(19)国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 110669052 B
(45)授权公告日 2022.10.11

(21)申请号 201910948604.1

(22)申请日 2014.03.12

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 110669052 A

(43)申请公布日 2020.01.10

(30)优先权数据
61/780378 2013.03.13 US

(62)分案原申请数据
201480027437.2 2014.03.12

(73)专利权人 詹森药业有限公司
地址 比利时.比尔斯.特恩豪特斯路30号

(72)发明人 C.F.格林 T.P.勒博德
B.T.斯雷曼 J.M.兹夫

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001
专利代理师 李志强

(51)Int.Cl.
C07D 487/08(2006.01)
C07D 519/00(2006.01)
C07D 471/08(2006.01)
A61K 31/407(2006.01)
A61P 25/00(2006.01)
A61P 25/18(2006.01)
A61P 25/24(2006.01)
A61P 25/20(2006.01)
A61P 25/28(2006.01)
A61P 25/16(2006.01)
A61P 25/14(2006.01)
A61P 3/10(2006.01)
A61P 3/06(2006.01)
A61P 9/12(2006.01)
A61P 19/00(2006.01)
A61P 9/06(2006.01)
A61P 1/00(2006.01)
A61P 11/00(2006.01)
A61P 3/04(2006.01)
A61P 9/04(2006.01)
A61P 9/10(2006.01)
A61P 15/00(2006.01)

(56)对比文件
CN 101965343 A,2011.02.02
WO 2008150364 A1,2008.12.11

审查员 张倩

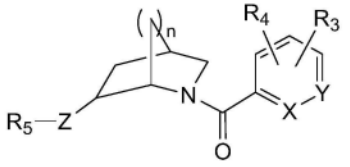
权利要求书2页 说明书317页 附图2页

(54)发明名称

取代的2-氮杂二环化合物以及它们作为食欲素受体调节剂的用途

(57)摘要

本发明涉及式(I)的化合物



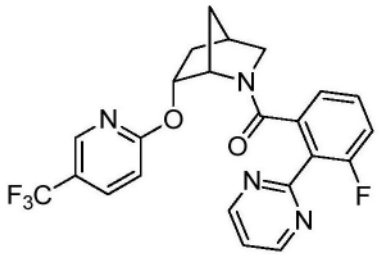
I

其中X为N或CR_1；Y为N或CR_2；R_1为H、烷氧基、卤素、三唑基、嘧啶基、噁唑基、异噁唑、噁二唑基或吡唑基；R_2为H、烷基、烷氧基或卤素；Z为NH或O；R_3为H、烷基、烷氧基、卤素或三唑基；R_4为H或烷基；或者R_3和R_4与它们所连接的原子合在一起形成6元芳环或5元或6元杂芳环；R_5为吡啶基、吡嗪基或嘧啶基，其中所述吡啶基、吡嗪基或嘧啶基任选地被卤素或烷基取代；并且n为1或2。本发明也描述了制备式I的化合物的方法。本发明还涉及包含式I的化合物的药物组合物。使用本发明化合物的方法也在本发明范围内。

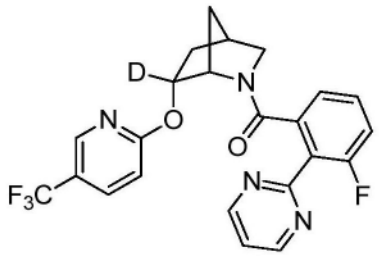
CN 110669052 B

1.一种药物组合物,所述药物组合物包含:

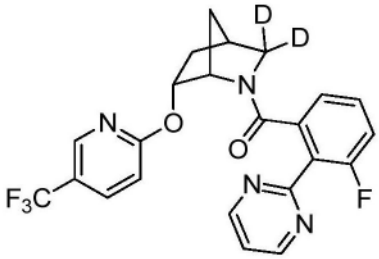
(a)治疗有效量的选自以下的化合物:



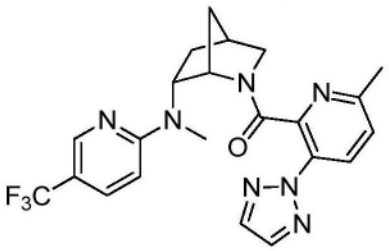
(3-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮;



(3-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-(6-^{2}H)-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮;



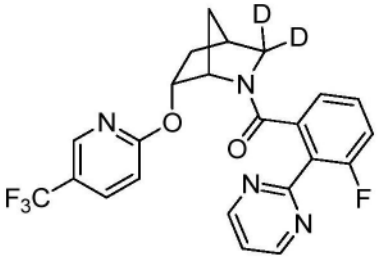
(3-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]- (3-2H, 2H)-庚-2-基)甲酮; 和



((1S,4S,6R)-6-(甲基(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)(6-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)甲酮;

和(b)选自惰性稀释剂、崩解剂、粘结剂、润滑剂、甜味剂、调味剂、着色剂和防腐剂的至少一种药学上可接受的赋形剂。

2.根据权利要求1所述的药物组合物,其中所述化合物是



(3-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]- (3-2H, 2H)-庚-2-基)甲酮。

3.根据权利要求1或2所述的药物组合物在制备用于治疗患有或诊断为患有由食欲素受体活性介导的疾病、障碍或医学病症的受检者的药物中的用途。

4.根据权利要求3所述的用途,其中所述由食欲素受体活性介导的疾病、障碍或医学病症为睡眠-清醒周期障碍、失眠症、不宁腿综合征、时差反应、扰乱的睡眠、继发于神经障碍的睡眠障碍、躁狂症、抑郁症、躁郁症、精神分裂症、疼痛综合征、纤维肌痛、神经病理性疼痛、紧张症、帕金森氏病、妥瑞氏综合征、焦虑、妄想、痴呆、超重、肥胖或与超重或肥胖相关

的病症、胰岛素抗性、II型糖尿病、高血脂症、胆石、咽峡炎、高血压、呼吸困难、心动过速、不孕症、睡眠呼吸中止症、背部和关节疼痛、静脉曲张、骨关节炎、高血压、心动过速、心律失常、心绞痛、急性心力衰竭、溃疡、肠易激综合征、腹泻、胃食道逆流、创伤后应激障碍、惊恐障碍、注意力缺陷障碍、认知缺陷或物质滥用。

5.根据权利要求4所述的用途，其中所述疾病、障碍或医学病症为情绪障碍、创伤后应激障碍、惊恐障碍、注意力缺陷障碍、认知缺陷或物质滥用。

6.根据权利要求4所述的用途，其中所述疾病、障碍或医学病症为与焦虑相关的情绪障碍、抑郁症、与惊恐相关的情绪障碍或与应激相关的情绪障碍。

7.根据权利要求4所述的用途，其中所述疾病、障碍或医学病症为焦虑、焦虑性抑郁症、惊恐、精神分裂症或物质滥用。

8.根据权利要求4所述的用途，其中所述疾病、障碍或医学病症为焦虑性抑郁症。

取代的2-氮杂二环化合物以及它们作为食欲素受体调节剂的用途

[0001] 本申请是原案申请日为2014年3月12日、申请号为201480027437.2(国际申请号为PCT/US2014/024293)、发明名称为“取代的2-氮杂二环化合物以及它们作为食欲素受体调节剂的用途”的专利申请的分案申请。

[0002] 相关申请的交叉引用

[0003] 本申请要求2013年3月13日提交的美国临时申请61/780,378的权益,其全文以引用方式并入本文。

技术领域

[0004] 本发明涉及取代的2-氮杂二环化合物、包含它们的药物组合物、制备它们的方法、以及用其调节食欲素受体以治疗由食欲素受体活性所介导的疾病状态、障碍和病症的方法。

背景技术

[0005] 食欲素/下丘脑分泌素信号传递由两种受体和两种肽激动剂所介导。肽(食欲素A和食欲素B)是相同基因(食欲素原)的裂解产物。在中枢神经系统中,产生食欲素原的神经元仅存在于穹隆周围核、下丘脑背侧以及下丘脑外侧(Peyron等人,1998,J.Neurosci.18:9996-10015)。这些区域内的食欲促进细胞投射至脑的许多区域,其朝向嘴侧延伸至嗅球,并且向尾部延伸至脊髓(Van den Pol,1999,J.Neurosci.19:3171-3182)。

[0006] 食欲素与称为食欲素1和食欲素2受体的两种高亲和性受体结合。食欲素1和食欲素2受体为G蛋白偶联的七次跨膜受体,彼此共享超过64%的氨基酸序列同一性。两种受体大致上均为刺激性的,其对食欲素引发的受体活化作用的共同细胞反应为细胞内的钙增加。物种直系同源基因之间的同源性高,并且没有已知的药理学差异。一般认为食欲素A和食欲素B对食欲素2受体而言是相等的配体,但是认为,对于食欲素1受体而言,食欲素B是比食欲素A弱5倍至100倍的配体(Sakurai等人,1998,Cell 92:573-585;Ammoun等人,2003,J.Pharmacol.Exp.Ther.305:507-514)。

[0007] 脑的许多区域对食欲素1或食欲素2受体的表达具有相当的选择性(Marcus等人,2001,J.Comp Neurology 435,6-25;Trivedi等人,1998,FEBS Letters,438,71-75)。食欲素1受体对边缘体系(终纹和杏仁核的床核)、扣带皮层以及蓝斑核内的去甲肾上腺素神经元是选择性的。相反,食欲素2受体在结节乳头体核内的组胺神经元(其在促醒上起到关键性作用)、室旁核神经元以及臂旁外侧核内则几乎是唯一的。而在其它脑区域中如中缝背、腹侧被盖区或前额皮质,两种受体共同表达。

[0008] 产生食欲素的细胞以及表达食欲素受体的细胞的广泛CNS分布,表明食欲素涉及许多生理功能,包含进食和代谢、清醒与睡眠的调节、交感神经活化以及应激反应(de Lecea,2012,Progress in Brain Research,198,15-24;Kukkonen,2013,Am J.Physiol.Cell Physiol.,304,C2-C32)。食欲素在调节与食物摄取以及药物滥用相关的

激励与奖励方面也起到关键性的作用(Mahler等人,2012,Progress in Brain Research,198,79-121)。

[0009] 若干条证据指出,食欲素系统是醒觉的一种重要调节剂。侧脑室施用食欲素的啮齿类动物的清醒时间较长(Piper等人,2000,J.Neurosci.12:726-730。食欲素介导的醒觉效应与食欲素神经元向结节乳头体核中组胺神经元的投射有关(Yamanaka等人,2002,Biochem.Biophys.Res.Comm.290:1237-1245)。食欲素原基因被剔除或者食欲促进神经元死亡的啮齿类动物表现出与嗜睡病相似的睡眠/清醒周期改变(Chemelli等人,1999,Cell 98:437-451;Hara等人,2001,Neuron 30:345-354)。具有嗜睡病的狗类模型显示其具有突变或无功能的食欲素2受体(Lin等人,1999,Cell 98:365-376)。通过在人类嗜睡病患者中观察到食欲素含量减少以及食欲促进神经元损耗,进一步临床证实食欲素信号传递是睡眠促进疗法的对象(Mignot等人,2001,Am.J.Hum.Genet.68:686-699;Minot&Thorsby,2001,New England J.Med.344:692),或在极少数情况下与食欲素2基因的突变相关(Peyron等人,2000,Nature Med.6:991-997)。因此,睡眠-清醒周期的障碍很可能是食欲素2受体调节剂活性的目标。可由激动剂或其它上调食欲素2受体介导过程的调节剂所治疗的睡眠-清醒障碍的例子包括嗜睡病、时差反应(嗜眠)以及继发于神经障碍如抑郁症的睡眠障碍。可由拮抗剂或其它下调食欲素2受体介导过程的调节剂所治疗的障碍的例子包括失眠症、不宁腿综合征、时差反应(难眠)以及继发于神经障碍如躁狂症、精神分裂症、疼痛综合征等的睡眠障碍。

[0010] 越来越多证据显示,食欲素信息传递在有关药物依赖的奖励路径中有明显的关连(Mahler等人,2012,Progress in Brain Research,198,79-121)。食欲促进神经元发出投射到腹侧被盖区以及涉及奖励处理的其它脑区域。食欲素配体介导奖励行为,并且在成瘾的各临床前模型中以具有选择性的食欲素1受体拮抗剂来拮抗这些影响,显示这些作用是通过食欲素1受体介导的。具体地,除了减弱吗啡戒断症状(Sharf等人,2008,Biol Psychiatry,64,175-183)和尼古丁自我管理(Hollander等人,2008,Proc Natl Acad Sci USA.,105,19480-19485)以外,具有选择性的食欲素1拮抗剂还减弱吗啡调节的场域偏爱与复瘾(Harris等人,2005,Nature,437,556-5599;Narita等人,2006,J Neurosci.,26,398-405;Harris等人,2007,Behav Brain Res,183,43-51),应激引发的可卡因复瘾、可卡因引发的行为与突触可塑性(Borgland等人,2006,Neuron,49,589-601),以及乙醇的摄取和暗示与应激引发的复瘾(Lawrence等人,2006,Br J Pharmacol,148,752-759)。另一项最近的研究也提出OX2R的作用(Shoblock等人,2011,Psychopharmacology,215,191-203)。

[0011] 食欲素在更复杂情绪行为中的作用也逐渐浮现(Johnson等人,2012,Progress in Brain Research,198,133-161)。在具有惊恐性和创伤后应激障碍的患者身上已注意到食欲素含量改变,与发作性睡眠患者的焦虑行为患病率改变有关(Johnson等人,2010,Nature Medicine,16,111-115;Fortuyn等人,2010,General Hospital Psychiatry,32,49-56;Strawn等人,2010,Psychoneuroendocrinology,35,1001-1007)。乳酸灌注或急性高碳酸血症导致人惊恐,并且被用作惊恐动物模型,活化穹窿周围下丘脑中的食欲素神经元。这种活化与在社会互动能力实验或旷场实验中的焦虑有关。以siRNA或选择性食欲素1受体拮抗剂阻断食欲素信息传递,减弱对乳酸的类惊恐反应(Johnson等人,2010,Nature Medicine,16,111-115;Johnson等人,2012,Neuropsychopharmacology,37,1911,1922)。

[0012] 脑脊髓液(CSF)的食欲素含量在有抑郁或自杀倾向的患者身上较低,并且食欲素含量与疾病的严重程度反向关联(Brundin等人,2007,European Neuropsychopharmacology,17,573-579;Salomon等人,2003,Biol Psychiatry,54,96-104)。据报导,在小鼠强迫游泳实验中,杏仁核中的食欲素1受体mRNA与抑郁行为之间呈正向关联(Arendt,2013,Behavioral Neuroscience,127,86-94)。

[0013] 食欲素系统也与脑部多巴胺系统相互作用。小鼠脑室内注射食欲素,提升运动活性、理毛行为和重复行为;这些行为效果可通过施用D2多巴胺受体拮抗剂而逆转(Nakamura等人,2000,Brain Res.873:181-187)。因此,食欲素受体调节剂可用于治疗各种神经障碍;例如以激动剂或上调剂治疗紧张症,以拮抗剂或下调剂治疗帕金森氏病、妥瑞氏综合征、焦虑、妄想和痴呆。

[0014] 在肠道神经系统的肌间神经丛和粘膜下神经丛均发现食欲素以及它们的受体,其中食欲素已显示体外增加运动性(Kirchgessner&Liu,1999,Neuron 24:941-951)并且体外刺激胃酸的分泌(Takahashi等人,1999,Biochem.Biophys.Res.Comm.254:623-627)。食欲素对肠管的影响可经由迷走神经投射所致(van den Pol,1999,见前文),因为迷走神经切断术或阿托平阻碍脑室内注射食欲素对胃酸分泌的影响(Takahashi等人,1999,见前文)。因此,食欲素受体拮抗剂或其它食欲素受体介导系统的下调剂是对于溃疡、肠易激综合征、腹泻和胃食道逆流有潜力的治疗方法。

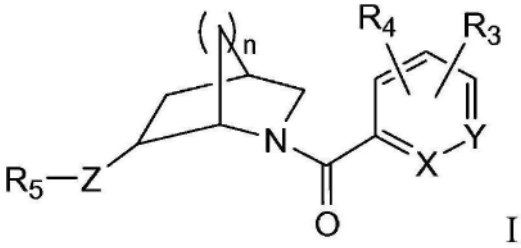
[0015] 食欲素介导的食欲和代谢的调节也可能影响体重。食欲素对代谢和食欲的某些影响可能在肠管中被介导,其中如前所述,食欲素改变了胃部运动和胃酸分泌。因此,食欲素拮抗剂可能可用于治疗超重或肥胖,以及与超重或肥胖相关的病症,如胰岛素抗性/II型糖尿病、高血脂症、胆石、咽峡炎、高血压、呼吸困难、心动过速、不孕症、睡眠呼吸中止症、背部和关节疼痛、静脉曲张以及骨关节炎。相反地,食欲素激动剂可能可用于治疗低重和相关病症,诸如低血压、心动过缓、停经和相关不孕症,以及饮食障碍如厌食症和暴食症。

[0016] 脑室内施用食欲素已显示在自由活动(清醒)的动物中增加平均动脉血压和心率(Samson等人,1999,Brain Res.831:248-253;Shirasaka等人,1999,Am.J.Physiol.277:R1780-R1785),并且在氨基甲酸酯麻醉的动物中(Chen等人,2000,Am.J.Physiol.278:R692-R697)具有类似的结果。食欲素受体激动剂可以是治疗低血压、心动过缓和相关心力衰竭的候选药物,而食欲素受体拮抗剂可用于治疗高血压、心动过速和其它心律失常、心绞痛和急性心力衰竭。

[0017] 从上述讨论可以看出,食欲素受体调节剂的鉴定非常有利于开发治疗剂,用以治疗通过这些受体系统介导的各种障碍。

发明内容

[0018] 本发明涉及式I的化合物:

[0019] 

I

[0020] 其中X为N或CR_1;Y为N或CR_2;R_1为H、烷氧基、卤素、三唑基、噻唑基、哒嗪基、嘧啶基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、吡啶基、苯基或吡唑基,其中三唑基、噻唑基、哒嗪基、嘧啶基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、吡啶基、苯基或吡唑基任选地被至多两个选自卤素和烷基的取代基取代;R_2为H、烷基、烷氧基或卤素;Z为NH、N-CH_3、N-CH_2CH_3、N-CH_2-环丙基、N-C(=O)CH_3、N-$CH_2CH_2OCH_3$或O;R_3为H、烷基、烷氧基、卤素、三唑基、噻唑基、哒嗪基、嘧啶基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、吡啶基、苯基或吡唑基,其中三唑基、噻唑基、哒嗪基、嘧啶基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、吡啶基、苯基或吡唑基任选地被至多两个选自卤素和烷基的取代基取代;R_4为H或烷基;或者R_3和R_4与它们所连接的原子合在一起形成6元芳环或5元或6元杂芳环;R_5为吡啶基、吡嗪基、苯并噁唑基、哒嗪基、萘啶基或嘧啶基,其中所述吡啶基、吡嗪基、苯并噁唑基、哒嗪基、萘啶基或嘧啶基任选地被至多两个选自卤素、烷氧基、羟甲基和烷基的基团取代;并且n为1或2。还描述了式I的化合物的对映体和非对映体、以及药学上可接受的盐。

[0021] 还描述了制备式I的化合物的方法。本发明还涉及包含治疗有效量的式I的化合物的药物组合物。使用本发明化合物的方法也在本发明范围内。

附图说明

[0022] 图1描述了本发明一个实施例实例13在40％概率水平下示出的橡树岭热椭圆体图程序(ORTEP)。

[0023] 图2描述了本发明一个实施例实例14在40％概率水平下示出的ORTEP。

具体实施方式

[0024] 通过参考以下描述,包括以下术语表和结论性实例,可更完全地理解本发明。

[0025] 术语“烷基”是指链中具有1至12个碳原子的直链或支链烷基基团。在一些实施例中,烷基基团为C_1-C_6烷基基团。在一些实施例中,烷基基团为C_1-C_4烷基基团。烷基的例子包括甲基(Me)、乙基(Et)、正丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基(tBu)、戊基、异戊基、叔戊基、己基、异己基以及根据本领域的普通技能和本文提供的教导内容会被认为与任一前述例子等同的基团。本发明的烷基基团可被例如卤素原子取代。一个示例性取代基为氟。本发明优选的取代的烷基基团包括三卤代烷基基团诸如三氟甲基基团。

[0026] 本发明的烷基基团还可指“环烷基”部分。环烷基是指具有3至7个碳原子的单环非芳族烃基团。环烷基基团的例子包括例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、1-甲基环丙基、2-甲基环戊基等。

[0027] 术语“烷氧基”包括以末端氧将所述烷基基团连接至分子其余部分的直链或支链烷基基团。在一些实施例中，烷氧基基团为C_1-C_6烷氧基基团。在一些实施例中，烷氧基基团为C_1-C_4烷氧基基团。烷氧基包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、叔丁氧基、戊氧基等等。

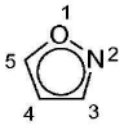
[0028] 术语“芳环”代表单环或二环芳族烃环结构。芳环在环中可具有6或10个碳原子。

[0029] 术语“卤素”代表氯、氟、溴或碘。术语“卤(代)”代表氯(代)、氟(代)、溴(代)或碘(代)。

[0030] 术语“杂芳环”代表单环或二环芳环结构，所述结构包含碳原子以及至多四个选自氮、氧和硫的杂原子。杂芳环可包含共5、6、9或10个环原子。

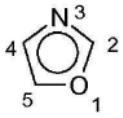
[0031] 术语“异噁唑基”代表以下部分：

[0032] 术语“异噁唑基”代表以下部分：

[0033] 

[0034] 异噁唑基部分可通过任何一个3-、4-或5-位碳原子连接。本发明的异噁唑基基团可任选地被例如一个或两个烷基基团取代，例如一个或两个甲基基团。

[0035] 术语“噁唑基”代表以下部分：

[0036] 

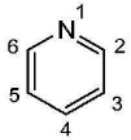
[0037] 噁唑基部分可通过任何一个碳原子连接。

[0038] 术语“噁二唑基”代表1,2,3-噁二唑、1,2,4-噁二唑、1,2,5-噁二唑或1,3,4-噁二唑部分：

[0039] 

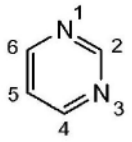
[0040] 噁二唑基部分可通过任何一个碳或氮原子连接。在本发明范围内，“噁二唑基”基团可被烷基或卤素基团取代，优选被甲基基团取代。

[0041] 术语“吡啶基”代表以下部分：

[0042] 

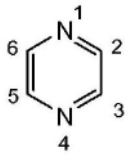
[0043] 吡啶基部分可通过任何一个2-、3-、4-、5-或6-位碳原子连接。

[0044] 术语“嘧啶基”代表以下部分：

[0045] 

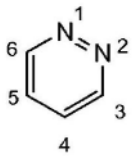
[0046] 嘧啶基部分可通过任何一个2-、4-、5-或6-位碳原子连接。在本发明范围内，本发明的“嘧啶基”基团可被卤素例如氟或烷基例如甲基取代。

[0047] 术语“吡嗪基”代表以下部分：

[0048] 

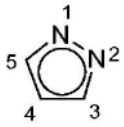
[0049] 吡嗪基部分可通过任何一个2-、3-、5-或6-位碳原子连接。

[0050] 术语“哒嗪基”代表以下部分：

[0051] 

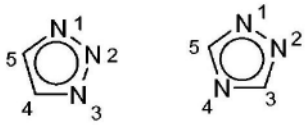
[0052] 哒嗪基部分可通过任何一个3-、4-、5-或6-位碳原子连接。

[0053] 术语“吡唑基”代表以下部分：

[0054] 

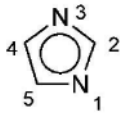
[0055] 吡唑基部分可通过任何一个1-、2-、3-、4-或5-位碳原子连接。本发明的吡唑基基团可任选地被例如一个或两个取代烷基基团如一个或两个甲基基团取代。

[0056] 术语“三唑基”代表1,2,3-三唑或1,2,4-三唑部分：

[0057] 

[0058] 三唑基部分可通过它们的任何一个原子连接。

[0059] 术语“咪唑基”代表以下部分：

[0060] 

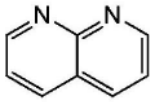
[0061] 咪唑基部分可通过任何一个2-、4-或5-位碳原子，或经由N-1氮原子连接。本发明的咪唑基基团可任选地被例如一个或两个取代烷基基团如一个或两个甲基基团取代。

[0062] 术语“噻唑基”代表以下部分：

[0063] 

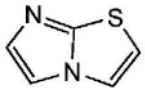
[0064] 噻唑基部分可通过任何一个碳原子连接。本发明的噻唑基基团可任选地被例如一个或两个取代烷基基团如一个或两个甲基基团取代。

[0065] 术语“萘啶基”代表以下部分：

[0066] 

[0067] 萘啶基部分可通过任何一个碳原子连接。本发明的萘啶基基团可任选地被例如一个或两个取代烷基基团如一个或两个甲基基团或卤素基团取代。

[0068] 术语“咪唑并噻唑基”代表以下部分：

[0069] 

[0070] 咪唑并噻唑基部分可通过任何一个碳原子连接。本发明的咪唑并噻唑基基团可任选地被例如一个或两个取代烷基基团如一个或两个甲基基团取代。

[0071] “药学上可接受的”是指由美国联邦或州政府的主管机构或美国以外其它国家的对应机构所批准或可批准的，或列于美国药典或其它公认药典中可用于动物(尤其是人)的那些。

[0072] “药学上可接受的盐”是指本发明化合物的盐，所述盐是药学上可接受的，并且具有母体化合物所期望的药物活性。具体地，此类盐是无毒的，并且可为无机或有机酸加成盐和碱加成盐。具体地，此类盐包括：(1)与无机酸形成的酸加成盐，所述无机酸诸如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等；或与有机酸形成的酸加成盐，所述有机酸诸如乙酸、丙酸、己酸、环戊基丙酸、乙醇酸、丙酮酸、乳酸、丙二酸、琥珀酸、苹果酸、马来酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、3-(4-羟基苯甲酰基)苯甲酸、肉桂酸、苦杏仁酸、甲磺酸、乙磺酸、1,2-乙二磺酸、2-羟基乙磺酸、苯磺酸、4-氯苯磺酸、2-萘磺酸、4-甲苯磺酸、樟脑磺酸、4-甲基二环[2.2.2]-辛-2-烯-1-羧酸、葡萄庚酸、3-苯基丙酸、三甲基乙酸、叔丁基乙酸、月桂基硫酸、葡萄糖酸、谷氨酸、羟基萘甲酸、水杨酸、硬脂酸、粘康酸等；或(2)当母体化合物中存在的酸性质子被金属离子置换时所形成的盐，所述金属离子如碱金属离子、碱土离子或铝离子；或所述酸性质子与有机碱配位所形成的盐，所述有机碱诸如乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、N-甲基葡糖胺等。仅以举例的方式，盐还包括钠、钾、钙、镁、铵、四烷基铵等；并且当所述化合物包含碱性官能团时，包括无毒有机或无机酸的盐诸如盐酸盐、氢溴酸盐、酒石酸盐、甲磺酸盐、乙酸盐、马来酸盐、草酸盐等。

[0073] “药学上可接受的载体”是指与本发明化合物一起施用的稀释剂、佐剂、赋形剂或载剂。“药学上可接受的赋形剂”是指无毒的生物学上可耐受的或换句话讲在生物学上适于施用于受检者的物质，如惰性物质，其被加入到药物组合物中，或用作溶媒、载体或稀释剂以促进试剂的施用并与其相容。赋形剂的例子包括碳酸钙、磷酸钙、各种糖类以及各种类型的淀粉、纤维素衍生物、明胶、植物油和聚乙二醇。

[0074] “受检者”包括人。术语“人”、“患者”和“受检者”在本文中可互换使用。

[0075] 在一个实施例中，任何疾病或障碍的“医治”或“治疗”是指改善疾病或障碍(即阻止或减缓疾病或其至少一种临床症状的发展)。在另一个实施例中，“医治”或“治疗”是指系指改善至少一种身体参数，其可能是受检者无法辨别的。在又一个实施例中，“医治”或“治疗”是指调节身体上(例如稳定可辨别的症状)、生理上(例如稳定身体参数)或者两者兼有的疾病或障碍。在又一个实施例中，“医治”或“治疗”是指延缓疾病或障碍的发作。

[0076] 在根据本发明的治疗方法中，将治疗有效量的根据本发明的药剂施用于患有或经诊断患有此类疾病、障碍或病症的受检者。“治疗有效量”是指足以总体上在需要对指定疾病、障碍或病症进行此类治疗的患者中产生所期望治疗或预防有益效果的量或剂量。本发明化合物的有效量或剂量可通过常规方法确定，如建模、剂量递增研究或临床试验，和通过考虑常规因素来确定，如施用或药物递送的方式或途径，化合物的药代动力学，疾病、障碍或病症的严重程度和病程，受检者之前进行和现在进行的疗法，受检者的健康状况和对药物的响应，以及主治医师的判断。剂量的例子为约0.001至约200mg化合物/kg受检者体重/天范围内，优选约0.05至100mg/kg/天范围内，或者约1至35mg/kg/天范围内，以单一剂量单位或分开剂量单位的形式(例如BID、TID、QID)。对于70-kg的人，适宜剂量的示例性范围为约0.05至约7g/天，或约0.2至约2.5g/天。

[0077] “本发明的化合物”和等同表述旨在涵盖本文所述的式(I)的化合物，在上下文允许情况下，此表述包括药学上可接受的盐和溶剂化物如水合物。类似地，关于中间体，无论它们自身是否声明，在上下文允许情况下，旨在涵盖它们的盐和溶剂合物。

[0078] 如本文所用，术语“同位素变体”是指在构成此类化合物的一个或多个原子上包含非天然比例的同位素的化合物。例如，化合物的“同位素变体”可以被放射性标记，即包含一种或多种非放射性或放射性同位素，如氘(^{2}H或D)、碳-13(^{13}C)、氮-15(^{15}N)等。应当理解，在发生此类同位素取代的化合物中，以下原子若存在时可发生改变，使得例如任何氢可为^{2}H/D，任何碳可为^{13}C，或任何氮可为^{15}N，并且在本领域技术范围内可测定此类原子的存在和位置。同样地，本发明可包括具有放射性同位素的同位素变体的制备，例如在所得化合物可用于药物和/或底物组织分布研究的情形中。本发明放射性标记的化合物可用于诊断方法中，诸如单光子发射计算机断层显像(SPECT)。放射性同位素氚即^{3}H和碳-14即^{14}C因它们容易掺入并且具有现成的检测方法而是尤其可用的。此外，可制备被正电子发射同位素(如^{11}C、^{18}F、^{15}O和^{13}N)取代的化合物，并且所述化合物并可用于正电子发射断层显像(PET)研究，以检查底物受体的占有性。

[0079] 本发明化合物的所有放射性或非放射性同位素变体均旨在涵盖于本发明范围内。在一个方面，本文提供了如实例部分中所述的式I的化合物的氘代类似物。在一个实施例中，式I的化合物的氘代类似物包含连接2-氮杂二环上一个或多个位置如2-氮杂二环的桥头碳或非-桥头碳的氘原子，并且优选包含连接2-氮杂二环非-桥头碳的一个或多个氘原子。在本文所述实施例范围内，还设想其中式I的化合物中单个质子被氘替代，或式I的化合物中2个质子被氘替代，或式I的化合物中多于2个质子被氘替代的化合物。式I的化合物的氘代也可实现在存在于2-氮杂二环上的一个或多个取代基(如环A、R^{1}、R^{2}或R^{5})上。

[0080] 还应当理解，具有相同分子式，但是在它们原子键合本质或顺序上或在它们原子空间排列上不同的化合物称为“异构体”。它们的原子空间排列上不同的异构体称为“立体异构体”。

[0081] 彼此不为镜像的立体异构体称为“非对映体”，而彼此为不重叠镜像的立体异构体称为“对映体”。当化合物具有一个不对称中心时，例如其与四个不同基团键合，可能有一对镜像异构体。对映体可由其不对称中心的绝对构型来表征，并且通过Cahn和Prelog的R-和S-顺序规则，或通过分子旋转偏振光平面并且命名为右旋或左旋(即分别为(+)或(-)异构体)的方式来描述。手性化合物可以其单独的对映体或以其混合物的形式存在。包含相同比

例的对映体的混合物称为“外消旋的混合物”。

[0082] “互变异构体”是指为特定化合物结构可互换形式，并且氢原子和电子的位置发生变化的化合物。因此，两种结构可经由π电子与原子(通常为H)的移动而处于平衡。例如，烯醇与酮是互变异构体，因为它们迅速地通过酸或碱的处理而相互转换。互变异构现象的另一个例子为苯基硝基甲烷的酸和硝基形式，其同样通过酸或碱的处理而形成。

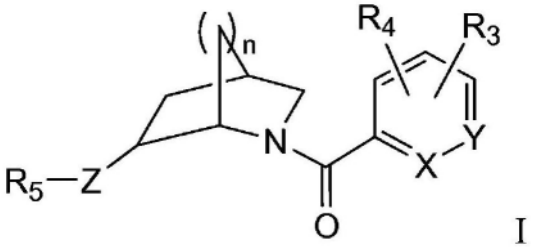
[0083] 互变异构形式可能与获得感兴趣的化合物最佳化学反应性和生物活性有关。

[0084] 本发明的化合物也可作为“旋光异构体”即构型异构体存在，其在造成不同构型的旋转受阻时出现，所述阻碍产生旋转能垒，克服所述能垒以从一种构型异构体转变成另一种。

[0085] 本发明化合物可具有一个或多个不对称中心；此类化合物可因而作为单独的(R)-或(S)-立体异构体或其混合物而制得。

[0086] 除非另外指明，否则在说明书和权利要求中对特定化合物的描述或命名旨在包括其单独的对映体和混合物，所述混合物为外消旋混合物或其它混合物。立体化学的测定方法和立体异构体的分离方法是本领域熟知的。

[0087] 本发明涉及式I的化合物：

[0088] 

I

[0089] 其中

[0090] X为N或CR_1

[0091] Y为N或CR_2

[0092] R_1为H、烷氧基、卤素、三唑基、噻唑基、哒嗪基、嘧啶基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、吡啶基、苯基或吡唑基，其中三唑基、噻唑基、哒嗪基、嘧啶基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、吡啶基、苯基或吡唑基任选地被至多两个选自卤素和烷基的取代基取代；

[0093] R_2为H、烷基、烷氧基或卤素；

[0094] Z为NH、N-CH_3、N-CH_2CH_3、N-CH_2-环丙基、N-C(=O)CH_3、N-$CH_2CH_2OCH_3$或O；

[0095] R_3为H、烷基、烷氧基、卤素、三唑基、噻唑基、哒嗪基、嘧啶基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、吡啶基、苯基或吡唑基，其中三唑基、噻唑基、哒嗪基、嘧啶基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、吡啶基、苯基或吡唑基任选地被至多两个选自卤素和烷基的取代基取代；

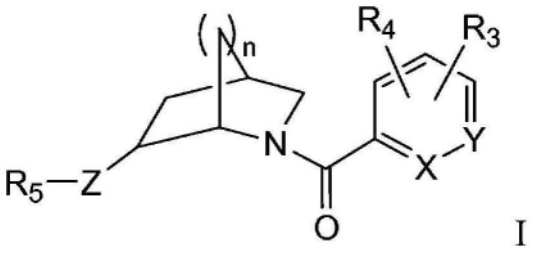
[0096] R_4为H或烷基；

[0097] 或者R_3和R_4与它们所连接的原子合在一起形成6元芳环或5元或6元杂芳环；

[0098] R_5为苯基、吡啶基、吡嗪基、苯并噁唑基、哒嗪基、萘啶基或嘧啶基，其中吡啶基、吡嗪基、苯并噁唑基、哒嗪基、萘啶基或嘧啶基任选地被至多两个选自卤素、烷氧基、羟甲基和烷基的基团取代；并且

[0099] n为1或2。

[0100] 在一个方面，本发明涉及式I的化合物：

[0101] 

[0102] 其中

[0103] X为N或CR_1

[0104] Y为N或CR_2

[0105] R_1为H、烷氧基、卤素、三唑基、嘧啶基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基或吡唑基；

[0106] R_2为H、烷基、烷氧基或卤素；

[0107] Z为NH或O；

[0108] R_3为H、烷基、烷氧基、卤素或三唑基；

[0109] R_4为H或烷基；

[0110] 或者R_3和R_4与它们所连接的原子合在一起形成6元芳环或5元或6元杂芳环；

[0111] R_5为吡啶基、吡嗪基或嘧啶基，其中吡啶基、吡嗪基或嘧啶基任选地被卤素或烷基取代；并且

[0112] n为1或2。

[0113] 式I的化合物的对映体和非对映体也在本发明范围内。式I的化合物的药学上可接受的盐以及式I的化合物对映体和非对映体的药学上可接受的盐也在本发明范围内。式I的化合物的同位素变体如氘代的式I的化合物也在本发明范围内。

[0114] 在优选的实施例中，Z为NH。在其它实施例中，Z为O。在其它优选的实施例中，Z为NH、N-CH_3、N-CH_2CH_3、N-CH_2-环丙基、N-C(=O)CH_3或N-$CH_2CH_2OCH_3$。

[0115] 在优选的实施例中，X为CR_1并且Y为CR_2。

[0116] 在其它优选的实施例中，X为CR_1并且Y为N。

[0117] 在其它优选的实施例中，X为N并且Y为CR_2。

[0118] 在其中X为CR_1的那些实施例中，例如当X为CR_1并且Y为CR_2，或X为CR_1并且Y为N时，R_1为H。在其它实施例中，R_1为烷氧基例如C_{1-6}烷氧基，如甲氧基或乙氧基。

[0119] 在其中X为CR_1的那些实施例中，例如当X为CR_1并且Y为CR_2，或X为CR_1并且Y为N时，R_1为卤素，优选F、Cl或Br。

[0120] 在其中X为CR_1的那些实施例中，例如当X为CR_1并且Y为CR_2，或X为CR_1并且Y为N时，R_1为任选地被至多两个取代基取代的三唑基，所述取代基选自卤素和烷基，优选1,2,3-三唑基。在优选的实施例中，1,2,3-三唑基通过2-位氮原子连接。在其它实施例中，1,2,3-三唑基通过1-位氮原子连接。

[0121] 在其中X为CR_1的那些实施例中，例如当X为CR_1并且Y为CR_2，或X为CR_1并且Y为N时，R_1为任选地被至多两个取代基取代的嘧啶基，所述取代基选自卤素和烷基，其可经由任何可用的原子连接。

[0122] 在其中X为CR_1的那些实施例中，例如当X为CR_1并且Y为CR_2，或X为CR_1并且Y为N时，R_1为任选地被至多两个取代基取代的噁唑基，所述取代基选自卤素和烷基，其可经由任何可用的原子连接。

[0123] 在其中X为CR_1的那些实施例中，例如当X为CR_1并且Y为CR_2，或X为CR_1并且Y为N时，R_1为任选地被至多两个取代基取代的异噁唑基，所述取代基选自卤素和烷基，其可经由任何可用的原子连接。

[0124] 在其中X为CR_1的那些实施例中，例如当X为CR_1并且Y为CR_2，或X为CR_1并且Y为N时，R_1为任选地被至多两个取代基取代的噁二唑基，所述取代基选自卤素和烷基，其可经由任何可用的原子连接。所述噁二唑基基团可任选地被烷基例如甲基取代。在示例性实施例中，取代的噁二唑基部分为被甲基取代的1,2,4-噁二唑基。

[0125] 在其中X为CR_1的那些实施例中，例如当X为CR_1并且Y为CR_2，或X为CR_1并且Y为N时，R_1为任选地被至多两个取代基取代的吡啶基，所述取代基选自卤素和烷基，其可经由任何可用的原子连接。所述吡啶基基团可任选地被烷基例如甲基或卤素取代。

[0126] 在其中X为CR_1的那些实施例中，例如当X为CR_1并且Y为CR_2，或X为CR_1并且Y为N时，R_1为任选地被至多两个取代基取代的咪唑基，所述取代基选自卤素和烷基，其可经由任何可用的原子连接。所述咪唑基基团可任选地被烷基例如甲基或卤素取代。

[0127] 在其中X为CR_1的那些实施例中，例如当X为CR_1并且Y为CR_2，或X为CR_1并且Y为N时，R_1为任选地被至多两个取代基取代的苯基，所述取代基选自卤素和烷基，其可经由任何可用的原子连接。所述苯基基团可任选地被烷基例如甲基或卤素取代。

[0128] 在其中X为CR_1的那些实施例中，例如当X为CR_1并且Y为CR_2，或X为CR_1并且Y为N时，R_1为任选地被至多两个取代基取代的吡唑基，所述取代基选自卤素和烷基，其可经由任何可用的原子连接。所述吡唑基基团可任选地被一个或两个C_{1-6}烷基例如甲基取代。

[0129] 在其中X为CR_1的那些实施例中，例如当X为CR_1并且Y为CR_2，或X为CR_1并且Y为N时，R_1为任选地被至多两个取代基取代的噻唑基，所述取代基选自卤素和烷基，其可经由任何可用的原子连接。

[0130] 在其中X为CR_1的那些实施例中，例如当X为CR_1并且Y为CR_2，或X为CR_1并且Y为N时，R_1为任选地被至多两个取代基取代的哒嗪基，所述取代基选自卤素和烷基，其可经由任何可用的原子连接。

[0131] 在其中Y为CR_2的优选实施例中，例如X为CR_1并且Y为CR_2，或X为N并且Y为CR_2，R_2为H。在其它实施例中，R_2为烷基例如C_{1-6}烷基如甲基。

[0132] 在其中Y为CR_2的那些实施例中，例如X为CR_1并且Y为CR_2，或X为N并且Y为CR_2，R_2为烷氧基例如C_{1-6}烷氧基如甲氧基或乙氧基。

[0133] 在其中Y为CR_2的那些实施例中，例如X为CR_1并且Y为CR_2，或X为N并且Y为CR_2，R_2为卤素，优选F、Cl或Br中的一个。

[0134] 在优选的实施例中，R_3为H。在其它实施例中，R_3为烷基例如C_{1-6}烷基如甲基。

[0135] 在其它优选的实施例中，R_3为烷氧基例如C_{1-6}烷氧基如甲氧基或乙氧基。

[0136] 在其它实施例中，R_3为卤素，优选F、Cl或Br。

[0137] 在其它实施例中，R_3为三唑基，优选1,2,3-三唑基。在优选的实施例中，1,2,3-三唑基通过2-位氮原子连接。在其它实施例中，1,2,3-三唑基通过1-位氮原子连接。

[0138] 在优选的实施例中，R_4为H。在其它实施例中，R_3为烷基例如C_{1-6}烷基如甲基。

[0139] 在另选的实施例中，R_3和R_4与它们所连接的原子合在一起形成6元芳环。

[0140] 在其它实施例中，R_3和R_4与它们所连接的原子合在一起形成5元杂芳环。优选地，所述5元杂芳环包含一个氮原子。

[0141] 在其它实施例中，R_3和R_4与它们所连接的原子合在一起形成6元杂芳环。优选地，所述6元杂芳环包含一个氮原子。

[0142] 在本发明的一些实施例中，R_5为任选地被一个或两个取代基取代的苯环，所述取代基独立地选自烷基、氰基、烷氧基、和卤素，或选自烷基和卤素。在本发明的一些实施例中，R_5为杂芳环。在一些此类实施例中，R_5为任选地被一个或两个取代基取代的杂芳基，所述取代基独立地选自烷基、氰基、烷氧基、和卤素，或选自烷基和卤素。在优选的实施例中，R_5为吡啶基，其可通过任何可用原子连接，任选地被卤素(优选F、Cl或Br)或烷基取代。在一些实施例中，烷基被一个或多个卤素原子取代。优选的取代的烷基基团为三卤代烷基如三氟甲基。其它取代的烷基基团包括二氟甲基或一氟甲基。优选地，R_5为在任何可用位置被三氟甲基取代的吡啶基。

[0143] 在优选的实施例中，R_5为吡嗪基，其可通过任何可用原子连接，任选地被卤素(优选F、Cl或Br)或烷基取代。在一些实施例中，烷基被一个或多个卤素原子取代。优选的取代的烷基基团为三卤代烷基如三氟甲基。其它取代的烷基基团包括二氟甲基或一氟甲基。优选地，R_5为在任何可用位置被三氟甲基取代的吡嗪基。

[0144] 在优选的实施例中，R_5为嘧啶基，其可通过任何可用原子连接，任选地被卤素(优选F、Cl或Br)或烷基取代。在一些实施例中，烷基被一个或多个卤素原子取代。优选的取代的烷基基团为三卤代烷基如三氟甲基。其它取代的烷基基团包括二氟甲基或一氟甲基。优选地，R_5为在任何可用位置被三氟甲基取代的嘧啶基。

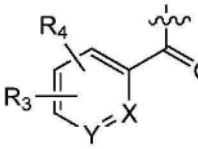
[0145] 在其它实施例中，R_5为苯并噁唑基，其可通过任何可用原子连接，任选地被卤素(优选F、Cl或Br)或烷基取代。在一些实施例中，烷基被一个或多个卤素原子取代。优选的取代的烷基基团为三氟甲基。其它取代的烷基基团包括二氟甲基或一氟甲基。优选地，R_5为在任何可用位置被三氟甲基取代的苯并噁唑基、哒嗪基或萘啶基。

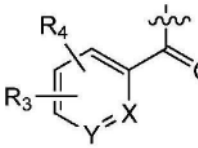
[0146] 在其它实施例中，R_5为哒嗪基，其可通过任何可用原子连接，任选地被卤素(优选F、Cl或Br)或烷基取代。在一些实施例中，烷基被一个或多个卤素原子取代。优选的取代的烷基基团为三氟甲基。其它取代的烷基基团包括二氟甲基或一氟甲基。优选地，R_5为在任何可用位置被三氟甲基取代的苯并噁唑基、哒嗪基或萘啶基。

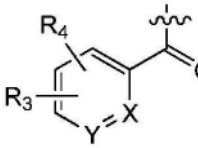
[0147] 在其它实施例中，R_5为萘啶基，其可通过任何可用原子连接，任选地被卤素(优选F、Cl或Br)或烷基取代。在一些实施例中，烷基被一个或多个卤素原子取代。优选的取代的烷基基团为三氟甲基。其它取代的烷基基团包括二氟甲基或一氟甲基。优选地，R_5为在任何可用位置被三氟甲基取代的苯并噁唑基、哒嗪基或萘啶基。

[0148] 在优选的实施例中，n为1。在其它实施例中，n为2。

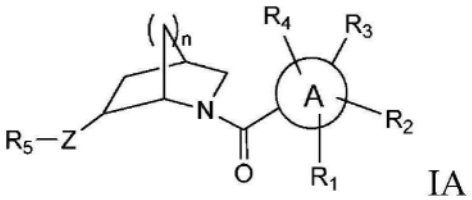
[0149] 在式I的一些实施例中，R_1为H并且R_3如上文式I所定义，优选地，R_3为三唑基、噁唑基、吡啶基或嘧啶基。在式I的其它实施例中，R_3为H并且R_1如上文式I中所定义，优选地，R_1为三唑基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、吡啶基或嘧啶基。

[0150] 在式I的一些实施例中，所述基团为吡啶基基团，优选地，X为N，R_3为环，选自三唑基、噻唑基、哒嗪基、嘧啶基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、吡啶基、苯基或吡唑基；优选三唑基或吡啶基或嘧啶基；R_4为H或烷基，优选甲基；Z为NH或O，优选O；优选NH，R_5为杂芳基，优选吡啶基或吡嗪基。在一些此类实施例中，R_3为相对于式I中的羰基基团位于邻位的环，并且R_4相对于式I中的羰基基团位于邻位、间位或对位，优选地，R_4位于邻近R_3的间位。在此类一些其它实施例中，R_3为相对于式I中的羰基基团位于邻位的环，并且R_4相对于式I中的羰基基团位于邻位、间位或对位，优选地，R_4位于不邻近R_3的间位。R_3和R_5可如上文所述任选地被取代。

[0151] 在式I的一些实施例中，所述基团为吡啶基基团，优选地，Y为N，R_1为环，选自三唑基、噻唑基、哒嗪基、嘧啶基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、吡啶基、苯基或吡唑基；优选三唑基或吡啶基或嘧啶基；R_4为H或烷基，优选甲基；Z为NH或O，优选O；优选NH，R_5为杂芳基，优选吡啶基或吡嗪基。在一些此类实施例中，R_1为相对于式I中的羰基基团位于邻位的环，并且R_4相对于式I中的羰基基团位于邻位、间位或对位，优选地，R_4位于邻近R_1的间位。在此类一些其它实施例中，R_1为相对于式I中的羰基基团位于邻位的环，并且R_4相对于式I中的羰基基团位于邻位、间位或对位，优选地，R_4位于不邻近R_1的间位。R_1和R_5可如上文所述任选地被取代。

[0152] 在式I的一些实施例中，所述基团为苯基基团，R_3为环，选自三唑基、噻唑基、哒嗪基、嘧啶基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、吡啶基、苯基或吡唑基；优选位于邻位的三唑基或吡啶基或嘧啶基；R_4为H或烷基，优选甲基；Z为NH或O，优选O；优选NH，R_5为杂芳基，优选吡啶基或吡嗪基。在一些此类实施例中，R_3为相对于式I中的羰基基团位于邻位的环，并且R_4相对于式I中的羰基基团位于邻位、间位或对位，优选地，R_4位于邻近R_3的间位。在此类一些其它实施例中，R_3为相对于式I中的羰基基团位于邻位的环，并且R_4相对于式I中的羰基基团位于邻位、间位或对位，优选地，R_4位于不邻近R_3的间位。R_3和R_5可如上文所述任选地被取代。

[0153] 本文还提供了式IA的化合物：

[0154] 

IA

[0155] 其中

[0156] 环A为选自呋喃基、噻唑基、咪唑并噻唑基和吡嗪基的杂芳环；

[0157] R_1为H、烷氧基、卤素、三唑基、噻唑基、哒嗪基、嘧啶基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、吡啶基、苯基或吡唑基，其中三唑基、噻唑基、哒嗪基、嘧啶基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、吡啶基、苯基或吡唑基任选地被至多两个选自卤素和烷基的取代基取代；

[0158] R_2为H、烷基、烷氧基或卤素；

[0159] Z为NH、N-CH_3、N-CH_2CH_3、N-CH_2-环丙基、N-C(=O)CH_3、N-$CH_2CH_2OCH_3$或O；

[0160] R_3为H、烷基、烷氧基、卤素、三唑基、噻唑基、哒嗪基、嘧啶基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、吡啶基、苯基或吡唑基，其中三唑基、噻唑基、哒嗪基、嘧啶基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、吡啶基、苯基或吡唑基任选地被至多两个选自卤素和烷基的取代基取代；

[0161] R_4为H或烷基；

[0162] 或者R_3和R_4与它们所连接的原子合在一起形成6元芳环或5元或6元杂芳环；

[0163] R_5为吡啶基、吡嗪基、苯并噁唑基、哒嗪基、萘啶基或嘧啶基，其中吡啶基、吡嗪基、苯并噁唑基、哒嗪基、萘啶基或嘧啶基任选地被至多两个选自卤素、烷氧基、羟甲基和烷基的取代基取代；并且

[0164] n为1或2。

[0165] 式IA的化合物的对映体和非对映体也在本发明范围内。式IA的化合物的药学上可接受的盐以及式IA的化合物对映体和非对映体的药学上可接受的盐也在本发明范围内。式IA的化合物的同位素变体如氘代的式IA的化合物也在本发明范围内。

[0166] 在一些实施例中，环A为呋喃环。在一些实施例中，环A为噻唑环。在一些实施例中，环A为咪唑并噻唑环。在其它实施例中，环A为吡嗪环。

[0167] 所有上述式I中关于变量R_1、R_2、Z、R_3、R_4、R_5和n的实施例也适用于式IA，并且是本文明确设想的。

[0168] 本发明涉及使用本文所述化合物治疗诊断患有或患有由食欲素受体活性所介导的疾病、障碍或病症的受检者的方法。这些方法通过向受检者施用本发明化合物而实现。在一些实施例中，本文所述化合物对食欲素1受体活性具有选择性。在一些实施例中，本文所述化合物对食欲素1受体活性比对食欲素2受体活性更具选择性。

[0169] 由食欲素受体活性介导的疾病、障碍和病症包括睡眠-清醒周期障碍、失眠症、不宁腿综合征、时差反应、扰乱的睡眠、继发于神经障碍的睡眠障碍、躁狂症、抑郁症、躁郁症、精神分裂症、疼痛综合征、纤维肌痛、神经病理性疼痛、紧张症、帕金森氏病、妥瑞氏综合征、焦虑、妄想、痴呆、超重、肥胖或与超重或肥胖相关的病症、胰岛素抗性、II型糖尿病、高血脂症、胆石、咽峡炎、高血压、呼吸困难、心动过速、不孕症、睡眠呼吸中止症、背部和关节疼痛、

静脉曲张、骨关节炎、高血压、心动过速、心律失常、心绞痛、急性心力衰竭、溃疡、肠易激综合征、腹泻、胃食道逆流、情绪障碍、创伤后应激障碍、惊恐障碍、注意力缺陷障碍、认知缺陷或物质滥用。

[0170] 本发明化合物尤其适用于治疗情绪障碍、创伤后应激障碍、惊恐障碍、注意力缺陷障碍、认知缺陷或物质滥用。

[0171] 在一个方面，本发明的化合物尤其适于治疗情绪障碍。情绪障碍的非限制性例子包括与焦虑相关的情绪障碍、抑郁症、与惊恐相关的情绪障碍、与应激相关的情绪障碍等。在另一方面，本发明的化合物适于治疗创伤后应激障碍、惊恐障碍、注意力缺陷障碍、认知缺陷或物质滥用(如吗啡滥用、可卡因滥用、酒精滥用等)。应当理解，某些障碍如抑郁症和/或精神分裂症和/或物质滥用和/或认知损伤也具有与其相关的焦虑和/或惊恐和/或应激的元素，并且治疗此类病症和/或病症的组合也属于本文所示的实施例范围内。在一些实施例中，有利的是，本发明化合物治疗情绪障碍(如焦虑)，具有较弱的伴随镇静作用和/或较弱的对睡眠的影响(例如减弱的醒觉作用)。在一个实施例中，本发明的化合物尤其适于治疗焦虑性抑郁症。在另一个实施例中，本发明的化合物尤其适于治疗惊恐、精神分裂症和物质滥用。

[0172] 睡眠障碍包括但不限于：睡眠-觉醒转换障碍、失眠症、不宁腿综合征、时差反应、扰乱的睡眠以及继发于神经障碍(如躁狂症、抑郁症、躁郁症、精神分裂症)和疼痛综合征(如纤维肌痛、神经性疼痛)的睡眠障碍。

[0173] 代谢障碍包括但不限于：超重或肥胖以及超重或肥胖相关的障碍，例如胰岛素抵抗、II型糖尿病、高血脂、胆石、咽峡炎、高血压、呼吸困难、心动过速、不孕症、睡眠呼吸暂停、背部和关节疼痛、静脉曲张和骨关节炎。

[0174] 神经障碍包含但不限于帕金森氏病、阿兹海默症、妥瑞氏综合征、紧张症、焦虑、妄想和痴呆。

[0175] 在根据本发明的治疗方法中，将治疗有效量的根据本发明的药剂施用于患有或经诊断患有此类疾病、障碍或病症的受检者。“治疗有效量”是指足以总体上在需要对指定疾病、障碍或病症进行此类治疗的患者中产生所期望治疗或预防有益效果的量或剂量。本发明化合物的有效量或剂量可通过常规方法确定，如建模、剂量递增研究或临床试验，和通过考虑常规因素来确定，如施用或药物递送的方式或途径，化合物的药代动力学，疾病、障碍或病症的严重程度和病程，受检者之前进行和现在进行的疗法，受检者的健康状况和对药物的响应，以及主治医师的判断。剂量的例子为约0.001至约200mg化合物/kg受检者体重/天范围内，优选约0.05至100mg/kg/天范围内，或者约1至35mg/kg/天范围内，以单一剂量单位或分开剂量单位的形式(例如BID、TID、QID)。对于70-kg的人，适宜剂量的示例性范围为约0.05至约7g/天，或约0.2至约2.5g/天。

[0176] 一旦患者的疾病、障碍或病症发生改善，可以将剂量调整为预防性或维持性的治疗。例如，施用的剂量或频次或者这两方面可根据症状而降低到能维持期望的治疗或预防作用的水平。当然，如果症状已减轻到适当的水平，可停止治疗。然而，患者可能因病征的任何复发而需要长期的间歇性治疗。

[0177] 另外，本发明的化合物可与另外的活性成分组合用于治疗上述病症。另外的活性成分可单独与本发明化合物共同施用，或者与此类试剂一起包括在根据本发明的药物组合

物中。在一个示例性的实施例中，另外的活性成分是那些已知或被发现能有效治疗食欲素活性介导的病症、障碍或疾病的活性成分，如另一种食欲素调节剂或者对另一个与特定病症、障碍或疾病有关的目标有活性的化合物。所述组合可用于提高功效(例如通过在组合中包含可增强根据本发明所述的活性剂的效力或有效性的化合物)，降低一种或多种副作用，或者降低根据本发明所述的活性剂的所需剂量。

[0178] 本发明的化合物单独使用或者与一种或多种附加活性成分组合使用，以配制本发明的药物组合物。本发明的药物组合物包含：(a)有效量的至少一种根据本发明所述的化合物；和(b)药学上可接受的赋形剂。

[0179] 包含一个或多个剂量单位的活性剂的药物组合物的递送形式，可用本领域技术人员已知的或者可利用的适宜药物赋形剂和配混技术进行制备。所述组合物在本发明方法中可通过适宜的递送途径施用，如通过口服途径、肠胃外途径、直肠途径、局部途径或眼部途径施用，或者通过吸入施用。

[0180] 制剂可为片剂、胶囊、囊剂、糖衣丸剂、散剂、颗粒剂、片剂、重构用散剂、液体制剂或栓剂的形式。优选地，将所述组合物配制成供静脉输注、局部施用或口服施用。

[0181] 对于口服施用，本发明的化合物可以片剂或胶囊的形式提供，或者作为溶液、乳液或悬浮液提供。为制备口服组合物，可将化合物配制成能产生例如约0.05至约100mg/kg/天或者约0.05至约35mg/kg/天或者约0.1至约10mg/kg/天的剂量。例如，每天约5mg至5g的每日总剂量可由每天服药一次、两次、三次或四次来完成。

[0182] 口服片剂可包括与药学上可接受的赋形剂如惰性稀释剂、崩解剂、粘结剂、润滑剂、甜味剂、调味剂、着色剂和防腐剂混合的本发明化合物。适宜的惰性填充剂包括碳酸钠和碳酸钙、磷酸钠和磷酸钙、乳糖、淀粉、糖、葡萄糖、甲基纤维素、硬脂酸镁、甘露糖醇、山梨醇等。示例性液态口服赋形剂包括乙醇、甘油、水等。淀粉、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、羟基乙酸淀粉钠、微晶纤维素和海藻酸是合适的崩解剂。粘结剂可包括淀粉和明胶。润滑剂(如果存在的话)可为硬脂酸镁、硬脂酸或滑石粉。如果需要，片剂可用材料如甘油单硬脂酸酯或甘油二硬脂酸酯进行包衣，以延迟在胃肠道中的吸收，或者可用肠溶衣进行包衣。

[0183] 用于口服施用的胶囊包括硬明胶胶囊和软明胶胶囊。为制备硬明胶胶囊，可将本发明化合物与固体、半固体或液体稀释剂混合。软明胶胶囊可通过将本发明化合物与水、油(如花生油或橄榄油)、液体石蜡、短链脂肪酸的单甘油酯和二甘油酯的混合物、聚乙二醇400或丙二醇混合来制备。

[0184] 口服施用的液体可为悬浮液、溶液、乳液或糖浆的形式，或者可冻干或作为干燥制品呈现，供临用前用水或其它适宜载体进行重构。此类液体组合物可任选包含：药学上可接受赋形剂如悬浮剂(如山梨糖醇、甲基纤维素、藻酸钠、明胶、羟乙基纤维素、羧甲基纤维素、硬脂酸铝凝胶等)；非含水载体，如油(例如杏仁油或分馏椰子油)、丙二醇、乙醇或水；防腐剂(如对羟基苯甲酸甲酯或丙酯，或者山梨酸)、湿润剂如卵磷脂；以及风味剂或着色剂(如果需要)。

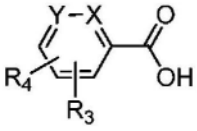
[0185] 本发明的活性剂还可以通过非口服途径施用。例如，组合物可配制成栓剂供直肠内施用。对于胃肠外使用，包括静脉内途径、肌肉内途径、腹膜内途径或皮下途径，本发明的化合物可以以无菌水溶液或悬浮液的形式提供，这些形式被缓冲至适当的pH和等渗性或者在胃肠外可接受的油中。适宜的含水载体包括林格溶液和等渗氯化钠。此类形式将以单位

剂量形式呈现，如安瓿或一次性注射装置，以多剂量形式呈现，如可从中抽取适当剂量的小瓶，或者以可用来制备可注射制剂的固体形式或预浓缩物形式呈现。示例性的输注剂量可为约1至1000.mu.g化合物/kg/分钟的范围，与药物载体混合在数分钟至数天的时间内输注。

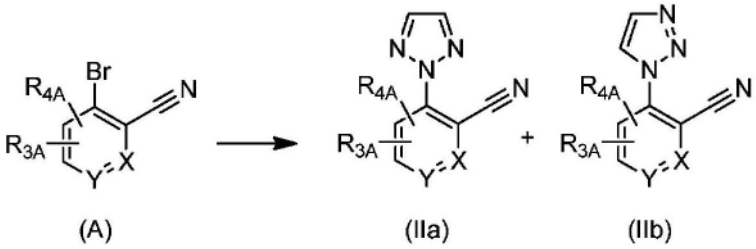
[0186] 对于局部施用，化合物可以与药物载体混合在一起，它们的浓度比为约0.1％至约10％。另一种施用本发明化合物的方式可采用贴剂来实现透皮递送。

[0187] 另选地，本发明化合物可在本发明方法中通过鼻内途径或口服途径(例如在还含有合适载体的喷剂中)，经由吸入施用。

[0188] 现在将参考示例性合成方案来描述可用于本发明方法中的示例性化合物，用于下文的它们的一般性制备和后面的具体实例。技术人员将认识到，为获得本文的多种化合物，可适当地选择原料，使得在根据需要进行保护或不保护的情况下，在整个反应方案中将携带最终需要的取代基，以得到所期望的产物。另选地，可能需要或者希望采用适宜的基团代替最终期望的取代基，所述适宜的基团可经历整个反应方案，并且在适当情况下用所期望的取代基替换。除非另外指明，否则变量均如上文针对式(I)所定义。反应可在溶剂的熔点和回流温度之间进行，并且优选在0℃和溶剂回流温度之间进行。可使用传统加热或微波加热来加热反应。反应还可在密闭压力容器中在溶剂的正常回流温度以上进行。

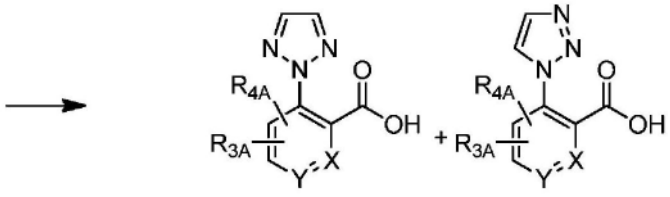
[0189] 具有结构的示例性中间体的合成描述于下文方案1-6以及下文实例部分(中间体A-1至A-59)中。

[0190] 方案1



(A) (IIa) (IIb)

[0191]

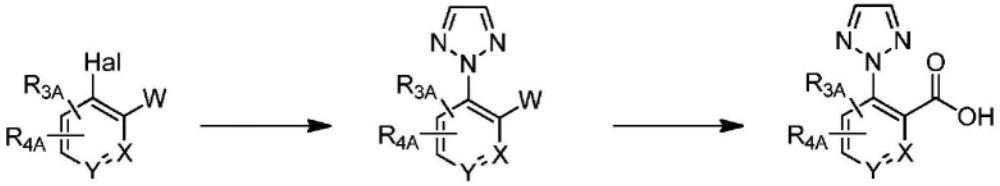


(IIIa) (IIIb)

[0192] 式(IIIa)和(IIIb)的中间体化合物可如方案1中所述，由可商购获得的或可合成获得的式(A)的化合物制得，其中R_{3A}、R_{4A}为-H、卤素、-C_{1-4}烷基、-C_{1-4}烷氧基，或者R_{3A}和R_{4A}与它们所连接的原子合在一起形成6元芳环或6元杂芳环，并且X和Y如上式(I)中所定义。式(IIa)和(IIb)的化合物通过在K_2CO_3存在下，在DMF或二氧杂环己烷中，在约60℃至约100℃范围内的温度下，使式(A)的化合物与可商购获得的1,2,3-三唑反应获得。式(IIIa)和(IIIb)的化合物通过在碱如NaOH存在下，在溶剂如EtOH中，在约80℃至约100℃范围内的温

度下，使式(II)的化合物反应获得。本领域技术人员将认识到，1,2,3-三唑可以定义为2H-[1,2,3]三唑和1H-[1,2,3]三唑的两种互变异构体形式存在，从而解释了(IIIa)和(IIIb)的形成。

[0193] 方案2

[0194] 

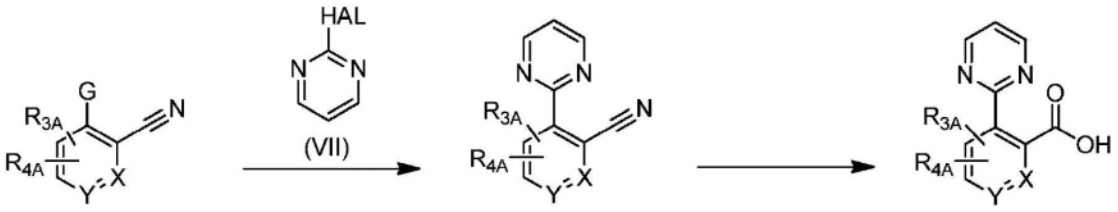
(III)

(IVa) W为CN
(IVb) W为CO_2烷基
(IVc) W为CO_2H

(Va) W为CN
(Vb) W为CO_2烷基

[0195] 如方案2所示，可由可商购获得的或可合成获得的式(IV_{a-c})的化合物，制备式(III)的中间体化合物。式(Va)和(Vb)的化合物通过在例如碘化铜(I)、Cs_2CO_3和反式-N,N'-二甲基-1,2-环己二胺的例如DMF或二氧杂环己烷溶液存在下，在约60℃至约120℃范围内的温度下，使式(IVa)、(IVb)和(IVc)的化合物(其中Hal为-Br或-I；W为CO_2H、CO_2烷基或CN，并且R_{3A}和R_{4A}为-H、卤素、-C_{1-4}烷基、-C_{1-4}烷氧基，或者R_{3A}和R_{4A}与它们所连接的原子合在一起形成6元芳环或6元杂芳环，并且X和Y如上式I中所定义)与可商购获得的1,2,3-三唑反应获得。式(IVc)的化合物可通过在碱如K_2CO_3存在下，在溶剂如DMF中，用例如碘烷处理，转变成相应的酯(Vb)。式(III)的化合物通过在碱如NaOH存在下，在溶剂如EtOH中，在约80℃至约100℃范围内的温度下，使式(Va)和(Vb)的化合物反应获得。本领域技术人员将认识到，1,2,3-三唑可以定义为2H-[1,2,3]三唑和1H-[1,2,3]三唑的两种互变异构体形式存在，从而式(Va)、(Vb)和(III)的化合物也可作为N1连接的变体存在(结构未示出)。应当理解，(Va)和(Vb)中的杂环不限于三唑，并且可为任何其它适宜的杂环。

[0196] 方案3

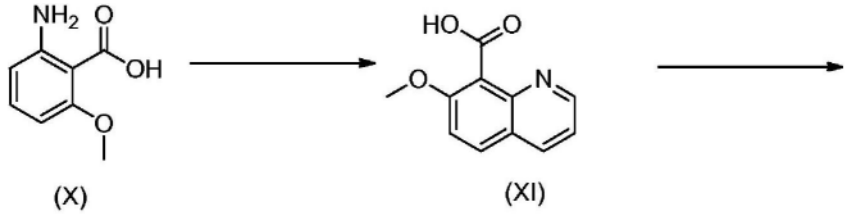
[0197] 

(VI) (VIII) (IX)

[0198] 如方案3所示，可由可商购获得的或可合成获得的式(VI)的化合物制备式(IX)的中间体化合物，其中R_{3A}、R_{4A}为-H、卤素、-C_{1-4}烷基、-C_{1-4}烷氧基，或者R_{3A}和R_{4A}与它们所连接的原子合在一起形成6元芳环或6元杂芳环，并且X和Y如上式(I)中所定义，G为$SnBu_3$或4,4,5,5-四甲基-1,二氧环戊硼烷，并且HAL为Cl或Br，优选Br。式(VIII)的化合物通过在1,1'-双(二叔丁基膦)二茂铁二氯化钯和碱如Na_2CO_3存在下，在溶剂如2-MeTHF或THF中，在约60℃至约90℃范围内的温度下，使式(VI)的化合物与可商购获得的(VII)反应获得。式(IX)的化合物通过在碱如NaOH存在下，在溶剂如MeOH中，在约80℃至约100℃范围内的温度下，或在酸如H_2SO_4存在下，在溶剂如H_2O中，在约80℃至约100℃范围内的温度下，使式(VIII)的化合物

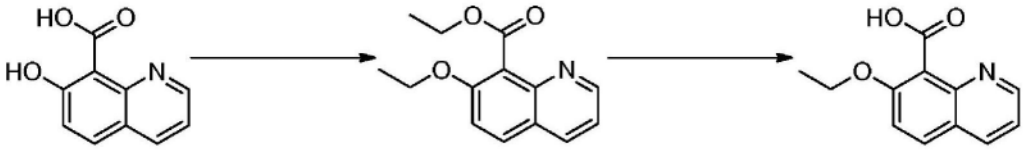
反应获得。应当理解，(VII)中的杂环不限于嘧啶，并且可为任何其它适宜的杂环。

[0199] 方案4



(X) (XI)

[0200]

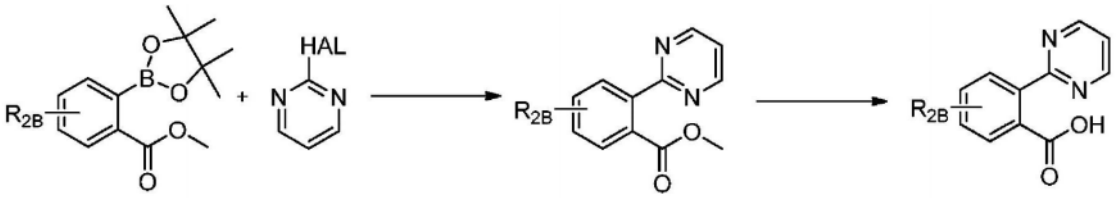


(XII) (XIII) (XIV)

[0201] 如方案4所示，可由可商购获得的化合物(X)，制备式(XIV)的中间体化合物。化合物(XI)在溶剂如1,4-二氧杂环己烷中，在约200℃温度下，在例如微波反应器中，使化合物(X)与可商购获得的丙烯醛反应获得。化合物(XII)可通过在溶剂如甲苯中，在约90℃温度下用酸如HBr处理，由化合物(XI)制得。化合物(XIII)可通过在溶剂如DMF中，在约45℃至约65℃范围内的温度下，用例如可商购获得的碘乙烷和碱如K_2CO_3处理化合物(XII)获得。化合物(XIV)通过在溶剂如MeOH中，在约80℃至约100℃范围内的温度下，用碱如NaOH处理化合物(XIII)获得。

[0202] 方案5

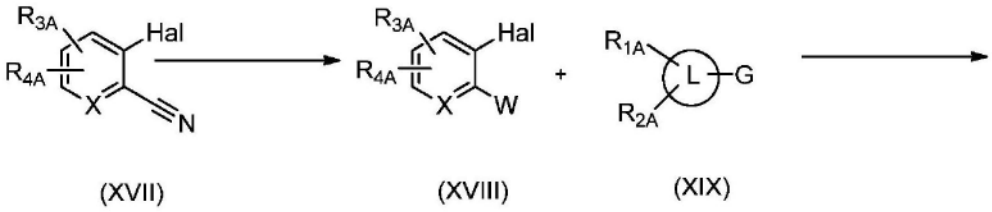
[0203]



(XIV) (VII) (XV) (XVI)

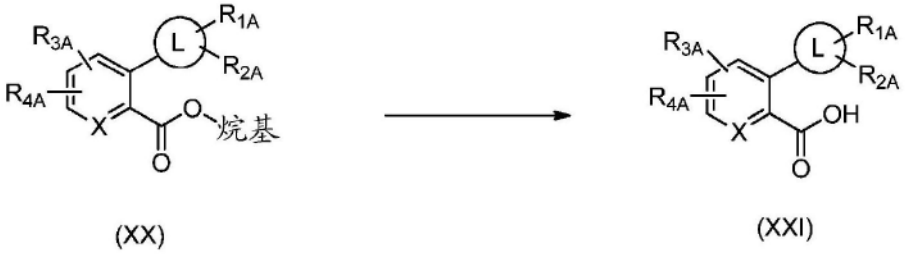
[0204] 如方案5所示，由可商购获得的或可合成获得的式(XIV)的化合物制备式(XVI)的中间体化合物，其中R_{2B}为-H、-C_{1-4}烷基或-C_{1-4}烷氧基，或者R_{2B}为-H、卤素、-C_{1-4}烷基或-C_{1-4}烷氧基，并且HAL为卤素，优选Cl或Br。式(XV)的化合物通过在催化剂如Pd(dppf)Cl_2和碱如Na_2CO_3存在下，在溶剂如2-MeTHF中，在约75℃至约150℃范围内的温度下，使式(XIV)的化合物与可商购获得的(VII)反应获得。式(XVI)的化合物通过在碱如NaOH存在下，在溶剂如MeOH中，在约80℃至约100℃范围内的温度下，使式(XV)的化合物反应制得。应当理解，(VII)中的杂环不限于嘧啶并且可为任何其它适宜的杂环。

[0205] 方案6



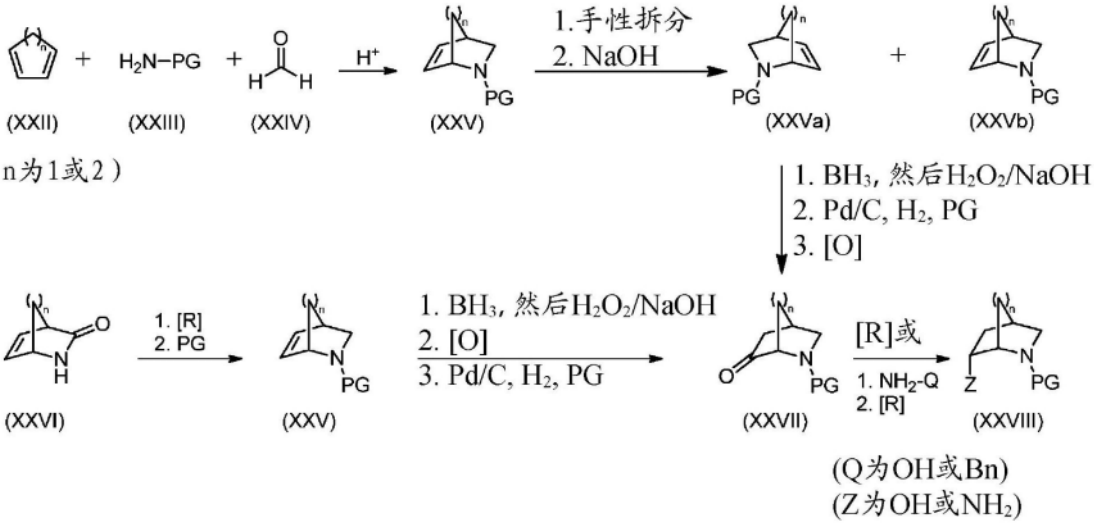
XVIII$_a$ W为CO_2H
XVIII$_b$ W为CO_2烷基

[0206]



[0207] 如方案6中所示，可由可商购获得的或可合成获得的式(XVII)的化合物制备式(XXI)的中间体化合物，其中Hal为Br或I；并且其中R_{3A}和R_{4A}为-H、卤素、-C_{1-4}烷基、-C_{1-4}烷氧基，或者R_{3A}和R_{4A}与它们所连接的原子合在一起形成6元芳环或6元杂芳环。式(XVIII$_a$)的化合物可通过在溶剂如MeOH中，用例如亚硫酰氯处理，转变成相应的酯(XVIII$_b$)。式(XX)的化合物通过在催化剂如Pd$(Ph_3P)_4$和碱如Na_2CO_3存在下，在溶剂如DME和H_2O的混合物中，在约100℃至约150℃范围内的温度下，使式(XVIII$_b$)的化合物与可商购获得的式XIX化合物反应获得，其中L为杂环如吡唑、吡啶基或噁唑或本文所述的任何其它杂环；G为$SnBu_3$或4,4,5,5-四甲基-1,二氧环戊硼烷，并且R_{1A}和R_{2A}为-H、-C_{1-4}烷基或-C_{1-4}烷氧基，或者R_{1A}和R_{2A}为-H、卤素、-C_{1-4}烷基或-C_{1-4}烷氧基。式(XXI)的化合物通过在碱如NaOH存在下，在溶剂如MeOH中，在约80℃至约100℃范围内的温度下，使式(XX)的化合物反应获得。

[0208] 方案7



[0209]

[0210] 根据方案7，化合物(XXV)(其中n为1或2)通过在含水介质(其中H^+为HCl、AcOH等)中使(XXII)、(XXIII)(其中H_2N-PG的PG为H、苄基(Bn)、甲基苄基等)与(XXIV)反应获得，如C.Chiu等人Synthetic Communications 1996,26,577-584和S.Larsen等人J.Am.Chem.Soc.1985,107,1768-1769中所述。在尤其优选的实施例中，式(XXV)的化合物

(其中n为1)通过在具有AcOH的含水介质中,使例如可商购获得的环戊二烯、(+)-α-甲基-苄胺和甲醛反应获得。对映体过量的式(XXVa)和(XXVb)的化合物通过使用手性酸如可商购获得的L或D-二苯甲酰基酒石酸等手性拆分(XXV),然后使用碱如NaOH水溶液等形成游离碱而获得,如C.Chiu等人Synthetic Communications 1996,26,577-584中所述。在优选的实施例中,式(XXV)的化合物用例如D-二苯甲酰基酒石酸处理,然后用碱如NaOH水溶液处理,以获得对映体过量的式(XXVa)的化合物。通过顺序硼氢化/氧化烯烃以获得羟基基团;然后例如任选的一锅钯介导氢解和PG"交换"(即甲基苄基换为Boc);随后使用氧化剂如IBX、SO_3-吡啶、Swern条件[$(COCl)_2$、DMSO、Et_3N]等,在溶剂如EtOAc、DMSO、DCM等中,在约-78℃至室温(约23℃)范围内的温度下,氧化羟基基团,由(XXVa)获得化合物(XXVII)。在优选的实施例中,式(XXVa)的化合物(其中PG为甲基苄基)用例如BH_3处理,然后用H_2O_2和NaOH处理,以获得羟基基团,并且例如使用氢气(1atm)、Pd/C和Boc_2O,在EtOH中,在室温(23℃)下一锅钯介导氢解,将甲基苄基交换为Boc基团。Boc保护的中间体在例如EtOAc回流下用例如IBX氧化,获得式(XXVII)的化合物。也可使化合物(XXVb)经历与化合物(XXVa)相同的一组转化,获得对应的相反对映体(结构未示出)。

[0211] 式(XXVIII)的化合物(其中Z为OH)通过在溶剂如THF、MeOH等中,在约-78℃至室温(约23℃)范围内的温度下用还原剂如L-三仲丁基硼氢化锂、$NaBH_4$等还原([R])式(XXVII)的化合物中的酮获得。另选地,式(XXVIII)的化合物的外消旋形式可通过还原可商购获得的(R/S)-6-氧代-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-羧酸叔丁酯获得,如R.Nencka等人Tetrahedron 2012,68,1286-1298所述。

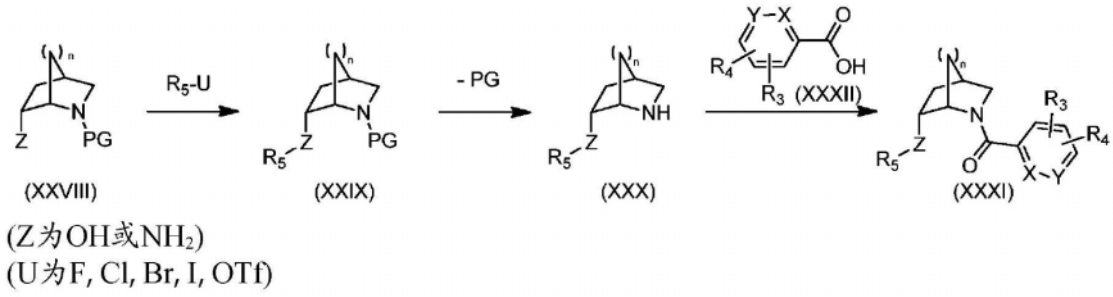
[0212] 式(XXVII)的化合物的另选途径可由可商购获得的(1S,4R)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-5-烯-3-酮(XXVI)制得。式(XXV)的化合物通过用还原剂如$LiAlH_4$等处理化合物(XXVI),然后用适宜的保护基团保护游离的胺而获得。式(XXVII)的化合物通过顺序硼氢化/氧化烯烃以获得羟基基团;然后使用氧化剂如IBX、SO_3-吡啶、Swern条件[$(COCl)_2$、DMSO、Et_3N]等,在溶剂如EtOAc、DMSO、DCM等中,在约-78℃至室温(约23℃)范围内的温度下,氧化羟基基团;并且任选一锅钯介导氢解和PG"交换"(即Bn换为Boc),由式(XXV)的化合物获得。在优选的实施例中,使式(XXV)的化合物(其中PG为Bn)经历F.Carroll等人在J.of Med.Chem.1992,35,2184-2191中所述的条件,然后PG交换(Bn换为Boc),获得式(XXVII)的化合物,其中PG为Boc。

[0213] 式(XXVIII)的化合物(其中Z为NH_2)通过使式(XXVII)的化合物与胺NH_2-Q(其中Q为OH或Bn)反应,然后在溶剂如MeOH等中用适宜还原剂如$NaBH_4$(具有或不具有金属盐添加剂如$NiCl_2$等)、Raney Ni(H_2 atm)、$Zn(BH_4)_2$等还原相应的肟或亚胺而获得。在具体实施例中,由式(XXVII)的化合物与胺NH_2-Q(其中Q为OH)反应获得的肟中间体通过在室温(约23℃)至回流范围内的温度下,使式(XXVII)的化合物与可商购获得的羟胺盐酸盐和三乙胺的EtOH溶液反应获得。用$NaBH_4$与$NiCl_2$的组合,在MeOH中还原肟中间体,以获得式(XXVIII)的化合物,其中Z为NH_2。另选地,得自式(XXVII)的化合物与胺NH_2-Q(其中Q为Bn)反应的亚胺中间体通过式(XXVII)的化合物与可商购获得的苄胺反应获得。用还原剂如三乙酰氧基硼氢化钠等原位还原亚胺中间体,然后在例如钯介导的氢解下脱苄基,获得式(XXVIII)的化合物,其中Z为NH_2。

[0214] 参照方案7,合成化合物(其中n为2)描述于实例部分中,例如中间体C-1-C-11和实

例248-283中。

[0215] 方案8

[0216] 

[0217] 根据方案8,式(XXIX)的化合物(其中Z为O或NH)通过式(XXVIII)的化合物与化合物R_5-U的S_NAr反应或金属介导的交叉偶联反应获得;其中R_5-U为适宜由可商购获得的或可合成获得的卤素取代的杂芳基化合物,其中R_5定义于上文式(I)中,并且W为F、Cl、Br、I或OTf。式(XXIX)的化合物(其中Z为O)通过在碱如NaH、K_2CO_3等存在下,在溶剂如DMF中,在室温(约23℃)至约90℃范围内的温度下,使式(XXVIII)的化合物(其中Z为OH)与如上所述的化合物R_5-W S_NAr偶联获得。在优选的实施例中,所述碱为NaH,并且所述溶剂为DMF。式(XXIX)的化合物(其中Z为NH)通过在钯催化剂、膦配体如BINAP等、碱如NaOtBu等存在下,在溶剂如甲苯、DME和DMF中,在室温(约23℃)至约100℃范围内的温度下,使式(XXVIII)的化合物(其中Z为NH_2)与如上所述的化合物R_5-W进行金属介导的交叉偶联获得。在优选的实施例中,钯催化剂为$Pd(OAc)_2$,配体为BINAP,碱为NaOtBu,并且溶剂为甲苯。另选地,式(XXIX)的化合物(其中Z为NH)通过在碱如NaH、K_2CO_3等存在下,在溶剂如DMF中,在室温(约23℃)至约90℃范围内的温度下,使式(XXVIII)的化合物(其中Z为NH_2)与如上所述的化合物R_5-W进行S_NAr偶联获得。在优选的实施例中,碱为K_2CO_3并且溶剂为DMF。使用本领域技术人员已知的方法,移除式(XXIX)的化合物中的PG(其中PG为Boc、Bn、甲基苄基等),以获得式(XXX)的化合物。在优选的实施例中,其中式(XXIX)的化合物中的PG为Boc,并且Z为O或NH,用例如HCl的二氧杂环己烷溶液处理,以获得式(XXX)的化合物。

[0218] 式(XXXI)的化合物通过在酰胺键形成条件下使式(XXX)的化合物与式(XXXII)的化合物反应,由式(XXX)的化合物获得。式(XXXII)的化合物(其中X、Y、R_3、和R_4如式(I)中定义)是可商购获得的、所述的或可合成获得的适宜取代的芳基或杂芳基羧酸或羧酸盐。为游离碱或酸盐的式(XXX)的化合物通过在脱水剂如HOBt/EDAC、CDI、HATU、HOAT、T_3P;适当选择的碱如DIPEA、TEA存在下;在有机溶剂或其混合物如甲苯、MeCN、EtOAc、DMF、THF、DCM中,与式(XXXII)的化合物反应,获得式(XXXI)的化合物。在尤其优选的实施例中,使用例如脱水剂HATU、碱DIPEA、和溶剂DMF;或脱水剂T_3P、碱Et_3N、和溶剂混合物DCM/DMF,获得式(XXXI)的化合物。另选地,本领域技术人员可在式(XXXII)的化合物与式(XXX)的化合物形成酰胺之前,将式(XXXII)的化合物转变成对应的酰氯或活化的酯。

[0219] 参照方案8,合成化合物(其中n为2)描述于实例部分中,例如中间体C-1-C-11和实例248-283中。

[0220] 在一组实施例中,本文提供了实例1-84中的式I的化合物,其具有如实例部分中所述的结构和名称。在另一组实施例中,本文提供了实例1-4、7-92、94-204、206、208-660中的式I的化合物,其具有如下文实例部分中所述的结构和名称。在又一个实施例中,本文提供了实例85-92、94-204、206、208-660中的式I的化合物,其具有如下文实例部分中所述的结

构和名称。在一组实施例中，本文提供了选自实例5、6、93、205和207中的式IA的化合物，其具有如下文实例部分中所述的结构和名称。在一组实施例中，本文提供了式I或式IA的化合物，其具有如下文表2中所述的结构和名称。

[0221] 实例

[0222] 缩写：

术语	首字母缩略词
乙酸	HOAc
乙腈	ACN
表观	app
含水	aq
大气压	atm
2-(1H-9-偶氮苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基六氟磷酸铵	HATU
苄基	Bn
2,2'-双(二苯基膦)-1,1'-联萘	BINAP
[1,1'-双(二叔丁基膦)二茂铁]二氯化钯（II）	$PdCl_2$(dtbpf)
宽	br
叔丁基氨基甲酰基	Boc/Boc
二氯甲烷	DCM
二异丙基乙胺	DIPEA
1,2-二甲氧基乙烷	DME
N,N-二甲基甲酰胺	DMF
二甲亚砜	DMSO
双峰	d
电喷雾离子化	ESI
对映体过量	ee
乙醇	EtOH
乙酸乙酯	EtOAc 或 EA
克	g

[0223]

术语	首字母缩略词
赫兹	Hz
高压液相色谱	HPLC
小时	h
液相色谱和质谱	LCMS
质谱	MS
质量与电荷的比率	m/z
甲醇	MeOH
微升	μL
毫克	mg
毫升	mL
毫摩尔	mmol
分钟	min
摩尔	M
多重峰	m
正	N
核磁共振	NMR
碳载钯	Pd/C
碳载氢氧化钯	$Pd(OH)_2/C$
百万分之一	ppm
苯基	Ph
丙基磷酸酐	T_3P
保留时间	R_t
室温	rt
四重峰	q
单峰	S
超临界流体色谱	SFC
温度	T
薄层色谱	TLC
乘	X
三乙胺	Tea
三氟乙酸	TFA
三重峰	t

[0224]

[0225] 化学分析：

[0226] 在获得下文实例中描述的化合物和相应的分析数据时，除非另外指明，否则遵循以下实验和分析方案。

[0227] 除非另外指明，否则反应混合物均在室温(rt)和氮气气氛下进行磁力搅拌。在溶液为“干燥”情况下，它们通常是在干燥剂如Na_2SO_4或$MgSO_4$上干燥。在将混合物、溶液和提取物“浓缩”的情况下，它们通常是在旋转蒸发仪上进行减压浓缩。微波照射条件下的反应是在Biotage Initiator或CEM Discover仪器中进行的。

[0228] 在化合物“经由硅胶色谱纯化”的情况下，使用预填充滤筒，用指定溶剂洗脱，在硅胶(SiO_2)上进行正相快速柱色谱。

[0229] 在化合物经由“Shimadzu方法X”纯化的情况下，所用方法为：

[0230] 在具有Inertsil ODS-3柱(3μm，30×100mm，T＝45℃)的Shimadzu LC-8A系列HPLC

上进行制备性反相高效液相色谱(HPLC),移动相为5％ACN于H_2O中(均具有0.05％TFA),保持1分钟,然后在6分钟内阶升至5-99％ACN,接着在99％ACN下保持5分钟,流量为80mL/min。

[0231] 或者

[0232] 在具有XBridge C18 OBD柱(5μm,50×100mm)的Shimadzu LC-8A系列HPLC上进行制备性反相高效液相色谱(HPLC),移动相为5％ACN于H2O中(均具有0.05％TFA),保持1分钟,然后在14分钟内阶升至5-99％ACN,接着在99％ACN下保持10分钟,流量为80mL/min。

[0233] 在化合物经由“Agilent制备方法X”纯化的情况下,所用方法为:

[0234] 在具有XBridge C18 OBD柱(5μm,30×100mm)的Agilent 1100系列HPLC上进行制备性反相高效液相色谱(HPLC),移动相为5％ACN于20mM NH_4OH中,保持2分钟,然后在15分钟内阶升至5-99％ACN,接着在99％ACN下保持5分钟,流量为40mL/min。

[0235] 或者

[0236] 在具有XBridge C18 OBD柱(5μm,50×100mm)的Agilent 1100系列HPLC上进行制备性反相高效液相色谱(HPLC),移动相为5％ACN于20mM NH_4OH中,保持2分钟,然后在15分钟内阶升至5-99％ACN,接着在99％ACN下保持5分钟,流量为80mL/min。

[0237] 在化合物经由“Gilson制备方法X”纯化的情况下,所用方法为:在具有XBridge C18柱(5μm,100×50mm)的Gilson HPLC上进行制备性反相高效液相色谱(HPLC),移动相为5-99％ACN于20mM NH_4OH中,进行10分钟,然后在99％ACN下保持2分钟,流量为80mL/min。

[0238] 除非另外指明,否则质谱(MS)是在Agilent 1100系列MSD上使用电喷雾电离(ESI),以正离子模式获得。计算质量对应于精确质量。

[0239] 在使用酸进行酰胺键偶联情况下,游离的酸或酸盐可互换使用。

[0240] 核磁共振(NMR)谱是在Bruker DRX型光谱仪上获得。下文^1H NMR数据的格式为:以四甲基硅烷为参照的低场化学位移(单位为ppm)(多重度,耦合常数J(单位为Hz),积分)。多重度的定义如下:s＝单峰,d＝双重峰,t＝三重峰,q＝四重峰,m＝多重峰,br＝宽峰。对于以旋光异构体混合物形式存在的化合物而言,示出比率而使总和为1,例如0.80:0.20。另选地,可以仅记录所示主要旋光异构体的^1H NMR数据,或可记录一个或多个旋光异构体的数据,使总和小于1。应当理解,对于包含可交换质子的化合物而言,所述质子在NMR光谱中可能可见或可能不可见,这取决于用以进行NMR光谱的所选溶剂以及溶液中化合物的浓度。

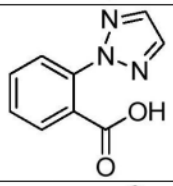
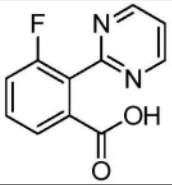
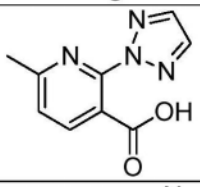
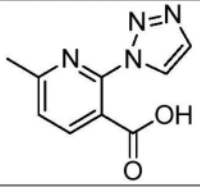
[0241] 使用ChemDraw Ultra 12.0(CambridgeSoft Corp.,Cambridge,MA)或ACD/Name 10.01版(Advanced Chemistry),产生化学名称。

[0242] 标示(R/S)的化合物为外消旋化合物,其中相对立体化学如所示。

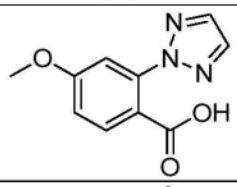
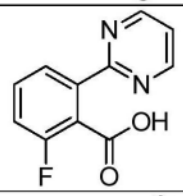
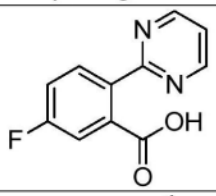
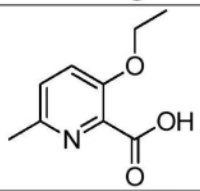
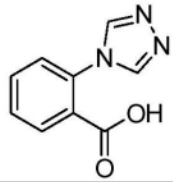
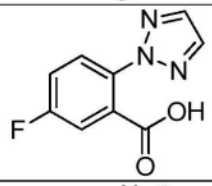
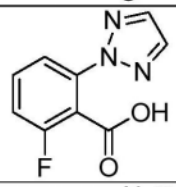
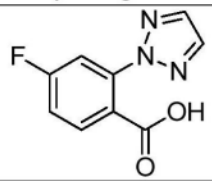
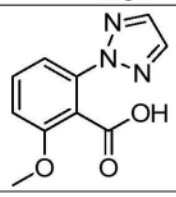
[0243] 实例63-65、68-72、75、78-79、81-82、84、164-165、303-419、421-660适于使用与合成方案和实例部分中所述方法相类似的方法进行制备。

[0244] 中间体

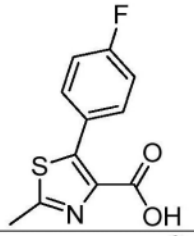
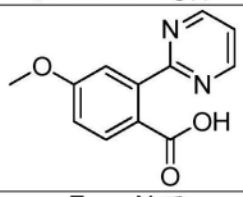
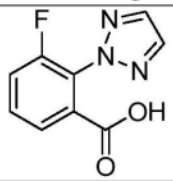
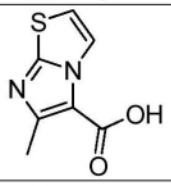
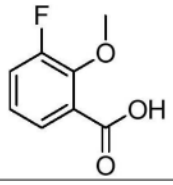
[0245]

中间体	名称	结构	参考文献
A-1	2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸		根据 WO 2011/050198 中间体 2 制得
A-2	3-氟-2-(嘧啶-2-基)苯甲酸		根据 WO 2011/050198 中间体 50 制得
A-3	6-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)烟酸		根据 WO 2011/050198 中间体 70 制得
A-4	6-甲基-2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)烟酸		根据 WO 2011/050198 中间体 71 制得

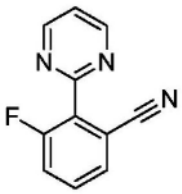
[0246]

中间体	名称	结构	参考文献
A-5	4-甲氧基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸		根据 WO 2011/050198 中间体 54 制得
A-6	2-氟-6-(嘧啶-2-基)苯甲酸		根据 WO 2011/050198 中间体 14 制得
A-7	5-氟-2-(嘧啶-2-基)苯甲酸.		根据 WO 2011/050198 中间体 13 制得
A-8	3-乙氧基-6-甲基吡啶甲酸		WO 2010/063663 描述 39
A-9	2-(4H-1,2,4-三唑-4-基)苯甲酸		可商购获得的，CAS 167626-65-5
A-10	5-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸		根据 WO 2011/050198 中间体 1 制得
A-11	2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸		根据 WO 2011/050198 中间体 12 制得
A-12	4-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸		根据 WO 2011/050198 中间体 4 制得
A-13	2-甲氧基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸		制备类似于中间体 A-X，使用 2-溴-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸

[0247]

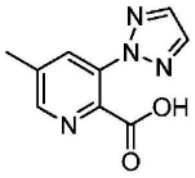
中间体	名称	结构	参考文献
A-14	5-(4-氟苯基)-2-甲基噻唑-4-羧酸		可商购获得，CAS 433283-22-8
A-15	4-甲氧基-2-(嘧啶-2-基)苯甲酸		根据 WO 2011/050198 中间体 88 制得
A-16	3-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸		根据 WO 2011/050198 中间体 5 制得
A-17	6-甲基咪唑并[2,1-b]噻唑-5-羧酸		可商购获得，CAS 77628-51-4
A-18	3-氟-2-甲氧基苯甲酸		可商购获得的，CAS 106428-05-1

[0248] 合成3-氟-2-(嘧啶-2-基)苯甲腈(中间体A-2合成中的中间体)

[0249] 

[0250] 向3-氟-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯甲腈(4.98g,19.1mmol)和2-溴嘧啶(3.85g,23mmol)的THF(96mL)溶液中，加入Na_2CO_3(6g,57.4mmol)，然后加入水(43mL)。将反应混合物用N_2脱气10分钟。加入$PdCl_2$(dtbpf)(374mg,0.57mmol)，并且将反应混合物在80℃下搅拌5h。将溶液冷却至室温，并且加入EtOAc和水的混合物。将水层用EtOAc提取两次，并且将合并的有机层在MgSO4上干燥，过滤并且蒸发。通过将残余物溶于最少量的EtOAc中，然后加入己烷，使标题化合物沉淀。将固体过滤，用己烷洗涤并且干燥，获得标题化合物(2.46g,64％)。$C_{11}H_6FN_3$的MS(ESI)质量计算值为199.1;m/z实测值为200.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ9.02-8.91(m,2H),7.65(dt,J＝7.7,1.0Hz,1H),7.60-7.52(m,1H),7.51-7.43(m,1H),7.41(t,J＝4.9Hz,1H)。

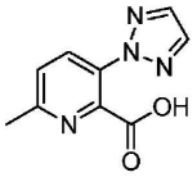
[0251] 中间体A-19:5-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶甲酸。

[0252] 

[0253] 步骤A:5-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)甲基吡啶腈。向3-溴-5-甲基吡啶甲酸(1.5g,7.6mmol)的DMF(19mL)溶液中,加入K_2CO_3(1.2g,8.4mmol)和2H-1,2,3-三唑(440μL,7.6mmol)。将混合物在100℃下加热16h,冷却至室温并且用EtOAc提取(2X)。将合并的有机物干燥(Na_2SO_4)并且浓缩。经由硅胶色谱纯化(5-60%EtOAc的己烷溶液),获得标题化合物(490mg,35%)^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)8.58-8.53(m,1H),8.29-8.24(m,1H),7.98(s,2H),2.54(s,3H),和5-甲基-3-(1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基吡啶腈(387mg,27%)。

[0254] 步骤B:(5-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶甲酸钠)。向步骤A的标题化合物(489mg,2.6mmol)的EtOH(7mL)溶液中,加入4N NaOH(660μL,2.6mmol)。将所述混合物在100℃下加热24h。将反应混合物真空浓缩至白色固体,其无需进一步纯化即可用于后续步骤。$C_9H_8N_4O_2$的MS(ESI)质量计算值为204.1;m/z实测值为205.0$[M+H]^+$。

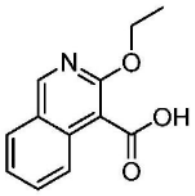
[0255] 中间体A-20:6-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶甲酸。

[0256] 

[0257] 步骤A:6-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)甲基吡啶腈。向3-溴-6-甲基甲基吡啶腈(2.2g,11mmol)的DMF(28mL)溶液中,加入K_2CO_3(1.7g,12mmol)和2H-1,2,3-三唑(650μL,11mmol)。将所述混合物在100℃下加热36h,冷却至rt并且用EtOAc提取。将合并的有机物干燥(Na_2SO_4)并且浓缩。经由硅胶色谱纯化(10-100%EtOAc的己烷溶液),获得标题化合物(1g,48%)。

[0258] 步骤B:6-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶甲酸。向步骤A的标题化合物(730mg,4mmol)的EtOH(10mL)溶液中,加入4N NaOH(1mL,4mmol)。将所述混合物在100℃下加热24h。将反应混合物真空浓缩至白色固体,其无需进一步纯化即可用于后续步骤。$C_9H_8N_4O_2$的MS(ESI)质量计算值为204.1;m/z实测值为205.1$[M+H]^+$。

[0259] 中间体A-21:3-乙氧基异喹啉-4-羧酸。

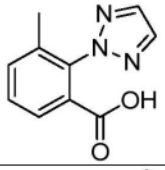
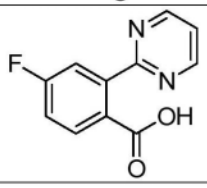
[0260] 

[0261] 步骤A:3-羟基异喹啉-4-羧酸乙酯。向冷却至0℃的3-氨基异喹啉-4-羧酸乙酯(583mg,2.70mmol)的6.8mL 5N H_2SO_4悬浮液中,加入亚硝酸钠(223mg,3.24mmol,溶于1mL水中)。将反应混合物在0℃下搅拌2.5h,然后加入1N $NaOH_{(水溶液)}$,直至pH=7。水相用DCM提取两次,并且将合并的有机相在$MgSO_4$上干燥,过滤并且蒸发,以获得步骤A的标题化合物,其无需进一步纯化即可用于下一步中(583mg,99%)。$C_{12}H_{11}NO_3$的MS(ESI)质量计算值为217.1;m/z实测值为218.1$[M+H]^+$。

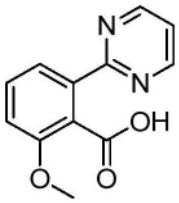
[0262] 步骤B:3-乙氧基异喹啉-4-羧酸乙酯。向步骤A的标题化合物(583mg,2.68mmol)的THF(13mL)溶液中,加入三苯基膦(1.06g,4.03mmol)、乙醇(0.24mL,4.03mmol)和DIAD(0.79mL,4.03mmol)。将反应混合物在室温下搅拌16h,然后蒸发溶剂。粗产物经由硅胶色谱纯化(0-30%EtOAc的己烷溶液)以获得步骤B的标题化合物(498mg,76%)。$C_{14}H_{15}NO_3$的MS(ESI)质量计算值为245.1;m/z实测值为246.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,氯仿-d)δ8.97(s,1H),7.91-7.82(m,2H),7.65-7.60(m,1H),7.42-7.36(m,1H),4.59-4.48(m,4H),1.48-1.39(m,6H)。

[0263] 步骤C:3-乙氧基异喹啉-4-羧酸。向溶于MeOH(15mL)溶液中的步骤B的标题化合物(492mg,2mmol)中加入2M $NaOH_{(水溶液)}$(2.5mL)。将反应混合物在60℃下搅拌16h,然后加入4M $NaOH_{(水溶液)}$(2mL),并且将混合物在70℃下搅拌4h。蒸发MeOH,并且将水相冷却至0℃,并且加入6N $HCl_{(水溶液)}$酸化。将固体过滤,用冷水洗涤,并且干燥,获得标题化合物(285mg,65%)。$C_{12}H_{11}NO_3$的MS(ESI)质量计算值为217.1;m/z实测值为218.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ13.36(s,1H),9.15(s,1H),8.13-8.06(m,1H),7.82-7.70(m,2H),7.54-7.47(m,1H),4.50(q,J=7.0Hz,2H),1.35(t,J=7.0Hz,3H)。

[0264]

中间体	名称	结构	参考文献
A-22	3-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸		根据 WO 2011/050198 中间体 82 制得
A-23	4-氟-2-(嘧啶-2-基)苯甲酸		根据 WO 2011/050198 中间体 87 制得

[0265] 中间体A-24:2-甲氧基-6-(嘧啶-2-基)苯甲酸。

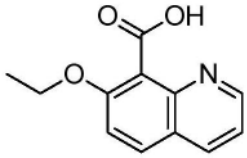
[0266] 

[0267] 步骤A:2-甲氧基-6-(嘧啶-2-基)苯甲酸甲酯。在微波小瓶中,将2-甲氧基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯甲酸甲酯(CAS 1146214-77-8)(500mg,1.71mmol)和2-溴嘧啶(344mg,2.05mmol)溶于THF(8.5mL)中。然后加入Na_2CO_3(544mg,5.14mmol),接着加入水(4mL),并且将反应混合物用N_2脱气10分钟。然后加入$PdCl_2$(dtbpf)(CAS 95408-45-0)(45mg,0.069mmol),并且将反应混合物在80℃下加热4h。将混合物冷却至室温,并且加入水和EtOAc。反应混合物用EtOAc提取(3X)。合并的有机层在上干燥Na_2SO_4,过滤并且浓缩。粗产物经由硅胶色谱纯化(0-70%EtOAc的己烷溶液)以获得标题化合物(265mg,63%)。$C_{13}H_{12}N_2O_3$的MS(ESI)质量计算值为244.1;m/z实测值为245.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.78(d,J=4.9Hz,2H),7.99(dd,J=7.9,0.9Hz,1H),7.49(t,J=8.1Hz,1H),7.19(t,J=4.8Hz,1H),7.09(dd,J=8.3,0.9Hz,1H),3.90(s,3H),3.89(s,3H)。

[0268] 步骤B:2-甲氧基-6-(嘧啶-2-基)苯甲酸。向步骤A的标题化合物(265mg,

1.09mmol)的THF(4mL)溶液中,加入2M NaOH(2mL)。将混合物在50℃下加热72h。将反应混合物冷却至室温,并且真空浓缩以移除THF。然后加入1M $HCl_{(水溶液)}$,并且水相用10:1DCM/2,2,2-三氟乙醇提取(3X)。将合并的有机层在Na_2SO_4上干燥,过滤并且浓缩以获得中间体A-24,其无需进一步纯化即可用于后续步骤中。$C_{12}H_{10}N_2O_3$的MS(ESI)质量计算值为230.1;m/z实测值为231.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ12.63(s,1H),8.86(d,J=4.9Hz,2H),7.77(dd,J=7.9,1.0Hz,1H),7.51(t,J=8.1Hz,1H),7.45(t,J=4.9Hz,1H),7.25(dd,J=8.4,1.0Hz,1H),3.83(s,3H)。

[0269] 中间体A-25:7-乙氧基喹啉-8-羧酸。

[0270] 

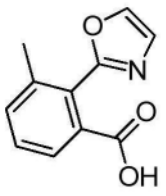
[0271] 步骤A:7-甲氧基喹啉-8-羧酸。在分开的批料(1g)中,在微波反应器中将2-氨基-6-甲氧基苯甲酸(11g,66mmol)和丙烯醛(4.8mL,72mmol)的混合物的1,4-二氧杂环己烷(66mL)溶液在200℃下加热20分钟。将反应合并后,将混合物浓缩并且经由硅胶色谱纯化(0-10%MeOH的DCM溶液)以获得标题化合物(2.8g,20%)。$C_{11}H_{19}NO_3$的MS(ESI)质量计算值为203.1;m/z实测值为204.0$[M+H]^+$。

[0272] 步骤B:7-羟基喹啉-8-羧酸。将步骤A的标题化合物(2.9g,14.1mmol)的HBr(14mL)溶液在90℃下加热1h。然后将混合物浓缩,用$PhCH_3$洗涤,并且无需进一步纯化即可用于后续步骤中。

[0273] 步骤C:7-乙氧基喹啉-8-羧酸乙酯。向步骤B的标题化合物(800mg,3.9mmol)和K_2CO_3(1.4g,10.4mmol)的DMF(15mL)溶液中,加入碘乙烷(560mL,6.9mmol)。室温下搅拌过夜后,将反应浓缩并且经由硅胶色谱纯化(0-30%EtOAc的己烷溶液)以获得标题化合物。$C_{14}H_{15}NO_3$的MS(ESI)质量计算值为245.1;m/z实测值为246.0$[M+H]^+$。

[0274] 步骤D:7-乙氧基喹啉-8-羧酸。向步骤C的标题化合物(1.3g,5.4mmol)的THF(22mL)和H_2O(11mL)的溶液中,加入LiOH水合物(675mg,16.5mmol)和MeOH。将混合物在67℃下加热12h。加入额外的LiOH水合物(675mg,16.5mmol),并且在70℃下持续加热1天。加入额外的LiOH水合物(1.4g,33mmol),并且在75℃下持续加热1天。使反应冷却至室温,用1N $HCl_{(水溶液)}$酸化至pH=3,并且浓缩。经由制备型HPLC纯化,获得标题化合物(1g,84%)。$C_{12}H_{11}NO_3$的MS(ESI)质量计算值为217.1;m/z实测值为218.0$[M+H]^+$。

[0275] 中间体A-27:3-甲基-2-(噁唑-2-基)苯甲酸。

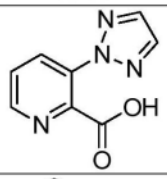
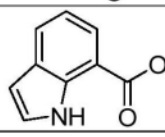
[0276] 

[0277] 步骤A:3-甲基-2-(噁唑-2-基)苯甲酸乙酯。在微波小瓶中,将2-碘-3-甲基苯甲酸乙酯(627mg,2.16mmol)和2-(三丁基甲锡烷基)噁唑(0.54mL,0.07mmol)溶于DME(2.59mL)中。将溶液用N_2脱气5分钟,然后加入CuI(21mg,0.11mmol)和$Pd(PPh_3)_4$(125mg,0.11mmol)。

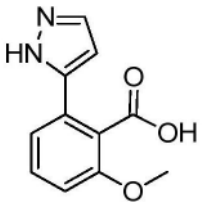
将反应用N_2吹扫并且在150℃下加热1h。将反应冷却至室温，过滤通过硅藻土垫，并且经由硅胶色谱纯化(0-40％EtOAc的己烷溶液)以获得步骤A的标题化合物(333mg，67％)。$C_{13}H_{13}NO_3$的MS(ESI)质量计算值为231.1；m/z实测值为232.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz，氯仿-d)δ7.89-7.82(m，1H)，7.79(d，J＝0.8Hz，1H)，7.48-7.43(m，2H)，7.30(d，J＝0.9Hz，1H)，4.17(q，J＝7.1Hz，2H)，2.27(s，3H)，1.18(t，J＝7.1Hz，3H)。

[0278] 步骤B：3-甲基-2-(噁唑-2-基)苯甲酸。向步骤A的标题化合物(166mg，0.72mmol)中加入MeOH(7.2mL)和1M $NaOH_{(水溶液)}$(7.2mL)。蒸发MeOH，然后加入1M $HCl_{(水溶液)}$。向所述溶液中加入DCM，并且水相用DCM提取(3X)。合并的有机层在$MgSO_4$上干燥，过滤并且蒸发以获得标题化合物(145mg)。$C_{11}H_9NO_3$的MS(ESI)质量计算值为203.1；m/z实测值为204.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz，DMSO-d_6)δ8.20(s，1H)，7.79-7.68(m，1H)，7.65-7.49(m，2H)，7.35(s，1H)，4.34(s，1H)，2.20(s，3H)。

[0279]

中间体	名称	结构	参考文献
A-28	3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶甲酸		根据 WO 2011/050198 中间体 72 制得
A-29	1H-吲哚-7-羧酸		可商购获得，CAS 1670-83-3

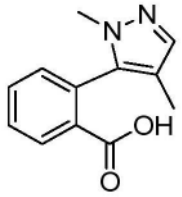
[0280] 中间体A-30：2-甲氧基-6-(1H-吡唑-5-基)苯甲酸。

[0281] 

[0282] 步骤A：2-甲氧基-6-(1H-吡唑-5-基)苯甲酸乙酯。在微波小瓶中，将2-溴-6-甲氧基苯甲酸乙酯(500mg，1.54mmol)和5-(4，4，5，5-四甲基-1，3，2-二氧杂硼烷-2-基)-1H-吡唑(330mg，1.70mmol)溶于DME(10mL)和水(2mL)中。然后加入Na_2CO_3(259mg，3.09mmol)，接着加入$Pd(PPh_3)_4$(89mg，0.077mmol)，并且将反应混合物用N_2脱气10分钟。然后在微波中将反应混合物在100℃下加热1h。将混合物冷却至室温，过滤通过硅藻土，并且用EtOAc和DCM洗涤。将粗产物溶液真空浓缩并且经由硅胶色谱直接纯化(10-80％EtOAc的己烷溶液)以获得标题化合物(125mg，33％)。$C_{13}H_{14}N_2O_3$的MS(ESI)质量计算值为246.3；m/z实测值为247.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz，氯仿-d)δ7.63(d，J＝2.2Hz，1H)，7.44-7.37(m，1H)，7.24(d，J＝8.1Hz，1H)，6.94(dd，J＝8.3，0.9Hz，1H)，6.53(d，J＝2.3Hz，1H)，4.29(q，J＝7.2Hz，2H)，3.88(s，3H)，1.25-1.16(m，3H)。

[0283] 步骤B：2-甲氧基-6-(1H-吡唑-5-基)苯甲酸。制备类似于中间体A-24步骤B，以获得标题化合物。$C_{11}H_{10}N_2O_3$的MS(ESI)质量计算值为218.1；m/z实测值为219.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz，DMSO-d_6)δ12.85(br.s，1H)，7.71(d，J＝2.2Hz，1H)，7.39(t，J＝8.0Hz，1H)，7.35-7.28(m，1H)，7.04(dd，J＝8.3，1.0Hz，1H)，6.51(d，J＝2.3Hz，1H)，3.80(s，3H)。

[0284] 中间体A-31:2-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)苯甲酸。

[0285] 

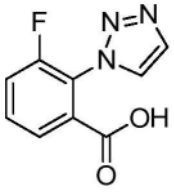
[0286] 步骤A:2-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)苯甲酸甲酯。制备类似于中间体A-30步骤A,以获得标题化合物。$C_{13}H_{14}N_2O_2$的MS(ESI)质量计算值为230.1;m/z实测值为231.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.04(dd,J=7.8,1.5Hz,1H),7.61(td,J=7.5,1.5Hz,1H),7.53(td,J=7.7,1.4Hz,1H),7.35(s,1H),7.28(dd,J=7.6,1.4Hz,1H),3.71(s,3H),3.58(s,3H),1.84(s,3H)。

[0287] 步骤B:2-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)苯甲酸。向步骤A的标题化合物(680mg,2.95mmol)的MeOH(15mL)溶液中,加入4M LiOH(4mL)。将混合物在50℃下加热过夜。移除MeOH,并且加入HCl,直至pH=2。白色固体从反应混合物中沉淀出来,并且将沉淀物过滤,用EtOAc洗涤并且收集,以获得中间体A-31,其无需进一步纯化即可用于后续步骤中。$C_{12}H_{12}N_2O_2$的MS(ESI)质量计算值为216.1;m/z实测值为217.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.87(s,1H),7.95(dd,J=7.8,1.5Hz,1H),7.67(td,J=7.5,1.5Hz,1H),7.59(td,J=7.6,1.4Hz,1H),7.33(dd,J=7.6,1.4Hz,1H),7.25(s,1H),3.48(s,3H),1.77(s,3H)。

[0288]

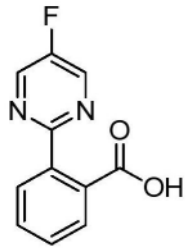
中间体	名称	结构	参考文献
A-33	2-溴-3-氟苯甲酸		可商购获得, CAS 132715-69-6

[0289] 中间体A-33:3-氟-2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯甲酸。

[0290] 

[0291] 向溶于二氧杂环己烷(33.8mL)和H_2O(0.09mL)中的3-氟-2-碘苯甲酸(4.5g,16.9mmol)中加入Cs_2CO_3(11.02g,33.8mmol)、CuI(161mg,0.85mmol)、2H-1,2,3-三唑(1.96mL,33.8mmol)、和反式-N,N-二甲基-1,2-环己二胺(0.53mL,3.38mmol)。然后将混合物在100℃下加热过夜,冷却至室温,用H_2O稀释,并且用EtOAc提取。然后将水层酸化并且用EtOAc提取。将合并的有机物干燥并且浓缩。从该浓缩物中沉淀出固体,获得中间体A-33(285mg,8%)。$C_9H_6FN_3O_2$的MS(ESI)质量计算值为207.0;m/z实测值为208.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,甲醇-d_4)δ6.81-6.77(m,1H),6.46-6.40(m,2H),6.30-6.23(m,1H),6.18-6.12(m,1H)。

[0292] 中间体A-34:2-(5-氟嘧啶-2-基)苯甲酸。

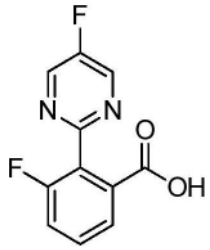
[0293] 

[0294] 步骤A:5-氟-2-碘嘧啶。向2-氯-5-氟嘧啶(4mL,32mmol)的丙腈(33mL)溶液中,加入三甲基氯硅烷(12mL,97mmol)和碘化钠(15g,97mmol),并且将反应混合物在150℃下加热1h。反应完成后,将反应混合物冷却至室温,并且移除溶剂。残余物吸收于EtOAc和饱和$NaHCO_3$溶液中。有机层在$MgSO_4$上干燥,过滤并且蒸发。经由硅胶色谱纯化(0-20%EtOAc的己烷溶液),获得标题化合物(2.82g,39%)。

