



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105732649 B

(45)授权公告日 2019.02.05

(21)申请号 201610104516.X

(51)Int.Cl.

(22)申请日 2013.02.28

C07D 491/20(2006.01)

(65)同一申请的已公布的文献号

C07D 471/10(2006.01)

申请公布号 CN 105732649 A

C07D 471/20(2006.01)

(43)申请公布日 2016.07.06

C07D 495/20(2006.01)

(30)优先权数据

10-2012-0020479 2012.02.28 KR

(56)对比文件

US 5633248 A,1997.05.27,

(62)分案原申请数据

US 6156772 A,2000.12.05,

201380011513.6 2013.02.28

US 2005/0250846 A1,2005.11.10,

(73)专利权人 株式会社蒂奥姆生物

R P Millar,et al.,.Progress towards
the development of nonpeptide orally-
active gonadotropin-releasing hormone
(GnRH) antagonists: therapeutic
implications.《British Medical Bulletin》
.2000,第56卷(第3期),第761-772页.

地址 韩国京畿道

审查员 刘辰

(72)发明人 金善美 金载善 李珉姬 李素英

李峰镛 申瑛娥 朴依善 李晶娥

韩敏永 安才承 俞兑暻 金薰泽

(74)专利代理机构 北京路浩知识产权代理有限公司 11002

权利要求书1页 说明书70页

代理人 谢顺星 张晶

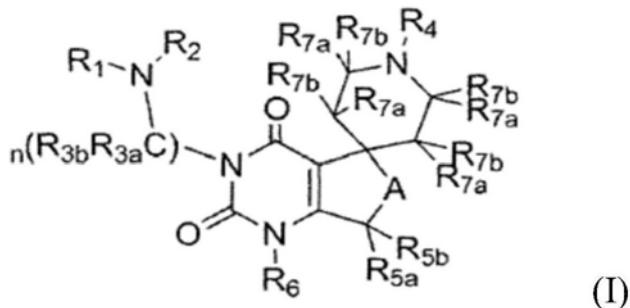
(54)发明名称

促性腺激素释放激素受体拮抗剂、其制备方法和包含该拮抗剂的药物组合物

(57)摘要

本发明提供了促性腺激素释放激素受体拮抗剂和包含该促性腺激素释放激素受体拮抗剂的药物组合物,其可用于预防或治疗性激素相关疾病,如子宫内膜异位症、闭经、月经不调、子宫肌瘤、子宫纤维瘤、多囊卵巢病、红斑狼疮、多毛症、性早熟、矮小症、痤疮、脱发、性腺激素依赖性肿瘤、产生促性腺激素的垂体腺瘤、睡眠呼吸暂停、肠易激综合征、经前期综合征、良性前列腺增生、避孕和不育,以及阿尔茨海默病。

1. 式(I)的化合物,或其立体异构体或药学上可接受的盐:



其中,

A为O或CH₂;

R₁和R₂各自独立地为氢或丁酸基;

R_{3a}和R_{3b}各自独立地为氢、(C₆—C₁₂)芳基、取代的(C₆—C₁₂)芳基、(C₁—C₂₀)杂芳基或取代的(C₁—C₂₀)杂芳基,其中取代的意指被下列的至少一个取代基取代:羟基、硝基、氨基、(C₁—C₁₀)烷基和—NR_aC(=O)NR_aOR_b;

R₄为氢、(C₆—C₁₂)芳基(C₁—C₁₀)烷基、取代的(C₆—C₁₂)芳基(C₁—C₁₀)烷基、(C₁—C₂₀)杂芳基(C₁—C₁₀)烷基、取代的(C₁—C₂₀)杂芳基(C₁—C₁₀)烷基、(C₁—C₁₀)烷基、取代的(C₁—C₁₀)烷基、—C(=O)R₁₁、—SO₂R₁₁或—C(=O)OR₁₁,其中取代的意指被下列的至少一个取代基取代:卤素、乙炔、羟基、氰基、(C₁—C₁₀)烷基、三氟甲基、(C₁—C₁₀)烷氧基、—NR_aSO₂R_b、—C(=O)OR_a、—C(=O)NR_aR_b、—SR_a、—S(=O)R_a和吗啉基;其中R₁₁为氢、(C₁—C₁₀)烷基、(C₆—C₁₂)芳基或(C₆—C₁₂)芳基(C₁—C₁₀)烷基;R_a和R_b各自独立地为氢、(C₁—C₁₀)烷基或—(CH₂)_zC(=O)R_c,其中z是整数1、2、3或4;且R_c为羟基;

n为2;

R_{5a}、R_{5b}、R_{7a}、R_{7b}各自独立地为氢;

R₆为取代的(C₆—C₁₂)芳基(C₁—C₁₀)烷基,其中取代的意指被下列的至少一个取代基取代:卤素或卤代(C₁—C₁₀)烷基。

促性腺激素释放激素受体拮抗剂、其制备方法和包含该拮抗剂的药物组合物

[0001] 本申请要求2012年2月28日提交的韩国专利申请KR10-2012-0020479的优先权；本申请是进入日为2014年8月28日、申请日为2013年2月28日的发明名称为“促性腺激素释放激素受体拮抗剂、其制备方法和包含该促性腺激素释放激素受体拮抗剂的药物组合物”的中国专利申请No.201380011513.6的分案申请。

技术领域

[0002] 本发明涉及促性腺激素释放激素(GnRH)受体拮抗剂、其制备方法以及包含该促性腺激素释放激素受体拮抗剂的药物组合物。

背景技术

[0003] 促性腺激素释放激素(称为促黄体激素释放激素)是由下丘脑分泌的十肽，其影响位于垂体前叶的受体，以刺激促黄体激素(LH)和促卵泡激素(FSH)的生物合成和分泌。促黄体激素调节男性和女性中性腺类固醇的合成。其参与男性精子和女性卵泡的发育。因此，GnRH受体激动剂或拮抗剂作为用于激素相关疾病，特别是前列腺癌、乳腺癌、子宫内膜异位、子宫肌瘤、性早熟等以及不育的治疗剂受到了广泛关注。

[0004] 目前使用的治疗剂有两种不同的作用方式。在一种作用方式中，治疗剂用作需要连续施用的GnRH拮抗剂，其消耗促性腺激素并下调受体，由此在开始连续施用的大约2-3周后会引起抑制甾体类激素。然而，不可避免的是在开始时经受超激动作用(superagonism)，因此在该方式下，存在患者必须经受初始副作用的不便之处。

[0005] 在另一种作用方式中，其直接用作GnRH拮抗剂，从而可以从发作时抑制促性腺激素。该机制会直接降低促性腺激素的水平，而不会引起初始的副作用。然而，临床研究发现，GnRH拮抗剂显示相对较低的生物利用度，以及由组胺释放引起的不良副作用。尽管已报道过肽类拮抗剂具有低组胺释放特性，但由于有限的生物利用度，其仍然必须通过肠胃外给药途径(例如静脉注射、皮下注射和肌内注射)来递送。

[0006] 因此，已建议非肽类拮抗剂来克服与肽类GnRH拮抗剂相关的限制(Sarma, PKS, Expert Opin. Ther. Patents 16 (6) :733-751, 2006)。然而，尽管在本领域有深入研究，但仍存在对具有良好生物利用度的低分子量GnRH受体拮抗剂的需求。

[0007] 发明概述

[0008] 因此，本发明的目的在于提供用作GnRH受体拮抗剂的化合物。

[0009] 本发明的另一目的在于提供包含该化合物的药物组合物。

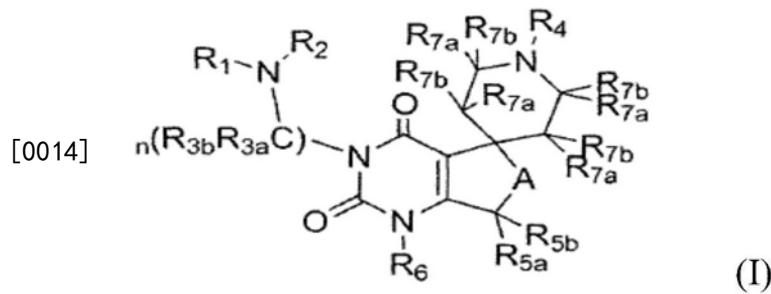
[0010] 本发明的又一目的在于提供使用该化合物预防或治疗性激素相关疾病的方法。

[0011] 本发明的再一目的在于提供该化合物用于制备预防或治疗性激素相关疾病的药物的用途。

[0012] 解决问题的方案

[0013] 根据本发明的一个方面，提供了式(I)的化合物，或其立体异构体、前药或药学上

可接受的盐：



[0015] 其中，

[0016] A为CR_{8a}R_{8b}、O、S或NR₉；

[0017] R₁和R₂可以是相同或不同的，其各自独立地为氢、(C₁—C₁₀)烷基、取代的(C₁—C₁₀)烷基、(C₃—C₁₀)环烷基、取代的(C₃—C₁₀)环烷基、(C₆—C₁₂)芳基、取代的(C₆—C₁₀)芳基、(C₆—C₁₂)芳基(C₁—C₁₀)烷基、取代的(C₆—C₁₂)芳基(C₁—C₁₀)烷基、(C₁—C₂₀)杂芳基、取代的(C₁—C₂₀)杂芳基、(C₁—C₂₀)杂芳基(C₁—C₁₀)烷基、取代的(C₁—C₂₀)杂芳基(C₁—C₁₀)烷基、(C₁—C₂₀)杂环、取代的(C₁—C₂₀)杂环、(C₁—C₂₀)杂环基(C₁—C₁₀)烷基、取代的(C₁—C₂₀)杂环基(C₁—C₁₀)烷基、或—(CR_{1a}R_{1b})_s—R₁₂；

[0018] R_{3a}和R_{3b}可以是相同或不同的，其各自独立地为氢、(C₁—C₁₀)烷基、取代的(C₁—C₁₀)烷基、(C₃—C₁₀)环烷基、取代的(C₃—C₁₀)环烷基、(C₁—C₁₀)烷氧基、(C₁—C₁₀)烷硫基、(C₁—C₁₀)烷氨基、(C₆—C₁₂)芳基、取代的(C₆—C₁₂)芳基、(C₆—C₁₂)芳基(C₁—C₁₀)烷基、(C₁—C₂₀)杂芳基、取代的(C₁—C₂₀)杂芳基、(C₁—C₂₀)杂芳基(C₁—C₁₀)烷基、取代的(C₁—C₂₀)杂芳基(C₁—C₁₀)烷基、(C₁—C₂₀)杂环、取代的(C₁—C₂₀)杂环、(C₁—C₂₀)杂环基(C₁—C₁₀)烷基、取代的(C₁—C₂₀)杂环基(C₁—C₁₀)烷基、—COOR₁₃或—CONR₁₃R₁₄；

[0019] R_{3a}和R_{3b}和与其连接的碳原子一同形成同素环、取代的同素环、杂环或取代的杂环；或者R_{3a}和与其键合的碳，连同R₁和与其键合的氮原子一起形成杂环或取代的杂环；

[0020] R₄为—(CR_{9a}R_{9b})_r—Z—Y；

[0021] n为整数2、3或4；

[0022] s为整数1、2、3或4；

[0023] r为整数0、1或2；

[0024] Z代表直接键或—O—、—S—、—NR₁₁—、—SO—、—SO₂—、—OSO₂—、—SO₂O—、—SO₂NR₁₁—、—NR₁₁SO₂—、—CO—、—COO—、—OCO—、—CONR₁₁—、—NR₁₁CO—、—NR₁₁CONR_{11a}—、—OCONR₁₁—或—NR₁₁COO—；

[0025] Y为氢、卤素、(C₁—C₁₀)烷基、取代的(C₁—C₁₀)烷基、(C₃—C₁₀)环烷基、取代的(C₃—C₁₀)环烷基、(C₆—C₁₂)芳基、取代的(C₆—C₁₂)芳基、(C₆—C₁₂)芳基(C₁—C₁₀)烷基、(C₁—C₂₀)杂芳基、取代的(C₁—C₂₀)杂芳基、(C₁—C₂₀)杂芳基(C₁—C₁₀)烷基或取代的(C₁—C₂₀)杂芳基(C₁—C₁₀)烷基；

[0026] R₆为氢、(C₁—C₁₀)烷基、取代的(C₁—C₁₀)烷基、(C₃—C₁₀)环烷基、取代的(C₃—C₁₀)环烷基、(C₆—C₁₂)芳基、取代的(C₆—C₁₂)芳基、(C₆—C₁₂)芳基(C₁—C₁₀)烷基、取代的(C₆—C₁₂)芳基(C₁—C₁₀)烷基、(C₁—C₂₀)杂芳基、取代的(C₁—C₂₀)杂芳基、(C₁—C₂₀)杂芳基(C₁—C₁₀)烷基或取代的(C₁—C₂₀)杂芳基(C₁—C₁₀)烷基；

[0027] R₉为氢、(C₁—C₁₀)烷基或(C₁—C₁₀)酰基；

[0028] R₁₂为—CO₂R₁₃、—COOH或酸等排物；

[0029] R_{1a} 和 R_{1b} 可以是相同或不同的,其各自独立地为氢、(C_1-C_{10})酰基、羟基、卤素、氰基、(C_1-C_{10})烷基、取代的(C_1-C_{10})烷基、(C_3-C_{10})环烷基、取代的(C_3-C_{10})环烷基、(C_1-C_{10})烷氧基、(C_1-C_{10})烷硫基、(C_1-C_{10})烷基氨基、- $COOR_{13}$ -或 $CONR_{13}R_{14}$ -;或者 R_{1a} 和 R_{1b} 与其所连接的原子一同独立地形成同素环、取代的同素环、杂环或取代的杂环;

[0030] R_{5a} 、 R_{5b} 、 R_{7a} 、 R_{7b} 、 R_{8a} 和 R_{8b} 可以是相同或不同的,其各自独立地为氢、(C_1-C_{10})酰基、羟基、氨基、卤素、氰基、(C_1-C_{10})烷基、取代的(C_1-C_{10})烷基、(C_3-C_{10})环烷基、取代的(C_3-C_{10})环烷基、(C_1-C_{10})芳基、取代的(C_1-C_{10})芳基、(C_1-C_{10})烷氧基、(C_1-C_{10})烷硫基、(C_1-C_{10})烷基氨基、- $COOR_{13}$ 、或- $CONR_{14}R_{15}$;并且

[0031] R_{9a} 、 R_{9b} 、 R_{11} 、 R_{11b} 、 R_{13} 、 R_{14} 和 R_{15} 可以是相同或不同的,其各自独立地为氢、(C_1-C_{10})烷基、(C_6-C_{12})芳基或(C_6-C_{12})芳基(C_1-C_{10})烷基;

[0032] 其中,杂环(heterocyclic ring)、杂环(heterocycle)、杂环基烷基、杂芳基和杂芳基烷基含有选自N、O和S的至少一个杂原子;并且

[0033] “取代的”指的是用选自下组的至少一个取代基进行替换:卤素、乙炔、乙烯基、羟基、氰基、硝基、氨基、(C_1-C_{10})烷基氨基、二(C_1-C_{10})烷基氨基、(C_1-C_{10})烷基、(C_3-C_{10})环烷基、(C_1-C_{10})烷氧基、(C_1-C_{10})烷硫基、卤代(C_1-C_{10})烷基、(C_6-C_{12})芳基、(C_6-C_{12})芳基(C_1-C_{10})烷基、(C_1-C_{20})杂芳基、(C_1-C_{20})杂芳基(C_1-C_{10})烷基、(C_1-C_{20})杂环、(C_1-C_{20})杂环基(C_1-C_{10})烷基、- NR_aR_b 、- $NR_aC(=O)R_b$ 、- $NR_aC(=O)NR_aOR_b$ 、- $NR_aC(=O)NR_aR_b$ 、- $NR_aC(=O)OR_b$ 、- $NR_aSO_2R_b$ 、- $C(=O)R_a$ 、- $C(=O)OR_a$ 、- $OC(=O)R_a$ 、- $C(=O)NR_aR_b$ 、- $OC(=O)NR_aR_b$ 、- OR_a 、- SR_a 、- SOR_a 、- $S(=O)R_a$ 、- $OS(=O)R_a$ 和- $S(=O)OR_a$,其中 R_a 和 R_b 可以是相同或不同的,其各自独立地为氢、(C_1-C_{10})烷基、卤代(C_1-C_{10})烷基、(C_3-C_{10})环烷基、(C_6-C_{12})芳基、(C_6-C_{12})芳基(C_1-C_{10})烷基、(C_1-C_{20})杂芳基、(C_1-C_{20})杂芳基(C_1-C_{10})烷基、(C_1-C_{20})杂环、(C_1-C_{20})杂环基(C_1-C_{10})烷基或- $(CH_2)_zC(=O)R_c$, z 为整数1、2、3或4,且 R_c 为羟基、(C_1-C_{10})烷基、(C_3-C_{10})环烷基或(C_1-C_{10})烷氧基。

[0034] 根据本发明的另一方面,提供了用于预防或治疗性激素相关疾病的药物组合物,其包含式(I)的化合物,或其立体异构体、前药或药学上可接受的盐。

[0035] 根据本发明的另一方面,提供了预防或治疗个体中性激素相关疾病的方法,其包括对有需要的个体施用有效量的式(I)的化合物或立体异构体、前药或药学上可接受的盐。

[0036] 根据本发明的再一方面,提供了式(I)的化合物或立体异构体、前药或药学上可接受的盐在制备用于预防或治疗性激素相关疾病的药物中的用途。

[0037] 本发明的化合物能有效抑制GnRH受体,由此可以用于预防或治疗性激素相关疾病,例如子宫内膜异位症、闭经、月经不调、子宫肌瘤、子宫纤维瘤、多囊卵巢病、红斑狼疮、多毛症、性早熟、矮小症、痤疮、脱发、性腺激素依赖性肿瘤(如前列腺癌、乳腺癌、卵巢癌、子宫癌、垂体肿瘤等)、产生促性腺激素的垂体腺瘤、睡眠呼吸暂停、肠易激综合征、经前期综合征、良性前列腺增生、避孕和不育,以及阿尔茨海默病。

[0038] 发明详述

[0039] 以下给出本发明的详细说明。

[0040] 本文所用的术语“非芳香族”是指不含有 $4n+2$ 个电子共轭的芳香性或者饱和的化学基团。

[0041] 本文所用的术语“烷基”是指含有1至10个碳原子的不饱和或饱和的直链或支链非

环脂肪族烃。术语“低级烷基”除了含有1至6个碳原子外,与“烷基”具有相同的含义。术语“高级烷基”除了含有2至10个碳原子外,与“烷基”具有相同的含义。饱和直链烷基的代表性实例包括甲基、乙基、正丙基、正丁基、正戊基、正己基等;饱和支链烷基的代表性实例包括异丙基、仲丁基、异丁基、叔丁基、异戊基等。不饱和烷基在相邻碳原子之间包括至少一个双键或三键(也分别被称为“烯基”或“炔基”)。直链或支链烯基的代表性实例包括乙烯基、丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、异丁烯基、1-戊烯基、2-戊烯基、3-甲基-1-丁烯基、2-甲基-2-丁烯基、2,3-二甲基-2-丁烯基等;直链或支链炔基的代表性实例包括乙炔基、丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基、1-戊炔基、2-戊炔基、3-甲基-1-丁炔基等。

[0042] 本文所用的术语“环烷基”是指含有3至10个碳原子的饱和或不饱和非芳香碳环体系。饱和环烷基的代表性实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基等;不饱和环烷基的代表性实例包括环戊烯基、环己烯基等。在本发明的说明书中环烷基也称作“同素环(homocycle)”或“同素环(homocyclic ring)”。

[0043] 本文所用的术语“芳基”是指芳族碳环基团,如苯基或萘基。

[0044] 本文所用的术语“芳基烷基”是指至少一个氢原子被芳基替代的取代的烷基,如苄基、-(CH₂)₂苯基、-(CH₂)₃苯基、-CH(苯基)₂等。

[0045] 本文所用的术语“杂芳基”是指包含选自氮、氧和硫原子的至少一个杂原子和至少一个碳原子的5-10元芳香杂环,其包含单环或双环体系。杂芳基的代表性实例包括呋喃基、苯并呋喃基、噻吩基、苯并噻吩基、吡咯基、吲哚基、异吲哚基、氮杂吲哚基、吡啶基、喹啉基、异喹啉基、噁唑基、异噁唑基、苯并噁唑基、吡唑基、咪唑基、苯并咪唑基、噻唑基、苯并噻唑基、异噻唑基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、三嗪基、噌啉基、酞嗪基和喹唑啉基。

[0046] 如本文所用,术语“杂芳基烷基”是指至少一个氢原子被杂芳基取代的取代的烷基,如-CH₂吡啶基-CH₂嘧啶基等。

[0047] 如本文所用,术语“杂环”(也称为“杂环(heterocyclic ring)”)是指饱和、不饱和或芳族4-7元单环或7-10元双环杂环,其包含独立地选自氮、氧和硫原子的1-4个杂原子(其中氮和硫杂原子可以任选地被氧化,且氮原子可以可选地被季铵化)。上述杂环中的任一个包括与苯环稠合的双环。杂环可以通过任意的杂原子或碳原子连接。杂环包括上面定义的杂芳基。因此,除了上面列举的杂芳基外,杂环还包括吗啉基、吡咯烷酮基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、乙内酰脲基、戊丙酰胺基(valerolactamyl)、环氧乙烷基、氧杂环丁烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、四氢吡啶基、四氢嘧啶基、四氢噻吩基、四氢噁唑基、四氢噁嗪基等。

[0048] 本文所用的术语“杂环烷基”是指至少一个氢原子被杂环取代的取代的烷基,如-CH₂吗啉基等。

[0049] 本文所用的术语“同素环(homocycle)”(也称为“同素环(homocyclic ring)”)是指含有3-7个碳原子的饱和或不饱和(除芳族基团外)的碳环,如环丙烷、环丁烷、环戊烷、环己烷、环庚烷、环己烯等。

[0050] 本文所用的术语“取代的”是指其中任一基团(即烷基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳基烷基、同素环、杂环和/或杂环基烷基)的至少一个氢原子被取代基取代的任意基团。在酮取代基(-C(=O)-)的情况下,两个氢原子被取代基取代。

[0051] 在本发明的范围内,当至少一个基团被取代基取代时,该“取代基”包括卤素、乙炔、乙烯基、羟基、氰基、硝基、氨基、(C₁-C₁₀)烷基氨基、二(C₁-C₁₀)烷基氨基、(C₁-C₁₀)烷基、

(C₃—C₁₀) 环烷基、(C₁—C₁₀) 烷氧基、(C₁—C₁₀) 烷硫基、卤代(C₁—C₁₀) 烷基、(C₆—C₁₂) 芳基、(C₆—C₁₂) 芳基(C₁—C₁₀) 烷基、(C₁—C₂₀) 杂芳基、(C₁—C₂₀) 杂芳基(C₁—C₁₀) 烷基、(C₁—C₂₀) 杂环、(C₁—C₂₀) 杂环(C₁—C₁₀) 烷基、-NR_aR_b、-NR_aC(=O)R_b、-NR_aC(=O)NR_aOR_b、-NR_aC(=O)NR_aR_b、-NR_aC(=O)OR_b、-NR_aSO₂R_b、-C(=O)R_a、-C(=O)OR_a、-OC(=O)R_a、-C(=O)NR_aR_b、-OC(=O)NR_aR_b、-OR_a、-SR_a、-SOR_a、-S(=O)R_a、-OS(=O)R_a和-S(=O)OR_a。

[0052] 而且,所述取代基还可以被所述取代基中的至少一个取代,因此其包括取代的烷基、取代的芳基、取代的芳基烷基、取代的杂环和取代的杂环基烷基。

[0053] 在以上之中,R_a和R_b可以是相同或不同的,其各自独立地为氢、(C₁—C₁₀) 烷基、卤代(C₁—C₁₀) 烷基、(C₃—C₁₀) 环烷基、(C₆—C₁₂) 芳基、(C₆—C₁₂) 芳基(C₁—C₁₀) 烷基、(C₁—C₂₀) 杂芳基、(C₁—C₂₀) 杂芳基(C₁—C₁₀) 烷基、(C₁—C₂₀) 杂环、(C₁—C₂₀) 杂环基(C₁—C₁₀) 烷基或-(CH₂)_zC(=O)R_c(其中z是整数1、2、3或4;且R_c为羟基、(C₁—C₁₀) 烷基、(C₃—C₁₀) 环烷基或(C₁—C₁₀) 烷氧基)。

[0054] 本文所用的术语“卤素”是指氟、氯、溴或碘。

[0055] 本文所用的术语“卤代烷基”是指至少一个氢原子被卤素替代的取代的烷基,如三氟甲基等。

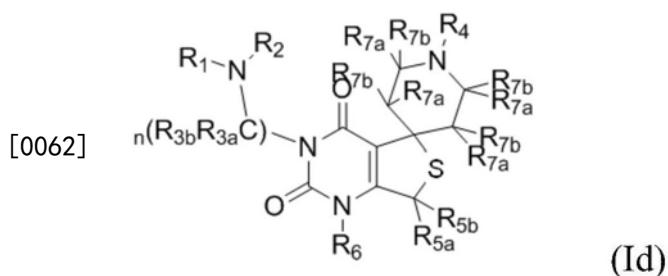
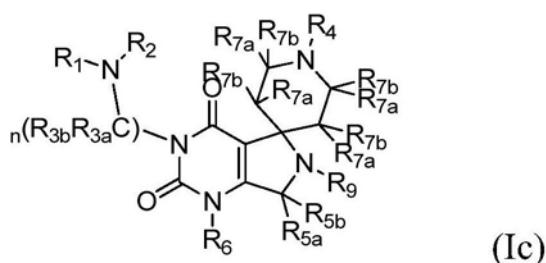
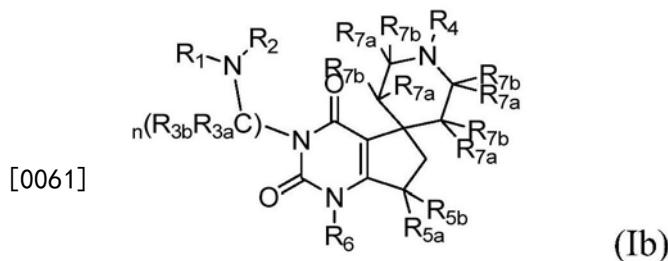
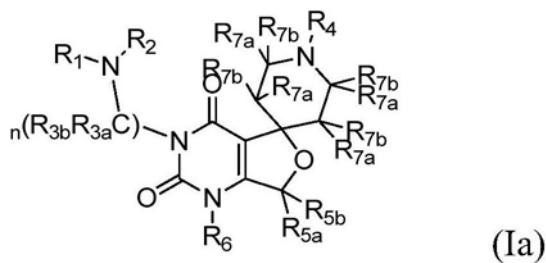
[0056] 本文所用的术语“烷氧基”是指通过氧桥连接的烷基(即-O-烷基),如甲氧基、乙氧基等。

[0057] 本文所用的术语“烷硫基”是指通过硫桥连接的烷基(即-S-烷基),如甲硫基、乙硫基等。

[0058] 本文所用的术语“烷基磺酰基”是指通过磺酰基桥连接的烷基(即SO₂-烷基),如甲基磺酰基、乙基磺酰基等。

[0059] 本文所用的术语“烷基氨基”和“二烷基氨基”是指分别通过氮桥连接的一个和两个烷基(即-N-烷基),如甲氨基、乙氨基、二甲氨基、二乙氨基等。

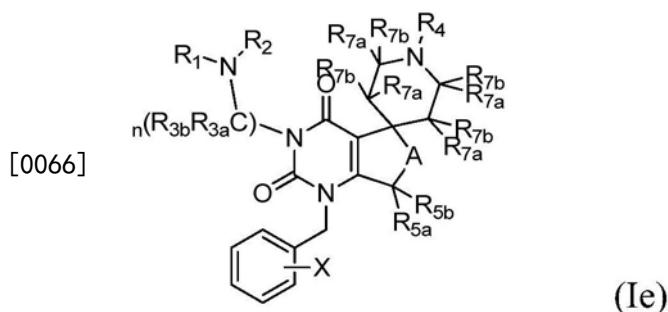
[0060] 根据本发明的一个实施方案,其中A为O、CH₂、NR₉或S的式(I)的化合物可以由选自式(Ia)至(Id)的结构表示:



[0063] 其中，

[0064] R₁、R₂、R_{3a}、R_{3b}、R₄、R_{5a}、R_{5b}、R₆、R_{7a}、R_{7b}、R₉和n与式(I)中所定义的具有相同含义。

[0065] 根据本发明的一个实施方案，其中R₆是取代的苄基的式(I)的化合物可以由选自式(Ie)的结构表示：



[0067] 其中，

[0068] A为O、CH₂、NR₉或S；

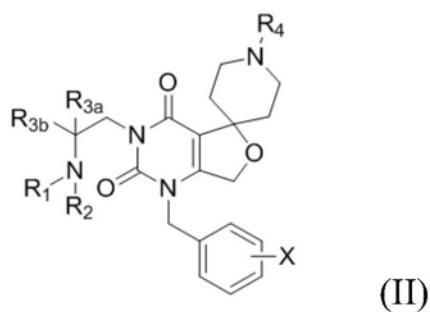
[0069] R_9 为氢或(C_1-C_{10})烷基；

[0070] $R_1, R_2, R_{3a}, R_{3b}, R_4, R_{5a}, R_{5b}, R_6, R_{7a}, R_{7b}$ 和n与式(I)中所定义的具有相同含义；且

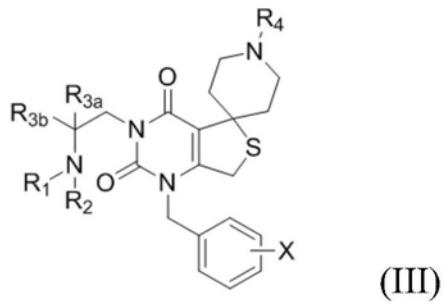
[0071] X为选自下组的至少一个取代基：卤素、乙炔、乙烯基、羟基、氰基、硝基、氨基、(C_1-C_{10})烷基氨基、二(C_1-C_{10})烷基氨基、(C_1-C_{10})烷基、(C_3-C_{10})环烷基、(C_1-C_{10})烷氧基、(C_1-C_{10})烷硫基、卤代(C_1-C_{10})烷基、(C_6-C_{12})芳基、(C_6-C_{12})芳基(C_1-C_{10})烷基、(C_1-C_{20})杂芳基、(C_1-C_{20})杂芳基(C_1-C_{10})烷基、(C_1-C_{20})杂环、(C_1-C_{20})杂环基(C_1-C_{10})烷基、 $-NR_aR_b, -NR_aC(=O)R_b, -NR_aC(=O)NR_aOR_b, -NR_aC(=O)NR_aR_b, -NR_aC(=O)OR_b, -NR_aSO_2R_b, -C(=O)R_a, -C(=O)OR_a, -OC(=O)R_a, -C(=O)NR_aR_b, -OC(=O)NR_aR_b, -OR_a, -SR_a, -SOR_a, -S(=O)R_a, -OS(=O)R_a$ 和 $-S(=O)OR_a$ ；

[0072] 其中 R_a 和 R_b 可以是相同或不同的，其各自独立地为氢、(C_1-C_{10})烷基、卤代(C_1-C_{10})烷基、(C_3-C_{10})环烷基、(C_6-C_{12})芳基、(C_6-C_{12})芳基(C_1-C_{10})烷基、(C_1-C_{20})杂芳基、(C_1-C_{20})杂芳基(C_1-C_{10})烷基、(C_1-C_{20})杂环、(C_1-C_{20})杂环基(C_1-C_{10})烷基或 $-(CH_2)_zC(=O)R_c$ ， z 为整数1、2、3或4，且 R_c 为羟基、(C_1-C_{10})烷基、(C_3-C_{10})环烷基或(C_1-C_{10})烷氧基。

