(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 118878514 A
(43)申请公布日 2024.11.01

(21)申请号 202410447842.5

(22)申请日 2021.02.24

(30)优先权数据
62/981,418 2020.02.25 US
63/139,262 2021.01.19 US

(62)分案原申请数据
202180029911.5 2021.02.24

(71)申请人 TES制药有限责任公司
地址 意大利佩鲁贾

(72)发明人 R·佩里恰里

(74)专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494
专利代理师 封新琴

(51)Int.Cl.
C07D 401/12(2006.01)
C07D 417/14(2006.01)
C07D 207/16(2006.01)
C07D 513/04(2006.01)
C07D 409/04(2006.01)
C07D 409/14(2006.01)
C07D 403/12(2006.01)
C07D 413/12(2006.01)
C07D 405/14(2006.01)
A61K 31/4725(2006.01)
A61K 31/4439(2006.01)
A61K 31/40(2006.01)
A61K 31/437(2006.01)
A61K 31/4025(2006.01)
A61K 31/4365(2006.01)
A61K 31/454(2006.01)
A61K 31/506(2006.01)
A61K 31/423(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)
A61P 37/06(2006.01)
A61P 35/02(2006.01)
A61P 1/00(2006.01)
A61P 1/04(2006.01)
A61P 29/00(2006.01)
A61P 1/16(2006.01)
A61P 3/10(2006.01)
A61P 3/06(2006.01)
A61P 3/04(2006.01)

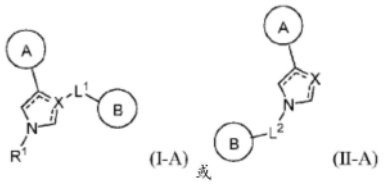
权利要求书5页 说明书216页

(54)发明名称

用于调节NR2F6的杂环化合物

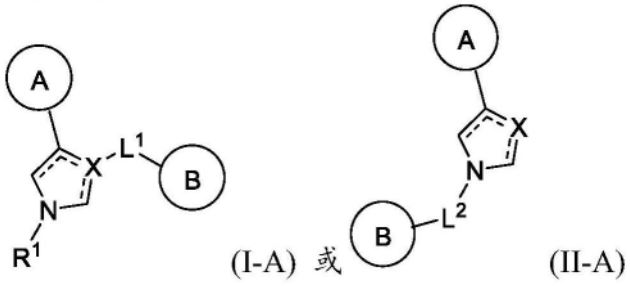
(57)摘要

本公开文本涉及能够调节NR2F6的活性的化合物。本公开文本的化合物可以用于预防和/或治疗与调节NR2F6活性相关的疾病和障碍。



CN 118878514 A

1.一种由式(I-A)或(II-A)表示的化合物:



或其药学上可接受的盐和互变异构体,其中:

每个═══独立地表示单键或双键;

X是N、NH、C、CH或CH_2;

R^1是H、C_{1-6}烷基、环烷基、杂环基、-C(O)R^{1a}、-CH_2-芳基、-CH_2-杂芳基、芳基或杂芳基;其中R^{1a}是C_{1-6}烷基;并且其中-CH_2-芳基、-CH_2-杂芳基、芳基和杂芳基任选地被C_{1-6}烷基或卤基取代;

A是烷基、环烷基、杂环基、稠合双环芳基、稠合双环杂芳基、-CH_2-芳基、-CH_2-杂芳基、芳基或杂芳基;其中所述芳基或杂芳基任选地被芳基、杂芳基、-Y^A-芳基、或-Y^A-杂芳基取代;其中Y^A是-O-、-C(O)-、-N(R^{A1})-、S(O)-、或-S(O)$_2$-;其中R^{A1}是H或C_{1-6}烷基;

其中所述稠合双环芳基、所述稠合双环杂芳基、-CH_2-芳基、-CH_2-杂芳基、每个芳基和每个杂芳基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:烷基、卤基、卤代烷基、-CN、-N(R^A)$_2$、-OH和-O-烷基;其中每个R^A独立地是H或C_{1-6}烷基;

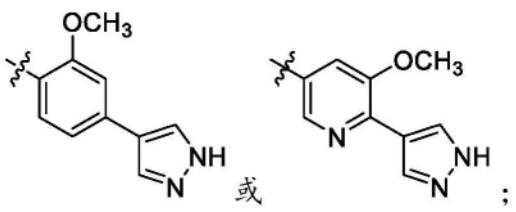
L^1是-C(O)-NR^{L1}-、-O-C(S)-NR^{L1}-、-O-C(O)-NR^{L1}-、-NR^{L1}-C(O)-、-NR^{L1}-C(O)-O-、-NH-C(O)-NH-、-NR^{L1}-C(S)-NR^{L1}-、-NR^{L1}-S(O)$_2$-、-S(O)$_2$-NR^{L1}-、-CH_2-CH_2-、-CH_2-NR^{L1}-、-NR^{L1}-CH_2-、-CH_2-O-、-O-CH_2-、-O-、-NH-、-C(O)-氮杂环丁烷基、-CH_2-NR^{L1}-C(O)-、-C(O)-NR^{L1}-CH_2-、或-C(O)-;其中每个R^{L1}独立地是H或C_{1-6}烷基;并且

L^2是-C(O)-NR^{L2}-、-S(O)$_2$-NR^{L2}-、-CH_2-CH_2-、-C(S)-NR^{L2}-、-C(O)-、或-S(O)$_2$-;其中每个R^{L2}独立地是H或C_{1-6}烷基;并且

B是稠合双环芳基、稠合双环杂芳基、-CH_2-芳基、-CH_2-杂芳基、芳基、杂芳基、环烷基、-CH_2-杂环基、或杂环基,其中所述芳基、杂芳基、环烷基、或杂环基任选地被芳基、杂芳基、-Y^B-芳基、-Y^B-杂芳基、-Y^B-杂环基、或环烷基取代;其中Y^B是-O-、-CH_2-、-C(O)-、-N(R^{B1})-、-S(O)-、或-S(O)$_2$-;其中R^{B1}是H或C_{1-6}烷基;

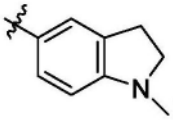
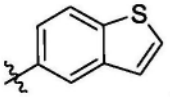
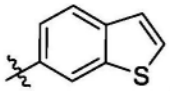
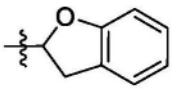
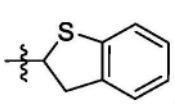
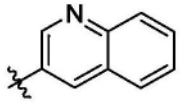
其中所述稠合双环芳基、所述稠合双环杂芳基、-CH_2-芳基、-CH_2-杂芳基、每个芳基、每个杂芳基、每个环烷基、-CH_2-杂环基和每个杂环基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:烷基、卤基、卤代烷基、-CN、-N(R^{B2})$_2$、-OH、-O-烷基、和氧代基;其中每个R^{B2}独立地是H或C_{1-6}烷基;

其中当所述化合物是式(I-A);A是苯基,并且L^1是-C(O)-NH-时;那么B不是



;

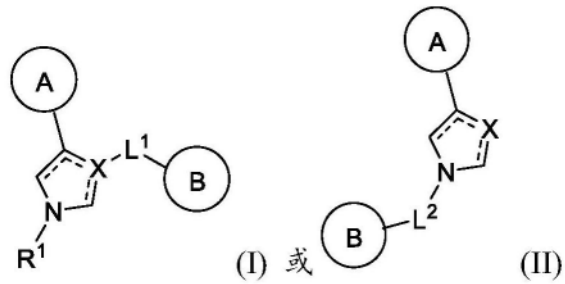
其中当所述化合物是式(I-A);A是经取代的苯基并且B是经取代的苯基时;那么L^1不是-C(O)-NH-、-NH-C(O)-、-NCH_3-C(O)-或-NH-C(O)-NH-;

其中当所述化合物是式(I-A);L^1是-C(O)-NR^{L1}-CH_2-并且B是任选经取代的苯基、经取代的吡啶基、或时;那么A不是经取代的苯基、经取代的吡啶基、经取代的噻吩基、经取代的噻唑基、经取代的吡唑基、、、、或;

其中当所述化合物是式(I-A);B是任选经取代的-CH_2-芳基并且A是任选经取代的芳基时;那么L^1不是-C(O)-NH-;

其中当所述化合物是式(II-A);A是任选经取代的苯基并且B是任选经取代的苯基时,那么L^1不是-C(O)-NCH_3-。

2.一种式(I)或(II)的化合物:



或其药学上可接受的盐或互变异构体,其中:

每个═══独立地表示单键或双键;

X是N、NH、C、CH或CH_2;

R^1是H、C_{1-6}烷基、环烷基、杂环基、-C(O)R^{1a}、-CH_2-芳基、-CH_2-杂芳基、芳基或杂芳基;其中R^{1a}是C_{1-6}烷基;并且其中-CH_2-芳基、-CH_2-杂芳基、芳基和杂芳基任选地被C_{1-6}烷基或卤基取代;

A是烷基、环烷基、杂环基、稠合双环芳基、稠合双环杂芳基、-CH_2-芳基、-CH_2-杂芳基、芳基或杂芳基;其中所述芳基或杂芳基任选地被芳基、杂芳基、-Y^A-芳基、或-Y^A-杂芳基取代;其中Y^A是-O-、-C(O)-、-N(R^{A1})-、-S(O)-、或-$S(O)_2$-;其中R^{A1}是H或C_{1-6}烷基;

其中所述稠合双环芳基、所述稠合双环杂芳基、-CH_2-芳基、-CH_2-杂芳基、每个芳基和每个杂芳基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:烷基、卤基、-CN、-$N(R^A)_2$、-OH和-O-烷基;其中每个R^A独立地是H或C_{1-6}烷基;

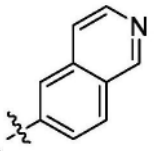
L^1是-C(O)-NR^{L1}-、-O-C(S)-NR^{L1}-、-O-C(O)-NR^{L1}-、-NR^{L1}-C(O)-、-NR^{L1}-C(O)-O-、-NH-C(O)-NH-、-NR^{L1}-C(S)-NR^{L1}-、-NR^{L1}-$S(O)_2$-、-$S(O)_2$-NR^{L1}-、-CH_2-CH_2-、-CH_2-NR^{L1}-、-NR^{L1}-CH_2-、-CH_2-O-、-O-CH_2-、-O-、-NH-、-C(O)-氮杂环丁烷基、-CH_2-NR^{L1}-C(O)-、或-C(O)-NR^{L1}-CH_2-;其中每个R^{L1}独立地是H或C_{1-6}烷基;并且

L^2是-C(O)-NR^{L2}-、-$S(O)_2$-NR^{L2}-、-CH_2-CH_2-、-C(S)-NR^{L2}-、-C(O)-、或-$S(O)_2$-;其中每个

R^{L2}独立地是H或C_{1-6}烷基;并且

B是稠合双环芳基、稠合双环杂芳基、-CH_2-芳基、-CH_2-杂芳基、芳基、杂芳基、环烷基、或-CH_2-杂环基,其中所述芳基或杂芳基任选地被芳基、杂芳基、-Y^B-芳基或-Y^B-杂芳基取代;其中Y^B是-O-、-C(O)-、-N(R^{B1})-、-S(O)-、或-$S(O)_2$-;其中R^{B1}是H或C_{1-6}烷基;

其中所述稠合双环芳基、所述稠合双环杂芳基、-CH_2-芳基、-CH_2-杂芳基、每个芳基、每个杂芳基、环烷基、和-CH_2-杂环基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:烷基、卤基、-CN、$N(R^{B2})_2$、-OH和-O-烷基;其中每个R^{B2}独立地是H或C_{1-6}烷基;

其中当所述化合物是式(I);A是任选经取代的苯基或噻吩基,并且L^1是-C(O)-NH-时,那么B不是;

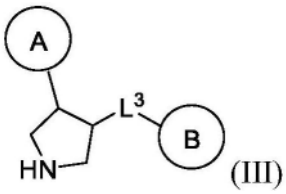
其中当所述化合物是式(I);A是经取代的苯基并且B是经取代的苯基时,那么L^1不是-C(O)-NH-、-NH-C(O)-、-NCH_3-C(O)-或

-NH-C(O)-NH-;

其中当所述化合物是式(I);B是任选经取代的-CH_2-芳基并且A是任选经取代的芳基时;那么L^1不是-C(O)-NH-;

其中当所述化合物是式(II);A是任选经取代的苯基并且B是任选经取代的苯基时,那么L^1不是-C(O)-NCH_3-。

3.一种式(III)的化合物:



(III)

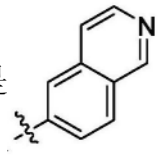
或其药学上可接受的盐或互变异构体,其中:

A是芳基或5至6元杂芳基,其中所述芳基和杂芳基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:烷基、卤基、-OH和-O-烷基;

L^3是-C(O)-NR^{L3}-、-O-C(S)-NR^{L3}-、-O-C(O)-NR^{L3}-、-NR^{L3}-C(O)-、-NR^{L3}-C(S)-NR^{L3}-、-NR^{L3}-S(O)-、-S(O)-NR^{L3}-、-CH_2-CH_2-、-CH_2-NR^{L3}-、-NR^{L3}-CH_2-、-CH_2-O-、-O-CH_2-、或-O-;其中每个R^{L3}独立地是氢或C_{1-6}烷基;并且

B是稠合双环芳基、稠合双环杂芳基、-CH_2-芳基、-CH_2-杂芳基、芳基、或杂芳基,其中所述芳基或杂芳基任选地被芳基或杂芳基取代;

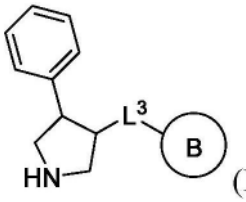
其中所述稠合双环芳基、所述稠合双环杂芳基、-CH_2-芳基、-CH_2-杂芳基、每个芳基和每个杂芳基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:烷基、卤基、-OH和-O-烷基;

其中当A是任选经取代的苯基或噻吩基并且L^3是-C(O)-NH-时,那么B不是;

其中当A是经取代的苯基并且B是经取代的苯基时,那么L^3不是-C(O)-NH-、-NH-C(O)-、-NCH_3-C(O)-、或-NH-C(O)-NH-;

其中当所述化合物是式(I);B是任选经取代的-CH_2-芳基并且A是任选经取代的芳基时;那么L^3不是-C(O)-NH-。

4.一种式(IV)的化合物:



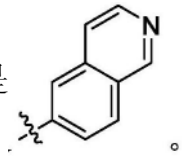
(IV)

或其药学上可接受的盐或互变异构体,其中:

L^3是-C(O)-NR^{L3}-、-O-C(S)-NR^{L3}-、-O-C(O)-NR^{L3}-、-NR^{L3}-C(O)-、-NR^{L3}-C(S)-NR^{L3}-、-NR^{L3}-$S(O)_2$-、-$S(O)_2$-NR^{L3}-、-CH_2-CH_2-、-CH_2-NR^{L3}-、-NR^{L3}-CH_2-、-CH_2-O-、-O-CH_2-、或-O-;其中每个R^{L3}独立地是氢或C_{1-6}烷基;并且

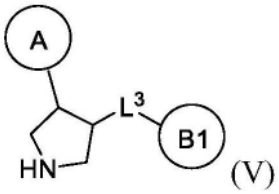
B是稠合双环芳基、稠合双环杂芳基、-CH_2-芳基、-CH_2-杂芳基、芳基、或杂芳基,其中所述芳基或杂芳基任选地被芳基或杂芳基取代;

其中所述稠合双环芳基、所述稠合双环杂芳基、-CH_2-芳基、-CH_2-杂芳基、每个芳基和每个杂芳基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:烷基、卤基、-OH和-O-烷基;

其中当L^3是-C(O)-NH-时,那么B不是 

。

5.一种式(V)的化合物:



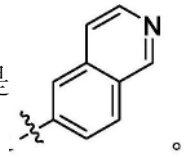
(V)

或其药学上可接受的盐或互变异构体,其中:

A是芳基或5至6元杂芳基,其中所述芳基和杂芳基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:烷基、卤基、-OH和-O-烷基;

L^3是-C(O)-NR^{L3}-、-O-C(S)-NR^{L3}-、-O-C(O)-NR^{L3}-、-NR^{L3}-C(O)-、-NR^{L3}-C(S)-NR^{L3}-、-NR^{L3}-$S(O)_2$-、-$S(O)_2$-NR^{L3}-、-CH_2-CH_2-、-CH_2-NR^{L3}-、-NR^{L3}-CH_2-、-CH_2-O-、-O-CH_2-、或-O-;其中每个R^{L3}独立地是氢或C_{1-6}烷基;并且

B1是稠合双环芳基或稠合双环杂芳基;其中所述稠合双环芳基和所述稠合双环杂芳基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:烷基、卤基、-OH和-O-烷基;

其中当A是任选经取代的苯基或噻吩基并且L^3是-C(O)-NH-时,那么B不是 

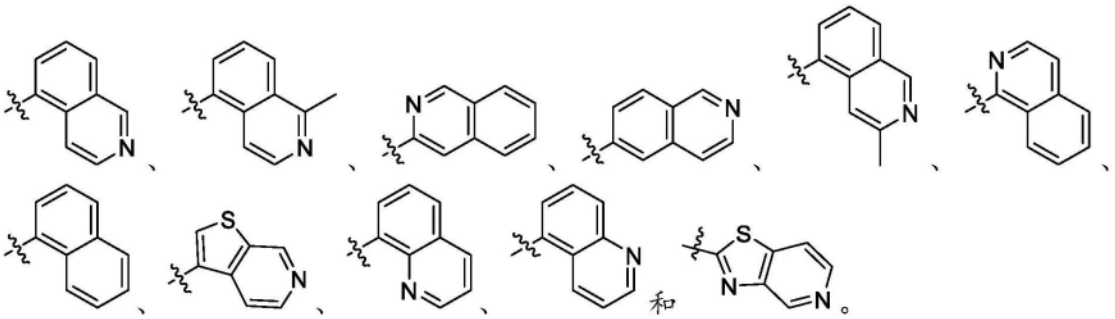
。

6.根据权利要求5所述的化合物或其药学上可接受的盐或互变异构体,其中B1是稠合双环芳基。

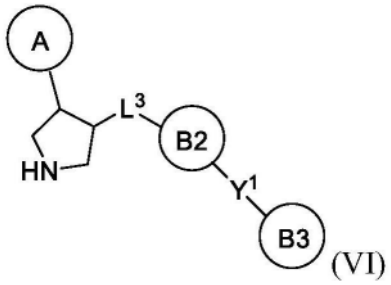
7.根据权利要求5所述的化合物或其药学上可接受的盐或互变异构体,其中B1是稠合

双环杂芳基。

8.根据权利要求5所述的化合物或其药学上可接受的盐或互变异构体,其中B1选自



9.一种式(VI)的化合物:



(VI)

或其药学上可接受的盐或互变异构体,其中:

A是芳基或5至6元杂芳基,其中所述芳基和杂芳基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:烷基、卤基、-OH和-O-烷基;

L^3是-C(O)-NR^{L3}-、-O-C(S)-NR^{L3}-、-O-C(O)-NR^{L3}-、-NR^{L3}-C(O)-、-NR^{L3}-C(S)-NR^{L3}-、-NR^{L3}-$S(O)_2$-、-$S(O)_2$-NR^{L3}-、-CH_2-CH_2-、-CH_2-NR^{L3}-、-NR^{L3}-CH_2-、-CH_2-O-、-O-CH_2-、或-O-;其中每个R^{L3}独立地是氢或C_{1-6}烷基;并且

B2是单环芳基或单环杂芳基;其中所述芳基和杂芳基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:烷基、卤基、-OH和-O-烷基;

Y^1不存在,是-O-、-C(O)-、-N(R^Y)-、-S(O)-、或-$S(O)_2$-;其中R^Y是H或C_{1-6}烷基;并且

B3是单环芳基或单环杂芳基;其中所述芳基和杂芳基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:烷基、卤基、-OH和-O-烷基。

10.根据权利要求9所述的化合物或其药学上可接受的盐或互变异构体,其中B2是单环芳基。

用于调节NR2F6的杂环化合物

本申请是申请日为2021年2月24日、申请号为202180029911.5(国际申请号为PCT/EP2021/054559)、名称为“用于调节NR2F6的杂环化合物”的发明专利申请的分案申请。

相关申请的交叉引用

[0001] 本申请要求2020年2月25日提交的美国临时申请号62/981,418和2021年1月19日提交的美国临时申请号63/139,262的权益,将这些申请的内容通过引用以其全文并入本文。

技术领域

[0002] 本公开文本涉及能够调节NR2F6的活性的化合物。本公开文本的化合物可以用于预防和/或治疗与调节NR2F6活性相关的疾病和障碍。

背景技术

[0003] 核受体亚家族2的F组成员6(NR2F6),也称为核受体Ear2和COUP-TFIII,是配体激活受体的核受体(NR)超家族的孤儿成员。NR展现出共同的模块结构并且在稳态功能中发挥重要作用。NR功能的失调与几种病理状态(包括癌症、炎症和代谢综合征)有关。

[0004] NR2F6通过不同的机制调节靶基因表达,并且与其他NR诸如RAR竞争与RXR的异二聚化。对于甲状腺激素核受体(TR)也报道了类似的机制,而NR2F6与TR之间的直接相互作用导致TR活性的基础和T3依赖性激活减少。NR2F6活性通过与其他NR直接结合作为反式阻遏物发挥重要作用。

[0005] NR2F6通过抑制诸如IL-2、TNFα、IFNγ和IL-17等促炎细胞因子的表达来限制免疫系统的激活。它们的下调是通过NR2F6与激活T细胞核因子(NFAT)/AP-1之间的直接相互作用介导的。NR2F6和NFAT竞争相同的基因座。此外,NR与NFAT相互作用,阻止其结合DNA反应元件。NR2F6也与RORγ(NR1F3)竞争相同的基因座(即,IL-17a)。诱变研究已经证明NR2F6反式阻遏物的活性依赖于其DNA结合结构域和配体结合结构域两者的完整性。翻译后修饰(即,磷酸化)调节NR2F6的功能。

[0006] 免疫疗法利用小分子化合物、单克隆抗体、细胞疗法及其药物组合物来调节过继免疫系统和先天免疫系统两者。免疫疗法已成功应用于不同的治疗领域,诸如肿瘤学和自身免疫性障碍。

[0007] NR2F6在免疫介导的癌症监视中起着至关重要的作用。NR2F6缺陷小鼠显示出有利于抗肿瘤反应的免疫组织结构(immune contexture),例如通过上调CD4+和CD8+两者中的IL-17和其他促炎细胞因子(TNFα、IFNγ和IL-2)。因此,NR2F6控制肿瘤免疫的幅度,并且充当抗癌疗法的新颖潜在免疫检查点。

[0008] NR2F6与其他免疫检查点交叉交流。例如,NR2F6基因切除显示免疫细胞中PD-L1的表达增加。此外,生发NR2F6基因敲除和体现短期NR2F6敲除的过继细胞疗法(ACT)两者都显示出协同抗癌作用与其他免疫检查点(即,PD-L1、CTLA-4)的阻断的组合。NR2F6抑制和下调都可以增加免疫检查点抑制剂的功效。

[0009] 基因组研究提出NR2F6是调节细胞分化的关键蛋白。NR2F6在维持白血病细胞层次体系中的克隆形成状态中起着至关重要的作用。此外,NR2F6在未分化的癌症干细胞中过表达,而其切除导致分化以及随之增加凋亡率。

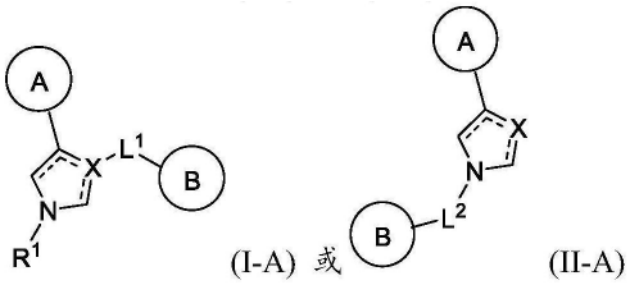
[0010] NR2F6 KO小鼠超易感于炎症状态(即,实验性自身免疫性脑脊髓炎(EAE)),并且它们表现出比野生型小鼠更快的发作和更高的总体临床得分两者。NR2F6 KO小鼠的特征还在于CNS浸润的IL-17-IFNγ双阳性CD4+效应T细胞和高反应性Th17细胞的数量更多。

[0011] 除了控制免疫和炎症,NR2F6活性对肠道稳态至关重要。NR2F6反式激活负责维持肠道屏障的基因,诸如Muc2。与野生型小鼠相比,NR2F6的基因切除使结肠炎小鼠模型中的状况恶化,并且与野生型小鼠相比,Nr2f6-/-小鼠对DSS诱导的结肠炎的易感性增加,其特征在于临床疾病表型加重和免疫细胞浸润增强。Nr2f6-/-CD4+T细胞不是结肠炎症和疾病病理增加的主要原因。相反,结肠上皮细胞中NR2F6的丧失增强了肠道通透性,导致Nr2f6缺陷小鼠自发性结肠炎。NR2F6通过人结肠癌细胞系LoVo和原代小鼠结肠上皮细胞直接反式激活Muc2表达。NR2F6的丧失改变肠道通透性,并且导致Nr2f6缺陷小鼠自发性迟发性结肠炎。NR2F6的选择性激动剂可能代表治疗某些形式的人类IBD的新颖治疗策略。

[0012] 因此,NR2F6调节代表一种调节几种疾病(包括癌症)和免疫相关障碍(诸如自身免疫性疾病)中的过继免疫和先天免疫并且增加对免疫检查点抑制剂和过继细胞疗法的功效的新颖方法。此外,NR2F6调节还胃肠障碍。在某些实施方案中,本公开文本涉及使用能够调节NR2F6活性的小分子化合物及其药物组合物的方法以及制造所述化合物及其药物组合物的方法。

发明内容

[0013] 本公开文本提供了一种由式(I-A)或(II-A)表示的化合物:



以及其药学上可接受的盐和互变异构体,其中:

每个===独立地表示单键或双键;

X是N、NH、C、CH或CH_2;

R^1是H、C_{1-6}烷基、环烷基、杂环基、-C(O)R^{1a}、-CH_2-芳基、-CH_2-杂芳基、芳基或杂芳基;其中R^{1a}是C_{1-6}烷基;并且其中-CH_2-芳基、-CH_2-杂芳基、芳基和杂芳基任选地被C_{1-6}烷基或卤基取代;

A是烷基、环烷基、杂环基、稠合双环芳基、稠合双环杂芳基、-CH_2-芳基、-CH_2-杂芳基、芳基或杂芳基;其中所述芳基或杂芳基任选地被芳基、杂芳基、-Y^A-芳基、或-Y^A-杂芳基取代;其中Y^A是-O-、-C(O)-、-N(R^{A1})-、S(O)-、或-S(O)$_2$-;其中R^{A1}是H或C_{1-6}烷基;

其中所述稠合双环芳基、所述稠合双环杂芳基、-CH_2-芳基、-CH_2-杂芳基、每个芳基和每个杂芳基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:烷基、卤基、卤代烷基、-CN;

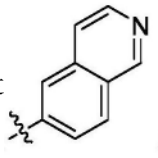
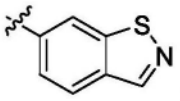
-$N(R^A)_2$、-OH和-O-烷基;其中每个R^A独立地是H或C_{1-6}烷基;

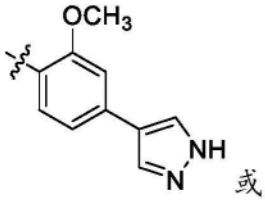
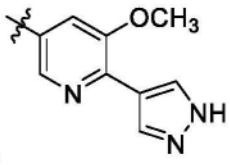
L^1是-C(O)-NR^{L1}-、-O-C(S)-NR^{L1}-、-O-C(O)-NR^{L1}-、-NR^{L1}-C(O)-、-NR^{L1}-C(O)-O-、-NH-C(O)-NH-、-NR^{L1}-C(S)-NR^{L1}-、-NR^{L1}-$S(O)_2$-、-$S(O)_2$-NR^{L1}-、-CH_2-CH_2-、-CH_2-NR^{L1}-、-NR^{L1}-CH_2-、-CH_2-O-、-O-CH_2-、-O-、-NH-、-C(O)-氮杂环丁烷基、-CH_2-NR^{L1}-C(O)-、-C(O)-NR^{L1}-CH_2-、或-C(O)-;其中每个R^{L1}独立地是H或C_{1-6}烷基;并且

L^2是-C(O)-NR^{L2}-、-$S(O)_2$-NR^{L2}-、-CH_2-CH_2-、-C(S)-NR^{L2}-、-C(O)-、或-$S(O)_2$-;其中每个R^{L2}独立地是H或C_{1-6}烷基;并且

B是稠合双环芳基、稠合双环杂芳基、-CH_2-芳基、-CH_2-杂芳基、芳基、杂芳基、环烷基、-CH_2-杂环基、或杂环基,其中所述芳基、杂芳基、环烷基、或杂环基任选地被芳基、杂芳基、-Y^B-芳基、-Y^B-杂芳基、-Y^B-杂环基、或环烷基取代;其中Y^B是-O-、-CH_2-、-C(O)-、-N(R^{B1})-、-S(O)-、或-$S(O)_2$-;其中R^{B1}是H或C_{1-6}烷基;

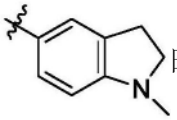
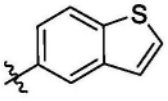
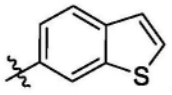
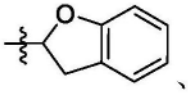
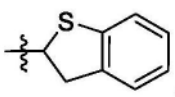
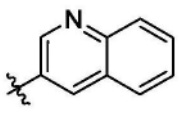
其中所述稠合双环芳基、所述稠合双环杂芳基、-CH_2-芳基、-CH_2-杂芳基、每个芳基、每个杂芳基、每个环烷基、-CH_2-杂环基和每个杂环基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:烷基、卤基、卤代烷基、-CN、-$N(R^{B2})_2$、-OH、-O-烷基、和氧代基;其中每个R^{B2}独立地是H或C_{1-6}烷基;

其中当所述化合物是式(I-A);A是任选经取代的苯基或噻吩基,并且L^1是-C(O)-NH-时,那么B不是或;

其中当所述化合物是式(I-A);A是苯基,并且L^1是-C(O)-NH-时;那么B不是或;

其中当所述化合物是式(I-A);A是经取代的苯基并且B是经取代的苯基时;那么L^1不是-C(O)-NH-、-NH-C(O)-、-NCH_3-C(O)-或

-NH-C(O)-NH-;

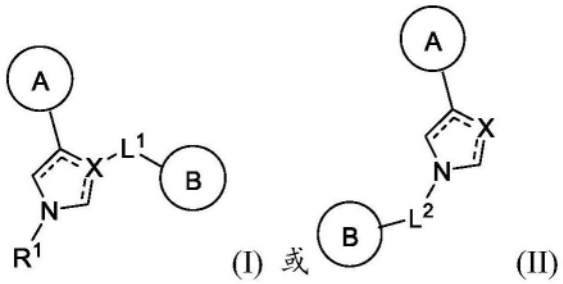
其中当所述化合物是式(I-A);L^1是-C(O)-NR^{L1}-CH_2-并且B是任选经取代的苯基、经取代的吡啶基、或时;那么A不是经取代的苯基、经取代的吡啶基、经取代的噻吩基、经取代的噻唑基、经取代的吡唑基、、、、或;

其中当所述化合物是式(I-A);B是任选经取代的-CH_2-芳基并且A是任选经取代的

芳基时;那么L^1不是-C(O)-NH-;

其中当所述化合物是式(II-A);A是任选经取代的苯基并且B是任选经取代的苯基时,那么L^1不是-C(O)-NCH_3-。

[0014] 本公开文本提供了一种由式(I)或(II)表示的化合物:



以及其药学上可接受的盐和互变异构体,其中:

每个---独立地表示单键或双键;

X是N、NH、C、CH或CH_2;

R^1是H、C_{1-6}烷基、环烷基、杂环基、-C(O)R^{1a}、-CH_2-芳基、-CH_2-杂芳基、芳基或杂芳基;其中R^{1a}是C_{1-6}烷基;并且其中-CH_2-芳基、-CH_2-杂芳基、芳基和杂芳基任选地被C_{1-6}烷基或卤基取代;

A是烷基、环烷基、杂环基、稠合双环芳基、稠合双环杂芳基、-CH_2-芳基、-CH_2-杂芳基、芳基或杂芳基;其中所述芳基或杂芳基任选地被芳基、杂芳基、-Y^A-芳基、或-Y^A-杂芳基取代;其中Y^A是-O-、-C(O)-、-N(R^{A1})-、-S(O)-、或-S(O)$_2$-;其中R^{A1}是H或C_{1-6}烷基;

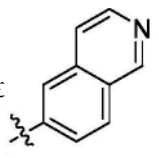
其中所述稠合双环芳基、所述稠合双环杂芳基、-CH_2-芳基、-CH_2-杂芳基、每个芳基和每个杂芳基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:烷基、卤基、-CN、-N(R^A)$_2$、-OH和-O-烷基;其中每个R^A独立地是H或C_{1-6}烷基;

L^1是-C(O)-NR^{L1}-、-O-C(S)-NR^{L1}-、-O-C(O)-NR^{L1}-、-NR^{L1}-C(O)-、-NR^{L1}-C(O)-O-、-NH-C(O)-NH-、-NR^{L1}-C(S)-NR^{L1}-、-NR^{L1}-S(O)$_2$-、-S(O)$_2$-NR^{L1}-、-CH_2-CH_2-、-CH_2-NR^{L1}-、-NR^{L1}-CH_2-、-CH_2-O-、-O-CH_2-、-O-、-NH-、-C(O)-氮杂环丁烷基、-CH_2-NR^{L1}-C(O)-、或-C(O)-NR^{L1}-CH_2-;其中每个R^{L1}独立地是H或C_{1-6}烷基;并且

L^2是-C(O)-NR^{L2}-、-S(O)$_2$-NR^{L2}-、-CH_2-CH_2-、-C(S)-NR^{L2}-、-C(O)-、或-S(O)$_2$-;其中每个R^{L2}独立地是H或C_{1-6}烷基;并且

B是稠合双环芳基、稠合双环杂芳基、-CH_2-芳基、-CH_2-杂芳基、芳基、杂芳基、环烷基、或-CH_2-杂环基,其中所述芳基或杂芳基任选地被芳基、杂芳基、-Y^B-芳基或-Y^B-杂芳基取代;其中Y^B是-O-、-C(O)-、-N(R^{B1})-、-S(O)-、或-S(O)$_2$-;其中R^{B1}是H或C_{1-6}烷基;

其中所述稠合双环芳基、所述稠合双环杂芳基、-CH_2-芳基、-CH_2-杂芳基、每个芳基、每个杂芳基、环烷基、和-CH_2-杂环基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:烷基、卤基、-CN、N(R^{B2})$_2$、-OH和-O-烷基;其中每个R^{B2}独立地是H或C_{1-6}烷基;

其中当所述化合物是式(I);A是任选经取代的苯基或噻吩基,并且L^1是-C(O)-NH-时,那么B不是 

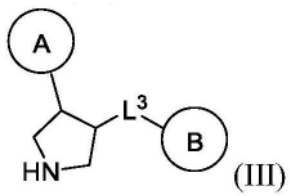
;

其中当所述化合物是式(I);A是经取代的苯基并且B是经取代的苯基时,那么L^1不是-C(O)-NH-、-NH-C(O)-、-NCH_3-C(O)-或-NH-C(O)-NH-;

其中当所述化合物是式(I);B是任选经取代的-CH_2-芳基并且A是任选经取代的芳基时;那么L^1不是-C(O)-NH-;

其中当所述化合物是式(II);A是任选经取代的苯基并且B是任选经取代的苯基时,那么L^1不是-C(O)-NCH_3-。

[0015] 本公开文本提供了一种由式(III)表示的化合物:



(III)

以及其药学上可接受的盐和互变异构体,其中:

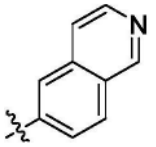
A是芳基或5至6元杂芳基,其中所述芳基和杂芳基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:烷基、卤基、-OH和-O-烷基;

L^3是-C(O)-NR^{L3}-、-O-C(S)-NR^{L3}-、-O-C(O)-NR^{L3}-、-NR^{L3}-C(O)-、-NR^{L3}-C(S)-NR^{L3}-、-NR^{L3}-S(O)$_2$-、-S(O)$_2$-NR^{L3}-、-CH_2-CH_2-、-CH_2-NR^{L3}-、-NR^{L3}-CH_2-、-CH_2-O-、-O-CH_2-、或-O-;其中每个R^{L3}独立地是氢或C_{1-6}烷基;并且

B是稠合双环芳基、稠合双环杂芳基、-CH_2-芳基、-CH_2-杂芳基、芳基、或杂芳基,其中所述芳基或杂芳基任选地被芳基或杂芳基取代;

其中所述稠合双环芳基、所述稠合双环杂芳基、-CH_2-芳基、-CH_2-杂芳基、每个芳基和每个杂芳基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:烷基、卤基、-OH和-O-烷基;

其中当A是任选经取代的苯基或噻吩基并且L^3是-C(O)-NH-时,那么B不是



;

其中当A是经取代的苯基并且B是经取代的苯基时,那么L^3不是-C(O)-NH-、-NH-C(O)-、-NCH_3-C(O)-、或-NH-C(O)-NH-;

其中当B是任选经取代的-CH_2-芳基并且A是任选经取代的芳基时;那么L^3不是-C(O)-NH-。

[0016] 本公开文本提供了一种药物组合物,所述药物组合物包含式(I-A)、(II-A)、(I)、(II)或(III)的化合物或其药学上可接受的盐或互变异构体,和药学上可接受的赋形剂。

[0017] 本公开文本提供了一种式(I-A)、(II-A)、(I)、(II)或(III)的化合物或其药学上可接受的盐,用作药剂。本公开文本的另一方面提供了一种药物组合物,所述药物组合物包含式(I-A)、(II-A)、(I)、(II)或(III)的化合物或其药学上可接受的盐,用作药剂。

[0018] 本公开文本提供了一种通过使NR2F6暴露于有效量的式(I-A)、(II-A)、(I)、(II)或(III)的化合物或其药学上可接受的盐或互变异构体或包含式(I-A)、(II-A)、(I)、(II)或(III)的化合物或其药学上可接受的盐或互变异构体的药物组合物来调节NR2F6的活性的方法。本公开文本提供了一种治疗与NR2F6调节相关的疾病或障碍或降低其效应的方法,

所述方法包括施用有效量的式(I-A)、(II-A)、(I)、(II)或(III)的化合物或其药学上可接受的盐或互变异构体或包含式(I-A)、(II-A)、(I)、(II)或(III)的化合物或其药学上可接受的盐或互变异构体的药物组合物。

[0019] 本公开文本提供了式(I-A)、(II-A)、(I)、(II)或(III)的化合物或其药学上可接受的盐或互变异构体或包含式(I-A)、(II-A)、(I)、(II)或(III)的化合物或其药学上可接受的盐或互变异构体的药物组合物,用于通过暴露NR2F6调节NR2F6的活性。本公开文本提供了式(I-A)、(II-A)、(I)、(II)或(III)的化合物或其药学上可接受的盐或互变异构体或包含式(I-A)、(II-A)、(I)、(II)或(III)的化合物或其药学上可接受的盐或互变异构体的药物组合物,用于治疗与NR2F6调节相关的疾病或障碍或降低其效应。

[0020] 本公开文本提供了式(I-A)、(II-A)、(I)、(II)或(III)的化合物或其药学上可接受的盐或互变异构体或包含式(I-A)、(II-A)、(I)、(II)或(III)的化合物或其药学上可接受的盐或互变异构体的药物组合物用于通过暴露NR2F6调节NR2F6的活性的用途。本公开文本提供了式(I-A)、(II-A)、(I)、(II)或(III)的化合物或其药学上可接受的盐或互变异构体或包含式(I-A)、(II-A)、(I)、(II)或(III)的化合物或其药学上可接受的盐或互变异构体的药物组合物用于治疗与NR2F6调节相关的疾病或障碍或降低其效应的用途。

[0021] 本公开文本提供了式(I-A)、(II-A)、(I)、(II)或(III)的化合物或其药学上可接受的盐或互变异构体或包含式(I-A)、(II-A)、(I)、(II)或(III)的化合物或其药学上可接受的盐或互变异构体的药物组合物在制造调节NR2F6活性的药剂中的用途。本公开文本提供了式(I-A)、(II-A)、(I)、(II)或(III)的化合物或其药学上可接受的盐或互变异构体或包含式(I-A)、(II-A)、(I)、(II)或(III)的化合物或其药学上可接受的盐或互变异构体的药物组合物在制造用于治疗与NR2F6调节相关的疾病或障碍或降低其效应的药剂中的用途。

[0022] 除非另外定义,否则本文所用的所有技术和科学术语具有与本公开文本所属领域的普通技术人员通常所理解相同的含义。在说明书中,除非上下文另外明确规定,否则单数形式也包括复数。尽管与本文所述的方法和材料类似或等同的那些方法和材料可以用于本公开文本的实践和测试,但下面描述了合适的方法和材料。本文提及的所有出版物、专利申请、专利和其他参考文献都通过引用并入。本文引用的参考文献不被认为是要求保护的公开文本的现有技术。在冲突的情况下,以包括定义的本说明书为准。此外,材料、方法以及实施例仅仅是说明性的并不意在是限制性的。

[0023] 从以下具体实施方式和权利要求书中,本公开文本的其他特征和优点将变得清楚。

具体实施方式

[0024] 将本说明书中引用的所有参考文献,包括任何专利或专利申请,特此通过引用并入。不承认任何参考文献构成现有技术。此外,不承认任何现有技术构成本领域公知常识的一部分。

[0025] 除非另有指示,否则如整个本公开文本所用,以下术语应理解为具有以下含义。如果缺少术语,则以如本领域技术人员已知的常规术语为准。

[0026] 如本文所用,术语“包括”、“含有”和“包含”以其开放的、非限制性的意义使用。在

本说明书的全部描述和权利要求中,词语“包括(comprise)”和“含有”以及所述词语的变型,例如“包括(comprising)”和“包括(comprises)”,意指“包括但不限于”,并且不排除其他部分、添加项、组分、整数或步骤。在本说明书的整个描述和权利要求中,除非上下文另有要求,否则单数涵盖复数。特别是,在使用不定冠词的情况下,除非上下文另有要求,否则说明书应理解为考虑了复数和单数。

[0027] 如本公开文本所用,冠词“一个/种(a)”和“一个/种(an)”可以指代一个/种或多于一个/种(即,至少一个/种)所述冠词的语法宾语。举例来说,“一个要素”可以意指一个要素或多于一个要素。

[0028] 除非另有说明,否则如本公开文本所用的术语“和/或”意指“和”或“或”。

[0029] 为了提供更简洁的描述,本文中给出的一些定量表达没有用术语“约”限定应理解,无论是否明确使用术语“约”,本文给出的每个量均意指实际给定值,并且还意指基于本领域普通技术合理推断的这个给定值的近似值,包括由于这个给定值的实验和/或测量条件而产生的等效值和近似值。只要当产率以百分比给出时,这样的产率是指给出产率的实体的质量相对于在特定化学计量条件下可获得的相同实体的最大量。除非另有不同指示,以百分比给出的浓度指的是质量比。

[0030] 如本文所用的术语“烷基”是指饱和、直链或支链烃链。烃链优选含有从1至8个碳原子(C_{1-8}-烷基),诸如从1至6个碳原子(C_{1-6}-烷基),诸如从1至4个碳原子(C_{1-4}-烷基),包括甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基、新戊基、叔戊基、己基、异己基、庚基和辛基。在某个实施方案中,“烷基”表示C_{1-4}-烷基,其可以特别包括甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基。相应地,术语“亚烷基”意指相应的二基(-烷基-)。

[0031] 如本文所用的术语“环烷基”或“碳环”是指环状烷基,优选含有从3至10个碳原子(C_{3-10}-环烷基或C_{3-10}-碳环),诸如从3至8个碳原子(C_{3-8}-环烷基或C_{3-10}-碳环),优选从3至6个碳原子(C_{3-6}-环烷基或C_{3-10}-碳环),包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基。此外,如本文所用的术语“环烷基”也可以包括多环基团,例如像双环[2.2.2]辛基、双环[2.2.1]庚基、十氢萘基和金刚烷基。相应地,术语“环亚烷基”意指相应的二基(-环烷基-)。“环烷基”包括环体系,其中如上所定义的环烷基环与一个或多个环烷基、杂环基、芳基或杂芳基稠合,其中附接点位于环烷基环上。烷基和环烷基可以任选地用1-4个取代基取代。烷基上的取代基的例子包括但不限于烷基、烯基、炔基、卤素、卤代烷基、烷氧基、杂芳基、芳基、碳环基、羟基、氨基甲酰基、氧代基和-CN。

[0032] 如本文所用的术语“烯基”是指含有一个或多个双键的直链或支链烃链或环状烃,包括二烯、三烯和多烯。典型地,烯基包含从2至8个碳原子(C_{2-8}-烯基),诸如从2至6个碳原子(C_{2-6}-烯基),特别是从2至4个碳原子的(C_{2-4}-烯基),包含至少一个双键。烯基的例子包括乙烯基;1-或2-丙烯基;1-、2-或3-丁烯基或1,3-丁-二烯基;1-、2-、3-、4-或5-己烯或1,3-己-二烯或1,3,5-己-三烯基;1-、2-、3-、4-、5-、6-或7-辛烯基或1,3-辛二烯基或1,3,5-辛三烯基或1,3,5,7-辛四烯基或环己烯基。相应地,术语“亚烯基”意指相应的二基(-烯基-)。烯基可以任选地用1-4个取代基取代。烯基上的取代基的例子包括但不限于烷基、烯基、炔基、卤素、卤代烷基、烷氧基、杂芳基、芳基、碳环基、羟基、氨基甲酰基、氧代基和-CN。

[0033] 如本文所用的术语“炔基”是指含有一个或多个三键的直链或支链烃链,包括二

炔、三炔和多炔。典型地,炔基包含从2至8个碳原子(C_{2-8}-炔基),诸如从2至6个碳原子(C_{2-6}-炔基),特别是从2至4个碳原子的(C_{2-4}-炔基),包含至少一个三键。某些炔基的例子包括乙炔基;1-或2-丙炔基;1-、2-或3-丁炔基或1,3-丁-二炔基;1-、2-、3-、4-或5-己炔基或1,3-己-二炔基或1,3,5-己-三炔基;1-、2-、3-、4-、5-、6-或7-辛炔基或1,3-辛-二炔基或1,3,5-辛-三炔基或1,35,7-辛-四炔基。相应地,术语"亚炔基"意指相应的二基(-炔基-)。炔基可以任选地用1-4个取代基取代。炔基上的取代基的例子包括但不限于烷基、烯基、炔基、卤素、卤代烷基、烷氧基、杂芳基、芳基、碳环基、羟基、氨基甲酰基、氧代基和-CN。

[0034] 如本文所用的术语"卤基"和"卤素"指氟、氯、溴或碘。因此,三卤代甲基表示例如三氟甲基或三氯甲基。优选地,术语"卤基"和"卤素"表示氟或氯。

[0035] 如本文使用的术语"卤代烷基"是指如本文定义的烷基,其被一个或多个卤素取代一次或多次。卤代烷基的例子包括但不限于三氟甲基、二氟甲基、五氟乙基、三氯甲基等。

[0036] 如本文所用的术语"烷氧基"是指"烷基-O-"基团,其中烷基如上文所定义。

[0037] 如本文所用的术语"氧代基"是指"=O"基团。

[0038] 如本文所用的术语"胺"是指伯胺($R-NH_2$,R≠H)、仲胺($(R)_2-NH$,$(R)_2$≠H)和叔胺($(R)_3-N$,R≠H)。经取代的胺旨在意指至少一个氢原子被取代基替代的胺。

[0039] 如本文所用的术语"氨基甲酰基"是指"$H_2N(C=O)-$"基团。

[0040] 如本文所用的术语"芳基"是指具有至少一个烃芳族环的单环或多环基团,其中至少一个烃芳族环的所有环原子都是碳。其中芳基包括多环体系,不存在芳族环杂原子。芳基可以包括具有单个芳族环(例如,苯基)和多个稠合芳族环(例如,萘基、蒽基)的基团。芳基可以进一步包括具有一个或多个芳族烃环的基团,所述芳族烃环与一个或多个非芳族烃环稠合(例如,茚基;2,3-二氢-1H-茚;1,2,3,4-四氢萘)。在某些实施方案中,芳基包括芳族烃环与非芳族环稠合的基团,其中非芳族环包含至少一个独立地选自N、O和S的环杂原子。例如,在一些实施方案中,芳基包括具有与非芳族环稠合的苯环的基团,其中非芳族环包含至少一个独立地选自N、O和S的环杂原子(例如,色满;硫代色满;2,3-二氢苯并呋喃;吲哚啉)。在一些实施方案中,如本文所用的芳基具有从6至14个碳原子((C_6-C_{14})芳基)或6至10个碳原子((C_6-C_{10})芳基)。在芳基包含稠合环的情况下,芳基可以通过稠合环的任何原子(化合价允许)连接到本文所述式的一个或多个取代基或部分。

[0041] 某些芳基部分的例子包括苯基、萘基、茚基、茚满基、茚基、联苯基、芴基、萘基、蒽基、菲基、戊搭烯基、蒽基和联亚苯基。某些"芳基"的例子包括苯基、萘基和茚满基,诸如苯基,除非另有规定。所用的任何芳基均可以任选地被取代。相应地,术语"亚芳基"意指相应的二基(-芳基-)。芳基可以任选地用1-4个取代基取代。芳基上的取代基的例子包括但不限于烷基、烯基、炔基、卤素、卤代烷基、烷氧基、杂芳基、芳基、碳环基、羟基和-CN。

[0042] 稠合双环芳基是指具有两个稠合环的多环基团,所述稠合环具有至少一个烃芳族环,其中至少一个烃芳族环的所有环原子都是碳。在某些实施方案中,稠合双环芳基包含两个芳族环。

[0043] 如上所指出的,芳基可以进一步包括具有一个或多个芳族烃环的基团,所述芳族烃环与一个或多个非芳族烃环稠合(例如,茚基;2,3-二氢-1H-茚;1,2,3,4-四氢萘)。在某些实施方案中,芳基包括芳族烃环与非芳族环稠合的基团,其中非芳族环包含至少一个独立地选自N、O和S的环杂原子。例如,在一些实施方案中,芳基包括具有与非芳族环稠合的苯

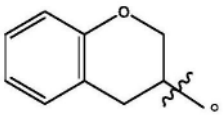
环的基团,其中非芳族环包含至少一个独立地选自N、O和S的环杂原子(例如,色满;硫代色满;2,3-二氢苯并呋喃;吲哚啉;2,3-二氢苯并[b][1,4]二恶英)。在某些实施方案中,稠合双环芳基包含芳族环和非芳族环。

[0044] 如本文所用的术语"杂芳基"是指包含至少一个芳族环的单环或多环基团,其中芳族环包含至少一个独立地选自N、O和S的环杂原子。杂芳基可以包含5、6、7、8、9、10、11、12或更多个环原子,其中环原子是指一个或多个环中的碳和杂原子的总和(例如,是5元、6元、7元、8元、9元、10元、11元或12元杂芳基)。在一些实施方案中,杂芳基包括具有芳族环的基团,芳族环包含至少一个独立地选自N、O和S的环杂原子(例如,吡啶基、吡嗪基、呋喃基、噻吩基)。在某些实施方案中,杂芳基包括具有芳族环的多环基团,所述芳族环包含至少一个与非芳族烃环稠合的环杂原子(例如,5,6,7,8-四氢喹啉基;4,5,6,7-四氢异苯并呋喃基)。在一些实施方案中,杂芳基包括具有芳族环的多环基团,所述芳族环包含至少一个与芳族烃环稠合的环杂原子(例如,喹啉基、喹喔啉基、苯并噻唑基)。在再又一个实施方案中,杂芳基包括具有两个稠合芳族环的多环基团,其中每个环包含至少一个环杂原子(例如,萘啶基)。杂芳基可以包括包含1至5个环杂原子、1至4个环杂原子、1至3个环杂原子、1或2个环杂原子或1个环杂原子的基团,其中每个环杂原子独立地选自N、O和S。在一个例子中,杂芳基具有3至8个环碳原子,其中1至3个环杂原子独立地选自N、O和S。杂芳基的例子包括吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、苯并噻唑基和吡唑基。

[0045] 某些杂芳基部分的例子包括N-羟基四唑基、N-羟基三氮唑基、N-羟基咪唑基、呋喃基、三唑基、吡喃基、噻二嗪基、苯并噻吩基、二氢-苯并[b]噻苯基、氧杂蒽基、异茚满基、吖啶基、苯并异噁唑基、喹啉基、异喹啉基、蝶啶基、氮杂卓基、二氮杂卓基、咪唑基、噻唑基、咔唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡唑基、吡嗪基、四唑基、呋喃基、噻吩基、异噁唑基、噁唑基、异噻唑基、吡咯基、吲哚基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、噌啉基、吲唑基、吲嗪基、酞嗪基、三嗪基、异吲哚基、嘌呤基、噁二唑基、噻二唑基、呋咱基、苯并呋咱基、苯并噻吩基、苯并三唑基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、喹唑啉基、喹喔啉基、萘啶基、二氢喹啉基、四氢喹啉基、二氢异喹啉基、四氢异喹啉基、苯并呋喃基、呋喃并吡啶基、吡咯并嘧啶基、氮杂吲哚基、吡唑啉基、1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮和吡唑烷基。部分氢化衍生物的非限制性例子是1,2,3,4-四氢萘基、1,4-二氢萘基和1-八氢萘。相应地,术语"亚杂芳基"意指相应的二基(-杂芳基-)。杂芳基可以任选地用1-4个取代基取代。杂芳基上的取代基的例子包括但不限于烷基、烯基、炔基、卤素、卤代烷基、烷氧基、杂芳基、芳基、碳环基、羟基和-CN。

[0046] 稠合双环杂芳基是指具有包含至少一个芳族环的两个稠合环的多环基团,其中芳族环包含至少一个独立地选自N、O和S的环杂原子。在某些实施方案中,稠合双环杂芳基包含两个芳族环。

[0047] 如本文所用的术语"杂环基"是指在环中具有至少一个杂原子(至少一个选自氧、氮和硫的环杂原子)的单饱和或部分不饱和非芳族环或非芳族多环体系。"杂环基"包括环体系,其中如上定义的杂环基环与一个或多个环烷基、环烯基、杂环基、芳基或杂芳基稠合,其中附接点在杂环上,并且在这种情况下,所列举的环成员的数量继续指定含有附接点的杂环中的环原子的数量。杂环基团的例子包括哌啶基(具有6个环原子的6元杂环)、氮杂环庚烷基(具有7个环原子的7元杂环)和3-色满基(具有10个环原子的6元杂环)



[0048] 杂环基团的例子是氧杂环丁烷、吡咯烷基、吡咯基、3H-吡咯基、氧杂环戊烷基、呋喃基、硫杂环戊烷基、噻吩基、吡唑基、吡唑烷基、咪唑基、咪唑烷基、3H-吡唑基、1,2-噁唑基、1,3-噁唑基、1,2-噻唑基、1,3-噻唑基、1,2,5-噁二唑基、哌啶基、吡啶基、环氧乙烷基、2-H-吡喃基、4-H-吡喃基、硫杂环己烷、2H-噻喃基、哒嗪基、1,2-二嗪烷基(diazinanyl)、嘧啶基、1,3-二嗪烷基、吡嗪基、胡椒嗪基、1,4-二噁英基、1,4-二噁烷基、1,3-二嗪烷基、1,4-噁嗪基、吗啉代、硫代吗啉代、1,4-氧硫杂环己烷基、苯并呋喃基、异苯并呋喃基、吲唑基、苯并咪唑基、喹啉基、异喹啉基、色满基、异色满基、4H-色烯基、1H-异色烯基、噌啉基、喹唑啉基、喹喔啉基、酞嗪基、噁呤基、萘啶基、蝶啶基、吲嗪基、1H-p吡咯嗪基、4H-喹嗪基和氮杂-8-双环[3.2.1]辛烷。相应地,术语“亚杂环基”意指相应的二基(-杂环基-)。杂环基可以任选地用1-4个取代基取代。杂环基上的取代基的例子包括但不限于烷基、烯基、炔基、卤素、卤代烷基、烷氧基、杂芳基、芳基、碳环基、羟基和-CN。

[0049] 在本说明书中,为了方便起见,化合物的结构式在一些情况下表示某种异构体,但本公开文本包括所有异构体,诸如几何异构体、基于不对称碳的光学异构体、立体异构体、互变异构体等。因此,应当理解,式(I-A)、(II-A)、(I)、(II)或(III)的化合物的定义包括对应于下式的每一个单独异构体:式(I-A)、(II-A)、(I)、(II)或(III),包括顺式-反式异构体、立体异构体和互变异构体,以及其外消旋混合物及其药学上可接受的盐。因此,式(I-A)、(II-A)、(I)、(II)或(III)的化合物的定义也旨在涵盖任何比率的化学结构的所有R-和S-异构体,例如,其中一种可能异构体富集(即,对映异构体过量或非对映异构体过量)并且其他异构体的比例相应较小。另外,由式(I-A)、(II-A)、(I)、(II)或(III)表示的化合物可能存在晶体多态性。注意,任何晶型、晶型混合物或其酸酐或水合物都包括在本公开文本的范围内。此外,通过在体内降解本发明化合物而产生的所谓代谢物包括在本公开文本的范围内。

[0050] “异构”意指具有相同分子式但其原子键合的序列或其原子在空间中的排列不同的化合物。其原子在空间中的排列不同的异构体称为“立体异构体”。彼此不是镜像的立体异构体称为“非对映异构体”,并且作为彼此不可重叠的镜像的立体异构体被称为“对映异构体”或有时称为光学异构体。含有等量单独的相反手性的对映异构体形式的混合物被称为“外消旋混合物”。

[0051] 与四个不相同的取代基键合的碳原子被称为“手性中心”。

[0052] “手性异构体”意指具有至少一个手性中心的化合物。具有多于一个手性中心的化合物可以作为单独的非对映异构体或作为非对映异构体的混合物(称为“非对映异构体混合物”)存在。当存在一个手性中心时,立体异构体可以表征为该手性中心的绝对构型(R或S)。绝对构型是指与手性中心附接的取代基的空间排列。根据Cahn、Ingold和Prelog的序列规则对所考虑的手性中心上附接的取代基进行排序。(Cahn等人,Angew.Chem.Inter.Edit.1966,5,385;errata 511;Cahn等人,Angew.Chem.1966,78,413;Cahn and Ingold,J.Chem.Soc.1951(伦敦),612;Cahn等人,Experientia 1956,12,81;Cahn,J.Chem.Educ.1964,41,116)。

[0053] 非对映异构体,即不可重叠的立体化学异构体,可以通过诸如色谱法、蒸馏、结晶或升华等常规手段分离。光学异构体可以通过根据常规方法拆分外消旋混合物获得,例如通过用光学活性酸或碱处理形成非对映异构体盐。适当酸的例子包括但不限于酒石酸、二乙酰酒石酸、二苯甲酰酒石酸、二甲苯甲酰酒石酸和樟脑磺酸。非对映异构体混合物可以通过结晶分离,然后从这些盐中释放出光学活性碱。分离光学异构体的替代方法包括使用最佳选择的手性色谱柱,以最大限度地分离对映异构体。再另一种可用的方法涉及通过使式(I-A)、(II-A)、(I)、(II)或(III)的化合物与活化形式的光学纯酸或光学纯异氰酸酯反应来合成共价非对映异构体分子。合成的非对映异构体可以通过常规手段诸如色谱法、蒸馏、结晶或升华进行分离,并且然后水解以获得对映异构体纯的化合物。式(I-A)、(II-A)、(I)、(II)或(III)的光学活性化合物同样可以通过利用光学活性起始材料和/或通过利用手性催化剂来获得。这些异构体可以呈游离酸、游离碱、酯或盐的形式。手性分离技术的例子在Chiral Separation Techniques,A Practical Approach,第2版,G.Subramanian,Wiley-VCH,2001中给出。

[0054] “几何异构体”意指非对映异构体,它们的存在是由于围绕双键的旋转受阻。这些构型在其名称中通过前缀顺式和反式或Z和E来区分,这表明根据Cahn-Ingold-Prelog规则,所述基团位于分子中双键的相同或相反侧。

[0055] 此外,本公开文本中讨论的结构和其他化合物包括其所有的阻转异构体。“阻转异构体”是一种立体异构体类型,其中两种异构体的原子在空间中排列不同。阻转异构体的存在是由于因大基团围绕中心键的旋转受阻而导致的受限旋转。此类阻转异构体典型地以混合物的形式存在,然而作为色谱法的最新进展的结果存在;在选择的情况下,可以分离两种阻转异构体的混合物。

[0056] “互变异构体”是平衡存在的两种或更多种结构异构体中之一,并且容易从一种异构体转化为另一种。这种转化导致氢原子的形式迁移,伴随着相邻共轭双键的转换。互变异构体以在溶液中互变异构体集的混合物存在。在固体形式中,通常是一种互变异构体占主导地位。在可能有互变异构的溶液中,将达到互变异构体的化学平衡。互变异构体的确切比率取决于若干因素,包括温度、溶剂和pH。通过互变异构可以相互转化的互变异构体的概念称为互变异构。

[0057] 在可能的各种类型的互变异构中,通常观察到两种。在酮-烯醇互变异构中,发生电子和氢原子同时移动。由于糖链分子中的醛基(-CHO)与同一分子中的一个羟基(-OH)反应得到如由葡萄糖所展示的环状(环形)形式,发生环-链互变异构。

[0058] 常见的互变异构对是:酮-烯醇、酰胺-腈、内酰胺-内酰胺、杂环中的酰胺-亚胺酸互变异构(例如,在诸如鸟嘌呤、胸腺嘧啶和胞嘧啶等核碱基中)、胺-烯胺和烯胺-烯胺。应当理解,本公开文本的化合物可以描绘为不同的互变异构体。还应理解,当化合物具有互变异构形式时,所有互变异构的形式都旨在包括在本公开文本的范围内,并且化合物的命名不排除任何互变异构体形式。

[0059] 另外,本公开文本的化合物,例如所述化合物的盐,可以以水合或非水合(无水)形式存在或以与其他溶剂分子的溶剂化物的形式存在。水合物的非限制性例子包括一水合物、二水合物等。溶剂化物的非限制性例子包括乙醇溶剂化物、丙酮溶剂化物等。

[0060] “溶剂化物”意指含有化学计量或非化学计量量的溶剂的溶剂加成形式。一些化合

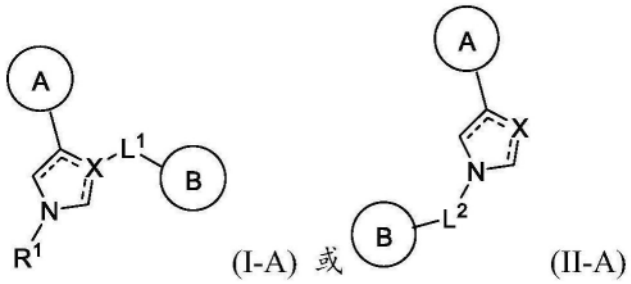
物倾向于在结晶固态中捕获固定摩尔比的溶剂分子,从而形成溶剂化物。如果溶剂是水,则形成的溶剂化物是水合物;并且如果溶剂是醇,则形成的溶剂化物是醇化物。水合物是由一个或多个水分子与一个水保持其分子状态为H_2O的物质分子组合而形成的。

[0061] 如本文所用,“受试者”或“有需要的受试者”是患有与NR2F6调节相关的疾病或障碍的受试者。“受试者”包括哺乳动物。哺乳动物可以是例如任何哺乳动物,例如人、灵长类、鸟、小鼠、大鼠、禽、狗、猫、牛、马、山羊、骆驼、绵羊或猪。优选地,哺乳动物是人。

[0062] 本公开文本旨在包括本发明的化合物中存在的原子的所有同位素。同位素包括具有相同原子序数但不同质量数的那些原子。作为一般示例而非限制,氢的同位素包括氚和氘,并且碳的同位素包括C-13和C-14。

化合物

[0063] 本公开文本提供了一种由式(I-A)或(II-A)表示的化合物:



以及其药学上可接受的盐和互变异构体,其中:

每个===独立地表示单键或双键;

X是N、NH、C、CH或CH_2;

R^1是H、C_{1-6}烷基、环烷基、杂环基、-C(O)R^{1a}、-CH_2-芳基、-CH_2-杂芳基、芳基或杂芳基;其中R^{1a}是C_{1-6}烷基;并且其中-CH_2-芳基、-CH_2-杂芳基、芳基和杂芳基任选地被C_{1-6}烷基或卤基取代;

A是烷基、环烷基、杂环基、稠合双环芳基、稠合双环杂芳基、-CH_2-芳基、-CH_2-杂芳基、芳基或杂芳基;其中所述芳基或杂芳基任选地被芳基、杂芳基、-Y^A-芳基、或-Y^A-杂芳基取代;其中Y^A是-O-、-C(O)-、-N(R^{A1})-、S(O)-、或-$S(O)_2$-;其中R^{A1}是H或C_{1-6}烷基;

其中所述稠合双环芳基、所述稠合双环杂芳基、-CH_2-芳基、-CH_2-杂芳基、每个芳基和每个杂芳基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:烷基、卤基、卤代烷基、-CN、-N(R^A)$_2$、-OH和-O-烷基;其中每个R^A独立地是H或C_{1-6}烷基;

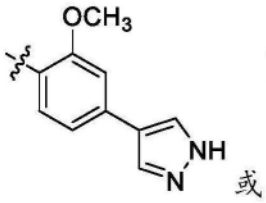
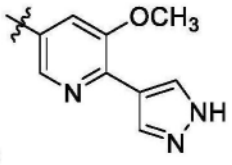
L^1是-C(O)-NR^{L1}-、-O-C(S)-NR^{L1}-、-O-C(O)-NR^{L1}-、-NR^{L1}-C(O)-、-NR^{L1}-C(O)-O-、-NH-C(O)-NH-、-NR^{L1}-C(S)-NR^{L1}-、-NR^{L1}-S(O)$_2$-、-S(O)$_2$-NR^{L1}-、-CH_2-CH_2-、-CH_2-NR^{L1}-、-NR^{L1}-CH_2-、-CH_2-O-、-O-CH_2-、-O-、-NH-、-C(O)-氮杂环丁烷基、-CH_2-NR^{L1}-C(O)-、-C(O)-NR^{L1}-CH_2-、或-C(O)-;其中每个R^{L1}独立地是H或C_{1-6}烷基;并且

L^2是-C(O)-NR^{L2}-、-S(O)$_2$-NR^{L2}-、-CH_2-CH_2-、-C(S)-NR^{L2}-、-C(O)-、或-S(O)$_2$-;其中每个R^{L2}独立地是H或C_{1-6}烷基;并且

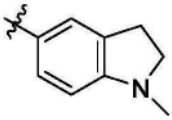
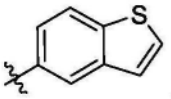
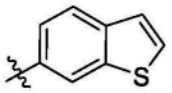
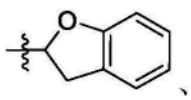
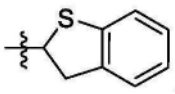
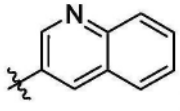
B是稠合双环芳基、稠合双环杂芳基、-CH_2-芳基、-CH_2-杂芳基、芳基、杂芳基、环烷基、-CH_2-杂环基、或杂环基,其中所述芳基、杂芳基、环烷基、或杂环基任选地被芳基、杂芳基、-Y^B-芳基、-Y^B-杂芳基、-Y^B-杂环基、或环烷基取代;其中Y^B是-O-、-CH_2-、-C(O)-、-N(R^{B1})-、-S(O)-、或-$S(O)_2$-;其中R^{B1}是H或C_{1-6}烷基;

其中所述稠合双环芳基、所述稠合双环杂芳基、-CH_2-芳基、-CH_2-杂芳基、每个芳基、每个杂芳基、每个环烷基、-CH_2-杂环基和每个杂环基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:烷基、卤基、卤代烷基、-CN、-$N(R^{B2})_2$、-OH、-O-烷基、和氧代基;其中每个R^{B2}独立地是H或C_{1-6}烷基;

其中当所述化合物是式(I-A);A是苯基,并且L^1是-C(O)-NH-时;那么B不是


或

;

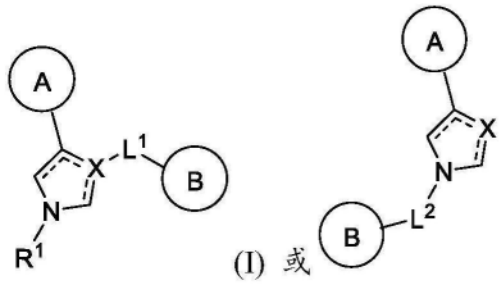
其中当所述化合物是式(I-A);A是经取代的苯基并且B是经取代的苯基时;那么L^1不是-C(O)-NH-、-NH-C(O)-、-NCH_3-C(O)-或-NH-C(O)-NH-;

其中当所述化合物是式(I-A);L^1是-C(O)-NR^{L1}-CH_2-并且B是任选经取代的苯基、经取代的吡啶基、或

时;那么A不是经取代的苯基、经取代的吡啶基、经取代的噻吩基、经取代的噻唑基、经取代的吡唑基、

、

、

、

或

;

其中当所述化合物是式(I-A);B是任选经取代的-CH_2-芳基并且A是任选经取代的芳基时;那么L^1不是-C(O)-NH-;

其中当所述化合物是式(II-A);A是任选经取代的苯基并且B是任选经取代的苯基时,那么L^1不是-C(O)-NCH_3-。

[0064] 本公开文本提供了一种由式(I)或(II)表示的化合物:



以及其药学上可接受的盐和互变异构体,其中:

每个═══独立地表示单键或双键;

X是N、NH、C、CH或CH_2;

R^1是H、C_{1-6}烷基、环烷基、杂环基、-C(O)R^{1a}、-CH_2-芳基、-CH_2-杂芳基、芳基或杂芳基;其中R^{1a}是C_{1-6}烷基;并且其中-CH_2-芳基、-CH_2-杂芳基、芳基和杂芳基任选地被C_{1-6}烷基或卤基取代;

A是烷基、环烷基、杂环基、稠合双环芳基、稠合双环杂芳基、-CH_2-芳基、-CH_2-杂芳

基、芳基或杂芳基;其中所述芳基或杂芳基任选地被芳基、杂芳基、-Y^A-芳基、或-Y^A-杂芳基取代;其中Y^A是-O-、-C(O)-、-N(R^{A1})-、-S(O)-、或-$S(O)_2$-;其中R^{A1}是H或C_{1-6}烷基;

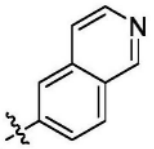
其中所述稠合双环芳基、所述稠合双环杂芳基、-CH_2-芳基、-CH_2-杂芳基、每个芳基和每个杂芳基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:烷基、卤基、-CN、-$N(R^A)_2$、-OH和-O-烷基;其中每个R^A独立地是H或C_{1-6}烷基;

L^1是-C(O)-NR^{L1}-、-O-C(S)-NR^{L1}-、-O-C(O)-NR^{L1}-、-NR^{L1}-C(O)-、-NR^{L1}-C(O)-O-、-NH-C(O)-NH-、-NR^{L1}-C(S)-NR^{L1}-、-NR^{L1}-S(O)$_2$-、-$S(O)_2$-NR^{L1}-、-CH_2-CH_2-、-CH_2-NR^{L1}-、-NR^{L1}-CH_2-、-CH_2-O-、-O-CH_2-、-O-、-NH-、-C(O)-氮杂环丁烷基、-CH_2-NR^{L1}-C(O)-、或-C(O)-NR^{L1}-CH_2-;其中每个R^{L1}独立地是H或C_{1-6}烷基;并且

L^2是-C(O)-NR^{L2}-、-$S(O)_2$-NR^{L2}-、-CH_2-CH_2-、-C(S)-NR^{L2}-、-C(O)-、或-$S(O)_2$-;其中每个R^{L2}独立地是H或C_{1-6}烷基;并且

B是稠合双环芳基、稠合双环杂芳基、-CH_2-芳基、-CH_2-杂芳基、芳基、杂芳基、环烷基、或-CH_2-杂环基,其中所述芳基或杂芳基任选地被芳基、杂芳基、-Y^B-芳基或-Y^B-杂芳基取代;其中Y^B是-O-、-C(O)-、-N(R^{B1})-、-S(O)-、或-$S(O)_2$-;其中R^{B1}是H或C_{1-6}烷基;

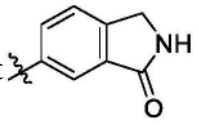
其中所述稠合双环芳基、所述稠合双环杂芳基、-CH_2-芳基、-CH_2-杂芳基、每个芳基、每个杂芳基、环烷基、和-CH_2-杂环基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:烷基、卤基、-CN、$N(R^{B2})_2$、-OH和-O-烷基;其中每个R^{B2}独立地是H或C_{1-6}烷基;

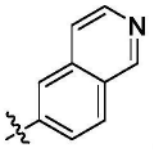
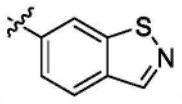
其中当所述化合物是式(I);A是任选经取代的苯基或噻吩基,并且L^1是-C(O)-NH-时,那么B不是;

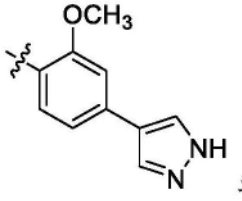
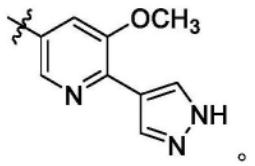
其中当所述化合物是式(I);A是经取代的苯基并且B是经取代的苯基时,那么L^1不是-C(O)-NH-、-NH-C(O)-、-NCH_3-C(O)-或-NH-C(O)-NH-;

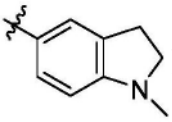
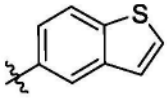
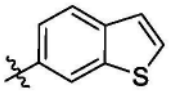
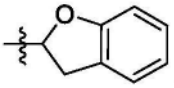
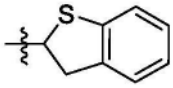
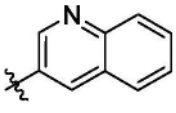
其中当所述化合物是式(I);B是任选经取代的-CH_2-芳基并且A是任选经取代的芳基时;那么L^1不是-C(O)-NH-;

其中当所述化合物是式(II);A是任选经取代的苯基并且B是任选经取代的苯基时,那么L^1不是-C(O)-NCH_3-。

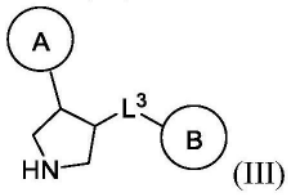
[0065] 在某些实施方案中,当所述化合物是式(I-A)或(I),A是经取代的苯基并且L^1是-CH_2-O-时;那么B不是。

[0066] 在某些实施方案中,当所述化合物是式(I);A是任选经取代的苯基或噻吩基,并且L^1是-C(O)-NH-时;那么B不是或。在某些实施方案中,当所述化合物

是式(I);A是苯基,并且L^1是-C(O)-NH-时;那么B不是或。

在某些实施方案中,当所述化合物是式(I);L^1是-C(O)-NR^{L1}-CH_2-并且B是任选经取代的苯基、经取代的吡啶基、或时;那么A不是经取代的苯基、经取代的吡啶基、经取代的噻吩基、经取代的噻唑基、经取代的吡唑基、、、、或。

[0067] 本公开文本提供了一种由式(III)表示的化合物:


(III)

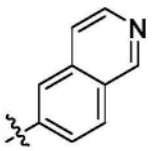
以及其药学上可接受的盐和互变异构体,其中:

A是芳基或5至6元杂芳基,其中所述芳基和杂芳基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:烷基、卤基、-OH和-O-烷基;

L^3是-C(O)-NR^{L3}-、-O-C(S)-NR^{L3}-、-O-C(O)-NR^{L3}-、-NR^{L3}-C(O)-、-NR^{L3}-C(S)-NR^{L3}-、-NR^{L3}-$S(O)_2$-、-$S(O)_2$-NR^{L3}-、-CH_2-CH_2-、-CH_2-NR^{L3}-、-NR^{L3}-CH_2-、-CH_2-O-、-O-CH_2-、或-O-;其中每个R^{L3}独立地是氢或C_{1-6}烷基;并且

B是稠合双环芳基、稠合双环杂芳基、-CH_2-芳基、-CH_2-杂芳基、芳基、或杂芳基,其中所述芳基或杂芳基任选地被芳基或杂芳基取代;

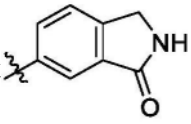
其中所述稠合双环芳基、所述稠合双环杂芳基、-CH_2-芳基、-CH_2-杂芳基、每个芳基和每个杂芳基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:烷基、卤基、-OH和-O-烷基;

其中当A是任选经取代的苯基或噻吩基并且L^3是-C(O)-NH-时,那么B不是;

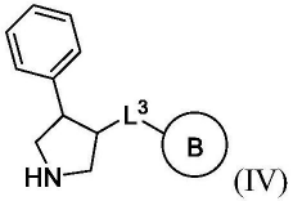
其中当A是经取代的苯基并且B是经取代的苯基时,那么L^3不是-C(O)-NH-、-NH-C(O)-、-NCH_3-C(O)-或-NH-C(O)-NH-;

其中当B是任选经取代的-CH_2-芳基并且A是任选经取代的芳基时;那么L^3不是-C(O)-NH-。

[0068] 在某些实施方案中,当所述化合物是式(III),A是经取代的苯基并且L^3是-CH_2-O-

时;那么B不是。

[0069] 本公开文本提供了一种由式(IV)表示的化合物:

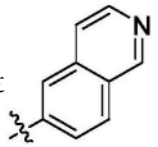


以及其药学上可接受的盐和互变异构体,其中:

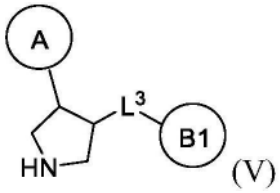
L^3是-C(O)-NR^{L3}-、-O-C(S)-NR^{L3}-、-O-C(O)-NR^{L3}-、-NR^{L3}-C(O)-、-NR^{L3}-C(S)-NR^{L3}-、-NR^{L3}-S(O)$_2$-、-S(O)$_2$-NR^{L3}-、-CH_2-CH_2-、-CH_2-NR^{L3}-、-NR^{L3}-CH_2-、-CH_2-O-、-O-CH_2-、或-O-;其中每个R^{L3}独立地是氢或C_{1-6}烷基;并且

B是稠合双环芳基、稠合双环杂芳基、-CH_2-芳基、-CH_2-杂芳基、芳基、或杂芳基,其中所述芳基或杂芳基任选地被芳基或杂芳基取代;

其中所述稠合双环芳基、所述稠合双环杂芳基、-CH_2-芳基、-CH_2-杂芳基、每个芳基和每个杂芳基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:烷基、卤基、-OH和-O-烷基;

其中当L^3是-C(O)-NH-时,那么B不是。

[0070] 本公开文本提供了一种由式(V)表示的化合物:



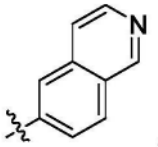
以及其药学上可接受的盐和互变异构体,其中:

A是芳基或5至6元杂芳基,其中所述芳基和杂芳基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:烷基、卤基、-OH和-O-烷基;

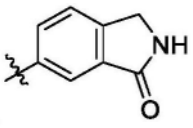
L^3是-C(O)-NR^{L3}-、-O-C(S)-NR^{L3}-、-O-C(O)-NR^{L3}-、-NR^{L3}-C(O)-、-NR^{L3}-C(S)-NR^{L3}-、-NR^{L3}-S(O)$_2$-、-S(O)$_2$-NR^{L3}-、-CH_2-CH_2-、-CH_2-NR^{L3}-、-NR^{L3}-CH_2-、-CH_2-O-、-O-CH_2-、或-O-;其中每个R^{L3}独立地是氢或C_{1-6}烷基;并且

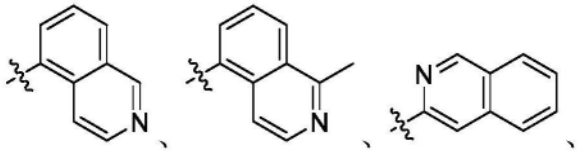
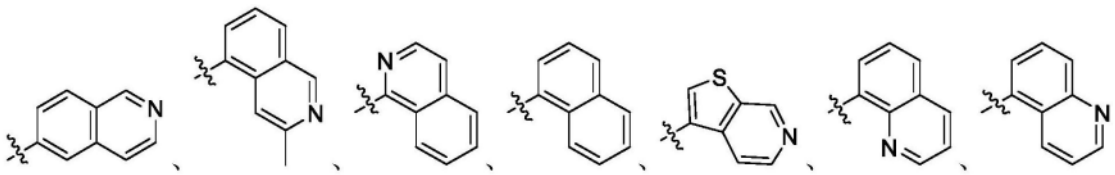
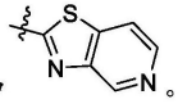
B1是稠合双环芳基或稠合双环杂芳基;其中所述稠合双环芳基和所述稠合双环杂芳基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:烷基、卤基、-OH和-O-烷基;

其中当A是任选经取代的苯基或噻吩基并且L^3是-C(O)-NH-时,那么B不是

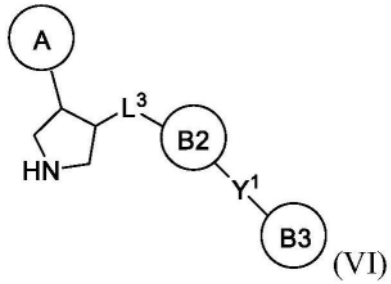
。

[0071] 在某些实施方案中,当所述化合物是式(V),A是经取代的苯基并且L^3是-CH_2-O-时;

那么B不是。

[0072] 在式(V)的某些实施方案中,B1是稠合双环芳基。在某些实施方案中,B1是稠合双环杂芳基。在某些实施方案中,B1选自、和。

[0073] 本公开文本提供了一种由式(VI)表示的化合物:



(VI)

以及其药学上可接受的盐和互变异构体,其中:

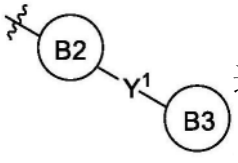
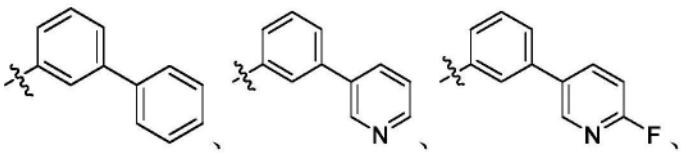
A是芳基或5至6元杂芳基,其中所述芳基和杂芳基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:烷基、卤基、-OH和-O-烷基;

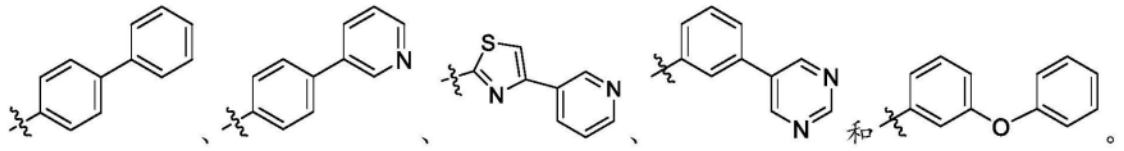
L^3是-C(O)-NR^{L3}-、-O-C(S)-NR^{L3}-、-O-C(O)-NR^{L3}-、-NR^{L3}-C(O)-、-NR^{L3}-C(S)-NR^{L3}-、-NR^{L3}-$S(O)_2$-、-$S(O)_2$-NR^{L3}-、-CH_2-CH_2-、-CH_2-NR^{L3}-、-NR^{L3}-CH_2-、-CH_2-O-、-O-CH_2-、或-O-;其中每个R^{L3}独立地是氢或C_{1-6}烷基;并且

B2是单环芳基或单环杂芳基;其中所述芳基和杂芳基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:烷基、卤基、-OH和-O-烷基;

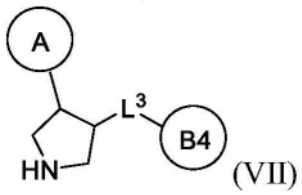
Y^1不存在,是-O-、-C(O)-、-N(R^Y)-、-S(O)-、或-$S(O)_2$-;其中R^Y是H或C_{1-6}烷基;并且

B3是单环芳基或单环杂芳基;其中所述芳基和杂芳基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:烷基、卤基、-OH和-O-烷基。

[0074] 在式(VI)的某些实施方案中,B2是单环芳基。在某些实施方案中,B2是单环杂芳基。在某些实施方案中,B3是单环芳基。在某些实施方案中,B3是单环杂芳基。在某些实施方案中,选自。



[0075] 本公开文本提供了一种由式(VII)表示的化合物:



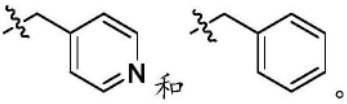
以及其药学上可接受的盐和互变异构体,其中:

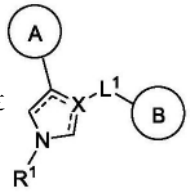
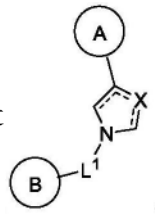
A是芳基或5至6元杂芳基,其中所述芳基和杂芳基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:烷基、卤基、-OH和-O-烷基;

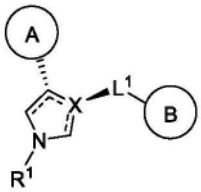
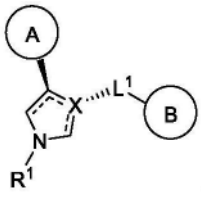
L^3是-C(O)-NR^{L3}-、-O-C(S)-NR^{L3}-、-O-C(O)-NR^{L3}-、-NR^{L3}-C(O)-、-NR^{L3}-C(S)-NR^{L3}-、-NR^{L3}-S(O)$_2$-、-S(O)$_2$-NR^{L3}-、-CH_2-CH_2-、-CH_2-NR^{L3}-、-NR^{L3}-CH_2-、-CH_2-O-、-O-CH_2-、或-O-;其中每个R^{L3}独立地是氢或C_{1-6}烷基;并且

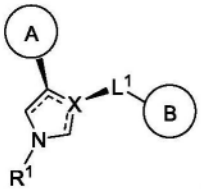
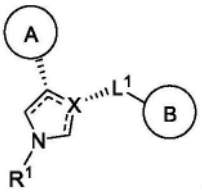
B4是-CH_2-芳基或-CH_2-杂芳基;其中-CH_2-芳基和-CH_2-杂芳基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:烷基、卤基、-OH和-O-烷基;

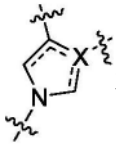
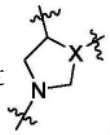
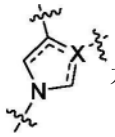
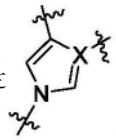
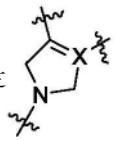
其中当B4是任选经取代的-CH_2-芳基并且A是任选经取代的芳基时;那么L^3不是-C(O)-NH-。

[0076] 在式(VII)的某些实施方案中,B4是-CH_2-芳基。在某些实施方案中,B4是-CH_2-杂芳基。在某些实施方案中,B4选自。

[0077] 如上所述,式(I-A)或(I)是并且式(II-A)或(II)是在某些实施方案中,所述化合物是式(I-A)或(I)。在某些实施方案中,所述化合物是式(II-A)或(II)。

[0078] 在某些实施方案中,式(I-A)或(I)具有以下立体化学:在某些实施方案中,式(I-A)或(I)具有以下立体化学:在某些实施方案中,式(I-A)或

(I)具有以下立体化学： 在某些实施方案中,式(I-A)或(I)具有以下立体化学：。

[0079] 在某些实施方案中，是。在某些实施方案中，是。在某些实施方案中，是。

[0080] 在某些实施方案中,X是N或NH。在某些实施方案中,X是C、CH或CH_2。

[0081] 如上所述,R^1是H、C_{1-6}烷基、环烷基、杂环基、-C(O)R^{1a}、-CH_2-芳基、-CH_2-杂芳基、芳基或杂芳基;其中R^{1a}是C_{1-6}烷基;并且其中-CH_2-芳基、-CH_2-杂芳基、芳基和杂芳基任选地被C_{1-6}烷基或卤基取代。

[0082] 在某些实施方案中,R^1是H。在某些实施方案中,R^1是C_{1-6}烷基。在某些实施方案中,R^1是环烷基。在某些实施方案中,R^1是杂环基。在某些实施方案中,R^1是-C(O)R^{1a}。在某些实施方案中,R^1是-C(O)R^{1a},其中R^{1a}是C_{1-6}烷基。在某些实施方案中,R^1是-CH_2-芳基。在某些实施方案中,R^1是-CH_2-杂芳基。在某些实施方案中,R^1是芳基。在某些实施方案中,R^1是杂芳基。

[0083] 如上所述,A是烷基、环烷基、杂环基、稠合双环芳基、稠合双环杂芳基、-CH_2-芳基、-CH_2-杂芳基、芳基或杂芳基;其中所述芳基或杂芳基任选地被以下取代:芳基、杂芳基、-Y^A-芳基、或-Y^A-杂芳基;其中Y^A是-O-、-C(O)-、-N(R^{A1})-、-S(O)-或-S(O)$_2$-;其中R^{A1}是H或C_{1-6}烷基;其中所述稠合双环芳基、所述稠合双环杂芳基、-CH_2-芳基、-CH_2-杂芳基、每个芳基和每个杂芳基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:烷基、卤基、-CN、-N(R^A)$_2$、-OH和-O-烷基;其中每个R^A独立地是H或C_{1-6}烷基。

[0084] 在某些实施方案中,A是烷基。在某些实施方案中,A是环烷基。在某些实施方案中,A是杂环基。在某些实施方案中,A是稠合双环芳基。在某些实施方案中,A是稠合双环杂芳基。在某些实施方案中,A是-CH_2-芳基。在某些实施方案中,A是-CH_2-杂芳基。在某些实施方案中,A是芳基。在某些实施方案中,所述芳基被一个或多个选自以下的取代基取代:烷基、卤基、-OH和-O-烷基。在某些实施方案中,A是5至6元杂芳基。在某些实施方案中,所述杂芳基被一个或多个选自以下的取代基取代:烷基、卤基、-OH和-O-烷基。

[0085] 在某些实施方案中,A是芳基。在某些实施方案中,所述芳基是未经取代的。在某些实施方案中,A环的芳基任选地被以下取代:芳基、杂芳基、-Y^A-芳基、或-Y^A-杂芳基,其中Y^A是-O-、-C(O)-、-N(R^{A1})-、-S(O)-或-S(O)$_2$-。在某些实施方案中,所述芳基被芳基取代。在某

些实施方案中,所述芳基被杂芳基取代。在某些实施方案中,所述芳基被-Y^A-芳基取代。在某些实施方案中,所述芳基被-Y^A-杂芳基取代。在某些实施方案中,Y^A是-O-。在某些实施方案中,Y^A是-C(O)-。在某些实施方案中,Y^A是-N(R^{A1})-。在某些实施方案中,Y^A是-S(O)-。在某些实施方案中,Y^A是-$S(O)_2$-。

[0086] 在某些实施方案中,A是杂芳基。在某些实施方案中,所述杂芳基是未经取代的。在某些实施方案中,A环的杂芳基任选地被以下取代:芳基、杂芳基、-Y^A-芳基、或-Y^A-杂芳基,其中Y^A是-O-、-C(O)-、-N(R^{A1})-、-S(O)-或-$S(O)_2$-。在某些实施方案中,所述杂芳基被芳基取代。在某些实施方案中,所述杂芳基被杂芳基取代。在某些实施方案中,所述杂芳基被-Y^A-芳基取代。在某些实施方案中,所述杂芳基被-Y^A-杂芳基取代。在某些实施方案中,Y^A是-O-。在某些实施方案中,Y^A是-C(O)-。在某些实施方案中,Y^A是-N(R^{A1})-。在某些实施方案中,Y^A是-S(O)-。在某些实施方案中,Y^A是-$S(O)_2$-。

[0087] 在某些实施方案中,A是单环芳基或单环杂芳基;其中所述单环芳基或所述单环杂芳基被芳基或杂芳基取代。例如,在某些实施方案中,A是被芳基取代的单环芳基。例如,在某些实施方案中,A是被杂芳基取代的单环芳基。例如,在某些实施方案中,A是被芳基取代的单环杂芳基。例如,在某些实施方案中,A是被杂芳基取代的单环杂芳基。在某些实施方案中,所述单环芳基、单环杂芳基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:烷基、卤基、-OH和-O-烷基。

[0088] 在某些实施方案中,A是稠合双环芳基。稠合双环芳基是指具有两个稠合环的多环基团,所述稠合环具有至少一个烃芳族环,其中至少一个烃芳族环的所有环原子都是碳。在某些实施方案中,稠合双环芳基包含两个芳族环。

[0089] 在某些实施方案中,A是稠合双环杂芳基。稠合双环杂芳基是指具有包含至少一个芳族环的两个稠合环的多环基团,其中芳族环包含至少一个独立地选自N、O和S的环杂原子。在某些实施方案中,稠合双环杂芳基包含两个芳族环。

[0090] 如上针对式(III)所述,A是芳基或5至6元杂芳基,其中所述芳基和杂芳基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:烷基、卤基、-OH和-O-烷基。

[0091] 在某些实施方案中,A是芳基。在某些实施方案中,A是苯基。在某些实施方案中,A是5至6元杂芳基。在某些实施方案中,A是5元杂芳基。在某些实施方案中,A是含有S的5元杂芳基。在某些实施方案中,A是6元杂芳基。

[0092] 如上针对A所述,所述稠合双环芳基、所述稠合双环杂芳基、-CH_2-芳基、-CH_2-杂芳基、每个芳基和每个杂芳基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:烷基、卤基、-CN、-$N(R^A)_2$、-OH和-O-烷基;其中每个R^A独立地是H或C_{1-6}烷基。

[0093] 如上针对A所述,所述稠合双环芳基、所述稠合双环杂芳基、-CH_2-芳基、-CH_2-杂芳基、每个芳基和每个杂芳基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:烷基、卤基、卤代烷基、-CN、-$N(R^A)_2$、-OH和-O-烷基;其中每个R^A独立地是H或C_{1-6}烷基。

[0094] 如上针对式(I)所述,L^1是-C(O)-NR^{L1}-、-O-C(S)-NR^{L1}-、-O-C(O)-NR^{L1}-、-NR^{L1}-C(O)-、-NR^{L1}-C(O)-O-、-NH-C(O)-NH-、-NR^{L1}-C(S)-NR^{L1}-、-NR^{L1}-$S(O)_2$-、-$S(O)_2$-NR^{L1}-、-CH_2-CH_2-、-CH_2-NR^{L1}-、-NR^{L1}-CH_2-、-CH_2-O-、-O-CH_2-、-O-、-NH-、-C(O)-氮杂环丁烷基、-CH_2-NR^{L1}-C(O)-或-C(O)-NR^{L1}-CH_2-;其中每个R^{L1}独立地是H或C_{1-6}烷基。如上针对式(I-A)所述,L^1是-C(O)-NR^{L1}-、-O-C(S)-NR^{L1}-、-O-C(O)-NR^{L1}-、-NR^{L1}-C(O)-、-NR^{L1}-C(O)-O-、-NH-C(O)-NH-、-

NR^{L1}-C(S)-NR^{L1}-、-NR^{L1}-S(O)$_2$-、-S(O)$_2$-NR^{L1}-、-CH_2-CH_2-、-CH_2-NR^{L1}-、-NR^{L1}-CH_2-、-CH_2-O-、-O-CH_2-、-O-、-NH-、-C(O)-氮杂环丁烷基、-CH_2-NR^{L1}-C(O)-、-C(O)-NR^{L1}-CH_2-或-C(O)-;其中每个R^{L1}独立地是H或C_{1-6}烷基。

[0095] 在某些实施方案中,L^1是-C(O)-NR^{L1}-。在某些实施方案中,L^1是-O-C(S)-NR^{L1}-。在某些实施方案中,L^1是-O-C(O)-NR^{L1}-。在某些实施方案中,L^1是-NR^{L1}-C(O)-。在某些实施方案中,L^1是-NR^{L1}-C(O)-O-。在某些实施方案中,L^1是-NR^{L1}-C(O)-NR^{L1}-。在某些实施方案中,L^1是-NR^{L1}-C(S)-NR^{L1}-。在某些实施方案中,L^1是-NR^{L1}-S(O)$_2$-。在某些实施方案中,L^1是-S(O)$_2$-NR^{L1}-。在某些实施方案中,L^1是-CH_2-CH_2-。在某些实施方案中,L^1是-CH_2-NR^{L1}-。在某些实施方案中,L^1是-NR^{L1}-CH_2-。在某些实施方案中,L^1是-CH_2-O-。在某些实施方案中,L^1是-O-CH_2-。在某些实施方案中,L^1是-O-。在某些实施方案中,L^1是-NH-。在某些实施方案中,L^1是-C(O)-氮杂环丁烷基。在某些实施方案中,L^1是-CH_2-NR^{L1}-C(O)-。在某些实施方案中,L^1是-C(O)-NR^{L1}-CH_2-。在某些实施方案中,L^1是-C(O)-。

[0096] 在某些实施方案中,L^1是-C(O)-NH-。在某些实施方案中,L^1是-O-C(S)-NH-。在某些实施方案中,L^1是-O-C(O)-NH-。在某些实施方案中,L^1是-NH-C(O)-。在某些实施方案中,L^1是-NH-C(O)-O-。在某些实施方案中,L^1是-NH-C(O)-NH-。在某些实施方案中,L^1是-NH-C(S)-NH-。在某些实施方案中,L^1是-NH-S(O)$_2$-。在某些实施方案中,L^1是-S(O)$_2$-NH-。在某些实施方案中,L^1是-CH_2-CH_2-。在某些实施方案中,L^1是-CH_2-NH-。在某些实施方案中,L^1是-NH-CH_2-。在某些实施方案中,L^1是-CH_2-O-。在某些实施方案中,L^1是-O-CH_2-。在某些实施方案中,L^1是-O-。在某些实施方案中,L^1是-NH-。在某些实施方案中,L^1是-C(O)-氮杂环丁烷基。在某些实施方案中,L^1是-CH_2-NH-C(O)-。在某些实施方案中,L^1是-C(O)-NH-CH_2-。

[0097] 如上针对式(II)所述,L^2是-C(O)-NR^{L2}-,-S(O)$_2$-NR^{L2}-、-CH_2-CH_2-、-C(S)-NR^{L2}-、-C(O)-或-S(O)$_2$-;其中每个R^{L2}独立地是H或C_{1-6}烷基。

[0098] 在某些实施方案中,L^2是-C(O)-NR^{L2}-。在某些实施方案中,L^2是-S(O)$_2$-NR^{L2}-。在某些实施方案中,L^2是-CH_2-CH_2。在某些实施方案中,L^2是-C(S)-NR^{L2}-。在某些实施方案中,L^2是-C(O)-。在某些实施方案中,L^2是-S(O)$_2$-。

[0099] 在某些实施方案中,L^2是-C(O)-NH-。在某些实施方案中,L^2是-S(O)$_2$-NH-。在某些实施方案中,L^2是-CH_2-CH_2。在某些实施方案中,L^2是-C(S)-NH-。在某些实施方案中,L^2是-C(O)-。在某些实施方案中,L^2是-S(O)$_2$-。

[0100] 如上针对式(III)-(VII)所述,L^3是-C(O)-NR^{L3}-、-O-C(S)-NR^{L3}-、-O-C(O)-NR^{L3}-、-NR^{L3}-C(O)-、-NR^{L3}-C(S)-NR^{L3}-、-NR^{L3}-S(O)$_2$-、-S(O)$_2$-NR^{L3}-、-CH_2-CH_2-、-CH_2-NR^{L3}-、-NR^{L3}-CH_2-、-CH_2-O-、-O-CH_2-或-O-;其中每个R^{L3}独立地是氢或C_{1-6}烷基。

[0101] 在某些实施方案中,L^3是-C(O)-NR^{L3}-。在某些实施方案中,L^3是-O-C(S)-NR^{L3}-。在某些实施方案中,L^3是-O-C(O)-NR^{L3}-。在某些实施方案中,L^3是-NR^{L3}-C(O)-。在某些实施方案中,L^3是-NR^{L3}-C(S)-NR^{L3}-。在某些实施方案中,L^3是-NR^{L3}-S(O)$_2$-。在某些实施方案中,L^3是-S(O)$_2$-NR^{L3}-。在某些实施方案中,L^3是-CH_2-CH_2-。在某些实施方案中,L^3是-CH_2-NR^{L3}-。在某些实施方案中,L^3是-NR^{L3}-CH_2-。在某些实施方案中,L^3是-CH_2-O-。在某些实施方案中,L^3是-O-CH_2-。在某些实施方案中,L^3是-O-。

[0102] 在某些实施方案中,L^3是-C(O)-NH-。在某些实施方案中,L^3是-O-C(S)-NH-。在某些实施方案中,L^3是-O-C(O)-NH-。在某些实施方案中,L^3是-NH-C(O)-。在某些实施方案中,L^3

是-NH-C(S)-NH-。在某些实施方案中,L^3是-NH-$S(O)_2$-。在某些实施方案中,L^3是-$S(O)_2$-NH-。在某些实施方案中,L^3是-CH_2-CH_2-。在某些实施方案中,L^3是-CH_2-NH-。在某些实施方案中,L^3是-NH-CH_2-。在某些实施方案中,L^3是-CH_2-O-。在某些实施方案中,L^3是-O-CH_2-。在某些实施方案中,L^3是-O-。

[0103] 如上所述,B是稠合双环芳基、稠合双环杂芳基、-CH_2-芳基、-CH_2-杂芳基、芳基、杂芳基环烷基、或-CH_2-杂环基,其中所述芳基或杂芳基任选地被以下取代:芳基、杂芳基、-Y^B-芳基、或-Y^B-杂芳基;其中Y^B是-O-、-C(O)-、-N(R^{B1})-、-S(O)-或-$S(O)_2$-;其中R^{B1}是H或C_{1-6}烷基;其中所述稠合双环芳基、所述稠合双环杂芳基、-CH_2-芳基、-CH_2-杂芳基、每个芳基、每个杂芳基、环烷基和-CH_2-杂环基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:烷基、卤基、-CN、-N(R^{B2})$_2$、-OH和-O-烷基;其中每个R^{B2}独立地是H或C_{1-6}烷基。如上针对式(I-A)所述,B是稠合双环芳基、稠合双环杂芳基、-CH_2-芳基、-CH_2-杂芳基、芳基、杂芳基、环烷基、-CH_2-杂环基或杂环基,其中所述芳基、杂芳基、环烷基或杂环基任选地被以下取代:芳基、杂芳基、-Y^B-芳基、-Y^B-杂芳基、-Y^B-杂环基或环烷基;其中Y^B是-O-、-CH_2-、-C(O)-、-N(R^{B1})-、-S(O)-或-$S(O)_2$-;其中R^{B1}是H或C_{1-6}烷基;其中所述稠合双环芳基、所述稠合双环杂芳基、-CH_2-芳基、-CH_2-杂芳基、每个芳基、每个杂芳基、每个环烷基、-CH_2-杂环基和每个杂环基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:烷基、卤基、卤代烷基、-CN、-N(R^{B2})$_2$、-OH、-O-烷基和氧代基;其中每个R^{B2}独立地是H或C_{1-6}烷基。

[0104] 如上针对式(III)所述,B是稠合双环芳基、稠合双环杂芳基、-CH_2-芳基、-CH_2-杂芳基、芳基或杂芳基,其中所述芳基或杂芳基任选地被以下取代:芳基或杂芳基;其中所述稠合双环芳基、所述稠合双环杂芳基、-CH_2-芳基、-CH_2-杂芳基、每个芳基和每个杂芳基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:烷基、卤基、-OH和-O-烷基。

[0105] 在某些实施方案中,B是稠合双环芳基。在某些实施方案中,B是稠合双环杂芳基。在某些实施方案中,B是-CH_2-芳基。在某些实施方案中,B是-CH_2-杂芳基。在某些实施方案中,B是芳基。在某些实施方案中,B是杂芳基。在某些实施方案中,B是环烷基。在某些实施方案中,B是-CH_2-杂环基。

[0106] 在某些实施方案中,B是稠合双环芳基。稠合双环芳基是指具有两个稠合环的多环基团,所述稠合环具有至少一个烃芳族环,其中至少一个烃芳族环的所有环原子都是碳。在某些实施方案中,稠合双环芳基包含两个芳族环。在某些实施方案中,稠合双环芳基包含芳族环和非芳族环。

[0107] 在某些实施方案中,B是稠合双环杂芳基。稠合双环杂芳基是指具有包含至少一个芳族环的两个稠合环的多环基团,其中芳族环包含至少一个独立地选自N、O和S的环杂原子。在某些实施方案中,稠合双环杂芳基包含两个芳族环。

[0108] 在某些实施方案中,B是芳基。在某些实施方案中,B环的芳基任选地被以下取代:芳基、杂芳基、-Y^B-芳基、或-Y^B-杂芳基,其中Y^B是-O-、-C(O)-、-N(R^{A1})-、-S(O)-或-$S(O)_2$-。在某些实施方案中,所述芳基是未经取代的。在某些实施方案中,所述芳基被芳基取代。在某些实施方案中,所述芳基被杂芳基取代。在某些实施方案中,所述芳基被-Y^B-芳基取代。在某些实施方案中,所述芳基被-Y^B-杂芳基取代。在某些实施方案中,所述芳基被-Y^B-杂环基取代。在某些实施方案中,所述芳基被环烷基取代。在某些实施方案中,Y^B是-O-。在某些实施方案中,Y^B是-C(O)-。在某些实施方案中,Y^B是-N(R^{B1})-。在某些实施方案中,Y^B是-S

(0)-。在某些实施方案中,Y^B是-S(0)$_2$-。在某些实施方案中,Y^B是-CH_2-。

[0109] 在某些实施方案中,B是杂芳基。在某些实施方案中,B环的杂芳基任选地被以下取代:芳基、杂芳基、-Y^B-芳基、或-Y^B-杂芳基,Y^B是-O-、-C(O)-、-N(R^{B1})-、-S(O)-或-S(O)$_2$-。在某些实施方案中,所述杂芳基是未经取代的。在某些实施方案中,所述杂芳基被芳基取代。在某些实施方案中,所述杂芳基被杂芳基取代。在某些实施方案中,所述杂芳基被-Y^B-芳基取代。在某些实施方案中,所述杂芳基被-Y^B-杂芳基取代。在某些实施方案中,所述杂芳基被-Y^B-杂环基取代。在某些实施方案中,所述杂芳基被环烷基取代。在某些实施方案中,Y^B是-O-。在某些实施方案中,Y^B是-C(O)-。在某些实施方案中,Y^B是-N(R^{B1})-。在某些实施方案中,Y^B是-S(O)-。在某些实施方案中,Y^B是-S(O)$_2$-。在某些实施方案中,Y^B是-CH_2-。

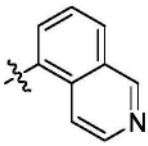
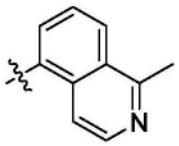
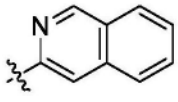
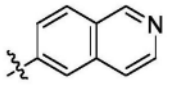
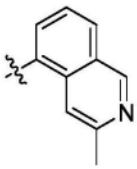
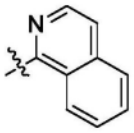
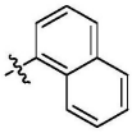
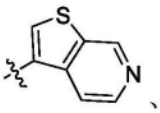
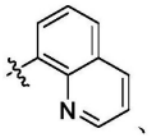
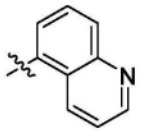
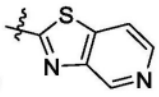
[0110] 在某些实施方案中,B是单环芳基或单环杂芳基;其中所述单环芳基或所述单环杂芳基被芳基或杂芳基取代。例如,在某些实施方案中,B是被芳基取代的单环芳基。例如,在某些实施方案中,B是被杂芳基取代的单环芳基。例如,在某些实施方案中,B是被芳基取代的单环杂芳基。例如,在某些实施方案中,B是被杂芳基取代的单环杂芳基。在某些实施方案中,所述单环芳基、单环杂芳基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:烷基、卤基、-OH和-O-烷基。

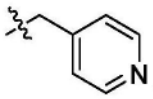
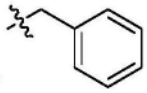
[0111] 在某些实施方案中,B是环基。在某些实施方案中,B环的环基任选地被以下取代:芳基、杂芳基、-Y^B-芳基、或-Y^B-杂芳基,Y^B是-O-、-C(O)-、-N(R^{B1})-、-S(O)-或-S(O)$_2$-。在某些实施方案中,所述环基是未经取代的。在某些实施方案中,所述环基被芳基取代。在某些实施方案中,所述环基被杂芳基取代。在某些实施方案中,所述环基被-Y^B-芳基取代。在某些实施方案中,所述环基被-Y^B-杂芳基取代。在某些实施方案中,所述环烷基被-Y^B-杂环基取代。在某些实施方案中,所述环烷基被环烷基取代。在某些实施方案中,Y^B是-O-。在某些实施方案中,Y^B是-C(O)-。在某些实施方案中,Y^B是-N(R^{B1})-。在某些实施方案中,Y^B是-S(O)-。在某些实施方案中,Y^B是-S(O)$_2$-。在某些实施方案中,Y^B是-CH_2-。

[0112] 在某些实施方案中,B是杂环基。在某些实施方案中,B环的杂环基任选地被以下取代:芳基、杂芳基、-Y^B-芳基、或-Y^B-杂芳基,Y^B是-O-、-C(O)-、-N(R^{B1})-、-S(O)-或-S(O)$_2$-。在某些实施方案中,所述杂环基是未经取代的。在某些实施方案中,所述杂环基被芳基取代。在某些实施方案中,所述杂环基被杂芳基取代。在某些实施方案中,所述杂环基被-Y^B-芳基取代。在某些实施方案中,所述杂环基被-Y^B-杂芳基取代。在某些实施方案中,所述杂环基被-Y^B-杂环基取代。在某些实施方案中,所述杂环基被环烷基取代。在某些实施方案中,Y^B是-O-。在某些实施方案中,Y^B是-C(O)-。在某些实施方案中,Y^B是-N(R^{B1})-。在某些实施方案中,Y^B是-S(O)-。在某些实施方案中,Y^B是-S(O)$_2$-。在某些实施方案中,Y^B是-CH_2-。

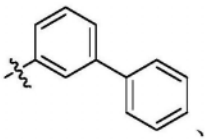
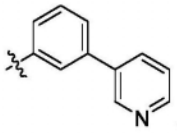
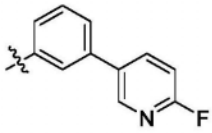
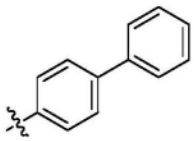
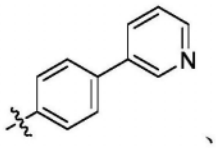
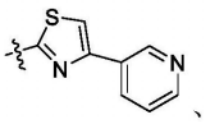
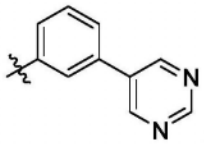
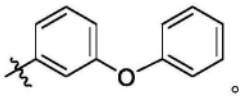
[0113] 如上针对B所述,所述稠合双环芳基、所述稠合双环杂芳基、-CH_2-芳基、-CH_2-杂芳基、每个芳基、每个杂芳基、环烷基、和-CH_2-杂环基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:烷基、卤基、-CN、N(R^{B2})$_2$、-OH和-O-烷基;其中每个R^{B2}独立地是H或C_{1-6}烷基。

