



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 109496213 B

(45) 授权公告日 2022.03.04

(21) 申请号 201780043801.8

迈克尔·B·沙格哈飞

(22) 申请日 2017.05.11

(74) 专利代理机构 北京安信方达知识产权代理

(65) 同一申请的已公布的文献号

有限公司 11262

申请公布号 CN 109496213 A

代理人 高瑜 郑霞

(43) 申请公布日 2019.03.19

(51) Int.Cl.

(30) 优先权数据

C07D 471/10 (2006.01)

62/335,597 2016.05.12 US

A61K 31/4747 (2006.01)

A61P 25/04 (2006.01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

(56) 对比文件

2019.01.14

WO 2013/103973 A1, 2013.07.11

(86) PCT国际申请的申请数据

WO 2010/141817 A1, 2010.12.09

PCT/US2017/032276 2017.05.11

WO 2015/003002 A1, 2015.01.08

(87) PCT国际申请的公布数据

CN 110267962 A, 2019.09.20

W02017/197192 EN 2017.11.16

US 2011/0172230 A1, 2011.07.14

(73) 专利权人 H.隆德贝克有限公司

John M. Keith et al..Heteroarylureas

地址 丹麦渥尔比

with spirocyclic diamine cores as

inhibitors of fatty acid amide hydrolase.

(72) 发明人 贾斯汀·S·奇萨

谢丽尔·A·格莱斯

托德·K·琼斯

奥利维亚·D·韦伯

丹尼尔·J·布扎德

《Bioorganic & Medicinal Chemistry

Letters》.2014,第24卷第737-741页.

审查员 曾雪怡

权利要求书16页 说明书216页

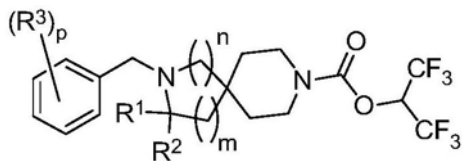
(54) 发明名称

螺环化合物及其制备和使用方法

(57) 摘要

本文提供了螺环化合物和包含所述化合物的药物组合物。本发明的化合物和组合物可用作MAGL和/或ABHD6的调节剂。此外,本发明的化合物和组合物可用于治疗疼痛。

1. 一种具有式 (Ia) 结构的化合物, 或其立体异构体或药学上可接受的盐:



式 (Ia);

其中:

R^1 为 H 或 C_{1-6} 烷基;

R^2 为 H 或 C_{1-6} 烷基;

每个 R^3 独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烯基、 C_{1-6} 炔基、卤素、-CN、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 氨基烷基、杂环烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基 (杂环烷基)、杂芳基、 $-SF_5$ 、 $-NR^5R^6$ 、 $-OR^7$ 、 $-CO_2R^8$ 、 $-C(O)R^8$ 和 $-C(O)NR^8R^9$, 其中杂环烷基和 $-C_{1-6}$ 烷基 (杂环烷基) 任选地被一个或两个 R^4 取代; 或者两个相邻的 R^3 形成杂环烷基环, 其中所述杂环烷基环和杂芳基环任选地被一个、两个或三个 R^4 取代;

每个 R^4 独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-8} 环烷基、卤素、氧代、-CN、 $-CO_2R^8$ 、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $-SO_2R^8$ 、 $-NR^9C(O)R^8$ 和 $-NR^9SO_2R^8$;

每个 R^5 和 R^6 独立地选自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 氨基烷基、 C_{3-8} 环烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基 (杂环烷基)、 $-C_{1-6}$ 烷基-C(O) (杂环烷基)、杂环烷基、芳基和杂芳基; 或者 R^5 和 R^6 与它们所附接的氮一起形成任选地被一个、两个或三个 R^{10} 取代的杂环烷基环;

每个 R^7 独立地选自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 氨基烷基、 C_{3-8} 环烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基 (杂环烷基)、 $-C_{1-6}$ 烷基-C(O) (杂环烷基)、杂环烷基、芳基和杂芳基, 其中杂环烷基、芳基和杂芳基任选地被一个或两个选自氧代、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 CO_2H 和 $C(O)NH_2$ 的基团取代;

每个 R^8 和 R^9 独立地选自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-8} 环烷基、芳基和杂芳基; 或者 R^8 和 R^9 与它们所附接的氮一起形成任选地被一个或两个选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 CO_2H 和 $C(O)NH_2$ 的基团取代的杂环烷基环;

每个 R^{10} 独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、卤素、氧代、-CN、 $-CO_2R^8$ 、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $-SO_2R^8$ 、 $-NR^9C(O)R^8$ 和 $-NR^9SO_2R^8$;

p 为 0、1、2、3、4 或 5;

n 为 0 或 1; 并且

m 为 1 或 2; 条件是当 n 为 0 时, 则 m 为 2; 并且当 n 为 1 时, 则 m 为 1;

其中“芳基”是指通过从环碳原子上去除氢原子而由 C5-C18 芳族单环或多环烃环体系衍生的基团;

“杂环烷基”是指 3-18 元非芳香环基团, 所述 3-18 元非芳香环基团包含 2-12 个碳原子和 1-6 个选自氮、氧和硫的杂原子; 及

“杂芳基”是指由包含 1 至 17 个碳原子以及 1 至 6 个选自氮、氧和硫的杂原子的 3 至 18 元芳环基团衍生的基团。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物, 或其立体异构体或药学上可接受的盐, 其中每个 R^3 独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 炔基、卤素、-CN、 C_{1-6} 卤代烷基、杂环烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基 (杂环烷基)、杂芳基、 $-SF_5$ 、 $-NR^5R^6$ 、 $-OR^7$ 、 $-CO_2R^8$ 和 $-C(O)NR^8R^9$, 其中“杂环烷基”和“杂芳基”是根据权利要求 1 中所定义的。

3. 根据权利要求2所述的化合物,或其立体异构体或药学上可接受的盐,其中每个 R^3 独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 炔基、卤素、 C_{1-6} 卤代烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基(杂环烷基)、 $-NR^5R^6$ 、 $-OR^7$ 、 $-CO_2R^8$ 和 $-C(O)NR^8R^9$,其中“杂环烷基”是根据权利要求1中所定义的。

4. 根据权利要求1-3中任一项所述的化合物,或其立体异构体或药学上可接受的盐,其中 R^1 为H。

5. 根据权利要求1-3中任一项所述的化合物,或其立体异构体或药学上可接受的盐,其中 R^2 为H。

6. 根据权利要求1-3中任一项所述的化合物,或其立体异构体或药学上可接受的盐,其中 R^1 和 R^2 均为H。

7. 根据权利要求1-3中任一项所述的化合物,或其立体异构体或药学上可接受的盐,其中 R^1 为 C_{1-6} 烷基。

8. 根据权利要求1-3中任一项所述的化合物,或其立体异构体或药学上可接受的盐,其中 R^1 为 $-CH_3$ 。

9. 根据权利要求1-3中任一项所述的化合物,或其立体异构体或药学上可接受的盐,其中 R^1 和 R^2 均为 $-CH_3$ 。

10. 根据权利要求1所述的化合物,或其立体异构体或药学上可接受的盐,其中每个 R^3 独立地选自 C_{1-6} 烷基、卤素、 C_{1-6} 卤代烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基(杂环烷基)、 $-NR^5R^6$ 、 $-OR^7$ 、 $-CO_2R^8$ 和 $-C(O)NR^8R^9$,其中“杂环烷基”是根据权利要求1中所定义的。

11. 根据权利要求1所述的化合物,或其立体异构体或药学上可接受的盐,其中每个 R^3 独立地选自卤素、 C_{1-6} 卤代烷基、 $-NR^5R^6$ 和 $-OR^7$ 。

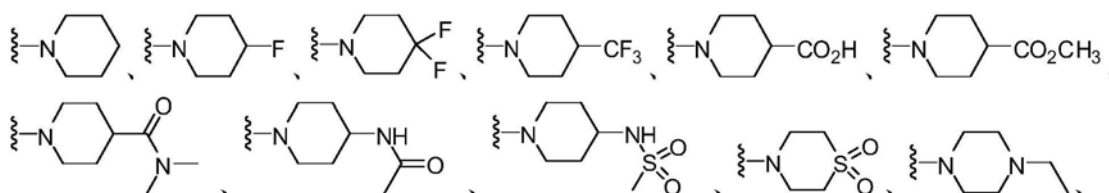
12. 根据权利要求1所述的化合物,或其立体异构体或药学上可接受的盐,其中 R^5 和 R^6 与它们所附接的氮一起形成任选地被一个、两个或三个 R^{10} 取代的杂环烷基环,其中“杂环烷基”是根据权利要求1中所定义的。

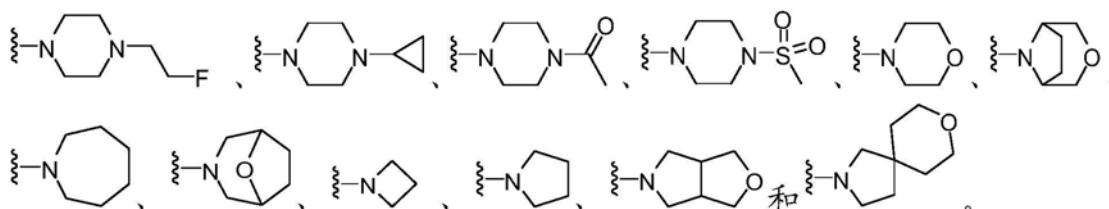
13. 根据权利要求1所述的化合物,或其立体异构体或药学上可接受的盐,其中 R^5 和 R^6 与它们所附接的氮一起形成被一个或两个独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、卤素、 $-CO_2R^8$ 、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $-SO_2R^8$ 、 $-NR^9C(O)R^8$ 和 $-NR^9SO_2R^8$ 的 R^{10} 取代的杂环烷基环,其中“杂环烷基”是根据权利要求1中所定义的。

14. 根据权利要求1所述的化合物,或其立体异构体或药学上可接受的盐,其中 R^5 和 R^6 与它们所附接的氮一起形成被一个或两个独立地选自 C_{1-6} 烷基和 $-CO_2H$ 的 R^{10} 取代的杂环烷基环,其中“杂环烷基”是根据权利要求1中所定义的。

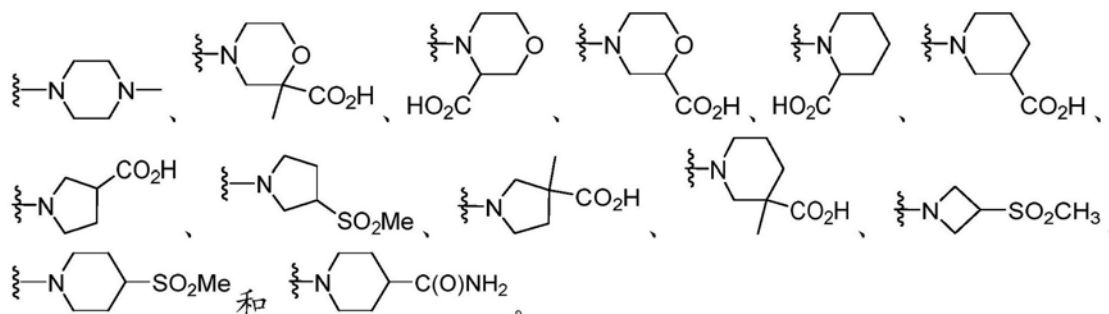
15. 根据权利要求1所述的化合物,或其立体异构体或药学上可接受的盐,其中 R^5 和 R^6 与它们所附接的氮一起形成未取代的杂环烷基环,其中“杂环烷基”是根据权利要求1中所定义的。

16. 根据权利要求1所述的化合物,或其立体异构体或药学上可接受的盐,其中 R^5 和 R^6 与它们所附接的氮一起形成选自下组的杂环烷基环:





17. 根据权利要求1所述的化合物,或其立体异构体或药学上可接受的盐,其中 R^5 和 R^6 与它们所附接的氮一起形成选自下组的杂环烷基环:



18. 根据权利要求1所述的化合物,或其立体异构体或药学上可接受的盐,其中 R^7 独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 氨基烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基(杂环烷基)、 $-C_{1-6}$ 烷基-C(O)(杂环烷基)、杂环烷基和杂芳基,其中“杂环烷基”和“杂芳基”是根据权利要求1中所定义的。

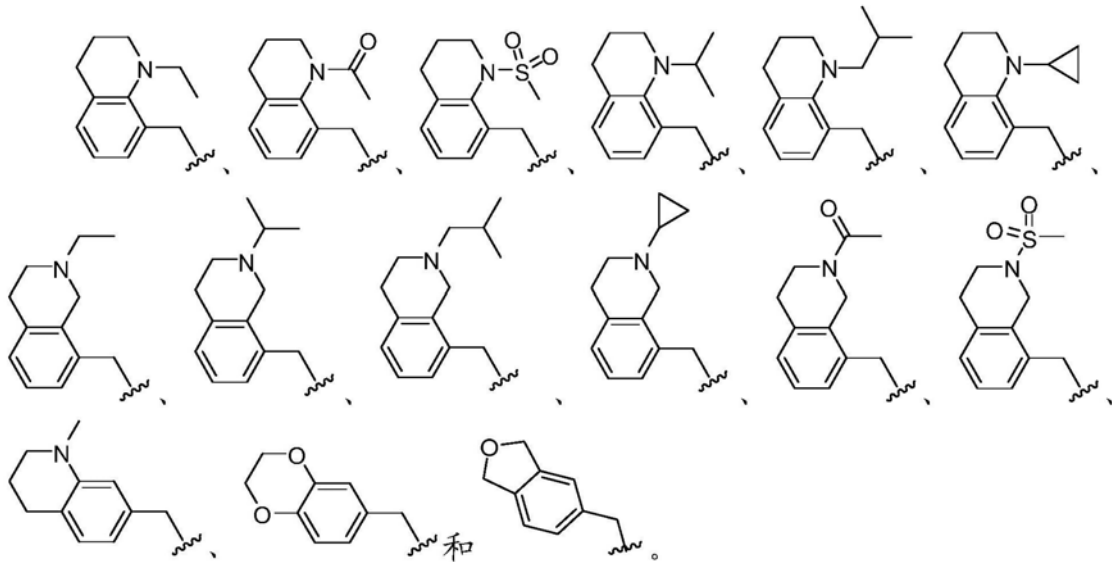
19. 根据权利要求1所述的化合物,或其立体异构体或药学上可接受的盐,其中两个相邻的 R^3 形成任选地被一个、两个或三个 R^4 取代的杂环烷基环,其中“杂环烷基”是根据权利要求1中所定义的。

20. 根据权利要求1所述的化合物,或其立体异构体或药学上可接受的盐,其中两个相邻的 R^3 形成被一个或两个 R^4 取代的杂环烷基环,其中“杂环烷基”是根据权利要求1中所定义的。

21. 根据权利要求20所述的化合物,或其立体异构体或药学上可接受的盐,其中每个 R^4 选自 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 $-C(O)R^8$ 和 $-SO_2R^8$ 。

22. 根据权利要求1所述的化合物,或其立体异构体或药学上可接受的盐,其中两个相邻的 R^3 形成未取代的杂环烷基环,其中“杂环烷基”是根据权利要求1中所定义的。

23. 根据权利要求1所述的化合物,或其立体异构体或药学上可接受的盐,其中两个相邻的 R^3 形成选自下组的杂环烷基环:



24. 根据权利要求1所述的化合物,其中p为2。

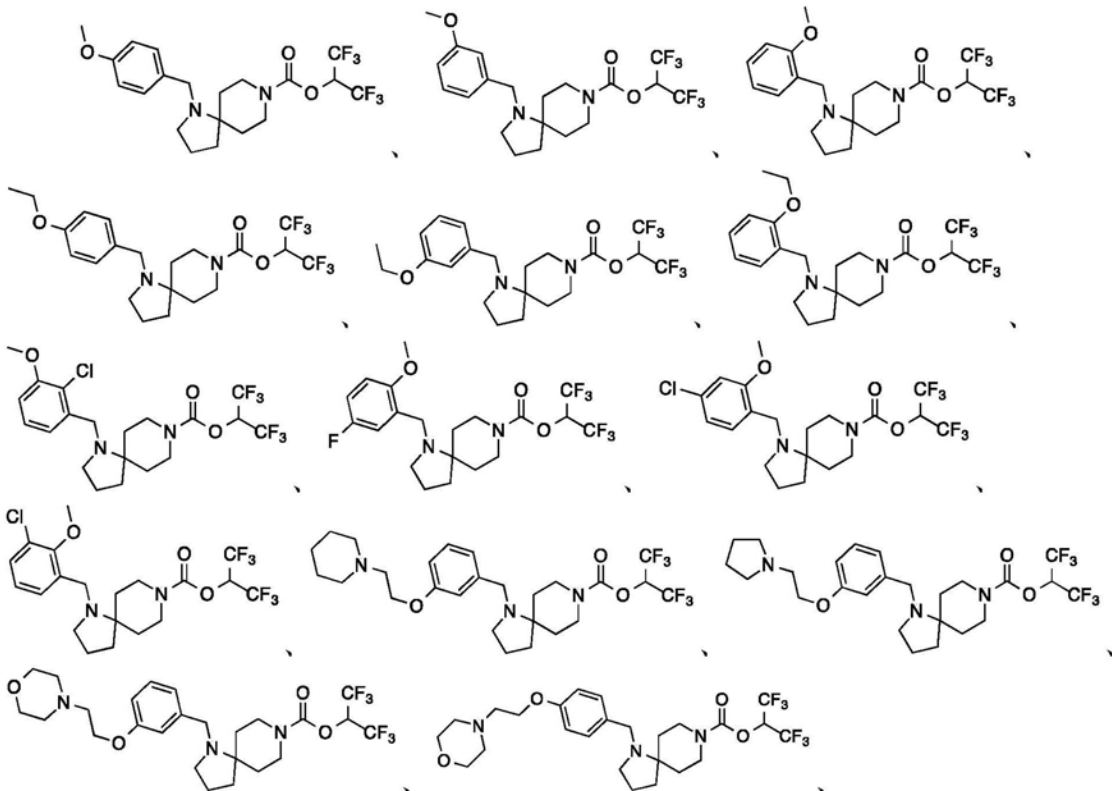
25. 根据权利要求1所述的化合物,其中p为1。

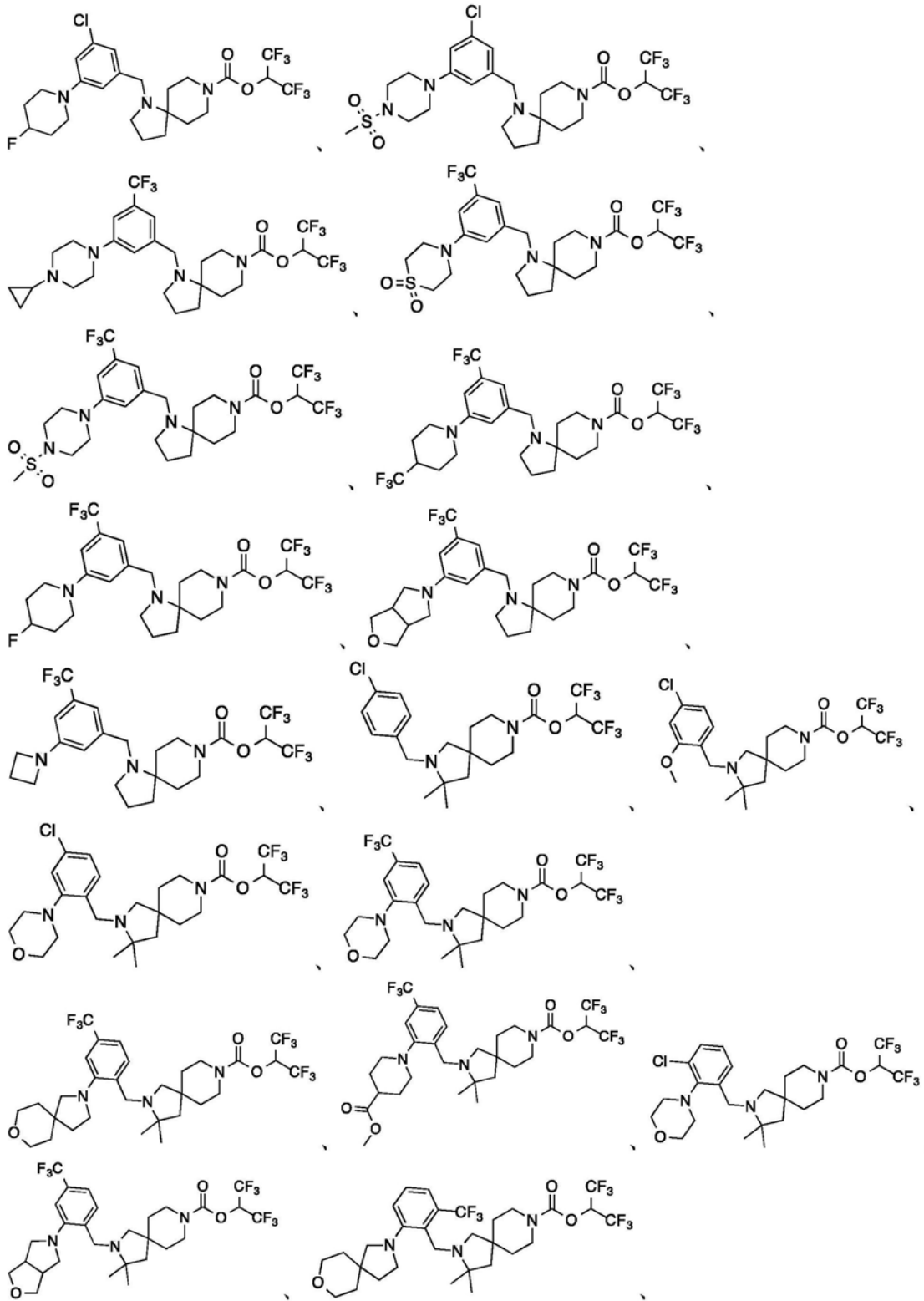
26. 根据权利要求1所述的化合物,其中p为0。

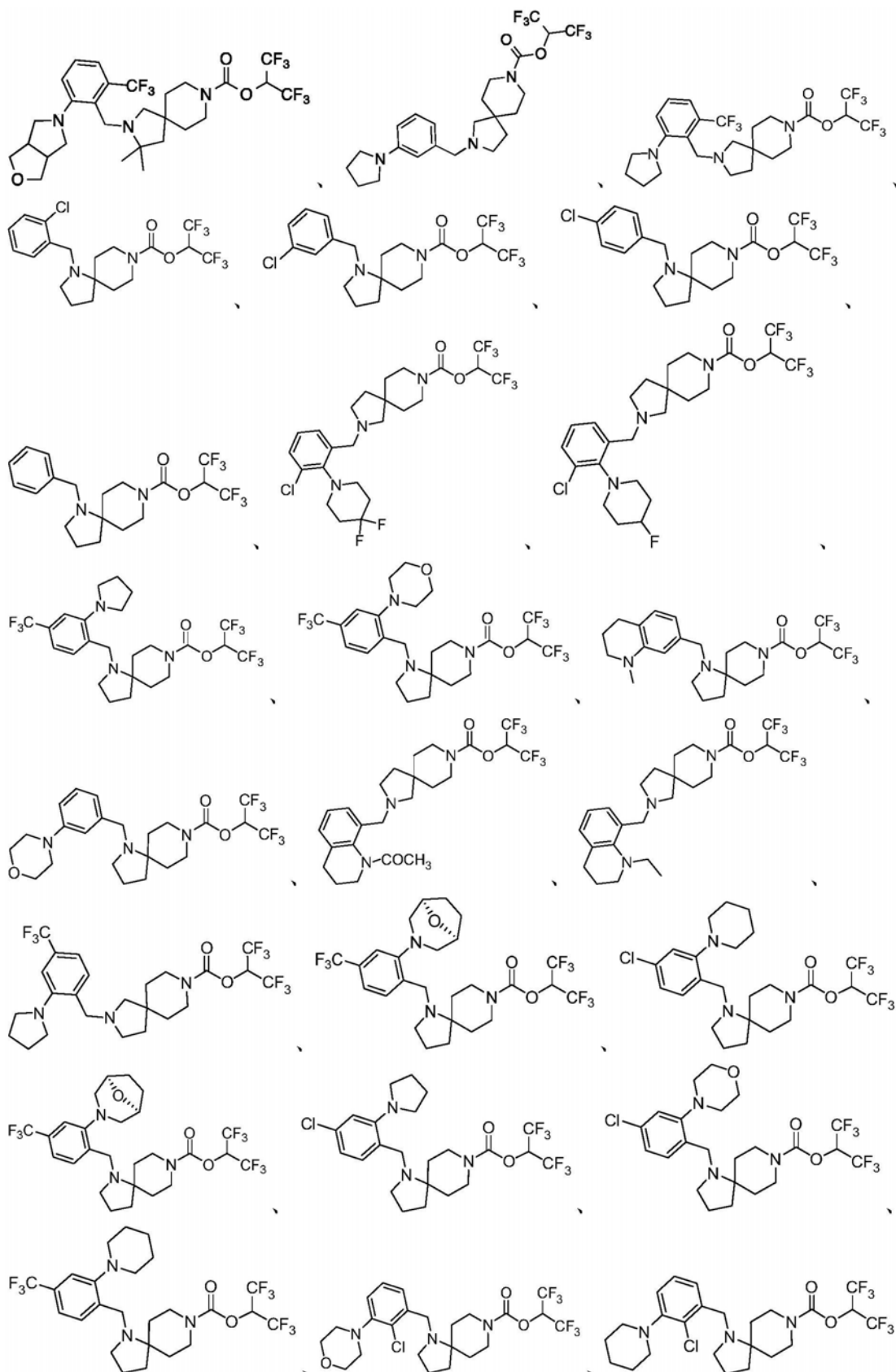
27. 根据权利要求1所述的化合物,其中n为0且m为2。

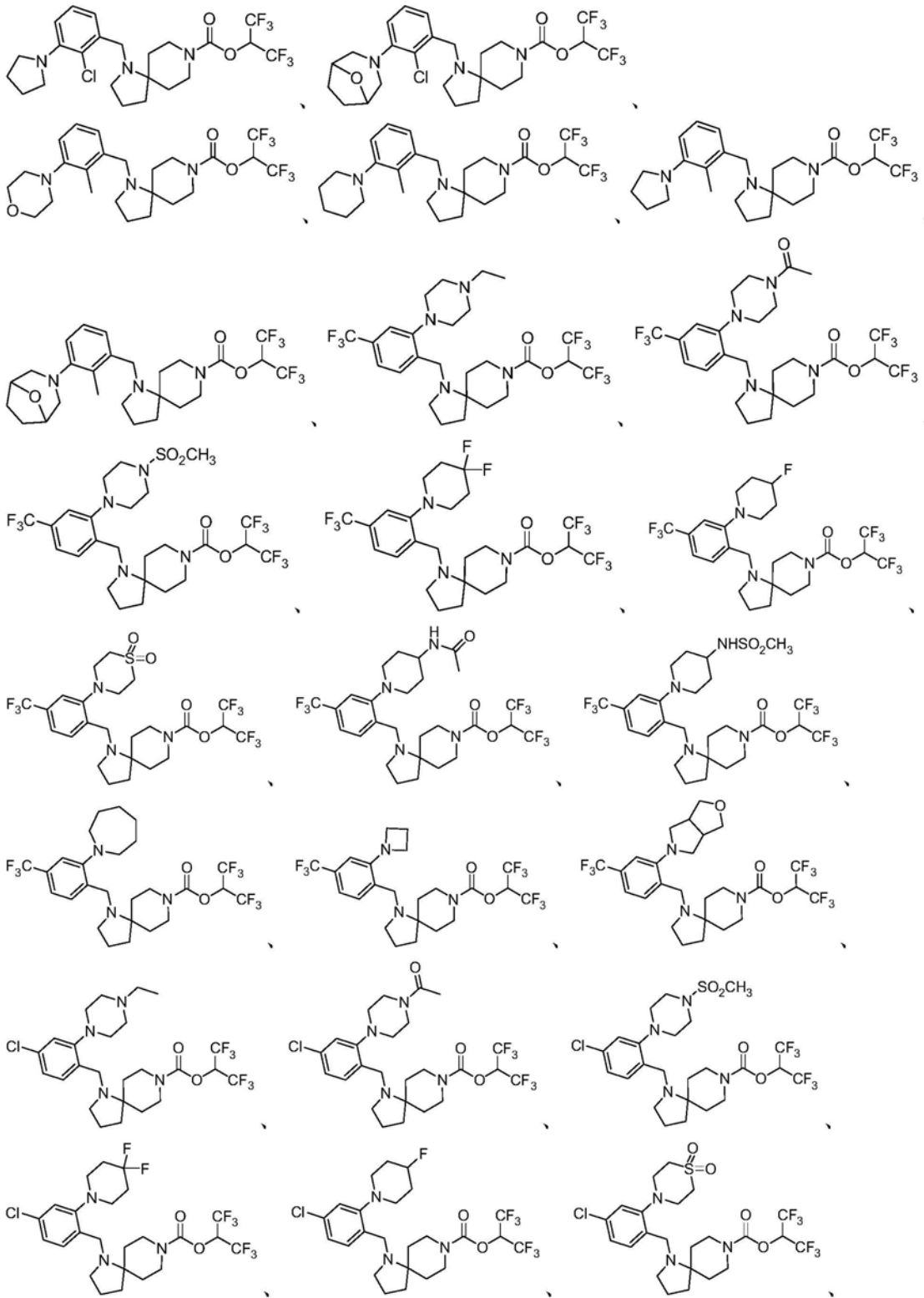
28. 根据权利要求1所述的化合物,其中n为1且m为1。

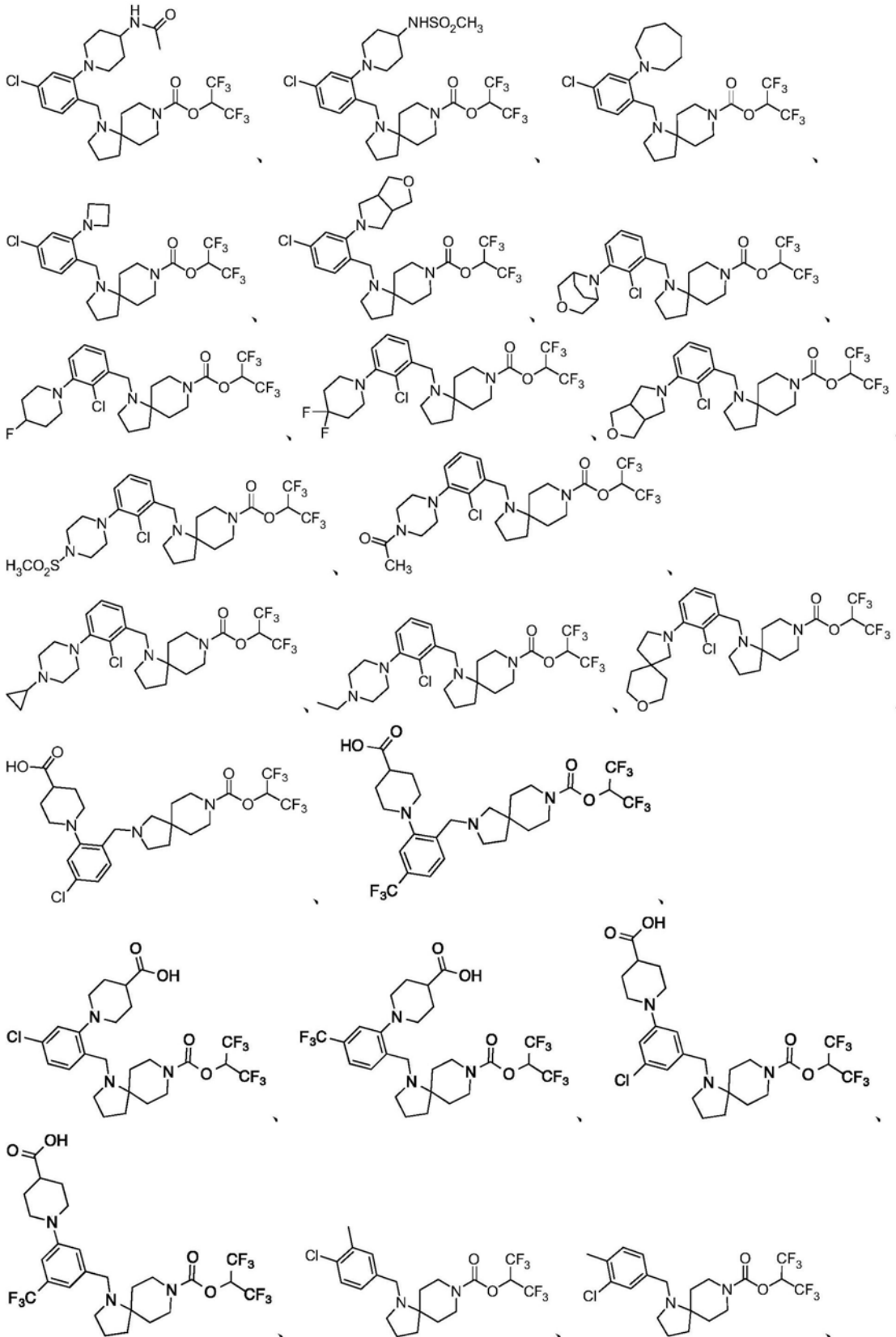
29. 一种化合物,其选自:

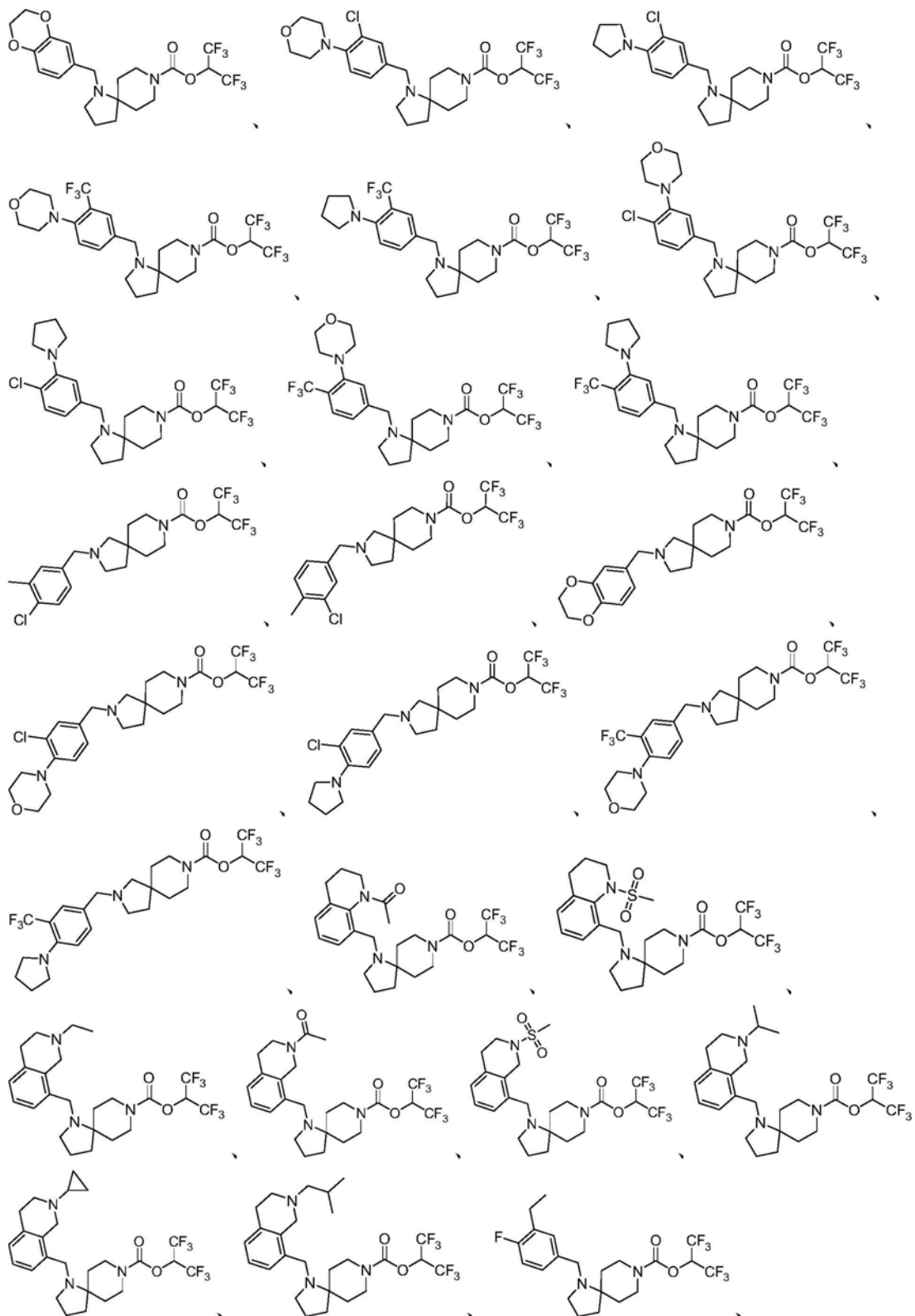


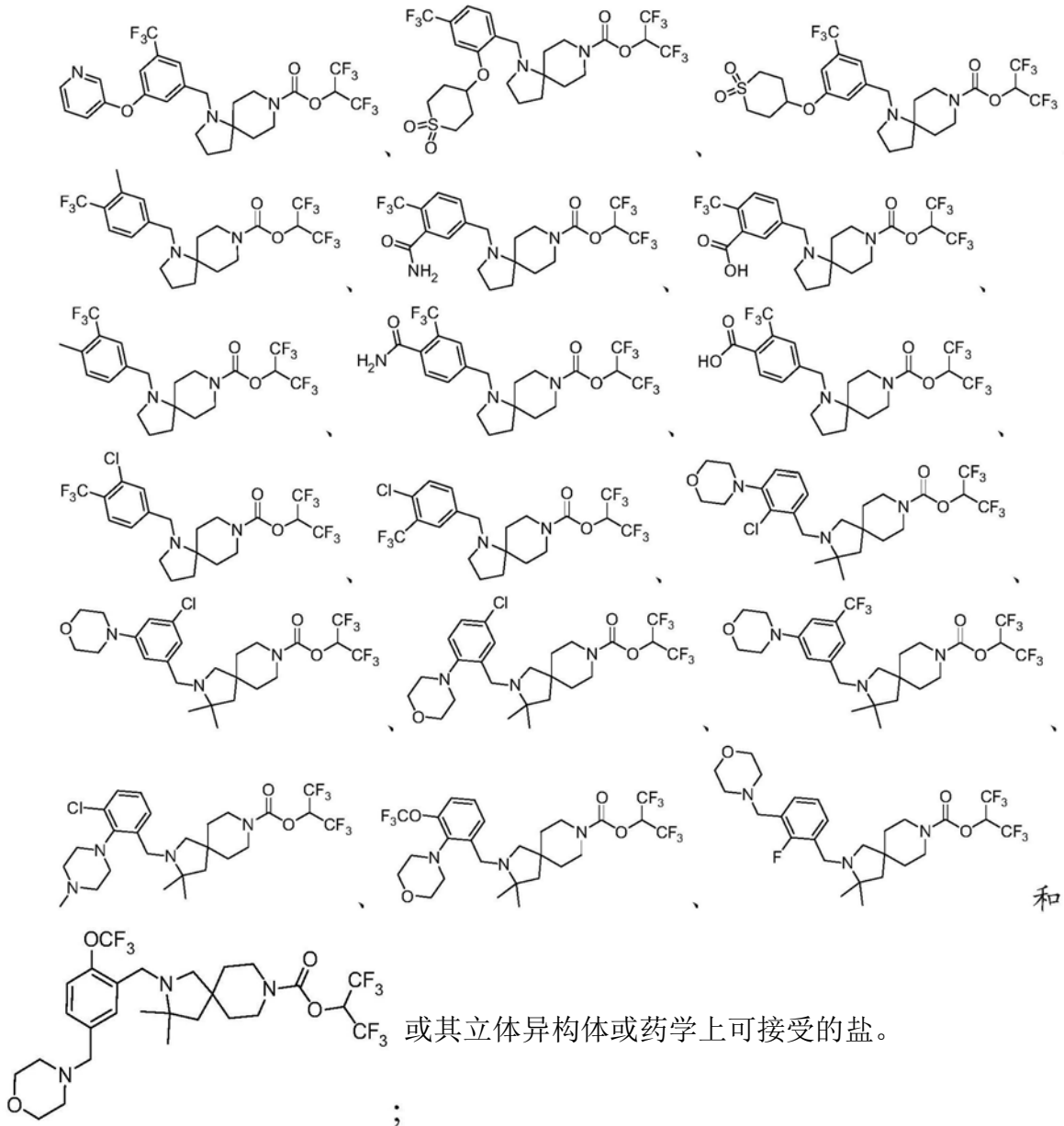




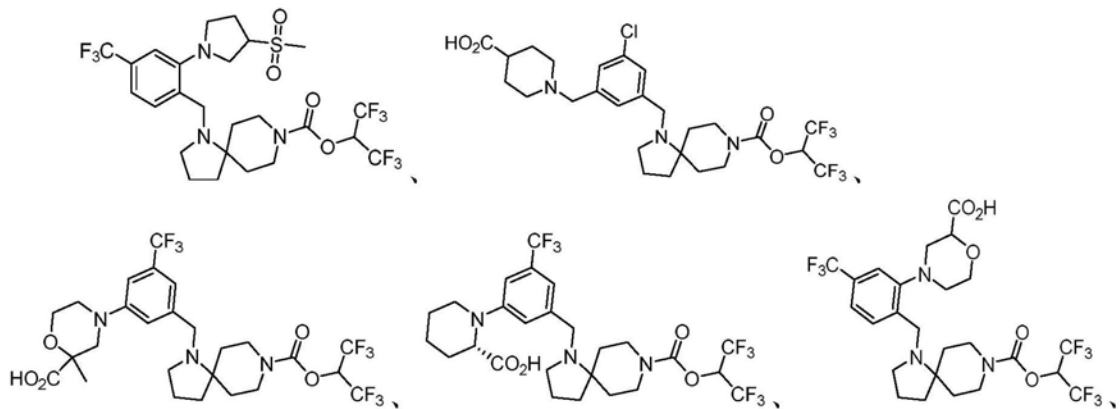


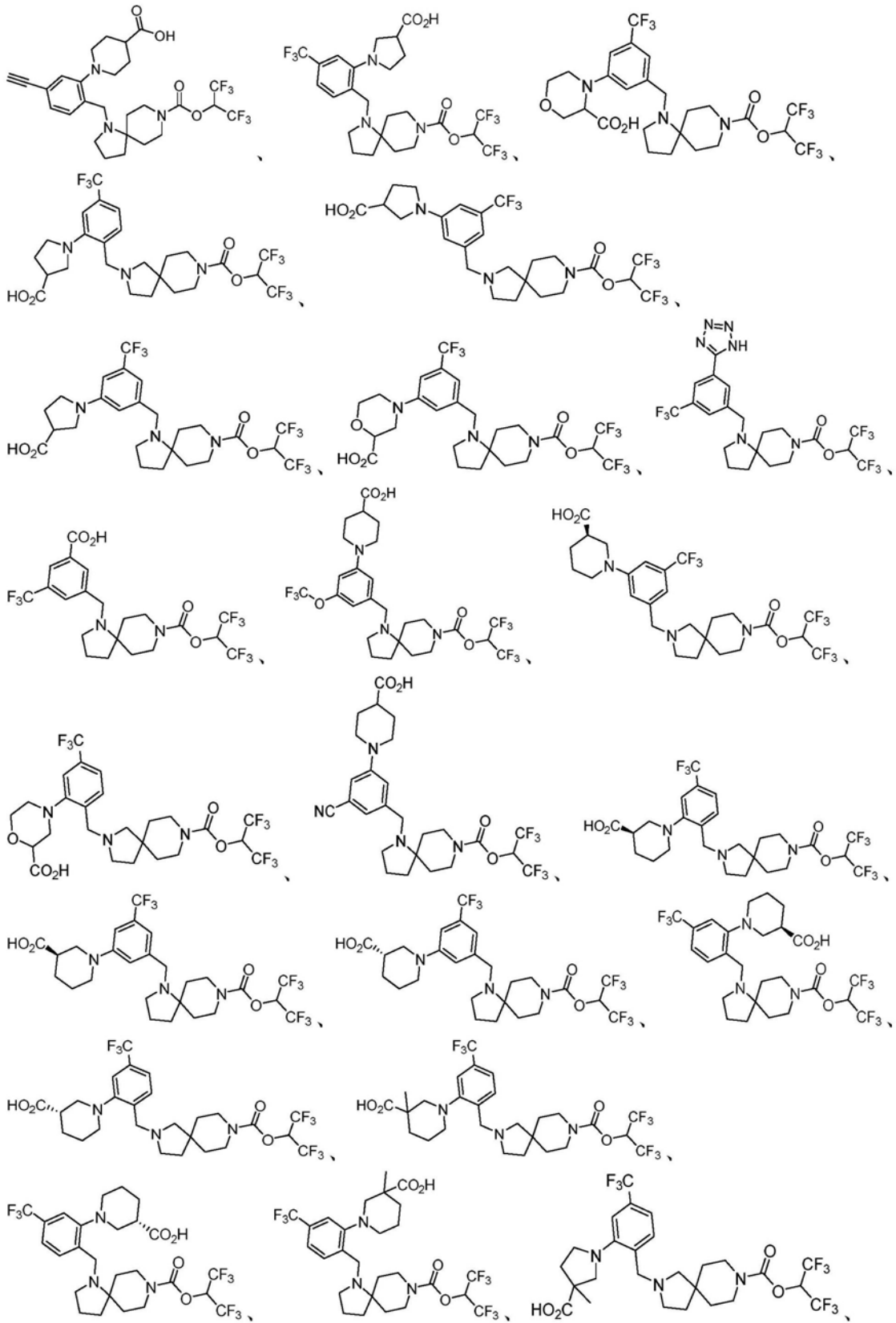


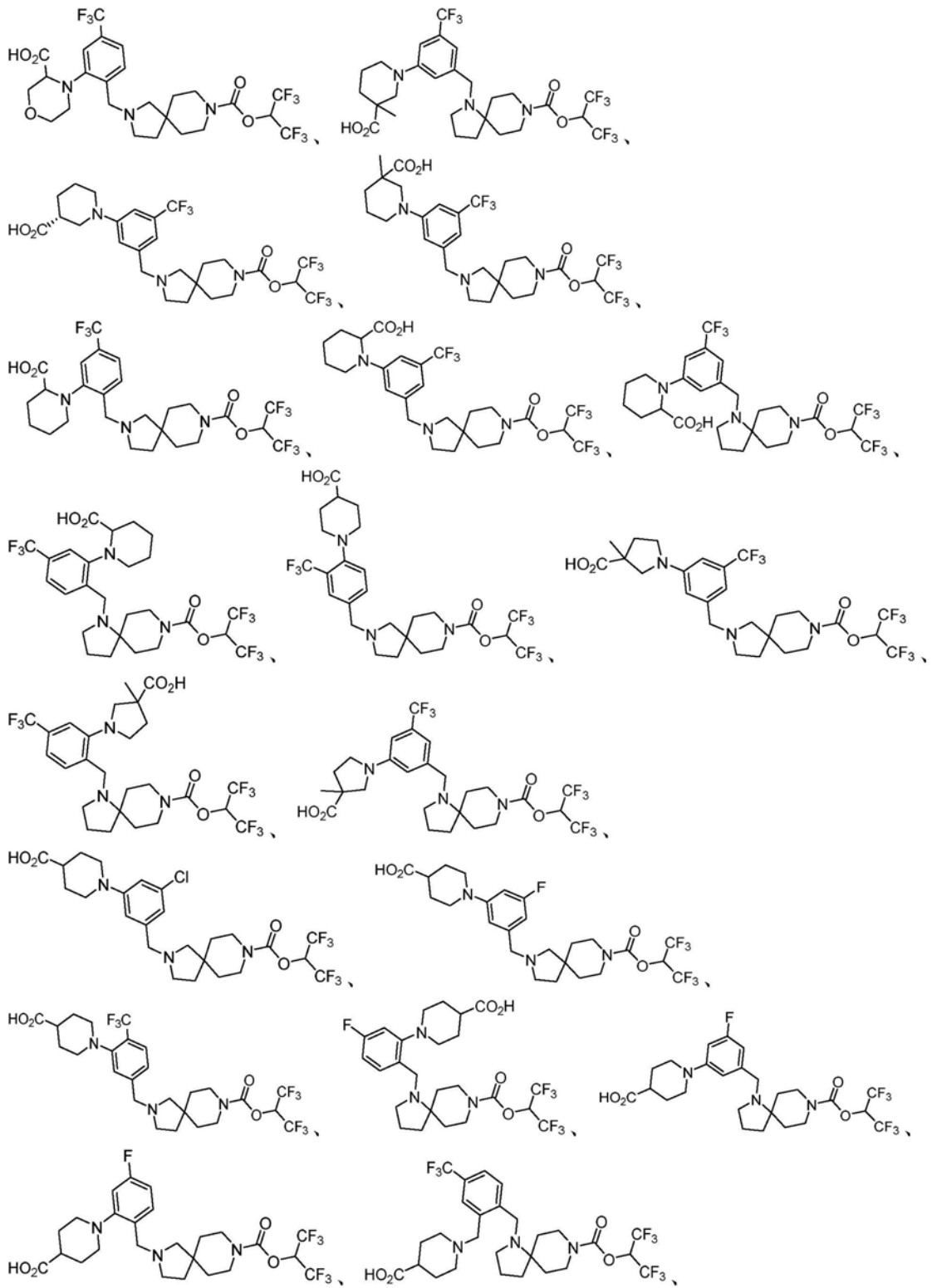


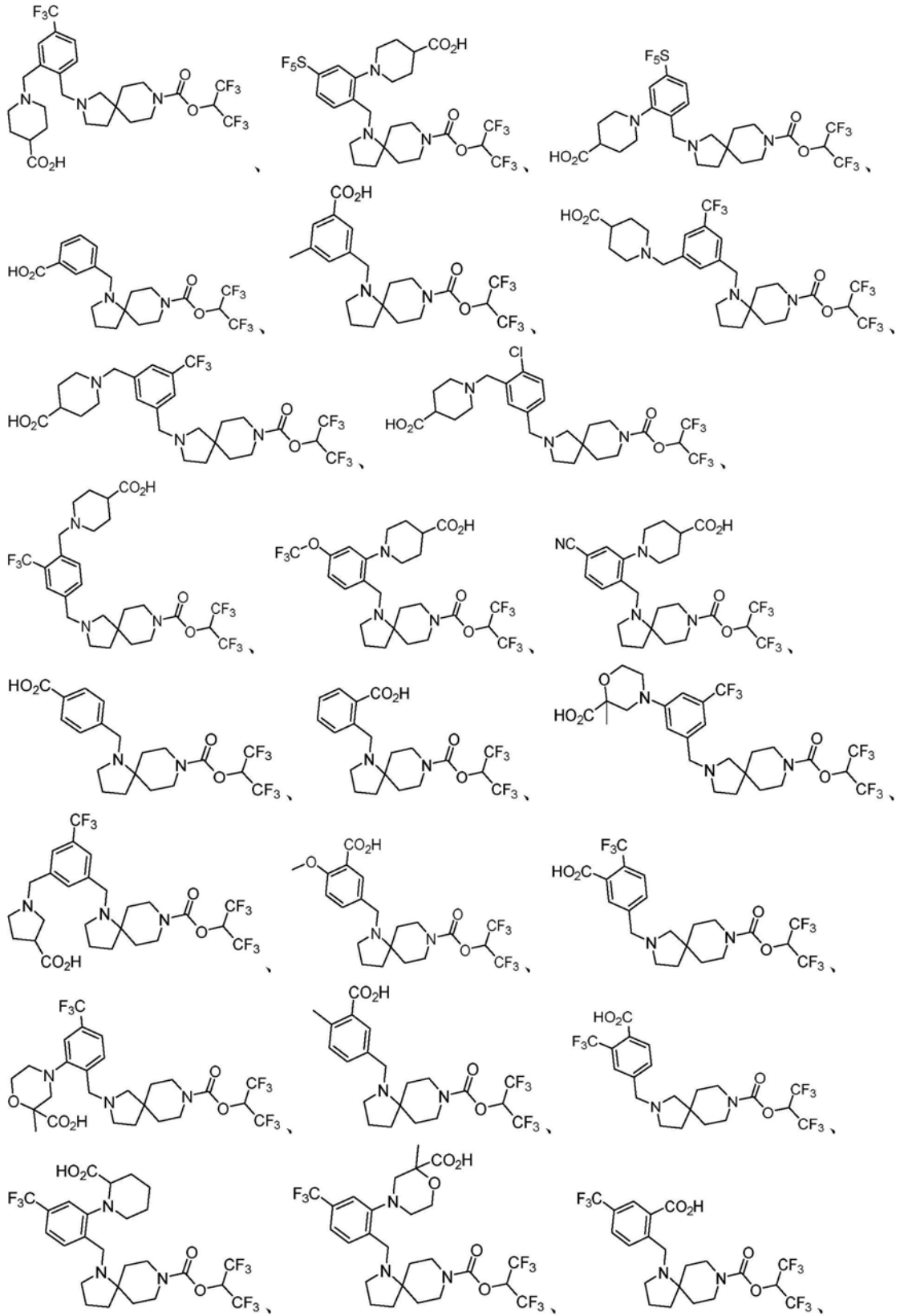


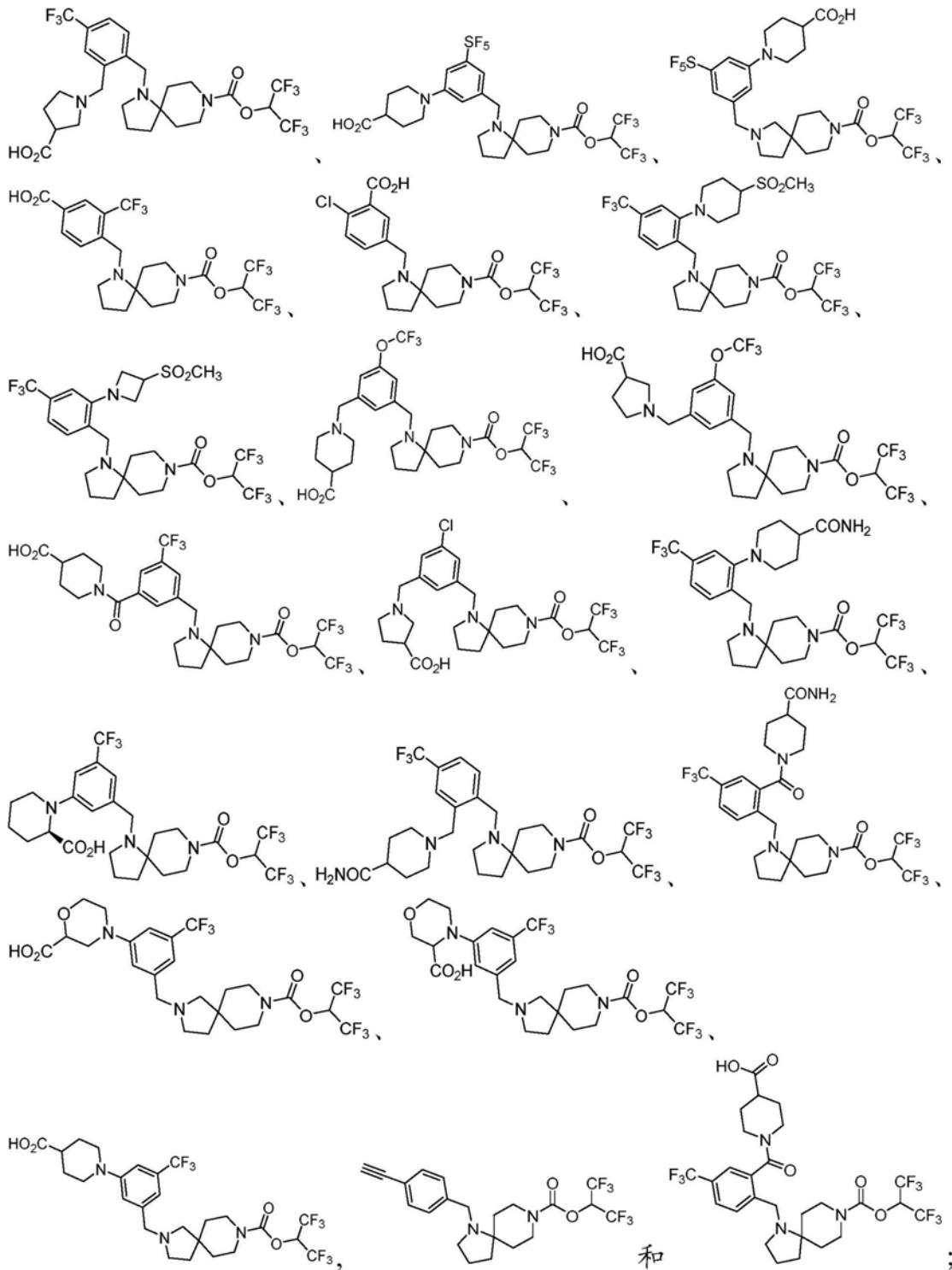
30. 一种化合物,其选自:











或其立体异构体或药学上可接受的盐。

31. 一种药物组合物,其包含根据权利要求1-30中任一项所述的化合物,或其立体异构体或药学上可接受的盐,以及至少一种药学上可接受的赋形剂。

螺环化合物及其制备和使用方法

[0001] 交叉引用

[0002] 本申请要求2016年05月12日提交的美国临时申请62/335,597的权益,该临时申请通过引用以其全文并入本文。

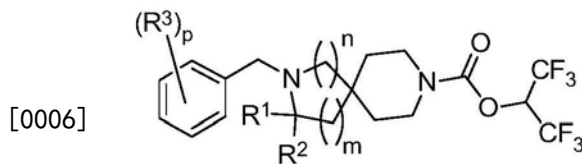
背景技术

[0003] 单酰基甘油脂肪酶(MAGL)是神经系统中负责水解内源性大麻素类如2-AG(2-花生四烯酰甘油)——一种基于花生四烯酸酯的脂质——的酶。丝氨酸水解酶 α - β -水解酶结构域6(ABHD6)是另一种脂质介质。

发明内容

[0004] 本发明提供了例如作为MAGL和/或ABHD6调节剂的化合物和组合物,及其作为药剂的用途,其制备方法,以及包含所公开的化合物作为至少一种活性成分的药物组合物。本发明还提供了所公开的化合物作为药物的用途和/或在制备用于抑制温血动物如人的MAGL和/或ABHD6活性的药物中的用途。

[0005] 在一个方面是一种具有式(I)结构的化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐:



式(I);

[0007] 其中:

[0008] R^1 为H或任选取代的 C_{1-6} 烷基;

[0009] R^2 为H或任选取代的 C_{1-6} 烷基;

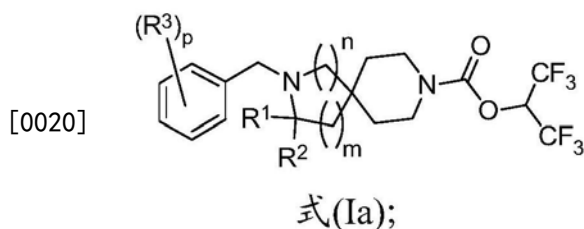
[0010] 每个 R^3 独立地选自 C_{1-6} 烷基、卤素、-CN、 C_{1-6} 卤代烷基、氨基烷基、 C_{1-6} 烷基(杂环烷基)、- NR^5R^6 、- OR^7 、- CO_2R^8 、-C(O) R^8 和-C(O) NR^8R^9 ;或者两个相邻的 R^3 形成任选地被一个、两个或三个 R^4 取代的杂环烷基环;

[0011] 每个 R^4 选自 C_{1-6} 烷基、环烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、卤素、氧代、-CN、- CO_2R^8 、-C(O) R^8 、-C(O) NR^8R^9 、- SO_2R^8 、- $NR^9C(O)R^8$ 和- $NR^9SO_2R^8$;

[0012] 每个 R^5 和 R^6 独立地选自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、氨基烷基、环烷基、 C_{1-6} 烷基(杂环烷基)、 C_{1-6} 烷基-C(O)(杂环烷基)、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基;或者 R^5 和 R^6 与它们所附接的氮一起形成任选地被一个、两个或三个 R^{10} 取代的杂环烷基环;

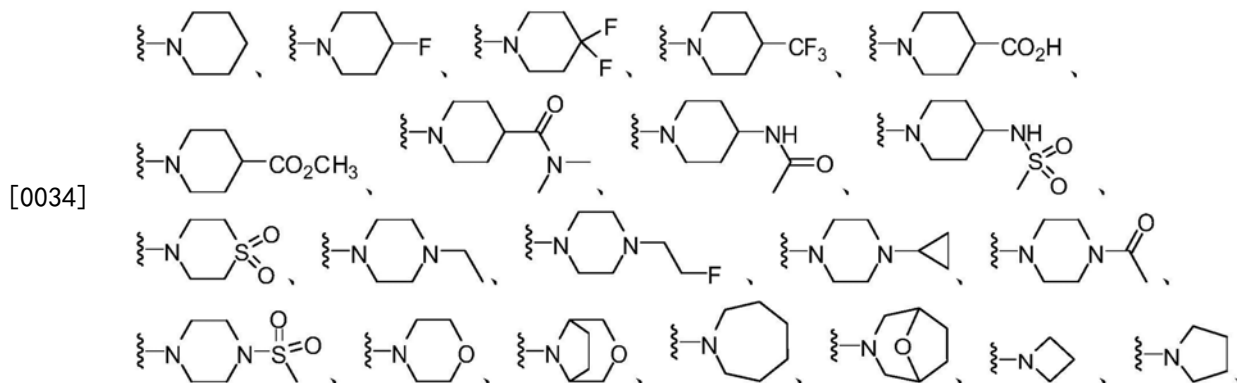
[0013] 每个 R^7 独立地选自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、氨基烷基、环烷基、 C_{1-6} 烷基(杂环烷基)、 C_{1-6} 烷基-C(O)(杂环烷基)、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基;

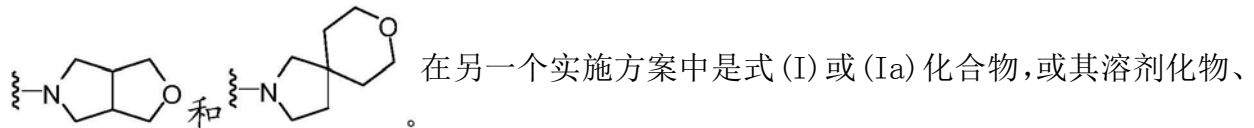
- [0014] 每个 R^8 和 R^9 独立地选自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、环烷基、芳基和杂芳基；
- [0015] 每个 R^{10} 选自 C_{1-6} 烷基、环烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、卤素、氧代、-CN、- CO_2R^8 、-C(O) R^8 、-C(O) NR^8R^9 、- SO_2R^8 、- $NR^9C(O)R^8$ 和- $NR^9SO_2R^8$ ；
- [0016] p为0、1、2、3、4或5；
- [0017] n为0或1；并且
- [0018] m为1或2；条件是当n为0时，则m为2；并且当n为1时，则m为1。
- [0019] 在一些实施方案中是一种具有式(Ia)结构的化合物，或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐：



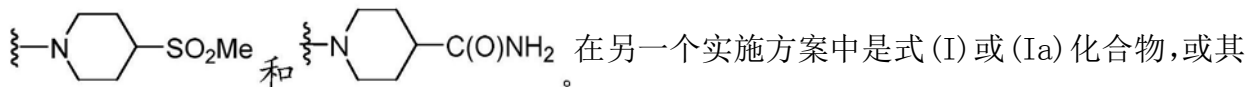
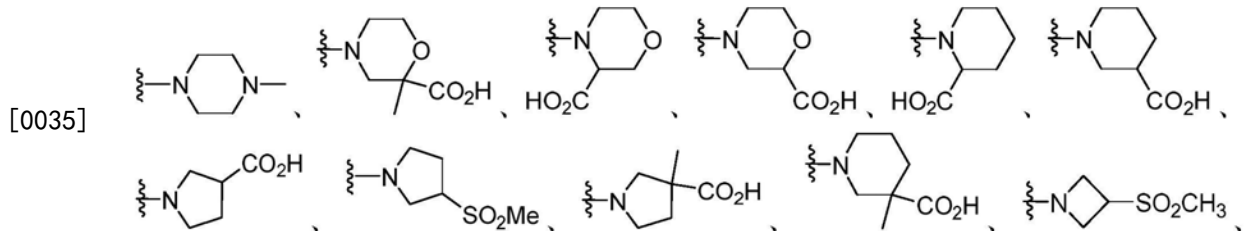
- [0021] 其中：
- [0022] R^1 为H或 C_{1-6} 烷基；
- [0023] R^2 为H或 C_{1-6} 烷基；
- [0024] 每个 R^3 独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烯基、 C_{1-6} 炔基、卤素、-CN、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 氨基烷基、杂环烷基、- C_{1-6} 烷基(杂环烷基)、杂芳基、- SF_5 、- NR^5R^6 、- OR^7 、- CO_2R^8 、-C(O) R^8 和-C(O) NR^8R^9 ，其中杂环烷基和- C_{1-6} 烷基(杂环烷基)任选地被一个或两个 R^4 取代；或者两个相邻的 R^3 形成杂环烷基环，其中所述杂环烷基环和杂芳基环任选地被一个、两个或三个 R^4 取代；
- [0025] 每个 R^4 独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-8} 环烷基、卤素、氧代、-CN、- CO_2R^8 、-C(O) R^8 、-C(O) NR^8R^9 、- SO_2R^8 、- $NR^9C(O)R^8$ 和- $NR^9SO_2R^8$ ；
- [0026] 每个 R^5 和 R^6 独立地选自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 氨基烷基、 C_{3-8} 环烷基、- C_{1-6} 烷基(杂环烷基)、- C_{1-6} 烷基-C(O)(杂环烷基)、杂环烷基、芳基和杂芳基；或者 R^5 和 R^6 与它们所附接的氮一起形成任选地被一个、两个或三个 R^{10} 取代的杂环烷基环；
- [0027] 每个 R^7 独立地选自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 氨基烷基、 C_{3-8} 环烷基、- C_{1-6} 烷基(杂环烷基)、- C_{1-6} 烷基-C(O)(杂环烷基)、杂环烷基、芳基和杂芳基，其中杂环烷基、芳基和杂芳基任选地被一个或两个选自氧代、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 CO_2H 和C(O) NH_2 的基团取代；
- [0028] 每个 R^8 和 R^9 独立地选自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-8} 环烷基、芳基和杂芳基；或者 R^8 和 R^9 与它们所附接的氮一起形成任选地被一个或两个选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 CO_2H 和C(O) NH_2 的基团取代的杂环烷基环；
- [0029] 每个 R^{10} 独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、卤素、氧代、-CN、- CO_2R^8 、-C(O) R^8 、-C(O) NR^8R^9 、- SO_2R^8 、- $NR^9C(O)R^8$ 和- $NR^9SO_2R^8$ ；
- [0030] p为0、1、2、3、4或5；
- [0031] n为0或1；并且
- [0032] m为1或2；条件是当n为0时，则m为2；并且当n为1时，则m为1。
- [0033] 在另一个实施方案中是式(Ia)化合物，或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐，其中每个 R^3 独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 炔基、卤素、-CN、 C_{1-6} 卤代烷基、杂环烷基、- C_{1-6} 烷基(杂环烷基)、杂芳基、- SF_5 、- NR^5R^6 、- OR^7 、- CO_2R^8 和-C

(O)NR⁸R⁹。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中每个R³独立地选自C₁₋₆烷基、C₂₋₆炔基、卤素、C₁₋₆卤代烷基、-C₁₋₆烷基(杂环烷基)、-NR⁵R⁶、-OR⁷、-CO₂R⁸和-C(O)NR⁸R⁹。在另一个实施方案中是式(I)或(Ia)化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中R¹为H。在另一个实施方案中是式(I)或(Ia)化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中R²为H。在另一个实施方案中是式(I)或(Ia)化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中R¹和R²均为H。在另一个实施方案中是式(I)或(Ia)化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中R¹为C₁₋₆烷基。在另一个实施方案中是式(I)或(Ia)化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中R¹为-CH₃。在另一个实施方案中是式(I)或(Ia)化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中R¹和R²均为-CH₃。在另一个实施方案中是式(I)或(Ia)化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中每个R³独立地选自C₁₋₆烷基、C₂₋₆炔基、卤素、C₁₋₆卤代烷基、-C₁₋₆烷基(杂环烷基)、-NR⁵R⁶、-OR⁷、-CO₂R⁸和-C(O)NR⁸R⁹。在另一个实施方案中是式(I)或(Ia)化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中每个R³独立地选自卤素、C₁₋₆卤代烷基、-NR⁵R⁶和-OR⁷。在另一个实施方案中是式(I)或(Ia)化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中R⁵和R⁶与它们所附接的氮一起形成任选地被一个、两个或三个R¹⁰取代的杂环烷基环。在另一个实施方案中是式(I)或(Ia)化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中R⁵和R⁶与它们所附接的氮一起形成被一个或两个独立地选自C₁₋₆烷基、环烷基、C₁₋₆卤代烷基、卤素、-CO₂R⁸、-C(O)R⁸、-C(O)NR⁸R⁹、-SO₂R⁸、-NR⁹C(O)R⁸和-NR⁹SO₂R⁸的R¹⁰取代的杂环烷基环。在另一个实施方案中是式(I)或(Ia)化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中R⁵和R⁶与它们所附接的氮一起形成被一个或两个独立地选自C₁₋₆烷基和-CO₂H的R¹⁰取代的杂环烷基环。在另一个实施方案中是式(I)或(Ia)化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中R⁵和R⁶与它们所附接的氮一起形成未取代的杂环烷基环。在另一个实施方案中是式(I)或(Ia)化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中R⁵和R⁶与它们所附接的氮一起形成选自下组的杂环烷基环:

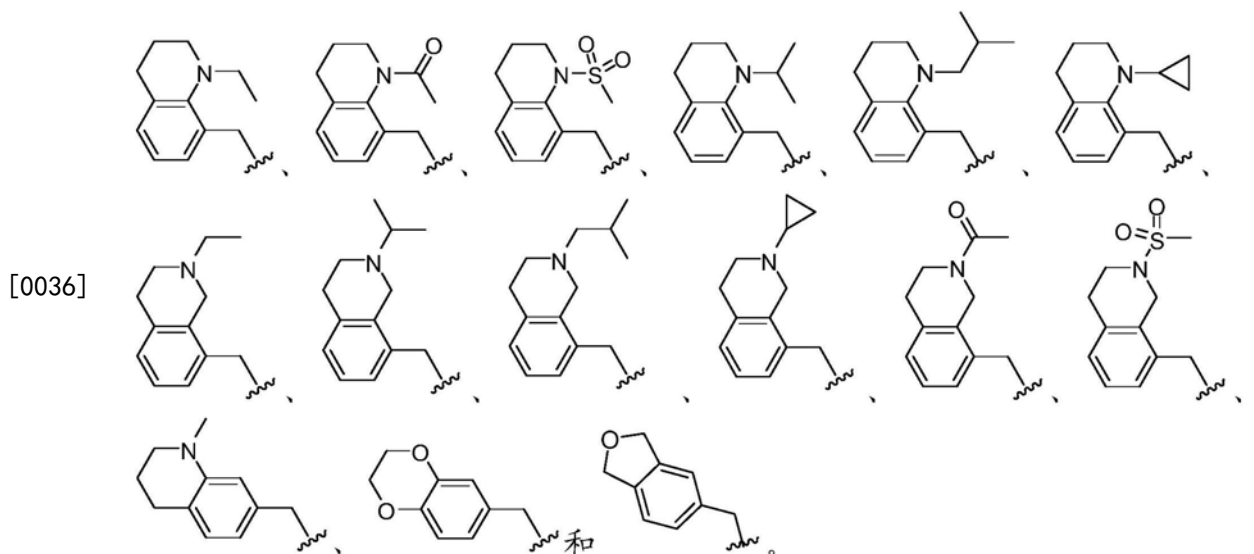




水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中R⁵和R⁶与它们所附接的氮一起形成选自下组的杂环烷基环:



溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中R⁷独立地选自C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆氨基烷基、-C₁₋₆烷基(杂环烷基)、-C₁₋₆烷基-C(O)(杂环烷基)、杂环烷基和杂芳基。在另一个实施方案中是式 (I) 或 (Ia) 化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中两个相邻的R³形成任选地被一个、两个或三个R⁴取代的杂环烷基环。在另一个实施方案中是式 (I) 或 (Ia) 化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中两个相邻的R³形成被一个或两个R⁴取代的杂环烷基环。在另一个实施方案中是式 (I) 或 (Ia) 化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中每个R⁴选自C₁₋₆烷基、C₃₋₈环烷基、-C(O)R⁸和-SO₂R⁸。在另一个实施方案中是式 (I) 或 (Ia) 化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中两个相邻的R³形成未取代的杂环烷基环。在另一个实施方案中是式 (I) 或 (Ia) 化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中两个相邻的R³形成选自下组的杂环烷基环:



[0037] 在另一个实施方案中是式 (I) 或 (Ia) 化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、

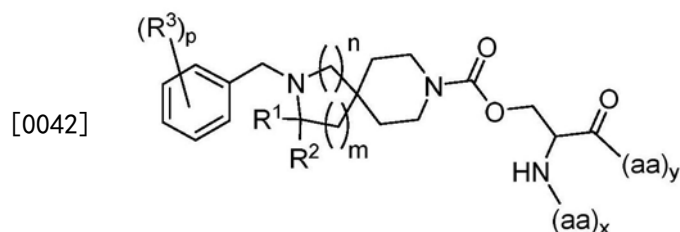
N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中p为2。在另一个实施方案中是式(I)或(Ia)化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中p为1。在另一个实施方案中是式(I)或(Ia)化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中p为0。在另一个实施方案中是式(I)或(Ia)化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中n为0且m为2。在另一个实施方案中是式(I)或(Ia)化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中n为1且m为1。

[0038] 在另一个方面是一种药物组合物,其包含式(I)或(Ia)化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,以及至少一种药学上可接受的赋形剂。

[0039] 在另一个方面是一种治疗患者的疼痛的方法,其包括向有需要的患者施用治疗有效量的式(I)或(Ia)化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,以治疗所述疼痛。在一些实施方案中是一种治疗患者的疼痛的方法,其包括向有需要的患者施用治疗有效量的式(I)或(Ia)化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,以治疗所述疼痛,其中所述疼痛为神经性疼痛。在一些实施方案中是一种治疗患者的疼痛的方法,其包括向有需要的患者施用治疗有效量的式(I)或(Ia)化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,以治疗所述疼痛,其中所述疼痛为炎性疼痛。

[0040] 在另一个实施方案中是一种治疗有需要的患者的疾病或病症的方法,其包括向该患者施用治疗有效量的本文所述的式(I)或(Ia)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中所述疾病或病症选自癫痫/癫痫发作、多发性硬化、视神经脊髓炎(NMO)、Tourette综合征、阿尔茨海默病和与肠易激综合征相关的腹痛。在一些实施方案中,所述疾病或病症为癫痫/癫痫发作。在一些实施方案中,所述疾病或病症为多发性硬化。在一些实施方案中,所述疾病或病症为视神经脊髓炎(NMO)。在一些实施方案中,所述疾病或病症为Tourette综合征。在一些实施方案中,所述疾病或病症为阿尔茨海默病。在一些实施方案中,所述疾病或病症为与肠易激综合征相关的腹痛。

[0041] 在另一个实施方案中是一种化合物,其具有以下结构:



[0043] 其中:

[0044] R^1 为H或 C_{1-6} 烷基;

[0045] R^2 为H或 C_{1-6} 烷基;

[0046] 每个 R^3 独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烯基、 C_{1-6} 炔基、卤素、-CN、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 氨基烷基、杂环烷基、- C_{1-6} 烷基(杂环烷基)、杂芳基、- SF_5 、- NR^5R^6 、- OR^7 、- CO_2R^8 、-C(O) R^8 和-C(O) NR^8R^9 ,其中杂环烷基和- C_{1-6} 烷基(杂环烷基)任选地被一个或两个 R^4 取代;或者两个相邻的 R^3 形成杂环烷基环,其中所述杂环烷基环和杂芳基环任选地被一个、两个或三个 R^4 取代;

[0047] 每个 R^4 独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-8} 环烷基、卤素、氧代、 $-CN$ 、 $-CO_2R^8$ 、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $-SO_2R^8$ 、 $-NR^9C(O)R^8$ 和 $-NR^9SO_2R^8$;

[0048] 每个 R^5 和 R^6 独立地选自 H 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 氨基烷基、 C_{3-8} 环烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基(杂环烷基)、 $-C_{1-6}$ 烷基- $C(O)$ (杂环烷基)、杂环烷基、芳基和杂芳基;或者 R^5 和 R^6 与它们所附接的氮一起形成任选地被一个、两个或三个 R^{10} 取代的杂环烷基环;

[0049] 每个 R^7 独立地选自 H 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 氨基烷基、 C_{3-8} 环烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基(杂环烷基)、 $-C_{1-6}$ 烷基- $C(O)$ (杂环烷基)、杂环烷基、芳基和杂芳基,其中杂环烷基、芳基和杂芳基任选地被一个或两个选自氧代、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 CO_2H 和 $C(O)NH_2$ 的基团取代;

[0050] 每个 R^8 和 R^9 独立地选自 H 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-8} 环烷基、芳基和杂芳基;或者 R^8 和 R^9 与它们所附接的氮一起形成任选地被一个或两个选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 CO_2H 和 $C(O)NH_2$ 的基团取代的杂环烷基环;

[0051] 每个 R^{10} 独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、卤素、氧代、 $-CN$ 、 $-CO_2R^8$ 、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $-SO_2R^8$ 、 $-NR^9C(O)R^8$ 和 $-NR^9SO_2R^8$;

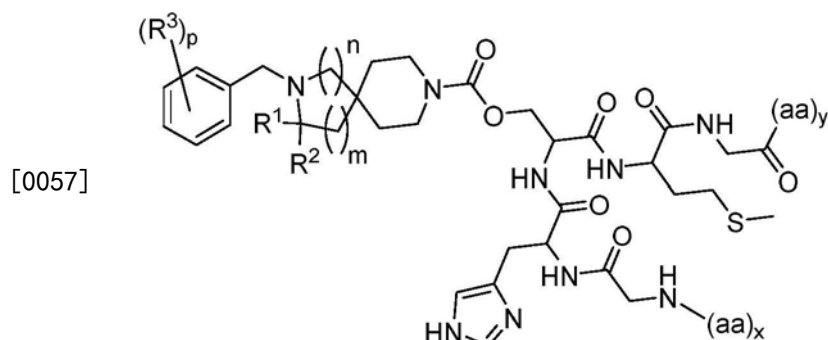
[0052] p 为0、1、2、3、4或5;

[0053] n 为0或1;

[0054] m 为1或2;条件是当 n 为0时,则 m 为2;并且当 n 为1时,则 m 为1;并且

[0055] x 和 y 各自为至少一个氨基酸(aa)。

[0056] 在另一个实施方案中是一种化合物,其具有以下结构:



[0058] 其中:

[0059] R^1 为 H 或 C_{1-6} 烷基;

[0060] R^2 为 H 或 C_{1-6} 烷基;

[0061] 每个 R^3 独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烯基、 C_{1-6} 炔基、卤素、 $-CN$ 、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 氨基烷基、杂环烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基(杂环烷基)、杂芳基、 $-SF_5$ 、 $-NR^5R^6$ 、 $-OR^7$ 、 $-CO_2R^8$ 、 $-C(O)R^8$ 和 $-C(O)NR^8R^9$,其中杂环烷基和 $-C_{1-6}$ 烷基(杂环烷基)任选地被一个或两个 R^4 取代;或者两个相邻的 R^3 形成杂环烷基环,其中所述杂环烷基环和杂芳基环任选地被一个、两个或三个 R^4 取代;

[0062] 每个 R^4 独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-8} 环烷基、卤素、氧代、 $-CN$ 、 $-CO_2R^8$ 、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $-SO_2R^8$ 、 $-NR^9C(O)R^8$ 和 $-NR^9SO_2R^8$;

[0063] 每个 R^5 和 R^6 独立地选自 H 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 氨基烷基、 C_{3-8} 环烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基(杂环烷基)、 $-C_{1-6}$ 烷基- $C(O)$ (杂环烷基)、杂环烷基、芳基和杂芳基;或者 R^5 和 R^6 与它们所附接的氮一起形成任选地被一个、两个或三个 R^{10} 取代的杂环烷基环;

[0064] 每个 R^7 独立地选自 H 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 氨基烷基、 C_{3-8} 环烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基

(杂环烷基)、 $-C_{1-6}$ 烷基-C(O) (杂环烷基)、杂环烷基、芳基和杂芳基,其中杂环烷基、芳基和杂芳基任选地被一个或两个选自氧代、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 CO_2H 和C(O) NH_2 的基团取代;

[0065] 每个 R^8 和 R^9 独立地选自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-8} 环烷基、芳基和杂芳基;或者 R^8 和 R^9 与它们所附接的氮一起形成任选地被一个或两个选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 CO_2H 和C(O) NH_2 的基团取代的杂环烷基环;

[0066] 每个 R^{10} 独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、卤素、氧代、 $-CN$ 、 $-CO_2R^8$ 、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $-SO_2R^8$ 、 $-NR^9C(O)R^8$ 和 $-NR^9SO_2R^8$;

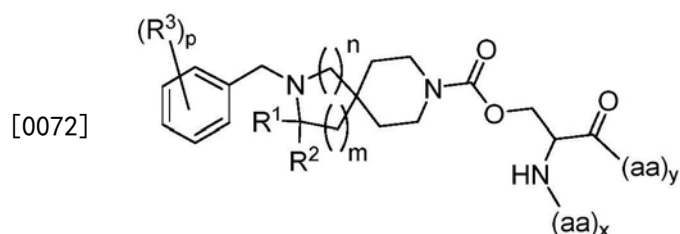
[0067] p为0、1、2、3、4或5;

[0068] n为0或1;

[0069] m为1或2;条件是当n为0时,则m为2;并且当n为1时,则m为1;并且

[0070] x和y各自为至少一个氨基酸(aa)。

[0071] 在另一个实施方案中是一种化合物,其具有以下结构:



[0073] 其中:

[0074] R^1 为H或任选取代的 C_{1-6} 烷基;

[0075] R^2 为H或任选取代的 C_{1-6} 烷基;

[0076] 每个 R^3 独立地选自 C_{1-6} 烷基、卤素、 $-CN$ 、 C_{1-6} 卤代烷基、氨基烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基(杂环烷基)、 $-NR^5R^6$ 、 $-OR^7$ 、 $-CO_2R^8$ 、 $-C(O)R^8$ 和 $-C(O)NR^8R^9$;或者两个相邻的 R^3 形成任选地被一个、两个或三个 R^4 取代的杂环烷基环;

[0077] 每个 R^4 选自 C_{1-6} 烷基、环烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、卤素、氧代、 $-CN$ 、 $-CO_2R^8$ 、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $-SO_2R^8$ 、 $-NR^9C(O)R^8$ 和 $-NR^9SO_2R^8$;

[0078] 每个 R^5 和 R^6 独立地选自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、氨基烷基、环烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基(杂环烷基)、 $-C_{1-6}$ 烷基-C(O) (杂环烷基)、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基;或者 R^5 和 R^6 与它们所附接的氮一起形成任选地被一个、两个或三个 R^{10} 取代的杂环烷基环;

[0079] 每个 R^7 独立地选自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、氨基烷基、环烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基(杂环烷基)、 $-C_{1-6}$ 烷基-C(O) (杂环烷基)、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基;

[0080] 每个 R^8 和 R^9 独立地选自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、环烷基、芳基和杂芳基;

[0081] 每个 R^{10} 选自 C_{1-6} 烷基、环烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、卤素、氧代、 $-CN$ 、 $-CO_2R^8$ 、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $-SO_2R^8$ 、 $-NR^9C(O)R^8$ 和 $-NR^9SO_2R^8$;

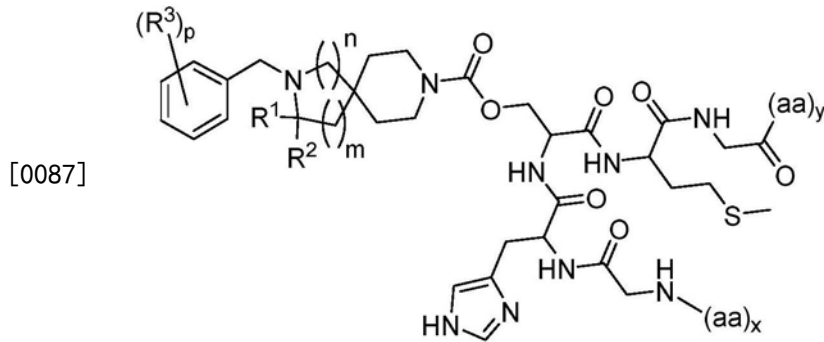
[0082] p为0、1、2、3、4或5;

[0083] n为0或1;

[0084] m为1或2;条件是当n为0时,则m为2;并且当n为1时,则m为1;并且

[0085] x和y各自为至少一个氨基酸(aa)。

[0086] 在另一个实施方案中是一种化合物,其具有以下结构:



[0088] 其中:

[0089] R^1 为H或任选取代的 C_{1-6} 烷基;

[0090] R^2 为H或任选取代的 C_{1-6} 烷基;

[0091] 每个 R^3 独立地选自 C_{1-6} 烷基、卤素、-CN、 C_{1-6} 卤代烷基、氨基烷基、- C_{1-6} 烷基(杂环烷基)、- NR^5R^6 、- OR^7 、- CO_2R^8 、-C(O) R^8 和-C(O) NR^8R^9 ;或者两个相邻的 R^3 形成任选地被一个、两个或三个 R^4 取代的杂环烷基环;

[0092] 每个 R^4 选自 C_{1-6} 烷基、环烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、卤素、氧代、-CN、- CO_2R^8 、-C(O) R^8 、-C(O) NR^8R^9 、- SO_2R^8 、- $NR^9C(O)R^8$ 和- $NR^9SO_2R^8$;

[0093] 每个 R^5 和 R^6 独立地选自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、氨基烷基、环烷基、- C_{1-6} 烷基(杂环烷基)、- C_{1-6} 烷基-C(O)(杂环烷基)、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基;或者 R^5 和 R^6 与它们所附接的氮一起形成任选地被一个、两个或三个 R^{10} 取代的杂环烷基环;

[0094] 每个 R^7 独立地选自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、氨基烷基、环烷基、- C_{1-6} 烷基(杂环烷基)、- C_{1-6} 烷基-C(O)(杂环烷基)、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基;

[0095] 每个 R^8 和 R^9 独立地选自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、环烷基、芳基和杂芳基;

[0096] 每个 R^{10} 选自 C_{1-6} 烷基、环烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、卤素、氧代、-CN、- CO_2R^8 、-C(O) R^8 、-C(O) NR^8R^9 、- SO_2R^8 、- $NR^9C(O)R^8$ 和- $NR^9SO_2R^8$;

[0097] p为0、1、2、3、4或5;

[0098] n为0或1;

[0099] m为1或2;条件是当n为0时,则m为2;并且当n为1时,则m为1;并且

[0100] x和y各自为至少一个氨基酸(aa)。

具体实施方式

[0101] 本发明至少部分地涉及MAGL和/或ABHD6调节剂或抑制剂。例如,本文提供了能够抑制MAGL和/或ABHD6的化合物。

[0102] 如在本文及所附权利要求书中使用的,除非上下文另有明确说明,否则单数形式“一个”、“一种”以及“该”包括复数引用物。因此,例如,提及“一种药剂”包括多种这样的药剂,并且提及“该细胞”包括提及一个或多个细胞(或多种细胞)及其等同物。当在本文中针对物理性质(如分子量)或化学性质(如化学式)使用某范围时,旨在包括范围的所有组合和

亚组合以及其中的具体实施方案。术语“约”在指代数值或数值范围时，意指所指代的数值或数值范围是实验变异性内(或统计实验误差内)的近似，因此，该数值或数值范围在所述数值或数值范围的1%至15%之间变化。术语“包含”(以及相关的术语如“包括”或“具有”或“含有”)并不旨在排除在其他某些实施方案中，例如，本文所述的任何物质组成、组合物、方法或过程等的实施方案“由所述特征组成”或“基本由所述特征组成”。

[0103] 定义

[0104] 如在本说明书及所附权利要求书中所使用的，除非指出意思相反，否则下列术语具有以下所述的含义。

[0105] “氨基”是指-NH₂基团。

[0106] “氰基”指-CN基团。

[0107] “硝基”指-NO₂基团。

[0108] “氧杂”指-O-基团。

[0109] “氧代”是指=O基团。

[0110] “硫代”是指=S基团。

[0111] “亚氨基”是指=N-H基团。

[0112] “肟基”是指=N-OH基团。

[0113] “烷基”是指仅由碳原子和氢原子组成、不含不饱和度、具有1-15个碳原子(例如，C₁-C₁₅烷基)的直链或支链的烃链基团。在某些实施方案中，烷基包含1-13个碳原子(例如，C₁-C₁₃烷基)。在某些实施方案中，烷基包含1-8个碳原子(例如，C₁-C₈烷基)。在其他实施方案中，烷基包含1-5个碳原子(例如，C₁-C₅烷基)。在其他实施方案中，烷基包含1-4个碳原子(例如，C₁-C₄烷基)。在其他实施方案中，烷基包含1-3个碳原子(例如，C₁-C₃烷基)。在其他实施方案中，烷基包含1-2个碳原子(例如，C₁-C₂烷基)。在其他实施方案中，烷基包含一个碳原子(例如，C₁烷基)。在其他实施方案中，烷基包含5-15个碳原子(例如，C₅-C₁₅烷基)。在其他实施方案中，烷基包含5-8个碳原子(例如，C₅-C₈烷基)。在其他实施方案中，烷基包含2-5个碳原子(例如，C₂-C₅烷基)。在其他实施方案中，烷基包含3-5个碳原子(例如，C₃-C₅烷基)。在其他实施方案中，该烷基选自甲基、乙基、1-丙基(正丙基)、1-甲基乙基(异丙基)、1-丁基(正丁基)、1-甲基丙基(仲丁基)、2-甲基丙基(异丁基)、1,1-二甲基乙基(叔丁基)、1-戊基(正戊基)。该烷基通过单键与分子的其余部分衔接。除非在本说明书中另有特别说明，否则烷基任选地被以下取代基中的一个或多个所取代：卤代、氰基、硝基、氧代、硫代、亚氨基、肟基(oximo)、三甲基硅烷基、-OR^a、-SR^a、-OC(O)-R^a、-N(R^a)₂、-C(O)R^a、-C(O)OR^a、-C(O)N(R^a)₂、-N(R^a)C(O)OR^f、-OC(O)-NR^aR^f、-N(R^a)C(O)R^f、-N(R^a)S(O)_tR^f(其中t为1或2)、-S(O)_tOR^a(其中t为1或2)、-S(O)_tR^f(其中t为1或2)和-S(O)_tN(R^a)₂(其中t为1或2)，其中每个R^a独立地为氢、烷基、氟烷基、环烷基、芳基、芳烷基、杂环烷基或杂芳基，并且每个R^f独立地为烷基、氟烷基、环烷基、芳基、芳烷基、杂环烷基或杂芳基。

[0114] “烷氧基”是指通式为-O-烷基的通过氧原子键合的基团，其中烷基为如以上定义的烷基链。

[0115] “烯基”是指仅由碳原子和氢原子组成、含有至少一个碳碳双键且具有2-12个碳原子的直链或支链的烃链基团。在某些实施方案中，烯基包含2-8个碳原子。在某些实施方案中，烯基包含2-6个碳原子。在其他实施方案中，烯基包含2-4个碳原子。该烯基通过单键与

分子的其余部分衔接,例如,乙烯基、丙-1-烯基(即烯丙基)、丁-1-烯基、戊-1-烯基、戊-1,4-二烯基等。除非在说明书中另有特别说明,否则烯基任选地被以下取代基中的一个或多个所取代:卤代、氰基、硝基、氧代、硫代、亚氨基、肟基、三甲基硅烷基、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-OC(O)-R^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^f$ 、 $-OC(O)-NR^aR^f$ 、 $-N(R^a)C(O)R^f$ 、 $-N(R^a)S(O)_tR^f$ (其中t为1或2)、 $-S(O)_tOR^a$ (其中t为1或2)、 $-S(O)_tR^f$ (其中t为1或2)和 $-S(O)_tN(R^a)_2$ (其中t为1或2),其中每个 R^a 独立地为氢、烷基、氟烷基、环烷基、芳基、芳烷基、杂环烷基或杂芳基,并且每个 R^f 独立地为烷基、氟烷基、环烷基、芳基、芳烷基、杂环烷基或杂芳基。

[0116] “炔基”是指仅由碳原子和氢原子组成、含有至少一个碳碳三键、具有2-12个碳原子的直链或支链的炔链基团。在某些实施方案中,炔基包含2-8个碳原子。在某些实施方案中,炔基包含2-6个碳原子。在其他一些实施方案中,炔基具有2-4个碳原子。该炔基通过单键与分子的其余部分衔接,例如,乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基等。除非在说明书中另有特别说明,否则炔基任选地被以下取代基中的一个或多个所取代:卤代、氰基、硝基、氧代、硫代、亚氨基、肟基、三甲基硅烷基、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-OC(O)-R^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^f$ 、 $-OC(O)-NR^aR^f$ 、 $-N(R^a)C(O)R^f$ 、 $-N(R^a)S(O)_tR^f$ (其中t为1或2)、 $-S(O)_tOR^a$ (其中t为1或2)、 $-S(O)_tR^f$ (其中t为1或2)和 $-S(O)_tN(R^a)_2$ (其中t为1或2),其中每个 R^a 独立地为氢、烷基、氟烷基、环烷基、芳基、芳烷基、杂环烷基或杂芳基,并且每个 R^f 独立地为烷基、氟烷基、环烷基、芳基、芳烷基、杂环烷基或杂芳基。

[0117] “亚烷基”或“亚烷基链”指连接分子的其余部分与基团的直链或支链二价炔链,其仅由碳和氢组成,不包含不饱和度并具有1-12个碳原子,例如,亚甲基、亚乙基、亚丙基、正亚丁基等。亚烷基链通过单键与分子的其余部分连接并通过单键与基团衔接。亚烷基链与分子的其余部分以及与基团的衔接点可以通过亚烷基链中的一个碳或通过该链内的任意两个碳。在某些实施方案中,亚烷基包含1-8个碳原子(例如, C_1-C_8 亚烷基)。在其他实施方案中,亚烷基包含1-5个碳原子(例如, C_1-C_5 亚烷基)。在其他实施方案中,亚烷基包含1-4个碳原子(例如, C_1-C_4 亚烷基)。在其他实施方案中,亚烷基包含1-3个碳原子(例如, C_1-C_3 亚烷基)。在其他实施方案中,亚烷基包含1-2个碳原子(例如, C_1-C_2 亚烷基)。在其他实施方案中,亚烷基包含1个碳原子(例如, C_1 亚烷基)。在其他实施方案中,亚烷基包含5-8个碳原子(例如, C_5-C_8 亚烷基)。在其他实施方案中,亚烷基包含2-5个碳原子(例如, C_2-C_5 亚烷基)。在其他实施方案中,亚烷基包含3-5个碳原子(例如, C_3-C_5 亚烷基)。除非在本说明书中另有特别说明,否则亚烷基链任选地被以下取代基中的一个或多个所取代:卤代、氰基、硝基、氧代、硫代、亚氨基、肟基(oximo)、三甲基硅烷基、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-OC(O)-R^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^f$ 、 $-OC(O)-NR^aR^f$ 、 $-N(R^a)C(O)R^f$ 、 $-N(R^a)S(O)_tR^f$ (其中t为1或2)、 $-S(O)_tOR^a$ (其中t为1或2)、 $-S(O)_tR^f$ (其中t为1或2)和 $-S(O)_tN(R^a)_2$ (其中t为1或2),其中每个 R^a 独立地为氢、烷基、氟烷基、环烷基、芳基、芳烷基、杂环烷基或杂芳基,并且每个 R^f 独立地为烷基、氟烷基、环烷基、芳基、芳烷基、杂环烷基或杂芳基。