[0073] 根据本发明的一个实施方案，式(I)的化合物可以选自式(II)至(VI)：

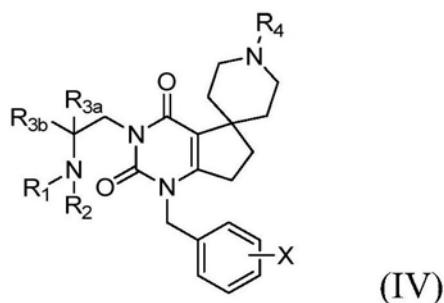


(II)

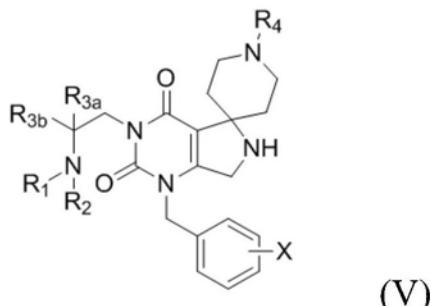


(III)

[0074]

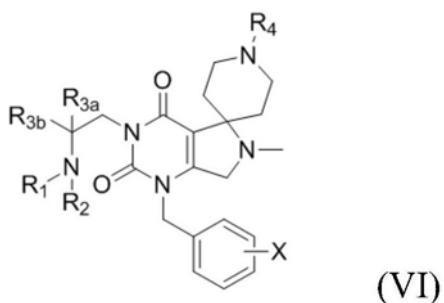


(IV)



(V)

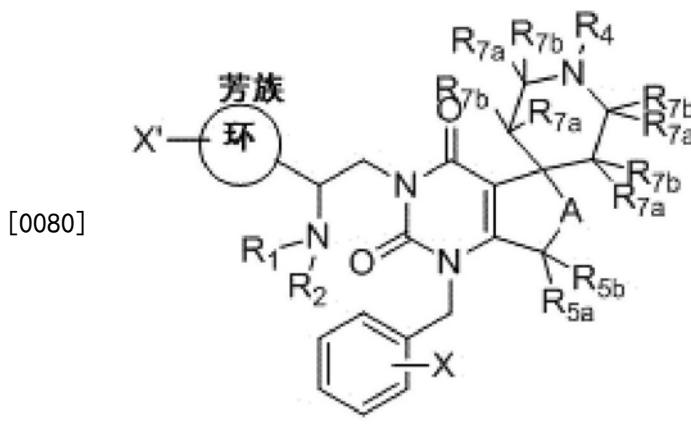
[0075]



(VI)

[0076] 其中，

[0077] R_1 、 R_2 、 R_{3a} 、 R_{3b} 和 R_4 与式(I)中所定义的具有相同含义；且[0078] X 与式(Ie)中所定义的具有相同含义。[0079] 根据本发明的一个实施方案，其中n为2、 R_{3a} 为H、 R_{3b} 为芳香环或取代的芳香环且 R_6 为取代的苄基的式(I)的化合物可由下式(VII)的结构表示：



[0081] 其中，

[0082] A为O、S、CH₂或NR₉；

[0083] R₉为H或(C₁—C₁₀)烷基；

[0084] R₁、R₂、R₄、R_{5a}、R_{5b}、R_{7a}和R_{7b}与式(I)中所定义的具有相同含义；且

[0085] X和X'各自独立地为选自下组的至少一个取代基：卤素、乙炔基、乙烯基、羟基、氰基、硝基、氨基、(C₁—C₁₀)烷基氨基、二(C₁—C₁₀)烷基氨基、(C₁—C₁₀)烷基、(C₃—C₁₀)环烷基、(C₁—C₁₀)烷氧基、(C₁—C₁₀)烷硫基、卤代(C₁—C₁₀)烷基、(C₆—C₁₂)芳基、(C₆—C₁₂)芳基(C₁—C₁₀)烷基、(C₁—C₂₀)杂芳基、(C₁—C₂₀)杂芳基(C₁—C₁₀)烷基、(C₁—C₂₀)杂环、(C₁—C₂₀)杂环基(C₁—C₁₀)烷基、—NR_aR_b、—NR_aC(=O)R_b、—NR_aC(=O)NR_aR_b、—NR_aC(=O)NR_aR_b、—NR_aC(=O)OR_b、—NR_aSO₂R_b、—C(=O)R_a、—C(=O)OR_a、—OC(=O)R_a、—C(=O)NR_aR_b、—OC(=O)NR_aR_b、—OR_a、—SR_a、—SOR_a、—S(=O)R_a、—OS(=O)R_a和—S(=O)OR_a；

[0086] 其中R_a和R_b可以是相同或不同的，其各自独立地为氢、(C₁—C₁₀)烷基、卤代(C₁—C₁₀)烷基、(C₃—C₁₀)环烷基、(C₆—C₁₂)芳基、(C₆—C₁₂)芳基(C₁—C₁₀)烷基、(C₁—C₂₀)杂芳基、(C₁—C₂₀)杂芳基(C₁—C₁₀)烷基、(C₁—C₂₀)杂环、(C₁—C₂₀)杂环基(C₁—C₁₀)烷基或—(CH₂)_zC(=O)R_c，z为整数1、2、3或4，且R_c为羟基、(C₁—C₁₀)烷基、(C₃—C₁₀)环烷基或(C₁—C₁₀)烷氧基。

[0087] 在式(I)的化合物的优选实施方案中，

[0088] A为CH₂、O、S或NR₉，其中R₉为氢或甲基；

[0089] n为整数2；

[0090] R₁和R₂各自独立地为氢、(C₆—C₁₂)芳基(C₁—C₁₀)烷基、取代的(C₆—C₁₂)芳基(C₁—C₁₀)烷基、(C₁—C₂₀)杂芳基(C₁—C₁₀)烷基、取代的(C₁—C₂₀)杂芳基(C₁—C₁₀)烷基或—(CH₂)_sR₁₂；

[0091] s为整数1、2、3或4；

[0092] R_{3a}和R_{3b}各自独立地为氢、(C₆—C₁₂)芳基、取代的(C₆—C₁₂)芳基、(C₁—C₂₀)杂芳基或取代的(C₁—C₂₀)杂芳基；

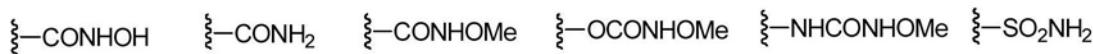
[0093] R₄为氢、(C₆—C₁₂)芳基、取代的(C₆—C₁₂)芳基、(C₁—C₂₀)杂芳基、取代的(C₁—C₁₀)杂芳基、(C₆—C₁₂)芳基(C₁—C₁₀)烷基、取代的(C₆—C₁₂)芳基(C₁—C₁₀)烷基、(C₁—C₂₀)杂芳基(C₁—C₁₀)烷基、取代的(C₁—C₂₀)杂芳基(C₁—C₁₀)烷基、(C₁—C₁₀)烷基、取代的(C₁—C₁₀)烷基、—C(=O)R₁₁、—SO₂R₁₁或—C(=O)OR₁₁；

[0094] R₆为(C₆—C₁₂)芳基(C₁—C₁₀)烷基、取代的(C₆—C₁₂)芳基(C₁—C₁₀)烷基、(C₁—C₂₀)杂芳基(C₁—C₁₀)烷基或取代的(C₁—C₂₀)杂芳基(C₁—C₁₀)烷基；

[0095] R_{5a}、R_{5b}、R_{7a}、R_{7b}、R_{8a}和R_{8b}各自独立地为氢；

[0096] R_{11} 为氢、(C₁—C₁₀)烷基、(C₆—C₁₂)芳基或(C₆—C₁₂)芳基(C₁—C₁₀)烷基；且

[0097] R_{12} 为-COOH或选自下组的酸等排物：



[0099] 其中“取代的”意指被选自下列的至少一个取代基取代：卤素、乙炔、乙烯基、羟基、氰基、硝基、氨基、(C₁—C₁₀)烷基氨基、二(C₁—C₁₀)烷基氨基、(C₁—C₁₀)烷基、(C₃—C₁₀)环烷基、(C₁—C₁₀)烷氧基、(C₁—C₁₀)烷硫基、卤代(C₁—C₁₀)烷基、-NR_aR_b、-NR_aC(=O)R_b、-NR_aC(=O)NR_aR_b、-NR_aC(=O)OR_b、-NR_aS(=O)₂R_b、-C(=O)R_a、-C(=O)OR_a、-OC(=O)R_a、-C(=O)NR_aR_b、-OC(=O)NR_aR_b、-OR_a、-SR_a和-S(=O)₂R_a，

[0100] 其中R_a和R_b各自独立地为氢、(C₁—C₁₀)烷基、卤代(C₁—C₁₀)烷基、(C₃—C₁₀)环烷基、(C₆—C₁₂)芳基、(C₆—C₁₂)芳基(C₁—C₁₀)烷基、(C₁—C₂₀)杂芳基、(C₁—C₂₀)杂芳基(C₁—C₁₀)烷基、(C₁—C₂₀)杂环、(C₁—C₂₀)杂环基(C₁—C₁₀)烷基或—(CH₂)_zC(=O)R_c,z为整数1、2、3或4,且R_c为羟基、(C₁—C₁₀)烷基、(C₃—C₁₀)环烷基或(C₁—C₁₀)烷氧基。

[0101] 本发明的式(I)的化合物可以选自：

[0102] (R)-3-(2-氨基-2-苯乙基)-1-(2-氟-6-(三氟甲基)苄基)-1'-(5-(三氟甲基)呋喃-2-基)甲基)-1H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-2,4(3H,7H)-二酮;

[0103] (R)-3-(2-氨基-2-苯乙基)-1-(2-氟-6-(三氟甲基)苄基)-1'-(3-氟代苄基)-1H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-2,4(3H,7H)-二酮；

[0104] (R)-4-((2-(1-(2-氟-6-(三氟甲基)苄基)-2,4-二氧化-1'-((5-(三氟甲基)呋喃-2-基)甲基)-1H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-3(2H,4H,7H)-基)-1-苯乙基)氨基)丁酸;

[0105] (R)-3-(2-氨基-2-苯乙基)-1-(2-氟-6-(三氟甲基)苯基)-1'-甲基-1H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-2,4(3H,7H)-二酮；

[0106] (R)-3-(2-氨基-2-苯乙基)-1-(2-氟-6-(三氟甲基)苄基)-1'-(2-甲氧基乙基)-1H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-2,4(3H,7H)-二酮；

[0107] (R)-3-(2-氨基-2-苯乙基)-1-(2-氟-6-(三氟甲基)苄基)-1'-新戊基-1H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-2,4(3H,7H)-二酮：

[0108] 3-((R)-2-氨基-2-苯乙基)-1-(2-氟-6-(三氟甲基)苄基)-1'-(2-(1-甲基吡咯烷-2-基)乙基)-1H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-2,4(3H,7H)-二酮；

[0109] (R)-3-(2-氨基-2-苯乙基)-1-(2-氟-6-(三氟甲基)苄基)-1'-(吡啶-2-基甲基)-1H-螺[咪唑并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-2,4(3H,7H)-二酮；

[0110] (R)-3-(2-氨基-2-苯乙基)-1-(2-氟-6-(三氟甲基)苄基)-1'-(吡啶-3-基甲基)-1H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-2,4(3H,7H)-二酮。

111. 1995 年 1 月 1 日起, 1-31 日是 31 天, 1-31 月是 31 月, 1-311, 1111 一月的;

- [0111] (R)-3-(2-氨基-2-苯乙基)-1-(2-氟-6-(三氟甲基) 苄基)-1'-(吡啶-4-基甲基)-1H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-2,4(3H,7H)-二酮;
- [0112] (R)-3-(2-氨基-2-苯乙基)-1-(2-氟-6-(三氟甲基) 苄基)-1'-(5-氟吡啶-3-基)甲基)-1H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-2,4(3H,7H)-二酮;
- [0113] (R)-3-(2-氨基-2-苯乙基)-1'-(2-氯吡啶-3-基)甲基)-1-(2-氟-6-(三氟甲基) 苄基)-1H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-2,4(3H,7H)-二酮;
- [0114] (R)-3-(2-氨基-2-苯乙基)-1'-(6-氯吡啶-3-基)甲基)-1-(2-氟-6-(三氟甲基) 苄基)-1H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-2,4(3H,7H)-二酮;
- [0115] (R)-3-(2-氨基-2-苯乙基)-1-(2-氟-6-(三氟甲基) 苄基)-1'-(5-甲基吡啶-3-基)甲基)-1H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-2,4(3H,7H)-二酮;
- [0116] (R)-3-(2-氨基-2-苯乙基)-1-(2-氟-6-(三氟甲基) 苄基)-1'-(6-(三氟甲基) 吡啶-2-基)甲基)-1H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-2,4(3H,7H)-二酮;
- [0117] (R)-3-(2-氨基-2-苯乙基)-1-(2-氟-6-(三氟甲基) 苄基)-1'-(3-甲基苄基)-1H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-2,4(3H,7H)-二酮;
- [0118] (R)-3-(2-氨基-2-苯乙基)-1-(2-氟-6-(三氟甲基) 苄基)-1'-(3-甲氧基苄基)-1H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-2,4(3H,7H)-二酮;
- [0119] (R)-3-(3-(2-氨基-2-苯乙基)-1-(2-氟-6-(三氟甲基) 苄基)-2,4-二氧代-2,3,4,7-四氢-1H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-1'-基)甲基)苯甲腈;
- [0120] (R)-3-(2-氨基-2-苯乙基)-1'-(3-氯代苄基)-1-(2-氟-6-(三氟甲基) 苄基)-1H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-2,4(3H,7H)-二酮;
- [0121] (R)-3-(2-氨基-2-苯乙基)-1-(2-氟-6-(三氟甲基) 苄基)-1'-(3-(三氟甲基) 苄基)-1H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-2,4(3H,7H)-二酮;
- [0122] (R)-3-(2-氨基-2-苯乙基)-1-(2-氟-6-(三氟甲基) 苄基)-1'-(3-(三氟甲氧基) 苄基)-1H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-2,4(3H,7H)-二酮;
- [0123] (R)-3-(3-(2-氨基-2-苯乙基)-1-(2-氟-6-(三氟甲基) 苄基)-2,4-二氧代-2,3,4,7-四氢-1H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-1'-基)甲基)苯甲酸甲酯;
- [0124] (R)-3-(3-(2-氨基-2-苯乙基)-1-(2-氟-6-(三氟甲基) 苄基)-2,4-二氧代-2,3,4,7-四氢-1H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-1'-基)甲基)-N-甲基苯甲酰胺;
- [0125] (R)-3-(2-氨基-2-苯乙基)-1-(2-氟-6-(三氟甲基) 苄基)-1'-(3-(甲硫基) 苄基)-1H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-2,4(3H,7H)-二酮;
- [0126] (R)-3-(2-氨基-2-苯乙基)-1-(2-氟-6-(三氟甲基) 苄基)-1'-(3-羟基苄基)-1H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-2,4(3H,7H)-二酮;
- [0127] (R)-3-(2-氨基-2-苯乙基)-1-(2-氟-6-(三氟甲基) 苄基)-1'-(3-(甲基磺酰基) 苄基)-1H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-2,4(3H,7H)-二酮;
- [0128] (R)-3-(2-氨基-2-苯乙基)-1'-(苯并[b]噻吩-7-基甲基)-1-(2-氟-6-(三氟甲基) 苄基)-1H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-2,4(3H,7H)-二酮;
- [0129] (R)-3-(2-氨基-2-苯乙基)-1'-(苯并[c][1,2,5]噁二唑-4-基甲基)-1-(2-氟-6-(三氟甲基) 苄基)-1H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-2,4(3H,7H)-二酮;
- [0130] (R)-3-(2-氨基-2-苯乙基)-1-(2-氟-6-(三氟甲基) 苄基)-1'-(2-甲基苄基)-1H-

螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-2,4(3H,7H)-二酮；

[0131] (R)-3-(2-氨基-2-苯乙基)-1-(2-氟-6-(三氟甲基) 苄基)-1'-(2-甲氧基苄基)-1H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-2,4(3H,7H)-二酮；

[0132] (R)-3-(2-氨基-2-苯乙基)-1-(2-氟-6-(三氟甲基) 苄基)-1'-(2-羟基苄基)-1H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-2,4(3H,7H)-二酮；

[0133] (R)-3-(2-氨基-2-苯乙基)-1-(2-氟-6-(三氟甲基) 苄基)-1'-(2-氟代苄基)-1H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-2,4(3H,7H)-二酮；

[0134] (R)-2-((3-(2-氨基-2-苯乙基)-1-(2-氟-6-(三氟甲基) 苄基)-2,4-二氧代-2,3,4,7-四氢-1H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-1'-基) 甲基) 苯甲腈；

[0135] (R)-3-(2-氨基-2-苯乙基)-1'-(2,3-二氟苄基)-1-(2-氟-6-(三氟甲基) 苄基)-1H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-2,4(3H,7H)-二酮；

[0136] (R)-3-(2-氨基-2-苯乙基)-1-(2-氟-6-(三氟甲基) 苄基)-1'-(2-(三氟甲基) 苄基)-1H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-2,4(3H,7H)-二酮；

[0137] (R)-2-((3-(2-氨基-2-苯乙基)-1-(2-氟-6-(三氟甲基) 苄基)-2,4-二氧代-2,3,4,7-四氢-1H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-1'-基) 甲基)-6-氟代苯甲腈；

[0138] (R)-3-((3-(2-氨基-2-苯乙基)-1-(2-氟-6-(三氟甲基) 苄基)-2,4-二氧代-2,3,4,7-四氢-1H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-1'-基) 甲基)-2-氟代苯甲腈；

[0139] (R)-3-(2-氨基-2-苯乙基)-1-(2,6-二氟苄基)-1'-(3-(三氟甲基) 苄基)-1H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-2,4(3H,7H)-二酮；

[0140] (R)-3-(2-氨基-2-苯乙基)-1-(2-氟-6-(三氟甲基) 苄基)-1'-(2-(三氟甲氧基) 苄基)-1H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-2,4(3H,7H)-二酮；

[0141] (R)-2-((3-(2-氨基-2-苯乙基)-1-(2-氟-6-(三氟甲基) 苄基)-2,4-二氧代-2,3,4,7-四氢-1H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-1'-基) 甲基) 苯甲酸甲酯；

[0142] (R)-3-(2-氨基-2-苯乙基)-1'-(2-氯代苄基)-1-(2-氟-6-(三氟甲基) 苄基)-1H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-2,4(3H,7H)-二酮；

[0143] (R)-3-(2-氨基-2-苯乙基)-1'-(2-氟-3-甲氧基苄基)-1-(2-氟-6-(三氟甲基) 苄基)-1H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-2,4(3H,7H)-二酮；

[0144] (R)-5-((3-(2-氨基-2-苯乙基)-1-(2-氟-6-(三氟甲基) 苄基)-2,4-二氧代-2,3,4,7-四氢-1H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-1'-基) 甲基) 呋喃-2-甲酰胺；

[0145] (R)-5-((3-(2-氨基-2-苯乙基)-1-(2-氟-6-(三氟甲基) 苄基)-2,4-二氧代-2,3,4,7-四氢-1H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-1'-基) 甲基)-N-甲基呋喃-2-甲酰胺；

[0146] (R)-3-(2-氨基-2-苯乙基)-1-(2,6-二氟苄基)-1'-(5-(三氟甲基) 呋喃-2-基) 甲基)-1H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-2,4(3H,7H)-二酮；

[0147] (R)-3-(2-氨基-2-苯乙基)-1'-(3-氯代苄基)-1-(2,6-二氟苄基)-1H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-2,4(3H,7H)-二酮；

[0148] (R)-3-((3-(2-氨基-2-苯乙基)-1-(2,6-二氟苄基)-2,4-二氧代-2,3,4,7-四氢-1H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-1'-基) 甲基) 苯甲腈；

[0149] (R)-3-(2-氨基-2-苯乙基)-1-(2-氟-6-(三氟甲基) 苄基)-1'-苯乙基-1H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-2,4(3H,7H)-二酮；

- [0150] (R)-3-(2-氨基-2-苯乙基)-1-(2-氟-6-(三氟甲基) 苄基)-1'-(呋喃-2-基甲基)-1H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-2,4(3H,7H)-二酮；
- [0151] (R)-3-(2-氨基-2-苯乙基)-1-(2-氟-6-(三氟甲基) 苄基)-1'-(5-甲基呋喃-2-基)甲基)-1H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-2,4(3H,7H)-二酮；
- [0152] (R)-3-(2-氨基-2-苯乙基)-1'-(5-氯代呋喃-2-基)甲基)-1-(2-氟-6-(三氟甲基) 苄基)-1H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-2,4(3H,7H)-二酮；
- [0153] (R)-3-(2-氨基-2-苯乙基)-1-(2-氟-6-(三氟甲基) 苄基)-1'-(6-羟基吡啶-3-基)甲基)-1H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-2,4(3H,7H)-二酮；
- [0154] (R)-3-(2-氨基-2-苯乙基)-1-(2-氟-6-(三氟甲基) 苄基)-1'-(4-甲基苄基)-1H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-2,4(3H,7H)-二酮；
- [0155] (R)-3-(2-氨基-2-苯乙基)-1'-(4-氯代苄基)-1-(2-氟-6-(三氟甲基) 苄基)-1H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-2,4(3H,7H)-二酮；
- [0156] (R)-4-((3-(2-氨基-2-苯乙基)-1-(2-氟-6-(三氟甲基) 苄基)-2,4-二氧代-2,3,4,7-四氢-1H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-1'-基) 甲基) 苯甲腈
- [0157] (R)-3-(2-氨基-2-苯乙基)-1-(2-氟-6-(三氟甲基) 苄基)-1'-(4-(三氟甲基) 苄基)-1H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-2,4(3H,7H)-二酮；
- [0158] (R)-4-((3-(2-氨基-2-苯乙基)-1-(2-氟-6-(三氟甲基) 苄基)-2,4-二氧代-2,3,4,7-四氢-1H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-1'-基) 甲基) 苯甲酸甲酯；
- [0159] (R)-3-(2-氨基-2-苯乙基)-1-(2-氟-6-(三氟甲基) 苄基)-1'-(4-氟代苄基)-1H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-2,4(3H,7H)-二酮；
- [0160] (R)-3-(2-氨基-2-苯乙基)-1-(2-氟-6-(三氟甲基) 苄基)-1'-(4-羟基苄基)-1H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-2,4(3H,7H)-二酮；
- [0161] (R)-3-(2-氨基-2-苯乙基)-1-(2-氟-6-(三氟甲基) 苄基)-1'-(4-甲氧基苄基)-1H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-2,4(3H,7H)-二酮；
- [0162] (R)-3-(2-氨基-2-苯乙基)-1-(2-氟-6-(三氟甲基) 苄基)-1'-(吡嗪-2-基甲基)-1H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-2,4(3H,7H)-二酮；
- [0163] (R)-3-(2-氨基-2-苯乙基)-1-(2-氟-6-(三氟甲基) 苄基)-1'-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲基)-1H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-2,4(3H,7H)-二酮；
- [0164] (R)-3-(2-氨基-2-苯乙基)-1-(2-氟-6-(三氟甲基) 苄基)-1'-(噻唑-4-基甲基)-1H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-2,4(3H,7H)-二酮；
- [0165] (R)-3-(2-氨基-2-苯乙基)-1-(2-氟-6-(三氟甲基) 苄基)-1'-(噻唑-5-基甲基)-1H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-2,4(3H,7H)-二酮；
- [0166] (R)-3-(2-氨基-2-苯乙基)-1-(2-氟-6-(三氟甲基) 苄基)-1'-(噻唑-2-基甲基)-1H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-2,4(3H,7H)-二酮；
- [0167] (R)-3-(2-氨基-2-苯乙基)-1-(2-氟-6-(三氟甲基) 苄基)-1'-(噁唑-4-基甲基)-1H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-2,4(3H,7H)-二酮；
- [0168] (R)-3-(2-氨基-2-苯乙基)-1-(2-氟-6-(三氟甲基) 苄基)-1'-(异噁唑-3-基甲基)-1H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-2,4(3H,7H)-二酮；
- [0169] (R)-1'-乙酰基-3-(2-氨基-2-苯乙基)-1-(2-氟-6-(三氟甲基) 苄基)-1H-螺[呋

喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-2,4(3H,7H)-二酮；

[0170] (R)-3-(2-氨基-2-苯乙基)-1-(2-氟-6-(三氟甲基) 苄基)-1'-异丁酰基-1H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-2,4(3H,7H)-二酮；

[0171] (R)-3-(2-氨基-2-苯乙基)-1-(2-氟-6-(三氟甲基) 苄基)-2,4-二氧代-2,3,4,7-四氢-1H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-1'-羧酸乙酯；

[0172] (R)-3-(2-氨基-2-苯乙基)-1-(2-氟-6-(三氟甲基) 苄基)-1'-(甲基磺酰基)-1H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-2,4(3H,7H)-二酮；

[0173] (R)-3-(2-氨基-2-苯乙基)-1-(2-氟-6-(三氟甲基) 苄基)-1H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-2,4(3H,7H)-二酮；

[0174] (R)-3-(2-氨基-2-苯乙基)-1-(2-氟-6-(三氟甲基) 苄基)-1'-(2-(甲基磺酰基)乙基)-1H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-2,4(3H,7H)-二酮；

[0175] (R)-3-((3-(2-氨基-2-苯乙基)-1-(2-氟-6-(三氟甲基) 苄基)-2,4-二氧代-2,3,4,7-四氢-1H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-1'-基) 甲基) 苯甲酰胺；

[0176] (R)-4-((3-(2-氨基-2-苯乙基)-1-(2-氟-6-(三氟甲基) 苄基)-2,4-二氧代-2,3,4,7-四氢-1H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-1'-基) 甲基) 苯甲酰胺；

[0177] (R)-N-(2-(3-(2-氨基-2-苯乙基)-1-(2-氟-6-(三氟甲基) 苄基)-2,4-二氧代-2,3,4,7-四氢-1H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-1'-基) 乙基)-N-甲基甲磺酰胺；

[0178] (R)-3-(2-氨基-2-苯乙基)-1-(2-氟-6-(三氟甲基) 苄基)-1'-(2-吗啉代乙基)-1H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-2,4(3H,7H)-二酮；

[0179] (R)-4-((2-(1'-(3-氯代苄基)-1-(2-氟-6-(三氟甲基) 苄基)-2,4-二氧代-1H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-3(2H,4H,7H)-基)-1-苯乙基) 氨基) 丁酸；

[0180] (R)-4-((2-(1-(2-氟-6-(三氟甲基) 苄基)-2,4-二氧代-1'-((3-(三氟甲基) 苄基)-1H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-3(2H,4H,7H)-基)-1-苯乙基) 氨基) 丁酸；

[0181] (R)-4-((2-(1-(2,6-二氟苄基)-2,4-二氧代-1'-((3-(三氟甲基) 苄基)-1H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-3(2H,4H,7H)-基)-1-苯乙基) 氨基) 丁酸；

[0182] (R)-4-((2-(1-(2-氟-6-(三氟甲基) 苄基)-1'-(5-甲基呋喃-2-基) 甲基)-2,4-二氧代-1H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-3(2H,4H,7H)-基)-1-苯乙基) 氨基) 丁酸；

[0183] (R)-4-((2-(1'-(5-氯代呋喃-2-基) 甲基)-1-(2-氟-6-(三氟甲基) 苄基)-2,4-二氧代-1H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-3(2H,4H,7H)-基)-1-苯乙基) 氨基) 丁酸；

[0184] (R)-4-((2-(1'-(3-氰基-2-氟代苄基)-1-(2-氟-6-(三氟甲基) 苄基)-2,4-二氧代-1H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-3(2H,4H,7H)-基)-1-苯乙基) 氨基) 丁酸；

[0185] (R)-4-((2-(1-(2,6-二氟苄基)-2,4-二氧代-1'-(5-(三氟甲基) 呋喃-2-基) 甲基)-1H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-3(2H,4H,7H)-基)-1-苯乙基) 氨基) 丁酸；

[0186] (R)-4-((2-(1'-(3-氯代苄基)-1-(2,6-二氟苄基)-2,4-二氧代-1H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-3(2H,4H,7H)-基)-1-苯乙基) 氨基) 丁酸；

[0187] (R)-4-((2-(1'-(3-氰基苄基)-1-(2,6-二氟苄基)-2,4-二氧代-1H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-3(2H,4H,7H)-基)-1-苯乙基) 氨基) 丁酸；

[0188] (R)-4-((2-(1'-(3-氰基苄基)-1-(2-氟-6-(三氟甲基) 苄基)-2,4-二氧代-1H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-3(2H,4H,7H)-基)-1-苯乙基) 氨基) 丁酸；

- [0189] (R)-4-((2-(1-(2-氟-6-(三氟甲基) 苄基)-1'-(3-(甲基氨基甲酰基) 苄基)-2,4-二氧代-1H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-3(2H,4H,7H)-基)-1-苯乙基)氨基)丁酸;
- [0190] (R)-4-((2-(1-(2-氟-6-(三氟甲基) 苄基)-1'-(3-(甲硫基) 苄基)-2,4-二氧代-1H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-3(2H,4H,7H)-基)-1-苯乙基)氨基)丁酸;
- [0191] (R)-4-((2-(1-(2-氟-6-(三氟甲基) 苄基)-2,4-二氧代-1'-(5-(三氟甲基) 呋喃-2-基) 甲基)-1H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-3(2H,4H,7H)-基)-1-苯乙基)氨基)丁酰胺;
- [0192] (R)-4-((2-(1-(2-氟-6-(三氟甲基) 苄基)-2,4-二氧代-1'-(5-(三氟甲基) 呋喃-2-基) 甲基)-1,2,6,7-四氢螺[环戊[d]嘧啶-5,4'-哌啶]-3(4H)-基)-1-苯乙基)氨基)丁酸;
- [0193] (R)-3-(2-氨基-2-苯乙基)-1-(2-氟-6-(三氟甲基) 苄基)-1'-(5-(三氟甲基) 呋喃-2-基) 甲基)-6,7-二氢螺[环戊[d]嘧啶-5,4'-哌啶]-2,4(1H,3H)-二酮;
- [0194] (R)-3-(2-氨基-2-苯乙基)-1'-(3-氯代苄基)-1-(2-氟-6-(三氟甲基) 苄基)-6,7-二氢螺[环戊[d]嘧啶-5,4'-哌啶]-2,4(1H,3H)-二酮;
- [0195] (R)-4-((2-(1'-(3-氯代苄基)-1-(2-氟-6-(三氟甲基) 苄基)-2,4-二氧代-1,2,6,7-四氢螺[环戊[d]嘧啶-5,4'-哌啶]-3(4H)-基)-1-苯乙基)氨基)丁酸;
- [0196] (R)-3-(2-氨基-2-苯乙基)-1-(2-氟-6-(三氟甲基) 苄基)-1'-(3-(甲硫基) 苄基)-6,7-二氢螺[环戊[d]嘧啶-5,4'-哌啶]-2,4(1H,3H)-二酮;
- [0197] (R)-3-(2-氨基-2-苯乙基)-1'-苄基-1-(2-氟-6-(三氟甲基) 苄基)-6,7-二氢螺[环戊[d]嘧啶-5,4'-哌啶]-2,4(1H,3H)-二酮;
- [0198] (R)-3-(2-氨基-2-苯乙基)-1-(2-氟-6-(三氟甲基) 苄基)-1'-(3-氟代苄基)-6,7-二氢螺[环戊[d]嘧啶-5,4'-哌啶]-2,4(1H,3H)-二酮;
- [0199] (R)-3-(2-氨基-2-苯乙基)-1-(2-氟-6-(三氟甲基) 苄基)-1'-(3-(三氟甲基) 苄基)-6,7-二氢螺[环戊[d]嘧啶-5,4'-哌啶]-2,4(1H,3H)-二酮;
- [0200] (R)-3-(2-氨基-2-苯乙基)-1'-(5-氯代呋喃-2-基) 甲基)-1-(2-氟-6-(三氟甲基) 苄基)-6,7-二氢螺[环戊[d]嘧啶-5,4'-哌啶]-2,4(1H,3H)-二酮;
- [0201] (R)-3-(2-氨基-2-苯乙基)-1-(2-氟-6-(三氟甲基) 苄基)-1'-(5-(三氟甲基) 呋喃-2-基) 甲基)-6,7-二氢螺[环戊[d]嘧啶-5,4'-哌啶]-2,4(1H,3H)-二酮;
- [0202] (R)-4-((2-(1-(2-氟-6-(三氟甲基) 苄基)-1'-(3-(甲硫基) 苄基)-2,4-二氧代-1,2,6,7-四氢螺[环戊[d]嘧啶-5,4'-哌啶]-3(4H)-基)-1-苯乙基)氨基)丁酸;
- [0203] (R)-4-((2-(1'-苄基-1-(2-氟-6-(三氟甲基) 苄基)-2,4-二氧代-1,2,6,7-四氢螺[环戊[d]嘧啶-5,4'-哌啶]-3(4H)-基)-1-苯乙基)氨基)丁酸;
- [0204] (R)-4-((2-(1-(2-氟-6-(三氟甲基) 苄基)-1'-(3-氟代苄基)-2,4-二氧代-1,2,6,7-四氢螺[环戊[d]嘧啶-5,4'-哌啶]-3(4H)-基)-1-苯乙基)氨基)丁酸;
- [0205] (R)-4-((2-(1-(2-氟-6-(三氟甲基) 苄基)-2,4-二氧代-1'-(3-(三氟甲基) 苄基)-1,2,6,7-四氢螺[环戊[d]嘧啶-5,4'-哌啶]-3(4H)-基)-1-苯乙基)氨基)丁酸;
- [0206] (R)-4-((2-(1'-(5-氯代呋喃-2-基) 甲基)-1-(2-氟-6-(三氟甲基) 苄基)-2,4-二氧代-1,2,6,7-四氢螺[环戊[d]嘧啶-5,4'-哌啶]-3(4H)-基)-1-苯乙基)氨基)丁酸;
- [0207] (R)-4-((2-(1-(2-氟-6-(三氟甲基) 苄基)-2,4-二氧代-1'-(5-(三氟甲基) 呋喃-2-基) 甲基)-1-(2-氟-6-(三氟甲基) 苄基)-6,7-二氢螺[环戊[d]嘧啶-5,4'-哌啶]-2,4(1H,3H)-二酮)-1-苯乙基)氨基)丁酸;

