 小时。粗反应混合物真空浓缩并且被重新溶解于 MeOH(0.5mL)中。通过反应混合物的标准制备型 HPLC 纯化得到纯化合物。

[1269] ^1H NMR(300MHz, DMSO) δ 11.96(s, 1H), 8.21(s, 1H), 7.37-7.08(m, 1H), 6.68(dd, $J = 3.5, 1.6\text{Hz}$, 1H), 4.14-4.06(m, 2H), 3.86(s, 2H), 3.59-3.46(m, 6H), 3.26-3.08(m, 4H), 1.90-1.70(m, 4H), 1.05(dd, $J = 6.7, 4.2\text{Hz}$, 2H), 0.91(t, $J = 6.2\text{Hz}$, 2H)。

[1270] 实施例 57：

[1271] 7-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4,7-二氮杂-螺[2.5]辛烷-4-磺酸(3-氰基-丙基)-(3-苯基-丙基)-酰胺

[1272]



[1273] 将 4-[4-(3-氰基-丙基氨磺酰基)-4,7-二氮杂-螺[2.5]辛-7-基]-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-甲酸叔丁基酯(中间体 18)溶解于 CH_3CN (0.4mL) 中,加入 Cs_2CO_3 和 (3-溴-丙基)-苯。搅拌 16 小时,然后加入另外的 (3-溴-丙基)-苯 (2 当量),然后在室温搅拌 3 天。粗反应混合物用注射器式滤器 ($0.45\mu\text{m}$) 过滤并且通过标准制备型 HPLC 进行纯化。将残留的油溶解于 THF (1mL) 中,加入 TFA (0.5mL),然后在室温搅拌 2 小时。粗反应混合物真空浓缩并且被溶解于 MeOH (0.5mL) 中。通过反应混合物的标准制备型 HPLC 纯化得到纯化合物。

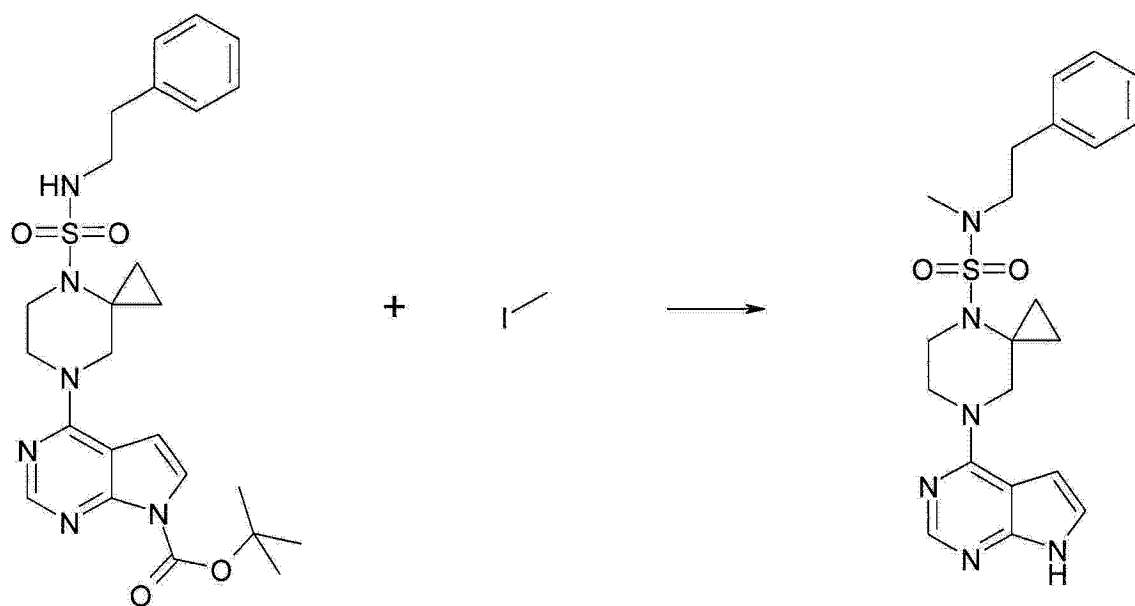
[1274] ^1H NMR (300MHz, DMSO) δ 11.79 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.36-7.10 (m, 6H), 6.61 (dd, $J = 3.5, 1.7\text{Hz}$, 1H), 4.10-4.02 (m, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.51-3.44 (m, 2H), 3.17 (dd, $J = 8.0, 6.9\text{Hz}$, 2H), 3.14-3.07 (m, 2H), 2.56 (t, $J = 7.6\text{Hz}$, 2H), 1.89-1.70 (m, 4H), 1.02-0.78 (m, 4H)。

[1275] LC-MS (MSX13112) :2.30min, ES(+), m/z :494.219

[1276] **实施例 58:**

[1277] 7-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4,7-二氮杂-螺[2.5]辛烷-4-磺酸甲基-苯乙基-酰胺

[1278]



[1279] 将 4-(4-苯乙基氨磺酰基-4,7-二氮杂-螺[2.5]辛-7-基)-吡咯并[2,

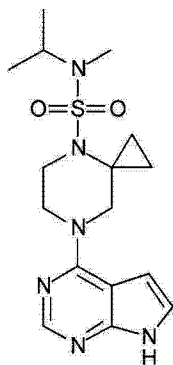
3-d] 嘧啶 -7- 甲酸叔丁基酯 (中间体 6) (0.78mmol) 溶解于无水 DMF (5mL) 中并且加入 K_2CO_3 (1.56mmol) 和碘甲烷 (1.17mmol) 。在室温搅拌 3 小时, 然后加入 H_2O (20mL) 。用 EtOAc (3x20mL) 进行萃取并且合并的有机相真空浓缩。通过快速硅胶色谱法使用 EtOAc 的庚烷溶液作为洗脱剂进行纯化。所得到的化合物在室温用 TFA (2mL) 处理 1.5 小时。粗反应混合物加入饱和 Na_2CO_3 至 pH = 7 并且用 EtOAc (3x10mL) 萃取。合并的有机相用盐水 (10mL) 洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 过滤和真空浓缩。通过快速硅胶色谱法使用 EtOAc 的庚烷溶液作为洗脱剂得到纯化化合物。

[1280] ^1H NMR (600MHz, DMSO) δ 11.73 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.31 (t, J = 7.5Hz, 2H), 7.28-7.15 (m, 4H), 6.58 (d, J = 3.6Hz, 1H), 4.00 (s, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.43-3.40 (m, 2H), 3.32-3.26 (m, 2H), 2.87-2.79 (m, 2H), 2.72 (s, 3H), 0.93 (t, J = 5.7Hz, 2H), 0.86-0.79 (m, 2H) 。

[1281] 实施例 94 :

[1282] N- 异丙基 -N- 甲基 -5- (7H- 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -4- 基) -5,8- 二氮杂螺 [2.5] 辛烷 -8- 磺酰胺

[1283]



[1284] 使用中间体 32 代替中间体 6, 以与实施例 1 类似的方法进行制备。

[1285] ^1H NMR (300MHz, DMSO) δ 11.71 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.18 (dd, J = 3.5, 2.3Hz, 1H), 6.59 (dd, J = 3.7, 1.7Hz, 1H), 4.11-3.98 (m, 2H), 3.94-3.77 (m, 3H), 3.51 (dd, J = 6.2, 4.0Hz, 2H), 2.58 (s, 3H), 1.08 (d, J = 6.7Hz, 6H), 1.04-0.79 (m, 4H) 。

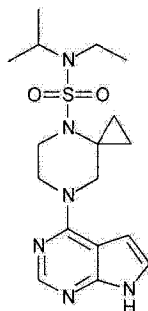
[1286] LC-MS : 2.05min, ES (+), m/z : 365.160

[1287] 使用该方法得到以下化合物 :

[1288] 实施例 95 :

[1289] N- 乙基 -N- 异丙基 -5- (7H- 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -4- 基) -5,8- 二氮杂螺 [2.5] 辛烷 -8- 磺酰胺

[1290]



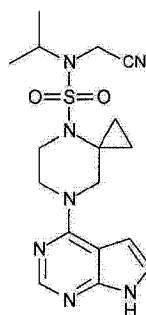
[1291] ^1H NMR(300MHz, DMSO) δ 11.76(s, 1H), 8.14(s, 1H), 7.20(dd, $J = 3.6, 2.3\text{Hz}$, 1H), 6.61(dd, $J = 3.5, 1.8\text{Hz}$, 1H), 4.06(t, $J = 5.1\text{Hz}$, 2H), 3.84(s, 2H), 3.73(p, $J = 6.7\text{Hz}$, 1H), 3.53-3.45(m, 2H), 3.14(q, $J = 7.0\text{Hz}$, 2H), 1.23-1.06(m, 9H), 1.04-0.80(m, 4H)。

[1292] LC-MS :2.13min, ES(+), m/z :379.178

[1293] 实施例 96 :

[1294] N-(氰基甲基)-N-异丙基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺

[1295]



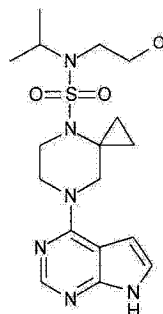
[1296] ^1H NMR(300MHz, DMSO) δ 11.73(s, 1H), 8.14(s, 1H), 7.20(dd, $J = 3.6, 2.3\text{Hz}$, 1H), 6.60(dd, $J = 3.5, 1.8\text{Hz}$, 1H), 4.29(s, 2H), 4.06(t, $J = 5.1\text{Hz}$, 2H), 3.86(d, $J = 15.7\text{Hz}$, 3H), 3.54(t, $J = 5.0\text{Hz}$, 2H), 1.17(d, $J = 6.7\text{Hz}$, 6H), 1.12-0.82(m, 4H)。

[1297] LC-MS :2.00min, ES(+), m/z :390.165

[1298] 实施例 97 :

[1299] N-(2-羟乙基)-N-异丙基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺

[1300]



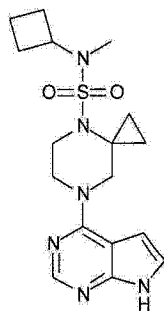
[1301] ^1H NMR(300MHz, DMSO) δ 11.71(s, 1H), 8.13(s, 1H), 7.18(dd, $J = 3.5, 2.3\text{Hz}$, 1H), 6.59(dd, $J = 3.6, 1.7\text{Hz}$, 1H), 4.72(br, 1H), 4.05(t, $J = 5.1\text{Hz}$, 2H), 3.83(s, 2H), 3.71(p, $J = 6.6\text{Hz}$, 1H), 3.55-3.43(m, 4H), 3.09(t, $J = 7.2\text{Hz}$, 2H), 1.10(d, $J = 6.7\text{Hz}$, 6H), 1.05-0.80(m, 4H)。

[1302] LC-MS :1.83min, ES(+), m/z :395.183

[1303] 实施例 98 :

[1304] N-环丁基-N-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺

[1305]



[1306] 使用中间体 31 代替中间体 6, 以与实施例 1 类似的方法进行制备。

[1307] ^1H NMR (300MHz, DMSO) δ 11.71 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.19 (dd, $J = 3.6, 2.1\text{Hz}$, 1H), 6.59 (dd, $J = 3.8, 1.5\text{Hz}$, 1H), 4.18-3.97 (m, 3H), 3.82 (s, 2H), 3.50 (dd, $J = 6.5, 3.8\text{Hz}$, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.24-2.06 (m, 2H), 2.06-1.90 (m, 2H), 1.65-1.45 (m, 2H), 1.02-0.78 (m, 4H)。

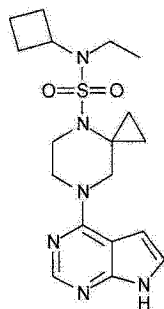
[1308] LC-MS :2.11min, ES(+), m/z :377.179

[1309] 使用该方法得到以下化合物：

[1310] 实施例 99：

[1311] N-环丁基-N-乙基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺

[1312]



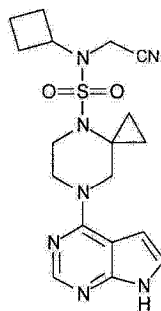
[1313] ^1H NMR (300MHz, DMSO) δ 11.71 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.18 (dd, $J = 3.6, 2.3\text{Hz}$, 1H), 6.59 (dd, $J = 3.7, 1.8\text{Hz}$, 1H), 4.09-3.88 (m, 3H), 3.84 (s, 2H), 3.49 (dd, $J = 6.3, 4.0\text{Hz}$, 2H), 3.23 (q, $J = 7.1\text{Hz}$, 2H), 2.21-1.95 (m, 4H), 1.55 (m, 2H), 1.10 (t, $J = 7.0\text{Hz}$, 3H), 1.06-0.80 (m, 4H)。

[1314] LC-MS :2.20min, ES(+), m/z :391.189

[1315] 实施例 100：

[1316] N-(氰基甲基)-N-环丁基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺

[1317]



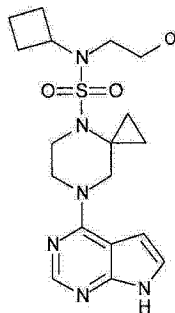
[1318] ^1H NMR(300MHz, DMSO) δ 11.73(s, 1H), 8.14(s, 1H), 7.20(dd, $J = 3.5, 2.3\text{Hz}$, 1H), 6.60(dd, $J = 3.5, 1.8\text{Hz}$, 1H), 4.37(s, 2H), 4.17-4.00(m, 3H), 3.83(s, 2H), 3.55(d, $J = 5.1\text{Hz}$, 2H), 2.32-2.13(m, 2H), 2.07(m, 2H), 1.68-1.48(m, 2H), 1.12-0.84(m, 4H)。

[1319] LC-MS :2.07min, ES(+), m/z :402.169

[1320] 实施例 101：

[1321] N-环丁基-N-(2-羟乙基)-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺

[1322]



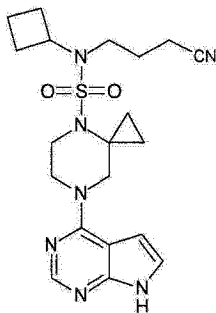
[1323] ^1H NMR(300MHz, DMSO) δ 11.71(s, 1H), 8.13(s, 1H), 7.18(dd, $J = 3.6, 2.3\text{Hz}$, 1H), 6.59(dd, $J = 3.7, 1.8\text{Hz}$, 1H), 4.77(s, 1H), 4.09-3.89(m, 3H), 3.83(s, 2H), 3.54-3.40(m, 4H), 3.20(t, $J = 7.0\text{Hz}$, 2H), 2.22-1.93(m, 4H), 1.66-1.42(m, 2H), 1.04-0.80(m, 4H)。

[1324] LC-MS :1.88min, ES(+), m/z :407.161

[1325] 实施例 102：

[1326] N-(3-氰基丙基)-N-环丁基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺

[1327]



[1328] ^1H NMR(300MHz, DMSO) δ 11.73(s, 1H), 8.13(s, 1H), 7.19(dd, $J = 3.6, 2.2\text{Hz}$, 1H), 6.59(dd, $J = 3.5, 1.7\text{Hz}$, 1H), 4.10-3.89(m, 3H), 3.84(s, 2H), 3.49(dd, $J = 6.4, 3.9\text{Hz}$, 2H), 3.33-3.17(m, 2H), 2.54(m, 2H), 2.21-1.86(m, 4H), 1.78(m, 2H), 1.56(m, 2H),

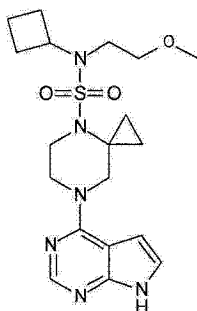
1.05-0.81 (m, 4H)。

[1329] LC-MS :2.09min, ES(+), m/z :430.194

[1330] 实施例 103 :

[1331] N-环丁基-N-(2-甲氧基乙基)-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺

[1332]



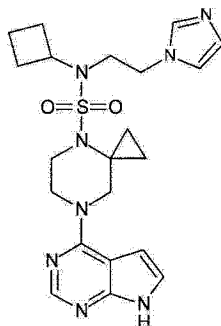
[1333] ^1H NMR(300MHz, DMSO) δ 11.71(s, 1H), 8.13(s, 1H), 7.19(dd, $J = 3.6, 2.3\text{Hz}$, 1H), 6.59(dd, $J = 3.5, 1.8\text{Hz}$, 1H), 4.09-3.87(m, 3H), 3.84(s, 2H), 3.55-3.23(m, 9H), 2.22-1.93(m, 4H), 1.66-1.39(m, 2H), 1.05-0.80(m, 4H)。

[1334] LC-MS :2.13min, ES(+), m/z :421.200

[1335] 实施例 104 :

[1336] N-环丁基-N-(2-咪唑-1-基乙基)-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺

[1337]

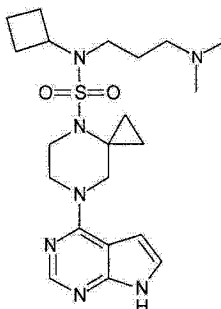


[1338] LC-MS :1.71min, ES(+), m/z :457.217

[1339] 实施例 105 :

[1340] N-环丁基-N-[3-(二甲基氨基)丙基]-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺

[1341]

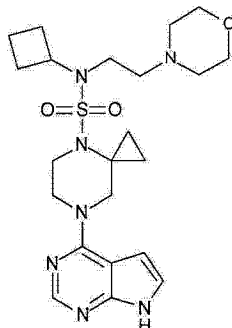


[1342] LC-MS :1.73min, ES(+), m/z :448. 247

[1343] 实施例 106 :

[1344] N-环丁基-N-(2-吗啉代乙基)-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺

[1345]

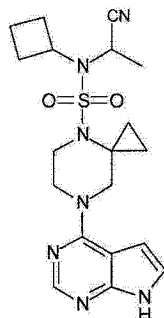


[1346] LC-MS :1.73min, ES(+), m/z :476. 236

[1347] 实施例 107 :

[1348] N-(1-氰基乙基)-N-环丁基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺

[1349]



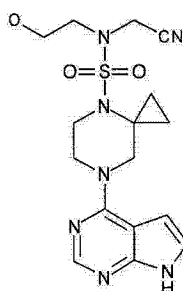
[1350] ^1H NMR (300MHz, DMSO) δ 11.74 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.24-7.16 (m, 1H), 6.61 (dd, $J = 3.7, 1.7\text{Hz}$, 1H), 4.90 (q, $J = 7.0\text{Hz}$, 1H), 4.15-3.89 (m, 3H), 3.85 (s, 2H), 3.58 (t, $J = 5.1\text{Hz}$, 2H), 2.33 (h, $J = 10.2\text{Hz}$, 2H), 2.21-2.03 (m, 2H), 1.73-1.44 (m, 5H), 1.19-0.79 (m, 4H)。

[1351] LC-MS :2.15min, ES(+), m/z :416. 183

[1352] 实施例 108 :

[1353] N-(氰基甲基)-N-(2-羟乙基)-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺

[1354]



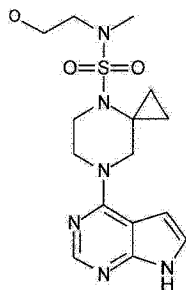
[1355] 使用中间体 16 代替中间体 6, 以与实施例 1 类似的方法进行制备。

[1356] LC-MS :1.72min, ES(+), m/z :392.153

[1357] 实施例 109 :

[1358] N-(2-羟乙基)-N-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺

[1359]

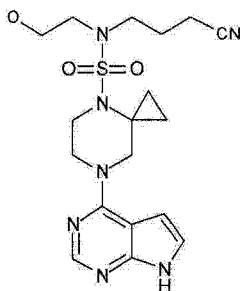


[1360] LC-MS :1.68min, ES(+), m/z :367.154

[1361] 实施例 110 :

[1362] N-(3-氰基丙基)-N-(2-羟乙基)-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺

[1363]



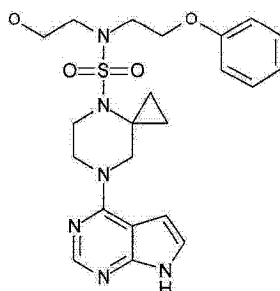
[1364] ^1H NMR (300MHz, DMSO) δ 12.00 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.27 (t, $J = 3.0\text{Hz}$, 1H), 6.76-6.64 (m, 1H), 4.21-4.03 (m, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.60-3.47 (m, 6H), 3.25-3.06 (m, 4H), 1.83 (p, $J = 7.3\text{Hz}$, 2H), 1.20-0.79 (m, 4H)。

[1365] LC-MS :1.73min, ES(+), m/z :420.180

[1366] 实施例 111 :

[1367] N-(2-羟乙基)-N-(2-苯氧基乙基)-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺

[1368]



[1369] ^1H NMR (300MHz, DMSO) δ 11.71 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.38-7.23 (m, 2H), 7.21-7.14 (m, 1H), 7.00-6.89 (m, 3H), 6.58 (dd, $J = 3.7, 1.8\text{Hz}$, 1H), 4.78 (br, 1H), 4.11 (t,

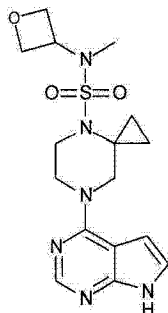
$J = 5.8\text{Hz}$, 2H), 4.07-4.00 (m, 2H), 3.85 (s, 2H), 3.55 (t, $J = 5.4\text{Hz}$, 4H), 3.33-3.16 (m, 4H), 1.08-0.80 (m, 4H)。

[1370] LC-MS :2.05min, ES(+), m/z :473.194

[1371] 实施例 112:

[1372] N-甲基-N-(环氧丙烷-3-基)-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺

[1373]



[1374] 使用中间体 43 代替中间体 6, 以与实施例 58 类似的方法进行制备。

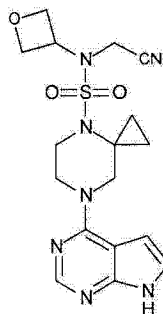
[1375] ^1H NMR (300MHz, DMSO) δ 11.73 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.24-7.15 (m, 1H), 6.59 (dd, $J = 3.5, 1.8\text{Hz}$, 1H), 4.79-4.55 (m, 5H), 4.08-3.98 (m, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.51 (dd, $J = 6.2, 4.0\text{Hz}$, 2H), 2.77 (s, 3H), 1.06-0.80 (m, 4H)。

[1376] LC-MS :1.80min, ES(+), m/z :379.144

[1377] 实施例 113:

[1378] N-(氰基甲基)-N-(环氧丙烷-3-基)-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺

[1379]



[1380] 使用中间体 43 代替中间体 6, 以与实施例 1 类似的方法进行制备。

[1381] ^1H NMR (300MHz, DMSO) δ 11.74 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.25-7.16 (m, 1H), 6.60 (dd, $J = 3.7, 1.8\text{Hz}$, 1H), 4.86-4.57 (m, 5H), 4.48 (s, 2H), 4.04 (dd, $J = 6.3, 3.8\text{Hz}$, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.58 (dd, $J = 6.2, 3.9\text{Hz}$, 2H), 1.14-0.81 (m, 4H)。

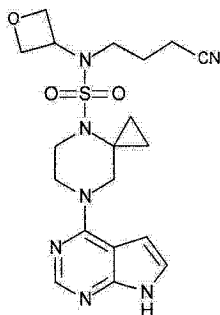
[1382] LC-MS :1.84min, ES(+), m/z :404.151

[1383] 使用该方法得到以下化合物:

[1384] 实施例 114:

[1385] N-(3-氰基丙基)-N-(环氧丙烷-3-基)-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺

[1386]



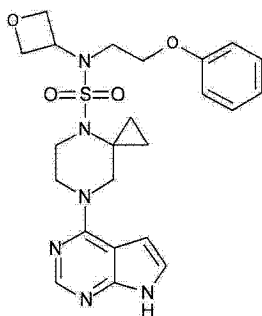
[1387] ^1H NMR (300MHz, DMSO) δ 11.73 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.24-7.14 (m, 1H), 6.65-6.54 (m, 1H), 4.80-4.55 (m, 4H), 4.12-4.00 (m, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.52 (dd, J = 6.2, 3.9Hz, 2H), 3.37-3.25 (m, 3H), 2.55 (t, J = 7.1Hz, 2H), 1.84 (p, J = 7.3Hz, 2H), 1.15-0.76 (m, 4H)。

[1388] LC-MS :1.84min, ES(+), m/z :432.174

[1389] 实施例 115 :

[1390] N-(环氧丙烷-3-基)-N-(2-苯氧基乙基)-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺

[1391]



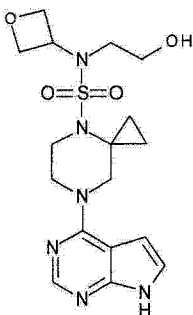
[1392] ^1H NMR (300MHz, DMSO) δ 11.73 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.38-7.24 (m, 2H), 7.23-7.14 (m, 1H), 7.01-6.88 (m, 3H), 6.57 (dd, J = 3.6, 1.8Hz, 1H), 4.84-4.58 (m, 5H), 4.12 (t, J = 5.4Hz, 2H), 4.04 (t, J = 5.1Hz, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.67 (t, J = 5.5Hz, 2H), 3.59-3.50 (m, 2H), 1.07-0.79 (m, 4H)。

[1393] LC-MS :2.19min, ES(+), m/z :485.183

[1394] 实施例 116 :

[1395] N-(2-羟乙基)-N-(环氧丙烷-3-基)-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺

[1396]



[1397] ^1H NMR (300MHz, DMSO) δ 11.95 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.26 (dd, J = 3.5, 2.2Hz, 1H),

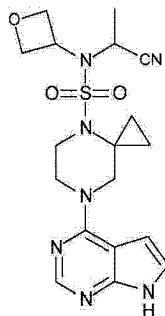
6.68 (dd, $J = 3.5, 1.7\text{Hz}$, 1H), 4.33-3.26 (m, 14H), 3.26-2.96 (m, 2H), 1.20-1.00 (m, 2H), 0.96-0.78 (m, 2H)。

[1398] LC-MS :1.69min, ES(+), m/z :409.156

[1399] 实施例 117:

[1400] N-(1-氰基乙基)-N-(环氧丙烷-3-基)-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺

[1401]



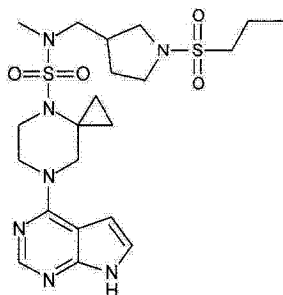
[1402] ^1H NMR (300MHz, DMSO) δ 11.74 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.25-7.16 (m, 1H), 6.61 (dd, $J = 3.5, 1.8\text{Hz}$, 1H), 4.97-4.56 (m, 6H), 4.06 (t, $J = 5.3\text{Hz}$, 2H), 3.85 (s, 2H), 3.62 (t, $J = 5.0\text{Hz}$, 2H), 1.49 (d, $J = 7.1\text{Hz}$, 3H), 1.16-1.03 (m, 2H), 0.94 (d, $J = 6.6\text{Hz}$, 2H)。

[1403] LC-MS :1.90min, ES(+), m/z :418.167

[1404] 实施例 118:

[1405] N-甲基-N-[(1-丙基磺酰基吡咯烷-3-基)甲基]-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺

[1406]



[1407] 将 N-甲基-N-(吡咯烷-3-基甲基)-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺 (中间体 25) (0.042mmol) 溶解于无水 DMSO (0.5mL) 中, 加入 DIPEA (0.25mL) 和丙烷-1-磺酰氯 (0.050mmol), 然后在 40℃ 搅拌 1 小时。通过反应混合物的标准制备型 HPLC 纯化得到纯化合物。

[1408] ^1H NMR (300MHz, DMSO) δ 11.71 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.19 (dd, $J = 3.5, 2.3\text{Hz}$, 1H), 6.59 (dd, $J = 3.7, 1.8\text{Hz}$, 1H), 4.13-3.97 (m, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.53 (t, $J = 5.0\text{Hz}$, 2H), 3.44-3.18 (m, 4H), 3.14-2.91 (m, 5H), 2.71 (s, 3H), 2.64-2.50 (m, 1H), 1.98 (m, 1H), 1.79-1.54 (m, 2H), 1.13-0.82 (m, 7H)。

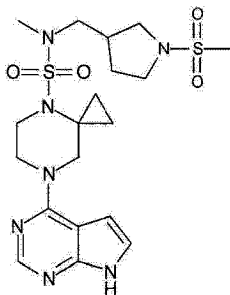
[1409] LC-MS :2.04min, ES(+), m/z :512.207

[1410] 使用该方法得到以下化合物:

[1411] 实施例 119:

[1412] N-甲基-N-[(1-甲基磺酰基吡咯烷-3-基)甲基]-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺

[1413]



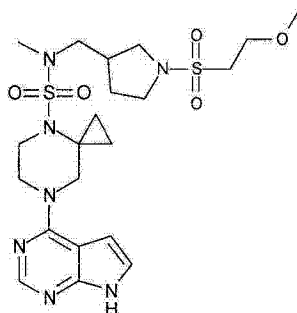
[1414] ^1H NMR (300MHz, DMSO) δ 11.71 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.19 (dd, $J = 3.7, 2.4\text{Hz}$, 1H), 6.59 (dd, $J = 3.5, 1.8\text{Hz}$, 1H), 4.05 (t, $J = 5.3\text{Hz}$, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.54 (t, $J = 5.1\text{Hz}$, 2H), 3.45-3.15 (m, 3H), 3.10 (d, $J = 7.5\text{Hz}$, 2H), 2.94 (dd, $J = 9.9, 7.0\text{Hz}$, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 2.61-2.50 (m, 1H), 1.98 (dtd, $J = 12.1, 7.0, 4.8\text{Hz}$, 1H), 1.63 (dq, $J = 12.4, 7.8\text{Hz}$, 1H), 1.05-0.82 (m, 4H)。

[1415] LC-MS :1.89min, ES(+), m/z :484.180

[1416] 实施例 120 :

[1417] N-[[1-(2-甲氧基乙基磺酰基)吡咯烷-3-基]甲基]-N-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺

[1418]



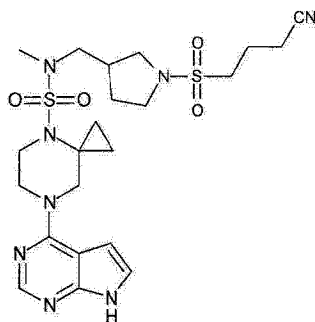
[1419] ^1H NMR (300MHz, DMSO) δ 11.72 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.19 (dd, $J = 3.5, 2.3\text{Hz}$, 1H), 6.59 (dd, $J = 3.7, 1.8\text{Hz}$, 1H), 4.05 (t, $J = 5.3\text{Hz}$, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.66 (t, $J = 5.9\text{Hz}$, 2H), 3.53 (t, $J = 5.2\text{Hz}$, 2H), 3.43-3.18 (m, 8H), 3.10 (d, $J = 7.4\text{Hz}$, 2H), 2.96 (dd, $J = 9.6, 7.0\text{Hz}$, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.61-2.50 (m, 1H), 1.97 (dtd, $J = 11.7, 6.9, 4.7\text{Hz}$, 1H), 1.62 (dq, $J = 12.4, 7.9\text{Hz}$, 1H), 1.05-0.82 (m, 4H)。

[1420] LC-MS :1.95min, ES(+), m/z :528.185

[1421] 实施例 121 :

[1422] N-[[1-(3-氰基丙基磺酰基)吡咯烷-3-基]甲基]-N-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺

[1423]



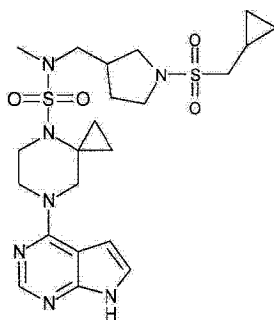
[1424] ^1H NMR (300MHz, DMSO) δ 11.71 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.19 (dd, $J = 3.5, 2.3\text{Hz}$, 1H), 6.59 (dd, $J = 3.6, 1.8\text{Hz}$, 1H), 4.05 (t, $J = 5.2\text{Hz}$, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.54 (t, $J = 5.1\text{Hz}$, 2H), 3.47-3.05 (m, 8H), 2.99 (dd, $J = 9.7, 7.0\text{Hz}$, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.65 (t, $J = 7.2\text{Hz}$, 2H), 2.12-1.88 (m, 3H), 1.75-1.56 (m, 1H), 1.05-0.82 (m, 4H)。

[1425] LC-MS :1.96min, ES(+), m/z :537.204

[1426] 实施例 122 :

[1427] N-[[1-(环丙基甲基磺酰基)吡咯烷-3-基]甲基]-N-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺

[1428]



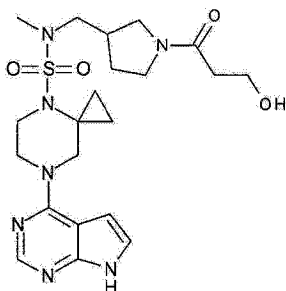
[1429] ^1H NMR (300MHz, DMSO) δ 11.71 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.19 (dd, $J = 3.5, 2.4\text{Hz}$, 1H), 6.59 (dd, $J = 3.7, 1.7\text{Hz}$, 1H), 4.05 (t, $J = 5.2\text{Hz}$, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.60-3.21 (m, 6H), 3.17-2.91 (m, 5H), 2.71 (s, 3H), 2.62-2.51 (m, 1H), 2.06-1.87 (m, 1H), 1.73-1.54 (m, 1H), 1.04-0.82 (m, 4H), 0.65-0.47 (m, 2H), 0.41-0.26 (m, 2H)。

[1430] LC-MS :2.05min, ES(+), m/z :524.208

[1431] 实施例 123 :

[1432] N-[[1-(3-羟基丙酰基)吡咯烷-3-基]甲基]-N-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺

[1433]



[1434] 将 N-甲基-N-(吡咯烷-3-基甲基)-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,

8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺(中间体25)(0.042mmol)溶解于无水DMSO(0.5mL)中,加入DIPEA(0.25mL)、3-羟基丙酸(0.050mmol)和Pybrop(0.050mmol),然后在40℃搅拌1小时。通过反应混合物的标准制备型HPLC纯化得到纯化合物。

[1435] ^1H NMR(300MHz, DMSO) δ 11.75-11.68(m, 1H), 8.13(s, 1H), 7.19(dd, J = 3.6, 2.2Hz, 1H), 6.59(dd, J = 3.5, 1.7Hz, 1H), 4.48(s, 1H), 4.05(t, J = 5.2Hz, 2H), 3.84(s, 2H), 3.68-3.31(m, 7H), 3.29-2.91(m, 4H), 2.72(d, J = 3.7Hz, 3H), 2.49-2.30(m, 2H), 2.07-1.82(m, 1H), 1.61(m, 1H), 0.94(m, 4H)。

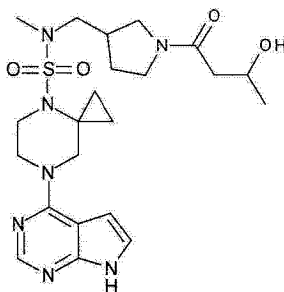
[1436] LC-MS: 1.72min, ES(+), m/z : 478.193

[1437] 使用该方法得到以下化合物:

[1438] 实施例 124:

[1439] N-[[1-(3-羟基丁酰基)吡咯烷-3-基]甲基]-N-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺

[1440]

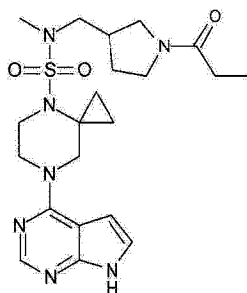


[1441] LC-MS: 1.76min, ES(+), m/z : 492.209

[1442] 实施例 125:

[1443] N-甲基-N-[[1-(丙酰基吡咯烷-3-基)甲基]-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺

[1444]



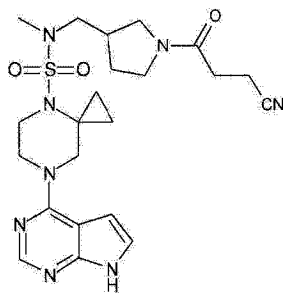
[1445] ^1H NMR(300MHz, DMSO) δ 11.72(s, 1H), 8.14(s, 1H), 7.19(dd, J = 3.5, 2.3Hz, 1H), 6.59(dd, J = 3.5, 1.8Hz, 1H), 4.04(d, J = 5.5Hz, 2H), 3.84(s, 2H), 3.52(s, 2H), 3.49-3.35(m, 2H), 3.27-2.91(m, 4H), 2.71(d, J = 3.4Hz, 3H), 2.50(m, 1H), 2.21(q, J = 7.4Hz, 2H), 2.03-1.85(m, 1H), 1.75-1.49(m, 1H), 1.07-0.81(m, 7H)。

[1446] LC-MS: 1.86min, ES(+), m/z : 462.199

[1447] 实施例 126:

[1448] N-[[1-(3-氰基丙酰基)吡咯烷-3-基]甲基]-N-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺

[1449]



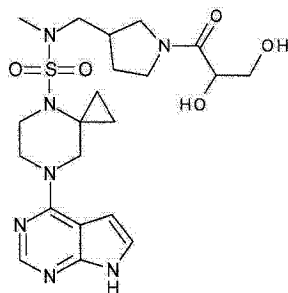
[1450] ^1H NMR (300MHz, DMSO) δ 11.79 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.21 (dd, $J = 3.5, 2.3\text{Hz}$, 1H), 6.66-6.58 (m, 1H), 4.06 (t, $J = 5.2\text{Hz}$, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.61-3.35 (m, 5H), 3.31-2.93 (m, 4H), 2.72 (d, $J = 4.6\text{Hz}$, 3H), 2.61 (d, $J = 1.5\text{Hz}$, 3H), 2.58-2.39 (m, 1H), 2.09-1.84 (m, 1H), 1.62 (m, 1H), 1.05-0.82 (m, 4H)。

[1451] LC-MS :1.83min, ES(+), m/z :487.193

[1452] 实施例 127 :

[1453] N-[[1-(2,3-二羟基丙酰基)吡咯烷-3-基]甲基]-N-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺

[1454]

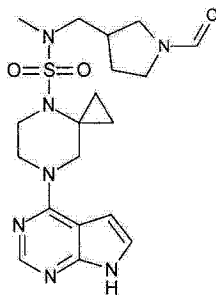


[1455] LC-MS :1.68min, ES(+), m/z :494.213

[1456] 实施例 128 :

[1457] N-[(1-甲酰基吡咯烷-3-基)甲基]-N-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺

[1458]



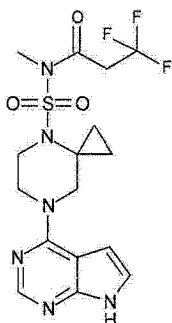
[1459] ^1H NMR (300MHz, DMSO) δ 11.72 (s, 1H), 8.18-8.09 (m, 2H), 7.19 (dd, $J = 3.6, 2.1\text{Hz}$, 1H), 6.59 (dd, $J = 3.7, 1.6\text{Hz}$, 1H), 4.05 (dd, $J = 6.5, 3.8\text{Hz}$, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.66-3.13 (m, 6H), 3.13-2.90 (m, 2H), 2.72 (d, $J = 1.7\text{Hz}$, 3H), 2.59-2.39 (m, 1H), 2.05-1.86 (m, 1H), 1.60 (m, 1H), 1.04-0.81 (m, 4H)。

[1460] LC-MS :1.76min, ES(+), m/z :434.166

[1461] 实施例 129 :

[1462] 3,3,3-三氟-N-甲基-N-[[5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-基]磺酰基]丙酰胺

[1463]



[1464] 在4mL管形瓶中将3,3,3-三氟丙酸(0.24mmol)溶解于无水DCM(0.5mL)中,加入乙二酰氯(0.24mmol)和催化量的DMF。在室温搅拌1小时并且加入到中间体4(0.05mmol)和Et₃N(0.47mmol)在无水DCM(0.5mL)的混合物中。在室温搅拌16小时。反应混合物用注射器式滤器过滤,加入TFA(1mL)并且在室温搅拌15分钟。反应混合物加入H₂O(5mL)并且用DCM(3x5mL)萃取。有机相进行干燥(Na₂SO₄),过滤,真空浓缩并且被重新溶解于DMSO(1mL)中。通过标准制备型HPLC纯化得到纯化合物。

[1465] ¹H NMR(300MHz, DMSO) δ 12.23(s, 1H), 8.29(s, 1H), 7.34(dd, J = 3.5, 2.2Hz, 1H), 6.77(dd, J = 3.6, 1.7Hz, 1H), 4.11(dd, J = 6.4, 4.0Hz, 2H), 3.88(s, 2H), 3.76(dd, J = 6.5, 3.9Hz, 2H), 3.24(s, 3H), 3.10(m, 2H), 1.10-0.93(m, 4H)。

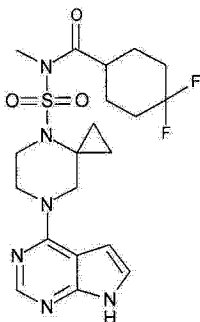
[1466] LC-MS :2.11min, ES(+), m/z :433.117

[1467] 使用该方法得到以下化合物:

[1468] 实施例 130:

[1469] 4,4-二氟-N-甲基-N-[[5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-基]磺酰基]环己烷甲酰胺

[1470]

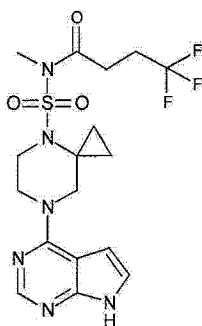


[1471] LC-MS :2.21min, ES(+), m/z :469.184

[1472] 实施例 131:

[1473] 4,4,4-三氟-N-甲基-N-[[5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-基]磺酰基]丁酰胺

[1474]



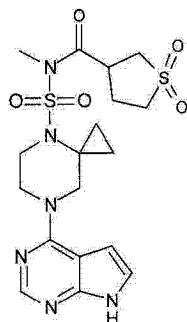
[1475] ^1H NMR (300MHz, DMSO) δ 11.76 (s, 1H), 8.14 (d, $J = 5.5\text{Hz}$, 1H), 7.20 (q, $J = 3.0\text{Hz}$, 1H), 6.66-6.55 (m, 1H), 4.07 (dd, $J = 6.4, 3.9\text{Hz}$, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.70 (t, $J = 5.2\text{Hz}$, 2H), 3.22 (s, 3H), 2.90 (t, $J = 7.4\text{Hz}$, 2H), 2.62-2.39 (m, 2H), 1.06-0.88 (m, 4H)。

[1476] LC-MS :2.17min, ES(+), m/z :447.139

[1477] 实施例 135 :

[1478] N-甲基-1,1-二氧化-N-[[5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-基]磺酰基]硫杂环戊烷-3-甲酰胺

[1479]