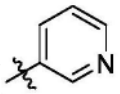
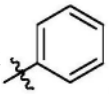
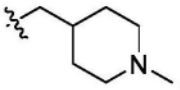
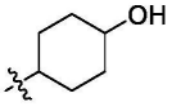
[0114] 如上针对B所述,所述稠合双环芳基、所述稠合双环杂芳基、-CH_2-芳基、-CH_2-杂芳基、每个芳基、每个杂芳基、每个环烷基、-CH_2-杂环基和每个杂环基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:烷基、卤基、卤代烷基、-CN、-N(R^{B2})$_2$、-OH、-O-烷基、和氧代基;其中每个R^{B2}独立地是H或C_{1-6}烷基。

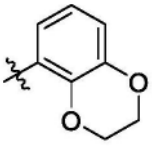
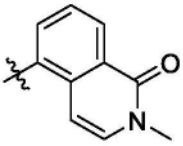
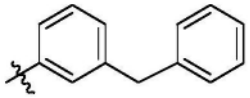
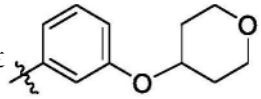
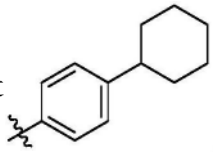
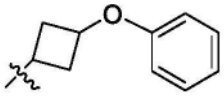
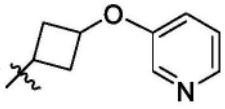
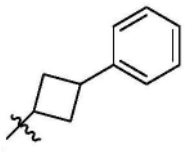
[0115] 在某些实施方案中，B选自、、、、、、、、、、和。

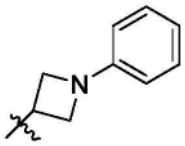
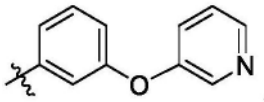
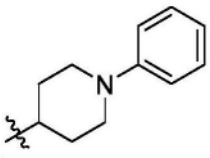
[0116] 在某些实施方案中，B选自和。

[0117] 在某些实施方案中，B选自

、、、、、、和。

[0118] 在某些实施方案中，B是。在某些实施方案中，B是。在某些实施方案中，B是。在某些实施方案中，B是。

[0119] 在某些实施方案中，B是。在某些实施方案中，B是。在某些实施方案中，B是。在某些实施方案中，B是。在某些实施方案中，B是。在某些实施方案中，B是。在某些实施方案中，B是。在某些实施方案中，B是。


在某些实施方案中，B是。在某些实施方案中，B是。在上面，B是任选经取代的。

[0120] 在一些实施方案中，本公开文本提供了一种式(I-A)，(II-A)，(I)或(II)的化合物，其具有以下特征中的一个、两个或三个：

a)A是芳基；

b)B是稠合双环芳基；

c)L^1是-C(O)-NR^{L1}-、-O-C(S)-NR^{L1}-、-O-C(O)-NR^{L1}-或-NR^{L1}-C(S)-NR^{L1}-。

[0121] 在一些实施方案中，本公开文本提供了一种式(I-A)，(II-A)，(I)或(II)的化合物，其具有以下特征中的一个、两个或三个：

a)A是芳基；

b)B是稠合双环杂芳基；

c)L^1是-C(O)-NR^{L1}-、-O-C(S)-NR^{L1}-、-O-C(O)-NR^{L1}-或-NR^{L1}-C(S)-NR^{L1}-。

[0122] 在一些实施方案中，本公开文本提供了一种式(I-A)，(II-A)，(I)或(II)的化合物，其具有以下特征中的一个、两个或三个：

a)A是芳基；

b)B是被芳基或杂芳基取代的芳基；

c)L^1是-C(O)-NR^{L1}-、-O-C(S)-NR^{L1}-、-O-C(O)-NR^{L1}-或-NR^{L1}-C(S)-NR^{L1}-。

[0123] 在一些实施方案中，本公开文本提供了一种式(I-A)，(II-A)，(I)或(II)的化合物，其具有以下特征中的一个、两个或三个：

a)A是芳基；

b)B是被芳基或杂芳基取代的杂芳基；

c)L^1是-C(O)-NR^{L1}-、-O-C(S)-NR^{L1}-、-O-C(O)-NR^{L1}-或-NR^{L1}-C(S)-NR^{L1}-。

[0124] 在一些实施方案中，本公开文本提供了一种式(III)的化合物，其具有以下特征中的一个、两个或三个：

a)A是芳基；

b)B是稠合双环芳基；

c)L^3是-C(O)-NR^{L3}-、-O-C(S)-NR^{L3}-、-O-C(O)-NR^{L3}-或-NR^{L3}-C(S)-NR^{L3}-。

[0125] 在一些实施方案中，本公开文本提供了一种式(III)的化合物，其具有以下特征中的一个、两个或三个：

a)A是芳基；

b)B是稠合双环杂芳基；

c)L^3是-C(O)-NR^{L3}-、-O-C(S)-NR^{L3}-、-O-C(O)-NR^{L3}-或-NR^{L3}-C(S)-NR^{L3}-。

[0126] 在一些实施方案中，本公开文本提供了一种式(III)的化合物，其具有以下特征中的一个、两个或三个：

a)A是芳基;

b)B是被芳基或杂芳基取代的芳基;

c)L^3是-C(O)-NR^{L3}-、-O-C(S)-NR^{L3}-、-O-C(O)-NR^{L3}-或-NR^{L3}-C(S)-NR^{L3}-。

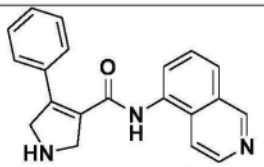
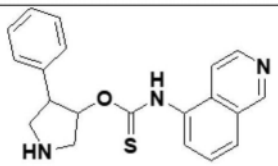
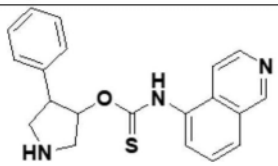
[0127] 在一些实施方案中,本公开文本提供了一种式(III)的化合物,其具有以下特征中的一个、两个或三个:

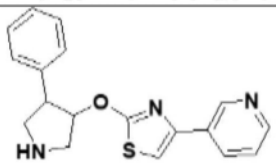
a)A是芳基;

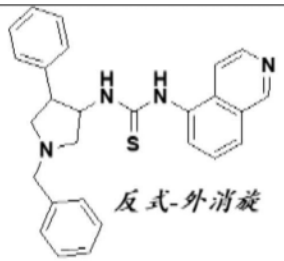
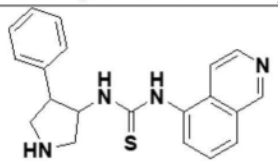
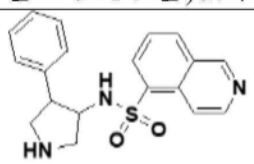
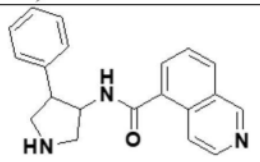
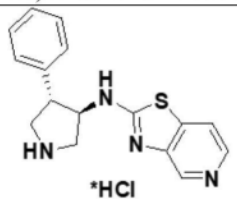
b)B是被芳基或杂芳基取代的杂芳基;

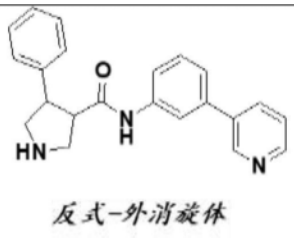
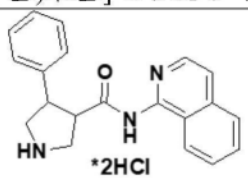
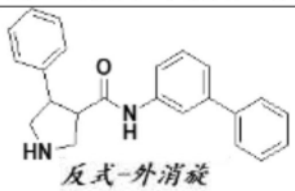
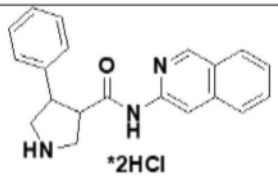
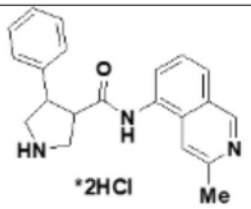
c)L^3是-C(O)-NR^{L3}-、-O-C(S)-NR^{L3}-、-O-C(O)-NR^{L3}-或-NR^{L3}-C(S)-NR^{L3}-。

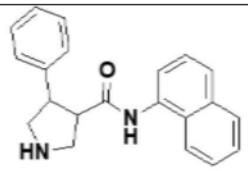
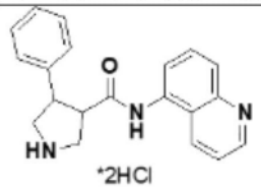
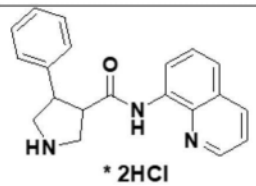
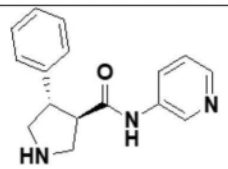
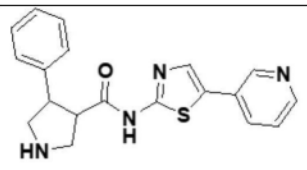
[0128] 在一些实施方案中,所述式(I-A)或(I)的化合物是选自以下的化合物:

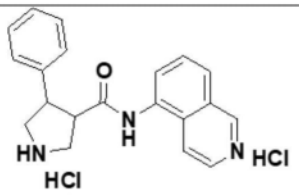
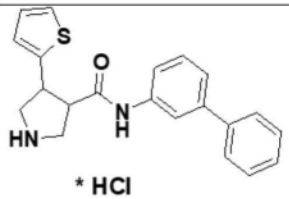
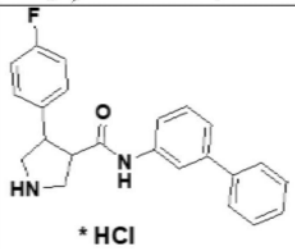
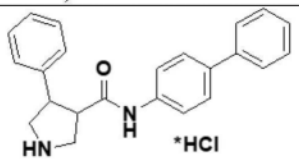
化合物编号	结构
I-1	 *N*-(异喹啉-5-基)-4-苯基-2,5-二氢-1*H*-吡咯-3-甲酰胺
I-2	 *反式-外消旋* (±)-反式-*O*-(4-苯基吡咯烷-3-基)异喹啉-5-基硫代氨基甲酸酯
I-3	 *顺式-外消旋* (±)-顺式-*O*-(4-苯基吡咯烷-3-

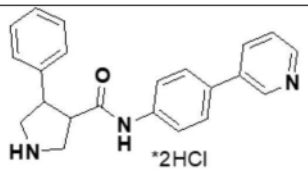
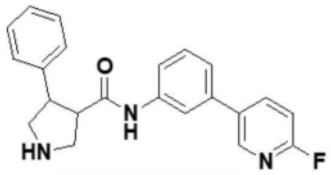
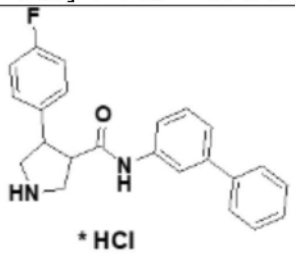
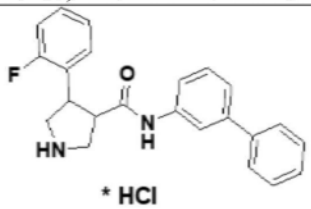
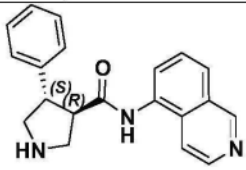
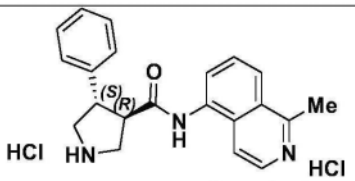
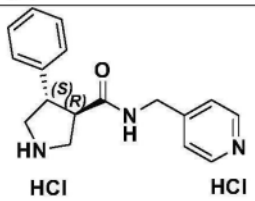
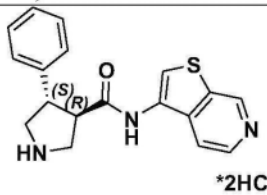
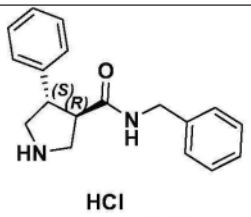
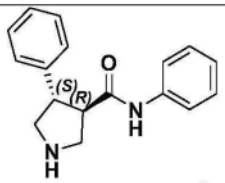
化合物编号	结构
	基)异喹啉-5-基硫代氨基甲酸酯
I-4	 *反式-外消旋* (±)-反式-异喹啉-5-基氨基甲酸4-苯基吡咯烷-3-基酯
I-5	 *反式-外消旋* (±)-反式-3-{2-[(4-苯基吡咯烷-3-基)氧基]-1,3-噻唑-4-基}吡啶

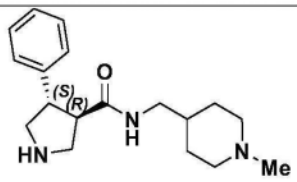
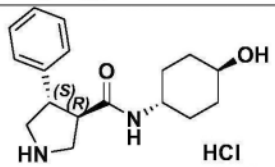
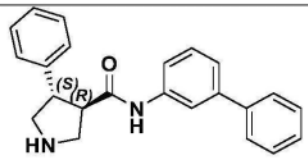
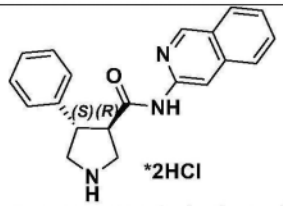
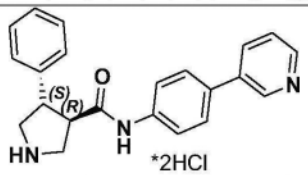
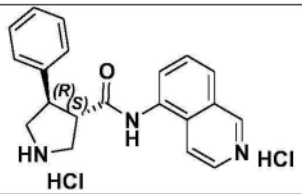
化合物编号	结构
I-6	 反式-外消旋 (±)-反式-1-异喹啉-5-基-3-(1-苄基-4-苯基吡咯烷-3-基)硫脲
I-7	 反式-外消旋 (±)-反式-1-异喹啉-5-基-3-(4-苯基吡咯烷-3-基)硫脲
I-8	 反式-外消旋 (±)-反式-*N*-(4-苯基吡咯烷-3-基)异喹啉-5-磺酰胺
I-9	 反式-外消旋 (±)-反式-*N*-(4-苯基吡咯烷-3-基)异喹啉-5-甲酰胺
I-10	 *HCl 反式-外消旋 (±)-反式-*N*-[4-苯基吡咯烷-3-基][1,3]噻唑并[4,5-*c*]吡啶-2-胺盐酸盐

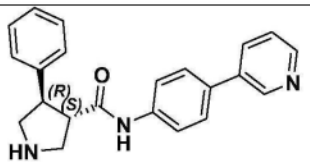
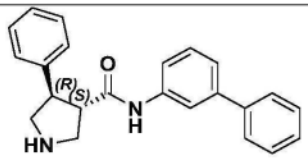
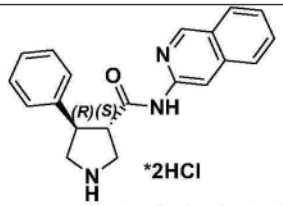
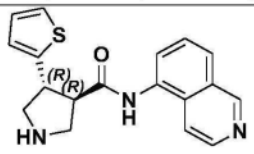
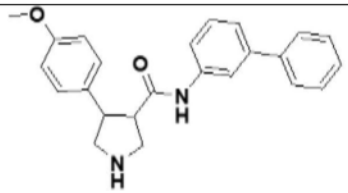
化合物编号	结构
I-11	 反式-外消旋体 (±)-反式-4-苯基-*N*-[3-(吡啶-3-基)苯基]吡咯烷-3-甲酰胺
I-12	 *2HCl 反式-外消旋 (±)-反式-*N*-(异喹啉-1-基)-4-苯基吡咯烷-3-甲酰胺二盐酸盐
I-13	 反式-外消旋 (±)-反式-*N*-(联苯-3-基)-4-苯基吡咯烷-3-甲酰胺
I-14	 *2HCl 反式-外消旋 (±)-反式-*N*-(异喹啉-3-基)-4-苯基吡咯烷-3-甲酰胺二盐酸盐
I-15	 *2HCl Me 反式-外消旋 (±)-反式-*N*-(3-甲基异喹啉-5-基)-4-苯基吡咯烷-3-甲酰胺二

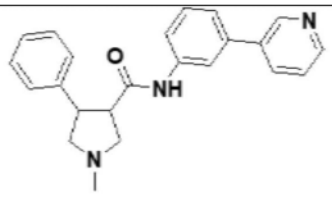
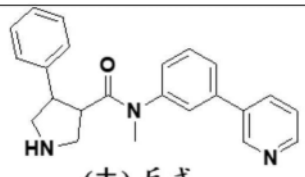
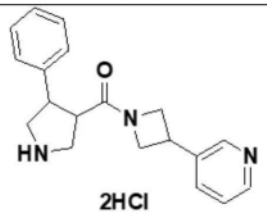
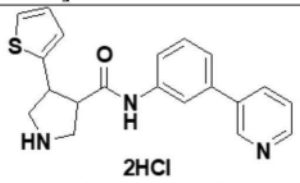
化合物编号	结构
	盐酸盐
I-16	 HCl *反式-外消旋* (±)-反式-*N*-(萘-1-基)-4-苯基吡咯烷-3-甲酰胺盐酸盐
I-17	 *2HCl *反式-外消旋* (±)-反式-4-苯基-*N*-(喹啉-5-基)吡咯烷-3-甲酰胺二盐酸盐
I-18	 *2HCl *反式-外消旋* (±)-反式-4-苯基-*N*-(喹啉-8-基)吡咯烷-3-甲酰胺二盐酸盐
I-19	 *反式-外消旋* (±)-反式-4-苯基-*N*-(吡啶-3-基)吡咯烷-3-甲酰胺二盐酸盐
I-20	 *反式-外消旋* (±)-反式-4-苯基-*N*-[5-(吡啶-3-

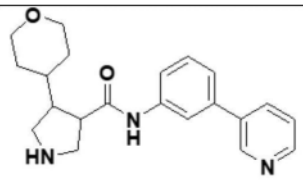
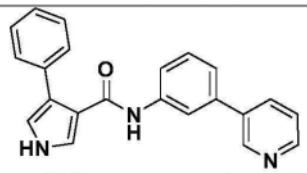
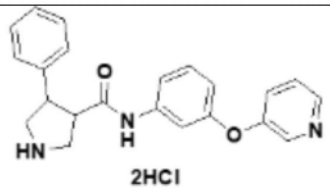
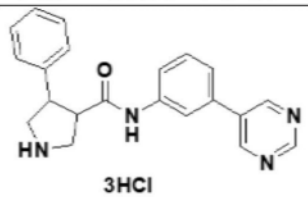
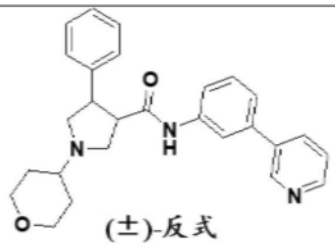
化合物编号	结构
	基)-1,3-噻唑-2-基]吡咯烷-3-甲酰胺
I-21	 *反式-外消旋* (±)-反式-*N*-(异喹啉-5-基)-4-苯基吡咯烷-3-甲酰胺二盐酸盐
I-22	 *反式-外消旋* (±)-反式-*N*-(联苯-3-基)-4-(噻吩-2-基)吡咯烷-3-甲酰胺盐酸盐
I-23	 *反式-外消旋* (±)-反式-*N*-(联苯-3-基)-4-(4-氟苯基)吡咯烷-3-甲酰胺盐酸盐
I-24	 *反式-外消旋* (±)-反式-*N*-(联苯-4-基)-4-苯基吡咯烷-3-甲酰胺盐酸盐

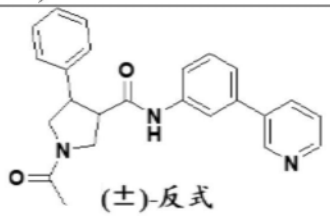
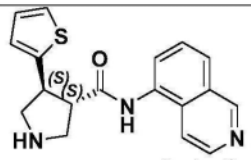
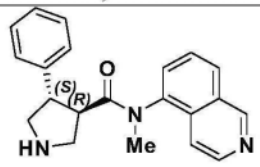
化合物编号	结构
I-25	 *2HCl 反式-外消旋 (±)-反式-4-苯基-*N*-[4-(吡啶-3-基)苯基]吡咯烷-3-甲酰胺二盐酸盐
I-26	 反式-外消旋 (±)-反式-*N*-[3-(6-氟吡啶-3-基)苯基]-4-苯基吡咯烷-3-甲酰胺
I-27	 * HCl 反式-外消旋 (±)-反式-*N*-(联苯-3-基)-4-(3-氟苯基)吡咯烷-3-甲酰胺盐酸盐
I-28	 * HCl 反式-外消旋 (±)-反式-*N*-(联苯-3-基)-4-(2-氟苯基)吡咯烷-3-甲酰胺盐酸盐
I-29	 (3*R*,4*S*)-*N*-(异喹啉-5-基)-4-苯基吡咯烷-3-甲酰胺
I-30	 (3*R*,4*S*)-*N*-(1-甲基异喹啉-5-基)-4-苯基吡咯烷-3-甲酰胺二盐酸盐
I-31	 (3*R*,4*S*)-4-苯基-*N*-(吡啶-4-基甲基)吡咯烷-3-甲酰胺二盐酸盐
I-32	 *2HCl (3*R*,4*S*)-4-苯基-*N*-(噻吩并[2,3-*c*]吡啶-3-基)吡咯烷-3-甲酰胺二盐酸盐
I-33	 (3*R*,4*S*)-*N*-苄基-4-苯基吡咯烷-3-甲酰胺盐酸盐
I-34	 (3*R*,4*S*)-*N*,4-二苯基吡咯烷-3-甲酰胺

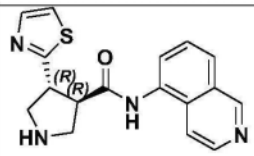
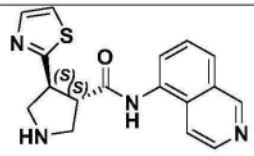
化合物编号	结构
I-35	 *2HCl (3*R*,4*S*)-*N*-[(1-甲基哌啶-4-基)甲基]-4-苯基吡咯烷-3-甲酰胺二盐酸盐
I-36	 HCl (3*R*,4*S*)-*N*-[(*1,4*-反式)-4-羟基环己基]-4-苯基吡咯烷-3-甲酰胺盐酸盐
I-37	 *HCl (3*R*,4*S*)-*N*-(联苯-3-基)-4-苯基吡咯烷-3-甲酰胺盐酸盐
I-38	 *2HCl (3*R*,4*S*)-*N*-(异喹啉-3-基)-4-苯基吡咯烷-3-甲酰胺二盐酸盐
I-39	 *2HCl (3*R*,4*S*)-4-苯基-*N*-[4-(吡啶-3-基)苯基]吡咯烷-3-甲酰胺二盐酸盐
I-40	 HCl HCl

化合物编号	结构
	(3*S*,4*R*)-*N*-(异喹啉-5-基)-4-苯基吡咯烷-3-甲酰胺二盐酸盐
I-41	 * 2HCl (3*S*,4*R*)-4-苯基-*N*-[4-(吡啶-3-基)苯基]吡咯烷-3-甲酰胺二盐酸盐
I-42	 *HCl (3*S*,4*R*)-*N*-(联苯-3-基)-4-苯基吡咯烷-3-甲酰胺盐酸盐
I-43	 *2HCl (3*S*,4*R*)-*N*-(异喹啉-3-基)-4-苯基吡咯烷-3-甲酰胺二盐酸盐
I-44	 *2HCl (3*R*,4*R*)-*N*-(异喹啉-5-基)-4-(噻吩-2-基)吡咯烷-3-甲酰胺二盐酸盐
I-45	 HCl (±)-反式 (±)-反式-*N*-(联苯-3-基)-4-(4-甲氧基苯基)吡咯烷-3-甲酰胺盐酸盐

化合物编号	结构
I-46	 (±)-反式 (±)-反式-1-甲基-4-苯基-*N*-[3-(吡啶-3-基)苯基]吡咯烷-3-甲酰胺
I-47	 (±)-反式 (±)-反式-N-甲基-4-苯基-N-[3-(吡啶-3-基)苯基]吡咯烷-3-甲酰胺
I-48	 2HCl (±)-反式 (±)-反式-(4-苯基吡咯烷-3-基)[3-(吡啶-3-基)氮杂环丁烷-1-基]甲酮二盐酸盐
I-49	 2HCl (±)-反式 (±)-反式-(4-苯基吡咯烷-3-基)[3-(吡啶-3-基)氮杂环丁烷-1-基]甲酮二盐酸盐

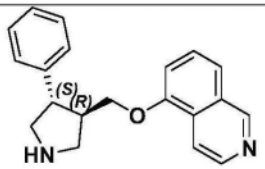
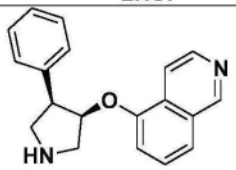
化合物编号	结构
I-50	 *2HCl 反式-外消旋 (±)-反式-N-[3-(吡啶-3-基)苯基]-4-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡咯烷-3-甲酰胺二盐酸盐
I-51	 4-苯基-*N*-[3-(吡啶-3-基)苯基]-1*H*-吡咯-3-甲酰胺
I-52	 2HCl (±)-反式 (±)-反式-*N*-(3-苯氧基苯基)-4-苯基吡咯烷-3-甲酰胺二盐酸盐
I-53	 3HCl (±)-反式 (±)-反式-4-苯基-*N*-[3-(嘧啶-5-基)苯基]吡咯烷-3-甲酰胺三盐酸盐
I-54	 (±)-反式 (±)-反式-4-苯基-*N*-[3-(吡啶-3-基)苯基]-1-(四氢-2*H*-吡喃-4-

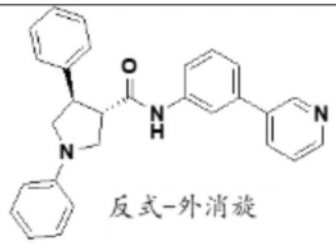
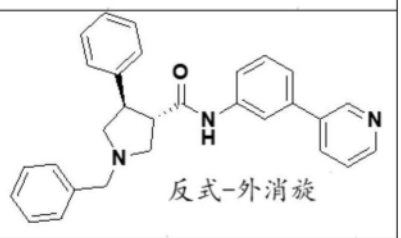
化合物编号	结构
	基)吡咯烷-3-甲酰胺
I-55	 (±)-反式 (±)-反式-1-乙酰基-4-苯基-*N*-[3-(吡啶-3-基)苯基]吡咯烷-3-甲酰胺
I-56	 (3*S*,4*S*)-*N*-(异喹啉-5-基)-4-(嘧吩-2-基)吡咯烷-3-甲酰胺
I-57	 *2HCl

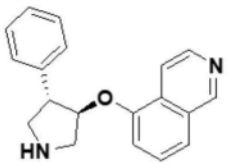
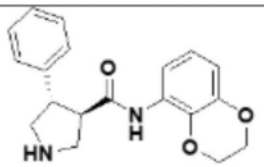
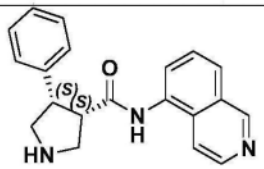
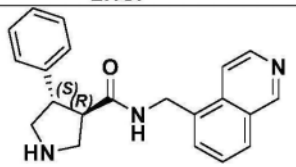
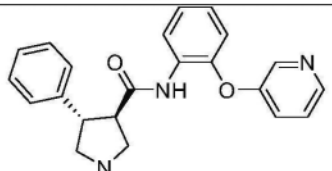
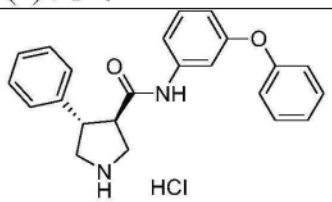
化合物编号	结构
	(3*R*,4*S*)-*N*-(异喹啉-5-基)-*N*-甲基-4-苯基吡咯烷-3-甲酰胺二盐酸盐
I-58	 *2HCl (3*R*,4*R*)-*N*-(异喹啉-5-基)-4-(1,3-噻唑-2-基)吡咯烷-3-甲酰胺二盐酸盐
I-59	 *2HCl (3S,4*S*)-*N*-(异喹啉-5-基)-4-(1,3-噻唑-2-基)吡咯烷-3-甲酰胺二盐酸盐

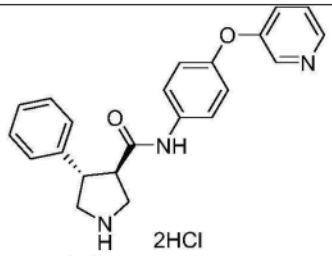
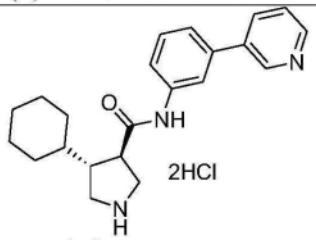
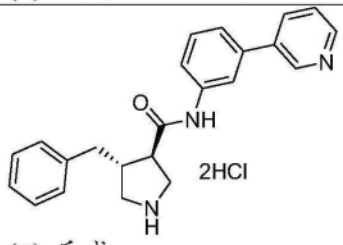
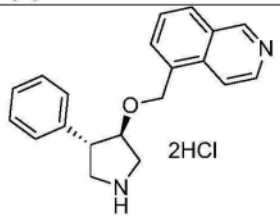
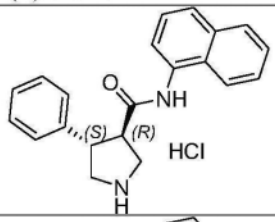
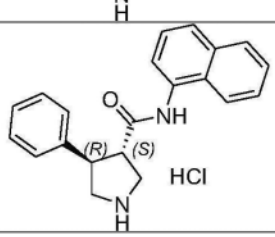
以及其药学上可接受的盐和互变异构体。

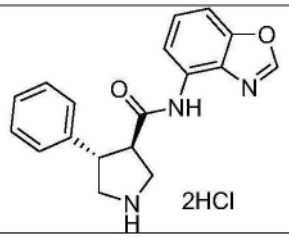
[0129] 在一些实施方案中,所述式(I-A)或(I)的化合物是选自以下的化合物:

化合物编号	结构
I-60	 *2HCl
I-61	 *2HCl 顺式外消旋体

化合物编号	结构
I-62	 反式-外消旋
I-63	 反式-外消旋

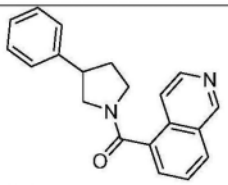
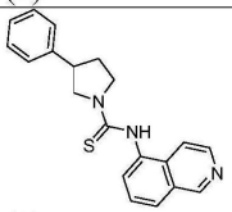
化合物编号	结构
I-64	 *2HCl 反式-外消旋
I-65	 *HCl 反式-外消旋
I-66	 *2HCl
I-67	 *2HCl
I-68	 2HCl (±)-反式
I-69	 HCl (±)-反式

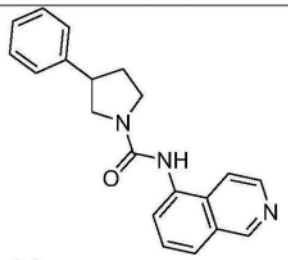
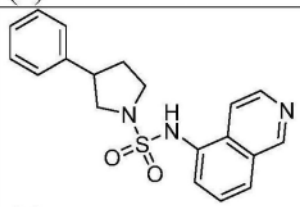
化合物编号	结构
I-70	 2HCl (±)-反式
I-71	 2HCl (±)-反式
I-72	 2HCl (±)-反式
I-73	 2HCl (±)-反式
I-74	 HCl
I-75	 HCl

化合物编号	结构
I-76	

以及其药学上可接受的盐和互变异构体。

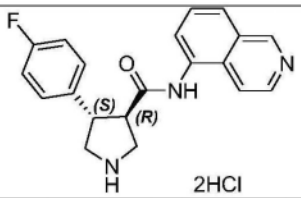
[0130] 在一些实施方案中,所述式(II-A)或(II)的化合物是选自以下的化合物:

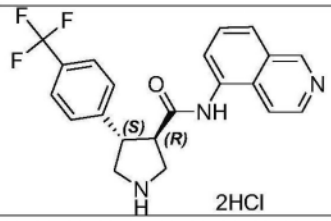
化合物编号	结构
I-77	
I-78	

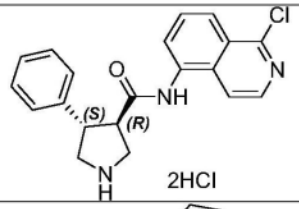
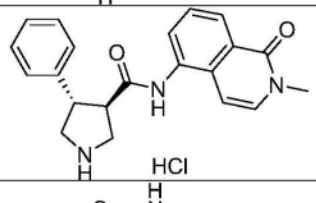
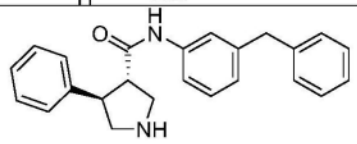
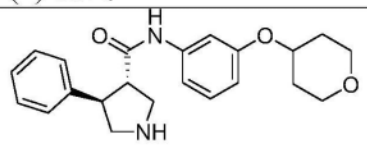
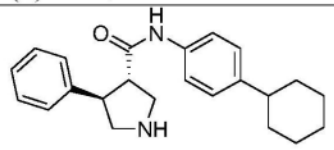
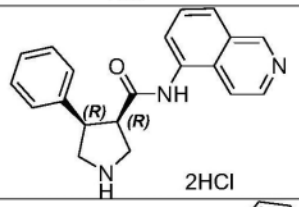
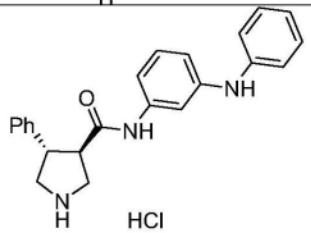
化合物编号	结构
I-79	
I-80	

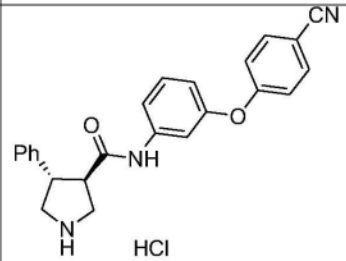
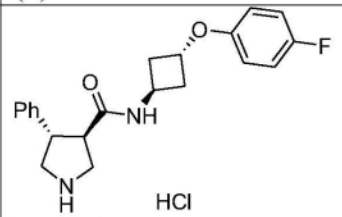
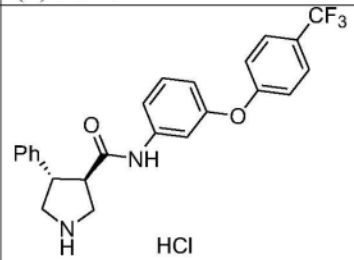
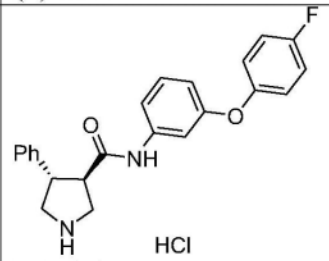
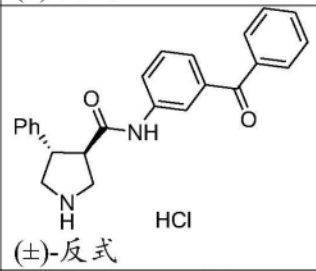
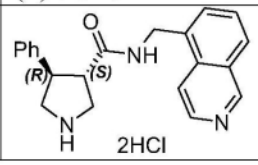
以及其药学上可接受的盐和互变异构体。

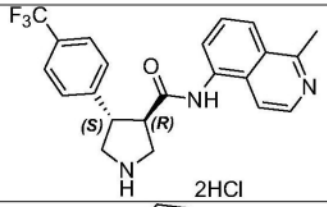
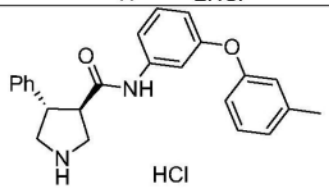
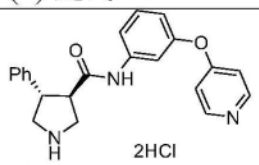
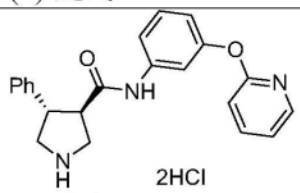
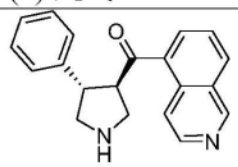
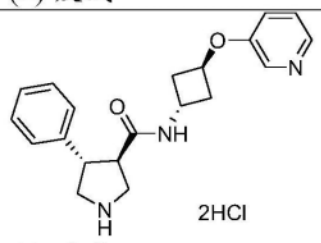
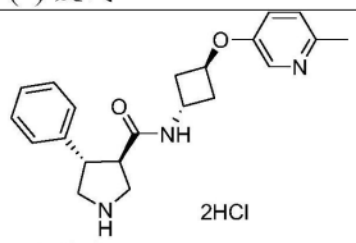
[0131] 在一些实施方案中,所述式(I-A)或(I)的化合物是选自以下的化合物:

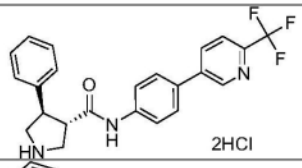
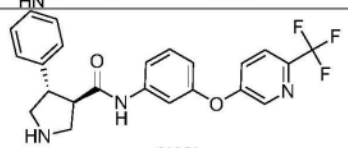
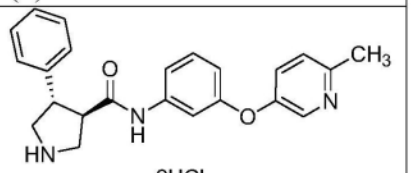
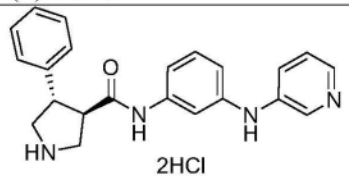
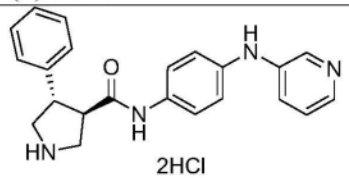
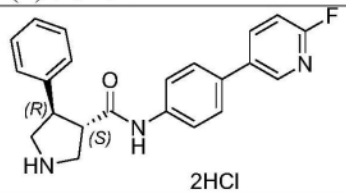
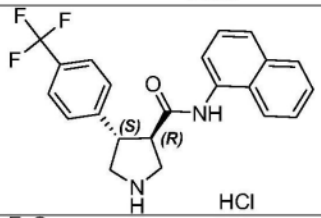
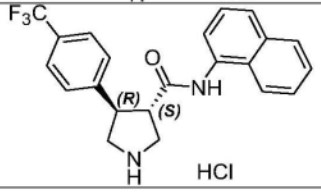
化合物编号	结构
I-81	

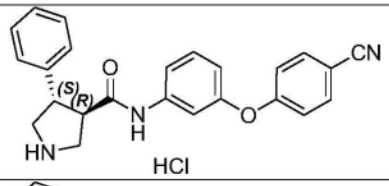
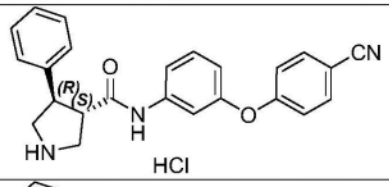
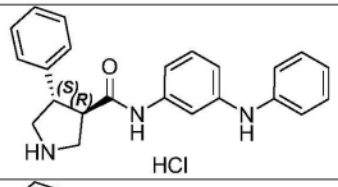
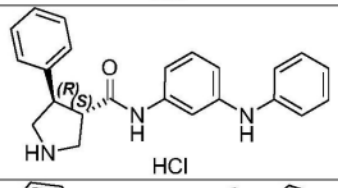
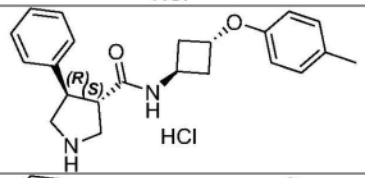
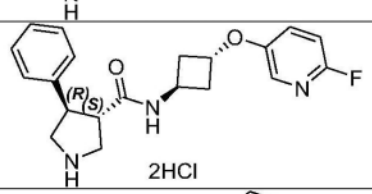
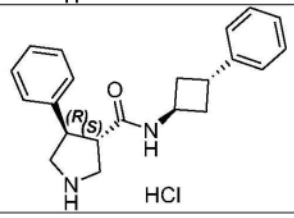
化合物编号	结构
I-82	

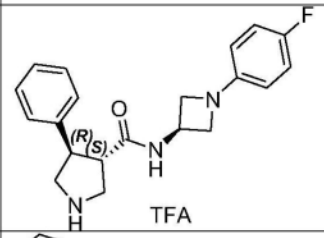
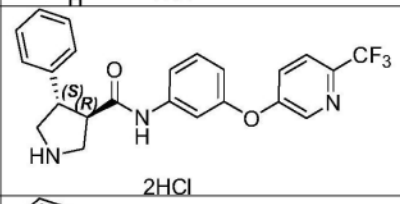
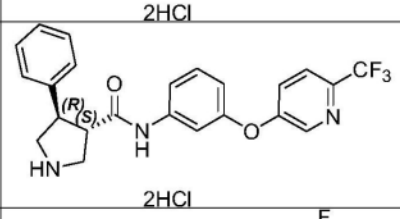
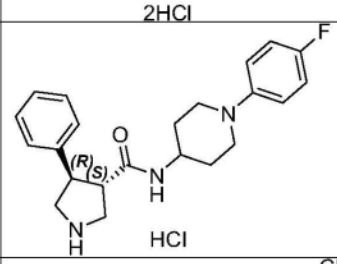
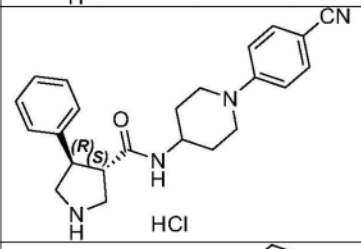
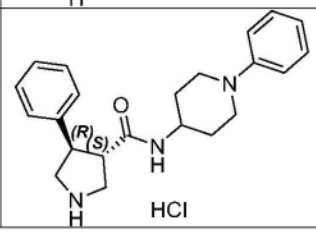
化合物编号	结构
I-83	 2HCl
I-84	 HCl
I-85	 HCl (±)-反式
I-86	 HCl (±)-反式
I-87	 HCl
I-88	 2HCl
I-89	 HCl (±)-反式

化合物编号	结构
I-90	 HCl (±)-反式
I-91	 HCl (±)-反式
I-92	 HCl (±)-反式
I-93	 HCl (±)-反式
I-94	 HCl (±)-反式
I-95	 2HCl

化合物编号	结构
I-96	 2HCl
I-97	 HCl (±)-反式
I-98	 2HCl (±)-反式
I-99	 2HCl (±)-反式
I-100	 2HCl (±)-反式
I-101	 2HCl (±)-反式
I-102	 2HCl (±)-反式

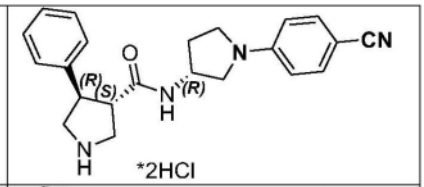
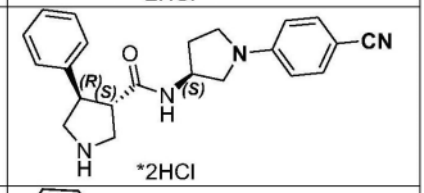
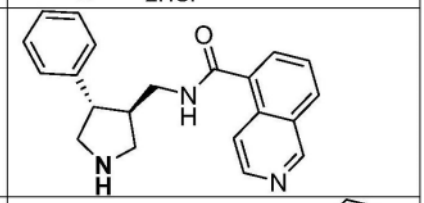
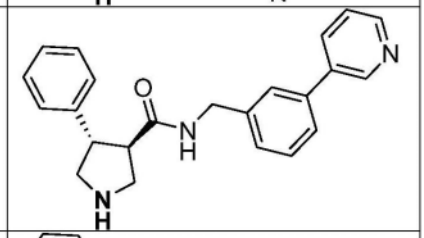
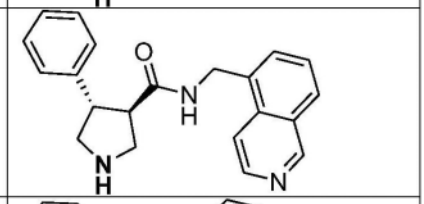
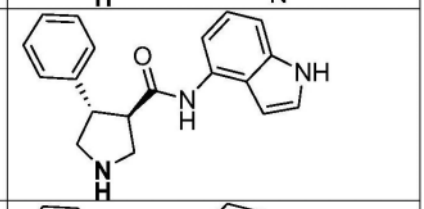
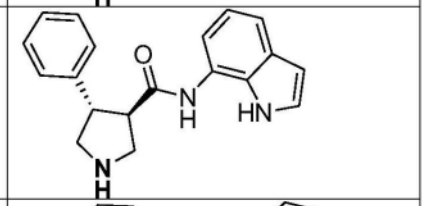
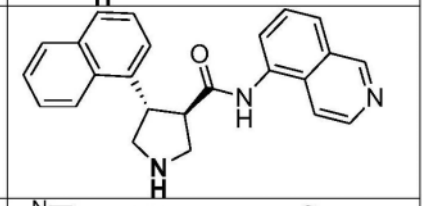
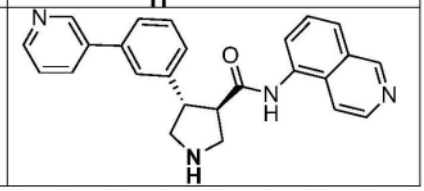
化合物编号	结构
I-103	 2HCl
I-104	 2HCl (±)-反式
I-105	 2HCl (±)-反式
I-106	 2HCl (±)-反式
I-107	 2HCl (±)-反式
I-108	 2HCl
I-109	 HCl
I-110	 HCl

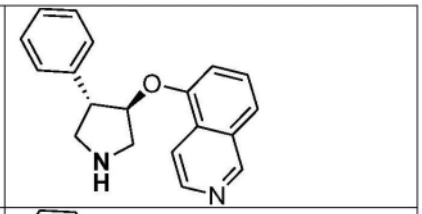
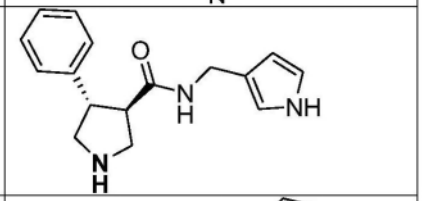
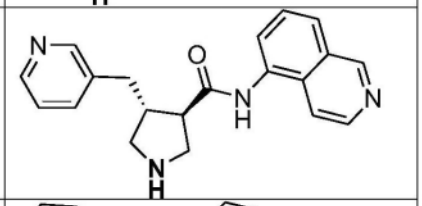
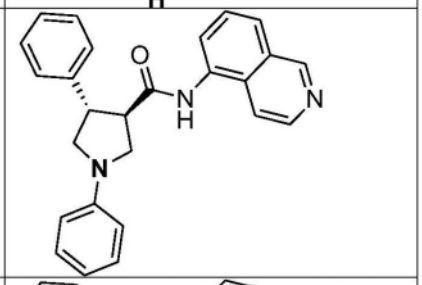
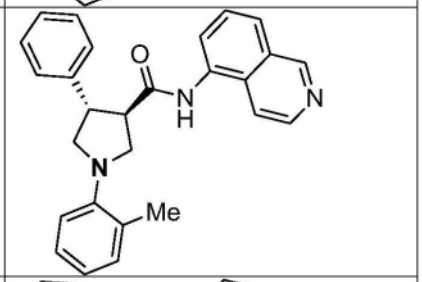
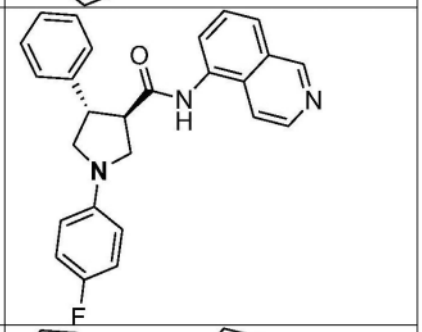
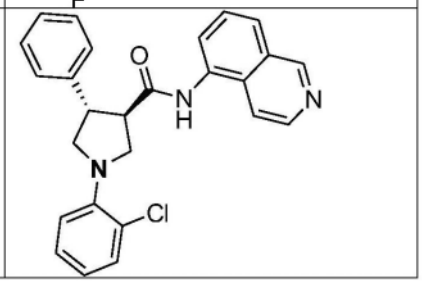
化合物编号	结构
I-111	
I-112	
I-113	
I-114	
I-115	
I-116	
I-117	

化合物编号	结构
I-118	
I-119	
I-120	
I-121	
I-122	
I-123	

以及其药学上可接受的盐和互变异构体。

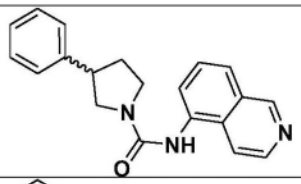
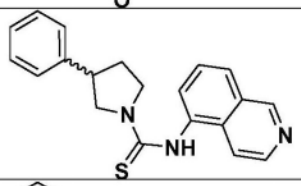
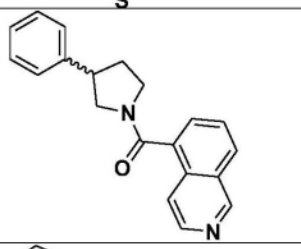
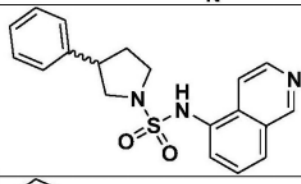
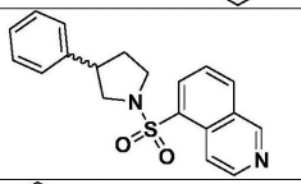
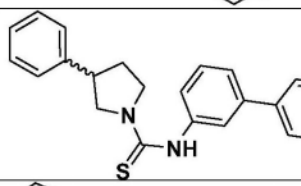
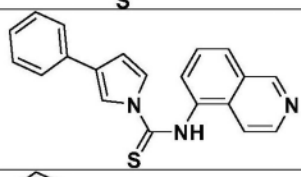
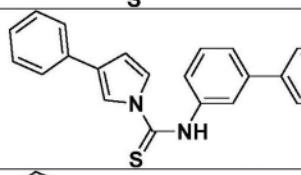
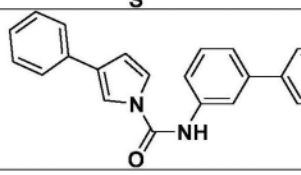
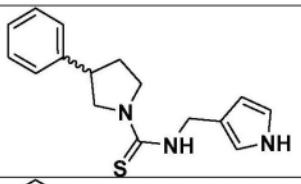
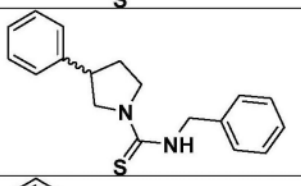
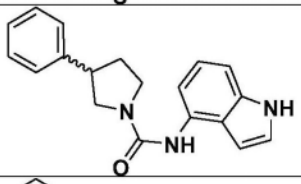
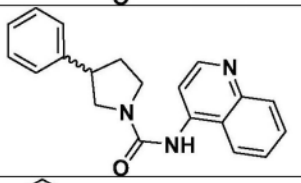
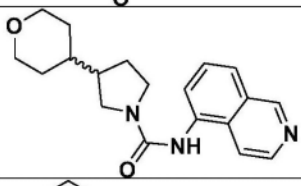
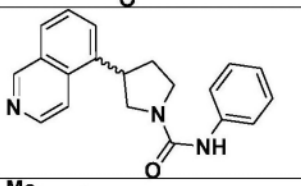
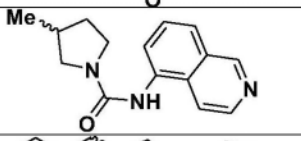
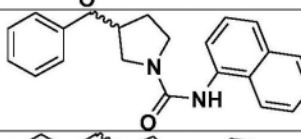
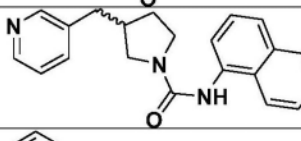
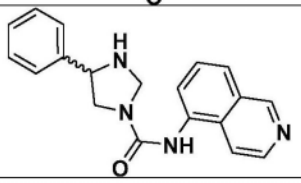
[0132] 在一些实施方案中,所述式(I-A)或(I)的化合物是选自以下的化合物:

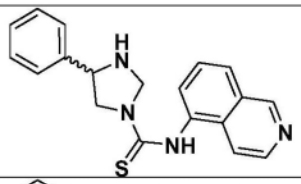
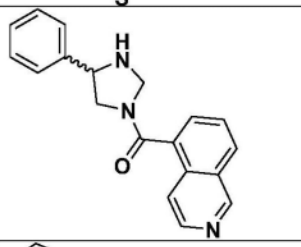
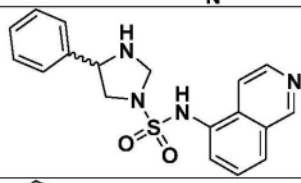
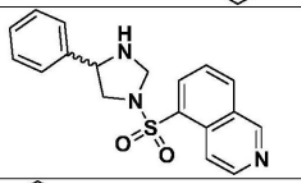
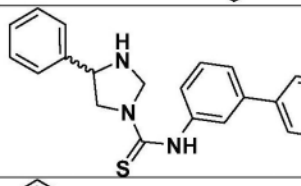
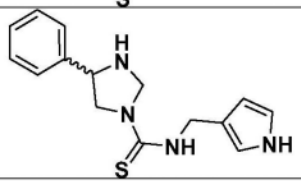
I-124	
I-125	
I-126	
I-127	
I-128	
I-129	
I-130	
I-131	
I-132	

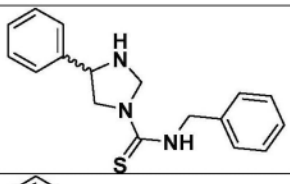
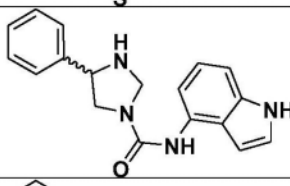
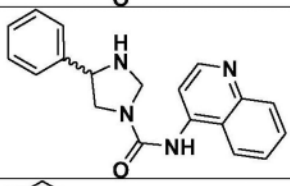
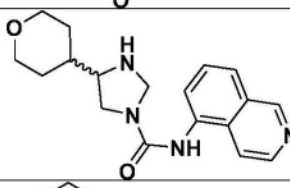
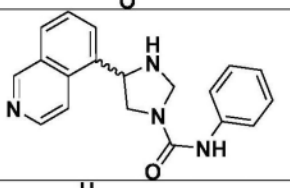
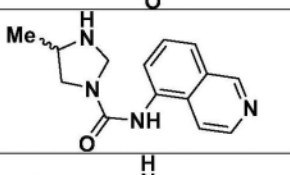
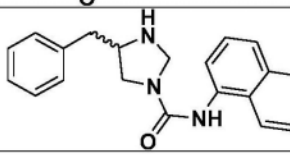
I-133	
I-134	
I-135	
I-136	
I-137	
I-138	
I-139	

以及其药学上可接受的盐和互变异构体。

[0133] 在一些实施方案中,所述式(II-A)或(II)的化合物是选自以下的化合物:

I-140	
I-141	
I-142	
I-143	
I-144	
I-145	
I-146	
I-147	
I-148	
I-149	
I-150	
I-151	
I-152	
I-153	
I-154	
I-155	
I-156	
I-157	
I-158	

I-159	
I-160	
I-161	
I-162	
I-163	
I-164	

I-165	
I-166	
I-167	
I-168	
I-169	
I-170	
I-171	

以及其药学上可接受的盐和互变异构体。

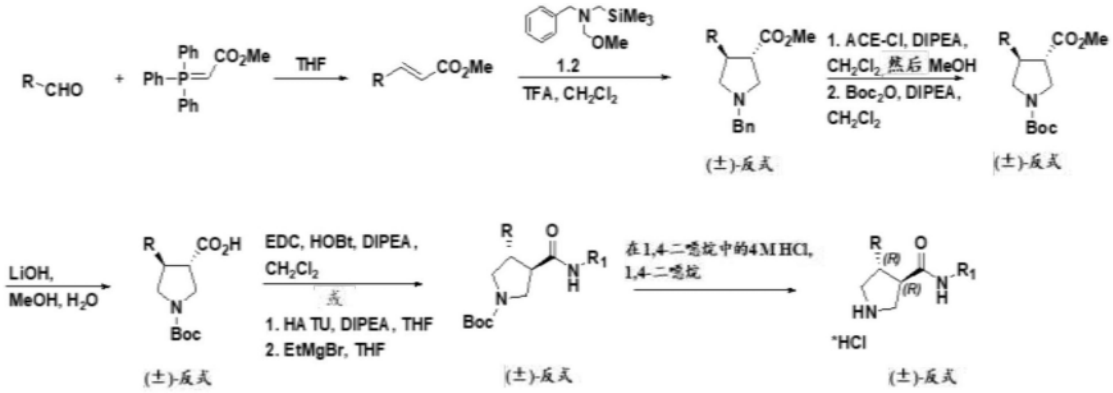
[0134] 应当理解,这样的提及不仅旨在涵盖上述通式,而且还涵盖下面讨论的每一个实施方案等。还应当理解,除非有相反规定,这样的提及还涵盖式(I-A)、(II-A)、(I)、(II)或(III)的化合物的异构体、异构体混合物、药学上可接受的盐、溶剂化物和前药。

制备化合物的方法

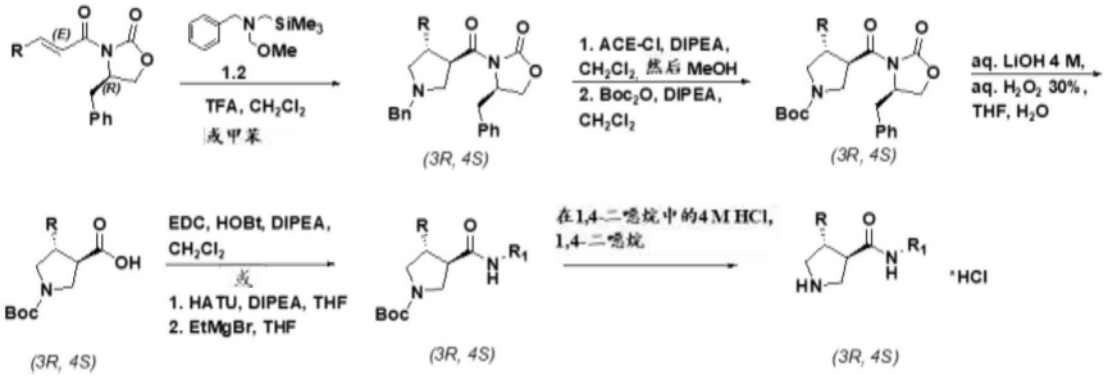
[0135] 本公开文本的化合物(例如,式(I)的化合物)可以通过有机合成领域的技术人员众所周知的各种方式制备。举例来说,本公开文本的化合物可以使用下面所述的方法、以及合成有机化学领域中已知的合成方法、或本领域技术人员所理解的其变化来合成。优选方法包括但不限于下面所述的那些方法。本文所述的反应的终产物可以通过常规技术(例如,通过萃取、结晶、蒸馏、色谱法等)分离。

[0136] 本公开文本的化合物可以通过遵循通用方案1-3中概述的步骤来合成。起始材料可以商购获得或通过报道文献中的已知程序制备或如图所示。可用于化合物制备步骤的有用步骤将是技术人员已知的。下面的方法作为可以如何制备化合物的非限制性例子给出。

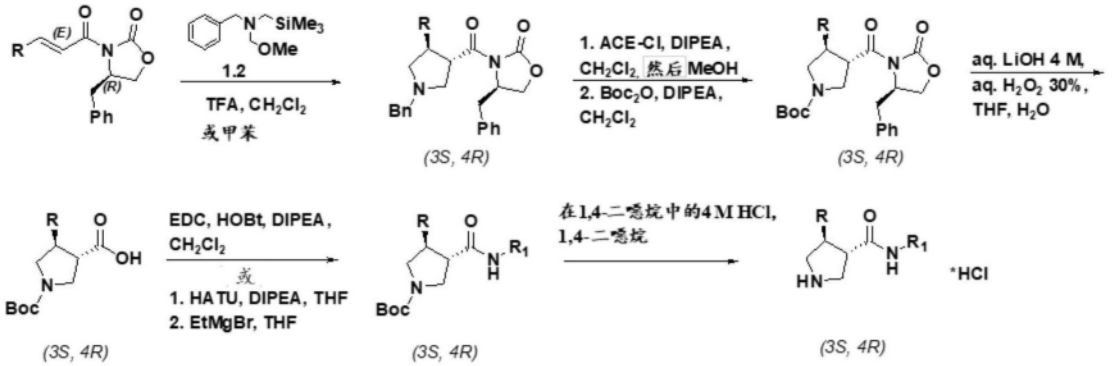
通用方案1.用于制备外消旋体化合物的通用方法



通用方案2.用于制备具有3R,4S绝对构型的化合物的通用方法



通用方案3.用于制备具有3S,4R绝对构型的化合物的通用方法



[0137] 由上述方法得到的对映异构体、非对映异构体、顺式/反式异构体的混合物可以通过手性盐技术、使用正相、反相或手性柱的色谱法(取决于分离的性质)分离成它们的单一组分。

[0138] 应当理解,除了另有指示的情况,否则在上文所示的描述和式中,各种基团A环、B环、X、R^1、L^1、L^2和其他变量如上文所定义。此外,出于合成的目的,通用方案1-3的化合物是仅用所选基团代表的,以说明所公开化合物的一般合成方法。

药物组合物

[0139] 式(I-A)、(II-A)、(I)、(II)或(III)的化合物可以以适用于预期施用的任何形式提供,特别包括式(I-A)、(II-A)、(I)、(II)或(III)的化合物的药学上可接受的盐、溶剂化物和前药。

[0140] 药学上可接受的盐是指式(I-A)、(II-A)、(I)、(II)或(III)的化合物的盐,其被认为是临床和/或兽医用途可接受的。典型的药学上可接受的盐包括通过使式(I-A)、(II-A)、

(I)、(II)或(III)的化合物与矿物或有机酸或有机或无机碱反应制备的那些盐。此类盐分别称为酸加成盐和碱加成盐。应当认识到,形成任何盐的一部分的特定抗衡离子不是关键性质,只要所述盐整体上是药学上可接受的并且只要所述抗衡离子不会对所述盐整体上产生不希望的品质。这些盐可以通过技术人员已知的方法制备。药学上可接受的盐是例如Remington's Pharmaceutical Sciences,第17版Alfonso R.Gennaro(编辑),Mack Publishing Company,美国宾夕法尼亚州伊斯顿,1985和更近的版本中以及Encyclopedia of Pharmaceutical Technology中描述和讨论的那些。

[0141] 药学上可接受的加成盐的例子包括与无机酸形成的酸加成盐,所述无机酸例如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、氢碘酸、偏磷酸或磷酸;以及与有机酸形成的酸加成盐,所述有机酸例如琥珀酸、马来酸、乙酸、富马酸、柠檬酸、酒石酸、苯甲酸、三氟乙酸、苹果酸、乳酸、甲酸、丙酸、乙醇酸、葡萄糖酸、樟脑硫酸、羟乙磺酸、粘酸、龙胆酸、异烟酸、糖酸、葡萄糖醛酸、糠酸、谷氨酸、抗坏血酸、邻氨基苯甲酸、水杨酸、苯乙酸、扁桃酸、扑酸(embonic)(帕莫酸(pamoic))、乙磺酸、泛酸、硬脂酸、亚磺胺酸(sulfinilic)、海藻酸和半乳糖醛酸;和芳基磺酸,例如苯磺酸、对甲苯磺酸、甲磺酸或萘磺酸;以及与碱金属和碱土金属以及有机碱诸如N,N-二苄基乙二胺、氯普鲁卡因、胆碱、二乙醇胺、乙二胺、葡甲胺(N-甲基葡糖胺)、赖氨酸和普鲁卡因形成的碱加成盐;以及内部形成的盐。应当理解,对药学上可接受的盐的所有提及包括相同盐的如本文定义的溶剂加成形式(溶剂化物)或晶体形式(多晶型)。

[0142] 式(I-A)、(II-A)、(I)、(II)或(III)的化合物或其药学上可接受的盐可以以可溶解或不可溶解的形式与药学上可接受的溶剂(诸如水、乙醇等)一起提供。可溶解形式还可以包括水合形式,诸如一水合物、二水合物、半水合物、三水合物、四水合物等。

[0143] 式(I-A)、(II-A)、(I)、(II)或(III)的化合物或其药学上可接受的盐可以提供为前药。本文所用的术语"前药"旨在意指这样的化合物,其在暴露于某些生理条件下时将释放出式(I-A)、(II-A)、(I)、(II)或(III)的化合物或其药学上可接受的盐,其然后将能够展现出所希望的生物作用。典型的例子是胺的不稳定氨基甲酸酯。

[0144] 因为已知前药能增强药物的许多希望品质(例如,溶解度、生物利用度、制造等),本公开文本的化合物可以以前药的形式递送。因此,本公开文本旨在涵盖目前要求保护的化合物的前药、其递送方法和包含其的组合物。"前药"旨在包括任何共价键合的载体,当此类前药施用于受试者时,其在体内释放本公开文本的活性母体药物。本公开文本中的前药通过以下方式制备:修饰化合物中存在的官能团,使得在常规操作中或在体内将修饰裂解成母体化合物。前药包含本公开文本的化合物,其中羟基、氨基、巯基、羧基或羰基与可在体内裂解分别形成游离羟基、游离氨基、游离巯基、游离羧基或游离羰基的任何基团键合。

[0145] 前药的例子包括但不限于羟基官能团的酯(例如,乙酸酯、二烷基氨基乙酸酯、甲酸酯、磷酸酯、硫酸酯和苯甲酸酯衍生物)和氨基甲酸酯(例如,N,N-二甲基氨基羰基);羧基官能团的酯(例如,C_{1-6}烷基酯,例如甲酯、乙酯、2-丙酯、苯酯、2-氨基乙酯、吗啉代乙醇酯等);氨基官能团的N-酰基衍生物(例如,N-酰基)、N-曼尼希碱、席夫碱和烯胺酮;本公开文本化合物中酮和醛官能团的肟、缩醛、缩酮和烯醇酯等。参见Bundegaard,H.,Design of Prodrugs,第1-92页,Elesevier,纽约-牛津(1985)。

[0146] 所述化合物或其药学上可接受的盐、酯或前药通过口服、经鼻、透皮、经肺、吸入、经颊、舌下、腹膜内、皮下、肌内、静脉内、直肠、胸膜内、鞘内和肠胃外施用。在一个实施方案

中,所述化合物是口服施用。本领域技术人员应认识到某些施用途径的优点。

[0147] 利用化合物的剂量方案是根据多种因素选择的,所述因素包括患者的类型、物种、年龄、体重、性别和医疗状况;待治疗的病症的严重程度;施用途径;患者的肾功能和肝功能;以及所采用的特定化合物或其盐。普通技术医生或兽医可以容易地确定和开处预防、抵抗或阻止病症进展所需的药物的有效量。

[0148] 本公开文本中公开的化合物的制剂和施用技术可以在Remington:the Science and Practice of Pharmacy,第19版,Mack Publishing Co.,宾夕法尼亚州伊斯顿(1995)中找到。在一个实施方案中,本文所述的化合物及其药学上可接受的盐与药学上可接受的载体或稀释剂组合用于药物制剂中。合适的药学上可接受的载体包括惰性固体填充剂或稀释剂以及无菌水溶液或有机溶液。所述化合物将以足以提供本文所述范围内的希望剂量的量存在于此类药物组合物中。

[0149] 在本公开文本的一个方面,提供了一种药物组合物,所述药物组合物包含如本文定义的至少一种式(I-A)、(II-A)、(I)、(II)或(III)的化合物或其药学上可接受的盐作为活性成分,以及任选地一种或多种药学上可接受的赋形剂、稀释剂和/或载体。式(I-A)、(II-A)、(I)、(II)或(III)的化合物或其药学上可接受的盐可以以单剂量或多剂量单独施用或与药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂组合施用。合适的药学上可接受的载体、稀释剂和赋形剂包括惰性固体稀释剂或填充剂、无菌水溶液和各种有机溶剂。

[0150] “药物组合物”是含有本公开文本化合物的配制品,其形式适合施用于受试者。药物组合物可以根据常规技术(诸如Remington:The Science and Practice of Pharmacy,第21版,2000,Lippincott Williams&Wilkins中公开的那些)用药学上可接受的载体或稀释剂以及任何其他已知的佐剂和赋形剂来配制。

[0151] 如本文所用,短语“药学上可接受”是指在合理的医学判断的范围内适用于与人类和动物的组织接触而无过多毒性、刺激、过敏反应或其他问题或并发症,与合理益处/风险比相称的那些化合物、材料、组合物、载体和/或剂型。

[0152] “药学上可接受的赋形剂”意指可用于制备药物组合物的总体上安全、无毒并且不是生物学上或其他方面不希望的赋形剂,并且包括兽用以及人类药物用途上可接受的赋形剂。如在说明书和权利要求书中所用的“药学上可接受的赋形剂”既包括一种此类赋形剂也包括多于一种此类赋形剂。

[0153] 通过将如本文定义的式(I-A)、(II-A)、(I)、(II)或(III)的化合物或其药学上可接受的盐与药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂组合而形成的药物组合物可以容易地以各种剂型施用,所述剂型诸如片剂、散剂、锭剂、糖浆、栓剂、注射溶液等。在散剂中,载体是与细碎的活性组分混合在一起的细碎的固体,诸如滑石或淀粉。在片剂中,活性组分与具有必要结合特性的载体以合适的比例混合并且被压实成所希望的形状和尺寸。

[0154] 药物组合物可以被特别制备用于通过任何合适的途径施用,诸如口服和肠胃外(包括皮下、肌内、鞘内、静脉内和皮内)途径。应当理解,优选途径将取决于待治疗的受试者的一般状况和年龄、待治疗的病症的性质以及所选择的活性成分。

[0155] 用于口服施用的药物组合物包括固体剂型,诸如胶囊、片剂、糖衣丸、丸剂、锭剂、散剂和颗粒剂。在适当的情况下,它们可以用包衣诸如肠溶包衣来制备,或者它们可以根据本领域众所周知的方法来制备以提供活性成分的控制释放,诸如持续释放或延长释放。

[0156] 对于片剂或胶囊形式的口服施用,如本文定义的式(I-A)、(II-A)、(I)、(II)或(III)的化合物或其药学上可接受的盐可以适当地与口服、无毒、药学上可接受的载体诸如乙醇、甘油、水等组合。此外,适当时,可以将合适的粘合剂、润滑剂、崩解剂、调味剂和着色剂添加到混合物中。合适的粘合剂包括例如乳糖、葡萄糖、淀粉、明胶、阿拉伯树胶、黄蓍胶、海藻酸钠、羧甲基纤维素、聚乙二醇、蜡等。润滑剂包括例如油酸钠、硬脂酸钠、硬脂酸镁、苯甲酸钠、乙酸钠、氯化钠等。崩解剂包括例如淀粉、甲基纤维素、琼脂、膨润土、黄原胶、淀粉乙醇酸钠、交联聚维酮、交联羧甲基纤维素钠等。用于胶囊的其他赋形剂包括大凝胶或脂质。

[0157] 对于固体组合物诸如片剂的制备,将式(I-A)、(II-A)、(I)、(II)或(III)的活性化合物或其药学上可接受的盐与一种或多种赋形剂(上述那些)和其他药学稀释剂(诸如水)混合,以制造含有式(I-A)、(II-A)、(I)、(II)或(III)的化合物或其药学上可接受的盐的均匀混合物的固体预配制组合物。术语“均匀的”应理解为意指式(I)、(II)或(III)的化合物或其药学上可接受的盐均匀分散在整个组合物中,使得所述组合物可以容易地细分成同等有效的单位剂型,诸如片剂或胶囊。

[0158] 用于口服或肠胃外施用式(I-A)、(II-A)、(I)、(II)或(III)的化合物或其药学上可接受的盐的液体组合物包括,例如水溶液、糖浆、酏剂、水混悬液或油混悬液,以及食用油的乳剂,诸如棉籽油、芝麻油、椰子油或花生油。适用于水性混悬液的分散剂或助悬剂包括合成或天然树胶,诸如黄蓍胶、海藻酸盐、阿拉伯胶、葡聚糖、羧甲基纤维素钠、明胶、甲基纤维素或聚乙烯吡咯烷酮。

[0159] 用于肠胃外施用的药物组合物包括无菌水性和非水性注射溶液、分散体、混悬液或乳剂以及在使用前在无菌注射溶液或分散体中重构的无菌粉末。

[0160] 对于静脉内施用,合适的载体包括生理盐水、抑菌水、Cremophor EL™(BASF,新泽西州帕西帕尼)或磷酸盐缓冲盐水(PBS)。在所有情况下,所述组合物必须是无菌的并且应当是易于注射的程度的流体。其在制造和储存条件下必须稳定并且必须抵抗微生物(诸如细菌和真菌)的污染作用而保存。所述载体可以是溶剂或分散介质,所述溶剂或分散介质含有例如水、乙醇、多元醇(例如,甘油、丙二醇和液体聚乙二醇等)及其合适的混合物。可以例如通过使用包衣诸如卵磷脂、在分散体的情况下通过维持所需粒度以及通过使用表面活性剂来维持适当的流动性。防止微生物的作用可以通过各种抗细菌剂和抗真菌剂(例如,对羟基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚、抗坏血酸、硫柳汞等)来实现。在许多情况下,优选在组合物中包含等渗剂,例如糖、多元醇(诸如甘露糖醇和山梨糖醇)、氯化钠。通过在所述组合物中包含延迟吸收的药剂(例如,单硬脂酸铝和明胶),可以实现可注射组合物的延长吸收。

[0161] 在无菌条件下所有这些溶液的制备可通过本领域技术人员众所周知的标准制药技术容易地完成。

[0162] 例如,无菌可注射溶液可以通过以下方式制备:将活性化合物以所需量掺入视需要具有上文所列举成分中的一种或组合的适当溶剂中,随后过滤灭菌。通常,通过将活性化合物掺入无菌媒介物中来制备分散液,所述无菌媒介物含有基础分散介质和来自上文所列举的那些的所需其他成分。在用于制备无菌可注射溶液的无菌粉末的情况下,制备方法为真空干燥和冷冻干燥,所述真空干燥和冷冻干燥由先前无菌过滤的溶液产生活性成分和任何另外的所需成分的粉末。储库型可注射组合物也被考虑为在本公开文本的范围内。

[0163] 对于肠胃外施用,可以使用在芝麻油或花生油、水性丙二醇或无菌水溶液中含有式(I-A)、(II-A)、(I)、(II)或(III)的化合物或其药学上可接受的盐的溶液。如有必要,应适当缓冲此类水溶液,并且首先用足够的盐水或葡萄糖使液体稀释剂等渗。这些特定的水性溶液特别适用于静脉内、肌内、皮下和腹膜内施用。油性溶液适用于关节内、肌内和皮下注射目的。

[0164] 除了上述成分之外,式(I-A)、(II-A)、(I)、(II)或(III)的化合物或其药学上可接受的盐的组合物还可以包含一种或多种附加成分,诸如稀释剂、缓冲剂、调味剂、着色剂、表面活性剂、增稠剂、防腐剂(例如,羟基苯甲酸甲酯(包括抗氧化剂)、乳化剂等。

[0165] 如本文所用的术语“治疗有效量”是指治疗、改善或预防已鉴定的疾病、障碍或病症或展现出可检测的治疗或抑制作用的药学药剂的量。所述作用可以通过本领域已知的任何测定方法来检测。受试者的精确有效量将取决于受试者的体重、体型和健康;病症的性质和程度;和针对施用选择的治疗剂或治疗剂组合。给定情况下的治疗有效量可以通过临床医生的技能和判断范围内的常规实验来确定。在优选的方面,待治疗的疾病或障碍是与NR2F6调节相关的疾病或障碍。

[0166] 对于任何化合物,治疗有效量可以最初在细胞培养测定中,例如在细胞中或在动物模型中(通常是大鼠、小鼠、兔、狗或猪中)进行估计。动物模型还可以用于确定适当的浓度范围和施用途径。所述信息随后可用于确定在人类中的可用剂量和施用途径。治疗/预防功效和毒性可以通过在细胞培养或实验动物中的标准药学程序,例如ED_{50}(在50%群体中治疗有效的剂量)和LD_{50}(对50%群体致死的剂量)来确定。毒性效应与治疗效果之间的剂量比率是治疗指数,并且其可以被表示为比率LD_{50}/ED_{50}。优选展现出较大治疗指数的药物组合物。所述剂量可以根据所采用的剂型、患者的敏感性和施用途径而在此范围内变化。

[0167] 调节剂量和施用以提供足够水平的一种或多种活性剂或以维持所希望的效果。可以考虑的因素包括疾病状态的严重程度、受试者的一般健康状况、受试者的年龄、体重和性别、饮食、施用的时间和频率、一种或多种药物组合、反应敏感性以及对疗法的耐受性/反应。长效药物组合物可以根据特定配制品的半衰期和清除率每3至4天、每周或每两周一次施用。

[0168] 式(I-A)、(II-A)、(I)、(II)或(III)的化合物或其药学上可接受的盐的合适剂量将取决于患者的年龄和状况、待治疗疾病的严重程度和执业医师众所周知的其他因素。可以根据不同的给药方案,例如每天或按间隔(诸如每周间隔),例如口服、肠胃外或外用施用所述化合物。一般来说,单剂量将在从0.01至500mg/kg体重、优选从约0.05至100mg/kg体重、更优选在0.1至50mg/kg体重之间并且最优选在0.1至25mg/kg体重之间的范围内。所述化合物可以作为大丸剂(即,一次性施用全部日剂量)或以一天两次或更多次的分剂量施用。基于上述剂量范围的变化可以由普通技能医生考虑已知的考虑因素诸如被治疗的人的体重、年龄和状况;病痛的严重程度和特定的施用途径来进行。

[0169] 式(I-A)、(II-A)、(I)、(II)或(III)的化合物或其药学上可接受的盐也可以制备成药物组合物,所述药物组合物包含以单剂量或多剂量的单独的一种或多种其他活性物质或与药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂的组合。

治疗方法

[0170] 本公开文本提供了一种通过使NR2F6暴露于有效量的式(I-A)、(II-A)、(I)、(II)

或(III)的化合物或其药学上可接受的盐或互变异构体或包含式(I-A)、(II-A)、(I)、(II)或(III)的化合物或其药学上可接受的盐或互变异构体的药物组合物来调节NR2F6的活性的方法。本公开文本提供了一种治疗与NR2F6调节相关的疾病或障碍或降低其效应的方法,所述方法包括施用有效量的式(I-A)、(II-A)、(I)、(II)或(III)的化合物或其药学上可接受的盐或互变异构体或包含式(I-A)、(II-A)、(I)、(II)或(III)的化合物或其药学上可接受的盐或互变异构体的药物组合物。

[0171] 本公开文本提供了式(I-A)、(II-A)、(I)、(II)或(III)的化合物或其药学上可接受的盐或互变异构体或包含式(I-A)、(II-A)、(I)、(II)或(III)的化合物或其药学上可接受的盐或互变异构体的药物组合物,用于通过暴露NR2F6调节NR2F6的活性。本公开文本提供了式(I-A)、(II-A)、(I)、(II)或(III)的化合物或其药学上可接受的盐或互变异构体或包含式(I-A)、(II-A)、(I)、(II)或(III)的化合物或其药学上可接受的盐或互变异构体的药物组合物,用于治疗与NR2F6调节相关的疾病或障碍或降低其效应。

[0172] 本公开文本提供了式(I-A)、(II-A)、(I)、(II)或(III)的化合物或其药学上可接受的盐或互变异构体或包含式(I-A)、(II-A)、(I)、(II)或(III)的化合物或其药学上可接受的盐或互变异构体的药物组合物用于通过暴露NR2F6调节NR2F6的活性的用途。本公开文本提供了式(I-A)、(II-A)、(I)、(II)或(III)的化合物或其药学上可接受的盐或互变异构体或包含式(I-A)、(II-A)、(I)、(II)或(III)的化合物或其药学上可接受的盐或互变异构体的药物组合物用于治疗与NR2F6调节相关的疾病或障碍或降低其效应的用途。

[0173] 本公开文本提供了式(I-A)、(II-A)、(I)、(II)或(III)的化合物或其药学上可接受的盐或互变异构体或包含式(I-A)、(II-A)、(I)、(II)或(III)的化合物或其药学上可接受的盐或互变异构体的药物组合物在制造调节NR2F6活性的药剂中的用途。本公开文本提供了式(I-A)、(II-A)、(I)、(II)或(III)的化合物或其药学上可接受的盐或互变异构体或包含式(I-A)、(II-A)、(I)、(II)或(III)的化合物或其药学上可接受的盐或互变异构体的药物组合物在制造用于治疗与NR2F6调节相关的疾病或障碍或降低其效应的药剂中的用途。

[0174] 公开了可用于调节NR2F6活性的化合物。在一些实施方案中,公开的化合物用于刺激NR2F6活性。在一些实施方案中,本公开文本提供了化合物用于抑制NR2F6激活的用途。在本公开文本的上下文中,NR2F6的刺激尤其可用于诱导免疫抑制,或刺激细胞增殖而不显著诱导分化。在技术人员寻求加强免疫反应或诱导细胞分化的情况下,希望抑制NR2F6。在一些实施方案中,在需要抑制癌症或癌症干细胞的情况下,希望抑制NR2F6的表达。

[0175] 在某些实施方案中,调节包括加强NR2F6活性。在某些实施方案中,调节包括抑制NR2F6活性。

[0176] 因此,本公开文本提供了结合NR2F6分子或NR2F6的一部分的化合物,其与NR2F6的氨基酸序列至少60%、70%、80%、90%、95%、96%、97%、98%或99%相同。

[0177] 如本文所用的术语“激动剂”或“激活剂”是本领域已知的,并且涉及能够完全或部分刺激(a)一种或多种特定受体的生理活性的化合物/物质。因此,在本公开文本的上下文中,当所述化合物/物质与受体诸如NR2F6结合时,激动剂可以刺激所述受体的生理活性。“激动剂/激活剂”与给定受体(例如,NR2F6)的结合可以模仿内源性配体与所述受体结合的作用。因此,如本文所用,术语“激动剂”还涵盖部分激动剂或共激动剂/共激活剂。然而,除

此之外,在本公开文本的上下文中,NR2F6的“激动剂”或“激活剂”还可以能够通过诱导/增强编码所述受体的核酸分子的表达来刺激给定受体诸如NR2F6的功能。因此,NR2F6的激动剂/激活剂可以导致NR2F6表达水平增加(例如,NR2F6mRNA、NR2F6蛋白水平增加),这反映在NR2F6活性的增加。因此,在本公开文本的上下文中,NR2F6的激活剂还可以涵盖能够增强NR2F6功能的NR2F6表达的转录激活剂。术语“激动剂”包括部分激动剂。作为部分激动剂,本领域定义了表现类似激动剂的候选分子,但是即使在高浓度下,也无法与完全激动剂相同的程度激活NR2F6。通过NR2F6的激动剂/激活剂增加NR2F6的表达和/或活性导致NR2F6依赖性信号传导通路的组分的活性(和/或表达)降低;特别是NF-AT和AP-1的活性降低。NF-AT/AP-1调节NR2F6依赖性信号传导通路的其他“下游”组分(诸如IL-2、IL-17和/或IFN-γ)的转录/表达。NF-AT/AP-1活性的降低导致这些“下游”组分(例如,IL-2、IL-17和/或IFN-γ)转录的降低,这进而导致免疫反应的抑制。总之,本文描述的NR2F6激动剂/激活剂将因此导致免疫反应的抑制。因此,使用有效力的NR2F6激动剂/激活剂将导致NR2F6的更高表达和/或活性。

[0178] NR2F6活性的增加导致NF-AT/AP-1(和NR2F6依赖的信号传导通路的其他组分)活性降低,这进而导致免疫反应的抑制。因此,NR2F6的激动剂/激活剂可以用于治疗希望抑制免疫反应的疾病(例如,免疫反应过度刺激的疾病,诸如过敏和多发性硬化)。

[0179] 在某些实施方案中,所述障碍是癌症。根据本公开文本的NR2F6的抑制可以用于治疗癌症的免疫疗法。“治疗癌症”、“抑制癌症”、“减少癌症生长”是指抑制或防止癌细胞的致癌活性。致癌活性可以包括抑制癌细胞的迁移、侵袭、药物抗性、细胞存活、非贴壁依赖性生长、对细胞死亡信号的非响应性、血管生成或其组合。术语“癌症”、“癌细胞”、“肿瘤”和“肿瘤细胞”在本文中可互换使用,并且通常是指一组以细胞不受控制的异常生长为特征的疾病(例如,瘤形成)。在一些形式的癌症中,癌细胞可以局部扩散或通过血流和淋巴系统扩散到身体的其他部位(“转移性癌症”)。“离体激活的淋巴细胞”、“具有增强的抗肿瘤活性的淋巴细胞”和“树突细胞细胞因子诱导的杀伤细胞”是可互换使用的术语,是指在本公开文本的上下文中已经离体激活并且随后重新引入的细胞组合物。尽管使用了词语“淋巴细胞”,但这也包括在离体培养过程中扩增的异源细胞,包括树突细胞、NKT细胞、γδT细胞和各种其他先天和适应性免疫细胞。如本文所用,“癌症”是指在动物中发现的所有类型的癌症或赘生物或恶性肿瘤,包括白血病、癌和肉瘤。癌症的例子是脑癌、黑色素瘤、膀胱癌、乳腺癌、宫颈癌、结肠癌、头颈癌、肾癌、肺癌、非小细胞肺癌、间皮瘤、卵巢癌、前列腺癌、肉瘤、胃癌、子宫癌和髓母细胞瘤(medulloblastoma)。

[0180] 术语“白血病”在广义上意指造血器官/系统的进行性恶性疾病,并且其特征通常在于白细胞及其前体在血液及骨髓中的异常增殖和发育。白血病疾病包括,例如,急性非淋巴细胞白血病、慢性淋巴细胞白血病、急性粒细胞白血病、慢性粒细胞白血病、急性早幼粒细胞白血病、成人T细胞白血病、非白血性白血病、白细胞性白血病、嗜碱性白血病、母细胞白血病、牛白血病、慢性髓细胞白血病、皮肤白血病、胚胎性白血病、嗜酸性粒细胞白血病、格罗斯白血病(Gross’leukemia)、里德尔细胞白血病(Rieder cell leukemia)、希林氏白血病(Schilling’s leukemia)、干细胞白血病、亚白血病性白血病、未分化细胞白血病、毛细胞白血病、成血细胞白血病、成血细胞性白血病、组织细胞性白血病、干细胞白血病、急性单核细胞白血病、白细胞减少性白血病、淋巴细胞性白血病、成淋巴细胞性白血病、淋巴细

胞白血病、淋巴原性白血病(lymphogenous leukemia)、淋巴样白血病、淋巴肉瘤细胞白血病、肥大细胞白血病、巨核细胞性白血病、小成髓细胞性白血病、单核细胞性白血病、成髓细胞性白血病、髓细胞性白血病、髓性粒细胞性白血病、粒单核细胞性白血病、内格利白血病(Naegeli leukemia)、浆细胞性白血病、浆细胞性白血病和早幼粒细胞性白血病。

[0181] 术语“癌”是指由上皮细胞构成的恶性新生长,所述上皮细胞倾向于浸润周围组织和/或抵抗生理和非生理细胞死亡信号并且引起转移。示例性癌包括例如腺泡癌、腺泡状癌、腺囊性癌、腺样囊性癌、腺瘤癌(carcinoma adenomatosum)、肾上腺皮质癌、肺泡癌、肺泡细胞癌、基底细胞癌(carcinoma basocellulare)、基底样癌(basaloid carcinoma)、基底鳞状细胞癌、细支气管肺泡癌、细支气管癌、支气管癌、脑样癌、胆管细胞癌、绒毛膜癌、胶质癌、粉刺癌、体癌(corpus carcinoma)、筛状癌、铠甲状癌(carcinoma en cuirasse)、皮肤癌、柱形癌(cylindrical carcinoma)、柱形细胞癌(cylindrical cell carcinoma)、导管癌、硬癌(carcinoma durum)、胚胎癌、脑样癌、上皮样癌、表皮样癌、腺样上皮细胞癌、外生性癌、溃疡性癌(carcinoma ex ulcere)、纤维癌、胶状癌(gelatiniform carcinoma)、胶状癌、巨细胞癌、印戒细胞癌、单纯癌、小细胞癌、马铃薯状癌(solanoid carcinoma)、球形细胞癌(spheroidal cell carcinoma)、梭形细胞癌、海绵状癌(carcinoma spongiosum)、鳞状细胞癌、鳞状细胞癌、绳捆癌(string carcinoma)、血管扩张性癌(carcinoma telangiectaticum)、毛细管扩张癌(carcinoma telangiectodes)、移行细胞癌、结节性癌(carcinoma tuberosum)、结节癌(tuberous carcinoma)、疣状癌(verrmcous carcinoma)、绒毛状癌(carcinoma villo sum)、巨细胞癌(carcinoma gigantocellulare)、腺癌(glandular carcinoma)、粒膜细胞癌(granulosa cell carcinoma)、毛基质癌(hair-matrix carcinoma)、类血癌(hematoid carcinoma)、肝细胞癌、许特耳氏细胞癌(Hurthle cell carcinoma)、透明癌(hyaline carcinoma)、肾上腺样癌(hypemephroid carcinoma)、幼稚型胚胎性癌(infantile embryonal carcinoma)、原位癌、表皮内癌、上皮内癌、Krompecher癌、库尔奇茨基细胞癌(Kulchitzky-cell carcinoma)、大细胞癌、豆状癌(lenticular carcinoma)、豆状癌(lenticular carcinoma)、豆样癌(carcinoma lenticulare)、脂肪瘤癌、淋巴上皮癌、髓样癌(carcinoma medullare)、髓质癌(medullary carcinoma)、黑色素癌、软瘤(carcinoma molle)、粘液癌(mucinous carcinoma)、粘液性癌(carcinoma muciparum)、粘液细胞癌(carcinoma mucocellulare)、粘液表皮样癌、粘液癌(carcinoma mucosum)、粘液癌(mucous carcinoma)、粘液瘤样癌(carcinoma myxomatodes)、鼻咽癌、燕麦细胞癌、骨化癌、骨样癌、乳头状癌、门静脉周围癌(periportal carcinoma)、浸润前癌、棘细胞癌、髓样癌(pultaceous carcinoma)、肾的肾细胞癌、储备细胞癌、肉瘤样癌(carcinoma sarcomatodes)、施奈德癌(schneiderian carcinoma)、硬性癌(scirrhous carcinoma)和阴囊癌(carcinoma scroti)。

[0182] 术语“肉瘤”通常是指如胚胎结缔组织的物质构成的肿瘤并且通常由包埋于原纤维、异质或同质物质中的紧密堆积细胞构成。肉瘤包括软骨肉瘤、纤维肉瘤、淋巴肉瘤、黑肉瘤、粘液肉瘤、骨肉瘤、子宫内膜肉瘤、间质肉瘤、尤因肉瘤、筋膜肉瘤、成纤维细胞肉瘤、巨细胞肉瘤、艾伯内西氏肉瘤(Abemethy’s sarcoma)、脂肪肉瘤、脂肉瘤、腺泡状软组织肉瘤、成釉细胞肉瘤、葡萄样肉瘤、绿色癌肉瘤、绒毛膜癌、胚胎肉瘤、肾母细胞瘤肉瘤(Wilms’ tumor sarcoma)、粒细胞肉瘤、霍奇金肉瘤、特发性多发性色素沉着出血性肉瘤、B细胞成免

疫细胞肉瘤、淋巴瘤、T细胞成免疫细胞肉瘤、延森氏肉瘤(Jensen's sarcoma)、卡波济氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)、库普弗细胞肉瘤(Kupffer cell sarcoma)、血管肉瘤、白血病性肉瘤、恶性间质瘤肉瘤、骨膜外肉瘤、网状细胞肉瘤、鲁斯氏肉瘤(Rous sarcoma)、浆液囊性肉瘤、滑膜肉瘤或毛细血管扩张性肉瘤(telangiectaltic sarcoma)。另外的示例性瘤形成包括例如霍奇金病、非霍奇金淋巴瘤、多发性骨髓瘤、成神经细胞瘤、乳腺癌、卵巢癌、肺癌、横纹肌肉瘤、原发性血小板增多症、原发性巨球蛋白血症、小细胞肺肿瘤、原发性脑肿瘤、胃癌、结肠癌、恶性胰腺岛细胞瘤、恶性类癌、恶变前皮肤病变、睾丸癌、淋巴瘤、甲状腺癌、成神经细胞瘤、食道癌、泌尿生殖道癌、恶性高钙血症、宫颈癌、子宫内膜癌和肾上腺皮质癌。

[0183] 在某些实施方案中,所述障碍是血液系统恶性肿瘤。在某些情况下,血液系统恶性肿瘤是通过造血细胞的分化发生的。

[0184] 在某些实施方案中,所述血液系统恶性肿瘤选自急性髓细胞白血病、慢性髓细胞白血病(CML)、加速型CML、急变期CML(CML-BP)、急性淋巴细胞白血病、慢性淋巴细胞白血病(CLL)、霍奇金病、非霍奇金淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、B细胞淋巴瘤、T细胞淋巴瘤、多发性骨髓瘤、华氏巨球蛋白血症、骨髓增生异常综合征(MDS)、难治性贫血(RA)、RA伴环状铁粒细胞、RA伴过多原始细胞(RAEB)、转变中的RAEB、和骨髓增生综合征。

[0185] 在某些实施方案中,所述障碍是癌症。根据本公开文本的NR2F6的抑制可以用于治疗癌症的免疫疗法。

[0186] 在某些实施方案中,所述肿瘤是实体肿瘤,选自肺腺癌、胆管癌、膀胱癌;骨癌、脑肿瘤、胶质瘤、间变性少突胶质瘤、成人多形性胶质母细胞瘤、成人间变性星形细胞瘤;良性前列腺增生、支气管肺泡癌、乳腺癌,包括转移性乳腺癌;宫颈癌、胆管癌、结直肠癌、食管癌、胃癌、头颈癌、头颈部鳞状细胞癌、胆囊癌、肝细胞癌、肾癌、肝癌、肺癌、黑色素瘤;神经内分泌癌、转移性神经内分泌肿瘤、非小细胞肺癌(NSCLC)、小细胞肺癌、卵巢癌、原发性腹膜癌、胰腺癌、前列腺癌,包括雄激素依赖性和雄激素非依赖性前列腺癌、结直肠癌、肾脏癌、转移肾细胞癌、软组织肉瘤、膀胱癌和子宫癌。

[0187] 在一些实施方案中,反应、疾病或障碍包括自身免疫性疾病。根据本公开文本的NR2F6抑制可以用于治疗加强的自身免疫反应。"加强的免疫反应"的特征在于免疫系统对抗原的存在产生的特别强的应答/反应。在正常、非病理条件下,免疫反应以严格控制的方式调节。此外,免疫反应是自限性的,并且在暴露于抗原后会随时间下降。然而,在"加强的免疫反应"的情况下,免疫反应可能是高度敏感的,即在抗原存在的情况下,免疫反应可能对生物体自身的细胞/组织造成损害。此外,在一些"加强的免疫反应"的情况下,例如在自身免疫性疾病/障碍中或在移植排斥(等等)中,免疫系统可能无法区分自体物质与非自体物质。因此,术语"与加强的免疫反应相关的疾病"涉及任何疾病/障碍,其中如上文定义的"加强的免疫反应"是所述障碍的病因、与其相关、继发于其或是其结果。可以通过直接或间接测量指示对抗原的免疫应答/反应的强度的参数并且将待测试受试者中产生的所述测量结果与生理正常受试者中相同测试的结果进行比较,来确定加强的免疫应答。指示免疫应答/反应程度的参数可以包括但不限于(特定)抗体的存在/数量;(特定)免疫细胞的存在/数量;(特定)细胞因子的存在/数量和/或(特定)调节、激活和/或粘附分子的存在/数量。因此,对于与加强的免疫反应相关的疾病,所述加强的免疫反应可以在所述疾病之前、期间或之后检测到。在某些实施方案中,加强的免疫反应是自身免疫性疾病。在一个优选的实施方

案中,与加强的免疫反应相关的疾病选自急性或慢性移植排斥、皮肤病学疾病、T和B细胞介导的炎性疾病、移植物抗宿主疾病和自身免疫性疾病。在另一个优选的实施方案中,所述皮肤病学疾病是银屑病、特应性皮炎或接触性过敏。在另一个优选的实施方案中,所述T和B细胞介导的炎性疾病是哮喘或慢性阻塞性肺病(COPD)。在又另一个优选的实施方案中,所述移植物抗宿主病是急性(或暴发性)移植物抗宿主病或慢性移植物抗宿主病。在某些实施方案中,所述自身免疫性疾病是多发性硬化、炎性肠病,如溃疡性结肠炎或白塞氏病;红斑狼疮、寻常性天疱疮、落叶型天疱疮、重症肌无力、多发性肌炎、混合性结缔组织病(MCTD)类风湿性关节炎、糖尿病、乳糜泻、动脉粥样硬化、古德帕斯彻综合征(Goodpasture's syndrome)、格雷夫斯病(Grave's disease)、自身免疫性肝炎/自身免疫性肝病、自身免疫性血小板减少性紫癜、肉芽肿病(例如,韦格纳病(morbus Wegener))或自身免疫性溶血性贫血。在某些实施方案中,所述加强的免疫反应类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮(狼疮)、炎性肠病、多发性硬化、1型糖尿病、吉兰-巴雷综合征、慢性炎性脱髓鞘性多发性神经病、银屑病/银屑病性关节炎、格雷夫斯病、桥本甲状腺炎、重症肌无力或血管炎。

[0188] 在某些实施方案中,所述障碍是胃肠障碍。胃肠障碍的例子包括消化性溃疡、局限性肠炎、憩室炎、胃肠出血、嗜酸性胃肠障碍(例如,嗜酸性食管炎、嗜酸性胃炎、嗜酸性胃肠炎、嗜酸性结肠炎)、胃炎、腹泻、胃食管反流病(GORD,或其同义词GERD)、炎性肠病(IBD)(例如,克罗恩病、溃疡性结肠炎、胶原性结肠炎、淋巴细胞性结肠炎、缺血性结肠炎、改道性结肠炎、白塞氏综合征(Behcet's syndrome)、未确定型结肠炎)、炎性肠综合征(IBS))、通过胃动力剂改善的障碍(例如,肠梗阻、术后肠梗阻和脓毒症期间的肠梗阻;胃食管反流病(GORD,或其同义词GERD)、嗜酸性食管炎、胃轻瘫,诸如糖尿病性胃轻瘫;食物不耐受和食物过敏及其他功能性肠障碍,诸如非溃疡性消化不良(NUD)和非心脏性胸痛(NCCP,包括肋软骨炎)。

[0189] 本公开文本提供了一种治疗与肝脂肪变性相关的病症的方法。肝脏中过量甘油三酯的积聚被称为肝脂肪变性(或脂肪肝)。这种病症与不利的代谢后果相关,诸如胰岛素抵抗和血脂异常。脂肪肝经常在过量摄入酒精的受试者和患有肥胖症、糖尿病或高脂血症的受试者中发现。然而,在没有过量酒精摄入(>10g/天)的情况下,非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)可以发展。NAFLD是指宽谱的肝脏疾病,所述肝脏疾病可能从单纯性脂肪肝(脂肪变性)进展到非酒精性脂肪性肝炎(NASH)到肝硬化(不可逆的晚期肝脏瘢痕)。NAFLD的所有阶段在肝细胞(肝细胞)中共同具有脂肪积聚(脂肪浸润)。

[0190] NAFLD谱始于其最简单的阶段,称为单纯性脂肪肝(脂肪变性)并且由其进展。单纯性脂肪肝涉及在肝细胞中脂肪(甘油三酯)的积聚,没有炎症(肝炎)或瘢痕(纤维化)。NAFLD谱中的下一阶段和严重程度是NASH,其涉及肝细胞中脂肪的积聚以及肝脏的炎症。炎症细胞破坏肝细胞(肝细胞坏死),并且NASH最终导致肝脏瘢痕(纤维化),随后是不可逆的晚期瘢痕(肝硬化)。由NASH引起的肝硬化是NAFLD谱中最后并且最严重的阶段。

[0191] 如本文所用,"治疗(treating)"或"治疗(treat)"描述了出于逆转、抑制或对抗疾病、病症或障碍的目的而对患者进行的管理和护理,并且包括施用本公开文本的化合物(即,式(I-A)、(II-A)、(I)、(II)或(III)的化合物)或其药学上可接受的盐、前药、代谢物、多晶型物或溶剂化物,以逆转疾病、病症或障碍,消除疾病、病症或障碍,或抑制疾病、病症或障碍的进展。

[0192] 本公开文本的化合物(即,式(I-A)、(II-A)、(I)、(II)或(III)的化合物)或其药学上可接受的盐、前药、代谢物、多晶型物或溶剂化物也可以用于预防疾病、病症或障碍或此类疾病、病症或障碍的一种或多种症状。如本文所用,“预防(preventing)”或“预防(prevent)”描述了减少或消除疾病、病症或障碍的症状或并发症的发作。

[0193] 本公开文本的化合物(即,式(I-A)、(II-A)、(I)、(II)或(III)的化合物)或其药学上可接受的盐、前药、代谢物、多晶型物或溶剂化物也可以用于缓解此类疾病、病症或障碍的一种或多种症状。如本文所用,术语“缓解”意在描述障碍的体征或症状的严重程度降低的过程。重要的是,体征或症状可以缓解,但不会消失。优选地,治疗是治愈性或改善性的。

试剂盒

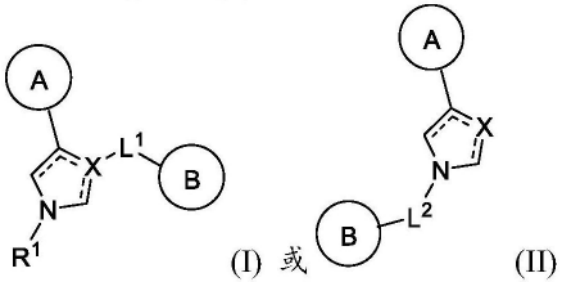
[0194] 在一些实施方案中,本公开文本还提供了包含填充了至少一种本公开文本的化合物或组合物的一个或多个容器的药物包或试剂盒。任选地与这样一个或多个容器相关联可以是呈由管理药物或生物产品的制造、使用或销售的政府机构规定的形式的通告,所述通告反映(a)所述机构的用于人类施用的制造、使用或销售的批准,(b)使用指示,或两者。在一些实施方案中,试剂盒包含至少两个容器,其中至少一个容器含有至少一种本公开文本的化合物或组合物。在一些实施方案中,试剂盒含有至少两个容器,并且所述至少两个容器中的每一个含有至少一种本公开文本的化合物或组合物。

[0195] 在一些实施方案中,所述试剂盒包含另外的材料,以促进主题化合物或组合物的递送。例如,所述试剂盒可以包含导管、管道、输液袋、注射筒等中的一种或多种。在一些实施方案中,所述化合物和组合物以冻干形式进行包装,并且所述试剂盒包含至少两个容器:一个容器包含冻干化合物或组合物,并且一个容器包含适量的水、缓冲液或适合重构冻干材料的其他液体。

[0196] 上述内容适用于本文所述的任何化合物、组合物、方法和用途。本公开文本特别考虑了此类化合物、组合物、方法和用途(单独或组合)的特征与针对本节所述的各种试剂盒所描述的特征的任何组合。

列举的实施方案

[0197] 实施方案I-1.一种式(I)或(II)的化合物:



或其药学上可接受的盐或互变异构体,其中:

每个---独立地表示单键或双键;

X是N、NH、C、CH或CH_2;

R^1是H、C_{1-6}烷基、环烷基、杂环基、-C(O)R^{1a}、-CH_2-芳基、-CH_2-杂芳基、芳基或杂芳基;其中R^{1a}是C_{1-6}烷基;并且其中-CH_2-芳基、-CH_2-杂芳基、芳基和杂芳基任选地被C_{1-6}烷基或卤基取代;

A是烷基、环烷基、杂环基、稠合双环芳基、稠合双环杂芳基、-CH_2-芳基、-CH_2-杂芳

基、芳基或杂芳基;其中所述芳基或杂芳基任选地被芳基、杂芳基、-Y^A-芳基、或-Y^A-杂芳基取代;其中Y^A是-O-、-C(O)-、-N(R^{A1})-、-S(O)-、或-$S(O)_2$-;其中R^{A1}是H或C_{1-6}烷基;

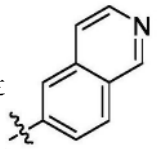
其中所述稠合双环芳基、所述稠合双环杂芳基、-CH_2-芳基、-CH_2-杂芳基、每个芳基和每个杂芳基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:烷基、卤基、-CN、$N(R^A)_2$、-OH和-O-烷基;其中每个R^A独立地是H或C_{1-6}烷基;

L^1是-C(O)-NR^{L1}-、-O-C(S)-NR^{L1}-、-O-C(O)-NR^{L1}-、-NR^{L1}-C(O)-、-NR^{L1}-C(O)-O-、-NH-C(O)-NH-、-NR^{L1}-C(S)-NR^{L1}-、-NR^{L1}-$S(O)_2$-、-$S(O)_2$-NR^{L1}-、-CH_2-CH_2-、-CH_2-NR^{L1}-、-NR^{L1}-CH_2-、-CH_2-O-、-O-CH_2-、-O-、-NH-、-C(O)-氮杂环丁烷基、-CH_2-NR^{L1}-C(O)-、或-C(O)-NR^{L1}-CH_2-;其中每个R^{L1}独立地是H或C_{1-6}烷基;并且

L^2是-C(O)-NR^{L2}-、-$S(O)_2$-NR^{L2}-、-CH_2-CH_2-、-C(S)-NR^{L2}-、-C(O)-、或-$S(O)_2$-;其中每个R^{L2}独立地是H或C_{1-6}烷基;并且

B是稠合双环芳基、稠合双环杂芳基、-CH_2-芳基、-CH_2-杂芳基、芳基、杂芳基、环烷基、或-CH_2-杂环基,其中所述芳基或杂芳基任选地被芳基、杂芳基、-Y^B-芳基或-Y^B-杂芳基取代;其中Y^B是-O-、-C(O)-、-N(R^{B1})-、-S(O)-、或-$S(O)_2$-;其中R^{B1}是H或C_{1-6}烷基;

其中所述稠合双环芳基、所述稠合双环杂芳基、-CH_2-芳基、-CH_2-杂芳基、每个芳基、每个杂芳基、环烷基、和-CH_2-杂环基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:烷基、卤基、-CN、$N(R^{B2})_2$、-OH和-O-烷基;其中每个R^{B2}独立地是H或C_{1-6}烷基;

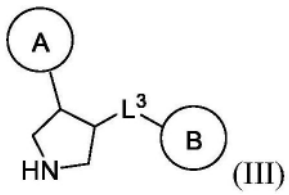
其中当所述化合物是式(I);A是任选经取代的苯基或噻吩基,并且L^1是-C(O)-NH-时,那么B不是  ;

其中当所述化合物是式(I);A是经取代的苯基并且B是经取代的苯基时,那么L^1不是-C(O)-NH-、-NH-C(O)-、-NCH_3-C(O)-或-NH-C(O)-NH-;

其中当所述化合物是式(I);B是任选经取代的-CH_2-芳基并且A是任选经取代的芳基时;那么L^1不是-C(O)-NH-;

其中当所述化合物是式(II);A是任选经取代的苯基并且B是任选经取代的苯基时,那么L^1不是-C(O)-NCH_3-。

[0198] 实施方案I-2.一种式(III)的化合物:



(III)

或其药学上可接受的盐或互变异构体,其中:

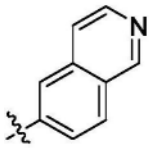
A是芳基或5至6元杂芳基,其中所述芳基和杂芳基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:烷基、卤基、-OH和-O-烷基;

L^3是-C(O)-NR^{L3}-、-O-C(S)-NR^{L3}-、-O-C(O)-NR^{L3}-、-NR^{L3}-C(O)-、-NR^{L3}-C(S)-NR^{L3}-、-NR^{L3}-$S(O)_2$-、-$S(O)_2$-NR^{L3}-、-CH_2-CH_2-、-CH_2-NR^{L3}-、-NR^{L3}-CH_2-、-CH_2-O-、-O-CH_2-、或-O-;其中每个R^{L3}独立地是氢或C_{1-6}烷基;并且

B是稠合双环芳基、稠合双环杂芳基、-CH_2-芳基、-CH_2-杂芳基、芳基、或杂芳基,其中所述芳基或杂芳基任选地被芳基或杂芳基取代;

其中所述稠合双环芳基、所述稠合双环杂芳基、-CH_2-芳基、-CH_2-杂芳基、每个芳基和每个杂芳基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:烷基、卤基、-OH和-O-烷基;

其中当A是任选经取代的苯基或噻吩基并且L^3是-C(O)-NH-时,那么B不是

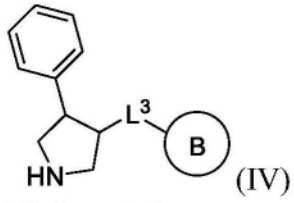


;

其中当A是经取代的苯基并且B是经取代的苯基时,那么L^3不是-C(O)-NH-、-NH-C(O)-、-NCH_3-C(O)-、或-NH-C(O)-NH-;

其中当所述化合物是式(I);B是任选经取代的-CH_2-芳基并且A是任选经取代的芳基时;那么L^3不是-C(O)-NH-。

[0199] 实施方案I-3.一种式(IV)的化合物:



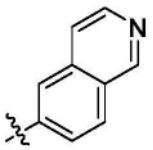
(IV)

或其药学上可接受的盐或互变异构体,其中:

L^3是-C(O)-NR^{L3}-、-O-C(S)-NR^{L3}-、-O-C(O)-NR^{L3}-、-NR^{L3}-C(O)-、-NR^{L3}-C(S)-NR^{L3}-、-NR^{L3}-$S(O)_2$-、-$S(O)_2$-NR^{L3}-、-CH_2-CH_2-、-CH_2-NR^{L3}-、-NR^{L3}-CH_2-、-CH_2-O-、-O-CH_2-、或-O-;其中每个R^{L3}独立地是氢或C_{1-6}烷基;并且

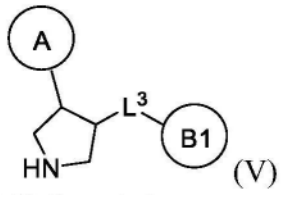
B是稠合双环芳基、稠合双环杂芳基、-CH_2-芳基、-CH_2-杂芳基、芳基、或杂芳基,其中所述芳基或杂芳基任选地被芳基或杂芳基取代;

其中所述稠合双环芳基、所述稠合双环杂芳基、-CH_2-芳基、-CH_2-杂芳基、每个芳基和每个杂芳基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:烷基、卤基、-OH和-O-烷基;

其中当L^3是-C(O)-NH-时,那么B不是 

。

[0200] 实施方案I-4.一种式(V)的化合物:



(V)

或其药学上可接受的盐或互变异构体,其中:

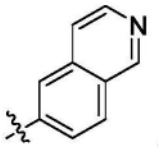
A是芳基或5至6元杂芳基,其中所述芳基和杂芳基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:烷基、卤基、-OH和-O-烷基;

L^3是-C(O)-NR^{L3}-、-O-C(S)-NR^{L3}-、-O-C(O)-NR^{L3}-、-NR^{L3}-C(O)-、-NR^{L3}-C(S)-

NR^{L3}-、-NR^{L3}-S(O)$_2$-、-S(O)$_2$-NR^{L3}-、-CH_2-CH_2-、-CH_2-NR^{L3}-、-NR^{L3}-CH_2-、-CH_2-O-、-O-CH_2-、或-O-;其中每个R^{L3}独立地是氢或C_{1-6}烷基;并且

B1是稠合双环芳基或稠合双环杂芳基;其中所述稠合双环芳基和所述稠合双环杂芳基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:烷基、卤基、-OH和-O-烷基;