[0118] “氨基烷基”是指式 $-R^c-N(R^a)_2$ 或 $-R^c-N(R^a)-R^c$ 的基团,其中每个 R^c 独立地为如上所定义的亚烷基链,例如,亚甲基、亚乙基等;并且每个 R^a 独立地为氢、烷基、氟烷基、环烷基、芳基、芳烷基、杂环烷基或杂芳基。

[0119] “芳基”是指通过从环碳原子上去除氢原子而由芳族单环或多环烃环体系衍生的基团。芳族单环或多环烃环体系仅包含氢和来自5-18个碳原子的碳,其中该环系中的至少

一个环是完全不饱和的,即,其根据休克尔(Hückel)理论包含环状、离域的 $(4n+2)\pi$ -电子体系。衍生出芳基的环系包括但不限于诸如苯、茛、茛满、茛、四氢化萘和萘等基团。除非在本说明书中另有特别说明,否则术语“芳基”或前缀“芳-”(如在“芳烷基”中)意在包括任选地被一个或多个选自以下的取代基所取代的芳基基团:烷基、烯基、炔基、卤代、氟烷基、卤代烯基、卤代炔基、氧代、硫代、氰基、硝基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的芳烯基、任选取代的芳炔基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的杂芳基、 $-R^b-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-R^a$ 、 $-R^b-OC(O)-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-C(O)R^a$ 、 $-R^b-C(O)OR^a$ 、 $-R^b-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (其中 t 为1或2)、 $-R^b-S(O)_tOR^a$ (其中 t 为1或2)、 $-R^b-S(O)_tR^a$ (其中 t 为1或2)以及 $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (其中 t 为1或2),其中每个 R^a 独立地为氢、烷基、氟烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环烷基或杂芳基,每个 R^b 独立地为直接键或直链或支链亚烷基或亚烯基链,且 R^c 为直链或支链亚烷基或亚烯基链。

[0120] “芳基氧基”是指通式为 $-O-$ 芳基的通过氧原子键合的基团,其中芳基如上文所定义。

[0121] “芳烷基”是指式 $-R^c-$ 芳基的基团,其中 R^c 为如上文所定义的亚烷基链,例如,亚甲基、亚乙基等。芳烷基基团的亚烷基链部分如上文针对亚烷基链所述任选地被取代。芳烷基基团的芳基部分如上文针对芳基所述任选地被取代。

[0122] “芳烯基”是指式 $-R^d-$ 芳基的基团,其中 R^d 为如上文所定义的亚烯基链。芳烯基基团的芳基部分如上文针对芳基所述任选地被取代。芳烯基基团的亚烯基链部分如上文针对亚烯基所定义的任选地被取代。

[0123] “芳炔基”是指式 $-R^e-$ 芳基的基团,其中 R^e 为如上文所定义的亚炔基链。芳炔基基团的芳基部分如上文针对芳基所述任选地被取代。芳炔基基团的亚炔基链部分如上文针对亚炔基链所定义的任选地被取代。

[0124] “环烷基”是指仅由碳和氢原子组成的稳定的非芳族单环或多环烃基团,其包括稠环或桥环体系,具有3至15个碳原子。在某些实施方案中,环烷基包含3至10个碳原子。在其他实施方案中,环烷基包含5至7个碳原子。该环烷基通过单键与分子的其余部分附接。环烷基是完全饱和的(即仅包含单一的C-C键)或部分不饱和的(即含有一个或多个双键)。单环环烷基的实例包括,例如,环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基。在某些实施方案中,环烷基包含3至8个碳原子(例如, C_3-C_8 环烷基)。在其他实施方案中,环烷基包含3至7个碳原子(例如, C_3-C_7 环烷基)。在其他实施方案中,环烷基包含3至6个碳原子(例如, C_3-C_6 环烷基)。在其他实施方案中,环烷基包含3至5个碳原子(例如, C_3-C_5 环烷基)。在其他实施方案中,环烷基包含3至4个碳原子(例如, C_3-C_4 环烷基)。部分不饱和的环烷基还被称为“环烯基”。单环环烯基的实例包括,例如,环戊烯基、环己烯基、环庚烯基和环辛烯基。多环环烷基基团包括,例如,金刚烷基、降冰片基(即,双环[2.2.1]庚烷基)、降冰片烯基、十氢萘基、7,7-二甲基-双环[2.2.1]庚烷基等。除非在本说明书中另有特别说明,否则术语“环烷基”意在包括任选地被一个或多个选自以下的取代基所取代的如上所定义的环境基基团:烷基、烯基、炔基、卤代、氟烷基、卤代烯基、卤代炔基、氧代、硫代、氰基、硝基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的芳烯基、任选取代的芳炔基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的杂芳基、 $-R^b-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-R^a$ 、 $-R^b-OC(O)-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$ 、-

$R^b-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-C(O)R^a$ 、 $-R^b-C(O)OR^a$ 、 $-R^b-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (其中 t 为1或2)、 $-R^b-S(O)_tOR^a$ (其中 t 为1或2)、 $-R^b-S(O)_tR^a$ (其中 t 为1或2) 以及 $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (其中 t 为1或2), 其中每个 R^a 独立地为氢、烷基、氟烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环烷基或杂芳基, 每个 R^b 独立地为直接键或直链或支链亚烷基或亚烯基链, 且 R^c 为直链或支链亚烷基或亚烯基链。

[0125] “卤代”或“卤素”是指溴代、氯代、氟代或碘代取代基。

[0126] “氟烷基”是指被如上所定义的一个或多个氟代基团所取代的如上所定义的烷基, 例如, 三氟甲基、二氟甲基、氟甲基、2,2,2-三氟乙基、1-氟甲基-2-氟乙基等。在一些实施方案中, 氟烷基的烷基部分如以上针对烷基基团所述任选地被取代。

[0127] “卤代烷基”是指被一个或多个如上所定义的卤素基团所取代的如上所定义的烷基基团, 例如, 三氟甲基、氯乙基等。卤代烷基基团的烷基部分如以上针对烷基基团所述任选地被取代。

[0128] “杂烷基”是指由碳原子和氢原子以及1或2个选自O、N和S的杂原子组成、不含不饱和度和、具有1-15个碳原子(例如, C_1-C_{15} 烷基)的直链或支链的烃链烷基基团, 其中所述氮原子或硫原子可任选地被氧化, 并且所述氮原子可被季铵化。杂原子可置于杂烷基的任何位置, 包括位于杂烷基的其余部分与其所附接的片段之间。所述杂烷基通过单键与分子的其余部分附接。除非在说明书中另有特别说明, 否则杂烷基基团任选地被以下取代基中的一个或多个所取代: 卤代、氰基、硝基、氧代、硫代、亚氨基、胍基、三甲基硅烷基、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^f$ 、 $-OC(O)-NR^aR^f$ 、 $-N(R^a)C(O)R^f$ 、 $-N(R^a)S(O)_tR^f$ (其中 t 为1或2)、 $-S(O)_tOR^a$ (其中 t 为1或2)、 $-S(O)_tR^f$ (其中 t 为1或2) 和 $-S(O)_tN(R^a)_2$ (其中 t 为1或2), 其中每个 R^a 独立地为氢、烷基、氟烷基、环烷基、芳基、芳烷基、杂环烷基或杂芳基, 并且每个 R^f 独立地为烷基、氟烷基、环烷基、芳基、芳烷基、杂环烷基或杂芳基。

[0129] “杂环烷基”是指稳定的3-18元非芳香环基团, 其包含2-12个碳原子和1-6个选自氮、氧和硫的杂原子。除非在说明书中另有明确说明, 否则杂环烷基是单环、双环、三环或四环的环系, 其包括稠合、桥连或螺环的环系。杂环烷基中的杂原子任选地被氧化。如果存在一个或多个氮原子, 其任选地被季铵化。杂环烷基是部分或完全饱和的。在一些实施方案中, 杂环烷基通过环中的任何原子与该分子的其余部分附接。这类杂环烷基的实例包括但不限于二氧戊环基、噻吩基[1,3]二噻烷基、十氢异喹啉基、咪唑啉基、咪唑烷基、异噻唑烷基、异噻唑烷基、吗啉基、八氢吡啶基、八氢异吡啶基、2-氧代哌嗪基、2-氧代哌啶基、2-氧代吡咯烷基、噻唑烷基、哌啶基、哌嗪基、4-哌啶酮基、吡咯烷基、吡唑烷基、奎宁环基、噻唑烷基、四氢呋喃基、三噻烷基、四氢吡喃基、硫代吗啉基、硫杂吗啉基、1-氧代-硫代吗啉基和1,1-二氧代-硫代吗啉基。除非在说明书中另有明确说明, 否则术语“杂环烷基”意在包括任选地被一个或多个取代基取代的如上定义的杂环烷基基团, 该取代基选自烷基、烯基、炔基、卤代、氟烷基、卤代烯基、卤代炔基、氧代、硫代、氰基、硝基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的芳烯基、任选取代的芳炔基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的杂芳基、 $-R^b-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-R^a$ 、 $-R^b-OC(O)-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-C(O)R^a$ 、 $-R^b-C(O)OR^a$ 、 $-R^b-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (其中 t 为1或2)、 $-R^b-S(O)_tOR^a$ (其中 t 为1或2)、 $-R^b-S(O)_tR^a$ (其

中 t 为1或2)和 $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (其中 t 为1或2),其中每个 R^a 独立地为氢、烷基、氟烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环烷基或杂芳基,每个 R^b 独立地为直接键或者直链或支链亚烷基或亚烯基链,并且 R^c 为直链或支链亚烷基或亚烯基链。

[0130] “杂芳基”是指由包含1至17个碳原子以及1至6个选自氮、氧和硫的杂原子的3至18元芳环基团衍生的基团。如本文所用的杂芳基基团可以是单环、双环、三环和四环环系,其中该环系中的至少一个环是完全不饱和的,即,其根据休克尔(Hückel)理论包含环状、离域的 $(4n+2)\pi$ -电子体系。杂芳基包括稠合或桥连的环系。杂芳基基团中的杂原子任选地被氧化。如果存在一个或多个氮原子,其任选地被季铵化。杂芳基通过环中的任何原子与分子的其余部分附接。杂芳基的实例包括但不限于氮杂萘基、吡啶基、苯并咪唑基、苯并吡啶基、1,3-苯并二氧戊环基、苯并呋喃基、苯并噁唑基、苯并[d]噁唑基、苯并噁二唑基、苯并[b][1,4]二氧杂萘基、苯并[b][1,4]噁嗪基、1,4-苯并二噁烷基、苯并蔡并呋喃基(benzonaphthofuranyl)、苯并噁唑基、苯并二氧戊环基、苯并二氧杂环己基(benzodioxinyl)、苯并吡喃基、苯并吡喃酮基(benzopyranonyl)、苯并呋喃基、苯并呋喃酮基(benzofuranonyl)、苯并噻吩基(benzothieryl)(benzothiophenyl)、苯并噻吩并[3,2-d]嘧啶基、苯并三唑基、苯并[4,6]咪唑并[1,2-a]吡啶基、咪唑基、噁嗪基、环戊并[d]嘧啶基、6,7-二氢-5H-环戊并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶基、5,6-二氢苯并[h]喹啉基、5,6-二氢苯并[h]噁嗪基、6,7-二氢-5H-苯并[6,7]环庚并[1,2-c]哒嗪基、二苯并呋喃基、二苯并噻吩基、呋喃基、呋喃酮基、呋喃并[3,2-c]吡啶基、5,6,7,8,9,10-六氢环辛并[d]嘧啶基、5,6,7,8,9,10-六氢环辛并[d]哒嗪基、5,6,7,8,9,10-六氢环辛并[d]吡啶基、异噻唑基、咪唑基、吡啶基、吡啶基、吡啶并[3,4-d]嘧啶基、吡啶基、吡啶并[3,2-d]嘧啶基、吡啶并[3,4-d]嘧啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、吡咯基、喹啉基、喹啉基、喹啉基、异喹啉基、四氢喹啉基、5,6,7,8-四氢喹啉基、5,6,7,8-四氢苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶基、6,7,8,9-四氢-5H-环庚并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶基、5,6,7,8-四氢吡啶并[4,5-c]哒嗪基、噻唑基、噻二唑基、三唑基、四唑基、三嗪基、噻吩并[2,3-d]嘧啶基、噻吩并[3,2-d]嘧啶基、噻吩并[2,3-c]吡啶基和噻吩基(thiophenyl)(即噻吩基(thienyl))。除非在本说明书中另有特别说明,否则术语“杂芳基”意在包括任选地被一个或多个选自以下的取代基所取代的如上文所定义的杂芳基基团:烷基、烯基、炔基、卤代、氟烷基、卤代烯基、卤代炔基、氧代、硫代、氰基、硝基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的芳烯基、任选取代的芳炔基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的杂芳基、 $-R^b-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-R^a$ 、 $-R^b-OC(O)-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-C(O)R^a$ 、 $-R^b-C(O)OR^a$ 、 $-R^b-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (其中 t 为1或2)、 $-R^b-S(O)_tOR^a$ (其中 t 为1或2)、 $-R^b-S(O)_tR^a$ (其中 t 为1或2)以及 $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (其中 t 为1或2),其中每个 R^a 独立地为氢、烷基、氟烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环烷基或杂芳基,每个 R^b 独立地为直接键或直链或支链亚烷基或亚烯基链,且 R^c 为直链或支链亚烷

基或亚烯基链。

[0131] “N-杂芳基”是指含有至少一个氮的如上定义的杂芳基,并且其中杂芳基与该分子的其余部分的附接点是通过杂芳基中的氮原子。N-杂芳基如上文针对杂芳基所述任选地被取代。

[0132] “C-杂芳基”是指如上所定义的杂芳基,其中杂芳基与该分子的其余部分的附接点是通过杂芳基中的碳原子。C-杂芳基如上文针对杂芳基所述任选地被取代。

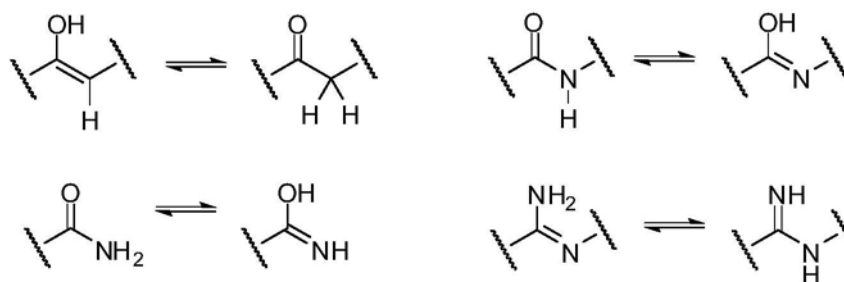
[0133] “杂芳基氧基”是指通式为-O-杂芳基的通过氧原子键合的基团,其中杂芳基如上文所定义。

[0134] “杂芳基烷基”是指式-R^c-杂芳基的基团,其中R^c为如上文所定义的亚烷基链。如果杂芳基为含氮的杂芳基,则该杂芳基任选地在氮原子处与烷基基团附接。杂芳基烷基基团的亚烷基链如上文针对亚烷基链所定义的任选地被取代。杂芳基烷基基团的杂芳基部分如上文针对杂芳基所定义的任选地被取代。

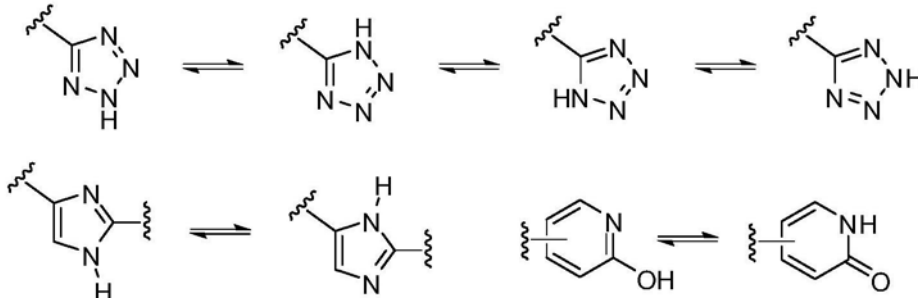
[0135] “杂芳基烷氧基”是指通式为-O-R^c-杂芳基的通过氧原子键合的基团,其中R^c为如上文所定义的亚烷基链。如果杂芳基为含氮的杂芳基,则该杂芳基任选地在氮原子处与烷基基团附接。杂芳基烷氧基基团的亚烷基链如上文针对亚烷基链所定义的任选地被取代。杂芳基烷氧基基团的杂芳基部分如上文针对杂芳基所定义的任选地被取代。

[0136] 在一些实施方案中,本文公开的化合物含有一个或多个不对称中心,并因此产生对映异构体、非对映异构体以及根据绝对立体化学被定义为(R)-或(S)-的其他立体异构形式。除非另有说明,否则本发明意在涵盖本文公开的化合物的所有立体异构形式。当本文所述的化合物含有烯烃双键时,除非另有说明,否则本发明意在同时包括E和Z几何异构体(例如,顺式或反式)。同样,还意在包括所有可能的异构体,以及其外消旋形式和光学纯形式,和所有互变异构形式。术语“几何异构体”是指烯烃双键的E或Z几何异构体(例如,顺式或反式)。术语“位置异构体”是指围绕中心环的结构异构体,如围绕苯环的邻位、间位和对位异构体。

[0137] “互变异构体”是指这样的分子,其中质子从分子的一个原子移动到同一分子的另一原子是可能的。在某些实施方案中,本文提出的化合物作为互变异构体存在。在互变异构化可能的情况下,将存在互变异构体的化学平衡。互补异构体的确切比例取决于若干因素,包括物理状态、温度、溶剂和pH。互变异构平衡的一些实例包括:



[0138]



[0139] “可选的”或“任选地”意指随后描述的事件或情形可能发生或可能不发生,并意指该描述包括该事件或情形发生的情况和其没有发生的情况。例如,“任选取代的芳基”意指芳基基团可能被取代或可能未被取代,并意指该描述包括取代的芳基基团和没有取代的芳基基团。“任选取代的”、“取代的或未取代的”和“未取代的或取代的”在本文中可互换使用。

[0140] “药学上可接受的盐”包括酸加成盐和碱加成盐。本文描述的任意一种螺环化合物的药学上可接受的盐意在包括任意的和所有的药学上合适的盐形式。本文所述化合物的优选的药学上可接受的盐是药学上可接受的酸加成盐和药学上可接受的碱加成盐。

[0141] “药学上可接受的酸加成盐”是指保留了游离碱的生物有效性和性质的那些盐,其在生物学上或其他方面不是不合需要的,并且其是用诸如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、氢碘酸、氢氟酸、亚磷酸等无机酸形成的。也包括用如下有机酸形成的盐:诸如脂肪族单羧酸和二羧酸、苯基取代的链烷酸、羟基链烷酸、链烷二酸、芳族酸、脂肪族和芳香族磺酸等,并且包括例如乙酸、三氟乙酸、丙酸、羟基乙酸、丙酮酸、草酸、马来酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、对甲苯磺酸、水杨酸等。因此,示例性的盐包括硫酸盐、焦硫酸盐、硫酸氢盐、亚硫酸盐、亚硫酸氢盐、硝酸盐、磷酸盐、磷酸一氢盐、磷酸二氢盐、偏磷酸盐、焦磷酸盐、氯化物、溴化物、碘化物、乙酸盐、三氟乙酸盐、丙酸盐、辛酸盐、异丁酸盐、草酸盐、丙二酸盐、琥珀酸盐、辛二酸盐、癸二酸盐、富马酸盐、马来酸盐、扁桃酸盐、苯甲酸盐、氯苯甲酸盐、甲基苯甲酸盐、二硝基苯甲酸盐、邻苯二甲酸盐、苯磺酸盐、甲苯磺酸盐、苯乙酸盐、柠檬酸盐、乳酸盐、苹果酸盐、酒石酸盐、甲磺酸盐等。还涉及氨基酸的盐如精氨酸盐、葡糖酸盐和半乳糖醛酸盐(参见,例如,Berge S.M等人,“Pharmaceutical Salts,”*Journal of Pharmaceutical Science*,66:1-19(1997))。碱性化合物的酸加成盐通过使其游离碱形式与足量的所需酸接触以产生盐而制备。

[0142] “药学上可接受的碱加成盐”是指保留了游离酸的生物有效性和性质的那些盐,其在生物学上或其他方面不是不合需要的。这些盐是通过向游离酸中加入无机碱或有机碱而制备的。在一些实施方案中,药学上可接受的碱加成盐用金属或胺如碱金属和碱土金属或有机胺形成。衍生自有机碱的盐包括但不限于钠盐、钾盐、锂盐、铵盐、钙盐、镁盐、铁盐、锌

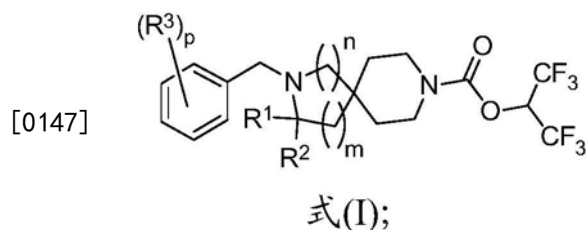
盐、铜盐、锰盐、铝盐等。衍生自有机碱的盐包括但不限于下列有机碱的盐：伯胺、仲胺和叔胺，取代胺（包括天然存在的取代胺），环胺和碱离子交换树脂，例如，异丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺、乙醇胺、二乙醇胺、2-二甲基氨基乙醇、2-二乙基氨基乙醇、二环己胺、赖氨酸、精氨酸、组氨酸、咖啡因、普鲁卡因、N,N-二苄基乙二胺、氯普鲁卡因、海巴明 (hydrabamine)、胆碱、甜菜碱、乙二胺、亚乙基二苄胺、N-甲基葡糖胺、葡糖胺、甲基葡糖胺、可可碱 (theobromine)、嘌呤、哌嗪、哌啶、N-乙基哌啶、聚胺树脂等。参见Berge等人，同上。

[0143] 如本文所用的，“治疗”或“处理”或“减轻”或“改善”在本文中可互换使用。这些术语指获得有益的或期望的结果（包括但不限于治疗益处和/或预防益处）的途径。所谓“治疗益处”是指所治疗的潜在病症的消除或改善。另外，治疗益处也可以如下实现：消除或改善与潜在病症相关的一种或多种生理症状，从而观察到患者的改善，尽管该患者仍受到潜在病症的折磨。对于预防益处，向处于发生特定疾病的风险中的患者或向报告疾病的一种或多种生理症状的患者施用所述组合物，即使已经作出该疾病的诊断。

[0144] 化合物

[0145] 本文描述了螺环化合物，其为MAGL和/或ABHD6的调节剂。这些化合物以及包含这些化合物的组合物用于治疗疼痛。在一些实施方案中，本文所述化合物用于治疗癫痫/癫痫发作、多发性硬化、视神经脊髓炎 (NMO)、Tourette综合征、阿尔茨海默病或与肠易激综合征相关的腹痛。

[0146] 在一些实施方案中是具有式 (I) 结构的化合物：



[0148] 其中：

[0149] R^1 为H或任选取代的 C_{1-6} 烷基；

[0150] R^2 为H或任选取代的 C_{1-6} 烷基；

[0151] 每个 R^3 独立地选自 C_{1-6} 烷基、卤素、-CN、 C_{1-6} 卤代烷基、氨基烷基、- C_{1-6} 烷基（杂环烷基）、- NR^5R^6 、- OR^7 、- CO_2R^8 、-C(O) R^8 和-C(O) NR^8R^9 ；或者两个相邻的 R^3 形成任选地被一个、两个或三个 R^4 取代的杂环烷基环；

[0152] 每个 R^4 选自 C_{1-6} 烷基、环烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、卤素、氧代、-CN、- CO_2R^8 、-C(O) R^8 、-C(O) NR^8R^9 、- SO_2R^8 、- $NR^9C(O)R^8$ 和- $NR^9SO_2R^8$ ；

[0153] 每个 R^5 和 R^6 独立地选自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、氨基烷基、环烷基、- C_{1-6} 烷基（杂环烷基）、- C_{1-6} 烷基-C(O)（杂环烷基）、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基；或者 R^5 和 R^6 与它们所附接的氮一起形成任选地被一个、两个或三个 R^{10} 取代的杂环烷基环；

[0154] 每个 R^7 独立地选自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、氨基烷基、环烷基、- C_{1-6} 烷基（杂环烷基）、- C_{1-6} 烷基-C(O)（杂环烷基）、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基；

[0155] 每个 R^8 和 R^9 独立地选自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、环烷基、芳基和杂芳基；

[0156] 每个 R^{10} 选自 C_{1-6} 烷基、环烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、卤素、氧代、 $-CN$ 、 $-CO_2R^8$ 、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $-SO_2R^8$ 、 $-NR^9C(O)R^8$ 和 $-NR^9SO_2R^8$;

[0157] p 为0、1、2、3、4或5;

[0158] n 为0或1;并且

[0159] m 为1或2;条件是当 n 为0时,则 m 为2;并且当 n 为1时,则 m 为1。

[0160] 在一些实施方案中是式(I)化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中 n 为0且 m 为2。在一些实施方案中是式(I)化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中 n 为1且 m 为1。

[0161] 在一些实施方案中是式(I)化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中 R^1 为H。在一些实施方案中是式(I)化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中 R^2 为H。在一些实施方案中是式(I)化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中 R^1 和 R^2 均为H。在一些实施方案中是式(I)化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中 R^1 为 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中是式(I)化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中 R^1 为 $-CH_3$ 。在一些实施方案中是式(I)化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中 R^2 为 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中是式(I)化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中 R^2 为 $-CH_3$ 。在一些实施方案中是式(I)化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中 R^1 和 R^2 均为 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中是式(I)化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中 R^1 和 R^2 均为 $-CH_3$ 。

[0162] 在另一个实施方案中是式(I)化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中 p 为0、1、2或3。在另一个实施方案中是式(I)化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中 p 为0。在另一个实施方案中是式(I)化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中 p 为1。在另一个实施方案中是式(I)化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中 p 为2。在另一个实施方案中是式(I)化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中 p 为3。在另一个实施方案中是式(I)化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中 p 为4。在另一个实施方案中是式(I)化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中 p 为5。

[0163] 在另一个实施方案中是式(I)化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中 p 为1,并且 R^3 选自 C_{1-6} 烷基、卤素、 C_{1-6} 卤代烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基(杂环烷基)、 $-NR^5R^6$ 、 $-OR^7$ 、 $-CO_2R^8$ 和 $-C(O)NR^8R^9$ 。在另一个实施方案中是式(I)化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中 p 为1,并且 R^3 为 C_{1-6} 烷基。在另一个实施方案中是式(I)化合物,或其溶剂化物、水合物、互变

异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中p为1,并且R³为卤素。在另一个实施方案中是式(I)化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中p为1,并且R³为-Cl。在另一个实施方案中是式(I)化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中p为1,并且R³为C₁₋₆卤代烷基。在另一个实施方案中是式(I)化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中p为1,并且R³为-CF₃。在另一个实施方案中是式(I)化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中p为1,并且R³为-C₁₋₆烷基(杂环烷基)。

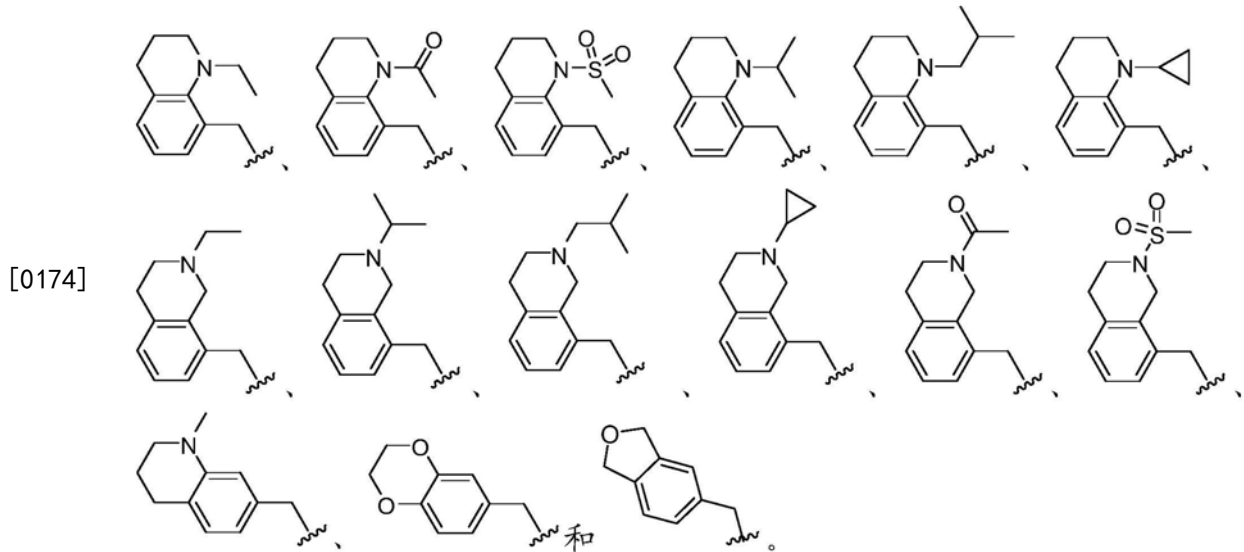
[0164] 在另一个实施方案中是式(I)化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中p为1,并且R³为-NR⁵R⁶。在另一个实施方案中是式(I)化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中p为1,R³为-NR⁵R⁶,并且R⁵和R⁶与它们所附接的氮一起形成任选地被一个、两个或三个R¹⁰取代的杂环烷基环。在另一个实施方案中是式(I)化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中p为1,R³为-NR⁵R⁶,并且R⁵和R⁶与它们所附接的氮一起形成未取代的杂环烷基环。在另一个实施方案中是式(I)化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中p为1,R³为-NR⁵R⁶,并且R⁵和R⁶与它们所附接的氮一起形成被一个或两个独立地选自C₁₋₆烷基、环烷基、C₁₋₆卤代烷基、卤素、-CO₂R⁸、-C(O)R⁸、-C(O)NR⁸R⁹、-SO₂R⁸、-NR⁹C(O)R⁸和-NR⁹SO₂R⁸的R¹⁰取代的杂环烷基环。在另一个实施方案中是式(I)化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中p为1,R³为-NR⁵R⁶,并且R⁵和R⁶与它们所附接的氮一起形成被两个独立地选自C₁₋₆烷基、环烷基、C₁₋₆卤代烷基、卤素、-CO₂R⁸、-C(O)R⁸、-C(O)NR⁸R⁹、-SO₂R⁸、-NR⁹C(O)R⁸和-NR⁹SO₂R⁸的R¹⁰取代的杂环烷基环。在另一个实施方案中是式(I)化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中p为1,R³为-NR⁵R⁶,R⁵和R⁶与它们所附接的氮一起形成被两个R¹⁰取代的杂环烷基环,并且R¹⁰为卤素。在另一个实施方案中是式(I)化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中p为1,R³为-NR⁵R⁶,R⁵和R⁶与它们所附接的氮一起形成被两个R¹⁰取代的杂环烷基环,并且R¹⁰为氧代。在另一个实施方案中是式(I)化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中p为1,R³为-NR⁵R⁶,并且R⁵和R⁶与它们所附接的氮一起形成被一个选自C₁₋₆烷基、环烷基、C₁₋₆卤代烷基、卤素、-CO₂R⁸、-C(O)R⁸、-C(O)NR⁸R⁹、-SO₂R⁸、-NR⁹C(O)R⁸和-NR⁹SO₂R⁸的R¹⁰取代的杂环烷基环。在另一个实施方案中是式(I)化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中p为1,R³为-NR⁵R⁶,并且R⁵和R⁶与它们所附接的氮一起形成被一个R¹⁰取代的杂环烷基环,并且R¹⁰为C₁₋₆烷基。在另一个实施方案中是式(I)化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中p为1,R³为-NR⁵R⁶,并且R⁵和R⁶与它们所附接的氮一起形成被一个R¹⁰取代的杂环烷基环,并且R¹⁰为环烷基。在另一个实施方案中是式(I)化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中p为1,R³为-NR⁵R⁶,并且R⁵和R⁶与它们所附接的氮一起形成被一个R¹⁰取代的杂环烷基环,并且R¹⁰为C₁₋₆卤代烷基。在另一个实施方案中是式(I)化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药

学上可接受的盐,其中 p 为1, R^3 为 $-NR^5R^6$,并且 R^5 和 R^6 与它们所附接的氮一起形成被一个 R^{10} 取代的杂环烷基环,并且 R^{10} 为卤素。在另一个实施方案中是式(I)化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中 p 为1, R^3 为 $-NR^5R^6$,并且 R^5 和 R^6 与它们所附接的氮一起形成被一个 R^{10} 取代的杂环烷基环,并且 R^{10} 为 $-CO_2R^8$ 。在另一个实施方案中是式(I)化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中 p 为1, R^3 为 $-NR^5R^6$,并且 R^5 和 R^6 与它们所附接的氮一起形成被一个 R^{10} 取代的杂环烷基环,并且 R^{10} 为 $-CO_2H$ 。在另一个实施方案中是式(I)化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中 p 为1, R^3 为 $-NR^5R^6$,并且 R^5 和 R^6 与它们所附接的氮一起形成被一个 R^{10} 取代的杂环烷基环,并且 R^{10} 为 $-C(O)R^8$ 。在另一个实施方案中是式(I)化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中 p 为1, R^3 为 $-NR^5R^6$,并且 R^5 和 R^6 与它们所附接的氮一起形成被一个 R^{10} 取代的杂环烷基环,并且 R^{10} 为 $-C(O)CH_3$ 。在另一个实施方案中是式(I)化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中 p 为1, R^3 为 $-NR^5R^6$,并且 R^5 和 R^6 与它们所附接的氮一起形成被一个 R^{10} 取代的杂环烷基环,并且 R^{10} 为 $-C(O)NR^8R^9$ 。在另一个实施方案中是式(I)化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中 p 为1, R^3 为 $-NR^5R^6$,并且 R^5 和 R^6 与它们所附接的氮一起形成被一个 R^{10} 取代的杂环烷基环,并且 R^{10} 为 $-C(O)NH_2$ 。在另一个实施方案中是式(I)化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中 p 为1, R^3 为 $-NR^5R^6$,并且 R^5 和 R^6 与它们所附接的氮一起形成被一个 R^{10} 取代的杂环烷基环,并且 R^{10} 为 $-SO_2R^8$ 。在另一个实施方案中是式(I)化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中 p 为1, R^3 为 $-NR^5R^6$,并且 R^5 和 R^6 与它们所附接的氮一起形成被一个 R^{10} 取代的杂环烷基环,并且 R^{10} 为 $-SO_2CH_3$ 。在另一个实施方案中是式(I)化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中 p 为1, R^3 为 $-NR^5R^6$,并且 R^5 和 R^6 与它们所附接的氮一起形成被一个 R^{10} 取代的杂环烷基环,并且 R^{10} 为 $-NR^9C(O)R^8$ 。在另一个实施方案中是式(I)化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中 p 为1, R^3 为 $-NR^5R^6$,并且 R^5 和 R^6 与它们所附接的氮一起形成被一个 R^{10} 取代的杂环烷基环,并且 R^{10} 为 $-NHC(O)CH_3$ 。在另一个实施方案中是式(I)化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中 p 为1, R^3 为 $-NR^5R^6$,并且 R^5 和 R^6 与它们所附接的氮一起形成被一个 R^{10} 取代的杂环烷基环,并且 R^{10} 为 $-NR^9SO_2R^8$ 。在另一个实施方案中是式(I)化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中 p 为1, R^3 为 $-NR^5R^6$,并且 R^5 和 R^6 与它们所附接的氮一起形成被一个 R^{10} 取代的杂环烷基环,并且 R^{10} 为 $-NHSO_2CH_3$ 。在另一个实施方案中是式(I)化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中 p 为1, R^3 为 $-NR^5R^6$,并且 R^5 和 R^6 与它们所附接的氮一起形成选自下组的杂环烷基环:

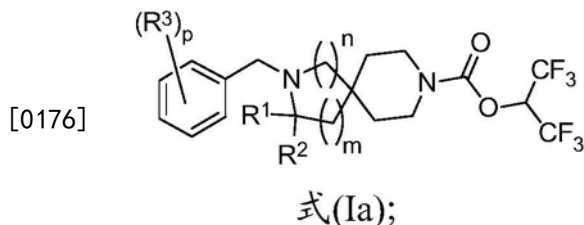
[0168] 在另一个实施方案中是式 (I) 化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中p为1,并且R³为-CO₂R⁸。在另一个实施方案中是式 (I) 化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中p为1,并且R³为-CO₂H。在另一个实施方案中是式 (I) 化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中p为1,并且R³为-C(O)NR⁸R⁹。在另一个实施方案中是式 (I) 化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中p为1,并且R³为-C(O)NH₂。

[0169] 在另一个实施方案中是式 (I) 化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中p为2,并且每个R³独立地选自C₁₋₆烷基、卤素、C₁₋₆卤代烷基、-C₁₋₆烷基(杂环烷基)、-NR⁵R⁶、-OR⁷、-CO₂R⁸和-C(O)NR⁸R⁹。在另一个实施方案中是式 (I) 化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中p为2,一个R³为卤素,并且一个R³为-OR⁷。在另一个实施方案中是式 (I) 化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中p为2,一个R³为-Cl,一个R³为-OR⁷,并且R⁷为C₁₋₆烷基。在另一个实施方案中是式 (I) 化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中p为2,一个R³为-Cl,一个R³为-OR⁷,并且R⁷为-C₁₋₆烷基(杂环烷基)。在另一个实施方案中是式 (I) 化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中p为2,一个R³为卤素,并且一个R³为-NR⁵R⁶。在另一个实施方案中是式 (I) 化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中p为2,一个R³为卤素,一个R³为-NR⁵R⁶,并且R⁵和R⁶与它们所附接的氮一起形成未取代的杂环烷基环。在另一个实施方案中是式 (I) 化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中p为2,一个R³为卤素,一个R³为-NR⁵R⁶,并且R⁵和R⁶与它们所附接的氮一起形成被一个或两个独立地选自C₁₋₆烷基、环烷基、C₁₋₆卤代烷基、卤素、-CO₂R⁸、-C(O)R⁸、-C(O)NR⁸R⁹、-SO₂R⁸、-NR⁹C(O)R⁸和-NR⁹SO₂R⁸的R¹⁰取代的杂环烷基环。在另一个实施方案中是式 (I) 化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中p为2,一个R³为-Cl,并且一个R³为-NR⁵R⁶。在另一个实施方案中是式 (I) 化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中p为2,一个R³为-Cl,一个R³为-NR⁵R⁶,并且R⁵和R⁶与它们所附接的氮一起形成未取代的杂环烷基环。在另一个实施方案中是式 (I) 化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中p为2,一个R³为-Cl,一个R³为-NR⁵R⁶,并且R⁵和R⁶与它们所附接的氮一起形成被一个或两个独立地选自C₁₋₆烷基、环烷基、C₁₋₆卤代烷基、卤素、-CO₂R⁸、-C(O)R⁸、-C(O)NR⁸R⁹、-SO₂R⁸、-NR⁹C(O)R⁸和-NR⁹SO₂R⁸的R¹⁰取代的杂环烷基环。在另一个实施方案中是式 (I) 化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中p为2,一个R³为C₁₋₆卤代烷基,并且一个R³为-NR⁵R⁶。在另一个实施方案中是式 (I) 化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中p为2,一个R³为C₁₋₆卤代烷基,一个R³为-NR⁵R⁶,并且R⁵和R⁶与它们所附接的氮一起形成未取代的杂环烷基环。在另一个实施方案中是式 (I) 化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中p为2,一个R³为C₁₋₆卤代烷基,一个R³为-NR⁵R⁶,并且R⁵和R⁶与它们所附接的氮一起形成被一个或两个独

环。在另一个实施方案中是式 (I) 化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中两个相邻的 R^3 形成被一个、两个或三个 R^4 取代的杂环烷基环。在另一个实施方案中是式 (I) 化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中两个相邻的 R^3 形成被一个或两个 R^4 取代的杂环烷基环。在另一个实施方案中是式 (I) 化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中两个相邻的 R^3 形成被一个或两个独立地选自 C_{1-6} 烷基、环烷基、 $-C(O)R^8$ 和 $-SO_2R^8$ 的 R^4 取代的杂环烷基环。在另一个实施方案中是式 (I) 化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中两个相邻的 R^3 形成选自下组的杂环烷基环:



[0175] 在一些实施方案中是具有式 (Ia) 结构的化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐:



[0177] 其中:

[0178] R^1 为H或 C_{1-6} 烷基;

[0179] R^2 为H或 C_{1-6} 烷基;

[0180] 每个 R^3 独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烯基、 C_{1-6} 炔基、卤素、 $-CN$ 、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 氨基烷基、杂环烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基(杂环烷基)、杂芳基、 $-SF_5$ 、 $-NR^5R^6$ 、 $-OR^7$ 、 $-CO_2R^8$ 、 $-C(O)R^8$ 和 $-C(O)NR^8R^9$,其中杂环烷基和 $-C_{1-6}$ 烷基(杂环烷基)任选地被一个或两个 R^4 取代;或者两个相邻的 R^3 形成杂环烷基环,其中所述杂环烷基环和杂芳基环任选地被一个、两个或三个 R^4 取代;

[0181] 每个 R^4 独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-8} 环烷基、卤素、氧代、 $-CN$ 、 $-CO_2R^8$ 、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $-SO_2R^8$ 、 $-NR^9C(O)R^8$ 和 $-NR^9SO_2R^8$;

[0182] 每个 R^5 和 R^6 独立地选自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 氨基烷基、 C_{3-8} 环烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基(杂环烷基)、 $-C_{1-6}$ 烷基 $-C(O)$ (杂环烷基)、杂环烷基、芳基和杂芳基;或者 R^5 和 R^6 与它们所

附接的氮一起形成任选地被一个、两个或三个 R^{10} 取代的杂环烷基环；

[0183] 每个 R^7 独立地选自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 氨基烷基、 C_{3-8} 环烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基(杂环烷基)、 $-C_{1-6}$ 烷基-C(O)(杂环烷基)、杂环烷基、芳基和杂芳基,其中杂环烷基、芳基和杂芳基任选地被一个或两个选自氧代、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 CO_2H 和C(O) NH_2 的基团取代；

[0184] 每个 R^8 和 R^9 独立地选自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-8} 环烷基、芳基和杂芳基；或者 R^8 和 R^9 与它们所附接的氮一起形成任选地被一个或两个选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 CO_2H 和C(O) NH_2 的基团取代的杂环烷基环；

[0185] 每个 R^{10} 独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、卤素、氧代、 $-CN$ 、 $-CO_2R^8$ 、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $-SO_2R^8$ 、 $-NR^9C(O)R^8$ 和 $-NR^9SO_2R^8$ ；

[0186] p为0、1、2、3、4或5；

[0187] n为0或1；并且

[0188] m为1或2；条件是当n为0时,则m为2；并且当n为1时,则m为1。

[0189] 在一些实施方案中是式(Ia)化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中n为0且m为2。在一些实施方案中是式(Ia)化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中n为1且m为1。

[0190] 在一些实施方案中是式(Ia)化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中 R^1 为H。在一些实施方案中是式(Ia)化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中 R^2 为H。在一些实施方案中是式(Ia)化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中 R^1 和 R^2 均为H。在一些实施方案中是式(Ia)化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中 R^1 为 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中是式(Ia)化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中 R^1 为 $-CH_3$ 。在一些实施方案中是式(Ia)化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中 R^2 为 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中是式(Ia)化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中 R^2 为 $-CH_3$ 。在一些实施方案中是式(Ia)化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中 R^1 和 R^2 均为 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中是式(Ia)化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中 R^1 和 R^2 均为 $-CH_3$ 。

[0191] 在另一个实施方案中是式(Ia)化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中p为0、1、2或3。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中p为0。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中p为1。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中p为2。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中p为3。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中p为4。在另一

个实施方案中是式 (Ia) 化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中p为5。

[0192] 在另一个实施方案中是式 (Ia) 化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中p为1,并且 R^3 选自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 炔基、卤素、-CN、 C_{1-6} 卤代烷基、杂环烷基、- C_{1-6} 烷基(杂环烷基)、杂芳基、- SF_5 、- NR^5R^6 、- OR^7 、- CO_2R^8 、-C(O) R^8 和-C(O) NR^8R^9 。在另一个实施方案中是式 (Ia) 化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中p为1,并且 R^3 选自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 炔基、卤素、 C_{1-6} 卤代烷基、- C_{1-6} 烷基(杂环烷基)、- NR^5R^6 、- OR^7 、- CO_2R^8 和-C(O) NR^8R^9 。在另一个实施方案中是式 (Ia) 化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中p为1,并且 R^3 选自 C_{1-6} 烷基、卤素、 C_{1-6} 卤代烷基、- C_{1-6} 烷基(杂环烷基)、- NR^5R^6 、- OR^7 、- CO_2R^8 和-C(O) NR^8R^9 。在另一个实施方案中是式 (Ia) 化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中p为1,并且 R^3 为 C_{1-6} 烷基。在另一个实施方案中是式 (Ia) 化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中p为1,并且 R^3 为 C_{2-6} 烯基。在另一个实施方案中是式 (Ia) 化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中p为1,并且 R^3 为 C_{2-6} 炔基。在另一个实施方案中是式 (Ia) 化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中p为1,并且 R^3 为卤素。在另一个实施方案中是式 (Ia) 化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中p为1,并且 R^3 为-Cl。在另一个实施方案中是式 (Ia) 化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中p为1,并且 R^3 为 C_{1-6} 卤代烷基。在另一个实施方案中是式 (Ia) 化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中p为1,并且 R^3 为- CF_3 。在另一个实施方案中是式 (Ia) 化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中p为1,并且 R^3 为- C_{1-6} 烷基(杂环烷基)。

[0193] 在另一个实施方案中是式 (Ia) 化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中p为1,并且 R^3 为- NR^5R^6 。在另一个实施方案中是式 (Ia) 化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中p为1, R^3 为- NR^5R^6 ,并且 R^5 和 R^6 与它们所附接的氮一起形成任选地被一个、两个或三个 R^{10} 取代的杂环烷基环。在另一个实施方案中是式 (Ia) 化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中p为1, R^3 为- NR^5R^6 ,并且 R^5 和 R^6 与它们所附接的氮一起形成未取代的杂环烷基环。在另一个实施方案中是式 (Ia) 化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中p为1, R^3 为- NR^5R^6 ,并且 R^5 和 R^6 与它们所附接的氮一起形成被一个或两个独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、卤素、- CO_2R^8 、-C(O) R^8 、-C(O) NR^8R^9 、- SO_2R^8 、- $NR^9C(O)R^8$ 和- $NR^9SO_2R^8$ 的 R^{10} 取代的杂环烷基环。在另一个实施方案中是式 (Ia) 化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中p为1, R^3 为- NR^5R^6 ,并且 R^5 和 R^6 与它们所附接的氮一起形成被两个独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、卤素、- CO_2R^8 、-C(O) R^8 、-C(O) NR^8R^9 、- SO_2R^8 、- $NR^9C(O)R^8$ 和- $NR^9SO_2R^8$ 的 R^{10} 取代的杂环烷基环。在另一个实施方案中是式 (Ia) 化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体

或药学上可接受的盐,其中 p 为1, R^3 为 $-NR^5R^6$, R^5 和 R^6 与它们所附接的氮一起形成被两个 R^{10} 取代的杂环烷基环,并且 R^{10} 为卤素。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中 p 为1, R^3 为 $-NR^5R^6$, R^5 和 R^6 与它们所附接的氮一起形成被两个 R^{10} 取代的杂环烷基环,并且 R^{10} 为氧代。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中 p 为1, R^3 为 $-NR^5R^6$,并且 R^5 和 R^6 与它们所附接的氮一起形成被一个选自 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、卤素、 $-CO_2R^8$ 、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $-SO_2R^8$ 、 $-NR^9C(O)R^8$ 和 $-NR^9SO_2R^8$ 的 R^{10} 取代的杂环烷基环。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中 p 为1, R^3 为 $-NR^5R^6$,并且 R^5 和 R^6 与它们所附接的氮一起形成被一个 R^{10} 取代的杂环烷基环,并且 R^{10} 为 C_{1-6} 烷基。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中 p 为1, R^3 为 $-NR^5R^6$,并且 R^5 和 R^6 与它们所附接的氮一起形成被一个 R^{10} 取代的杂环烷基环,并且 R^{10} 为 C_{3-8} 环烷基。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中 p 为1, R^3 为 $-NR^5R^6$,并且 R^5 和 R^6 与它们所附接的氮一起形成被一个 R^{10} 取代的杂环烷基环,并且 R^{10} 为 C_{1-6} 卤代烷基。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中 p 为1, R^3 为 $-NR^5R^6$,并且 R^5 和 R^6 与它们所附接的氮一起形成被一个 R^{10} 取代的杂环烷基环,并且 R^{10} 为卤素。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中 p 为1, R^3 为 $-NR^5R^6$,并且 R^5 和 R^6 与它们所附接的氮一起形成被一个 R^{10} 取代的杂环烷基环,并且 R^{10} 为 $-CO_2R^8$ 。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中 p 为1, R^3 为 $-NR^5R^6$,并且 R^5 和 R^6 与它们所附接的氮一起形成被一个 R^{10} 取代的杂环烷基环,并且 R^{10} 为 $-CO_2H$ 。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中 p 为1, R^3 为 $-NR^5R^6$,并且 R^5 和 R^6 与它们所附接的氮一起形成被一个 R^{10} 取代的杂环烷基环,并且 R^{10} 为 $-C(O)R^8$ 。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中 p 为1, R^3 为 $-NR^5R^6$,并且 R^5 和 R^6 与它们所附接的氮一起形成被一个 R^{10} 取代的杂环烷基环,并且 R^{10} 为 $-C(O)CH_3$ 。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中 p 为1, R^3 为 $-NR^5R^6$,并且 R^5 和 R^6 与它们所附接的氮一起形成被一个 R^{10} 取代的杂环烷基环,并且 R^{10} 为 $-C(O)NR^8R^9$ 。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中 p 为1, R^3 为 $-NR^5R^6$,并且 R^5 和 R^6 与它们所附接的氮一起形成被一个 R^{10} 取代的杂环烷基环,并且 R^{10} 为 $-C(O)NH_2$ 。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中 p 为1, R^3 为 $-NR^5R^6$,并且 R^5 和 R^6 与它们所附接的氮一起形成被一个 R^{10} 取代的杂环烷基环,并且 R^{10} 为 $-SO_2R^8$ 。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中 p 为1, R^3 为 $-NR^5R^6$,并且 R^5 和 R^6 与它们所附接的氮一起形成被一个 R^{10} 取代的杂环烷基环,并且 R^{10} 为 $-SO_2CH_3$ 。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧

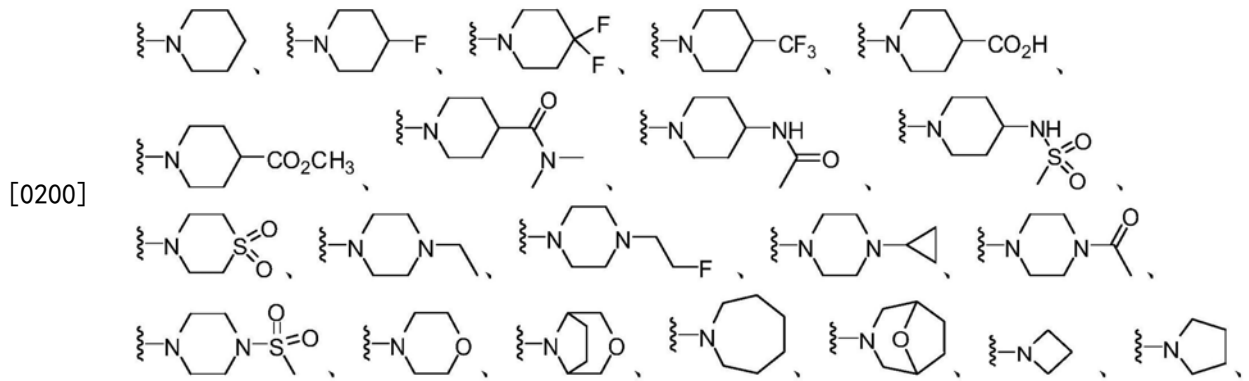
立体异构体或药学上可接受的盐,其中 p 为1,并且 R^3 为 $-OR^7$,并且 R^7 为 C_{1-6} 烷基。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中 p 为1,并且 R^3 为 $-OR^7$,并且 R^7 为 C_{1-6} 卤代烷基。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中 p 为1,并且 R^3 为 $-OR^7$,并且 R^7 为 C_{1-6} 氨基烷基。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中 p 为1,并且 R^3 为 $-OR^7$,并且 R^7 为 $-C_{1-6}$ 烷基(杂环烷基)。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中 p 为1,并且 R^3 为 $-OR^7$,并且 R^7 为 $-C_{1-6}$ 烷基-C(O)(杂环烷基)。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中 p 为1,并且 R^3 为 $-OR^7$,并且 R^7 为任选地被一个或两个选自氧代、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 CO_2H 和C(O) NH_2 的基团取代的杂环烷基。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中 p 为1,并且 R^3 为 $-OR^7$,并且 R^7 为任选地被一个或两个选自氧代、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 CO_2H 和C(O) NH_2 的基团取代的杂芳基。

[0197] 在另一个实施方案中是式(Ia)化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中 p 为1,并且 R^3 为 $-CO_2R^8$ 。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中 p 为1,并且 R^3 为 $-CO_2H$ 。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中 p 为1,并且 R^3 为 $-C(O)NR^8R^9$ 。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中 p 为1,并且 R^3 为 $-C(O)NH_2$ 。

[0198] 在另一个实施方案中是式(Ia)化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中 p 为2,并且每个 R^3 独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 炔基、卤素、 $-CN$ 、 C_{1-6} 卤代烷基、杂环烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基(杂环烷基)、杂芳基、 $-SF_5$ 、 $-NR^5R^6$ 、 $-OR^7$ 、 $-CO_2R^8$ 、 $-C(O)R^8$ 和 $-C(O)NR^8R^9$ 。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中 p 为2,并且每个 R^3 独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 炔基、卤素、 C_{1-6} 卤代烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基(杂环烷基)、 $-NR^5R^6$ 、 $-OR^7$ 、 $-CO_2R^8$ 和 $-C(O)NR^8R^9$ 。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中 p 为2,并且每个 R^3 独立地选自 C_{1-6} 烷基、卤素、 C_{1-6} 卤代烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基(杂环烷基)、 $-NR^5R^6$ 、 $-OR^7$ 、 $-CO_2R^8$ 和 $-C(O)NR^8R^9$ 。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中 p 为2,一个 R^3 为卤素,并且一个 R^3 为 $-OR^7$ 。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中 p 为2,一个 R^3 为 $-Cl$,一个 R^3 为 $-OR^7$,并且 R^7 为 C_{1-6} 烷基。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中 p 为2,一个 R^3 为 $-Cl$,一个 R^3 为 $-OR^7$,并且 R^7 为 $-C_{1-6}$ 烷基(杂环烷基)。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中 p 为2,一个 R^3 为卤素,并且一个 R^3 为 $-NR^5R^6$ 。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物,或其

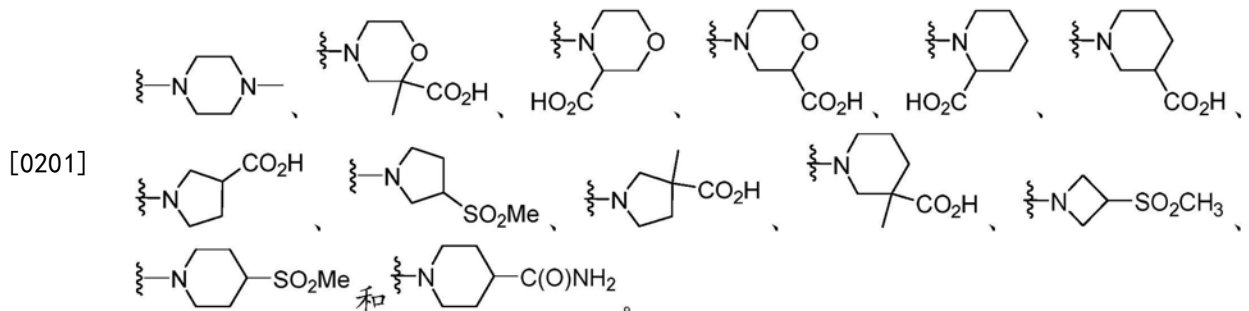
溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中p为2,一个R³为卤素,一个R³为-NR⁵R⁶,并且R⁵和R⁶与它们所附接的氮一起形成未取代的杂环烷基环。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中p为2,一个R³为卤素,一个R³为-NR⁵R⁶,并且R⁵和R⁶与它们所附接的氮一起形成被一个或两个独立地选自C₁₋₆烷基、C₃₋₈环烷基、C₁₋₆卤代烷基、卤素、-CO₂R⁸、-C(O)R⁸、-C(O)NR⁸R⁹、-SO₂R⁸、-NR⁹C(O)R⁸和-NR⁹SO₂R⁸的R¹⁰取代的杂环烷基环。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中p为2,一个R³为-C1,并且一个R³为-NR⁵R⁶。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中p为2,一个R³为-C1,一个R³为-NR⁵R⁶,并且R⁵和R⁶与它们所附接的氮一起形成未取代的杂环烷基环。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中p为2,一个R³为-C1,一个R³为-NR⁵R⁶,并且R⁵和R⁶与它们所附接的氮一起形成被一个或两个独立地选自C₁₋₆烷基、C₃₋₈环烷基、C₁₋₆卤代烷基、卤素、-CO₂R⁸、-C(O)R⁸、-C(O)NR⁸R⁹、-SO₂R⁸、-NR⁹C(O)R⁸和-NR⁹SO₂R⁸的R¹⁰取代的杂环烷基环。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中p为2,一个R³为C₁₋₆卤代烷基,并且一个R³为-NR⁵R⁶。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中p为2,一个R³为C₁₋₆卤代烷基,一个R³为-NR⁵R⁶,并且R⁵和R⁶与它们所附接的氮一起形成未取代的杂环烷基环。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中p为2,一个R³为C₁₋₆卤代烷基,一个R³为-NR⁵R⁶,并且R⁵和R⁶与它们所附接的氮一起形成被一个或两个独立地选自C₁₋₆烷基、C₃₋₈环烷基、C₁₋₆卤代烷基、卤素、-CO₂R⁸、-C(O)R⁸、-C(O)NR⁸R⁹、-SO₂R⁸、-NR⁹C(O)R⁸和-NR⁹SO₂R⁸的R¹⁰取代的杂环烷基环。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中p为2,一个R³为-CF₃,并且一个R³为-NR⁵R⁶。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中p为2,一个R³为-CF₃,一个R³为-NR⁵R⁶,并且R⁵和R⁶与它们所附接的氮一起形成未取代的杂环烷基环。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中p为2,一个R³为-CF₃,一个R³为-NR⁵R⁶,并且R⁵和R⁶与它们所附接的氮一起形成被一个或两个独立地选自C₁₋₆烷基、C₃₋₈环烷基、C₁₋₆卤代烷基、卤素、-CO₂R⁸、-C(O)R⁸、-C(O)NR⁸R⁹、-SO₂R⁸、-NR⁹C(O)R⁸和-NR⁹SO₂R⁸的R¹⁰取代的杂环烷基环。

[0199] 在另一个实施方案中是式(Ia)化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中p为2,一个R³为C₁₋₆烷基、卤素、C₁₋₆卤代烷基、-C₁₋₆烷基(杂环烷基)、-OR⁷、-CO₂R⁸或-C(O)NR⁸R⁹,并且一个R³为-NR⁵R⁶,其中R⁵和R⁶与它们所附接的氮一起形成选自下组的杂环烷基环:

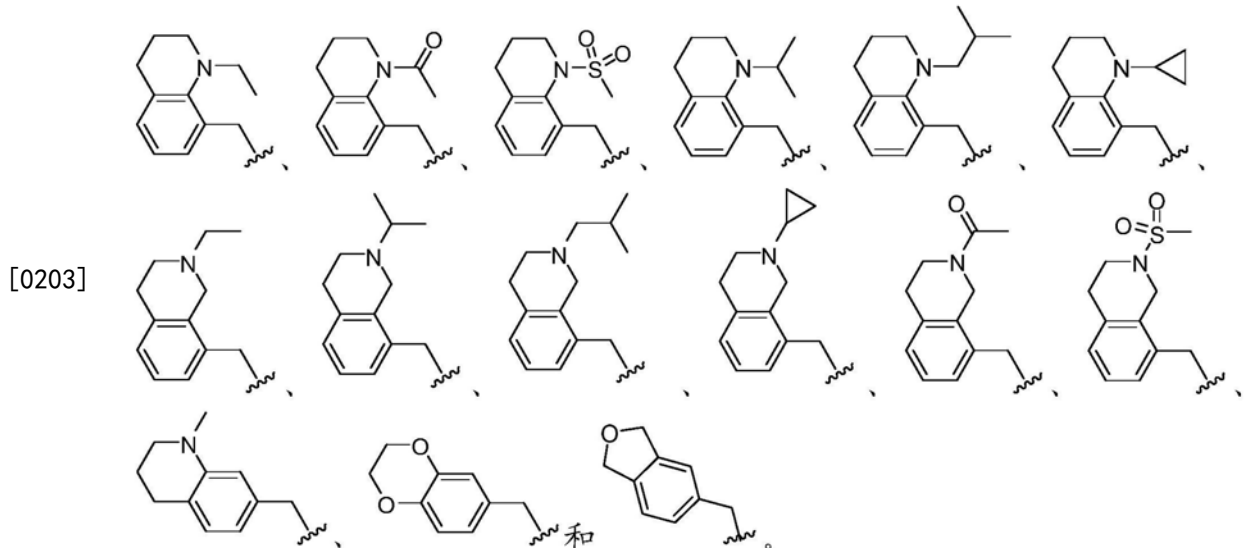


和 在另一个实施方案中是式 (Ia) 化合物, 或其溶剂化物、水合

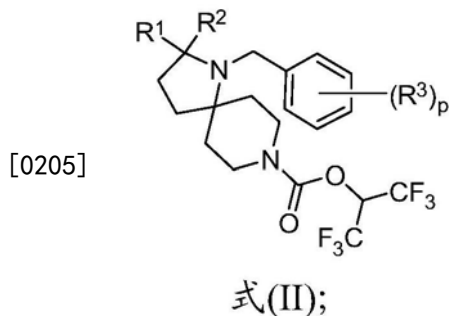
物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐, 其中p为2, 一个R³为C₁₋₆烷基、卤素、C₁₋₆卤代烷基、-C₁₋₆烷基(杂环烷基)、-OR⁷、-CO₂R⁸或-C(O)NR⁸R⁹, 并且一个R³为-NR⁵R⁶, 其中R⁵和R⁶与它们所附接的氮一起形成选自下组的杂环烷基环:



[0202] 在另一个实施方案中是式 (Ia) 化合物, 或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐, 其中两个相邻的R³形成任选地被一个、两个或三个R⁴取代的杂环烷基环。在另一个实施方案中是式 (Ia) 化合物, 或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐, 其中两个相邻的R³形成未取代的杂环烷基环。在另一个实施方案中是式 (Ia) 化合物, 或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐, 其中两个相邻的R³形成被一个、两个或三个R⁴取代的杂环烷基环。在另一个实施方案中是式 (Ia) 化合物, 或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐, 其中两个相邻的R³形成被一个或两个R⁴取代的杂环烷基环。在另一个实施方案中是式 (Ia) 化合物, 或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐, 其中两个相邻的R³形成被一个或两个独立地选自C₁₋₆烷基、C₃₋₈环烷基、-C(O)R⁸和-SO₂R⁸的R⁴取代的杂环烷基环。在另一个实施方案中是式 (Ia) 化合物, 或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐, 其中两个相邻的R³形成选自下组的杂环烷基环:



[0204] 在一些实施方案中是具有式(II)结构的化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐:



[0206] 其中:

[0207] R^1 为H或任选取代的 C_{1-6} 烷基;

[0208] R^2 为H或任选取代的 C_{1-6} 烷基;

[0209] 每个 R^3 独立地选自 C_{1-6} 烷基、卤素、-CN、 C_{1-6} 卤代烷基、氨基烷基、- C_{1-6} 烷基(杂环烷基)、- NR^5R^6 、- OR^7 、- CO_2R^8 、-C(O) R^8 和-C(O) NR^8R^9 ;或者两个相邻的 R^3 形成任选地被一个、两个或三个 R^4 取代的杂环烷基环;

[0210] 每个 R^4 选自 C_{1-6} 烷基、环烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、卤素、氧代、-CN、- CO_2R^8 、-C(O) R^8 、-C(O) NR^8R^9 、- SO_2R^8 、- $NR^9C(O)R^8$ 和- $NR^9SO_2R^8$;

[0211] 每个 R^5 和 R^6 独立地选自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、氨基烷基、环烷基、- C_{1-6} 烷基(杂环烷基)、- C_{1-6} 烷基-C(O)(杂环烷基)、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基;或者 R^5 和 R^6 与它们所附接的氮一起形成任选地被一个、两个或三个 R^{10} 取代的杂环烷基环;

[0212] 每个 R^7 独立地选自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、氨基烷基、环烷基、- C_{1-6} 烷基(杂环烷基)、- C_{1-6} 烷基-C(O)(杂环烷基)、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基;

[0213] 每个 R^8 和 R^9 独立地选自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、环烷基、芳基和杂芳基;

[0214] 每个 R^{10} 选自 C_{1-6} 烷基、环烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、卤素、氧代、-CN、- CO_2R^8 、-C(O) R^8 、-C(O) NR^8R^9 、- SO_2R^8 、- $NR^9C(O)R^8$ 和- $NR^9SO_2R^8$;并且

[0215] p为0、1、2、3、4或5。

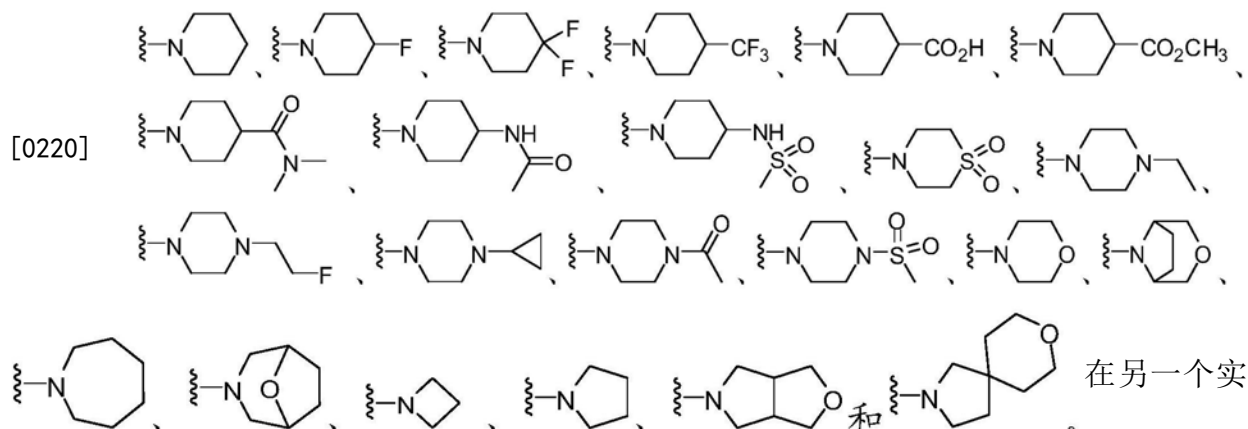
[0216] 在一些实施方案中是式 (II) 化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中 R^1 为H。在一些实施方案中是式 (II) 化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中 R^2 为H。在一些实施方案中是式 (II) 化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中 R^1 和 R^2 均为H。在一些实施方案中是式 (II) 化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中 R^1 为 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中是式 (II) 化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中 R^1 为 $-CH_3$ 。在一些实施方案中是式 (II) 化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中 R^2 为 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中是式 (II) 化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中 R^2 为 $-CH_3$ 。在一些实施方案中是式 (II) 化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中 R^1 和 R^2 均为 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中是式 (II) 化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中 R^1 和 R^2 均为 $-CH_3$ 。

[0217] 在另一个实施方案中是式 (II) 化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中p为0、1、2或3。在另一个实施方案中是式 (II) 化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中p为0。在另一个实施方案中是式 (II) 化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中p为1。在另一个实施方案中是式 (II) 化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中p为2。在另一个实施方案中是式 (II) 化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中p为3。在另一个实施方案中是式 (II) 化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中p为4。在另一个实施方案中是式 (II) 化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中p为5。

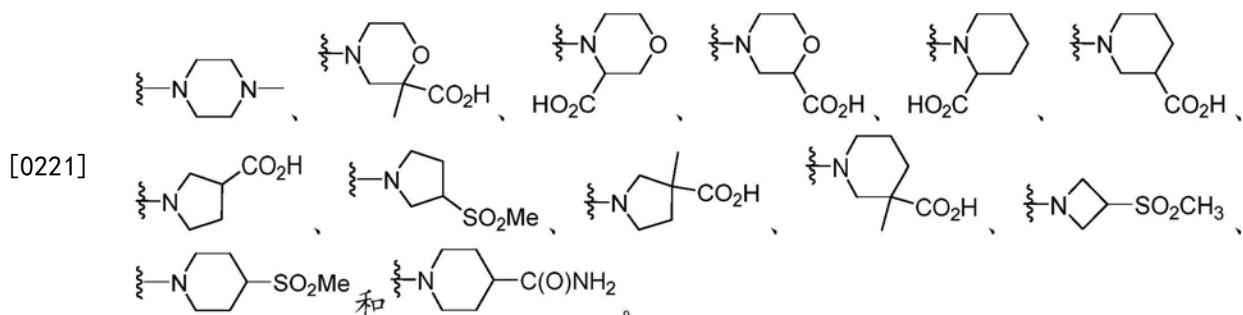
[0218] 在另一个实施方案中是式 (II) 化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中p为1,并且 R^3 选自 C_{1-6} 烷基、卤素、 C_{1-6} 卤代烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基(杂环烷基)、 $-NR^5R^6$ 、 $-OR^7$ 、 $-CO_2R^8$ 和 $-C(O)NR^8R^9$ 。在另一个实施方案中是式 (II) 化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中p为1,并且 R^3 为 C_{1-6} 烷基。在另一个实施方案中是式 (II) 化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中p为1,并且 R^3 为卤素。在另一个实施方案中是式 (II) 化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中p为1,并且 R^3 为 $-Cl$ 。在另一个实施方案中是式 (II) 化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中p为1,并且 R^3 为 C_{1-6} 卤代烷基。在另一个实施方案中是式 (II) 化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中p为1,并且 R^3 为 $-CF_3$ 。在另一个实施方案中是式 (II) 化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中p为1,并且 R^3 为 $-C_{1-6}$ 烷基(杂环烷基)。

[0219] 在另一个实施方案中是式 (II) 化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中p为1,并且R³为-NR⁵R⁶。在另一个实施方案中是式 (II) 化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中p为1,R³为-NR⁵R⁶,并且R⁵和R⁶与它们所附接的氮一起形成任选地被一个、两个或三个R¹⁰取代的杂环烷基环。在另一个实施方案中是式 (II) 化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中p为1,R³为-NR⁵R⁶,并且R⁵和R⁶与它们所附接的氮一起形成未取代的杂环烷基环。在另一个实施方案中是式 (II) 化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中p为1,R³为-NR⁵R⁶,并且R⁵和R⁶与它们所附接的氮一起形成被一个或两个独立地选自C₁₋₆烷基、环烷基、C₁₋₆卤代烷基、卤素、-CO₂R⁸、-C(O)R⁸、-C(O)NR⁸R⁹、-SO₂R⁸、-NR⁹C(O)R⁸和-NR⁹SO₂R⁸的R¹⁰取代的杂环烷基环。在另一个实施方案中是式 (II) 化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中p为1,R³为-NR⁵R⁶,并且R⁵和R⁶与它们所附接的氮一起形成被两个独立地选自C₁₋₆烷基、环烷基、C₁₋₆卤代烷基、卤素、-CO₂R⁸、-C(O)R⁸、-C(O)NR⁸R⁹、-SO₂R⁸、-NR⁹C(O)R⁸和-NR⁹SO₂R⁸的R¹⁰取代的杂环烷基环。在另一个实施方案中是式 (II) 化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中p为1,R³为-NR⁵R⁶,R⁵和R⁶与它们所附接的氮一起形成被两个R¹⁰取代的杂环烷基环,并且R¹⁰为卤素。在另一个实施方案中是式 (II) 化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中p为1,R³为-NR⁵R⁶,R⁵和R⁶与它们所附接的氮一起形成被两个R¹⁰取代的杂环烷基环,并且R¹⁰为氧代。在另一个实施方案中是式 (II) 化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中p为1,R³为-NR⁵R⁶,并且R⁵和R⁶与它们所附接的氮一起形成被一个选自C₁₋₆烷基、环烷基、C₁₋₆卤代烷基、卤素、-CO₂R⁸、-C(O)R⁸、-C(O)NR⁸R⁹、-SO₂R⁸、-NR⁹C(O)R⁸和-NR⁹SO₂R⁸的R¹⁰取代的杂环烷基环。在另一个实施方案中是式 (II) 化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中p为1,R³为-NR⁵R⁶,并且R⁵和R⁶与它们所附接的氮一起形成被一个R¹⁰取代的杂环烷基环,并且R¹⁰为C₁₋₆烷基。在另一个实施方案中是式 (II) 化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中p为1,R³为-NR⁵R⁶,并且R⁵和R⁶与它们所附接的氮一起形成被一个R¹⁰取代的杂环烷基环,并且R¹⁰为环烷基。在另一个实施方案中是式 (II) 化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中p为1,R³为-NR⁵R⁶,并且R⁵和R⁶与它们所附接的氮一起形成被一个R¹⁰取代的杂环烷基环,并且R¹⁰为C₁₋₆卤代烷基。在另一个实施方案中是式 (II) 化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中p为1,R³为-NR⁵R⁶,并且R⁵和R⁶与它们所附接的氮一起形成被一个R¹⁰取代的杂环烷基环,并且R¹⁰为卤素。在另一个实施方案中是式 (II) 化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中p为1,R³为-NR⁵R⁶,并且R⁵和R⁶与它们所附接的氮一起形成被一个R¹⁰取代的杂环烷基环,并且R¹⁰为-CO₂R⁸。在另一个实施方案中是式 (II) 化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中p为1,R³为-NR⁵R⁶,并且R⁵和R⁶与它们所附接的氮一起形成被一个R¹⁰取代的杂环烷基环,并且R¹⁰为-CO₂H。在另一个实施方案中是式 (II) 化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中p

为1, R^3 为 $-NR^5R^6$, 并且 R^5 和 R^6 与它们所附接的氮一起形成被一个 R^{10} 取代的杂环烷基环, 并且 R^{10} 为 $-C(O)R^8$ 。在另一个实施方案中是式(II)化合物, 或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐, 其中p为1, R^3 为 $-NR^5R^6$, 并且 R^5 和 R^6 与它们所附接的氮一起形成被一个 R^{10} 取代的杂环烷基环, 并且 R^{10} 为 $-C(O)CH_3$ 。在另一个实施方案中是式(II)化合物, 或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐, 其中p为1, R^3 为 $-NR^5R^6$, 并且 R^5 和 R^6 与它们所附接的氮一起形成被一个 R^{10} 取代的杂环烷基环, 并且 R^{10} 为 $-C(O)NH_2$ 。在另一个实施方案中是式(II)化合物, 或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐, 其中p为1, R^3 为 $-NR^5R^6$, 并且 R^5 和 R^6 与它们所附接的氮一起形成被一个 R^{10} 取代的杂环烷基环, 并且 R^{10} 为 $-SO_2R^8$ 。在另一个实施方案中是式(II)化合物, 或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐, 其中p为1, R^3 为 $-NR^5R^6$, 并且 R^5 和 R^6 与它们所附接的氮一起形成被一个 R^{10} 取代的杂环烷基环, 并且 R^{10} 为 $-SO_2CH_3$ 。在另一个实施方案中是式(II)化合物, 或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐, 其中p为1, R^3 为 $-NR^5R^6$, 并且 R^5 和 R^6 与它们所附接的氮一起形成被一个 R^{10} 取代的杂环烷基环, 并且 R^{10} 为 $-NR^9C(O)R^8$ 。在另一个实施方案中是式(II)化合物, 或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐, 其中p为1, R^3 为 $-NR^5R^6$, 并且 R^5 和 R^6 与它们所附接的氮一起形成被一个 R^{10} 取代的杂环烷基环, 并且 R^{10} 为 $-NHC(O)CH_3$ 。在另一个实施方案中是式(II)化合物, 或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐, 其中p为1, R^3 为 $-NR^5R^6$, 并且 R^5 和 R^6 与它们所附接的氮一起形成被一个 R^{10} 取代的杂环烷基环, 并且 R^{10} 为 $-NR^9SO_2R^8$ 。在另一个实施方案中是式(II)化合物, 或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐, 其中p为1, R^3 为 $-NR^5R^6$, 并且 R^5 和 R^6 与它们所附接的氮一起形成被一个 R^{10} 取代的杂环烷基环, 并且 R^{10} 为 $-NHSO_2CH_3$ 。在另一个实施方案中是式(II)化合物, 或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐, 其中p为1, R^3 为 $-NR^5R^6$, 并且 R^5 和 R^6 与它们所附接的氮一起形成选自下组的杂环烷基环:



施方案中是式(II)化合物, 或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐, 其中p为1, R^3 为 $-NR^5R^6$, 并且 R^5 和 R^6 与它们所附接的氮一起形成选自下组的杂环烷基环:



[0222] 在另一个实施方案中是式 (II) 化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中p为1,并且 R^3 为 $-OR^7$ 。在另一个实施方案中是式 (II) 化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中p为1,并且 R^3 为 $-OR^7$,并且 R^7 独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、氨基烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基(杂环烷基)、 $-C_{1-6}$ 烷基-C(O)(杂环烷基)、任选取代的杂环烷基和任选取代的杂芳基。在另一个实施方案中是式 (II) 化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中p为1,并且 R^3 为 $-OR^7$,并且 R^7 为 C_{1-6} 烷基。在另一个实施方案中是式 (II) 化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中p为1,并且 R^3 为 $-OR^7$,并且 R^7 为 C_{1-6} 卤代烷基。在另一个实施方案中是式 (II) 化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中p为1,并且 R^3 为 $-OR^7$,并且 R^7 为氨基烷基。在另一个实施方案中是式 (II) 化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中p为1,并且 R^3 为 $-OR^7$,并且 R^7 为 $-C_{1-6}$ 烷基(杂环烷基)。在另一个实施方案中是式 (II) 化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中p为1,并且 R^3 为 $-OR^7$,并且 R^7 为 $-C_{1-6}$ 烷基-C(O)(杂环烷基)。在另一个实施方案中是式 (II) 化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中p为1,并且 R^3 为 $-OR^7$,并且 R^7 为任选取代的杂环烷基。在另一个实施方案中是式 (II) 化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中p为1,并且 R^3 为 $-OR^7$,并且 R^7 为任选取代的杂芳基。

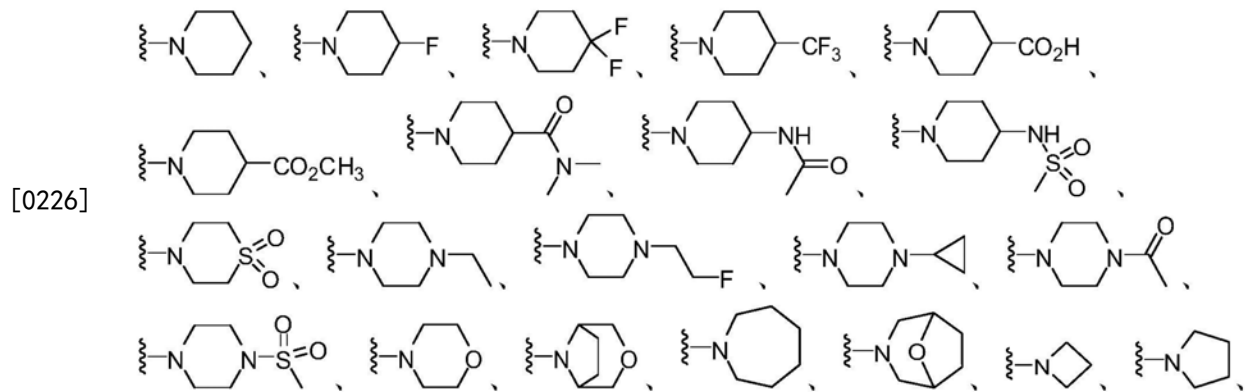
[0223] 在另一个实施方案中是式 (II) 化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中p为1,并且 R^3 为 $-CO_2R^8$ 。在另一个实施方案中是式 (II) 化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中p为1,并且 R^3 为 $-CO_2H$ 。在另一个实施方案中是式 (II) 化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中p为1,并且 R^3 为 $-C(O)NR^8R^9$ 。在另一个实施方案中是式 (II) 化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中p为1,并且 R^3 为 $-C(O)NH_2$ 。

[0224] 在另一个实施方案中是式 (II) 化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中p为2,并且每个 R^3 独立地选自 C_{1-6} 烷基、卤素、 C_{1-6} 卤代烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基(杂环烷基)、 $-NR^5R^6$ 、 $-OR^7$ 、 $-CO_2R^8$ 和 $-C(O)NR^8R^9$ 。在另一个实施方案中是式 (II) 化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中p为2,一个 R^3 为卤素,并且一个 R^3 为 $-OR^7$ 。在另一个实施方案中是式 (II) 化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中p

为2,一个R³为-C1,一个R³为-OR⁷,并且R⁷为C₁₋₆烷基。在另一个实施方案中是式(II)化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中p为2,一个R³为-C1,一个R³为-OR⁷,并且R⁷为-C₁₋₆烷基(杂环烷基)。在另一个实施方案中是式(II)化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中p为2,一个R³为卤素,并且一个R³为-NR⁵R⁶。在另一个实施方案中是式(II)化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中p为2,一个R³为卤素,一个R³为-NR⁵R⁶,并且R⁵和R⁶与它们所附接的氮一起形成未取代的杂环烷基环。在另一个实施方案中是式(II)化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中p为2,一个R³为卤素,一个R³为-NR⁵R⁶,并且R⁵和R⁶与它们所附接的氮一起形成被一个或两个独立地选自C₁₋₆烷基、环烷基、C₁₋₆卤代烷基、卤素、-CO₂R⁸、-C(O)R⁸、-C(O)NR⁸R⁹、-SO₂R⁸、-NR⁹C(O)R⁸和-NR⁹SO₂R⁸的R¹⁰取代的杂环烷基环。在另一个实施方案中是式(II)化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中p为2,一个R³为-C1,并且一个R³为-NR⁵R⁶。在另一个实施方案中是式(II)化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中p为2,一个R³为-C1,一个R³为-NR⁵R⁶,并且R⁵和R⁶与它们所附接的氮一起形成未取代的杂环烷基环。在另一个实施方案中是式(II)化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中p为2,一个R³为-C1,一个R³为-NR⁵R⁶,并且R⁵和R⁶与它们所附接的氮一起形成被一个或两个独立地选自C₁₋₆烷基、环烷基、C₁₋₆卤代烷基、卤素、-CO₂R⁸、-C(O)R⁸、-C(O)NR⁸R⁹、-SO₂R⁸、-NR⁹C(O)R⁸和-NR⁹SO₂R⁸的R¹⁰取代的杂环烷基环。在另一个实施方案中是式(II)化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中p为2,一个R³为C₁₋₆卤代烷基,并且一个R³为-NR⁵R⁶。在另一个实施方案中是式(II)化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中p为2,一个R³为C₁₋₆卤代烷基,一个R³为-NR⁵R⁶,并且R⁵和R⁶与它们所附接的氮一起形成未取代的杂环烷基环。在另一个实施方案中是式(II)化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中p为2,一个R³为C₁₋₆卤代烷基,一个R³为-NR⁵R⁶,并且R⁵和R⁶与它们所附接的氮一起形成被一个或两个独立地选自C₁₋₆烷基、环烷基、C₁₋₆卤代烷基、卤素、-CO₂R⁸、-C(O)R⁸、-C(O)NR⁸R⁹、-SO₂R⁸、-NR⁹C(O)R⁸和-NR⁹SO₂R⁸的R¹⁰取代的杂环烷基环。在另一个实施方案中是式(II)化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中p为2,一个R³为-CF₃,并且一个R³为-NR⁵R⁶。在另一个实施方案中是式(II)化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中p为2,一个R³为-CF₃,一个R³为-NR⁵R⁶,并且R⁵和R⁶与它们所附接的氮一起形成未取代的杂环烷基环。在另一个实施方案中是式(II)化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中p为2,一个R³为-CF₃,一个R³为-NR⁵R⁶,并且R⁵和R⁶与它们所附接的氮一起形成被一个或两个独立地选自C₁₋₆烷基、环烷基、C₁₋₆卤代烷基、卤素、-CO₂R⁸、-C(O)R⁸、-C(O)NR⁸R⁹、-SO₂R⁸、-NR⁹C(O)R⁸和-NR⁹SO₂R⁸的R¹⁰取代的杂环烷基环。

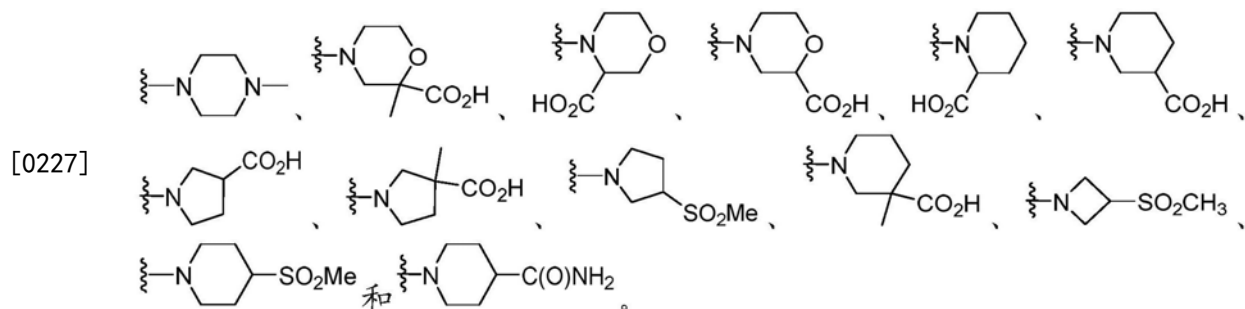
[0225] 在另一个实施方案中是式(II)化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中p为2,一个R³为C₁₋₆烷基、卤素、C₁₋₆卤代烷基、-C₁₋₆烷基(杂环烷基)、-OR⁷、-CO₂R⁸或-C(O)NR⁸R⁹,并且一个R³为-NR⁵R⁶,其中R⁵和R⁶与它们所

附接的氮一起形成选自下组的杂环烷基环：

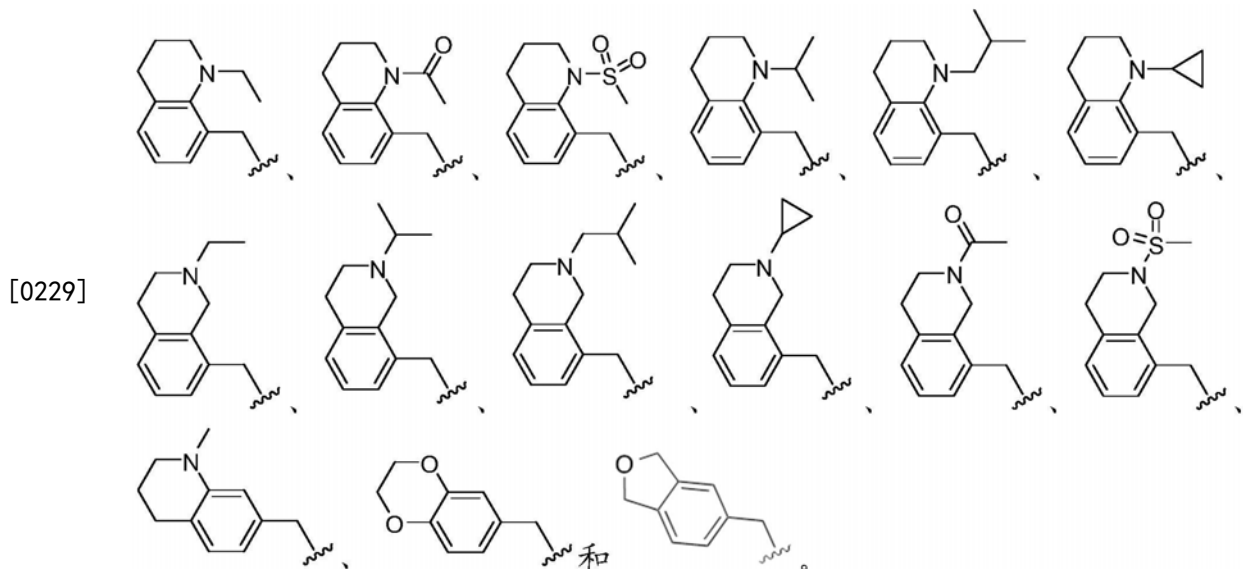


和 在另一个实施方案中是式 (II) 化合物, 或其溶剂化物、水合

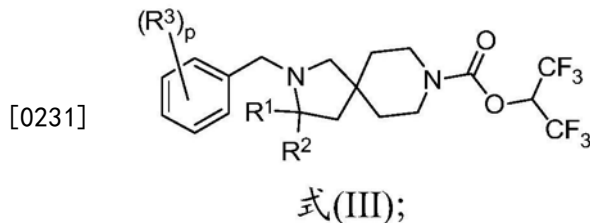
物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐, 其中p为2, 一个R³为C₁₋₆烷基、卤素、C₁₋₆卤代烷基、-C₁₋₆烷基(杂环烷基)、-OR⁷、-CO₂R⁸或-C(O)NR⁸R⁹, 并且一个R³为-NR⁵R⁶, 其中R⁵和R⁶与它们所附接的氮一起形成选自下组的杂环烷基环：



[0228] 在另一个实施方案中是式 (II) 化合物, 或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐, 其中两个相邻的R³形成任选地被一个、两个或三个R⁴取代的杂环烷基环。在另一个实施方案中是式 (II) 化合物, 或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐, 其中两个相邻的R³形成未取代的杂环烷基环。在另一个实施方案中是式 (II) 化合物, 或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐, 其中两个相邻的R³形成被一个、两个或三个R⁴取代的杂环烷基环。在另一个实施方案中是式 (II) 化合物, 或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐, 其中两个相邻的R³形成被一个或两个R⁴取代的杂环烷基环。在另一个实施方案中是式 (II) 化合物, 或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐, 其中两个相邻的R³形成被一个或两个独立地选自C₁₋₆烷基、环烷基、-C(O)R⁸和-SO₂R⁸的R⁴取代的杂环烷基环。在另一个实施方案中是式 (II) 化合物, 或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐, 其中两个相邻的R³形成选自下组的杂环烷基环：



[0230] 在一些实施方案中是具有式(III)结构的化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐:



[0232] 其中:

[0233] R^1 为H或任选取代的 C_{1-6} 烷基;

[0234] R^2 为H或任选取代的 C_{1-6} 烷基;

[0235] 每个 R^3 独立地选自 C_{1-6} 烷基、卤素、-CN、 C_{1-6} 卤代烷基、氨基烷基、- C_{1-6} 烷基(杂环烷基)、- NR^5R^6 、- OR^7 、- CO_2R^8 、-C(O) R^8 和-C(O) NR^8R^9 ;或者两个相邻的 R^3 形成任选地被一个、两个或三个 R^4 取代的杂环烷基环;

[0236] 每个 R^4 选自 C_{1-6} 烷基、环烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、卤素、氧代、-CN、- CO_2R^8 、-C(O) R^8 、-C(O) NR^8R^9 、- SO_2R^8 、- $NR^9C(O)R^8$ 和- $NR^9SO_2R^8$;

[0237] 每个 R^5 和 R^6 独立地选自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、氨基烷基、环烷基、- C_{1-6} 烷基(杂环烷基)、- C_{1-6} 烷基-C(O)(杂环烷基)、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基;或者 R^5 和 R^6 与它们所附接的氮一起形成任选地被一个、两个或三个 R^{10} 取代的杂环烷基环;

[0238] 每个 R^7 独立地选自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、氨基烷基、环烷基、- C_{1-6} 烷基(杂环烷基)、- C_{1-6} 烷基-C(O)(杂环烷基)、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基;

[0239] 每个 R^8 和 R^9 独立地选自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、环烷基、芳基和杂芳基;

[0240] 每个 R^{10} 选自 C_{1-6} 烷基、环烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、卤素、氧代、-CN、- CO_2R^8 、-C(O) R^8 、-C(O) NR^8R^9 、- SO_2R^8 、- $NR^9C(O)R^8$ 和- $NR^9SO_2R^8$;并且

[0241] p为0、1、2、3、4或5。

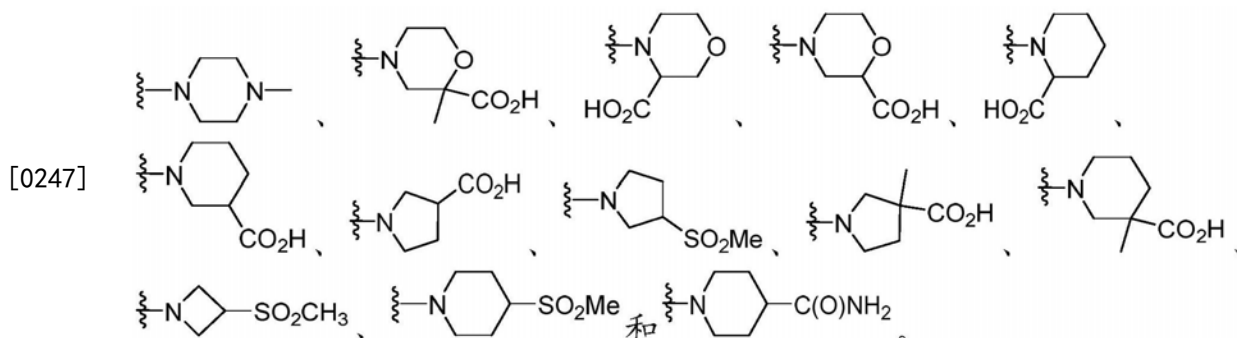
[0242] 在一些实施方案中是式 (III) 化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中 R^1 为H。在一些实施方案中是式 (III) 化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中 R^2 为H。在一些实施方案中是式 (III) 化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中 R^1 和 R^2 均为H。在一些实施方案中是式 (III) 化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中 R^1 为 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中是式 (III) 化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中 R^1 为 $-CH_3$ 。在一些实施方案中是式 (III) 化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中 R^2 为 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中是式 (III) 化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中 R^2 为 $-CH_3$ 。在一些实施方案中是式 (III) 化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中 R^1 和 R^2 均为 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中是式 (III) 化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中 R^1 和 R^2 均为 $-CH_3$ 。