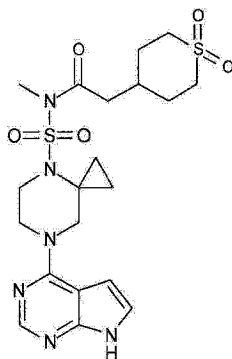
[1480] ^1H NMR (300MHz, DMSO) δ 11.76 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.21 (dd, $J = 3.6, 2.3\text{Hz}$, 1H), 6.61 (dd, $J = 3.7, 1.8\text{Hz}$, 1H), 4.14-4.00 (m, 2H), 3.90 (dd, $J = 8.7, 6.7\text{Hz}$, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.77-3.63 (m, 2H), 3.44-3.29 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.23-3.04 (m, 2H), 2.50-2.30 (m, 1H), 2.08 (m, 1H), 1.10-0.92 (m, 4H)。

[1481] LC-MS :1.87min, ES(+), m/z :469.134

[1482] 实施例 136 :

[1483] 2-(1,1-二氧化硫杂环己烷-4-基)-N-甲基-N-[[5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-基]磺酰基]乙酰胺

[1484]

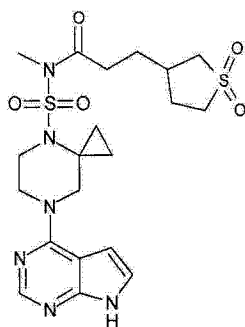


[1485] LC-MS :1.88min, ES(+), m/z :497.164

[1486] 实施例 137:

[1487] 3-(1,1-二氧化硫杂环戊烷-3-基)-N-甲基-N-[[5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-基]磺酰基]丙酰胺

[1488]



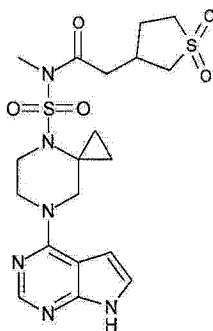
[1489] ^1H NMR(300MHz, DMSO) δ 11.76(s, 1H), 8.14(s, 1H), 7.21(dd, $J = 3.6, 2.3\text{Hz}$, 1H), 6.61(dd, $J = 3.5, 1.8\text{Hz}$, 1H), 4.06(t, $J = 5.2\text{Hz}$, 2H), 3.83(s, 2H), 3.71(t, $J = 5.0\text{Hz}$, 2H), 3.31-3.10(m, 5H), 3.10-2.93(m, 1H), 2.78-2.57(m, 3H), 2.39-2.16(m, 2H), 1.80-1.57(m, 3H), 1.04-0.88(m, 4H)。

[1490] LC-MS: 1.89min, ES(+), m/z : 497.162

[1491] 实施例 138:

[1492] 2-(1,1-二氧化硫杂环戊烷-3-基)-N-甲基-N-[[5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-基]磺酰基]乙酰胺

[1493]

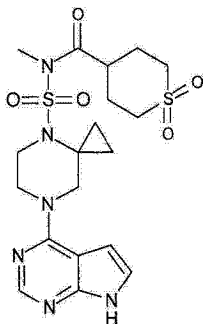


[1494] LC-MS: 1.87min, ES(+), m/z : 483.148

[1495] 实施例 139:

[1496] N-甲基-1,1-二氧化-N-[[5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-基]磺酰基]硫杂环己烷-4-甲酰胺

[1497]

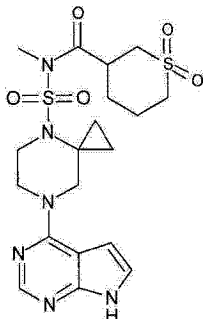


[1498] LC-MS :1.90min, ES(+), m/z :483.150

[1499] 实施例 140 :

[1500] N-甲基-1,1-二氧化-N-[[5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-基]磺酰基]硫杂环己烷-3-甲酰胺

[1501]

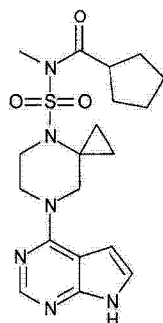


[1502] LC-MS :1.91min, ES(+), m/z :483.148

[1503] 实施例 132 :

[1504] N-甲基-N-[[5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-基]磺酰基]环戊烷甲酰胺

[1505]



[1506] 将中间体 4 (0.071mmol) 溶解于无水 DCM (1mL) 中并且加入可由商业途径获得的环戊烷甲酰氯 (0.085mmol) 和 Et₃N (0.21mmol)。在室温搅拌 1 小时,然后在 40℃ 搅拌 1.5 小时。加入更多的 1,1-二氧化硫杂环戊烷-3-甲酰氯 (2x0.107mmol), 各份之间间隔 1 小时。在 40℃ 搅拌 1 小时之后,反应混合物真空浓缩,加入 2,2,2-三氟乙醇 (1mL) 并且在 60℃ 搅拌 16 小时。通过反应混合物的标准制备型 HPLC 纯化得到纯化合物。

[1507] ¹H NMR (300MHz, DMSO) δ 11.74 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.20 (dd, J = 3.5, 2.3Hz, 1H), 6.61 (dd, J = 3.7, 1.8Hz, 1H), 4.11-3.99 (m, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.70 (dd, J = 6.5, 3.9Hz, 2H), 3.23 (s, 3H), 1.89-1.67 (m, 3H), 1.58 (m, 6H), 0.97 (s, 4H)。

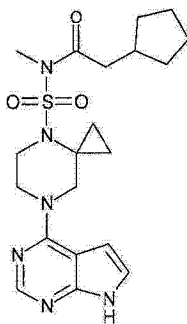
[1508] LC-MS :2.19min, ES(+), m/z :419.186

[1509] 使用该方法得到以下化合物 :

[1510] 实施例 133 :

[1511] 2-环戊基-N-甲基-N-[[5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-基]磺酰基]乙酰胺

[1512]



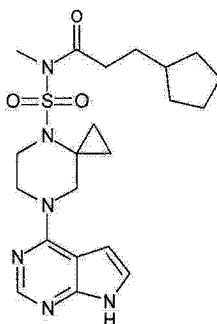
[1513] ^1H NMR (300MHz, DMSO) δ 11.74 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.20 (dd, $J = 3.6, 2.3\text{Hz}$, 1H), 6.61 (dd, $J = 3.7, 1.8\text{Hz}$, 1H), 4.06 (dd, $J = 6.4, 3.9\text{Hz}$, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.74-3.64 (m, 2H), 3.19 (s, 3H), 2.60 (d, $J = 7.0\text{Hz}$, 2H), 2.25-2.07 (m, 1H), 1.83-1.65 (m, 2H), 1.64-1.37 (m, 4H), 1.15-0.80 (m, 6H)。

[1514] LC-MS :2.33min, ES(+), m/z :433.199

[1515] 实施例 134 :

[1516] 3-环戊基-N-甲基-N-[[5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-基]磺酰基]丙酰胺

[1517]



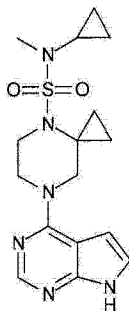
[1518] ^1H NMR (300MHz, DMSO) δ 11.74 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.20 (dd, $J = 3.6, 2.4\text{Hz}$, 1H), 6.61 (dd, $J = 3.5, 1.8\text{Hz}$, 1H), 4.06 (dd, $J = 6.4, 3.8\text{Hz}$, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.70 (dd, $J = 6.4, 3.9\text{Hz}$, 2H), 3.19 (s, 3H), 2.58 (t, $J = 7.5\text{Hz}$, 2H), 1.83-1.36 (m, 8H), 1.17-0.80 (m, 7H)。

[1519] LC-MS :2.43min, ES(+), m/z :477.208

[1520] 实施例 141 :

[1521] N-环丙基-N-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺

[1522]



[1523] 将磺酰氯 (1.44mmol) 溶解于无水 DCM (3mL) 中, 冷却至 0℃ 并且加入 N-甲基环丙

胺 (0.48mmol) 和 Et_3N (1.44mmol) 在无水 DCM (1mL) 中的混合物。使反应混合物自由地升温至室温, 搅拌 16 小时。反应混合物真空浓缩并且用 Et_2O (2x1mL) 研磨。真空除去 Et_2O 并且将所得到的苍白色油溶解于无水 DCM (1mL) 中, 并且将其加入到在 DMSO : DIPEA (2 : 1, 3mL) 混合物中的 4-(4,7-二氮杂-螺 [2.5] 辛-7-基)-7H-吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 (0.48mmol) (中间体 21) 的溶液中。反应混合物在 40℃ 搅拌 16 小时。通过反应混合物的标准制备型 HPLC 纯化得到纯化合物。

[1524] ^1H NMR (300MHz, DMSO) δ 11.72 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.19 (dd, $J = 3.6, 2.3\text{Hz}$, 1H), 6.59 (dd, $J = 3.6, 1.8\text{Hz}$, 1H), 4.05 (dd, $J = 6.4, 3.7\text{Hz}$, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.55 (dd, $J = 6.2, 4.0\text{Hz}$, 2H), 2.70 (d, $J = 1.2\text{Hz}$, 3H), 2.31-2.19 (m, 1H), 1.05-0.83 (m, 4H), 0.73-0.56 (m, 4H)。

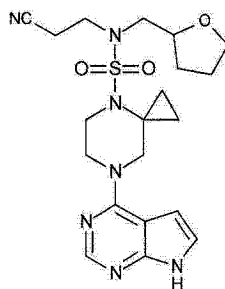
[1525] LC-MS : 2.02min, ES(+), m/z : 363.162

[1526] 使用该方法得到以下化合物 :

[1527] 实施例 142 :

[1528] N-(2-氰基乙基)-5-(7H-吡咯并 [2,3-d] 嘧啶-4-基)-N-(四氢呋喃-2-基甲基)-5,8-二氮杂螺 [2.5] 辛烷-8-磺酰胺

[1529]

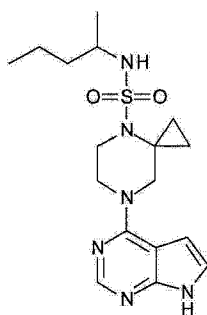


[1530] LC-MS : 1.98min, ES(+), m/z : 446.191

[1531] 实施例 143 :

[1532] N-(1-甲基丁基)-5-(7H-吡咯并 [2,3-d] 嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺 [2.5] 辛烷-8-磺酰胺

[1533]



[1534] 将 4-(4-氨磺酰基-4,7-二氮杂-螺 [2.5] 辛-7-基)-吡咯并 [2,3-d] 嘧啶-7-甲酸叔丁基酯 (中间体 2) (0.049mmol) 溶解于无水 DMF (1mL) 中并且加入 Cs_2CO_3 (0.147mmol) 和 2-溴戊烷 (0.074mmol)。在 60℃ 搅拌 16 小时, 然后用注射器式滤器过滤。向所获得的滤出液加入 2,2,2-三氟乙醇 (1mL) 并且加热至 100℃ 1 小时。通过反应混合物的标准制备型 HPLC 纯化得到纯化合物。

[1535] ^1H NMR (300MHz, DMSO) δ 11.70 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.18 (dd, $J = 5.6, 2.2\text{Hz}$, 1H), 6.59 (dd, $J = 3.7, 1.8\text{Hz}$, 1H), 4.12-3.95 (m, 2H), 3.82 (d, $J = 1.9\text{Hz}$, 2H), 3.52 (d, $J = 4.4\text{Hz}$, 2H), 1.52-1.16 (m, 5H), 1.08-0.76 (m, 10H)。

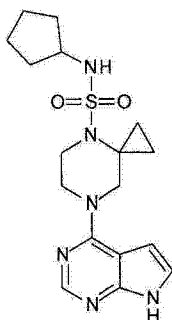
[1536] LC-MS :2.13min, ES(+), m/z :379.187

[1537] 使用该方法得到以下化合物：

[1538] 实施例 144：

[1539] N-环戊基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺

[1540]



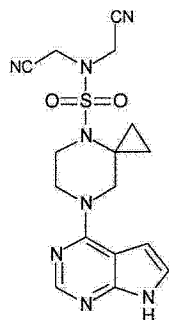
[1541] ^1H NMR (300MHz, DMSO) δ 11.70 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.35 (d, $J = 6.9\text{Hz}$, 1H), 7.29-7.11 (m, 1H), 6.59 (dd, $J = 3.7, 1.8\text{Hz}$, 1H), 4.05 (t, $J = 5.1\text{Hz}$, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.61-3.46 (m, 2H), 1.73 (dd, $J = 7.3, 4.3\text{Hz}$, 2H), 1.67-1.51 (m, 2H), 1.51-1.38 (m, 4H), 1.11-0.74 (m, 4H)。

[1542] LC-MS :2.05min, ES(+), m/z :377.171

[1543] 实施例 145：

[1544] N,N-二(氰基甲基)-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺

[1545]



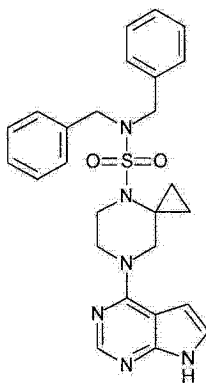
[1546] ^1H NMR (300MHz, DMSO) δ 11.75 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.29-7.11 (m, 1H), 6.69-6.49 (m, 1H), 4.46 (s, 4H), 4.06 (t, $J = 5.1\text{Hz}$, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.62 (d, $J = 5.4\text{Hz}$, 2H), 1.14-0.88 (m, 4H)。

[1547] LC-MS :1.88min, ES(+), m/z :387.136

[1548] 实施例 146：

[1549] N,N-二苄基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺

[1550]



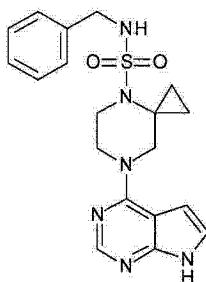
[1551] ^1H NMR (300MHz, DMSO) δ 11.73 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.39–7.15 (m, 11H), 6.59 (d, $J = 3.4\text{Hz}$, 1H), 4.27 (s, 4H), 4.08 (t, $J = 4.9\text{Hz}$, 2H), 3.85 (s, 2H), 3.51–3.45 (m, 2H), 0.85 (d, $J = 9.8\text{Hz}$, 4H)。

[1552] LC-MS :2.50min, ES(+), m/z :489.176

[1553] 实施例 147:

[1554] N-苄基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺

[1555]



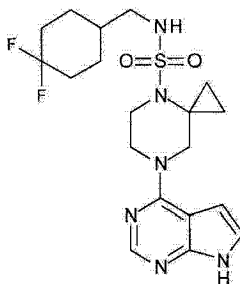
[1556] ^1H NMR (300MHz, DMSO) δ 11.69 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.89 (t, $J = 6.0\text{Hz}$, 1H), 7.38–7.21 (m, 5H), 7.20–7.13 (m, 1H), 6.58 (d, $J = 3.9\text{Hz}$, 1H), 4.04 (t, $J = 5.2\text{Hz}$, 2H), 3.98 (d, $J = 4.7\text{Hz}$, 2H), 3.82 (s, 2H), 0.98–0.70 (m, 4H)。

[1557] LC-MS :2.06min, ES(+), m/z :399.134

[1558] 实施例 148:

[1559] N-[(4,4-二氟环己基)甲基]-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺

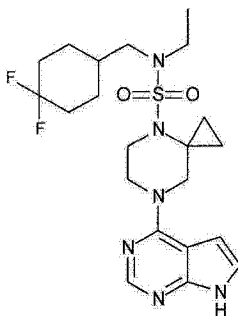
[1560]



[1561] 实施例 149:

[1562] N-[(4,4-二氟环己基)甲基]-N-乙基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺

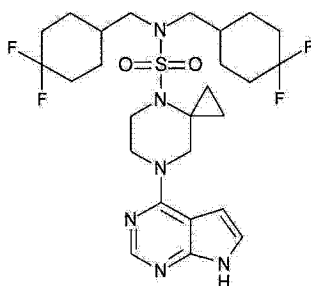
[1563]



[1564] 实施例 150:

[1565] N,N-二[(4,4-二氟环己基)甲基]-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺

[1566]



[1567] 将4-(4-氨磺酰基-4,7-二氮杂-螺[2.5]辛-7-基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-甲酸叔丁基酯(中间体2)(0.049mmol)溶解于无水DMF(1mL)中并且加入Cs₂CO₃(0.147mmol)和4-(溴甲基)-1,1-二氟-环己烷(0.044mmol)并且在45℃搅拌16小时。向所获得的反应混合物加入溴乙烷(0.098mmol)并且在45℃搅拌2小时,随后用注射器式滤器进行过滤。向所获得的滤出液加入2,2,2-三氟乙醇(1mL)并且加热至100℃1小时。通过反应混合物的标准制备型HPLC纯化得到纯化合物。

[1568] 实施例 148:

[1569] ¹H NMR(300MHz, DMSO) δ 11.71(s, 1H), 8.13(s, 1H), 7.43(t, J = 6.0Hz, 1H), 7.18(dd, J = 3.5, 2.3Hz, 1H), 6.59(dd, J = 3.5, 1.8Hz, 1H), 4.05(t, J = 5.0Hz, 2H), 3.84(s, 2H), 3.55(t, J = 5.2Hz, 2H), 2.66(t, J = 6.4Hz, 2H), 2.07-1.91(m, 2H), 1.84-1.64(m, 3H), 1.29-1.07(m, 4H), 1.06-0.78(m, 4H)。

[1570] LC-MS: 2.12min, ES(+), m/z: 441.187

[1571] 实施例 149:

[1572] LC-MS: 2.31min, ES(+), m/z: 469.220

[1573] 实施例 150:

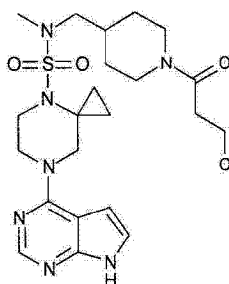
[1574] ¹H NMR(300MHz, DMSO) δ 11.72(s, 1H), 8.49(s, 1H), 7.23-7.12(m, 1H), 6.59(dd, J = 3.7, 1.8Hz, 1H), 4.11-4.02(m, 2H), 3.82(s, 2H), 3.49-3.44(m, 2H), 2.99(d, J = 6.8Hz, 4H), 2.10-1.66(m, 14H), 1.35-1.07(m, 4H), 1.00-0.79(m, 4H)。

[1575] LC-MS: 2.49min, ES(+), m/z: 537.260

[1576] 实施例 151:

[1577] N-[[1-(3-羟基丙酰基)-4-哌啶基]甲基]-N-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧

啖-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺
[1578]



[1579] 使用中间体 26 代替中间体 25, 以与实施例 123 类似的方法进行制备。

[1580] ^1H NMR(300MHz, DMSO) δ 11.72(s, 1H), 8.13(s, 1H), 7.19(dd, $J = 3.6, 2.4\text{Hz}$, 1H), 6.59(dd, $J = 3.7, 1.8\text{Hz}$, 1H), 4.56-4.32(m, 2H), 4.04(d, $J = 5.2\text{Hz}$, 2H), 3.94-3.78(m, 3H), 3.61(t, $J = 6.6\text{Hz}$, 2H), 3.52(t, $J = 5.0\text{Hz}$, 2H), 3.05-2.89(m, 3H), 2.69(s, 3H), 2.49-2.40(m, 3H), 1.90-1.75(m, 1H), 1.66(t, $J = 14.1\text{Hz}$, 2H), 1.16-0.83(m, 6H)。

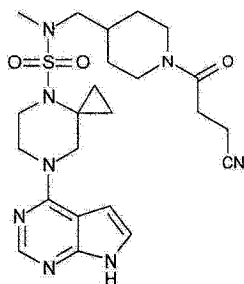
[1581] LC-MS: 1.76min, ES(+), m/z : 492.218

[1582] 使用该方法得到以下化合物:

[1583] 实施例 152:

[1584] N-[[1-(3-氰基丙酰基)-4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺

[1585]



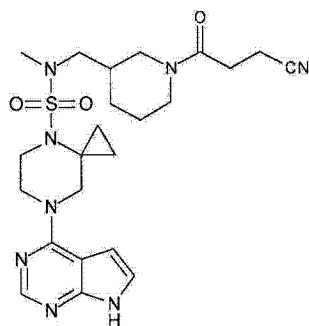
[1586] ^1H NMR(300MHz, DMSO) δ 11.71(s, 1H), 8.13(s, 1H), 7.19(dd, $J = 3.6, 2.3\text{Hz}$, 1H), 6.59(dd, $J = 3.5, 1.8\text{Hz}$, 1H), 4.36(d, $J = 13.0\text{Hz}$, 1H), 4.04(t, $J = 5.1\text{Hz}$, 2H), 3.91-3.75(m, 3H), 3.52(t, $J = 5.1\text{Hz}$, 2H), 3.04-2.88(m, 3H), 2.77-2.64(m, 5H), 2.59(dd, $J = 7.1, 5.3\text{Hz}$, 3H), 1.84(ddd, $J = 11.1, 7.6, 3.9\text{Hz}$, 1H), 1.66(s, 2H), 1.18-0.77(m, 6H)。

[1587] LC-MS: 1.89min, ES(+), m/z : 501.212

[1588] 实施例 153:

[1589] N-[[1-(3-氰基丙酰基)-3-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺

[1590]



[1591] 使用中间体 27 代替中间体 25, 以与实施例 123 类似的方法进行制备。

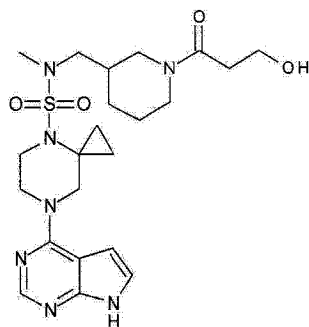
[1592] LC-MS :1.92min, ES(+), m/z :501.215