其中当A是任选经取代的苯基或噻吩基并且L^3是-C(O)-NH-时,那么B不是

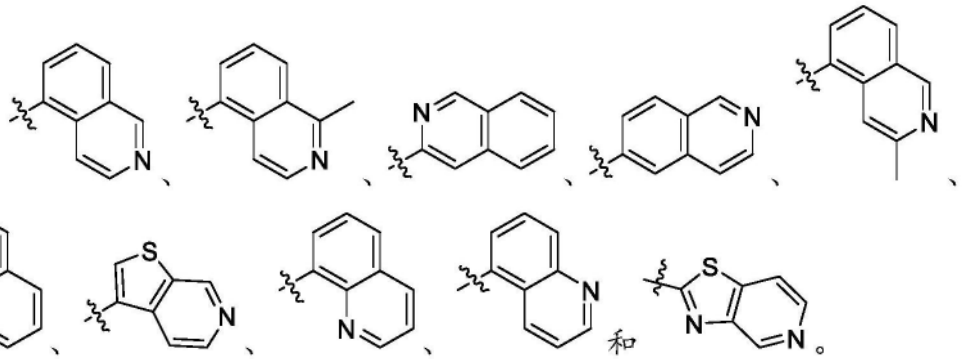


。

[0201] 实施方案I-5.根据实施方案I-4所述的化合物或其药学上可接受的盐或互变异构体,其中B1是稠合双环芳基。

[0202] 实施方案I-6.根据实施方案I-4所述的化合物或其药学上可接受的盐或互变异构体,其中B1是稠合双环杂芳基。

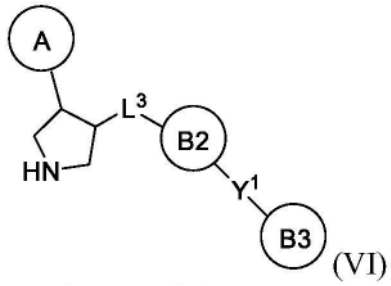
[0203] 实施方案I-7.根据实施方案I-4所述的化合物或其药学上可接受的盐或互变异构体,其中B1选自



和

。

[0204] 实施方案I-8.一种式(VI)的化合物:



(VI)

或其药学上可接受的盐或互变异构体,其中:

A是芳基或5至6元杂芳基,其中所述芳基和杂芳基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:烷基、卤基、-OH和-O-烷基;

L^3是-C(O)-NR^{L3}-、-O-C(S)-NR^{L3}-、-O-C(O)-NR^{L3}-、-NR^{L3}-C(O)-、-NR^{L3}-C(S)-NR^{L3}-、-NR^{L3}-S(O)$_2$-、-S(O)$_2$-NR^{L3}-、-CH_2-CH_2-、-CH_2-NR^{L3}-、-NR^{L3}-CH_2-、-CH_2-O-、-O-CH_2-、或-O-;其中每个R^{L3}独立地是氢或C_{1-6}烷基;并且

B2是单环芳基或单环杂芳基;其中所述芳基和杂芳基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:烷基、卤基、-OH和-O-烷基;

Y^1不存在,是-O-、-C(O)-、-N(R^Y)-、-S(O)-、或-S(O)$_2$-;其中R^Y是H或C_{1-6}烷基;并且

B3是单环芳基或单环杂芳基;其中所述芳基和杂芳基任选地被一个或多个选自以

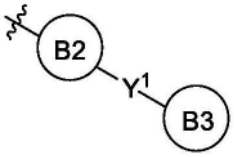
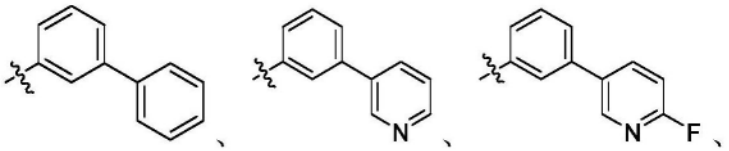
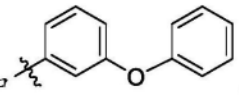
下的取代基取代:烷基、卤基、-OH和-O-烷基。

[0205] 实施方案I-9.根据实施方案I-8所述的化合物或其药学上可接受的盐或互变异构体,其中B2是单环芳基。

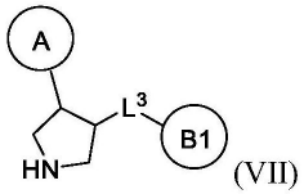
[0206] 实施方案I-10.根据实施方案I-8所述的化合物或其药学上可接受的盐或互变异构体,其中B2是单环杂芳基。

[0207] 实施方案I-11.根据实施方案I-8所述的化合物或其药学上可接受的盐或互变异构体,其中B3是单环芳基。

[0208] 实施方案I-12.根据实施方案I-8所述的化合物或其药学上可接受的盐或互变异构体,其中B3是单环杂芳基。

[0209] 实施方案I-13.根据实施方案I-8所述的化合物或其药学上可接受的盐或互变异构体,其中选自和。

[0210] 实施方案I-14.一种式(VII)的化合物:



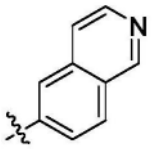
(VII)

或其药学上可接受的盐或互变异构体,其中:

A是芳基或5至6元杂芳基,其中所述芳基和杂芳基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:烷基、卤基、-OH和-O-烷基;

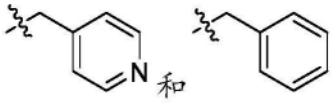
L^3是-C(O)-NR^{L3}-、-O-C(S)-NR^{L3}-、-O-C(O)-NR^{L3}-、-NR^{L3}-C(O)-、-NR^{L3}-C(S)-NR^{L3}-、-NR^{L3}-S(O)$_2$-、-S(O)$_2$-NR^{L3}-、-CH_2-CH_2-、-CH_2-NR^{L3}-、-NR^{L3}-CH_2-、-CH_2-O-、-O-CH_2-、或-O-;其中每个R^{L3}独立地是氢或C_{1-6}烷基;并且

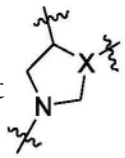
B1是稠合双环芳基或稠合双环杂芳基;其中所述稠合双环芳基和所述稠合双环杂芳基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:烷基、卤基、-OH和-O-烷基;

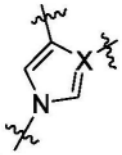
其中当A是任选经取代的苯基或噻吩基并且L^3是-C(O)-NH-时,那么B不是。

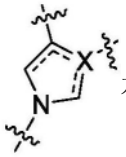
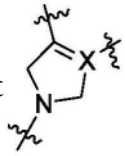
[0211] 实施方案I-15.根据实施方案I-14所述的化合物或其药学上可接受的盐或互变异构体,其中B4是-CH_2-芳基。

[0212] 实施方案I-16.根据实施方案I-14所述的化合物或其药学上可接受的盐或互变异构体,其中B4是-CH_2-杂芳基。

[0213] 实施方案I-17.根据实施方案I-14所述的化合物或其药学上可接受的盐或互变异构体,其中B4选自和。

[0214] 实施方案I-18.根据实施方案I-1所述的化合物或其药学上可接受的盐或互变异构体,其中是。

[0215] 实施方案I-19.根据实施方案I-1所述的化合物或其药学上可接受的盐或互变异构体,其中是。

[0216] 实施方案I-20.根据实施方案I-1所述的化合物或其药学上可接受的盐或互变异构体,其中是。

[0217] 实施方案I-21.根据实施方案I-1和I-18至I-20中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或互变异构体,其中X是N或NH。

[0218] 实施方案I-22.根据实施方案I-1和I-18至I-20中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或互变异构体,其中X是C、CH或CH_2。

[0219] 实施方案I-23.根据实施方案I-1和I-18至I-22中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或互变异构体,其中R^1是H。

[0220] 实施方案I-24.根据实施方案I-1和I-18至I-22中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或互变异构体,其中R^1是C_{1-6}烷基。

[0221] 实施方案I-25.根据实施方案I-1和I-18至I-22中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或互变异构体,其中R^1是环烷基。

[0222] 实施方案I-26.根据实施方案I-1和I-18至I-22中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或互变异构体,其中R^1是杂环基。

[0223] 实施方案I-27.根据实施方案I-1和I-18至I-22中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或互变异构体,其中R^1是-C(O)R^{1a}。

[0224] 实施方案I-28.根据实施方案I-1和I-18至I-22中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或互变异构体,其中R^1是-CH_2-芳基。

[0225] 实施方案I-29.根据实施方案I-1至I-28中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中A是芳基。

[0226] 实施方案I-30.根据实施方案I-29所述的化合物或其药学上可接受的盐或互变异构体,其中所述芳基被一个或多个选自以下的取代基取代:烷基、卤基、-OH和-O-烷基。

[0227] 实施方案I-31.根据实施方案I-1至I-28中任一项所述的化合物或其药学上可接

受的盐或互变异构体,其中A是5至6元杂芳基。

[0228] 实施方案I-32.根据实施方案I-31所述的化合物或其药学上可接受的盐或互变异构体,其中所述杂芳基被一个或多个选自以下的取代基取代:烷基、卤基、-OH和-O-烷基。

[0229] 实施方案I-33.根据实施方案I-1至I-28中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或互变异构体,其中A是烷基。

[0230] 实施方案I-34.根据实施方案I-1至I-28中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或互变异构体,其中A是环烷基。

[0231] 实施方案I-35.根据实施方案I-1至I-28中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或互变异构体,其中A是杂环基。

[0232] 实施方案I-36.根据实施方案I-1至I-28中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或互变异构体,其中A是稠合双环芳基或稠合双环杂芳基。

[0233] 实施方案I-37.根据实施方案I-1至I-28中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或互变异构体,其中A是-CH_2-芳基或-CH_2-杂芳基。

[0234] 实施方案I-38.根据实施方案I-1和I-17至I-37中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或互变异构体,其中L^1是-C(O)-NR^{L1}-。

[0235] 实施方案I-39.根据实施方案I-1和I-17至I-37中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或互变异构体,其中L^1是-O-C(S)-NR^{L1}-。

[0236] 实施方案I-40.根据实施方案I-1和I-17至I-37中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或互变异构体,其中L^1是-O-C(O)-NR^{L1}-。

[0237] 实施方案I-41.根据实施方案I-1和I-17至I-37中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或互变异构体,其中L^1是-NR^{L1}-C(S)-NR^{L1}-。

[0238] 实施方案I-42.根据实施方案I-1和I-17至I-37中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或互变异构体,其中L^1是-O-。

[0239] 实施方案I-43.根据实施方案I-1和I-17至I-37中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或互变异构体,其中L^1是-NR^{L1}-C(O)-、-NR^{L1}-C(O)-O-、-NH-C(O)-NH-、-NR^{L1}-S(O)$_2$-或-S(O)$_2$-NR^{L1}-。

[0240] 实施方案I-44.根据实施方案I-1和I-17至I-37中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或互变异构体,其中L^1是-CH_2-CH_2-、-CH_2-NR^{L1}-、-NR^{L1}-CH_2-、-CH_2-O-、-O-CH_2-,-NH-或-C(O)-氮杂环丁烷基。

[0241] 实施方案I-45.根据实施方案I-1和I-17至I-37中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或互变异构体,其中L^2是-C(O)-NR^{L2}-。

[0242] 实施方案I-46.根据实施方案I-1和I-17至I-37中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或互变异构体,其中L^2是-S(O)$_2$-NR^{L2}-或-CH_2-CH_2-。

[0243] 实施方案I-47.根据实施方案I-2至I-17和I-29至I-37中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或互变异构体,其中L^3是-C(O)-NR^{L3}-。

[0244] 实施方案I-48.根据实施方案I-2至I-17和I-29至I-37中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或互变异构体,其中L^3是-O-C(S)-NR^{L3}-。

[0245] 实施方案I-49.根据实施方案I-2至I-17和I-29至I-37中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或互变异构体,其中L^3是-O-C(O)-NR^{L3}-。

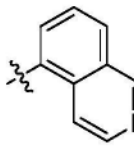
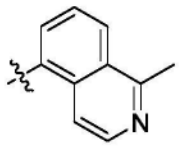
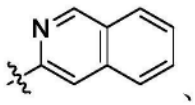
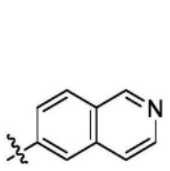
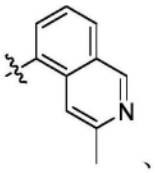
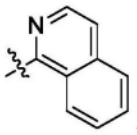
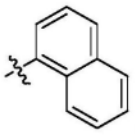
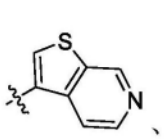
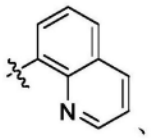
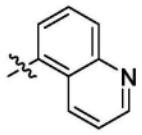
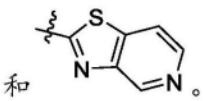
[0246] 实施方案I-50.根据实施方案I-2至I-17和I-29至I-37中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或互变异构体,其中L^3是-NR^{L3}-C(S)-NR^{L3}-。

[0247] 实施方案I-51.根据实施方案I-2至I-17和I-29至I-37中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或互变异构体,其中L^3是-NR^{L3}-C(O)-、-NR^{L3}-$S(O)_2$-、-$S(O)_2$-NR^{L3}-、-CH_2-CH_2-、-CH_2-NR^{L3}-或-NR^{L3}-CH_2-。

[0248] 实施方案I-52.根据实施方案I-2至I-17和I-29至I-37中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或互变异构体,其中L^3是-CH_2-O-、-O-CH_2-或-O-。

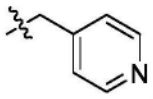
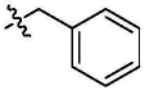
[0249] 实施方案I-53.根据实施方案I-1至I-3和I-18至I-52中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或互变异构体,其中B是稠合双环芳基。

[0250] 实施方案I-54.根据实施方案I-1至I-3和I-18至I-52中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或互变异构体,其中B是稠合双环杂芳基。

[0251] 实施方案I-55.根据实施方案I-1至I-3和I-18至I-52中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或互变异构体,其中B选自、、、、、、、、、、和。

[0252] 实施方案I-56.根据实施方案I-1至I-3和I-18至I-52中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或互变异构体,其中B是-CH_2-芳基。

[0253] 实施方案I-57.根据实施方案I-1至I-3和I-18至I-52中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或互变异构体,其中B是-CH_2-杂芳基。

[0254] 实施方案I-58.根据实施方案I-1至I-3和I-18至I-52中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或互变异构体,其中B选自和。

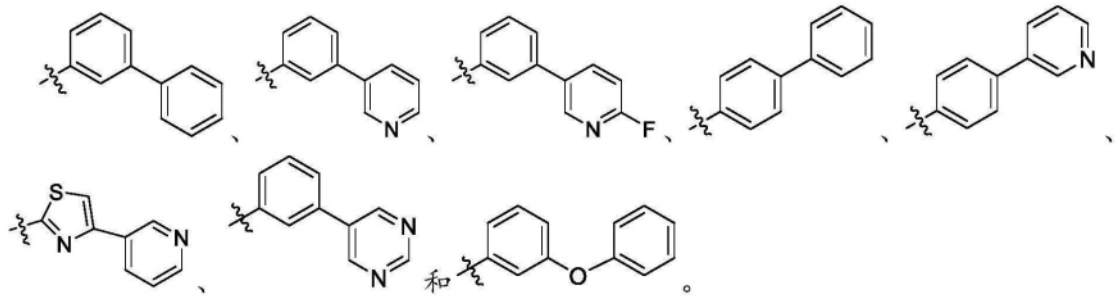
[0255] 实施方案I-59.根据实施方案I-1至I-3和I-18至I-51中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或互变异构体,其中B是芳基。

[0256] 实施方案I-60.根据实施方案I-1至I-3和I-18至I-51中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或互变异构体,其中B是被芳基或杂芳基取代的芳基。

[0257] 实施方案I-61.根据实施方案I-1至I-3和I-18至I-51中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或互变异构体,其中B是杂芳基。

[0258] 实施方案I-62.根据实施方案I-1至I-3和I-18至I-51中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或互变异构体,其中B是被芳基或杂芳基取代的杂芳基。

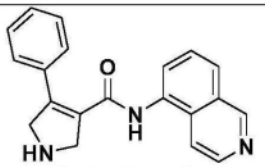
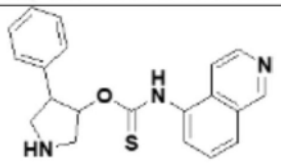
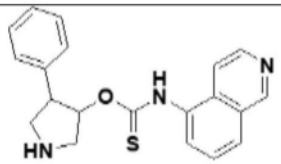
[0259] 实施方案I-63.根据实施方案I-1至I-3和I-18至I-51中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或互变异构体,其中B选自

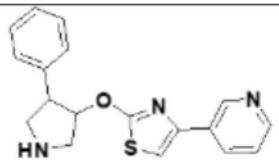
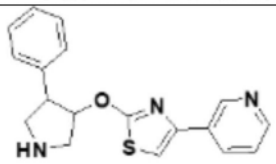
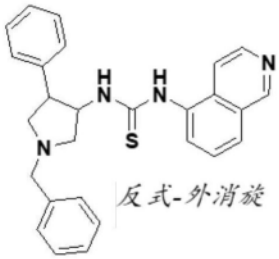


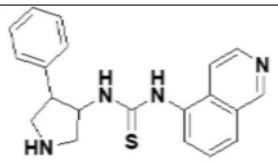
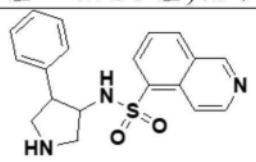
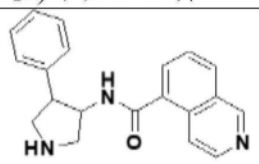
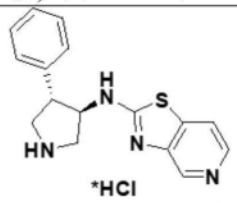
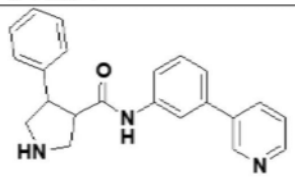
[0260] 实施方案I-64.根据实施方案I-1至I-3和I-18至I-51中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或互变异构体,其中B是环烷基。

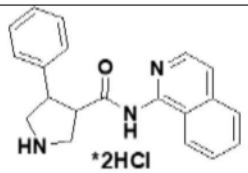
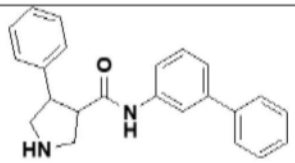
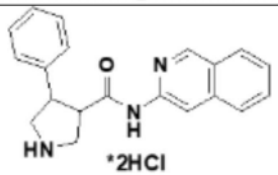
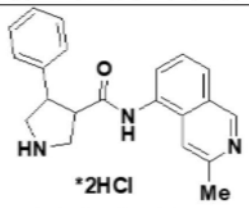
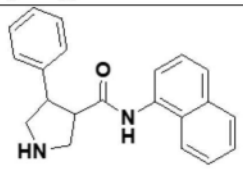
[0261] 实施方案I-65.根据实施方案I-1至I-3和I-18至I-51中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或互变异构体,其中B是-CH_2-杂环基。

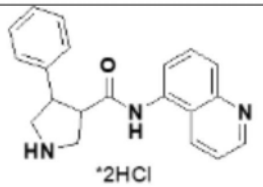
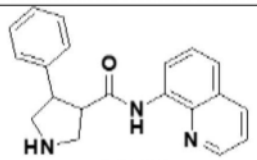
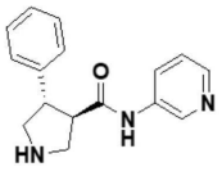
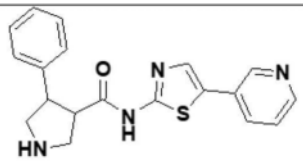
[0262] 实施方案I-66.一种化合物或其药学上可接受的盐或互变异构体,选自

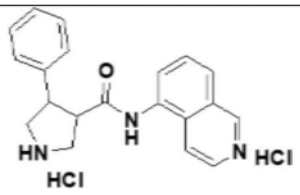
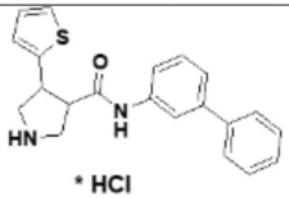
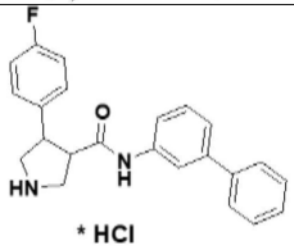
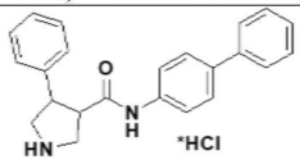
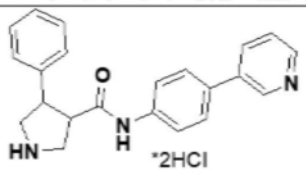
化合物编号	结构
I-1	 *N*-(异喹啉-5-基)-4-苯基-2,5-二氢-1*H*-吡咯-3-甲酰胺
I-2	 反式-外消旋 (±)-反式-*O*-(4-苯基吡咯烷-3-基)异喹啉-5-基硫代氨基甲酸酯
I-3	 顺式-外消旋 (±)-顺式-*O*-(4-苯基吡咯烷-3-基)异喹啉-5-基硫代氨基甲酸酯

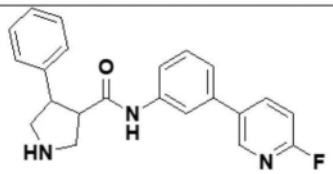
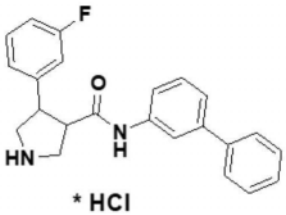
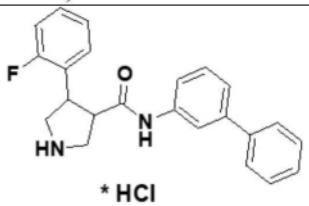
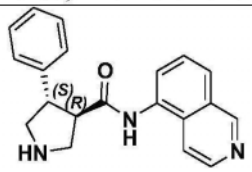
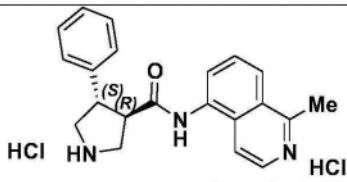
化合物编号	结构
I-4	 反式-外消旋 (±)-反式-异喹啉-5-基氨基甲酸4-苯基吡咯烷-3-基酯
I-5	 反式-外消旋 (±)-反式-3-{2-[(4-苯基吡咯烷-3-基)氧基]-1,3-噻唑-4-基}吡啶
I-6	 反式-外消旋 (±)-反式-1-异喹啉-5-基-3-(1-苄基-4-苯基吡咯烷-3-基)硫脲

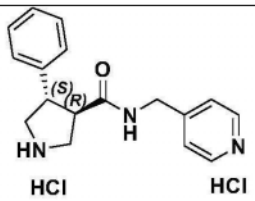
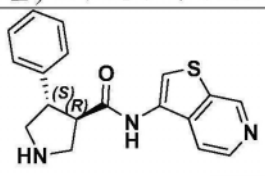
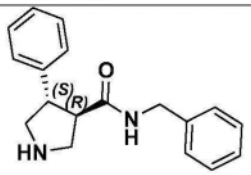
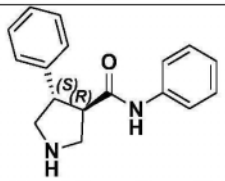
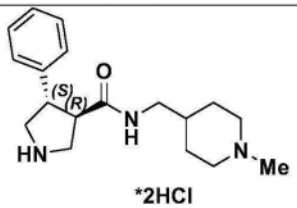
化合物编号	结构
I-7	 反式-外消旋 (±)-反式-1-异喹啉-5-基-3-(4-苯基吡咯烷-3-基)硫脲
I-8	 反式-外消旋 (±)-反式-N-(4-苯基吡咯烷-3-基)异喹啉-5-磺酰胺
I-9	 反式-外消旋 (±)-反式-N-(4-苯基吡咯烷-3-基)异喹啉-5-甲酰胺
I-10	 *HCl 反式-外消旋 (±)-反式-N-[4-苯基吡咯烷-3-基][1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-胺盐酸盐
I-11	 反式-外消旋体 (±)-反式-4-苯基-N-[3-(吡啶-3-基)苯基]吡咯烷-3-甲酰胺

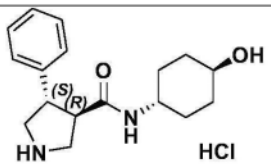
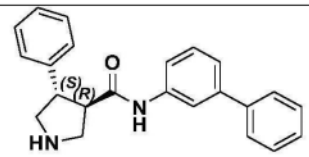
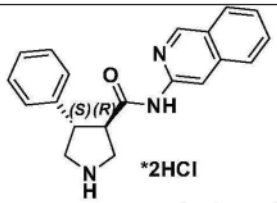
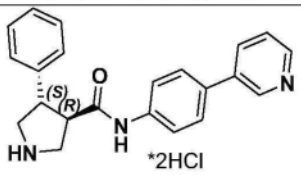
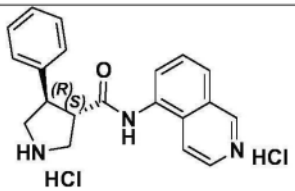
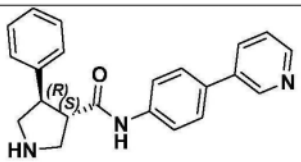
化合物编号	结构
I-12	 *2HCl 反式-外消旋 (±)-反式-N-(异喹啉-1-基)-4-苯基吡咯烷-3-甲酰胺二盐酸盐
I-13	 反式-外消旋 (±)-反式-N-(联苯-3-基)-4-苯基吡咯烷-3-甲酰胺
I-14	 *2HCl 反式-外消旋 (±)-反式-N-(异喹啉-3-基)-4-苯基吡咯烷-3-甲酰胺二盐酸盐
I-15	 *2HCl Me 反式-外消旋 (±)-反式-N-(3-甲基异喹啉-5-基)-4-苯基吡咯烷-3-甲酰胺二盐酸盐
I-16	 HCl 反式-外消旋 (±)-反式-N-(萘-1-基)-4-苯基吡

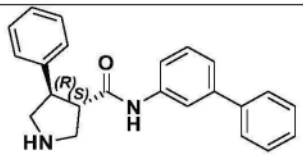
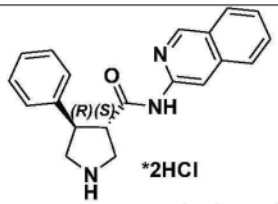
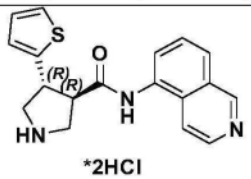
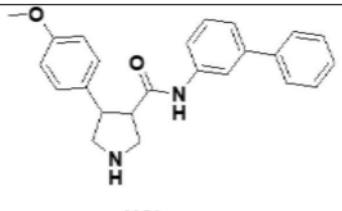
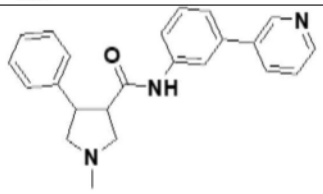
化合物编号	结构
	咯烷-3-甲酰胺盐酸盐
I-17	 *2HCl 反式-外消旋 (±)-反式-4-苯基-*N*-(喹啉-5-基)吡咯烷-3-甲酰胺二盐酸盐
I-18	 * 2HCl 反式-外消旋 (±)-反式-4-苯基-*N*-(喹啉-8-基)吡咯烷-3-甲酰胺二盐酸盐
I-19	 反式-外消旋 (±)-反式-4-苯基-*N*-(吡啶-3-基)吡咯烷-3-甲酰胺二盐酸盐
I-20	 反式-外消旋 (±)-反式-4-苯基-*N*-[5-(吡啶-3-基)-1,3-噻唑-2-基]吡咯烷-3-甲酰胺

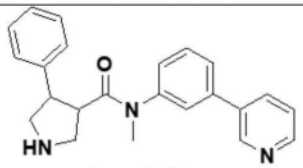
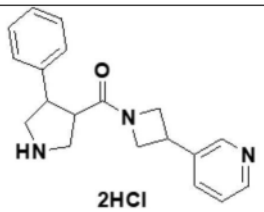
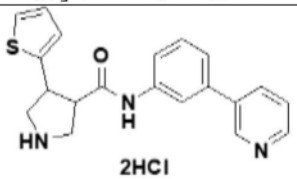
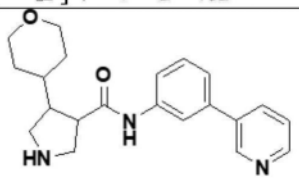
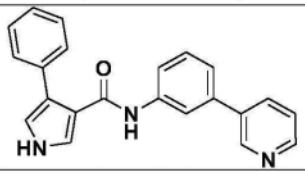
化合物编号	结构
I-21	 反式-外消旋 (±)-反式-*N*-(异喹啉-5-基)-4-苯基吡咯烷-3-甲酰胺二盐酸盐
I-22	 * HCl 反式-外消旋 (±)-反式-*N*-(联苯-3-基)-4-(噻吩-2-基)吡咯烷-3-甲酰胺盐酸盐
I-23	 * HCl 反式-外消旋 (±)-反式-*N*-(联苯-3-基)-4-(4-氟苯基)吡咯烷-3-甲酰胺盐酸盐
I-24	 *HCl 反式-外消旋 (±)-反式-*N*-(联苯-4-基)-4-苯基吡咯烷-3-甲酰胺盐酸盐
I-25	 *2HCl 反式-外消旋

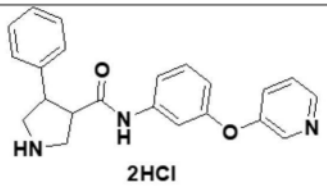
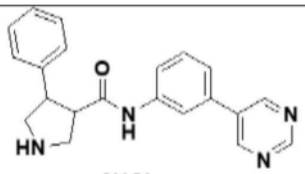
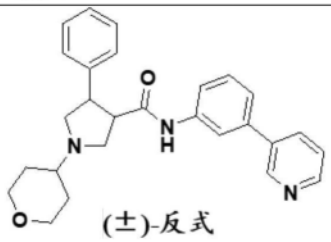
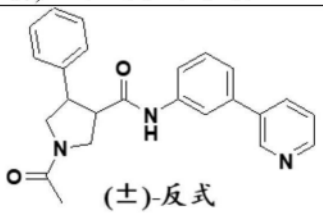
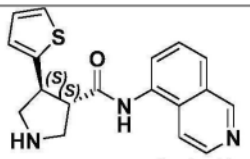
化合物编号	结构
	(±)-反式-4-苯基-*N*-[4-(吡啶-3-基)苯基]吡咯烷-3-甲酰胺二盐酸盐
I-26	 反式-外消旋 (±)-反式-*N*-[3-(6-氟吡啶-3-基)苯基]-4-苯基吡咯烷-3-甲酰胺
I-27	 * HCl 反式-外消旋 (±)-反式-*N*-(联苯-3-基)-4-(3-氟苯基)吡咯烷-3-甲酰胺盐酸盐
I-28	 * HCl 反式-外消旋 (±)-反式-*N*-(联苯-3-基)-4-(2-氟苯基)吡咯烷-3-甲酰胺盐酸盐
I-29	 (3*R*,4*S*)-*N*-(异喹啉-5-基)-4-苯基吡咯烷-3-甲酰胺
I-30	 (3*R*,4*S*)-*N*-(1-甲基异喹啉-5-基)-

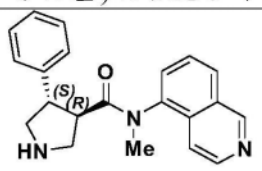
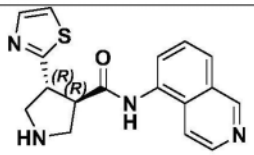
化合物编号	结构
	4-苯基吡咯烷-3-甲酰胺二盐酸盐
I-31	 (3*R*,4*S*)-4-苯基-*N*-(吡啶-4-基甲基)吡咯烷-3-甲酰胺二盐酸盐
I-32	 *2HCl (3*R*,4*S*)-4-苯基-*N*-(噻吩并[2,3-*c*]吡啶-3-基)吡咯烷-3-甲酰胺二盐酸盐
I-33	 HCl (3*R*,4*S*)-*N*-苄基-4-苯基吡咯烷-3-甲酰胺盐酸盐
I-34	 (3*R*,4*S*)-*N*,4-二苯基吡咯烷-3-甲酰胺
I-35	 *2HCl (3*R*,4*S*)-*N*-[(1-甲基哌啶-4-基)甲基]-4-苯基吡咯烷-3-甲酰胺二盐酸盐

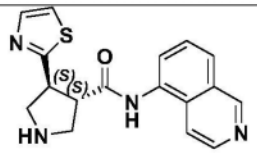
化合物编号	结构
I-36	 HCl (3*R*,4*S*)-*N*-[(*1,4*-反式)-4-羟基环己基]-4-苯基吡咯烷-3-甲酰胺盐酸盐
I-37	 *HCl (3*R*,4*S*)-*N*-(联苯-3-基)-4-苯基吡咯烷-3-甲酰胺盐酸盐
I-38	 *2HCl (3*R*,4*S*)-*N*-(异喹啉-3-基)-4-苯基吡咯烷-3-甲酰胺二盐酸盐
I-39	 *2HCl (3*R*,4*S*)-4-苯基-*N*-[4-(吡啶-3-基)苯基]吡咯烷-3-甲酰胺二盐酸盐
I-40	 HCl HCl (3*S*,4*R*)-*N*-(异喹啉-5-基)-4-苯基吡咯烷-3-甲酰胺二盐酸盐
I-41	 * 2HCl (3*S*,4*R*)-4-苯基-*N*-[4-(吡啶-3-

化合物编号	结构
	基)苯基]吡咯烷-3-甲酰胺二盐酸盐
I-42	 *HCl (3*S*,4*R*)-*N*-(联苯-3-基)-4-苯基吡咯烷-3-甲酰胺盐酸盐
I-43	 *2HCl (3*S*,4*R*)-*N*-(异喹啉-3-基)-4-苯基吡咯烷-3-甲酰胺二盐酸盐
I-44	 *2HCl (3*R*,4*R*)-*N*-(异喹啉-5-基)-4-(噻吩-2-基)吡咯烷-3-甲酰胺二盐酸盐
I-45	 HCl (±)-反式 (±)-反式-*N*-(联苯-3-基)-4-(4-甲氧基苯基)吡咯烷-3-甲酰胺盐酸盐
I-46	 (±)-反式 (±)-反式-1-甲基-4-苯基-*N*-[3-(吡啶-3-基)苯基]吡咯烷-3-甲酰

化合物编号	结构
	胺
I-47	 (±)-反式 (±)-反式-N-甲基-4-苯基-N-[3-(吡啶-3-基)苯基]吡咯烷-3-甲酰胺
I-48	 2HCl (±)-反式 (±)-反式-(4-苯基吡咯烷-3-基)[3-(吡啶-3-基)氮杂环丁烷-1-基]甲酮二盐酸盐
I-49	 2HCl (±)-反式 (±)-反式-(4-苯基吡咯烷-3-基)[3-(吡啶-3-基)氮杂环丁烷-1-基]甲酮二盐酸盐
I-50	 *2HCl 反式-外消旋 (±)-反式-N-[3-(吡啶-3-基)苯基]-4-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡咯烷-3-甲酰胺二盐酸盐
I-51	

化合物编号	结构
	4-苯基-*N*-[3-(吡啶-3-基)苯基]-1*H*-吡咯-3-甲酰胺
I-52	 2HCl (±)-反式 (±)-反式-*N*-(3-苯氧基苯基)-4-苯基吡咯烷-3-甲酰胺二盐酸盐
I-53	 3HCl (±)-反式 (±)-反式-4-苯基-*N*-[3-(嘧啶-5-基)苯基]吡咯烷-3-甲酰胺三盐酸盐
I-54	 (±)-反式 (±)-反式-4-苯基-*N*-[3-(吡啶-3-基)苯基]-1-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)吡咯烷-3-甲酰胺
I-55	 (±)-反式 (±)-反式-1-乙酰基-4-苯基-*N*-[3-(吡啶-3-基)苯基]吡咯烷-3-甲酰胺
I-56	 (3*S*,4*S*)-*N*-(异喹啉-5-基)-4-(噻

化合物编号	结构
	吩-2-基)吡咯烷-3-甲酰胺
I-57	 *2HCl (3*R*,4*S*)-*N*-(异喹啉-5-基)-*N*-甲基-4-苯基吡咯烷-3-甲酰胺二盐酸盐
I-58	 *2HCl

化合物编号	结构
	(3*R*,4*R*)-*N*-(异喹啉-5-基)-4-(1,3-噻唑-2-基)吡咯烷-3-甲酰胺二盐酸盐
I-59	 *2HCl (3S,4*S*)-*N*-(异喹啉-5-基)-4-(1,3-噻唑-2-基)吡咯烷-3-甲酰胺二盐酸盐

[0263] 实施方案I-67.一种药物组合物,所述药物组合物包含根据实施方案I-1至I-66中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或互变异构体,以及药学上可接受的赋形剂。

[0264] 实施方案I-68.一种通过使NR2F6暴露于有效量的根据实施方案I-1至I-66中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或互变异构体或根据实施方案I-67所述的药物组合物来调节NR2F6活性的方法。

[0265] 实施方案I-69.根据实施方案I-68所述的方法,其中所述调节包括加强NR2F6活性。

[0266] 实施方案I-70.根据实施方案I-68所述的方法,其中所述调节包括抑制NR2F6活性。

[0267] 实施方案I-71.一种治疗与NR2F6调节相关的疾病或障碍或降低其效应的方法,所述方法包括施用有效量的根据实施方案I-1至I-66中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或互变异构体或根据实施方案I-67所述的药物组合物。

[0268] 实施方案I-72.根据实施方案I-71所述的方法,其中所述疾病或障碍包括加强的自身免疫反应。

[0269] 实施方案I-73.根据实施方案I-72所述的方法,其中所述加强的自身免疫反应选自类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮(狼疮)、炎性肠病、多发性硬化、1型糖尿病、吉兰-巴雷综合征、慢性炎性脱髓鞘性多发性神经病、银屑病/银屑病性关节炎、格雷夫斯病、桥本甲状腺炎、重症肌无力和血管炎。

[0270] 实施方案I-74.根据实施方案I-71所述的方法,其中所述障碍是癌症。

[0271] 实施方案I-75.根据实施方案I-74所述的方法,其中所述肿瘤是实体肿瘤,选自肺腺癌、胆管癌、膀胱癌;骨癌、脑肿瘤、胶质瘤、间变性少突胶质瘤、成人多形性胶质母细胞瘤、成人间变性星形细胞瘤;良性前列腺增生、支气管肺泡癌、乳腺癌,包括转移性乳腺癌;宫颈癌、胆管癌、结直肠癌、食管癌、胃癌、头颈癌、头颈部鳞状细胞癌、胆囊癌、肝细胞癌、肾癌、肝癌、肺癌、黑色素瘤;神经内分泌癌、转移性神经内分泌肿瘤、非小细胞肺癌(NSCLC)、

小细胞肺癌、卵巢癌、原发性腹膜癌、胰腺癌、前列腺癌，包括雄激素依赖性和雄激素非依赖性前列腺癌、结直肠癌、肾脏癌、转移肾细胞癌、软组织肉瘤、膀胱癌和子宫癌。

[0272] 实施方案I-76.根据实施方案I-71所述的方法，其中所述障碍是血液系统恶性肿瘤。

[0273] 实施方案I-77.根据实施方案I-76所述的方法，其中所述血液系统恶性肿瘤选自急性髓细胞白血病、慢性髓细胞白血病(CML)、加速型CML、急变期CML(CML-BP)、急性淋巴细胞白血病、慢性淋巴细胞白血病(CLL)、霍奇金病、非霍奇金淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、B细胞淋巴瘤、T细胞淋巴瘤、多发性骨髓瘤、华氏巨球蛋白血症、骨髓增生异常综合征(MDS)、难治性贫血(RA)、RA伴环状铁粒细胞、RA伴过多原始细胞(RAEB)、转变中的RAEB、和骨髓增生综合征。

[0274] 实施方案I-78.一种治疗胃肠疾病或障碍或降低其效应的方法，所述方法包括施用有效量的根据实施方案I-1至I-66中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或互变异构体或根据实施方案I-67所述的药物组合物。

[0275] 实施方案I-79.根据实施方案I-78所述的方法，其中所述胃肠障碍是IBD、克罗恩病或结肠炎。

[0276] 实施方案I-80.根据实施方案I-1至I-66中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或互变异构体或根据实施方案I-67所述的药物组合物，用于通过暴露NR2F6调节NR2F6的活性。

[0277] 实施方案I-81.根据实施方案I-1至I-66中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或互变异构体或根据实施方案I-67所述的药物组合物，用于治疗与NR2F6调节相关的疾病或障碍或降低其效应。

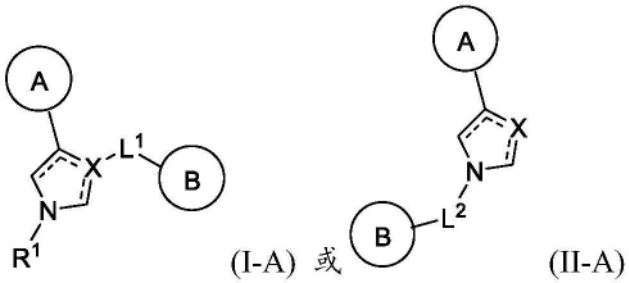
[0278] 实施方案I-82.根据实施方案I-1至I-66中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或互变异构体或根据实施方案I-67所述的药物组合物用于调节NR2F6的活性的用途。

[0279] 实施方案I-83.根据实施方案I-1至I-66中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或互变异构体或根据实施方案I-67所述的药物组合物用于治疗与NR2F6调节相关的疾病或障碍或降低其效应的用途。

[0280] 实施方案I-84.根据实施方案I-1至I-66中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或互变异构体或根据实施方案I-67所述的药物组合物在制造用于调节NR2F6的活性的药剂中的用途。

[0281] 实施方案I-85.根据实施方案I-1至I-66中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或互变异构体或根据实施方案I-67所述的药物组合物在制造用于治疗与NR2F6调节相关的疾病或障碍或降低其效应的药剂中的用途。

[0282] 实施方案II-1.一种由式(I-A)或(II-A)表示的化合物：



或其药学上可接受的盐和互变异构体,其中:

每个═══独立地表示单键或双键;

X是N、NH、C、CH或CH_2;

R^1是H、C_{1-6}烷基、环烷基、杂环基、-C(O)R^{1a}、-CH_2-芳基、-CH_2-杂芳基、芳基或杂芳基;其中R^{1a}是C_{1-6}烷基;并且其中-CH_2-芳基、-CH_2-杂芳基、芳基和杂芳基任选地被C_{1-6}烷基或卤基取代;

A是烷基、环烷基、杂环基、稠合双环芳基、稠合双环杂芳基、-CH_2-芳基、-CH_2-杂芳基、芳基或杂芳基;其中所述芳基或杂芳基任选地被芳基、杂芳基、-Y^A-芳基、或-Y^A-杂芳基取代;其中Y^A是-O-、-C(O)-、-N(R^{A1})-、-S(O)-、或-S(O)$_2$-;其中R^{A1}是H或C_{1-6}烷基;

其中所述稠合双环芳基、所述稠合双环杂芳基、-CH_2-芳基、-CH_2-杂芳基、每个芳基和每个杂芳基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:烷基、卤基、卤代烷基、-CN、-N(R^A)$_2$、-OH和-O-烷基;其中每个R^A独立地是H或C_{1-6}烷基;

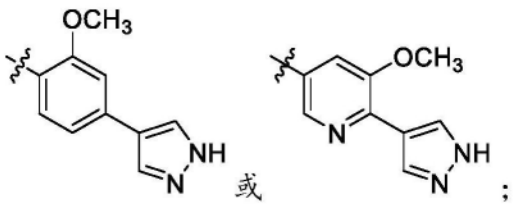
L^1是-C(O)-NR^{L1}-、-O-C(S)-NR^{L1}-、-O-C(O)-NR^{L1}-、-NR^{L1}-C(O)-、-NR^{L1}-C(O)-O-、-NH-C(O)-NH-、-NR^{L1}-C(S)-NR^{L1}-、-NR^{L1}-S(O)$_2$-、-S(O)$_2$-NR^{L1}-、-CH_2-CH_2-、-CH_2-NR^{L1}-、-NR^{L1}-CH_2-、-CH_2-O-、-O-CH_2-、-O-、-NH-、-C(O)-氮杂环丁烷基、-CH_2-NR^{L1}-C(O)-、-C(O)-NR^{L1}-CH_2-、或-C(O)-;其中每个R^{L1}独立地是H或C_{1-6}烷基;并且

L^2是-C(O)-NR^{L2}-、-S(O)$_2$-NR^{L2}-、-CH_2-CH_2-、-C(S)-NR^{L2}-、-C(O)-、或-S(O)$_2$-;其中每个R^{L2}独立地是H或C_{1-6}烷基;并且

B是稠合双环芳基、稠合双环杂芳基、-CH_2-芳基、-CH_2-杂芳基、芳基、杂芳基、环烷基、-CH_2-杂环基、或杂环基,其中所述芳基、杂芳基、环烷基、或杂环基任选地被芳基、杂芳基、-Y^B-芳基、-Y^B-杂芳基、-Y^B-杂环基、或环烷基取代;其中Y^B是-O-、-CH_2-、-C(O)-、-N(R^{B1})-、-S(O)-、或-S(O)$_2$-;其中R^{B1}是H或C_{1-6}烷基;

其中所述稠合双环芳基、所述稠合双环杂芳基、-CH_2-芳基、-CH_2-杂芳基、每个芳基、每个杂芳基、每个环烷基、-CH_2-杂环基和每个杂环基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:烷基、卤基、卤代烷基、-CN、-N(R^{B2})$_2$、-OH、-O-烷基、和氧代基;其中每个R^{B2}独立地是H或C_{1-6}烷基;

其中当所述化合物是式(I-A);A是苯基,并且L^1是-C(O)-NH-时;那么B不是

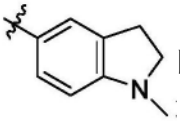
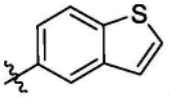
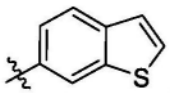
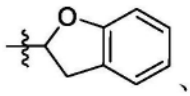
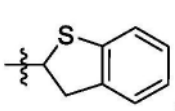
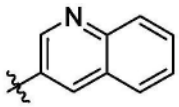


;

其中当所述化合物是式(I-A);A是经取代的苯基并且B是经取代的苯基时;那么L^1

不是-C(O)-NH-、-NH-C(O)-、-NCH_3-C(O)-或

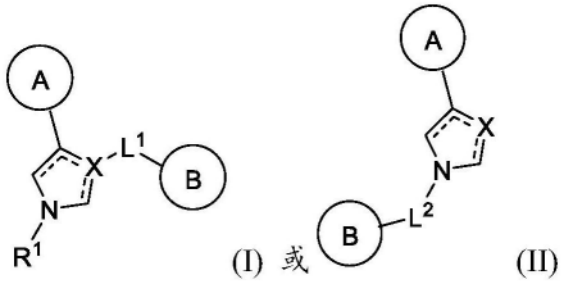
-NH-C(O)-NH-；

其中当所述化合物是式(I-A)；L^1是-C(O)-NR^{L1}-CH_2-并且B是任选经取代的苯基、经取代的吡啶基、或 时；那么A不是经取代的苯基、经取代的吡啶基、经取代的噻吩基、经取代的噻唑基、经取代的吡唑基、、、、或；

其中当所述化合物是式(I-A)；B是任选经取代的-CH_2-芳基并且A是任选经取代的芳基时；那么L^1不是-C(O)-NH-；

其中当所述化合物是式(II-A)；A是任选经取代的苯基并且B是任选经取代的苯基时，那么L^1不是-C(O)-NCH_3-。

[0283] 实施方案II-2.一种式(I)或(II)的化合物：



或其药学上可接受的盐或互变异构体，其中：

每个===独立地表示单键或双键；

X是N、NH、C、CH或CH_2；

R^1是H、C_{1-6}烷基、环烷基、杂环基、-C(O)R^{1a}、-CH_2-芳基、-CH_2-杂芳基、芳基或杂芳基；其中R^{1a}是C_{1-6}烷基；并且其中-CH_2-芳基、-CH_2-杂芳基、芳基和杂芳基任选地被C_{1-6}烷基或卤基取代；

A是烷基、环烷基、杂环基、稠合双环芳基、稠合双环杂芳基、-CH_2-芳基、-CH_2-杂芳基、芳基或杂芳基；其中所述芳基或杂芳基任选地被芳基、杂芳基、-Y^A-芳基、或-Y^A-杂芳基取代；其中Y^A是-O-、-C(O)-、-N(R^{A1})-、-S(O)-、或-$S(O)_2$-；其中R^{A1}是H或C_{1-6}烷基；

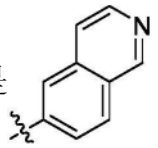
其中所述稠合双环芳基、所述稠合双环杂芳基、-CH_2-芳基、-CH_2-杂芳基、每个芳基和每个杂芳基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代：烷基、卤基、-CN、-$N(R^A)_2$、-OH和-O-烷基；其中每个R^A独立地是H或C_{1-6}烷基；

L^1是-C(O)-NR^{L1}-、-O-C(S)-NR^{L1}-、-O-C(O)-NR^{L1}-、-NR^{L1}-C(O)-、-NR^{L1}-C(O)-O-、-NH-C(O)-NH-、-NR^{L1}-C(S)-NR^{L1}-、-NR^{L1}-$S(O)_2$-、-$S(O)_2$-NR^{L1}-、-CH_2-CH_2-、-CH_2-NR^{L1}-、-NR^{L1}-CH_2-、-CH_2-O-、-O-CH_2-、-O-、-NH-、-C(O)-氮杂环丁烷基、-CH_2-NR^{L1}-C(O)-、或-C(O)-NR^{L1}-CH_2-；其中每个R^{L1}独立地是H或C_{1-6}烷基；并且

L^2是-C(O)-NR^{L2}-、-S(O)$_2$-NR^{L2}-、-CH_2-CH_2-、-C(S)-NR^{L2}-、-C(O)-、或-S(O)$_2$-;其中每个R^{L2}独立地是H或C_{1-6}烷基;并且

B是稠合双环芳基、稠合双环杂芳基、-CH_2-芳基、-CH_2-杂芳基、芳基、杂芳基、环烷基、或-CH_2-杂环基,其中所述芳基或杂芳基任选地被芳基、杂芳基、-Y^B-芳基或-Y^B-杂芳基取代;其中Y^B是-O-、-C(O)-、-N(R^{B1})-、-S(O)-、或-S(O)$_2$-;其中R^{B1}是H或C_{1-6}烷基;

其中所述稠合双环芳基、所述稠合双环杂芳基、-CH_2-芳基、-CH_2-杂芳基、每个芳基、每个杂芳基、环烷基、和-CH_2-杂环基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:烷基、卤基、-CN、N(R^{B2})$_2$、-OH和-O-烷基;其中每个R^{B2}独立地是H或C_{1-6}烷基;

其中当所述化合物是式(I);A是任选经取代的苯基或噻吩基,并且L^1是-C(O)-NH-时,那么B不是;

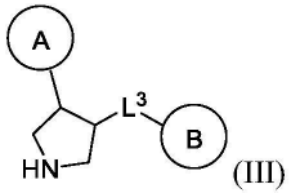
其中当所述化合物是式(I);A是经取代的苯基并且B是经取代的苯基时,那么L^1不是-C(O)-NH-、-NH-C(O)-、-NCH_3-C(O)-或

-NH-C(O)-NH-;

其中当所述化合物是式(I);B是任选经取代的-CH_2-芳基并且A是任选经取代的芳基时;那么L^1不是-C(O)-NH-;

其中当所述化合物是式(II);A是任选经取代的苯基并且B是任选经取代的苯基时,那么L^1不是-C(O)-NCH_3-。

[0284] 实施方案II-3.一种式(III)的化合物:



(III)

或其药学上可接受的盐或互变异构体,其中:

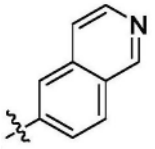
A是芳基或5至6元杂芳基,其中所述芳基和杂芳基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:烷基、卤基、-OH和-O-烷基;

L^3是-C(O)-NR^{L3}-、-O-C(S)-NR^{L3}-、-O-C(O)-NR^{L3}-、-NR^{L3}-C(O)-、-NR^{L3}-C(S)-NR^{L3}-、-NR^{L3}-S(O)$_2$-、-S(O)$_2$-NR^{L3}-、-CH_2-CH_2-、-CH_2-NR^{L3}-、-NR^{L3}-CH_2-、-CH_2-O-、-O-CH_2-、或-O-;其中每个R^{L3}独立地是氢或C_{1-6}烷基;并且

B是稠合双环芳基、稠合双环杂芳基、-CH_2-芳基、-CH_2-杂芳基、芳基、或杂芳基,其中所述芳基或杂芳基任选地被芳基或杂芳基取代;

其中所述稠合双环芳基、所述稠合双环杂芳基、-CH_2-芳基、-CH_2-杂芳基、每个芳基和每个杂芳基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:烷基、卤基、-OH和-O-烷基;

其中当A是任选经取代的苯基或噻吩基并且L^3是-C(O)-NH-时,那么B不是

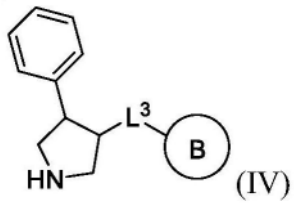


;

其中当A是经取代的苯基并且B是经取代的苯基时,那么L^3不是-C(O)-NH-、-NH-C(O)-、-NCH_3-C(O)-、或-NH-C(O)-NH-;

其中当所述化合物是式(I);B是任选经取代的-CH_2-芳基并且A是任选经取代的芳基时;那么L^3不是-C(O)-NH-。

[0285] 实施方案II-4.一种式(IV)的化合物:



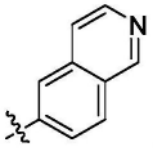
(IV)

或其药学上可接受的盐或互变异构体,其中:

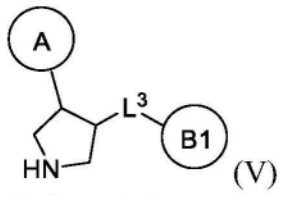
L^3是-C(O)-NR^{L3}-、-O-C(S)-NR^{L3}-、-O-C(O)-NR^{L3}-、-NR^{L3}-C(O)-、-NR^{L3}-C(S)-NR^{L3}-、-NR^{L3}-$S(O)_2$-、-$S(O)_2$-NR^{L3}-、-CH_2-CH_2-、-CH_2-NR^{L3}-、-NR^{L3}-CH_2-、-CH_2-O-、-O-CH_2-、或-O-;其中每个R^{L3}独立地是氢或C_{1-6}烷基;并且

B是稠合双环芳基、稠合双环杂芳基、-CH_2-芳基、-CH_2-杂芳基、芳基、或杂芳基,其中所述芳基或杂芳基任选地被芳基或杂芳基取代;

其中所述稠合双环芳基、所述稠合双环杂芳基、-CH_2-芳基、-CH_2-杂芳基、每个芳基和每个杂芳基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:烷基、卤基、-OH和-O-烷基;

其中当L^3是-C(O)-NH-时,那么B不是  。

[0286] 实施方案II-5.一种式(V)的化合物:



(V)

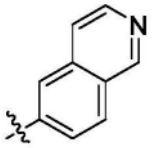
或其药学上可接受的盐或互变异构体,其中:

A是芳基或5至6元杂芳基,其中所述芳基和杂芳基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:烷基、卤基、-OH和-O-烷基;

L^3是-C(O)-NR^{L3}-、-O-C(S)-NR^{L3}-、-O-C(O)-NR^{L3}-、-NR^{L3}-C(O)-、-NR^{L3}-C(S)-NR^{L3}-、-NR^{L3}-$S(O)_2$-、-$S(O)_2$-NR^{L3}-、-CH_2-CH_2-、-CH_2-NR^{L3}-、-NR^{L3}-CH_2-、-CH_2-O-、-O-CH_2-、或-O-;其中每个R^{L3}独立地是氢或C_{1-6}烷基;并且

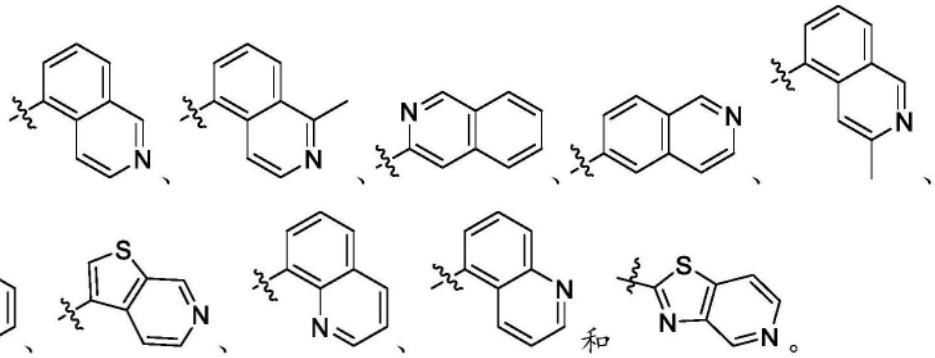
B1是稠合双环芳基或稠合双环杂芳基;其中所述稠合双环芳基和所述稠合双环杂芳基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:烷基、卤基、-OH和-O-烷基;

其中当A是任选经取代的苯基或噻吩基并且L^3是-C(O)-NH-时,那么B不是

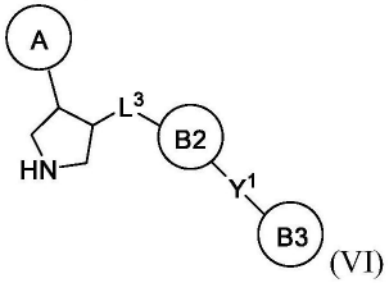

。

[0287] 实施方案II-6.根据实施方案II-5所述的化合物或其药学上可接受的盐或互变异构体,其中B1是稠合双环芳基。

[0288] 实施方案II-7.根据实施方案II-5所述的化合物或其药学上可接受的盐或互变异构体,其中B1是稠合双环杂芳基。

[0289] 实施方案II-8.根据实施方案II-5所述的化合物或其药学上可接受的盐或互变异构体,其中B1选自和。

[0290] 实施方案II-9.一种式(VI)的化合物:



(VI)

或其药学上可接受的盐或互变异构体,其中:

A是芳基或5至6元杂芳基,其中所述芳基和杂芳基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:烷基、卤基、-OH和-O-烷基;

L^3是-C(O)-NR^{L3}-、-O-C(S)-NR^{L3}-、-O-C(O)-NR^{L3}-、-NR^{L3}-C(O)-、-NR^{L3}-C(S)-NR^{L3}-、-NR^{L3}-S(O)$_2$-、-S(O)$_2$-NR^{L3}-、-CH_2-CH_2-、-CH_2-NR^{L3}-、-NR^{L3}-CH_2-、-CH_2-O-、-O-CH_2-、或-O-;其中每个R^{L3}独立地是氢或C_{1-6}烷基;并且

B2是单环芳基或单环杂芳基;其中所述芳基和杂芳基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:烷基、卤基、-OH和-O-烷基;

Y^1不存在,是-O-、-C(O)-、-N(R^Y)-、-S(O)-、或-S(O)$_2$-;其中R^Y是H或C_{1-6}烷基;并且

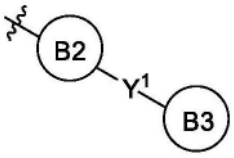
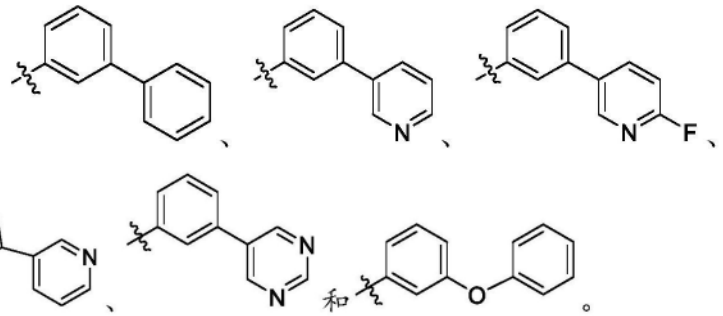
B3是单环芳基或单环杂芳基;其中所述芳基和杂芳基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:烷基、卤基、-OH和-O-烷基。

[0291] 实施方案II-10.根据实施方案II-9所述的化合物或其药学上可接受的盐或互变异构体,其中B2是单环芳基。

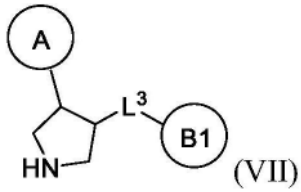
[0292] 实施方案II-11.根据实施方案II-9所述的化合物或其药学上可接受的盐或互变异构体,其中B2是单环杂芳基。

[0293] 实施方案II-12.根据实施方案II-9所述的化合物或其药学上可接受的盐或互变异构体,其中B3是单环芳基。

[0294] 实施方案II-13.根据实施方案II-9所述的化合物或其药学上可接受的盐或互变异构体,其中B3是单环杂芳基。

[0295] 实施方案II-14.根据实施方案II-9所述的化合物或其药学上可接受的盐或互变异构体,其中  选自  和 。

[0296] 实施方案II-15.一种式(VII)的化合物:



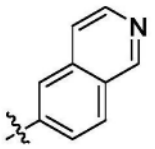
(VII)

或其药学上可接受的盐或互变异构体,其中:

A是芳基或5至6元杂芳基,其中所述芳基和杂芳基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:烷基、卤基、-OH和-O-烷基;

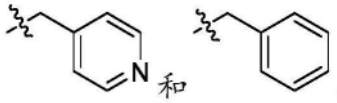
L^3是-C(O)-NR^{L3}-、-O-C(S)-NR^{L3}-、-O-C(O)-NR^{L3}-、-NR^{L3}-C(O)-、-NR^{L3}-C(S)-NR^{L3}-、-NR^{L3}-S(O)$_2$-、-S(O)$_2$-NR^{L3}-、-CH_2-CH_2-、-CH_2-NR^{L3}-、-NR^{L3}-CH_2-、-CH_2-O-、-O-CH_2-、或-O-;其中每个R^{L3}独立地是氢或C_{1-6}烷基;并且

B1是稠合双环芳基或稠合双环杂芳基;其中所述稠合双环芳基和所述稠合双环杂芳基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:烷基、卤基、-OH和-O-烷基;

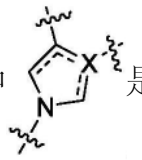
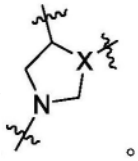
其中当A是任选经取代的苯基或噻吩基并且L^3是-C(O)-NH-时,那么B不是 。

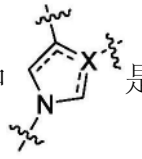
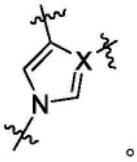
[0297] 实施方案II-16.根据实施方案II-15所述的化合物或其药学上可接受的盐或互变异构体,其中B4是-CH_2-芳基。

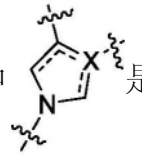
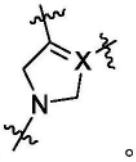
[0298] 实施方案II-17.根据实施方案II-15所述的化合物或其药学上可接受的盐或互变异构体,其中B4是-CH_2-杂芳基。

[0299] 实施方案II-18.根据实施方案II-15所述的化合物或其药学上可接受的盐或互变异构体,其中B4选自 。

[0300] 实施方案II-19.根据实施方案II-1或II-2所述的化合物或其药学上可接受的盐

或互变异构体,其中  是 。

[0301] 实施方案II-20.根据实施方案II-1或II-2所述的化合物或其药学上可接受的盐或互变异构体,其中  是 。

[0302] 实施方案II-21.根据实施方案II-1或II-2所述的化合物或其药学上可接受的盐或互变异构体,其中  是 。

[0303] 实施方案II-22.根据实施方案II-1至II-2和II-19至II-21中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或互变异构体,其中X是N或NH。

[0304] 实施方案II-23.根据实施方案II-1至II-2和II-19至II-21中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或互变异构体,其中X是C、CH或CH_2。

[0305] 实施方案II-24.根据实施方案II-1至II-2和II-19至II-23中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或互变异构体,其中R^1是H。

[0306] 实施方案II-25.根据实施方案II-1至II-2和II-19至II-23中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或互变异构体,其中R^1是C_{1-6}烷基。

[0307] 实施方案II-26.根据实施方案II-1至II-2和II-19至II-23中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或互变异构体,其中R^1是环烷基。

[0308] 实施方案II-27.根据实施方案II-1至II-2和II-19至II-23中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或互变异构体,其中R^1是杂环基。

[0309] 实施方案II-28.根据实施方案II-1至II-2和II-19至II-23中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或互变异构体,其中R^1是$-C(O)R^{1a}$。

[0310] 实施方案II-29.根据实施方案II-1至II-2和II-19至II-23中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或互变异构体,其中R^1是$-CH_2-$芳基。

[0311] 实施方案II-30.根据实施方案II-1至II-29中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中A是芳基。

[0312] 实施方案II-31.根据实施方案II-30所述的化合物或其药学上可接受的盐或互变异构体,其中所述芳基被一个或多个选自以下的取代基取代:烷基、卤基、-OH和-O-烷基。

[0313] 实施方案II-32.根据实施方案II-1至II-29中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或互变异构体,其中A是5至6元杂芳基。

[0314] 实施方案II-33.根据实施方案II-32所述的化合物或其药学上可接受的盐或互变异构体,其中所述杂芳基被一个或多个选自以下的取代基取代:烷基、卤基、-OH和-O-烷基。

[0315] 实施方案II-34.根据实施方案II-1至II-29中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或互变异构体,其中A是烷基。

[0316] 实施方案II-35.根据实施方案II-1至II-29中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或互变异构体,其中A是环烷基。

[0317] 实施方案II-36.根据实施方案II-1至II-29中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或互变异构体,其中A是杂环基。

[0318] 实施方案II-37.根据实施方案II-1至II-29中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或互变异构体,其中A是稠合双环芳基或稠合双环杂芳基。

[0319] 实施方案II-38.根据实施方案II-1至II-29中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或互变异构体,其中A是-CH_2-芳基或-CH_2-杂芳基。

[0320] 实施方案II-39.根据实施方案II-1至II-2和II-18至II-38中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或互变异构体,其中L^1是-C(O)-NR^{L1}-。

[0321] 实施方案II-40.根据实施方案II-1至II-2和II-18至II-38中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或互变异构体,其中L^1是-O-C(S)-NR^{L1}-。

[0322] 实施方案II-41.根据实施方案II-1至II-2和II-18至II-38中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或互变异构体,其中L^1是-O-C(O)-NR^{L1}-。

[0323] 实施方案II-42.根据实施方案II-1至II-2和II-18至II-38中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或互变异构体,其中L^1是-NR^{L1}-C(S)-NR^{L1}-。

[0324] 实施方案II-43.根据实施方案II-1至II-2和II-18至II-38中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或互变异构体,其中L^1是-O-。

[0325] 实施方案II-44.根据实施方案II-1至II-2和II-18至II-38中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或互变异构体,其中L^1是-NR^{L1}-C(O)-、-NR^{L1}-C(O)-O-、-NH-C(O)-NH-、-NR^{L1}-S(O)$_2$-或-S(O)$_2$-NR^{L1}-。

[0326] 实施方案II-45.根据实施方案II-1至II-2和II-18至II-38中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或互变异构体,其中L^1是-CH_2-CH_2-、-CH_2-NR^{L1}-、-NR^{L1}-CH_2-、-CH_2-O-、-O-CH_2-,-NH-或-C(O)-氮杂环丁烷基。

[0327] 实施方案II-46.根据实施方案II-1至II-2和II-18至II-38中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或互变异构体,其中L^2是-C(O)-NR^{L2}-。

[0328] 实施方案II-47.根据实施方案II-1至II-2和II-18至II-38中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或互变异构体,其中L^2是-S(O)$_2$-NR^{L2}-或-CH_2-CH_2-。

[0329] 实施方案II-48.根据实施方案II-3至II-18和II-30至II-38中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或互变异构体,其中L^3是-C(O)-NR^{L3}-。

[0330] 实施方案II-49.根据实施方案II-3至II-18和II-30至II-38中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或互变异构体,其中L^3是-O-C(S)-NR^{L3}-。

[0331] 实施方案II-50.根据实施方案II-3至II-18和II-30至II-38中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或互变异构体,其中L^3是-O-C(O)-NR^{L3}-。

[0332] 实施方案II-51.根据实施方案II-3至II-18和II-30至II-38中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或互变异构体,其中L^3是-NR^{L3}-C(S)-NR^{L3}-。

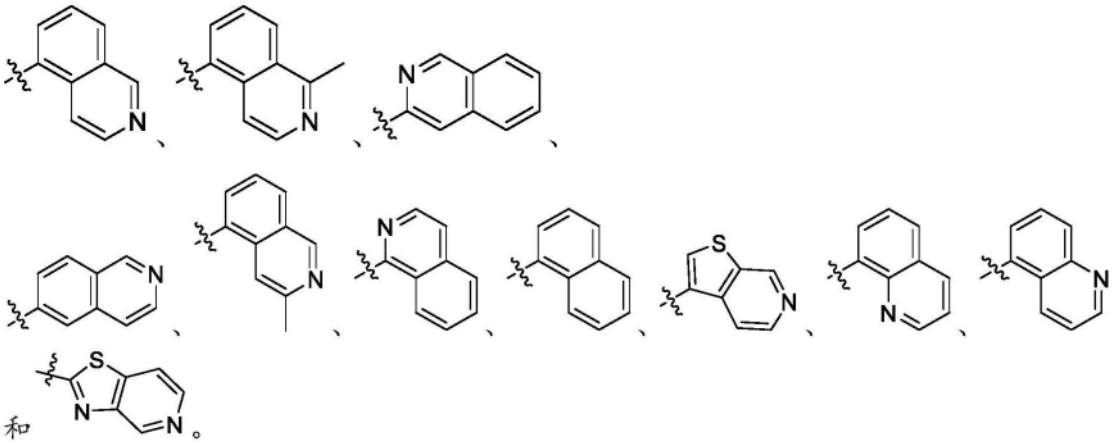
[0333] 实施方案II-52.根据实施方案II-3至II-18和II-30至II-38中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或互变异构体,其中L^3是-NR^{L3}-C(O)-、-NR^{L3}-S(O)$_2$-、-S(O)$_2$-NR^{L3}-、-CH_2-CH_2-、-CH_2-NR^{L3}-或-NR^{L3}-CH_2-。

[0334] 实施方案II-53.根据实施方案II-3至II-18和II-30至II-38中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或互变异构体,其中L^3是-CH_2-O-、-O-CH_2-或-O-。

[0335] 实施方案II-54.根据实施方案II-1至II-4和II-19至II-53中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或互变异构体,其中B是稠合双环芳基。

[0336] 实施方案II-55.根据实施方案II-1至II-4和II-19至II-53中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或互变异构体,其中B是稠合双环杂芳基。

[0337] 实施方案II-56.根据实施方案II-1至II-4和II-19至II-53中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或互变异构体,其中B选自



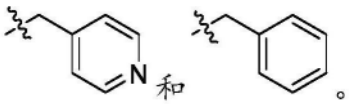
和

。

[0338] 实施方案II-57.根据实施方案II-1至II-4和II-19至II-53中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或互变异构体,其中B是-CH_2-芳基。

[0339] 实施方案II-58.根据实施方案II-1至II-4和II-19至II-53中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或互变异构体,其中B是-CH_2-杂芳基。

[0340] 实施方案II-59.根据实施方案II-1至II-4和II-19至II-53中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或互变异构体,其中B选自



。

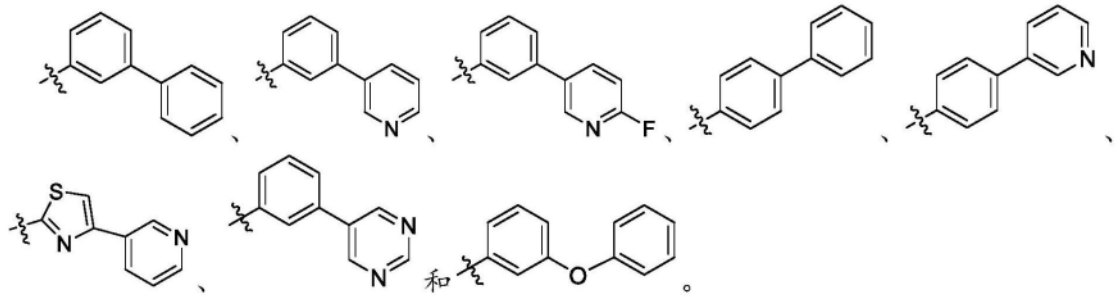
[0341] 实施方案II-60.根据实施方案II-1至II-4和II-19至II-52中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或互变异构体,其中B是芳基。

[0342] 实施方案II-61.根据实施方案II-1至II-4和II-19至II-52中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或互变异构体,其中B是被芳基或杂芳基取代的芳基。

[0343] 实施方案II-62.根据实施方案II-1至II-4和II-19至II-52中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或互变异构体,其中B是杂芳基。

[0344] 实施方案II-63.根据实施方案II-1至II-4和II-19至II-52中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或互变异构体,其中B是被芳基或杂芳基取代的杂芳基。

[0345] 实施方案II-64.根据实施方案II-1至II-4和II-19至II-52中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或互变异构体,其中B选自



[0346] 实施方案II-65.根据实施方案II-1至II-4和II-19至II-52中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或互变异构体,其中B是环烷基。

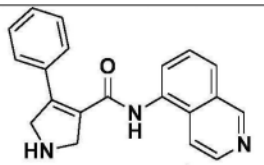
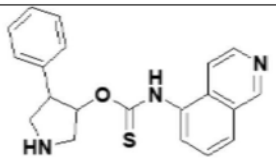
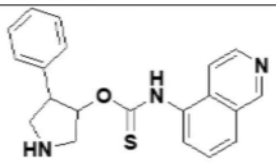
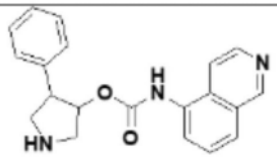
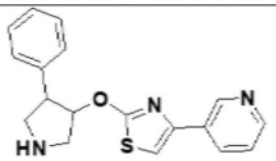
[0347] 实施方案II-66.根据实施方案II-1至II-4和II-19至II-52中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或互变异构体,其中B是被芳基、杂芳基、-Y^B-芳基、-Y^B-杂芳基取代的环基。

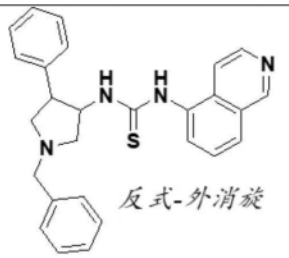
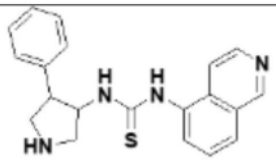
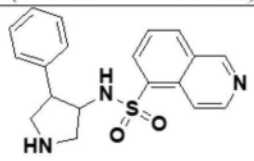
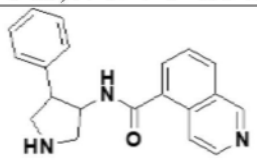
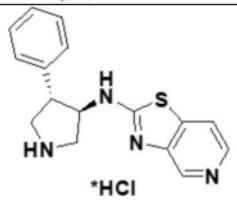
[0348] 实施方案II-67.根据实施方案II-1至II-4和II-19至II-52中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或互变异构体,其中B是-CH_2-杂环基。

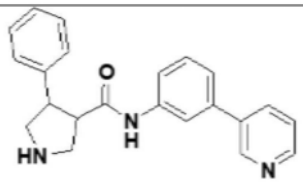
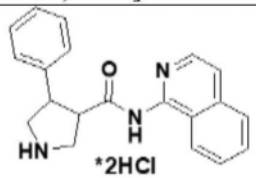
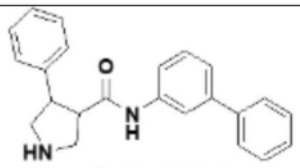
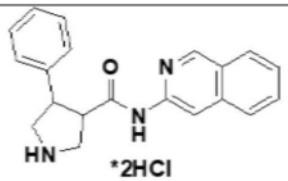
[0349] 实施方案II-68.根据实施方案II-1至II-4和II-19至II-52中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或互变异构体,其中B是杂环基。

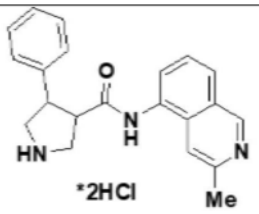
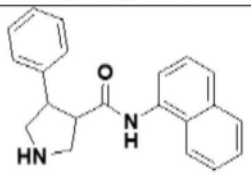
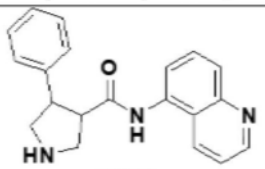
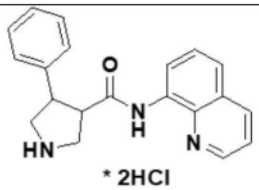
[0350] 实施方案II-69.根据实施方案II-1至II-4和II-19至II-52中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或互变异构体,其中B是被芳基或杂芳基取代的杂环基。

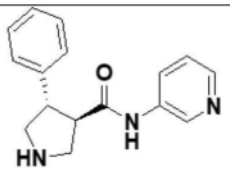
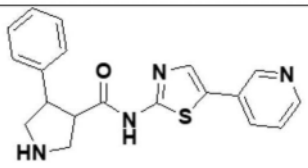
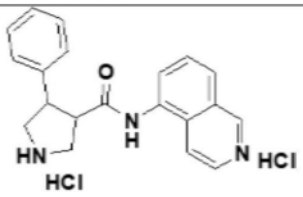
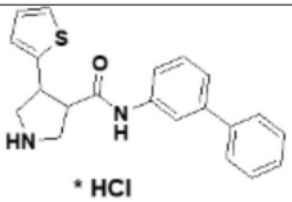
[0351] 实施方案II-70.一种化合物或其药学上可接受的盐或互变异构体,选自

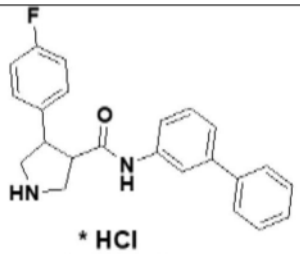
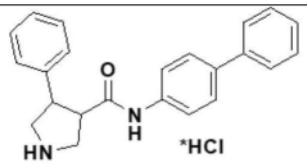
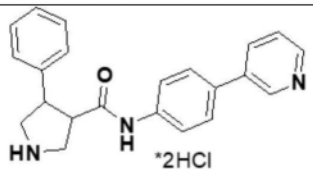
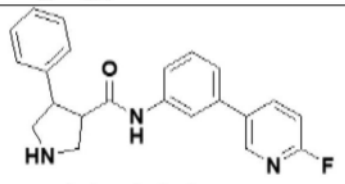
化合物编号	结构
I-1	 *N*-(异喹啉-5-基)-4-苯基-2,5-二氢-1*H*-吡咯-3-甲酰胺
I-2	 反式-外消旋 (±)-反式-*O*-(4-苯基吡咯烷-3-基)异喹啉-5-基硫代氨基甲酸酯
I-3	 顺式-外消旋 (±)-顺式-*O*-(4-苯基吡咯烷-3-基)异喹啉-5-基硫代氨基甲酸酯
I-4	 反式-外消旋 . (±)-反式-异喹啉-5-基氨基甲酸4-苯基吡咯烷-3-基酯
I-5	 反式-外消旋 (±)-反式-3-{2-[(4-苯基吡咯烷-3-基)氧基]-1,3-噻唑-4-基}吡啶

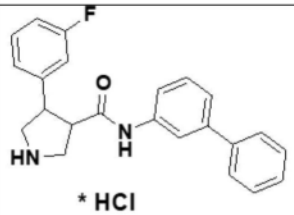
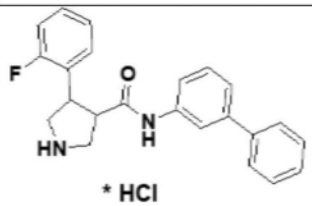
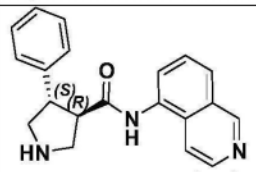
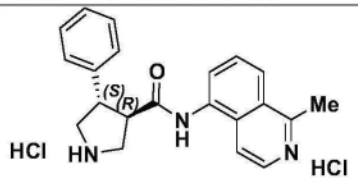
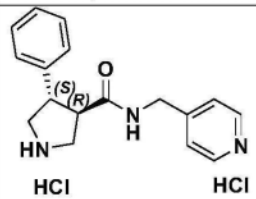
化合物编号	结构
I-6	 反式-外消旋 (±)-反式-1-异喹啉-5-基-3-(1-苄基-4-苯基吡咯烷-3-基)硫脲
I-7	 反式-外消旋 (±)-反式-1-异喹啉-5-基-3-(4-苯基吡咯烷-3-基)硫脲
I-8	 反式-外消旋 (±)-反式-*N*-(4-苯基吡咯烷-3-基)异喹啉-5-磺酰胺
I-9	 反式-外消旋 (±)-反式-*N*-(4-苯基吡咯烷-3-基)异喹啉-5-甲酰胺
I-10	 *HCl 反式-外消旋 (±)-反式-*N*-[4-苯基吡咯烷-3-基][1,3]噻唑并[4,5-*c*]吡啶-

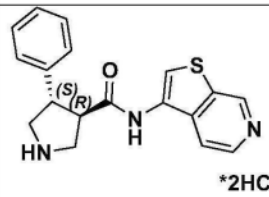
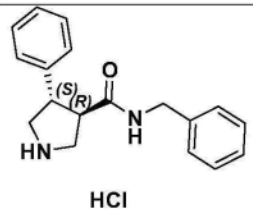
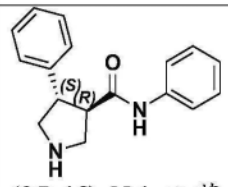
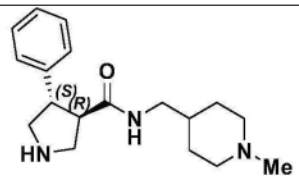
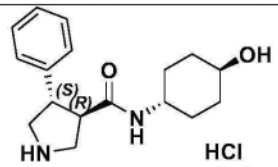
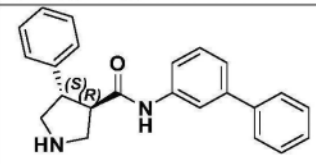
化合物编号	结构
	2-胺盐酸盐
I-11	 反式-外消旋体 (±)-反式-4-苯基-*N*-[3-(吡啶-3-基)苯基]吡咯烷-3-甲酰胺
I-12	 *2HCl 反式-外消旋 (±)-反式-*N*-(异喹啉-1-基)-4-苯基吡咯烷-3-甲酰胺二盐酸盐
I-13	 反式-外消旋 (±)-反式-*N*-(联苯-3-基)-4-苯基吡咯烷-3-甲酰胺
I-14	 *2HCl 反式-外消旋 (±)-反式-*N*-(异喹啉-3-基)-4-苯基吡咯烷-3-甲酰胺二盐酸盐

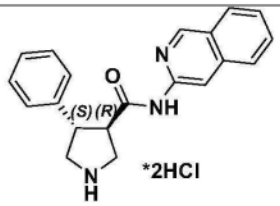
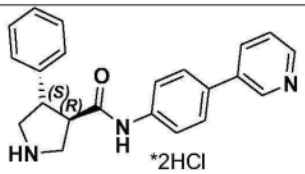
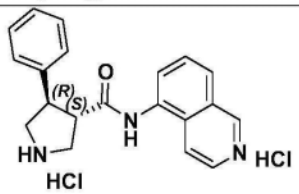
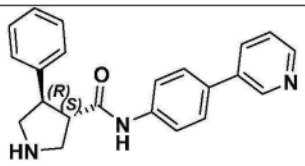
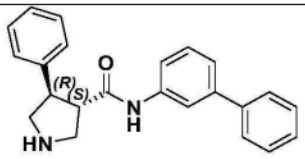
化合物编号	结构
I-15	 *2HCl 反式-外消旋 (±)-反式-*N*-(3-甲基异喹啉-5-基)-4-苯基吡咯烷-3-甲酰胺二盐酸盐
I-16	 HCl 反式-外消旋 (±)-反式-*N*-(萘-1-基)-4-苯基吡咯烷-3-甲酰胺盐酸盐
I-17	 *2HCl 反式-外消旋 (±)-反式-4-苯基-*N*-(喹啉-5-基)吡咯烷-3-甲酰胺二盐酸盐
I-18	 * 2HCl 反式-外消旋 (±)-反式-4-苯基-*N*-(喹啉-8-基)吡咯烷-3-甲酰胺二盐酸盐

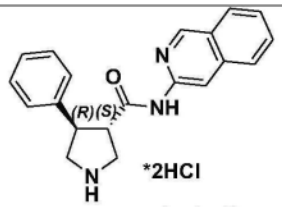
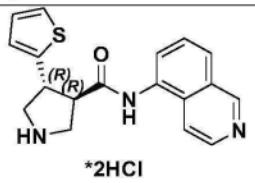
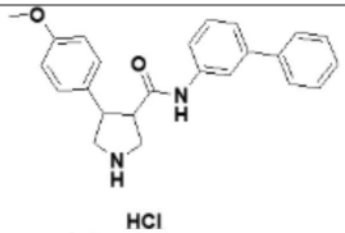
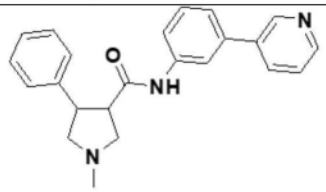
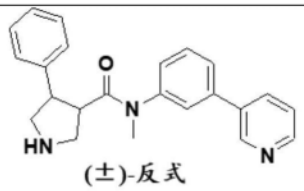
化合物编号	结构
I-19	 反式-外消旋 (±)-反式-4-苯基-*N*-(吡啶-3-基)吡咯烷-3-甲酰胺二盐酸盐
I-20	 反式-外消旋 (±)-反式-4-苯基-*N*-[5-(吡啶-3-基)-1,3-噻唑-2-基]吡咯烷-3-甲酰胺
I-21	 反式-外消旋 (±)-反式-*N*-(异喹啉-5-基)-4-苯基吡咯烷-3-甲酰胺二盐酸盐
I-22	 反式-外消旋 (±)-反式-*N*-(联苯-3-基)-4-(噻吩-2-基)吡咯烷-3-甲酰胺盐酸盐

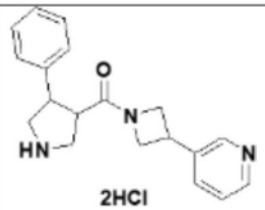
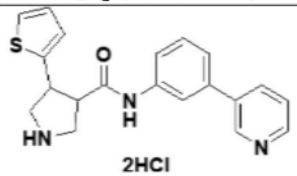
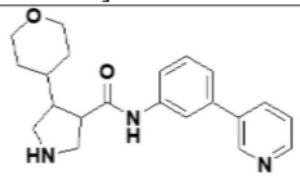
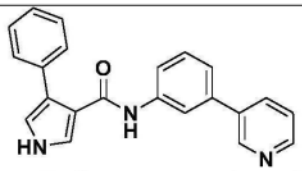
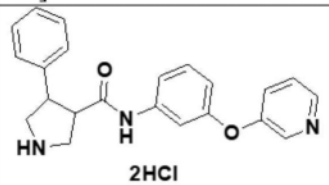
化合物编号	结构
I-23	 反式-外消旋 (±)-反式-*N*-(联苯-3-基)-4-(4-氟苯基)吡咯烷-3-甲酰胺盐酸盐
I-24	 反式-外消旋 (±)-反式-*N*-(联苯-4-基)-4-苯基吡咯烷-3-甲酰胺盐酸盐
I-25	 反式-外消旋 (±)-反式-4-苯基-*N*-[4-(吡啶-3-基)苯基]吡咯烷-3-甲酰胺二盐酸盐
I-26	 反式-外消旋 (±)-反式-*N*-[3-(6-氟吡啶-3-基)苯基]-4-苯基吡咯烷-3-甲酰胺

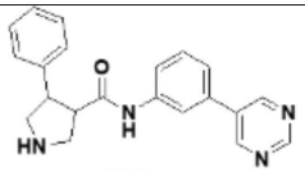
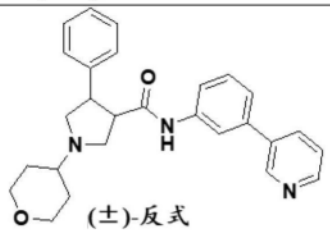
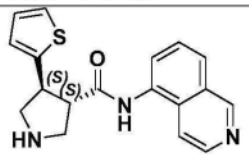
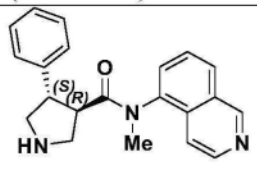
化合物编号	结构
I-27	 * HCl 反式-外消旋 (±)-反式-*N*-(联苯-3-基)-4-(3-氟苯基)吡咯烷-3-甲酰胺盐酸盐
I-28	 * HCl 反式-外消旋 (±)-反式-*N*-(联苯-3-基)-4-(2-氟苯基)吡咯烷-3-甲酰胺盐酸盐
I-29	 (3*R*,4*S*)-*N*-(异喹啉-5-基)-4-苯基吡咯烷-3-甲酰胺
I-30	 (3*R*,4*S*)-*N*-(1-甲基异喹啉-5-基)-4-苯基吡咯烷-3-甲酰胺二盐酸盐
I-31	 (3*R*,4*S*)-4-苯基-*N*-(吡啶-4-基甲基)吡咯烷-3-甲酰胺二盐酸盐

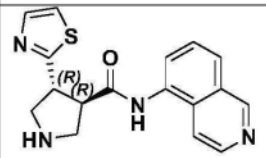
化合物编号	结构
I-32	 *2HCl (3*R*,4*S*)-4-苯基-*N*-(噻吩并[2,3-*c*]吡啶-3-基)吡咯烷-3-甲酰胺二盐酸盐
I-33	 HCl (3*R*,4*S*)-*N*-苄基-4-苯基吡咯烷-3-甲酰胺盐酸盐
I-34	 (3*R*,4*S*)-*N*,4-二苯基吡咯烷-3-甲酰胺
I-35	 *2HCl (3*R*,4*S*)-*N*-[(1-甲基哌啶-4-基)甲基]-4-苯基吡咯烷-3-甲酰胺二盐酸盐
I-36	 HCl (3*R*,4*S*)-*N*-[(*1,4*-反式)-4-羟基环己基]-4-苯基吡咯烷-3-甲酰胺盐酸盐
I-37	 *HCl

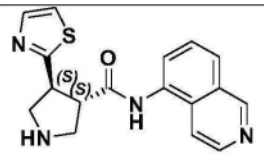
化合物编号	结构
	(3*R*,4*S*)-*N*-(联苯-3-基)-4-苯基吡咯烷-3-甲酰胺盐酸盐
I-38	 *2HCl (3*R*,4*S*)-*N*-(异喹啉-3-基)-4-苯基吡咯烷-3-甲酰胺二盐酸盐
I-39	 *2HCl (3*R*,4*S*)-4-苯基-*N*-[4-(吡啶-3-基)苯基]吡咯烷-3-甲酰胺二盐酸盐
I-40	 HCl (3*S*,4*R*)-*N*-(异喹啉-5-基)-4-苯基吡咯烷-3-甲酰胺二盐酸盐
I-41	 * 2HCl (3*S*,4*R*)-4-苯基-*N*-[4-(吡啶-3-基)苯基]吡咯烷-3-甲酰胺二盐酸盐
I-42	 *HCl (3*S*,4*R*)-*N*-(联苯-3-基)-4-苯基吡咯烷-3-甲酰胺盐酸盐

化合物编号	结构
I-43	 *2HCl (3*S*,4*R*)-*N*-(异喹啉-3-基)-4-苯基吡咯烷-3-甲酰胺二盐酸盐
I-44	 *2HCl (3*R*,4*R*)-*N*-(异喹啉-5-基)-4-(噻吩-2-基)吡咯烷-3-甲酰胺二盐酸盐
I-45	 HCl (±)-反式 (±)-反式-*N*-(联苯-3-基)-4-(4-甲氧基苯基)吡咯烷-3-甲酰胺盐酸盐
I-46	 (±)-反式 (±)-反式-1-甲基-4-苯基-*N*-[3-(吡啶-3-基)苯基]吡咯烷-3-甲酰胺
I-47	 (±)-反式 (±)-反式-N-甲基-4-苯基-N-[3-(吡啶-3-基)苯基]吡咯烷-

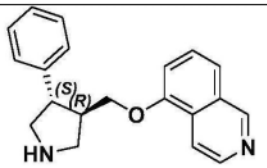
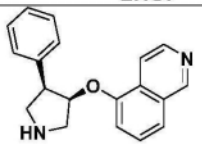
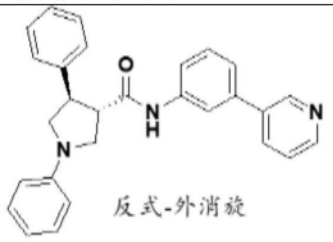
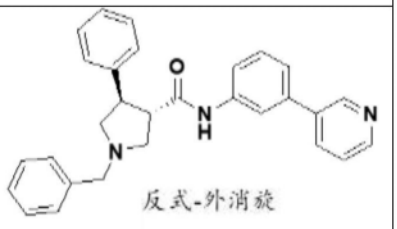
化合物编号	结构
	3-甲酰胺
I-48	 2HCl (±)-反式 (±)-反式-(4-苯基吡咯烷-3-基)[3-(吡啶-3-基)氮杂环丁烷-1-基]甲酮二盐酸盐
I-49	 2HCl (±)-反式 (±)-反式-(4-苯基吡咯烷-3-基)[3-(吡啶-3-基)氮杂环丁烷-1-基]甲酮二盐酸盐
I-50	 *2HCl 反式-外消旋 (±)-反式-N-[3-(吡啶-3-基)苯基]-4-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡咯烷-3-甲酰胺二盐酸盐
I-51	 4-苯基-*N*-[3-(吡啶-3-基)苯基]-1*H*-吡咯-3-甲酰胺
I-52	 2HCl (±)-反式 (±)-反式-*N*-(3-苯氧基苯基)-

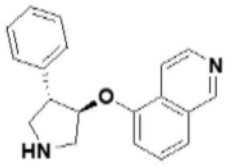
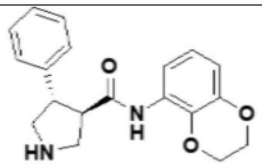
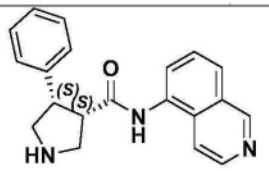
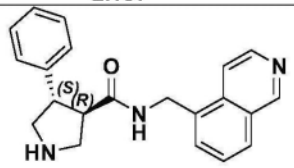
化合物编号	结构
	4-苯基吡咯烷-3-甲酰胺二盐酸盐
I-53	 3HCl (±)-反式 (±)-反式-4-苯基-*N*-[3-(嘧啶-5-基)苯基]吡咯烷-3-甲酰胺三盐酸盐
I-54	 (±)-反式 (±)-反式-4-苯基-*N*-[3-(吡啶-3-基)苯基]-1-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)吡咯烷-3-甲酰胺
I-55	 (±)-反式 (±)-反式-1-乙酰基-4-苯基-*N*-[3-(吡啶-3-基)苯基]吡咯烷-3-甲酰胺
I-56	 (3*S*,4*S*)-*N*-(异喹啉-5-基)-4-(噻吩-2-基)吡咯烷-3-甲酰胺
I-57	 *2HCl (3*R*,4*S*)-*N*-(异喹啉-5-基)-*N*-甲基-4-苯基吡咯烷-3-甲酰

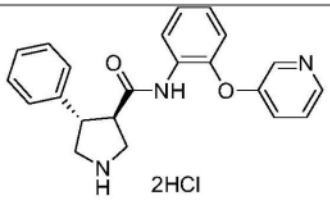
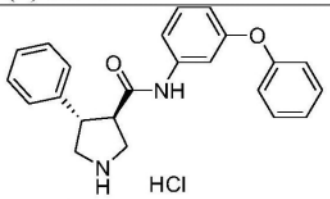
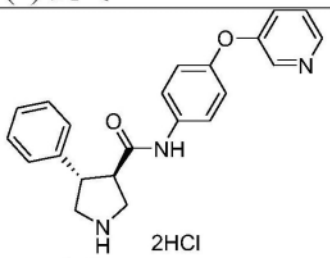
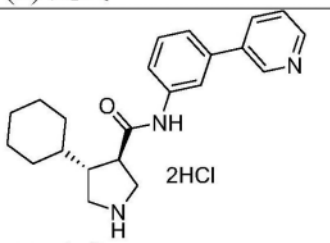
化合物编号	结构
	胺二盐酸盐
I-58	 *2HCl (3*R*,4*R*)-*N*-(异喹啉-5-基)-4-(1,3-噻唑-2-基)吡咯烷-3-甲酰胺二盐酸盐

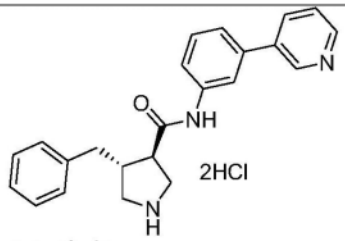
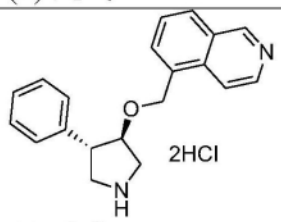
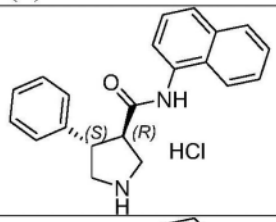
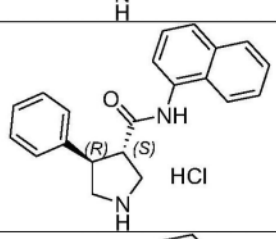
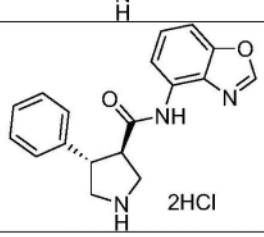
化合物编号	结构
I-59	 *2HCl (3S,4*S*)-*N*-(异喹啉-5-基)-4-(1,3-噻唑-2-基)吡咯烷-3-甲酰胺二盐酸盐

[0352] 实施方案II-71.一种化合物或其药学上可接受的盐或互变异构体,选自

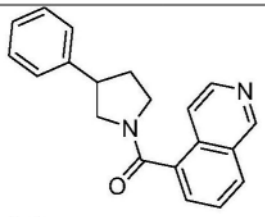
化合物编号	结构
I-60	 *2HCl
I-61	 *2HCl 顺式外消旋体
I-62	 反式-外消旋
I-63	 反式-外消旋

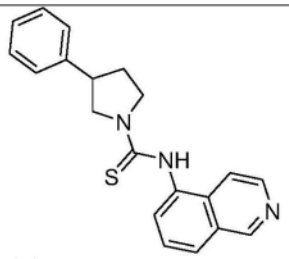
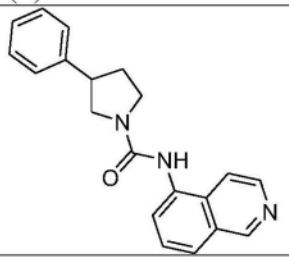
化合物编号	结构
I-64	 *2HCl 反式-外消旋
I-65	 *HCl 反式-外消旋
I-66	 *2HCl
I-67	 *2HCl

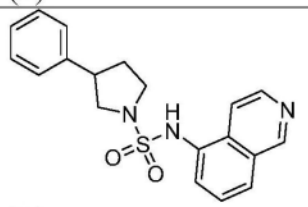
化合物编号	结构
I-68	 (±)-反式
I-69	 (±)-反式
I-70	 (±)-反式
I-71	 (±)-反式

化合物编号	结构
I-72	 (±)-反式
I-73	 (±)-反式
I-74	
I-75	
I-76	

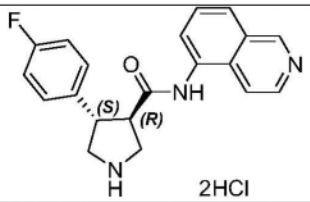
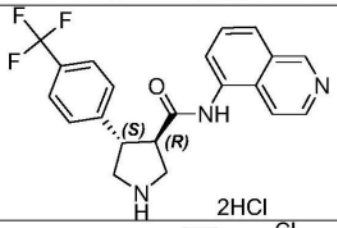
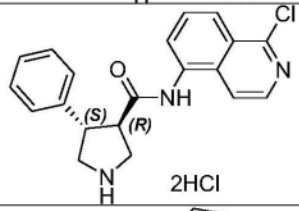
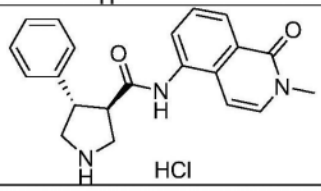
[0353] 实施方案II-72.一种化合物或其药学上可接受的盐或互变异构体,选自

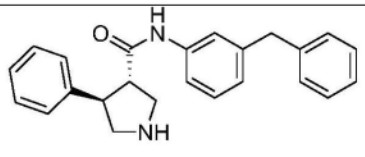
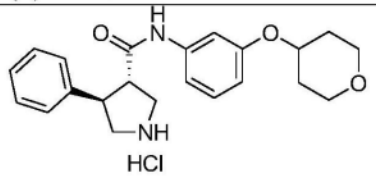
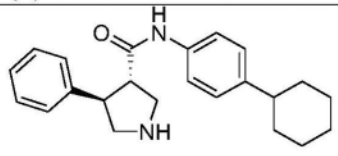
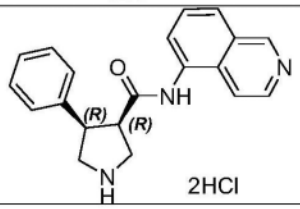
化合物编号	结构
I-77	 (±)

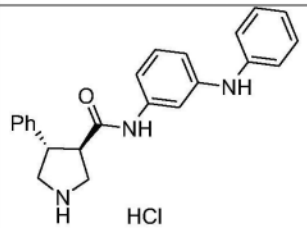
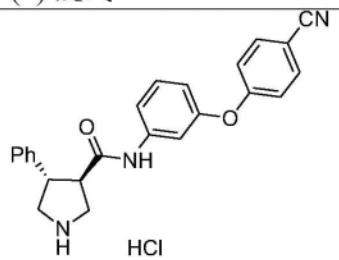
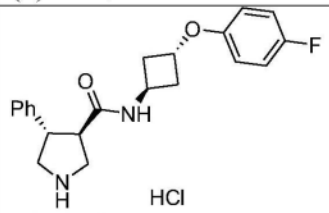
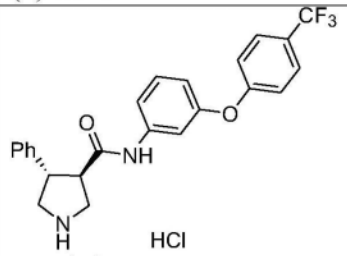
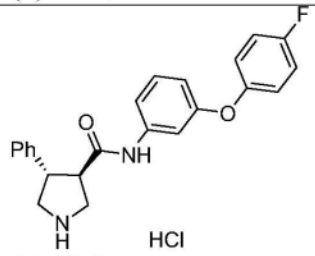
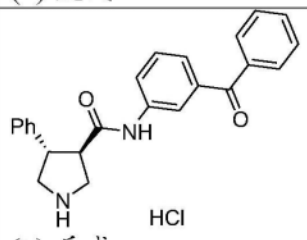
化合物编号	结构
I-78	 (±)
I-79	

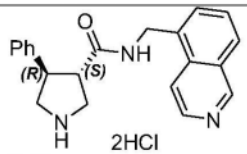
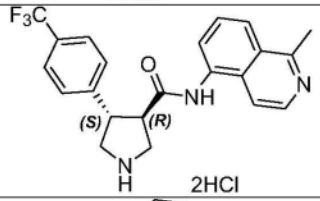
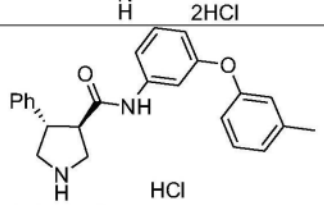
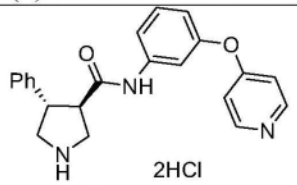
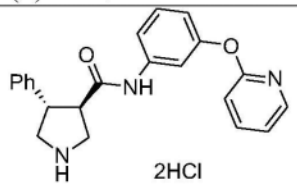
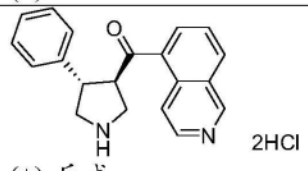
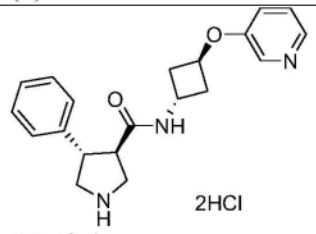
化合物编号	结构
	(±)
I-80	 (±)

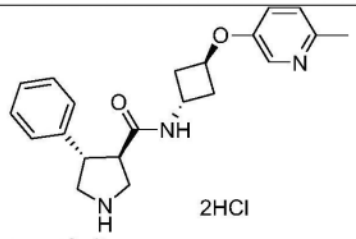
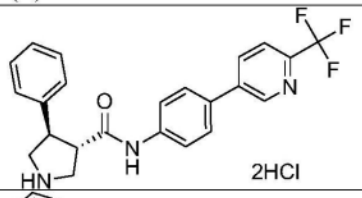
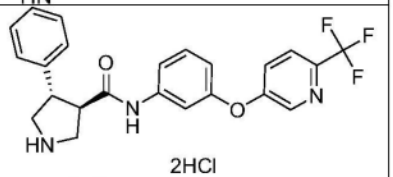
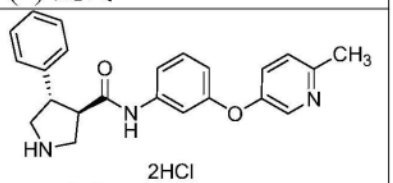
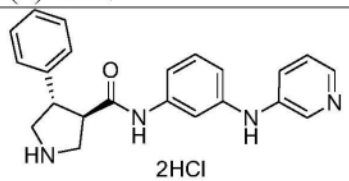
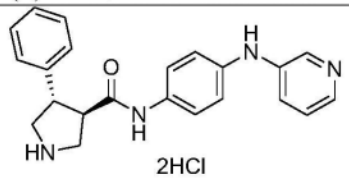
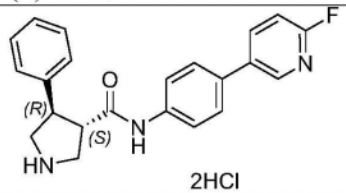
[0354] 实施方案II-73.一种化合物或其药学上可接受的盐或互变异构体,选自

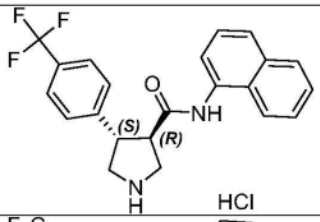
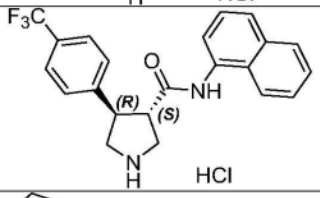
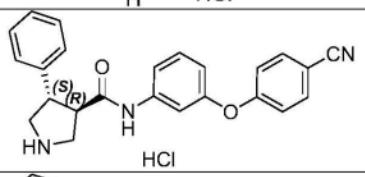
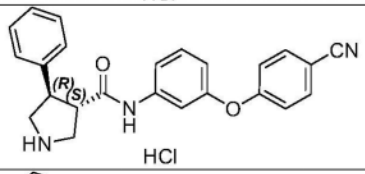
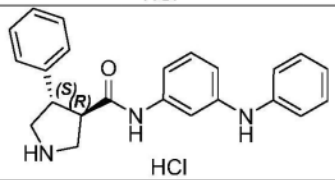
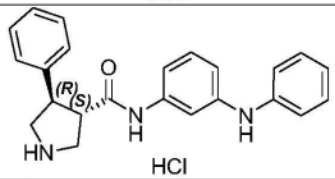
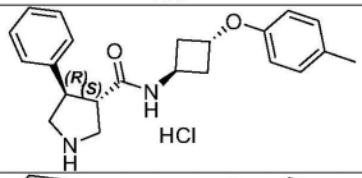
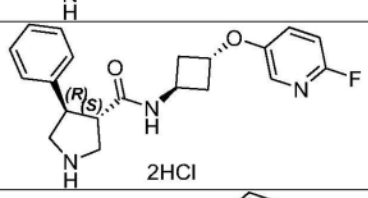
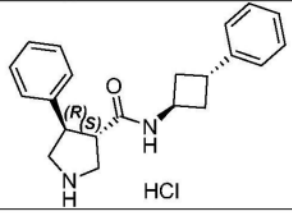
化合物编号	结构
I-81	 2HCl
I-82	 2HCl
I-83	 2HCl
I-84	 HCl

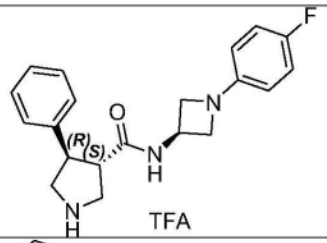
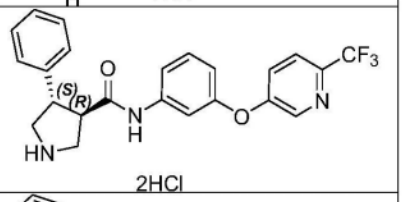
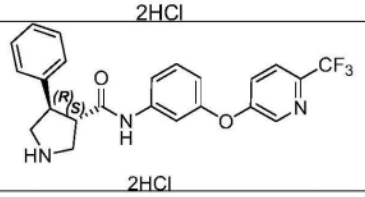
化合物编号	结构
I-85	 HCl (±)-反式
I-86	 HCl (±)-反式
I-87	 HCl
I-88	 2HCl

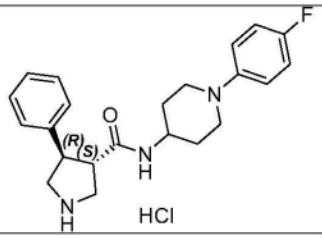
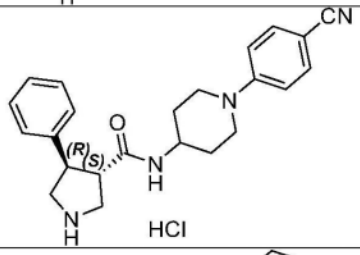
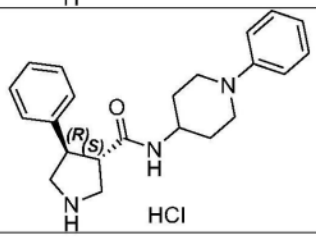
化合物编号	结构
I-89	 HCl (±)-反式
I-90	 HCl (±)-反式
I-91	 HCl (±)-反式
I-92	 HCl (±)-反式
I-93	 HCl (±)-反式
I-94	 HCl (±)-反式

化合物编号	结构
I-95	 2HCl
I-96	 2HCl
I-97	 HCl (±)-反式
I-98	 2HCl (±)-反式
I-99	 2HCl (±)-反式
I-100	 2HCl (±)-反式
I-101	 2HCl (±)-反式

化合物编号	结构
I-102	 2HCl (±)-反式
I-103	 2HCl
I-104	 2HCl (±)-反式
I-105	 2HCl (±)-反式
I-106	 2HCl (±)-反式
I-107	 2HCl (±)-反式
I-108	 2HCl

化合物编号	结构
I-109	 HCl
I-110	 HCl
I-111	 HCl
I-112	 HCl
I-113	 HCl
I-114	 HCl
I-115	 HCl
I-116	 2HCl
I-117	 HCl