[0243] 在另一个实施方案中是式 (III) 化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中p为0、1、2或3。在另一个实施方案中是式 (III) 化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中p为0。在另一个实施方案中是式 (III) 化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中p为1。在另一个实施方案中是式 (III) 化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中p为2。在另一个实施方案中是式 (III) 化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中p为3。在另一个实施方案中是式 (III) 化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中p为4。在另一个实施方案中是式 (III) 化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中p为5。

[0244] 在另一个实施方案中是式 (III) 化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中p为1,并且 R^3 选自 C_{1-6} 烷基、卤素、 C_{1-6} 卤代烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基(杂环烷基)、 $-NR^5R^6$ 、 $-OR^7$ 、 $-CO_2R^8$ 和 $-C(O)NR^8R^9$ 。在另一个实施方案中是式 (III) 化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中p为1,并且 R^3 为 C_{1-6} 烷基。在另一个实施方案中是式 (III) 化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中p为1,并且 R^3 为卤素。在另一个实施方案中是式 (III) 化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中p为1,并且 R^3 为 $-Cl$ 。在另一个实施方案中是式 (III) 化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中p为1,并且 R^3 为 C_{1-6} 卤代烷基。在另一个实施方案中是式 (III) 化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中p为1,并且 R^3 为 $-CF_3$ 。在另一个实施方案中是式 (III) 化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中p为1,并且 R^3 为 $-C_{1-6}$ 烷基(杂环烷基)。

[0245] 在另一个实施方案中是式 (III) 化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧

化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中 p 为1,并且 R^3 为 $-NR^5R^6$ 。在另一个实施方案中是式(III)化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中 p 为1, R^3 为 $-NR^5R^6$,并且 R^5 和 R^6 与它们所附接的氮一起形成任选地被一个、两个或三个 R^{10} 取代的杂环烷基环。在另一个实施方案中是式(III)化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中 p 为1, R^3 为 $-NR^5R^6$,并且 R^5 和 R^6 与它们所附接的氮一起形成未取代的杂环烷基环。在另一个实施方案中是式(III)化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中 p 为1, R^3 为 $-NR^5R^6$,并且 R^5 和 R^6 与它们所附接的氮一起形成被一个或两个独立地选自 C_{1-6} 烷基、环烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、卤素、 $-CO_2R^8$ 、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $-SO_2R^8$ 、 $-NR^9C(O)R^8$ 和 $-NR^9SO_2R^8$ 的 R^{10} 取代的杂环烷基环。在另一个实施方案中是式(III)化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中 p 为1, R^3 为 $-NR^5R^6$,并且 R^5 和 R^6 与它们所附接的氮一起形成被两个独立地选自 C_{1-6} 烷基、环烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、卤素、 $-CO_2R^8$ 、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $-SO_2R^8$ 、 $-NR^9C(O)R^8$ 和 $-NR^9SO_2R^8$ 的 R^{10} 取代的杂环烷基环。在另一个实施方案中是式(III)化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中 p 为1, R^3 为 $-NR^5R^6$, R^5 和 R^6 与它们所附接的氮一起形成被两个 R^{10} 取代的杂环烷基环,并且 R^{10} 为卤素。在另一个实施方案中是式(III)化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中 p 为1, R^3 为 $-NR^5R^6$, R^5 和 R^6 与它们所附接的氮一起形成被两个 R^{10} 取代的杂环烷基环,并且 R^{10} 为氧代。在另一个实施方案中是式(III)化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中 p 为1, R^3 为 $-NR^5R^6$,并且 R^5 和 R^6 与它们所附接的氮一起形成被一个选自 C_{1-6} 烷基、环烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、卤素、 $-CO_2R^8$ 、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $-SO_2R^8$ 、 $-NR^9C(O)R^8$ 和 $-NR^9SO_2R^8$ 的 R^{10} 取代的杂环烷基环。在另一个实施方案中是式(III)化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中 p 为1, R^3 为 $-NR^5R^6$,并且 R^5 和 R^6 与它们所附接的氮一起形成被一个 R^{10} 取代的杂环烷基环,并且 R^{10} 为 C_{1-6} 烷基。在另一个实施方案中是式(III)化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中 p 为1, R^3 为 $-NR^5R^6$,并且 R^5 和 R^6 与它们所附接的氮一起形成被一个 R^{10} 取代的杂环烷基环,并且 R^{10} 为环烷基。在另一个实施方案中是式(III)化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中 p 为1, R^3 为 $-NR^5R^6$,并且 R^5 和 R^6 与它们所附接的氮一起形成被一个 R^{10} 取代的杂环烷基环,并且 R^{10} 为 C_{1-6} 卤代烷基。在另一个实施方案中是式(III)化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中 p 为1, R^3 为 $-NR^5R^6$,并且 R^5 和 R^6 与它们所附接的氮一起形成被一个 R^{10} 取代的杂环烷基环,并且 R^{10} 为卤素。在另一个实施方案中是式(III)化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中 p 为1, R^3 为 $-NR^5R^6$,并且 R^5 和 R^6 与它们所附接的氮一起形成被一个 R^{10} 取代的杂环烷基环,并且 R^{10} 为 $-CO_2R^8$ 。在另一个实施方案中是式(III)化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中 p 为1, R^3 为 $-NR^5R^6$,并且 R^5 和 R^6 与它们所附接的氮一起形成被一个 R^{10} 取代的杂环烷基环,并且 R^{10} 为 $-CO_2H$ 。在另一个实施方案中是式(III)化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中 p 为1, R^3 为 $-NR^5R^6$,并且 R^5 和 R^6 与它们所附接的氮一起形成被一个 R^{10} 取代的



[0248] 在另一个实施方案中是式 (III) 化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中p为1,并且 R^3 为 $-OR^7$ 。在另一个实施方案中是式 (III) 化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中p为1,并且 R^3 为 $-OR^7$,并且 R^7 独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、氨基烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基(杂环烷基)、 $-C_{1-6}$ 烷基-C(O)(杂环烷基)、任选取代的杂环烷基和任选取代的杂芳基。在另一个实施方案中是式 (III) 化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中p为1,并且 R^3 为 $-OR^7$,并且 R^7 为 C_{1-6} 烷基。在另一个实施方案中是式 (III) 化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中p为1,并且 R^3 为 $-OR^7$,并且 R^7 为 C_{1-6} 卤代烷基。在另一个实施方案中是式 (III) 化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中p为1,并且 R^3 为 $-OR^7$,并且 R^7 为氨基烷基。在另一个实施方案中是式 (III) 化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中p为1,并且 R^3 为 $-OR^7$,并且 R^7 为 $-C_{1-6}$ 烷基(杂环烷基)。在另一个实施方案中是式 (III) 化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中p为1,并且 R^3 为 $-OR^7$,并且 R^7 为 $-C_{1-6}$ 烷基-C(O)(杂环烷基)。在另一个实施方案中是式 (III) 化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中p为1,并且 R^3 为 $-OR^7$,并且 R^7 为任选取代的杂环烷基。在另一个实施方案中是式 (III) 化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中p为1,并且 R^3 为 $-OR^7$,并且 R^7 为任选取代的杂芳基。

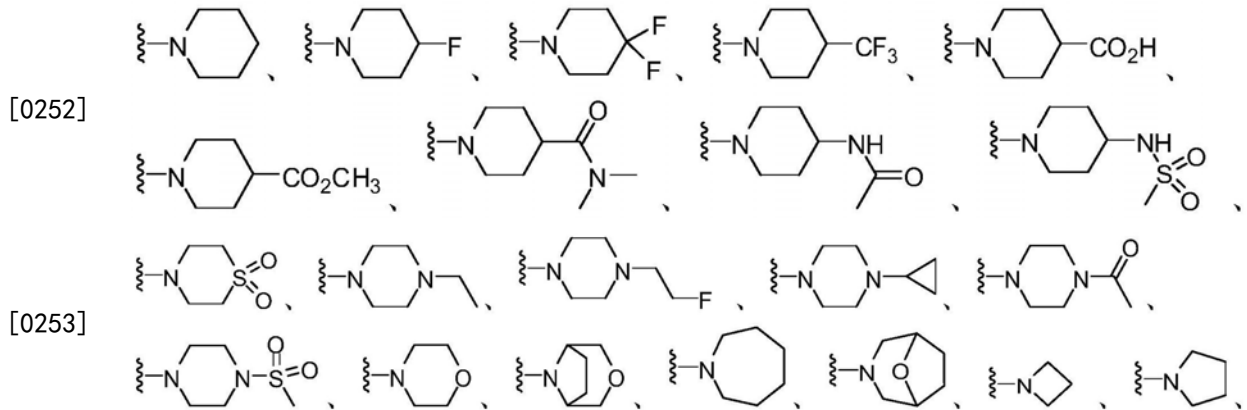
[0249] 在另一个实施方案中是式 (III) 化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中p为1,并且 R^3 为 $-CO_2R^8$ 。在另一个实施方案中是式 (III) 化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中p为1,并且 R^3 为 $-CO_2H$ 。在另一个实施方案中是式 (III) 化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中p为1,并且 R^3 为 $-C(O)NR^8R^9$ 。在另一个实施方案中是式 (III) 化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中p为1,并且 R^3 为 $-C(O)NH_2$ 。

[0250] 在另一个实施方案中是式 (III) 化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中p为2,并且每个 R^3 独立地选自 C_{1-6} 烷基、卤素、 C_{1-6} 卤代烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基(杂环烷基)、 $-NR^5R^6$ 、 $-OR^7$ 、 $-CO_2R^8$ 和 $-C(O)NR^8R^9$ 。在另一个实施方案中是式 (III) 化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中p为2,一个 R^3 为卤素,并且一个 R^3 为 $-OR^7$ 。在另一个实施方案中是式 (III)

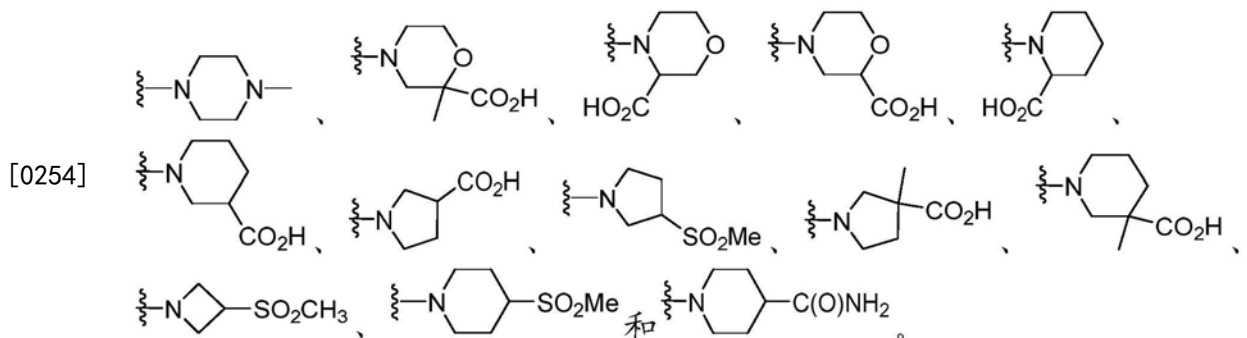
化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中p为2,一个R³为-Cl,一个R³为-OR⁷,并且R⁷为C₁₋₆烷基。在另一个实施方案中是式(III)化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中p为2,一个R³为-Cl,一个R³为-OR⁷,并且R⁷为-C₁₋₆烷基(杂环烷基)。在另一个实施方案中是式(III)化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中p为2,一个R³为卤素,并且一个R³为-NR⁵R⁶。在另一个实施方案中是式(III)化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中p为2,一个R³为卤素,一个R³为-NR⁵R⁶,并且R⁵和R⁶与它们所附接的氮一起形成未取代的杂环烷基环。在另一个实施方案中是式(III)化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中p为2,一个R³为卤素,一个R³为-NR⁵R⁶,并且R⁵和R⁶与它们所附接的氮一起形成被一个或两个独立地选自C₁₋₆烷基、环烷基、C₁₋₆卤代烷基、卤素、-CO₂R⁸、-C(O)R⁸、-C(O)NR⁸R⁹、-SO₂R⁸、-NR⁹C(O)R⁸和-NR⁹SO₂R⁸的R¹⁰取代的杂环烷基环。在另一个实施方案中是式(III)化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中p为2,一个R³为-Cl,并且一个R³为-NR⁵R⁶。在另一个实施方案中是式(III)化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中p为2,一个R³为-Cl,一个R³为-NR⁵R⁶,并且R⁵和R⁶与它们所附接的氮一起形成未取代的杂环烷基环。在另一个实施方案中是式(III)化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中p为2,一个R³为-Cl,一个R³为-NR⁵R⁶,并且R⁵和R⁶与它们所附接的氮一起形成被一个或两个独立地选自C₁₋₆烷基、环烷基、C₁₋₆卤代烷基、卤素、-CO₂R⁸、-C(O)R⁸、-C(O)NR⁸R⁹、-SO₂R⁸、-NR⁹C(O)R⁸和-NR⁹SO₂R⁸的R¹⁰取代的杂环烷基环。在另一个实施方案中是式(III)化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中p为2,一个R³为C₁₋₆卤代烷基,并且一个R³为-NR⁵R⁶。在另一个实施方案中是式(III)化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中p为2,一个R³为C₁₋₆卤代烷基,一个R³为-NR⁵R⁶,并且R⁵和R⁶与它们所附接的氮一起形成未取代的杂环烷基环。在另一个实施方案中是式(III)化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中p为2,一个R³为C₁₋₆卤代烷基,一个R³为-NR⁵R⁶,并且R⁵和R⁶与它们所附接的氮一起形成被一个或两个独立地选自C₁₋₆烷基、环烷基、C₁₋₆卤代烷基、卤素、-CO₂R⁸、-C(O)R⁸、-C(O)NR⁸R⁹、-SO₂R⁸、-NR⁹C(O)R⁸和-NR⁹SO₂R⁸的R¹⁰取代的杂环烷基环。在另一个实施方案中是式(III)化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中p为2,一个R³为-CF₃,并且一个R³为-NR⁵R⁶。在另一个实施方案中是式(III)化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中p为2,一个R³为-CF₃,一个R³为-NR⁵R⁶,并且R⁵和R⁶与它们所附接的氮一起形成未取代的杂环烷基环。在另一个实施方案中是式(III)化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中p为2,一个R³为-CF₃,一个R³为-NR⁵R⁶,并且R⁵和R⁶与它们所附接的氮一起形成被一个或两个独立地选自C₁₋₆烷基、环烷基、C₁₋₆卤代烷基、卤素、-CO₂R⁸、-C(O)R⁸、-C(O)NR⁸R⁹、-SO₂R⁸、-NR⁹C(O)R⁸和-NR⁹SO₂R⁸的R¹⁰取代的杂环烷基环。

[0251] 在另一个实施方案中是式(III)化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧

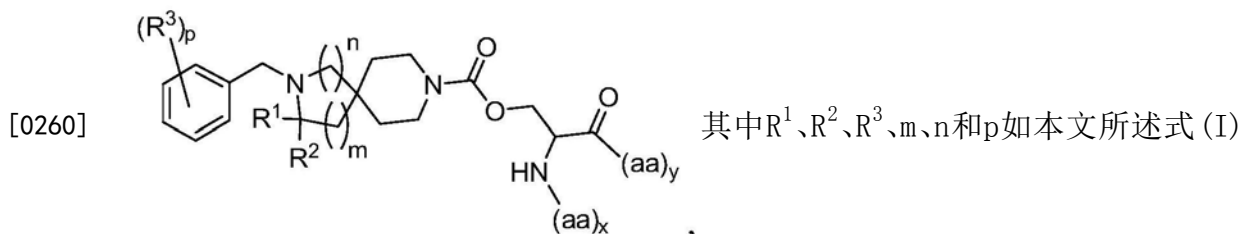
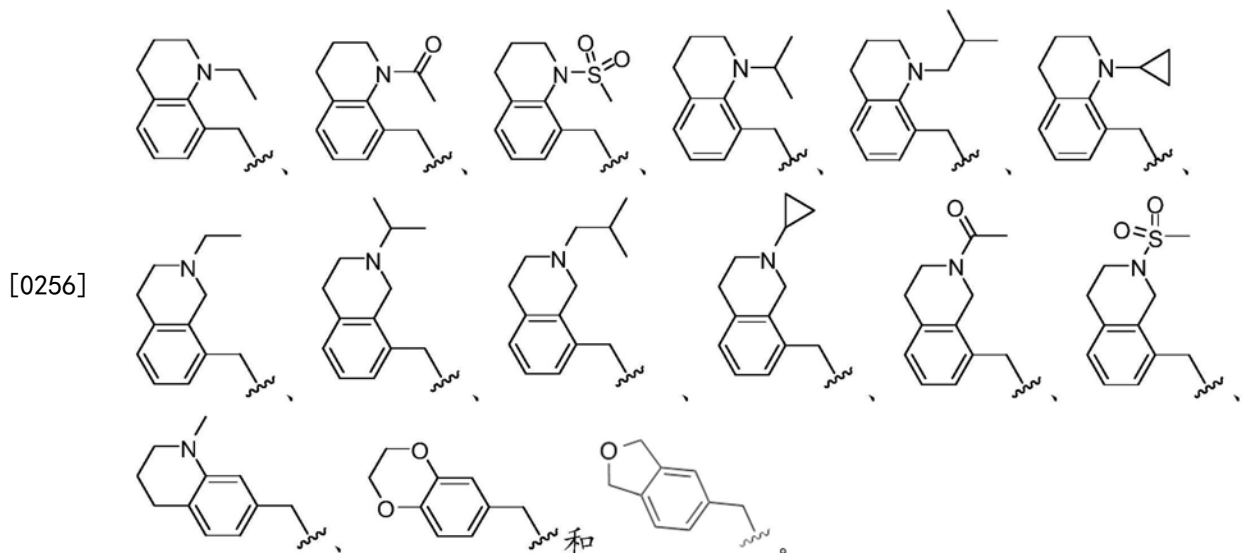
化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中p为2,一个R³为C₁₋₆烷基、卤素、C₁₋₆卤代烷基、-C₁₋₆烷基(杂环烷基)、-OR⁷、-CO₂R⁸或-C(O)NR⁸R⁹,并且一个R³为-NR⁵R⁶,其中R⁵和R⁶与它们所附接的氮一起形成选自下组的杂环烷基环:



和 在另一个实施方案中是式(III)化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中p为2,一个R³为C₁₋₆烷基、卤素、C₁₋₆卤代烷基、-C₁₋₆烷基(杂环烷基)、-OR⁷、-CO₂R⁸或-C(O)NR⁸R⁹,并且一个R³为-NR⁵R⁶,其中R⁵和R⁶与它们所附接的氮一起形成选自下组的杂环烷基环:

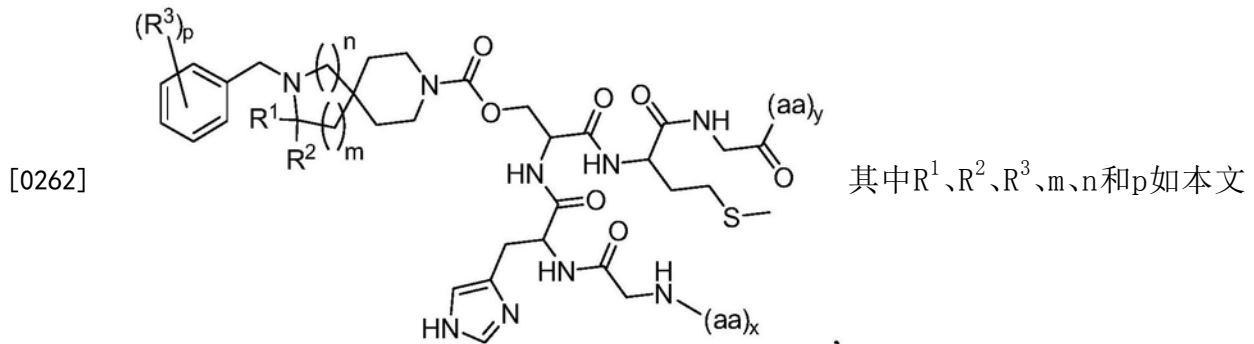


[0255] 在另一个实施方案中是式(III)化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中两个相邻的R³形成任选地被一个、两个或三个R⁴取代的杂环烷基环。在另一个实施方案中是式(III)化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中两个相邻的R³形成未取代的杂环烷基环。在另一个实施方案中是式(III)化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中两个相邻的R³形成被一个、两个或三个R⁴取代的杂环烷基环。在另一个实施方案中是式(III)化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中两个相邻的R³形成被一个或两个R⁴取代的杂环烷基环。在另一个实施方案中是式(III)化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中两个相邻的R³形成被一个或两个独立地选自C₁₋₆烷基、环烷基、-C(O)R⁸和-SO₂R⁸的R⁴取代的杂环烷基环。在另一个实施方案中是式(III)化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中两个相邻的R³形成选自下组的杂环烷基环:



中所定义,并且 x 和 y 为至少一个氨基酸(aa)。

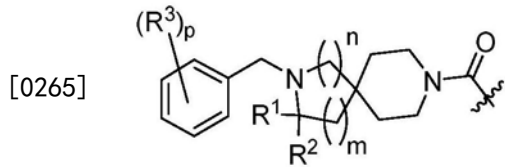
[0261] 在另一个实施方案中是具有以下结构的化合物:



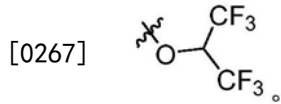
所述式(I)中所定义,并且 x 和 y 为至少一个氨基酸(aa)。

[0263] 本文描述了具有式(I)结构的单酰基甘油脂肪酶(MAGL)的抑制剂。在一个实施方案中,所述MAGL抑制剂是MAGL的共价抑制剂,即式(I)化合物与MAGL的丝氨酸残基反应以形成修饰的丝氨酸残基,其包含式(I)的保留基团(staying group);在这样的实施方案中,式(I)的离去基团从式(I)化合物中去除。在进一步的实施方案中,MAGL的共价抑制剂与MAGL的丝氨酸残基进行不可逆反应,形成修饰的丝氨酸残基。

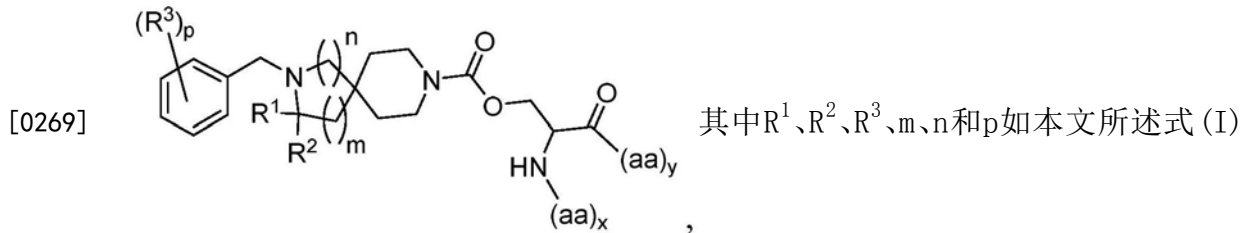
[0264] 式(I)化合物的保留基团部分为:



[0266] 式(I)化合物的离去基团部分为:

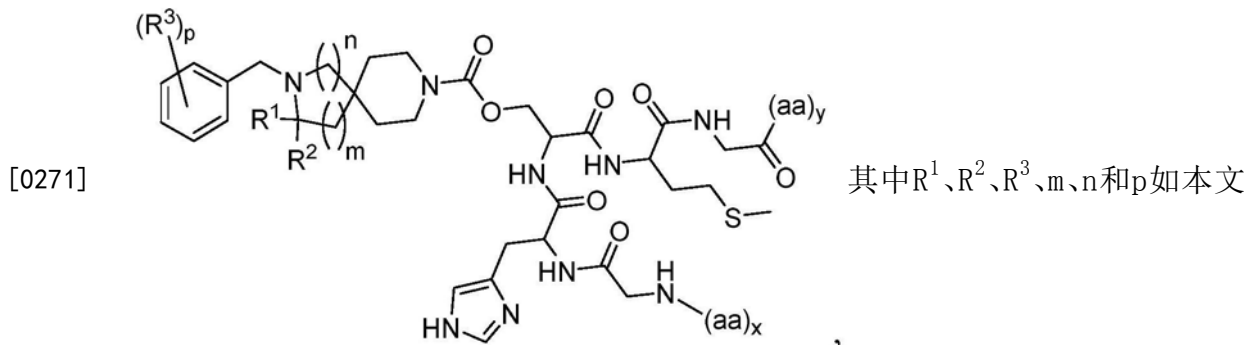


[0268] 在另一个实施方案中是具有以下结构的化合物:



中所定义,并且x和y为至少一个氨基酸(aa)。

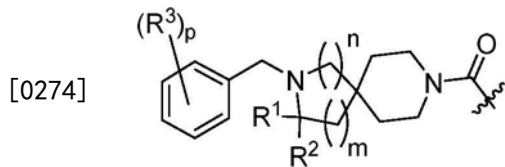
[0270] 在另一个实施方案中是具有以下结构的化合物:



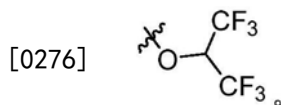
所述式(Ia)中所定义,并且x和y为至少一个氨基酸(aa)。

[0272] 本文描述了具有式(Ia)结构的单酰基甘油脂肪酶(MAGL)的抑制剂。在一个实施方案中,所述MAGL抑制剂是MAGL的共价抑制剂,即式(Ia)化合物与MAGL的丝氨酸残基反应以形成修饰的丝氨酸残基,其包含式(Ia)的保留基团;在这样的实施方案中,式(Ia)的离去基团从式(Ia)化合物中去除。在进一步的实施方案中,MAGL的共价抑制剂与MAGL的丝氨酸残基进行不可逆反应,形成修饰的丝氨酸残基。

[0273] 式(Ia)化合物的保留基团部分为:



[0275] 式(Ia)化合物的离去基团部分为:



[0277] 化合物的制备

[0278] 在本文所述的反应中使用的化合物根据已知的有机合成技术,从可商购的化学品和/或从化学文献中描述的化合物开始进行制备。“可商购的化学品”从标准商业来源获得,该商业来源包括Acros Organics (Geel,Belgium)、Aldrich Chemical (Milwaukee,WI,包括Sigma Chemical和Fluka)、Apin Chemicals Ltd. (Milton Park,UK)、Ark Pharm, Inc. (Libertyville,IL)、Avocado Research (Lancashire,U.K.)、BDH Inc. (Toronto,Canada)、Bionet (Cornwall,U.K.)、Chemservice Inc. (West Chester,PA)、Combi-blocks (San Diego,CA)、Crescent Chemical Co. (Hauppauge,NY)、eMolecules (San Diego,CA)、Fisher Scientific Co. (Pittsburgh,PA)、Fisons Chemicals (Leicestershire,UK)、Frontier Scientific (Logan,UT)、ICN Biomedicals, Inc. (Costa Mesa,CA)、Key Organics (Cornwall,U.K.)、Lancaster Synthesis (Windham,NH)、Matrix Scientific, (Columbia, SC)、Maybridge Chemical Co.Ltd. (Cornwall,U.K.)、Parish Chemical Co. (Orem,UT)、Pfaltz&Bauer, Inc. (Waterbury,CN)、Polyorganix (Houston,TX)、Pierce Chemical Co. (Rockford,IL)、Riedel de Haen AG (Hanover,Germany)、Ryan Scientific, Inc. (Mount Pleasant,SC)、Spectrum Chemicals (Gardena,CA)、Sundia Meditech, (Shanghai,China)、TCI America (Portland,OR)、Trans World Chemicals, Inc. (Rockville,MD) 和WuXi (Shanghai,China)。

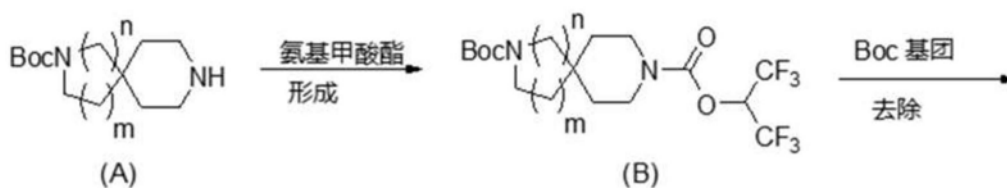
[0279] 详细描述了对本文所述化合物的制备有用的反应物的合成或提供对描述制备的文章的参考的合适的参考书籍和论文包括,例如,“Synthetic Organic Chemistry”, John Wiley&Sons, Inc., New York; S.R. Sandler等人, “Organic Functional Group Preparations”, 第2版, Academic Press, New York, 1983; H.O. House, “Modern Synthetic Reactions”, 第2版, W.A. Benjamin, Inc. Menlo Park, Calif. 1972; T.L. Gilchrist, “Heterocyclic Chemistry”, 第2版, John Wiley&Sons, New York, 1992; J. March, “Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure”, 第4版, Wiley-Interscience, New York, 1992。详细描述了对本文所述化合物的制备有用的反应物的合成或提供对描述制备的文章的参考的其他合适的参考书籍和论文包括,例如, Fuhrhop, J. 和 Penzlin G. “Organic Synthesis: Concepts, Methods, Starting Materials”, 第二次修订增补版 (Second, Revised and Enlarged Edition) (1994) John Wiley&Sons ISBN: 3-527-29074-5; Hoffman, R.V. “Organic Chemistry, An Intermediate Text” (1996) Oxford University Press, ISBN 0-19-509618-5; Larock, R.C. “Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations” 第2版 (1999) Wiley-VCH, ISBN: 0-471-19031-4; March, J. “Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure” 第4版 (1992) John Wiley&Sons, ISBN: 0-471-60180-2; Otera, J. (编著) “Modern Carbonyl Chemistry” (2000) Wiley-VCH, ISBN: 3-527-29871-1; Patai, S. “Patai’s 1992 Guide to the Chemistry of Functional Groups” (1992) Interscience ISBN: 0-471-93022-9; Solomons, T.W.G. “Organic Chemistry” 第7版 (2000) John Wiley&Sons, ISBN: 0-471-19095-0; Stowell, J.C., “Intermediate Organic Chemistry” 第2版 (1993) Wiley-Interscience, ISBN: 0-471-57456-2; “Industrial Organic Chemicals: Starting Materials and Intermediates: An Ullmann’s Encyclopedia” (1999) John Wiley&Sons, ISBN: 3-527-29645-X, 8卷; “Organic Reactions” (1942-2000) John Wiley&

Sons,超过55卷;以及“Chemistry of Functional Groups”John Wiley&Sons,73卷。

[0280] 特定的和类似的反应物还通过由美国化学学会 (American Chemical Society) 的化学文摘服务 (Chemical Abstract Service) 编制的已知化学品索引来确定,该索引可从大多数公共图书馆和大学图书馆以及通过在线数据库 (可联系美国化学学会 (Washington, D.C) 以获得更多细节) 获得。目录中的已知但不可商购的化学品任选地由定制化学合成室 (houses) 制备,其中许多标准化学供应室 (例如,上文列出的那些) 提供定制合成服务。针对本文所述的螺环化合物的药用盐的制备和选择的参考文献是P.H.Stahl和C.G.Wermuth“Handbook of Pharmaceutical Salts”,Verlag Helvetica Chimica Acta,Zurich,2002。

[0281] 本文所述的式 (I)、(Ia)、(II) 或 (III) 化合物通过以下方案1-3中所述的通用合成路线来制备。

[0282] 方案1

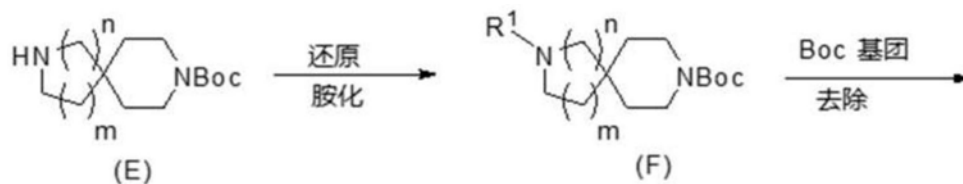


[0283]

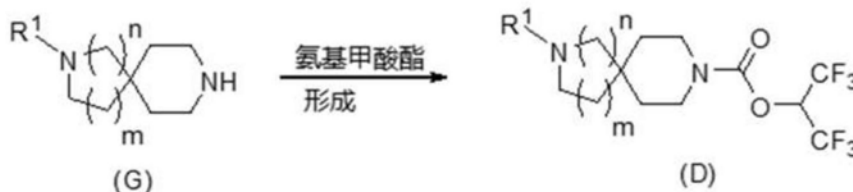


[0284] 在方案1中提供了用于制备式D化合物的方法。使螺环胺A与合适的试剂如三光气和HFIP反应,得到中间体氨基甲酸酯B。使用酸如三氟乙酸或HCl来去除Boc基团,得到胺中间体C。进行还原胺化,得到螺环化合物D。在一些实施方案中,化合物D的R¹包含保护基团。在进一步的实施方案中,去除保护基团,并对化合物进行另外的官能化 (例如N-烷基化、O-烷基化、酰化或磺酰化),得到另一种式D的螺环化合物。在一些实施方案中,使用合适的亲电试剂对中间体C进行N-烷基化,得到式D的螺环化合物。在一些实施方案中,对中间体C进行酰化,然后使用诸如硼烷的试剂进行酰胺还原,得到式D的螺环化合物。

[0285] 方案2



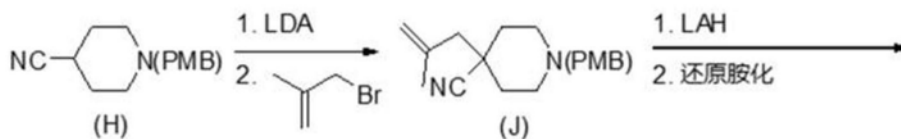
[0286]



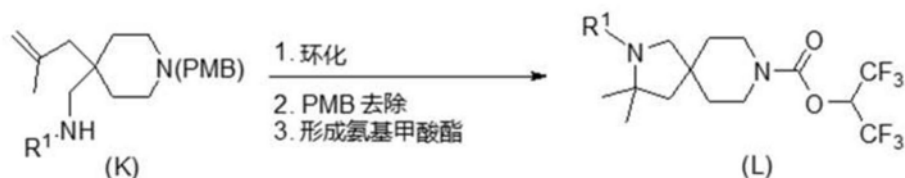
[0287] 在方案2中提供了用于制备式D化合物的另一种方法。对螺环胺E进行还原胺化,得到中间体化合物F。使用酸如三氟乙酸或HCl来去除Boc基团,得到中间体G。随后与试剂如氯

甲酸六氟丙烷-2-基酯偶联,得到式D的螺环化合物。在一些实施方案中,使用合适的亲电试剂对螺环胺E进行N-烷基化,得到中间体F。

[0288] 方案3



[0289]



[0290] 在方案3中提供了制备式L化合物的方法。在强碱性条件下对起始原料H进行烷基化,形成中间体J。使腈还原成胺,然后进行还原胺化,得到中间体K。使用合适的试剂如Pt(II)催化剂进行螺环环化,然后去除PMB基团,并形成氨基甲酸酯,得到式L的螺环化合物。

[0291] 化合物的其他形式

[0292] 异构体

[0293] 此外,在一些实施方案中,本文所述的化合物作为几何异构体存在。在一些实施方案中,本文所述的化合物具有一个或多个双键。本文提出的化合物包括所有的顺式、反式、顺、反、entgegen (E) 和zusammen (Z) 异构体及其相应的混合物。在一些情况下,化合物作为互变异构体存在。本文所述的化合物包括在本文所述的式内的所有可能的互变异构体。在一些情况下,本文所述的化合物具有一个或多个手性中心,并且每个中心均以R构型或S构型存在。本文所述的化合物包括所有的非对映异构体、对映异构体和差向异构体形式,及其相应的混合物。在本文提供的化合物和方法的其他实施方案中,由单个制备步骤、组合或相互转化产生的对映异构体和/或非对映异构体的混合物对于本文所述的应用是有用的。在一些实施方案中,通过使化合物的外消旋混合物与旋光性拆分剂反应以形成一对非对映异构化合物,分离非对映异构体并回收光学纯的对映异构体,来将本文所述的化合物制备成其单独的立体异构体。在一些实施方案中,通过外消旋混合物手性色谱拆分将本文所述的化合物制备为光学纯的对映异构体。在一些实施方案中,可分离的复合物是优选的(例如,晶体非对映异构体盐)。在一些实施方案中,非对映异构体具有不同的物理性质(例如,熔点、沸点、溶解度、反应性等)并通过利用这些不相似性来分离。在一些实施方案中,非对映异构体通过手性色谱法,或者优选通过基于溶解度差异的分离/拆分技术来分离。在一些实施方案中,随后通过将不会导致外消旋作用的任何实用手段,连同拆分剂一起回收光学纯的对映异构体。

[0294] 标记的化合物

[0295] 在一些实施方案中,本文所述的化合物以其同位素标记的形式存在。在一些实施方案中,本文公开的方法包括通过施用此类同位素标记的化合物治疗疾病的方法。在一些实施方案中,本文公开的方法包括通过施用作为药物组合物的此类同位素标记的化合物治疗疾病的方法。因此,在一些实施方案中,本文公开的化合物包括同位素标记的化合物,除了一个或多个原子被原子质量或质量数与自然中常发现的原子质量或质量数不同的原子

替代之外,该同位素标记的化合物与本文列举的那些相同。引入本文所述化合物中的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟和氯的同位素,诸如分别为 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 和 ^{36}Cl 。含有以上提到的同位素和/或其他原子的其他同位素的本文所述化合物、药学上可接受的盐、酯、溶剂化物、水合物或衍生物均在本发明的范围内。某些同位素标记的化合物,例如其中引入放射性同位素如 ^3H 和 ^{14}C 的那些化合物在药物和/或底物组织分布测定中是有用的。氚化(即 ^3H)和碳-14(即, ^{14}C)同位素由于其容易制备和可检测性是特别优选的。此外,由于更好的代谢稳定性,例如,增加的体内半衰期或降低的剂量需求,使得用重同位素(如氘,即 ^2H)取代产生了某些治疗优势。在一些实施方案中,通过任何合适的方法制备同位素标记的化合物、其药学上可接受的盐、酯、溶剂化物、水合物或衍生物。

[0296] 在一些实施方案中,本文所述的化合物通过其他手段进行标记,该手段包括但不限于使用生色团或荧光部分、生物发光标记物或化学发光标记物。

[0297] 药学上可接受的盐

[0298] 在一些实施方案中,本文所述的化合物作为其药学上可接受的盐存在。在一些实施方案中,本文公开的方法包括通过施用此类药学上可接受的盐治疗疾病的方法。在一些实施方案中,本文公开的方法包括通过以药物组合物的形式施用此类药学上可接受的盐来治疗疾病的方法。

[0299] 在一些实施方案中,本文所述的化合物具有酸性或碱性基团,并因此与一些无机或有机碱以及无机和有机酸中的任意碱或酸反应,以形成药学上可接受的盐。在一些实施方案中,这些盐在本文所述化合物的最终分离和纯化期间原位制备,或通过单独使游离形式的纯化化合物与合适的酸或碱反应,并分离由此形成的盐而制备。

[0300] 溶剂化物

[0301] 在一些实施方案中,本文所述的化合物作为溶剂化物存在。本文描述的公开内容提供了通过施用此类溶剂化物治疗疾病的方法。本发明还提供了通过以药物组合物的形式施用此类溶剂化物治疗疾病的方法。

[0302] 溶剂化物含有化学计量或非化学计量的量的溶剂,并且在一些实施方案中,溶剂化物在与药学上可接受的溶剂如水、乙醇等结晶的过程中形成。当溶剂是水时形成水合物,或当溶剂是醇时形成醇化物。本文所述化合物的溶剂化物可在本文所述的过程中方便地制备或形成。仅举例而言,本文所述化合物的水合物通过采用有机溶剂,从水性/有机溶剂混合物中重结晶而方便地制备,该有机溶剂包括但不限于二氧杂环己烷、四氢呋喃或甲醇。此外,本文提供的化合物以非溶剂化形式以及溶剂化形式存在。通常,对于本文提供的化合物和方法而言,认为溶剂化形式与非溶剂化形式是等同的。

[0303] 药物组合物

[0304] 在某些实施方案中,如本文所述的螺环化合物作为纯化学品施用。在其他实施方案中,本文所述的螺环化合物与药学上合适的或可接受的载体(本文中也为药学上合适的(或可接受的)赋形剂,生理学上合适的(或可接受的)赋形剂,或生理学上合适的(或可接受的)载体)组合,该载体是基于选定的给药途径和例如在Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Gennaro, 第21版. Mack Pub. Co., Easton, PA (2005))中描述的标准药学实践而选择的。

[0305] 因此,本文提供了一种药物组合物,其包含至少一种本文所述的螺环化合物,或其

立体异构体、药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或N-氧化物,以及一种或多种药学上可接受的载体。如果该载体与该组合物的其他成分相容并且对该组合物的接受者(即,受试者)无害,则该载体(或赋形剂)是可接受的或合适的。

[0306] 一个实施方案提供了包含药学上可接受的载体和式(I)化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物。

[0307] 一个实施方案提供了包含药学上可接受的载体和式(Ia)化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物。

[0308] 一个实施方案提供了包含药学上可接受的载体和式(II)化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物。

[0309] 一个实施方案提供了包含药学上可接受的载体和式(III)化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物。

[0310] 另一个实施方案提供了基本上由药学上可接受的载体和式(I)化合物或其药学上可接受的盐组成的药物组合物。另一个实施方案提供了基本上由药学上可接受的载体和式(Ia)化合物或其药学上可接受的盐组成的药物组合物。另一个实施方案提供了基本上由药学上可接受的载体和式(II)化合物或其药学上可接受的盐组成的药物组合物。另一个实施方案提供了基本上由药学上可接受的载体和式(III)化合物或其药学上可接受的盐组成的药物组合物。

[0311] 在某些实施方案中,如本文所述的螺环化合物是基本上纯的,因为其含有少于约5%,或少于约1%,或少于约0.1%的其他有机小分子,如例如在合成方法的一个或多个步骤中产生的掺杂中间体或副产物。

[0312] 这些制剂包括适于经口服、直肠、局部、经颊、肠胃外(例如,皮下、肌肉内、皮内或静脉内)、直肠、阴道或气雾剂给药的制剂。

[0313] 方法

[0314] 本文公开了调节MAGL和/或ABHD6的活性的方法。涉及的方法例如包括将所述酶暴露于本文所述的化合物。在一些实施方案中,一种或多种前述方法所使用的化合物是本文描述的通用、亚通用或具体化合物中的一种,诸如式(I)、(Ia)、(II)、(III)化合物。本文所述化合物调节或抑制MAGL和/或ABHD6的能力通过本领域已知的和/或本文描述的方法进行评价。本发明的另一方面提供了治疗患者中与MAGL和/或ABHD6表达或活性相关的疾病的方法。例如,与抑制其他丝氨酸水解酶(例如FAAH)相比,本文提供的化合物在抑制MAGL或ABHD6或两者方面具有选择性,例如,对MAGL的抑制是对FAAH的抑制的10倍、100倍、1000倍或更多倍。在其他实施方案中,与抑制ABHD6相比,本文公开的化合物在MAGL的抑制方面更具有选择性。

[0315] 在一些实施方案中是治疗患者的疼痛的方法,其包括向有需要的患者施用治疗有效量的式(I)、(Ia)、(II)或(III)化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,以治疗所述疼痛。在一些实施方案中是治疗患者的疼痛的方法,其包括向有需要的患者施用治疗有效量的式(I)、(Ia)、(II)或(III)化合物,或其溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体或药学上可接受的盐,以治疗所述疼痛,其中所述疼痛为神经性疼痛。

[0316] 本文还公开了治疗和/或预防有需要的患者的病症(如急性或慢性疼痛和神经病

变中的一种或多种)的方法。所公开的方法包括施用药学上有效量的本文所述化合物。

[0317] 在另一个实施方案中是治疗患者的疾病或病症的方法,其包括向有需要的患者施用治疗有效量的本文所述通式的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中该疾病或病症选自癫痫/癫痫发作、多发性硬化、视神经脊髓炎(NMO)、Tourette综合征、阿尔茨海默病和与肠易激综合征相关的腹痛。在另一个实施方案中是治疗患者的癫痫/癫痫发作的方法,其包括向有需要的患者施用治疗有效量的本文所述的式(I)、(Ia)、(II)或(III)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在另一个实施方案中是治疗患者的多发性硬化的方法,其包括向有需要的患者施用治疗有效量的本文所述的式(I)、(Ia)、(II)或(III)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在另一个实施方案中是治疗患者的视神经脊髓炎(NMO)的方法,其包括向有需要的患者施用治疗有效量的本文所述的式(I)、(Ia)、(II)或(III)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在另一个实施方案中是治疗患者的Tourette综合征的方法,其包括向有需要的患者施用治疗有效量的本文所述的式(I)、(Ia)、(II)或(III)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在另一个实施方案中是治疗患者的阿尔茨海默病的方法,其包括向有需要的患者施用治疗有效量的本文所述的式(I)、(Ia)、(II)或(III)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在另一个实施方案中是治疗患者的与肠易激综合征相关的腹痛的方法,其包括向有需要的患者施用治疗有效量的本文所述的式(I)、(Ia)、(II)或(III)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0318] 在另一个实施方案中是治疗有需要的患者的急性疼痛、炎性疼痛、癌性疼痛、由周围神经病引起的疼痛、中枢性疼痛、纤维肌痛、偏头痛、镰状细胞病中的血管闭塞性疼痛性危象、与多发性硬化相关的痉挛或疼痛、功能性胸痛、类风湿性关节炎、骨关节炎或功能性消化不良的方法,其包括向该患者施用治疗有效量的本文所述的式(I)、(Ia)、(II)或(III)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在另一个实施方案中是治疗有需要的患者的急性疼痛的方法,其包括向该患者施用治疗有效量的本文所述的式(I)、(Ia)、(II)或(III)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在另一个实施方案中是治疗有需要的患者的炎性疼痛的方法,其包括向该患者施用治疗有效量的本文所述的式(I)、(Ia)、(II)或(III)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在另一个实施方案中是治疗有需要的患者的癌性疼痛的方法,其包括向该患者施用治疗有效量的本文所述的式(I)、(Ia)、(II)或(III)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在另一个实施方案中是治疗有需要的患者中由周围神经病引起的疼痛的方法,其包括向该患者施用治疗有效量的本文所述的式(I)、(Ia)、(II)或(III)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在另一个实施方案中是治疗有需要的患者的中枢性疼痛的方法,其包括向该患者施用治疗有效量的本文所述的式(I)、(Ia)、(II)或(III)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在另一个实施方案中是治疗有需要的患者的纤维肌痛的方法,其包括向该患者施用治疗有效量的本文所述的式(I)、(Ia)、(II)或(III)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在另一个实施方案中是治疗有需要的患者的偏头痛的方法,其包括向该患者施用治疗有效量的本文所述的式(I)、(Ia)、(II)或(III)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在另一个实施方案中是治疗有需要的患者的镰状细胞病中的血管闭塞性疼痛性危象的方法,其包括向该患者施用治疗有效量的本文所述的式(I)、(Ia)、(II)或(III)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在另一个实施方案中是治疗有需要的患者中与多发性硬化相关的痉挛或疼痛的方

法,其包括向该患者施用治疗有效量的本文所述的式(I)、(Ia)、(II)或(III)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在另一个实施方案中是治疗有需要的患者的功能性胸痛的方法,其包括向该患者施用治疗有效量的本文所述的式(I)、(Ia)、(II)或(III)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在另一个实施方案中是治疗有需要的患者的类风湿性关节炎的方法,其包括向该患者施用治疗有效量的本文所述的式(I)、(Ia)、(II)或(III)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在另一个实施方案中是治疗有需要的患者的骨关节炎的方法,其包括向该患者施用治疗有效量的本文所述的式(I)、(Ia)、(II)或(III)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在另一个实施方案中是治疗有需要的患者的功能性消化不良的方法,其包括向该患者施用治疗有效量的本文所述的式(I)、(Ia)、(II)或(III)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0319] 在一些实施方案中,本文公开了治疗有需要的患者的持续性运动性抽动障碍(Persistent Motor Tic Disorder)的方法,其包括向该患者施用治疗有效量的本文所述的式(I)、(Ia)、(II)或(III)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一些实施方案中,本文公开了治疗有需要的患者的持续性发声抽动障碍(Persistent Vocal Tic Disorder)的方法,其包括向该患者施用治疗有效量的本文所述的式(I)、(Ia)、(II)或(III)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0320] 在一些实施方案中,本文公开了治疗有需要的患者的持续性运动性抽动障碍的方法,其包括向该患者施用治疗有效量的本文所述的式(I)、(Ia)、(II)或(III)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一些实施方案中,本文公开了治疗有需要的患者的持续性发声抽动障碍的方法,其包括向该患者施用治疗有效量的本文所述的式(I)、(Ia)、(II)或(III)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0321] 在另一个实施方案中是治疗有需要的患者的注意力缺陷多动障碍(ADHD)的方法,其包括向该患者施用治疗有效量的本文所述的式(I)、(Ia)、(II)或(III)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在另一个实施方案中是治疗有需要的患者的强迫性障碍(OCD)的方法,其包括向该患者施用治疗有效量的本文所述的式(I)、(Ia)、(II)或(III)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0322] 在另一个实施方案中是降低有需要的患者的眼内压(IOP)的方法,其包括向该患者施用治疗有效量的本文所述的式(I)、(Ia)、(II)或(III)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在另一个实施方案中是治疗有需要的患者的青光眼的方法,其包括向该患者施用治疗有效量的本文所述的式(I)、(Ia)、(II)或(III)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0323] 在另一个实施方案中是治疗有需要的患者的特应性皮炎的方法,其包括向该患者施用治疗有效量的本文所述的式(I)、(Ia)、(II)或(III)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0324] 在另一个实施方案中是治疗有需要的患者的瘙痒的方法,其包括向该患者施用治疗有效量的本文所述的式(I)、(Ia)、(II)或(III)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0325] 在另一个实施方案中是治疗有需要的患者的唐氏综合征的方法,其包括向该患者施用治疗有效量的本文所述的式(I)、(Ia)、(II)或(III)化合物,或其药学上可接受的盐或

溶剂化物。

[0326] 在一些实施方案中,本文公开了协同增强阿片类止痛剂在用阿片类止痛剂治疗的患者中的活性的方法,其包括向该患者施用治疗有效量的本文所述的式(I)、(Ia)、(II)或(III)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一些实施方案中,本文公开了减轻用阿片类止痛剂治疗的患者中与阿片类止痛剂相关的急性副作用的方法,其包括向该患者施用治疗有效量的本文所述的式(I)、(Ia)、(II)或(III)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0327] 在某些实施方案中,一种或多种前述方法所使用的公开化合物是本文描述的通用、亚通用或具体化合物中的一种,诸如式(I)、(Ia)、(II)或(III)的化合物。

[0328] 将所公开的化合物以提供最佳的药物功效的剂量施用于需要此治疗的患者(动物和人)。应理解,在任何特定的应用中使用的所需剂量因患者而异,不仅与选定的具体化合物或组合物有关,而且还与给药途径、正在治疗的状况的性质、患者的年龄和状况、患者随后遵循的并行用药或特殊饮食以及其他因素有关,而恰当的剂量最终由经治医师来决定。为了治疗上述临床状况和疾病,将本文所公开及考虑的化合物经口服、皮下、局部、肠胃外、通过吸入喷雾或经直肠以含有常规无毒的药学上可接受的载体、佐剂和赋形剂的剂量单位制剂来施用。肠胃外给药包括皮下注射、静脉内注射或肌肉内注射或输注技术。

[0329] 本文还涉及联合治疗,例如,共同施用所公开的化合物和另外的活性剂,作为旨在从这些治疗剂的共同作用提供有益效果的具体治疗方案的一部分。该联合治疗的有益效果包括但不限于:由治疗剂的联合所产生的药代动力学或药效学共同作用。通常这些治疗剂的联合施用在限定的时间周期内(根据选定的组合通常为数周、月或年)进行。联合治疗旨在涵盖以顺序的方式施用多种治疗剂,即,其中各个治疗剂在不同的时间施用,以及旨在涵盖以基本同步的方式施用这些治疗剂或至少两种治疗剂。

[0330] 例如,通过向受试者施用单一制剂或组合物(例如,具有固定比例的各种治疗剂的片剂或胶囊)或多个单一制剂(例如,胶囊)形式的各种治疗剂,实现基本同时给药。各种治疗剂的顺序或基本同时的给药通过任何适当的途径来实现,该适当的途径包括但不限于:口服途径、静脉内途径、肌肉内途径和通过粘膜组织的直接吸收。治疗剂通过相同途径或通过不同途径施用。例如,选定组合的第一治疗剂通过静脉内注射施用而该组合的其他治疗剂口服施用。或者,例如,所有的治疗剂口服施用或所有的治疗剂通过静脉内注射来施用。

[0331] 联合治疗还涵盖进一步与其他生物活性成分和非药物治疗联合施用如上所述的治疗剂。在联合治疗进一步包括非药物治疗的情况下,非药物治疗在任何合适的时间进行,只要达到由治疗剂与非药物治疗的组合所产生的共同作用的有益效果即可。例如,在适当的情况下,当非药物治疗暂时从治疗剂给药中除去可能数天甚至数周时,仍然达到有益效果。

[0332] 所述组合的组分同时或顺序施用于患者。应当理解,这些组分存在于相同的药学上可接受的载体中并因此同时施用。或者,活性成分存在于同时或顺序施用的单独的药物载体中,诸如常规口服剂型。

[0333] 例如,如对于疼痛的所述治疗,将所公开的化合物与另一种治疗疼痛的治疗剂如阿片样物质、大麻素受体(CB-1或CB-2)调节剂、COX-2抑制剂、对乙酰氨基酚和/或非甾体抗炎剂共同施用。例如,共同施用的其他用于治疗疼痛的治疗剂包括吗啡、可待因、氢化吗啡

酮、氢可酮、羟吗啡酮、芬太尼、曲马多和左啡诺。

[0334] 其他涉及的用于共同施用的治疗剂包括阿司匹林、萘普生、布洛芬、双水杨酸酯、二氟尼柳、右布洛芬、非诺洛芬、酪洛芬、奥沙普秦、洛索洛芬、吲哚美辛、托美丁、舒林酸、依托度酸、酮咯酸、吡罗昔康、美洛昔康、替诺昔康、屈噁昔康(droxicam)、氯诺昔康、塞来昔布、帕瑞考昔、利莫那班和/或艾托考昔。

[0335] 提供以下实施例只是为了说明各种实施方案,而绝不应理解为限制本公开内容。

[0336] 实施例

[0337] 缩写列表

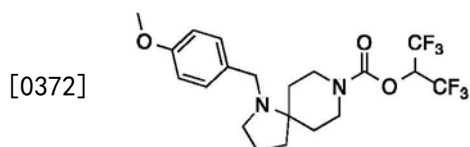
[0338] 除非另有说明,如上文所使用的以及贯穿说明书中的下列缩写应被理解为具有下列含义:

[0339]	ACN或MeCN	乙腈
[0340]	Bn	苄基
[0341]	BOC或Boc	氨基甲酸叔丁酯
[0342]	CDI	1,1'-羰基二咪唑
[0343]	Cy	环己基
[0344]	DCE	二氯乙烷(C1CH ₂ CH ₂ C1)
[0345]	DCM	二氯甲烷(CH ₂ Cl ₂)
[0346]	DIPEA或DIEA	二异丙基乙胺
[0347]	DMAP	4-(N,N-二甲基氨基)吡啶
[0348]	DMF	二甲基甲酰胺
[0349]	DMA	N,N-二甲基乙酰胺
[0350]	DMSO	二甲基亚砷
[0351]	equiv	当量
[0352]	Et	乙基
[0353]	EtOH	乙醇
[0354]	EtOAc	乙酸乙酯
[0355]	HATU	1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓 3-氧化物六氟磷酸盐
[0356]	HFIP	1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇
[0357]	HPLC	高效液相色谱法
[0358]	LAH	氢化铝锂
[0359]	Me	甲基
[0360]	MeOH	甲醇
[0361]	MS	质谱法
[0362]	NMM	N-甲基吗啉
[0363]	NMR	核磁共振
[0364]	PMB	对甲氧基苄基
[0365]	TEA	三乙胺
[0366]	TFA	三氟乙酸

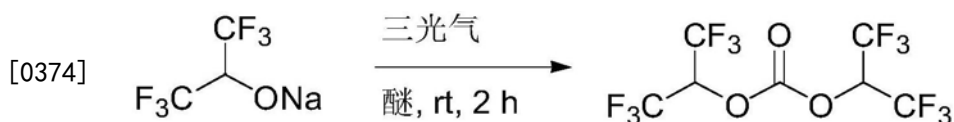
- [0367] THF 四氢呋喃
 [0368] TLC 薄层色谱法
 [0369] I. 化学合成

[0370] 除非另有说明, 否则试剂和溶剂以从供应商处获得时的形式使用。无水溶剂和烘干的玻璃器皿用于对水分和/或氧敏感的合成转化。产率未优化。反应时间是近似的, 并且未优化。柱色谱法和薄层色谱法 (TLC) 在硅胶上进行, 除非另有说明。光谱以 ppm (δ) 给出, 而偶合常数 J 以赫兹为单位报告。对于质子谱, 使用溶剂峰作为参考峰。

[0371] 实施例1: 1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基-1-(4-甲氧基苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯

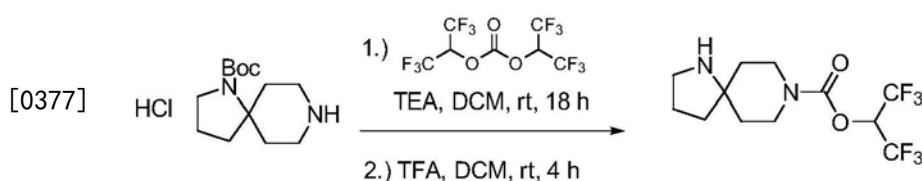


[0373] 步骤1: 双(1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基)碳酸酯的制备



[0375] 向烧瓶中充入氢化钠 (60% 分散液, 8.16g, 204mmol)。添加醚 (100mL), 并将反应冷却至 0°C。经由加料漏斗在 10min 内添加 1,1,1,3,3,3-六氟-2-丙醇 (21mL, 204mmol) 在 40mL 醚中的溶液。到添加结束时, 溶液变得澄清。将反应在 0°C 下搅拌 20min, 然后使该反应升温至室温 (rt) 并搅拌 20min。经由套管将溶液转移 (约 10mL/min) 至 0°C 下的三光气 (10g, 33.7mmol) 的醚 (40mL) 溶液中, 引起放热反应并形成沉淀物。将溶液在室温下搅拌 2h。将反应物过滤, 并将固体用 50mL 醚洗涤。经由旋转蒸发小心地浓缩 (水浴 36°C, 500托) 滤液, 得到混浊溶液, 其分成上层 (有机物) 和底层 (氟)。保留底层, 得到双(1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基)碳酸酯 (8.00g, 在醚中的 78 重量% 溶液, 产率 51%) 溶液, 并储存, 并且用作溶液而无需进一步纯化。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 5.50 (hept, $J=5.7$ Hz, 1H)。¹³C NMR (101MHz, CDCl₃) δ 151.6, 123.9, 121.0, 118.2, 115.4, 72.5, 72.2, 71.8, 71.5, 71.1。

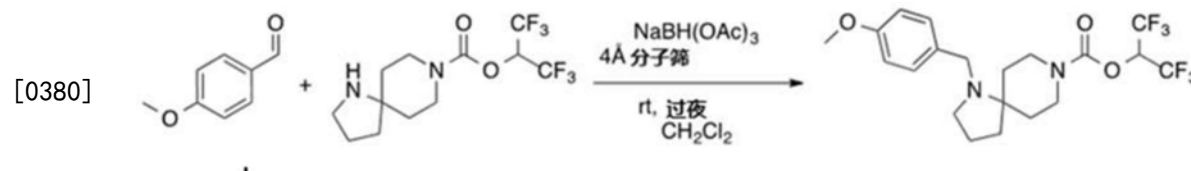
[0376] 步骤2: 1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯的制备



[0378] 向烧瓶中充入 1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-甲酸叔丁酯盐酸盐 (3000mg, 10.8mmol)、DCM (20mL) 和 TEA (1.88mL, 13.0mmol)。将烧瓶冷却至 0°C, 并经由注射器添加双(1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基)碳酸酯 (4.34mL, 10.84mmol)。将反应在室温下搅拌 18h, 并浓缩。添加 MeOH (50mL), 并将溶液浓缩, 得到呈白色固体的粗品 1-(叔丁基)-8-(1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1,8-二甲酸酯。将粗物质重悬浮于 DCM (20mL) 中。添加 TFA (6mL), 并将反应在室温下搅拌 4h。将反应浓缩, 并在 DCM (100mL) 和 1N NaOH (100mL, 最终 pH > 10) 中稀释。将水相用 DCM (2x100mL) 萃取。将合并的有机层经无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 并浓缩, 得到呈橙色油状物的 1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯。

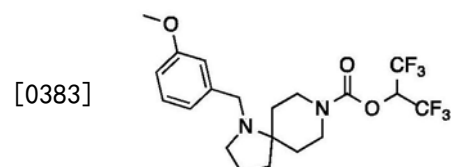
烷-8-甲酸酯(3000mg, 8.97mmol, 产率82%), 其无需进一步纯化即可进行后续步骤。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 5.77 (hept, J=6.2Hz, 1H), 3.67-3.51 (m, 4H), 3.00 (t, J=6.9Hz, 2H), 1.83 (p, J=7.2Hz, 2H), 1.71-1.52 (m, 6H)。LCMS (ESI, m/z): 335.1 [M+H]⁺。

[0379] 步骤3: 1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(4-甲氧基苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯的制备



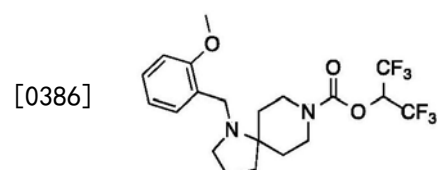
[0381] 向小瓶中充入1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯(13mg, 0.040mmol)和DCM(2mL)。添加4-甲氧基苯甲醛(5.3mg, 0.040mmol)和分子筛(100mg), 并将反应在室温下搅拌30min。添加NaBH(OAc)₃(16mg, 0.080mmol), 并将反应在室温下搅拌18h。将反应倾入盐水(20mL)中, 并用DCM(3x40mL)萃取。将合并的有机层经无水Na₂SO₄干燥, 过滤, 并浓缩。将得到的油状物在硅胶柱(在己烷中的0至30%EtOAc)上纯化, 得到呈黄色油状物的1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(4-甲氧基苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯(18mg, 0.039mmol, 产率99%)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.14 (d, J=8.5Hz, 2H), 6.80-6.73 (m, 2H), 5.69 (hept, J=6.3Hz, 1H), 4.20-4.07 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.44 (d, J=2.1Hz, 2H), 2.91 (dtd, J=22.4, 13.3, 2.5Hz, 2H), 2.59 (t, J=6.0Hz, 2H), 1.80-1.58 (m, 6H), 1.45-1.36 (m, 2H)。LCMS (ESI, m/z): 455.2 [M+H]⁺。

[0382] 实施例2: 1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(3-甲氧基苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯



[0384] 按照实施例1步骤1-3的代表性程序, 由可商购的3-甲氧基苯甲醛和1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯直接合成标题化合物, 得到呈白色固体的1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(3-甲氧基苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.24 (td, J=8.1, 1.5Hz, 1H), 6.96-6.89 (m, 2H), 6.83-6.76 (m, 1H), 5.80 (hept, J=6.3Hz, 1H), 4.30-4.16 (m, 2H), 3.83 (d, J=1.5Hz, 3H), 3.59 (s, 2H), 3.00 (dt, J=23.8, 12.9Hz, 2H), 2.78-2.67 (m, 2H), 1.90-1.67 (m, 6H), 1.58-1.45 (m, 2H)。LCMS (ESI, m/z): 455.1 [M+H]⁺。

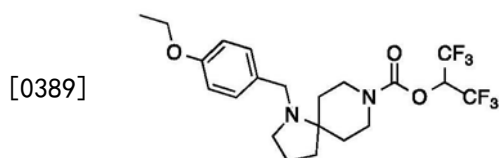
[0385] 实施例3: 1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(2-甲氧基苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯



[0387] 按照实施例1步骤1-3的代表性程序, 由可商购的2-甲氧基苯甲醛和1,1,1,3,3,3-

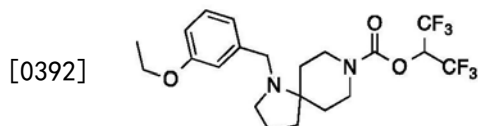
六氟丙烷-2-基1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯直接合成标题化合物,得到呈白色固体的1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(2-甲氧基苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.40-7.33 (m, 1H), 7.24 (td, J=8.1, 1.6Hz, 1H), 6.95 (t, J=7.4Hz, 1H), 6.88 (d, J=8.2Hz, 1H), 5.81 (hept, J=6.2Hz, 1H), 4.31-4.15 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.64 (s, 2H), 3.00 (dtd, J=21.4, 13.3, 2.6Hz, 2H), 2.84-2.74 (m, 2H), 1.92-1.74 (m, 6H), 1.55-1.45 (m, 2H)。LCMS (ESI, m/z): 455.1 [M+H]⁺。

[0388] 实施例4:1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(4-乙氧基苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯



[0390] 按照实施例1步骤1-3的代表性程序,由可商购的4-乙氧基苯甲醛和1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯直接合成标题化合物,得到呈白色固体的1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(4-乙氧基苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.22 (d, J=8.5Hz, 2H), 6.85 (d, J=8.6Hz, 2H), 5.79 (hept, J=6.3Hz, 1H), 4.30-4.16 (m, 2H), 4.04 (q, J=7.0Hz, 2H), 3.59-3.46 (m, 2H), 3.08-2.91 (m, 2H), 2.72-2.64 (m, 2H), 1.79 (ddt, J=22.8, 13.5, 8.2Hz, 6H), 1.50 (td, J=8.3, 7.8, 3.9Hz, 2H), 1.43 (t, J=7.0Hz, 3H)。LCMS (ESI, m/z): 469.1 [M+H]⁺。

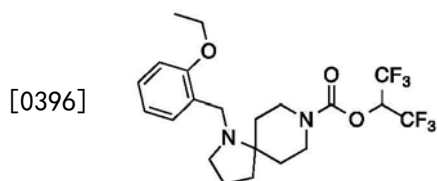
[0391] 实施例5:1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(3-乙氧基苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯



[0393] 按照实施例1步骤1-3的代表性程序,由可商购的3-乙氧基苯甲醛和1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯直接合成标题化合物,得到呈白色固体的1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(3-乙氧基苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.22 (t, J=7.8Hz, 1H), 6.90 (d, J=7.4Hz, 2H), 6.81-6.74 (m, 1H), 5.79 (hept, J=6.2Hz, 1H), 4.30-4.16 (m, 2H), 4.05 (q, J=7.0Hz, 2H), 3.64-3.51 (m, 2H), 3.00 (dtd, J=22.5,

[0394] 13.3, 2.5Hz, 2H), 2.78-2.67 (m, 2H), 1.90-1.66 (m, 6H), 1.55-1.39 (m, 5H)。LCMS (ESI, m/z): 469.2 [M+H]⁺。

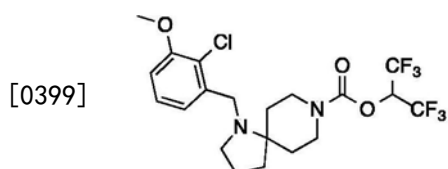
[0395] 实施例6:1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(2-乙氧基苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯



[0397] 按照实施例1步骤1-3的代表性程序,由可商购的2-乙氧基苯甲醛和1,1,1,3,3,3-

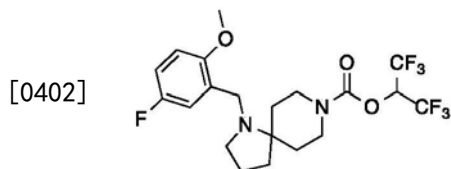
六氟丙烷-2-基1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯直接合成标题化合物,得到呈白色固体的1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(2-乙氧基苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.35-7.29 (m, 1H), 7.25-7.17 (m, 1H), 6.99-6.88 (m, 1H), 6.86 (d, J=8.2Hz, 1H), 5.81 (hept, J=6.2Hz, 1H), 4.30-4.17 (m, 2H), 4.12-4.01 (m, 2H), 3.63 (q, J=13.4Hz, 2H), 3.00 (dtd, J=20.7, 13.3, 2.5Hz, 2H), 2.86-2.74 (m, 2H), 1.93-1.78 (m, 6H), 1.56-1.40 (m, 5H)。LCMS (ESI, m/z): 469.2[M+H]⁺。

[0398] 实施例7:1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(2-氯-3-甲氧基苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯



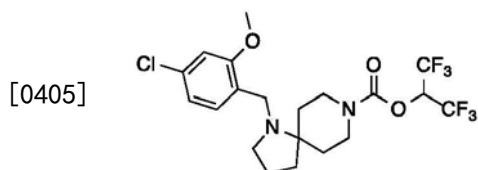
[0400] 按照实施例1步骤1-3的代表性程序,由可商购的2-氯-3-甲氧基苯甲醛和1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯直接合成标题化合物,得到呈白色固体的1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(2-氯-3-甲氧基苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.20 (t, J=7.9Hz, 1H), 7.10 (d, J=7.5Hz, 1H), 6.85 (d, J=7.9Hz, 1H), 5.79 (hept, J=6.3Hz, 1H), 4.30-4.17 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.74 (s, 2H), 3.09-2.91 (m, 2H), 2.76 (t, J=6.1Hz, 2H), 1.80 (dd, J=20.8, 4.9Hz, 6H), 1.57-1.47 (m, 2H)。LCMS (ESI, m/z): 489.1[M+H]⁺。

[0401] 实施例8:1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(5-氟-2-甲氧基苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯



[0403] 按照实施例1步骤1-3的代表性程序,由可商购的2-甲氧基-5-氟苯甲醛和1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯直接合成标题化合物,得到呈白色固体的1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(2-甲氧基-5-氟苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.06 (dd, J=9.3, 2.6Hz, 1H), 6.79 (td, J=8.5, 3.1Hz, 1H), 6.68 (dd, J=8.9, 4.4Hz, 1H), 5.69 (hept, J=6.3Hz, 1H), 4.19-4.06 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.51 (s, 2H), 2.90 (dtd, J=22.3, 13.3, 2.5Hz, 2H), 2.72-2.66 (m, 2H), 1.87-1.57 (m, 6H), 1.45-1.35 (m, 2H)。LCMS (ESI, m/z): 473.1[M+H]⁺。

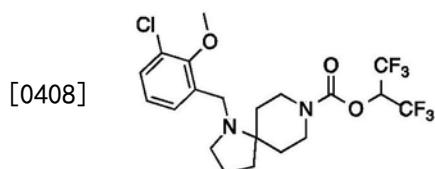
[0404] 实施例9:1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(4-氯-2-甲氧基苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯



[0406] 按照实施例1步骤1-3的代表性程序,由可商购的2-甲氧基-4-氯苯甲醛和1,1,1,

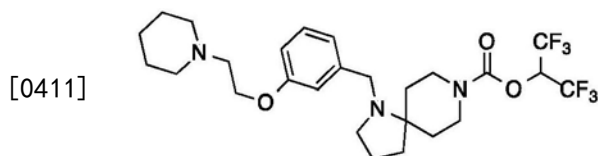
3,3,3-六氟丙烷-2-基1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯直接合成标题化合物,得到呈白色固体的1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(4-氯-2-甲氧基苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.28 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.92 (dd, J=8.0, 1.9Hz, 1H), 6.84 (d, J=1.9Hz, 1H), 5.79 (hept, J=6.3Hz, 1H), 4.29-4.16 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.57 (s, 2H), 2.99 (dtd, J=22.3, 13.3, 2.5Hz, 2H), 2.76 (s, 2H), 1.99-1.69 (m, 6H), 1.53-1.43 (m, 2H)。LCMS (ESI, m/z): 489.1 [M+H]⁺。

[0407] 实施例10:1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(3-氯-2-甲氧基苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯



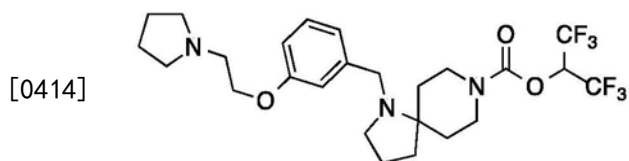
[0409] 按照实施例1步骤1-3的代表性程序,由可商购的2-甲氧基-3-氯苯甲醛和1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯直接合成标题化合物,得到呈白色固体的1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(3-氯-2-甲氧基苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.34-7.25 (m, 2H), 7.03 (t, J=7.8Hz, 1H), 5.79 (hept, J=6.2Hz, 1H), 4.31-4.18 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.74-3.59 (m, 2H), 3.09-2.91 (m, 2H), 2.75-2.68 (m, 2H), 1.90-1.73 (m, 6H), 1.56-1.47 (m, 2H)。LCMS (ESI, m/z): 489.1 [M+H]⁺。

[0410] 实施例11:1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(3-(2-(哌啶-1-基)乙氧基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯



[0412] 按照实施例1步骤1-3的代表性程序,由可商购的3-(2-(哌啶-1-基)乙氧基)苯甲醛和1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯直接合成标题化合物。将该化合物通过制备型HPLC纯化,得到呈澄清油状物的1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(3-(2-(哌啶-1-基)乙氧基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯甲酸盐。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.54 (s, 1H), 7.22 (t, J=7.8Hz, 1H), 6.94 (d, J=7.6Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.77 (d, J=8.2Hz, 1H), 5.77 (hept, J=6.3Hz, 1H), 4.31-4.25 (m, 2H), 4.25-4.16 (m, 2H), 3.57 (d, J=3.1Hz, 2H), 3.22 (t, J=4.9Hz, 2H), 3.00 (p, J=13.4Hz, 6H), 2.70 (d, J=6.5Hz, 2H), 1.78 (dtd, J=46.9, 13.2, 12.6, 5.3Hz, 10H), 1.58 (d, J=4.3Hz, 4H)。LCMS (ESI, m/z): 552.3 [M+H]⁺。

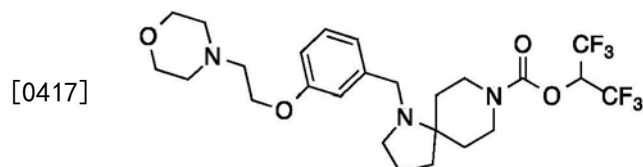
[0413] 实施例12:1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(3-(2-(吡咯烷-1-基)乙氧基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯



[0415] 按照实施例1步骤1-3的代表性程序,由可商购的3-(2-(吡咯烷-1-基)乙氧基)苯

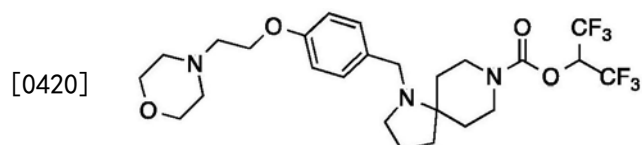
甲醛和1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯直接合成标题化合物。将该化合物通过制备型HPLC纯化,得到呈澄清油状物的1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(3-(2-(吡咯烷-1-基)乙氧基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯甲酸盐。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.44 (br s, 1H), 7.26-7.14 (m, 1H), 7.02-6.85 (m, 2H), 6.81-6.63 (m, 1H), 5.89-5.61 (m, 1H), 4.48-4.06 (m, 4H), 3.61 (s, 2H), 3.51-3.20 (m, 6H), 3.10-2.86 (m, 2H), 2.73 (s, 2H), 2.06 (s, 4H), 1.94-1.67 (m, 6H), 1.63-1.46 (m, 2H)。LCMS (ESI, m/z): 538.3 [M+H]⁺。

[0416] 实施例13:1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(3-(2-吗啉基乙氧基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯



[0418] 按照实施例1步骤1-3的代表性程序,由可商购的3-(2-吗啉基乙氧基)苯甲醛和1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯直接合成标题化合物。将该化合物通过制备型HPLC纯化,得到呈澄清油状物的1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(3-(2-吗啉基乙氧基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯甲酸盐。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.5 (m, 1H), 7.23 (t, J=7.8Hz, 1H), 7.01-6.87 (m, 2H), 6.80 (dd, J=8.2, 2.2Hz, 1H), 5.77 (hept, J=6.2Hz, 1H), 4.37-4.05 (m, 4H), 3.91-3.75 (m, 4H), 3.72-3.59 (m, 2H), 3.11-2.90 (m, 4H), 2.88-2.63 (m, 6H), 2.03-1.69 (m, 6H), 1.67-1.47 (m, 2H)。LCMS (ESI, m/z): 554.1 [M+H]⁺。

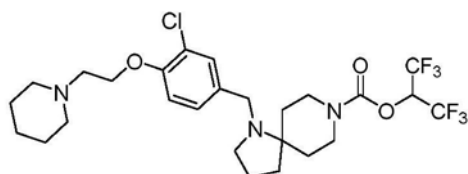
[0419] 实施例14:1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(4-(2-吗啉基乙氧基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯



[0421] 按照实施例1步骤1-3的代表性程序,由可商购的4-(2-吗啉基乙氧基)苯甲醛和1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯直接合成标题化合物。将该化合物通过制备型HPLC纯化,得到呈澄清油状物的1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(4-(2-吗啉基乙氧基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯甲酸盐。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.45 (s, 1H), 7.33 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.14 (dd, J=8.4, 1.9Hz, 1H), 6.85 (d, J=8.4Hz, 1H), 5.76 (hept, J=6.2Hz, 1H), 4.48-4.33 (m, 2H), 4.30-4.12 (m, 2H), 3.51 (d, J=2.8Hz, 2H), 3.45-3.37 (m, 2H), 3.21 (br s, 4H), 3.07-2.88 (m, 2H), 2.73-2.59 (m, 2H), 1.96-1.56 (m, 12H), 1.50 (d, J=11.1Hz, 2H)。LCMS (ESI, m/z): 586.2 [M+H]⁺。

[0422] 实施例15:1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(3-氯-4-(2-(哌啶-1-基)乙氧基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯

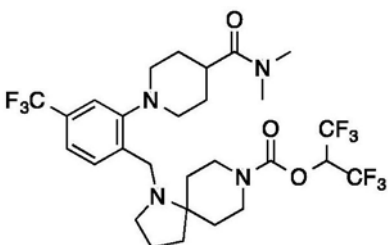
[0423]



[0424] 按照实施例1步骤1-3的代表性程序,由可商购的3-氯-4-(2-(哌啶-1-基)乙氧基)苯甲醛和1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯直接合成标题化合物。将该化合物通过制备型HPLC纯化,得到呈澄清油状物的1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(3-氯-4-(2-(哌啶-1-基)乙氧基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯甲酸盐。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.45 (s, 1H), 7.33 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.14 (dd, J=8.4, 1.9Hz, 1H), 6.85 (d, J=8.4Hz, 1H), 5.76 (hept, J=6.2Hz, 1H), 4.48-4.33 (m, 2H), 4.30-4.12 (m, 2H), 3.51 (d, J=2.8Hz, 2H), 3.45-3.37 (m, 2H), 3.21 (br s, 4H), 3.07-2.88 (m, 2H), 2.73-2.59 (m, 2H), 1.96-1.56 (m, 12H), 1.50 (d, J=11.1Hz, 2H)。LCMS (ESI, m/z): 586.2 [M+H]⁺。

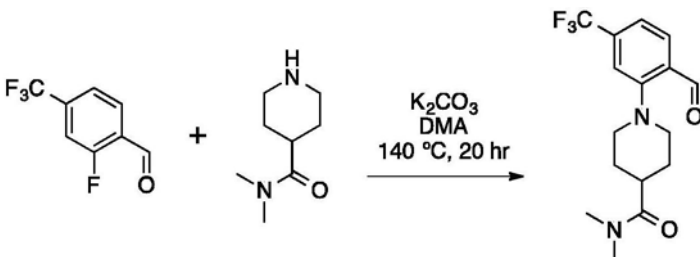
[0425] 实施例16:1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(2-(4-(二甲基氨基甲酰基)哌啶-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯

[0426]



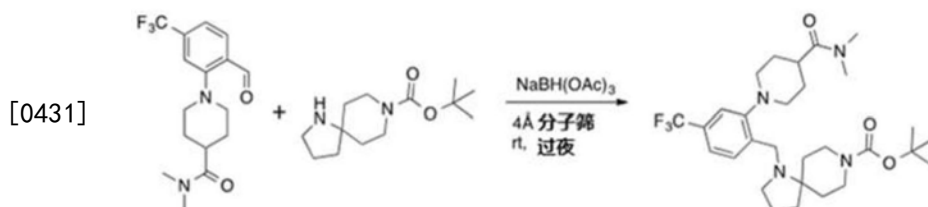
[0427] 步骤1:1-(2-甲酰基-5-(三氟甲基)苯基)-N,N-二甲基哌啶-4-甲酰胺的制备

[0428]



[0429] 向密封管充入2-氟-4-(三氟甲基)苯甲醛(520mg, 2.71mmol)、N,N-二甲基哌啶-4-甲酰胺(507mg, 73.2mmol)和碳酸钾(1.2g, 8.66mmol)。添加DMA(4mL),并将混合物在140℃下搅拌20h。将反应冷却至室温,然后用EtOAc(200mL)稀释。将有机层用盐水(3x)和饱和NH₄Cl(1x)洗涤。将有机层经Na₂SO₄干燥,过滤,并浓缩,得到固体。将该固体通过急骤柱色谱法纯化,得到呈黄色固体的1-(2-甲酰基-5-(三氟甲基)苯基)-N,N-二甲基哌啶-4-甲酰胺(489mg, 产率55%)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 10.31 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.40-7.32 (m, 2H), 3.47-3.38 (m, 2H), 3.12 (s, 3H), 3.08-2.96 (m, 5H), 2.80-2.66 (m, 1H), 2.19-2.05 (m, 2H), 1.96-1.85 (m, 2H)。

[0430] 步骤2:1-(2-(4-(二甲基氨基甲酰基)哌啶-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯的制备



[0432] 向配备的小瓶中充入1-(2-(4-(三氟甲基)苄基)-N,N-二甲基哌啶-4-甲酰胺(124mg,0.379mmol)和1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯(109mg,0.455mmol)。添加DCM(5mL),并将混合物在室温下搅拌至溶解。添加4Å分子筛(100mg),并将小瓶用N₂吹扫,并在室温下搅拌2h。添加NaBH(OAc)₃(88mg,0.417mmol)。使反应在室温下搅拌过夜。将反应物经Celite过滤,并用MeOH漂洗,然后浓缩,并吸收于EtOAc中。将有机层用饱和NaHCO₃洗涤(3x),经Na₂SO₄干燥,并浓缩,得到油状物。将该油状物通过急骤柱色谱法纯化,得到1-(2-(4-(二甲基氨基甲酰基)哌啶-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯(128mg,产率61%)。¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δ7.79-7.69(m,1H),7.34-7.24(m,2H),4.23-4.03(m,2H),3.75(s,2H),3.18-3.09(m,5H),2.99(s,3H),2.90-2.55(m,7H),2.10-

[0433] 1.97(m,4H),1.87-1.59(m,8H),1.47(s,9H)。

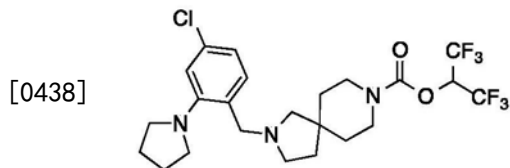
[0434] 步骤3:1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(2-(4-(二甲基氨基甲酰基)哌啶-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯的制备



[0436] 向小瓶中充入1-(2-(4-(二甲基氨基甲酰基)哌啶-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯(128mg,0.232mmol)。添加DCM(3mL),并将混合物在0℃下搅拌10min。经由注射器逐滴添加在二氧杂环己烷中的4N HCl(0.347mL,1.39mmol)。将混合物在室温下搅拌过夜。添加MeOH,并将混合物浓缩,得到固体。将该固体溶解于DCM(3mL)和DIEA(0.2mL)中,并在室温下搅拌。向单独的小瓶中充入三光气(241mg,0.814mmol)。向该小瓶中添加DCM(3mL)。然后将混合物用N₂吹扫,并在室温下搅拌5min。将小瓶冷却至0℃,并添加HFIP(444mg,2.64mmol),然后添加DIEA(525mg,4.07mmol)。使混合物在室温下搅拌45min。此时将第一个小瓶的内容物经由注射器逐滴转移至HFIP混合物中,并将该溶液在室温下搅拌过夜。将混合物用DCM稀释,用饱和NaHCO₃洗涤(3x),经Na₂SO₄干燥,并浓缩,得到残余物。将该残余物通过急骤柱色谱法和制备型HPLC纯化,得到呈澄清油状物的1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(2-(4-(二甲基氨基甲酰基)哌啶-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯(61mg,产率20%)。¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δ7.73-7.66(m,1H),7.33-7.29(m,1H),7.28-7.24(m,1H),5.84-5.72(m,1H),4.30-4.13(m,2H),3.75-3.63(m,2H),3.21-3.09(m,5H),3.08-2.92(m,5H),2.80-2.59(m,5H),2.11-1.97(m,2H),1.91-1.62(m,8H),1.57-1.46(m,2H)。LCMS(ESI,m/z):647.3[M+H]⁺。

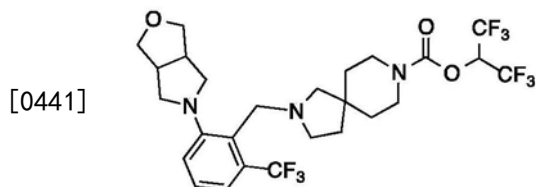
[0437] 实施例17:1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基2-(4-氯-2-(吡咯烷-1-基)苄基)-2,8-二

氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯



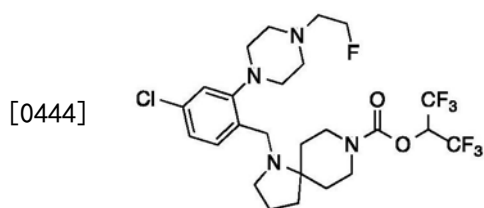
[0439] 按照实施例16步骤1-3的代表性程序,由可商购的4-氯-2-氟苯甲醛、吡咯烷和2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯直接合成标题化合物,得到呈澄清油状物的1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基2-(4-氯-2-(吡咯烷-1-基)苄基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.29-7.26 (m, 1H), 6.86-6.78 (m, 2H), 5.84-5.70 (m, 1H), 3.62-3.38 (m, 6H), 3.33-3.15 (m, 4H), 2.70-2.56 (m, 2H), 2.44-2.31 (m, 2H), 2.03-1.88 (m, 4H), 1.75-1.53 (m, 7H)。LCMS (ESI, m/z): 528.2[M+H]⁺。

[0440] 实施例18:1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基2-(2-(四氢-1H-咪喃并[3,4-c]吡咯-5(3H)-基)-6-(三氟甲基)苄基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯

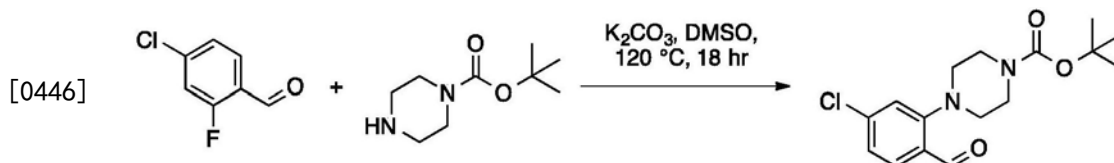


[0442] 按照实施例16步骤1-3的代表性程序,由可商购的4-三氟甲基-2-氟苯甲醛、六氢-1H-咪喃并[3,4-c]吡咯和2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯直接合成标题化合物,得到呈澄清油状物的1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基2-(2-(四氢-1H-咪喃并[3,4-c]吡咯-5(3H)-基)-6-(三氟甲基)苄基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.43 (dd, J=6.4, 2.6Hz, 1H), 7.33 (d, J=6.7Hz, 2H), 5.76 (hept, J=6.3Hz, 1H), 4.11-4.02 (m, 2H), 3.85 (s, 2H), 3.65 (dd, J=8.5, 3.9Hz, 2H), 3.55-3.45 (m, 2H), 3.42 (dt, J=13.0, 6.1Hz, 2H), 3.10 (dd, J=8.7, 5.6Hz, 2H), 2.94 (d, J=8.1Hz, 4H), 2.53 (q, J=6.7Hz, 2H), 2.35 (q, J=8.8Hz, 2H), 1.55 (dt, J=11.7, 6.1Hz, 6H)。

[0443] 实施例19:1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(4-氯-2-(4-(2-氟乙基)哌嗪-1-基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯



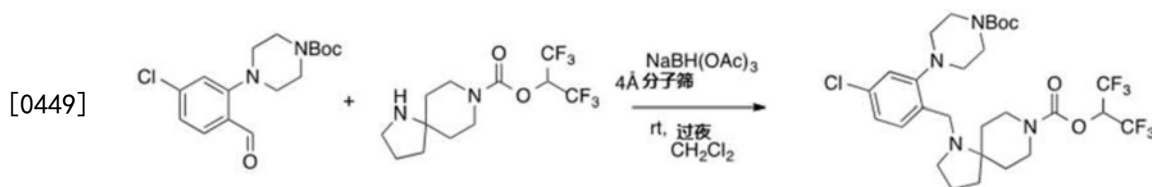
[0445] 步骤1:4-(5-氯-2-甲酰基苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备



[0447] 除使用DMSO和120°C之外,按照实施例16步骤1的代表性程序,由可商购的4-氯-2-氟苯甲醛和哌嗪-1-甲酸叔丁酯制备标题化合物,得到呈黄色固体的4-(5-氯-2-甲酰基苯

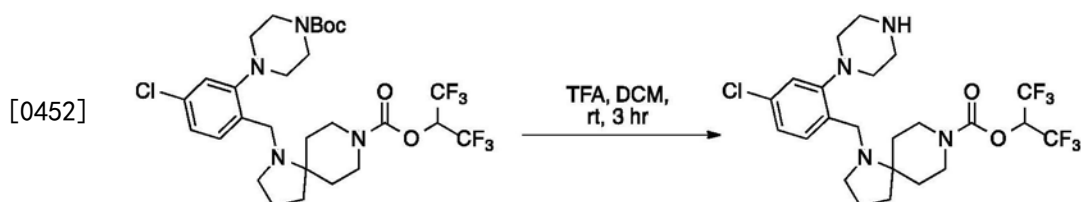
基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 10.25 (s, 1H), 7.77 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.18-7.05 (m, 2H), 3.69-3.61 (m, 4H), 3.09-3.02 (m, 4H), 1.51 (s, 9H)。LCMS (ESI, m/z): 586.2[M+H]⁺。

[0448] 步骤2:1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(2-(4-(叔丁氧羰基)哌嗪-1-基)-4-氯苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯的制备



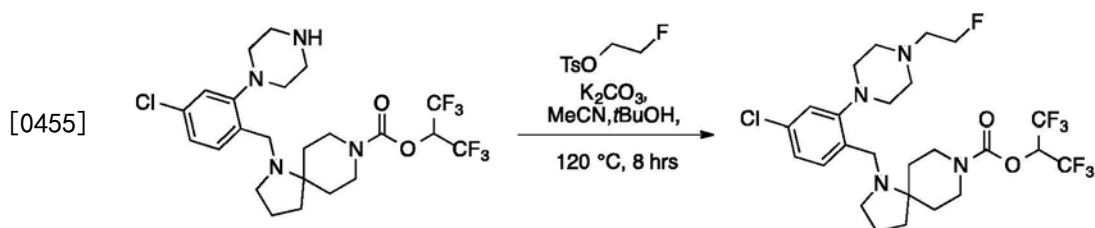
[0450] 向小瓶中充入如实施例1步骤1-2所述制备的1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯(300mg, 0.900mmol)和DCM(5mL)。添加分子筛(300mg)和4-(5-氯-2-甲酰基-苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(276mg, 0.850mmol),并将反应在室温下搅拌10min。添加NaBH(OAc)₃(240mg, 1.14mmol),并将反应搅拌18h。将反应倾入盐水(30mL)中,并用DCM(3x50mL)萃取。将合并的有机层经无水Na₂SO₄干燥,过滤,并浓缩。将得到的油状物在硅胶柱(在己烷中的0至40%EtOAc)上纯化,得到呈澄清油状物的1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(2-(4-(叔丁氧羰基)哌嗪-1-基)-4-氯苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯(388mg, 0.603mmol, 产率67%)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.43 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.03 (dd, J=8.2, 2.0Hz, 1H), 7.00 (d, J=2.0Hz, 1H), 5.77 (hept, J=6.2Hz, 1H), 4.20 (t, J=15.9Hz, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.55 (s, 4H), 3.06-2.89 (m, 2H), 2.83 (s, 4H), 2.65 (t, J=6.6Hz, 2H), 1.89-1.63 (m, 6H), 1.54-1.42 (m, 11H)。LCMS (ESI, m/z): 643[M+H]⁺。

[0451] 步骤3:1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(4-氯-2-(哌嗪-1-基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯的制备



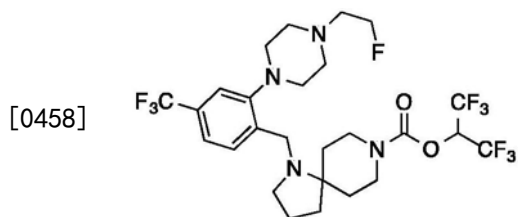
[0453] 向小瓶中充入1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(2-(4-(叔丁氧羰基)哌嗪-1-基)-4-氯苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯(388mg, 0.600mmol)和DCM(16mL)。添加TFA(4mL),并将反应在室温下搅拌3h。将反应混合物浓缩,在DCM(50mL)中稀释,倾入饱和Na₂CO₃(40mL)中,并用DCM(3x50mL)萃取。将合并的有机层经无水Na₂SO₄干燥,过滤,并浓缩,得到1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(4-氯-2-(哌嗪-1-基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯(300mg, 0.552mmol, 产率92%),其无需进一步纯化而使用。LCMS (ESI, m/z): 543.2[M+H]⁺。

[0454] 步骤4:1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(4-氯-2-(4-(2-氟乙基)哌嗪-1-基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯的制备