喃-2-基)甲基)-1,2,6,7-四氢螺[环戊[d]嘧啶-5,4'-哌啶]-3(4H)-基)-1-苯乙基)氨基)丁酸;

[0208] (R)-4-((2-(1-(2-氟-6-(三氟甲基)苄基)-2,4-二氧代-1'-((5-(三氟甲基)呋喃-2-基)甲基)-1H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-3(2H,4H,7H)-基)-1-苯乙基)氨基)丁酸;

[0209] (S)-4-((2-(1-(2-氟-6-(三氟甲基)苄基)-2,4-二氧代-1'-((5-(三氟甲基)呋喃-2-基)甲基)-1H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-3(2H,4H,7H)-基)-1-苯乙基)氨基)丁酸;

[0210] (S)-4-((2-(1'-(3-氯代苄基)-1-(2-氟-6-(三氟甲基)苄基)-2,4-二氧代-1H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-3(2H,4H,7H)-基)-1-苯乙基)氨基)丁酸;

[0211] (R)-3-(2-((3-(2H-四唑-5-基)丙基)氨基)-2-苯乙基)-1-(2-氟-6-(三氟甲基)苄基)-1'-((5-(三氟甲基)呋喃-2-基)甲基)-1H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-2,4(3H,7H)-二酮;

[0212] (R)-2-((2-(1-(2-氟-6-(三氟甲基)苄基)-2,4-二氧代-1'-((5-(三氟甲基)呋喃-2-基)甲基)-1H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-3(2H,4H,7H)-基)-1-苯乙基)氨基)乙基甲氧基氨基甲酸酯;

[0213] (R)-N-(3-((2-(1-(2-氟-6-(三氟甲基)苄基)-2,4-二氧代-1'-((5-(三氟甲基)呋喃-2-基)甲基)-1H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-3(2H,4H,7H)-基)-1-苯乙基)氨基)丙基)-N-羟基甲酰胺;

[0214] 4-((2-(1-(2-氟-6-(三氟甲基)苄基)-2,4-二氧代-1'-((5-(三氟甲基)呋喃-2-基)甲基)-1H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-3(2H,4H,7H)-基)-1-(6-甲基吡啶-2-基)乙基)氨基)丁酸;

[0215] 4-((2-(1-(2-氟-6-(三氟甲基)苄基)-2,4-二氧代-1'-((5-(三氟甲基)呋喃-2-基)甲基)-1H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-3(2H,4H,7H)-基)-1-(5-甲基噁吩-2-基)乙基)氨基)丁酸;

[0216] 4-((2-(1-(2-氟-6-(三氟甲基)苄基)-2,4-二氧代-1'-((5-(三氟甲基)呋喃-2-基)甲基)-1H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-3(2H,4H,7H)-基)-1-(5-甲基呋喃-2-基)乙基)氨基)丁酸;

[0217] 4-((2-(1-(2-氟-6-(三氟甲基)苄基)-2,4-二氧代-1'-((5-(三氟甲基)呋喃-2-基)甲基)-1H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-3(2H,4H,7H)-基)-1-(3-羟基苯基)乙基)氨基)丁酸;

[0218] (R)-4-((2-(1'-(5-溴代呋喃-2-基)甲基)-1-(2-氟-6-(三氟甲基)苄基)-2,4-二氧代-1H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-3(2H,4H,7H)-基)-1-苯乙基)氨基)丁酸;

[0219] 4-((2-(1'-(5-乙炔基呋喃-2-基)甲基)-1-(2-氟-6-(三氟甲基)苄基)-2,4-二氧代-1H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-3(2H,4H,7H)-基)-1-(5-甲基呋喃-2-基)乙基)氨基)丁酸;

[0220] 4-((2-(1'-(苯并呋喃-2-基甲基)-1-(2-氟-6-(三氟甲基)苄基)-2,4-二氧代-1H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-3(2H,4H,7H)-基)-1-(5-甲基呋喃-2-基)乙基)氨基)丁酸;

- [0221] (R)-4-((2-(1-(2-氟-6-(三氟甲基)基)-2,4-二氧代-1'-((5-(三氟甲基)呋喃-2-基)甲基)-1H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-3(2H,4H,7H)-基)-1-苯乙基)氨基)-N-羟基丁酰胺；
- [0222] (R)-2-(4-(1-氨基-2-(1-(2-氟-6-(三氟甲基)基)-2,4-二氧代-1'-((5-(三氟甲基)呋喃-2-基)甲基)-1H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-3(2H,4H,7H)-基)乙基)苯氧基)乙酸；
- [0223] 4-(3-(1-氨基-2-(1-(2-氟-6-(三氟甲基)基)-2,4-二氧代-1'-((5-(三氟甲基)呋喃-2-基)甲基)-1H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-3(2H,4H,7H)-基)乙基)苯氧基)丁酸；
- [0224] 2-(3-(1-氨基-2-(1-(2-氟-6-(三氟甲基)基)-2,4-二氧代-1'-((5-(三氟甲基)呋喃-2-基)甲基)-1H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-3(2H,4H,7H)-基)乙基)苯氧基)乙酸；
- [0225] (R)-4-(4-(1-氨基-2-(1-(2-氟-6-(三氟甲基)基)-2,4-二氧代-1'-((5-(三氟甲基)呋喃-2-基)甲基)-1H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-3(2H,4H,7H)-基)乙基)苯氧基)丁酸；
- [0226] 3-((3-(1-氨基-2-(1-(2-氟-6-(三氟甲基)基)-2,4-二氧代-1'-((5-(三氟甲基)呋喃-2-基)甲基)-1H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-3(2H,4H,7H)-基)乙基)苯基)氨基)丙酸；
- [0227] 2-((3-(1-氨基-2-(1-(2-氟-6-(三氟甲基)基)-2,4-二氧代-1'-((5-(三氟甲基)呋喃-2-基)甲基)-1H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-3(2H,4H,7H)-基)乙基)苯基)氨基)乙酸；
- [0228] 3-((3-(1-氨基-2-(1-(2-氟-6-(三氟甲基)基)-2,4-二氧代-1'-((5-(三氟甲基)呋喃-2-基)甲基)-1H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-3(2H,4H,7H)-基)乙基)苯基)氨基)丙酸；
- [0229] 3-(2-氨基-2-(3-氨基苯基)乙基)-1-(2-氟-6-(三氟甲基)基)-1'-((5-(三氟甲基)呋喃-2-基)甲基)-1H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-2,4(3H,7H)-二酮；
- [0230] 3-(2-氨基-2-(3-硝基苯基)乙基)-1-(2-氟-6-(三氟甲基)基)-1'-((5-(三氟甲基)呋喃-2-基)甲基)-1H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-2,4(3H,7H)-二酮；
- [0231] 3-(2-氨基-2-(4-硝基苯基)乙基)-1-(2-氟-6-(三氟甲基)基)-1'-((5-(三氟甲基)呋喃-2-基)甲基)-1H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-2,4(3H,7H)-二酮；
- [0232] 3-(2-氨基-2-(4-氨基苯基)乙基)-1-(2-氟-6-(三氟甲基)基)-1'-((5-(三氟甲基)呋喃-2-基)甲基)-1H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-2,4(3H,7H)-二酮；
- [0233] 3-(2-氨基-2-(2-氨基苯基)乙基)-1-(2-氟-6-(三氟甲基)基)-1'-((5-(三氟甲基)呋喃-2-基)甲基)-1H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-2,4(3H,7H)-二酮；
- [0234] 3-(2-氨基-2-(2-硝基苯基)乙基)-1-(2-氟-6-(三氟甲基)基)-1'-((5-(三氟甲基)呋喃-2-基)甲基)-1H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-2,4(3H,7H)-二酮；
- [0235] (2-(1-(2-氟-6-(三氟甲基)基)-2,4-二氧代-1'-((5-(三氟甲基)呋喃-2-基)甲基)-1H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-3(2H,4H,7H)-基)-1-(3-(3-甲氨基脲基)苯基)乙基)氨基甲酸叔丁酯；

[0236] 1-(3-(1-氨基-2-(1-(2-氟-6-(三氟甲基)基)-2,4-二氧代-1'-((5-(三氟甲基)呋喃-2-基)甲基)-1H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-3(2H,4H,7H)-基)乙基)苯基)-3-甲基脲；以及

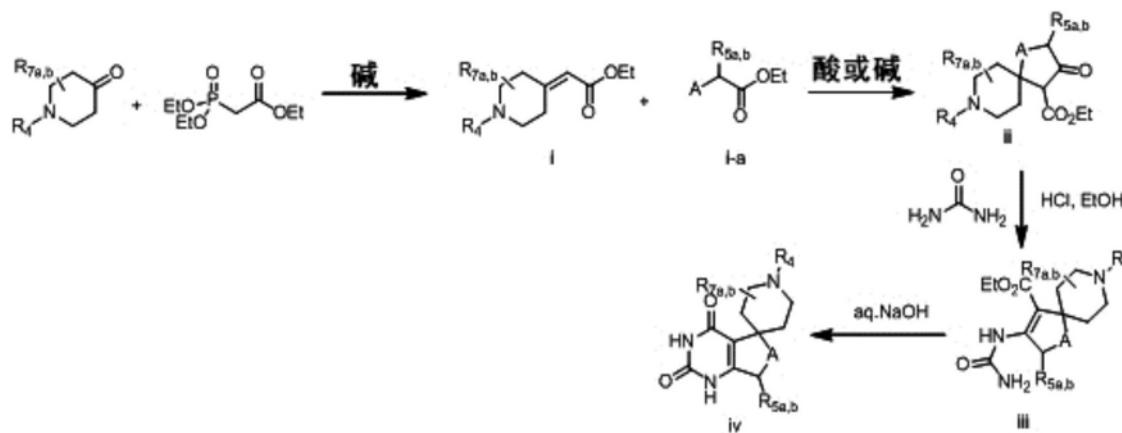
[0237] N-(3-(1-氨基-2-(1-(2-氟-6-(三氟甲基)基)-2,4-二氧代-1'-((5-(三氟甲基)呋喃-2-基)甲基)-1H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-3(2H,4H,7H)-基)乙基)苯基)乙酰胺。

[0238] 可以通过包括以下实施例部分示出的方法的公知有机合成方法制备本发明的化合物。

[0239] 根据反应式1示出的流程可制备用于制备式(I)的化合物(其中A为0、S或取代的N)的中间体化合物(iv)。

[0240] [反应式1]

[0241]



[0242] 其中，

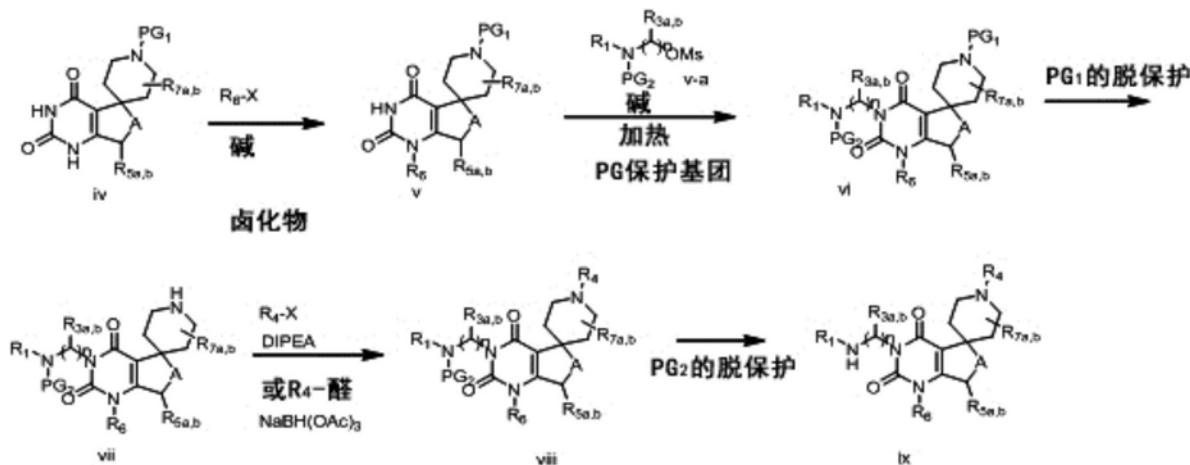
[0243] R₄、R_{5a}、R_{5b}、R_{7a}和R_{7b}与式(I)中定义的具有相同含义。

[0244] 如反应式1所示,可以在合适的溶剂(例如四氢呋喃)中用碱(例如NaH)处理磷酰基乙酸三乙酯并搅拌,随后向其中加入R₄-取代的4-哌啶酮来制备化合物(i)。然后使化合物(i)与化合物(i-a)反应,以制备化合物(ii)。使化合物(ii)进行脲和HCl的处理,随后加热以制备化合物(iii)。最后,化合物(iii)可在NaOH水溶液和醇的混合溶剂中进行尿嘧啶环化反应,以生成中间化合物(iv)。

[0245] 根据反应式2所示的流程使用在上述反应中制得的化合物(iv)可制备本发明的式(I)的化合物。

[0246] [反应式2]

[0247]



[0248] 其中，

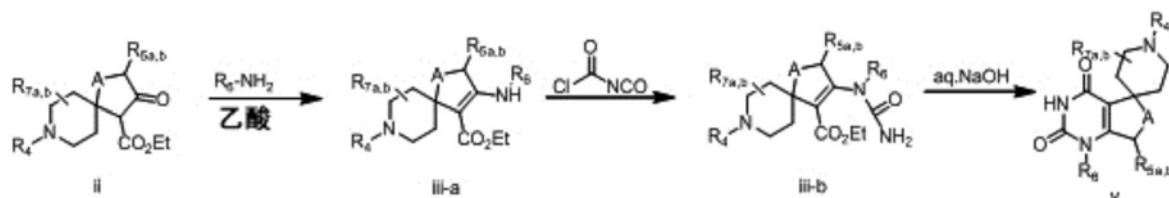
[0249] R₁、R_{3a}、R_{3b}、R₄、R_{5a}、R_{5b}、R₆、R_{7a}、R_{7b}和A与式(I)中定义的具有相同含义。

[0250] 如反应式2所示,可用R₆-X和碱处理化合物(iv)以生成化合物(v)。然后,用N-保护的甲磺酸盐(化合物(v-a))和碱处理化合物(v),随后对混合物加热以获得化合物(vi)。化合物(vi)可进行脱保护,以从其除去保护基团1(PG1)来制备化合物(vii),使用R₄-卤化物或R₄-醛试剂对所得化合物(vii)进行烷基化或还原胺化,以制备引入R₄的化合物(viii)。最后,可对化合物(viii)进行脱保护,去除去保护基团2(PG2),产生化合物(ix)(即式(I)的化合物)。

[0251] 上述反应式2中用作中间体的化合物(v)可以通过反应式3所示的流程制备。

[反应式3]

[0253]



[0254] 其中，

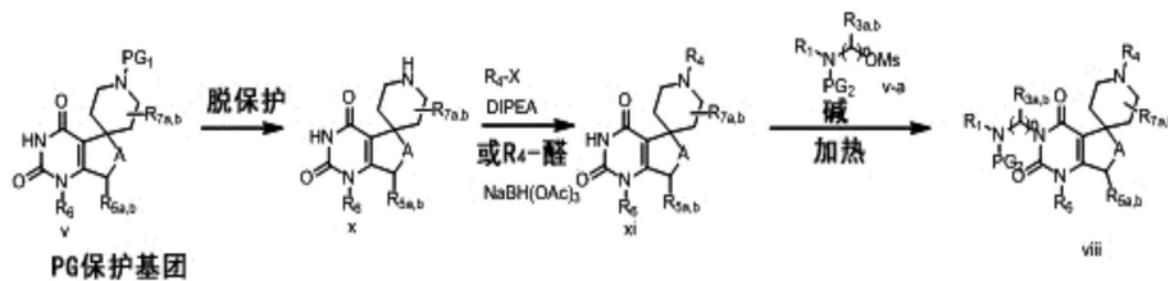
[0255] R₄、R_{5a}、R_{5b}、R₆、R_{7a}、R_{7b}和A与式(I)中定义的具有相同含义。

[0256] 如反应式3所示,在R₆-胺和酸(例如乙酸)的存在下对化合物(ii)加热,以生成烯胺化合物(化合物(iii-a)),随后使其与氯羰基异氰酸酯反应,以制备脲化合物(化合物(iii-b))。然后,使脲化合物与NaOH水溶液反应,以获得尿嘧啶化合物(v)。

[0257] 上述反应式2中用作中间体的化合物(viii)可以通过反应式4所示的流程制备。

[反应式4]

[0259]



PG保护基团

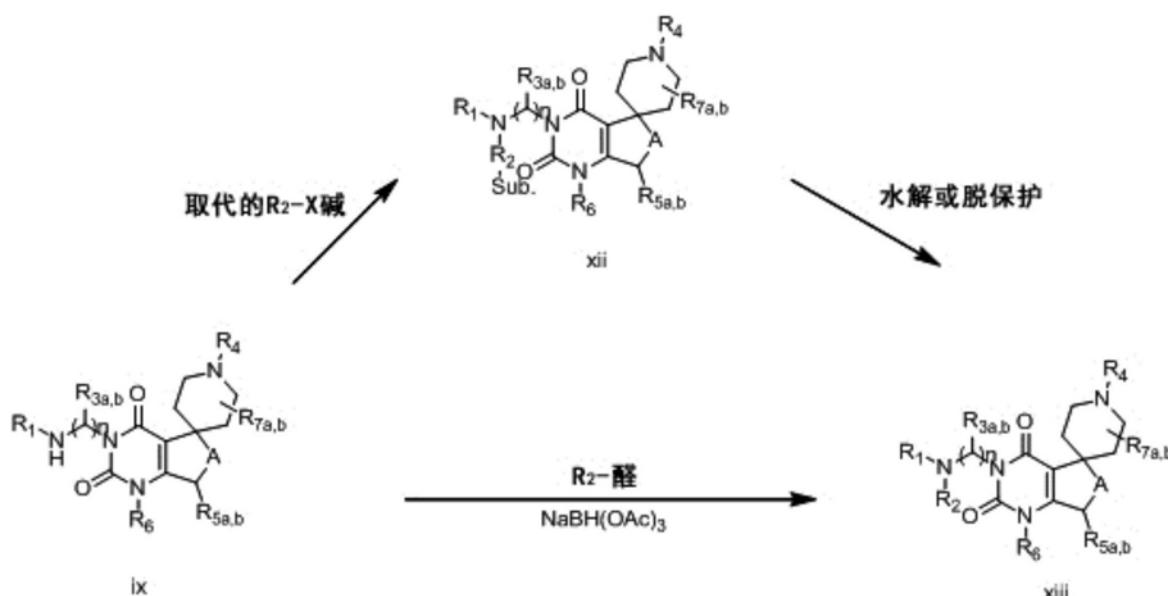
[0260] 其中，

[0261] $R_1, R_{3a}, R_{3b}, R_4, R_{5a}, R_{5b}, R_6, R_{7a}, R_{7b}, n$ 和 A 与式 (I) 中定义的具有相同含义。[0262] 如反应式 4 所示, 通过使化合物 (v) 脱保护制备的化合物 (x) 可以与 R_4 -卤化物或 R_4 -醛反应以对其引入 R_6 基团, 然后在适合的甲磺酸盐化合物 (化合物 (v-a)) 和碱的存在下通过加热使所得化合物 (化合物 (xi)) 烷基化, 以生成化合物 (viii)。

[0263] 此外, 使用化合物 (ix) 根据反应式 5 所示的流程可制备本发明中式 (I) 的化合物。

[0264] [反应式5]

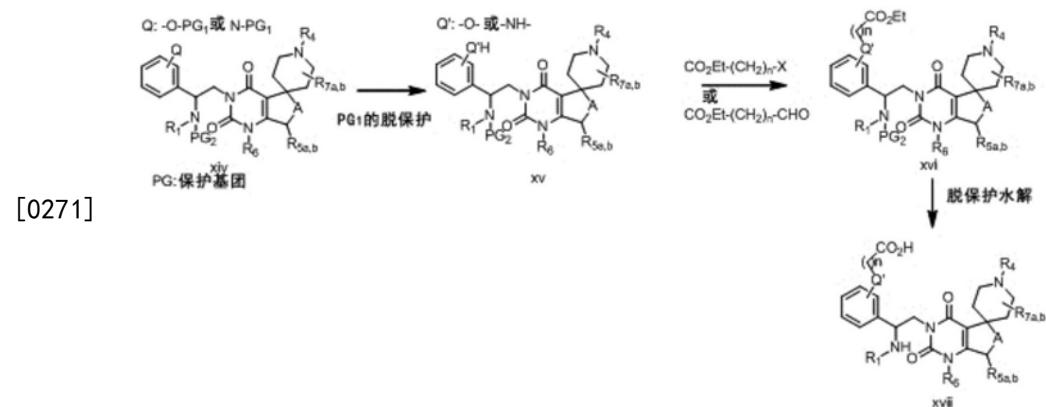
[0265]



[0266] 其中，

[0267] $R_1, R_2, R_{3a}, R_{3b}, R_4, R_{5a}, R_{5b}, R_6, R_{7a}, R_{7b}, n$ 和 A 与式 (I) 中定义的具有相同含义。[0268] 如反应式 5 所示, 可在碱的存在下使用烷基卤 (R_2-X) 使化合物 (ix) 进行烷基化, 以制备化合物 (xii), 随后对其水解或脱保护以生成化合物 (xiii)。或者, 可使用 R_2 -醛对化合物 (ix) 进行还原胺化, 以获得化合物 (xiii)。[0269] 同时, 根据反应式 6 所示的流程可制备 R_{3a} 为 H 且 R_{3b} 为芳环或取代的芳环的式 (I) 的化合物。

[0270] [反应式6]



[0271] 其中，

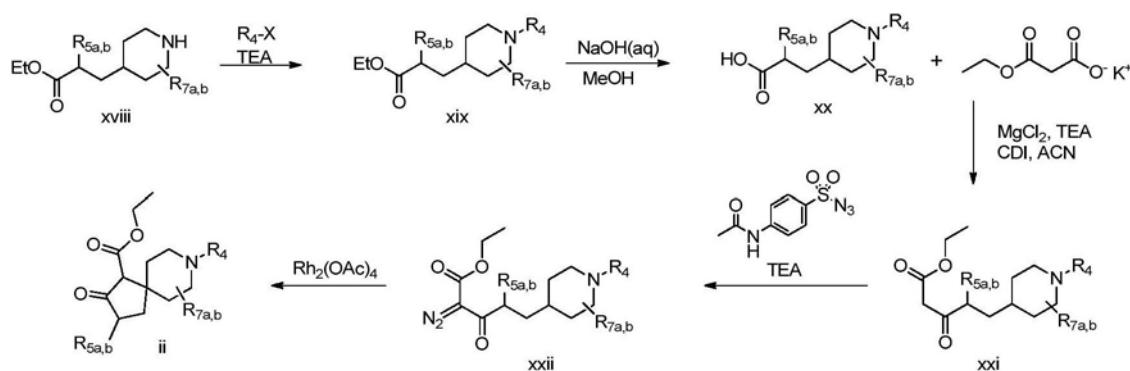
[0273] R₁、R₄、R_{5a}、R_{5b}、R₆、R_{7a}、R_{7b}、n和A与式(I)中定义的具有相同含义。

[0274] 如反应式6所示，可对化合物(xiv)进行脱保护，用于从其除去保护基团1(PG1)，以制备化合物(xv)，随后使化合物(xv)烷基化或还原胺化，用于对其引入酸-前驱体酯，以制备化合物(xvi)。最后，可对化合物(xvi)进行脱保护和水解，生成化合物(xvii) (即式(I)的化合物)。

[0275] 同时，根据反应式7所示的流程可制备用于制备A为CH₂的式(I)的化合物的中间体化合物(ii)。

[0276] [反应式7]

[0277]



[0278] 其中，

[0279] R₄、R_{5a}、R_{5b}、R_{7a}、R_{7b}和A与式(I)中定义的具有相同含义。

[0280] 如反应式7所示，例如可使化合物(xviii)烷基化，用于对其引入R₄，以制备化合物(xix)，随后将其水解，以生成化合物(xx)。可将化合物(xx)加入1,1'-羰基咪唑(CDI)并搅拌，以制备混合物，将通过向乙腈(ACN)中加入氯化镁、三乙胺(TEA)和丙二酸单乙酯钾盐制备的溶液加入所得混合物中以生成化合物(xxii)。用三乙胺和4-乙酰氨基苯磺酰叠氮处理由此获得的化合物(xxii)，以制备化合物(xxii)，随后在室温下使化合物(xxii)与醋酸铑(II)二聚体反应，以获得化合物(ii)。

[0281] 然后，可以使由此获得的中间体化合物(ii)进行如反应式1所示的用于制备中间体化合物(iv)的相同流程，随后进行如反应式2所示的流程，以获得本发明的化合物。

[0282] 本发明的式(I)的化合物可以游离酸或游离碱的形式使用。或者，本发明的化合物可以是酸加成盐或碱加成盐的形式。本发明化合物的酸加成盐可根据本领域熟知的方法由

有机酸或无极酸形成。

[0283] 适合的有机酸的实例包括:马来酸、富马酸、苯甲酸、抗坏血酸、琥珀酸、甲磺酸、乙酸、三氟乙酸、草酸、丙酸、酒石酸、水杨酸、柠檬酸、葡萄糖酸、乳酸、扁桃酸、桂皮酸(sinnamic)、天冬氨酸、硬脂酸、棕榈酸、乙醇酸、谷氨酸、苯磺酸。合适的无机酸的实例包括盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸和硝酸。碱加成盐的实例包括:用羧酸盐阴离子形成的盐;用有机和无机阳离子如选自碱金属和碱土金属(例如锂、钠、钾、镁、钡和钙)、铵离子及其取代的衍生物(例如二苄基铵、苄基铵、2-羟基乙基铵)的阳离子形成的盐。因此,术语式(I)的“药学上可接受的盐”应理解为涵盖本领域中所有可用的盐形式。

[0284] 而且,前药也包含在本发明的范围内。前药是指所有共价连接的载体,一旦施用于患者,其能够通过使共价键断裂在体内释放式(I)的化合物。通常,通过修饰官能团制备前药,并且这种修饰可通过常规操作或通过代谢在体内消除,以产生活性化合物。例如,前药包含与用于当施用于患者时通过裂解形成羟基、氨基或巯基的基团键合的化合物。本发明的代表性实例包括但不限于,用于式(I)的化合物的醇和胺官能团的醋酸盐、甲酸盐和苯甲酸盐衍生物。另外,在羧酸(-COOH)的情况下,前药可包含酯的形式,如甲基酯、乙基酯等。

[0285] 本发明也涉及式(I)的化合物的立体异构体。式(I)的化合物可具有手性中心,因此以外消旋体的形式存在,或以对映体或非对映体的外消旋混合物的形式存在,其均落入本发明的范围内。此外,式(I)的化合物可具有轴手性,呈阿托异构体(atropisomer)形式。而且,该化合物的一些晶体可显示多晶型物,其也在本发明的范围内。此外,式(I)的化合物可以与水或任何有机溶剂形成溶剂合物,所有溶剂合物也都落入本发明的范围内。

[0286] 而且,本发明提供了用于预防或治疗性激素相关疾病的药物组合物,其包含作为活性成分的式(I)的化合物或其立体异构体、前药或药学上可接受的盐。该药物组合物还可包含药学上可接受的载体或媒介。

[0287] 所述性激素相关疾病选自:子宫内膜异位症、闭经、月经不调、子宫肌瘤、子宫纤维瘤、多囊卵巢病、红斑狼疮、多毛症、性早熟、矮小症、痤疮、脱发、性腺激素依赖性肿瘤(例如前列腺癌、乳腺癌、卵巢癌、子宫癌、垂体肿瘤等)、产生促性腺激素的垂体腺瘤、睡眠呼吸暂停、肠易激综合征、经前期综合征、良性前列腺增生、避孕和不育(例如辅助生殖技术,如体外受精),以及阿尔茨海默病。

[0288] 本发明的化合物的日剂量应根据各种相关因素来确定,包括待治疗的个体、疾病或病症的严重性、施用率、医生的判断等。可将作为活性成分的本发明的化合物以0.01-100mg/kg(体重)、优选0.2-50mg/kg(体重)的范围,每日2次或按时或不按时地通过口服或肠胃外给药的方式施用于包括人的哺乳动物。

[0289] 可根据常规方法配制本发明的药物组合物,其可以制备成口服制剂的形式,如片剂、丸剂、粉剂、胶囊剂、糖浆剂、乳剂、微乳剂及其他口服制剂,或者配制成为肠胃外制剂,如肌内给药、静脉给药或皮下给药制剂。

[0290] 用于口服制剂的载体的实例可包括纤维素、硅酸钙、玉米淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、磷酸钙、硬脂酸、硬脂酸镁、硬脂酸钙、明胶、滑石、表面活性剂、悬浮剂、乳化剂、稀释剂及其他载体。用于可注射制剂的载体的实例可包括水、盐水、葡萄糖溶液、葡萄糖溶液类似物、醇类、乙二醇类、醚(例如聚乙二醇400)、油类、脂肪酸、脂肪酸酯、甘油酯、表面活性剂、助悬剂、乳化剂及其他载体。