[0295] 步骤B:2-(5-氟嘧啶-2-基)苯甲腈。在微波小瓶中,将2-氰基苯基硼酸(500mg,3.40mmol)溶于THF(15mL)中,并且将反应混合物用N_2脱气。然后,加入步骤A的标题化合物(915mg,4.08mmol)、Na_2CO_3(1.08g,10.2mmol)、水(5mL)和$PdCl_2$(dtbpf)(CAS 95408-45-0)(89mg,0.14mmol),并且将反应混合物在室温下搅拌1h,然后经由微波加热,在75℃下加热2h。将所述混合物冷却至室温,并且加入水和EtOAc。将反应混合物用EtOAc提取。合并的有机层在$MgSO_4$上干燥,过滤并且浓缩。粗产物经由硅胶色谱纯化(0-30%EtOAc的己烷溶液),获得标题化合物(280mg,41%)。$C_{11}H_6FN_3$的MS(ESI)质量计算值为199.1;m/z实测值为200.0$[M+H]^+$。

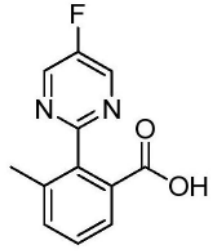
[0296] 步骤C:2-(5-氟嘧啶-2-基)苯甲酸。将步骤B的标题化合物(1.24g,6.22mmol)的H_2SO_4(6mL)和水(6mL)溶液在80℃下搅拌1h。然后将反应混合物冷却至0℃,并且将水相用DCM提取(2X)。将20M NaOH(11mL)溶液加入到水层中,直至pH～3-4。水层再次用EtOAc和DCM提取。合并的有机层在$MgSO_4$上干燥,过滤并且浓缩,获得标题化合物(672mg,50%)。$C_{11}H_7FN_2O_2$的MS(ESI)质量计算值为218.1;m/z实测值为219.1$[M+H]^+$。

[0297] 中间体A-35:3-氟-2-(5-氟嘧啶-2-基)苯甲酸。

[0298] 

[0299] 制备类似于中间体A-34,将2-氰基苯基硼酸以(2-氰基-6-氟苯基)硼酸(CAS 656235-44-8)替代。$C_{11}H_6F_2N_2O_2$的MS(ESI)质量计算值为236.0;m/z实测值为237.1$[M+H]^+$。

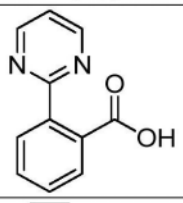
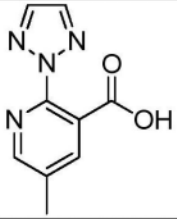
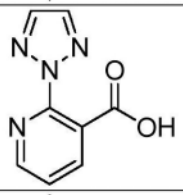
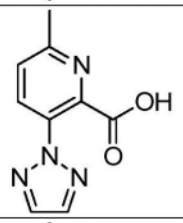
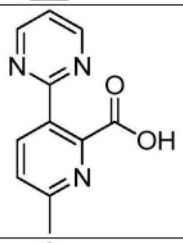
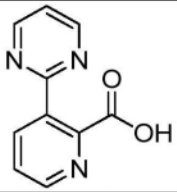
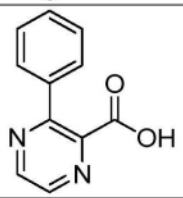
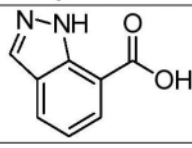
[0300] 中间体A-36:2-(5-氟嘧啶-2-基)-3-甲基苯甲酸。

[0301] 

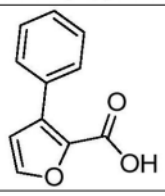
[0302] 步骤A:2-(5-氟嘧啶-2-基)-3-甲基苯甲酸甲酯。将3-甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯甲酸甲酯(CAS 887234-98-2)(3g,11mmol)的THF(30mL)溶液用N_2脱气。然后加入2-氯-5-氟嘧啶(1.6mL,13.04mmol)、Na_2CO_3(3.45g,32.6mmol)、水(10mL)和Pd(dppf)Cl_2(354mg,0.434mmol),并且将反应混合物在100℃下搅拌过夜。将混合物冷却至室温,并且加入水和EtOAc。将反应混合物用EtOAc提取。合并的有机层在$MgSO_4$上干燥,过滤并且浓缩。粗产物经由硅胶色谱纯化(0-40%EtOAc的己烷溶液)以获得标题化合物(1.07g,40%)。

[0303] 步骤B:2-(5-氟嘧啶-2-基)-3-甲基苯甲酸。向步骤A的标题化合物(1.46g,5.93mmol)的MeOH(20mL)溶液中,加入1M NaOH(12mL),并且将反应混合物在室温下搅拌过夜。移除溶剂,并且用水稀释粗产物,直至pH=10。水层用EtOAc提取。水层用12M $HCl_{(水溶液)}$进一步酸化,直至pH=2,并且用EtOAc提取。合并的有机层在$MgSO_4$上干燥,过滤并且浓缩,以获得标题化合物(1.19g,83%)。$C_{12}H_9FN_2O_2$的MS(ESI)质量计算值为232.1;m/z实测值为233.1$[M+H]^+$。

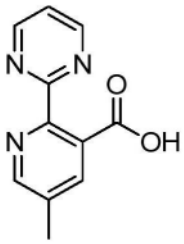
[0304]

中间体	名称	结构	参考文献
A-37	2-(嘧啶-2-基)苯甲酸		可商购获得的，CAS 400892-62-8
A-38	5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)烟酸		类似于 WO 2011/050200 中间体 47 实例 160 制得
A-39	2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)烟酸		可商购获得的，CAS 1369497-44-8
A-40	6-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶甲酸		2012/089606 中间体 D40。
A-41	6-甲基-3-(嘧啶-2-基)吡啶甲酸		WO 2010/122151 中间体 D28
A-42	3-(嘧啶-2-基)吡啶甲酸		WO 2010/122151 中间体 D105
A-43	3-苯基吡嗪-2-羧酸		可商购获得的，CAS 2881-85-8
A-44	1H-吲唑-7-羧酸		可商购获得的，CAS 677304-69-7

[0305]

中间体	名称	结构	参考文献
A-45	3-苯基呋喃-2-羧酸		可商购获得，CAS169772-63-8

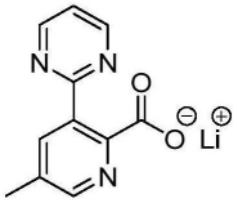
[0306] 中间体A-46:5-甲基-2-(嘧啶-2-基)烟酸。

[0307] 

[0308] 步骤A:5-甲基-2-(嘧啶-2-基)烟酸甲酯。向包含2-氯-5-甲基烟酸甲酯(CAS 65169-43-9)(745mg,4.01mmol)、CuI(38mg,0.2mmol)、LiCl(169mg,4.01mmol)、和$Pd(PPh_3)_4$(31mg,0.2mmol)的甲苯(15mL)溶液的密封管中,加入2-(三丁基甲锡烷基)嘧啶(1.5mL,4.4mmol),并且将反应混合物在120℃下加热过夜。将反应混合物用水稀释,并且用DCM提取。合并的有机层在$MgSO_4$上干燥,过滤并且蒸发。经由硅胶色谱纯化(0-50％EtOAc的己烷溶液),获得标题化合物(494mg,52％)。$C_{12}H_{11}N_3O_2$的MS(ESI)质量计算值为229.1;m/z实测值为229.99。

[0309] 步骤B:5-甲基-2-(嘧啶-2-基)烟酸。向步骤A的标题化合物(466mg,2.03mmol)的MeOH(10mL)溶液中,加入10M NaOH(1mL),并且将反应混合物在室温下搅拌2h。移除溶剂并且将粗产物用水稀释,并且用6M HCl水溶液酸化,直至pH＝3。水层用固体NaCl饱和,并且用20％iPrOH的$CHCl_3$溶液提取(3X)。合并的有机层在$MgSO_4$上干燥,过滤并且浓缩,获得标题化合物(432mg,99％)。$C_{11}H_9N_3O_2$的MS(ESI)质量计算值为215.1;m/z实测值为216.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,甲醇-d_4)δ8.90(br.s,2H),8.64(br.s,1H),8.17(s,1H),7.55(br.s,1H),2.51(s,3H)。

[0310] 中间体A-47:5-甲基-3-(嘧啶-2-基)吡啶甲酸锂。

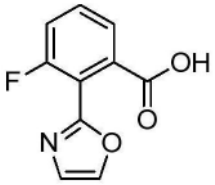
[0311] 

[0312] 步骤A:5-甲基-3-(嘧啶-2-基)吡啶甲酸甲酯。制备类似于中间体A-46步骤A,将2-氯-5-甲基烟酸甲酯以3-溴-5-甲基吡啶甲酸甲酯替代。$C_{12}H_{11}N_3O_2$的MS(ESI)质量计算值为229.1;m/z实测值为230.0$[M+H]^+$。

[0313] 步骤B:5-甲基-3-(嘧啶-2-基)吡啶甲酸锂。向步骤A的标题化合物(592mg,2.58mmol)的THF(5mL)溶液中,加入4M LiOH(0.8mL)和水(1.5mL),并且将反应混合物在室温下搅拌2.5h。移除溶剂,并且将粗反应混合物至于真空下过夜以获得标题化合物(591mg),其无需进一步纯化即可用于下一步中。$C_{11}H_9N_3O_2$的MS(ESI)质量计算值为215.1;m/z实测值为216.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,甲醇-d_4)δ8.83(d,J＝4.9Hz,2H),8.39(br.s,1H),

8.23-8.18(m,1H),7.38(t,J=4.9Hz,1H),2.44(s,3H)。

[0314] 中间体A-48:3-氟-2-(噁唑-2-基)苯甲酸。

[0315] 

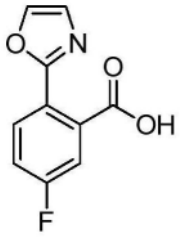
[0316] 步骤A:2-溴-N-(2,2-二甲氧基乙基)-6-氟苯甲酰胺。向2-溴-6-氟苯甲酸(2g,9.1mmol)的DMF(27mL)溶液中,加入HBTU(5.20g,13.7mmol)和DIPEA(4.7mL,27mmol),并且将反应混合物搅拌10分钟。然后加入2,2-二甲氧基乙胺(1.3mL,11.9mmol),并且将反应混合物在室温下搅拌12h。将反应混合物用EtOAc稀释,并且用饱和$NaHCO_3$水溶液洗涤。合并的有机层在$MgSO_4$上干燥,过滤并且浓缩。经由硅胶色谱纯化(0-25%EtOAc的己烷溶液),获得标题化合物(2.3g,82%)。

[0317] 步骤B:2-(2-溴-6-氟苯基)噁唑。向P_2O_5(6.4g,22.6mmol)中加入甲磺酸(52mL,801mmol),并且将反应混合物在室温下搅拌1h。然后将步骤A的标题化合物(2.3g,7.54mmol)加入到反应混合物中,并且将混合物在140℃下加热2h。加入DCM并且将混合物缓慢倒入到冰上的饱和$NaHCO_3$水溶液中。混合物用DCM提取。合并的有机层在$MgSO_4$上干燥,过滤并且浓缩。经由硅胶色谱纯化(0-10%EtOAc的己烷溶液),获得标题化合物(1.5g,82%)。C_9H_5BrFNO的MS(ESI)质量计算值为240.95;m/z实测值为242.0$[M+H]^+$。

[0318] 步骤C:3-氟-2-(噁唑-2-基)苯甲酸甲酯。将步骤B的标题化合物(2.18g,8.99mmol)、$Pd(OAc)_2$(40mg,0.18mmol)、1,1'-双(二苯基膦)二茂铁(199mg,0.36mmol)、和Et_3N(3.7mL,27mmol)的1:1MeOH/1,4-二氧杂环己烷(36mL)溶液用N_2脱气15分钟。然后在一氧化碳气氛下将混合物在95℃下搅拌过夜。反应混合物用EtOAc稀释,并且用$NaHCO_3$溶液洗涤。分离有机层,在$MgSO_4$上干燥,过滤,并且浓缩。经由硅胶色谱纯化(0-12%EtOAc的己烷溶液),获得标题化合物(1.7g,83%)。$C_{11}H_8FNO_3$的MS(ESI)质量计算值为221.1;m/z实测值为222.0$[M+H]^+$。

[0319] 步骤D:3-氟-2-(噁唑-2-基)苯甲酸。向步骤C的标题化合物(1.65g,7.46mmol)的MeOH(22mL)溶液中,加入2M NaOH(7.5mL),并且将反应混合物在室温下搅拌过夜。反应混合物用1M HCl水溶液酸化,并且将溶剂真空蒸发。将混合物用水稀释,并且用DCM提取。合并的有机层在$MgSO_4$上干燥,过滤并且浓缩,获得标题化合物(905mg,58%)。$C_{10}H_6FNO_3$的MS(ESI)质量计算值为207.0;m/z实测值为208.0$[M+H]^+$。MP=182℃。

[0320] 中间体A-49:5-氟-2-(噁唑-2-基)苯甲酸。

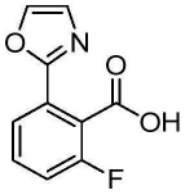
[0321] 

[0322] 步骤A:5-氟-2-(噁唑-2-基)苯甲酸甲酯。向2-溴-5-氟苯甲酸甲酯(1.1g,

4.8mmol)和2-(三正丁基甲锡烷基)噁唑(1.3mL,6.2mmol)的甲苯(14mL)溶液中,加入Pd$(PPh_3)_4$(550mg,0.476mmol),并且将反应混合物经由微波加热,在150℃下加热30分钟。将反应混合物用水稀释,并且用EtOAc提取。合并的有机层在$MgSO_4$上干燥,过滤并且浓缩。经由硅胶色谱纯化(0-40%EtOAc的己烷溶液,然后经由第二柱纯化,0-10%EtOAc的己烷溶液),获得标题化合物(553mg,52%)。$C_{11}H_6FNO_3$的MS(ESI)质量计算值为221.1;m/z实测值为222.1$[M+H]^+$。

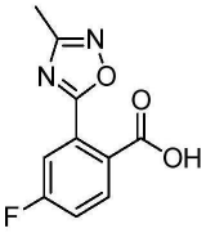
[0323] 步骤B:5-氟-2-(噁唑-2-基)苯甲酸。制备类似于中间体48步骤D,获得标题化合物(858mg,99%)。$C_{10}H_6FNO_3$的MS(ESI)质量计算值为207.0;m/z实测值为208.1$[M+H]^+$。

[0324] 中间体A-50:2-氟-6-(噁唑-2-基)苯甲酸。

[0325] 

[0326] 制备类似于中间体48,将2-溴-6-氟苯甲酸以2-溴-3-氟苯甲酸替代。$C_{10}H_6FNO_3$的MS(ESI)质量计算值为207.0;m/z实测值为208.0$[M+H]^+$。

[0327] 中间体A-51:4-氟-2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)苯甲酸。

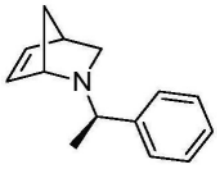
[0328] 

[0329] 步骤A:5-(2-溴-5-氟苯基)-3-甲基-1,2,4-噁二唑。向溴-5-氟苯甲酰氯(2.17g,9.13mmol)的THF(18mL)溶液中,加入DIPEA(1.7mL,10mmol)。然后滴加乙酰胺肟(676mg,9.13mmol),并且将反应混合物在70℃下搅拌16h。将反应混合物用EtOAc稀释,并且用饱和$NaHCO_3$溶液洗涤。合并的有机层在$MgSO_4$上干燥,过滤并且浓缩。经由硅胶色谱纯化(0-20%EtOAc的己烷溶液),获得标题化合物(2.35g,57%)。$C_9H_6BrFN_2O$的MS(ESI)质量计算值为255.96;m/z实测值为257.0$[M+H]^+$。

[0330] 步骤B:4-氟-2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)苯甲酸。制备类似于中间体48步骤C和D,获得标题化合物。$C_{10}H_7FN_2O_3$的MS(ESI)质量计算值为222.0;m/z实测值为223.0$[M+H]^+$。

[0331] 对映纯途径A(2-氮杂二环[2.2.1]庚-6-醇):

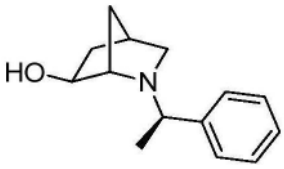
[0332] 中间体B-1:(1S,4R)-2-((R)-1-苯基乙基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-5-烯。

[0333] 

[0334] 中间体B-1根据C.Chiu等人的方法制得[Synthetic Communications 1996,26,577-584],用(+)-α-甲基-苄胺替代(-)-α-甲基-苄胺,并且用D-二苯甲酰基酒石酸替代L-

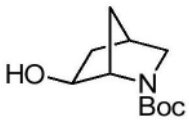
二苯甲酰基酒石酸。$C_{14}H_{17}N$的MS(ESI)质量计算值为199.1;m/z实测值为200.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.36-7.25(m,4H),7.23-7.17(m,1H),6.35-6.30(m,1H),6.11(dd,J=5.7,2.0Hz,1H),4.16-4.12(m,1H),3.05(q,J=6.5Hz,1H),2.89(dd,J=8.9,3.1Hz,1H),2.85-2.81(m,1H),1.65-1.59(m,1H),1.48-1.43(m,1H),1.37-1.31(m,4H)。

[0335] 中间体B-2:(1S,4R,6S)-2-((R)-1-苯基乙基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-6-醇。

[0336] 

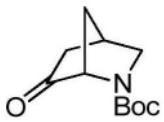
[0337] 中间体B-2根据F.Carroll等人的方法,在类似底物上合成[J.Med.Chem.1992,35,2184-2191]。0℃下经由加料漏斗将1M BH_3-THF溶液(1M BH_3-THF的THF溶液,359.3mL,359.3mmol)滴加到搅拌的中间体B-1(35.8g,179.6mmol)的THF(359mL)溶液中。BH_3-THF加料完成后,将反应混合物在0℃下搅拌2h。然后用THF-H_2O溶液淬灭过量的BH_3。加热3M NaOH(132mL)溶液,然后滴加H_2O_2(30%w/w的H_2O溶液,140mL),并且使反应混合物升至40℃并且搅拌1.5h。然后将两相混合物冷却至室温,并且一次性加入K_2CO_3(17g)。将所得混合物减压浓缩,以移除THF,并且再次溶于DCM中。粗反应混合物用H_2O洗涤,并且将水相用DCM提取(3X)。然后将合并的有机物用盐水洗涤,用Na_2SO_4干燥,过滤并且浓缩,以获得澄清的油,其经由硅胶色谱进一步纯化(5-10%MeOH(具有10%2M NH_3)的DCM溶液),以获得澄清油状中间体B-2(20.2g,93.0mmol,52%)。$C_{14}H_{19}NO$的MS(ESI)质量计算值为217.2;m/z实测值为218.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,氯仿-d)δ7.34-7.27(m,4H),7.24-7.19(m,1H),4.03(d,J=6.9Hz,1H),3.46(q,J=6.5Hz,1H),3.01(s,1H),2.56-2.48(m,1H),2.42-2.33(m,1H),2.25(dd,J=8.8,1.3Hz,1H),1.82(ddd,J=13.1,6.9,2.2Hz,1H),1.53-1.43(m,2H),1.33-1.28(m,1H),1.27(d,J=6.5Hz,3H)。

[0338] 中间体B-3:(1S,4R,6S)-6-羟基-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-羧酸叔丁酯。

[0339] 

[0340] 向中间体B-2(500mg,2.3mmol)的EtOH(11.5mL)溶液中,加入Boc_2O(603mg,2.76mmol)和10重量%Pd/C湿Degussa(490mg,0.46mmol)。室温下,将反应混合物在H_2气氛(气球)下搅拌22h。然后将反应混合物过滤通过硅藻土垫并且用EtOAc洗涤。将滤液浓缩至澄清的油,以定量收率获得标题化合物,其无需进一步纯化即可使用。$C_{11}H_{19}NO_3$的MS(ESI)质量计算值为213.1;m/z实测值为158.1$[M+2H-tBu]^+$。^1H NMR(400MHz,氯仿-d,化合物呈现为旋光异构体的混合物)δ4.08-3.99(m,1H),3.99-3.92(m,1H),3.18-3.09(m,1H),2.80(dd,J=28.1,9.2Hz,1H),2.18-1.37(m,14H)。

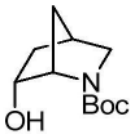
[0341] 中间体B-4:(1S,4R)-6-氧代-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-羧酸叔丁酯。

[0342] 

[0343] 向中间体B-3(7g,33mmol)的EtOAc(219mL)溶液中,加入IBX(24.5g,39.4mmol),并

且将异质反应混合物在80℃下搅拌过夜。完成后，接着将反应混合物过滤通过硅藻土，用EtOAc洗涤，并且浓缩成白色固体。将粗反应混合物再次溶于EtOAc中，并且用5%Na_2CO_3水溶液洗涤一次。水层再次用EtOAc提取(2X)，并且将合并的有机物用盐水洗涤，用Na_2SO_4干燥，过滤并且浓缩，以获得浅黄色固体状中间体B-4(6.12g，28.9mmol，88%)，其无需进一步纯化即可用于下一步中。$C_{11}H_{17}NO_3$的MS(ESI)质量计算值为211.1；m/z实测值为156.1[M+2H-tBu]$^+$。^{1}H NMR(400MHz，氯仿-d)δ4.32-4.04(m,1H)，3.45(ddd,J＝9.6,3.1,1.8Hz,1H)，3.25-3.04(m,1H)，2.89-2.77(m,1H)，2.21(ddd,J＝18.0,4.6,1.8Hz,1H)，2.04-1.96(m,1H)，1.95-1.82(m,1H)，1.75-1.66(m,1H)，1.45(s,9H)。

[0344] 中间体B-5：(1S,4R,6R)-6-羟基-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-羧酸叔丁酯。

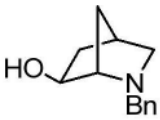
[0345] 

[0346] -78℃下将1M L-三仲丁基硼氢化锂溶液(1M的THF溶液，19.8mL，19.8mmol)加入到中间体B-4(1.67g，7.91mmol)的无水THF(40mL)溶液中，并且将反应混合物在该温度下搅拌3h。然后使反应混合物升至0℃，并且加入3M NaOH(8.4mL)溶液，接着加入H_2O_2溶液(30%w/w的H_2O溶液，4.3mL)。使所得混合物升至室温，并且搅拌2h。然后将两相混合物真空浓缩，以移除THF，并且将水层用DCM提取(3X)。将合并的有机物用盐水洗涤，用Na_2SO_4干燥，过滤并且浓缩成油，其经由硅胶色谱进一步纯化(10-90%EtOAc的己烷溶液)，以获得白色固体状中间体B-2(1.16g，5.44mmol，67%)。$C_{11}H_{19}NO_3$的MS(ESI)质量计算值为213.1；m/z实测值为158.1[M+2H-tBu]$^+$。^{1}H NMR(400MHz，氯仿-d，化合物呈现为旋光异构体的混合物)δ4.38-4.10(m,2H)，3.36(br.s,1H)，3.09(dd,J＝9.6,1.4Hz,1H)，2.54-1.38(m,14H)，1.16-1.00(m,1H)。

[0347] 中间体B-5也可由可商购获得的(1S,4R)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-5-烯-3-酮制得。方法如下：

[0348] 对映纯途径B(2-氮杂二环[2.2.1]庚-6-醇)：

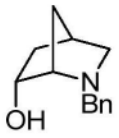
[0349] 中间体B-6：(1S,4R,6S)-2-苄基-2-氮杂二环[2.2.1]庚-6-醇。

[0350] 

[0351] 0℃向包含可商购获得的(1S,4R)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-5-烯-3-酮(2.0g，18.3mmol)的THF(100mL)溶液的圆底烧瓶中，加入$LiAlH_4$溶液(1M的THF溶液，40.3mL，40.3mmol)，并且将反应混合物回流过夜。然后将反应混合物冷却至0℃，并且小心地滴加H_2O(15mL)将其淬灭。将硅藻土和固体Na_2CO_3加入到所述浆液中，并且将反应混合物在室温下剧烈搅拌3h。然后将浆液过滤并且用THF洗涤固体。将苄基溴(2.4mL，20.2mmol)和Na_2CO_3水溶液(3.2g的30mL H_2O溶液)加入到滤液中，并且将反应混合物在室温下搅拌过夜。反应完成后，将反应混合物用EtOAc提取(3X)。将合并的有机物用H_2O、盐水洗涤，用$MgSO_4$干燥，过滤并且浓缩以获得黄色油状粗制(1S,4R)-2-苄基-2-氮杂二环[2.2.1]庚-5-烯，其根据F.Carroll等人的方法直接硼氢化[J.Med.Chem.1992,35,2184-2191]。粗制的醇经由硅胶色谱纯化(0-15%MeOH(具有5%NH_4OH)的DCM溶液)，以获得澄清油状中间体B-6(2.66g，

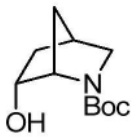
13.1mmol,3步71%)。$C_{13}H_{17}NO$的MS(ESI)质量计算值为203.1;m/z实测值为204.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,氯仿-d)δ7.39-7.28(m,4H),7.26-7.21(m,1H),4.18-4.09(m,1H),3.76-3.66(m,2H),3.06(br.s,1H),2.51(dt,J=9.0,3.0Hz,1H),2.44-2.35(m,2H),1.90-1.81(m,1H),1.68-1.53(m,2H),1.38-1.30(m,1H)。

[0352] 中间体B-7:(1S,4R,6R)-2-苄基-2-氮杂二环[2.2.1]庚-6-醇。

[0353] 

[0354] 中间体B-7根据F.Carroll等人的方法,由中间体B-6制得[J.Med.Chem.1992,35,2184-2191]。$C_{13}H_{17}NO$的MS(ESI)质量计算值为203.1;m/z实测值为204.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,氯仿-d)δ7.37-7.22(m,5H),4.56(s,1H),4.05-3.94(m,1H),3.80(d,J=13.0Hz,1H),3.62(d,J=12.9Hz,1H),3.20-3.11(m,1H),2.77(d,J=9.2Hz,1H),2.45-2.34(m,2H),1.88-1.79(m,1H),1.76-1.64(m,1H),1.30(d,J=10.4Hz,1H),0.99(dt,J=13.3,2.9Hz,1H)。

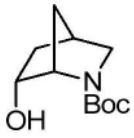
[0355] 中间体B-5:(1S,4R,6R)-6-羟基-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-羧酸叔丁酯。

[0356] 

[0357] 向中间体B-7(3.41g,16.8mmol)的EtOH(168mL)溶液中,加入Boc_2O(5.49g,25.2mmol)和20重量%$Pd(OH)_2/C$(2.36g,3.36mmol)。室温下将反应混合物在H_2气氛(气球)下搅拌过夜。然后将反应混合物过滤通过硅藻土垫并且用EtOAc洗涤。将滤液浓缩至澄清的油,其经由硅胶色谱进一步纯化(10-60%EtOAc的己烷溶液),以获得白色固体状中间体B-5(3.1g,1.5mmol,87%)。$[\alpha]^D_{20}$-11.2(c 0.0065,MeOH)。$C_{11}H_{19}NO_3$的MS(ESI)质量计算值为213.1;m/z实测值为158.1$[M+2H-tBu]^+$。^1H NMR(500MHz,氯仿-d,化合物呈现为旋光异构体的混合物)δ4.39-4.12(m,2H),3.35(br.s,1H),3.08(dd,J=9.4,1.4Hz,1H),2.56-1.39(m,14H),1.15-0.99(m,1H)。

[0358] 外消旋途径(2-氮杂二环[2.2.1]庚-6-醇):

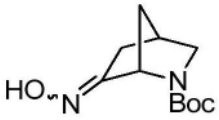
[0359] 中间体B-8:(R/S)-6-羟基-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-羧酸叔丁酯。

[0360] 

[0361] 中间体B-8根据R.Nencka等人的方法,由可商购获得的(R/S)-6-氧代-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-羧酸叔丁酯制得[Tetrahedron 2012,68,1286-1298]。$C_{11}H_{19}NO_3$的MS(ESI)质量计算值为213.1;m/z实测值为158.1$[M+2H-tBu]^+$。^1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ4.39-4.08(m,2H),3.36(br.s,1H),3.10(dd,J=9.6,1.4Hz,1H),2.56-1.41(m,14H),1.17-1.01(m,1H)。

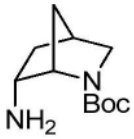
[0362] 对映纯途径(2-氮杂二环[2.2.1]庚-6-胺):

[0363] 中间体B-9:(1S,4R)-6-(羟基亚氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-羧酸叔丁酯。

[0364] 

[0365] 向包含溶于EtOH(20mL)中的中间体B-4(1.0g,4.7mmol)的圆底烧瓶中,加入NEt_3(2.0mL,14.4mmol)和羟胺盐酸盐(789mg,2.40mmol),并且使反应混合物达到回流。完成后,将反应混合物浓缩,用H_2O稀释,并且将水层用EtOAc提取(3X)。然后将合并的有机物用H_2O、盐水洗涤,用$MgSO_4$干燥,过滤并且浓缩,以获得灰白色固体状中间体B-9(1.018g),其无需进一步纯化即可使用。$C_{11}H_{18}N_2O_3$的MS(ESI)质量计算值为226.1;m/z实测值为171.1[M+2H-tBu]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ7.71和7.41(2s,1H),4.62和4.48(2s,1H),3.40-3.33(m,1H),3.15-2.96(m,1H),2.79-2.70(m,1H),2.54-2.43(m,1H),2.29-2.19(m,1H),1.87-1.64(m,1H),1.61-1.53(m,1H),1.45(s,9H)。

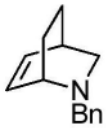
[0366] 中间体B-10:(1S,4S,6R)-6-氨基-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-羧酸叔丁酯。

[0367] 

[0368] 将$NiCl_2$(1.15g,8.84mmol)和中间体B-9(1.0g,4.4mmol)的混合物的MeOH(30mL)溶液冷却至-35℃,并且在30分钟内将$NaBH_4$(3.34g,88.4mmol)分批加入到反应混合物中。$NaBH_4$加入完成后,将反应混合物再搅拌25分钟,然后升至室温。室温下30分钟后,将反应混合物用H_2O淬灭,并且减压浓缩成深褐色残余物,将其再次溶于DCM和15%NaOH水溶液的混合物中,并且将水层用DCM提取(3X)。将合并的有机物用$MgSO_4$干燥,过滤并且浓缩,以获得中间体B-10(209mg)。然后将5N NH_4OH溶液与DCM、NaCl和硅藻土一起加入到水层中,并且在搅拌若干分钟后,将混合物过滤以移除固体。然后将滤液转移到分液漏斗中,分层并且将水层用DCM提取(2X)。将合并的有机物用$MgSO_4$干燥,过滤并且浓缩,以获得额外的中间体B-10(582mg),将其与上文部分合并,以获得褐色油状中间体B-10(791mg),其无需进一步纯化即可使用。$C_{11}H_{20}N_2O_2$的MS(ESI)质量计算值为212.2;m/z实测值为213.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ4.13-3.92(m,1H),3.41-3.27(m,2H),2.99(dd,J=24.3,9.6Hz,1H),2.51-2.39(m,1H),2.16-2.05(m,1H),1.68-1.57(m,1H),1.47(s,10H),1.22-1.07(m,2H),0.85-0.74(m,1H)。

[0369] 途径A(2-氮杂二环[2.2.1]庚-6-醇和2-氮杂二环[2.2.2]辛-6-胺):

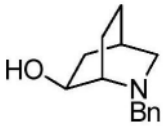
[0370] 中间体C-1:(R/S)-2-苄基-2-氮杂二环[2.2.2]辛-5-烯。

[0371] 

[0372] 中间体C-1根据S.Larsen等人的方法制备[J.Am.Chem.Soc.1985,107,1768-1769]。向苯甲胺(3.92g,27.3mmol)的H_2O(5mL)溶液中,加入含水甲醛(2.03mL,27.3mmol,37重量%的H_2O溶液)。2分钟后,加入1,3-环己二烯(2mL,21mmol),并且将反应混合物在55℃下加热4天。将反应混合物冷却至室温,并且用H_2O稀释,并且用Et_2O提取(2X)。弃去有机层,并且将水层用固体KOH碱化,并且进一步用Et_2O提取(2X)。将有机层用盐水洗涤,用$MgSO_4$干燥,过滤并且浓缩。将浓缩丸进一步经由硅胶色谱纯化(100%DCM至100%MeOH(具有10%

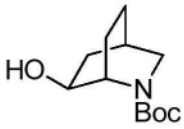
2M NH_3)的DCM溶液),以获得褐色油状中间体C-1,其包含微量杂质。中间体C-1无需进一步纯化即可使用。$C_{14}H_{17}N$的MS(ESI)质量计算值为199.1;m/z实测值为200.1$[M+H]^+$。

[0373] 中间体C-2:(R/S)-2-苄基-2-氮杂二环[2.2.2]辛-6-醇。

[0374] 

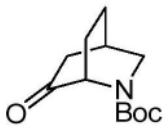
[0375] 中间体C-2根据F.Carroll等人的方法,在类似底物上合成[J.Med.Chem.1992,35,2184-2191]。0℃下将1M的BH_3-THF溶液(1M BH_3-THF的THF溶液,1.11L,1.11mol)经由加料漏斗滴加到搅拌的中间体C-1(37g,186mmol)的THF(250mL)溶液中。BH_3-THF加入完成后,将反应混合物在0℃下搅拌3h。然后将过量的BH_3用THF-H_2O溶液淬灭。加入4M NaOH(100mL)溶液,然后滴加H_2O_2(30%w/w的H_2O溶液,100mL),并且将反应混合物升至40℃并且搅拌过夜。然后将两相混合物冷却至室温,并且分批加入K_2CO_3。将所得混合物减压浓缩,以移除THF。将固体NaCl加入到剩余水层中,并且将粗制混合物用EtOAc提取(3X)。然后将合并的有机物用盐水洗涤,用Na_2SO_4干燥,过滤并且浓缩,以获得黄橙色油,其经由硅胶色谱进一步纯化(0-100%EtOAc的己烷溶液,然后是10%MeOH(具有10%2M NH_3)的DCM溶液),以获得黄色油状中间体C-2(20.7g,95.3mmol,51%),其包含微量杂质。中间体C-2无需进一步纯化即可使用。$C_{14}H_{19}NO$的MS(ESI)质量计算值为217.2;m/z实测值为218.2$[M+H]^+$。

[0376] 中间体C-3:(R/S)-6-羟基-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-羧酸叔丁酯。

[0377] 

[0378] 向中间体C-2(20.7g,95.3mmol)的EtOH(477mL)溶液中,加入Boc_2O(27.1g,124mmol)和10重量%Pd/C湿Degussa(5g,4.77mmol)。室温下将反应混合物在H_2气氛(气球)下搅拌48h。粗制反应混合物的分析显示,混合物中的大部分为去保护的胺2-氮杂二环[2.2.2]辛-6-醇。加入额外当量的Boc_2O(27.1g,124mmol),并且将反应混合物在室温下搅拌过夜。然后将反应混合物过滤通过硅藻土垫并且用EtOAc洗涤。将滤液浓缩成黄色的油,以获得中间体C-3,其无需进一步纯化即可使用。$C_{12}H_{21}NO_3$的MS(ESI)质量计算值为227.2;m/z实测值为172.2$[M+2H-tBu]^+$。

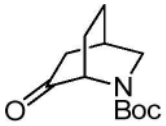
[0379] 中间体C-4A:(R/S)-6-氧代-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-羧酸叔丁酯。

[0380] 

[0381] 向中间体C-3(21.6g,95.0mmol)的EtOAc(380mL)溶液中,加入IBX(31.9g,114mmol),并且将异质反应混合物在80℃下搅拌过夜。完成后,接着将反应混合物过滤通过硅藻土,用EtOAc洗涤并且浓缩。将粗反应混合物再次溶于EtOAc中,并且用5%Na_2CO_3水溶液洗涤一次。将水层进一步用EtOAc提取(2X),并且将合并的有机物用盐水洗涤,用Na_2SO_4干燥,过滤并且浓缩成褐色残余物。将浓缩物进一步经由硅胶色谱纯化(0-35%EtOAc的己烷溶液),以获得黄色固体状中间体C-4A。$C_{12}H_{19}NO_3$的MS(ESI)质量计算值为225.1;m/z实测值为170.1$[M+2H-tBu]^+$。分析型HPLC使用XBridge C18柱(5μm,100×4.6mm),移动相为10-

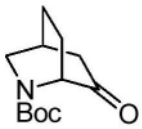
100％ACN于20mM NH_4OH中，进行2分钟，然后在100％ACN下保持2分钟，流量为2.5mL/min(温度＝45℃)。280nm下R_t＝1.91分钟。

[0382] 中间体C-4B：(1S,4R)-6-氧代-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-羧酸叔丁酯。

[0383] 

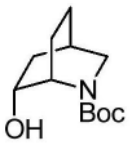
[0384] 通过使用Chiralpak IC柱(5μm,250×20mm)，20％iPrOH:80％CO_2移动相，和80mL/min的流量(温度＝35℃)，进行中间体C-4A的手性SFC纯化，获得单一对映体形式的标题化合物。洗脱根据250nm下的吸光度监测。使用Chiralpak IC柱(5μm,150×4.6mm)，20％iPrOH+(0.3％$iPrNH_2$)：80％CO_2移动相，和3mL/min流量，进行7分钟(温度＝35℃)，由分析性SFC证实对映体纯度。洗脱根据250nm下的吸光度监测。对映体纯度100％，其以一个峰洗脱(1.56分钟保留时间)。$C_{12}H_{19}NO_3$的MS(ESI)质量计算值为225.1；m/z实测值为170.1$[M+2H-tBu]^+$。^1H NMR(500MHz，氯仿-d，化合物呈现为旋光异构体的混合物)δ4.42-4.15(m,1H)，3.62-3.34(m,2H)，2.49-2.32(m,3H)，2.21-2.06(m,1H)，1.97-1.85(m,1H)，1.79-1.68(m,1H)，1.66-1.56(m,1H)，1.45(s,9H)。

[0385] 中间体C-4C：(1R,4S)-6-氧代-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-羧酸叔丁酯。

[0386] 

[0387] 通过使用Chiralpak IC柱(5μm,250×20mm)，20％iPrOH:80％CO_2移动相，和80mL/min的流量(温度＝35℃)，进行中间体C-4A的手性SFC纯化，获得单一对映体形式的标题化合物。洗脱根据250nm下的吸光度监测。使用Chiralpak IC柱(5μm,150×4.6mm)，20％iPrOH+(0.3％$iPrNH_2$)：80％CO_2移动相，和3mL/min流量，进行7分钟(温度＝35℃)，由分析性SFC证实对映体纯度。洗脱根据250nm下的吸光度监测。对映体纯度100％，其以一个峰洗脱(2.18分钟保留时间)。$C_{12}H_{19}NO_3$的MS(ESI)质量计算值为225.1；m/z实测值为170.1$[M+2H-tBu]^+$。^1H NMR(500MHz，氯仿-d，化合物呈现为旋光异构体的混合物)δ4.41-4.13(m,1H)，3.57-3.31(m,2H)，2.46-2.31(m,3H)，2.22-2.08(m,1H)，1.96-1.86(m,1H)，1.83-1.68(m,1H)，1.67-1.56(m,1H)，1.45(s,9H)。

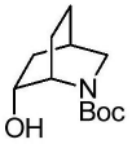
[0388] 中间体C-5A：(R/S)-6-羟基-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-羧酸叔丁酯。

[0389] 

[0390] -78℃下将1M L-三仲丁基硼氢化锂溶液(1M的THF溶液，1.7mL，1.7mmol)加入到中间体C-4A(150mg，0.666mmol)的无水THF(3mL)溶液中，并且将反应混合物在该温度下搅拌3h。然后使反应混合物升至0℃，并且加入3M NaOH(0.71mL)溶液，接着加入H_2O_2(30％w/w的H_2O溶液，0.37mL)溶液。使所得混合物升至室温，并且搅拌2h。然后将两相混合物真空浓缩，以移除THF，并且将水层用DCM提取(3X)。将合并的有机物用盐水洗涤，用Na_2SO_4干燥，过滤并且浓缩成油，其经由硅胶色谱进一步纯化(10-100％EtOAc的己烷溶液)，以获得白色固体状中间体C-5A(114mg，0.502mmol，75％)。$C_{12}H_{21}NO_3$的MS(ESI)质量计算值为227.2；m/z实测值

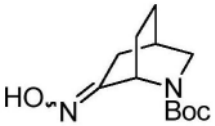
为172.2[M+2H-tBu]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d_4)δ3.97-3.86(m,2H),3.38-3.20(m,2H),2.09-2.00(m,1H),1.96-1.87(m,1H),1.87-1.79(m,1H),1.62-1.48(m,3H),1.46(d,J=4.9Hz,9H),1.43-1.37(m,1H)。

[0391] 中间体C-5B:(1S,4R,6R)-6-羟基-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-羧酸叔丁酯。

[0392] 

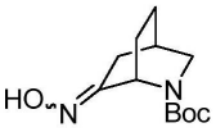
[0393] 中间体C-5B的制备类似于中间体C-5A,用外消旋中间体C-4A替代对映体纯中间体C-4B。$C_{12}H_{21}NO_3$的MS(ESI)质量计算值为227.2;m/z实测值为172.1[M+2H-tBu]$^+$。

[0394] 中间体C-6A:(R/S)-6-(羟基亚氨基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-羧酸叔丁酯。

[0395] 

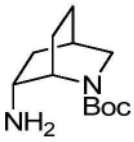
[0396] 向包含溶于EtOH(5mL)中的中间体C-4A(324mg,1.44mmol)的烧瓶中,加入NEt_3(1mL,7.2mmol)和羟胺盐酸盐(300mg,4.32mmol),并且将反应混合物在70℃下加热过夜。完成后,将反应混合物冷却至室温,浓缩,用H_2O稀释,并且将水层用EtOAc提取(3X)。然后将合并的有机物用$MgSO_4$干燥,过滤并且浓缩,以获得浅紫色固体状中间体C-6A(351mg),其无需进一步纯化即可使用。$C_{12}H_{20}N_2O_3$的MS(ESI)质量计算值为240.2;m/z实测值为184.1[M+2H-tBu]$^+$。

[0397] 中间体C-6B:(1S,4R)-6-(羟基亚氨基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-羧酸叔丁酯。

[0398] 

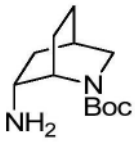
[0399] 中间体C-6B的制备类似于中间体C-6A,用外消旋中间体C-4A替代对映体纯中间体C-4B。$C_{12}H_{20}N_2O_3$的MS(ESI)质量计算值为240.2;m/z实测值为241.2[M+H]$^+$。

[0400] 中间体C-7A:(R/S)-6-氨基-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-羧酸叔丁酯。

[0401] 

[0402] 将$NiCl_2$(373mg,2.88mmol)和中间体C-6A(346mg)的混合物的MeOH(12mL)溶液冷却至-35℃,并且将$NaBH_4$(1.09g,28.8mmol)分批加入到反应混合物中。$NaBH_4$加入完成后,使反应混合物升至室温。室温下2h后,将反应混合物用H_2O淬灭。加入硅藻土,并且将粗制反应混合物搅拌30分钟。将粗制的反应混合物过滤,并且将滤液减压浓缩成深褐色残余物,将其再次溶于DCM和15%NaOH水溶液的混合物中。将水层用DCM提取(3X)。将合并的有机物过滤通过硅藻土,用$MgSO_4$干燥,过滤并且浓缩,以获得褐色油状中间体C-7A(308mg),其无需进一步纯化即可使用。$C_{12}H_{22}N_2O_2$的MS(ESI)质量计算值为226.2;m/z实测值为227.2[M+H]$^+$。

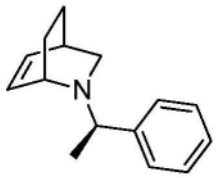
[0403] 中间体C-7B:(1S,4R,6R)-6-氨基-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-羧酸叔丁酯。

[0404] 

[0405] 中间体C-7B的制备类似于中间体C-7A，用外消旋中间体C-6A替代对映体纯中间体C-6B。$C_{12}H_{22}N_2O_2$的MS(ESI)质量计算值为226.2；m/z实测值为227.2$[M+H]^+$。

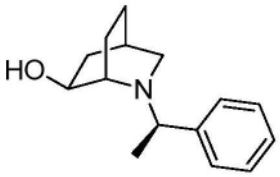
[0406] 另选的途径(2-氮杂二环[2.2.1]庚-6-醇)：

[0407] 中间体C-8：(R/S)-2-((R)-1-苯基乙基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-5-烯。

[0408] 

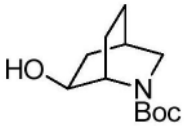
[0409] 中间体C-8在类似底物上根据C.Chiu等人的方法制备[Synthetic Communications 1996,26,577-584]。向H_2O(5.4mL)和12M HCl(5mL)的溶液中，加入(+)-α-甲基-苄胺(6.95mL，54.6mmol)，并且将反应混合物在室温下搅拌5分钟。然后加入含水甲醛(4.06mL，54.6mmol，37重量％的H_2O溶液)和1,3-环己二烯(4mL，42mmol)，并且将反应混合物在55℃下加热4天。将反应混合物冷却至室温，并且用H_2O稀释，并且将粗制反应混合物用Et_2O提取(2X)。水相用KOH碱化，用Et_2O提取(2X)，用固体NaCl饱和，并且用Et_2O再提取一次。将合并的有机物用Na_2SO_4干燥，过滤并且浓缩，以获得橙色的油，其经由硅胶色谱进一步纯化(0-10％MeOH(具有10％2M NH_3)的DCM溶液)，以获得黄橙色油状中间体C-8(约3:1dr)。中间体C-8以非对映体混合物形式结转。$C_{15}H_{19}N$的MS(ESI)质量计算值为213.2；m/z实测值为214.2$[M+H]^+$。

[0410] 中间体C-9：(R/S)-2-((R)-1-苯基乙基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-6-醇。

[0411] 

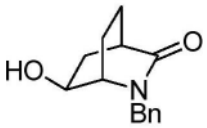
[0412] 中间体C-9根据F.Carroll等人的方法，在类似底物上合成[J.Med.Chem.1992,35,2184-2191]。0℃下将1M BH_3-THF溶液(1M BH_3-THF的THF溶液，68mL，68mmol)经由加料漏斗滴加到搅拌的中间体C-8(2.88g，13.5mmol)的THF(42mL)溶液中。BH_3-THF加入完成后，将反应混合物在0℃下搅拌2h。然后将过量的BH_3用THF-H_2O溶液淬灭。加入4M NaOH(8mL)溶液，然后滴加H_2O_2(30％w/w的H_2O溶液，8mL)，并且将反应混合物升至40℃并且搅拌2h。然后将两相混合物冷却至室温并且一次性加入K_2CO_3。将所得混合物减压浓缩，以移除THF，并且再次溶于DCM中。粗反应混合物用H_2O洗涤，并且将水相用DCM提取(3X)。然后将合并的有机物用盐水洗涤，用Na_2SO_4干燥，过滤并且浓缩，并且将浓缩物进一步经由硅胶色谱纯化(0-10％MeOH(具有10％2M NH_3)的DCM溶液)，以获得橙褐色泡沫状中间体C-9(1.35g，5.84mmol，43％)。$C_{15}H_{21}NO$的MS(ESI)质量计算值为231.2；m/z实测值为232.2$[M+H]^+$。

[0413] 中间体C-10：(R/S)-6-羟基-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-羧酸叔丁酯。

[0414] 

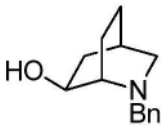
[0415] 中间体C-10的制备类似于中间体C-3，用外消旋中间体C-2替代方案中间体C-9。$C_{12}H_{21}NO_3$的MS(ESI)质量计算值为227.2；m/z实测值为172.2[M+2H-tBu]$^+$。中间体C-10可结转至中间体C-4A，其可经由如上所述的手性SFC纯化，以单一对映体形式(中间体C-4B或C-4C)获得。

[0416] 中间体C-11：(R/S)-2-苄基-6-羟基-2-氮杂二环[2.2.2]辛-3-酮。

[0417] 

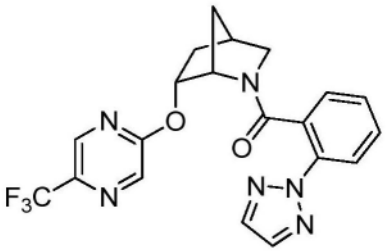
[0418] 中间体C-11根据US3674793中的方法合成。将7-氧杂二环[4.1.0]庚-3-羧酸甲酯(268.0g，1.72mol)和苄胺(170.0g，1.58mol)的混合物的乙醇(1.3L)溶液加热回流20h，并且将反应混合物蒸发。将油残余物在200℃下搅拌2h，以蒸去低沸副产物。将所得油冷却至室温，用氢氧化钠(51.0g，1.27mol)的甲醇(1.0L)溶液稀释，并且加热回流10分钟。将反应混合物冷却至室温，并且用盐水(1.5L)和水(750mL)的混合物稀释。水层用二氯甲烷提取(3X)，并且将合并的有机层用$MgSO_4$干燥，过滤并且浓缩。油残余物用二异丙基醚(400mL)研磨，以获得白色固体状中间体C-11(190.0g，0.82mol，48％)。$C_{14}H_{17}NO_2$的MS(ESI)质量计算值为231.1；m/z实测值为232.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(300MHz，DMSO-d_6)δ7.43-7.12(m，5H)，4.99(d，J＝3.3Hz，1H)，4.48(d，J＝14.7Hz，1H)，4.39(d，J＝14.7Hz，1H)，3.76-3.61(m，1H)，3.31-3.23(m，1H)，2.38-2.24(m，1H)，2.15-1.91(m，2H)，1.79-1.51(m，2H)，1.45-1.16(m，2H)。

[0419] 中间体C-2：2-苄基-2-氮杂二环[2.2.2]辛-6-醇。

[0420] 

[0421] 氩气和0℃下向氢化铝锂(54.4g，1.43mol)的THF(180mL)悬浮液中，以THF(720mL)溶液形式滴加中间体C-11(170.0g，716.4mmol)的溶液。使反应混合物升至室温，然后小心加热至60℃并且搅拌2h。将所得悬浮液冷却至0℃并且用乙醚(540mL)稀释。向该悬浮液中以小份加入硫酸钠十水合物(450g)。将混合物在室温下搅拌16h。将悬浮液过滤并且蒸发滤液。残余物用己烷(100mL)研磨，以获得白色固体状中间体C-2(130.2g，0.60mol，84％)。$C_{14}H_{19}NO$的MS(ESI)质量计算值为217.2；m/z实测值为218.3[M+H]$^+$。^{1}H NMR(300MHz，DMSO-d_6)δ7.41-7.25(m，4H)，7.25-7.10(m，1H)，4.50(d，J＝3.6Hz，1H)，3.97-3.86(m，1H)，3.71(d，J＝14.7Hz，1H)，3.66(d，J＝14.4Hz，1H)，2.61(d，J＝9.3Hz，1H)，2.48-2.32(m，2H)，1.94(t，J＝11.1Hz，1H)，1.82-1.66(m，2H)，1.66-1.56(m，1H)，1.52-1.37(m，2H)，1.32-1.15(m，1H)。中间体C-2可结转至中间体C-4A其可经由如上所述的手性SFC纯化，以单一对映体形式(中间体C-4B或C-4C)获得。

[0422] 实例1：(R/S)-(2-(2H-1，2，3-三唑-2-基)苯基)(6-((5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

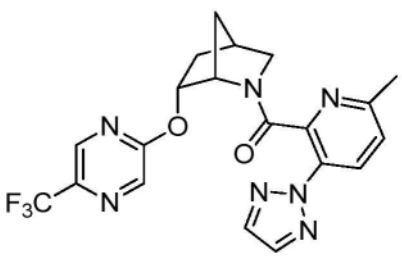
[0423] 

[0424] 步骤A:(R/S)-6-((5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-羧酸叔丁酯。向溶于DMF(3mL)中的中间体B-8(100mg,0.469mmol)中,加入NaH(28mg,0.70mmol,60%分散体于矿物油中)。5分钟后,接着加入2-氯-5-(三氟甲基)吡嗪(0.087mL,0.70mmol),并且将混合物加热至90℃。在90℃下加热3.5h后,将混合物冷却至室温,用饱和NH_4Cl溶液淬灭,并且用EtOAc和H_2O稀释。水层用EtOAc提取(3X)。将合并的有机物用H_2O、盐水洗涤,用$MgSO_4$干燥,过滤并且浓缩。经由硅胶色谱纯化(0-20%EtOAc的己烷溶液),获得标题化合物(151mg,0.420mmol,90%)。$C_{16}H_{20}F_3N_3O_3$的MS(ESI)质量计算值为359.1;m/z实测值为304.1$[M+2H-tBu]^+$。^1H NMR(400MHz,氯仿-d,化合物呈现为旋光异构体的混合物)δ8.46-8.41(m,1H),8.27-8.24和8.16-8.12(2m,1H),5.45-5.30(m,1H),4.63-4.48(m,1H),3.48-3.33(m,1H),3.28-3.13(m,1H),2.67-2.54(m,1H),2.32-2.19(m,1H),1.85-1.04(m,12H)。

[0425] 步骤B:(R/S)-6-((5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚烷·xHCl向步骤A的标题化合物(151mg,0.42mmol)的EtOAc(1mL)溶液中,加入4M HCl的二氧杂环己烷(6mL)溶液。3.25h后,将反应浓缩以获得步骤B的标题化合物,其无需进一步纯化即可使用。$C_{11}H_{12}F_3N_3O$的MS(ESI)质量计算值为259.1;m/z实测值为260.1$[M+H]^+$。

[0426] 步骤C:(R/S)-(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)(6-((5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。向步骤B的标题化合物(43mg)和中间体A-1(24mg,0.13mmol)的DMF(1.5mL)溶液中,加入DIPEA(0.4mL,2.32mmol)和HATU(48mg,0.13mmol)。反应完成后,采用Agilent制备方法X纯化,以获得标题化合物(9mg)。$C_{20}H_{17}F_3N_6O_2$的MS(ESI)质量计算值为430.1;m/z实测值为431.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,氯仿-d,化合物呈现为旋光异构体的混合物(0.80:0.20),报导主要旋光异构体)δ8.25(s,1H),8.02-7.98(m,1H),7.87-7.79(m,3H),7.32(ddd,J=8.2,7.4,1.5Hz,1H),7.04(dd,J=7.7,1.5Hz,1H),6.81(t,J=7.5Hz,1H),4.97(dt,J=10.2,3.3Hz,1H),4.03-3.96(m,1H),3.62(dt,J=11.0,3.2Hz,1H),3.44(dd,J=10.9,1.5Hz,1H),2.68-2.63(m,1H),2.27-2.18(m,1H),1.48(dt,J=13.6,3.6Hz,1H),1.40(d,J=10.6Hz,1H),1.33-1.25(m,1H)。

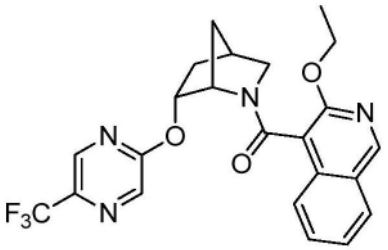
[0427] 实例2:(R/S)-(6-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)(6-((5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[0428] 

[0429] 制备类似于实例1,将中间体A-1以中间体A-20替代。$C_{20}H_{18}F_3N_7O_2$的MS(ESI)质量计

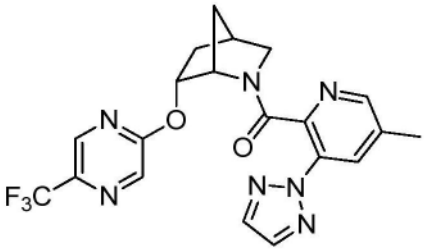
算值为445.1;m/z实测值为446.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d,化合物呈现为旋光异构体的混合物(0.78:0.22),报导主要旋光异构体)δ8.30-8.27(m,1H),8.05-8.00(m,2H),7.83(s,2H),7.11-7.07(m,1H),5.01(dt,J=10.2,3.2Hz,1H),4.27-4.23(m,1H),3.70(dt,J=11.0,3.2Hz,1H),3.49(dd,J=11.0,1.4Hz,1H),2.72-2.67(m,1H),2.30-2.21(m,4H),1.60-1.48(m,3H)。

[0430] 实例3:(R/S)-(3-乙氧基异喹啉-4-基)((5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[0431] 

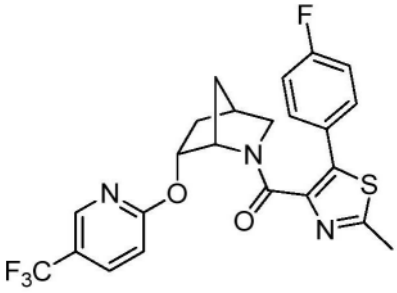
[0432] 制备类似于实例1,将中间体A-1以中间体A-21替代。$C_{23}H_{21}F_3N_4O_3$的MS(ESI)质量计算值为458.2;m/z实测值为459.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d,化合物呈现为旋光异构体的混合物,报导主要旋光异构体)δ8.72(d,J=0.8Hz,1H),7.77-7.72(m,1H),7.71-7.68(m,1H),7.64-7.58(m,2H),7.52-7.47(m,1H),7.30(ddd,J=8.1,6.8,1.1Hz,1H),4.87(dt,J=10.2,3.4Hz,1H),4.68-4.39(m,3H),3.87(dt,J=11.1,3.2Hz,1H),3.56(dd,J=11.1,1.6Hz,1H),2.83-2.77(m,1H),2.35-2.26(m,1H),2.01-1.95(m,1H),1.84-1.75(m,1H),1.56-1.38(m,4H)。

[0433] 实例4:(R/S)-5-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)(6-((5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[0434] 

[0435] 制备类似于实例1,将中间体A-1以中间体A-19替代。$C_{20}H_{18}F_3N_7O_2$的MS(ESI)质量计算值为445.1;m/z实测值为446.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d,化合物呈现为旋光异构体的混合物(0.88:0.12),报导主要旋光异构体)δ8.34(d,J=1.3Hz,1H),8.00-7.95(m,2H),7.84-7.80(m,2H),7.62-7.59(m,1H),5.10(dt,J=10.3,3.2Hz,1H),4.27-4.24(m,1H),3.71(dt,J=11.0,3.2Hz,1H),3.49(dd,J=11.0,1.5Hz,1H),2.76-2.70(m,1H),2.34-2.22(m,4H),1.71-1.54(m,3H)。

[0436] 实例5:(R/S)-(5-(4-氟苯基)-2-甲基噻唑-4-基)(6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

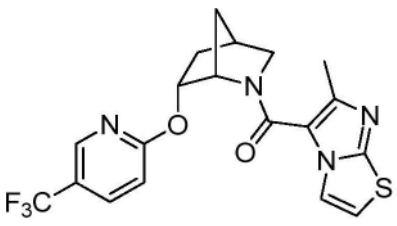
[0437] 

[0438] 步骤A:(R/S)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-羧酸叔丁酯。向溶于DMF(5mL)中的中间体B-8(200mg,0.94mmol)中,加入NaH(56mg,1.41mmol,60%分散体于矿物油中)。5分钟后,接着加入2-氯-5-(三氟甲基)吡啶(340mg,1.87mmol),并且将混合物加热至80℃。在80℃下加热5.75h后,将混合物冷却至室温,用饱和NH_4Cl溶液淬灭,用H_2O稀释,并且将水层用EtOAc提取(3X)。将合并的有机物用H_2O、盐水洗涤,用$MgSO_4$干燥,过滤并且浓缩。经由硅胶色谱纯化(0-30%EtOAc的己烷溶液),获得标题化合物(300mg,0.84mmol,89%)。$C_{17}H_{21}F_3N_2O_3$的MS(ESI)质量计算值为358.2;m/z实测值为359.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.47-8.37(m,1H),7.84-7.69(m,1H),6.87-6.68(m,1H),5.45-5.29(m,1H),4.63-4.52(m,1H),3.47-3.34(m,1H),3.26-3.11(m,1H),2.66-2.52(m,1H),2.31-2.16(m,1H),1.80-1.09(一系列m,12H)。

[0439] 步骤B:(R/S)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚烷·xHCl向步骤A的标题化合物(300mg,0.84mmol)的EtOAc(1mL)溶液中,加入4M HCl的二氧杂环己烷(5mL)溶液。7h后,将反应浓缩以获得步骤B的标题化合物(243mg),其无需进一步纯化即可使用。$C_{12}H_{13}F_3N_2O$的MS(ESI)质量计算值为258.1;m/z实测值为259.1$[M+H]^+$。

[0440] 步骤C:(R/S)-(5-(4-氟苯基)-2-甲基噻唑-4-基)(6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。向步骤B的标题化合物(30mg)和中间体A-14(24mg,0.10mmol)的DMF(1mL)溶液中,加入DIPEA(0.1mL,0.58mmol)和HATU(38mg,0.10mmol)。完成后,反应用H2O稀释,并且将水层用EtOAc提取(3X)。将合并的有机物用H2O、盐水洗涤,用MgSO4干燥,过滤并且浓缩。使用Agilent制备方法X进行浓缩物的纯化,以获得标题化合物(40.3mg)。$C_{23}H_{19}F4N_3O_2S$的MS(ESI)质量计算值为477.1m/z实测值为478.1$[M+H]^+$。1H NMR(400MHz,氯仿-d,化合物呈现为旋光异构体的混合物(0.85:0.15),报导主要旋光异构体)δ8.19-8.14(m,1H),7.63-7.57(m,1H),7.49-7.41(m,2H),7.12-7.01(m,2H),6.61-6.54(m,1H),5.03(dt,J=10.3,3.2Hz,1H),4.64-4.58(m,1H),3.56-3.51(m,2H),2.66-2.58(m,1H),2.44(s,3H),2.26-2.15(m,1H),1.53(d,J=10.8Hz,1H),1.45-1.35(m,2H)。

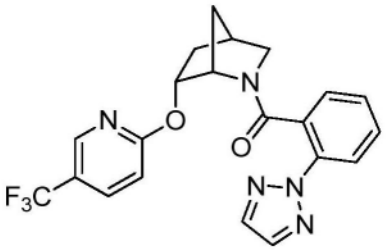
[0441] 实例6:(R/S)-(6-甲基咪唑并[2,1-b]噻唑-5-基)(6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[0442] 

[0443] 制备类似于实例5,将中间体A-14以中间体A-17替代。$C_{19}H_{17}F_3N_4O_2S$的MS(ESI)质量计算值为422.1;m/z实测值为423.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.08(br.s,1H),7.54-

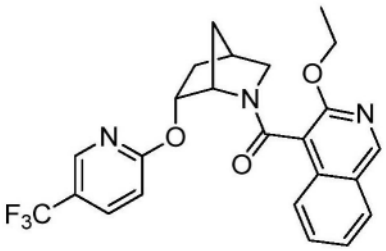
7.37(m,2H),6.68(d,J＝4.5Hz,1H),6.53-6.41(m,1H),5.22-5.08(m,1H),4.98-4.85(m,1H),3.87-3.65(m,1H),3.57-3.46(m,1H),2.77-2.71(m,1H),2.39(s,3H),2.36-2.24(m,1H),2.04-1.95(m,1H),1.85(d,J＝10.5Hz,1H),1.49(dt,J＝13.6,3.5Hz,1H)。

[0444] 实例7:(R/S)-(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)(6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[0445] 

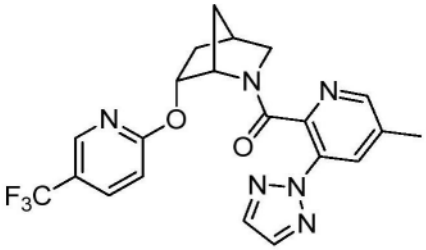
[0446] 制备类似于实例5,使用中间体A-1。$C_{21}H_{18}F_3N_5O_2$的MS(ESI)质量计算值为429.2;m/z实测值为430.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,氯仿-d,化合物呈现为旋光异构体的混合物,报导主要旋光异构体)δ8.02-7.99(m,1H),7.87-7.74(m,4H),7.35-7.29(m,1H),7.03(dd,J＝7.7,1.5Hz,1H),6.84-6.78(m,2H),5.00(dt,J＝10.1,3.3Hz,1H),4.07-4.03(m,1H),3.61(dt,J＝11.0,3.2Hz,1H),3.40(dd,J＝10.9,1.5Hz,1H),2.65-2.60(m,1H),2.25-2.16(m,1H),1.45-1.37(m,2H),1.33-1.25(m,1H)。

[0447] 实例8:(R/S)-(3-乙氧基异喹啉-4-基)(6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[0448] 

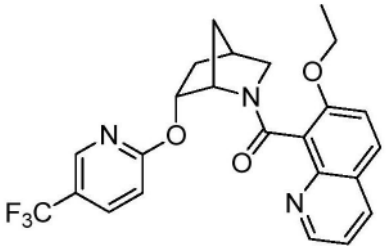
[0449] 制备类似于实例5,使用中间体A-21,并且采用Shimadzu制备方法X进行额外纯化。$C_{24}H_{22}F_3N_3O_3$的MS(ESI)质量计算值为457.2;m/z实测值为458.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.71(s,1H),7.81-7.76(m,1H),7.71-7.68(m,1H),7.61(d,J＝8.2Hz,1H),7.46(ddd,J＝8.4,6.8,1.3Hz,1H),7.29-7.23(包埋的m,1H),7.10(dd,J＝8.7,2.5Hz,1H),6.11(d,J＝8.6Hz,1H),4.91(dt,J＝10.3,3.4Hz,1H),4.68-4.66(m,1H),4.65-4.58(m,1H),4.49-4.40(m,1H),3.86(dt,J＝11.2,3.2Hz,1H),3.58(dd,J＝11.1,1.7Hz,1H),2.84-2.76(m,1H),2.36-2.24(m,1H),1.99-1.94(m,1H),1.80(d,J＝10.4Hz,1H),1.50(dt,J＝13.7,3.8Hz,1H),1.44(t,J＝7.1Hz,3H)。

[0450] 实例9:(R/S)-(5-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)(6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[0451] 

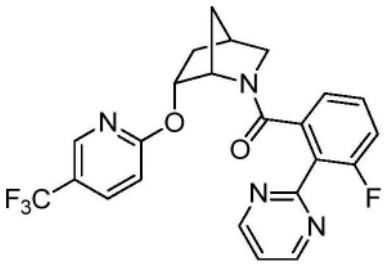
[0452] 制备类似于实例5,使用中间体A-19。$C_{21}H_{19}F_3N_6O_2$的MS(ESI)质量计算值为444.2;m/z实测值为445.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,氯仿-d,化合物呈现为旋光异构体的混合物(0.93:0.07),报导主要旋光异构体)δ7.98-7.95(m,1H),7.95-7.92(m,1H),7.82(s,2H),7.71(dd,J=8.8,2.6Hz,1H),7.67-7.64(m,1H),6.88-6.83(m,1H),5.02(dt,J=10.2,3.2Hz,1H),4.28-4.21(m,1H),3.68(dt,J=10.9,3.2Hz,1H),3.45(dd,J=11.0,1.2Hz,1H),2.71-2.64(m,1H),2.28(s,3H),2.28-2.17(m,1H),1.59-1.46(m,3H)。

[0453] 实例10:(R/S)-(7-乙氧基喹啉-8-基)(6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[0454] 

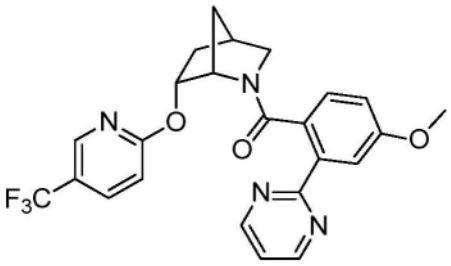
[0455] 制备类似于实例5,使用中间体A-25。$C_{24}H_{22}F_3N_3O_3$的MS(ESI)质量计算值为457.2;m/z实测值为458.2$[M+H]^+$。在Agilent 1100系列上,使用XBridge C18柱(5μm,100×4.6mm)获得分析型HPLC,移动相为10-100%ACN于20mM NH_4OH中,进行8分钟,然后在100%ACN下保持3分钟,流量为1mL/min(温度=30℃)。254nm下R_t=6.49分钟(主要旋光异构体)。

[0456] 实例11:(R/S)-(3-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)(6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[0457] 

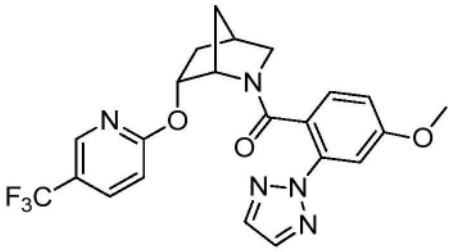
[0458] 制备类似于实例5,使用中间体A-2。$C_{23}H_{18}F_4N_4O_2$的MS(ESI)质量计算值为458.1;m/z实测值为459.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,氯仿-d,化合物呈现为旋光异构体的混合物(0.82:0.18),报导主要旋光异构体)δ8.86(d,J=4.9Hz,2H),8.14-8.10(m,1H),7.79(dd,J=8.8,2.6Hz,1H),7.30-7.26(m,1H),7.10-7.03(m,1H),6.95-6.81(m,3H),5.06(dt,J=10.2,3.4Hz,1H),4.27-4.23(m,1H),3.34-3.30(m,2H),2.57-2.51(m,1H),2.25-2.14(m,1H),1.46-1.40(m,1H),1.36(dt,J=13.6,3.6Hz,1H),0.94-0.87(m,1H)。

[0459] 实例12:(R/S)-(4-甲氧基-2-(嘧啶-2-基)苯基)(6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[0460] 

[0461] 向实例5步骤B的标题化合物(20mg)和中间体A-15(15mg,0.066mmol)中,加入DCM(0.8mL)和DIPEA(0.05mL,0.29mmol)。然后滴加T_3P(0.11mL,0.18mmol,50%的DMF溶液),并且将混合物加热至45℃。完成后,将反应用饱和$NaHCO_3$溶液淬灭,并且将水层用EtOAc提取(3X)。合并的有机物用饱和$NaHCO_3$溶液、盐水洗涤,用$MgSO_4$干燥,过滤,并且浓缩。使用Agilent制备方法X进行浓缩物的纯化,以获得标题化合物(9.3mg)。$C_{24}H_{21}F_3N_4O_3$的MS(ESI)质量计算值为470.2;m/z实测值为471.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,氯仿-d,化合物呈现为旋光异构体的混合物(0.82:0.18),报导主要旋光异构体)δ8.78(d,J=4.8Hz,2H),8.11-8.09(m,1H),7.83-7.77(m,1H),7.70(d,J=2.6Hz,1H),7.20(t,J=4.9Hz,1H),6.96(d,J=8.4Hz,1H),6.87-6.80(m,1H),6.45(dd,J=8.4,2.7Hz,1H),5.03(dt,J=10.1,3.3Hz,1H),4.16-4.12(m,1H),3.81(s,3H),3.62(dt,J=10.9,3.2Hz,1H),3.40(dd,J=10.8,1.4Hz,1H),2.66-2.60(m,1H),2.26-2.16(m,1H),1.45-1.35(m,2H),1.29-1.17(m,1H)。

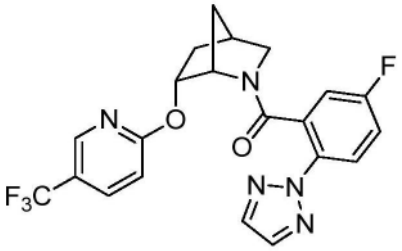
[0462] 实例13:(R/S)-4-甲氧基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)(6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[0463] 

[0464] 制备类似于实例5,使用中间体A-5。$C_{22}H_{20}F_3N_5O_3$的MS(ESI)质量计算值为459.1;m/z实测值为460.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,氯仿-d,化合物呈现为旋光异构体的混合物(0.88:0.12),报导主要旋光异构体)δ8.11-8.07(m,1H),7.84-7.75(m,3H),7.37(d,J=2.5Hz,1H),6.96(d,J=8.5Hz,1H),6.81(d,J=8.7Hz,1H),6.37(dd,J=8.5,2.5Hz,1H),5.01(dt,J=10.1,3.3Hz,1H),4.08-4.01(m,1H),3.80(s,3H),3.58(dt,J=10.9,3.2Hz,1H),3.39(dd,J=10.9,1.4Hz,1H),2.65-2.58(m,1H),2.25-2.14(m,1H),1.45-1.35(m,2H),1.30-1.22(m,1H)。

[0465] 实例13的ORTEP示于图1中。

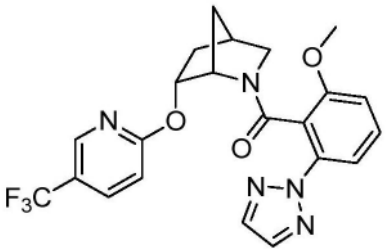
[0466] 实例14:(R/S)-(5-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)(6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[0467] 

[0468] 制备类似于实例5，使用中间体A-10。$C_{21}H_{17}F_4N_5O_2$的MS(ESI)质量计算值为447.1；m/z实测值为448.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz，氯仿-d，化合物呈现为旋光异构体的混合物(0.85:0.15)，报导主要旋光异构体)δ8.09-8.05(m,1H)，7.85-7.78(m,4H)，7.00(ddd,J＝9.0,7.6,2.9Hz,1H)，6.82(d,J＝8.7Hz,1H)，6.78(dd,J＝8.1,2.9Hz,1H)，5.02(dt,J＝10.2,3.3Hz,1H)，4.06-4.01(m,1H)，3.59(dt,J＝10.9,3.2Hz,1H)，3.40(dd,J＝10.9,1.5Hz,1H)，2.66-2.60(m,1H)，2.28-2.17(m,1H)，1.47-1.37(m,2H)，1.34-1.27(m,1H)。

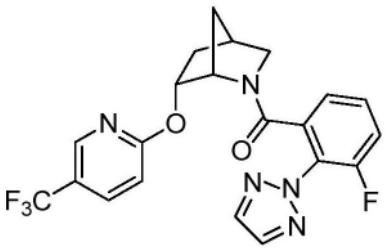
[0469] 实例14的ORTEP示于图2中。

[0470] 实例15：(R/S)-2-甲氧基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)(6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[0471] 

[0472] 制备类似于实例5，使用中间体A-13。$C_{22}H_{20}F_3N_5O_3$的MS(ESI)质量计算值为459.2；m/z实测值为460.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz，氯仿-d，化合物呈现为旋光异构体的混合物，报导主要旋光异构体)δ8.00-7.95(m,1H)，7.82(s,2H)，7.73(d,J＝10.6Hz,1H)，7.46(dd,J＝8.2,0.9Hz,1H)，7.28-7.21(m,1H)，6.75-6.71(m,1H)，6.42(dd,J＝8.4,0.9Hz,1H)，4.82(dt,J＝10.2,3.4Hz,1H)，4.18-4.12(m,1H)，3.63-3.58(m,1H)，3.57(s,3H)，3.37(dd,J＝11.0,1.5Hz,1H)，2.58-2.52(m,1H)，2.19-2.09(m,1H)，1.74-1.66(m,1H)，1.45-1.37(m,1H)，1.32-1.23(m,1H)。

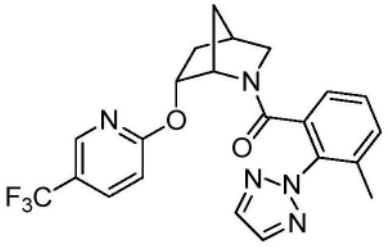
[0473] 实例16：(R/S)-(3-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)(6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[0474] 

[0475] 制备类似于实例5，使用中间体A-16。$C_{21}H_{17}F_4N_5O_2$的MS(ESI)质量计算值为447.1；m/z实测值为448.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz，氯仿-d，化合物呈现为旋光异构体的混合物(0.86:0.14)，报导主要旋光异构体)δ8.14-8.09(m,1H)，7.89(s,2H)，7.83-7.78(m,1H)，7.16(ddd,J＝9.9,8.1,1.6Hz,1H)，6.98-6.81(m,3H)，5.06(dt,J＝10.1,3.3Hz,1H)，4.19-

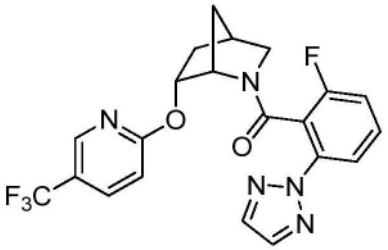
4.15(m,1H),3.38-3.30(m,2H),2.59-2.53(m,1H),2.26-2.16(m,1H),1.50-1.43(m,1H),1.39-1.30(m,1H),1.19-1.10(m,1H)。

[0476] 实例17:(R/S)-(3-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)(6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[0477] 

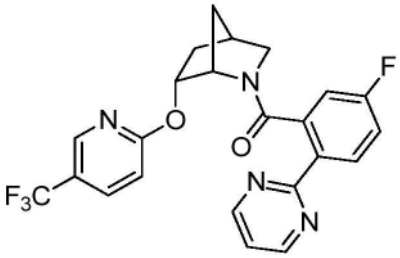
[0478] 制备类似于实例5,使用中间体A-22。$C_{22}H_{20}F_3N_5O_2$的MS(ESI)质量计算值为443.2m/z实测值为444.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,氯仿-d,化合物呈现为旋光异构体的混合物(0.85:0.15),报导主要旋光异构体)δ8.15-8.11(m,1H),7.86-7.77(m,3H),7.24-7.19(m,1H),6.99-6.82(m,3H),5.09(dt,J=10.1,3.3Hz,1H),4.25-4.19(m,1H),3.31-3.23(m,2H),2.57-2.50(m,1H),2.27-2.11(m,4H),1.53-1.47(m,1H),1.37-1.28(m,1H),1.27-1.21(m,1H)。

[0479] 实例18:(R/S)-(2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)(6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[0480] 

[0481] 制备类似于实例5,使用中间体A-11。$C_{21}H_{17}F_4N_5O_2$的MS(ESI)质量计算值为447.1;m/z实测值为448.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,氯仿-d,化合物呈现为旋光异构体的混合物,报导主要旋光异构体)δ8.04-8.02(m,1H),7.85-7.72(m,4H),7.32-7.26(m,1H),6.92-6.88(m,1H),6.61(td,J=8.4,1.0Hz,1H),5.00-4.94(m,1H),4.03-4.00(m,1H),3.65(dt,J=11.0,3.2Hz,1H),3.44(dd,J=10.9,1.5Hz,1H),2.68-2.60(m,1H),2.28-2.17(m,1H),1.46-1.37(m,2H),1.31-1.25(m,1H)。

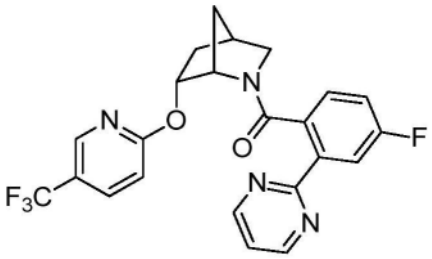
[0482] 实例19:(R/S)-(5-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)(6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[0483] 

[0484] 制备类似于实例5,使用中间体A-7。$C_{23}H_{18}F_4N_4O_2$的MS(ESI)质量计算值为458.1m/z实测值为459.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,氯仿-d,化合物呈现为旋光异构体的混合物(0.88:

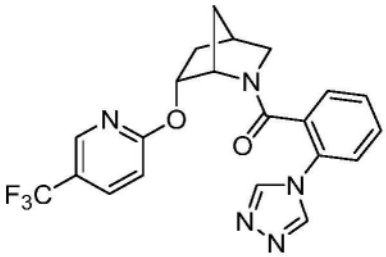
0.12),报导主要旋光异构体)δ8.77(d,J=4.9Hz,2H),8.22(dd,J=8.8,5.6Hz,1H),8.11-8.06(m,1H),7.82(dd,J=8.7,2.5Hz,1H),7.19(t,J=4.9Hz,1H),6.98(ddd,J=8.8,7.9,2.7Hz,1H),6.85(d,J=8.8Hz,1H),6.77(dd,J=8.6,2.7Hz,1H),5.03(dt,J=10.1,3.4Hz,1H),4.16-4.11(m,1H),3.66(dt,J=10.8,3.2Hz,1H),3.42(dd,J=10.8,1.5Hz,1H),2.70-2.63(m,1H),2.30-2.19(m,1H),1.50-1.39(m,2H),1.35-1.27(m,1H)。

[0485] 实例20:(R/S)-(4-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)(6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[0486] 

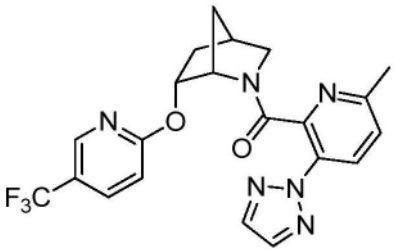
[0487] 制备类似于实例5,使用中间体A-23。$C_{23}H_{18}F_4N_4O_2$的MS(ESI)质量计算值为458.1m/z实测值为459.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,氯仿-d,化合物呈现为旋光异构体的混合物(0.84:0.16),报导主要旋光异构体)δ8.80(d,J=4.8Hz,2H),8.12-8.09(m,1H),7.93(dd,J=9.9,2.6Hz,1H),7.83-7.78(m,1H),7.25-7.21(m,1H),7.01(dd,J=8.4,5.6Hz,1H),6.85-6.81(m,1H),6.63-6.55(m,1H),5.03(dt,J=10.1,3.3Hz,1H),4.16-4.09(m,1H),3.65(dt,J=10.8,3.3Hz,1H),3.46-3.36(m,1H),2.69-2.62(m,1H),2.29-2.17(m,1H),1.48-1.37(m,2H),1.31-1.23(m,1H)。

[0488] 实例21:(R/S)-(2-(4H-1,2,4-三唑-4-基)苯基)(6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[0489] 

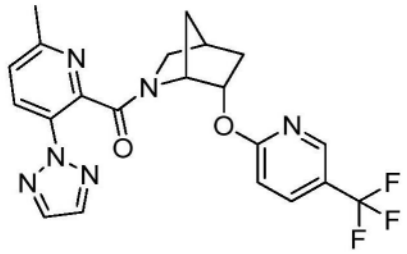
[0490] 制备类似于实例5,使用中间体A-9。$C_{21}H_{18}F_3N_5O_2$的MS(ESI)质量计算值为429.1m/z实测值为430.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,氯仿-d,化合物呈现为旋光异构体的混合物(0.84:0.16),报导主要旋光异构体)δ8.44(s,2H),8.03-7.95(m,1H),7.80(dd,J=8.9,2.5Hz,1H),7.44-7.34(m,1H),7.30-7.24(m,1H),7.08-6.92(m,2H),6.83(d,J=8.7Hz,1H),5.04-4.94(m,1H),3.90(br.s,1H),3.47-3.32(m,2H),2.65-2.57(m,1H),2.26-2.13(m,1H),1.52-1.33(m,2H),1.05-0.86(m,1H)。

[0491] 实例22:(R/S)-(6-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)(6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[0492] 

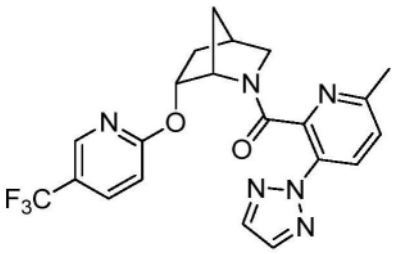
[0493] 制备类似于实例5，使用中间体A-20。$C_{21}H_{19}F_3N_6O_2$的MS(ESI)质量计算值为444.2；m/z实测值为445.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz，氯仿-d，化合物呈现为旋光异构体的混合物(0.82:0.18)，报导主要旋光异构体)δ8.05-7.98(m,2H)，7.83(s,2H)，7.71-7.66(m,1H)，7.10-7.05(m,1H)，6.86-6.80(m,1H)，5.01-4.93(m,1H)，4.28-4.22(m,1H)，3.68(dt,J＝10.9,3.2Hz,1H)，3.46(dd,J＝10.9,1.2Hz,1H)，2.67-2.62(m,1H)，2.28-2.16(m,4H)，1.53-1.42(m,3H)。

[0494] 实例23：(6-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)((1R,4S,6S)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[0495] 

[0496] 使用Chiralpak IC柱(5um 250×21mm)，20％EtOH:80％CO_2移动相，和40mL/min的流量(温度＝40℃)，进行实例22的手性SFC纯化，获得单一对映体形式的标题化合物，其绝对构型由实例25证实。洗脱根据270nm下的吸光度监测。使用Chiralpak IC柱(5um 250×4.6mm)，20％EtOH:80％CO_2移动相，和2mL/min流量，进行45分钟(温度＝40℃)，由分析性SFC证实对映体纯度。洗脱根据270nm下的吸光度监测。(对映体纯度>98％)，其以两个峰洗脱，初始为次要峰，然后是第二主峰(由于旋光异构体)，6.77分钟和23.40分钟保留时间)。$C_{21}H_{19}F_3N_6O_2$的MS(ESI)质量计算值为444.2；m/z实测值为445.2$[M+H]^+$。^1H NMR数据与实例22相符。

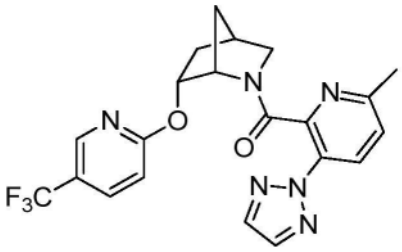
[0497] 实例24：(6-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[0498] 

[0499] 使用Chiralpak IC柱(5um 250×21mm)，20％EtOH:80％CO_2移动相，和40mL/min的流量(温度＝40℃)，进行实例22的手性SFC纯化，获得单一对映体形式的标题化合物，其绝对构型由实例25证实。洗脱根据270nm下的吸光度监测。使用Chiralpak IC柱(5um 250×4.6mm)，20％EtOH:80％CO_2移动相，和2mL/min流量，进行45分钟(温度＝40℃)，由分析性

SFC证实对映体纯度。洗脱根据270nm下的吸光度监测。(对映体纯度>98%),其以两个峰洗脱,初始为次要峰,然后是第二主峰(由于旋光异构体),7.75分钟和11.79分钟保留时间)。$C_{21}H_{19}F_3N_6O_2$的MS(ESI)质量计算值为444.2;m/z实测值为445.2$[M+H]^+$。^1H NMR数据与实例22相符。

[0500] 实例25:(6-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[0501] 

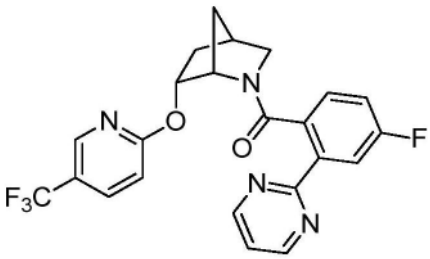
[0502] 步骤A:(1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-羧酸叔丁酯。向溶于DMF(8mL)中的中间体B-5(422mg,1.98mmol)中,加入NaH(119mg,2.97mmol,60%分散体于矿物油中)。5分钟后,接着加入2-氯-5-(三氟甲基)吡啶(718mg,3.96mmol),并且将混合物加热至80℃。在80℃下加热4.75h后,将混合物冷却至室温,用饱和NH_4Cl溶液淬灭,用H_2O稀释,并且将水层用EtOAc提取(3X)。将合并的有机物用H_2O、盐水洗涤,用$MgSO_4$干燥,过滤并且浓缩。经由硅胶色谱纯化(0-25%EtOAc的己烷溶液),获得标题化合物(622mg,1.74mmol,88%)。$C_{17}H_{21}F_3N_2O_3$的MS(ESI)质量计算值为358.2;m/z实测值为359.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,氯仿-d,化合物呈现为旋光异构体的混合物(0.75:0.25))δ 8.44-8.37(m,1H),7.80-7.74(m,0.75H),7.73-7.66(m,0.25H),6.82-6.77(m,0.75H),6.73-6.68(m,0.25H),5.44-5.37(m,0.25H),5.34(dt,J=10.1,3.2Hz,0.75H),4.58-4.53(m,1H),3.44-3.34(m,1H),3.20(dd,J=9.6,1.3Hz,0.75H),3.13(d,J=9.5Hz,0.25H),2.61-2.52(m,1H),2.29-2.15(m,1H),1.79-1.58(m,2H),1.47-1.23(m,3H),1.12(s,7H)。

[0503] 步骤B:(1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚烷·xHCl向步骤A的标题化合物(622mg,1.74mmol)的EtOAc(1mL)溶液中,加入4M HCl的二氧杂环己烷(10mL)溶液。2h后,将反应浓缩以获得步骤B的标题化合物(507mg),其无需进一步纯化即可使用。$C_{12}H_{13}F_3N_2O$的MS(ESI)质量计算值为258.1;m/z实测值为259.1$[M+H]^+$。

[0504] 步骤C:(6-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮

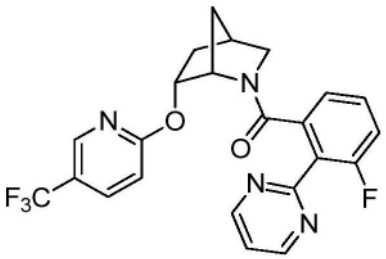
[0505] 向步骤B的标题化合物(100mg)和中间体A-20(84mg,0.37mmol)的DMF(4mL)溶液中,加入DIPEA(0.3mL,1.74mmol)和HATU(142mg,0.37mmol)。完成后,反应用H_2O稀释,并且将水层用EtOAc提取(3X)。将合并的有机物用H_2O、盐水洗涤,用$MgSO_4$干燥,过滤并且浓缩。使用Agilent制备方法X进行浓缩物的纯化,以获得标题化合物(112mg)。使用Chiralpak IC柱(5um 250×4.6mm),20%EtOH:80%CO_2移动相,和2mL/min流量,进行45分钟(温度=40℃),由分析性SFC证实对映体纯度。洗脱根据270nm下的吸光度监测。(100%单一对映体),其以两个峰洗脱,初始为次要峰,然后是第二主峰(由于旋光异构体),7.69分钟和11.90分钟保留时间)。$C_{21}H_{19}F_3N_6O_2$的MS(ESI)质量计算值为444.2;m/z实测值为445.2$[M+H]^+$。^1H NMR数据与实例22相符。

[0506] 实例26:(4-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[0507] 

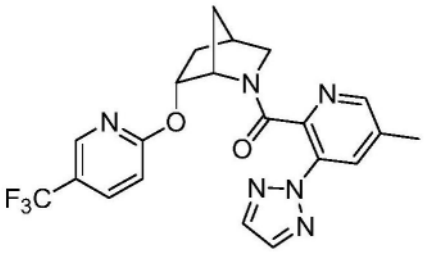
[0508] 制备类似于实例25,将中间体A-20以中间体A-23替代。$C_{23}H_{18}F_4N_4O_2$的MS(ESI)质量计算值为458.1m/z实测值为459.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,氯仿-d,化合物呈现为旋光异构体的混合物(0.85:0.15),报导主要旋光异构体)δ8.80(d,J=4.8Hz,2H),8.13-8.07(m,1H),7.95-7.90(m,1H),7.84-7.78(m,1H),7.23(t,J=4.8Hz,1H),7.01(dd,J=8.4,5.6Hz,1H),6.87-6.81(m,1H),6.59(ddd,J=8.5,7.9,2.7Hz,1H),5.03(dt,J=10.1,3.3Hz,1H),4.15-4.10(m,1H),3.65(dt,J=10.8,3.2Hz,1H),3.44-3.38(m,1H),2.69-2.62(m,1H),2.29-2.18(m,1H),1.48-1.37(m,2H),1.34-1.23(m,1H)。

[0509] 实例27:(3-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[0510] 

[0511] 制备类似于实例25,将中间体A-20以中间体A-2替代。$C_{23}H_{18}F_4N_4O_2$的MS(ESI)质量计算值为458.1·m/z实测值为459.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,氯仿-d,化合物呈现为旋光异构体的混合物(0.88:0.12),报导主要旋光异构体)δ8.86(d,J=4.9Hz,2H),8.14-8.08(m,1H),7.79(dd,J=8.8,2.5Hz,1H),7.30-7.26(m,1H),7.10-7.02(m,1H),6.95-6.80(m,3H),5.06(dt,J=10.3,3.4Hz,1H),4.28-4.22(m,1H),3.34-3.30(m,2H),2.56-2.51(m,1H),2.25-2.15(m,1H),1.45-1.40(m,1H),1.36(dt,J=13.6,3.6Hz,1H),0.95-0.86(m,1H)。

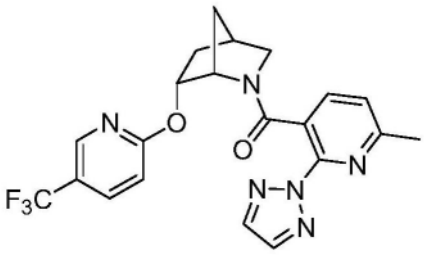
[0512] 实例28:(5-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[0513] 

[0514] 制备类似于实例25,将中间体A-20以中间体A-19替代。$C_{21}H_{19}F_3N_6O_2$的MS(ESI)质量计算值为444.2m/z实测值为445.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,氯仿-d,化合物呈现为旋光异构体的混合物(0.86:0.14),报导主要旋光异构体)δ7.98-7.92(m,2H),7.83(s,2H),7.75-

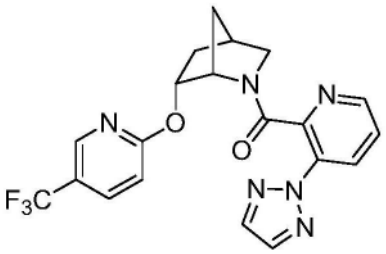
7.69(m,1H),7.67-7.63(m,1H),6.89-6.83(m,1H),5.02(dt,J＝10.3,3.2Hz,1H),4.27-4.21(m,1H),3.69(dt,J＝10.9,3.2Hz,1H),3.51-3.42(m,1H),2.70-2.64(m,1H),2.33-2.16(m,4H),1.58-1.46(m,3H)。

[0515] 实例29:(6-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[0516] 

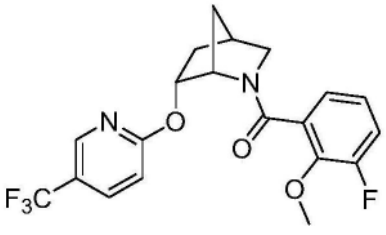
[0517] 制备类似于实例25,将中间体A-20以中间体A-3替代。$C_{21}H_{19}F_3N_6O_2$的MS(ESI)质量计算值为444.2m/z实测值为445.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,氯仿-d,化合物呈现为旋光异构体的混合物(0.83:0.17),报导主要旋光异构体)δ8.06-8.02(m,1H),7.88(s,2H),7.80(dd,J＝8.7,2.5Hz,1H),7.31-7.24(m,1H),6.82(d,J＝8.7Hz,1H),6.61(d,J＝7.8Hz,1H),4.98(dt,J＝10.1,3.3Hz,1H),4.06-4.02(m,1H),3.62(dt,J＝11.0,3.2Hz,1H),3.41(dd,J＝10.9,1.5Hz,1H),2.68-2.61(m,1H),2.56(s,3H),2.27-2.14(m,1H),1.48-1.40(m,2H),1.37-1.29(m,1H)。

[0518] 实例30:(3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[0519] 

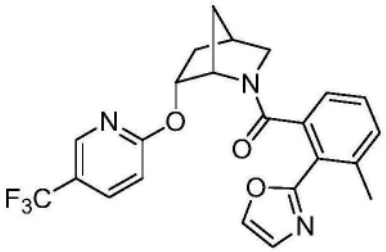
[0520] 制备类似于实例25,将中间体A-20以中间体A-28替代。$C_{20}H_{17}F_3N_6O_2$的MS(ESI)质量计算值为430.1m/z实测值为431.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,氯仿-d,化合物呈现为旋光异构体的混合物(0.80:0.20),报导主要旋光异构体)δ8.17(dd,J＝8.4,1.5Hz,1H),7.95-7.91(m,1H),7.88-7.81(m,3H),7.72(dd,J＝8.7,2.6Hz,1H),7.20(dd,J＝8.3,4.7Hz,1H),6.86(d,J＝8.8Hz,1H),5.03(dt,J＝10.2,3.2Hz,1H),4.27-4.23(m,1H),3.74-3.68(m,1H),3.47(dd,J＝11.0,1.3Hz,1H),2.71-2.66(m,1H),2.29-2.19(m,1H),1.64-1.48(m,3H)。

[0521] 实例31:(3-氟-2-甲氧基苯基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[0522] 

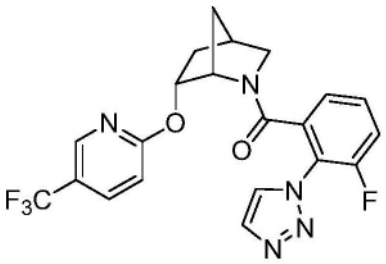
[0523] 制备类似于实例25，将中间体A-20以中间体A-18替代。$C_{20}H_{18}F_4N_2O_3$的MS(ESI)质量计算值为410.1m/z实测值为411.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz，氯仿-d，化合物呈现为旋光异构体的混合物(0.83:0.17)，报导主要旋光异构体)δ8.01-7.97(m,1H)，7.74-7.71(m,1H)，6.92(ddd,J＝11.5,8.1,1.7Hz,1H)，6.79(d,8.7Hz,1H)，6.67-6.49(m,2H)，5.07(dt,J＝10.1,3.2Hz,1H)，4.43-4.38(m,1H)，3.90(d,J＝1.7Hz,3H)，3.69(dt,J＝11.1,3.3Hz,1H)，3.45(dd,J＝11.1,1.5Hz,1H)，2.76-2.70(m,1H)，2.33-2.21(m,1H)，1.90-1.83(m,1H)，1.75-1.69(m,1H)，1.44(dt,J＝13.5,3.6Hz,1H)。

[0524] 实例32：(3-甲基-2-(噁唑-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[0525] 

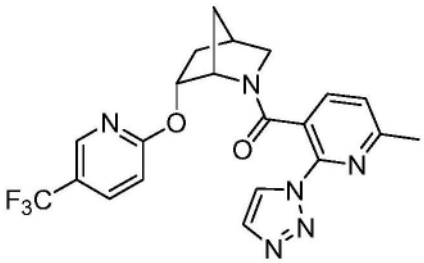
[0526] 制备类似于实例25，将中间体A-20以中间体A-27替代。$C_{23}H_{20}F_3N_3O_3$的MS(ESI)质量计算值为443.1m/z实测值为444.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz，氯仿-d，化合物呈现为旋光异构体的混合物(0.81:0.19)，报导主要旋光异构体)δ8.07-8.03(m,1H)，7.81-7.73(m,2H)，7.30-7.25(m,1H)，7.18-7.13(m,1H)，6.91-6.80(m,3H)，5.04(dt,J＝10.2,3.2Hz,1H)，4.22-4.17(m,1H)，3.49-3.41(m,1H)，3.40-3.33(m,1H)，2.63-2.57(m,1H)，2.44(s,3H)，2.26-2.16(m,1H)，1.49(d,J＝10.4Hz,1H)，1.41-1.26(m,2H)。

[0527] 实例33：(3-氟-2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[0528] 

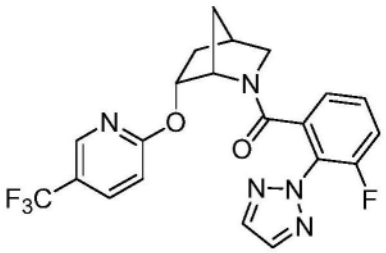
[0529] 制备类似于实例25，将中间体A-20以中间体A-33替代。$C_{21}H_{17}F_4N_5O_2$的MS(ESI)质量计算值为447.1m/z实测值为448.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz，氯仿-d，化合物呈现为旋光异构体的混合物(0.76:0.24)，报导主要旋光异构体)δ8.20-8.15(m,1H)，7.92-7.88(m,1H)，7.87-7.80(m,2H)，7.24-7.16(m,1H)，7.07-6.99(m,1H)，6.92-6.85(m,2H)，5.14(dt,J＝9.9,3.2Hz,1H)，4.28-4.24(m,1H)，3.37-3.31(m,1H)，3.30-3.24(m,1H)，2.62-2.56(m,1H)，2.32-2.21(m,1H)，1.42-1.31(m,2H)，0.94-0.89(m,1H)。

[0530] 实例34：(6-甲基-2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-3-基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[0531] 

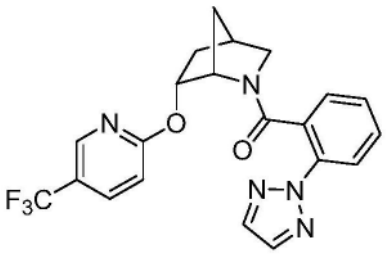
[0532] 制备类似于实例25，将中间体A-20以中间体A-4替代。$C_{21}H_{19}F_3N_6O_2$的MS(ESI)质量计算值为444.2m/z实测值为445.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz，氯仿-d，化合物呈现为旋光异构体的混合物(0.87:0.13)，报导主要旋光异构体)δ8.44(d,J＝1.2Hz,1H),8.09-8.05(m,1H),7.84-7.78(m,2H),7.28(d,J＝7.8Hz,1H),6.88-6.83(m,1H),6.65(d,J＝7.8Hz,1H),5.05(dt,J＝10.1,3.3Hz,1H),4.13-4.06(m,1H),3.73(dt,J＝11.0,3.2Hz,1H),3.38(dd,J＝10.9,1.5Hz,1H),2.72-2.65(m,1H),2.50(s,3H),2.31-2.21(m,1H),1.73-1.67(m,1H),1.51-1.40(m,2H)。

[0533] 实例35：(3-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[0534] 

[0535] 制备类似于实例25，将中间体A-20以中间体A-16替代。$C_{21}H_{17}F_4N_5O_2$的MS(ESI)质量计算值为447.1m/z实测值为448.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz，氯仿-d，化合物呈现为旋光异构体的混合物(0.85:0.15)，报导主要旋光异构体)δ8.14-8.08(m,1H),7.89(s,2H),7.80(dd,J＝8.7,2.5Hz,1H),7.16(ddd,J＝9.9,8.2,1.6Hz,1H),6.98-6.81(m,3H),5.06(dt,J＝10.1,3.3Hz,1H),4.21-4.13(m,1H),3.39-3.30(m,2H),2.60-2.52(m,1H),2.26-2.15(m,1H),1.51-1.43(m,1H),1.39-1.30(m,1H),1.20-1.10(m,1H)。

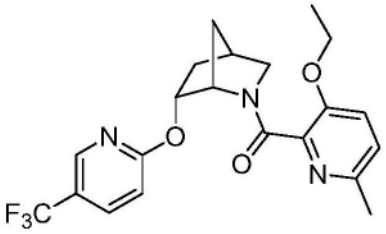
[0536] 实例36：(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[0537] 

[0538] 制备类似于实例25，将中间体A-20以中间体A-1替代。$C_{21}H_{18}F_3N_5O_2$的MS(ESI)质量计算值为429.1m/z实测值为430.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz，氯仿-d，化合物呈现为旋光异构体的混合物(0.87:0.13)，报导主要旋光异构体)δ8.04-7.98(m,1H),7.89-7.74(m,4H),7.36-7.28(m,1H),7.02(dd,J＝7.7,1.5Hz,1H),6.85-6.77(m,2H),4.99(dt,J＝10.2,3.3Hz,1H),4.10-4.00(m,1H),3.61(dt,J＝10.9,3.3Hz,1H),3.40(dd,J＝10.9,1.5Hz,

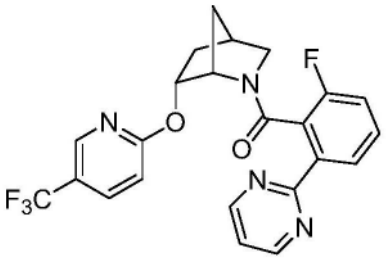
1H),2.67-2.58(m,1H),2.26-2.15(m,1H),1.47-1.23(m,3H)。

[0539] 实例37:(3-乙氧基-6-甲基吡啶-2-基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[0540] 

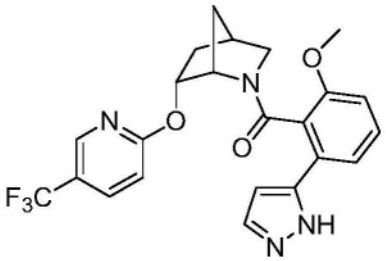
[0541] 制备类似于实例25,将中间体A-20以中间体A-8替代。$C_{21}H_{22}F_3N_3O_3$的MS(ESI)质量计算值为421.2m/z实测值为422.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,氯仿-d,化合物呈现为旋光异构体的混合物(0.83:0.17),报导主要旋光异构体)δ7.92-7.88(m,1H),7.71-7.66(m,1H),6.92(d,J=8.5Hz,1H),6.87-6.82(m,2H),5.00(dt,J=10.2,3.3Hz,1H),4.68-4.63(m,1H),4.05-3.85(m,2H),3.72(dt,J=11.0,3.2Hz,1H),3.51(dd,J=11.0,1.6Hz,1H),2.74-2.68(m,1H),2.31-2.16(m,4H),1.96-1.88(m,1H),1.78-1.70(m,1H),1.48(dt,J=13.5,3.6Hz,1H),1.43-1.35(m,3H)。

[0542] 实例38:(2-氟-6-(嘧啶-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[0543] 

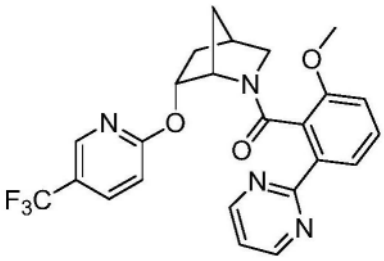
[0544] 制备类似于实例25,将中间体A-20以中间体A-6替代,并且用硅胶色谱(15-80%EtOAc(具有10%MeOH)的己烷溶液)替代Agilent制备方法X进行纯化。$C_{23}H_{18}F_4N_4O_2$的MS(ESI)质量计算值为458.1;m/z实测值为459.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,氯仿-d,化合物呈现为旋光异构体的混合物(0.78:0.22),报导主要旋光异构体)δ8.81(d,J=4.9Hz,2H),8.11-8.05(m,1H),8.05-8.00(m,1H),7.77(dd,J=8.7,2.3Hz,1H),7.31-7.27(m,1H),7.23(t,J=4.8Hz,1H),6.91(d,J=8.7Hz,1H),6.72-6.64(m,1H),4.97(dt,J=10.1,3.4Hz,1H),4.14-4.09(m,1H),3.68(dt,J=10.9,3.2Hz,1H),3.46(dd,J=10.9,1.5Hz,1H),2.65(s,1H),2.28-2.18(m,1H),1.48-1.38(m,2H),1.25-1.18(m,1H)。

[0545] 实例39:(2-甲氧基-6-(1H-吡唑-5-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[0546] 

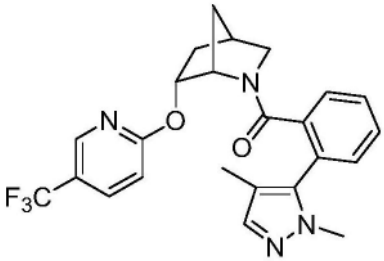
[0547] 制备类似于实例25，将中间体A-20以中间体A-30替代。$C_{23}H_{21}F_3N_4O_3$的MS(ESI)质量计算值为458.2；m/z实测值为459.3$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz，氯仿-d，化合物呈现为旋光异构体的混合物，报导主要旋光异构体)δ8.00(s,1H)，7.75(dd,J＝8.7,2.6Hz,1H)，7.62-7.57(m,1H)，7.34-7.26(m,1H)，7.25-7.21(m,1H)，6.76(d,J＝8.7Hz,1H)，6.53(d,J＝2.0Hz,1H)，6.46(d,J＝8.4Hz,1H)，4.84(dt,J＝10.2,3.4Hz,1H)，4.15(s,1H)，3.54-3.46(m,4H)，3.34(d,J＝10.8Hz,1H)，2.49(s,1H)，2.19-2.07(m,1H)，1.55-1.22(m,3H)。

[0548] 实例40：(2-甲氧基-6-(嘧啶-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[0549] 

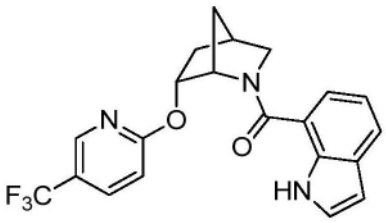
[0550] 制备类似于实例25，将中间体A-20以中间体A-24替代。$C_{24}H_{21}F_3N_4O_3$的MS(ESI)质量计算值为470.2；m/z实测值为471.1$[M+H]^+$。分析型HPLC使用XBridge C18柱(5um，100×4.6mm)，移动相为10-100％ACN于20mM NH_4OH中，进行2分钟，然后在100％ACN下保持2分钟，流量为2.5mL/min(温度＝45℃)。254nm下R_t＝2.01和2.24分钟(主要旋光异构体)。

[0551] 实例41：(2-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[0552] 

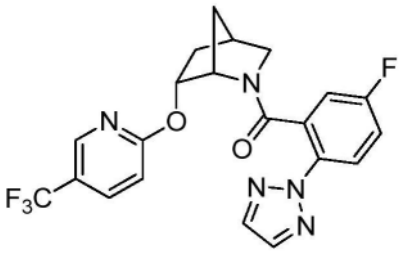
[0553] 制备类似于实例25，将中间体A-20以中间体A-31替代。$C_{24}H_{23}F_3N_4O_2$的MS(ESI)质量计算值为456.2；m/z实测值为457.2$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz，氯仿-d，化合物呈现为旋光异构体的混合物(0.74:0.26)，报导主要旋光异构体)δ7.95-7.90(m,1H)，7.75(dd,J＝9.0,1.7Hz,1H)，7.39(s,1H)，7.30-7.27(m,1H)，7.13(dd,J＝7.7,0.7Hz,1H)，7.03(dd,J＝7.7,0.8Hz,1H)，6.91-6.87(m,1H)，6.80(d,J＝8.8Hz,1H)，4.96-4.91(m,1H)，4.05-4.03(m,1H)，3.61(s,3H)，3.39-3.35(m,1H)，3.34-3.29(m,1H)，2.54-2.49(m,1H)，2.19-2.10(m,1H)，2.08(s,3H)，1.44-1.34(m,2H)，0.95-0.89(m,1H)。

[0554] 实例42：(1H-吲哚-7-基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[0555] 

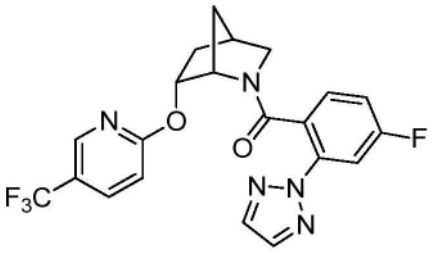
[0556] 制备类似于实例25,将中间体A-20以中间体A-29替代,并且用硅胶色谱(0-60%EtOAc(具有10%MeOH)的己烷溶液)替代Agilent制备方法X进行纯化。$C_{21}H_{18}F_3N_3O_2$的MS(ESI)质量计算值为401.1;m/z实测值为402.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.82(s,1H),7.92(br.s,1H),7.62(dd,J=8.9,2.7Hz,1H),7.32(d,J=7.9Hz,1H),7.21(t,J=2.8Hz,1H),6.93(d,J=7.3Hz,1H),6.69(t,J=7.5Hz,1H),6.57(d,J=8.7Hz,1H),6.32-6.25(m,1H),5.06(dt,J=10.0,3.1Hz,1H),4.67(br.s,1H),3.60-3.53(m,1H),3.52-3.44(m,1H),2.70-2.62(m,1H),2.29-2.17(m,1H),2.06-1.99(m,1H),1.73(d,J=10.2Hz,1H),1.30(dt,J=13.4,3.5Hz,1H)。

[0557] 实例43:(5-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[0558] 

[0559] 制备类似于实例25,将中间体A-20以中间体A-10替代。$C_{21}H_{17}F_4N_5O_2$的MS(ESI)质量计算值为447.2;m/z实测值为448.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,氯仿-d,化合物呈现为旋光异构体的混合物(0.91:0.09),报导主要旋光异构体)δ8.09-8.03(m,1H),7.84-7.81(m,1H),7.81-7.78(m,3H),7.05-6.95(m,1H),6.82(d,J=8.7Hz,1H),6.78(dd,J=8.1,2.9Hz,1H),5.01(dt,J=10.1,3.3Hz,1H),4.07-3.99(m,1H),3.58(dt,J=11.0,3.2Hz,1H),3.40(dd,J=10.9,1.5Hz,1H),2.67-2.60(m,1H),2.29-2.17(m,1H),1.46-1.37(m,2H),1.33-1.27(m,1H)。

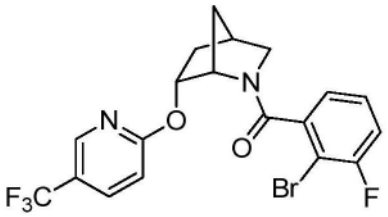
[0560] 实例44:(4-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[0561] 

[0562] 制备类似于实例25,将中间体A-20以中间体A-12替代。$C_{21}H_{17}F_4N_5O_2$的MS(ESI)质量计算值为447.2;m/z实测值为448.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,氯仿-d,化合物呈现为旋光异构体的混合物(0.88:0.12),报导主要旋光异构体)δ8.13-8.07(m,1H),7.83(s,2H),7.81-7.78(m,1H),7.63(dd,J=9.5,2.5Hz,1H),7.02(dd,J=8.5,5.9Hz,1H),6.82(d,J=8.7Hz,

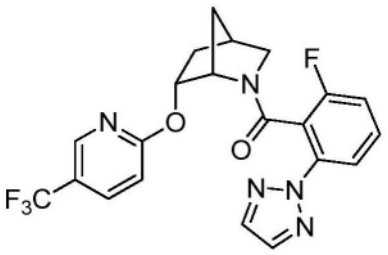
1H),6.52(td,J＝8.1,2.5Hz,1H),5.01(dt,J＝10.2,3.3Hz,1H),4.03(s,1H),3.63(dt,J＝11.0,3.2Hz,1H),3.40(dd,J＝10.9,1.4Hz,1H),2.68-2.61(m,1H),2.28-2.16(m,1H),1.46-1.38(m,2H),1.38-1.28(m,1H)。

[0563] 实例45:(2-溴-3-氟苯基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[0564] 

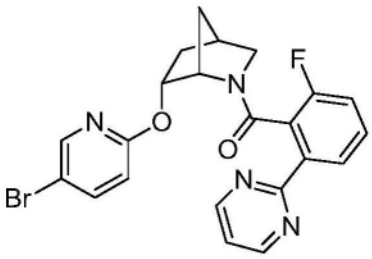
[0565] 制备类似于实例25,将中间体A-20以中间体A-32替代。$C_{19}H_{15}BrF_4N_2O_2$的MS(ESI)质量计算值为458.0;m/z实测值为459.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,氯仿-d,化合物呈现为旋光异构体的混合物(0.82:0.18),报导主要旋光异构体)δ8.03(s,1H),7.78(dd,J＝8.7,2.5Hz,1H),6.94(td,J＝8.3,1.5Hz,1H),6.87-6.81(m,1H),6.73(br.s,1H),6.63(br.s,1H),5.15-5.06(m,1H),4.23(br.s,1H),3.73(dt,J＝11.1,3.3Hz,1H),3.45(dd,J＝11.0,1.6Hz,1H),2.80-2.71(m,1H),2.37-2.25(m,1H),1.99-1.89(m,1H),1.84-1.71(m,1H),1.46(dt,J＝13.6,3.6Hz,1H)。

[0566] 实例46:(2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[0567] 

[0568] 制备类似于实例25,将中间体A-20以中间体A-11替代。$C_{21}H_{17}F_4N_5O_2$的MS(ESI)质量计算值为447.2;m/z实测值为448.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,氯仿-d,化合物呈现为旋光异构体的混合物(0.81:0.19),报导主要旋光异构体)δ8.05-8.00(m,1H),7.83(s,2H),7.80-7.77(m,1H),7.77-7.72(m,1H),7.32-7.27(m,1H),6.89(d,J＝8.8Hz,1H),6.60(td,J＝8.4,1.0Hz,1H),4.96(dt,J＝10.1,3.4Hz,1H),4.06-3.96(m,1H),3.64(dt,J＝10.9,3.2Hz,1H),3.44(dd,J＝10.9,1.5Hz,1H),2.69-2.60(m,1H),2.28-2.16(m,1H),1.51-1.34(m,2H),1.30-1.22(m,1H)。

[0569] 实例47:((1S,4R,6R)-6-((5-溴吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)(2-氟-6-(嘧啶-2-基)苯基)甲酮。

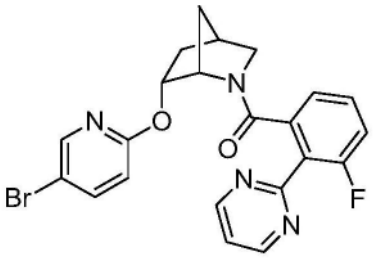
[0570] 

[0571] 步骤A:(1S,4R,6R)-6-((5-溴吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-羧酸叔丁酯。向溶于DMF(3mL)中的中间体B-5(101mg,0.474mmol)中,加入NaH(38mg,0.95mmol,60%分散体于矿物油中)。5分钟后,用额外的DMF(1.0mL)清洗烧瓶壁,然后加入5-溴-2-氟吡啶(0.078mL,0.76mmol),并且将混合物加热至70℃。在70℃下加热3.25h后,将混合物冷却至室温,用饱和NH_4Cl溶液淬灭,用H_2O稀释,并且将水层用EtOAc提取(3X)。将合并的有机物用H_2O、盐水洗涤,用$MgSO_4$干燥,过滤并且浓缩。经由硅胶色谱纯化(0-25%EtOAc的己烷溶液),获得标题化合物(149mg,0.40mmol,85%)。$C_{16}H_{21}BrN_2O_3$的MS(ESI)质量计算值为368.1;m/z实测值为369.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,氯仿-d,化合物呈现为旋光异构体的混合物(0.75:0.25))δ8.20-8.11(m,1H),7.63(dd,J=8.8,2.6Hz,0.75H),7.58(dd,J=8.8,2.6Hz,0.25H),6.63(dd,J=8.8,0.7Hz,0.75H),6.57-6.52(m,0.25H),5.29(dt,J=9.8,3.0Hz,0.25H),5.22(dt,J=10.1,3.2Hz,0.75H),4.57-4.49(m,1H),3.43-3.31(m,1H),3.19(dd,J=9.5,1.3Hz,0.75H),3.15-3.09(m,0.25H),2.59-2.50(m,1H),2.26-2.13(m,1H),1.77-1.66(m,1H),1.65-1.56(m,1H),1.43(s,2H),1.41-1.23(m,1H),1.16(s,7H)。