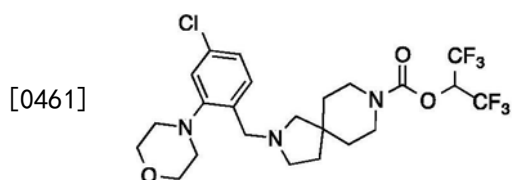
[0456] 向厚壁管充入在MeCN (3.6mL) 和叔丁醇 (8.4mL) 中的1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基-1-(4-氯-2-(哌嗪-1-基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯 (60mg, 0.110mmol)、碳酸钾 (61mg, 0.440mmol)、4-甲基苯磺酸2-氟乙酯 (24mg, 0.110mmol)。将反应加热至120°C持续8h。将反应混合物倾入饱和Na₂CO₃ (30mL) 中,并用DCM (3x50mL) 萃取。将合并的有机层经无水Na₂SO₄干燥,过滤,并浓缩。将得到的油状物在硅胶柱上纯化,得到呈澄清油状物的1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基-1-(4-氯-2-(4-(2-氟乙基)哌嗪-1-基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯 (45mg, 0.076mmol, 产率69%)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.48-7.41 (m, 1H), 7.04 (dd, J=6.4, 2.1Hz, 2H), 5.79 (hept, J=6.2Hz, 1H), 4.74-4.66 (m, 1H), 4.62-4.54 (m, 1H), 4.29-4.16 (m, 2H), 3.61 (s, 2H), 3.08-2.92 (m, 6H), 2.87-2.80 (m, 1H), 2.80-2.59 (m, 7H), 1.90-1.66 (m, 6H), 1.48 (t, J=10.4Hz, 2H)。LCMS (ESI, m/z): 589.2 [M+H]⁺。

[0457] 实施例20:1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基-1-(2-(4-(2-氟乙基)哌嗪-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯



[0459] 按照实施例19步骤1-4的代表性程序,由1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯和4-(2-甲酰基-5-(三氟甲基)苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯直接合成标题化合物,得到呈橙色油状物的1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基-1-(2-(4-(2-氟乙基)哌嗪-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.65 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.32 (d, J=6.1Hz, 2H), 5.79 (hept, J=6.3Hz, 1H), 4.74-4.67 (m, 1H), 4.63-4.55 (m, 1H), 4.30-4.17 (m, 2H), 3.69 (s, 2H), 3.09-2.93 (m, 6H), 2.89-2.64 (m, 8H), 1.91-1.66 (m, 6H), 1.51 (t, J=10.6Hz, 2H)。LCMS (ESI, m/z): 623.2 [M+H]⁺。

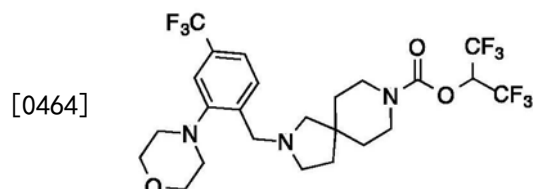
[0460] 实施例21:1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基-2-(4-氯-2-吗啉基苄基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯



[0462] 按照实施例1步骤3的代表性程序,由4-氯-2-吗啉基苯甲醛(按照实施例16步骤1的代表性程序,由可商购的4-氯-2-氟苯甲醛和吗啉制备)和1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯(按照实施例1步骤2的代表性程序,由可商购的2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-2-甲酸叔丁酯制备)直接合成标题化合物,得到呈澄清油状物的1,1,1,

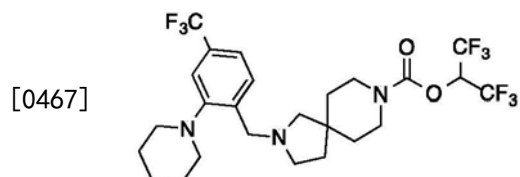
3,3,3-六氟丙烷-2-基2-(4-氯-2-吗啉基苄基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.37-7.31 (m, 1H), 7.08-7.02 (m, 2H), 5.84-5.70 (m, 1H), 3.92-3.83 (m, 4H), 3.65-3.52 (m, 4H), 3.51-3.38 (m, 2H), 3.06-2.95 (m, 4H), 2.71-2.58 (m, 2H), 2.47-2.38 (m, 2H), 1.73-1.51 (m, 8H)。LCMS (ESI, m/z): 544.3 [M+H]⁺。

[0463] 实施例22: 1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基2-(2-吗啉基-4-(三氟甲基)苄基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯



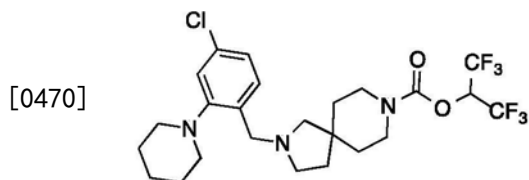
[0465] 按照实施例1步骤3的代表性程序,由2-吗啉基-4-(三氟甲基)苯甲醛(按照实施例16步骤1的代表性程序,由可商购的2-氟-4-(三氟甲基)苯甲醛和吗啉制备)和1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯(按照实施例1步骤2的代表性程序,由可商购的2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-2-甲酸叔丁酯制备)直接合成标题化合物,得到呈澄清油状物的1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基2-(2-吗啉基-4-(三氟甲基)苄基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.61-7.52 (m, 1H), 7.36-7.31 (m, 1H), 7.29-7.28 (m, 1H), 5.82-5.71 (m, 1H), 3.94-3.82 (m, 4H), 3.74-3.64 (m, 2H), 3.61-3.50 (m, 2H), 3.50-3.39 (m, 2H), 3.08-2.98 (m, 4H), 2.73-2.60 (m, 2H), 2.50-2.40 (m, 2H), 1.75-1.54 (m, 8H)。LCMS (ESI, m/z): 578.2 [M+H]⁺。

[0466] 实施例23: 1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基2-(2-(哌啶-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯



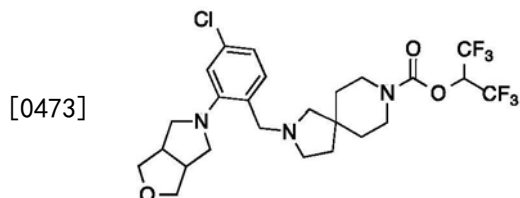
[0468] 按照实施例1步骤3的代表性程序,由2-(哌啶-1-基)-4-(三氟甲基)苯甲醛(按照实施例16步骤1的代表性程序,由可商购的2-氟-4-(三氟甲基)苯甲醛和哌啶制备)和1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯(按照实施例1步骤2的代表性程序,由可商购的2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-2-甲酸叔丁酯制备)直接合成标题化合物,得到呈澄清油状物的1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基2-(2-(哌啶-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.59-7.54 (m, 1H), 7.31-7.25 (m, 2H), 5.83-5.73 (m, 1H), 3.68 (s, 2H), 3.59-3.42 (m, 4H), 2.97-2.88 (m, 4H), 2.72-2.63 (m, 2H), 2.52-2.41 (m, 2H), 1.79-1.68 (m, 6H), 1.66-1.58 (m, 6H)。LCMS (ESI, m/z): 576.2 [M+H]⁺。

[0469] 实施例24: 1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基2-(4-氯-2-(哌啶-1-基)苄基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯



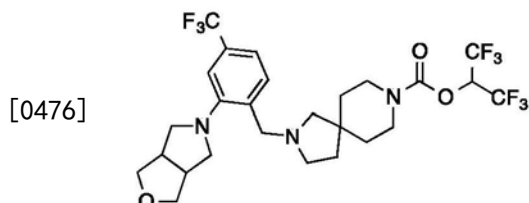
[0471] 按照实施例1步骤3的代表性程序,由4-氯-2-(哌啶-1-基)苯甲醛(按照实施例16步骤1的代表性程序,由可商购的4-氯-2-氟苯甲醛和哌啶制备)和1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯(按照实施例1步骤2的代表性程序,由可商购的2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-2-甲酸叔丁酯制备)直接合成标题化合物,得到呈澄清油状物的1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基2-(4-氯-2-(哌啶-1-基)苄基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯。¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δ 7.37-7.31(m,1H),7.06-6.97(m,2H),5.84-5.72(m,1H),3.65-3.41(m,6H),2.95-2.84(m,4H),2.71-2.58(m,2H),2.50-2.39(m,2H),1.81-1.41(m,12H)。LCMS(ESI,m/z):542.2[M+H]⁺。

[0472] 实施例25:1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基2-(4-氯-2-(四氢-1H-咪唑并[3,4-c]吡咯-5(3H)-基)苄基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯



[0474] 按照实施例1步骤3的代表性程序,由4-氯-2-(四氢-1H-咪唑并[3,4-c]吡咯-5(3H)-基)苯甲醛(按照实施例16步骤1的代表性程序,由可商购的4-氯-2-氟苯甲醛和六氢-1H-咪唑并[3,4-c]吡咯制备)和1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯(按照实施例1步骤2的代表性程序,由可商购的2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-2-甲酸叔丁酯制备)直接合成标题化合物,得到呈澄清油状物的1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基2-(4-氯-2-(四氢-1H-咪唑并[3,4-c]吡咯-5(3H)-基)苄基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯。¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δ 7.34(s,1H),7.01-6.96(m,2H),5.83-5.71(m,1H),4.12-4.03(m,2H),3.65-3.50(m,6H),3.50-3.38(m,2H),3.12-3.03(m,4H),2.99-2.86(m,J=4.6Hz,2H),2.68-2.57(m,2H),2.44-2.35(m,2H),1.73-1.64(m,2H),1.64-1.56(m,4H)。LCMS(ESI,m/z):570.3[M+H]⁺。

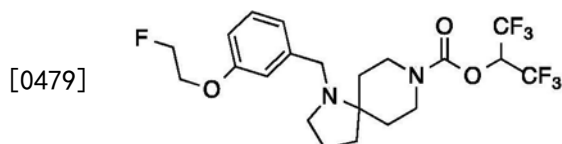
[0475] 实施例26:1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基2-(2-(四氢-1H-咪唑并[3,4-c]吡咯-5(3H)-基)-4-(三氟甲基)苄基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯



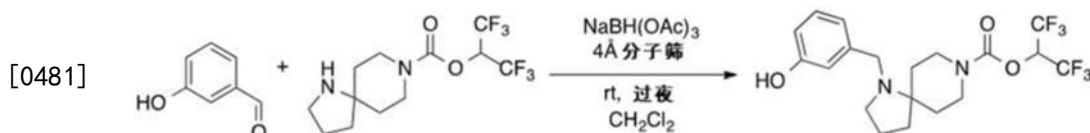
[0477] 按照实施例1步骤3的代表性程序,由2-(四氢-1H-咪唑并[3,4-c]吡咯-5(3H)-基)-4-(三氟甲基)苯甲醛(按照实施例16步骤1的代表性程序,由可商购的2-氟-4-(三氟甲基)苯甲醛和六氢-1H-咪唑并[3,4-c]吡咯制备)和1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基2,8-二氮

杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯(按照实施例1步骤2的代表性程序,由可商购的2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-2-甲酸叔丁酯制备)直接合成标题化合物,得到呈澄清油状物的1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基2-(2-(四氢-1H-咪唑并[3,4-c]吡咯-5(3H)-基)-4-(三氟甲基)苄基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯。¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δ 7.61-7.51(m,1H),7.31-7.17(m,2H),5.84-5.69(m,1H),4.14-4.02(m,2H),3.73-3.61(m,4H),3.61-3.51(m,2H),3.51-3.39(m,2H),3.20-3.04(m,4H),3.03-2.89(m,2H),2.73-2.59(m,2H),2.48-2.36(m,2H),1.75-1.56(m,6H)。LCMS(ESI,m/z):604.3[M+H]⁺。

[0478] 实施例27:1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(3-(2-氟乙氧基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯

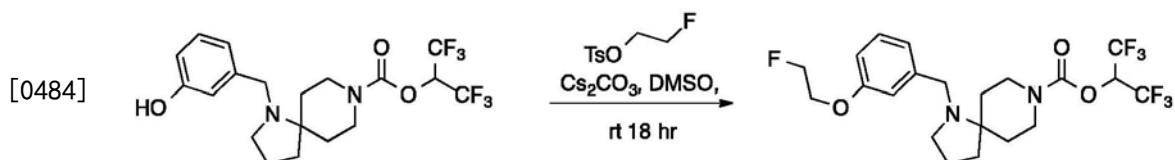


[0480] 步骤1:1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(3-羟基苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯的制备



[0482] 向小瓶中充入1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯(100mg,0.300mmol,根据实施例1步骤1-2制备)和DCM(2mL)。添加3-羟基苯甲醛(36mg,0.300mmol)和分子筛,并将反应混合物在室温下搅拌30min。添加NaBH(OAc)₃(94mg,0.450mmol),并将反应在室温下搅拌18h。将反应混合物倾入盐水(30mL)中,并用DCM(3x50mL)萃取。将合并的有机层经无水Na₂SO₄干燥,过滤,并浓缩。将得到的油状物在硅胶柱(在己烷中的0至20%EtOAc)上纯化,得到呈白色固体的1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(3-羟基苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯。¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δ 7.13(t,J=7.8Hz,1H),6.85(d,J=7.6Hz,1H),6.77(s,1H),6.64(dd,J=8.0,2.4Hz,1H),6.23(br s,1H),5.80(hept,J=6.2Hz,1H),4.29-4.17(m,2H),3.52(d,J=2.7Hz,2H),3.08-2.91(m,2H),2.71(t,J=6.9Hz,2H),1.77(ddd,t,J=31.4,17.7,13.2,6.3Hz,6H),1.50(s,2H)。LCMS(ESI,m/z):441.1[M+H]⁺。

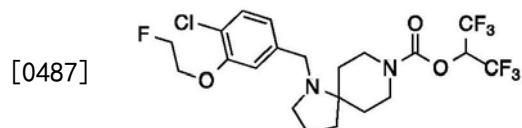
[0483] 步骤2:1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(3-(2-氟乙氧基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯的制备



[0485] 向小瓶中充入1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(3-羟基苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯(40mg,0.090mmol)、碳酸铯(57mg,0.180mmol)和DMSO(0.50mL)。添加4-甲基苯磺酸2-氟乙酯(19mg,0.090mmol),并将反应在室温下搅拌18h。将反应倾入EtOAc(100mL)中,并用饱和Na₂CO₃(3x25mL)洗涤。将有机层经无水Na₂SO₄干燥,过滤,并浓缩。将得到的油状物在采用梯度洗脱(在己烷中的EtOAc)的硅胶柱上纯化,得到1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-

基-1-(3-(2-氟乙氧基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯(13mg,0.025mmol,产率28%)。¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δ 7.24(t,J=7.8Hz,1H),6.95(d,J=8.3Hz,2H),6.85-6.77(m,1H),5.80(hept,J=6.3Hz,1H),4.87-4.80(m,1H),4.75-4.68(m,1H),4.30-4.16(m,4H),3.59(s,2H),3.00(dtd,J=22.8,13.3,2.5Hz,2H),2.77-2.66(m,2H),1.90-1.66(m,6H),1.56-1.46(m,2H)。LCMS(ESI,m/z):487.1[M+H]⁺。

[0486] 实施例28:1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(4-氯-3-(2-氟乙氧基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯

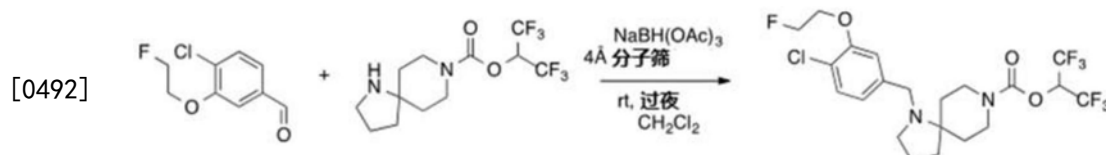


[0488] 步骤1:4-氯-3-(2-氟乙氧基)苯甲醛的制备



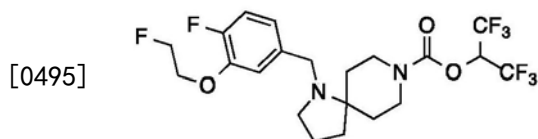
[0490] 向小瓶中充入碳酸铯(211mg,0.650mmol)和DMSO(2mL),并将反应在室温下搅拌5min,随后添加4-甲基苯磺酸2-氟乙酯(71mg,0.330mmol)。将反应混合物在室温下搅拌18h。将得到的溶液倾入EtOAc(150mL)中,并用饱和碳酸钠(3x50mL)洗涤。将有机物经无水硫酸钠干燥,过滤,并减压浓缩。将得到的油状物在硅胶柱上层析,得到[2,2,2-三氟-1-(三氟甲基)乙基]1-[[4-氯-3-(2-氟乙氧基)苄基]甲基]-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯(10mg,0.017mmol,产率22%)。¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δ 9.95(s,1H),7.62-7.54(m,1H),7.49-7.41(m,2H),4.95-4.87(m,1H),4.83-4.75(m,1H),4.45-4.31(m,2H)。

[0491] 步骤2:1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(4-氯-3-(2-氟乙氧基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯的制备



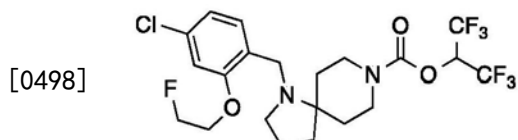
[0493] 向小瓶中充入4-氯-3-(2-氟乙氧基)苯甲醛(39mg,0.190mmol)、1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯(64mg,0.190mmol)、DCM(1mL)和分子筛。在室温下搅拌5min后,添加NaBH(OAc)₃(48mg,0.230mmol),并将反应在室温下搅拌过夜。将反应混合物倾入盐水(30mL)中,并用DCM(3x50mL)萃取。将合并的有机层经无水Na₂SO₄干燥,过滤,并浓缩。将得到的油状物先在使用己烷/丙酮梯度的硅胶柱上,然后在使用DCM/MeOH的硅胶柱上纯化,得到呈澄清油状物的1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(4-氯-3-(2-氟乙氧基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯(64mg,0.120mmol,产率62%)。¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δ 7.28(dd,J=8.0,1.4Hz,1H),6.95(s,1H),6.89(d,J=8.1Hz,1H),5.85-5.70(m,1H),4.89-4.82(m,1H),4.78-4.70(m,1H),4.35-4.15(m,4H),3.55(s,2H),2.98(dt,J=24.9,12.7Hz,2H),2.66(t,J=6.4Hz,2H),1.89-1.69(m,6H),1.52-1.47(m,2H)。LCMS(ESI,m/z):521.1[M+H]⁺。

[0494] 实施例29:1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(4-氟-3-(2-氟乙氧基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯



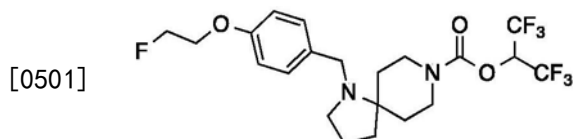
[0496] 按照实施例28步骤1-2的代表性程序,由1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯和4-氟-3-羟基苯甲醛直接合成标题化合物,得到呈澄清油状物的1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(4-氟-3-(2-氟乙氧基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.13-6.91 (m, 2H), 6.88 (dq, J=6.2, 2.2Hz, 1H), 5.90-5.67 (m, 1H), 4.94-4.63 (m, 2H), 4.44-4.10 (m, 4H), 3.54 (s, 2H), 3.00 (dt, J=25.1, 13.1Hz, 2H), 2.67 (t, J=6.1Hz, 2H), 1.76 (dtt, J=35.9, 13.0, 5.4Hz, 6H), 1.59-1.41 (m, 2H)。LCMS (ESI, m/z): 505.1 [M+H]⁺。

[0497] 实施例30:1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(4-氯-2-(2-氟乙氧基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯



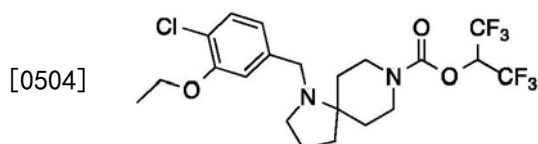
[0499] 按照实施例28步骤1-2的代表性程序,由1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯和4-氯-2-羟基苯甲醛直接合成标题化合物,得到呈澄清油状物的1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(4-氯-2-(2-氟乙氧基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.22-7.15 (m, 1H), 6.85 (dd, J=8.1, 1.9Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 5.70 (hept, J=6.3Hz, 1H), 4.77-4.70 (m, 1H), 4.65-4.58 (m, 1H), 4.19-4.05 (m, 4H), 3.58-3.43 (m, 2H), 2.89 (dtd, J=21.7, 13.3, 2.4Hz, 2H), 2.69-2.61 (m, 2H), 1.74-1.68 (m, 5H), 1.44-1.34 (m, 2H)。LCMS (ESI, m/z): 521.1 [M+H]⁺。

[0500] 实施例31:1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(4-(2-氟乙氧基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯



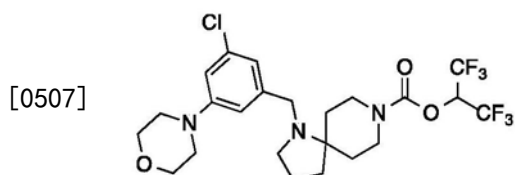
[0502] 按照实施例28步骤1-2的代表性程序,由1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯和4-(2-氟乙氧基)苯甲醛直接合成标题化合物,得到呈澄清油状物的1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(4-(2-氟乙氧基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.24 (d, J=8.4Hz, 2H), 6.89 (d, J=8.6Hz, 2H), 5.80 (p, J=6.2Hz, 1H), 4.83 (ddd, J=4.3, 3.0, 1.3Hz, 1H), 4.74-4.67 (m, 1H), 4.29-4.13 (m, 4H), 3.60-3.48 (m, 2H), 3.08-2.91 (m, 2H), 2.68 (t, J=6.7Hz, 2H), 1.80 (ddq, J=22.9, 9.8, 5.9, 4.6Hz, 6H), 1.60-1.40 (m, 2H)。LCMS (ESI, m/z): 487.1 [M+H]⁺。

[0503] 实施例32:1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(4-氯-3-乙氧基苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯

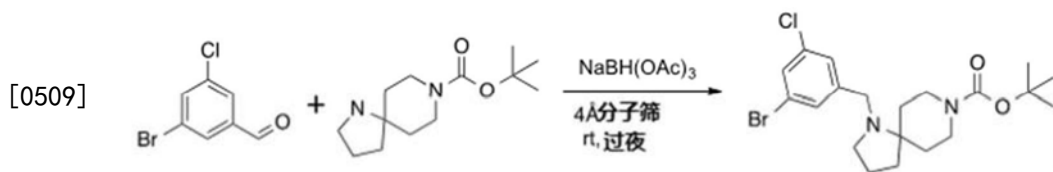


[0505] 按照实施例28步骤1-2的代表性程序,由1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯、碘乙烷和4-氯-3-羟基苯甲醛直接合成标题化合物,得到呈澄清油状物的1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(4-氯-3-乙氧基苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ7.31-7.22 (m, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.84 (d, J=8.0Hz, 1H), 5.79 (hept, J=6.2Hz, 1H), 4.30-4.16 (m, 2H), 4.12 (q, J=7.0Hz, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.08-2.91 (m, 2H), 2.68 (t, J=6.6Hz, 2H), 1.96-1.64 (m, 6H), 1.56-1.42 (m, 5H)。LCMS (ESI, m/z): 503.2[M+H]⁺。

[0506] 实施例33:1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(3-氯-5-吗啉基苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯

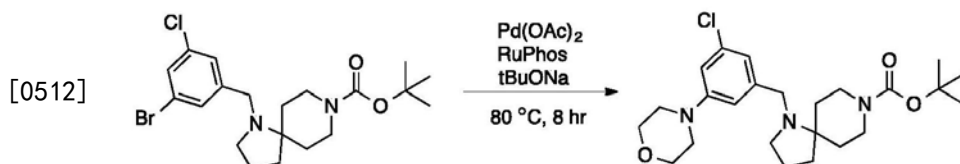


[0508] 步骤1:1-(3-溴-5-氯苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯的制备



[0510] 向小瓶中充入3-溴-5-氯苯甲醛(207mg, 0.943mmol)。将固体溶解于DCM(5mL)中,并在室温下搅拌。添加1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯(300mg, 1.08mmol),随后添加4Å分子筛(300mg)。将小瓶用N₂吹扫,并在室温下搅拌2h。添加NaBH(OAc)₃(219mg, 1.03mmol),并使反应在室温下搅拌过夜。将反应混合物经Celite过滤,并用MeOH漂洗。将混合物浓缩,吸收于EtOAc中,用饱和NaHCO₃洗涤,经Na₂SO₄干燥并浓缩,得到油状物。将该油状物通过急骤柱色谱法纯化,得到1-(3-溴-5-氯苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯(254mg, 产率60%)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ7.38-7.35 (m, 2H), 7.26-7.24 (m, 1H), 4.26-4.07 (m, 2H), 3.57-3.49 (m, 2H), 2.85-2.71 (m, 2H), 2.68-2.61 (m, 2H), 1.85-1.74 (m, 4H), 1.65-1.57 (m, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.43-1.35 (m, 2H)。LCMS (ESI, m/z): 451.2[M+H]⁺。

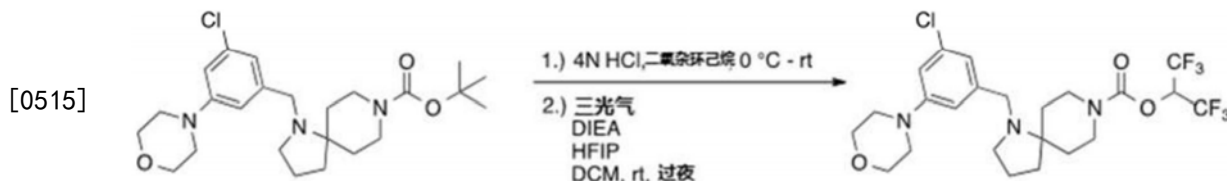
[0511] 步骤2:1-(3-氯-5-吗啉基苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯的制备



[0513] 向小瓶中充入1-(3-溴-5-氯苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯(129mg, 0.291mmol)。向该小瓶中添加Pd(OAc)₂(7mg, 0.029mmol)、RuPhos(54mg, 0.117mmol)和t-BuONa(42mg, 0.438mmol)。然后将小瓶用N₂冲洗并抽空3次。向小瓶中添加

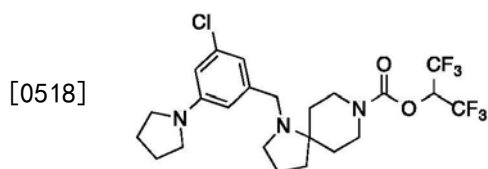
吗啉 (28mg, 0.321mmol), 随后添加无水THF (3mL)。将得到的搅拌混合物在80℃下加热8h。然后将反应冷却至室温, 此时添加H₂O (5mL)。将反应混合物用EtOAc (3x10mL) 萃取, 并将合并的有机层经Na₂SO₄干燥, 过滤, 并浓缩, 得到油状物。将该油状物通过急骤柱色谱法纯化, 得到1-(3-氯-5-吗啉基苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯 (45mg, 产率34%)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ6.73-6.64 (m, 1H), 6.62-6.55 (m, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.76-3.68 (m, 4H), 3.43-3.29 (m, 2H), 3.08-2.93 (m, 4H), 2.72-2.45 (m, 4H), 1.75-1.57 (m, 4H), 1.56-1.43 (m, 2H), 1.37-1.29 (m, 9H), 1.29-1.19 (m, 2H)。

[0514] 步骤3: 1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(3-氯-5-吗啉基苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯的制备



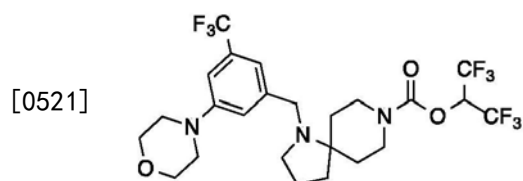
[0516] 向小瓶中充入1-(3-氯-5-吗啉基苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯 (45mg, 0.100mmol)。添加DCM (3mL), 并将混合物在0℃下搅拌10min。经由注射器逐滴添加在二氧杂环己烷中的4N HCl (0.150mL, 0.600mmol)。将混合物在室温下搅拌过夜。添加MeOH, 并将混合物浓缩, 得到固体。将该固体溶解于DCM (3mL) 中, 添加DIEA (0.2mL), 并将反应在室温下搅拌。向单独的小瓶中充入三光气 (87mg, 0.295mmol)。向该小瓶中添加DCM (3mL)。然后将混合物用N₂吹扫, 并在室温下搅拌5min。将小瓶冷却至0℃, 并添加HFIP (0.118mL, 0.959mmol), 随后添加DIEA (0.257mL, 1.47mmol)。使混合物在室温下搅拌45min。此时将第一个小瓶的内容物经由注射器逐滴转移至HFIP混合物中, 并将溶液在室温下搅拌过夜。将混合物用DCM稀释, 用饱和NaHCO₃洗涤 (3x), 经Na₂SO₄干燥, 并浓缩, 得到残余物。将该残余物通过急骤柱色谱法和制备型HPLC纯化, 得到1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(3-氯-5-吗啉基苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯 (15mg, 产率18%)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ6.76 (s, 1H), 6.66 (s, 2H), 5.76-5.61 (m, 1H), 4.25-4.07 (m, 2H), 3.86-3.69 (m, 4H), 3.51-3.38 (m, 2H), 3.15-3.03 (m, 4H), 3.02-2.81 (m, 2H), 2.70-2.52 (m, 2H), 1.85-1.51 (m, 6H), 1.47-1.32 (m, 2H)。LCMS (ESI, m/z): 544.2 [M+H]⁺。

[0517] 实施例34: 1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(3-氯-5-(吡咯烷-1-基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯



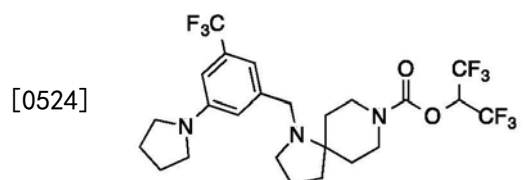
[0519] 按照实施例33步骤1-3的代表性程序, 由吡咯烷直接合成标题化合物, 得到呈澄清油状物的1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(3-氯-5-(吡咯烷-1-基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ6.68-6.62 (m, 1H), 6.45-6.34 (m, 2H), 5.85-5.72 (m, 1H), 4.30-4.15 (m, 2H), 3.57-3.46 (m, 2H), 3.32-3.23 (m, 4H), 3.10-2.91 (m, 2H), 2.79-2.65 (m, 2H), 2.08-1.94 (m, 4H), 1.88-1.69 (m, 6H), 1.50 (ddt, J=13.2, 7.7, 2.3Hz, 2H)。LCMS (ESI, m/z): 528.2 [M+H]⁺。

[0520] 实施例35:1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(3-吗啉基-5-(三氟甲基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯



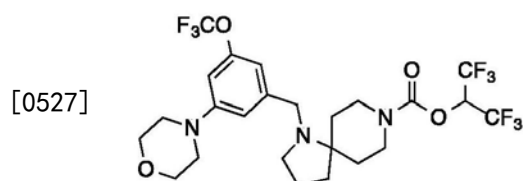
[0522] 按照实施例33步骤1-3的代表性程序,由可商购的3-溴-5-(三氟甲基)苯甲醛直接合成标题化合物,得到呈澄清油状物的1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(3-吗啉基-5-(三氟甲基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.03-6.86 (m, 3H), 5.75-5.62 (m, 1H), 4.24-4.08 (m, 2H), 3.84-3.76 (m, 4H), 3.51 (s, 2H), 3.12 (s, 4H), 3.00-2.82 (m, 2H), 2.65-2.54 (m, 2H), 1.81-1.60 (m, 6H), 1.47-1.37 (m, 2H)。LCMS (ESI, m/z): 578.2[M+H]⁺。

[0523] 实施例36:1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(3-(吡咯烷-1-基)-5-(三氟甲基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯



[0525] 按照实施例33步骤1-3的代表性程序,由可商购的3-溴-5-(三氟甲基)苯甲醛和吡咯烷直接合成标题化合物,得到呈澄清油状物的1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(3-(吡咯烷-1-基)-5-(三氟甲基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 6.78 (s, 1H), 6.54 (d, 2H), 5.77-5.65 (m, 1H), 4.22-4.05 (m, 2H), 3.50 (s, 2H), 3.29-3.17 (m, 4H), 3.01-2.82 (m, 2H), 2.70-2.58 (m, 2H), 2.02-1.90 (m, 4H), 1.83-1.57 (m, 6H), 1.49-1.35 (m, 2H)。LCMS (ESI, m/z): 562.2[M+H]⁺。

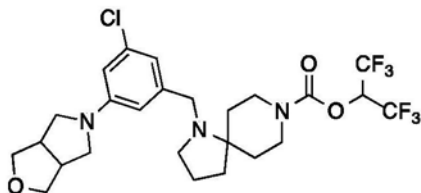
[0526] 实施例37:1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(3-吗啉基-5-(三氟甲氧基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯



[0528] 按照实施例33步骤1-3的代表性程序,由可商购的3-溴-5-(三氟甲氧基)苯甲醛直接合成标题化合物,得到呈澄清油状物的1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(3-吗啉基-5-(三氟甲氧基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 6.84-6.70 (m, 2H), 6.59 (s, 1H), 5.86-5.71 (m, 1H), 4.33-4.16 (m, 2H), 3.94-3.80 (m, 4H), 3.57 (s, 2H), 3.18 (s, 4H), 3.09-2.91 (m, 2H), 2.77-2.65 (m, 2H), 1.90-1.75 (m, 4H), 1.75-1.67 (m, 2H), 1.55-1.45 (m, 2H)。LCMS (ESI, m/z): 594.2[M+H]⁺。

[0529] 实施例38:1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(3-氯-5-(四氢-1H-咪唑并[3,4-c]吡咯-5(3H)-基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯

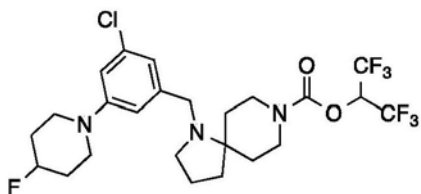
[0530]



[0531] 按照实施例33步骤1-3的代表性程序,由可商购的六氢-1H-咪喃并[3,4-c]吡咯直接合成标题化合物,得到呈澄清油状物的1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(3-氯-5-(四氢-1H-咪喃并[3,4-c]吡咯-5(3H)-基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 6.71 (s, 1H), 6.47 (d, 2H), 5.83-5.73 (m, 1H), 4.30-4.15 (m, 2H), 4.06-3.96 (m, 2H), 3.74-3.65 (m, 2H), 3.58-3.48 (m, 2H), 3.49-3.40 (m, 2H), 3.28-3.19 (m, 2H), 3.13-2.91 (m, 4H), 2.76-2.64 (m, 2H), 1.92-1.62 (m, 6H), 1.55-1.42 (m, 2H)。LCMS (ESI, m/z): 570.3[M+H]⁺。

[0532] 实施例39:1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(3-氯-5-(4-氟哌啶-1-基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯

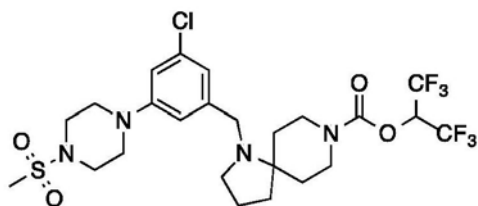
[0533]



[0534] 按照实施例33步骤1-3的代表性程序,由可商购的4-氟哌啶盐酸盐直接合成标题化合物,得到呈澄清油状物的1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(3-氯-5-(4-氟哌啶-1-基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 6.72 (s, 1H), 6.68 (s, 2H), 5.74-5.63 (m, 1H), 4.84-4.58 (m, 1H), 4.23-4.07 (m, 2H), 3.49-3.37 (m, 2H), 3.33-3.23 (m, 2H), 3.17-3.05 (m, 2H), 3.00-2.82 (m, 2H), 2.66-2.55 (m, 2H), 2.00-1.82 (m, 4H), 1.79-1.66 (m, 4H), 1.66-1.59 (m, 2H), 1.47-1.35 (m, 2H)。LCMS (ESI, m/z): 560.3[M+H]⁺。

[0535] 实施例40:1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(3-氯-5-(4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯

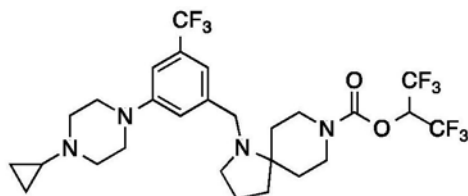
[0536]



[0537] 按照实施例33步骤1-3的代表性程序,由可商购的1-(甲基磺酰基)哌嗪直接合成标题化合物,得到呈澄清油状物的1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(3-氯-5-(4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 6.92-6.84 (m, 1H), 6.81-6.73 (m, 2H), 5.82-5.70 (m, 1H), 4.30-4.14 (m, 2H), 3.59-3.47 (m, 2H), 3.43-3.35 (m, 4H), 3.33-3.25 (m, 4H), 3.08-2.90 (m, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.73-2.62 (m, 2H), 1.91-1.77 (m, 4H), 1.71-1.62 (m, 2H), 1.54-1.44 (m, 2H)。LCMS (ESI, m/z): 621.3[M+H]⁺。

[0538] 实施例41:1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(3-(4-环丙基哌嗪-1-基)-5-(三氟甲基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯

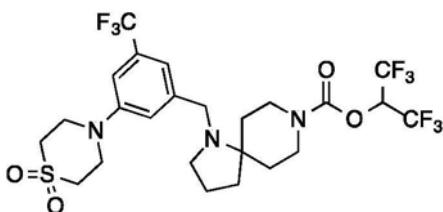
[0539]



[0540] 按照实施例33步骤1-3的代表性程序,由可商购的1-环丙基哌嗪和3-溴-5-(三氟甲基)苯甲醛直接合成标题化合物,得到呈澄清油状物的1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(3-(4-环丙基哌嗪-1-基)-5-(三氟甲基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.09-7.02 (m, 2H), 6.99 (s, 1H), 5.78 (hept, J=6.3Hz, 1H), 4.31-4.14 (m, 2H), 3.66-3.52 (m, 2H), 3.25-3.17 (m, 4H), 3.08-2.91 (m, 2H), 2.85-2.75 (m, 4H), 2.75-2.62 (m, 2H), 1.95-1.67 (m, 7H), 1.57-1.46 (m, 2H), 0.56-0.44 (m, 4H)。LCMS (ESI, m/z): 617.2[M+H]⁺。

[0541] 实施例42:1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(3-(1,1-二氧化硫代吗啉基)-5-(三氟甲基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯

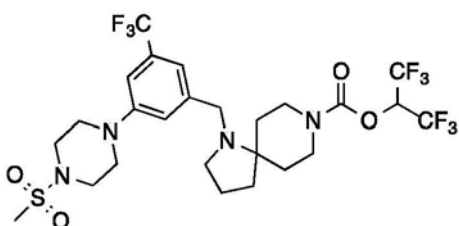
[0542]



[0543] 按照实施例33步骤1-3的代表性程序,由可商购的硫代吗啉1,1-二氧化物和3-溴-5-(三氟甲基)苯甲醛直接合成标题化合物,得到呈澄清油状物的1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(3-(1,1-二氧化硫代吗啉基)-5-(三氟甲基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.06 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 5.75-5.62 (m, 1H), 4.22-4.07 (m, 2H), 3.86-3.74 (m, 4H), 3.58-3.47 (m, 2H), 3.11-3.01 (m, 4H), 3.01-2.82 (m, 2H), 2.64-2.53 (m, 2H), 1.85-1.69 (m, 4H), 1.61-1.54 (m, 2H), 1.48-1.35 (m, 2H)。LCMS (ESI, m/z): 626.2[M+H]⁺。

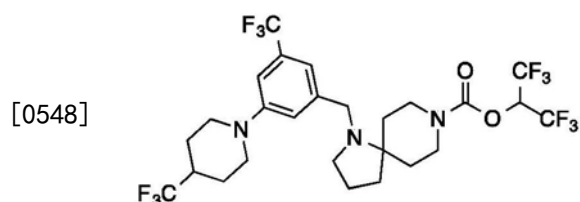
[0544] 实施例43:1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(3-(4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基)-5-(三氟甲基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯

[0545]



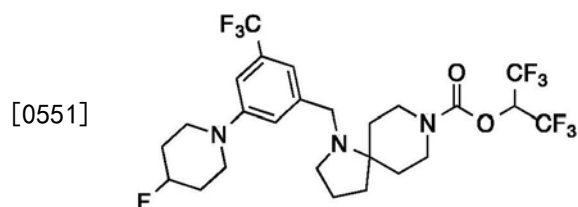
[0546] 按照实施例33步骤1-3的代表性程序,由可商购的1-(甲基磺酰基)哌嗪和3-溴-5-(三氟甲基)苯甲醛直接合成标题化合物,得到呈澄清油状物的1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(3-(4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基)-5-(三氟甲基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.13 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 5.83-5.72 (m, 1H), 4.30-4.15 (m, 2H), 3.67-3.56 (m, 2H), 3.45-3.37 (m, 4H), 3.37-3.31 (m, 4H), 3.10-2.92 (m, 2H), 2.88-2.81 (m, 3H), 2.73-2.63 (m, 2H), 1.94-1.76 (m, 4H), 1.76-1.65 (m, 2H), 1.55-1.47 (m, 2H)。LCMS (ESI, m/z): 655.2[M+H]⁺。

[0547] 实施例44:1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(3-(三氟甲基)-5-(4-(三氟甲基)哌啶-1-基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯



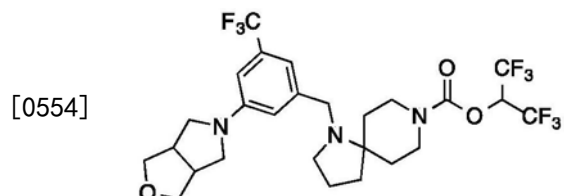
[0549] 按照实施例33步骤1-3的代表性程序,由可商购的4-(三氟甲基)哌啶盐酸盐和3-溴-5-(三氟甲基)苯甲醛直接合成标题化合物,得到呈澄清油状物的1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(3-(三氟甲基)-5-(4-(三氟甲基)哌啶-1-基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.02-6.87 (m, 3H), 5.75-5.62 (m, 1H), 4.22-4.05 (m, 2H), 3.78-3.63 (m, 2H), 3.57-3.44 (m, 2H), 3.02-2.84 (m, 2H), 2.74-2.54 (m, 4H), 2.20-2.03 (m, 1H), 2.01-1.87 (m, 2H), 1.83-1.51 (m, 7H), 1.46-1.34 (m, 2H)。LCMS (ESI, m/z): 644.2 [M+H]⁺。

[0550] 实施例45:1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(3-(4-氟哌啶-1-基)-5-(三氟甲基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯



[0552] 按照实施例33步骤1-3的代表性程序,由可商购的4-氟哌啶盐酸盐和3-溴-5-(三氟甲基)苯甲醛直接合成标题化合物,得到呈澄清油状物的1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(3-(4-氟哌啶-1-基)-5-(三氟甲基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.06 (s, 2H), 7.02 (s, 1H), 5.84-5.72 (m, 1H), 4.98-4.73 (m, 1H), 4.33-4.17 (m, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.48-3.36 (m, 2H), 3.31-3.22 (m, 2H), 3.10-2.91 (m, 2H), 2.74-2.63 (m, 2H), 2.13-1.95 (m, 4H), 1.91-1.69 (m, 6H), 1.58-1.44 (m, 2H)。LCMS (ESI, m/z): 594.3 [M+H]⁺。

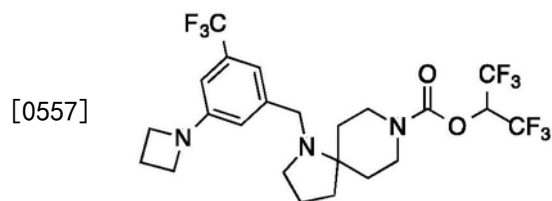
[0553] 实施例46:1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(3-(四氢-1H-咪喃并[3,4-c]吡咯-5(3H)-基)-5-(三氟甲基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯



[0555] 按照实施例33步骤1-3的代表性程序,由可商购的六氢-1H-咪喃并[3,4-c]吡咯和3-溴-5-(三氟甲基)苯甲醛直接合成标题化合物,得到呈澄清油状物的1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(3-(四氢-1H-咪喃并[3,4-c]吡咯-5(3H)-基)-5-(三氟甲基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 6.85 (s, 1H), 6.66-6.56 (m, 2H), 5.74-5.62 (m, 1H), 4.21-4.05 (m, 2H), 3.97-3.86 (m, 2H), 3.67-3.56 (m, 2H), 3.55-3.43 (m, 2H),

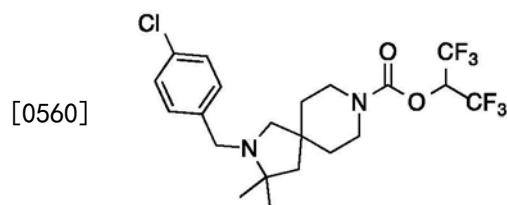
3.44-3.32 (m, 2H), 3.24-3.14 (m, 2H), 3.05-2.80 (m, 4H), 2.65-2.51 (m, 2H), 1.81-1.67 (m, 4H), 1.68-1.59 (m, 2H), 1.46-1.36 (m, 2H)。LCMS (ESI, m/z): 604.2 [M+H]⁺。

[0556] 实施例47: 1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(3-(氮杂环丁烷-1-基)-5-(三氟甲基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯

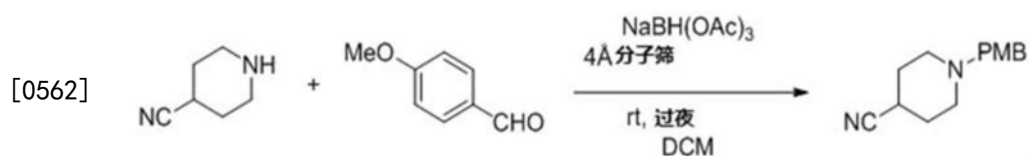


[0558] 按照实施例16步骤1和实施例1步骤2-3的代表性程序,由可商购的氮杂环丁烷和3-溴-5-(三氟甲基)苯甲醛直接合成标题化合物,得到呈澄清油状物的1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(3-(氮杂环丁烷-1-基)-5-(三氟甲基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 6.84 (s, 1H), 6.42 (s, 2H), 5.74-5.60 (m, 1H), 4.21-4.06 (m, 2H), 3.89-3.76 (m, 4H), 3.53-3.39 (m, 2H), 3.01-2.80 (m, 2H), 2.65-2.53 (m, 2H), 2.37-2.24 (m, 2H), 1.84-1.59 (m, 6H), 1.45-1.35 (m, 2H)。LCMS (ESI, m/z): 548.2 [M+H]⁺。

[0559] 实施例48: 1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基2-(4-氯苄基)-3,3-二甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯

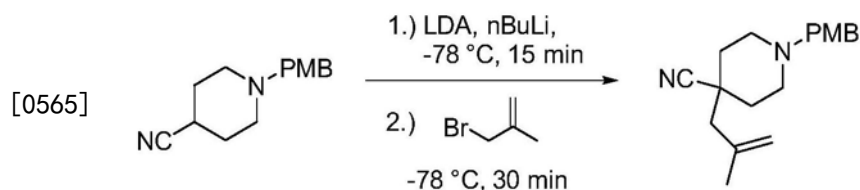


[0561] 步骤1: 1-(4-甲氧基苄基)哌啶-4-甲腈的制备



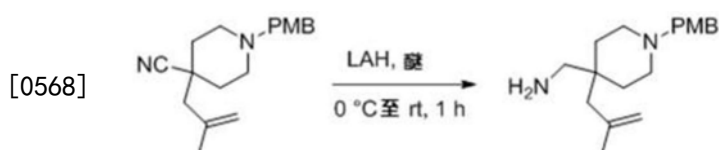
[0563] 向烧瓶中充入4-甲氧基苯甲醛 (2.5g, 18.1mmol)、哌啶-4-甲腈 (2.0g, 18.2mmol)、DCM (50mL) 和分子筛 (4g)。在室温下搅拌30min后,添加NaBH(OAc)₃ (5.75g, 27.2mmol), 并将反应在室温下搅拌18h。将反应在DCM (200mL) 中稀释,并用饱和Na₂CO₃水溶液 (2x100mL) 洗涤。将有机层经无水Na₂SO₄干燥,过滤,并浓缩。将得到的油状物在硅胶柱(在DCM中的0至5% MeOH)上纯化,得到呈澄清油状物的1-(4-甲氧基苄基)哌啶-4-甲腈 (4100mg, 17.8mmol, 产率98%)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.31-7.19 (m, 2H), 6.87 (dd, J=8.7, 1.3Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.46 (s, 2H), 2.66 (br s, 3H), 2.32 (br s, 2H), 2.00-1.81 (m, 5H)。LCMS (ESI, m/z): 231.2 [M+H]⁺。

[0564] 步骤2: 1-(4-甲氧基苄基)-4-(2-甲基烯丙基)哌啶-4-甲腈的制备



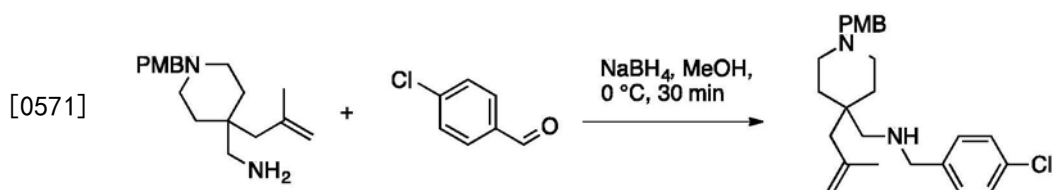
[0566] 向烧瓶中充入THF (20mL) 和DIPEA (3.2mL, 23.1mmol), 并冷却至-78℃。将溶液用正丁基锂 (9.0mL, 21.4mmol) 处理, 并在-78℃下搅拌15min。向单独的烧瓶中充入1-(4-甲氧基苄基)哌啶-4-甲腈和THF (40mL), 并冷却至-78℃。在-78℃下经由注射器将LDA溶液添加至氰基哌啶中。溶液变为黄色, 并在-78℃下搅拌15min。在-78℃下, 将3-溴-2-甲基-丙-1-烯 (3.6mL, 35.6mmol) 的THF (10mL) 溶液逐滴添加至氰基哌啶溶液中。将反应在-78℃下搅拌30min。将反应混合物倾入盐水和EtOAc (100mL) 中。将有机层用盐水 (2x75mL) 洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤, 并浓缩。将得到的油状物在硅胶柱 (在DCM中的0至5% MeOH) 上纯化, 得到呈白色固体的1-(4-甲氧基苄基)-4-(2-甲基烯丙基)哌啶-4-甲腈 (3700mg, 13.0mmol, 产率73%)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ7.23 (d, J=8.0Hz, 2H), 6.91-6.83 (m, 2H), 5.01-4.95 (m, 1H), 4.88-4.83 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.49 (s, 2H), 2.87 (d, J=12.3Hz, 2H), 2.37-2.26 (m, 4H), 1.97-1.89 (m, 5H), 1.64-1.52 (m, 2H)。LCMS (ESI, m/z): 285.1 [M+H]⁺。

[0567] 步骤3: 1-(4-甲氧基苄基)-4-(2-甲基烯丙基)哌啶-4-基)甲胺的制备



[0569] 向烧瓶中充入1-(4-甲氧基苄基)-4-(2-甲基烯丙基)哌啶-4-甲腈 (560mg, 1.97mmol) 和乙醚 (10mL)。将反应混合物冷却至0℃, 并逐滴添加LAH (在THF中2.4M, 3.3mL, 7.88mmol)。将反应在0℃下搅拌5min, 然后在室温下搅拌1h。将溶液冷却至0℃, 并添加H₂O (250μL), 随后添加10%NaOH水溶液 (280μL), 并另外添加H₂O (840μL)。让反应升温至室温并搅拌2h。将固体过滤, 并用醚 (2x20mL) 洗涤。将滤液浓缩, 得到呈澄清油状物的(1-(4-甲氧基苄基)-4-(2-甲基烯丙基)哌啶-4-基)甲胺 (560mg, 1.94mmol, 产率98%), 其无需进一步纯化而使用。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ7.28-7.20 (m, 3H), 6.91-6.82 (m, 3H), 4.89 (dd, J=2.3, 1.4Hz, 1H), 4.73-4.67 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.47 (d, J=9.3Hz, 2H), 2.63 (s, 2H), 2.41 (dh, J=22.7, 5.7Hz, 4H), 2.08 (s, 2H), 1.80 (s, 3H), 1.50 (q, J=9.7, 7.4Hz, 4H)。LCMS (ESI, m/z): 289.2 [M+H]⁺。

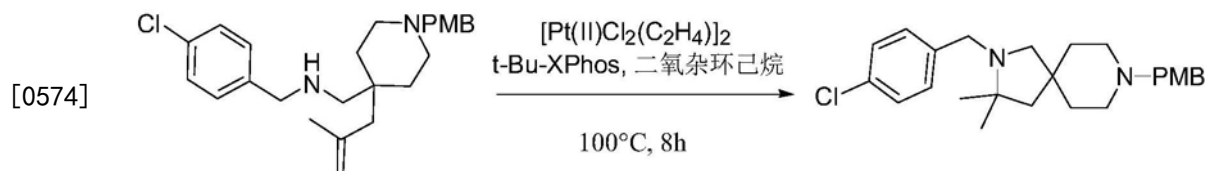
[0570] 步骤4: N-(4-氯苄基)-1-(1-(4-甲氧基苄基)-4-(2-甲基烯丙基)哌啶-4-基)甲胺的制备



[0572] 向烧瓶中充入分子筛 (1g)、(1-(4-甲氧基苄基)-4-(2-甲基烯丙基)哌啶-4-基)甲胺 (288mg, 1.0mmol) 和MeOH (20mL)。添加4-氯苯甲醛 (140.5mg, 1mmol), 并将反应混合物搅拌1h。将反应物过滤, 并浓缩, 然后重悬浮于MeOH (20mL) 中, 并冷却至0℃。添加硼氢化钠 (100mg, 2.70mmol), 并将反应混合物在0℃下搅拌30min。然后将反应混合物在0℃下用1N HCl (5ml) 和饱和Na₂CO₃ (30mL) 猝灭, 并将溶液用DCM (3x75mL) 萃取。将合并的有机层经无水Na₂SO₄干燥, 过滤, 并浓缩。将得到的油状物在硅胶柱 (在DCM中的0至10% NH₃ (2M MeOHic)) 上纯化, 得到呈澄清油状物的N-(4-氯苄基)-1-(1-(4-甲氧基苄基)-4-(2-甲基烯丙基)哌

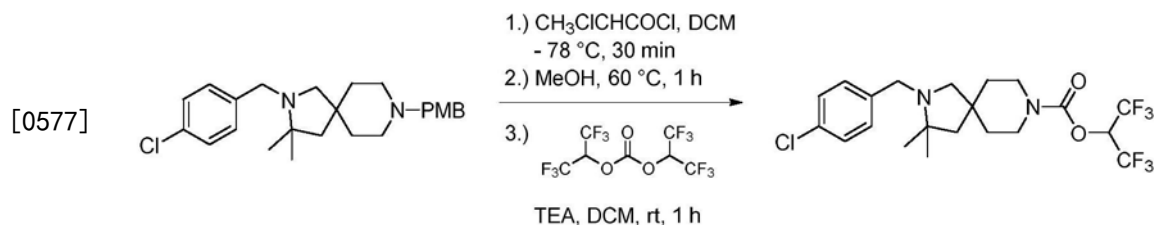
啖-4-基)甲胺(358mg,0.867mmol,产率87%)。¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δ 7.34-7.20(m,6H), 6.90-6.83(m,2H), 4.86(s,1H), 4.67(s,1H), 3.82(d, J=1.5Hz,3H), 3.73(s,2H), 3.44(s,2H), 2.51-2.40(m,4H), 2.34-2.28(m,2H), 2.13(s,2H), 1.78(s,3H), 1.54(s,4H)。LCMS(ESI, m/z): 413.3[M+H]⁺。

[0573] 步骤5:2-(4-氯苄基)-8-(4-甲氧基苄基)-3,3-二甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷的制备



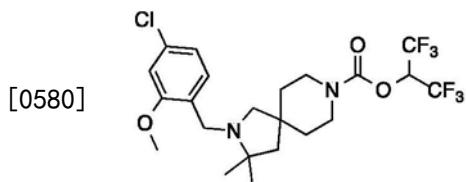
[0575] 向小瓶中充入N-(4-氯苄基)-1-(1-(4-甲氧基苄基)-4-(2-甲基烯丙基)哌啶-4-基)甲胺(220mg,0.530mmol)和1,4-二氧杂环己烷(5mL)。将氮气鼓泡通过溶液10min。添加[Pt(II)Cl₂(C₂H₄)₂](34mg,0.110mmol)和tBuXPhos(54mg,0.130mmol),并将反应加热至110°C持续8h。将反应混合物倾入EtOAc(150mL)中,并用Na₂CO₃水溶液(2x50mL)洗涤。将有机层经无水Na₂SO₄干燥,过滤,并浓缩。将得到的油状物在硅胶柱(0至5%NH₃(在DCM中的2M甲醇))上纯化,得到呈白色澄清油状物2-(4-氯苄基)-8-(4-甲氧基苄基)-3,3-二甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷(119mg,0.288mmol,产率54%)。¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δ 7.33-7.25(m,4H), 7.25-7.13(m,2H), 6.89-6.82(m,2H), 3.81(s,3H), 3.48(s,2H), 3.38(s,2H), 2.49-2.18(m,6H), 1.57(s,6H), 1.10(d, J=1.5Hz,6H)。LCMS(ESI, m/z): 413.3[M+H]⁺。

[0576] 步骤6:1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基2-(4-氯苄基)-3,3-二甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯的制备



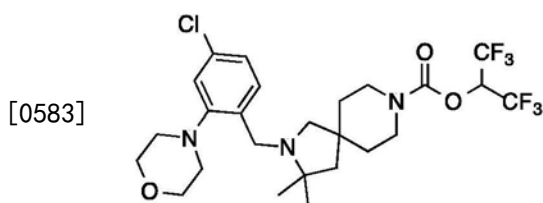
[0578] 在0°C下,将氯甲酸1-氯乙酯(0.02mL,0.170mmol)的DCM(1mL)溶液逐滴添加至2-(4-氯苄基)-8-(4-甲氧基苄基)-3,3-二甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷(48mg,0.120mmol)的DCM(1mL)溶液中。将反应在0°C下搅拌20min,并浓缩。将粗物质重悬浮于MeOH(5mL)中,并加热至60°C持续1h。将反应混合物浓缩,并向残余物中添加DCM(3mL)和TEA(100 μ L)。将混合物冷却至0°C。添加双(1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基)碳酸酯(0.09mL,0.120mmol),并将反应混合物在室温下搅拌1h。将反应用MeOH(0.5mL)猝灭,并浓缩。将得到的油状物在硅胶柱(在己烷中的0至30%EtOAc)上纯化,得到呈澄清油状物的1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基2-(4-氯苄基)-3,3-二甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯(22mg,0.045mmol,产率39%)。¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δ 7.39-7.13(m,4H), 5.75(hept, J=6.3,1.5Hz,1H), 3.63-3.29(m,6H), 2.59-2.36(m,2H), 1.73-1.51(m,6H), 1.25-1.06(m,6H)。LCMS(ESI, m/z): 487.2[M+H]⁺。

[0579] 实施例49:1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基2-(4-氯-2-甲氧基苄基)-3,3-二甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯



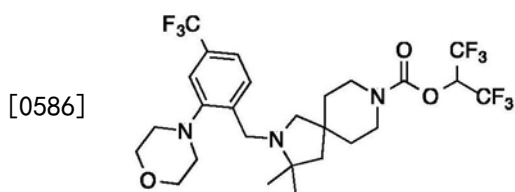
[0581] 按照实施例48步骤4-6的代表性程序,由(1-(4-甲氧基苄基)-4-(2-甲基烯丙基)哌啶-4-基)甲胺和4-氯-2-甲氧基苯甲醛制备标题化合物,得到1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基2-(4-氯-2-甲氧基苄基)-3,3-二甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.38 (d, J=7.9Hz, 1H), 6.93 (dt, J=8.1, 2.1Hz, 1H), 6.84 (t, J=2.2Hz, 1H), 5.84-5.69 (m, 1H), 3.86-3.80 (m, 3H), 3.53-3.37 (m, 6H), 2.60-2.47 (m, 2H), 1.72-1.53 (m, 6H), 1.13 (s, 6H)。LCMS (ESI, m/z) : 517.1 [M+H]⁺。

[0582] 实施例50:1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基2-(4-氯-2-吗啉基苄基)-3,3-二甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯

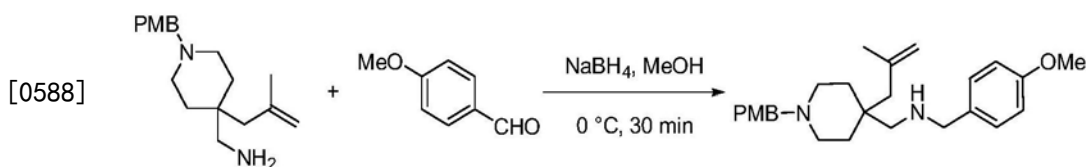


[0584] 按照实施例48步骤4-6的代表性程序,由(1-(4-甲氧基苄基)-4-(2-甲基烯丙基)哌啶-4-基)甲胺和4-氯-2-吗啉基苯甲醛制备标题化合物,得到呈澄清油状物的1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基2-(4-氯-2-吗啉基苄基)-3,3-二甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.37 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.00-6.91 (m, 2H), 5.66 (dd, J=6.3Hz, 1H), 3.76 (t, J=4.5Hz, 4H), 3.47 (s, 2H), 3.39-3.31 (m, 4H), 2.86 (q, J=3.7Hz, 4H), 2.39 (s, 2H), 1.55 (s, 2H), 1.53-1.43 (m, 4H), 1.06 (d, J=2.3Hz, 6H)。LCMS (ESI, m/z) : 572.1 [M+H]⁺。

[0585] 实施例51:1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基3,3-二甲基-2-(2-吗啉基-4-(三氟甲基)苄基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯

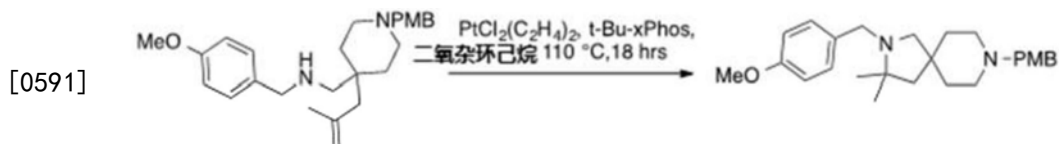


[0587] 步骤1:N-(4-甲氧基苄基)-1-(1-(4-甲氧基苄基)-4-(2-甲基烯丙基)哌啶-4-基)甲胺的制备



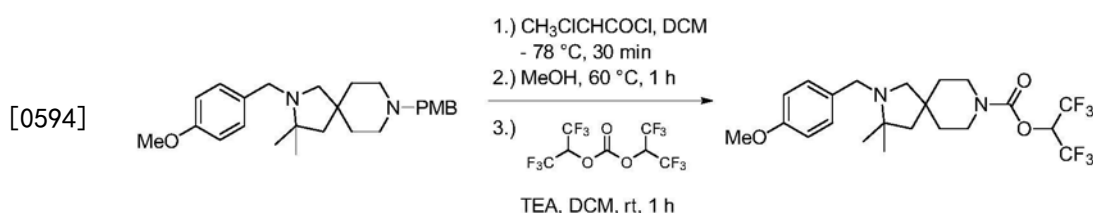
[0589] 按照实施例48步骤4的代表性程序,由(1-(4-甲氧基苄基)-4-(2-甲基烯丙基)哌啶-4-基)甲胺和4-甲氧基苯甲醛制备标题化合物,得到N-(4-甲氧基苄基)-1-(1-(4-甲氧基苄基)-4-(2-甲基烯丙基)哌啶-4-基)甲胺。LCMS (ESI, m/z) : 409.1 [M+H]⁺。

[0590] 步骤2:2,8-双(4-甲氧基苄基)-3,3-二甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷的制备



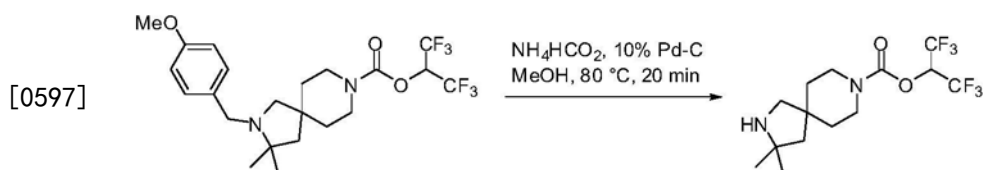
[0592] 除使用18h的反应时间之外,按照实施例48步骤5的代表性程序,由N-(4-甲氧基苄基)-1-(1-(4-甲氧基苄基)-4-(2-甲基烯丙基)哌啶-4-基)甲胺制备标题化合物。该反应得到2,8-双(4-甲氧基苄基)-3,3-二甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷。¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δ7.26(d,J=8.4Hz,2H),6.86(d,J=8.5Hz,2H),5.75(hept,J=6.3Hz,1H),3.83(s,3H),3.54-3.36(m,6H),2.48(s,2H),1.66-1.53(m,8H),1.14(d,J=3.1Hz,6H)。LCMS(ESI,m/z):409.2[M+H]⁺。

[0593] 步骤3:1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基2-(4-甲氧基苄基)-3,3-二甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯的制备



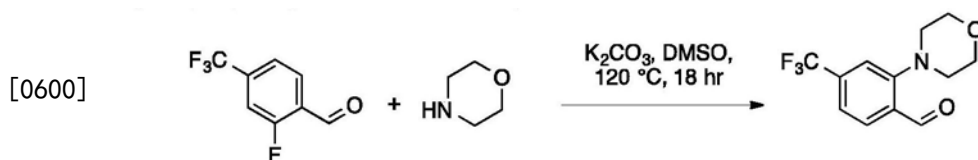
[0595] 按照实施例48步骤6的代表性程序,由2,8-双(4-甲氧基苄基)-3,3-二甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷制备标题化合物,得到呈澄清油状物的1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基2-(4-甲氧基苄基)-3,3-二甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯。¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δ7.26(s,2H),6.93-6.83(m,2H),5.77(hept,J=6.3Hz,1H),3.83(s,3H),3.56-3.34(m,6H),2.49(d,J=1.6Hz,2H),1.65(s,2H),1.59(dt,J=10.3,5.5Hz,4H),1.15(d,J=3.2Hz,6H)。LCMS(ESI,m/z):483.1[M+H]⁺。

[0596] 步骤4:1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基3,3-二甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯的制备



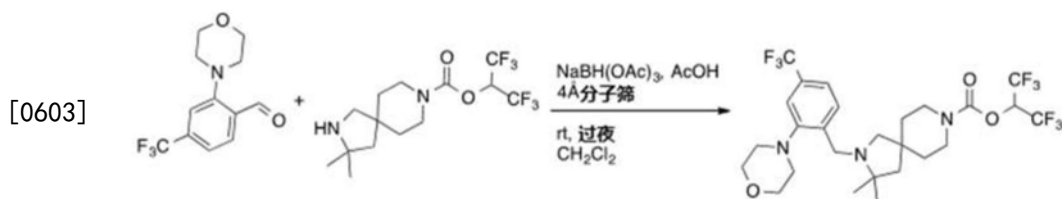
[0598] 向烧瓶中充入1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基2-(4-甲氧基苄基)-3,3-二甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯(590mg,1.22mmol)、MeOH(20mL)、甲酸铵(385mg,6.11mmol)和10%碳载钯(250mg,0.060mmol)。将反应加热至80℃持续20min。将反应混合物过滤,浓缩,在DCM中稀释,用饱和Na₂CO₃洗涤,并用DCM萃取(3x)。将合并的有机层经无水Na₂SO₄干燥,过滤,并浓缩。将得到的油状物在硅胶柱(在己烷中的0至100%丙酮)上纯化,得到呈澄清油状物的1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基3,3-二甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯(400mg,1.10mmol,产率90%)。¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δ5.73(hept,J=6.2Hz,1H),3.59-3.48(m,2H),3.44-3.32(m,2H),2.83(s,2H),1.84(br s,1H),1.63-1.43(m,6H),1.17(s,6H)。LCMS(ESI,m/z):363.1[M+H]⁺。

[0599] 步骤5:4-(三氟甲基)-2-吗啉基苯甲醛的制备



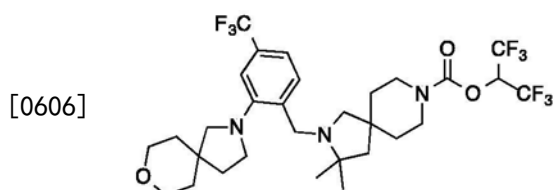
[0601] 除使用DMSO和120℃之外,按照实施例16步骤1的代表性程序,由4-(三氟甲基)-2-氟苯甲醛和吗啉制备标题化合物,得到呈黄色固体的4-(三氟甲基)-2-吗啉基苯甲醛。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ10.21 (s, 1H), 7.73 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.20-6.96 (m, 2H), 4.11-3.77 (m, 4H), 3.17-2.96 (m, 4H)。LCMS (ESI, m/z): 226.0 [M+H]⁺。

[0602] 步骤6: 1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基3,3-二甲基-2-(2-吗啉基-4-(三氟甲基)苄基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯的制备



[0604] 向小瓶中充入2-吗啉基-4-(三氟甲基)苯甲醛(42mg, 0.170mmol)、1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基3,3-二甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯和DCM (2mL)。添加分子筛(500mg)和乙酸(7mg, 0.110mmol), 并将反应混合物搅拌30min。添加NaBH(OAc)₃ (35mg, 0.170mmol), 并将混合物在室温下搅拌过夜。将混合物倾入盐水(30mL)中, 并用DCM (2x50mL) 萃取。将合并的有机层经无水Na₂SO₄干燥, 过滤, 并浓缩。将得到的油状物在硅胶柱(在己烷中的0至50%EtOAc)上纯化, 得到呈白色固体的1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基3,3-二甲基-2-(2-吗啉基-4-(三氟甲基)苄基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯(45mg, 0.072mmol, 产率66%)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ7.67 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.36-7.25 (m, 2H), 5.81-5.67 (m, 2H), 3.87 (t, J=3.7Hz, 4H), 3.63 (s, 2H), 3.47-3.41 (m, 4H), 3.00-2.94 (m, 4H), 2.49 (s, 2H), 1.72-1.64 (m, 2H), 1.64-1.54 (m, 4H), 1.16 (s, 6H)。LCMS (ESI, m/z): 606.1 [M+H]⁺。

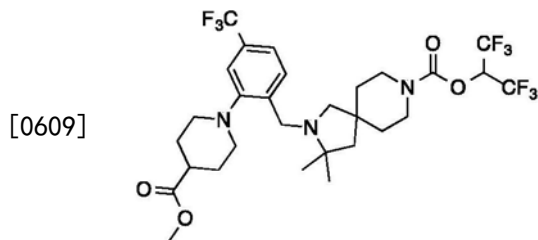
[0605] 实施例52: 1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基2-(2-(8-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸烷-2-基)-4-(三氟甲基)苄基)-3,3-二甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯



[0607] 按照实施例51步骤5-6的代表性程序,由1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基3,3-二甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯和2-氟-4-(三氟甲基)苯甲醛制备标题化合物,得到呈澄清油状物的1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基2-(2-(8-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸烷-2-基)-4-(三氟甲基)苄基)-3,3-二甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ7.68 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.16 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 5.74 (hept, J=6.3Hz, 1H), 3.71 (h, J=7.5Hz, 4H), 3.55 (s, 2H), 3.44 (qt, J=13.7, 7.0Hz, 4H), 3.27 (td, J=6.7, 4.5Hz, 2H), 3.07 (s, 2H), 2.47-2.41 (m, 2H), 1.85 (t, J=7.0Hz, 2H), 1.77-1.66 (m, 5H), 1.59

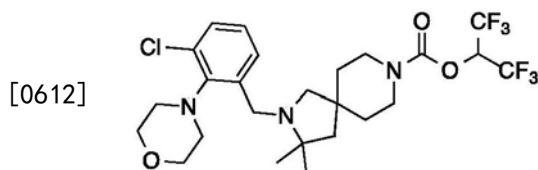
(dt, $J=10.5, 5.7\text{Hz}$, 5H), 1.15 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 6H)。LCMS (ESI, m/z): 660.1 $[M+H]^+$ 。

[0608] 实施例53: 1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基-2-(2-(4-(甲氧羰基)哌啶-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)-3,3-二甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯



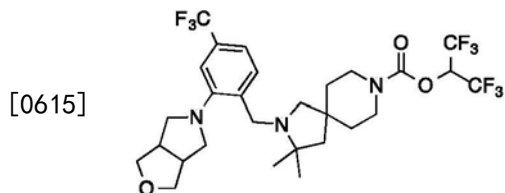
[0610] 按照实施例51步骤5-6的代表性程序,由1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基-3,3-二甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯、哌啶-4-甲酸甲酯和2-氟-4-(三氟甲基)苯甲醛制备标题化合物,得到呈白色固体的1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基-2-(2-(4-(甲氧羰基)哌啶-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)-3,3-二甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.70 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.35-7.28 (m, 1H), 7.26 (s, 1H), 5.76 (hept, $J=5.9\text{Hz}$, 1H), 3.74 (d, $J=1.3\text{Hz}$, 3H), 3.61 (s, 2H), 3.45 (s, 4H), 3.16 (d, $J=11.6\text{Hz}$, 2H), 2.73 (q, $J=10.7\text{Hz}$, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.05 (d, $J=12.2\text{Hz}$, 2H), 2.00-1.86 (m, 2H), 1.72-1.51 (m, 6H), 1.17 (s, 6H)。LCMS (ESI, m/z): 662.1 $[M+H]^+$ 。

[0611] 实施例54: 1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基-2-(3-氯-2-吗啉基苄基)-3,3-二甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯



[0613] 按照实施例51步骤5-6的代表性程序,由1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基-3,3-二甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯、吗啉和2-氟-3-氯苯甲醛制备标题化合物,得到呈淡黄色固体的1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基-2-(3-氯-2-吗啉基苄基)-3,3-二甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.43 (dd, $J=7.6, 1.7\text{Hz}$, 1H), 7.20 (dd, $J=7.9, 1.7\text{Hz}$, 1H), 7.08 (t, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 5.73 (hept, $J=6.3\text{Hz}$, 1H), 3.88 (dt, $J=10.7, 3.0\text{Hz}$, 2H), 3.79-3.58 (m, 6H), 3.43 (dt, $J=7.7, 4.0\text{Hz}$, 4H), 2.78-2.70 (m, 2H), 2.54-2.42 (m, 2H), 1.67-1.63 (m, 2H), 1.64-1.53 (m, 4H), 1.14 (d, $J=2.1\text{Hz}$, 6H)。LCMS (ESI, m/z): 572.1 $[M+H]^+$ 。

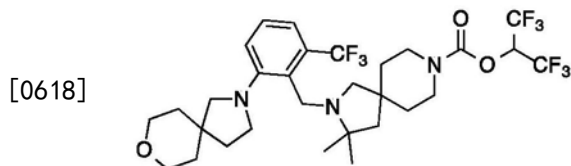
[0614] 实施例55: 1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基-3,3-二甲基-2-(2-(四氢-1H-咪喃并[3,4-c]吡咯-5(3H)-基)-4-(三氟甲基)苄基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯



[0616] 按照实施例51步骤5-6的代表性程序,由1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基-3,3-二甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯、六氢-1H-咪喃并[3,4-c]吡咯和2-氟-4-(三氟甲

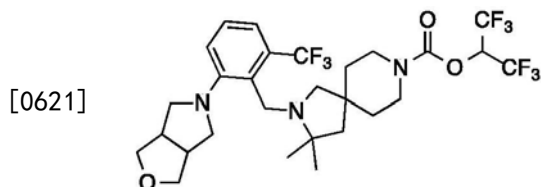
基) 苯甲醛制备标题化合物, 得到呈白色固体的1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基3,3-二甲基-2-(2-(四氢-1H-咪喃并[3,4-c]吡咯-5(3H)-基)-4-(三氟甲基)苄基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.74 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.33-7.20 (m, 2H), 5.75 (hept, J=6.3Hz, 1H), 4.07 (dd, J=8.7, 6.3Hz, 2H), 3.67-3.60 (m, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.55-3.36 (m, 4H), 3.20-3.09 (m, 2H), 3.02-2.93 (m, 4H), 2.46 (s, 2H), 1.68 (s, 2H), 1.62 (dt, J=10.9, 5.7Hz, 4H), 1.17 (d, J=2.4Hz, 6H)。LCMS (ESI, m/z): 632 [M+H]⁺。

[0617] 实施例56: 1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基2-(2-(8-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸烷-2-基)-6-(三氟甲基)苄基)-3,3-二甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯



[0619] 按照实施例51步骤5-6的代表性程序, 由1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基3,3-二甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯、8-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸烷和2-氟-6-(三氟甲基)苯甲醛制备标题化合物, 其中对步骤6进行以下修改: 向小瓶中充入2-(8-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸烷-2-基)-6-(三氟甲基)苯甲醛(100mg, 0.320mmol) 和1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基3,3-二甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯(80mg, 0.220mmol) 和DCM(2.0mL)。添加分子筛(500mg) 和乙酸(15mg, 0.250mmol), 并将反应搅拌30min。添加NaBH(OAc)₃(50mg, 0.240mmol), 并将混合物在室温下搅拌过夜。再次添加2-(8-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸烷-2-基)-6-(三氟甲基)苯甲醛(100mg, 0.320mmol) 和NaBH(OAc)₃(50mg, 0.240mmol), 并将混合物再搅拌24h。将混合物倾入盐水(30mL) 中, 并用DCM(2x50mL) 萃取。将合并的有机层经无水Na₂SO₄干燥, 过滤, 并浓缩。将得到的油状物在硅胶柱(在己烷中的0至50%EtOAc) 上纯化, 得到呈淡黄色固体的1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基2-(2-(8-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸烷-2-基)-6-(三氟甲基)苄基)-3,3-二甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯(10mg, 0.014mmol, 产率7%)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.31-7.05 (m, 3H), 5.63 (hept, J=6.1Hz, 1H), 3.75 (s, 2H), 3.70-3.50 (m, J=4.2Hz, 4H), 3.26 (s, 4H), 3.08 (td, J=7.1, 3.2Hz, 2H), 2.96-2.80 (m, 2H), 1.77 (t, J=6.9Hz, 2H), 1.65-1.57 (m, 4H), 1.51 (s, 2H), 1.45 (s, 2H), 1.38 (dt, J=11.3, 6.1Hz, 4H), 0.98 (s, 6H)。LCMS (ESI, m/z): 660.1 [M+H]⁺。

[0620] 实施例57: 1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基3,3-二甲基-2-(2-(四氢-1H-咪喃并[3,4-c]吡咯-5(3H)-基)-6-(三氟甲基)苄基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯

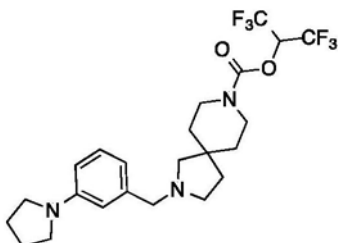


[0622] 按照实施例56的代表性程序, 由1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基3,3-二甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯、六氢-1H-咪喃并[3,4-c]吡咯和2-氟-6-(三氟甲基)苯甲醛制备标题化合物, 得到呈白色固体的1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基3,3-二甲基-2-(2-(四氢-1H-咪喃并[3,4-c]吡咯-5(3H)-基)-6-(三氟甲基)苄基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.43 (dd, J=5.1, 4.0Hz, 1H), 7.35-7.27 (m, 2H), 5.74 (hept, J

=6.1Hz, 1H), 4.13-4.01 (m, 1H), 3.89 (s, 2H), 3.74-3.58 (m, 2H), 3.49-3.24 (m, 4H), 3.21-3.02 (m, 3H), 3.02-2.81 (m, 5H), 2.32 (s, 2H), 1.56 (s, 2H), 1.54-1.40 (m, 5H), 1.10 (s, 6H)。LCMS (ESI, m/z): 632 [M+H]⁺。

[0623] 实施例58: 1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基2-(3-(吡咯烷-1-基)苄基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯

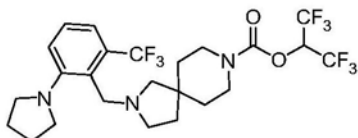
[0624]



[0625] 按照实施例1步骤1-3的代表性程序,由可商购的3-(吡咯烷-1-基)苯甲醛和可商购的2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-2-甲酸叔丁酯直接合成标题化合物,得到呈澄清油状物的1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基2-(3-(吡咯烷-1-基)苄基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ7.23-7.11 (m, 1H), 6.68-6.46 (m, 3H), 5.84-5.68 (m, 1H), 3.64-3.41 (m, 6H), 3.36-3.24 (m, 4H), 2.75-2.60 (m, 2H), 2.49-2.36 (m, 2H), 2.07-1.95 (m, 4H), 1.72-1.66 (m, 2H), 1.66-1.57 (m, 4H)。LCMS (ESI, m/z): 494.2 [M+H]⁺。

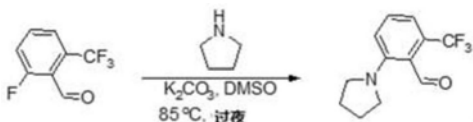
[0626] 实施例59: 1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基2-(2-(吡咯烷-1-基)-6-(三氟甲基)苄基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯

[0627]



[0628] 步骤1: 2-(吡咯烷-1-基)-6-(三氟甲基)苯甲醛的制备

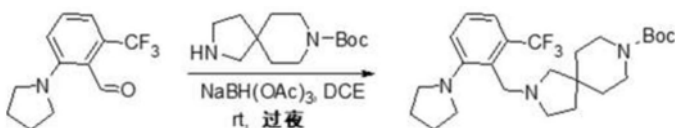
[0629]



[0630] 在氮气下,向烧瓶中充入2-氟-6-(三氟甲基)苯甲醛(6.00g, 31.2mmol, 1.00当量)、吡咯烷(3.33g, 46.8mmol, 1.50当量)、碳酸钾(10.8g, 78.1mmol, 2.50当量)和DMSO(50mL)。将得到的溶液在85°C下搅拌过夜,并用H₂O(20mL)稀释。将得到的溶液用EtOAc(3x50mL)萃取,并合并有机层,用H₂O(2x20mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤,并浓缩。将残余物在硅胶柱(9:91EtOAc/石油醚)上纯化,得到5.98g(产率79%)呈黄色油状物的2-(吡咯烷-1-基)-6-(三氟甲基)苯甲醛。LCMS (ESI, m/z): 244 [M+H]⁺。

[0631] 步骤2: 2-(2-(吡咯烷-1-基)-6-(三氟甲基)苄基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯的制备

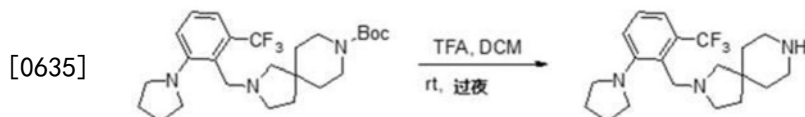
[0632]



[0633] 向烧瓶中充入2-(吡咯烷-1-基)-6-(三氟甲基)苯甲醛(200mg, 0.820mmol, 1.00当量)、2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯(198mg, 0.820mmol, 1.00当量)和DCE(10mL)。

将得到的溶液在室温下搅拌30min,并添加 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (523mg, 2.47mmol, 3.00当量)。将得到的溶液在室温下搅拌过夜,并用 H_2O (10mL) 猝灭。将得到的溶液用DCM (3x15mL) 萃取,并合并有机层,用盐水 (15mL) 洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤,并浓缩。将残余物在硅胶柱 (1:1EtOAc/石油醚) 上纯化,得到230mg (产率60%) 呈无色油状物的2-(2-(吡咯烷-1-基)-6-(三氟甲基)苄基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯。LCMS (ESI, m/z): 468 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0634] 步骤3: 2-(2-(吡咯烷-1-基)-6-(三氟甲基)苄基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷的制备



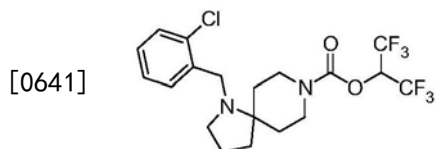
[0636] 向烧瓶中充入2-(2-(吡咯烷-1-基)-6-(三氟甲基)苄基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯 (230mg, 0.490mmol, 1.00当量) 和DCM (8mL)。在 0°C 下添加TFA (1mL)。将得到的溶液在室温下搅拌过夜,并浓缩,得到260mg (粗品) 呈黄色油状物的2-(2-(吡咯烷-1-基)-6-(三氟甲基)苄基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷。LCMS (ESI, m/z): 368 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0637] 步骤4: 1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基-2-(2-(吡咯烷-1-基)-6-(三氟甲基)苄基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯的制备

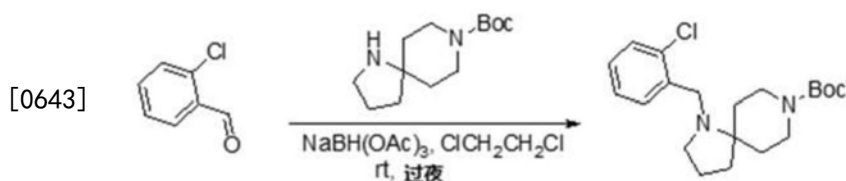


[0639] 在氮气下,向烧瓶中充入三光气 (51.0mg, 0.170mmol, 0.17当量) 和DCM (10mL)。在 0°C 下添加HFIP (166mg, 0.990mmol, 1.00当量), 随后添加DIEA (509mg, 3.94mmol, 3.99当量)。将得到的溶液在 0°C 下搅拌1h, 随后添加2-(2-(吡咯烷-1-基)-6-(三氟甲基)苄基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷 (181mg, 0.490mmol, 0.50当量)。将得到的溶液在 0°C 下搅拌5h, 并浓缩。将粗产物通过制备型HPLC纯化, 得到24.0mg (产率4%) 呈白色固体的1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基-2-(2-(吡咯烷-1-基)-6-(三氟甲基)苄基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯。 ^1H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ 7.14-7.38 (m, 3H), 5.67-5.80 (m, 1H), 3.79 (s, 2H), 3.36-3.49 (m, 4H), 3.13 (br, 4H), 2.46-2.51 (t, $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 2.27 (s, 2H), 1.92 (br, 4H), 1.52-1.57 (m, 6H)。LCMS (ESI, m/z): 562 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0640] 实施例60: 1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基-1-(2-氯苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯

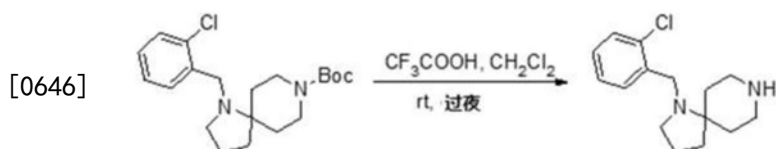


[0642] 步骤1: 1-(2-氯苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯的制备



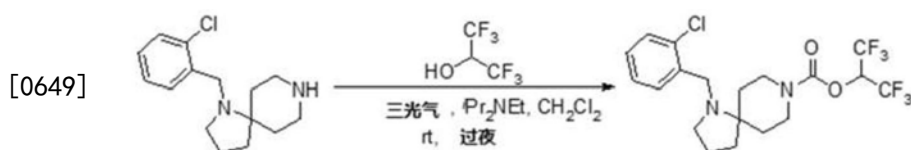
[0644] 向烧瓶中充入2-氯苯甲醛(1.00,7.11mmol,1.00当量)、1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯(2.00g,8.32mmol,1.20当量)和DCE(20mL)。将混合物在室温下搅拌1h。添加 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (4.50g,21.2mmol,3.00当量)。将得到的溶液在室温下搅拌过夜,然后用 H_2O (20mL)稀释。将得到的混合物用DCM(3x20mL)萃取。合并有机层,用盐水(1x100mL)洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤,并浓缩。将残余物在硅胶柱(使用EtOAc/石油醚(50/50))上纯化,得到1.90g(产率73%)呈无色油状物的1-(2-氯苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯。LCMS(ESI,m/z):365[M+H]⁺。

[0645] 步骤2:1-(2-氯苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷的制备



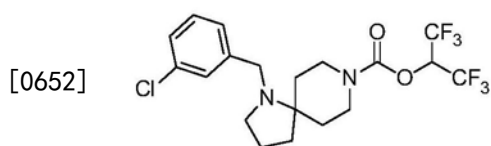
[0647] 向烧瓶中充入1-(2-氯苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯(470mg,1.29mmol,1.00当量)、TFA(4mL)和DCM(10mL)。将得到的溶液在室温下搅拌过夜,并浓缩,得到300mg(产率88%)呈黄色油状物的1-(2-氯苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷。LCMS(ESI,m/z):265[M+H]⁺。

[0648] 步骤3:1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(2-氯苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯的制备



[0650] 向烧瓶中充入三光气(149mg,0.500mmol,0.70当量)和DCM(15mL)。在0℃下添加HFIP(240mg,1.43mmol,2.00当量)和DIEA(740mg,5.73mmol,8.00当量)。将混合物在室温下搅拌2h,随后添加1-(2-氯苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷(190mg,0.720mmol,1.00当量)。将得到的溶液在室温下搅拌过夜,并用 H_2O (10mL)稀释。将得到的混合物用DCM(3x10mL)萃取。合并有机层,用盐水(1x50mL)洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤,并浓缩。将粗产物通过制备型HPLC纯化,得到114.9mg(产率35%)呈白色固体的1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(2-氯苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯。¹H NMR(300MHz,氯仿-d) δ 7.42-7.59(m,1H),7.32-7.34(m,1H),7.06-7.24(m,2H),5.70-5.83(m,1H),4.21(t,J=12.4Hz,2H),3.92(s,2H),2.91-3.05(m,2H),2.63-2.76(m,2H),1.72-1.82(m,6H),1.49-1.58(m,2H)。LCMS(ESI,m/z):459[M+H]⁺。

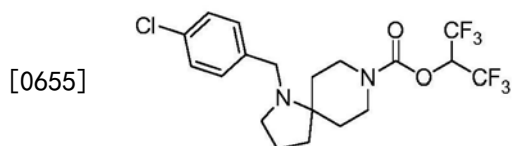
[0651] 实施例61:1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(3-氯苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯



[0653] 按照实施例60的代表性程序,由可商购的3-氯苯甲醛直接合成标题化合物,得到呈无色油状物的1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(3-氯苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯。¹H NMR(300MHz,氯仿-d) δ 7.32(s,1H),7.16-7.28(m,3H),5.70-5.83(m,1H),4.16-

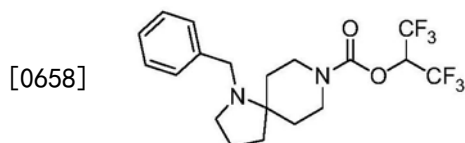
4.26 (m, 2H), 3.51-3.60 (m, 2H), 2.90-3.05 (m, 2H), 2.64-2.76 (m, 2H), 1.64-1.87 (m, 6H), 1.43-1.47 (m, 2H)。LCMS (ESI, m/z): 459 [M+H]⁺。

[0654] 实施例62: 1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基-1-(4-氯苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯



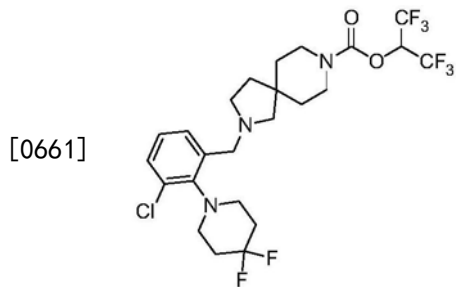
[0656] 按照实施例60的代表性程序,由可商购的4-氯苯甲醛直接合成标题化合物,得到呈白色固体的1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基-1-(4-氯苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯。¹H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ 7.25 (d, J=2.7Hz, 4H), 5.69-5.82 (m, 1H), 4.17-4.33 (m, 2H), 3.55 (s, 2H), 2.91-3.05 (m, 2H), 2.64-2.66 (m, 2H), 1.60-1.99 (m, 6H), 1.46-1.50 (m, 2H)。LCMS (ESI, m/z): 459 [M+H]⁺。

[0657] 实施例63: 1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基-1-苄基-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯

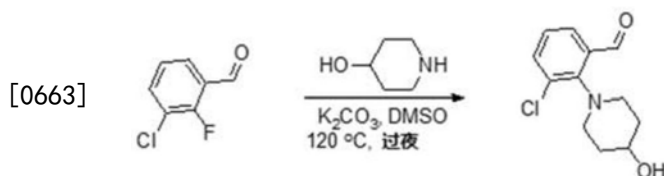


[0659] 按照实施例60的代表性程序,由可商购的苯甲醛直接合成标题化合物,得到呈白色固体的1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基-1-苄基-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯。¹H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ 7.22-7.31 (m, 5H), 5.70-5.82 (m, 1H), 4.21 (t, J=13.0Hz, 2H), 3.58 (s, 2H), 2.91-3.05 (m, 2H), 2.68-2.70 (m, 2H), 1.69-1.80 (m, 6H), 1.47-1.51 (m, 2H)。LCMS (ESI, m/z): 425 [M+H]⁺。

[0660] 实施例64: 1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基-2-(3-氯-2-(4,4-二氟哌啶-1-基)苄基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯



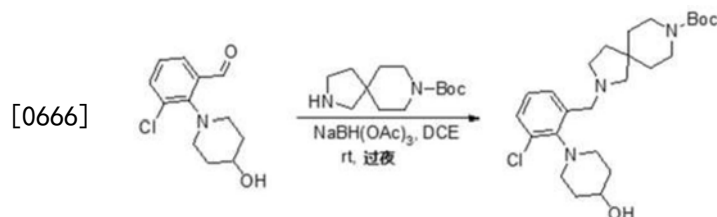
[0662] 步骤1: 3-氯-2-(4-羟基哌啶-1-基)苯甲醛的制备



[0664] 在氮气下,向烧瓶中充入3-氯-2-氟苯甲醛(3.00g, 18.9mmol, 1.00当量)、哌啶-4-醇(2.86g, 28.3mmol, 1.49当量)、碳酸钾(7.81g, 56.5mmol, 2.99当量)和DMSO(30mL)。将得到的溶液在120℃下搅拌过夜,并用H₂O(15mL)稀释。将得到的溶液用EtOAc(3x30mL)萃取,

并合并有机层,经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤,并浓缩。将残余物在硅胶柱(27:63EtOAc/石油醚)上纯化,得到3.20g(产率71%)呈黄色油状物的3-氯-2-(4-羟基哌啶-1-基)苯甲醛。LCMS(ESI, m/z): 240[M+H]⁺。

[0665] 步骤2: 2-(3-氯-2-(4-羟基哌啶-1-基)苄基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯的制备