化合物编号	结构
I-118	 TFA
I-119	 2HCl
I-120	 2HCl

化合物编号	结构
I-121	 HCl
I-122	 HCl
I-123	 HCl

[0355] 实施方案II-74.一种药物组合物,所述药物组合物包含根据实施方案II-1至II-73中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或互变异构体,以及药学上可接受的赋形剂。

[0356] 实施方案II-75.一种通过使NR2F6暴露于有效量的根据实施方案II-1至II-73中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或互变异构体或根据实施方案II-74所述的药物组合物来调节NR2F6活性的方法。

[0357] 实施方案II-76.根据实施方案II-75所述的方法,其中所述调节包括加强NR2F6活性。

[0358] 实施方案II-77.根据实施方案II-75所述的方法,其中所述调节包括抑制NR2F6活性。

[0359] 实施方案II-78.一种治疗与NR2F6调节相关的疾病或障碍或降低其效应的方法,所述方法包括施用有效量的根据实施方案II-1至II-73中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或互变异构体或根据实施方案II-76所述的药物组合物。

[0360] 实施方案II-79.根据实施方案II-78所述的方法,其中所述疾病或障碍包括加强的自身免疫反应。

[0361] 实施方案II-80.根据实施方案II-79所述的方法,其中所述加强的自身免疫反应选自类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮(狼疮)、炎性肠病、多发性硬化、1型糖尿病、吉兰-巴雷综合征、慢性炎性脱髓鞘性多发性神经病、银屑病/银屑病性关节炎、格雷夫斯病、桥本甲状腺炎、重症肌无力和血管炎。

[0362] 实施方案II-81.根据实施方案II-78所述的方法,其中所述障碍是癌症。

[0363] 实施方案II-82.根据实施方案II-81所述的方法,其中所述肿瘤是实体肿瘤,选自

肺腺癌、胆管癌、膀胱癌;骨癌、脑肿瘤、胶质瘤、间变性少突胶质瘤、成人多形性胶质母细胞瘤、成人间变性星形细胞瘤;良性前列腺增生、支气管肺泡癌、乳腺癌,包括转移性乳腺癌;宫颈癌、胆管癌、结直肠癌、食管癌、胃癌、头颈癌、头颈部鳞状细胞癌、胆囊癌、肝细胞癌、肾癌、肝癌、肺癌、黑色素瘤;神经内分泌癌、转移性神经内分泌肿瘤、非小细胞肺癌(NSCLC)、小细胞肺癌、卵巢癌、原发性腹膜癌、胰腺癌、前列腺癌,包括雄激素依赖性和雄激素非依赖性前列腺癌、结直肠癌、肾脏癌、转移肾细胞癌、软组织肉瘤、膀胱癌和子宫癌。

[0364] 实施方案II-83.根据实施方案II-78所述的方法,其中所述障碍是血液系统恶性肿瘤。

[0365] 实施方案II-84.根据实施方案II-83所述的方法,其中所述血液系统恶性肿瘤选自急性髓细胞白血病、慢性髓细胞白血病(CML)、加速型CML、急变期CML(CML-BP)、急性淋巴细胞白血病、慢性淋巴细胞白血病(CLL)、霍奇金病、非霍奇金淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、B细胞淋巴瘤、T细胞淋巴瘤、多发性骨髓瘤、华氏巨球蛋白血症、骨髓增生异常综合征(MDS)、难治性贫血(RA)、RA伴环状铁粒细胞、RA伴过多原始细胞(RAEB)、转变中的RAEB、和骨髓增生综合征。

[0366] 实施方案II-85.一种治疗胃肠疾病或障碍或降低其效应的方法,所述方法包括施用有效量的根据实施方案II-1至II-73中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或互变异构体或根据实施方案II-4所述的药物组合物。

[0367] 实施方案II-86.根据实施方案II-85所述的方法,其中所述胃肠障碍是IBD、克罗恩病或结肠炎。

[0368] 实施方案II-87.一种治疗与肝脂肪变性相关的病症或降低其效应的方法,所述方法包括施用有效量的根据实施方案II-1至II-73中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或互变异构体或根据实施方案II-74所述的药物组合物。

[0369] 实施方案II-88.根据实施方案II-87所述的方法,其中所述与肝脂肪变性相关的病症是非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)或非酒精性脂肪性肝炎(NASH)。

[0370] 实施方案II-89.根据实施方案II-1至II-73中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或互变异构体或根据实施方案II-74所述的药物组合物,用于调节NR2F6的活性。

[0371] 实施方案II-90.根据实施方案II-1至II-73中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或互变异构体或根据实施方案II-74所述的药物组合物,用于治疗与NR2F6调节相关的疾病或障碍或降低其效应。

[0372] 实施方案II-91.根据实施方案II-1至II-73中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或互变异构体或根据实施方案II-74所述的药物组合物用于调节NR2F6的活性的用途。

[0373] 实施方案II-92.根据实施方案II-1至II-73中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或互变异构体或根据实施方案II-74所述的药物组合物用于治疗与NR2F6调节相关的疾病或障碍或降低其效应的用途。

[0374] 实施方案II-93.根据v中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或互变异构体或根据实施方案II-74所述的药物组合物在制造用于调节NR2F6的活性的药剂中的用途。

[0375] 实施方案II-94.根据实施方案II-1至II-73中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或互变异构体或根据实施方案II-4所述的药物组合物在制造用于治疗与NR2F6调

节相关的疾病或障碍或降低其效应的药剂中的用途。

实施例

[0376] 除非另有指示,否则本文中使用的所有百分比和比率均按重量计。从不同的实施例中,本公开文本的其他特征和优点将变得显而易见。所提供的实施例说明了可用于实践本公开文本的不同组分和方法。一般而言,本公开文本延伸到本说明书(包括所附权利要求)中公开的特征的任何新颖特征或任何新颖组合。这些实施例不限制所要求保护的本公开文本。因此,结合本公开文本的特定方面、实施方案或实施例描述的特征、整体、特性、化合物或化学部分应理解为可适用于本文描述的任何其他方面、实施方案或实施例,除非与其不相容。基于本公开文本,技术人员可以鉴定和采用可用于实践本公开文本的其他组分和方法。此外,除非另有规定,否则本文中公开的任何特征都可以被用于相同或类似目的的替代特征所替代。

[0377] 现在将参考以下实施例仅通过举例的方式描述本公开文本:

例证

化合物制备

通用方法与材料

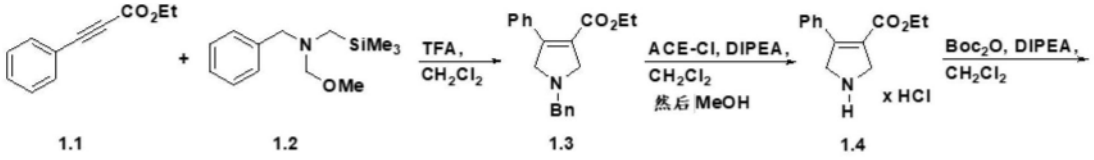
[0378] 所有化学品均购自Sigma-Aldrich、Alfa Aesar。通过使用下面指示的氘代溶剂,在200和400MHz处记录^{1}H NMR谱,并且在100.6和50.3MHz处记录^{13}C NMR谱。在铝背二氧化硅板(硅胶60F254)上进行TLC。所有反应都是在氮气气氛下使用蒸馏溶剂进行的。发现所有测试化合物都具有通过HPLC分析确定的>95%的纯度。HPLC级水从串联Milli Ro/Milli-Q装置中获得。在配备有一个CBM-20A通信总线模块、两个LC-20AD双活塞泵、一个SPD-M20A光电二极管阵列检测器和一个带有20μL不锈钢环的Rheodyne 7725i注射器的Shimadzu LC-20AProminence上进行分析型HPLC测量。

[0379] 在以下实施例和本文别处使用的缩写是:

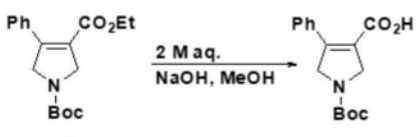
Ac_2O	乙酸酐
AcOH	乙酸
AIBN	偶氮二异丁腈
atm	气氛
brs	宽单峰
DIPEA	N,N-二异丙基乙胺
DCM	二氯甲烷
DME	二甲氧基乙烷
DMF	N,N-二甲基甲酰胺
DMSO	二甲基亚砜
d	双重峰
dd	双二重峰
EDC	N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐
ESI	电喷雾电离
EtMgBr	乙基溴化镁
EtOAc	乙酸乙酯

Et_2O 乙醚
EtOH 乙醇
EtO^-Na^+ 乙醇钠
h 小时
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
HPLC 高效液相色谱法
iPrOH 异丙醇
LCMS 液相色谱-质谱法
m 多重峰
MeI 甲基碘
MeOH 甲醇
MHz 兆赫
min 分钟
MS 分子筛
MW 微波
NBS N-溴琥珀酰亚胺
NMR 核磁共振
PET 石油醚
ppm 百万分率
p-TSA 对甲苯磺酸
q 四重峰
r.t. 室温
s 单峰
TLC 薄层色谱法
THF 四氢呋喃
t 三重峰
UHPLC 超高效液相色谱法
v/v 体积-比-体积

实施例1:1-(叔丁氧基羰基)-4-苯基-2,5-二氢-1H-吡咯-3-甲酸(1.6)



1.1 1.2 1.3 1.4



1.5 1.6

步骤1:1-苄基-4-苯基-2,5-二氢-1H-吡咯-3-甲酸乙酯(1.3)

[0380] 将TFA(0.15mL,1.98mmol)在CH_2Cl_2(3mL)中的溶液逐滴添加到冷却在0℃-5℃的中间体1.1(2.0g,11.48mmol)和中间体1.2(8.1mL,31.69mmol)在CH_2Cl_2(50mL)中的搅拌溶液中。将所得混合物在室温下搅拌18h。将反应倒入H_2O(100mL)中,分离两相,并且将有机相用盐水(100mL)、$NaHCO_3$ ss水溶液(100mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,并且在减压下浓缩。将粗品通过快速色谱法纯化(PET/EtOAc,从100% PET至80:20v/v PET/EtOAc)。获得中间体1.3(2.71g,8.82mmol),产率为77%。MS-ESI(+)m/z:308.4(M+H)。

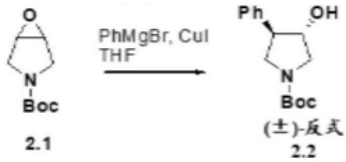
步骤2:1-叔丁基3-乙基4-苯基-2,5-二氢-1H-吡咯-1,3-二甲酸酯(1.5)

[0381] 将DIPEA(1.75mL,10.03mmol)和氯甲酸1-氯乙酯(2.45mL,22.79mmol)添加到中间体1.3(2.80g,9.12mmol)在CH_2Cl_2(100mL)中的搅拌溶液中,并且将所得混合物在回流下搅拌1h。一旦在室温下冷却,就在减压下除去挥发物。将粗品溶解在MeOH(50mL)中并且在回流下剧烈搅拌1h。将反应在室温下冷却并且在减压下浓缩。将所获得的油残余物(中间体1.4)溶解在CH_2Cl_2(70mL)中并且与Boc_2O(2.38g,10.94mmol)和DIPEA(4.77mL,27.35mmol)在室温下反应3h。将混合物用0.5M柠檬酸水溶液(50mL)、10% $NaHCO_3$水溶液(50mL)、盐水(50mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,并且在减压下浓缩。获得4.2g中间体1.5,并且按原样用于下一步骤。MS-ESI(+)m/z 318.3(M+H-100)。

步骤3:1-(叔丁氧基羰基)-4-苯基-2,5-二氢-1H-吡咯-3-甲酸(1.6)

[0382] 将中间体1.5(上一步骤的粗品,9.12mmol)在MeOH(45mL)中的搅拌溶液用2.0M NaOH水溶液(45.5mL,91.15mmol)在室温下处理1h。然后将混合物在减压下浓缩至初始体积的1/3并且用50mL H_2O稀释。将溶液用Et_2O(3x25mL)洗涤并且然后通过添加37% HCl酸化至pH=1。将水相用EtOAc(3x50mL)萃取,用盐水(50mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,并且在减压下浓缩。获得1.77g呈浅棕色固体的标题中间体1.6(产率:从中间体1.3,67%)。MS-ESI(-)m/z 288.1(M-H)。

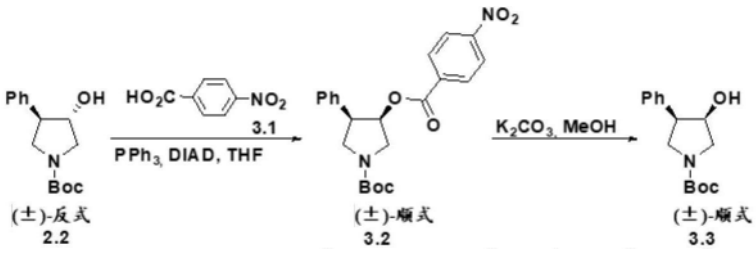
实施例2:(±)-反式-3-羟基-4-苯基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(2.2)



步骤1:(±)-反式-3-羟基-4-苯基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(2.2)

[0383] 将中间体2.1(2.36g,12.74mmol)在THF(20mL)中的溶液逐滴添加到冷却在0℃-5℃的3.0M苯基溴化镁在Et_2O(8.5mL,25.48mmol)中和CuI(0.12g,0.63mmol)在THF(20mL)中的搅拌溶液中。将反应缓慢温热至室温并且搅拌3h。然后将混合物用EtOAc(50mL)稀释并且通过添加盐水(50mL)谨慎淬灭。分离两相并且将水相用EtOAc(2x50mL)萃取。将收集的有机层用0.5M柠檬酸水溶液(30mL)和盐水(30mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,并且在减压下浓缩。将粗品通过快速色谱法纯化(PET/EtOAc,从85:15至40:60v/v),以得到3.17g(23.92mmol)标题中间体2.2(94%)。MS-ESI(-)m/z262.6(M-H)。

实施例3:(±)-顺式-3-羟基-4-苯基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(3.3)



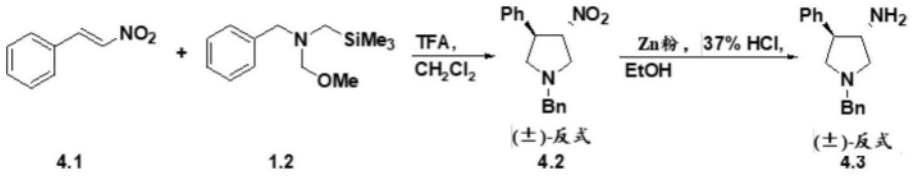
步骤1:(±)-顺式-3-苯基-4-{[(4-硝基苯基)羰基]氧基}吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(3.2)

[0384] 将中间体2.2(1.06g,4.01mmol)和三苯基膦(1.26g,4.81mmol)在THF(10mL)中的溶液逐滴添加到在N_2气氛下并且冷却在0℃-5℃的DIAD(0.94mL,4.812mmol)和中间体3.1(0.80g,4.812mmol)在THF(20mL)中的搅拌溶液中。将混合物在室温下搅拌16h,并且然后倒入$NaHCO_3$ ss水溶液(20mL)中。分离两相并且将水相用EtOAc(2x50mL)萃取。将收集的有机层用0.5M柠檬酸水溶液(30mL)、盐水(30mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,并且在减压下浓缩。将粗品通过快速色谱法纯化(PET/EtOAc,从90:10至70:30v/v),以得到1.64g(3.98mmol)标题中间体3.2(99%)。MS-ESI(-)m/z411.5(M-H)。

步骤2:(±)-顺式-3-羟基-4-苯基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(3.3)

[0385] 将中间体3.2(1.64g,3.98mmol)在MeOH(15mL)中的搅拌溶液用K_2CO_3(2.19g,15.91mmol)在室温下处理1h。将混合物用EtOAc(50mL)稀释,用H_2O(30mL)、盐水(30mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,并且在减压下浓缩。将粗品通过快速色谱法纯化(PET/EtOAc,从90:10至60:40v/v),以得到0.95g(3.60mmol)标题中间体3.3(89%)。MS-ESI(-)m/z 262.6(M-H)。

实施例4:(±)-反式-1-苄基-4-苯基吡咯烷-3-胺(4.3)



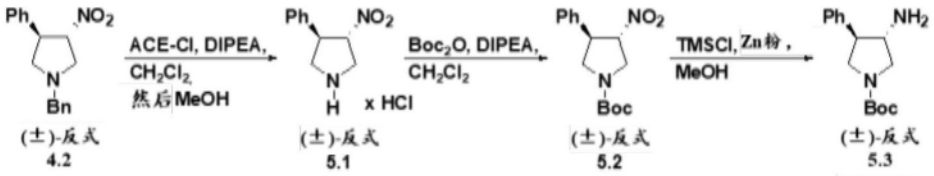
步骤1:(±)-反式-1-苄基-3-硝基-4-苯基吡咯烷(4.2)

[0386] 根据实施例1步骤1中描述的程序由中间体4.1(2.00g,13.41mmol)、中间体1.2(4.11mL,16.09mmol)和TFA(0.10mL,1.34mmol)在CH_2Cl_2(20mL)中合成中间体4.2。在后处理和色谱纯化(PET/EtOAc,从8:2v/v至2:8v/v)后获得中间体4.2(2.44g,8.64mmol)。产率:64%。MS-ESI(+)m/z:283.3(M+H)。

步骤2:(±)-反式-1-苄基-4-苯基吡咯烷-3-胺(4.3)

[0387] 将37% HCl(2.6mL,31.20mmol)添加到中间体4.2(400mg,1.42mmol)在EtOH(5mL)中的溶液中,然后谨慎地分批添加锌粉(741mg,11.34mmol),并且将所得混合物在室温下搅拌16h。然后将混合物倒入28% NH_3水溶液(20mL)中并且用CH_2Cl_2(3x20mL)萃取。将收集的有机层用盐水(20mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,并且在减压下浓缩,以得到294mg(1.17mmol)标题中间体4.3,产率82%。MS-ESI(+)m/z:253.1(M+H)。

实施例5:(±)-反式-3-氨基-4-苯基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(5.3)



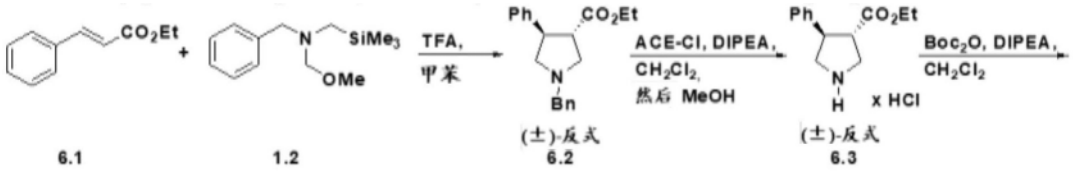
步骤1:(±)-反式-3-硝基-4-苯基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(5.2)

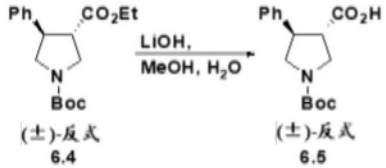
[0388] 根据实施例1步骤2中描述的程序由中间体4.2(710mg,2.52mmol)、DIPEA(0.48mL,2.77mmol)和氯甲酸1-氯乙酯(0.68mL,6.29mmol)在CH_2Cl_2(30mL)中合成中间体5.1。在回流MeOH(10mL)中处理获得的粗品。除去挥发物后,使中间体5.1与在CH_2Cl_2(30mL)中的Boc_2O(0.66g,3.02mmol)和DIPEA(1.31mL,7.55mmol)反应。在后处理和色谱纯化(PET/EtOAc,从80:20至50:50,v/v)后,获得中间体5.2,79%产率(582mg,1.99mmol)。MS-ESI(+)m/z 293.1(M+H)。

步骤2:(±)-反式-3-氨基-4-苯基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(5.3)

[0389] 将TMSCl(5.15mL,40.63mmol)和Zn粉(2.81g,43.02mmol)按顺序添加到冷却在0℃的中间体5.2(585mg,2.00mmol)在MeOH(10mL)中的搅拌溶液中,并且使所得混合物在相同条件下反应1h。将混合物在真空下通过硅藻土垫过滤。将收集的液体用CH_2Cl_2(50mL)稀释,用$NaHCO_3$ ss水溶液(30mL)、盐水(30mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,并且在减压下浓缩,以得到400mg标题中间体5.3,其不经纯化按原样使用。MS-ESI(+)m/z 263.4(M+H)。

实施例6:(±)-反式-1-(叔丁氧基羰基)-4-苯基吡咯烷-3-甲酸(6.5)





步骤1:(±)-反式1-苄基-4-苯基吡咯烷-3-甲酸乙酯(6.2)

[0390] 将TFA(0.95mL,12.50mmol)在甲苯(10mL)中的溶液逐滴添加到冷却在0℃-5℃的中间体6.1(7.00mL,41.67mmol)和中间体1.2(11.7mL,45.84mmol)在甲苯(50mL)中的搅拌溶液中。将所得混合物在室温下搅拌48h。将反应倒入EtOAc(50mL)和H_2O(50mL)中,分离两相,并且将有机相用$NaHCO_3$ ss水溶液(60mL)、盐水(60mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,并且在减压下浓缩。将粗品通过快速色谱法纯化(PET/EtOAc,从90:10至70:30v/v PET/EtOAc)。获得7.01g呈无色油状物的中间体6.2(产率:54%)。MS-ESI(+)m/z:310.5(M+H)。

步骤2:1-叔丁基3-乙基(±)-反式-4-苯基吡咯烷-1,3-二甲酸酯(6.4)

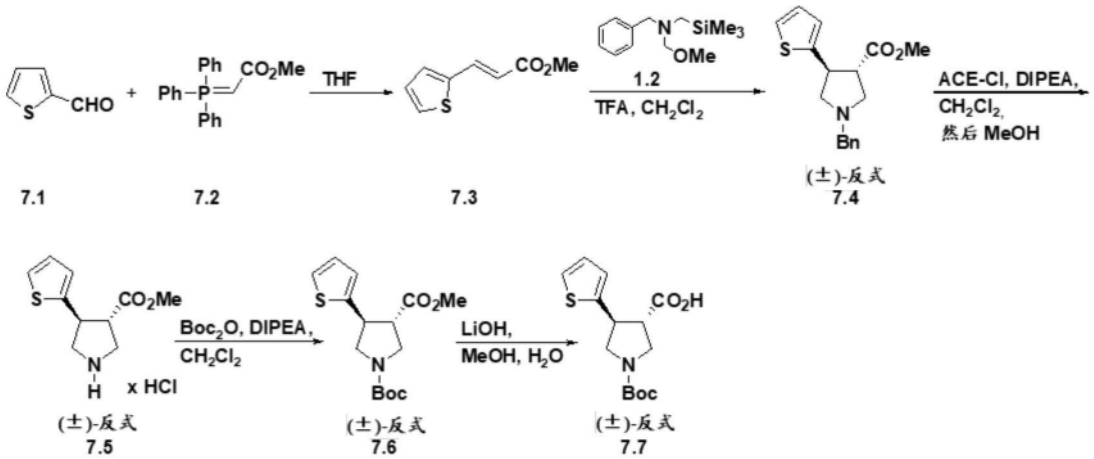
[0391] 根据实施例1步骤2中描述的程序由中间体6.2(7.00g,22.62mmol)、DIPEA(4.33mL,24.89mmol)和氯甲酸1-氯乙酯(6.17mL,57.24mmol)在CH_2Cl_2(100mL)中合成中间体6.3。在回流MeOH(100mL)中处理获得的粗品。除去挥发物后,使中间体6.3与在CH_2Cl_2(100mL)中的Boc_2O(5.43g,24.89mmol)和DIPEA(11.82mL,7.55mmol)反应。后处理后,中间

体6.4粗品不经纯化按原样使用。MS-ESI(+)m/z 320.4(M+H)。

步骤3:(±)-反式-1-(叔丁氧基羰基)-4-苯基吡咯烷-3-甲酸(6.5)

[0392] 将LiOH 4.0M水溶液(28mL,0.11mol)添加到中间体6.4(上一步骤的粗品,22.62mmol)在MeOH(75mL)和H_2O(15mL)中的搅拌溶液中,并且将反应在室温下剧烈搅拌4h。然后,将混合物在减压下浓缩至初始体积的1/4,添加H_2O(30mL)并且将乳白色溶液用Et_2O(3x50mL)洗涤。将水相通过添加37% HCl酸化至pH=1,并且将获得的悬浮液用CH_2Cl_2(3x50mL)萃取。将收集的有机层用盐水(2x50mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,并且在减压下浓缩。获得5.95g呈白色粉末的标题中间体6.5(90%产率,从中间体9.2)。MS-ESI(-)m/z 290.1(M-H)。

实施例7:(±)-反式-1-(叔丁氧基羰基)-4-(噻吩-2-基)吡咯烷-3-甲酸(7.7)



步骤1:(2E)-3-(噻吩-2-基)丙-2-烯酸甲酯(7.3)

[0393] 在N_2气氛下将中间体7.2(1.49g,4.46mmol)添加到中间体7.1(0.33mL,3.57mmol)在THF(10mL)中的搅拌溶液中,并且将所得混合物在室温下搅拌24h。将混合物在减压下浓缩并且通过快速色谱法纯化(PET/EtOAc,从95:5至80:20v/v PET/EtOAc),以得到561mg(3.34mmol)呈白色晶体的中间体7.3(93%)。MS-ESI(-)m/z:167.4(M-H)。

步骤2:(±)-反式-1-苄基-4-(噻吩-2-基)吡咯烷-3-甲酸甲酯(7.4)

[0394] 根据实施例1步骤1中描述的程序由中间体7.3(548mg,3.26mmol)、1.2(1.08mL,4.24mmol)和TFA(0.025mL,0.33mmol)在CH_2Cl_2(7.0mL)中合成中间体7.4。在后处理和色谱纯化(PET/EtOAc,从100% PET至PET/EtOAc 8:2v/v)后获得中间体7.4(740mg,2.46mmol)。产率:75%。MS-ESI(+)m/z:302.5(M+H)。

步骤3:1-叔丁基3-甲基(±)-反式-4-(噻吩-2-基)吡咯烷-1,3-二甲酸酯(7.6)

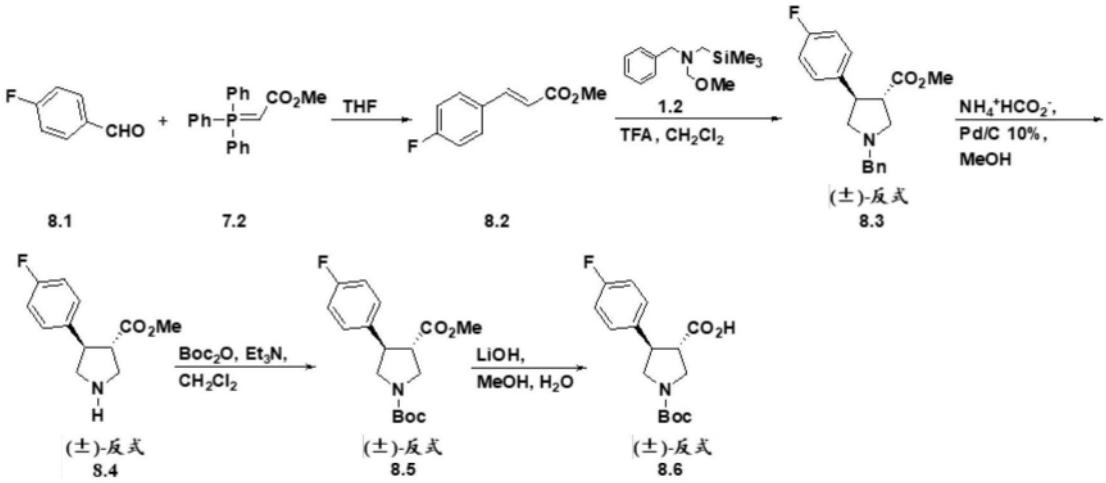
[0395] 根据实施例1步骤2中描述的程序由中间体7.4(580mg,1.92mmol)、DIPEA(0.37mL,2.12mmol)和氯甲酸1-氯乙酯(0.52mL,4.81mmol)在CH_2Cl_2(15mL)中合成中间体7.6。在回流MeOH(10mL)中处理获得的粗品。除去挥发物后,使中间体7.5与在CH_2Cl_2(20mL)中的Boc_2O(630mg,2.87mmol)和DIPEA(1.00mL,5.77mmol)反应。在后处理和色谱纯化(PET/EtOAc,从90:10至70:30,v/v)后,获得中间体7.6,产率70%。MS-ESI(+)m/z 312.6(M+H)。

步骤4:(±)-反式-1-(叔丁氧基羰基)-4-(噻吩-2-基)吡咯烷-3-甲酸(7.7)

[0396] 根据实施例6步骤3中描述的程序由中间体7.6(460mg,1.48mmol)、在MeOH(4mL)中的4.0M LiOH水溶液(1.84mL,7.39mmol)和H_2O(1mL)合成中间体7.7。后处理后,获得呈白色

固体的标题中间体7.7(440mg,1.48mmol)。产率:定量。MS-ESI(-)m/z:296.6(M-H)。

实施例8:(±)-反式-1-(叔丁氧基羰基)-4-(4-氟苯基)吡咯烷-3-甲酸(8.6)



步骤1:(2E)-3-(4-氟苯基)丙-2-烯酸甲酯(8.2)

[0397] 根据实施例7步骤1中描述的程序由中间体8.1(0.34mL,3.22mmol)和中间体7.2(1.35g,4.03mmol)在THF(10mL)中合成中间体8.2。在色谱纯化(PET/EtOAc,从95:5至80:20,v/v)后获得呈白色晶体的中间体8.2(557mg)。产率:96%。MS-ESI(-)m/z:179.1(M-H)。

步骤2:(±)-反式-1-苄基-4-(4-氟苯基)吡咯烷-3-甲酸甲酯(8.3)

[0398] 根据实施例1步骤1中描述的程序由中间体8.2(544mg,3.02mmol)、中间体1.2(1.0mL,3.92mmol)和TFA(0.023mL,0.30mmol)在CH_2Cl_2(6.5mL)中合成中间体8.3。在后处理和色谱纯化(PET/EtOAc,从100% PET至PET/EtOAc 8:2v/v)后获得中间体8.3(689mg,2.20mmol)。产率:73%。MS-ESI(+)m/z:314.5(M+H)。

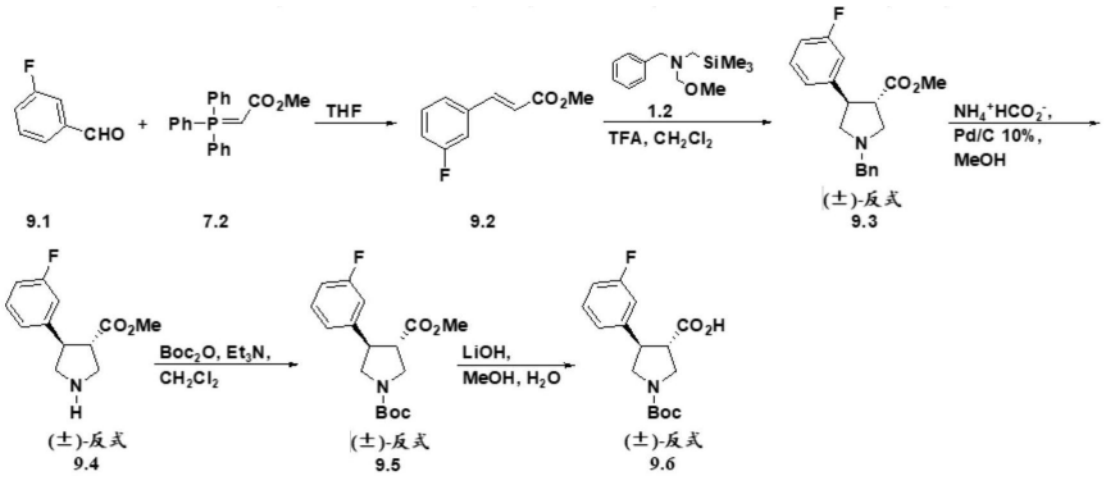
步骤3:1-叔丁基3-甲基(±)-反式-4-(4-氟苯基)吡咯烷-1,3-二甲酸酯(8.5)

[0399] 在N_2气氛下将甲酸铵(410mg,6.51mmol)和10% Pd/C(68mg)添加到8.3(680mg,2.17mmol)在MeOH(5mL)中的搅拌溶液中,并且将所得混合物在70℃下搅拌1h。一旦冷却到室温,将混合物在真空下通过硅藻土垫过,以得到8.4的甲醇溶液。将此溶液冷却至0℃,并且添加Et_3N(1.51mL,10.85mmol)和Boc_20(1.42g,6.51mmol)。将所得混合物在室温下反应3h。在减压下除去挥发物,将粗品倒入EtOAc(15mL)中并且用0.5M柠檬酸水溶液(15mL)和盐水(15mL)洗涤。将有机相经Na_2SO_4干燥并且在减压下浓缩。在色谱纯化(PET/EtOAc,从90:10至70:30v/v)后,获得呈无色油状物的中间体8.5(572mg,1.77mmol,81%产率)。MS-ESI(+)m/z:324.6(M+H)。

步骤4:(±)-反式-1-(叔丁氧基羰基)-4-(4-氟苯基)吡咯烷-3-甲酸(8.6)

[0400] 根据实施例6步骤3中描述的程序由中间体8.5(561mg,1.73mmol)、在MeOH(5mL)中的4.0M LiOH水溶液(2.5mL,8.67mmol)和H_20(1mL)合成中间体8.6。后处理后,获得呈白色固体的标题中间体8.6(417mg,1.35mmol)。产率:78%。MS-ESI(-)m/z:308.5(M-H)。

实施例9:(±)-反式-1-(叔丁氧基羰基)-4-(3-氟苯基)吡咯烷-3-甲酸(12.7)



步骤1:(2E)-3-(3-氟苯基)丙-2-烯酸甲酯(9.2)

[0401] 根据实施例7步骤1中描述的程序由9.1(0.34mL,3.22mmol)和中间体7.2(1.35g,4.03mmol)在THF(10mL)中合成中间体9.2。在色谱纯化(PET/EtOAc,从95:5至70:30,v/v)后获得呈白色晶体的中间体9.2(550mg,3.05mmol)。产率:95%。MS-ESI(-)m/z:179.2(M-H)。

步骤2:(±)-反式-1-苄基-4-(3-氟苯基)吡咯烷-3-甲酸甲酯(9.3)

[0402] 根据实施例1步骤1中描述的程序由中间体9.2(537mg,2.98mmol)、中间体1.2(0.99mL,3.87mmol)和TFA(0.023mL,0.30mmol)在CH_2Cl_2(6.5mL)中合成中间体9.3。在后处理和色谱纯化(PET/EtOAc,从100% PET至PET/EtOAc 8:2v/v)后获得中间体9.3(768mg,2.45mmol)。产率:82%。MS-ESI(-)m/z:314.5(M-H)。

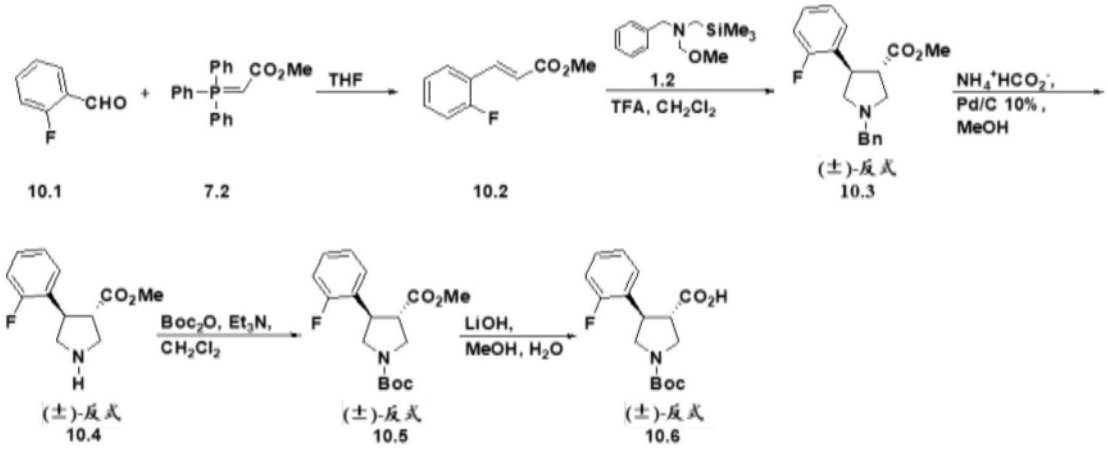
步骤3:1-叔丁基3-甲基(±)-反式-4-(3-氟苯基)吡咯烷-1,3-二甲酸酯(9.5)

[0403] 根据实施例8步骤3中描述的程序由中间体9.3(745mg,2.38mmol)、Pd/C 10%(70mg)、甲酸铵(450mg,7.13mmol)在MeOH(10mL)中合成中间体9.4。过滤后,将含有中间体9.4的液体用Et_3N(1.65mL,11.89mmol)和Boc_2O(1.55g,7.13mmol)处理。在后处理和色谱纯化(PET/EtOAc,从90:10至70:30,v/v)后获得标题中间体9.5(714mg,2.21mmol)。产率:93%。MS-ESI(+)m/z:324.6(M+H)。

步骤4:(±)-反式-1-(叔丁氧基羰基)-4-(3-氟苯基)吡咯烷-3-甲酸(9.6)

[0404] 根据实施例6步骤3中描述的程序由中间体9.5(696mg,2.15mmol)、在MeOH(6mL)中的4.0M LiOH水溶液(3.0mL,10.76mmol)和H_2O(1.5mL)合成中间体9.6。后处理后,获得呈白色固体的标题中间体9.6(573mg,1.85mmol)。产率:86%。MS-ESI(-)m/z:308.5(M-H)。

实施例10:(±)-反式-1-(叔丁氧基羰基)-4-(2-氟苯基)吡咯烷-3-甲酸(10.6)



步骤1:(2E)-3-(2-氟苯基)丙-2-烯酸甲酯(10.2)

[0405] 根据实施例7步骤1中描述的程序由中间体10.1(0.25mL,2.42mmol)和中间体7.2(1.01g,3.02mmol)在THF(8mL)中合成中间体10.2。在色谱纯化(PET/EtOAc,从90:10至80:20,v/v)后获得呈无色油状物的中间体10.2(408mg,2.26mmol)。产率:94%。MS-ESI(-)m/z:179.2(M-H)。

步骤2:(±)-反式-1-苄基-4-(2-氟苯基)吡咯烷-3-甲酸甲酯(10.3)

[0406] 根据实施例1步骤1中描述的程序由中间体10.2(394mg,2.19mmol)、中间体1.2(0.73mL,2.84mmol)和TFA(0.017mL,0.22mmol)在CH_2Cl_2(4.5mL)中合成中间体10.3。在后处理和色谱纯化(PET/EtOAc,从100% PET至PET/EtOAc 8:2v/v)后获得中间体10.3(491mg,1.57mmol)。产率:72%。MS-ESI(-)m/z:314.5(M-H)。

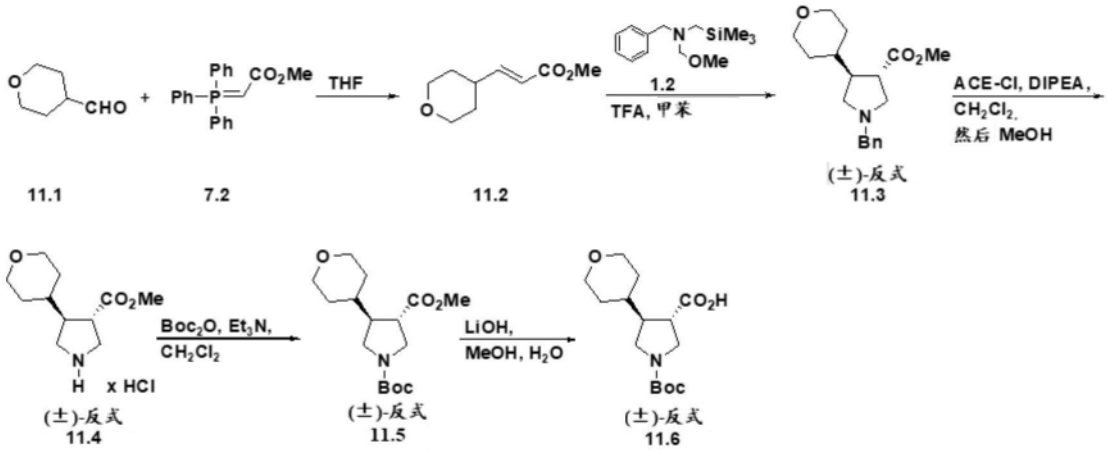
步骤3:1-叔丁基3-甲基(±)-反式-4-(2-氟苯基)吡咯烷-1,3-二甲酸酯(10.5)

[0407] 根据实施例8步骤3中描述的程序由中间体10.3(495mg,1.58mmol)、Pd/C 10%(50mg)、甲酸铵(299mg,4.74mmol)在MeOH(10mL)中合成中间体10.5。过滤后,将含有中间体10.4的液体用Et_3N(1.10mL,7.90mmol)和Boc_2O(1.03g,4.74mmol)处理。在后处理和色谱纯化(PET/EtOAc,从90:10至70:30,v/v)后获得中间体10.5(475mg,1.47mmol)。产率:93%。MS-ESI(+)m/z:324.5(M+H)。

步骤4:(±)-反式-1-(叔丁氧基羰基)-4-(2-氟苯基)吡咯烷-3-甲酸(10.6)

[0408] 根据实施例6步骤3中描述的程序由中间体10.5(464mg,1.43mmol)、在MeOH(4mL)中的4.0M LiOH水溶液(2.0mL,7.17mmol)和H_2O(0.8mL)合成中间体10.6。后处理后,获得呈白色固体的中间体10.6(477mg,1.43mmol)。产率:定量。MS-ESI(-)m/z:308.5(M-H)。

实施例11:(±)-反式-1-(叔丁氧基羰基)-4-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡咯烷-3-甲酸(11.6)



步骤1:(2E)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)丙-2-烯酸甲酯(11.2)

[0409] 根据实施例7步骤1中描述的程序由中间体11.1(500mg,4.38mmol)和中间体7.2(1.70g,4.88mmol)在THF(20mL)中合成中间体11.2。在色谱纯化(PET/EtOAc,从100% PET至90:10,v/v)后获得呈无色油状物的中间体11.2(602mg,3.54mmol)。产率:81%。MS-ESI(-)m/z:169.5(M-H)。

步骤2:(±)-反式-1-苄基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡咯烷-3-甲酸甲酯(11.3)

[0410] 根据实施例1步骤1中描述的程序由中间体11.2(600mg,3.53mmol)、中间体1.2(1.17mL,4.58mmol)和TFA(0.02mL,0.35mmol)在CH_2Cl_2(10mL)中合成中间体11.3。在后处理和色谱纯化(PET/EtOAc,从100% PET至90:10,v/v)后获得中间体11.3(1.01g,3.33mmol)。产率:94%。MS-ESI(+)m/z:304.0(M+H)。

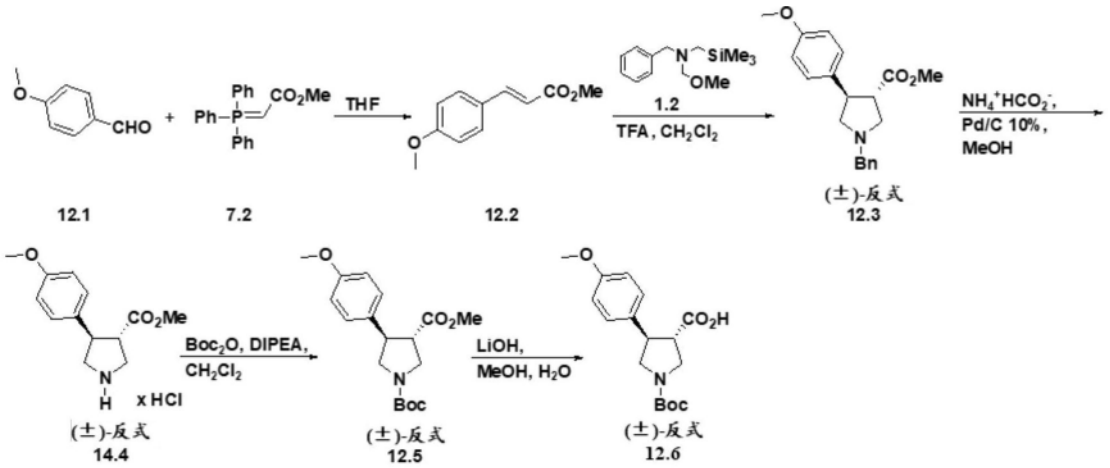
步骤3:1-叔丁基3-甲基(±)-反式-4-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡咯烷-1,3-二甲酸酯(11.5)

[0411] 根据实施例1步骤2中描述的程序由中间体11.3(1.00g,3.30mmol)、DIPEA(0.63mL,3.63mmol)和氯甲酸1-氯乙酯(0.89mL,8.25mmol)在CH_2Cl_2(25mL)中合成中间体11.5。在回流MeOH(15mL)中处理获得的粗品。除去挥发物后,使中间体11.4与在CH_2Cl_2(25mL)中的Boc_2O(1.08g,4.95mmol)和DIPEA(1.72mL,9.90mmol)反应。在后处理和色谱纯化(PET/EtOAc,从100% PET至80:20,v/v)后,获得中间体11.5(0.80g,2.55mmol),产率78%。MS-ESI(+)m/z 314.5(M+H)。

步骤4:(±)-反式-1-(叔丁氧基羰基)-4-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡咯烷-3-甲酸(11.6)

[0412] 根据实施例6步骤3中描述的程序由中间体11.5(800mg,2.55mmol)、在MeOH(5mL)中的LiOH 4.0M水溶液(3.6mL,14.4mmol)和H_2O(1mL)合成中间体11.6。后处理后,获得呈白色固体的标题中间体11.6(0.65g,2.19mmol)。产率:86%。MS-ESI(-)m/z:298.5(M-H)。

实施例12:(±)-反式-1-(叔丁氧基羰基)-4-(4-甲氧基苯基)吡咯烷-3-甲酸(12.6)



步骤1:(2E)-3-(4-甲氧基苯基)丙-2-烯酸甲酯(12.2)

[0413] 根据实施例7步骤1中描述的程序由中间体12.1(0.36mL,2.94mmol)和中间体7.2(1.23g,3.67mmol)在THF(10mL)中合成中间体12.2。在色谱纯化(PET/EtOAc,从95:5至80:20,v/v)后获得呈白色晶体的中间体12.2(317mg,1.65mmol)。产率:68%。MS-ESI(-)m/z:191.2(M-H)。

步骤2:(±)-反式-1-苄基-4-(4-甲氧基苯基)吡咯烷-3-甲酸甲酯(12.3)

[0414] 根据实施例1步骤1中描述的程序由中间体12.2(306mg,1.59mmol)、中间体1.2(0.53mL,2.07mmol)和TFA(0.012mL,0.16mmol)在CH_2Cl_2(3.5mL)中合成中间体12.3。在后处理和色谱纯化(PET/EtOAc,从100% PET至PET/EtOAc 8:2v/v)后获得中间体12.3(337mg,1.04mmol)。产率:65%。MS-ESI(-)m/z:326.5(M-H)。

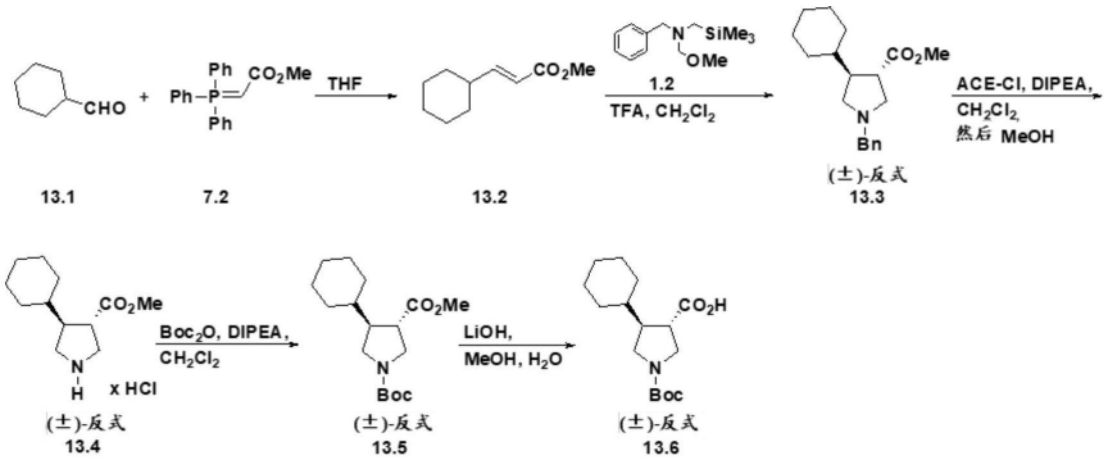
步骤3:1-叔丁基3-甲基(±)-反式-4-(4-甲氧基苯基)吡咯烷-1,3-二甲酸酯(12.5)

[0415] 根据实施例8步骤3中描述的程序由中间体12.3(330mg,1.01mmol)、Pd/C 10%(40mg)、甲酸铵(183mg,3.04mmol)在MeOH(10mL)中合成中间体12.5。过滤后,将含有中间体12.4的液体用Et_3N(0.71mL,5.07mmol)和Boc_2O(664mg,3.04mmol)处理。在后处理和色谱纯化(PET/EtOAc,从95:5至80:20,v/v)后获得标题中间体12.5(333mg,0.98mmol)。产率:98%。MS-ESI(+)m/z 336.5(M+H)。

步骤4:(±)-反式-1-(叔丁氧基羰基)-4-(4-甲氧基苯基)吡咯烷-3-甲酸(12.6)

[0416] 根据实施例6步骤3中描述的程序由中间体12.5(327mg,0.97mmol)、在MeOH(3mL)中的4.0M LiOH水溶液(1.5mL,4.87mmol)和H2O(0.7mL)合成中间体12.6。后处理后,获得呈白色固体的中间体12.6(244mg,0.76mmol)。产率:78%。MS-ESI(-)m/z:320.4(M-H)。

实施例13:(±)-反式-1-(叔丁氧基羰基)-4-环己基-吡咯烷-3-甲酸(13.1)



步骤1:(2E)-3-环己基丙-2-烯酸甲酯(13.2)

[0417] 根据实施例7步骤1中描述的程序由中间体13.1(1.08mL,8.92mmol)和中间体7.2(3.72g,11.14mmol)在THF(15mL)中合成中间体13.2。在色谱纯化(PET/EtOAc,等度95:5,v/v)后获得呈无色油状物的中间体13.2(1.18g,7.01mmol)。产率:78%。MS-ESI(-)m/z:167.4(M-H)。

步骤2:(±)-反式-1-苄基-4-(环己基)吡咯烷-3-甲酸甲酯(13.3)

[0418] 根据实施例1步骤1中描述的程序由中间体13.2(1.15g,6.84mmol)、中间体1.2(1.92mL,7.51mmol)和TFA(0.16mL,2.05mmol)在CH_2Cl_2(30mL)中合成中间体13.3。在后处理和色谱纯化(PET/EtOAc,从100% PET至90:10,v/v)后获得中间体13.3(765mg,2.54mmol)。产率:37%。MS-ESI(-)m/z:300.6(M-H)。

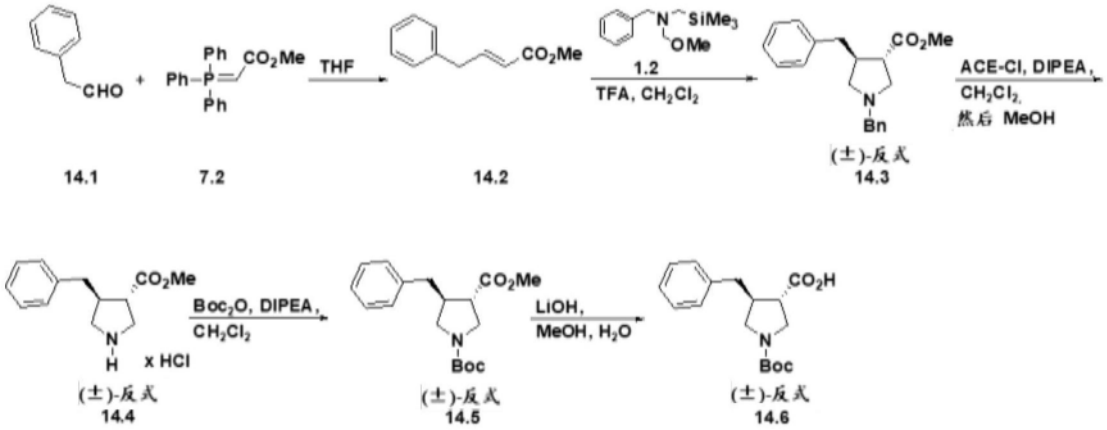
步骤3:1-叔丁基3-甲基(±)-反式-4-(环己基)吡咯烷-1,3-二甲酸酯(13.5)

[0419] 根据实施例1步骤2中描述的程序由中间体13.3(745mg,2.47mmol)、DIPEA(0.47mL,2.72mmol)和氯甲酸1-氯乙酯(0.67mL,6.18mmol)在CH_2Cl_2(10mL)中合成中间体13.5。在回流MeOH(10mL)中处理获得的粗品。除去挥发物后,使中间体13.4与在CH_2Cl_2(10mL)中的Boc_2O(593mg,2.72mmol)和DIPEA(1.29mL,5.77mmol)反应。后处理后,中间体13.5粗品(1.0g)不经纯化按原样使用。MS-ESI(+)m/z 312.3(M+H)。

步骤4:(±)-反式-1-(叔丁氧基羰基)-4-(环己基)吡咯烷-3-甲酸(13.6)

[0420] 根据实施例6步骤3中描述的程序由中间体13.5粗品(2.47mmol)、在MeOH(15mL)中的4.0M LiOH水溶液(3.0mL,12.34mmol)和H_2O(5mL)合成标题中间体13.6。产率:82%,从11.3。MS-ESI(-)m/z:296.4(M-H)。

实施例14:(±)-反式-1-(叔丁氧基羰基)-4-苄基-吡咯烷-3-甲酸(14.1)



步骤1:(2E)-4-苯基丁-2-烯酸甲酯(14.2)

[0421] 根据实施例7步骤1中描述的程序由中间体14.1(0.93mL,8.33mmol)和中间体7.2(3.48g,10.41mmol)在THF(15mL)中合成中间体14.2。在色谱纯化(PET/EtOAc,从95:5至80:20,v/v)后获得呈无色油状物的中间体14.2(1.05g)。产率:57%。MS-ESI(-)m/z:175.2(M-H)。

步骤2:(±)-反式-1,4-二苄基吡咯烷-3-甲酸甲酯(14.3)

[0422] 根据实施例1步骤1中描述的程序由中间体14.2(1.02g,5.79mmol)、中间体1.2(1.63mL,6.37mmol)和TFA(0.13mL,1.74mmol)在CH_2Cl_2(20mL)中合成中间体14.3。在后处理和色谱纯化(PET/EtOAc,从PET 100%至80:20,v/v)后获得中间体14.3(860mg,2.78mmol)。产率:48%。MS-ESI(-)m/z:308.5(M-H)。

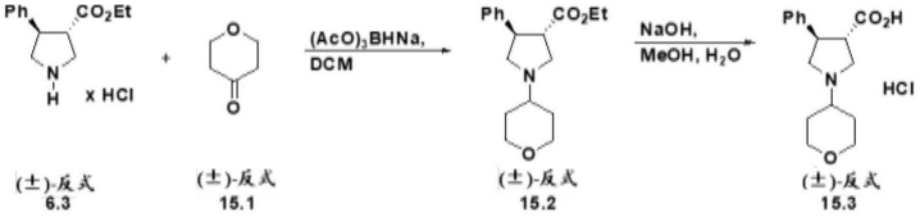
步骤3:3-甲基(±)-反式-4-苄基吡咯烷-1,3-二甲酸1-叔丁酯(14.5)

[0423] 根据实施例1步骤2中描述的程序由中间体14.3(840mg,2.72mmol)、DIPEA(0.52mL,2.99mmol)和氯甲酸1-氯乙酯(0.73mL,6.79mmol)在CH_2Cl_2(10mL)中合成中间体14.5。在回流MeOH(10mL)中处理获得的粗品。除去挥发物后,使中间体14.4与在CH_2Cl_2(10mL)中的Boc_2O(651mg,2.99mmol)和DIPEA(1.42mL,8.15mmol)反应。后处理后,中间体14.5粗品(1.1g)不经纯化按原样使用。MS-ESI(+)m/z 320.3(M+H)。

步骤4:(±)-反式-4-苄基-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-甲酸(14.6)

[0424] 根据实施例6步骤3中描述的程序由中间体14.5粗品(2.72mmol)和在MeOH(15mL)中的4.0M LiOH水溶液(3.4mL,13.58mmol)和H_2O(5mL)合成标题中间体14.6。产率:97%,从2.3。MS-ESI(-)m/z:304.8(M-H)。

实施例15:(±)-反式-4-苯基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡咯烷-3-甲酸盐酸盐(15.3)



步骤1:(±)-反式-4-苯基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡咯烷-3-甲酸乙酯(15.2)

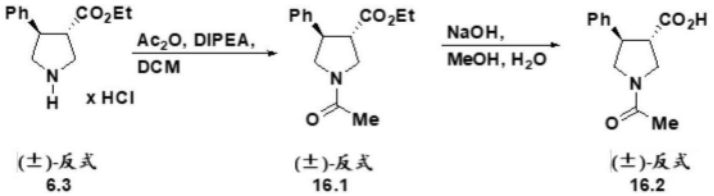
[0425] 将来自实施例6步骤2的甲醇分解的粗品在减压下浓缩。将所得中间体6.3(0.57g,2.26mmol)溶解在CH_2Cl_2(30mL)中并且与中间体15.1(0.63mL,6.79mmol)在三乙酰氧基硼氢

化钠(1.92g,9.05mmol)的存在下反应。将所得混合物在室温下搅拌18h,并且然后倒入$NaHCO_3$ ss水溶液(20mL)中。分离两相并且将水相用CH_2Cl_2(2x30mL)萃取。将收集的有机层用盐水(50mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,并且在减压下浓缩。在色谱纯化(CH_2Cl_2/MeOH,从99:1至94:6v/v)后获得630mg(2.08mmol)呈黄色油状物的中间体15.2(产率:92%)。MS-ESI(-)m/z 302.4(M-H)。

步骤2:(±)-反式-4-苯基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡咯烷-3-甲酸盐酸盐(15.3)

[0426] 将5.0M NaOH水溶液(2.0mL,10.05mmol)添加到中间体15.2(610mg,2.01mmol)在MeOH(10mL)中的溶液中,并且将混合物在室温下搅拌16h。在减压下除去挥发物并且将粗品溶解在H_2O(8mL)中并且通过添加3.0M HCl酸化至pH=4.0。将溶液用CH_2Cl_2(3x5mL)洗涤并且在减压下浓缩。将所得固体悬浮在MeOH(5mL)中并且在真空下过滤。将收集的液体在减压下浓缩,以得到接近定量产率的标题中间体15.3(548mg,1.99mmol)。MS-ESI(-)m/z 274.6(M-H)。

实施例16:(±)-反式-1-乙酰基-4-苯基吡咯烷-3-甲酸(16.2)



(±)-反式 6.3 (±)-反式 16.1 (±)-反式 16.2

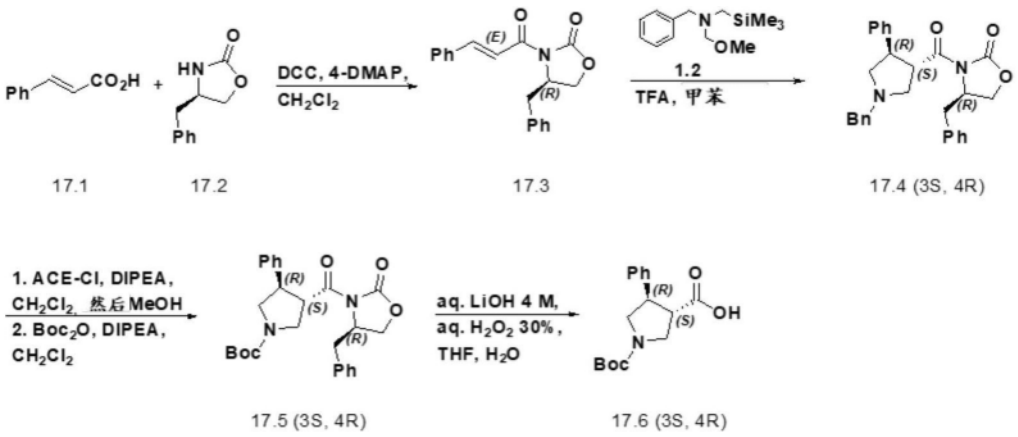
步骤1:(±)-反式-1-乙酰基-4-苯基吡咯烷-3-甲酸乙酯(16.1)

[0427] 将来自实施例6步骤2的甲醇分解的粗品在减压下浓缩。将所得中间体6.3(0.57g,2.26mmol)溶解在CH_2Cl_2(30mL)中并且与在CH_2Cl_2(15mL)中的乙酸酐(0.32mL,3.39mmol)和DIPEA(1.18mL,6.79mmol)反应3h。将混合物用0.5M柠檬酸水溶液(15mL)、盐水(15mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,并且在减压下浓缩。在色谱纯化(CH_2Cl_2/MeOH,从99:1至95:5v/v)后获得0.59g(2.26mmol)呈黄色油状物的中间体16.1(定量产率)。MS-ESI(-)m/z 260.5(M-H)。

步骤2:(±)-反式-1-乙酰基-4-苯基吡咯烷-3-甲酸(16.2)

[0428] 将NaOH(488mg,12.21mmol)添加到中间体16.1(638mg,2.44mmol)在MeOH(15mL)中的搅拌溶液中,并且将混合物在室温下搅拌18h。在减压下除去挥发物,并且将粗品溶解在H_2O(10mL)中。将水溶液通过添加37% HCl酸化至pH=1并且然后用CH_2Cl_2/MeOH(9:1,v/v,3x15mL)萃取。将收集的有机相经Na_2SO_4干燥并且在减压下浓缩,以得到540mg(2.32mmol,产率:95%)标题中间体16.2。MS-ESI(-)m/z 232.5(M-H)。

实施例17:(3S,4R)-1-(叔丁氧基羰基)-4-苯基吡咯烷-3-甲酸(17.6)



17.1 17.2 17.3 17.4 (3S, 4R)

17.5 (3S, 4R) 17.6 (3S, 4R)

步骤1:(4R)-4-苄基-3-[(2E)-3-苯基丙-2-烯基]-1,3-噁唑烷-2-酮(17.3)

[0429] 将DCC(13.98g,67.79mmol)添加到冷却在0℃-5℃的反式肉桂酸(10.00g,67.79mmol)、中间体17.2(9.20g,51.92mmol)和DMAP(0.83g,6.78mmol)在CH_2Cl_2(80mL)中的搅拌溶液中,并且将混合物在室温下搅拌18h。将获得的悬浮液在真空下过滤并且将固体用CH_2Cl_2(30mL)洗涤。将收集的液体用10% $NaHCO_3$水溶液(50mL)、盐水(50mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,并且在减压下浓缩。将粗品通过快速色谱法纯化(PET/EtOAc,从95:5至60:40v/v),以得到中间体17.3(16.46g,53.55mmol),产率79%。MS-ESI(-)m/z 306.3(M-H)。

步骤2:(4R)-苄基-3-[(3S,4R)1-苄基-4-苯基-吡咯烷-3-羰基]-噁唑烷-2-酮(17.4)

[0430] 将中间体1.2(49mL,0.19mol)和TFA(3.67mL,47.87mmol)添加到冷却在0℃-5℃的中间体17.3(49.00g,0.159mol)在甲苯(350mL)中的搅拌溶液中,并且将所得混合物在室温下搅拌18h。谨慎地添加10% $NaHCO_3$水溶液(350mL),分离两相并且将有机相用盐水(250mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,并且在减压下浓缩。将粗品通过快速色谱法纯化(PET/EtOAc,从90:10至50:50)。第一洗脱物是呈发白固体的非对映异构体17.4,以51%产率分离(35.72g,81.09mmol)。MS-ESI(+)m/z 441.3(M+H)。

步骤3:(3S,4R)-3-[(4R)-苄基-2-氧代基-噁唑烷-3-羰基]-4-苯基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(17.5)

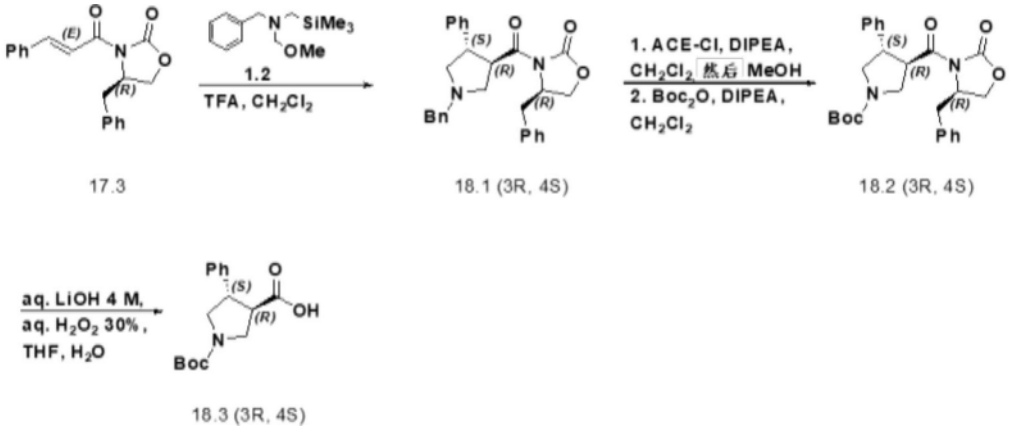
[0431] 将DIPEA(4.35mL,24.97mmol)和氯甲酸1-氯乙酯(6.12mL,56.75mmol)添加到中间体17.4(10.00g,22.70mmol)在CH_2Cl_2(120mL)中的搅拌溶液中,并且将所得混合物搅拌并且回流1h。一旦冷却到室温,就在减压下除去挥发物。将粗品溶解在MeOH(100mL)中并且剧烈搅拌和回流1h。将反应冷却至室温并且在减压下浓缩。将获得的残余物用Boc_2O(5.45g,24.97mmol)和DIPEA(11.86mL,68.10mmol)在CH_2Cl_2(100mL)中在室温下处理3h。将混合物用0.5M柠檬酸水溶液(2x50mL)、10% $NaHCO_3$水溶液(80mL)、盐水(280mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,并且在减压下浓缩。获得的中间体17.5粗品按原样用于下一步骤。MS-ESI(+)m/z 351.3(M+H-100)。

步骤4:(3S,4R)-1-(叔丁氧基羰基)-4-苯基吡咯烷-3-甲酸(17.6)

[0432] 将4.0M LiOH水溶液(22.7mL,90.80mmol)和30% H_2O_2水溶液(23.2mL,0.23mol)添加到中间体17.5(上一步骤的粗品,22.70mmol)在THF(120mL)和H_2O(20mL)中的搅拌溶液中,并且将反应在室温下搅拌4h。将混合物在减压下浓缩至初始体积的1/4,然后倒入H_2O(50mL)中,并且用EtOAc(3x30mL)洗涤。将水相用3.0M HCl酸化至pH=2.5并且然后用CH_2Cl_2

(3x50mL)萃取。将收集的有机层用盐水(50mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,并且在减压下浓缩。获得呈白色粉末的标题中间体17.6(6.01g,20.63mmol,产率:91%)。MS-ESI(-)m/z 290.1(M-H)。

实施例18:(3R,4S)-1-(叔丁氧基羰基)-4-苯基吡咯烷-3-甲酸(18.3)



17.3 18.1 (3R, 4S) 18.2 (3R, 4S)

18.3 (3R, 4S)

步骤1:(4R)-苄基-3-[(3R,4S)1-苄基-4-苯基-吡咯烷-3-羰基]-噁唑烷-2-酮(18.1)

[0433] 将中间体1.2(49mL,0.19mol)和TFA(3.67mL,47.87mmol)添加到冷却在0℃-5℃的中间体17.3(49.00g,0.159mol)在甲苯(350mL)中的搅拌溶液中,并且将所得混合物在室温下搅拌18h。谨慎地添加10% $NaHCO_3$水溶液(350mL),分离两相并且将有机相用盐水(250mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,并且在减压下浓缩。将粗品通过快速色谱法纯化(PET/EtOAc,从90:10至50:50)。第二洗脱物是呈淡黄色油状物的非对映异构体18.1,以46%产率分离(32.65g,74.12mmol)。MS-ESI(+)m/z 441.3(M+H)。

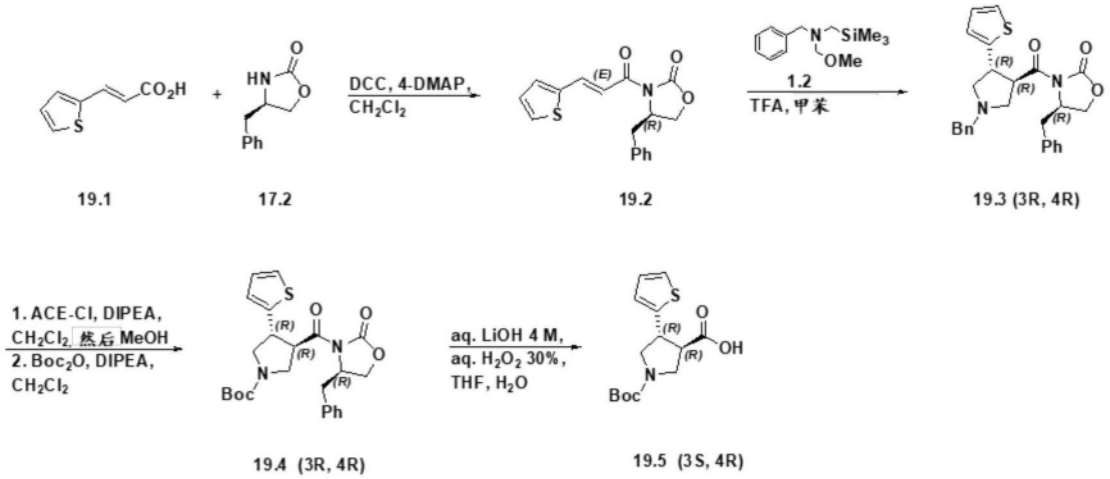
步骤2:(3R,4S)-3-[(4R)-苄基-2-氧代基-噁唑烷-3-羰基]-4-苯基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(18.2)

[0434] 向中间体18.1(32.60g,74.01mmol)在CH_2Cl_2(400mL)中的搅拌溶液中添加DIPEA(14.20mL,81.41mmol)和氯甲酸1-氯乙酯(19.96mL,0.19mol),并且将所得混合物搅拌并且回流1h。一旦在室温下冷却,就在减压下除去挥发物。将粗品溶解在MeOH(400mL)中并且在回流下剧烈搅拌1h。将反应冷却至室温并且在减压下浓缩。将残余物与冷丙酮(250mL)一起磨碎,并且通过在真空下过滤收集固体。将获得的固体用Boc_2O(18.69g,81.41mmol)和DIPEA(38.66mL,0.22mol)在CH_2Cl_2(350mL)中处理并且在室温下搅拌3h。将混合物用0.5M柠檬酸水溶液(2x200mL)、10% $NaHCO_3$水溶液(250mL)、盐水(250mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,并且在减压下浓缩,以得到33.20g(73.74mmol)呈玻璃状淡黄色固体的标题中间体18.2(接近定量的产率)。MS-ESI(+)m/z 351.3(M+H-100)。

步骤3:(3R,4S)-1-(叔丁氧基羰基)-4-苯基吡咯烷-3-甲酸(18.3)

[0435] 根据实施例17步骤3中报道的程序由中间体18.2(33.20g,73.69mmol)、4.0M LiOH水溶液(74mL,0.296mol)和30% H_2O_2水溶液(75mL,0.74mol)在THF(350mL)和H_2O(60mL)中合成中间体18.3。后处理后,获得呈白色粉末的标题中间体18.3(19.52g,67.05mmol,产率:91%)。MS-ESI(-)m/z 290.1(M-H)。

实施例19:(3R,4R)-1-(叔丁氧基羰基)-4-(噻吩-2-基)吡咯烷-3-甲酸(19.5)



19.1 17.2 19.2 19.3 (3R, 4R)

19.4 (3R, 4R) 19.5 (3S, 4R)

步骤1:(4R)-4-苄基-3-[(2E)-3-(噻吩-2-基)丙-2-烯基]-1,3-噁唑烷-2-酮(19.2)

[0436] 根据实施例17步骤1的实验程序从中间体19.1(1.70g,11.02mmol)、中间体17.2(1.69g,9.58mmol)、DMAP(0.15g,1.24mmol)和DCC(2.37g,11.49mmol)开始在CH_2Cl_2(20mL)中合成中间体19.2。在后处理和色谱纯化后,获得3.01g(9.61mmol)中间体19.2。产率:87%。MS-ESI(+)m/z 314.6(M+H)。

步骤2:(4R)-苄基-3-[(3R,4R)1-苄基-4-(噻吩-2-基)-吡咯烷-3-羰基]-噁唑烷-2-酮(19.3)

[0437] 根据实施例17步骤2的实验程序从中间体19.2(3.00g,9.13mmol)、中间体1.2(2.57mL,10.10mmol)和TFA(0.12mL,1.64mmol)开始在甲苯(30mL)中合成非对映异构体19.3。在后处理和色谱纯化(PET/EtOAc,从90:10至30:70,v/v)后,第二洗脱物是非对映异构体19.3(2.00g,4.47mmol)。产率:49%。MS-ESI(+)m/z 447.4(M+H)。

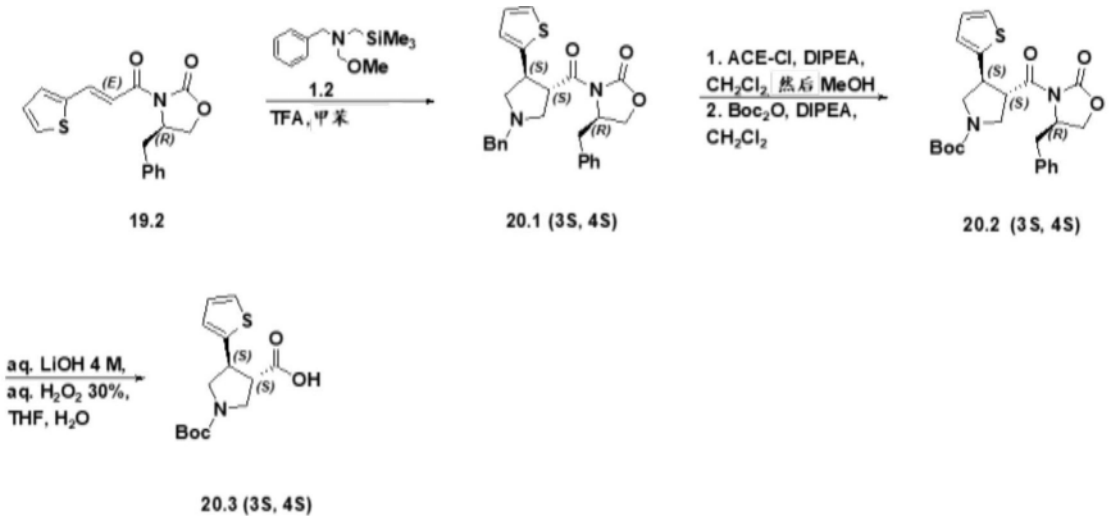
步骤3:(3R,4R)-3-[(4R)-苄基-2-氧代基-噁唑烷-3-羰基]-4-(噻吩-2-基)-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(19.4)

[0438] 根据实施例1步骤2中描述的程序由中间体19.3(2.00g,4.47mmol)、DIPEA(0.86mL,4.91mmol)和氯甲酸1-氯乙酯(1.20mL,11.20mmol)在CH_2Cl_2(100mL)中合成中间体19.4。在回流MeOH(100mL)中处理获得的粗品。除去挥发物后,将粗品在冷丙酮(30mL)中磨碎,并且将固体在真空下过滤。使纯的收集的脱苄基化中间体(0.94g,2.39mmol)与Boc_2O(0.78g,3.58mmol)和DIPEA(1.25mL,7.17mmol)在CH_2Cl_2(25mL)中反应。后处理后,将中间体19.4粗品(2.2g)按原样用于下一步骤。MS-ESI(+)m/z 457.8(M+H)。

步骤4:(3R,4R)-1-(叔丁氧基羰基)-4-(噻吩-2-基)-吡咯烷-3-甲酸(19.5)

[0439] 根据实施例17步骤4中报道的程序由中间体19.4(上一步骤的粗品,4.47mmol)、4.0M LiOH水溶液(4.47mL,17.88mol)和30% H_2O_2水溶液(4.56mL,44.70mol)在THF(50mL)和H_2O(12mL)中合成中间体19.5。后处理后,从9.3获得接近定量产率的呈白色粉末的标题中间体19.5(1.33g,4.47mmol)。MS-ESI(-)m/z 296.6(M-H)。

实施例20:(3S,4S)-1-(叔丁氧基羰基)-4-(噻吩-2-基)吡咯烷-3-甲酸(20.3)



步骤1:(4R)-苄基-3-[(3S,4S)1-苄基-4-(噻吩-2-基)-吡咯烷-3-羰基]-噁唑烷-2-酮(20.1)

[0440] 根据实施例17步骤2的实验程序从中间体19.2(3.00g,9.13mmol)、中间体1.2(2.57mL,10.10mmol)和TFA(0.12mL,1.64mmol)开始在甲苯(30mL)中合成非对映异构体20.1。在后处理和色谱纯化(PET/EtOAc,从90:10至70:30,v/v)后,第一洗脱物是非对映异构体20.1(1.81g,4.05mmol)。产率:44%。MS-ESI(+)m/z 447.4(M+H)。

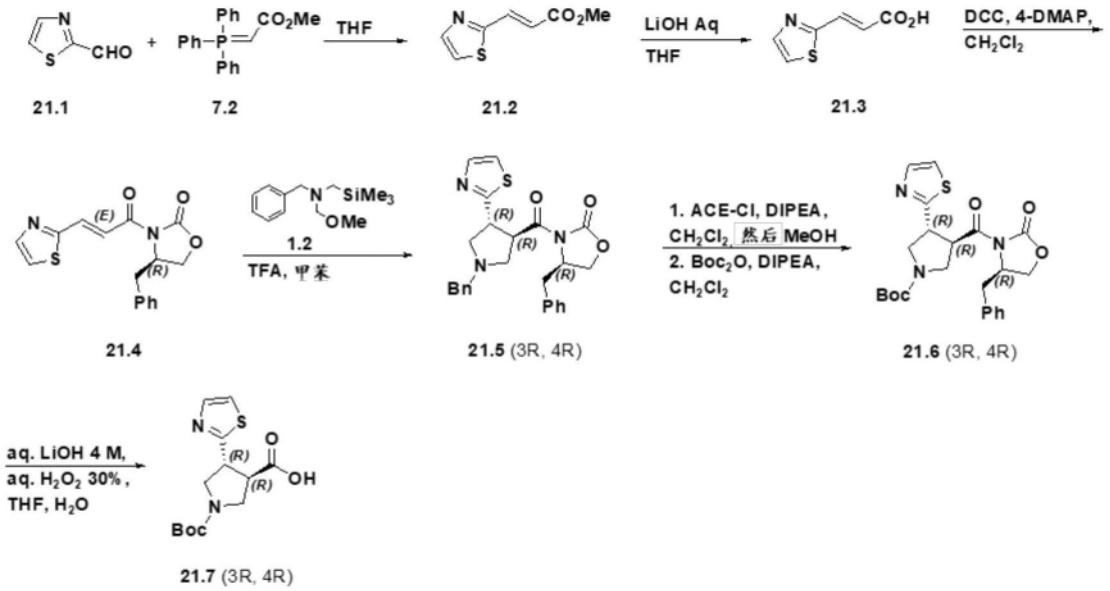
步骤2:(3S,4S)-3-[(4R)-苄基-2-氧代基-噁唑烷-3-羰基]-4-(噻吩-2-基)-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(20.2)

[0441] 根据实施例1步骤2中描述的程序由中间体20.1(1.80g,4.03mmol)、DIPEA(0.77mL,4.43mmol)和氯甲酸1-氯乙酯(1.09mL,10.08mmol)在CH_2Cl_2(30mL)中合成中间体20.2。在回流MeOH(15mL)中处理获得的粗品。除去挥发物后,使脱苄基化中间体与Boc_2O(1.32mg,6.05mmol)和DIPEA(2.10mL,12.09mmol)在CH_2Cl_2(30mL)中反应。后处理后,将粗品通过快速色谱法纯化(PET/EtOAc,从90:10至60:40,v/v),以得到1.77g(3.88mmol)呈淡黄色油状物的中间体20.2。产率:96%。MS-ESI(+)m/z 357.3(M+H-100)。

步骤3:(3S,4S)-1-(叔丁氧基羰基)-4-(噻吩-2-基)-吡咯烷-3-甲酸(20.3)

[0442] 根据实施例17步骤4中报道的程序由中间体20.2(1.75g,3.83mmol)、4.0M LiOH水溶液(3.8mL,15.33mol)和30% H_2O_2水溶液(5.8mL,57.50mol)在THF(30mL)和H_2O(7.5mL)中合成中间体20.3。后处理后,获得呈白色粉末的标题中间体20.3(880mg,2.96mmol,产率:77%)。MS-ESI(-)m/z 296.2(M-H)。

实施例21:(3R,4R)-1-(叔丁氧基羰基)-4-(1,3-噻唑-2-基)吡咯烷-3-甲酸(21.7)



步骤1:(2E)-3-(1,3-噻唑-2-基)丙-2-烯酸甲酯(21.2)

[0443] 根据实施例7步骤1中描述的程序从中间体21.1(0.39mL,4.42mmol)和中间体7.2(1.72g,4.95mmol)开始在THF(15mL)中合成中间体21.2。在色谱纯化(PET/EtOAc,从90:1至70:30,v/v)后获得呈白色晶体的中间体21.2(705mg,4.17mmol)。产率:94%。MS-ESI(-)m/z:170.4(M-H)。

步骤2:(2E)-3-(1,3-噻唑-2-基)丙-2-烯酸(21.3)

[0444] 将LiOH 1.0M水溶液(4.55mL,4.55mmol)添加到21.2(700mg,4.13mmol)在THF(20mL)中的搅拌溶液中,并且将混合物在室温下搅拌3h。然后将反应倒入H_2O(20mL)中并且通过添加1.0M HCl酸化至pH=1。将水相用EtOAc(3x 20mL)萃取,并且将收集的有机层用盐水(30mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,并且在减压下浓缩。获得580mg(3.74mmol)呈白色粉末的中间体21.3。产率:72%。MS-ESI(-)m/z:154.5(M-H)。

步骤3:(4R)-4-苄基-3-[(2E)-3-(1,3-噻唑-2-基)丙-2-烯基]-1,3-噁唑烷-2-酮(21.4)

[0445] 根据实施例17步骤1的实验程序从中间体21.3(565mg,3.64mmol)、中间体7.2(568mg,3.30mmol)、DMAP(52mg,0.42mmol)和DCC(0.90g,4.36mmol)开始在CH_2Cl_2(15mL)中合成中间体21.4。在后处理和色谱纯化后,获得1.03g(3.28mmol)中间体21.4。产率:90%。MS-ESI(+)m/z 315.5(M+H)。

步骤4:(4R)-苄基-3-[(3R,4R)1-苄基-4-(1,3-噻唑-2-基)-吡咯烷-3-羰基]-噁唑烷-2-酮(21.5)

[0446] 根据实施例17步骤2的实验程序从中间体21.4(1.00g,3.18mmol)、中间体1.2(0.89mL,3.49mmol)和TFA(0.04mL,0.57mmol)开始在甲苯(10mL)中合成非对映异构体21.5。在后处理和色谱纯化(PET/AcOEt,从80:20至30:70,v/v)后,第二洗脱物是非对映异构体21.5(0.74g,1.65mmol)。产率:52%。MS-ESI(+)m/z 448.6(M+H)。

步骤5:(3R,4R)-3-[(4R)-苄基-2-氧代基-噁唑烷-3-羰基]-4--(1,3-噻唑-2-基)-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(21.6)

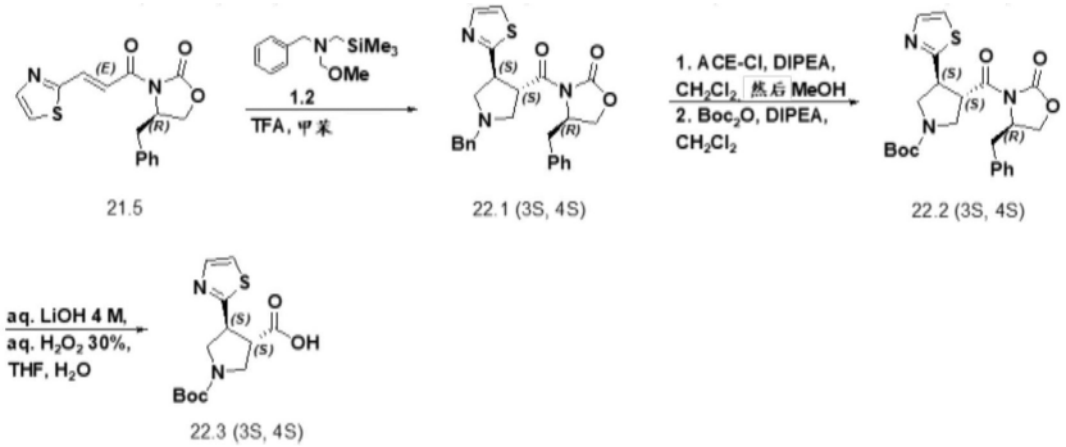
[0447] 根据实施例1步骤2中描述的程序由中间体21.5(700mg,1.56mmol)、DIPEA

(0.29mL,3.91mmol)和氯甲酸1-氯乙酯(0.41mL,3.91mmol)在CH_2Cl_2(30mL)中合成中间体21.6。在回流MeOH(30mL)中处理获得的粗品。除去挥发物后,使脱苄基化中间体与Boc_2O(510mg,2.34mmol)和DIPEA(0.82mL,4.68mmol)在CH_2Cl_2(20mL)中反应。后处理后,将粗品通过快速色谱法纯化(PET/EtOAc,从80:20至30:70,v/v),以得到444mg(0.97mmol)中间体21.6。产率:62%。MS-ESI(+)m/z 458.8(M+H)。

步骤6:(3R,4R)-1-(叔丁氧基羰基)-4-(1,3-噻唑-2-基)-吡咯烷-3-甲酸(21.7)

[0448] 根据实施例17步骤4中报道的程序由中间体21.6(440mg,0.96mmol)、4.0M LiOH水溶液(0.96mL,3.84mol)和30% H_2O_2水溶液(0.44mL,14.10mol)在THF(30mL)和H_2O(4mL)中合成中间体21.7。后处理后,获得呈无色油状物的标题中间体21.7(263mg,0.88mmol,产率92%)。MS-ESI(-)m/z 297.6(M-H)。

实施例22:(3S,4S)-1-(叔丁氧基羰基)-4-(1,3-噻唑-2-基)吡咯烷-3-甲酸(22.3)



步骤1:(4R)-苄基-3-[(3S,4S)1-苄基-4-(1,3-噻唑-2-基)-吡咯烷-3-羰基]-噁唑烷-2-酮(22.1)

[0449] 根据实施例17步骤2的实验程序从中间体21.5(1.00g,3.18mmol)、中间体1.2(0.89mL,3.49mmol)和TFA(0.04mL,0.57mmol)开始在甲苯(10mL)中合成非对映异构体22.1。在后处理和色谱纯化(PET/EtOAc,从80:20至60:40,v/v)后,第一洗脱物是非对映异构体22.1(0.51g,1.14mmol)。产率:36%。MS-ESI(+)m/z 448.7(M+H)。

步骤2:(3S,4S)-3-[(4R)-苄基-2-氧代基-噁唑烷-3-羰基]-4--(1,3-噻唑-2-基)-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(22.2)

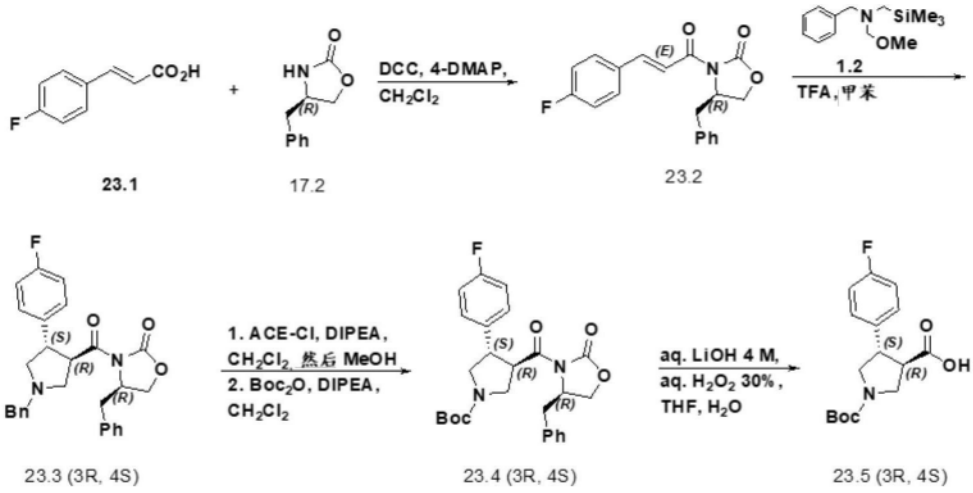
[0450] 根据实施例1步骤2中描述的程序由中间体22.1(0.51g,1.14mmol)、DIPEA(0.22mL,1.25mmol)和氯甲酸1-氯乙酯(0.30mL,2.87mmol)在CH_2Cl_2(20mL)中合成中间体22.2。在回流MeOH(20mL)中处理获得的粗品。除去挥发物后,使脱苄基化中间体与Boc_2O(370mg,1.71mmol)和DIPEA(0.59mL,3.42mmol)在CH_2Cl_2(20mL)中反应。后处理后,将粗品通过快速色谱法纯化(PET/EtOAc,从80:20至50:50,v/v),以得到510mg(1.11mmol)中间体22.2。产率:98%。MS-ESI(+)m/z 458.4(M+H)。

步骤3:(3S,4S)-1-(叔丁氧基羰基)-4--(1,3-噻唑-2-基)-吡咯烷-3-甲酸(22.3)

[0451] 根据实施例17步骤4中报道的程序由中间体22.2(506mg,1.10mmol)、4.0M LiOH水溶液(1.10mL,4.42mol)和30% H_2O_2水溶液(0.50mL,16.5mol)在THF(28mL)和H_2O(4.5mL)中

合成中间体22.3。后处理后,获得接近定量产率的呈白色粉末的标题中间体22.3(328mg,1.10mmol)。MS-ESI(-)m/z 297.6(M-H)。

实施例23:(3R,4S)-1-(叔丁氧基羰基)-4-(4-氟苯基)-吡咯烷-3-甲酸(23.5)



步骤1:(4R)-4-苄基-3-[(2E)-3-(4-氟苯基)丙-2-烯基]-1,3-噁唑烷-2-酮(23.5)

[0452] 根据实施例17步骤1的实验程序从中间体23.1(1.50g,9.03mmol)、中间体14.2(1.45g,8.18mmol)、DMAP(0.13g,1.07mmol)和DCC(2.03g,9.84mmol)开始在CH_2Cl_2(15mL)中合成中间体23.2。在后处理和色谱纯化后,获得2.45g(7.53mmol)中间体23.2。产率:92%。MS-ESI(+)m/z 326.7(M+H)。

步骤3:(4R)-苄基-3-[(3R,4S)1-苄基-4-(4-氟苯基)-吡咯烷-3-羰基]-噁唑烷-2-酮(23.3)

[0453] 根据实施例17步骤2的实验程序从中间体23.2(2.70g,8.30mmol)、中间体1.2(2.76mL,10.79mmol)和TFA(0.63mL,0.83mmol)开始在甲苯(15mL)中合成非对映异构体23.3。在后处理和色谱纯化(PET/EtOAc,从90:10至50:50,v/v)后,第二洗脱物是非对映异构体23.3(1.48g,3.24mmol)。产率:39%。MS-ESI(+)m/z 459.4(M+H)。

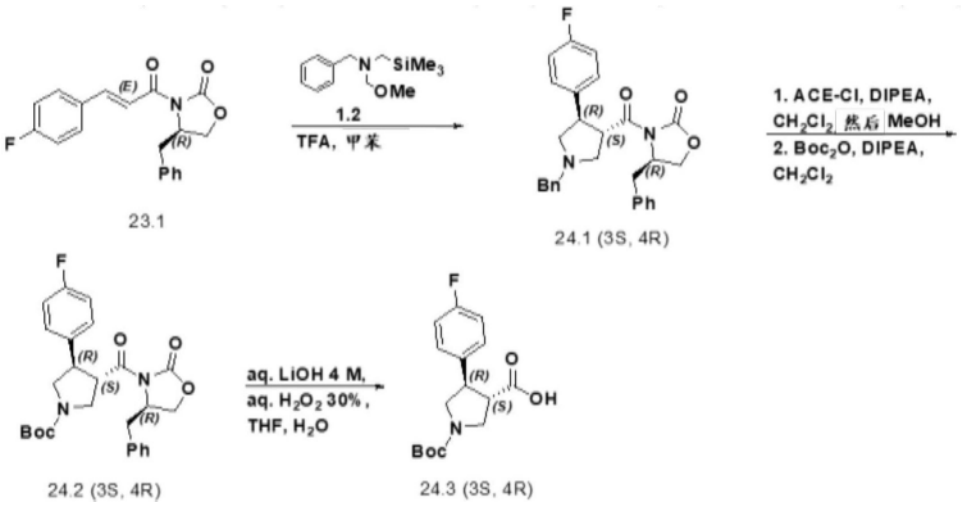
步骤4:(3R,4S)-3-[(4R)-苄基-2-氧代基-噁唑烷-3-羰基]-4-(4-氟苯基)-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(23.4)

[0454] 根据实施例1步骤2中描述的程序由中间体23.3(1.36g,3.05mmol)、DIPEA(0.58mL,3.35mmol)和氯甲酸1-氯乙酯(0.81mL,7.63mmol)在CH_2Cl_2(60mL)中合成中间体23.4。在回流MeOH(60mL)中处理获得的粗品。除去挥发物后,使脱苄基化中间体与Boc_2O(0.99g,4.57mmol)和DIPEA(1.59mL,9.15mmol)在CH_2Cl_2(30mL)中反应。后处理后,将粗品通过快速色谱法纯化(PET/EtOAc,90:10至60:40,v/v),以得到1.42g中间体23.4。产率:定量。MS-ESI(+)m/z 469.4(M+H)。

步骤5:(3R,4S)-1-(叔丁氧基羰基)-4-(4-氟苯基)-吡咯烷-3-甲酸(23.5)

[0455] 根据实施例17步骤4中报道的程序由中间体23.4(1.40g,2.98mmol)、4.0M LiOH水溶液(2.98mL,11.95mol)和30% H_2O_2水溶液(4.56mL,44.70mol)在THF(50mL)和H_2O(12mL)中合成中间体23.5。后处理后,获得呈白色粉末的标题中间体23.5(0.48g,1.55mmol,产率:53%)。MS-ESI(-)m/z 308.5(M-H)。

实施例24:(3S,4R)-1-(叔丁氧基羰基)-4-(4-氟苯基)-吡咯烷-3-甲酸(24.3)



步骤1:(4R)-苄基-3-[(3S,4R)1-苄基-4-(4-氟苯基)-吡咯烷-3-羰基]-噁唑烷-2-酮(24.1)

[0456] 根据实施例17步骤2的实验程序从中间体23.1(2.70g,8.30mmol)、中间体1.2(2.76mL,10.79mmol)和TFA(0.063mL,0.83mmol)开始在甲苯(16mL)中合成非对映异构体24.1。后处理和色谱纯化(PET/EtOAc,从100% PET至60:40v/v PET/EtOAc)后,第一洗脱物是获得的呈白色固体的非对映异构体24.1(1.59g,3.48mmol)。产率:42%。MS-ESI(+)m/z 459.4(M+H)。

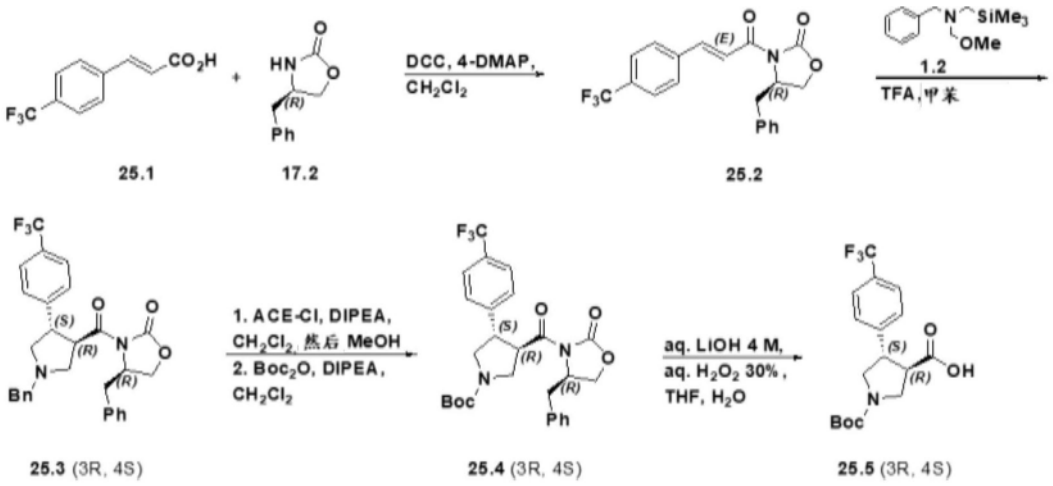
步骤2:(3S,4R)-3-[(4R)-苄基-2-氧代基-噁唑烷-3-羰基]-4-(4-氟苯基)-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(24.2)

[0457] 根据实施例1步骤2中描述的程序由中间体24.1(1.58g,3.44mmol)、DIPEA(0.66mL,3.78mmol)和氯甲酸1-氯乙酯(0.97mL,8.61mmol)在CH_2Cl_2(60mL)中合成中间体24.2。在回流MeOH(60mL)中处理获得的粗品。除去挥发物后,使脱苄基化中间体与Boc_2O(1.11g,5.10mmol)和DIPEA(1.80mL,10.32mmol)在CH_2Cl_2(60mL)中反应。后处理后,将粗品通过快速色谱法纯化(PET/EtOAc,从100% PET至70:30,v/v PET/EtOAc),以得到1.60g(3.43mmol)呈淡黄色油状物的中间体24.2。产率:99%。MS-ESI(+)m/z 469.3(M+H)。

步骤3:(3S,4R)-1-(叔丁氧基羰基)-4-(4-氟苯基)-吡咯烷-3-甲酸(24.3)

[0458] 根据实施例17步骤4中报道的程序由24.2(1.40g,2.98mmol)、4.0M LiOH水溶液(3.0mL,11.95mol)和30% H_2O_2水溶液(4.56mL,44.7mmol)在THF(50mL)和H_2O(12mL)中合成中间体24.3。后处理后,获得呈白色粉末的标题中间体24.3(0.79g,2.56mmol,产率:86%)。MS-ESI(-)m/z 308.6(M-H)。

实施例25:(3R,4S)-1-(叔丁氧基羰基)-4-(4-三氟甲基苯基)-吡咯烷-3-甲酸(25.5)



步骤1:(4R)-苄基-3-[(3R,4S)1-苄基-4-(4-三氟甲基苯基)-吡咯烷-3-羰基]-噁唑烷-2-酮(25.2)

[0459] 根据实施例17步骤1的实验程序从中间体25.1(1.15g,5.32mmol)、中间体17.2(0.94g,5.32mmol)、DMAP(85mg,0.69mmol)和DCC(1.32g,6.38mmol)开始在CH_2Cl_2(20mL)中合成中间体25.2。在后处理和色谱纯化(PET/EtOAc,从90:10至70:30,v/v)后,获得接近定量产率的中间体25.2(2.00g,5.32mmol)。MS-ESI(+)m/z 376.5(M+H)。

步骤2:(4R)-苄基-3-[(3R,4S)1-苄基-4-(4-三氟甲基苯基)-吡咯烷-3-羰基]-噁唑烷-2-酮(25.3)

[0460] 根据实施例17步骤2的实验程序从中间体25.2(2.00g,5.32mmol)、中间体1.2(1.63mL,6.38mmol)和TFA(0.07mL,0.81mmol)开始在甲苯(20mL)中合成非对映异构体25.3。在后处理和色谱纯化(PET/EtOAc,从80:20至40:60,v/v)后,第二洗脱物是非对映异构体25.3(0.57g,1.12mmol)。产率:21%。MS-ESI(+)m/z 509.4(M+H)。

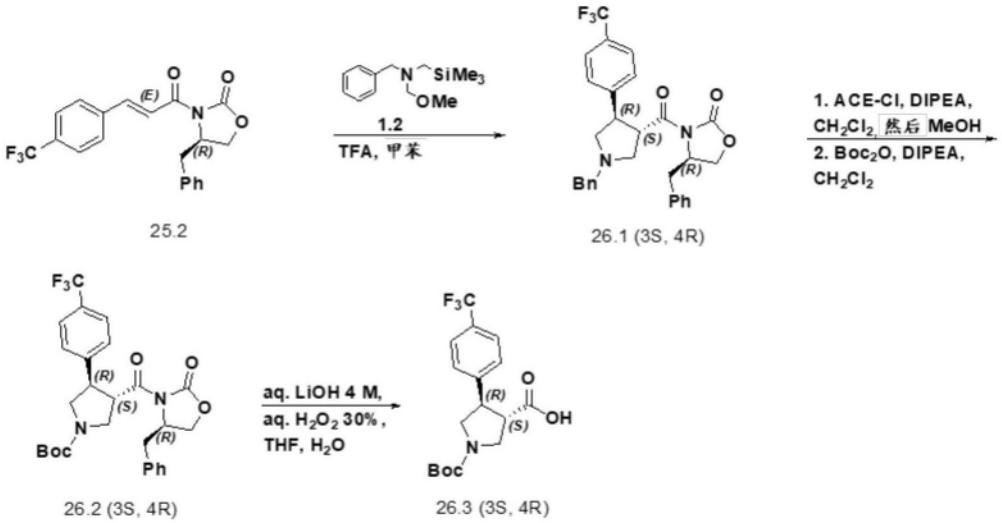
步骤3:(3R,4S)-3-[(4R)-苄基-2-氧代基-噁唑烷-3-羰基]-4-(4-三氟甲基苯基)-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(25.4)

[0461] 根据实施例1步骤2中描述的程序由中间体25.3(700mg,1.59mmol)、DIPEA(0.30mL,1.75mmol)和氯甲酸1-氯乙酯(0.42mL,3.97mmol)在CH_2Cl_2(30mL)中合成中间体25.4。在回流MeOH(30mL)中处理获得的粗品。除去挥发物后,使脱苄基化中间体与Boc_2O(0.52g,2.38mmol)和DIPEA(0.83mL,4.37mmol)在CH_2Cl_2(30mL)中反应。后处理后,将粗品通过快速色谱法纯化(PET/EtOAc,从70:20至50:50,v/v),以提供接近定量产率的中间体25.4(820mg,1.58mmol)。MS-ESI(+)m/z 519.4(M+H)。

步骤4:(3R,4S)-1-(叔丁氧基羰基)-4-(4-三氟甲基苯基)-吡咯烷-3-甲酸(25.5)

[0462] 根据实施例17步骤4中报道的程序由中间体25.4(1.40g,2.70mmol)、4.0M LiOH水溶液(2.7mL,10.79mol)和30% H_2O_2水溶液(4.13mL,40.50mol)在THF(50mL)和H_2O(12mL)中合成中间体25.5。后处理后,获得81%产率呈白色粉末的标题中间体25.5(0.79g,2.19mmol)。MS-ESI(-)m/z 358.6(M-H)。

实施例26:(3S,4R)-1-(叔丁氧基羰基)-4-(4-三氟苯基)-吡咯烷-3-甲酸(26.3)



步骤1:(4R)-苄基-3-[(3S,4R)1-苄基-4-(4-三氟甲基苯基)-吡咯烷-3-羰基]-噁唑烷-2-酮(26.1)

[0463] 根据实施例17步骤2的实验程序从中间体25.2(2.00g,5.32mmol)、中间体1.2(1.63mL,6.38mmol)和TFA(0.07mL,0.81mmol)开始在甲苯(20mL)中合成非对映异构体26.1。在后处理和色谱纯化(PET/EtOAc,从80:20至40:60,v/v)后,第一洗脱物是非对映异构体26.1(0.89g,1.75mmol)。产率:33%。MS-ESI(+)m/z 509.4(M+H)。

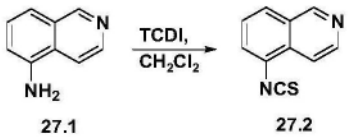
步骤2:(3S,4R)-3-[(4R)-苄基-2-氧代基-噁唑烷-3-羰基]-4-(4-三氟甲基苯基)-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(26.2)

[0464] 根据实施例1步骤2中描述的程序由中间体26.1(2.00g,3.93mmol)、DIPEA(0.75mL,4.32mmol)和氯甲酸1-氯乙酯(1.06mL,9.83mmol)在CH_2Cl_2(40mL)中合成中间体26.2。在回流MeOH(30mL)中处理获得的粗品。除去挥发物后,使脱苄基化中间体与Boc_2O(1.76g,7.86mmol)和DIPEA(2.05mL,11.796mmol)在CH_2Cl_2(40mL)中反应。后处理后,中间体26.2粗品按原样用于下一步骤。MS-ESI(+)m/z 519.4(M+H)。

步骤3:(3S,4R)-1-(叔丁氧基羰基)-4-(4-三氟甲基苯基)-吡咯烷-3-甲酸(26.3)

[0465] 根据实施例17步骤4中报道的程序由中间体26.2(上一步骤的粗品,3.93mmol)、4.0M LiOH水溶液(3.9mL,15.72mol)和30% H_2O_2水溶液(4.01mL,39.32mol)在THF(35mL)和H_2O(6mL)中合成中间体26.3。后处理后,获得呈白色粉末的标题中间体26.3(1.09g,3.03mmol,从6.1的产率:77%)。MS-ESI(-)m/z 358.6(M-H)。

实施例27:5-异硫代氰酰基异喹啉(27.2)

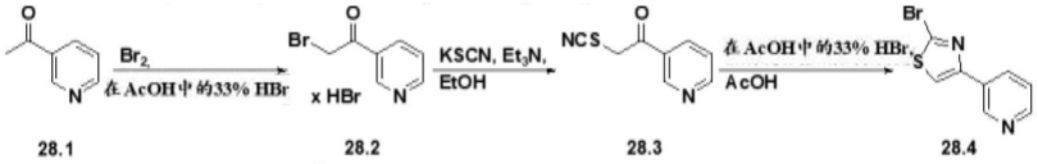


27.1 27.2

[0466] 将1,1'-硫代羰基二咪唑(3.78g,21.24mmol)添加到中间体27.1(2.04g)在CH_2Cl_2(20mL)中的搅拌溶液中,并且将反应在室温下搅拌24h。将混合物在减压下浓缩并且通过快速色谱法纯化(PET/EtOAc,从85:15至60:40v/v)。获得2.01g标题中间体27.2(76%)。

[0467] MS-ESI(+)m/z:187.3(M+H)。

实施例28:3-(2-溴-1,3-噻唑-4-基)吡啶(28.4)



步骤1:2-溴-1-(吡啶-3-基)乙酮盐酸盐(28.2)

[0468] 将溴(0.51mL,10.01mmol)添加到冷却在0℃的中间体28.1(1.10g,9.09mmol)在AcOH(10mL)中的33% HBr中的搅拌溶液中。然后将混合物缓慢温热至70℃并且反应1h。一旦冷却到室温,将获得的悬浮液倒入Et_2O(50mL)中,并且通过在真空下过滤收集固体,以得到2.47g中间体28.2(97%)。

[0469] MS-ESI(+)m/z:199.6(M+H),201.6(M+H)。

步骤2:硫氰酸2-氧代基-2-(吡啶-3-基)乙酯(28.3)

[0470] 将Et_3N(1.23mL,8.79mmol)添加到中间体28.2(2.47g,8.79mmol)在EtOH(40mL)中的搅拌悬浮液中以得到溶液,然后添加硫氰酸钾(0.94g,9.671mmol)并且将混合物在85℃下反应1h。一旦冷却至室温,将其倒入H_2O(50mL)和盐水(50mL)中,然后用EtOAc(3x50mL)萃取。将收集的有机层用盐水(50mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,并且在减压下浓缩,以得到1.53g中间体28.3,其按原样用于下一步骤。

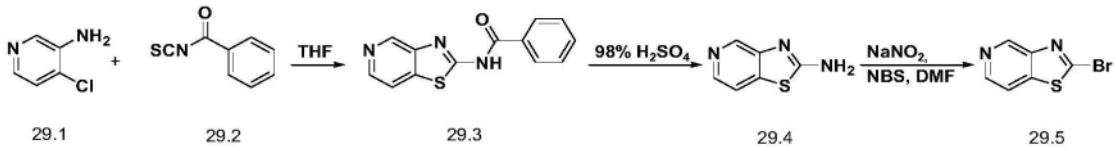
[0471] MS-ESI(+)m/z:178.7(M+H)。

步骤3:3-(2-溴-1,3-噻唑-4-基)吡啶(28.4)

[0472] 将来自上一步骤的粗品(8.79mmol)溶解在AcOH(7.5mL)中并且用在AcOH(15mL)中的33% HBr中在50℃下处理16h。一旦冷却至室温,将悬浮液倒入Et_2O(50mL)中并且在真空下过滤。将收集的固体溶解在H_2O(50mL)中并且添加$NaHCO_3$ ss水溶液至pH=8.0。将混合物用EtOAc(3x50mL)萃取,并且将收集的有机层用盐水(50mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,并且在减压下浓缩。在色谱纯化(CH_2Cl_2/MeOH,从98:2至93:7v/v)后,获得呈淡黄色固体的1.09g标题中间体28.4。产率:51%。

[0473] MS-ESI(+)m/z:240.5(M+H),242.5(M+H)。

实施例29:2-溴[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶(29.5)



步骤1:N-([1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-基)苯甲酰胺(29.3)

[0474] 在N_2气氛下将中间体29.1(500mg,3.89mmol)添加到中间体29.2(0.73mL,5.44mmol)在THF(15mL)中的搅拌溶液中。将如此获得的混合物在磁力搅拌下在50℃下反应18h。将混合物冷却至室温,将形成的沉淀物过滤,用THF(3mL)洗涤,在真空下在干燥箱中干燥,以获得898mg(3.52mmol)所希望的中间体29.3,其按原样用于下一步骤。产率:90%。MS-ESI(+)m/z:256.0(M+H);MS-ESI(-)m/z:253.9(M-H)。

步骤2:[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-胺(29.4)

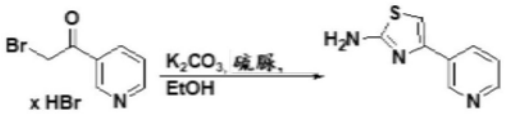
[0475] 在磁力搅拌下将中间体29.3在98% H_2SO_4中的溶液加热至110℃持续18h。然后将溶液冷却至室温,并且缓慢倒入维持在0℃的6M NaOH水溶液(30mL)中。将如此获得的固体滤出并且用EtOAc(3x10mL)和MeOH(3x5mL)洗涤。分离各相,并且将水层用EtOAc/MeOH(8:2,

v/v)萃取。将合并的有机物经无水Na_2SO_4干燥,并且蒸发至干燥,以提供所希望的粗制中间体29.4,其按原样用于下一步骤。MS-ESI(+)m/z:150.3(M+H)。

步骤3:2-溴[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶(29.5)

[0476] 将$NaNO_2$(122mg,1.76mmol)和N-溴琥珀酰亚胺(209mg,1.17mmol)添加到中间体29.4(上一步骤的粗品,1.17mmol)在DMF(5mL)中的搅拌溶液中,并且将混合物在室温下反应3h。将反应倒入H_2O(15mL)并且用EtOAc(3x15mL)萃取。将收集的有机层用盐水(25mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,并且在减压下浓缩。在色谱纯化(CH_2Cl_2/MeOH,从99:1至96:4v/v)后,获得80mg(0.37mmol)标题中间体29.5。产率:32%。MS-ESI(+)m/z:214.9(M+H),217.0(M+H)。