[1593] 使用该方法得到以下化合物：

[1594] 实施例 154：

[1595] N-[[1-(3-羟基丙酰基)-3-哌啶基]甲基]-N-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺

[1596]



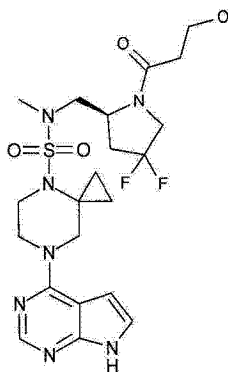
[1597] ^1H NMR (300MHz, DMF) δ 11.95 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.40 (dd, $J = 3.6, 2.4\text{Hz}$, 1H), 6.81 (dd, $J = 3.6, 1.8\text{Hz}$, 1H), 4.46 (d, $J = 13.1\text{Hz}$, 1H), 4.25 (t, $J = 5.3\text{Hz}$, 2H), 4.04 (m, 3H), 3.88-3.78 (m, 2H), 3.73 (t, $J = 5.0\text{Hz}$, 2H), 3.28-3.07 (m, 3H), 3.03-2.79 (m, 5H), 2.63-2.50 (m, 2H), 2.09-1.76 (m, 3H), 1.66-1.31 (m, 2H), 1.30-1.03 (m, 4H)。

[1598] LC-MS :1.79min, ES(+), m/z :492.242

[1599] 实施例 155：

[1600] N-[[(2S)-4,4-二氟-1-(3-羟基丙酰基)吡咯烷-2-基]甲基]-N-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺

[1601]



[1602] 使用中间体 28 代替中间体 25, 以与实施例 123 类似的方法进行制备。

[1603] ^1H NMR (300MHz, DMSO) δ 11.72 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.19 (dd, $J = 3.7, 2.4\text{Hz}$, 1H), 6.59 (dd, $J = 3.7, 1.8\text{Hz}$, 1H), 4.53 (t, $J = 5.3\text{Hz}$, 1H), 4.47-4.28 (m, 1H), 4.00 (dd, $J = 24.5, 9.9\text{Hz}$, 4H), 3.83 (d, $J = 3.5\text{Hz}$, 2H), 3.64 (p, $J = 5.6\text{Hz}$, 2H), 3.52 (m, 2H), 3.20 (d, $J = 5.8\text{Hz}$, 2H), 2.77 (d, $J = 7.1\text{Hz}$, 3H), 2.40 (q, $J = 6.6\text{Hz}$, 3H), 1.08-0.81 (m, 4H)。

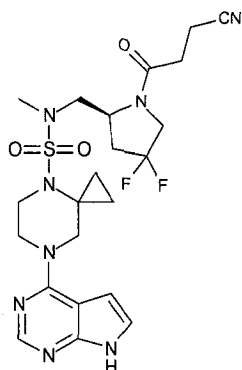
[1604] LC-MS :1.82min, ES(+), m/z :514.208

[1605] 使用该方法得到以下化合物：

[1606] 实施例 156：

[1607] N-[[(2S)-1-(3-氰基丙酰基)-4,4-二氟-吡咯烷-2-基]甲基]-N-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺

[1608]



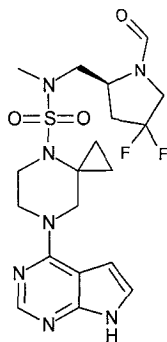
[1609] ^1H NMR (300MHz, DMSO) δ 11.71 (s, 1H), 8.13 (d, $J = 1.4\text{Hz}$, 1H), 7.19 (dd, $J = 3.5, 2.3\text{Hz}$, 1H), 6.59 (dd, $J = 3.5, 1.8\text{Hz}$, 1H), 4.57-4.36 (m, 1H), 4.14-3.91 (m, 4H), 3.83 (d, $J = 3.9\text{Hz}$, 2H), 3.52 (t, $J = 5.3\text{Hz}$, 2H), 3.23-3.09 (m, 3H), 2.78 (d, $J = 4.2\text{Hz}$, 3H), 2.69-2.58 (m, 4H), 2.47-2.30 (m, 1H), 1.07-0.82 (m, 4H)。

[1610] LC-MS :1.96min, ES(+), m/z :523.202

[1611] 实施例 157：

[1612] N-[[(2S)-4,4-二氟-1-甲酰基-吡咯烷-2-基]甲基]-N-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺

[1613]



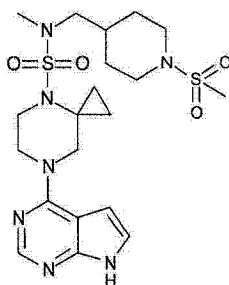
[1614] ^1H NMR (300MHz, DMSO) δ 11.72 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.19 (dd, $J = 3.6, 2.4\text{Hz}$, 1H), 6.59 (dd, $J = 3.7, 1.8\text{Hz}$, 1H), 4.49-4.35 (m, 1H), 4.04 (d, $J = 5.5\text{Hz}$, 2H), 3.97 (d, $J = 13.5\text{Hz}$, 1H), 3.83 (d, $J = 1.9\text{Hz}$, 2H), 3.57-3.48 (m, 2H), 3.23-3.10 (m, 2H), 2.76 (d, $J = 3.0\text{Hz}$, 3H), 1.08-0.78 (m, 4H)。

[1615] LC-MS :1.85min, ES(+), m/z :470.180

[1616] 实施例 158:

[1617] N-甲基-N-[(1-甲基磺酰基-4-哌啶基)甲基]-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺

[1618]



[1619] 使用中间体 26 代替中间体 25, 以与实施例 118 类似的方法进行制备。

[1620] ^1H NMR (300MHz, DMSO) δ 11.71 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.19 (dd, $J = 3.7, 2.3\text{Hz}$, 1H), 6.59 (dd, $J = 3.7, 1.8\text{Hz}$, 1H), 4.05 (t, $J = 5.1\text{Hz}$, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.62-3.48 (m, 4H), 2.98 (d, $J = 6.6\text{Hz}$, 2H), 2.84 (s, 3H), 2.78-2.63 (m, 5H), 1.83-1.63 (m, 3H), 1.26-1.08 (m, 2H), 1.06-0.83 (m, 4H)。

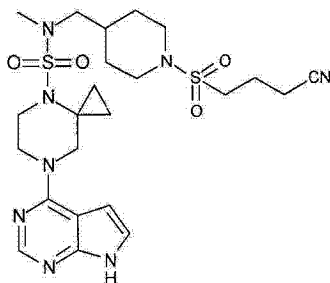
[1621] LC-MS: 1.94min, ES(+), m/z : 498.191

[1622] 使用该方法得到以下化合物:

[1623] 实施例 159:

[1624] N-[[1-(3-氰基丙基磺酰基)-4-哌啶基]甲基]-N-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺

[1625]



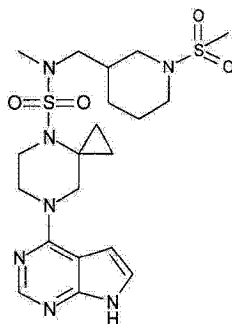
[1626] ^1H NMR (300MHz, DMSO) δ 11.71 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.19 (dd, $J = 3.6, 2.4\text{Hz}$, 1H), 6.59 (dd, $J = 3.7, 1.7\text{Hz}$, 1H), 4.04 (d, $J = 5.4\text{Hz}$, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.61 (d, $J = 12.4\text{Hz}$, 2H), 3.53 (dd, $J = 6.3, 3.7\text{Hz}$, 2H), 3.16-3.04 (m, 2H), 2.98 (d, $J = 6.7\text{Hz}$, 2H), 2.81 (td, $J = 12.2, 2.3\text{Hz}$, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.65 (t, $J = 7.3\text{Hz}$, 2H), 2.09-1.88 (m, 2H), 1.73 (d, $J = 11.7\text{Hz}$, 3H), 1.27-1.03 (m, 2H), 1.03-0.79 (m, 4H)。

[1627] LC-MS: 2.01min, ES(+), m/z : 551.213

[1628] 实施例 160:

[1629] N-甲基-N-[(1-甲基磺酰基-3-哌啶基)甲基]-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺

[1630]



[1631] 使用中间体 27 代替中间体 25, 以与实施例 118 类似的方法进行制备。

[1632] ^1H NMR (300MHz, DMSO) δ 11.71 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.19 (dd, $J = 3.6, 2.3\text{Hz}$, 1H), 6.59 (dd, $J = 3.7, 1.8\text{Hz}$, 1H), 4.09-3.96 (m, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.53 (t, $J = 5.3\text{Hz}$, 2H), 3.49-3.35 (m, 2H), 3.00 (d, $J = 7.2\text{Hz}$, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.80-2.60 (m, 4H), 2.50-2.46 (m, 1H), 1.95-1.83 (m, 1H), 1.83-1.61 (m, 2H), 1.58-1.41 (m, 1H), 1.09 (dd, $J = 11.3, 9.0\text{Hz}$, 1H), 1.02-0.81 (m, 4H)。

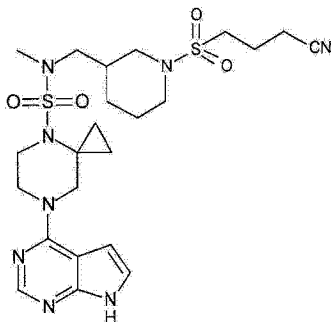
[1633] LC-MS :1.97min, ES(+), m/z :498.184

[1634] 使用该方法得到以下化合物：

[1635] 实施例 161：

[1636] N-[[1-(3-氰基丙基磺酰基)-3-哌啶基]甲基]-N-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺

[1637]



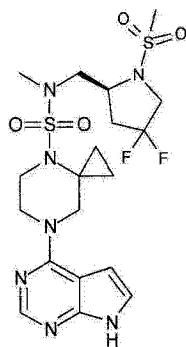
[1638] ^1H NMR (300MHz, DMSO) δ 11.71 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.19 (dd, $J = 3.6, 2.3\text{Hz}$, 1H), 6.59 (dd, $J = 3.7, 1.8\text{Hz}$, 1H), 4.05 (s, 1H), 3.84 (s, 2H), 3.62-3.42 (m, 5H), 3.14-3.05 (m, 2H), 2.99 (d, $J = 7.2\text{Hz}$, 2H), 2.89-2.77 (m, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.65 (t, $J = 7.4\text{Hz}$, 2H), 2.61-2.53 (m, 1H), 1.98 (p, $J = 7.3\text{Hz}$, 2H), 1.91-1.80 (m, 1H), 1.78-1.64 (m, 2H), 1.57-1.35 (m, 1H), 1.22-1.04 (m, 1H), 1.04-0.75 (m, 4H)。

[1639] LC-MS :2.04min, ES(+), m/z :551.215

[1640] 实施例 162：

[1641] N-[[(2S)-4,4-二氟-1-甲基磺酰基-吡咯烷-2-基]甲基]-N-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺

[1642]



[1643] 使用中间体 28 代替中间体 25, 以与实施例 118 类似的方法进行制备。

[1644] ^1H NMR (300MHz, DMSO) δ 11.71 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.19 (dd, $J = 3.6, 2.3\text{Hz}$, 1H), 6.59 (dd, $J = 3.7, 1.8\text{Hz}$, 1H), 4.27-4.13 (m, 1H), 4.10-4.00 (m, 2H), 3.99-3.63 (m, 4H), 3.53 (t, $J = 5.1\text{Hz}$, 2H), 3.29 (d, $J = 7.5\text{Hz}$, 2H), 3.06 (s, 3H), 2.77 (s, 3H), 2.74-2.56 (m, 1H), 2.46-2.33 (m, 1H), 1.06-0.82 (m, 4H)。

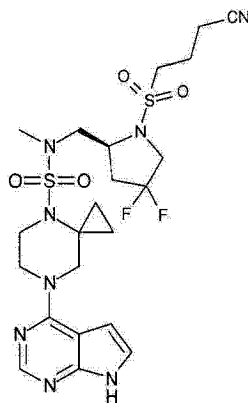
[1645] LC-MS :2.02min, ES(+), m/z :520.162

[1646] 使用该方法得到以下化合物：

[1647] 实施例 163：

[1648] N-[[(2S)-1-(3-氰基丙基磺酰基)-4,4-二氟-吡咯烷-2-基]甲基]-N-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺

[1649]



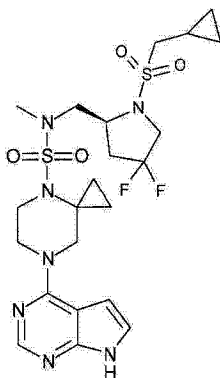
[1650] ^1H NMR (300MHz, DMSO) δ 11.71 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.19 (dd, $J = 3.6, 2.4\text{Hz}$, 1H), 6.59 (dd, $J = 3.5, 1.8\text{Hz}$, 1H), 4.34-4.18 (m, 1H), 4.12-4.01 (m, 2H), 4.01-3.64 (m, 4H), 3.54 (t, $J = 5.1\text{Hz}$, 2H), 3.37-3.21 (m, 4H), 2.76 (s, 3H), 2.65 (t, $J = 7.3\text{Hz}$, 2H), 2.51-2.32 (m, 1H), 2.10-1.92 (m, 2H), 1.04-0.82 (m, 4H)。

[1651] LC-MS :2.07min, ES(+), m/z :573.185

[1652] 实施例 164：

[1653] N-[[(2S)-1-(环丙基甲基磺酰基)-4,4-二氟-吡咯烷-2-基]甲基]-N-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺

[1654]

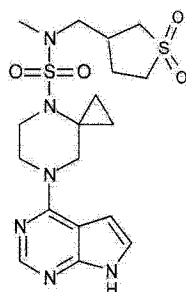


[1655] LC-MS :2.19min, ES(+), m/z :560.193

[1656] 实施例 165:

[1657] N-[(1,1-二氧代硫杂环戊烷-3-基)甲基]-N-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺

[1658]



[1659] 使用中间体 42 代替中间体 2, 以与实施例 143 类似的方法进行制备。

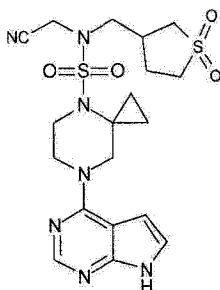
[1660] ^1H NMR (300MHz, DMSO) δ 11.79(s, 1H), 8.16(s, 1H), 7.25-7.14(m, 1H), 6.62(dd, $J = 3.7, 1.8\text{Hz}$, 1H), 4.06(t, $J = 5.2\text{Hz}$, 2H), 3.84(s, 2H), 3.54(t, $J = 5.2\text{Hz}$, 2H), 3.26-3.00(m, 6H), 2.91-2.74(m, 1H), 2.72(s, 3H), 2.30-2.13(m, 1H), 1.89-1.69(m, 1H), 1.04-0.84(m, 4H)。

[1661] LC-MS :1.81min, ES(+), m/z :455.197

[1662] 实施例 166:

[1663] N-(氰基甲基)-N-[(1,1-二氧代硫杂环戊烷-3-基)甲基]-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺

[1664]



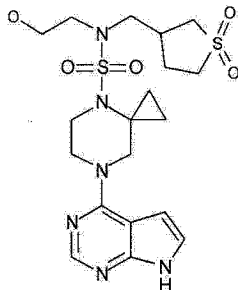
[1665] ^1H NMR (300MHz, DMSO) δ 12.30(s, 1H), 8.31(s, 1H), 7.39-7.32(m, 1H), 6.80(dd, $J = 3.7, 1.8\text{Hz}$, 1H), 4.39(s, 2H), 4.13(d, $J = 5.5\text{Hz}$, 2H), 3.90(s, 2H), 3.60(t, $J = 5.2\text{Hz}$, 2H), 3.32(dd, $J = 7.1, 1.8\text{Hz}$, 2H), 3.28-3.15(m, 2H), 3.15-3.01(m, 1H), 2.92-2.70(m, 2H), 2.30-2.18(m, 1H), 1.82(m, $J = 13.1, 9.1\text{Hz}$, 1H), 1.17-0.92(m, 4H)。

[1666] LC-MS :1.84min, ES(+), m/z :480.133

[1667] 实施例 167:

[1668] N-[(1,1-二氧化硫杂环戊烷-3-基)甲基]-N-(2-羟乙基)-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺

[1669]



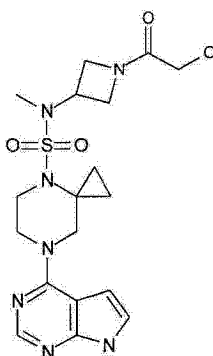
[1670] ^1H NMR (300MHz, DMSO) δ 12.22 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.36-7.28 (m, 1H), 6.77 (dd, $J = 3.6, 1.7\text{Hz}$, 1H), 4.11 (t, $J = 5.1\text{Hz}$, 2H), 3.89 (s, 2H), 3.60-3.48 (m, 4H), 3.33-3.00 (m, 8H), 2.87-2.64 (m, 2H), 2.36-2.11 (m, 1H), 1.93-1.67 (m, 1H), 1.11-0.83 (m, 4H)。

[1671] LC-MS :1.70min, ES(+), m/z :485.163

[1672] 实施例 178:

[1673] N-[1-(2-羟基乙酰基)吡丁啶-3-基]-N-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺

[1674]



[1675] 使用中间体 50 代替中间体 25, 以与实施例 123 类似的方法进行制备。

[1676] ^1H NMR (300MHz, DMSO) δ 11.74 (b, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.19 (d, $J = 3.5\text{Hz}$, 1H), 6.59 (d, $J = 3.6\text{Hz}$, 1H), 4.87 (b, 1H), 4.61-4.46 (m, 1H), 4.31 (q, $J = 7.9, 6.2\text{Hz}$, 2H), 4.02 (dt, $J = 11.9, 5.4\text{Hz}$, 4H), 3.90 (s, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.51 (dd, $J = 6.2, 3.8\text{Hz}$, 2H), 2.77 (s, 3H), 1.08-0.82 (m, 4H)。

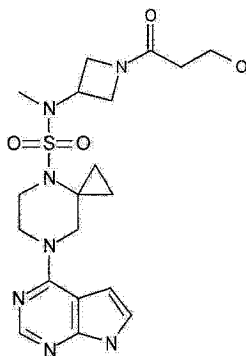
[1677] LC-MS :1.66min, ES(+), m/z :436.176

[1678] 使用该方法得到以下化合物:

[1679] 实施例 179:

[1680] N-[1-(3-羟基丙酰基)吡丁啶-3-基]-N-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺

[1681]



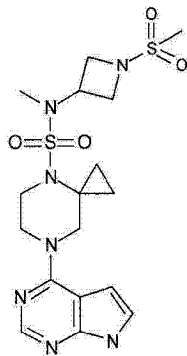
[1682] ^1H NMR(300MHz, DMSO) δ 11.72(s, 1H), 8.14(s, 1H), 7.19(dd, $J = 3.6, 1.7\text{Hz}$, 1H), 6.59(d, $J = 3.5\text{Hz}$, 1H), 4.62-4.44(m, 2H), 4.33-4.19(m, 2H), 4.10-4.01(m, 2H), 4.01-3.88(m, 2H), 3.82(s, 2H), 3.64-3.55(m, 2H), 3.51(t, $J = 5.0\text{Hz}$, 2H), 2.77(s, 3H), 2.20(td, $J = 6.5, 3.4\text{Hz}$, 2H), 1.09-0.80(m, 4H)。

[1683] LC-MS :1.66min, ES(+), m/z :450.193

[1684] 实施例 180 :

[1685] N-甲基-N-(1-甲基磺酰基吡咯烷-3-基)-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺

[1686]



[1687] 使用中间体 50 代替中间体 25, 以与实施例 118 类似的方法进行制备。

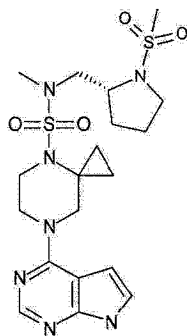
[1688] ^1H NMR(300MHz, DMSO) δ 11.72(s, 1H), 8.14(s, 1H), 7.19(dd, $J = 3.7, 1.8\text{Hz}$, 1H), 6.58(d, $J = 3.4\text{Hz}$, 1H), 4.57-4.41(m, 1H), 4.12-3.92(m, 6H), 3.81(s, 2H), 3.52(t, $J = 5.0\text{Hz}$, 2H), 3.28(s, 1H), 3.06(s, 3H), 2.78(s, 3H), 1.07-0.83(m, 4H)。

[1689] LC-MS :1.85min, ES(+), m/z :456.149

[1690] 实施例 181 :

[1691] N-甲基-N-[[(2R)-1-甲基磺酰基吡咯烷-2-基] 甲基]-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺

[1692]



[1693] 使用中间体 51 代替中间体 25, 以与实施例 118 类似的方法进行制备。

[1694] ^1H NMR (300MHz, DMSO) δ 11.68 (b, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.19 (d, $J = 3.6\text{Hz}$, 1H), 6.59 (d, $J = 3.6\text{Hz}$, 1H), 4.12-3.99 (m, 2H), 3.91-3.74 (m, 3H), 3.53 (t, $J = 5.1\text{Hz}$, 2H), 3.31-3.04 (m, 4H), 2.93 (s, 3H), 2.74 (s, 3H), 1.87 (m, 4H), 1.08-0.80 (m, 4H)。