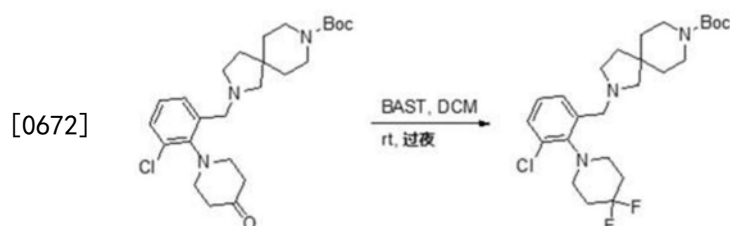
[0667] 向烧瓶中充入3-氯-2-(4-羟基哌啶-1-基)苯甲醛(1.00g, 4.17mmol, 1.00当量)、2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯(1.00g, 4.16mmol, 1.00当量)和DCE(20mL)。将得到的溶液在室温下搅拌30min,并添加 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (2.65g, 12.5mmol, 3.00当量)。将得到的溶液在室温下搅拌过夜,并用 H_2O (15mL)猝灭。将混合物用DCM(3x20mL)萃取,并合并有机层,经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤,并浓缩。将残余物在硅胶柱(30:70EtOAc/石油醚)上纯化,得到760mg(产率39%)呈黄色油状物的2-(3-氯-2-(4-羟基哌啶-1-基)苄基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯。LCMS(ESI, m/z): 464[M+H]⁺。

[0668] 步骤3: 2-(3-氯-2-(4-氧代哌啶-1-基)苄基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯的制备



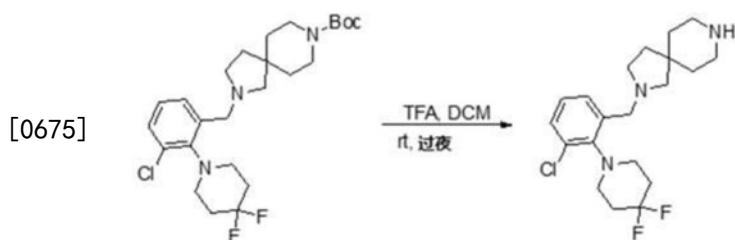
[0670] 向烧瓶中充入2-(3-氯-2-(4-羟基哌啶-1-基)苄基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯(760mg, 1.64mmol, 1.00当量)、(1,1,1-三乙酰氧基)-1,1-二氢-1,2-苯并碘氧戊环-3(1H)-酮(1.04g, 2.45mmol, 1.50当量)和DCM(20mL)。将得到的溶液在室温下搅拌过夜,并用 H_2O (15mL)猝灭。将混合物用DCM(3x20mL)萃取,并合并有机层,经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤,并浓缩。将残余物在硅胶柱(45:55EtOAc/石油醚)上纯化,得到280mg(产率37%)呈黄色油状物的2-(3-氯-2-(4-氧代哌啶-1-基)苄基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯。LCMS(ESI, m/z): 462[M+H]⁺。

[0671] 步骤4: 2-(3-氯-2-(4,4-二氟哌啶-1-基)苄基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯的制备



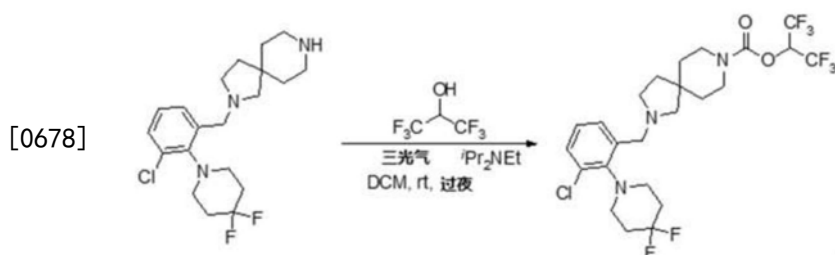
[0673] 在氮气下,向烧瓶中充入2-(3-氯-2-(4-氧代哌啶-1-基)苄基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯(280mg,0.610mmol,1.00当量)和DCM(10mL)。在0℃下添加双(2-甲氧基乙基)氨基三氟化硫(403mg,1.82mmol,3.01当量)。将得到的溶液在室温下搅拌过夜,并用H₂O(10mL)猝灭。将混合物用DCM(3x15mL)萃取,并合并有机层,经无水Na₂SO₄干燥,过滤,并浓缩。将粗产物通过制备型HPLC纯化,得到70.0mg(产率24%)呈黄色油状物的2-(3-氯-2-(4,4-二氟哌啶-1-基)苄基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯。LCMS(ESI, m/z):484[M+H]⁺。

[0674] 步骤5:2-(3-氯-2-(4,4-二氟哌啶-1-基)苄基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷的制备



[0676] 向烧瓶中充入2-(3-氯-2-(4,4-二氟哌啶-1-基)苄基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯(70.0mg,0.140mmol,1.00当量)、DCM(5mL)和TFA(1mL)。将得到的溶液在室温下搅拌过夜,并浓缩,得到50.0mg(产率90%)呈黄色油状物的2-(3-氯-2-(4,4-二氟哌啶-1-基)苄基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷。LCMS(ESI, m/z):384[M+H]⁺。

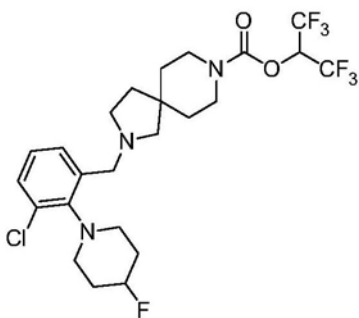
[0677] 步骤6:1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基2-(3-氯-2-(4,4-二氟哌啶-1-基)苄基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯的制备



[0679] 向烧瓶中充入三光气(27.0mg,0.0900mmol,0.70当量)和DCM(10mL)。在0℃下添加HFIP(44.0mg,0.260mmol,2.01当量),随后添加DIEA(50.0mg,0.390mmol,2.97当量)。将得到的溶液在0℃下搅拌1h,并添加2-(3-氯-2-(4,4-二氟哌啶-1-基)苄基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷(50.0mg,0.130mmol,1.00当量)。将得到的溶液在室温下搅拌过夜,并浓缩。将粗产物通过制备型HPLC纯化,得到37.5mg(产率50%)呈黄色油状物的1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基2-(3-氯-2-(4,4-二氟哌啶-1-基)苄基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯。¹H NMR(300MHz,氯仿-d)δ7.24-7.28(m,2H),7.06(t,J=7.8Hz,1H),5.68-5.81(m,1H),3.37-3.64(m,8H),3.00-3.04(m,2H),2.58(br,2H),2.39(br,2H),1.94-2.25(m,4H),1.58-1.66(m,6H)。LCMS(ESI, m/z):578[M+H]⁺。

[0680] 实施例65:1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基2-(3-氯-2-(4-氟哌啶-1-基)苄基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯

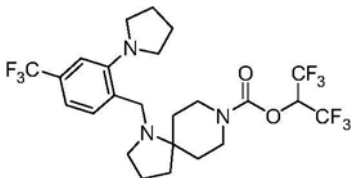
[0681]



[0682] 按照实施例64步骤1、2、5和6的代表性程序,由可商购的3-氯-2-氟苯甲醛和4-氟吡啶直接合成标题化合物,得到呈黄色油状物的1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基2-(3-氯-2-(4-氟吡啶-1-基)苄基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯。¹H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ 7.21-7.24 (m, 2H), 7.04 (t, J=7.6Hz, 1H), 5.70-5.79 (m, 1H), 4.60-4.80 (m, 1H), 3.33-3.66 (m, 8H), 3.01-3.06 (m, 1H), 2.75-2.80 (m, 1H), 2.60 (br, 2H), 2.41 (br, 2H), 1.80-2.12 (m, 4H), 1.58-1.68 (m, 6H)。LCMS (ESI, m/z): 560 [M+H]⁺。

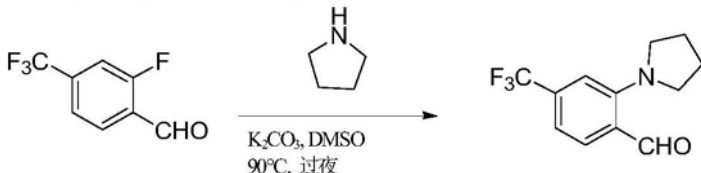
[0683] 实施例66: 1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(2-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯

[0684]



[0685] 步骤1: 2-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苯甲醛的制备

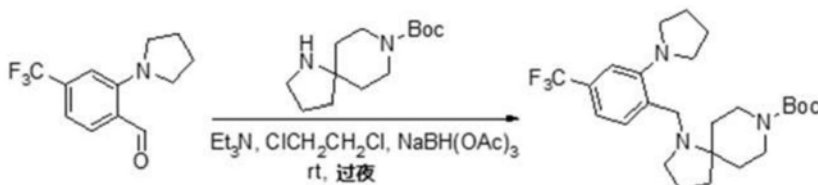
[0686]



[0687] 在氮气下,向烧瓶中充入2-氟-4-(三氟甲基)苯甲醛(6.00g, 31.2mmol, 1.00当量)、吡咯烷(3.30g, 46.4mmol, 1.50当量)、碳酸钾(12.9g, 93.3mmol, 3.00当量)和DMSO(50mL)。将得到的溶液在90℃下搅拌过夜,并用H₂O(20mL)稀释。将混合物用DCM(3x50mL)萃取,并合并有机层,用盐水(3x10mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤,并浓缩。将残余物在硅胶柱(1:20EtOAc/石油醚)上纯化,得到6.00g(产率79%)呈黄色油状物的2-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苯甲醛。LCMS (ESI, m/z): 244 [M+H]⁺。

[0688] 步骤2: 1-(2-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯的制备

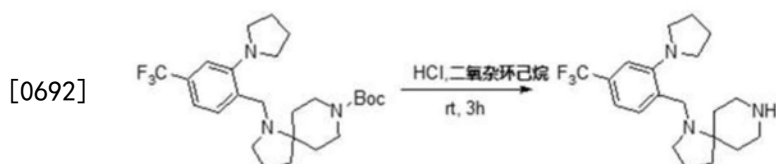
[0689]



[0690] 向烧瓶中充入1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯(500mg, 2.08mmol, 1.00当量)、DCE(10mL)、TEA(630mg, 6.23mmol, 3.00当量)和2-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苯甲

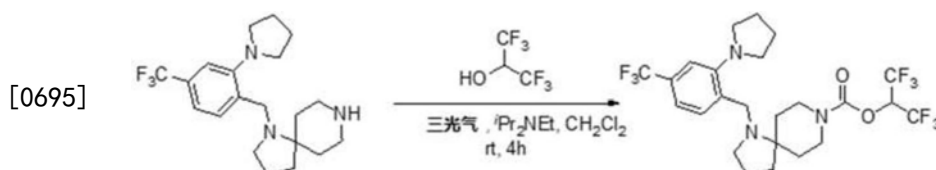
醛 (505mg, 2.08mmol, 1.00当量)。将得到的溶液在室温下搅拌1h。添加 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (1.32mg, 6.24mmol, 3.00当量)。将得到的溶液在室温下搅拌过夜,并用 H_2O (20mL) 稀释。将混合物用DCM (3x30mL) 萃取,并合并有机层,用盐水 (3x10mL) 洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤,并浓缩。将残余物在硅胶柱 (3:7EtOAc/石油醚) 上纯化,得到770mg (产率79%) 呈黄色油状物的1-(2-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯。LCMS (ESI, m/z): 468 [M+H]⁺。

[0691] 步骤3:1-(2-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷的制备



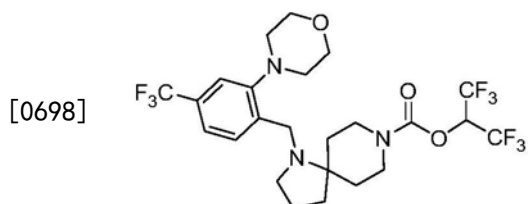
[0693] 向烧瓶中充入1-(2-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯 (770mg, 1.65mmol, 1.00当量)、1,4-二氧杂环己烷 (15mL) 和盐酸 (3mL)。将得到的溶液在室温下搅拌3h,并浓缩,得到600mg (产率99%) 呈黄色油状物的1-(2-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷。LCMS (ESI, m/z): 368 [M+H]⁺。

[0694] 步骤4:1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(2-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯的制备



[0696] 向烧瓶中充入三光气 (85.0mg, 0.290mmol, 0.70当量) 和DCM (10mL)。在0°C下添加HFIP (138mg, 0.820mmol, 2.00当量),随后添加DIEA (264mg, 2.04mmol, 5.00当量)。将得到的溶液在室温下搅拌2h。添加1-(2-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷 (150mg, 0.410mmol, 1.00当量)。将得到的溶液在室温下搅拌2h,并浓缩。将粗产物通过制备型HPLC纯化,得到84.9mg (产率37%) 呈淡黄色油状物的1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(2-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯。¹H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ 7.67 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.12-7.42 (m, 2H), 5.70-5.82 (m, 1H), 4.16-4.30 (m, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.14-3.18 (m, 4H), 2.92-3.06 (m, 2H), 2.61-2.65 (m, 2H), 1.91-2.07 (m, 4H), 1.68-1.88 (m, 6H), 1.45-1.60 (m, 2H)。LCMS (ESI, m/z): 562 [M+H]⁺。

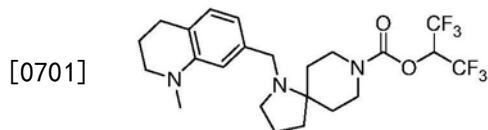
[0697] 实施例67:1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(2-吗啉基-4-(三氟甲基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯



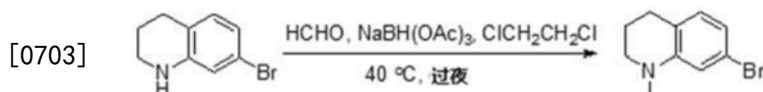
[0699] 按照实施例66的代表性程序,由可商购的吗啉直接合成标题化合物,得到呈淡黄

色油状物的1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(2-吗啉基-4-(三氟甲基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯。¹H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ 7.62 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.26-7.58 (m, 2H), 5.70-5.82 (m, 1H), 4.17-4.32 (m, 2H), 3.85 (t, J=9.0Hz, 4H), 3.70 (s, 2H), 2.91-3.00 (m, 6H), 2.59-2.68 (m, 2H), 1.60-2.01 (m, 6H), 1.26-1.56 (m, 2H)。LCMS (ESI, m/z): 578 [M+H]⁺。

[0700] 实施例68:1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-((1-甲基-1,2,3,4-四氢喹啉-7-基)甲基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯

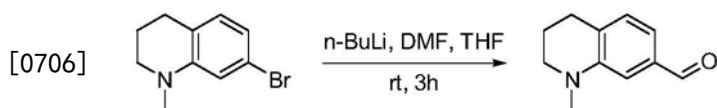


[0702] 步骤1:7-溴-1-甲基-1,2,3,4-四氢喹啉的制备



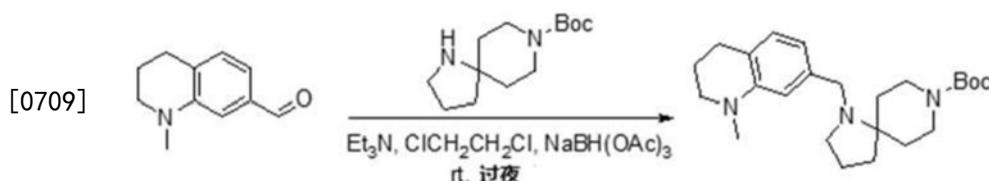
[0704] 向烧瓶中充入7-溴-1,2,3,4-四氢喹啉 (2.50g, 11.8mmol, 1.00当量)、低聚甲醛 (1.10g, 35.4mmol, 3.00当量) 和DCE (30mL)。将得到的溶液在室温下搅拌1h。添加NaBH(OAc)₃ (7.50g, 35.4mmol, 3.00当量), 并将溶液在40℃下搅拌过夜。添加水 (20mL), 并将混合物用DCM (3x30mL) 萃取; 合并有机层, 用盐水 (3x10mL) 洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤, 并浓缩。将残余物在硅胶柱 (1:5EtOAc/石油醚) 上纯化, 得到 (产率67%) 呈黄色油状物的7-溴-1-甲基-1,2,3,4-四氢喹啉。LCMS (ESI, m/z): 226 [M+H]⁺。

[0705] 步骤2:1-甲基-1,2,3,4-四氢喹啉-7-甲醛的制备



[0707] 在氮气下, 向烧瓶中充入7-溴-1-甲基-1,2,3,4-四氢喹啉 (800mg, 3.54mmol, 1.00当量) 和THF (10mL)。在-78℃下逐滴添加正丁基锂 (在THF中2.5M, 1.6mL, 3.92mmol, 1.10当量)。将得到的溶液在-78℃下搅拌30min, 随后添加DMF (1.04g, 14.2mmol, 4.00当量)。将得到的溶液在-78℃下搅拌30min, 然后在室温下搅拌2h。将得到的混合物用H₂O (20mL) 稀释, 并将混合物用DCM (3x30mL) 萃取。合并有机层, 用H₂O (3x10mL) 洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤, 并浓缩。将残余物在硅胶柱 (2:23EtOAc/石油醚) 上纯化, 得到283mg (产率46%) 呈淡黄色油状物的1-甲基-1,2,3,4-四氢喹啉-7-甲醛。LCMS (ESI, m/z): 176 [M+H]⁺。

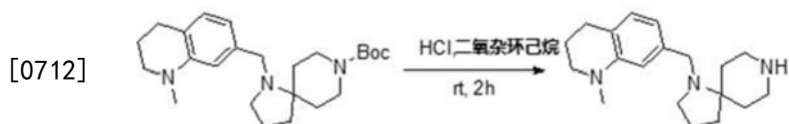
[0708] 步骤3:1-((1-甲基-1,2,3,4-四氢喹啉-7-基)甲基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯的制备



[0710] 向烧瓶中充入1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯 (160mg, 0.670mmol, 1.00当量)、DCE (5mL)、TEA (203mg, 2.01mmol, 3.00当量) 和1-甲基-1,2,3,4-四氢喹啉-7-甲醛 (120mg, 0.680mmol, 1.03当量)。将得到的溶液在室温下搅拌1h。添加NaBH(OAc)₃ (426mg,

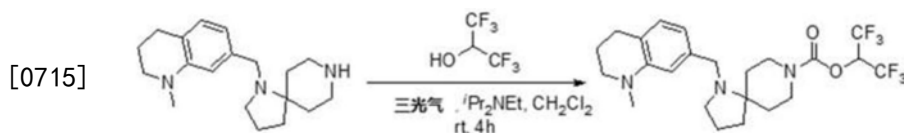
2.01mmol, 3.00当量), 并将得到的溶液在室温下搅拌过夜, 随后用H₂O (20mL) 稀释。将混合物用DCM (3x30mL) 萃取, 并合并有机层, 用盐水 (3x10mL) 洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤, 并浓缩。将残余物在硅胶柱 (EtOAc/石油醚) 上纯化, 得到200mg (产率75%) 呈淡黄色油状物的1-((1-甲基-1,2,3,4-四氢喹啉-7-基)甲基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯。LCMS (ESI, m/z): 400 [M+H]⁺。

[0711] 步骤4: 1-((1-甲基-1,2,3,4-四氢喹啉-7-基)甲基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷的制备



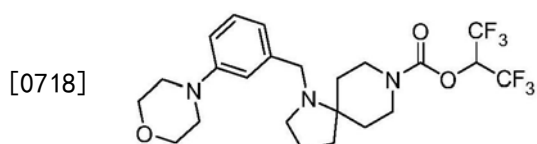
[0713] 向烧瓶中充入1-((1-甲基-1,2,3,4-四氢喹啉-7-基)甲基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯 (200mg, 0.500mmol, 1.00当量)、1,4-二氧杂环己烷 (10mL) 和盐酸 (2mL)。将得到的溶液在室温下搅拌2h, 并浓缩, 得到150mg (产率100%) 呈淡黄色油状物的1-((1-甲基-1,2,3,4-四氢喹啉-7-基)甲基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷。LCMS (ESI, m/z): 300 [M+H]⁺。

[0714] 步骤5: 1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-((1-甲基-1,2,3,4-四氢喹啉-7-基)甲基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯的制备



[0716] 向烧瓶中充入三光气 (104mg, 0.350mmol, 0.70当量) 和DCM (10mL)。在0℃下逐滴添加HFIP (168mg, 1.00mmol, 2.00当量), 随后添加DIEA (323mg, 2.50mmol, 4.99当量)。将得到的溶液在室温下搅拌2h。添加1-((1-甲基-1,2,3,4-四氢喹啉-7-基)甲基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷 (150mg, 0.500mmol, 1.00当量)。将得到的溶液在室温下搅拌2h, 并浓缩。将粗产物通过制备型HPLC纯化, 得到124.0mg (产率50%) 呈淡黄色油状物的1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-((1-甲基-1,2,3,4-四氢喹啉-7-基)甲基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯。¹H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ6.87 (d, J=7.5Hz, 1H), 6.54-6.56 (m, 2H), 5.71-5.82 (m, 1H), 4.15-4.24 (m, 2H), 3.50 (s, 2H), 3.18-3.22 (m, 2H), 2.88-3.22 (m, 5H), 2.65-2.76 (m, 4H), 1.92-2.00 (m, 2H), 1.59-1.79 (m, 6H), 1.26-1.49 (m, 2H)。LCMS (ESI, m/z): 494 [M+H]⁺。

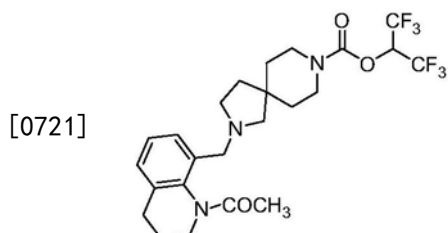
[0717] 实施例69: 1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(3-吗啉基苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯



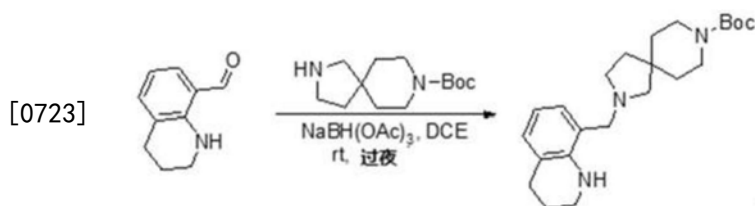
[0719] 按照实施例60的代表性程序, 由3-吗啉基苯甲醛直接合成标题化合物, 得到呈淡黄色油状物的1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(3-吗啉基苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯。¹H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ7.18-7.23 (m, 1H), 6.76-6.91 (m, 3H), 5.69-5.80 (m, 1H), 4.16-4.25 (m, 2H), 3.85-3.94 (m, 4H), 3.50-3.60 (m, 2H), 3.14-3.29 (m, 4H), 2.91-3.05

(m, 2H), 2.66-2.71 (m, 2H), 1.62-1.86 (m, 6H), 1.46-1.56 (m, 2H)。LCMS (ESI, m/z) : 510 [M+H]⁺。

[0720] 实施例70: 1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基-2-((1-乙酰基-1,2,3,4-四氢喹啉-8-基)甲基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯

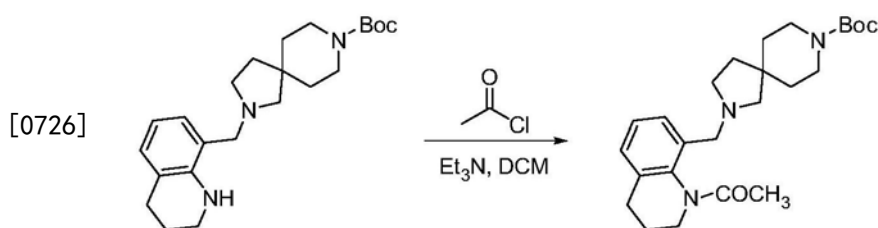


[0722] 步骤1: 2-(1,2,3,4-四氢喹啉-8-基甲基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯的制备



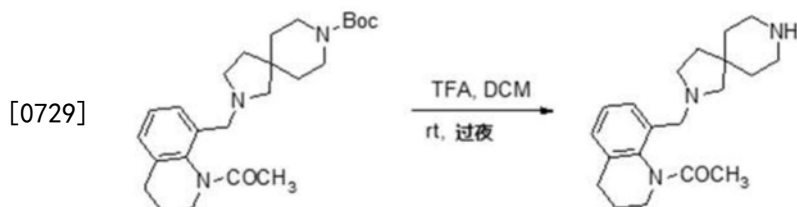
[0724] 向烧瓶中充入1,2,3,4-四氢喹啉-8-甲醛(1.00g, 6.20mmol, 1.00当量)、2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯(1.64g, 6.82mmol, 1.10当量)和DCE(25mL)。将得到的溶液在室温下搅拌1h,并添加NaBH(OAc)₃(3.95g, 18.6mmol, 3.00当量)。将得到的溶液在室温下搅拌过夜,并用H₂O(15mL)猝灭,随后用DCM(3x20mL)萃取。合并有机层,经无水Na₂SO₄干燥,过滤,并浓缩。采用EtOAc/石油醚(22/78)在硅胶柱上纯化残余物,得到1.17g(产率49%)呈黄色油状物的2-(1,2,3,4-四氢喹啉-8-基甲基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯。LCMS (ESI, m/z) : 386 [M+H]⁺。

[0725] 步骤2: 2-((1-乙酰基-1,2,3,4-四氢喹啉-8-基)甲基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯的制备



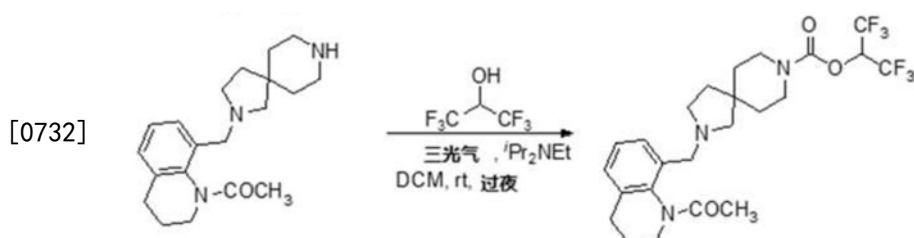
[0727] 向烧瓶中充入2-(1,2,3,4-四氢喹啉-8-基甲基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯(500mg, 1.30mmol, 1.00当量)、乙酰氯(152mg, 1.94mmol, 1.49当量)、DCM(10mL)和TEA(392mg, 3.87mmol, 2.99当量)。将得到的溶液在室温下搅拌过夜,并用H₂O(10mL)猝灭。将得到的溶液用DCM(3x15mL)萃取,并合并有机层,经无水Na₂SO₄干燥,过滤,并浓缩。将残余物在硅胶柱(85:15EtOAc/石油醚)上纯化,得到410mg(产率74%)呈黄色油状物的2-((1-乙酰基-1,2,3,4-四氢喹啉-8-基)甲基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯。LCMS (ESI, m/z) : 428 [M+H]⁺。

[0728] 步骤3: 1-(8-((2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-2-基)甲基)-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)乙烷-1-酮的制备



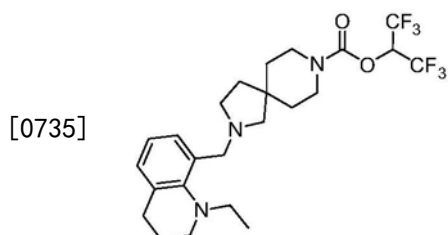
[0730] 向烧瓶中充入2-((1-乙酰基-1,2,3,4-四氢喹啉-8-基)甲基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯(410mg,0.960mmol,1.00当量)、DCM(9mL)和TFA(1.5mL)。将得到的溶液在室温下搅拌过夜,并浓缩,得到300mg(产率96%)呈黄色油状物的1-(8-((2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-2-基)甲基)-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)乙烷-1-酮。LCMS(ESI,m/z):328[M+H]⁺。

[0731] 步骤4:1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基2-((1-乙酰基-1,2,3,4-四氢喹啉-8-基)甲基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯的制备

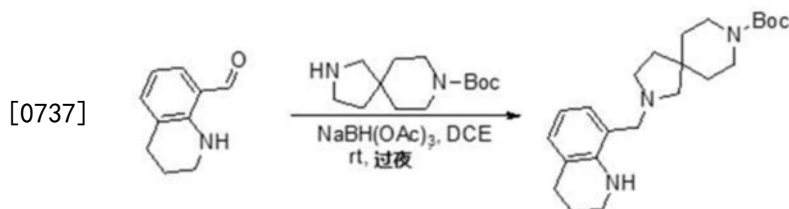


[0733] 向烧瓶中充入三光气(95.0mg,0.320mmol,0.70当量)和DCM(10mL)。在0℃下添加HFIP(154mg,0.920mmol,2.00当量),随后添加DIEA(178mg,1.38mmol,3.01当量)。将得到的溶液在室温下搅拌2h,并添加1-(8-((2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-2-基)甲基)-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)乙烷-1-酮(150mg,0.460mmol,1.00当量)。将得到的溶液在室温下搅拌过夜,并浓缩。将粗产物通过制备型HPLC纯化,得到62.0mg(产率26%)呈黄色油状物的1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基2-((1-乙酰基-1,2,3,4-四氢喹啉-8-基)甲基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯。¹H NMR(300MHz,氯仿-d)δ7.30-7.33(m,1H),7.09-7.14(m,2H),6.21-6.34(m,1H),3.89-4.91(m,1H),3.16-3.48(m,8H),2.62(br,2H),2.32(br,2H),1.78-2.12(m,5H),1.49-1.61(m,7H)。LCMS(ESI,m/z):522[M+H]⁺。

[0734] 实施例71:1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基2-((1-乙基-1,2,3,4-四氢喹啉-8-基)甲基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯

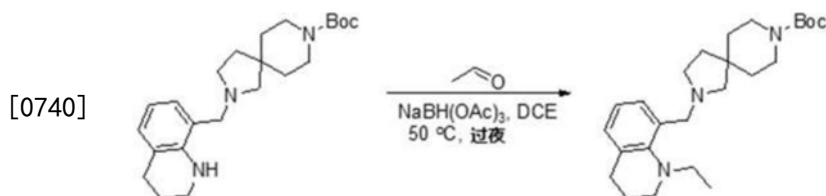


[0736] 步骤1:2-(1,2,3,4-四氢喹啉-8-基甲基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯的制备



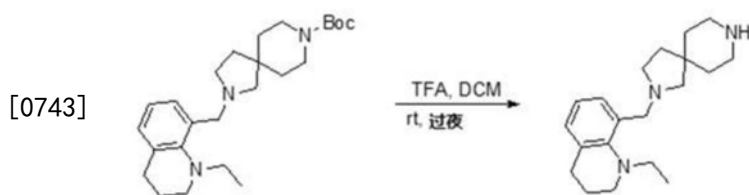
[0738] 向烧瓶中充入1,2,3,4-四氢喹啉-8-甲醛(1.00g,6.20mmol,1.00当量)、2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯(1.64g,6.82mmol,1.10当量)和DCE(25mL)。将得到的溶液在室温下搅拌1h,并添加 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (3.95g,18.6mmol,3.00当量)。将得到的溶液在室温下搅拌过夜,并用 H_2O (15mL)猝灭,用DCM(3x20mL)萃取。将合并的有机层经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤,并浓缩。将残余物在硅胶柱(22:78EtOAc/石油醚)上纯化,得到1.17g(产率49%)呈黄色油状物的2-(1,2,3,4-四氢喹啉-8-基甲基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯。LCMS(ESI,m/z):386[M+H]⁺。

[0739] 步骤2:2-((1-乙基-1,2,3,4-四氢喹啉-8-基)甲基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯的制备



[0741] 向烧瓶中充入2-(1,2,3,4-四氢喹啉-8-基甲基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯(500mg,1.30mmol,1.00当量)、乙醛(171mg,3.88mmol,2.99当量)和DCE(10mL)。将得到的溶液在室温下搅拌1h,并添加 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (824mg,3.89mmol,3.00当量)。将得到的溶液在50°C下搅拌过夜,并用 H_2O (10mL)猝灭。将得到的溶液用DCM(3x15mL)萃取,并将合并的有机层经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤,并浓缩。将残余物在硅胶柱(85:15EtOAc/石油醚)上纯化,得到230mg(产率43%)呈黄色油状物的2-((1-乙基-1,2,3,4-四氢喹啉-8-基)甲基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯。LCMS(ESI,m/z):414[M+H]⁺。

[0742] 步骤3:2-((1-乙基-1,2,3,4-四氢喹啉-8-基)甲基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷的制备



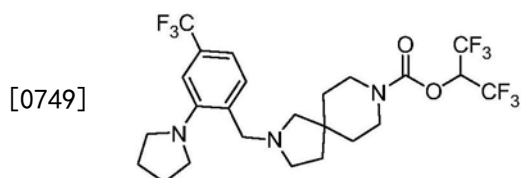
[0744] 向烧瓶中充入2-((1-乙基-1,2,3,4-四氢喹啉-8-基)甲基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯(230mg,0.560mmol,1.00当量)、DCM(6mL)和TFA(1mL)。将得到的溶液在室温下搅拌过夜,并浓缩,得到170mg(产率98%)呈黄色油状物的2-((1-乙基-1,2,3,4-四氢喹啉-8-基)甲基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷。LCMS(ESI,m/z):314[M+H]⁺。

[0745] 步骤4:1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基2-((1-乙基-1,2,3,4-四氢喹啉-8-基)甲基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯的制备



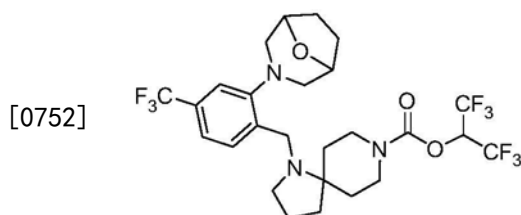
[0747] 向烧瓶中充入三光气 (56.0mg, 0.190mmol, 0.70当量) 和DCM (10mL)。在0℃下添加HFIP (91.0mg, 0.540mmol, 2.00当量), 随后添加DIEA (105mg, 0.810mmol, 3.00当量)。将得到的溶液在0℃下搅拌1h, 并添加2-((1-乙基-1,2,3,4-四氢喹啉-8-基)甲基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷 (85.0mg, 0.270mmol, 1.00当量)。将得到的溶液在室温下搅拌过夜, 并浓缩。将粗产物通过制备型HPLC纯化, 得到51.7mg (产率38%) 呈黄色油状物的1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基2-((1-乙基-1,2,3,4-四氢喹啉-8-基)甲基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯。¹H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ7.23-7.26 (m, 1H), 6.84-6.95 (m, 2H), 5.68-5.81 (m, 1H), 3.42-3.56 (m, 6H), 2.94-3.07 (m, 4H), 2.66-2.82 (m, 4H), 2.45 (br, 2H), 1.75-1.83 (m, 2H), 1.58-1.68 (m, 6H), 1.21 (t, J=6.0Hz, 3H)。LCMS (ESI, m/z): 508[M+H]⁺。

[0748] 实施例72: 1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基2-(2-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯



[0750] 按照实施例66的代表性程序, 在步骤1中使用可商购的2-氟-4-(三氟甲基)苯甲醛和吡咯烷, 并在步骤2中使用2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯, 直接合成标题化合物, 得到呈黄色油状物的1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基2-(2-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯。¹H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ7.47-7.50 (m, 1H), 7.06-7.17 (m, 2H), 5.68-5.78 (m, 1H), 3.33-3.72 (m, 6H), 3.25 (br, 4H), 2.63 (br, 2H), 2.40 (br, 2H), 1.94 (br, 4H), 1.62-1.67 (m, 6H)。LCMS (ESI, m/z): 562[M+H]⁺。

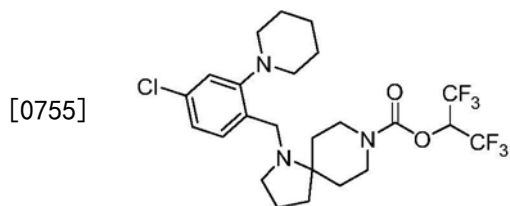
[0751] 实施例73: 1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(2-(8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-4-(三氟甲基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯



[0753] 按照实施例66的代表性程序, 在步骤1中使用可商购的2-氟-4-(三氟甲基)苯甲醛和8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷, 并在步骤2中使用1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯, 直接合成标题化合物, 得到呈白色固体的1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(2-(8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-4-(三氟甲基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯。¹H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ7.69 (d, J=9.0Hz, 1H), 7.26-7.33 (m, 2H), 5.70-5.82 (m, 1H), 4.42 (br, 2H), 4.18-4.32 (m, 2H), 3.73 (s, 2H), 2.93-3.18 (m, 4H), 2.62-2.71 (m, 4H), 1.89-

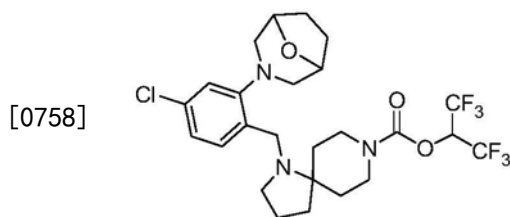
2.10 (m, 4H), 1.63-1.84 (m, 6H), 1.49-1.58 (m, 2H)。LCMS (ESI, m/z): 604 [M+H]⁺。

[0754] 实施例74: 1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(4-氯-2-(哌啶-1-基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯



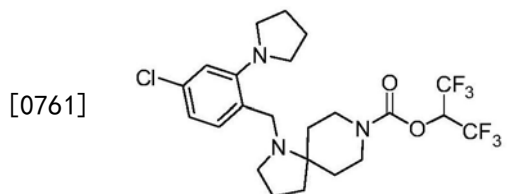
[0756] 按照实施例66的代表性程序,在步骤1中使用可商购的4-氯-2-氟苯甲醛和哌啶,并在步骤2中使用1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯,直接合成标题化合物,得到呈灰白色固体的1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(4-氯-2-(哌啶-1-基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯。¹H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ7.42 (d, J=9.0Hz, 1H), 6.97-7.00 (m, 2H), 5.70-5.82 (m, 1H), 4.15-4.24 (m, 2H), 3.59 (s, 2H), 2.91-3.04 (m, 2H), 2.64-2.80 (m, 6H), 1.65-1.79 (m, 10H), 1.48-1.57 (m, 4H)。LCMS (ESI, m/z): 542 [M+H]⁺。

[0757] 实施例75: 1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(2-(8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-4-氯苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯



[0759] 按照实施例66的代表性程序,在步骤1中使用可商购的4-氯-2-氟苯甲醛和8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷,并在步骤2中使用1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯,直接合成标题化合物,得到呈白色固体的1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(2-(8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-4-氯苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯。¹H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ7.48 (d, J=9.0Hz, 1H), 7.03-7.06 (m, 2H), 5.70-5.80 (m, 1H), 4.40 (br, 2H), 4.17-4.24 (m, 2H), 3.70 (s, 2H), 2.92-3.06 (m, 4H), 2.61-2.69 (m, 4H), 1.94-2.10 (m, 4H), 1.61-1.90 (m, 6H), 1.41-1.58 (m, 2H)。LCMS (ESI, m/z): 570 [M+H]⁺。

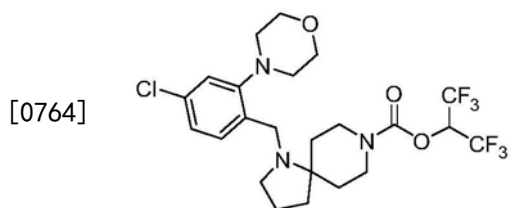
[0760] 实施例76: 1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(4-氯-2-(吡咯烷-1-基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯



[0762] 按照实施例66的代表性程序,在步骤1中使用可商购的4-氯-2-氟苯甲醛和吡咯烷,并在步骤2中使用1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯,直接合成标题化合物,得到呈淡黄色固体的1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(4-氯-2-(吡咯烷-1-基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯。¹H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ7.46 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.85-6.91 (m, 2H), 5.70-5.82 (m, 1H), 4.15-4.24 (m, 2H), 3.56 (s, 2H), 2.92-3.14 (m, 6H), 2.63-2.65 (m,

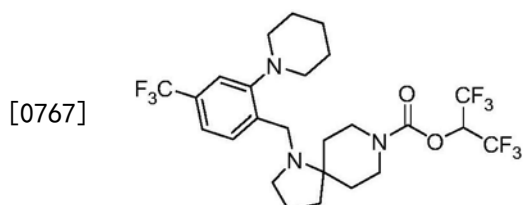
2H), 1.80-1.97 (m, 4H), 1.65-1.78 (m, 6H), 1.40-1.55 (m, 2H)。LCMS (ESI, m/z): 528 [M+H]⁺。

[0763] 实施例77: 1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基-1-(4-氯-2-吗啉基苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯



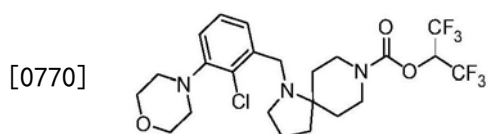
[0765] 按照实施例66的代表性程序,在步骤1中使用可商购的4-氯-2-氟苯甲醛和吗啉,并在步骤2中使用1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯,直接合成标题化合物,得到呈白色固体的1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基-1-(4-氯-2-吗啉基苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯。¹H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ 7.43 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.03-7.09 (m, 2H), 5.70-5.82 (m, 1H), 4.17-4.25 (m, 2H), 3.81-3.84 (m, 4H), 3.62 (s, 2H), 2.88-3.05 (m, 6H), 2.63-2.72 (m, 2H), 1.66-1.85 (m, 6H), 1.44-1.56 (m, 2H)。LCMS (ESI, m/z): 544 [M+H]⁺。

[0766] 实施例78: 1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基-1-(2-(哌啶-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯

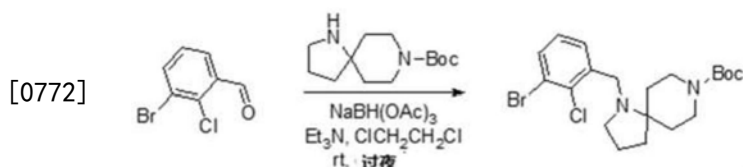


[0768] 按照实施例66的代表性程序,在步骤1中使用可商购的2-氟-4-(三氟甲基)苯甲醛和哌啶,并在步骤2中使用1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯,直接合成标题化合物,得到呈黄色固体的1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基-1-(2-(哌啶-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯。¹H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ 7.62 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.25-7.27 (m, 2H), 5.70-5.83 (m, 1H), 4.17-4.25 (m, 2H), 3.67 (s, 2H), 2.92-3.05 (m, 2H), 2.81-2.84 (m, 4H), 2.60-2.69 (m, 2H), 1.69-1.86 (m, 10H), 1.45-1.58 (m, 4H)。LCMS (ESI, m/z): 576 [M+H]⁺。

[0769] 实施例79: 1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基-1-(2-氯-3-吗啉基苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯



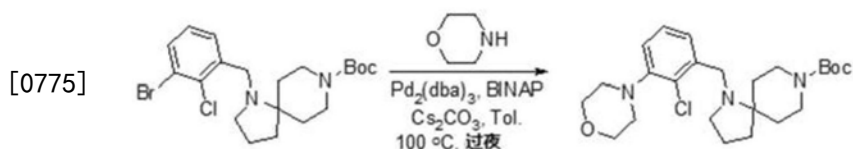
[0771] 步骤1: 1-(3-溴-2-氯苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯的制备



[0773] 向烧瓶中充入3-溴-2-氯苯甲醛(2.18g, 9.93mmol, 1.00当量)的DCE(20mL)溶液、1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯(3.60g, 15.0mmol, 1.51当量)和TEA(3.03g,

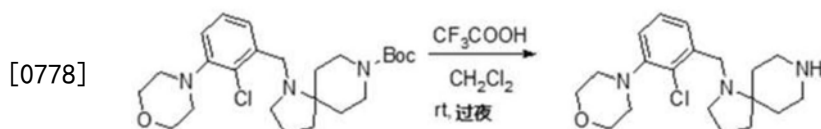
30.0mmol, 3.02当量); 将得到的溶液在室温下搅拌30min。添加NaBH(OAc)₃ (6.36g, 30.0mmol, 3.02当量), 随后将溶液在室温下搅拌过夜。然后将反应用H₂O (10mL) 猝灭, 并用DCM (3x10mL) 萃取。将合并的有机层用盐水 (2x10mL) 洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤, 并浓缩。将残余物在硅胶柱 (20:1DCM/MeOH) 上纯化, 得到3.00g (产率68%) 呈淡黄色固体的1-(3-溴-2-氯苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯。LCMS (ESI, m/z): 445 [M+H]⁺。

[0774] 步骤2: 1-(2-氯-3-吗啉基苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯的制备



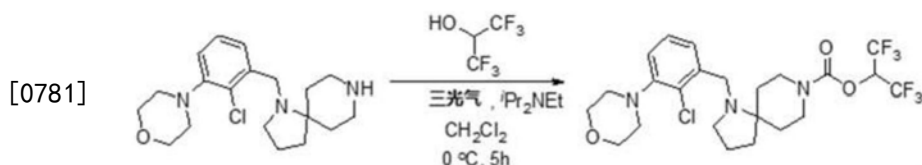
[0776] 在氮气下, 向烧瓶中充入1-(3-溴-2-氯苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯 (800mg, 1.80mmol, 1.00当量) 的甲苯 (20mL) 溶液、吗啉 (235mg, 2.70mmol, 1.50当量)、三(二亚苄基丙酮)二钯 (82.5mg, 0.0900mmol, 0.05当量)、2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联萘 (168mg, 0.270mmol, 0.15当量) 和碳酸铯 (881mg, 2.70mmol, 1.50当量)。将得到的溶液在100°C下搅拌过夜。然后将反应用H₂O (20mL) 猝灭。将得到的溶液用EtOAc (3x20mL) 萃取, 并合并有机层, 用盐水 (2x20mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤, 并浓缩。将残余物在硅胶柱 (1:4EtOAc/石油醚) 上纯化, 得到650mg (产率80%) 呈黄色油状物的1-(2-氯-3-吗啉基苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯。LCMS (ESI, m/z): 450 [M+H]⁺。

[0777] 步骤3: 4-(3-((1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-基)甲基)-2-氯苄基)吗啉的制备



[0779] 向烧瓶中充入1-(2-氯-3-吗啉基苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯 (650mg, 1.44mmol, 1.00当量)、DCM (10mL) 和TFA (2.5mL)。将得到的溶液在室温下搅拌过夜, 然后浓缩, 得到500mg (产率99%) 呈黄色油状物的4-(3-((1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-基)甲基)-2-氯苄基)吗啉。LCMS (ESI, m/z): 350 [M+H]⁺。

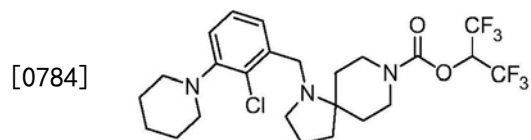
[0780] 步骤4: 1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(2-氯-3-吗啉基苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯的制备



[0782] 在氮气下, 向烧瓶中充入三光气 (74.5mg, 0.250mmol, 0.35当量) 的DCM (5mL) 溶液和HFIP (181mg, 1.08mmol, 1.51当量)。在0°C下逐滴添加DIEA (277mg, 2.15mmol, 3.01当量)。将得到的溶液在0°C下搅拌2h。在0°C下, 逐滴添加4-(3-((1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-基)甲基)-2-氯苄基)吗啉 (250mg, 0.710mmol, 1.00当量) 的DCM (5mL) 溶液。将得到的溶液在0°C下搅拌3h, 然后用H₂O (10mL) 猝灭。将混合物用DCM (3x10mL) 萃取, 并合并有机层, 用盐水 (2x10mL) 洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤, 并浓缩。将粗产物通过制备型HPLC纯化, 得到163.9mg (产率42%) 呈黄色固体的1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(2-氯-3-吗啉基苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯。¹H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ 7.18-7.27 (m, 2H), 6.94-

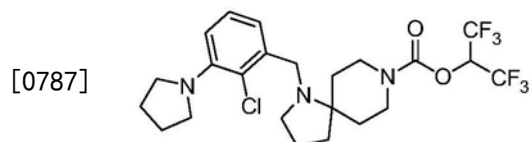
6.98 (m, 1H), 5.71-5.83 (m, 1H), 4.18-4.34 (m, 2H), 3.88-3.94 (m, 4H), 3.73 (s, 2H), 2.92-3.06 (m, 6H), 2.75-2.77 (m, 2H), 1.72-1.88 (m, 6H), 1.52-1.58 (m, 2H)。LCMS (ESI, m/z): 544 [M+H]⁺。

[0783] 实施例80: 1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(2-氯-3-(哌啶-1-基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯



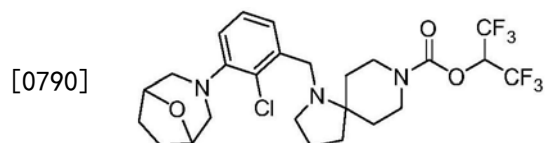
[0785] 按照实施例79的代表性程序,在步骤2中使用可商购的哌啶直接合成标题化合物,得到呈黄色油状物的1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(2-氯-3-(哌啶-1-基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ7.13-7.18 (m, 2H), 6.93-6.97 (m, 1H), 5.72-5.81 (m, 1H), 4.16-4.24 (m, 2H), 3.71 (s, 2H), 2.94-3.03 (m, 6H), 2.72-2.75 (m, 2H), 1.71-1.85 (m, 10H), 1.47-1.64 (m, 4H)。LCMS (ESI, m/z): 542 [M+H]⁺。

[0786] 实施例81: 1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(2-氯-3-(吡咯烷-1-基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯



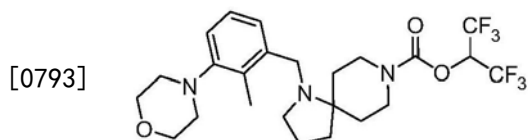
[0788] 按照实施例79的代表性程序,在步骤2中使用可商购的吡咯烷直接合成标题化合物,得到呈黄色油状物的1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(2-氯-3-(吡咯烷-1-基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯。¹H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ7.02-7.14 (m, 2H), 6.85-6.91 (m, 1H), 5.70-5.82 (m, 1H), 4.16-4.24 (m, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.30-3.34 (m, 4H), 2.91-3.09 (m, 2H), 2.76-2.78 (m, 2H), 1.89-1.98 (m, 4H), 1.65-1.82 (m, 6H), 1.39-1.56 (m, 2H)。LCMS (ESI, m/z): 528 [M+H]⁺。

[0789] 实施例82: 1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(3-(8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-2-氯苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯



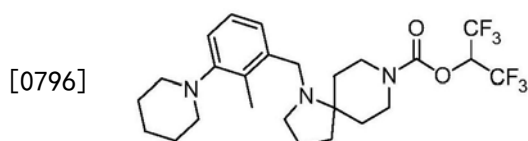
[0791] 按照实施例79的代表性程序,在步骤2中使用可商购的8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷直接合成标题化合物,得到呈白色固体的1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(3-(8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-2-氯苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯。¹H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ7.14-7.19 (m, 2H), 6.94-6.98 (m, 1H), 5.72-5.80 (m, 1H), 4.39-4.40 (m, 2H), 4.16-4.25 (m, 2H), 3.70 (s, 2H), 2.91-3.02 (m, 6H), 2.75-2.77 (m, 2H), 2.24-2.30 (m, 2H), 1.91-2.02 (m, 2H), 1.71-1.88 (m, 6H), 1.51-1.60 (m, 2H)。LCMS (ESI, m/z): 570 [M+H]⁺。

[0792] 实施例83: 1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(2-甲基-3-吗啉基苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯



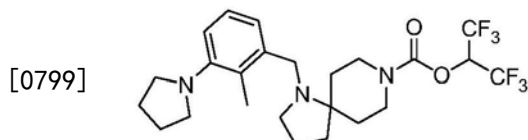
[0794] 按照实施例79的代表性程序,在步骤1中使用可商购的3-溴-2-甲基苯甲醛,并在步骤2中使用吗啉,直接合成标题化合物,得到呈黄色固体的1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基-1-(2-甲基-3-吗啉基苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯。¹H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ 7.06-7.15 (m, 2H), 6.96 (d, J=7.8Hz, 1H), 5.72-5.81 (m, 1H), 4.17-4.25 (m, 2H), 3.84-3.87 (m, 4H), 3.57 (s, 2H), 2.86-3.05 (m, 6H), 2.64-2.68 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.72-1.83 (m, 6H), 1.47-1.57 (m, 2H)。LCMS (ESI, m/z): 524 [M+H]⁺。

[0795] 实施例84:1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基-1-(2-甲基-3-(哌啶-1-基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯



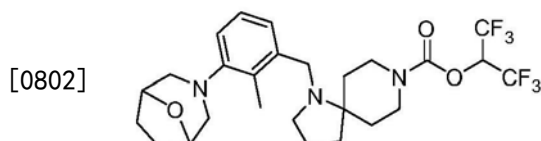
[0797] 按照实施例79的代表性程序,在步骤1中使用可商购的3-溴-2-甲基苯甲醛,并在步骤2中使用哌啶,直接合成标题化合物,得到呈白色固体的1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基-1-(2-甲基-3-(哌啶-1-基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯。¹H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ 7.07-7.12 (m, 1H), 7.00-7.02 (m, 1H), 6.92-6.95 (m, 1H), 5.72-5.81 (m, 1H), 4.16-4.24 (m, 2H), 3.56 (s, 2H), 2.91-3.04 (m, 2H), 2.80 (br, 4H), 2.64-2.68 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.67-1.86 (m, 10H), 1.47-1.56 (m, 4H)。LCMS (ESI, m/z): 522 [M+H]⁺。

[0798] 实施例85:1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基-1-(2-甲基-3-(吡咯烷-1-基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯



[0800] 按照实施例79的代表性程序,在步骤1中使用可商购的3-溴-2-甲基苯甲醛,并在步骤2中使用吡咯烷,直接合成标题化合物,得到呈白色固体的1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基-1-(2-甲基-3-(吡咯烷-1-基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯。¹H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ 7.04-7.09 (m, 1H), 6.90-6.96 (m, 2H), 5.72-5.81 (m, 1H), 4.16-4.25 (m, 2H), 3.58 (s, 2H), 2.91-3.10 (m, 6H), 2.64-2.69 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.71-1.96 (m, 10H), 1.51-1.56 (m, 2H)。LCMS (ESI, m/z): 508 [M+H]⁺。

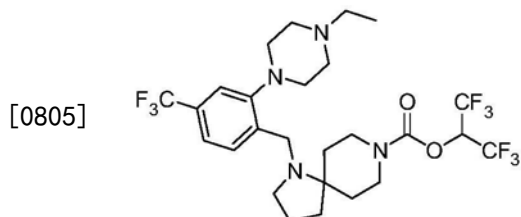
[0801] 实施例86:1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基-1-(3-(8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-2-甲基苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯



[0803] 按照实施例79的代表性程序,在步骤1中使用可商购的3-溴-2-甲基苯甲醛,并在

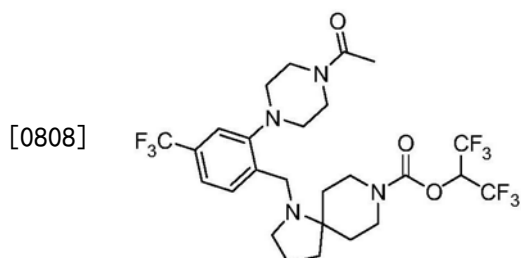
步骤2中使用8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷,直接合成标题化合物,得到呈灰白色固体的1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(3-(8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-2-甲基苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯。¹H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ 7.00-7.19 (m, 3H), 5.74-5.81 (m, 1H), 4.40 (br, 2H), 4.16-4.25 (m, 2H), 3.56 (s, 2H), 2.91-3.05 (m, 4H), 2.64-2.74 (m, 4H), 2.33 (s, 3H), 2.14-2.21 (m, 2H), 1.94-2.11 (m, 2H), 1.70-1.85 (m, 6H), 1.49-1.56 (m, 2H)。LCMS (ESI, m/z): 550 [M+H]⁺。

[0804] 实施例87:1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(2-(4-乙基哌嗪-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯



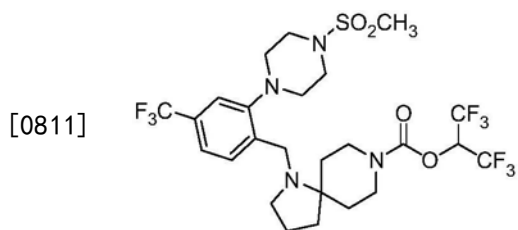
[0806] 按照实施例79的代表性程序,在步骤1中使用可商购的2-氟-4-(三氟甲基)苯甲醛和1-乙基哌嗪,并在步骤2中使用1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯,直接合成标题化合物,得到呈黄色油状物的1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(2-(4-乙基哌嗪-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯。¹H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ 7.63 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.29-7.40 (m, 2H), 5.70-5.83 (m, 1H), 4.17-4.26 (m, 2H), 3.67 (s, 2H), 2.92-3.24 (m, 6H), 2.43-2.85 (m, 8H), 1.74-1.87 (m, 6H), 1.44-1.53 (m, 2H), 1.05-1.25 (m, 3H)。LCMS (ESI, m/z): 605 [M+H]⁺。

[0807] 实施例88:1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(2-(4-乙酰基哌嗪-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯



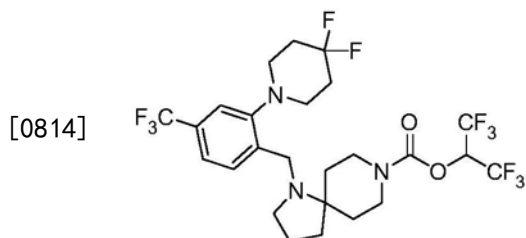
[0809] 按照实施例66的代表性程序,在步骤1中使用可商购的2-氟-4-(三氟甲基)苯甲醛和1-(哌嗪-1-基)乙烷-1-酮,并在步骤2中使用1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯,直接合成标题化合物,得到呈淡黄色油状物的1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(2-(4-乙酰基哌嗪-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯。¹H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ 7.65 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.34 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 5.72-5.80 (m, 1H), 4.17-4.26 (m, 2H), 3.71-3.76 (m, 4H), 3.60-3.63 (m, 2H), 2.89-3.06 (m, 6H), 2.64-2.69 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.66-1.88 (m, 6H), 1.47-1.51 (m, 2H)。LCMS (ESI, m/z): 619 [M+H]⁺。

[0810] 实施例89:1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(2-(4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯



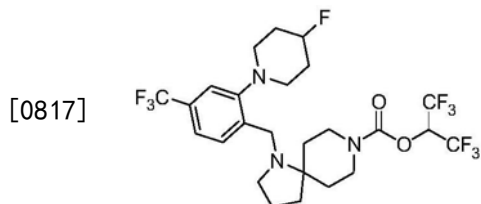
[0812] 按照实施例66的代表性程序,在步骤1中使用可商购的2-氟-4-(三氟甲基)苯甲醛和1-甲烷磺酰基哌嗪,并在步骤2中使用1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯,直接合成标题化合物,得到呈白色固体的1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(2-(4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯。¹H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ 7.66 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.30-7.37 (m, 2H), 5.72-5.80 (m, 1H), 4.17-4.26 (m, 2H), 3.68 (s, 2H), 3.38-3.41 (m, 4H), 2.87-3.10 (m, 9H), 2.66-2.68 (m, 2H), 1.64-1.88 (m, 6H), 1.51-1.55 (m, 2H)。LCMS (ESI, m/z): 655 [M+H]⁺。

[0813] 实施例90:1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯



[0815] 按照实施例66的代表性程序,在步骤1中使用可商购的2-氟-4-(三氟甲基)苯甲醛和4,4-二氟哌啶,并在步骤2中使用1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯,直接合成标题化合物,得到呈淡黄色半固体的1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯。¹H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ 7.62 (d, J=10.8Hz, 1H), 7.30-7.34 (m, 2H), 5.70-5.82 (m, 1H), 4.18-4.26 (m, 2H), 3.68 (s, 2H), 2.92-3.04 (m, 6H), 2.60-2.68 (m, 2H), 2.07-2.20 (m, 4H), 1.63-1.88 (m, 6H), 1.48-1.59 (m, 2H)。LCMS (ESI, m/z): 612 [M+H]⁺。

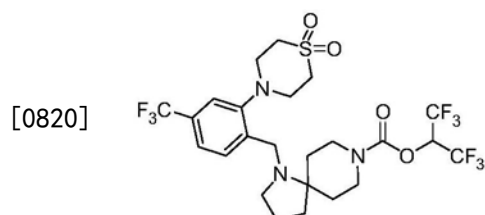
[0816] 实施例91:1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(2-(4-氟哌啶-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯



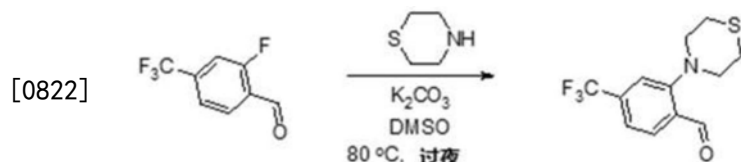
[0818] 按照实施例66的代表性程序,在步骤1中使用可商购的2-氟-4-(三氟甲基)苯甲醛和4-氟哌啶,并在步骤2中使用1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯,直接合成标题化合物,得到呈淡黄色半固体的1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(2-(4-氟哌啶-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯。¹H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ 7.62 (d, J=9.0Hz, 1H), 7.29-7.31 (m, 2H), 5.72-5.80 (m, 1H), 4.72-4.90 (m, 1H), 4.16-4.26 (m, 2H), 3.68 (s, 2H), 2.83-3.11 (m, 4H), 2.79-2.81 (m, 2H), 2.64-2.68 (m, 2H), 1.96-2.09 (m, 4H),

1.64-1.86 (m, 6H), 1.45-1.55 (m, 2H)。LCMS (ESI, m/z) : 594 [M+H]⁺。

[0819] 实施例92: 1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基-1-(2-(1,1-二氧化硫代吗啉基)-4-(三氟甲基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯

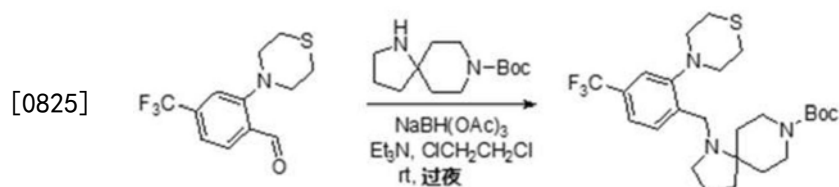


[0821] 步骤1: 2-硫代吗啉基-4-(三氟甲基)苯甲醛的制备



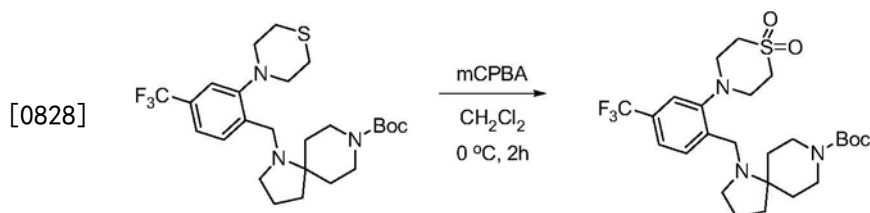
[0823] 在氮气下,向烧瓶中充入2-氟-4-(三氟甲基)苯甲醛(300mg, 1.56mmol, 1.00当量)的DMSO(10mL)溶液、硫代吗啉(241mg, 2.34mmol, 1.49当量)和碳酸钾(647mg, 4.69mmol, 3.01当量)。将得到的溶液在80°C下搅拌过夜,然后用H₂O(10mL)猝灭。将得到的溶液用EtOAc(3x10mL)萃取,并合并有机层,用盐水(2x10mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤,并浓缩。将残余物在硅胶柱(1:4EtOAc/石油醚)上纯化,得到210mg(产率49%)呈淡黄色固体的2-硫代吗啉基-4-(三氟甲基)苯甲醛。LCMS (ESI, m/z) : 276 [M+H]⁺。

[0824] 步骤2: 1-(2-硫代吗啉基-4-(三氟甲基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯的制备



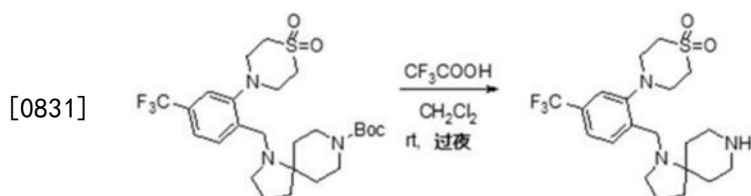
[0826] 向烧瓶中充入2-硫代吗啉基-4-(三氟甲基)苯甲醛(210mg, 0.760mmol, 1.00当量)的DCE(10mL)溶液、1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯(275mg, 1.14mmol, 1.50当量)和TEA(231mg, 2.29mmol, 3.00当量),并将得到的溶液在室温下搅拌30min。添加NaBH(OAc)₃(486mg, 2.29mmol, 3.01当量),随后将混合物在室温下搅拌过夜。然后将反应用H₂O(10mL)猝灭,并用DCM(3x10mL)萃取。将合并的有机层用盐水(2x10mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤,并浓缩。将残余物在硅胶柱(20:1DCM/MeOH)上纯化,得到350mg(产率92%)呈黄色油状物的1-(2-硫代吗啉基-4-(三氟甲基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯。LCMS (ESI, m/z) : 500 [M+H]⁺。

[0827] 步骤3: 1-(2-(1,1-二氧化硫代吗啉基)-4-(三氟甲基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯的制备



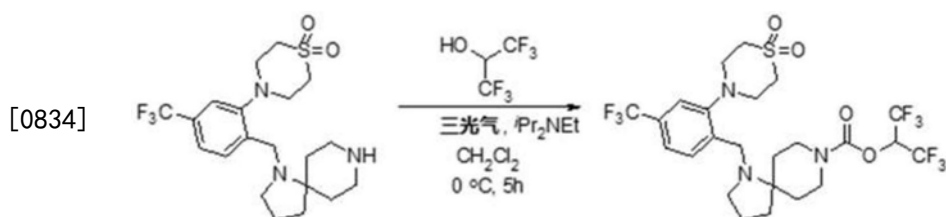
[0829] 向烧瓶中充入1-(2-硫代吗啉基-4-(三氟甲基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯(350mg,0.700mmol,1.00当量)的DCM(10mL)溶液和3-氯过氧苯甲酸(241mg,1.40mmol,1.99当量)。将得到的溶液在0℃下搅拌2h。然后将反应用H₂O(10mL)猝灭,并用DCM(3x10mL)萃取。将合并的有机层用盐水(2x10mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤,并浓缩。将残余物在硅胶柱(1:1DCM/MeOH)上纯化,得到300mg(产率81%)呈白色固体的1-(2-(1,1-二氧化硫代吗啉基)-4-(三氟甲基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯。LCMS(ESI,m/z):532[M+H]⁺。

[0830] 步骤4:4-(2-((1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-基)甲基)-5-(三氟甲基)苄基)硫代吗啉1,1-二氧化物的制备



[0832] 向烧瓶中充入1-(2-(1,1-二氧化硫代吗啉基)-4-(三氟甲基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯(300mg,0.560mmol,1.00当量)的DCM(10mL)溶液和TFA(2.5mL)。将得到的溶液在室温下搅拌过夜,然后浓缩,得到240mg(产率99%)呈黄色油状物的4-(2-((1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-基)甲基)-5-(三氟甲基)苄基)硫代吗啉1,1-二氧化物。LCMS(ESI,m/z):432[M+H]⁺。

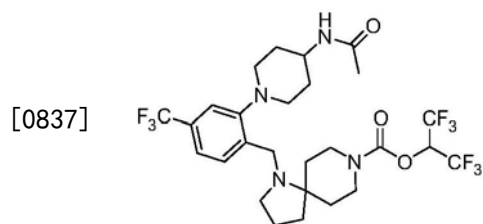
[0833] 步骤5:1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(2-(1,1-二氧化硫代吗啉基)-4-(三氟甲基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯的制备



[0835] 在氮气下,向烧瓶中充入三光气(29.0mg,0.100mmol,0.35当量)的DCM(5mL)溶液和HFIP(70.0mg,0.420mmol,1.50当量)。在0℃下逐滴添加DIEA(108mg,0.840mmol,3.01当量)。将得到的溶液在0℃下搅拌2h。在0℃下,逐滴添加4-(2-((1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-基)甲基)-5-(三氟甲基)苄基)硫代吗啉1,1-二氧化物(120mg,0.280mmol,1.00当量)的DCM(5mL)溶液。将得到的溶液在0℃下搅拌3h,然后用H₂O(10mL)猝灭。将混合物用DCM(3x10mL)萃取,并合并有机层,用盐水(2x10mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤,并浓缩。将粗产物通过制备型HPLC纯化,得到62.4mg(产率36%)呈白色固体的1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(2-(1,1-二氧化硫代吗啉基)-4-(三氟甲基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯。¹H NMR(300MHz,氯仿-d)δ7.64(d,J=7.8Hz,1H),7.38-7.42(m,2H),5.72-5.84(m,1H),5.36-

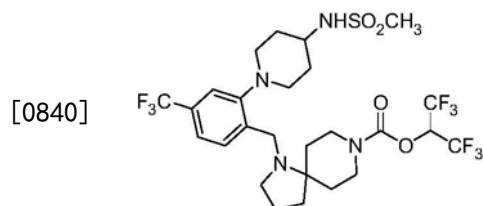
5.42 (m, 1H), 4.96 (br, 1H), 3.92-3.98 (m, 4H), 3.60-3.75 (m, 4H), 3.11-3.17 (m, 2H), 2.92-3.02 (m, 4H), 2.76-2.81 (m, 2H), 2.10 (br, 4H), 1.72-1.82 (m, 2H)。LCMS (ESI, m/z): 626 [M+H]⁺。

[0836] 实施例93: 1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(2-(4-乙酰胺基哌啶-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯



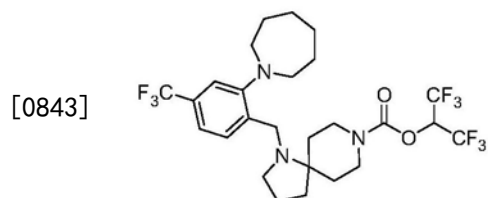
[0838] 按照实施例66的代表性程序,在步骤1中使用可商购的2-氟-4-(三氟甲基)苯甲醛和N-(哌啶-4-基)乙酰胺,并在步骤2中使用1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯,直接合成标题化合物,得到呈白色固体的1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(2-(4-乙酰胺基哌啶-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯。¹H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ 7.59 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.26-7.30 (m, 2H), 5.72-5.80 (m, 1H), 5.45-5.48 (m, 1H), 4.17-4.26 (m, 2H), 3.91-4.01 (m, 1H), 3.58-3.73 (m, 2H), 2.92-3.09 (m, 4H), 2.80-2.84 (m, 2H), 2.67-2.76 (m, 2H), 2.01-2.07 (m, 5H), 1.62-1.87 (m, 10H)。LCMS (ESI, m/z): 633 [M+H]⁺。

[0839] 实施例94: 1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(2-(4-(甲基磺酰胺基)哌啶-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯



[0841] 按照实施例66的代表性程序,在步骤1中使用可商购的2-氟-4-(三氟甲基)苯甲醛和N-(哌啶-4-基)甲基磺酰胺,并在步骤2中使用1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯,直接合成标题化合物,得到呈淡黄色固体的1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(2-(4-(甲基磺酰胺基)哌啶-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯。¹H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ 7.62 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.29-7.32 (m, 2H), 5.74-5.83 (m, 1H), 4.45-4.47 (m, 1H), 4.18-4.26 (m, 2H), 3.46-3.74 (m, 3H), 2.92-3.07 (m, 7H), 2.68-2.84 (m, 4H), 2.11-2.14 (m, 2H), 1.65-1.87 (m, 8H), 1.46-1.51 (m, 2H)。LCMS (ESI, m/z): 669 [M+H]⁺。

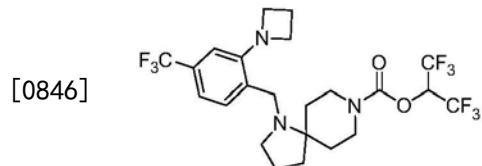
[0842] 实施例95: 1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(2-(氮杂环庚烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯



[0844] 按照实施例66的代表性程序,在步骤1中使用可商购的2-氟-4-(三氟甲基)苯甲醛和氮杂环庚烷,并在步骤2中使用1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯,直接合成标题化合物,得到呈淡黄色固体的1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(2-(氮杂环庚烷-1-基)-4-(三

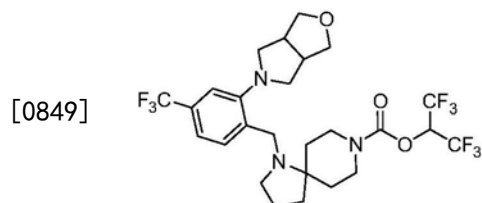
氟甲基) 苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯。¹H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ 7.63 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.22-7.25 (m, 1H), 5.72-5.80 (m, 1H), 4.16-4.25 (m, 2H), 3.70 (s, 2H), 2.92-3.06 (m, 6H), 2.65-2.70 (m, 2H), 1.64-1.88 (m, 14H), 1.49-1.52 (m, 2H)。LCMS (ESI, m/z): 590 [M+H]⁺。

[0845] 实施例96:1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(2-(氮杂环丁烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯



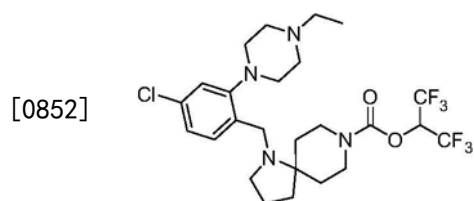
[0847] 按照实施例66的代表性程序,在步骤1中使用可商购的2-氟-4-(三氟甲基)苯甲醛和氮杂环丁烷,并在步骤2中使用1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯,直接合成标题化合物,得到呈黄色油状物的1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(2-(氮杂环丁烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯。¹H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ 7.58 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.04-7.07 (m, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.69-5.82 (m, 1H), 4.15-4.24 (m, 2H), 3.90-3.95 (m, 4H), 3.53 (s, 2H), 2.92-3.05 (m, 2H), 2.66-2.68 (m, 2H), 2.27-2.37 (m, 2H), 1.84-1.89 (m, 4H), 1.61-1.77 (m, 2H), 1.44-1.51 (m, 2H)。LCMS (ESI, m/z): 548 [M+H]⁺。

[0848] 实施例97:1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(2-(四氢-1H-咪喃并[3,4-c]吡咯-5(3H)-基)-4-(三氟甲基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯



[0850] 按照实施例66的代表性程序,在步骤1中使用可商购的2-氟-4-(三氟甲基)苯甲醛和六氢-1H-咪喃并[3,4-c]吡咯,并在步骤2中使用1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯,直接合成标题化合物,得到呈黄色固体的1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(2-(四氢-1H-咪喃并[3,4-c]吡咯-5(3H)-基)-4-(三氟甲基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯。¹H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ 7.69 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.22-7.25 (m, 2H), 5.70-5.83 (m, 1H), 4.16-4.25 (m, 2H), 4.00-4.04 (m, 2H), 3.60-3.65 (m, 4H), 3.14 (br, 2H), 2.89-3.06 (m, 6H), 2.60-2.64 (m, 2H), 1.78-1.89 (m, 4H), 1.62-1.75 (m, 2H), 1.53-1.58 (m, 2H)。LCMS (ESI, m/z): 604 [M+H]⁺。

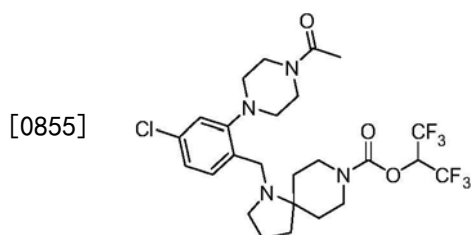
[0851] 实施例98:1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(4-氯-2-(4-乙基哌嗪-1-基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯



[0853] 按照实施例66的代表性程序,在步骤1中使用可商购的4-氯-2-氟苯甲醛和1-乙基

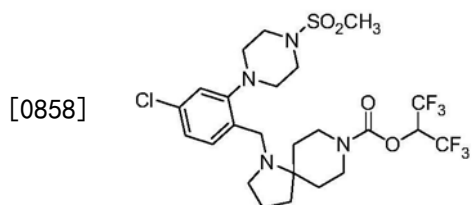
哌嗪,并在步骤2中使用1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯,直接合成标题化合物,得到呈黄色油状物的1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(4-氯-2-(4-乙基哌嗪-1-基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯。¹H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ 7.42 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.00-7.03 (m, 2H), 5.70-5.83 (m, 1H), 4.16-4.25 (m, 2H), 3.60 (s, 2H), 2.93-3.05 (m, 6H), 2.47-2.68 (m, 8H), 1.67-1.85 (m, 6H), 1.48 (br, 2H), 1.23 (t, J=8.1Hz, 3H)。LCMS (ESI, m/z): 571 [M+H]⁺。

[0854] 实施例99:1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(2-(4-乙酰基哌嗪-1-基)-4-氯苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯



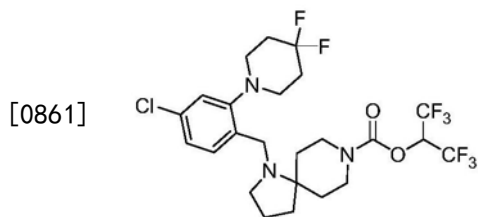
[0856] 按照实施例66的代表性程序,在步骤1中使用可商购的4-氯-2-氟苯甲醛和1-(哌嗪-1-基)乙烷-1-酮,并在步骤2中使用1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯,直接合成标题化合物,得到呈淡黄色固体的1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(2-(4-乙酰基哌嗪-1-基)-4-氯苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯。¹H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ 7.43 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.00-7.07 (m, 2H), 5.72-5.81 (m, 1H), 4.16-4.25 (m, 2H), 3.74 (br, 2H), 3.57-3.63 (m, 4H), 2.87-3.05 (m, 6H), 2.63-2.68 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.67-1.86 (m, 6H), 1.45-1.49 (m, 2H)。LCMS (ESI, m/z): 585 [M+H]⁺。

[0857] 实施例100:1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(4-氯-2-(4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯



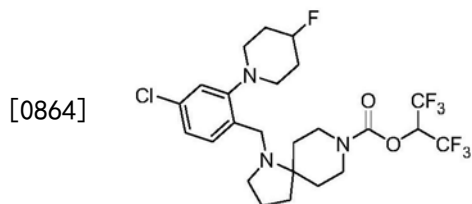
[0859] 按照实施例66的代表性程序,在步骤1中使用可商购的4-氯-2-氟苯甲醛和1-甲基磺酰基哌嗪,并在步骤2中使用1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯,直接合成标题化合物,得到呈淡黄色固体的1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(4-氯-2-(4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯。¹H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ 7.44 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.04-7.08 (m, 2H), 5.72-5.80 (m, 1H), 4.16-4.25 (m, 2H), 3.60 (br, 2H), 3.35-3.38 (m, 4H), 2.91-3.09 (m, 6H), 2.86 (s, 3H), 2.65-2.67 (m, 2H), 1.65-1.86 (m, 6H), 1.44-1.48 (m, 2H)。LCMS (ESI, m/z): 621 [M+H]⁺。

[0860] 实施例101:1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(4-氯-2-(4,4-二氟哌啶-1-基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯



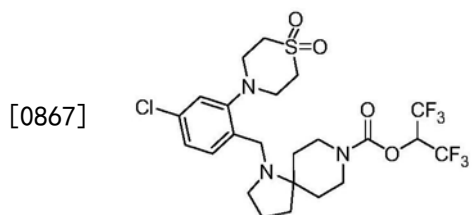
[0862] 按照实施例66的代表性程序,在步骤1中使用可商购的4-氯-2-氟苯甲醛和4,4-二氟吡啶,并在步骤2中使用1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯,直接合成标题化合物,得到呈灰白色固体的1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(4-氯-2-(4,4-二氟吡啶-1-基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯。¹H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ 7.44 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.04-7.07 (m, 2H), 5.70-5.82 (m, 1H), 4.16-4.25 (m, 2H), 3.60 (s, 2H), 2.91-3.05 (m, 6H), 2.62-2.67 (m, 2H), 2.01-2.18 (m, 4H), 1.64-1.86 (m, 6H), 1.38-1.62 (m, 2H)。LCMS (ESI, m/z): 578[M+H]⁺。

[0863] 实施例102:1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(4-氯-2-(4-氟吡啶-1-基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯



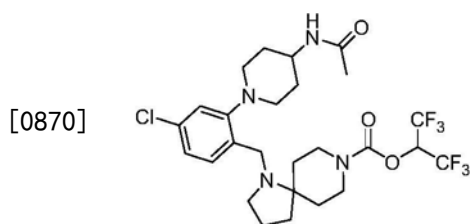
[0865] 按照实施例66的代表性程序,在步骤1中使用可商购的4-氯-2-氟苯甲醛和4-氟吡啶,并在步骤2中使用1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯,直接合成标题化合物,得到呈淡黄色固体的1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(4-氯-2-(4-氟吡啶-1-基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯。¹H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ 7.42 (d, J=9.0Hz, 1H), 7.00-7.03 (m, 2H), 5.72-5.80 (m, 1H), 4.70-4.89 (m, 1H), 4.16-4.24 (m, 2H), 3.60 (s, 2H), 2.91-3.07 (m, 4H), 2.63-2.80 (m, 4H), 1.94-2.07 (m, 4H), 1.65-1.83 (m, 6H), 1.45-1.56 (m, 2H)。LCMS (ESI, m/z): 560[M+H]⁺。

[0866] 实施例103:1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(4-氯-2-(1,1-二氧化硫代吗啉基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯



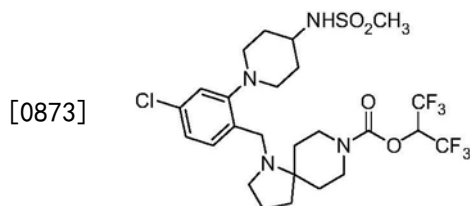
[0868] 按照实施例92的代表性程序,由可商购的4-氯-2-氟苯甲醛合成标题化合物,得到呈白色固体的1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(2-(1,1-二氧化硫代吗啉基)-4-(三氟甲基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯。¹H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ 7.42 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.10-7.16 (m, 2H), 5.72-5.84 (m, 1H), 5.36-5.40 (m, 1H), 4.92 (br, 1H), 3.98 (br, 2H), 3.85 (s, 2H), 3.59-3.71 (m, 4H), 3.11-3.15 (m, 2H), 2.91-2.98 (m, 4H), 2.73-2.77 (m, 2H), 2.08-2.10 (m, 4H), 1.70-1.80 (m, 2H)。LCMS (ESI, m/z): 592[M+H]⁺。

[0869] 实施例104:1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(2-(4-乙酰胺基哌啶-1-基)-4-氯苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯



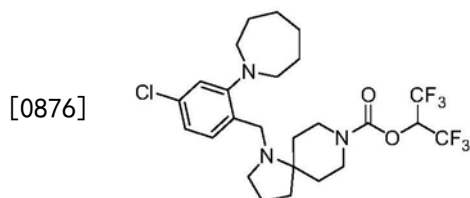
[0871] 按照实施例66的代表性程序,在步骤1中使用可商购的4-氯-2-氟苯甲醛和N-(哌啶-4-基)乙酰胺,并在步骤2中使用1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯,直接合成标题化合物,得到呈淡黄色固体的1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(2-(4-乙酰胺基哌啶-1-基)-4-氯苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯。¹H NMR(300MHz,氯仿-d) δ 7.38(d,J=8.7Hz,1H),7.00-7.02(m,2H),5.72-5.80(m,1H),5.52-5.54(m,1H),4.16-4.25(m,2H),3.88-3.98(m,1H),3.50-3.66(m,2H),2.91-3.08(m,4H),2.69-2.78(m,4H),2.00-2.09(m,5H),1.66-1.88(m,6H),1.42-1.61(m,4H)。LCMS(ESI,m/z):599[M+H]⁺。

[0872] 实施例105:1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(4-氯-2-(4-(甲基磺酰胺基)哌啶-1-基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯



[0874] 按照实施例66的代表性程序,在步骤1中使用可商购的4-氯-2-氟苯甲醛和N-(哌啶-4-基)甲烷磺酰胺,并在步骤2中使用1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯,直接合成标题化合物,得到呈白色固体的1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(4-氯-2-(4-(甲基磺酰胺基)哌啶-1-基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯。¹H NMR(300MHz,氯仿-d) δ 7.40(d,J=8.1Hz,1H),7.00-7.05(m,2H),5.74-5.83(m,1H),4.39-4.41(m,1H),4.17-4.25(m,2H),3.62-3.66(m,1H),3.43-3.52(m,2H),2.91-3.05(m,7H),2.64-2.79(m,4H),2.08-2.12(m,2H),1.63-1.89(m,8H),1.40-1.48(m,2H)。LCMS(ESI,m/z):635[M+H]⁺。

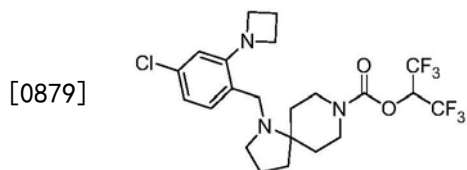
[0875] 实施例106:1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(2-(氮杂环庚烷-1-基)-4-氯苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯



[0877] 按照实施例66的代表性程序,在步骤1中使用可商购的4-氯-2-氟苯甲醛和氮杂环庚烷,并在步骤2中使用1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯,直接合成标题化合物,得到呈黄色油状物的1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(2-(氮杂环庚烷-1-基)-4-氯苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯。¹H NMR(300MHz,氯仿-d) δ 7.43(d,J=8.4Hz,1H),6.95-7.04(m,2H),5.72-5.80(m,1H),4.16-4.24(m,2H),3.63(s,2H),2.91-3.02(m,6H),2.65-

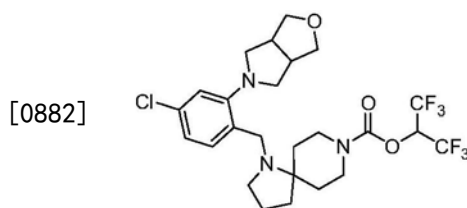
2.69 (m, 2H), 1.72-1.86 (m, 14H), 1.46-1.50 (m, 2H)。LCMS (ESI, m/z): 556 [M+H]⁺。

[0878] 实施例107: 1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(2-(氮杂环丁烷-1-基)-4-氯苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯



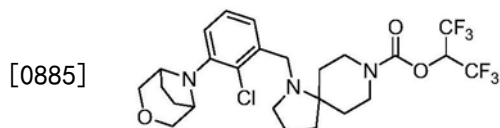
[0880] 按照实施例66的代表性程序,在步骤1中使用可商购的4-氯-2-氟苯甲醛和氮杂环丁烷,并在步骤2中使用1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯,直接合成标题化合物,得到呈淡黄色固体的1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(2-(氮杂环丁烷-1-基)-4-氯苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯。¹H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ 7.37 (d, J=8.1Hz, 1H), 6.76-6.79 (m, 1H), 6.45 (d, J=1.8Hz, 1H), 5.69-5.82 (m, 1H), 4.14-4.23 (m, 2H), 3.86-3.91 (m, 4H), 3.46 (s, 2H), 2.91-3.04 (m, 2H), 2.63-2.67 (m, 2H), 2.24-2.34 (m, 2H), 1.75-1.87 (m, 4H), 1.60-1.69 (m, 2H), 1.50-1.57 (m, 2H)。LCMS (ESI, m/z): 514 [M+H]⁺。

[0881] 实施例108: 1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(4-氯-2-(四氢-1H-咪唑并[3,4-c]吡咯-5(3H)-基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯



[0883] 按照实施例66的代表性程序,在步骤1中使用可商购的4-氯-2-氟苯甲醛和六氢-1H-咪唑并[3,4-c]吡咯,并在步骤2中使用1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯,直接合成标题化合物,得到呈白色固体的1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(4-氯-2-(四氢-1H-咪唑并[3,4-c]吡咯-5(3H)-基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯。¹H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ 7.48 (d, J=8.1Hz, 1H), 6.97-7.00 (m, 2H), 5.70-5.82 (m, 1H), 4.15-4.24 (m, 2H), 3.99-4.03 (m, 2H), 3.58-3.61 (m, 4H), 2.86-3.09 (m, 8H), 2.59-2.63 (m, 2H), 1.63-1.86 (m, 6H), 1.46-1.50 (m, 2H)。LCMS (ESI, m/z): 570 [M+H]⁺。

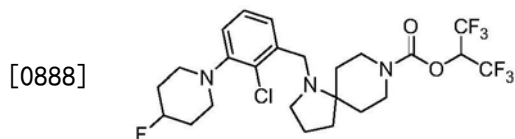
[0884] 实施例109: 1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(3-(3-氧杂-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)-2-氯苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯



[0886] 按照实施例79的代表性程序,在步骤1中使用可商购的3-溴-2-氯苯甲醛,并在步骤2中使用3-氧杂-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷,直接合成标题化合物,得到呈白色固体的1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(3-(3-氧杂-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)-2-氯苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯。¹H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ 7.09-7.14 (m, 2H), 6.77-6.80 (m, 1H), 5.70-5.82 (m, 1H), 4.16-4.25 (m, 2H), 3.93-4.02 (m, 2H), 3.82 (2H), 3.65-3.71 (m, 4H), 2.91-3.05 (m, 2H), 2.75-2.77 (m, 2H), 1.94-2.12 (m, 4H), 1.71-1.82 (m, 6H), 1.52-1.58 (m,

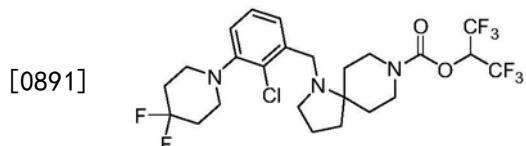
2H)。LCMS (ESI, m/z) : 570 [M+H]⁺。

[0887] 实施例110: 1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(2-氯-3-(4-氟哌啶-1-基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯



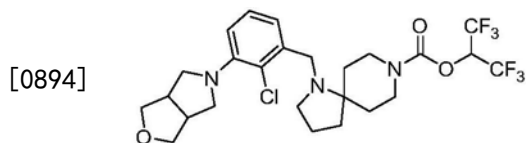
[0889] 按照实施例79的代表性程序,在步骤1中使用可商购的3-溴-2-氯苯甲醛,并在步骤2中使用4-氟哌啶,直接合成标题化合物,得到呈白色固体的1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(2-氯-3-(4-氟哌啶-1-基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯。¹H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ7.14-7.18 (m, 2H), 6.95-6.98 (m, 1H), 5.70-5.82 (m, 1H), 4.72-4.93 (m, 1H), 4.16-4.24 (m, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.12-3.18 (m, 2H), 2.92-3.05 (m, 4H), 2.74-2.76 (m, 2H), 1.96-2.17 (m, 4H), 1.71-1.82 (m, 6H), 1.52-1.56 (m, 2H)。LCMS (ESI, m/z) : 560 [M+H]⁺。

[0890] 实施例111: 1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(2-氯-3-(4,4-二氟哌啶-1-基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯



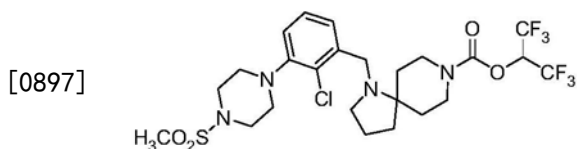
[0892] 按照实施例79的代表性程序,在步骤1中使用可商购的3-溴-2-氯苯甲醛,并在步骤2中使用4,4-二氟哌啶,直接合成标题化合物,得到呈白色固体的1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(2-氯-3-(4,4-二氟哌啶-1-基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯。¹H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ7.15-7.21 (m, 2H), 6.95-6.98 (m, 1H), 5.70-5.82 (m, 1H), 4.17-4.25 (m, 2H), 3.72 (s, 2H), 2.91-3.13 (m, 6H), 2.74-2.76 (m, 2H), 2.10-2.23 (m, 4H), 1.69-1.87 (m, 6H), 1.52-1.57 (m, 2H)。LCMS (ESI, m/z) : 578 [M+H]⁺。

[0893] 实施例112: 1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(2-氯-3-(四氢-1H-咪喃并[3,4-c]吡咯-5(3H)-基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯



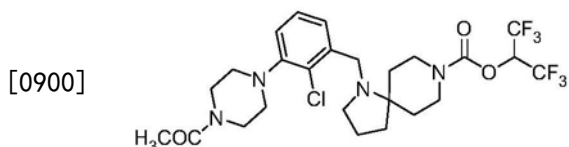
[0895] 按照实施例79的代表性程序,在步骤1中使用可商购的3-溴-2-氯苯甲醛,并在步骤2中使用六氢-1H-咪喃并[3,4-c]吡咯,直接合成标题化合物,得到呈白色固体的1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(2-氯-3-(四氢-1H-咪喃并[3,4-c]吡咯-5(3H)-基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯。¹H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ7.14-7.22 (m, 2H), 6.90-6.95 (m, 1H), 5.70-5.82 (m, 1H), 4.16-4.24 (m, 2H), 3.95-4.05 (m, 2H), 3.63-3.71 (m, 4H), 3.12-3.23 (m, 4H), 2.87-3.05 (m, 4H), 2.75-2.77 (m, 2H), 1.71-1.82 (m, 6H), 1.51-1.58 (m, 2H)。LCMS (ESI, m/z) : 570 [M+H]⁺。

[0896] 实施例113: 1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(2-氯-3-(4-(甲基磺酰基)哌啶-1-基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯



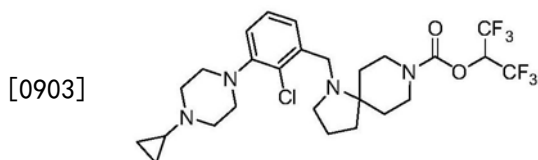
[0898] 按照实施例79的代表性程序,在步骤1中使用可商购的3-溴-2-氯苯甲醛,并在步骤2中使用1-甲烷磺酰基哌嗪,直接合成标题化合物,得到呈淡黄色固体的1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(2-氯-3-(4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯。¹H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ 7.18-7.25 (m, 2H), 6.94-6.97 (m, 1H), 5.70-5.82 (m, 1H), 4.16-4.24 (m, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.40-3.43 (m, 4H), 3.11-3.14 (m, 4H), 2.91-3.07 (m, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.74-2.76 (m, 2H), 1.70-1.88 (m, 6H), 1.52-1.58 (m, 2H)。LCMS (ESI, m/z): 621 [M+H]⁺。

[0899] 实施例114:1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(3-(4-乙酰基哌嗪-1-基)-2-氯苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯



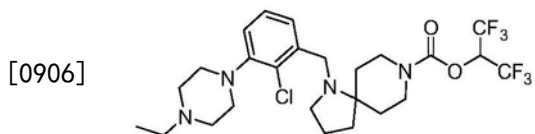
[0901] 按照实施例79的代表性程序,在步骤1中使用可商购的3-溴-2-氯苯甲醛,并在步骤2中使用1-(哌嗪-1-基)乙烷-1-酮,直接合成标题化合物,得到呈白色固体的1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(3-(4-乙酰基哌嗪-1-基)-2-氯苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯。¹H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ 7.16-7.23 (m, 2H), 6.91-6.94 (m, 1H), 5.70-5.83 (m, 1H), 4.17-4.25 (m, 2H), 3.72-3.80 (m, 4H), 3.62-3.65 (m, 2H), 2.91-3.03 (m, 6H), 2.75-2.76 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.73-1.93 (m, 6H), 1.45-1.55 (m, 2H)。LCMS (ESI, m/z): 585 [M+H]⁺。

[0902] 实施例115:1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(2-氯-3-(4-环丙基哌嗪-1-基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯



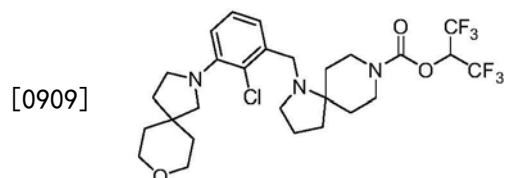
[0904] 按照实施例79的代表性程序,在步骤1中使用可商购的3-溴-2-氯苯甲醛,并在步骤2中使用1-环丙基哌嗪,直接合成标题化合物,得到呈淡黄色固体的1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(2-氯-3-(4-环丙基哌嗪-1-基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯。¹H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ 7.14-7.18 (m, 2H), 6.92-6.97 (m, 1H), 5.70-5.82 (m, 1H), 4.16-4.25 (m, 2H), 3.72 (s, 2H), 2.74-3.03 (m, 12H), 1.71-1.82 (m, 7H), 1.44-1.56 (m, 2H), 0.41-0.50 (m, 4H)。LCMS (ESI, m/z): 583 [M+H]⁺。

[0905] 实施例116:1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(2-氯-3-(4-乙基哌嗪-1-基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯



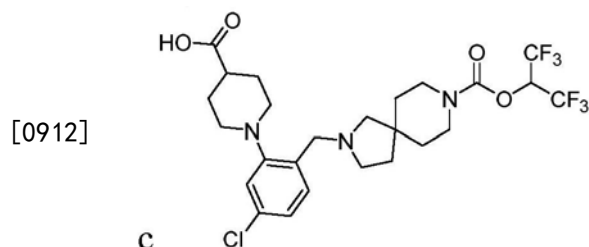
[0907] 按照实施例79的代表性程序,在步骤1中使用可商购的3-溴-2-氯苯甲醛,并在步骤2中使用1-乙基哌嗪,直接合成标题化合物,得到呈黄色半固体的1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(2-氯-3-(4-乙基哌嗪-1-基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯。¹H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ 7.15-7.22 (m, 2H), 6.95-7.00 (m, 1H), 5.70-5.80 (m, 1H), 4.16-4.24 (m, 2H), 3.71 (s, 2H), 2.91-3.10 (m, 6H), 2.68-2.76 (m, 6H), 2.49-2.56 (m, 2H), 1.71-1.82 (m, 6H), 1.44-1.58 (m, 2H), 1.15 (t, J=7.2Hz, 3H)。LCMS (ESI, m/z): 571 [M+H]⁺。

[0908] 实施例117:1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(2-氯-3-(8-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸烷-2-基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯

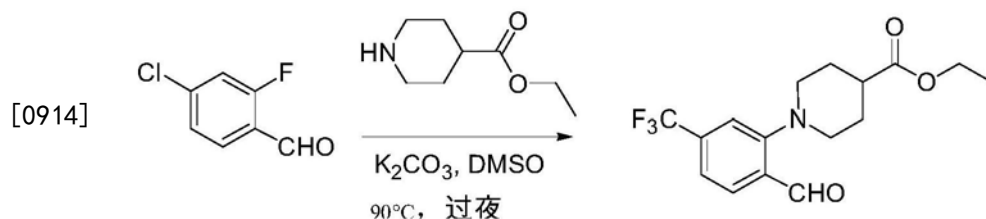


[0910] 按照实施例79的代表性程序,在步骤1中使用可商购的3-溴-2-氯苯甲醛,并在步骤2中使用8-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸烷,直接合成标题化合物,得到呈黄色油状物的1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(2-氯-3-(8-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸烷-2-基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯。¹H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ 7.03-7.14 (m, 2H), 6.83-6.85 (m, 1H), 5.72-5.80 (m, 1H), 4.16-4.24 (m, 2H), 3.62-3.77 (m, 6H), 3.38-3.43 (m, 2H), 3.22 (s, 2H), 2.91-3.05 (m, 2H), 2.76-2.78 (m, 2H), 1.65-1.86 (m, 12H), 1.44-1.58 (m, 2H)。LCMS (ESI, m/z): 598 [M+H]⁺。

[0911] 实施例118:1-(5-氯-2-((8-(((1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基)氧基)羰基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-2-基)甲基)苯基)哌啶-4-甲酸

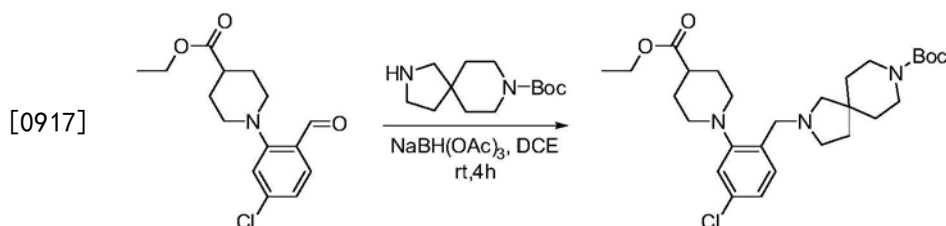


[0913] 步骤1:1-(5-氯-2-甲酰基苯基)哌啶-4-甲酸乙酯的制备



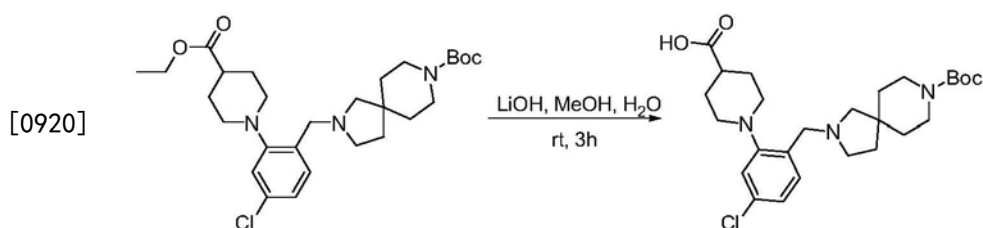
[0915] 向烧瓶中充入4-氯-2-氟苯甲醛(2.40g, 15.1mmol, 1.00当量)、哌啶-4-甲酸乙酯(2.60g, 16.5mmol, 1.20当量)、碳酸钾(6.20g, 44.9mmol, 3.00当量)和DMSO(25mL)。将得到的溶液在90℃下搅拌过夜,然后用H₂O(20mL)稀释。将混合物用DCM(3x50mL)萃取,并合并有机层,用盐水(3x50mL)洗涤,经无水Na₂S₄干燥,过滤,并浓缩。将残余物在硅胶柱(2:8EtOAc/石油醚)上纯化,得到4.00g(产率89%)呈黄色油状物的1-(5-氯-2-甲酰基苯基)哌啶-4-甲酸乙酯。LCMS (ESI, m/z): 296 [M+H]⁺。

[0916] 步骤2:2-(2-(4-(乙氧羰基)哌啶-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯的制备



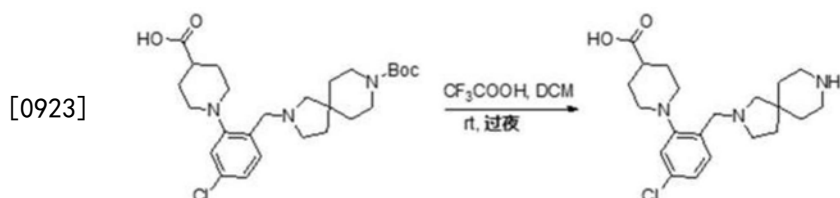
[0918] 向烧瓶中充入1-(5-氯-2-甲酰基苯基)哌啶-4-甲酸乙酯(1.33g,4.50mmol,1.00当量)、2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯(1.18g,4.91mmol,1.10当量)和DCE(10mL)。将得到的溶液在室温下搅拌1h,然后添加 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (2.86g,13.5mmol,3.00当量)。将得到的溶液在室温下搅拌3h,并用 H_2O (20mL)稀释。将混合物用DCM(3x50mL)萃取,并合并有机层,用盐水(3x50mL)洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤,并浓缩。将残余物在硅胶柱(3:7EtOAc/石油醚)上纯化,得到1.54g(产率66%)呈无色油状物的2-(2-(4-(乙氧羰基)哌啶-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯。LCMS(ESI, m/z):520[M+H]⁺。

[0919] 步骤3:1-(2-((8-(叔丁氧羰基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-2-基)甲基)-5-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-甲酸的制备



[0921] 向烧瓶中充入2-(2-(4-(乙氧羰基)哌啶-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯(1.54g,2.96mmol,1.00当量)、MeOH(10mL)、 H_2O (5mL)和氢氧化锂(0.356g,14.9mmol,5.00当量)。将得到的溶液在室温下搅拌3h。用盐酸(1M,1.5mL)将溶液的pH值调节至7。将混合物用DCM(3x50mL)萃取,并合并有机层,用盐水(3x50mL)洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤,并浓缩,得到0.978g(产率67%)呈淡黄色固体的1-(2-((8-(叔丁氧羰基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-2-基)甲基)-5-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-甲酸。LCMS(ESI, m/z):492[M+H]⁺。

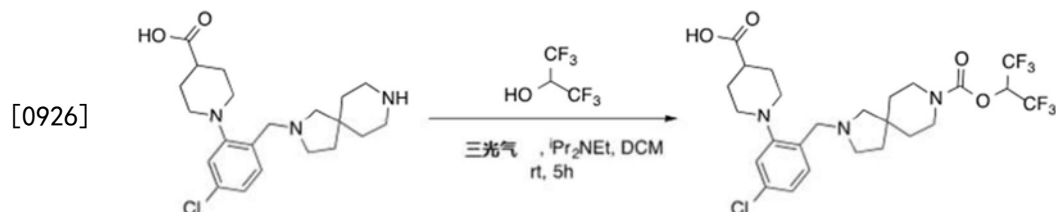
[0922] 步骤4:1-(2-((2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-2-基)甲基)-5-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-甲酸的制备



[0924] 向烧瓶中充入1-(2-((8-(叔丁氧羰基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-2-基)甲基)-5-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-甲酸(246mg,0.470mmol,1.00当量)、DCM(7mL)和TFA(1mL)。将得到的溶液在室温下搅拌过夜,并浓缩,得到196mg(产率98%)呈淡黄色固体的1-(2-((2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-2-基)甲基)-5-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-甲酸。LCMS(ESI, m/z):392[M

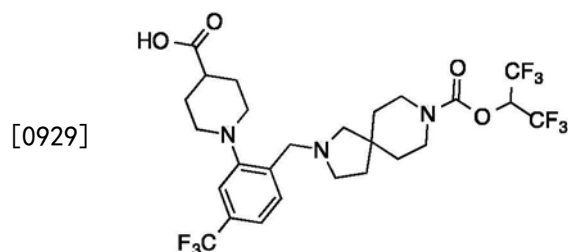
+H]⁺。

[0925] 步骤5:1-(5-氯-2-((8-(((1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基)氧基)羰基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-2-基)甲基)苯基)哌啶-4-甲酸的制备



[0927] 向烧瓶中充入三光气(59.4mg,0.201mmol,0.400当量)和DCM(5mL)。在0℃下分别逐滴添加HFIP(100mg,0.603mmol,1.20当量)和DIEA(194mg,1.50mmol,3.00当量)。将得到的溶液在室温下搅拌2h。添加1-(2-((2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-2-基)甲基)-5-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-甲酸(196mg,0.462mmol,1.00当量),并将该混合物在室温下搅拌3h,随后用H₂O(20mL)稀释。将混合物用DCM(3x30mL)萃取,并合并有机层,用盐水(3x30mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤,并浓缩。将粗产物通过制备型HPLC纯化,得到55.5mg(产率21%)呈淡黄色固体的1-(5-氯-2-((8-(((1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基)氧基)羰基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-2-基)甲基)苯基)哌啶-4-甲酸。¹H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.27-7.38(m,1H),7.05(br,2H),5.67-5.76(m,1H),3.50-3.60(m,4H),3.29(d,J=10.4Hz,2H),3.17(br,2H),2.69-2.72(m,7H),2.05(d,J=10.4Hz,2H),1.88-1.96(m,2H),1.76-1.82(m,2H),1.61(br,4H)。LCMS(ESI,m/z):586[M+H]⁺。

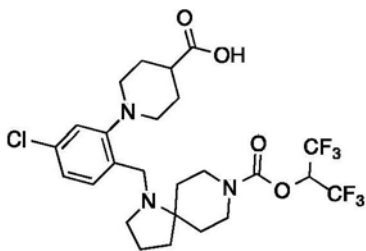
[0928] 实施例119:1-(2-((8-(((1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基)氧基)羰基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-2-基)甲基)-5-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-甲酸



[0930] 按照实施例118的代表性程序,由可商购的2-氟-4-(三氟甲基)苯甲醛直接合成标题化合物,得到呈白色固体的1-(2-((8-(((1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基)氧基)羰基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-2-基)甲基)-5-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-甲酸。¹H NMR(300MHz,氯仿-d)δ7.58(br,1H),7.29-7.49(m,2H),5.69-5.78(m,1H),3.57-3.80(m,2H),3.35-3.57(m,4H),3.19-3.35(m,2H),2.66-2.79(m,4H),2.40-2.55(m,3H),1.87-2.09(m,4H),1.62-1.81(m,2H),1.60-1.72(m,4H)。LCMS(ESI,m/z):620[M+H]⁺。

[0931] 实施例120:1-(5-氯-2-((8-(((1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基)氧基)羰基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-基)甲基)苯基)哌啶-4-甲酸

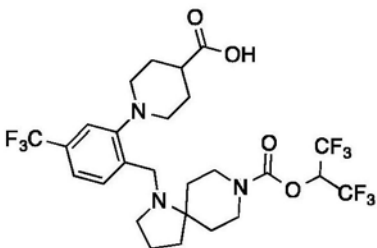
[0932]



[0933] 按照实施例118的代表性程序,由可商购的4-氯-2-氟苯甲醛直接合成标题化合物,得到呈白色固体的1-(5-氯-2-((8-(((1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基)氧基)羰基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-基)甲基)苯基)哌啶-4-甲酸。¹H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ 7.43 (br, 1H), 6.91-7.08 (m, 2H), 5.69-5.80 (m, 1H), 4.16-4.36 (m, 2H), 3.61 (br, 2H), 2.91-3.08 (m, 4H), 2.52-2.72 (m, 4H), 2.43-2.50 (m, 1H), 1.95-2.07 (m, 2H), 1.67-1.94 (m, 8H), 1.37-1.67 (m, 2H)。LCMS (ESI, m/z): 586 [M+H]⁺。

[0934] 实施例121: 1-(2-((8-(((1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基)氧基)羰基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-基)甲基)-5-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-甲酸

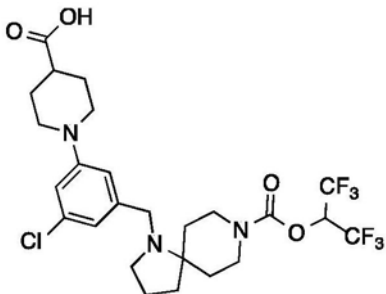
[0935]



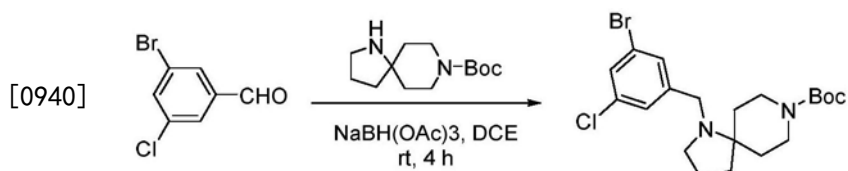
[0936] 按照实施例118的代表性程序,由可商购的2-氟-4-(三氟甲基)苯甲醛直接合成标题化合物,得到呈白色固体的1-(2-((8-(((1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基)氧基)羰基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-基)甲基)-5-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-甲酸。¹H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ 7.60-7.64 (m, 1H), 7.26-7.37 (m, 2H), 5.70-5.82 (m, 1H), 4.16-4.26 (m, 2H), 3.67 (br, 2H), 3.07-3.11 (m, 2H), 2.96-3.01 (m, 2H), 2.55-2.77 (m, 4H), 2.46-2.55 (m, 1H), 2.05-2.09 (m, 2H), 1.90-1.98 (m, 2H), 1.70-1.82 (m, 6H), 1.38-1.66 (m, 2H)。LCMS (ESI, m/z): 620 [M+H]⁺。

[0937] 实施例122: 1-(3-氯-5-((8-(((1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基)氧基)羰基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-基)甲基)苯基)哌啶-4-甲酸

[0938]

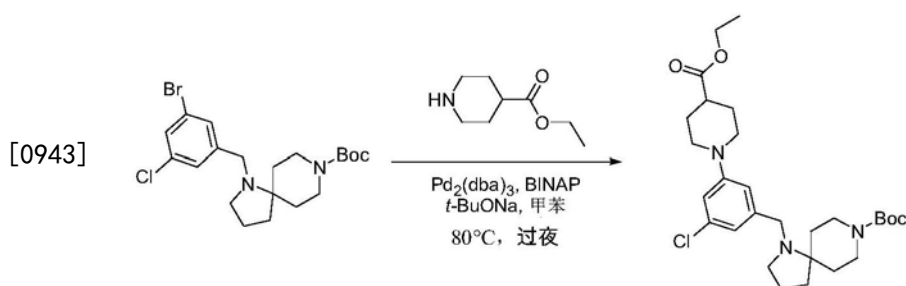


[0939] 步骤1: 1-(3-溴-5-氯苯基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯的制备



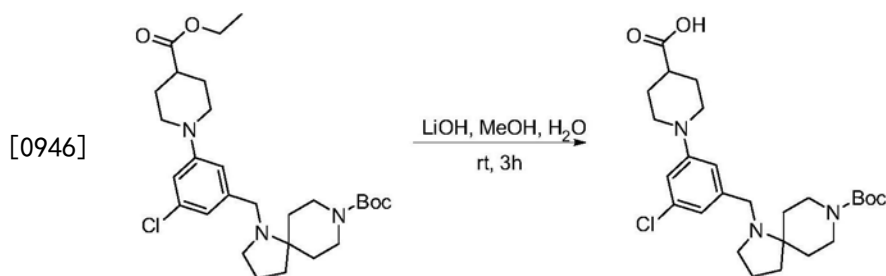
[0941] 向烧瓶中充入3-溴-5-氯苯甲醛(1.09g, 4.97mmol, 1.00当量)、1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯(1.32g, 5.49mmol, 1.10当量)和DCE(10mL)。将得到的溶液在室温下搅拌1h。添加 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (3.18g, 15.0mmol, 3.00当量), 将反应在室温下搅拌3h, 随后用 H_2O (20mL)稀释。将混合物用DCM(3x50mL)萃取, 并合并有机层, 用盐水(3x50mL)洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并浓缩。将残余物在硅胶柱(3:7EtOAc/石油醚)上纯化, 得到1.00g(产率45%)呈无色油状物的1-(3-溴-5-氯苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯。LCMS(ESI, m/z): 443[M+H]⁺。

[0942] 步骤2:1-(3-氯-5-(4-(乙氧羰基)哌啶-1-基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯的制备



[0944] 向用氮气吹扫并维持在惰性氮气气氛下的烧瓶中充入1-(3-溴-5-氯苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯(1.02g, 2.25mmol, 1.00当量)、哌啶-4-甲酸乙酯(0.531g, 3.38mmol, 1.50当量)、三(二亚苄基丙酮)二钯(0.103g, 0.112mmol, 0.05当量)、2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联萘(0.210g, 0.341mmol, 0.15当量)、叔丁醇钠(0.324g, 3.38mmol, 1.50当量)和甲苯(15mL)。将得到的溶液在80°C下搅拌过夜, 并用 H_2O (20mL)稀释。将混合物用DCM(3x50mL)萃取, 并合并有机层, 用盐水(3x50mL)洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并浓缩。将残余物在硅胶柱(2:8EtOAc/石油醚)上纯化, 得到0.511g(产率44%)呈黄色油状物的1-(3-氯-5-(4-(乙氧羰基)哌啶-1-基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯。LCMS(ESI, m/z): 520[M+H]⁺。

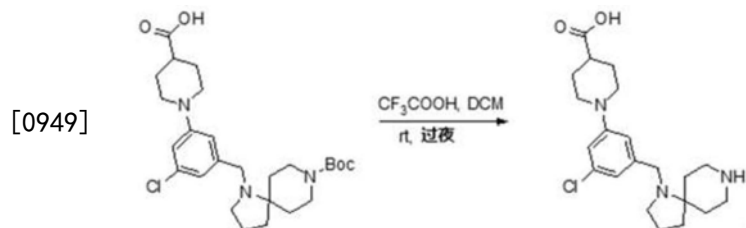
[0945] 步骤3:1-(3-((8-(叔丁氧羰基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-基)甲基)-5-氯苄基)哌啶-4-甲酸的制备



[0947] 向烧瓶中充入1-(3-氯-5-(4-(乙氧羰基)哌啶-1-基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯(511mg, 0.982mmol, 1.00当量)、氢氧化锂(117mg, 4.89mmol, 5.00当量)、MeOH(10mL)和 H_2O (5mL)。将得到的溶液在室温下搅拌3h。用盐酸(1M, 1.5mL)将溶液的

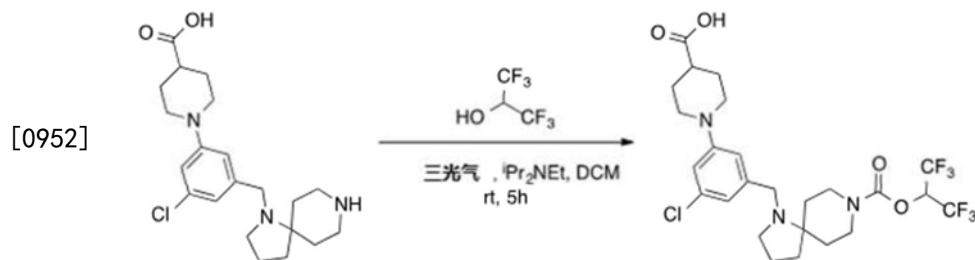
pH值调节至7。将混合物用DCM (3x50mL) 萃取, 并合并有机层, 用盐水 (3x50mL) 洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并浓缩, 得到330mg (产率68%) 呈黄色油状物的1-(3-((8-(叔丁氧羰基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-基)甲基)-5-氯苯基)哌啶-4-甲酸。LCMS (ESI, m/z) : 492[M+H]⁺。

[0948] 步骤4: 1-(3-((1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-基)甲基)-5-氯苯基)哌啶-4-甲酸的制备



[0950] 向烧瓶中充入1-(3-((8-(叔丁氧羰基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-基)甲基)-5-氯苯基)哌啶-4-甲酸 (330mg, 0.631mmol, 1.00当量)、TFA (1mL) 和DCM (5mL)。将得到的溶液在室温下搅拌过夜, 并浓缩, 得到262mg (产率98%) 呈黄色油状物的1-(3-((1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-基)甲基)-5-氯苯基)哌啶-4-甲酸。LCMS (ESI, m/z) : 392[M+H]⁺。

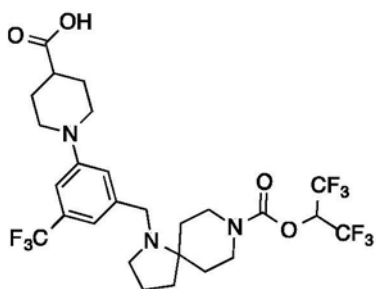
[0951] 步骤5: 1-(3-氯-5-((8-(((1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基)氧基)羰基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-基)甲基)苯基)哌啶-4-甲酸的制备



[0953] 向烧瓶中充入三光气 (78.4mg, 0.262mmol, 0.400当量) 和DCM (5mL)。在0°C下分别逐滴添加HFIP (135mg, 0.802mmol, 1.20当量) 和DIEA (260mg, 2.01mmol, 3.00当量)。将得到的溶液在室温下搅拌2h。添加1-(3-((1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-基)甲基)-5-氯苯基)哌啶-4-甲酸 (262mg, 0.621mmol, 1.00当量), 并将反应在室温下搅拌3h, 随后用 H_2O (20mL) 稀释。将混合物用DCM (3x50mL) 萃取, 并合并有机层, 用盐水 (3x50mL) 洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并浓缩。将粗产物通过制备型HPLC纯化, 得到14.3mg (产率4%) 呈白色固体的1-(3-氯-5-((8-(((1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基)氧基)羰基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-基)甲基)苯基)哌啶-4-甲酸。¹H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ 6.76 (br, 3H), 5.71-5.79 (m, 1H), 4.13-4.25 (m, 2H), 3.60-3.73 (m, 2H), 3.48-3.60 (m, 2H), 2.90-3.05 (m, 2H), 2.71-2.90 (m, 4H), 2.43-2.56 (m, 1H), 2.03-2.07 (m, 2H), 1.70-1.92 (m, 8H), 1.40-1.70 (m, 2H)。LCMS (ESI, m/z) : 586[M+H]⁺。

[0954] 实施例123: 1-(3-((8-(((1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基)氧基)羰基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-基)甲基)-5-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-甲酸

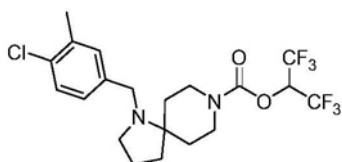
[0955]



[0956] 按照实施例122的代表性程序,由可商购的3-溴-5-(三氟甲基)苯甲醛直接合成标题化合物,得到呈白色固体的1-(3-((8-(((1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基)氧基)羰基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-基)甲基)-5-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-甲酸。¹H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ 6.91-7.07 (br, 3H), 5.71-5.79 (m, 1H), 4.19-4.23 (m, 2H), 3.41-3.87 (m, 4H), 2.82-3.06 (m, 4H), 2.58-2.82 (m, 2H), 2.48-2.58 (m, 1H), 2.04-2.92 (m, 2H), 2.66-2.96 (m, 8H), 1.44-1.76 (m, 2H)。LCMS (ESI, m/z): 620 [M+H]⁺。

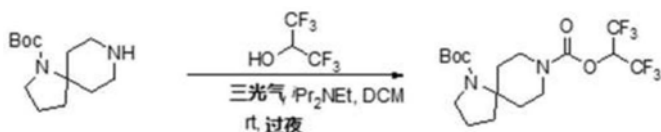
[0957] 实施例124:1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(4-氯-3-甲基苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯

[0958]



[0959] 步骤1:1-叔丁基8-(1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基)1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1,8-二甲酸酯的制备

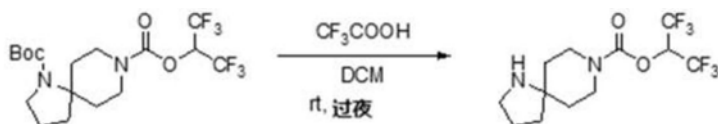
[0960]



[0961] 向烧瓶中充入三光气(2.60g, 8.75mmol, 0.70当量)和DCM(40mL)。在0℃下分别逐滴添加HFIP(4.20g, 25.0mmol, 2.00当量)和DIEA(4.84g, 37.5mmol, 3.00当量)。将混合物在室温下搅拌1h。添加1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-甲酸叔丁酯(3.00g, 12.5mmol, 1.00当量),并将反应在室温下搅拌过夜,随后用H₂O(80mL)稀释。将得到的溶液用DCM(2x100mL)萃取,并合并有机层,经无水Na₂SO₄干燥,过滤,并浓缩。将残余物在硅胶柱(1:3EtOAc/石油醚)上纯化,得到1.80g(产率33%)呈白色固体的1-叔丁基8-(1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基)1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1,8-二甲酸酯。LCMS (ESI, m/z): 435 [M+H]⁺。

[0962] 步骤2:1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯的制备

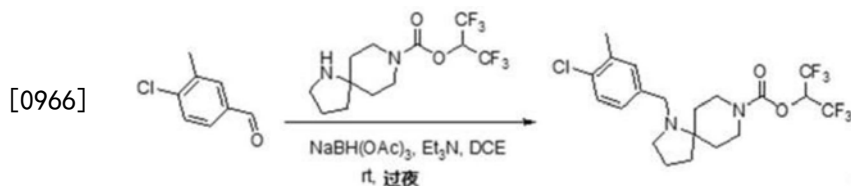
[0963]



[0964] 向烧瓶中充入1-叔丁基8-(1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基)1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1,8-二甲酸酯(1.00g, 2.30mmol, 1.00当量)、DCM(15mL)和TFA(3.0mL)。将得到的溶液在室温下搅拌过夜,并浓缩,得到769mg(粗品)呈淡黄色油状物的1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯。LCMS (ESI, m/z): 335 [M+H]⁺。

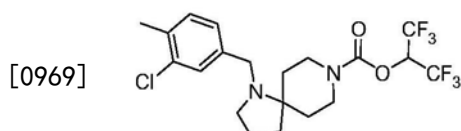
[0965] 步骤3:1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(4-氯-3-甲基苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]

癸烷-8-甲酸酯的制备



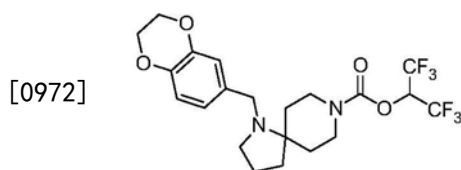
[0967] 向烧瓶中充入1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯(160mg,0.480mmol,1.00当量)、DCE(10mL)、4-氯-3-甲基苯甲醛(74.0mg,0.480mmol,1.00当量)和TEA(145mg,1.43mmol,3.00当量)。将混合物在室温下搅拌1h。添加 NaBH(OAc)_3 (305mg,1.44mmol,3.00当量),并将反应在室温下搅拌过夜,随后用 H_2O (30mL)稀释。将得到的溶液用DCM(2x50mL)萃取,并合并有机层,经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤,并浓缩。将粗产物通过制备型HPLC纯化,得到81.9mg(产率36%)呈白色固体的1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(4-氯-3-甲基苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯。 $^1\text{H NMR}$ (300MHz,氯仿-d) δ 7.23(s,1H),7.14(s,1H),7.06(d,J=7.8Hz,1H),5.72-5.80(m,1H),4.16-4.25(m,2H),3.51(s,2H),2.91-3.04(m,2H),2.65(t,J=6.4Hz,2H),2.35(s,3H),1.65-1.86(m,6H),1.45-1.49(m,2H)。LCMS(ESI,m/z):473[M+H]⁺。

[0968] 实施例125:1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(3-氯-4-甲基苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯



[0970] 按照实施例124的代表性程序,在步骤3中使用可商购的3-氯-4-甲基苯甲醛直接合成标题化合物,得到呈白色固体的1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(3-氯-4-甲基苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯。 $^1\text{H NMR}$ (300MHz,氯仿-d) δ 7.29(s,1H),7.06-7.15(m,2H),5.71-5.80(m,1H),4.16-4.25(m,2H),3.52(s,2H),2.91-3.04(m,2H),2.66-2.68(m,2H),2.34(s,3H),1.65-1.80(m,6H),1.46-1.50(m,2H)。LCMS(ESI,m/z):473[M+H]⁺。

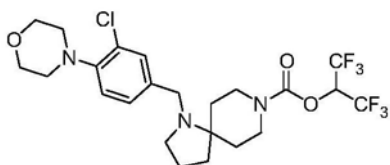
[0971] 实施例126:1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己-6-基甲基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯



[0973] 按照实施例124的代表性程序,在步骤3中使用可商购的2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烷-6-甲醛直接合成标题化合物,得到呈黄色油状物的1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己-6-基甲基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯。 $^1\text{H NMR}$ (300MHz,氯仿-d) δ 6.74-6.84(m,3H),5.71-5.80(m,1H),4.24(s,4H),4.15-4.20(m,2H),3.47(s,2H),2.90-3.04(m,2H),2.67-2.69(m,2H),1.65-1.79(m,6H),1.44-1.48(m,2H)。LCMS(ESI,m/z):483[M+H]⁺。

[0974] 实施例127:1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(3-氯-4-吗啉基苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯

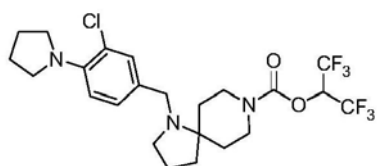
[0975]



[0976] 按照实施例124的代表性程序,在步骤3中使用3-氯-4-吗啉基苯甲醛(如实施例59步骤1所述合成)直接合成标题化合物,得到呈白色固体的1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(3-氯-4-吗啉基苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯。¹H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ 7.33 (s, 1H), 7.14 (d, J=8.1Hz, 1H), 6.96 (d, J=8.4Hz, 1H), 5.69-5.82 (m, 1H), 4.16-4.24 (m, 2H), 3.86-3.89 (m, 4H), 3.51 (s, 2H), 2.91-3.05 (m, 6H), 2.66 (t, J=6.0Hz, 2H), 1.65-1.80 (m, 6H), 1.45-1.50 (m, 2H)。LCMS (ESI, m/z): 544[M+H]⁺。

[0977] 实施例128:1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(3-氯-4-(吡咯烷-1-基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯

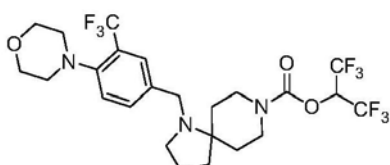
[0978]



[0979] 按照实施例124的代表性程序,在步骤3中使用3-氯-4-(吡咯烷-1-基)苯甲醛(如实施例59步骤1所述合成)直接合成标题化合物,得到呈黄色油状物的1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(3-氯-4-(吡咯烷-1-基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯。¹H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ 7.24 (s, 1H), 7.03-7.06 (m, 1H), 6.83 (d, J=8.1Hz, 1H), 5.69-5.82 (m, 1H), 4.16-4.24 (m, 2H), 3.47 (s, 2H), 3.34 (t, J=6.3Hz, 4H), 2.90-3.04 (m, 2H), 2.66-2.68 (m, 2H), 1.88-1.98 (m, 4H), 1.66-1.79 (m, 6H), 1.47-1.58 (m, 2H)。LCMS (ESI, m/z): 528[M+H]⁺。

[0980] 实施例129:1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(4-吗啉基-3-(三氟甲基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯

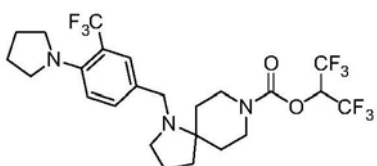
[0981]



[0982] 按照实施例124的代表性程序,在步骤3中使用4-吗啉基-3-(三氟甲基)苯甲醛(如实施例59步骤1所述合成)直接合成标题化合物,得到呈黄色油状物的1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(4-吗啉基-3-(三氟甲基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯。¹H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ 7.55 (s, 1H), 7.46 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.30 (d, J=8.1Hz, 1H), 5.69-5.82 (m, 1H), 4.17-4.26 (m, 2H), 3.81-3.84 (m, 4H), 3.58 (s, 2H), 2.83-3.05 (m, 6H), 2.66-2.68 (m, 2H), 1.64-1.82 (m, 6H), 1.47-1.51 (m, 2H)。LCMS (ESI, m/z): 578[M+H]⁺。

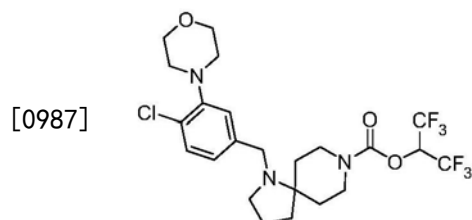
[0983] 实施例130:1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(4-(吡咯烷-1-基)-3-(三氟甲基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯

[0984]



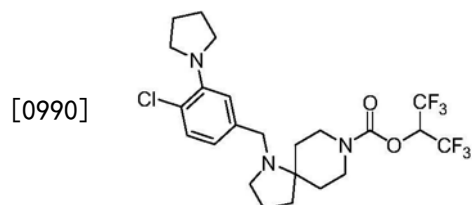
[0985] 按照实施例124的代表性程序,在步骤3中使用4-(吡咯烷-1-基)-3-(三氟甲基)苯甲醛(如实施例59步骤1所述合成)直接合成标题化合物,得到呈淡黄色油状物的1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(4-(吡咯烷-1-基)-3-(三氟甲基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯。¹H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ 7.47 (s, 1H), 7.28-7.31 (m, 1H), 6.94 (d, J=8.7Hz, 1H), 5.69-5.82 (m, 1H), 4.17-4.25 (m, 2H), 3.51 (s, 2H), 3.29 (br, 4H), 2.91-3.05 (m, 2H), 2.66 (br, 2H) 1.89-1.90 (m, 4H), 1.72-1.80 (m, 6H), 1.46-1.50 (m, 2H)。LCMS (ESI, m/z): 562 [M+H]⁺。

[0986] 实施例131:1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(4-氯-3-吗啉基苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯



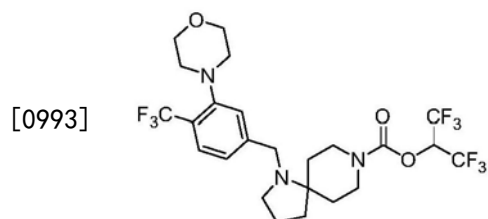
[0988] 按照实施例124的代表性程序,在步骤3中使用4-氯-3-吗啉基苯甲醛(如实施例79步骤2所述合成)直接合成标题化合物,得到呈白色固体的1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(4-氯-3-吗啉基苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯。¹H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ 7.30 (s, 1H), 6.91-7.00 (m, 2H), 5.71-5.81 (m, 1H), 4.17-4.21 (m, 2H), 3.86-3.89 (m, 4H), 3.54 (s, 2H), 2.82-3.05 (m, 6H), 2.66 (br, 2H), 1.41-1.81 (m, 8H)。LCMS (ESI, m/z): 544 [M+H]⁺。

[0989] 实施例132:1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(4-氯-3-(吡咯烷-1-基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯



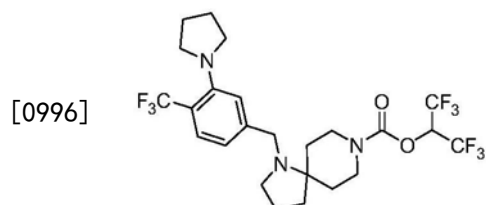
[0991] 按照实施例124的代表性程序,在步骤3中使用4-氯-3-(吡咯烷-1-基)苯甲醛(如实施例79步骤2所述合成)直接合成标题化合物,得到呈黄色油状物的1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(4-氯-3-(吡咯烷-1-基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯。¹H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ 6.20 (d, J=8.1Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.72-6.75 (m, 1H), 5.69-5.82 (m, 1H), 4.16-4.25 (m, 2H), 3.51 (s, 2H), 3.37 (t, J=6.3Hz, 4H), 2.91-3.04 (m, 2H), 2.66-2.70 (m, 2H) 1.88-1.99 (m, 4H), 1.66-1.80 (m, 6H), 1.45-1.50 (m, 2H)。LCMS (ESI, m/z): 528 [M+H]⁺。

[0992] 实施例133:1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(3-吗啉基-4-(三氟甲基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯



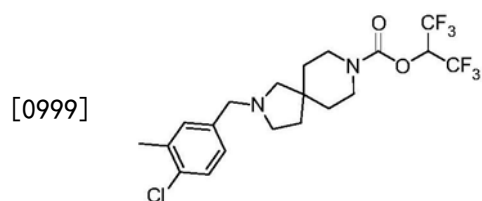
[0994] 按照实施例124的代表性程序,在步骤3中使用3-吗啉基-4-(三氟甲基)苯甲醛(如实施例79步骤2所述合成)直接合成标题化合物,得到呈灰白色固体的1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(3-吗啉基-4-(三氟甲基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯。¹H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ 7.55 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.18 (d, J=7.8Hz, 1H), 5.69-5.80 (m, 1H), 4.18-4.26 (m, 2H), 3.82-3.84 (m, 4H), 3.62 (s, 2H), 2.92-3.06 (m, 6H), 2.67-2.69 (m, 2H), 1.56-1.92 (m, 8H)。LCMS (ESI, m/z): [M+H]⁺。

[0995] 实施例134:1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(3-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯



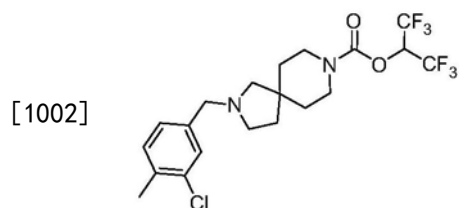
[0997] 按照实施例124的代表性程序,在步骤3中使用3-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苯甲醛(如实施例79步骤2所述合成)直接合成标题化合物,得到呈淡黄色油状物的1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(3-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯。¹H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ 7.49 (d, J=8.1Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.80 (d, J=8.1Hz, 1H), 5.69-5.80 (m, 1H), 4.17-4.25 (m, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.32 (s, 4H), 2.91-3.05 (m, 2H), 2.70-2.72 (m, 2H), 1.88-2.00 (m, 4H), 1.65-1.81 (m, 6H), 1.41-1.50 (m, 2H)。LCMS (ESI, m/z): 562[M+H]⁺。

[0998] 实施例135:1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基2-(4-氯-3-甲基苄基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯



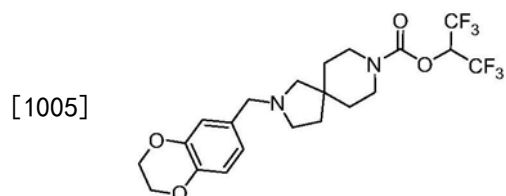
[1000] 按照实施例60的代表性程序,由可商购的4-氯-3-甲基苯甲醛和2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯直接合成标题化合物,得到呈黄色油状物的1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基2-(4-氯-3-甲基苄基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯。¹H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ 7.27 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.08 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 5.70-5.78 (m, 1H), 3.39-3.55 (m, 6H), 2.61 (br, 2H), 2.38 (br, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.68 (t, J=6.8Hz, 2H), 1.57-1.63 (m, 4H)。LCMS (ESI, m/z): 473[M+H]⁺。

[1001] 实施例136:1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基2-(3-氯-4-甲基苄基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯



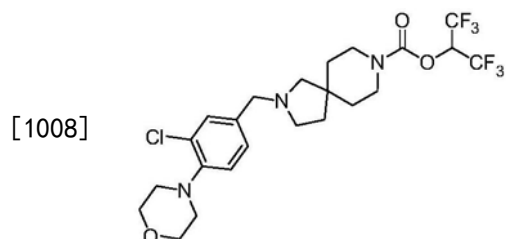
[1003] 按照实施例60的代表性程序,由可商购的3-氯-4-甲基苯甲醛和2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯直接合成标题化合物,得到呈黄色油状物的1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基2-(3-氯-4-甲基苄基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯。¹H NMR(300MHz,氯仿-d) δ 7.30(s,1H),7.10-7.18(m,2H),5.70-5.78(m,1H),3.39-3.54(m,6H),2.62(br,2H),2.40(br,2H),2.35(s,3H),1.68(t,J=6.9Hz,2H),1.57-1.63(m,4H)。LCMS(ESI,m/z):473[M+H]⁺。

[1004] 实施例137:1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基2-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己-6-基)甲基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯



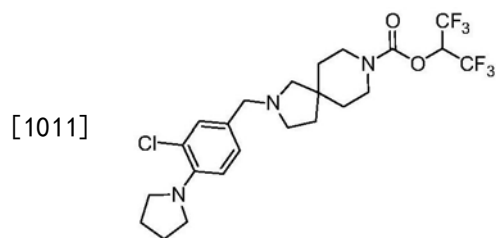
[1006] 按照实施例60的代表性程序,由可商购的2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烷-6-甲醛和2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯直接合成标题化合物,得到呈黄色固体的1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基2-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己-6-基)甲基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯。¹H NMR(300MHz,氯仿-d) δ 6.75-6.83(m,3H),5.70-5.79(m,1H),4.25(s,4H),3.39-3.54(m,6H),2.58-2.63(m,2H),2.34-2.41(m,2H),1.56-1.68(m,6H)。LCMS(ESI,m/z):483[M+H]⁺。

[1007] 实施例138:1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基2-(3-氯-4-吗啉基苄基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯



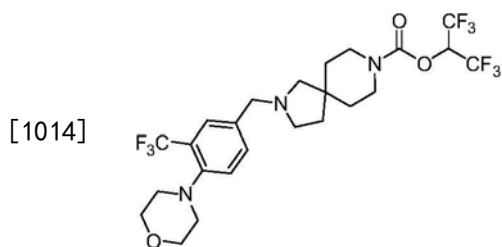
[1009] 按照实施例60的代表性程序,由3-氯-4-吗啉基苯甲醛(如实施例59步骤1所述合成)和2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯直接合成标题化合物,得到呈黄色油状物的1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基2-(3-氯-4-吗啉基苄基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯。¹H NMR(300MHz,氯仿-d) δ 7.34(s,1H),7.16-7.18(m,1H),7.00(d,J=7.8Hz,1H),5.70-5.78(m,1H),3.88(t,J=4.5Hz,4H),3.32-3.56(m,6H),3.05(t,J=4.5Hz,4H),2.61(br,2H),2.39(br,2H),1.59-1.81(m,6H)。LCMS(ESI,m/z):544[M+H]⁺。

[1010] 实施例139:1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基2-(3-氯-4-(吡咯烷-1-基)苄基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯



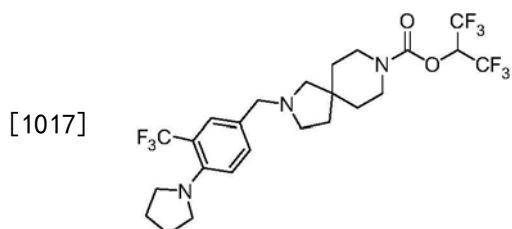
[1012] 按照实施例60的代表性程序,由3-氯-4-(吡咯烷-1-基)苯甲醛(如实施例59步骤1所述合成)和2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯直接合成标题化合物,得到呈黄色油状物的1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基2-(3-氯-4-(吡咯烷-1-基)苄基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯。¹H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ 7.25 (s, 1H), 7.09 (d, J=7.8Hz, 1H), 6.83 (d, J=8.4Hz, 1H), 5.68-5.80 (m, 1H), 3.41-3.61 (m, 6H), 3.36 (t, J=6.4Hz, 4H), 2.62 (br, 2H), 2.40 (br, 2H), 1.89-1.98 (m, 4H), 1.61-1.70 (m, 6H)。LCMS (ESI, m/z) : 528[M+H]⁺。

[1013] 实施例140:1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基2-(4-吗啉基-3-(三氟甲基)苄基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯



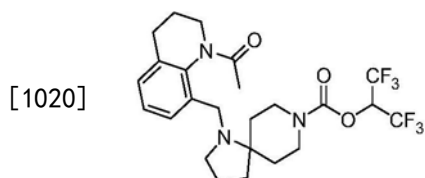
[1015] 按照实施例60的代表性程序,由4-吗啉基-3-(三氟甲基)苯甲醛(如实施例59步骤1所述合成)和2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯直接合成标题化合物,得到呈无色油状物的1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基2-(4-吗啉基-3-(三氟甲基)苄基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯。¹H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ 7.57 (s, 1H), 7.49 (br, 1H), 7.31 (d, J=8.1Hz, 1H), 5.68-5.81 (m, 1H), 3.83 (t, J=4.5Hz, 4H), 3.40-3.60 (m, 6H), 2.92 (t, J=4.5Hz, 4H), 2.78 (br, 2H), 2.40 (br, 2H), 1.60-1.70 (m, 6H)。LCMS (ESI, m/z) : 578[M+H]⁺。

[1016] 实施例141:1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基2-(4-(吡咯烷-1-基)-3-(三氟甲基)苄基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯

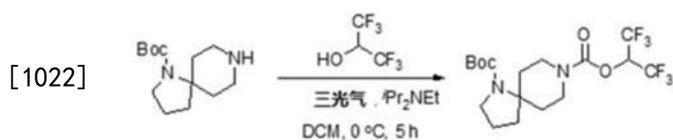


[1018] 按照实施例60的代表性程序,由4-(吡咯烷-1-基)-3-(三氟甲基)苯甲醛(如实施例59步骤1所述合成)和2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯直接合成标题化合物,得到呈粉红色油状物的1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基2-(4-(吡咯烷-1-基)-3-(三氟甲基)苄基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯。¹H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ 7.56 (s, 1H), 7.36-7.37 (m, 1H), 6.94 (d, J=8.7Hz, 1H), 5.68-5.80 (m, 1H), 3.39-3.57 (m, 6H), 3.32 (t, J=4.5Hz, 4H), 2.67 (br, 2H), 2.43 (br, 2H), 1.88-1.97 (m, 4H), 1.71 (br, 2H), 1.60-1.62 (m, 4H)。LCMS (ESI, m/z) : 562[M+H]⁺。

[1019] 实施例142:1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-((1-乙酰基-1,2,3,4-四氢喹啉-8-基)甲基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯



[1021] 步骤1:1-叔丁基8-(1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基)1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1,8-二甲酸酯的制备



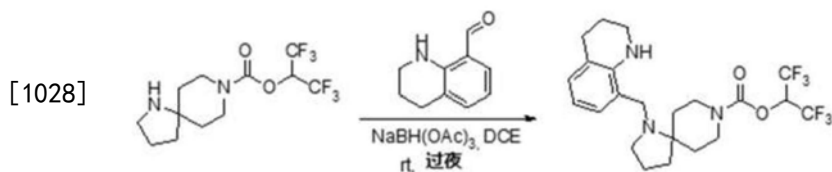
[1023] 向烧瓶中充入三光气(2.46g,8.29mmol,0.50当量)、DCM(100mL)和HFIP(4.21g,24.9mmol,1.50当量)。在0°C下逐滴添加DIEA(6.45g,49.7mmol,3.00当量)。将反应混合物在0°C下搅拌2h。添加1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-甲酸叔丁酯(4.01g,16.6mmol,1.00当量),并将反应在0°C下搅拌3h,随后用H₂O(50mL)猝灭。将混合物用DCM(3x50mL)萃取,并合并有机层,用H₂O(3x100mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤,并浓缩。将残余物在硅胶柱(1:2EtOAc/石油醚)上纯化,得到4.34g(产率60%)呈白色固体的1-叔丁基8-(1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基)1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1,8-二甲酸酯。LCMS(ESI,m/z):435[M+H]⁺。

[1024] 步骤2:1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯的制备



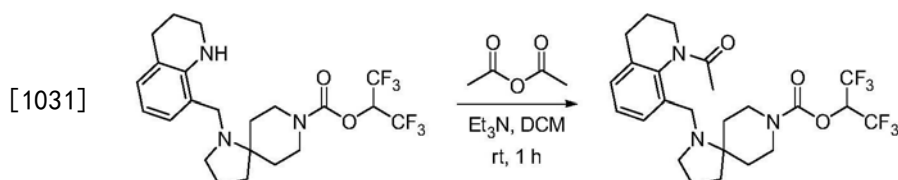
[1026] 向烧瓶中充入1-叔丁基8-(1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基)1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1,8-二甲酸酯(4.34g,9.99mmol,1.00当量)、DCM(20mL)和TFA(10mL)。将得到的溶液在室温下搅拌1h,并浓缩,得到3.34g(粗品)呈黄色油状物的1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯。LCMS(ESI,m/z):335[M+H]⁺。

[1027] 步骤3:1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-((1,2,3,4-四氢喹啉-8-基)甲基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯的制备



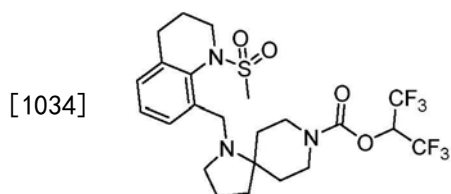
[1029] 向烧瓶中充入1,2,3,4-四氢喹啉-8-甲醛(161mg,1.01mmol,1.00当量)、1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯(400mg,1.20mmol,1.20当量)、DCE(10mL)和NaBH(OAc)₃(424mg,2.02mmol,2.00当量)。将得到的溶液在室温下搅拌过夜,并用DCM(50mL)稀释。将混合物用H₂O(3x50mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤,并浓缩。将残余物在硅胶柱(1:2EtOAc/石油醚)上纯化,得到240mg(产率50%)呈黄色油状物的1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-((1,2,3,4-四氢喹啉-8-基)甲基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯。LCMS(ESI,m/z):480[M+H]⁺。

[1030] 步骤4:1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-((1-乙酰基-1,2,3,4-四氢喹啉-8-基)甲基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯的制备



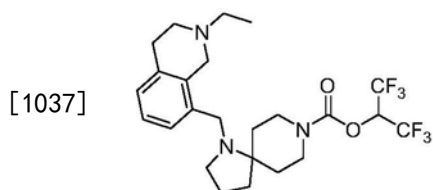
[1032] 向烧瓶中充入1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-((1,2,3,4-四氢喹啉-8-基)甲基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯(133mg,0.281mmol,1.00当量)、DCM(20mL)和TEA(56.1mg,0.556mmol,2.00当量)。在室温下添加乙酸乙酯(42.6mg,0.421mmol,1.50当量)。将得到的溶液在室温下搅拌1h,并用DCM(20mL)稀释。将混合物用H₂O(3x20mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到39.5mg(产率27%)呈灰白色固体的1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-((1-乙酰基-1,2,3,4-四氢喹啉-8-基)甲基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯。¹H NMR(300MHz,氯仿-d)δ7.39(d,J=7.1Hz,1H),6.96-7.23(m,2H),5.71-5.77(m,1H),4.71-4.87(m,1H),4.10-4.31(m,2H),3.45-3.68(m,2H),2.83-3.05(m,2H),2.58-2.81(m,3H),2.35-2.55(m,2H),2.12-2.34(m,2H),1.81-2.01(m,4H),1.63-1.80(m,4H),1.27-1.63(m,3H)。LCMS(ESI,m/z):522[M+H]⁺。

[1033] 实施例143:1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-((1-甲烷磺酰基-1,2,3,4-四氢喹啉-8-基)甲基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯



[1035] 向烧瓶中充入1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(1,2,3,4-四氢喹啉-8-基甲基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯(来自实施例142,步骤3,133mg,0.278mmol,1.00当量)、DCM(20mL)和TEA(56.2mg,0.556mmol,2.00当量)。在室温下添加甲烷磺酰氯(48.1mg,0.420mmol,1.50当量)。将得到的溶液在室温下搅拌1h,并用DCM(20mL)稀释。将混合物用H₂O(3x20mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到36.4mg(产率24%)呈黄色油状物的1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-((1-甲烷磺酰基-1,2,3,4-四氢喹啉-8-基)甲基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯。¹H NMR(300MHz,氯仿-d)δ7.53(d,J=7.7Hz,1H),7.22(t,J=7.5Hz,1H),7.04(d,J=7.4Hz,1H),5.69-5.82(m,1H),4.01-4.31(m,3H),3.70-3.89(m,2H),3.21-3.35(m,1H),2.87-3.11(m,5H),2.75-2.86(m,2H),2.61-2.75(m,1H),2.35-2.56(m,2H),1.65-2.03(m,7H),1.40-1.51(m,2H)。LCMS(ESI,m/z):558[M+H]⁺。

[1036] 实施例144:1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-((2-乙基-1,2,3,4-四氢异喹啉-8-基)甲基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯

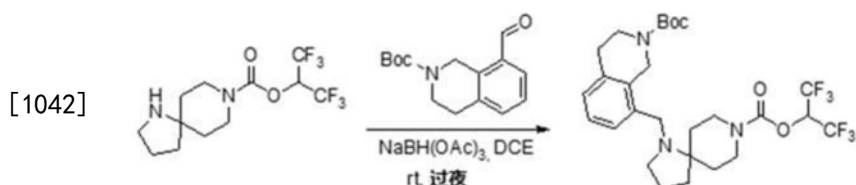


[1038] 步骤1:8-甲酰基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-甲酸叔丁酯的制备



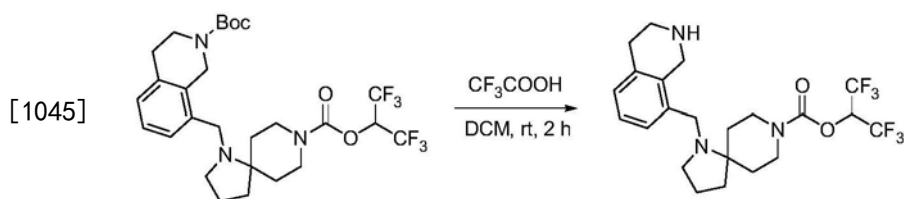
[1040] 在氮气下,向烧瓶中充入8-溴-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-甲酸叔丁酯(3.11g, 9.93mmol,1.00当量)和THF(50mL)。将反应混合物冷却至-78℃,并逐滴添加正丁基锂(在己烷中2.5M,6mL,15.1mmol,1.50当量)。将反应混合物在-78℃下搅拌2h,然后逐滴添加DMF(1.46g,19.9mmol,2.00当量)。将得到的溶液在-78℃下搅拌2h,用NH₄Cl水溶液(10mL)猝灭,并用EtOAc(100mL)稀释。将混合物用H₂O(3x100mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤,并浓缩。将残余物在硅胶柱(1:5EtOAc/石油醚)上纯化,得到1.81g(产率69%)呈黄色固体的8-甲酰基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-甲酸叔丁酯。LCMS(ESI,m/z):262[M+H]⁺。

[1041] 步骤2:1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-((2-(叔丁氧羰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-8-基)甲基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯的制备



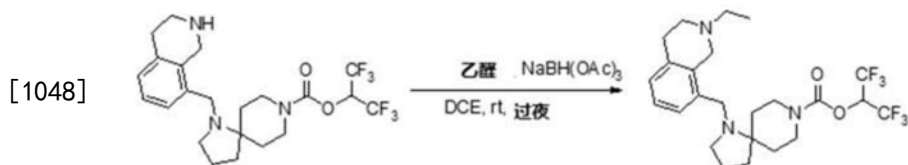
[1043] 向烧瓶中充入8-甲酰基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-甲酸叔丁酯(1.81g,6.89mmol, 1.00当量)、1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯(2.71g, 8.08mmol,1.20当量)、DCE(50mL)和NaBH(OAc)₃(4.41g,20.7mmol,3.00当量)。将得到的溶液在室温下搅拌过夜,并用DCM(50mL)稀释。将混合物用H₂O(3x50mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤,并浓缩。将残余物在硅胶柱(1:1EtOAc/石油醚)上纯化,得到500mg(产率13%)呈黄色固体的1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-((2-(叔丁氧羰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-8-基)甲基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯。LCMS(ESI,m/z):580[M+H]⁺。

[1044] 步骤3:1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-((1,2,3,4-四氢异喹啉-8-基)甲基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯的制备



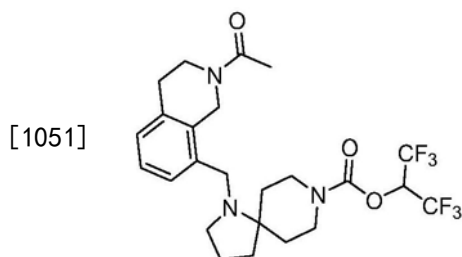
[1046] 向烧瓶中充入1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-((2-(叔丁氧羰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-8-基)甲基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯(500mg,0.860mmol,1.00当量)、DCM(10mL)和TFA(5mL)。将得到的溶液在室温下搅拌2h,并浓缩,得到414mg(粗品)呈黄色油状物的1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-((1,2,3,4-四氢异喹啉-8-基)甲基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯。LCMS(ESI,m/z):480[M+H]⁺。

[1047] 步骤4:1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-((2-乙基-1,2,3,4-四氢异喹啉-8-基)甲基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯的制备



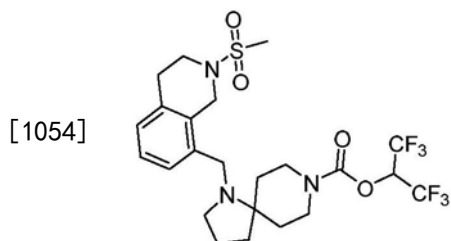
[1049] 向烧瓶中充入1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-((1,2,3,4-四氢异喹啉-8-基)甲基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯(165mg,0.340mmol,1.00当量)、乙醛(76.2mg,1.73mmol,5.00当量)、DCE(20mL)和NaBH(OAc)₃(212mg,1.02mmol,3.00当量)。将得到的溶液在室温下搅拌过夜,并用DCM(20mL)稀释。将混合物用H₂O(3x20mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到52.3mg(产率30%)呈白色固体的1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-((2-乙基-1,2,3,4-四氢异喹啉-8-基)甲基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯。¹H NMR(300MHz,氯仿-d)δ7.05-7.12(m,2H),6.99-7.04(m,1H),5.70-5.83(m,1H),4.21(t,J=12.6Hz,2H),3.78(s,2H),3.52(s,2H),2.86-3.04(m,4H),2.75(s,2H),2.55-2.70(m,4H),1.65-1.90(m,6H),1.41-1.55(m,2H),1.20-1.24(m,3H)。LCMS(ESI,m/z):508[M+H]⁺。

[1050] 实施例145:1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-((2-乙酰基-1,2,3,4-四氢异喹啉-8-基)甲基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯



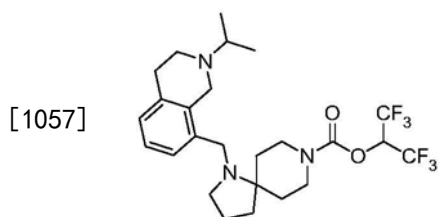
[1052] 向烧瓶中充入1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-((1,2,3,4-四氢异喹啉-8-基)甲基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯(来自实施例144,步骤3,138mg,0.290mmol,1.00当量)、DCM(20mL)和TEA(88.1mg,0.870mmol,3.00当量)。在室温下添加乙酸乙酯(59.1mg,0.580mmol,2.00当量)。将得到的溶液在室温下搅拌2h,并用DCM(20mL)稀释。将混合物用H₂O(3x20mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到112.9mg(产率75%)呈黄色油状物的1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-((2-乙酰基-1,2,3,4-四氢异喹啉-8-基)甲基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯。¹H NMR(300MHz,氯仿-d)δ7.03-7.27(m,3H),5.73-5.82(m,1H),4.77-4.91(m,2H),4.24(t,J=12.6Hz,2H),3.81(t,J=6.0Hz,1H),3.52-3.74(m,3H),2.80-3.12(m,4H),2.62(q,J=6.7Hz,2H),2.17(s,3H),1.65-1.93(m,6H),1.42-1.65(m,2H)。LCMS(ESI,m/z):522[M+H]⁺。

[1053] 实施例146:1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-((2-甲烷磺酰基-1,2,3,4-四氢异喹啉-8-基)甲基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯



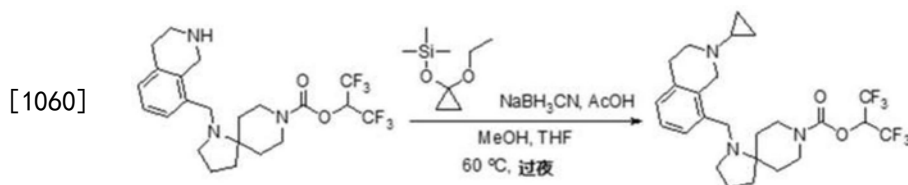
[1055] 向烧瓶中充入1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-((1,2,3,4-四氢异喹啉-8-基)甲基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯(来自实施例144,步骤3,138mg,0.290mmol,1.00当量)、DCM(20mL)和TEA(88.1mg,0.871mmol,3.00当量)。在室温下添加甲烷磺酰氯(66.2mg,0.590mmol,2.00当量)。将得到的溶液搅拌2h,并用DCM(20mL)稀释。将混合物用H₂O(3x20mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到65.8mg(产率41%)呈灰白色固体的1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-((2-甲烷磺酰基-1,2,3,4-四氢异喹啉-8-基)甲基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯。¹H NMR(300MHz,氯仿-d) δ7.11-7.17(m,2H),7.03-7.10(m,1H),5.71-5.85(m,1H),4.64(s,2H),4.24(t,J=11.4Hz,2H),3.51-3.58(m,4H),2.89-3.11(m,4H),2.81(s,3H),2.58(t,J=6.9Hz,2H),1.65-1.89(m,6H),1.56(s,2H)。LCMS(ESI,m/z):558[M+H]⁺。

[1056] 实施例147:1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-((2-异丙基-1,2,3,4-四氢异喹啉-8-基)甲基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯



[1058] 按照实施例144的代表性程序,在步骤4中使用丙酮合成标题化合物,得到呈黄色油状物的1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-((2-异丙基-1,2,3,4-四氢异喹啉-8-基)甲基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯甲酸盐。¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δ8.37(s,1H),7.61-8.32(br,1H),7.05-7.21(m,3H),5.71-5.85(m,1H),4.42(s,2H),4.25(t,J=14.4Hz,2H),3.62(s,3H),3.33(s,2H),3.19(s,2H),2.85-3.10(m,2H),2.57(t,J=6.7Hz,2H),1.62-1.95(m,6H),1.28-1.61(m,8H)。LCMS(ESI,m/z):522[M+H]⁺。

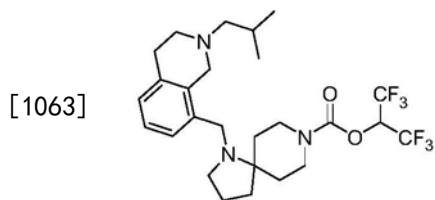
[1059] 实施例148:1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-((2-环丙基-1,2,3,4-四氢异喹啉-8-基)甲基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯



[1061] 向烧瓶中充入1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-((1,2,3,4-四氢异喹啉-8-基)甲基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯(来自实施例144,步骤3,165mg,0.340mmol,1.00当量)、MeOH(10mL)、THF(10mL)、(1-乙氧基环丙氧基)三甲基硅烷(174mg,1.01mmol,3.00当量)、乙酸(80.1mg,1.33mmol,4.00当量)和氰基硼氢化钠(63.2mg,1.01mmol,3.00当量)。将得到的溶液在60℃下搅拌过夜,并用DCM(50mL)稀释。将混合物用H₂O(3x50mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到72.6mg(产率41%)呈黄色油状物的1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-((2-环丙基-1,2,3,4-四氢异喹啉-8-基)甲基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯。¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δ7.05-7.12(m,2H),7.00(d,J=6.8Hz,1H),5.70-5.81(m,1H),4.22(t,J=16.8Hz,2H),3.97(s,2H),3.54(s,2H),2.85-3.11(m,6H),2.61(t,J=6.8Hz,2H),1.65-1.97(m,7H),1.40-1.56(m,2H),0.45-0.78(m,

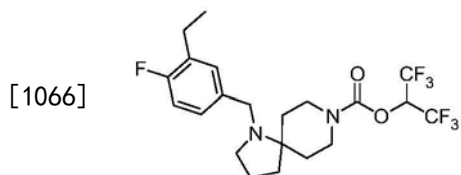
4H)。LCMS (ESI, m/z): 520 $[M+H]^+$ 。

[1062] 实施例149: 1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-((2-(2-甲基丙基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-8-基)甲基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯

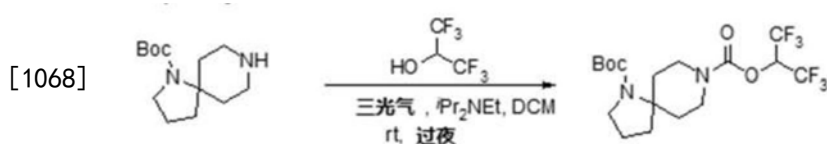


[1064] 按照实施例144的代表性程序,在步骤4中使用2-甲基丙醛合成标题化合物,得到呈灰白色固体的1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-((2-(2-甲基丙基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-8-基)甲基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯。¹H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ 7.03-7.15 (m, 2H), 6.95-7.03 (m, 1H), 5.71-5.85 (m, 1H), 4.20 (t, $J=13.0$ Hz, 2H), 3.67 (s, 2H), 3.51 (s, 2H), 2.85-3.09 (m, 4H), 2.55-2.76 (m, 4H), 2.29 (s, 2H), 1.89-2.03 (m, 1H), 1.67-1.83 (m, 6H), 1.40-1.52 (m, 2H), 0.95 (d, $J=7.0$ Hz, 6H)。LCMS (ESI, m/z): 536 $[M+H]^+$ 。

[1065] 实施例150: 1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(3-乙基-4-氟苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯

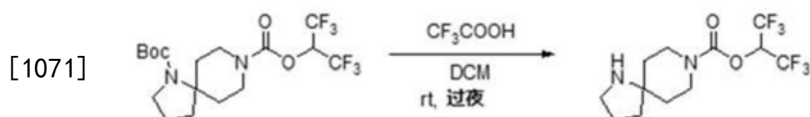


[1067] 步骤1: 1-叔丁基8-(1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基)1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1,8-二甲酸酯的合成



[1069] 向烧瓶中充入三光气(2.60g, 8.75mmol, 0.70当量)和DCM(40mL)。在0℃下分别逐滴添加HFIP(4.20g, 25.0mmol, 2.00当量)和DIPEA(4.84g, 37.5mmol, 3.00当量)。将混合物在室温下搅拌1h。添加1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-甲酸叔丁酯(3.00g, 12.5mmol, 1.00当量),并将反应在室温下搅拌过夜,随后用水(80mL)猝灭。将得到的溶液用DCM(2x100mL)萃取,并合并有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤,并浓缩。将残余物在硅胶柱(使用EtOAc/石油醚(1/3))上层析,得到1.80g(产率33%)呈白色固体的1-叔丁基8-(1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基)1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1,8-二甲酸酯。LCMS (ESI, m/z): 435 $[M+H]^+$ 。

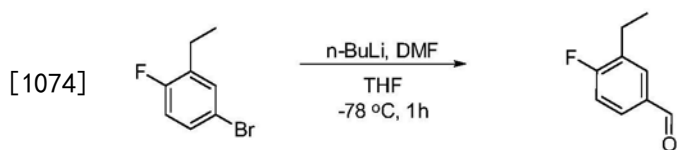
[1070] 步骤2: 1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯的合成



[1072] 向烧瓶中充入1-叔丁基8-(1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基)1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1,8-二甲酸酯(1.00g, 2.30mmol, 1.00当量)、DCM(15mL)和TFA(3mL)。将得到的溶液在室温下搅拌过夜,并浓缩,得到769mg(粗品)呈淡黄色油状物的1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基

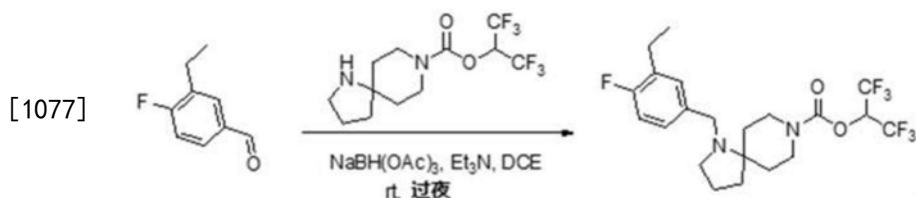
1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯。LCMS (ESI, m/z): 335 $[M+H]^+$ 。

[1073] 步骤3: 3-乙基-4-氟苯甲醛的合成



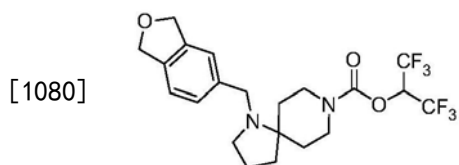
[1075] 在氮气下,向烧瓶中充入4-溴-2-乙基-1-氟苯(2.00g, 9.85mmol, 1.00当量)和THF(25mL)。将混合物冷却至-78°C。在-78°C下逐滴添加正丁基锂(在己烷中2.5M, 4.80mL, 11.8mmol, 1.20当量)。将混合物在-78°C下搅拌1h,并添加DMF(2.17g, 29.6mmol, 3.00当量)。将得到的溶液在-78°C下搅拌1h,并用饱和 NH_4Cl 溶液(30mL)猝灭。将得到的溶液用EtOAc(2x100mL)萃取,并合并有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤,并浓缩。将残余物在硅胶柱(使用EtOAc/石油醚(1/9))上层析,得到1.20g(产率80%)呈淡黄色油状物的3-乙基-4-氟苯甲醛。 1H NMR(300MHz, 氯仿-d) δ 9.94(s, 1H), 7.71-7.82(m, 2H), 7.16(t, $J=8.8$ Hz, 1H), 2.68-2.78(m, 2H), 1.28(t, $J=6.4$ Hz, 3H)。

[1076] 步骤4: 1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(3-乙基-4-氟苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯的合成

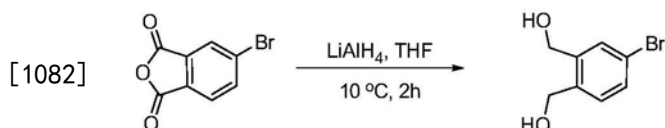


[1078] 向烧瓶中充入3-乙基-4-氟苯甲醛(68.0mg, 0.450mmol, 1.00当量)、DCE(10mL)、1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯(150mg, 0.450mmol, 1.00当量)和TEA(136mg, 1.34mmol, 3.00当量)。将混合物在室温下搅拌1h。添加三乙酰氧基硼氢化钠(286mg, 1.35mmol, 3.00当量),并将反应在室温下搅拌过夜,随后用水(30mL)猝灭。将得到的溶液用DCM(2x50mL)萃取,并合并有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤,并浓缩。将粗产物通过制备型HPLC纯化,得到78.9mg(产率38%)呈淡黄色油状物的1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(3-乙基-4-氟苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯。 1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 7.17(d, $J=5.6$ Hz, 1H), 7.10-7.15(m, 1H), 7.03(t, $J=5.0$ Hz, 1H), 6.52-6.57(m, 1H), 4.16-4.25(m, 2H), 3.51(s, 2H), 2.98-3.11(m, 2H), 2.51-2.62(m, 4H), 1.77-1.80(m, 2H), 1.56-1.71(m, 4H), 1.48(d, $J=12.8$ Hz, 2H), 1.16(t, $J=7.6$ Hz, 3H)。LCMS (ESI, m/z): 471 $[M+H]^+$ 。

[1079] 实施例151: 1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-((1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)甲基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯

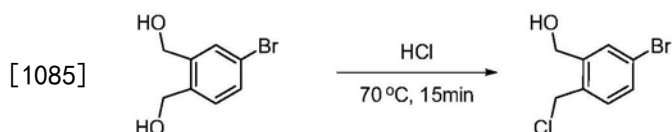


[1081] 步骤1: (4-溴-1,2-亚苯基)二甲醇的合成



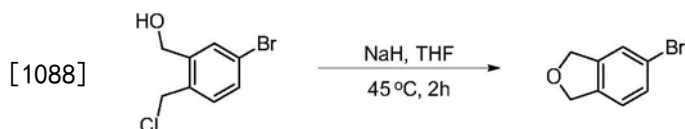
[1083] 向烧瓶中充入5-溴异苯并呋喃-1,3-二酮(8.00g, 35.2mmol, 1.00当量)和THF(100mL)。在0℃下添加LAH(2.69g, 70.9mmol, 2.00当量)。将得到的溶液在10℃下搅拌2h,并用EtOAc(50mL)猝灭,用水(100mL)稀释。用1M HCl将溶液的pH值调节至3。将得到的溶液用EtOAc(2x100mL)萃取,并合并有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤,并浓缩。将残余物在硅胶柱(使用EtOAc/石油醚(1/2))上层析,得到4.00g(产率52%)呈白色固体的(4-溴-1,2-亚苯基)二甲醇。¹H NMR(300MHz, 氯仿-d) δ7.66-7.70(m, 1H), 7.43-7.47(m, 1H), 7.23(d, J=7.8Hz, 1H), 4.71(s, 4H), 2.62(br, 2H)。

[1084] 步骤2:(5-溴-2-(氯甲基)苯基)甲醇的合成



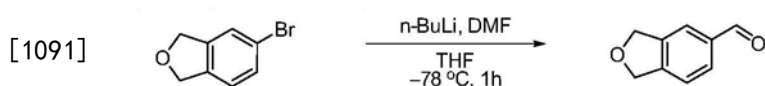
[1086] 向烧瓶中充入(4-溴-1,2-亚苯基)二甲醇(4.00g, 18.4mmol, 1.00当量)和盐酸(25mL)。将所得溶液在70℃下搅拌15min,并用水(50mL)猝灭。将混合物用EtOAc(2x80mL)萃取,并将有机层合并,经无水硫酸钠干燥,过滤,并浓缩。将残余物在硅胶柱(使用EtOAc/石油醚(1/8))上层析,得到2.70g(产率62%)呈灰白色固体的(5-溴-2-(氯甲基)苯基)甲醇。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ7.64-7.66(m, 1H), 7.45-7.49(m, 1H), 7.36(d, J=8.1Hz, 1H), 5.40-5.45(m, 1H), 4.78(s, 2H), 4.66(d, J=4.5Hz, 2H)。

[1087] 步骤3:5-溴-1,3-二氢异苯并呋喃的合成



[1089] 向烧瓶中充入(5-溴-2-(氯甲基)苯基)甲醇(2.50g, 10.7mmol, 1.00当量)和THF(40mL)。在0℃下添加氢化钠(在矿物油中60%, 856mg, 21.4mmol, 2.00当量)。将反应混合物在45℃下搅拌2h,并用水(80mL)猝灭。将所得溶液用EtOAc(2x100mL)萃取,并将有机层合并,经无水硫酸钠干燥,过滤,并浓缩。将残余物在硅胶柱(使用EtOAc/石油醚(7/93))上层析,得到1.90g(产率90%)呈灰白色固体的5-溴-1,3-二氢异苯并呋喃。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ7.54(s, 1H), 7.45(d, J=8.1Hz, 1H), 7.28(d, J=8.1Hz, 1H), 4.95-4.98(m, 1H)。

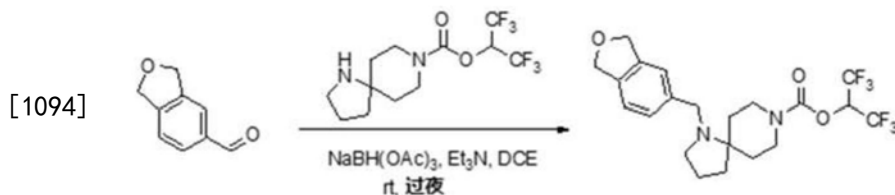
[1090] 步骤4:1,3-二氢异苯并呋喃-5-甲醛的合成



[1092] 在氮气下,向烧瓶中充入5-溴-1,3-二氢异苯并呋喃(1.60g, 8.08mmol, 1.00当量)和THF(25mL)。在-78℃下逐滴添加正丁基锂(在己烷中2.5M, 3.90mL, 9.70mmol, 1.20当量)。将混合物在-78℃下搅拌1h,并添加DMF(1.77g, 24.2mmol, 3.00当量)。将得到的溶液在-78℃下搅拌1h,并用饱和NH₄Cl溶液(50mL)猝灭。将得到的溶液用EtOAc(2x80mL)萃取,并合并有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤,并浓缩。将残余物在硅胶柱(使用EtOAc/石油醚(1/9))上层析,得到900mg(产率76%)呈白色固体的1,3-二氢异苯并呋喃-5-甲醛。¹H NMR(300MHz,

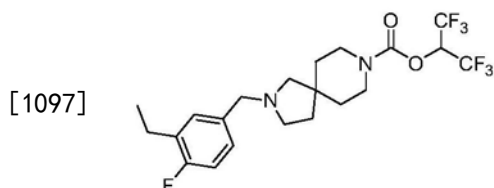
氯仿-d) δ 10.0 (s, 1H), 7.77-7.82 (m, 2H), 7.40 (d, J=7.5Hz, 1H), 5.16 (s, 4H)。

[1093] 步骤5: 1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-((1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)甲基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯的合成



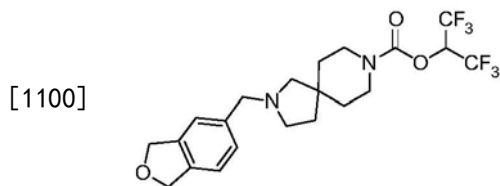
[1095] 向烧瓶中充入1,3-二氢异苯并呋喃-5-甲醛(66.0mg, 0.450mmol, 1.00当量)、DCE(10mL)、1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯(150mg, 0.450mmol, 1.00当量)和TEA(136mg, 1.34mmol, 3.00当量)。将混合物在室温下搅拌1h。添加三乙酰氧基硼氢化钠(286mg, 1.35mmol, 3.00当量), 并将反应在室温下搅拌过夜, 随后用水(30mL)猝灭。将得到的溶液用DCM(2x50mL)萃取, 并合并有机层, 经无水硫酸钠干燥, 过滤, 并浓缩。将粗产物通过制备型HPLC纯化, 得到127.1mg(产率61%)呈淡黄色油状物的1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-((1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)甲基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 7.16-7.22 (m, 3H), 6.53-6.60 (m, 1H), 4.97 (s, 4H), 3.97-4.06 (m, 2H), 3.55 (s, 2H), 2.98-3.33 (m, 2H), 2.57 (t, J=6.8Hz, 2H), 1.77-1.81 (m, 2H), 1.58-1.71 (m, 4H), 1.41-1.42 (m, 2H)。LCMS(ESI, m/z): 467 [M+H]⁺。

[1096] 实施例152: 1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基2-(3-乙基-4-氟苄基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯



[1098] 使用3-乙基-4-氟苯甲醛和2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-2-甲酸叔丁酯, 按照实施例150的代表性程序合成标题化合物。纯化后得到85.9mg呈淡黄色油状物的1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基2-(3-乙基-4-氟苄基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 7.19-7.22 (m, 1H), 7.12-7.16 (m, 1H), 7.03-7.08 (m, 1H), 6.52-6.58 (m, 1H), 3.41-3.50 (m, 4H), 3.33-3.39 (m, 2H), 2.58-2.64 (m, 2H), 2.52-2.53 (m, 2H), 3.34 (s, 2H), 1.60 (t, J=7.0Hz, 2H), 1.46-1.52 (m, 4H), 1.16 (t, J=7.6Hz, 3H)。LCMS(ESI, m/z): 471 [M+H]⁺。

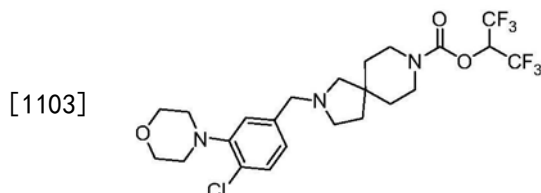
[1099] 实施例153: 1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基2-((1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)甲基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯



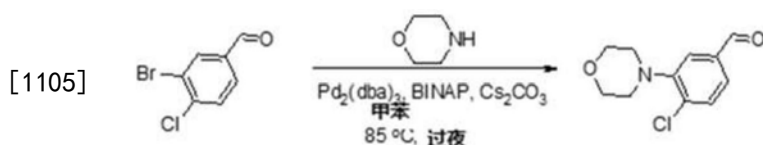
[1101] 使用1,3-二氢异苯并呋喃-5-甲醛和2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-2-甲酸叔丁酯, 按照实施例151的代表性程序合成标题化合物。纯化后得到160.3mg呈淡黄色油状物的1,1,1,

3,3,3-六氟丙烷-2-基2-((1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)甲基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯。¹H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ 7.16-7.22 (m, 3H), 5.70-5.79 (m, 1H), 5.10 (s, 4H), 3.58-3.60 (m, 2H), 3.39-3.54 (m, 4H), 2.59-2.64 (m, 2H), 2.36-2.43 (m, 2H), 1.68 (t, J=6.9Hz, 2H), 1.56-1.63 (m, 4H)。LCMS (ESI, m/z) : 467 [M+H]⁺。

[1102] 实施例154:1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基2-(4-氯-3-吗啉基苄基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯

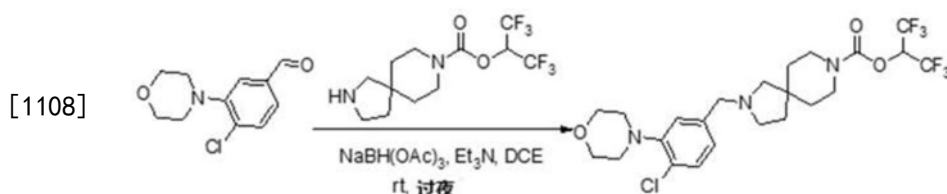


[1104] 步骤1:4-氯-3-吗啉基苯甲醛的合成



[1106] 在氮气下,向烧瓶中充入3-溴-4-氯苯甲醛(2.00g,9.11mmol,1.00当量)、三(二亚苄基丙酮)二钯(0.420g,0.460mmol,0.05当量)、碳酸铯(8.97g,27.5mmol,3.00当量)、2,2'-双(二苄基膦基)-1,1'-联萘(0.856g,1.37mmol,0.15当量)、吗啉(1.20g,13.8mmol,1.50当量)和甲苯(40mL)。将反应混合物在85°C下搅拌过夜,并用水(100mL)猝灭。将所得溶液用EtOAc(2x150mL)萃取,并将有机层合并,经无水硫酸钠干燥,过滤,并浓缩。将残余物在硅胶柱(使用EtOAc/石油醚(1/8))上层析,得到1.60g(产率78%)呈黄色油状物的4-氯-3-吗啉基苯甲醛。LCMS (ESI, m/z) : 226 [M+H]⁺。

[1107] 步骤2:1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基2-(4-氯-3-吗啉基苄基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯的合成

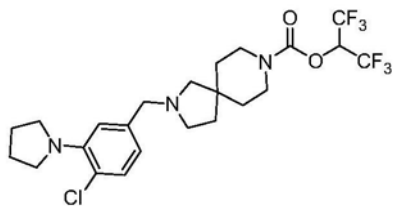


[1109] 向烧瓶中充入4-氯-3-吗啉基苯甲醛(101mg,0.450mmol,1.00当量)、DCE(10mL)、TEA(136mg,1.34mmol,3.00当量)和1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯(150mg,0.450mmol,1.00当量)。将混合物在室温下搅拌1h。添加三乙酰氧基硼氢化钠(286mg,1.35mmol,3.00当量),并将反应在室温下搅拌过夜,随后用水(30mL)猝灭。将得到的溶液用DCM(2x50mL)萃取,并合并有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤,并浓缩。将粗产物通过制备型HPLC纯化,得到199.1mg(产率82%)呈黄色油状物的1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基2-(4-氯-3-吗啉基苄基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯。¹H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ 7.29 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.01 (br, 1H), 6.94 (d, J=7.8Hz, 1H), 5.68-5.81 (m, 1H), 3.88 (t, J=4.5Hz, 4H), 3.39-3.62 (m, 6H), 3.08 (t, J=4.6Hz, 4H), 2.62 (br, 2H), 2.37 (br, 2H), 1.59-1.70 (m, 6H)。LCMS (ESI, m/z) : 544 [M+H]⁺。

[1110] 实施例155:1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基2-(4-氯-3-(吡咯烷-1-基)苄基)-2,8-

二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯

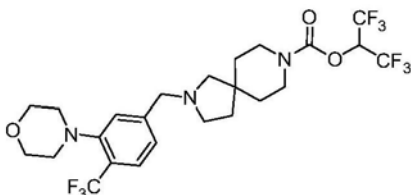
[1111]



[1112] 按照实施例154的代表性程序,在步骤1中使用吡咯烷,合成标题化合物。纯化后得到179.5mg呈黄色油状物的1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基2-(4-氯-3-(吡咯烷-1-基)苄基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯。¹H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ 7.21 (d, J=8.1Hz, 1H), 6.86 (br, 1H), 6.70-6.73 (m, 1H), 5.68-5.81 (m, 1H), 3.44-3.55 (m, 6H), 3.36-3.40 (m, 4H), 2.62 (br, 2H), 2.38 (br, 2H), 1.89-2.00 (m, 4H), 1.61-1.68 (m, 6H)。LCMS (ESI, m/z) : 528 [M+H]⁺。

[1113] 实施例156:1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基2-(3-吗啉基-4-(三氟甲基)苄基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯

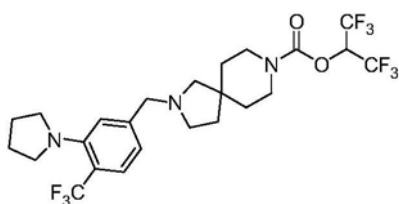
[1114]



[1115] 按照实施例154的代表性程序,在步骤1中使用3-溴-4-(三氟甲基)苯甲醛和吗啉,合成标题化合物。纯化后得到174.5mg呈黄色固体的1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基2-(3-吗啉基-4-(三氟甲基)苄基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯。¹H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ 7.55-7.58 (m, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.16-7.18 (m, 1H), 5.70-5.78 (m, 1H), 3.84 (t, J=4.4Hz, 4H), 3.42-3.70 (m, 6H), 2.93 (br, 4H), 2.61-2.66 (m, 2H), 2.38 (br, 2H), 1.49-1.72 (m, 6H)。LCMS (ESI, m/z) : 578 [M+H]⁺。

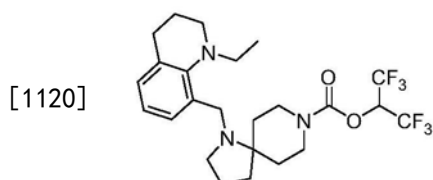
[1116] 实施例157:1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基2-(3-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯

[1117]

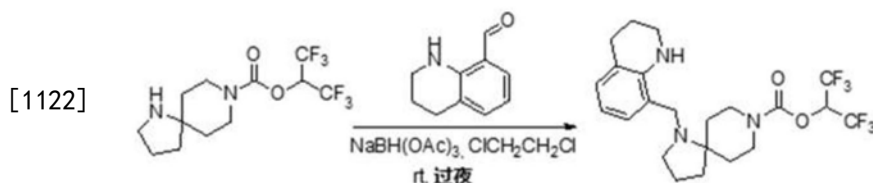


[1118] 按照实施例154的代表性程序,在步骤1中使用3-溴-4-(三氟甲基)苯甲醛和吡咯烷,合成标题化合物。纯化后得到91.5mg呈黄色油状物的1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基2-(3-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.52 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.97 (br, 1H), 6.81 (d, J=8.0Hz, 1H), 5.72-5.80 (m, 1H), 3.45-3.70 (m, 6H), 3.36 (br, 4H), 2.66 (br, 2H), 2.42 (br, 2H), 1.97 (br, 4H), 1.62-1.71 (m, 6H)。LCMS (ESI, m/z) : 562 [M+H]⁺。

[1119] 实施例158:1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-((1-乙基-1,2,3,4-四氢喹啉-8-基)甲基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯

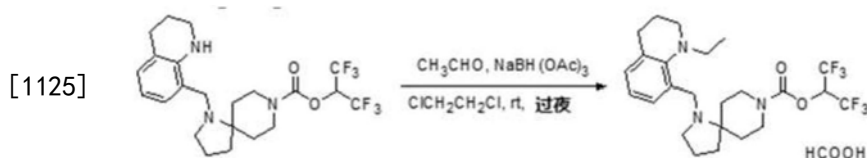


[1121] 步骤1:1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-((1,2,3,4-四氢喹啉-8-基)甲基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯的合成



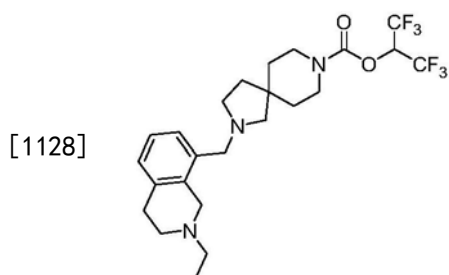
[1123] 向烧瓶中充入1,2,3,4-四氢喹啉-8-甲醛(161mg,1.01mmol,1.00当量)、1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯(400mg,1.20mmol,1.20当量)、DCE(10mL)和三乙酰氧基硼氢化钠(424mg,2.02mmol,2.00当量)。将得到的溶液在室温下搅拌过夜,并用水(20mL)猝灭。将混合物用DCM(3x20mL)萃取,并合并有机层,用水(3x100mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并浓缩。将残余物在硅胶柱(使用EtOAc/石油醚(1/2))上层析,得到240mg(产率50%)呈黄色油状物的1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-((1,2,3,4-四氢喹啉-8-基)甲基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯。LCMS(ESI,m/z):480[M+H]⁺。

[1124] 步骤2:1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-((1-乙基-1,2,3,4-四氢喹啉-8-基)甲基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯的合成

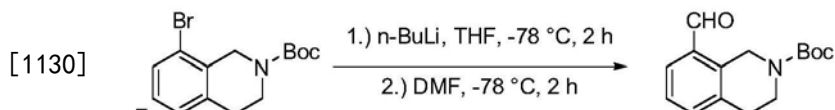


[1126] 向烧瓶中充入1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-((1,2,3,4-四氢喹啉-8-基)甲基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯(240mg,0.50mmol,1.00当量)、乙醛(110mg,5.00当量)、DCE(10mL)和三乙酰氧基硼氢化钠(318mg,1.50mmol,3.00当量)。将得到的溶液在室温下搅拌过夜,并用水(20mL)猝灭。将混合物用DCM(3x20mL)萃取,并合并有机层,用水(3x100mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到75.7mg(产率27%)呈黄色固体的1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-((1-乙基-1,2,3,4-四氢喹啉-8-基)甲基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯甲酸盐。¹H NMR(400MHz,氯仿-d)δ11.11(s,1H),8.42(s,1H),7.53(d,J=6.8Hz,1H),6.95-7.03(m,2H),5.71-5.77(m,1H),4.16-4.27(m,2H),4.06(s,2H),3.22(s,2H),2.95-3.22(m,4H),2.75-2.81(m,4H),2.12(d,J=6.8Hz,2H),1.91-2.09(m,4H),1.74-1.90(m,4H),1.22(t,J=6.8Hz,3H)。LCMS(ESI,m/z):508[M+H-HCOOH]⁺。

[1127] 实施例159:1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基2-((2-乙基-1,2,3,4-四氢异喹啉-8-基)甲基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯

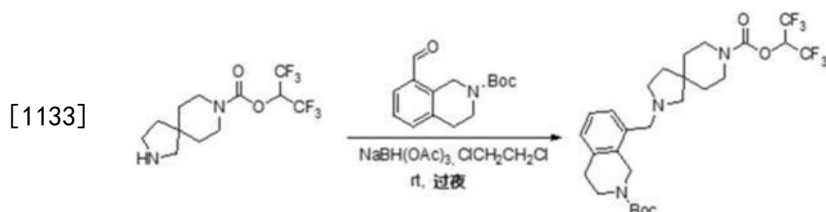


[1129] 步骤1:8-甲酰基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁酯的合成



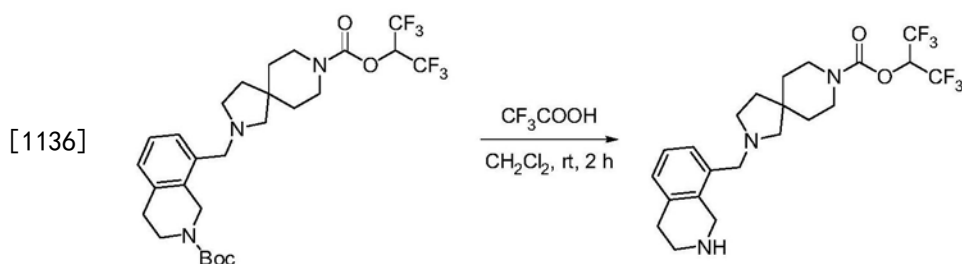
[1131] 在氮气下,向3颈烧瓶中充入8-溴-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁酯(3.11g, 9.93mmol, 1.00当量)和THF(50mL)。将反应混合物冷却至-78°C,并逐滴添加正丁基锂(在己烷中2.5M,6mL,15.1mmol,1.50当量)。将反应混合物在-78°C下搅拌2h,并逐滴添加DMF(1.46g,19.9mmol,2.00当量)。将得到的溶液在-78°C下搅拌2h,用氯化铵水溶液(10mL)猝灭,并用EtOAc(100mL)稀释。将得到的混合物用水(3x100mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并浓缩。将残余物在硅胶柱(使用EtOAc/石油醚(1/5))上层析,得到1.81g(产率69%)呈黄色固体的8-甲酰基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁酯。LCMS(ESI,m/z):262[M+H]⁺。