[0572] 步骤B:(1S,4R,6R)-6-((5-溴吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚烷·xHCl向步骤A的标题化合物(149mg,0.404mmol)的EtOAc(1.5mL)溶液中,加入4M HCl的二氧杂环己烷(5mL)溶液。3.25h后,将反应浓缩以获得步骤B的标题化合物(128mg),其无需进一步纯化即可使用。$C_{11}H_{13}BrN_2O$的MS(ESI)质量计算值为268.0;m/z实测值为269.0$[M+H]^+$。

[0573] 步骤C:((1S,4R,6R)-6-((5-溴吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)(2-氟-6-(嘧啶-2-基)苯基)甲酮。向步骤B的标题化合物(30mg)和中间体A-6(24mg,0.11mmol)的DMF(1.5mL)溶液中,加入DIPEA(0.25mL,1.45mmol)和HATU(41mg,0.11mmol)。完成后,将反应用H_2O稀释,并且将水层用EtOAc提取(3X)。将合并的有机物用H_2O、盐水洗涤,用$MgSO_4$干燥,过滤并且浓缩。使用Agilent制备方法X进行浓缩物的纯化,以获得标题化合物(20mg)。$C_{22}H_{18}BrFN_4O_2$的MS(ESI)质量计算值为468.1;m/z实测值为469.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,氯仿-d,化合物呈现为旋光异构体的混合物(0.79:0.21),报导主要旋光异构体)δ8.80(d,J=4.8Hz,2H),8.08(d,J=8.0Hz,1H),7.77(d,J=2.5Hz,1H),7.64(dd,J=8.8,2.5Hz,1H),7.39-7.30(m,1H),7.23(t,J=4.9Hz,1H),6.81-6.72(m,2H),4.86(dt,J=10.1,3.3Hz,1H),4.11-4.02(m,1H),3.65(dt,J=10.9,3.1Hz,1H),3.44(dd,J=10.8,1.5Hz,1H),2.66-2.59(m,1H),2.25-2.15(m,1H),1.42-1.34(m,2H),1.22-1.13(m,1H)。

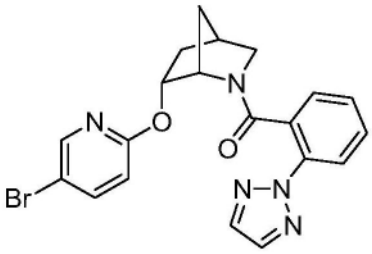
[0574] 实例48:((1S,4R,6R)-6-((5-溴吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)(3-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)甲酮。

[0575] 

[0576] 制备类似于实例47,将中间体A-6以中间体A-2替代。$C_{22}H_{18}BrFN_4O_2$的MS(ESI)质量计算值为468.1;m/z实测值为469.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,氯仿-d,化合物呈现为旋光异构体的混合物(0.88:0.12),报导主要旋光异构体)^1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.85(d,J=

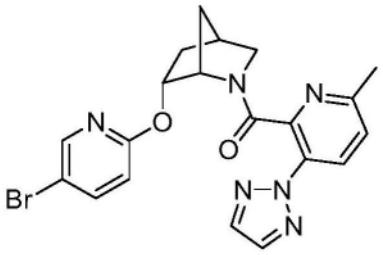
4.9Hz,2H),7.90-7.83(m,1H),7.66(dd,J＝8.8,2.5Hz,1H),7.29-7.26(m,1H),7.16-7.07(m,1H),7.05-6.96(m,1H),6.91(dd,J＝7.5,1.3Hz,1H),6.67(d,J＝8.7Hz,1H),4.96(dt,J＝10.1,3.3Hz,1H),4.27-4.16(m,1H),3.34-3.24(m,2H),2.52(s,1H),2.23-2.11(m,1H),1.40(d,J＝10.8Hz,1H),1.31(dt,J＝13.5,3.6Hz,1H),0.98-0.87(m,1H)。

[0577] 实例49:(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((5-溴吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[0578] 

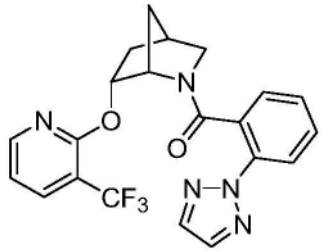
[0579] 制备类似于实例47,将中间体A-6以中间体A-1替代。$C_{20}H_{18}BrN_5O_2$的MS(ESI)质量计算值为439.1;m/z实测值为440.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,氯仿-d,化合物呈现为旋光异构体的混合物(0.89:0.11),报导主要旋光异构体)δ7.85(dd,J＝8.2,1.1Hz,1H),7.81(s,2H),7.75(dd,J＝2.5,0.7Hz,1H),7.64(dd,J＝8.7,2.6Hz,1H),7.41-7.35(m,1H),7.05(dd,J＝7.7,1.5Hz,1H),6.91(td,J＝7.6,1.2Hz,1H),6.65(d,J＝8.7Hz,1H),4.89(dt,J＝10.2,3.3Hz,1H),4.05-3.97(m,1H),3.59(dt,J＝10.9,3.2Hz,1H),3.38(dd,J＝10.9,1.4Hz,1H),2.63-2.56(m,1H),2.23-2.12(m,1H),1.41-1.33(m,2H),1.29-1.23(m,1H)。

[0580] 实例50:((1S,4R,6R)-6-((5-溴吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)(6-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)甲酮。

[0581] 

[0582] 制备类似于实例47,将中间体A-6以中间体A-20替代。$C_{20}H_{19}BrN_6O_2$的MS(ESI)质量计算值为454.1;m/z实测值为455.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,氯仿-d,化合物呈现为旋光异构体的混合物(0.85:0.15),报导主要旋光异构体)δ8.03(d,J＝8.4Hz,1H),7.82(s,2H),7.70(dd,J＝2.6,0.7Hz,1H),7.56(dd,J＝8.8,2.6Hz,1H),7.14(d,J＝8.4Hz,1H),6.66(dd,J＝8.6,0.7Hz,1H),4.82(dt,J＝10.2,3.3Hz,1H),4.23-4.16(m,1H),3.65(dt,J＝11.0,3.2Hz,1H),3.43(dd,J＝10.9,1.5Hz,1H),2.63-2.58(m,1H),2.30(s,3H),2.23-2.11(m,1H),1.48-1.33(m,3H)。

[0583] 实例51:(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

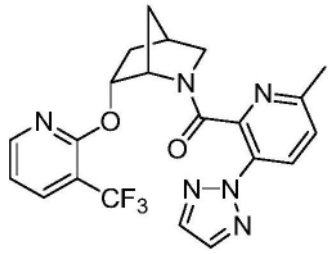
[0584] 

[0585] 步骤A:(1S,4R,6R)-6-((3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-羧酸叔丁酯。向溶于DMF(3mL)中的中间体B-5(101mg,0.474mmol)中,加入NaH(38mg,0.95mmol,60%分散体于矿物油中)。5分钟后,用额外的DMF(1.0mL)清洗烧瓶壁,然后加入2-氟-3-(三氟甲基)吡啶(0.091mL,0.76mmol),并且将混合物加热至70℃。在70℃下加热3h后,将混合物冷却至室温,用饱和NH_4Cl溶液淬灭,用EtOAc和H_2O稀释。水层用EtOAc提取(3X)。将合并的有机物用H_2O、5%LiCl水溶液、盐水洗涤,用Na_2SO_4干燥,过滤并且浓缩。经由硅胶色谱纯化(0-35%EtOAc的己烷溶液),获得白色固体状标题化合物(87mg,0.24mmol,51%)。$C_{17}H_{21}F_3N_2O_3$的MS(ESI)质量计算值为358.2;m/z实测值为303.1$[M+2H-tBu]^+$。^1H NMR(400MHz,氯仿-d,化合物呈现为旋光异构体的混合物(0.68:.0.32),报导主要旋光异构体)δ8.35-8.25(m,1H),7.90-7.82(m,1H),6.96(dd,J=7.5,5.0Hz,1H),5.32(dt,J=10.1,3.1Hz,1H),4.64-4.58(m,1H),3.42(dt,J=9.5,3.1Hz,1H),3.15(d,J=9.5Hz,1H),2.61-2.56(m,1H),2.27-2.15(m,1H),1.76-1.66(m,1H),1.63(br.s,1H),1.48(dt,J=13.5,3.5Hz,1H),1.08(s,9H)。

[0586] 步骤B:(1S,4R,6R)-6-((3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚烷·xHCl向步骤A的标题化合物(86mg,0.24mmol)的EtOAc(1mL)溶液中,加入4M HCl的二氧杂环己烷(3mL)溶液。2h后,将反应浓缩以获得白色固体状步骤B标题化合物(76.5mg),并且无需进一步纯化即可使用。$C_{12}H_{13}F_3N_2O$的MS(ESI)质量计算值为258.1;m/z实测值为259.1$[M+H]^+$。

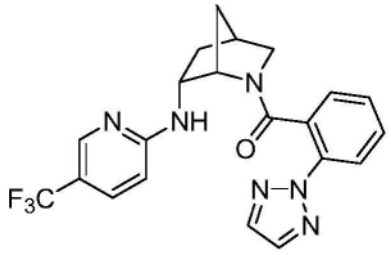
[0587] 步骤C:(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。向步骤B的标题化合物(25mg)和中间体A-1(18mg,0.093mmol)的DMF(0.8mL)溶液中,加入DIPEA(75μL,0.44mmol)和HATU(36mg,0.093mmol),并且将反应混合物在室温下搅拌1h。反应通过加入H_2O淬灭,并且将水层用EtOAc提取(3X)。将合并的有机物用H_2O、5%LiCl水溶液、盐水洗涤,用Na_2SO_4干燥,过滤并且浓缩。经由硅胶色谱纯化(0-60%EtOAc的己烷溶液),获得标题化合物(29mg)。$C_{21}H_{18}F_3N_5O_2$的MS(ESI)质量计算值为429.1;m/z实测值为430.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,氯仿-d,化合物呈现为旋光异构体的混合物(0.76:0.24),报导主要旋光异构体)δ7.93-7.82(m,4H),7.81(s,2H),7.07(dd,J=7.7,1.5Hz,1H),6.93-6.86(m,1H),6.75(td,J=7.6,1.2Hz,1H),5.04(dt,J=10.2,3.4Hz,1H),4.15-4.04(m,1H),3.66(dt,J=10.9,3.3Hz,1H),3.38(dd,J=10.9,1.4Hz,1H),2.66-2.60(m,1H),2.27-2.15(m,1H),1.48(dt,J=13.3,3.6Hz,1H),1.44-1.37(m,1H),1.36-1.28(m,1H)。

[0588] 实例52:(6-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)((1S,4R,6R)-6-((3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[0589] 

[0590] 制备类似于实例51，将中间体A-1以中间体A-20替代。$C_{21}H_{19}F_3N_6O_2$的MS(ESI)质量计算值为444.2；m/z实测值为445.0$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz，氯仿-d，化合物呈现为旋光异构体的混合物(0.72:0.28)，报导主要旋光异构体)δ8.01(d,J＝8.5Hz,1H),7.83-7.78(m,4H),7.05(d,J＝8.4Hz,1H),6.85-6.78(m,1H),4.97(dt,J＝10.4,3.3Hz,1H),4.31(br.s,1H),3.70(dt,J＝10.9,3.3Hz,1H),3.42(d,J＝10.9Hz,1H),2.66-2.62(m,1H),2.23-2.14(m,1H),2.10(s,3H),1.58-1.15(m,3H)。

[0591] 实例53：(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((1S,4S,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[0592] 

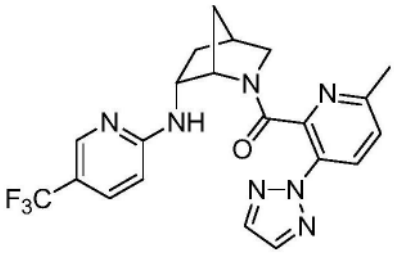
[0593] 步骤A：(1S,4S,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-羧酸叔丁酯。室温下向包含脱气甲苯(9mL)的微波小瓶中，加入$Pd(OAc)_2$(24mg，0.035mmol)和外消旋BINAP(22mg，0.035mmol)，并且将反应混合物用N_2吹扫5分钟。然后加入2-氯-5-(三氟甲基)吡啶(159mg，0.874mmol)、中间体B-10(204mg)和叔丁醇钠(121mg，1.22mmol)，并且将反应混合物在70℃下加热过夜。反应完成后，将混合物冷却至室温，过滤通过硅藻土，并且用EtOAc洗涤滤垫。将滤液真空浓缩，并且使粗制残余物直接经历硅胶色谱(0-50％EtOAc的己烷溶液)以获得步骤A的标题化合物(198mg，0.554mmol，63％)。$C_{17}H_{22}F_3N_3O_2$的MS(ESI)质量计算值为357.2；m/z实测值为358.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz，氯仿-d，化合物呈现为旋光异构体的混合物，报导主要旋光异构体)δ8.33(s,1H),7.55(d,J＝8.8Hz,1H),6.37(d,J＝8.8Hz,1H),5.11-4.97(m,1H),4.41(s,1H),4.27-4.18(m,1H),3.44-3.36(m,1H),3.08(d,J＝9.7Hz,1H),2.62-2.55(m,1H),2.39-2.26(m,1H),1.68-1.61(m,1H),1.45-1.43(m,1H),1.48和1.22(两个s,9H)。

[0594] 步骤B：步骤B：(1S,4R,6R)-N-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-6-胺·xHCl向步骤A的标题化合物(198mg，0.554mmol)的EtOAc(3mL)溶液中，加入4M HCl的二氧杂环己烷(14mL)溶液。1h后，将反应浓缩以获得步骤B的标题化合物(183mg)，其无需进一步纯化即可使用。$C_{12}H_{14}F_3N_3$的MS(ESI)质量计算值为257.1；m/z实测值为258.1$[M+H]^+$。

[0595] 步骤C：(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((1S,4S,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。向步骤B的标题化合物(30mg)和中间体A-1(19mg，0.10mmol)的DMF(1mL)溶液中，加入DIPEA(94μL，0.55mmol)和HATU(38mg，0.10mmol)，并且将反应混合物在室温下搅拌1h。将反应通过加入H_2O淬灭，并且将水层用4:

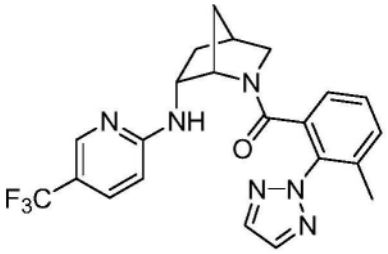
1EtOAc/己烷提取(3×X)。将合并的有机物用H_2O、5%LiCl水溶液、盐水洗涤，用Na_2SO_4干燥，过滤并且浓缩。经由硅胶色谱纯化(25-100%EtOAc(具有10%MeOH)的己烷溶液)，获得标题化合物(20mg)。$C_{21}H_{19}F_3N_6O$的MS(ESI)质量计算值为428.2;m/z实测值为429.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6,化合物呈现为旋光异构体的混合物，报导主要旋光异构体)δ8.10(s,2H),7.94-7.77(m,1H),7.70(d,J=8.1Hz,1H),7.67-7.49(m,2H),7.28(td,J=7.7,1.5Hz,1H),6.96-6.82(m,1H),6.77-6.56(m,2H),3.96(br.s,1H),3.64(br.s,1H),3.33-3.25(m,1H),3.23-3.14(m,1H),2.15-2.00(m,1H),1.44-1.33(m,1H),1.23-1.03(m,2H),*1H包埋于DMSO-d_6峰下。

[0596] 实例54:(6-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)((1S,4S,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[0597] 

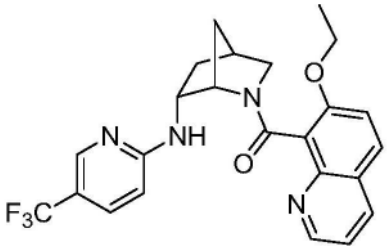
[0598] 制备类似于实例53，将中间体A-1以中间体A-20替代，并且用Agilent制备方法X替代硅胶色谱进行纯化。$C_{21}H_{20}F_3N_7O$的MS(ESI)质量计算值为443.2;m/z实测值为444.2$[M+H]^+$。在Agilent 1100系列上，使用XBridge C18柱(5μm,100×4.6mm)获得分析型HPLC，移动相为10-100%ACN于20mM NH_4OH中，进行8分钟，然后在100%ACN下保持3分钟，流量为1mL/min(温度=30℃)。254nm下R_t=5.92分钟(主要旋光异构体)。

[0599] 实例55:(3-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((1S,4S,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[0600] 

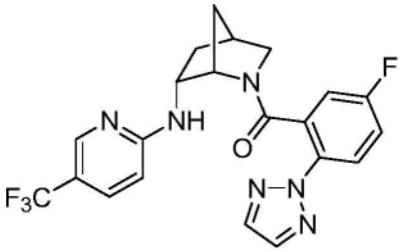
[0601] 制备类似于实例53，将中间体A-1以中间体A-22替代，并且用Agilent制备方法X替代硅胶色谱进行纯化。$C_{22}H_{21}F_3N_6O$的MS(ESI)质量计算值为442.2;m/z实测值为443.2$[M+H]^+$。在Agilent 1100系列上，使用XBridge C18柱(5μm,100×4.6mm)获得分析型HPLC，移动相为10-100%ACN于20mM NH_4OH中，进行8分钟，然后在100%ACN下保持3分钟，流量为1mL/min(温度=30℃)。254nm下R_t=6.85分钟(主要旋光异构体)。

[0602] 实例56:(7-乙氧基喹啉-8-基)((1S,4S,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[0603] 

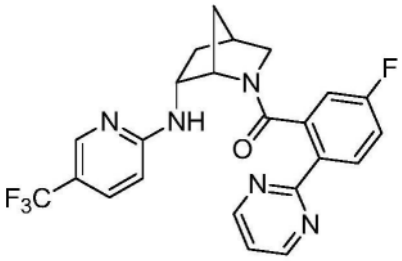
[0604] 制备类似于实例53，将中间体A-1以中间体A-25替代，并且用Agilent制备方法X替代硅胶色谱进行纯化。$C_{24}H_{23}F_3N_4O_2$的MS(ESI)质量计算值为456.2；m/z实测值为457.2[M+H]$^+$。在Agilent 1100系列上，使用XBridge C18柱(5μm，100×4.6mm)获得分析型HPLC，移动相为10-100％ACN于20mM NH_4OH中，进行8分钟，然后在100％ACN下保持3分钟，流量为1mL/min(温度＝30℃)。254nm下R_t＝6.45分钟(主要旋光异构体)。

[0605] 实例57：(5-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((1S,4S,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[0606] 

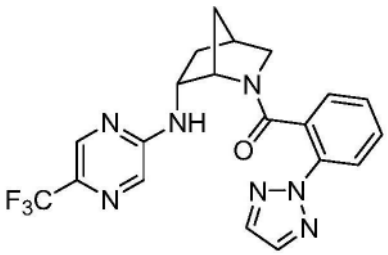
[0607] 制备类似于实例53，将中间体A-1以中间体A-10替代。$C_{21}H_{18}F_4N_6O$的MS(ESI)质量计算值为446.1；m/z实测值为447.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz，甲醇-d_4)δ7.95(s,2H)，7.91-7.84(m,1H)，7.81(dd,J＝9.0,4.7Hz,1H)，7.56(d,J＝8.1Hz,1H)，7.12-7.02(m,1H)，6.78-6.67(m,1H)，6.67-6.47(m,1H)，4.02-3.91(m,1H)，3.85(br.s,1H)，3.42(dt,J＝11.1,3.2Hz,1H)，3.30-3.27(m,1H)，2.63-2.55(m,1H)，2.26-2.14(m,1H)，1.51-1.40(m,1H)，1.28-1.16(m,2H)。

[0608] 实例58：(5-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)((1S,4S,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[0609] 

[0610] 制备类似于实例53，将中间体A-1以中间体A-7替代，并且用Agilent制备方法X替代硅胶色谱进行纯化。$C_{23}H_{19}F_4N_5O$的MS(ESI)质量计算值为457.2；m/z实测值为458.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz，DMSO-d_6，化合物呈现为旋光异构体的混合物(0.90:0.10)，报导主要旋光异构体)δ8.87(d,J＝4.9Hz,2H)，8.03(dd,J＝8.8,5.6Hz,1H)，7.88(br.s,1H)，7.64-7.49(m,2H)，7.45(t,J＝4.9Hz,1H)，7.04(td,J＝8.6,2.8Hz,1H)，6.70-6.53(m,2H)，3.96(br.s,1H)，3.73(br.s,1H)，3.23-3.13(m,1H)，2.15-2.02(m,1H)，1.37(d,J＝9.7Hz,1H)，1.21-0.99(m,3H)。*1H包埋于DMSO-d_6峰下。

[0611] 实例59：(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((1S,4S,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

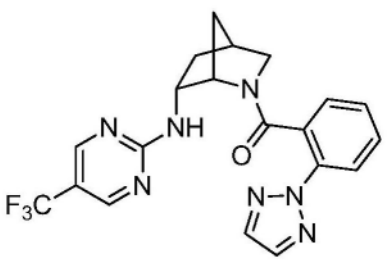
[0612] 

[0613] 步骤A：(1S,4S,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-羧酸叔丁酯。向溶于DMF(2mL)中的中间体B-10(44mg)和2-氯-5-(三氟甲基)吡嗪(45mg，0.25mmol)中，加入K_2CO_3(43mg，0.31mmol)，并且将混合物加热至70℃。在70℃下加热3.5h后，将混合物冷却至室温，用H_2O稀释，并且将水层用EtOAc提取(3X)。将合并的有机物用H_2O、盐水洗涤，用$MgSO_4$干燥，过滤并且浓缩。经由硅胶色谱纯化(0-45％EtOAc的己烷溶液)，获得标题化合物(31mg，0.087mmol，42％)。$C_{16}H_{21}F_2N_4O_2$的MS(ESI)质量计算值为358.2；m/z实测值为303.1$[M+2H-tBu]^+$。^1H NMR(500MHz，氯仿-d)δ8.38-8.25(m,1H)，7.93-7.76(m,1H)，6.25-6.12和5.57-5.44(2m,1H)，4.50-4.38(m,1H)，4.34-4.11(m,1H)，3.46-3.33(m,1H)，3.16-3.01(m,1H)，2.66-2.57(m,1H)，2.42-2.29(m,1H)，1.95-0.80(m,12H)。

[0614] 步骤B：(1S,4R,6R)-N-(5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-6-胺•xHCl向步骤A的标题化合物(31mg，0.087mmol)的EtOAc(0.5mL)溶液中，加入4M HCl的二氧杂环己烷(4mL)溶液。1.5h后，加入额外的4M HCl的二氧杂环己烷(2mL)溶液。又1.25h后，将反应浓缩以获得步骤B的标题化合物(31mg)，其无需进一步纯化即可使用。$C_{11}H_{13}F_3N_4$的MS(ESI)质量计算值为258.1；m/z实测值为259.1$[M+H]^+$。

[0615] 步骤C：(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((1S,4S,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。向步骤B的标题化合物(29mg)和中间体A-1(18mg，0.096mmol)的DMF(2.0mL)溶液中，加入DIPEA(0.1mL，0.58mmol)和HATU(37mg，0.096mmol)。完成后，将反应用H_2O稀释，并且将水层用EtOAc提取(3X)。将合并的有机物用H_2O、盐水洗涤，用$MgSO_4$干燥，过滤并且浓缩。使用Agilent制备方法X进行浓缩物的纯化，以获得标题化合物(8mg)。$C_{20}H_{18}F_3N_7O$的MS(ESI)质量计算值为429.2；m/z实测值为430.2$[M+H]^+$。在Agilent 1100系列上，使用XBridge C18柱(5μm，100×4.6mm)获得分析型HPLC，移动相为10-100％ACN于20mM NH_4OH中，进行8分钟，然后在100％ACN下保持3分钟，流量为1mL/min(温度＝30℃)。254nm下R_t＝6.27分钟(主要旋光异构体)。

[0616] 实例60：(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((1S,4S,6R)-6-((5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[0617] 

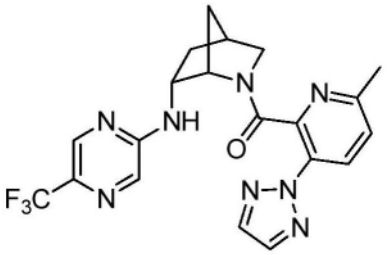
[0618] 步骤A：(1S,4S,6R)-6-((5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-

2-羧酸叔丁酯。向包含中间体B-10(218mg,1.03mmol)的MeCN(5mL)溶液的微波小瓶中,加入2-氯-5-(三氟甲基)嘧啶(225mg,1.23mmol)和Et_3N(0.21mL,1.54mmol),并且将反应混合物密封并且在90℃下加热过夜。反应完成后,将混合物冷却至室温,并且用H_2O稀释。反应混合物用EtOAc提取(3X)。将合并的有机物浓缩,并且使浓缩物直接经历硅胶色谱(0-50%EtOAc的己烷溶液)以获得步骤A的标题化合物(263mg,0.734mmol,71%)。$C_{16}H_{21}F_3N_4O_2$的MS(ESI)质量计算值为358.2,m/z实测值为303.1$[M+2H-tBu]^+$。^1H NMR(400MHz,氯仿-d,化合物呈现为旋光异构体的混合物)δ8.54-8.36(m,2H),6.18-6.09和5.82-5.71(两个m,1H),4.49-4.36(m,1H),4.34-4.23(m,1H),3.45-3.31(m,1H),3.12(3.00,1H),2.63-2.55(m,1H),2.38-2.27(m,1H),1.77-1.18(m,12H),1.12-1.02(m,1H)。

[0619] 步骤B:(1S,4R,6R)-N-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-6-胺•xHCl向步骤A的标题化合物(263mg,0.73mmol)的EtOAc(2mL)溶液中,加入4M HCl的二氧杂环己烷(6mL)溶液,并且将反应混合物在室温下搅拌5h。将反应浓缩,以获得步骤B的标题化合物(230mg),其无需进一步纯化即可使用。$C_{11}H_{13}F_3N_4$的MS(ESI)质量计算值为258.1;m/z实测值为259.1$[M+H]^+$。

[0620] 步骤C:(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((1S,4S,6R)-6-((5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。向步骤B的标题化合物(35mg)和中间体A-1(25mg,0.13mmol)的DMF(1mL)溶液中,加入DIPEA(0.1mL,0.58mmol)和HATU(50mg,0.13mmol),并且将反应混合物在室温下搅拌1h。将反应通过加入H_2O淬灭,并且将水层用EtOAc提取(2X)。将合并的有机物浓缩,并且使所述浓缩物经由Agilent制备方法X直接经历纯化,以获得标题化合物(34mg)。MS(ESI):$C_{20}H_{18}F_3N_7O$的质量计算值为429.2;m/z实测值为430.9$[M+H]^+$。在Agilent1100系列上,使用XBridge C18柱(5μm,100×4.6mm)获得分析型HPLC,移动相为10-100%ACN于20mM NH_4OH中,进行8分钟,然后在100%ACN下保持3分钟,流量为1mL/min(温度=30℃)。254nm下R_t=6.18分钟(主要旋光异构体)。

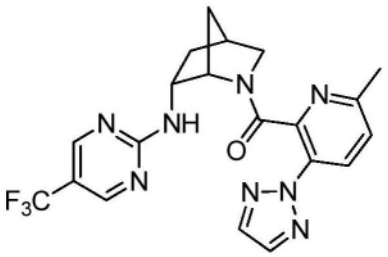
[0621] 实例61:(6-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)((1S,4S,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[0622] 

[0623] 制备类似于实例59,将中间体A-1以中间体A-40替代。MS(ESI):$C_{20}H_{19}F_3N_8O$的质量计算值为444.2;m/z实测值为445.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,氯仿-d,化合物呈现为旋光异构体的混合物(0.88:0.12),报导主要旋光异构体)δ8.23(s,1H),8.16(d,J=8.4Hz,1H),7.92(s,1H),7.86(s,2H),7.73(s,1H),7.32(d,J=8.4Hz,1H),4.34-4.29(m,1H),4.19-4.11(m,1H),3.72(dt,J=11.0,3.2Hz,1H),3.33(dd,J=11.1,1.6Hz,1H),2.83-2.77(m,1H),2.60(s,3H),2.49-2.39(m,1H),2.00-1.93(m,1H),1.75-1.69(m,1H),1.21(dt,J=13.2,3.6Hz,1H)。

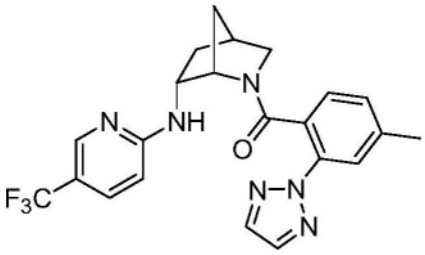
[0624] 实例62:(6-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)((1S,4S,6R)-6-((5-(三

氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

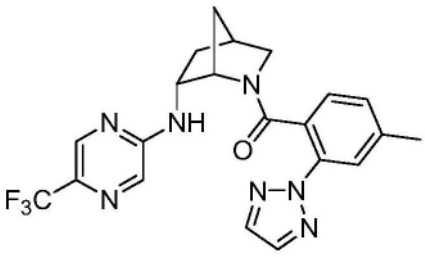
[0625] 

[0626] 制备类似于实例60,将中间体A-1以中间体A-40替代。MS(ESI):$C_{20}H_{19}F_3N_8O$的质量计算值为444.2;m/z实测值为445.9$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,甲醇-d_4,化合物呈现为旋光异构体的混合物(0.73:0.27),报导主要旋光异构体)δ8.52-8.44(m,1H),8.36-8.30(m,1H),8.21(d,J=8.5Hz,1H),7.99(s,2H),7.39(d,J=8.5Hz,1H),4.24-4.15(m,1H),4.12-4.00(m,1H),3.60(dt,J=11.1,3.3Hz,1H),3.35-3.32(m,1H),2.75-2.70(m,1H),2.48(s,3H),2.43-2.30(m,1H),1.76-1.62(m,2H),1.39-1.29(m,1H)。

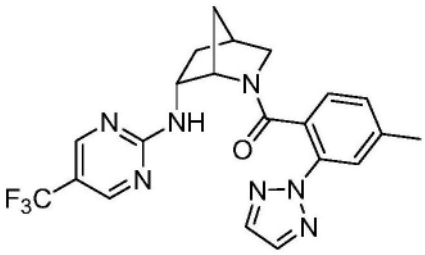
[0627] 实例63:(4-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((1S,4S,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[0628] 

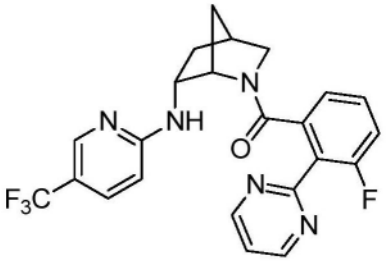
[0629] 实例64:(4-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((1S,4S,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[0630] 

[0631] 实例65:(4-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((1S,4S,6R)-6-((5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

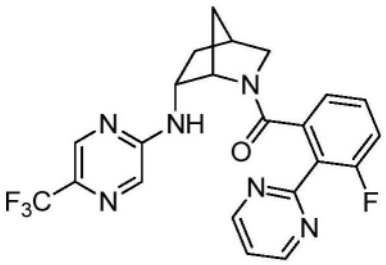
[0632] 

[0633] 实例66:(3-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)((1S,4S,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[0634] 

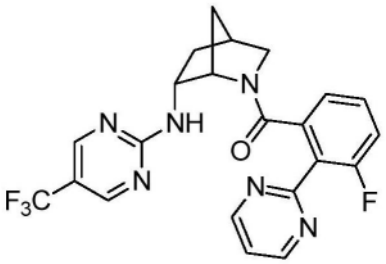
[0635] 制备类似于实例53,将中间体A-1以中间体A-2替代。MS(ESI):$C_{23}H_{19}F_4N_5O$的质量计算值为457.2;m/z实测值为458.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,甲醇-d_4,化合物呈现为旋光异构体的混合物(0.93:0.07),报导主要旋光异构体)δ8.90(d,J=5.0Hz,2H),7.93(s,1H),7.57(dd,J=8.9,2.5Hz,1H),7.49(t,J=5.0Hz,1H),7.10-7.03(m,1H),6.91-6.83(m,1H),6.84-6.76(m,1H),6.60-6.52(m,1H),4.17(s,1H),4.14-4.03(m,1H),3.23(s,2H),2.57-2.49(m,1H),2.27-2.17(m,1H),1.54(d,J=11.3Hz,1H),1.26-1.17(m,1H),1.04(d,J=10.0Hz,1H)。

[0636] 实例67:(3-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)((1S,4S,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[0637] 

[0638] 制备类似于实例59,将中间体A-1以中间体A-2替代。MS(ESI):$C_{22}H_{18}F_4N_6O$的质量计算值为458.1;m/z实测值为459.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,氯仿-d,化合物呈现为旋光异构体的混合物(0.83:0.17),报导主要旋光异构体)δ8.89(d,J=4.9Hz,2H),8.12(s,1H),7.72(d,J=1.4Hz,1H),7.37(t,J=5.0Hz,1H),7.18-7.11(m,1H),7.07(d,J=7.5Hz,1H),4.52(s,1H),4.41-4.28(m,1H),3.59-3.48(m,1H),3.24(d,J=11.6Hz,1H),2.79-2.69(m,1H),2.49-2.38(m,1H),1.81-1.71(m,2H),1.15-1.05(m,1H)。1H包埋于溶剂。

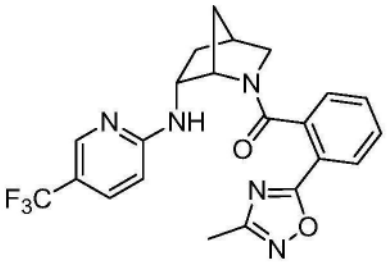
[0639] 实例68:(3-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)((1S,4S,6R)-6-((5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[0640] 

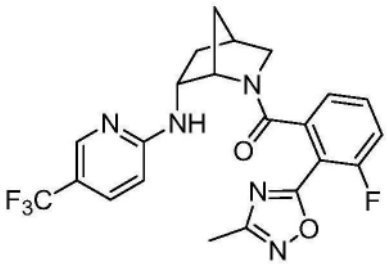
[0641] 制备类似于实例60,将中间体A-1以中间体A-2替代。MS(ESI):$C_{22}H_{18}F_4N_6O$的质量计算值为458.1;m/z实测值为459.9$[M+H]^+$。^1H NMR(600MHz,甲醇-d_4,化合物呈现为旋光异构体的混合物(0.89:0.11),报导主要旋光异构体)δ8.91(d,J=4.9Hz,2H),8.55-8.50(m,1H),8.24-8.19(m,1H),7.49(t,J=5.0Hz,1H),7.16-7.08(m,1H),7.06-6.96(m,1H),6.89

(d,J＝7.8Hz,1H),4.16(s,1H),4.14-4.07(m,1H),3.28-3.26(m,1H),3.26-3.21(m,1H),2.58-2.52(m,1H),2.24-2.14(m,1H),1.54(d,J＝10.0Hz,1H),1.34-1.28(m,1H),1.09-1.01(m,1H)。

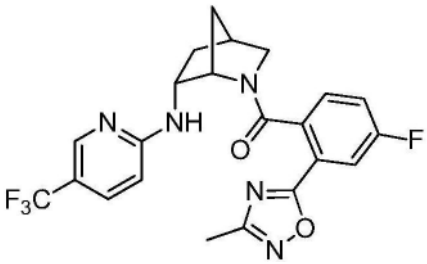
[0642] 实例69:(2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)苯基)((1S,4S,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[0643] 

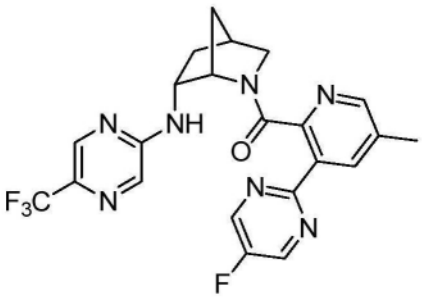
[0644] 实例70:(3-氟-2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)苯基)((1S,4S,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[0645] 

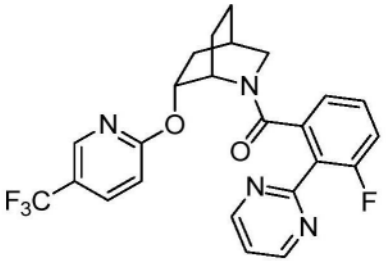
[0646] 实例71:(4-氟-2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[0647] 

[0648] 实例72:(3-(5-氟嘧啶-2-基)-5-甲基吡啶-2-基)((1S,4S,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

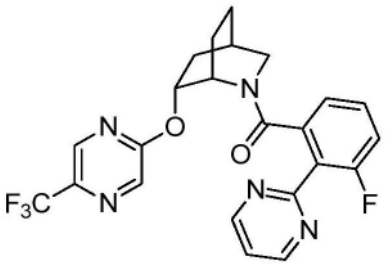
[0649] 

[0650] 实例73:(3-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮。

[0651] 

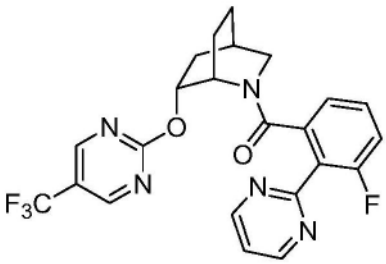
[0652] 制备类似于实例76,将中间体A-40以中间体A-2替代。使用Chiralpak AZ-H柱(5μm,250×4.6mm),35%EtOH+(0.2%TEA):65%CO_2移动相,和2mL/min流量,进行45分钟(温度=40℃),由分析性SFC证实标题化合物的对映体纯度。洗脱根据220nm下的吸光度监测。对映体纯度100%,其作为主峰洗脱(R_t=10.8分钟)。MS(ESI):$C_{24}H_{20}F_4N_4O_2$的质量计算值为472.2;m/z实测值为473.2$[M+H]^+$。在Agilent 1100系列上,使用XBridge C18柱(5μm,100×4.6mm)获得分析型HPLC,移动相为10-100%ACN于20mM NH_4OH中,进行8分钟,然后在100%ACN下保持3分钟,流量为1mL/min(温度=30℃)。254nm下R_t=7.18分钟(主要旋光异构体)。

[0653] 实例74:(3-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮。

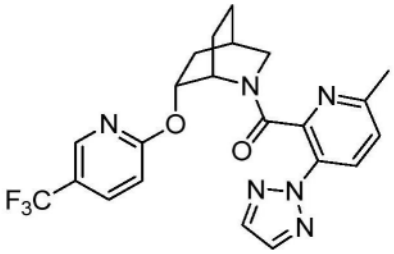
[0654] 

[0655] 制备类似于实例77,将中间体A-40以中间体A-2替代。MS(ESI):$C_{23}H_{19}F_4N_5O_2$的质量计算值为473.2;m/z实测值为474.1$[M+H]^+$。在Agilent 1100系列上,使用XBridge C18柱(5μm,100×4.6mm)获得分析型HPLC,移动相为10-100%ACN于20mM NH_4OH中,进行8分钟,然后在100%ACN下保持3分钟,流量为1mL/min(温度=30℃)。254nm下R_t=6.39分钟(主要旋光异构体)。

[0656] 实例75:(3-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮。

[0657] 

[0658] 实例76:(6-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮。

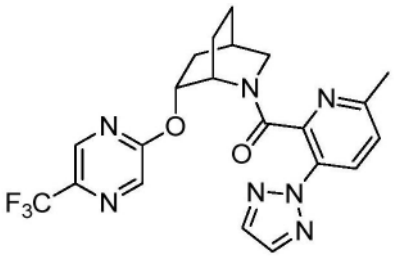
[0659] 

[0660] 步骤A:(1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-羧酸叔丁酯。向溶于DMF(7mL)中的中间体C-5B(196mg,0.862mmol)中,加入NaH(69mg,1.7mmol,60%分散体于矿物油中)。5分钟后,接着加入2-氯-5-(三氟甲基)吡啶(250mg,1.38mmol),并且将混合物在室温下搅拌90分钟。将反应混合物用饱和NH_4Cl溶液淬灭,并且用EtOAc和H_2O稀释。水层用EtOAc提取(3X)。将合并的有机物用H_2O、盐水洗涤,用$MgSO_4$干燥,过滤并且浓缩。经由硅胶色谱纯化(0-50%EtOAc的己烷溶液),获得标题化合物(250mg,0.671mmol,78%)。$C_{18}H_{23}F_3N_2O_3$的MS(ESI)质量计算值为372.2;m/z实测值为373.0$[M+H]^+$。

[0661] 步骤B:(1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛烷·xHCl向步骤A的标题化合物(250mg,0.671mmol)的EtOAc(8mL)溶液中,加入4M HCl的二氧杂环己烷(0.84mL)溶液,并且将反应混合物在室温下搅拌过夜。然后将反应浓缩,以获得步骤B的标题化合物,其无需进一步纯化即可使用。$C_{13}H_{15}F_3N_2O$的MS(ESI)质量计算值为272.1;m/z实测值为273.1$[M+H]^+$。

[0662] 步骤C:(6-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮。向步骤B的标题化合物(35mg)和中间体A-40(75mg,0.15mmol,42%纯度)的DMF(1mL)溶液中,加入DIPEA(0.13mL,0.77mmol)和HATU(54mg,0.14mmol),并且将反应混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物用MeOH稀释,并且使用Agilent制备方法X直接经历纯化,以获得标题化合物(28mg)。MS(ESI):$C_{22}H_{21}F_3N_6O_2$的质量计算值为458.2;m/z实测值为459.2$[M+H]^+$。在Agilent 1100系列上,使用XBridge C18柱(5μm,100×4.6mm)获得分析型HPLC,移动相为10-100%ACN于20mM NH_4OH中,进行8分钟,然后在100%ACN下保持3分钟,流量为1mL/min(温度=30℃)。254nm下R_t=7.14分钟(主要旋光异构体)。

[0663] 实例77:(6-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮。

[0664] 

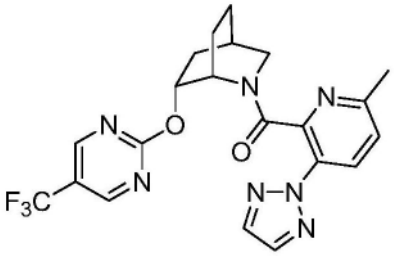
[0665] 步骤A:(1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-羧酸叔丁酯。向溶于DMF(2mL)中的中间体C-5B(52mg,0.23mmol)中,加入NaH(18mg,0.46mmol,60%分散体于矿物油中)。5分钟后,接着加入2-氯-5-(三氟甲基)吡嗪(45μL,0.37mmol),并且将混合物在室温下搅拌1h。将反应混合物用饱和NH_4Cl溶液淬灭,并且用EtOAc和H_2O稀释。水层用EtOAc提取(3X)。将合并的有机物用H_2O、盐水洗涤,用$MgSO_4$干燥,过

滤并且浓缩。经由硅胶色谱纯化(0-50％EtOAc的己烷溶液)，获得标题化合物(75mg，0.20mmol，88％)。$C_{17}H_{22}F_3N_3O_3$的MS(ESI)质量计算值为373.1；m/z实测值为317.9[M+2H-tBu]$^+$。

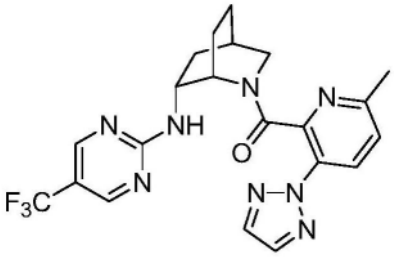
[0666] 步骤B：(1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛烷·xHCl向步骤A的标题化合物(75mg，0.20mmol)的EtOAc(3mL)溶液中，加入4M HCl的二氧杂环己烷(0.25mL)溶液，并且将反应混合物在室温下搅拌过夜。反应混合物的分析示出未反应的原料。加入额外当量的4M HCl的二氧杂环己烷(0.25mL)溶液，并且将反应混合物在室温下搅拌过夜。将反应浓缩，以获得步骤B的标题化合物(55mg)，其无需进一步纯化即可使用。$C_{12}H_{14}F_3N_3O$的MS(ESI)质量计算值为273.1；m/z实测值为274.1[M+H]$^+$。

[0667] 步骤C：(6-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮。向步骤B的标题化合物(27mg)和中间体A-40(58mg，0.12mmol)的DMF(1mL)溶液中，加入DIPEA(0.1mL，0.59mmol)和HATU(41mg，0.11mmol)，并且将反应混合物在室温下搅拌过夜。反应用MeOH稀释，并且并且使用Agilent制备方法X将粗制反应混合物直接经历纯化，以获得标题化合物(5.2mg)。MS(ESI)：$C_{21}H_{20}F_3N_7O_2$的质量计算值为459.2；m/z实测值为460.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz，$CDCl_3$)δ 8.28-8.24(m,1H)，8.15-8.11(m,1H)，8.08-8.02(m,1H)，7.83-7.79(s,2H)，7.13-7.09(d,J＝8.3Hz,1H)，5.03-4.94(m,1H)，3.84-3.75(m,2H)，3.68-3.58(m,1H)，2.77-2.63(m,1H)，2.29-2.24(s,3H)，2.25-2.18(m,3H)，1.93-1.81(m,1H)，1.71-1.62(m,1H)，1.50-1.43(m,1H)。

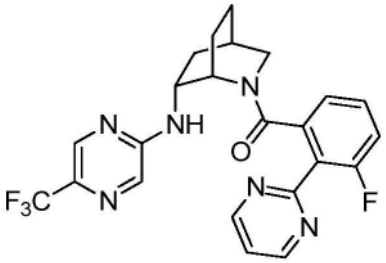
[0668] 实例78：(6-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮。

[0669] 

[0670] 实例79：(6-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮。

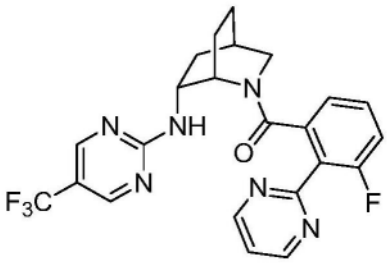
[0671] 

[0672] 实例80：(3-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮。

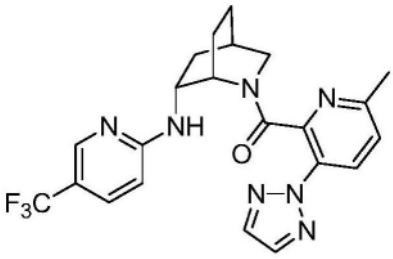
[0673] 

[0674] 制备类似于实例83，将中间体A-40以中间体A-2替代。MS(ESI)：$C_{23}H_{20}F_4N_6O$的质量计算值为472.2；m/z实测值为472.9$[M+H]^+$。在Agilent 1100系列上，使用XBridge C18柱(5μm，100×4.6mm)获得分析型HPLC，移动相为10-100％ACN于20mM NH_4OH中，进行8分钟，然后在100％ACN下保持3分钟，流量为1mL/min(温度＝30℃)。254nm下R_t＝6.44分钟(主要旋光异构体)。

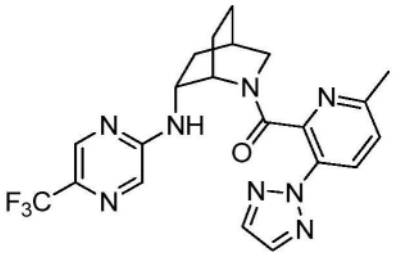
[0675] 实例81：(3-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮。

[0676] 

[0677] 实例82：(6-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮。

[0678] 

[0679] 实例83：(6-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮。

[0680] 

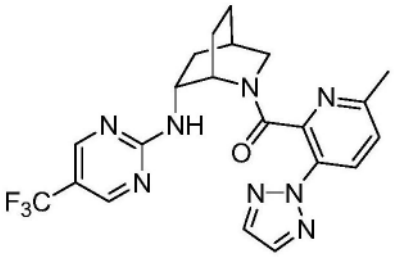
[0681] 步骤A：(1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-羧酸叔丁酯。向包含中间体C-7B(193mg，0.853mmol)的MeCN(4mL)溶液的微波小瓶中，加入2-氯-5-(三氟甲基)吡嗪(0.1mL，0.82mmol)和Et_3N(0.14mL，1.02mmol)，并且将反应混合物密封，并且在工作台上加热回流过夜。反应完成后，将粗制反应混合物浓缩，并且直接经历硅胶色谱(0-50％EtOAc的己烷溶液)，以获得步骤A的标题化合物(245mg，0.658mmol，

77%)。$C_{17}H_{23}F_3N_4O_2$的MS(ESI)质量计算值为372.2,m/z实测值为373.2[M+H]$^+$。

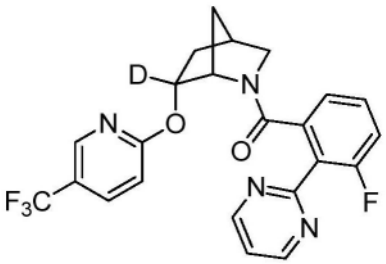
[0682] 步骤B:(1S,4R,6R)-N-(5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-6-胺•xHCl向步骤A的标题化合物(245mg,0.658mmol)的EtOAc(8mL)溶液中,加入4M HCl的二氧杂环己烷(0.82mL)溶液,并且将反应混合物在室温下搅拌过夜。将反应浓缩,以获得步骤B的标题化合物(179mg),其无需进一步纯化即可使用。$C_{12}H_{15}F_3N_4$的MS(ESI)质量计算值为272.1;m/z实测值为273.1[M+H]$^+$。

[0683] 步骤C:(6-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮。向步骤B的标题化合物(35mg)和中间体A-40(75mg,0.15mmol,42%纯度)的DMF(1.3mL)溶液中,加入DIPEA(0.13mL,0.77mmol)和HATU(54mg,0.14mmol),并且将反应混合物在室温下搅拌过夜。反应用MeOH稀释,并且并且使用Agilent制备方法X将粗制反应混合物直接经历纯化,以获得标题化合物(26mg)。MS(ESI):$C_{21}H_{21}F_3N_8O$的质量计算值为458.2;m/z实测值为459.2[M+H]$^+$。在Agilent 1100系列上,使用XBridge C18柱(5μm,100×4.6mm)获得分析型HPLC,移动相为10-100% ACN于20mM NH_4OH中,进行8分钟,然后在100%ACN下保持3分钟,流量为1mL/min(温度=30℃)。254nm下R_t=5.97分钟(主要旋光异构体)。

[0684] 实例84:(6-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮。

[0685] 

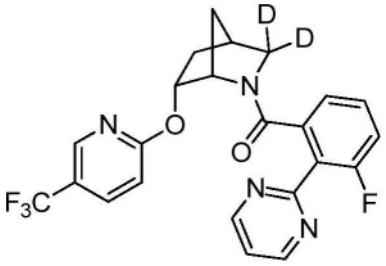
[0686] 实例85:(3-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-(6-^{2}H)-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[0687] 

[0688] 制备类似于实例27,其中用$NaBD_4$替代L-三仲丁基硼氢化锂,实施中间体B-5的还原。MS(ESI):$C_{23}H_{17}DF_4N_4O_2$的质量计算值为459.1;m/z实测值为460.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d_4,化合物呈现为旋光异构体的混合物(0.83:0.17),报导主要旋光异构体)δ8.91(d,J=5.0Hz,2H),8.19-8.13(m,1H),7.96(dd,J=8.7,2.6Hz,1H),7.50(t,J=5.0Hz,1H),7.18-7.13(m,1H),7.06-6.97(m,2H),6.88(dd,J=7.6,1.1Hz,1H),4.33-4.23(m,1H),3.27-3.24(m,2H),2.59-2.53(m,1H),2.30-2.21(m,1H),1.54(d,J=10.6Hz,1H),1.37(dd,J=13.5,3.6Hz,1H),1.01-0.91(m,1H)。

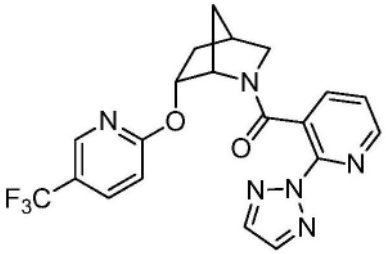
[0689] 实例86:(3-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)

氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]-(3-^{2}H,^{2}H)-庚-2-基)甲酮。

[0690] 

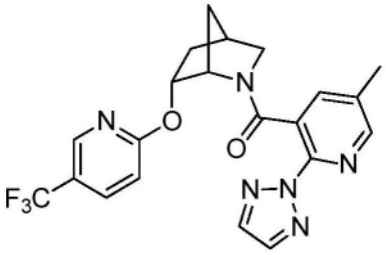
[0691] 制备类似于实例27,其中用甲醛-d_2替代甲醛,实施中间体B-1的Diels-Alder反应。MS(ESI):$C_{23}H_{16}D_2F_4N_4O_2$的质量计算值为460.1;m/z实测值为461.2$[M+H]^+$。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d,化合物呈现为旋光异构体的混合物(0.88:0.12),报导主要旋光异构体)δ8.86(d,J=4.9Hz,2H),8.15-8.09(m,1H),7.79(dd,J=8.8,2.5Hz,1H),7.30-7.27(m,1H),7.10-7.03(m,1H),6.96-6.86(m,2H),6.84(d,J=8.7Hz,1H),5.07(dt,J=10.1,3.3Hz,1H),4.31-4.19(m,1H),2.56-2.48(m,1H),2.27-2.12(m,1H),1.46-1.40(m,1H),1.36(dt,J=13.6,3.6Hz,1H),0.96-0.86(m,1H)。

[0692] 实例87:(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[0693] 

[0694] 制备类似于实例25,将中间体A-20以中间体A-39替代。MS(ESI):$C_{20}H_{17}F_3N_6O_2$的质量计算值为430.1;m/z实测值为431.2$[M+H]^+$。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4,化合物呈现为旋光异构体的混合物(0.88:0.12),报导主要旋光异构体)δ8.43(dd,J=4.8,1.8Hz,1H),8.18-8.11(m,1H),8.11-8.02(m,2H),7.95(dd,J=8.6,2.5Hz,1H),7.71-7.55(m,1H),7.12-6.90(m,2H),5.08(dt,J=10.1,3.2Hz,1H),4.01(s,1H),3.57(dt,J=11.1,3.2Hz,1H),3.35(dd,J=11.1,1.7Hz,1H),2.75-2.64(m,1H),2.37-2.24(m,1H),1.57(d,J=10.4Hz,1H),1.53-1.35(m,2H)。

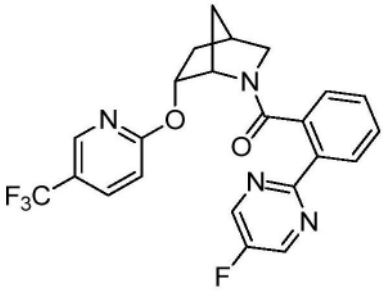
[0695] 实例88:(5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[0696] 

[0697] 制备类似于实例25,将中间体A-20以中间体A-38替代。MS(ESI):$C_{21}H_{19}F_3N_6O_2$的质量计算值为444.2;m/z实测值为445.2$[M+H]^+$。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d_4,化合物呈现为旋光异构体的混合物(0.90:0.10),报导主要旋光异构体)δ8.26-8.21(m,1H),8.19-8.14(m,

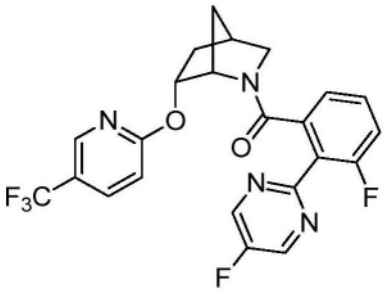
1H),8.05(s,2H),7.98(dd,J＝8.7,2.6Hz,1H),7.50-7.46(m,1H),6.99(d,J＝8.8Hz,1H),5.06(dt,J＝10.4,3.2Hz,1H),4.05-3.97(m,1H),3.54(dt,J＝11.0,3.2Hz,1H),3.35(dd,J＝11.1,1.6Hz,1H),2.68-2.62(m,1H),2.32-2.19(m,1H),2.08(s,3H),1.56(d,J＝10.7Hz,1H),1.47-1.35(m,2H)。

[0698] 实例89:(2-(5-氟嘧啶-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[0699] 

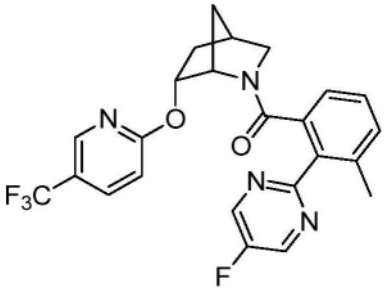
[0700] 制备类似于实例25,将中间体A-20以中间体A-34替代。MS(ESI):$C_{23}H_{18}F_4N_4O_2$的质量计算值为458.1;m/z实测值为459.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,甲醇-d_4,化合物呈现为旋光异构体的混合物(0.85:0.15),报导主要旋光异构体)δ8.85-8.80(m,2H),8.17(dd,J＝8.1,1.3Hz,1H),8.09-8.03(m,1H),7.95(dd,J＝8.8,2.6Hz,1H),7.39-7.31(m,1H),7.05-6.96(m,2H),6.92(td,J＝7.5,1.2Hz,1H),5.11(dt,J＝10.2,3.3Hz,1H),4.16-4.10(m,1H),3.61(dt,J＝10.9,3.2Hz,1H),3.35-3.33(m,1H),2.74-2.65(m,1H),2.36-2.26(m,1H),1.59-1.53(m,1H),1.46(dt,J＝13.4,3.7Hz,1H),1.41-1.32(m,1H)。

[0701] 实例90:(3-氟-2-(5-氟嘧啶-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[0702] 

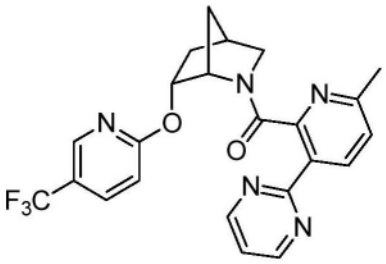
[0703] 制备类似于实例25,将中间体A-20以中间体A-35替代。MS(ESI):$C_{23}H_{17}F_5N_4O_2$的质量计算值为476.1;m/z实测值为477.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,甲醇-d_4,化合物呈现为旋光异构体的混合物(0.81:0.19),报导主要旋光异构体)δ8.88(d,J＝0.7Hz,2H),8.21-8.15(m,1H),7.96(dd,J＝8.8,2.6Hz,1H),7.19-7.13(m,1H),7.07-6.99(m,2H),6.91(dd,J＝7.6,0.9Hz,1H),5.17(dt,J＝10.2,3.3Hz,1H),4.31-4.21(m,1H),3.35-3.32(m,1H),3.27-3.23(m,1H),2.63-2.59(m,1H),2.32-2.25(m,1H),1.65-1.56(m,1H),1.39(dt,J＝13.6,3.6Hz,1H),1.20-1.05(m,1H)。

[0704] 实例91:(2-(5-氟嘧啶-2-基)-3-甲基苯基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[0705] 

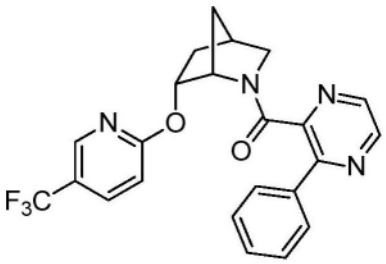
[0706] 制备类似于实例25,将中间体A-20以中间体A-36替代。MS(ESI):$C_{24}H_{20}F_4N_4O_2$的质量计算值为472.2;m/z实测值为473.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,甲醇-d_4,化合物呈现为旋光异构体的混合物(0.81:0.19),报导主要旋光异构体)δ8.85(d,J=0.8Hz,2H),8.21-8.10(m,1H),7.96(dd,J=8.8,2.6Hz,1H),7.25-7.18(m,1H),7.08-6.96(m,1H),6.96-6.79(m,2H),5.17(dt,J=10.2,3.3Hz,1H),4.33-4.23(m,1H),3.27-3.16(m,2H),2.58(s,1H),2.33-2.22(m,4H),1.62-1.56(m,1H),1.37(dt,J=13.5,3.6Hz,1H),1.21-1.02(m,1H)。

[0707] 实例92:(6-甲基-3-(嘧啶-2-基)吡啶-2-基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[0708] 

[0709] 制备类似于实例25,将中间体A-20以中间体A-41替代。MS(ESI):$C_{23}H_{20}F_3N_5O_2$的质量计算值为455.2;m/z实测值为456.2$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,甲醇-d_4,化合物呈现为旋光异构体的混合物(0.90:0.10),报导主要旋光异构体)δ8.87(d,J=4.9Hz,2H),8.47(d,J=8.2Hz,1H),8.05-7.99(m,1H),7.86(dd,J=8.8,2.5Hz,1H),7.42(t,J=4.9Hz,1H),7.22(d,J=8.2Hz,1H),6.91-6.87(m,1H),4.99(dt,J=10.3,3.4Hz,1H),4.32-4.25(m,1H),3.66(dt,J=10.9,3.2Hz,1H),3.39(dd,J=10.9,1.6Hz,1H),2.71-2.66(m,1H),2.33-2.24(m,1H),2.19(s,3H),1.62-1.54(m,1H),1.49(dt,J=13.4,3.7Hz,1H),1.44-1.32(m,1H)。

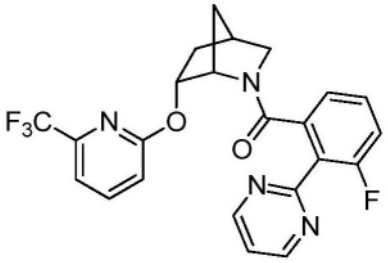
[0710] 实例93:(3-苯基吡嗪-2-基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[0711] 

[0712] 制备类似于实例25,将中间体A-20以中间体A-43替代。MS(ESI):$C_{23}H_{19}F_3N_4O_2$的质量计算值为440.1;m/z实测值为441.2$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,甲醇-d_4,化合物呈现为旋光异构体的混合物,报导主要旋光异构体)δ8.52(d,J=2.4Hz,1H),8.04-8.01(m,1H),7.93(d,J=2.5Hz,1H),7.89(dd,J=8.8,2.7Hz,1H),7.75-7.71(m,2H),7.56-7.53(m,3H),

6.91-6.84(m,1H),4.95(dt,J＝10.3,3.3Hz,1H),4.11-3.99(m,1H),3.38-3.34(m,2H),2.57-2.52(m,1H),2.27-2.12(m,1H),1.45-1.35(m,2H),0.68-0.59(m,1H)。

[0713] 实例94:(3-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((6-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

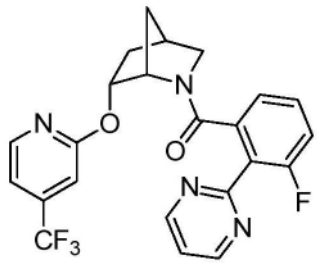
[0714] 

[0715] 步骤A:(1S,4R,6R)-6-((6-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-羧酸叔丁酯。向溶于DMF(1mL)中的中间体B-5(50mg,0.23mmol)中,加入NaH(19mg,0.47mmol,60％分散体于矿物油中)。5分钟后,用额外的DMF(1mL)清洗烧瓶壁溶液中,然后加入2-氟-6-(三氟甲基)吡啶(0.045mL,0.38mmol),并且将混合物在室温下搅拌过夜。将混合物用饱和NH_4Cl溶液淬灭,用EtOAc和H_2O稀释。水层用EtOAc提取(3X)。将合并的有机物用H_2O、5％LiCl水溶液、盐水洗涤,用Na_2SO_4干燥,过滤并且浓缩。经由硅胶色谱纯化(0-40％EtOAc的己烷溶液),获得澄清油状标题化合物(29mg,0.080mmol,34％)。$C_{17}H_{21}F_3N_2O_3$的MS(ESI)质量计算值为358.2;m/z实测值为303.1$[M+2H-tBu]^+$。

[0716] 步骤B:(1S,4R,6R)-6-((6-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚烷·xHCl向步骤A的标题化合物(28mg,0.078mmol)的EtOAc(1mL)溶液中,加入4M HCl的二氧杂环己烷(0.1mL)溶液。4h后,将反应浓缩以获得粉色固体状步骤B标题化合物(23mg),并且无需进一步纯化即可使用。$C_{12}H_{13}F_3N_2O$的MS(ESI)质量计算值为258.1;m/z实测值为259.1$[M+H]^+$。

[0717] 步骤C:(3-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((6-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。向步骤B的标题化合物(23mg)和中间体A-2(25mg,0.094mmol)的DMF(1.1mL)溶液中,加入DIPEA(81μL,0.47mmol)和HATU(33mg,0.086mmol),并且将反应混合物在室温下搅拌1h。将反应通过加入H_2O淬灭,并且将水层用EtOAc提取(3X)。将合并的有机物浓缩。使用Agilent制备方法X进行浓缩物的纯化,以获得标题化合物(15mg)。MS(ESI):$C_{23}H_{18}F_4N_4O_2$的质量计算值为458.1;m/z实测值为459.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,甲醇-d_4,化合物呈现为旋光异构体的混合物(0.84:0.16),报导主要的旋光异构体)δ8.89(d,J＝4.9Hz,2H),7.95-7.88(m,1H),7.48(t,J＝5.0Hz,1H),7.33(d,J＝7.5Hz,1H),7.17-7.10(m,2H),7.05-6.99(m,1H),6.86(dd,J＝7.9,1.0Hz,1H),5.12(dt,J＝10.2,3.3Hz,1H),4.29-4.25(m,1H),3.26(t,J＝3.0Hz,1H),3.25(s,1H),2.58(s,1H),2.32-2.24(m,1H),1.60(d,J＝10.1Hz,1H),1.38(dt,J＝13.5,3.6Hz,1H),1.11-1.05(m,1H)。

[0718] 实例95:(3-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((4-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

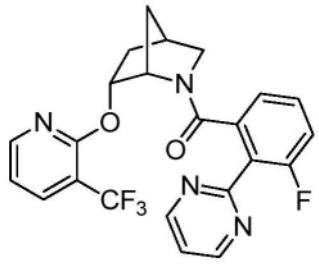
[0719] 

[0720] 步骤A:(1S,4R,6R)-6-((4-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-羧酸叔丁酯。向溶于DMF(3mL)中的中间体B-5(101mg,0.47mmol)中,加入NaH(38mg,0.95mmol,60%分散体于矿物油中)。5分钟后,用额外的DMF(1.0mL)清洗烧瓶壁,然后加入2-氯-4-(三氟甲基)吡啶(0.10mL,0.76mmol),并且将混合物加热至70℃。在70℃下加热3h后,将混合物冷却至室温,用饱和NH_4Cl溶液淬灭,用EtOAc和H_2O稀释。水层用EtOAc提取(3X)。将合并的有机物用H_2O、5%LiCl水溶液、盐水洗涤,用Na_2SO_4干燥,过滤并且浓缩。经由硅胶色谱纯化(0-40%EtOAc的己烷溶液),获得黄褐色固体状标题化合物(16mg,0.045mmol,10%)。$C_{17}H_{21}F_3N_2O_3$的MS(ESI)质量计算值为358.2;m/z实测值为359.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.34-8.23(m,1H),7.12-7.04(m,1H),7.01-6.92(m,1H),5.35(dt,J=10.1,3.2Hz,1H),4.56-4.49(m,1H),3.41(dt,J=9.5,3.1Hz,1H),3.27-3.17(m,1H),2.60-2.55(m,1H),2.28-2.16(m,1H),1.80-1.71(m,1H),1.68-1.62(m,1H),1.53-0.93(m,10H)。

[0721] 步骤B:(1S,4R,6R)-6-((4-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚烷·xHCl向步骤A的标题化合物(16mg,0.045mmol)的EtOAc(0.1mL)溶液中,加入4M HCl的二氧杂环己烷(0.1mL)溶液。3h后,将反应浓缩以获得步骤B的标题化合物(16mg),并且无需进一步纯化即可使用。$C_{12}H_{13}F_3N_2O$的MS(ESI)质量计算值为258.1;m/z实测值为259.2$[M+H]^+$。

[0722] 步骤C:(3-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((4-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。向步骤B的标题化合物(16mg)和中间体A-2(13mg,0.060mmol)的DMF(0.6mL)溶液中,加入DIPEA(56μL,0.33mmol)和HATU(23mg,0.060mmol),并且将反应混合物在室温下搅拌1h。将反应通过加入H_2O淬灭,并且将水层用EtOAc提取(3X)。将合并的有机物用H_2O、5%LiCl水溶液、盐水洗涤,用Na_2SO_4干燥,过滤并且浓缩。使用Agilent制备方法X进行浓缩物的纯化,以获得标题化合物(3.4mg)。MS(ESI):$C_{23}H_{18}F_4N_4O_2$的质量计算值为458.1;m/z实测值为459.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,甲醇-d_4,化合物呈现为旋光异构体的混合物(0.80:0.20),报导主要的旋光异构体)δ8.90(d,J=5.0Hz,2H),8.07(d,J=5.3Hz,1H),7.49(t,J=5.0Hz,1H),7.20-7.11(m,3H),7.03-6.97(m,1H),6.91-6.87(m,1H),5.16(dt,J=10.2,3.3Hz,1H),4.28-4.23(m,1H),3.28-3.24(m,2H),2.61-2.54(m,1H),2.32-2.20(m,1H),1.56(d,J=10.6Hz,1H),1.38(dt,J=13.6,3.6Hz,1H),1.04-0.96(m,1H)。

[0723] 实例96:(3-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

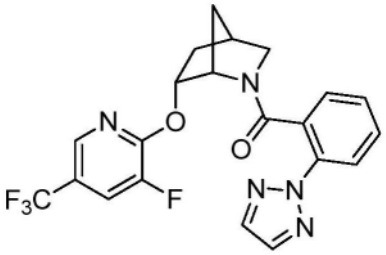
[0724] 

[0725] 步骤A:(1S,4R,6R)-6-((3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-羧酸叔丁酯。向溶于DMF(3mL)中的中间体B-5(101mg,0.47mmol)中,加入NaH(38mg,0.95mmol,60%分散体于矿物油中)。5分钟后,用额外的DMF(1mL)清洗烧瓶壁,然后加入2-氟-3-(三氟甲基)吡啶(0.10mL,0.76mmol),并且将混合物加热至70℃。在70℃下加热3h后,将混合物冷却至室温,用饱和NH_4Cl溶液淬灭,用EtOAc和H_2O稀释。水层用EtOAc提取(3X)。将合并的有机物用H_2O、5%LiCl水溶液、盐水洗涤,用Na_2SO_4干燥,过滤并且浓缩。经由硅胶色谱纯化(0-35%EtOAc的己烷溶液),获得白色固体状标题化合物(87mg,0.24mmol,51%)。$C_{17}H_{21}F_3N_2O_3$的MS(ESI)质量计算值为358.2;m/z实测值为303.1$[M+2H-tBu]^+$。^1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.35-8.25(m,1H),7.90-7.82(m,1H),6.96(dd,J=7.5,5.0Hz,1H),5.32(dt,J=10.1,3.1Hz,1H),4.64-4.58(m,1H),3.42(dt,J=9.5,3.1Hz,1H),3.15(d,J=9.5Hz,1H),2.61-2.56(m,1H),2.27-2.15(m,1H),1.76-1.66(m,2H),1.48(dt,J=13.5,3.5Hz,1H),1.08(s,9H)。

[0726] 步骤B:(1S,4R,6R)-6-((3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚烷·xHCl向步骤A的标题化合物(86mg,0.24mmol)的EtOAc(0.9mL)溶液中,加入4M HCl的二氧杂环己烷(3mL)溶液。2h后,将反应浓缩以获得步骤B的标题化合物(77mg),并且无需进一步纯化即可使用。$C_{12}H_{13}F_3N_2O$的MS(ESI)质量计算值为258.1;m/z实测值为259.1$[M+H]^+$。

[0727] 步骤C:(3-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。向步骤B的标题化合物(28mg)和中间体A-2(23mg,0.11mmol)的DMF(1mL)溶液中,加入DIPEA(98μL,0.57mmol)和HATU(40mg,0.11mmol),并且将反应混合物在室温下搅拌1h。将反应通过加入H_2O淬灭,并且将水层用EtOAc提取(3X)。将合并的有机物用H_2O、5%LiCl水溶液、盐水洗涤,用Na_2SO_4干燥,过滤并且浓缩。使用Agilent制备方法X进行浓缩物的纯化,以获得标题化合物(5.4mg)。MS(ESI):$C_{23}H_{18}F_4N_4O_2$的质量计算值为458.1;m/z实测值为459.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,甲醇-d_4,化合物呈现为旋光异构体的混合物(0.86:0.14),报导主要的旋光异构体)δ8.90(d,J=5.0Hz,2H),8.05-8.01(m,2H),7.49(t,J=5.0Hz,1H),7.17-7.11(m,1H),7.08-7.04(m,1H),6.96-6.90(m,1H),6.77(dd,J=7.6,1.1Hz,1H),5.20(dt,J=10.2,3.3Hz,1H),4.32-4.28(m,1H),3.29-3.26(m,1H),3.25-3.20(m,1H),2.60-2.54(m,1H),2.29-2.21(m,1H),1.53(d,J=10.4Hz,1H),1.40(dt,J=13.6,3.6Hz,1H),0.95-0.89(m,1H)。

[0728] 实例97:(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((3-氟-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

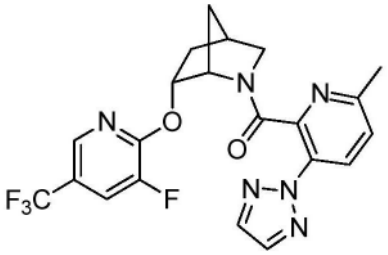
[0729] 

[0730] 步骤A:(1S,4R,6R)-6-((3-氟-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-羧酸叔丁酯。向溶于DMF(3mL)中的中间体B-5(70mg,0.33mmol)和2,3-二氟-5-(三氟甲基)吡啶(90mg,0.49mmol)中,加入NaH(18mg,0.46mmol,60%分散体于矿物油中),并且将反应混合物在室温下搅拌过夜,之后反应混合物的分析示出主要为原料。然后加入额外的2,3-二氟-5-(三氟甲基)吡啶(0.05mL),并且将反应混合物加热至70℃并且搅拌过夜,之后反应混合物的气氛下仍示出原料剩余。再次加入额外的2,3-二氟-5-(三氟甲基)吡啶(0.05mL),并且将反应混合物在70℃下再加热4.5小时,之后加入额外的2,3-二氟-5-(三氟甲基)吡啶(0.05mL),并且将反应搅拌过夜。之后分析仍示出不完全转化,然而将反应冷却至室温并且用H_2O淬灭。水层用EtOAc提取(3X),并且将合并的有机物用5%LiCl水溶液、盐水洗涤,用Na_2SO_4干燥,过滤并且浓缩。经由硅胶色谱纯化(0-25%EtOAc的己烷溶液),获得标题化合物。$C_{17}H_{20}F_4N_2O_3$的MS(ESI)质量计算值为376.1;m/z实测值为321.1[M+2H-tBu]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d,化合物呈现为旋光异构体的混合物(0.67:0.33),报导主要旋光异构体)δ8.21-8.18(m,1H),7.51(dd,J=9.5,2.1Hz,1H),5.37(dt,J=10.1,3.2Hz,1H),4.57-4.50(m,1H),3.41(dt,J=9.5,3.1Hz,1H),3.22(dd,J=9.5,1.4Hz,1H),2.62-2.57(m,1H),2.30-2.19(m,1H),1.77-1.73(m,1H),1.67-1.63(m,1H),1.48(dt,J=13.7,3.6Hz,1H),1.12(s,9H)。

[0731] 步骤B:(1S,4R,6R)-6-((3-氟-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚烷·xHCl向步骤A的标题化合物(130mg,0.345mmol)的EtOAc(1mL)溶液中,加入4M HCl的二氧杂环己烷(3mL)溶液,并且将反应混合物在室温下搅拌过夜。将反应浓缩,以获得黄色油状步骤B标题化合物(114mg),并且无需进一步纯化即可使用。$C_{12}H_{12}F_4N_2O$的MS(ESI)质量计算值为276.1;m/z实测值为277.1[M+H]$^+$。

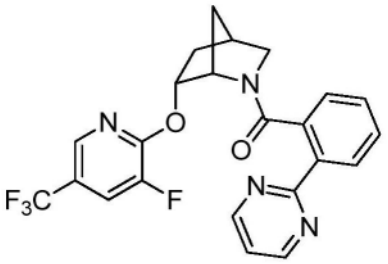
[0732] 步骤C:(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((3-氟-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。向步骤B的标题化合物(28.5mg)和中间体A-1(19mg,0.1mmol)的DMF(0.9mL)溶液中,加入DIPEA(0.13mL,0.73mmol)和HATU(38mg,0.1mmol),并且将反应混合物在室温下搅拌1h。将反应通过加入H_2O淬灭,并且将水层用EtOAc提取(3X)。将合并的有机物浓缩。使用Agilent制备方法X进行浓缩物的纯化,以获得标题化合物(18mg)。MS(ESI):$C_{21}H_{17}F_4N_5O_2$的质量计算值为447.1;m/z实测值为448.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d,化合物呈现为旋光异构体的混合物(0.81:0.19),报导主要旋光异构体)δ7.87(s,1H),7.81(s,2H),7.57-7.50(m,2H),7.37-7.30(m,2H),6.96(t,J=7.5Hz,1H),5.05(dt,J=10.1,3.4Hz,1H),4.03(s,1H),3.64(dt,J=11.0,3.2Hz,1H),3.42(dd,J=10.9,1.4Hz,1H),2.72-2.62(m,1H),2.36-2.20(m,1H),1.51-1.36(m,3H)。

[0733] 实例98:(1S,4R,6R)-6-((3-氟-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)(6-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)甲酮。

[0734] 

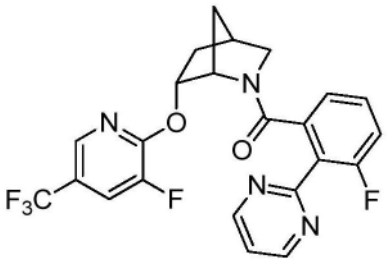
[0735] 制备类似于实例97，将中间体A-1以中间体A-40替代。MS(ESI)：$C_{21}H_{18}F_4N_6O_2$的质量计算值为462.1；m/z实测值为463.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz，氯仿-d，化合物呈现为旋光异构体的混合物(0.79:0.21)，报导主要旋光异构体)δ8.00(d,J＝8.4Hz,1H),7.81(s,2H),7.72-7.69(m,1H),7.39(dd,J＝9.4,2.1Hz,1H),7.07(d,J＝8.4Hz,1H),4.96(dt,J＝10.3,3.3Hz,1H),4.47-4.40(m,1H),3.72(dt,J＝11.0,3.2Hz,1H),3.48(dd,J＝11.0,1.4Hz,1H),2.72-2.64(m,1H),2.29-2.21(m,4H),1.66-1.61(m,1H),1.57-1.50(m,2H)。

[0736] 实例99：((1S,4R,6R)-6-((3-氟-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)(2-(嘧啶-2-基)苯基)甲酮。

[0737] 

[0738] 制备类似于实例97，将中间体A-1以中间体A-37替代。MS(ESI)：$C_{23}H_{18}F_4N_4O_2$的质量计算值为458.1；m/z实测值为459.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz，氯仿-d，化合物呈现为旋光异构体的混合物(0.81:0.19)，报导主要旋光异构体)δ8.79(d,J＝4.8Hz,2H),8.21-8.18(m,1H),7.89-7.84(m,1H),7.57-7.52(m,1H),7.36-7.29(m,1H),7.29-7.26(m,1H),7.20(t,J＝4.8Hz,1H),7.01(td,J＝7.5,1.3Hz,1H),5.06(dt,J＝10.0,3.3Hz,1H),4.17-4.11(m,1H),3.69(dt,J＝10.8,3.2Hz,1H),3.43(dd,J＝10.8,1.5Hz,1H),2.72-2.65(m,1H),2.37-2.23(m,1H),1.51-1.43(m,2H),1.42-1.30(m,1H)。

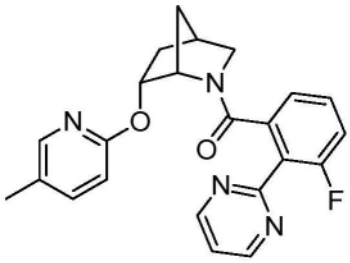
[0739] 实例100：(3-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((3-氟-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[0740] 

[0741] 制备类似于实例97，将中间体A-1以中间体A-2替代。MS(ESI)：$C_{23}H_{17}F_5N_4O_2$的质量计算值为476.1；m/z实测值为477.2$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz，氯仿-d，化合物呈现为旋光异构体的混合物(0.81:0.19)，报导主要旋光异构体)δ8.85(d,J＝4.8Hz,2H),8.00-7.94(m,1H),7.55(dd,J＝9.5,2.1Hz,1H),7.30-7.27(m,1H),7.19(dd,J＝7.1,1.7Hz,1H),7.13-

7.03(m,2H),5.10(dt,J＝10.0,3.3Hz,1H),4.31-4.24(m,1H),3.45-3.29(m,2H),2.65-2.53(m,1H),2.35-2.23(m,1H),1.48(d,J＝9.9Hz,1H),1.40(dt,J＝13.6,3.7Hz,1H),1.18-0.99(m,1H)。

[0742] 实例101:(3-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((5-甲基吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

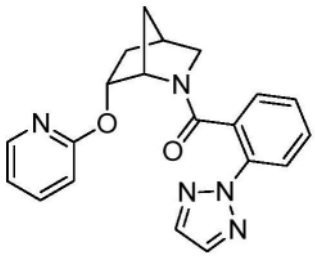
[0743] 

[0744] 步骤A:(1S,4R,6R)-6-((5-甲基吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-羧酸叔丁酯。向溶于DMF(3mL)中的中间体B-5(101mg,0.47mmol)中,加入NaH(38mg,0.95mmol,60%分散体于矿物油中)。5分钟后,用额外的DMF(1.0mL)清洗烧瓶壁,然后加入2-氯-5-甲基吡啶(0.08mL,0.76mmol),并且将混合物加热至70℃。在70℃下加热3h后,将混合物冷却至室温,用饱和NH_4Cl溶液淬灭,用EtOAc和H_2O稀释。水层用EtOAc提取(3X)。将合并的有机物用H_2O、5%LiCl水溶液、盐水洗涤,用Na_2SO_4干燥,过滤并且浓缩。经由硅胶色谱纯化(0-35%EtOAc的己烷溶液),获得白色固体状标题化合物(16mg,0.053mmol,11%)。$C_{17}H_{24}N_2O_3$的MS(ESI)质量计算值为304.2;m/z实测值为305.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,氯仿-d,化合物呈现为旋光异构体的混合物,报导主要旋光异构体)δ7.97-7.89(m,1H),7.37(dd,J＝8.4,2.5Hz,1H),6.61(d,J＝8.5Hz,1H),5.25(dt,J＝10.1,3.2Hz,1H),4.56-4.48(m,1H),3.38(dt,J＝9.5,3.1Hz,1H),3.19(d,J＝9.5Hz,1H),2.59-2.52(m,1H),2.23(s,3H),2.20-2.14(m,1H),1.76-1.68(m,1H),1.65-1.60(m,1H),1.35(dt,J＝13.4,3.6Hz,1H),1.14(s,9H)。

[0745] 步骤B:(1S,4R,6R)-6-((5-甲基吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚烷·xHCl向步骤A的标题化合物(16mg,0.053mmol)的EtOAc(0.1mL)溶液中,加入4M HCl的二氧杂环己烷(0.1mL)溶液。3h后,将反应浓缩以获得步骤B的标题化合物(15mg),并且无需进一步纯化即可使用。$C_{12}H_{16}N_2O$的MS(ESI)质量计算值为204.1;m/z实测值为205.2$[M+H]^+$。

[0746] 步骤C:(3-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((5-甲基吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。向步骤B的标题化合物(16mg)和中间体A-2(16mg,0.07mmol)的DMF(1mL)溶液中,加入DIPEA(69μL,0.40mmol)和HATU(28mg,0.073mmol),并且将反应混合物在室温下搅拌1h。将反应通过加入H_2O淬灭,并且将水层用EtOAc提取(3X)。将合并的有机物用H_2O、5%LiCl水溶液、盐水洗涤,用Na_2SO_4干燥,过滤并且浓缩。使用Agilent制备方法X进行浓缩物的纯化,以获得标题化合物(6mg)。MS(ESI):$C_{23}H_{21}FN_4O_2$的质量计算值为404.2;m/z实测值为405.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,甲醇-d_4,化合物呈现为旋光异构体的混合物(0.85:0.15),报导主要旋光异构体)δ8.89(d,J＝4.9Hz,2H),7.69-7.65(m,1H),7.52(dd,J＝8.4,2.5Hz,1H),7.48(t,J＝4.9Hz,1H),7.21-7.14(m,1H),7.07-7.00(m,1H),6.92(dd,J＝7.6,1.1Hz,1H),6.74(d,J＝8.4Hz,1H),5.02(dt,J＝10.1,3.3Hz,1H),4.25-4.19(m,1H),3.26-3.18(m,2H),2.57-2.53(m,1H),2.25(s,3H),2.24-2.19(m,1H),1.56-1.51(m,1H),1.34-1.28(m,1H),1.08-1.02(m,1H)。

[0747] 实例102:(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-(吡啶-2-基氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[0748] 

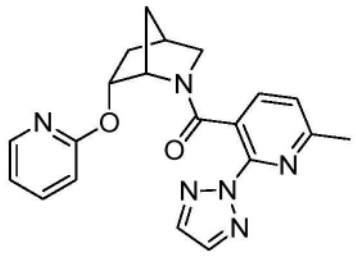
[0749] 步骤A:(1S,4R,6R)-6-(吡啶-2-基氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-羧酸叔丁酯。向溶于DMF(5mL)中的中间体B-5(150mg,0.70mmol)中,加入NaH(37mg,0.91mmol,60%分散体于矿物油中)。5分钟后,用额外的DMF(1mL)清洗烧瓶壁,然后加入2-氟吡啶(0.10mL,1.13mmol),并且将混合物加热至70℃。在70℃下加热7h后,将混合物冷却至室温,用饱和NH_4Cl溶液淬灭,用EtOAc和H_2O稀释。水层用EtOAc提取(3X)。将合并的有机物用H_2O、5%LiCl水溶液、盐水洗涤,用Na_2SO_4干燥,过滤并且浓缩。经由硅胶色谱纯化(0-30%EtOAc的己烷溶液),获得无色固体状标题化合物(73mg,0.25mmol,36%)。$C_{16}H_{22}N_2O_3$的MS(ESI)质量计算值为290.2;m/z实测值为291.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,氯仿-d,化合物呈现为旋光异构体的混合物,报导主要旋光异构体)δ8.11(ddd,J=5.1,2.0,0.8Hz,1H),7.59-7.50(m,1H),6.89-6.80(m,1H),6.70(dt,J=8.4,0.9Hz,1H),5.29(dt,J=10.1,3.2Hz,1H),4.61-4.49(m,1H),3.39(dt,J=9.5,3.1Hz,1H),3.20(dd,J=9.5,1.3Hz,1H),2.59-2.50(m,1H),2.26-2.15(m,1H),1.76-1.69(m,1H),1.67-1.63(m,1H),1.38(dt,J=13.3,3.6Hz,1H),1.12(s,9H)。

[0750] 步骤B:(1S,4R,6R)-6-(吡啶-2-基氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚烷·xHCl向步骤A的标题化合物(73mg,0.25mmol)的EtOAc(1mL)溶液中,加入4M HCl的二氧杂环己烷(4mL)溶液,并且将反应混合物搅拌过夜。然后将反应浓缩以获得步骤B的标题化合物(68mg),并且无需进一步纯化即可使用。$C_{11}H_{14}N_2O$的MS(ESI)质量计算值为190.1;m/z实测值为191.1$[M+H]^+$。

[0751] 步骤C:(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-(吡啶-2-基氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。向步骤B的标题化合物(23mg)和中间体A-1(18mg,0.094mmol)的DMF(1mL)溶液中,加入DIPEA(0.17mL,0.99mmol)和HATU(36mg,0.094mmol),并且将反应混合物在室温下搅拌1h。将反应通过加入H_2O淬灭,并且将水层用EtOAc提取(3X)。将合并的有机物用H_2O、5%LiCl水溶液、盐水洗涤,用Na_2SO_4干燥,过滤并且浓缩。使用Agilent制备方法X进行浓缩物的纯化,以获得标题化合物(22mg)。MS(ESI):$C_{20}H_{19}N_5O_2$的质量计算值为361.2;m/z实测值为362.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,氯仿-d,化合物呈现为旋光异构体的混合物(0.90:0.10),报导主要旋光异构体)δ7.84(dd,J=8.3,1.2Hz,1H),7.82-7.77(m,3H),7.60-7.54(m,1H),7.36-7.28(m,1H),7.16(dd,J=7.8,1.5Hz,1H),6.88(td,J=7.6,1.2Hz,1H),6.82-6.77(m,1H),6.74(d,J=8.3Hz,1H),5.03(dt,J=10.3,3.2Hz,1H),4.06-3.97(m,1H),3.60(dt,J=10.9,3.3Hz,1H),3.39(dd,J=10.8,1.4Hz,1H),2.68-2.56(m,1H),2.27-2.13(m,1H),1.48-1.31(m,3H)。

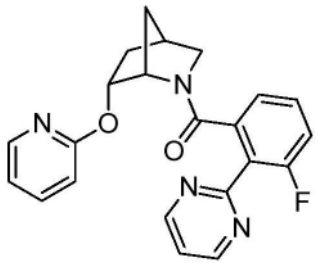
[0752] 实例103:(6-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)((1S,4R,6R)-6-(吡啶-

2-基氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[0753] 

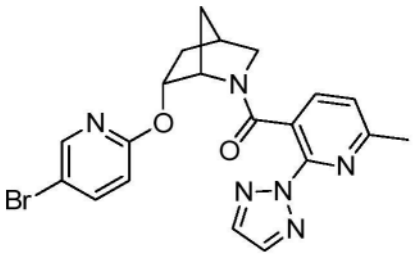
[0754] 制备类似于实例102,将中间体A-1以中间体A-3替代。MS(ESI):$C_{20}H_{20}N_6O_2$的质量计算值为376.2;m/z实测值为377.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,氯仿-d,化合物呈现为旋光异构体的混合物(0.92:0.08),报导主要旋光异构体)δ7.86(s,2H),7.82-7.78(m,1H),7.60-7.54(m,1H),7.40(d,J=7.7Hz,1H),6.85-6.79(m,1H),6.74-6.64(m,2H),4.98(dt,J=10.1,3.2Hz,1H),4.05-3.97(m,1H),3.61(dt,J=10.9,3.2Hz,1H),3.40(dd,J=10.8,1.4Hz,1H),2.65-2.59(m,1H),2.56(s,3H),2.25-2.15(m,1H),1.48-1.33(m,3H)。

[0755] 实例104:(3-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-(吡啶-2-基氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[0756] 

[0757] 制备类似于实例102,将中间体A-1以中间体A-2替代。MS(ESI):$C_{22}H_{19}FN_4O_2$的质量计算值为390.1;m/z实测值为391.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,氯仿-d,化合物呈现为旋光异构体的混合物(0.89:0.11),报导主要旋光异构体)δ8.84(d,J=4.9Hz,2H),7.92-7.85(m,1H),7.63-7.56(m,1H),7.28-7.24(m,2H),7.09-6.96(m,2H),6.85-6.80(m,1H),6.76(dt,J=8.3,0.9Hz,1H),5.10(dt,J=10.0,3.3Hz,1H),4.26-4.15(m,1H),3.34-3.30(m,2H),2.59-2.48(m,1H),2.27-2.15(m,1H),1.45(d,J=11.0Hz,1H),1.32(dt,J=13.4,3.6Hz,1H),1.13-1.01(m,1H)。

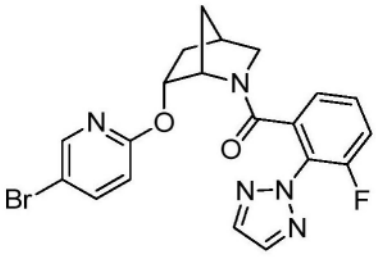
[0758] 实例105:((1S,4R,6R)-6-((5-溴吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)(6-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)甲酮。

[0759] 

[0760] 制备类似于实例47,将中间体A-6以中间体A-3替代。MS(ESI):$C_{20}H_{19}BrN_6O_2$的质量计算值为454.1;m/z实测值为455.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,氯仿-d,化合物呈现为旋光异构体的混合物(0.93:0.07),报导主要旋光异构体)δ7.87(s,2H),7.76(d,J=2.6Hz,1H),7.64(dd,J=8.7,2.6Hz,1H),7.29(d,J=7.8Hz,1H),6.69(d,J=7.7Hz,1H),6.62(d,J=8.7Hz,

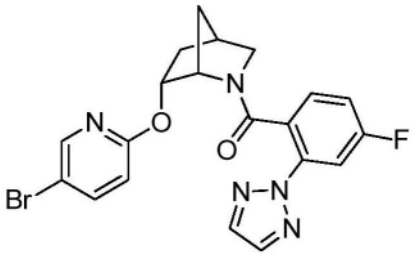
1H),4.83(dt,J＝10.3,3.3Hz,1H),4.05-3.94(m,1H),3.59(dt,J＝11.0,3.2Hz,1H),3.38(d,J＝11.0Hz,1H),2.66-2.56(m,4H),2.23-2.10(m,1H),1.44-1.33(m,2H),1.32-1.23(m,1H)。

[0761] 实例106:((1S,4R,6R)-6-((5-溴吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)(3-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)甲酮。

[0762] 

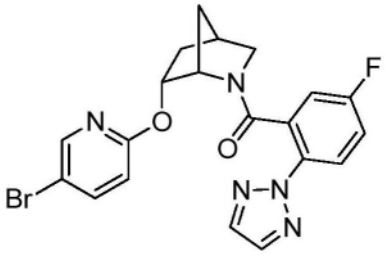
[0763] 制备类似于实例47,将中间体A-6以中间体A-16替代。MS(ESI):$C_{20}H_{17}BrFN_5O_2$的质量计算值为457.1;m/z实测值为458.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,氯仿-d,化合物呈现为旋光异构体的混合物(0.90:0.10),报导主要旋光异构体)δ7.87(s,2H),7.85(dd,J＝2.6,0.7Hz,1H),7.66(dd,J＝8.7,2.5Hz,1H),7.24-7.17(m,1H),7.07-6.98(m,1H),6.91(dt,J＝7.7,1.2Hz,1H),6.66(dd,J＝8.8,0.7Hz,1H),4.95(dt,J＝10.1,3.3Hz,1H),4.19-4.10(m,1H),3.35-3.30(m,2H),2.60-2.49(m,1H),2.24-2.12(m,1H),1.48-1.41(m,1H),1.31(dt,J＝13.5,3.6Hz,1H),1.21-1.09(m,1H)。

[0764] 实例107:((1S,4R,6R)-6-((5-溴吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)(4-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)甲酮。

[0765] 

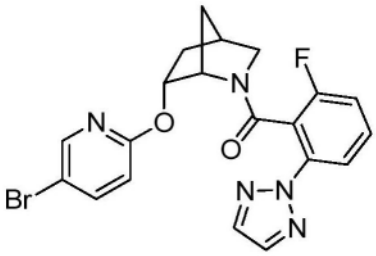
[0766] 制备类似于实例47,将中间体A-6以中间体A-12替代。MS(ESI):$C_{20}H_{17}BrFN_5O_2$的质量计算值为457.1;m/z实测值为458.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,氯仿-d,化合物呈现为旋光异构体的混合物(0.89:0.11),报导主要旋光异构体)δ7.85(d,J＝2.6Hz,1H),7.82(s,2H),7.71-7.61(m,2H),7.05(dd,J＝8.5,5.9Hz,1H),6.68-6.58(m,2H),4.91(dt,J＝10.1,3.3Hz,1H),4.00(s,1H),3.61(dt,J＝10.9,3.3Hz,1H),3.38(dd,J＝10.9,1.4Hz,1H),2.69-2.59(m,1H),2.26-2.14(m,1H),1.47-1.25(m,3H)。

[0767] 实例108:((1S,4R,6R)-6-((5-溴吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)(5-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)甲酮。

[0768] 

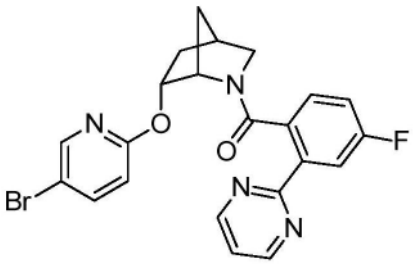
[0769] 制备类似于实例47，将中间体A-6以中间体A-10替代。MS(ESI)：$C_{20}H_{17}BrFN_5O_2$的质量计算值为457.1；m/z实测值为458.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz，氯仿-d，化合物呈现为旋光异构体的混合物(0.91:0.09)，报导主要旋光异构体)δ7.84-7.81(m,2H)，7.80(s,2H)，7.68(dd,J＝8.8,2.6Hz,1H)，7.07(ddd,J＝9.0,7.6,2.9Hz,1H)，6.81(dd,J＝8.1,2.9Hz,1H)，6.66(d,J＝8.8Hz,1H)，4.90(dt,J＝10.2,3.4Hz,1H)，4.04-4.00(m,1H)，3.56(dt,J＝11.0,3.2Hz,1H)，3.37(dd,J＝11.0,1.5Hz,1H)，2.65-2.57(m,1H)，2.25-2.13(m,1H)，1.50-1.32(m,2H)，1.32-1.23(m,1H)。

[0770] 实例109：((1S,4R,6R)-6-((5-溴吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)(2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)甲酮。

[0771] 

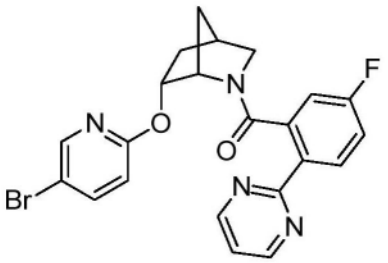
[0772] 制备类似于实例47，将中间体A-6以中间体A-11替代。MS(ESI)：$C_{20}H_{17}BrFN_5O_2$的质量计算值为457.1；m/z实测值为458.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz，氯仿-d，化合物呈现为旋光异构体的混合物(0.88:0.12)，报导主要旋光异构体)δ7.83(s,2H)，7.79-7.76(m,1H)，7.75(dt,J＝8.2,1.0Hz,1H)，7.63(dd,J＝8.8,2.5Hz,1H)，7.39-7.31(m,1H)，6.76-6.66(m,2H)，4.85(dt,J＝10.1,3.4Hz,1H)，4.01-3.92(m,1H)，3.62(dt,J＝10.9,3.2Hz,1H)，3.42(dd,J＝10.9,1.5Hz,1H)，2.64-2.58(m,1H)，2.24-2.14(m,1H)，1.42-1.31(m,2H)，1.30-1.17(m,1H)。

[0773] 实例110：((1S,4R,6R)-6-((5-溴吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)(4-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)甲酮。

[0774] 

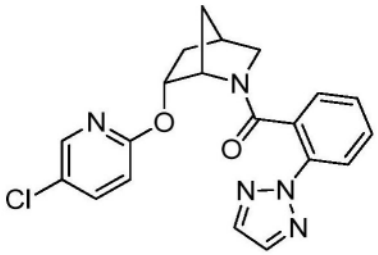
[0775] 制备类似于实例47，将中间体A-6以中间体A-23替代。MS(ESI)：$C_{22}H_{18}BrFN_4O_2$的质量计算值为468.1；m/z实测值为469.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz，氯仿-d，氯仿-d，化合物呈现为旋光异构体的混合物(0.88:0.12)，报导主要旋光异构体)δ8.79(d,J＝4.9Hz,2H)，7.93(dd,J＝10.0,2.7Hz,1H)，7.86(dd,J＝2.6,0.6Hz,1H)，7.67(dd,J＝8.8,2.6Hz,1H)，7.22(t,J＝4.9Hz,1H)，7.04(dd,J＝8.4,5.6Hz,1H)，6.70-6.64(m,2H)，4.93(dt,J＝10.1,3.3Hz,1H)，4.09-4.04(m,1H)，3.63(dt,J＝10.9,3.1Hz,1H)，3.43-3.34(m,1H)，2.66-2.59(m,1H)，2.26-2.15(m,1H)，1.46-1.33(m,2H)，1.31-1.23(m,1H)。

[0776] 实例111：((1S,4R,6R)-6-((5-溴吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)(5-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)甲酮。

[0777] 

[0778] 制备类似于实例47，将中间体A-6以中间体A-7替代。MS(ESI)：$C_{22}H_{18}BrFN_4O_2$的质量计算值为468.1；m/z实测值为469.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz，氯仿-d，化合物呈现为旋光异构体的混合物(0.90:0.10)，报导主要旋光异构体)δ8.76(d，J＝4.9Hz，2H)，8.23(dd，J＝8.8，5.6Hz，1H)，7.83(dd，J＝2.6，0.7Hz，1H)，7.68(dd，J＝8.8，2.6Hz，1H)，7.18(t，J＝4.9Hz，1H)，7.08-7.02(m，1H)，6.81(dd，J＝8.6，2.7Hz，1H)，6.68(d，J＝8.8Hz，1H)，4.93(dt，J＝10.0，3.3Hz，1H)，4.14-4.06(m，1H)，3.64(dt，J＝10.9，3.2Hz，1H)，3.40(dd，J＝10.7，1.5Hz，1H)，2.69-2.61(m，1H)，2.30-2.15(m，1H)，1.47-1.35(m，2H)，1.34-1.24(m，1H)。

[0779] 实例112：(2-(2H-1，2，3-三唑-2-基)苯基)((1S，4R，6R)-6-((5-氯吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[0780] 

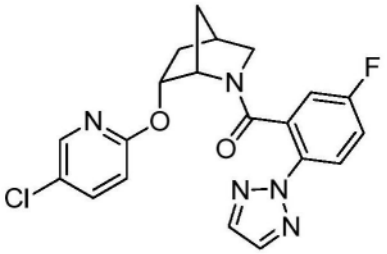
[0781] 步骤A：(1S，4R，6R)-6-((5-氯吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-羧酸叔丁酯。向溶于DMF(5mL)中的中间体B-5(150mg，0.70mmol)中，加入NaH(37mg，0.91mmol，60％分散体于矿物油中)。5分钟后，用额外的DMF(1mL)清洗烧瓶壁，然后加入5-氯-2-氟吡啶(0.11mL，1.13mmol)，并且将混合物加热至70℃。在70℃下加热7h后，将混合物冷却至室温，用饱和NH_4Cl溶液淬灭，用EtOAc和H_2O稀释。水层用EtOAc提取(3X)。将合并的有机物用H_2O、5％LiCl水溶液、盐水洗涤，用Na_2SO_4干燥，过滤并且浓缩。经由硅胶色谱纯化(0-25％EtOAc的己烷溶液)，获得无色固体状标题化合物(149mg，0.46mmol，65％)。$C_{16}H_{21}ClN_2O_3$的MS(ESI)质量计算值为324.1；m/z实测值为325.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz，氯仿-d，化合物呈现为旋光异构体的混合物，仅报导主要的旋光异构体)δ8.06(d，J＝2.6Hz，1H)，7.51(dd，J＝8.8，2.7Hz，1H)，6.66(d，J＝8.7Hz，1H)，5.22(dt，J＝10.1，3.2Hz，1H)，4.52-4.49(m，1H)，3.38(dt，J＝9.6，3.1Hz，1H)，3.18(dd，J＝9.5，1.3Hz，1H)，2.58-2.54(m，1H)，2.23-2.12(m，1H)，1.75-1.68(m，1H)，1.64-1.59(m，1H)，1.36(dt，J＝13.4，3.6Hz，1H)，1.15(s，9H)。

[0782] 步骤B：(1S，4R，6R)-6-((5-氯吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚烷·xHCl向步骤A的标题化合物(149mg，0.46mmol)的EtOAc(1mL)溶液中，加入4M HCl的二氧杂环己烷(4mL)溶液，并且将反应混合物在室温下搅拌3h。然后将反应浓缩以获得无色固体状步骤B标题化合物(129mg)，并且无需进一步纯化即可使用。$C_{11}H_{13}ClN_2O$的MS(ESI)质量计算值为224.1；m/z实测值为225.1$[M+H]^+$。

[0783] 步骤C：(2-(2H-1，2，3-三唑-2-基)苯基)((1S，4R，6R)-6-((5-氯吡啶-2-基)氧

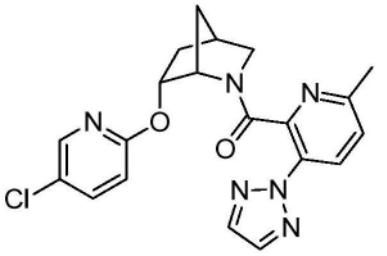
基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。向步骤B的标题化合物(32mg)和中间体A-1(25mg,0.14mmol)的DMF(1mL)溶液中,加入DIPEA(0.25mL,1.5mmol)和HATU(51mg,0.135mmol),并且将反应混合物在室温下搅拌1h。将反应通过加入H_2O淬灭,并且将水层用EtOAc提取(3X)。将合并的有机物浓缩。使用Agilent制备方法X进行浓缩物的纯化,以获得标题化合物(34mg)。MS(ESI):$C_{20}H_{18}ClN_5O_2$的质量计算值为395.1;m/z实测值为396.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,氯仿-d,化合物呈现为旋光异构体的混合物(0.89:0.11),报导主要旋光异构体)δ7.85(dd,J=8.2,1.1Hz,1H),7.81(s,2H),7.67(d,J=2.6Hz,1H),7.53(dd,J=8.8,2.7Hz,1H),7.40-7.34(m,1H),7.07(dd,J=7.6,1.5Hz,1H),6.91(td,J=7.5,1.2Hz,1H),6.69(d,J=8.8Hz,1H),4.90(dt,J=10.1,3.3Hz,1H),4.07-3.97(m,1H),3.59(dt,J=10.9,3.2Hz,1H),3.38(dd,J=10.8,1.4Hz,1H),2.65-2.56(m,1H),2.26-2.12(m,1H),1.42-1.34(m,2H),1.31-1.23(m,1H)。

[0784] 实例113:((1S,4R,6R)-6-((5-氯吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)(5-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)甲酮。

[0785] 

[0786] 制备类似于实例112,将中间体A-1以中间体A-10替代。MS(ESI):$C_{20}H_{17}ClFN_5O_2$的质量计算值为413.1;m/z实测值为414.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,氯仿-d,化合物呈现为旋光异构体的混合物(0.92:0.08),报导主要旋光异构体)δ7.85-7.79(m,3H),7.72(d,J=2.7Hz,1H),7.56(dd,J=8.8,2.7Hz,1H),7.11-7.01(m,1H),6.81(dd,J=8.2,2.9Hz,1H),6.70(d,J=8.7Hz,1H),4.91(dt,J=10.1,3.4Hz,1H),4.11-3.98(m,1H),3.56(dt,J=10.9,3.2Hz,1H),3.37(dd,J=10.9,1.5Hz,1H),2.68-2.56(m,1H),2.26-2.13(m,1H),1.47-1.32(m,2H),1.32-1.22(m,1H)。

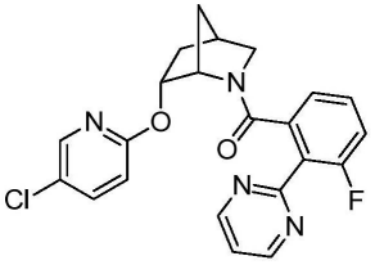
[0787] 实例114:((1S,4R,6R)-6-((5-氯吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)(6-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)甲酮。

[0788] 

[0789] 制备类似于实例112,将中间体A-1以中间体A-40替代。MS(ESI):$C_{20}H_{19}ClN_6O_2$的质量计算值为410.1;m/z实测值为411.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,氯仿-d,化合物呈现为旋光异构体的混合物(0.88:0.12),报导主要旋光异构体)δ8.04(d,J=8.4Hz,1H),7.83(s,2H),7.61(d,J=2.7Hz,1H),7.44(dd,J=8.8,2.7Hz,1H),7.14(d,J=8.4Hz,1H),6.70(d,J=8.8Hz,1H),4.83(dt,J=10.2,3.3Hz,1H),4.22-4.14(m,1H),3.65(dt,J=10.9,3.2Hz,

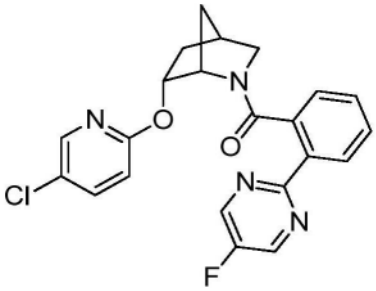
1H),3.43(dd,J＝11.0,1.4Hz,1H),2.63-2.58(m,1H),2.29(s,3H),2.23-2.13(m,1H),1.48-1.32(m,3H)。

[0790] 实例115:((1S,4R,6R)-6-((5-氯吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)(3-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)甲酮。

[0791] 

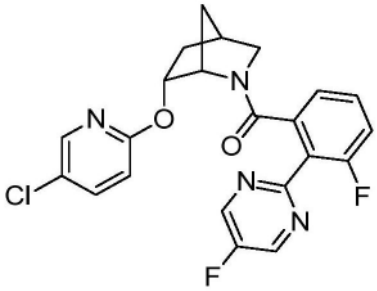
[0792] 制备类似于实例112,将中间体A-1以中间体A-2替代。MS(ESI):$C_{22}H_{18}ClFN_4O_2$的质量计算值为424.1;m/z实测值为425.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,甲醇-d_4,化合物呈现为旋光异构体的混合物(0.84:0.16),报导主要旋光异构体)δ8.90(d,J＝4.9Hz,2H),7.80(d,J＝2.8Hz,1H),7.69(dd,J＝8.8,2.7Hz,1H),7.49(t,J＝5.0Hz,1H),7.26-7.18(m,1H),7.14-7.05(m,1H),6.95-6.81(m,2H),5.02(dt,J＝10.1,3.3Hz,1H),4.29-4.20(m,1H),3.28-3.17(m,2H),2.59-2.50(m,1H),2.29-2.17(m,1H),1.52(d,J＝10.6Hz,1H),1.33(dt,J＝13.5,3.6Hz,1H),1.04-0.89(m,1H)。

[0793] 实例116:((1S,4R,6R)-6-((5-氯吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)(2-(5-氟嘧啶-2-基)苯基)甲酮。

[0794] 

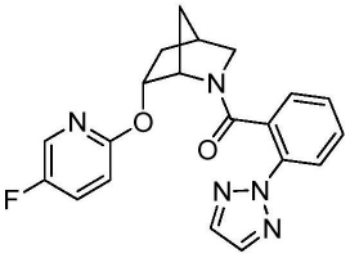
[0795] 制备类似于实例112,将中间体A-1以中间体A-34替代。MS(ESI):$C_{22}H_{18}ClFN_4O_2$的质量计算值为424.1;m/z实测值为425.2$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,甲醇-d_4,化合物呈现为旋光异构体的混合物(0.88:0.12),报导主要旋光异构体)δ8.81(d,J＝0.6Hz,2H),8.21-8.15(m,1H),7.73-7.67(m,2H),7.44-7.39(m,1H),7.02-6.99(m,2H),6.85(d,J＝8.7Hz,1H),5.00(dt,J＝10.2,3.3Hz,1H),4.13-4.06(m,1H),3.60(dt,J＝11.0,3.2Hz,1H),3.34-3.32(m,1H),2.71-2.64(m,1H),2.31-2.22(m,1H),1.58-1.50(m,1H),1.41(dt,J＝13.3,3.6Hz,1H),1.38-1.33(m,1H)。

[0796] 实例117:((1S,4R,6R)-6-((5-氯吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)(3-氟-2-(5-氟嘧啶-2-基)苯基)甲酮。

[0797] 

[0798] 制备类似于实例112，将中间体A-1以中间体A-35替代。MS(ESI)：$C_{22}H_{17}ClF_2N_4O_2$的质量计算值为442.1；m/z实测值为443.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz，甲醇-d_4，化合物呈现为旋光异构体的混合物(0.82:0.18)，报导主要旋光异构体)δ8.87(d,J＝0.7Hz,2H)，7.82(dd,J＝2.7,0.7Hz,1H)，7.70(dd,J＝8.8,2.7Hz,1H)，7.24-7.18(m,1H)，7.13-7.06(m,1H)，6.93(dd,J＝7.6,1.4Hz,1H)，6.87(dd,J＝8.8,0.7Hz,1H)，5.06(dt,J＝10.1,3.3Hz,1H)，4.26-4.20(m,1H)，3.26-3.20(m,1H)，2.61-2.57(m,1H)，2.31-2.22(m,1H)，1.61-1.55(m,1H)，1.35(dt,J＝13.5,3.6Hz,1H)，1.17-1.09(m,1H)。1H包埋于溶剂峰下。

[0799] 实例118：(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((5-氟吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[0800] 

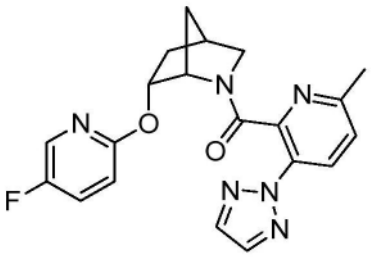
[0801] 步骤A：(1S,4R,6R)-6-((5-氟吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-羧酸叔丁酯。向溶于DMF(3mL)中的中间体B-5(200mg，0.94mmol)中，加入NaH(41mg，1.03mmol，60％分散体于矿物油中)。5分钟后，用额外的DMF(1mL)清洗烧瓶壁，然后加入2,5-二氟吡啶(0.11mL，1.22mmol)，并且将混合物加热至60℃。在60℃下加热3h后，将混合物冷却至室温，用饱和NH_4Cl溶液淬灭，用EtOAc和H_2O稀释。水层用EtOAc提取(3X)。将合并的有机物用H_2O、5％LiCl水溶液、盐水洗涤，用Na_2SO_4干燥，过滤并且浓缩。经由硅胶色谱纯化(0-30％EtOAc的己烷溶液)，获得无色固体状标题化合物(193mg，0.63mmol，67％)。$C_{16}H_{21}FN_2O_3$的MS(ESI)质量计算值为308.2；m/z实测值为309.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz，氯仿-d，化合物呈现为旋光异构体的混合物，仅报导主要的旋光异构体)δ7.95(d,J＝3.1Hz,1H)，7.37-7.30(m,1H)，6.67(dd,J＝9.0,3.6Hz,1H)，5.21(dt,J＝10.2,3.2Hz,1H)，4.53-4.50(m,1H)，3.39(dt,J＝9.6,3.1Hz,1H)，3.19(dd,J＝9.5,1.4Hz,1H)，2.58-2.53(m,1H)，2.24-2.12(m,1H)，1.77-1.69(m,1H)，1.64-1.59(m,1H)，1.36(dt,J＝13.4,3.6Hz,1H)，1.15(s,9H)。

[0802] 步骤B：(1S,4R,6R)-6-((5-氟吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚烷·xHCl向步骤A的标题化合物(193mg，0.63mmol)的EtOAc(1mL)溶液中，加入4M HCl的二氧杂环己烷(4mL)溶液，并且将反应混合物在室温下搅拌2h。将反应浓缩，以获得灰白色固体状步骤B标题化合物(182mg)，并且无需进一步纯化即可使用。$C_{11}H_{13}FN_2O$的MS(ESI)质量计算值为208.1；m/z实测值为209.1$[M+H]^+$。

[0803] 步骤C：(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((5-氟吡啶-2-基)氧

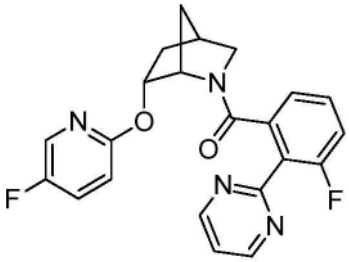
基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。向步骤B的标题化合物(32mg)和中间体A-1(27mg,0.13mmol)的DMF(1mL)溶液中,加入DIPEA(0.1mL,0.58mmol)和HATU(48mg,0.13mmol),并且将反应混合物在室温下搅拌1h。将反应通过加入H_2O淬灭,并且将水层用EtOAc提取(3X)。将合并的有机物浓缩。使用Agilent制备方法X进行浓缩物的纯化,以获得标题化合物(31mg)。MS(ESI):$C_{20}H_{18}FN_5O_2$的质量计算值为379.1;m/z实测值为380.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,氯仿-d,化合物呈现为旋光异构体的混合物(0.88:0.12),报导主要旋光异构体)δ7.85(dd,J=8.2,1.1Hz,1H),7.81(s,2H),7.60(d,J=3.1Hz,1H),7.39-7.31(m,2H),7.12(dd,J=7.7,1.5Hz,1H),6.92(td,J=7.6,1.2Hz,1H),6.70(dd,J=9.0,3.6Hz,1H),4.91(dt,J=10.1,3.3Hz,1H),4.04-3.95(m,1H),3.59(dt,J=10.9,3.2Hz,1H),3.38(dd,J=11.0,1.4Hz,1H),2.65-2.58(m,1H),2.24-2.13(m,1H),1.44-1.20(m,3H)。

[0804] 实例119:((1S,4R,6R)-6-((5-氟吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)(6-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)甲酮。

[0805] 