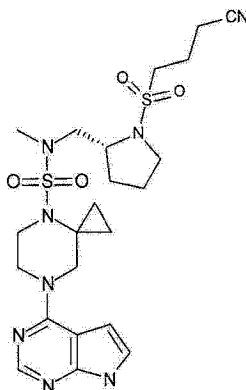
[1695] LC-MS :1.91min, ES(+), m/z :484.178

[1696] 使用该方法得到以下化合物：

[1697] 实施例 182：

[1698] N-[[(2R)-1-(3-氰基丙基磺酰基) 吡咯烷-2-基] 甲基]-N-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d] 嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺

[1699]



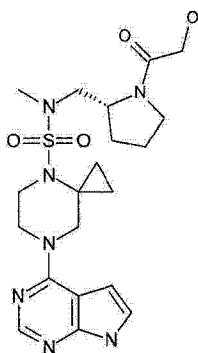
[1700] ^1H NMR (300MHz, DMSO) δ 11.73 (b, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.19 (d, $J = 3.6\text{Hz}$, 1H), 6.59 (d, $J = 3.6\text{Hz}$, 1H), 4.14-3.99 (m, 2H), 3.99-3.86 (m, 1H), 3.83 (d, $J = 2.3\text{Hz}$, 2H), 3.53 (t, $J = 5.1\text{Hz}$, 2H), 3.31-3.04 (m, 6H), 2.74 (s, 3H), 2.65 (t, $J = 7.2\text{Hz}$, 2H), 2.11-1.81 (m, 6H), 1.08-0.81 (m, 4H)。

[1701] LC-MS :1.98min, ES(+), m/z :537.205

[1702] 实施例 185：

[1703] N-[[(2R)-1-(2-羟基乙酰基) 吡咯烷-2-基] 甲基]-N-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d] 嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺

[1704]



[1705] 使用中间体 51 代替中间体 25, 以与实施例 123 类似的方法进行制备。

[1706] ^1H NMR (300MHz, DMSO) δ 11.92 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.25 (dd, $J = 3.7, 2.3\text{Hz}$, 1H), 6.67 (dd, $J = 3.5, 1.7\text{Hz}$, 1H), 4.14 (s, 1H), 4.11-4.02 (m, 2H), 3.98 (d, $J = 1.8\text{Hz}$, 2H), 3.85 (s, 2H), 3.54 (t, $J = 5.1\text{Hz}$, 2H), 3.42-3.24 (m, 3H), 3.23-3.00 (m, 2H), 2.76 (s, 3H), 1.85 (td, $J = 11.6, 5.2\text{Hz}$, 4H), 1.08-0.81 (m, 4H)。

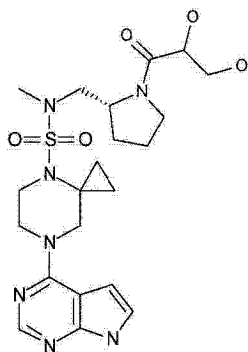
[1707] LC-MS :1.76min, ES(+), m/z :464.205

[1708] 使用该方法得到以下化合物：

[1709] 实施例 186：

[1710] N-[[(2R)-1-(2,3-二羟基丙酰基) 吡咯烷-2-基] 甲基]-N-甲基-5-(7H-吡咯并 [2,3-d] 嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺 [2.5] 辛烷-8-磺酰胺

[1711]

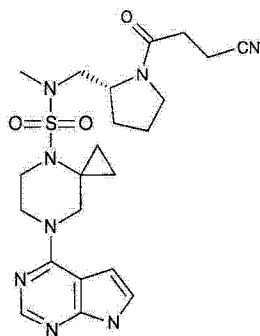


[1712] LC-MS :1.70min, ES(+), m/z :494.218

[1713] 实施例 187：

[1714] N-[[(2R)-1-(3-氰基丙酰基) 吡咯烷-2-基] 甲基]-N-甲基-5-(7H-吡咯并 [2,3-d] 嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺 [2.5] 辛烷-8-磺酰胺

[1715]



[1716] ^1H NMR (300MHz, DMSO) δ 11.71 (s, 1H), 8.13 (d, $J = 1.3\text{Hz}$, 1H), 7.19 (dd, $J = 3.4,$

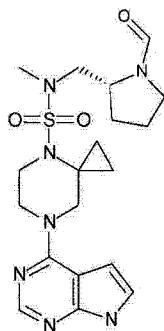
2.3Hz, 1H), 6.59 (dd, $J = 3.5, 1.8$ Hz, 1H), 4.15 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 4.04 (q, $J = 4.3$ Hz, 2H), 3.87-3.75 (m, 2H), 3.58-3.34 (m, 4H), 3.17-3.05 (m, 2H), 2.85-2.69 (m, 3H), 2.68-2.56 (m, 3H), 1.99-1.74 (m, 4H), 1.04-0.80 (m, 4H)。

[1717] LC-MS :1.88min, ES(+), m/z :487.227

[1718] 实施例 188:

[1719] N-[[(2R)-1-甲酰基吡咯烷-2-基] 甲基]-N-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺

[1720]



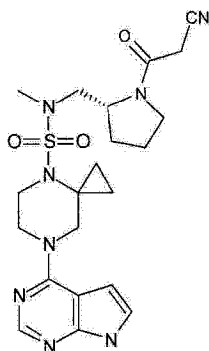
[1721] ^1H NMR (300MHz, DMSO) δ 11.86 (s, 1H), 8.29-8.06 (m, 2H), 7.23 (dd, $J = 3.6, 1.9$ Hz, 1H), 6.65 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 4.08 (dt, $J = 10.2, 5.8$ Hz, 3H), 3.84 (s, 2H), 3.53 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.38 (d, $J = 11.5$ Hz, 2H), 3.09 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.08-1.64 (m, 4H), 1.07-0.78 (m, 4H)。

[1722] LC-MS :1.76min, ES(+), m/z :434.197

[1723] 实施例 189:

[1724] N-[[(2R)-1-(2-氰基乙酰基)吡咯烷-2-基] 甲基]-N-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺

[1725]



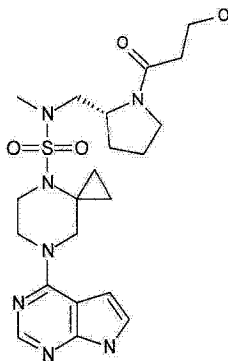
[1726] ^1H NMR (300MHz, DMSO) δ 11.74 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.20 (dd, $J = 3.5, 2.3$ Hz, 1H), 6.60 (dd, $J = 3.7, 1.7$ Hz, 1H), 4.19-4.00 (m, 3H), 3.91 (d, $J = 4.0$ Hz, 2H), 3.86-3.81 (m, 2H), 3.58-3.37 (m, 4H), 3.18-3.05 (m, 2H), 2.75 (s, 3H), 1.97-1.77 (m, 4H), 1.06-0.79 (m, 4H)。

[1727] LC-MS :1.85min, ES(+), m/z :473.209

[1728] 实施例 190:

[1729] N-[[(2R)-1-(3-羟基丙酰基)吡咯烷-2-基] 甲基]-N-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺

[1730]

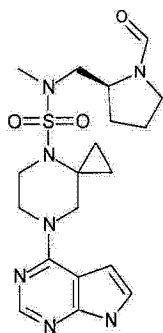


[1731] LC-MS :1.75min, ES(+), m/z :478. 221

[1732] 实施例 191 :

[1733] N-[[[(2S)-1-(3-oxopropyl)pyrrolidin-2-yl]methyl]-N-methyl-5-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-5,8-diazaspiro[2.5]octan-8-yl]sulfonamide

[1734]



[1735] 使用中间体 52 代替中间体 25, 以与实施例 123 类似的方法进行制备。

[1736] ^1H NMR (300MHz, DMSO) δ 11.71 (s, 1H), 8.25-8.07 (m, 2H), 7.19 (dd, $J = 3.5, 1.8\text{Hz}$, 1H), 6.62-6.55 (m, 1H), 4.17-3.99 (m, 3H), 3.83 (s, 2H), 3.52 (t, $J = 5.1\text{Hz}$, 2H), 3.11 (d, $J = 7.1\text{Hz}$, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.00-1.69 (m, 4H), 1.01-0.78 (m, 4H)。

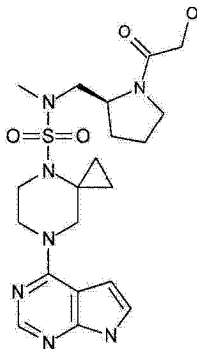
[1737] LC-MS :1.76min, ES(+), m/z :434. 197

[1738] 使用该方法得到以下化合物 :

[1739] 实施例 192 :

[1740] N-[[[(2S)-1-(2-羟基乙酰基)pyrrolidin-2-yl]methyl]-N-methyl-5-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-5,8-diazaspiro[2.5]octan-8-yl]sulfonamide

[1741]

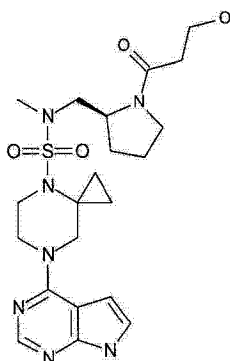


[1742] LC-MS :1.76min, ES(+), m/z :464. 189

[1743] 实施例 193:

[1744] N-[[(2S)-1-(3-羟基丙酰基) 吡咯烷-2-基] 甲基]-N-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d] 嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5] 辛烷-8-磺酰胺

[1745]

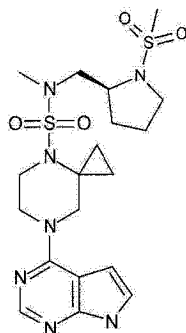


[1746] LC-MS :1.75min, ES(+), m/z :478.223

[1747] 实施例 194:

[1748] N-甲基-N-[[(2S)-1-甲基磺酰基吡咯烷-2-基] 甲基]-5-(7H-吡咯并[2,3-d] 嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5] 辛烷-8-磺酰胺

[1749]



[1750] 使用中间体 52 代替中间体 25, 以与实施例 118 类似的方法进行制备。

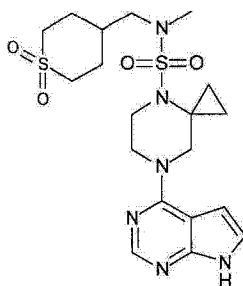
[1751] ^1H NMR (300MHz, DMSO) δ 11.72 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.19 (dd, $J = 3.6, 2.3\text{Hz}$, 1H), 6.59 (dd, $J = 3.5, 1.7\text{Hz}$, 1H), 4.05 (d, $J = 4.6\text{Hz}$, 2H), 3.83 (d, $J = 2.7\text{Hz}$, 3H), 3.53 (t, $J = 5.2\text{Hz}$, 2H), 3.26 (s, 2H), 3.18-3.03 (m, 2H), 2.93 (s, 3H), 2.74 (s, 3H), 1.96-1.77 (m, 4H), 1.12-0.83 (m, 4H)。

[1752] LC-MS :1.91min, ES(+), m/z :484.182

[1753] 实施例 168:

[1754] N-[(1,1-二氧化硫杂环己烷-4-基) 甲基]-N-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d] 嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5] 辛烷-8-磺酰胺

[1755]



[1756] 使用中间体 44 代替中间体 2, 以与实施例 143 类似的方法进行制备。

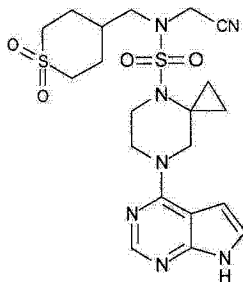
[1757] ^1H NMR (300MHz, DMSO) δ 11.72 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.19 (dd, $J = 3.6, 2.3\text{Hz}$, 1H), 6.59 (dd, $J = 3.5, 1.8\text{Hz}$, 1H), 4.05 (t, $J = 5.2\text{Hz}$, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.53 (t, $J = 5.2$, 2H), 3.19-2.96 (m, 6H), 2.69 (s, 3H), 2.06-1.84 (m, 3H), 1.69-1.47 (m, 2H), 1.06-0.74 (m, 4H)。

[1758] LC-MS :1.81min, ES(+), m/z :469.170

[1759] 实施例 169 :

[1760] N-(氰基甲基)-N-[(1,1-二氧化硫杂环己烷-4-基)甲基]-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺

[1761]



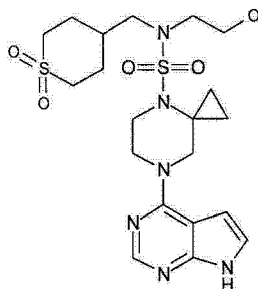
[1762] ^1H NMR (300MHz, DMSO) δ 11.74 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.20 (dd, $J = 3.5, 2.3\text{Hz}$, 1H), 6.59 (dd, $J = 3.5, 1.8\text{Hz}$, 1H), 4.33 (s, 2H), 4.07 (t, $J = 5.1\text{Hz}$, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.54 (s, 2H), 3.15 (d, $J = 6.9\text{Hz}$, 2H), 3.13-3.03 (m, 4H), 2.06-1.89 (m, 3H), 1.70-1.53 (m, 2H), 1.10-0.87 (m, 4H)。

[1763] LC-MS :1.84min, ES(+), m/z :494.166

[1764] 实施例 170 :

[1765] N-[(1,1-二氧化硫杂环己烷-4-基)甲基]-N-(2-羟乙基)-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺

[1766]



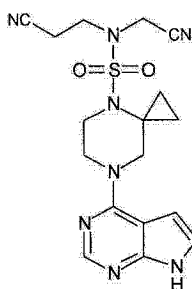
[1767] LC-MS :1.70min, ES(+), m/z :499.176

[1768] 实施例 171 :

[1769] N-(2-氰基乙基)-N-(氰基甲基)-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二

氮杂螺 [2.5] 辛烷 -8- 磺酰胺

[1770]



[1771] 使用中间体 45 代替中间体 2, 以与实施例 143 类似的方法进行制备。

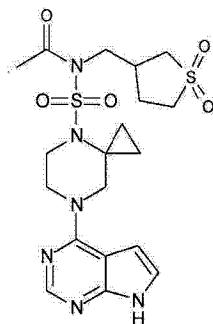
[1772] ^1H NMR (300MHz, DMSO) δ 11.74 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.20 (dd, $J = 3.6, 2.4\text{Hz}$, 1H), 6.60 (dd, $J = 3.5, 1.8\text{Hz}$, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.07 (t, $J = 5.1\text{Hz}$, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.59 (t, $J = 5.3\text{Hz}$, 2H), 3.47 (t, $J = 6.6\text{Hz}$, 2H), 2.86 (t, $J = 6.4\text{Hz}$, 2H), 1.20-0.81 (m, 4H)。

[1773] LC-MS :1.85min, ES(+), m/z :401.147

[1774] 实施例 172 :

[1775] N-[(1,1-二氧化硫杂环戊烷-3-基)甲基]-N-[[5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-基]磺酰基]乙酰胺

[1776]



[1777] 使用中间体 42 代替中间体 4, 以与实施例 132 类似的方法进行制备。

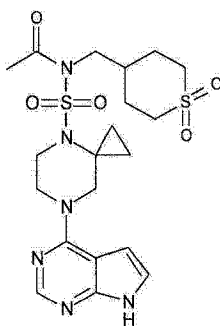
[1778] ^1H NMR (300MHz, DMSO) δ 11.75 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.24-7.18 (m, 1H), 6.61 (dd, $J = 3.7, 1.8\text{Hz}$, 1H), 4.15-4.00 (m, 2H), 3.90-3.80 (m, 4H), 3.75-3.66 (m, 2H), 3.27-3.16 (m, 2H), 3.15-2.99 (m, 1H), 2.87 (dd, $J = 12.9, 10.1\text{Hz}$, 1H), 2.78-2.63 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.29-2.12 (m, 1H), 1.96-1.75 (m, 1H), 1.04-0.90 (m, 4H)。

[1779] LC-MS :1.87min, ES(+), m/z :483.147

[1780] 实施例 173 :

[1781] N-[(1,1-二氧化硫杂环己烷-4-基)甲基]-N-[[5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-基]磺酰基]乙酰胺

[1782]



[1783] 使用中间体 44 代替中间体 4, 以与实施例 132 类似的方法进行制备。

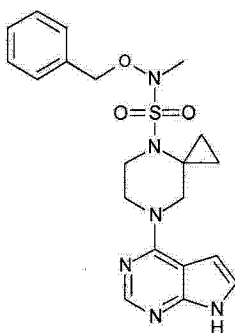
[1784] ^1H NMR (300MHz, DMSO) δ 11.75 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.36–7.09 (m, 1H), 6.61 (dd, J = 3.7, 1.8Hz, 1H), 4.07 (s, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.75–3.65 (m, 4H), 3.20–2.97 (m, 4H), 2.30 (s, 3H), 1.97 (d, J = 13.3Hz, 3H), 1.74–1.53 (m, 2H), 1.04–0.86 (m, 4H)。

[1785] LC-MS : 1.86min, ES(+), m/z : 497.163

[1786] 实施例 174 :

[1787] N-苄氧基-N-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺

[1788]



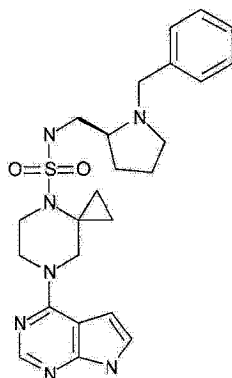
[1789] 使用中间体 46 代替中间体 6, 以与实施例 58 类似的方法进行制备。

[1790] ^1H NMR (300MHz, DMSO) δ 11.74 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.38 (d, J = 2.4Hz, 5H), 7.20 (dd, J = 3.6, 2.3Hz, 1H), 6.60 (dd, J = 3.5, 1.8Hz, 1H), 4.84 (s, 2H), 4.05 (t, J = 5.0Hz, 2H), 3.85 (s, 2H), 3.66 (t, J = 5.0Hz, 2H), 2.75 (s, 3H), 1.14–1.05 (m, 2H), 0.94–0.83 (m, 2H)。

[1791] 实施例 175 :

[1792] N-[[(2S)-1-苄基吡咯烷-2-基] 甲基]-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺

[1793]



[1794] 将 4-[8-[[(2S)-1-苄基吡咯烷-2-基] 甲基-叔丁氧羰基-氨基磺酰基]-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-5-基]吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-甲酸叔丁基酯(中间体 48)(0.57mmol) 溶解于 DCM(10mL) 中并且加入 TFA(1mL)。反应混合物在室温搅拌 16 小时, 然后加入 NaHCO_3 (15mL) 并且用 EtOAc (2x25mL) 萃取。合并的有机相用 Na_2SO_4 干燥, 过滤和真空浓缩。产物通过快速硅胶色谱法使用 EtOAc 和 MeOH 的庚烷溶液作为洗脱剂进行纯化。

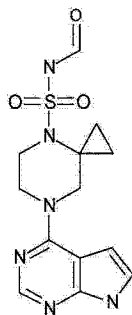
[1795] ^1H NMR(300MHz, DMSO) δ 11.70(s, 1H), 8.13(s, 1H), 7.37-7.13(m, 7H), 6.59(dd, J = 3.5, 1.5Hz, 1H), 4.04(t, J = 5.2Hz, 2H), 3.89(d, J = 13.1Hz, 1H), 3.82(s, 2H), 3.52(t, J = 5.2Hz, 2H), 2.92-2.81(m, 1H), 2.81-2.70(m, 1H), 2.69-2.54(m, 2H), 2.21-2.08(m, 1H), 1.93-1.79(m, 1H), 1.73-1.48(m, 3H), 1.03-0.75(m, 4H)。

[1796] LC-MS :1.75min, ES(+), m/z :482.232

[1797] 实施例 176:

[1798] N-[[5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-基]磺酰基]甲酰胺

[1799]



[1800] 将甲酸(0.24mmol)溶解于无水 THF(0.5mL)中, 加入二(咪唑-1-基)甲酮(0.29mmol), 然后在 50°C 搅拌 30 分钟, 然后冷却至室温并且加入 4-(4-氨基磺酰基-4,7-二氮杂-螺[2.5]辛-7-基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-甲酸叔丁基酯(中间体 2)(0.24mmol) 和 DBU(0.29mmol)。反应混合物在室温搅拌 16 小时。通过反应混合物的标准制备型 HPLC 纯化得到纯化合物。

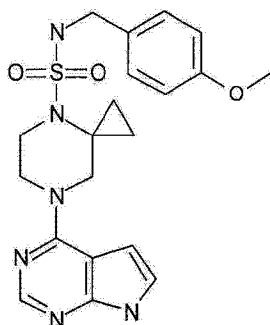
[1801] ^1H NMR(300MHz, DMSO) δ 12.69(s, 1H), 11.72(s, 1H), 8.56(s, 1H), 7.19(dd, J = 3.7, 2.3Hz, 1H), 6.59(dd, J = 3.6, 1.8Hz, 1H), 4.05(t, J = 5.2Hz, 2H), 3.82(s, 2H), 3.66(dd, J = 6.7, 3.8Hz, 2H), 1.17-1.03(m, 2H), 0.87(b, 2H)。

[1802] LC-MS :1.64min, ES(+), m/z :337.110

[1803] 实施例 195:

[1804] N-[(4-甲氧基苯基)甲基]-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺

[1805]



[1806] 将 (NZ)-N-[(4-甲氧基苯基)亚甲基]-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-磺酰胺 (中间体 49) 溶解于 MeOH 中, 加入 NaBH₄ (1 当量) 并且在室温搅拌 2 小时。通过反应混合物的标准制备型 HPLC 纯化得到纯化合物。