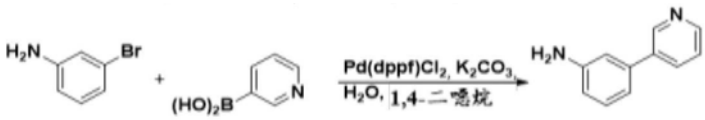
实施例30:4-(吡啶-3-基)-1,3-噻唑-2-胺(30.1)



28.2 30.1

[0477] 将硫脲(247mg,3.24mmol)和K_2CO_3(814mg,5.90mmol)添加到中间体28.2(830mg,2.95mmol)在EtOH(15mL)中的搅拌溶液中,并且将如此获得的混合物在回流条件下反应5h。冷却至室温后,在真空中除去溶剂,将残余物用ss $NaHCO_3$(50mL)吸收,并且在室温下继续搅拌1h。将水混合物用EtOAc(3x50mL)萃取,然后将有机层经无水Na_2SO_4干燥,并且蒸发至干燥以得到呈发黄固体的标题中间体30.1(500mg,2.82mmol)。产率:96%。MS-ESI(+)m/z:176.6(M+H)。

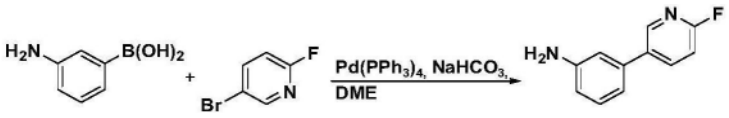
实施例31:3-(3-吡啶基)苯胺(31.3)



31.1 31.2 31.3

[0478] 在N_2气氛下将中间体31.1(2.32g,18.89mmol)溶解在1,4-二噁烷(75mL)和H_2O(25mL)中,然后按顺序添加K_2CO_3(8.02g,58.13mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$(532mg,0.73mmol)和中间体31.2(5.00g,14.53mmol)。将混合物在80℃下反应4h。因此,添加1M NaOH水溶液(100mL)并且将反应混合物用CH_2Cl_2(3x50mL)萃取。将合并的有机层用H_2O(100mL)和盐水(100mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,并且蒸发至干燥。通过快速色谱法纯化(CH_2Cl_2/MeOH,从100% CH_2Cl_2至95:5v/v CH_2Cl_2/MeOH)后,获得呈棕色固体的标题中间体31.3(2.02g,11.87mmol)。产率:82%。MS-ESI(+)m/z:171.4(M+H)。

实施例32:3-(6-氟吡啶-3-基)苯胺(32.3)

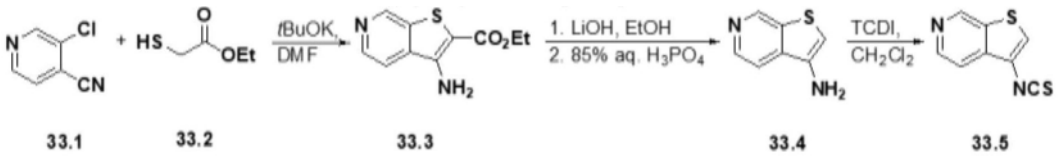


32.1 32.2 32.3

[0479] 向中间体32.2(0.38mL,3.65mmol)在DME(15mL)中的搅拌溶液中,条件$Pd(PPh_3)_4$(42mg,0.036mmol),搅拌10分钟后,然后按顺序添加中间体32.1(500mg,3.65mmol)和1.0M $NaHCO_3$水溶液(11mL,11.00mmol)。将混合物在回流条件下反应3h。冷却后,添加H_2O(100mL)和EtOAc(50mL),分离各相,并且将水相用EtOAc(2x50mL)萃取。将合并的有机层用H_2O

(50mL)和盐水(50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,并且蒸发至干燥。在后处理和色谱纯化(PET/EtOAc,从95/5至75/25,v/v)后,获得标题中间体32.3(618mg,3.28mmol),产率90%。MS-ESI(+)m/z:189.4(M+H)。

实施例33:3-异硫氰酸噻吩并[2,3-c]吡啶(33.5)



33.1 33.2 33.3 33.4 33.5

步骤1:3-氨基噻吩并[2,3-c]吡啶-2-甲酸乙酯(33.3)

[0480] 向冷却至0℃的中间体33.1(1.5g,10.83mmol)在DMF(9mL)中的搅拌溶液中按顺序添加中间体33.2(1.19mL,10.83mmol)和tBuOK(1.21g,10.83mmol)并且将所得溶液在0℃下反应30min,然后在室温下16h。将混合物缓慢倒入维持在磁力搅拌下的H_2O(40mL)中,过滤收集如此获得的棕色固体并且诸如用于进一步处理。

[0481] MS-ESI(+)m/z:220.8(M+H);MS-ESI(-)m/z:222.9(M-H)。

步骤2:噻吩并[2,3-c]吡啶-3-胺(33.4)

[0482] 将LiOH(216.mg,9.00mmol)添加到33.3(上一步骤的粗品,大约500mg,2.25mmol)在EtOH(15mL)中的搅拌溶液中,并且将混合物在回流下搅拌16h。将悬浮液冷却至室温,然后添加1N HCl水溶液(5.5mL)和H_2O(50mL)(pH约6),并且通过过滤收集如此获得的黄色沉淀物。将所得固体溶解在85% H_3PO_4水溶液(3.6mL)中并且在60℃下搅拌16h。将溶液冷却至室温,并且在磁力搅拌下缓慢倒入维持在0℃的5M NaOH水溶液(18.6mL)中。将沉淀物过滤并且用EtOAc(20mL)洗涤。分离各相,并且将水相用EtOAc(2x10mL)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,并且蒸发至干燥。将粗制中间体33.4直接用于下一步骤。

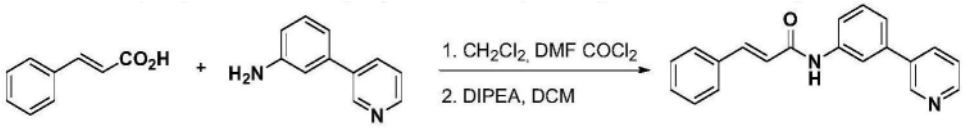
[0483] MS-ESI(+)m/z:150.9(M+H);MS-ESI(-)m/z:149.7(M-H)

步骤3:3-异硫氰酸噻吩并[2,3-c]吡啶(33.5)

[0484] 根据实施例27中报道的程序由中间体33.4(上一步骤的粗品,2.25mmol)和TCDI(0.60g,3.37mmol)在CH_2Cl_2(20mL)中合成中间体33.5。色谱纯化(PET/EtOAc)后,从33.1获得21.5g标题中间体33.5,产率27%。

[0485] MS-ESI(+)m/z:193.4(M+H)。

实施例34:(2E)-3-苯基-N-[3-(吡啶-3-基)苯基]丙-2-烯酰胺(34.1)

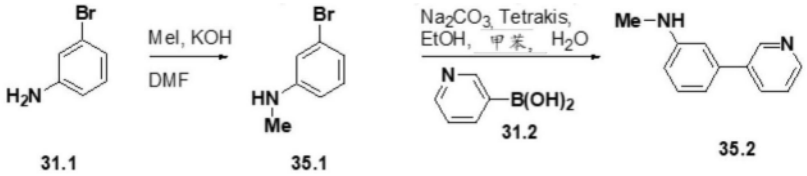


17.1 31.3 34.1

[0486] 将草酰氯(0.27mL,3.10mmol)添加到冷却在0℃-5℃的中间体17.1(300mg,2.03mmol)在CH_2Cl_2(10mL)和DMF(2滴)中的搅拌溶液中,并且将混合物在室温下反应4h。在减压下除去挥发物,将粗品溶解在CH_2Cl_2(15mL)中并且向所得溶液中添加中间体31.3(390mg,2.23mmol)和DIPEA(0.39mL,2.23mmol)。将混合物搅拌16h,然后用柠檬酸水溶液0.5M(3x20mL)、盐水(20mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,并且在减压下浓缩。色谱纯化后,获得标题中间体34.1,产率74%。

[0487] MS-ESI(+)m/z:301.4(M+H)。

实施例35:N-甲基-3-(吡啶-3-基)苯胺(35.2)



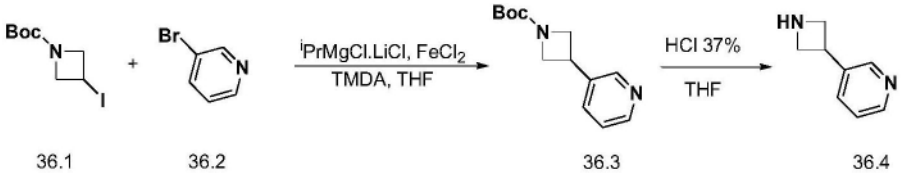
步骤1:3-溴-N-甲基苯胺(35.1)

[0488] 将KOH(179mg,3.20mmol)和MeI(0.18mL,2.91mmol)按顺序添加到中间体31.1(0.32mL,2.91mmol)在DMF(3mL)中的搅拌溶液中并且在室温下继续磁力搅拌3天。将混合物倒入H_2O(50mL)中并且用EtOAc(3x20mL)萃取。将合并的有机层用H_2O(50mL)和盐水(50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,并且蒸发至干燥。通过快速色谱法纯化(PET/EtOAc,从100% PET至8:2v/v PET/EtOAc)后,获得标题中间体35.1(275mg,1.48mmol)。产率:91%。MS-ESI(+)m/z:185.9,187.9(M+H)。

步骤2:N-甲基-3-(吡啶-3-基)苯胺(35.2)

[0489] 向中间体35.1(270mg,1.45mmol)在EtOH/甲苯(1:1v/v,10mL)中的脱气溶液中按顺序添加中间体30.2(193mg,1.57mmol)和Na_2CO_3(900mg,8.49mmol)在H_2O(4mL)中的溶液并且将混合物在80℃下反应21h。将混合物用EtOAc(3x20mL)萃取。将合并的有机层用H_2O(30mL)和盐水(30mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,并且蒸发至干燥。通过快速色谱法纯化(PET/EtOAc,从100% PET至6:4v/v PET/EtOAc)后,获得呈淡黄色油状物的标题中间体35.2(156mg,0.85mmol)。产率:59%。MS-ESI(+)m/z:185.0(M+H)。

实施例36:3-(氮杂环丁烷-3-基)吡啶(36.4)



步骤1:3-(吡啶-3-基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(36.3)

[0490] 在N_2气氛下将在THF中的^{i}PrMgCl·LiCl 1.3M(9.7mL,12.61mmol)逐滴添加到中间体36.2(2.00g,12.61mmol)在干THF(12mL)中的搅拌溶液中,并且将所得混合物在室温下搅拌2h。同时,在配备有滴液漏斗的第二三颈圆烧瓶中,制备中间体36.1(1.09mL,6.29mmol)、氯化铁(II)(80mg,0.63mol)和四甲基乙二胺(0.09mL,0.63mmol)在THF(40mL)中的溶液,并且冷却在0℃-5℃。然后将第一烧瓶的内容物缓慢逐滴添加到第二烧瓶中,保持内部温度低于5℃。一旦添加完成,就将混合物在室温下剧烈搅拌3h并且然后在真空下通过硅藻土垫过滤,将残余固体用EtOAc(30mL)洗涤。将收集的有机液体用H_2O(50mL)、盐水(50mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,并且在减压下浓缩。色谱纯化(CH_2Cl_2/MeOH,从98:2至94:6,v/v)后,获得1.24g中间体36.3。

[0491] 产率:42%

[0492] MS-ESI(+)m/z:235.2(M+H)。

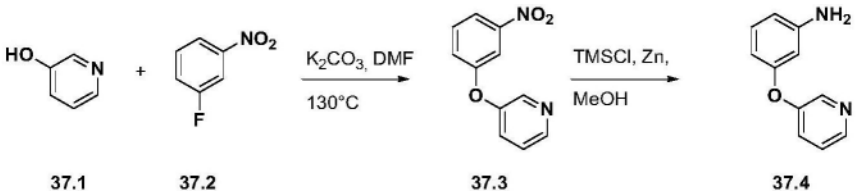
步骤2:3-(氮杂环丁烷-3-基)吡啶(36.4)

[0493] 将中间体36.3(0.50g,2.13mol)在THF(20mL)中的搅拌溶液用HCl 37%水溶液

(0.61mL,8.52mmol)在40℃下处理2h。将所得溶液通过添加$NaHCO_3$ ss水溶液碱化至pH＝8.0并且在减压下除去挥发物。将粗品通过反相快速色谱法纯化(固定相:RP-18,用H_2O/MeOH洗脱,从80:20至25:75,v/v),以得到呈白色粉末的标题中间体36.4,产率77％。

[0494] MS-ESI(+)m/z:176.2(M+H+MeCN)。

实施例37:3-(吡啶-3-基氧基)苯胺(37.4)



37.1 37.2 37.3 37.4

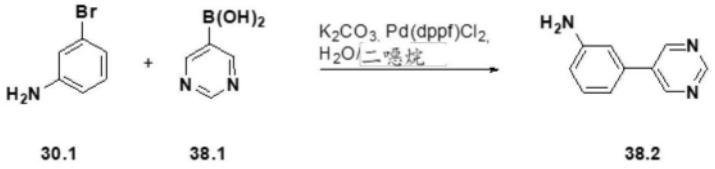
步骤1:3-(3-硝基苯氧基)吡啶(37.3)

[0495] 将K_2CO_3(1.96g,14.17mmol)和中间体37.2(0.76mL,7.09mmol)按顺序添加到维持在N_2气氛下的中间体37.1(674mg,7.09mmol)在干DMF(10mL)中的搅拌溶液中,并且在130℃下继续搅拌48h。将混合物倒入H_2O(150mL)中并且用CH_2Cl_2(3x30mL)萃取。将合并的有机层用H_2O(80mL)和盐水(500mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,并且蒸发至干燥。通过快速色谱法纯化(PET/EtOAc,从100％ PET至1:1v/v PET/EtOAc)后,获得呈棕色油状物的所希望的中间体37.3(805mg,3.72mmol)。产率:53％。MS-ESI(+)m/z:217.0(M+H)。

步骤2:3-(吡啶-3-基氧基)苯胺(37.4)

[0496] 将12N HCl(3.08mL,37.00mmol)和锌(726mg,11.10mmol)按顺序添加到中间体37.3(800mg,3.70mmol)在MeOH(30mL)中的溶液中,并且在室温下继续搅拌1h。将催化剂经硅藻土垫过滤,将液体用H_2O(50mL)稀释并且用EtOAc(2x20mL)洗涤。将水层用ss $NaHCO_3$水溶液处理至pH＝9并且用EtOAc(3x50mL)萃取。将合并的有机层用H_2O(50mL)和盐水(50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,并且蒸发至干燥。获得呈黄色固体的标题中间体37.4(579mg,3.11mmol)。产率:84％。MS-ESI(+)m/z:187.1(M+H)。

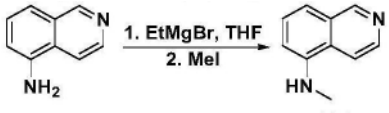
实施例38:3-(吡啶-3-基氧基)苯胺(38.2)



30.1 38.1 38.2

[0497] 根据实施例100中描述的程序从中间体30.1(0.31mL,2.91mmol)、中间体38.1(468mg,3.78mmol)、K_2CO_3(1.60g,11.63mmol)和Pd(dppf)Cl_2(106mg,0.15mmol)开始在H_2O(4mL)和1,4-二噁烷(12mL)中制备中间体38.2。在80℃下继续搅拌4h。通过后处理和快速色谱法纯化(CH_2Cl_2/MeOH,从100％ CH_2Cl_2至95:5v/v CH_2Cl_2/MeOH)后,获得呈白色结晶固体的标题中间体38.2(446mg,2.61mmol)。产率:90％。MS-ESI(+)m/z:172.1(M+H)。

实施例39:N-甲基异喹啉-5-胺(39.1)

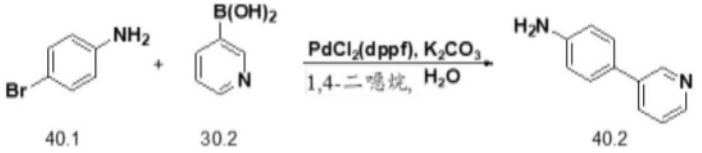


27.1 39.1

[0498] 将在Et_2O中的3.0M EtMgBr(1.16mL,3.47mmol)逐滴添加到维持在N_2气氛下的中间体27.1(500mg,3.47mmol)在THF(8mL)中的溶液中。5分钟后,逐滴添加MeI(195mL,

3.12mmol)并且将所得精细悬浮液在室温下反应3h。将混合物倒入H_2O(30mL)中并且用EtOAc(3x10mL)萃取。将合并的有机层用0.5M柠檬酸水溶液(30mL)、H_2O(30mL)和盐水(30mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,并且蒸发至干燥。通过快速色谱法纯化(DCM/MeOH,从98:2v/v至94:6v/v)后,获得标题中间体39.1(265mg,1.66mmol)。产率:48%。MS-ESI(+)m/z:159.2(M+H)。

实施例40:4-(吡啶-3-基)苯胺(40.2)

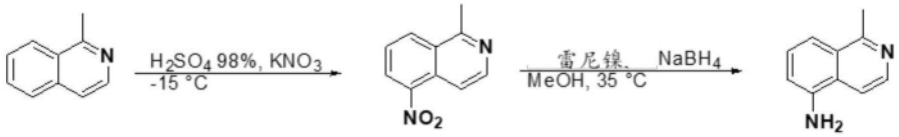


40.1 30.2 40.2

[0499] 将K_2CO_3(3.24g,23.48mmol)和[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)(0.22g,0.29mmol)添加到中间体40.1(1.00g,5.81mmol)和中间体30.2(0.94g,7.64mmol)在1,4-二噁烷(30mL)和H_2O(12mL)中的搅拌溶液中。将所得混合物在110℃下反应16h。一旦冷却至室温,就将反应用EtOAc(30mL)稀释并且在真空下通过硅藻土垫过滤。收集液体,分离两相并且将水相用EtOAc(2x15mL)萃取。将收集的有机层用盐水(30mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,并且在减压下浓缩。色谱纯化(CH_2Cl_2/MeOH,从99:1至95:5)后,获得0.70g标题中间体40.2。产率:71%

[0500] MS-ESI(+)m/z:171.3(M+H)。

实施例41:1-甲基异喹啉-5-胺(41.3)



41.1 41.2 41.3

步骤1:1-甲基-5-硝基异喹啉(41.2)

[0501] 将KNO_3(353mg,3.49mmol)在H_2SO_4 98%(2mL)中的溶液逐滴添加到冷却在-15℃的中间体41.1(500mg,3.49mmol)在H_2SO_4 98%(2mL)中的搅拌溶液中。允许在室温下搅拌混合物并且反应3h。然后谨慎地将混合物倒入5.0M NaOH水溶液(20mL)中并且用CH_2Cl_2(3x20mL)萃取。将收集的有机相经Na_2SO_4干燥并且在减压下浓缩,以得到650mg呈淡黄色粉末的中间体41.2。产率:定量。

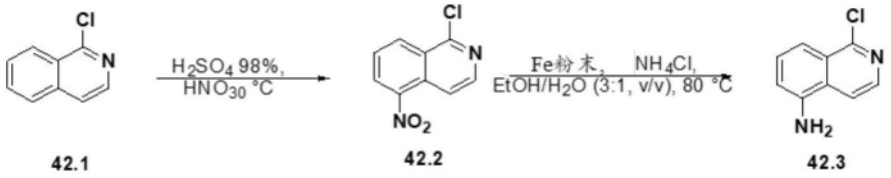
[0502] MS-ESI(+)m/z:189.1(M+H)。

步骤2:1-甲基异喹啉-5-胺(41.3)

[0503] 将水性雷尼镍悬浮液(1.5mL)添加到中间体41.2(650mg,3.45mmol)在MeOH(10mL)中的搅拌溶液中,并且将反应温热在35℃。然后分批添加硼氢化钠(262mg,6.91mmol)。5min后,将反应在真空下通过硅藻土垫过滤,将固体用CH_2Cl_2(30mL)洗涤。将液体在减压下浓缩,将粗品溶解在CH_2Cl_2(20mL)中,然后用盐水(20mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,并且在减压下浓缩,以得到505mg标题中间体41.3。产率:92%

[0504] MS-ESI(+)m/z:159.3(M+H)。

实施例42:1-氯异喹啉-5-胺(42.3)



42.1 42.2 42.3

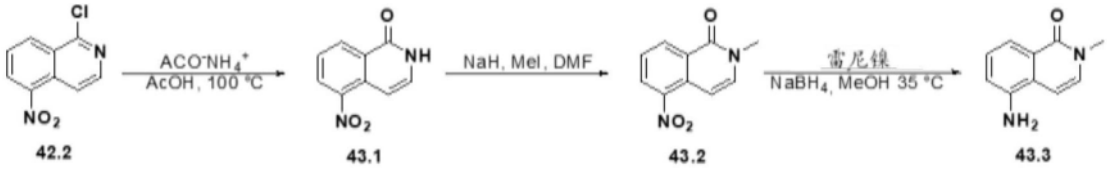
步骤1:1-氯-5-硝基异喹啉(42.2)

[0505] 向冷却至0℃的中间体42.1(500mg,3.06mmol)在98％ H_2SO_4(2.3mL)中的搅拌溶液中添加发烟HNO_3(0.44mL,10.70mmol)并且将所得溶液在室温下反应3h。然后将溶液缓慢倒入冷却至0℃的6M NaOH水溶液中,并且通过过滤收集如此获得的固体并且在真空下干燥。诸如将产物不经进一步纯化使用。MS-ESI(+)m/z:209.4(M+H)。

步骤2:1-氯异喹啉-5-胺(42.3)

[0506] 向中间体42.2(200mg,0.96mmol)在EtOH/H_2O(3:1v/v,6mL)中的搅拌溶液中按顺序添加粉末铁(289mg,5.18mmol)和NH_4Cl(31mg,0.58mmol)。将混合物在80℃下反应1h。冷却至室温后,在真空中蒸发溶剂并且使残余物经受色谱纯化(CH_2Cl_2/MeOH,从98:2至90:10v/v),以得到呈棕色固体获得的标题中间体42.3(152mg,0.85mmol)。产率:89％。MS-ESI(+)m/z:179.2(M+H)。

实施例43:5-氨基-2-甲基异喹啉-1(2H)-酮(43.3)



42.2 43.1 43.2 43.3

步骤1:5-硝基异喹啉-1(2H)-酮(43.1)

[0507] 将中间体42.2(1.00g,4.79mmol)和乙酸铵(3.69g,47.94mmol)在AcOH(10mL)中的混合物在100℃下搅拌3h。一旦冷却到室温,将反应倒入H_2O/冰(120mL)。将如此获得的黄色沉淀物在真空下过滤,将固体用H_2O(2x10mL)洗涤。将收集的固体在减压下与丙酮共蒸发,以得到0.61g中间体43.1。

[0508] 产率:67％

[0509] MS-ESI(-)m/z:189.1(M-H)。

步骤2:2-甲基-5-硝基异喹啉-1(2H)-酮(43.2)

[0510] 将中间体43.1(500mg,2.63mmol)添加到NaH 60％在DMF(5mL)中的矿物油(420mg,10.517mmol)中的搅拌悬浮液中。5min后,添加甲基碘(0.21mL,3.42mmol),并且将混合物在室温下搅拌2h。将如此获得的悬浮液用EtOAc(50mL)稀释,用0.5M柠檬酸(30mL)、盐水(50mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,并且在减压下浓缩。色谱纯化(CH_2Cl_2/MeOH,从98.5:1.5至94.6v/v)后,获得520mg中间体43.2。

[0511] 产率:97％

[0512] MS-ESI(-)m/z:203.3(M-H)。

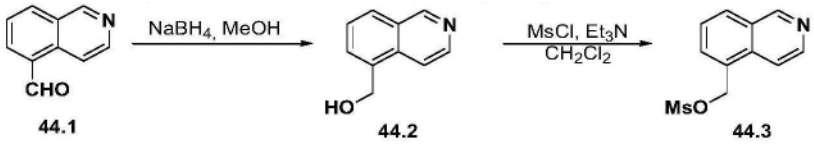
步骤3:5-氨基-2-甲基异喹啉-1(2H)-酮(43.3)

[0513] 根据实施例41步骤2中报告的程序由中间体48.2(570mg,2.79mmol)、水性雷尼镍悬浮液(2mL)和硼氢化钠(212mg,5.58mmol)合成中间体43.3。后处理后,获得379mg标题中间体43.3。

[0514] 产率:78%

[0515] MS-ESI(+)m/z:175.2(M+H)。

实施例44:甲磺酸异喹啉-5-基甲酯(44.3)



步骤1:异喹啉-5-基甲醇(44.2)

[0516] 向冷却至0℃-5℃的中间体44.1(300mg,1.91mmol)在MeOH(8mL)中的溶液中添加硼氢化钠(87mg,2.29mmol),并且将混合物搅拌2h。然后将反应倒入EtOAc(30mL)中,用盐水(20mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,并且在减压下浓缩,以得到285mg中间体44.2。

[0517] 产率:94%

[0518] MS-ESI(+)m/z:160.3(M+H)。

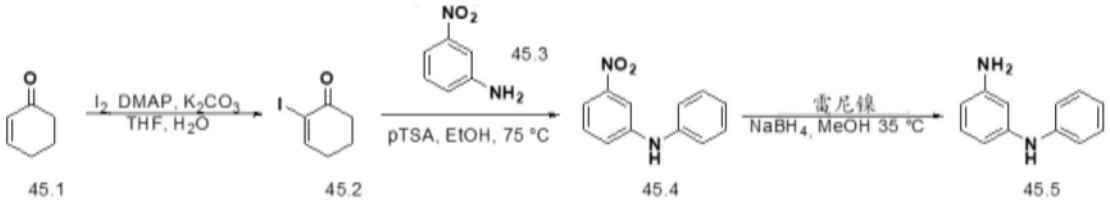
步骤2:甲磺酸异喹啉-5-基甲酯(44.3)

[0519] 将甲基磺酰氯(0.20mL,2.64mmol)和Et_3N(0.74mL,5.28mmol)添加到中间体44.2(280mg,1.76mmol)在CH_2Cl_2(10mL)中的搅拌溶液中,并且将所得混合物在室温下搅拌16h。将反应倒入H_2O(15mL)中,分离两相并且将水相用CH_2Cl_2(2x15mL)萃取。将收集的有机层用盐水(20mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,并且在减压下浓缩。色谱纯化(CH_2Cl_2/MeOH,从99:1至95:5,v/v)后,获得117mg标题中间体44.3。

[0520] 产率:28%。

[0521] MS-ESI(+)m/z:178.3(M+H-MsO+MeCN)。

实施例45:N-苯基苯-1,3-二胺(45.5)



步骤1:2-碘环己-2-烯-1-酮(45.2)

[0522] 将中间体45.1(1.50mL,15.76mmol)、碘(6.00g,23.64mmol)、DMAP(1.92g,15.76mmol)和K_2CO_3(2.61g,18.91mmol)在THF/H_2O(50mL,1:1v/v)中的混合物在室温下剧烈搅拌45min。将获得的深色混合物倒入EtOAc(50mL)中,用$Na_2S_2O_3$ ss水溶液(2x50mL)、盐水(50mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,并且在减压下浓缩。色谱纯化(PET/EtOAc,从98:2至90:10v/v)后,获得0.59g中间体45.2。

[0523] 产率:17%。

步骤2:3-硝基-N-苯基苯胺(45.4)

[0524] 将pTSA(0.15g,0.80mmol)添加到中间体45.2(0.59g,2.68mmol)和中间体45.3(0.37g,2.68mmol)在EtOH(4mL)中的搅拌溶液中,并且将反应在75℃下搅拌90min。一旦冷却到室温,将混合物倒入EtOAc(25mL)中,用$NaHCO_3$ ss水溶液(20mL)、盐水(20mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,并且在减压下浓缩,以得到145mg中间体45.4,其按原样用于下一步骤。

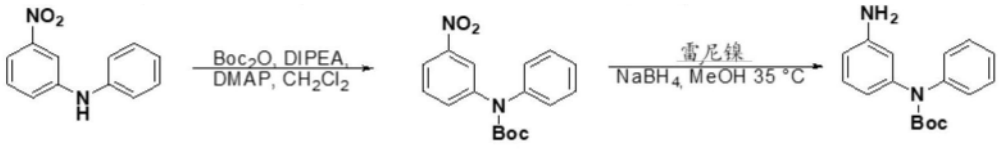
[0525] 产率:25%。

[0526] MS-ESI(+)m/z:215.4(M+H)。

步骤3:N-苯基苯-1,3-二胺(45.5)

[0527] 根据实施例41步骤2中报告的程序由中间体45.4(491mg,2.29mmol)、水性雷尼镍悬浮液(1.03mL)和硼氢化钠(173mg,4.58mmol)合成中间体45.5。后处理以及通过快速色谱法纯化(PET/EtOAc,从9:1至1:1v/v)后,获得呈黄色固体的标题中间体45.5(350mg,1.90mmol)。产率:83%。MS-ESI(+)m/z:185.1(M+H)。

实施例46:(3-氨基苯基)苯基氨基甲酸叔丁酯(46.2)



45.4 46.1 46.2

步骤1:(3-硝基苯基)苯基氨基甲酸叔丁酯(46.1)

[0528] 将DMAP(16mg,0.13mmol)和DIPEA(0.23mL,1.31mmol)添加到在CH_2Cl_2(10mL)中的中间体45.4(140mg,0.653mmol)、Boc_2O(214mg,0.98mmol)的搅拌溶液中。36h后,将反应倒入H_2O(10mL),分离两相并且将水相用CH_2Cl_2(2x5mL)萃取。将收集的有机层用柠檬酸0.5M水溶液(15mL)、盐水(15mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,并且在减压下浓缩。色谱纯化(PET/EtOAc,从90:10至60:40v/v)后,获得210mg中间体46.1。

[0529] 产率:99%。

[0530] MS-ESI(+)m/z:215.3(M+H-100)。

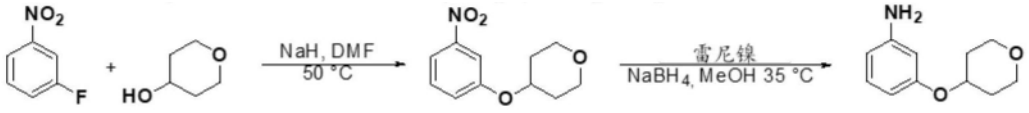
步骤2:(3-氨基苯基)苯基氨基甲酸叔丁酯(46.2)

[0531] 根据实施例41步骤2中报告的程序由中间体46.1(210mg,0.66mmol)、水性雷尼镍悬浮液(0.3mL)和在MeOH(5mL)中的硼氢化钠(51mg,1.37mmol)合成中间体46.2。后处理后,获得172mg标题中间体46.2。

[0532] 产率:91%。

[0533] MS-ESI(+)m/z:285.3(M+H),185.3(M+H-100)。

实施例47:3-(四氢-2H-吡喃-4-基氧基)苯胺(47.4)



47.1 47.2 47.3 47.4

步骤1:4-(3-硝基苯氧基)四氢-2H-吡喃(47.3)

[0534] 将中间体47.1(1.00mL,9.39mmol)和中间体47.2(1.16mL,12.20mmol)在DMF(10mL)中的混合物用在矿物油中的NaH 60%(0.75g,18.78mmol)在50℃下处理5h。一旦冷却至室温,就将反应倒入EtOAc(30mL),用H_2O(30mL)、盐水(20mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,并且在减压下浓缩。色谱纯化(PET/EtOAc,从90:10至65:35v/v)后,获得545mg中间体47.3。产率:26%

[0535] MS-ESI(-)m/z:222.1(M-H)

步骤2:3-(四氢-2H-吡喃-4-基氧基)苯胺(47.4)

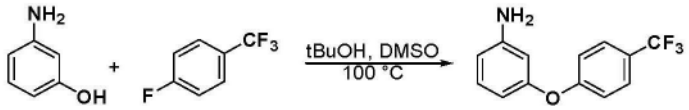
[0536] 根据实施例41步骤2中报告的程序由中间体47.3(540mg,2.42mmol)、水性雷尼镍

悬浮液(0.5mL)和在MeOH(7mL)中的硼氢化钠(184mg,4.84mmol)合成中间体47.4。后处理后,获得332mg标题中间体47.4。

[0537] 产率:72%。

[0538] MS-ESI(+)m/z:285.3(M+H)。

实施例48:3-[4-(三氟甲基)苯氧基]苯胺(48.3)

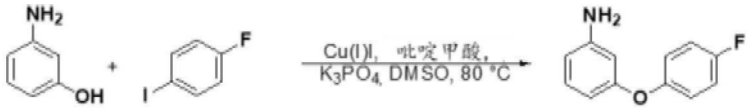


48.1 48.2 48.3

[0539] 将中间体48.1(100mg,0.91mmol)、中间体48.2(150mg,0.91mmol)和^{t}BuOK(118mg,1.05mmol)在DMSO(2mL)中的搅拌溶液在100℃下搅拌16h。一旦冷却到室温,将反应倒入EtOAc(15mL),用H_2O(2x10mL)、盐水(10mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,并且在减压下浓缩。色谱纯化(PET/EtOAc,从90:10至65:35v/v)后,获得呈玻璃状淡黄色固体的标题中间体48.3,产率77%。

[0540] MS-ESI(+)m/z:254.1(M+H)。

实施例49:3-(4-氟苯氧基)苯胺(49.2)

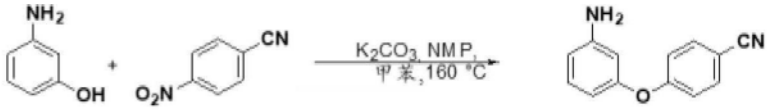


48.1 49.1 49.2

[0541] 将中间体48.1(250mg,2.29mmol)、中间体49.1(0.22mL,1.91mmol)、Cu(I)I(18mg,0.09mmol)、K_3PO_4(767mg,3.82mmol)和吡啶甲酸(24mg,0.19mmol)插入管中,将所述管用N_2回填(3次)。然后添加DMSO(5mL),将管密封,并且将所得混合物在80℃下搅拌24h。一旦冷却到室温,将反应倒入EtOAc(25mL),用H_2O(2x20mL)、盐水(20mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,并且在减压下浓缩。色谱纯化(PET/EtOAc,从95:5至70:30v/v)后,获得呈发白固体的标题中间体49.2,产率77%。

[0542] MS-ESI(+)m/z:244.5(M+H+MeCN)。

实施例50:4-(3-氨基苯氧基)苯甲腈(50.2)

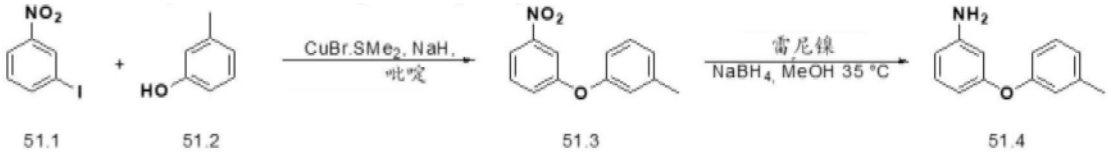


48.1 50.1 50.2

[0543] 将在N_2气氛下的中间体48.1(1.00g,9.16mmol)、中间体50.1(1.36g,9.16mmol)和K_2CO_3(1.52g,10.99mmol)在甲苯(7mL)和N-甲基-2-吡咯烷酮(14mL)中的混合物在160℃下在共沸条件下反应3h。一旦冷却到室温,将反应倒入EtOAc(40mL),用H_2O(2x30mL)、盐水(30mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,并且在减压下浓缩。色谱纯化(PET/EtOAc,从95:5至70:30v/v)后,获得呈淡黄色固体的标题中间体50.2,产率58%。

[0544] MS-ESI(+)m/z:211.3(M+H)。

实施例51:3-(3-甲基苯氧基)苯胺(51.4)



51.1 51.2 51.3 51.4

步骤1:1-甲基-3-(3-硝基苯氧基)苯(51.3)

[0545] 将中间体51.1(1.00g,3.40mmol)、中间体51.2(0.37g,3.40mmol)、在矿物油中的NaH 60%(0.27g,6.80mmol)和溴化铜(I)二甲基硫醚络合物(0.91g,4.42mmol)在吡啶(7mL)中的混合物在115℃下搅拌24h。一旦冷却到室温,将反应倒入EtOAc(25mL)和3.0M HCl(40mL)中。将双相混合物在真空下通过硅藻土垫过滤,将残余固体用EtOAc(2x10mL)洗涤。分离两相并且将水相用EtOAc(3x15mL)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,并且在减压下浓缩。色谱纯化(PET/EtOAc,从95:5至80:20v/v)后,获得0.40g中间体51.3。

[0546] 产率:51%。

[0547] MS-ESI(-)m/z:228.6(M+H)。

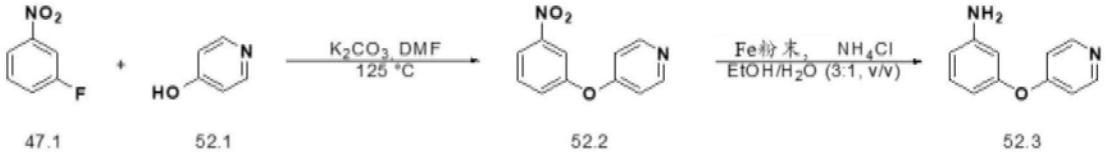
步骤2:3-(3-甲基苯氧基)苯胺(51.4)

[0548] 根据实施例41步骤2中报告的程序由中间体94.2(0.40g,21.74mmol)、水性雷尼镍悬浮液(0.5mL)和硼氢化钠(0.13mg,3.49mmol)合成中间体51.3。后处理和色谱纯化(PET/EtOAc,从90:10至70:30,v/v)后,获得0.27g呈无色油状物的标题中间体51.4。

[0549] 产率:77%

[0550] MS-ESI(+)m/z:200.3(M+H)。

实施例52:3-(吡啶-4-基氧基)苯胺(52.3)



47.1 52.1 52.2 52.3

步骤1:4-(3-硝基苯氧基)吡啶(52.2)

[0551] 将中间体47.1(1.00g,7.09mmol)、中间体52.1(0.67g,7.09mmol)和K_2CO_3(1.96g,14.17mmol)在DMF(7mL)中的混合物在125℃下搅拌18h。一旦冷却到室温,将反应倒入EtOAc(40mL),用H_2O(2x30mL)、盐水(30mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,并且在减压下浓缩。色谱纯化(PET/EtOAc,从90:10至50:50v/v)后,获得呈黄色固体的中间体52.2,产率22%。

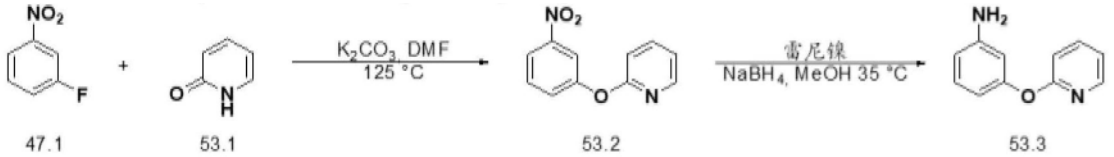
[0552] MS-ESI(+)m/z:217.3(M+H)。

步骤2:3-(吡啶-4-基氧基)苯胺(52.3)

[0553] 根据实施例42的步骤2中报道的程序由中间体52.2(1.10g,5.09mmol)、粉末铁(1.53g,27.48mmol)和NH_4Cl(163mg,3.05mmol)在EtOH/H_2O(3:1v/v,25mL)中合成中间体52.3。在后处理和色谱纯化(CH_2Cl_2/MeOH,从98:2至90:10v/v)后,获得635mg(3.41mmol)呈黄色固体的标题中间体52.3。产率:67%

[0554] MS-ESI(+)m/z:187.3(M+H)

实施例53:3-(吡啶-2-基氧基)苯胺(53.3)



47.1 53.1 53.2 53.3

步骤1:2-(3-硝基苯氧基)吡啶(53.2)

[0555] 将中间体47.1(1.00g,7.09mmol)、中间体53.1(0.81g,8.50mmol)和K_2CO3(1.96g,14.17mmol)在DMF(10mL)中的混合物在125℃下搅拌24h。一旦冷却到室温,将反应倒入EtOAc(40mL),用H_2O(40mL)和盐水(40mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,并且在减压下浓缩。色谱纯化(CH_2Cl_2/MeOH,从99:1至96:4,v/v)后,获得1.35g中间体53.2。

[0556] 产率:87%。

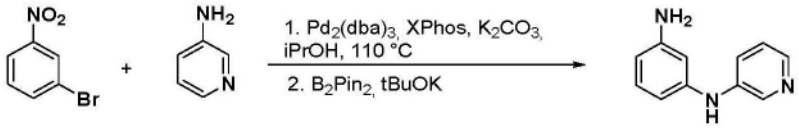
[0557] MS-ESI(+)m/z:217.3(M+H)。

步骤2:3-(吡啶-2-基氧基)苯胺(53.3)

[0558] 根据实施例41的步骤2中报道的程序由中间体53.2(1.35g,6.24mmol)、粉末铁(1.89g,33.84mmol)和NH_4Cl(203mg,3.80mmol)在EtOH/H_2O(3:1v/v,40mL)中合成中间体53.3。在后处理和色谱纯化(CH_2Cl_2/MeOH,从98:2至90:10v/v)后,获得628mg(3.37mmol)呈黄色固体的标题中间体53.3。产率:54%

[0559] MS-ESI(+)m/z:187.3(M+H)

实施例54:N-(吡啶-3-基)苯-1,3-二胺(54.3)



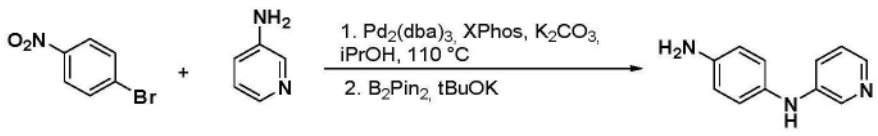
54.1 54.2 54.3

[0560] 在置于N_2气氛下的火焰干燥的密闭管中添加中间体54.1(1.05g,5.19mmol)、$Pd_2(dba)_3$(43mg,0.05mmol)、咕吨(Xantphos)(136mg,0.23mmol)和K_2CO_3(1.30g,9.43mmol)。将烧瓶在真空下排空,并且用N_2重新填充3次。然后添加中间体54.2(0.44g,4.18mmol)在^{i}PrOH(6mL)中的溶液,将管密封,并且将混合物在110℃下剧烈搅拌18h。一旦冷却到室温,谨慎添加双(频哪醇合)二硼(3.59g,14.5mmol)和^{t}BuOK(0.85g,7.55mmol),将管密封并且将混合物在110℃下搅拌2h。一旦冷却到室温,将反应倒入EtOAc/H_2O(50mL,2:1v/v)并且将双相混合物在真空下通过硅藻土垫过滤,将残余固体用EtOAc(2x15mL)洗涤。收集液体,分离两相并且将水相用EtOAc(3x25mL)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,并且在减压下浓缩。色谱纯化(CH_2Cl_2/MeOH,从99:1至93:7,v/v)后,获得0.34g标题中间体54.3。

[0561] 产率:38%。

[0562] MS-ESI(-)m/z:186.1(M+H)。

实施例55:N-(吡啶-3-基)苯-1,4-二胺(55.2)



55.1 54.2 55.2

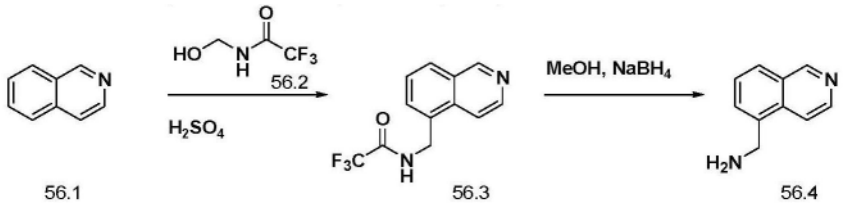
[0563] 根据实施例54中报道的程序由中间体55.1(224mg,1.11mmol)、中间体54.2(95mg,1.01mmol)、$Pd_2(dba)_3$(9mg,0.01mmol)、咕吨(29mg,0.0.5mmol)和K_2CO_3(279mg,2.02mmol)

合成中间体55.2。在第二步骤中,添加双(频哪醇合)二硼(1.024g,4.04mmol)和tBuOK(226mg,2.02mmol)。后处理和色谱纯化(CH_2Cl_2/MeOH,从99:1至93:7,v/v)后,获得145mg标题中间体55.2。

[0564] 产率:77%。

[0565] MS-ESI(-)m/z:186.1(M+H)。

实施例56:1-(异喹啉-5-基)甲胺(56.4)



步骤1:2,2,2-三氟-N-(异喹啉-5-基甲基)乙酰胺(56.3)

[0566] 将中间体56.2(1.43g,10.00mmol)分批添加到冷却在0℃-5℃的中间体56.1(1.29g,10.00mmol)在浓H_2SO_4(50mL)中的搅拌溶液中。在0℃-5℃下继续搅拌15min,然后允许将反应温热至室温并且搅拌另外16h。将混合物谨慎倒入搅拌冰(200g)中,然后逐滴添加氨28%(130mL)直到达到碱性pH。将水混合物用CH_2Cl_2(3x20mL)萃取,将收集的有机层用盐水(40mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,并且在减压下浓缩。色谱纯化(PET/EtOAc,从90:10至40:60)后,获得0.68g中间体56.3。产率:27%

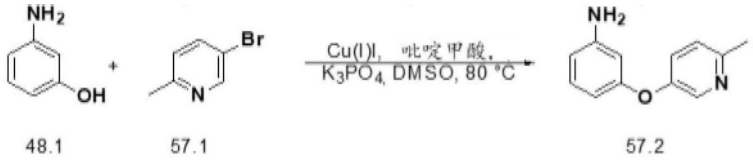
[0567] MS-ESI(+)m/z:255.3(M+H)。

步骤2:1-(异喹啉-5-基)甲胺(56.4)

[0568] 将硼氢化钠(0.32g,8.40mmol)分批添加到中间体56.3(0.65g,2.50mmol)在MeOH(25mL)中的搅拌溶液中。1h后,在减压下除去挥发物,将粗品溶解在CH_2Cl_2(20mL)中。将所得溶液用盐水(20mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,并且在减压下浓缩,以得到接近定量产率的呈无色油状物的标题中间体56.4。

[0569] MS-ESI(+)m/z:159.3(M+H)。

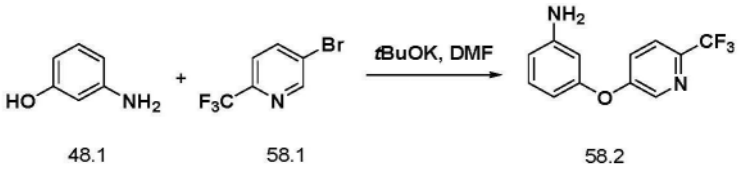
实施例57:3-[(6-甲基吡啶-3-基)氧基]苯胺(57.2)



[0570] 根据实施例49中报告的程序从中间体48.1(200mg,1.16mmol)、中间体57.1(152mg,1.40mmol)、Cu(I)I(11mg,0.06mmol)、K_3PO_4(494mg,2.33mmol)和吡啶甲酸(14mg,0.12mmol)开始在DMSO(3mL)中合成中间体57.2。在后处理和色谱纯化(PET/EtOAc,从95:5至70:30,v/v)后,获得标题中间体57.2(115mg,0.57mmol),产率49%。

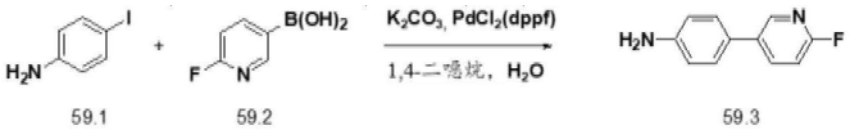
[0571] MS-ESI(+)m/z:201.2(M+H)。

实施例58:3-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]氧基}苯胺(58.2)



[0572] 通过排空顶空并且用N_2回填(3次)将中间体48.1(300mg,2.75mmol)在干DMF(5mL)中的溶液脱气,然后添加tBuOK(370mg,2.30mmol)并且将所得悬浮液在室温下搅拌30分钟。然后添加中间体58.1(621mg,2.75mmol)并且将混合物在磁力搅拌下在105℃下反应18h。将混合物倒入H_2O(50mL)中并且用CH_2Cl_2(3x10mL)萃取。将合并的有机层用H_2O(50mL)和盐水(50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,并且蒸发至干燥。通过快速色谱法纯化(CH_2Cl_2/MeOH,从100% CH_2Cl_2至9:1v/v CH_2Cl_2/MeOH)后,获得呈无色油状物的标题中间体58.2(320mg,1.26mmol)。产率:46%。MS-ESI(+)m/z:255.5(M+H);MS-ESI(-)m/z:253.3(M-H)。

实施例59:4-(6-氟吡啶-3-基)苯胺(59.3)



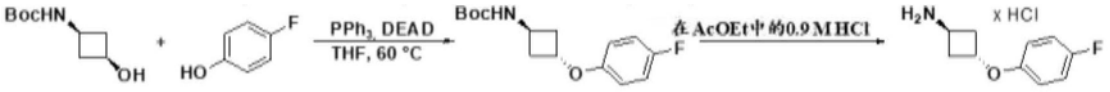
59.1 59.2 59.3

[0573] 根据实施例40中报道的程序由中间体59.1(500mg,2.28mmol)、中间体59.2(386mg,2.73mmol)、K_2CO_3(1.55g,11.28mmol)和[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)(103mg,0.14mmol)在1,4-二噁烷(14mL)和H_2O(5mL)中合成中间体59.3。在后处理和色谱纯化后,获得200mg标题中间体59.3。

[0574] 产率:38%。

[0575] MS-ESI(+)m/z:189.6(M+H)。

实施例60:反式-3-(4-氟苯氧基)环丁胺盐酸盐(60.4)



60.1 60.2 60.3 60.4

步骤1:[反式-3-(4-氟苯氧基)环丁基]氨基甲酸叔丁酯(60.3)

[0576] 将偶氮二甲酸二乙酯(0.45mL,2.89mmol)和中间体60.2(325mg,2.89mmol)添加到保持在N_2气氛下并且冷却在0℃-5℃的中间体60.1(500mg,2.67mmol)和三苯基膦(760mg,2.89mmol)在THF(20mL)中的搅拌溶液中。将混合物缓慢加热至60℃并且反应16h。在减压下除去挥发物,并且将粗品溶解在CH_2Cl_2(50mL)中,用2.0M NaOH水溶液(2x10mL)、盐水(20mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,并且在减压下浓缩。色谱纯化(PET/EtOAc,从95:5至50:50v/v)后,获得220mg呈白色固体的中间体60.3。

[0577] 产率:29%。

[0578] MS-ESI(-)m/z:280.4(M-H)。

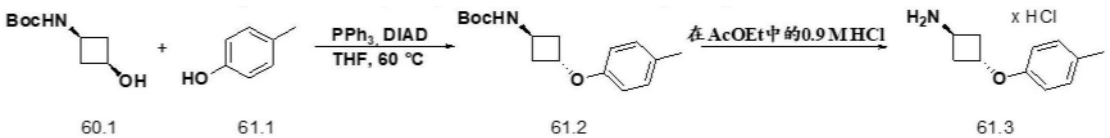
步骤2:反式-3-(4-氟苯氧基)环丁胺盐酸盐(60.4)

[0579] 将中间体60.3(200mg,0.71mmol)在EtOAc中的0.9M HCl(3.15mL,2.84mmol)中的溶液在室温下搅拌16h。在减压下除去挥发物,以得到153mg标题中间体60.4。

[0580] 产率:99%。

[0581] MS-ESI(+)m/z:182.3(M+H)。

实施例61:反式-3-(4-甲基苯氧基)环丁胺盐酸盐(61.3)



60.1 61.1 61.2 61.3

步骤1:[反式-3-(4-甲基苯氧基)环丁基]氨基甲酸叔丁酯(61.2)

[0582] 根据实施例60步骤1中描述的程序由中间体60.1(400mg,2.13mmol)、三苯基膦(616mg,2.34mmol)、DIAD(0.46mL,2.34mmol)和中间体61.1(253mg,2.34mmol)在THF(15mL)中合成中间体61.2。后处理和色谱纯化(/EtOAc,从95:5至70:00,v/v)后,获得250mg中间体61.2。

[0583] 产率:42%。

[0584] MS-ESI(-)m/z:276.3(M+H)。

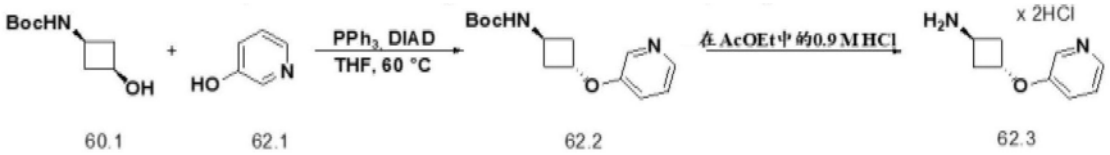
步骤2:反式-3-(4-甲基苯氧基)环丁胺盐酸盐(61.3)

[0585] 根据实施例60步骤2中报道的程序由中间体61.2(250mg,0.90mmol)和在EtOAc中的0.9M HCl(4.00mL,6.80mmol)合成中间体61.3。获得184mg标题中间体61.3。

[0586] 产率:96%。

[0587] MS-ESI(-)m/z:178.3(M+H)。

实施例62:反式-3-(吡啶-3-基氧基)环丁胺二盐酸盐(62.3)



60.1 62.1 62.2 62.3

步骤1:[反式-3-(吡啶-3-基氧基)环丁基]氨基甲酸叔丁酯(62.2)

[0588] 根据实施例60步骤1中描述的程序由中间体60.1(350mg,1.87mmol)、三苯基膦(539mg,2.05mmol)、DIAD(0.40mL,2.05mmol)和中间体62.1(195mg,2.05mmol)在THF(14mL)中合成中间体62.2。后处理和色谱纯化(CH_2Cl_2/MeOH,从99:1至93:7,v/v)后,获得260mg中间体62.2。

[0589] 产率:52%。

[0590] MS-ESI(+)m/z:265.3(M+H)。

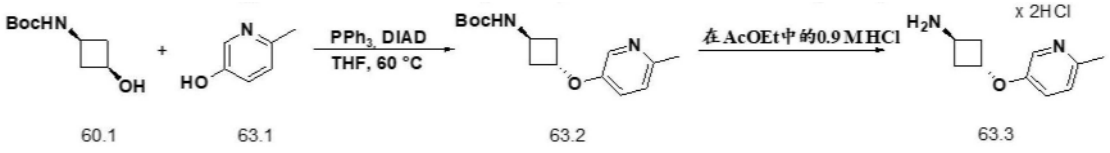
步骤2:反式-3-(吡啶-3-基氧基)环丁胺二盐酸盐(62.3)

[0591] 根据实施例60步骤2中报道的程序由中间体62.2(250mg,0.95mmol)和在EtOAc中的0.9M HCl(4.22mL,3.80mmol)合成中间体62.3。获得204mg标题中间体62.3。

[0592] 产率:81%。

[0593] MS-ESI(+)m/z:165.3(M+H)。

实施例63:反式-3-[(6-甲基吡啶-3-基)氧基]环丁胺二盐酸盐(63.3)



60.1 63.1 63.2 63.3

步骤1:{反式-3-[(6-甲基吡啶-3-基)氧基]环丁基}氨基甲酸叔丁酯(63.2)

[0594] 根据实施例60步骤1中描述的程序由中间体60.1(350mg,1.87mmol)、三苯基膦(580mg,2.24mmol)、DIAD(0.44mL,2.24mmol)和63.1(244mg,2.24mmol)在THF(14mL)中合成中间体63.2。后处理和色谱纯化(CH_2Cl_2/MeOH,从99:1至93:7,v/v)后,获得362mg中间体63.2。

[0595] 产率:69%。

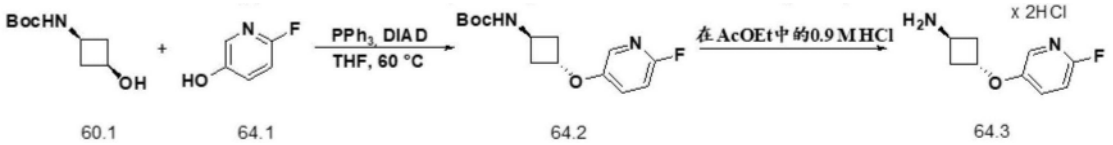
[0596] MS-ESI(+)m/z:279.4(M+H)。

步骤2:反式-3-[(6-甲基吡啶-3-基)氧基]环丁胺二盐酸盐(63.3)

[0597] 将中间体63.2(350mg,1.26mmol)用在EtOAc中的0.9M HCl(45.6mL,5.04mmol)在室温下处理16h并且然后在50℃下处理2h。将获得的悬浮液离心并且除去上清液。将收集的白色粉末用Et_2O(2x5mL)洗涤并且在真空下干燥,以得到接近定量产率的标题中间体63.3。

[0598] MS-ESI(+)m/z:179.4(M+H)。

实施例64:反式-3-[(6-氟吡啶-3-基)氧基]环丁胺二盐酸盐(64.3)



60.1 64.1 64.2 64.3

步骤1:{反式-3-[(6-氟吡啶-3-基)氧基]环丁基}氨基甲酸叔丁酯(64.2)

[0599] 根据实施例60步骤1中描述的程序由中间体60.1(350mg,1.87mmol)、三苯基膦(539mg,2.05mmol)、DIAD(0.40mL,2.05mmol)和中间体64.1(232mg,2.05mmol)在THF(15mL)中合成中间体64.2。后处理和色谱纯化(CH_2Cl_2/MeOH,从99:1至95:5,v/v)后,获得600mg粗制中间体64.2,其按原样用于下一步骤。

步骤2:反式-3-[(6-氟吡啶-3-基)氧基]环丁胺二盐酸盐(64.3)

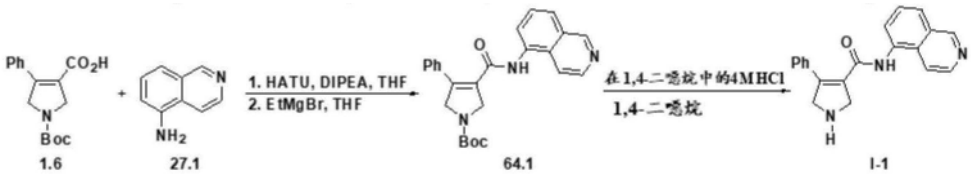
[0600] 根据实施例60步骤2中报道的程序合成中间体64.3。用Et_2O洗涤并且在真空下除去残余挥发物后,获得210mg标题中间体64.3。

[0601] 产率:23%,从中间体10.1。

[0602] MS-ESI(+)m/z:182.3(M+H)。

标题化合物的例证

实施例64:N-(异喹啉-5-基)-4-苯基-2,5-二氢-1H-吡咯-3-甲酰胺(化合物I-1)



1.6 27.1 64.1 I-1

步骤1:3-(异喹啉-5-基氨基甲酰基)-4-苯基-2,5-二氢-1H-吡咯-1-甲酸叔丁酯(64.1)

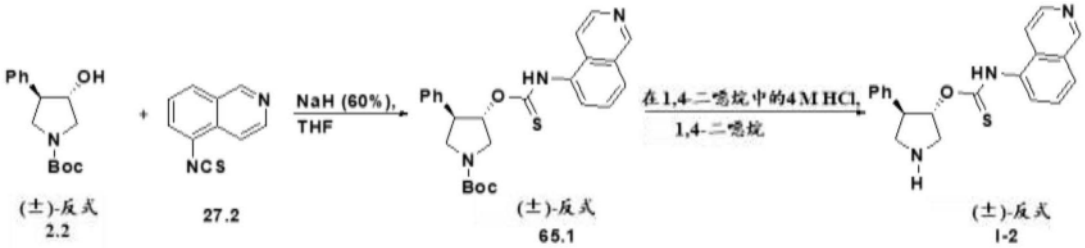
[0603] 在N_2气氛下将DIPEA(270μL,1.55mmol)和HATU(236mg,0.62mmol)添加到中间体1.6(150mg,0.52mmol)在THF(3mL)中的搅拌溶液中,并且将所得精细悬浮液在室温下搅拌45min。在第二烧瓶中,在N_2气氛下将中间体27.1(112mg,0.78mmol)溶解在THF(3mL)中,然后快速逐滴添加在Et_2O中的3.0M EtMgBr(0.52mL,1.55mmol)。将所得黄橙色悬浮液搅拌15min并且然后向溶液中逐滴添加来自第一烧瓶的混合物。将所得混合物在室温下剧烈搅拌4h。将粗品倒入EtOAc(10mL)中,用H_2O(10mL)、0.5M柠檬酸水溶液(10mL)、盐水(10mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,并且在减压下浓缩。将粗品通过快速色谱法纯化(DCM/MeOH,从99:1至95:5v/v)。获得呈无色油状物的中间体64.1(79mg,0.19mmol)。产率:24%。MS-ESI(+)m/z:416.6(M+H);MS-ESI(-)m/z:414.6(M-H)。

步骤2:N-(异喹啉-5-基)-4-苯基-2,5-二氢-1H-吡咯-3-甲酰胺(化合物I-1)

[0604] 将中间体64.1(79mg,0.19mmol)溶解在1,4-二噁烷(2.5mL)中并且用在1,4-二噁

烷中的4.0M HCl(0.47mL,1.90mmol)处理24h。在减压下除去挥发物,然后将粗品溶解在H_2O(5mL)中并且用Et_2O(2x5mL)洗涤。通过添加$NaHCO_3$ ss水溶液将水相碱化并且用DCM/MeOH(9:1v/v,3x10mL)萃取。将收集的有机层用盐水(15mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,并且在减压下浓缩。获得呈淡黄色粉末的标题化合物I-1(36mg,0.11mmol)。产率:58%。^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ3.20-3.55(m,4H),7.30-7.50(m,6H),7.69(t,J=9.2Hz,1H),7.91-7.97(m,2H),8.38(d,J=5.9Hz,1H),9.28(s,1H),10.12(s.1H).UHPLC纯度:≥95%。MS-ESI(+)m/z:316.5(M+H);MS-ESI(-)m/z:314.5(M-H)。

实施例65:(±)-反式-O-(4-苯基吡咯烷-3-基)异喹啉-5-基硫代氨基甲酸酯(化合物I-2)



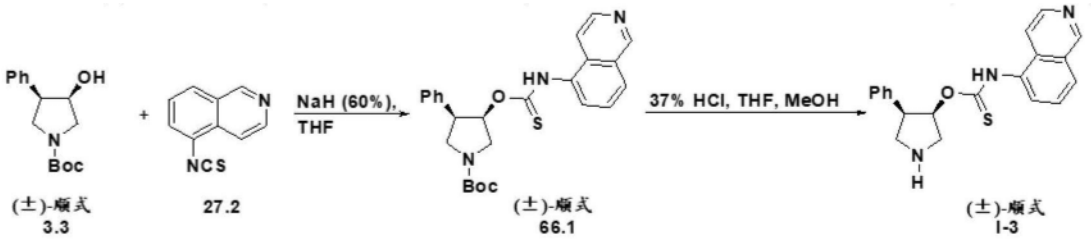
步骤1:(±)-反式-4-苯基-3-[(异喹啉-5-基硫代氨基甲酰基)氧基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(65.1)

[0605] 在N_2气氛下将在THF(4mL)中的NaH(在矿物油中60%)(22mg,0.54mmol)添加到中间体2.2(141mg,0.54mmol)在干THF(2mL)中的搅拌溶液中,并且将所得混合物在室温下反应30min。然后添加中间体27.2(100mg,0.54mmol)在干THF(2mL)中的溶液并且将混合物在室温下搅拌16h。然后将混合物倒入H_2O(20mL)中并且用EtOAc(3x10mL)萃取。将合并的有机层用H_2O(20mL)和盐水(20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,并且蒸发至干燥。粗制中间体65.1按原样用于下一步骤。MS-ESI(+)m/z:450.2(M+H)。

步骤2:(±)-反式-O-(4-苯基吡咯烷-3-基)异喹啉-5-基硫代氨基甲酸酯(化合物I-2)

[0606] 将中间体65.1(来自先前步骤的粗品,0.54mmol)溶解在THF(10mL)和MeOH(1mL)中。将所得溶液用37% HCl水溶液(233μL,2.685mmol)在55℃下处理6h。一旦冷却到室温,将如此获得的乳白色溶液倒入H_2O(20mL)中并且用Et_2O(2x15mL)洗涤。通过添加$NaHCO_3$ ss水溶液将水层碱化并且用DCM/MeOH(9:1v/v,3x15mL)萃取。将收集的有机相经Na_2SO_4干燥并且在减压下浓缩。将粗品通过反相快速色谱法纯化(H_2O/MeCN,从70:30至0:100v/v)。获得呈黄色粉末的标题化合物I-2(71mg,0.20mmol)。产率:38%。^{1}H-NMR(400MHz,CD_3OD)δ2.84-3.63(m,5H,两种旋转异构体),5.81-5.85(m,1H,两种旋转异构体),7.01-7.35(m,6H),7.65-8.08(m,5H),8.42-8.50(m,1H,两种旋转异构体),9.23+9.28(s+s,1H,两种旋转异构体)。UHPLC纯度:≥90%。MS-ESI(+)m/z:349.9(M+H);MS-ESI(-)m/z:347.8(M-H)。

实施例66:(±)-顺式-O-(4-苯基吡咯烷-3-基)异喹啉-5-基硫代氨基甲酸酯(化合物I-3)



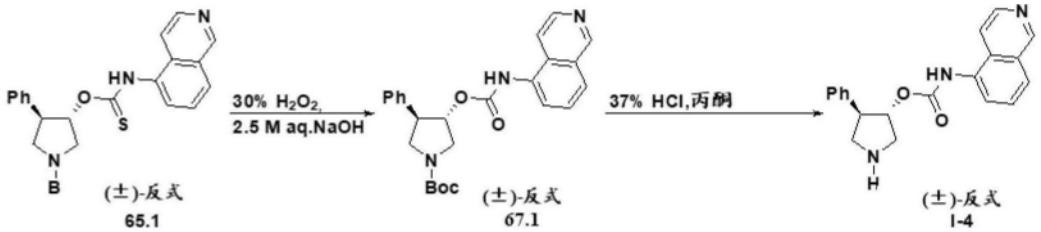
步骤1:(±)-顺式-4-苯基-3-[(异喹啉-5-基硫代氨基甲酰基)氧基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(66.1)

[0607] 在N_2气氛下将NaH(在矿物油中60%)(22mg,0.54mmol)添加到中间体3.3(141mg,0.54mmol)在干THF(2mL)中的搅拌溶液中,并且将所得混合物在室温下反应30min。然后添加中间体27.2(100mg,0.54mmol)在干THF(2mL)中的溶液并且将混合物在室温下搅拌16h。然后将混合物倒入H_2O(20mL)中并且用EtOAc(3x10mL)萃取。将合并的有机层用H_2O(20mL)和盐水(20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,并且蒸发至干燥。粗制中间体66.1按原样用于下一步骤。MS-ESI(+)m/z:450.2(M+H)。

步骤2:(±)-顺式-O-(4-苯基吡咯烷-3-基)异喹啉-5-基硫代氨基甲酸酯(化合物I-3)

[0608] 使中间体66.1(上一步骤的粗品,0.54mmol)与37% HCl水溶液(233μL,2.685mmol)在THF(10mL)和MeOH(1mL)中反应合成化合物I-3。经反相色谱纯化后,获得呈淡橙色粉末的标题化合物I-3(17mg,0.05mmol)。产率:9%。^{1}H-NMR(400MHz,CD_3OD)δ3.01-3.77(m,5H,两种旋转异构体),5.95-5.99+6.28-6.32(m+m,1H,两种旋转异构体),6.68-7.63(m,10H,两种旋转异构体),8.03-8.07(m,1H,两种旋转异构体),8.33-8.40(m,1H,两种旋转异构体),9.23-9.28(m,1H,两种旋转异构体)。UHPLC纯度:≥90%。MS-ESI(+)m/z:349.9(M+H);MS-ESI(-)m/z:347.7(M-H)。

实施例67:(±)-反式-异喹啉-5-基氨基甲酸4-苯基吡咯烷-3-基酯(化合物I-4)



步骤1:(±±)-反式-4-苯基-3-[(异喹啉-5-基氨基甲酰基)氧基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(67.1)

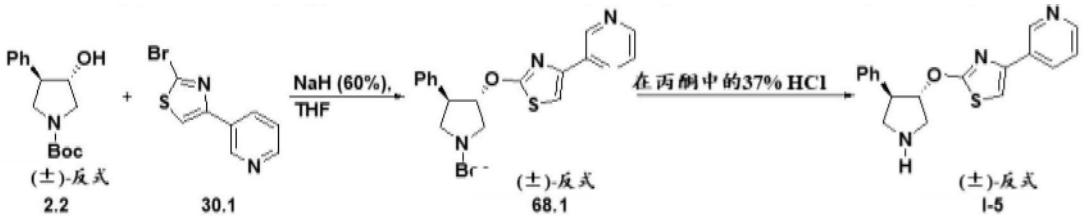
[0609] 将H_2O_2(在H_2O中30%w/w)(995μL,9.74mmol)逐滴添加到冷却至0℃-5℃的65.1(100mg,0.22mmol)在10% NaOH水溶液(3mL)中的搅拌悬浮液中,并且允许将所得悬浮液逐渐温热至室温,然后在室温下反应16h。将混合物用H_2O(10mL)稀释并且用EtOAc(3x10mL)萃取。将合并的有机层用H_2O(20mL)和盐水(20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,并且蒸发至干燥。将残余物通过快速色谱法纯化(DCM/MeOH,从100% DCM至95:5v/v DCM/MeOH)。获得呈白色固体的中间体67.1(90mg,0.21mmol)。产率:94%。MS-ESI(+)m/z:433.7(M+H);MS-ESI(-)m/z:431.7(M-H)。

步骤2:(±)-反式-异喹啉-5-基氨基甲酸4-苯基吡咯烷-3-基酯(化合物I-4)

[0610] 从中间体67.1(90mg,0.21mmol)开始通过与37% HCl水溶液(173μL,2.08mmol)在

丙酮(4mL)中反应合成化合物I-4。快速色谱纯化粗品(DCM/MeOH,从100％DCM至85:15v/v DCM/MeOH)后,获得呈白色固体的标题化合物I-4(47mg,0.14mmol)。产率:67％.^{1}H-NMR(400MHz,CD_3OD)δ3.06-3.09(m,1H),3.23-3.28(m,1H),3.44-3.56(m,3H),5.29-5.30(m,1H),7.25-7.37(m,5H),7.68(t,J＝8.0Hz,1H),7.94(t,J＝8.0Hz,2H),7.97-8.01(m,1H),8.45(d,J＝6.0Hz,1H),9.24(s,1H).UHPLC纯度:≥95％。MS-ESI(+)m/z:334.3(M+H)。

实施例68:(±)-反式-3-{2-[(4-苯基吡咯烷-3-基)氧基]-1,3-噻唑-4-基}吡啶(化合物I-5)



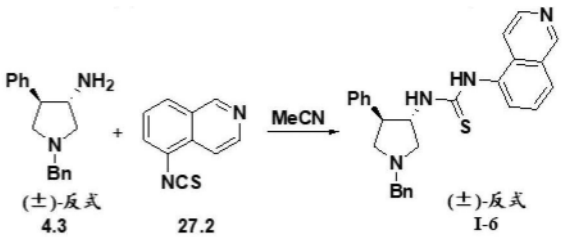
步骤1:(±)-反式-3-苯基-4-{[4-(吡啶-3-基)-1,3-噻唑-2-基]氧基}吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(68.1)

[0611] 在N_2气氛下将中间体2.2(109mg,0.41mmol)添加到NaH(在矿物油中60％)(36mg,0.91mmol)在干THF(5mL)中的搅拌悬浮液中并且将所得混合物在室温下反应15min。然后逐滴添加中间体30.1(100mg,0.41mmol)在干THF(5mL)中的溶液并且将混合物在60℃下搅拌18h。将混合物倒入H_2O(30mL)中并且用EtOAc(3x10mL)萃取。将合并的有机层用H_2O(20mL)和盐水(20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,并且蒸发至干燥。将残余物通过快速色谱法纯化(DCM/MeOH,从100％ DCM至95:5v/v DCM/MeOH)。获得呈发棕色粉末的中间体68.1(140mg,0.33mmol)。产率:80％。MS-ESI(+)m/z:424.3(M+H)。

步骤2:(±)-反式-3-{2-[(4-苯基吡咯烷-3-基)氧基]-1,3-噻唑-4-基}吡啶(化合物I-5)

[0612] 根据实施例67步骤2中描述的程序从中间体68.1(140mg,0.33mmol)开始与37％HCl水溶液(354μL,4.25mmol)在丙酮(4mL)中反应合成化合物I-5。快速色谱纯化粗品(DCM/MeOH,从100％ DCM至85:15v/v DCM/MeOH)后,获得呈黄色油状物的标题化合物I-5(38mg,0.12mmol)。产率:36％。^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ3.05-3.10(m,1H),3.46-3.48(m,2H),3.55-3.59(m,1H),3.67-3.72(m,1H),5.50-5.51(m,1H),6.97(s,1H),7.25-7.39(m,6H),7.91(d,J＝7.9Hz,1H),8.51(t,J＝4.8Hz,1H),8.94(s,1H).UHPLC纯度:≥95％。MS-ESI(+)m/z:324.2(M+H)。

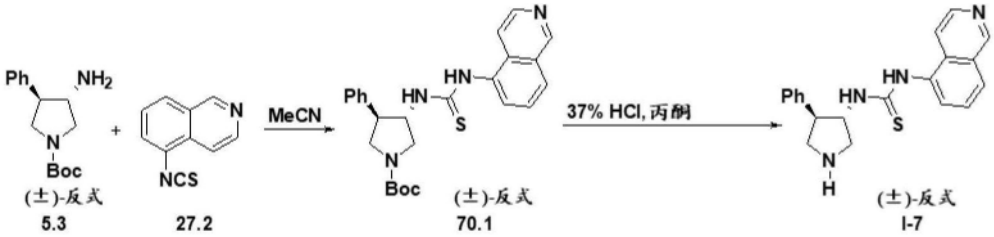
实施例69:(±)-反式-1-异喹啉-5-基-3-(1-苄基-4-苯基吡咯烷-3-基)硫脲(化合物I-6)



[0613] 将中间体4.3(280mg,1.11mmol)和中间体27.2(206mg,1.11mmol)在MeCN(10mL)中的混合物在室温下搅拌3h。将获得的悬浮液在真空下过滤,将固体用冷MeCN洗涤。在减压下

在45℃下干燥18h后,获得呈白色粉末的标题化合物I-6(375mg,0.86mmol)。产率:77%。^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ2.47-2.52(m,2H),2.90-2.94(m,1H),2.96-3.00(m,1H),3.20-3.29(m,1H),3.49(d,J=13.0Hz,1H),3.58(d,J=12.7Hz,1H),4.72-4.78(m,1H),7.16-7.30(m,10H),7.54-7.59(m,2H),7.67-7.70(m,1H),7.90(d,J=8.03Hz,1H),8.11(d,J=5.5Hz,1H),8.37(d,J=4.9Hz,1H),9.23(s,1H),9.55(s,1H).UHPLC纯度:≥95%。MS-ESI(+)m/z:439.3(M+H);MS-ESI(-)m/z:437.3(M-H)。

实施例70:(±)-反式-1-异喹啉-5-基-3-(4-苯基吡咯烷-3-基)硫脲(化合物I-7)



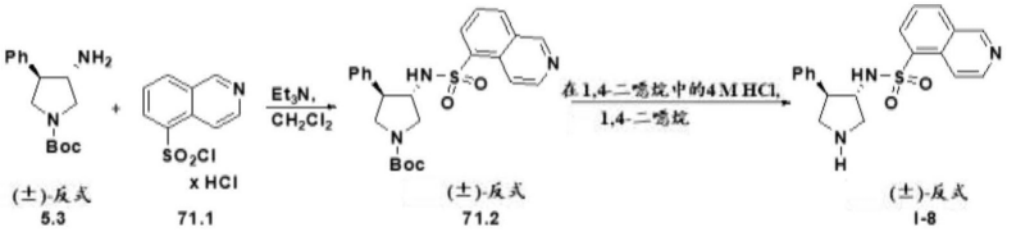
步骤1:(±)-反式-3-苯基-4-[(异喹啉-5-基硫代氨基甲酰基)氨基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(70.1)

[0614] 根据实施例69中描述的程序从中间体5.3(174mg,0.66mmol)开始与中间体27.2(174mg,0.66mmol)在MeCN(6mL)中反应合成中间体70.1。快速色谱纯化(DCM/MeOH,从100% DCM至9:1v/v DCM/MeOH)后获得呈黄色油状物的中间体70.1(132mg,0.29mmol)。产率:44%。MS-ESI(+)m/z:447.7(M+H);MS-ESI(-)m/z:449.6(M-H)。

步骤2:(±)-反式-1-异喹啉-5-基-3-(4-苯基吡咯烷-3-基)硫脲(化合物I-7)

[0615] 从中间体70.1(40mg,0.09mmol)开始通过与37% HCl水溶液(74μL,0.89mmol)在丙酮/H_2O(3:1v/v,3mL)中反应合成化合物I-7。快速色谱纯化粗品(DCM/MeOH,从100% DCM至85:15v/v DCM/MeOH)后,获得呈白色粉末的标题化合物I-7(14mg,0.04mmol)。产率:44%。^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ3.28-3.3.30(m,1H),3.52-3.59(m,1H),3.64-3.88(m,3H),4.82-4.85(m,1H),7.23(d,J=7.3Hz,1H),7.32(t,J=7.3Hz,2H),7.37-7.48(m,2H),7.54-7.65(m,2H),7.77-7.97(m,3H),8.35-8.44(m,1H),9.25(s,1H),10.62(brs,1H),12.12(brs,1H).UHPLC纯度:≥90%。MS-ESI(-)m/z:449.8(M-H);MS-ESI(+)m/z:347.6(M+H)。

实施例71:(±)-反式-N-(4-苯基吡咯烷-3-基)异喹啉-5-磺酰胺(化合物I-8)



步骤1:(±)-反式-4-苯基-3-[(异喹啉-5-基磺酰基)氨基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(71.2)

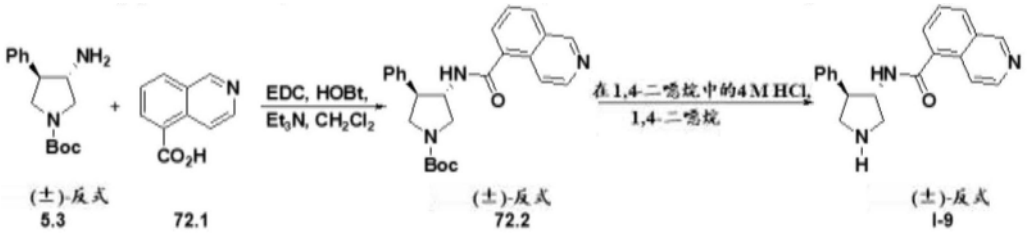
[0616] 将Et_3N(161μL,1.14mmol)和中间体71.1(101mg,0.38mmol)添加到中间体5.3(100mg,0.38mmol)在DCM(5mL)中的搅拌溶液中,并且将所得混合物在室温下搅拌24h。将反应倒入H_2O(10mL)并且用DCM(3x10mL)萃取。将收集的有机相经Na_2SO_4干燥并且在减压下浓缩。将粗品通过快速色谱法纯化(DCM/MeOH,从98:2至90:10v/v),以得到呈无色油状物的中间体71.2(44mg,0.10mmol)。产率:26%。MS-ESI(+)m/z:455.4(M+H);MS-ESI(-)m/z:452.4

(M-H)。

步骤2:(±)-反式-N-(4-苯基吡咯烷-3-基)异喹啉-5-磺酰胺(化合物I-8)

[0617] 将中间体71.2(44mg,0.09mmol)溶解在1,4-二噁烷(3mL)和H_2O(0.5mL)中,然后用4.0M HCl在1,4-二噁烷(170μL,0.68mmol)中处理24h。将混合物在减压下浓缩至初始体积的1/4并且然后用H_2O(10mL)稀释。将水相用Et_2O(2x10mL)、EtOAc(2x10mL)和DCM(2x10mL)洗涤。通过添加$NaHCO_3$ ss水溶液将酸性水相碱化并且用DCM/MeOH(8:2v/v,3x20mL)萃取。将合并的有机相经Na_2SO_4干燥并且在减压下浓缩。获得呈棕色固体的标题化合物I-8(18mg,0.05mmol)。产率:56%。^{1}H-NMR(400MHz,CD_3OD)δ2.74-2-83(m,2H),2.89-2.95(m,1H),3.17-3.23(m,1H),3.68-3.72(m,1H),4.11-4.15(m,1H),6.70-6.77(m,4H),6.81-6.85(m,1H),7.65(t,J=7.7Hz,1H),8.22(d,J=8.22Hz,1H),8.27-8.31(m,2H),8.48(d,J=6.2Hz,1H),9.24(s,1H).UHPLC纯度:≥90%。MS-ESI(+)m/z:354.4(M+H);MS-ESI(-)m/z:352.4(M-H)。

实施例72:(±)-反式-N-(4-苯基吡咯烷-3-基)异喹啉-5-甲酰胺(化合物I-9)



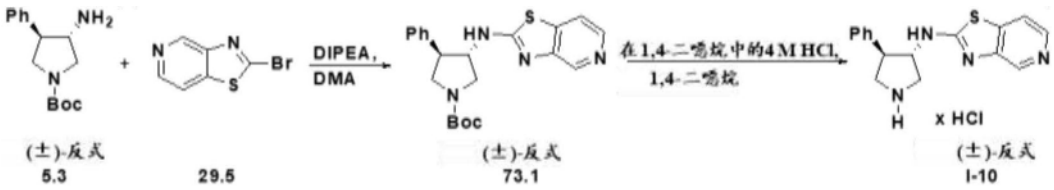
步骤1:(±)-反式-4-苯基-3-[(异喹啉-5-基羰基)氨基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(72.2)

[0618] 向冷却至0℃的中间体72.1(99mg,0.57mmol)在DCM(5mL)中的搅拌溶液中添加HOBt(77mg,0.57mmol)、EDC(109mg,0.57mmol)和Et_3N(107μL,0.76mmol)并且将混合物搅拌45min。然后逐滴添加中间体5.3(100mg,0.38mmol)在DCM(5mL)中的溶液,并且将反应在室温下搅拌18h。将混合物用0.5M柠檬酸水溶液(3x10mL)、H_2O(10mL)、$NaHCO_3$ ss水溶液(10mL)、盐水(10mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,并且在减压下浓缩。将残余物通过快速色谱法纯化(DCM/MeOH,从98:2至90:10v/v),以得到中间体72.2(98mg,0.23mmol)。产率:61%。MS-ESI(+)m/z:418.5(M+H);MS-ESI(-)m/z:416.6(M-H)。

步骤2:(±)-反式-N-(4-苯基吡咯烷-3-基)异喹啉-5-甲酰胺(化合物I-9)

[0619] 从中间体72.2(98mg,0.23mmol)开始与在1,4-二噁烷中的4.0M HCl(0.41mL,1.64mmol)在1,4-二噁烷(3mL)中反应合成化合物I-9。后处理后,获得呈橙色粉末的标题化合物I-9(58mg,0.18mmol)。产率:78%。^{1}H-NMR(400MHz,CD_3OD)δ2.94-2.99(m,1H),3.06-3.11(m,1H),3.32-3.36(m,1H),3.44-3.57(m,3H),7.29-7.32(m,1H),7.37-7.44(m,4H),7.71(t,J=7.8Hz,1H),7.80(d,J=6.1Hz,1H),7.86(d,J=7.1Hz,1H),8.21(d,J=8.2Hz,1H),8.39(d,J=6.0Hz,1H),9.27(s,1H).UHPLC纯度:≥95%。MS-ESI(+)m/z:318.5(M+H);MS-ESI(-)m/z:316.4(M-H)。

实施例73:(±)-反式-N-[4-苯基吡咯烷-3-基][1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-胺盐酸盐(I-10)



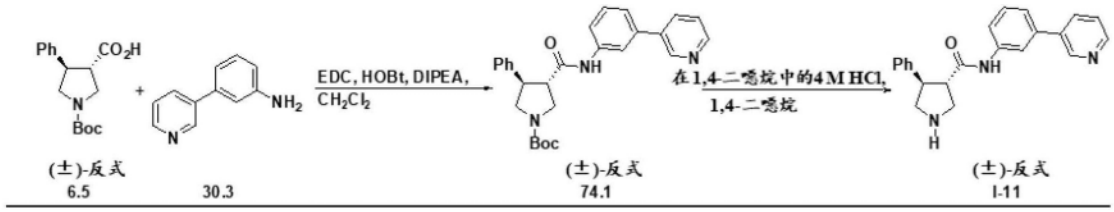
步骤1:(±)-反式-4-苯基-3-([1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-基氨基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(73.1)

[0620] 在N_2气氛下将DIPEA(44μL,0.25mmol)和中间体29.5(27mg,0.13mmol)按顺序添加到中间体5.3(40mg,0.15mmol)在DMA(0.5mL)中的搅拌溶液中,并且将所得混合物在100℃下反应2天。将混合物倒入H_2O(20mL)中并且用EtOAc(3x10mL)萃取。将合并的有机层用H_2O(20mL)和盐水(20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,并且蒸发至干燥。将残余物通过快速色谱法纯化(DCM/MeOH,从100% DCM至95:5v/v DCM/MeOH)以提供所希望的中间体73.1(36mg,0.09mmol)。产率:69%。MS-ESI(+)m/z:397.2(M+H);MS-ESI(-)m/z:395.1(M-H)。

步骤2:(±)-反式-N-[4-苯基吡咯烷-3-基][1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-胺盐酸盐(I-10)

[0621] 向中间体73.1(36mg,0.09mmol)在干1,4-二噁烷(0.5mL)中的搅拌溶液中添加在1,4-二噁烷中的4.0M HCl(227μL,0.90mmol),并且将混合物在室温下搅拌16h。将所得悬浮液离心,除去上清液,并且将残余物用Et_2O(2x1mL)洗涤。在离心并且干燥箱中干燥后,获得呈黄色固体的标题化合物I-10(15mg,0.05mmol)。产率:56%。^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ 3.16-3.27(m,1H),3.36-3.42(m,1H),3.60-3.78(m,3H),3.95-4.01(m,1H),7.26-7.50(m,6H),8.80(brs,2H),9.85-10.09(m,2H).UHPLC纯度:90%-95%。MS-ESI(+)m/z:295.2(M+H);MS-ESI(-)m/z:297.2(M-H)。

实施例74:(±)-反式-4-苯基-N-[3-(吡啶-3-基)苯基]吡咯烷-3-甲酰胺(化合物I-11)



步骤1:(±)-反式-4-苯基-3-{[3-(吡啶-3-基)苯基]氨基甲酰基}吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(74.1)

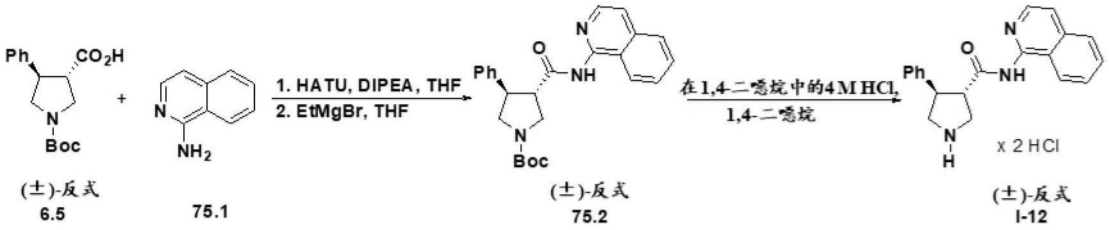
[0622] 向中间体6.5(150mg,0.51mmol)在DCM(15mL)中的溶液中添加DIPEA(0.13mL,0.77mmol)、EDC(148mg,0.62mmol)和HOBt(104mg,0.77mmol)。在室温下继续搅拌15min,此后添加中间体30.3(105mg,0.62mmol)。然后在室温下继续搅拌16h。将粗品倒入水(30mL)中并且用0.5M柠檬酸水溶液洗涤。将收集的有机层用盐水(20mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,并且在减压下浓缩。将粗品通过快速色谱法纯化(DCM/MeOH,从0%至4%)以得到呈无色油状物的中间体74.1(90mg,0.2mmol)。产率:40%。

步骤2:(±)-反式-4-苯基-N-[3-(吡啶-3-基)苯基]吡咯烷-3-甲酰胺(I-11)

[0623] 向中间体74.1(86mg,0.19mmol)在1,4-二噁烷(5mL)中的溶液中添加HCl在1,4-二噁烷中的4M溶液(0.5mL,1.93mmol)。在室温下继续搅拌16h并且在真空下除去溶剂。将粗品

用H_2O(30mL)吸收,并且将pH用$NaHCO_3$(ss)碱化。将水相用EtOAc(3x20mL)萃取。将收集的有机层用盐水(20mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥并且在减压下浓缩以得到呈发黄固体的标题化合物I-11(30mg,0.08mmol)。产率:40%。^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ3.04-3.06(m,2H),3.04(m,1H),3.53-3.68(m,3H),7.29-7.45(m,10H),7.77(s,1H);7.86(d,J=4.1Hz,1H),8.04(s,1H),8.55(d,J=4.6Hz,1H),8.8(s,1H).HPLC纯度:99.9%。MS-ESI(+)m/z:344.1(M+H);

实施例75:(±)-反式-N-(异喹啉-1-基)-4-苯基吡咯烷-3-甲酰胺二盐酸盐(化合物I-12)



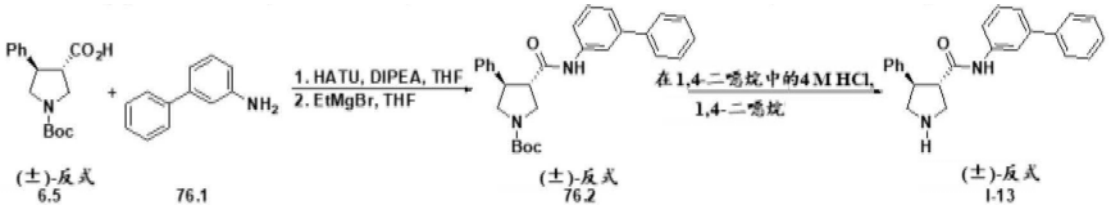
步骤1:(±)-反式-4-苯基-3-(异喹啉-1-基氨基甲酰基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(75.2)

[0624] 根据实施例64步骤1的程序从中间体6.5(70mg,0.20mmol)开始与HATU(93mg,0.28mmol)、DIPEA(126μL,0.72mmol)、中间体50.1(52mg,0.361mmol)和在Et_2O中的3.0M EtMgBr(241μL,0.36mmol)在THF(2mL+2mL)中反应合成中间体75.2。后处理和快速色谱法(DCM/MeOH,从100% DCM至95:5v/v DCM/MeOH)后获得中间体75.2(40mg,0.10mmol)。产率:40%。MS-ESI(+)m/z:418.3(M+H);MS-ESI(-)m/z:416.3(M-H)。

步骤2:(±)-反式-N-(异喹啉-1-基)-4-苯基吡咯烷-3-甲酰胺二盐酸盐(化合物I-12)

[0625] 根据实施例64步骤2中描述的程序从中间体75.2(40mg,0.10mmol)在1,4-二噁烷(0.9mL)中的溶液与在1,4-二噁烷中的4.0M HCl(0.24mL,0.96mmol)开始合成化合物I-12。获得呈棕色固体的标题化合物I-12(40mg,0.10mmol)。产率:定量。^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ3.24-3.30(m,1H),3.33-3.42(m,1H),3.56-3.67(m,2H),3.68-3.85(m,2H),7.25-7.32(m,4H),7.38(d,J=7.3Hz,2H),7.83-7.86(m,2H),7.91-7.94(m,1H),8.34(d,J=7.9Hz,1H),8.78(s,1H),9.49(s,1H),9.60(brs,1H),9.92(brs,1H),10.81(s,1H).UHPLC纯度:≥95%。MS-ESI(+)m/z:318.4(M+H);MS-ESI(-)m/z:316.5(M-H)。

实施例76:(±)-反式-N-(联苯-3-基)-4-苯基吡咯烷-3-甲酰胺(化合物I-13)



步骤1:(±)-反式-4-苯基-3-[(联苯-3-基)氨基甲酰基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(76.2)

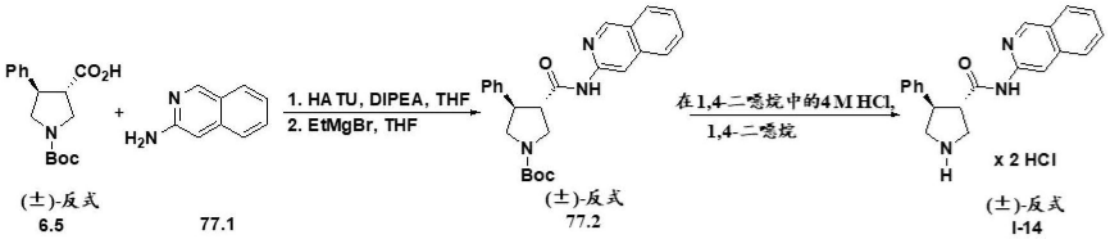
[0626] 将DIPEA(0.27mL,1.53mmol)和HATU(235mg,0.62mmol)添加到中间体6.5(150mg,0.51mmol)在THF(5mL)中的溶液中。在室温下继续搅拌1h。在单独的烧瓶中,将EtMgBr在Et_2O中的3.0M溶液(0.51mL,1.53mmol)添加到中间体76.1(129.4mg,0.77mmol)在THF(5mL)

中的溶液中。10分钟后,将第一溶液经由套管添加到第二溶液中,并且在室温下继续搅拌另外4h。通过添加水(20mL)将反应淬灭。将水相用EtOAc(3x20mL)萃取。将收集的有机层用盐水(20mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,并且在减压下浓缩。通过快速色谱法纯化(PET/EtOAc,从100% PET至80:20v/v PET/EtOAc)。获得呈无色油状物的中间体76.2(120mg,0.27mmol)。产率:53%。

步骤2:(±)-反式-N-(联苯-3-基)-4-苯基吡咯烷-3-甲酰胺(化合物I-13)

[0627] 将中间体76.2(120mg,0.27mmol)溶解在1,4-二噁烷(5mL)中,然后添加在1,4-二噁烷中的HCl 4M溶液(0.67mL,2.71mmol),并且在室温下继续搅拌16h。在真空下除去溶剂。将粗品用H_2O吸收,并且将pH用$NaHCO_3$(ss)碱化。将水相用EtOAc(3x20mL)萃取。然后将收集的有机层用盐水(20mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,并且在减压下浓缩。反相快速色谱纯化(H_2O/MeCN,从100至20:80,v/v)得到呈白色固体的标题化合物I-13(30mg,0.087mmol)。产率:32%。^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ2.58(brs,2H),2.98-3.02(m,2H),3.39(m,1H),3.54-3.61(m,3H),7.27-7.38(m,8H),7.41-7.45(m,2H),7.41-7.45(m,2H),7.57(d,J=7.8Hz,2H),7.67(s,1H),7.72(s,1H).UHPLC纯度:>95%。MS-ESI(+)m/z:343.5(M+H);MS-ESI(-)m/z:341.3(M-H)。

实施例77:(±)-反式-N-(异喹啉-3-基)-4-苯基吡咯烷-3-甲酰胺二盐酸盐(化合物I-14)



步骤1:(±)-反式-4-苯基-3-(异喹啉-3-基氨基甲酰基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(77.2)

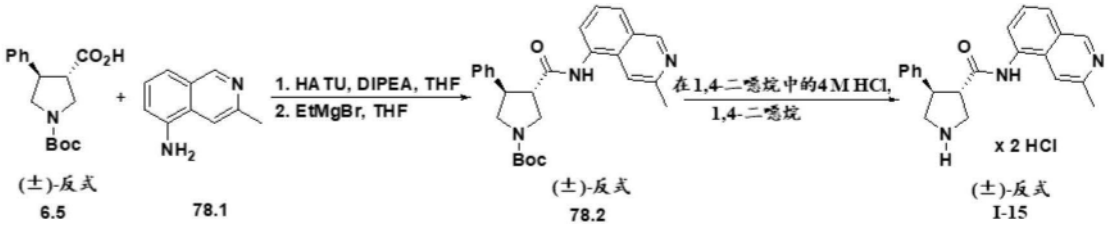
[0628] 根据实施例64步骤1中描述的程序从中间体6.5(70mg,0.20mmol)开始与HATU(110mg,0.29mmol)、DIPEA(126μL,0.72mmol)、中间体77.1(52mg,0.36mmol)和在Et_2O中的3.0M EtMgBr(241μL,0.72mmol)在THF(2mL+2mL)中反应合成化合物77.2。快速色谱法(DCM/MeOH,从100% DCM至95:5v/v DCM/MeOH)后获得中间体77.2(63mg,0.15mmol)。产率:75%。MS-ESI(+)m/z:418.3(M+H);MS-ESI(-)m/z:416.3(M-H)。

步骤2:(±)-反式-N-(异喹啉-3-基)-4-苯基吡咯烷-3-甲酰胺二盐酸盐(化合物I-14)

[0629] 根据实施例64步骤2中描述的程序从中间体77.2(63mg,0.15mmol)在1,4-二噁烷(1mL)中的溶液开始与在1,4-二噁烷中的4.0M HCl(0.37mL,0.96mmol)反应合成化合物I-14。获得呈发黄固体的标题化合物I-14(52mg,0.13mmol)。产率:87%。^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ3.13-3.18(m,1H),3.27-3.29(m,1H),3.56-3.70(m,4H),7.18(d,J=7.2Hz,1H),7.24-7.32(m,4H),7.44(t,J=7.0Hz,1H),7.62(t,J=7.0Hz,1H),7.80(d,J=8.2Hz,1H),7.95(d,J=8.2Hz,1H),8.36(s,1H),9.02(s,1H),9.68(brs,1H),9.84(brs,1H),10.90(s,1H).UHPLC纯度:≥95%。MS-ESI(+)m/z:318.5(M+H);MS-ESI(-)m/z:316.5(M-H)。

实施例78:(±)-反式-N-(3-甲基异喹啉-5-基)-4-苯基吡咯烷-3-甲酰胺二盐酸

盐(化合物I-15)



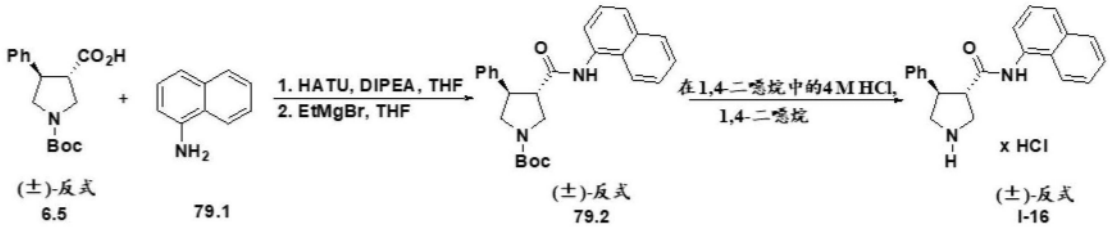
步骤1:(±)-反式-4-苯基-3-[(3-甲基异喹啉-5-基)氨基甲酰基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(78.2)

[0630] 根据实施例64步骤1中描述的程序从中间体6.5(85mg,0.29mmol)开始与HATU(133mg,0.35mmol)、DIPEA(154μL,0.88mmol)、中间体78.1(70mg,0.44mmol)和在Et_2O中的3.0M EtMgBr(294μL,0.88mmol)在THF(2mL+2mL)中反应合成中间体78.2。快速色谱法(DCM/MeOH,从100% DCM至95:5v/v DCM/MeOH)后获得中间体78.2(23mg,0.05mmol)。产率:17%。MS-ESI(+)m/z:432.7(M+H);MS-ESI(-)m/z:430.8(M-H)。

步骤2:(±)-反式-N-(3-甲基异喹啉-5-基)-4-苯基吡咯烷-3-甲酰胺二盐酸盐(化合物I-15)

[0631] 根据实施例64步骤2中描述的程序从中间体78.2(23mg,0.05mmol)在1,4-二噁烷(0.7mL)中的溶液开始与在1,4-二噁烷中的4.0M HCl(133μL,0.53mmol)反应合成化合物I-15。获得呈黄色固体的标题化合物I-15(16mg,0.04mmol)。产率:80%。^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ3.27-3.66(m,6H),7.27(d,J=7.2Hz,1H),7.32(t,J=7.5Hz,2H),7.39(d,J=7.3Hz,2H),7.53(s,1H),7.72(t,J=7.9Hz,1H),8.00(d,J=7.3Hz,1H),8.12(d,J=8.0Hz,1H),9.60(s,1H),9.70(brs,1H),10.02(brs,1H),10.58(s,1H).UHPLC纯度:≥95%。MS-ESI(+)m/z:332.5(M+H);MS-ESI(-)m/z:330.5(M-H)。

实施例79:(±)-反式-N-(萘-1-基)-4-苯基吡咯烷-3-甲酰胺盐酸盐(化合物I-16)



步骤1:(±)-反式-4-苯基-3-(萘-1-基氨基甲酰基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(79.2)

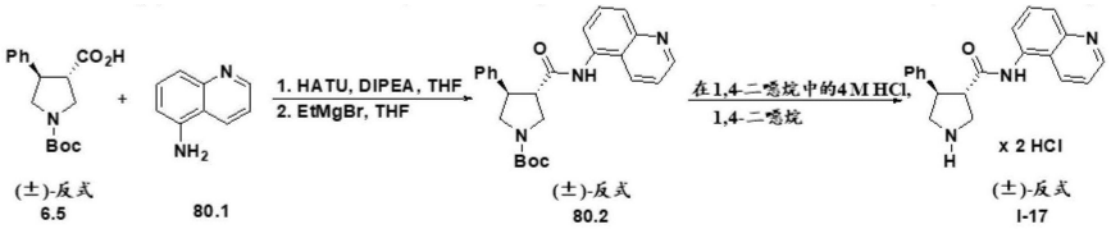
[0632] 根据实施例64步骤1中描述的程序从中间体6.5(110mg,0.38mmol)开始与HATU(172mg,0.45mmol)、DIPEA(198μL,1.13mmol)、中间体79.1(81mg,0.57mmol)和在Et_2O中的3.0M EtMgBr(378μL,0.13mmol)在THF(2mL+2mL)中反应合成中间体79.2。快速色谱法(DCM/MeOH,从100% DCM至95:5v/v DCM/MeOH)后获得中间体79.2(31mg,0.07mmol)。产率:18%。MS-ESI(-)m/z:415.6(M-H)。

步骤2:(±)-反式-N-(萘-1-基)-4-苯基吡咯烷-3-甲酰胺二盐酸盐(化合物I-16)

[0633] 根据实施例64步骤2中描述的程序从中间体79.2(31mg,0.07mmol)在1,4-二噁烷(0.7mL)中的溶液开始与在1,4-二噁烷中的4.0M HCl(186μL,0.74mmol)反应合成化合物I-16。获得呈白色固体的标题化合物I-16(21mg,0.06mmol)。产率:86%。^{1}H-NMR(400MHz,

DMSO-d_6)δ3.47-3.59(m,4H),3.61-3.65(m,1H),3.66-3.72(m,1H),7.26-7.43(m,9H),7.67(d,J＝8.1Hz,1H),7.80(d,J＝8.1Hz,1H),9.42(brs,1H),9.72(brs,1H),10.06(s,1H).UHPLC纯度:≥95%。MS-ESI(+)m/z:317.5(M+H);MS-ESI(-)m/z:315.4(M-H)。

实施例80:(±)-反式-4-苯基-N-(喹啉-5-基)吡咯烷-3-甲酰胺二盐酸盐(化合物I-17)



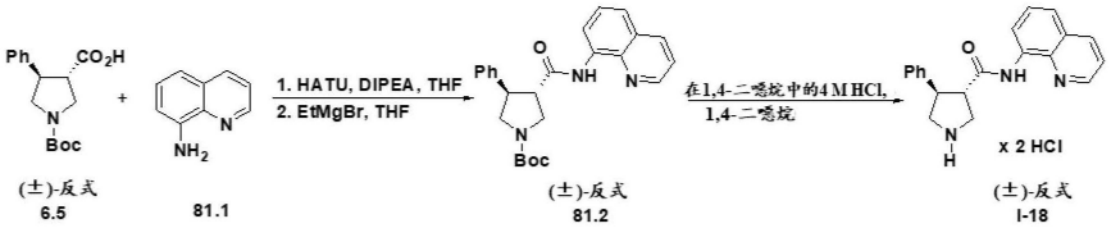
步骤1:(±)-反式-4-苯基-3-(喹啉-5-基氨基甲酰基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(80.2)

[0634] 根据实施例64步骤1中描述的程序从中间体6.5(70mg,0.24mmol)开始与HATU(110mg,0.29mmol)、DIPEA(126μL,0.72mmol)、中间体80.1(52mg,0.36mmol)和在Et_2O中的3.0M EtMgBr(241μL,0.72mmol)在THF(2mL+2mL)中反应合成中间体80.2。快速色谱法(DCM/MeOH,从100% DCM至95:5v/v DCM/MeOH)后获得中间体80.2(35mg,0.08mmol)。产率:33%。MS-ESI(+)m/z:418.7(M+H);MS-ESI(-)m/z:416.7(M-H)。

步骤2:(±)-反式-4-苯基-N-(喹啉-5-基)吡咯烷-3-甲酰胺二盐酸盐(化合物I-17)

[0635] 根据实施例64步骤2中描述的程序从中间体80.2(35mg,0.08mmol)在1,4-二噁烷(0.8mL)中的溶液开始与在1,4-二噁烷中的4.0M HCl(210μL,0.84mmol)反应合成化合物I-17。获得呈棕色固体的标题化合物I-17(31mg,0.08mmol)。产率:定量。^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ3.24-3.39(m,2H),3.56-3.67(m,4H),7.27(d,J＝7.1Hz,1H),7.32(t,J＝7.5Hz,2H),7.38(d,J＝7.4Hz,2H),7.73(dd,J＝5.0Hz,J＝8.0Hz,1H),7.80(d,J＝7.4Hz,1H),7.90(t,J＝8.0Hz,1H),8.01(d,J＝8.7Hz,1H),8.38(d,J＝8.2Hz,1H),9.08(d,J＝4.9Hz,1H),9.56(brs,1H),9.88(brs,1H),10.69(s,1H).UHPLC纯度:≥95%。MS-ESI(+)m/z:318.6(M+H);MS-ESI(-)m/z:316.5(M-H)。

实施例81:(±)-反式-4-苯基-N-(喹啉-8-基)吡咯烷-3-甲酰胺二盐酸盐(化合物I-18)



步骤1:(±)-反式-3-苯基-3-(喹啉-8-基氨基甲酰基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(81.2)

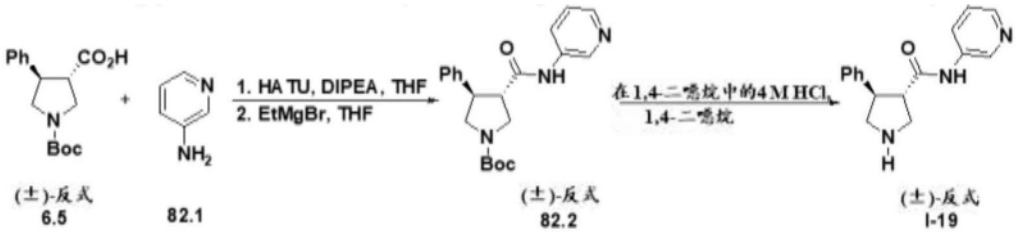
[0636] 根据实施例64步骤1中描述的程序从中间体6.5(70mg,0.24mmol)开始与HATU(110mg,0.29mmol)、DIPEA(126μL,0.72mmol)、中间体81.1(52mg,0.57mmol)和在Et_2O中的3.0M EtMgBr(241μL,0.72mmol)在THF(2mL+2mL)中反应合成中间体81.2。快速色谱法(DCM/

MeOH,从100% DCM至95:5v/v DCM/MeOH)后获得中间体81.2(65mg,0.16mmol)。产率:67%。MS-ESI(+)m/z:418.7(M+H)。

步骤2:(±)-反式-4-苯基-N-(喹啉-8-基)吡咯烷-3-甲酰胺二盐酸盐(化合物I-18)

[0637] 根据实施例64步骤2中描述的程序从中间体81.2(65mg,0.16mmol)在1,4-二噁烷(1mL)中的溶液开始与在1,4-二噁烷中的4.0M HCl(389μL,1.56mmol)反应合成化合物I-18。获得呈白色固体的标题化合物I-18(63mg,0.16mmol)。产率:定量。^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ3.16-3.22(m,1H),3.37-3.41(m,1H),3.64-3.71(m,3H),3.77-3.82(m,1H)7.20(d,J=7.4Hz,1H),7.26(t,J=7.5Hz,2H),7.37(d,J=7.3Hz,2H),7.49(t,J=7.9Hz,1H),7.54(dd,J=4.3Hz,J=8.0Hz,1H),7.62(d,J=7.7Hz,1H),8.35(d,J=7.0Hz,1H),8.42(d,J=7.3Hz,1H),8.73(dd,J=1.4Hz,J=4.2Hz,1H),9.61(brs,1H),9.87(brs,1H),10.10(s,1H).UHPLC纯度:≥95%。MS-ESI(+)m/z:318.5(M+H)。

实施例82:(±)-反式-4-苯基-N-(吡啶-3-基)吡咯烷-3-甲酰胺二盐酸盐(化合物I-19)



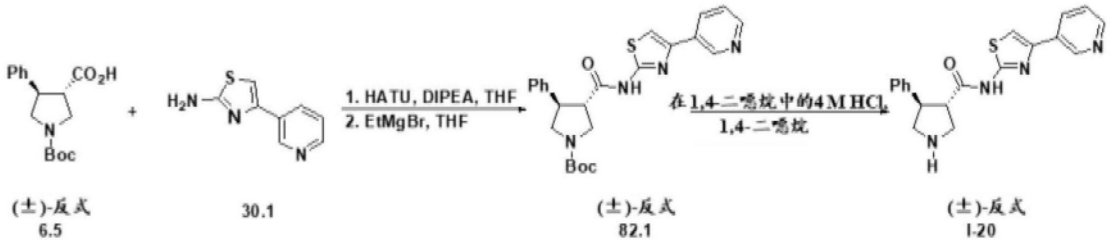
步骤1:(±)-反式-4-苯基-3-(吡啶-3-基氨基甲酰基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(82.2)

[0638] 根据实施例64步骤1中描述的程序从中间体6.5(150mg,0.51mmol)、HATU(235mg,0.62mmol)、DIPEA(0.27mL,1.53mmol)、在Et_2O中的3.0M EtMgBr(0.51mL,1.53mmol)和中间体82.1(72mg,0.77mmol)在THF(5+5mL)中的溶液开始制备中间体82.2。通过快速色谱法纯化(DCM/MeOH,从100% DCM至97:3v/v DCM/MeOH)后,获得呈无色油状物的中间体82.2(150mg,0.41mmol)。产率:80%。

步骤2:(±)-反式-4-苯基-N-(吡啶-3-基)吡咯烷-3-甲酰胺二盐酸盐(I-19)

[0639] 根据实施例64步骤2中描述的程序从中间体82.2(167mg,0.45mmol)在1,4-二噁烷(5mL)中的溶液和在1,4-二噁烷中的4M HCl(1.13mL,4.54mmol)开始制备化合物I-19。在室温下继续搅拌16h。获得呈棕色固体的标题化合物I-19(40mg,0.14mmol)。产率:33%。^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ2.92-2.97(m,1H),3.09-3.18(m,2H),3.43-3.51(m,3H),3.54-3.59(m,1H),7.21-7.24(m,1H),7.29-7.34(m,5H),8.01(d,J=8.48Hz,1H),8.24(d,J=4.57Hz,1H),8.69(d,J=2.2Hz,1H),10.28(s,1H).UHPLC纯度:>93%。MS-ESI(+)m/z:268.3(M+H);MS-ESI(-)m/z:266.3(M-H)。