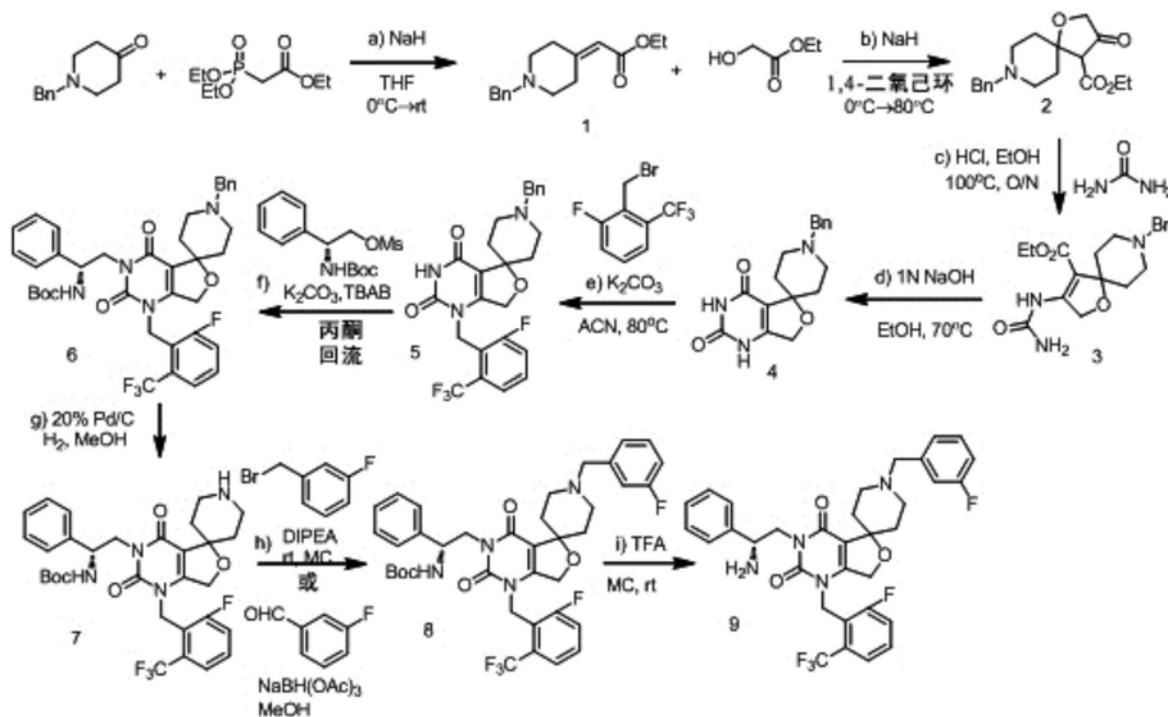
[0291] 而且,本发明提供了预防或治疗个体的性激素相关疾病的方法,包括对有需要的个体施用有效量的式(I)、其立体异构体、前药或药学上可接受的盐。

[0292] 此外,本发明提供了式(I)的化合物或其立体异构体、前药或药学上可接受的盐在制备用于治疗或预防性激素相关疾病的药物中的用途。

[0293] 下文中,通过以下实施例更详细地描述本发明,但提供这些实施例仅用于说明的目的,本发明并不限于此。

[0294] 实施例1: (R)-3-(2-氨基-2-苯乙基)-1-(2-氟-6-(三氟甲基)苄基)-1'--(3-氟代苄基)-1H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-2,4(3H,7H)-二酮的合成

[0295]



[0296] 步骤A. 2-(1-苄基哌啶-4-亚基)乙酸乙酯(1)的制备

[0297] 将氢化钠(60%分散于矿物油)(2.53g, 634mmol)加入无水四氢呋喃(80mL),并将所得混合物在冰浴中搅拌10min(分钟)。然后,在相同温度下缓慢加入磷酰基乙酸三乙酯(12.6mL, 63.4mmol)。所得溶液在室温下搅拌30min,并在冰浴中冷却,随后加入将1-苄基-4-哌啶酮(10.5g, 52.8mmol)稀释于无水四氢呋喃(20mL)中制备的溶液。所得溶液在室温下于氮气氛下搅拌30min。在冰浴中冷却反应溶液,并加入饱和氯化铵水溶液以完成反应。用乙酸乙酯对水层萃取两次。分离有机层,用MgSO₄干燥,过滤,并在减压下浓缩。通过硅胶层析(洗脱液:己烷/乙酸乙酯=5/1~3/1)纯化浓缩物,并在真空下干燥,以产生呈清澈液体的标题化合物(13.5g,产率:98%)。

[0298] ¹H NMR (600MHz, CDCl₃) δ 1.26 (3H, td), 2.31 (2H, m), 2.51 (4H, m), 2.98 (2H, m), 3.51 (2H, s), 4.13 (2H, q), 5.63 (1H, s), 7.25 (1H, m), 7.29~7.33 (4H, m)

[0299] 步骤B. 8-苄基-3-氧代-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]葵烷-4-羧酸乙酯(2)的制备

[0300] 将氢化钠(60%分散于矿物油)(27.8g, 0.694mol)加入1,4-二氧己环(800mL),并将所得混合物在冰浴中搅拌10min。然后,在相同温度下缓慢加入羟基乙酸乙酯(72.3g, 0.694mol)。所得溶液在室温下搅拌2小时,向其中缓慢加入步骤A中制备的2-(1-苄基哌啶-

4-亚基)乙酸乙酯(1) (120g, 0.463mol)。将所得溶液在80℃下加热并搅拌15小时。随后,在冰浴中冷却反应溶液,并加入饱和氯化铵水溶液(200mL)以完成反应。向混合物中加入饱和氯化钠水溶液(500mL),在减压下除去1,4-二氧己环。用乙酸乙酯对水层萃取四次。分离有机层,用MgSO₄干燥,过滤,并在减压下浓缩。通过硅胶层析(洗脱液:己烷/乙酸乙酯=3/1~0/1)纯化浓缩物,并在真空下干燥,以产生呈亮黄色液体的标题化合物(94.0g,产率:64%)。

[0301] ¹H NMR (600MHz, DMSO-d₆) δ 1.12 (3H, t) , 2.10 (2H, td) , 2.21 (2H, td) , 2.53–2.55 (2H, m) , 3.40 (2H, d) , 3.91 (2H, s) , 4.00 (2H, q) , 4.06 (1H, q) , 7.18–7.21 (1H, m) , 7.24–7.29 (4H, m) .

[0302] 步骤C.8-苄基-3-脲基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]葵-3-烯-4-羧酸乙酯(3)的制备

[0303] 将在步骤B中获得的8-苄基-3-氧代-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]葵烷-4-羧酸乙酯(2) (145g 0.457mol)加入乙醇(457mL),并在室温下将浓HCl(190mL, 2.29mol)缓慢加入其中。在100℃下加热并搅拌所得溶液,冷却至0℃,缓慢加入10N NaOH水溶液(229mL, 2.29mol)。所得溶液在室温下搅拌30min,并单独放置20min。过滤由此获得的固体,并用乙醇(2000mL)洗涤,以获得呈白色固体的标题化合物(110g,产率:67%)。

[0304] ¹H NMR (600MHz, DMSO-d₆) δ 1.22 (3H, t) , 1.36 (2H, d) , 2.12 (2H, m) , 2.18 (2H, m) , 2.58 (2H, m) , 3.42 (2H, s) , 4.17 (2H, q) , 4.91 (2H, s) , 5.39 (1H, s) , 7.19–7.21 (1H, m) , 7.24–7.29 (4H, m) , 9.35 (1H, s)

[0305] 步骤D.1'-苄基-1H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-2,4(3H,7H)-二酮(4)的制备

[0306] 将在步骤C中获得的8-苄基-3-脲基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]葵-3-烯-4-羧酸乙酯(3) (129g, 0.359mol)加入乙醇(850mL),并在室温下向其中缓慢加入5N NaOH水溶液(71.8mL, 0.359mol)。在70℃下加热并搅拌所得溶液,搅拌1小时,冷却至0℃,缓慢加入浓HCl(30.0mL, 0.359mol)。所得溶液在室温下搅拌30min,并单独放置20min。过滤由此获得的固体,并用乙醇(500mL)和乙腈(500mL)洗涤,以获得呈白色固体的标题化合物(111g,产率:99%)。

[0307] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 1.50 (2H, d) , 2.00–2.20 (4H, m) , 2.65 (2H, m) , 3.46 (2H, s) , 4.65 (2H, s) , 7.23 (1H, m) , 7.30 (4H, m) , 10.95 (1H, s) , 11.25 (1H, s)

[0308] 步骤E.1'-苄基-1-(2-氟-6-(三氟甲基)苄基)-1H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-2,4(3H,7H)-二酮(5)的制备

[0309] 将在步骤D中获得的1'-苄基-1H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-2,4(3H,7H)-二酮(4) (130g, 0.416mol)和碳酸钾(114g, 0.832mol)悬浮于1-甲基-2-吡咯烷酮(325mL),并向其中缓慢加入2-氟-6-(三氟甲基)苄基溴(107g, 0.416mol)。将所得混合物搅拌2小时,并加入乙酸乙酯(1300mL)和去离子水(1300mL)。分离有机层,并用乙酸乙酯(650mL)进一步萃取水层一次。用饱和氯化钠水溶液(2000mL)洗涤有机层一次,用Na₂SO₄干燥,过滤,并在减压下浓缩。将甲基叔丁基醚(MTBE, 300mL)加入浓缩过程获得的固体中,搅拌2小时,随后过滤。用MTBE(200mL)洗涤过滤得到的固体,以获得呈白色固体的标题化合物(92.7g,产率:46%)。

[0310] ¹H NMR (600MHz, CDCl₃) δ 1.56 (2H, d) , 2.25 (2H, m) , 2.35 (2H, m) , 2.75 (2H, m) , 3.50

(2H, s) , 4.66 (2H, s) , 5.12 (2H, s) , 7.21-7.24 (1H, m) , 7.27-7.30 (3H, m) , 7.33-7.34 (2H, m) , 7.47 (1H, m) , 7.54 (1H, d) , 8.11 (1H, s)

[0311] 步骤F. (R)-(2-(1'-苄基-1-(2-氟-6-(三氟甲基)苄基)-2,4-二氧代-1H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-3(2H,4H,7H)-基)-1-苯乙基氨基甲酸叔丁酯(6)

[0312] 将步骤E中得到的1'-苄基-1-(2-氟-6-(三氟甲基)苄基)-1H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]2,4(3H,7H)-二酮(5)(9.40g, 19.2mmol)、(R)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-苯乙基甲磺酸酯(12.1g, 38.4mmol)、碳酸钾(12.1g, 38.4mmol)和四丁基溴化铵(620mg, 1.92mmol)悬浮于丙酮(250mL), 并加热至70℃, 随后搅拌15小时。将反应溶液冷却至室温, 并过滤以除去固体。在减压下从滤液中除去丙酮, 用乙酸乙酯(200mL)稀释该溶液。用饱和碳酸氢钠溶液(200mL)洗涤所得溶液两次, 用MgSO₄干燥, 并在减压下浓缩。通过硅胶层析(洗脱液:己烷/乙酸乙酯=9/1~1/1)纯化残余物, 并在真空下干燥, 以获得呈乳白色泡沫的标题化合物(11.8g, 产率:87%)。

[0313] ¹H NMR (600MHz, CDCl₃) δ 1.35 (9H, s) , 1.54 (2H, m) , 2.25-2.30 (2H, m) , 2.40 (2H, m) , 2.77 (2H, m) , 4.02 (1H, d) , 4.27 (1H, t) , 4.71 (2H, m) , 5.01 (1H, m) , 5.05 (1H, d) , 5.24 (1H, d) , 5.64 (1H, d) , 7.21-7.37 (11H, m) , 7.46 (1H, m) , 7.55 (1H, d) .

[0314] 步骤G. (R)-(2-(1-(2-氟-6-(三氟甲基)苄基)-2,4-二氧代-1H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-3(2H,4H,7H)-基)-1-苯乙基氨基甲酸叔丁酯(7)的制备

[0315] 将步骤F获得的(R)-(2-(1'-苄基-1-(2-氟-6-(三氟甲基)苄基)-2,4-二氧代-1H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-3(2H,4H,7H)-基)-1-苯乙基氨基甲酸叔丁酯(6)(11.8g, 16.6mmol)溶于甲醇(250mL), 加入Pd/C(2.40g, 20%w/w), 为混合物充氢气, 并搅拌15小时。使用硅藻土垫(Celite pad)过滤所得混合物。在减压下浓缩滤液, 真空下干燥, 以获得呈乳白色标题化合物(7.70g, 产率:75%)。

[0316] 步骤H. (R)-(2-(1-(2-氟-6-(三氟甲基)苄基)-1'-(3-氟代苄基)-2,4-二氧代-1H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-3(2H,4H,7H)-基)-1-苯乙基氨基甲酸叔丁酯(8)

[0317] 将步骤G中获得(R)-(2-(1-(2-氟-6-(三氟甲基)苄基)-2,4-二氧代-1H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-3(2H,4H,7H)-基)-1-苯乙基氨基甲酸叔丁酯(7)(30mg, 0.0485mmol)与3-氟苄基溴(9L, 0.0727mmol)和N,N-二异丙基乙胺(17L, 0.0970mmol)一起加入二氯甲烷溶液(2mL)中, 随后在室温下搅拌15小时。浓缩反应溶液, 并用MPLC(乙酸乙酯/己烷=1/4~1/1)纯化, 以获得呈无色油状的标题化合物(31mg, 产率:88%)。

[0318] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.58-7.22 (m, 9H) , 7.09-7.14 (m, 2H) , 6.92 (m, 1H) , 5.64 (d, 1H) , 5.29-4.99 (m, 3H) , 4.72 (m, 2H) , 4.28 (m, 1H) , 4.03 (m, 1H) , 3.52 (s, 2H) , 2.76 (m, 2H) , 2.26-2.47 (m, 4H) , 1.57 (t, 2H) , 1.36 (s, 9H)

[0319] 步骤I. (R)-3-(2-氨基-2-苯乙基)-1-(2-氟-6-(三氟甲基)苄基)-1'-(3-氟代苄基)-1H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-2,4(3H,7H)-二酮(9)的制备

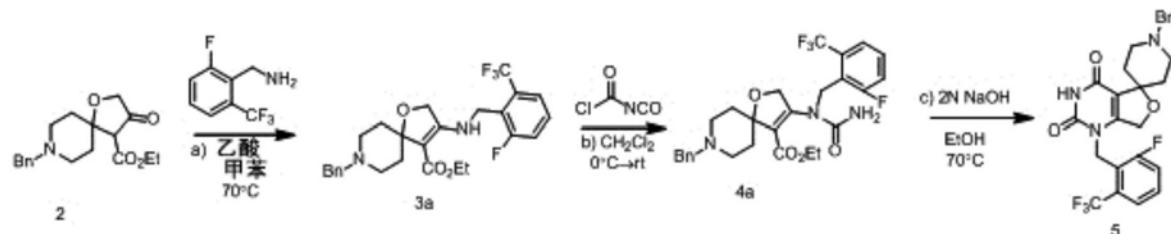
[0320] 将步骤H获得的(R)-(2-(1-(2-氟-6-(三氟甲基)苄基)-1'-(3-氟代苄基)-2,4-二氧代-1H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-3(2H,4H,7H)-基)-1-苯乙基氨基甲酸叔丁酯(8)(31mg, 0.0427mmol)加入二氯甲烷(2mL)和三氟乙酸(0.1mL)中, 在室温下搅拌混合物2.5小时。用饱和NaHCO₃(水溶液)中和反应溶液, 并用二氯甲烷萃取。用MgSO₄干燥有机层, 浓缩, 并用MPLC(甲醇/二氯甲烷=0/100~1/9)纯化, 以获得呈白色无定形固体的标题化合物

(21mg, 产率: 79%)。

[0321] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.57–7.08 (m, 11H), 6.92 (m, 1H), 5.15 (d, 2H), 4.70 (s, 2H), 4.35 (m, 1H), 4.19 (m, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.51 (s, 2H), 2.74 (m, 2H), 2.25–2.46 (m, 4H), 1.55 (m, 2H); MS (ESI) m/z 627.8 (MH^+)

[0322] 同时, 通过以下步骤制备作为中间体的1'-苄基-1-(2-氟-6-(三氟甲基)苄基)-1H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-2,4(3H,7H)-二酮(5)。

[0323]



[0324] 步骤A.8-苄基-3-((2-氟-6-(三氟甲基)苄基)氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]葵-3-烯-4-羧酸乙酯(3a)

[0325] 将8-苄基-3-氧代-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]葵烷-4-羧酸乙酯(2) (560mg, 1.76mmol) 和(2-氟-6-(三氟甲基)苄基)甲胺(375mg, 1.94mmol) 溶于甲苯(1mL)中, 加入乙酸(111 μL , 1.94mmol), 并在70°C下搅拌12小时。将所得溶液冷却至室温, 用二氯甲烷稀释, 并用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤。用二氯甲烷再萃取水层一次, 收集有机层, 并在减压下浓缩。通过硅胶层析(洗脱液:己烷/乙酸乙酯=2/1)纯化残余物, 并在真空下干燥, 以获得呈乳白色油状的标题化合物(864mg, 产率: 99%)。

[0326] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 1.26 (3H, t), 1.48 (2H, m), 2.31 (4H, m), 2.73 (2H, m), 3.53 (2H, s), 4.16 (2H, q), 4.41 (2H, d), 4.81 (2H, s), 7.21–7.35 (5H, m), 7.42–7.49 (3H, m)

[0327] 步骤B.8-苄基-3-(1-(2-氟-6-(三氟甲基)苄基)脲基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]葵-3-烯-4-羧酸乙酯(4a)

[0328] 将8-苄基-3-((2-氟-6-(三氟甲基)苄基)氨基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]葵-3-烯-4-羧酸乙酯(3a) (6.5g, 0.013mol) 溶于二氯甲烷(60mL), 冷却至0°C, 并在氮气氛围下缓慢加入N-(氯甲酰)异氰酸酯(1.8mL, 0.021mol), 随后在室温下搅拌2小时。将反应溶液冷却至0°C, 再加入N-(氯甲酰)异氰酸酯(1.0mL, 0.012mol), 并在室温下搅拌2小时。再将反应溶液冷却至0°C, 缓慢加入饱和碳酸氢钠水溶液, 并从其中分离有机层。用二氯甲烷再萃取水层一次, 收集有机层, 并在减压下浓缩。通过硅胶层析(洗脱液:二氯甲烷/甲醇=98/2~95/5)纯化残余物, 并在真空下干燥, 以获得呈黄色泡沫的标题化合物(2.6g, 产率: 37%)。

[0329] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 1.18 (3H, t), 1.70–1.76 (2H, m), 2.05–2.10 (1H, m), 2.18–2.27 (3H, m), 2.65 (1H, m), 2.73 (1H, m), 3.43–3.49 (2H, m), 4.03–4.19 (2H, m), 4.76 (1H, d), 5.52 (1H, d), 6.26 (1H, s), 7.20–7.30 (6H, m), 7.45 (1H, m), 7.53 (1H, m), 7.73 (1H, s)

[0330] 步骤C.1'-苄基-1-(2-氟-6-(三氟甲基)苄基)-1H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-2,4(3H,7H)-二酮(5)的制备

[0331] 将8-苄基-3-(1-(2-氟-6-(三氟甲基)苄基)脲基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]葵-3-烯-4-羧酸乙酯(4a) (2.6g, 4.86mmol) 溶于乙醇(60mL), 并向其中缓慢加入1N NaOH (48mL, 48.6mmol), 随后在70°C下搅拌12小时。浓缩反应溶液, 用二氯甲烷稀释, 并通过加入1N HCl

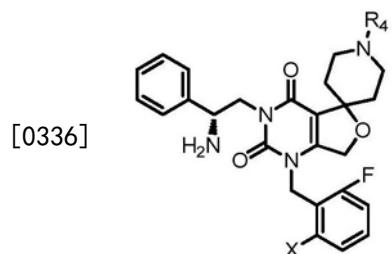
水溶液中和。分离有机层,用二氯甲烷萃取水层两次。收集有机层,用Na₂SO₄干燥,过滤,并在减压下浓缩。通过硅胶层析(洗脱液:二氯甲烷/甲醇=97/3~90/10)纯化浓缩液,并在真空下干燥,以获得呈乳白色固体的标题化合物(1.67g,产率:70%)。

[0332] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 1.50 (2H, d) , 2.17 (4H, m) , 2.67 (2H, m) , 3.46 (2H, s) , 4.83 (2H, s) , 4.98 (2H, s) , 7.24 (1H, m) , 7.32 (4H, m) , 7.60 (3H, m) , 11.29 (1H, s)

[0333] 实施例1-1至1-75

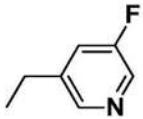
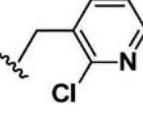
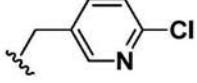
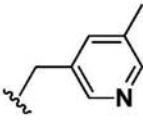
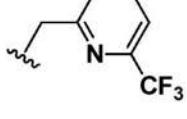
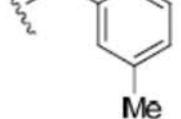
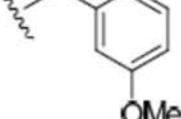
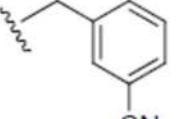
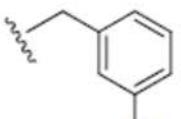
[0334] 除了使用用于引入下表1所示的相应的R₄基团的R₄-卤化物或R₄-醛试剂来代替实施例1步骤H中的3-氟苄基溴以外,按照与上面实施例1所述的相同方法制备实施例1-1至1-75的化合物。

[0335] [表1]

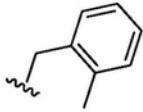
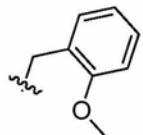
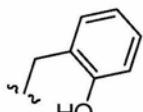
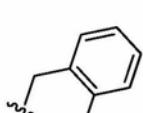
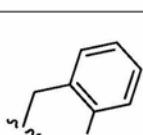
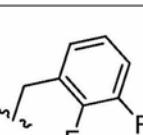
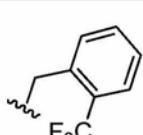
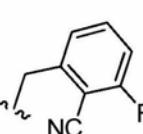
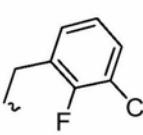
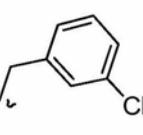


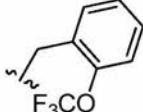
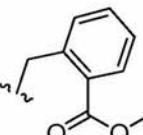
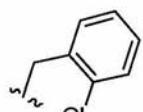
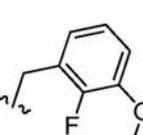
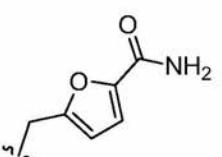
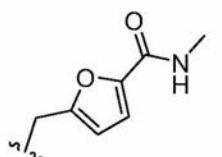
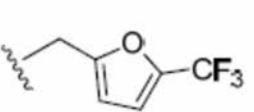
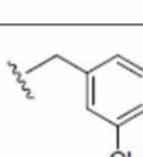
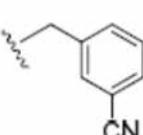
实施例	-R ₄	X	M.W.	质量
1-1		CF ₃	532.5	533.8
1-2		CF ₃	576.5	577.7
1-3		CF ₃	588.6	589.9
[0337]		CF ₃	629.6	630.7
1-5		CF ₃	609.6	610.8
1-6		CF ₃	609.6	610.8
1-7		CF ₃	609.6	610.7

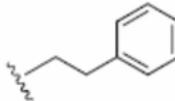
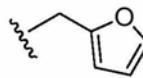
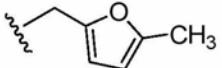
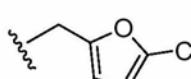
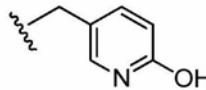
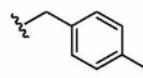
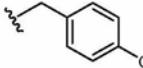
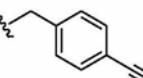
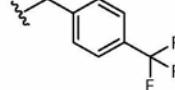
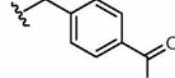
[0338]

1-8		CF ₃	627.6	628.7
1-9		CF ₃	644.0	644.4
1-10		CF ₃	644.0	644.7
1-11		CF ₃	623.6	624.9
1-12		CF ₃	677.6	678.7
1-13		CF ₃	622.6	623.7
1-14		CF ₃	638.6	639.7
1-15		CF ₃	633.6	634.7
1-16		CF ₃	643.0	643.7

1-17		CF ₃	676.6	677.8
1-18		CF ₃	692.6	693.7
1-19		CF ₃	666.6	667.8
1-20		CF ₃	665.6	666.8
1-21		CF ₃	654.7	655.9
1-22		CF ₃	624.6	625.7
1-23		CF ₃	686.7	687.7
1-24		CF ₃	664.7	665.7
1-25		CF ₃	650.6	651.8

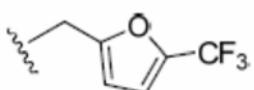
1-26		CF ₃	622.6	622.6	
1-27		CF ₃	638.6	638.8	
1-28		CF ₃	624.6	624.0	
1-29		CF ₃	626.6	626.7	
1-30		CF ₃	633.6	633.8	
[0340]	1-31		CF ₃	644.6	644.6
	1-32		CF ₃	676.6	676.7
	1-33		CF ₃	651.6	651.9
	1-34		CF ₃	651.6	651.8
	1-35		F	626.6	627.1

1-36		CF ₃	692.6	692.5
1-37		CF ₃	666.6	666.6
1-38		CF ₃	643.0	642.8
1-39		CF ₃	656.6	656.5
[0341]	1-40		CF ₃	641.6
	1-41		CF ₃	655.6
	1-42		F	616.5
	1-43		F	593.0
	1-44		F	583.6
				584.7

1-45		CF ₃	622.6	623.7	
1-46		CF ₃	598.5	599.8	
1-47		CF ₃	612.6	613.7	
1-48		CF ₃	633.0	633.7	
1-49		CF ₃	625.6	626.8	
[0342]	1-50		CF ₃	622.6	623.9
	1-51		CF ₃	643.0	643.9
	1-52		CF ₃	633.6	634.9
	1-53		CF ₃	676.6	677.8
	1-54		CF ₃	666.6	667.9

1-55		CF ₃	626.62	627.9	
1-56		CF ₃	624.6	625.9	
1-57		CF ₃	638.6	639.6	
1-58		CF ₃	610.6	611.9	
1-59		CF ₃	612.6	613.8	
[0343]	1-60		CF ₃	615.6	616.8
	1-61		CF ₃	615.6	616.7
	1-62		CF ₃	615.6	616.8
	1-63		CF ₃	599.5	600.9
	1-64		CF ₃	599.5	600.6

1-65		CF ₃	560.5	561.5	
1-66		CF ₃	588.5	589.6	
1-67		CF ₃	590.5	591.6	
1-68		CF ₃	596.5	597.5	
1-69	H	CF ₃	518.5	519.7	
[0344]	1-70		CF ₃	624.6	625.6
	1-71		CF ₃	651.6	652.8
	1-72		CF ₃	651.6	652.8
	1-73		CF ₃	653.6	654.3
	1-74		CF ₃	631.6	632.5

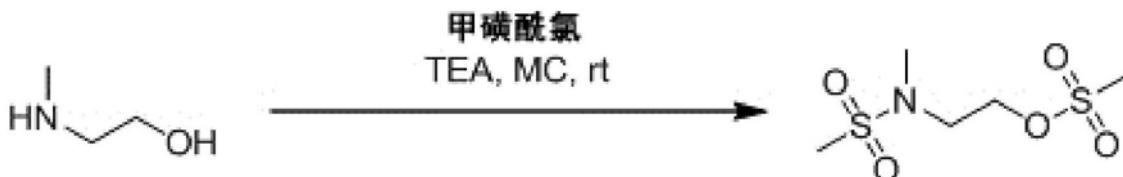
[0345]	1-75		CF ₃	666.5	666.2
--------	------	---	-----------------	-------	-------

[0346] 按照以下方法制备用于制备实施例1-1至1-75的化合物所需的中间体。

[0347] 中间体的制备

[0348] 2-(N-甲基甲磺酰氨基)乙基甲磺酸酯的合成

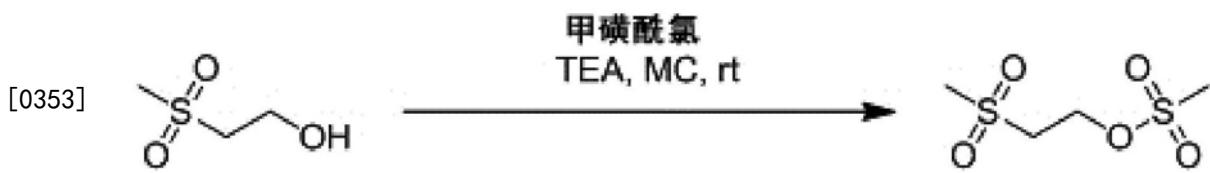
[0349]



[0350] 将2-(甲基氨基)乙醇(300mg, 4mmol)与二氯甲烷(8mL)混合,并向其中加入三乙胺(1.23mL, 8.8mmol)。在室温下将甲磺酰氯(0.68mL, 8.8mmol)逐滴地缓慢加入混合物,并在氮气氛下反应16小时。通过向反应溶液中加入水(10mL)以完成反应。用二氯甲烷(10mL)萃取混合物两次,并从中分离有机层。向有机层加入硫酸钠,并搅拌约5min,随后过滤。浓缩滤液,并在真空下干燥,以获得呈无色油状的标题化合物(875mg,产率:94%)。

[0351] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 4.38 (t, J=5.4Hz, 2H), 3.53 (t, J=5.3Hz, 2H), 3.08 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 2.88 (s, 3H) .

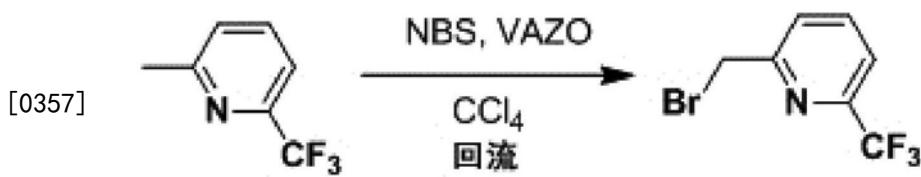
[0352] 2-(甲基磺酰基)乙基甲磺酸酯的合成



[0354] 将2-(甲基磺酰基)乙醇(497mg, 4mmol)与二氯甲烷(8mL)混合,并向其中加入三乙胺(0.62mL, 4.4mmol)。在室温下向其中逐滴缓慢加入甲磺酰氯,并在氮气氛下使混合物反应16小时。通过向反应溶液中加入水(10mL)以完成反应。用二氯甲烷(10mL)萃取该溶液两次,向由此获得的有机层中加入硫酸钠,并搅拌大约5min,随后过滤。浓缩滤液,并在真空下干燥,以获得呈无色油状的标题化合物(540mg,产率:67%)。

[0355] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 4.70-4.62 (m, 2H), 3.68 (s, 1H), 3.48-3.42 (m, 2H), 3.13-3.08 (m, 3H), 3.04 (d, J=0.9Hz, 3H) .