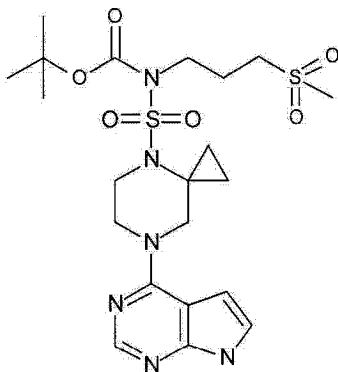
[1807] ¹H NMR (300MHz, DMSO) δ 11.72 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.81 (m, 1H), 7.21 (d, 2H), 7.18 (m, 1H), 6.88 (d, 2H), 6.58 (m, 1H), 4.03 (m, 2H), 3.91 (m, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.48 (m, 2H), 0.94 (m, 2H), 0.80 (m, 2H)。

[1808] LC-MS : 2.06min, ES(+), m/z : 429.173

[1809] 实施例 196:

[1810] N-(3-甲基磺酰基丙基)-N-[[5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-基]磺酰基]氨基甲酸叔丁基酯

[1811]



[1812] 将 N-[[5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,8-二氮杂螺[2.5]辛烷-8-基]磺酰基]氨基甲酸叔丁基酯 (中间体 53) (0.12mmol) 溶解于无水 THF (1mL) 中并且加入 3-甲基磺酰基丙-1-醇 (0.13mmol) 和三苯基膦 (0.15mmol)。反应混合物冷却至 0℃ 并且缓慢加入 (NZ)-N-异丙氧基羰基亚氨基氨基甲酸异丙基酯 (0.15mmol)。使反应混合物自由地升温至室温并且在室温搅拌 16 小时。粗混合物用水 (50mL) 处理并且用 EtOAc (3x50mL) 萃取。合并的有机相用 H₂O (2x50mL)、盐水 (2x50mL) 洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤和真空浓缩。产物通过快速硅胶色谱法使用 EtOAc 的庚烷溶液作为洗脱剂进行纯化。

[1813] ¹H NMR (300MHz, DMSO) δ 11.73 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.20 (dd, J = 3.5, 2.3Hz, 1H), 6.61 (dd, J = 3.4, 1.8Hz, 1H), 4.06 (dd, J = 6.6, 3.7Hz, 2H), 3.88-3.66 (m, 6H), 3.19-3.09 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.01 (p, J = 8.8, 8.4Hz, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.04-0.91 (m,

4H)。

[1814] JAK 激酶试验：

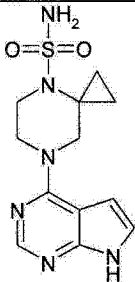
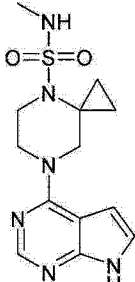
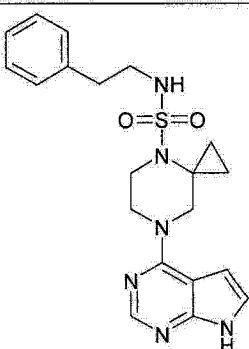
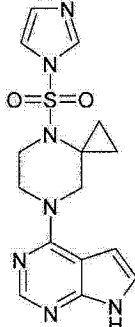
[1815] 从 Carna Biosciences 公司购得人杆状病毒表达的 JAK1、2、3 和 TYK2。所有四种纯化的酶仅含有催化结构域。JAK1(aa850-1154) 和 TYK2(aa871-1187) 用 N-末端融合的 GST- 标签表达, JAK2 和 JAK3 用 N-末端融合的 His- 标签表达。

[1816] 在基于 HTRF 的分析中采用来自 Cisbio HTRFKinEASE TK 试剂盒的 TK 底物-生物素测定了合成肽的磷酸化的抑制。首先,将 2 μ l TK 溶液(在激酶缓冲液[来自 HTRFKinEASE TK 试剂盒的 1x 酶缓冲液,1mM DTT] 中的 TK 底物-生物素)加入含有 1 μ l 预稀释化合物(最终试验浓度 DMSO :0.75%) 的板中。然后,向孔中加入 5 μ l 激酶-ATP 混合物(在激酶缓冲液中制备),将板于室温孵育 20-30 分钟。对于所有四种激酶,使用相应于 ATP 的 K_m 的 ATP 浓度。缓冲液、底物、激酶和 ATP 的最终浓度为 :JAK1 :50mM Hepes 缓冲液 pH7.0,0.01% BSA,10mM $MgCl_2$,1mM DTT,7 μ M ATP,50nM SEB,1 μ M TK 底物-生物素和 5ng JAK1 ;JAK2 :50mM Hepes 缓冲液 pH7.0,0.01% BSA,5mM $MgCl_2$,1mM DTT,4 μ M ATP,1 μ M TK 底物-生物素和 0.1ng JAK2 ;JAK3 :50mM Hepes 缓冲液 pH7.0,0.01% BSA,5mM $MgCl_2$,1mM DTT,2 μ M ATP,1 μ M TK 底物-生物素和 0.3ng JAK3 ;TYK2 :50mM Hepes 缓冲液 pH7.0,0.01% BSA,5mM $MgCl_2$,1mM DTT,13 μ M ATP,50nM SEB,1 μ M TK 底物-生物素和 0.8ng TYK2。然后,通过添加 4 μ l 检测混合物(最终浓度 :50mM Hepes 缓冲液 pH7.0,0.01% BSA,0.8M KF,20mM EDTA,42nM 链霉抗生物素-XL665 和 1 : 400STK Ab Cryptate) 终止激酶反应,将板在暗处孵育过夜。采用 Envision 板读数器读取 HTRF 信号。

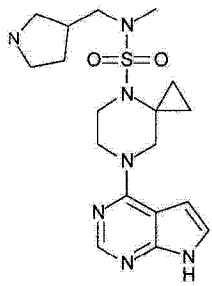
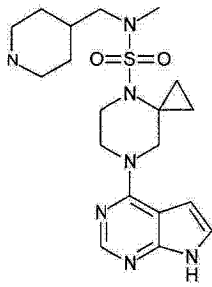
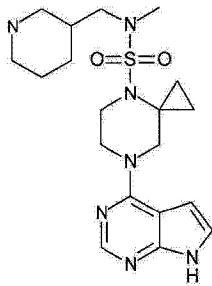
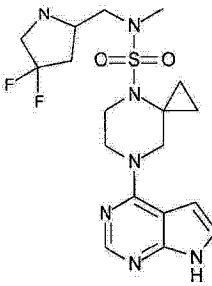
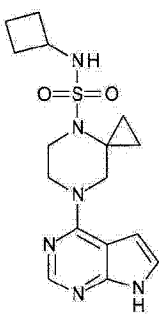
[1817] 在表 1 中,用以下指示符列出了所选 JAK 激酶抑制活性 :I : $EC_{50} < 100nM$, II : $100nM \leq EC_{50} \leq 500nM$, 和 III : $EC_{50} > 500nM$ 。

[1818] 表 1 :

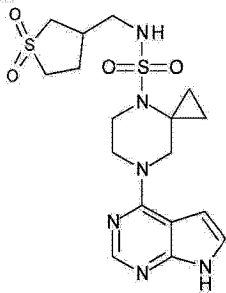
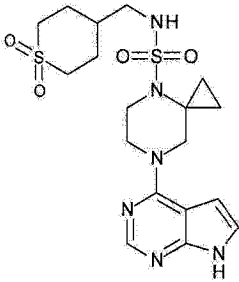
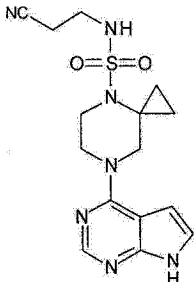
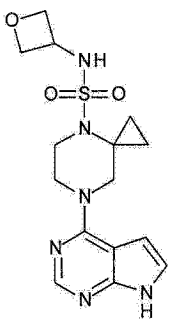
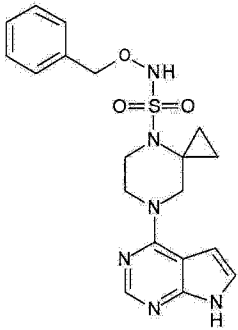
[1819]

实施例号	结构	JAK1	JAK2	JAK3	TYK2
中间体 1		I	I	I	II
中间体 3		I	I	I	II
中间体 5		I	I	II	III
中间体 15		II	I	III	III

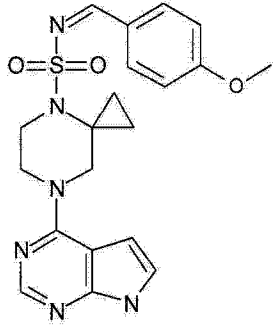
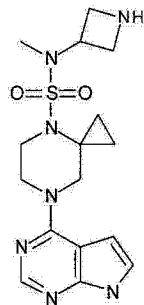
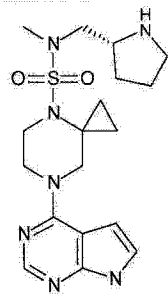
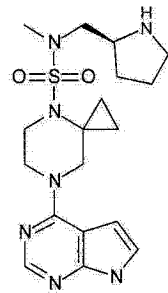
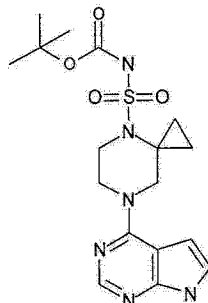
[1820]

中间体 25		I	I	II	III
中间体 26		I	I	II	III
中间体 27		II	II	III	III
中间体 28		I	I	I	I
中间体 30		I	I	II	III

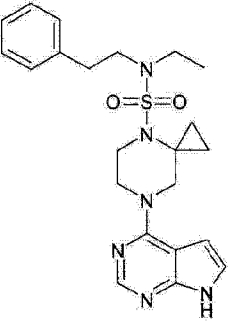
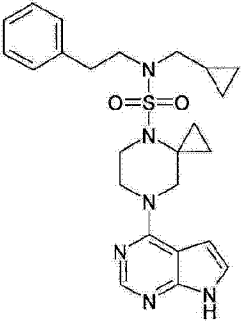
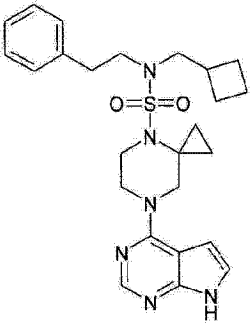
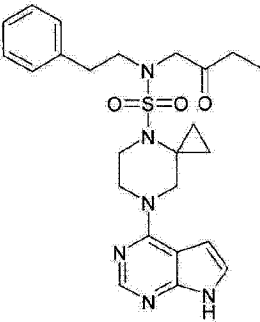
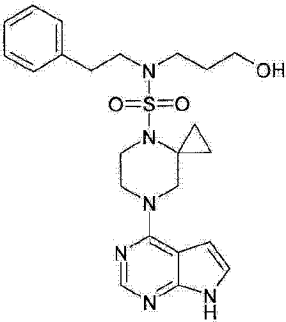
[1821]

中间体 37		I	I	I	III
中间体 38		I	I	I	III
中间体 40		I	I	I	III
中间体 41		I	I	I	II
中间体 46		I	I	II	II

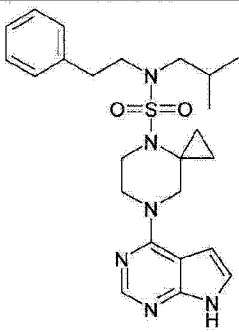
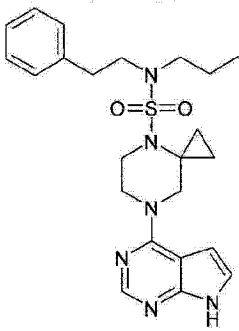
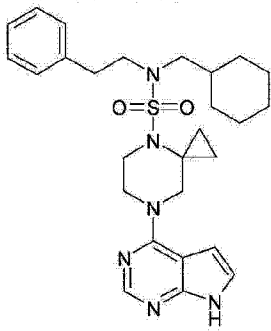
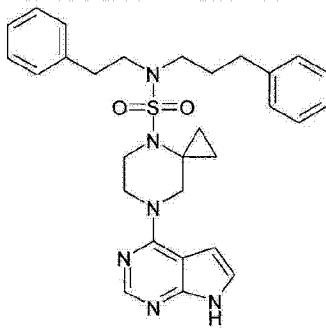
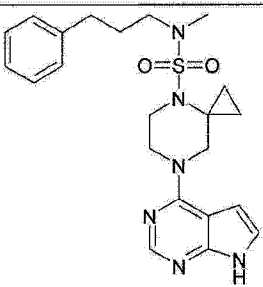
[1822]

中间体 49		I	I	I	II
中间体 50		I	I	II	III
中间体 51		II	II	III	III
中间体 52		I	I	II	III
中间体 53		I	I	I	III

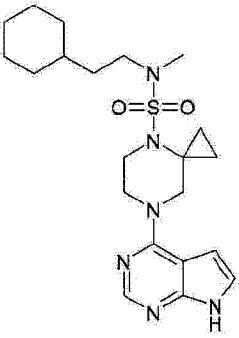
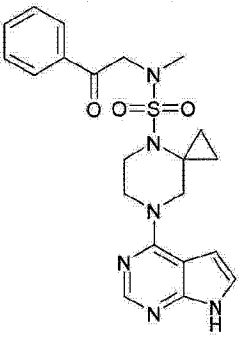
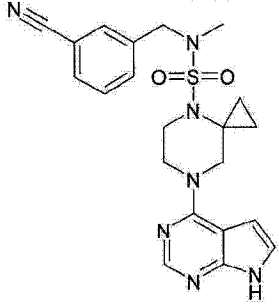
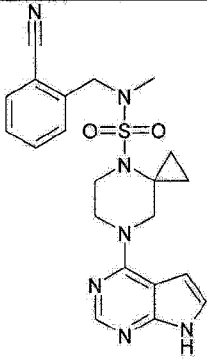
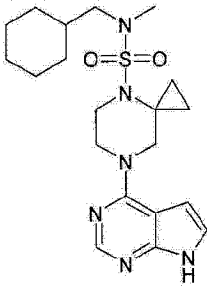
[1823]

1		I	I	I	II
2		I	I	II	III
3		II	I	II	III
4		I	I	II	III
5		I	I	I	II

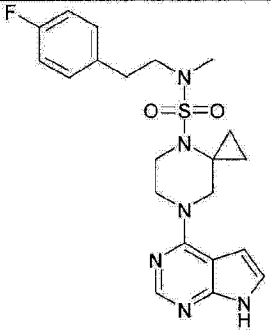
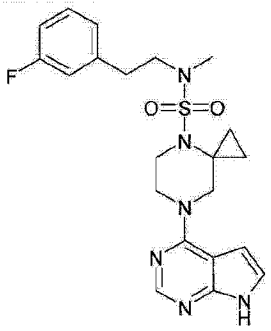
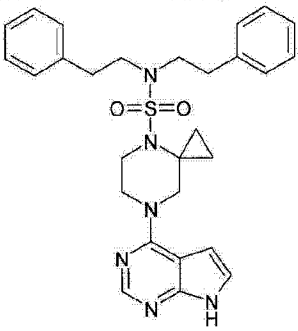
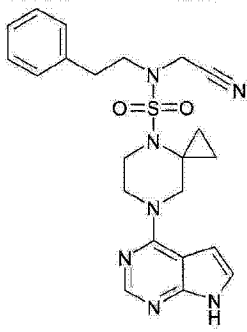
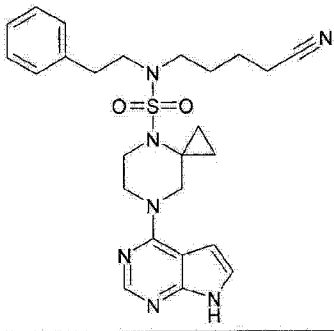
[1824]

6		II	I	II	III
7		I	I	II	III
8		III	III	III	III
9		III	II	III	III
10		I	I	II	III

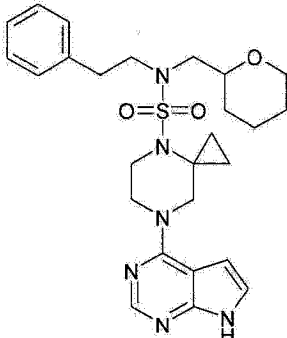
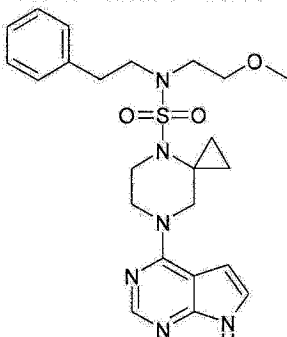
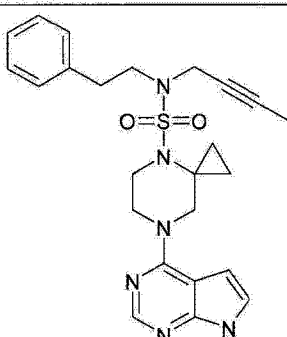
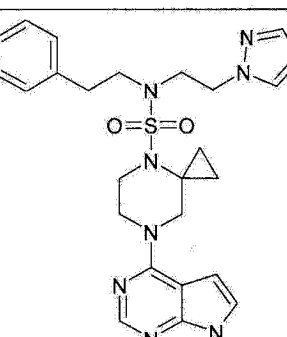
[1825]

11		I	I	II	III
12		I	I	II	III
13		I	I	I	II
14		I	I	II	I
15		I	I	I	II

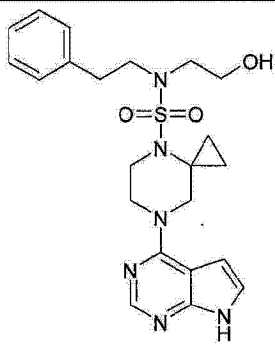
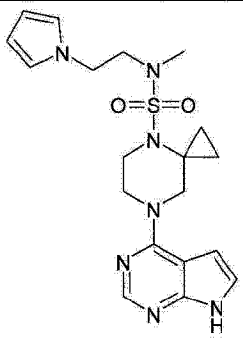
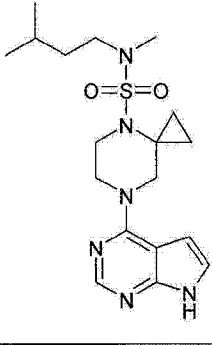
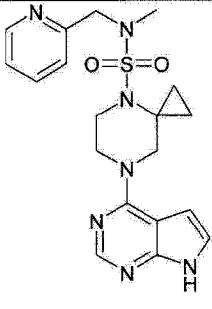
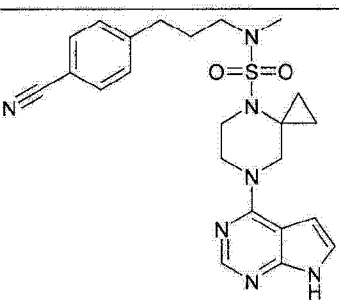
[1826]

16		I	I	I	II
17		I	I	I	I
18		II	II	III	III
19		I	I	I	I
20		I	I	I	

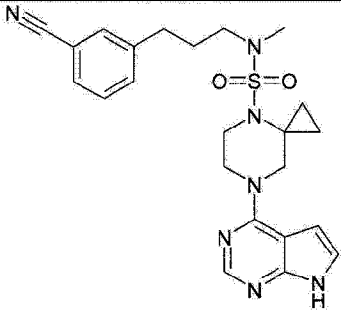
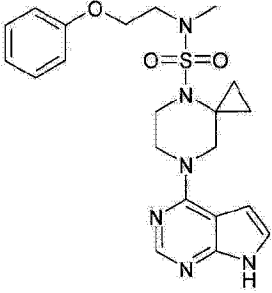
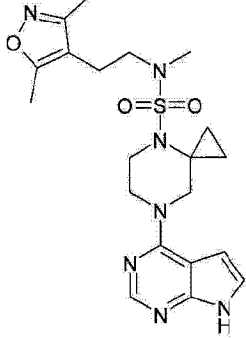
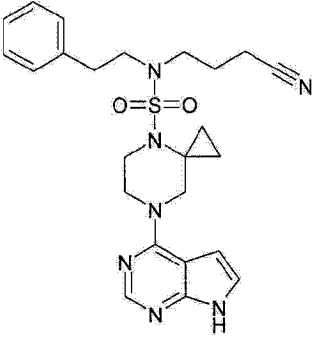
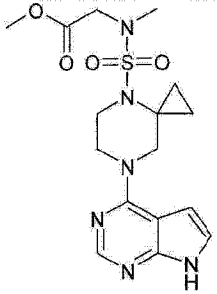
[1827]

21		I	I	II	III
22		I	I	I	II
23		I	I	II	III
24		I	I	I	II

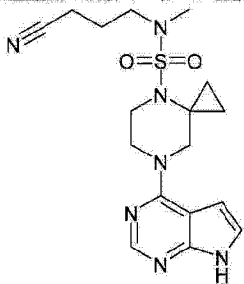
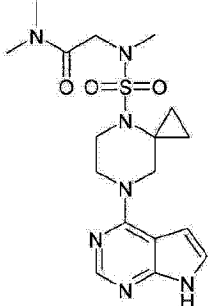
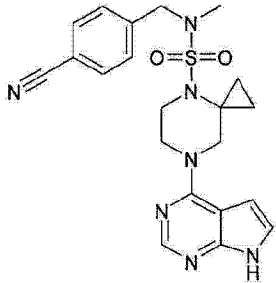
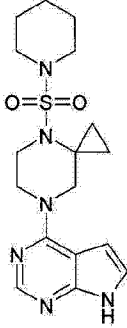
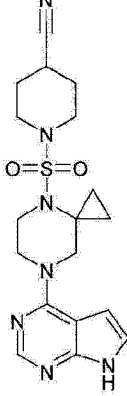
[1828]