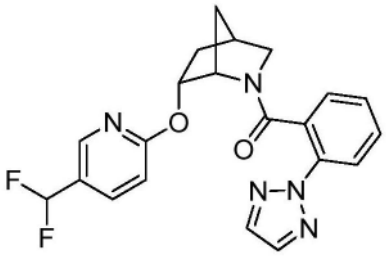
[0806] 制备类似于实例118,将中间体A-1以中间体A-40替代。MS(ESI):$C_{20}H_{19}FN_6O_2$的质量计算值为394.2;m/z实测值为395.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,氯仿-d,化合物呈现为旋光异构体的混合物(0.88:0.12),报导主要旋光异构体)δ8.03(d,J=8.4Hz,1H),7.82(s,2H),7.53(d,J=3.1Hz,1H),7.29-7.22(m,1H),7.13(d,J=8.4Hz,1H),6.71(dd,J=9.0,3.7Hz,1H),4.84(dt,J=10.3,3.2Hz,1H),4.19-4.15(m,1H),3.65(dt,J=11.0,3.2Hz,1H),3.44(dd,J=10.8,1.4Hz,1H),2.63-2.58(m,1H),2.30(s,3H),2.23-2.13(m,1H),1.47-1.33(m,3H)。

[0807] 实例120:(3-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((5-氟吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[0808] 

[0809] 制备类似于实例118,将中间体A-1以中间体A-2替代。MS(ESI):$C_{22}H_{18}F_2N_4O_2$的质量计算值为408.1;m/z实测值为409.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,氯仿-d,化合物呈现为旋光异构体的混合物(0.89:0.11),报导主要旋光异构体)δ8.85(d,J=4.9Hz,2H),7.70(d,J=3.1Hz,1H),7.40-7.32(m,1H),7.28-7.27(m,1H),7.15-7.05(m,1H),7.06-6.94(m,2H),6.72(dd,J=9.0,3.6Hz,1H),4.98(dt,J=10.0,3.3Hz,1H),4.26-4.15(m,1H),3.35-3.26(m,2H),2.60-2.48(m,1H),2.25-2.14(m,1H),1.42(d,J=10.3Hz,1H),1.30(dt,J=13.4,3.5Hz,1H),1.00-0.92(m,1H)。

[0810] 实例121：(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((5-(二氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[0811] 

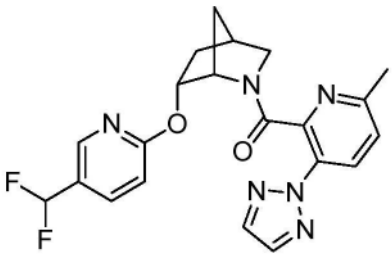
[0812] 步骤A：(1S,4R,6R)-6-((5-(二氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-羧酸叔丁酯。向溶于DMF(3mL)中的中间体B-5(200mg,0.94mmol)中，加入NaH(41mg,1.03mmol,60％分散体于矿物油中)。5分钟后，用额外的DMF(1.0mL)清洗烧瓶壁，然后加入2-氯-5-(二氟甲基)吡啶(0.15mL,1.22mmol)，并且将混合物加热至60℃。在60℃下加热3h后，将混合物冷却至室温，用饱和NH_4Cl溶液淬灭，用EtOAc和H_2O稀释。水层用EtOAc提取(3X)。将合并的有机物用H_2O、5％LiCl水溶液、盐水洗涤，用Na_2SO_4干燥，过滤并且浓缩。经由硅胶色谱纯化(0-20％EtOAc的己烷溶液)，获得无色固体状标题化合物(76mg,0.22mmol,24％)。$C_{17}H_{22}F_2N_2O_3$的MS(ESI)质量计算值为340.2;m/z实测值为341.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,氯仿-d,化合物呈现为旋光异构体的混合物，仅报导主要的旋光异构体)δ8.27-8.23(m,1H),7.72(dd,J＝8.7,2.5Hz,1H),6.83-6.46(m,2H),5.32(dt,J＝10.1,3.2Hz,1H),4.57-4.52(m,1H),3.40(dt,J＝9.6,3.1Hz,1H),3.20(dd,J＝9.5,1.3Hz,1H),2.61-2.55(m,1H),2.26-2.15(m,1H),1.77-1.71(m,1H),1.67-1.60(m,1H),1.40(dt,J＝13.5,3.8Hz,1H),1.12(s,9H)。

[0813] 步骤B：(1S,4R,6R)-6-((5-(二氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚烷·xHCl向步骤A的标题化合物(76mg,0.22mmol)的EtOAc(4mL)溶液中，加入4M HCl的二氧杂环己烷(1mL)溶液，并且将反应混合物在室温下搅拌2h。将反应浓缩，以获得灰白色固体状步骤B标题化合物(74mg)，并且无需进一步纯化即可使用。$C_{12}H_{14}F_2N_2O$的MS(ESI)质量计算值为240.1;m/z实测值为241.1$[M+H]^+$。

[0814] 步骤C：(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((5-(二氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。向步骤B的标题化合物(24mg)和中间体A-1(20mg,0.095mmol)的DMF(1mL)溶液中，加入DIPEA(0.1mL,0.58mmol)和HATU(36mg,0.095mmol)，并且将反应混合物在室温下搅拌1h。将反应通过加入H_2O淬灭，并且将水层用EtOAc提取(3X)。将合并的有机物用H_2O、5％LiCl水溶液、盐水洗涤，用Na_2SO_4干燥，过滤并且浓缩。使用Agilent制备方法X进行浓缩物的纯化，以获得标题化合物(29mg)。MS(ESI)：$C_{21}H_{19}F_2N_5O_2$的质量计算值为411.2;m/z实测值为412.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,氯仿-d,化合物呈现为旋光异构体的混合物(0.89:0.11)，报导主要旋光异构体)δ7.88-7.85(m,1H),7.83(dd,J＝8.3,1.1Hz,1H),7.81(s,2H),7.77-7.70(m,1H),7.34-7.28(m,1H),7.05(dd,J＝7.6,1.5Hz,1H),6.85-6.79(m,2H),6.60(t,J＝56.0Hz,1H),5.00(dt,J＝10.2,3.3Hz,1H),4.09-3.99(m,1H),3.60(dt,J＝11.0,3.2Hz,1H),3.40(dd,J＝10.9,1.4Hz,1H),2.66-2.56(m,1H),2.28-2.13(m,1H),1.44-1.35(m,2H),1.33-1.25(m,1H)。

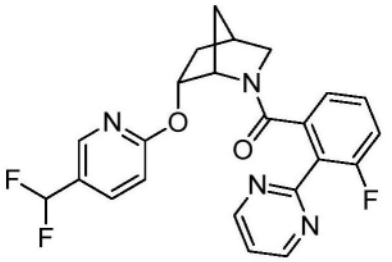
[0815] 实例122：((1S,4R,6R)-6-((5-(二氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]

庚-2-基)(6-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)甲酮。

[0816] 

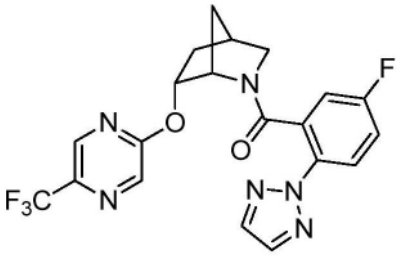
[0817] 制备类似于实例121,将中间体A-1以中间体A-40替代。MS(ESI):$C_{21}H_{20}F_2N_6O_2$的质量计算值为426.2;m/z实测值为427.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,氯仿-d,化合物呈现为旋光异构体的混合物(0.86:0.14),报导主要旋光异构体)δ8.01(d,J=8.4Hz,1H),7.87-7.81(m,3H),7.64(dd,J=8.7,2.4Hz,1H),7.06(d,J=8.4Hz,1H),6.81(d,J=8.6Hz,1H),6.57(t,J=56.0Hz,1H),4.95(dt,J=10.4,3.3Hz,1H),4.25-4.17(m,1H),3.67(dt,J=11.0,3.2Hz,1H),3.46(dd,J=11.0,1.4Hz,1H),2.68-2.61(m,1H),2.27-2.16(m,4H),1.50-1.40(m,3H)。

[0818] 实例123:((1S,4R,6R)-6-((5-(二氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)(3-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)甲酮。

[0819] 

[0820] 制备类似于实例121,将中间体A-1以中间体A-2替代。MS(ESI):$C_{23}H_{19}F_3N_4O_2$的质量计算值为440.1;m/z实测值为441.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,氯仿-d,化合物呈现为旋光异构体的混合物(0.88:0.12),报导主要旋光异构体)δ8.85(d,J=4.9Hz,2H),7.98-7.92(m,1H),7.75(dd,J=8.6,2.4Hz,1H),7.29-7.26(m,1H),7.09-7.02(m,1H),6.96-6.88(m,2H),6.83(d,J=8.6Hz,1H),6.61(t,J=55.9Hz,1H),5.07(dt,J=10.1,3.3Hz,1H),4.27-4.20(m,1H),3.35-3.28(m,2H),2.59-2.51(m,1H),2.25-2.12(m,1H),1.43(d,J=10.3Hz,1H),1.35(dt,J=13.5,3.5Hz,1H),1.01-0.89(m,1H)。

[0821] 实例124:(5-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[0822] 

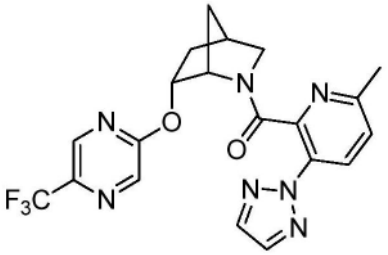
[0823] 步骤A:(1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-羧酸叔丁酯。向溶于DMF(5mL)中的中间体B-5(125mg,0.59mmol)中,加入NaH(47mg,1.17mmol,60%分散体于矿物油中)。5分钟后,用额外的DMF(1mL)清洗烧瓶壁溶液中,然后

加入2-氯-5-(三氟甲基)吡嗪(0.12mL,0.94mmol),并且将反应混合物在室温下搅拌过夜。然后,将混合物用饱和NH_4Cl溶液淬灭,用EtOAc和H_2O稀释。水层用EtOAc提取(3X)。将合并的有机物用H_2O、5%LiCl水溶液、盐水洗涤,用Na_2SO_4干燥,过滤并且浓缩。经由硅胶色谱纯化(0-40%EtOAc的己烷溶液),获得无色固体状标题化合物(89mg,0.25mmol,42%)。$C_{16}H_{20}F_3N_3O_3$的MS(ESI)质量计算值为359.2;m/z实测值为304.0$[M+2H-tBu]^+$。^1H NMR(500MHz,甲醇-d_4)δ8.60(s,1H),8.35-8.26(m,1H),5.49-5.39(m,1H),4.59-4.53(m,1H),3.39(dt,J=9.6,3.2Hz,1H),3.15(d,J=9.5Hz,1H),2.67-2.62(m,1H),2.37-2.22(m,1H),1.80-1.73(m,3H),1.08(s,9H)。

[0824] 步骤B:(1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚烷·xHCl向步骤A的标题化合物(89mg,0.25mmol)的EtOAc(3mL)溶液中,加入4M HCl的二氧杂环己烷(0.3mL)溶液,并且将反应混合物在室温下搅拌过夜。将反应浓缩,以获得黄色油状步骤B标题化合物(80mg),并且无需进一步纯化即可使用。$C_{11}H_{12}F_3N_3O$的MS(ESI)质量计算值为259.1;m/z实测值为260.1$[M+H]^+$。

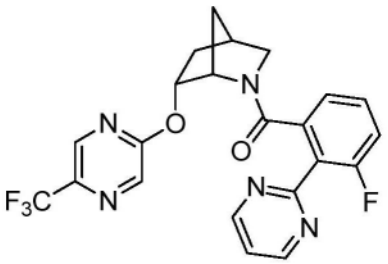
[0825] 步骤C:(5-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。向步骤B的标题化合物(24mg)和中间体A-10(20mg,0.097mmol)的DMF(1mL)溶液中,加入DIPEA(84μL,0.49mmol)和HATU(34mg,0.089mmol),并且将反应混合物在室温下搅拌过夜。将反应通过加入H_2O淬灭,并且将水层用EtOAc提取(3X)。将合并的有机物用H_2O、5%LiCl水溶液、盐水洗涤,用Na_2SO_4干燥,过滤并且浓缩。使用Gilson制备方法X进行浓缩物的纯化,以获得标题化合物(17mg)。MS(ESI):$C_{20}H_{16}F_4N_6O_2$的质量计算值为448.1;m/z实测值为449.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,甲醇-d_4,化合物呈现为旋光异构体的混合物(0.83:0.17),报导主要旋光异构体)δ8.40(s,1H),8.23(s,1H),7.96(s,2H),7.90(dd,J=9.0,4.7Hz,1H),7.22-7.14(m,1H),6.87(d,J=8.1Hz,1H),5.10(dt,J=10.2,3.3Hz,1H),4.02(s,1H),3.52(dt,J=10.9,3.3Hz,1H),3.35(dd,J=11.1,1.6Hz,1H),2.71-2.63(m,1H),2.35-2.24(m,1H),1.59-1.51(m,1H),1.49(dt,J=13.5,3.7Hz,1H),1.46-1.21(m,1H)。

[0826] 实例125:(6-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[0827] 

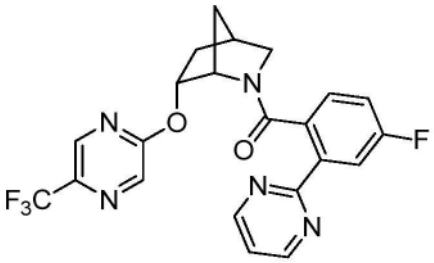
[0828] 制备类似于实例124,将中间体A-10以中间体A-40替代。MS(ESI):$C_{20}H_{18}F_3N_7O_2$的质量计算值为445.1;m/z实测值为446.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,甲醇-d_4,化合物呈现为旋光异构体的混合物(0.90:0.10),报导主要旋光异构体)δ8.28(d,J=1.3Hz,1H),8.19-8.14(m,2H),8.00(s,2H),7.29(d,J=8.5Hz,1H),5.08(dt,J=10.4,3.2Hz,1H),4.25-4.20(m,1H),3.61(dt,J=11.0,3.2Hz,1H),3.41(dd,J=11.0,1.6Hz,1H),2.75-2.67(m,1H),2.36-2.27(m,1H),2.22(s,3H),1.66-1.59(m,1H),1.60-1.49(m,2H)。

[0829] 实例126:(3-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[0830] 

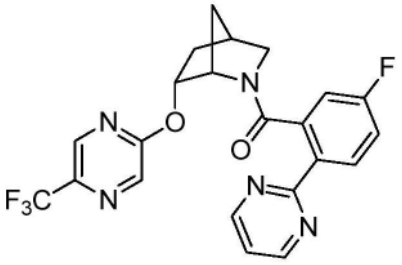
[0831] 制备类似于实例124,将中间体A-10以中间体A-2替代。MS(ESI):$C_{22}H_{17}F_4N_5O_2$的质量计算值为459.1;m/z实测值为460.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,甲醇-d_4,化合物呈现为旋光异构体的混合物(0.76:0.24),报导主要旋光异构体)δ8.91(d,J=5.0Hz,2H),8.42(d,J=1.3Hz,1H),8.26-8.23(m,1H),7.50(t,J=5.0Hz,1H),7.21-7.15(m,1H),7.07-7.00(m,1H),6.95(dd,J=7.6,1.2Hz,1H),5.14(dt,J=10.2,3.3Hz,1H),4.33-4.24(m,1H),3.29-3.27(m,2H),2.63-2.56(m,1H),2.34-2.25(m,1H),1.56(d,J=11.1Hz,1H),1.44(dt,J=13.7,3.6Hz,1H),1.05-0.91(m,1H)。

[0832] 实例127:(4-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[0833] 

[0834] 制备类似于实例124,将中间体A-10以中间体A-23替代。MS(ESI):$C_{22}H_{17}F_4N_5O_2$的质量计算值为459.1;m/z实测值为460.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,甲醇-d_4,化合物呈现为旋光异构体的混合物(0.80:0.20),报导主要旋光异构体)δ8.88(d,J=4.9Hz,2H),8.40(s,1H),8.20(s,1H),7.92(dd,J=10.1,2.7Hz,1H),7.46-7.41(m,1H),7.08(dd,J=8.4,5.5Hz,1H),6.66(td,J=8.2,2.7Hz,1H),5.09(dt,J=10.2,3.3Hz,1H),4.11(s,1H),3.60(dt,J=11.0,3.2Hz,1H),3.36(dd,J=11.0,1.6Hz,1H),2.74-2.65(m,1H),2.35-2.27(m,1H),1.56-1.47(m,2H),1.35-1.27(m,1H)。

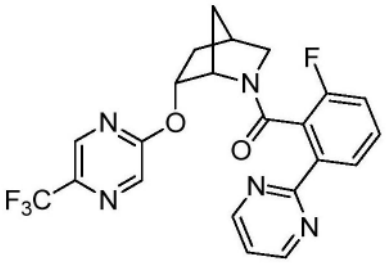
[0835] 实例128:(5-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[0836] 

[0837] 制备类似于实例124,将中间体A-10以中间体A-7替代。MS(ESI):$C_{22}H_{17}F_4N_5O_2$的质

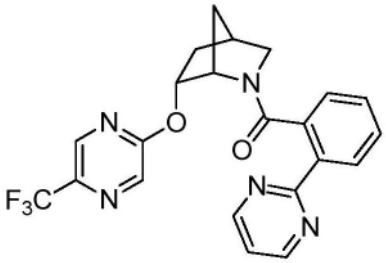
量计算值为459.1;m/z实测值为460.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d_4,化合物呈现为旋光异构体的混合物(0.85:0.15),报导主要旋光异构体)δ8.85(d,J=4.9Hz,2H),8.40(s,1H),8.26(dd,J=8.8,5.5Hz,1H),8.22(s,1H),7.39(t,J=4.9Hz,1H),7.15-7.09(m,1H),6.78(dd,J=8.6,2.7Hz,1H),5.11(dt,J=10.2,3.4Hz,1H),4.14(s,1H),3.61(dt,J=11.0,3.2Hz,1H),3.36(dd,J=10.9,1.6Hz,1H),2.74-2.66(m,1H),2.36-2.26(m,1H),1.58-1.54(m,1H),1.52(dt,J=13.6,3.6Hz,1H),1.40-1.33(m,1H)。

[0838] 实例129:(2-氟-6-(嘧啶-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[0839] 

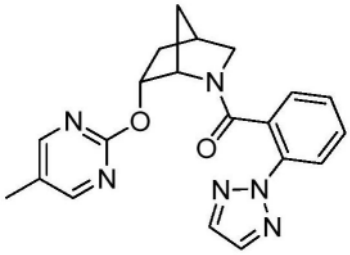
[0840] 制备类似于实例124,将中间体A-10以中间体A-6替代。MS(ESI):$C_{22}H_{17}F_4N_5O_2$的质量计算值为459.1;m/z实测值为460.0[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d_4,化合物呈现为旋光异构体的混合物(0.74:0.26),报导主要旋光异构体)δ8.88(d,J=4.9Hz,2H),8.35-8.33(m,1H),8.17-8.12(m,2H),7.43(t,J=4.9Hz,1H),7.41-7.35(m,1H),6.70-6.64(m,1H),5.07(dt,J=10.2,3.4Hz,1H),4.13-4.10(m,1H),3.64(dt,J=11.0,3.2Hz,1H),3.39(dd,J=11.0,1.6Hz,1H),2.72-2.68(m,1H),2.36-2.27(m,1H),1.87-1.83(m,1H),1.55-1.53(m,1H),1.32-1.25(m,1H)。

[0841] 实例130:(2-(嘧啶-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[0842] 

[0843] 制备类似于实例124,将中间体A-10以中间体A-37替代。MS(ESI):$C_{22}H_{18}F_3N_5O_2$的质量计算值为441.1;m/z实测值为442.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d_4,化合物呈现为旋光异构体的混合物(0.85:0.15),报导主要旋光异构体)δ8.86(d,J=4.9Hz,2H),8.38(s,1H),8.16(dd,J=8.0,1.2Hz,1H),8.11(s,1H),7.44-7.33(m,2H),7.01(dd,J=7.7,1.4Hz,1H),6.91(t,J=7.5,1.3Hz,1H),5.08(dt,J=10.2,3.3Hz,1H),4.12(s,1H),3.58(dt,J=10.9,3.2Hz,1H),3.37(dd,J=10.9,1.6Hz,1H),2.73-2.66(m,1H),2.35-2.22(m,1H),1.56-1.48(m,2H),1.28-1.21(m,1H)。

[0844] 实例131:(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((5-甲基嘧啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

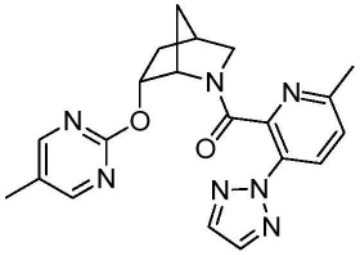
[0845] 

[0846] 步骤A:(1S,4R,6R)-6-((5-甲基嘧啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-羧酸叔丁酯。向溶于DMF(2mL)中的中间体B-5(106mg,0.497mmol)和2-氯-5-甲基嘧啶(93mg,0.72mmol)中,加入NaH(40mg,0.99mmol,60%分散体于矿物油中),并且将反应混合物在室温下搅拌2h。然后将混合物用H_2O淬灭,用EtOAc稀释,并且将水层用EtOAc提取(3X)。将合并的有机物用H_2O、5%LiCl水溶液、盐水洗涤,用Na_2SO_4干燥,过滤并且浓缩。经由硅胶色谱(0-60%EtOAc的己烷溶液)进行浓缩物的纯化,获得无色固体状标题化合物(129mg,0.422mmol,85%)。$C_{16}H_{23}N_3O_3$的MS(ESI)质量计算值为305.2;m/z实测值为306.2$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,氯仿-d,化合物呈现为旋光异构体的混合物(0.68:0.32),报导主要旋光异构体)δ8.29(s,2H),5.22-5.14(m,1H),4.59-4.51(m,1H),3.37(dt,J=9.5,3.1Hz,1H),3.20(dd,J=9.4,1.4Hz,1H),2.55-2.51(m,1H),2.21(s,3H),2.17-2.11(m,1H),1.69-1.67(m,1H),1.63-1.59(m,1H),1.54-1.47(m,1H),1.07(s,9H)。

[0847] 步骤B:(1S,4R,6R)-6-((5-甲基嘧啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚烷·xHCl向步骤A的标题化合物(129mg,0.422mmol)的EtOAc(2mL)溶液中,加入4M HCl的二氧杂环己烷(4mL)溶液,并且将反应混合物在室温下搅拌1h。将反应浓缩,以获得无色固体状步骤B标题化合物(147mg),并且无需进一步纯化即可使用。$C_{11}H_{15}N_3O$的MS(ESI)质量计算值为205.1;m/z实测值为206.1$[M+H]^+$。

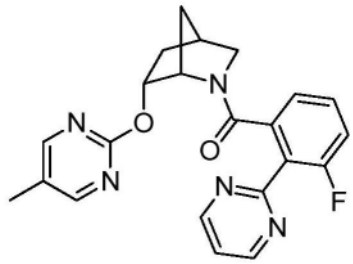
[0848] 步骤C:(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((5-甲基嘧啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。向步骤B的标题化合物(34mg)和中间体A-1(29mg,0.16mmol)的DMF(0.8mL)溶液中,加入DIPEA(0.1mL,0.58mmol)和HATU(59mg,0.16mmol),并且将反应混合物在室温下搅拌6h。将反应通过加入H_2O淬灭,并且将水层用EtOAc提取(3X)。将合并的有机物用H_2O、5%LiCl水溶液、盐水洗涤,用Na_2SO_4干燥,过滤并且浓缩。使用Agilent制备方法X进行浓缩物的纯化,以获得标题化合物(20mg)。MS(ESI):$C_{20}H_{20}N_6O_2$的质量计算值为376.2;m/z实测值为377.2$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,氯仿-d,化合物呈现为旋光异构体的混合物(0.78:0.22),报导主要旋光异构体)δ8.11(s,2H),7.83(dd,J=8.2,1.1Hz,1H),7.80(s,2H),7.30-7.26(m,1H),7.20(dd,J=7.7,1.5Hz,1H),6.82(t,J=7.6Hz,1H),4.92(dt,J=10.2,3.3Hz,1H),4.15-3.99(m,1H),3.62(dt,J=10.9,3.2Hz,1H),3.41(d,J=10.8Hz,1H),2.65-2.60(m,1H),2.24-2.20(m,4H),1.53(dt,J=13.5,3.4Hz,1H),1.41(d,J=3.2Hz,2H)。

[0849] 实例132:(6-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)((1S,4R,6R)-6-((5-甲基嘧啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[0850] 

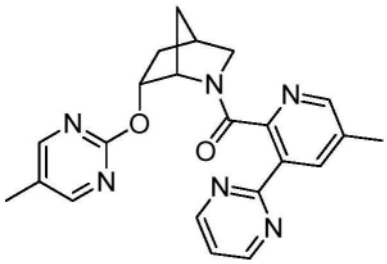
[0851] 制备类似于实例131，将中间体A-1以中间体A-40替代。MS(ESI)：$C_{20}H_{21}N_7O_2$的质量计算值为391.2；m/z实测值为392.2$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz，氯仿-d，化合物呈现为旋光异构体的混合物(0.74:0.26)，报导主要旋光异构体)δ8.04(d，J＝8.4Hz，1H)，8.03(d，J＝0.9Hz，2H)，7.80(s，2H)，7.07(d，J＝8.4Hz，1H)，4.81(dt，J＝10.3，3.4Hz，1H)，4.38-4.29(m，1H)，3.72(dt，J＝10.9，3.2Hz，1H)，3.46(dd，J＝10.9，1.5Hz，1H)，2.67-2.65(m，1H)，2.25(s，3H)，2.24-2.19(m，1H)，2.16(s，3H)，1.66-1.61(m，1H)，1.57-1.52(m，1H)，1.51-1.47(m，1H)。

[0852] 实例133：(3-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)((1S，4R，6R)-6-((5-甲基嘧啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[0853] 

[0854] 制备类似于实例131，将中间体A-1以中间体A-2替代。MS(ESI)：$C_{22}H_{20}FN_5O_2$的质量计算值为405.2；m/z实测值为406.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz，氯仿-d，化合物呈现为旋光异构体的混合物(0.75:0.25)，报导主要旋光异构体)δ8.83(d，J＝4.9Hz，2H)，8.18(d，J＝0.9Hz，2H)，7.26-7.24(m，1H)，7.08(dd，J＝7.5，1.2Hz，1H)，7.05-7.00(m，1H)，6.95-6.91(m，1H)，5.00(dt，J＝10.2，3.3Hz，1H)，4.31-4.22(m，1H)，3.36-3.32(m，2H)，2.61-2.50(m，1H)，2.22(s，3H)，1.52-1.41(m，2H)，1.12-1.07(m，1H)。1H包埋于水峰下。

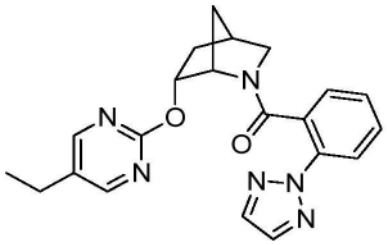
[0855] 实例134：(5-甲基-3-(嘧啶-2-基)吡啶-2-基)((1S，4R，6R)-6-((5-甲基嘧啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[0856] 

[0857] 制备类似于实例131，将中间体A-1以中间体A-47替代。MS(ESI)：$C_{22}H_{22}N_6O_2$的质量计算值为402.2；m/z实测值为403.2$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz，氯仿-d，化合物呈现为旋光异构体的混合物(0.60:0.40)，报导主要旋光异构体)δ8.76(d，J＝4.8Hz，2H)，8.28(dd，J＝2.2，0.8Hz，1H)，8.03(d，J＝0.9Hz，2H)，7.81(dd，J＝2.2，0.8Hz，1H)，7.19(t，J＝4.8Hz，1H)，

4.88(dt,J＝10.3,3.4Hz,1H),4.45-4.38(m,1H),3.76(dt,J＝10.8,3.2Hz,1H),3.45(dd,J＝10.7,1.4Hz,1H),2.72-2.64(m,1H),2.31(s,3H),2.20(s,3H),1.74-1.53(m,3H)。1H包埋于溶剂。

[0858] 实例135:(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((5-乙基嘧啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

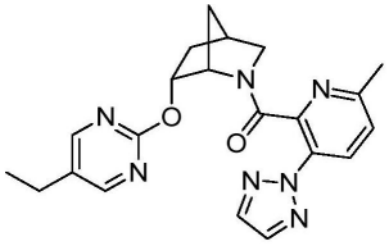
[0859] 

[0860] 步骤A:(1S,4R,6R)-6-((5-乙基嘧啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-羧酸叔丁酯。向溶于DMF(4mL)中的中间体B-5(120mg,0.563mmol)和2-氯-5-乙基嘧啶(128mg,0.9mmol)中,加入NaH(29mg,0.73mmol,60%分散体于矿物油中),并且将混合物在室温下搅拌1h。将反应混合物用H_2O淬灭,用EtOAc稀释,并且将水层用EtOAc提取(3X)。将合并的有机物用H_2O、5%LiCl水溶液、盐水洗涤,用Na_2SO_4干燥,过滤并且浓缩。经由硅胶色谱(0-50%EtOAc的己烷溶液)进行浓缩物的纯化,获得无色固体状标题化合物(160mg,0.501mmol,89%)。$C_{17}H_{25}N_3O_3$的MS(ESI)质量计算值为319.2;m/z实测值为320.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,氯仿-d,化合物呈现为旋光异构体的混合物,仅报导主要的旋光异构体)δ8.34(s,2H),5.21(dt,J＝10.3,3.4Hz,1H),4.60-4.55(m,1H),3.40(dt,J＝9.5,3.1Hz,1H),3.23(dd,J＝9.5,1.4Hz,1H),2.61-2.55(m,3H),2.22-2.15(m,1H),1.75-1.69(m,1H),1.65-1.62(m,1H),1.55(dt,J＝13.5,3.8Hz,1H),1.25-1.22(m,3H),1.09(s,9H)。

[0861] 步骤B:(1S,4R,6R)-6-((5-乙基嘧啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚烷·xHCl向步骤A的标题化合物(160mg,0.501mmol)的EtOAc(1.5mL)溶液中,加入4M HCl的二氧杂环己烷(4mL)溶液,并且将反应混合物在室温下搅拌1h。然后将反应浓缩以获得无色固体状步骤B标题化合物(148mg),并且无需进一步纯化即可使用。$C_{12}H_{17}N_3O$的MS(ESI)质量计算值为219.1;m/z实测值为220.1$[M+H]^+$。

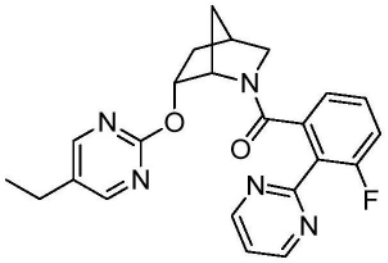
[0862] 步骤C:(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((5-乙基嘧啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。向步骤B的标题化合物(37mg)和中间体A-1(30mg,0.16mmol)的DMF(1mL)溶液中,加入DIPEA(0.1mL,0.6mmol)和HATU(61mg,0.16mmol),并且将反应混合物在室温下搅拌1h。将反应通过加入H_2O淬灭,并且将水层用EtOAc提取(3X)。将合并的有机物浓缩。使用Agilent制备方法X进行浓缩物的纯化,以获得标题化合物(33mg)。MS(ESI):$C_{21}H_{22}N_6O_2$的质量计算值为390.2;m/z实测值为391.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,氯仿-d,化合物呈现为旋光异构体的混合物(0.81:0.19),仅报导主要的旋光异构体)δ8.14-7.16(m,7H),6.79(t,J＝7.6Hz,1H),4.92(dt,J＝10.3,3.3Hz,1H),4.05(s,1H),3.62(dt,J＝10.9,3.2Hz,1H),3.41(d,J＝10.8Hz,1H),2.65-2.59(m,1H),2.54(q,J＝7.6Hz,2H),2.28-2.12(m,1H),1.85-1.76(m,1H),1.70-1.63(m,1H),1.53(dt,J＝13.3,3.2Hz,1H),1.26(t,J＝7.6Hz,3H)。

[0863] 实例136:((1S,4R,6R)-6-((5-乙基嘧啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)(6-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)甲酮。

[0864] 

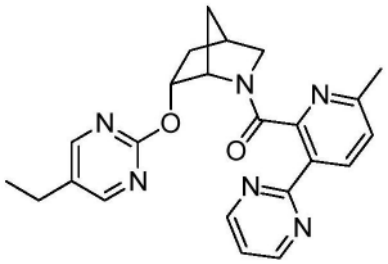
[0865] 制备类似于实例135,将中间体A-1以中间体A-40替代。MS(ESI):$C_{21}H_{23}N_7O_2$的质量计算值为405.2;m/z实测值为406.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d,化合物呈现为旋光异构体的混合物(0.69:0.31),仅报导主要的旋光异构体)δ8.08-8.01(m,3H),7.80(s,2H),7.05(d,J=8.5Hz,1H),4.82(dt,J=10.3,3.4Hz,1H),4.47-4.30(m,1H),3.73(dt,J=10.8,3.2Hz,1H),3.47(dd,J=10.9,1.5Hz,1H),2.70-2.65(m,1H),2.55-2.45(m,2H),2.27-2.16(m,4H),1.65(dt,J=13.3,3.7Hz,1H),1.64-1.47(m,2H),1.27-1.18(m,3H)。

[0866] 实例137:((1S,4R,6R)-6-((5-乙基嘧啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)(3-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)甲酮。

[0867] 

[0868] 制备类似于实例135,将中间体A-1以中间体A-2替代。MS(ESI):$C_{23}H_{22}FN_5O_2$的质量计算值为419.2;m/z实测值为420.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d,化合物呈现为旋光异构体的混合物(0.78:0.22),仅报导主要的旋光异构体)δ8.84(d,J=4.9Hz,2H),8.20(s,2H),7.07(dd,J=7.5,1.2Hz,1H),7.01-6.97(m,1H),6.94-6.89(m,1H),5.00(dt,J=10.1,3.3Hz,1H),4.31-4.22(m,1H),3.37-3.29(m,2H),2.57(q,J=7.6Hz,3H),2.25-2.16(m,1H),1.53-1.44(m,2H),1.27(t,J=7.6Hz,3H),1.15-1.06(m,1H)。1H包埋于溶剂。

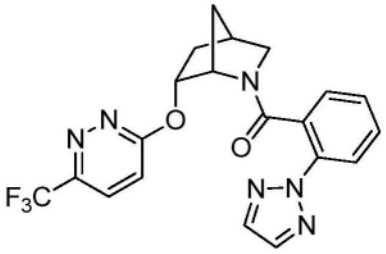
[0869] 实例138:((1S,4R,6R)-6-((5-乙基嘧啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)(6-甲基-3-(嘧啶-2-基)吡啶-2-基)甲酮。

[0870] 

[0871] 制备类似于实例135,将中间体A-1以中间体A-41替代。MS(ESI):$C_{23}H_{24}N_6O_2$的质量计算值为416.2;m/z实测值为417.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d,化合物呈现为旋光异构体的混合物(0.63:0.37),仅报导主要的旋光异构体)δ8.74(d,J=4.8Hz,2H),8.38(d,J=8.1Hz,1H),8.00(s,2H),7.17(t,J=4.8Hz,1H),7.04(d,J=8.2Hz,1H),4.81(dt,J=10.4,3.4Hz,1H),4.51-4.46(m,1H),3.80(dt,J=10.8,3.2Hz,1H),3.47(dd,J=10.6,1.4Hz,1H),2.72-2.66(m,1H),2.48(q,J=7.6Hz,2H),2.28-2.17(m,4H),1.67(dt,J=13.3,

3.7Hz,1H),1.61-1.54(m,2H),1.21(t,J＝7.7Hz,3H)。

[0872] 实例139:(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((6-(三氟甲基)哒嗪-3-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

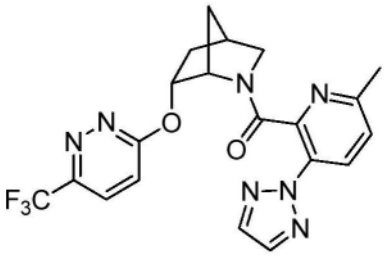
[0873] 

[0874] 步骤A:(1S,4R,6R)-6-((6-(三氟甲基)哒嗪-3-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-羧酸叔丁酯。向溶于DMF(2mL)中的中间体B-5(106mg,0.457mmol)和3-氯-6-(三氟甲基)哒嗪(120mg,0.66mmol)中,加入NaH(40mg,0.99mmol,60％分散体于矿物油中),并且将反应混合物在室温下搅拌2h。然后将混合物用饱和NH_4Cl溶液淬灭,用EtOAc和H_2O稀释。水层用EtOAc提取(3X)。将合并的有机物用H_2O、5％LiCl水溶液、盐水洗涤,用Na_2SO_4干燥,过滤并且浓缩。经由硅胶色谱(0-50％EtOAc的己烷溶液)进行浓缩物的纯化,获得灰白色固体状标题化合物(189mg)。$C_{16}H_{20}F_3N_3O_3$的MS(ESI)质量计算值为359.2;m/z实测值为304.1$[M+2H-tBu]^+$。^1H NMR(500MHz,氯仿-d,化合物呈现为旋光异构体的混合物(0.74:0.26),报导主要旋光异构体)δ7.70(d,J＝9.2Hz,1H),7.07(d,J＝9.2Hz,1H),5.59(dt,J＝10.1,3.1Hz,1H),4.76-4.67(m,1H),3.43(dt,J＝9.6,3.1Hz,1H),3.23-3.17(m,1H),2.64-2.60(m,1H),2.34-2.26(m,1H),1.81-1.76(m,1H),1.68-1.65(m,1H),1.50-1.45(m,1H),1.10(s,9H)。

[0875] 步骤B:(1S,4R,6R)-6-((6-(三氟甲基)哒嗪-3-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚烷·xHCl向步骤A的标题化合物(189mg,0.53mmol)的EtOAc(2mL)溶液中,加入4M HCl的二氧杂环己烷(4mL)溶液,并且将反应混合物在室温下搅拌6h。将反应浓缩,以获得灰白色固体状步骤B标题化合物(146mg),并且无需进一步纯化即可使用。$C_{11}H_{12}F_3N_3O$的MS(ESI)质量计算值为259.1;m/z实测值为260.1$[M+H]^+$。

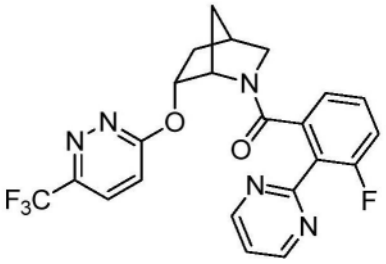
[0876] 步骤C:(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((6-(三氟甲基)哒嗪-3-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。向步骤B的标题化合物(34mg)和中间体A-1(24mg,0.126mmol)的DMF(0.5mL)溶液中,加入DIPEA(0.1mL,0.58mmol)和HATU(48mg,0.126mmol),并且将反应混合物在室温下搅拌1h。反应混合物的分析示出未反应的原料,并且加入额外的中间体A-1(10mg)。将反应混合物在室温下再搅拌15分钟。然后将反应通过加入H_2O淬灭,并且将水层用EtOAc提取(3X)。将合并的有机物浓缩,并且使用Agilent制备方法X直接经历纯化,以获得标题化合物(33mg)。MS(ESI):$C_{20}H_{17}F_3N_6O_2$的质量计算值为430.1;m/z实测值为431.2$[M+H]^+$。在Agilent 1100系列上,使用XBridge C18柱(5μm,100×4.6mm)获得分析型HPLC,移动相为10-100％ACN于20mM NH_4OH中,进行8分钟,然后在100％ACN下保持3分钟,流量为1mL/min(温度＝30℃)。254nm下R_t＝6.08分钟(主要旋光异构体)。

[0877] 实例140:(6-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)((1S,4R,6R)-6-((6-(三氟甲基)哒嗪-3-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[0878] 

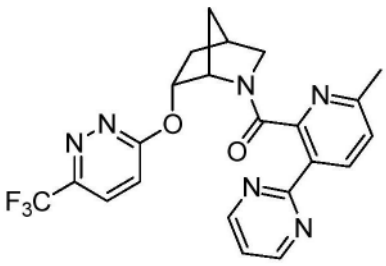
[0879] 制备类似于实例139,将中间体A-1以中间体A-40替代。MS(ESI):$C_{20}H_{18}F_3N_7O_2$的质量计算值为445.1;m/z实测值为446.2$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,氯仿-d,化合物呈现为旋光异构体的混合物(0.82:0.18),报导主要旋光异构体)δ8.04(d,J=8.4Hz,1H),7.81(s,2H),7.62(d,J=9.1Hz,1H),7.15(dd,J=9.2,0.7Hz,1H),7.11(d,J=8.5Hz,1H),5.31(dt,J=10.1,3.3Hz,1H),4.46-4.41(m,1H),3.70(dt,J=11.0,3.2Hz,1H),3.47(dd,J=11.0,1.5Hz,1H),2.73-2.68(m,1H),2.37-2.28(m,1H),2.23(s,3H),1.63-1.58(m,1H),1.57-1.49(m,2H)。

[0880] 实例141:(3-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((6-(三氟甲基)哒嗪-3-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[0881] 

[0882] 制备类似于实例139,将中间体A-1以中间体A-2替代。MS(ESI):$C_{22}H_{17}F_4N_5O_2$的质量计算值为459.1;m/z实测值为460.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,氯仿-d,化合物呈现为旋光异构体的混合物(0.78:0.22),报导主要旋光异构体)δ8.85(d,J=4.9Hz,2H),7.73(d,J=9.2Hz,1H),7.28(t,J=4.9Hz,1H),7.15(dd,J=9.2,0.7Hz,1H),7.12-7.09(m,1H),7.09-7.04(m,1H),6.98(dd,J=7.5,1.3Hz,1H),5.39(dt,J=9.9,3.3Hz,1H),4.40-4.31(m,1H),3.41-3.33(m,1H),3.32(dd,J=11.0,1.3Hz,1H),2.66-2.57(m,1H),2.41-2.33(m,1H),1.53-1.48(m,1H),1.38(dt,J=13.7,3.6Hz,1H),1.20-1.10(m,1H)。

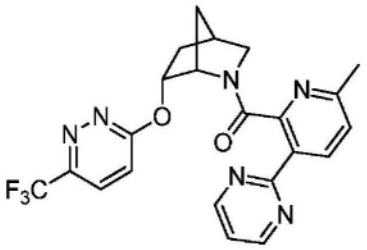
[0883] 实例142:(6-甲基-3-(嘧啶-2-基)吡啶-2-基)((1S,4R,6R)-6-((6-(三氟甲基)哒嗪-3-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[0884] 

[0885] 制备类似于实例139,将中间体A-1以中间体A-41替代。MS(ESI):$C_{22}H_{19}F_3N_6O_2$的质量计算值为456.2;m/z实测值为457.2$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,氯仿-d,化合物呈现为旋光异构体的混合物(0.78:0.22),报导主要旋光异构体)δ8.77(d,J=4.8Hz,2H),8.39(d,J=

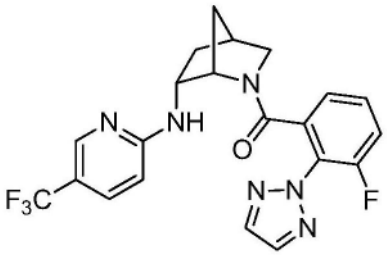
8.1Hz,1H),7.64(d,J＝9.2Hz,1H),7.23-7.19(m,2H),7.09(d,J＝8.1Hz,1H),5.34(dt,J＝10.1,3.3Hz,1H),4.47-4.42(m,1H),3.75(dt,J＝10.9,3.2Hz,1H),3.49(dd,J＝10.8,1.3Hz,1H),2.75-2.70(m,1H),2.38-2.28(m,1H),2.20(s,3H),1.58-1.51(m,3H)。

[0886] 实例143:(6-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)((1S,4S,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[0887] 

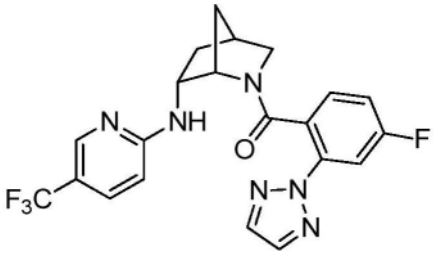
[0888] 制备类似于实例53,将中间体A-1以中间体A-3替代。MS(ESI):$C_{21}H_{20}F_3N_7O$的质量计算值为443.2;m/z实测值为444.2$[M+H]^+$。在Agilent 1100系列上,使用XBridge C18柱(5μm,100×4.6mm)获得分析型HPLC,移动相为10-100%ACN于20mM NH_4OH中,进行8分钟,然后在100%ACN下保持3分钟,流量为1mL/min(温度＝30℃)。254nm下R_t＝5.80分钟(主要旋光异构体)。

[0889] 实例144:(3-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((1S,4S,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[0890] 

[0891] 制备类似于实例53,将中间体A-1以中间体A-16替代。MS(ESI):$C_{21}H_{18}F_4N_6O$的质量计算值为446.1;m/z实测值为447.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,甲醇-d_4,化合物呈现为旋光异构体的混合物,报导主要旋光异构体)δ8.00(s,2H),7.91(s,1H),7.58(dd,J＝8.9,2.6Hz,1H),7.23-7.16(m,1H),6.92-6.84(m,1H),6.80(d,J＝7.6Hz,1H),6.64-6.53(m,1H),4.15-3.93(m,2H),3.27-3.18(m,2H),2.56-2.50(m,1H),2.28-2.14(m,1H),1.55(d,J＝10.2Hz,1H),1.29-1.09(m,2H)。

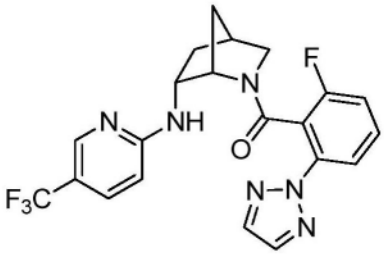
[0892] 实例145:(4-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((1S,4S,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[0893] 

[0894] 制备类似于实例53,将中间体A-1以中间体A-12替代。MS(ESI):$C_{21}H_{18}F_4N_6O$的质量计算值为446.1;m/z实测值为447.1$[M+H]^+$。分析型HPLC使用XBridge C18柱(5um,100×

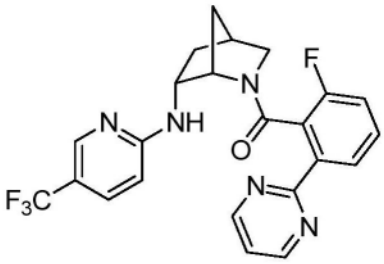
4.6mm)，移动相为10-100％ACN于20mM NH_4OH中，进行2分钟，然后在100％ACN下保持2分钟，流量为2.5mL/min(温度＝45℃)。254nm下R_t＝2.05分钟。

[0895] 实例146：(2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((1S,4S,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[0896] 

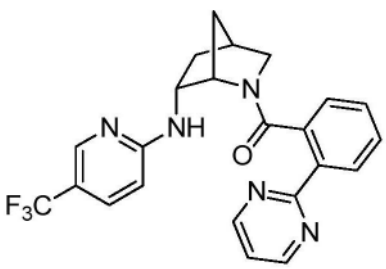
[0897] 制备类似于实例53，将中间体A-1以中间体A-11替代。MS(ESI)：$C_{21}H_{18}F_4N_6O$的质量计算值为446.1；m/z实测值为447.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz，甲醇-d_4，化合物呈现为旋光异构体的混合物，报导主要旋光异构体)δ7.98(s,2H)，7.78(s,1H)，7.75(dt,J＝8.3,0.9Hz,1H)，7.56(dd,J＝8.8,2.4Hz,1H)，7.35-7.27(m,1H)，6.66-6.56(m,1H)，6.49(t,J＝8.6Hz,1H)，3.98-3.89(m,1H)，3.88-3.82(m,1H)，3.49(dt,J＝11.0,3.2Hz,1H)，3.34-3.32(m,1H)，2.63-2.55(m,1H)，2.27-2.15(m,1H)，1.44(d,J＝10.1Hz,1H)，1.32-1.19(m,2H)。

[0898] 实例147：(2-氟-6-(嘧啶-2-基)苯基)((1S,4S,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[0899] 

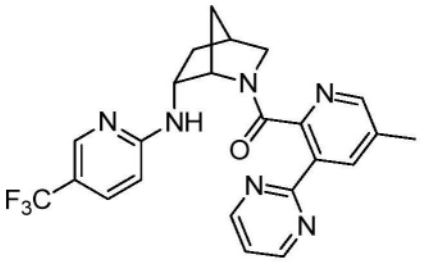
[0900] 制备类似于实例53，将中间体A-1以中间体A-6替代。MS(ESI)：$C_{23}H_{19}F_4N_5O$的质量计算值为457.2；m/z实测值为458.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz，甲醇-d_4，化合物呈现为旋光异构体的混合物，报导主要旋光异构体)δ8.86(d,J＝4.9Hz,2H)，8.06(dd,J＝7.9,1.0Hz,1H)，7.83-7.73(m,1H)，7.56(dd,J＝8.9,2.4Hz,1H)，7.41(t,J＝4.9Hz,1H)，7.31-7.24(m,1H)，6.66-6.59(m,1H)，6.58-6.53(m,1H)，3.99-3.90(m,2H)，3.55(dt,J＝10.9,3.2Hz,1H)，3.35-3.32(m,1H)，2.64-2.58(m,1H)，2.26-2.16(m,1H)，1.44(d,J＝10.4Hz,1H)，1.33-1.26(m,1H)，1.19-1.13(m,1H)。

[0901] 实例148：(2-(嘧啶-2-基)苯基)((1S,4S,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[0902] 

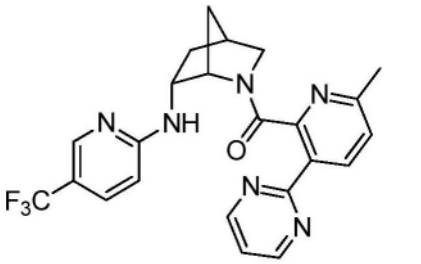
[0903] 制备类似于实例53，将中间体A-1以中间体A-37替代。MS(ESI)：$C_{23}H_{20}F_3N_5O$的质量计算值为439.2；m/z实测值为440.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz，甲醇-d_4，化合物呈现为旋光异构体的混合物(0.91:0.09)，报导主要旋光异构体)δ8.84(d,J＝4.9Hz,2H)，8.13(dd,J＝7.9,1.2Hz,1H)，7.87-7.78(m,1H)，7.65-7.54(m,1H)，7.38(t,J＝4.9Hz,1H)，7.29(td,J＝7.7,1.4Hz,1H)，6.98-6.87(m,1H)，6.87-6.76(m,1H)，6.66-6.49(m,1H)，4.08-3.92(m,1H)，3.52(dt,J＝10.9,3.3Hz,1H)，2.66-2.59(m,1H)，2.30-2.19(m,1H)，1.54-1.45(m,1H)，1.35-1.19(m,3H)。1H包埋于溶剂峰下。

[0904] 实例149：(5-甲基-3-(嘧啶-2-基)吡啶-2-基)((1S,4S,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[0905] 

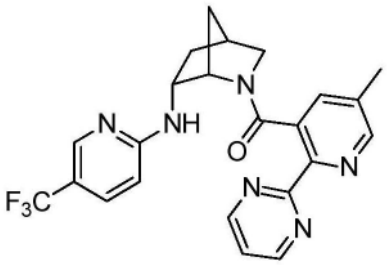
[0906] 制备类似于实例53，将中间体A-1以中间体A-47替代。MS(ESI)：$C_{23}H_{21}F_3N_6O$的质量计算值为454.2；m/z实测值为455.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz，氯仿-d，化合物呈现为旋光异构体的混合物(0.89:0.11)，仅报导主要的旋光异构体)δ8.82(d,J＝4.9Hz,2H)，8.41-8.37(m,1H)，8.33(dd,J＝2.1,0.9Hz,1H)，8.26-8.22(m,1H)，7.70-7.58(m,1H)，7.45(dd,J＝8.9,2.5Hz,1H)，7.28(t,J＝4.9Hz,1H)，6.38(d,J＝8.8Hz,1H)，4.32-4.28(m,1H)，4.22-4.11(m,1H)，3.72(dt,J＝10.9,3.2Hz,1H)，3.32(dd,J＝10.9,1.5Hz,1H)，2.83-2.72(m,1H)，2.46-2.36(m,4H)，1.94-1.87(m,1H)，1.71(d,J＝10.0Hz,1H)，1.20(dt,J＝13.0,3.5Hz,1H)。

[0907] 实例150：(6-甲基-3-(嘧啶-2-基)吡啶-2-基)((1S,4S,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[0908] 

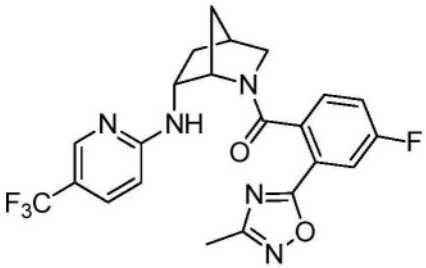
[0909] 制备类似于实例53，将中间体A-1以中间体A-41替代。MS(ESI)：$C_{23}H_{21}F_3N_6O$的质量计算值为454.2；m/z实测值为455.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz，氯仿-d，化合物呈现为旋光异构体的混合物(0.91:0.09)，仅报导主要的旋光异构体)δ8.79(d,J＝4.9Hz,2H)，8.45(d,J＝8.1Hz,1H)，8.31-8.23(m,1H)，7.70-7.59(m,1H)，7.47(dd,J＝8.8,2.5Hz,1H)，7.29(d,J＝8.1Hz,1H)，7.24(t,J＝4.9Hz,1H)，6.44(d,J＝8.8Hz,1H)，4.26-4.21(m,1H)，4.13(s,1H)，3.73(dt,J＝10.8,3.2Hz,1H)，3.31(dd,J＝10.8,1.5Hz,1H)，2.82-2.73(m,1H)，2.62(s,3H)，2.51-2.37(m,1H)，1.98-1.85(m,1H)，1.70(d,J＝10.2Hz,1H)，1.20(dt,J＝13.5,3.5Hz,1H)。

[0910] 实例151：(5-甲基-2-(嘧啶-2-基)吡啶-3-基)((1S,4S,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[0911] 

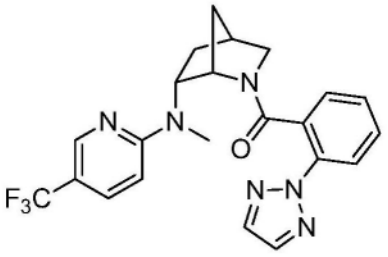
[0912] 制备类似于实例53，将中间体A-1以中间体A-46替代。MS(ESI)：$C_{23}H_{21}F_3N_6O$的质量计算值为454.2；m/z实测值为455.2$[M+H]^+$。在Agilent 1100系列上，使用XBridge C18柱(5μm，100x4.6mm)获得分析型HPLC，移动相为10-100％ACN于20mM NH_4OH中，进行8分钟，然后在100％ACN下保持3分钟，流量为1mL/min(温度＝30℃)。254nm下R_t＝5.33分钟(主要旋光异构体)。

[0913] 实例152：(4-氟-2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)苯基)((1S,4S,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[0914] 

[0915] 制备类似于实例53，将中间体A-1以中间体A-51替代。MS(ESI)：$C_{22}H_{19}F_4N_5O_2$的质量计算值为461.1；m/z实测值为462.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz，甲醇-d_4，化合物呈现为旋光异构体的混合物，报导主要旋光异构体)δ7.84(s,1H)，7.70(dd,J＝9.1,2.6Hz,1H)，7.59-7.53(m,1H)，7.02(dd,J＝8.5,5.3Hz,1H)，6.72(td,J＝8.2,2.6Hz,1H)，6.62-6.47(m,1H)，4.06-3.97(m,2H)，3.61(dt,J＝11.1,3.2Hz,1H)，3.41-3.35(m,1H)，2.76-2.67(m,1H)，2.44(s,3H)，2.34-2.23(m,1H)，1.74-1.60(m,2H)，1.35-1.26(m,1H)。

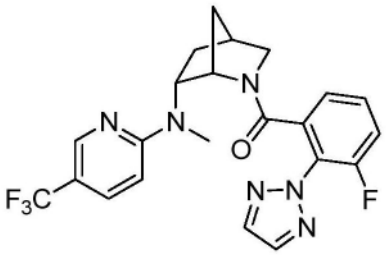
[0916] 实例153：(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((1S,4S,6R)-6-(甲基(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[0917] 

[0918] 向溶于DMF(0.5mL)中的实例53的标题化合物(10mg，0.023mmol)中，加入NaOtBu(2.5mg，0.026mmol)。5分钟后，加入MeI(1.5μL，0.025mmol)，并且将反应混合物在室温下搅拌过夜。然后将混合物用EtOAc和H_2O稀释。水层用EtOAc提取(2X)。将合并的有机物用H_2O洗涤，用Na_2SO_4干燥，过滤并且浓缩。使用Agilent制备方法X进行浓缩物的纯化，以获得褐色固

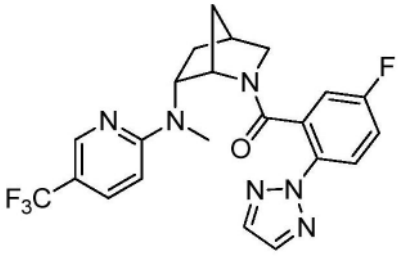
体状标题化合物(3mg)。MS(ESI):$C_{22}H_{21}F_3N_6O$的质量计算值为442.2;m/z实测值为443.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4,化合物呈现为旋光异构体的混合物(0.91:0.09),报导主要旋光异构体)δ8.06(s,1H),7.95(s,2H),7.80(d,J=8.3Hz,1H),7.68-7.60(m,1H),7.35-7.25(m,1H),7.00-6.90(m,1H),6.82-6.75(m,1H),6.65(d,J=8.9Hz,1H),4.58-4.46(m,1H),3.88(s,1H),3.49-3.42(m,2H),3.11(s,3H),2.69(s,1H),2.09-1.98(m,1H),1.99-1.88(m,1H),1.49(d,J=9.9Hz,1H),1.27-1.17(m,1H)。

[0919] 实例154:(3-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((1S,4S,6R)-6-(甲基(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[0920] 

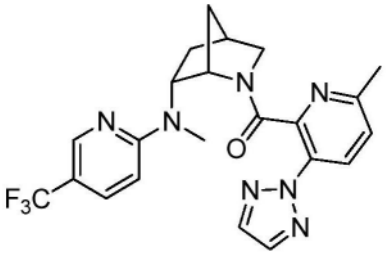
[0921] 制备类似于实例53,将中间体A-1以中间体A-16替代,然后进行实例153的烷基化步骤。MS(ESI):$C_{22}H_{20}F_4N_6O$的质量计算值为460.2;m/z实测值为461.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d_4,化合物呈现为旋光异构体的混合物(0.86:0.14),报导主要旋光异构体)δ7.98(s,3H),7.76-7.70(m,1H),7.65(dd,J=9.1,2.5Hz,1H),7.33-7.26(m,1H),6.70(d,J=9.1Hz,1H),6.59-6.50(m,1H),4.49-4.40(m,1H),3.99-3.93(m,1H),3.51(dt,J=11.4,3.0Hz,1H),3.43(dd,J=11.4,1.6Hz,1H),3.09(d,J=1.3Hz,3H),2.69(s,1H),2.08-1.93(m,2H),1.46(d,J=9.7Hz,1H),1.19-1.12(m,1H)。

[0922] 实例155:(5-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((1S,4S,6R)-6-(甲基(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[0923] 

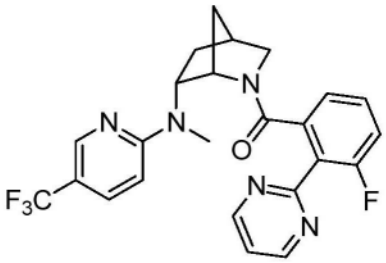
[0924] 制备类似于实例53,将中间体A-1以中间体A-10替代,然后进行实例153的烷基化步骤。MS(ESI):$C_{22}H_{20}F_4N_6O$的质量计算值为460.2;m/z实测值为461.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d_4,化合物呈现为旋光异构体的混合物(0.93:0.07),报导主要旋光异构体)δ8.08(s,1H),7.95(s,2H),7.79(dd,J=9.0,4.7Hz,1H),7.63(dd,J=9.1,2.6Hz,1H),7.07-6.99(m,1H),6.69(dd,J=8.1,2.9Hz,1H),6.66(d,J=9.1Hz,1H),4.52-4.44(m,1H),3.92-3.87(m,1H),3.44-3.40(m,2H),3.10(s,3H),2.70-2.65(m,1H),2.08-1.99(m,1H),1.97-1.90(m,1H),1.52-1.45(m,1H),1.19-1.11(m,1H)。

[0925] 实例156:((1S,4S,6R)-6-(甲基(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)(6-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)甲酮。

[0926] 

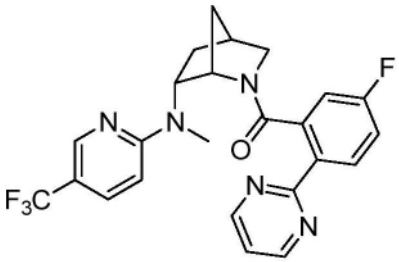
[0927] 制备类似于实例53,将中间体A-1以中间体A-40替代,然后进行实例153的烷基化步骤。MS(ESI):$C_{22}H_{22}F_3N_7O$的质量计算值为457.2;m/z实测值为458.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,甲醇-d_4,化合物呈现为旋光异构体的混合物(0.93:0.07),报导主要旋光异构体)δ8.09(d,J=8.4Hz,1H),8.07(s,1H),7.97(s,2H),7.66(dd,J=9.1,2.6Hz,1H),7.17(d,J=8.4Hz,1H),6.68(d,J=9.1Hz,1H),4.72-4.63(m,1H),3.95-3.87(m,1H),3.54(dt,J=11.4,3.1Hz,1H),3.51-3.42(m,1H),3.12(s,3H),2.77-2.69(m,1H),2.15(s,3H),2.11-1.99(m,1H),1.92-1.80(m,1H),1.57(d,J=10.4Hz,1H),1.47-1.38(m,1H)。

[0928] 实例157:(3-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)((1S,4S,6R)-6-(甲基(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[0929] 

[0930] 制备类似于实例53,将中间体A-1以中间体A-2替代,然后进行实例153的烷基化步骤。MS(ESI):$C_{24}H_{21}F_4N_5O$的质量计算值为471.2;m/z实测值为472.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,甲醇-d_4,化合物呈现为旋光异构体的混合物(0.90:0.10),报导主要旋光异构体)δ8.89(d,J=5.0Hz,2H),8.20-8.12(m,1H),7.66(dd,J=9.1,2.6Hz,1H),7.49(t,J=4.9Hz,1H),7.09-7.00(m,1H),6.87-6.80(m,1H),6.72-6.66(m,2H),4.62-4.53(m,1H),4.15-4.08(m,1H),3.36(dd,J=11.5,1.6Hz,1H),3.20(dt,J=11.5,3.2Hz,1H),3.10(s,3H),2.66-2.57(m,1H),2.08-1.98(m,1H),1.90(dt,J=13.8,3.7Hz,1H),1.54(d,J=10.1Hz,1H),0.95-0.87(m,1H)。

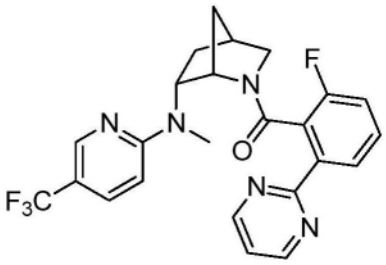
[0931] 实例158:(5-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)((1S,4S,6R)-6-(甲基(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[0932] 

[0933] 制备类似于实例53,将中间体A-1以中间体A-7替代,然后进行实例153的烷基化步骤。MS(ESI):$C_{24}H_{21}F_4N_5O$的质量计算值为471.2;m/z实测值为472.2$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,

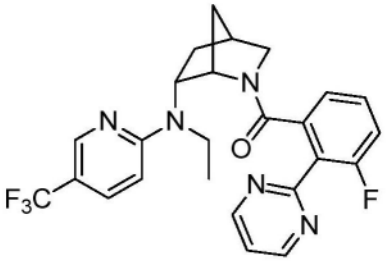
甲醇-d_4,化合物呈现为旋光异构体的混合物(0.91:0.09),报导主要旋光异构体)δ8.83(d,J=4.9Hz,2H),8.15(dd,J=8.8,5.5Hz,1H),8.08(s,1H),7.63(dd,J=9.1,2.6Hz,1H),7.38(t,J=4.9Hz,1H),6.98(ddd,J=8.8,8.1,2.7Hz,1H),6.66(d,J=9.1Hz,1H),6.58(dd,J=8.4,2.7Hz,1H),4.55-4.45(m,1H),4.02-3.95(m,1H),3.51(dt,J=11.3,3.1Hz,1H),3.48-3.41(m,1H),3.14(s,3H),2.75-2.67(m,1H),2.10-2.00(m,1H),1.99-1.92(m,1H),1.49(d,J=10.1Hz,1H),1.19-1.09(m,1H)。

[0934] 实例159:(2-氟-6-(嘧啶-2-基)苯基)((1S,4S,6R)-6-(甲基(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[0935] 

[0936] 制备类似于实例53,将中间体A-1以中间体A-6替代,然后进行实例153的烷基化步骤。MS(ESI):$C_{24}H_{21}F_4N_5O$的质量计算值为471.2;m/z实测值为472.2$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,甲醇-d_4,化合物呈现为旋光异构体的混合物(0.85:0.15),报导主要旋光异构体)δ8.86(d,J=4.9Hz,2H),8.02(dd,J=7.8,1.0Hz,1H),7.98(s,1H),7.63(dd,J=9.2,2.6Hz,1H),7.42(t,J=4.9Hz,1H),7.28-7.22(m,1H),6.68(d,J=9.2Hz,1H),6.63-6.58(m,1H),4.48-4.40(m,1H),4.08-4.00(m,1H),3.55(dt,J=11.3,3.0Hz,1H),3.46-3.41(m,1H),3.11-3.09(m,3H),2.72-2.68(m,1H),2.07-1.94(m,2H),1.48-1.42(m,1H),1.07-1.02(m,1H)。

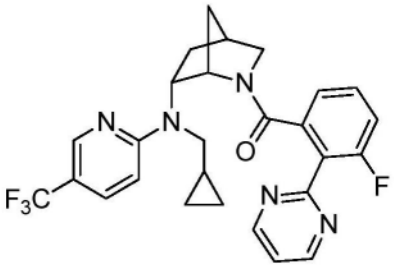
[0937] 实例160:(2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((1S,4S,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[0938] 

[0939] 向溶于DMF(1.3mL)中的实例66的标题化合物(38mg,0.066mmol)中,加入NaOtBu(7mg,0.072mmol)。5分钟后,加入EtI(5.5μL,0.069mmol),并且将反应混合物在室温下搅拌过夜。反应混合物的分析示出,原料(实例66)仍剩余。将NaH(5mg,0.13mmol,60%分散体于矿物油中)和额外的EtI(5.5μL,0.069mmol)加入到反应烧瓶中,并且将反应混合物在室温下搅拌2h。然后将混合物用EtOAc和H_2O稀释。水层用EtOAc提取(2X)。将合并的有机物用H_2O洗涤,用Na_2SO_4干燥,过滤并且浓缩。使用Agilent制备方法X进行浓缩物的纯化,以获得白色固体状标题化合物(16mg)。MS(ESI):$C_{25}H_{23}F_4N_5O$的质量计算值为485.2;m/z实测值为486.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,甲醇-d_4,化合物呈现为旋光异构体的混合物(0.93:0.07),报导主要旋光异构体)δ8.89(d,J=5.0Hz,2H),8.12(s,1H),7.63(dd,J=9.0,2.6Hz,1H),7.49(t,J=5.0Hz,1H),7.03-6.96(m,1H),6.83-6.76(m,1H),6.71-6.64(m,2H),4.48-4.39(m,1H),

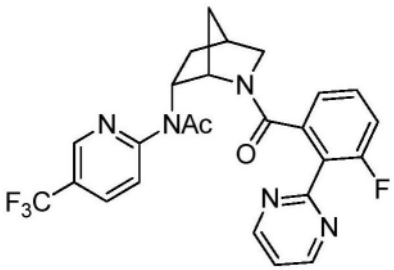
4.13(s,1H),3.88-3.75(m,1H),3.36-3.32(m,2H),3.16(dt,J＝11.4,3.2Hz,1H),2.61(s,1H),2.14-2.05(m,1H),1.83-1.75(m,1H),1.53(d,J＝10.1Hz,1H),1.17(t,J＝7.0Hz,3H),0.86-0.79(m,1H)。

[0940] 实例161:((1S,4S,6R)-6-((环丙基甲基)(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)(3-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)甲酮。

[0941] 

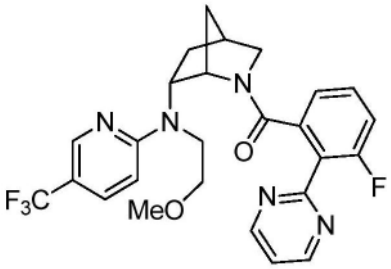
[0942] 向溶于DMF(1mL)中的实例66标题化合物(30mg,0.053mmol)中,加入NaH(6mg,0.16mmol,60％分散体于矿物油中)。10分钟后,加入(溴甲基)环丙烷(10μL,0.11mmol),并且将反应混合物在室温下搅拌过夜。然后将混合物用EtOAc和H_2O稀释。水层用EtOAc提取(2X)。将合并的有机物用H_2O洗涤,用Na_2SO_4干燥,过滤并且浓缩。使用Gilson制备方法X进行浓缩物的纯化,以获得白色固体状标题化合物(19mg)。MS(ESI):$C_{27}H_{25}F_4N_5O$的质量计算值为511.2;m/z实测值为512.3$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,甲醇-d_4,化合物呈现为旋光异构体的混合物(0.93:0.07),报导主要旋光异构体)δ8.89(d,J＝4.9Hz,2H),8.13(s,1H),7.61(dd,J＝9.1,2.6Hz,1H),7.48(t,J＝5.0Hz,1H),7.02-6.95(m,1H),6.85-6.78(m,1H),6.75(d,J＝9.1Hz,1H),6.68(dd,J＝7.6,1.1Hz,1H),4.51-4.41(m,1H),4.20-4.10(m,1H),3.85-3.73(m,1H),3.28-3.23(m,1H),3.20-3.11(m,1H),2.63-2.58(m,1H),2.19-2.08(m,1H),1.90-1.82(m,1H),1.57-1.51(m,1H),1.29(s,1H),0.99-0.90(m,1H),0.86-0.77(m,1H),0.62-0.49(m,2H),0.49-0.42(m,1H),0.37-0.28(m,1H)。

[0943] 实例162:N-((1S,4R,6R)-2-(3-氟-2-(嘧啶-2-基)苯甲酰基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-6-基)-N-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)乙酰胺。

[0944] 

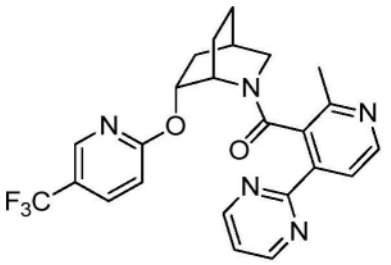
[0945] 向实例66的标题化合物(30mg,0.053mmol)中加入Ac_2O(0.1mL,1.05mmol),并且将反应混合物在100℃下搅拌过夜。然后将混合物浓缩,并且使用Gilson制备方法X将浓缩物直接纯化,以获得标题化合物。MS(ESI):$C_{25}H_{21}F_4N_5O_2$的质量计算值为499.2;m/z实测值为500.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,甲醇-d_4,化合物呈现为旋光异构体的混合物(0.79:0.21),报导主要旋光异构体)δ9.02-8.98(m,1H),8.89(d,J＝4.9Hz,2H),8.31(dd,J＝8.1,2.5Hz,1H),7.64-7.46(m,4H),7.38-7.32(m,1H),4.55-4.48(m,1H),4.38-4.33(m,1H),3.08(dt,J＝11.1,3.2Hz,1H),2.68(d,J＝11.2Hz,1H),2.39(s,1H),1.91-1.81(m,1H),1.75(s,3H),1.52(d,J＝10.4Hz,1H),0.96-0.90(m,1H),0.69-0.61(m,1H)。

[0946] 实例163：(3-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)((1S,4S,6R)-6-((2-甲氧基乙基)(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

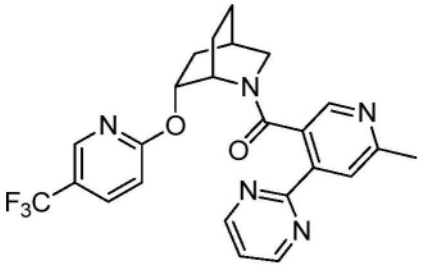
[0947] 

[0948] 向溶于DMF(2mL)中的实例66的标题化合物(43mg,0.094mmol)中，加入NaH(19mg，0.47mmol，60％分散体于矿物油中)。10分钟后，加入2-氯乙基甲基醚(26μL，0.28mmol)，并且将反应混合物在室温下搅拌过夜。反应混合物的分析示出，原料(实例66)仍剩余。将NaH(19mg，0.47mmol，60％分散体于矿物油中)和额外的2-氯乙基甲基醚(26μL，0.28mmol)加入到反应烧瓶中，并且将反应混合物在50℃下搅拌3h。然后将混合物用EtOAc和H_2O稀释。水层用EtOAc提取(2X)。将合并的有机物用H_2O洗涤，用Na_2SO_4干燥，过滤并且浓缩。使用Gilson制备方法X进行浓缩物的纯化，以获得灰白色固体状标题化合物(10mg)。MS(ESI)：$C_{26}H_{25}F_4N_5O_2$的质量计算值为515.2；m/z实测值为516.2$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz，甲醇-d_4，化合物呈现为旋光异构体的混合物(0.92:0.08)，报导主要旋光异构体)δ8.89(d,J＝5.0Hz,2H),8.16(s,1H),7.61(dd,J＝9.1,2.6Hz,1H),7.49(t,J＝5.0Hz,1H),7.03-6.96(m,1H),6.84-6.77(m,1H),6.74(d,J＝8.9Hz,1H),6.71(dd,J＝7.6,1.1Hz,1H),4.46-4.36(m,1H),4.16(s,1H),4.04-3.90(m,1H),3.61-3.43(m,3H),3.38-3.32(m,3H),3.16(dt,J＝12.1,3.1Hz,1H),2.65-2.56(m,1H),2.14-2.02(m,1H),1.91-1.82(m,1H),1.54(d,J＝10.3Hz,1H),0.83(d,J＝10.3Hz,1H)。1H包埋于溶剂峰下。

[0949] 实例164：(2-甲基-4-(嘧啶-2-基)吡啶-3-基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮。

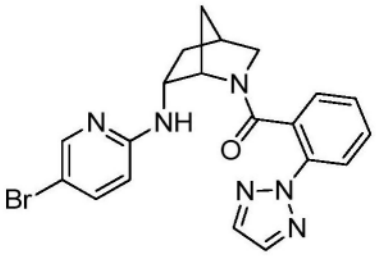
[0950] 

[0951] 实例165：(6-甲基-4-(嘧啶-2-基)吡啶-3-基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮。

[0952] 

[0953] 实例166：(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((1S,4S,6R)-6-((5-溴吡啶-2-基)氨

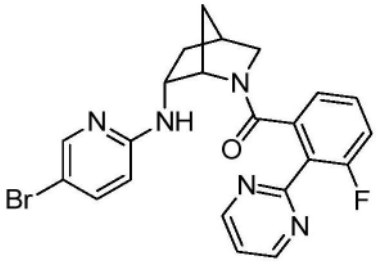
基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[0954] 

[0955] 步骤A:(1S,4S,6R)-6-((5-溴吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-羧酸叔丁酯。向包含5-溴-2-碘吡啶(669mg,2.36mmol)和脱气THF(12mL)的微波小瓶中,加入NaOtBu(453mg,4.71mmol)、Xantphos(98mg,0.17mmol)和$Pd_2(dba)_3$(86mg,0.094mmol)。将反应混合物用N_2吹扫10分钟,然后加入中间体B-10(500mg,2.36mmol),并且将反应混合物在90℃下加热过夜。反应完成后,将混合物冷却至室温,过滤通过硅藻土并且用EtOAc洗涤。将滤液真空浓缩,并且使粗制残余物直接经历硅胶色谱(0-60%EtOAc的己烷溶液),以获得步骤A的标题化合物(91mg)。用0-10%MeOH(具有10%2M NH_3)的DCM溶液进一步快速柱色谱,获得(1S,4R,6R)-N-(5-溴吡啶-2-基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-6-胺(483mg)。(1S,4S,6R)-6-((5-溴吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-羧酸叔丁酯:$C_{16}H_{22}BrN_3O_2$的MS(ESI)质量计算值为367.1;m/z实测值为370.0$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,甲醇-d_4)δ7.98(d,J=2.5Hz,1H),7.49(dd,J=9.0,2.5Hz,1H),6.51(d,J=8.9Hz,1H),4.46-4.41(m,1H),4.12-4.05(m,1H),3.29-3.27(m,1H),3.07(d,J=9.6Hz,1H),2.57-2.51(m,1H),2.27-2.18(m,1H),1.70-1.67(m,2H),1.18-1.09(m,10H)。(1S,4R,6R)-N-(5-溴吡啶-2-基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-6-胺:^1H NMR(500MHz,甲醇-d_4)δ8.11(dd,J=2.5,0.7Hz,1H),7.58(dd,J=8.9,2.5Hz,1H),6.65(dd,J=8.9,0.7Hz,1H),4.44(dd,J=3.1,2.0Hz,1H),4.14-4.10(m,1H),3.21(dt,J=10.9,3.4Hz,1H),3.11(dd,J=10.9,1.8Hz,1H),2.74-2.70(m,1H),2.39-2.29(m,1H),2.05-2.02(m,1H),1.90-1.83(m,1H),1.38(dt,J=13.4,3.5Hz,1H)。

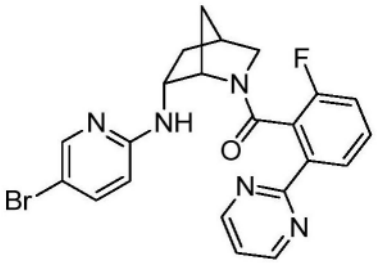
[0956] 步骤B:(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((1S,4S,6R)-6-((5-溴吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。向得自步骤A的(1S,4R,6R)-N-(5-溴吡啶-2-基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-6-胺(70mg,0.26mmol)和中间体A-1(63mg,0.33mmol)的DMF(2mL)溶液中,加入DIPEA(0.27mL,1.57mmol)和HATU(109mg,0.29mmol),并且将反应混合物在室温下搅拌1h。将反应通过加入H_2O淬灭,并且将水层用EtOAc提取(2X)。将合并的有机物浓缩,并且经由Gilson制备方法X经历纯化,以获得灰白色粉末状标题化合物(42mg)。MS(ESI):$C_{20}H_{19}BrN_6O$的质量计算值为438.1;m/z实测值为439.0$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,甲醇-d_4,化合物呈现为旋光异构体的混合物,报导主要旋光异构体)δ7.94(s,2H),7.83(d,J=7.8Hz,1H),7.60-7.55(m,1H),7.50-7.43(m,1H),7.40(td,J=7.9,1.5Hz,1H),6.96(s,1H),6.82(s,1H),6.46(s,1H),3.85(s,2H),3.50-3.41(m,1H),3.28(dd,J=11.1,1.6Hz,1H),2.58(s,1H),2.26-2.15(m,1H),1.53-1.38(m,1H),1.35-1.24(m,1H),1.23-1.14(m,1H)。

[0957] 实例167:((1S,4S,6R)-6-((5-溴吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)(3-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)甲酮。

[0958] 

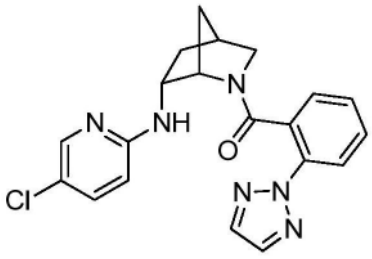
[0959] 制备类似于实例166,将中间体A-1以中间体A-2替代。MS(ESI):$C_{22}H_{19}BrFN_5O$的质量计算值为467.1;m/z实测值为470.0$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,甲醇-d_4,化合物呈现为旋光异构体的混合物(0.81:0.19),报导主要旋光异构体)δ8.86(d,J=4.9Hz,2H),8.07(dd,J=8.0,1.0Hz,1H),7.52(d,J=2.4Hz,1H),7.46-7.32(m,3H),6.70-6.62(m,1H),6.47(d,J=9.4Hz,1H),3.96-3.89(m,1H),3.87-3.78(m,1H),3.53(dt,J=10.9,3.2Hz,1H),2.62-2.55(m,1H),2.24-2.14(m,1H),1.44-1.39(m,1H),1.29-1.18(m,1H),1.16-1.11(m,1H)。1H包埋于溶剂峰下。

[0960] 实例168:((1S,4S,6R)-6-((5-溴吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)(2-氟-6-(嘧啶-2-基)苯基)甲酮。

[0961] 

[0962] 制备类似于实例166,将中间体A-1以中间体A-6替代。MS(ESI):$C_{22}H_{19}BrFN_5O$的质量计算值为467.1;m/z实测值为468.0$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,甲醇-d_4,化合物呈现为旋光异构体的混合物(0.92:0.08),报导主要旋光异构体)δ8.89(d,J=4.9Hz,2H),7.69(d,J=2.5Hz,1H),7.48(t,J=5.0Hz,1H),7.45(dd,J=8.9,2.5Hz,1H),7.17-7.10(m,1H),6.99-6.92(m,1H),6.81(d,J=7.5Hz,1H),6.43(d,J=8.9Hz,1H),4.15(s,1H),4.01-3.91(m,1H),3.25-3.18(m,2H),2.52(s,1H),2.27-2.15(m,1H),1.52(d,J=11.7Hz,1H),1.22-1.13(m,1H),1.06(d,J=10.2Hz,1H)。

[0963] 实例169:(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((1S,4S,6R)-6-((5-氯吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[0964] 

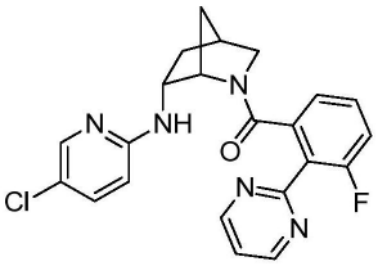
[0965] 步骤A:(1S,4S,6R)-6-((5-氯吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-羧酸叔丁酯。室温下向包含脱气甲苯(3mL)的微波小瓶中,加入$Pd(OAc)_2$(6mg,0.028mmol)和外消旋BINAP(17mg,0.028mmol),并且将反应混合物用N_2吹扫5分钟。然后加入2-溴-5-氯吡啶

(90mg,0.47mmol)、中间体B-10(109mg)、和叔丁醇钠(63mg,0.66mmol),并且将反应混合物在90℃下加热过夜。反应完成后,将混合物冷却至室温,过滤通过硅藻土并且用EtOAc洗涤。将滤液真空浓缩,并且使粗制残余物直接经历硅胶色谱(0-10%MeOH(具有10%2N NH_3)的DCM溶液),以获得步骤A的标题化合物。$C_{16}H_{22}ClN_3O_2$的MS(ESI)质量计算值为323.1;m/z实测值为324.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,甲醇-d_4)δ7.90(d,J=2.6Hz,1H),7.39(dd,J=8.9,2.7Hz,1H),6.54(d,J=9.0Hz,1H),4.43(s,1H),4.12-4.06(m,1H),3.30-3.27(m,1H),3.09-3.05(m,1H),2.57-2.50(m,1H),2.28-2.17(m,1H),1.70-1.67(m,2H),1.48-1.38(m,2H),1.12(s,9H)。

[0966] 步骤B:(1S,4R,6R)-N-(5-氯吡啶-2-基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-6-胺•xHCl向步骤A的标题化合物(252mg,0.701mmol)的EtOAc(9mL)溶液中,加入4M HCl的二氧杂环己烷(0.9mL)溶液。1h后,将反应浓缩以获得步骤B的标题化合物(231mg,90%纯度),其无需进一步纯化即可使用。$C_{11}H_{14}ClN_3$的MS(ESI)质量计算值为223.1;m/z实测值为224.1$[M+H]^+$。

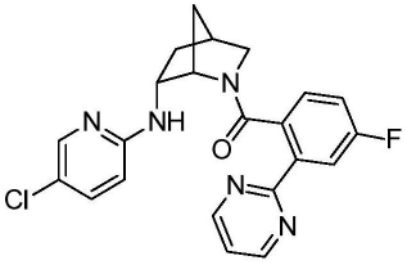
[0967] 步骤C:(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((1S,4S,6R)-6-((5-氯吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。向步骤B的标题化合物(40mg)和中间体A-1(28mg,0.15mmol)的DMF(1mL)溶液中,加入DIPEA(0.2mL,1.2mmol)和HATU(56mg,0.15mmol),并且将反应混合物在室温下搅拌1h。将反应通过加入H_2O淬灭,并且将水层用EtOAc提取(4X)。将合并的有机物浓缩,并且经由Agilent制备方法X使浓缩物直接经历纯化,以获得标题化合物(30mg)。MS(ESI):$C_{20}H_{19}ClN_6O$的质量计算值为394.1;m/z实测值为395.2$[M+H]^+$。在Agilent 1100系列上,使用XBridge C18柱(5μm,100×4.6mm)获得分析型HPLC,移动相为10-100%ACN于20mM NH_4OH中,进行8分钟,然后在100%ACN下保持3分钟,流量为1mL/min(温度=30℃)。254nm下R_t=6.25分钟(主要旋光异构体)。

[0968] 实例170:((1S,4S,6R)-6-((5-氯吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)(3-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)甲酮。

[0969] 

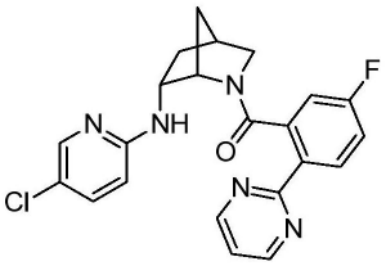
[0970] 制备类似于实例169,将中间体A-1以中间体A-2替代。MS(ESI):$C_{22}H_{19}ClFN_5O$的质量计算值为423.1;m/z实测值为424.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,氯仿-d,化合物呈现为旋光异构体的混合物(0.84:0.16),报导主要旋光异构体)δ8.89(d,J=4.9Hz,2H),7.83(d,J=2.0Hz,1H),7.33(t,J=4.9Hz,1H),7.21-7.13(m,2H),7.12-7.06(m,1H),6.99(d,J=7.2Hz,1H),6.14(d,J=8.9Hz,1H),4.42(s,1H),4.24-4.13(m,1H),3.46(dt,J=11.1,3.2Hz,1H),3.22(dd,J=11.2,1.6Hz,1H),2.68-2.61(m,1H),2.42-2.27(m,1H),1.71-1.66(m,1H),1.58-1.52(m,1H),1.09-0.99(m,1H)。

[0971] 实例171:((1S,4S,6R)-6-((5-氯吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)(4-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)甲酮。

[0972] 

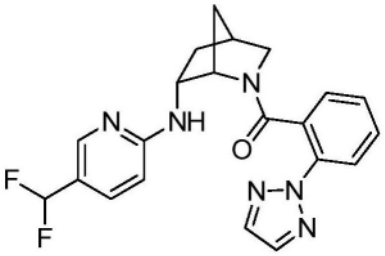
[0973] 制备类似于实例169,将中间体A-1以中间体A-23替代。MS(ESI):$C_{22}H_{19}ClFN_5O$的质量计算值为423.1;m/z实测值为424.0$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,甲醇-d_4,化合物呈现为旋光异构体的混合物,报导主要旋光异构体)δ8.86(d,J=4.9Hz,2H),7.88(dd,J=10.1,2.7Hz,1H),7.58(d,J=2.6Hz,1H),7.44-7.35(m,2H),6.98-6.92(m,1H),6.64-6.56(m,1H),6.51-6.43(m,1H),3.93(s,1H),3.91-3.86(m,1H),3.52(dt,J=10.9,3.3Hz,1H),3.30-3.28(m,1H),2.63-2.58(m,1H),2.27-2.17(m,1H),1.47(d,J=10.0Hz,1H),1.33-1.26(m,1H),1.24-1.17(m,1H)。

[0974] 实例172:((1S,4S,6R)-6-((5-氯吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)(5-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)甲酮。

[0975] 

[0976] 制备类似于实例169,将中间体A-1以中间体A-7替代。MS(ESI):$C_{22}H_{19}ClFN_5O$的质量计算值为423.1;m/z实测值为424.0$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,甲醇-d_4,化合物呈现为旋光异构体的混合物(0.91:0.09),报导主要旋光异构体)δ8.83(d,J=4.8Hz,2H),8.19(dd,J=8.8,5.5Hz,1H),7.55(d,J=2.6Hz,1H),7.39-7.32(m,2H),7.08(td,J=8.5,2.7Hz,1H),6.72-6.64(m,1H),6.50-6.42(m,1H),3.95(s,1H),3.92-3.86(m,1H),3.50(dt,J=11.0,3.2Hz,1H),3.30-3.28(m,1H),2.62-2.58(m,1H),2.26-2.18(m,1H),1.46(d,J=10.1Hz,1H),1.28-1.17(m,2H)。

[0977] 实例173:(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((1S,4S,6R)-6-((5-(二氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[0978] 

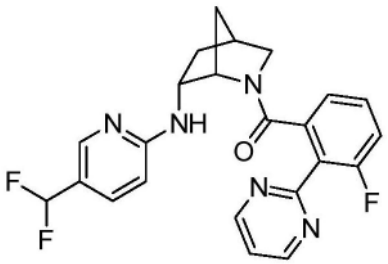
[0979] 步骤A:(1S,4S,6R)-6-((5-(二氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-羧酸叔丁酯。室温下向包含脱气甲苯(6mL)的微波小瓶中,加入$Pd(OAc)_2$(25mg,0.038mmol)和外消旋BINAP(27mg,0.043mmol),并且将反应混合物用N_2吹扫5分钟。然后加

入2-氯-5-(二氟甲基)吡啶(70μL,0.59mmol)、中间体B-10(137mg)和叔丁醇钠(81mg,0.82mmol),并且将反应混合物在90℃下加热过夜。反应完成后,将混合物冷却至室温,过滤通过硅藻土并且用EtOAc洗涤。将滤液真空浓缩,并且使粗制残余物直接经历硅胶色谱(0-60%EtOAc的己烷溶液),以获得步骤A的标题化合物(71mg,0.21mmol,36%)。$C_{17}H_{23}F_2N_3O_2$的MS(ESI)质量计算值为339.2;m/z实测值为340.2$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,甲醇-d_4)δ8.12-8.07(m,1H),7.56(dd,J=8.6,2.3Hz,1H),6.80-6.49(m,2H),4.49-4.44(m,1H),4.23-4.14(m,1H),3.09(d,J=9.5Hz,1H),2.59-2.54(m,1H),2.31-2.18(m,1H),1.74-1.68(m,2H),1.22-1.16(m,1H),1.09(s,9H)。1H包埋于溶剂峰下。

[0980] 步骤B:(1S,4R,6R)-N-(5-(二氟甲基)吡啶-2-基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-6-胺•xHCl向步骤A的标题化合物(71mg,0.21mmol)的EtOAc(3mL)溶液中,加入4M HCl的二氧杂环己烷(0.3mL)溶液。1h后,将反应浓缩以获得步骤B的标题化合物(65mg),其无需进一步纯化即可使用。$C_{12}H_{15}F_2N_3$的MS(ESI)质量计算值为239.1;m/z实测值为240.1$[M+H]^+$。

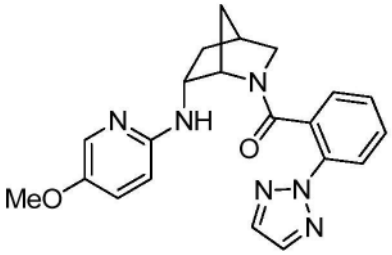
[0981] 步骤C:(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((1S,4S,6R)-6-((5-(二氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。向步骤B的标题化合物(33mg)和中间体A-1(24mg,0.13mmol)的DMF(1.5mL)溶液中,加入DIPEA(0.11mL,0.63mmol)和HATU(44mg,0.12mmol),并且将反应混合物在室温下搅拌1h。将反应通过加入H_2O淬灭,并且将水层用EtOAc提取(2X)。将合并的有机物浓缩,并且经由Agilent制备方法X使浓缩物直接经历纯化,以获得标题化合物(27mg)。MS(ESI):$C_{21}H_{20}F_2N_6O$的质量计算值为410.2;m/z实测值为411.1$[M+H]^+$。分析型HPLC使用XBridge C18柱(5um,100×4.6mm),移动相为10-100%ACN于20mM NH_4OH中,进行2分钟,然后在100%ACN下保持2分钟,流量为2.5mL/min(温度=45℃)。254nm下R_t=1.83和2.03分钟(主要旋光异构体)。

[0982] 实例174:((1S,4S,6R)-6-((5-(二氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)(3-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)甲酮。

[0983] 

[0984] 制备类似于实例173,将中间体A-1以中间体A-2替代。MS(ESI):$C_{23}H_{20}F_3N_5O$的质量计算值为439.2;m/z实测值为440.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,甲醇-d_4,化合物呈现为旋光异构体的混合物(0.92:0.08),报导主要旋光异构体)δ8.89(d,J=5.0Hz,2H),7.81(s,1H),7.53(dd,J=8.8,2.4Hz,1H),7.48(t,J=4.9Hz,1H),7.10-7.02(m,1H),6.91-6.82(m,1H),6.82-6.51(m,3H),4.20-4.13(m,1H),4.11-4.01(m,1H),3.27-3.22(m,2H),2.58-2.51(m,1H),2.29-2.18(m,1H),1.55(d,J=9.6Hz,1H),1.25-1.17(m,1H),1.11(d,J=9.5Hz,1H)。

[0985] 实例175:(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((1S,4S,6R)-6-((5-甲氧基吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

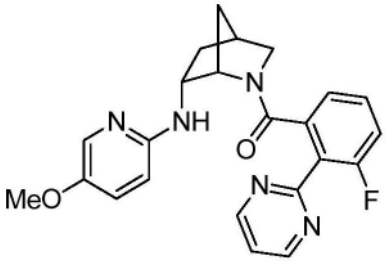
[0986] 

[0987] 步骤A:(1S,4S,6R)-6-((5-甲氧基吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-羧酸叔丁酯。室温下向包含脱气甲苯(4mL)的微波小瓶中,加入Pd(OAc)$_2$(9mg,0.038mmol)和外消旋BINAP(24mg,0.038mmol),并且将反应混合物用N_2吹扫5分钟。然后加入2-氯-5-甲氧基吡啶(75μL,0.63mmol)、中间体B-10(148mg,0.695mmol)、和叔丁醇钠(85mg,0.89mmol),并且将反应混合物在90℃下加热过夜。反应完成后,将混合物冷却至室温,过滤通过硅藻土并且用EtOAc洗涤。将滤液真空浓缩,并且使粗制残余物直接经历硅胶色谱(0-10%MeOH(具有10%的2N NH_3)的DCM溶液),以获得步骤A的标题化合物(158mg,0.49mmol,90%纯度,70%)。$C_{17}H_{25}N_3O_3$的MS(ESI)质量计算值为319.2;m/z实测值为320.3$[M+H]^+$。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d_4)δ7.65(d,J=3.0Hz,1H),7.18(dd,J=9.1,3.0Hz,1H),6.55(d,J=9.1Hz,1H),4.44-4.40(m,1H),4.09-4.01(m,1H),3.75(s,3H),3.30-3.26(m,1H),3.07(d,J=9.4Hz,1H),2.57-2.49(m,1H),2.30-2.19(m,1H),1.71-1.67(m,2H),1.48-1.45(m,1H),1.11(s,9H)。

[0988] 步骤B:(1S,4R,6R)-N-(5-甲氧基吡啶-2-基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-6-胺•xHCl向步骤A的标题化合物(176mg,0.49mmol,90%纯度)的EtOAc(6mL)溶液中,加入4M HCl的二氧杂环己烷(0.6mL)溶液。3h后,将反应浓缩以获得步骤B的标题化合物(150mg),其无需进一步纯化即可使用。$C_{12}H_{17}N_3O$的MS(ESI)质量计算值为219.1;m/z实测值为220.2$[M+H]^+$。

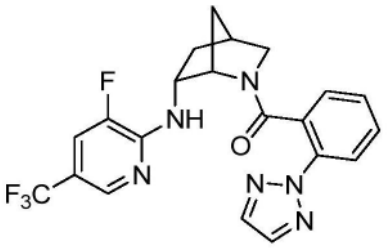
[0989] 步骤C:(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((1S,4S,6R)-6-((5-甲氧基吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。向步骤B的标题化合物(30mg)和中间体A-1(21mg,0.11mmol)的DMF(1mL)溶液中,加入DIPEA(0.10mL,0.55mmol)和HATU(39mg,0.10mmol),并且将反应混合物在室温下搅拌1h。将反应通过加入H_2O淬灭,并且将水层用EtOAc提取(2X)。将合并的有机物浓缩,并且经由Gilson制备方法X使浓缩物直接经历纯化,以获得标题化合物(17mg)。MS(ESI):$C_{21}H_{22}N_6O_2$的质量计算值为390.2;m/z实测值为391.1$[M+H]^+$。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d_4,化合物呈现为旋光异构体的混合物(0.87:0.13),报导主要旋光异构体)δ7.93(s,2H),7.82(d,J=8.1Hz,1H),7.39-7.33(m,1H),7.29(d,J=2.4Hz,1H),7.17-7.10(m,1H),7.02-6.92(m,1H),6.85-6.69(m,1H),6.57-6.38(m,1H),3.93-3.80(m,2H),3.76(s,3H),3.49-3.41(m,1H),3.30-3.26(m,1H),2.57(s,1H),2.27-2.16(m,1H),1.53-1.43(m,1H),1.41-1.26(m,1H),1.20-1.12(m,1H)。

[0990] 实例176:(3-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)((1S,4S,6R)-6-((5-甲氧基吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[0991] 

[0992] 制备类似于实例175，将中间体A-1以中间体A-2替代。MS(ESI)：$C_{23}H_{22}FN_5O_2$的质量计算值为419.2；m/z实测值为420.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz，甲醇-d_4，化合物呈现为旋光异构体的混合物(0.88:0.12)，报导主要旋光异构体)δ8.89(d，J＝5.0Hz，2H)，7.47(t，J＝4.9Hz，1H)，7.41(d，J＝3.0Hz，1H)，7.15-7.10(m，1H)，7.11-7.07(m，1H)，6.94-6.88(m，1H)，6.82(d，J＝7.6Hz，1H)，6.44(d，J＝9.1Hz，1H)，4.18-4.11(m，1H)，3.98-3.92(m，1H)，3.76(s，3H)，3.23(t，J＝3.0Hz，1H)，3.22-3.20(m，1H)，2.55-2.50(m，1H)，2.29-2.19(m，1H)，1.57(d，J＝11.2Hz，1H)，1.22-1.16(m，1H)，1.16-1.11(m，1H)。

[0993] 实例177：(2-(2H-1，2，3-三唑-2-基)苯基)((1S，4S，6R)-6-((3-氟-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[0994] 

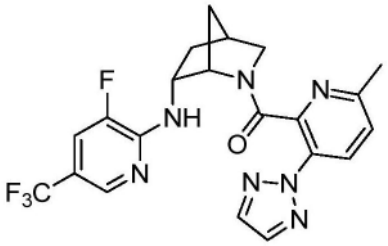
[0995] 步骤A：(1S，4S，6R)-6-((3-氟-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-羧酸叔丁酯。向包含中间体B-10(170mg，0.801mmol)的DMF(2.5mL)溶液的微波小瓶中，加入2，3-二氟-5-(三氟甲基)吡啶(176mg，0.961mmol)和Et_3N(0.17mL，1.20mmol)，并且将反应混合物密封，并且在90℃下，在工作台上加热过夜。反应完成后，将混合物冷却至室温，并且直接经历硅胶色谱(0-30％EtOAc的己烷溶液)，以获得步骤A的标题化合物(322mg)。$C_{17}H_{21}F_4N_3O_2$的MS(ESI)质量计算值为375.16，m/z实测值为376.0$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz，氯仿-d，化合物呈现为旋光异构体的混合物，报导主要旋光异构体)δ8.15(s，1H)，7.33-7.28(m，1H)，5.37-5.23(m，1H)，4.42-4.34(m，2H)，3.44-3.39(m，1H)，3.11(d，J＝9.3Hz，1H)，2.64-2.60(m，1H)，2.42-2.31(m，1H)，1.69-1.63(m，1H)，1.26(s，9H)，1.10-1.04(m，1H)。

[0996] 步骤B：(1S，4R，6R)-N-(3-氟-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-6-胺·xHCl向步骤A的标题化合物(322mg)的EtOAc(1mL)溶液中，加入4M HCl的二氧杂环己烷(3mL)溶液，并且将反应混合物在室温下搅拌2h。将反应浓缩，以获得步骤B的标题化合物(327mg)，其无需进一步纯化即可使用。$C_{12}H_{13}F_4N_3$的MS(ESI)质量计算值为275.1；m/z实测值为276.0$[M+H]^+$。

[0997] 步骤C：(2-(2H-1，2，3-三唑-2-基)苯基)((1S，4S，6R)-6-((3-氟-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。向步骤B的标题化合物(40mg)和中间体A-1(24mg，0.126mmol)的DMF(0.5mL)溶液中，加入DIPEA(0.1mL，0.58mmol)和HATU(48mg，0.13mmol)，并且将反应混合物在室温下搅拌1h。将反应通过加入H_2O淬灭，并且将水层用

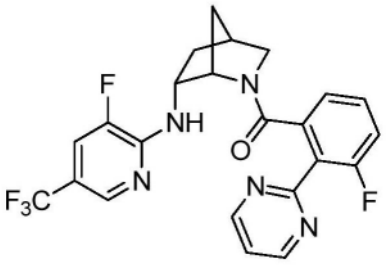
EtOAc提取(2X)。将合并的有机物浓缩，并且经由Agilent制备方法X使浓缩物直接经历纯化，以获得标题化合物(26mg)。MS(ESI)：$C_{21}H_{18}F_4N_6O$的质量计算值为446.1；m/z实测值为447.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz，甲醇-d_4，化合物呈现为旋光异构体的混合物(0.87:0.13)，报导主要旋光异构体)δ7.95(s,2H)，7.81(d,J＝8.2Hz,1H)，7.66(s,1H)，7.58-7.44(m,1H)，7.30(t,J＝7.8Hz,1H)，7.04-6.95(m,1H)，6.83-6.72(m,1H)，4.11-4.03(m,1H)，3.88-3.79(m,1H)，3.50-3.33(m,2H)，2.63-2.57(m,1H)，2.22-2.12(m,1H)，1.51-1.41(m,2H)，1.29-1.18(m,1H)。在Agilent 1100系列上，使用XBridge C18柱(5μm，100×4.6mm)获得分析型HPLC，移动相为10-100％ACN于20mM NH_4OH中，进行8分钟，然后在100％ACN下保持3分钟，流量为1mL/min(温度＝30℃)。254nm下R_t＝6.81分钟(主要旋光异构体)。

[0998] 实例178：((1S,4S,6R)-6-((3-氟-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)(6-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)甲酮。

[0999] 

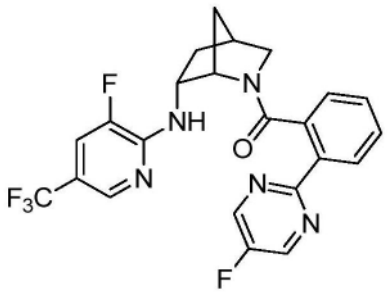
[1000] 制备类似于实例177，将中间体A-1以中间体A-40替代。MS(ESI)：$C_{21}H_{19}F_4N_7O$的质量计算值为461.2；m/z实测值为462.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz，甲醇-d_4，化合物呈现为旋光异构体的混合物(0.88:0.12)，报导主要旋光异构体)δ8.14(d,J＝8.4Hz,1H)，7.98(s,2H)，7.84-7.78(m,1H)，7.43(dd,J＝11.1,2.0Hz,1H)，7.31(d,J＝8.6Hz,1H)，4.25-4.19(m,1H)，4.12-4.04(m,1H)，3.56(dt,J＝11.0,3.2Hz,1H)，3.35(dd,J＝10.9,1.4Hz,1H)，2.72-2.67(m,1H)，2.37(s,3H)，2.35-2.27(m,1H)，1.65-1.61(m,2H)，1.44-1.38(m,1H)。

[1001] 实例179：(3-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)((1S,4S,6R)-6-((3-氟-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[1002] 

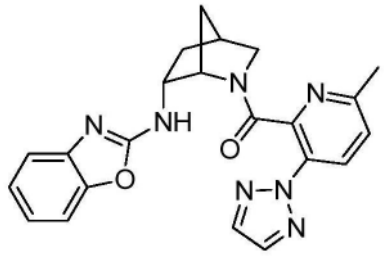
[1003] 制备类似于实例177，将中间体A-1以中间体A-2替代。MS(ESI)：$C_{23}H_{18}F_5N_5O$的质量计算值为475.1；m/z实测值为476.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz，甲醇-d_4，化合物呈现为旋光异构体的混合物(0.88:0.12)，报导主要旋光异构体)δ8.90(d,J＝4.9Hz,2H)，7.80-7.73(m,1H)，7.52-7.46(m,2H)，7.08-7.01(m,1H)，6.95-6.87(m,1H)，6.80(d,J＝7.7Hz,1H)，4.20(s,1H)，4.17-4.10(m,1H)，3.33-3.32(m,1H)，3.19(dt,J＝11.1,3.2Hz,1H)，2.57-2.49(m,1H)，2.23-2.13(m,1H)，1.52(d,J＝9.8Hz,1H)，1.45-1.36(m,1H)，0.93(d,J＝10.1Hz,1H)。

[1004] 实例180：((1S,4S,6R)-6-((3-氟-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)(2-(5-氟嘧啶-2-基)苯基)甲酮。

[1005] 

[1006] 制备类似于实例177，将中间体A-1以中间体A-34替代。MS(ESI)：$C_{23}H_{18}F_5N_5O$的质量计算值为475.1；m/z实测值为476.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz，甲醇-d_4，化合物呈现为旋光异构体的混合物(0.88:0.12)，报导主要旋光异构体)δ8.81(d，J＝0.6Hz，2H)，8.11(d，J＝7.3Hz，1H)，7.70-7.63(m，1H)，7.62-7.42(m，1H)，7.32-7.22(m，1H)，7.01-6.90(m，1H)，6.90-6.79(m，1H)，4.16-4.08(m，1H)，4.07-3.95(m，1H)，3.53(dt，J＝10.8，3.2Hz，1H)，3.40(dd，J＝10.8，1.6Hz，1H)，2.68-2.63(m，1H)，2.26-2.16(m，1H)，1.58-1.51(m，1H)，1.51-1.45(m，1H)，1.38-1.28(m，1H)。

[1007] 实例181：((1S，4S，6R)-6-(苯并[d]噁唑-2-基氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)(6-甲基-3-(2H-1，2，3-三唑-2-基)吡啶-2-基)甲酮。

[1008] 

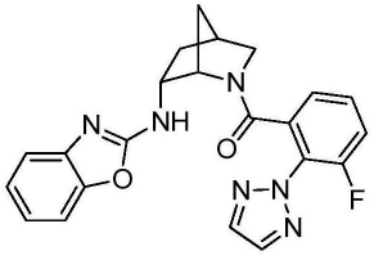
[1009] 步骤A：(1S，4S)-6-(苯并[d]噁唑-2-基氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-羧酸叔丁酯。向包含中间体B-10(183mg，0.862mmol)的MeCN(2mL)溶液的微波小瓶中，加入2-氯苯并噁唑(0.12mL，1.03mmol)和Et_3N(0.18mL，1.29mmol)，并且将反应混合物密封，并且在100℃下，在工作台上加热过夜。反应完成后，将混合物冷却至室温，并且用H_2O稀释。反应混合物用EtOAc提取(3X)。将合并的有机物浓缩，并且使浓缩物直接经历硅胶色谱(0-50％EtOAc的己烷溶液)，以获得步骤A的标题化合物(199mg，0.604mmol，70％)。$C_{18}H_{23}N_3O_3$的MS(ESI)质量计算值为329.2m/z实测值为330.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz，氯仿-d，化合物呈现为旋光异构体的混合物)δ7.40-7.34(m，1H)，7.26-7.20(m，1H)，7.20-7.12(m，1H)，7.07-6.99(m，1H)，5.88-5.78和5.29-5.19(两个m，1H)，4.51-4.43(m，1H)，4.33-4.19(m，1H)，3.45-3.33(m，1H)，3.15-3.04(m，1H)，2.64-2.57(m，1H)，2.46-2.31(m，1H)，1.80-0.99(一系列m，12H)。

[1010] 步骤B：N-((1S，4R)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-6-基)苯并[d]噁唑-2-胺•xHCl向步骤A的标题化合物(199mg，0.604mmol)的EtOAc(1.5mL)溶液中，加入4M HCl的二氧杂环己烷(4mL)溶液。1h后，将反应浓缩以获得步骤B的标题化合物(194mg)，其无需进一步纯化即可使用。$C_{13}H_{15}N_3O$的MS(ESI)质量计算值为229.1；m/z实测值为230.1$[M+H]^+$。

[1011] 步骤C：((1S，4S，6R)-6-(苯并[d]噁唑-2-基氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)(6-甲基-3-(2H-1，2，3-三唑-2-基)吡啶-2-基)甲酮。向步骤B的标题化合物(40mg)和中间

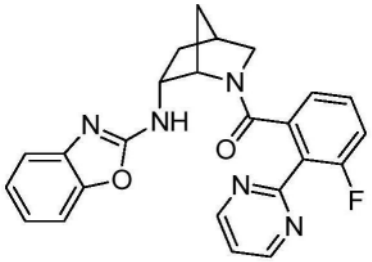
体A-40(30mg,0.15mmol)的DMF(1mL)溶液中,加入DIPEA(0.13mL,0.75mmol)和HATU(55mg,0.15mmol),并且将反应混合物在室温下搅拌1h。将反应通过加入H_2O淬灭,并且将水层用EtOAc提取(2X)。将合并的有机物浓缩,并且经由Agilent制备方法X使浓缩物直接经历纯化,以获得标题化合物(24mg)。MS(ESI):$C_{22}H_{21}N_7O_2$的质量计算值为415.2;m/z实测值为416.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,甲醇-d_4,化合物呈现为旋光异构体的混合物(0.81:0.19),报导主要旋光异构体)δ8.12-8.05(m,1H),7.99(s,2H),7.26-7.21(m,1H),7.16-7.08(m,3H),7.08-7.01(m,1H),4.26-4.21(m,1H),3.98-3.88(m,1H),3.59(dt,J=11.0,3.2Hz,1H),3.35(d,J=11.0Hz,1H),2.76-2.68(m,1H),2.40-2.28(m,1H),2.09(s,3H),1.68-1.60(m,2H),1.40-1.33(m,1H)。

[1012] 实例182:((1S,4S,6R)-6-(苯并[d]噁唑-2-基氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)(3-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)甲酮。

[1013] 

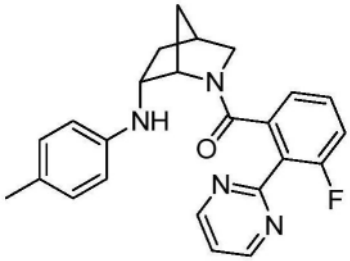
[1014] 制备类似于实例181,将中间体A-40以中间体A-16替代。MS(ESI):$C_{22}H_{19}FN_6O_2$的质量计算值为418.2;m/z实测值为419.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,甲醇-d_4,化合物呈现为旋光异构体的混合物(0.93:0.07),报导主要旋光异构体)δ8.00(s,2H),7.37-7.31(m,1H),7.20-7.16(m,1H),7.12(d,J=7.1Hz,2H),6.91(d,J=8.2Hz,2H),6.49-6.37(m,1H),4.12(s,1H),4.01-3.88(m,1H),3.63(s,1H),3.27-3.22(m,1H),2.60-2.54(m,1H),2.31-2.21(m,1H),1.59(d,J=10.3Hz,1H),1.32-1.19(m,2H)。

[1015] 实例183:((1S,4S,6R)-6-(苯并[d]噁唑-2-基氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)(3-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)甲酮。

[1016] 

[1017] 制备类似于实例181,将中间体A-40以中间体A-2替代。MS(ESI):$C_{24}H_{20}FN_5O_2$的质量计算值为429.2;m/z实测值为430.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,甲醇-d_4,化合物呈现为旋光异构体的混合物(0.93:0.07),报导主要旋光异构体)δ8.91(d,J=5.0Hz,2H),7.49(t,J=5.0Hz,1H),7.30(d,J=7.9Hz,1H),7.21-7.06(m,3H),6.93(d,J=7.5Hz,1H),6.86-6.79(m,1H),6.62-6.49(m,1H),4.27(s,1H),4.05-3.97(m,1H),3.29-3.28(m,1H),3.27(s,1H),2.67-2.56(m,1H),2.37-2.25(m,1H),1.63(d,J=10.2Hz,1H),1.35-1.23(m,2H)。

[1018] 实例184:(3-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)((1S,4S,6R)-6-(对甲苯基氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

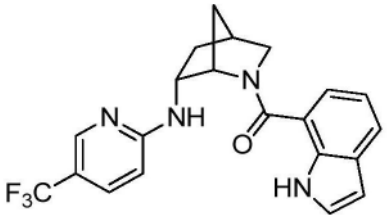
[1019] 

[1020] 步骤A:(1S,4S)-6-(对甲苯基氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-羧酸叔丁酯。向包含脱气二氧杂环己烷(2mL)、中间体B-10(60mg,0.28mmol)和4-溴甲苯(73mg,0.42mmol)的微波小瓶中,加入BrettPhos Palladacycle(11mg,0.014mmol)、BrettPhos(8mg,0.014mmol)和叔丁醇钠(33mg,0.34mmol)。在90℃下,在工作台上将反应混合物加热3h。反应完成后,将混合物冷却至室温,并且用H_2O和EtOAc稀释。将反应混合物用EtOAc提取(3X),并且将合并的有机物用盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4)并且过滤。将滤液真空浓缩,并且使粗制残余物直接经历硅胶色谱(0-40%EtOAc的己烷溶液),以获得步骤A的标题化合物(68mg,0.22mmol,80%)。$C_{18}H_{26}N_2O_2$的MS(ESI)质量计算值为302.2;m/z实测值为303.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,甲醇-d_4,化合物呈现为旋光异构体的混合物,报导主要旋光异构体)δ6.91(d,J=8.1Hz,2H),6.55(d,J=8.3Hz,2H),4.39(s,1H),3.86-3.73(m,1H),3.27(dt,J=9.4,3.2Hz,1H),3.05(d,J=9.3Hz,1H),2.52-2.48(m,1H),2.28-2.21(m,1H),2.18(s,3H),1.74-1.40(m,3H),1.08(s,9H)。

[1021] 步骤B:(1S,4R)-N-(对甲苯基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-6-胺•xHCl向步骤A的标题化合物(68mg,0.22mmol)的EtOAc(3mL)溶液中,加入4M HCl的二氧杂环己烷(0.3mL)溶液,并且将反应混合物在室温下搅拌过夜。将反应浓缩,以获得步骤B的标题化合物(70mg),其无需进一步纯化即可使用。$C_{13}H_{18}N_2$的MS(ESI)质量计算值为202.2;m/z实测值为203.3$[M+H]^+$。

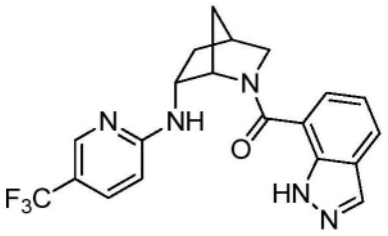
[1022] 步骤C:(3-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)((1S,4S,6R)-6-(对甲苯基氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。向步骤B的标题化合物(61mg)和中间体A-2(71mg,0.27mmol,82%纯度)的DMF(2mL)溶液中,加入DIPEA(0.23mL,1.33mmol)和HATU(93mg,0.24mmol),并且将反应混合物在室温下搅拌1h。将反应通过加入H_2O淬灭,并且将水层用EtOAc提取(2X)。将合并的有机物浓缩,并且经由Gilson制备方法X使浓缩物直接经历纯化,以获得标题化合物(31mg)。MS(ESI):$C_{24}H_{23}FN_4O$的质量计算值为402.2;m/z实测值为403.2$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,甲醇-d_4,化合物呈现为旋光异构体的混合物(0.88:0.12),报导主要旋光异构体)δ8.88(d,J=5.0Hz,2H),7.48(t,J=5.0Hz,1H),7.09-7.02(m,1H),6.85-6.77(m,4H),6.34-6.27(m,2H),4.10(s,1H),3.73-3.64(m,1H),3.29-3.11(m,2H),2.57-2.48(m,1H),2.32-2.23(m,1H),2.21(s,3H),1.60(d,J=10.1Hz,1H),1.26-1.19(m,1H),1.15-1.09(m,1H)。

[1023] 实例185:(1H-吲哚-7-基)((1S,4S,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[1024] 

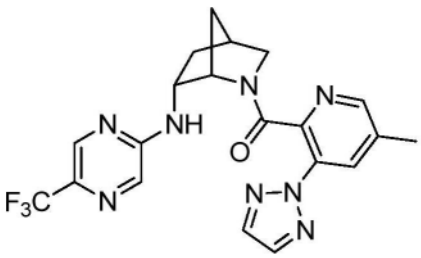
[1025] 制备类似于实例53,将中间体A-1以中间体A-29替代。MS(ESI):$C_{21}H_{19}F_3N_4O$的质量计算值为400.2;m/z实测值为401.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,甲醇-d_4,化合物呈现为旋光异构体的混合物,报导主要旋光异构体)δ7.53(s,1H),7.32-7.25(m,1H),7.23(d,J=3.1Hz,1H),7.17(dt,J=8.0,1.0Hz,1H),6.70-6.60(m,2H),6.37(dd,J=3.1,0.9Hz,1H),6.33(s,1H),4.59(s,1H),3.98-3.89(m,1H),3.63(dt,J=11.1,3.3Hz,1H),3.51(dd,J=11.2,1.6Hz,1H),2.76-2.66(m,1H),2.33-2.20(m,1H),2.05-1.95(m,1H),1.81-1.74(m,1H),1.36-1.25(m,1H)。