实施例83:(±)-反式-4-苯基-N-[5-(吡啶-3-基)-1,3-噻唑-2-基]吡咯烷-3-甲酰胺(化合物I-20)



(±)-反式 6.5 | 30.1 | (±)-反式 82.1 | (±)-反式 I-20

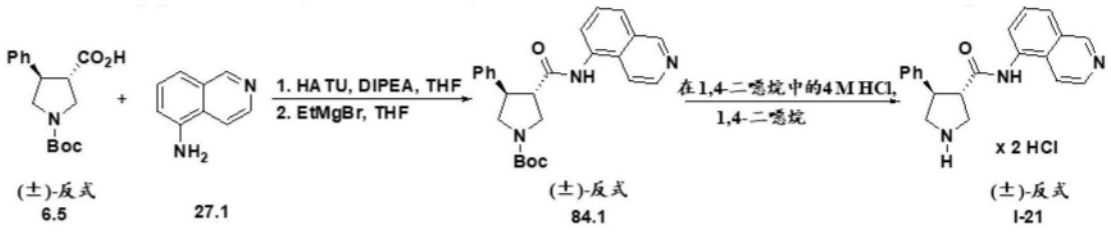
步骤1:(±)-反式-4-苯基-3-{[4-(吡啶-3-基)-1,3-噻唑-2-基]氨基甲酰基}吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(82.1)

[0640] 根据实施例64步骤1中描述的程序从中间体6.5溶液(150mg,0.51mmol)、HATU(235mg,0.62mmol)、DIPEA(0.27mL,1.53mmol)、在Et_2O中的3.0M EtMgBr(0.51mL,1.53mmol)和中间体30.1(235mg,0.62mmol)在THF(5mL+5mL)中开始制备中间体82.1。在室温下继续搅拌16h。将粗品倒入水中,用0.5M柠檬酸溶液洗涤并且用EtOAc(3x20mL)萃取。将收集的有机层用盐水(20mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,并且在减压下浓缩。通过快速色谱法纯化(DCM/MeOH,从100% DCM至97:3v/v DCM/MeOH)。获得呈无色油状物的中间体82.1(126mg,0.27mmol)。产率:55%。

步骤2:(±)-反式-4-苯基-N-[5-(吡啶-3-基)-1,3-噻唑-2-基]吡咯烷-3-甲酰胺(化合物I-20)

[0641] 根据实施例64步骤2中描述的程序从中间体82.1(150mg,0.43mmol)在1,4-二噁烷(5mL)中的溶液和在1,4-二噁烷中的4M HCl(1.3mL,4.3mmol)开始制备化合物I-20。在室温下继续搅拌16h。呈白色固体的标题化合物I-20(60mg,0.17mmol)。产率:40%。^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ2.78(dd,J=10.9Hz,J=8.8Hz,1H),3.02(dd,J=10.6Hz,J=6.7Hz,1H),3.24-3.30(m,1H),3.33-3.38(m,2H),3.51-3.57(m,1H),7.19-7.22(m,1H),7.27-7.33(m,4H),7.44(dd,J=7.9Hz,J=4.7Hz,1H),7.79(s,1H),8.18(dt,J=8.52Hz,J=1.7Hz,1H),8.50(dd,J=4.7Hz,J=1.6Hz),9.0(s,1H).HPLC纯度:>95%。MS-ESI(+)m/z:351.4(M+H);MS-ESI(-)m/z:349.2(M-H)。

实施例84:(±)-反式-N-(异喹啉-5-基)-4-苯基吡咯烷-3-甲酰胺二盐酸盐(化合物I-21)



(±)-反式 6.5 | 27.1 | (±)-反式 84.1 | (±)-反式 I-21

步骤1:(±)-反式-4-苯基-3-(异喹啉-5-基氨基甲酰基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(84.1)

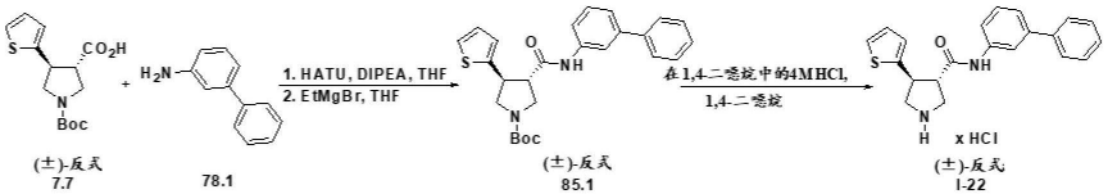
[0642] 根据实施例64步骤1中描述的程序从中间体6.5(70mg,0.24mmol)与HATU(110mg,0.29mmol)、DIPEA(126μL,0.72mmol)、中间体27.1(52mg,0.57mmol)和在Et_2O中的3.0M EtMgBr(241μL,0.72mmol)在THF(2mL+2mL)中开始合成中间体84.1。快速色谱法(DCM/MeOH,从100% DCM至95:5v/v DCM/MeOH)后获得中间体84.1(17mg,0.04mmol)。产率:17%。MS-ESI(+)m/z:418.7(M+H);MS-ESI(-)m/z:416.7(M-H)。

步骤2:(±)-反式-N-(异喹啉-5-基)-4-苯基吡咯烷-3-甲酰胺二盐酸盐(化合物

I-21)

[0643] 根据实施例64步骤2中描述的程序从中间体84.1(17mg,0.04mmol)在1,4-二噁烷(0.4mL)中的溶液开始与在1,4-二噁烷中的4.0M HCl(102μL,0.41mmol)反应合成化合物I-21。获得呈橙色固体的标题化合物I-21(16mg,0.04mmol)。产率:定量。^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ3.26-3.37(m,1H),3.39-3.49(m,1H),3.66-3.77(m,3H),3.78-3.90(m,1H),7.36(d,J=7.1Hz,1H),7.41(t,J=7.0Hz,2H),7.47(d,J=7.6Hz,2H),7.91(dd,J=8.0Hz,J=6.8Hz,2H),8.16(d,J=7.5Hz,1H),8.29(d,J=8.1Hz,1H),8.57(d,J=6.6Hz,1H),9.71(brs,1H),9.80(s,1H),10.03(brs,1H),10.77(s,1H).UHPLC纯度:≥95%。MS-ESI(+)m/z:318.6(M+H);MS-ESI(-)m/z:316.5(M-H)。

实施例85:(±)-反式-N-(联苯-3-基)-4-(噻吩-2-基)吡咯烷-3-甲酰胺盐酸盐(化合物I-22)



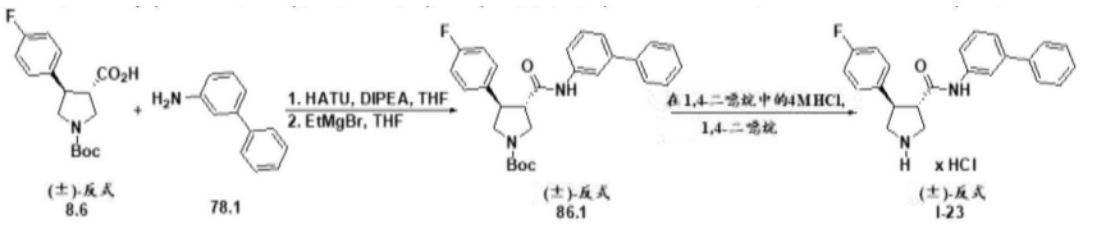
步骤1:(±)-反式-4-(噻吩-2-基)-3-[(联苯-3-基)氨基甲酰基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(85.1)

[0644] 根据实施例64步骤1中描述的程序从中间体7.7溶液(150mg,0.51mmol)、HATU(230mg,0.61mmol)、DIPEA(0.26mL,1.5mmol)、在Et_2O中的3.0M EtMgBr(0.51mL,1.53mmol)和中间体78.1(101.5mg,0.6mmol)开始在THF(5mL+5mL)中制备中间体85.1。在室温下继续搅拌16h。通过快速色谱法纯化(PET/EtOAc,从100%PET至80:20v/v PET/EtOAc)。获得呈无色油状物的中间体85.1(80mg,0.17mmol)。产率:36%。

步骤2:(±)-反式-N-(联苯-3-基)-4-(噻吩-2-基)吡咯烷-3-甲酰胺盐酸盐(化合物I-22)

[0645] 根据实施例64步骤2中描述的程序从中间体85.1(80mg,0.17mmol)在1,4-二噁烷(5mL)中的溶液和在1,4-二噁烷中的4M HCl(0.54mL,1.78mmol)开始制备化合物I-22。在室温下继续搅拌16h。在与Et_2O一起磨碎后获得呈发黄粉末的作为盐酸盐的标题化合物I-22(55mg,0.14mmol)。产率:84%。^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ3.27-3.41(m,4H),3.73-3.76(m,1H),3.99-4.0(m,1H),6.99(t,J=3.6Hz,1H),7.11(d,J=2.6Hz,1H),7.33-7.38(m,3H),7.43-7.47(m,3H),7.57(d,J=7.4Hz,3H),7.92(s,1H),9.51(brs,1H),9.90(brs,1H),10.6(s,1H).HPLC纯度:>95%。MS-ESI(+)m/z:349.4(M+H);MS-ESI(-)m/z:347.3(M-H)。

实施例86:(±)-反式-N-(联苯-3-基)-4-(4-氟苯基)吡咯烷-3-甲酰胺盐酸盐(化合物I-23)



步骤1:(±)-反式-4-(4-氟苯基)-3-[(联苯-3-基)氨基甲酰基]吡咯烷-1-甲酸叔

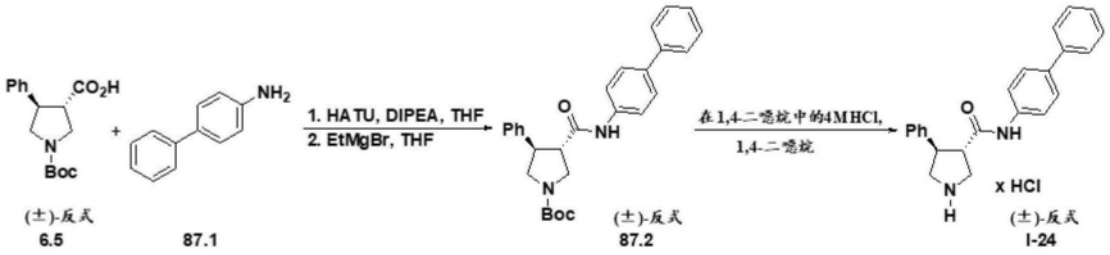
丁酯(86.1)

[0646] 根据实施例64步骤1中描述的程序从中间体8.6溶液(150mg,0.51mmol)、HATU(230mg,0.61mmol)、DIPEA(0.26mL,1.5mmol)、在Et_2O中的3.0M EtMgBr(0.51mL,1.53mmol)和中间体78.1(101.5mg,0.6mmol)开始在THF(5mL+5mL)中制备中间体86.1。在室温下继续搅拌16h。通过快速色谱法纯化(DCM/MeOH,从100％DCM至97.5:2.5v/v DCM/MeOH)。获得呈无色油状物的中间体86.1(55mg,0.11mmol)。产率:25％。

步骤2:(±)-反式-N-(联苯-3-基)-4-(4-氟苯基)吡咯烷-3-甲酰胺盐酸盐(化合物I-23)

[0647] 根据实施例64步骤2中描述的程序从中间体86.1(55mg,0.12mmol)在1,4-二噁烷(5mL)中的溶液和在1,4-二噁烷中的4M HCl(0.3mL,1.19mmol)开始制备化合物I-23。在室温下继续搅拌16h。在与Et_2O一起磨碎后获得呈发黄粉末的标题化合物I-23盐酸盐(20mg,0.05mmol)。产率:42％。^{1}H-NMR(400MHz,$DMSOd_6$)δ3.26-3.42(m,3H),3.71-3.74(m,3H),7.17(t,J＝8.62Hz,2H),7.31-7.36(m,3H),7.44-7.46(m,4H),7.54(t,J＝7.8Hz,3H),7.86(s,1H),9.50(brs,1H),9.90(brs,1H),10.48(s,1H).产率42％。HPLC纯度:>95％。MS-ESI(+)m/z:361.4(M+H);MS-ESI(-)m/z:359.3(M-H)。

实施例87:(±)-反式-N-(联苯-4-基)-4-苯基吡咯烷-3-甲酰胺盐酸盐(化合物I-24)



步骤1:(±)-反式-4-苯基-3-[(联苯-4-基)氨基甲酰基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(87.2)

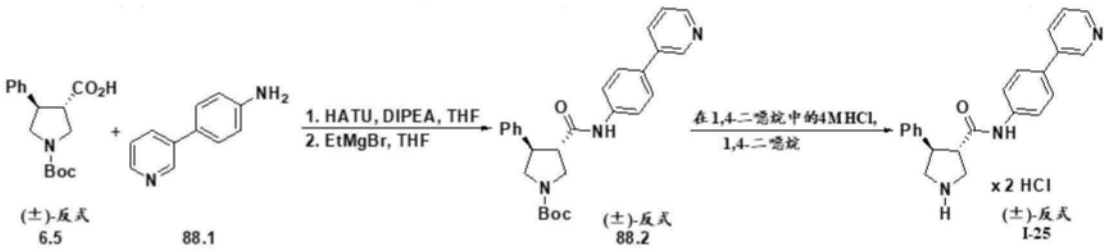
[0648] 根据实施例64步骤1中描述的程序从中间体6.5溶液(150mg,0.51mmol)、HATU(235mg,0.62mmol)、DIPEA(0.27mL,1.5mmol)、在Et_2O中的3.0M EtMgBr(0.51mL,1.53mmol)和中间体87.1(101.5mg,0.6mmol)开始在THF(5mL+5mL)中制备中间体87.2。在室温下继续搅拌16h。通过快速色谱法纯化(PET/EtOAc,从100％PET至75:25v/v PET/EtOAc)。获得呈白色固体的中间体87.2(120mg,0.27mmol)。产率:53％。

步骤2:(±)-反式-N-(联苯-4-基)-4-苯基吡咯烷-3-甲酰胺盐酸盐(化合物I-24)

[0649] 根据实施例64步骤2中描述的程序从中间体87.2(120mg,0.27mmol)在1,4-二噁烷(5mL)中的溶液和在1,4-二噁烷中的4M HCl(0.67mL,2.71mmol)开始制备化合物I-24。在室温下继续搅拌16h。在与Et_2O一起磨碎后获得呈白色粉末的作为盐酸盐的标题化合物I-24(80mg,0.21mmol)。产率:78％。^{1}H-NMR(400MHz,$DMSO-d_6$)δ3.27-3.35(m,2H),3.41-3.43(m,1H),3.70-3.74(m,3H),7.26-7.30(m,2H),7.34(t,J＝7.2Hz,2H),7.37-7.42(m,4H),7.56-7.60(m,3H),7.62-7.64(m,3H),9.50(bsr,1H),9.85(brs,1H),10.43(s,1H).产率78％。HPLC纯度:>95％。MS-ESI(+)m/z:343.4(M+H);MS-ESI(-)m/z:341.4(M-H)。

实施例88:(±)-反式-4-苯基-N-[4-(吡啶-3-基)苯基]吡咯烷-3-甲酰胺二盐酸

盐(化合物I-25)



(±)-反式 6.5　88.1　(±)-反式 88.2　(±)-反式 I-25

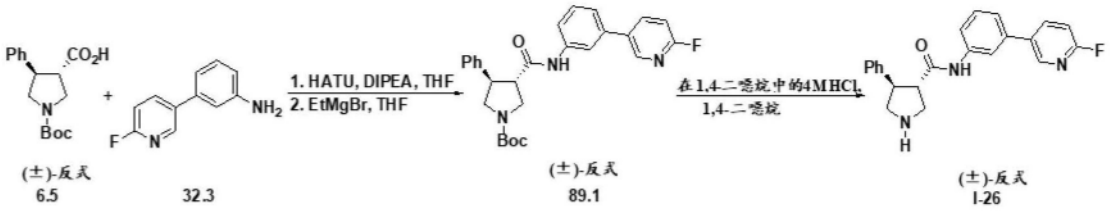
步骤1:(±)-反式-4-苯基-3-{[4-(吡啶-3-基)苯基]氨基甲酰基}吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(88.2)

[0650] 根据实施例64步骤1中描述的程序从中间体6.5溶液(94mg,0.32mmol)、HATU(144.3mg,0.38mmol)、DIPEA(0.17mL,0.96mmol)、在Et_2O中的3.0M EtMgBr(0.32mL,0.96mmol)和中间体88.1(70mg,0.41mmol)开始在THF(5mL+5mL)中制备中间体88.2。在室温下继续搅拌16h。将粗品倒入H_2O中,用0.5M柠檬酸溶液洗涤并且用EtOAc(3x20mL)萃取。将收集的有机层用盐水(20mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,并且在减压下浓缩。通过快速色谱法纯化(DCM/MeOH,从100％ DCM至DCM/MeOH 97.5:2.5,v/v)后,获得呈白色固体的中间体88.2(20mg,0.045mmol)。产率:14％。

步骤2:(±)-反式-4-苯基-N-[4-(吡啶-3-基)苯基]吡咯烷-3-甲酰胺二盐酸盐(化合物I-25)

[0651] 根据实施例64步骤2中描述的程序从中间体88.2(60mg,0.13mmol)在1,4-二噁烷(5mL)中的溶液和在1,4-二噁烷中的4M HCl(0.33mL,1.3mmol)开始制备化合物I-25。在室温下继续搅拌16h。在与Et_2O一起磨碎后获得呈白色粉末的作为二盐酸盐的标题化合物I-25(30mg,0.07mmol)。产率:55％。^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ3.25-3.34(m,2H),3.48-3.53(m,2H),3.71-3.74(m,3H),7.6(d,J＝7.3Hz,1H),7.33(t,J＝7.3Hz,2H),7.38(d,J＝7.1Hz,2H),7.74(d,J＝8.6Hz,2H),7.80(d,J＝8.6Hz,2H),7.96-7.99(m,1H),8.69(d,J＝9.2Hz,1H),8.77(d,J＝5.2Hz,1H),9.14(s,1H),9.70(brs,1H),10.12(brs,1H).HPLC纯度:90％。MS-ESI(+)m/z:344.4(M+H);MS-ESI(-)m/z:342.4(M-H)。

实施例89:(±)-反式-N-[3-(6-氟吡啶-3-基)苯基]-4-苯基吡咯烷-3-甲酰胺(化合物I-26)



(±)-反式 6.5　32.3　(±)-反式 89.1　(±)-反式 I-26

步骤1:(±)-反式-4-苯基-3-{[3-(6-氟吡啶-3-基)苯基]氨基甲酰基}吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(89.1)

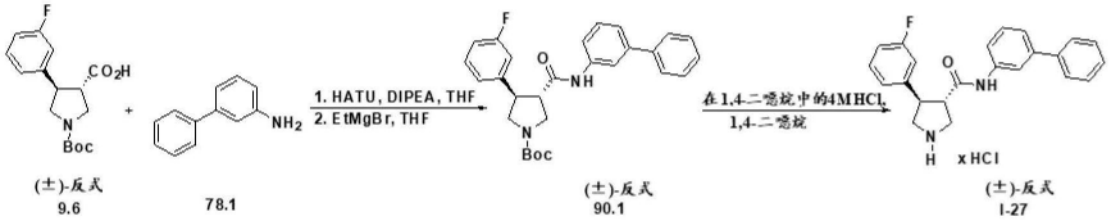
[0652] 根据实施例64步骤1中描述的程序从中间体6.5溶液(150mg,0.51mmol)、HATU(235mg,0.62mmol)、DIPEA(0.27mL,1.53mmol)、在Et_2O中的3.0M EtMgBr(0.76mL,1.53mmol)和中间体32.3(145mg,0.77mmol)在THF(5mL+5mL)中开始制备中间体89.1。在室温下继续搅拌16h。将粗品倒入H_2O中,用0.5M柠檬酸溶液洗涤并且用EtOAc(3x20mL)萃取。将收集的有机层用盐水(20mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,并且在减压下浓缩。通过快速色谱法纯

化(DCM/MeOH,从100% DCM至97.5:2.5v/v DCM/MeOH)后,获得呈无色油状物的中间体89.1(120mg,0.04mmol)。产率:51%。

步骤2:(±)-反式-N-[3-(6-氟吡啶-3-基)苯基]-4-苯基吡咯烷-3-甲酰胺(化合物I-26)

[0653] 根据实施例64步骤2中描述的程序从中间体89.1(100mg,0.33mmol)在1,4-二噁烷(5mL)中的溶液和在1,4-二噁烷中的4M HCl(0.55mL,2.2mmol)开始制备化合物I-26。在室温下继续搅拌16h。在反相色谱法上纯化(H_2O/MeCN,从100% H_2O至20:80v/v H_2O/MeCN)后,获得呈发黄粉末的标题化合物I-26(25mg,0.07mmol),产率:31%.^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ3.13-3.18(m,2H),3.57-3.64(m,4H),6.94(dd,J=8.45Hz,J=2.9Hz,1H),7.20-7.25(m,2H),7.30-7.39(m,7H),7.75(s,1H),7.89(dt,J=8.1Hz,J=2.2Hz,1H),8.31(brs,1H),8.33(s,1H).HPLC纯度:90%。MS-ESI(+)m/z:362.5(M+H);MS-ESI(-)m/z:360.3(M-H)。

实施例90:(±)-反式-N-(联苯-3-基)-4-(3-氟苯基)吡咯烷-3-甲酰胺盐酸盐(化合物I-27)



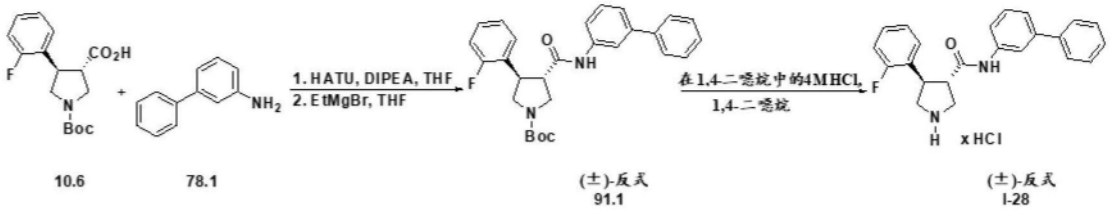
步骤1:(±)-反式-4-(3-氟苯基)-3-[(联苯-3-基)氨基甲酰基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(90.1)

[0654] 根据实施例64步骤1中描述的程序从中间体9.6溶液(187mg,0.6mmol)、HATU(273mg,0.72mmol)、DIPEA(0.31mL,1.8mmol)、在Et_2O中的3.0M EtMgBr(0.6mL,1.8mmol)和中间体78.1(132mg,0.78mmol)开始在THF(5mL+5mL)中制备中间体90.1。在室温下继续搅拌16h。通过快速色谱法纯化(PET/EtOAc,从100% PET至80:20v/v PET/EtOAc)后,获得呈发黄粉末的中间体90.1(120mg,0.04mmol)。产率:55%。

步骤2:(±)-反式-N-(联苯-3-基)-4-(3-氟苯基)吡咯烷-3-甲酰胺盐酸盐(化合物I-27)

[0655] 根据实施例64步骤2中描述的程序从中间体90.1(102mg,0.22mmol)在1,4-二噁烷(5mL)中的溶液和在1,4-二噁烷中的4M HCl(0.55mL,2.2mmol)开始制备化合物I-27。在室温下继续搅拌16h。获得呈发黄粉末的标题化合物I-27(50mg,0.125mmol)。产率:57%。^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ3.31-3.45(m,3H),3.73(s,3H),7.09-7.20(m,2H),7.32-7.53(m,10H),7.85(s,1H),9.55(brs,1H),9.94(brs,1H),10.5(s,1H).HPLC纯度:>95%。MS-ESI(+)m/z:361.4(M+H);MS-ESI(-)m/z:359.4(M-H)。

实施例91:(±)-反式-4-(2-氟苯基)-吡咯烷-3-甲酸联苯-3-基酰胺盐酸盐(化合物I-28)



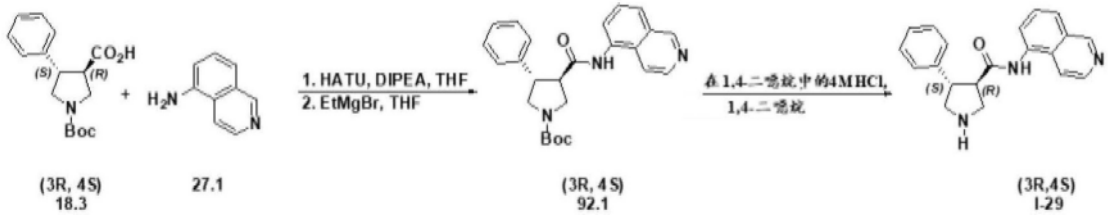
步骤1:(±)-反式-4-(2-氟苯基)-3-[(联苯-3-基)氨基甲酰基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(91.1)

[0656] 根据实施例64步骤1中描述的程序从中间体10.6溶液(175mg,0.57mmol)、HATU(258mg,0.68mmol)、DIPEA(0.3mL,1.71mmol)、在Et_2O中的3.0M EtMgBr(0.6mL,1.71mmol)和中间体78.1(115mg,0.68mmol)开始在THF(5mL+5mL)中制备中间体91.1。在室温下继续搅拌16h。通过快速色谱法纯化(PET/EtOAc,从100%PET至80:20v/v PET/EtOAc)。获得呈白色粉末的标题中间体91.1(65mg,0.14mmol)。产率:25%。

步骤2:(±)-反式-4-(2-氟苯基)-吡咯烷-3-甲酸联苯-3-基酰胺盐酸盐(化合物I-28)

[0657] 根据实施例64步骤2中描述的程序从中间体91.1(60mg,0.22mmol)在1,4-二噁烷(5mL)中的溶液和在1,4-二噁烷中的4M HCl(0.33mL,1.3mmol)开始制备化合物I-28。在室温下继续搅拌16h。获得呈灰色粉末的标题化合物I-28(45mg,0.11mmol),产率:87%。^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ3.2(m,1H),3.35-3.38(m,2H),3.71-3.75(m,3H),7.15-7.23(m,2H),7.30-7.36(m,4H),7.44(t,J=7.6Hz,2H),7.53(t,J=7.6Hz,2H),7.59(t,J=7.5Hz,1H),7.85(s,1H),9.58(brs,1H),9.97(brs,1H),10.5(s,1H).HPLC纯度:92%。MS-ESI(+)m/z:361.4(M+H);MS-ESI(-)m/z:359.3(M-H)。

实施例92:(3R,4S)-N-(异喹啉-5-基)-4-苯基吡咯烷-3-甲酰胺(化合物I-29)



步骤1:(±)-反式-4-苯基-3-(异喹啉-5-基氨基甲酰基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(92.1)

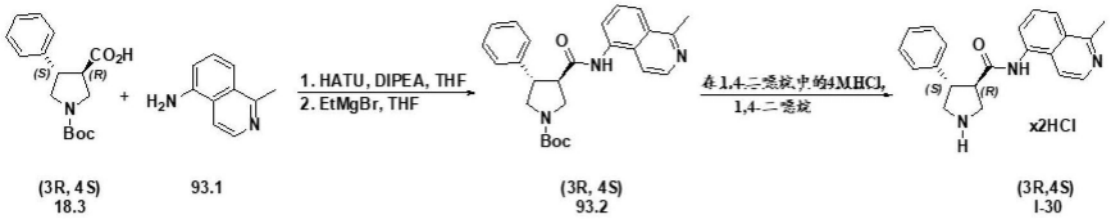
[0658] 根据实施例64步骤1中描述的程序从中间体18.3(70mg,0.24mmol)与HATU(110mg,0.29mmol)、DIPEA(126μL,0.72mmol)、中间体27.1(52mg,0.57mmol)和在Et_2O中的3.0M EtMgBr(241μL,0.72mmol)在THF(2mL+2mL)中开始合成中间体92.1。快速色谱法(DCM/MeOH,从100% DCM至95:5v/v DCM/MeOH)后获得中间体92.1(46mg,0.11mmol)。产率:46%。MS-ESI(+)m/z:418.3(M+H);MS-ESI(-)m/z:416.3(M-H)。

步骤2:(3R,4S)-N-(异喹啉-5-基)-4-苯基吡咯烷-3-甲酰胺(化合物I-29)

[0659] 根据实施例64步骤2中描述的程序从中间体92.1(46mg,0.11mmol)在1,4-二噁烷(0.8mL)中的溶液开始与在1,4-二噁烷中的4.0M HCl(275μL,1.10mmol)反应合成化合物I-29。将如此获得的二盐酸盐衍生物溶解在H_2O(1mL)中,用$NaHCO_3$(21.0mg,0.25mmol)和MeOH(1mL)处理,然后蒸发至干燥。快速色谱法(DCM/MeOH,从100% DCM至9:1v/v DCM/MeOH)后

获得呈发黄固体的标题化合物I-29(42mg,0.11mmol)。产率:定量。^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ2.82(t,J=9.32Hz,1H),3.09-3.13(m,1H),3.22-3.41(m,3H),3.50(t,J=7.9Hz,1H),7.22-7.28(m,1H),7.35(s,4H),7.58(d,J=5.7Hz,1H),7.63(t,J=7.9Hz,1H),7.92(d,J=8.0Hz,2H),8.44(d,J=6.0Hz,1H),9.28(s,1H),10.02(brs,1H).UHPLC纯度:≥95%。MS-ESI(+)m/z:318.6(M+H);MS-ESI(-)m/z:316.5(M-H)。

实施例93:(3R,4S)-N-(1-甲基异喹啉-5-基)-4-苯基吡咯烷-3-甲酰胺二盐酸盐(化合物I-30)



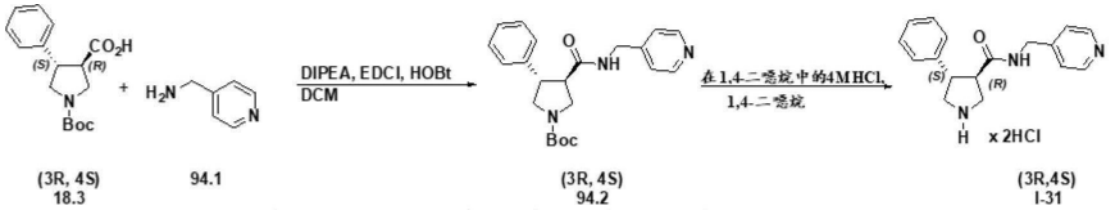
步骤1:(±)-反式-4-苯基-3-(1-甲基异喹啉-5-基氨基甲酰基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(93.2)

[0660] 根据实施例64步骤1中描述的程序从中间体18.3(50mg,0.17mmol)与HATU(78mg,0.20mmol)、DIPEA(90μL,0.51mmol)、中间体93.1(41mg,0.26mmol)和在Et_2O中的3.0M EtMgBr(172μL,0.51mmol)在THF(1mL+1mL)中开始合成中间体93.2。快速色谱法(DCM/MeOH,从100% DCM至95:5v/v DCM/MeOH)后获得中间体93.2(20mg,0.05mmol)。产率:29%。MS-ESI(+)m/z:432.7(M+H);MS-ESI(-)m/z:430.6(M-H)。

步骤2:(3R,4S)-N-(1-甲基异喹啉-5-基)-4-苯基吡咯烷-3-甲酰胺二盐酸盐(化合物I-30)

[0661] 根据实施例64步骤2中描述的程序从中间体93.2(20mg,0.05mmol)在1,4-二噁烷(0.4mL)中的溶液开始与在1,4-二噁烷中的4.0M HCl(116μL,0.46mmol)反应合成化合物I-30。获得呈黄色固体的标题化合物I-30(12mg,0.03mmol)。产率:60%。^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ3.09(s,3H),3.25-3.47(m,2H),3.60-3.67(m,3H),3.68-3.75(m,1H),7.27(d,J=7.0Hz,1H),7.32(t,J=7.0Hz,2H),7.66(d,J=6.7Hz,1H),7.86(t,J=8.3Hz,1H),8.07(d,J=7.7Hz,1H),8.29(d,J=7.1Hz,2H),9.63(brs,1H),9.96(brs,1H),10.67(s,1H).UHPLC纯度:≥95%。MS-ESI(+)m/z:332.6(M+H);MS-ESI(-)m/z:330.5(M-H)。

实施例94:(3R,4S)-4-苯基-N-(吡啶-4-基甲基)吡咯烷-3-甲酰胺二盐酸盐(化合物I-31)



步骤1:(3R,4S)-4-苯基-3-[(吡啶-4-基甲基)氨基甲酰基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(94.2)

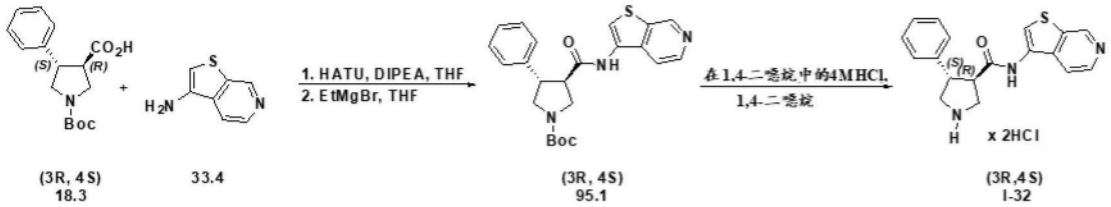
[0662] 将DIPEA(0.14mL,0.82mmol)、EDCI(157mg,0.82mmol)和HOBt(111mg,0.82mmol)添加到中间体18.3(160mg,0.55mmol)在DCM(10mL)中的溶液中并且在室温下继续搅拌30min。

然后添加中间体94.1(0.083mL,0.82mmol)并且继续搅拌另外16h。在真空下除去溶剂。将粗品用H_2O吸收,然后用EtOAc(3x20mL)萃取。将收集的有机层用盐水(20mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,并且在减压下浓缩。通过快速色谱法纯化(DCM/MeOH,从100DCM至97:3v/v DCM/MeOH),获得呈结晶粉末的标题中间体94.2(120mg,0.14mmol)。产率:57%。

步骤2:(3R,4S)-4-苯基-N-(吡啶-4-基甲基)吡咯烷-3-甲酰胺二盐酸盐(化合物I-31)

[0663] 根据实施例64步骤2中描述的程序从中间体94.2(120mg,0.31mmol)在1,4-二噁烷(5mL)中的溶液和在1,4-二噁烷中的4M HCl(0.7mL,3.1mmol)开始制备化合物I-31。在室温下继续搅拌16h。获得呈白色结晶粉末的作为二盐酸盐的标题化合物I-31(100mg,0.28mmol)。产率:91%。^{1}H-NMR(400MHz,DMSOd_6)δ3.22-3.36(m,3H),3.52-3.59(m,1H),3.64-3.68(m,2H),4.37(dd,J=17.5Hz,J=5.58Hz,1H),4.54(dd,J=17.5Hz,J=6.1Hz,1H),7.34-7.42(m,5H),7.49(d,J=6.5Hz,2H),8.71(d,J=6.6Hz,2H),9.12(t,J=5.8Hz,1H),9.9(brs,1H),10.05(brs,1H).HPLC纯度:98%。MS-ESI(+)m/z:282.4(M+H);MS-ESI(-)m/z:280.5(M-H)。

实施例95:(3R,4S)-4-苯基-N-(噻吩并[2,3-c]吡啶-3-基)吡咯烷-3-甲酰胺二盐酸盐(化合物I-32)



(3R, 4S) 18.3 33.4 (3R, 4S) 95.1 (3R,4S) I-32

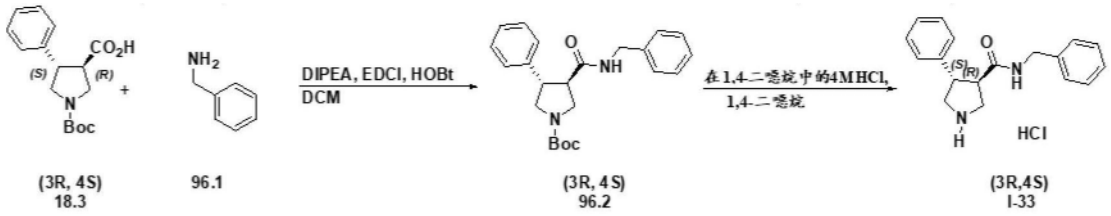
步骤1:(3R,4S)-3-苯基-4-(噻吩并[2,3-c]吡啶-3-基氨基甲酰基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(70.1)

[0664] 根据实施例64步骤1中描述的程序从中间体18.3(50mg,0.17mmol)开始与HATU(78mg,0.21mmol)、DIPEA(90μL,0.51mmol)、中间体33.4(39mg,0.26mmol)和在Et_2O中的3.0M EtMgBr(172μL,0.51mmol)在THF(1mL+1mL)中反应合成中间体95.1。后处理和快速色谱法(DCM/MeOH,从100% DCM至95:5v/v DCM/MeOH)后获得中间体95.1(32mg,0.17mmol)。产率:47%。MS-ESI(+)m/z:424.7(M+H);MS-ESI(-)m/z:422.7(M-H)。

步骤2:(3R,4S)-4-苯基-N-(噻吩并[2,3-c]吡啶-3-基)吡咯烷-3-甲酰胺二盐酸盐(化合物I-32)

[0665] 根据实施例64步骤2中描述的程序从中间体95.1(30mg,0.07mmol)在1,4-二噁烷(0.5mL)中的溶液开始与在1,4-二噁烷中的4.0M HCl(177μL,0.71mmol)反应合成化合物I-32。获得呈白色固体的标题化合物I-32(21mg,0.06mmol)。产率:86%。^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ3.27-3.38(m,2H),3.73-3.85(m,4H),7.27-7.30(m,1H),7.33-7.37(m,2H),7.42-7.45(m,2H),8.61(d,J=6.4H,1H),8.71(d,J=6.3Hz,1H),8.78(s,1H),9.62(brs,1H),9.69(s,1H),9.97(brs,1H),11.25(s,1H).UHPLC纯度:≥95%。MS-ESI(+)m/z:324.5;(M+H)MS-ESI(-)m/z:322.4(M-H)。

实施例96:(3R,4S)-N-苄基-4-苯基吡咯烷-3-甲酰胺盐酸盐(化合物I-33)



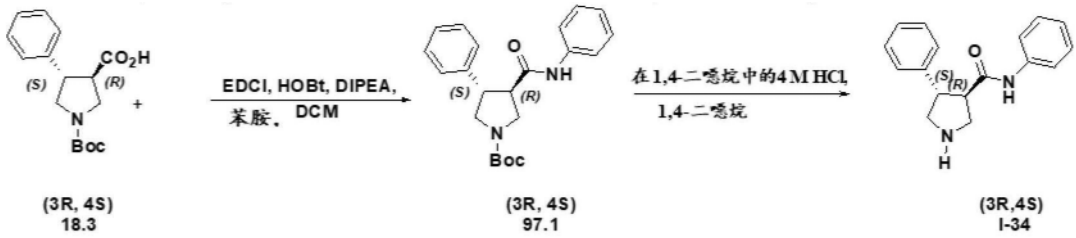
步骤1:(3R,4S)-4-苯基-3-(苄基氨基甲酰基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(96.2)

[0666] 根据实施例94步骤1中描述的程序并且从中间体18.3溶液(160mg,0.51mmol)、DIPEA(0.13mL,0.77mmol)、HOBt(111mg,0.82mmol)、EDCI(148mg,0.77mmol)和中间体96.1(150mg,0.51mmol)开始在DCM(15mL)中制备中间体96.2。通过快速色谱法纯化(DCM/MeOH,从100% DCM至98.5/1.5v/v DCM/MeOH)后,获得呈无色泡沫的中间体96.2(149mg,0.39mmol)。产率:77%。

步骤2:(3R,4S)-N-苄基-4-苯基吡咯烷-3-甲酰胺盐酸盐(化合物I-33)

[0667] 根据实施例64步骤2中描述的程序从中间体96.2(134mg,0.34mmol)在1,4-二噁烷(5mL)中的溶液和在1,4-二噁烷中的4M HCl(0.85mL,3.4mmol)开始制备化合物I-33。在室温下继续搅拌16h。获得呈白色结晶粉末的作为二盐酸盐的标题化合物I-33(100mg,0.28mmol)。产率:46%。^{1}H-NMR(400MHz,DMSOd_6)δ3.21-3.26(m,3H),3.56-3.70(m,3H),4.08(dd,J=15.4Hz,J=5.2Hz,1H),4.35(dd,J=15.4Hz,J=6.61Hz,1H),6.93-6.95(m,2H),7.16-7.25(m,3H),7.31-7.39(m,5H),8.73(t,J=5.5Hz,1H),9.62(brs,1H),9.90(brs,1H).UHPLC纯度:>95%。MS-ESI(+)m/z:281.4(M+H)。

实施例97:(3R,4S)-N,4-二苯基吡咯烷-3-甲酰胺(化合物I-34)



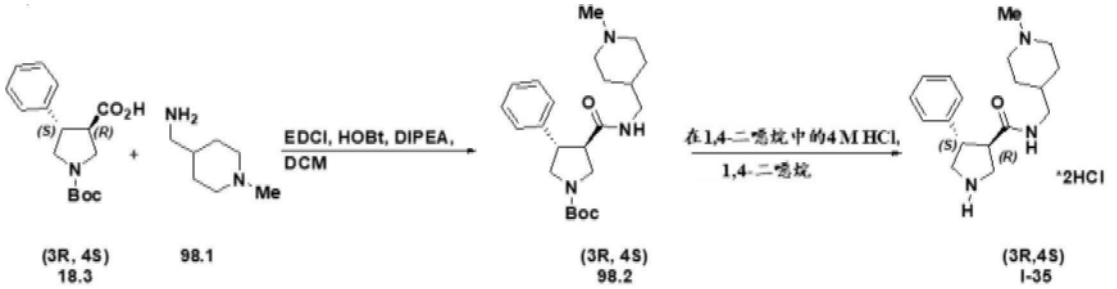
步骤1:(3R,4S)-4-苯基-3-(苯基氨基甲酰基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(97.1)

[0668] 根据实施例94步骤1中描述的程序并且从中间体18.3溶液(150mg,0.51mmol)、DIPEA(0.13mL,0.77mmol)、HOBt(104mg,0.77mmol)、EDCI(147mg,0.77mmol)和苯胺(0.056mL,0.62mmol)开始在DCM(15mL)中制备中间体97.1。通过快速色谱法纯化(DCM/MeOH,从100% DCM至99:1v/v DCM/MeOH)后,获得呈无色泡沫的中间体97.1(140mg,0.39mmol)。产率:74%。

步骤2:(3R,4S)-N,4-二苯基吡咯烷-3-甲酰胺(化合物I-34)

[0669] 根据实施例64步骤2中描述的程序从中间体97.1(140mg,0.38mmol)在1,4-二噁烷(5mL)中的溶液和在1,4-二噁烷中的4M HCl(0.95mL,3.8mmol)开始制备化合物I-34。在室温下继续搅拌16h。通过反相快速色谱法纯化(H_2O/MeOH,从100% H_2O至H_2O/MeOH 60:40,v/v)后。获得呈白色粉末的标题化合物I-34(50mg,0.18mmol),产率:49%。^{1}H-NMR(400MHz,DMSOd_6)δ2.70-2.78(m,1H),2.95-3.05(m,2H),3.27-3.33(m,2H),3.47-3.51(m,1H),7.00(t,J=7.4Hz,1H),7.17-7.29(m,8H),7.56(d,J=8.3Hz,2H),9.90(m,1H).HPLC纯度:>95%。MS-ESI(+)m/z:267.3(M+H);MS-ESI(-)m/z:265.2(M-H)。

实施例98:(3R,4S)-N-[(1-甲基哌啶-4-基)甲基]-4-苯基吡咯烷-3-甲酰胺二盐酸盐(化合物I-35)



(3R, 4S) 18.3 | 98.1 | (3R, 4S) 98.2 | (3R,4S) I-35

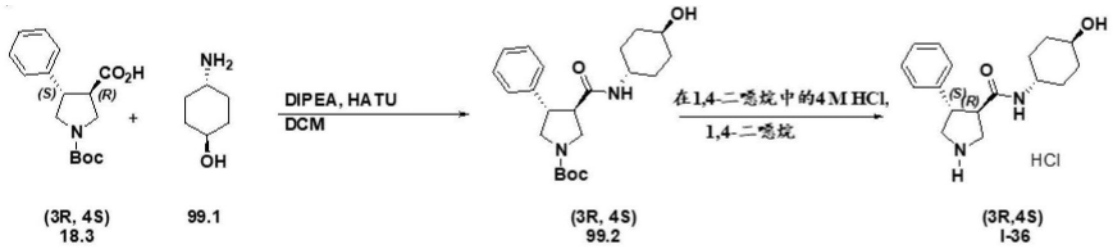
步骤1:(3R,4S)-4-苯基-3-{[(1-甲基哌啶-4-基)甲基]氨基甲酰基}吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(98.2)

[0670] 根据实施例94步骤1中描述的程序并且从中间体18.3溶液(156mg,0.54mmol)、DIPEA(0.14mL,0.81mmol)、HOBt(109mg,0.81mmol)、EDCI(155mg,0.81mmol)和中间体98.1(82mg,0.63mmol)开始在DCM(15mL)中制备中间体98.2。通过反相快速色谱法纯化(H_2O/MeOH,从20% MeOH至100% MeOH)后,获得呈无色泡沫的中间体98.2(160mg,0.39mmol)。产率:78%。

步骤2:(3R,4S)-N-[(1-甲基哌啶-4-基)甲基]-4-苯基吡咯烷-3-甲酰胺二盐酸盐(化合物I-35)

[0671] 根据实施例64步骤2中描述的程序从中间体98.2(160mg,0.39mmol)在1,4-二噁烷(5mL)中的溶液和在1,4-二噁烷中的4M HCl(0.99mL,3.98mmol)开始制备化合物I-35。在室温下继续搅拌16h。获得呈白色晶体的标题化合物I-35(90mg,0.24mmol)。产率:61%。^{1}H-NMR(400MHz,$DMSOd_6$)δ1.22-1.29(m,3H),1.41-1.47(m,2H),2.62-2.74(m,6H),2.98-3.01(m,2H),3.12-3.22(m,5H),3.50-3.63(m,2H),7.26-7.36(m,5H),8.31(t,J=5.6Hz,1H),9.65(brs,1H),9.97(brs,1H),10.50(brs,1H).HPLC纯度:>95%。MS-ESI(+)m/z:302.5(M+H)。

实施例99:(3R,4S)-N-[(1,4-反式)-4-羟基环己基]-4-苯基吡咯烷-3-甲酰胺盐酸盐(化合物I-36)



(3R, 4S) 18.3 | 99.1 | (3R, 4S) 99.2 | (3R,4S) I-36

步骤1:(3R,4S)-4-苯基-3-{[(1,4-反式)-4-羟基环己基]氨基甲酰基}吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(99.2)

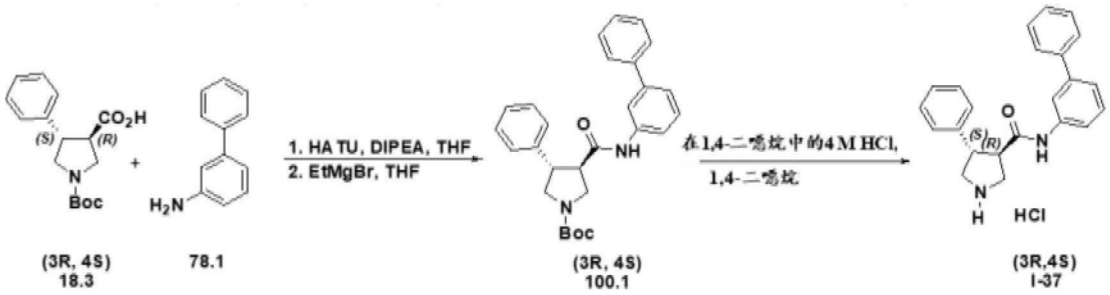
[0672] 将DIPEA(0.13mL,0.77mmol)和HATU(293mg,0.77mmol)添加到中间体18.3(150mg,0.51mmol)在DCM(15mL)中的溶液中,并且然后添加在室温下继续搅拌1h。中间体99.1(89mg,0.77mmol),并且继续搅拌另外16h。在真空下除去溶剂。将粗品用H_2O吸收,用EtOAc(3x20mL)萃取。将收集的有机层用盐水(20mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,并且在减压下浓缩。通过快速色谱法纯化(DCM/MeOH,从100% DCM至95:5v/v DCM/MeOH)后,获得呈白色晶体的中间

体99.2(170mg,0.43mmol)。产率:86%。

步骤2:(3R,4S)-N-[(1,4-反式)-4-羟基环己基]-4-苯基吡咯烷-3-甲酰胺盐酸盐(化合物I-39)

[0673] 根据实施例64步骤2中描述的程序从中间体99.2(170mg,0.44mmol)在1,4-二噁烷(5mL)中的溶液和在1,4-二噁烷中的4M HCl(1.1mL,4.4mmol)开始制备化合物I-36。在室温下继续搅拌16h。获得呈白色粉末的标题化合物I-36(100mg,0.3mmol)。产率:70%。^{1}H-NMR(400MHz,DMSOd_6)δ0.90-0.97(m,1H),1.08-1.15(m,3H),1.25-1.30(m,1H),1.49(d,J=12.3Hz,1H),1.66-1.73(m,3H),3.02-3.06(m,1H),3.17-3.29(m,3H),3.51-3.55(m,2H),3.62-3.67(m,1H),4.52(brs,1H),7.25-7.35(m,5H),7.99(d,J=7.7Hz,1H),9.60(brs,2H).HPLC纯度:>95%。MS-ESI(+)m/z:289.4(M+H)。

实施例100:(3R,4S)-N-(联苯-3-基)-4-苯基吡咯烷-3-甲酰胺盐酸盐(化合物I-37)



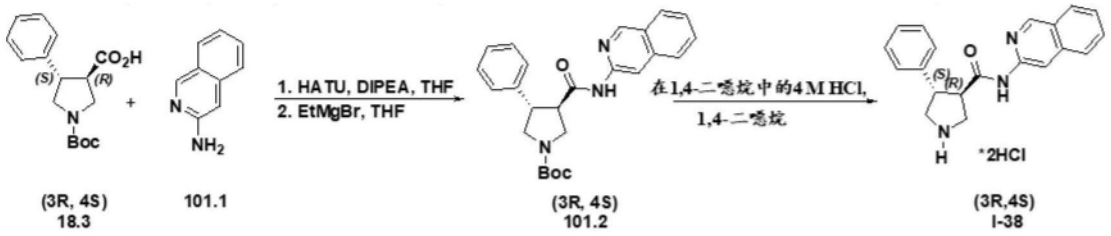
步骤1:(3R,4S)-4-苯基-3-[(联苯-3-基)氨基甲酰基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(100.1)

[0674] 根据实施例64步骤1中描述的程序从中间体18.3溶液(150mg,0.51mmol)、HATU(235mg,0.62mmol)、DIPEA(0.27mL,1.53mmol)、在Et_2O中的3.0M EtMgBr(0.51mL,1.53mmol)和中间体78.1(112mg,0.66mmol)在THF(5mL+5mL)中开始制备中间体100.1。在室温下继续搅拌16h。通过快速色谱法纯化(PET/EtOAc,从100%PET至80:20v/v PET/EtOAc)后,获得呈无色油状物的中间体100.1(80mg,0.18mmol)。产率:35%。

步骤2:(3R,4S)-N-(联苯-3-基)-4-苯基吡咯烷-3-甲酰胺盐酸盐(化合物I-37)

[0675] 根据实施例64步骤2中描述的程序从中间体100.1(80mg,0.18mmol)在1,4-二噁烷(5mL)中的溶液和在1,4-二噁烷中的4M HCl(0.45mL,1.81mmol)开始制备化合物I-37。在室温下继续搅拌16h。获得呈白色粉末的标题化合物I-37(30mg,0.079mmol)。产率:44%。^{1}H-NMR(400MHz,DMSOd_6)δ3.26-3.34(m,2H),3.45-3.47(m,1H),3.71-3.75(m,3H),7.25-7.27(m,1H),7.33-7.36(m,5H),7.38-7.39(m,2H),7.42-7.45(m,2H)7.53-7.55(m,3H),7.87(s,1H),9.65(brs,1H),9.95(brs,1H),10.52(s,1H).HPLC纯度:>95%。MS-ESI(+)m/z:343.5(M+H);MS-ESI(-)m/z:341.3(M-H)。

实施例101:(3R,4S)-N-(异喹啉-3-基)-4-苯基吡咯烷-3-甲酰胺二盐酸盐(化合物I-38)



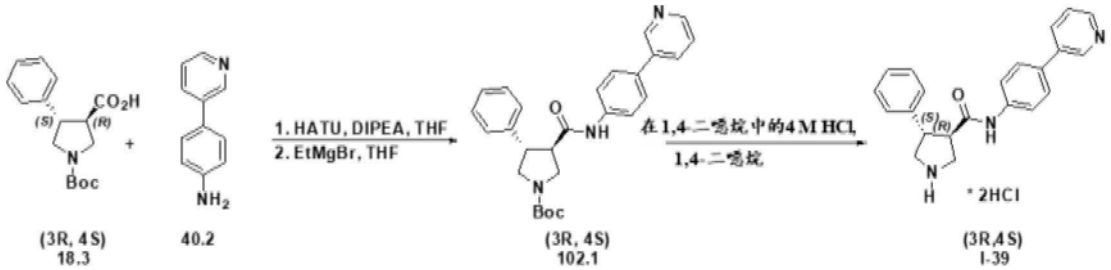
步骤1:(3R,4S)-4-苯基-3-(异喹啉-3-基氨基甲酰基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(101.2)

[0676] 根据实施例64步骤1中描述的程序从中间体18.3(100mg,0.34mmol)与HATU(157mg,0.41mmol)、DIPEA(179μL,1.03mmol)、中间体101.1(74mg,0.51mmol)和在Et_2O中的3.0M EtMgBr(343μL,1.03mmol)在THF(2mL+2mL)中开始合成中间体101.2。后处理和快速色谱法(DCM/MeOH,从100% DCM至95:5v/v DCM/MeOH)后获得中间体101.2(91mg,0.22mmol)。产率:65%。MS-ESI(+)m/z:418.3(M+H);MS-ESI(-)m/z:416.3(M-H)。

步骤2:(3R,4S)-N-(异喹啉-3-基)-4-苯基吡咯烷-3-甲酰胺二盐酸盐(化合物I-38)

[0677] 根据实施例64步骤2中描述的程序从中间体101.2(80mg,0.19mmol)在1,4-二噁烷(1mL)中的溶液开始与在1,4-二噁烷中的4.0M HCl(485μL,1.92mmol)反应合成化合物I-38。获得呈白色固体的标题化合物I-38(74mg,0.19mmol)。产率:定量。^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ3.15-3.22(m,1H),3.26-3.35(m,1H),3.57-3.74(m,4H),7.19-7.35(m,5H),7.48(t,J=7.0Hz,1H),7.65(t,J=8.2Hz,1H),7.83(d,J=8.3Hz,1H),7.98(d,J=8.2Hz,1H),8.40(s,1H),9.06(s,1H),9.71(brs,1H),9.88(brs,1H),10.94(s,1H).UHPLC纯度:≥95%。MS-ESI(+)m/z:318.6(M+H)。

实施例102:(3R,4S)-4-苯基-N-[4-(吡啶-3-基)苯基]吡咯烷-3-甲酰胺二盐酸盐(化合物I-39)



步骤1:(3R,4S)-4-苯基-3-{[4-(吡啶-3-基)苯基]氨基甲酰基}吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(102.1)

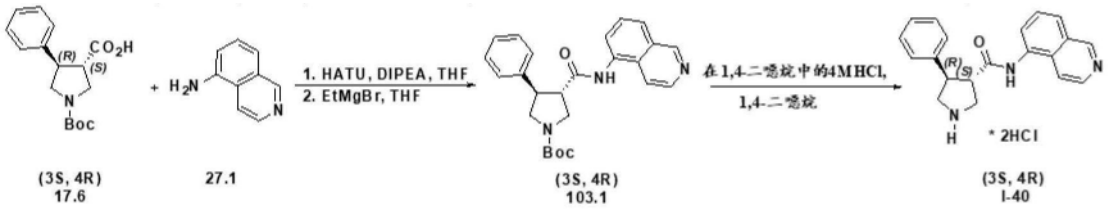
[0678] 根据实施例64步骤1中描述的程序从中间体18.3(150mg,0.51mmol)、HATU(235mg,0.62mmol)、DIPEA(0.27mL,1.53mmol)、在Et_2O中的3.0M EtMgBr(0.51mL,1.53mmol)和中间体40.2(128mg,0.66mmol)在THF(5+5mL)中的溶液开始制备中间体102.1。在室温下继续搅拌16h。通过快速色谱法纯化(DCM/MeOH,从100%DCM至97.5:2.5v/v DCM/MeOH)后,获得呈白色固体的标题中间体102.1(60mg,0.13mmol)。产率:27%。

步骤2:(3R,4S)-4-苯基-N-[4-(吡啶-3-基)苯基]吡咯烷-3-甲酰胺二盐酸盐(化合物I-39)

[0679] 根据实施例64步骤2中描述的程序从中间体102.1(70mg,0.16mmol)在1,4-二噁烷

(5mL)中的溶液和在1,4-二噁烷中的4M HCl(0.4mL,1.6mmol)开始制备化合物I-39。在室温下继续搅拌16h。在与Et_2O一起磨碎后获得呈白色粉末的标题化合物I-39(40mg,0.09mmol)。产率:60%。^{1}H-NMR(400MHz,$DMSOd_6$)δ3.49-3.51(m,2H),3.54(m,1H),3.71-3.74(m,3H),7.23-7.27(m,1H),7.33(t,J=7.3Hz,2H),7.37(t,J=7.9Hz,2H),7.75(d,J=7.7Hz,2H),7.80(d,J=8.7Hz,2H),7.97(dd,J=8.0Hz,J=5.7Hz,1H),8.69(d,J=8.1Hz,1H),8.7(d,J=5.4Hz,1H),9.1(s,1H),9.75(brs,1H),10.05(brs,1H),10.76(s,1H).HPLC纯度:>95%。MS-ESI(+)m/z:344.4(M+H);MS-ESI(-)m/z:342.3(M-H)。

实施例103:(3S,4R)-N-(异喹啉-5-基)-4-苯基吡咯烷-3-甲酰胺二盐酸盐(化合物I-40)



(3S,4R) 17.6　27.1　(3S,4R) 103.1　(3S,4R) I-40

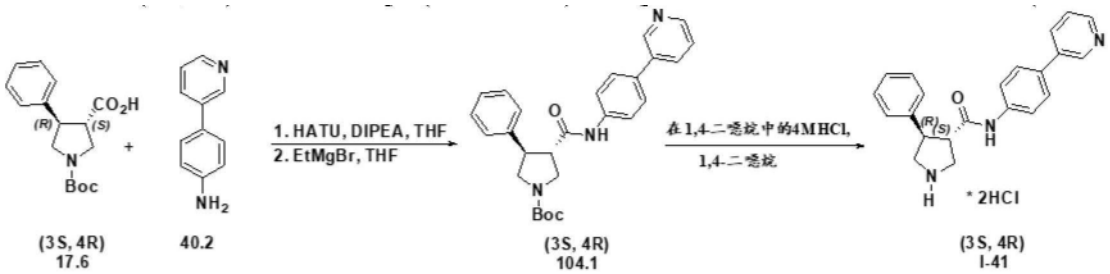
步骤1:(3S,4R)-4-苯基-3-(异喹啉-5-基氨基甲酰基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(103.1)

[0680] 根据实施例64步骤1中描述的程序从中间体17.6(100mg,0.34mmol)与HATU(157mg,0.41mmol)、DIPEA(179μL,1.03mmol)、中间体27.1(74mg,0.51mmol)和在Et_2O中的3.0M EtMgBr(343μL,1.03mmol)在THF(2mL+2mL)中开始合成中间体103.1。后处理和快速色谱法(DCM/MeOH,从100% DCM至95:5v/v DCM/MeOH)后获得中间体103.1(29mg,0.07mmol)。产率:21%。MS-ESI(+)m/z:418.3(M+H);MS-ESI(-)m/z:416.3(M-H);

步骤2:(3S,4R)-N-(异喹啉-5-基)-4-苯基吡咯烷-3-甲酰胺二盐酸盐(化合物I-40)

[0681] 根据实施例64步骤2中描述的程序从中间体103.1(29mg,0.07mmol)在1,4-二噁烷(0.7mL)中的溶液开始与在1,4-二噁烷中的4.0M HCl(232μL,0.70mmol)反应合成化合物I-40。获得呈橙色固体的标题化合物I-40(27mg,0.07mmol)。产率:定量。^{1}H-NMR(400MHz,$DMSO-d_6$)δ3.31(m,2H),3.68-3.95(m,4H),7.29-7.49(m,5H),7.86(d,J=6.3Hz,1H),7.91(d,J=7.8Hz,1H),8.14(d,J=7.6Hz,1H),8.27(d,J=8.2Hz,1H),8.57(d,J=6.5Hz,1H),9.65(brs,1H),9.78(s,1H),9.98(brs,1H),10.73(s,1H).UHPLC纯度:≥95%。MS-ESI(+)m/z:318.5(M+H);MS-ESI(-)m/z:316.5(M-H);

实施例104:(3S,4R)-4-苯基-N-[4-(吡啶-3-基)苯基]吡咯烷-3-甲酰胺二盐酸盐(化合物I-41)



(3S,4R) 17.6　40.2　(3S,4R) 104.1　(3S,4R) I-41

步骤1:(3S,4R)-4-苯基-3-{[4-(吡啶-3-基)苯基]氨基甲酰基}吡咯烷-1-甲酸叔

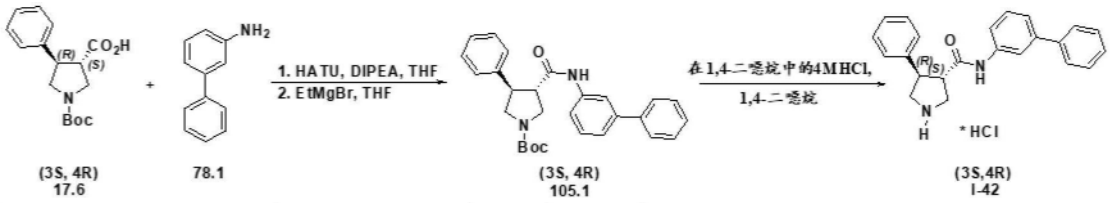
丁酯(104.1)

[0682] 根据实施例64步骤1中描述的程序从中间体17.6溶液(150mg,0.51mmol)、HATU(252mg,0.66mmol)、DIPEA(0.27mL,1.53mmol)、在Et_2O中的3.0M EtMgBr(0.51mL,1.53mmol)和中间体40.2(131mg,0.78mmol)在THF(5mL+5mL)中开始制备中间体104.1。在室温下继续搅拌16h。通过快速色谱法纯化(DCM/MeOH,从100% DCM至97.5:2.5v/v DCM/MeOH)后,获得呈白色固体的中间体104.1(40mg,0.13mmol)。产率:18%。

步骤2:(3S,4R)-4-苯基-N-[4-(吡啶-3-基)苯基]吡咯烷-3-甲酰胺二盐酸盐(化合物I-41)

[0683] 根据实施例64步骤2中描述的程序从中间体104.1(40mg,0.09mmol)在1,4-二噁烷(5mL)中的溶液和在1,4-二噁烷中的4M HCl(0.4mL,1.6mmol)开始制备化合物I-41。在室温下继续搅拌16h。在与Et_2O一起磨碎后获得呈发黄粉末的标题化合物I-41(20mg,0.048mmol)。产率:53%。^{1}H-NMR(400MHz,$DMSOd_6$)δ3.26-3.35(m,2H),3.49-3.50(m,1H),3.72-3.76(m,3H),7.25-7.27(m,1H),7.32(t,J=7.5Hz,2H),7.39-7.40(m,2H),7.75(d,J=8.3Hz,2H),7.80(d,J=8.1Hz,2H),7.94(m,1H),8.66(m,1H),8.76(m,1H),9.13(s,1H),9.66(brs,1H),10.03(brs,1H),10.72(s,1H).HPLC纯度:>95%。MS-ESI(+)m/z:344.5(M+H);MS-ESI(-)m/z:342.3(M-H)。

实施例105:(3S,4R)-N-(联苯-3-基)-4-苯基吡咯烷-3-甲酰胺盐酸盐(化合物I-42)



步骤1:(3S,4R)-4-苯基-3-[(联苯-3-基)氨基甲酰基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(105.1)

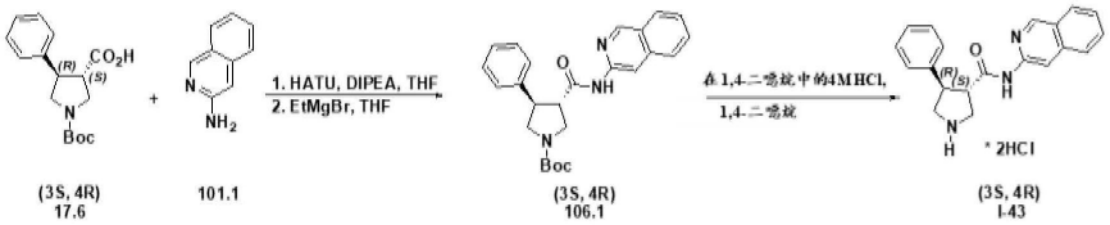
[0684] 根据实施例64步骤1中描述的程序从中间体17.6(150mg,0.51mmol)、HATU(252mg,0.66mmol)、DIPEA(0.27mL,1.53mmol)、在Et_2O中的3.0M EtMgBr(0.51mL,1.53mmol)和中间体78.1(103mg,0.78mmol)在THF(5+5mL)中的溶液开始制备中间体105.1。在室温下继续搅拌16h。通过快速色谱法纯化(PET/EtOAc,从100%PET至80:20v/v PET/EtOAc)后,获得呈无色油状物的中间体105.1(100mg,0.13mmol)。产率:44%。

步骤2:(3S,4R)-N-(联苯-3-基)-4-苯基吡咯烷-3-甲酰胺盐酸盐(化合物I-42)

[0685] 根据实施例64步骤2中描述的程序从中间体105.1(120mg,0.27mmol)在1,4-二噁烷(5mL)中的溶液和在1,4-二噁烷中的4M HCl(0.4mL,1.6mmol)开始制备化合物I-42。在室温下继续搅拌16h。在与Et_2O一起磨碎后获得呈灰色粉末的标题化合物I-42(50mg,0.13mmol)。产率:49%。^{1}H-NMR(400MHz,$DMSOd_6$)δ3.26-3.35(m,2H),3.43-3.45(m,1H),3.72(m,3H),7.25-7.27(m,1H),7.32-7.39(m,6H),7.44(t,J=7.3Hz,2H),7.53(t,J=7.3Hz,3H),7.86(s,1H),9.66(brs,1H),9.95(brs,1H),10.49(s,1H).HPLC纯度:>95%。MS-ESI(+)m/z:343.5(M+H);MS-ESI(-)m/z:341.4(M-H)。

实施例106:(3S,4R)-N-(异喹啉-3-基)-4-苯基吡咯烷-3-甲酰胺二盐酸盐(化合

物I-43)



(3S,4R) 17.6 | 101.1 | (3S,4R) 106.1 | (3S,4R) I-43

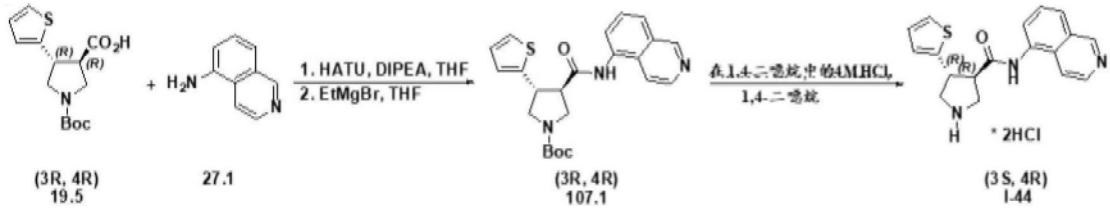
步骤1:(3S,4R)-苯基-3-(异喹啉-3-基氨基甲酰基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(106.1)

[0686] 根据实施例64步骤1中描述的程序从中间体14.6(100mg,0.34mmol)与HATU(157mg,0.41mmol)、DIPEA(179μL,1.03mmol)、中间体101.1(74mg,0.51mmol)和在Et_2O中的3.0M EtMgBr(343μL,1.03mmol)在THF(2mL+2mL)中开始合成中间体106.1。后处理和快速色谱法(DCM/MeOH,从100％ DCM至95:5v/v DCM/MeOH)后获得中间体106.1(115mg,0.28mmol)。产率:82％。MS-ESI(+)m/z:418.3(M+H);MS-ESI(-)m/z:416.3(M-H)。

步骤2:(3S,4R)-N-(异喹啉-3-基)-4-苯基吡咯烷-3-甲酰胺二盐酸盐(化合物I-43)

[0687] 根据实施例64步骤2中描述的程序从中间体106.1(115mg,0.28mmol)在1,4-二噁烷(3mL)中的溶液开始与在1,4-二噁烷中的4.0M HCl(689μL,2.8mmol)反应合成化合物I-43。获得呈黄色固体的标题化合物I-43(109mg,0.28mmol)。产率:定量。^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ3.17-3.21(m,1H),3.30-3.34(m,1H),3.59-3-74(m,4H),7.21-7.35(m,4H),7.48(t,J＝8.1Hz,1H),7.65(t,J＝7.6Hz,1H),7.83(d,J＝8.4Hz,1H),7.98(d,J＝8.1Hz,1H),8.40(s,1H),9.05(s,1H),9.61(brs,1H),9.76(brs,1H),10.91(s,1H).UHPLC纯度:≥95％。MS-ESI(+)m/z:318.5(M+H)。

实施例107:(3R,4R)-N-(异喹啉-5-基)-4-(噻吩-2-基)吡咯烷-3-甲酰胺二盐酸盐(化合物I-44)



(3R,4R) 19.5 | 27.1 | (3R,4R) 107.1 | (3S,4R) I-44

步骤1:(3R,4R)-4-(噻吩-2-基)-3-(异喹啉-5-基氨基甲酰基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(107.1)

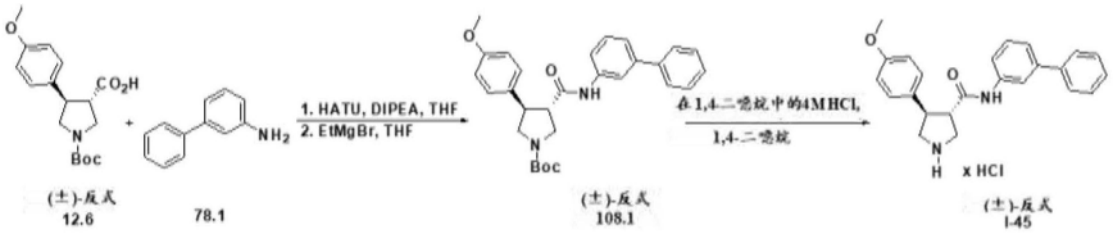
[0688] 根据实施例64步骤1中描述的程序从中间体19.5溶液(250mg,0.84mmol)、HATU(416mg,1.09mmol)、DIPEA(0.44mL,2.52mmol)、在Et_2O中的3.0M EtMgBr(0.84mL,2.52mmol)和中间体27.1(182mg,1.26mmol)开始在THF(5mL+5mL)中制备中间体107.1。在室温下继续搅拌16h。通过快速色谱法纯化(DCM/MeOH,从100％DCM至93:7v/v DCM/MeOH)后,获得呈无色油状物的中间体107.1(80mg,0.18mmol)。产率:22％。

步骤2:(3R,4R)-N-(异喹啉-5-基)-4-(噻吩-2-基)吡咯烷-3-甲酰胺二盐酸盐(化合物I-44)

[0689] 根据实施例64步骤2中描述的程序从中间体107.1(78mg,0.18mmol)在1,4-二噁烷

(5mL)中的溶液和在1,4-二噁烷中的4M HCl(0.69mL,2.76mmol)开始制备化合物I-44。在室温下继续搅拌16h。在与Et_2O一起磨碎后获得呈灰色粉末的标题化合物I-44(50mg,0.13mmol)。产率:49%。^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ3.33-3.43(m,1H),3.68-3.73(m,1H),3.82-3.84(m,2H),3.94-4.06(m,2H),7.07(t,J=3.7Hz,1H),7.21(s,1H),7.50(d,J=5.1Hz,1H),7.96(t,J=7.4Hz,1H),8.21(t,J=7.6Hz,2H),8.31(d,J=7.3Hz,1H),8.65(d,J=5.3Hz,1H),9.72(brs,1H),9.81(s,1H),10.03(brs.1H),10.93(s,1H).UHPLC纯度:93%。MS-ESI(+)m/z:324.0(M+H);MS-ESI(-)m/z:321.9(M-H)。

实施例108:(±)-反式-N-(联苯-3-基)-4-(4-甲氧基苯基)吡咯烷-3-甲酰胺盐酸盐(化合物I-45)



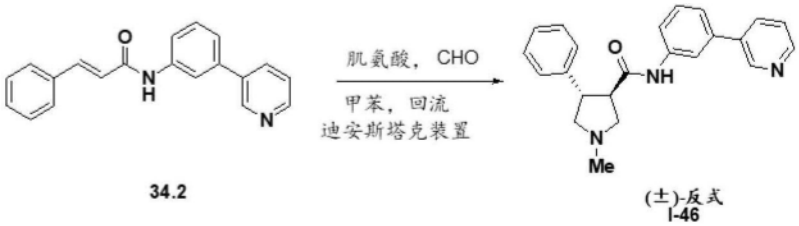
步骤1:(±)-反式-4-(4-甲氧基苯基)-3-[(联苯-3-基)氨基甲酰基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(108.1)

[0690] 根据实施例64步骤1中描述的程序从中间体12.6溶液(126mg,0.43mmol)、HATU(197mg,0.52mmol)、DIPEA(0.22mL,1.29mmol)、在Et_2O中的3.0M EtMgBr(0.43mL,1.29mmol)和中间体78.1(88mg,0.52mmol)开始在THF(5mL+5mL)中制备中间体108.1。在室温下继续搅拌16h。通过快速色谱法纯化(PET/EtOAc,从100PET至80:20v/v PET/EtOAc),获得呈无色油状物的中间体108.1(30mg,0.06mmol)。产率:15%。

步骤2:(±)-反式-N-(联苯-3-基)-4-(4-甲氧基苯基)吡咯烷-3-甲酰胺盐酸盐(化合物I-45)

[0691] 根据实施例64步骤2中描述的程序从中间体108.1(20mg,0.04mmol)在1,4-二噁烷(5mL)中的溶液和在1,4-二噁烷中的4M HCl(0.1mL,0.42mmol)开始制备化合物I-45。在室温下继续搅拌16h。在与Et_2O一起磨碎后,标题化合物I-45(15mg,0.06mmol)是呈发黄粉末的盐酸盐。产率:92%。^{1}H-NMR(400MHz,DMSOd_6)δ3.24(m,1H),3.37-3.41(m,2H),3.69-3.72(m,6H),6.91(d,J=8.1Hz,2H),7.32(d,J=8.0Hz,2H),7.35-7.39(m,3H),7.47(t,J=8.0Hz,2H),7.56(t,J=8.1Hz,3H),7.88(s,1H),9.44(brs,1H),9.80(brs,1H),10.43(s,1H).UHPLC纯度:96%。MS-ESI(+)m/z:372.8(M+H);MS-ESI(-)m/z:370.8(M-H)。

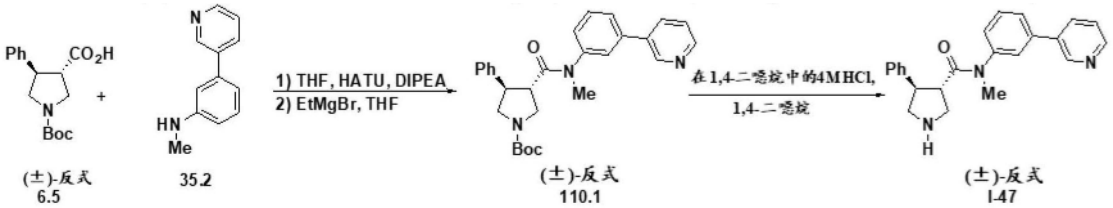
实施例109:(±)-反式-1-甲基-4-苯基-N-[3-(吡啶-3-基)苯基]吡咯烷-3-甲酰胺(化合物I-46)



[0692] 将对甲醛(181mg,5.96mmol)和肌氨酸(334mg,3.74mmol)添加到中间体34.2(450mg,1.49mmol)在甲苯(10mL)中的溶液中并且用迪安斯塔克装置(Dean Stark

apparatus)在回流下继续搅拌16h。在真空下除去溶剂并且将粗品用DCM/MeOH吸收,然后通过快速色谱法纯化(DCM/MeOH,从100% DCM至92:8v/v DCM/MeOH)。获得呈白色粉末的标题化合物I-46(220mg,0.61mmol)。产率:41%。^{1}H-NMR(400MHz,$DMSOd_6$)δ2.33(s,3H),2.65(m,1H),2.73(m,1H),2.89(m,1H),3.10-3.15(m,2H),3.73(m,1H),7.21(m,1H),7.31(m,4H),7.40-7.42(m,2H),7.49(m,1H),7.60(m,1H),7.95(s,1H),7.99-8.00(m,1H),8.58(m,1H),8.82(s,1H),10.1(s,1H).HPLC纯度:99%。MS-ESI(+)m/z:357.8(M+H);MS-ESI(-)m/z:355.9(M-H)。

实施例110:(±)-反式-N-甲基-4-苯基-N-[3-(吡啶-3-基)苯基]吡咯烷-3-甲酰胺(化合物I-47)

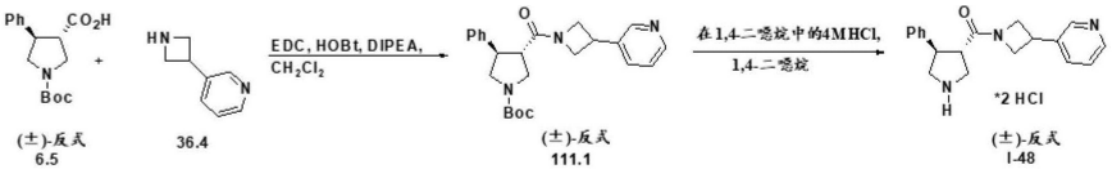


步骤1:(±)-反式-4-苯基-3-{甲基[3-(吡啶-3-基)苯基]氨基甲酰基}吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(110.1)

[0693] 根据实施例64步骤1中描述的程序从中间体6.5(130mg,0.45mmol)与HATU(204mg,0.54mmol)、DIPEA(233μL,1.34mmol)、中间体35.2(123mg,0.67mmol)和在Et_2O中的3.0M EtMgBr(446μL,1.34mmol)在THF(3mL+3mL)中开始合成中间体110.1。后处理和快速色谱法(DCM/MeOH,从100% DCM至95:5v/v DCM/MeOH)后获得中间体110.1(137mg,0.30mmol)。产率:67%。MS-ESI(+)m/z:458.1(M+H)。

步骤2:(±)-反式-N-甲基-4-苯基-N-[3-(吡啶-3-基)苯基]吡咯烷-3-甲酰胺(化合物I-47)

[0694] 根据实施例64步骤2中描述的程序从中间体110.1(137mg,0.30mmol)在1,4-二噁烷(3mL)中的溶液开始与在1,4-二噁烷中的4.0M HCl(749μL,3.0mmol)反应合成化合物I-47。获得呈黄色固体的标题化合物I-47(75mg,0.27mmol)。产率:70%。^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ2.97-3.11(m,2H),3.24(s,3H),3.30-3.35(m,1H),3.45-3.49(m,1H),3.58-3.67(m,2H),6.70-6.81(m,2H),7.01-7.10(m,5H),7.33-7.39(m,2H),7.46-7.48(m,2H),7.66(s,1H),8.61-8.65(m,2H).UHPLC纯度:≥95%。MS-ESI(+)m/z:357.8(M+H)。实施例111:(±)-反式-(4-苯基吡咯烷-3-基)[3-(吡啶-3-基)氮杂环丁烷-1-基]甲酮二盐酸盐(化合物I-48)



步骤1:(±)-反式-苯基-3-{[3-(吡啶-3-基)氮杂环丁烷-1-基]羰基}吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(111.1)

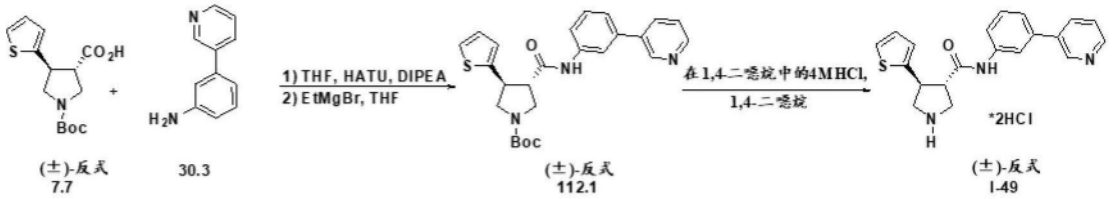
[0695] 根据实施例94步骤1中描述的程序从中间体6.5(100mg,0.34mmol)、中间体36.4(107mg,0.52mmol)、EDC(99mg,0.51mmol)、HOBt(70mg,0.51mmol)和DIPEA(269μL,1.54mmol)在DCM(4mL+2mL)中合成中间体111.1。在后处理和色谱纯化(DCM/MeOH,从100%

DCM至95:5v/v DCM/MeOH)后,获得中间体111.1(133mg,0.33mmol)。产率:95%。MS-ESI(-)m/z:406.0(M-H)。

步骤2:(±)-反式-(4-苯基吡咯烷-3-基)[3-(吡啶-3-基)氮杂环丁烷-1-基]甲酮二盐酸盐(化合物I-48)

[0696] 根据实施例64步骤2中描述的程序从中间体111.1(133mg,0.33mmol)在1,4-二噁烷(2mL)中的溶液与4.0M HCl(816μL,3.26mmol)反应合成化合物I-48。获得呈白色固体的标题化合物I-48(122mg,0.32mmol)。产率:97%.^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ2.91-3.05(m,3H),3.26-3.50(m,6H),3.73-3.83(m,2H),7.12-7.25(m,5H),7.81(brs,1H),8.17-8.23(m,1H),8.41(s,1H),8.71-8.74(m,2H),9.57(brs,1H),9.91(brs,1H).UHPLC纯度:≥95%。MS-ESI(+)m/z:307.1(M+H)。

实施例112:(±)-反式-N-[3-(吡啶-3-基)苯基]-4-(噻吩-2-基)吡咯烷-3-甲酰胺二盐酸盐(化合物I-49)



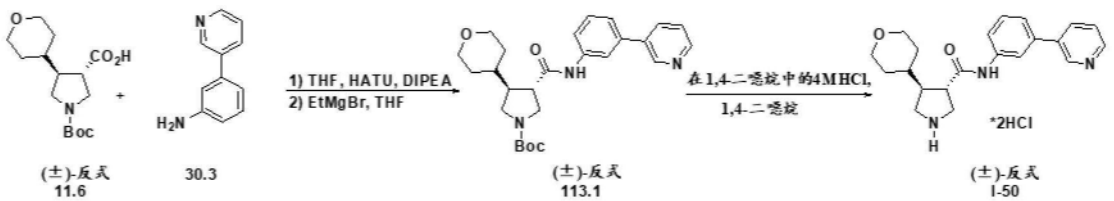
步骤1:(±)-反式-4-(噻吩-2-基)-3-{[3-(吡啶-3-基)苯基]氨基甲酰基}吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(112.1)

[0697] 根据实施例64步骤1中描述的程序从中间体7.7(150mg,0.50mmol)与HATU(230mg,0.61mmol)、DIPEA(264μL,1.51mmol)、中间体30.3(129mg,0.76mmol)和在Et_2O中的3.0M EtMgBr(504μL,1.51mmol)在THF(3mL+3mL)中合成中间体112.1。在后处理和色谱纯化(DCM/MeOH)后获得中间体112.1(55mg,0.12mmol)。产率:24%。MS-ESI(-)m/z:448.1(M-H)。

步骤2:(±)-反式-N-[3-(吡啶-3-基)苯基]-4-(噻吩-2-基)吡咯烷-3-甲酰胺二盐酸盐(化合物I-49)

[0698] 根据实施例64步骤2中描述的程序从中间体112.1(55mg,0.12mmol)在1,4-二噁烷(1.2mL)中的溶液与在1,4-二噁烷中的4.0M HCl(306μL,1.22mmol)反应合成化合物I-49。获得呈黄色固体的标题化合物I-49(50mg,0.12mmol)。产率:定量。^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ3.23-3.39(m,2H),3.46(q,J=9.6Hz,1H),3.72-3.83(m,2H),4.01(q,J=10.0Hz,1H),7.01(m,1H),7.14(d,J=3.2Hz,1H),7.45(d,J=5.0Hz,1H),7.49-7.56(m,2H),7.72(d,J=7.6Hz,1H),8.00-8.03(m,1H),8.12(s,1H),8.63(d,J=7.7Hz,1H),8.84(d,J=5.1Hz,1H),9.09(s,1H),9.81(brs,1H),10.11(brs,1H),10.90(s,1H).UHPLC纯度≥95%。MS-ESI(+)m/z:349.8(M+H);MS-ESI(-)m/z:347.8(M-H);

实施例113:(±)-反式-N-[3-(吡啶-3-基)苯基]-4-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡咯烷-3-甲酰胺二盐酸盐(化合物I-50)



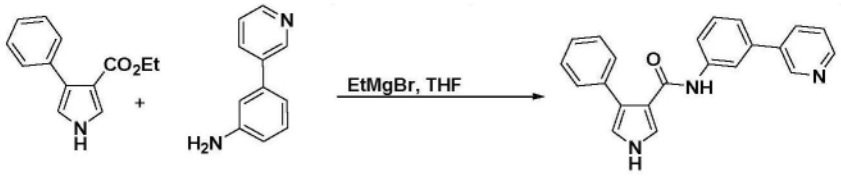
步骤1:(±)-反式-4-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3-{[3-(吡啶-3-基)苯基]氨基甲酰基}吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(113.1)

[0699] 根据实施例64步骤1中描述的程序从中间体11.6溶液(250mg,0.83mmol)、HATU(412mg,1.1mmol)、DIPEA(0.43mL,2.49mmol)、在Et_2O中的3.0M EtMgBr(0.83mL,2.49mmol)和30.3(211mg,1.24mmol)开始在THF(5mL+5mL)中制备中间体113.1。在室温下继续搅拌16h。通过快速色谱法快速纯化(DCM/MeOH,从100%DCM至92:8v/v of DCM/MeOH)后。获得呈无色油状物的中间体113.1(100mg,0.18mmol)。产率:22%。

步骤2:(±)-反式-N-[3-(吡啶-3-基)苯基]-4-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡咯烷-3-甲酰胺二盐酸盐(化合物I-50)

[0700] 根据实施例64步骤2中描述的程序从中间体113.1(100mg,0.22mmol)在1,4-二噁烷(5mL)中的溶液和在1,4-二噁烷中的4M HCl(0.83mL,3.32mmol)开始制备化合物I-50。在室温下继续搅拌16h。与Et_2O一起磨碎后,获得呈发黄粉末的作为二盐酸盐的标题化合物I-50(30mg,0.07mmol)。产率:32%。^{1}H-NMR(400MHz,$DMSOd_6$)δ1.19-1.29(m,3H),1.57-1.65(m,4H),2.98-3.03(m,1H),3.15-3.28(m,4H),3.79-3.84(m,4H),7.5-7.55(m,2H),7.75(dt,J=7.4Hz,J=1.9Hz,1H),7.97(dd,J=8.15Hz,J=5.4Hz,1H),8.11(s,1H),8.57(d,J=7.9Hz,1H),8.82(dd,J=5.4Hz,J=1.08Hz,1H),9.07(d,J=1.9Hz,1H),9.35(brs,1H),9.70(brs,1H),10.87(s,1H).HPLC纯度:85%。MS-ESI(+)m/z:352.0(M+H);MS-ESI(-)m/z:350.0(M-H)。

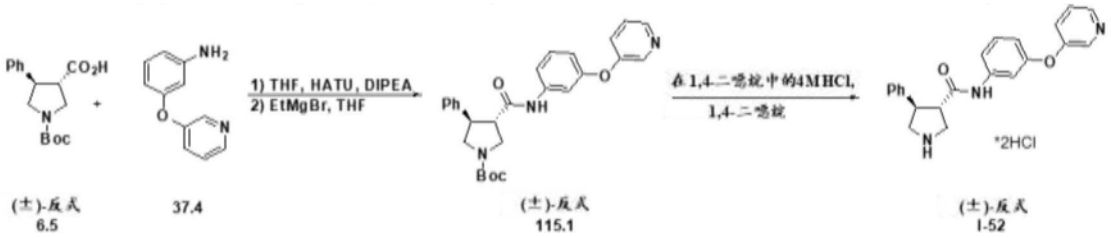
实施例114:4-苯基-N-[3-(吡啶-3-基)苯基]-1H-吡咯-3-甲酰胺(化合物I-51)



114.1 30.3 I-51

[0701] 向中间体114.1(47mg,0.28mmol)在干THF(1mL)中的搅拌溶液中快速逐滴添加在Et_2O中的3.0M EtMgBr(186μL,0.56mmol),从而立即获得浓悬浮液,将其在40℃下剧烈搅拌15min。然后添加中间体30.3(40mg,0.19mmol)在干THF(1mL)中的溶液,并且将如此获得的混合物在40℃下反应2天。将混合物用EtOAc(10mL)稀释并且用H_2O(3x20mL)、0.5M柠檬酸水溶液(2x20mL)和盐水(20mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥并且在减压下浓缩。将残余物通过快速色谱法纯化(DCM/MeOH,从100%DCM至95:5v/v DCM/MeOH)以提供标题化合物I-51(16mg,0.05mmol)。产率:26%。^{1}H-NMR(400MHz,$DMSO-d_6$)δ7.01-7.03(m,1H),7.17-7.19(m,1H),7.27(t,J=7.82Hz,2H),7.35-7-51(m,6H),7.72(d,J=8.2Hz,1H),7.98-8.01(m,2H),8.57(dd,J=1.4Hz,J=4.7Hz,1H),8.82-8.83(m,1H),9.78(s,1H),11.41(s,1H).UHPLC纯度:≥95%。MS-ESI(+)m/z:339.8(M+H);MS-ESI(-)m/z:337.8(M-H)。

实施例115:(±)-反式-N-(3-苯氧基苯基)-4-苯基吡咯烷-3-甲酰胺二盐酸盐(化合物I-52)



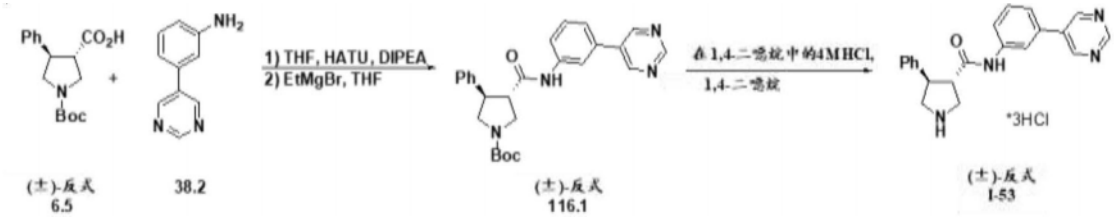
步骤1:(±)-反式-4-苯基-3-[(3-苯氧基苯基)氨基甲酰基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(115.1)

[0702] 根据实施例64步骤1中描述的程序从中间体6.5(104mg,0.36mmol)与HATU(163mg,0.43mmol)、DIPEA(187μL,1.07mmol)、中间体37.4(100mg,0.54mmol)和在Et_2O中的3.0M EtMgBr(358μL,1.07mmol)在THF(2mL+2mL)中合成中间体115.1。在后处理和色谱纯化(DCM/MeOH,从100% DCM至95:5v/v DCM/MeOH)后,获得中间体115.1(37mg,0.08mmol)。产率:22%。

步骤2:(±)-反式-N-(3-苯氧基苯基)-4-苯基吡咯烷-3-甲酰胺二盐酸盐(化合物I-52)

[0703] 根据实施例64步骤2中描述的程序从中间体115.1(37mg,0.08mmol)在1,4-二噁烷(0.8mL)中的溶液与在1,4-二噁烷中的4.0M HCl(201μL,0.81mmol)反应合成化合物I-52。获得呈粉色固体的标题化合物I-52(35mg,0.08mmol)。产率:定量。^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ3.23-3.33(m,2H),3.40-3.46(m,1H),3.66-3.73(m,3H),5.55(brs,1H),6.81-6.83(m,1H),7.26-7.38(m,7H),7.44(s,1H),7.66-7.75(m,2H),8.50(d,J=4.8Hz,1H),8.54(d,J=2.2Hz,1H),9.52(brs,1H),9.92(brs,1H),10.59(s,1H).UHPLC纯度:≥95%。MS-ESI(+)m/z:360.0(M+H);MS-ESI(-)m/z:358.0(M-H)。

实施例116:(±)-反式-4-苯基-N-[3-(嘧啶-5-基)苯基]吡咯烷-3-甲酰胺三盐酸盐(化合物I-53)



步骤1:(±)-反式-4-苯基-3-{[3-(嘧啶-5-基)苯基]氨基甲酰基}吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(116.1)

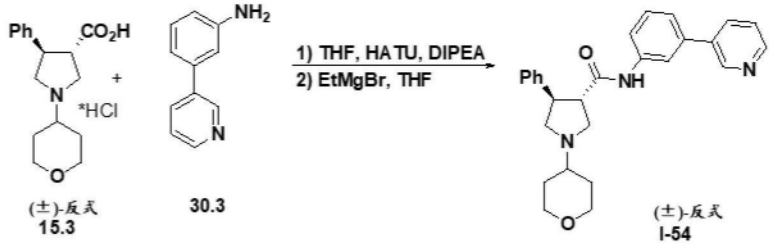
[0704] 根据实施例64步骤1中描述的程序从中间体6.5(200mg,0.69mmol)与HATU(313mg,0.82mmol)、DIPEA(359μL,2.06mmol)、中间体38.2(176mg,1.03mmol)和在Et_2O中的3.0M EtMgBr(687μL,2.06mmol)在THF(4mL+4mL)中合成中间体116.1。在后处理和色谱纯化(DCM/MeOH,从100% DCM至95:5v/v DCM/MeOH)后,获得中间体116.1(64mg,0.14mmol)。产率:21%。MS-ESI(-)m/z:443.0(M-H);MS-ESI(+)m/z:445.9(M+H)。

步骤2:(±)-反式-4-苯基-N-[3-(嘧啶-5-基)苯基]吡咯烷-3-甲酰胺三盐酸盐(化合物I-53)

[0705] 根据实施例64步骤2中描述的程序从中间体116.1(64mg,0.14mmol)在1,4-二噁烷(1.2mL)中的溶液与在1,4-二噁烷中的4.0M HCl(360μL)反应合成化合物I-53。获得呈黄色

固体的标题化合物I-53(61mg,0.07mmol)。产率:50%。^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ3.27-3.38(m,2H),3.45-3.49(m,1H),3.72-3.78(m,3H),4.90(brs,1H),7.27-7.47(m,9H),7.66(d,J=6.1Hz,1H),7.94(s,1H),9.02(s,1H),9.19(s,1H),9.53(brs,1H),9.95(brs,1H),10.61(s,1H).UHPLC纯度:≥95%。MS-ESI(+)m/z:345.0(M+H);MS-ESI(-)m/z:342.9(M-H)。

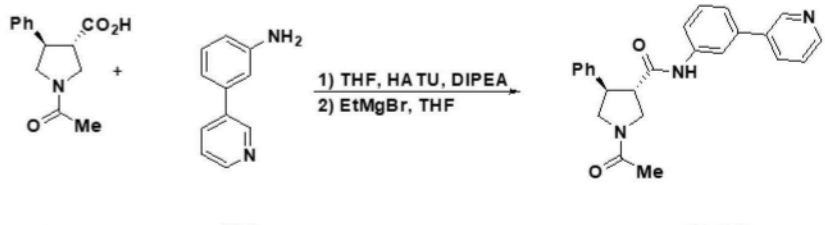
实施例117:(±)-反式-4-苯基-N-[3-(吡啶-3-基)苯基]-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡咯烷-3-甲酰胺(化合物I-54)



(±)-反式 15.3　　30.3　　(±)-反式 I-54

[0706] 根据实施例64步骤1中描述的程序从中间体15.3(150mg,0.48mmol)与HATU(274mg,0.72mmol)、DIPEA(294μL,1.68mmol)、中间体30.3(123mg,0.0.72)和在Et_2O中的3.0M EtMgBr(0.48mL,1.44mmol)在THF(3mL+3mL)中反应合成化合物I-54。在后处理和色谱纯化(DCM/MeOH,从100% DCM至94:6v/v DCM/MeOH)后,获得标题化合物I-54(66mg,0.15mmol)。产率:32%。^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ1.38(brs,2H),1.75(brs,2H),2.25-2.75(m,4H),2.98-3.35(m,4H),3.55-3.66(m,1H),3.72-3.84(m,2H),7.14-7.41(m,8H),7.49(d,J=7.3Hz,1H),7.83(s,1H),7.89(d,J=8.2Hz,1H),8.48(d,J=3.6Hz,1H),8.71(s,1H),10.02(brs,1H).UHPLC纯度≥95%。MS-ESI(-)m/z:426.8(M-H);MS-ESI(+)m/z:428.3(M+H)。

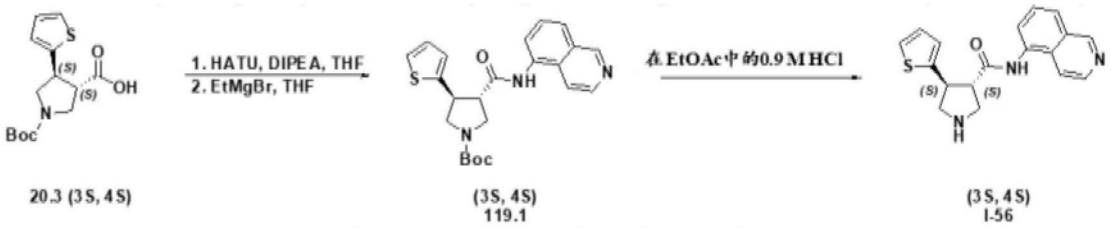
实施例118:(±)-反式-1-乙酰基-4-苯基-N-[3-(吡啶-3-基)苯基]吡咯烷-3-甲酰胺(化合物I-55)



(±)-反式 16.2　　30.3　　(±)-反式 I-55

[0707] 根据实施例64步骤1中描述的程序从中间体16.2(150mg,0.64mmol)与HATU(367mg,0.96mmol)、DIPEA(337μL,0.1.93mmol)、中间体30.3(164mg,0.96)和在Et_2O中的3.0M EtMgBr(0.64μL,1.93mmol)在THF(3mL+3mL)中合成化合物I-55。快速色谱纯化(DCM/MeOH,从99:1至95:5v/v)后获得标题化合物I-55(52mg,0.13mmol)。产率:21%。^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ1.98(s,3H),3.40-3.45(m,1H),3.54-3.59(m,1H),3.63-3.70(m,1H),3.76-3.81(m,1H),4.04-3.97(m,1H),7.23-7.26(m,1H),7.32-7.42(m,6H),7.48-7.51(m,1H),7.54-7.59(m,1H),7.88(s,1H),7.97-8.01(m,1H),8.56-8.59(m,1H),8.79(s,1H),10.22(s,1H).UHPLC纯度:≥95%。MS-ESI(+)m/z:385.9(M+H);MS-ESI(-)m/z:383.9(M-H)。

实施例119:(3S,4S)-N-(异喹啉-5-基)-4-(噻吩-2-基)吡咯烷-3-甲酰胺(化合物I-56)



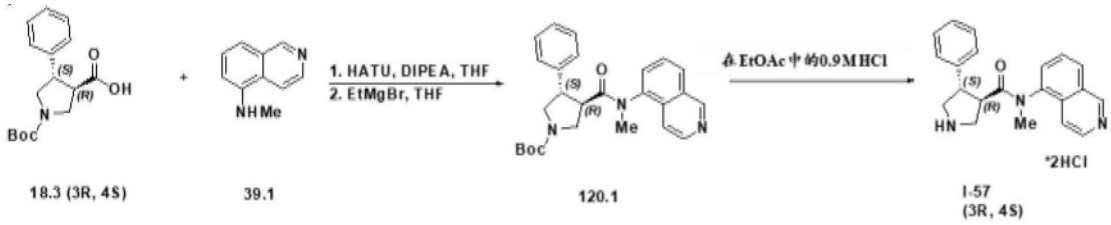
步骤1:(3S,4S)-4-(噻吩-2-基)-3-(异喹啉-5-基氨基甲酰基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(119.1)

[0708] 根据实施例64步骤1中描述的程序从中间体20.3(300mg,1.00mmol)与HATU(575mg,1.51mmol)、DIPEA(530μL,3.02mmol)、中间体27.1(218mg,1.51)和在Et_2O中的3.0M EtMgBr(1.00mL,3.02mmol)在THF(5mL+5mL)中合成中间体119.1。色谱纯化(DCM/MeOH,从100% DCM至95:5v/v DCM/MeOH)后获得中间体119.1(90mg,0.21mmol)。产率:21%。MS-ESI(+)m/z:424.3(M+H)。MS-ESI(-)m/z:422.3(M-H);

步骤2:(3S,4S)-N-(异喹啉-5-基)-4-(噻吩-2-基)吡咯烷-3-甲酰胺)(化合物I-56)

[0709] 将中间体119.1(90mg,0.21mmol)用在EtOAc中的0.9M HCl(2.4mL,2.12mmol)处理并且将所得混合物在室温下反应16h。将悬浮液离心,除去上清液,并且将残余物用EtOAc(2x1mL)洗涤。在离心并且干燥箱中干燥后,获得呈发黄固体的标题化合物I-56(81mg,0.20mmol)。产率:95%。UHPLC纯度:≥95%。MS-ESI(+)m/z:324.2(M+H)。MS-ESI(-)m/z:322.2(M-H);

实施例120:(3R,4S)-N-(异喹啉-5-基)-N-甲基-4-苯基吡咯烷-3-甲酰胺二盐酸盐(化合物I-57)



步骤1:(3R,4S)-4-苯基-3-[异喹啉-5-基(甲基)氨基甲酰基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(120.1)

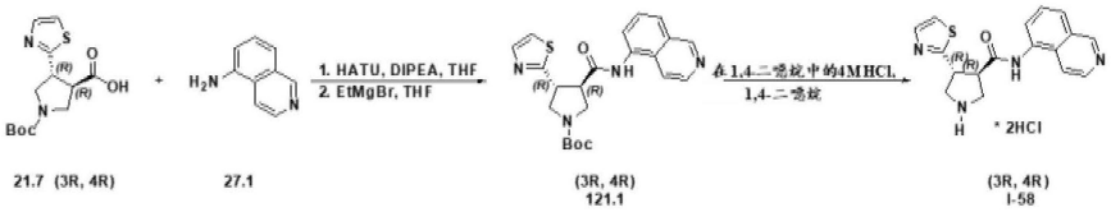
[0710] 根据实施例33步骤1中描述的程序从中间体18.3(153mg,0.52mmol)与HATU(240mg,0.631mmol)、DIPEA(275μL,1.58mmol)、中间体39.1(41mg,0.26)和在Et_2O中的3.0M EtMgBr(0.53mL,1.58mmol)在THF(2mL+2mL)中合成中间体120.1。色谱纯化(DCM/MeOH,从100% DCM至95:5v/v DCM/MeOH)后获得中间体120.1(35mg,0.08mmol)。产率:15%。MS-ESI(+)m/z:432.3(M+H)。

步骤2:3R,4S)-N-(异喹啉-5-基)-N-甲基-4-苯基吡咯烷-3-甲酰胺二盐酸盐(化合物I-57)

[0711] 将中间体120.1(35mg,0.08mmol)用在EtOAc中的0.9M HCl(901μL,0.81mmol)处理并且将所得混合物在室温下反应16h。将悬浮液离心,除去上清液,并且将残余物用EtOAc(2x1mL)洗涤。在离心并且干燥箱中干燥后,获得呈发黄固体的标题化合物I-57(28mg,0.07mmol)。产率:88%。^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ3.30-3.36(m,1H),3.47(s,3H),3.50-

3.79(m,5H),6.05(d,J＝7.6Hz),1H),7.34-7.68(m,7H),7.69(d,J＝7.7Hz,1H),8.05(d,J＝8.0Hz,1H),9.41(brs,1H),9.70(brs,1H),10.04(s,1H).UHPLC纯度:≥95%。MS-ESI(+)m/z:348.4(M+H)。MS-ESI(-)m/z:346.3(M-H);

实施例121:(3R,4R)-N-(异喹啉-5-基)-4-(1,3-噻唑-2-基)吡咯烷-3-甲酰胺二盐酸盐(化合物I-58)



21.7 (3R, 4R) 27.1 (3R, 4R) 121.1 (3R, 4R) I-58

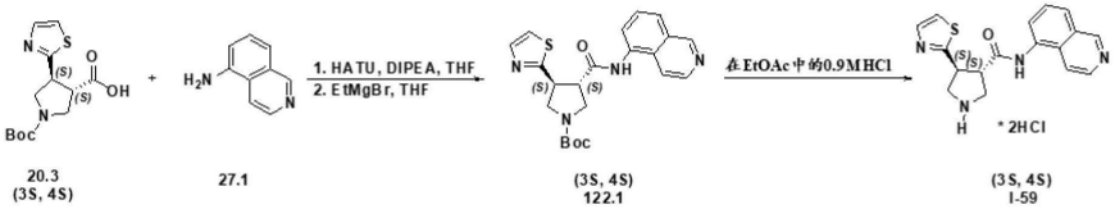
步骤1:(3R,4R)-4-(1,3-噻唑-2-基)-3-(异喹啉-5-基氨基甲酰基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(121.1)

[0712] 根据实施例64步骤1中描述的程序从中间体21.7溶液(300mg,0.95mmol)、HATU(472mg,1.24mmol)、DIPEA(0.49mL,2.85mmol)、在Et_2O中的3.0M EtMgBr(0.95mL,2.85mmol)和中间体27.1(205mg,1.42mmol)开始在THF(5mL+5mL)中制备中间体121.1。在室温下继续搅拌16h。通过快速色谱法纯化(DCM/MeOH,从100%DCM至97:3v/v DCM/MeOH)后,获得呈无色油状物的中间体121.1(150mg,0.35mmol)。产率:37%。

步骤2:(3R,4R)-N-(异喹啉-5-基)-4-(1,3-噻唑-2-基)吡咯烷-3-甲酰胺二盐酸盐(化合物I-58)

[0713] 根据实施例64步骤2中描述的程序从中间体121.1(60mg,0.14mmol)在1,4-二噁烷(5mL)中的溶液和在EtOAc中的1M HCl(1.4mL,1.4mmol)开始制备化合物I-58。在室温下继续搅拌16h。与Et_2O一起磨碎后,获得呈白色粉末的作为二盐酸盐的标题化合物I-58(30mg,0.07mmol)。产率:54%。^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ3.49(m,1H),3.59(m,1H),3.87(m,3H),4.30(d,J＝7.9Hz,1H),7.76(m,1H),7.87(m,1H),8.02(t,J＝7.1Hz,1H),8.33(d,J＝7.1Hz,1H),8.40(d,J＝7.7Hz,1H),8.51-8.56(m,1H),8.73(d,J＝7.5Hz,1H),9.9(s,2H),10.13(brs,1H),11.1(s,1H).HPLC纯度:>95%。MS-ESI(+)m/z:325.3(M+H);MS-ESI(-)m/z:323.2(M-H)。

实施例122:(3S,4S)-N-(异喹啉-5-基)-4-(1,3-噻唑-2-基)吡咯烷-3-甲酰胺二盐酸盐(I-59)



20.3 (3S, 4S) 27.1 (3S, 4S) 122.1 (3S, 4S) I-59

步骤1:(3S,4S)-4-(1,3-噻唑-2-基)-3-(异喹啉-5-基氨基甲酰基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(122.1)

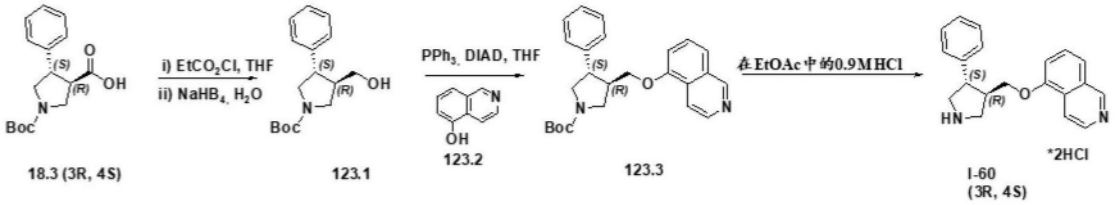
[0714] 根据实施例64步骤1中描述的程序从中间体20.3溶液(300mg,0.95mmol)、HATU(472mg,1.24mmol)、DIPEA(0.49mL,2.85mmol)、在Et_2O中的3.0M EtMgBr(0.95mL,2.85mmol)和中间体27.1(205mg,1.42mmol)开始在THF(5mL+5mL)中制备中间体122.1。在室温下继续搅拌16h。通过快速色谱法纯化(DCM/MeOH,从100%DCM至97:3v/v DCM/MeOH)获得

呈无色油状物的中间体122.1(80mg,0.18mmol)。产率:20%。

步骤2:(3S,4S)-N-(异喹啉-5-基)-4-(1,3-噻唑-2-基)吡咯烷-3-甲酰胺二盐酸盐(化合物I-59)

[0715] 根据实施例45步骤2中描述的程序从中间体122.1(80mg,0.18mmol)在1,4-二噁烷(5mL)中的溶液和在EtOAc中的0.9M HCl(1.8mL)开始制备化合物I-59。在室温下继续搅拌16h。在与Et_2O一起磨碎后获得呈白色粉末的作为二盐酸盐的标题化合物I-59(25mg,0.06mmol)。产率:35%。^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ3.48(s,1H),3.58(s,1H),3.85(m,3H),4.29(m,1H),7.49(m,1H),7.74(s,1H),7.85(s,1H),8.01(s,1H),8.31-8.38(m,2H),8.51(m,1H),8.73(m,1H),9.92(brs,2H),10.08(brs,1H),11.1(s,1H).HPLC纯度:>95%。MS-ESI(+)m/z:325.3(M+H);MS-ESI(-)m/z:323.1(M-H)。

实施例123:5-{[(3R,4S)-4-苯基吡咯烷-3-基]甲氧基}异喹啉二盐酸盐(化合物I-60)



步骤1:(3R,4S)-3-(羟甲基)-4-苯基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(123.1)

[0716] 将Et_3N(0.19mL,1.33mmol)和$EtCO_2Cl$(0.11mL,1.13mmol)添加到中间体18.3(300mg,1.029mmol)在THF(5mL)中的溶液中并且在室温下继续搅拌3h。然后将$NaBH_4$在H_2O中的悬浮液逐滴添加到混合物中并且在室温下继续搅拌另外16h。将粗品用水稀释并且用EtOAc(3x30mL)萃取。将有机相收集在一起,用盐水洗涤,并且经无水Na_2SO_4干燥。通过快速色谱法纯化(DCM/MeOH,从100% DCM至97:3v/v DCM/MeOH)获得呈无色油状物的中间体123.1(150mg,0.54mmol)。产率:50%。

步骤2:(3R,4S)-3-(异喹啉-5-基oxy-甲基)-4-苯基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(123.3)

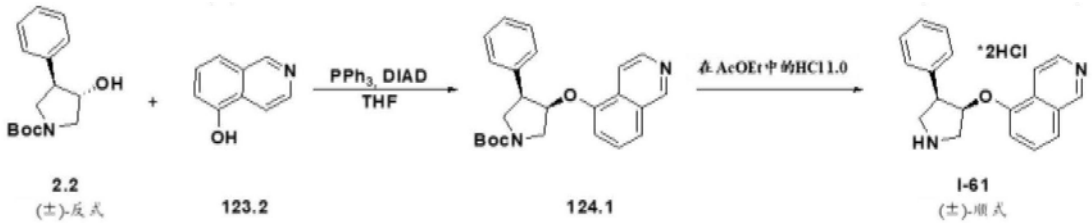
[0717] 向中间体123.1(100mg,0.36mmol)在THF(5mL)中的溶液中添加PPh_3(209mg,0.79mmol)、DIAD(0.14mL,0.72mmol)和中间体123.2(78.3mg,0.54mmol)。在室温下继续搅拌16h。将粗品用水稀释并且用EtOAc(3x30mL)萃取。将有机相收集在一起,用盐水洗涤,并且经无水Na_2SO_4干燥。通过快速色谱法纯化(DCM/MeOH,从100% DCM至97:3v/v DCM/MeOH)后,获得呈白色固体的中间体123.3(75mg,0.19mmol)。产率:51%。

步骤3:5-{[(3R,4S)-4-苯基吡咯烷-3-基]甲氧基}异喹啉二盐酸盐(化合物I-60)

[0718] 将中间体123.3(44mg,0.11mmol)用在EtOAc中的0.9M HCl溶液(1.21mL;1.1mmol)处理并且将所得混合物在室温下反应16h。将悬浮液离心,除去上清液,并且将残余物用EtOAc(2x1mL)洗涤。在离心并且干燥箱中干燥后,获得呈白色固体的标题化合物I-60(30mg,0.07mmol)。产率:80%。^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ3.03(s,m,1H),3.25-3.34(m,2H),3.44-3.54(m,1H),3.70(m,2H),4.28(d,J=8Hz,2H),7.28-7.37(m,4H),7.43(d,J=8Hz,2H),7.54(d,J=8Hz,1H),7.86(t,J=8Hz,1H),8.02(d,J=8Hz,1H),8.17(d,J=4Hz,1H),8.55(d,J=4Hz,1H),9.82(s,1H),10.04(m,2H).HPLC纯度:>95%。MS-ESI(+)m/z:325.3(M+

H);MS-ESI(-)m/z:323.1(M-H)。

实施例124:5-{[(±)-顺式-4-苯基吡咯烷-3-基]氧基}异喹啉二盐酸盐(化合物I-61)



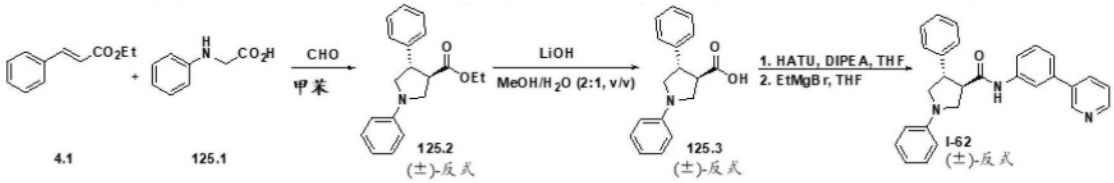
步骤1:(±)-顺式-3-(异喹啉-5-基氧基)-4-苯基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(124.1)

[0719] 按照实施例123步骤2中描述的程序从中间体2.2溶液(150mg,0.57mmol)开始与PPh_3(329mg,1.25mmol)、DIAD(0.22mL,1.14mmol)和中间体123.2(124mg,0.85mmol)在THF(7.5mL)中反应制备中间体124.1。通过快速色谱法纯化(DCM/MeOH,从100% DCM至97:3v/v DCM/MeOH)后,获得呈白色固体的中间体124.1(50mg,0.13mmol)。产率:22%。MS-ESI(+)m/z:391.5(M+H)。

步骤2:5-{[(±)-顺式-4-苯基吡咯烷-3-基]氧基}异喹啉二盐酸盐(化合物I-61)

[0720] 按照实施例120步骤2中描述的程序从中间体124.1溶液(46mg,0.12mmol)和HCl在EtOAc中的0.9M溶液(1.30mL)开始制备化合物I-61。获得呈淡黄色固体的标题化合物I-61(24mg,0.07mmol)。产率:56%。(400MHz,DMSO-d_6)δ3.58-3.63(m,1H),3.78-3.93(m,4H),5.63-5.65(m,1H),7.17-7.27(m,3H),7.47(d,J=7.58Hz,2H),7.53(d,J=7.9Hz,1H),7.80(t,J=8.1Hz,1H),7.99(d,J=8.2Hz,1H),8.43(d,J=6.5Hz,1H),8.61(d,J=6.5Hz,1H),9.78(s,1H),10.16(brs,2H).HPLC纯度:≥95%。MS-ESI(+)m/z:291.3(M+H)。

实施例125:(±)-反式-1,4-二苯基-N-[3-(吡啶-3-基)苯基]吡咯烷-3-甲酰胺(化合物I-62)



步骤1:(±)-反式-1,4-二苯基吡咯烷-3-甲酸乙酯(125.2)

[0721] 将对甲醛(1.09g,36.32mmol)和N-苯基甘氨酸中间体125.1(1.89mg,12.48mmol)添加到中间体4.1(2.0g,11.35mmol)在甲苯(40mL)中的溶液中并且用迪安斯塔克装置在回流下继续搅拌16h。在真空下除去溶剂。通过快速色谱法纯化(PET/EtOAc,从100% PET至95:5v/v PET/EtOAc),获得呈无色粘性油状物的中间体125.2(408mg,1.38mmol)。产率:12%。MS-ESI(+)m/z:296.4(M+H)。

步骤2:(±)-反式-1,4-二苯基吡咯烷-3-甲酸(125.3)

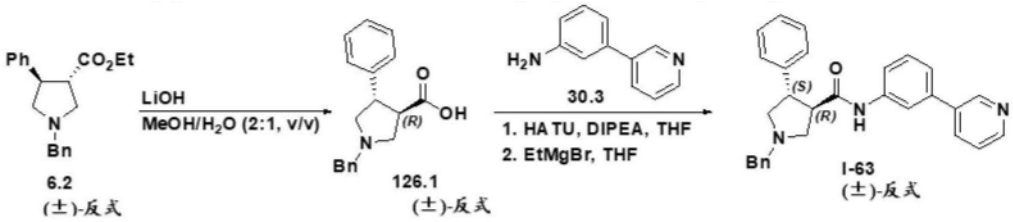
[0722] 将LiOH(165mg,6.91mmol)添加到中间体125.2(408mg,1.38mmol)在MeOH/H_2O(2:1,v/v,6mL)中的溶液中并且将所得混合物在室温下反应2h。在真空下除去溶剂,将残余物用H_2O(30mL)吸收并且用EtOAc(2x20mL)洗涤。将水层用0.5M柠檬酸水溶液酸化至pH=3时,然后用EtOAc(3x20mL)萃取。将合并的有机相用H_2O(30mL)和盐水(30mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,并且在真空下蒸发。通过快速色谱法纯化(DCM/MeOH,从100% DCM至95:5v/v DCM/

MeOH)后,获得呈无色玻璃状固体的中间体125.3(256mg,0.96mmol)。产率:69%。MS-ESI(-)m/z:266.5(M-H)。

步骤3:(±)-反式-1,4-二苯基-N-[3-(吡啶-3-基)苯基]吡咯烷-3-甲酰胺(I-62)

[0723] 根据实施例64步骤1中描述的程序从中间体125.3(125mg,0.47mmol)开始与HATU(213mg,0.56mmol)、DIPEA(0.24mL,1.40mmol)、在Et_2O中的3.0M EtMgBr(0.47mL,1.40mmol)和中间体23.1(129mg,0.70mmol)在THF(2.5mL+2.5mL)中反应制备化合物I-62。在室温下继续搅拌16h。通过快速色谱法纯化(PET/EtOAc,从9:1v/v至1:1PET/EtOAc)后,获得呈白色固体的标题化合物I-62(47mg,0.11mmol)。产率:24%。^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ3.39(t,J=8.5Hz,1H),3.49-3.52(m,2H),3.80-3.91(m,3H),6.60-6.66(m,3H),7.17-7.27(m,3H),7.33-7.51(m,7H),7.61(d,J=7.6Hz,1H),7.93(s,1H),7.99(d,J=8.0Hz,1H),8.58(d,J=4.0Hz,1H),8.81(s,1H),10.25(s,1H).HPLC纯度:≥95%。MS-ESI(+)m/z:420.5(M+H)。

实施例126:(±)-反式-1-苄基-4-苯基-N-[3-(吡啶-3-基)苯基]吡咯烷-3-甲酰胺(化合物I-63)



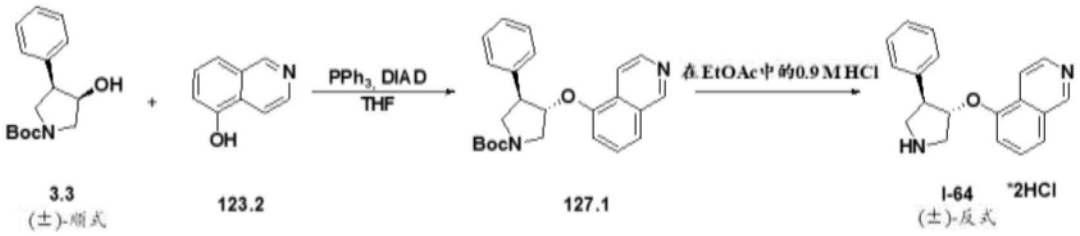
步骤1:(±)-反式1-苄基-4-苯基吡咯烷-3-甲酸乙酯(126.1)

[0724] 根据实施例6步骤3中描述的程序从中间体6.2(765mg,2.47mmol)开始与LiOH(296mg,12.36mmol)在MeOH/H_2O(2:1,v/v,10.5mL)中反应制备化合物126.1。在室温下继续搅拌2h。获得呈无色油状物的中间体126.1(145mg,0.52mmol)。产率:21%。MS-ESI(-)m/z:280.4(M-H)。

步骤2:(±)-反式-1-苄基-4-苯基-N-[3-(吡啶-3-基)苯基]吡咯烷-3-甲酰胺(I-63)

[0725] 根据实施例64步骤1中描述的程序从中间体126.1溶液(143mg,0.51mmol)、HATU(231mg,0.61mmol)、DIPEA(0.27mL,1.52mmol)、在Et_2O中的3.0M EtMgBr(0.51mL,1.52mmol)和中间体30.3(140mg,0.76mmol)开始在THF(2.5mL+2.5mL)中制备化合物I-63。在室温下继续搅拌16h。通过快速色谱法纯化(PET/EtOAc,从9:1v/v至1:1PET/EtOAc)后,获得呈黄色固体的标题化合物I-63(44mg,0.11mmol)。产率20%。(400MHz,DMSO-d_6)δ3.60-3.87(m,4H),4.06-4.10(m,1H),4.49-4.58(m,3H),7.32-7.64(m,14H),7.88(s,1H),8.11-8.15(m,1H),8.64-8.66(m,1H),1.14(s,1H),10.25-10.28(m,1H),10.42(brs,1H).HPLC纯度:≥90%。MS-ESI(+)m/z:434.6(M+H)。

实施例127:5-{[(±)-反式-4-苯基吡咯烷-3-基]氧基}异喹啉二盐酸盐(化合物I-64)



步骤1:(±)-反式-3-(异喹啉-5-基氧基)-4-苯基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(127.1)

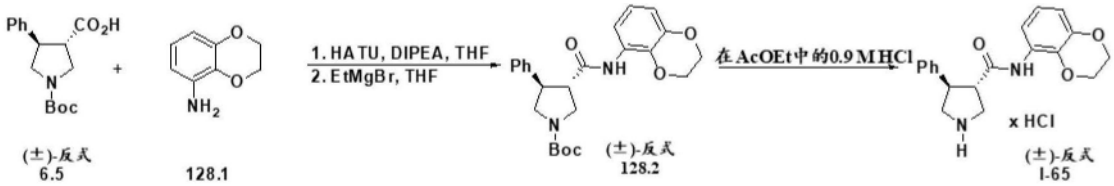
[0726] 按照实施例123步骤2中描述的程序从中间体3.3溶液(181mg,0.69mmol)开始与PPh_3(395mg,1.51mmol)、DIAD(0.27mL,1.38mmol)和5-羟基异喹啉中间体123.2(150mg,1.03mmol)在THF(10mL)中反应制备中间体127.1。通过快速色谱法纯化(DCM/MeOH,从100%DCM至97:3v/v DCM/MeOH)后,获得中间体127.1(8.7mg,0.02mmol)。产率:3.2%。MS-ESI(+)m/z:391.3(M+H)。

步骤2:5-{[(±)-反式-4-苯基吡咯烷-3-基]氧基}异喹啉二盐酸盐(化合物I-64)

[0727] 按照实施例120步骤2中描述的程序从中间体127.1溶液(8.7mg,0.022mmol)和HCl在EtOAc中的0.9M溶液(0.28mL)开始制备化合物I-64。获得呈白色固体的标题化合物I-64(5.7mg,0.020mmol)。产率:91%。(400MHz,DMSO-d_6)δ3.52-3.75(m,2H),3.84-3.95(m,3H),5.47(s,1H),7.36-7.38(m,1H),7.42-7.46(m,2H),7.50-7.54(m,3H),7.86(t,J=8.1Hz,1H),8.04(d,J=8.3Hz,1H),8.64(d,J=6.1Hz,1H),8.71(d,J=6.3Hz),9.76(s,1H),10.07(brs,1H),10.23(brs,1H).