[0356] 2-(溴甲基)-6-(三氟甲基)吡啶的合成

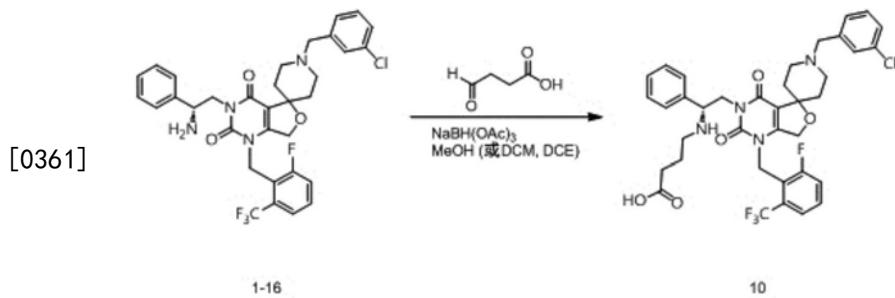


[0358] 将2-甲基-6-(三氟甲基)吡啶(100mg, 0.620mmol)溶于CCl₄(3mL),向其中加入N-溴代琥珀酰亚胺(NBS)(110mg, 0.620mmol)和1,1'-偶氮(环己烷甲腈)(VAZO, 8mg,

0.031mmol), 随后在90℃下加热并搅拌15小时。过滤反应溶液, 并在减压下浓缩滤液。用MPLC (Hex/EA=5:1) 纯化所得残余物, 以获得呈白色固体的标题化合物(42.5mg, 产率: 28.4%)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 4.60 (2H, s), 7.61 (1H, d), 7.68 (1H, d), 7.90 (1H, t)

[0359] 实施例2: (R)-4-((2-(1'-(3-氯代苄基)-1-(2-氟-6-(三氟甲基)苄基)-2,4-二氧代-1H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-3(2H,4H,7H)-基)-1-苯乙基)氨基)丁酸(10)的合成

[0360] <方法1>

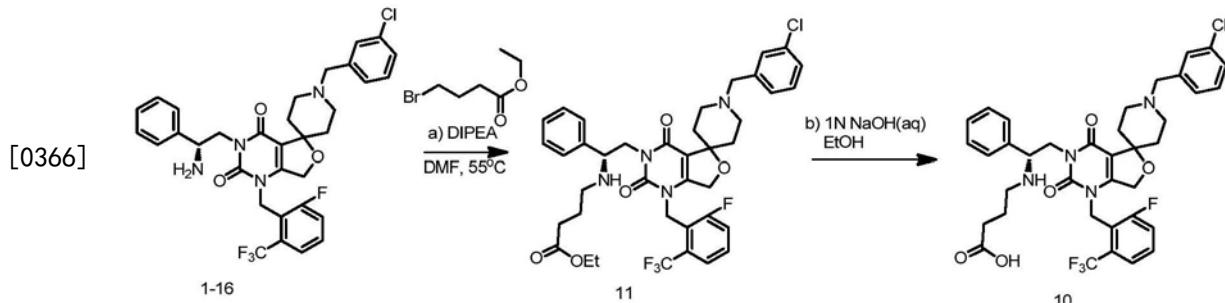


[0362] 将(R)-3-(2-氨基-2-苯乙基)-1'-(3-氯代苄基)-1-(2-氟-6-(三氟甲基)苄基)-1H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-2,4(3H,7H)-二酮(1-16)(93mg, 0.145mmol)溶于甲醇(2.9mL) (其可根据底物用二氯甲烷或二氯乙烷替代), 并在搅拌下向其中逐滴缓慢加入15%琥珀半醛水溶液(148mg, 0.218mmol)。将三乙酰氧基硼氢化钠(307mg, 1.45mmol)加入混合物, 并在氮气气下搅拌2小时。浓缩反应溶液, 加入二氯甲烷(10mL)和饱和碳酸氢钠溶液(10mL), 以分层。用二氯甲烷(10mL)对有机层萃取两次。向有机层加入硫酸钠并搅拌约5min, 随后过滤。浓缩滤液, 通过硅胶层析(洗脱液: 二氯甲烷/甲醇=10/1~5/1)纯化所得残余物, 并在真空下干燥, 以获得呈白色泡沫的标题化合物(10)(65mg, 产率: 62%)。

[0363] ¹H NMR (600MHz, CDCl₃) δ 7.55 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.45 (td, J=8.4, 5.3Hz, 1H), 7.41-7.36 (m, 3H), 7.36-7.31 (m, 3H), 7.30-7.27 (m, 1H), 7.24-7.18 (m, 3H), 5.22-5.06 (m, 2H), 4.85-4.75 (m, 2H), 4.38 (dd, J=13.7, 10.6Hz, 1H), 4.27 (dd, J=10.6, 4.3Hz, 1H), 3.99 (dd, J=13.6, 4.3Hz, 1H), 3.50 (s, 2H), 2.81-2.64 (m, 3H), 2.56-2.41 (m, 2H), 2.40-2.23 (m, 4H), 1.76-1.52 (m, 3H) .

[0364] <方法2>

[0365] 并且, 通过以下方法制备实施例2的化合物。



[0367] 步骤A. (R)-4-((2-(1'-(3-氯代苄基)-1-(2-氟-6-(三氟甲基)苄基)-2,4-二氧代-1H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-3(2H,4H,7H)-基)-1-苯乙基)氨基)丁酸乙酯(11)

[0368] 将 (R)-3-(2-氨基-2-苯乙基)-1'-(3-氯代苄基)-1-(2-氟-6-(三氟甲基)苄基)-1H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-2,4(3H,7H)-二酮(1-16)(200mg,0.30mmol)溶于N,N-二甲基甲酰胺(1mL),依次加入N,N-二异丙基乙胺(DIPEA,68μL,0.39mmol)和4-溴-丁酸乙酯(52μL,0.36mmol),随后在55℃下搅拌12小时。将反应溶液冷却至室温,用己烷/乙酸乙酯(1/1)的混合溶液稀释,并用氯化铵饱和水溶液洗涤,以分离有机层。用己烷/乙酸乙酯(1/1)的混合溶液再萃取水层一次,收集有机层,并在减压下浓缩。通过硅胶层析(洗脱液:二氯甲烷/甲醇=98/2~95/5)纯化所得残余物,并在真空下干燥,以获得呈白色泡沫的标题化合物(150mg,产率:64%)。

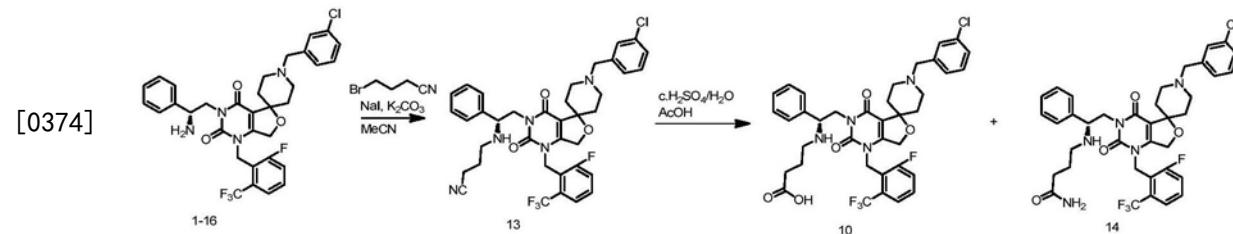
[0369] 步骤B. (R)-4-((2-(1'-(3-氯代苄基)-1-(2-氟-6-(三氟甲基)苄基)-2,4-二氧代-1H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-3(2H,4H,7H)-基)-1-苯乙基)氨基)丁酸(10)的制备

[0370] 将 (R)-4-((2-(1'-(3-氯代苄基)-1-(2-氟-6-(三氟甲基)苄基)-2,4-二氧代-1H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-3(2H,4H,7H)-基)-1-苯乙基)氨基)丁乙酯(100mg,0.13mmol)溶于乙醇(1mL),并向其中缓慢加入1N NaOH的水溶液(380μL,0.39mmol)。在室温下搅拌混合物1小时,并浓缩。用1N HCl的水溶液中和所得残余物,用二氯甲烷稀释,并从中分离有机层。用Na₂SO₄干燥有机层,过滤,并在减压下浓缩,以获得呈白色泡沫的标题化合物(60mg,产率:90%)。

[0371] ¹H NMR (600MHz, CDCl₃) δ 7.55 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.45 (td, J=8.4, 5.3Hz, 1H), 7.41-7.36 (m, 3H), 7.36-7.31 (m, 3H), 7.30-7.27 (m, 1H), 7.24-7.18 (m, 3H), 5.22-5.06 (m, 2H), 4.85-4.75 (m, 2H), 4.38 (dd, J=13.7, 10.6Hz, 1H), 4.27 (dd, J=10.6, 4.3Hz, 1H), 3.99 (dd, J=13.6, 4.3Hz, 1H), 3.50 (s, 2H), 2.81-2.64 (m, 3H), 2.56-2.41 (m, 2H), 2.40-2.23 (m, 4H), 1.76-1.52 (m, 3H) .

[0372] <方法3>

[0373] 并且,通过以下方法制备实施例2的化合物。



[0375] 步骤A. (R)-4-((2-(1'-(3-氯代苄基)-1-(2-氟-6-(三氟甲基)苄基)-2,4-二氧代-1H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-3(2H,4H,7H)-基)-1-苯乙基)氨基)丁腈(13)的制备

[0376] 将 (R)-3-(2-氨基-2-苯乙基)-1'-(3-氯代苄基)-1-(2-氟-6-(三氟甲基)苄基)-1H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-2,4(3H,7H)-二酮(1-16)(10g,15mmol)溶于乙腈(200mL),然后将NaI(6.2g,45mmol)、K₂CO₃(6.8g,45mmol)和4-溴丁腈(2.3mL,22.5mmol)依次加入混合物中,随后在95℃下搅拌12小时。将所得溶液冷却至室温,过滤,并在减压下浓缩,以从中除去乙腈。用二氯甲烷稀释所得溶液,用饱和氯化铵水溶液洗涤,并分离有机层。在减压下浓缩有机层,通过硅胶层析(洗脱液:二氯甲烷/甲醇=98/2~95/5)纯化所得残余物,并在真空下干燥,以获得呈白色泡沫的标题化合物(8.2g,产率:75%)。

[0377] 步骤B. (R)-4-((2-(1'-(3-氯代苄基)-1-(2-氟-6-(三氟甲基)苄基)-2,4-二氧代-1H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-3(2H,4H,7H)-基)-1-苯乙基)氨基)丁酸(10)的制备

[0378] 将(R)-4-((2-(1'-(3-氯代苄基)-1-(2-氟-6-(三氟甲基)苄基)-2,4-二氧代-1H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-3(2H,4H,7H)-基)-1-苯乙基)氨基)丁腈(7.1g, 9.7mmol)溶于乙酸(215mL), 并用冰水冷却该混合物。向混合物中缓慢加入水(130mL)和浓硫酸(130mL)。在室温下搅拌所得混合物1小时, 并在80℃下搅拌12小时。将所得溶液冷却至室温, 并向其中缓慢加入5N NaOH溶液, 以调节pH为6。用乙酸乙酯(1,500mL)萃取该溶液, 用无水MgSO₄干燥, 过滤, 并在减压下浓缩。用乙酸乙酯(70mL)稀释所得溶液, 搅拌, 并加入1N HCl醚溶液(22mL, 22mmol)。过滤形成的白色沉淀, 并用醚(50mL)洗涤。将过滤的固体溶于水(200mL), 并向其中加入2N NaOH溶液, 以调节pH为6。用乙酸乙酯(150mL)萃取所得溶液三次, 用无水MgSO₄干燥, 过滤, 并在减压下浓缩。通过硅胶层析(洗脱液:乙腈/甲醇=3/1)纯化所得残余物, 并在真空下干燥, 以获得呈白色泡沫的标题化合物(5.3g, 产率:73%)。

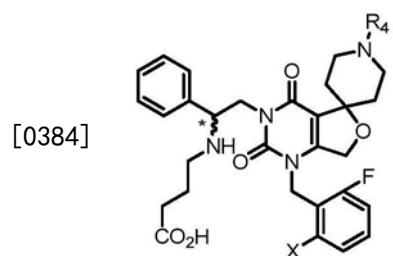
[0379] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 1.67 (4H, m), 2.30-2.58 (7H, m), 2.63-2.87 (3H, m), 3.61 (2H, s), 4.00 (1H, dd), 4.27 (1H, dd), 4.38 (1H, dd), 4.78 (2H, s), 5.13 (2H, m), 6.29 (1H, d), 6.72 (1H, d), 7.25-7.48 (7H, m), 7.55 (1H, d)

[0380] 此外, 在真空下干燥硅胶层析纯化过程中获得的(R)-4-((2-(1'-(3-氯代苄基)-1-(2-氟-6-(三氟甲基)苄基)-2,4-二氧代-1H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-3(2H, 4H, 7H)-基)-1-苯乙基)氨基)丁酰胺(化合物14), 产生呈白色泡沫的标题化合物(400mg, 产率:5%)。

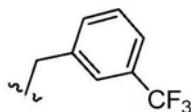
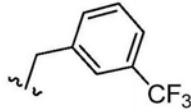
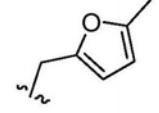
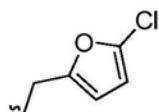
[0381] 实施例2-1至2-15

[0382] 除了使用包含下表2中所示的相应R4基团的各化合物代替实施例1-16中的化合物作为起始材料以外, 按照与上面实施例2所述的相同方法制备实施例2-1至2-15的化合物。

[0383] [表2]



[0385]

实施例	-R ₄	X	手性(*)	M.W.	质量
2-1		CF ₃	(R)	762.7	762.9
2-2		F	(R)	712.7	712.8
2-3		CF ₃	(R)	698.7	698.0
2-4		CF ₃	(R)	719.1	718.5

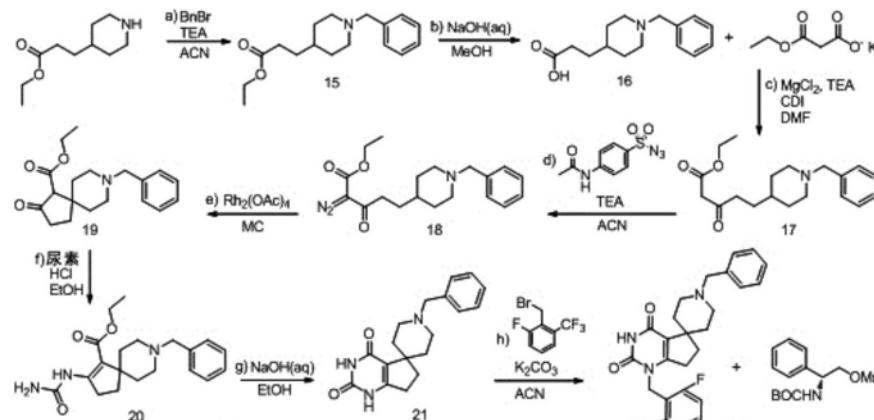
[0386]

2-5		CF ₃	(R)	737.7	738.4
2-6		F	(R)	702.6	703.8
2-7		F	(R)	679.1	680.0
2-8		F	(R)	669.7	670.6
2-9		CF ₃	(R)	719.7	720.7
2-10		CF ₃	(R)	729.1	729.8
2-11		CF ₃	(R)	751.7	752.5
2-12		CF ₃	(R)	740.8	741.7
2-13		CF ₃	(R)	752.68	753.7
2-14		CF ₃	(S)	729.1	729.8

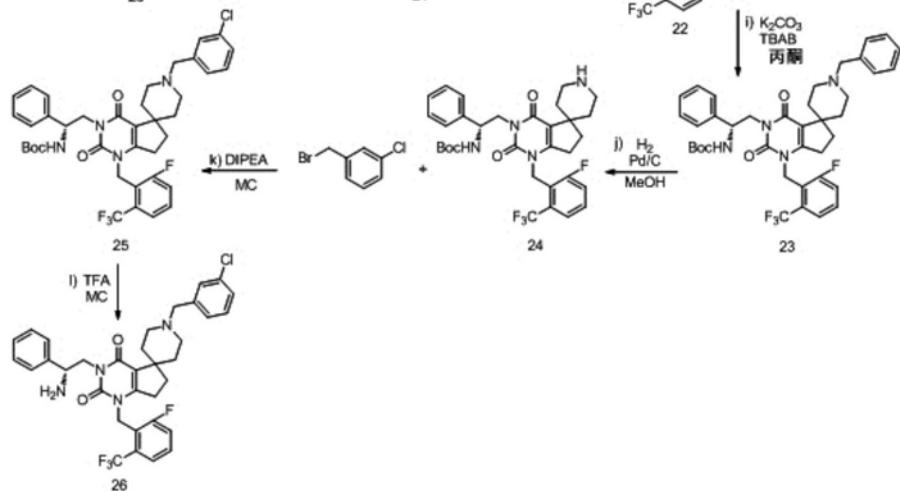
[0387]

2-15		CF ₃	(S)	752.68	753.7
------	--	-----------------	-----	--------	-------

[0388] 实施例3: (R)-3-(2-氨基-2-苯乙基)-1'-(3-氯代苄基)-1-(2-氟-6-(三氟甲基)苄基)-6,7-二氢螺[环戊[d]嘧啶-5,4'-哌啶]-2,4(1H,3H)-二酮(26)的合成



[0389]



[0390] 步骤A.3-(1-苄基哌啶-4-基)丙酸乙酯(15)的制备

[0391] 将3-(哌啶-4-基)丙酸乙酯(5g, 26.989mmol)加入乙腈(150mL), 然后向其中加入三乙胺(8.3mL, 59.376mmol), 随后搅拌。随后, 在冰浴中将苄基溴(6.45mL, 53.978mmol)加入所得溶液中。将混合物加热至室温, 搅拌过夜, 并在减压下浓缩。用蒸馏水(500mL)稀释浓缩的反应溶液, 用乙酸乙酯(300mL)萃取两次。用MgSO₄干燥有机层, 浓缩, 并用MPLC(乙酸乙酯/己烷=1/4~1/1)纯化, 以获得呈黄色油状的标题化合物(2.75g, 产率:37%)。

[0392] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.31~7.21 (m, 5H), 4.12 (q, 2H), 3.48 (s, 2H), 2.86 (m, 2H), 2.30 (m, 2H), 1.92 (m, 2H), 1.57 (m, 4H), 1.28~1.20 (m, 3H), 1.25 (t, 3H)

[0393] 步骤B.3-(1-苄基哌啶-4-基)丙酸(16)的制备

[0394] 将步骤A中制备的3-(1-苄基哌啶-4-基)丙酸乙酯(15) (2.75g, 9.982mmol)溶于甲醇(10mL), 向其中加入1N NaOH水溶液(30mL, 29.947mmol), 并在室温下搅拌过夜。在冰浴中用1N HCl的水溶液中和所得溶液, 并在减压下浓缩反应溶液。用甲醇/二氯甲烷(1/9)稀释

浓缩液，并用MgSO₄干燥。在减压下浓缩滤液，以获得呈白色固体的标题化合物(粗制，2.38g)。

[0395] MS (ESI) m/z 248.4 (MH⁺)

[0396] 步骤C.5-(1-苄基哌啶-4-基)-3-氧代戊酸乙酯(17)的制备

[0397] 将丙二酸单乙酯钾盐(2.57g, 15.113mmol)加入氯化镁(1.64g, 17.272mmol)和三乙胺(3.1mL, 22.310mmol)的悬浮液中，并在室温下搅拌2小时，以制备反应溶液1。将步骤B中制备的3-(1-苄基哌啶-4-基)丙酸(16) (1.78g, 7.197mmol)加入N,N,-二甲基甲酰胺(50mL)，向其中加入1,1'-羰二咪唑(1.28g, 7.917mmol)，并在室温下搅拌2小时，以制备反应溶液2。

[0398] 将反应溶液1加入反应溶液2，并在室温下搅拌过夜。用乙酸乙酯稀释所得溶液，并用蒸馏水洗涤数次。用MgSO₄干燥有机层，浓缩，以获得呈黄色油状的标题化合物(粗制，2.02g)。

[0399] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.32-7.21 (m, 5H) , 4.19 (q, 2H) , 3.50 (s, 2H) , 3.43 (s, 2H) , 2.88 (m, 2H) , 2.55 (t, 2H) , 1.94 (m, 2H) , 1.56 (m, 4H) , 1.31-1.24 (m, 3H) , 1.27 (t, 3H)

[0400] 步骤D.5-(1-苄基哌啶-4-基)-2-二氮杂-3-氧代戊酸乙酯(18)的制备

[0401] 将步骤C中制备的5-(1-苄基哌啶-4-基)-3-氧代戊酸乙酯(17) (2.14g, 6.751mmol)连同三乙胺(1.04mL, 7.426mmol)加入乙腈(70mL)，搅拌，随后向其中加入4-乙酰氨基苯磺酰叠氮(1.622g, 6.751mmol)。将混合物搅拌过夜，在减压下浓缩，并加入二乙醚，随后搅拌。过滤反应溶液，浓缩，并用MPLC(乙酸乙酯/己烷=1/4~1/1)纯化，以获得呈黄色油状的标题化合物(2.05g，产率：88%)。

[0402] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.31-7.20 (m, 5H) , 4.29 (q, 2H) , 3.47 (s, 2H) , 2.85 (m, 4H) , 1.92 (m, 2H) , 1.55 (m, 4H) , 1.32 (t, 3H) , 1.32-1.23 (m, 3H)

[0403] 步骤E.8-苄基-2-氧代-8-氮杂螺[4.5]葵烷-1-羧酸乙酯(19)的制备

[0404] 在氮气氛围下，将通过把步骤D制备的5-(1-苄基哌啶-4-基)-2-二氮杂-3-氧代戊酸乙酯(18) (1.43g, 4.164mmol)加入二氯甲烷(30mL)制得的溶液加入醋酸铑(II)二聚体(92mg, 0.208mmol)和二氯甲烷(25mL)的悬浮液中，随后在室温下搅拌过夜。在减压下浓缩反应溶液，并用MPLC(乙酸乙酯/己烷=1/4~2/3)纯化，以获得呈黄色油状的标题化合物(不纯的，985mg)。

[0405] MS (ESI) m/z 316.7 (MH⁺)

[0406] 步骤F.8-苄基-2-脲基-8-氮杂螺[4.5]葵-1-烯-1-羧酸乙酯(20)的制备

[0407] 将在1,4-二氧己环(0.2mL, 0.793mmol)中的4.0M HC1加入通过把步骤E中制备的8-苄基-2-氧代-8-氮杂螺[4.5]葵烷-1-羧酸乙酯(19) (50mg, 0.159mmol)和尿素(95mL, 1.585mmol)加入乙醇(2mL)中制得的溶液中，并于100℃在回流条件下搅拌混合物5小时。将反应溶液冷却至室温，并用2N NaOH的水溶液中和。过滤由此获得的固体，并用乙醇洗涤，在真空下干燥，以获得呈白色固体的标题化合物(22mg，产率：40%)。

[0408] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 9.67 (s, 1H) , 7.34-7.20 (m, 5H) , 6.73 (brs, 2H) , 4.17 (q, 2H) , 3.44 (s, 2H) , 2.96 (t, 2H) , 2.66 (d, 2H) , 2.26 (m, 2H) , 2.01 (m, 2H) , 1.68 (t, 2H) , 1.26 (t, 3H) , 1.11 (d, 2H)

[0409] MS (ESI) m/z 358.4 (MH⁺)

[0410] 步骤G.1'-苄基-6,7-二氢螺[环戊[d]嘧啶-5,4'-哌啶]-2,4(1H,3H)-二酮(21)的制备

[0411] 将在步骤F中制备的8-苄基-2-脲基-8-氮杂螺[4.5]葵-1-烯-1-羧酸乙酯(20)(15mg, 0.0437mmol)加入乙醇(1mL), 并向其中加入2N NaOH的水溶液(0.16mL, 0.320mmol), 使反应在70℃下进行1小时。将反应溶液冷却至室温, 并用1N HCl水溶液中和, 然后在减压下浓缩。用10%甲醇/二氯甲烷稀释浓缩液, 并用Na₂SO₄干燥。在减压下浓缩滤液, 并干燥, 以获得呈白色固体的标题化合物(13mg, 产率: 96%)。

[0412] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 7.34-7.21 (m, 5H), 3.43 (s, 2H), 2.68 (d, 2H), 2.57 (t, 2H), 2.24 (m, 2H), 1.97 (m, 2H), 1.84 (t, 2H), 1.22 (d, 2H)

[0413] MS (ESI) m/z 312.7 (MH⁺)

[0414] 步骤H.1'-苄基-1-(2-氟-6-(三氟甲基)苄基)-6,7-二氢螺[环戊[d]嘧啶-5,4'-哌啶]-2,4(1H,3H)-二酮(22)的制备

[0415] 使用1'-苄基-6,7-二氢螺[环戊[d]嘧啶-5,4'-哌啶]-2,4(1H,3H)-二酮(21)(30mg, 0.0963mmol)重复实施例1中用于制备化合物5的步骤(实施例1的步骤E), 以获得呈白色固体的标题化合物(23mg, 产率: 48%)。

[0416] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 8.53 (s, 1H), 7.54-7.20 (m, 8H), 5.22 (s, 2H), 3.50 (s, 2H), 2.81 (d, 2H), 2.62 (t, 2H), 2.53 (m, 2H), 1.98 (m, 4H), 1.29 (d, 2H)

[0417] 步骤I. (R)-(2-(1'-苄基-1-(2-氟-6-(三氟甲基)苄基)-2,4-二氧代-1,2,6,7-四氢螺[环戊[d]嘧啶-5,4'-哌啶]-3(4H)-基)-1-苯乙基)氨基甲酸叔丁酯(23)

[0418] 使用1'-苄基-1-(2-氟-6-(三氟甲基)苄基)-6,7-二氢螺[环戊[d]嘧啶-5,4'-哌啶]-2,4(1H,3H)-二酮(22)(20mg, 0.0410mmol)重复实施例1中用于制备化合物6的步骤(实施例1的步骤F), 以获得呈白色固体的标题化合物(14mg, 产率48%)。

[0419] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.41-7.23 (m, 13H), 5.81 (d, 1H), 5.26 (m, 2H), 4.99 (m, 1H), 4.27 (m, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.52 (s, 2H), 2.84-2.57 (m, 6H), 2.05-1.88 (m, 4H), 1.35 (s, 9H), 1.28 (m, 2H)

[0420] 步骤J. (R)-(2-(1-(2-氟-6-(三氟甲基)苄基)-2,4-二氧代-1,2,6,7-四氢螺[环戊[d]嘧啶-5,4'-哌啶]-3(4H)-基)-1-苯乙基)氨基甲酸叔丁酯(24)

[0421] 使用(R)-(2-(1'-苄基-1-(2-氟-6-(三氟甲基)苄基)-2,4-二氧代-1,2,6,7-四氢螺[环戊[d]嘧啶-5,4'-哌啶]-3(4H)-基)-1-苯乙基)氨基甲酸叔丁酯(23)(159mg, 0.225mmol)重复实施例1用于制备化合物7的步骤(实施例1的步骤G)以获得呈白色固体的标题化合物(69mg)。

[0422] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.57-7.20 (m, 8H), 5.75 (d, 1H), 5.23 (m, 2H), 5.01 (m, 1H), 4.23 (m, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.63 (m, 2H), 3.10 (t, 2H), 2.72 (m, 4H), 2.03 (m, 2H), 1.65 (d, 2H), 1.34 (s, 9H)

[0423] 步骤K. (R)-(2-(1-(3-氯代苄基)-1-(2-氟-6-(三氟甲基)苄基)-2,4-二氧代-1,2,6,7-四氢螺[环戊[d]嘧啶-5,4'-哌啶]-3(4H)-基)-1-苯乙基)氨基甲酸叔丁酯(25)

[0424] 使用(R)-(2-(1-(2-氟-6-(三氟甲基)苄基)-2,4-二氧代-1,2,6,7-四氢螺[环戊[d]嘧啶-5,4'-哌啶]-3(4H)-基)-1-苯乙基)氨基甲酸叔丁酯(24)(66mg, 0.107mmol)和3-氯苄基溴(29mg, 0.128mmol)重复实施例1用于制备化合物8的步骤(实施例1的步骤H)以获

得呈无色油状的标题化合物(47mg,产率:57%)。

[0425] MS (ESI) m/z 741.9 (M⁺)

[0426] 步骤L. (R)-3-(2-氨基-2-苯乙基)-1'-(3-氯代苄基)-1-(2-氟-6-(三氟甲基)苄基)-6,7-二氢螺[环戊[d]嘧啶-5,4'-哌啶]-2,4(1H,3H)-二酮(26)的制备

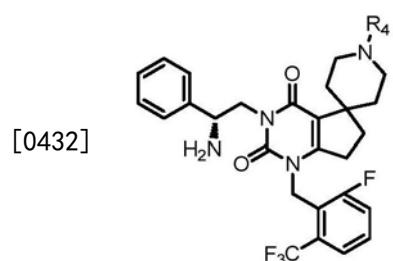
[0427] 使用(R)-2-(1'-(3-氯代苄基)-1-(2-氟-6-(三氟甲基)苄基)-2,4-二氧代-1,2,6,7-四氢螺[环戊[d]嘧啶-5,4'-哌啶]-3(4H)-基)-1-苯乙基氨基甲酸叔丁酯(25)(47mg,0.0615mmol)重复实施例1用于制备化合物9的步骤(实施例1的步骤I)以获得呈白色固体的标题化合物(34mg,产率:84%)。

[0428] MS (ESI) m/z 641.8 (M⁺)

[0429] 实施例3-1至3-6

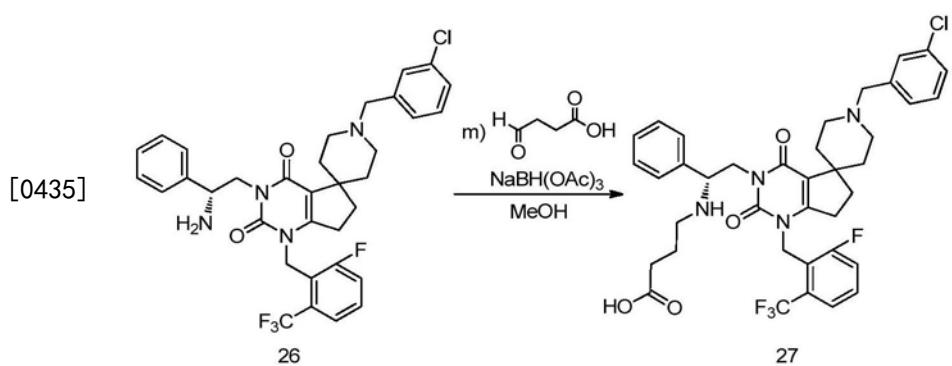
[0430] 除了使用用于引入下表3所示的相应的R₄基团的R₄-卤化物或R₄-醛试剂来代替实施例3步骤K中的3-氯苄基溴以外,按照与上面实施例3所述的相同方法制备实施例3-1至3-6的化合物。

[0431] [表3]



编号	-R ₄	M.W.	质量
3-1		652.7	654.1
3-2		606.6	607.7
3-3		624.6	624.7
3-4		631.0	631.7
3-5		664.6	664.9
3-6		674.6	675.1

[0434] 实施例4: (R)-4-((2-(1'-(3-氯代苄基)-1-(2-氟-6-(三氟甲基)苄基)-2,4-二氧代-1,2,6,7-四氢螺[环戊[d]嘧啶-5,4'-哌啶]-3(4H)-基)-1-苯乙基)氨基)丁酸(27)的合成



[0436] 步骤M. (R)-4-((2-(1'-((3-氯代苄基)-1-(2-氟-6-(三氟甲基)苄基)-2,4-二氧代-1,2,6,7-四氢螺[环戊[d]嘧啶-5,4'-哌啶]-3(4H)-基)-1-苯乙基)氨基)丁酸(27)的制备

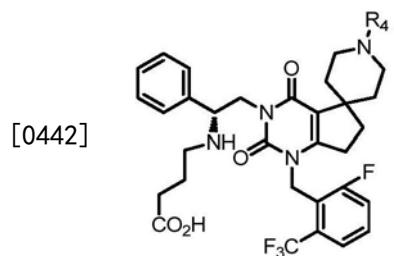
基)-6,7-二氢螺[环戊[d]嘧啶-5,4'-哌啶]-2,4(1H,3H)-二酮(26)(29mg,0.0436mmol)重复实施例2中用于制备化合物10的步骤(方法1),以获得呈白色无定形固体的标题化合物(15mg,产率45%)。

[0438] MS (ESI) m/z 727.8 (MH⁺)

[0439] 实施例4-1至4-6

[0440] 除了使用包含下表4中所示的相应R₄基团的各化合物代替实施例4中的化合物(26)作为起始材料以外,按照与上面实施例4所述的相同方法制备实施例4-1至4-6的化合物。

[0441] [表4]



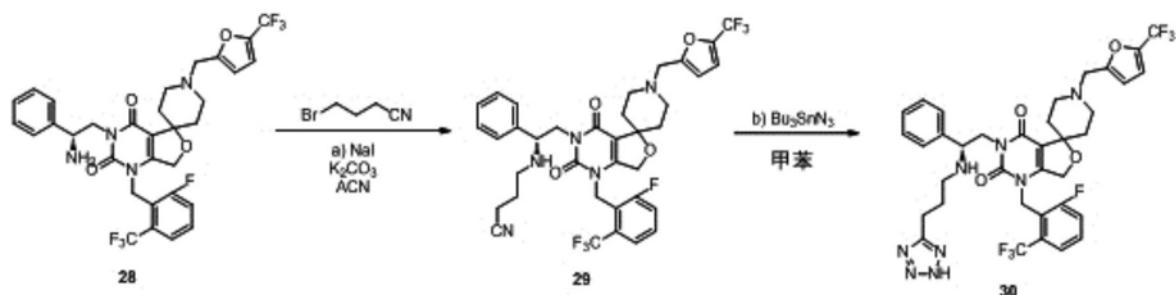
[0443]

实施例	-R ₄	M.W.	质量
4-1		738.8	740.2

4-2		692.7	693.8
4-3		710.7	710.8
[0444]		717.1	717.8
4-5		750.7	751.0
4-6		760.7	761.2

[0445] 实施例5: (R)-3-((3-(2H-四唑-5-基)丙基)氨基)-2-苯乙基)-1-(2-氟-6-(三氟甲基)苄基)-1'-((5-(三氟甲基)呋喃-2-基)甲基)-1H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-2,4(3H,7H)-二酮(30)的合成

[0446]



[0447] 步骤A. (R)-4-((2-(2-氟-6-(三氟甲基)苄基)-2,4-二氧代-1'-((5-(三氟甲基)呋喃-2-基)甲基)-1H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-3(2H,4H,7H)-基)-1-苯乙基)氨基)丁腈(29)的制备

[0448] 将4-溴丁腈(51.4μL, 0.517mmol)、NaI(155mg, 1.035mmol)和K₂CO₃(143mg, 1.035mmol)加入通过将(R)-3-(2-氨基-2-苯乙基)-1-(2-氟-6-(三氟甲基)苄基)-1'-((5-(三氟甲基)呋喃-2-基)甲基)-1H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-2,4(3H,7H)-二酮(28)(230mg, 0.345mmol)加入ACN(3.45mL)制得的溶液中, 在90℃搅拌23小时。将反应溶液冷却至室温, 并浓缩。将饱和NH₄Cl溶液加入所得溶液中, 用二氯甲烷(DCM)萃取。用MgSO₄干燥有机层, 浓缩, 并用MPLC(甲醇/DCM=1/45~1/24)纯化, 以获得呈黄色泡沫的标题化合物

(185.5mg, 产率: 73%)。

[0449] ^1H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.57 (1H, d) , 7.48 (1H, dd) , 7.39-7.28 (5H, m) , 7.24 (1H, d) , 6.72 (1H, d) , 6.29 (1H, d) , 5.23-5.06 (2H, m) , 4.70 (2H, s) , 4.22 (1H, dd) , 3.99 (2H, ddd) , 3.61 (2H, s) , 2.79 (2H, d) , 2.56 (1H, dt) , 2.48-2.22 (7H, m) , 1.76-1.40 (6H, m) .