[1026] 实例186:(1H-吲唑-7-基)((1S,4S,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[1027] 

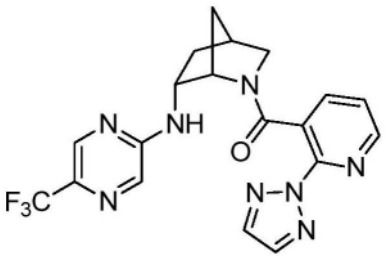
[1028] 制备类似于实例53,将中间体A-1以中间体A-44替代。MS(ESI):$C_{20}H_{18}F_3N_5O$的质量计算值为401.1;m/z实测值为402.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,甲醇-d_4)δ7.88(s,1H),7.55(d,J=8.1Hz,1H),7.52(s,1H),7.22(d,J=7.1Hz,1H),7.09(dd,J=8.9,2.5Hz,1H),6.89-6.80(m,1H),6.11(d,J=8.9Hz,1H),4.76(s,1H),4.00-3.92(m,1H),3.67-3.56(m,2H),2.76-2.68(m,1H),2.36-2.25(m,1H),2.17-2.08(m,1H),1.83(d,J=10.4Hz,1H),1.33-1.22(m,1H)。

[1029] 实例187:(5-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)((1S,4S,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[1030] 

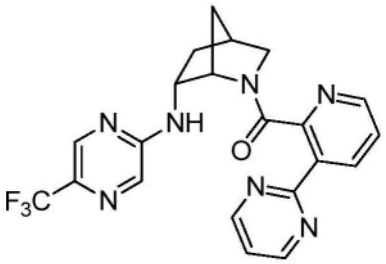
[1031] 制备类似于实例59,将中间体A-1以中间体A-19替代。MS(ESI):$C_{20}H_{19}F_3N_8O$的质量计算值为444.2;m/z实测值为445.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,氯仿-d,化合物呈现为旋光异构体的混合物(0.85:0.15),报导主要旋光异构体)δ8.32-8.26(m,1H),8.18(s,1H),8.11-8.06(m,1H),7.88(s,3H),7.56(s,1H),4.31(s,1H),4.26-4.12(m,1H),3.72(dt,J=11.0,3.2Hz,1H),3.35(dd,J=11.0,1.7Hz,1H),2.85-2.72(m,1H),2.47-2.36(m,4H),1.98-1.89(m,1H),1.72(d,J=10.5Hz,1H),1.21(dt,J=13.4,4.0Hz,1H)。

[1032] 实例188:(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)((1S,4S,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[1033] 

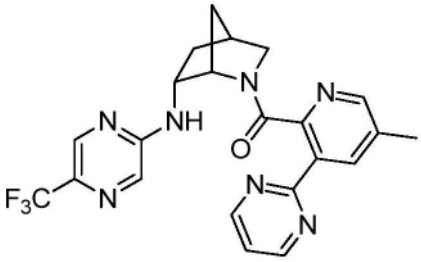
[1034] 制备类似于实例59,将中间体A-1以中间体A-39替代。MS(ESI):$C_{19}H_{17}F_3N_8O$的质量计算值为430.1;m/z实测值为431.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,甲醇-d_4,化合物呈现为旋光异构体的混合物(0.91:0.09),报导主要旋光异构体)δ8.36(dd,J=4.8,1.8Hz,1H),8.07(s,2H),7.98-7.83(m,2H),7.61-7.48(m,1H),6.89-6.75(m,1H),4.01-3.89(m,1H),3.85-3.70(m,1H),3.51(dt,J=11.2,3.2Hz,1H),3.35(dd,J=11.1,1.7Hz,1H),2.64(s,1H),2.30-2.19(m,1H),1.57-1.47(m,1H),1.43-1.32(m,1H),1.32-1.21(m,1H)。

[1035] 实例189:(3-(嘧啶-2-基)吡啶-2-基)((1S,4S,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[1036] 

[1037] 制备类似于实例59,将中间体A-1以中间体A-42替代。MS(ESI):$C_{21}H_{18}F_3N_7O$的质量计算值为441.2;m/z实测值为442.2$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,甲醇-d_4,化合物呈现为旋光异构体的混合物(0.85:0.15),报导主要旋光异构体)δ8.89(d,J=4.9Hz,2H),8.53(dd,J=8.0,1.6Hz,1H),8.02(d,J=4.8Hz,1H),7.94-7.86(m,2H),7.44(t,J=4.9Hz,1H),7.37(dd,J=8.0,4.8Hz,1H),4.20-4.14(m,1H),4.11-4.01(m,1H),3.63(dt,J=10.9,3.2Hz,1H),3.35(d,J=10.9Hz,1H),2.77-2.68(m,1H),2.36-2.30(m,1H),1.70-1.54(m,2H),1.40-1.30(m,1H)。

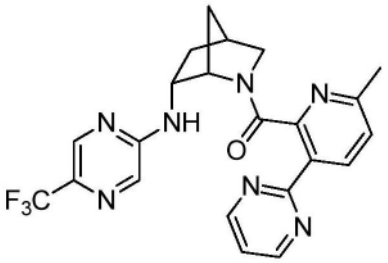
[1038] 实例190:(5-甲基-3-(嘧啶-2-基)吡啶-2-基)((1S,4S,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[1039] 

[1040] 制备类似于实例59,将中间体A-1以中间体A-47替代。MS(ESI):$C_{22}H_{20}F_3N_7O$的质量计算值为455.2;m/z实测值为456.2$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,甲醇-d_4,化合物呈现为旋光异

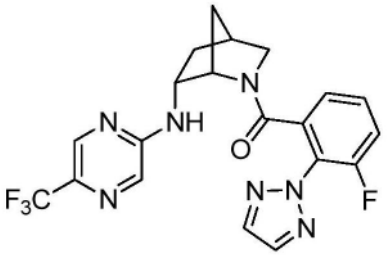
构体的混合物(0.88:0.12),报导主要旋光异构体)δ8.88(d,J＝4.9Hz,2H),8.33(dd,J＝2.1,0.9Hz,1H),7.90(s,1H),7.89-7.88(m,1H),7.82(s,1H),7.43(t,J＝4.9Hz,1H),4.20-4.15(m,1H),4.10-3.99(m,1H),3.60(dt,J＝10.9,3.2Hz,1H),3.35(dd,J＝11.0,1.5Hz,1H),2.73-2.67(m,1H),2.33(s,3H),2.32-2.26(m,1H),1.66-1.51(m,2H),1.38-1.31(m,1H)。

[1041] 实例191:(6-甲基-3-(嘧啶-2-基)吡啶-2-基)((1S,4S,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[1042] 

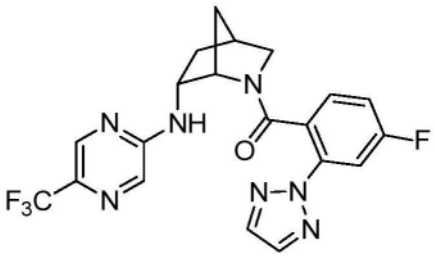
[1043] 制备类似于实例59,将中间体A-1以中间体A-41替代。MS(ESI):$C_{22}H_{20}F_3N_7O$的质量计算值为455.2;m/z实测值为456.2$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,甲醇-d_4,化合物呈现为旋光异构体的混合物(0.86:0.14),报导主要旋光异构体)δ7.37(d,J＝4.9Hz,2H),6.88(d,J＝8.1Hz,1H),6.45(s,1H),6.33(d,J＝1.4Hz,1H),5.91(t,J＝4.9Hz,1H),5.74(d,J＝8.1Hz,1H),2.76-2.67(m,1H),2.59-2.48(m,1H),2.11(dt,J＝11.0,3.2Hz,1H),1.83(dd,J＝10.9,1.6Hz,1H),1.20-1.18(m,1H),0.87-0.75(m,4H),0.17--0.00(m,2H),-0.13--0.27(m,1H)。

[1044] 实例192:(3-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((1S,4S,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[1045] 

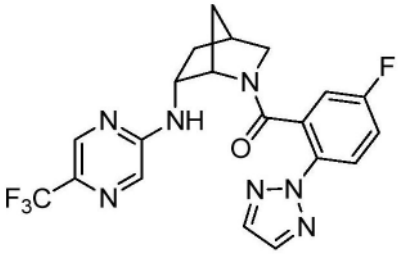
[1046] 制备类似于实例59,将中间体A-1以中间体A-16替代。MS(ESI):$C_{20}H_{17}F_4N_7O$的质量计算值为447.1;m/z实测值为448.2$[M+H]^+$。在Agilent 1100系列上,使用XBridge C18柱(5μm,100×4.6mm)获得分析型HPLC,移动相为10-100%ACN于20mM NH_4OH中,进行8分钟,然后在100%ACN下保持3分钟,流量为1mL/min(温度＝30℃)。254nm下R_t＝6.35分钟(主要旋光异构体)。

[1047] 实例193:(4-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((1S,4S,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[1048] 

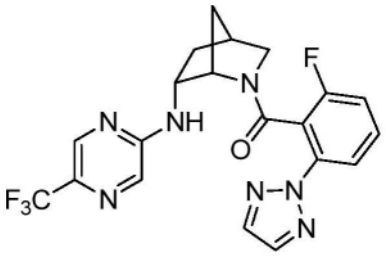
[1049] 制备类似于实例59,将中间体A-1以中间体A-12替代。MS(ESI):$C_{20}H_{17}F_4N_7O$的质量计算值为447.1;m/z实测值为448.2[M+H]$^+$。]$^+$。在Agilent 1100系列上,使用XBridge C18柱(5μm,100×4.6mm)获得分析型HPLC,移动相为10-100%ACN于20mM NH_4OH中,进行8分钟,然后在100%ACN下保持3分钟,流量为1mL/min(温度=30℃)。254nm下R_t=6.56分钟(主要旋光异构体)。

[1050] 实例194:((5-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((1S,4S,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[1051] 

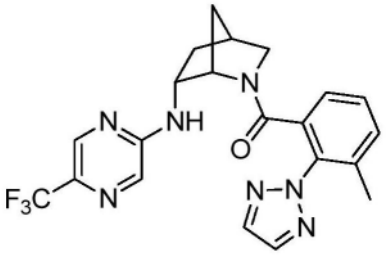
[1052] 制备类似于实例59,将中间体A-1以中间体A-10替代。MS(ESI):$C_{20}H_{17}F_4N_7O$的质量计算值为447.1;m/z实测值为448.2[M+H]$^+$。在Agilent 1100系列上,使用XBridge C18柱(5μm,100×4.6mm)获得分析型HPLC,移动相为10-100%ACN于20mM NH_4OH中,进行8分钟,然后在100%ACN下保持3分钟,流量为1mL/min(温度=30℃)。254nm下R_t=6.36分钟(主要旋光异构体)。

[1053] 实例195:(2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((1S,4S,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[1054] 

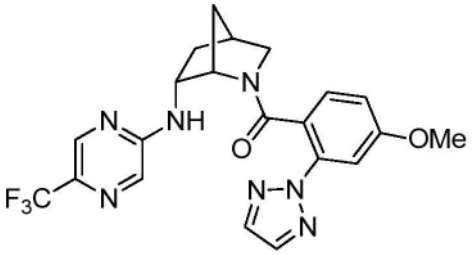
[1055] 制备类似于实例59,将中间体A-1以中间体A-11替代。MS(ESI):$C_{20}H_{17}F_4N_7O$的质量计算值为447.1;m/z实测值为448.2[M+H]$^+$。在Agilent 1100系列上,使用XBridge C18柱(5μm,100×4.6mm)获得分析型HPLC,移动相为10-100%ACN于20mM NH_4OH中,进行8分钟,然后在100%ACN下保持3分钟,流量为1mL/min(温度=30℃)。254nm下R_t=6.41分钟(主要旋光异构体)。

[1056] 实例196:(3-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((1S,4S,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[1057] 

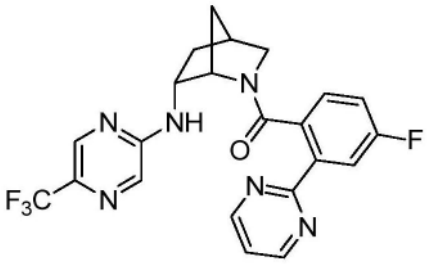
[1058] 制备类似于实例59,将中间体A-1以中间体A-22替代。MS(ESI):$C_{21}H_{20}F_3N_7O$的质量计算值为443.2;m/z实测值为444.2$[M+H]^+$。]$^+$。在Agilent 1100系列上,使用XBridge C18柱(5μm,100×4.6mm)获得分析型HPLC,移动相为10-100%ACN于20mM NH_4OH中,进行8分钟,然后在100%ACN下保持3分钟,流量为1mL/min(温度=30℃)。254nm下R_t=6.61分钟(主要旋光异构体)。

[1059] 实例197:(4-甲氧基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((1S,4S,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[1060] 

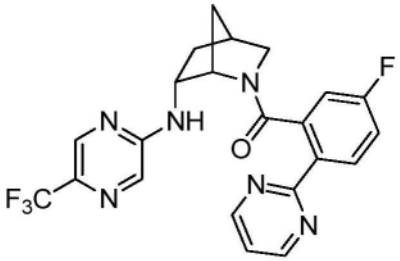
[1061] 制备类似于实例59,将中间体A-1以中间体A-5替代。MS(ESI):$C_{21}H_{20}F_3N_7O_2$的质量计算值为459.2;m/z实测值为460.1$[M+H]^+$。在Agilent 1100系列上,使用XBridge C18柱(5μm,100×4.6mm)获得分析型HPLC,移动相为10-100%ACN于20mM NH_4OH中,进行8分钟,然后在100%ACN下保持3分钟,流量为1mL/min(温度=30℃)。254nm下R_t=6.30分钟(主要旋光异构体)。

[1062] 实例198:(4-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)((1S,4S,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[1063] 

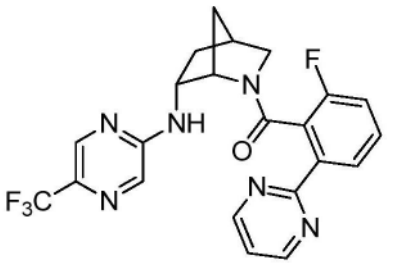
[1064] 制备类似于实例59,将中间体A-1以中间体A-23替代。MS(ESI):$C_{22}H_{18}F_4N_6O$的质量计算值为458.1;m/z实测值为459.2$[M+H]^+$。在Agilent 1100系列上,使用XBridge C18柱(5μm,100×4.6mm)获得分析型HPLC,移动相为10-100%ACN于20mM NH_4OH中,进行8分钟,然后在100%ACN下保持3分钟,流量为1mL/min(温度=30℃)。254nm下R_t=6.24分钟(主要旋光异构体)。

[1065] 实例199:(5-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)((1S,4S,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[1066] 

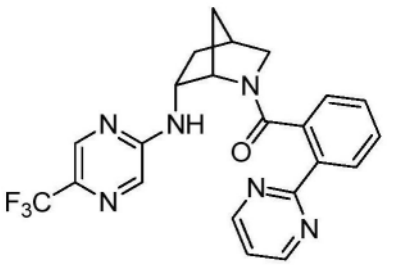
[1067] 制备类似于实例59,将中间体A-1以中间体A-7替代。MS(ESI):$C_{22}H_{18}F_4N_6O$的质量计算值为458.1;m/z实测值为459.9$[M+H]^+$。^1H NMR(600MHz,甲醇-d_4,化合物呈现为旋光异构体的混合物(0.93:0.07),报导主要旋光异构体)δ8.84(d,J=4.8Hz,2H),8.19(dd,J=8.8,5.5Hz,1H),7.95-7.87(m,2H),7.38(t,J=4.9Hz,1H),7.04(td,J=8.4,2.7Hz,1H),6.74-6.64(m,1H),4.04-3.93(m,2H),3.54(dt,J=11.0,3.2Hz,1H),3.36-3.33(m,1H),2.66-2.62(m,1H),2.30-2.22(m,1H),1.50(d,J=10.0Hz,1H),1.34-1.24(m,2H)。

[1068] 实例200:(2-氟-6-(嘧啶-2-基)苯基)((1S,4S,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[1069] 

[1070] 制备类似于实例59,将中间体A-1以中间体A-6替代。MS(ESI):$C_{22}H_{18}F_4N_6O$的质量计算值为458.1;m/z实测值为459.2$[M+H]^+$。]$^+$。在Agilent 1100系列上,使用XBridge C18柱(5μm,100x4.6mm)获得分析型HPLC,移动相为10-100%ACN于20mM NH_4OH中,进行8分钟,然后在100%ACN下保持3分钟,流量为1mL/min(温度=30℃)。254nm下R_t=6.16分钟(主要旋光异构体)。

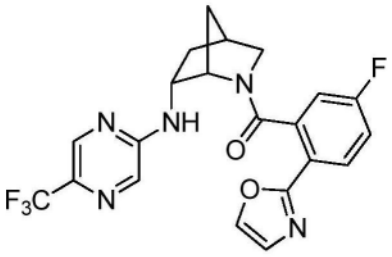
[1071] 实例201:(2-(嘧啶-2-基)苯基)((1S,4S,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[1072] 

[1073] 制备类似于实例59,将中间体A-1以中间体A-37替代。MS(ESI):$C_{22}H_{19}F_3N_6O$的质量计算值为440.2;m/z实测值为441.9$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,甲醇-d_4,化合物呈现为旋光异构体的混合物(0.93:0.07),报导主要旋光异构体)δ8.86(d,J=4.9Hz,2H),8.12(d,J=7.6Hz,1H),7.94-7.87(m,1H),7.86-7.78(m,1H),7.40(t,J=4.9Hz,1H),7.30(td,J=7.7,1.4Hz,1H),7.02-6.92(m,1H),6.87-6.75(m,1H),4.06-3.90(m,2H),3.52(dt,J=11.0,3.1Hz,1H),3.36-3.33(m,1H),2.67-2.60(m,1H),2.31-2.20(m,1H),1.47(d,J=10.0Hz,

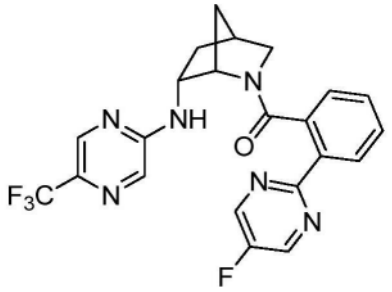
1H),1.32-1.26(m,1H),1.25-1.15(m,1H)。

[1074] 实例202:(5-氟-2-(噁唑-2-基)苯基)((1S,4S,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[1075] 

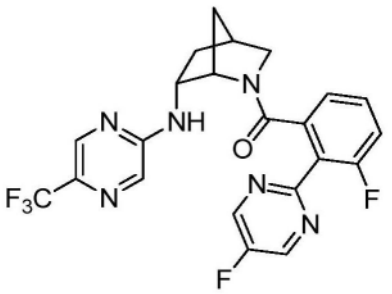
[1076] 制备类似于实例59,将中间体A-1以中间体A-49替代。MS(ESI):$C_{21}H_{17}F_4N_5O_2$的质量计算值为447.1;m/z实测值为448.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,氯仿-d,化合物呈现为旋光异构体的混合物,报导主要旋光异构体)δ8.30(s,1H),8.11(dd,J=8.8,5.3Hz,1H),7.99-7.89(m,1H),7.85(d,J=1.4Hz,1H),7.80(d,J=0.9Hz,1H),7.29-7.26(m,1H),7.21(ddd,J=8.9,7.9,2.7Hz,1H),7.05(dd,J=8.3,2.6Hz,1H),4.88(s,1H),4.85-4.70(m,1H),3.22(dt,J=8.9,2.9Hz,1H),2.95(dd,J=8.9,1.5Hz,1H),2.63-2.55(m,1H),2.49-2.31(m,1H),1.90-1.75(m,2H),1.18-1.11(m,1H)。

[1077] 实例203:(2-(5-氟嘧啶-2-基)苯基)((1S,4S,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[1078] 

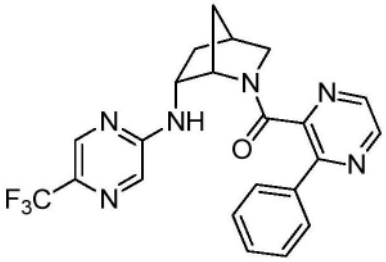
[1079] 制备类似于实例59,将中间体A-1以中间体A-34替代。MS(ESI):$C_{22}H_{18}F_4N_6O$的质量计算值为458.1;m/z实测值为459.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,甲醇-d_4,化合物呈现为旋光异构体的混合物(0.93:0.07),报导主要旋光异构体)δ8.81(s,2H),8.12(d,J=7.9Hz,1H),7.97-7.87(m,1H),7.86-7.76(m,1H),7.29(td,J=7.7,1.4Hz,1H),6.95(d,J=7.5Hz,1H),6.85-6.70(m,1H),4.08-3.90(m,2H),3.55(dt,J=10.9,3.2Hz,1H),3.38-3.32(m,1H),2.66(s,1H),2.31-2.18(m,1H),1.51(d,J=10.0Hz,1H),1.41-1.24(m,2H)。

[1080] 实例204:(3-氟-2-(5-氟嘧啶-2-基)苯基)((1S,4S,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[1081] 

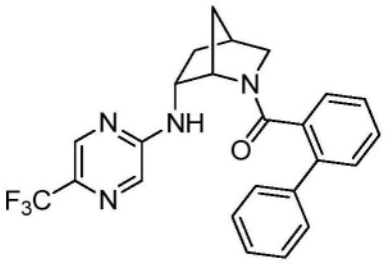
[1082] 制备类似于实例59，将中间体A-1以中间体A-35替代。MS(ESI)：$C_{22}H_{17}F_5N_6O$的质量计算值为476.1；m/z实测值为477.9$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz，甲醇-d_4，化合物呈现为旋光异构体的混合物(0.91:0.09)，报导主要旋光异构体)δ8.88(d,J＝0.7Hz,2H)，7.96-7.89(m,2H)，7.11-7.03(m,1H)，6.93-6.81(m,2H)，4.20(s,1H)，4.10-4.02(m,1H)，3.28-3.25(m,2H)，2.58(s,1H)，2.32-2.19(m,1H)，1.57(d,J＝10.1Hz,1H)，1.32-1.21(m,1H)，1.15-1.02(m,1H)。

[1083] 实例205：(3-苯基吡嗪-2-基)((1S,4S,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[1084] 

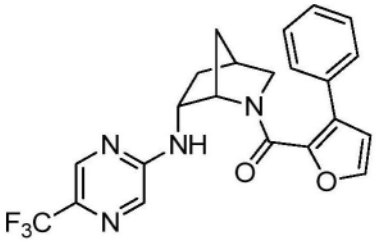
[1085] 制备类似于实例59，将中间体A-1以中间体A-43替代。MS(ESI)：$C_{22}H_{19}F_3N_6O$的质量计算值为440.2；m/z实测值为441.2$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz，甲醇-d_4，化合物呈现为旋光异构体的混合物，报导主要旋光异构体)δ8.48(d,J＝2.4Hz,1H)，7.93(s,1H)，7.84(s,1H)，7.78(d,J＝2.4Hz,1H)，7.73-7.66(m,2H)，7.56-7.50(m,3H)，3.90-3.82(m,1H)，3.81-3.73(m,1H)，3.34(dd,J＝11.3,1.6Hz,1H)，3.27(dt,J＝11.3,3.2Hz,1H)，2.53-2.48(m,1H)，2.20-2.08(m,1H)，1.38-1.28(m,1H)，1.29-1.19(m,1H)，0.66-0.55(m,1H)。

[1086] 实例206:[1,1'-二苯基]-2-基((1S,4S,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[1087] 

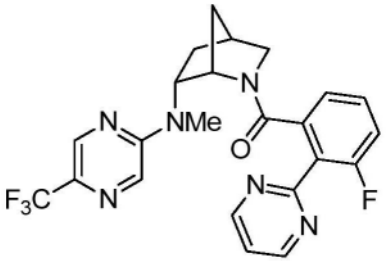
[1088] 制备类似于实例59，将中间体A-1以[1,1'-二苯基]-2-羧酸替代。MS(ESI)：$C_{24}H_{21}F_3N_4O$的质量计算值为438.2；m/z实测值为439.2$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz，甲醇-d_4)δ7.91(br.s,1H)，7.76(br.s,1H)，7.49-7.33(m,6H)，7.25(td,J＝7.6,1.4Hz,1H)，6.87(dd,J＝7.6,1.3Hz,1H)，6.68(td,J＝7.5,1.3Hz,1H)，3.93-3.72(m,2H)，3.25(dd,J＝11.2,1.6Hz,1H)，3.09(dt,J＝11.2,3.2Hz,1H)，2.43-2.33(m,1H)，2.16-2.05(m,1H)，1.26-1.11(m,3H)。

[1089] 实例207：(3-苯基呋喃-2-基)((1S,4S,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[1090] 

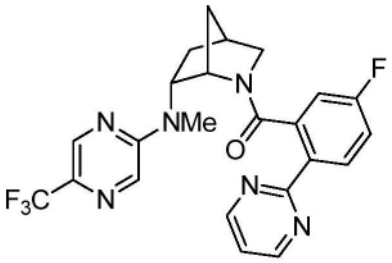
[1091] 制备类似于实例59，将中间体A-1以中间体A-45替代。MS(ESI)：$C_{22}H_{19}F_3N_4O_2$的质量计算值为428.1；m/z实测值为429.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz，甲醇-d_4，化合物呈现为旋光异构体的混合物(0.93:0.07)，报导主要旋光异构体)δ8.09-8.05(m,1H)，7.74(d,J＝1.4Hz,1H)，7.43-7.36(m,4H)，7.36-7.31(m,1H)，7.06(d,J＝1.8Hz,1H)，6.41(d,J＝1.8Hz,1H)，4.50-4.46(m,1H)，4.04-3.96(m,1H)，3.49-3.45(m,2H)，2.64-2.58(m,1H)，2.28-2.20(m,1H)，1.61-1.49(m,2H)，1.32-1.24(m,1H)。

[1092] 实例208：(3-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)((1S,4S,6R)-6-(甲基(5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[1093] 

[1094] 制备类似于实例59，将中间体A-1以中间体A-2替代，然后进行实例153的烷基化步骤。MS(ESI)：$C_{23}H_{20}F_4N_6O$的质量计算值为472.2；m/z实测值为473.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz，甲醇-d_4，化合物呈现为旋光异构体的混合物(0.88:0.12)，报导主要旋光异构体)δ8.90(d,J＝5.0Hz,2H)，8.18-8.16(m,1H)，8.14-8.12(m,1H)，7.50(t,J＝5.0Hz,1H)，7.10-7.01(m,1H)，6.91-6.83(m,1H)，6.78(dd,J＝7.6,1.2Hz,1H)，4.56-4.47(m,1H)，4.15-4.09(m,1H)，3.37(dd,J＝11.5,1.6Hz,1H)，3.22-3.16(m,4H)，2.63-2.59(m,1H)，2.08-1.98(m,1H)，1.97-1.88(m,1H)，1.55-1.48(m,1H)，0.84-0.77(m,1H)。

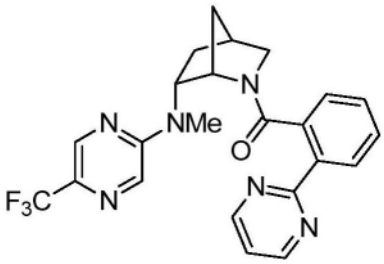
[1095] 实例209：(5-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)((1S,4S,6R)-6-(甲基(5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[1096] 

[1097] 制备类似于实例208，将中间体A-2以中间体A-7替代。MS(ESI)：$C_{23}H_{20}F_4N_6O$的质量计算值为472.2；m/z实测值为473.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz，甲醇-d_4，化合物呈现为旋光异构体的混合物(0.89:0.11)，报导主要旋光异构体)δ8.84(d,J＝4.9Hz,2H)，8.18(dd,J＝8.8,5.5Hz,1H)，8.15(s,1H)，8.09-8.04(m,1H)，7.39(t,J＝4.9Hz,1H)，7.05-6.96(m,1H)，6.64(dd,J＝8.5,2.7Hz,1H)，4.51-4.41(m,1H)，4.03-3.95(m,1H)，3.54(dt,J＝11.3,

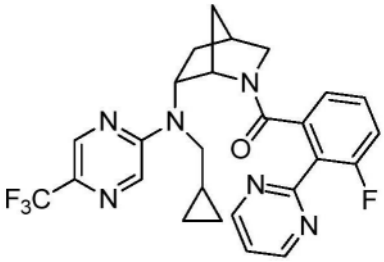
3.1Hz,1H),3.45(dd,J＝11.3,1.6Hz,1H),3.24(s,3H),2.78-2.69(m,1H),2.13-1.97(m,2H),1.57-1.46(m,1H),1.23-1.11(m,1H)。

[1098] 实例210:((1S,4S,6R)-6-(甲基(5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)(2-(嘧啶-2-基)苯基)甲酮。

[1099] 

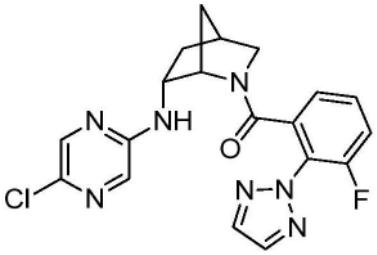
[1100] 制备类似于实例208,将中间体A-2以中间体A-37替代。MS(ESI):$C_{23}H_{21}F_3N_6O$的质量计算值为454.2;m/z实测值为455.2$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,甲醇-d_4,化合物呈现为旋光异构体的混合物(0.88:0.12),报导主要旋光异构体)δ8.85(d,J＝4.9Hz,2H),8.10(dd,J＝7.9,1.2Hz,1H),8.08(s,2H),7.39(t,J＝4.9Hz,1H),7.26(td,J＝7.7,1.4Hz,1H),6.92(dd,J＝7.6,1.3Hz,1H),6.82(td,J＝7.5,1.3Hz,1H),4.50-4.43(m,1H),3.99-3.92(m,1H),3.52(dt,J＝11.3,3.1Hz,1H),3.44(dd,J＝11.3,1.5Hz,1H),3.23(s,3H),2.76-2.67(m,1H),2.12-1.91(m,2H),1.52-1.42(m,1H),1.19-1.07(m,1H)。

[1101] 实例211:((1S,4S,6R)-6-((环丙基甲基)(5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)(3-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)甲酮。

[1102] 

[1103] 制备类似于实例59,将中间体A-1以中间体A-2替代,然后进行实例161的烷基化步骤。MS(ESI):$C_{26}H_{24}F_4N_6O$的质量计算值为512.2;m/z实测值为513.2$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,甲醇-d_4,化合物呈现为旋光异构体的混合物(0.93:0.07),报导主要旋光异构体)δ8.89(d,J＝4.9Hz,2H),8.18(br.s,1H),8.15(br.s,1H),7.49(t,J＝5.0Hz,1H),7.04-6.98(m,1H),6.89-6.81(m,1H),6.78(dd,J＝7.6,1.2Hz,1H),4.48-4.40(m,1H),4.18-4.14(m,1H),3.84(dd,J＝16.1,5.9Hz,1H),3.39-3.33(m,2H),3.14(dt,J＝11.4,3.2Hz,1H),2.63-2.58(m,1H),2.19-2.08(m,1H),1.91-1.84(m,1H),1.53(d,J＝10.3Hz,1H),1.01-0.92(m,1H),0.77-0.70(m,1H),0.65-0.52(m,2H),0.51-0.43(m,1H),0.38-0.30(m,1H)。

[1104] 实例212:((1S,4S,6R)-6-((5-氯吡嗪-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)(3-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)甲酮。

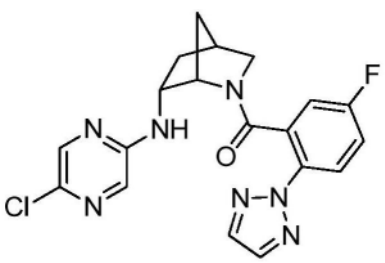
[1105] 

[1106] 步骤A:(1S,4S,6R)-6-((5-氯吡嗪-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-羧酸叔丁酯。向包含中间体B-10(300mg,1.41mmol)的MeCN(3mL)溶液的微波小瓶中,加入2,5-二氯吡嗪(0.17mL,1.70mmol)和Et_3N(0.30mL,2.12mmol),并且将反应混合物密封,并且在90℃工作台上加热过夜。反应完成后,将混合物冷却至室温,并且用H_2O稀释。反应混合物用EtOAc提取(3X)。将合并的有机物浓缩,并且使浓缩物直接经历硅胶色谱(0-60%EtOAc的己烷溶液),以获得步骤A的标题化合物(153mg,0.471mmol,33%)。$C_{15}H_{21}ClN_4O_2$的MS(ESI)质量计算值为324.1,m/z实测值为269.1$[M+2H-tBu]^+$。^1H NMR(500MHz,甲醇-d_4)δ7.99(d,J=1.4Hz,1H),7.71(d,J=1.4Hz,1H),4.45-4.39(m,1H),4.16-4.12(m,1H),3.08(d,J=10.1Hz,1H),2.62-2.50(m,1H),2.29-2.19(m,1H),1.74-1.64(m,2H),1.22-1.16(m,1H),1.11(s,9H)。1H包埋于溶剂下。

[1107] 步骤B:(1S,4R,6R)-N-(5-氯吡嗪-2-基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-6-胺·xHCl向步骤A的标题化合物(150mg,0.46mmol)的EtOAc(5mL)溶液中,加入4M HCl的二氧杂环己烷(0.6mL)溶液,并且将反应混合物搅拌过夜。将反应浓缩,以获得步骤B的标题化合物(137mg),其无需进一步纯化即可使用。$C_{10}H_{13}ClN_4$的MS(ESI)质量计算值为224.1;m/z实测值为225.1$[M+H]^+$。

[1108] 步骤C:((1S,4S,6R)-6-((5-氯吡嗪-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)(3-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)甲酮。向步骤B的标题化合物(34mg)和中间体A-16(28mg,0.14mmol)的DMF(1mL)溶液中,加入DIPEA(0.12mL,0.69mmol)和HATU(48mg,0.13mmol),并且将反应混合物在室温下搅拌1h。将反应通过加入H_2O淬灭,并且将水层用EtOAc提取(2X)。将合并的有机物浓缩,并且经由Gilson制备方法X使浓缩物直接经历纯化,以获得标题化合物(35mg)。MS(ESI):$C_{19}H_{17}ClFN_7O$的质量计算值为413.1;m/z实测值为414.0$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,甲醇-d_4,化合物呈现为旋光异构体的混合物(0.92:0.08),报导主要旋光异构体)δ8.01(s,2H),7.70-7.66(m,1H),7.62(d,J=1.4Hz,1H),7.33-7.27(m,1H),7.02-6.93(m,1H),6.87(d,J=7.7Hz,1H),4.02(s,1H),3.95-3.86(m,1H),3.24-3.20(m,2H),2.53(s,1H),2.27-2.15(m,1H),1.52(d,J=10.3Hz,1H),1.22-1.05(m,2H)。

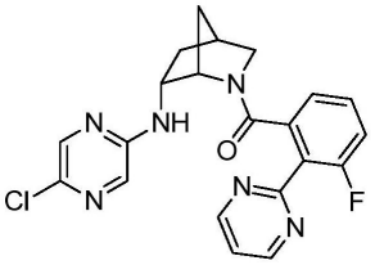
[1109] 实例213:1S,4S,6R)-6-((5-氯吡嗪-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)(5-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)甲酮。

[1110] 

[1111] 制备类似于实例212,将中间体A-16以中间体A-10替代。MS(ESI):$C_{19}H_{17}ClFN_7O$的质

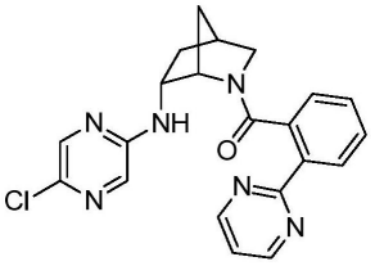
量计算值为413.1;m/z实测值为414.0[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d_4,化合物呈现为旋光异构体的混合物,报导主要旋光异构体)δ7.95(s,2H),7.84(dd,J=9.0,4.7Hz,1H),7.69-7.62(m,1H),7.60(d,J=1.4Hz,1H),7.22-7.15(m,1H),6.81-6.70(m,1H),3.92-3.74(m,1H),3.48-3.39(m,1H),3.29-3.27(m,1H),2.59(s,1H),2.27-2.16(m,1H),1.51-1.41(m,1H),1.29-1.16(m,2H)。1H包埋于溶剂峰下。

[1112] 实例214:((1S,4S,6R)-6-((5-氯吡嗪-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)(3-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)甲酮。

[1113] 

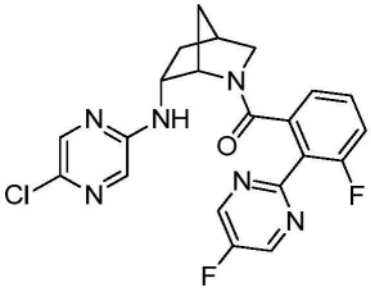
[1114] 制备类似于实例212,将中间体A-16以中间体A-2替代。MS(ESI):$C_{21}H_{18}ClFN_6O$的质量计算值为424.1;m/z实测值为425.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d_4,化合物呈现为旋光异构体的混合物(0.91:0.09),报导主要旋光异构体)δ8.91(d,J=5.0Hz,2H),7.63(dd,J=9.3,1.5Hz,2H),7.50(t,J=5.0Hz,1H),7.19-7.12(m,1H),7.01-6.93(m,1H),6.85(d,J=6.9Hz,1H),4.15(s,1H),3.97-3.91(m,1H),3.24-3.20(m,2H),2.56-2.48(m,1H),2.27-2.17(m,1H),1.50(d,J=10.3Hz,1H),1.22-1.15(m,1H),0.94(d,J=10.2Hz,1H)。

[1115] 实例215:((1S,4S,6R)-6-((5-氯吡嗪-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)(2-(嘧啶-2-基)苯基)甲酮。

[1116] 

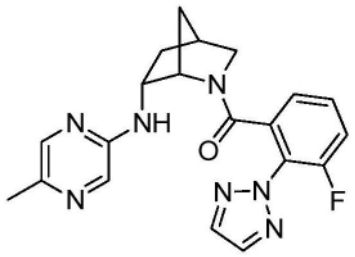
[1117] 制备类似于实例212,将中间体A-16以中间体A-37替代。MS(ESI):$C_{21}H_{19}ClN_6O$的质量计算值为406.1;m/z实测值为407.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d_4,化合物呈现为旋光异构体的混合物(0.92:0.08),报导主要旋光异构体)δ8.85(d,J=4.9Hz,2H),8.12(d,J=8.0Hz,1H),7.68-7.61(m,1H),7.54-7.50(m,1H),7.43-7.34(m,2H),6.97(d,J=7.6Hz,1H),6.95-6.85(m,1H),3.94(s,1H),3.91-3.84(m,1H),3.50(dt,J=11.0,3.2Hz,1H),3.30-3.29(m,1H),2.66-2.58(m,1H),2.28-2.17(m,1H),1.51-1.42(m,J=10.1Hz,1H),1.27-1.14(m,2H)。

[1118] 实例216:((1S,4S,6R)-6-((5-氯吡嗪-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)(3-氟-2-(5-氟嘧啶-2-基)苯基)甲酮。

[1119] 

[1120] 制备类似于实例212，将中间体A-16以中间体A-35替代。MS(ESI)：$C_{23}H_{18}F_5N_5O$的质量计算值为475.1；m/z实测值为476.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz，甲醇-d_4，化合物呈现为旋光异构体的混合物(0.92:0.08)，报导主要旋光异构体)δ8.87(s,2H)，7.93(s,1H)，7.58(dd,J＝8.9,2.5Hz,1H)，7.13-7.00(m,1H)，6.90-6.82(m,1H)，6.82-6.75(m,1H)，6.65-6.54(m,1H)，4.17(s,1H)，4.13-4.04(m,1H)，3.28-3.21(m,2H)，2.61-2.50(m,1H)，2.31-2.16(m,1H)，1.59(d,J＝10.2Hz,1H)，1.27-1.08(m,2H)。

[1121] 实例217：(3-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((1S,4S,6R)-6-((5-甲基吡嗪-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[1122] 

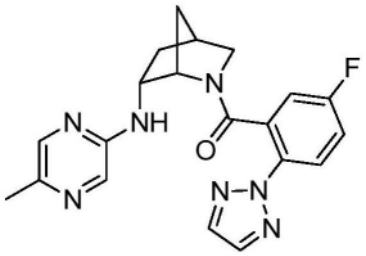
[1123] 步骤A：(1S,4S,6R)-6-((5-甲基吡嗪-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-羧酸叔丁酯。室温下向包含脱气甲苯(9mL)的微波小瓶中，加入$Pd(OAc)_2$(24mg，0.035mmol)和外消旋BINAP(22mg，0.035mmol)，并且将反应混合物用N_2吹扫5分钟。然后加入2-氯-5-甲基吡嗪(112mg，0.87mmol)、中间体B-10(204mg)和叔丁醇钠(121mg，1.22mmol)，并且将反应混合物在70℃下加热过夜。反应完成后，将混合物冷却至室温，过滤通过硅藻土并且用EtOAc洗涤。将滤液真空浓缩，并且使粗制残余物直接经历硅胶色谱(10-80％EtOAc的己烷溶液)，以获得步骤A的标题化合物(139mg，0.457mmol，52％)。$C_{16}H_{24}N_4O_2$的MS(ESI)质量计算值为304.2；m/z实测值为305.2$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz，甲醇-d_4)δ7.93-7.79(m,2H)，4.45-4.40(m,1H)，4.16-4.12(m,1H)，3.09(dd,J＝9.5,1.2Hz,1H)，2.60-2.53(m,1H)，2.33(s,3H)，2.29-2.20(m,1H)，1.74-1.64(m,2H)，1.20-1.15(m,1H)，1.08(s,9H)。1H包埋于溶剂下。

[1124] 步骤B：(1S,4R,6R)-N-(5-甲基吡嗪-2-基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-6-胺·xHCl向步骤A的标题化合物(139mg，0.46mmol)的EtOAc(5mL)溶液中，加入4M HCl的二氧杂环己烷(0.6mL)溶液，并且将反应混合物在室温下搅拌过夜。将反应浓缩，以获得步骤B的标题化合物(140mg)，其无需进一步纯化即可使用。$C_{11}H_{16}N_4$的MS(ESI)质量计算值为204.1；m/z实测值为205.2$[M+H]^+$。

[1125] 步骤C：(3-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((1S,4S,6R)-6-((5-甲基吡嗪-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。向步骤B的标题化合物(31mg)和中间体A-16(28mg，0.13mmol)的DMF(1mL)溶液中，加入DIPEA(0.12mL，0.67mmol)和HATU(47mg，0.12mmol)，并且将反应混合物在室温下搅拌过夜。将反应通过加入H_2O淬灭，并且将水层用

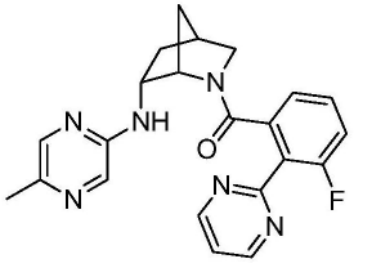
EtOAc提取(2X)。将合并的有机物浓缩，并且经由Gilson制备方法X使浓缩物直接经历纯化，以获得标题化合物(18mg)。MS(ESI)：$C_{20}H_{20}FN_7O$的质量计算值为393.2；m/z实测值为394.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz，甲醇-d_4，化合物呈现为旋光异构体的混合物，报导主要旋光异构体)δ8.00(s,2H)，7.80-7.75(m,1H)，7.55-7.49(m,1H)，7.29-7.22(m,1H)，6.93-6.78(m,2H)，4.10-3.97(m,1H)，3.97-3.89(m,1H)，3.25-3.20(m,2H)，2.53(s,1H)，2.33(s,3H)，2.27-2.17(m,1H)，1.54(d,J＝10.1Hz,1H)，1.23-1.11(m,2H)。

[1126] 实例218：(5-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((1S,4S,6R)-6-((5-甲基吡嗪-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[1127] 

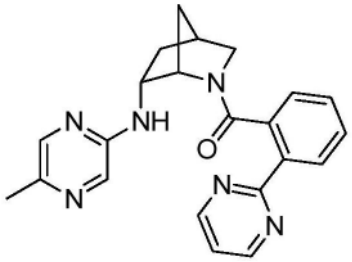
[1128] 制备类似于实例217，将中间体A-16以中间体A-10替代。MS(ESI)：$C_{20}H_{20}FN_7O$的质量计算值为393.2；m/z实测值为394.5[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz，甲醇-d_4，化合物呈现为旋光异构体的混合物，报导主要旋光异构体)δ7.95(s,2H)，7.82(dd,J＝9.0,4.7Hz,1H)，7.78(s,1H)，7.50-7.45(m,1H)，7.19-7.11(m,1H)，6.69(s,1H)，3.91-3.77(m,2H)，3.48-3.38(m,1H)，2.58(s,1H)，2.32(s,3H)，2.27-2.18(m,1H)，1.50-1.38(m,1H)，1.29-1.14(m,2H)。1H包埋于溶剂。

[1129] 实例219：(3-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)((1S,4S,6R)-6-((5-甲基吡嗪-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[1130] 

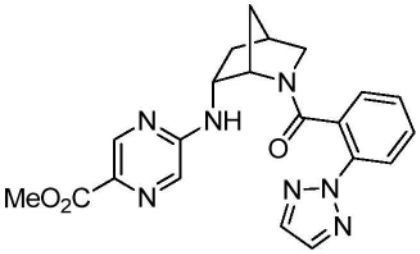
[1131] 制备类似于实例217，将中间体A-16以中间体A-2替代。MS(ESI)：$C_{22}H_{21}FN_6O$的质量计算值为404.2；m/z实测值为405.5[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz，甲醇-d_4，化合物呈现为旋光异构体的混合物(0.91:0.09)，报导主要旋光异构体)δ8.90(d,J＝5.0Hz,2H)，7.75(d,J＝1.5Hz,1H)，7.55-7.52(m,1H)，7.49(t,J＝5.0Hz,1H)，7.15-7.09(m,1H)，6.92-6.86(m,1H)，6.85-6.82(m,1H)，4.18-4.13(m,1H)，4.01-3.93(m,1H)，3.27-3.20(m,2H)，2.53(s,1H)，2.33(s,3H)，2.27-2.19(m,1H)，1.53(d,J＝10.3Hz,1H)，1.21-1.14(m,1H)，1.06-1.00(m,1H)。

[1132] 实例220：((1S,4S,6R)-6-((5-甲基吡嗪-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)(2-(嘧啶-2-基)苯基)甲酮。

[1133] 

[1134] 制备类似于实例217，将中间体A-16以中间体A-37替代。MS(ESI)：$C_{22}H_{22}N_6O$的质量计算值为386.2；m/z实测值为387.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz，甲醇-d_4，化合物呈现为旋光异构体的混合物(0.88:0.12)，报导主要旋光异构体)δ8.85(d，J＝4.9Hz，2H)，8.11(d，J＝7.9Hz，1H)，7.75(s，1H)，7.43(s，1H)，7.39(t，J＝4.9Hz，1H)，7.33(t，J＝7.7Hz，1H)，6.96(d，J＝7.5Hz，1H)，6.87-6.76(m，1H)，4.03-3.84(m，2H)，3.51(dt，J＝11.1，3.2Hz，1H)，2.67-2.57(m，1H)，2.33(s，3H)，2.28-2.14(m，1H)，1.48(d，J＝9.8Hz，1H)，1.34-1.18(m，2H)。1H包埋于溶剂峰下。

[1135] 实例221：5-(((1S，4S，6R)-2-(2-(2H-1，2，3-三唑-2-基)苯甲酰基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-6-基)氨基)吡嗪-2-羧酸甲酯

[1136] 

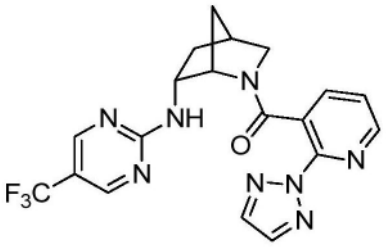
[1137] 步骤A：(1S，4S，6R)-6-((5-(甲氧基羰基)吡嗪-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-羧酸叔丁酯。向包含中间体B-10(100mg，0.471mmol)的DMF(2mL)溶液的微波小瓶中，加入5-氯吡嗪-2-羧酸甲酯(98mg，0.57mmol)和Et_3N(0.1mL，0.72mmol)，并且将反应混合物密封，并且在70℃工作台上加热过夜。14小时后，反应混合物的LCMS分析示出，原料不完全转化。将温度升至100℃，并且将反应混合物加热过夜。反应完成后，将混合物冷却至室温，并且直接经历硅胶色谱(0-50％EtOAc的己烷溶液)，以获得步骤A的标题化合物(112mg)。$C_{17}H_{24}N_4O_4$的MS(ESI)质量计算值为348.2，m/z实测值为349.2$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz，氯仿-d，化合物呈现为旋光异构体的混合物)δ8.78-8.68(m，1H)，7.93-7.74(m，1H)，6.30-6.18和5.90-5.77(两个m，1H)，4.46-4.36(m，1H)，4.33-4.12(m，1H)，3.91(s，3H)，3.41-3.30(m，1H)，3.11-2.99(m，1H)，2.63-2.51(m，1H)，2.39-2.25(m，1H)，1.78-1.59(m，2H)，1.51-1.01(m，10H)。

[1138] 步骤B：5-((1S，4R，6R)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-6-基氨基)吡嗪-2-羧酸甲酯·xHCl向步骤A的标题化合物(112mg，0.321mmol)的EtOAc(1mL)溶液中，加入4M HCl的二氧杂环己烷(3mL)溶液，并且将反应混合物在室温下搅拌2h。将反应浓缩，以获得步骤B的标题化合物(99mg)，其无需进一步纯化即可使用。$C_{12}H_{16}N_4O_2$的MS(ESI)质量计算值为248.1；m/z实测值为249.1$[M+H]^+$。

[1139] 步骤C：5-(((1S，4S，6R)-2-(2-(2H-1，2，3-三唑-2-基)苯甲酰基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-6-基)氨基)吡嗪-2-羧酸甲酯。向步骤B的标题化合物(99mg)和中间体A-1

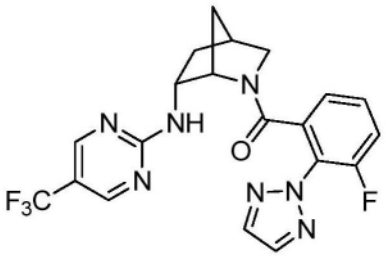
(70mg,0.37mmol)的DMF(2mL)溶液中,加入DIPEA(0.3mL,1.7mmol)和HATU(129mg,0.339mmol),并且将反应混合物在室温下搅拌1h。将反应通过加入H_2O淬灭,并且将水层用EtOAc提取(2X)。将合并的有机物浓缩,并且经由Gilson制备方法X使浓缩物直接经历纯化,以获得标题化合物。MS(ESI):$C_{21}H_{21}N_7O_3$的质量计算值为419.2;m/z实测值为420.2$[M+H]^+$。在Agilent 1100系列上,使用XBridge C18柱(5μm,100x4.6mm)获得分析型HPLC,移动相为10-100%ACN于20mM NH_4OH中,进行8分钟,然后在100%ACN下保持3分钟,流量为1mL/min(温度=30℃)。254nm下R_t=4.75分钟(主要旋光异构体)。

[1140] 实例222:(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)((1S,4S,6R)-6-((5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[1141] 

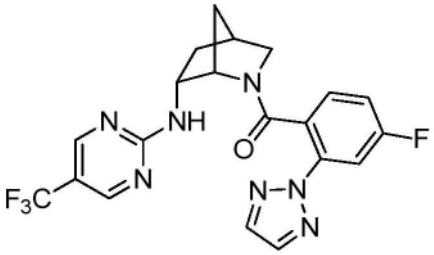
[1142] 制备类似于实例60,将中间体A-1以中间体A-39替代。MS(ESI):$C_{19}H_{17}F_3N_8O$的质量计算值为430.1;m/z实测值为430.9$[M+H]^+$。在Agilent 1100系列上,使用XBridge C18柱(5μm,100×4.6mm)获得分析型HPLC,移动相为10-100%ACN于20mM NH_4OH中,进行8分钟,然后在100%ACN下保持3分钟,流量为1mL/min(温度=30℃)。254nm下R_t=5.15分钟(主要旋光异构体)。

[1143] 实例223:(3-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((1S,4S,6R)-6-((5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[1144] 

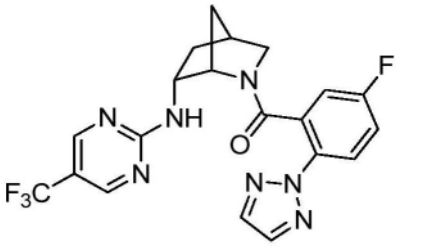
[1145] 制备类似于实例60,将中间体A-1以中间体A-16替代。MS(ESI):$C_{20}H_{17}F_4N_7O$的质量计算值为447.1;m/z实测值为448.9$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,甲醇-d_4,化合物呈现为旋光异构体的混合物(0.88:0.12),报导主要旋光异构体)δ8.56(d,J=3.2Hz,1H),8.20(d,J=3.1Hz,1H),8.01(s,2H),7.28-7.19(m,1H),7.06-6.95(m,1H),6.93-6.85(m,1H),4.10-3.99(m,2H),3.29-3.26(m,1H),3.20(dt,J=11.2,3.2Hz,1H),2.57-2.51(m,1H),2.25-2.12(m,1H),1.54(d,J=10.3Hz,1H),1.39-1.28(m,1H),1.23-1.08(m,1H)。

[1146] 实例224:(4-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((1S,4S,6R)-6-((5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[1147] 

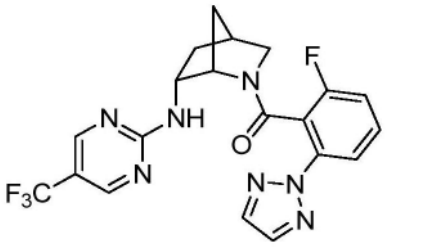
[1148] 制备类似于实例60，将中间体A-1以中间体A-12替代。MS(ESI)：$C_{20}H_{17}F_4N_7O$的质量计算值为447.1；m/z实测值为448.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz，甲醇-d_4，化合物呈现为旋光异构体的混合物，报导主要旋光异构体)δ8.56(s,1H)，8.22-8.13(m,1H)，7.98(s,2H)，7.64(dd,J＝9.6,2.6Hz,1H)，7.12-6.99(m,1H)，6.68-6.50(m,1H)，4.07-3.95(m,1H)，3.80(s,1H)，3.54-3.43(m,1H)，3.36(dd,J＝10.9,1.6Hz,1H)，2.62(s,1H)，2.26-2.14(m,1H)，1.52-1.42(m,1H)，1.38-1.29(m,2H)。

[1149] 实例225：(5-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((1S,4S,6R)-6-((5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[1150] 

[1151] 制备类似于实例60，将中间体A-1以中间体A-10替代。MS(ESI)：$C_{20}H_{17}F_4N_7O$的质量计算值为447.1；m/z实测值为447.9$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz，甲醇-d_4，化合物呈现为旋光异构体的混合物，报导主要旋光异构体))δ8.52(s,1H)，8.17(d,J＝3.1Hz,1H)，7.95(s,2H)，7.85(dd,J＝9.0,4.8Hz,1H)，7.16-7.06(m,1H)，6.86-6.74(m,1H)，4.07-3.97(m,1H)，3.80(s,1H)，3.47-3.33(m,2H)，2.65-2.54(m,1H)，2.25-2.15(m,1H)，1.47(d,J＝10.2Hz,1H)，1.38-1.31(m,1H)，1.31-1.21(m,1H)。

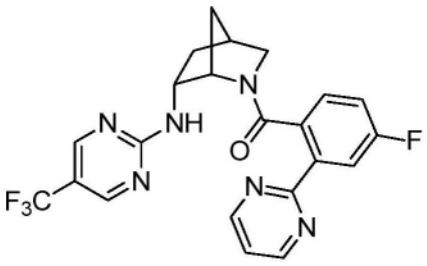
[1152] 实例226：(2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((1S,4S,6R)-6-((5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[1153] 

[1154] 制备类似于实例60，将中间体A-1以中间体A-11替代。MS(ESI)：$C_{20}H_{17}F_4N_7O$的质量计算值为447.1；m/z实测值为447.9$[M+H]^+$。在Agilent 1100系列上，使用XBridge C18柱(5μm,100x4.6mm)获得分析型HPLC，移动相为10-100％ACN于20mM NH_4OH中，进行8分钟，然后在100％ACN下保持3分钟，流量为1mL/min(温度＝30℃)。254nm下R_t＝6.18分钟(主要旋光异构体)。

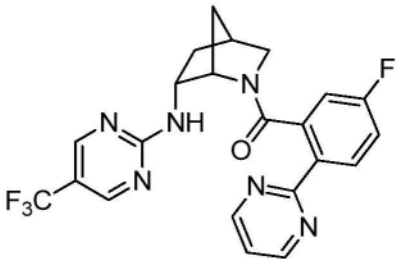
[1155] 实例227：(4-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)((1S,4S,6R)-6-((5-(三氟甲基)嘧啶-2-

基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[1156] 

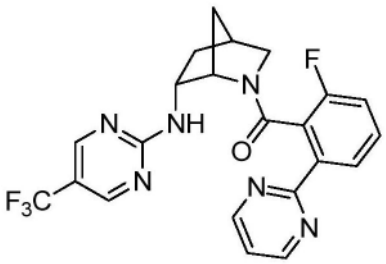
[1157] 制备类似于实例60,将中间体A-1以中间体A-23替代。MS(ESI):$C_{22}H_{18}F_4N_6O$的质量计算值为458.1;m/z实测值为459.9$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,甲醇-d_4,化合物呈现为旋光异构体的混合物(0.88:0.12),报导主要旋光异构体)δ8.88(d,J=4.9Hz,2H),8.64-8.47(m,1H),8.16(d,J=3.1Hz,1H),7.89(dd,J=10.0,2.7Hz,1H),7.42(t,J=4.9Hz,1H),7.12-6.93(m,1H),6.68(s,1H),4.09-3.85(m,2H),3.53(dt,J=10.9,3.2Hz,1H),3.36(dd,J=10.9,1.6Hz,1H),2.69-2.61(m,1H),2.30-2.16(m,1H),1.54-1.43(m,1H),1.41-1.34(m,1H),1.33-1.23(m,1H)。

[1158] 实例228:(5-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)((1S,4S,6R)-6-((5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[1159] 

[1160] 制备类似于实例60,将中间体A-1以中间体A-7替代。MS(ESI):$C_{22}H_{18}F_4N_6O$的质量计算值为458.1;m/z实测值为459.9$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,甲醇-d_4,化合物呈现为旋光异构体的混合物(0.91:0.09),报导主要旋光异构体)δ8.84(d,J=4.8Hz,2H),8.51(s,1H),8.21(dd,J=8.8,5.5Hz,1H),8.16(d,J=3.1Hz,1H),7.38(t,J=4.9Hz,1H),7.05(td,J=8.3,2.7Hz,1H),6.80-6.71(m,1H),4.10-4.00(m,1H),3.94(s,1H),3.52(dt,J=10.7,3.1Hz,1H),3.36(dd,J=10.9,1.6Hz,1H),2.68-2.60(m,1H),2.27-2.15(m,1H),1.49(d,J=10.1Hz,1H),1.41-1.33(m,1H),1.33-1.23(m,1H)。

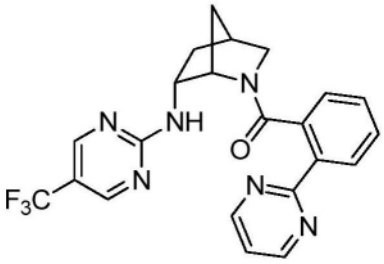
[1161] 实例229:(2-氟-6-(嘧啶-2-基)苯基)((1S,4S,6R)-6-((5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[1162] 

[1163] 制备类似于实例60,将中间体A-1以中间体A-6替代。MS(ESI):$C_{22}H_{18}F_4N_6O$的质量计算值为458.1;m/z实测值为459.9$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,甲醇-d_4,化合物呈现为旋光异构

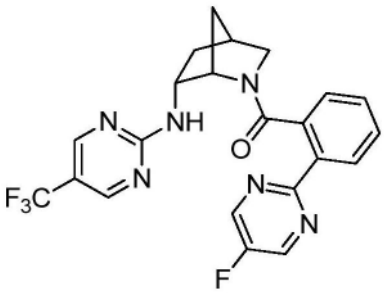
体的混合物,报导主要旋光异构体)δ8.87(d,J＝4.9Hz,2H),8.56-8.51(m,1H),8.12-8.04(m,2H),7.42(t,J＝4.9Hz,1H),7.36-7.30(m,1H),6.73-6.67(m,1H),4.03-3.97(m,1H),3.97-3.90(m,1H),3.56(dt,J＝10.9,3.2Hz,1H),3.36(dd,J＝10.9,1.7Hz,1H),2.65-2.60(m,1H),2.25-2.14(m,1H),1.49-1.39(m,2H),1.20-1.14(m,1H)。

[1164] 实例230:(2-(嘧啶-2-基)苯基)((1S,4S,6R)-6-((5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[1165] 

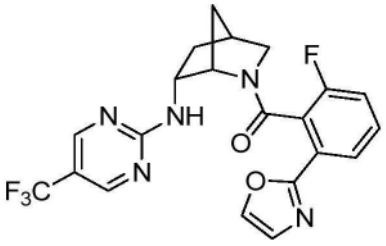
[1166] 制备类似于实例60,将中间体A-1以中间体A-37替代。MS(ESI):$C_{22}H_{19}F_3N_6O$的质量计算值为440.2;m/z实测值为441.9$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,甲醇-d_4,化合物呈现为旋光异构体的混合物(0.88:0.12),报导主要旋光异构体)δ8.86(d,J＝4.9Hz,2H),8.56-8.48(m,1H),8.15(d,J＝8.0Hz,1H),8.10(s,1H),7.39(t,J＝4.9Hz,1H),7.36-7.28(m,1H),7.01(s,1H),6.95(s,1H),4.11-3.91(m,2H),3.52(dt,J＝11.0,3.3Hz,1H),3.35(dd,J＝10.9,1.6Hz,1H),2.64(s,1H),2.28-2.16(m,1H),1.56-1.44(m,1H),1.41-1.16(m,2H)。

[1167] 实例231:(2-(5-氟嘧啶-2-基)苯基)((1S,4S,6R)-6-((5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[1168] 

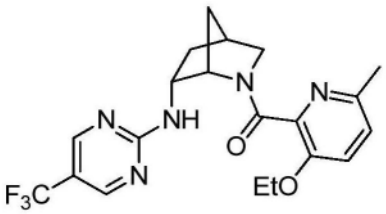
[1169] 制备类似于实例60,将中间体A-1以中间体A-34替代。MS(ESI):$C_{22}H_{18}F_4N_6O$的质量计算值为458.1;m/z实测值为459.9$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,甲醇-d_4,化合物呈现为旋光异构体的混合物(0.88:0.12),报导主要旋光异构体)δ8.82(s,2H),8.58-8.47(m,1H),8.15(d,J＝7.8Hz,1H),8.13-8.04(m,1H),7.32(t,J＝7.6Hz,1H),7.10-6.83(m,2H),4.12-4.03(m,1H),4.04-3.89(m,1H),3.56(dt,J＝10.9,3.3Hz,1H),3.36(dd,J＝10.9,1.6Hz,1H),2.70-2.62(m,1H),2.29-2.17(m,1H),1.61-1.14(m,3H)。

[1170] 实例232:(2-氟-6-(噁唑-2-基)苯基)((1S,4S,6R)-6-((5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[1171] 

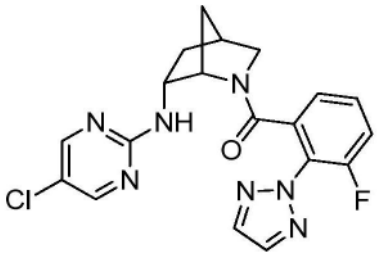
[1172] 制备类似于实例60，将中间体A-1以中间体A-50替代。MS(ESI)：$C_{21}H_{17}F_4N_5O_2$的质量计算值为447.1；m/z实测值为447.9$[M+H]^+$。在Agilent 1100系列上，使用XBridge C18柱(5μm，100×4.6mm)获得分析型HPLC，移动相为10-100％ACN于20mM NH_4OH中，进行8分钟，然后在100％ACN下保持3分钟，流量为1mL/min(温度＝30℃)。254nm下R_t＝6.15分钟(主要旋光异构体)。

[1173] 实例233：(3-乙氧基-6-甲基吡啶-2-基)((1S,4S,6R)-6-((5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[1174] 

[1175] 制备类似于实例60，将中间体A-1以中间体A-8替代。MS(ESI)：$C_{20}H_{22}F_3N_5O_2$的质量计算值为421.2；m/z实测值为422.0$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz，甲醇-d_4，化合物呈现为旋光异构体的混合物(0.85:0.15)，报导主要旋光异构体)δ8.47(d，J＝3.2Hz，1H)，8.11(d，J＝3.1Hz，1H)，7.23(d，J＝8.6Hz，1H)，7.06(d，J＝8.9Hz，1H)，4.47-4.42(m，1H)，4.08-3.95(m，3H)，3.60(dt，J＝11.1，3.2Hz，1H)，3.38(dd，J＝11.1，1.6Hz，1H)，2.77-2.69(m，1H)，2.36-2.28(m，1H)，2.26(s，3H)，1.92-1.87(m，1H)，1.83-1.78(m，1H)，1.42-1.35(m，4H)。

[1176] 实例234：((1S,4S,6R)-6-((5-氯嘧啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)(3-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)甲酮。

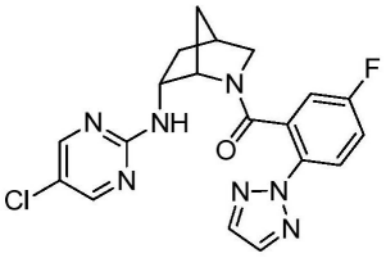
[1177] 

[1178] 步骤A：(1S,4S,6R)-6-((5-氯嘧啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-羧酸叔丁酯。向包含中间体B-10(305mg，1.44mmol)的DMF(6mL)溶液的微波小瓶中，加入2,5-二氯嘧啶(257mg，1.72mmol)和DIPEA(0.99mL，5.75mmol)，并且将反应混合物密封，并且在80℃工作台上加热过夜。反应完成后，将混合物冷却至室温，并且用H_2O稀释。反应混合物用EtOAc提取(3X)。将合并的有机物用5％LiCl水溶液洗涤，干燥(Na_2SO_4)，过滤并且浓缩。使浓缩物直接经历硅胶色谱(10-90％EtOAc的己烷溶液)，以获得步骤A的标题化合物(433mg，1.33mmol，93％)。$C_{15}H_{21}ClN_4O_2$的MS(ESI)质量计算值为324.1，m/z实测值为269.1$[M+2H-tBu]^+$。

[1179] 步骤B:(1S,4R,6R)-N-(5-氯嘧啶-2-基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-6-胺•xHCl向步骤A的标题化合物(433mg,1.33mmol)的EtOAc(7mL)溶液中,加入4M HCl的二氧杂环己烷(2mL)溶液,并且将反应混合物在室温下搅拌过夜。将反应浓缩,以获得步骤B的标题化合物(370mg),其无需进一步纯化即可使用。$C_{10}H_{13}ClN_4$的MS(ESI)质量计算值为224.1;m/z实测值为225.1$[M+H]^+$。

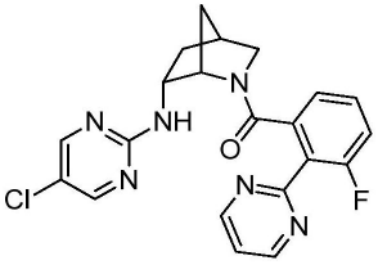
[1180] 步骤C:((1S,4S,6R)-6-((5-氯嘧啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)(3-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)甲酮。向步骤B的标题化合物(30mg)和中间体A-16(25mg,0.12mmol)的DMF(1mL)溶液中,加入DIPEA(0.10mL,0.61mmol)和HATU(42mg,0.11mmol),并且将反应混合物在室温下搅拌1h。将反应通过加入H_2O淬灭,并且将水层用EtOAc提取(2X)。将合并的有机物浓缩,并且经由Gilson制备方法X使浓缩物直接经历纯化,以获得标题化合物(32mg)。MS(ESI):$C_{19}H_{17}ClFN_7O$的质量计算值为413.1;m/z实测值为414.0$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,甲醇-d_4,化合物呈现为旋光异构体的混合物(0.89:0.11),报导主要旋光异构体)δ8.35-8.20(m,1H),8.00(s,2H),7.94-7.82(m,1H),7.33-7.24(m,1H),7.08-7.00(m,1H),6.88(d,J=7.7Hz,1H),4.01(s,1H),3.98-3.92(m,1H),3.27(dd,J=11.1,1.6Hz,1H),3.18(dt,J=10.8,3.0Hz,1H),2.55-2.48(m,1H),2.22-2.12(m,1H),1.52(d,J=10.3Hz,1H),1.30-1.22(m,1H),1.18-1.10(m,1H)。

[1181] 实例235:((1S,4S,6R)-6-((5-氯嘧啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)(5-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)甲酮。

[1182] 

[1183] 制备类似于实例234,将中间体A-16以中间体A-10替代。MS(ESI):$C_{19}H_{17}ClFN_7O$的质量计算值为413.1;m/z实测值为414.0$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,甲醇-d_4)δ8.25(s,1H),8.14-8.01(m,1H),7.95(s,2H),7.85(dd,J=9.0,4.8Hz,1H),7.17(ddd,J=9.0,7.8,2.9Hz,1H),6.84-6.75(m,1H),3.98-3.86(m,1H),3.85-3.75(m,1H),3.44-3.38(m,1H),3.36-3.32(m,1H),2.63-2.54(m,1H),2.23-2.12(m,1H),1.49-1.41(m,1H),1.34-1.20(m,2H)。

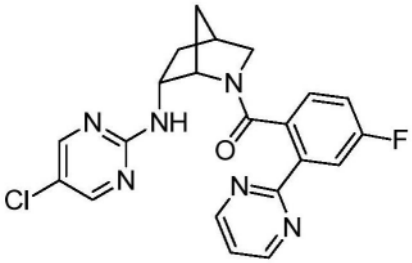
[1184] 实例236:((1S,4S,6R)-6-((5-氯嘧啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)(3-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)甲酮。

[1185] 

[1186] 制备类似于实例234,将中间体A-16以中间体A-2替代。MS(ESI):$C_{21}H_{18}ClFN_6O$的质量计算值为424.1;m/z实测值为425.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,甲醇-d_4,化合物呈现为旋光

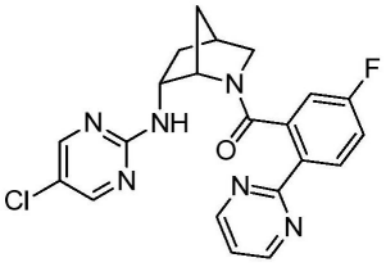
异构体的混合物(0.89:0.11),报导主要旋光异构体)δ8.91(d,J＝5.0Hz,2H),8.35-8.15(m,1H),8.02-7.85(m,1H),7.49(t,J＝5.0Hz,1H),7.20-7.12(m,1H),7.10-7.01(m,1H),6.88(d,J＝7.9Hz,1H),4.14(s,1H),4.05-3.95(m,1H),3.26-3.21(m,1H),2.56-2.48(m,1H),2.24-2.12(m,1H),1.52(d,J＝9.5Hz,1H),1.31-1.18(m,1H),1.03(d,J＝10.1Hz,1H)。1H包埋于溶剂。

[1187] 实例237:((1S,4S,6R)-6-((5-氯嘧啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)(4-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)甲酮。

[1188] 

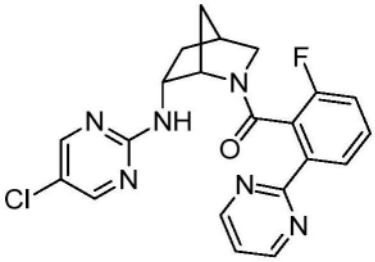
[1189] 制备类似于实例234,将中间体A-16以中间体A-23替代。MS(ESI):$C_{21}H_{18}ClFN_6O$的质量计算值为424.1;m/z实测值为425.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,甲醇-d_4,化合物呈现为旋光异构体的混合物,报导主要旋光异构体)δ8.87(d,J＝4.9Hz,2H),8.34-8.19(m,1H),8.03-7.76(m,2H),7.41(t,J＝4.9Hz,1H),7.10-6.98(m,1H),6.80-6.67(m,1H),4.01-3.85(m,2H),3.51(dt,J＝11.0,3.2Hz,1H),3.37-3.31(m,1H),2.62(s,1H),2.25-2.14(m,1H),1.47(d,J＝9.9Hz,1H),1.37-1.20(m,2H)。

[1190] 实例238:((1S,4S,6R)-6-((5-氯嘧啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)(5-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)甲酮。

[1191] 

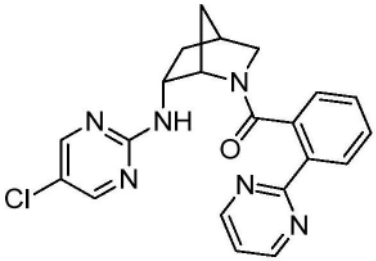
[1192] 制备类似于实例234,将中间体A-16以中间体A-7替代。MS(ESI):$C_{21}H_{18}ClFN_6O$的质量计算值为424.1;m/z实测值为425.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,甲醇-d_4,化合物呈现为旋光异构体的混合物(0.87:0.13),报导主要旋光异构体)δ8.84(d,J＝4.8Hz,2H),8.29-8.19(m,2H),7.86(br.s,1H),7.38(t,J＝4.9Hz,1H),7.11(td,J＝8.5,2.7Hz,1H),6.79-6.70(m,1H),3.98-3.88(m,2H),3.50(dt,J＝10.9,3.2Hz,1H),3.34(dd,J＝11.0,1.7Hz,1H),2.64-2.59(m,1H),2.24-2.15(m,1H),1.47(d,J＝10.0Hz,1H),1.35-1.19(m,2H)。

[1193] 实例239:((1S,4S,6R)-6-((5-氯嘧啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)(2-氟-6-(嘧啶-2-基)苯基)甲酮。

[1194] 

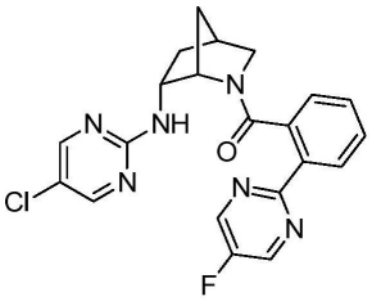
[1195] 制备类似于实例234,将中间体A-16以中间体A-6替代。MS(ESI):$C_{21}H_{18}ClFN_6O$的质量计算值为424.1;m/z实测值为425.1$[M+H]^+$。分析型HPLC使用XBridge C18柱(5μm,100x4.6mm),移动相为10-100%ACN于20mM NH_4OH中,进行2分钟,然后在100%ACN下保持2分钟,流量为2.5mL/min(温度=45℃)。254nm下R_t=1.85和2.12分钟(主要旋光异构体)。

[1196] 实例240:((1S,4S,6R)-6-((5-氯嘧啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)(2-(嘧啶-2-基)苯基)甲酮。

[1197] 

[1198] 制备类似于实例234,将中间体A-16以中间体A-37替代。MS(ESI):$C_{21}H_{19}ClN_6O$的质量计算值为406.1;m/z实测值为407.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,甲醇-d_4,化合物呈现为旋光异构体的混合物(0.88:0.12),报导主要旋光异构体)δ8.85(d,J=4.9Hz,2H),8.29-8.18(m,1H),8.14(dt,J=8.0,0.9Hz,1H),7.92-7.70(m,1H),7.42-7.35(m,2H),7.07-6.92(m,2H),4.10-3.86(m,2H),3.50(dt,J=10.8,3.3Hz,1H),3.35-3.32(m,1H),2.65-2.59(m,1H),2.27-2.13(m,1H),1.54-1.43(m,1H),1.36-1.19(m,2H)。

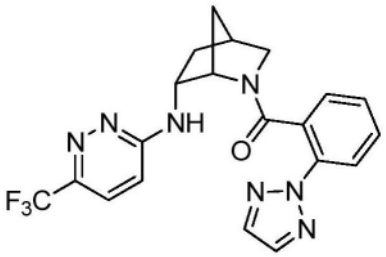
[1199] 实例241:((1S,4S,6R)-6-((5-氯嘧啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)(2-(5-氟嘧啶-2-基)苯基)甲酮。

[1200] 

[1201] 制备类似于实例234,将中间体A-16以中间体A-34替代。MS(ESI):$C_{21}H_{18}ClFN_6O$的质量计算值为424.1;m/z实测值为425.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,甲醇-d_4,化合物呈现为旋光异构体的混合物(0.87:0.13),报导主要旋光异构体)δ8.81(s,2H),8.38-8.17(m,1H),8.17-8.13(m,1H),7.93-7.75(m,1H),7.44-7.32(m,1H),7.11-6.91(m,2H),4.06-3.86(m,2H),3.54(dt,J=10.8,3.3Hz,1H),3.34(dd,J=11.0,1.7Hz,1H),2.71-2.61(m,1H),2.29-2.15(m,1H),1.59-1.46(m,1H),1.45-1.27(m,2H)。

[1202] 实例242:(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((1S,4S,6R)-6-((6-(三氟甲基)哒嗪-

3-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

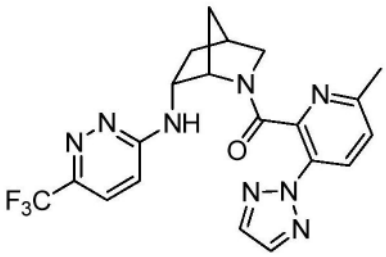
[1203] 

[1204] 步骤A:(1S,4S,6R)-6-((6-(三氟甲基)哒嗪-3-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-羧酸叔丁酯。向包含中间体B-10(100mg,0.471mmol)的MeCN(2mL)溶液的小瓶中,加入3-氯-6-(三氟甲基)哒嗪(103mg,0.565mmol)和Et_3N(0.15mL,1.1mmol),并且将反应混合物密封,并且在90℃工作台上加热过夜。反应完成后,将混合物冷却至室温,并且直接经历硅胶色谱(0-50%EtOAc的己烷溶液)以获得步骤A的标题化合物(143mg),其包含少量的杂质。将标题化合物结转至下一步。$C_{16}H_{21}F_3N_4O_2$的MS(ESI)质量计算值为358.2,m/z实测值为359.2$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,氯仿-d,化合物呈现为旋光异构体的混合物)δ7.45-7.33(m,1H),6.71-6.56(m,1H),6.12和5.60(2个br.s,1H),4.53-4.21(m,2H),3.44-3.29(m,1H),3.13-3.01(m,1H),2.63-2.56(m,1H),2.50-2.28(m,1H),1.77-1.06(m,12H)。

[1205] 步骤B:(1S,4R,6R)-N-(6-(三氟甲基)哒嗪-3-基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-6-胺·xHCl向步骤A的标题化合物(143mg,0.399mmol)的EtOAc(1mL)溶液中,加入4M HCl的二氧杂环己烷(4mL)溶液,并且将反应混合物在室温下搅拌1.5h。将反应浓缩,以获得步骤B的标题化合物(130mg),其无需进一步纯化即可使用。$C_{11}H_{13}F_3N_4$的MS(ESI)质量计算值为258.1;m/z实测值为259.2$[M+H]^+$。

[1206] 步骤C:(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((1S,4S,6R)-6-((6-(三氟甲基)哒嗪-3-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。向步骤B的标题化合物(33mg)和中间体A-1(21mg,0.11mmol)的DMF(0.5mL)溶液中,加入DIPEA(0.1mL,0.58mmol)和HATU(42mg,0.11mmol),并且将反应混合物在室温下搅拌1h。将反应通过加入H_2O淬灭,并且将水层用EtOAc提取(2X)。将合并的有机物浓缩,并且经由Agilent制备方法X使浓缩物直接经历纯化,以获得标题化合物(26mg)。MS(ESI):$C_{20}H_{18}F_3N_7O$的质量计算值为429.2;m/z实测值为430.2$[M+H]^+$。在Agilent 1100系列上,使用XBridge C18柱(5μm,100×4.6mm)获得分析型HPLC,移动相为10-100%ACN于20mM NH_4OH中,进行8分钟,然后在100%ACN下保持3分钟,流量为1mL/min(温度=30℃)。254nm下R_t=5.48分钟(主要旋光异构体)。

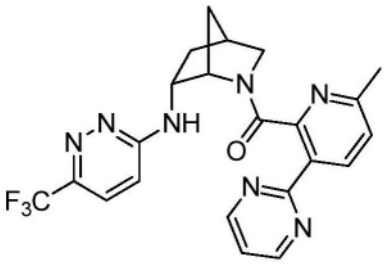
[1207] 实例243:(6-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)((1S,4S,6R)-6-((6-(三氟甲基)哒嗪-3-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[1208] 

[1209] 制备类似于实例242,将中间体A-1以中间体A-40替代。MS(ESI):$C_{20}H_{19}F_3N_8O$的质量计算值为444.2;m/z实测值为445.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,氯仿-d,化合物呈现为旋光异构

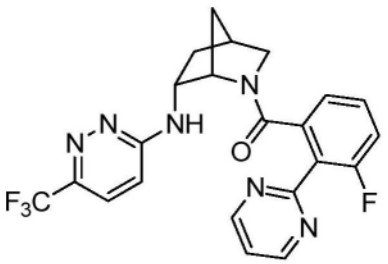
体的混合物(0.86:0.14),报导主要旋光异构体)δ8.18(d,J＝8.4Hz,1H),7.86(s,2H),7.36(d,J＝9.3Hz,1H),7.33(d,J＝8.3Hz,1H),6.73(d,J＝9.3Hz,1H),4.34-4.29(m,1H),3.72(dt,J＝11.0,3.2Hz,1H),3.32(dd,J＝11.0,1.6Hz,1H),2.84-2.76(m,1H),2.62-2.44(m,5H),2.01-1.92(m,1H),1.78-1.69(m,1H),1.26(dt,J＝13.4,3.4Hz,1H)。

[1210] 实例244:(6-甲基-3-(嘧啶-2-基)吡啶-2-基)((1S,4S,6R)-6-((6-(三氟甲基)哒嗪-3-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[1211] 

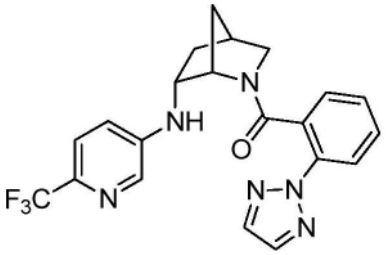
[1212] 制备类似于实例242,将中间体A-1以中间体A-41替代。MS(ESI):$C_{22}H_{20}F_3N_7O$的质量计算值为455.2;m/z实测值为456.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,氯仿-d,化合物呈现为旋光异构体的混合物(0.93:0.07),报导主要旋光异构体)δ8.79(d,J＝4.8Hz,2H),8.48(d,J＝8.1Hz,1H),8.16-7.96(m,1H),7.37(d,J＝9.3Hz,1H),7.32(d,J＝8.1Hz,1H),7.26-7.23(m,1H),6.77(d,J＝9.2Hz,1H),4.27(s,1H),3.74(dt,J＝10.9,3.2Hz,1H),3.33(dd,J＝10.8,1.6Hz,1H),2.86-2.77(m,1H),2.64-2.49(m,5H),2.03-1.90(m,1H),1.73(d,J＝10.1Hz,1H),1.27(dt,J＝13.2,3.5Hz,1H)。

[1213] 实例245:(3-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)((1S,4S,6R)-6-((6-(三氟甲基)哒嗪-3-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[1214] 

[1215] 制备类似于实例242,将中间体A-1以中间体A-2替代。MS(ESI):$C_{22}H_{18}F_4N_6O$的质量计算值为458.1;m/z实测值为459.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,氯仿-d,化合物呈现为旋光异构体的混合物(0.85:0.15),报导主要旋光异构体)δ8.90(d,J＝4.9Hz,2H),7.39(t,J＝5.0Hz,1H),7.32-7.22(m,2H),7.22-7.16(m,1H),7.11-7.06(m,1H),6.47(d,J＝9.3Hz,1H),4.67(s,1H),3.55(dt,J＝11.1,3.2Hz,1H),3.26(dd,J＝11.0,1.5Hz,1H),2.79-2.69(m,1H),2.54-2.42(m,1H),1.95-1.72(m,2H),1.69-1.61(m,1H),1.20-1.07(m,1H)。

[1216] 实例246:(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((1S,4S,6R)-6-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

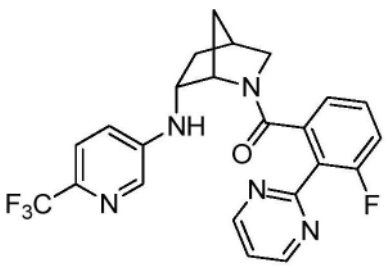
[1217] 

[1218] 步骤A:(1S,4S,6R)-6-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-羧酸叔丁酯。室温下向包含脱气甲苯(2mL)溶液的微波小瓶中,加入5-溴-2-(三氟甲基)吡啶(116mg,0.514mmol)、中间体B-10(120mg)和外消旋BINAP(13mg,0.021mmol),并且将反应混合物用N_2脱气5分钟。然后加入$Pd(OAc)_2$(14mg,0.021mmol)和叔丁醇钠(71mg,0.72mmol),并且将反应混合物在70℃下加热过夜。反应完成后,将混合物冷却至室温,并且使粗料直接经历硅胶色谱(0-50%EtOAc的己烷溶液),以获得步骤A的标题化合物(184mg)。$C_{17}H_{22}F_3N_3O_2$的MS(ESI)质量计算值为357.2;m/z实测值为358.2$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,氯仿-d,化合物呈现为旋光异构体的混合物)δ8.02和7.90(两个s,1H),7.46-7.35(m,1H),6.88-6.81和6.77-6.68(两个m,1H),5.39-5.29和4.72-4.62(两个m,1H),4.47-4.33(m,1H),3.87-3.72(m,1H),3.41-3.31(m,1H),3.11-2.99(m,1H),2.64-2.56(m,1H),2.37-2.17(m,1H),1.81-1.67(m,1H),1.66-1.60(m,1H),1.53-1.01(m,11H)。

[1219] 步骤B:(1S,4R,6R)-N-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-6-胺·xHCl向步骤A的标题化合物(77mg,0.22mmol)的EtOAc(0.6mL)溶液中,加入4M HCl的二氧杂环己烷(3mL)溶液,并且将反应混合物在室温下搅拌2.5h。将反应浓缩,以获得步骤B的标题化合物(72mg),其无需进一步纯化即可使用。$C_{12}H_{14}F_3N_3$的MS(ESI)质量计算值为257.1;m/z实测值为258.1$[M+H]^+$。

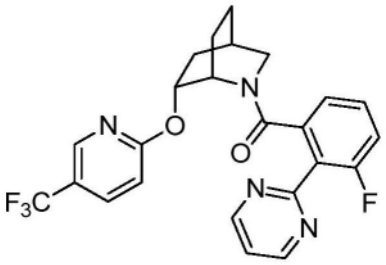
[1220] 步骤C:(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((1S,4S,6R)-6-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。向步骤B的标题化合物(36mg)和中间体A-1(25mg,0.13mmol)的DMF(1mL)溶液中,加入DIPEA(0.2mL,1.2mmol)和HATU(46mg,0.12mmol),并且将反应混合物在室温下搅拌1.5h。将反应通过加入H_2O淬灭,并且将水层用EtOAc提取(2X)。将合并的有机物浓缩,并且经由Gilson制备方法X使浓缩物直接经历纯化,以获得标题化合物(29mg)。MS(ESI):$C_{21}H_{19}F_3N_6O$的质量计算值为428.2;m/z实测值为429.2$[M+H]^+$。在Agilent 1100系列上,使用XBridge C18柱(5μm,100×4.6mm)获得分析型HPLC,移动相为10-100%ACN于20mM NH_4OH中,进行8分钟,然后在100%ACN下保持3分钟,流量为1mL/min(温度=30℃)。254nm下R_t=6.07分钟(主要旋光异构体)。

[1221] 实例247:(3-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)((1S,4S,6R)-6-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[1222] 

[1223] 制备类似于实例246,将中间体A-1以中间体A-2替代。MS(ESI):$C_{23}H_{19}F_4N_5O$的质量计算值为457.2;m/z实测值为458.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,甲醇-d_4,化合物呈现为旋光异构体的混合物(0.89:0.11),报导主要旋光异构体)δ8.91(d,J=5.0Hz,2H),7.87(d,J=2.7Hz,1H),7.50(t,J=5.0Hz,1H),7.31(d,J=8.7Hz,1H),7.06-6.99(m,1H),6.87-6.80(m,2H),6.73(dd,J=8.7,2.8Hz,1H),4.11(s,1H),3.80-3.71(m,1H),3.28-3.22(m,2H),2.60-2.52(m,1H),2.34-2.25(m,1H),1.59(d,J=10.8Hz,1H),1.24-1.18(m,1H),1.11(d,J=10.3Hz,1H)。

[1224] 实例248:(R/S)-(3-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)(6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮。

[1225] 

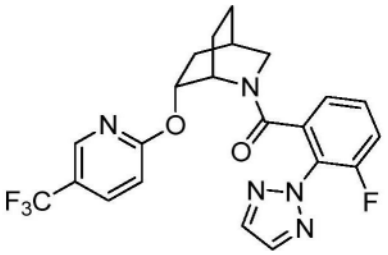
[1226] 步骤A:(R/S)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-羧酸叔丁酯。向溶于DMF(2mL)中的中间体C-5A(50mg,0.22mmol)中,加入NaH(18mg,0.44mmol,60%分散体于矿物油中)。5分钟后,接着加入2-氯-5-(三氟甲基)吡啶(64mg,0.35mmol),并且将混合物在室温下搅拌3h。将反应混合物用饱和NH_4Cl溶液淬灭,并且用EtOAc和H_2O稀释。水层用EtOAc提取(3X)。将合并的有机物用H_2O、盐水洗涤,用$MgSO_4$干燥,过滤并且浓缩。经由硅胶色谱纯化(0-40%EtOAc的己烷溶液),获得标题化合物(67mg,0.18mmol,82%)。$C_{18}H_{23}F_3N_2O_3$的MS(ESI)质量计算值为372.2;m/z实测值为373.2$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,甲醇-d_4,化合物呈现为旋光异构体的混合物(0.68:0.32),报导主要旋光异构体)δ8.49-8.45(m,1H),7.94(dd,J=8.8,2.6Hz,1H),6.90(d,J=8.7,0.8Hz,1H),5.22(dt,J=9.7,2.9Hz,1H),4.48-4.41(m,1H),3.42(dt,J=10.9,2.5Hz,1H),3.25(dt,J=11.0,2.6Hz,1H),2.27-2.18(m,1H),2.09-2.04(m,1H),1.97-1.87(m,1H),1.77-1.71(m,1H),1.68-1.59(m,3H),1.13(s,9H)。

[1227] 步骤B:(R/S)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛烷·xHCl向步骤A的标题化合物(67mg,0.18mmol)的EtOAc(2mL)溶液中,加入4M HCl的二氧杂环己烷(0.23mL)溶液。3h后,将反应浓缩以获得步骤B的标题化合物,其无需进一步纯化即可使用。$C_{13}H_{15}F_3N_2O$的MS(ESI)质量计算值为272.1;m/z实测值为273.1$[M+H]^+$。

[1228] 步骤C:(R/S)-(3-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)(6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮。向步骤B的标题化合物(46mg)和中间体A-2(54mg,0.20mmol,82%纯度)的DMF(1.7mL)溶液中,加入DIPEA(0.18mL,1.01mmol)和HATU(71mg,0.19mmol),并且将反应混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物用H_2O和EtOAc稀释。水层用EtOAc提取(3X),并且将合并的有机物浓缩,并且采用Gilson制备方法X使其直接经历纯化,以获得标题化合物(20mg)。MS(ESI):$C_{24}H_{20}F_4N_4O_2$的质量计算值为472.2;m/z实测值为473.1$[M+H]^+$。分析型HPLC使用XBridge C18柱(5um,100×4.6mm),移动相为10-100%ACN于20mM NH_4OH中,进行2分钟,然后在100%ACN下保持2分钟,流量为2.5mL/min(温度=45℃)。

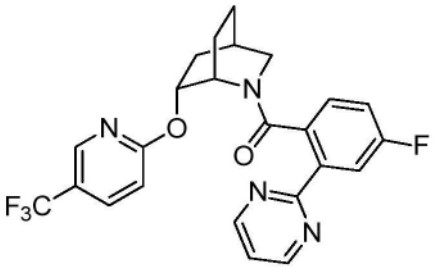
254nm下R_t＝2.18和2.29分钟(主要旋光异构体)。使用Chiralpak AZ-H柱(5μm 250×21mm),35%EtOH+(0.2%TEA):65%CO_2移动相,和40mL/min的流量(温度＝40℃),经由手性SFC纯化,分离实例248的对映体。

[1229] 实例249:(R/S)-(3-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)(6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮。

[1230] 

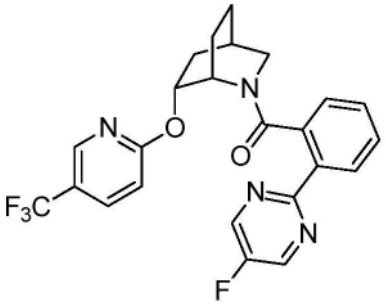
[1231] 制备类似于实例248,将中间体A-2以中间体A-16替代。MS(ESI):$C_{22}H_{19}F_4N_5O_2$的质量计算值为461.2;m/z实测值为461.9$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,甲醇-d_4,化合物呈现为旋光异构体的混合物,报导主要旋光异构体)δ8.25(s,1H),8.11-7.95(m,3H),7.27(t,J＝9.3Hz,1H),7.14-7.00(m,2H),6.91(d,J＝7.8Hz,1H),5.14-5.06(m,1H),3.82(s,1H),3.60(d,J＝12.8Hz,1H),3.24(d,J＝12.7Hz,1H),2.34-2.24(m,1H),2.11(s,1H),1.81-1.41(一系列m,5H)。

[1232] 实例250:(R/S)-(4-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)(6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮。

[1233] 

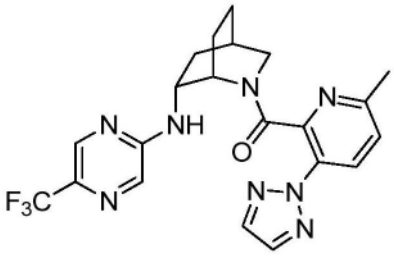
[1234] 制备类似于实例248,将中间体A-2以中间体A-23替代。MS(ESI):$C_{24}H_{20}F_4N_4O_2$的质量计算值为472.2;m/z实测值为472.9$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,甲醇-d_4,化合物呈现为旋光异构体的混合物)δ8.96-8.78(m,2H),8.22-8.14(m,1H),8.04-7.97(m,1H),7.92(dd,J＝10.1,2.6Hz,1H),7.49-7.42(m,1H),7.10-6.88(m,2H),6.76-6.58(m,1H),5.05-4.98(m,1H),3.85-3.73(m,1H),3.69(d,J＝12.3Hz,1H),3.55-3.48(m,1H),2.33-2.24(m,1H),2.21-2.07(m,1H),1.86-1.77(m,1H),1.74-1.37(m,3H),1.27-1.14(m,1H)。

[1235] 实例251:(R/S)-(2-(5-氟嘧啶-2-基)苯基)(6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮。

[1236] 

[1237] 制备类似于实例248，将中间体A-2以中间体A-34替代。MS(ESI)：$C_{24}H_{20}F_4N_4O_2$的质量计算值为472.2；m/z实测值为472.9$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz，甲醇-d_4，化合物呈现为旋光异构体的混合物)δ8.87-8.74(m,2H)，8.20-8.12(m,2H)，8.05-7.93(m,1H)，7.65-7.55(m,1H)，7.38-7.30(m,1H)，7.09-6.86(m,2H)，5.13-5.02(m,1H)，3.84-3.76(m,1H)，3.71-3.64(m,1H)，3.60-3.51(m,1H)，2.35-2.26(m,1H)，2.22-2.13(m,1H)，1.87-1.76(m,1H)，1.73-1.29(m,4H)。

[1238] 实例252：(R/S)-(6-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)(6-((5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮。

[1239] 

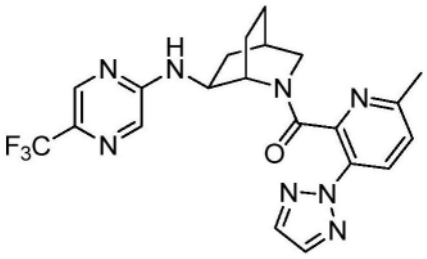
[1240] 步骤A：(R/S)-6-((5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-羧酸叔丁酯。向包含C-7A(308mg，1.36mmol)的MeCN(5mL)溶液的微波小瓶中，加入2-氯-5-(三氟甲基)吡嗪(0.20mL，1.63mmol)和Et_3N(0.28mL，2.04mmol)，并且将反应混合物密封，并且在70℃工作台上加热过夜。反应混合物的分析仍示出未反应的原料。加入额外当量的2-氯-5-(三氟甲基)吡嗪(0.20mL，1.63mmol)和Et_3N(0.28mL，2.04mmol)，并且将反应混合物再次在70℃工作台上加热过夜。反应完成后，将混合物冷却至室温，并且用H_2O稀释。反应混合物用EtOAc提取(3X)。将合并的有机物浓缩，并且使浓缩物直接经历硅胶色谱(0-30％EtOAc的己烷溶液)，以获得步骤A的标题化合物(245mg，0.658mmol，48％)。$C_{17}H_{23}F_3N_4O_2$的MS(ESI)质量计算值为372.2，m/z实测值为371.1$[M+2H-tBu]^+$。

[1241] 步骤B：(R/S)-N-(5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-6-胺•xHCl向步骤A的标题化合物(245mg，0.658mmol)的EtOAc(1mL)溶液中，加入4M HCl的二氧杂环己烷(4mL)溶液，并且将反应混合物在室温下搅拌3h。将反应浓缩，以获得步骤B的标题化合物(249mg)，其无需进一步纯化即可使用。$C_{12}H_{15}F_3N_4$的MS(ESI)质量计算值为272.1；m/z实测值为273.0$[M+H]^+$。

[1242] 步骤C：(R/S)-(6-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)(6-((5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮。向步骤B的标题化合物(50mg)和中间体A-40(36mg，0.18mmol)的DMF(0.5mL)溶液中，加入DIPEA(0.15mL，0.87mmol)和HATU(68mg，0.18mmol)，并且将反应混合物在室温下搅拌3h。反应用MeOH稀释，并且使用Agilent

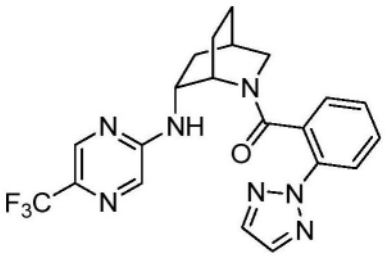
制备方法X将粗制反应混合物直接经历纯化，以获得标题化合物(25mg)。MS(ESI)：$C_{21}H_{21}F_3N_8O$的质量计算值为458.2;m/z实测值为458.9$[M+H]^+$。在Agilent 1100系列上，使用XBridge C18柱(5μm,100×4.6mm)获得分析型HPLC，移动相为10-100％ACN于20mM NH_4OH中，进行8分钟，然后在100％ACN下保持3分钟，流量为1mL/min(温度＝30℃)。254nm下R_t＝6.45分钟(主要旋光异构体)。

[1243] 实例253：(R/S)-(6-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)(6-((5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮。

[1244] 

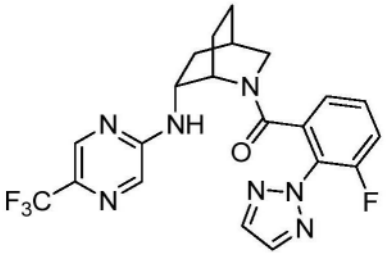
[1245] 制备类似于实例252，在HPLC纯化期间自步骤C分离出。MS(ESI)：$C_{21}H_{21}F_3N_8O$的质量计算值为458.2;m/z实测值为459.2$[M+H]^+$。在Agilent 1100系列上，使用XBridge C18柱(5μm,100×4.6mm)获得分析型HPLC，移动相为10-100％ACN于20mM NH_4OH中，进行8分钟，然后在100％ACN下保持3分钟，流量为1mL/min(温度＝30℃)。254nm下R_t＝6.26分钟(主要旋光异构体)。

[1246] 实例254：(R/S)-(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)(6-((5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮。

[1247] 

[1248] 制备类似于实例252，将中间体A-40以中间体A-1替代。MS(ESI)：$C_{21}H_{20}F_3N_7O$的质量计算值为443.2;m/z实测值为443.9$[M+H]^+$。在Agilent 1100系列上，使用XBridge C18柱(5μm,100×4.6mm)获得分析型HPLC，移动相为10-100％ACN于20mM NH_4OH中，进行8分钟，然后在100％ACN下保持3分钟，流量为1mL/min(温度＝30℃)。254nm下R_t＝6.65分钟(主要旋光异构体)。

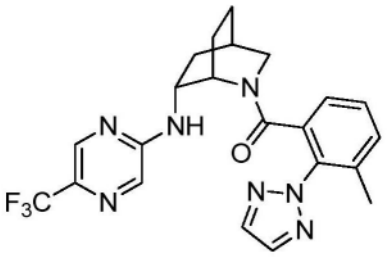
[1249] 实例255：(R/S)-(3-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)(6-((5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮。

[1250] 

[1251] 制备类似于实例252，将中间体A-40以中间体A-16替代。MS(ESI)：$C_{21}H_{19}F_4N_7O$的质

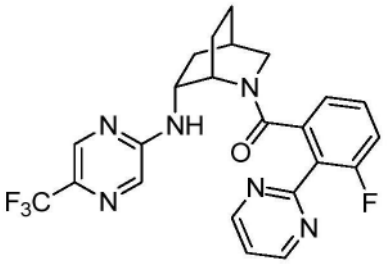
量计算值为461.2;m/z实测值为461.9[M+H]$^+$。在Agilent 1100系列上,使用XBridge C18柱(5μm,100×4.6mm)获得分析型HPLC,移动相为10-100%ACN于20mM NH_4OH中,进行8分钟,然后在100%ACN下保持3分钟,流量为1mL/min(温度=30℃)。254nm下R_t=6.65分钟(主要旋光异构体)。

[1252] 实例256:(R/S)-(3-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)(6-((5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮。

[1253] 

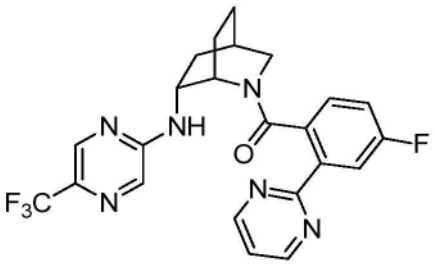
[1254] 制备类似于实例252,将中间体A-40以中间体A-22替代。MS(ESI):$C_{22}H_{22}F_3N_7O$的质量计算值为457.2;m/z实测值为458.0[M+H]$^+$。在Agilent 1100系列上,使用XBridge C18柱(5μm,100×4.6mm)获得分析型HPLC,移动相为10-100%ACN于20mM NH_4OH中,进行8分钟,然后在100%ACN下保持3分钟,流量为1mL/min(温度=30℃)。254nm下R_t=6.96分钟(主要旋光异构体)。

[1255] 实例257:(R/S)-(3-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)(6-((5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮。

[1256] 

[1257] 制备类似于实例252,将中间体A-40以中间体A-2替代。MS(ESI):$C_{23}H_{20}F_4N_6O$的质量计算值为472.2;m/z实测值为472.9[M+H]$^+$。在Agilent 1100系列上,使用XBridge C18柱(5μm,100×4.6mm)获得分析型HPLC,移动相为10-100%ACN于20mM NH_4OH中,进行8分钟,然后在100%ACN下保持3分钟,流量为1mL/min(温度=30℃)。254nm下R_t=6.49分钟(主要旋光异构体)。

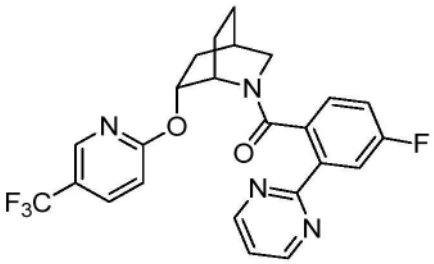
[1258] 实例258:(R/S)-(4-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)(6-((5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮。

[1259] 

[1260] 制备类似于实例252,将中间体A-40以中间体A-23替代。MS(ESI):$C_{23}H_{20}F_4N_6O$的质

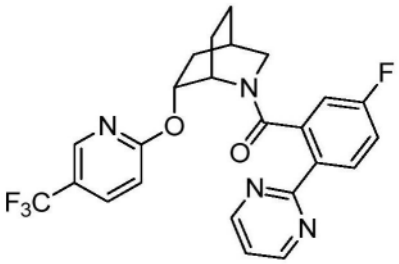
量计算值为472.2;m/z实测值为472.9[M+H]$^+$。在Agilent 1100系列上,使用XBridge C18柱(5μm,100×4.6mm)获得分析型HPLC,移动相为10-100%ACN于20mM NH_4OH中,进行8分钟,然后在100%ACN下保持3分钟,流量为1mL/min(温度=30℃)。254nm下R_t=6.57分钟(主要旋光异构体)。

[1261] 实例259:(4-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮。

[1262] 

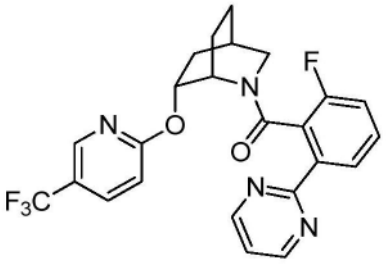
[1263] 制备类似于实例76,将中间体A-40以中间体A-23替代。MS(ESI):$C_{24}H_{20}F_4N_4O_2$的质量计算值为472.2;m/z实测值为473.2[M+H]$^+$。在Agilent 1100系列上,使用XBridge C18柱(5μm,100×4.6mm)获得分析型HPLC,移动相为10-100%ACN于20mM NH_4OH中,进行8分钟,然后在100%ACN下保持3分钟,流量为1mL/min(温度=30℃)。254nm下R_t=7.28分钟(主要旋光异构体)。

[1264] 实例260:(5-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮。

[1265] 

[1266] 制备类似于实例76,将中间体A-40以中间体A-7替代。MS(ESI):$C_{24}H_{20}F_4N_4O_2$的质量计算值为472.2;m/z实测值为473.2[M+H]$^+$。在Agilent 1100系列上,使用XBridge C18柱(5μm,100×4.6mm)获得分析型HPLC,移动相为10-100%ACN于20mM NH_4OH中,进行8分钟,然后在100%ACN下保持3分钟,流量为1mL/min(温度=30℃)。254nm下R_t=7.59分钟(主要旋光异构体)。

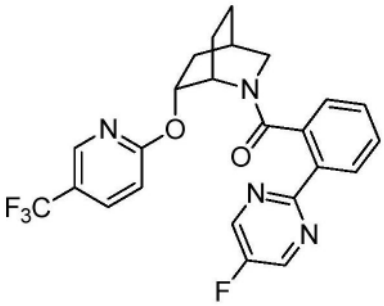
[1267] 实例261:(2-氟-6-(嘧啶-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮。

[1268] 

[1269] 制备类似于实例76,将中间体A-40以中间体A-6替代。MS(ESI):$C_{24}H_{20}F_4N_4O_2$的质量

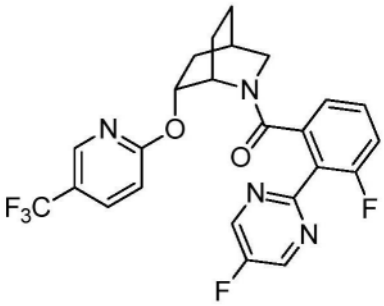
计算值为472.2;m/z实测值为473.2[M+H]$^+$。在Agilent 1100系列上,使用XBridge C18柱(5μm,100×4.6mm)获得分析型HPLC,移动相为10-100%ACN于20mM NH_4OH中,进行8分钟,然后在100%ACN下保持3分钟,流量为1mL/min(温度=30℃)。254nm下R_t=7.41分钟(主要旋光异构体)。

[1270] 实例262:(2-(5-氟嘧啶-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮。

[1271] 

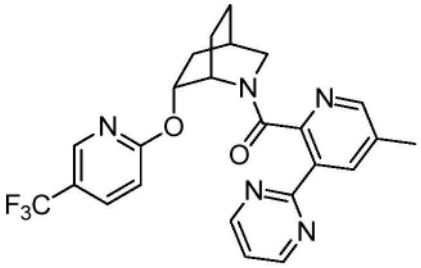
[1272] 制备类似于实例76,将中间体A-40以中间体A-34替代。MS(ESI):$C_{24}H_{20}F_4N_4O_2$的质量计算值为472.2;m/z实测值为473.2[M+H]$^+$。在Agilent 1100系列上,使用XBridge C18柱(5μm,100×4.6mm)获得分析型HPLC,移动相为10-100%ACN于20mM NH_4OH中,进行8分钟,然后在100%ACN下保持3分钟,流量为1mL/min(温度=30℃)。254nm下R_t=7.83分钟(主要旋光异构体)。

[1273] 实例263:(3-氟-2-(5-氟嘧啶-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮。

[1274] 

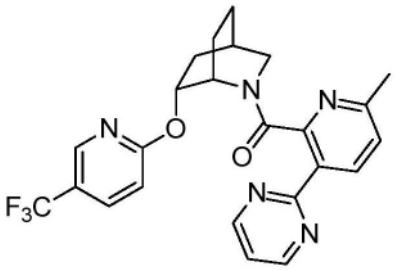
[1275] 制备类似于实例76,将中间体A-40以中间体A-35替代。MS(ESI):$C_{24}H_{19}F_5N_4O_2$的质量计算值为490.1;m/z实测值为491.2[M+H]$^+$。在Agilent 1100系列上,使用XBridge C18柱(5μm,100×4.6mm)获得分析型HPLC,移动相为10-100%ACN于20mM NH_4OH中,进行8分钟,然后在100%ACN下保持3分钟,流量为1mL/min(温度=30℃)。254nm下R_t=7.78分钟(主要旋光异构体)。

[1276] 实例264:(5-甲基-3-(嘧啶-2-基)吡啶-2-基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮。

[1277] 

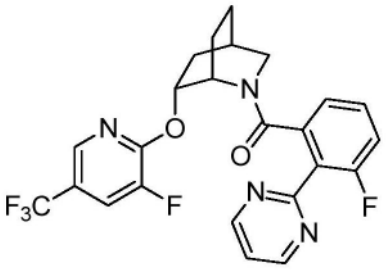
[1278] 制备类似于实例76，将中间体A-40以中间体A-47替代。MS(ESI)：$C_{24}H_{22}F_3N_5O_2$的质量计算值为469.2；m/z实测值为470.2$[M+H]^+$。在Agilent 1100系列上，使用XBridge C18柱(5μm，100×4.6mm)获得分析型HPLC，移动相为10-100％ACN于20mM NH_4OH中，进行8分钟，然后在100％ACN下保持3分钟，流量为1mL/min(温度＝30℃)。254nm下R_t＝6.999分钟(主要旋光异构体)。

[1279] 实例265：(6-甲基-3-(嘧啶-2-基)吡啶-2-基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮。

[1280] 

[1281] 制备类似于实例76，将中间体A-40以中间体A-41替代。MS(ESI)：$C_{24}H_{22}F_3N_5O_2$的质量计算值为469.2；m/z实测值为470.2$[M+H]^+$。在Agilent 1100系列上，使用XBridge C18柱(5μm，100×4.6mm)获得分析型HPLC，移动相为10-100％ACN于20mM NH_4OH中，进行8分钟，然后在100％ACN下保持3分钟，流量为1mL/min(温度＝30℃)。254nm下R_t＝6.73分钟(主要旋光异构体)。

[1282] 实例266：(3-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((3-氟-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮。

[1283] 

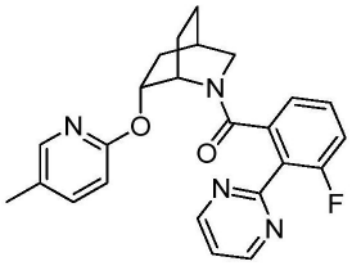
[1284] 步骤A：(1S,4R,6R)-6-((3-氟-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-羧酸叔丁酯。向溶于DMF(2mL)中的中间体C-5B(52mg，0.23mmol)中，加入NaH(18mg，0.46mmol，60％分散体于矿物油中)。5分钟后，接着加入2,3-二氟-5-(三氟甲基)吡啶(63mg，0.34mmol)，并且将混合物在室温下搅拌1h。将反应混合物用饱和NH_4Cl溶液淬灭，并且用EtOAc和H_2O稀释。水层用EtOAc提取(3X)。将合并的有机物用H_2O、盐水洗涤，用$MgSO_4$干燥，过滤并且浓缩。经由硅胶色谱纯化(0-100％EtOAc的己烷溶液)，获得标题化合物(67mg，0.17mmol，75％)。$C_{18}H_{22}F_4N_2O_3$的MS(ESI)质量计算值为390.2；m/z实测值为336.1[M+

2H-tBu]$^+$。

[1285] 步骤B:(1S,4R,6R)-6-((3-氟-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛烷·xHCl向步骤A的标题化合物(67mg,0.17mmol)的EtOAc(2mL)溶液中,加入4M HCl的二氧杂环己烷(0.22mL)溶液,并且将反应混合物在室温下搅拌过夜。反应混合物的分析示出大部分的原料。加入额外的4M HCl的二氧杂环己烷(0.5mL)溶液,并且将反应混合物在室温下搅拌5h。然后将反应混合物浓缩以获得步骤B的标题化合物(30mg),其无需进一步纯化即可使用。$C_{13}H_{14}F_4N_2O$的MS(ESI)质量计算值为290.1;m/z实测值为291.1[M+H]$^+$。

[1286] 步骤C:(3-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((3-氟-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮。向步骤B的标题化合物(30mg)和中间体A-2(27mg,0.12mmol)的DMF(1mL)溶液中,加入DIPEA(0.11mL,0.62mmol)和HATU(43mg,0.11mmol)。反应完成后,采用Agilent制备方法X纯化,以获得标题化合物(11mg)。MS(ESI):$C_{24}H_{19}F_5N_4O_2$的质量计算值为490.2;m/z实测值为491.1[M+H]$^+$。在Agilent 1100系列上,使用XBridge C18柱(5μm,100×4.6mm)获得分析型HPLC,移动相为10-100%ACN于20mM NH_4OH中,进行8分钟,然后在100%ACN下保持3分钟,流量为1mL/min(温度=30℃)。254nm下R_t=7.35分钟(主要旋光异构体)。

[1287] 实例267:(3-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((5-甲基吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮。

[1288] 

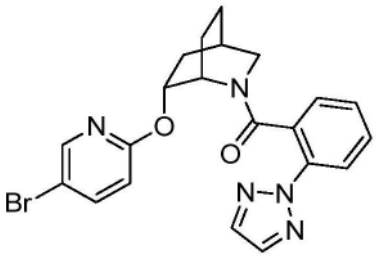
[1289] 步骤A:(1S,4R,6R)-6-((5-甲基吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-羧酸叔丁酯。向溶于DMF(1.4mL)中的中间体C-5B(37mg,0.16mmol)中,加入NaH(13mg,0.33mmol,60%分散体于矿物油中)。5分钟后,接着加入2-氯-5-甲基吡啶(0.03mL,0.26mmol),并且将混合物在室温下搅拌2h。反应混合物的分析仅示出原料的存在。将反应混合物在70℃下加热过夜。反应混合物的分析示出形成少量产物。加入额外的NaH,并且将反应混合物在70℃下加热整个周末。将反应混合物用饱和NH_4Cl溶液淬灭,并且用EtOAc和H_2O稀释。水层用EtOAc提取(3X)。将合并的有机物用H_2O、盐水洗涤,用$MgSO_4$干燥,过滤并且浓缩。经由硅胶色谱纯化(0-50%EtOAc的己烷溶液),获得标题化合物(8mg,0.03mmol,15%)。$C_{18}H_{26}N_2O_3$的MS(ESI)质量计算值为318.2;m/z实测值为319.2[M+H]$^+$。

[1290] 步骤B:(1S,4R,6R)-6-((5-甲基吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛烷·xHCl向步骤A的标题化合物(8mg,0.03mmol)的EtOAc(0.3mL)溶液中,加入4M HCl的二氧杂环己烷(0.03mL)溶液,并且将反应混合物在室温下搅拌过夜。反应混合物的分析示出仍存在原料。加入额外的4M HCl的二氧杂环己烷(0.25mL)溶液,并且将反应混合物在室温下搅拌5h。将反应浓缩,以获得步骤B的标题化合物,其无需进一步纯化即可使用。$C_{13}H_{18}N_2O$的MS(ESI)质量计算值为218.1;m/z实测值为219.2[M+H]$^+$。

[1291] 步骤C:(3-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((5-甲基吡啶-2-基)氧基)-