[0728] HPLC纯度:≥95%。MS-ESI(+)m/z:291.2(M+H)。

实施例128:(±)-反式-N-(2,3-二氢-1,4-苯并二噁英-5-基)-4-苯基吡咯烷-3-甲酰胺盐酸盐(化合物I-65)



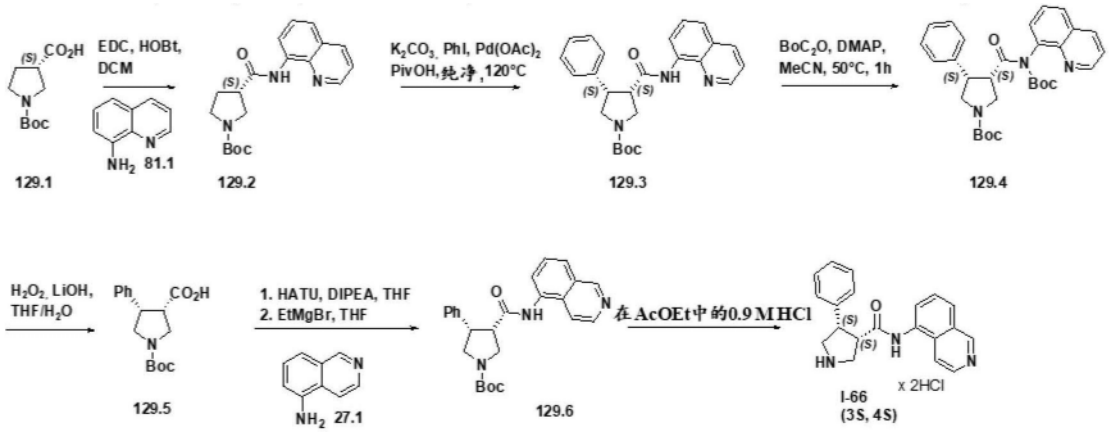
步骤1:(±)-反式-3-(2,3-二氢-1,4-苯并二噁英-5-基氨基甲酰基)-4-苯基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(128.2)

[0729] 根据实施例64步骤1中描述的程序从中间体6.5(200mg,0.69mmol)、HATU(313mg,0.82mmol)、DIPEA(0.36mL,2.06mmol)、在Et_2O中的3.0M EtMgBr(0.69mL,2.06mmol)和中间体128.1(0.12mL,1.03mmol)在THF(3.5mL+3.5mL)中开始制备中间体128.2。在室温下继续搅拌16h。通过快速色谱法纯化(DCM/MeOH,从100%DCM至95:5v/v DCM/MeOH)后,获得呈发黄固体的中间体128.2(86mg,0.20mmol)。产率:30%。MS-ESI(+)m/z:425.6(M+H)。

步骤2:(±)-反式-N-(2,3-二氢-1,4-苯并二噁英-5-基)-4-苯基吡咯烷-3-甲酰胺盐酸盐(化合物I-65)

[0730] 按照实施例120步骤2中描述的程序从中间体128.2溶液(86mg,0.20mmol)和HCl在EtOAc中的0.9M溶液(2.2mL)开始制备化合物I-65。获得呈白色固体的标题化合物I-65(64mg,0.18mmol)。产率:88%。(400MHz,DMSO-d_6)δ3.25-3.29(m,2H),3.60-3.72(m,4H),4.03-4.20(m,4H),6.62(d,J=8.2Hz,1H),6.73(t,J=8.1Hz,1H),7.28-7.39(m,6H),9.34(s,1H),9.45(brs,1H),9.76(brs,1H).HPLC纯度:≥95%。MS-ESI(+)m/z:325.3(M+H)。

实施例129:(3S,4S)-N-(异喹啉-5-基)-4-苯基吡咯烷-3-甲酰胺二盐酸盐(化合物I-65)



步骤1:(3S)-3-(喹啉-8-基氨基甲酰基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(129.2)

[0731] 将HOBt(430mg,2.8mmol)添加到中间体129.1(500mg,2.33mmol)和中间体81.1(404mg,2.8mmol)在干DCM(9mL)中的溶液中。在室温下继续搅拌5min。将EDC(537mg,2.8mmol)添加到混合物中并且在室温下继续搅拌另外72h。将粗品倒入水中,用DCM(50mL)稀释并且用水(50mL)、1M HCl溶液(30mL)、$NaHCO_3$(ss)(50mL)和盐水(60mL)洗涤。通过快速色谱法纯化(PET/EtOAc,从100% PET至60:40v/v PET/EtOAc)得到呈无色油状物的中间体129.2(715mg,2.09mmol)。产率:90%。

[0732] MS-ESI(+)m/z:342.2(M+H)。

步骤2:(3S,4S)-4-苯基-N-(喹啉-8-基)吡咯烷-3-甲酰胺-1-甲酸叔丁酯(129.3)

[0733] 在干小瓶中火焰处理K_2CO_3(40.4mg,0.29mmol)。然后在氩气下向小瓶中加入$Pd(OAc)_2$(3.25mg,0.014mmol)、PivOH(30mg,0.29mmol)和中间体129.2(100mg,0.29mmol)。将反应容器密封并且用氩气吹扫3次。然后添加碘苯(0.16mL,0.87mmol)并且将混合物在氩气下超声5min。然后将反应管置于预热浴中并且在120℃下搅拌48h。允许将反应冷却至室温,用EtOAc(10mL)稀释并且通过硅藻土短垫过滤。通过快速色谱法纯化(DCM/MeCN,从100% DCM至10:90v/v DCM/MeCN)得到呈无色油状物的中间体129.3(55mg,0.13mmol)。产率:45%。

[0734] MS-ESI(+)m/z:418.3(M+H);MS-ESI(-)m/z:416.3(M-H)。

步骤3:(3S,4S)-1-吡咯烷甲酸,3-[[[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]-8-喹啉基氨基]羰基]-4-(4-苯基)-,1,1-二甲基乙酯(129.4)

[0735] 向火焰干燥的反应管中加入中间体129.3(100mg,0.32mmol)、Boc20(0.36mL,1.57mmol)和DMAP(83mg,0.64mmol)在MeCN(0.7mL)中的溶液。将反应在50℃下加热2h,然后允许冷却至室温,然后将管轻轻打开并且将反应用$NH4^+Cl^-$淬灭。将混合物用DCM(10mL)和水(15mL)稀释并且将粗品用水稀释,然后用DCM(3x30mL)萃取。将有机相收集在一起,用盐水洗涤,并且经无水Na_2SO_4干燥。纯化(PET/丙酮,从100% PET至80:20v/v PET/丙酮)获得呈白色固体的中间体129.4(132mg,0.25mmol)。产率:80%。

[0736] MS-ESI(+)m/z:518.5(M+H)。

步骤4:(3S,4S)-1-(叔丁氧基羰基)-4-苯基吡咯烷-3-甲酸(129.5)

[0737] 在氩气下在0℃下将30% H_2O_2水溶液(60μL,0.58mmol)在THF(600μL)中的溶液添

加到LiOH(10mg,0.38mmol)在水(600μL)中的溶液中。在氩气下将混合物逐滴添加到中间体129.4(100mg,0.19mmol)在THF(800μL)中的溶液中。将小瓶密封并且在室温下继续搅拌2h。将反应通过添加$Na_2S_2O_3$(饱和)淬灭并且将水相用EtOAc(3x20mL)萃取。通过添加1M HCl溶液使pH达到2并且将水相用EtOAc(3x30mL)萃取。将合并的有机相用盐水洗涤并且经无水Na_2SO_4干燥以得到呈白色固体的中间体129.5(50mg,0.19mmol)。产率:89%。

[0738] MS-ESI(-)m/z 290.1(M-H)。

步骤5:(3S,4S)-N-(异喹啉-5-基)-4-苯基吡咯烷-3-甲酰胺-1-甲酸叔丁酯(129.6)

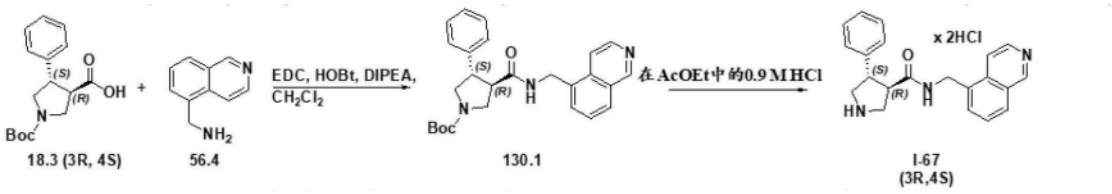
[0739] 根据实施例64步骤1中描述的程序从中间体129.5溶液(230mg,0.79mmol)、HATU(391mg,1.026mmol)、DIPEA(0.21mL,1.19mmol)、在Et_2O中的3.0M EtMgBr(0.8mL,2.37mmol)和中间体27.1(171mg,1.85mmol)开始在THF(5mL+5mL)中制备中间体129.6。在室温下继续搅拌16h。通过快速色谱法纯化(DCM/MeOH,从100%DCM至96.5:3.5v/v DCM/MeOH)后,获得呈无色油状物的中间体129.6(80mg,0.19mmol)。产率:24%。

[0740] MS-ESI(+)m/z:418.3(M+H);MS-ESI(-)m/z:416.3(M-H)。

步骤6:(3S,4S)-N-(异喹啉-5-基)-4-苯基吡咯烷-3-甲酰胺二盐酸盐(化合物I-66)

[0741] 按照实施例120步骤2中描述的程序从中间体129.6溶液(80mg,0.19mmol)和HCl在EtOAc中的0.9M溶液(2.12mL)开始制备化合物I-66。获得呈白色固体的标题化合物I-66(50mg,0.13mmol)。产率:66%。^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ3.66(m,6H),4.02(dd,J=9.4,4.2Hz,4H),7.26(d,J=6.7Hz,1H),7.31(t,J=7.3Hz,2H),7.39(d,J=7.5Hz,2H),7.63(d,J=6.6Hz,1H),7.72(d,J=7.6Hz,1H),7.83(t,J=7.8Hz,1H),8.21(d,J=8.2Hz,1H),8.50(d,J=6.5Hz,1H),9.54(brs,1H),9.72(s,1H),9.90(brs,1H),10.62(s,1H).HPLC纯度:≥90%。MS-ESI(+)m/z:318.3(M+H)。

实施例130:(3R,4S)-N-(异喹啉-5-基甲基)-4-苯基吡咯烷-3-甲酰胺二盐酸盐(化合物I-67)



步骤1:(3R,4S)-N-(异喹啉-5-基甲基)-4-苯基吡咯烷-3-甲酰胺-1-甲酸叔丁酯(130.1)

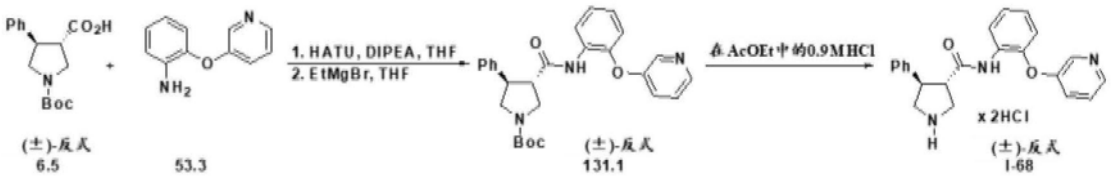
[0742] 向中间体18.3(200mg,0.69mmol)在THF(10mL)中的溶液中添加DIPEA(0.36mL,20.7mmol)和HATU(339.3mg,0.89mmol)。然后在室温下继续搅拌1h。将中间体56.4(131mg,0.83mmol)添加到混合物中并且在室温下继续搅拌另外16h。将粗品用EtOAc(50mL)稀释并且按顺序用0.5M柠檬酸溶液(30mL)、水(30mL)和盐水洗涤。

[0743] 通过快速色谱法纯化(DCM/MeOH,从100% DCM至97:3v/v DCM/MeOH)得到呈白色固体的中间体130.1(180mg,0.41mmol)。产率:60%。

步骤2:(3R,4S)-N-(异喹啉-5-基甲基)-4-苯基吡咯烷-3-甲酰胺二盐酸盐(化合物I-67)

[0744] 按照实施例120步骤2中描述的程序从中间体130.1溶液(100mg,0.23mmol)和HCl在EtOAc中的0.9M溶液(2.6mL)开始制备化合物I-67。获得呈白色固体的标题化合物I-67(80mg,0.19mmol)。产率:86%。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ3.14-3.38(m,3H),3.51-3.74(m,4H),4.60(dd,J=15.6,5.1Hz,1H),4.86(dd,J=15.7,6.5Hz,1H),7.17-7.36(m,4H),7.58(d,J=7.1Hz,1H),7.63-7.82(m,1H),8.33(dd,J=15.0,7.5Hz,2H),8.63(d,J=6.6Hz,1H),8.95(s,1H),9.60(brs,1H),9.79(s,1H),9.88(brs,1H),9.60(s,1H).HPLC纯度:≥95%。MS-ESI(+)m/z:332.3(M+H)。

实施例131:(±)-反式-4-苯基-N-[2-(吡啶-3-基氧基)苯基]吡咯烷-3-甲酰胺二盐酸盐(化合物I-68)



步骤1:(±)-反式-4-苯基-N-[2-(吡啶-3-基氧基)苯基]吡咯烷-3-甲酰胺-1-甲酸叔丁酯(131.2)

[0745] 根据实施例64步骤1中描述的程序从中间体6.5溶液(250mg,0.86mmol)、HATU(424mg,1.12mmol)、DIPEA(0.45mL,2.58mmol)、在Et_2O中的3.0M EtMgBr(0.86mL,2.58mmol)和中间体53.3(240mg,1.29mmol)开始在THF(5mL+5mL)中制备中间体131.1。在室温下继续搅拌16h。通过快速色谱法纯化(DCM/MeOH,从100%DCM至97:3v/v DCM/MeOH)后,获得呈无色油状物的中间体131.2(150mg,0.33mmol)。产率:38%。

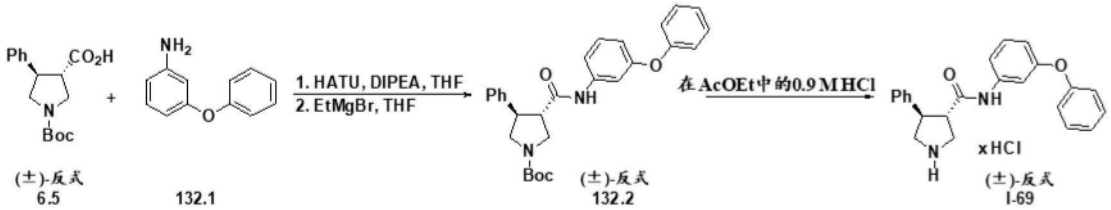
[0746] MS-ESI(+)m/z:420.6(M+H)。

步骤2:(±)-反式-4-苯基-N-[2-(吡啶-3-基氧基)苯基]吡咯烷-3-甲酰胺二盐酸盐(化合物I-68)

[0747] 按照实施例120步骤2中描述的程序从中间体131.1溶液(150mg,0.33mmol)和HCl在EtOAc中的0.9M溶液(3.6mL)开始制备化合物I-68。获得呈发黄固体的标题化合物I-68(134mg,0.31mmol)。产率:95%。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ3.19-3.25(m,2H),3.47-3.52(m,1H),3.54-3.73(m,4H),7.02-7.13(m,1H),7.16-7.33(m,7H),7.52(d,J=8.8Hz,1H),7.62(dd,J=8.5,5.1Hz,1H),7.67-7.80(m,1H),8.38(d,J=2.7Hz,1H),8.46(d,J=5.0Hz,1H),9.52(s,1H),9.90(s,2H).

[0748] HPLC纯度:≥95%。MS-ESI(+)m/z:360.3(M+H)。

实施例132:(±)-反式-N-(3-苯氧基苯基)-4-苯基吡咯烷-3-甲酰胺盐酸盐(化合物I-69)



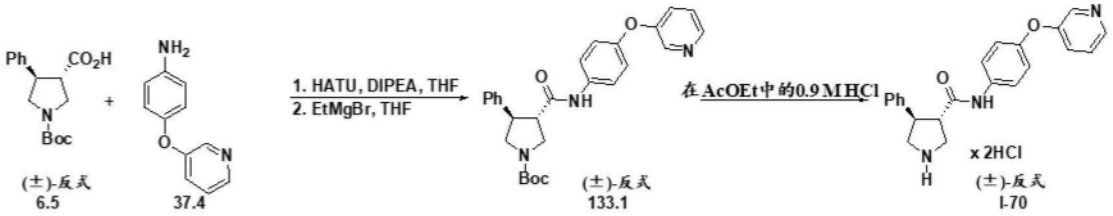
步骤1:(±)-反式-N-(3-苯氧基苯基)-4-苯基吡咯烷-3-甲酰胺-1-甲酸叔丁酯(132.2)

[0749] 根据实施例64步骤1中描述的程序从中间体6.5溶液(200mg,0.69mmol)、HATU(341mg,0.89mmol)、DIPEA(0.36mL,2.1mmol)、在Et_2O中的3.0M EtMgBr(0.7mL,2.1mmol)和中间体132.1(191mg,1.03mmol)开始在THF(5mL+5mL)中制备中间体132.2。在室温下继续搅拌16h。通过快速色谱法纯化(PET/EtOAc,从100%PET至70:30v/v PET/EtOAc)后,获得呈无色油状物的中间体132.2(100mg,0.22mmol)。产率:32%。MS-ESI(+)m/z:459.5(M+H)。

步骤2:(±)-反式-N-(3-苯氧基苯基)-4-苯基吡咯烷-3-甲酰胺盐酸盐(化合物I-69)

[0750] 按照实施例120步骤2中描述的程序从中间体132.2溶液(100mg,0.22mmol)和HCl在EtOAc中的0.9M溶液(2.5mL)开始制备化合物I-69。获得呈棕色固体的标题化合物I-69(45mg,0.11mmol)。产率:52%。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ3.36(m,2H),3.69(m,4H),6.69-6.72(m,1H),6.98-7.01(m,2H),7.12-7.18(m,1H),7.27-7.29(m,5H),7.35-7.41(m,5H),9.39(brs,1H),9.77(brs,1H),10.37(s,1H).HPLC纯度:≥95%。MS-ESI(+)m/z:359.2(M+H)。

实施例133:(±)-反式-4-苯基-N-[4-(吡啶-3-基氧基)苯基]吡咯烷-3-甲酰胺二盐酸盐(化合物I-70)



步骤1:(±)-反式-N-[4-(吡啶-3-基氧基)苯基]吡咯烷-3-甲酰胺-1-甲酸叔丁酯(133.1)

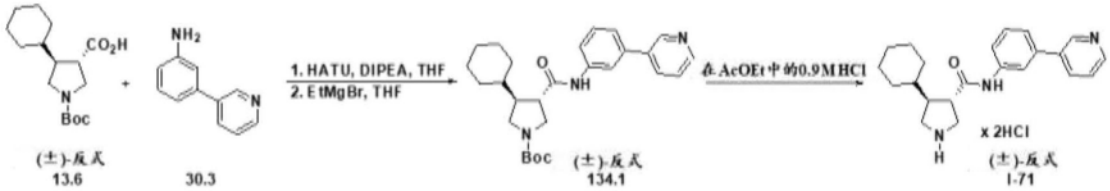
[0751] 根据实施例64步骤1中描述的程序从中间体6.5溶液(250mg,0.86mmol)、HATU(424mg,1.12mmol)、DIPEA(0.45mL,2.58mmol)、在Et_2O中的3.0M EtMgBr(0.86mL,2.58mmol)和中间体37.4(240mg,1.29mmol)开始在THF(5mL+5mL)中制备中间体133.1。在室温下继续搅拌16h。通过快速色谱法纯化(DCM/MeOH,从100%DCM至6.5:3.5v/v DCM/MeOH)后,获得呈无色油状物的中间体133.1(40mg,0.087mmol)。产率:10%。MS-ESI(+)m/z:460.5(M+H)。

步骤2:(±)-反式-4-苯基-N-[4-(吡啶-3-基氧基)苯基]吡咯烷-3-甲酰胺二盐酸盐(化合物I-70)

[0752] 按照实施例120步骤2中描述的程序从中间体133.1溶液(30mg,0.065mmol)和HCl在EtOAc中的0.9M溶液(1mL)开始制备化合物I-70。获得呈棕色固体的标题化合物I-70(15mg,0.03mmol)。产率:54%。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ3.26-3.36(m,2H),3.41-3.45(m,1H),3.72-3.78(m,4H),7.10(d,J=7.2Hz,2H),7.27-7.3(m,1H),7.34-7.41(m,4H),7.62-7.68(m,4H),8.46(dd,J=4.6Hz,J=1.5Hz,1H),8.49(d,J=2.1Hz,1H),9.52(brs,1H),9.91(brs,1H),10.5(s,1H).

[0753] HPLC纯度:≥95%。MS-ESI(+)m/z:360.6(M+H)。

实施例134:(±)-反式-4-环己基-N-[3-(吡啶-3-基)苯基]吡咯烷-3-甲酰胺二盐酸盐(化合物I-71)



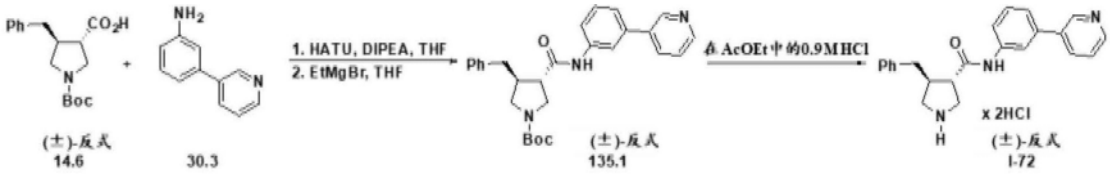
步骤1:(±)-反式-4-环己基-N-[3-(吡啶-3-基)苯基]吡咯烷-3-甲酰胺-1-甲酸叔丁酯(134.1)

[0754] 根据实施例64步骤1中描述的程序从中间体13.6(100mg,0.34mmol)、HATU(153mg,0.40mmol)、DIPEA(0.18mL,1.01mmol)、在Et_2O中的3.0M EtMgBr(0.33mL,1.01mmol)和中间体30.3(86mg,0.50mmol)开始在THF(1.5mL+1.5mL)中制备中间体134.1。在室温下继续搅拌16h。通过快速色谱法纯化(DCM/MeOH,从100%DCM至95:5v/v DCM/MeOH)后,获得呈发黄固体的中间体134.1(88mg,0.20mmol)。产率:20%。MS-ESI(+)m/z:450.6(M+H);MS-ESI(-)m/z:448.5(M-H)。

步骤2:(±)-反式4-环己基-N-[3-(吡啶-3-基)苯基]吡咯烷-3-甲酰胺二盐酸盐(化合物I-71)

[0755] 按照实施例120步骤2中描述的程序从中间体134.1溶液(83mg,0.18mmol)和HCl在EtOAc中的0.9M溶液(2.1mL)开始制备化合物I-71。获得呈发黄固体的标题化合物I-71(72mg,0.17mmol)。产率:95%。(400MHz,$CDCl_3$)δ0.93-0.96(m,2H),1.36-1.40(m,1H),1.57-1.70(m,5H),2.38-2.43(m,1H),2.62-2.76(m,4H),2.92-2.96(m,1H),3.10-3.15(m,2H),3.39(brs,1H),3.52(brs,1H),7.48-4.54(m,2H),7.73-7.75(m,1H),7.96-7.99(m,1H),8.11(s,1H),8.58(d,J=7.6Hz,1H),8.82(d,J=5.4Hz,1H),9.06(s,1H),9.38(brs,1H),9.74(brs,1H),10.84(s,1H).HPLC纯度:≥95%。MS-ESI(+)m/z:350.6(M+H)。

实施例135:(±)-反式4-苄基-N-[3-(吡啶-3-基)苯基]吡咯烷-3-甲酰胺二盐酸盐(化合物I-72)



步骤1:(±)-反式4-苄基-N-[3-(吡啶-3-基)苯基]吡咯烷-3-甲酰胺-1-甲酸叔丁酯(135.1)

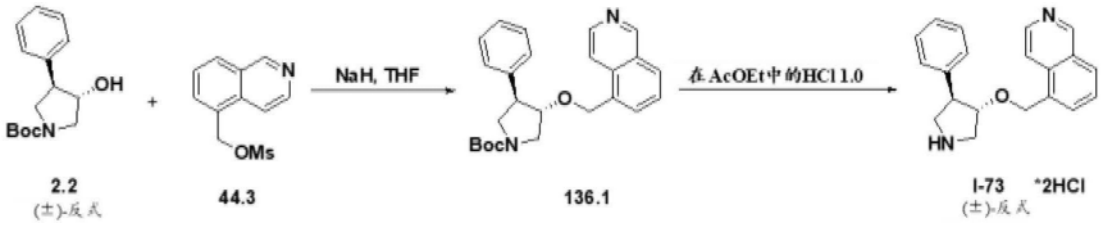
[0756] 根据实施例64步骤1中描述的程序从中间体14.6(100mg,0.33mmol)、HATU(150mg,0.39mmol)、DIPEA(0.17mL,0.98mmol)、在Et_2O中的3.0M EtMgBr(0.32mL,0.98mmol)和中间体30.3(83mg,0.49mmol)开始在THF(1.5mL+1.5mL)中制备中间体135.1。在室温下继续搅拌16h。通过快速色谱法纯化(DCM/MeOH,从100%DCM至95:5v/v DCM/MeOH)后,获得中间体135.1(55mg,0.12mmol)。产率:36%。MS-ESI(+)m/z:458.6(M+H);MS-ESI(-)m/z:456.2(M-H)。

步骤2:(±)-反式4-苄基-N-[3-(吡啶-3-基)苯基]吡咯烷-3-甲酰胺二盐酸盐(化合物I-72)

[0757] 按照实施例120步骤2中描述的程序从中间体135.1溶液(52mg,0.11mmol)和HCl在EtOAc中的0.9M溶液(1.3mL)开始制备化合物I-72。获得呈白色固体的标题化合物I-72

(43mg,0.10mmol)。产率:91%。(400MHz,DMSO-d_6)δ2.75-2.80(m,2H),2.89-2.95(m,2H),3.14-3.20(m,2H),3.28-3.32(m,1H),3.55-3.60(m,1H),7.12-7.16(m,1H),7.22-7.27(m,4H),7.49-5.52(m,2H),7.67-7.70(m,1H),7.98-8.01(m,1H),8.07(s,1H),8.59-8.61(m,1H),8.83(d,J=5.3Hz,1H),9.06(s,1H),9.42(brs,1H),1.09(brs,1H),10.81(s,1H).HPLC纯度:≥95%。MS-ESI(+)m/z:358.6。

实施例136:5-({[(±)-反式-4-苯基吡咯烷-3-基]氧基}甲基)异喹啉二盐酸盐(化合物I-73)



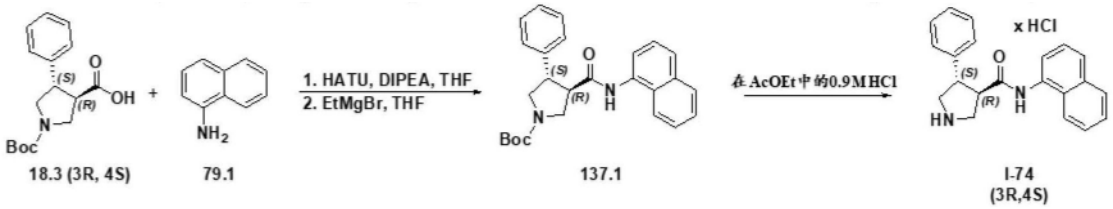
步骤1:({[(±)-反式-4-苯基吡咯烷-3-基]氧基}甲基)异喹啉1-1甲酸叔丁酯(136.1)

[0758] 在N_2气氛下将中间体2.2(106mg,0.40mmol)逐滴添加到NaH(在矿物油中60%)(24mg,0.60mmol)在干THF(10mL)中的搅拌悬浮液中并且将所得混合物在室温下反应5min。然后逐滴添加中间体44.3(115mg,0.48mmol)在干THF(10mL)中的溶液并且将混合物在室温下搅拌24h。将混合物倒入H_2O(30mL)中并且用EtOAc(3x10mL)萃取。将合并的有机层用H_2O(20mL)和盐水(20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,并且蒸发至干燥。通过快速色谱法纯化(PET/EtOAc,从85:15v/v至3:7v/v)后获得所希望的中间体136.1(11mg,0.03mmol)。产率:7%。MS-ESI(+)m/z:405.6。

步骤2:5-({[(±)-反式-4-苯基吡咯烷-3-基]氧基}甲基)异喹啉二盐酸盐(化合物I-73)

[0759] 按照实施例120步骤2中描述的程序从中间体136.1溶液(11mg,0.03mmol)和HCl在EtOAc中的0.9M溶液(0.3mL)开始制备化合物I-73。获得呈发黄固体的标题化合物I-73(7.7mg,0.02mmol)。产率:68%。(400MHz,DMSO-d_6)δ3.29-3.34(m,2H),3.52-3.56(m,1H),3.64-3.68(m,1H),3.36-3.38(m,1H),5.01(d,J=12.2Hz,1H),5.04(d,J=12.2Hz,1H),7.24-7.34(m,5H),7.84-7.87(m,1H),8.02(d,J=7.0Hz,1H),8.27(d,J=6.1Hz,1H),8.36(d,J=8.2Hz,1H),8.59(d,J=6.5Hz,1H),9.69-9.76(m,3H).HPLC纯度:≥95%。MS-ESI(+)m/z:305.5(M+H)。

实施例137:(3R,4S)-N-(萘-1-基)-4-苯基吡咯烷-3-甲酰胺盐酸盐(化合物I-74)



步骤1:(±)-反式-N-(萘-1-基)-4-苯基吡咯烷-3-甲酰胺-1-甲酸叔丁酯(137.1)

[0760] 根据实施例64步骤1中描述的程序从中间体18.3溶液(250mg,0.86mmol)、HATU(420mg,1.12mmol)、DIPEA(0.45mL,2.58mmol)、在Et_2O中的3.0M EtMgBr(0.86mL,

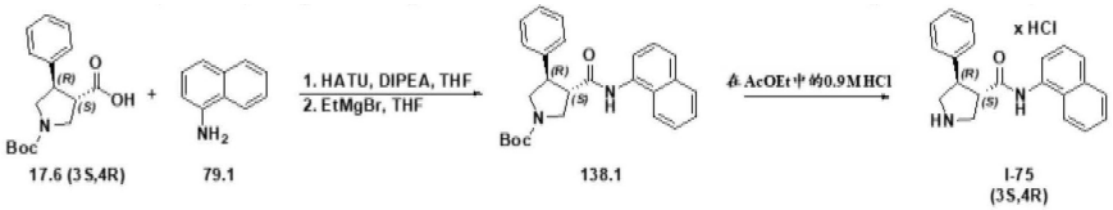
2.57mmol)和中间体79.1(147mg,1.03mmol)开始在THF(5mL+5mL)中制备中间体137.1。在室温下继续搅拌16h。通过快速色谱法纯化(PET/EtOAc,从100％PET至75:25v/v PET/EtOAc)后,获得呈无色油状物的中间体137.1(154mg,0.37mmol)。产率:40％。

步骤2:(3R,4S)-N-(萘-1-基)-4-苯基吡咯烷-3-甲酰胺盐酸盐(化合物I-74)

[0761] 按照实施例120步骤2中描述的程序从中间体137.1溶液(154mg,0.36mmol)和HCl在EtOAc中的0.9M溶液(4mL)开始制备化合物I-74。获得呈白色固体的标题化合物I-74(80mg,0.23mmol)。产率:63％。

[0762] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ3.34(s,1H),3.45-3.47(m,1H),3.63-3.76(m,3H),3.81-3.85(m,1H),7.35-7.54(m,10H),7.76(d,J＝8Hz,1H),7.90(d,J＝8Hz,1H),9.65(brs,1H),9.98(brs,1H),10.17(s,1H).HPLC纯度:≥95％。MS-ESI(+)m/z:317.4(M+H)。

实施例138:(3S,4R)-N-(萘-1-基)-4-苯基吡咯烷-3-甲酰胺盐酸盐(化合物I-75)



步骤1:(3S,4R)-N-(萘-1-基)-4-苯基吡咯烷-3-甲酰胺-1-甲酸叔丁酯(138.1)

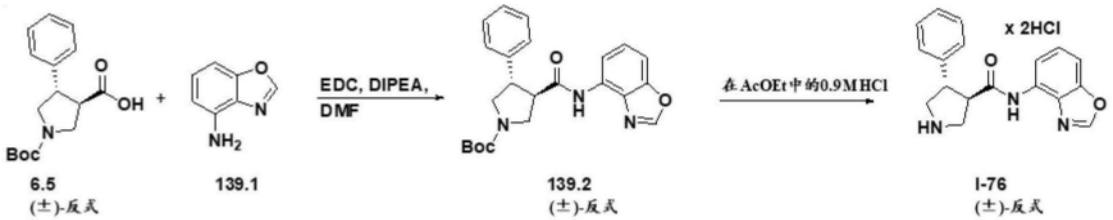
[0763] 根据实施例64步骤1中描述的程序从中间体17.6溶液(250mg,0.86mmol)、HATU(420mg,1.11mmol)、DIPEA(0.45mL,2.58mmol)、在Et_2O中的3.0M EtMgBr(0.86mL,2.57mmol)和中间体79.1(147mg,1.03mmol)开始在THF(5mL+5mL)中制备中间体138.1。在室温下继续搅拌16h。通过快速色谱法纯化(PET/EtOAc,从100％PET至75:25v/v PET/EtOAc)后,获得呈无色油状物的中间体138.1(90mg,0.25mmol)。产率:25％。

[0764] MS-ESI(+)m/z:417.5(M+H)。

步骤2:(3S,4R)-N-(萘-1-基)-4-苯基吡咯烷-3-甲酰胺盐酸盐(化合物I-75)(化合物I-75)

[0765] 按照实施例120步骤2中描述的程序从中间体138.1溶液(154mg,0.36mmol)和HCl在EtOAc中的0.9M溶液(4mL)开始制备化合物I-75。获得呈白色固体的标题化合物I-75(50mg,0.14mmol)。产率:74％。

[0766] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ3.32-3.35(m,1H),3.39-3.45(m,1H),3.60-3.68(m,2H),3.71(m,1H),3.78-3.83(m,1H),7.33-7.52(m,10H),7.74(d,J＝8Hz,1H),8.85(d,J＝8Hz,1H),9.69(brs,2H),10.14(s,1H).HPLC纯度:≥95％。MS-ESI(+)m/z:317.6(M+H)。实施例139:(±)-反式-N-(1,3-苯并噁唑-4-基)-4-苯基吡咯烷-3-甲酰胺二盐酸盐(化合物I-76)



步骤1:(±)反式-N-(1,3-苯并噁唑-4-基)-4-苯基吡咯烷-3-甲酰胺-1-甲酸叔丁

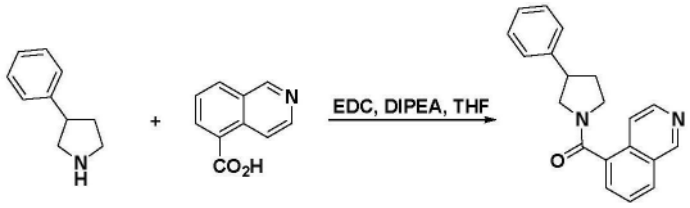
酯(139.2)

[0767] 在N_2气氛下向中间体6.5(200mg,0.69mmol)在干DMF(1mL)中的溶液中按顺序添加DIPEA(0.82mL,4.12mmol)、EDC(316mg,1.64mmol)和中间体139.1(138mg,1.03mmol)并且将所得混合物在室温下反应3天。将混合物倒入0.5M柠檬酸水溶液(30mL)中并且用CH_2Cl_2(3x20mL)萃取。将合并的有机层用H_2O(30mL)和盐水(30mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,并且在真空下蒸发。通过快速色谱法纯化(DCM/MeOH,从100% DCM至9:1v/v DCM/MeOH)后,获得呈发黄固体的中间体139.2(56mg,0.14mmol)。产率:20%。MS-ESI(+)m/z:408.3(M+H)。

步骤2:(±)反式-N-(1,3-苯并噁唑-4-基)-4-苯基吡咯烷-3-甲酰胺二盐酸盐(化合物I-76)

[0768] 按照实施例120步骤2中描述的程序从中间体139.2溶液(56mg,0.14mmol)和HCl在EtOAc中的0.9M溶液(1.5mL)开始制备化合物I-76。获得呈白色固体的标题化合物I-76(45mg,0.12mmol)。产率:86%。(400MHz,DMSO-d_6)δ3.26-3.46(m,3H),3.68-3.79(m,3H),6.69-6.79(m,1H),6.92-7.04(m,1H),7.28-7.50(m,5H),7.99-8.04(m,1H),8.86-9.26(m,3H).HPLC纯度:≥90%。MS-ESI(+)m/z:308.3(M+H)。

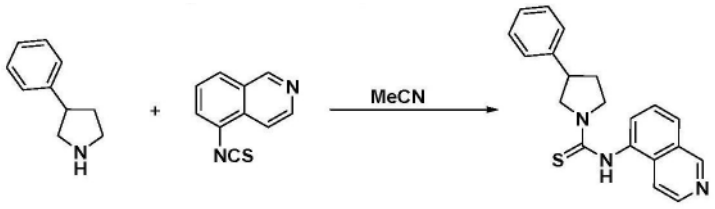
实施例140:异喹啉-5-基(3-苯基吡咯烷-1-基)甲酮(I-77)



140.1 72.1 I-77

[0769] 从中间体72.1(82mg,0.48mmol)、EDC(110mg,0.57mmol)和DIPEA(0.25mL,1.4mmol)开始,按顺序添加到中间体140.1(70mg,0.48mmol)在THF(5mL)中的溶液中,并且将所得混合物在室温下反应24h来制备化合物I-77。将混合物倒入H_2O(30mL)中并且用EtOAc(3x10mL)萃取。将合并的有机层用H_2O(20mL)、然后用盐水(20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,并且蒸发至干燥。通过快速色谱法纯化(DCM/MeOH,从98:2v/v至94:6v/v)后获得标题化合物I-77(93mg,0.31mmol)。产率:65%。(400MHz,DMSO-d_6),两种旋转异构体,δ1.90-1.94(m,旋转异构体1的1H)1.98-2.06(m,旋转异构体2的1H),2.02-2.08(m,旋转异构体1的1H),2.25-2.31(m,旋转异构体2的1H),3.12-3.22(m,旋转异构体1的2H和旋转异构体2的1H),3.32-3.54(m,旋转异构体1的2H和旋转异构体2的2H)3.60-3.66(m,旋转异构体2的1H),3.82-3.86(m,旋转异构体1的1H),4.06-4.11(m,旋转异构体2的1H),7.11-7.22(m,两种旋转异构体的3H+3H),7.31(m,两种旋转异构体的2H+2H),7.64-7.71(m,两种旋转异构体的2H+2H),7.77-7.79(m,两种旋转异构体的1H+1H),8.12-8.17(m,两种旋转异构体的1H+1H),8.48-8.52(m,两种旋转异构体的1H+1H),9.33(d,J=11.1Hz,两种旋转异构体的1H+1H)。HPLC纯度:≥95%。MS-ESI(+)m/z:303.4(M+H)。

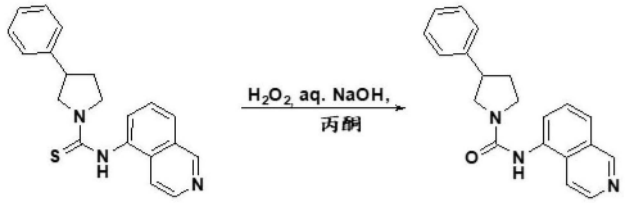
实施例141:N-(异喹啉-5-基)-3-苯基吡咯烷-1-硫代甲酰胺(化合物I-78)



140.1 27.2 I-78

[0770] 根据实施例69中描述的程序从中间体140.1(70mg,0.48mmol)和中间体27.2(97mg,0.52mmol)在MeCN(1.5mL)中的溶液开始制备化合物I-78。继续搅拌2h。从MeCN重结晶后获得呈发黄固体的标题化合物I-78(82mg,0.24mmol)。产率:51%。(400MHz,DMSO-d_6)δ2.02-2.39(m,2H),3.60-3.77(m,3H),4.01(brs,1H),4.23-4.27(m,1H),7.25-7.28(m,1H),7.37-7.41(m,4H),7.63-7.70(m,2H),7.77(d,J=5.8Hz,1H),8.03(d,J=8.0Hz,1H),8.49(d,J=5.9Hz,1H),9.23(s,1H),9.32(s,1H).HPLC纯度:≥95%。MS-ESI(+)m/z:334.4(M+H)。

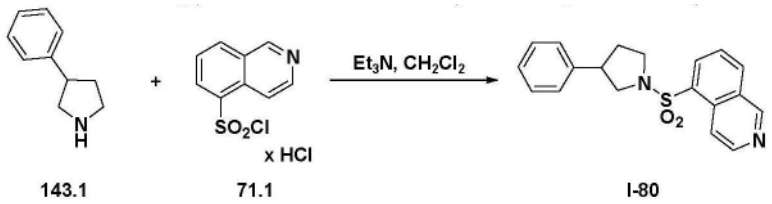
实施例142:N-(异喹啉-5-基)-3-苯基吡咯烷-1-甲酰胺(化合物I-79)



I-78 I-79

[0771] 按照实施例67步骤1中描述的程序从化合物I-78(229mg,0.69mmol)、30%H_2O_2水溶液(2.1mL,20.61mmol)和10% NaOH水溶液(8.24mL,20.61mmol)开始在AcMe(9mL)中制备化合物I-79。继续搅拌24h。通过快速色谱法纯化(DCM/MeOH,从100% DCM至95:5v/v DCM/MeOH)后获得呈白色固体的标题化合物I-79(146mg,0.46mmol)。产率:67%。(400MHz,DMSO-d_6)δ2.05-2.12(m,1H),2.30-2.34(m,1H),3.42-3.56(m,3H),3.73-3.77(m,1H),3.98-4.01(m,1H),7.25-7.28(m,1H),7.34-7.38(m,4H),7.64(t,J=7.8Hz,1H),7.81(d,J=7.4Hz,1H),7.85-7.90(m,2H),8.37(s,1H),8.49(d,J=5.9Hz,1H),9.29(s,1H).HPLC纯度:≥95%。MS-ESI(+)m/z:318.5(M+H)。

实施例143:5-[(3-苯基吡咯烷-1-基)磺酰基]异喹啉(化合物I-80)

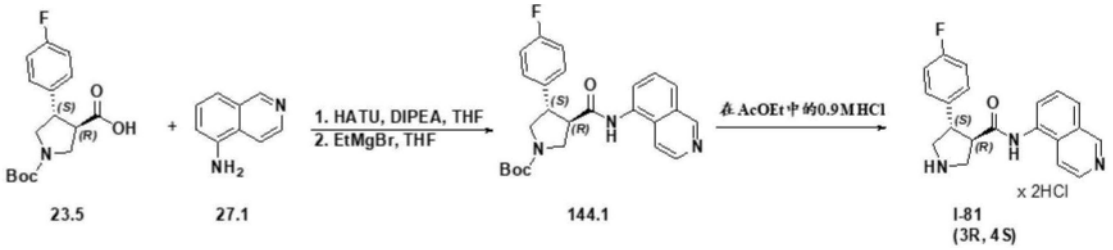


143.1 71.1 I-80

[0772] 根据实施例71步骤1中描述的程序从中间体143.1(70mg,0.48mmol)、中间体71.1(138mg,0.52mmol)和Et_3N(0.17mL,1.19mmol)开始在DCM(5mL)中制备化合物I-80。继续搅拌24h。通过快速色谱法纯化(DCM/MeOH,从100% DCM至94:6v/v DCM/MeOH)后获得呈白色固体的标题化合物I-80(138mg,0.41mmol)。产率:85%。(400MHz,DMSO-d_6)δ1.87-1.94(m,1H),2.20-2.24(m,1H),3.19(t,J=9.1Hz,1H),3.33-3.44(m,1H),3.52-3.57(m,1H),3.78(dd,J1=12.2Hz,J2=3.3Hz,1H),7.13-7.25(m,4H),7.85-7.90(m,1H),8.40(dd,J1=7.4Hz,J2=1.1Hz,1H),8.48-8.52(m,2H),8.70(d,J=6.1Hz,1H),9.50(s,1H).HPLC纯度:

≥95%。MS-ESI(+)m/z:339.4(M+H)。

实施例144:(3R,4S)-4-(4-氟苯基)-N-(异喹啉-5-基)吡咯烷-3-甲酰胺二盐酸盐(化合物I-81)



步骤1:(3R,4S)-4-(4-氟苯基)-N-(异喹啉-5-基)吡咯烷-3-甲酰胺-1-甲酸叔丁酯(144.1)

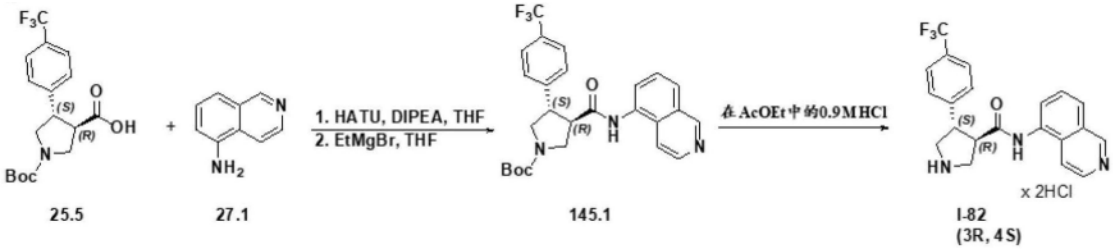
[0773] 根据实施例64步骤1中描述的程序从中间体23.5溶液(250mg,0.81mmol)、HATU(399mg,1.05mmol)、DIPEA(0.42mL,2.43mmol)、在Et_2O中的3.0M EtMgBr(0.81mL,2.43mmol)和中间体27.1(140mg,0.97mmol)开始在THF(5mL+5mL)中制备中间体144.1。在室温下继续搅拌16h。通过快速色谱法在NH基于的硅胶上用(PET/EtOAc,从100% PET至70:30v/v PET/EtOAc)洗脱纯化后,获得呈棕色油状物的中间体144.1(160mg,0.45mmol)。产率:56%。MS-ESI(+)m/z:436.6(M+H)。

步骤2:(3R,4S)-4-(4-氟苯基)-N-(异喹啉-5-基)吡咯烷-3-甲酰胺二盐酸盐(化合物I-81)

[0774] 按照实施例120步骤2中描述的程序从中间体144.1溶液(150mg,0.34mmol)和HCl在EtOAc中的0.9M溶液(4.3mL)开始制备化合物I-81。获得呈白色固体的标题化合物I-81(100mg,0.24mmol)。产率:72%。

[0775] 产率:72%。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ3.31(m,1H),3.42(m,1H),3.73(m,3H),3.84(m,1H),7.22(t,J=8.7Hz,2H),7.52(dd,J=8.2,5.6Hz,2H),7.93(t,J=7.9Hz,1H),8.08(d,J=6.3Hz,2H),8.17(d,J=7.5Hz,1H),8.30(d,J=8.2Hz,1H),8.59(d,J=6.6Hz,1H),9.82(m,2H),10.16(brs,1H),10.87(s,1H).HPLC纯度:≥95%。MS-ESI(+)m/z:336.7(M+H)。

实施例145:(3R,4S)-4-(4-三氟苯基)-N-(异喹啉-5-基)吡咯烷-3-甲酰胺二盐酸盐(化合物I-82)



步骤1:(3R,4S)-4-(4-三氟苯基)-N-(异喹啉-5-基)吡咯烷-3-甲酰胺-1-甲酸叔丁酯(145.1)

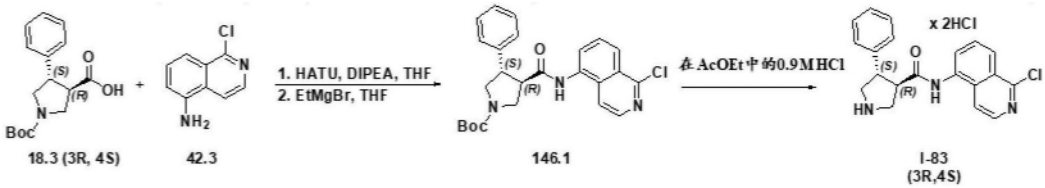
[0776] 根据实施例64步骤1中描述的程序从中间体25.5(250mg,0.70mmol)、HATU(317mg,0.83mmol)、DIPEA(0.37mL,2.09mmol)、在Et_2O中的3.0M EtMgBr(0.70mL,2.09mmol)和中间体27.1(301mg,2.09mmol)开始在THF(3.5mL+3.5mL)中制备中间体145.1。在室温下继续搅拌16h。通过快速色谱法纯化(DCM/MeOH,从100%DCM至95:5v/v DCM/MeOH)后,获得呈白色

固体的中间体145.1(63mg,0.13mmol)。产率:19%。MS-ESI(+)m/z:486.5(M+H);MS-ESI(-)m/z:484.3(M-H)。

步骤2:(3R,4S)-4-(4-三氟苯基)-N-(异喹啉-5-基)吡咯烷-3-甲酰胺二盐酸盐(化合物I-82)

[0777] 按照实施例120步骤1中描述的程序从中间体145.1溶液(63mg,0.13mmol)和HCl在EtOAc中的0.9M溶液(1.4mL)开始制备化合物I-82。获得呈白色固体的标题化合物I-82(51mg,0.11mmol)。产率:85%。(400MHz,DMSO-d_6)δ3.40-3.46(m,2H),3.79-3.87(m,4H),7.74(m,4H),7.91(t,J=8.0Hz,1H),8.05(d,J=6.5Hz,1H),8.17(d,J=7.6Hz,1H),8.28(d,J=8.3Hz,1H),8.54(d,J=6.6Hz,1H),9.78(brs,2H),10.17(brs,1H),10.84(s,1H).HPLC纯度:≥95%。MS-ESI(+)m/z:386.6(M+H)。

实施例146:(3R,4S)-N-(1-氯异喹啉-5-基)-4-苯基吡咯烷-3-甲酰胺二盐酸盐(化合物I-83)



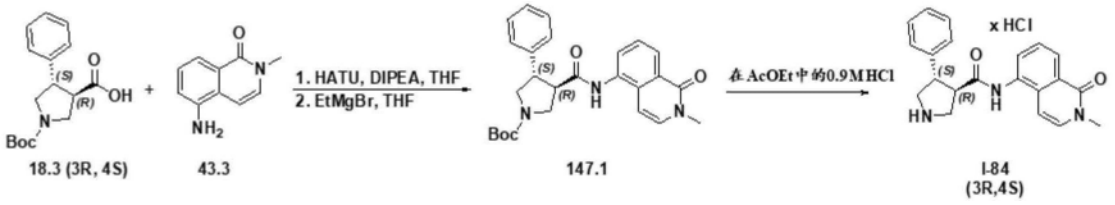
步骤1:(3R,4S)-N-(1-氯异喹啉-5-基)-4-苯基吡咯烷-3-甲酰胺-1-甲酸叔丁酯(146.1)

[0778] 根据实施例64步骤1中描述的程序从中间体18.3(100mg,0.34mmol)、HATU(157mg,0.41mmol)、DIPEA(0.18mL,1.03mmol)、在Et_2O中的3.0M EtMgBr(0.34mL,1.03mmol)和中间体42.3(184mg,1.03mmol)开始在THF(2.0mL+2.0mL)中制备中间体146.1。在室温下继续搅拌16h。通过快速色谱法纯化(DCM/MeOH,从100%DCM至9:1v/v DCM/MeOH)后,获得呈发黄固体的中间体146.1(57mg,0.13mmol)。产率:38%。MS-ESI(+)m/z:452.6(M+H);MS-ESI(-)m/z:450.5(M-H)。

步骤2:(3R,4S)-N-(1-氯异喹啉-5-基)-4-苯基吡咯烷-3-甲酰胺二盐酸盐(化合物I-83)

[0779] 按照实施例120步骤2中描述的程序从中间体146.1溶液(57mg,0.13mmol)和HCl在EtOAc中的0.9M溶液(1.4mL)开始制备化合物I-83。获得呈发黄固体的标题化合物I-83(46mg,0.11mmol)。产率:85%。(400MHz,DMSO-d_6)δ3.31-3.44(m,2H),3.67-3.85(m,4H),7.33-7.46(m,7H),7.76(t,J=8.1Hz,1H),7.92(d,J=7.5Hz),8.10(d,J=8.4Hz,1H),8.16(d,J=5.9Hz,1H),9.65(brs,1H),10.02(brs,1H),10.44(s,1H).HPLC纯度:≥95%。MS-ESI(+)m/z:352.6(M+H)。

实施例147:(3R,4S)-N-(2-甲基-1-氧代基-1,2-二氢异喹啉-5-基)-4-苯基吡咯烷-3-甲酰胺盐酸盐(化合物I-84)



步骤1:(3R,4S)-N-(2-甲基-1-氧代基-1,2-二氢异喹啉-5-基)-4-苯基吡咯烷-3-甲酰胺-1-甲酸叔丁酯(147.1)

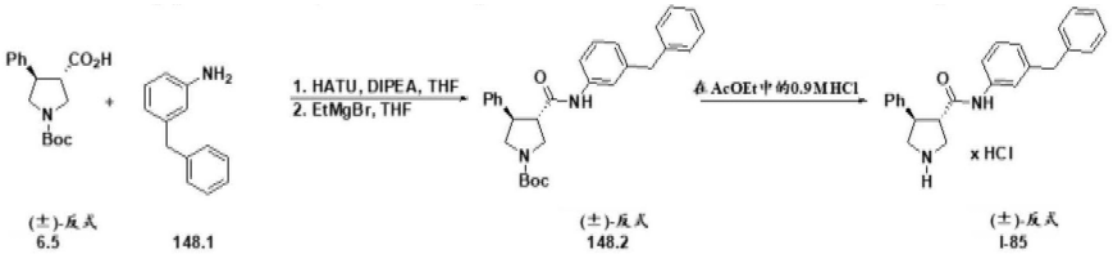
[0780] 根据实施例64步骤1中描述的程序从中间体18.3溶液(200mg,0.69mmol)、HATU(341mg,0.9mmol)、DIPEA(0.36mL,2.07mmol)、在Et_2O中的3.0M EtMgBr(0.69mL,2.07mmol)和中间体43.3(143mg,0.82mmol)开始在THF(5mL+5mL)中制备中间体147.1。在室温下继续搅拌16h。通过快速色谱法纯化(PET/EtOAc,从100%PET至70:30v/v PET/EtOAc)后,获得呈棕色固体的中间体147.1(30mg,0.067mmol)。产率:10%。MS-ESI(+)m/z:448.5(M+H)。

步骤2:(3R,4S)-N-(2-甲基-1-氧代基-1,2-二氢异喹啉-5-基)-4-苯基吡咯烷-3-甲酰胺盐酸盐(化合物I-84)

[0781] 按照实施例120步骤2中描述的程序从中间体147.1溶液(20mg,0.044mmol)和HCl在EtOAc中的0.9M溶液(0.5mL)开始制备化合物I-84。获得呈白色固体的标题化合物I-84(15mg,0.039mmol)。产率:88%。

[0782] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ3.29-3.33(m,1H),3.37-3.42(m,1H),3.46(s,3H),3.35-3.66(m,2H),3.68-3.80(m,2H),6.06(d,J=7.6Hz,1H),7.32-7.35(m,2H),7.38-7.44(m,5H),7.67(d,J=7.7Hz,1H),8.04(d,J=8.1Hz,1H),9.58-9.94(m,2H),10.04(s,1H).HPLC纯度:≥95%。MS-ESI(+)m/z:348.6(M+H)。

实施例148:(±)-反式-N-(3-苄基苯基)-4-苯基吡咯烷-3-甲酰胺盐酸盐(化合物I-85)



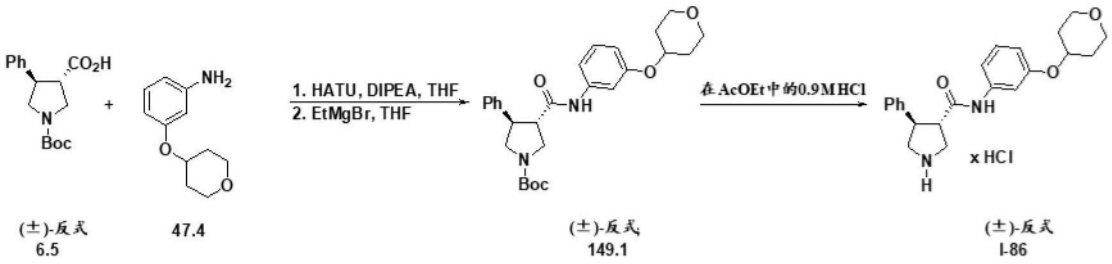
步骤1:(±)-反式-N-(3-苄基苯基)-4-苯基吡咯烷-3-甲酰胺-1-甲酸叔丁酯(148.2)

[0783] 根据实施例64步骤1中描述的程序从中间体6.5溶液(200mg,0.68mmol)、HATU(339mg,0.9mmol)、DIPEA(0.35mL,2.04mmol)、在Et_2O中的3.0M EtMgBr(0.68mL,2.04mmol)和中间体148.1(150mg,0.82mmol)开始在THF(5mL+5mL)中制备中间体148.2。在室温下继续搅拌16h。通过快速色谱法纯化(PET/EtOAc,从100%PET至80:20v/v PET/EtOAc)后,获得呈发黄油状物的中间体148.2(110mg,0.24mmol)。产率:35%。MS-ESI(+)m/z:457.6(M+H)。

步骤2:(±)-反式-N-(3-苄基苯基)-4-苯基吡咯烷-3-甲酰胺盐酸盐(化合物I-85)

[0784] 按照实施例120步骤2中描述的程序从中间体148.2溶液(103mg,0.22mmol)和HCl在EtOAc中的0.9M溶液(2.5mL)开始制备化合物I-85。获得呈白色固体的标题化合物I-85(70mg,0.18mmol)。产率:81%。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ3.24(m,2H),3.35-3.41(m,2H),3.68(m,3H),3.86(s,2H),6.91(d,J=7.6Hz,1H),7.15-7.19(m,3H),7.24-7.28(m,2H),7.30-7.40(m,6H),9.46(brs,1H),9.86(brs,1H),10.21(s,1H).HPLC纯度:≥95%。MS-ESI(+)m/z:357.7(M+H)。

实施例149:(±)-反式-N-[3-(四氢-2H-吡喃-4-基氧基)苯基]-4-苯基吡咯烷-3-甲酰胺盐酸盐(化合物I-86)



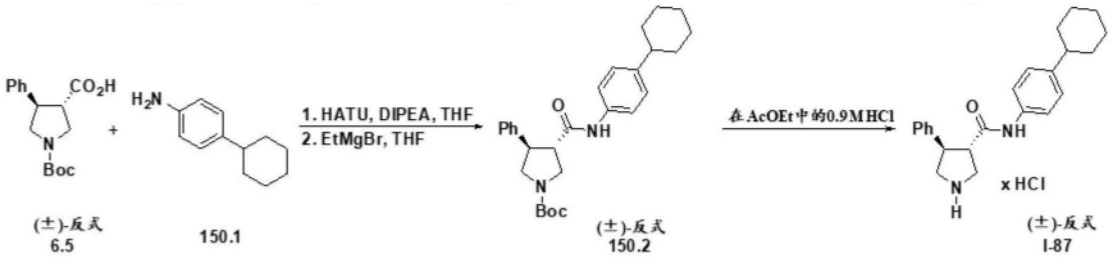
步骤1:(±)-反式-4-苯基-N-[3-(四氢-2H-吡喃-4-基氧基)苯基]吡咯烷-3-甲酰胺-1-甲酸叔丁酯(122.2)

[0785] 根据实施例64步骤1中描述的程序从中间体6.5溶液(200mg,0.68mmol)、HATU(339mg,0.9mmol)、DIPEA(0.35mL,2.04mmol)、在Et_2O中的3.0M EtMgBr(0.68mL,2.04mmol)和中间体47.4(170mg,0.88mmol)开始在THF(5mL+5mL)中制备中间体149.1。在室温下继续搅拌16h。通过快速色谱法纯化(PET/EtOAc,从100%PET至50:50v/v PET/EtOAc)后,获得呈发黄油状物的中间体149.1(220mg,0.47mmol)。产率:66%。MS-ESI(+)m/z:467.6(M+H)。

步骤2:(±)-反式-N-[3-(四氢-2H-吡喃-4-基氧基)苯基]-4-苯基吡咯烷-3-甲酰胺盐酸盐(化合物I-86)

[0786] 按照实施例120步骤2中描述的程序从中间体149.1溶液(140mg,0.3mmol)和HCl在EtOAc中的0.9M溶液(3.75mL)开始制备化合物I-86。获得呈白色固体的标题化合物I-86(80mg,0.19mmol)。产率:66%。NMR%。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ1.50-1.62(m,2H),1.89-1.97(m,2H),3.25-3.30(m,2H),3.36-3.46(m,3H),3.69-3.73(m,3H),3.79-3.82(m,2H),4.42-4.46m,1H),6.65(dd,J=8.2,1.3Hz,1H),7.05(d,J=8.2Hz,1H),7.14(t,J=8.1Hz,1H),7.29-7.23(m,2H),7.32-7.38m,4H),9.48(brs,1H),9.87(brs,1H),10.30(s,1H).HPLC纯度:≥95%。MS-ESI(+)m/z:367.7(M+H)。

实施例150:(±)-反式-N-(4-环己基苯基)-4-苯基吡咯烷-3-甲酰胺盐酸盐(化合物I-87)



步骤1:(±)-反式-N-(4-环己基苯基)-4-甲基吡咯烷-3-甲酰胺-1-甲酸叔丁酯(150.2)

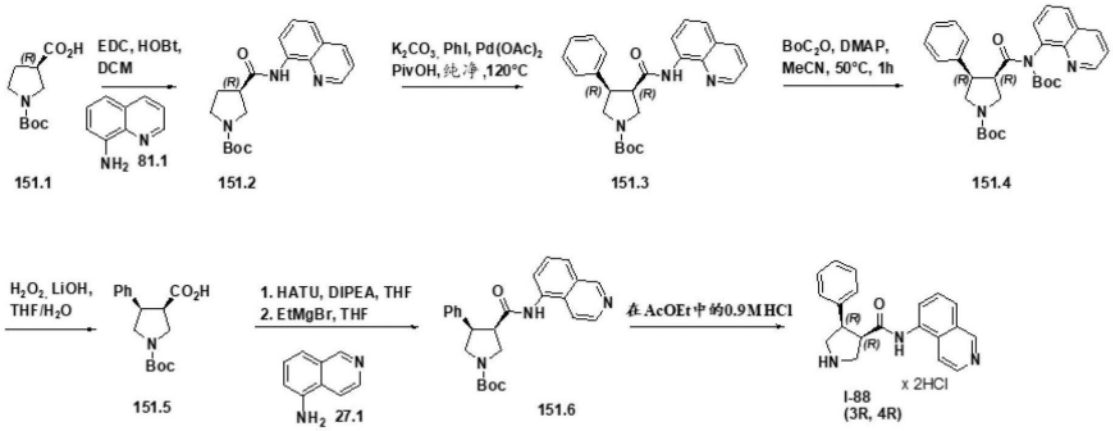
[0787] 根据实施例64步骤1中描述的程序从中间体6.5溶液(200mg,0.68mmol)、HATU(339mg,0.9mmol)、DIPEA(0.35mL,2.04mmol)、在Et_2O中的3.0M EtMgBr(0.68mL,2.04mmol)和中间体150.1(143mg,0.81mmol)开始在THF(5mL+5mL)中制备中间体150.2。在室温下继续搅拌16h。通过快速色谱法纯化(PET/EtOAc,从100%PET至70:30v/v PET/EtOAc)后,获得呈白色固体的中间体150.2(200mg,0.45mmol)。产率:66%。MS-ESI(+)m/z:449.5(M+H)。

步骤2:(±)-反式-N-(4-环己基苯基)-4-苯基吡咯烷-3-甲酰胺盐酸盐(化合物I-

87)

[0788] 按照实施例120步骤2中描述的程序从中间体150.2溶液(125mg,0.28mmol)和HCl在EtOAc中的0.9M溶液(3.4mL)开始制备化合物I-87。获得呈白色固体的标题化合物I-87(65mg,0.17mmol)。产率:60%。产率:60%.^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ1.14-1.21(m,1H),1.26-1.36(m,4H),1.64-1.74(m,5H),2.39(m,1H),3.25(m,2H),3.36-3.43(m,2H),3.68-3.72(m,3H),7.08(d,J=8.5Hz,2H),7.18-7.23(m,1H),7.27-7.38(m,4H),7.42(d,,J=8.5Hz,2H),9.67(brs,1H),9.98(brs,1H),10.23(s,1H).HPLC纯度:≥95%。MS-ESI(+)m/z:349.7(M+H)。

实施例151:(3R,4R)-N-(异喹啉-5-基)-4-苯基吡咯烷-3-甲酰胺二盐酸盐(化合物I-88)



步骤1:(3R)-3-(喹啉-8-基氨基甲酰基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(151.2)

[0789] 将HOBt(489mg,3.62mmol)添加到中间体151.1(650mg,3.01mmol)和中间体81.1(522mg,3.62mmol)在干DCM(15mL)中的溶液中并且在室温下继续搅拌5min。然后将EDC(694mg,3.62mmol)添加到混合物中并且在室温下继续搅拌另外72h。将粗品倒入水中,用DCM(50mL)稀释并且用水(50mL)、1M HCl溶液(30mL)、$NaHCO_3$(ss)(50mL)和盐水(60mL)洗涤。通过快速色谱法纯化(PET/EtOAc,从100%PET至60:40v/v PET/EtOAc)后获得呈发黄油状物的中间体151.2(970mg,2.85mmol)。产率:95%。MS-ESI(+)m/z:342.2(M+H)。

步骤2:(3R,4R)-4-苯基-N-(喹啉-8-基)吡咯烷-3-甲酰胺-1-甲酸叔丁酯(151.3)

[0790] 在干小瓶中火焰处理K_2CO_3(40mg,0.29mmol),然后在氩气下向小瓶中加入$Pd(OAc)_2$(3.2mg,0.014mmol)、PivOH(30mg,0.29mmol)和中间体151.2(100mg,0.29mmol)。将反应容器密封并且用氩气吹扫(3次)。添加碘苯(0.16mL,0.87mmol)并且将混合物在氩气下超声5min。将反应管置于预热浴中并且在120℃下搅拌48h。允许将反应冷却至室温,然后用EtOAc(10mL)稀释并且通过硅藻土短垫过滤。通过快速色谱法纯化(DCM/MeCN,从100% DCM至10:90v/v DCM/MeCN)获得呈无色油状物的中间体151.3(55mg,0.13mmol)。产率:45%。MS-ESI(+)m/z:416.3(M+H)。

步骤3:(3R,4R)-1-吡咯烷甲酸,3-[[[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]-8-喹啉基氨基]羰基]-4-(4-苯基)-,1,1-二甲基乙酯(151.4)

[0791] 向火焰干燥的反应管中加入中间体151.3(525mg,1.65mmol)、Boc20(1.89mL,8.3mmol)和DMAP(427mg,3.3mmol)在MeCN(3.3mL)中的溶液。将反应在50℃下加热2h。然后允许将反应冷却至室温,轻轻打开并且用$NH4^+Cl^-$淬灭。将混合物用DCM(10mL)和水(15mL)稀

释。

[0792] 将粗品用水稀释并且用DCM(3x30mL)萃取。将有机相收集在一起,用盐水洗涤,并且经无水Na_2SO_4干燥。纯化(PET/丙酮,从100% PET至80:20v/v PET/丙酮)获得呈白色固体的中间体151.4(638mg,1.23mmol)。产率:75%。MS-ESI(+)m/z:518.5(M+H)。

步骤4:(3R,4R)-1-(叔丁氧基羰基)-4-苯基吡咯烷-3-甲酸(151.5)

[0793] 在氩气下在0℃下将30% H_2O_2水溶液(0.32mL,3.19mmol)在THF(3.3mL)中的溶液添加到LiOH(51mg,2.12mmol)在水(3.3mL)中的溶液中。在氩气下将此混合物逐滴添加到中间体151.4(550mg,1.06mmol)在THF(4.4mL)中的溶液中。将小瓶密封并且在室温下继续搅拌2h。通过添加$Na_2S_2O_3$(ss)将反应淬灭并且将水用EtOAc(3x20mL)萃取。通过添加1M HCl溶液使pH达到pH=2并且将水相用EtOAc(3x30mL)萃取。将有机相收集在一起,用盐水洗涤,并且经无水Na_2SO_4干燥以得到呈白色固体的中间体151.5(236mg,0.81mmol)。产率:76%。MS-ESI(-)m/z:290.1(M-H)。

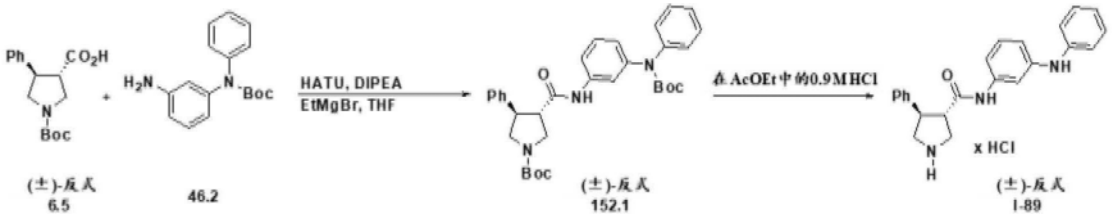
步骤5:(3R,4R)-N-(异喹啉-5-基)-4-苯基吡咯烷-3-甲酰胺-1-甲酸叔丁酯(151.6)

[0794] 根据实施例64步骤1中描述的程序从中间体151.5溶液(215mg,0.73mmol)、HATU(365mg,0.96mmol)、DIPEA(0.39mL,2.21mmol)、在Et_2O中的3.0M EtMgBr(0.74mL,2.21mmol)和中间体27.1(159.4mg,1.10mmol)开始在THF(5mL+5mL)中制备中间体151.6。在室温下继续搅拌16h。通过快速色谱法纯化(DCM/MeOH,从100%DCM至96.5:3.5v/v DCM/MeOH)后,获得呈无色油状物的中间体151.6(100mg,0.24mmol)。产率:33%。MS-ESI(+)m/z:418.3(M+H);MS-ESI(-)m/z:416.3(M-H)。

步骤5:(3R,4R)-N-(异喹啉-5-基)-4-苯基吡咯烷-3-甲酰胺二盐酸盐(化合物I-88)

[0795] 按照实施例96步骤3中描述的程序从中间体151.6溶液(40mg,0.095mmol)和HCl在EtOAc中的0.9M溶液(1.36mL)开始制备化合物I-88。获得呈白色固体的标题化合物I-88(20mg,0.05mmol)。产率:54%。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ3.57-3.68(m,4H),4.03-4.09(m,2H),7.22(d,J=7.2Hz,1H),7.29(t,J=7.4Hz,2H),7.39(d,J=7.2Hz,3H),),7.73(d,J=7.7Hz,2H),7.84(t,J=7.9Hz,1H),8.24(d,J=8.2Hz,1H),8.51(d,J=6.7Hz,1H),9.66(brs,1H),9.77(s,1H),10.07(brs,1H),10.76(s,1H).HPLC纯度:≥95%。MS-ESI(+)m/z:318.3(M+H)。

实施例152:(±)-反式-4-苯基-N-[3-(苯基氨基)苯基]吡咯烷-3-甲酰胺盐酸盐(化合物I-89)



步骤1:(±)-反式-4-苯基-3-({3-[(叔丁氧基羰基)(苯基)氨基]苯基}氨基甲酰基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(152.1)

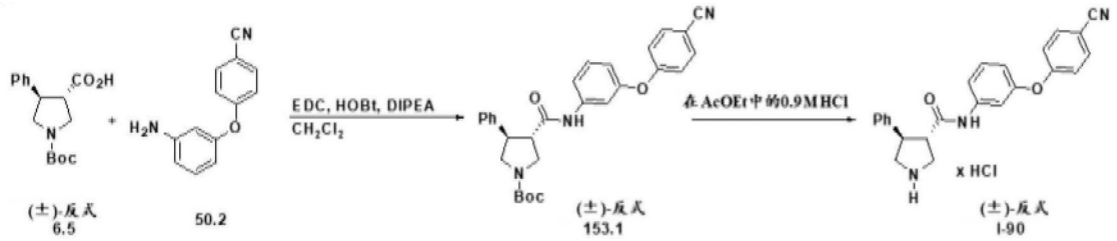
[0796] 根据实施例64步骤1中描述的程序从中间体6.5溶液(137mg,0.47mmol)、HATU

(232.3mg,0.61mmol)、DIPEA(0.25mL,1.41mmol)、在Et_2O中的3.0M EtMgBr(0.47mL,1.41mmol)和中间体46.2(160mg,0.56mmol)开始在THF(5mL+5mL)中制备中间体152.1。在室温下继续搅拌16h。通过快速色谱法纯化(PET/EtOAc,从100%PET至70:30v/v PET/EtOAc)后,获得呈白色固体的中间体152.1(50mg,0.089mmol)。产率:19%。MS-ESI(+)m/z:458.3(M+H)。

步骤2:(±)-反式-4-苯基-N-[3-(苯基氨基)苯基]吡咯烷-3-甲酰胺盐酸盐(化合物I-89)

[0797] 按照实施例120步骤2中描述的程序从中间体152.1溶液(46mg,0.08mmol)和HCl在EtOAc中的0.9M溶液(0.9mL)开始制备化合物I-89。获得呈白色固体的标题化合物I-89(20mg,0.05mmol)。产率:63%。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ3.23-3.43(m,3H),3.68-3.71(m,3H),6.72(dd,J=8.0Hz,J=1.3Hz,1H),6.82(t,J=7.3Hz,1H),6.97(d,J=8.8Hz,1H),7.05(d,J=7.7Hz,2H),7.10(t,J=8.0Hz,1H),7.22(t,J=7.9Hz,2H),7.26-7.30(m,1H),7.33-7.41(m,5H),9.5(brs,1H),9.91(brs,1H),10.17(s,1H).HPLC纯度:≥95%。MS-ESI(+)m/z:358.4(M+H)。

实施例153:(±)-反式-N-[3-(4-氰基苯氧基)苯基]-4-苯基吡咯烷-3-甲酰胺盐酸盐(化合物I-90)



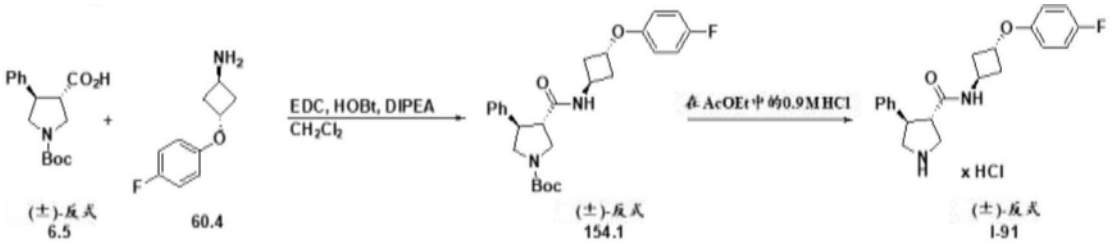
步骤1:(±)-反式-N-[3-(4-氰基苯氧基)苯基]-4-苯基吡咯烷-3-甲酰胺-1-甲酸叔丁酯(153.1)

[0798] 根据实施例94步骤1中描述的程序从中间体6.5(250mg,0.86mmol)、EDC(247.3mg,1.3mmol)、HOBt(176mg,1.3mmol)、中间体50.2(214.4mg,1.02mmol)和DIPEA(230μL,1.3mmol)在DCM(15mL)中制备中间体153.1。在后处理和色谱纯化(PET/EtOAc,从100% PET至70:30v/v PET/EtOAc)后获得中间体153.1(120mg,0.24mmol)。产率:29%。MS-ESI(+)m/z:484.3(M+H)。

步骤2:(±)-反式-4-苯基-N-[3-(苯基氨基)苯基]吡咯烷-3-甲酰胺盐酸盐(化合物I-90)

[0799] 按照实施例120步骤2中描述的程序从中间体153.1溶液(118mg,0.24mmol)和HCl在EtOAc中的0.9M溶液(3mL)开始制备化合物I-90。获得呈发黄固体的标题化合物I-90(65mg,0.15mmol)。产率:64%.^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ3.20-3.35(m,1H),3.42-3.49(m,2H),3.71-3.78(m,3H),6.86(dt,J=6.5Hz,J=2.2Hz,1H),7.15-7.10(m,2H),7.29-7.33(m,1H),7.36-7.42(m,6H),7.46(m,1H),7.85-7.88(m,2H),9.48(brs,1H),9.89(brs,1H),10.59(s,1H).HPLC纯度:≥95%。MS-ESI(+)m/z:384.4(M+H)。

实施例154:(±)-反式-N-[反式-3-(4-氟苯氧基)环丁基]-4-苯基吡咯烷-3-甲酰胺盐酸盐(化合物I-91)



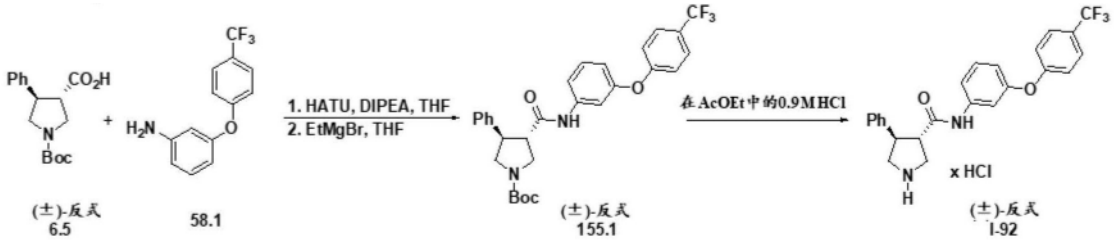
步骤1:(±)-N-[反式-3-(4-氟苯氧基)环丁基]-4-苯基吡咯烷-3-甲酰胺-1-甲酸叔丁酯(154.1)

[0800] 根据实施例94步骤1中描述的程序从中间体6.5(134mg,0.46mmol)、EDC(132mg,0.69mmol)、HOBt(93mg,0.69mmol)、DIPEA(240μL,1.38mmol)和中间体60.4(120mg,0.55mmol)在DCM(10mL)中制备中间体154.1。在后处理和色谱纯化(PET/EtOAc,从100%PET至70:30v/v PET/EtOAc)后获得呈无色油状物的中间体154.1(180mg,0.4mmol)。产率:86%。MS-ESI(+)m/z:455.4(M+H)。

步骤2:(±)-反式-N-[反式-3-(4-氟苯氧基)环丁基]-4-苯基吡咯烷-3-甲酰胺盐酸盐(化合物I-91)

[0801] 按照实施例120步骤2中描述的程序从中间体154.1溶液(170mg,0.37mmol)和HCl在EtOAc中的0.9M溶液(3.5mL)开始制备化合物I-91。获得呈发黄固体的标题化合物I-91(100mg,0.26mmol)。产率:69%。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ2.12-2.14(m,1H),2.22-2.33(m,3H),3.08(m,1H),3.25(t,J=10.4Hz,2H),3.25-3.69(m,3H),4.15-4.23(m,1H),4.61-4.67(m,1H),6.76(dd,J=6.5Hz,J=4.2Hz,2H),7.10(dd,J=12.1Hz,2H),7.27-7.31(m,1H),7.33-7.38(m,4H),8.64(d,J=6.5Hz,1H),9.50(brs,1H),9.88(brs,1H).HPLC纯度:≥95%。MS-ESI(+)m/z:355.4(M+H)。

实施例155:(±)-反式-4-苯基-N-{3-[4-(三氟甲基)苯氧基]苯基}吡咯烷-3-甲酰胺盐酸盐(化合物I-92)



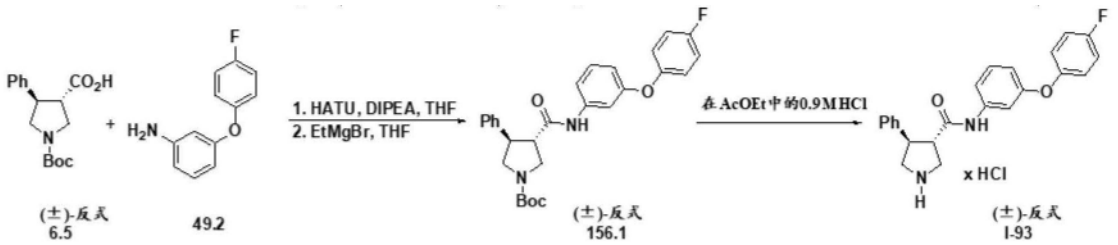
步骤1:(±)-反式-4-苯基-N-{3-[4-(三氟甲基)苯氧基]苯基}吡咯烷-3-甲酰胺-1-甲酸叔丁酯(155.1)

[0802] 根据实施例64步骤1中描述的程序从中间体6.5(81mg,0.28mmol)、HATU(127mg,0.33mmol)、DIPEA(0.15mL,0.84mmol)、在Et_2O中的3.0M EtMgBr(0.28mL,0.84mmol)和中间体58.1(212mg,0.84mmol)开始在THF(1.5mL+1.5mL)中制备中间体155.1。在室温下继续搅拌16h。通过快速色谱法纯化(DCM/MeOH,从100%DCM至95:5v/v DCM/MeOH)后,获得呈发黄固体的中间体155.1(52mg,0.10mmol)。产率:36%。MS-ESI(+)m/z:527.8(M+H);MS-ESI(-)m/z:525.7(M-H)。

步骤2:(±)-反式-4-苯基-N-{3-[4-(三氟甲基)苯氧基]苯基}吡咯烷-3-甲酰胺盐酸盐(化合物I-92)

[0803] 按照实施例120步骤2中描述的程序从中间体155.1溶液(52mg,0.10mmol)和HCl在EtOAc中的0.9M溶液(1.1mL)开始制备化合物I-92。获得呈发黄固体的标题化合物I-92(47mg,0.10mmol)。产率:定量。(400MHz,DMSO-d_6)δ3.22-3.43(m,4H),3.67-3.73(m,2H),6.82(dd,J1=5.7Hz,J2=3.4Hz,1H),7.14(d,J=8.5Hz,2H),7.25-7.29(m,1H),7.32-7.39(m,7H),7.73(d,J=8.6Hz,2H),9.42(brs,1H),9.83(brs,1H),10.50(s,1H).HPLC纯度:≥95%。MS-ESI(+)m/z:427.4(M+H)。

实施例156:(±)-反式-N-[3-(4-氟苯氧基)苯基]-4-苯基吡咯烷-3-甲酰胺盐酸盐(化合物I-93)



步骤1:(±)-反式-N-[3-(4-氟苯氧基)苯基]-4-苯基吡咯烷-3-甲酰胺-1-甲酸叔丁酯(156.1)

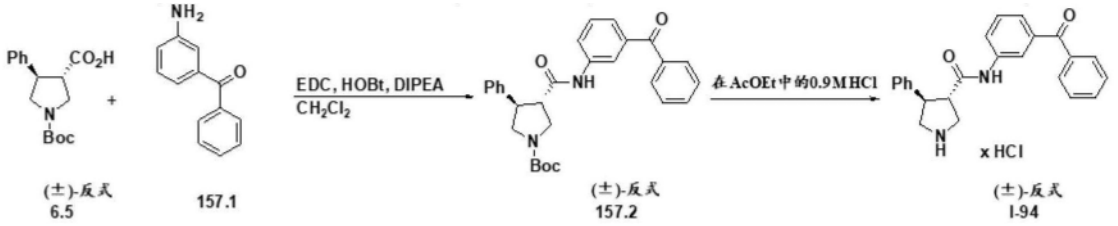
[0804] 根据实施例64步骤1中描述的程序从中间体6.5(81mg,0.28mmol)、HATU(127mg,0.33mmol)、DIPEA(0.15mL,0.84mmol)、在Et_2O中的3.0M EtMgBr(0.28mL,0.84mmol)和中间体49.2(170mg,0.84mmol)开始在THF(1.5mL+1.5mL)中制备中间体156.1。在室温下继续搅拌16h。通过快速色谱法纯化(DCM/MeOH,从100%DCM至95:5v/v DCM/MeOH)后,获得呈发黄固体的中间体156.1(39mg,0.08mmol)。产率:29%。MS-ESI(+)m/z:477.8(M+H);MS-ESI(-)m/z:475.6(M-H)。

步骤2:(±)-反式-N-[3-(4-氟苯氧基)苯基]-4-苯基吡咯烷-3-甲酰胺盐酸盐(化合物I-93)

[0805] 按照实施例120步骤2中描述的程序从中间体156.1溶液(39mg,0.08mmol)和HCl在EtOAc中的0.9M溶液(0.9mL)开始制备化合物I-93。获得呈白色固体的标题化合物I-93(33mg,0.08mmol)。产率:定量。(400MHz,DMSO-d_6)δ3.11-3.36(m,4H),3.61-3.66(m,2H),6.61-6.64(m,1H),6.98-7.02(m,2H),7.14-7.24(m,6H),7.27-7.32(4H),9.36(brs,1H),9.75(brs,1H),10.32(s,1H).

[0806] HPLC纯度:≥95%。MS-ESI(+)m/z:377.4(M+H)。

实施例157:(±)-反式-4-苯基-N-[3-(苯基羰基)苯基]吡咯烷-3-甲酰胺盐酸盐(化合物I-94)



步骤1:(±)-反式-4-苯基-N-[3-(苯基羰基)苯基]吡咯烷-3-甲酰胺盐酸盐-1-甲酸叔丁酯(157.2)

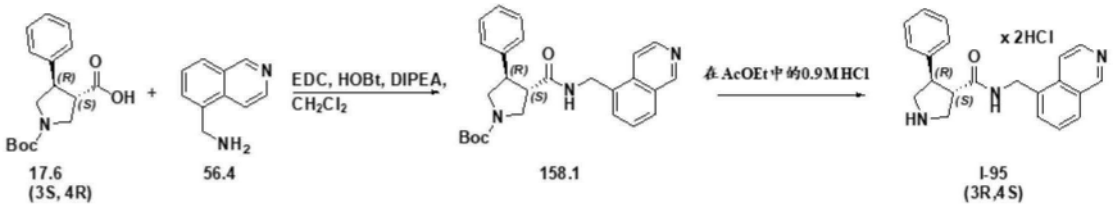
[0807] 根据实施例94步骤1中描述的程序从中间体6.5(200mg,0.69mmol)、中间体157.1

(135mg,0.69mmol)、EDC(107mg,0.69mmol)、HOBt(93mg,0.69mmol)和DIPEA(0.18mL,1.0mmol)在DCM(5mL)中制备中间体157.2。继续搅拌3天。在后处理和色谱纯化(PET/EtOAc,从100% PET至1:1v/v PET/EtOAc)后获得呈黄色油状物的中间体157.2(38mg,0.08mmol)。产率:12%。MS-ESI(-)m/z:469.5(M-H)。

步骤2:(±)-反式-4-苯基-N-[3-(苯基羰基)苯基]吡咯烷-3-甲酰胺盐酸盐(化合物I-94)

[0808] 按照实施例120步骤2中描述的程序从中间体157.2溶液(38mg,0.08mmol)和HCl在EtOAc中的0.9M溶液(0.9mL)开始制备化合物I-94。获得呈棕色固体的标题化合物I-94(30mg,0.07mmol)。产率:88%。(400MHz,DMSO-d_6)δ3.28-3.44(m,4H),3.70-3.77(m,2H),7.27-7.31(m,1H),7.34-7.42(m,5H),7.48(t,J=7.8Hz,1H),7.56(m,2H),7.67-7.72(m,3H),7.85(ddd,J1=12.8Hz,J2=6.8Hz,J3=1.2Hz,1H),7.97(t,J=7.8Hz,1H),9.39(brs,1H),9.73(brs,1H),10.54(s,1H).HPLC纯度:≥90%。MS-ESI(+)m/z:371.4(M+H)。

实施例158:(3S,4R)-N-(异喹啉-5-基甲基)-4-苯基吡咯烷-3-甲酰胺二盐酸盐(化合物I-95)



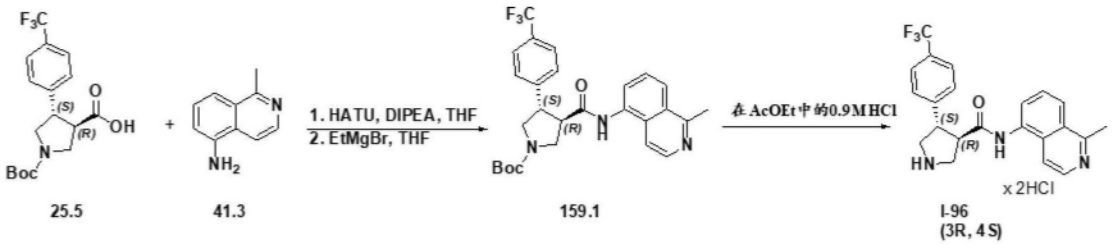
步骤1:(3S,4R)-N-(异喹啉-5-基甲基)-4-苯基吡咯烷-3-甲酰胺-1-甲酸叔丁酯(158.1)

[0809] 根据实施例94步骤1中描述的程序从中间体17.6(200mg,0.68mmol)、EDC(197mg,1.03mmol)、HOBt(139.2mg,1.03mmol)、DIPEA(0.36μL,2.04mmol)和中间体56.4(129mg,0.82mmol)在DCM(15mL)中制备中间体158.1。在后处理和色谱纯化(DCM/MeOH,从100% DCM至95:5v/v DCM/MeOH)后,获得呈无色油状物的中间体158.1(150mg,0.34mmol)。产率:51%。MS-ESI(+)m/z:432.2(M+H)。

步骤2:(3S,4R)-N-(异喹啉-5-基甲基)-4-苯基吡咯烷-3-甲酰胺二盐酸盐(化合物I-95)

[0810] 按照实施例120步骤2中描述的程序从中间体158.1溶液(100mg,0.23mmol)和HCl在EtOAc中的0.9M溶液(2.6mL)开始制备化合物I-95。获得呈发黄固体的标题化合物I-95(80mg,0.19mmol)。产率:86%。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ3.16-3.29(m,3H),3.53-3.65(m,3H),4.61(dd,J=15.6Hz,J=5.1Hz,1H),4.86(dd,J=15.7Hz,J=6.4Hz,1H),7.23-7.32(m,5H),7.59(d,J=6.5Hz,1H),7.78(dd,J=8.2Hz,J=7.2Hz,1H),8.36(dd,J=11.0,7.5Hz,2H),8.64(d,J=6.6Hz,1H),9.00(t,J=5.7Hz,2H),9.72(brs,1H),9.83(s,1H),10.01(brs,1H).HPLC纯度:≥95%。MS-ESI(+)m/z:332.3(M+H)。

实施例159:(3R,4S)-N-(1-甲基异喹啉-5-基)-4-[4-(三氟甲基)苯基]吡咯烷-3-甲酰胺二盐酸盐(化合物I-96)



25.5 41.3 159.1 I-96 (3R,4S)

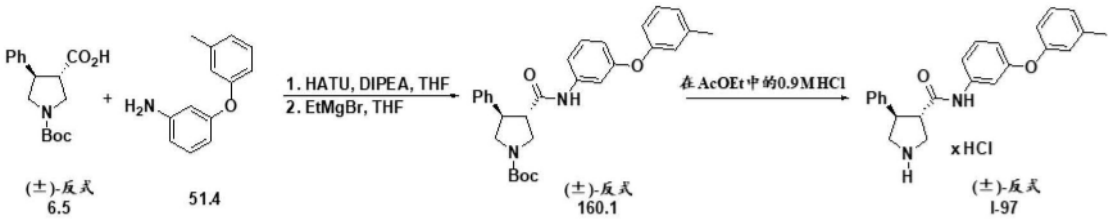
步骤1:(3R,4S)-N-(1-甲基异喹啉-5-基)-4-[4-(三氟甲基)苯基]吡咯烷-3-甲酰胺-1-甲酸叔丁酯(159.1)

[0811] 根据实施例64步骤1中描述的程序从中间体25.5溶液(246mg,0.68mmol)、HATU(336.1mg,0.88mmol)、DIPEA(0.36mL,2.04mmol)、在Et_2O中的3.0M EtMgBr(0.68mL,2.04mmol)和中间体41.3(130mg,0.82mmol)开始在THF(5mL+5mL)中制备中间体159.1。在室温下继续搅拌16h。通过快速色谱法纯化(DCM/MeOH,从100%DCM至95:5v/v DCM/MeOH)后,获得呈无色油状物的中间体159.1(70mg,0.14mmol)。产率:21%。MS-ESI(+)m/z:500.2(M+H)。

步骤2:(3R,4S)-N-(1-甲基异喹啉-5-基)-4-[4-(三氟甲基)苯基]吡咯烷-3-甲酰胺二盐酸盐(化合物I-96)

[0812] 按照实施例120步骤2中描述的程序从中间体159.1溶液(70mg,0.14mmol)和HCl在EtOAc中的0.9M溶液(1.7mL)开始制备化合物I-96。获得呈发黄固体的标题化合物I-96(40mg,0.084mmol)。产率:60%.^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ3.0+9(s,3H),3.30-3.41(m,2H),3.70-3.80(m,5H),7.65(d,J=8.3Hz,2H),7.69(d,J=8.4Hz,2H),7.91-7.82(m,2H),8.09(d,J=7.5Hz,1H),8.27(d,J=6.8Hz,1H),8.31(d,J=8.5Hz,1H),9.77(brs,1H),10.11(brs,1H),10.8(s,1H).HPLC纯度:≥95%。MS-ESI(+)m/z:400.3(M+H)。

实施例160:(±)-反式-4-苯基-N-[3-(3-甲基苯氧基)苯基]吡咯烷-3-甲酰胺盐酸盐(化合物I-97)



(±)-反式 6.5 51.4 (±)-反式 160.1 (±)-反式 I-97

步骤1:(±)-反式-4-苯基-N-[3-(3-甲基苯氧基)苯基]吡咯烷-3-甲酰胺-1-甲酸叔丁酯(160.1)

[0813] 根据实施例64步骤1中描述的程序从中间体6.5溶液(200mg,0.69mmol)、HATU(339mg,0.89mmol)、DIPEA(0.36mL,2.1mmol)、在Et_2O中的3.0M EtMgBr(0.69mL,2.1mmol)和中间体51.4(179mg,0.9mmol)开始在THF(5mL+5mL)中制备中间体160.1。在室温下继续搅拌16h。通过快速色谱法纯化(PET/EtOAc,从100%PET至80:20v/v PET/EtOAc)后,获得呈无色油状物的中间体160.1(60mg,0.13mmol)。产率:18%。MS-ESI(+)m/z:473.1(M+H)。

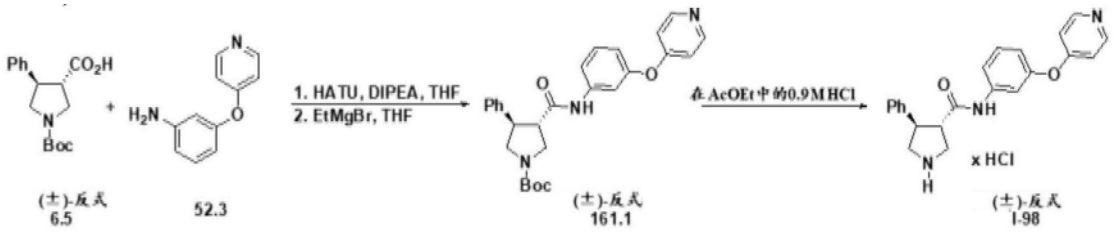
步骤2:(±)-反式-4-苯基-N-[3-(3-甲基苯氧基)苯基]吡咯烷-3-甲酰胺盐酸盐(化合物I-97)

[0814] 按照实施例120步骤2中描述的程序从中间体160.1溶液(40mg,0.084mmol)和HCl在EtOAc中的0.9M溶液(1mL)开始制备化合物I-97。获得呈发黄固体的标题化合物I-97

(20mg,0.048mmol)。产率:58%.^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ2.29(s,3H),3.27-3.42(m,4H),3.70-3.73(m,3H),6.68-6.71(m,1H),6.77-6.80(m,1H),6.83(m,1H),6.95-6.99(m,1H),7.25-7.27(m,2H),7.29-7.32(m,2H),7.35-7.38(m,4H),9.43(brs,1H),9.82(brs,1H),10.38(s,1H).