[1132] 步骤2:1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基2-((2-(叔丁氧羰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-8-基)甲基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯的合成



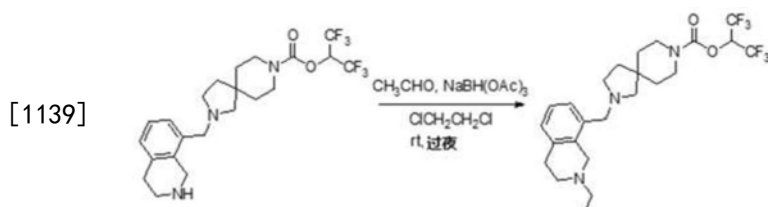
[1134] 向烧瓶中充入8-甲酰基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁酯(1.38g,5.28mmol, 1.00当量)、DCE(20mL)、1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯(1.77g,5.30mmol,1.00当量)和三乙酰氧基硼氢化钠(2.25g,10.6mmol,2.00当量)。将得到的溶液在室温下搅拌过夜,并用DCM(100mL)稀释。将混合物用水(3x100mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并浓缩。将残余物在硅胶柱(使用EtOAc/石油醚(1/2))上层析,得到2.20g(产率65%)呈黄色油状物的8-((8-((1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基氧基)羰基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-2-基)甲基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁酯。LCMS(ESI,m/z):580[M+H]⁺。

[1135] 步骤3:1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基2-((1,2,3,4-四氢异喹啉-8-基)甲基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯的合成



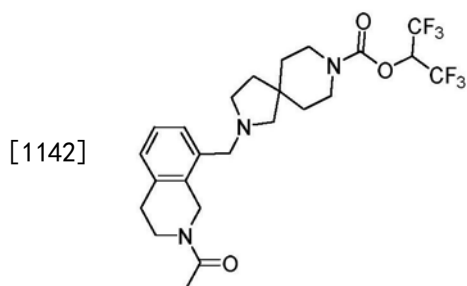
[1137] 向烧瓶中充入8-((8-((1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基氧基)羰基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-2-基)甲基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁酯(2.20g,3.80mmol,1.00当量)、DCM(20mL)和TFA(10mL)。将得到的溶液在室温下搅拌2h,并浓缩,得到3.00g(粗品)呈黄色油状物的1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基2-((1,2,3,4-四氢异喹啉-8-基)甲基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯。LCMS(ESI,m/z):480[M+H]⁺。

[1138] 步骤4:1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基2-((2-乙基-1,2,3,4-四氢异喹啉-8-基)甲基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯的合成



[1140] 向烧瓶中充入1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基2-((1,2,3,4-四氢异喹啉-8-基)甲基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯(479mg,1.01mmol,1.00当量)、DCE(10mL)、乙醛(220mg,5.01mmol,5.00当量)和三乙酰氧基硼氢化钠(636mg,3.01mmol,3.00当量)。将得到的溶液在室温下搅拌过夜,并用DCM(50mL)稀释。将得到的溶液用水(3x50mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到123mg(产率24%)呈黄色油状物的1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基2-((2-乙基-1,2,3,4-四氢异喹啉-8-基)甲基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯。¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δ 7.00-7.12(m,3H),5.71-5.78(m,1H),3.69-3.92(br,2H),3.32-3.59(m,6H),2.97(s,2H),2.60-2.91(m,4H),2.57(t,J=6.0Hz,2H),2.37(s,2H),1.50-1.69(m,6H),1.25(s,3H)。LCMS(ESI,m/z):508[M+H]⁺。

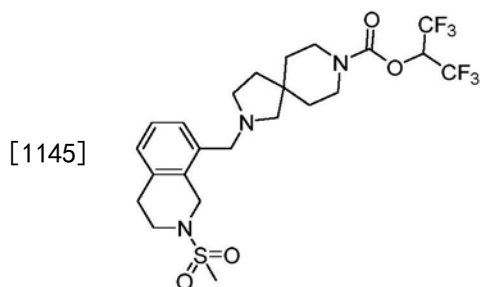
[1141] 实施例160:1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基2-((2-乙酰基-1,2,3,4-四氢异喹啉-8-基)甲基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯



[1143] 向烧瓶中充入1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基2-((1,2,3,4-四氢异喹啉-8-基)甲基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯(240mg,0.501mmol,1.00当量)、DCM(10mL)和TEA(150mg,1.48mmol,3.00当量)。逐滴添加乙酸酐(102mg,1.01mmol,2.00当量)。将反应混合物在室温下搅拌2h,并用DCM(50mL)稀释。将得到的溶液用水(3x50mL)洗涤,经无水硫酸钠

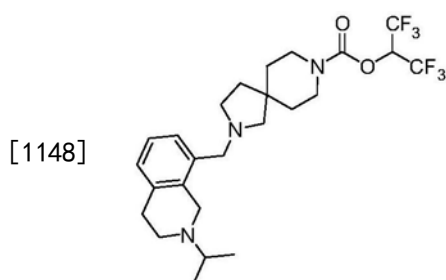
干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到154.1mg(产率59%)呈黄色固体的1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基2-((2-乙酰基-1,2,3,4-四氢异喹啉-8-基)甲基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯。¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δ 7.02-7.21(m,3H),5.71-5.77(m,1H),4.75-4.87(m,2H),3.64-3.87(m,2H),3.46-3.64(m,4H),3.32-3.48(m,2H),3.81-3.98(m,2H),2.51-2.68(br,2H),2.29-2.47(m,2H),2.18(s,3H),1.52-1.71(m,6H)。LCMS(ESI,m/z):522[M+H]⁺。

[1144] 实施例161:1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基2-((2-(甲基磺酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-8-基)甲基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯



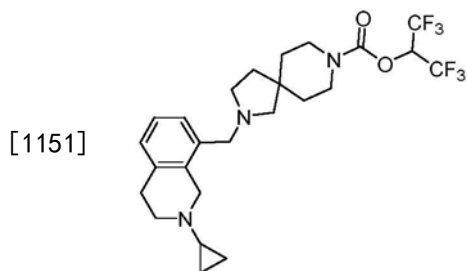
[1146] 向烧瓶中充入1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基2-((1,2,3,4-四氢异喹啉-8-基)甲基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯(240mg,0.501mmol,1.00当量)、DCM(10mL)、TEA(150mg,1.48mmol,3.00当量)和甲烷磺酰氯(115mg,1.01mmol,2.00当量)。将得到的溶液在室温下搅拌2h,并用DCM(50mL)稀释。将得到的混合物用水(3x50mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到171.1mg(产率61%)呈灰白色固体的1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基2-((2-(甲基磺酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-8-基)甲基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯。¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δ 7.01-7.19(m,3H),5.71-5.77(m,1H),4.62(s,2H),3.50-3.59(m,6H),3.35-3.46(m,2H),2.94-3.06(m,2H),2.82(s,3H),2.46-2.64(m,2H),2.25-2.46(m,2H),1.49-1.71(m,6H)。LCMS(ESI,m/z):558[M+H]⁺。

[1147] 实施例162:1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基2-((2-异丙基-1,2,3,4-四氢异喹啉-8-基)甲基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯



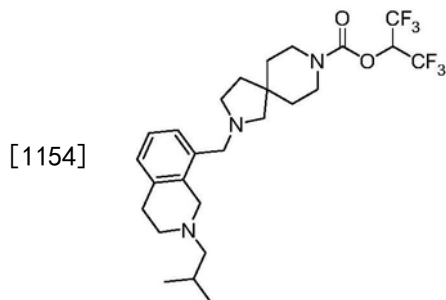
[1149] 按照实施例159的代表性程序,在步骤4中使用1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基2-((1,2,3,4-四氢异喹啉-8-基)甲基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯和丙酮,合成标题化合物。纯化后得到88.2mg呈黄色油状物的1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基2-((2-异丙基-1,2,3,4-四氢异喹啉-8-基)甲基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯。¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δ 6.98-7.12(m,3H),5.73-5.82(m,1H),3.86(s,2H),3.36-3.59(m,6H),2.89-2.97(m,3H),2.78(t,J=6.0Hz,2H),2.58(t,J=7.0Hz,2H),2.41(s,2H),1.51-1.71(m,6H),1.28(d,J=6.0Hz,6H)。LCMS(ESI,m/z):522[M+H]⁺。

[1150] 实施例163:1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基2-((2-环丙基-1,2,3,4-四氢异喹啉-8-基)甲基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯



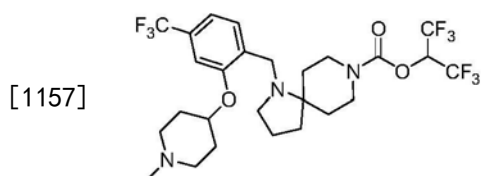
[1152] 向烧瓶中充入1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基2-(1,2,3,4-四氢异喹啉-8-基甲基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯(479mg,1.01mmol,1.00当量)、MeOH(20mL)、THF(20mL)、(1-乙氧基环丙氧基)三甲基硅烷(522mg,2.99mmol,3.00当量)、乙酸(240mg,4.01mmol,4.00当量)和氰基硼氢化钠(190mg,3.01mmol,3.00当量)。将得到的溶液在60℃下搅拌过夜,并用水(50mL)猝灭。将混合物用DCM(3x50mL)萃取,并合并有机层,用水(3x100mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到78.8mg(产率15%)呈黄色油状物的1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基2-((2-环丙基-1,2,3,4-四氢异喹啉-8-基)甲基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯。¹H NMR(400MHz,氯仿-d)δ6.98-7.12(m,3H),5.73-5.82(m,1H),3.91(s,2H),3.36-3.62(m,6H),2.94(s,4H),2.61(s,2H),2.43(s,2H),1.86(s,1H),1.51-1.75(m,6H),0.58(s,4H)。LCMS(ESI,m/z):520[M+H]⁺。

[1153] 实施例164:1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基2-((2-异丁基-1,2,3,4-四氢异喹啉-8-基)甲基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯

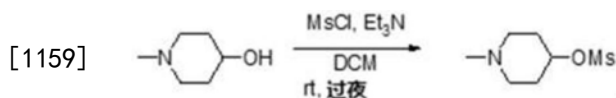


[1155] 按照实施例159的代表性程序,在步骤4中使用1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基2-((1,2,3,4-四氢异喹啉-8-基)甲基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯和2-甲基丙醛,合成标题化合物。纯化后得到345.8mg呈白色固体的1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基2-((2-异丁基-1,2,3,4-四氢异喹啉-8-基)甲基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯。¹H NMR(400MHz,氯仿-d)δ6.98-7.15(m,3H),5.71-5.82(m,1H),3.70(s,2H),3.36-3.59(m,6H),2.95(s,2H),2.71(s,2H),2.60(t,J=7.0Hz,2H),2.21-2.48(m,4H),1.95(s,1H),1.51-1.72(m,6H),0.78-1.15(m,6H)。LCMS(ESI,m/z):536[M+H]⁺。

[1156] 实施例165:1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(2-(1-甲基哌啶-4-基氧基)-4-(三氟甲基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯

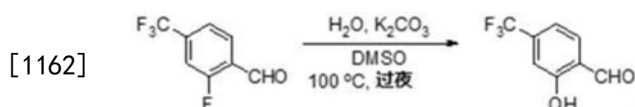


[1158] 步骤1:1-甲基哌啶-4-基甲烷磺酸酯的合成



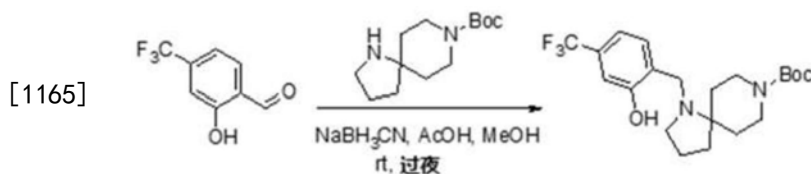
[1160] 向烧瓶中充入1-甲基哌啶-4-醇 (2.00g, 17.4mmol, 1.00当量)、TEA (5.27g, 52.1mmol, 3.00当量) 和DCM (30mL)。在0℃下添加甲烷磺酰氯 (2.97g, 26.1mmol, 1.50当量)。将得到的溶液在室温下搅拌过夜,并用H₂O (50mL) 猝灭。将混合物用DCM (3x70mL) 萃取,并合并有机层,用盐水 (100mL) 洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并浓缩,得到2.60g (产率77%) 呈淡黄色油状物的1-甲基哌啶-4-基甲烷磺酸酯。LCMS (ESI, m/z) : 194 [M+H]⁺。

[1161] 步骤2:2-羟基-4-(三氟甲基)苯甲醛的合成



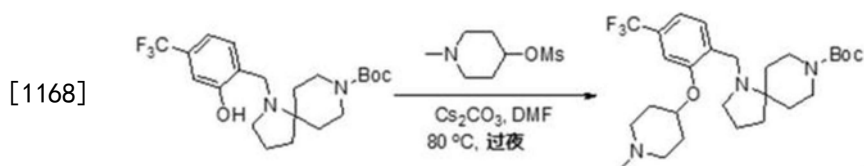
[1163] 在氮气下,向烧瓶中充入2-氟-4-(三氟甲基)苯甲醛 (5.00g, 26.0mmol, 1.00当量)、水 (5mL)、碳酸钾 (10.8g, 78.1mmol, 3.00当量) 和DMSO (50mL)。将得到的溶液在100℃下搅拌过夜,并用H₂O (70mL) 猝灭。将混合物用DCM (3x100mL) 萃取,并合并有机层,用盐水 (200mL) 洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并浓缩。将残余物在硅胶柱 (使用EtOAc/石油醚 (6/94)) 上层析,得到3.07g (产率62%) 呈黄色油状物的2-羟基-4-(三氟甲基)苯甲醛。

[1164] 步骤3:1-(2-羟基-4-(三氟甲基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯的合成



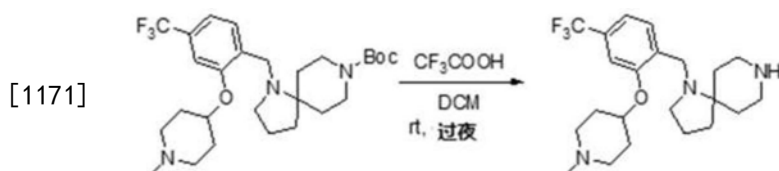
[1166] 向烧瓶中充入2-羟基-4-(三氟甲基)苯甲醛 (1.00g, 5.26mmol, 1.00当量)、1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯 (1.89g, 7.86mmol, 1.50当量)、乙酸 (0.948g, 15.8mmol, 3.00当量) 和MeOH (30mL)。将混合物在室温下搅拌1h。添加氰基硼氢化钠 (0.995g, 15.8mmol, 3.00当量),并将反应在室温下搅拌过夜,随后用H₂O (50mL) 猝灭。将混合物用DCM (3x70mL) 萃取,并合并有机层,用盐水 (100mL) 洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并浓缩。将残余物在硅胶柱 (使用EtOAc/石油醚 (14/86)) 上层析,得到1.60g (产率73%) 呈黄色固体的1-(2-羟基-4-(三氟甲基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯。LCMS (ESI, m/z) : 415 [M+H]⁺。

[1167] 步骤4:1-(2-(1-甲基哌啶-4-基氧基)-4-(三氟甲基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯的合成



[1169] 向烧瓶中充入1-(2-羟基-4-(三氟甲基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯(200mg, 0.483mmol, 1.00当量)、1-甲基哌啶-4-基甲烷磺酸酯(280mg, 1.45mmol, 3.00当量)、碳酸铯(630mg, 1.93mmol, 4.00当量)和DMF(10mL)。将得到的溶液在80°C下搅拌过夜,并用H₂O(20mL)猝灭。将混合物用DCM(3x50mL)萃取,并合并有机层,用盐水(100mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并浓缩。将残余物在硅胶柱(使用MeOH/DCM(7/93))上层析,得到220mg(产率89%)呈淡黄色油状物的1-(2-(1-甲基哌啶-4-基氧基)-4-(三氟甲基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯。LCMS(ESI, m/z): 512[M+H]⁺。

[1170] 步骤5:1-(2-(1-甲基哌啶-4-基氧基)-4-(三氟甲基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷的合成



[1172] 向烧瓶中充入1-(2-(1-甲基哌啶-4-基氧基)-4-(三氟甲基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯(220mg, 0.430mmol, 1.00当量)、DCM(5mL)和TFA(1mL)。将得到的溶液在室温下搅拌过夜,并浓缩,得到300mg(粗品)呈淡黄色固体的1-(2-(1-甲基哌啶-4-基氧基)-4-(三氟甲基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷。LCMS(ESI, m/z): 412[M+H]⁺。

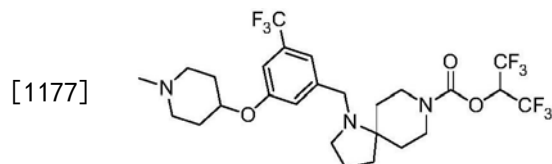
[1173] 步骤6:1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(2-(1-甲基哌啶-4-基氧基)-4-(三氟甲基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯的合成



[1175] 向烧瓶中充入三光气(89.4mg, 0.301mmol, 0.70当量)和DCM(10mL)。在0°C下添加HFIP(144mg, 0.860mmol, 2.00当量),随后添加DIEA(222mg, 1.72mmol, 4.00当量)。将混合物在室温下搅拌2h。添加1-(2-(1-甲基哌啶-4-基氧基)-4-(三氟甲基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷(177mg, 0.430mmol, 1.00当量),并将反应在室温下搅拌过夜,随后用H₂O(10mL)猝灭。将混合物用DCM(3x30mL)萃取,并合并有机层,用盐水(30mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并浓缩。将粗产物通过制备型HPLC纯化,得到54.0mg(产率21%)呈黄色固体的1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(2-(1-甲基哌啶-4-基氧基)-4-(三氟甲基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯。¹H NMR(300MHz, 氯仿-d) δ7.52(d, J=7.8Hz, 1H), 7.19(d, J=8.4Hz, 1H), 7.05(s, 1H), 5.73-5.86(m, 1H), 4.46(br, 1H), 4.20-4.29(m, 2H), 3.67(s, 2H), 2.94-3.08(m, 2H), 2.76-2.78(m, 4H), 2.38-2.44(m, 5H), 2.10(br, 2H), 1.64-1.94(m, 8H), 1.48-1.55(m, 2H)。LCMS(ESI, m/z): 606[M+H]⁺。

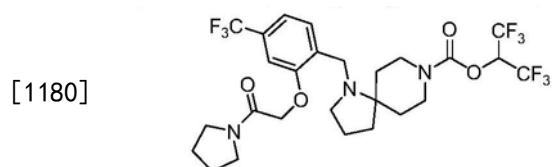
[1176] 实施例166:1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(3-(1-甲基哌啶-4-基氧基)-5-(三氟

甲基) 苄基) -1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯

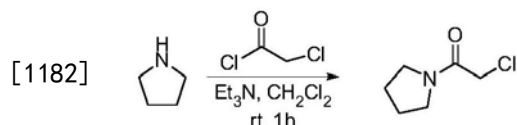


[1178] 按照实施例165的代表性程序,在步骤3中使用3-羟基-5-(三氟甲基)苯甲醛作为起始原料,合成标题化合物。纯化后得到28.9mg呈淡黄色固体的1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(3-(1-甲基哌啶-4-基氧基)-5-(三氟甲基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯。¹H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ 7.15 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 5.71-5.79 (m, 1H), 4.44 (br, 1H), 4.17-4.25 (m, 2H), 3.60 (s, 2H), 2.91-3.05 (m, 2H), 2.82 (br, 2H), 2.51-2.69 (m, 4H), 2.45 (s, 3H), 2.14 (br, 2H), 1.63-2.00 (m, 8H), 1.48-1.51 (m, 2H)。LCMS (ESI, m/z): 606[M+H]⁺。

[1179] 实施例167:1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(2-(2-氧代-2-(吡咯烷-1-基)乙氧基)-4-(三氟甲基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯

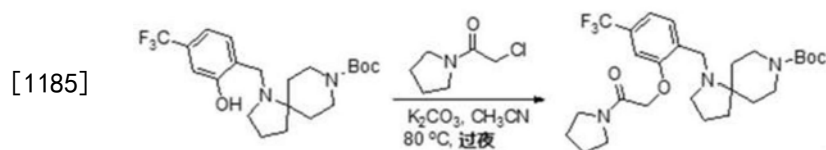


[1181] 步骤1:2-氯-1-(吡咯烷-1-基)乙酮的合成



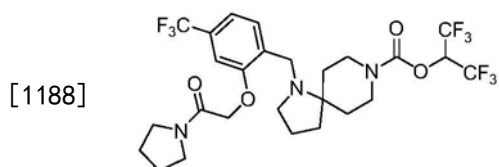
[1183] 向烧瓶中充入吡咯烷(0.500g, 7.03mmol, 1.00当量)、DCM(20mL)和TEA(2.13g, 21.1mmol, 3.00当量)。在0℃下添加2-氯乙酰氯(1.18g, 10.4mmol, 1.50当量)。将得到的溶液在室温下搅拌1h,并浓缩。将残余物在硅胶柱(使用EtOAc/石油醚(1/3))上层析,得到0.902g(产率87%)呈黄色固体的2-氯-1-(吡咯烷-1-基)乙酮。LCMS (ESI, m/z): 148[M+H]⁺。

[1184] 步骤2:1-(2-(2-氧代-2-(吡咯烷-1-基)乙氧基)-4-(三氟甲基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯的合成



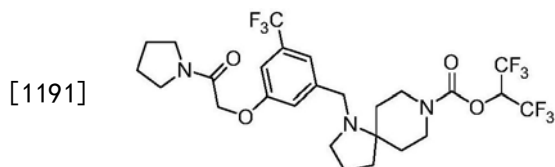
[1186] 向烧瓶中充入1-(2-羟基-4-(三氟甲基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯(200mg, 0.480mmol, 1.00当量)、2-氯-1-(吡咯烷-1-基)乙烷-1-酮(213mg, 1.44mmol, 3.00当量)、碳酸钾(200mg, 1.45mmol, 3.00当量)和MeCN(10mL)。将得到的溶液在80℃下搅拌过夜,并用H₂O(10mL)猝灭。将混合物用DCM(3x30mL)萃取,并合并有机层,用盐水(30mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并浓缩。将残余物在硅胶柱(使用EtOAc/石油醚(75/25))上层析,得到220mg(产率87%)呈淡黄色油状物的1-(2-(2-氧代-2-(吡咯烷-1-基)乙氧基)-4-(三氟甲基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯。LCMS (ESI, m/z): 526[M+H]⁺。

[1187] 步骤3:1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(2-(2-氧代-2-(吡咯烷-1-基)乙氧基)-4-(三氟甲基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯的合成



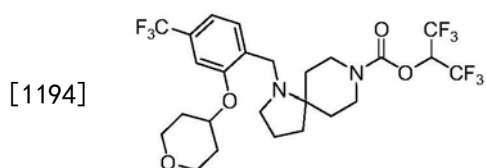
[1189] 使用1-(2-(2-氧代-2-(吡咯烷-1-基)乙氧基)-4-(三氟甲基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯作为起始原料,按照实施例167的代表性程序合成标题化合物,得到呈白色固体的1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(2-(2-氧代-2-(吡咯烷-1-基)乙氧基)-4-(三氟甲基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯。¹H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ7.55 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.23-7.29 (m, 1H), 7.04 (s, 1H), 5.72-5.85 (m, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.19-4.26 (m, 2H), 3.75 (s, 2H), 3.51-3.60 (m, 4H), 2.93-3.07 (m, 2H), 2.77 (br, 2H), 2.00-2.07 (m, 2H), 1.70-1.99 (m, 8H), 1.45-1.52 (m, 2H)。LCMS (ESI, m/z): 620[M+H]⁺。

[1190] 实施例168:1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(3-(2-氧代-2-(吡咯烷-1-基)乙氧基)-5-(三氟甲基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯



[1192] 使用3-羟基-5-(三氟甲基)苯甲醛作为起始原料,按照实施例167的代表性程序合成标题化合物。纯化后得到61.5mg呈淡黄色固体的1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(3-(2-氧代-2-(吡咯烷-1-基)乙氧基)-5-(三氟甲基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯。¹H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ7.27 (br, 2H), 7.03 (br, 1H), 5.70-5.82 (m, 1H), 4.66 (br, 2H), 4.19-4.26 (m, 2H), 3.63 (br, 2H), 3.51-3.57 (m, 4H), 2.92-3.06 (m, 2H), 2.68 (br, 2H), 1.98-2.08 (m, 2H), 1.68-1.96 (m, 8H), 1.53 (br, 2H)。LCMS (ESI, m/z): 620[M+H]⁺。

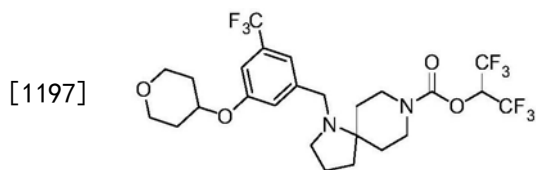
[1193] 实施例169:1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基氧基)-4-(三氟甲基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯



[1195] 按照实施例165的代表性程序,在步骤4中使用4-溴四氢-2H-吡喃,合成标题化合物。纯化后得到37.4mg呈淡黄色半固体的1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基氧基)-4-(三氟甲基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯。¹H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ7.49 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.17 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 5.72-5.83 (m, 1H), 4.53-4.61 (m, 1H), 4.17-4.25 (m, 2H), 3.94-4.02 (m, 2H), 3.57-3.65 (m, 4H), 2.91-3.05 (m, 2H), 2.73-2.75 (m, 2H), 2.04-2.07 (m, 2H), 1.68-1.86 (m, 8H), 1.40-1.55 (m, 2H)。LCMS (ESI, m/z): 593[M+H]⁺。

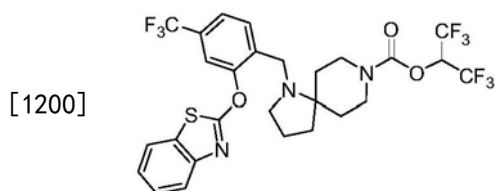
[1196] 实施例170:1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(3-(四氢-2H-吡喃-4-基氧基)-5-(三

氟甲基) 苄基) -1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯



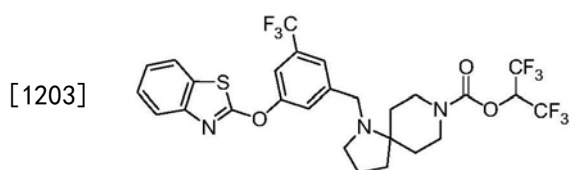
[1198] 使用4-溴四氢-2H-吡喃作为起始原料,按照实施例166的代表性程序合成标题化合物。纯化后得到16.4mg呈淡黄色固体的1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(3-(四氢-2H-吡喃-4-基氧基)-5-(三氟甲基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯。¹H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ 7.15 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 5.71-5.79 (m, 1H), 4.53 (br, 1H), 4.17-4.26 (m, 2H), 3.95-4.02 (m, 2H), 3.51-3.72 (m, 4H), 2.91-3.06 (m, 2H), 2.67-2.69 (m, 2H), 2.01-2.06 (m, 2H), 1.48-1.82 (m, 10H)。LCMS (ESI, m/z): 593 [M+H]⁺。

[1199] 实施例171:1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(2-(苯并[d]噻唑-2-基氧基)-4-(三氟甲基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯



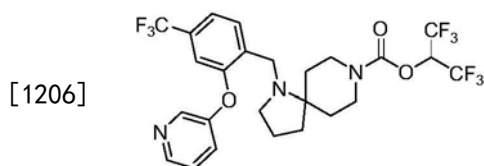
[1201] 按照实施例165的代表性程序,在步骤4中使用2-氯苯并[d]噻唑,合成标题化合物。纯化后得到122.8mg呈淡黄色半固体的1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(2-(苯并[d]噻唑-2-基氧基)-4-(三氟甲基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯。¹H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ 7.65-7.81 (m, 4H), 7.56 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.44 (t, J=7.5Hz, 1H), 7.33 (t, J=7.5Hz, 1H), 5.68-5.80 (m, 1H), 4.16-4.38 (m, 2H), 3.75 (s, 2H), 2.89-3.02 (m, 2H), 2.72 (br, 2H), 1.69-1.75 (m, 6H), 1.44-1.48 (m, 2H)。LCMS (ESI, m/z): 642 [M+H]⁺。

[1202] 实施例172:1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(3-(苯并[d]噻唑-2-基氧基)-5-(三氟甲基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯



[1204] 使用2-氯苯并[d]噻唑作为起始原料,按照实施例166的代表性程序合成标题化合物。纯化后得到79.9mg呈淡黄色油状物的1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(3-(苯并[d]噻唑-2-基氧基)-5-(三氟甲基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯。¹H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ 7.70-7.76 (m, 2H), 7.52-7.59 (m, 3H), 7.40-7.46 (m, 1H), 7.29-7.35 (m, 1H), 5.70-5.82 (m, 1H), 4.19-4.28 (m, 2H), 3.72 (br, 2H), 2.92-3.06 (m, 2H), 2.74 (br, 2H), 1.60-1.86 (m, 6H), 1.54 (br, 2H)。LCMS (ESI, m/z): 642 [M+H]⁺。

[1205] 实施例173:1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(2-(吡啶-3-基氧基)-4-(三氟甲基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯

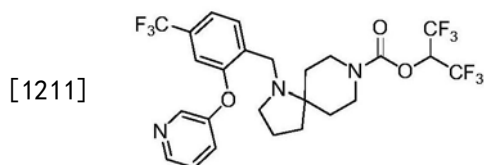


[1207] 步骤1: 1-(2-(吡啶-3-基氧基)-4-(三氟甲基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯的合成



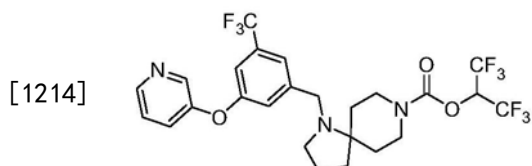
[1209] 在氮气下,向烧瓶中充入1-(2-羟基-4-(三氟甲基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯(200mg,0.480mmol,1.00当量)、3-溴吡啶(228mg,1.44mmol,3.00当量)、碘化铜(I)(18.5mg,0.100mmol,0.20当量)、L-脯氨酸(22.4mg,0.193mmol,0.40当量)、碳酸铯(346mg,1.06mmol,2.20当量)和DMF(6mL)。将得到的溶液在110℃下搅拌过夜,并用H₂O(20mL)猝灭。将混合物用DCM(3x50mL)萃取,并合并有机层,用盐水(50mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并浓缩。将残余物在硅胶柱(使用DCM/MeOH(98/2))上层析,得到200mg(产率84%)呈黄色油状物的1-(2-(吡啶-3-基氧基)-4-(三氟甲基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯。LCMS(ESI,m/z):491[M+H]⁺。

[1210] 步骤2: 1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(2-(吡啶-3-基氧基)-4-(三氟甲基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯的合成



[1212] 按照实施例165步骤5-6的代表性程序合成标题化合物。纯化后得到60.2mg呈黄色油状物的1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(2-(吡啶-3-基氧基)-4-(三氟甲基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯。¹H NMR(300MHz,氯仿-d) δ8.02-8.34(m,2H),7.74(d,J=8.1Hz,1H),7.39-7.54(m,3H),7.21(s,1H),6.06-6.19(m,1H),4.12(br,2H),3.75(s,2H),2.94-3.18(m,2H),2.75(t,J=5.7Hz,2H),1.63-1.81(m,6H),1.32-1.41(m,2H)。LCMS(ESI,m/z):586[M+H]⁺。

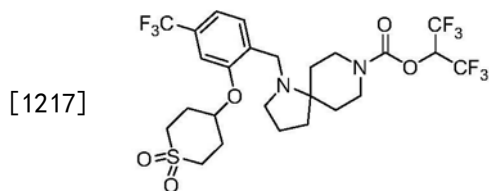
[1213] 实施例174: 1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(3-(吡啶-3-基氧基)-5-(三氟甲基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯



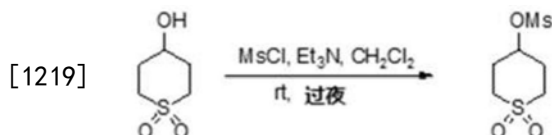
[1215] 按照实施例166的代表性程序合成标题化合物。纯化后得到104.0mg呈黄色油状物的1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(3-(吡啶-3-基氧基)-5-(三氟甲基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯。¹H NMR(300MHz,氯仿-d) δ8.42(s,2H),7.53-7.61(m,3H),7.10-7.26(m,2H),5.69-5.79(m,1H),4.16-4.38(m,2H),3.63(s,2H),2.90-3.04(m,2H),2.67-

2.69 (m, 2H), 1.82 (br, 4H), 1.49-1.73 (m, 4H)。LCMS (ESI, m/z): 586 [M+H]⁺。

[1216] 实施例175: 1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(2-((1,1-二氧化四氢-2H-噻喃-4-基)氧基)-4-(三氟甲基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯

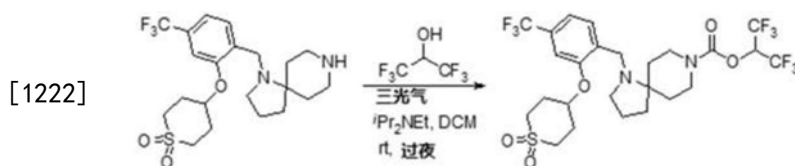


[1218] 步骤1: 1,1-二氧化四氢-2H-噻喃-4-基甲烷磺酸酯的合成



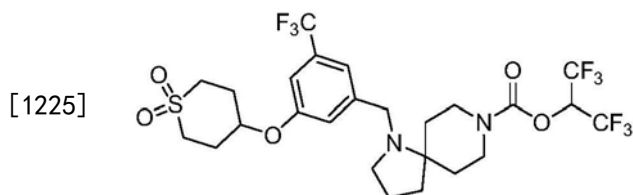
[1220] 向烧瓶中充入4-羟基四氢-2H-噻喃1,1-二氧化物(3.50g, 23.3mmol, 1.00当量)、甲烷磺酰氯(5.30g, 46.5mmol, 2.00当量)、TEA(7.10g, 70.2mmol, 3.00当量)和DCM(40mL)。将得到的溶液在室温下搅拌过夜,并用H₂O(40mL)猝灭。将得到的混合物用DCM(3x30mL)萃取,并合并有机层,用盐水(200mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并浓缩。将残余物在硅胶柱(使用EtOAc/石油醚(10/1))上层析,得到4.00g(产率75%)呈白色固体的1,1-二氧化四氢-2H-噻喃-4-基甲烷磺酸酯。

[1221] 步骤2: 1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(2-((1,1-二氧化四氢-2H-噻喃-4-基)氧基)-4-(三氟甲基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯的合成



[1223] 按照实施例165的代表性程序,在步骤4中使用1,1-二氧化四氢-2H-噻喃-4-基甲烷磺酸酯,合成标题化合物。纯化后得到139.7mg呈白色固体的1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(2-((1,1-二氧化四氢-2H-噻喃-4-基)氧基)-4-(三氟甲基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯。¹H NMR(300MHz, 氯仿-d) δ7.58(d, J=7.8Hz, 1H), 7.29(s, 1H), 7.06(s, 1H), 5.73-5.85(m, 1H), 4.78(br, 1H), 4.21-4.30(m, 2H), 3.70(br, 2H), 3.38-3.41(m, 2H), 2.95-3.09(m, 4H), 2.71(br, 2H), 2.40-2.64(m, 4H), 1.73-2.04(m, 6H), 1.54(br, 2H)。LCMS(ESI, m/z): 641 [M+H]⁺。

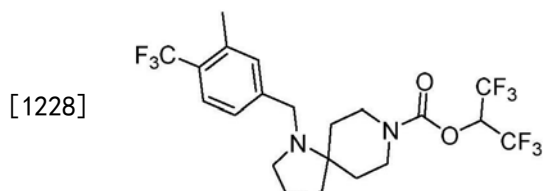
[1224] 实施例176: 1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(3-((1,1-二氧化四氢-2H-噻喃-4-基)氧基)-5-(三氟甲基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯



[1226] 使用1,1-二氧化-噻喃-4-基甲烷磺酸酯作为起始原料,按照实施例166的代表性程序合成标题化合物。纯化后得到77.8mg呈淡黄色固体的1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-

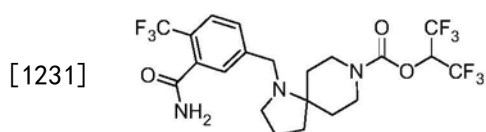
(3-((1,1-二氧代四氢-2H-噻喃-4-基)氧基)-5-(三氟甲基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯。¹H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ 7.27 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 5.71-5.82 (m, 1H), 4.70 (br, 1H), 4.19-4.28 (m, 2H), 3.62 (br, 2H), 3.36-3.46 (m, 2H), 2.95-3.06 (m, 4H), 2.68 (br, 2H), 2.29-2.51 (m, 4H), 1.60-2.00 (m, 6H), 1.53 (br, 2H)。LCMS (ESI, m/z): 641 [M+H]⁺。

[1227] 实施例177:1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(3-甲基-4-(三氟甲基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯

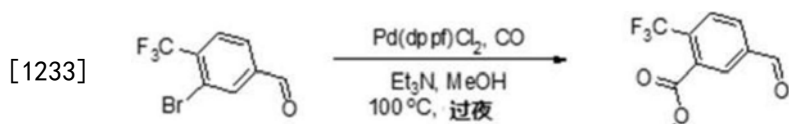


[1229] 使用3-甲基-4-(三氟甲基)苯甲醛和1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯,按照实施例150的代表性程序合成标题化合物。纯化后得到101.5mg (产率45%)呈白色固体的1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(3-甲基-4-(三氟甲基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯。¹H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ 7.52 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.21 (br, 2H), 5.69-5.82 (m, 1H), 4.18-4.26 (m, 2H), 3.58 (s, 2H), 2.92-3.05 (m, 2H), 2.66 (br, 2H), 2.46 (s, 3H), 1.66-1.82 (m, 6H), 1.48-1.51 (m, 2H)。LCMS (ESI, m/z): 507 [M+H]⁺。

[1230] 实施例178:1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(3-氨基甲酰基-4-(三氟甲基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯

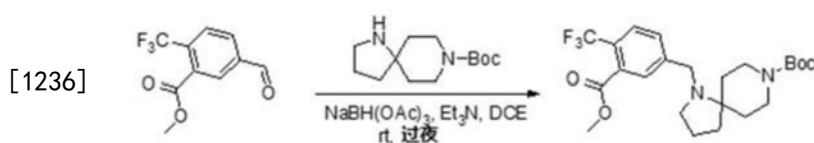


[1232] 步骤1:5-甲酰基-2-(三氟甲基)苯甲酸甲酯的合成



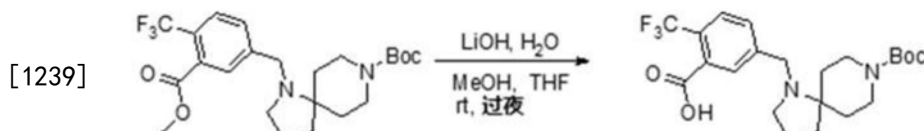
[1234] 向烧瓶中充入3-溴-4-(三氟甲基)苯甲醛(3.00g, 11.9mmol, 1.00当量)、MeOH (50mL)、1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁氯化钯(870mg, 1.19mmol, 0.10当量)和TEA(3.61g, 35.7mmol, 3.00当量)。引入一氧化碳(10atm),将反应在100°C下搅拌过夜,随后用水(50mL)猝灭。将所得溶液用EtOAc(2x80mL)萃取,并将有机层合并,经无水硫酸钠干燥,过滤,并浓缩。将残余物在硅胶柱(使用EtOAc/石油醚(8/92))上层析,得到2.2g(产率80%)呈灰白色半固体的5-甲酰基-2-(三氟甲基)苯甲酸甲酯。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 10.1 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.12-8.15 (m, 1H), 7.97 (d, J=8.0Hz, 1H), 4.00 (s, 3H)。

[1235] 步骤2:1-(3-(甲氧羰基)-4-(三氟甲基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯的合成



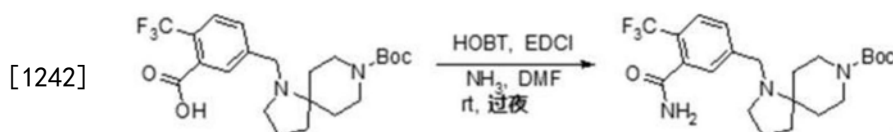
[1237] 向烧瓶中充入5-甲酰基-2-(三氟甲基)苯甲酸甲酯(2.20g, 9.48mmol, 1.00当量)、DCE (50mL) 和1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯(2.27g, 9.44mmol, 1.00当量)。将混合物在室温下搅拌1h。添加三乙酰氧基硼氢化钠(6.02g, 28.4mmol, 3.00当量), 将反应在室温下搅拌过夜, 随后用水(80mL)猝灭。将所得溶液用DCM(2x150mL)萃取, 并将有机层合并, 经无水硫酸钠干燥, 过滤, 并浓缩。将残余物在硅胶柱(使用DCM/MeOH(96/4))上层析, 得到3.1g(产率72%)呈白色固体的1-(3-(甲氧羰基)-4-(三氟甲基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯。LCMS (ESI, m/z): 457 [M+H]⁺。

[1238] 步骤3: 5-((8-(叔丁氧羰基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-基)甲基)-2-(三氟甲基)苯甲酸的合成



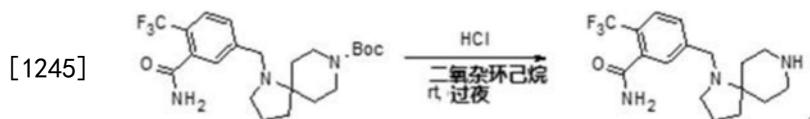
[1240] 向烧瓶中充入1-(3-(甲氧羰基)-4-(三氟甲基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯(1.50g, 3.29mmol, 1.00当量)、THF (10mL)、MeOH (10mL)、水(20mL)和氢氧化锂(1.38g, 32.9mmol, 10.0当量)。将所得溶液在室温下搅拌过夜。用盐酸(1M)将该溶液的pH调节至5。将所得溶液用DCM(2x80mL)萃取, 并将有机层合并, 经无水硫酸钠干燥, 过滤, 并浓缩, 得到800mg(55%)呈淡黄色固体的5-((8-(叔丁氧羰基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-基)甲基)-2-(三氟甲基)苯甲酸。LCMS (ESI, m/z): 443 [M+H]⁺。

[1241] 步骤4: 1-(3-氨基甲酰基-4-(三氟甲基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯的合成



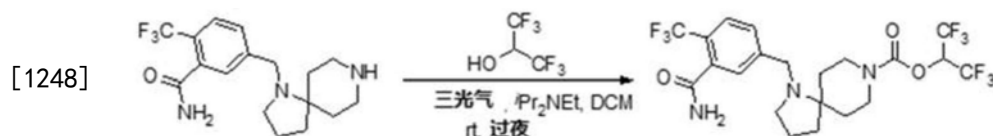
[1243] 向烧瓶中充入5-((8-(叔丁氧羰基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-基)甲基)-2-(三氟甲基)苯甲酸(600mg, 1.36mmol, 1.00当量)、DMF (15mL)、1-羟基苯并三唑(275mg, 2.04mmol, 1.50当量)和3-(乙基氨基亚甲基氨基)-N,N-二甲基丙烷-1-胺(392mg, 2.04mmol, 1.50当量)。将所得溶液在室温下搅拌1h。添加NH₃在二氧杂环己烷中的饱和溶液(2mL)。将反应混合物在室温下搅拌过夜, 随后用水(30mL)猝灭。将所得溶液用EtOAc(2x50mL)萃取, 并将有机层合并, 经无水硫酸钠干燥, 过滤, 并浓缩。将残余物在硅胶柱(使用EtOAc/石油醚(4/1))上层析, 得到120mg(产率20%)呈淡黄色固体的1-(3-氨基甲酰基-4-(三氟甲基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯。LCMS (ESI, m/z): 442 [M+H]⁺。

[1244] 步骤5: 5-(1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-基甲基)-2-(三氟甲基)苯甲酰胺的合成



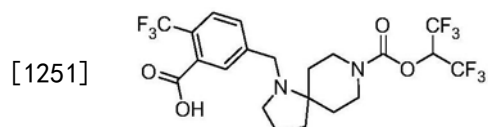
[1246] 向烧瓶中充入1-(3-氨基甲酰基-4-(三氟甲基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯(120mg, 0.270mmol, 1.00当量)、二氧杂环己烷(10mL)和盐酸(2mL)。将所得溶液在室温下搅拌过夜, 并浓缩, 得到90mg(粗品)呈黄色油状物的5-(1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-基甲基)-2-(三氟甲基)苯甲酰胺。LCMS (ESI, m/z): 342 [M+H]⁺。

[1247] 步骤6:1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(3-氨基甲酰基-4-(三氟甲基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯的合成



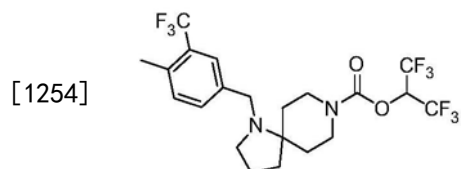
[1249] 向烧瓶中充入三光气 (20.0mg, 0.070mmol, 0.50当量) 和DCM (10mL)。在0℃下分别逐滴添加HFIP (44.0mg, 0.260mmol, 2.00当量) 和DIPEA (51.0mg, 0.390mmol, 3.00当量)。将混合物在室温下搅拌1h。添加5-(1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-基甲基)-2-(三氟甲基)苯甲酰胺 (45.0mg, 0.130mmol, 1.00当量), 并将反应在室温下搅拌过夜, 随后用水 (30mL) 猝灭。将得到的溶液用DCM (2x50mL) 萃取, 并合并有机层, 经无水硫酸钠干燥, 过滤, 并浓缩。将粗产物通过制备型HPLC纯化, 得到11.6mg (16%) 呈白色固体的1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(3-氨基甲酰基-4-(三氟甲基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯。¹H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ7.61-7.66 (m, 2H), 7.48-7.51 (m, 1H), 5.64-5.81 (m, 3H), 4.20-4.28 (m, 2H), 3.69 (br, 2H), 2.85-3.07 (m, 2H), 2.69 (br, 2H), 1.40-1.85 (m, 8H)。LCMS (ESI, m/z): 536 [M+H]⁺。

[1250] 实施例179:5-((8-((1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基氧基)羰基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-基)甲基)-2-(三氟甲基)苯甲酸



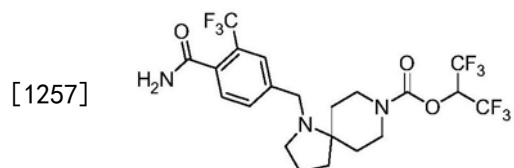
[1252] 按照实施例178步骤1-3和5的代表性程序合成标题化合物。纯化后得到96.4mg呈白色固体的5-((8-((1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基氧基)羰基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-基)甲基)-2-(三氟甲基)苯甲酸。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ13.6 (br, 1H), 7.74 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.59 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.51-6.59 (m, 1H), 3.98-4.06 (m, 2H), 3.69 (s, 2H), 2.99-3.19 (m, 2H), 2.57-2.60 (m, 2H), 1.75-1.83 (m, 2H), 1.58-1.73 (m, 4H), 1.44-1.47 (m, 2H)。LCMS (ESI, m/z): 537 [M+H]⁺。

[1253] 实施例180:1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(4-甲基-3-(三氟甲基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯



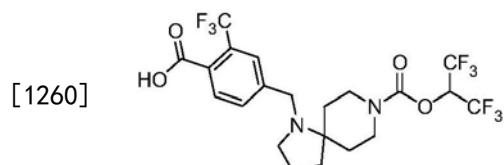
[1255] 使用1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯和4-甲基-3-(三氟甲基)苯甲醛, 按照实施例150的代表性程序合成标题化合物。纯化后得到118.1mg呈白色固体的1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(4-甲基-3-(三氟甲基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯。¹H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ7.53 (s, 1H), 7.35 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.20 (d, J=7.8Hz, 1H), 5.70-5.82 (m, 1H), 4.17-4.26 (m, 2H), 3.53-3.63 (m, 2H), 2.90-3.06 (m, 2H), 2.64 (t, J=6.4Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.60-1.87 (m, 6H), 1.42-1.50 (m, 2H)。LCMS (ESI, m/z): 507 [M+H]⁺。

[1256] 实施例181:1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(4-氨基甲酰基-3-(三氟甲基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯



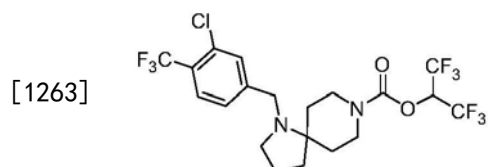
[1258] 按照实施例178的代表性程序,在步骤1中使用4-溴-3-(三氟甲基)苯甲醛,合成标题化合物。纯化后得到57.6mg呈白色固体的1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(4-氨基甲酰基-3-(三氟甲基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯。¹H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ 7.67 (s, 1H), 7.56 (br, 2H), 5.69-5.96 (m, 3H), 4.19-4.27 (m, 2H), 3.68 (br, 2H), 2.92-3.06 (m, 2H), 2.66 (br, 2H), 1.85 (br, 4H), 1.66-1.74 (m, 2H), 1.55 (br, 2H)。LCMS (ESI, m/z): 536 [M+H]⁺。

[1259] 实施例182:4-((8-((1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基氧基)羰基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-基)甲基)-2-(三氟甲基)苯甲酸



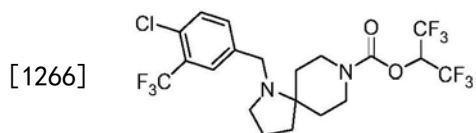
[1261] 使用4-溴-3-(三氟甲基)苯甲醛作为起始原料,按照实施例178步骤1-3和5的代表性程序合成标题化合物。纯化后得到59.6mg呈白色固体的4-((8-((1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基氧基)羰基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-基)甲基)-2-(三氟甲基)苯甲酸。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 7.60-7.99 (m, 3H), 6.47-6.58 (m, 1H), 3.97-4.06 (m, 2H), 3.68 (s, 2H), 2.97-3.16 (m, 2H), 2.56-2.60 (m, 2H), 1.56-1.81 (m, 6H), 1.42-1.48 (m, 2H)。LCMS (ESI, m/z): 537 [M+H]⁺。

[1262] 实施例183:1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(3-氯-4-(三氟甲基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯



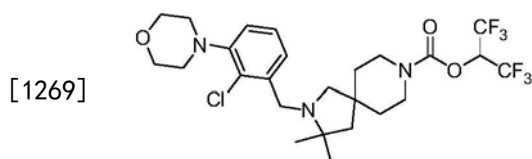
[1264] 使用1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯和3-氯-4-(三氟甲基)苯甲醛,按照实施例150的代表性程序合成标题化合物。纯化后得到100.5mg呈白色固体的1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(3-氯-4-(三氟甲基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯。¹H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ 7.60 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.27-7.30 (m, 1H), 5.69-5.82 (m, 1H), 4.18-4.26 (m, 2H), 3.57-3.66 (m, 2H), 2.91-3.05 (m, 2H), 2.64-2.68 (m, 2H), 1.84 (br, 4H), 1.61-1.77 (m, 2H), 1.48-1.52 (m, 2H)。LCMS (ESI, m/z): 527 [M+H]⁺。

[1265] 实施例184:1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(4-氯-3-(三氟甲基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯



[1267] 使用1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯和4-氯-3-(三氟甲基)苯甲醛,按照实施例150的代表性程序合成标题化合物。纯化后得到64.1mg呈白色固体的1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(4-氯-3-(三氟甲基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯。¹H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ7.62 (s, 1H), 7.39-7.42 (m, 2H), 5.69-5.82 (m, 1H), 4.17-4.26 (m, 2H), 3.55-3.65 (m, 2H), 2.90-3.06 (m, 2H), 2.60 (t, J=6.4Hz, 2H), 1.75-1.88 (m, 4H), 1.62-1.72 (m, 2H), 1.47-1.53 (m, 2H)。LCMS (ESI, m/z): 527 [M+H]⁺。

[1268] 实施例185:1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基2-(2-氯-3-吗啉基苄基)-3,3-二甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯

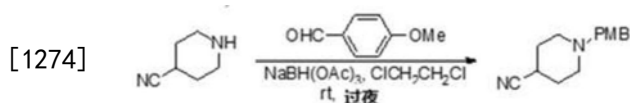


[1270] 步骤1:2-氯-3-吗啉基苯甲醛的合成



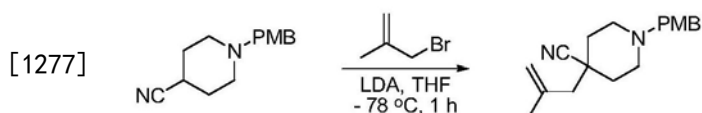
[1272] 在氮气下,向烧瓶中充入3-溴-2-氯苯甲醛(218mg,0.990mmol,1.00当量)、甲苯(8mL)、吗啉(104mg,1.19mmol,1.20当量)、碳酸铯(652mg,2.00mmol,2.00当量)、三(二亚苄基丙酮)二钯(52.0mg,0.050mmol,0.050当量)和2,2'-双(二苄基膦基)-1,1'-联萘(93.0mg,0.150mmol,0.150当量)。将反应混合物在90°C下搅拌过夜,并用水(40mL)猝灭。将得到的溶液用DCM(3x80mL)萃取,并合并有机层,用水(3x20mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并浓缩。将残余物在硅胶柱(使用EtOAc/石油醚(1/3))上层析,得到150mg(产率67%)呈黄色固体的2-氯-3-吗啉基苯甲醛。LCMS (ESI, m/z): 226 [M+H]⁺。

[1273] 步骤2:1-(4-甲氧基苄基)哌啶-4-甲腈的合成



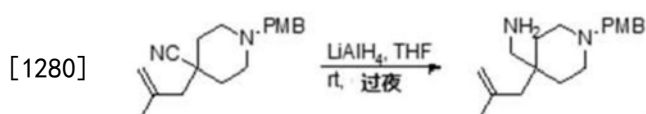
[1275] 向烧瓶中充入哌啶-4-甲腈(5.00g,45.4mmol,1.00当量)、DCE(50mL)和4-甲氧基苯甲醛(6.18g,45.4mmol,1.00当量)。30min后添加三乙酰氧基硼氢化钠(19.3g,91.1mmol,2.00当量),并将反应在室温下搅拌过夜,随后用水(40mL)猝灭。将混合物用DCM(3x80mL)萃取,并合并有机层,用水(3x20mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并浓缩。将残余物在硅胶柱(使用DCM/MeOH(20/1))上层析,得到7.55g(产率72%)呈淡黄色油状物的1-(4-甲氧基苄基)哌啶-4-甲腈。LCMS (ESI, m/z): 231 [M+H]⁺。

[1276] 步骤3:1-(4-甲氧基苄基)-4-(2-甲基烯丙基)哌啶-4-甲腈的合成



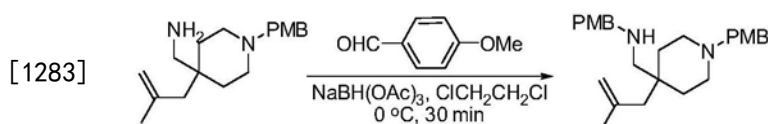
[1278] 在氮气下,向3颈圆底烧瓶中充入1-(4-甲氧基苄基)哌啶-4-甲腈(1.00g, 4.34mmol, 1.00当量)和THF(20mL)。在-78℃下逐滴添加二异丙基氨基锂(2.80mL, 1.30当量, 在THF中2.0M)。将溶液在-78℃下搅拌30min,然后在-78℃下逐滴添加3-溴-2-甲基丙-1-烯(1.16g, 8.59mmol, 2.00当量)。将得到的溶液在-78℃下搅拌1h,并用盐水(20mL)猝灭。将得到的溶液用EtOAc(2x80mL)萃取,并合并有机层,用盐水(80mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并浓缩。将残余物在硅胶柱(使用EtOAc/石油醚(1/2))上层析,得到790mg(产率64%)呈淡黄色油状物的1-(4-甲氧基苄基)-4-(2-甲基烯丙基)哌啶-4-甲腈。LCMS(ESI, m/z): 285[M+H]⁺。

[1279] 步骤4: (1-(4-甲氧基苄基)-4-(2-甲基烯丙基)哌啶-4-基)甲胺的合成



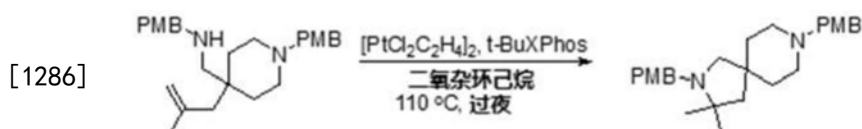
[1281] 向烧瓶中充入1-(4-甲氧基苄基)-4-(2-甲基烯丙基)哌啶-4-甲腈(500mg, 1.76mmol, 1.00当量)和THF(10mL)。在0℃下逐份添加LAH(753mg, 19.8mmol, 4.00当量)。将得到的溶液在室温下搅拌过夜。将溶液冷却至0℃,并添加水(753mg),随后添加15%NaOH水溶液(2.26g),随后添加水(753mg)。将固体过滤,并用THF(2x20mL)洗涤。将滤液浓缩,得到540mg(粗品)呈无色油状物的(1-(4-甲氧基苄基)-4-(2-甲基烯丙基)哌啶-4-基)甲胺。LCMS(ESI, m/z): 289[M+H]⁺。

[1282] 步骤5: N-(4-甲氧基苄基)-1-(1-(4-甲氧基苄基)-4-(2-甲基烯丙基)哌啶-4-基)甲胺的合成



[1284] 向烧瓶中充入4-甲氧基苯甲醛(1.06g, 7.79mmol, 1.00当量)、MeOH(20mL)和(1-(4-甲氧基苄基)-4-(2-甲基烯丙基)哌啶-4-基)甲胺(500mg, 1.73mmol, 1.00当量)。在0℃下逐份添加三乙酰氧基硼氢化钠(178mg, 4.71mmol, 2.70当量)。将得到的溶液在0℃下搅拌30min,用氯化氢(5mL, 1mol/L)猝灭,并用饱和碳酸钠(30mL)稀释。将得到的溶液用DCM(3x80mL)萃取,并合并有机层,用水(3x20mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并浓缩。将残余物在硅胶柱(使用DCM/MeOH(10/1))上层析,得到600mg(19%)呈淡黄色油状物的N-(4-甲氧基苄基)-1-(1-(4-甲氧基苄基)-4-(2-甲基烯丙基)哌啶-4-基)甲胺。LCMS(ESI, m/z): 409[M+H]⁺。

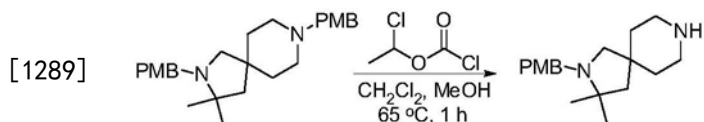
[1285] 步骤6: 2,8-双(4-甲氧基苄基)-3,3-二甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷的合成



[1287] 向用氮气吹扫并维持在惰性氮气氛围下的3-颈烧瓶中充入N-(4-甲氧基苄基)-1-

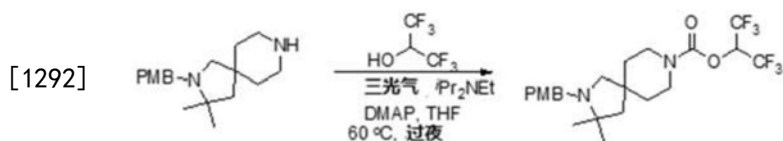
(1-(4-甲氧基苄基)-4-(2-甲基烯丙基)哌啶-4-基)甲胺(4.56g, 11.2mmol, 1.00当量)、二氧杂环己烷(50mL)、 $[\text{Pt}(\text{II})\text{Cl}_2(\text{C}_2\text{H}_4)]_2$ (590mg, 1.12mmol, 0.100当量)和二叔丁基(2',4',6'-三异丙基-[1,1'-联苯]-2-基)膦(1.14g, 2.69mmol, 0.240当量)。将得到的溶液在110℃下搅拌过夜,并用水(40mL)猝灭。将混合物用DCM(3x80mL)萃取,并合并有机层,用水(3x20mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并浓缩。将残余物在硅胶柱(使用EtOAc/石油醚(4/1))上层析,得到2.71g(产率59%)呈棕色油状物的2,8-双(4-甲氧基苄基)-3,3-二甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷。LCMS(ESI, m/z): 409[M+H]⁺。

[1288] 步骤7: 2-(4-甲氧基苄基)-3,3-二甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷的合成



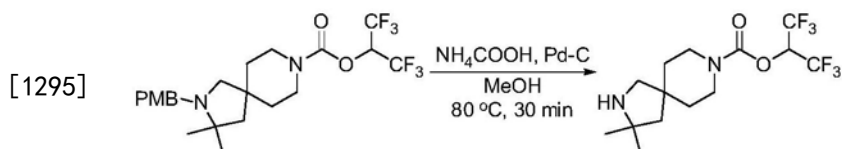
[1290] 向烧瓶中充入2,8-双(4-甲氧基苄基)-3,3-二甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷(1.48g, 3.62mmol, 1.00当量)和DCM(20mL)。在0℃下逐滴添加氯甲酸1-氯乙酯(721mg, 5.04mmol, 1.40当量)。将得到的溶液在0℃下搅拌30min,并浓缩。添加MeOH(20mL),并将得到的溶液在65℃下搅拌1h,并浓缩,得到1.08g(粗品)呈灰白色固体的2-(4-甲氧基苄基)-3,3-二甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷。LCMS(ESI, m/z): 289[M+H]⁺。

[1291] 步骤8: 1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基2-(4-甲氧基苄基)-3,3-二甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯的合成



[1293] 向烧瓶中充入三光气(206mg, 0.690mmol, 0.500当量)、THF(10mL)和HFIP(350mg, 2.08mmol, 1.50当量)。在0℃下逐滴添加DIPEA(573mg, 4.43mmol, 3.00当量)。将得到的溶液在室温下搅拌1h,随后添加2-(4-甲氧基苄基)-3,3-二甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷(400mg, 1.39mmol, 1.00当量)和DMAP(34.0mg, 0.280mmol, 0.200当量)。将反应混合物在60℃下搅拌过夜,并用水(40mL)猝灭。将得到的溶液用DCM(3x80mL)萃取,并合并有机层,用水(3x20mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并浓缩。将残余物在硅胶柱(使用EtOAc/石油醚(1/2))上层析,得到1.73g(粗品)呈淡黄色油状物的1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基2-(4-甲氧基苄基)-3,3-二甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯。LCMS(ESI, m/z): 483[M+H]⁺。

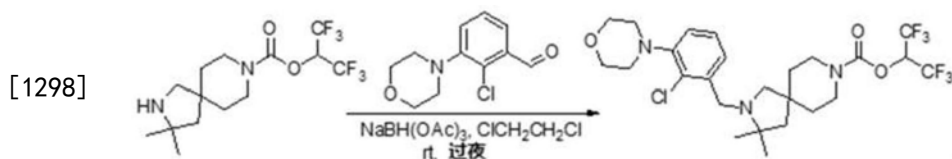
[1294] 步骤9: 1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基3,3-二甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯的合成



[1296] 向烧瓶中充入1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基2-(4-甲氧基苄基)-3,3-二甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯(1.20g, 2.49mmol, 1.00当量)、MeOH(20mL)、甲酸铵(784mg, 12.4mmol, 5.00当量)和10%碳载钯(1.00g)。将得到的溶液在80℃下搅拌30min。将固体过滤,并用MeOH(2x20mL)洗涤。将滤液浓缩,得到1.0g(粗品)呈淡黄色油状物的1,1,1,3,3,3-

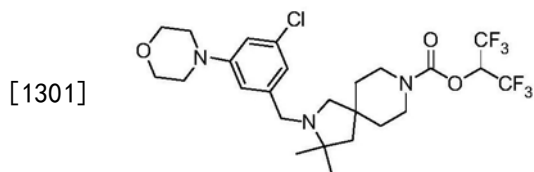
六氟丙烷-2-基3,3-二甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯。LCMS (ESI, m/z): 363 $[M+H]^+$ 。

[1297] 步骤10: 1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基2-(2-氯-3-吗啉基苄基)-3,3-二甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯的合成



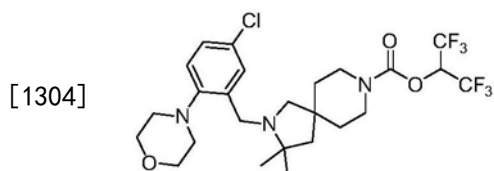
[1299] 向烧瓶中充入2-氯-3-吗啉基苯甲醛 (62.0mg, 0.270mmol, 1.00当量)、DCE (5mL)、1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基3,3-二甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯 (100mg, 0.280mmol, 1.00当量) 和三乙酰氧基硼氢化钠 (175mg, 0.830mmol, 3.00当量)。将反应混合物在室温下搅拌过夜, 并用水 (40mL) 猝灭。将得到的溶液用DCM (3x80mL) 萃取, 并合并有机层, 用水 (3x20mL) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 过滤, 并浓缩。将残余物通过制备型HPLC纯化, 得到112.8mg (72%) 呈无色油状物的1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基2-(2-氯-3-吗啉基苄基)-3,3-二甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯。 1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.21-7.30 (m, 2H), 6.91-6.99 (m, 1H), 5.73-5.79 (m, 1H), 3.91 (t, $J=4.6$ Hz, 4H), 3.67 (s, 2H), 3.42-3.50 (m, 4H), 3.05-3.10 (m, 4H), 2.58 (s, 2H), 1.60-1.67 (m, 6H), 1.65 (s, 6H)。LCMS (ESI, m/z): 572 $[M+H]^+$ 。

[1300] 实施例186: 1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基2-(3-氯-5-吗啉基苄基)-3,3-二甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯



[1302] 按照实施例185的代表性程序, 在步骤1中使用3-溴-5-氯苯甲醛作为起始原料, 并在步骤10中使用1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基3,3-二甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯作为起始原料, 合成标题化合物。纯化后得到84.2mg (产率54%) 呈淡黄色油状物的1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基2-(3-氯-5-吗啉基苄基)-3,3-二甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯。 1H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ 6.85 (s, 1H), 6.74-6.78 (m, 2H), 5.70-5.78 (m, 1H), 3.86 (t, $J=4.8$ Hz, 4H), 3.39-3.51 (m, 6H), 3.15 (t, $J=4.9$ Hz, 4H), 2.49 (s, 2H), 1.55-1.64 (m, 6H), 1.12 (s, 6H)。LCMS (ESI, m/z): 572 $[M+H]^+$ 。

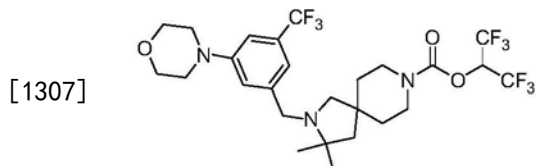
[1303] 实施例187: 1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基2-(5-氯-2-吗啉基苄基)-3,3-二甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯



[1305] 按照实施例185的代表性程序, 在步骤1中使用2-溴-5-氯苯甲醛作为起始原料, 并在步骤10中使用1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基3,3-二甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯作为起始原料, 合成标题化合物。纯化后得到88.7mg呈白色固体的1,1,1,3,3,3-六氟

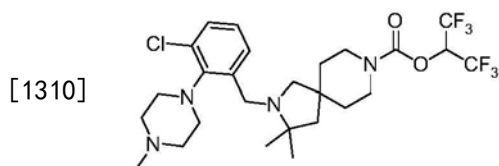
丙烷-2-基2-(5-氯-2-吗啉基苄基)-3,3-二甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.53 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.18-7.21 (m, 1H), 7.01 (d, J=8.4Hz, 1H), 5.73-5.79 (m, 1H), 3.84-3.86 (m, 4H), 3.59 (s, 2H), 3.40-3.51 (m, 4H), 2.85-3.00 (m, 4H), 2.51 (s, 2H), 1.58-1.67 (m, 6H), 1.16 (s, 6H)。LCMS (ESI, m/z): 572 [M+H]⁺。

[1306] 实施例188: 1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基3,3-二甲基-2-(3-吗啉基-5-(三氟甲基)苄基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯



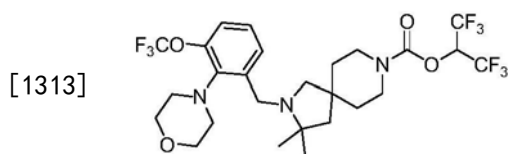
[1308] 按照实施例185的代表性程序,在步骤1中使用3-溴-5-(三氟甲基)苯甲醛作为起始原料,并在步骤10中使用1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基3,3-二甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯作为起始原料,合成标题化合物。纯化后得到92.8mg呈淡黄色油状物的1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基3,3-二甲基-2-(3-吗啉基-5-(三氟甲基)苄基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯。¹H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ 7.12 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 5.70-5.78 (m, 1H), 3.88 (t, J=4.8Hz, 4H), 3.36-3.54 (m, 6H), 3.20 (t, J=4.8Hz, 4H), 2.49 (s, 2H), 1.55-1.66 (m, 6H), 1.14 (s, 6H)。LCMS (ESI, m/z): 606 [M+H]⁺。

[1309] 实施例189: 1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基2-(3-氯-2-(4-甲基哌嗪-1-基)苄基)-3,3-二甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯

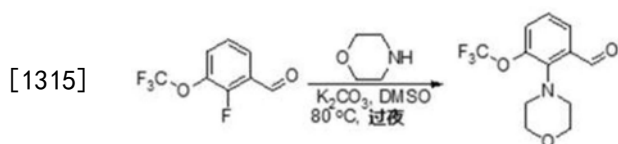


[1311] 按照实施例185的代表性程序,在步骤1中使用2-溴-3-氯苯甲醛和1-甲基哌嗪,并在步骤10中使用1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基3,3-二甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯,合成标题化合物。纯化后得到86.0mg呈黄色油状物的1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基2-(3-氯-2-(4-甲基哌嗪-1-基)苄基)-3,3-二甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.45 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.21 (d, J=6.8Hz, 1H), 7.09 (t, J=7.6Hz, 1H), 5.72-5.78 (m, 1H), 3.61-3.67 (m, 4H), 3.40-3.51 (m, 4H), 2.76-2.90 (m, 5H), 2.30-2.55 (m, 6H), 1.58-1.66 (m, 6H), 1.16 (s, 6H)。LCMS (ESI, m/z): 585 [M+H]⁺。

[1312] 实施例190: 1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基3,3-二甲基-2-(2-吗啉基-3-(三氟甲氧基)苄基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯

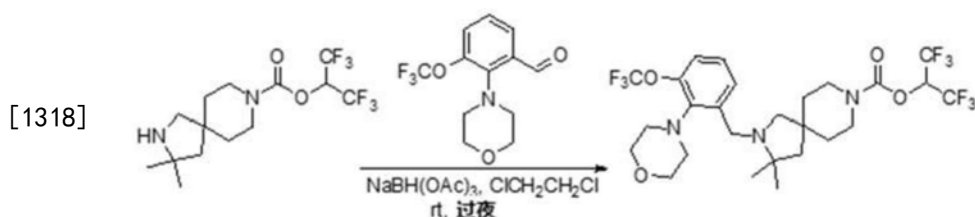


[1314] 步骤1: 2-吗啉基-3-(三氟甲氧基)苯甲醛的合成



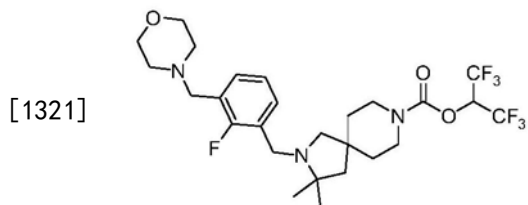
[1316] 在氮气下,向烧瓶中充入2-氟-3-(三氟甲氧基)苯甲醛(208mg,1.00mmol,1.00当量)、DMSO(5mL)、吗啉(174mg,2.00mmol,2.00当量)和碳酸钾(414mg,3.00mmol,3.00当量)。将反应混合物在80℃下搅拌过夜,并用水(40mL)猝灭。将得到的溶液用DCM(3x80mL)萃取,并合并有机层,用水(3x20mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并浓缩。将残余物在硅胶柱(使用EtOAc/石油醚(1/5))上层析,得到50mg(产率18%)呈淡黄色油状物的2-吗啉基-3-(三氟甲氧基)苯甲醛。

[1317] 步骤2:1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基3,3-二甲基-2-(2-吗啉基-3-(三氟甲氧基)苄基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯的合成

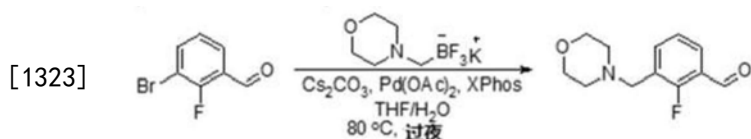


[1319] 向烧瓶中充入1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基3,3-二甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯(66.0mg,0.180mmol,1.00当量)和DCE(3mL)、2-吗啉基-3-(三氟甲氧基)苯甲醛(50.0mg,0.180mmol,1.00当量)。将混合物在室温下搅拌1h,随后添加三乙酰氧基硼氢化钠(115mg,0.540mmol,3.00当量)。将反应混合物在室温下搅拌过夜,随后用水(40mL)猝灭。将得到的溶液用DCM(3x80mL)萃取,并合并有机层,用水(3x20mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到8.1mg(产率7%)呈无色油状物的1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基3,3-二甲基-2-(2-吗啉基-3-(三氟甲氧基)苄基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯。¹H NMR(300MHz,氯仿-d)δ7.44-7.47(m,1H),7.09-7.17(m,2H),5.69-5.77(m,1H),3.67-3.90(m,6H),3.20-3.50(m,6H),2.60-3.00(m,2H),2.48(s,2H),1.56-1.65(m,6H),1.14(s,6H)。LCMS(ESI,m/z):622[M+H]⁺。

[1320] 实施例191:1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基2-(2-氟-3-(吗啉基甲基)苄基)-3,3-二甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯



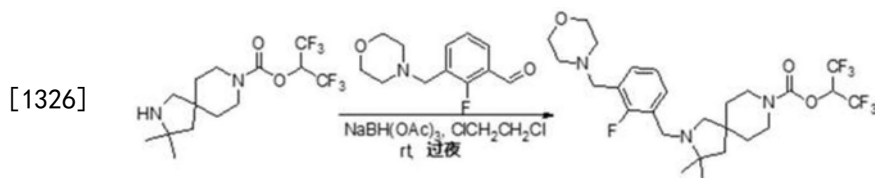
[1322] 步骤1:2-氟-3-(吗啉基甲基)苯甲醛的合成



[1324] 在氮气下,向烧瓶中充入3-溴-2-氟苯甲醛(202mg,1.00mmol,1.00当量)、THF(12mL)、水(3mL)、(吗啉-4-基)甲基三氟硼酸钾(248mg,1.20mmol,1.20当量)、乙酸钯

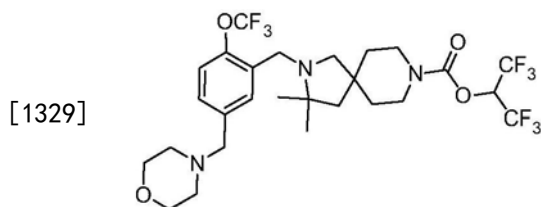
(7.00mg, 0.030mmol, 0.03当量)、XPhos (29.0mg, 0.0600mmol, 0.06当量) 和碳酸铯 (987mg, 3.03mmol, 3.00当量)。将反应混合物在80℃下搅拌过夜,并用水 (40mL) 猝灭。将得到的溶液用DCM (3x80mL) 萃取,并合并有机层,用水 (3x20mL) 洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并浓缩。将残余物在硅胶柱 (使用EtOAc/石油醚 (1/3)) 上层析,得到150mg (产率68%) 呈淡黄色油状物的2-氟-3-(吗啉基甲基) 苯甲醛。

[1325] 步骤2:1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基2-(2-氟-3-(吗啉基甲基) 苄基)-3,3-二甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯的合成

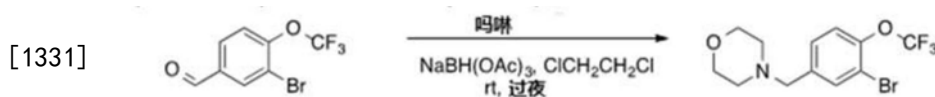


[1327] 向烧瓶中充入2-氟-3-(吗啉基甲基) 苯甲醛 (49.0mg, 0.220mmol, 1.00当量)、DCE (10mL) 和1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基3,3-二甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯 (80.0mg, 0.220mmol, 1.00当量)。将混合物在室温下搅拌1h,随后添加三乙酰氧基硼氢化钠 (141mg, 0.670mmol, 3.00当量)。将反应混合物在室温下搅拌过夜,随后用水 (40mL) 猝灭。将得到的溶液用DCM (3x80mL) 萃取,并合并有机层,用水 (3x20mL) 洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到56.3mg (产率45%) 呈淡棕色油状物的1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基2-(2-氟-3-(吗啉基甲基) 苄基)-3,3-二甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯。¹H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ 7.26-7.32 (m, 1H), 7.21-7.25 (m, 1H), 7.04-7.09 (m, 1H), 5.68-5.77 (m, 1H), 3.70-3.73 (m, 4H), 3.55-3.65 (m, 4H), 3.35-3.50 (m, 4H), 2.49-2.54 (m, 6H), 1.50-1.70 (m, 6H), 1.05-1.20 (s, 6H)。LCMS (ESI, m/z): 570 [M+H]⁺。

[1328] 实施例192:1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基3,3-二甲基-2-(5-(吗啉基甲基)-2-(三氟甲氧基) 苄基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯

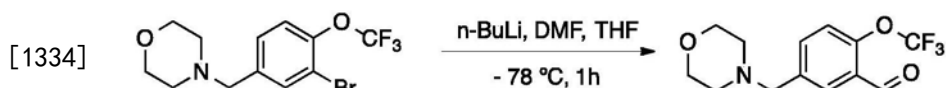


[1330] 步骤1:4-(3-溴-4-(三氟甲氧基) 苄基) 吗啉的合成



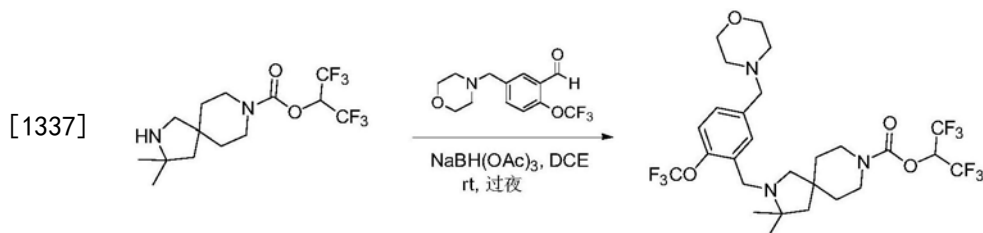
[1332] 向烧瓶中充入3-溴-4-(三氟甲氧基) 苯甲醛 (804mg, 2.99mmol, 1.00当量)、DCE (10mL) 和吗啉 (261mg, 3.00mmol, 1.10当量)。将得到的溶液在室温下搅拌1h,随后添加三乙酰氧基硼氢化钠 (1.91g, 9.01mmol, 3.00当量)。将混合物在室温下搅拌过夜,并用水 (40mL) 猝灭。将得到的溶液用DCM (3x40mL) 萃取,并合并有机层,用水 (3x20mL) 洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并浓缩。将残余物在硅胶柱 (使用EtOAc/石油醚 (1/3)) 上层析,得到920mg (产率91%) 呈无色油状物的4-(3-溴-4-(三氟甲氧基) 苄基) 吗啉。LCMS (ESI, m/z): 340 [M+H]⁺。

[1333] 步骤2:5-(吗啉基甲基)-2-(三氟甲氧基) 苯甲醛的合成



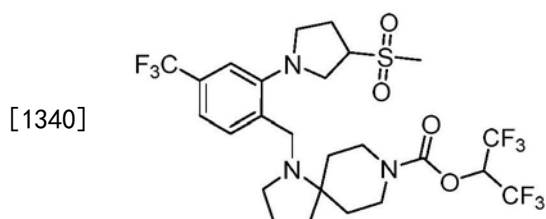
[1335] 在氮气下,向3颈圆底烧瓶中充入4-(3-溴-4-(三氟甲氧基)苄基)吗啉(200mg, 0.590mmol, 1.00当量)和THF(5mL)。然后在-78℃下逐滴添加正丁基锂(0.501mL, 在己烷中2.0M, 1.50当量)。将得到的溶液在-78℃下搅拌30min, 并添加DMF(86.0mg, 1.18mmol, 2.00当量)。将得到的溶液在-78℃下搅拌1h, 并用饱和氯化铵(20mL)猝灭。将混合物用DCM(3x50mL)萃取, 并合并有机层, 用水(3x20mL)洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 过滤, 并浓缩。将残余物在硅胶柱(使用EtOAc/石油醚(1/1))上层析, 得到80.0mg(产率47%)呈淡黄色油状物的5-(吗啉基甲基)-2-(三氟甲氧基)苯甲醛。LCMS(ESI, m/z): 290[M+H]⁺。

[1336] 步骤3: 1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基3,3-二甲基-2-(5-(吗啉基甲基)-2-(三氟甲氧基)苄基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯的合成

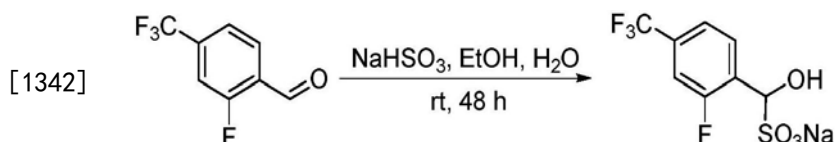


[1338] 按照实施例185步骤2-10的代表性程序, 在步骤10中使用5-(吗啉基甲基)-2-(三氟甲氧基)苯甲醛, 合成标题化合物, 得到18.4mg(产率10%)呈淡黄色油状物的1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基3,3-二甲基-2-(5-(吗啉基甲基)-2-(三氟甲氧基)苄基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯。¹H NMR(300MHz, 氯仿-d) δ7.47(s, 1H), 7.12-7.26(m, 2H), 5.66-5.78(m, 1H), 3.71-3.80(m, 4H), 3.36-3.57(m, 8H), 2.30-2.60(m, 6H), 1.40-1.80(m, 6H), 1.00-1.25(m, 6H)。LCMS(ESI, m/z): 636[M+H]⁺。

[1339] 实施例193: 1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(2-(3-(甲基磺酰基)吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯

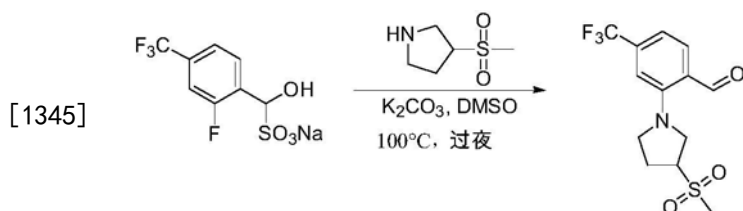


[1341] 步骤1: (2-氟-4-(三氟甲基)苯基)(羟基)甲烷磺酸钠的合成



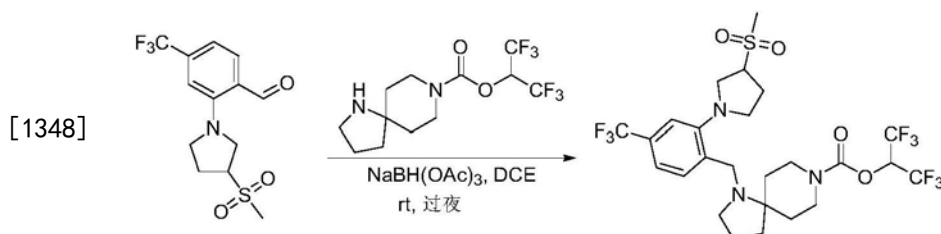
[1343] 向烧瓶中充入2-氟-4-(三氟甲基)苯甲醛(2.00g, 10.4mmol, 1.00当量)、EtOH(30mL)、亚硫酸氢钠饱和水溶液(2.5mL)和水。将得到的溶液在室温下搅拌48h, 并冷却至0℃, 添加叔丁基甲基醚。通过过滤收集固体, 得到2.45g(产率79%)呈白色固体的(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)(羟基)甲烷磺酸钠。LCMS(ESI, m/z): 297[M+H]⁺。

[1344] 步骤2: 2-(3-(甲基磺酰基)吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苯甲醛的合成



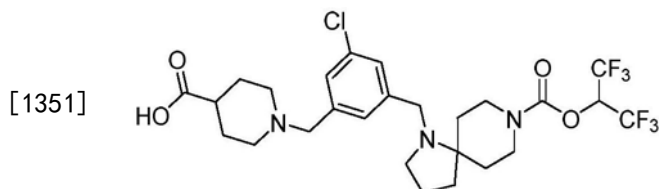
[1346] 在氮气下,向烧瓶中充入(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)(羟基)甲烷磺酸钠(500mg, 1.69mmol, 1.00当量)、3-甲烷磺酰基吡咯烷(378mg, 2.53mmol, 1.50当量)、碳酸钾(932mg, 6.74mmol, 4.00当量)和DMSO(5mL)。将反应混合物在100℃下搅拌过夜,随后用水(50mL)猝灭。将得到的溶液用EtOAc(3x50mL)萃取,并合并有机层,用盐水(50mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并浓缩。将残余物在硅胶柱上层析,得到190mg(产率35%)2-(3-甲烷磺酰基吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苯甲醛。LCMS(ESI, m/z): 322[M+H]⁺。

[1347] 步骤3:1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(2-(3-(甲基磺酰基)吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯的合成

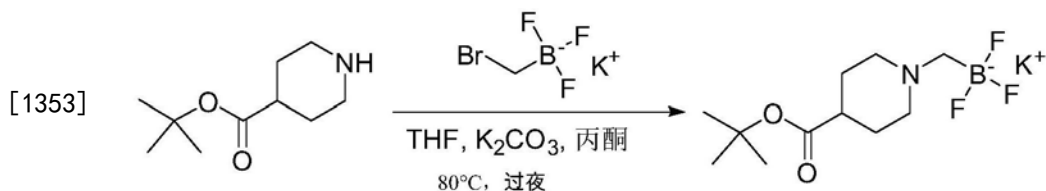


[1349] 向烧瓶中充入2-(3-甲烷磺酰基吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苯甲醛(90.0mg, 0.280mmol, 1.00当量)、1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯(140mg, 0.420mmol, 1.50当量)和DCE(3mL)。将得到的溶液在室温下搅拌1h,随后添加三乙酰氧基硼氢化钠(238mg, 1.12mmol, 4.00当量)。将反应混合物在室温下搅拌过夜,并用水(20mL)猝灭。将得到的混合物用DCM(3x20mL)萃取,并合并有机层,用盐水(20mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到69.4mg(产率39%)1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(2-(3-(甲基磺酰基)吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯。¹H NMR(300MHz, 氯仿-d) δ7.67-7.70(m, 1H), 7.28-7.31(m, 1H), 7.24(br, 1H), 5.72-5.80(m, 1H), 4.17-4.26(m, 2H), 3.57-3.77(m, 4H), 3.44-3.50(m, 1H), 3.22-3.32(m, 2H), 2.94-3.06(m, 5H), 2.63-2.65(m, 2H), 2.40-2.49(m, 2H), 1.65-1.88(m, 5H), 1.53-1.56(m, 3H)。LCMS(ESI, m/z): 640[M+H]⁺。

[1350] 实施例194:1-(3-氯-5-((8-(((1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基)氧基)羰基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-基)甲基)苄基)哌啶-4-甲酸



[1352] 步骤1:(4-(叔丁氧羰基)哌啶-1-基)甲基三氟硼酸钾的合成



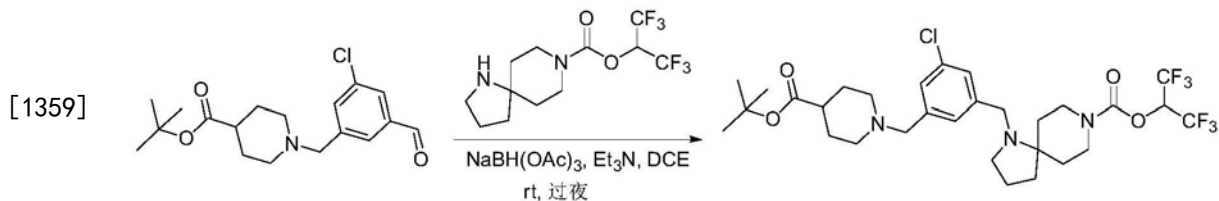
[1354] 向烧瓶中充入哌啶-4-甲酸叔丁酯(7.00g, 37.8mmol, 1.00当量)、(溴甲基)三氟硼酸钾(7.60g, 37.8mmol, 1.00当量)和THF(70mL)。将反应混合物在 80°C 下搅拌过夜,并浓缩。添加丙酮(70mL)和碳酸钾(5.22g, 37.8mmol, 1.00当量)。将得到的溶液在室温下搅拌1.5h,随后将固体过滤。将滤液浓缩,然后用丙酮/己烷研磨,得到6.50g(产率56%)呈黄色半固体的((4-(叔丁氧羰基)哌啶-1-基)甲基)三氟硼酸钾。LCMS (ESI, m/z): 266 $[\text{M}-\text{K}]^-$ 。

[1355] 步骤2:1-(3-氯-5-甲酰基苄基)哌啶-4-甲酸叔丁酯的合成



[1357] 在氮气下,向烧瓶中加入3-溴-5-氯苯甲醛(431mg, 1.96mmol, 1.20当量)、((4-(叔丁氧羰基)哌啶-1-基)甲基)三氟硼酸钾(500mg, 1.64mmol, 1.00当量)、碳酸铯(1.60g, 4.91mmol, 3.00当量)、乙酸钡(11.1mg, 0.0493mmol, 0.03当量)、XPhos(46.9mg, 0.0983mmol, 0.06当量)、THF(8mL)和水(2mL)。将反应混合物在 -80°C 下搅拌过夜,并用水(10mL)猝灭。将得到的溶液用DCM(3x20mL)萃取,并合并有机层,用盐水(2x5mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并浓缩。将残余物在硅胶柱上层析,得到260mg(产率47%)1-(3-氯-5-甲酰基苄基)哌啶-4-甲酸叔丁酯。LCMS (ESI, m/z): 338 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

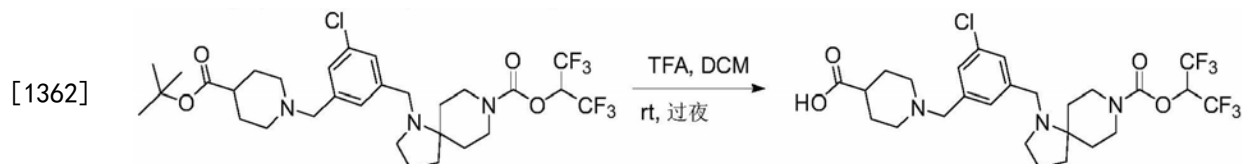
[1358] 步骤3:1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(3-((4-(叔丁氧羰基)哌啶-1-基)甲基)-5-氯苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯的合成



[1360] 向烧瓶中充入1-(3-氯-5-甲酰基苄基)哌啶-4-甲酸叔丁酯(260mg, 0.769mmol, 1.50当量)、1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯(173mg, 0.518mmol, 1.00当量)、TEA(157mg, 1.55mmol, 3.00当量)和DCE(5mL)。将反应混合物在室温下搅拌30min,随后添加三乙酰氧基硼氢化钠(329mg, 1.55mmol, 3.00当量)。将得到的溶液在室温下搅拌过夜,并用水(5mL)猝灭。将混合物用DCM(3x10mL)萃取,并合并有机层,用盐水(2x5mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并浓缩。将残余物在硅胶柱上层析,得到168mg(产率49%)1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(3-((4-(叔丁氧羰基)哌啶-1-基)甲基)-5-氯苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯。LCMS (ESI, m/z): 656 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

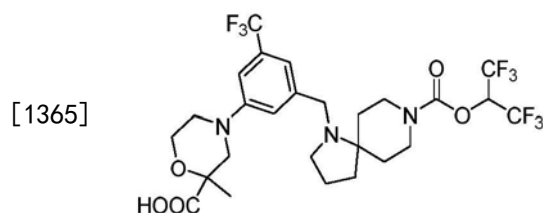
[1361] 步骤4:1-(3-氯-5-((8-(((1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基)氧基)羰基)-1,8-二氮

杂螺[4.5]癸烷-1-基)甲基)苄基)哌啶-4-甲酸的合成

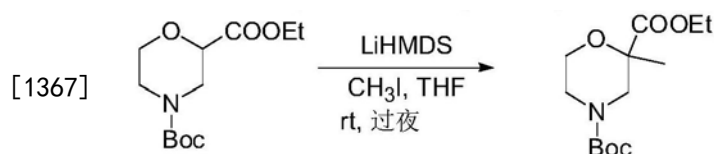


[1363] 向烧瓶中充入1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(3-((4-(叔丁氧羰基)哌啶-1-基)甲基)-5-氯苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯(168mg,0.256mmol,1.00当量)、DCM(4mL)和TFA(1mL)。将得到的溶液在室温下搅拌过夜,并浓缩。将残余物用碳酸氢钠(20%水溶液,5mL)稀释,并将得到的溶液用DCM(3x10mL)萃取。合并有机层,用盐水(2x5mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到57.8mg(产率38%)呈白色半固体的1-(3-氯-5-((8-(((1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基)氧基)羰基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-基)甲基)苄基)哌啶-4-甲酸。¹H NMR(300MHz,甲醇-d₄) δ7.36-7.39(m,3H),6.10-6.14(m,1H),4.16-4.20(m,2H),3.98(br,2H),3.66(br,2H),3.04-3.32(m,4H),2.65-2.74(m,4H),2.32(br,1H),1.73-2.03(m,10H),1.53-1.58(m,2H)。LCMS(ESI,m/z):600[M+H]⁺。

[1364] 实施例195:4-(3-((8-(((1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基)氧基)羰基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-基)甲基)-5-(三氟甲基)苄基)-2-甲基吗啉-2-甲酸