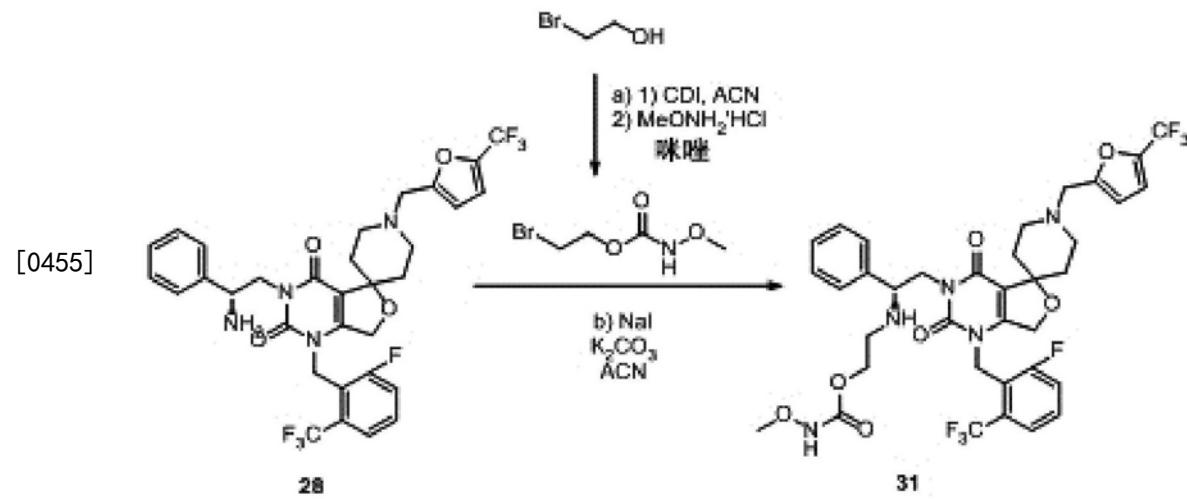
[0450] 步骤B. (R)-3-((3-((2H-四唑-5-基)丙基)氨基)-2-苯乙基)-1-(2-氟-6-(三氟甲基)苄基)-1'-(5-(三氟甲基)呋喃-2-基)甲基)-1H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-2,4(3H,7H)-二酮(30)的制备

[0451] 在密封管中,将叠氮基三丁基锡(IV) (204 μ L, 0.74mmol)加入通过把步骤A制备的(R)-4-((2-(1-(2-氟-6-(三氟甲基)苄基)-2,4-二氧代-1'-((5-(三氟甲基)呋喃-2-基)甲基)-1H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-3(2H,4H,7H)-基)-1-苯乙基)氨基)丁腈(29) (135.5mg, 0.185mmol)加入甲苯(1mL)制备的溶液中,并在120℃下搅拌23小时。将所得溶液冷却至室温,并加入饱和NH₄Cl溶液,然后用DCM萃取。用MgSO₄干燥有机层,浓缩,并用MPLC (甲醇/DCM=1/99~1/9)纯化,以获得呈白色泡沫的标题化合物(58.3mg,产率:40%)。

[0452] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.54 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.40-7.31 (m, 3H), 7.22 (d, 1H), 6.71 (dd, 1H), 6.28 (d, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.87 (s, 2H), 4.46 (dd, 1H), 4.30 (dd, 1H), 4.04 (dd, 1H), 3.59 (d, 2H), 3.23-3.07 (m, 1H), 3.06-2.91 (m, 1H), 2.78 (dt, 3H), 2.31 (ddd, 5H), 2.05 (s, 1H), 1.74 (s, 1H), 1.58 (d, 1H), 1.48 (d, 1H).

[0453] MS (ESI) m/z 777.6 (MH^+)

[0454] 实施例6: (R)-2-((2-(1-(2-氟-6-(三氟甲基)苄基)-2,4-二氧代-1'-((5-(三氟甲基)呋喃-2-基)甲基)-1H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-3(2H,4H,7H)-基)-1-苯乙基)氨基)乙基甲氧基氨基甲酸酯(31)的合成



[0456] 步骤A.2-溴乙基甲氧基氨基甲酸酯的制备

[0457] 将CDI (3.43g, 21.15mmol) 加入通过把2-溴乙醇 (1mL, 14.1mmol) 加入ACN (79.5mL) 制得的溶液中, 并在室温下搅拌1小时。当反应完成时, 将甲氨基胺·HCl (5.89g, 70.5mmol) 和咪唑 (3.84g, 56.4mmol) 加入反应混合物, 随后在室温下搅拌6小时。浓缩所得溶液, 加入1N HCl, 并用DCM萃取。用MgSO₄干燥有机层, 浓缩, 并用MPLC (乙酸乙酯/己烷 = 1/9~2/3) 纯化, 以获得呈清澈油状的标题化合物 (2.64g, 产率: 95%)。

基) 呋喃-2-基) 甲基)-1H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-3(2H,4H,7H)-基)-1-苯乙基氨基)乙基甲氧基氨基甲酸酯(31)的制备

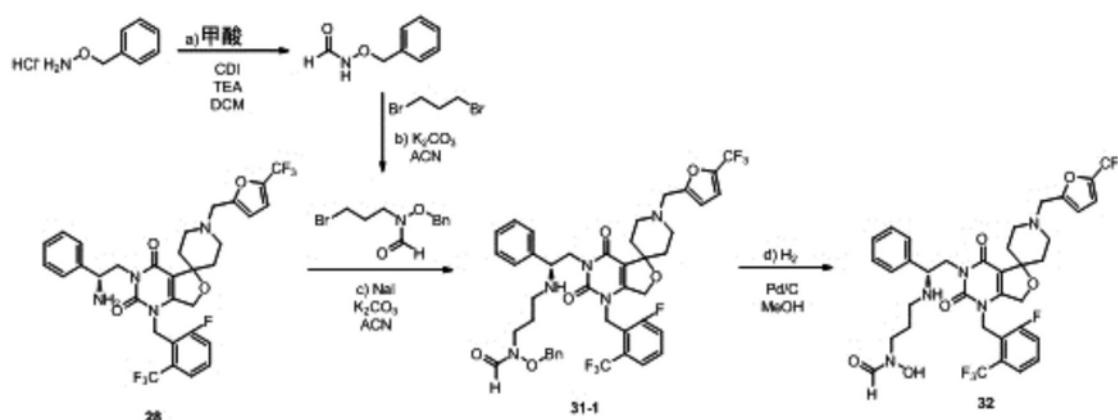
[0459] 在通过把(R)-3-(2-氨基-2-苯乙基)-1-(2-氟-6-(三氟甲基)苄基)-1'-(5-(三氟甲基)呋喃-2-基)甲基)-1H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-2,4(3H,7H)-二酮(28)(493.3mg,0.74mmol)加入ACN(4.5mL)制备的溶液中加入步骤A中制备的2-溴乙基甲氧基氨基甲酸酯(267.3mg,1.35mmol)、碘化钠(202.3mg,1.35mmol)和K₂CO₃(186.6mg,1.35mmol),随后在100℃下搅拌14小时。将所得溶液冷却至室温,并浓缩。将饱和NH₄Cl溶液加入混合物,然后用DCM萃取所得溶液。用MgSO₄干燥有机层,浓缩,并用MPLC(甲醇/DCM=1/191~1/24)纯化,以获得呈白色泡沫的标题化合物(72.8mg,产率:12%)。

[0460] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.56 (d, 1H), 7.52-7.41 (m, 1H), 7.35 (d, 3H), 7.30 (s, 1H), 6.75-6.68 (m, 1H), 6.29 (d, 1H), 5.90 (d, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.99-4.88 (m, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.35-4.20 (m, 1H), 4.00 (dd, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.60 (d, 3H), 3.31 (s, 1H), 2.79 (d, 2H), 2.46-2.29 (m, 3H), 1.57 (d, 3H) .

[0461] MS (ESI) m/z 784.6 (M⁺)

[0462] 实施例7: (R)-N-(3-((2-(1-(2-氟-6-(三氟甲基)苄基)-2,4-二氧代-1'-(5-(三氟甲基)呋喃-2-基)甲基)-1H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-3(2H,4H,7H)-基)-1-苯乙基氨基)丙基)-N-羟基甲酰胺(32)的合成

[0463]



[0464] 步骤A.N-(苄氨基)甲酰胺的制备

[0465] 在通过将甲酸(0.24mL,6.26mmol)加入DCM(18.9mL)制得的溶液中加入CDI(1.01g,6.26mmol),随后在室温下搅拌30min。将0-苄基羟胺·HCl(1g,6.26mmol)、TEA(0.87mL,6.26mmol)和DCM(2mL)加入反应溶液,随后在室温下搅拌3.5小时。用1N HCl洗涤所得溶液。用MgSO₄干燥有机层,浓缩,并用MPLC(甲醇/DCM=1/191~1/24)纯化,以获得呈清澈液体的标题化合物(628.8mg,产率:66%)。

[0466] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 8.33 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.40 (s, 5H), 4.96-4.85 (s, 2H)

[0467] 步骤B.N-(苄氨基)-N-(3-溴丙基)甲酰胺

[0468] 通过将1,3-二溴丙烷(0.635mL,6.26mmol)加入ACN(13.6mL)制得的溶液中加入K₂CO₃(649.6mg,4.7mmol),随后搅拌。将步骤A获得的N-(苄氨基)甲酰胺(473.7mg,3.13mmol)和ACN(2mL)缓慢加入反应溶液,随后在60℃下搅拌14小时。将所得溶液冷却至室温。将水(5mL)加入反应溶液,然后用DCM萃取该溶液。用MgSO₄干燥有机层,浓缩,并用MPLC

(EA/己烷=0/100~1/4) 纯化, 以获得呈清澈油状的标题化合物 (303.8mg, 产率: 36%)。

[0469] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8.22 (s, 1H), 7.37 (d, 5H), 4.89 (d, 2H), 3.73 (s, 2H), 3.42 (s, 2H), 2.26-2.05 (m, 2H)

[0470] 步骤C. (R)-N-(苄氧基)-N-(3-((2-(1-(2-氟-6-(三氟甲基)苄基)-2,4-二氧代-1'-(5-(三氟甲基)呋喃-2-基)甲基)-1H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-3(2H,4H,7H)-基)-1-苯乙基)氨基)丙基)甲酰胺(31-1)的制备

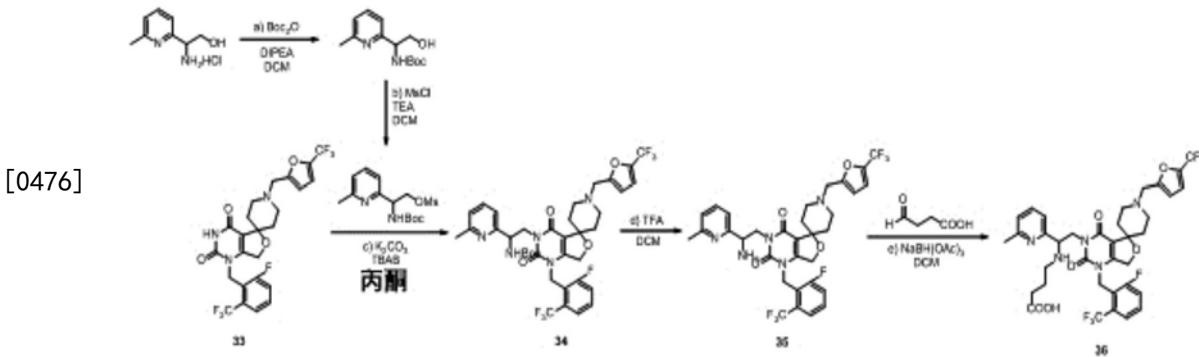
[0471] 使用(R)-3-(2-氨基-2-苯乙基)-1-(2-氟-6-(三氟甲基)苄基)-1'-(5-(三氟甲基)呋喃-2-基)甲基)-1H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-2,4(3H,7H)-二酮(28)(620mg,0.93mmol)和步骤B中制备的N-(苄氧基)-N-(3-溴丙基)甲酰胺(303.8mg,1.12mmol)重复实施例1步骤A的步骤,以获得呈白色泡沫的标题化合物(31)(165.9mg,产率21%)。

[0472] 步骤D. (R)-N-(3-((2-(1-(2-氟-6-(三氟甲基)苯基)-2,4-二氧代-1'-((5-(三氟甲基)呋喃-2-基)甲基)-1H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-3(2H,4H,7H)-基)-1-苯乙基)氨基)丙基)-N-羟基甲酰胺(32)的制备

[0473] 在通过将步骤C中制备的 (R)-N-(苄氧基)-N-(3-((2-(1-(2-氟-6-(三氟甲基)苄基)-2,4-二氧代-1'-((5-(三氟甲基)呋喃-2-基)甲基)-1H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-3(2H,4H,7H)-基)-1-苯乙基)氨基)丙基)甲酰胺(31-1) (165.9mg, 0.19mmol) 加入 MeOH (1mL) 制得的溶液中加入 10% Pd/C (degussa型, 332.2mg, 20wt%) , 并用氢气吹气。将填充氢气的气球与容器连接, 并在室温下搅拌该溶液6小时。通过硅藻土垫过滤所得溶液, 浓缩, 并用MPLC(甲醇/DCM=1/49~3/7)纯化, 以获得呈白色泡沫的标题化合物(32) (38.3mg, 产率:26%)。

[0474] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.55 (d, 2H) , 7.47 (dd, 1H) , 7.37 (t, 3H) , 7.29 (d, 2H) , 6.71 (d, 1H) , 6.28 (d, 1H) , 5.15 (dd, 2H) , 4.89 (dd, 1H) , 4.83-4.64 (m, 3H) , 4.11 (dd, 1H) , 3.61 (s, 2H) , 3.51 (d, 2H) , 3.47 (d, 1H) , 3.41-3.24 (m, 1H) , 2.79 (d, 2H) , 2.63-2.49 (m, 1H) , 2.47-2.22 (m, 4H) , 2.03 (d, 1H) , 1.84 (d, 2H) , 1.67 (d, 2H) .

[0475] 实施例8:4-((2-(1-(2-氟-6-(三氟甲基)苯基)-2,4-二氧代-1'-((5-(三氟甲基)呋喃-2-基)甲基)-1H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-3(2H,4H,7H)-基)-1-(6-甲基吡啶-2-基)乙基)氨基)丁酸(36)的合成



[0477] 步骤A. (2-羟基-1-(6-甲基吡啶-2-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯

[0478] 向通过将2-氨基-2-(6-甲基(2-吡啶基))乙-1-醇盐酸盐(200mg, 1.06mmol)加入DCM(3.53mL)制得的溶液中加入DIPEA(0.37mL, 2.12mmol), 搅拌, 随后向其中加入Boc-羧酐

(255.3mg, 1.17mmol)。所得混合物在室温下搅拌21小时。向混合物中加入蒸馏水(5mL), 并用DCM萃取。用MgSO₄干燥有机层, 浓缩, 并用MPLC(乙酸乙酯/己烷=1/9~2/3)纯化, 以获得呈白色固体的标题化合物(205.3mg, 产率:77%)。

[0479] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.58 (t, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.08 (d, 1H), 5.88 (s, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.39 (s, 1H), 4.09-3.97 (m, 1H), 3.91 (s, 1H), 2.53 (s, 3H), 1.58 (s, 1H), 1.45 (s, 9H)。

[0480] 步骤B.2-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-(6-甲基吡啶-2-基)乙基甲磺酸酯

[0481] 在通过将步骤A中获得的(2-羟基-1-(6-甲基吡啶-2-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(205.3mg, 0.81mmol)加入DCM(2.7mL)制得的溶液中加入TEA(0.13mL, 0.97mmol), 搅拌, 随后向其中加入MsCl(68.9μL, 0.89mmol), 并在室温下搅拌1小时。将饱和NaHCO₃溶液加入反应溶液中, 并用DCM萃取该混合物。用MgSO₄干燥有机层, 浓缩, 以获得呈清澈油状的标题化合物(279.6mg, 产率:104%)。

[0482] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.57 (t, 1H), 7.10 (t, 2H), 5.85 (s, 1H), 5.04 (s, 1H), 4.57 (dd, 1H), 4.45 (d, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 1.47 (s, 9H)。

[0483] 步骤C. (2-(1-(2-氟-6-(三氟甲基)苄基)-2,4-二氧代-1'-(5-(三氟甲基)呋喃-2-基)甲基)-1H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-3(2H,4H,7H)-基)-1-(6-甲基吡啶-2-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(34)的制备

[0484] 使用步骤B中制备的1-(2-氟-6-(三氟甲基)苄基)-1'-(5-(三氟甲基)呋喃-2-基)甲基)-1H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-2,4(3H,7H)-二酮(33)(100mg, 0.18mmol)重复实施例3中用于制备实施例3的化合物23的步骤(实施例3的步骤I), 以获得呈白色泡沫的标题化合物(137.2mg, 产率:97%)。

[0485] 步骤D.3-(2-氨基-2-(6-甲基吡啶-2-基)乙基)-1-(2-氟-6-(三氟甲基)苄基)-1'-(5-(三氟甲基)呋喃-2-基)甲基)-1H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-2,4(3H,7H)-二酮(35)的制备

[0486] 使用步骤C中制备的(2-(1-(2-氟-6-(三氟甲基)苄基)-2,4-二氧代-1'-(5-(三氟甲基)呋喃-2-基)甲基)-1H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-3(2H,4H,7H)-基)-1-(6-甲基吡啶-2-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(34)(137.2mg, 0.175mmol)重复实施例3中用于制备实施例3的化合物26的步骤(实施例3的步骤L), 以获得呈白色泡沫的标题化合物(75.3mg, 产率:63%)。

[0487] 步骤E.4-((2-(1-(2-氟-6-(三氟甲基)苄基)-2,4-二氧代-1'-(5-(三氟甲基)呋喃-2-基)甲基)-1H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-3(2H,4H,7H)-基)-1-(6-甲基吡啶-2-基)乙基)氨基)丁酸(36)的制备

[0488] 使用步骤D中制备的3-(2-氨基-2-(6-甲基吡啶-2-基)乙基)-1-(2-氟-6-(三氟甲基)苄基)-1'-(5-(三氟甲基)呋喃-2-基)甲基)-1H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-2,4(3H,7H)-二酮(35)(65.6mg, 0.096mmol)重复实施例2中用于制备化合物10的步骤(实施例2的方法1), 以获得呈白色泡沫的标题化合物(46.0mg, 产率:62%)。

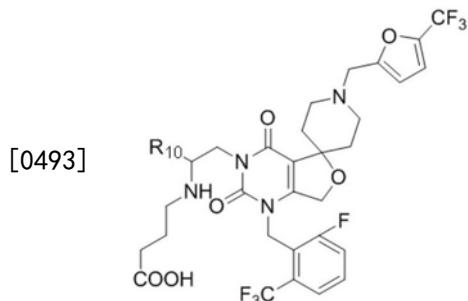
[0489] MS (ESI) m/z 768.4 (M⁺)

[0490] 实施例8-1和8-2

[0491] 除了使用包含下表5中所示的相应R₁₀基团的各化合物代替2-氨基-2-(6-甲基(2-

毗啶基)乙-1-醇盐酸盐以外,按照与实施例8所述的相同方法制备实施例8-1至8-2的化合物。

[0492] [表5]

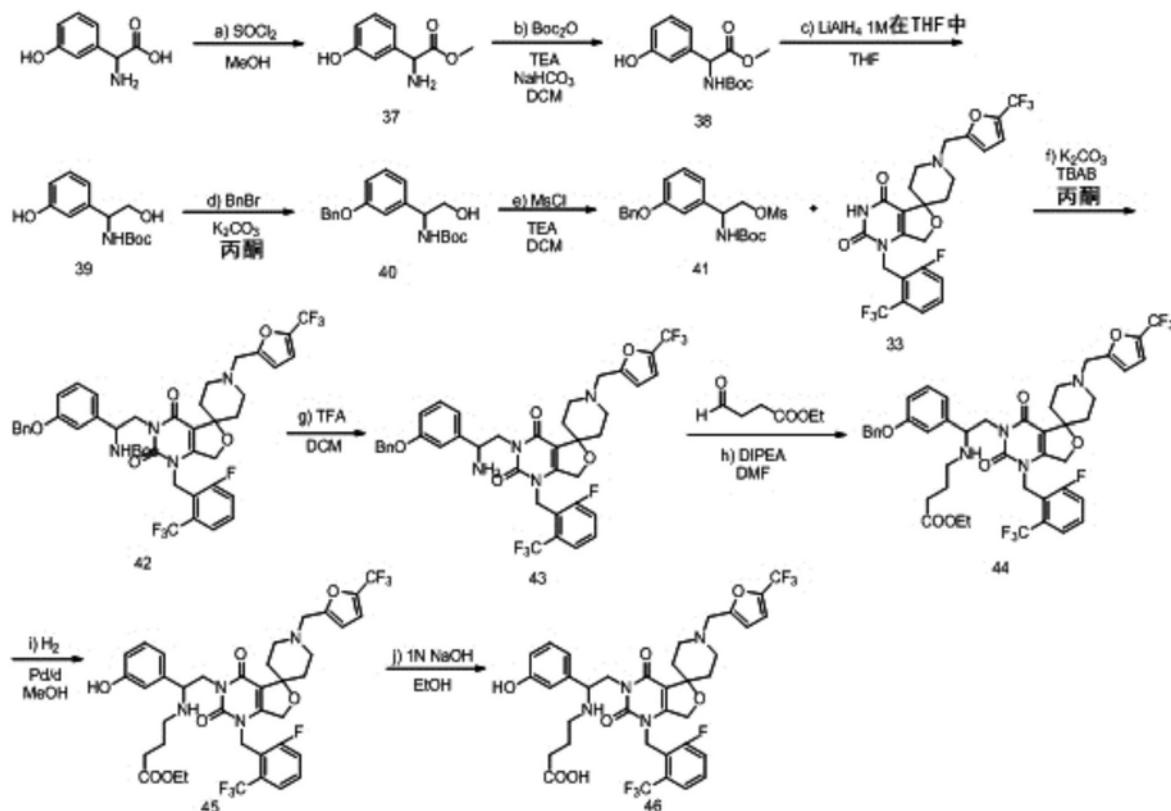


[0494]

实施例	-R ₁₀	M.W.	质量
8-1		772.73	773.0
8-2		756.66	757.0

[0495] 实施例9:4-((2-(1-(2-氟-6-(三氟甲基)苄基)-2,4-二氧代-1'-((5-(三氟甲基)呋喃-2-基)甲基)-1H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-3(2H,4H,7H)-基)-1-(3-羟苯基)乙基)氨基)丁酸(46)的合成

[0496]



[0497] 步骤A&B.2-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-(3-羟基苯基)乙酸甲酯(38)的制备

[0498] 在通过将DL-3-羟苯基甘氨酸(1g, 5.98mmol)加入MeOH(12mL)制得的溶液中加入亚硫酰氯(0.52mL, 7.18mmol),随后在80℃下搅拌2小时。将所得溶液冷却至室温,并浓缩。

用DCM(15mL)稀释浓缩液,加入NaHCO₃(753mg,8.97mmol)和TEA(0.92mL,6.58mmol)并搅拌,随后向其中加入Boc₂O(1.44g,6.58mmol),并在室温下搅拌12小时。用饱和NH₄Cl溶液中和反应溶液,并用DCM萃取。用MgSO₄干燥有机层,浓缩,并用MPLC(甲醇/DCM=1/191~1/24)纯化,以获得呈乳白色泡沫的标题化合物(1.4g,产率:83%)。

[0499] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.21 (t, 1H), 6.92 (d, 1H), 6.84 (d, 1H), 6.81-6.74 (m, 1H), 5.55 (s, 1H), 5.33-5.20 (m, 1H), 5.16 (s, 1H), 3.72 (s, 3H), 1.45 (d, 9H).

[0500] 步骤C. (2-羟基-1-(3-羟苯基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(39)的制备

[0501] 将通过把上面获得的2-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-(3-羟苯基)乙酸甲酯(38)(1.4g,4.98mmol)加入THF(12mL)制得的溶液在冰浴中冷却,并向其中缓慢加入在THF(4.98mL)中的1M LAH(氢化铝锂)。将混合物温热至室温,并搅拌1小时。在冰浴中冷却所得溶液,然后向其中缓慢加入饱和NH₄Cl溶液,直到无更多气体形成。通过硅藻土垫过滤反应溶液,加2NHC1以调节pH为1,并用DCM萃取。用MgSO₄干燥有机层,浓缩,并用MPLC(甲醇/DCM=1/191~1/24)纯化,以获得呈白色泡沫的标题化合物(1.29g,产率:102%)。

[0502] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.23-7.14 (m, 1H), 6.82 (d, 1H), 6.77-6.67 (m, 2H), 6.12 (s, 1H), 5.32 (d, 1H), 4.74 (d, 1H), 3.85 (dd, 2H), 2.48 (s, 1H), 1.44 (s, 9H).

[0503] 步骤D. (1-(3-(苄氧基)苯基)-2-羟基乙基)氨基甲酸叔丁酯(40)

[0504] 在通过将步骤C中获得的(2-羟基-1-(3-羟苯基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(500mg,1.97mmol)加入丙酮(19.7mL)制得的溶液中加入K₂CO₃(407.7mg,2.95mmol),随后搅拌。将苄基溴(0.23mL,1.97mmol)加入其中,随后在室温下搅拌19小时。将所得溶液加热到60°C,搅拌1小时并冷却至室温。然后,过滤溶液,用丙酮洗涤,浓缩,并用MPLC(甲醇/DCM=1/191~1/24)纯化,以获得呈白色泡沫的标题化合物(225.1mg,产率:33.3%)。

[0505] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.46-7.40 (m, 2H), 7.38 (d, 1H), 7.37-7.33 (m, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.94-6.89 (m, 2H), 6.88 (d, 1H), 5.19 (s, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.75 (s, 1H), 3.90-3.73 (m, 2H), 2.19 (d, 1H), 1.43 (s, 9H).

[0506] 步骤E. 2-(3-(苄氧基)苯基)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)乙基甲磺酸酯(41)的制备

[0507] 使用步骤D中制备的(1-(3-(苄氧基)苯基)-2-羟乙基)氨基甲酸叔丁酯(40)(112.5mg,0.33mmol)重复实施例4的步骤A的步骤,以获得作为粗产物的标题化合物。

[0508] 步骤F. (1-(3-(苄氧基)苯基)-2-(1-(2-氟-6-(三氟甲基)苄基)-2,4-二氧代-1'-(5-(三氟甲基)呋喃-2-基)甲基)-1H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-3(2H,4H,7H)-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(42)的制备

[0509] 使用步骤E制备的2-(3-(苄氧基)苯基)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)乙基甲磺酸盐(41)(120.4mg,0.22mmol)重复实施例3的步骤I的步骤,以获得呈白色泡沫的标题化合物(158mg,产率:82%)。

[0510] 步骤G. 3-(2-氨基-2-(3-(苄氧基)苯基)乙基)-1-(2-氟-6-(三氟甲基)苄基)-1'-(5-(三氟甲基)呋喃-2-基)甲基)-1H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-2,4(3H,7H)-二酮(43)的制备

[0511] 使用步骤F中制备的(1-(3-(苄氧基)苯基)-2-(1-(2-氟-6-(三氟甲基)苄基)-2,4-二氧代-1'-(5-(三氟甲基)呋喃-2-基)甲基)-1H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-3(2H,4H,7H)-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(42)(158.2mg,0.18mmol)重复实施例3的步骤L的

步骤,以获得呈白色泡沫的标题化合物 (99.1mg,产率:71%)。

[0512] 步骤H.4-((1-(3-(苄氧基)苯基)-2-(1-(2-氟-6-(三氟甲基)苄基)-2,4-二氧代-1'-((5-(三氟甲基)呋喃-2-基)甲基)-1H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-3(2H,4H,7H)-基)乙基)氨基)丁酸乙酯(44)的制备

[0513] 使用步骤G中制备的3-(2-氨基-2-(3-(苄氧基)苯基)乙基)-1-(2-氟-6-(三氟甲基)苄基)-1'-((5-(三氟甲基)呋喃-2-基)甲基)-1H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-2,4(3H,7H)-二酮(45) (50.1mg,0.065mmol) 重复实施例2的方法2中的步骤A的步骤,以获得呈白色泡沫的标题化合物 (33.0mg,产率:57%)。

[0514] 步骤I.4-((2-(1-(2-氟-6-(三氟甲基)苄基)-2,4-二氧代-1'-((5-(三氟甲基)呋喃-2-基)甲基)-1H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-3(2H,4H,7H)-基)-1-(3-羟苯基)乙基)氨基)丁酸乙酯(45)的制备

[0515] 在通过将步骤H中制备的4-((1-(3-(苄氧基)苯基)-2-(1-(2-氟-6-(三氟甲基)苄基)-2,4-二氧代-1'-((5-(三氟甲基)呋喃-2-基)甲基)-1H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-3(2H,4H,7H)-基)乙基)氨基)丁酸乙酯(44) (33.0mg,0.037mmol) 加入甲醇(1mL) 制得的溶液中加入Pd/C (degussa型,4.95mg,15wt%), 并用氢气吹气10min。将填充氢气的气球与容器连接,并在室温下搅拌该溶液1.5小时。通过硅藻土垫过滤所得溶液,浓缩,并用MPLC (甲醇/DCM=1/99~1/19) 纯化,以获得呈白色泡沫的标题化合物 (25.3mg,产率:86%)。

[0516] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.54 (d, 1H), 7.45 (dd, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.17 (t, 1H), 6.86 (d, 2H), 6.75-6.65 (m, 2H), 6.30 (d, 1H), 5.14 (d, 1H), 5.00 (d, 1H), 4.74-4.59 (m, 2H), 4.06 (d, 2H), 3.61 (s, 2H), 2.77 (s, 2H), 2.53-2.29 (m, 6H), 2.25 (t, 2H), 1.64 (d, 2H), 1.60-1.45 (m, 2H), 1.19 (t, 3H) .