25		I	I	I	I
26		I	I	I	I
27		I	I	I	II
28		I	I	II	II
29		I	I	II	III

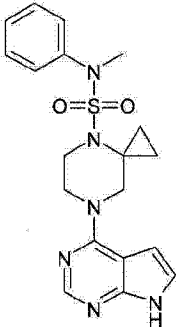
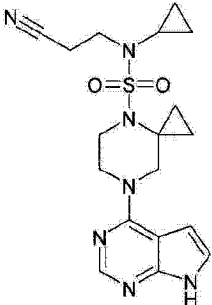
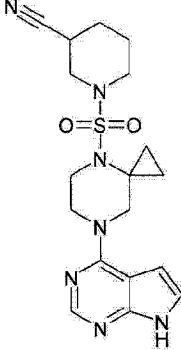
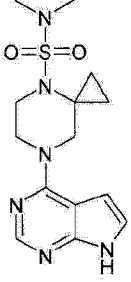
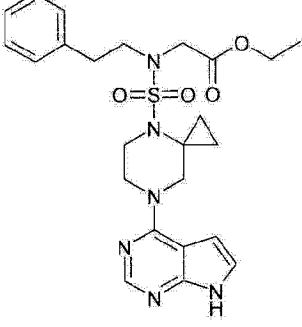
[1829]

30		I	I	II	III
31		I	I	II	II
32		I	I	I	II
33		I	I	I	
34		I	I	I	II

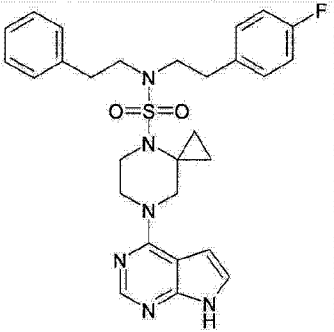
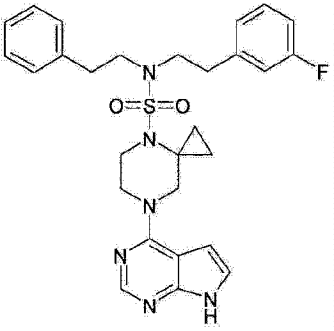
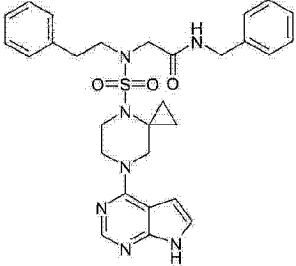
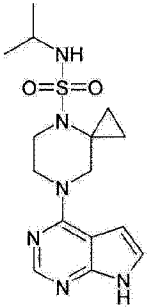
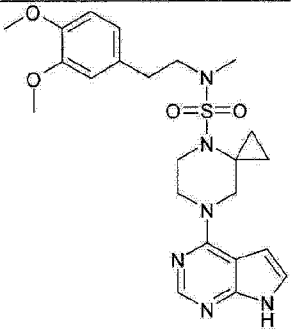
[1830]

35		I	I	I	I
36		I	I	II	II
37		I	I	I	II
38		II	I	II	II
39		I	I	II	III

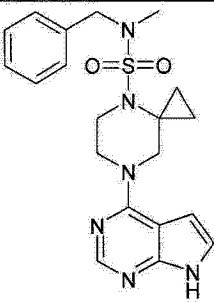
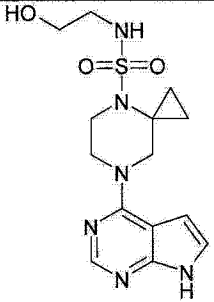
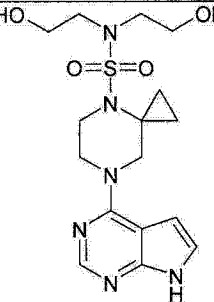
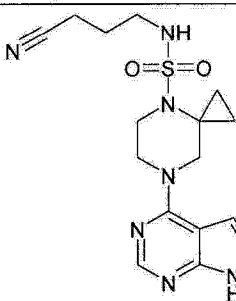
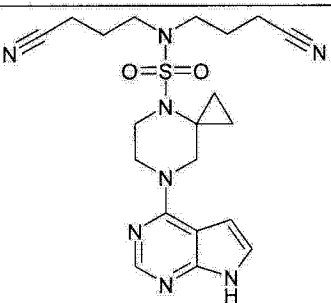
[1831]

40		I	I	II	II
41		I	I	I	
42		I	I	II	III
45		I	I	I	II
46		I	I	II	III

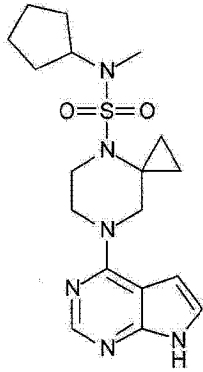
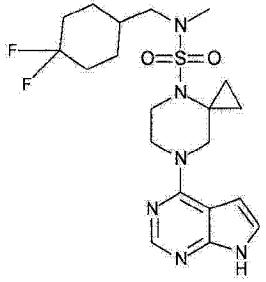
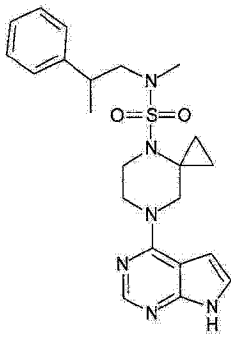
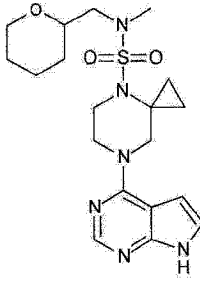
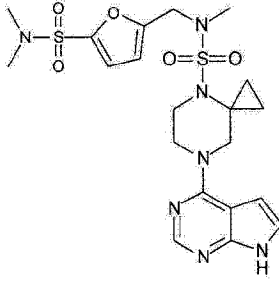
[1832]

47		II	II	III	III
48		II	II	III	III
49		I	I	II	III
50		II	I	II	II
51		I	I	I	II

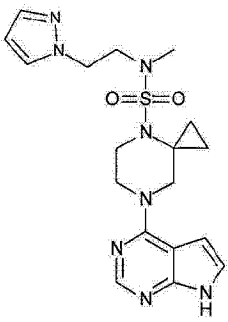
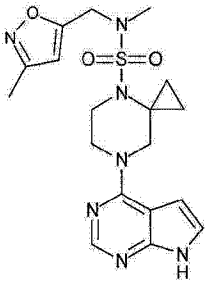
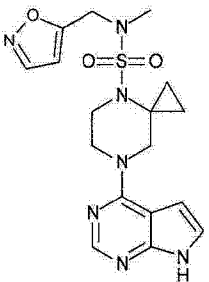
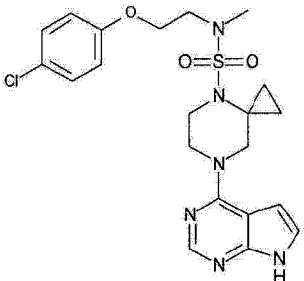
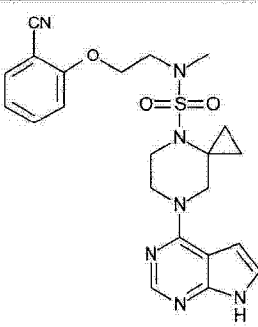
[1833]

52		I	I	I	II
53		I	I	I	
54		I	I	I	II
55		I	I	I	II
56		I	I	I	II

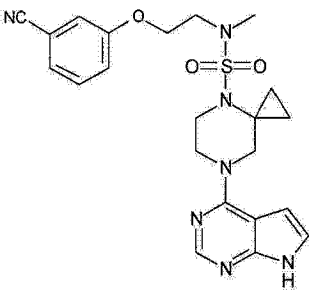
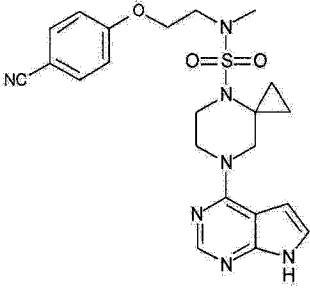
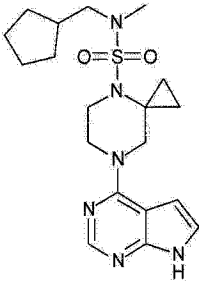
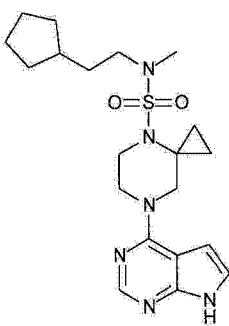
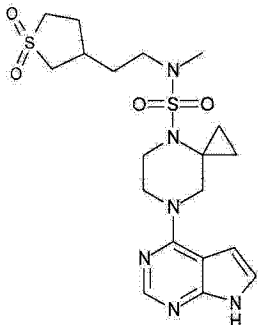
[1834]

61		I	I	I	II
62		I	I	I	I
63		I	I	I	II
64		I	I	II	II
65		I	I	II	II

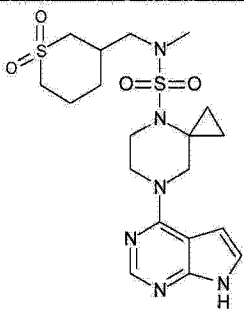
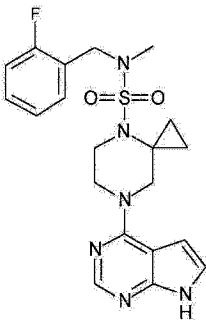
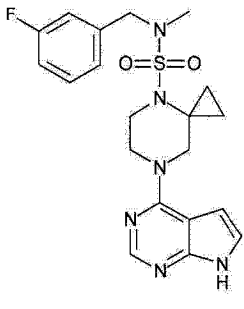
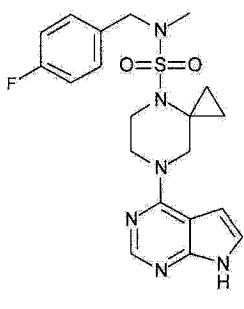
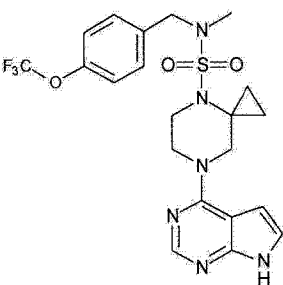
[1836]

66		I	I	I	II
67		I	I	I	II
68		I	I	I	II
69		I	I	II	III
70		I	I	II	III

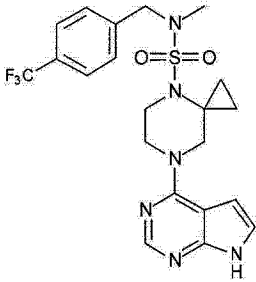
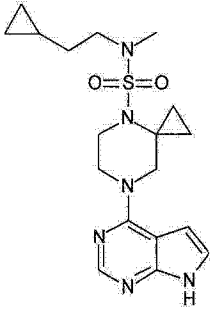
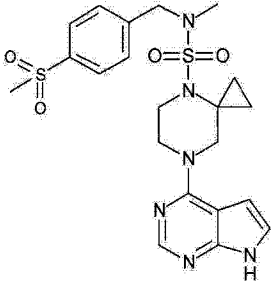
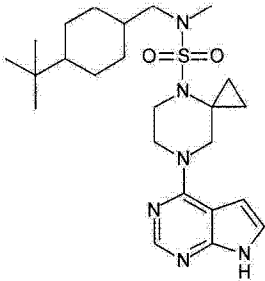
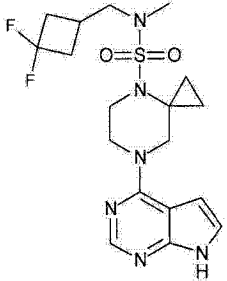
[1837]

71		I	I	II	III
72		I	I	II	III
73		I	I	I	I
74		I	I	II	II
75		I	I	I	II

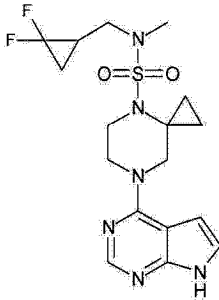
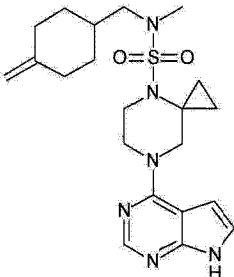
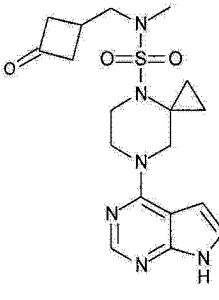
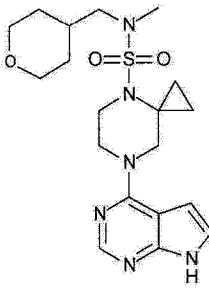
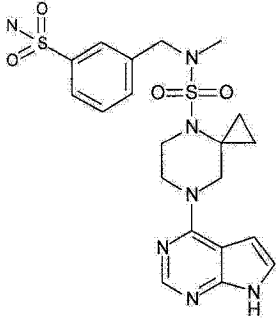
[1838]

76		I	I	I	II
77		I	I	II	II
78		I	I	I	II
79		I	I	I	II
80		II	II	III	III

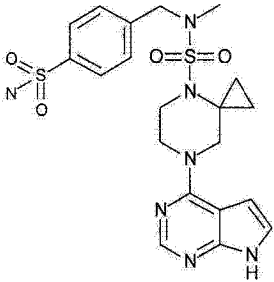
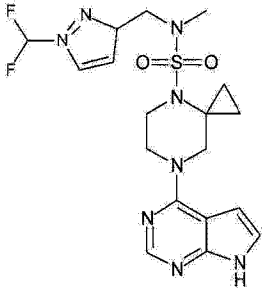
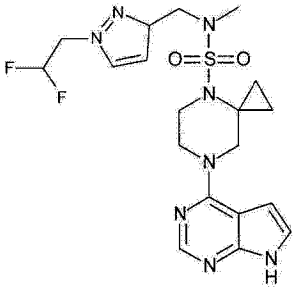
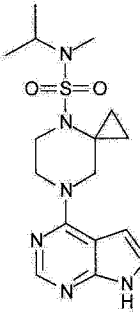
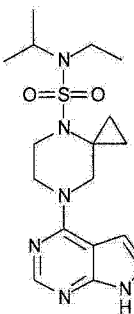
[1839]

81		I	I		III
82		I	I	I	I
83		I	I	I	I
84		III	III	III	III
85		I	I	I	I

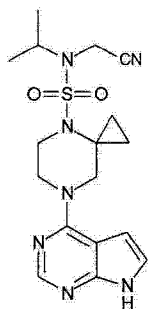
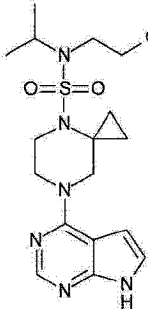
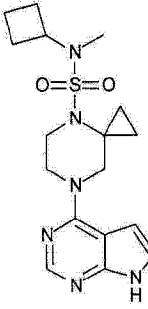
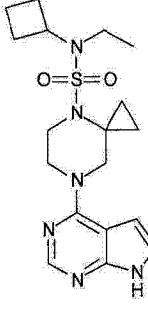
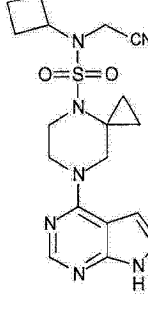
[1840]

86		I	I	I	I
87		I	I	I	II
88		I	I	II	II
89		I	I	II	II
90		I	I	I	I

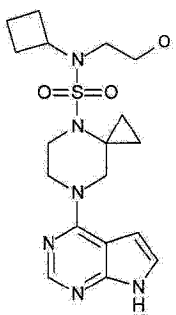
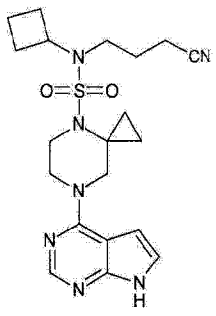
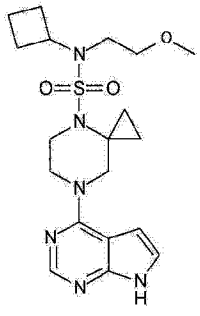
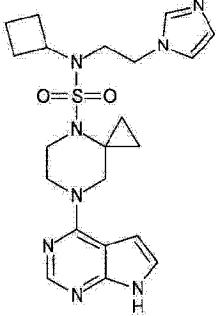
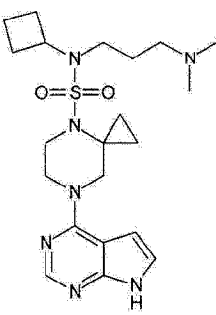
[1841]

91		I	I	I	I
92		I	I	I	II
93		I	I	II	II
94		I	I	II	III
95		II	I	II	III

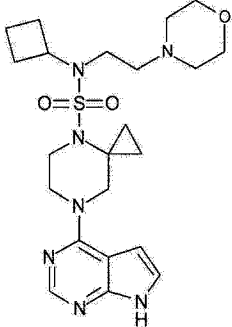
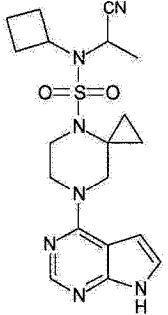
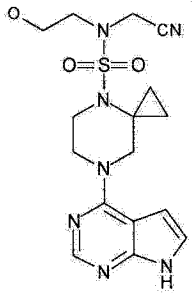
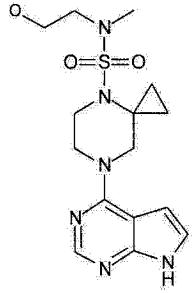
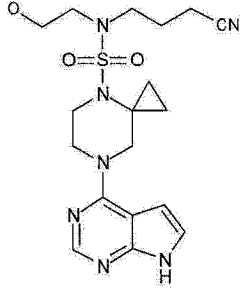
[1842]

96		I	I	II	III
97		I	I	II	III
98		I	I	II	II
99		I	I	II	I
100		I	I	I	I

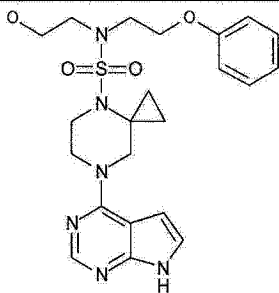
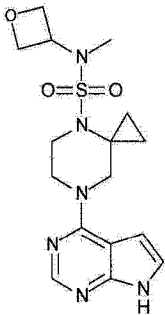
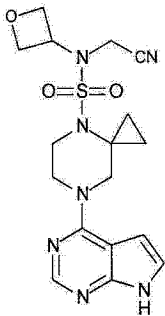
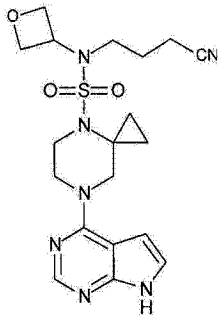
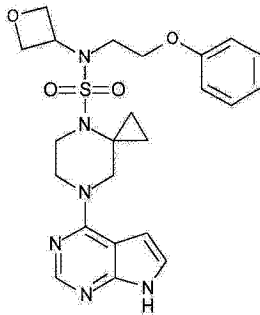
[1843]

101		I	I	I	I
102		I	I	I	II
103		I	I	II	II
104		I	I	II	II
105		II	I	III	III

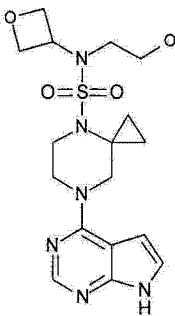
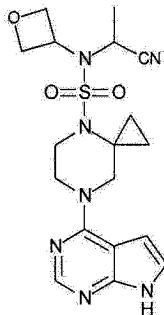
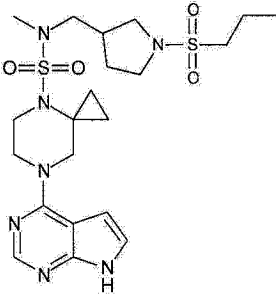
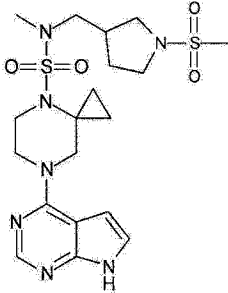
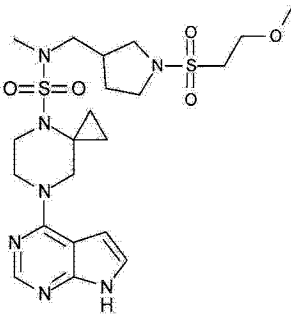
[1844]