2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮。向步骤B的标题化合物(5mg)和中间体A-2(6mg,0.03mmol)的DMF(0.3mL)溶液中,加入DIPEA(0.02mL,0.14mmol)和HATU(10mg,0.03mmol),并且将反应混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物用MeOH稀释,并且采用Agilent制备方法X使粗制反应混合物直接经历纯化,以获得标题化合物(1mg)。MS(ESI):$C_{24}H_{23}FN_4O_2$的质量计算值为418.2;m/z实测值为419.2$[M+H]^+$。在Agilent 1100系列上,使用XBridge C18柱(5μm,100×4.6mm)获得分析型HPLC,移动相为10-100%ACN于20mM NH_4OH中,进行8分钟,然后在100%ACN下保持3分钟,流量为1mL/min(温度=30℃)。254nm下R_t=6.35分钟(主要旋光异构体)。

[1292] 实例268:(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((5-溴吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮。

[1293] 

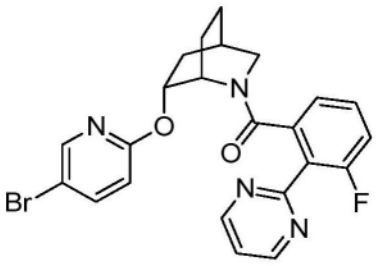
[1294] 步骤A:(1S,4R,6R)-6-((5-溴吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-羧酸叔丁酯。向溶于DMF(1.4mL)中的中间体C-5B(37mg,0.16mmol)中,加入NaH(13mg,0.33mmol,60%分散体于矿物油中)。5分钟后,接着加入5-溴-2-氟吡啶(0.03mL,0.26mmol),并且将混合物在室温下搅拌2h。将反应混合物用饱和NH_4Cl溶液淬灭,并且用EtOAc和H_2O稀释。水层用EtOAc提取(3X)。将合并的有机物用H_2O、盐水洗涤,用$MgSO_4$干燥,过滤并且浓缩。经由硅胶色谱纯化(0-100%EtOAc的己烷溶液),获得标题化合物(63mg,0.16mmol,100%)。$C_{17}H_{23}BrN_2O_3$的MS(ESI)质量计算值为382.1;m/z实测值为383.1$[M+H]^+$。

[1295] 步骤B:(1S,4R,6R)-6-((5-溴吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛烷·xHCl向步骤A的标题化合物(63mg,0.16mmol)的EtOAc(2mL)溶液中,加入4M HCl的二氧杂环己烷(0.21mL)溶液,并且将反应混合物在室温下搅拌过夜。反应混合物的分析示出仍存在原料。加入额外的4M HCl的二氧杂环己烷(0.21mL)溶液,并且将反应混合物在室温下搅拌5h。将反应浓缩,以获得步骤B的标题化合物,其无需进一步纯化即可使用。$C_{12}H_{15}BrN_2O$的MS(ESI)质量计算值为282.0;m/z实测值为283.0$[M+H]^+$。

[1296] 步骤C:(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((5-溴吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮。向步骤B的标题化合物(23mg)和中间体A-1(47mg,0.25mmol)的DMF(0.8mL)溶液中,加入DIPEA(0.08mL,0.49mmol)和HATU(34mg,0.09mmol),并且将反应混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物用MeOH稀释,并且采用Agilent制备方法X使粗制反应混合物直接经历纯化,以获得标题化合物(7.7mg)。MS(ESI):$C_{21}H_{20}BrN_5O_2$的质量计算值为453.1;m/z实测值为454.1$[M+H]^+$。在Agilent 1100系列上,使用XBridge C18柱(5μm,100×4.6mm)获得分析型HPLC,移动相为10-100%ACN于20mM NH_4OH中,进行8分钟,然后在100%ACN下保持3分钟,流量为1mL/min(温度=30℃)。254nm下R_t=7.51分钟(主要旋光异构体)。

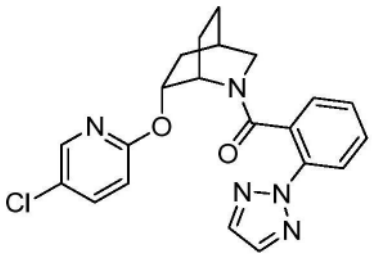
[1297] 实例269:((1S,4R,6R)-6-((5-溴吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)

(3-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)甲酮。

[1298] 

[1299] 制备类似于实例268,将中间体A-1以中间体A-2替代。MS(ESI):$C_{23}H_{20}BrFN_4O_2$的质量计算值为482.1;m/z实测值为483.1$[M+H]^+$。在Agilent 1100系列上,使用XBridge C18柱(5μm,100×4.6mm)获得分析型HPLC,移动相为10-100%ACN于20mM NH_4OH中,进行8分钟,然后在100%ACN下保持3分钟,流量为1mL/min(温度=30℃)。254nm下R_t=7.10分钟(主要旋光异构体)。

[1300] 实例270:(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((5-氯吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮。

[1301] 

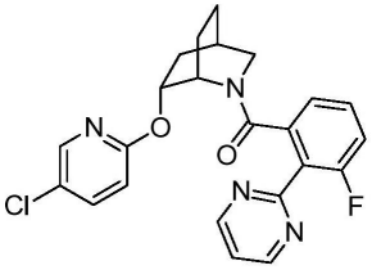
[1302] 步骤A:(1S,4R,6R)-6-((5-氯吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-羧酸叔丁酯。向溶于DMF(1.4mL)中的中间体C-5B(37mg,0.16mmol)中,加入NaH(13mg,0.33mmol,60%分散体于矿物油中)。5分钟后,接着加入5-氯-2-氟吡啶(0.03mL,0.26mmol),并且将混合物在室温下搅拌1.5h。将反应混合物用饱和NH_4Cl溶液淬灭,并且用EtOAc和H_2O稀释。水层用EtOAc提取(3X)。将合并的有机物用H_2O、盐水洗涤,用$MgSO_4$干燥,过滤并且浓缩。经由硅胶色谱纯化(0-50%EtOAc的己烷溶液),获得标题化合物(52mg,0.15mmol,94%)。$C_{17}H_{23}ClN_2O_3$的MS(ESI)质量计算值为338.1;m/z实测值为339.2$[M+H]^+$。

[1303] 步骤B:(1S,4R,6R)-6-((5-氯吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛烷·xHCl向步骤A的标题化合物(52mg,0.15mmol)的EtOAc(2mL)溶液中,加入4M HCl的二氧杂环己烷(0.19mL)溶液,并且将反应混合物在室温下搅拌过夜。将反应浓缩,以获得步骤B的标题化合物,其无需进一步纯化即可使用。$C_{12}H_{15}ClN_2O$的MS(ESI)质量计算值为238.1;m/z实测值为239.1$[M+H]^+$。

[1304] 步骤C:(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((5-氯吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮。向步骤B的标题化合物(18mg)和中间体A-1(44mg,0.23mmol)的DMF(0.8mL)溶液中,加入DIPEA(0.08mL,0.45mmol)和HATU(44mg,0.23mmol),并且将反应混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物用MeOH稀释,并且采用Agilent制备方法X使粗制反应混合物直接经历纯化,以获得标题化合物(16mg)。MS(ESI):$C_{21}H_{20}ClN_5O_2$的质量计算值为409.1;m/z实测值为410.1$[M+H]^+$。在Agilent 1100系列上,使用XBridge C18柱(5μm,100×4.6mm)获得分析型HPLC,移动相为10-100%ACN于20mM NH_4OH中,进行8分钟,然

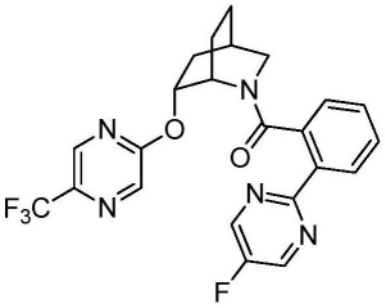
后在100％ACN下保持3分钟，流量为1mL/min(温度＝30℃)。254nm下R_t＝7.35分钟(主要旋光异构体)。

[1305] 实例271：((1S,4R,6R)-6-((5-氯吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)(3-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)甲酮。

[1306] 

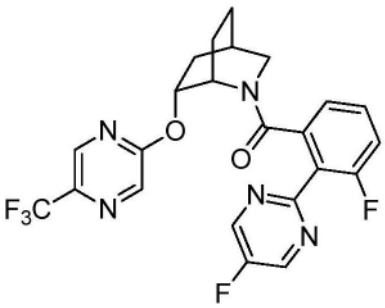
[1307] 制备类似于实例270，将中间体A-1以中间体A-2替代。MS(ESI)：$C_{23}H_{20}ClFN_4O_2$的质量计算值为438.1；m/z实测值为439.1$[M+H]^+$。在Agilent 1100系列上，使用XBridge C18柱(5μm，100×4.6mm)获得分析型HPLC，移动相为10-100％ACN于20mM NH_4OH中，进行8分钟，然后在100％ACN下保持3分钟，流量为1mL/min(温度＝30℃)。254nm下R_t＝6.94分钟(主要旋光异构体)。

[1308] 实例272：(2-(5-氟嘧啶-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮。

[1309] 

[1310] 制备类似于实例77，将中间体A-40以中间体A-34替代。MS(ESI)：$C_{23}H_{19}F_4N_5O_2$的质量计算值为473.1；m/z实测值为474.2$[M+H]^+$。在Agilent 1100系列上，使用XBridge C18柱(5μm，100×4.6mm)获得分析型HPLC，移动相为10-100％ACN于20mM NH_4OH中，进行8分钟，然后在100％ACN下保持3分钟，流量为1mL/min(温度＝30℃)。254nm下R_t＝7.16分钟(主要旋光异构体)。

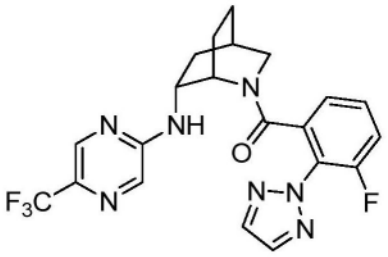
[1311] 实例273：(3-氟-2-(5-氟嘧啶-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮。

[1312] 

[1313] 制备类似于实例77，将中间体A-40以中间体A-35替代。MS(ESI)：$C_{23}H_{18}F_5N_5O_2$的质

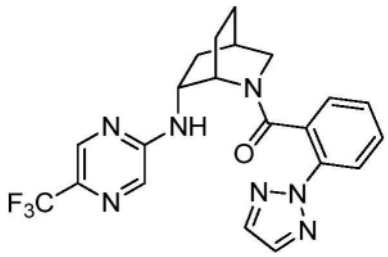
量计算值为491.1;m/z实测值为492.2[M+H]$^+$。在Agilent 1100系列上,使用XBridge C18柱(5μm,100×4.6mm)获得分析型HPLC,移动相为10-100%ACN于20mM NH_4OH中,进行8分钟,然后在100%ACN下保持3分钟,流量为1mL/min(温度=30℃)。254nm下R_t=7.29分钟(主要旋光异构体)。

[1314] 实例274:(3-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮。

[1315] 

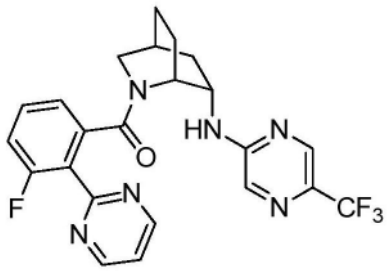
[1316] 制备类似于实例83,将中间体A-40以中间体A-16替代。MS(ESI):$C_{21}H_{19}F_4N_7O$的质量计算值为461.2;m/z实测值为462.2[M+H]$^+$。在Agilent 1100系列上,使用XBridge C18柱(5μm,100×4.6mm)获得分析型HPLC,移动相为10-100%ACN于20mM NH_4OH中,进行8分钟,然后在100%ACN下保持3分钟,流量为1mL/min(温度=30℃)。254nm下R_t=6.71分钟(主要旋光异构体)。

[1317] 实例275:(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮。

[1318] 

[1319] 制备类似于实例83,将中间体A-40以中间体A-1替代。MS(ESI):$C_{21}H_{20}F_3N_7O$的质量计算值为443.2;m/z实测值为444.2[M+H]$^+$。在Agilent 1100系列上,使用XBridge C18柱(5μm,100×4.6mm)获得分析型HPLC,移动相为10-100%ACN于20mM NH_4OH中,进行8分钟,然后在100%ACN下保持3分钟,流量为1mL/min(温度=30℃)。254nm下R_t=6.67分钟(主要旋光异构体)。

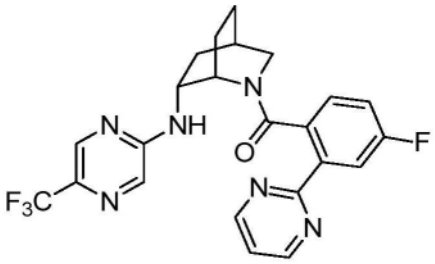
[1320] 实例276:(3-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)((1R,4S,6S)-6-((5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮。

[1321] 

[1322] 制备类似于实例83,将中间体A-40以中间体A-2替代(步骤C),并且将中间体C-7B

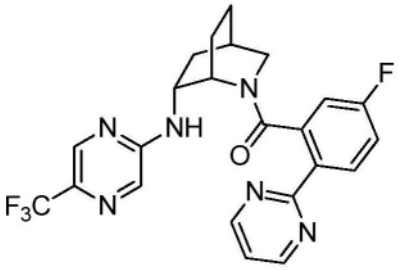
以其对映体(1R,4S,6S)-6-氨基-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-羧酸叔丁酯替代(步骤A)。MS(ESI):$C_{23}H_{20}F_4N_6O$的质量计算值为472.2;m/z实测值为472.9$[M+H]^+$。在Agilent 1100系列上,使用XBridge C18柱(5μm,100×4.6mm)获得分析型HPLC,移动相为10-100%ACN于20mM NH_4OH中,进行8分钟,然后在100%ACN下保持3分钟,流量为1mL/min(温度=30℃)。254nm下R_t=6.39分钟(主要旋光异构体)。

[1323] 实例277:(4-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮。

[1324] 

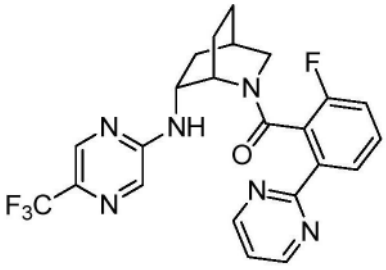
[1325] 制备类似于实例83,将中间体A-40以中间体A-23替代。MS(ESI):$C_{23}H_{20}F_4N_6O$的质量计算值为472.2;m/z实测值为473.2$[M+H]^+$。在Agilent 1100系列上,使用XBridge C18柱(5μm,100×4.6mm)获得分析型HPLC,移动相为10-100%ACN于20mM NH_4OH中,进行8分钟,然后在100%ACN下保持3分钟,流量为1mL/min(温度=30℃)。254nm下R_t=6.62分钟(主要旋光异构体)。

[1326] 实例278:(5-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮。

[1327] 

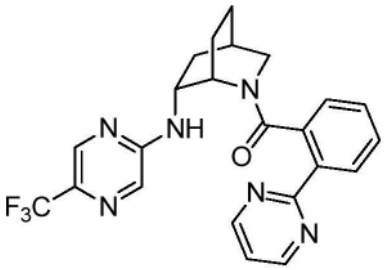
[1328] 制备类似于实例83,将中间体A-40以中间体A-7替代。MS(ESI):$C_{23}H_{20}F_4N_6O$的质量计算值为472.2;m/z实测值为473.2$[M+H]^+$。在Agilent 1100系列上,使用XBridge C18柱(5μm,100×4.6mm)获得分析型HPLC,移动相为10-100%ACN于20mM NH_4OH中,进行8分钟,然后在100%ACN下保持3分钟,流量为1mL/min(温度=30℃)。254nm下R_t=6.44分钟(主要旋光异构体)。

[1329] 实例279:(2-氟-6-(嘧啶-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮。

[1330] 

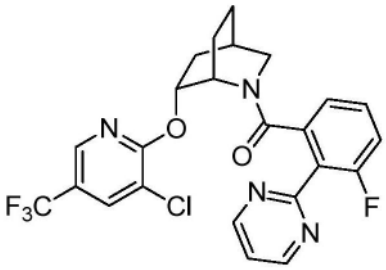
[1331] 制备类似于实例83，将中间体A-40以中间体A-6替代。MS(ESI)：$C_{23}H_{20}F_4N_6O$的质量计算值为472.2；m/z实测值为473.2$[M+H]^+$。在Agilent 1100系列上，使用XBridge C18柱(5μm，100x4.6mm)获得分析型HPLC，移动相为10-100％ACN于20mM NH_4OH中，进行8分钟，然后在100％ACN下保持3分钟，流量为1mL/min(温度＝30℃)。254nm下R_t＝6.27分钟(主要旋光异构体)和6.95分钟。

[1332] 实例280：(2-(嘧啶-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮。

[1333] 

[1334] 制备类似于实例83，将中间体A-40以中间体A-37替代。MS(ESI)：$C_{23}H_{21}F_3N_6O$的质量计算值为454.2；m/z实测值为455.4$[M+H]^+$。分析型HPLC使用XBridge C18柱(5μm，100×4.6mm)，移动相为10-100％ACN于20mM NH_4OH中，进行2分钟，然后在100％ACN下保持2分钟，流量为2.5mL/min(温度＝45℃)。254nm下R_t＝2.01和1.98分钟(主要旋光异构体)。

[1335] 实例281：((1S,4R,6R)-6-((3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)(3-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)甲酮。

[1336] 

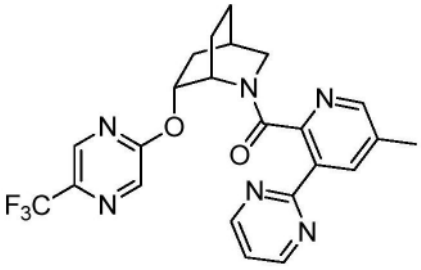
[1337] 步骤A：(1S,4R,6R)-6-((3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-羧酸叔丁酯。向溶于DMF(4mL)中的中间体C-5B(100mg，0.44mmol)中，加入NaH(35mg，0.88mmol，60％分散体于矿物油中)。5分钟后，接着加入3-氯-2-氟-5-(三氟甲基)吡啶(86μL，0.66mmol)，并且将混合物在室温下搅拌整个周末。反应混合物的分析示出大部分的原料。加入额外的NaH。分析仍示出不完全转化，然而将反应混合物用饱和NH_4Cl溶液淬灭，并且用EtOAc和H_2O稀释。水层用EtOAc提取(3X)。将合并的有机物用H_2O、盐水洗涤，用$MgSO_4$干燥，过滤并且浓缩。经由硅胶色谱纯化(0-100％EtOAc的己烷溶液)，获得标题化合物(38mg，0.093mmol，21％)。$C_{18}H_{22}ClF_3N_2O_3$的MS(ESI)质量计算值为406.1；m/z实测值为351.1$[M+2H-tBu]^+$。

[1338] 步骤B：(1S,4R,6R)-6-((3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛烷·xHCl向步骤A的标题化合物(38mg，0.093mmol)的EtOAc(1.2mL)溶液中，加入4M HCl的二氧杂环己烷(0.12mL)溶液，并且将反应混合物在室温下搅拌过夜。反应混合物的分析示出仍存在原料。加入额外的4M HCl的二氧杂环己烷(0.12mL)溶液，并且将反应混合物在室温下搅拌过夜。然后将反应混合物浓缩以获得步骤B的标题化合物(29mg)，其无需

进一步纯化即可使用。$C_{13}H_{14}ClF_3N_2O$的MS(ESI)质量计算值为306.1;m/z实测值为307.1[M+H]$^+$。

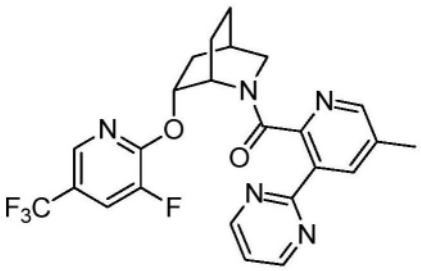
[1339] 步骤C:((1S,4R,6R)-6-((3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)(3-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)甲酮。向步骤B的标题化合物(27mg)和中间体A-2(23mg,0.11mmol)的DMF(0.9mL)溶液中,加入DIPEA(0.09mL,0.53mmol)和HATU(37mg,0.097mmol),并且将反应混合物在室温下搅拌过夜。将粗制反应混合物用MeOH稀释,注射器过滤,并且使用Agilent制备方法X直接经历纯化,以获得标题化合物(11mg)。MS(ESI):$C_{24}H_{19}ClF_4N_4O_2$的质量计算值为506.1;m/z实测值为507.1[M+H]$^+$。在Agilent 1100系列上,使用XBridge C18柱(5μm,100×4.6mm)获得分析型HPLC,移动相为10-100%ACN于20mM NH_4OH中,进行8分钟,然后在100%ACN下保持3分钟,流量为1mL/min(温度=30℃)。254nm下R_t=7.87分钟(主要旋光异构体)。

[1340] 实例282:(5-甲基-3-(嘧啶-2-基)吡啶-2-基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮。

[1341] 

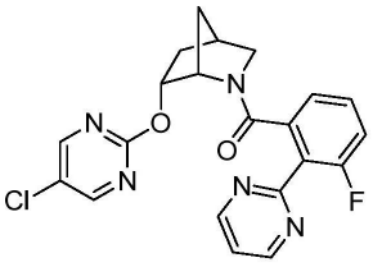
[1342] 制备类似于实例77,将中间体A-40以中间体A-47替代。MS(ESI):$C_{23}H_{21}F_3N_6O_2$的质量计算值为470.2;m/z实测值为471.2[M+H]$^+$。在Agilent 1100系列上,使用XBridge C18柱(5μm,100×4.6mm)获得分析型HPLC,移动相为10-100%ACN于20mM NH_4OH中,进行8分钟,然后在100%ACN下保持3分钟,流量为1mL/min(温度=30℃)。254nm下R_t=6.77分钟(主要旋光异构体)。

[1343] 实例283:((1S,4R,6R)-6-((3-氟-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)(5-甲基-3-(嘧啶-2-基)吡啶-2-基)甲酮。

[1344] 

[1345] 制备类似于实例266,将中间体A-2以中间体A-47替代。MS(ESI):$C_{24}H_{21}F_4N_5O_2$的质量计算值为487.2;m/z实测值为488.2[M+H]$^+$。在Agilent 1100系列上,使用XBridge C18柱(5μm,100×4.6mm)获得分析型HPLC,移动相为10-100%ACN于20mM NH_4OH中,进行8分钟,然后在100%ACN下保持3分钟,流量为1mL/min(温度=30℃)。254nm下R_t=7.38分钟(主要旋光异构体)。

[1346] 实例284:((1S,4R,6R)-6-((5-氯嘧啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)(3-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)甲酮。

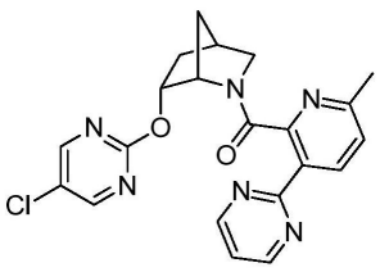
[1347] 

[1348] 步骤A:(1S,4R,6R)-6-((5-氯嘧啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-羧酸叔丁酯。向溶于DMF(2mL)中的中间体B-5(150mg,0.70mmol)和2,5-二氯嘧啶(225mg,1.51mmol)中,加入NaH(37mg,0.91mmol,60%分散体于矿物油中)。3h后,LCMS分析示出,反应不完全,并且加入额外的NaH(40mg,1.0mmol,60%分散体于矿物油中),并且使反应混合物再搅拌45分钟,然后用H2O淬灭。水层用EtOAc提取(3X)。将合并的有机物用H_2O、5%LiCl水溶液洗涤,用$MgSO_4$干燥,过滤并且浓缩。经由硅胶色谱纯化(0-40%EtOAc的己烷溶液),获得无色固体状标题化合物(211mg,0.65mmol,92%)。$C_{15}H_{20}ClN_3O_3$的MS(ESI)质量计算值为325.1;m/z实测值为370.1$[M+2H-tBu]^+$。^1H NMR(500MHz,氯仿-d,化合物呈现为旋光异构体的混合物,报导两个旋光异构体)δ8.44和8.39(两个s,2H),5.25-5.16(m,1H),4.68-4.65和4.56-4.52(两个m,1H),3.42-3.37和3.35-3.31(两个m,1H),3.24-3.16(m,1H),2.61-2.51(m,1H),2.24-2.13(m,1H),1.77-1.40(m,3H),1.35和1.12(2s,9H)。

[1349] 步骤B:(1S,4R,6R)-6-((5-氯嘧啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚烷·xHCl向步骤A的标题化合物(211mg,0.65mmol)的EtOAc(2mL)溶液中,加入4M HCl的二氧杂环己烷(4mL)溶液,并且将反应混合物在室温下搅拌1.5h。然后将反应浓缩以获得灰白色固体状步骤B标题化合物(155mg),并且无需进一步纯化即可使用。$C_{10}H_{12}ClN_3O$的MS(ESI)质量计算值为225.1;m/z实测值为226.1$[M+H]^+$。

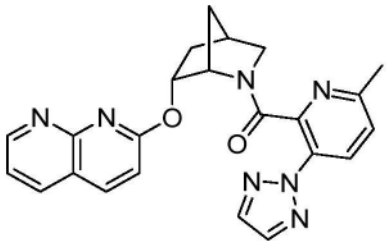
[1350] 步骤C:((1S,4R,6R)-6-((5-氯嘧啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)(3-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)甲酮。向步骤B的标题化合物(30mg)和中间体A-2(27mg,0.13mmol)的DMF(0.4mL)溶液中,加入DIPEA(0.1mL,0.58mmol)和HATU(48mg,0.13mmol),并且将反应混合物在室温下搅拌2h。反应用MeOH稀释,过滤,并且使用Agilent制备方法X纯化,以获得标题化合物(27mg)。MS(ESI):$C_{21}H_{17}ClFN_5O_2$的质量计算值为425.1;m/z实测值为426.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,氯仿-d,化合物呈现为旋光异构体的混合物(0.72:0.28),报导主要旋光异构体)δ8.85(d,J=4.9Hz,2H),8.29(s,2H),7.29-7.26(m,1H),7.12-6.97(m,3H),4.95(dt,J=10.1,3.3Hz,1H),4.32-4.20(m,1H),3.39-3.31(m,2H),2.63-2.47(m,1H),2.26-2.15(m,1H),1.50-1.39(m,2H),1.07-0.97(m,1H)。

[1351] 实例285:((1S,4R,6R)-6-((5-氯嘧啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)(6-甲基-3-(嘧啶-2-基)吡啶-2-基)甲酮。

[1352] 

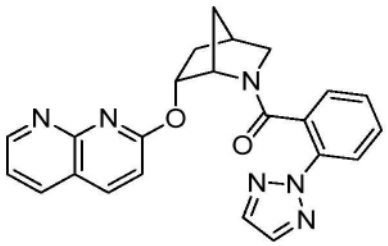
[1353] 制备类似于实例284，将中间体A-2以中间体A-41替代。MS(ESI)：$C_{21}H_{19}ClN_6O_2$的质量计算值为422.1；m/z实测值为423.2$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz，氯仿-d，化合物呈现为旋光异构体的混合物(0.63:0.37)，报导主要旋光异构体)δ8.76(d,J＝4.8Hz,2H)，8.43-8.41(m,1H)，8.11(s,2H)，7.19(t,J＝4.9Hz,1H)，7.12(d,J＝7.9Hz,1H)，4.79(dt,J＝10.3,3.2Hz,1H)，4.48-4.39(m,1H)，3.78(dt,J＝10.8,3.0Hz,1H)，3.46(dd,J＝10.9,1.4Hz,1H)，2.72-2.64(m,1H)，2.30(s,3H)，2.26-2.18(m,1H)，1.67(dt,J＝13.5,3.6Hz,1H)，1.56-1.45(m,2H)。

[1354] 实例286：((1S,4R,6R)-6-((1,8-萘啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)(6-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)甲酮。

[1355] 

[1356] 制备类似于实例287，将中间体A-1以中间体A-40替代。MS(ESI)：$C_{23}H_{21}N_7O_2$的质量计算值为427.2；m/z实测值为428.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz，氯仿-d)δ8.86(dd,J＝4.4,2.0Hz,1H)，8.06(dd,J＝7.9,2.0Hz,1H)，7.92(d,J＝8.7Hz,1H)，7.86(d,J＝8.4Hz,1H)，7.81(s,2H)，7.33(dd,J＝7.9,4.4Hz,1H)，7.03(d,J＝8.8Hz,1H)，6.67(d,J＝8.4Hz,1H)，5.39(dt,J＝9.9,3.1Hz,1H)，4.54-4.43(m,1H)，3.71(dt,J＝11.0,3.2Hz,1H)，3.49(d,J＝11.0Hz,1H)，2.69-2.66(m,1H)，2.39-2.23(m,1H)，2.03(s,3H)，1.58-1.50(m,3H)。

[1357] 实例287：((1S,4R,6R)-6-((1,8-萘啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)甲酮。

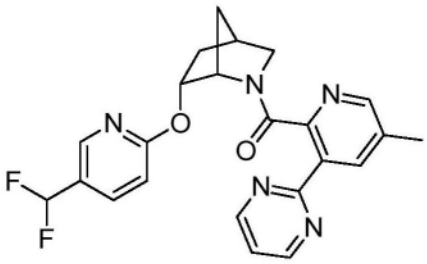
[1358] 

[1359] 步骤A：(1S,4R,6R)-6-((1,8-萘啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-羧酸叔丁酯。向溶于DMF(2mL)中的中间体B-5(150mg，0.70mmol)和2-氯-1,8-萘啶(225mg，1.37mmol)中，加入NaH(37mg，0.91mmol，60％分散体于矿物油中)。50分钟后，将混合物用H_2O淬灭，并且将水层用EtOAc提取(3X)。将合并的有机物用5％LiCl水溶液、盐水洗涤，用$MgSO_4$干燥，过滤并且浓缩。经由硅胶色谱纯化(0-100％EtOAc的己烷溶液)，获得无色固体状标题化合物(200mg)。$C_{19}H_{23}N_3O_3$的MS(ESI)质量计算值为341.2；m/z实测值为342.2$[M+H]^+$。

[1360] 步骤B：2-((1S,4R,6R)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-6-基氧基)-1,8-萘啶·xHCl向步骤A的标题化合物(200mg，0.59mmol)的EtOAc(2mL)溶液中，加入4M HCl的二氧杂环己烷(4mL)溶液，并且将反应混合物在室温下搅拌2h。然后将反应浓缩以获得无色固体状步骤B标题化合物(192mg)，并且无需进一步纯化即可使用。$C_{14}H_{15}N_3O_3$的MS(ESI)质量计算值为241.1；m/z实测值为242.1$[M+H]^+$。

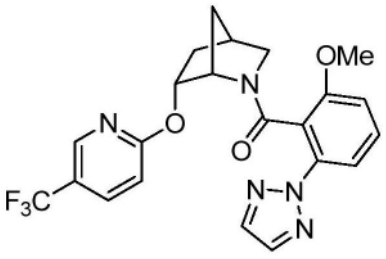
[1361] 步骤C:((1S,4R,6R)-6-((1,8-萘啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)甲酮。向步骤B的标题化合物(30mg)和中间体A-1(20mg,0.11mmol)的DMF(0.5mL)溶液中,加入DIPEA(0.1mL,0.58mmol)和HATU(40mg,0.11mmol),并且将反应混合物在室温下搅拌1h。将反应混合物用MeOH稀释,过滤,并且采用Agilent制备方法X纯化,以获得标题化合物(22mg)。MS(ESI):$C_{23}H_{20}N_6O_2$的质量计算值为412.2;m/z实测值为413.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.87(dd,J=4.4,2.0Hz,1H),8.11(dd,J=7.9,2.0Hz,1H),8.05(d,J=8.8Hz,1H),7.82-7.74(m,3H),7.35(dd,J=7.9,4.4Hz,1H),7.10(dd,J=7.7,1.5Hz,1H),7.03(d,J=8.7Hz,1H),7.00-6.92(m,1H),6.54(t,J=7.6Hz,1H),5.44(dt,J=10.2,3.2Hz,1H),4.28-4.19(m,1H),3.65(dt,J=10.9,3.2Hz,1H),3.43(d,J=9.5Hz,1H),2.72-2.62(m,1H),2.45-2.31(m,1H),1.52-1.42(m,3H)。

[1362] 实例288:((1S,4R,6R)-6-((5-(二氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)(5-甲基-3-(嘧啶-2-基)吡啶-2-基)甲酮。

[1363] 

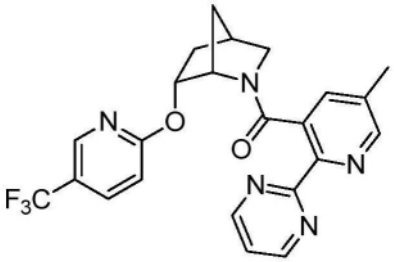
[1364] 制备类似于实例121,将中间体A-1以中间体A-47替代。MS(ESI):$C_{23}H_{21}F_2N_5O_2$的质量计算值为437.2;m/z实测值为438.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.77(d,J=4.9Hz,2H),8.28-8.19(m,1H),7.83-7.77(m,1H),7.69(dd,J=8.7,2.4Hz,1H),7.66-7.64(m,1H),7.21(t,J=4.9Hz,1H),6.91(d,J=8.6Hz,1H),6.59(t,J=56.1Hz,1H),5.02(dt,J=10.3,3.4Hz,1H),4.33-4.21(m,1H),3.70(dt,J=10.8,3.2Hz,1H),3.46(dd,J=10.7,1.4Hz,1H),2.72-2.63(m,1H),2.26(s,3H),2.23-2.16(m,1H),1.61-1.35(m,3H)。

[1365] 实例289:(2-甲氧基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[1366] 

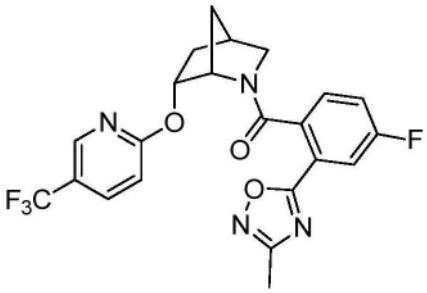
[1367] 制备类似于实例25,将中间体A-20以中间体A-13替代。MS(ESI):$C_{22}H_{20}F_3N_5O_3$的质量计算值为459.2;m/z实测值为460.2$[M+H]^+$。在Agilent 1100系列上,使用XBridge C18柱(5μm,100×4.6mm)获得分析型HPLC,移动相为10-100%ACN于20mM NH_4OH中,进行8分钟,然后在100%ACN下保持3分钟,流量为1mL/min(温度=45℃)。254nm下R_t=6.84分钟(主要旋光异构体)。

[1368] 实例290:(5-甲基-2-(嘧啶-2-基)吡啶-3-基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[1369] 

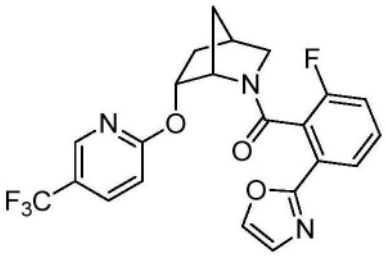
[1370] 制备类似于实例25，将中间体A-20以中间体A-46替代。MS(ESI)：$C_{23}H_{20}F_3N_5O_2$的质量计算值为455.2；m/z实测值为456.4$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz，氯仿-d，化合物呈现为旋光异构体的混合物(0.87:0.13)，报导主要旋光异构体)δ8.87(d，J＝4.8Hz，2H)，8.47(dd，J＝2.1，0.8Hz，1H)，8.18-8.10(m，1H)，7.80(dd，J＝8.7，2.5Hz，1H)，7.31-7.28(m，2H)，6.83-6.78(m，1H)，5.02(dt，J＝10.1，3.3Hz，1H)，4.18-4.09(m，1H)，3.65(dt，J＝10.9，3.2Hz，1H)，3.43(dd，J＝10.9，1.5Hz，1H)，2.70-2.60(m，1H)，2.28-2.18(m，1H)，2.04(s，3H)，1.47-1.38(m，2H)，1.32-1.24(m，1H)。

[1371] 实例291：(4-氟-2-(3-甲基-1，2，4-噁二唑-5-基)苯基)((1S，4R，6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[1372] 

[1373] 制备类似于实例25，将中间体A-20以中间体A-51替代。MS(ESI)：$C_{22}H_{18}F_4N_4O_3$的质量计算值为462.1；m/z实测值为463.4$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz，氯仿-d)δ8.10-8.01(m，1H)，7.80(dd，J＝8.8，2.5Hz，1H)，7.72(dd，J＝8.9，2.6Hz，1H)，7.02(dd，J＝8.5，5.4Hz，1H)，6.82(d，J＝8.7Hz，1H)，6.76-6.68(m，1H)，5.06(dt，J＝10.1，3.3Hz，1H)，4.14-4.08(m，1H)，3.77(dt，J＝11.0，3.2Hz，1H)，3.44(dd，J＝10.9，1.5Hz，1H)，2.76-2.71(m，1H)，2.45(s，3H)，2.35-2.22(m，1H)，1.73-1.66(m，1H)，1.59-1.55(m，1H)，1.46(dt，J＝13.6，3.6Hz，1H)。

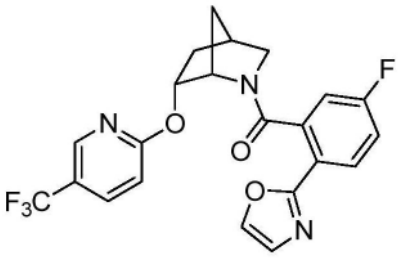
[1374] 实例292：(2-氟-6-(噁唑-2-基)苯基)((1S，4R，6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[1375] 

[1376] 制备类似于实例25，将中间体A-20以中间体A-50替代。MS(ESI)：$C_{22}H_{17}F_4N_3O_3$的质量计算值为447.1；m/z实测值为448.5$[M+H]^+$。在Agilent 1100系列上，使用XBridge C18柱

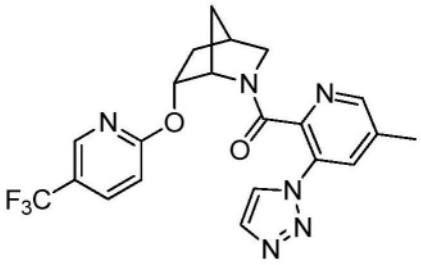
(5μm,100x4.6mm)获得分析型HPLC,移动相为10-100%ACN于20mM NH_4OH中,进行8分钟,然后在100%ACN下保持3分钟,流量为1mL/min(温度=45℃)。254nm下R_t=7.18分钟(主要旋光异构体)。

[1377] 实例293:(5-氟-2-(噁唑-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[1378] 

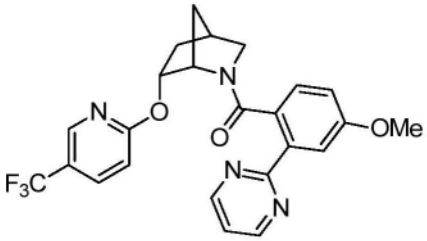
[1379] 制备类似于实例25,将中间体A-20以中间体A-49替代。MS(ESI):$C_{22}H_{17}F_4N_3O_3$的质量计算值为447.1;m/z实测值为448.5$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,氯仿-d)δ8.05-8.02(m,1H),7.92(dd,J=8.7,5.3Hz,1H),7.80(dd,J=8.6,2.5Hz,1H),7.69(d,J=0.8Hz,1H),7.21(d,J=0.8Hz,1H),6.99-6.92(m,1H),6.81(d,J=8.7Hz,1H),6.69(dd,J=8.4,2.7Hz,1H),5.03(dt,J=10.2,3.3Hz,1H),4.16-4.08(m,1H),3.74(dt,J=11.0,3.2Hz,1H),3.44(dd,J=10.9,1.5Hz,1H),2.74-2.63(m,1H),2.30-2.21(m,1H),1.63-1.56(m,1H),1.55-1.49(m,1H),1.45(dt,J=13.5,3.6Hz,1H)。

[1380] 实例294:(5-甲基-3-(1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-2-基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[1381] 

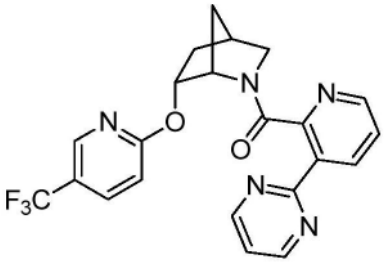
[1382] 制备类似于实例25,将中间体A-20以N-1异构体(得自中间体A-19的5-甲基-3-(1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基吡啶腈)替代。MS(ESI):$C_{21}H_{19}F_3N_6O_2$的质量计算值为444.2;m/z实测值为445.6$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,氯仿-d)δ8.12(d,J=1.1Hz,1H),8.02-7.98(m,1H),7.97-7.94(m,1H),7.81(d,J=1.1Hz,1H),7.78-7.76(m,1H),7.72(dd,J=8.8,2.5Hz,1H),6.74-6.69(m,1H),4.99(dt,J=10.2,3.3Hz,1H),4.43-4.34(m,1H),3.48(dt,J=11.2,3.1Hz,1H),3.41(dd,J=11.2,1.5Hz,1H),2.66-2.60(m,1H),2.34(s,3H),2.25-2.17(m,1H),1.60-1.53(m,1H),1.40(dt,J=13.6,3.6Hz,1H),1.34-1.27(m,1H)。

[1383] 实例295:(4-甲氧基-2-(嘧啶-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[1384] 

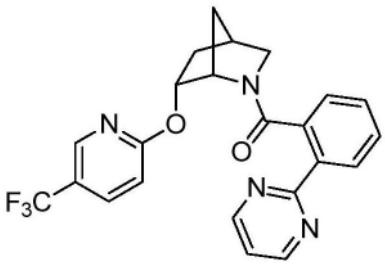
[1385] 制备类似于实例25，将中间体A-20以中间体A-15替代。MS(ESI)：$C_{24}H_{21}F_3N_4O_3$的质量计算值为470.2；m/z实测值为471.4$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz，氯仿-d，化合物呈现为旋光异构体的混合物(0.88:0.12)，报导主要旋光异构体)δ8.78(d，J＝4.8Hz，2H)，8.14-8.06(m，1H)，7.79(dd，J＝8.7，2.5Hz，1H)，7.70(d，J＝2.6Hz，1H)，7.19(t，J＝4.8Hz，1H)，6.96(d，J＝8.4Hz，1H)，6.85-6.83(m，1H)，6.45(dd，J＝8.4，2.6Hz，1H)，5.04(dt，J＝10.1，3.4Hz，1H)，4.19-4.09(m，1H)，3.81(s，3H)，3.62(dt，J＝10.9，3.2Hz，1H)，3.40(dd，J＝10.8，1.5Hz，1H)，2.65-2.59(m，1H)，2.27-2.15(m，1H)，1.44-1.35(m，2H)，1.29-1.17(m，1H)。

[1386] 实例296：(3-(嘧啶-2-基)吡啶-2-基)((1S，4R，6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[1387] 

[1388] 制备类似于实例25，将中间体A-20以中间体A-42替代。MS(ESI)：$C_{22}H_{18}F_3N_5O_2$的质量计算值为441.1；m/z实测值为442.4$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz，氯仿-d，化合物呈现为旋光异构体的混合物(0.81:0.19)，报导主要旋光异构体)δ8.78(d，J＝4.8Hz，2H)，8.47(dd，J＝8.0，1.7Hz，1H)，7.97-7.90(m，1H)，7.83(dd，J＝4.7，1.7Hz，1H)，7.73(dd，J＝8.8，2.6Hz，1H)，7.22(t，J＝4.9Hz，1H)，7.15(dd，J＝8.0，4.7Hz，1H)，6.91(d，J＝8.7Hz，1H)，5.04(dt，J＝10.2，3.4Hz，1H)，4.35-4.20(m，1H)，3.73(dt，J＝10.8，3.2Hz，1H)，3.47(d，J＝10.9Hz，1H)，2.72-2.65(m，1H)，2.30-2.13(m，1H)，1.60-1.44(m，3H)。

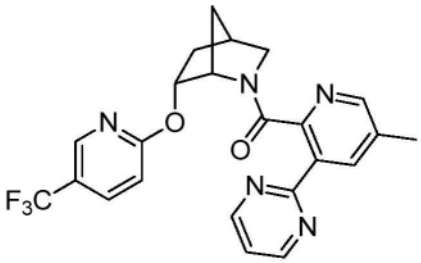
[1389] 实例297：(2-(嘧啶-2-基)苯基)((1S，4R，6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[1390] 

[1391] 制备类似于实例25，将中间体A-20以中间体A-37替代。MS(ESI)：$C_{23}H_{19}F_3N_4O_2$的质量计算值为440.1；m/z实测值为441.4$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz，氯仿-d，化合物呈现为旋光异构体的混合物(0.88:0.12)，报导主要旋光异构体)δ8.78(d，J＝4.8Hz，2H)，8.17(dd，J＝8.0，1.2Hz，1H)，8.06-8.00(m，1H)，7.78(dd，J＝8.7，2.5Hz，1H)，7.30(td，J＝7.7，1.4Hz，

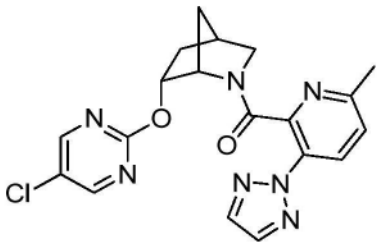
1H),7.19(t,J＝4.8Hz,1H),7.00(dd,J＝7.6,1.3Hz,1H),6.88(td,J＝7.5,1.3Hz,1H),6.83(d,J＝8.7Hz,1H),5.01(dt,J＝10.2,3.4Hz,1H),4.24-4.10(m,1H),3.64(dt,J＝10.9,3.2Hz,1H),3.41(dd,J＝10.8,1.5Hz,1H),2.66-2.61(m,1H),2.27-2.12(m,1H),1.47-1.37(m,2H),1.34-1.19(m,1H)。

[1392] 实例298:(5-甲基-3-(嘧啶-2-基)吡啶-2-基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[1393] 

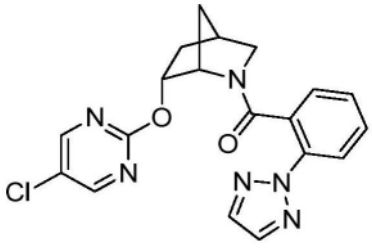
[1394] 制备类似于实例25,将中间体A-20以中间体A-47替代。MS(ESI):$C_{23}H_{20}F_3N_5O_2$的质量计算值为455.2;m/z实测值为456.4$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,氯仿-d,化合物呈现为旋光异构体的混合物(0.87:0.13),报导主要旋光异构体)δ8.78(d,J＝4.8Hz,2H),8.27-8.21(m,1H),7.95-7.92(m,1H),7.74(dd,J＝8.4,2.7Hz,1H),7.65-7.62(m,1H),7.22(t,J＝4.8Hz,1H),6.95-6.90(m,1H),5.03(dt,J＝10.3,3.3Hz,1H),4.32-4.27(m,1H),3.71(dt,J＝10.9,3.2Hz,1H),3.46(dd,J＝10.8,1.4Hz,1H),2.72-2.64(m,1H),2.26(s,3H),2.25-2.18(m,1H),1.59-1.45(m,3H)。

[1395] 实例299:((1S,4R,6R)-6-((5-氯嘧啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)(6-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)甲酮。

[1396] 

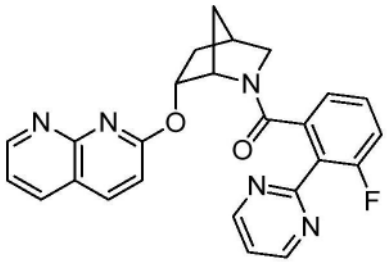
[1397] 制备类似于实例284,将中间体A-2以中间体A-40替代。MS(ESI):$C_{19}H_{18}ClN_7O_2$的质量计算值为411.1;m/z实测值为412.3$[M+H]^+$。在Agilent 1100系列上,使用XBridge C18柱(5μm,100×4.6mm)获得分析型HPLC,移动相为10-100％ACN于20mM NH_4OH中,进行8分钟,然后在100％ACN下保持3分钟,流量为1mL/min(温度＝45℃)。254nm下R_t＝5.23分钟(主要旋光异构体)。

[1398] 实例300:(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((5-氯嘧啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[1399] 

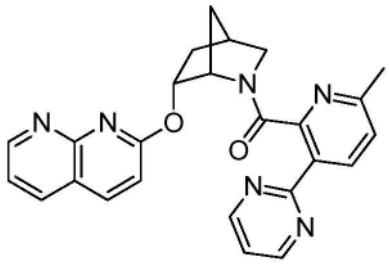
[1400] 制备类似于实例284，将中间体A-2以中间体A-1替代。MS(ESI)：$C_{19}H_{17}ClN_6O_2$的质量计算值为396.1；m/z实测值为397.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz，氯仿-d，化合物呈现为旋光异构体的混合物，报导主要的异构体)δ8.22(s,2H)，7.88-7.85(m,1H)，7.81(s,2H)，7.40-7.31(m,1H)，7.17(dd,J＝7.7,1.5Hz,1H)，6.90(t,J＝7.5Hz,1H)，4.87(dt,J＝10.2,3.3Hz,1H)，4.10-3.98(m,1H)，3.63(dt,J＝10.9,3.2Hz,1H)，3.42(dd,J＝10.9,1.4Hz,1H)，2.66-2.60(m,1H)，2.29-2.12(m,1H)，1.54(dt,J＝13.6,3.5Hz,1H)，1.42-1.33(m,2H)。

[1401] 实例301：((1S,4R,6R)-6-((1,8-萘啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)(3-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)甲酮。

[1402] 

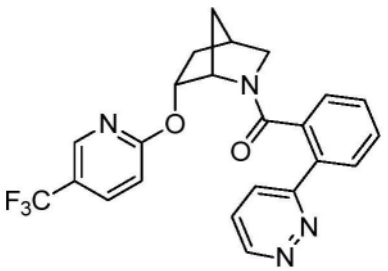
[1403] 制备类似于实例287，将中间体A-1以中间体A-2替代。MS(ESI)：$C_{25}H_{20}FN_5O_2$的质量计算值为441.2；m/z实测值为442.2$[M+H]^+$。在Agilent 1100系列上，使用XBridge C18柱(5μm，100×4.6mm)获得分析型HPLC，移动相为10-100％ACN于20mM NH_4OH中，进行8分钟，然后在100％ACN下保持3分钟，流量为1mL/min(温度＝45℃)。254nm下R_t＝4.68分钟。

[1404] 实例302：((1S,4R,6R)-6-((1,8-萘啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)(6-甲基-3-(嘧啶-2-基)吡啶-2-基)甲酮。

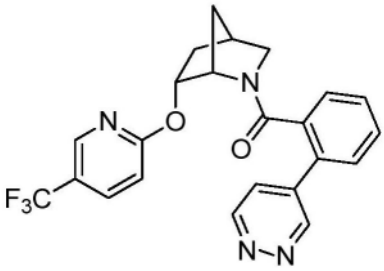
[1405] 

[1406] 制备类似于实例287，将中间体A-1以中间体A-41替代。MS(ESI)：$C_{25}H_{22}N_6O_2$的质量计算值为438.2；m/z实测值为439.2$[M+H]^+$。在Agilent 1100系列上，使用XBridge C18柱(5μm，100×4.6mm)获得分析型HPLC，移动相为10-100％ACN于20mM NH_4OH中，进行8分钟，然后在100％ACN下保持3分钟，流量为1mL/min(温度＝45℃)。254nm下R_t＝4.33分钟(主要旋光异构体)。

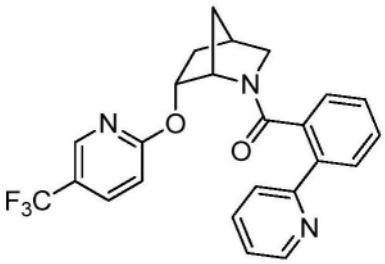
[1407] 实例303：(2-(哒嗪-3-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[1408] 

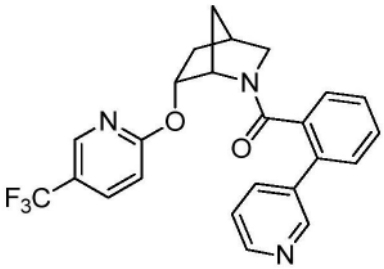
[1409] 实例304：(2-(哒嗪-4-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[1410] 

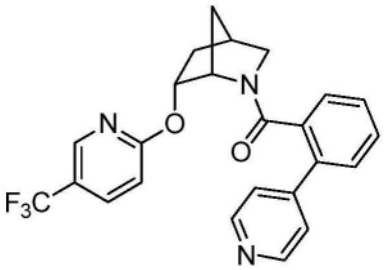
[1411] 实例305：(2-(吡啶-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[1412] 

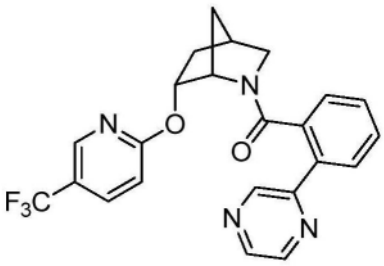
[1413] 实例306：(2-(吡啶-3-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[1414] 

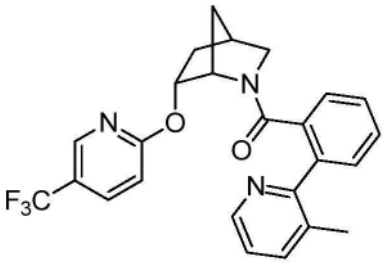
[1415] 实例307：(2-(吡啶-4-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[1416] 

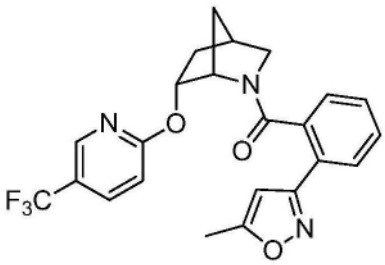
[1417] 实例308：(2-(吡嗪-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[1418] 

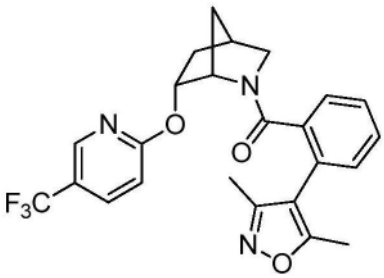
[1419] 实例309：(2-(3-甲基吡啶-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[1420] 

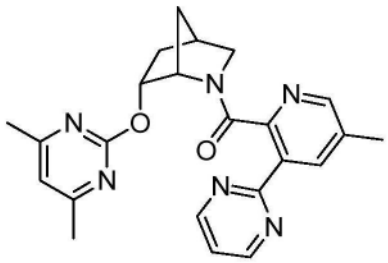
[1421] 实例310：(2-(5-甲基异噁唑-3-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[1422] 

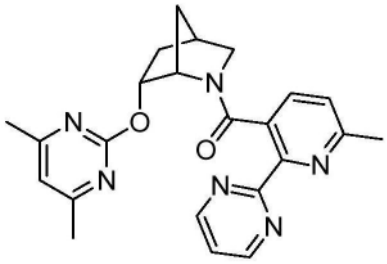
[1423] 实例311：(2-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[1424] 

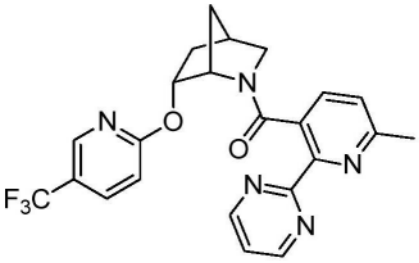
[1425] 实例312：((1S,4R,6R)-6-((4,6-二甲基嘧啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)(5-甲基-3-(嘧啶-2-基)吡啶-2-基)甲酮。

[1426] 

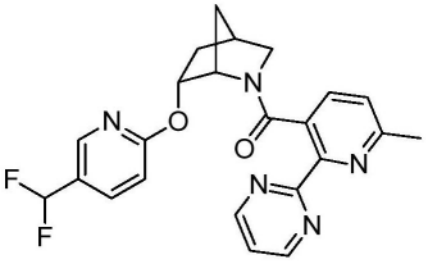
[1427] 实例313：((1S,4R,6R)-6-((4,6-二甲基嘧啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)(6-甲基-2-(嘧啶-2-基)吡啶-3-基)甲酮。

[1428] 

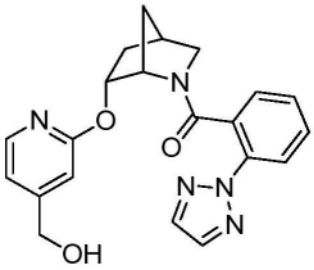
[1429] 实例314：(6-甲基-2-(嘧啶-2-基)吡啶-3-基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[1430] 

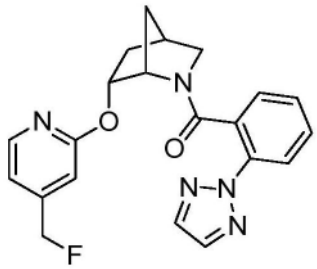
[1431] 实例315：((1S,4R,6R)-6-((5-(二氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)(6-甲基-2-(嘧啶-2-基)吡啶-3-基)甲酮。

[1432] 

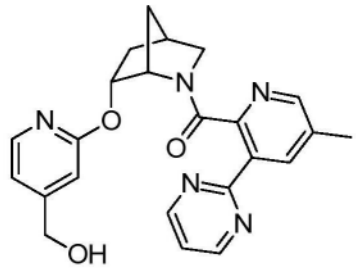
[1433] 实例316：(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((5-(羟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[1434] 

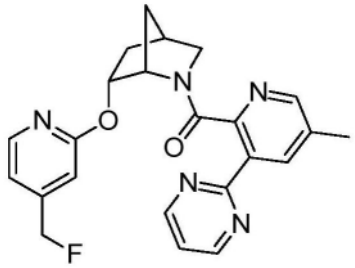
[1435] 实例317：(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((5-(氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[1436] 

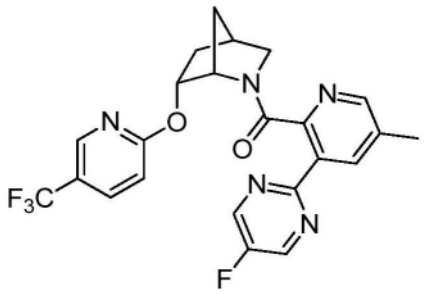
[1437] 实例318:((1S,4R,6R)-6-((5-(羟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)(5-甲基-3-(嘧啶-2-基)吡啶-2-基)甲酮。

[1438] 

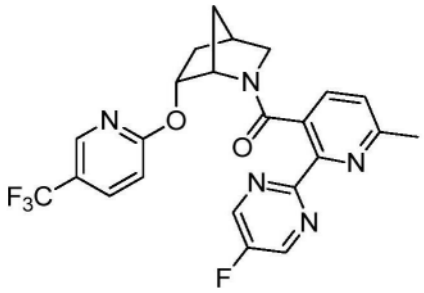
[1439] 实例319:((1S,4R,6R)-6-((5-(氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)(5-甲基-3-(嘧啶-2-基)吡啶-2-基)甲酮。

[1440] 

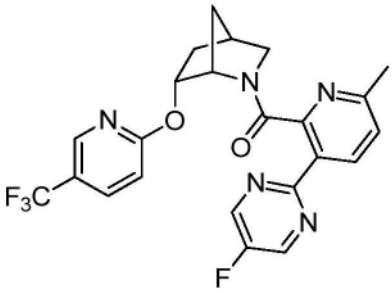
[1441] 实例320:(3-(5-氟嘧啶-2-基)-5-甲基吡啶-2-基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[1442] 

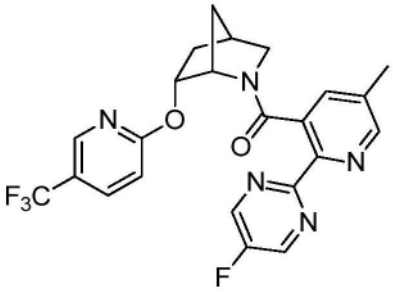
[1443] 实例321:(2-(5-氟嘧啶-2-基)-6-甲基吡啶-3-基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[1444] 

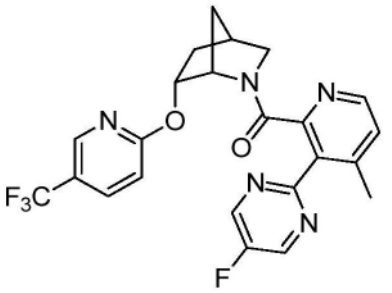
[1445] 实例322：(3-(5-氟嘧啶-2-基)-6-甲基吡啶-2-基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[1446] 

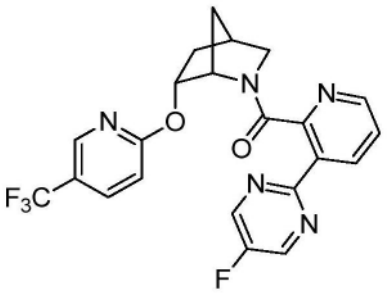
[1447] 实例323：(2-(5-氟嘧啶-2-基)-5-甲基吡啶-3-基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[1448] 

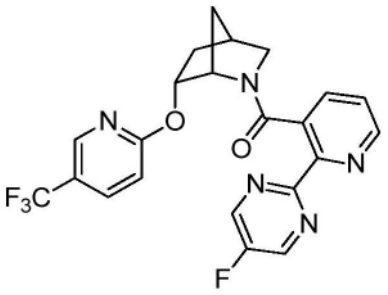
[1449] 实例324：(3-(5-氟嘧啶-2-基)-4-甲基吡啶-2-基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[1450] 

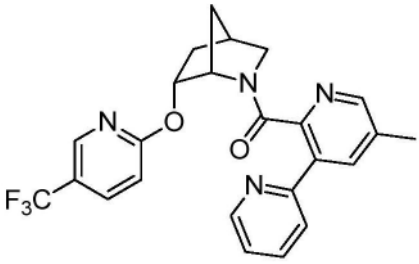
[1451] 实例325：(3-(5-氟嘧啶-2-基)吡啶-2-基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[1452] 

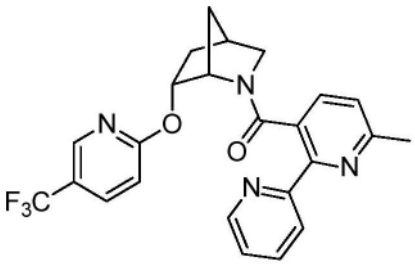
[1453] 实例326：(2-(5-氟嘧啶-2-基)吡啶-3-基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[1454] 

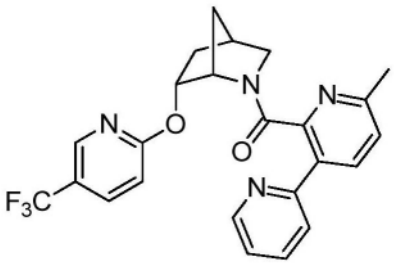
[1455] 实例327：(5'-甲基-[2,3'-二吡啶]-2'-基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[1456] 

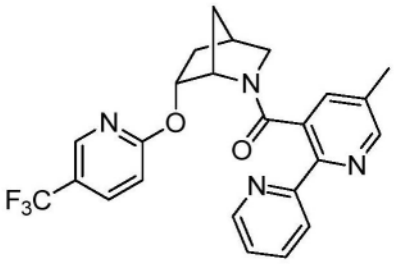
[1457] 实例328：(6-甲基-[2,2'-二吡啶]-3-基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[1458] 

[1459] 实例329：(6'-甲基-[2,3'-二吡啶]-2'-基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

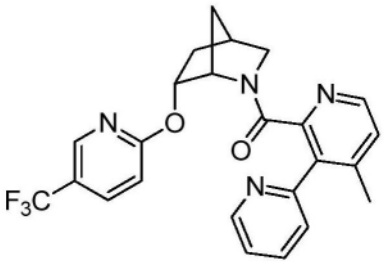
[1460] 

[1461] 实例330：(5-甲基-[2,2'-二吡啶]-3-基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

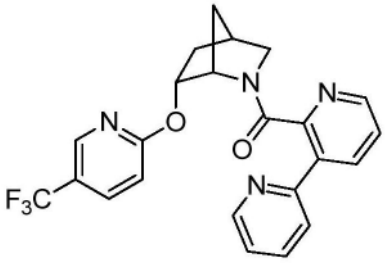
[1462] 

[1463] 实例331：(4'-甲基-[2,3'-二吡啶]-2'-基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡

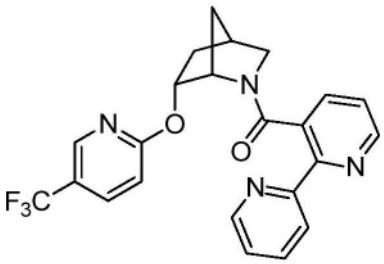
啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[1464] 

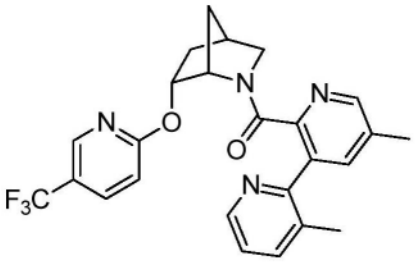
[1465] 实例332:[2,3'-二吡啶]-2'-基((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[1466] 

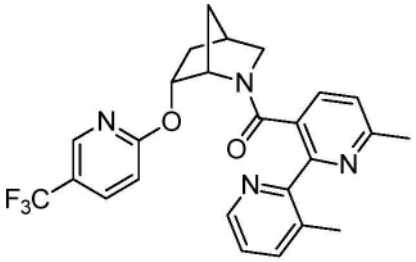
[1467] 实例333:[2,2'-二吡啶]-3-基((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[1468] 

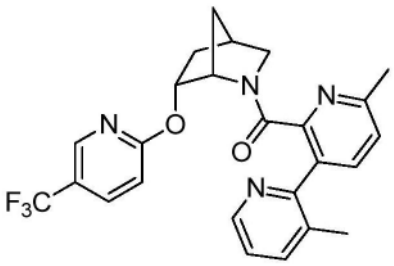
[1469] 实例334:(3,5'-二甲基-[2,3'-二吡啶]-2'-基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[1470] 

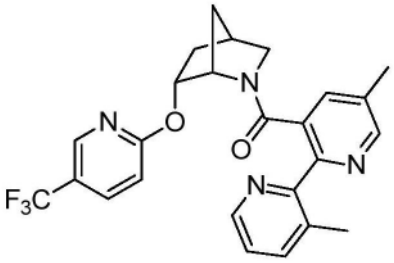
[1471] 实例335:(3',6-二甲基-[2,2'-二吡啶]-3-基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[1472] 

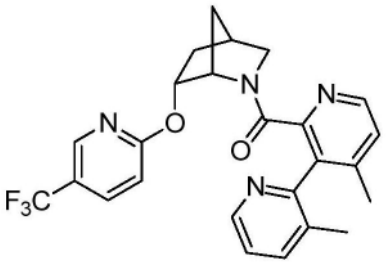
[1473] 实例336：(3,6'-二甲基-[2,3'-二吡啶]-2'-基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[1474] 

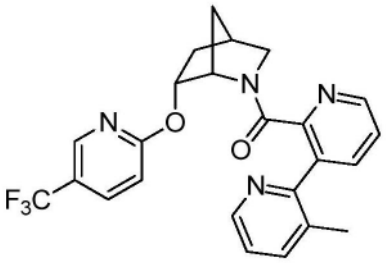
[1475] 实例337：(3',5-二甲基-[2,2'-二吡啶]-3-基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[1476] 

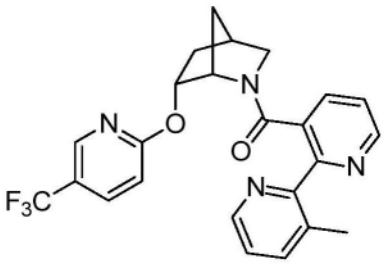
[1477] 实例338：(3,4'-二甲基-[2,3'-二吡啶]-2'-基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[1478] 

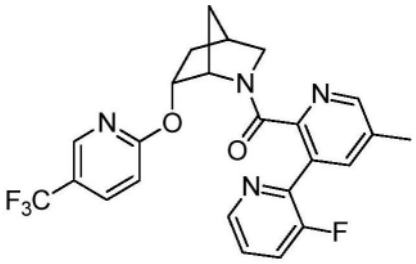
[1479] 实例339：(3-甲基-[2,3'-二吡啶]-2'-基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[1480] 

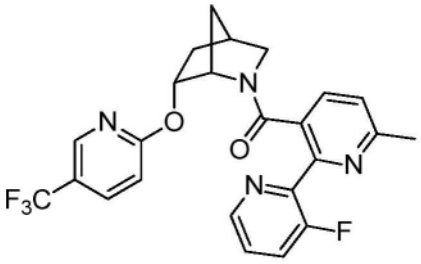
[1481] 实例340：(3'-甲基-[2,2'-二吡啶]-3-基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[1482] 

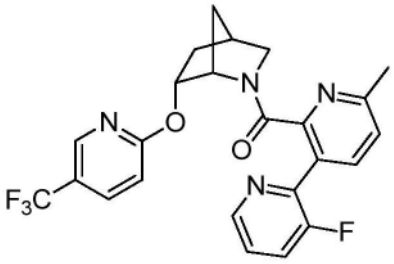
[1483] 实例341：(3-氟-5'-甲基-[2,3'-二吡啶]-2'-基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[1484] 

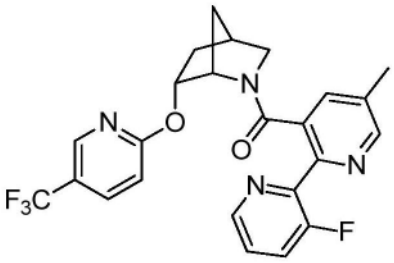
[1485] 实例342：(3'-氟-6-甲基-[2,2'-二吡啶]-3-基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[1486] 

[1487] 实例343：(3-氟-6'-甲基-[2,3'-二吡啶]-2'-基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

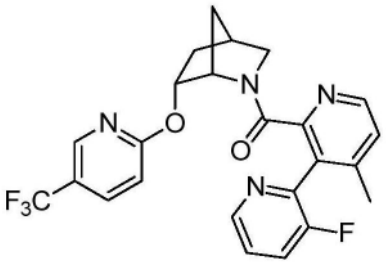
[1488] 

[1489] 实例344：(3'-氟-5-甲基-[2,2'-二吡啶]-3-基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

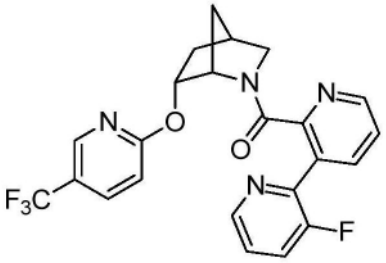
[1490] 

[1491] 实例345：(3-氟-4'-甲基-[2,3'-二吡啶]-2'-基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲

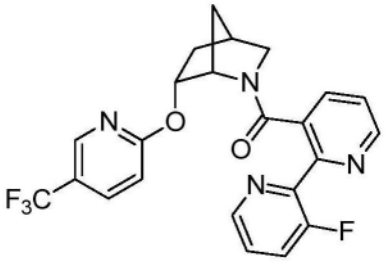
基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[1492] 

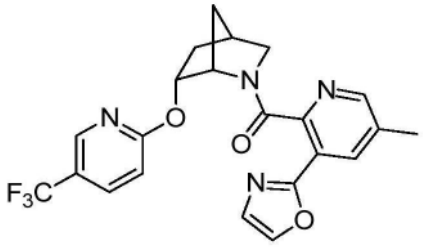
[1493] 实例346:(3-氟-[2,3'-二吡啶]-2'-基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[1494] 

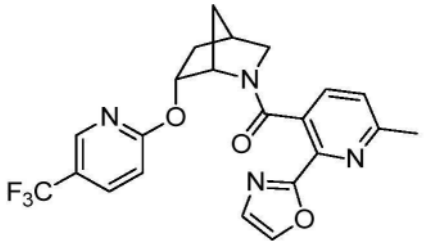
[1495] 实例347:(3'-氟-[2,2'-二吡啶]-3-基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[1496] 

[1497] 实例348:(5-甲基-3-(噁唑-2-基)吡啶-2-基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

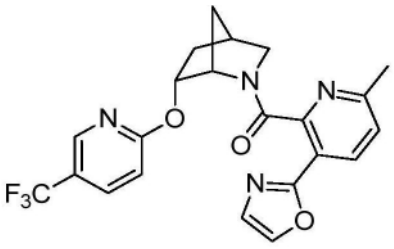
[1498] 

[1499] 实例349:(6-甲基-2-(噁唑-2-基)吡啶-3-基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

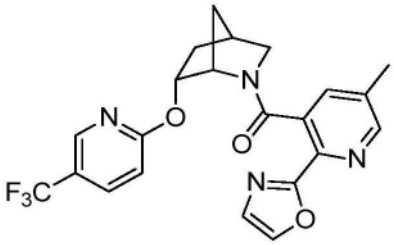
[1500] 

[1501] 实例350:(6-甲基-3-(噁唑-2-基)吡啶-2-基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡

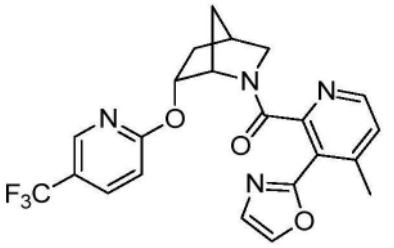
啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[1502] 

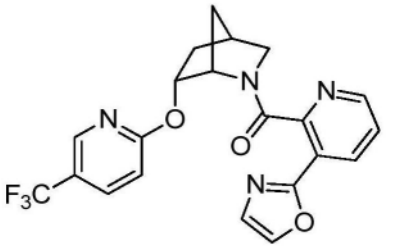
[1503] 实例351:(5-甲基-2-(噁唑-2-基)吡啶-3-基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[1504] 

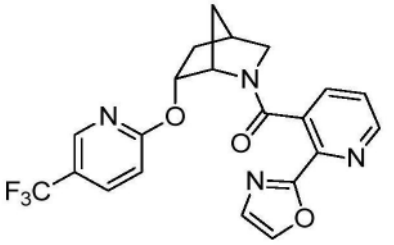
[1505] 实例352:(4-甲基-3-(噁唑-2-基)吡啶-2-基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[1506] 

[1507] 实例353:(3-(噁唑-2-基)吡啶-2-基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

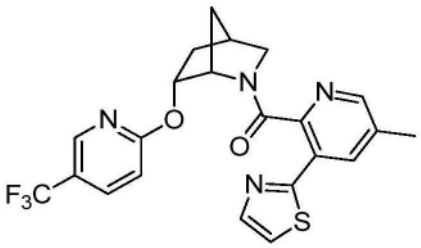
[1508] 

[1509] 实例354:(2-(噁唑-2-基)吡啶-3-基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

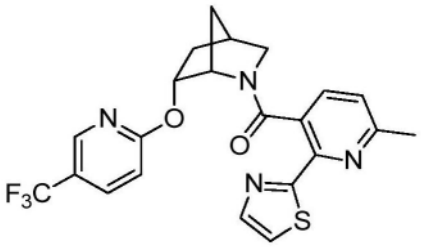
[1510] 

[1511] 实例355:(5-甲基-3-(噻唑-2-基)吡啶-2-基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡

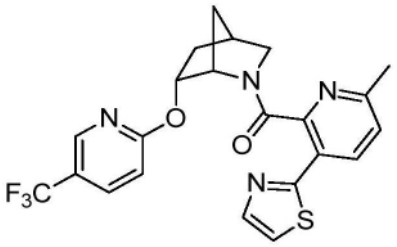
啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[1512] 

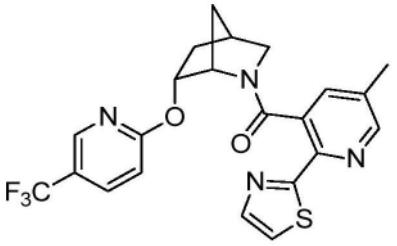
[1513] 实例356:(6-甲基-2-(噻唑-2-基)吡啶-3-基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[1514] 

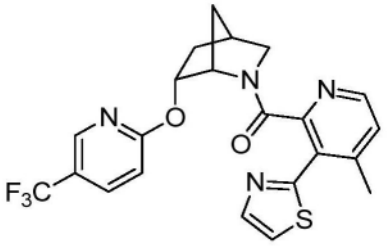
[1515] 实例357:(6-甲基-3-(噻唑-2-基)吡啶-2-基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[1516] 

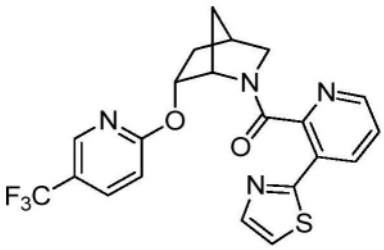
[1517] 实例358:(5-甲基-2-(噻唑-2-基)吡啶-3-基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[1518] 

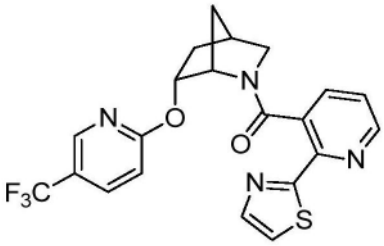
[1519] 实例359:(4-甲基-3-(噻唑-2-基)吡啶-2-基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[1520] 

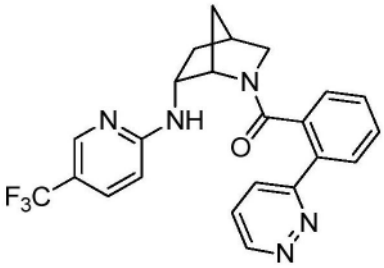
[1521] 实例360:(3-(噻唑-2-基)吡啶-2-基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[1522] 

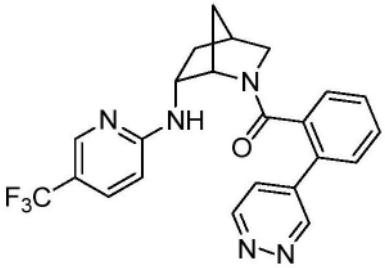
[1523] 实例361:(2-(噻唑-2-基)吡啶-3-基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[1524] 

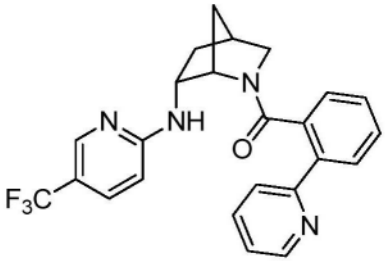
[1525] 实例362:(2-(哒嗪-3-基)苯基)((1S,4S,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[1526] 

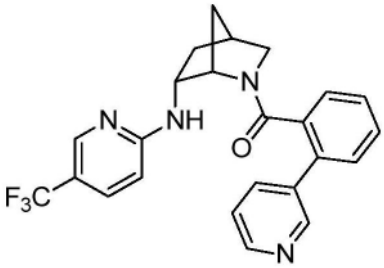
[1527] 实例363:(2-(哒嗪-4-基)苯基)((1S,4S,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[1528] 

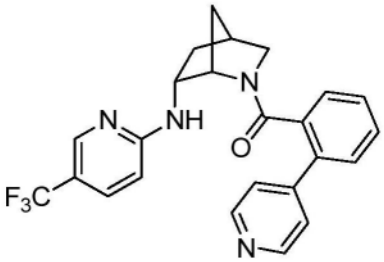
[1529] 实例364:(2-(吡啶-2-基)苯基)((1S,4S,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[1530] 

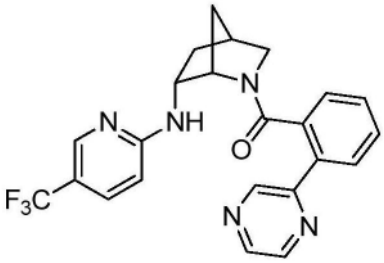
[1531] 实例365:(2-(吡啶-3-基)苯基)((1S,4S,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[1532] 

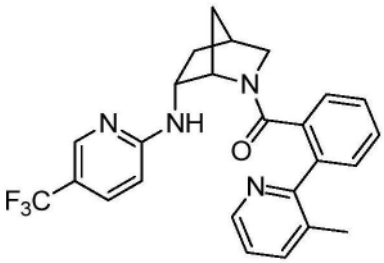
[1533] 实例366：(2-(吡啶-4-基)苯基)((1S,4S,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[1534] 

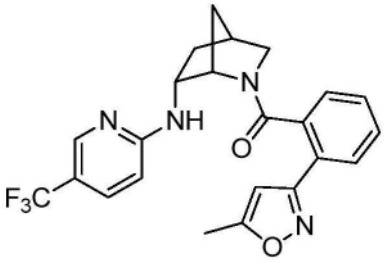
[1535] 实例367：(2-(吡嗪-2-基)苯基)((1S,4S,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[1536] 

[1537] 实例368：(2-(3-甲基吡啶-2-基)苯基)((1S,4S,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

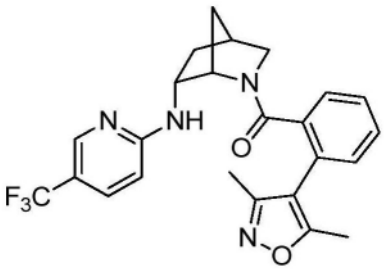
[1538] 

[1539] 实例369：(2-(5-甲基异噁唑-3-基)苯基)((1S,4S,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

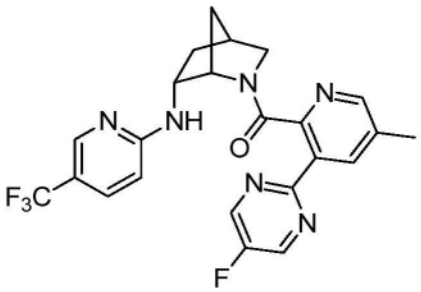
[1540] 

[1541] 实例370：(2-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)苯基)((1S,4S,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡

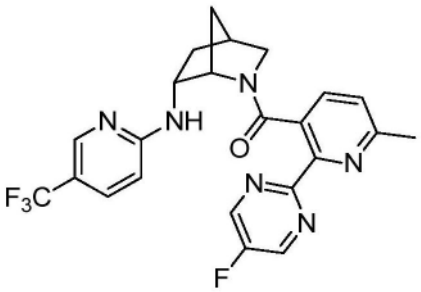
啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[1542] 

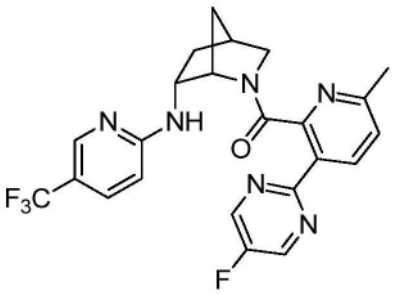
[1543] 实例371:(3-(5-氟嘧啶-2-基)-5-甲基吡啶-2-基)((1S,4S,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[1544] 

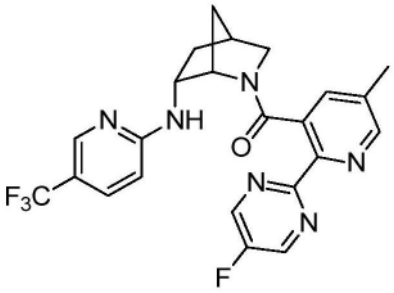
[1545] 实例372:(2-(5-氟嘧啶-2-基)-6-甲基吡啶-3-基)((1S,4S,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[1546] 

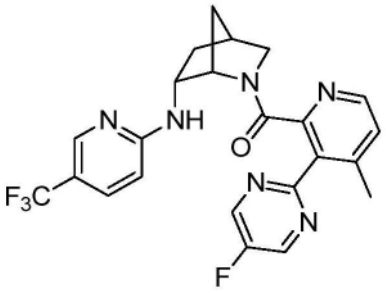
[1547] 实例373:(3-(5-氟嘧啶-2-基)-6-甲基吡啶-2-基)((1S,4S,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[1548] 

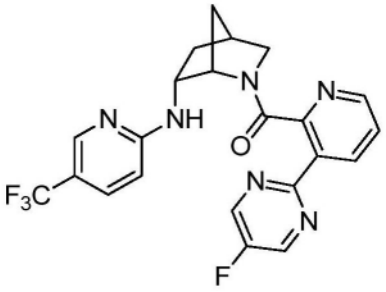
[1549] 实例374:(2-(5-氟嘧啶-2-基)-5-甲基吡啶-3-基)((1S,4S,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[1550] 

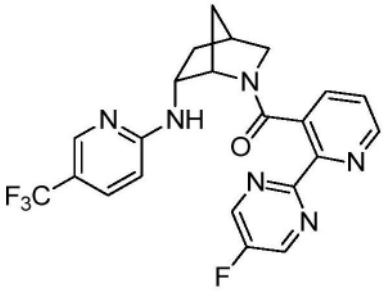
[1551] 实例375：(3-(5-氟嘧啶-2-基)-4-甲基吡啶-2-基)((1S,4S,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[1552] 

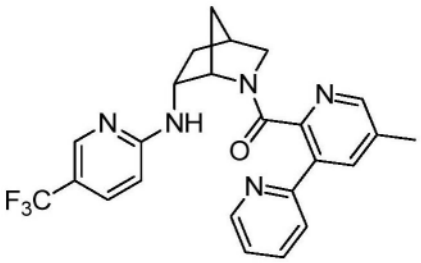
[1553] 实例376：(3-(5-氟嘧啶-2-基)吡啶-2-基)((1S,4S,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[1554] 

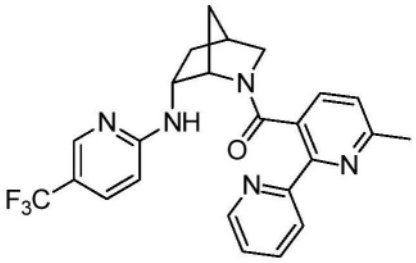
[1555] 实例377：(2-(5-氟嘧啶-2-基)吡啶-3-基)((1S,4S,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[1556] 

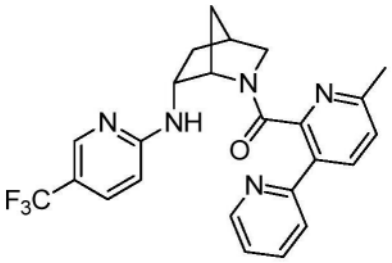
[1557] 实例378：(5'-甲基-[2,3'-二吡啶]-2'-基)((1S,4S,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[1558] 

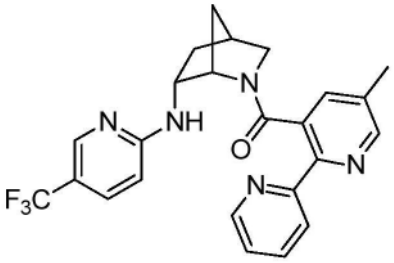
[1559] 实例379:(6-甲基-[2,2'-二吡啶]-3-基)((1S,4S,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[1560] 

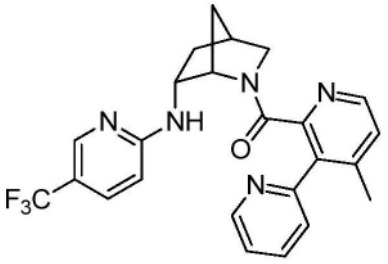
[1561] 实例380:(6'-甲基-[2,3'-二吡啶]-2'-基)((1S,4S,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[1562] 

[1563] 实例381:(5-甲基-[2,2'-二吡啶]-3-基)((1S,4S,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

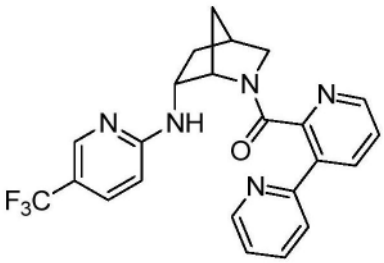
[1564] 

[1565] 实例382:(4'-甲基-[2,3'-二吡啶]-2'-基)((1S,4S,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

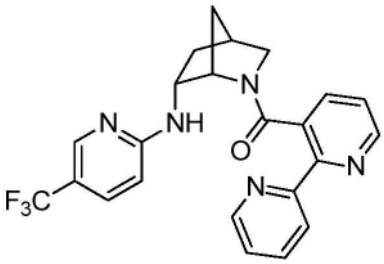
[1566] 

[1567] 实例383:[2,3'-二吡啶]-2'-基((1S,4S,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨

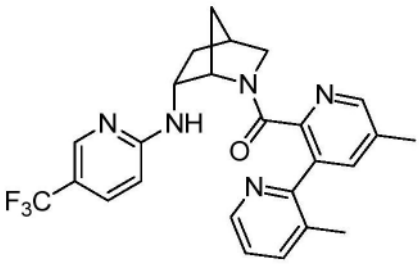
基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[1568] 

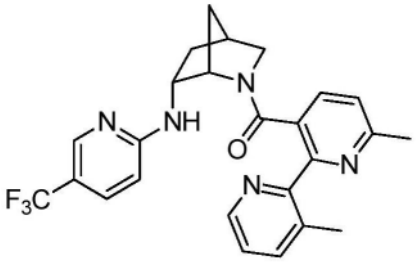
[1569] 实例384:[2,2'-二吡啶]-3-基((1S,4S,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[1570] 

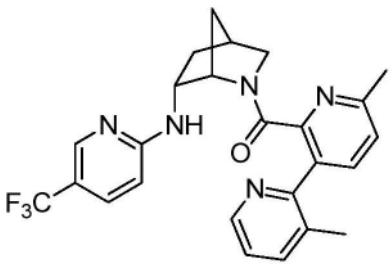
[1571] 实例385:(3,5'-二甲基-[2,3'-二吡啶]-2'-基)((1S,4S,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[1572] 

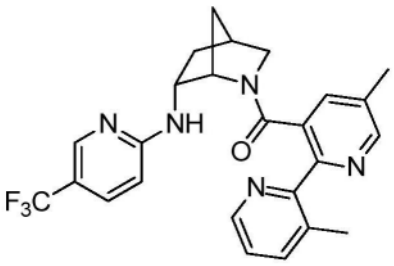
[1573] 实例386:(3',6-二甲基-[2,2'-二吡啶]-3-基)((1S,4S,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[1574] 

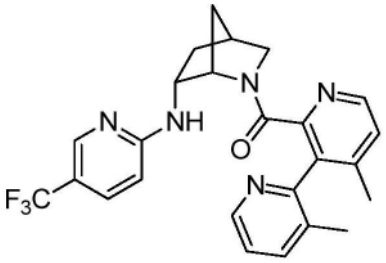
[1575] 实例387:(3,6'-二甲基-[2,3'-二吡啶]-2'-基)((1S,4S,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[1576] 

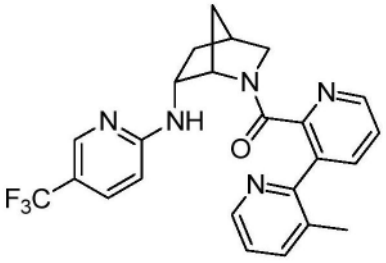
[1577] 实例388：(3',5-二甲基-[2,2'-二吡啶]-3-基)((1S,4S,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[1578] 

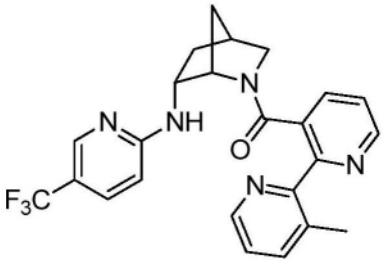
[1579] 实例389：(3,4'-二甲基-[2,3'-二吡啶]-2'-基)((1S,4S,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[1580] 

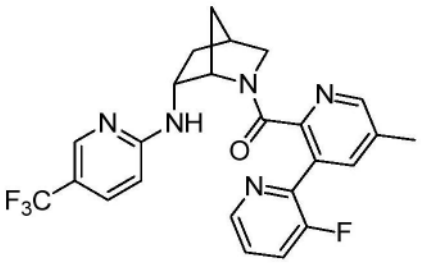
[1581] 实例390：(3-甲基-[2,3'-二吡啶]-2'-基)((1S,4S,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[1582] 

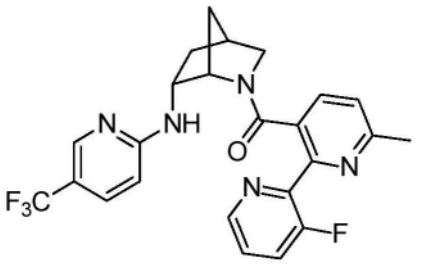
[1583] 实例391：(3'-甲基-[2,2'-二吡啶]-3-基)((1S,4S,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[1584] 

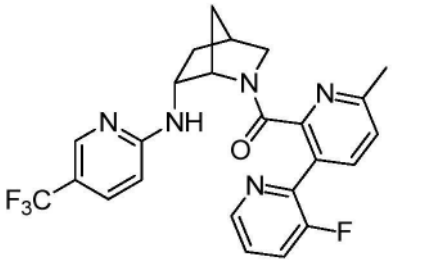
[1585] 实例392：(3-氟-5'-甲基-[2,3'-二吡啶]-2'-基)((1S,4S,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[1586] 

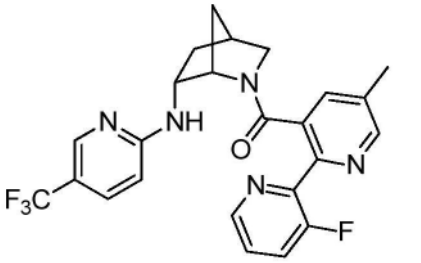
[1587] 实例393：(3'-氟-6-甲基-[2,2'-二吡啶]-3-基)((1S,4S,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[1588] 

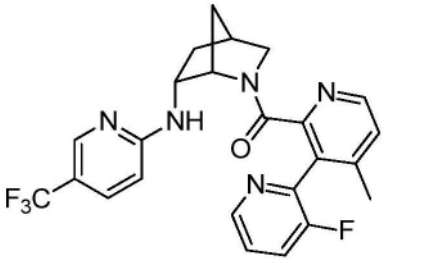
[1589] 实例394：(3-氟-6'-甲基-[2,3'-二吡啶]-2'-基)((1S,4S,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[1590] 

[1591] 实例395：(3'-氟-5-甲基-[2,2'-二吡啶]-3-基)((1S,4S,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

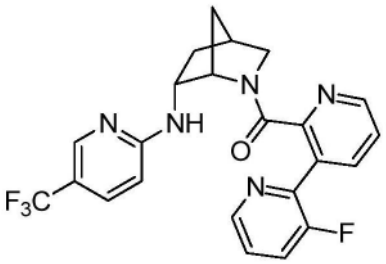
[1592] 

[1593] 实例396：(3-氟-4'-甲基-[2,3'-二吡啶]-2'-基)((1S,4S,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

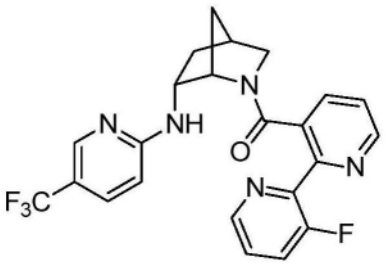
[1594] 

[1595] 实例397：(3-氟-[2,3'-二吡啶]-2'-基)((1S,4S,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-

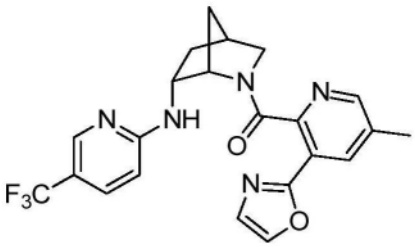
基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[1596] 

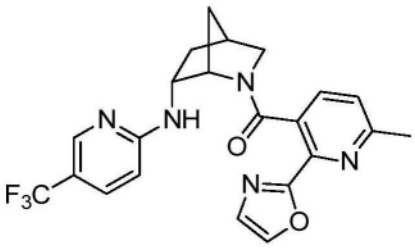
[1597] 实例398:(3'-氟-[2,2'-二吡啶]-3-基)((1S,4S,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[1598] 

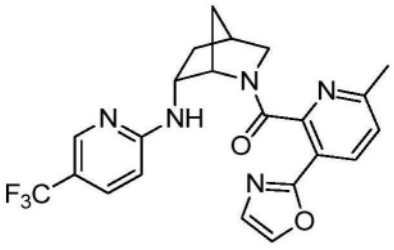
[1599] 实例399:(5-甲基-3-(噁唑-2-基)吡啶-2-基)((1S,4S,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[1600] 

[1601] 实例400:(6-甲基-2-(噁唑-2-基)吡啶-3-基)((1S,4S,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

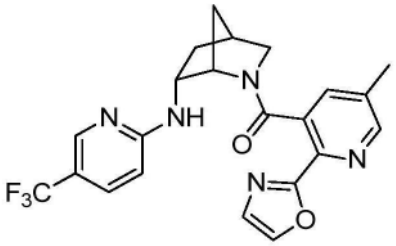
[1602] 

[1603] 实例401:(6-甲基-3-(噁唑-2-基)吡啶-2-基)((1S,4S,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

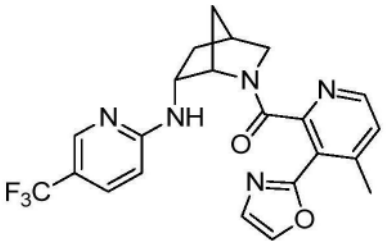
[1604] 

[1605] 实例402:(5-甲基-2-(噁唑-2-基)吡啶-3-基)((1S,4S,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡

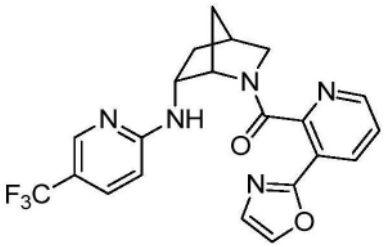
啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[1606] 

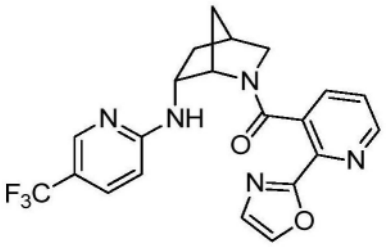
[1607] 实例403:(4-甲基-3-(噁唑-2-基)吡啶-2-基)((1S,4S,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[1608] 

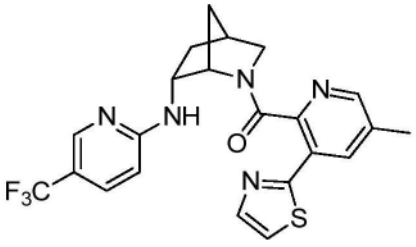
[1609] 实例404:(3-(噁唑-2-基)吡啶-2-基)((1S,4S,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[1610] 

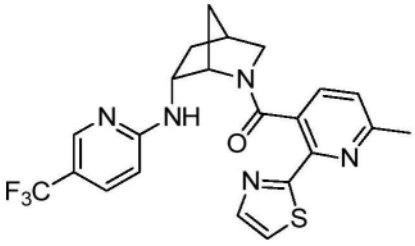
[1611] 实例405:(2-(噁唑-2-基)吡啶-3-基)((1S,4S,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[1612] 

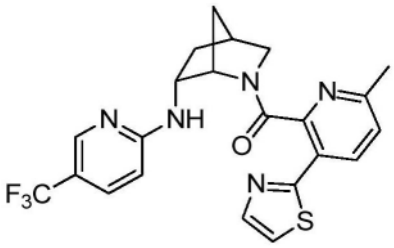
[1613] 实例406:(5-甲基-3-(噻唑-2-基)吡啶-2-基)((1S,4S,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[1614] 

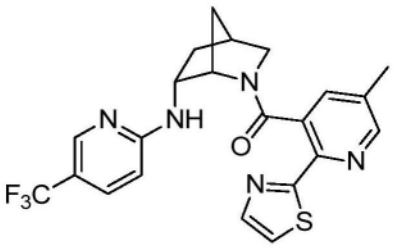
[1615] 实例407:(6-甲基-2-(噻唑-2-基)吡啶-3-基)((1S,4S,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[1616] 

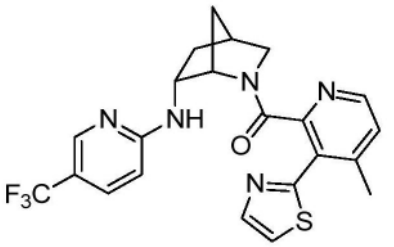
[1617] 实例408：(6-甲基-3-(噻唑-2-基)吡啶-2-基)((1S,4S,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[1618] 

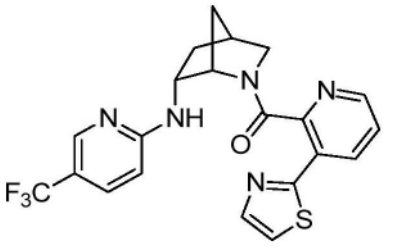
[1619] 实例409：(5-甲基-2-(噻唑-2-基)吡啶-3-基)((1S,4S,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[1620] 

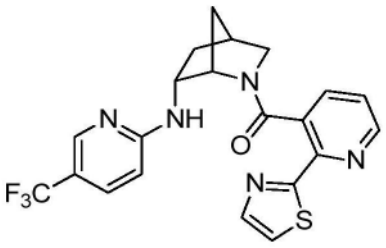
[1621] 实例410：(4-甲基-3-(噻唑-2-基)吡啶-2-基)((1S,4S,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[1622] 

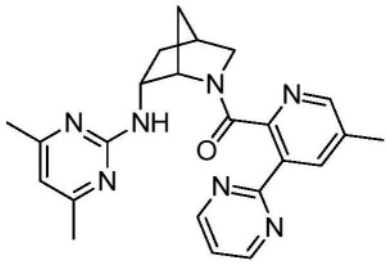
[1623] 实例411：(3-(噻唑-2-基)吡啶-2-基)((1S,4S,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[1624] 

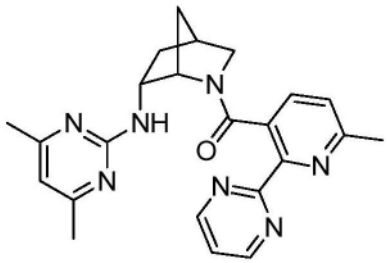
[1625] 实例412：(2-(噻唑-2-基)吡啶-3-基)((1S,4S,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[1626] 

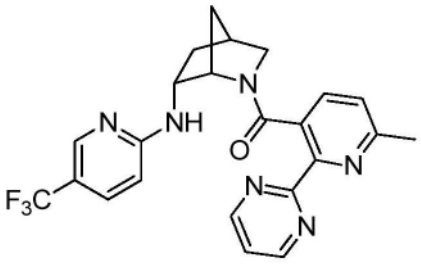
[1627] 实例413:((1S,4S,6R)-6-((4,6-二甲基嘧啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)(5-甲基-3-(嘧啶-2-基)吡啶-2-基)甲酮。

[1628] 

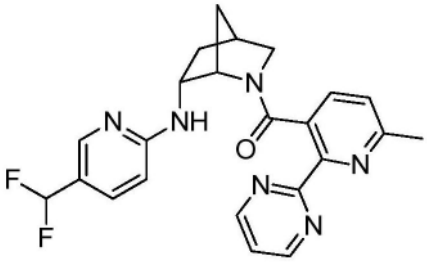
[1629] 实例414:((1S,4S,6R)-6-((4,6-二甲基嘧啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)(6-甲基-2-(嘧啶-2-基)吡啶-3-基)甲酮。

[1630] 

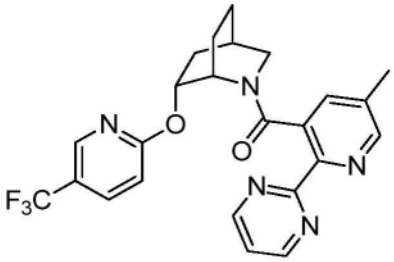
[1631] 实例415:(6-甲基-2-(嘧啶-2-基)吡啶-3-基)((1S,4S,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[1632] 

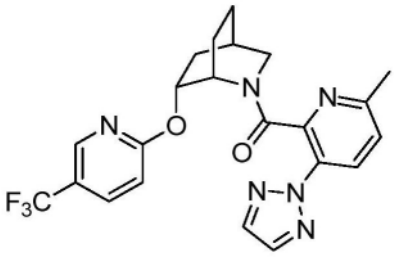
[1633] 实例416:((1S,4S,6R)-6-((5-(二氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)(6-甲基-2-(嘧啶-2-基)吡啶-3-基)甲酮。

[1634] 

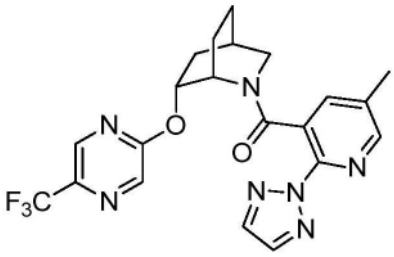
[1635] 实例417:(5-甲基-2-(嘧啶-2-基)吡啶-3-基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮。

[1636] 

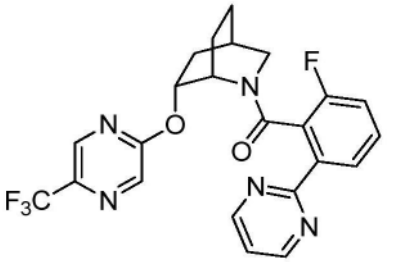
[1637] 实例418：(6-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮。

[1638] 

[1639] 实例419：(5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮。

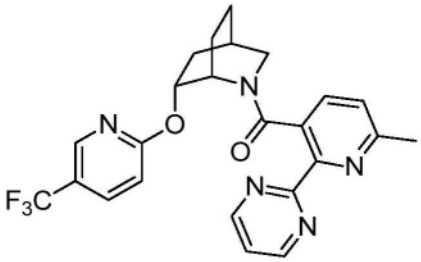
[1640] 

[1641] 实例420：(2-氟-6-(嘧啶-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮。

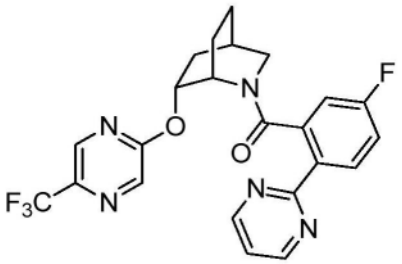
[1642] 

[1643] 制备类似于实例77，将中间体A-40以中间体A-6替代。MS(ESI)：$C_{23}H_{19}F_4N_5O_2$的质量计算值为473.2；m/z实测值为474.2$[M+H]^+$。在Agilent 1100系列上，使用XBridge C18柱(5μm，100×4.6mm)获得分析型HPLC，移动相为10-100％ACN于20mM NH_4OH中，进行8分钟，然后在100％ACN下保持3分钟，流量为1mL/min(温度＝45℃)。254nm下R_t＝6.79分钟(主要旋光异构体)。

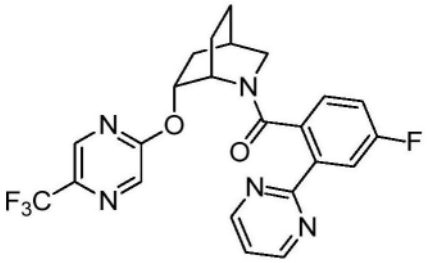
[1644] 实例421：(6-甲基-2-(嘧啶-2-基)吡啶-3-基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮。

[1645] 

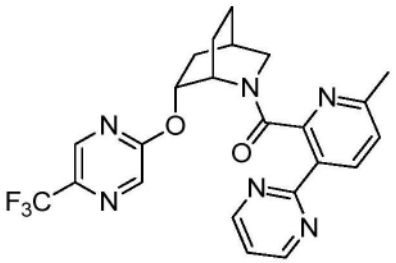
[1646] 实例422：(5-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮。

[1647] 

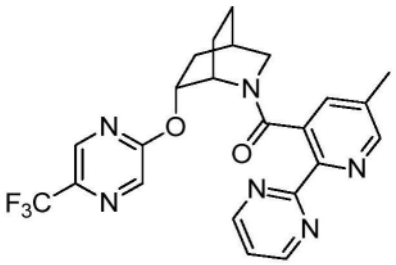
[1648] 实例423：(4-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮。

[1649] 

[1650] 实例424：(6-甲基-3-(嘧啶-2-基)吡啶-2-基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮。

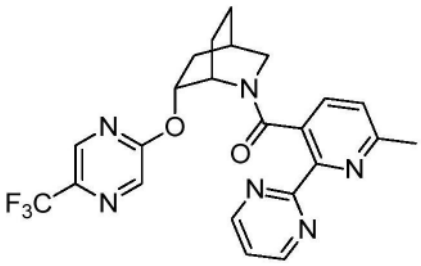
[1651] 

[1652] 实例425：(5-甲基-2-(嘧啶-2-基)吡啶-3-基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮。

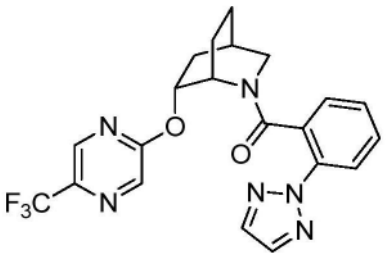
[1653] 

[1654] 实例426：(6-甲基-2-(嘧啶-2-基)吡啶-3-基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡

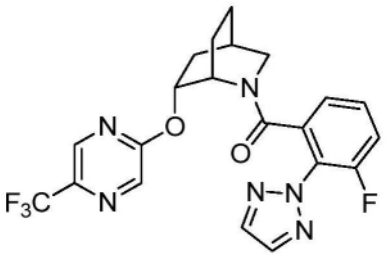
嗪-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮。

[1655] 

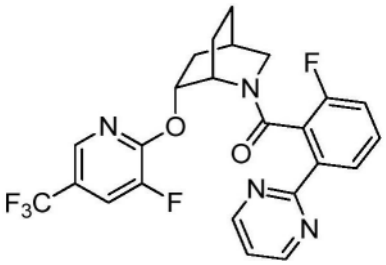
[1656] 实例427:(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮。

[1657] 

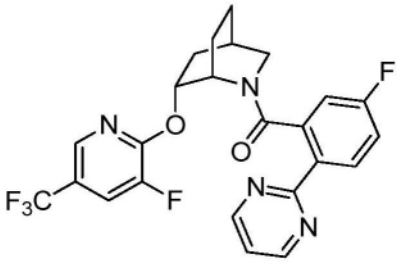
[1658] 实例428:(3-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮。

[1659] 

[1660] 实例429:((1S,4R,6R)-6-((3-氟-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)(2-氟-6-(嘧啶-2-基)苯基)甲酮。

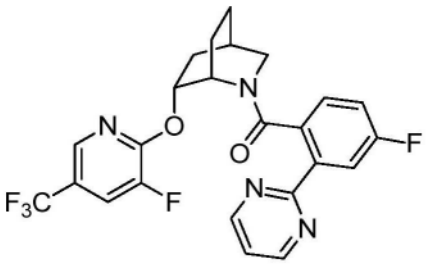
[1661] 

[1662] 实例430:(5-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((3-氟-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮。

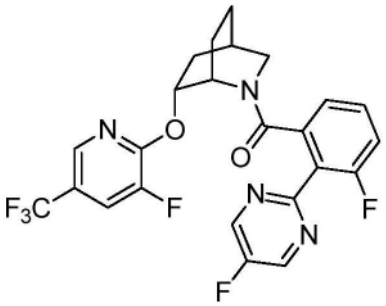
[1663] 

[1664] 实例431:(4-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((3-氟-5-(三氟甲基)吡

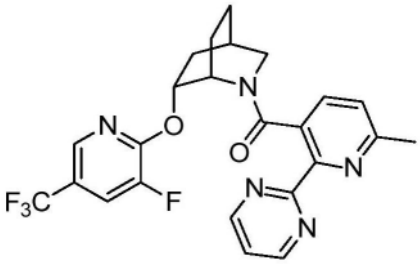
啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮。

[1665] 

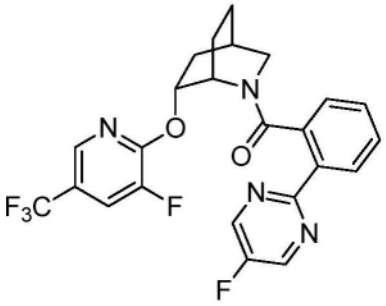
[1666] 实例432:(3-氟-2-(5-氟嘧啶-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((3-氟-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮。

[1667] 

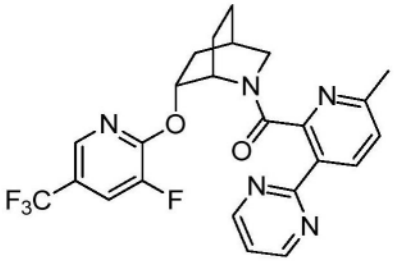
[1668] 实例433:((1S,4R,6R)-6-((3-氟-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)(6-甲基-2-(嘧啶-2-基)吡啶-3-基)甲酮。

[1669] 

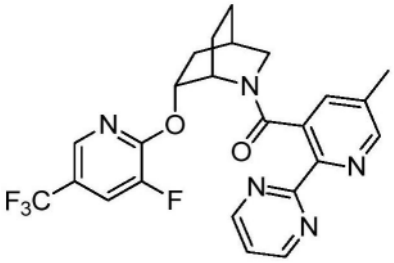
[1670] 实例434:((1S,4R,6R)-6-((3-氟-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)(2-(5-氟嘧啶-2-基)苯基)甲酮。

[1671] 

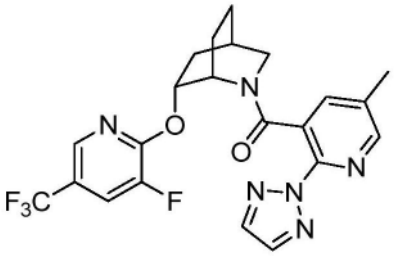
[1672] 实例435:((1S,4R,6R)-6-((3-氟-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)(6-甲基-3-(嘧啶-2-基)吡啶-2-基)甲酮。

[1673] 

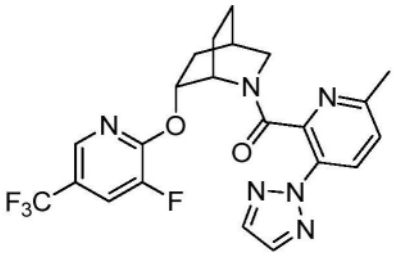
[1674] 实例436:((1S,4R,6R)-6-((3-氟-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)(5-甲基-2-(嘧啶-2-基)吡啶-3-基)甲酮。

[1675] 

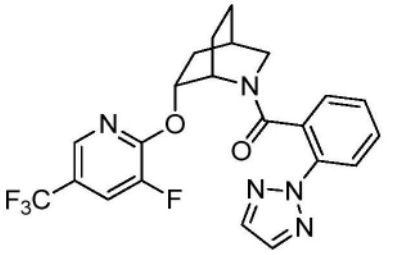
[1676] 实例437:((1S,4R,6R)-6-((3-氟-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)(5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)甲酮。

[1677] 

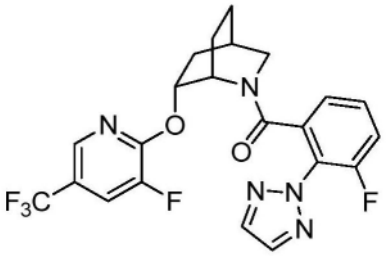
[1678] 实例438:((1S,4R,6R)-6-((3-氟-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)(6-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)甲酮。

[1679] 

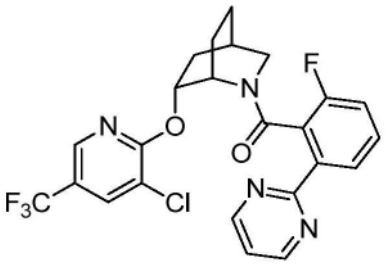
[1680] 实例439:(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((3-氟-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮。

[1681] 

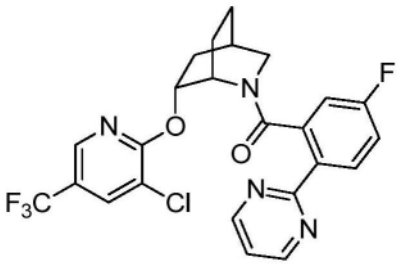
[1682] 实例440:(3-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((3-氟-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮。

[1683] 

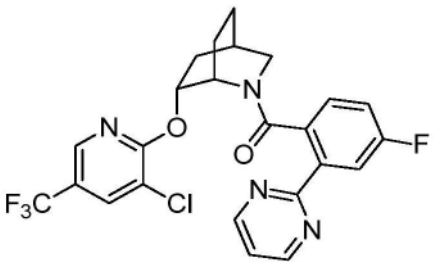
[1684] 实例441:((1S,4R,6R)-6-((3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)(2-氟-6-(嘧啶-2-基)苯基)甲酮。

[1685] 

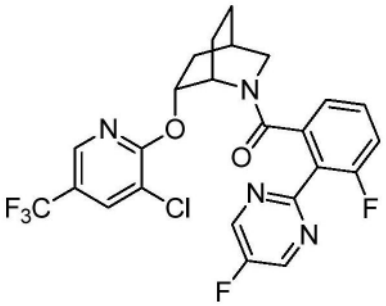
[1686] 实例442:((1S,4R,6R)-6-((3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)(5-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)甲酮。

[1687] 

[1688] 实例443:((1S,4R,6R)-6-((3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)(4-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)甲酮。

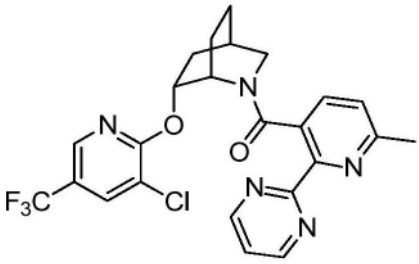
[1689] 

[1690] 实例444:((1S,4R,6R)-6-((3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)(3-氟-2-(5-氟嘧啶-2-基)苯基)甲酮。

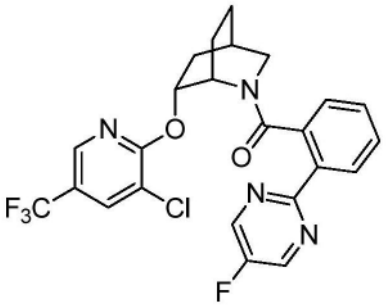
[1691] 

[1692] 实例445:((1S,4R,6R)-6-((3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环