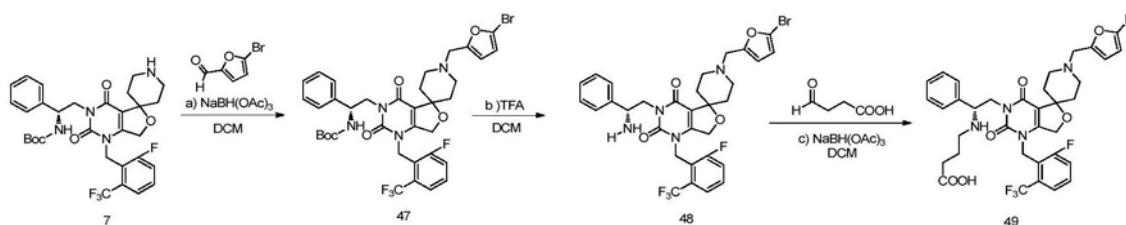
[0517] 步骤J.4-((2-(1-(2-氟-6-(三氟甲基)苄基)-2,4-二氧代-1'-((5-(三氟甲基)呋喃-2-基)甲基)-1H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-3(2H,4H,7H)-基)-1-(3-羟苯基)乙基)氨基)丁酸(46)的制备

[0518] 使用步骤I中制备的4-((2-(1-(2-氟-6-(三氟甲基)苄基)-2,4-二氧代-1'-((5-(三氟甲基)呋喃-2-基)甲基)-1H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-3(2H,4H,7H)-基)-1-(3-羟苯基)乙基)氨基)丁酸乙酯(25.3mg,0.032mmol) 重复实施例2的方法2中步骤B的步骤,以获得呈白色泡沫的标题化合物 (14.3mg,产率:58%)。

[0519] MS (ESI) m/z 769.2 (MH⁺)

[0520] 实施例10: (R)-4-((2-(1'-((5-溴代呋喃-2-基)甲基)-1-(2-氟-6-(三氟甲基)苄基)-2,4-二氧代-1H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-3(2H,4H,7H)-基)-1-苯乙基)氨基)丁酸(49)的制备

[0521]



[0522] 步骤A. (R)-(2-(1'-(5-溴代呋喃-2-基)甲基)-1-(2-氟-6-(三氟甲基)苄基)-2,4-二氧化-1H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-3(2H,4H,7H)-基)-1-苯乙基)氨基甲酸叔丁酯(47)的制备

[0523] 向通过将 (R)-2-(1-(2-氟-6-(三氟甲基) 苄基)-2,4-二氧代-1H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-3(2H,4H,7H)-基)-1-苯乙基氨基甲酸叔丁酯 (100mg, 0.16mmol) 加入 MeOH (1mL) 制备的溶液中依次加入 5-溴-2-糠醛和 NaBH(OAc)₃，随后在室温下搅拌 15 小时。浓缩所得溶液，加入饱和 NaHCO₃ 溶液，并用 DCM 萃取。用 MgSO₄ 干燥有机层，浓缩，并用 MPLC (甲醇/DCM = 1/191 ~ 1/24) 纯化，以获得呈浅红色-白色泡沫的标题化合物 (62.5mg, 产率: 50%)。

[0524] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.56 (d, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.40-7.33 (m, 2H), 7.31 (d, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.23 (d, 1H), 6.19 (d, 1H), 5.64 (s, 1H), 5.25 (d, 1H), 5.05 (d, 1H), 4.69 (d, 2H), 4.26 (d, 1H), 4.01 (d, 1H), 3.56 (s, 2H), 2.80 (d, 2H), 2.39 (t, 4H), 1.55 (d, 3H), 1.37 (s, 9H).

[0525] 步骤B. (R)-3-((2-氨基-2-苯乙基)-1'-((5-溴代呋喃-2-基)甲基)-1-(2-氟-6-(三氟甲基)苄基)-1H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-2,4(3H,7H)-二酮(48)的制备

[0526] 使用(R)-(2-(1'-(5-溴代呋喃-2-基)甲基)-1-(2-氟-6-(三氟甲基)苄基)-2,4-二氧化-1H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-3(2H,4H,7H)-基)-1-苯乙基)氨基甲酸叔丁酯(47)(62.5mg,0.08mmol)重复用于制备实施例3的化合物26的步骤,以获得呈白色泡沫的标题化合物(34.8mg,产率:64.2%)。

[0527] 步骤C. (R)-4-((2-(1'-(5-溴代呋喃-2-基)甲基)-1-(2-氟-6-(三氟甲基)苄基)-2,4-二氧代-1H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-3(2H,4H,7H)-基)-1-苯乙基)氨基)丁酸(49)的制备

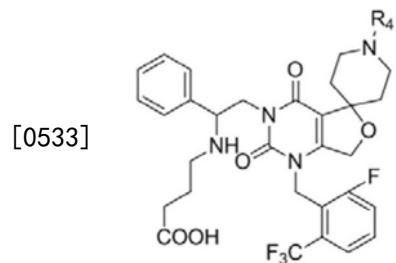
[0528] 使用 (R)-3-(2-氨基-2-苯乙基)-1'-(5-溴代呋喃-2-基) 甲基)-1-(2-氟-6-(三氟甲基) 苄基)-1H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-2,4(3H,7H)-二酮 (48) (34.8mg, 0.051mmol) 重复实施例2中用于制备化合物10的步骤(实施例2的方法1), 以获得呈白色泡沫的标题化合物(16.4mg, 产率: 42%)。

[0529] MS (ESI) m/z 763.1 (MH⁺)

[0530] 实施例10-1至10-2

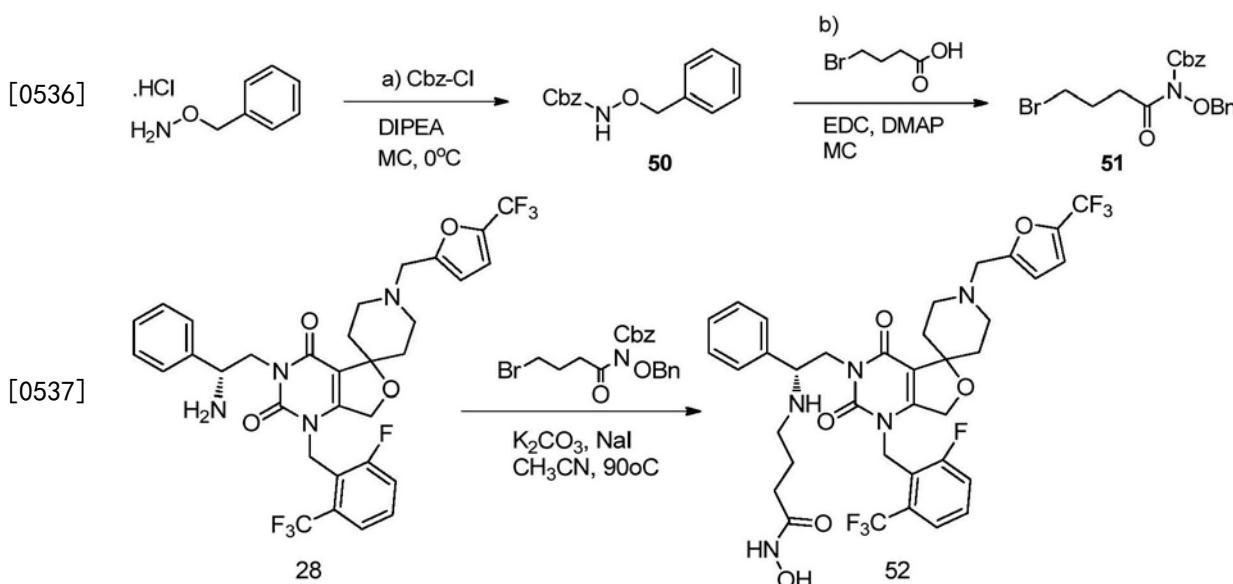
[0531] 除了使用包含下表6中所示的相应R₄基团的各醛类化合物代替5-溴-2-糠醛以外，按照与实施例10所述的相同方法制备实施例10-1至10-2的化合物。

[0532] [表6]



实施例	-R ₄	M.W.	质量
[0534]	10-1	708.70	709.1
	10-2	734.74	735.3

[0535] 实施例11: (R)-4-((2-(1-(2-氟-6-(三氟甲基)苯基)-2,4-二氧代-1'-((5-(三氟甲基)呋喃-2-基)甲基)-1H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-3(2H,4H,7H)-基)-1-苯乙基)氨基)-N-羟基丁酰胺(52)的合成



[0538] 步骤A. 苯氧基氨基甲酸苄酯(50)的制备

[0539] 在0℃下,在通过将0-苯基-羟基胺盐酸盐(1.0g, 6.27mmol)和DIPEA(2.7mL, 15.7mmol)加入CH₂Cl₂(15mL)制得的溶液中加入氯甲酸苄酯(1.0mL, 7.52mol)。搅拌所得溶液1小时,用水稀释,并用CH₂Cl₂萃取。收集有机相,用MgSO₄干燥,过滤,并在减压下浓缩,以获得呈液态的标题化合物(1.93g,产率:>100%)。

[0540] ¹H NMR (600MHz, CDCl₃) δ 4.87 (2H, s), 5.18 (2H, s), 7.29-7.41 (10H, m)

[0541] 步骤B.N-(苯氧基(4-溴-丁氧基)-氨基甲酸苄酯(51)的制备

[0542] 向通过将步骤A中获得的苯氧基氨基甲酸苄酯(50)(463mg, 1.80mmol)、4-溴丁酸(300mg, 1.80mmol)和4-二甲氨基吡啶(DMAP, 22mg, 0.18mmol)加入CH₂Cl₂(12mL)制得的溶液中加入EDC(345mg, 1.80mmol)。搅拌所得溶液2.5天,用水稀释并用CH₂Cl₂萃取。收集有机相,用盐水洗涤,用MgSO₄干燥,过滤,并在减压下浓缩,以获得呈液态的标题化合物(250.6mg, 产率:34%)。

[0543] ¹H NMR (600MHz, CDCl₃) δ 2.21 (2H, m), 2.97 (2H, t), 3.48 (2H, t), 4.91 (2H, s), 5.28 (2H, s), 7.29-7.41 (10H, m)

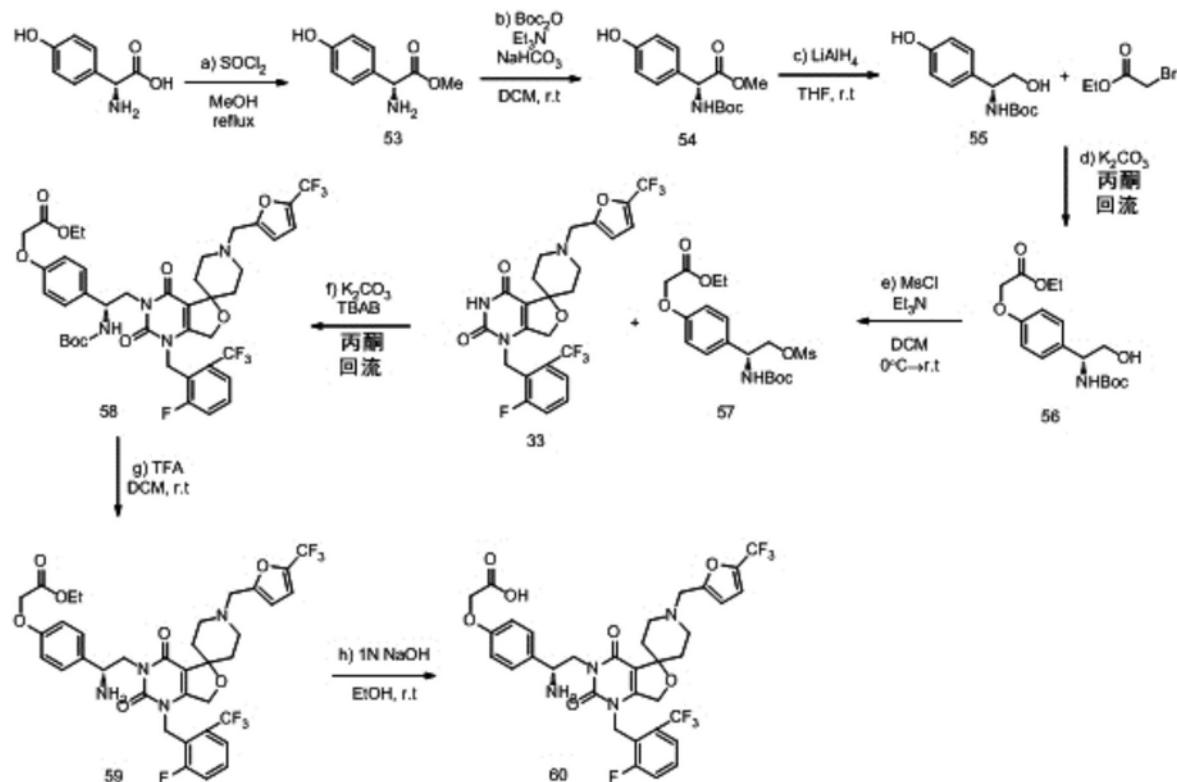
[0544] 步骤C. (R)-4-((2-(1-(2-氟-6-(三氟甲基)苯基)-2,4-二氧代-1'-((5-(三氟甲基)呋喃-2-基)甲基)-1H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-3(2H,4H,7H)-基)-1-苯乙基)氨基)-N-羟基丁酰胺(52)的制备

[0545] 将N-(苄氧基)- (4-溴-丁酰基)-氨基甲酸苄酯(51) (148.2mg, 0.22mmol)溶于乙腈(2.5mL), 然后依次向其中加入NaI (82.4mg, 0.55mmol)、K₂CO₃ (76.0mg, 0.55mmol) 和N-(苄氧基)- (4-溴-丁酰基)-氨基甲酸苄酯(108.4mg, 0.27mmol)。在回流条件下搅拌混合物17小时, 冷却至室温, 用饱和氯化铵水溶液稀释, 并用CH₂Cl₂萃取。用MgSO₄干燥有机层, 过滤, 并在减压下浓缩。通过硅胶层析(洗脱液: 二氯甲烷/甲醇 = 98/2~95/5)纯化所得残余物, 并在真空下干燥, 以产生呈白色泡沫的标题化合物(57.2mg, 产率: 34%)。

[0546] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 1.38–1.51 (4H, m), 1.77 (1H, bs), 2.03 (2H, m), 2.06–2.70 (7H, m), 2.73 (2H, m), 3.58 (2H, s), 4.13 (2H, m), 4.22 (1H, dd), 4.60 (2H, s), 5.09 (2H, m), 5.20 (1H, m), 6.26 (1H, d), 6.71 (1H, d), 7.25–7.42 (7H, m), 7.53 (1H, d)

[0547] 实施例12: (R)-2-(4-(1-氨基-2-(1-(2-氟-6-(三氟甲基)苯基)-2,4-二氧化代-1'-((5-(三氟甲基)呋喃-2-基)甲基)-1H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-3(2H,4H,7H)-基)乙基)苯氨基)乙酸(60)的合成

[0548]



[0549] 步骤A. (R)-2-氨基-2-(4-羟苯基)乙酸甲酯(53)的制备

[0550] 将(R)-2-氨基-2-(4-羟苯基)乙酸(7.10g,42.5mmol)溶于甲醇(85mL)中,在冰浴中搅拌10min,并向其中缓慢加入亚硫酰氯(3.72mL,51.0mmol)。氮气氛围下使所得混合物回流2小时,随后冷却至室温。在减压下浓缩所得溶液,获得的残余物用于下一步中,而无需进一步纯化。

[0551] ^1H NMR (600MHz, DMSO- d_6) δ 2.18 (2H, br), 3.53 (3H, s), 4.36 (1H, s), 6.66 (2H, d), 7.12 (2H, d), 9.33 (1H, s)

[0552] 步骤B. (R)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-(4-羟苯基)乙酸甲酯(54)的制备

[0553] 用二氯甲烷 (100mL) 和甲醇 (3mL) 稀释步骤A中获得的 (R)-2-氨基-2-(4-羟苯基)

乙酸甲酯(53),在室温下,依次缓慢加入碳酸氢钠(5.36g,63.8mmol)、三乙胺(6.60mL,46.7mmol)和二碳酸二叔丁酯(10.2g,46.7mmol)。在同一温度下搅拌反应溶液2小时,并缓慢加入饱和氯化铵水溶液(100mL)。用乙酸乙酯对水层萃取两次。收集有机层,用MgSO₄干燥,过滤,并在减压下浓缩。使浓缩液重结晶(Hex:EA=5:1),在真空下干燥,以获得乳白色固体(11.1g,产率:93%)。

[0554] ¹H NMR (600MHz, DMSO-d₆) δ 1.42 (9H, s) , 3.70 (3H, s) , 5.21–5.57 (1H, m) , 6.04 (1H, s) , 6.71 (2H, d) , 7.16 (2H, d)

[0555] 步骤C. (R)-2-(4-羟基苯基)乙基氨基甲酸叔丁酯(55)的制备

[0556] 将步骤B获得的(R)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-(4-羟基苯基)乙酸甲酯(54)(2.10g,7.47mol)加入无水四氢呋喃(100mL)中,在室温下,向其中小部分地缓慢加入四氢铝锂(850mg,22.4mmol)。在室温下,搅拌所得混合物1小时,依次向其中加入蒸馏水(0.85mL)、2N NaOH水溶液(1.70mL)和蒸馏水(2.55mL)。过滤反应溶液,并在减压下浓缩。通过硅胶层析(洗脱液:二氯甲烷/甲醇=99/1~90/10)纯化残余物,并在真空下干燥,以产生呈乳白色固体的标题化合物(1.00g,产率:53%)。

[0557] ¹H NMR (600MHz, DMSO-d₆) δ 1.36 (9H, s) , 3.41–3.43 (2H, m) , 4.41 (1H, br) , 4.69 (1H, t) , 6.67 (2H, d) , 7.06 (2H, d) , 9.21 (1H, s)

[0558] 步骤D. (R)-2-(4-(1-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-羟乙基)苯氧基)乙酸乙酯(56)的制备

[0559] 将步骤C获得的(R)-2-(4-羟基苯基)乙基氨基甲酸叔丁酯(55)(300mg,1.18mmol)加入丙酮(12mL),在室温下向其中缓慢加入碳酸钾(246mg,1.48mmol)和溴乙酸乙酯(0.197mL,1.78mmol)。将所得溶液加热至80℃,并搅拌15小时。将溶液冷却至室温,并在减压下浓缩以除去丙酮。用二氯甲烷(15mL)稀释残余物,并向其中加入饱和氯化铵水溶液(15mL)。用二氯甲烷萃取水层两次。收集有机层,用Na₂SO₄干燥,过滤,并在减压下浓缩。通过硅胶层析(洗脱液:二氯甲烷/甲醇=99/1~9/1)纯化残余物,并在真空下干燥,以产生呈乳白色固体的标题化合物(380mg,产率:95%)。

[0560] ¹H NMR (600MHz, CDCl₃) δ 1.30 (3H, t) , 1.43 (9H, s) , 1.38 (1H, br) , 3.81 (2H, s) , 4.26 (2H, q) , 4.60 (2H, s) , 4.72 (1H, s) , 5.18 (1H, d) , 6.87–6.90 (2H, m) , 7.21–7.23 (2H, m)

[0561] 步骤E. (R)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-(4-(2-乙基乙酰氧基)苯基)乙基甲磺酸酯(57)的制备

[0562] 将步骤D中获得的(R)-2-(4-(1-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-羟乙基)苯氧基)乙酸乙酯(56)(360mg,1.06mmol)加入二氯甲烷(5mL),然后在室温下依次向其中加入三乙胺(177μL,1.17mmol)和甲磺酰氯(91μL,1.27mmol)。在室温下搅拌所得溶液30min,并向其中加入饱和碳酸氢钠水溶液。用二氯甲烷萃取水层两次。收集有机层,用MgSO₄干燥,过滤,并在减压下浓缩。所得残余物用于下一步,而无需进一步纯化。

[0563] 步骤F. (R)-2-(4-(1-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-(1-(2-氟-6-(三氟甲基)苯基)-2,4-二氧代-1'-((5-(三氟甲基)呋喃-2-基)甲基)-1H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-3(2H,4H,7H)-基)乙基)苯氧基)乙酸乙酯(58)的制备

[0564] 将步骤E中获得的(R)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-(4-(2-乙基乙酰氧基)苯基)乙基甲磺酸酯(57)(粗制,1.06mmol)、1-(2-氟-6-(三氟甲基)苯基)-1'-((5-(三氟甲基)呋

喃-2-基)甲基)-1H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-2,4(3H,7H)-二酮(33)(387mg,0.707mmol)、碳酸钾(293mg,2.12mmol)和四丁基溴化铵(23mg,0.071mmol)悬浮于丙酮(10ml),加热至70℃,并搅拌15小时。将反应溶液冷却至室温,并通过过滤除去固体。在减压下浓缩滤液,以除去丙酮,并用乙酸乙酯(20mL)稀释。用饱和碳酸氢钠溶液(20mL)洗涤所得溶液一次,用MgSO₄干燥,并在减压下浓缩。通过硅胶层析(洗脱液:己烷/乙酸乙酯=9/1~1/1)纯化残余物,并在真空下干燥,以产生呈乳白色泡沫的标题化合物(480mg,产率:78%)。

[0565] ¹H NMR (600MHz, CDCl₃) δ 1.28 (3H, t) , 1.34 (9H, s) , 1.53-1.59 (2H, m) , 2.34-2.43 (4H, m) , 2.76-2.80 (2H, m) , 3.61 (2H, s) , 3.97 (1H, d) , 4.24 (1H, q) , 4.57 (2H, s) , 4.64-4.72 (2H, m) , 4.93-4.97 (1H, m) , 5.03 (1H, d) , 5.22 (1H, d) , 5.60 (1H, d) , 6.28 (1H, d) , 6.71 (1H, d) , 6.83-6.86 (2H, m) , 7.24-7.28 (3H, m) , 7.43-7.47 (1H, m) , 7.54 (1H, d)

[0566] 步骤G. (R)-2-(4-(1-氨基-2-(1-(2-氟-6-(三氟甲基)苄基)-2,4-二氧代-1'-(5-(三氟甲基)呋喃-2-基)甲基)-1H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-3(2H,4H,7H)-基)乙基)苯氧基乙酸乙酯(59)的制备

[0567] 在步骤F中获得的(R)-2-(4-(1-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-(1-(2-氟-6-(三氟甲基)苄基)-2,4-二氧代-1'-(5-(三氟甲基)呋喃-2-基)甲基)-1H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-3(2H,4H,7H)-基)乙基)苯氧基乙酸乙酯(58)(470mg,0.541mmol)加入二氯甲烷(8mL),并在室温下搅拌3小时。用0.5NHC1的水溶液中和反应溶液,并用二氯甲烷萃取三次。用Na₂SO₄干燥有机层,浓缩,通过MPLC(洗脱液:二氯甲烷/甲醇=99/1~9/1)纯化,并在真空下干燥,以获得呈乳白色泡沫的标题化合物(360mg,产率:87%)。

[0568] ¹H NMR (600MHz, CDCl₃) δ 1.30 (3H, t) , 1.52-1.60 (4H, m) , 2.32-2.43 (4H, m) , 2.76-2.79 (2H, m) , 3.60 (2H, s) , 4.01 (1H, dd) , 4.13 (1H, dd) , 4.25-4.31 (3H, m) , 4.60 (2H, s) , 4.65-4.71 (2H, m) , 5.10-5.16 (2H, m) , 6.29 (1H, d) , 6.71-6.72 (1H, m) , 6.84-6.87 (2H, m) , 7.27-7.31 (3H, m) , 7.45-7.48 (1H, m) , 7.56 (1H, d)

[0569] 步骤H. (R)-2-(4-(1-氨基-2-(1-(2-氟-6-(三氟甲基)苄基)-2,4-二氧代-1'-(5-(三氟甲基)呋喃-2-基)甲基)-1H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-3(2H,4H,7H)-基)乙基)苯氧基乙酸(60)的制备

[0570] 在步骤G中获得的2-(4-(1-氨基-2-(1-(2-氟-6-(三氟甲基)苄基)-2,4-二氧代-1'-(5-(三氟甲基)呋喃-2-基)甲基)-1H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-3(2H,4H,7H)-基)乙基)苯氧基乙酸(R)-乙酯(59)(100mg,0.130mmol)连同1N NaOH水溶液(0.39mL,0.39mmol)加入乙醇(0.39mL),随后在室温下搅拌2小时。使用1N HC1水溶液(0.3mL)中和反应溶液,并在减压下浓缩,以从其中除去乙醇。用二氯甲烷对水层萃取三次。收集有机层,用Na₂SO₄干燥,过滤,并在减压下浓缩。使残余物重结晶,并在真空下干燥,以获得呈乳白色固体的标题化合物(70mg,产率:73%)。

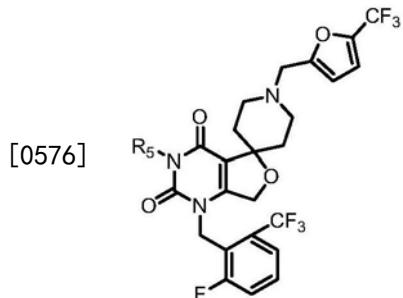
[0571] ¹H NMR (600MHz, CDCl₃) δ 1.42-1.52 (2H, m) , 2.02-2.07 (1H, m) , 2.11-2.17 (1H, m) , 2.24-2.29 (2H, m) , 2.68-2.70 (2H, m) , 3.36 (2H, br) , 3.57-3.63 (2H, m) , 3.92 (2H, d) , 4.13 (1H, t) , 4.30 (2H, s) , 4.87-4.92 (2H, m) , 4.95-5.01 (2H, m) , 6.54 (1H, d) , 6.71 (2H, d) , 7.12 (2H, d) , 7.15-7.16 (1H, m) , 7.54-7.60 (2H, m) , 7.62-7.64 (1H, m)

[0572] MS (ESI) m/z 741.2 (MH⁺)

[0573] 实施例12-1至12-3

[0574] 除了使用包含下表7中所示的相应的R₅基团的各化合物代替实施例12的步骤F中的(R)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-(4-(2-乙基乙酰氧基)苯基)乙基甲磺酸酯以外,按照与上面的实施例12所述的相同方法制备实施例12-1至12-3的化合物。

[0575] [表7]

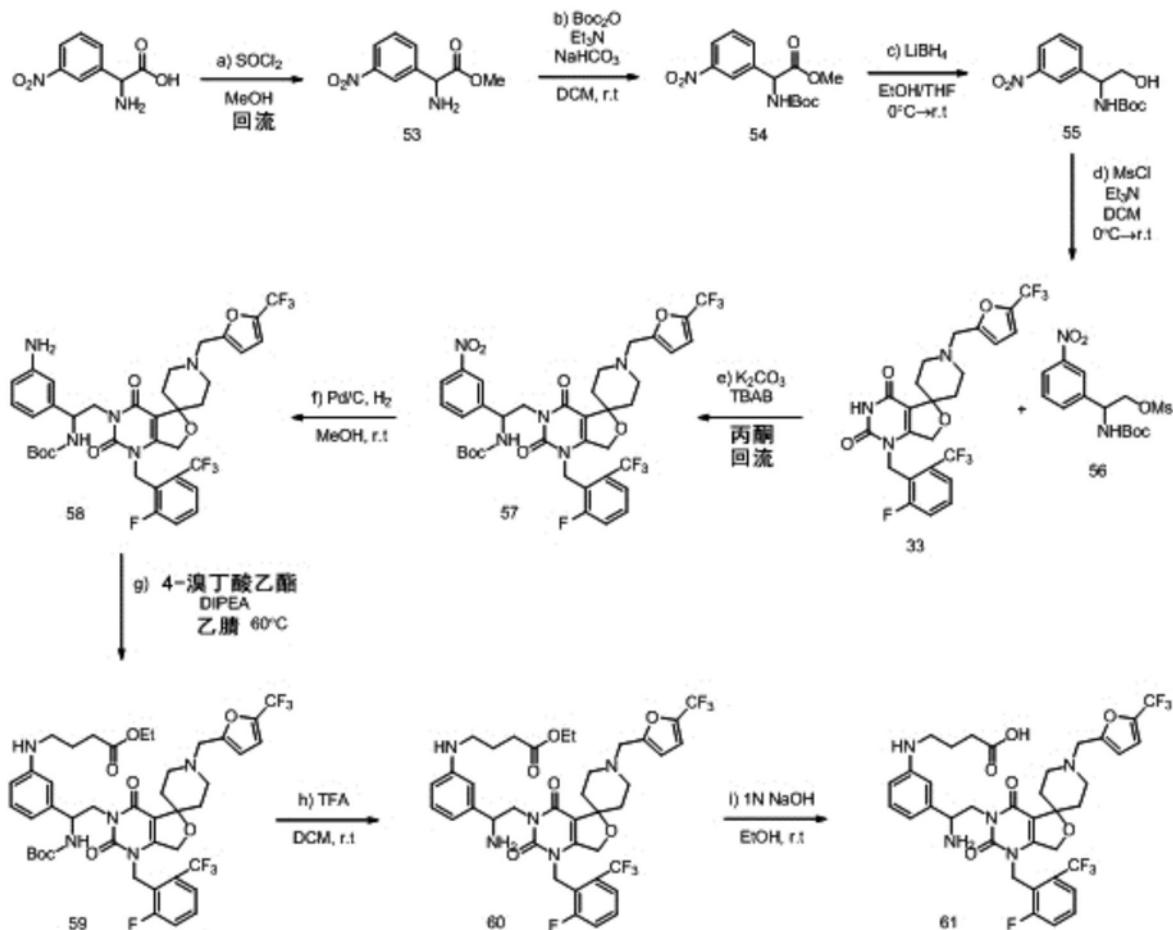


[0577]

实施例	-R ₅	M.W.	质量
12-1		768.7	769.3
12-2		740.6	741.3
12-3		768.7	769.1

[0579] 实施例13:3-((3-(1-氨基-2-(1-(2-氟-6-(三氟甲基)苯基)-2,4-二氧代-1'-(5-(三氟甲基)呋喃-2-基)甲基)-1H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-3(2H,4H,7H)-基)乙基)苯基)氨基)丙酸(61)的合成