106		I	I	II	III
107		I	I	I	II
108		I	I	I	II
109		I	I	II	II
110		I	I	I	II

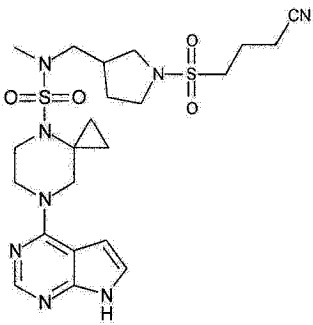
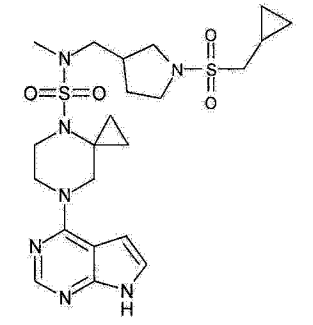
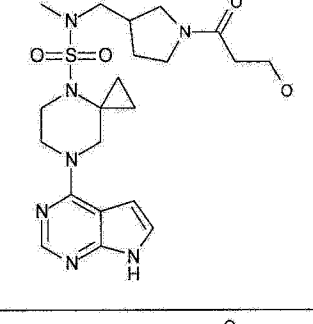
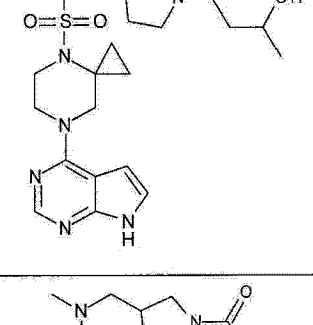
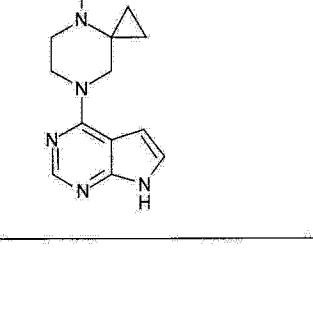
[1845]

111		II	I	II	III
112		I	I	I	II
113		I	I	I	I
114		I	I	I	I
115		I	I	I	II

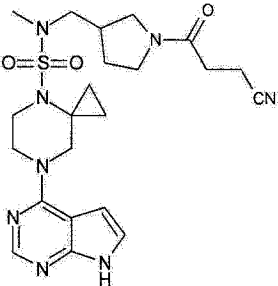
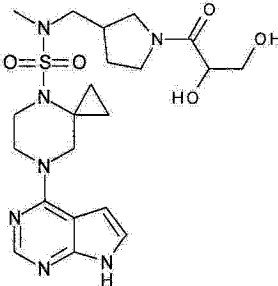
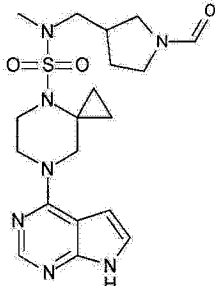
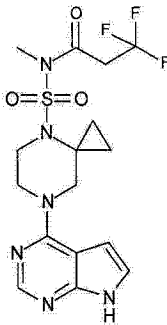
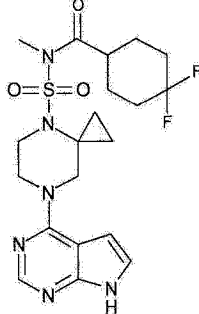
[1846]

116		I	I	II	III
117		I	I	I	II
118		I	I	I	II
119		I	I	I	II
120		I	I	I	II

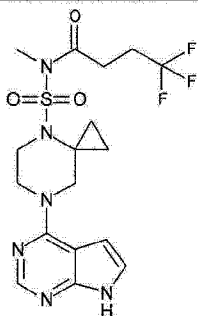
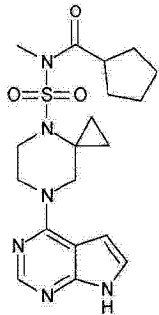
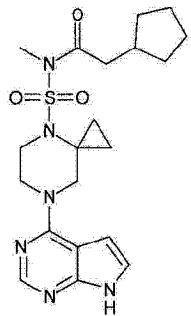
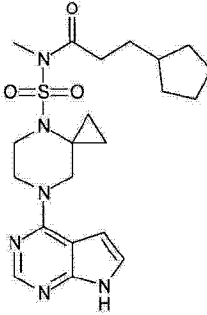
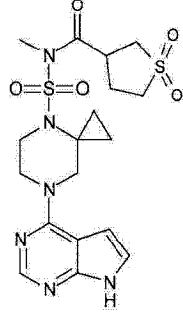
[1847]

121		I	I	I	II
122		I	I	I	II
123		I	I	II	III
124		I	I	II	III
125		I	I	II	III

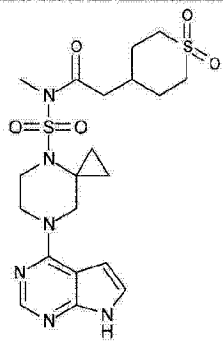
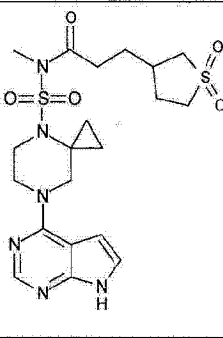
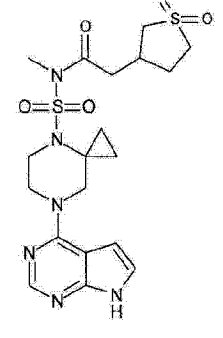
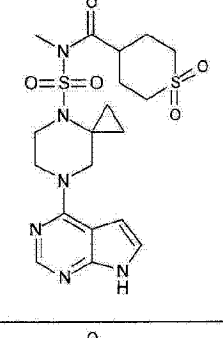
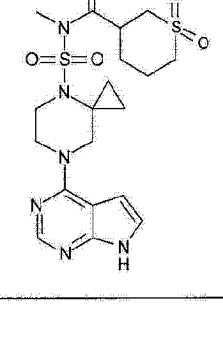
[1848]

126		I	I	II	III
127		I	I	II	III
128		I	I	I	III
129		I	I	II	II
130		I	I	I	II

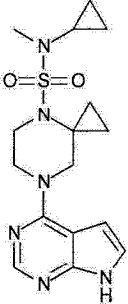
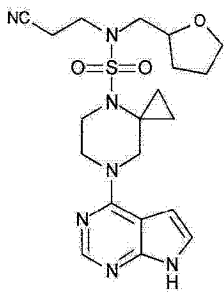
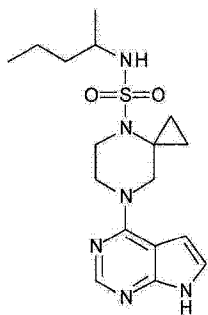
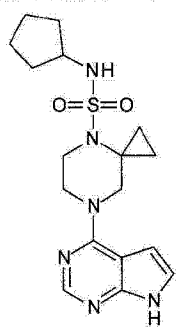
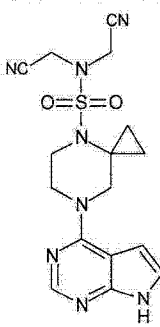
[1849]

131		I	I	II	I
132		I	I	II	II
133		I	I	II	II
134		I	II	III	III
135		I	I	I	II

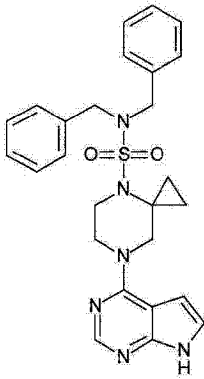
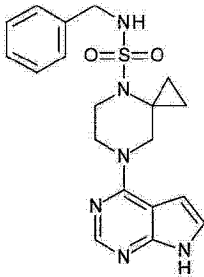
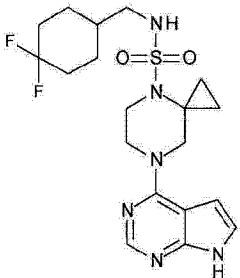
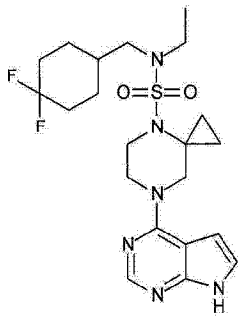
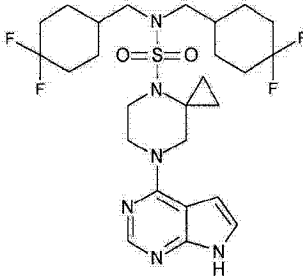
[1850]

136		I	I	II	III
137		I	I	II	III
138		I	I	II	III
139		I	I	I	I
140		I	I	II	III

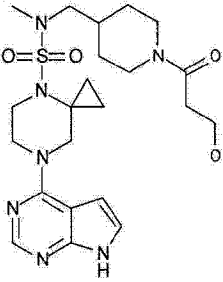
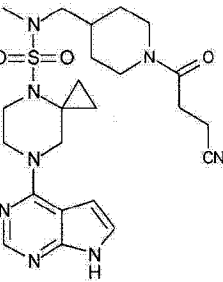
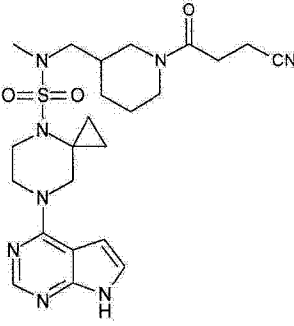
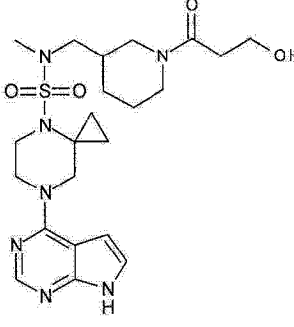
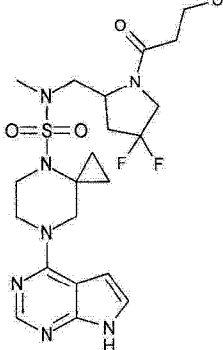
[1851]

141		I	I	II	II
142		I	I	I	II
143		I	I	II	III
144		I	I	II	II
145		I	I	I	II

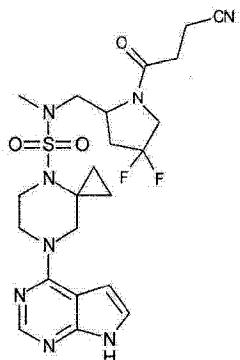
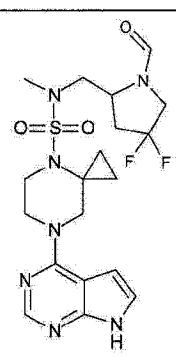
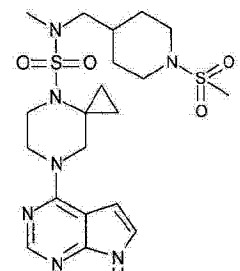
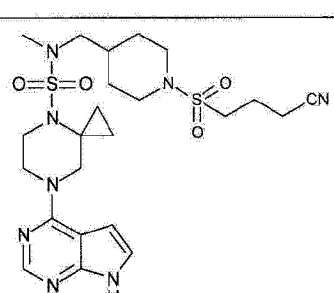
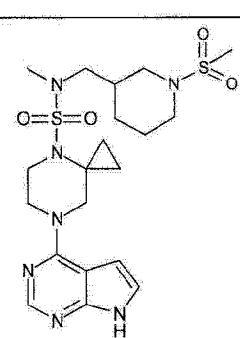
[1852]

146		II	II	III	III
147		I	I	II	II
148		I	I	I	II
149		I	I	I	III
150		II	I	II	III

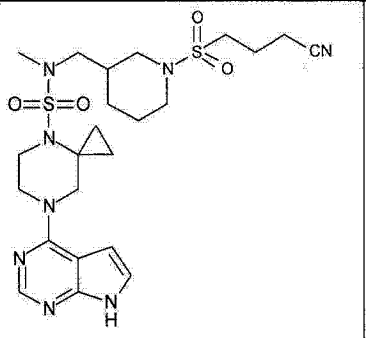
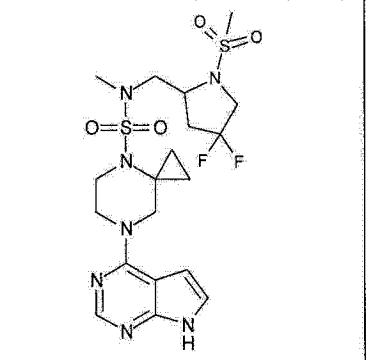
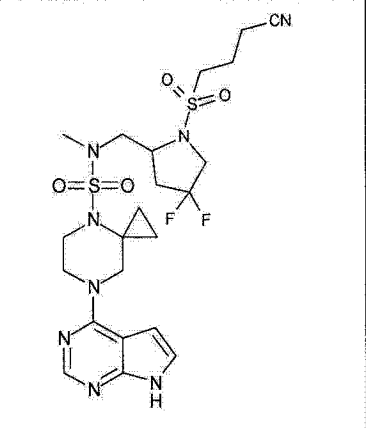
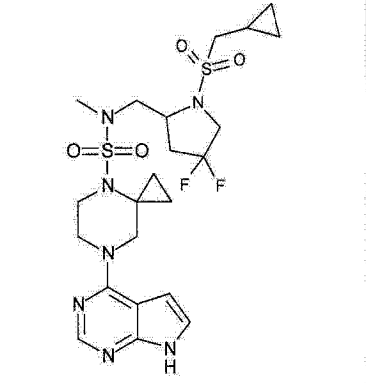
[1853]

151		I	I	II	II
152		I	I	II	III
153		I	I	II	III
154		I	I	I	II
155		I	I	I	I

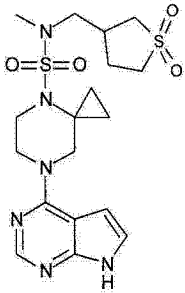
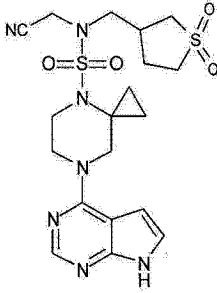
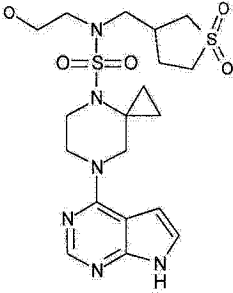
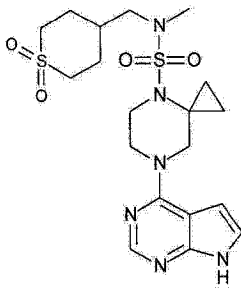
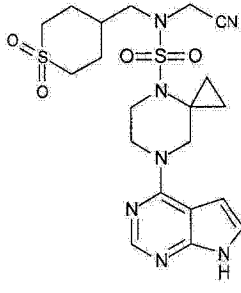
[1854]

156		I	I	I	I
157		I	I	I	I
158		I	I	I	II
159		I	I	I	II
160		I	I	I	II

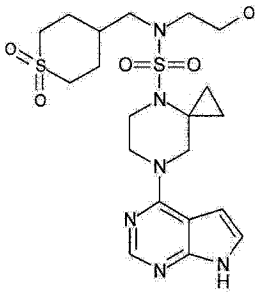
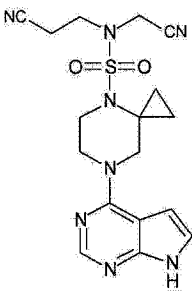
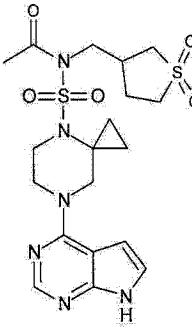
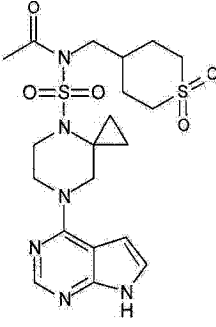
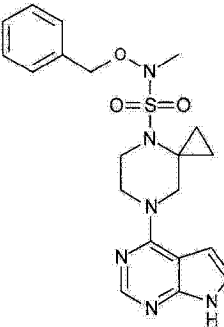
[1855]

161		I	I	II	III
162		I	I	I	I
163		I	I	I	I
164		I	I	I	I

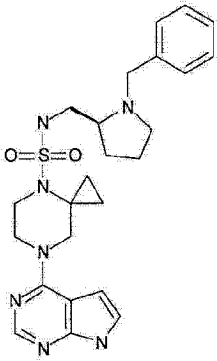
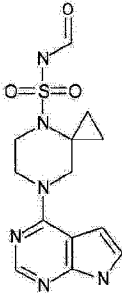
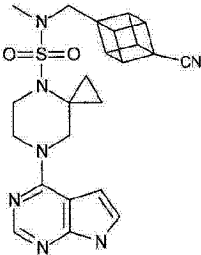
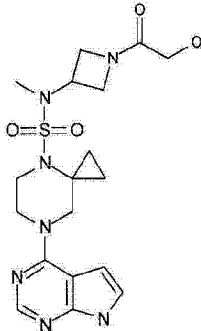
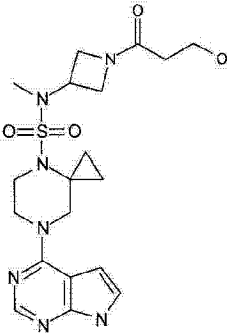
[1856]

165		I	I	I	II
166		I	I	I	I
167		I	I	I	II
168		I	I	I	I
169		I	I	I	I

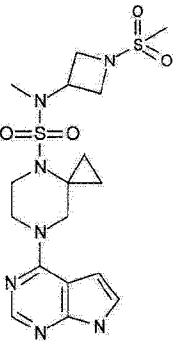
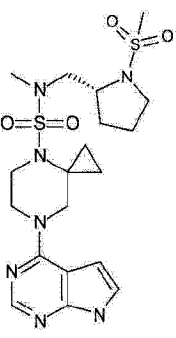
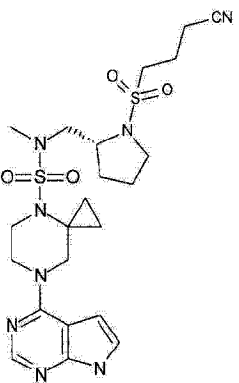
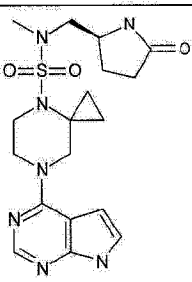
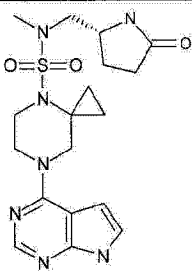
[1857]

170		I	I	I	I
171		I	I	I	I
172		I	I	I	II
173		I	I	I	II
174		I	I	II	II

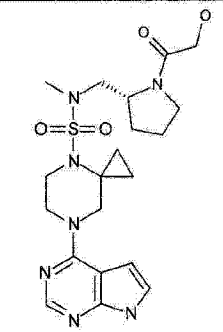
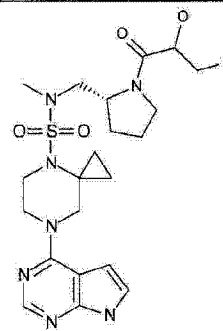
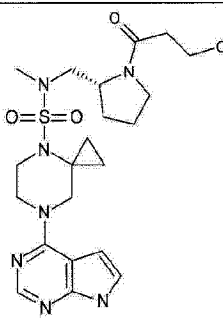
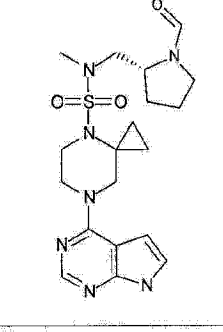
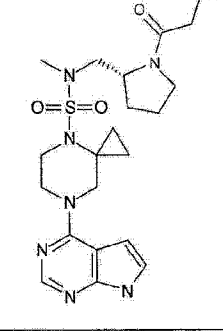
[1858]

175		I	I	II	II
176		I	I	II	III
177		I	I	I	I
178		I	I	I	II
179		I	I	II	II

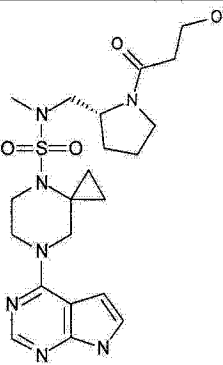
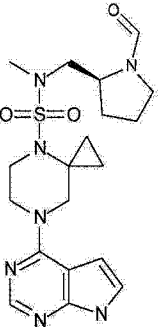
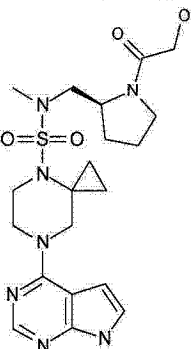
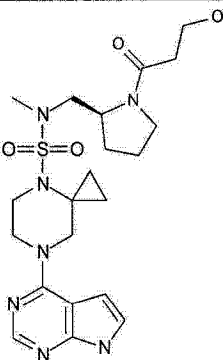
[1859]

180		I	I	I	I
181		I	I	I	I
182		I	I	I	I
183		I	I	I	I
184		I	I	I	I

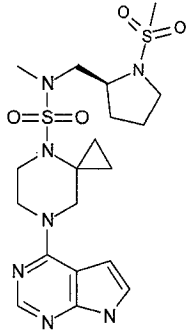
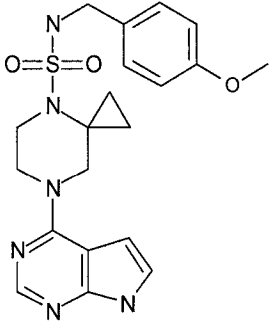
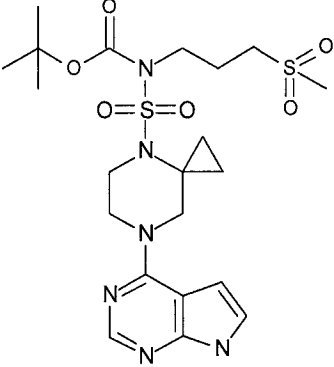
[1860]

185		I	I	I	I
186		I	I	I	I
187		I	I	II	II
188		I	I	I	II
189		I	I	I	II

[1861]

190		I	I	II	II
191		I	I	I	II
192		I	I	I	I
193		I	I	I	II

[1862]

194		I	I	I	II
195		II	II	III	III
196		II	II	III	III