[0815] HPLC纯度:≥95%。MS-ESI(+)m/z:373.3(M+H)。

实施例161:(±)-反式-4-苯基-N-[3-(吡啶-4-基氧基)苯基]吡咯烷-3-甲酰胺二盐酸盐(化合物I-98)



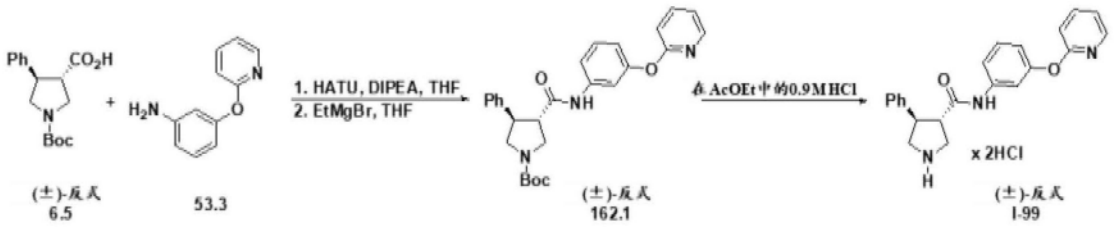
步骤1:(±)-反式-4-苯基-N-[3-(吡啶-4-基氧基)苯基]吡咯烷-3-甲酰胺-1-甲酸叔丁酯(134.2)

[0816] 根据实施例64步骤1中描述的程序从中间体6.5(150mg,0.51mmol)、HATU(235mg,0.62mmol)、DIPEA(0.27mL,1.54mmol)、在Et_2O中的3.0M EtMgBr(0.52mL,1.54mmol)和中间体52.3(144mg,0.77mmol)开始在THF(2.5mL+2.5mL)中制备中间体161.1。在室温下继续搅拌16h。通过快速色谱法纯化(DCM/MeOH,从100%DCM至9:1v/v DCM/MeOH)后,获得中间体161.1(14mg,0.03mmol)。产率:5%。MS-ESI(+)m/z:460.8(M+H);MS-ESI(-)m/z:458.8(M-H)。

步骤2:(±)-反式-4-苯基-N-[3-(吡啶-4-基氧基)苯基]吡咯烷-3-甲酰胺二盐酸盐(化合物I-98)

[0817] 按照实施例120步骤2中描述的程序从中间体161.1溶液(14mg,0.030mmol)和HCl在EtOAc中的0.9M溶液(0.3mL)开始制备化合物I-98。获得呈淡黄色固体的标题化合物I-98(12mg,0.028mmol)。产率:93%。(400MHz,DMSO-d_6)δ3.31-3.43(m,2H),3.54(dd,J1=17.9Hz,J2=9.1Hz,1H),3.76-3.82(m,3H),7.10(brs,2H),7.30-7.34(m,1H),7.37-7.44(m,5H),7.57(t,J=8.1Hz,1H),7.67(d,J=8.8Hz,1H),8.01(s,1H),8.55(brs,2H),9.53(brs,1H),9.88(brs,1H),10.85(s,1H).HPLC纯度:≥95%。MS-ESI(+)m/z:360.3(M+H)。

实施例162:(±)-反式-4-苯基-N-[3-(吡啶-2-基氧基)苯基]吡咯烷-3-甲酰胺二盐酸盐(化合物I-99)



步骤1:(±)-反式-4-苯基-N-[3-(吡啶-2-基氧基)苯基]吡咯烷-3-甲酰胺-1-甲酸叔丁酯(162.1)

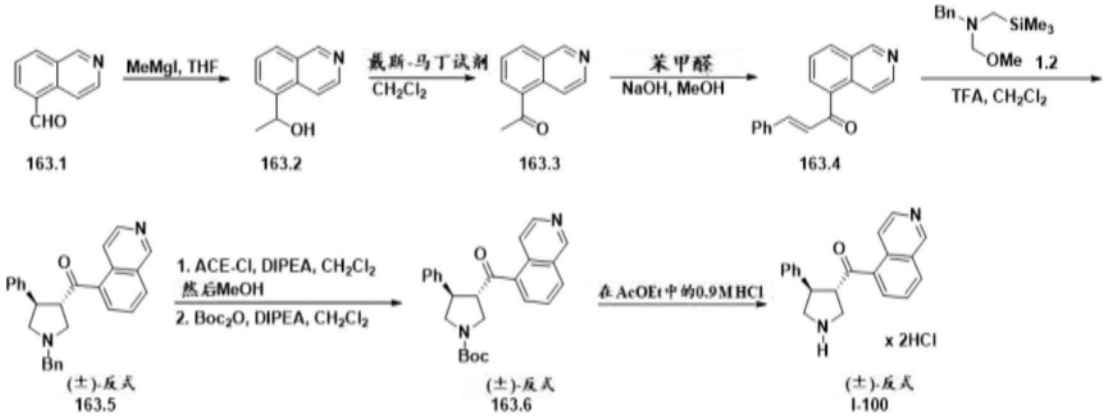
[0818] 根据实施例64步骤1中描述的程序从中间体6.5(96mg,0.33mmol)、HATU(149mg,0.39mmol)、DIPEA(0.17mL,0.98mmol)、在Et_2O中的3.0M EtMgBr(0.22mL,0.66mmol)和中间

体53.3(61mg,0.33mmol)开始在THF(1.5mL+1.5mL)中制备中间体162.1。在室温下继续搅拌16h。通过快速色谱法纯化(DCM/MeOH,从100％DCM至9:1v/v DCM/MeOH)后,获得中间体162.1(52mg,0.11mmol)。产率:33％。MS-ESI(+)m/z:460.6(M+H);MS-ESI(-)m/z:458.8(M-H)。

步骤2:(±)-反式-4-苯基-N-[3-(吡啶-2-基氧基)苯基]吡咯烷-3-甲酰胺二盐酸盐(化合物I-99)

[0819] 按照实施例120步骤2中描述的程序从中间体162.1溶液(52mg,0.11mmol)和HCl在EtOAc中的0.9M溶液(1.2mL)开始制备化合物I-99。获得呈淡黄色固体的标题化合物I-99(46mg,0.11mmol)。产率:定量。(400MHz,DMSO-d_6)δ3.25-3.47(m,4H),3.69-3.77(m,2H),6.30(td,J1＝6.7Hz,J2＝1.3Hz,1H),6.47(d,J＝12Hz,1H),7.07(ddd,J1＝7.9Hz,J2＝2.0Hz,J3＝0.9Hz,1H),7.25-7.31(m,1H),7.33-7.45(m,5H),7.47-7.53(m,1H),7.53-7.57(m,1H),7.57-7.60(m,1H),7.68(t,J＝2.0Hz,1H),9.42(brs,1H),9.78(brs,1H),10.60(s,1H).HPLC纯度:≥95％。MS-ESI(+)m/z:360.3(M+H)。

实施例163:(±)-反式异喹啉-5-基[(3S,4R)-4-苯基吡咯烷-3-基]甲酮二盐酸盐(化合物I-100)



步骤1:1-(异喹啉-5-基)乙醇(163.2)

[0820] 将在N_2气氛下的3.0M MeMgI在Et_2O中的溶液(5.3mL,15.91mmol)用Et_2O(5mL)稀释并且冷却至-10℃。然后逐滴添加163.1(1.0g,6.36mmol)在THF(20mL)中的溶液并且将所得混合物在磁力搅拌下在室温下反应1h。将混合物倒入H_2O(30mL)中并且用EtOAc(3x10mL)萃取。将合并的有机层用H_2O(20mL)和盐水(20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,并且蒸发至干燥。通过快速色谱法纯化(PET/EtOAc,从93:7v/v至7:3v/v)得到呈棕色油状物的所希望的中间体163.2(865mg,4.99mmol)。产率:79％。MS-ESI(+)m/z:174.3(M+H)。

步骤2:1-(异喹啉-5-基)乙酮(163.3)

[0821] 将戴斯-马丁试剂(2.74g,6.45mmol)添加到163.2(860mg,4.96mmol)在DCM(15mL)中的搅拌溶液中并且将所得溶液在磁力搅拌下在室温下反应18h。将如此获得的发白悬浮液倒入DCM(50mL)中,然后用H_2O(2x30mL)和盐水(30mL)洗涤。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,并且蒸发至干燥。通过快速色谱法纯化(DCM/MeOH,从100％ DCM至95:5v/v DCM/MeOH)得到所希望的中间体163.3(835mg,4.88mmol)。产率:98％。MS-ESI(+)m/z:172.3(M+H)。

步骤3:(2E)-1-(异喹啉-5-基)-3-苯基丙-2-烯-1-酮(163.4)

[0822] 将中间体163.3(830mg,4.85mmol)溶解在MeOH(25mL)中,然后按顺序添加NaOH(582mg,14.54mmol)和苯甲醛(0.54mL,5.33mmol)。将所得混合物在磁力搅拌下反应18h。然后在真空下除去挥发物,并且将残余物倒入0.5M HCl水溶液(15mL)中,然后用EtOAc(2x15mL)萃取。将水相用2.0M NaOH水溶液碱化并且用DCM(3x15mL)萃取,将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,并且蒸发至干燥。通过快速色谱法纯化(DCM/MeOH,从100% DCM至96:4v/v DCM/MeOH)得到所希望的中间体163.4(75mg,0.29mmol)。产率:6%。MS-ESI(+)m/z:260.5(M+H)。

步骤4:[(±)-反式-1-苄基-4-苯基吡咯烷-3-基](异喹啉-5-基)甲酮(163.5)

[0823] 根据实施例1步骤1中描述的程序由中间体163.4(75mg,0.29mmol)、中间体1.2(0.11mL,0.43mmol)和TFA(0.011mL,0.14mmol)在DCM(10mL)中合成中间体163.5。继续搅拌24h。后处理后,将粗制反应混合物按原样用于下一步骤。MS-ESI(+)m/z:393.8(M+H)。

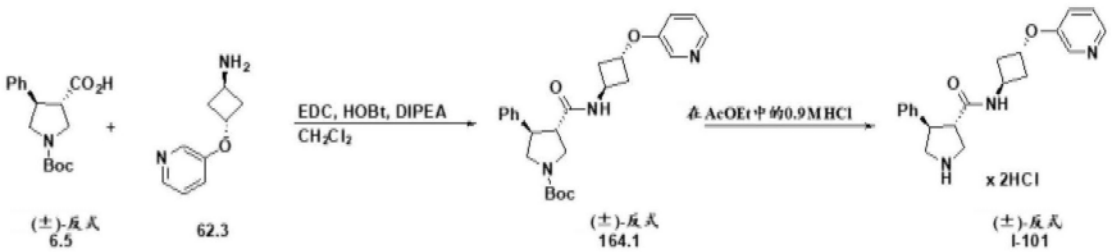
步骤5:(±)-反式-3-(异喹啉-5-基羰基)-4-苯基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(163.6)

[0824] 根据实施例1步骤2中描述的程序从中间体163.5(来自步骤4的粗品,0.26mmol)、DIPEA(0.06mL,0.32mmol)和氯甲酸1-氯乙酯(0.08mL,0.72mmol)开始在DCM(10mL)中合成中间体163.6。在回流MeOH(10mL)中处理获得的粗品。除去挥发物后,使脱苄基化中间体与Boc_2O(126mg,0.58mmol)和DIPEA(0.15mL,0.87mmol)在DCM(10mL)中反应。继续搅拌16h。通过快速色谱法纯化(DCM/MeOH,从100% DCM至95:5v/v DCM/MeOH)后获得所希望的中间体163.6(10mg,0.025mmol)。产率:9%,经单个步骤。MS-ESI(+)m/z:403.8(M+H)。

步骤6:异喹啉-5-基[(3S,4R)-4-苯基吡咯烷-3-基]甲酮二盐酸盐(化合物I-100)

[0825] 按照实施例120步骤2中描述的程序从中间体163.6溶液(10mg,0.025mmol)和HCl在EtOAc中的0.9M溶液(0.3mL)开始制备化合物I-100。获得呈发黄固体的标题化合物I-100(8mg,0.21mmol)。产率:85%。(400MHz,DMSO-d_6)δ3.33-3.44(m,1H),3.67-3.90(m,5H),7.1-7.21(m,3H),7.28(m,2H),7.76(t,J=7.7Hz,1H),8.21(d,J=7.3Hz,1H),8.47(d,J=8.3Hz,1H),8.60(d,J=6.3Hz,1H),8.73(d,J=6.3Hz,1H),9.62-9.70(m,2H),9.80(brs,1H).HPLC纯度:≥90%。MS-ESI(+)m/z:303.2(M+H)。

实施例164:(±)-反式-N-[反式-3-(吡啶-3-基氧基)环丁基]-4-苯基吡咯烷-3-甲酰胺二盐酸盐(化合物I-101)



步骤1:(±)-反式-4-苯基-N-[反式-3-(吡啶-3-基氧基)环丁基]吡咯烷-3-甲酰胺-1-甲酸叔丁酯(164.1)

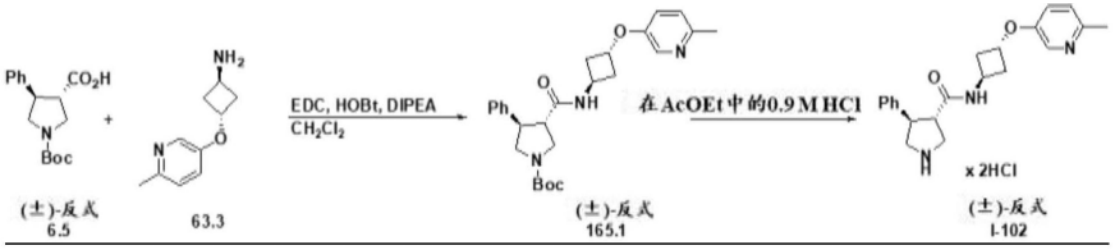
[0826] 根据实施例94中描述的程序从中间体6.5(150mg,0.51mmol)、EDC(148mg,0.77mmol)、HOBt(104mg,0.77mmol)、DIPEA(0.36μL,2.04mmol)和中间体62.3(133mg,0.56mmol)在DCM(10mL)中制备中间体164.1。在后处理和基于NH的二氧化硅的色谱纯化(PET/EtOAc,从100% PET至10:90v/v PET/EtOAc)后获得呈无色油状物的中间体164.1

(200mg,0.46mmol)。产率:89%。MS-ESI(+)m/z:438.1(M+H)。

步骤2:(±)-反式-N-[反式-3-(吡啶-3-基氧基)环丁基]-4-苯基吡咯烷-3-甲酰胺二盐酸盐(化合物I-101)

[0827] 按照实施例120步骤2中描述的程序从中间体164.1溶液(200mg,0.46mmol)和HCl在EtOAc中的0.9M溶液(5.7mL)开始制备化合物I-101。获得呈白色固体的标题化合物I-101(100mg,0.24mmol)。产率:53%。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ2.21-2.25(m,1H),2.31-2.39(m,2H),2.43-2.48(m,1H),3.10-3.17(m,1H),3.21-3.25(m,2H),3.56-3.67(m,3H),4.22-4.29(m,1H),4.95-4.96(m,1H),7.26-7.29(m,1H),7.33-7.38(m,4H),7.86-7.93(m,2H),8.47(d,J=3.2Hz,2H),8.79(d,J=6.9Hz,1H),9.70(brs,1H),10.07(brs,1H).HPLC纯度:≥95%。MS-ESI(+)m/z:338.2(M+H)。

实施例165:(±)-反式-N-{反式-3-[(6-甲基吡啶-3-基)氧基]环丁基}-4-苯基吡咯烷-3-甲酰胺二盐酸盐(化合物I-102)



步骤1:(±)-反式-4-苯基-N-{反式-3-[(6-甲基吡啶-3-基)氧基]环丁基}吡咯烷-3-甲酰胺-1-甲酸叔丁酯(165.1)

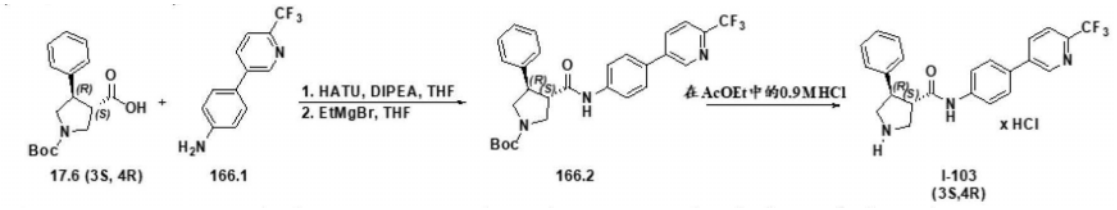
[0828] 根据实施例94步骤1中描述的程序从中间体6.5(150mg,0.51mmol)、EDC(148mg,0.77mmol)、HOBt(104mg,0.77mmol)、DIPEA(0.36μL,2.04mmol)和中间体63.3(140mg,0.56mmol)在DCM(10mL)中制备中间体165.1。在后处理和色谱纯化(DCM/MeOH,从100% DCM至96:4v/v DCM/MeOH)后获得呈白色固体的中间体165.1(200mg,0.44mmol)。产率:87%。MS-ESI(+)m/z:452.1(M+H)。

步骤2:(±)-反式-N-[反式-3-(吡啶-3-基氧基)环丁基]-4-苯基吡咯烷-3-甲酰胺二盐酸盐(化合物I-101)

[0829] 按照实施例120步骤2中描述的程序从中间体165.1溶液(200mg,0.46mmol)和HCl在EtOAc中的0.9M溶液(3.4mL)开始制备化合物I-102。获得呈白色固体的标题化合物I-102(100mg,0.23mmol)。产率:51%。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ2.20-2.26(m,1H),2.29-2.37(m,2H),2.40-2.46m,1H),2.65(m,3H),3.10-3.19(m,1H),3.20-3.27(m,2H),3.56-3.69(m,3H),4.22-4.30(m,1H),4.92-4.97(m,1H),7.26-7.33(m,1H),7.33-7.38(m,4H),7.80(d,J=8.9Hz,1H),7.96(dd,J=8.9Hz,J=2.8Hz,1H),8.27(d,J=2.8Hz,1H),8.79(d,J=6.9Hz,1H),9.69(brs,1H),10.07(brs,1H).

[0830] HPLC纯度:≥95%。MS-ESI(+)m/z:352.2(M+H)。

实施例166:3S,4R)-4-苯基-N-{4-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]苯基}吡咯烷-3-甲酰胺盐酸盐(化合物I-103)



步骤1:(3S,4R)-4-苯基-N-{4-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]苯基}4-苯基吡咯烷-3-甲酰胺-1-甲酸叔丁酯(166.2)

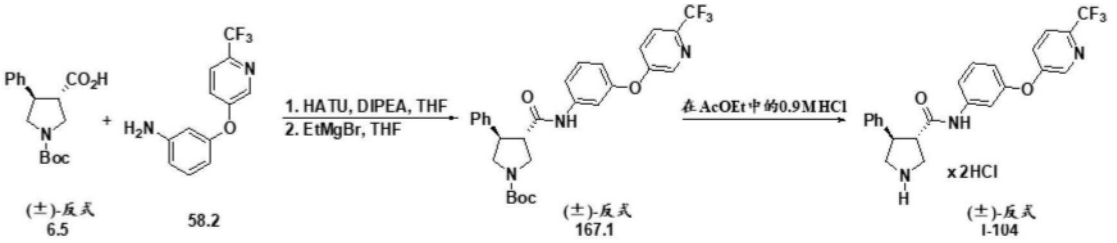
[0831] 根据实施例64步骤1中描述的程序从中间体17.6溶液(200mg,0.69mmol)、HATU(339mg,0.89mmol)、DIPEA(0.36mL,2.1mmol)、在Et_2O中的3.0M EtMgBr(0.69mL,2.1mmol)和中间体166.1(198mg,0.82mmol)开始在THF(5mL+5mL)中制备中间体166.2。在室温下继续搅拌16h。通过快速色谱法纯化(PET/EtOAc,从100%PET至60:40v/v PET/EtOAc)后,获得呈无色油状物的中间体166.2(60mg,0.12mmol)。产率:17%。MS-ESI(+)m/z:512.1(M+H)。

步骤2:(3S,4R)-4-苯基-N-{4-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]苯基}吡咯烷-3-甲酰胺盐酸盐(化合物I-103)

[0832] 按照实施例120步骤2中描述的程序从中间体166.2溶液(50mg,0.097mmol)和HCl在EtOAc中的0.9M溶液(1.22mL)开始制备化合物I-103。获得呈白色固体的标题化合物I-103(35mg,0.05mmol)。产率:产率:53%。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ3.30-3.49(m,4H),3.73-3.77(m,3H),7.26-7.30(m,1H),7.34-7.40(m,4H),7.73(d,J=8.6Hz,2H),7.78(d,J=8.6Hz,2H),7.94(d,J=8.2Hz,1H),8.31(d,J=8.6Hz,1H),9.05(s,1H),9.48(brs,1H),9.84(brs,1H),10.56(s,1H).

[0833] HPLC纯度:>95%。MS-ESI(+)m/z:412.2(M+H)。

实施例167:(±)-反式-4-苯基-N-(3-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]氧基}苯基)吡咯烷-3-甲酰胺二盐酸盐(化合物I-104)



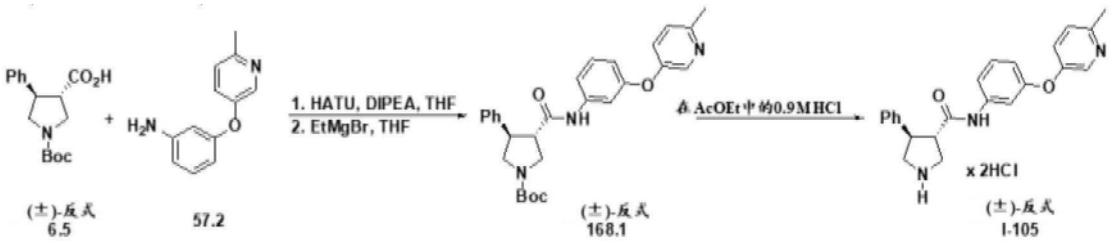
步骤1:(±)-反式-4-苯基-N-(3-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]氧基}苯基)吡咯烷-3-甲酰胺-1-甲酸叔丁酯(167.1)

[0834] 根据实施例64步骤1中描述的程序从中间体6.5(118mg,0.41mmol)、HATU(185mg,0.49mmol)、DIPEA(0.21mL,1.22mmol)、在Et_2O中的3.0M EtMgBr(0.16mL,0.49mmol)和中间体58.2(124mg,0.49mmol)开始在THF(1.8mL+1.8mL)中制备中间体167.1。在室温下继续搅拌16h。通过快速色谱法纯化(DCM/MeOH,从100%DCM至9:1v/v DCM/MeOH)后,获得呈发黄固体的中间体167.1(186mg,0.35mmol)。产率:86%。MS-ESI(-)m/z:526.1(M-H)。

步骤2:(±)-反式-4-苯基-N-(3-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]氧基}苯基)吡咯烷-3-甲酰胺二盐酸盐(化合物I-104)

[0835] 按照实施例120步骤2中描述的程序从中间体167.1溶液(186mg,0.35mmol)和HCl在EtOAc中的0.9M溶液(3.9mL)开始制备化合物I-104。获得呈淡黄色固体的标题化合物I-

104(149mg,0.30mmol)。产率:85%。(400MHz,DMSO-d_6)δ3.19-3.26(m,2H),3.34-3.40(m,1H),3.63-3.69(m,3H),6.81-6.84(m,1H),7.22-7.36(m,7H),7.41(d,J=1.8Hz,1H),7.50(d,J=8.5Hz,1H),7.85(dd,J1=8.7Hz,J2=1.8Hz,1H),8.49(s,1H),9.44(brs,1H),9.84(brs,1H),10.54(s,1H).HPLC纯度:≥95%。MS-ESI(+)m/z:428.1(M+H)。实施例168:(±)-反式-4-苯基-N-{3-[(6-甲基吡啶-3-基)氧基]苯基}吡咯烷-3-甲酰胺二盐酸盐(化合物I-105)



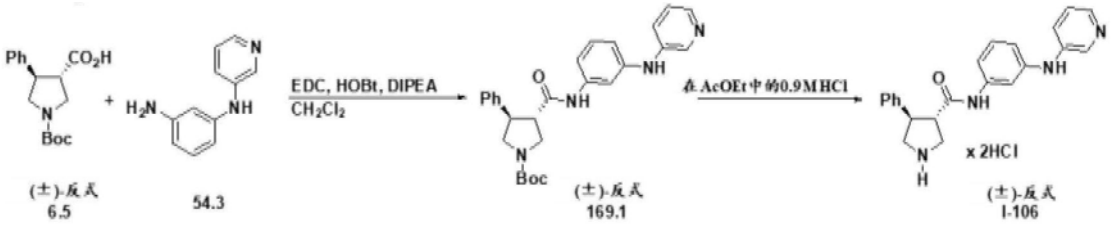
步骤1:(±)-反式-4-苯基-N-{3-[(6-甲基吡啶-3-基)氧基]苯基}吡咯烷-3-甲酰胺-1-甲酸叔丁酯(168.1)

[0836] 根据实施例64步骤1中描述的程序从中间体6.5(139mg,0.48mmol)、HATU(218mg,0.57mmol)、DIPEA(0.25mL,1.44mmol)、在Et_2O中的3.0M EtMgBr(0.38mL,1.15mmol)和中间体57.2(115mg,0.57mmol)开始在THF(2.0mL+2.0mL)中制备中间体168.1。在室温下继续搅拌16h。通过快速色谱法纯化(DCM/MeOH,从100%DCM至9:1v/v DCM/MeOH)后,获得中间体168.1(35mg,0.07mmol)。产率:15%。MS-ESI(+)m/z:474.3(M+H);MS-ESI(-)m/z:472.2(M-H)。

步骤2:(±)-反式-4-苯基-N-{3-[(6-甲基吡啶-3-基)氧基]苯基}吡咯烷-3-甲酰胺二盐酸盐(化合物I-105)

[0837] 按照实施例120步骤2中描述的程序从中间体168.1溶液(35mg,0.07mmol)和HCl在EtOAc中的0.9M溶液(0.8mL)开始制备化合物I-104。获得呈白色固体的标题化合物I-105(31mg,0.0.07mmol)。产率:定量。(400MHz,DMSO-d_6)δd 2.55(s,3H),3.15-3.20(m,2H),3.35-3.39(m,1H),3.58-3.63(m,3H),6.71-6.74(m,1H),7.18-7.20(m,1H),7.22-7.29(m,7H),7.64(m,1H),7.84(d,J=8.7Hz,1H),8.43(s,1H),9.58(brs,1H),9.94(brs,1H),10.61(s,1H).HPLC纯度:≥95%。MS-ESI(+)m/z:374.1(M+H)。

实施例169:(±)-反式-4-苯基-N-[3-(吡啶-3-基氨基)苯基]吡咯烷-3-甲酰胺二盐酸盐(化合物I-106)



步骤1:(±)-反式-4-苯基-N-[3-(吡啶-3-基氨基)苯基]吡咯烷-3-甲酰胺-1-甲酸叔丁酯(169.1)

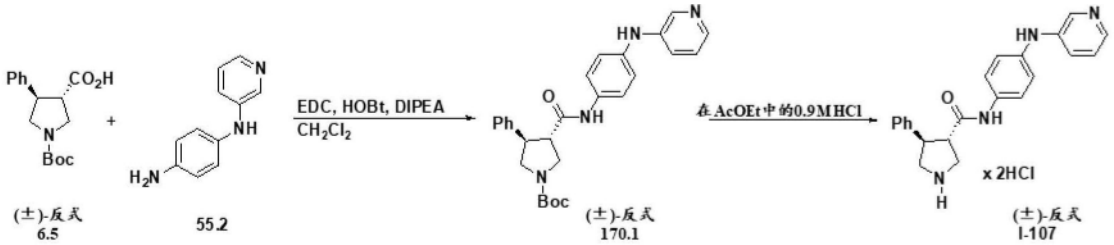
[0838] 根据实施例64步骤1中描述的程序从中间体6.5(236mg,0.81mmol)、中间体54.3(150mg,0.81mmol)、EDC(233mg,1.21mmol)、HOBt(164mg,1.21mmol)和DIPEA(0.56mL,3.24mmol)在DCM(10mL)中制备中间体169.1。继续搅拌48h。在后处理和色谱纯化(DCM/

MeOH,从100% DCM至95:5v/v DCM/MeOH)后,获得中间体169.1(108mg,0.24mmol)。产率:29%。MS-ESI(+)m/z:459.4(M+H);MS-ESI(-)m/z:457.4(M-H)。

步骤2:(±)-反式-4-苯基-N-[3-(吡啶-3-基氨基)苯基]吡咯烷-3-甲酰胺二盐酸盐(化合物I-106)

[0839] 按照实施例120步骤2中描述的程序从中间体169.1溶液(108mg,0.24mmol)和HCl在EtOAc中的0.9M溶液(2.1mL)开始制备化合物I-106。获得呈黄色固体的标题化合物I-106(87mg,0.20mmol)。产率:86%。(400MHz,DMSO-d_6)δ3.27-3.73(m,6H),6.92(dd,J=7.9Hz,J2=1.3Hz,1H),7.18(d,J=8.1Hz,1H),7.24-7.30(m,2H),7.33-7.40(m,4H),7.58(m,1H),7.75(dd,J1=8.7Hz,J2=5.3Hz,1H),7.97(d,J=8.6Hz,1H),8.21(d,J=4.8Hz,1H),8.38(d,J=2.7Hz,1H),9.34(s,1H),9.50(brs,1H),9.79(brs,1H),10.45(s,1H).HPLC纯度:≥95%。MS-ESI(+)m/z:359.1(M+H)。

实施例170:(±)-反式-4-苯基-N-[4-(吡啶-3-基氨基)苯基]吡咯烷-3-甲酰胺二盐酸盐(化合物I-107)



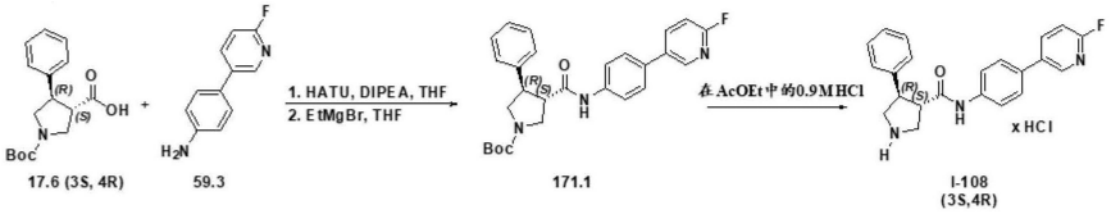
步骤1:(±)-反式-4-苯基-N-[4-(吡啶-3-基氨基)苯基]吡咯烷-3-甲酰胺-1-甲酸叔丁酯(170.1)

[0840] 根据实施例64步骤1中描述的程序从中间体6.5(228mg,0.73mmol)、中间体55.2(145mg,0.78mmol)、EDC(225mg,1.17mmol)、HOBt(158mg,1.17mmol)和DIPEA(0.55mL,3.13mmol)在DCM(10mL)中制备中间体170.1。继续搅拌48h。在后处理和色谱纯化(DCM/MeOH,从100% DCM至95:5v/v DCM/MeOH)后,获得中间体170.1(47mg,0.10mmol)。产率:14%。MS-ESI(+)m/z:459.3(M+H);MS-ESI(-)m/z:457.1(M-H)。

步骤2:(±)-反式-4-苯基-N-[4-(吡啶-3-基氨基)苯基]吡咯烷-3-甲酰胺二盐酸盐(化合物I-107)

[0841] 按照实施例120步骤2中描述的程序从中间体170.1溶液(40mg,0.09mmol)和HCl在EtOAc中的0.9M溶液(1.0mL)开始制备化合物I-107。获得呈黄色固体的标题化合物I-107(23mg,0.06mmol)。产率:74%。(400MHz,DMSO-d_6)δ3.20-3.60(m,4H),3.66-3.69(m,2H),7.11(d,J=8.9Hz,1H),7.17-7.27(m,1H),7.26-7.40(m,4H),7.51(d,J=8.9Hz,2H),7.66(dd,J_1=8.6Hz,J_2=5.2Hz,1H),7.85(d,J=8.5Hz,1H),8.10(d,J=5.3Hz,1H),8.24(d,J=2.7Hz,1H),9.20(s,1H),9.40(brs,1H),9.74(brs,1H),10.33(s,1H).HPLC纯度:≥90%。MS-ESI(+)m/z:359.1(M+H)。

实施例171:(3S,4R)-N-[4-(6-氟吡啶-3-基)苯基]-4-苯基吡咯烷-3-甲酰胺二盐酸盐(化合物I-108)



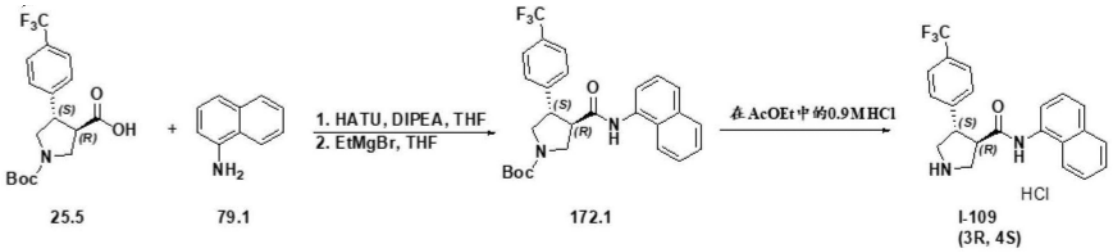
步骤1:(3S,4R)-4-苯基-N-[4'-氟联苯基-4-基]吡咯烷-3-甲酰胺-1-甲酸叔丁酯(171.1)

[0842] 根据实施例64步骤1中描述的程序从中间体17.6溶液(250mg,0.86mmol)、HATU(424.1mg,1.11mmol)、DIPEA(0.45mL,2.58mmol)、在Et_2O中的3.0M EtMgBr(0.31mL,0.94mmol)和中间体59.3(177mg,0.94mmol)开始在THF(5mL+5mL)中制备中间体171.1。在室温下继续搅拌16h。通过快速色谱法纯化(PET/EtOAc,从100%PET至70:30v/v PET/EtOAc)后,获得呈无色油状物的中间体171.1(110mg,0.27mmol)。产率:31%。MS-ESI(+)m/z:462.1(M+H)。

步骤2:(3S,4R)-N-[4-(6-氟吡啶-3-基)苯基]-4-苯基吡咯烷-3-甲酰胺二盐酸盐(化合物I-108)

[0843] 按照实施例120步骤2中描述的程序从中间体170.1溶液(100mg,0.22mmol)和HCl在EtOAc中的0.9M溶液(2.7mL)开始制备化合物I-108。获得呈白色固体的标题化合物I-108(50mg,0.11mmol)。产率:50%。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ3.30-3.35(m,2H),3.34-3.46(m,1H),3.74(m,4H),7.24-7.26(m,2H),7.36-7.39(m,4H),7.60-7.67(m,4H),8.23(m,1H),8.50(s,1H),9.52(brs,1H),9.89(brs,1H),10.52(s,1H)。HPLC纯度:≥90%。MS-ESI(+)m/z:362.1(M+H)。

实施例172:(3R,4S)-N-(萘-1-基)-4-[4-(三氟甲基)苯基]吡咯烷-3-甲酰胺盐酸盐(化合物I-109)



步骤1:(3R,4S)-N-(萘-1-基)-4-[4-(三氟甲基)苯基]吡咯烷-3-甲酰胺-1-甲酸叔丁酯(172.1)

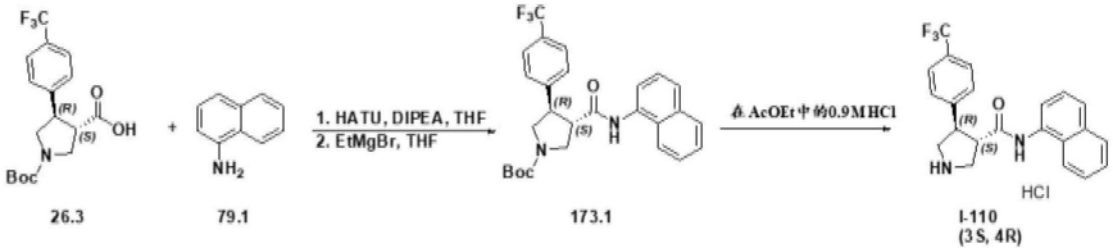
[0844] 根据实施例64步骤1中描述的程序从中间体18.3溶液(230mg,0.64mmol)、HATU(316.4mg,0.83mmol)、DIPEA(0.33mL,1.92mmol)、在Et_2O中的3.0M EtMgBr(0.43mL,0.43mmol)和中间体79.1(110mg,0.77mmol)开始在THF(5mL+5mL)中制备中间体172.1。在室温下继续搅拌16h。通过快速色谱法纯化(PET/EtOAc,从100%PET至80:20v/v PET/EtOAc)后,获得呈无色油状物的中间体172.1(54mg,0.11mmol)。产率:17%。MS-ESI(+)m/z:485.1(M+H)。

步骤2:(3R,4S)-N-(萘-1-基)-4-[4-(三氟甲基)苯基]吡咯烷-3-甲酰胺盐酸盐(化合物I-109)

[0845] 按照实施例120步骤2中描述的程序从中间体172.1溶液(54mg,0.11mmol)和HCl在

EtOAc中的0.9M溶液(1.4mL)开始制备化合物I-109。获得呈灰色固体的标题化合物I-109(35mg,0.0.83mmol)。产率:76%。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ3.38-3.50(m,2H),3.68-3.74(m,1H),3.77-3.87(m,3H),7.31-7.37(m,2H),7.75(d,J=8.1Hz,2H),7.48-7.54(m,2H),7.57(d,J=7.3Hz,1H),7.79(d,J=8.1Hz,1H),7.84(d,J=8.2Hz,2H),7.93(d,J=8.3Hz,1H),9.66(brs,1H),10.01(brs,1H),10.22(s,1H).HPLC纯度:>95%。HPLC纯度:≥95%。MS-ESI(+)m/z:385.2(M+H)。

实施例173:(3S,4R)-N-(萘-1-基)-4-[4-(三氟甲基)苯基]吡咯烷-3-甲酰胺盐酸盐(化合物I-110)



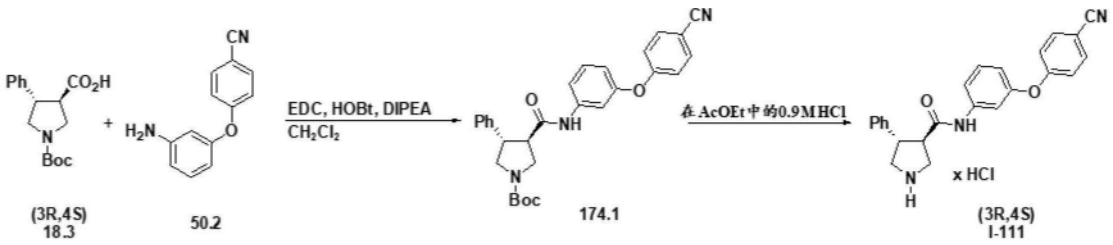
步骤1:(3S,4R)-N-(萘-1-基)-4-[4-(三氟甲基)苯基]吡咯烷-3-甲酰胺-1-甲酸叔丁酯(173.1)

[0846] 根据实施例64步骤1中描述的程序从中间体26.3(250mg,0.70mmol)、HATU(317mg,0.83mmol)、DIPEA(0.36pmL,2.09mmol)、在Et_2O中的3.0M EtMgBr(0.70mL,2.09mmol)和中间体79.1(149mg,1.04mmol)开始在THF(5.0mL+5.0mL)中制备中间体173.1。在室温下继续搅拌16h。通过快速色谱法纯化(DCM/MeOH,从100%DCM至9:1v/v DCM/MeOH)后,获得中间体173.1(84mg,0.17mmol)。产率:25%。MS-ESI(-)m/z:482.9(M-H)。

步骤2:(3S,4R)-N-(萘-1-基)-4-[4-(三氟甲基)苯基]吡咯烷-3-甲酰胺盐酸盐(化合物I-110)

[0847] 按照实施例120步骤2中描述的程序从中间体173.1溶液(84mg,0.17mmol)和HCl在EtOAc中的0.9M溶液(2.0mL)开始制备化合物I-110。获得呈淡灰色固体的标题化合物I-110(69mg,0.16mmol)。产率:96%。(400MHz,DMSO-d_6)δ3.36-3.44(m,2H),3.58-3.62(m,1H),3.70-3.79(m,3H),7.26-7.27(m,2H),7.41-7.50(m,3H),7.66(d,J=8.2Hz,2H),7.71(d,J=8.1Hz,1H),7.76(d,J=8.2Hz,2H),7.84(d,J=7.9Hz,1H),9.41(brs,1H),9.68(brs,1H),10.08(s,1H).HPLC纯度:≥95%。MS-ESI(+)m/z:385.2(M+H)。

实施例174:(3R,4S)-N-[3-(4-氰基苯氧基)苯基]-4-苯基吡咯烷-3-甲酰胺盐酸盐(化合物I-111)



步骤1:(3R,4S)-N-[3-(4-氰基苯氧基)苯基]-4-苯基吡咯烷-3-甲酰胺-1-甲酸叔丁酯(174.1)

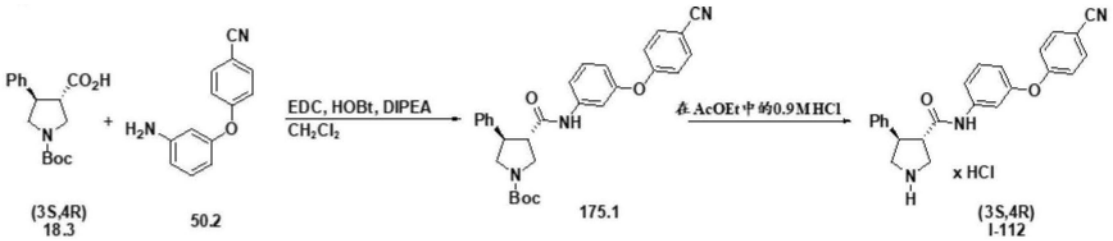
[0848] 根据实施例94步骤1中描述的程序从中间体18.3(150mg,0.51mmol)、中间体50.2

(108mg,0.51mmol)、EDC(148mg,0.77mmol)、HOBt(104mg,0.77mmol)和DIPEA(0.36mL,2.06mmol)在DCM(5mL)中制备中间体174.1。继续搅拌48h。在后处理和色谱纯化(PET/EtOAc,从100% PET至1:1v/v PET/EtOAc)后获得呈黄色固体的中间体174.1(34mg,0.07mmol)。产率:14%。MS-ESI(-)m/z:482.3(M-H)。

步骤2:(3R,4S)-N-[3-(4-氰基苯氧基)苯基]-4-苯基吡咯烷-3-甲酰胺盐酸盐(化合物I-111)

[0849] 按照实施例120步骤2中描述的程序从中间体174.1溶液(34mg,0.07mmol)和HCl在EtOAc中的0.9M溶液(0.6mL)开始制备化合物I-111。获得呈淡黄色固体的标题化合物I-111(21mg,0.05mmol)。产率:72%。(400MHz,DMSO-d_6)δ3.18-3.30(m,3H),3.59-3.65(m,3H),6.74-6.76(m,1H),7.01(d,J=9.0Hz,2H),7.19-7.33(m,8H),7.76(d,J=8.9Hz,2H),9.23(brs,1H),9.53(brs,1H),10.38(s,1H).HPLC纯度:≥90%。MS-ESI(+)m/z:384.2(M+H)。

实施例175:(3S,4R)-N-[3-(4-氰基苯氧基)苯基]-4-苯基吡咯烷-3-甲酰胺盐酸盐(化合物I-112)



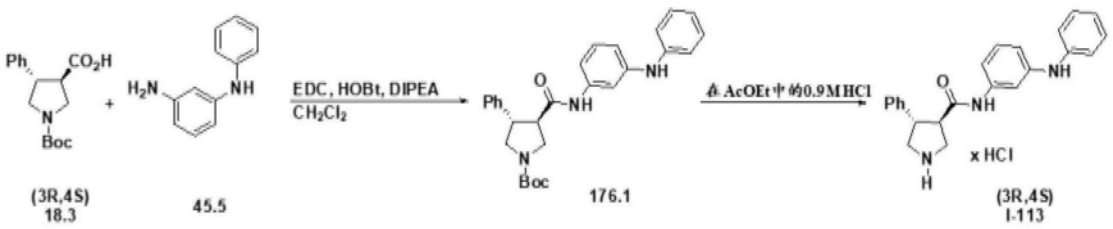
步骤1:(3S,4R)-N-[3-(4-氰基苯氧基)苯基]-4-苯基吡咯烷-3-甲酰胺-1-甲酸叔丁酯(175.1)

[0850] 根据实施例94步骤1中描述的程序从中间体18.3(150mg,0.51mmol)、中间体50.2(108mg,0.51mmol)、EDC(148mg,0.77mmol)、HOBt(104mg,0.77mmol)和DIPEA(0.36mL,2.06mmol)在DCM(5mL)中制备中间体175.1。继续搅拌48h。在后处理和色谱纯化(PET/EtOAc,从100% PET至1:1v/v PET/EtOAc)后获得呈黄色固体的中间体175.1(47mg,0.10mmol)。产率:19%。MS-ESI(-)m/z:482.4(M-H)。

步骤2:(3S,4R)-N-[3-(4-氰基苯氧基)苯基]-4-苯基吡咯烷-3-甲酰胺盐酸盐(化合物I-112)

[0851] 按照实施例120步骤2中描述的程序从中间体175.1溶液(47mg,0.10mmol)和HCl在EtOAc中的0.9M溶液(0.9mL)开始制备化合物I-112。获得呈淡黄色固体的标题化合物I-112(36mg,0.09mmol)。产率:88%。(400MHz,DMSO-d_6)δ3.21-3.33(m,3H),3.66-3.72(m,3H),6.83-6.84(m,1H),7.10(d,J=8.80Hz,2H),7.22-7.45(m,8H),7.85(d,J=8.8Hz,2H),9.33(brs,1H),9.63(brs,1H),10.48(s,1H).HPLC纯度:≥90%。MS-ESI(+)m/z:384.2(M+H)。

实施例176:(3R,4S)-4-苯基-N-[3-(苯基氨基)苯基]吡咯烷-3-甲酰胺盐酸盐(化合物I-113)

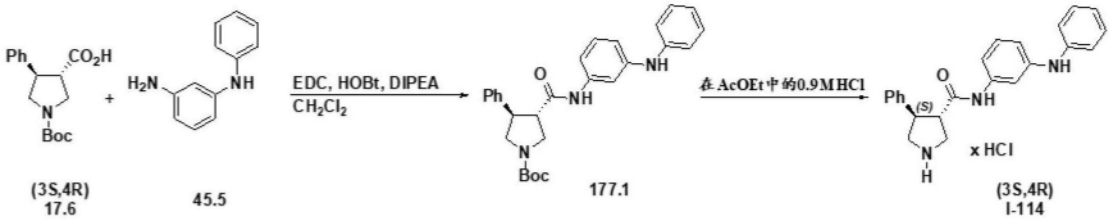


步骤1:(3R,4S)-4-苯基-N-[3-(苯基氨基)苯基]吡咯烷-3-甲酰胺-1-甲酸叔丁酯(176.1)

[0852] 根据实施例94步骤1中描述的程序从中间体18.5(277mg,0.95mmol)、中间体45.5(175mg,0.95mmol)、EDC(273mg,1.42mmol)、HOBt(193mg,1.42mmol)和DIPEA(0.66mL,3.80mmol)在DCM(10mL)中制备中间体176.1。继续搅拌3天。在后处理和色谱纯化(PET/EtOAc,从100% PET至1:1v/v PET/EtOAc)后获得呈淡黄色油状物的中间体176.1(141mg,0.31mmol)。产率:32%。MS-ESI(-)m/z:456.1(M-H)。步骤2:(3R,4S)-4-苯基-N-[3-(苯基氨基)苯基]吡咯烷-3-甲酰胺盐酸盐(化合物I-113)

[0853] 按照实施例120步骤2中描述的程序从中间体176.1溶液(100mg,0.22mmol)和HCl在EtOAc中的0.9M溶液(2.4mL)开始制备化合物I-113。获得呈白色固体的标题化合物I-113(86mg,0.22mmol)。产率:定量。(400MHz,DMSO-d_6)δ3.23-3.43(m,3H),3.68-3.75(m,3H),6.72(dd,J1=8.0Hz,J2=1.3Hz,1H),6.83(t,J=7.3Hz,1H),6.98(d,J=8.0Hz,1H),7.04-7.12(m,3H),7.21-7.30(m,3H),7.34-7.41(m,5H),9.48(brs,1H),9.88(brs,1H),10.17(s,1H).HPLC纯度:≥95%。MS-ESI(+)m/z:358.2(M+H)。

实施例177:(3S,4R)-4-苯基-N-[3-(苯基氨基)苯基]吡咯烷-3-甲酰胺盐酸盐(化合物I-114)



步骤1:(3S,4R)-4-苯基-N-[3-(苯基氨基)苯基]吡咯烷-3-甲酰胺-1-甲酸叔丁酯(177.1)

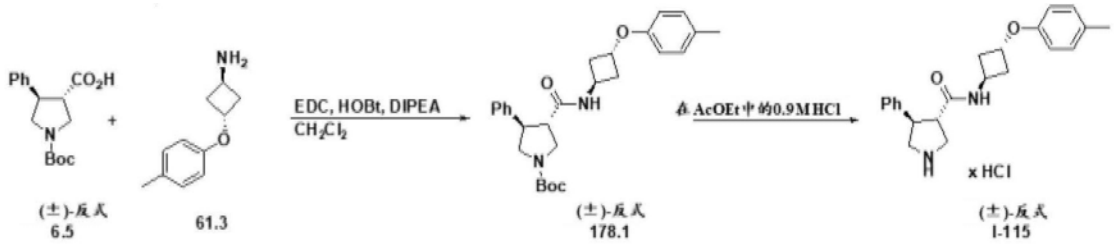
[0854] 根据实施例94步骤1中描述的程序从中间体17.6(277mg,0.95mmol)、中间体45.5(175mg,0.95mmol)、EDC(273mg,1.42mmol)、HOBt(193mg,1.42mmol)和DIPEA(0.66mL,3.80mmol)在DCM(10mL)中制备中间体177.1。继续搅拌3天。在后处理和色谱纯化(PET/EtOAc,从100% PET至1:1v/v PET/EtOAc)后获得呈淡黄色油状物的中间体177.1(108mg,0.24mmol)。产率:25%。MS-ESI(-)m/z:456.1(M-H)。

步骤2:(3S,4R)-4-苯基-N-[3-(苯基氨基)苯基]吡咯烷-3-甲酰胺盐酸盐(化合物I-114)

[0855] 按照实施例120步骤2中描述的程序从中间体177.1溶液(100mg,0.22mmol)和HCl在EtOAc中的0.9M溶液(2.3mL)开始制备化合物I-114。获得呈白色固体的标题化合物I-114(84mg,0.21mmol)。产率:97%。(400MHz,DMSO-d_6)δ3.23-3.43(m,3H),3.68-3.75(m,3H),6.72(d,J=8.2Hz,1H),6.82(t,J=7.0Hz,1H),6.96(d,J=8.1Hz,1H),7.03-7.11(m,3H),7.20-7.29(m,3H),7.32-7.44(m,5H),9.55(brs,1H),9.91(brs,1H),10.20(s,1H).

[0856] HPLC纯度:≥95%。MS-ESI(+)m/z:358.2(M+H)。

实施例178:(±)-反式-N-[反式-3-(4-甲基苯氧基)环丁基]-4-苯基吡咯烷-3-甲酰胺盐酸盐(化合物I-115)



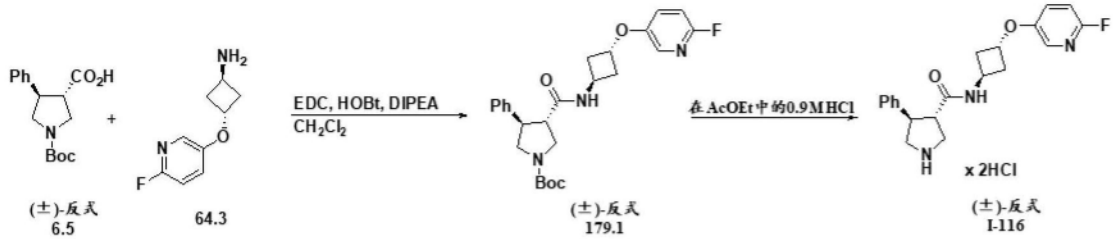
步骤1:(±)-反式-4-苯基-N-[反式-3-(4-甲基苯氧基)环丁基]吡咯烷-3-甲酰胺-1-甲酸叔丁酯(178.1)

[0857] 根据实施例94步骤1中描述的程序从中间体6.5溶液(150mg,0.51mmol)、EDC(148mg,0.77mmol)、HOBt(104mg,0.77mmol)、DIPEA(0.36μL,2.04mmol)和中间体61.3(119mg,0.56mmol)开始在DCM(10mL)中制备中间体178.1。在后处理和色谱纯化(PET/EtOAc,从100% PET至65:35v/v PET/EtOAc)后获得呈无色油状物的中间体178.1(200mg,0.44mmol)。产率:87%。ESI(+)m/z:451.2(M+H)。

步骤2:(±)-反式-N-[反式-3-(4-甲基苯氧基)环丁基]-4-苯基吡咯烷-3-甲酰胺盐酸盐(化合物I-115)

[0858] 按照实施例120步骤2中描述的程序从中间体178.1溶液(180mg,0.39mmol)和HCl在EtOAc中的0.9M溶液(4mL)开始制备化合物I-115。获得呈白色固体的标题化合物I-115(100mg,0.26mmol)。产率:67%。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ2.08-2.15(m,1H),2.24(s,3H),2.28-2.32(m,2H),3.09-3.16(m,1H),3.25-3.30(m,2H),3.37(brs,2H),3.57-3.71(m,3H),4.15-4.25(m,1H),4.62-4.68(m,1H),),6.66(d,J=8.4Hz,2H),7.08(d,J=8Hz,2H),7.30-7.42(m,4H),8.63(d,J=6.8Hz,1H),9.57(brs,2H).HPLC纯度:≥95%。MS-ESI(+)m/z:351.3(M+H)。

实施例179:(±)-反式-N-{反式-3-[(6-氟吡啶-3-基)氧基]环丁基}-4-苯基吡咯烷-3-甲酰胺二盐酸盐(化合物I-116)



步骤1:(±)-反式-N-{反式-3-[(6-氟吡啶-3-基)氧基]环丁基}-4-苯基吡咯烷-3-甲酰胺-1-甲酸叔丁酯(179.1)

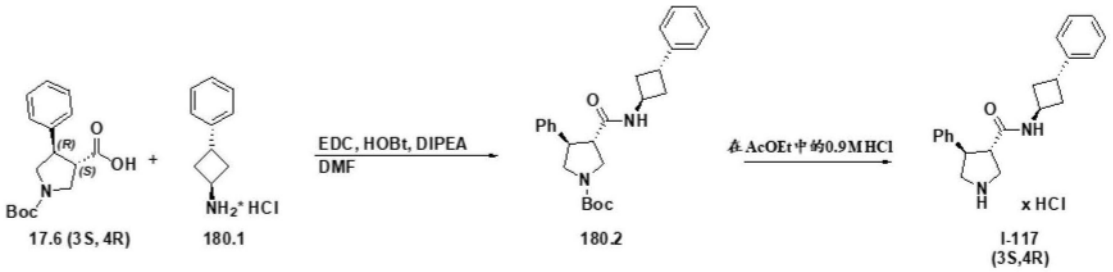
[0859] 根据实施例94步骤1中描述的程序从中间体6.5溶液(160mg,0.55mmol)、EDC(158mg,0.82mmol)、HOBt(111mg,0.82mmol)、DIPEA(0.38mL,2.2mmol)和中间体64.3(154mg,0.6mmol)开始在DCM(10mL)中制备中间体179.1。在后处理和色谱纯化(PET/EtOAc,从100% PET至30:70v/v PET/EtOAc)后获得呈无色油状物的中间体179.1(180mg,0.39mmol)。产率:72%。ESI(+)m/z:456.1(M+H)。

步骤2:(±)-反式-N-{反式-3-[(6-氟吡啶-3-基)氧基]环丁基}-4-苯基吡咯烷-3-甲酰胺盐酸盐(化合物I-116)

[0860] 按照实施例96步骤3中描述的程序从中间体179.1溶液(180mg,0.39mmol)和HCl在

EtOAc中的0.9M溶液(2.4mL)开始制备化合物I-116。获得呈白色固体的标题化合物I-116(100mg,0.26mmol)。产率:95%。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ2.08-2.15(m,1H),2.28-2.35(m,3H),3.06-3.13(m,1H),3.22-3.27(m,2H),3.34(brs,3H),3.54-3.69(m,3H),4.18-4.27(m,1H),4.71-4.77(m,1H),7.12(dd,J=8.9Hz,J=3.4Hz,1H),7.27-7.38(m,5H),7.41-7.45(m,1H),7.72(dd,J=2.9,2.0Hz,1H),8.63(d,J=6.8Hz,1H),9.55(brs,2H).HPLC纯度:≥95%。MS-ESI(+)m/z:356.2(M+H)。

实施例180:(3S,4R)-4-苯基-N-(反式-3-苯基环丁基)吡咯烷-3-甲酰胺盐酸盐(化合物I-117)



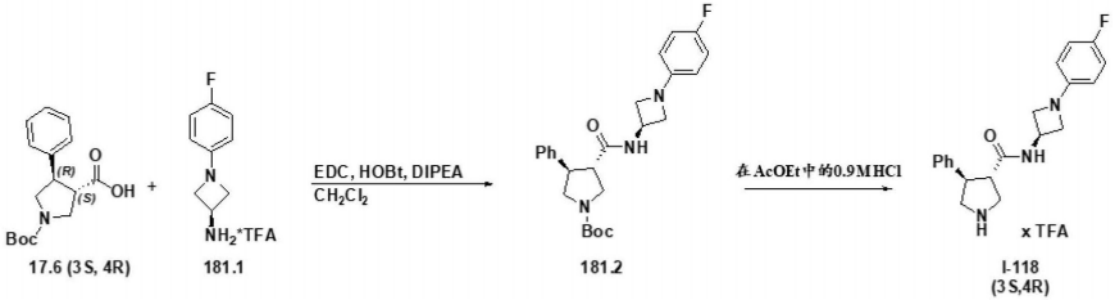
步骤1:(3S,4R)-3-[(反式-3-苯基环丁基)氨基甲酰基]-4-苯基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(180.2)

[0861] 根据实施例94步骤1中描述的程序从中间体17.6溶液(200mg,0.69mmol)、EDC(145mg,0.76mmol)、HOBt(98mg,0.72mmol)、DIPEA(0.47mL,2.75mmol)和中间体180.1(132mg,0.72mmol)在DMF(4mL)中制备中间体180.2。在后处理和色谱纯化(PET/EtOAc,从100% PET至40:60v/v PET/EtOAc)后获得呈发黄粘性油状物的中间体180.2(111mg,0.26mmol)。产率:38%。ESI(+)m/z:421.2(M+H);MS-ESI(-)m/z:419.2(M-H)。

步骤2:(3S,4R)-4-苯基-N-(反式-3-苯基环丁基)吡咯烷-3-甲酰胺盐酸盐(化合物I-117)

[0862] 按照实施例120步骤2中描述的程序从中间体180.2溶液(111mg,0.26mmol)和HCl在EtOAc中的0.9M溶液(2.9mL)开始制备化合物I-117。获得呈白色固体的标题化合物I-117(40mg,0.11mmol)。产率:42%。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ2.11-2.15(m,1H),2.25-2.33(m,3H),3.11-3.18(m,1H),3.25-3.28(m,2H),3.41-3.44(m,1H),3.56-3.67(m,3H),4.17-4.22(m,1H),7.15-7.21(m,1H),7.22-7.25(m,2H),7.28-7.32(m,3H),7.33-7.40(m,1H),8.64(d,J=5.8Hz,1H),9.44(brs,1H),9.79(brs,1H)。HPLC纯度:≥90%。ESI(+)m/z:321.2(M+H);MS-ESI(-)m/z:319.1(M-H)。

实施例181:(3S,4R)-4-苯基-N-(1-苯基氮杂环丁烷-3-基)吡咯烷-3-甲酰胺盐酸盐(化合物I-118)



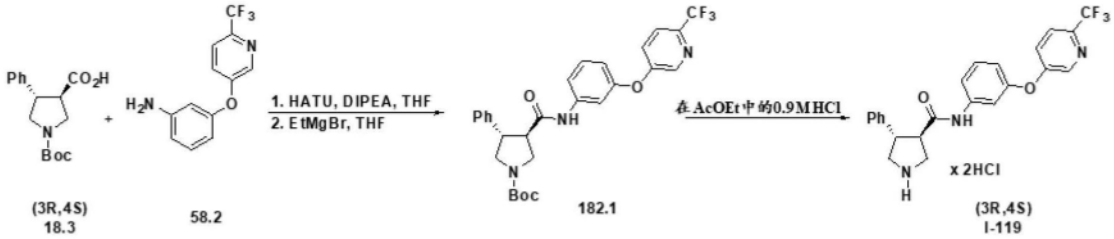
步骤1:(3S,4R)-3-[(1-4氟苯基氮杂环丁烷-3-基)氨基甲酰基]-4-苯基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(181.2)

[0863] 根据实施例94步骤中描述的程序从中间体17.6溶液(170mg,0.58mmol)、EDC(166mg,0.87mmol)、HOBt(117mg,0.87mmol)、DIPEA(0.4mL,2.32mmol)和中间体181.1(130mg,0.64mmol)开始在DCM(15mL)中制备中间体181.2。在后处理和色谱纯化(PET/EtOAc,从100％ PET至30:70v/v PET/EtOAc)后获得呈无色油状物的中间体181.2(40mg,0.09mmol)。产率:15％。ESI(-)m/z:438.2(M-H)。

步骤2:(3S,4R)-4-苯基-N-(1-4-氟苯基氮杂环丁烷-3-基)吡咯烷-3-甲酰胺盐酸盐(化合物I-118)

[0864] 向中间体181.2(40mg,0.09mmol)在DCM(2mL)中的溶液中添加TFA(0.035mL,0.45mmol)并且将溶液在室温下搅拌16h。获得呈红色油状物的标题化合物I-118(30mg,0.068mmol)。产率:75％。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ3.10(d,J＝4Hz,1H),3.17(d,J＝4Hz,1H),3.27(m,1H),3.34-3.54(m,3H),3.62-3.76(m,3H),4.20(d,J＝4Hz,1H);6.53-6.59(m,2H),6.94(t,J＝8Hz,2H),7.21-7.40(m,6H),8.15(brs,3H),9.33-9.46(brs,1H),9.46(brs,1H).HPLC纯度:≥90％。MS-ESI(+)m/z:340.3(M+H)。

实施例182:3R,4S)-4-苯基-N-(3-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]氧基}苯基)吡咯烷-3-甲酰胺二盐酸盐(化合物I-119)



步骤1:(3R,4S)-3-{[(6-三氟甲基吡啶-3-基)氧基]苯基}氨基甲酰基]-4-苯基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(182.1)

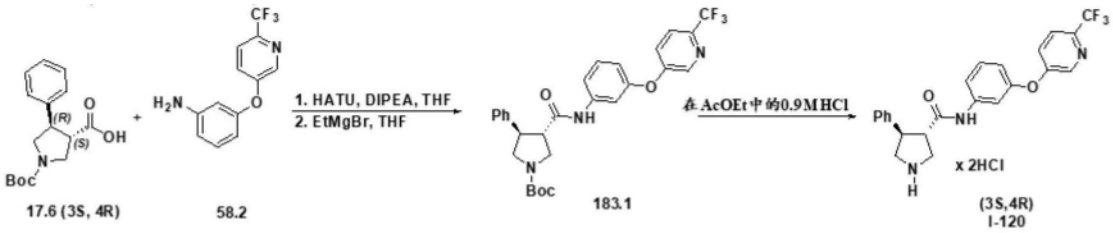
[0865] 根据实施例64步骤1中描述的程序从中间体18.3(210mg,0.72mmol)、HATU(356.3mg,0.93mmol)、DIPEA(0.38mL,2.16mmol)、在Et_2O中的3.0M EtMgBr(0.24mL,0.72mmol)和中间体58.2(200mg,0.79mmol)开始在THF(5.0mL+5.0mL)中制备中间体182.1。在室温下继续搅拌16h。通过快速色谱法纯化(PET/EtOAc,从100％PET至65:35v/v PET/EtOAc)后,获得中间体182.1(180mg,0.34mmol)。产率:47％。MS-ESI(-)m/z:526.1(M-H)。

步骤2:3R,4S)-4-苯基-N-(3-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]氧基}苯基)吡咯烷-3-甲酰胺二盐酸盐(化合物I-119)

[0866] 按照实施例120步骤2中描述的程序从中间体182.1溶液(180mg,0.34mmol)和HCl在EtOAc中的0.9M溶液(1.7mL)开始制备化合物I-119。获得呈淡灰色固体的标题化合物I-119(100mg,0.2mmol)。产率:59％。(400MHz,DMSO-d_6)δ3.21-3.35(m,2H),3.37-3.44(m,1H),3.66-3.72(m,3H),6.87(dt,J＝8Hz,J＝4Hz,1H),7.24-7.28(m,1H),7.31-7.40(m,6H),7.45(m,1H),7.55(dd,J＝12Hz,J＝4Hz,1H),7.89(d,J＝8Hz,1H),8.53(d,J＝4Hz,1H),9.45(brs,1H),9.58(brs,1H),10.56(s,1H).HPLC纯度:≥95％。MS-ESI(+)m/z:428.1(M+H)。

实施例183:(3S,4R)-4-苯基-N-(3-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]氧基}苯基)吡咯

烷-3-甲酰胺二盐酸盐(化合物I-120)



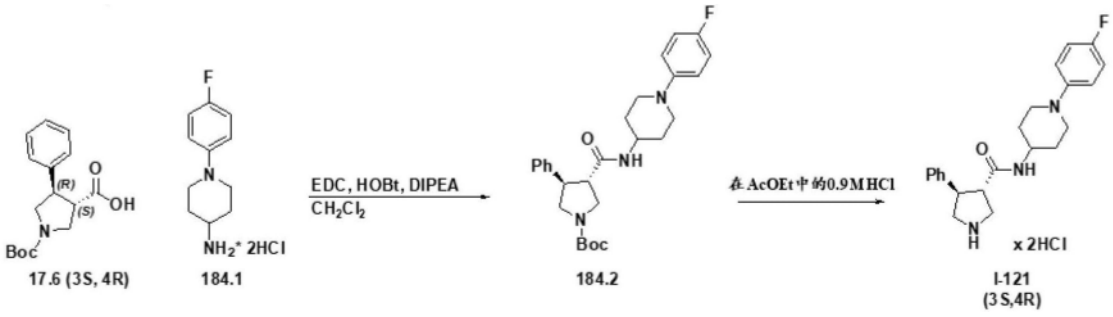
步骤1:(3S,4R)-3-{[(6-三氟甲基吡啶-3-基)氧基]苯基}氨基甲酰基]-4-苯基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(183.1)

[0867] 根据实施例64步骤1中描述的程序从中间体17.6(210mg,0.72mmol)、HATU(356.3mg,0.93mmol)、DIPEA(0.38mL,2.16mmol)、在Et_2O中的3.0M EtMgBr(0.24mL,0.72mmol)和中间体58.2(200mg,0.79mmol)开始在THF(5.0mL+5.0mL)中制备中间体183.1。在室温下继续搅拌16h。通过快速色谱法纯化(PET/EtOAc,从100%PET至65:35v/v PET/EtOAc)后,获得中间体183.1(120mg,0.22mmol)。产率:32%。MS-ESI(-)m/z:526.1(M-H)。

步骤2:(3S,4R)-4-苯基-N-(3-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]氧基}苯基)吡咯烷-3-甲酰胺二盐酸盐(化合物I-120)

[0868] 按照实施例120步骤2中描述的程序从中间体183.1溶液(100mg,0.19mmol)和HCl在EtOAc中的0.9M溶液(0.94mL)开始制备化合物I-120。获得呈淡灰色固体的标题化合物I-120(60mg,0.11mmol)。产率:63%。(400MHz,DMSO-d_6)δ3.25-3.30(m,2H),3.38-3.44(m,1H),3.66-3.72(m,3H),6.86-6.88(m,1H),7.24-7.28(m,1H),7.31-7.40(m,6H),7.55(d,J=8Hz,1H),7.89(d,J=12Hz,1H),8.54(d,J=4Hz,1H),9.45(brs,1H),9.86(brs,1H),10.57(s,1H).HPLC纯度:≥95%。MS-ESI(+)m/z:428.1(M+H)。

实施例184:(3S,4R)-3-{[1-(4-氟苯基)1哌啶-4-基]氨基甲酰基]}-4-苯基吡咯烷二盐酸盐(化合物I-121)



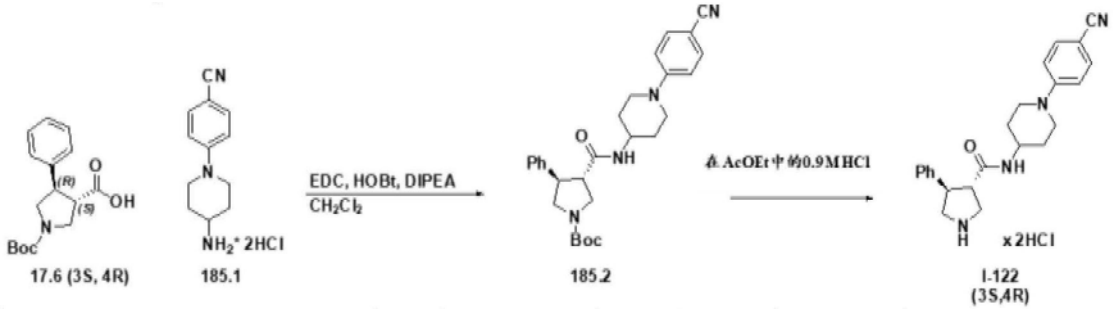
步骤1:(3S,4R)-3-{[1-(4-氟苯基)1哌啶-4-基]氨基甲酰基]}-4-苯基吡咯烷-1甲酸叔丁酯(184.2)

[0869] 根据实施例94中描述的程序从中间体17.6溶液(66mg,0.22mmol)、EDC(47mg,0.25mmol)、DIPEA(0.17mL,1.00mmol)和中间体184.1(60mg,0.22mmol)开始在DCM(5mL)中制备中间体184.2。在后处理和色谱纯化(PET/EtOAc,从85:15至30:70,v/v)后获得呈无色油状物的中间体184.2(22mg,0.047mmol)。产率:21%。ESI(+)m/z:412.2(M+H-56),ESI(-)m/z:466.6(M-H)。

步骤2:(3S,4R)-3-{[1-(4-氟苯基)1哌啶-4-基]氨基甲酰基]}-4-苯基吡咯烷二盐酸盐(化合物I-121)

[0870] 按照实施例120步骤2中描述的程序从中间体184.2溶液(22mg,0.047mmol)和HCl在EtOAc中的1.0M溶液(0.47mL)开始制备化合物I-121。获得呈白色固体的标题化合物I-121(19mg,0.043mmol)。产率:92%。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ1.59-2.15(m,3H),3.25-3.18(m,12H),7.25-7.34(m,7H),7.45-7.83(m,2H),8.48(brs,1H),9.53(s,1H),9.78(s,1H).HPLC纯度:≥95%。MS-ESI(+)m/z:368.1(M+H)。

实施例185:(3S,4R)-3-{[1-(4-氰基苯基)1哌啶-4-基]氨基甲酰基]}-4-苯基吡咯烷二盐酸盐(化合物I-122)



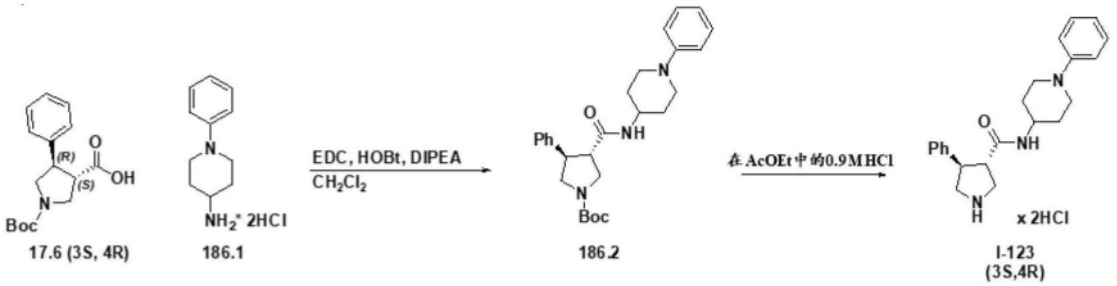
步骤1:(3S,4R)-3-{[1-(4-氰基苯基)1哌啶-4-基]氨基甲酰基]}-4-苯基吡咯烷-1甲酸叔丁酯(185.2)

[0871] 根据实施例94中描述的程序从中间体17.6溶液(250mg,0.86mmol)、EDC(181mg,0.94mmol)、DIPEA(0.59mL,3.44mmol)和中间体185.1(236mg,0.86mmol)开始在DCM(15mL)中制备中间体185.2。在后处理和色谱纯化(PET/EtOAc,从100% PET至45:55v/v PET/EtOAc)后获得呈白色固体的中间体185.2(180mg,0.38mmol)。产率:44%。ESI(+)m/z:516.1(M+H)。

步骤2:3S,4R)-3-{[1-(4-氰基苯基)1哌啶-4-基]氨基甲酰基]}-4-苯基吡咯烷二盐酸盐化合物I-122)

[0872] 按照实施例120步骤2中描述的程序从中间体185.2溶液(160mg,0.34mmol)和HCl在EtOAc中的0.9M溶液(1.7mL)开始制备化合物I-122。获得呈白色固体的标题化合物I-122(136mg,0.3mmol)。产率:90%。

[0873] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ1.15-1.22(m,1H),1.36-1.39(m,1H),1.58(m,1H),1.73(m,1H),2.92-3.02(m,2H),3.09-3.13(m,1H),3.22-3.24(m,2H),3.57-3.67(m,5H),3.74-3.77(m,2H),6.97(d,J=8Hz,2H),7.26-7.33(m,5H),7.52(d,J=8Hz,2H),8.07(m,1H),9.53(brs,1H),9.90(brs,1H).HPLC纯度:≥95%。MS-ESI(+)m/z:416.1(M+H)。实施例186:(3S,4R)-3-[(1-苯基哌啶-4-基)氨基甲酰基]-4-苯基吡咯烷二盐酸盐(化合物I-123)



步骤1:(3S,4R)-3-[(1-苯基哌啶-4-基)氨基甲酰基]-4-苯基吡咯烷-1甲酸叔丁酯(186.2)

[0874] 根据实施例94中描述的程序从中间体17.6溶液(125mg,0.43mmol)、EDC(91mg,0.47mmol)、DIPEA(0.34mL,1.93mmol)和中间体186.1(106mg,0.43mmol)开始在DCM(10mL)中制备中间体186.2。在后处理和色谱纯化(PET/EtOAc,从85:15至30:70,v/v)后获得呈无色油状物的中间体186.2(51mg,0.11mmol)。产率:26%。ESI(+)m/z:394.2(M+H-56),ESI(-)m/z:448.2(M-H)。

步骤1:(3S,4R)-3-[(1-苯基哌啶-4-基)氨基甲酰基]-4-苯基吡咯烷二盐酸盐(化合物I-123)

[0875] 按照实施例120步骤2中描述的程序从中间体186.2溶液(51mg,0.11mmol)和HCl在EtOAc中的1.0M溶液(1.13mL)开始制备化合物I-123。获得呈白色固体的标题化合物I-123(48mg,0.11mmol)。产率:95%。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ1.70-2.01(m,3H),3.01-3.25(m,3H),3.27-3.51(m,1H),3.53-3.98(m,8H),7.25-7.50(m,8H),7.50-7.80(m,2H),8.46(brs,1H),9.48(s,1H),9.75(s,1H).

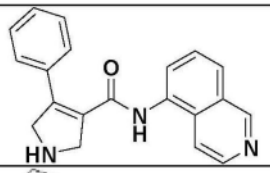
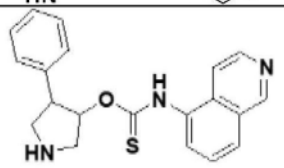
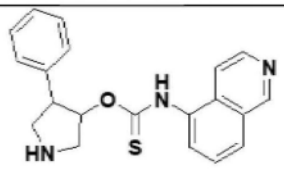
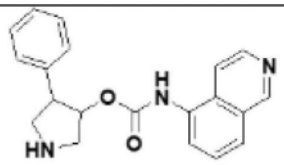
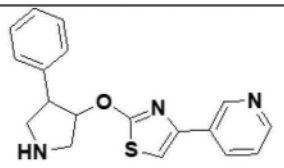
[0876] HPLC纯度:≥95%。MS-ESI(+)m/z:350.1(M+H)。

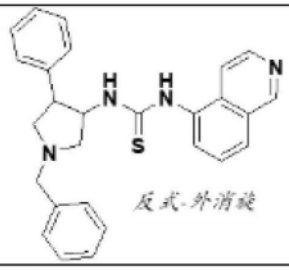
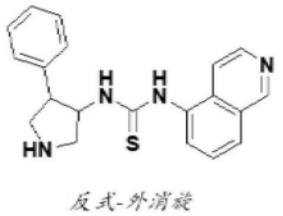
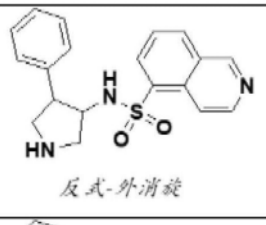
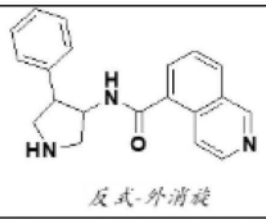
生物活性

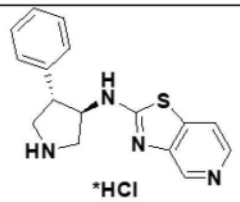
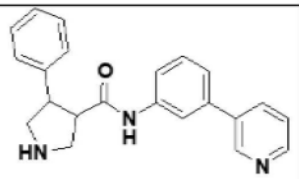
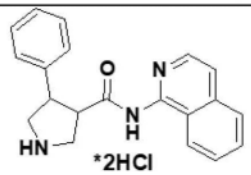
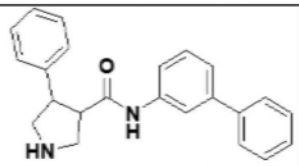
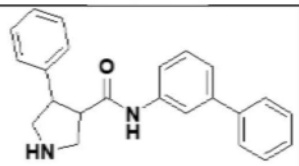
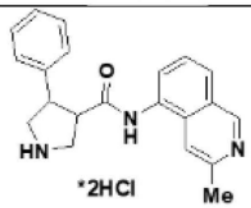
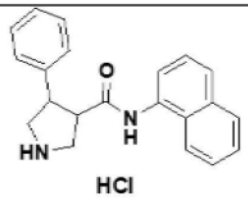
体外测定

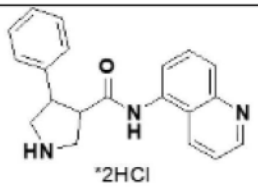
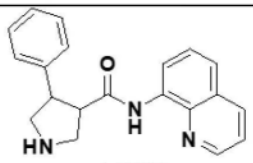
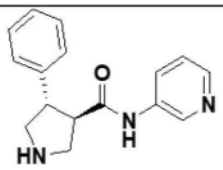
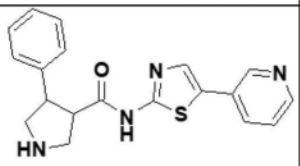
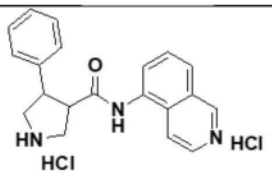
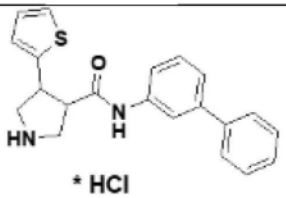
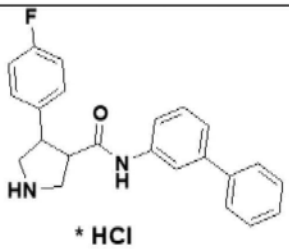
生化NR2F6结合测定

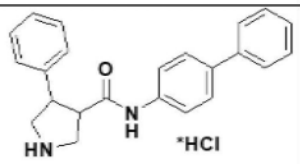
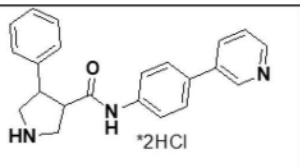
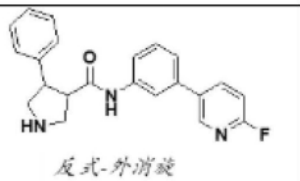
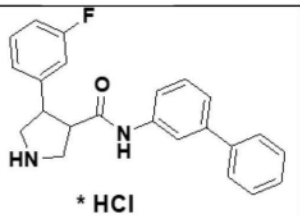
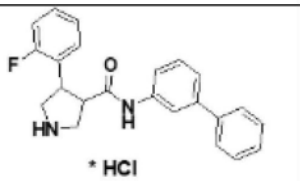
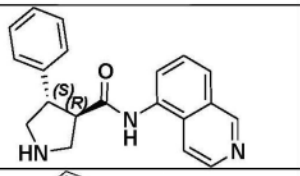
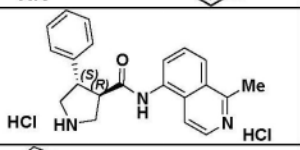
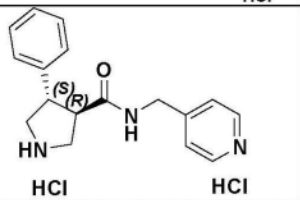
[0877] 将纯化的重组人NR2F6蛋白溶解在pH 4.5的固定缓冲液中,并且然后以50μg/孔板的浓度固定在EnSpire-LFB高灵敏度用户激活的板中,并且在4℃下孵育16h。仅具有固定缓冲液的孔用作阴性对照,以检查蛋白质包被效率。将NR2F6配体以10mM的浓度重悬在DMSO中,然后使用HP-分配器以范围为从1nM至100uM的浓度分配到含有测定缓冲液的板中。DMSO以每孔体积的1%归一化。最终读数在30分钟的时间段内获得。无标记反应测量为反射波长的位移并且以皮米(pm)表示。使用EnSpire无标记用户界面软件分析结果,使用GraphPad PRISM软件生成EC_{50}和图形。结果在下表中示出。在下表中,A<1μM;B是1至10μM;C是10至50μM;并且D>50μM。

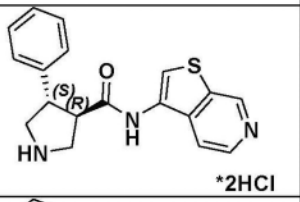
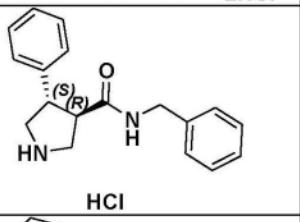
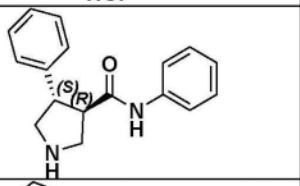
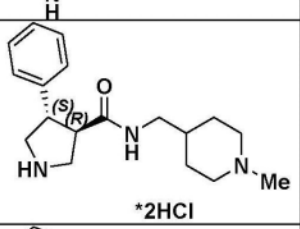
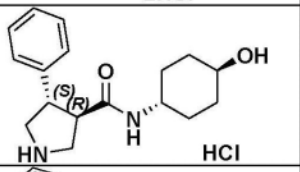
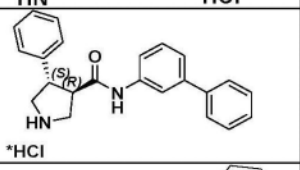
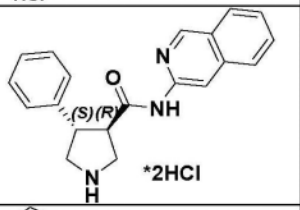
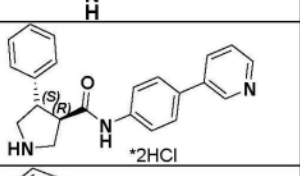
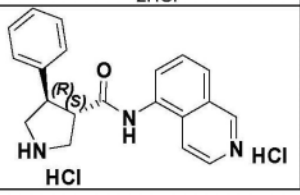
化合物编号	结构	EC_{50}
I-1		C
I-2	 反式-外消旋	B
I-3	 顺式-外消旋	C
I-4	 反式-外消旋	B
I-5	 反式-外消旋	B

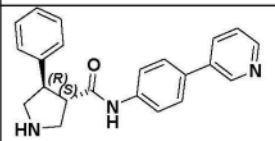
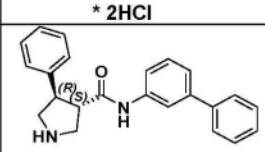
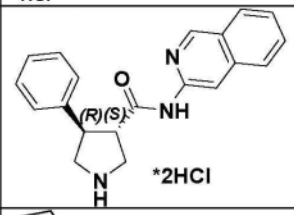
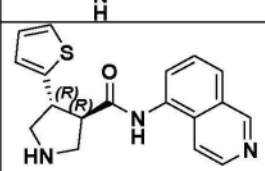
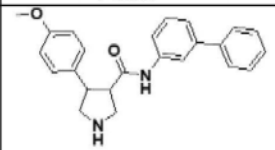
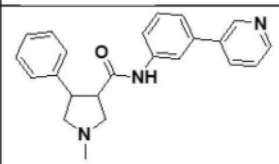
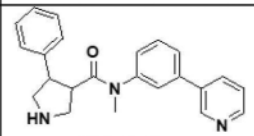
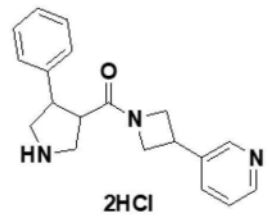
化合物编号	结构	EC_{50}
I-6	 反式-外消旋	B
I-7	 反式-外消旋	B
I-8	 反式-外消旋	D
I-9	 反式-外消旋	B

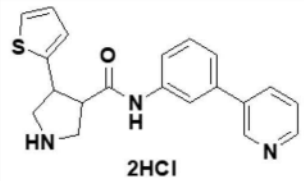
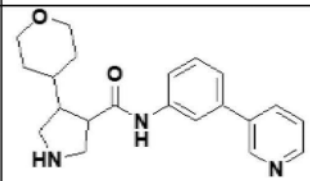
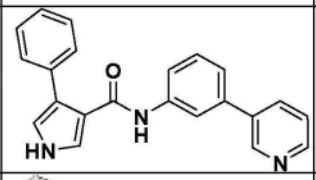
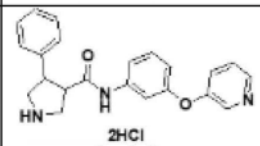
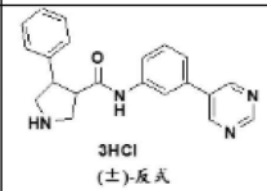
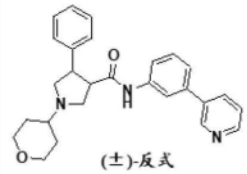
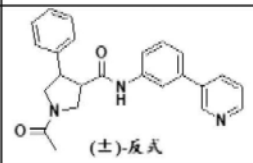
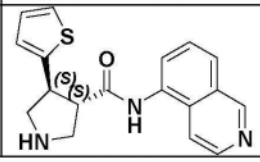
化合物编号	结构	EC_{50}
I-10	 *HCl 反式-外消旋	D
I-11	 反式-外消旋体	B
I-12	 *2HCl 反式-外消旋	D
I-13	 反式-外消旋	B
I-14	 反式-外消旋	B
I-15	 *2HCl 反式-外消旋	B
I-16	 HCl 反式-外消旋	B

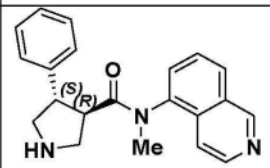
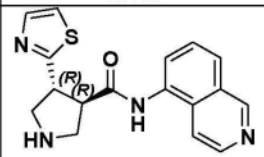
化合物编号	结构	EC_{50}
I-17	 *2HCl 反式-外消旋	C
I-18	 * 2HCl 反式-外消旋	C
I-19	 反式-外消旋	D
I-20	 反式-外消旋	B
I-21	 HCl 反式-外消旋	B
I-22	 * HCl 反式-外消旋	A
I-23	 * HCl 反式-外消旋	B

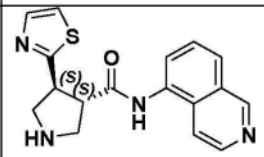
化合物编号	结构	EC_{50}
I-24	 *HCl 反式-外消旋	B
I-25	 *2HCl 反式-外消旋	B
I-26	 反式-外消旋	B
I-27	 * HCl 反式-外消旋	D
I-28	 * HCl 反式-外消旋	D
I-29		A
I-30		A
I-31	 HCl HCl	B

化合物编号	结构	EC_{50}
I-32	 *2HCl	B
I-33	 HCl	C
I-34		C
I-35	 *2HCl	D
I-36	 HCl	D
I-37	 *HCl	B
I-38	 *2HCl	B
I-39	 *2HCl	D
I-40	 HCl HCl	D

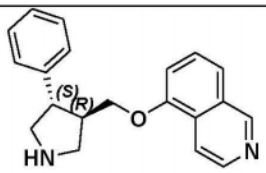
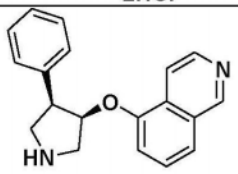
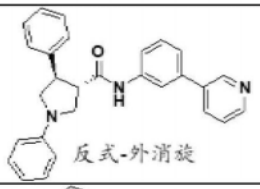
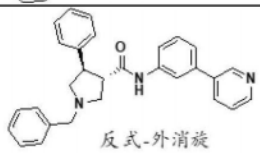
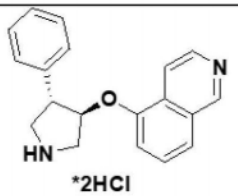
化合物编号	结构	EC_{50}
I-41	 * 2HCl	B
I-42	 *HCl	B
I-43	 *2HCl	B
I-44	 *2HCl	D
I-45	 HCl (±)-反式	D
I-46	 (±)-反式	D
I-47	 (±)-反式	D
I-48	 2HCl (±)-反式	D

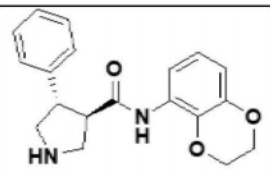
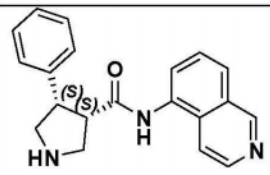
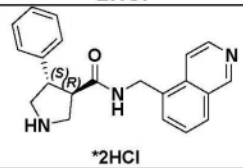
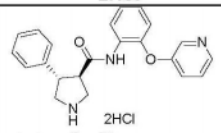
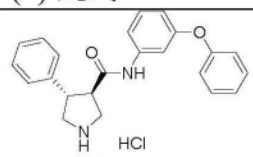
化合物编号	结构	EC_{50}
I-49	 2HCl (±)-反式	D
I-50	 *2HCl 反式-外消旋	D
I-51		D
I-52	 2HCl (±)-反式	D
I-53	 3HCl (±)-反式	D
I-54	 (±)-反式	D
I-55	 (±)-反式	D
I-56		D

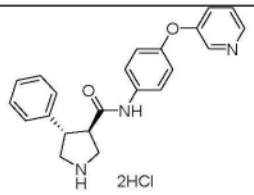
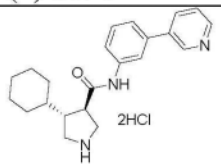
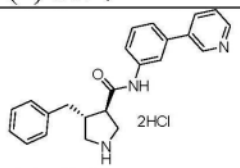
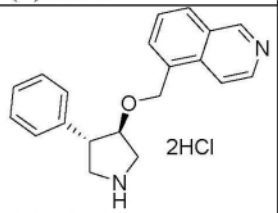
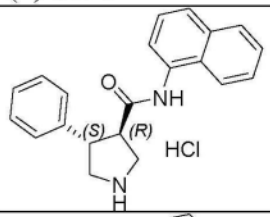
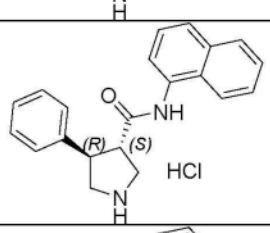
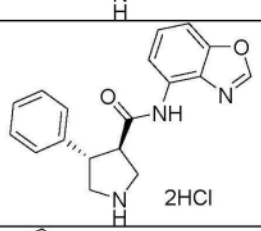
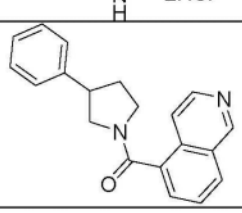
化合物编号	结构	EC_{50}
I-57	 *2HCl	D
I-58	 *2HCl	D

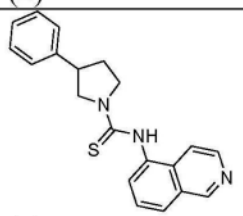
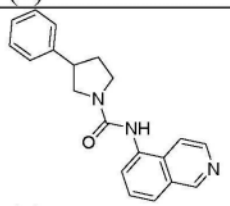
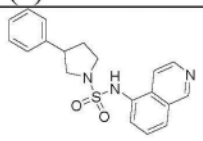
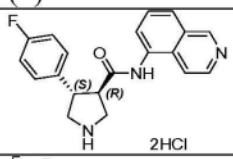
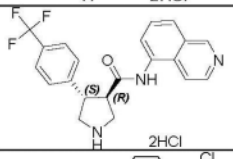
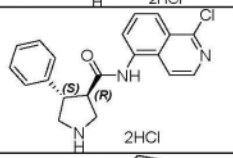
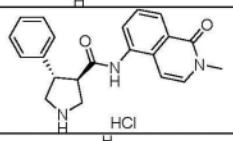
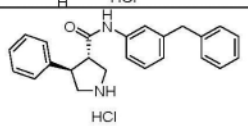
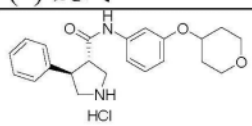
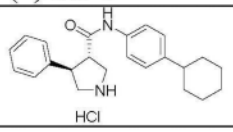
化合物编号	结构	EC_{50}
I-59	 *2HCl	D

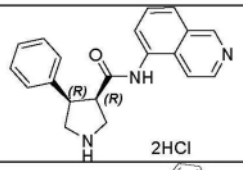
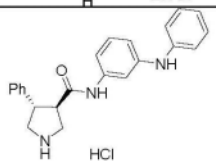
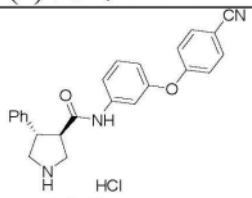
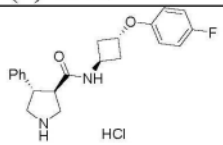
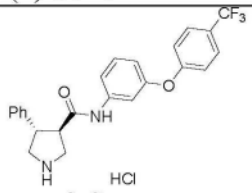
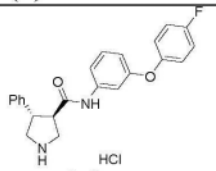
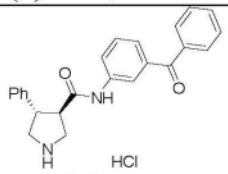
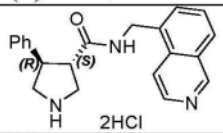
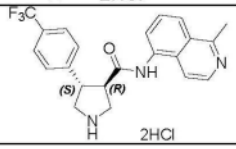
[0878] 其他化合物和数据在下面示出。

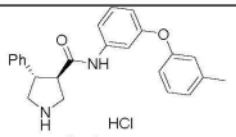
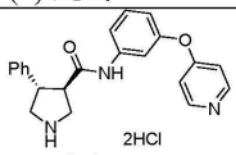
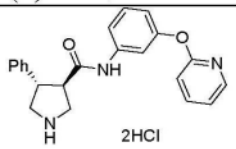
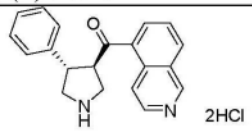
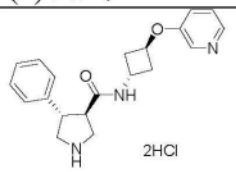
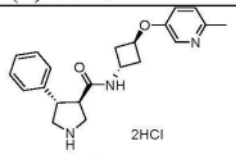
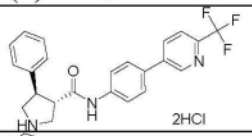
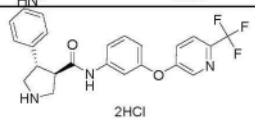
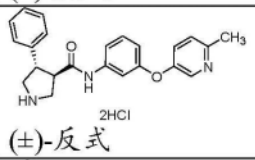
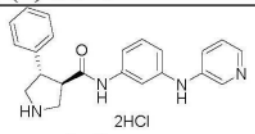
化合物编号	结构	EC_{50}
I-60	 *2HCl	B
I-61	 *2HCl 顺式外消旋体	B
I-62	 反式-外消旋	A
I-63	 反式-外消旋	B
I-64	 *2HCl 反式-外消旋	B

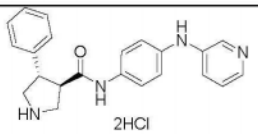
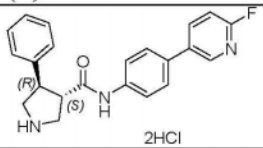
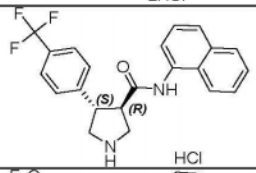
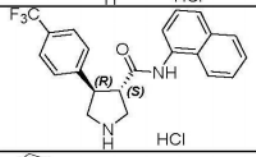
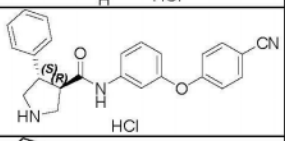
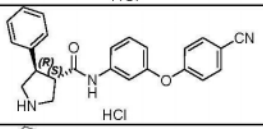
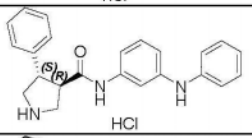
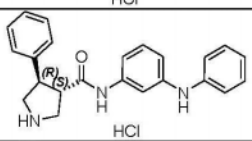
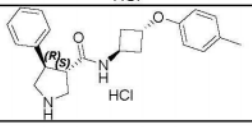
化合物编号	结构	EC_{50}
I-65	 *HCl 反式-外消旋	D
I-66	 *2HCl	D
I-67	 *2HCl	D
I-68	 2HCl (±)-反式	B
I-69	 HCl (±)-反式	A

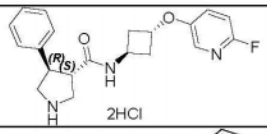
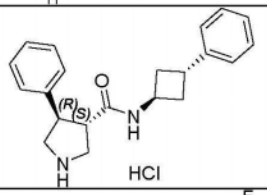
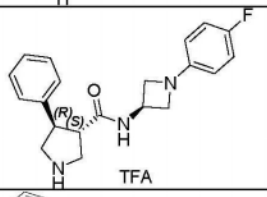
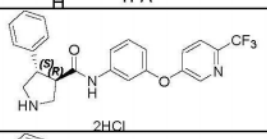
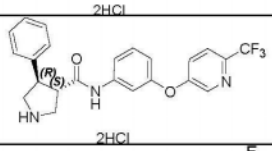
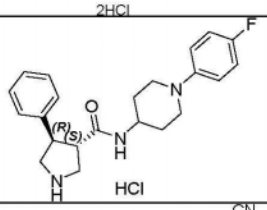
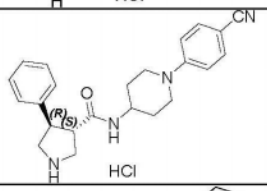
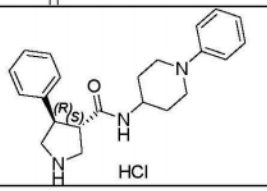
化合物编号	结构	EC50
I-70	 (±)-反式	D
I-71	 (±)-反式	B
I-72	 (±)-反式	D
I-73	 (±)-反式	D
I-74		B
I-75		B
I-76		D
I-77		D

化合物编号	结构	EC50
	(±)	
I-78	 (±)	D
I-79	 (±)	D
I-80	 (±)	D
I-81		D
I-82		B
I-83		B
I-84		D
I-85	 (±)-反式	B
I-86	 (±)-反式	B
I-87		B

化合物编号	结构	EC50
I-88	 2HCl	B
I-89	 HCl (±)-反式	A
I-90	 HCl (±)-反式	A
I-91	 HCl (±)-反式	B
I-92	 HCl (±)-反式	B
I-93	 HCl (±)-反式	A
I-94	 HCl (±)-反式	B
I-95	 2HCl	B
I-96	 2HCl	B

化合物编号	结构	EC50
I-97	 HCl (±)-反式	B
I-98	 2HCl (±)-反式	D
I-99	 2HCl (±)-反式	D
I-100	 2HCl (±)-反式	B
I-101	 2HCl (±)-反式	C
I-102	 2HCl (±)-反式	B
I-103	 2HCl	A
I-104	 2HCl (±)-反式	A
I-105	 2HCl (±)-反式	B
I-106	 2HCl (±)-反式	A

化合物编号	结构	EC50
I-107	 (±)-反式	D
I-108		A
I-109		B
I-110		B
I-111		A
I-112		A
I-113		B
I-114		B
I-115		B

化合物编号	结构	EC50
I-116		C
I-117		B
I-118		A
I-119		B
I-120		B
I-121		B
I-122		A
I-123		B

炎症测定

[0879] RAW 264.7细胞(鼠巨噬细胞系)购自美国典型组织培养物保藏中心(American Type Tissue Culture Collection)(ATCC,马里兰州罗克维尔)。将RAW 264.7细胞悬浮在完全培养基中;补充有10%胎牛血清(FBS)、100U/ml青霉素和100U/ml链霉素的DMEM。将细胞以5×105个细胞/孔的密度铺板在24孔板中。所有实验都是在潮湿气氛中在5% CO_2下在37℃下进行的。LPS购自Sigma(密苏里州圣路易斯)。在NR2F6配体单独处理或与LPS-刺激组合处理2h后,测量RAW 264.7巨噬细胞中TNF-α的表达。LPS以6ng/mL的终浓度使用。

RT-PCR

[0880] 使用RNAesy Plus(Quiagen)提取来自Raw 264.7细胞系的总RNA,并且然后使用Vilo酶(Life-Technologies)进行逆转录。使用SYBR绿在CFX96实时系统(BioRad)上进行

RT-PCR反应。使用对比Ct(ΔΔCt)方法,使用B2M(β-2微球蛋白)作为用于归一化的参考基因确定表达的倍数变化。

细胞因子检测

[0881] 从C57BL/6雄性小鼠的脾脏纯化$CD4^+$T细胞。将脾脏处理,并且通过特定溶解缓冲液除去红细胞。用含有生物素结合B220和cD11c抗体的抗体混合物孵育总脾细胞。洗涤后,用链霉亲和素珠再次孵育细胞,并且通入磁柱中,以便洗脱B220-CD11c细胞级分。使用B220/CD11c阴性细胞,通过使用CD4-磁珠分离$CD4^+$T细胞。这种孵育后,使用新的磁柱对细胞进行分类,并且使用特定洗脱缓冲液洗脱CD4阳性级分,并且将柱与磁铁脱离。通过FACS分析评估$CD4^+$T细胞纯度并且常规地在90%-95%之间的范围内。然后将细胞以$0.5x10^6$/ml的浓度重悬,并且使用T辅助分化条件用板结合的抗CD3和抗CD28刺激。

[0882] 将CD4+Th0细胞用NR2F6配体刺激24h,并且收获上清液并且储存在-80℃。将细胞也仅用DMSO刺激。根据制造商的说明,使用BioPlex Luminex技术监测细胞因子分泌。BioPlex-200仪器用作板读取器。

细胞毒性和hERG筛查

[0883] 细胞毒性:将20000个HePG2和AML-12细胞接种在96孔板(Viewplate PerkinElmer)中。使用HP D300数字分配器进行化合物的剂量反应,用在培养基中恒定的DMSO 1%,范围为从10nM至300μM。将细胞在37℃下刺激4h;将上清液用于进行LDH释放(Cytotox-one,Promega)作为坏死的测量,同时将细胞裂解以检测ATP水平,用于根据制造商的说明确定细胞活力(Celltiter-glo,Promega)。

[0884] 使用Predictor hERG测定试剂盒(Invitrogen)确定测试化合物的hERG通道亲和力结合,所述测定试剂盒含有来自用hERG钾通道和高亲和力红色荧光hERG通道配体(示踪剂)稳定转染的中国仓鼠卵巢细胞的膜制剂。结合hERG通道蛋白的化合物(竞争物)通过其置换示踪剂的能力来鉴定,导致较低的荧光偏振。在每个孔中DMSO的最终浓度维持在1%。根据制造商的方案(Invitrogen)进行测定。

体内测定

皮下癌症小鼠模型(用于B16黑色素瘤模型的实施例)

[0885] 将$1x10^5$ B16-F10肿瘤细胞皮下(s.c.)注射到从Charles River Breeding Laboratories获得的C57BL/6雄性小鼠(8周龄)的左腹。肿瘤注射后两天,每天腹膜内(i.p.)施用NR2F6配体或媒介物,持续21天。通过测量肿瘤的长度和宽度,每周四次监测肿瘤生长。对于生存分析,对小鼠进行长达30天的监测并且然后处死。

流式细胞术分析

[0886] 将脾细胞和淋巴结细胞通过40-μm过滤器捣碎。通过机械破坏以及通过用胶原酶D和DNA酶I消化,从肿瘤组织中分离出浸润细胞。将脾细胞、淋巴结细胞和TIL与FcR Block一起孵育,以防止非特异性抗体结合,然后用适当的表面抗体染色10min,用MACS缓冲液洗涤,并且用于FACS分析。对于细胞内细胞因子染色,将脾细胞和淋巴结细胞用PMA、离子霉素和布雷菲德菌素(Brefeldin)刺激4-5h。在用特异性细胞内抗体染色之前,将细胞用T细胞表面标记染色:CD45-APC-cy7、CD3-APC、CD4-BV510、CD8-Percp cy5.5、CD44-BV786、PD-1-PEcy7。然后,将细胞固定和透化,并且将以下抗体用于细胞内染色:IL-2-BV605和IFN--AF488。将其他抗体集合用于检测DC、巨噬细胞或MDSC:CD45-Percp、B220-BV786、CD11c

APC-cy7、MHCII-BV510、CD172-APC、XCR1-BV650、CD11b-AF700、Ly6G-PEcy7、Ly6C-BV421、GR1-PE。通过Fortessa流式细胞仪进行数据采集,并且通过FlowJo分析软件(Tree Star,美国俄勒冈州)进行分析。

DSS结肠炎模型

[0887] 使用溶解在随意给予的饮用水中的2.5%(w/v)右旋糖酐硫酸钠(DSS,36,000至50,000MW),连续5天诱导结肠炎体内模型。每天评价体重。每天腹膜内(i.p.)注射NR2F6配体,持续12天。然后处死小鼠。测量结肠长度,并且进行组织学分析。使用实时PCR确定促炎基因和mRNA表达的水平。

白血病小鼠模型

[0888] 在注射白血病细胞前24h,将NSG成年小鼠(6-8周龄)以250cGy的全身照射进行亚致死性照射或通过腹膜内施用20mg/kg白消安进行处理。将培养的人AML细胞系(即MV-4-11)洗涤并且使用0.2-mm细胞过滤器清除聚集物和碎片,并且以0.2-2百万个细胞/200μl PBS/只小鼠的终浓度悬浮在PBS中,用于静脉内注射(尾静脉)。每天腹膜内(i.p.)注射NR2F6配体,持续28天。每天监测小鼠的疾病症状(即皱褶的皮毛、驼背、虚弱)。将有痛苦体征的动物人道地处死。

实验性自身免疫性脑脊髓炎(EAE)小鼠模型

[0889] 通过注射在CFA中的200mg MOG_{35-55}肽(补充用5mg/ml结核分枝杆菌H37 Ra,1:1乳化在PBS(200mL)中),将8-11周龄C57BL/6雌性小鼠免疫。此外,24h后,将溶解在PBS(200ml)中的200ng百日咳毒素静脉注射到小鼠尾静脉。每天腹膜内(i.p.)注射NR2F6配体,持续21天。每天监测小鼠的EAE临床体征,并且基于严重程度从0到5增加的量度(0:健康,5:垂死或死亡)进行疾病评分。

原位同基因癌症小鼠模型(ID8-Luc卵巢癌模型实施例)

[0890] 在第0天将$3x10^5$个ID8 Luc肿瘤细胞注射到C57BL6小鼠的腹膜腔中。14天后,将小鼠每天腹膜内(i.p.)用单独的媒介物或NR2F6配体处理21天。每周在注射荧光素后通过监测荧光素酶活性检测肿瘤生长。对于生存分析,对小鼠进行长达35天的监测并且然后处死。

化合物对小鼠的非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)和非酒精性脂肪性肝炎(NASH)的影响的研究

[0891] 进行研究以确定式(I-A)、(II-A)、(I)、(II)或(III)的化合物或其药学上可接受的盐对用高脂肪和高蔗糖饮食喂养的小鼠C57BL/6J的非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)和非酒精性脂肪性肝炎(NASH)的影响。

[0892] 雄性C57BL/6J小鼠(The Jackson Laboratory,美国缅因州巴尔港)在21℃-23℃下在14h光照-10h黑暗周期下进行饲养,并且在整个实验过程中随意取水。从6周龄开始,用'Western' HF-HSD(其中44.6%千卡源自脂肪(其中61%为饱和脂肪酸)和40.6%千卡源自碳水化合物(主要是蔗糖340g/kg饮食))(TD.08811,45%千卡脂肪饮食,Harlan Laboratories Inc.,美国威斯康星州麦迪逊)或正常食物饮食(NCD)作为对照(V1534-000ssniff R/M-H,ssniff Spezialdiäten GmbH,德国索斯特(Soest)喂养小鼠。然后将动物用式(I-A)、(II-A)、(I)、(II)或(III)的化合物或其药学上可接受的盐或对照处理4、12或20周(每个时间点,n=8/组),此后将它们处死。

[0893] 每周在同一天监测体重和食物摄入量。在用戊巴比妥钠(腹膜内注射,50mg/kg体

重)镇静后,通过双能X射线吸收测定法(DEXA)(PIXImus密度计,Lunar Corp.,美国威斯康星州麦迪逊)分析总脂肪量。在禁食6h的小鼠中进行腹膜内葡萄糖耐量测试(IPGTT)。在施用葡萄糖(1g葡萄糖/kg体重)之前(时间点0min)和之后15、30、60、90和150min,立即用Bayer Contour血糖仪测量尾静脉葡萄糖水平。使用胰岛素抵抗的稳态模型(HOMA-IR)指数计算胰岛素抵抗:(空腹胰岛素(ng/mL)×空腹葡萄糖(mg/dL))/405。

处死

[0894] 6h禁食期后,用戊巴比妥钠(腹膜内注射,50mg/kg体重)麻醉小鼠,并且通过心脏穿刺采血处死。通过对收集在肝素化注射筒中的血液进行离心(在4℃下,6000rpm,5min)来获得血浆。将组织速冻在液氮中或与血浆一起储存在-80℃下,直到进一步的生化和分子分析,或者保存用于组织学分析。

组织学分析

[0895] 将肝脏样品常规地固定在缓冲福尔马林(4%)中并且包埋在石蜡中。将连续4mm厚的切片用H&E和天狼猩红染色以评估纤维化。将冰冻肝脏切片用油红O染色以评估脂质积聚。所有肝脏活检均由专业的肝脏病理学家进行分析,所述病理学家对饮食状况或外科手术干预不知情。根据NASH-临床研究网络标准(NASH-Clinical Research Network criteria)对脂肪变性、活动性和纤维化进行半定量评分。脂肪变性的量(含有脂肪液滴的肝细胞的百分比)被评分为0(<5%)、1(5%-33%)、2(>33%-66%)和3(>66%)。肝细胞气球样变分类为0(无)、1(很少)或2(许多细胞/显著的气球样变)。小叶炎症病灶被评分为0(无病灶)、1(<2个病灶/200×视野)、2(2-4个病灶/200×视野)和3(>4个病灶/200×视野)。纤维化被评分为F0期(无纤维化)、F1a期(轻度,3区,窦周纤维化)、F1b期(中度,3区,窦周纤维化)、F1c期(门静脉/门静脉周围纤维化)、F2期(窦周和门静脉/门静脉周围纤维化)、F3期(桥接纤维化)和F4期(肝硬化)。NASH的诊断基于接受的组织学标准。使用NAS(NAFLD活动得分)疾病的严重程度评估为脂肪变性、肝细胞气球样变和小叶炎症的得分的未加权总和。使用Aperio系统,在视觉控制下调整纤维化检测阈值后,通过形态测定由数字化天狼星红染色切片来定量纤维化的百分比。结果表示为胶原比例面积。

化合物对甲硫氨酸和胆碱缺乏小鼠的非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)和非酒精性脂肪性肝炎(NASH)的影响的研究

[0896] 进行研究以确定式(I-A)、(II-A)、(I)、(II)或(III)的化合物或其药学上可接受的盐对用缺乏甲硫氨酸和胆碱的饮食喂养的雄性野生型小鼠的非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)和非酒精性脂肪性肝炎(NASH)的影响。

[0897] 使用在12小时光照/黑暗周期中饲养的野生型小鼠,所述野生型小鼠自由获得食物和水。分析至少5只动物/时间点。所有实验重复至少三次。对于饮食治疗,用缺乏甲硫氨酸和胆碱的饮食(MCD以诱导NASH)或食物饮食(作为对照)喂养给体重25g的8-12周龄雄性小鼠。NAFLD和NASH的动物实验和评价如上实施例所述用于用高脂肪和高蔗糖饮食喂食的小鼠。

[0898] 除非另外定义,否则本文所用的所有技术和科学术语具有与本公开文本所属领域的普通技术人员通常所理解相同的含义。在说明书中,除非上下文另外明确规定,否则单数形式也包括复数。尽管与本文所述的方法和材料类似或等同的方法和材料可以用于测试本公开文本的实践,但以下描述了合适的方法和材料。将本文提及的所有出版物、专利申请、

专利和其他参考文献通过引用特此明确并入。不承认本文引用的参考文献是所要求保护的本公开文本的现有技术。在冲突的情况下,以包括定义的本说明书为准。另外,材料、方法和实施例仅仅是说明性的,并不旨在是限制性的。

等效方案

[0899] 本领域的技术人员应仅使用常规实验就将认识到或能够确定本文所述的具体实施方案和方法的许多等效方案。此类等效方案旨在被涵盖在本公开文本的范围。