[0580]



[0581] 步骤A. 2-氨基-2-(3-硝基苯基)乙酸甲酯(53)的制备

[0582] 将2-氨基-2-(3-硝基苯基)乙酸(1.50g, 7.65mmol)加入甲醇(8mL), 并在冰浴中搅拌10min, 随后在同一温度下, 向其中缓慢加入亚硫酰氯(0.91mL, 12.5mmol)。在氮气氛下使所得溶液回流2小时, 并冷却至室温。在减压下浓缩所得溶液, 获得的残余物用于下一步中, 而无需进一步纯化。

[0583] 步骤B. 2-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-(3-硝基苯基)乙酸甲酯(54)的制备

[0584] 用二氯甲烷(20mL)稀释步骤A中获得的2-氨基-2-(3-硝基苯基)乙酸甲酯(53)(粗制, 7.65mmol), 然后在室温下向其中依次缓慢加入碳酸氢钠(964mg, 11.5mmol)、三乙胺(2.13mL, 15.3mmol)和二碳酸二叔丁酯(3.34mL, 15.3mmol)。在同一温度下搅拌反应溶液2小时, 并向其中加入饱和氯化铵水溶液(25mL)。用乙酸乙酯对水层萃取两次。收集有机层, 用Na2SO4干燥, 过滤, 并在减压下浓缩。通过硅胶层析(洗脱液:己烷/乙酸乙酯=90/10~75/25)纯化残余物, 并在真空下干燥, 以产生呈乳白色固体的标题化合物(830mg, 产率:35%)。

[0585] 步骤C. (2-羟基-1-(3-硝基苯基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(55)的制备

[0586] 将步骤B获得的2-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-(3-硝基苯基)乙酸甲酯(54)(830mg, 2.67mmol)加入无水四氢呋喃(100mL)中, 在冰浴中搅拌10min, 并在室温下, 向其中小部分地缓慢加入硼氢化锂(LiBH4, 850mg, 22.4mmol)。在同一温度下搅拌反应溶液2小时, 在冰浴中冷却, 并加入饱和氯化铵溶液。用二氯甲烷对水层萃取三次。收集有机层, 用Na2SO4干燥, 过滤, 并在减压下浓缩。通过硅胶层析(洗脱液:二氯甲烷/甲醇=99/1~95/5)纯化所得残

余物，并在真空下干燥，以产生呈暗黄色泡沫的标题化合物(470mg，产率：62%)。

[0587] 步骤D.2-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-(3-硝基苯基)乙基甲磺酸酯(56)的制备

[0588] 将上面的步骤C获得的(2-羟基-1-(3-硝基苯基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(55)(460mg, 1.63mmol)加入二氯甲烷(5ml)，然后依次向其中加入三乙胺(271μl, 2.00mmol)和甲磺酰氯(139μl, 1.79mmol)。在同一温度下搅拌所得溶液30min，并向其中加入饱和碳酸氢钠溶液。用二氯甲烷萃取水层两次。收集有机层，用MgSO₄干燥，过滤，并在减压下浓缩。所得残余物用于下一步，而无需进一步纯化。

[0589] 步骤E. (2-(1-(2-氟-6-(三氟甲基)苄基)-2,4-二氧代-1'-((5-(三氟甲基)呋喃-2-基)甲基)-1H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-3(2H,4H,7H)-基)-1-(3-硝基苯基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(57)的制备

[0590] 将步骤D中获得的2-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-(3-硝基苯基)乙基甲磺酸酯(56)(粗制, 1.63mmol)、1-(2-氟-6-(三氟甲基)苄基)-1'-((5-(三氟甲基)呋喃-2-基)甲基)-1H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-2,4(3H,7H)-二酮(33)(595mg, 1.08mmol)、碳酸钾(450mg, 3.26mmol)和四丁基溴化铵(35mg, 0.11mmol)悬浮于丙酮(25ml)，加热至70°C，并搅拌15小时。将溶液冷却至室温，并通过过滤除去所得固体。在减压下浓缩滤液，以除去丙酮，并用乙酸乙酯(25mL)稀释。用饱和碳酸氢钠溶液(25mL)洗涤所得溶液一次，用MgSO₄干燥，并在减压下浓缩。通过硅胶层析(洗脱液：己烷/乙酸乙酯=9/1~1/1)纯化残余物，并在真空下干燥，以获得呈乳白色泡沫的标题化合物(680mg，产率：78%)。

[0591] ¹H NMR (600MHz, CDCl₃) δ 1.38 (9H, s), 1.53-1.63 (2H, m), 2.36-2.40 (4H, m), 2.78-2.81 (2H, m), 3.63 (2H, s), 4.04-4.07 (1H, m), 4.29-4.34 (1H, m), 4.66-4.74 (2H, m), 5.03-5.27 (2H, m), 5.99 (1G, d), 6.30 (1H, d), 6.72-6.73 (1H, m), 6.69-6.76 (3H, m), 7.26-7.31 (1H, m), 7.48-7.51 (2H, m), 7.57 (1H, d), 7.72-7.74 (1H, m), 8.11-8.12 (1H, m), 8.20-8.21 (1H, m)

[0592] 步骤F. (1-(3-氨基苯基)-2-(1-(2-氟-6-(三氟甲基)苄基)-2,4-二氧代-1'-((5-(三氟甲基)呋喃-2-基)甲基)-1H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-3(2H,4H,7H)-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(58)的制备

[0593] 将步骤E获得的(2-(1-(2-氟-6-(三氟甲基)苄基)-2,4-二氧代-1'-((5-(三氟甲基)呋喃-2-基)甲基)-1H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-3(2H,4H,7H)-基)-1-(3-硝基苯基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(57)(660mg, 0.813mmol)溶于甲醇(8ml)中，并加入Pd/C(70mg, 10% w/w)。将氢气充入混合物，并搅拌15小时。使用硅藻土垫过滤所得溶液。在减压下浓缩滤液，并在真空下干燥，以获得呈乳白色泡沫的标题化合物(430mg，产率：68%)。

[0594] ¹H NMR (600MHz, CDCl₃) δ 1.36 (9H, s), 1.55-1.63 (2H, m), 2.36-2.46 (4H, m), 2.78-2.82 (2H, m), 3.62 (2H, s), 3.66 (2H, br), 3.98-4.01 (1H, m), 4.23-4.25 (1H, m), 4.65-4.74 (2H, m), 4.90-5.55 (4H, m), 6.30 (1H, d), 6.56-6.58 (1H, m), 6.69-6.76 (3H, m), 7.11 (1H, t), 7.26-7.29 (2H, m), 7.45-7.49 (1H, m), 7.55-7.57 (1H, m)

[0595] 步骤G.4-((3-(1-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-(1-(2-氟-6-(三氟甲基)苄基)-2,4-二氧代-1'-((5-(三氟甲基)呋喃-2-基)甲基)-1H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-3(2H,4H,7H)-基)乙基)氨基)丁酸乙酯(59)的制备

[0596] 将步骤F中获得的(1-(3-氨基苯基)-2-(1-(2-氟-6-(三氟甲基)苄基)-2,4-二氧

代-1'-((5-(三氟甲基)呋喃-2-基)甲基)-1H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-3(2H,4H,7H)-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(58)(100mg,0.128mmol)连同4-溴丁酸乙酯(20 μ L,0.141mmol)和二异丙基乙胺(45 μ L,0.256mmol)加入乙腈(3.0mL),并将混合物加热至60℃,随后在同一温度下搅拌48小时。向其中加入饱和氯化铵溶液,用二氯甲烷萃取水层三次。收集有机层,用MgSO₄干燥,浓缩,通过MPLC(洗脱液:己烷/乙酸乙酯=1/1~1/99)纯化,并在真空下干燥,以获得呈乳白色泡沫的标题化合物(33mg,产率:29%)。

[0597] ¹H NMR(600MHz,CDCl₃) δ 1.30(3H,t),1.52~1.60(4H,m),2.32~2.43(4H,m),2.76~2.79(2H,m),3.60(2H,s),4.01(1H,dd),4.13(1H,dd),4.25~4.31(3H,m),4.60(2H,s),4.65~4.71(2H,m),5.10~5.16(2H,m),6.29(1H,d),6.71~6.72(1H,m),6.84~6.87(2H,m),7.27~7.31(3H,m),7.45~7.48(1H,m),7.56(1H,d)

[0598] 步骤H.4-((3-(1-氨基-2-(1-(2-氟-6-(三氟甲基)苄基)-2,4-二氧代-1'-((5-(三氟甲基)呋喃-2-基)甲基)-1H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-3(2H,4H,7H)-基)乙基)苯基)氨基)丁酸乙酯(60)的制备

[0599] 步骤G中获得的4-((3-(1-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-(1-(2-氟-6-(三氟甲基)苄基)-2,4-二氧代-1'-((5-(三氟甲基)呋喃-2-基)甲基)-1H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-3(2H,4H,7H)-基)乙基)苯基)氨基)丁酸乙酯(59)(30mg,0.038mmol)连同三氟乙酸(100 μ L)加入二氯甲烷(1mL),随后在室温下搅拌2小时。用饱和碳酸氢钠溶液中和反应溶液,并用二氯甲烷萃取三次。收集有机层,用Na₂SO₄干燥,浓缩,通过MPLC(洗脱液:二氯甲烷/甲醇=99/1~9/1)纯化,并在真空下干燥,以获得呈乳白色泡沫的标题化合物(22mg,产率:73%)。

[0600] ¹H NMR(600MHz,CDCl₃) δ 1.24(3H,t),1.57~1.59(2H,m),1.86~1.94(3H,m),2.37~2.41(5H,m),2.80(2H,s),3.15(2H,t),4.26~4.30(2H,m),4.65~4.71(2H,m),5.07~5.20(2H,m),6.34(1H,s),4.48~4.49(1H,m),6.67~6.72(3H,m),7.11(1H,t),7.27~7.29(1H,m),7.42~7.46(1H,m),7.53~7.54(1H,d)

[0601] 步骤I.4-((3-(1-氨基-2-(1-(2-氟-6-(三氟甲基)苄基)-2,4-二氧代-1'-((5-(三氟甲基)呋喃-2-基)甲基)-1H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-3(2H,4H,7H)-基)乙基)苯基)氨基)丁酸(61)的制备

[0602] 在步骤H中获得的4-((3-(1-氨基-2-(1-(2-氟-6-(三氟甲基)苄基)-2,4-二氧代-1'-((5-(三氟甲基)呋喃-2-基)甲基)-1H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-3(2H,4H,7H)-基)乙基)苯基)氨基)丁酸乙酯(60)(20mg,0.025mmol)连同1N NaOH水溶液(75 μ L,0.075mmol)加入乙醇(1.0mL),随后在室温下搅拌2小时。通过加入1N HCl水溶液中和所得溶液,并在减压下浓缩,以除去乙醇。用二氯甲烷对水层萃取三次。收集有机层,用Na₂SO₄干燥,浓缩,通过MPLC(洗脱液:二氯甲烷/甲醇=80/20~70/30)纯化,并在真空下干燥,以获得呈乳白色泡沫的标题化合物(10mg,产率:52%)。

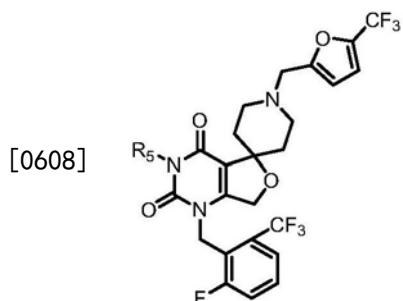
[0603] ¹H NMR(600MHz,DMSO-d₆) δ 1.43~1.50(2H,m),1.67~1.72(2H,m),1.87~2.27(6H,m),2.65~2.68(2H,m),2.91~2.94(2H,m),3.57(2H,s),3.68~3.90(3H,m),4.86(2H,s),4.98(2H,s),6.33~6.37(2H,m),6.44~6.45(1H,m),6.51(1H,d),6.91(1H,t),7.12~7.13(1H,m),7.49~7.61(3H,m)

[0604] MS(ESI) m/z 768.2(MH⁺)

[0605] 实施例13-1至13-2

[0606] 除了使用用于引入下表8所示的相应的R₅基团的2-溴乙酸乙酯和3-溴丙酸乙酯分别代替实施例13的步骤G中的4-溴丁酸乙酯以外,按照与实施例13所述的相同方法制备实施例13-1至13-2的化合物。

[0607] [表8]



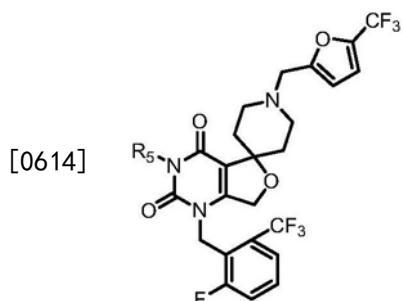
实施例	-R ₅	M.W.	质量
13-1		739.2	740.1
13-2		753.3	754.2

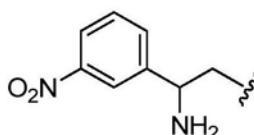
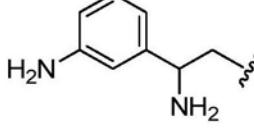
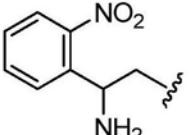
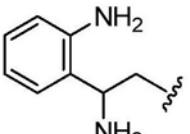
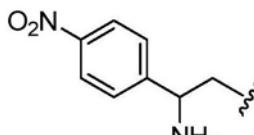
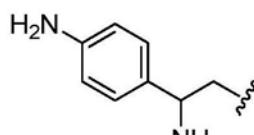
[0610] 实施例13-3至13-8

[0611] 除了分别使用化合物57和58,以及包含下表9中所示的相应部分的各化合物以外,按照与实施例13的步骤H所述的通过脱保护反应的相同方法制备实施例13-3至13-4的化合物。

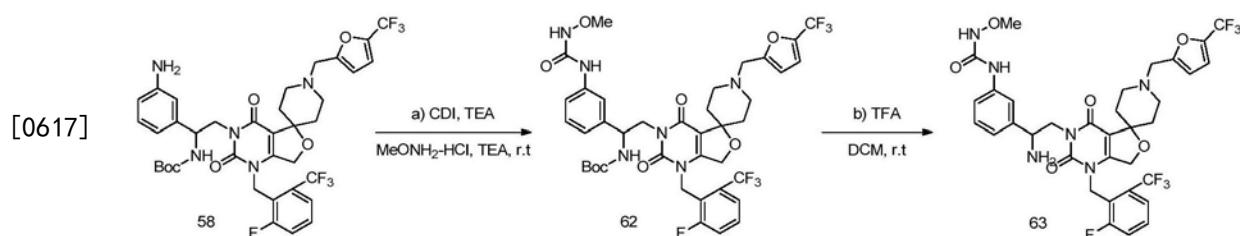
[0612] 并且,除了使用2-氨基-2-(2-硝基苯基)乙酸和2-氨基-2-(4-硝基苯基)乙酸代替2-氨基-2-(3-硝基苯基)乙酸作为实施例13的起始材料,按照用于制备实施例13的化合物57-58所述的相同方法制备实施例13-5至13-8的化合物,随后进行如实施例13的步骤H所述的相同脱保护反应。

[0613] [表9]



实施例	-R ₅	M.W.	质量
13-3		711.6	712.3
13-4		681.6	682.3
13-5		711.6	712.5
[0615]			
13-6		681.6	682.2
13-7		711.5	712.2
13-8		681.6	681.9

[0616] 实施例14: (2-(1-(2-氟-6-(三氟甲基)苯基)-2,4-二氧代-1'-((5-(三氟甲基)呋喃-2-基)甲基)-1H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-3(2H,4H,7H)-基)-1-(3-(3-甲氧基脲基)苯基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(63)的合成



[0618] 步骤A. (2-(1-(2-氟-6-(三氟甲基)苯基)-2,4-二氧代-1'-((5-(三氟甲基)呋喃-2-基)甲基)-1H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-3(2H,4H,7H)-基)-1-(3-(3-甲氧基脲基)苯基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(62)的制备

[0619] 将实施例13中获得的(1-(3-氨基苯基)-2-(1-(2-氟-6-(三氟甲基)苯基)-2,4-二氧代-1'-((5-(三氟甲基)呋喃-2-基)甲基)-1H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-3(2H,4H,7H)-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(58) (158mg, 0.202mmol)加入二氯甲烷(3mL), 于冰

浴中搅拌10min,在同一温度下加入CDI (66mg, 0.404mmol) 和三乙胺 (56μL, 0.404mmol)。将所得溶液加热至室温,并搅拌48小时。在冰浴中再将反应溶液搅拌10min,加入MeONH₂-HCl (169mg, 2.02mmol) 和三乙胺 (280μL, 2.02mmol),将混合物加热至室温,并搅拌4小时。用饱和碳酸氢钠溶液中和反应溶液,并用二氯甲烷萃取两次。收集有机层,用Na₂SO₄干燥,浓缩,通过MPLC (洗脱液:正己烷/乙酸乙酯=75/15~10/90) 纯化,并在真空下干燥,以获得呈乳白色泡沫的标题化合物 (122mg, 产率: 71%)。

[0620] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.67 (1H, d) , 7.59-7.52 (2H, m) , 7.47 (1H, dd) , 7.33-7.25 (2H, m) , 7.20 (1H, s) , 7.11-7.09 (2H, t) , 6.72 (1H, dd) , 6.29 (1H, d) , 5.72-4.94 (3H, m) , 4.76-4.64 (2H, m) , 4.33-4.25 (1H, m) , 3.80 (3H, s) , 3.62 (2H, s) , 2.80 (2H, d) , 2.40 (4H, d) , 1.58 (2H, t) , 1.37-1.24 (9H, m) .

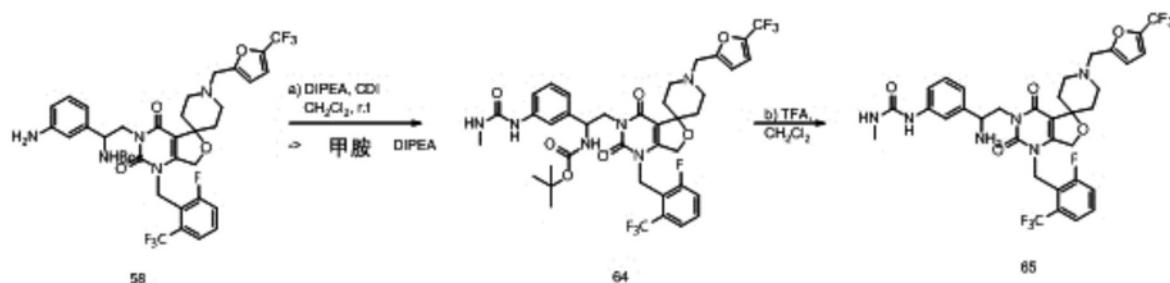
[0621] 步骤B. (2-(1-(2-氟-6-(三氟甲基)苯基)-2,4-二氧代-1'-((5-(三氟甲基)呋喃-2-基)甲基)-1H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-3(2H,4H,7H)-基)-1-(3-(3-甲氧基脲基)苯基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(63)的制备

[0622] 除了使用(2-(1-(2-氟-6-(三氟甲基)苄基)-2,4-二氧代-1'-((5-(三氟甲基)呋喃-2-基)甲基)-1H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-3(2H,4H,7H)-基)-1-(3-(3-甲氧基脲基)苯基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(62)(122mg,0.142mmol)之外,重复实施例13的步骤H的步骤,以获得呈乳白色泡沫的标题化合物(87mg,产率:81%)。

[0623] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.61-7.54 (3H, m), 7.49-7.42 (1H, m), 7.31-7.26 (m, 3H), 7.14-7.10 (2H, m), 6.72 (1H, dd), 6.28 (1H, d), 5.13 (2H, s), 4.68 (2H, s), 4.34 (1H, dd), 4.20-4.12 (1H, m), 4.04 (1H, dd), 3.80 (3H, s), 3.60 (2H, s), 3.49 (1H, s), 2.77 (2H, d), 2.48-2.26 (4H, m), 1.74-1.41 (3H, m).

[0624] 实施例15:1-(3-(1-氨基-2-(1-(2-氟-6-(三氟甲基)苄基)-2,4-二氧代-1'-(5-(三氟甲基)呋喃-2-基)甲基)-1H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-3(2H,4H,7H)-基)乙基)苯基)-3-甲基脲(65)的合成

[0625]



[0626] 步骤A. (2-(1-(2-氟-6-(三氟甲基)苄基)-2,4-二氧代-1'-((5-(三氟甲基)呋喃-2-基)甲基)-1H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-3(2H,4H,7H)-基)-1-(3-(3-甲基脲)苯基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(64)的制备

[0627] 在0℃下,向通过将(1-(3-氨基苯基)-2-(1-(2-氟-6-(三氟甲基)苄基)-2,4-二氧化代-1'-(5-(三氟甲基)呋喃-2-基)甲基)-1H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-3(2H,4H,7H)-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(58)(33mg,0.0512mmol)和DIPEA(18μL,0.102mmol)加入CH₂Cl₂(1mL)制得的溶液中加入CDI(17mg,0.102mol)。在室温下搅拌1小时,冷却至0℃,并向其中加入溶于THF(0.1ml,0.204mmol)的2M N-甲胺和DIPEA(36μL,0.204mmol)。在室温下搅

拌混合物2小时,向其中加入溶于THF(0.2ml,0.408mmol)的2M N-甲胺,随后搅拌1小时。用CH₂Cl₂稀释反应溶液,并用饱NaHCO₃溶液洗涤,然后用盐水洗涤。用Na₂SO₄干燥有机层,过滤,在减压下浓缩,并通过MPLC(洗脱液:二氯甲烷/甲醇=98/2~97/3)纯化,并在真空下干燥,以获得白色固体(21.5mg,产率:50%)。

[0628] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.55 (d, 1H), 7.50–7.42 (m, 2H), 7.30–7.17 (m, 3H), 7.10–7.06 (m, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.77 (bs, 1H), 6.72 (dd, 1H), 6.28 (d, 1H), 5.78 (d, 1H), 5.24–5.03 (dd, 2H), 4.94 (m, 1H), 4.69 (dd, 2H), 4.27 (t, 1H), 4.19 (m, 1H), 4.00 (dd, 1H), 3.61 (s, 2H), 2.77 (m, 5H), 2.42–2.28 (m, 4H), 1.54 (m, 2H), 1.36–1.23 (m, 9H)

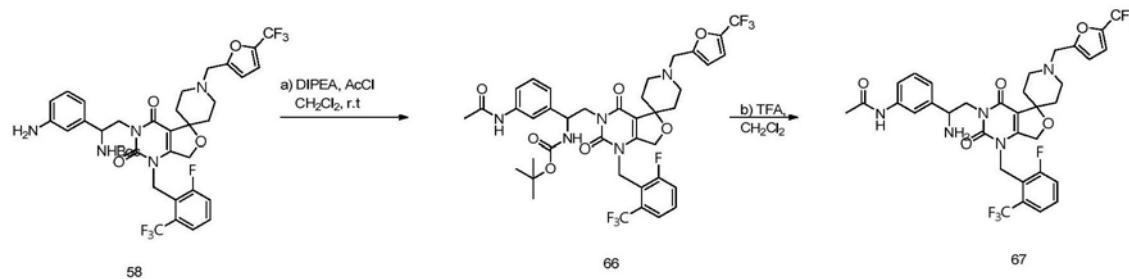
[0629] 步骤B.1-(3-(1-氨基-2-(1-(2-氟-6-(三氟甲基)苄基)-2,4-二氧化代-1'-(5-(三氟甲基)呋喃-2-基)甲基)-1H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-3(2H,4H,7H)-基)乙基)苯基)-3-甲基脲(65)的制备

[0630] 将上面步骤B中获得的(2-(1-(2-氟-6-(三氟甲基)苯基)-2,4-二氧化代-1'-((5-(三氟甲基)呋喃-2-基)甲基)-1H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-3(2H,4H,7H)-基)-1-(3-(3-甲基脲基)苯基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(64)(21.5mg,0.0291mmol)连同三氟乙酸(0.07mL)加入二氯甲烷(0.7mL),并在室温下搅拌3小时。用饱和NaHCO₃(水性)溶液中和反应溶液,并用二氯甲烷萃取。浓缩所得溶液,并用MPLC(10%甲醇/二氯甲烷)纯化,以获得白色无定形泡沫(10mg,产率:47%)。

[0631] MS (ESI) m/z 739.40 (MH^+)

[0632] 实施例16:N-(3-(1-氨基-2-(1-(2-氟-6-(三氟甲基)苄基)-2,4-二氧代-1'-((5-(三氟甲基)呋喃-2-基)甲基)-1H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-3(2H,4H,7H)-基)乙基)苯基)乙酰胺(67)的合成

[0633]



[0634] 步骤A. (1-(3-乙酰氨基苯基)-2-(1-(2-氟-6-(三氟甲基)苄基)-2,4-二氧化-1'-((5-(三氟甲基)呋喃-2-基)甲基)-1H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-3(2H,4H,7H)-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(66)的制备

[0635] 在0℃下,向通过将(1-(3-氨基苯基)-2-(1-(2-氟-6-(三氟甲基)苄基)-2,4-二氧代-1'-((5-(三氟甲基)呋喃-2-基)甲基)-1H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-3(2H,4H,7H)-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(58)(30mg,0.0383mmol)和DIPEA(36μL,0.204mmol)加入CH₂Cl₂(1mL)制得的溶液中加入乙酰氯(5.4μL,0.0768mol)。所得混合物在室温下搅拌1小时。用CH₂Cl₂稀释反应溶液,并用饱和NaHCO₃和盐水洗涤。用Na₂SO₄干燥有机层,过滤,并在减压下浓缩。通过MPLC(洗脱液:二氯甲烷/甲醇=98/2)纯化所得残余物,并在真空下干燥,以获得白色固体(28mg,产率:88%)。

[0636] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) 87.64 (m, 1H), 7.55 (dd, 1H), 7.50–7.42 (m, 1H), 7.26 (m,

1H), 7.30–7.24 (m, 2H), 7.20 (m, 1H), 7.08 (d, 1H), 6.72 (dd, 1H), 6.29 (d, 1H), 5.71 (d, 1H), 5.27–5.02 (dd, 2H), 4.95 (m, 1H), 4.75–4.62 (dd, 2H), 4.26 (t, 1H), 3.98 (dd, 1H), 3.62 (s, 2H), 2.80 (m, 2H), 2.45–2.22 (m, 4H), 2.14 (s, 3H), 1.61–1.52 (t, 2H), 1.36–1.22 (m, 9H)

[0637] 步骤B.N-(3-(1-氨基-2-(1-(2-氟-6-(三氟甲基)苯基)-2,4-二氧代-1'-((5-(三氟甲基)呋喃-2-基)甲基)-1H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-3(2H,4H,7H)-基)乙基)苯基乙酰胺(67)的制备

[0638] 将步骤A获得的(1-(3-乙酰氨基苯基)-2-(1-(2-氟-6-(三氟甲基)苯基)-2,4-二氧代-1'-((5-(三氟甲基)呋喃-2-基)甲基)-1H-螺[呋喃并[3,4-d]嘧啶-5,4'-哌啶]-3(2H,4H,7H)-基)乙基氨基甲酸叔丁酯(66) (28mg, 0.0339mmol) 连同三氟乙酸(0.07mL) 加入二氯甲烷(0.7mL), 随后在室温下搅拌3小时。用饱和NaHCO₃(水性) 溶液中和反应溶液, 并用二氯甲烷萃取。浓缩所得溶液, 并用MPLC(10%甲醇/二氯甲烷) 纯化, 以获得白色无定形泡沫(18mg, 产率: 73%)。

[0639] MS (ESI) m/z 724.20 (MH⁺)

[0640] 测试实施例1:GnRH受体-膜结合试验

[0641] 通过采用从稳定转染GnRH受体的CHO-K1细胞(ATCC CCL-61) 分离的膜底物(PerkinElmer) 对本发明的化合物进行GnRH受体膜结合试验。

[0642] 通过将0.2nM [¹²⁵I]标记的D-Trp⁶-LHRH肽和密度为1μg/250μL/孔的GnRH受体膜底物, 连同范围在0.1nM至100nM的各浓度的本发明的化合物, 加入结合由25mM羟乙基哌嗪乙硫磺酸(Hepes) (pH 7.4)、10mM MgCl₂、1mM CaCl₂和0.5% BSA (pH 7.4) 组成的缓冲液, 来起始反应。在27℃下孵育反应混合物1小时, 并进行真空吸引, 用于与过滤器(Fitermat A, PerkinElmer) 结合。用50mM tris-HCl缓冲液洗涤过滤器数次, 以结束反应。使用MicroBeta2TriLux(PerkinElmer) 测定结合至过滤器的放射性活度。根据所测定的放射性活度分析本发明化合物的结合抑制率(%), 用Prism(GraphPad, Inc.) 使用非线性最小二乘回归法计算IC₅₀值。GnRH结合抑制(%) 的结果示于下表10中。

[0643] 测试实施例2: 用于评价对GnRH受体的拮抗作用的基因表达筛选

[0644] 为了评价对GnRH受体的拮抗作用, 采用了用pcDNA3.1/GnRH受体和pGL4/NFAT启动子转化的双转化细胞系HEK293 (ATCC CRL-1573)。

[0645] 为进行GnRH受体试验, 将HEK293 (ATCC CRL-1573) 细胞系以3×10⁴个细胞/孔的密度稀释于补充有10%FBS、1%青霉素-链霉素的DMEM培养基中, 并接种(plated into) 于涂覆聚赖氨酸的具有白色透明底的96孔板, 随后在37℃下培养细胞24小时。然后用无血清DMEM培养基(1%青霉素-链霉素) 替换该培养基, 使用前将细胞另外培养16小时。

[0646] 将1μM至0.01nM的量的测试化合物分别加入孔中, 再培养1小时。然后将作为配体的醋酸亮丙瑞林(Sigma) 以1nM或20nM的量加入孔中, 并进行另外6小时的培养。将荧光素酶检测系统(Promega, Cat.No.E1500) 的试剂加入孔中, 使用光度计(PerkinElmer, VICTOR3TM, 1420多标记分析仪) 测定发光度。将J.Med.Chem.2008, 51, 7478中所述的式10b的化合物用作比较化合物。

[0647] 各样品以6-剂量水平分析, 并且根据以下方程, 基于测定的发光度计算本发明化合物的NFAT受体抑制率(%)。

[0648] [方程]

[0649] 抑制(%) = {1-(化合物处理组-阴性对照) / (阳性对照-阴性对照)} × 100

[0650] 其中, 阳性对照为GnRH处理组; 阴性对照为非处理组。

[0651] NFAT报告子活性抑制(%)的结果示于下表10中。

[0652] [表10]

[0653]

实施例 编号	10 nM 下的 GnRH 结合 抑制(%)	100 nM 下 NFAT 报告子活性抑制 (%)
1-2	50.8	未测定
1-3	未测定	15
1-14	96.0	34
1-15	91.3	67
1-19	97.5	89
1-25	91.3	56
1-26	102	22
1-29	104	58
1-42	93.9	82
1-50	96.3	17
1-51	95.6	30
1-63	88.6	18
3-5	101 (10nM)	99
13-5	75.6 (10nM)	99
13-8	84.7 (10nM)	87
36	88 (10nM)	88.2 (10nM)
63	89.8 (10nM)	100
比较化合物 1*	90% (1nM)	6.2nM (IC ₅₀)

* J. Med. Chem. 2008, 51, 7478 中式 10b 的化合物

[0654] 如表10所示的结果可见, 本发明的化合物抑制GnRH与GnRH受体的结合, 并且还抑制NFAT受体的活性。此外, 在螺-哌啶部分包含苄基作为取代基的本发明的化合物(实施例1-15和1-19)相比包含烷基的本发明的化合物(实施例1-2和1-3)而言, 显示出增强的抑制作用。