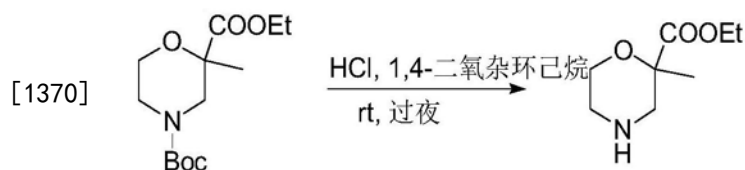


[1366] 步骤1:4-(叔丁基)2-乙基-2-甲基吗啉-2,4-二甲酸酯的合成



[1368] 在氮气下,向烧瓶中充入吗啉-2,4-二甲酸4-叔丁酯2-乙酯(8.00g,31.0mmol,1.00当量)和THF(80mL)。在-78℃下在1h内逐滴添加双(三甲基甲硅烷基)氨基锂(93.0mL,93.0mmol,3.00当量,在THF中1M)。将混合物在-78℃下搅拌30min,并在20min内逐滴添加碘甲烷(13.2g,93.0mmol,3.00当量)。将反应混合物在室温下搅拌过夜,并用饱和NH₄Cl溶液(50mL)猝灭。将得到的溶液用EtOAc(2x80mL)萃取,并合并有机层,用盐水(2x50mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并浓缩。将残余物在硅胶柱上层析,得到5.00g(产率59%)4-(叔丁基)2-乙基-2-甲基吗啉-2,4-二甲酸酯。LCMS(ESI,m/z):274[M+H]⁺。

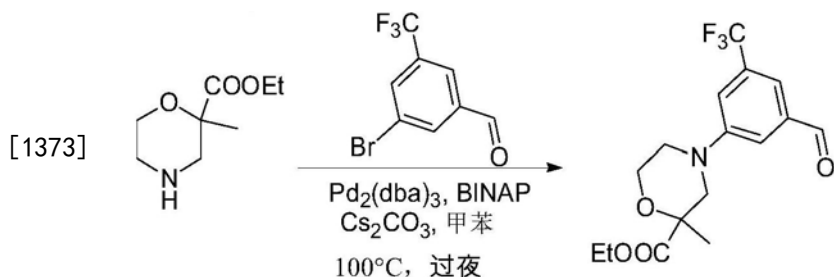
[1369] 步骤2:2-甲基吗啉-2-甲酸乙酯的合成



[1371] 向烧瓶中充入4-叔丁基-2-乙基-2-甲基吗啉-2,4-二甲酸酯(3.00g,11.0mmol,1.00

当量)、1,4-二氧杂环己烷(15mL)和浓盐酸(4mL)。将得到的溶液在室温下搅拌过夜,并浓缩,得到2.50g(粗品)2-甲基吗啉-2-甲酸乙酯。LCMS (ESI, m/z): 174[M+H]⁺。

[1372] 步骤3:4-(3-甲酰基-5-(三氟甲基)苯基)-2-甲基吗啉-2-甲酸乙酯的合成



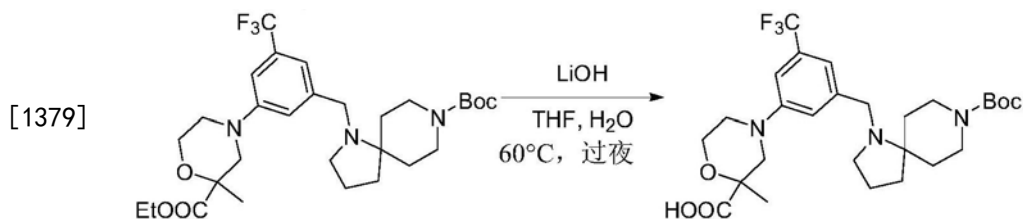
[1374] 在氮气下,向烧瓶中充入3-溴-5-(三氟甲基)苯甲醛(1.30g,5.16mmol,1.00当量)、甲苯(15mL)、2-甲基吗啉-2-甲酸乙酯(1.78g,10.3mmol,2.00当量)、三(二亚苄基丙酮)二钯(0.708g,0.774mmol,0.15当量)、2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联萘(1.44g,2.32mmol,0.45当量)和碳酸铯(5.05g,15.5mmol,3.00当量)。将反应混合物在100°C下搅拌过夜,并用水(50mL)猝灭。将得到的混合物用DCM(2x80mL)萃取,并合并有机层,用盐水(2x50mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并浓缩。将残余物在硅胶柱上层析,得到0.640g(产率36%)4-(3-甲酰基-5-(三氟甲基)苯基)-2-甲基吗啉-2-甲酸乙酯。LCMS (ESI, m/z): 346[M+H]⁺。

[1375] 步骤4:4-(3-((8-(叔丁氧羰基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-基)甲基)-5-(三氟甲基)苯基)-2-甲基吗啉-2-甲酸乙酯的合成



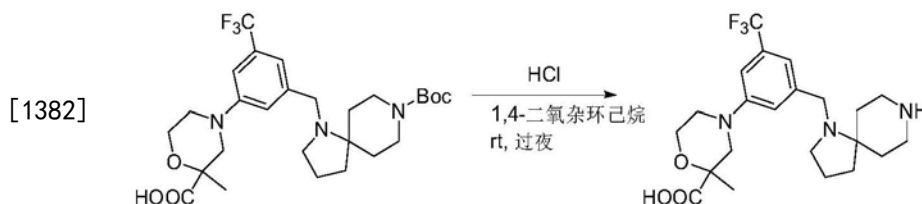
[1377] 向烧瓶中充入4-(3-((8-(叔丁氧羰基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-基)甲基)-5-(三氟甲基)苯基)-2-甲基吗啉-2-甲酸乙酯(0.840g,2.43mmol,1.00当量)、DCE(20mL)和1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯(0.700g,2.91mmol,1.20当量)。将混合物在室温下搅拌1h,随后添加三乙酰氧基硼氢化钠(1.55g,7.29mmol,3.00当量)。将反应混合物在室温下搅拌过夜,并用水(50mL)猝灭。将得到的溶液用DCM(2x80mL)萃取,并合并有机层,用盐水(2x50mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并浓缩。将残余物在硅胶柱上层析,得到1.20g(产率87%)4-(3-((8-(叔丁氧羰基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-基)甲基)-5-(三氟甲基)苯基)-2-甲基吗啉-2-甲酸乙酯。LCMS (ESI, m/z): 570[M+H]⁺。

[1378] 步骤5:4-(3-((8-(叔丁氧羰基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-基)甲基)-5-(三氟甲基)苯基)-2-甲基吗啉-2-甲酸的合成



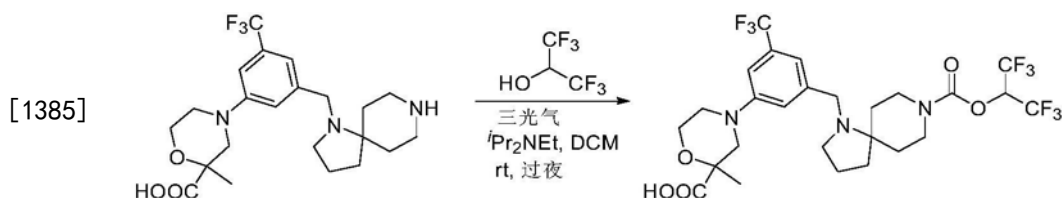
[1380] 向烧瓶中充入4-(3-((8-(叔丁氧羰基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-基)甲基)-5-(三氟甲基)苯基)-2-甲基吗啉-2-甲酸乙酯(1.20g, 2.11mmol, 1.00当量)、THF(10mL)、水(10mL)和氢氧化锂(0.761g, 31.7mmol, 15.0当量)。将反应混合物在60℃下搅拌过夜。用盐酸(1M)将溶液的pH值调节至5。将得到的溶液用DCM(2x50mL)萃取,并合并有机层,用盐水(2x30mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并浓缩,得到1.00g(产率88%)4-(3-((8-(叔丁氧羰基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-基)甲基)-5-(三氟甲基)苯基)-2-甲基吗啉-2-甲酸。LCMS(ESI, m/z): 542[M+H]⁺。

[1381] 步骤6:4-(3-((1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-基)甲基)-5-(三氟甲基)苯基)-2-甲基吗啉-2-甲酸的合成



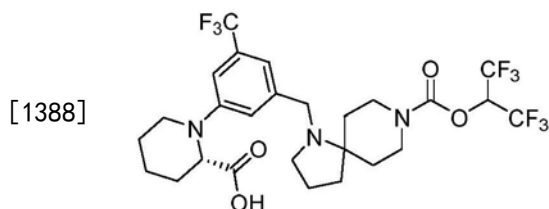
[1383] 向烧瓶中充入4-(3-((8-(叔丁氧羰基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-基)甲基)-5-(三氟甲基)苯基)-2-甲基吗啉-2-甲酸(1.00g, 1.85mmol, 1.00当量)、1,4-二氧杂环己烷(10mL)和浓盐酸(3mL)。将得到的溶液在室温下搅拌过夜,并浓缩,得到1.20g(粗品)4-(3-((1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-基)甲基)-5-(三氟甲基)苯基)-2-甲基吗啉-2-甲酸。LCMS(ESI, m/z): 442[M+H]⁺。

[1384] 步骤7:4-(3-((8-(((1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基)氧基)羰基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-基)甲基)-5-(三氟甲基)苯基)-2-甲基吗啉-2-甲酸的合成



[1386] 向烧瓶中充入三光气(377mg, 1.27mmol, 0.70当量)、DCM(15mL)和HFIP(608mg, 3.62mmol, 2.00当量)。在0℃下添加DIPEA(700mg, 5.43mmol, 3.00当量)。将混合物在室温下搅拌1h。添加4-(3-((1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-基)甲基)-5-(三氟甲基)苯基)-2-甲基吗啉-2-甲酸(800mg, 1.81mmol, 1.00当量)。将反应混合物在室温下搅拌过夜,并用水(30mL)猝灭。将得到的溶液用DCM(2x50mL)萃取,并合并有机层,用盐水(2x30mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到258.1mg(产率22%)呈白色固体的4-(3-((8-(((1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基)氧基)羰基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-基)甲基)-5-(三氟甲基)苯基)-2-甲基吗啉-2-甲酸。¹H NMR(300MHz, 甲醇-d₄) δ7.24(s, 1H), 7.12(br, 2H), 6.13-6.17(m, 1H), 4.06-4.23(m, 4H), 3.93(s, 2H), 3.80-3.84(m, 1H), 3.32-3.35(m, 1H), 2.70-3.15(m, 6H), 1.93-2.10(m, 6H), 1.68-1.73(m, 2H), 1.39(s, 3H)。LCMS(ESI, m/z): 636[M+H]⁺。

[1387] 实施例196:(S)-1-(3-((8-(((1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基)氧基)羰基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-基)甲基)-5-(三氟甲基)苯基)哌啶-2-甲酸

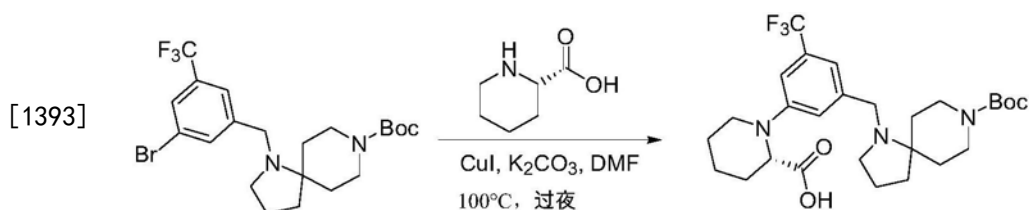


[1389] 步骤1: 1-(3-溴-5-(三氟甲基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯的合成



[1391] 向烧瓶中充入3-溴-5-(三氟甲基)苯甲醛(2.00g, 7.94mmol, 1.00当量)、DCE(20mL)和1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯(1.90g, 7.94mmol, 1.00当量)。将反应混合物在室温下搅拌1h, 随后添加三乙酰氧基硼氢化钠(5.05g, 23.8mmol, 3.00当量)。将得到的溶液在室温下搅拌过夜, 并用水(30mL)猝灭。将混合物用DCM(2x50mL)萃取, 并合并有机层, 用盐水(2x30mL)洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 过滤, 并浓缩。将残余物在硅胶柱上层析, 得到1.40g(产率37%) 1-(3-溴-5-(三氟甲基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯。LCMS(ESI, m/z): 477[M+H]⁺。

[1392] 步骤2: (S)-1-(3-((8-(叔丁氧羰基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-基)甲基)-5-(三氟甲基)苯基)哌啶-2-甲酸的合成



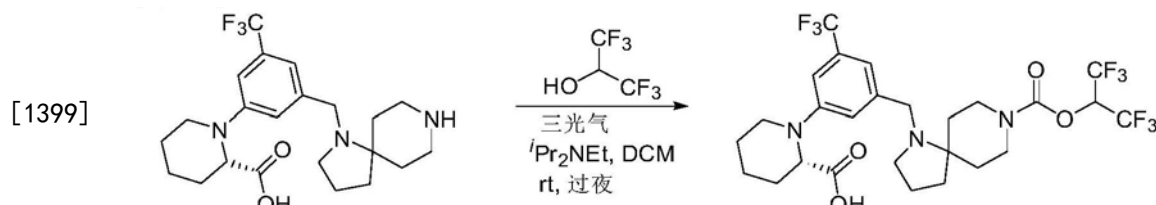
[1394] 在氮气下, 向烧瓶中充入1-(3-溴-5-(三氟甲基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯(600mg, 1.26mmol, 1.00当量)、DMF(10mL)、(2S)-哌啶-2-甲酸(325mg, 2.52mmol, 2.00当量)、碳酸钾(696mg, 5.04mmol, 4.00当量)和碘化铜(I)(48.0mg, 0.252mmol, 0.20当量)。将反应混合物在100°C下搅拌过夜, 并用水(30mL)猝灭。将得到的溶液用DCM(2x50mL)萃取, 并合并有机层, 用盐水(2x30mL)洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 过滤, 并浓缩。将残余物在硅胶柱上层析, 得到450mg(产率68%) (S)-1-(3-((8-(叔丁氧羰基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-基)甲基)-5-(三氟甲基)苯基)哌啶-2-甲酸。LCMS(ESI, m/z): 526[M+H]⁺。

[1395] 步骤3: (S)-1-(3-((8-(叔丁氧羰基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-基)甲基)-5-(三氟甲基)苯基)哌啶-2-甲酸的合成



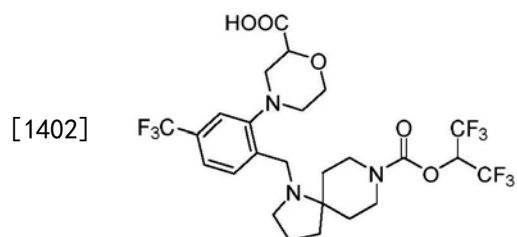
[1397] 向烧瓶中充入(S)-1-(3-((8-(叔丁氧羰基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-基)甲基)-5-(三氟甲基)苯基)哌啶-2-甲酸(450mg,0.857mmol,1.00当量)、1,4-二氧杂环己烷(10mL)和浓盐酸(3mL)。将得到的溶液在室温下搅拌过夜,并浓缩,得到600mg(粗品)(S)-1-(3-((8-(叔丁氧羰基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-基)甲基)-5-(三氟甲基)苯基)哌啶-2-甲酸。LCMS(ESI,m/z):426[M+H]⁺。

[1398] 步骤4:(S)-1-(3-((1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-基)甲基)-5-(三氟甲基)苯基)哌啶-2-甲酸的合成

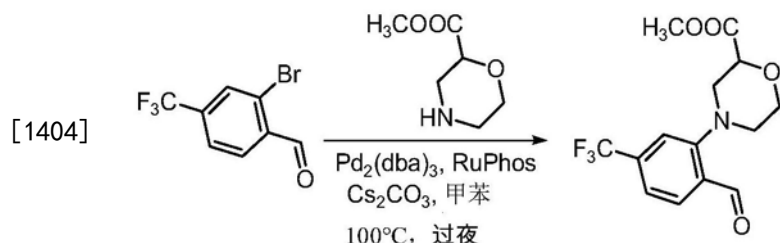


[1400] 向烧瓶中充入三光气(171mg,0.577mmol,0.70当量)、DCM(10mL)和HFIP(277mg,1.65mmol,2.00当量)。在0℃下添加DIPEA(319mg,2.47mmol,3.00当量),并将混合物在室温下搅拌1h,随后添加(S)-1-(3-((8-(叔丁氧羰基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-基)甲基)-5-(三氟甲基)苯基)哌啶-2-甲酸(350mg,0.824mmol,1.00当量)。将反应混合物在室温下搅拌过夜,并用水(30mL)猝灭。将得到的溶液用DCM(2x50mL)萃取,并合并有机层,用盐水(2x30mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到242.4mg(产率48%)(S)-1-(3-((1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-基)甲基)-5-(三氟甲基)苯基)哌啶-2-甲酸。¹H NMR(300MHz,甲醇-d₄)δ7.10-7.11(m,2H),7.02(s,1H),6.13-6.17(m,1H),4.41(br,1H),4.24(br,2H),3.95(s,2H),3.31-3.53(m,2H),3.04-3.16(m,4H),2.25(br,1H),1.94-2.08(m,8H),1.55-1.73(m,5H)。LCMS(ESI,m/z):620[M+H]⁺。

[1401] 实施例197:4-(2-((8-(((1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基)氧基)羰基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-基)甲基)-5-(三氟甲基)苯基)吗啉-2-甲酸



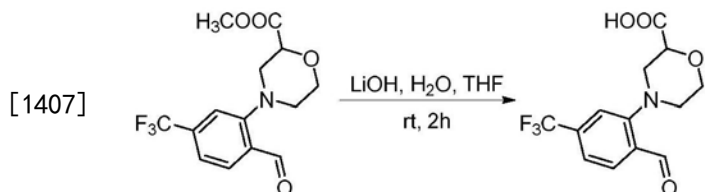
[1403] 步骤1:4-(2-甲酰基-5-(三氟甲基)苯基)吗啉-2-甲酸甲酯的合成



[1405] 在氮气下,向烧瓶中充入2-溴-4-(三氟甲基)苯甲醛(1.20g,4.74mmol,1.00当量)、吗啉-2-甲酸甲酯(1.38g,9.51mmol,2.00当量)、三(二亚苄基丙酮)二钯(0.218g,0.240mmol,0.05当量)、双环己基(2',6'-二异丙氧基联苯-2-基)膦(0.445g,0.950mmol,

0.20当量)、碳酸铯(4.66g,14.3mmol,3.00当量)和甲苯(30mL)。将反应混合物在100℃下搅拌过夜,然后用水(50mL)猝灭。将得到的溶液用EtOAc(3x50mL)萃取,并合并有机层,用盐水(3x100mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并浓缩。将残余物在硅胶柱上层析,得到0.432g(产率25%)4-(2-甲酰基-5-(三氟甲基)苯基)吗啉-2-甲酸甲酯。LCMS(ESI,m/z):318[M+H]⁺。

[1406] 步骤2:4-(2-甲酰基-5-(三氟甲基)苯基)吗啉-2-甲酸的合成



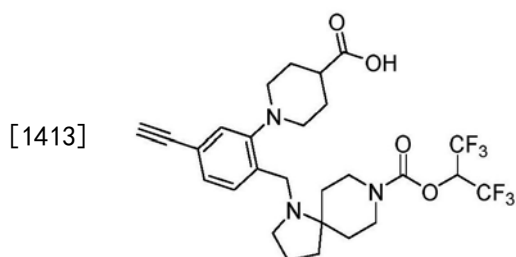
[1408] 向烧瓶中充入4-(2-甲酰基-5-(三氟甲基)苯基)吗啉-2-甲酸甲酯(432mg,1.36mmol,1.00当量)、THF(10mL)、氢氧化锂(98.0mg,4.09mmol,3.00当量)和水(5mL)。将反应混合物在室温下搅拌2h,并用水(5mL)猝灭。用盐酸(1M,4mL)将溶液的pH值调节至5。将得到的溶液用DCM(3x20mL)萃取,并合并有机层,用盐水(2x20mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并浓缩,得到410mg(产率99%)4-(2-甲酰基-5-(三氟甲基)苯基)吗啉-2-甲酸。LCMS(ESI,m/z):304[M+H]⁺。

[1409] 步骤3:4-(2-((8-(((1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基)氧基)羰基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-基)甲基)-5-(三氟甲基)苯基)吗啉-2-甲酸的合成

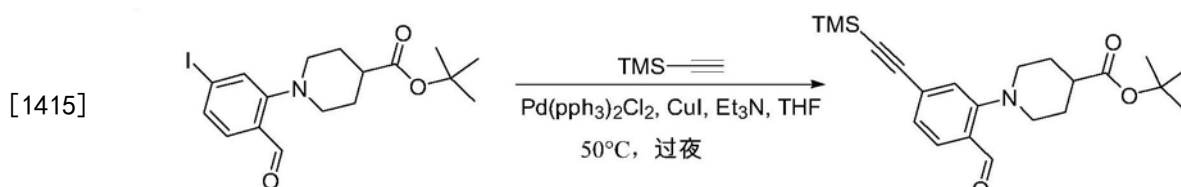


[1411] 向烧瓶中充入4-(2-甲酰基-5-(三氟甲基)苯基)吗啉-2-甲酸(136mg,0.450mmol,1.00当量)、1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯(180mg,0.540mmol,1.20当量)和DCM(20mL)。将混合物在室温下搅拌2h,随后添加三乙酰氧基硼氢化钠(286mg,1.35mmol,3.00当量)。将反应混合物在室温下搅拌过夜,并用水(20mL)猝灭。将得到的溶液用DCM(3x20mL)萃取,并合并有机层,用盐水(1x100mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并浓缩。将粗品残余物通过制备型HPLC纯化,得到8.7mg(产率3%)4-(2-((8-(((1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基)氧基)羰基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-基)甲基)-5-(三氟甲基)苯基)吗啉-2-甲酸。¹H NMR(300MHz,甲醇-d₄)δ7.73-7.75(m,1H),7.63(s,1H),7.54-7.57(m,1H),6.14-6.23(m,1H),4.11-4.44(m,6H),3.85(br,1H),3.19(br,6H),2.97(br,2H),1.87-2.32(br,8H)。LCMS(ESI,m/z):622[M+H]⁺。

[1412] 实施例198:1-{5-乙炔基-2-[(8-[[1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基]氧基]羰基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-基)甲基]苯基}哌啶-4-甲酸



[1414] 步骤1:1-(2-甲酰基-5-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)苯基)哌啶-4-甲酸叔丁酯的合成



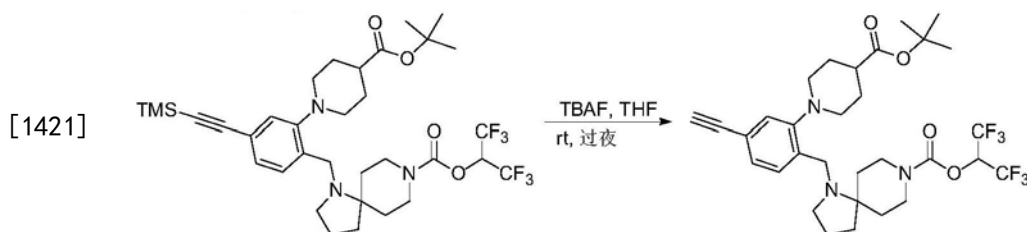
[1416] 在氮气下,向50-mL圆底烧瓶中充入1-(2-甲酰基-5-碘苯基)哌啶-4-甲酸叔丁酯(660mg,1.59mmol,1.00当量)、四氢呋喃(10mL)、乙炔基三甲基硅烷(187mg,1.91mmol,1.20当量)、双(三苯基膦)氯化钯(II)(22.3mg,0.0320mmol,0.02当量)、碘化铜(I)(12.1mg,0.0640mmol,0.04当量)和三乙胺(321mg,3.18mmol,2.00当量)。将反应混合物在50°C下搅拌过夜,并用水(50mL)猝灭。将得到的溶液用二氯甲烷(3x50mL)萃取,并合并有机层,用盐水(1x50mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并减压浓缩。将残余物在硅胶柱上层析,得到580mg(产率95%)1-(2-甲酰基-5-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)苯基)哌啶-4-甲酸叔丁酯。LCMS(ESI,m/z):386[M+H]⁺。

[1417] 步骤2:1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(2-(4-(叔丁氧羰基)哌啶-1-基)-4-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯的合成



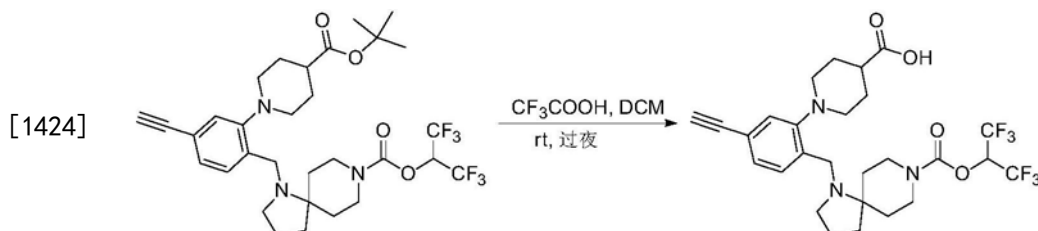
[1419] 向50-mL圆底烧瓶中充入1-(2-甲酰基-5-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)苯基)哌啶-4-甲酸叔丁酯(180mg,0.468mmol,1.00当量)、1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯(234mg,0.701mmol,1.50当量)和1,2-二氯乙烷(5mL)。将得到的溶液在室温下搅拌1.5h,随后添加三乙酰氧基硼氢化钠(396mg,1.87mmol,4.00当量)。将反应混合物在室温下搅拌过夜,然后用水(50mL)猝灭。将得到的溶液用二氯甲烷(3x50mL)萃取,并合并有机层,用盐水(50mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并减压浓缩。将残余物在硅胶柱上层析,得到317mg(产率96%)1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(2-(4-(叔丁氧羰基)哌啶-1-基)-4-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯。LCMS(ESI,m/z):704[M+H]⁺。

[1420] 步骤3:1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(2-(4-(叔丁氧羰基)哌啶-1-基)-4-乙炔基苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯的合成



[1422] 向50-mL圆底烧瓶中充入1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(2-(4-(叔丁氧羰基)哌啶-1-基)-4-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯(277mg, 0.394mmol, 1.00当量)和四氢呋喃(5mL)。添加四丁基氟化铵(1.97mL, 在四氢呋喃中1M, 1.97mmol, 5.00当量)。将反应混合物在室温下搅拌过夜, 并减压浓缩。将残余物在硅胶柱上层析, 得到170mg (产率68%) 1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(2-(4-(叔丁氧羰基)哌啶-1-基)-4-乙炔基苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯。LCMS (ESI, m/z): 632[M+H]⁺。

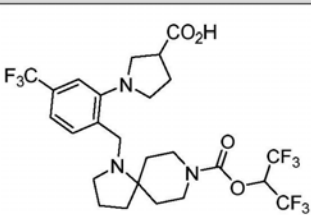
[1423] 步骤4: 1-(5-乙炔基-2-((8-(((1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基)氧基)羰基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-基)甲基)苯基)哌啶-4-甲酸的合成



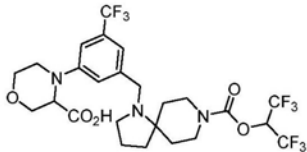
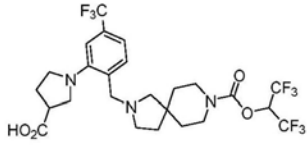
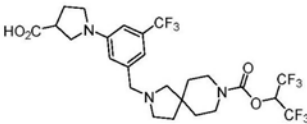
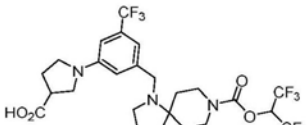
[1425] 向100-mL圆底烧瓶中充入1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基1-(2-(4-(叔丁氧羰基)哌啶-1-基)-4-乙炔基苄基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯(157mg, 0.249mmol, 1.00当量)、二氯甲烷(5mL)和三氟乙酸(2mL)。将得到的溶液在室温下搅拌过夜, 然后减压浓缩。将粗产物(250mg)通过制备型HPLC纯化, 得到76.7mg (产率54%) 1-(5-乙炔基-2-((8-(((1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基)氧基)羰基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-基)甲基)苯基)哌啶-4-甲酸。¹H NMR (300MHz, 甲醇-d₄) δ 7.43-7.46 (m, 1H), 7.29-7.30 (m, 1H), 7.20-7.23 (m, 1H), 6.10-6.17 (m, 1H), 4.18-4.26 (m, 2H), 4.00 (br, 2H), 3.50 (s, 1H), 2.99-3.14 (m, 6H), 2.70-2.77 (m, 2H), 2.31-2.36 (m, 1H), 1.90-2.09 (m, 10H), 1.66-1.73 (m, 2H)。LCMS (ESI, m/z): 576 [M+H]⁺。

[1426] 通过实施例1-198中所述的类似程序制备实施例199-281(表1)。

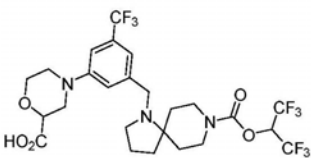
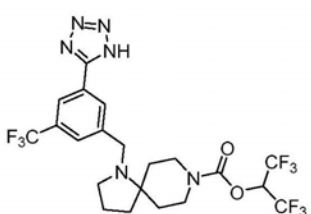
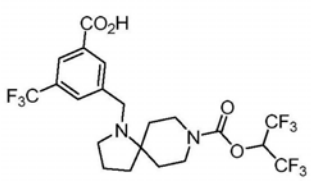
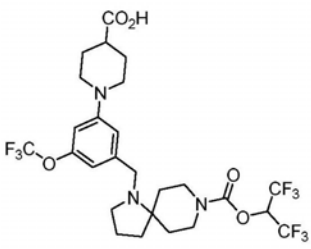
[1427] 表1

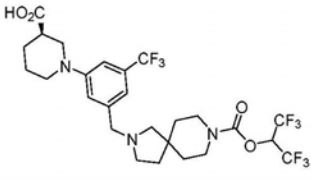
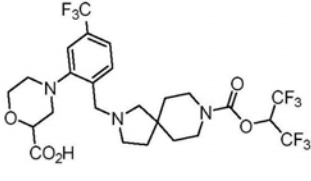
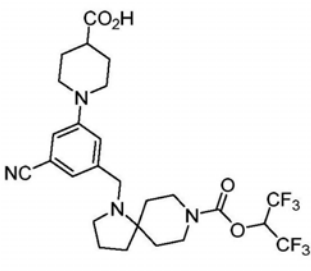
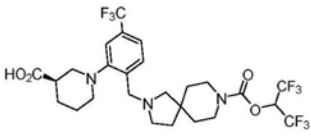
实施例	结构	NMR (¹ H NMR, 300 MHz 或 400 MHz 甲醇-d ₄)	MS [M+H] +
[1428] 199		δ 7.70 - 7.73 (m, 1H), 7.17 - 7.22 (m, 2H), 6.10 - 6.19 (m, 1H), 4.19 (br, 2H), 3.78 - 3.80 (m, 2H), 3.40 - 3.48 (m, 2H), 3.14 - 3.29 (m, 2H),	606

[1429]

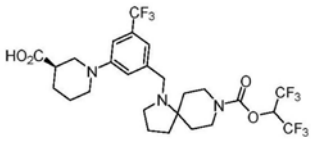
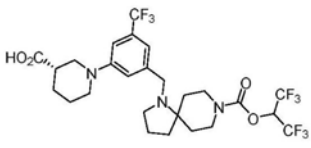
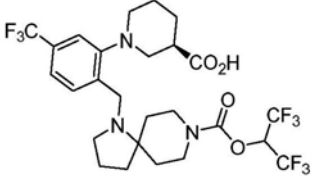
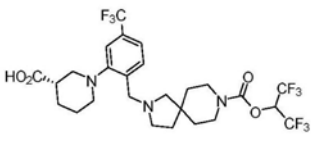
		3.03 - 3.06 (m, 3H), 2.67-2.75 (m, 2H), 2.21 - 2.23 (m, 2H), 1.81 - 1.97 (m, 6H), 1.57 - 1.62 (m, 2H)。	
200		δ 7.07 - 7.12 (m, 3H), 6.10 - 6.23 (m, 1H), 4.40 - 4.44 (m, 1H), 4.19 - 4.28 (m, 3H), 3.91 - 4.05 (m, 3H), 3.80 - 3.88 (m, 1H), 3.65 - 3.79 (m, 1H), 3.48 - 3.63 (m, 1H), 3.39 - 3.50 (m, 1H), 3.05 - 3.21 (m, 4H), 1.82 - 2.17 (m, 6H), 1.71 - 1.74 (m, 2H)。	622
201		δ 7.53 - 7.56 (m, 2H), 7.41 - 7.43 (m, 1H), 6.07 - 6.14 (m, 1H), 4.67 - 4.72 (m, 1H), 4.37 - 4.42 (m, 1H), 3.60-3.68 (m, 3H), 3.36 - 3.51 (m, 4H), 3.30 - 3.31 (m, 1H), 3.01 - 3.16 (m, 4H), 2.85 - 2.90 (m, 1H), 2.41 - 2.45 (m, 1H), 2.05 - 2.18 (m, 3H), 1.70 - 1.73 (m, 4H)。	606
202		δ 7.03 (br, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.08 - 6.19 (m, 1H), 4.14 - 4.28 (m, 2H), 3.41 - 3.58 (m, 7H), 3.38 (s, 1H), 3.25 - 3.31 (m, 2H), 3.12 - 3.23 (m, 3H), 2.24 - 2.35 (m, 2H), 1.91 - 1.99 (m, 2H), 1.65 (br, 4H)。	606
203		δ 6.92 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.09 - 6.22 (m, 1H), 4.13 - 4.32 (m, 2H), 3.90 (s, 2H), 3.53 - 3.55 (m, 2H), 3.39 - 3.44 (m, 2H), 3.08 -	606

[1430]

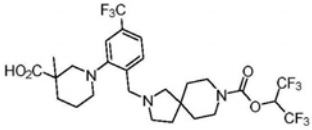
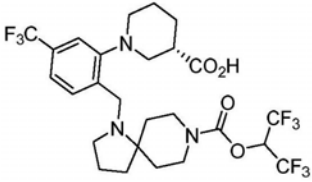
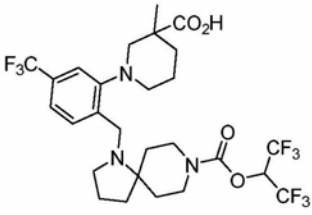
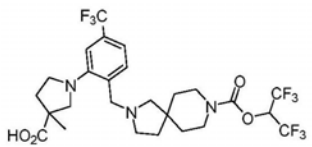
		3.20 (m, 3H), 2.90 - 3.03 (m, 2H), 2.25 - 2.29 (m, 2H), 2.02 - 2.09 (m, 2H), 1.82 - 1.97 (m, 4H), 1.62 - 1.72 (m, 2H)。	
204		δ 7.22 (s, 1H), 7.13 (s, 2H), 6.10 - 6.21 (m, 1H), 4.04 - 4.22 (m, 4H), 3.68 - 3.95 (m, 4H), 3.42 - 3.48 (m, 1H), 3.03 - 3.19 (m, 2H), 2.80 - 2.91 (m, 4H), 1.86 - 2.04 (m, 6H), 1.63 - 1.67 (m, 2H)。	622
205		(氘仿-d) δ 9.20 (br, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 5.71 - 5.79 (m, 1H), 4.28 - 4.31 (m, 2H), 4.02 - 4.08 (m, 2H), 2.97 - 3.11 (m, 4H), 2.22 - 2.27 (m, 2H), 2.09 - 2.12 (m, 2H), 1.84 - 1.98 (m, 4H)。	561
206		(氘仿-d) δ 8.65 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 5.70 - 5.85 (m, 1H), 4.25 - 4.35 (m, 2H), 3.88 - 3.90 (m, 2H), 2.85 - 3.15 (m, 4H), 2.15 - 2.30 (m, 2H), 1.85 - 2.15 (m, 6H)。	537
207		δ 6.95 (s, 1H), 6.78 (s, 2H), 6.10 - 6.20 (m, 1H), 4.19 (br, 2H), 3.60 - 3.81 (m, 4H), 2.98 - 3.18 (m, 2H), 2.77 - 2.91 (m, 4H), 2.35 - 2.49 (m, 1H), 1.95 - 2.09 (m, 4H), 1.71 - 1.90 (m, 6H), 1.53 - 1.67 (m, 2H)。	636

208		(氯仿- <i>d</i>) δ 7.36 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 5.69 - 5.78 (m, 1H), 3.93 - 3.98 (m, 1H), 3.74 - 3.88 (m, 2H), 3.42 - 3.55 (m, 5H), 3.08 - 3.14 (m, 1H), 2.73 - 2.97 (m, 5H), 2.56 - 2.60 (m, 1H), 2.03 - 2.05 (m, 1H), 1.75 - 1.85 (m, 3H), 1.62 - 1.78 (m, 6H)。	620
209		δ 7.67 - 7.70 (m, 2H), 7.56 - 7.58 (m, 1H), 6.10 - 6.19 (m, 1H), 4.38 - 4.53 (m, 2H), 4.22 - 4.24 (m, 1H), 3.80 - 3.84 (m, 1H), 3.80 - 3.84 (m, 1H), 3.39 - 3.66 (m, 6H), 3.19 - 3.27 (m, 3H), 3.06 - 3.12 (m, 2H), 2.92 - 2.96 (m, 1H), 2.08 - 2.10 (m, 2H), 1.76 - 1.78 (m, 4H)。	622
210		δ 7.26 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.12 - 6.21 (m, 1H), 4.19 - 4.24 (m, 2H), 3.69 - 3.77 (m, 4H), 3.04 - 3.18 (m, 2H), 2.79 - 2.90 (m, 4H), 2.43 - 2.49 (m, 1H), 1.97 - 2.04 (m, 4H), 1.80 - 1.91 (m, 6H), 1.57 - 1.65 (m, 2H)。	577
211		δ 7.62 - 7.64 (m, 2H), 7.51 - 7.53 (m, 1H), 6.10 - 6.19 (m, 1H), 4.49 (br, 1H), 4.20 - 4.23 (m, 1H), 3.46 - 3.66 (m, 4H), 3.32 - 3.34 (m, 1H), 3.22 - 3.24 (m, 2H), 3.04 - 3.10 (m,	620

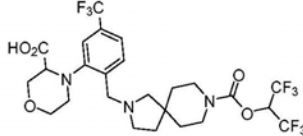
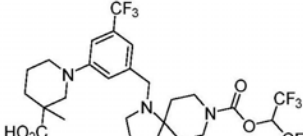
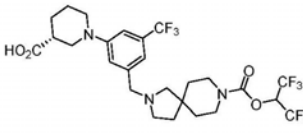
[1431]

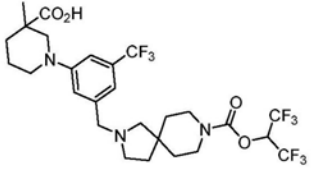
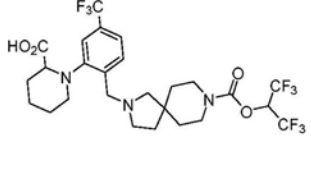
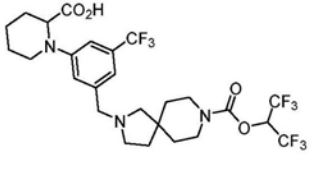
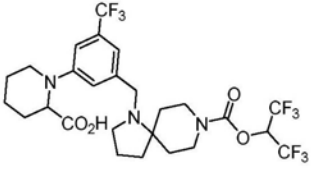
		4H), 2.80 - 2.82 (m, 1H), 2.64 (br, 1H), 2.11 - 2.13 (m, 3H), 1.76 - 1.96 (m, 7H)。	
212		(氯仿- <i>d</i>) δ 7.23 (br, 1H), 7.02 (s, 2H), 5.70 - 5.80 (m, 1H), 4.11 - 4.28 (m, 2H), 3.60 - 3.68 (m, 3H), 3.42 - 3.45 (m, 1H), 3.22 - 3.24 (m, 1H), 2.93 - 3.02 (m, 3H), 2.62 - 2.81 (m, 3H), 1.66 - 1.98 (m, 12H)。	620
213		(氯仿- <i>d</i>) δ 7.36 (br, 1H), 7.05 - 7.16 (m, 2H), 5.72 - 5.78 (m, 1H), 4.14 - 4.39 (m, 2H), 3.48 - 3.72 (m, 4H), 3.30 - 3.39 (m, 1H), 2.66 - 3.00 (m, 6H), 1.50 - 2.14 (m, 12H)。	620
214		(氯仿- <i>d</i>) δ 7.62 (br, 1H), 7.32 - 7.34 (m, 2H), 5.73 - 5.79 (m, 1H), 4.17 - 4.26 (m, 2H), 3.66 - 3.75 (m, 2H), 3.13 - 3.21 (m, 1H), 2.96 - 3.05 (m, 3H), 2.84 - 2.91 (m, 1H), 2.72 - 2.74 (m, 4H), 1.50 - 2.00 (m, 12 H)。	620
215		δ 7.62 - 7.67 (m, 2H), 7.53 - 7.56 (m, 1H), 6.10 - 6.18 (m, 1H), 4.54 - 4.58 (m, 1H), 4.24 - 4.28 (m, 1H), 3.33 - 3.64 (m, 6H), 3.17 - 3.30 (m, 2H), 3.06 - 3.10 (m, 3H), 2.75 - 2.82 (m, 1H), 2.66 (br, 1H), 2.11 - 2.29 (m, 3H), 1.76 - 1.96 (m, 7H)。	620

[1432]

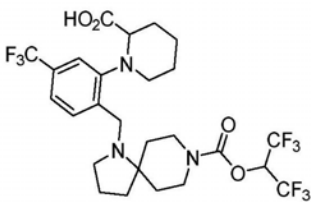
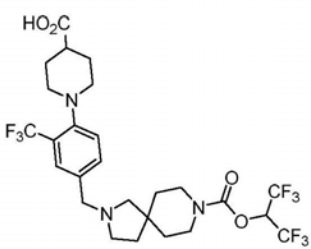
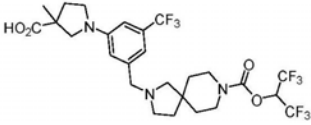
216		δ 7.63 - 7.65 (m, 2H), 7.54 - 7.57 (m, 1H), 6.10 - 6.19 (m, 1H), 4.60 - 4.64 (m, 1H), 4.14 - 4.19 (m, 1H), 3.52 - 3.66 (m, 5H), 3.25 - 3.34 (m, 3H), 3.04 - 3.10 (m, 2H), 2.62 - 2.70 (m, 2H), 2.12 - 2.37 (m, 3H), 1.73 - 1.84 (m, 6H), 1.20 - 1.28 (m, 1H), 1.18 (s, 3H).	634
217		δ 7.62 - 7.69 (m, 2H), 7.48 - 7.51 (m, 1H), 6.13 - 6.22 (m, 1H), 4.21 - 4.45 (m, 3H), 3.98 - 4.05 (m, 1H), 3.00 - 3.18 (m, 7H), 2.66 - 2.67 (m, 2H), 2.34 - 2.45 (m, 2H), 2.07 - 2.12 (m, 5H), 1.72 - 1.93 (m, 5H).	620
218		δ 7.73 (s, 1H), 7.67 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.11 - 6.19 (m, 1H), 4.63 - 4.68 (m, 1H), 4.31 - 4.36 (m, 1H), 3.95 - 4.02 (m, 1H), 3.81 - 3.85 (m, 1H), 3.34 - 3.65 (m, 8H), 3.09 - 3.13 (m, 1H), 2.88 - 2.99 (m, 2H), 2.77 - 2.81 (m, 1H), 2.11 - 2.22 (m, 2H), 1.78 - 1.82 (m, 4H), 1.36 (s, 3H).	636
219		δ 7.49 (br, 2H), 7.35 - 7.38 (m, 1H), 6.06 - 6.14 (m, 1H), 4.64 - 4.86 (m, 1H), 4.36 - 4.59 (m, 1H), 3.59 - 3.73 (m, 3H), 3.38 - 3.44 (m, 4H), 3.16 - 3.30 (m, 2H), 2.90 - 3.03 (m, 2H),	620

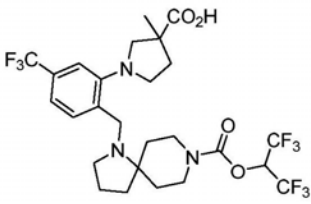
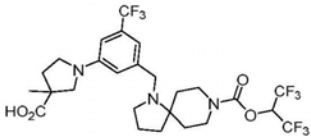
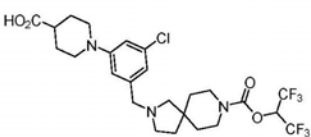
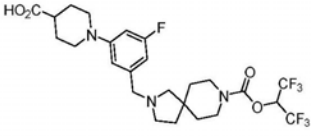
[1433]

		2.63 - 2.66 (m, 1H), 2.34 - 2.44 (m, 1H), 2.04 - 2.17 (m, 2H), 1.85 - 1.99 (m, 1H), 1.70 (br, 4H), 1.35 (s, 3H)。		
220		(氯仿- <i>d</i>) δ 7.68 (s, 1H), 7.46 - 7.49 (m, 1H), 7.38 - 7.40 (m, 1H), 5.69 - 5.77 (m, 1H), 4.65 - 4.69 (m, 1H), 4.33 - 4.38 (m, 1H), 4.09 - 4.13 (m, 1H), 3.92 - 4.00 (m, 1H), 3.62 - 3.78 (m, 3H), 3.24 - 3.58 (m, 6H), 2.86 - 3.02 (m, 3H), 2.69 - 2.73 (m, 1H), 1.84 - 2.18 (m, 3H), 1.62 - 1.78 (m, 3H)。	622	
[1434]	221		δ 7.20 (s, 1H), 7.03 - 7.08 (m, 2H), 6.11 - 6.15 (m, 1H), 4.17 - 4.19 (m, 2H), 3.85 - 3.89 (m, 1H), 3.71 (s, 2H), 3.36 - 3.40 (m, 1H), 3.05 - 3.12 (m, 2H), 2.77 - 2.93 (m, 3H), 2.68 - 2.71 (m, 1H), 2.14 - 2.20 (m, 1H), 1.91 - 1.99 (m, 2H), 1.68 - 1.88 (m, 6H), 1.55 - 1.61 (m, 2H), 1.29 - 1.38 (m, 1H), 1.21 (s, 3H)。	634
	222		(氯仿- <i>d</i>) δ 7.28 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.09 - 6.13 (m, 1H), 3.96 (br, 2H), 3.81 - 3.85 (m, 1H), 3.46 - 3.64 (m, 5H), 2.85 - 3.09 (m, 6H), 2.53 (br, 1H), 2.03 (br, 1H), 1.85 - 1.89 (m, 3H), 1.64 - 1.66	620

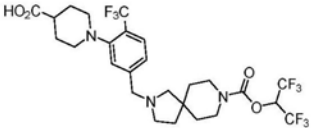
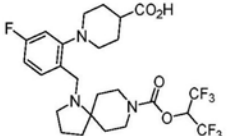
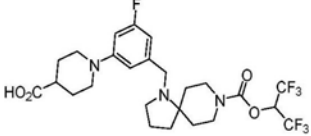
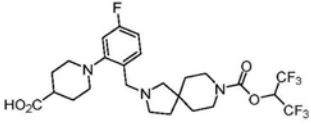
		(m, 6H)。	
223		δ 7.27 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.07 - 6.13 (m, 1H), 3.88 - 3.93 (m, 3H), 3.40 - 3.57 (m, 5H), 2.81 - 2.95 (m, 3H), 2.70 - 2.78 (m, 3H), 2.16 - 2.20 (m, 1H), 1.72 - 1.84 (m, 4H), 1.58 - 1.63 (m, 4H), 1.30 - 1.40 (m, 1H), 1.19 (s, 3H)。	634
224		δ 7.64 - 7.69 (m, 2H), 7.55 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.12 - 6.20 (m, 1H), 4.77 - 4.81 (m, 1H), 3.93 - 3.97 (m, 1H), 3.72 - 3.81 (m, 3H), 3.62 (br, 1H), 3.34 - 3.50 (m, 3H), 3.21 - 3.28 (m, 2H), 2.99 - 3.03 (m, 1H), 2.58 - 2.67 (m, 1H), 1.90 - 2.22 (m, 4H), 1.51 - 1.89 (m, 8H)。	620
225		δ 7.17 - 7.24 (m, 2H), 7.04 (s, 1H), 6.11 - 6.20 (m, 1H), 4.46 (br, 1H), 4.12 - 4.23 (m, 2H), 3.34 - 3.59 (m, 6H), 3.23 - 3.28 (m, 2H), 3.03 - 3.16 (m, 2H), 2.32 - 2.36 (m, 1H), 1.85 - 1.98 (m, 4H), 1.56 - 1.68 (m, 7H)。	620
226		δ 7.10 - 7.14 (m, 2H), 7.04 (s, 1H), 6.14 - 6.23 (m, 1H), 4.41 - 4.44 (m, 1H), 4.23 - 4.26 (m, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.53 - 3.58 (m, 1H), 3.34 - 3.45 (m, 1H), 3.05 - 3.22 (m, 4H), 2.28 - 2.32 (m, 1H), 2.11 - 2.27 (m, 2H),	620

[1435]

		1.85 - 2.00 (m, 6H), 1.52 - 1.75 (m, 5H)。		
227		δ 7.80 (s, 1H), 7.70 - 7.73 (m, 1H), 7.60 - 7.63 (m, 1H), 6.22 - 6.28 (m, 1H), 4.98 (s, 1H), 4.29 - 4.58 (m, 2H), 4.18 - 4.22 (m, 1H), 4.04 - 4.11 (m, 1H), 3.90 - 3.96 (m, 1H), 3.74 - 3.86 (m, 2H), 3.55 - 3.68 (m, 1H), 3.22 - 3.28 (m, 2H), 3.09 - 3.18 (m, 2H), 2.92 - 2.97 (m, 1H), 2.80 - 2.88 (m, 1H), 2.45 - 2.62 (m, 2H), 1.94 - 2.16 (m, 6H)。	622	
[1436]	228		δ 7.69 (s, 1H), 7.60 - 7.63 (m, 1H), 7.44 - 7.47 (m, 1H), 6.07 - 6.16 (m, 1H), 3.89 (s, 2H), 3.41 - 3.61 (m, 4H), 3.03 - 3.06 (m, 2H), 2.91 - 2.94 (m, 2H), 2.75 - 2.89 (m, 4H), 2.31 - 2.40 (m, 1H), 1.80 - 1.98 (m, 6H), 1.62 - 1.66 (m, 4H)。	620
	229		δ 6.94 (br, 2H), 6.75 (br, 1H), 6.10 - 6.19 (m, 1H), 4.11 (br, 2H), 3.84 - 3.87 (m, 1H), 3.41 - 3.63 (m, 6H), 3.14 - 3.18 (m, 3H), 3.02 (br, 2H), 2.49 - 2.57 (m, 1H), 1.90 - 1.97 (m, 3H), 1.68 - 1.70 (m, 4H), 1.41 (s, 3H)。	620

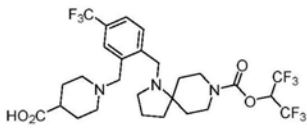
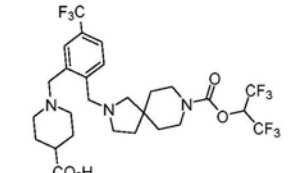
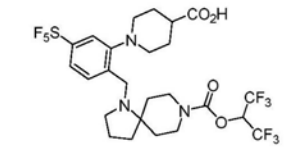
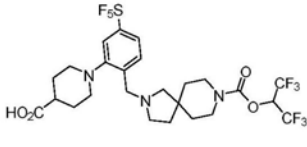
230		δ 7.60 - 7.62 (m, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.33 - 7.36 (m, 1H), 6.14 - 6.18 (m, 1H), 4.09 - 4.38 (m, 4H), 3.56 - 3.60 (m, 1H), 3.32 - 3.44 (m, 1H), 3.01 - 3.18 (m, 6H), 2.48 - 2.57 (m, 1H), 2.27 - 2.30 (m, 2H), 1.77 - 2.04 (m, 7H), 1.43 (s, 3H)。	620
231		δ 6.91 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.14 - 6.20 (m, 1H), 4.21 - 4.26 (m, 2H), 3.80 - 3.88 (m, 3H), 3.40 - 3.44 (m, 2H), 3.05 - 3.19 (m, 3H), 2.94 - 2.98 (m, 2H), 2.49 - 2.55 (m, 1H), 2.03 - 2.07 (m, 2H), 1.86 - 1.96 (m, 5H), 1.65 - 1.74 (m, 2H), 1.42 (s, 3H)。	620
232		δ 6.93 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.10 - 6.12 (m, 1H), 3.95 (s, 2H), 3.62 - 3.74 (m, 2H), 3.46 - 3.60 (m, 4H), 3.10 - 3.30 (m, 2H), 2.94 (s, 2H), 2.76 - 2.84 (m, 2H), 2.32 - 2.37 (m, 1H), 1.91 - 2.03 (m, 4H), 1.66 - 1.89 (m, 6H)。	586
233		δ 6.93 (s, 1H), 6.75 - 6.79 (m, 1H), 6.64 - 6.67 (m, 1H), 6.13 - 6.17 (m, 1H), 4.92 (s, 2H), 3.63 - 3.79 (m, 2H), 3.51 - 3.56 (m, 2H), 3.35 - 3.49 (m, 4H), 3.25 - 3.32 (m, 2H), 2.87 - 2.91 (m, 2H), 2.46 - 2.50 (m, 1H),	570

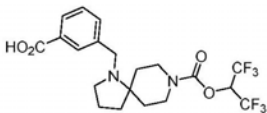
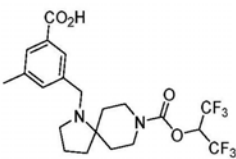
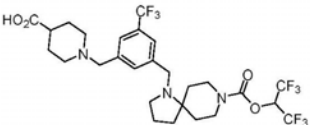
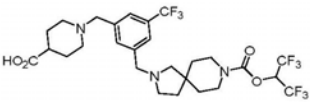
[1437]

		2.00 - 2.08 (m, 4H), 1.75 - 1.85 (m, 6H)。	
234		δ 7.60 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.27 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.07 - 6.15 (m, 1H), 3.84 (br, 2H), 3.43 - 3.60 (m, 4H), 3.04 - 3.08 (m, 2H), 2.67 - 2.84 (m, 6H), 2.36 - 2.43 (m, 1H), 1.82 - 2.00 (m, 6H), 1.61 - 1.68 (m, 4H)。	620
235		δ 7.49 - 7.52 (m, 1H), 7.07 - 7.12 (m, 1H), 6.92 - 6.99 (m, 1H), 6.18 - 6.22 (m, 1H), 4.21 - 4.29 (m, 4H), 3.31 - 3.33 (m, 2H), 3.09 - 3.29 (m, 4H), 2.74 - 2.82 (m, 2H), 2.41 - 2.42 (m, 1H), 2.02 - 2.24 (m, 8H), 1.82 - 1.94 (m, 4H)。	570
236		δ 6.63 (s, 1H), 6.54 - 6.60 (m, 2H), 6.13 - 6.19 (m, 1H), 4.22 (br, 2H), 3.70 - 3.74 (m, 4H), 3.08 - 3.34 (m, 2H), 2.77 - 2.93 (m, 4H), 2.39 - 2.40 (m, 1H), 1.77 - 2.04 (m, 10H), 1.61 - 1.65 (m, 2H)。	570
237		δ 7.46 - 7.49 (m, 1H), 7.04 - 7.09 (m, 1H), 6.90 - 6.96 (m, 1H), 6.13 - 6.17 (m, 1H), 4.91 (s, 2H), 3.61 - 3.67 (m, 2H), 3.49 - 3.54 (m, 2H), 3.28 - 3.33 (m, 2H), 3.09 - 3.25 (m, 4H), 2.74 - 2.78 (m, 2H), 2.35 - 2.37	570

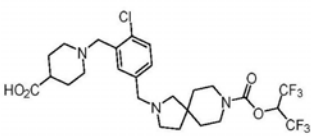
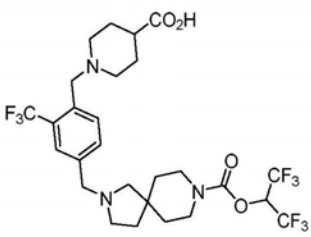
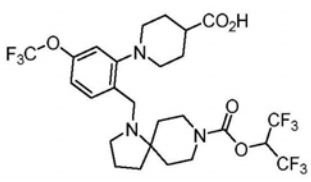
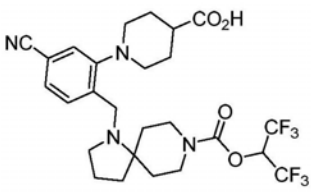
[1438]

[1439]

		(m, 1H), 1.85 - 2.07 (m, 6H), 1.70 (br, 4H)。	
238		δ 7.80 (s, 1H), 7.69 - 7.74 (m, 2H), 6.12 - 6.21 (m, 1H), 4.24 - 4.27 (m, 2H), 4.16 (br, 2H), 4.05 (br, 2H), 3.09 - 3.23 (m, 4H), 2.69 - 2.78 (m, 4H), 2.31 - 2.37 (m, 1H), 1.89 - 2.12 (m, 8H), 1.75 (br, 2H), 1.60 - 1.64 (m, 2H)。	634
239		δ 7.81 (s, 1H), 7.75 - 7.79 (m, 2H), 6.10 - 6.19 (m, 1H), 4.20 - 4.22 (m, 4H), 3.62 - 3.67 (m, 2H), 3.51 - 3.57 (m, 2H), 3.24 - 3.27 (m, 2H), 3.08 - 3.17 (m, 2H), 2.88 - 2.99 (m, 2H), 2.70 - 2.75 (m, 2H), 2.34 - 2.39 (m, 1H), 1.98 - 2.07 (m, 4H), 1.73 (br, 6H)。	634
240		δ 7.67 - 7.70 (m, 1H), 7.47 - 7.52 (m, 2H), 6.11 - 6.16 (m, 1H), 4.12 - 4.26 (m, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.10 - 3.29 (m, 4H), 2.75 - 2.84 (m, 4H), 2.32 - 2.46 (m, 1H), 1.60 - 2.04 (m, 12H)。	678
241		δ 7.55 - 7.62 (m, 1H), 7.51 - 7.54 (m, 2H), 6.06 - 6.17 (m, 1H), 3.93 (s, 2H), 3.42 - 3.56 (m, 4H), 3.17 - 3.21 (m, 2H), 2.86 - 2.94 (m, 2H), 2.72 - 2.80 (m, 4H), 2.32 - 2.48 (m,	678

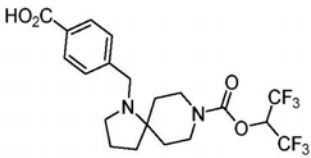
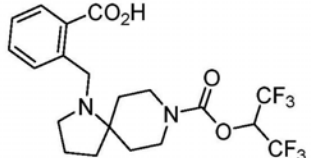
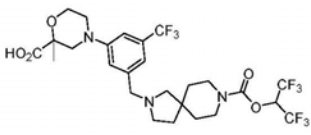
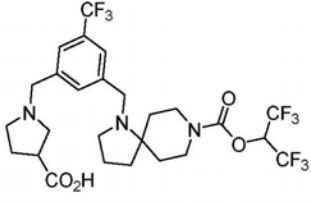
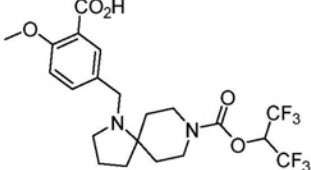
		1H), 1.97 - 2.08 (m, 2H), 1.79 - 1.94 (m, 4H), 1.59 - 1.64 (m, 4H)。	
242		δ 8.04 (s, 1H), 7.92 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.40 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.12 - 6.20 (m, 1H), 4.21 - 4.24 (m, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.02 - 3.21 (m, 4H), 2.05 - 2.13 (m, 2H), 1.91 - 2.00 (m, 4H), 1.73 - 1.77 (m, 2H)。	469
243		δ 7.78 - 7.81 (m, 2H), 7.36 (s, 1H), 6.13 - 6.21 (m, 1H), 4.22 - 4.26 (m, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.06 - 3.18 (m, 4H), 2.39 (s, 3H), 2.09 - 2.14 (m, 2H), 1.91 - 2.03 (m, 4H), 1.74 - 1.78 (m, 2H)。	483
244		δ 7.63 - 7.65 (m, 3H), 6.09 - 6.18 (m, 1H), 4.19 - 4.20 (m, 2H), 3.96 (br, 2H), 3.75 (br, 2H), 3.01 - 3.14 (m, 4H), 2.68 - 2.73 (m, 2H), 2.55 - 2.64 (m, 2H), 2.30 - 2.35 (m, 1H), 1.72 - 2.01 (m, 10H), 1.56 - 1.60 (m, 2H)。	634
245		δ 7.68 (s, 3H), 6.07 - 6.13 (m, 1H), 3.80 - 3.90 (m, 4H), 3.42 - 3.60 (m, 4H), 3.05 - 3.09 (m, 2H), 2.75 (br, 2H), 2.46 - 2.59 (m, 4H), 2.28 - 2.32 (m, 1H), 1.95 - 1.99 (m, 2H), 1.75 - 1.86 (m, 4H), 1.61 - 1.63 (m, 4H)。	634

[1440]

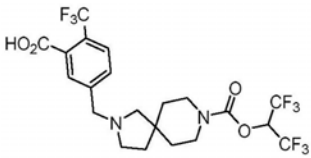
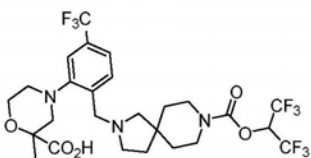
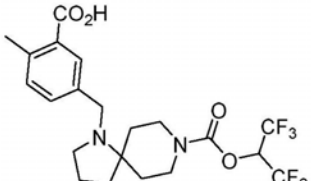
246		δ 7.58 (s, 1H), 7.43 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.33 - 7.36 (m, 1H), 6.07 - 6.13 (m, 1H), 3.92 (br, 2H), 3.78 (br, 2H), 3.42 - 3.59 (m, 4H), 3.09 - 3.13 (m, 2H), 2.82 (br, 2H), 2.49 - 2.64 (m, 4H), 2.26 - 2.31 (m, 1H), 1.94 - 1.98 (m, 2H), 1.82 - 1.87 (m, 4H), 1.77 - 1.79 (m, 4H)。	600
247		δ 7.83 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.64 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.07 - 6.16 (m, 1H), 3.86 - 3.89 (m, 2H), 3.73 (br, 2H), 3.41 - 3.60 (m, 4H), 2.86 - 2.94 (m, 4H), 2.68 - 2.72 (m, 2H), 2.19 - 2.26 (m, 3H), 1.63 - 1.96 (m, 10H)。	634
248		δ 7.58 - 7.59 (m, 1H), 7.02 - 7.08 (m, 2H), 6.10 - 6.23 (m, 1H), 4.22 - 4.26 (m, 2H), 3.98 (s, 2H), 2.94 - 3.32 (m, 6H), 2.71 - 2.79 (m, 2H), 2.35 - 2.44 (m, 1H), 1.83 - 2.09 (m, 10H), 1.67 - 1.72 (m, 2H)。	636
249		δ 7.70 - 7.80 (m, 1H), 7.43 - 7.50 (m, 2H), 6.12 - 6.21 (m, 1H), 4.22 - 4.25 (m, 2H), 3.93 (s, 2H), 3.04 - 3.35 (m, 4H), 2.74 - 2.90 (m, 4H), 2.42 - 2.49 (m, 1H), 2.02 - 2.08 (m, 4H), 1.76 - 2.00 (m, 6H), 1.62 - 1.66 (m, 2H)。	577

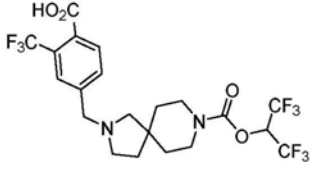
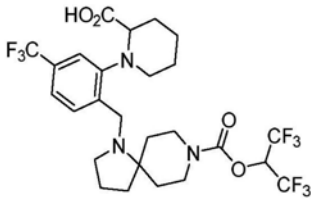
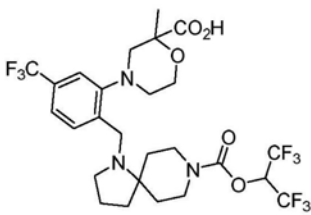
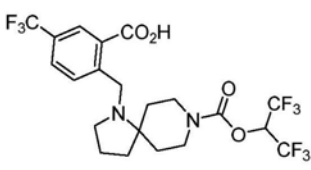
[1441]

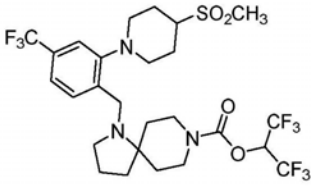
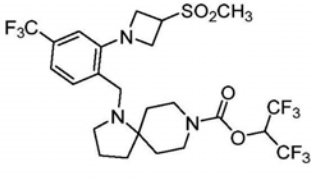
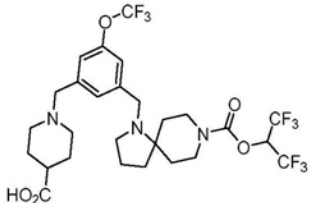
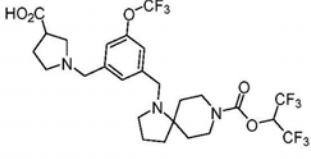
[1442]

250		δ 8.08 - 8.10 (m, 2H), 7.61 - 7.63 (m, 2H), 6.16 - 6.26 (m, 1H), 4.29 - 4.35 (m, 4H), 3.12 - 3.39 (m, 4H), 2.24 - 2.26 (m, 2H), 2.04 - 2.20 (m, 4H), 1.96 - 2.01 (m, 2H)。	469
251		δ 7.96 - 8.01 (m, 1H), 7.48 - 7.54 (m, 3H), 6.15 - 6.24 (m, 1H), 3.98 - 4.32 (m, 4H), 3.15 - 3.40 (m, 4H), 2.30 (br, 2H), 2.06 - 2.22 (m, 4H), 1.95 - 1.99 (m, 2H)。	469
252		δ 7.37 (br, 1H), 7.17 - 7.20 (m, 2H), 6.12 - 6.16 (m, 1H), 4.20 (br, 3H), 4.02 - 4.18 (m, 1H), 3.81 - 3.85 (m, 1H), 3.57 - 3.68 (m, 2H), 3.41 - 3.55 (m, 3H), 3.25 (br, 2H), 3.09 (s, 2H), 2.87 - 2.99 (m, 1H), 2.71 - 2.79 (m, 1H), 1.97 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 1.70 (s, 4H), 1.41 (s, 3H)。	636
253		δ 7.70 - 7.71 (m, 3H), 6.09 - 6.16 (m, 1H), 4.28 - 4.33 (m, 2H), 4.16 - 4.21 (m, 2H), 3.75 - 3.76 (m, 2H), 3.38 - 3.40 (m, 1H), 3.02 - 3.31 (m, 6H), 2.68 - 2.72 (m, 2H), 2.21 - 2.30 (m, 2H), 1.91 - 1.95 (m, 2H), 1.71 - 1.85 (m, 4H), 1.55 - 1.58 (m, 2H)。	620
254		(氯仿- <i>d</i>) δ 7.56 - 7.59 (m, 1H), 7.36 - 7.39 (m, 1H), 7.00 - 7.03 (m, 1H), 6.14 - 6.22 (m, 1H), 4.22 - 4.30 (m,	499

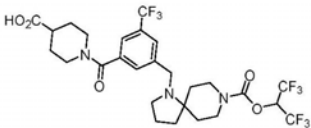
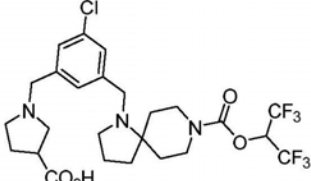
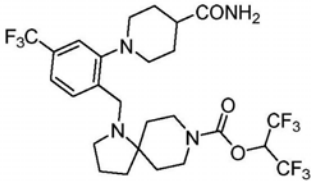
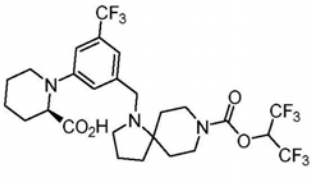
[1443]

		2H), 4.09 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.07 - 3.25 (m, 4H), 2.20 - 2.21 (m, 2H), 2.02 - 2.13 (m, 4H), 1.86 - 1.87 (m, 2H)。	
255		δ 7.91 (s, 1H), 7.70 - 7.73 (m, 1H), 7.56 - 7.59 (m, 1H), 6.08 - 6.20 (m, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.56 - 3.57 (m, 4H), 3.43 - 3.47 (m, 2H), 3.30 - 3.34 (m, 2H), 2.05 - 2.10 (m, 2H), 1.77 (br, 4H)。	537
256		δ 7.73 (s, 1H), 7.67 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.11 - 6.19 (m, 1H), 4.63 - 4.68 (m, 1H), 4.31 - 4.36 (m, 1H), 3.95 - 4.02 (m, 1H), 3.81 - 3.85 (m, 1H), 3.34 - 3.65 (m, 8H), 3.09 - 3.13 (m, 1H), 2.88 - 2.99 (m, 2H), 2.77 - 2.81 (m, 1H), 2.11 - 2.22 (m, 2H), 1.78 - 1.82 (m, 4H), 1.36 (s, 3H)。	636
257		δ 7.61 - 7.62 (m, 1H), 7.29 - 7.31 (m, 1H), 7.21 - 7.23 (m, 1H), 6.14 - 6.20 (m, 1H), 4.22 - 4.29 (m, 2H), 4.04 (s, 2H), 3.07 - 3.21 (m, 4H), 2.48 (s, 3H), 2.13 - 2.17 (m, 2H), 1.94 - 2.09 (m, 4H), 1.77 - 1.80 (m, 2H)。	483

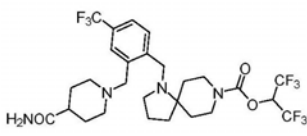
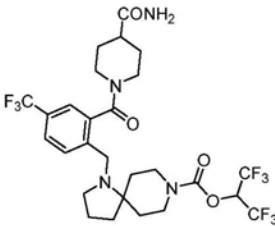
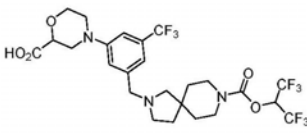
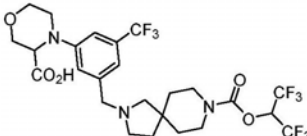
258		δ 7.76 (s, 1H), 7.64 - 7.66 (m, 1H), 7.56 - 7.58 (m, 1H), 6.08 - 6.16 (m, 1H), 4.17 (br, 2H), 3.55 - 3.63 (m, 2H), 3.41 - 3.54 (m, 2H), 3.12 - 3.19 (m, 2H), 2.96 - 3.03 (m, 2H), 1.94 (br, 2H), 1.66 - 1.68 (m, 4H)。	537	
259		δ 7.72 (s, 1H), 7.63 - 7.65 (m, 1H), 7.52 - 7.54 (m, 1H), 6.19 - 6.23 (m, 1H), 4.83 - 4.87 (m, 1H), 4.32 - 4.36 (m, 2H), 3.70 - 3.74 (m, 2H), 2.99 - 3.25 (m, 5H), 2.50 - 2.55 (m, 3H), 2.06 - 2.13 (m, 6H), 1.88 - 1.95 (m, 2H), 1.64 - 1.74 (m, 4H)。	620	
[1444]	260		δ 7.66 - 7.68 (m, 2H), 7.53 - 7.56 (m, 1H), 6.12 - 6.20 (m, 1H), 4.60 (br, 1H), 4.05 - 4.34 (m, 3H), 3.90 - 3.97 (m, 1H), 3.76 - 3.80 (m, 1H), 3.37 - 3.40 (m, 1H), 3.09 - 3.29 (m, 4H), 2.87 - 2.96 (m, 2H), 2.72 - 2.80 (m, 2H), 2.26 - 2.55 (m, 3H), 2.10 (br, 3H), 1.86 (br, 2H), 1.45 (s, 3H)。	636
261		δ 8.24 (s, 1H), 7.74 - 7.77 (m, 1H), 7.64 - 7.66 (m, 1H), 6.12 - 6.21 (m, 1H), 4.10 - 4.40 (m, 4H), 3.12 - 3.19 (m, 4H), 2.27 (br, 2H), 2.04 - 2.13 (m, 4H), 1.93 - 1.96 (m, 2H)。	537	

		(m, 2H)。	
267		(氯仿- <i>d</i>) δ 7.68 - 7.70 (m, 1H), 7.32 - 7.34 (m, 1H), 7.25 (s, 1H), 5.72 - 5.80 (m, 1H), 4.18 - 4.26 (m, 2H), 3.66 (br, 2H), 3.23 - 3.27 (m, 2H), 2.92 - 3.06 (m, 6H), 2.69 - 2.79 (m, 2H), 2.61 - 2.65 (m, 2H), 2.23 - 2.27 (m, 2H), 1.98 - 2.11 (m, 2H), 1.70 - 1.82 (m, 5H), 1.50 - 1.68 (m, 3H)。	654
268		(氯仿- <i>d</i>) δ 7.61 (br, 1H), 7.15 - 7.17 (m, 1H), 6.74 (br, 1H), 5.71 - 5.79 (m, 1H), 4.17 - 4.30 (m, 6H), 4.06 - 4.12 (m, 1H), 3.56 (br, 2H), 2.92 - 3.06 (m, 5H), 2.66 (br, 2H), 1.85 (br, 3H), 1.55 - 1.64 (m, 5H)。	626
269		δ 7.43 (s, 1H), 7.29 (d, $J = 12.4$ Hz, 2H), 6.10 - 6.20 (m, 1H), 4.17 - 4.22 (m, 2H), 3.96 (br, 2H), 3.69 - 3.77 (m, 2H), 3.03 - 3.18 (m, 4H), 2.72 - 2.76 (m, 2H), 2.60 - 2.65 (m, 2H), 2.32 - 2.39 (m, 1H), 1.93 - 2.03 (m, 4H), 1.71 - 1.90 (m, 6H), 1.56 - 1.59 (m, 2H)。	650
270		δ 7.51 (s, 1H), 7.35 (s, 2H), 6.13 - 6.16 (m, 1H), 4.28 - 4.32 (m, 2H), 4.17 - 4.24 (m, 2H), 3.74 (br, 2H), 3.43 - 3.47 (m, 1H), 3.06 - 3.30 (m, 6H), 2.72 - 2.75 (m, 2H), 2.24 - 2.32	636

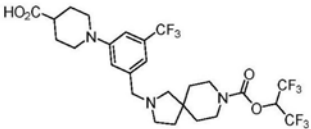
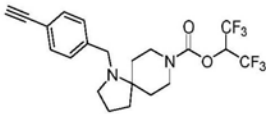
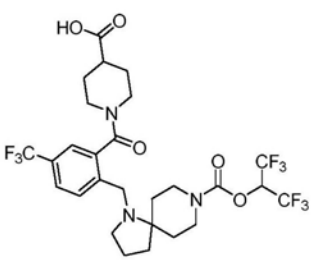
[1446]

		(m, 2H), 1.92 - 1.96 (m, 2H), 1.73 - 1.87 (m, 4H), 1.56 - 1.59 (m, 2H)。	
271		δ 7.77 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 6.10 - 6.20 (m, 1H), 4.48 - 4.51 (m, 1H), 4.19 - 4.23 (m, 2H), 3.78 - 3.86 (m, 2H), 3.62 - 3.66 (m, 1H), 3.04 - 3.22 (m, 4H), 2.73 - 2.76 (m, 2H), 2.59 - 2.64 (m, 1H), 1.58 - 2.08 (m, 12H)。	648
272		δ 7.40 - 7.41 (m, 3H), 6.08 - 6.16 (m, 1H), 4.16 - 4.26 (m, 4H), 3.66 (br, 2H), 3.40 - 3.43 (m, 1H), 3.00 - 3.30 (m, 6H), 2.68 - 2.72 (m, 2H), 2.21 - 2.30 (m, 2H), 1.69 - 1.97 (m, 6H), 1.55 - 1.59 (m, 2H)。	586
273		(氯仿-d) δ 7.65 - 7.66 (m, 1H), 7.27 - 7.31 (m, 2H), 5.70 - 5.83 (m, 1H), 5.47 - 5.53 (m, 2H), 4.17 - 4.25 (m, 2H), 3.66 (s, 2H), 2.92 - 3.15 (m, 4H), 2.62 - 2.69 (m, 4H), 2.26 - 2.27 (m, 1H), 1.67 - 1.94 (m, 10H), 1.48 - 1.52 (m, 2H)。	619
274		δ 7.10 (br, 2H), 7.02 (s, 1H), 6.14 - 6.18 (m, 1H), 4.40 (br, 1H), 4.21 - 4.28 (m, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.52 (br, 1H), 3.29 - 3.38 (m, 1H), 3.05 - 3.16 (m, 4H), 2.07 - 2.10 (m, 1H), 1.90 - 2.02 (m, 8H), 1.51 - 1.74 (m, 5H)。	620

[1447]

275		(氯仿- <i>d</i>) δ 7.61 (s, 1H), 7.44 - 7.57 (m, 2H), 5.70 - 5.83 (m, 1H), 5.49 (br, 2H), 4.17 - 4.26 (m, 2H), 3.71 - 3.82 (m, 2H), 3.57 (s, 2H), 2.84 - 3.06 (m, 4H), 2.64 - 2.64 (m, 2H), 2.01 - 2.02 (m, 3H), 1.73 - 1.89 (m, 10H), 1.42 - 1.52 (m, 2H)。	633
276		(氯仿- <i>d</i>) δ 7.51 - 7.53 (m, 2H), 7.37 - 7.43 (m, 1H), 5.71 - 5.80 (m, 1H), 5.51 (br, 2H), 4.54 - 4.78 (m, 1H), 4.20 (br, 2H), 3.93 - 4.00 (m, 1H), 3.35 - 3.51 (m, 2H), 2.70 - 3.18 (m, 4H), 2.35 - 2.62 (m, 3H), 2.01 (s, 1H), 1.60 - 1.91 (m, 9H), 1.64 (br, 1H), 1.21 - 1.30 (m, 1H)。	647
277		δ 7.32 (s, 1H), 7.20 - 7.23 (m, 2H), 6.09 - 6.18 (m, 1H), 4.07 - 4.13 (m, 4H), 3.80 - 3.95 (m, 1H), 3.73 - 3.76 (m, 1H), 3.59 - 3.64 (m, 2H), 3.51 - 3.55 (m, 3H), 3.17 (br, 2H), 2.84 - 3.08 (m, 4H), 1.92 - 1.97 (m, 2H), 1.68 - 1.70 (m, 4H)。	622
278		δ 7.34 (br, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.06 - 6.17 (m, 1H), 4.49 - 4.53 (m, 1H), 4.23 - 4.33 (m, 2H), 3.98 - 4.11 (m, 2H), 3.81 - 3.85 (m, 1H), 3.66 - 3.69 (m, 1H), 3.51 (br, 6H), 3.19 - 3.28 (m, 3H), 2.96 - 3.00 (m,	622

[1448]

		1H), 1.90 - 1.94 (m, 2H), 1.65 - 1.68 (m, 4H)。	
		δ 7.32 (s, 1H), 7.12 - 7.14 (m, 2H), 6.08 - 6.17 (m, 1H), 4.00 (br, 2H), 3.76 - 3.80 (m, 2H), 3.43 - 3.62 (m, 4H), 3.05 - 3.07 (m, 2H), 2.81 - 2.92 (m, 4H), 2.34 - 2.41 (m, 1H), 1.93-2.06 (m, 2H), 1.74 - 1.91 (m, 4H), 1.61 - 1.72 (m, 4H)。	620
[1449]		(氯仿- <i>d</i>) δ 7.42 - 7.44 (m, 2H), 7.26 - 7.28 (m, 2H), 5.71 - 5.80 (m, 1H), 4.17 - 4.25 (m, 2H), 3.58 (br, 2H), 2.91 - 3.05 (m, 3H), 2.64 - 2.66 (m, 2H), 1.66 - 1.80 (m, 6H), 1.43 - 1.50 (m, 2H)。	449
		δ 7.60 - 7.68 (m, 2H), 7.52 (s, 1H), 6.08 - 6.16 (m, 1H), 4.34 - 4.60 (m, 1H), 3.96 - 4.17 (m, 3H), 3.36 - 3.39 (m, 2H), 2.82 - 3.20 (m, 4H), 2.59 (br, 3H), 2.01 - 2.11 (m, 2H), 1.33 - 1.87 (m, 10H)。	648

[1450] II. 生物学评价

[1451] 采用以下体外和体内试验对化合物进行测试,以评估其MAGL和丝氨酸水解酶活性。

[1452] 基于体外竞争活性的蛋白质概况分析

[1453] 蛋白质组(小鼠脑膜部分或细胞裂解物)(50 μ L, 1.0mg/mL总蛋白质浓度)与不同浓度的抑制剂在37 $^{\circ}$ C下预温育。30min后,加入FP-Rh(1.0 μ L, 在DMSO中50 μ M),并将混合物在37 $^{\circ}$ C下再温育30min。反应用SDS上样缓冲液(50 μ L-4X)猝灭,并在SDS-PAGE上运行。凝胶成像后,通过使用ImageJ 1.43u软件测量对应于MAGL、ABHD6和FAAH的凝胶条带的荧光强度来确定丝氨酸水解酶活性。表2中示出了来自本试验的数据(在1 μ M时的%抑制)。

[1454] 基于体外竞争活性的蛋白质概况分析(人)

[1455] 蛋白质组(人前额叶皮质或细胞膜部分)(50 μ L, 1.0-2.0mg/总蛋白质浓度)与不同

浓度的抑制剂在37℃下预温育。30min后,加入FP-Rh或JW912 (1.0μL,在DMSO中50μM),并将混合物在室温下再温育30min。反应用SDS上样缓冲液(15μL-4X)猝灭,并在SDS-PAGE上运行。凝胶成像后,通过使用ImageJ 1.49k软件测量对应于MAGL的凝胶条带的荧光强度来确定丝氨酸水解酶活性。

[1456] 从抑制剂处理的小鼠制备小鼠脑蛋白质组

[1457] 通过口饲向野生型C57Bl/6J施用在媒介物如PEG400/乙醇/PBS (7/2/1) 中的抑制剂。施用后4h处死每只动物,并根据先前确立的方法(参见Niphakis, M.J.等人(2011) ACS Chem. Neurosci. 和Long, J.Z.等人, Nat. Chem. Biol. 5:37-44) 制备并分析脑蛋白质组。表2中示出了来自本试验的数据(在5mg/kg时的%抑制)。

[1458] 人MAGL在HEK293T细胞中的重组表达。

[1459] 根据先前报告的方法(参见Niphakis, Long和Blankman, J.L.等人(2007) Chem. Biol. 14:1347-1356),在HEK293T细胞中表达hMAGL。采用供竞争性ABPP实验使用的模拟蛋白质组来稀释细胞裂解物。

[1460] 表2

[1461]	实	MA	FAA	ABH	MA	MA	FAA	ABH	MA	FAA	ABH
	施	GL	H	D6	GL	GL	H	D6	GL	H	D6
	例	IC₅₀	IC₅₀	IC₅₀	IC₅₀	%抑	%抑	%抑	%抑	%抑	%抑

[1462]

	(小鼠)	(小鼠)	(小鼠)	(人)	制 1 μ M (小鼠)	制 1 μ M (小鼠)	制 1 μ M (小鼠)	制 5 mg/k g (小鼠)	制 5 mg/k g (小鼠)	制 5 mg/k g (小鼠)
1	**	*	*		###	#	#			
2	**	*	*		###	#	#			
3	**	*	*		###	#	#			
4	**	*	*		###	#	#	###	#	#
5	***	*	*		###	#	#	###	#	##
6	**	*	*							
7	***	*	*					###	###	#
8	***	*	*					###	##	##
9	***	*	*					###	#	#
10	***	*	*					###	##	#
11	**	*	*		###	#	#			
12	**	*	*		###	#	#			
13	**	*	*		###	#	#			
14	**	*	*		###	#	#			
15	**	*	*		###	#	#			
16	***	*	*	***	###	#	#	#	#	#
17	***	*	*		###	#	###	##	#	#

[1463]

18	***	*	*		###	#	##	##	#	#
19	***	*	*					##	#	#
20	***	*	*	***				##	#	#
21	***	*	**		###	#	###	###	#	##
22	***	*	**		###	#	###	###	#	#
23	***	*	*		###	#	#	##	#	#
24	***	*	*		###	#	#	###	#	#
25	***	*	**		###	#	###	##	#	#
26	***	*	**		###	#	###	##	#	#
27	**	*	*					###	#	#
28	***	*	*					###	#	#
29	***	*	*		###	#	###	###	##	###
30	***	*	*		###	#	#	###	#	#
31	***	*	*		###	#	#	###	#	##
32	***	*	*		###	#	#	###	#	#
33	***	*	*		###	#	#	###	##	#
34	***	*	*		###	#	#	###	#	#
35	***	*	*		###	#	#	###	#	#
36	***	*	*		###	#	#	###	#	#
37	***	*	*		###	#	#	###	#	#
38	***	*	*		###	##	#			
39	***	*	*		###	#	#			
40	***	*	*		###	#	#			

[1464]

41	***	*	*		###	#	#			
42	***	*	*		###	#	#	###	#	#
43	***	*	*		###	#	#	##	#	#
44	**	*	*							
45	***	*	*					##	#	#
46	***	*	*					###	#	#
47	***	*	*		###	#	#	###	#	#
48	***	*	**		###	#	###	###	#	##
49	**	*	*		###	#	#			
50	***	*	*		###	#	##	##	#	#
51	***	*	*		###	#	#	##	#	#
52	***	*	*		###	#	#	#	#	#
53	**	*	*	***	###	#	#			
54	***	*	*		###	#	#	##	#	#
55	***	*	*		###	#	#			
56	**	*	*		##	#	#			
57	**	*	*		###	#	#			
58	**	*	**		###	#	###			
59	**	*	*		###	#	#			
60	***	*	*		###	#	#	###	##	#
61	***	*	*		###	##	##	###	###	#
62	***	*	*		###	#	#	###	##	##
63	**	*	*		###	#	#			

[1465]

64	***	*	*		###	#	#	##	#	#
65	***	*	*		###	#	##	##	#	##
66	***	*	*		###	#	#	##	#	#
67	***	*	*		###	#	#	###	#	#
68	***	*	*	***	###	#	#	###	#	#
69	**		*		###	#	#			
70	***	*	**		###	#	###	###	#	###
71	***	*	*		###	#	##	###	#	##
72	***	*	*		###	#	#	##	#	#
73	***	*	*		###	#	#	##	#	#
74	***	*	*		###	#	##	##	#	#
75	***	*	*		###	#	#	###	#	#
76	***	*	*		###	#	#	###	#	#
77	***	*	*		###	#	#	###	#	#
78	***	*	*		###	#	#	##	#	#
79	***	*	*		###	#	#	###	#	#
80	***	*	*		###	#	#	###	##	##
81	***	*	*		###	#	#	###	#	#
82	***	*	*		###	#	#	###	#	#
83	***	*	*		###	#	#			
84	**	*	*		###	#	#	###	#	#
85	***	*	*		###	#	#	###	#	#
86	***	*	*		###	#	#	###	#	#

[1466]

87	***	*	*		###	#	#	##	#	#
88	***	*	*		###	#	#	##	#	#
89	***	*	*		###	#	#	#	#	#
90	***	*	*		###	#	#	##	#	#
91	***	*	*		###	#	#	###	#	#
92	***	*	**		###	#	###			
93	***	*	*		###	#	#	###	#	#
94	***	*	*		###	#	#	#	#	#
95	**	*	*		##	#	#			
96	***	*	*		###	#	#	###	#	#
97	***	*	*		###	#	#	###	#	#
98	**	*	*		###	#	#			
99	***	*	*		###	#	#	###	#	#
100	***	*	*		###	#	#	###	#	#
101	***	*	*		###	#	#	###	#	#
102	***	*	*		###	#	#	###	#	#
103	**	*	**		###	#	###			
104	***	*	*		###	##	#	##	#	#
10	***	*	*		###	#	#	#	#	#

[1467]

5										
106	**	*	*		###	#	#			
107	***	*	*		###	#	#	###	##	#
108	***	*	*		###	#	#	###	#	#
109	***	*	*		###	#	#			
110	***	*	*		###	#	#			
111	***	*	*		###	#	#			
112	***	*	*		###	#	#			
113	***	*	*		###	#	#			
114	***	*	*		###	#	##			
115	**	*	*		###	#	#			
116	***	*	*		###	#	#			
117	**	*	*		###	#	#			

[1468]

11 8	*	*	*	**	##	#	#			
11 9	***	*	**	***	###	#	###	###	#	###
12 0	***	*	*	***	###	#	#	###	#	#
12 1	***	*	*	***	###	#	#	###	#	#
12 2	***	*	*	***	###	#	#	###	##	##
12 3	***	*	*	***	###	#	#	###	#	##
12 4	***	*	*		###	#	#	###	#	#
12 5	***	*	*		###	#	#	###	#	#
12 6	***	*	*		###	#	##			
12 7	**	*	*		###	#	##			
12 8	***	*	*		###	#	#	###	#	#
12 9	***	*	*		###	#	##	###	#	#
13	***	*	*		###	#	##	###	#	#

[1469]

0										
13 1	***	*	*		###	#	#			
13 2	***	*	*		###	#	#	###	#	#
13 3	***	*	*	***	###	#	#	###	#	#
13 4	***	*	*	***	###	#	#	###	#	#
13 5	***	*	**		###	#	###			
13 6	**	*	**		###	#	###			
13 7	**	*	***		###	#	###			
13 8	**	*	***		###	#	###			
13 9	**	*	**		###	#	###			
14 0	***	*	**		###	#	###			
14 1	**	*	**		###	#	###			
14 2	**	*	*		###	#	#			

[1470]

14 3	***	*	*		###	#	#			
14 4	**	*	*		###	#	##			
14 5	***	*	*		###	#	#			
14 6	***	*	*		###	#	##	###	#	##
14 7	**	*	*		###	#	#			
14 8	***	*	*		###	#	#			
14 9	**	*	*		###	#	##			
15 0	***	*	*		###	#	#	###	#	#
15 1	***	*	*		###	#	#	###	##	##
15 2	***	*	**		###	#	###	###	#	###
15 3	**	*	***		###	#	###			
15 4	***	*	**		###	#	###			
15	***	*	**		###	#	###			

[1471]

5										
15 6	***	*	**		###	#	###			
15 7	***	*	**		###	#	###	###	#	##
15 8	**	*	*		###	#	#			
15 9	***	*	*		###	#	###			
16 0	***	*	***		###	#	###			
16 1	***	*	***		###	#	###			
16 2	***	*	**		###	#	###			
16 3	***	*	**		###	#	##			
16 4	***	*	**		###	#	###			
16 5	***	*	*		###	#	##			
16 6	***	*	*		###	#	#	#	#	#
16 7	***	*	*		###	#	##			

[1472]

16 8	***	*	*		###	#	#	##	#	#
16 9	***	*	*		###	#	##			
17 0	***	*	*		###	#	#	##	#	#
17 1	**	*	*		###	#	#			
17 2	***	*	*		###	#	#	#	#	#
17 3	***	*	*		###	#	##	##	#	#
17 4	***	*	*		###	#	##	##	#	#
17 5	***	*	*		###	#	#			
17 6	***	*	*		###	#	#	##	#	#
17 7	**	*	*		###	#	##	###	#	#
17 8	***	*	*	***	###	#	##			
17 9	**	*	*	***	###	#	#	###	##	#
18	***	*	*		###	#	#	###	##	##

[1473]

0										
18 1	***	*	**		###	#	##			
18 2	***	*	*	**	###	#	#			
18 3	***	*	*		###	#	##	###	#	#
18 4	***	*	*		###	#	#	###	#	#
18 5	**	*	**		###	#	###			
18 6	**	*	**		###	#	##			
18 7	***	*	**		###	#	###			
18 8	**	*	**		###	#	##			
18 9	***	*	**		###	#	##	##	#	#
19 0	***	*	*		###	#	#			
19 1	**	*	*		###	#	##			
19 2	***	*	**		###	#	##			

[1474]

19 3				***	###	#	#	##	#	#
19 4				***	###	#	#	##	#	#
19 5	***	*	*	***	###	#	#	#	#	#
19 6				***	###	#	#	###	#	#
19 7	**	*	*	***	###	#	##	#	#	#
19 8				***	###	#	#			
19 9	***	*	*	***	###	#	##	##	#	#
20 0				***	###	#	#	##	#	#
20 1				***	###	#	###			
20 2				***	###	#	###			
20 3				***	###	#	#			
20 4				***	###	#	#			
20				***	###	#	##			

[1475]

5										
20 6				***	###	#	##			
20 7					###	#	#			
20 8					###	#	###			
20 9				***	###	#	##			
21 0				***	###	#	#	###	#	##
21 1				***	###	#	#	##	#	#
21 2					###	#	#			
21 3					###	#	#			
21 4				***	###	#	#	###	#	#
21 5				***	###	#	###			
21 6				***	###	#	##	##	#	#
21 7				***	###	#	#	###	#	#

[1476]

21 8				***	###	#	#	##	#	#
21 9				***	###	#	###			
22 0					##	#	#			
22 1				***	###	#	#	###	#	#
22 2				***	###	#	#			
22 3				***	###	#	#			
22 4					##	#	#			
22 5				***	###	#	#			
22 6				***	###	#	#	###	#	#
22 7					#	#	#			
22 8				***	###	#	###			
22 9				***	###	#	###			
23				***	###	#	#	##	#	#

[1477]

0										
23 1				***	###	#	#			
23 2				***	###	#	##			
23 3				***	###	#	##			
23 4				***	###	#	###			
23 5				**	###	#	#			
23 6				***	###	#	#	###	#	#
23 7				**	###	#	##			
23 8	**	*	*	***	###	#	#	###	#	#
23 9				***	###	#	#			
24 0				***	###	#	#	###	#	#
24 1				***	###	#	###			
24 2					##	#	##			

[1478]

24 3				**	###	#	#			
24 4				***	###	#	#	###	#	#
24 5				***	###	#	###			
24 6				**	###	#	##			
24 7				***	###	#	###			
24 8				***	###	#	#	###	#	#
24 9				***	###	#	#	##	#	#
25 0					###	#	#			
25 1					##	#	#			
25 2				***	###	#	###			
25 3				***	###	#	#	##	#	#
25 4					##	#	#			
25				**	###	#	##			

[1479]

5										
25 6				***	###	#	#	#	#	#
25 7					#	#	#			
25 8				*	###	#	###			
25 9					#	#	#			
26 0				**	###	#	#			
26 1				***	##	#	#			
26 2				***	###	#	#	##	#	#
26 3				***	###	#	##			
26 4				***	###	#	###			
26 5				***	###	#	###			
26 6				**	###	#	#			
26 7				***	###	#	###	#	#	#

[1480]

26 8				***	###	#	##	##	#	##
26 9				***	###	#	#	##	#	#
27 0				***	###	#	#	##	#	#
27 1				***	###	#	##			
27 2				***	###	#	#	###	#	#
27 3					###	#	##			
27 4				***	###	#	##	###	#	#
27 5				***	###	#	##	###	#	#
27 6				***	###	#	##			
27 7				***	###	#	###			
27 8				***	###	#	###			
27 9				***	###	#	###			
28				***	###	#	#			

[1481]

0										
28 1				***	###	#	##	#	#	#

[1482] ***为小于100nM;**为1000-100nM;*为大于1000nM。

[1483] ###为 $\geq 75\%$;##为等于或大于25%,但小于75%;#为 $< 25\%$ 。