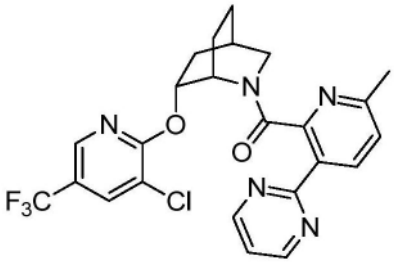
[2.2.2]辛-2-基)(6-甲基-2-(嘧啶-2-基)吡啶-3-基)甲酮。

[1693] 

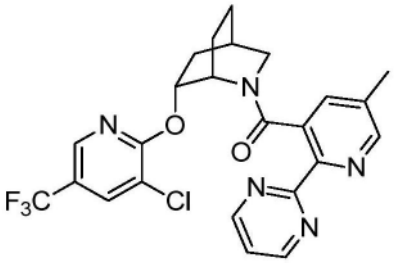
[1694] 实例446:((1S,4R,6R)-6-((3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)(2-(5-氟嘧啶-2-基)苯基)甲酮。

[1695] 

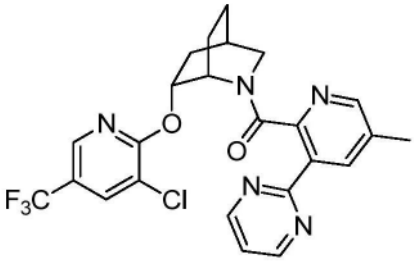
[1696] 实例447:((1S,4R,6R)-6-((3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)(6-甲基-3-(嘧啶-2-基)吡啶-2-基)甲酮。

[1697] 

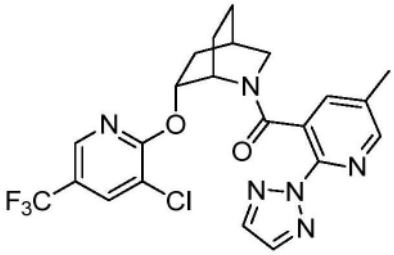
[1698] 实例448:((1S,4R,6R)-6-((3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)(5-甲基-2-(嘧啶-2-基)吡啶-3-基)甲酮。

[1699] 

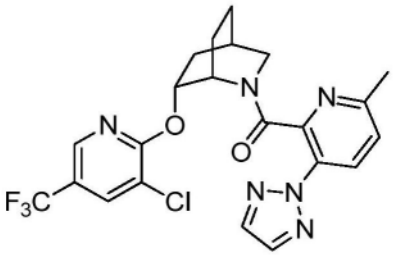
[1700] 实例449:((1S,4R,6R)-6-((3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)(5-甲基-3-(嘧啶-2-基)吡啶-2-基)甲酮。

[1701] 

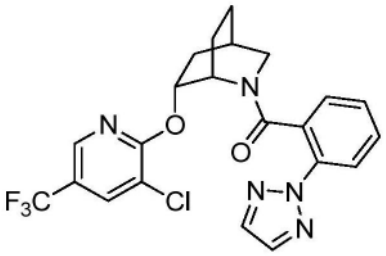
[1702] 实例450：((1S,4R,6R)-6-((3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)(5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)甲酮。

[1703] 

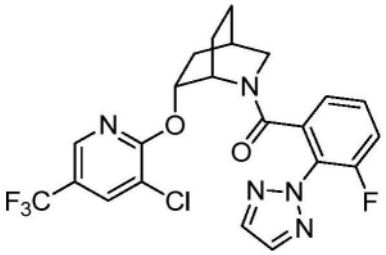
[1704] 实例451：((1S,4R,6R)-6-((3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)(6-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)甲酮。

[1705] 

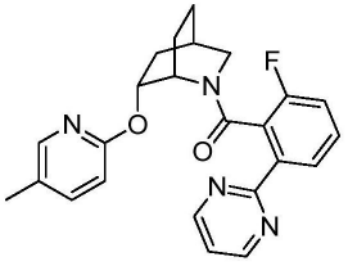
[1706] 实例452：(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮。

[1707] 

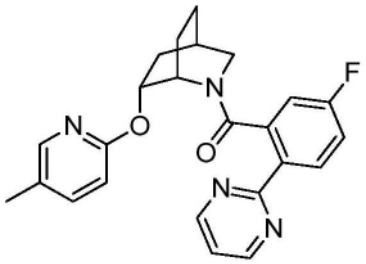
[1708] 实例453：((1S,4R,6R)-6-((3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)(3-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)甲酮。

[1709] 

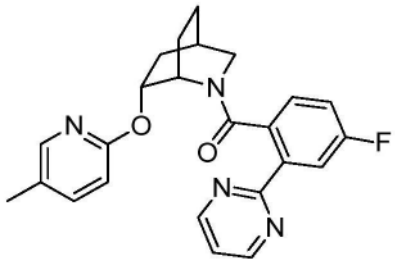
[1710] 实例454：(2-氟-6-(嘧啶-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((5-甲基吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮。

[1711] 

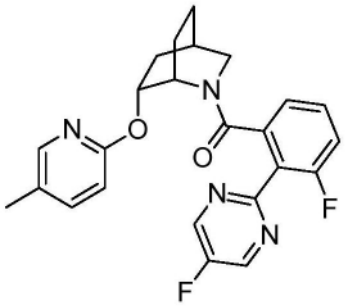
[1712] 实例455：(5-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((5-甲基吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮。

[1713] 

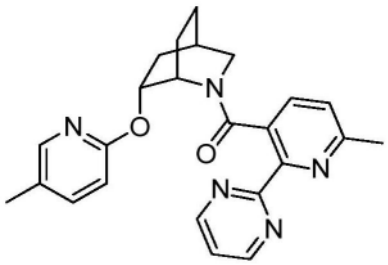
[1714] 实例456：(4-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((5-甲基吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮。

[1715] 

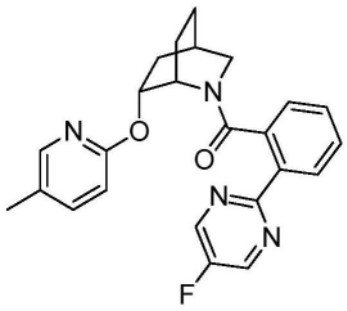
[1716] 实例457：(3-氟-2-(5-氟嘧啶-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((5-甲基吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮。

[1717] 

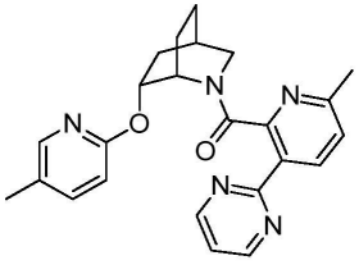
[1718] 实例458：(6-甲基-2-(嘧啶-2-基)吡啶-3-基)((1S,4R,6R)-6-((5-甲基吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮。

[1719] 

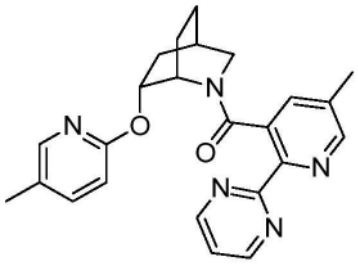
[1720] 实例459：(2-(5-氟嘧啶-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((5-甲基吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮。

[1721] 

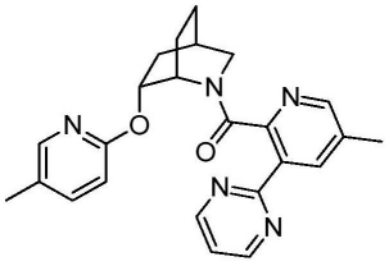
[1722] 实例460：(6-甲基-3-(嘧啶-2-基)吡啶-2-基)((1S,4R,6R)-6-((5-甲基吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮。

[1723] 

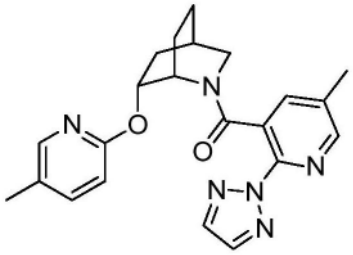
[1724] 实例461：(5-甲基-2-(嘧啶-2-基)吡啶-3-基)((1S,4R,6R)-6-((5-甲基吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮。

[1725] 

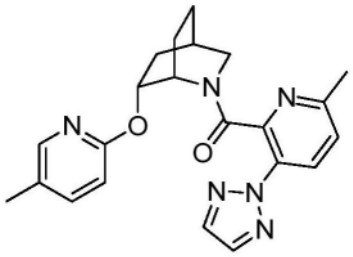
[1726] 实例462：(5-甲基-3-(嘧啶-2-基)吡啶-2-基)((1S,4R,6R)-6-((5-甲基吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮。

[1727] 

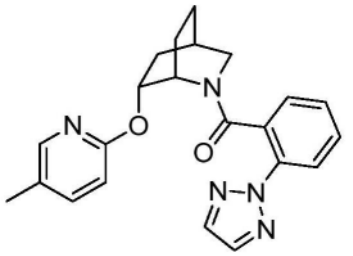
[1728] 实例463：(5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)((1S,4R,6R)-6-((5-甲基吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮。

[1729] 

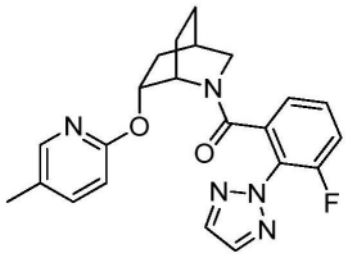
[1730] 实例464：(6-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)((1S,4R,6R)-6-((5-甲基吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮。

[1731] 

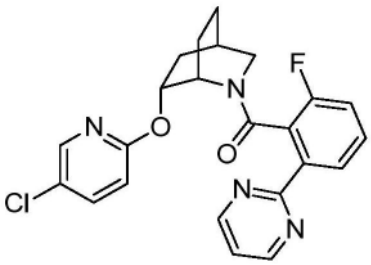
[1732] 实例465：(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((5-甲基吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮。

[1733] 

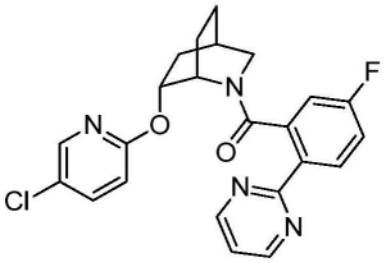
[1734] 实例466：(3-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((5-甲基吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮。

[1735] 

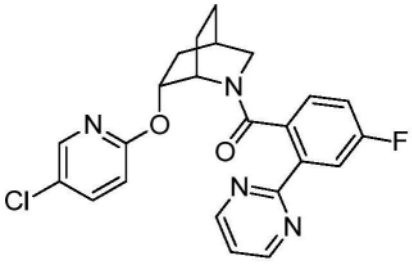
[1736] 实例467：((1S,4R,6R)-6-((5-氯吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)(2-氟-6-(嘧啶-2-基)苯基)甲酮。

[1737] 

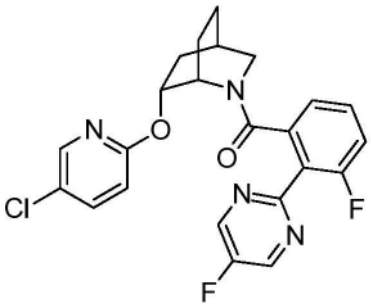
[1738] 实例468：((1S,4R,6R)-6-((5-氯吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)(5-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)甲酮。

[1739] 

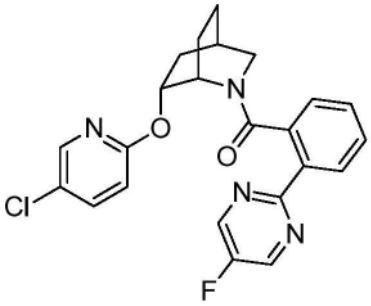
[1740] 实例469:((1S,4R,6R)-6-((5-氯吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)(4-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)甲酮。

[1741] 

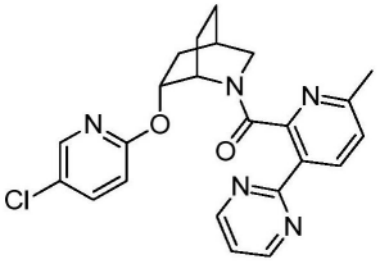
[1742] 实例470:((1S,4R,6R)-6-((5-氯吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)(3-氟-2-(5-氟嘧啶-2-基)苯基)甲酮。

[1743] 

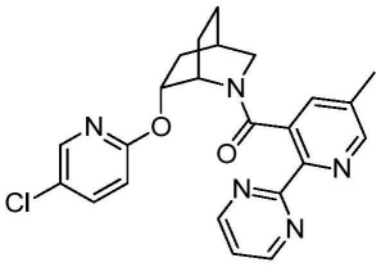
[1744] 实例471:((1S,4R,6R)-6-((5-氯吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)(2-(5-氟嘧啶-2-基)苯基)甲酮。

[1745] 

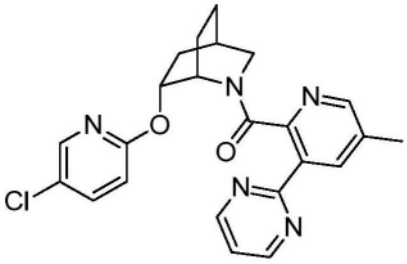
[1746] 实例472:((1S,4R,6R)-6-((5-氯吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)(6-甲基-3-(嘧啶-2-基)吡啶-2-基)甲酮。

[1747] 

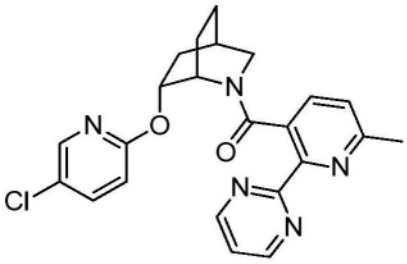
[1748] 实例473:((1S,4R,6R)-6-((5-氯吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)(5-甲基-2-(嘧啶-2-基)吡啶-3-基)甲酮。

[1749] 

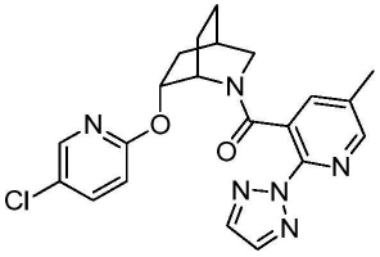
[1750] 实例474:((1S,4R,6R)-6-((5-氯吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)(5-甲基-3-(嘧啶-2-基)吡啶-2-基)甲酮。

[1751] 

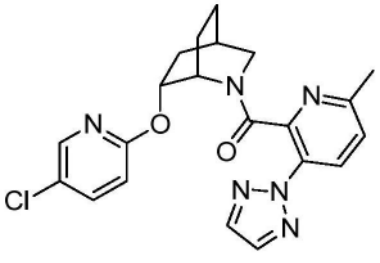
[1752] 实例475:((1S,4R,6R)-6-((5-氯吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)(6-甲基-2-(嘧啶-2-基)吡啶-3-基)甲酮。

[1753] 

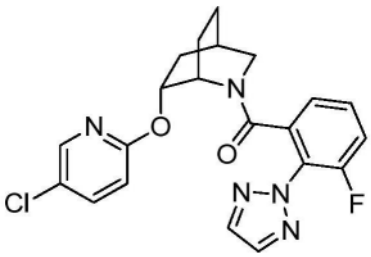
[1754] 实例476:((1S,4R,6R)-6-((5-氯吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)(5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)甲酮。

[1755] 

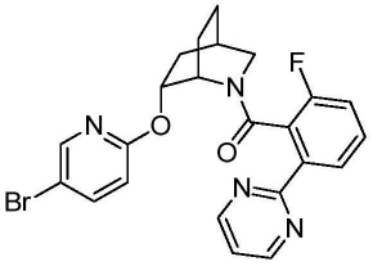
[1756] 实例477:((1S,4R,6R)-6-((5-氯吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)(6-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)甲酮。

[1757] 

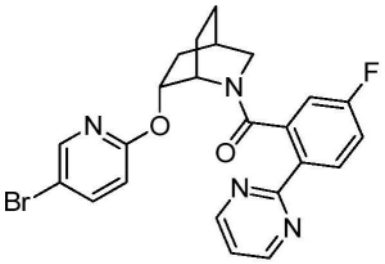
[1758] 实例478:((1S,4R,6R)-6-((5-氯吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)(3-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)甲酮。

[1759] 

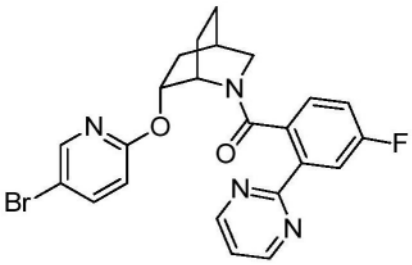
[1760] 实例479:((1S,4R,6R)-6-((5-溴吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)(2-氟-6-(嘧啶-2-基)苯基)甲酮。

[1761] 

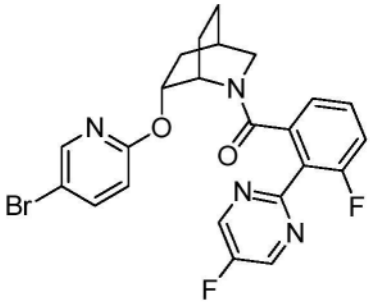
[1762] 实例480:((1S,4R,6R)-6-((5-溴吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)(5-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)甲酮。

[1763] 

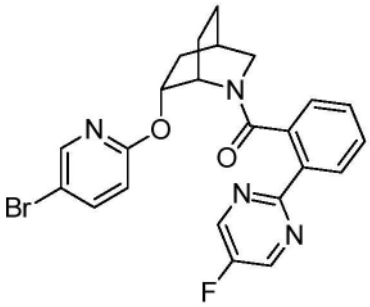
[1764] 实例481:((1S,4R,6R)-6-((5-溴吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)(4-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)甲酮。

[1765] 

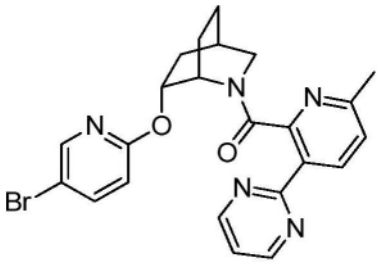
[1766] 实例482:((1S,4R,6R)-6-((5-溴吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)(3-氟-2-(5-氟嘧啶-2-基)苯基)甲酮。

[1767] 

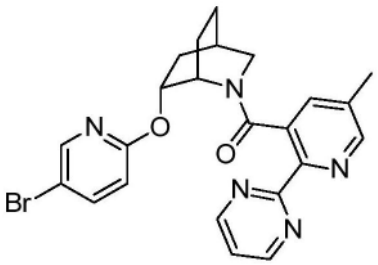
[1768] 实例483:((1S,4R,6R)-6-((5-溴吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)(2-(5-氟嘧啶-2-基)苯基)甲酮。

[1769] 

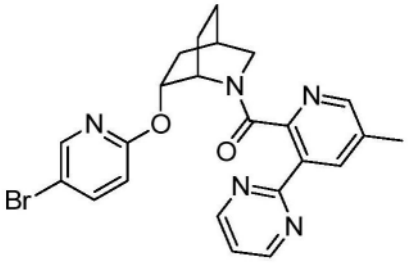
[1770] 实例484:((1S,4R,6R)-6-((5-溴吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)(6-甲基-3-(嘧啶-2-基)吡啶-2-基)甲酮。

[1771] 

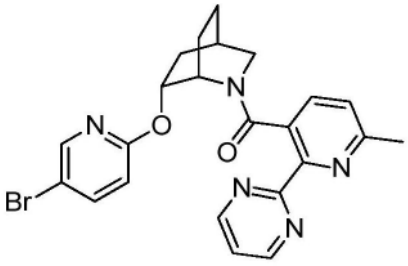
[1772] 实例485:((1S,4R,6R)-6-((5-溴吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)(5-甲基-2-(嘧啶-2-基)吡啶-3-基)甲酮。

[1773] 

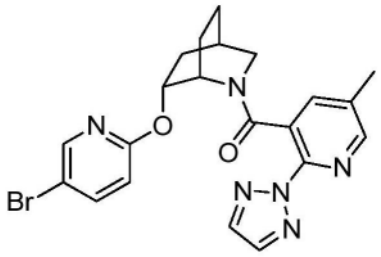
[1774] 实例486:((1S,4R,6R)-6-((5-溴吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)(5-甲基-3-(嘧啶-2-基)吡啶-2-基)甲酮。

[1775] 

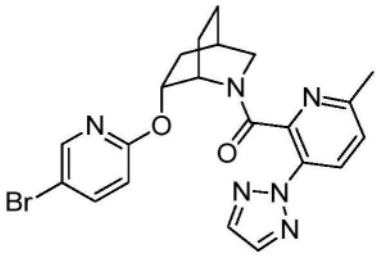
[1776] 实例487:((1S,4R,6R)-6-((5-溴吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)(6-甲基-2-(嘧啶-2-基)吡啶-3-基)甲酮。

[1777] 

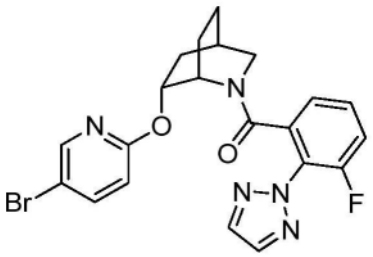
[1778] 实例488:((1S,4R,6R)-6-((5-溴吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)(5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)甲酮。

[1779] 

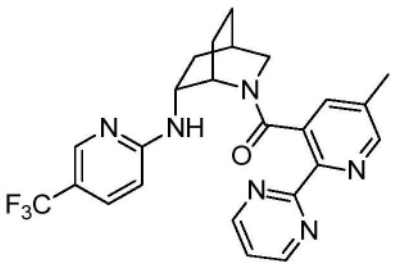
[1780] 实例489:((1S,4R,6R)-6-((5-溴吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)(6-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)甲酮。

[1781] 

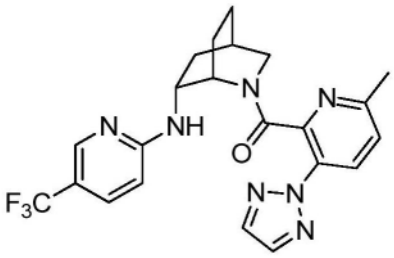
[1782] 实例490:((1S,4R,6R)-6-((5-溴吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)(3-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)甲酮。

[1783] 

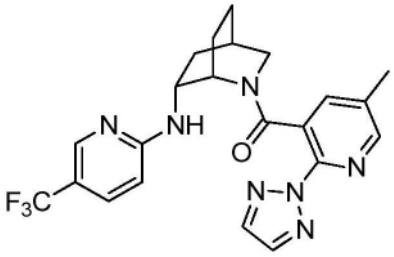
[1784] 实例491:(5-甲基-2-(嘧啶-2-基)吡啶-3-基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮。

[1785] 

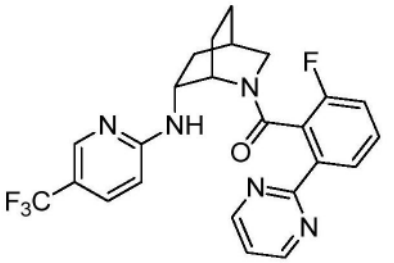
[1786] 实例492：(6-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮。

[1787] 

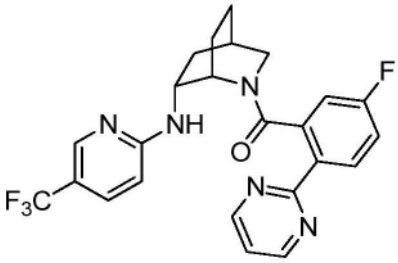
[1788] 实例493：(5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮。

[1789] 

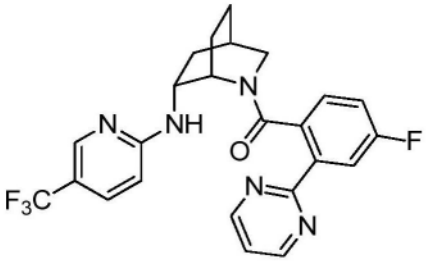
[1790] 实例494：(2-氟-6-(嘧啶-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮。

[1791] 

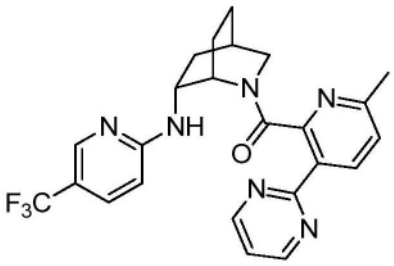
[1792] 实例495：(5-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮。

[1793] 

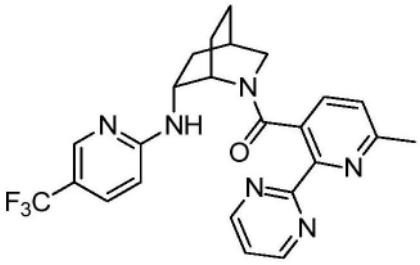
[1794] 实例496：(4-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮。

[1795] 

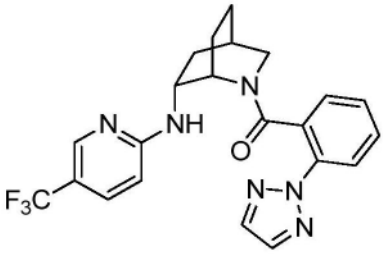
[1796] 实例497：(6-甲基-3-(嘧啶-2-基)吡啶-2-基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮。

[1797] 

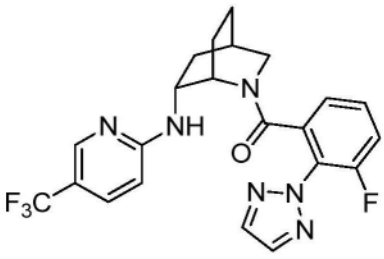
[1798] 实例498：(6-甲基-2-(嘧啶-2-基)吡啶-3-基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮。

[1799] 

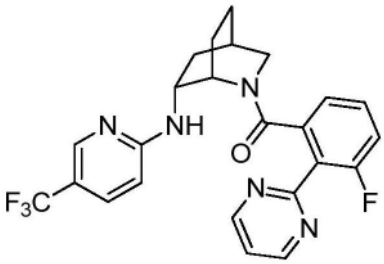
[1800] 实例499：(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮。

[1801] 

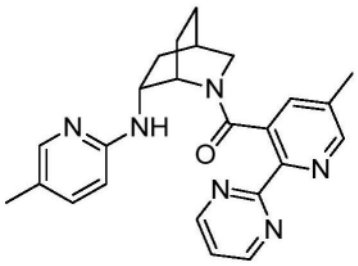
[1802] 实例500：(3-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮。

[1803] 

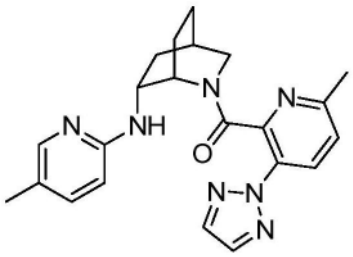
[1804] 实例501：(3-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮。

[1805] 

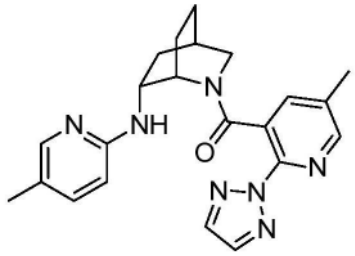
[1806] 实例502：(5-甲基-2-(嘧啶-2-基)吡啶-3-基)((1S,4R,6R)-6-((5-甲基吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮。

[1807] 

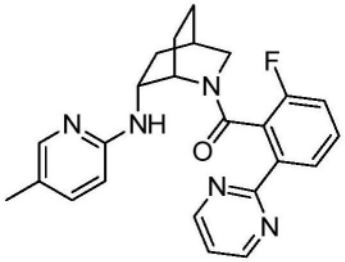
[1808] 实例503：(6-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)((1S,4R,6R)-6-((5-甲基吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮。

[1809] 

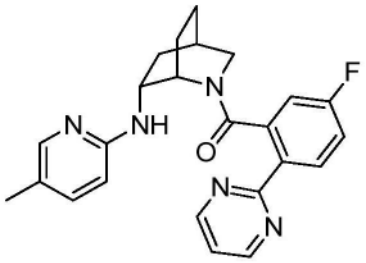
[1810] 实例504：(5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)((1S,4R,6R)-6-((5-甲基吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮。

[1811] 

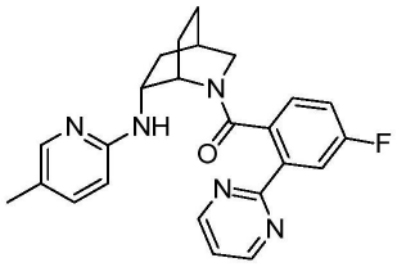
[1812] 实例505：(2-氟-6-(嘧啶-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((5-甲基吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮。

[1813] 

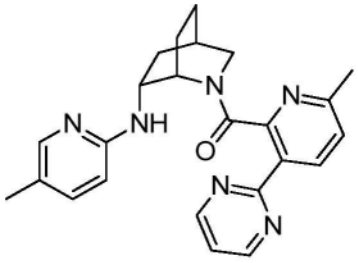
[1814] 实例506：(5-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((5-甲基吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮。

[1815] 

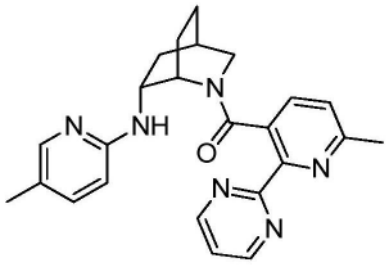
[1816] 实例507：(4-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((5-甲基吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮。

[1817] 

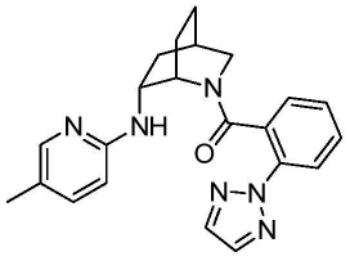
[1818] 实例508：(6-甲基-3-(嘧啶-2-基)吡啶-2-基)((1S,4R,6R)-6-((5-甲基吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮。

[1819] 

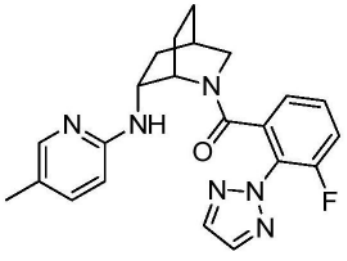
[1820] 实例509：(6-甲基-2-(嘧啶-2-基)吡啶-3-基)((1S,4R,6R)-6-((5-甲基吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮。

[1821] 

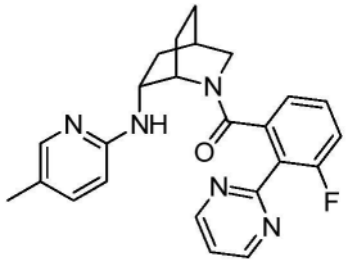
[1822] 实例510：(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((5-甲基吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮。

[1823] 

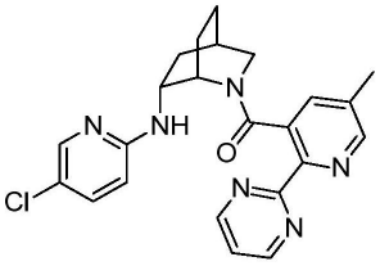
[1824] 实例511：(3-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((5-甲基吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮。

[1825] 

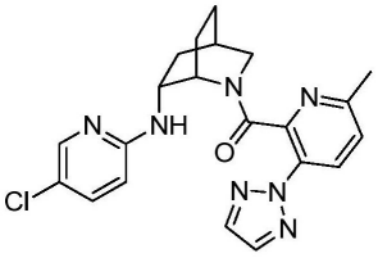
[1826] 实例512:(3-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((5-甲基吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮。

[1827] 

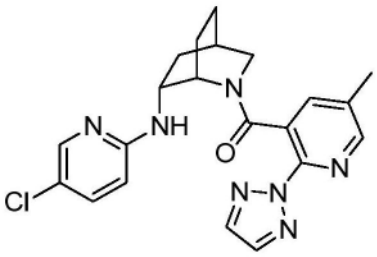
[1828] 实例513:((1S,4R,6R)-6-((5-氯吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)(5-甲基-2-(嘧啶-2-基)吡啶-3-基)甲酮。

[1829] 

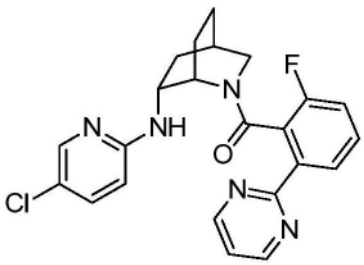
[1830] 实例514:((1S,4R,6R)-6-((5-氯吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)(6-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)甲酮。

[1831] 

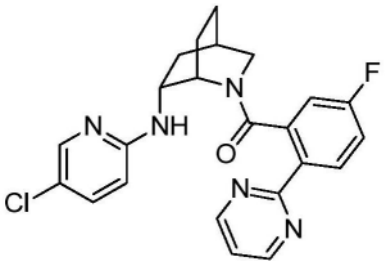
[1832] 实例515:((1S,4R,6R)-6-((5-氯吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)(5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)甲酮。

[1833] 

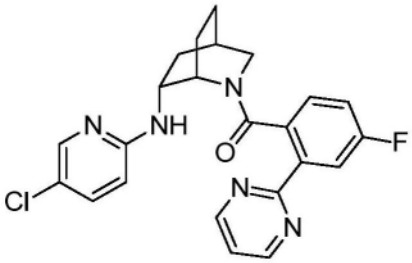
[1834] 实例516:((1S,4R,6R)-6-((5-氯吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)(2-氟-6-(嘧啶-2-基)苯基)甲酮。

[1835] 

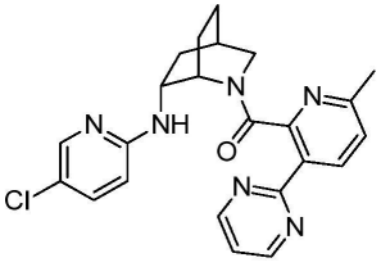
[1836] 实例517:((1S,4R,6R)-6-((5-氯吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)(5-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)甲酮。

[1837] 

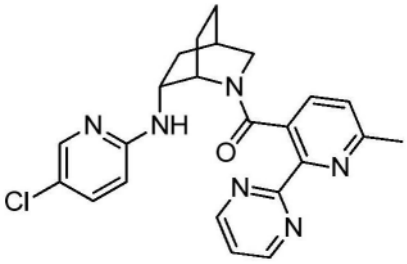
[1838] 实例518:((1S,4R,6R)-6-((5-氯吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)(4-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)甲酮。

[1839] 

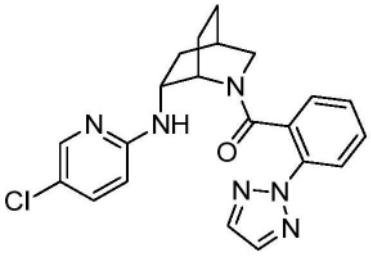
[1840] 实例519:((1S,4R,6R)-6-((5-氯吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)(6-甲基-3-(嘧啶-2-基)吡啶-2-基)甲酮。

[1841] 

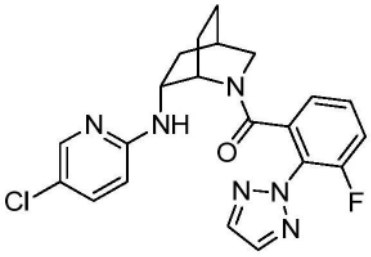
[1842] 实例520:((1S,4R,6R)-6-((5-氯吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)(6-甲基-2-(嘧啶-2-基)吡啶-3-基)甲酮。

[1843] 

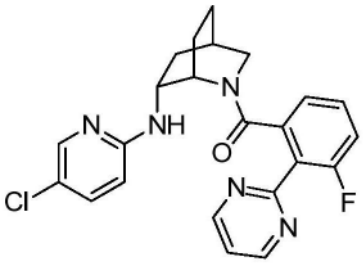
[1844] 实例521:(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((5-氯吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮。

[1845] 

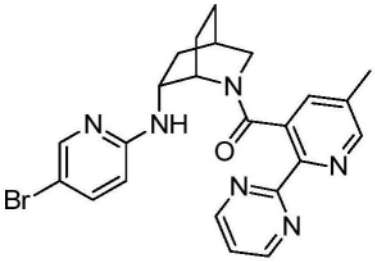
[1846] 实例522:((1S,4R,6R)-6-((5-氯吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)(3-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)甲酮。

[1847] 

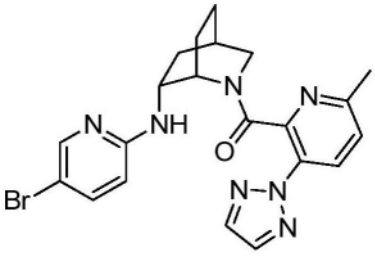
[1848] 实例523:((1S,4R,6R)-6-((5-氯吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)(3-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)甲酮。

[1849] 

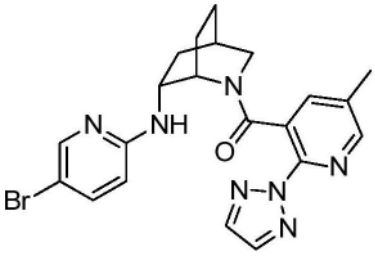
[1850] 实例524:((1S,4R,6R)-6-((5-溴吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)(5-甲基-2-(嘧啶-2-基)吡啶-3-基)甲酮。

[1851] 

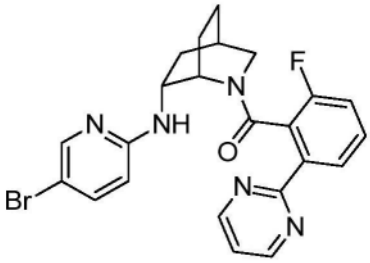
[1852] 实例525:((1S,4R,6R)-6-((5-溴吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)(6-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)甲酮。

[1853] 

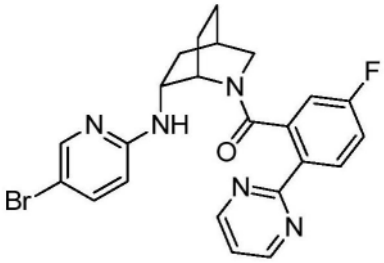
[1854] 实例526:((1S,4R,6R)-6-((5-溴吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)(5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)甲酮。

[1855] 

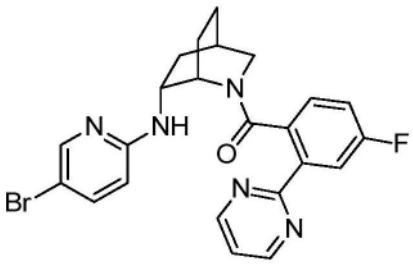
[1856] 实例527:((1S,4R,6R)-6-((5-溴吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)(2-氟-6-(嘧啶-2-基)苯基)甲酮。

[1857] 

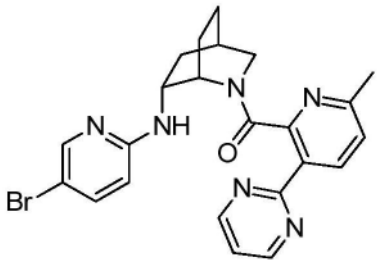
[1858] 实例528:((1S,4R,6R)-6-((5-溴吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)(5-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)甲酮。

[1859] 

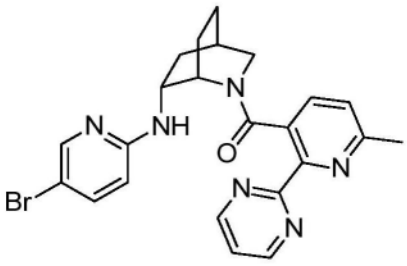
[1860] 实例529:((1S,4R,6R)-6-((5-溴吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)(4-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)甲酮。

[1861] 

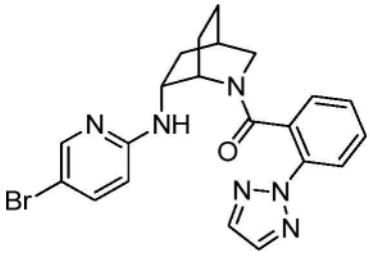
[1862] 实例530:((1S,4R,6R)-6-((5-溴吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)(6-甲基-3-(嘧啶-2-基)吡啶-2-基)甲酮。

[1863] 

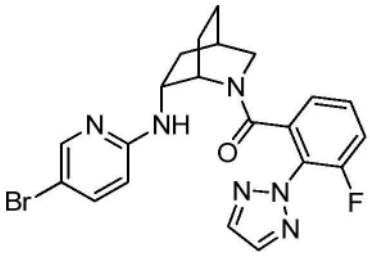
[1864] 实例531:((1S,4R,6R)-6-((5-溴吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)(6-甲基-2-(嘧啶-2-基)吡啶-3-基)甲酮。

[1865] 

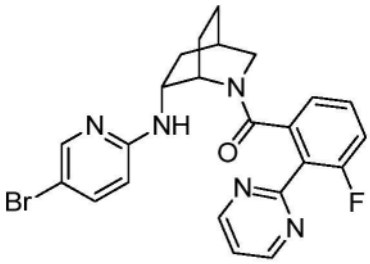
[1866] 实例532:(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((5-溴吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮。

[1867] 

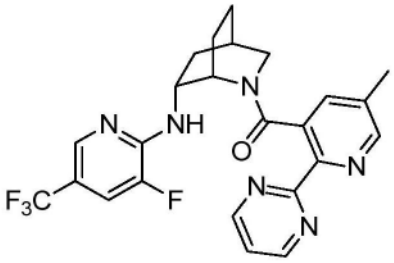
[1868] 实例533:((1S,4R,6R)-6-((5-溴吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)(3-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)甲酮。

[1869] 

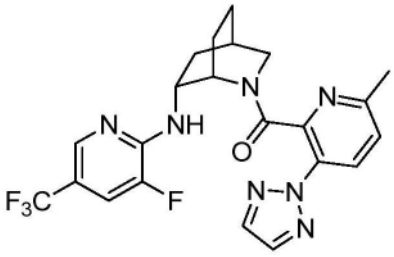
[1870] 实例534:((1S,4R,6R)-6-((5-溴吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)(3-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)甲酮。

[1871] 

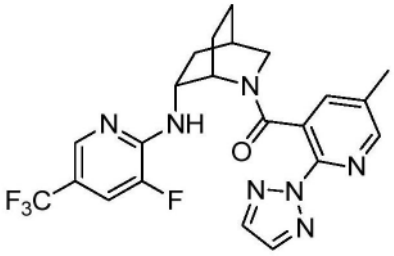
[1872] 实例535:((1S,4R,6R)-6-((3-氟-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)(5-甲基-2-(嘧啶-2-基)吡啶-3-基)甲酮。

[1873] 

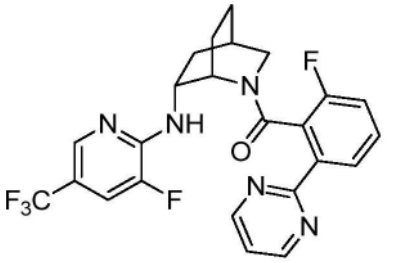
[1874] 实例536:((1S,4R,6R)-6-((3-氟-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)(6-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)甲酮。

[1875] 

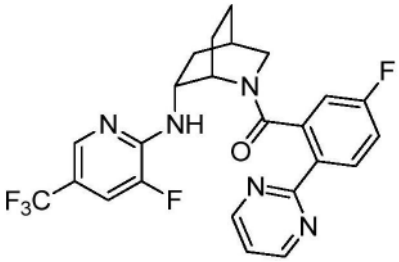
[1876] 实例537:((1S,4R,6R)-6-((3-氟-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)(5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)甲酮。

[1877] 

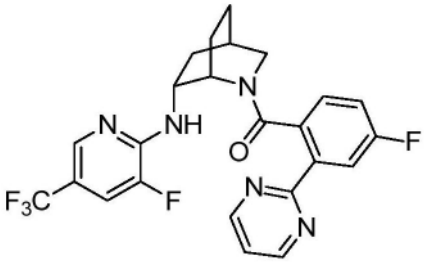
[1878] 实例538:((1S,4R,6R)-6-((3-氟-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)(2-氟-6-(嘧啶-2-基)苯基)甲酮。

[1879] 

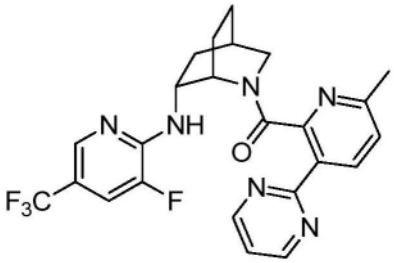
[1880] 实例539:(5-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((3-氟-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮。

[1881] 

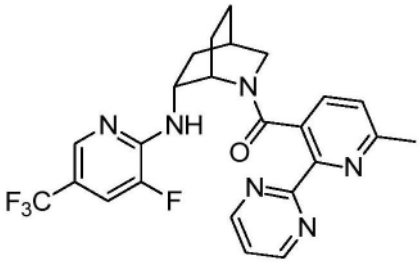
[1882] 实例540:(4-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((3-氟-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮。

[1883] 

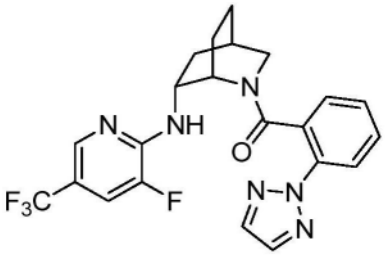
[1884] 实例541:((1S,4R,6R)-6-((3-氟-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)(6-甲基-3-(嘧啶-2-基)吡啶-2-基)甲酮。

[1885] 

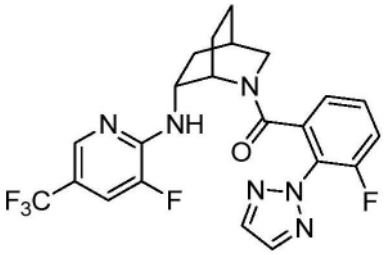
[1886] 实例542：((1S,4R,6R)-6-((3-氟-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)(6-甲基-2-(嘧啶-2-基)吡啶-3-基)甲酮。

[1887] 

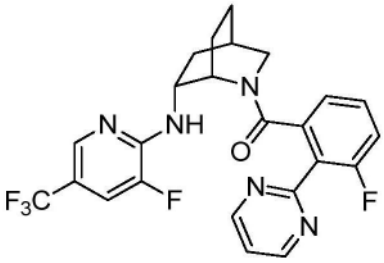
[1888] 实例543：(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((3-氟-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮。

[1889] 

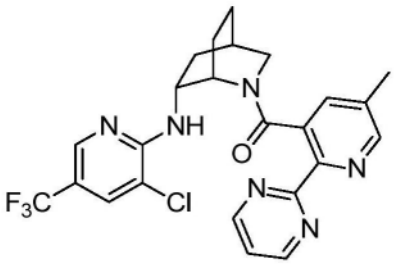
[1890] 实例544：(3-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((3-氟-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮。

[1891] 

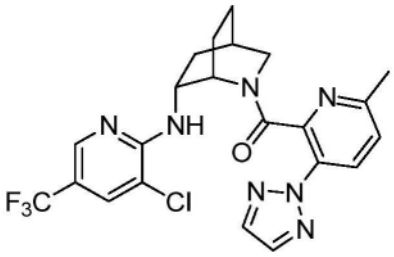
[1892] 实例545：(3-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((3-氟-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮。

[1893] 

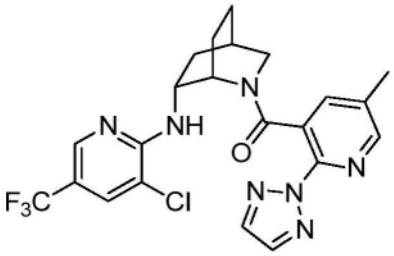
[1894] 实例546：((1S,4R,6R)-6-((3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)(5-甲基-2-(嘧啶-2-基)吡啶-3-基)甲酮。

[1895] 

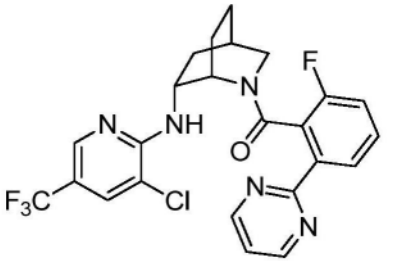
[1896] 实例547:((1S,4R,6R)-6-((3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)(6-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)甲酮。

[1897] 

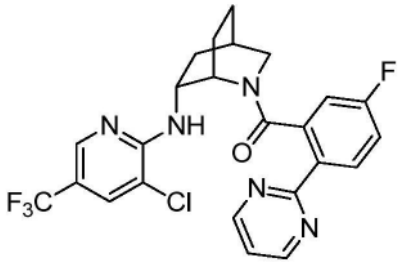
[1898] 实例548:((1S,4R,6R)-6-((3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)(5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)甲酮。

[1899] 

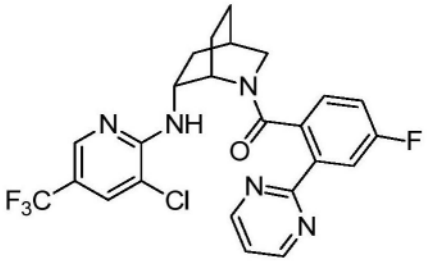
[1900] 实例549:((1S,4R,6R)-6-((3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)(2-氟-6-(嘧啶-2-基)苯基)甲酮。

[1901] 

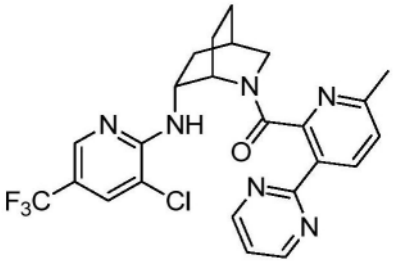
[1902] 实例550:((1S,4R,6R)-6-((3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)(5-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)甲酮。

[1903] 

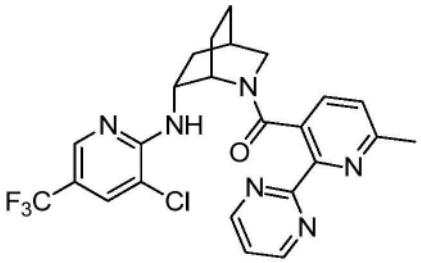
[1904] 实例551:((1S,4R,6R)-6-((3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)(4-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)甲酮。

[1905] 

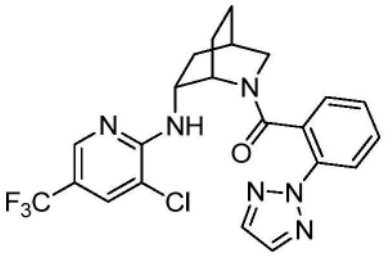
[1906] 实例552：((1S,4R,6R)-6-((3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)(6-甲基-3-(嘧啶-2-基)吡啶-2-基)甲酮。

[1907] 

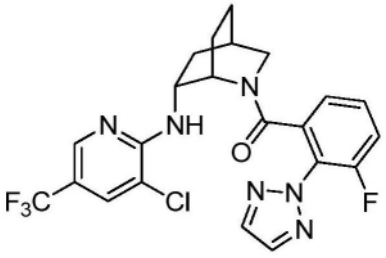
[1908] 实例553：((1S,4R,6R)-6-((3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)(6-甲基-2-(嘧啶-2-基)吡啶-3-基)甲酮。

[1909] 

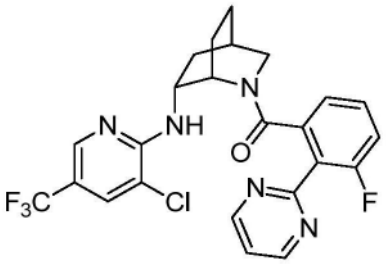
[1910] 实例554：(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮。

[1911] 

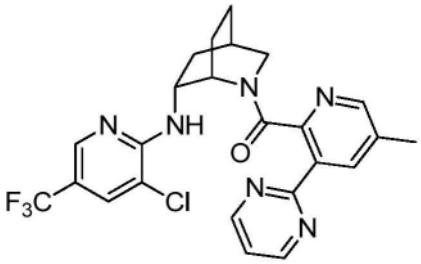
[1912] 实例555：((1S,4R,6R)-6-((3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)(3-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)甲酮。

[1913] 

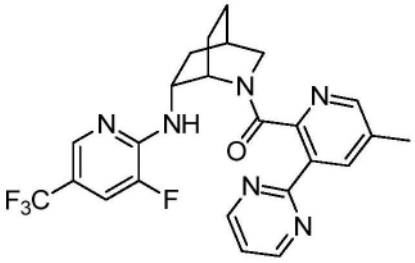
[1914] 实例556：((1S,4R,6R)-6-((3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)(3-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)甲酮。

[1915] 

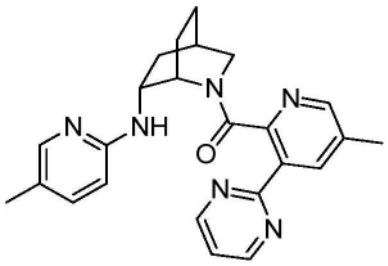
[1916] 实例557：((1S,4R,6R)-6-((3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)(5-甲基-3-(嘧啶-2-基)吡啶-2-基)甲酮。

[1917] 

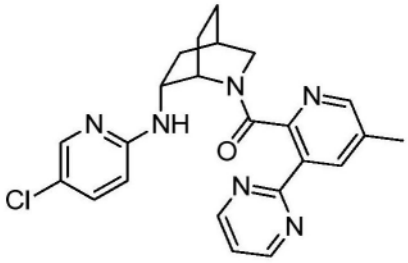
[1918] 实例558：((1S,4R,6R)-6-((3-氟-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)(5-甲基-3-(嘧啶-2-基)吡啶-2-基)甲酮。

[1919] 

[1920] 实例559：(5-甲基-3-(嘧啶-2-基)吡啶-2-基)((1S,4R,6R)-6-((5-甲基吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮。

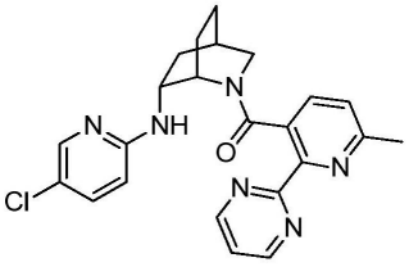
[1921] 

[1922] 实例560：((1S,4R,6R)-6-((5-氯吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)(5-甲基-3-(嘧啶-2-基)吡啶-2-基)甲酮。

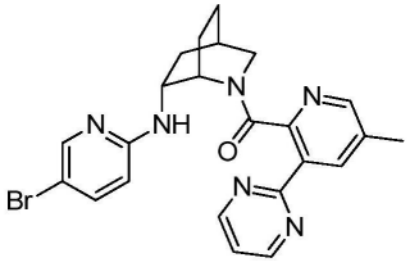
[1923] 

[1924] 实例561：((1S,4R,6R)-6-((5-氯吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)

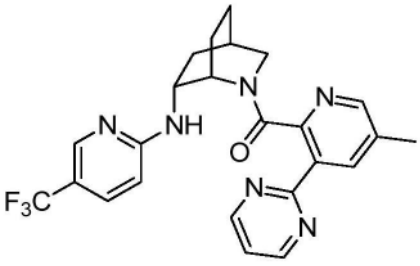
(6-甲基-2-(嘧啶-2-基)吡啶-3-基)甲酮。

[1925] 

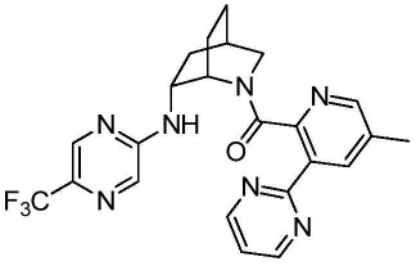
[1926] 实例562:((1S,4R,6R)-6-((5-溴吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)(5-甲基-3-(嘧啶-2-基)吡啶-2-基)甲酮。

[1927] 

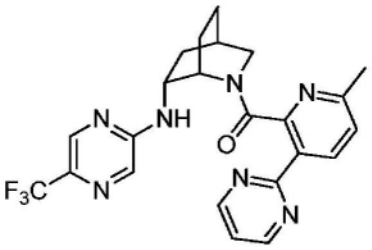
[1928] 实例563:(5-甲基-3-(嘧啶-2-基)吡啶-2-基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮。

[1929] 

[1930] 实例564:(5-甲基-3-(嘧啶-2-基)吡啶-2-基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮。

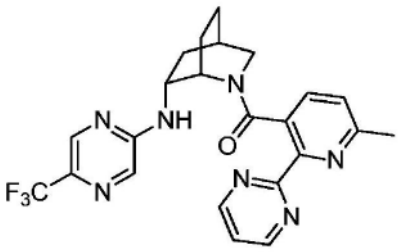
[1931] 

[1932] 实例565:(6-甲基-3-(嘧啶-2-基)吡啶-2-基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮。

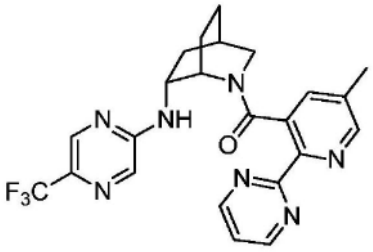
[1933] 

[1934] 实例566:(6-甲基-2-(嘧啶-2-基)吡啶-3-基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡

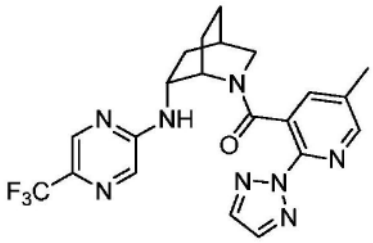
嗪-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮。

[1935] 

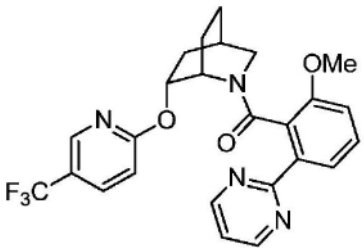
[1936] 实例567:(5-甲基-2-(嘧啶-2-基)吡啶-3-基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮。

[1937] 

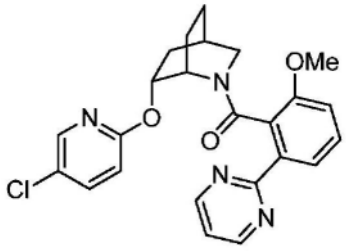
[1938] 实例568:(5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮。

[1939] 

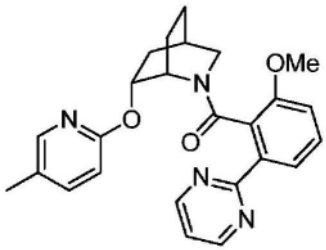
[1940] 实例569:(2-甲氧基-6-(嘧啶-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮。

[1941] 

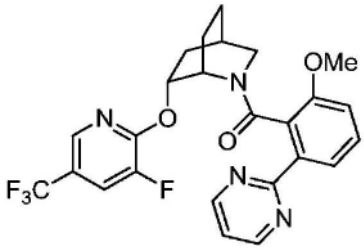
[1942] 实例570:((1S,4R,6R)-6-((5-氯吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)(2-甲氧基-6-(嘧啶-2-基)苯基)甲酮。

[1943] 

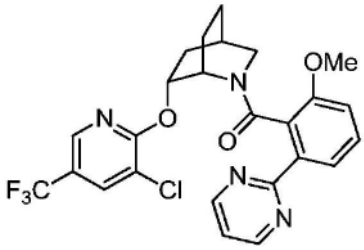
[1944] 实例571:(2-甲氧基-6-(嘧啶-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((5-甲基吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮。

[1945] 

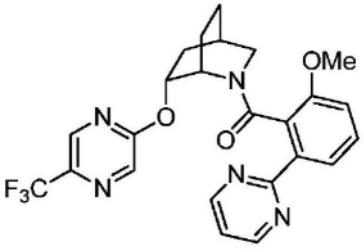
[1946] 实例572：((1S,4R,6R)-6-((3-氟-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)(2-甲氧基-6-(嘧啶-2-基)苯基)甲酮。

[1947] 

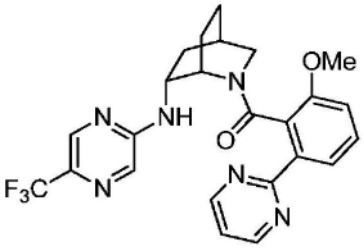
[1948] 实例573：((1S,4R,6R)-6-((3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)(2-甲氧基-6-(嘧啶-2-基)苯基)甲酮。

[1949] 

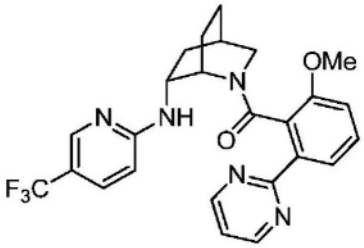
[1950] 实例574：(2-甲氧基-6-(嘧啶-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮。

[1951] 

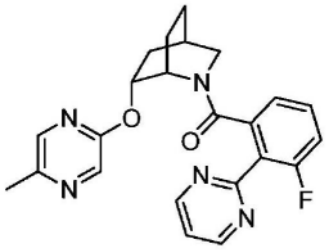
[1952] 实例575：(2-甲氧基-6-(嘧啶-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮。

[1953] 

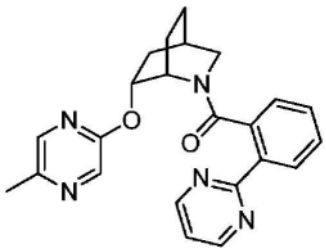
[1954] 实例576：(2-甲氧基-6-(嘧啶-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮。

[1955] 

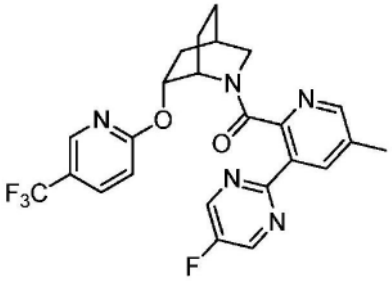
[1956] 实例577：(3-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((5-甲基吡嗪-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮。

[1957] 

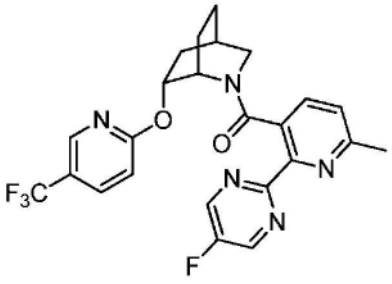
[1958] 实例578：((1S,4R,6R)-6-((5-甲基吡嗪-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)(2-(嘧啶-2-基)苯基)甲酮。

[1959] 

[1960] 实例579：(3-(5-氟嘧啶-2-基)-5-甲基吡啶-2-基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮。

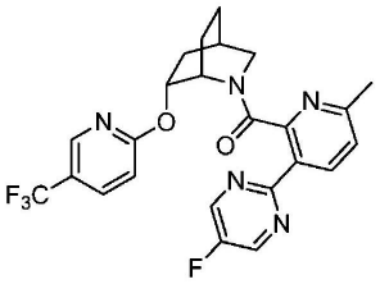
[1961] 

[1962] 实例580：(2-(5-氟嘧啶-2-基)-6-甲基吡啶-3-基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮。

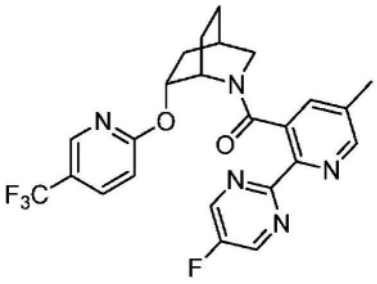
[1963] 

[1964] 实例581：(3-(5-氟嘧啶-2-基)-6-甲基吡啶-2-基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲

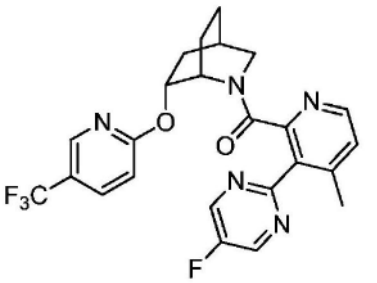
基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮。

[1965] 

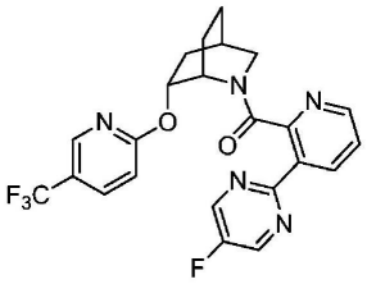
[1966] 实例582:(2-(5-氟嘧啶-2-基)-5-甲基吡啶-3-基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮。

[1967] 

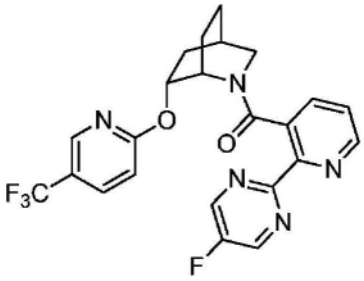
[1968] 实例583:(3-(5-氟嘧啶-2-基)-4-甲基吡啶-2-基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮。

[1969] 

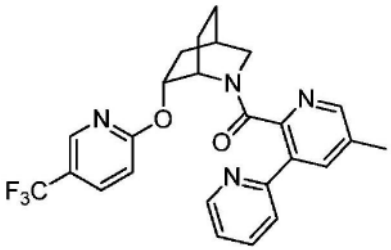
[1970] 实例584:(3-(5-氟嘧啶-2-基)吡啶-2-基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮。

[1971] 

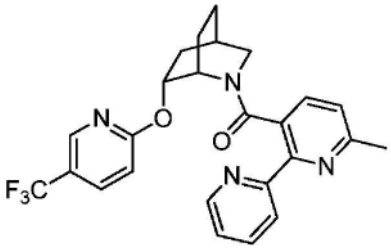
[1972] 实例585:(2-(5-氟嘧啶-2-基)吡啶-3-基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮。

[1973] 

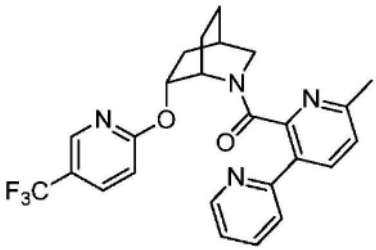
[1974] 实例586：(5'-甲基-[2,3'-二吡啶]-2'-基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮。

[1975] 

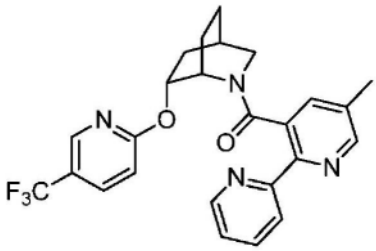
[1976] 实例587：(6-甲基-[2,2'-二吡啶]-3-基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮。

[1977] 

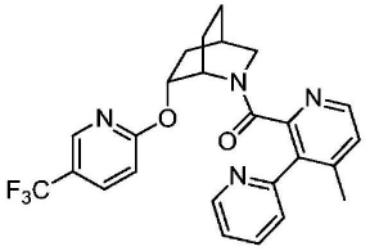
[1978] 实例588：(6'-甲基-[2,3'-二吡啶]-2'-基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮。

[1979] 

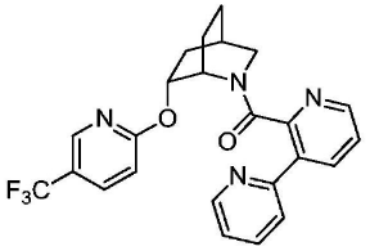
[1980] 实例589：(5-甲基-[2,2'-二吡啶]-3-基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮。

[1981] 

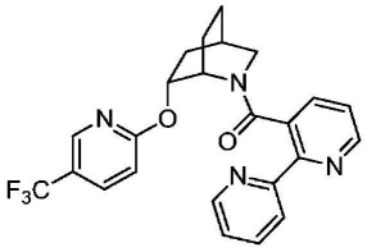
[1982] 实例590：(4'-甲基-[2,3'-二吡啶]-2'-基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮。

[1983] 

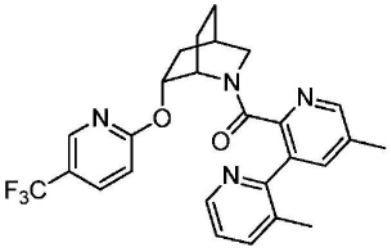
[1984] 实例591:[2,3'-二吡啶]-2'-基((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮。

[1985] 

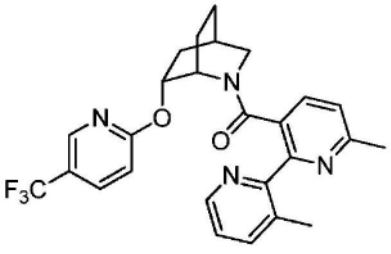
[1986] 实例592:[2,2'-二吡啶]-3-基((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮。

[1987] 

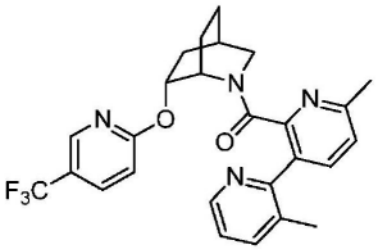
[1988] 实例593:(3,5'-二甲基-[2,3'-二吡啶]-2'-基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮。

[1989] 

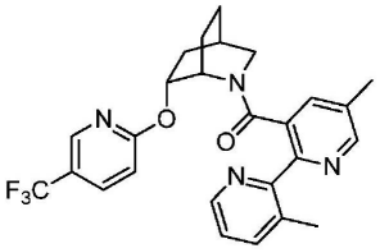
[1990] 实例594:(3',6-二甲基-[2,2'-二吡啶]-3-基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮。

[1991] 

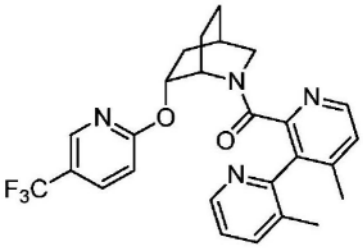
[1992] 实例595:(3,6'-二甲基-[2,3'-二吡啶]-2'-基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮。

[1993] 

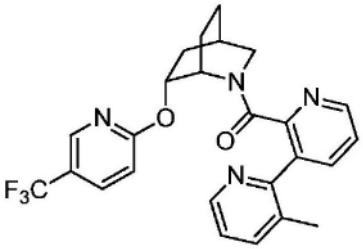
[1994] 实例596：(3',5-二甲基-[2,2'-二吡啶]-3-基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮。

[1995] 

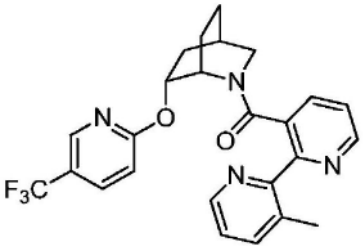
[1996] 实例597：(3,4'-二甲基-[2,3'-二吡啶]-2'-基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮。

[1997] 

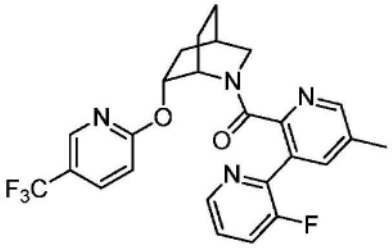
[1998] 实例598：(3-甲基-[2,3'-二吡啶]-2'-基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮。

[1999] 

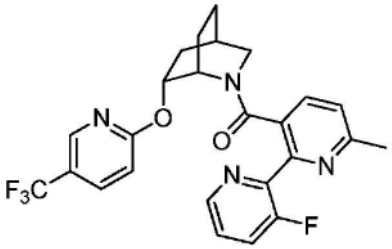
[2000] 实例599：(3'-甲基-[2,2'-二吡啶]-3-基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮。

[2001] 

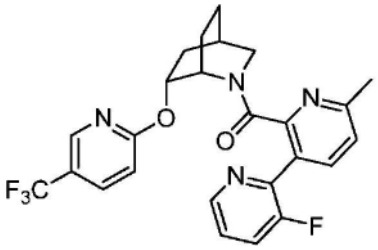
[2002] 实例600：(3-氟-5'-甲基-[2,3'-二吡啶]-2'-基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮。

[2003] 

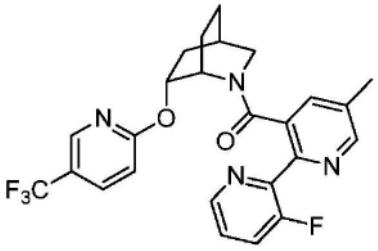
[2004] 实例601：(3'-氟-6-甲基-[2,2'-二吡啶]-3-基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮。

[2005] 

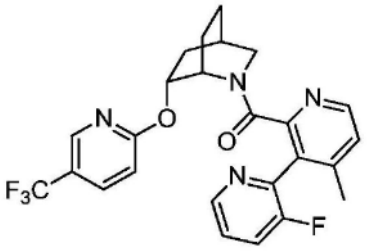
[2006] 实例602：(3-氟-6'-甲基-[2,3'-二吡啶]-2'-基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮。

[2007] 

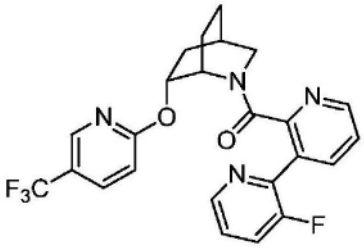
[2008] 实例603：(3'-氟-5-甲基-[2,2'-二吡啶]-3-基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮。

[2009] 

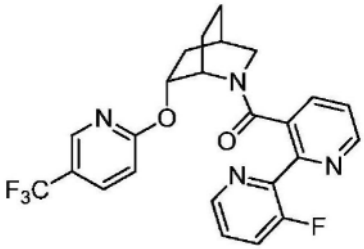
[2010] 实例604：(3-氟-4'-甲基-[2,3'-二吡啶]-2'-基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮。

[2011] 

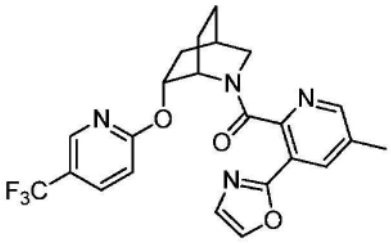
[2012] 实例605：(3-氟-[2,3'-二吡啶]-2'-基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮。

[2013] 

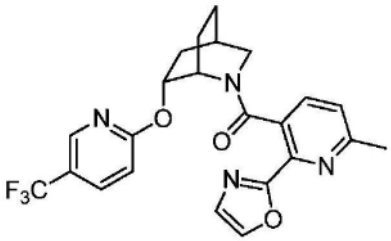
[2014] 实例606：(3'-氟-[2,2'-二吡啶]-3-基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮。

[2015] 

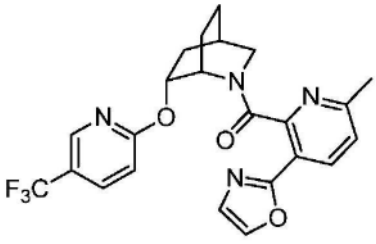
[2016] 实例607：(5-甲基-3-(噁唑-2-基)吡啶-2-基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮。

[2017] 

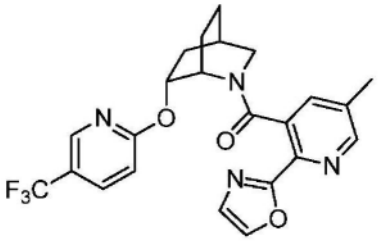
[2018] 实例608：(6-甲基-2-(噁唑-2-基)吡啶-3-基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮。

[2019] 

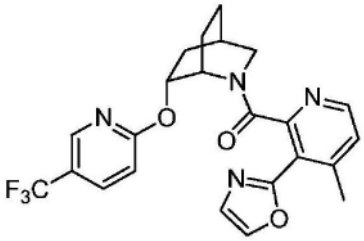
[2020] 实例609：(6-甲基-3-(噁唑-2-基)吡啶-2-基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮。

[2021] 

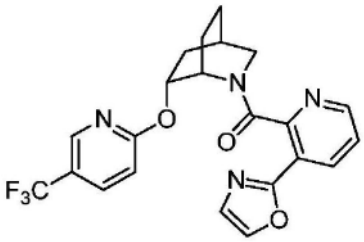
[2022] 实例610：(5-甲基-2-(噁唑-2-基)吡啶-3-基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮。

[2023] 

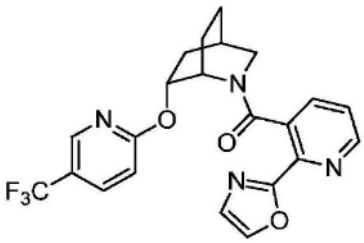
[2024] 实例611:(4-甲基-3-(噁唑-2-基)吡啶-2-基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮。

[2025] 

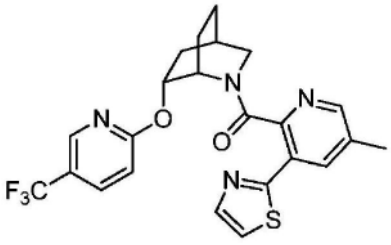
[2026] 实例612:3-(噁唑-2-基)吡啶-2-基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮。

[2027] 

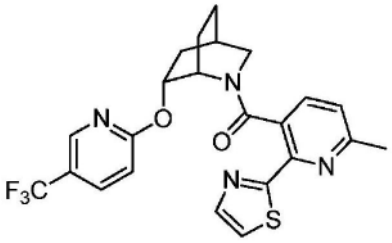
[2028] 实例613:(2-(噁唑-2-基)吡啶-3-基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮。

[2029] 

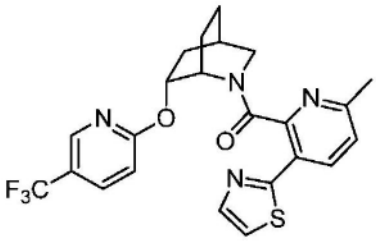
[2030] 实例614:5-甲基-3-(噻唑-2-基)吡啶-2-基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮。

[2031] 

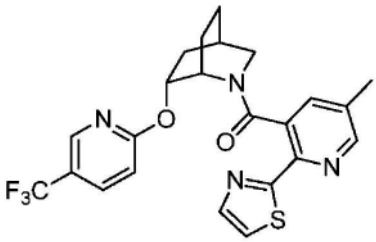
[2032] 实例615:(6-甲基-2-(噻唑-2-基)吡啶-3-基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮。

[2033] 

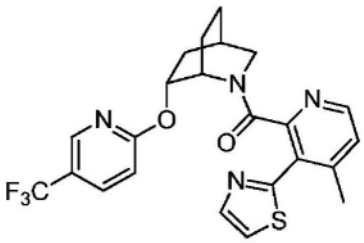
[2034] 实例616：(6-甲基-3-(噻唑-2-基)吡啶-2-基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮。

[2035] 

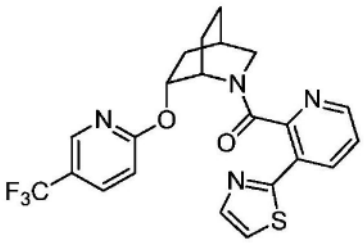
[2036] 实例617：(5-甲基-2-(噻唑-2-基)吡啶-3-基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮。

[2037] 

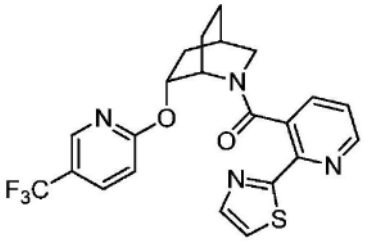
[2038] 实例618：(4-甲基-3-(噻唑-2-基)吡啶-2-基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮。

[2039] 

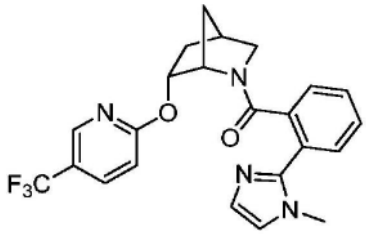
[2040] 实例619：(3-(噻唑-2-基)吡啶-2-基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮。

[2041] 

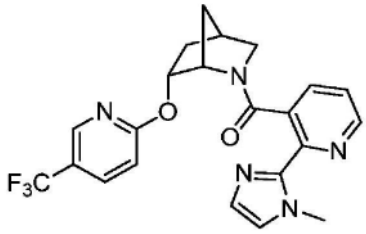
[2042] 实例620：(2-(噻唑-2-基)吡啶-3-基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮。

[2043] 

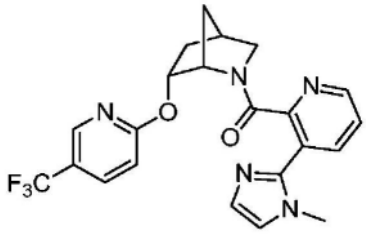
[2044] 实例621：(2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[2045] 

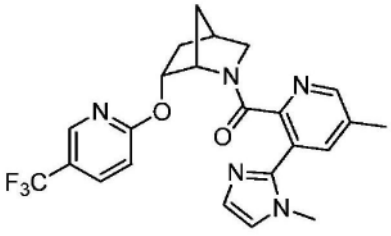
[2046] 实例622：(2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)吡啶-3-基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[2047] 

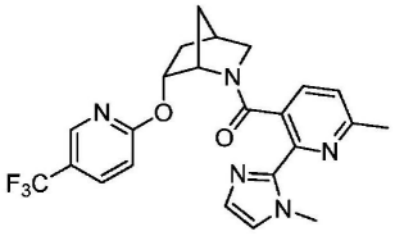
[2048] 实例623：(3-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)吡啶-2-基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[2049] 

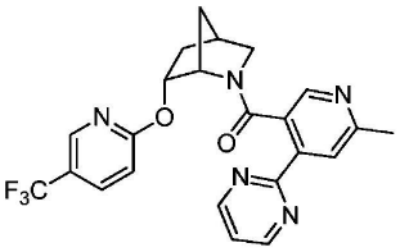
[2050] 实例624：(5-甲基-3-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)吡啶-2-基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[2051] 

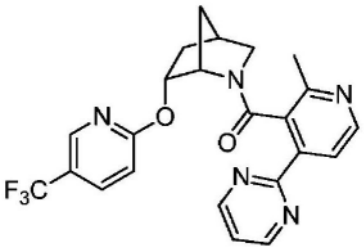
[2052] 实例625：(6-甲基-2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)吡啶-3-基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[2053] 

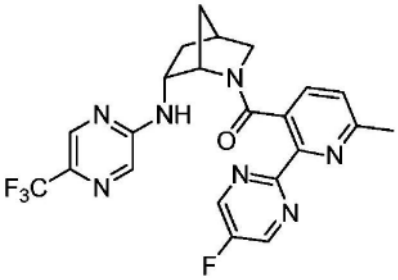
[2054] 实例626：(6-甲基-4-(嘧啶-2-基)吡啶-3-基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[2055] 

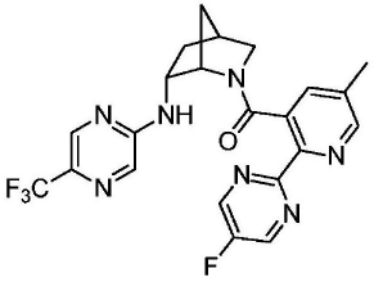
[2056] 实例627：(2-甲基-4-(嘧啶-2-基)吡啶-3-基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[2057] 

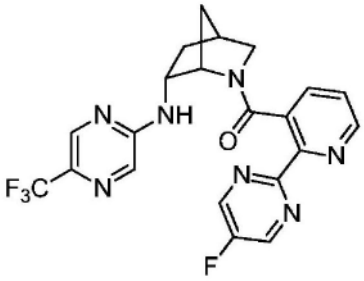
[2058] 实例628：(2-(5-氟嘧啶-2-基)-6-甲基吡啶-3-基)((1S,4S,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[2059] 

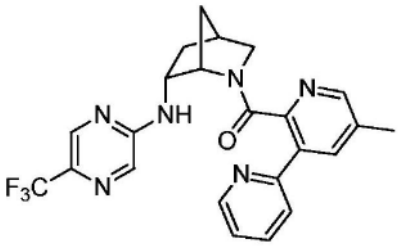
[2060] 实例629：(2-(5-氟嘧啶-2-基)-5-甲基吡啶-3-基)((1S,4S,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[2061] 

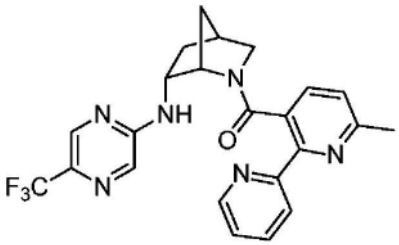
[2062] 实例630：(2-(5-氟嘧啶-2-基)吡啶-3-基)((1S,4S,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[2063] 

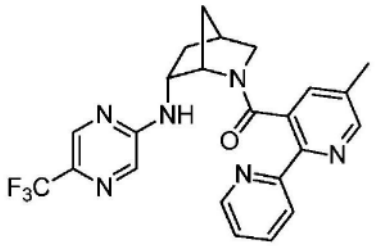
[2064] 实例631：(5'-甲基-[2,3'-二吡啶]-2'-基)((1S,4S,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[2065] 

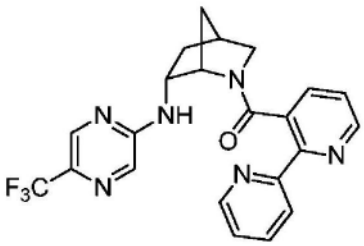
[2066] 实例632：(6-甲基-[2,2'-二吡啶]-3-基)((1S,4S,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[2067] 

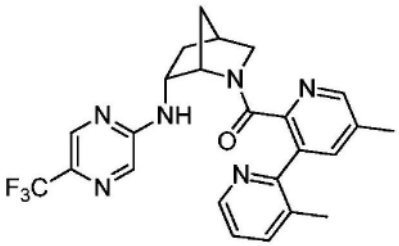
[2068] 实例633：(5-甲基-[2,2'-二吡啶]-3-基)((1S,4S,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[2069] 

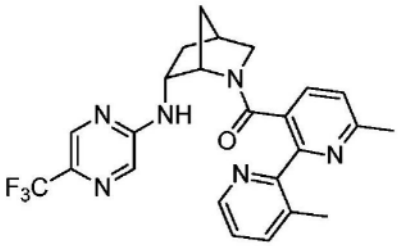
[2070] 实例634：[2,2'-二吡啶]-3-基((1S,4S,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[2071] 

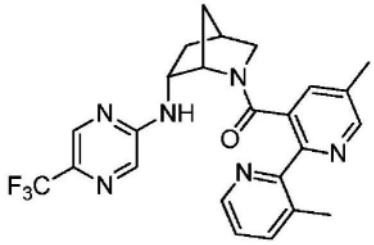
[2072] 实例635：(3,5'-二甲基-[2,3'-二吡啶]-2'-基)((1S,4S,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[2073] 

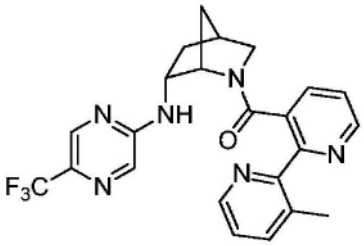
[2074] 实例636：(3',6-二甲基-[2,2'-二吡啶]-3-基)((1S,4S,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[2075] 

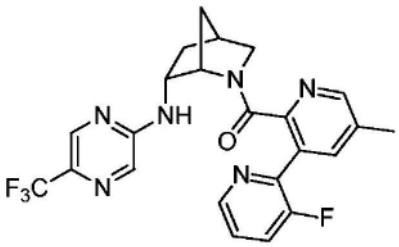
[2076] 实例637：(3',5-二甲基-[2,2'-二吡啶]-3-基)((1S,4S,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[2077] 

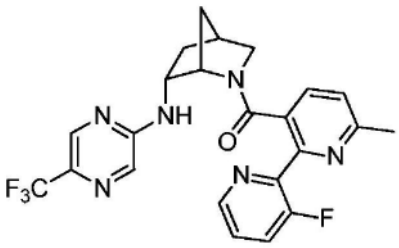
[2078] 实例638：(3'-甲基-[2,2'-二吡啶]-3-基)((1S,4S,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[2079] 

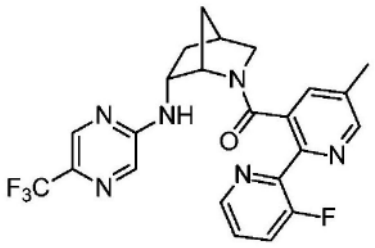
[2080] 实例639：(3-氟-5'-甲基-[2,3'-二吡啶]-2'-基)((1S,4S,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[2081] 

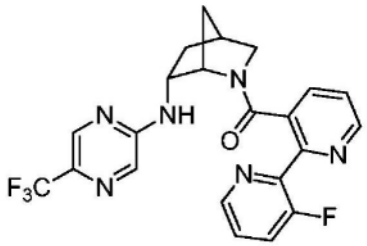
[2082] 实例640：(3'-氟-6-甲基-[2,2'-二吡啶]-3-基)((1S,4S,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[2083] 

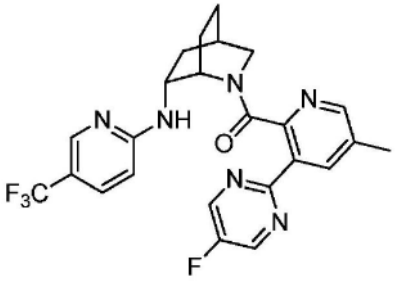
[2084] 实例641：(3'-氟-5-甲基-[2,2'-二吡啶]-3-基)((1S,4S,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[2085] 

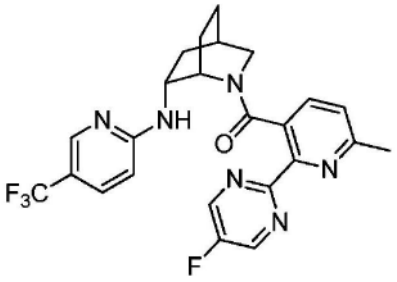
[2086] 实例642：(3'-氟-[2,2'-二吡啶]-3-基)((1S,4S,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。

[2087] 

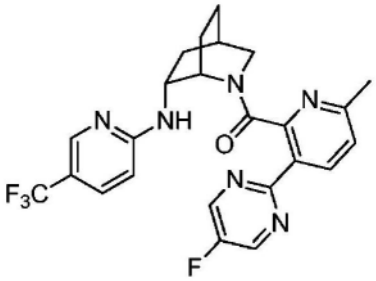
[2088] 实例643：(3-(5-氟嘧啶-2-基)-5-甲基吡啶-2-基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮。

[2089] 

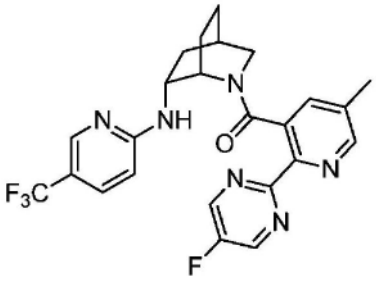
[2090] 实例644：(2-(5-氟嘧啶-2-基)-6-甲基吡啶-3-基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮。

[2091] 

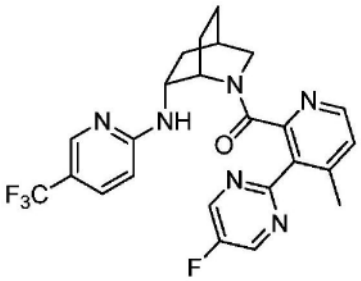
[2092] 实例645：(3-(5-氟嘧啶-2-基)-6-甲基吡啶-2-基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮。

[2093] 

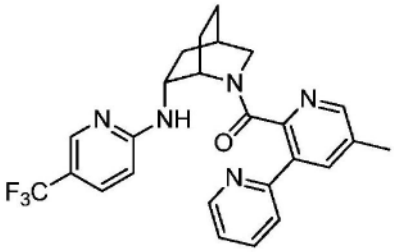
[2094] 实例646：(2-(5-氟嘧啶-2-基)-5-甲基吡啶-3-基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮。

[2095] 

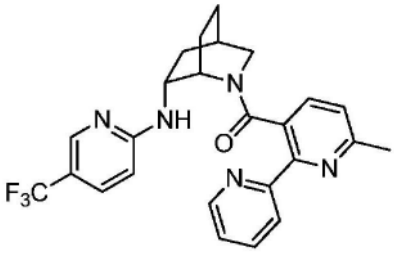
[2096] 实例647：(3-(5-氟嘧啶-2-基)-4-甲基吡啶-2-基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮。

[2097] 

[2098] 实例648：(5'-甲基-[2,3'-二吡啶]-2'-基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮。

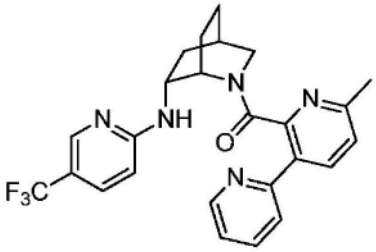
[2099] 

[2100] 实例649：(6-甲基-[2,2'-二吡啶]-3-基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮。

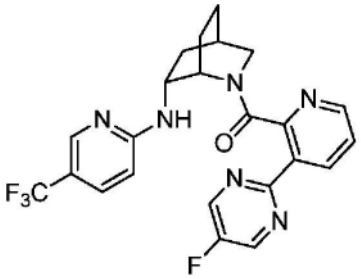
[2101] 

[2102] 实例650：(6'-甲基-[2,3'-二吡啶]-2'-基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡

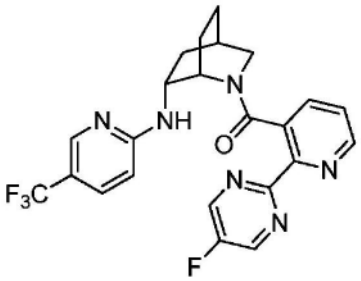
啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮。

[2103] 

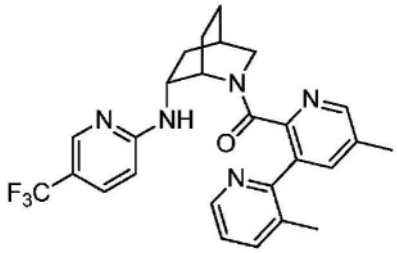
[2104] 实例651:(3-(5-氟嘧啶-2-基)吡啶-2-基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮。

[2105] 

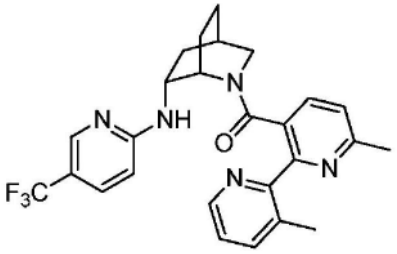
[2106] 实例652:(2-(5-氟嘧啶-2-基)吡啶-3-基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮。

[2107] 

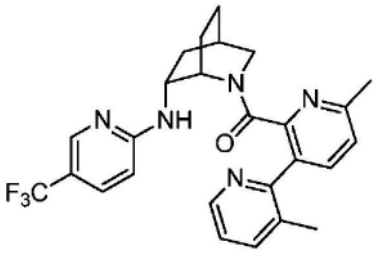
[2108] 实例653:(3,5'-二甲基-[2,3'-二吡啶]-2'-基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮。

[2109] 

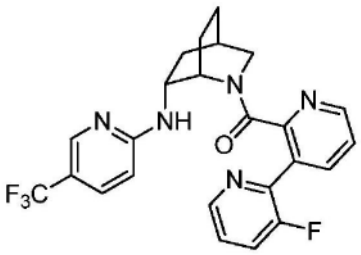
[2110] 实例654:(3',6-二甲基-[2,2'-二吡啶]-3-基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮。

[2111] 

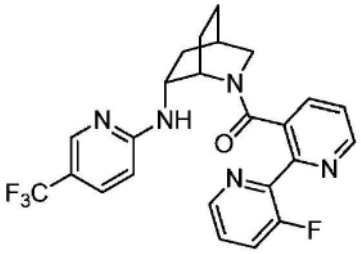
[2112] 实例655：(3,6'-二甲基-[2,3'-二吡啶]-2'-基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮。

[2113] 

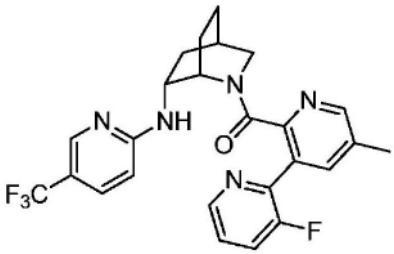
[2114] 实例656：(3-氟-[2,3'-二吡啶]-2'-基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮。

[2115] 

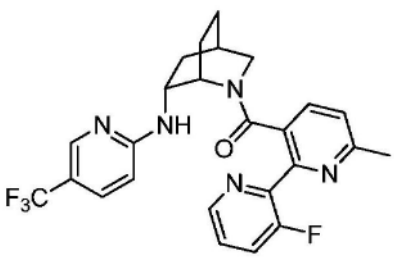
[2116] 实例657：(3'-氟-[2,2'-二吡啶]-3-基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮。

[2117] 

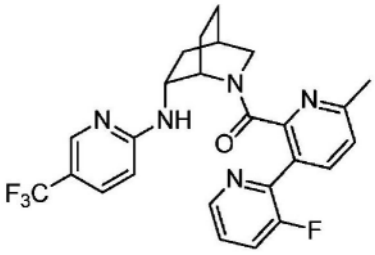
[2118] 实例658：(3-氟-5'-甲基-[2,3'-二吡啶]-2'-基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮。

[2119] 

[2120] 实例659：(3'-氟-6-甲基-[2,2'-二吡啶]-3-基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮。

[2121] 

[2122] 实例660：(3-氟-6'-甲基-[2,3'-二吡啶]-2'-基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮。

[2123] 

[2124] 测定：

[2125] 通过竞争性放射性配体结合，分别使用[^{3}H](1-(5-(2-氟-苯基)-2-甲基-噻唑-4-基)-1-((S)-2-(5-苯基-(1,3,4)噁二唑-2-基甲基)-吡咯烷-1-基)-甲酮)(Langmead等人，2004)和[^{3}H]EMPA(n-乙基-2[96-甲氧基-吡啶-3-基)-(甲苯-2-磺酰基)-氨基]-N-吡啶-3-基甲基乙酰胺)(Langmead等人，2004，British Journal of Pharmacology 141:340-346；Malherbe等人，2004，British Journal of Pharmacology 156:1326-41)，测定本发明化合物对于大鼠/人类食欲素1和人类食欲素2受体的体外亲和力。

[2126] 化合物对人食欲素1和食欲素2受体的体外功能拮抗作用使用基于荧光成像酶标仪(FLIPR)的钙测定来确定。

[2127] 数据使用pc-Sandy macro分析，并且在Graphpad Prism 5上绘图。就分析而言，各浓度点经由三次平行测定值取平均而来，并且将平均值绘于Graphpad Prism上。通过采用以下公式(GraphPad Prism 5.0，SanDiego)，测定一个位点竞争的IC50，其中X＝log(浓度)，而Y＝特异性结合。顶部表示总[3H]-(1-(5-(2-氟-苯基)-2-甲基-噻唑-4-基)-1-((S)-2-(5-苯基-(1,3,4)噁二唑-2-基甲基)-吡咯烷-1-基)-甲酮)结合，底部表示非特异性[3H]-(1-(5-(2-氟-苯基)-2-甲基-噻唑-4-基)-1-((S)-2-(5-苯基-(1,3,4)噁二唑-2-基甲基)-吡咯烷-1-基)-甲酮)结合。Graphpad Prism经由IC50计算Ki值，以及[3H]-(1-(5-(2-氟-苯基)-2-甲基-噻唑-4-基)-1-((S)-2-(5-苯基-(1,3,4)噁二唑-2-基甲基)-吡咯烷-1-基)-甲酮)和[3H]-EMPA的预定Kd值。然后将每个化合物的Ki上传到3DX中。每次运行包括一式三份的各化合物。表1和表2中的数据代表介于2-20次运行之间的平均值。

[2128] 大鼠和人类食欲素1受体放射性配体结合研究

[2129] 使稳定表达大鼠食欲素1受体(Genebank登录号NM_001525)的人胚肾293细胞(HEK293)或稳定表达人类食欲素1受体(Genebank登录号NM_001526)的中国人卵巢细胞(CHO)分别在150cm^{2}组织培养板上，在DMEM(Hyclone，目录号SH30022)、10％FBS、1X青霉素/链霉素、1X丙酮酸钠、10mM HEPES、600μg/mL G418和DMEM/F12(Gibco，目录号11039)、10％FBS、1X Pen/Strep、600μg/mL G418介质中生长至汇合，用5mM EDTA的PBS溶液(HyClone Dulbecco的具有钙和镁的磷酸缓冲盐水1X，目录号SH30264.01，下文简称为PBS)洗涤，并且刮入到50mL管中。离心后(2K xG，4℃下5分钟)，抽走上清液并且将球剂冷冻并且保存于-80℃下。在1片蛋白酶抑制剂混合物(Roche，目录号11836145001)每50mL存在下，将细胞再次悬浮于PBS中。将得自15cm板的各细胞沉淀物再次悬浮于10mL中，储存于冰上，并且匀化45秒，之后加入到反应中。在96孔聚丙烯板中进行竞争性结合实验，使用[^{3}H]-(1-(5-(2-氟-

苯基)-2-甲基-噻唑-4-基)-1-((S)-2-(5-苯基-(1,3,4)噁二唑-2-基甲基)-吡咯烷-1-基)-甲酮)(Moraveck Corporation,比活性＝35.3Ci/mmol),稀释至10nM浓度的PBS溶液(最终4nM)。将化合物溶于100％DMSO(Acros Organics,目录号61042-1000)中,并且在7个浓度范围内测试(从0.1nM至10μM)。反应中DMSO的最终浓度等于或小于0.1％。在不存在以及存在10μM阿莫伦特情况下,测定总体和非特异性结合。各反应的总体积为200μL(20μL稀释的化合物,80μL稀释于PBS中的[^{3}H]-(1-(5-(2-氟-苯基)-2-甲基-噻唑-4-基)-1-((S)-2-(5-苯基-(1,3,4)噁二唑-2-基甲基)-吡咯烷-1-基)-甲酮),和100μL细胞悬浮液)。使反应在室温下运行60分钟,并且通过将其过滤通过预浸于0.3％聚乙烯亚胺中的GF/C滤板(PerkinElmer,目录号6005174)而中止,使用细胞收集器(PerkinElmer Filtermate)。通过抽吸30mL PBS通过滤板,将滤板洗涤3次。将滤板在55℃烘箱中干燥60分钟,加入闪烁液,并且在Topcount(Packard)上将放射度计数。

[2130] 使用GraphPad Prism软件(GraphPad Prism Software Inc.,San Diego,CA),拟合S形剂量-反应曲线,计算IC_{50}值(即竞争对放射性配体50％特异性结合度所需的未标记化合物的浓度)。以$K_i＝IC_{50}/(1+C/K_d)$计算Ki表观值,其中C为放射性配体的浓度,并且大鼠食欲素1受体的K_d＝4nM,并且人类食欲素1受体的K_d＝6nM。

[2131] 人食欲素2受体放射性配体结合研究

[2132] 使稳定表达人类食欲素2受体(GenBank登录号NM_001526)的HEK293在150cm2组织培养板上,在DMEM(Hyclone,目录号SH30022)、10％FBS、1X青霉素/链霉素、1X丙酮酸钠、10mM HEPES、600ug/ml G418介质中生长至汇合,用5mM EDTA的PBS溶液(HyClone Dulbecco的具有钙和镁的磷酸缓冲盐水1X,目录号SH30264.01,下文简称为PBS)洗涤,并且刮入到50mL管中。离心后(2K xG,4℃下5分钟),抽走上清液并且将球剂冷冻并且保存于-80℃下。在1片蛋白酶抑制剂混合物(Roche,目录号11836145001)每50mL存在下,将细胞再次悬浮于PBS中。将得自15cm板的各细胞沉淀物再次悬浮于10mL中,储存于冰上,并且匀化45秒,之后立即加入到反应中。在96孔聚丙烯板中进行竞争性结合实验,使用使用[^{3}H]-EMPA(Moraveck Corporation,比活性＝29.6Ci/mmol),稀释至5nM浓度的PBS溶液(最终浓度2nM)。将化合物溶于100％DMSO(Acros Organics,目录号61042-1000)中,并且在7个浓度范围内测试(从0.1nM至10μM)。反应中DMSO的最终浓度等于或小于0.1％。在不存在以及存在10μM阿莫伦特情况下,测定总体和非特异性结合。各反应的总体积为200μL(20μL稀释的化合物,80μL稀释于PBS中的[^{3}H]-EMPA,和100μL细胞悬浮液)。使反应在室温下运行60分钟,并且通过将其过滤通过预浸于0.3％聚乙烯亚胺中的GF/C滤板(PerkinElmer,目录号6005174)而中止,使用细胞收集器(PerkinElmer Filtermate)。通过抽吸30mL PBS通过滤板,将滤板洗涤3次。将滤板在55℃烘箱中干燥60分钟,加入闪烁液,并且在Topcount(Packard)上将放射度计数。

[2133] 使用GraphPad Prism软件(GraphPad Prism Software Inc.,San Diego,CA),拟合S形剂量-反应曲线,计算IC_{50}值(即竞争对放射性配体50％特异性结合度所需的未标记化合物的浓度)。以$K_i＝IC_{50}/(1+C/K_d)$计算Ki表观值,其中C为放射性配体的浓度,并且K_d＝2nM。

[2134] 人类食欲素1受体Ca^{2+}移动性测试

[2135] 使人类食欲素1受体(Genebank登录号NM_001526)稳定转染的CHO细胞在DMEM/

F12、10％FBS、1X青霉素-链霉素、400μg/ml G418中生长至汇合。将细胞以10,000个细胞/孔的密度接种在384孔Packard观看板中，并且在37℃，5％CO2下培养过夜。在具有2.5mM丙磺舒的HBSS(Gibco，目录号14025-092)中，用BD钙测定试剂盒(BD，目录号640178)将细胞染料吸附，并且在37℃，5％CO_2下培养45分钟。将细胞用化合物化合物(稀释于DMEM/F-12中)预培养15-30分钟，然后进行拮抗剂(食欲素A，10nM)刺激。使用荧光成像酶标仪(FLIPR，Molecular Devices，Sunnyvale，CA)测定配体诱导的Ca^{2+}释放。功能反应测定为荧光强度峰值减去基线值。产生半最大反应的拮抗剂浓度表示为EC_{50}值。使用修正过的Cheng-Prusoff校正，将拮抗效力值转换为表观pK_B值。表观pK_B＝-log IC_{50}/1+[拮抗剂浓度/EC_{50}]。

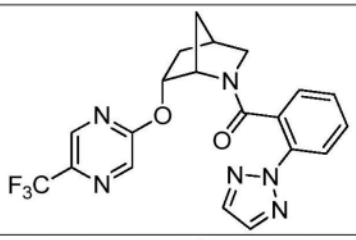
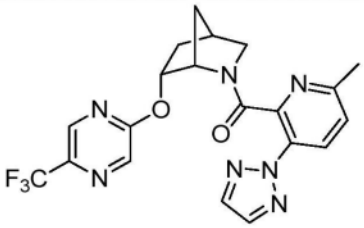
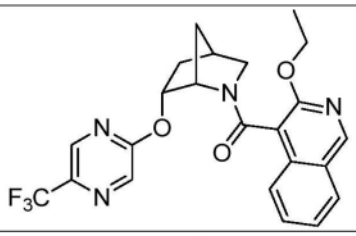
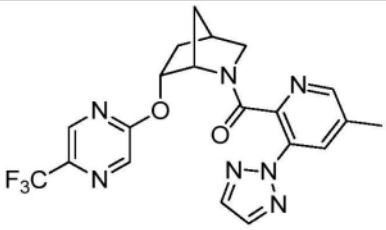
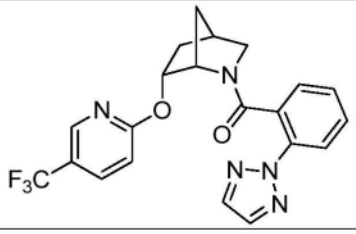
[2136] 人类食欲素2受体Ca^{2+}移动性测试

[2137] 使内生表达人类食欲素2受体的PFSK-1细胞在RPMI1640(Hyclone，目录号30027.02)、10％FBS、1X青霉素-链霉素中生长至汇合。将细胞以5,000个细胞/孔的密度接种在384孔Packard观看板中，并且在37℃，5％CO2下培养过夜。在具有2.5mM丙磺舒的HBSS(Gibco，目录号14025-092)中，用BD钙测定试剂盒(BD，目录号640178)将细胞染料吸附，并且在37℃，5％CO2下培养45分钟。将细胞用化合物化合物(稀释于DMEM/F-12中)预培养15-30分钟，然后进行拮抗剂(食欲素B，100nM)刺激。使用荧光成像酶标仪(FLIPR，Molecular Devices，Sunnyvale，CA)测定配体诱导的Ca^{2+}释放。功能反应测定为荧光强度峰值减去基线值。产生半最大反应的拮抗剂浓度表示为EC_{50}值。使用修正过的Cheng-Prusoff校正，将拮抗效力值转换为表观pK_B值。表观pK_B＝-log IC_{50}/1+[拮抗剂浓度/EC_{50}]。

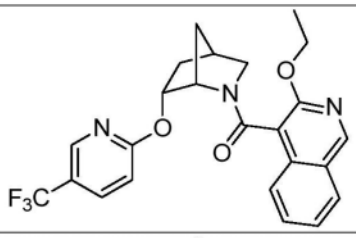
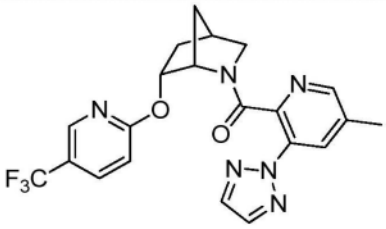
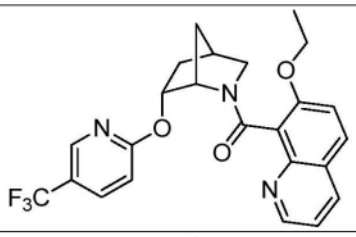
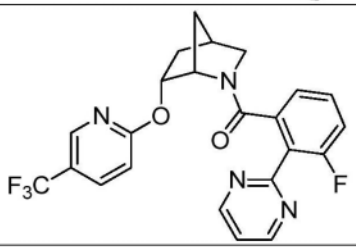
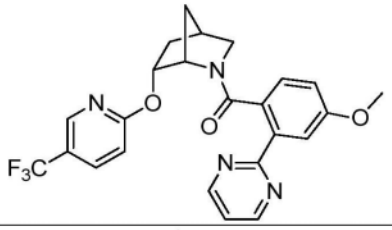
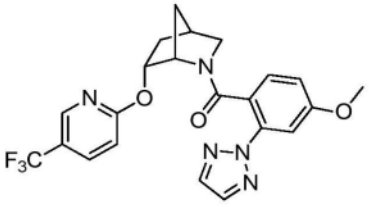
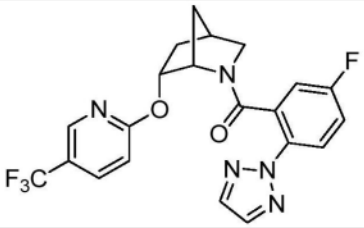
[2138] 优选的本发明化合物示于下表中。本发明某些化合物的食欲素受体活性也示于下表1中。

[2139] 表1

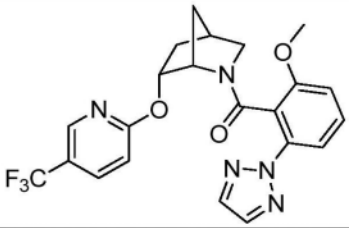
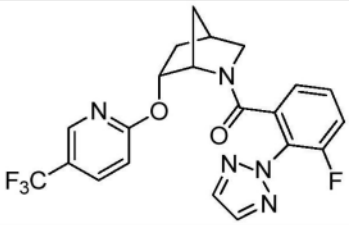
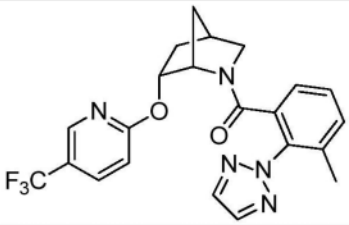
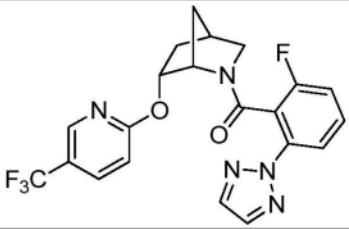
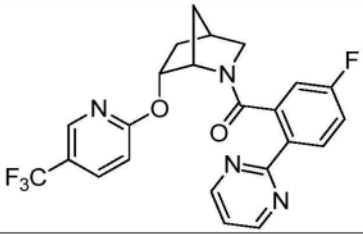
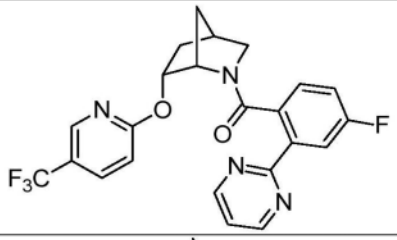
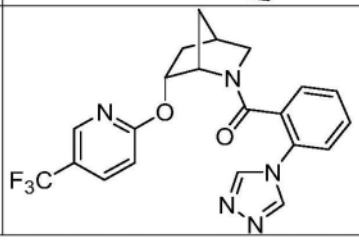
[2140]

实例编号	化合物	rOX1 K_i (nM)	hOX1 K_i (nM)	hOX2 K_i (nM)	化合物名称
1		74	120	4700	(R/S)-(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)(6-((5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮
2		200	342	10000	(R/S)-(6-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)(6-((5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮
3		63	123	8900	(R/S)-(3-乙氧基异喹啉-4-基)((5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮
4		837		>10000	(R/S)-5-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)(6-((5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮
7		21	12	800	(R/S)-(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)(6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮

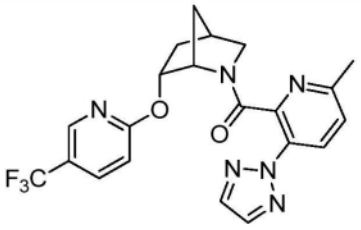
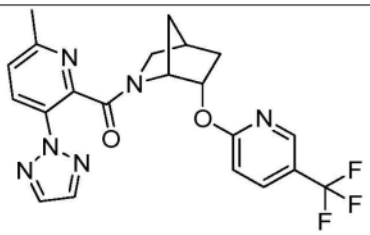
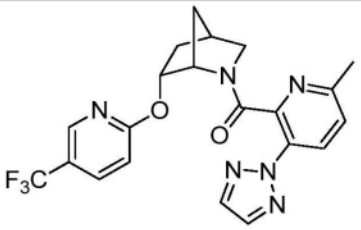
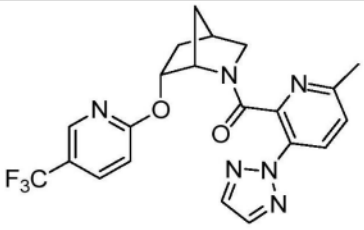
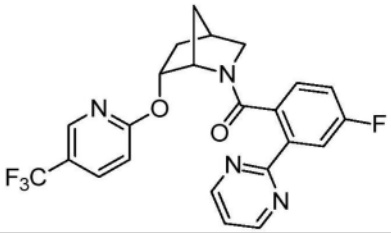
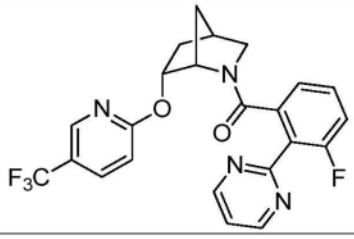
[2141]

8		16	15	1450	(R/S)-(3-乙氧基异喹啉-4-基)(6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮
9		56	101	2554	(R/S)-(5-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)(6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮
10		18	27	526	(R/S)-(7-乙氧基喹啉-8-基)(6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮
11		11	8	1475	(R/S)-(3-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)(6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮
12		44	59	>10000	(R/S)-(4-甲氧基-2-(嘧啶-2-基)苯基)(6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮
13		52	109	>10000	(R/S)-4-甲氧基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)(6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮
14		16	21	855	(R/S)-(5-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)(6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮

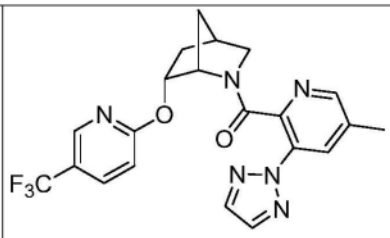
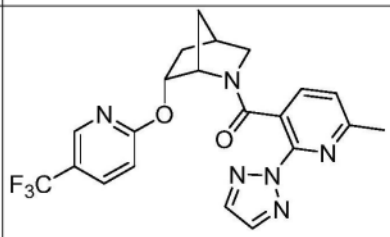
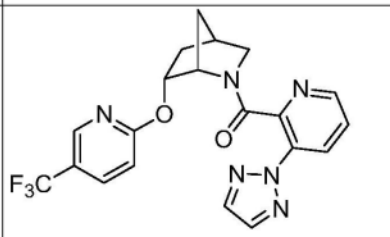
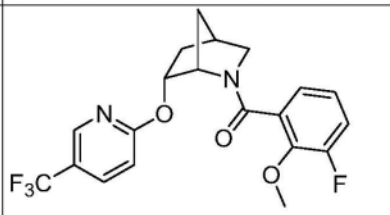
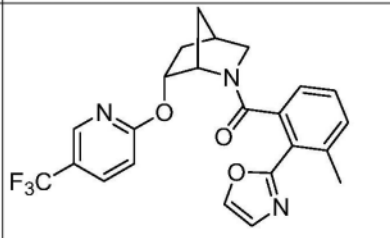
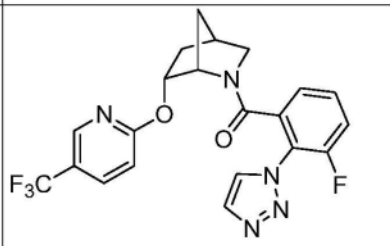
[2142]

15		17	40	229	(R/S)-2-甲氧基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)(6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮
16		8	7	1000	(R/S)-(3-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)(6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮
17		8	3	234	(R/S)-(3-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)(6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮
18		25	23	1800	(R/S)-(2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)(6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮
19		18	9	945	(R/S)-(5-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)(6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮
20		15	15	2700	(R/S)-(4-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)(-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮
21		>10000		>10000	(R/S)-(2-(4H-1,2,4-三唑-4-基)苯基)(6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮

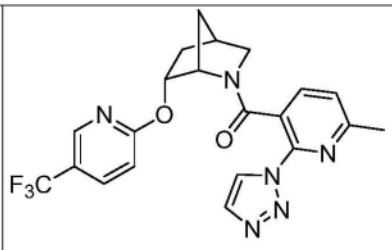
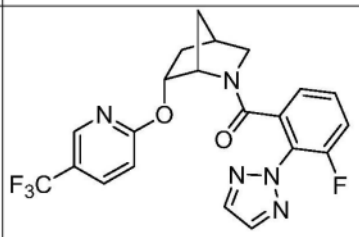
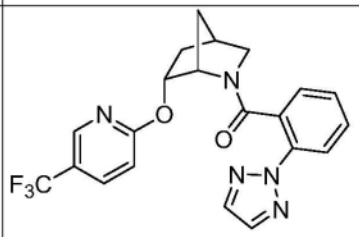
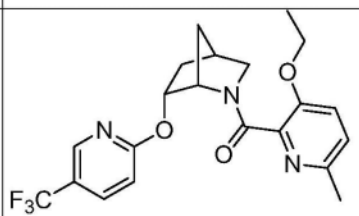
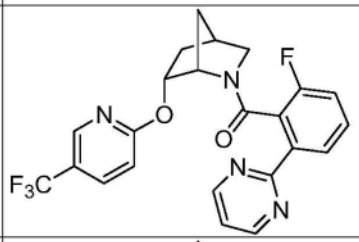
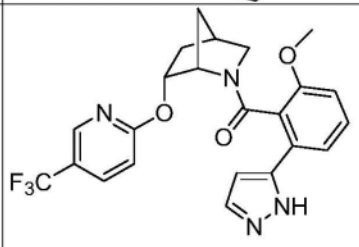
[2143]

22		25	23	1000	(R/S)-(6-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)(6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮
23		>10000		>10000	(6-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)((1R,4S,6S)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮
24		20	16	692	(6-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮
25		17	15	466	(6-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮
26		12	15	2100	(4-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮
27		4	4	767	(3-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮

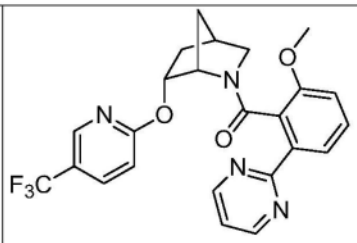
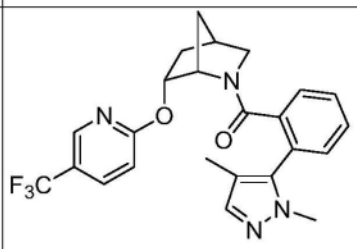
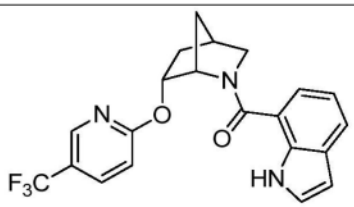
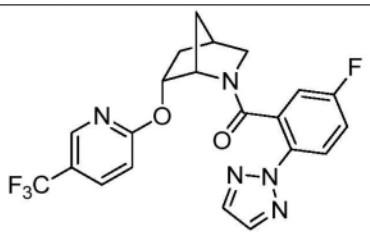
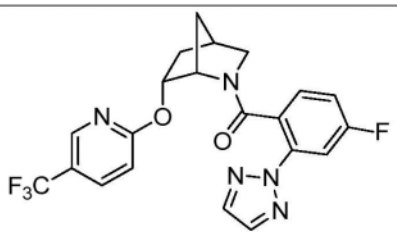
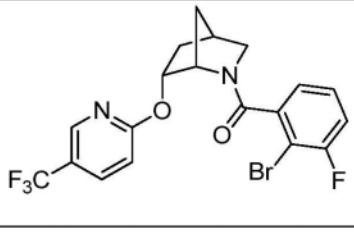
[2144]

28		32	21	1600	(5-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮
29		55	47	>10000	(6-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮
30		19	22	1700	(3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮
31		707		>10000	(3-氟-2-甲氧基苯基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮
32		3	4	143	(3-甲基-2-(噁唑-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮
33		74	86	3500	(3-氟-2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮

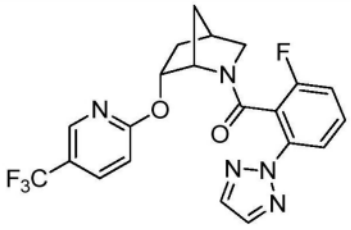
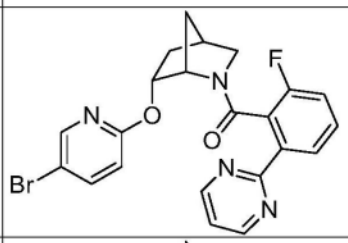
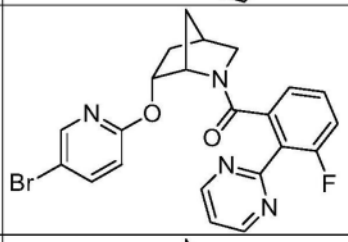
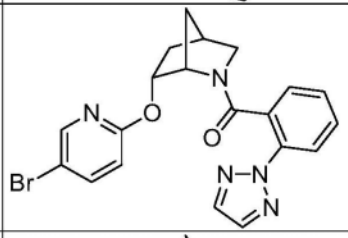
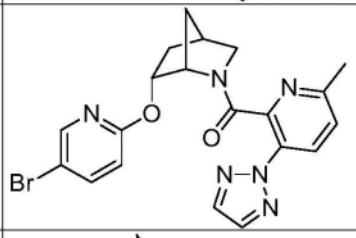
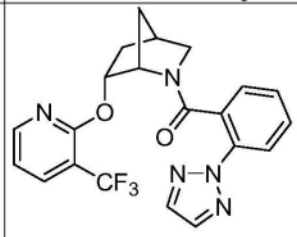
[2145]

34		117	462	1100	(6-甲基-2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-3-基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮
35		8	3	542	(3-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮
36		5	11	322	(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮
37		170	265	1800	(3-乙氧基-6-甲基吡啶-2-基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮
38		8	8	690	(2-氟-6-(嘧啶-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮
39		132	17	108	(2-甲氧基-6-(1H-吡唑-5-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮

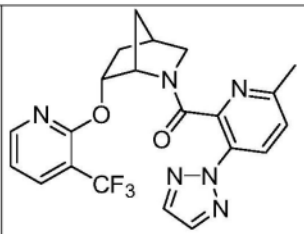
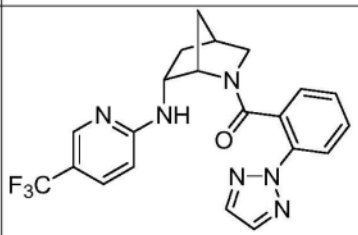
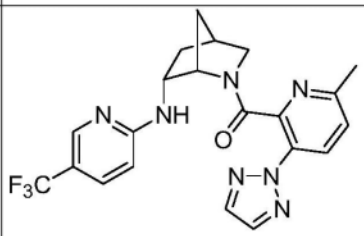
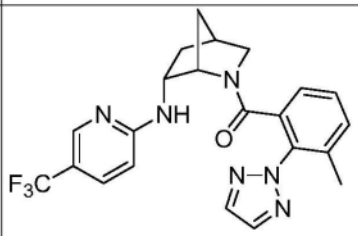
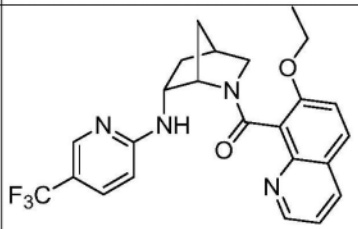
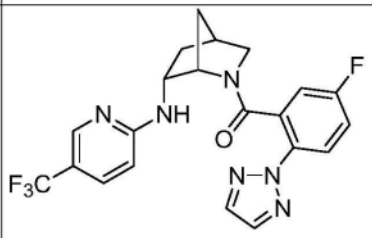
[2146]

40		16	9	340	(2-甲氧基-6-(嘧啶-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮
41		4399		>10000	(2-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮
42		184	175	5800	(1H-吲哚-7-基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮
43		16	8	557	(5-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮
44		22	42	2198	(4-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮
45		60	55	1500	(2-溴-3-氟苯基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮

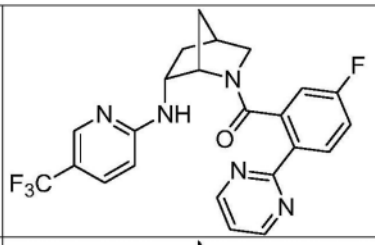
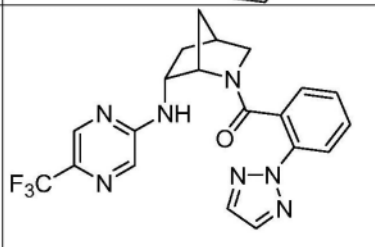
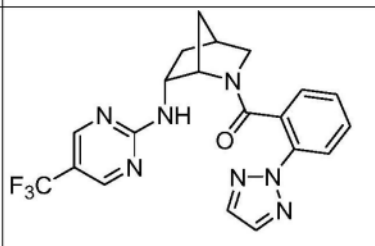
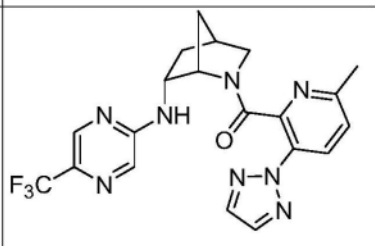
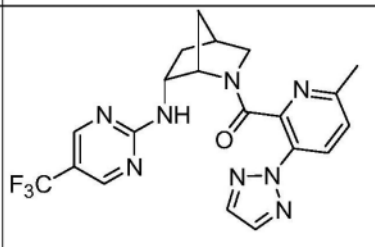
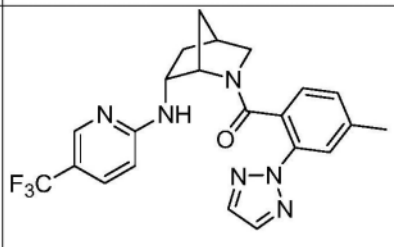
[2147]

46		10	12	650	(2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮
47		7	11	503	((1S,4R,6R)-6-((5-溴吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)(2-氟-6-(嘧啶-2-基)苯基)甲酮
48		3	6	972	((1S,4R,6R)-6-((5-溴吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)(3-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)甲酮
49		6	6	507	(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((5-溴吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮
50		7	9	670	((1S,4R,6R)-6-((5-溴吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)(6-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)甲酮
51		294		676	(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮

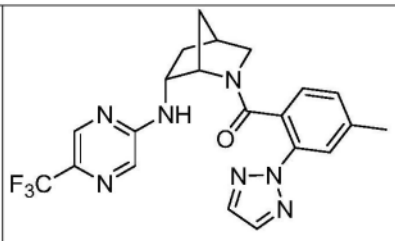
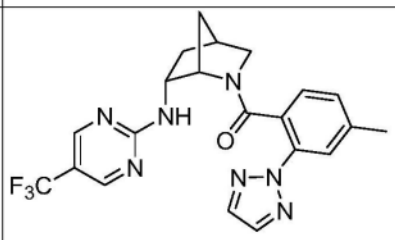
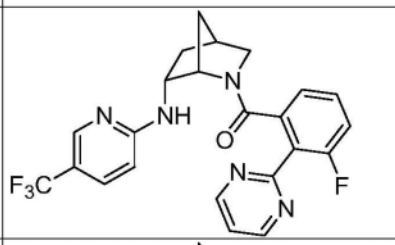
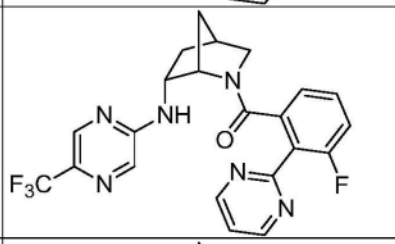
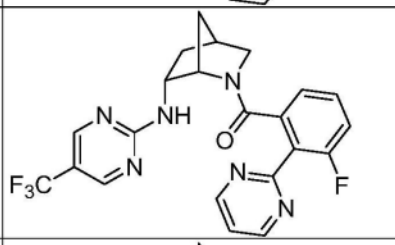
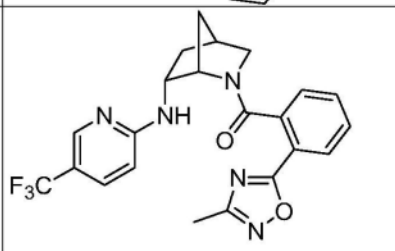
[2148]

52		550		4000	(6-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)((1S,4R,6R)-6-((3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮
53		3	3	165	(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((1S,4S,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮
54		5	6	132	(6-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)((1S,4S,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮
55		3	3	46	(3-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((1S,4S,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮
56		8	10	192	(7-乙氧基喹啉-8-基)((1S,4S,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮
57		6	5	252	(5-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((1S,4S,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮

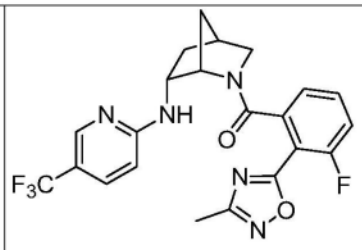
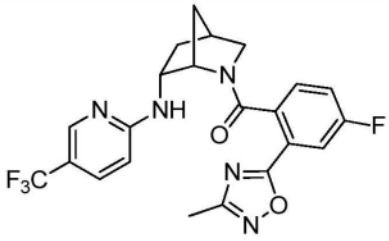
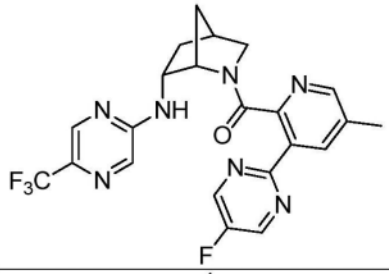
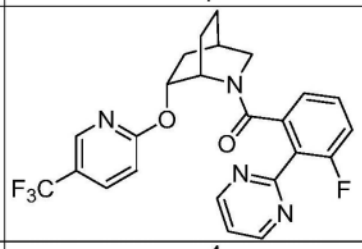
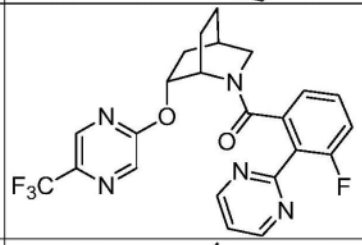
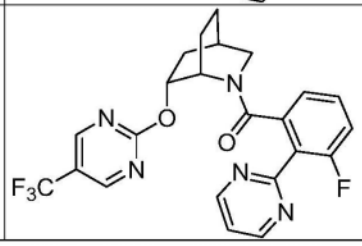
[2149]

58		4	2	181	(5-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)((1S,4S,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮
59		6	9	213	(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((1S,4S,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮
60					(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((1S,4S,6R)-6-((5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮
61					(6-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)((1S,4S,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮
62					(6-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)((1S,4S,6R)-6-((5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮
63					(4-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((1S,4S,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮

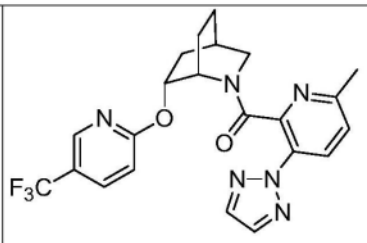
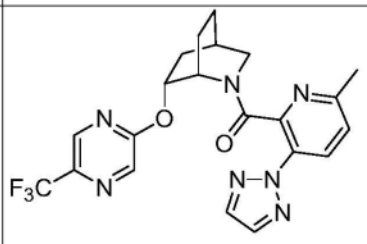
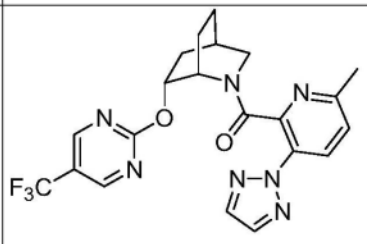
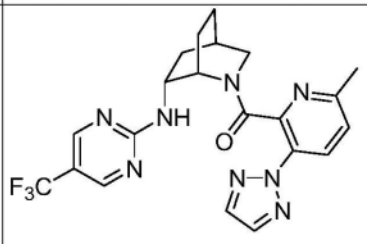
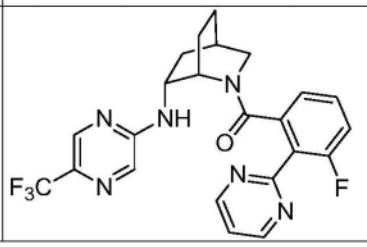
[2150]

64					(4-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((1S,4S,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮
65					(4-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((1S,4S,6R)-6-((5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮
66					(3-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)((1S,4S,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮
67					(3-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)((1S,4S,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮
68					(3-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)((1S,4S,6R)-6-((5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮
69					(2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)苯基)((1S,4S,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮

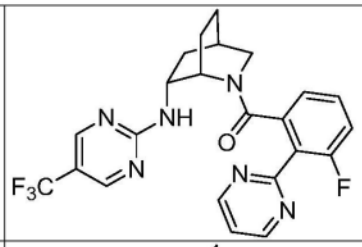
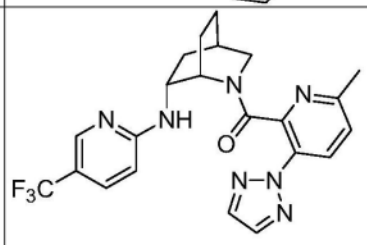
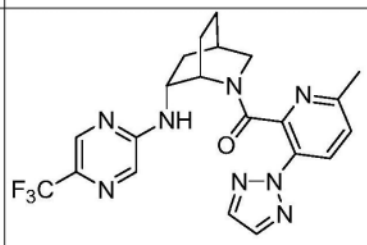
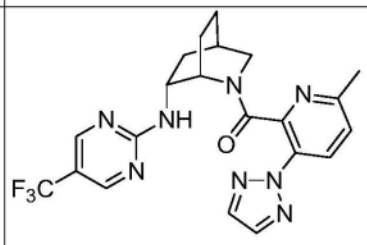
[2151]

70					(3-氟-2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)苯基)((1S,4S,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮
71					(4-氟-2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮
72					(3-(5-氟嘧啶-2-基)-5-甲基吡啶-2-基)((1S,4S,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。
73					(3-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮
74					(3-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮
75					(3-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮

[2152]

76					(6-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮
77					(6-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮
78					(6-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮
79					(6-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮
80					(3-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮

[2153]

81					(3-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮
82					(6-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮
83					(6-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮
84					(6-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮

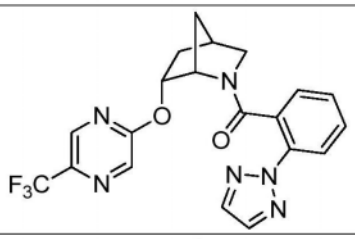
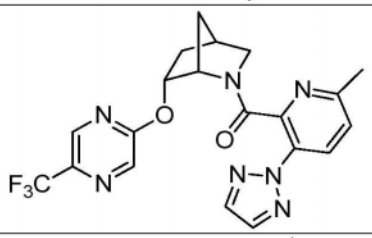
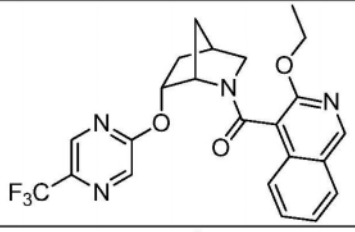
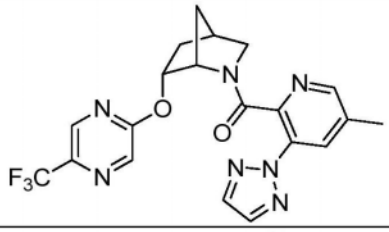
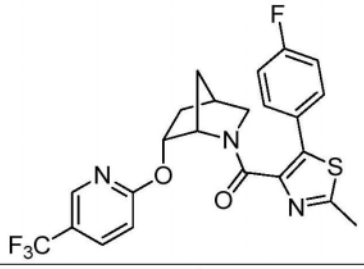
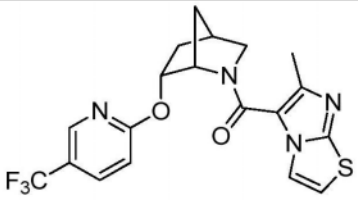
[2154] 优选的本发明化合物示于下表中。本发明某些化合物的食欲素受体活性也示于下表2中。

[2155] 表2

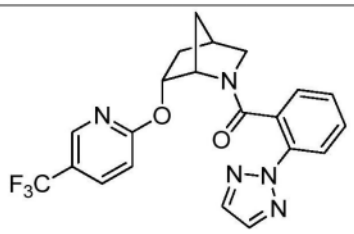
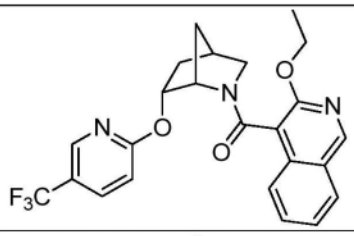
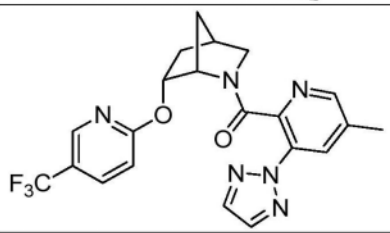
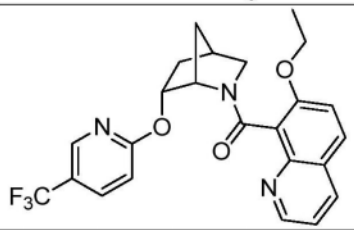
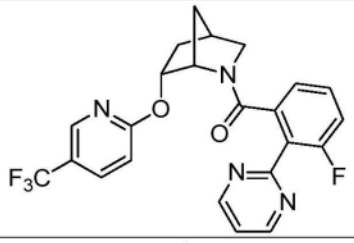
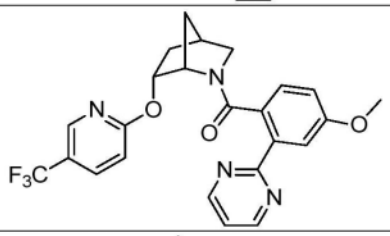
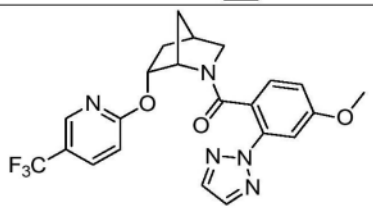
[2156]

实例编号	化合物	rOX1 K_i (nM)	hOX1 K_i (nM)	hOX2 K_i (nM)	化合物名称

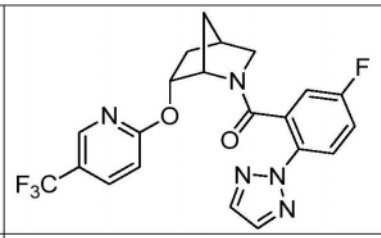
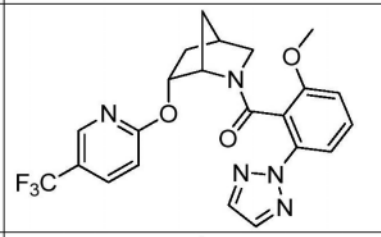
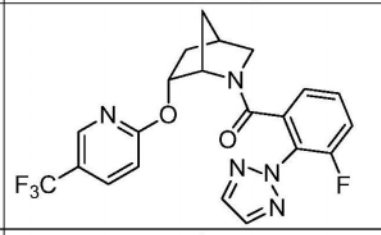
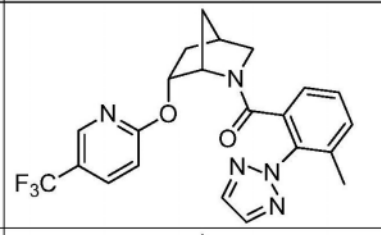
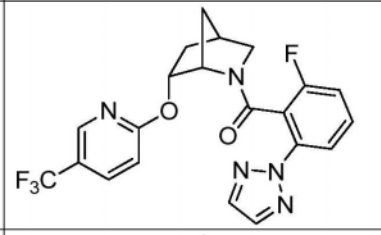
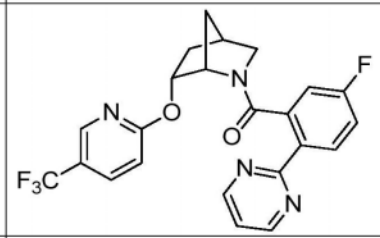
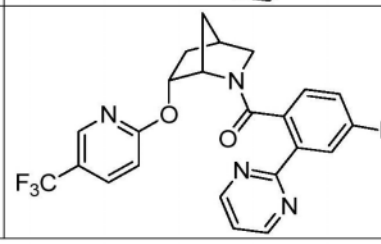
[2157]

1		74	120	4700	(R/S)-(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)(6-((5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮
2		200	342	10000	(R/S)-(6-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)(6-((5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮
3		63	123	8900	(R/S)-(3-乙氧基异喹啉-4-基)((5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮
4		837		>10000	(R/S)-5-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)(6-((5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮
5		25	18	779	(R/S)-(5-(4-氟苯基)-2-甲基噻唑-4-基)(6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮
6		>10000		>10000	(R/S)-(6-甲基咪唑并[2,1-b]噻唑-5-基)(6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮

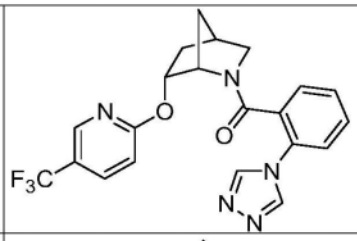
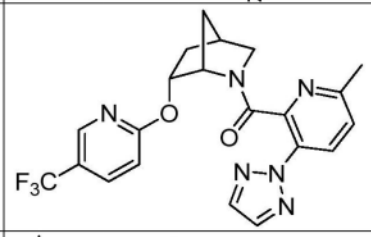
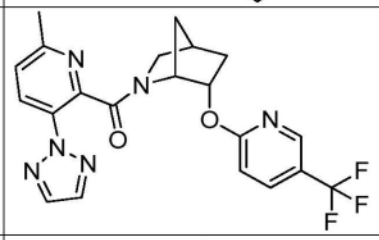
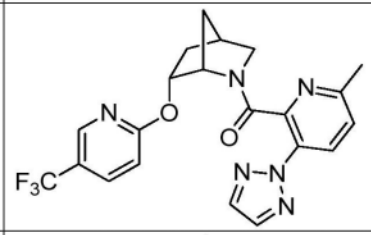
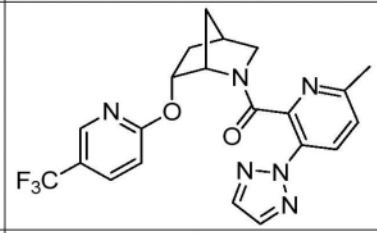
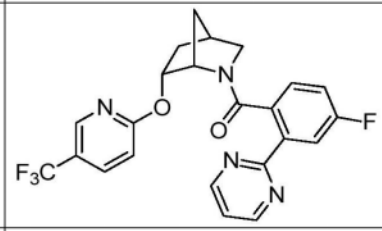
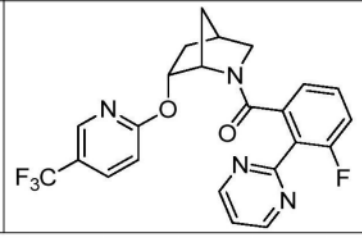
[2158]

7		21	12	800	(R/S)-(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)(6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮
8		16	15	1450	(R/S)-(3-乙氧基异喹啉-4-基)(6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮
9		56	102	2575	(R/S)-(5-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)(6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮
10		18	27	526	(R/S)-(7-乙氧基喹啉-8-基)(6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮
11		11	9	1475	(R/S)-(3-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)(6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮
12		44	59	>10000	(R/S)-(4-甲氧基-2-(嘧啶-2-基)苯基)(6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮
13		52	109	>10000	(R/S)-4-甲氧基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)(6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮

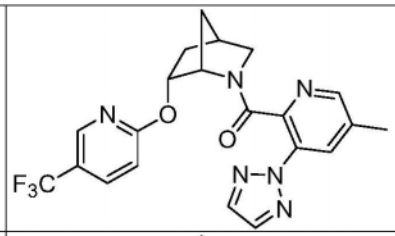
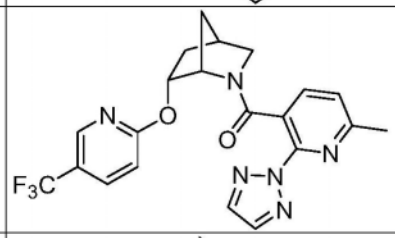
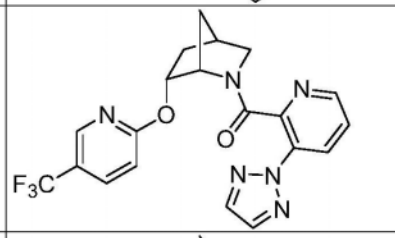
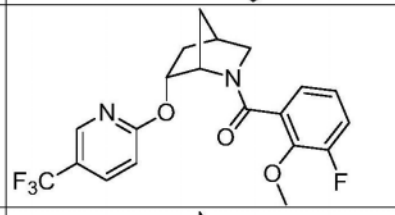
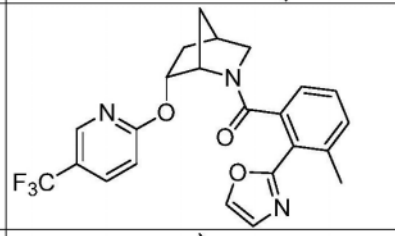
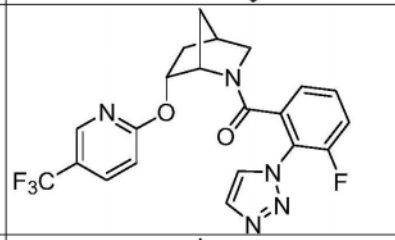
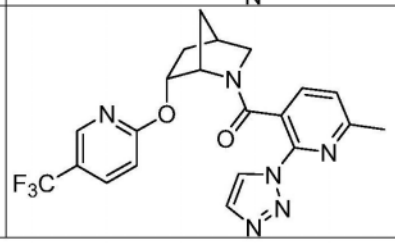
[2159]

14		17	23	882	(R/S)-(5-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)(6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮
15		17	40	229	(R/S)-2-甲氧基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)(6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮
16		8	7	1000	(R/S)-(3-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)(6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮
17		8	3	234	(R/S)-(3-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)(6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮
18		25	23	1800	(R/S)-(2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)(6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮
19		18	9	945	(R/S)-(5-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)(6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮
20		15	15	2700	(R/S)-(4-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)(-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮

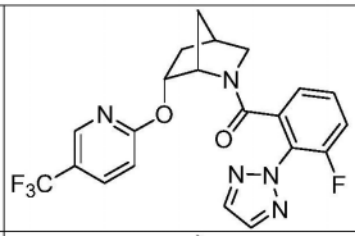
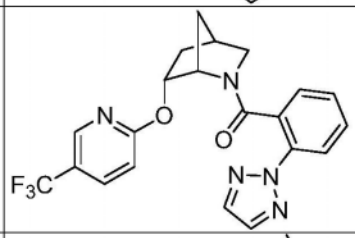
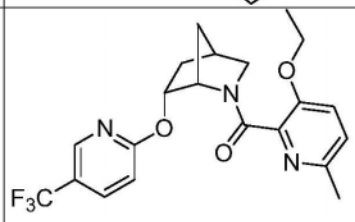
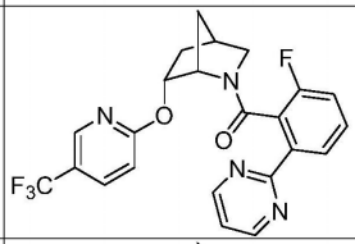
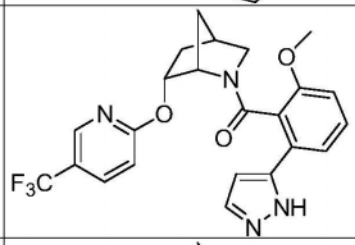
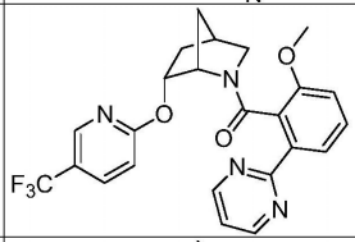
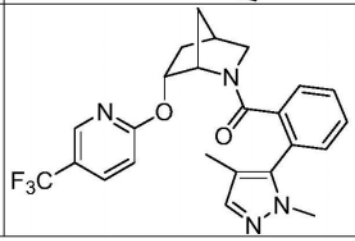
[2160]

21		>10000		>10000	(R/S)-(2-(4H-1,2,4-三唑-4-基)苯基)(6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮
22		25	23	1000	(R/S)-(6-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)(6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮
23		>10000		>10000	(6-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)((1R,4S,6S)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮
24		20	16	692	(6-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮
25		14	15	483	(6-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮
26		12	15	2100	(4-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮
27		6	5	725	(3-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮

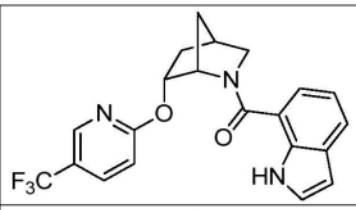
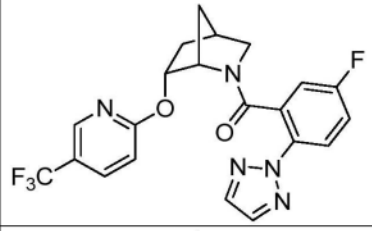
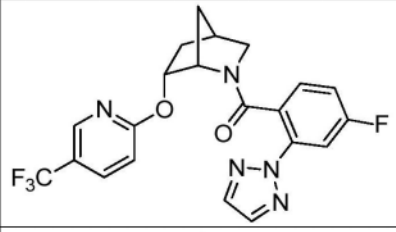
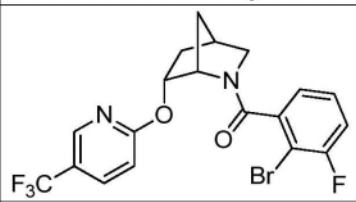
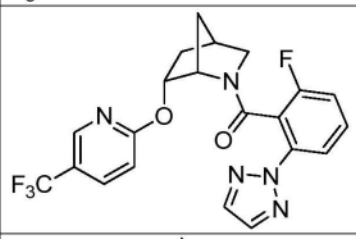
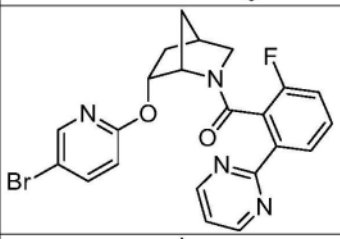
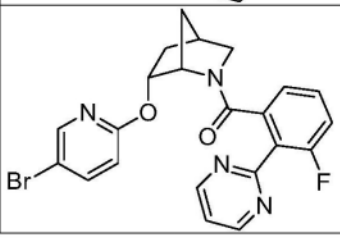
[2161]

28		32	21	1600	(5-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮
29		55	47	>10000	(6-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮
30		19	22	1700	(3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮
31		707		>10000	(3-氟-2-甲氧基苯基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮
32		3	6	149	(3-甲基-2-(噁唑-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮
33		74	86	3500	(3-氟-2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮
34		162	368	1050	(6-甲基-2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-3-基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮

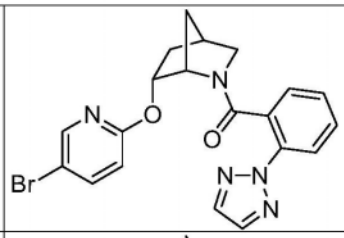
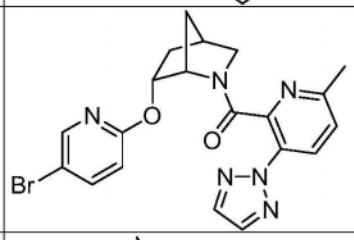
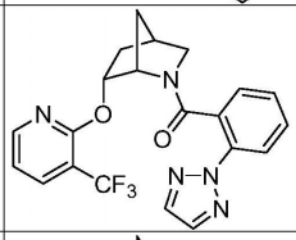
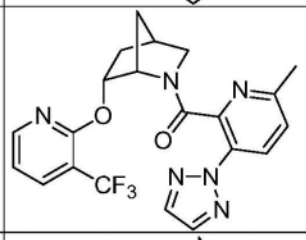
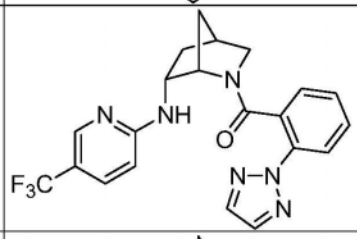
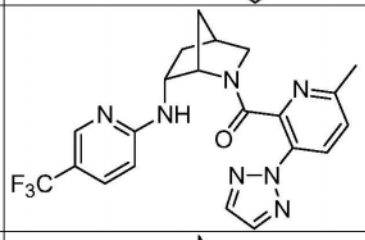
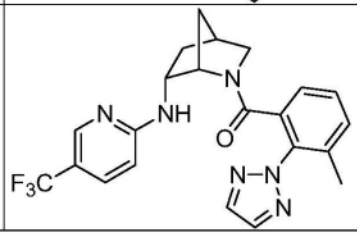
[2162]

35		8	3	546	(3-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮
36		5	13	343	(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮
37		170	265	1800	(3-乙氧基-6-甲基吡啶-2-基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮
38		8	8	633	(2-氟-6-(嘧啶-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮
39		72	17	104	(2-甲氧基-6-(1H-吡唑-5-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮
40		15	9	333	(2-甲氧基-6-(嘧啶-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮
41		4400		>10000	(2-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮

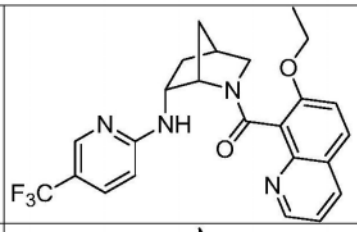
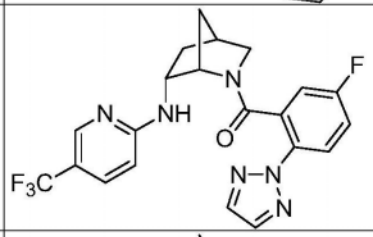
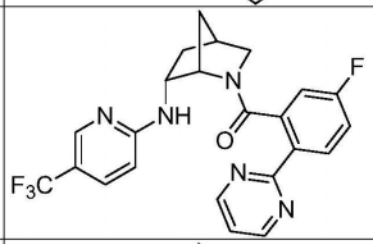
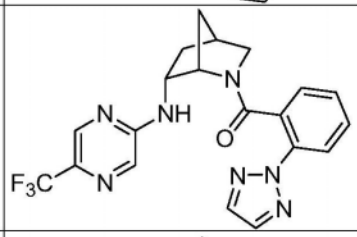
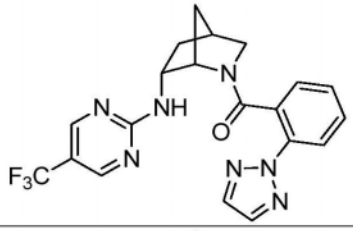
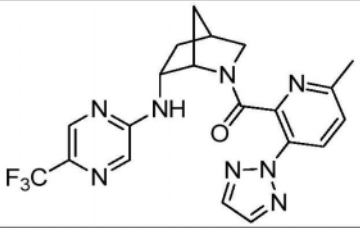
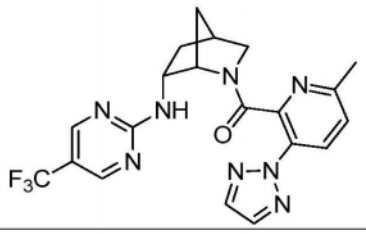
[2163]

42		184	175	5800	(1H-吲哚-7-基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮
43		24	16	550	(5-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮
44		21	39	2333	(4-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮
45		60	55	1500	(2-溴-3-氟苯基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮
46		10	12	650	(2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮
47		6	9	524	((1S,4R,6R)-6-((5-溴吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)(2-氟-6-(嘧啶-2-基)苯基)甲酮
48		4	5	903	((1S,4R,6R)-6-((5-溴吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)(3-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)甲酮

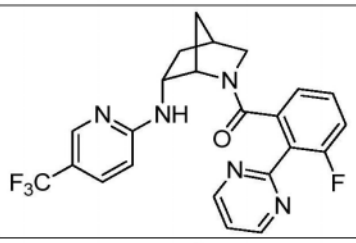
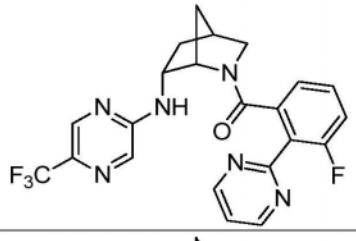
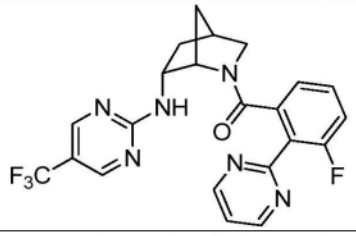
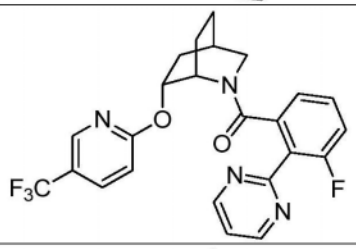
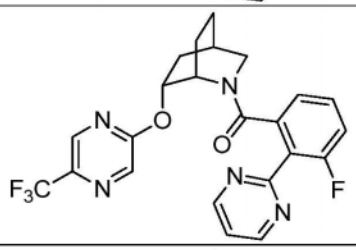
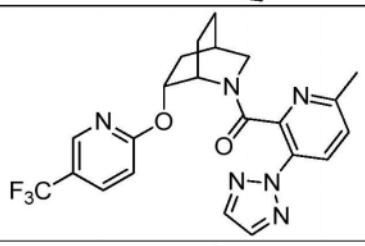
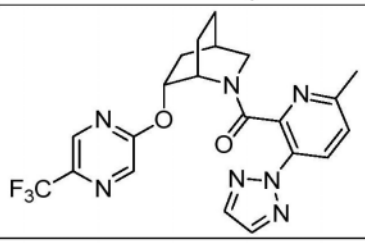
[2164]

49		6	5	443	(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((5-溴吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮
50		7	10	578	((1S,4R,6R)-6-((5-溴吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)(6-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)甲酮
51		294		676	(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮
52		550		4000	(6-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)((1S,4R,6R)-6-((3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮
53		3	4	169	(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((1S,4S,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮
54		6	5	126	(6-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)((1S,4S,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮
55		3	3	46	(3-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((1S,4S,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮

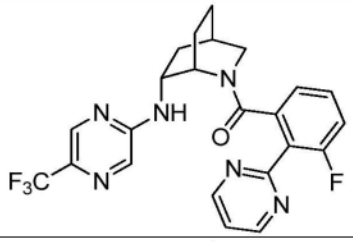
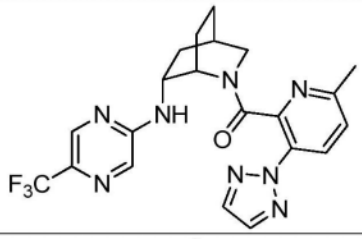
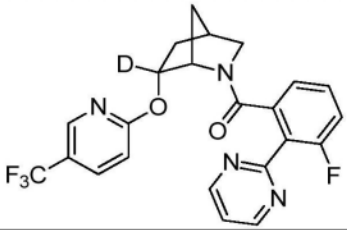
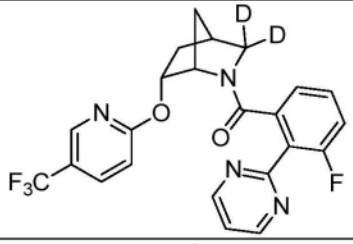
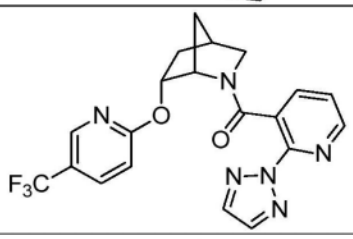
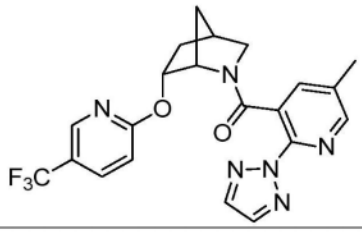
[2165]

56		8	10	192	(7-乙氧基喹啉-8-基)((1S,4S,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮
57		5	5	225	(5-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((1S,4S,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮
58		5	3	193	(5-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)((1S,4S,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮
59		6	7	192	(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((1S,4S,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮
60		20	12	617	(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((1S,4S,6R)-6-((5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮
61		15	19	248	(6-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)((1S,4S,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮
62		28	19	569	(6-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)((1S,4S,6R)-6-((5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮

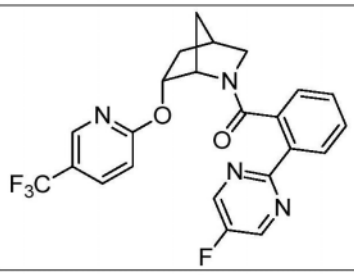
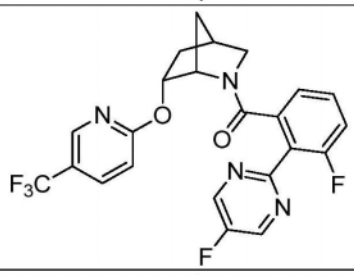
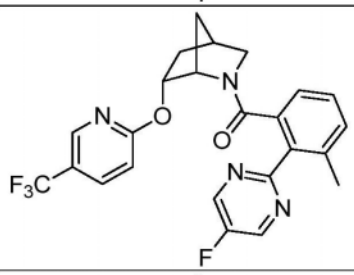
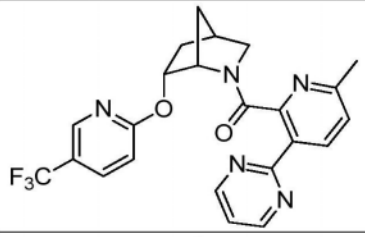
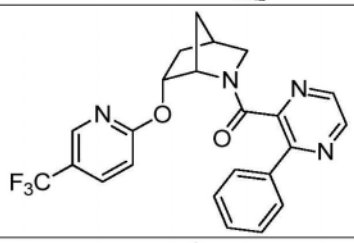
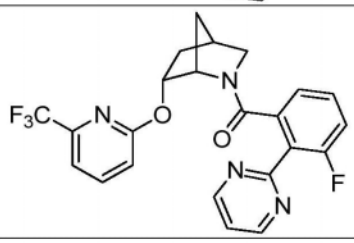
[2166]

66		2	5	181	(3-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)((1S,4S,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮
67		7	7	264	(3-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)((1S,4S,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮
68		7	8	612	(3-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)((1S,4S,6R)-6-((5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮
73		8	11	575	(3-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮
74		16	16	1800	(3-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮
76		4	3	211	(6-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮
77		9	13	1700	(6-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮

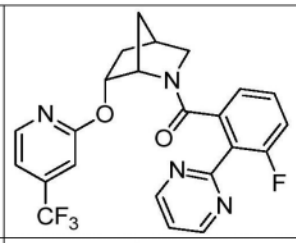
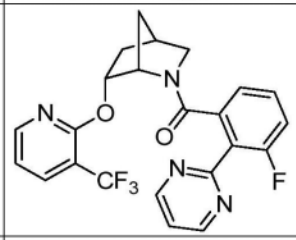
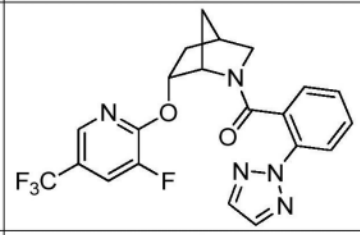
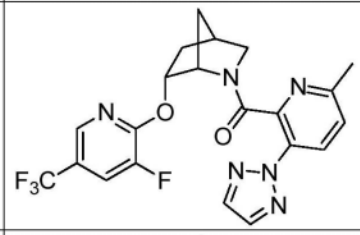
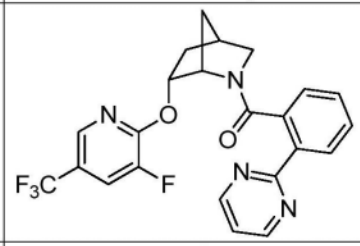
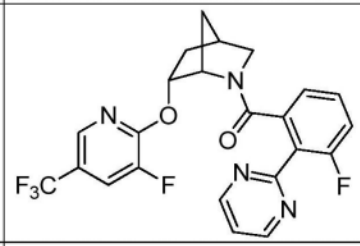
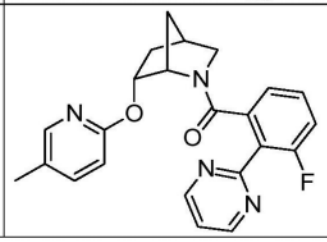
[2167]

80		9	7	456	(3-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮
83		8	5	289	(6-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮
85		6	6	910	(3-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-(6-^{2}H)-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮
86		7	9	946	(3-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]- (3-^{2}H, ^{2}H)-庚-2-基)甲酮
87		156	211	>10000	(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮
88		45	36	>10000	(5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮

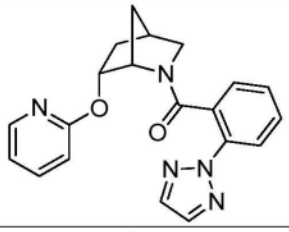
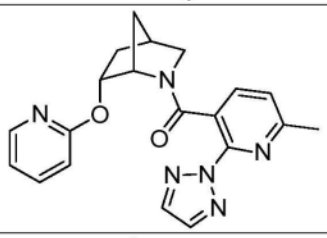
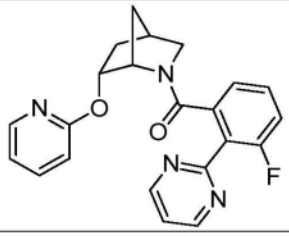
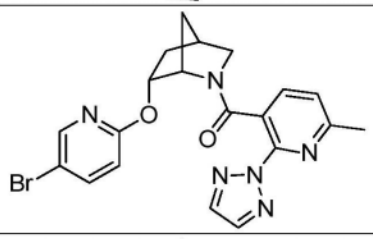
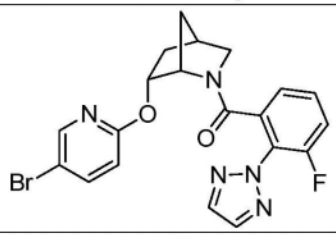
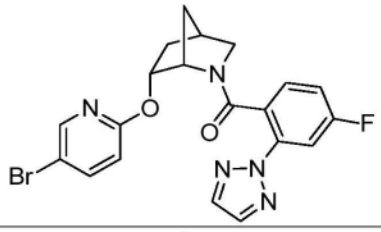
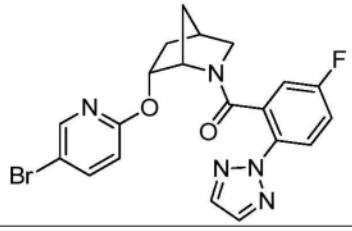
[2168]

89		18	8	1100	(2-(5-氟嘧啶-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮
90		15	19	2150	(3-氟-2-(5-氟嘧啶-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮
91		8	6	331	(2-(5-氟嘧啶-2-基)-3-甲基苯基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮
92		13	19	362	(6-甲基-3-(嘧啶-2-基)吡啶-2-基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮
93		125	76	3100	(3-苯基吡嗪-2-基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮
94		35	30	848	(3-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((6-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮

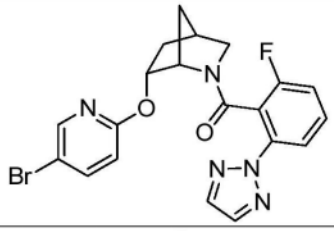
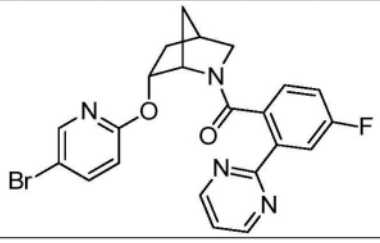
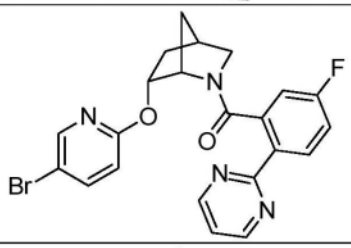
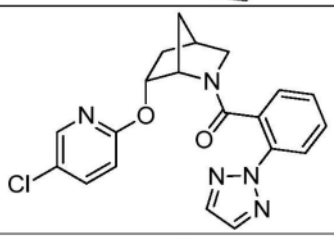
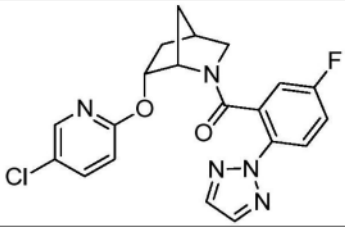
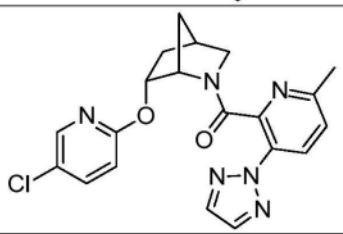
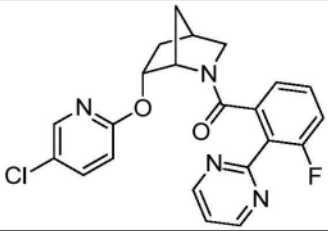
[2169]

95		29	37	137	(3-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((4-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮
96		320		1700	(3-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮
97		21	15	1100	(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((3-氟-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮
98		37	28	1200	((1S,4R,6R)-6-((3-氟-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)(6-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)甲酮
99		11	10	725	((1S,4R,6R)-6-((3-氟-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)(2-(嘧啶-2-基)苯基)甲酮
100		13	12	1600	(3-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((3-氟-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮
101		26	11	710	(3-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((5-甲基吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮

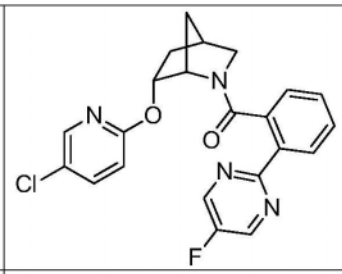
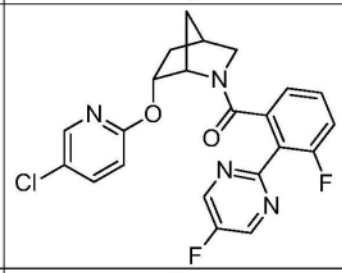
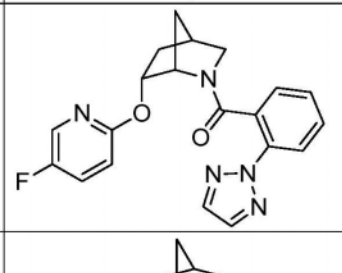
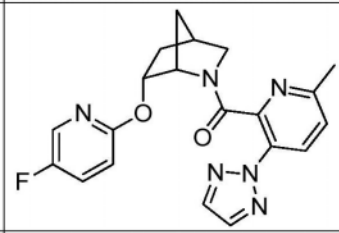
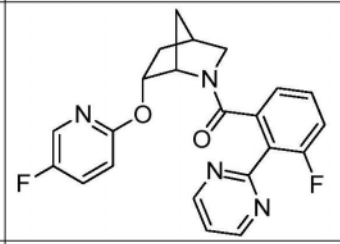
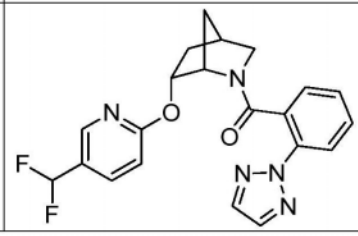
[2170]

102		404		1600	(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-(吡啶-2-基氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮
103		>10000		>10000	(6-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)((1S,4R,6R)-6-(吡啶-2-基氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮
104		497		5000	(3-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-(吡啶-2-基氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮
105		119	337	>10000	((1S,4R,6R)-6-((5-溴吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)(6-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)甲酮
106		3	4	436	((1S,4R,6R)-6-((5-溴吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)(3-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)甲酮
107		16	26	1960	((1S,4R,6R)-6-((5-溴吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)(4-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)甲酮
108		8	31	776	((1S,4R,6R)-6-((5-溴吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)(5-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)甲酮

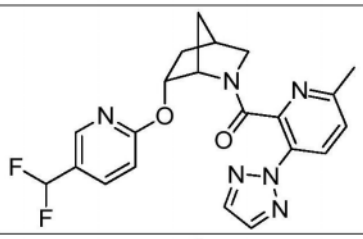
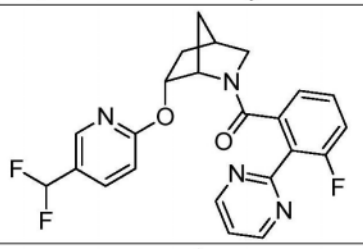
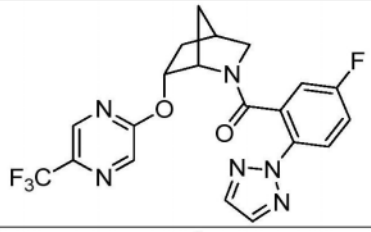
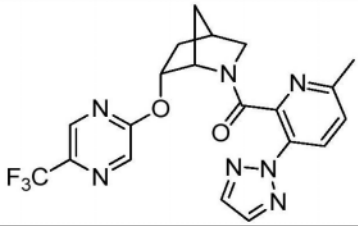
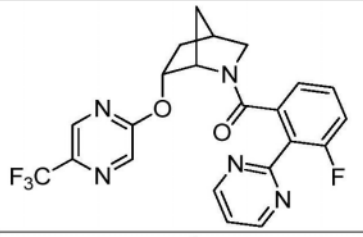
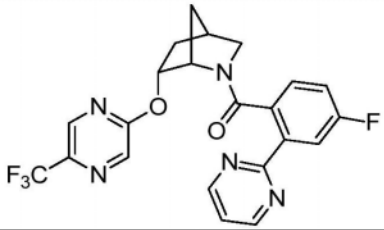
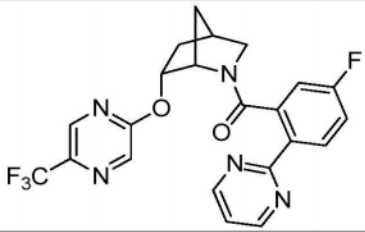
[2171]

109		6	5	442	((1S,4R,6R)-6-((5-溴吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)(2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)甲酮
110		6	11	1200	((1S,4R,6R)-6-((5-溴吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)(4-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)甲酮
111		5	5	458	((1S,4R,6R)-6-((5-溴吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)(5-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)甲酮
112		8	10	459	(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((5-氯吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮
113		17	14	984	((1S,4R,6R)-6-((5-氯吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)(5-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)甲酮
114		11	23	668	((1S,4R,6R)-6-((5-氯吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)(6-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)甲酮
115		7	8	852	((1S,4R,6R)-6-((5-氯吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)(3-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)甲酮

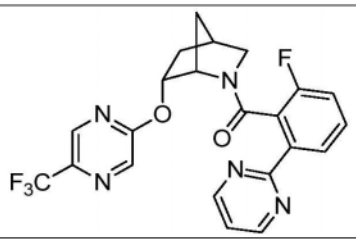
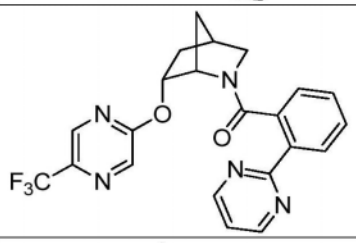
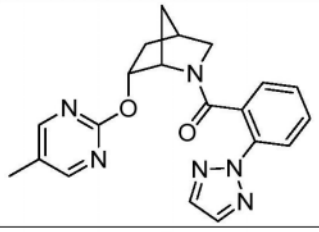
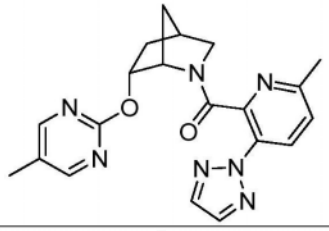
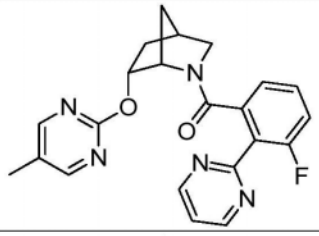
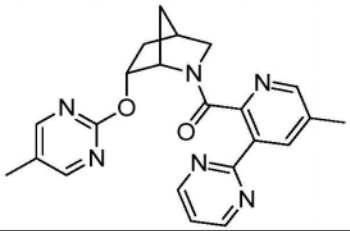
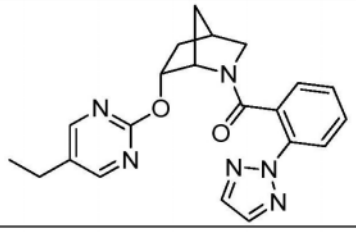
[2172]

116		11	12	939	((1S,4R,6R)-6-((5-氯吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)(2-(5-氟嘧啶-2-基)苯基)甲酮
117		16	28	1600	((1S,4R,6R)-6-((5-氯吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)(3-氟-2-(5-氟嘧啶-2-基)苯基)甲酮
118		133	105	1600	(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((5-氟吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮
119		262		3600	((1S,4R,6R)-6-((5-氟吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)(6-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)甲酮
120		60	111	4100	(3-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((5-氟吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮
121		10	11	50	(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((5-(二氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮

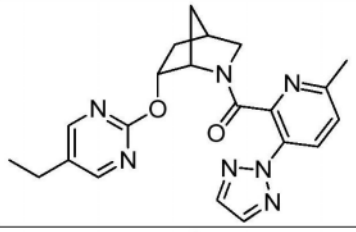
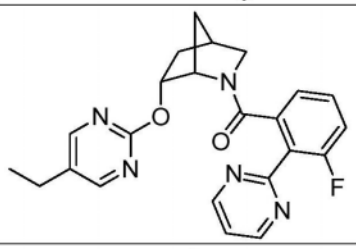
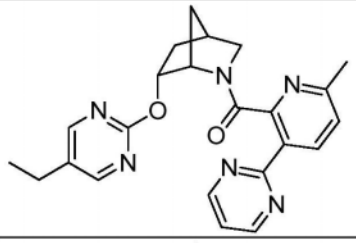
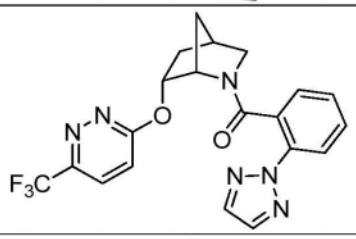
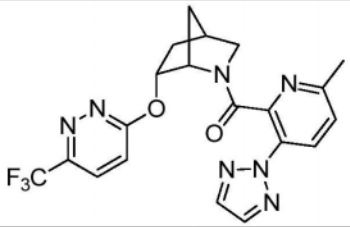
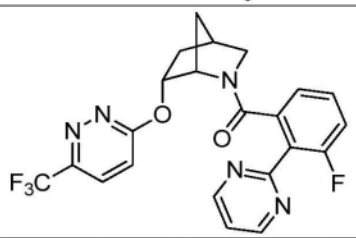
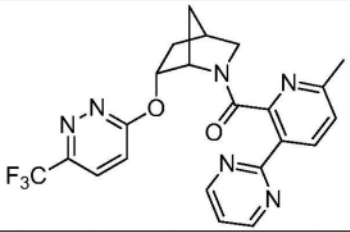
[2173]

122		28	30	218	((1S,4R,6R)-6-((5-(二氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)(6-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)甲酮
123		11	10	149	((1S,4R,6R)-6-((5-(二氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)(3-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)甲酮
124		200	109	4500	(5-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮
125		220	88	5500	(6-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮
126		27	22	4200	(3-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮
127		116	143	>10000	(4-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮
128		69	62	3800	(5-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮

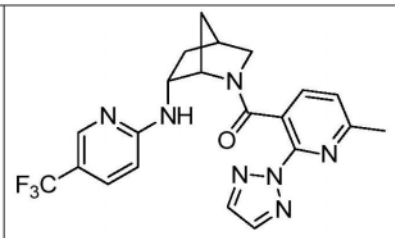
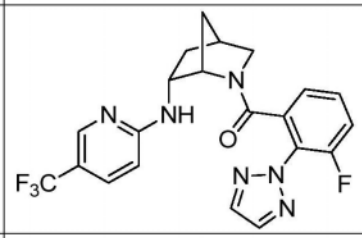
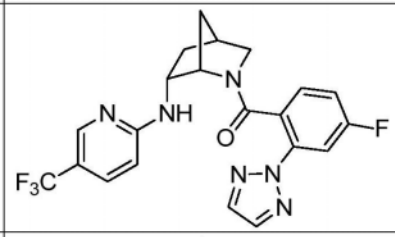
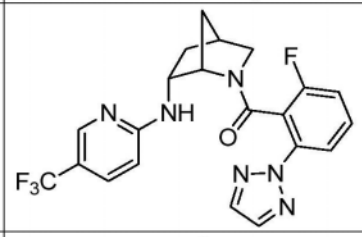
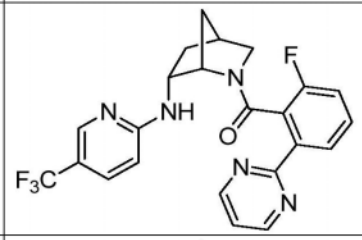
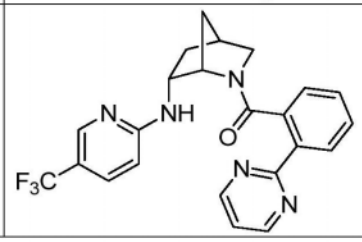
[2174]

129		53	47	4400	(2-氟-6-(嘧啶-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮
130		29	27	3500	(2-(嘧啶-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮
131		140	132	2200	(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((5-甲基嘧啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮
132		425		6800	(6-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)((1S,4R,6R)-6-((5-甲基嘧啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮
133		60	102	4200	(3-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((5-甲基嘧啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮
134		668		>10000	(5-甲基-3-(嘧啶-2-基)吡啶-2-基)((1S,4R,6R)-6-((5-甲基嘧啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮
135		61	100	1200	(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((5-乙基嘧啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮

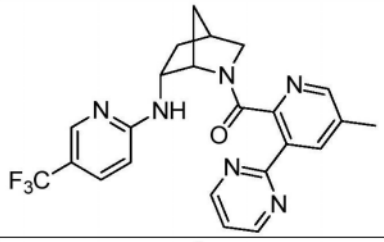
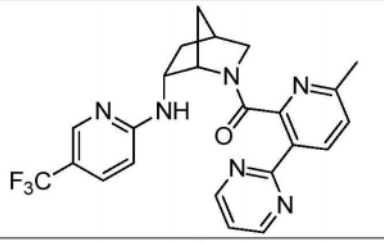
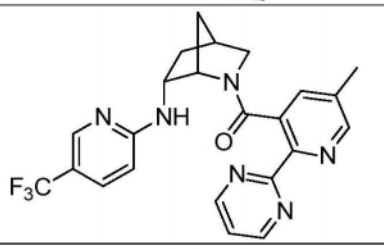
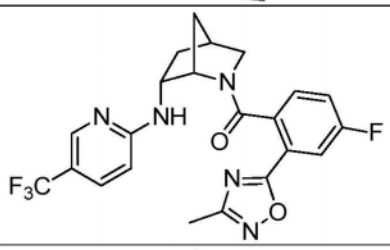
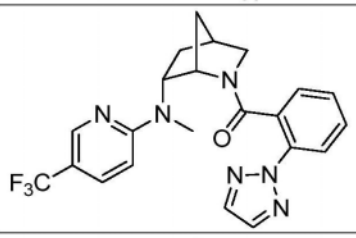
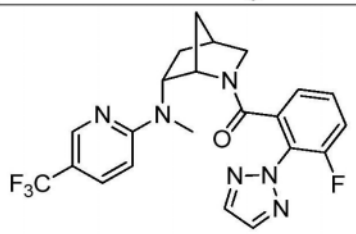
[2175]

136		380		4700	((1S,4R,6R)-6-((5-乙基嘧啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)(6-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)甲酮
137		39	65	1700	((1S,4R,6R)-6-((5-乙基嘧啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)(3-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)甲酮
138		300		2700	((1S,4R,6R)-6-((5-乙基嘧啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)(6-甲基-3-(嘧啶-2-基)吡啶-2-基)甲酮
139		208	150	3700	(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((6-(三氟甲基)哒嗪-3-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮
140		330		7700	(6-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)((1S,4R,6R)-6-((6-(三氟甲基)哒嗪-3-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮
141		208	348	>10000	(3-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((6-(三氟甲基)哒嗪-3-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮
142		376		7900	(6-甲基-3-(嘧啶-2-基)吡啶-2-基)((1S,4R,6R)-6-((6-(三氟甲基)哒嗪-3-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮

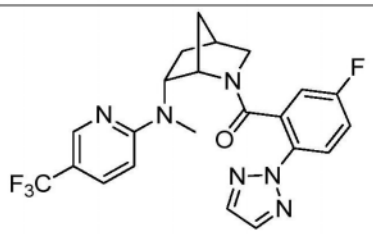
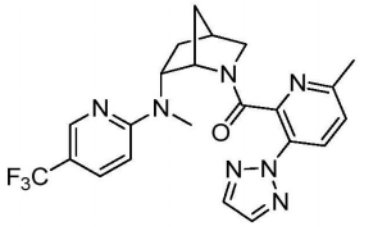
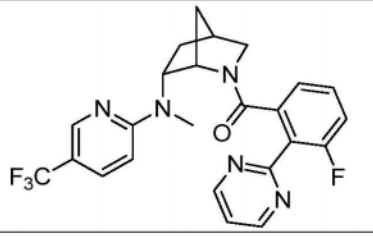
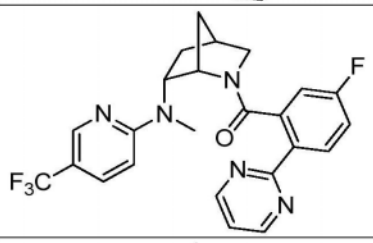
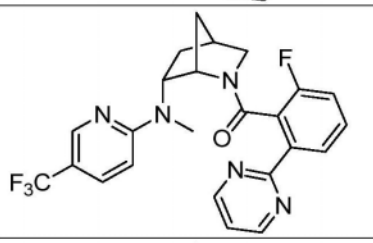
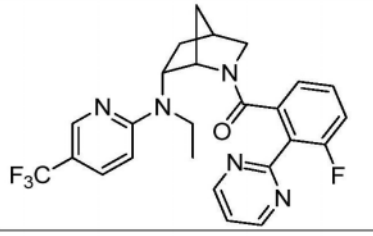
[2176]

143		24	34	7300	(6-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)((1S,4S,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮
144		3	3	133	(3-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((1S,4S,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮
145		17	7	934	(4-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((1S,4S,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮
146		6	3	150	(2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((1S,4S,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮
147		5	6	190	(2-氟-6-(嘧啶-2-基)苯基)((1S,4S,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮
148		3	5	189	(2-(嘧啶-2-基)苯基)((1S,4S,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮

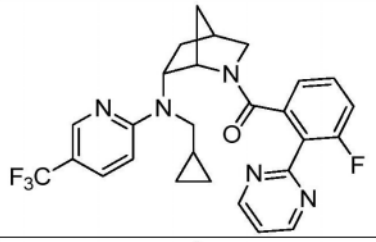
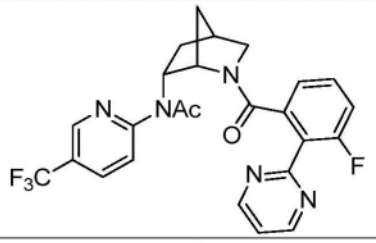
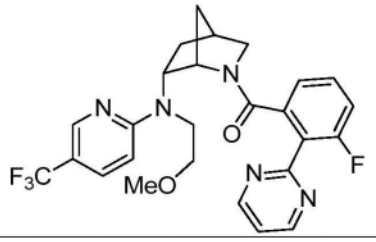
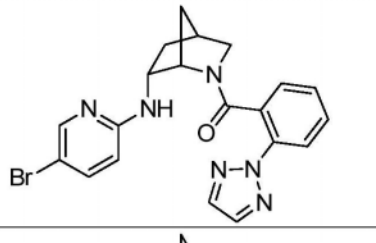
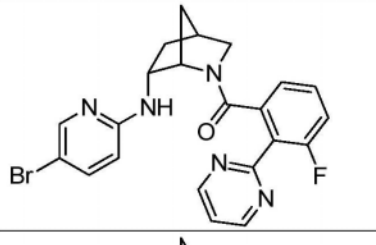
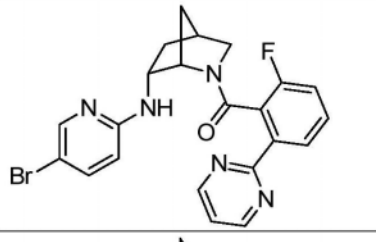
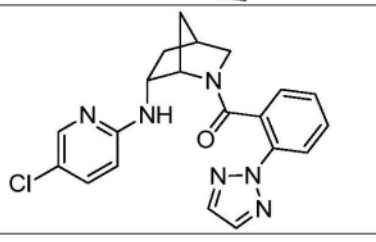
[2177]

149		14	7	4600	(5-甲基-3-(嘧啶-2-基)吡啶-2-基)((1S,4S,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮
150		13	9	88	(6-甲基-3-(嘧啶-2-基)吡啶-2-基)((1S,4S,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮
151		21	47	5100	(5-甲基-2-(嘧啶-2-基)吡啶-3-基)((1S,4S,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮
152		30	16	1600	(4-氟-2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)苯基)((1S,4S,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮
153		3	3	342	(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((1S,4S,6R)-6-(甲基(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮
154		4	6	329	(3-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((1S,4S,6R)-6-(甲基(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮

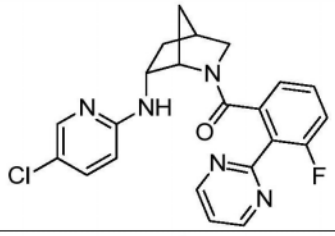
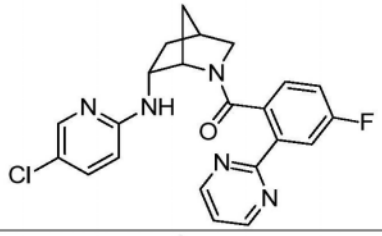
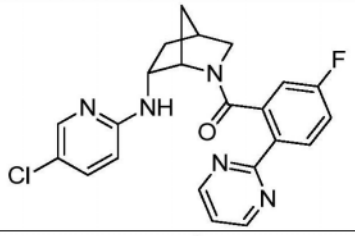
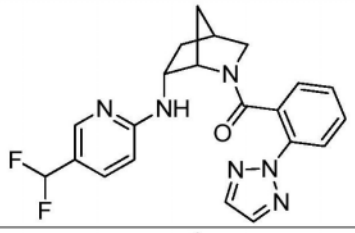
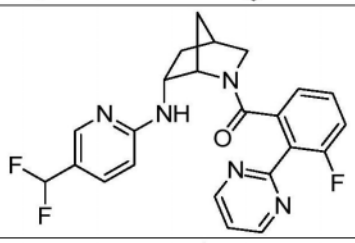
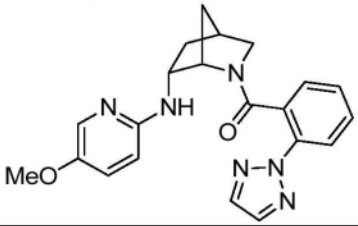
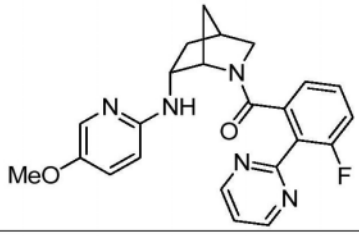
[2178]

155		5	3	303	(5-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((1S,4S,6R)-6-(甲基(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮
156		7	5	274	((1S,4S,6R)-6-(甲基(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)(6-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)甲酮
157		6	3	351	(3-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)((1S,4S,6R)-6-(甲基(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮
158		5	2	340	(5-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)((1S,4S,6R)-6-(甲基(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮
159		6	4	209	(2-氟-6-(嘧啶-2-基)苯基)((1S,4S,6R)-6-(甲基(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮
160		9	6	208	(2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((1S,4S,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮

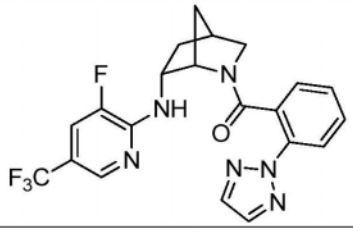
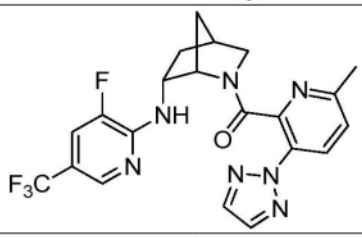
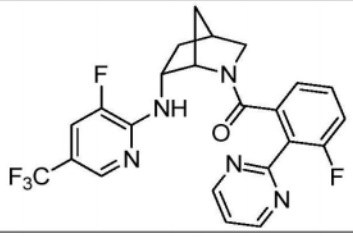
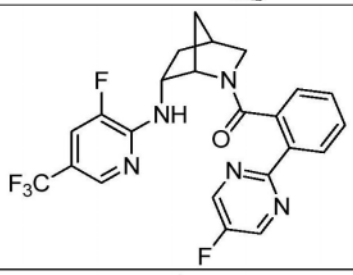
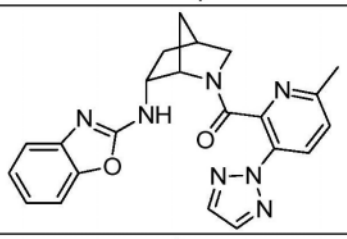
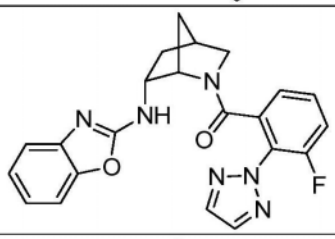
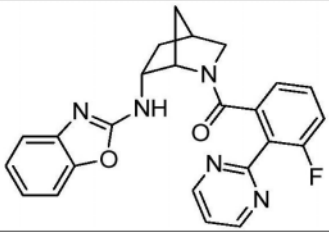
[2179]

161		14	5	384	((1S,4S,6R)-6-((环丙基甲基)(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)(3-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)甲酮
162		>10000		>10000	N-((1S,4R,6R)-2-(3-氟-2-(嘧啶-2-基)苯甲酰基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-6-基)-N-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)乙酰胺
163		19	12	962	(3-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)((1S,4S,6R)-6-((2-甲氧基乙基)(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮
166		2	4	236	(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((1S,4S,6R)-6-((5-溴吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮
167		2	6	239	((1S,4S,6R)-6-((5-溴吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)(3-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)甲酮
168		2	4	351	((1S,4S,6R)-6-((5-溴吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)(2-氟-6-(嘧啶-2-基)苯基)甲酮
169		3	4	285	(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((1S,4S,6R)-6-((5-氯吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮

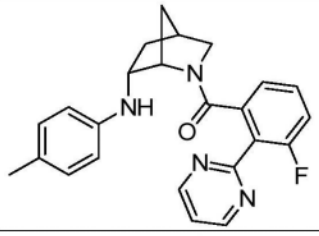
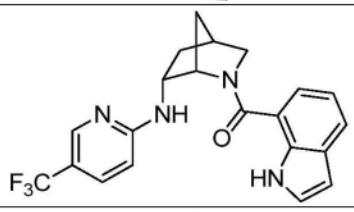
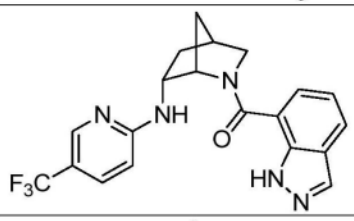
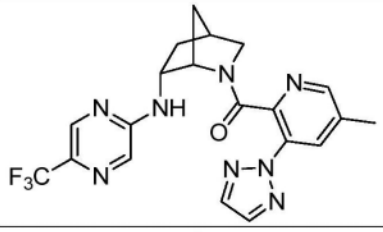
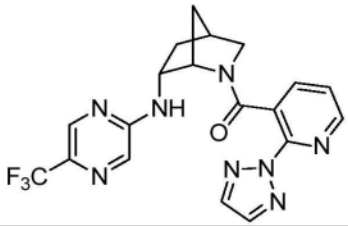
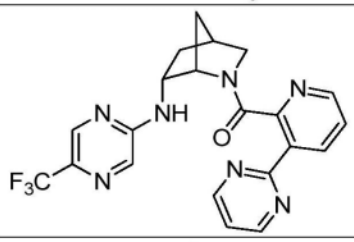
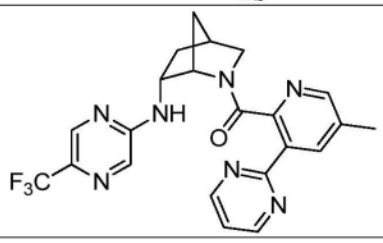
[2180]

170		4	12	321	((1S,4S,6R)-6-((5-氯吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)(3-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)甲酮
171		27	25	1900	((1S,4S,6R)-6-((5-氯吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)(4-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)甲酮
172		8	7	400	((1S,4S,6R)-6-((5-氯吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)(5-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)甲酮
173		55	33	264	(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((1S,4S,6R)-6-((5-(二氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮
174		18	15	230	((1S,4S,6R)-6-((5-(二氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)(3-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)甲酮
175		170	191	844	(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((1S,4S,6R)-6-((5-甲氧基吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮
176		56	52	1300	(3-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)((1S,4S,6R)-6-((5-甲氧基吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮

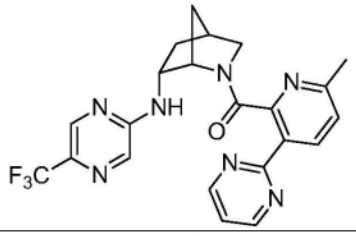
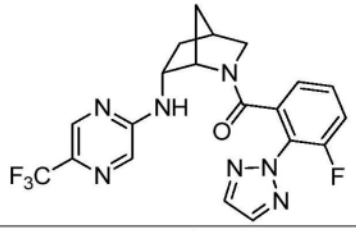
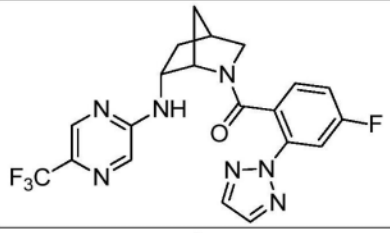
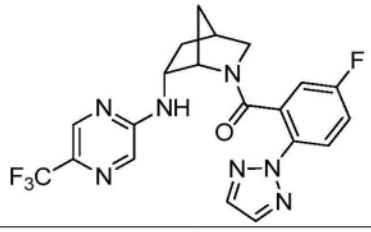
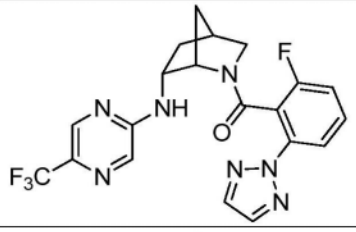
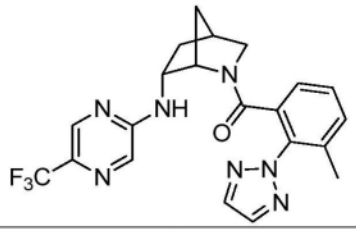
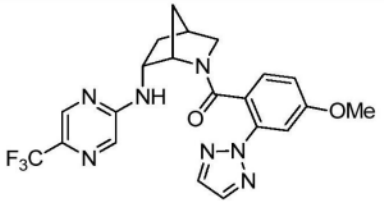
[2181]

177		3	3	200	(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((1S,4S,6R)-6-((3-氟-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮
178		6	8	112	((1S,4S,6R)-6-((3-氟-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)(6-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)甲酮
179		5	5	217	(3-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)((1S,4S,6R)-6-((3-氟-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮
180		6	5	380	((1S,4S,6R)-6-((3-氟-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)(2-(5-氟嘧啶-2-基)苯基)甲酮
181		5	8	163	((1S,4S,6R)-6-(苯并[d]噁唑-2-基氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)(6-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)甲酮
182		3	4	218	((1S,4S,6R)-6-(苯并[d]噁唑-2-基氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)(3-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)甲酮
183		5	7	206	((1S,4S,6R)-6-(苯并[d]噁唑-2-基氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)(3-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)甲酮

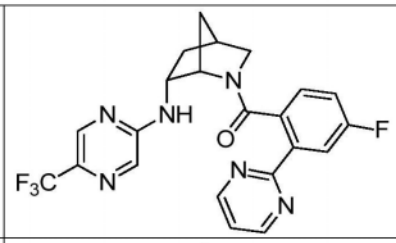
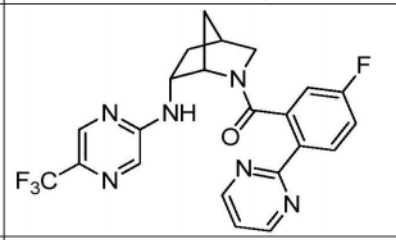
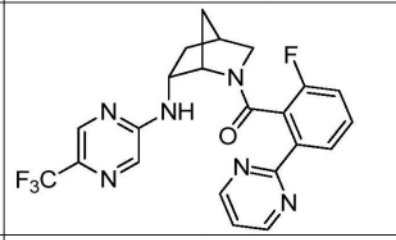
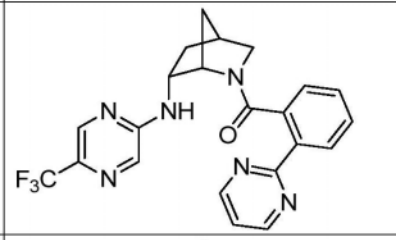
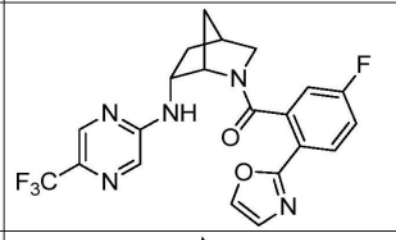
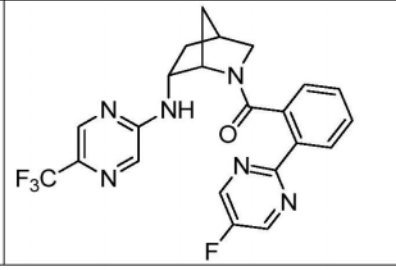
[2182]

184		13	15	337	(3-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)((1S,4S,6R)-6-(对甲苯基氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮
185		27	33	146	(1H-吲哚-7-基)((1S,4S,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮
186		123	151	2700	(1H-吲唑-7-基)((1S,4S,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮
187		28	30	1600	(5-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)((1S,4S,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮
188		191	210	>10000	(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)((1S,4S,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮
189		14	11	678	(3-(嘧啶-2-基)吡啶-2-基)((1S,4S,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮。
190		12	12	>10000	(5-甲基-3-(嘧啶-2-基)吡啶-2-基)((1S,4S,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮

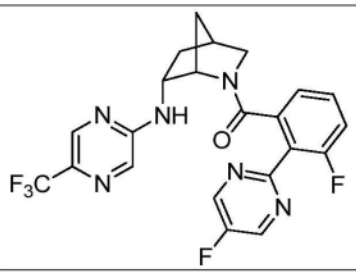
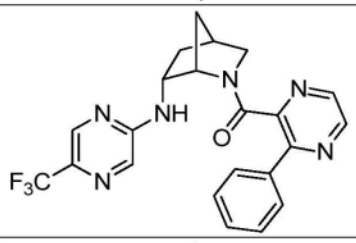
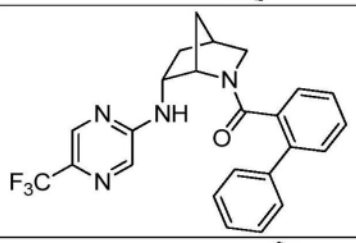
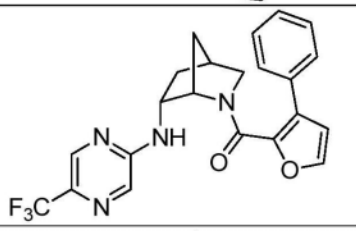
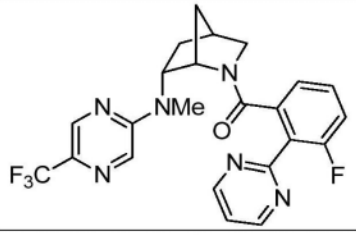
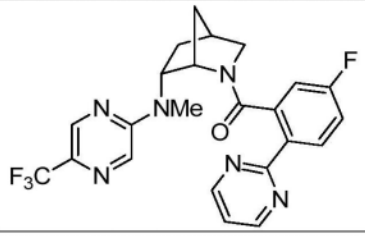
[2183]

191		15	13	163	(6-甲基-3-(嘧啶-2-基)吡啶-2-基)((1S,4S,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮
192		8	7	249	(3-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((1S,4S,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮
193		40	65	2000	(4-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((1S,4S,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮
194		8	8	241	((5-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((1S,4S,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮
195		9	8	199	(2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((1S,4S,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮
196		6	4	60	(3-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((1S,4S,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮
197		93	39	9700	(4-甲氧基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((1S,4S,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮

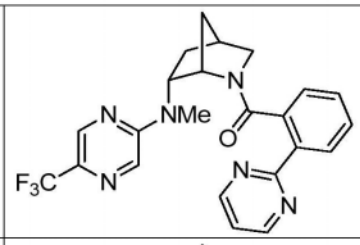
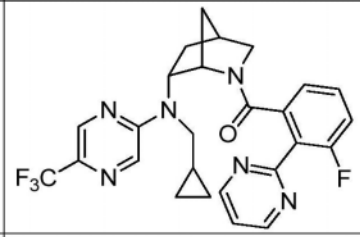
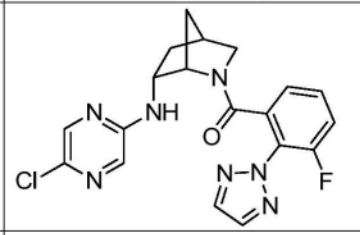
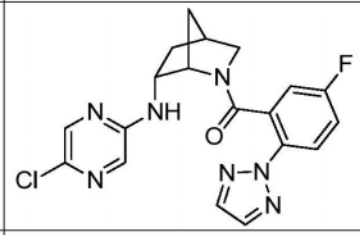
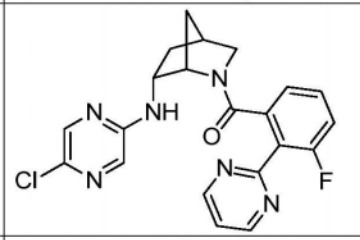
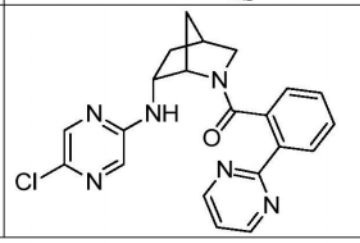
[2184]

198		11	9	1375	(4-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)((1S,4S,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮
199		6	8	221	(5-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)((1S,4S,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮
200		7	6	240	(2-氟-6-(嘧啶-2-基)苯基)((1S,4S,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮
201		6	6	213	(2-(嘧啶-2-基)苯基)((1S,4S,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮
202		13	13	302	(5-氟-2-(噁唑-2-基)苯基)((1S,4S,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮
203		9	9	545	(2-(5-氟嘧啶-2-基)苯基)((1S,4S,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮

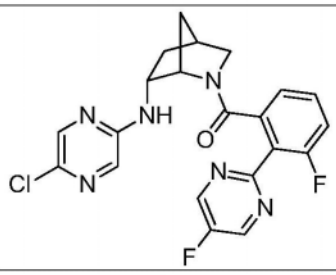
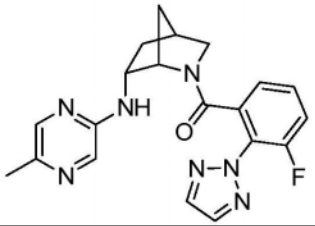
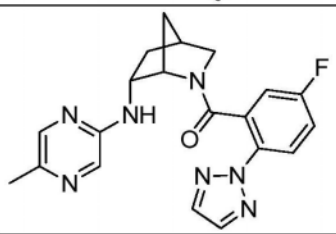
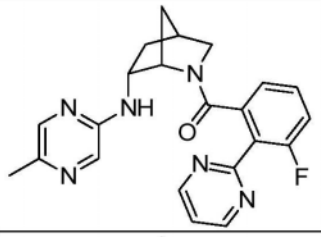
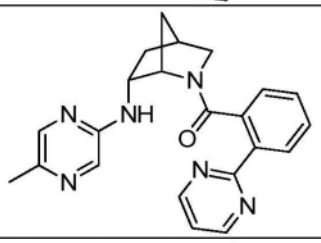
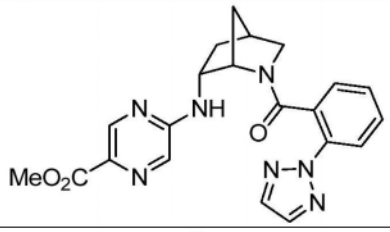
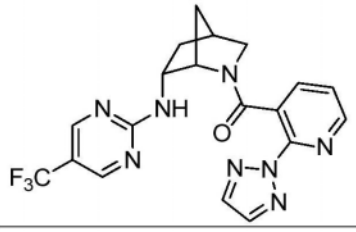
[2185]

204		9	9	960	(3-氟-2-(5-氟嘧啶-2-基)苯基)((1S,4S,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮
205		51	35	846	(3-苯基吡嗪-2-基)((1S,4S,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮
206		8	10	103	[1,1'-二苯基]-2-基((1S,4S,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮
207		143	127	611	(3-苯基呋喃-2-基)((1S,4S,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮
208		7	6	846	(3-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)((1S,4S,6R)-6-(甲基(5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮
209		9	5	753	(5-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)((1S,4S,6R)-6-(甲基(5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮

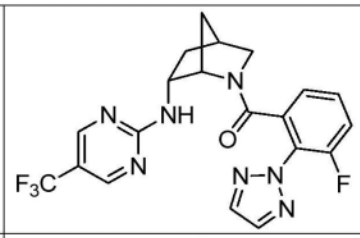
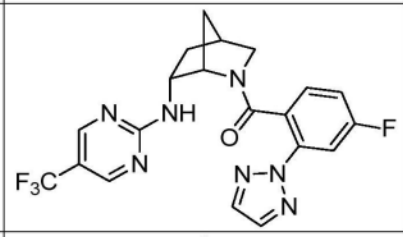
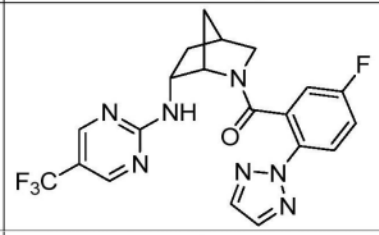
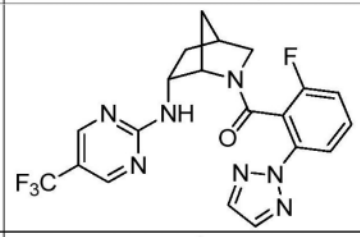
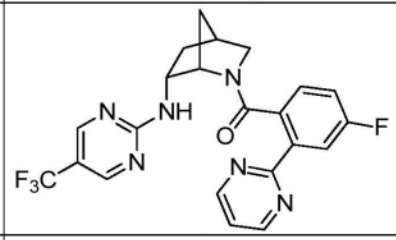
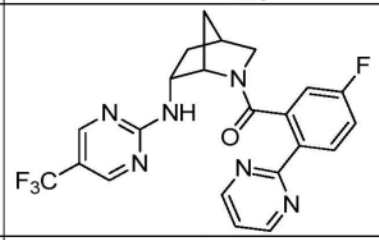
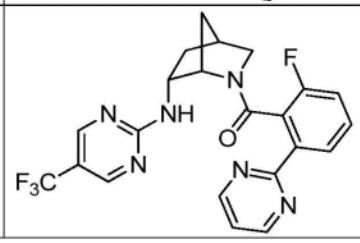
[2186]

210		6	5	502	((1S,4S,6R)-6-(甲基(5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)(2-(嘧啶-2-基)苯基)甲酮
211		31	16	1300	((1S,4S,6R)-6-((环丙基甲基)(5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)(3-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)甲酮
212		14	9	607	((1S,4S,6R)-6-((5-氯吡嗪-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)(3-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)甲酮
213		39	31	871	((1S,4S,6R)-6-((5-氯吡嗪-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)(5-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)甲酮
214		13	14	708	((1S,4S,6R)-6-((5-氯吡嗪-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)(3-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)甲酮
215		12	13	435	((1S,4S,6R)-6-((5-氯吡嗪-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)(2-(嘧啶-2-基)苯基)甲酮

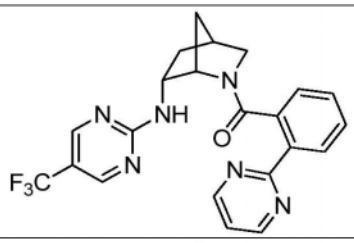
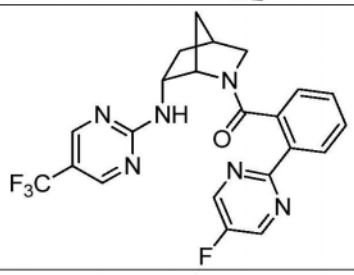
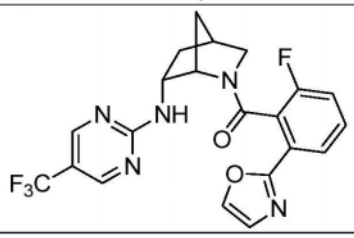
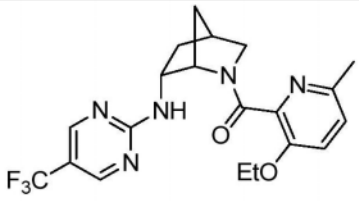
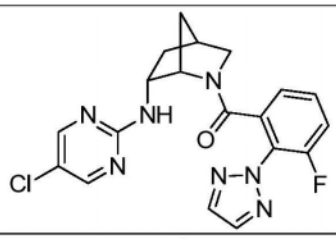
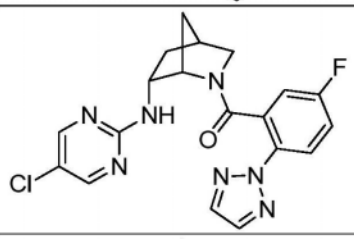
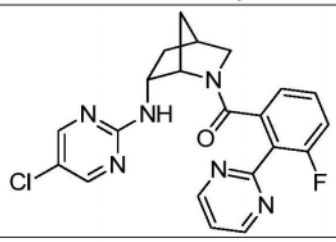
[2187]

216		9	9	500	((1S,4S,6R)-6-((5-氯吡嗪-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)(3-氟-2-(5-氟嘧啶-2-基)苯基)甲酮
217		12	29	390	(3-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((1S,4S,6R)-6-((5-甲基吡嗪-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮
218		31	49	490	(5-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((1S,4S,6R)-6-((5-甲基吡嗪-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮
219		20	27	480	(3-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)((1S,4S,6R)-6-((5-甲基吡嗪-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮
220		11	17	284	((1S,4S,6R)-6-((5-甲基吡嗪-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)(2-(嘧啶-2-基)苯基)甲酮
221		2100		3000	5-(((1S,4S,6R)-2-(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-6-基)氨基)吡嗪-2-羧酸甲酯
222		261		>10000	(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)((1S,4S,6R)-6-((5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮

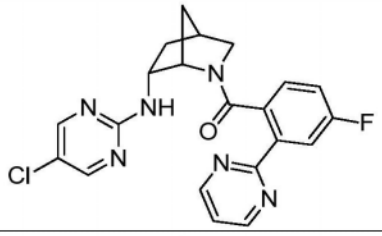
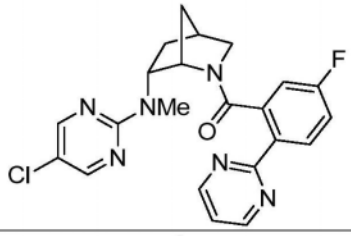
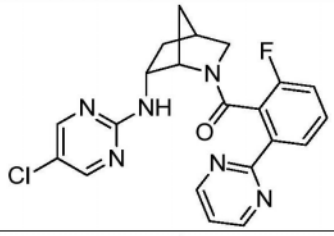
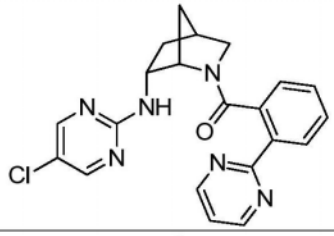
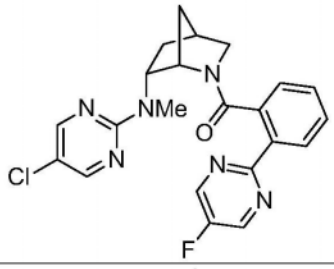
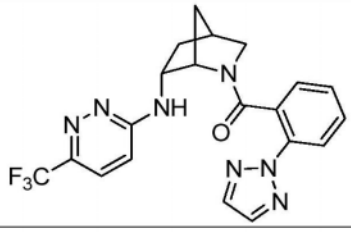
[2188]

223		11	6	619	(3-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((1S,4S,6R)-6-((5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮
224		37	33	1900	(4-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((1S,4S,6R)-6-((5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮
225		20	16	800	(5-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((1S,4S,6R)-6-((5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮
226		17	19	874	(2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((1S,4S,6R)-6-((5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮
227		12	13	3100	(4-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)((1S,4S,6R)-6-((5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮
228		11	9	544	(5-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)((1S,4S,6R)-6-((5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮
229		9	11	724	(2-氟-6-(嘧啶-2-基)苯基)((1S,4S,6R)-6-((5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮

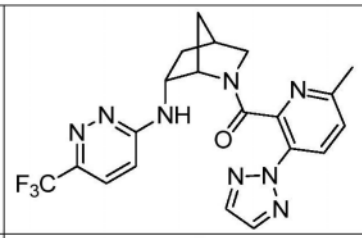
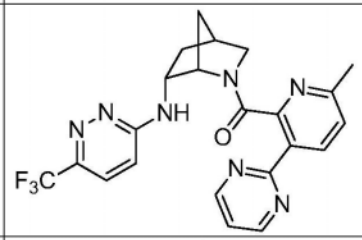
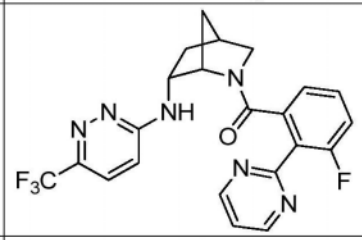
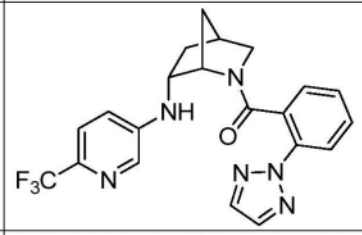
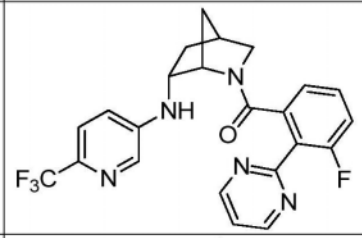
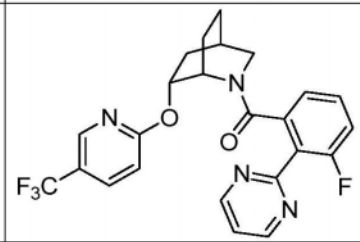
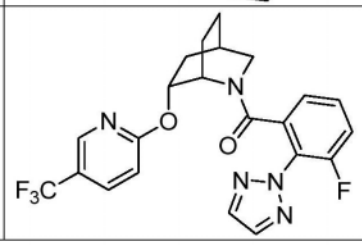
[2189]

230		4	4	470	(2-(嘧啶-2-基)苯基)((1S,4S,6R)-6-((5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮
231		9	12	1300	(2-(5-氟嘧啶-2-基)苯基)((1S,4S,6R)-6-((5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮
232		24	25	1352	(2-氟-6-(噁唑-2-基)苯基)((1S,4S,6R)-6-((5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮
233		280		1100	(3-乙氧基-6-甲基吡啶-2-基)((1S,4S,6R)-6-((5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮
234		17	12	827	((1S,4S,6R)-6-((5-氯嘧啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)(3-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)甲酮
235		36	41	1300	((1S,4S,6R)-6-((5-氯嘧啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)(5-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)甲酮
236		10	9	1020	((1S,4S,6R)-6-((5-氯嘧啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)(3-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)甲酮

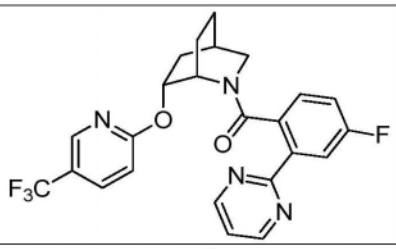
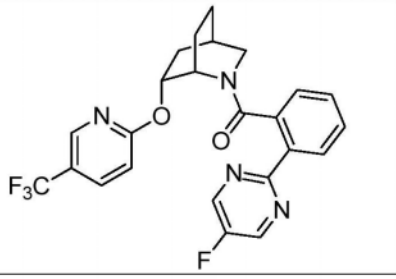
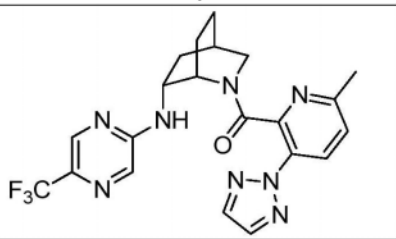
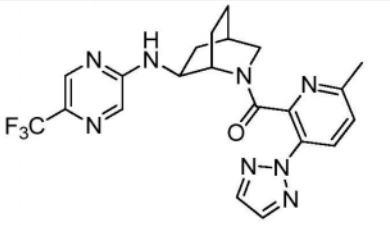
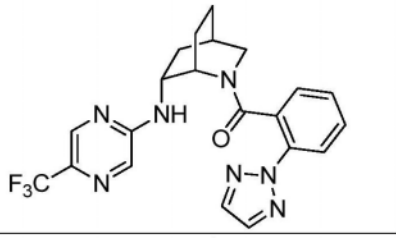
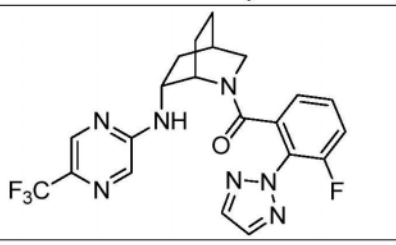
[2190]

237		32	13	1900	((1S,4S,6R)-6-((5-氯嘧啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)(4-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)甲酮
238		20	8	991	((1S,4S,6R)-6-((5-氯嘧啶-2-基)(甲基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)(5-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)甲酮
239		23	41	726	((1S,4S,6R)-6-((5-氯嘧啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)(2-氟-6-(嘧啶-2-基)苯基)甲酮
240		17	12	831	((1S,4S,6R)-6-((5-氯嘧啶-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)(2-(嘧啶-2-基)苯基)甲酮
241		21	12	971	((1S,4S,6R)-6-((5-氯嘧啶-2-基)(甲基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)(2-(5-氟嘧啶-2-基)苯基)甲酮
242		89	113	2100	(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((1S,4S,6R)-6-((6-(三氟甲基)哒嗪-3-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮

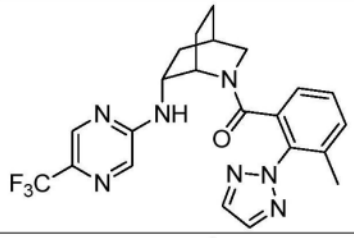
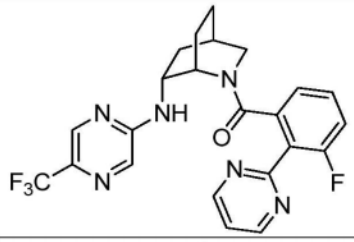
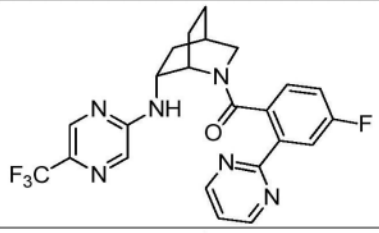
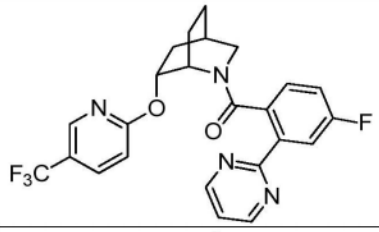
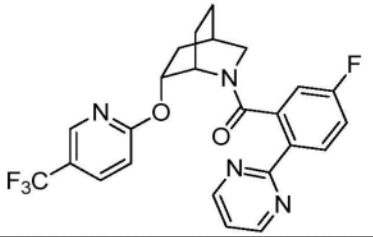
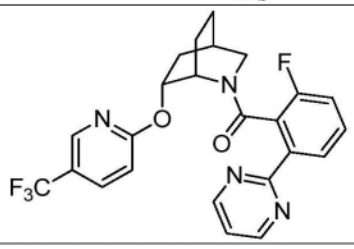
[2191]

243		112	131	1800	(6-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)((1S,4S,6R)-6-((6-(三氟甲基)哒嗪-3-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮
244		114	143	1700	(6-甲基-3-(嘧啶-2-基)吡啶-2-基)((1S,4S,6R)-6-((6-(三氟甲基)哒嗪-3-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮
245		65	53	4300	(3-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)((1S,4S,6R)-6-((6-(三氟甲基)哒嗪-3-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮
246		194	155	843	(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((1S,4S,6R)-6-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮
247		26	31	939	(3-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)((1S,4S,6R)-6-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮
248		11	14	467	(R/S)-(3-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)(6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮
249		8	15	758	(R/S)-(3-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)(6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮

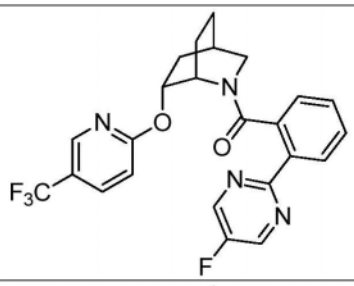
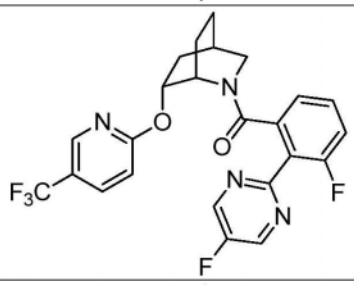
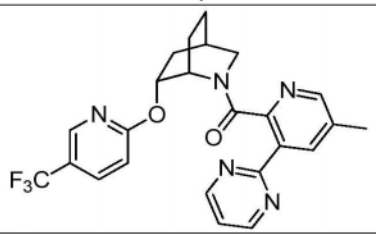
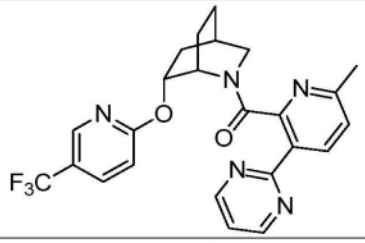
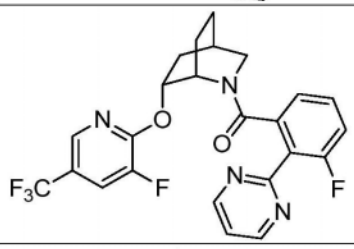
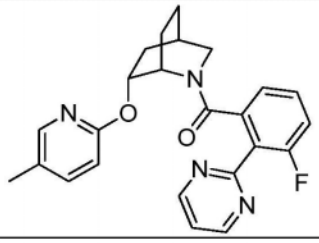
[2192]

250		22	24	1800	(R/S)-(4-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)(6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮
251		18	11	760	(R/S)- (2-(5-氟嘧啶-2-基)苯基)(6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮
252		13	14	312	(R/S)-(6-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)-6-((5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮
253		>10000		>10000	(R/S)-(6-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)((1S,4R,6S)-6-((5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮
254		12	10	307	(R/S)-(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)(6-((5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮
255		12	11	1000	(R/S)- (3-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)(6-((5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮

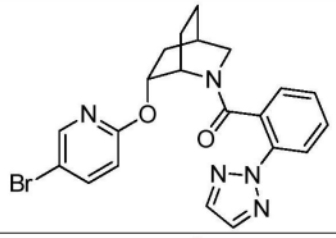
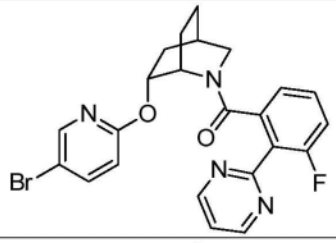
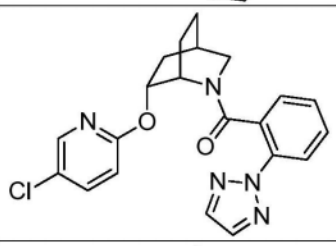
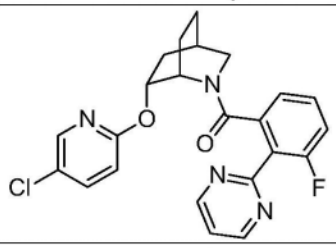
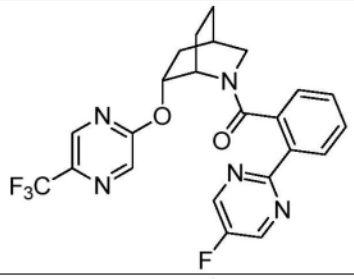
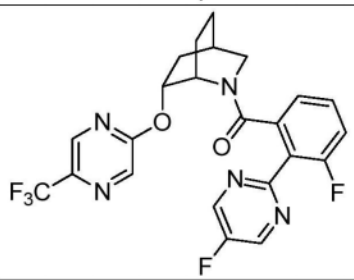
[2193]

256		20	10	348	(R/S)- (3-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)(6-((5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮
257		21	24	741	(R/S)- (3-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)(6-((5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮
258		26	17	2600	(R/S)- (4-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)(6-((5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮
259		16	19	865	(4-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮
260		11	10	294	(5-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮
261		21	9	400	(2-氟-6-(嘧啶-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮

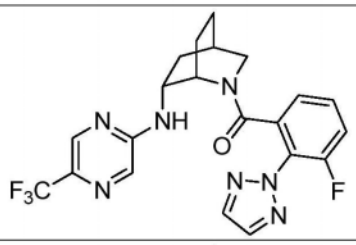
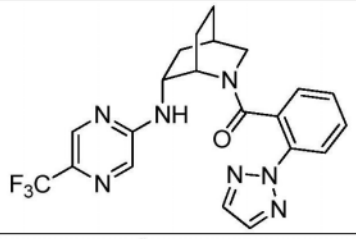
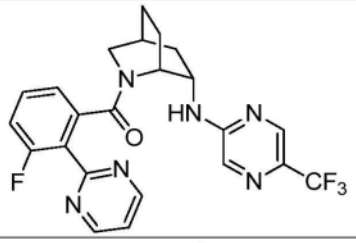
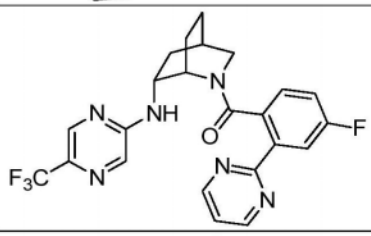
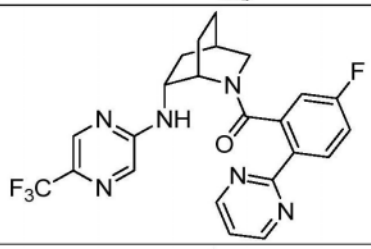
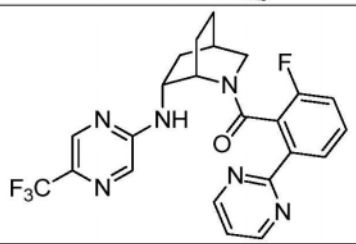
[2194]

262		10	10	550	(2-(5-氟嘧啶-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮
263		11	9	1100	(3-氟-2-(5-氟嘧啶-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮
264		10	16	>10000	(5-甲基-3-(嘧啶-2-基)吡啶-2-基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮
265		14	19	306	(6-甲基-3-(嘧啶-2-基)吡啶-2-基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮
266		11	11	654	(3-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((3-氟-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮
267		26	19	1100	(3-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((5-甲基吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮

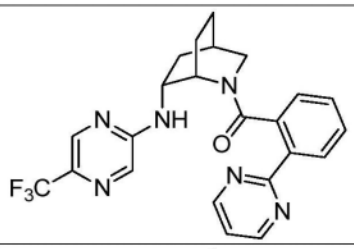
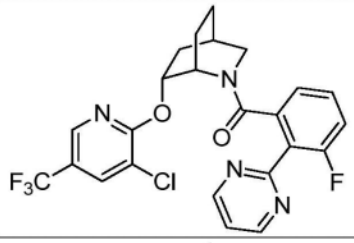
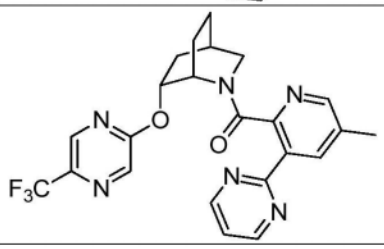
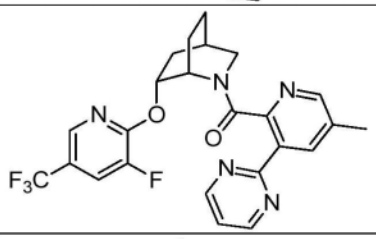
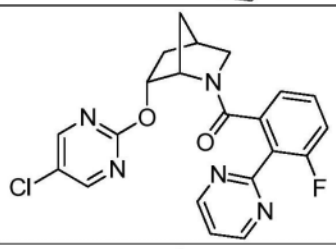
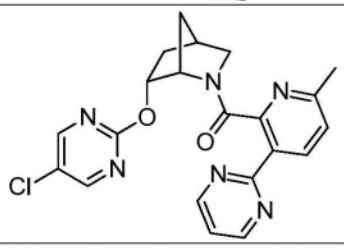
[2195]

268		5	4	200	(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((5-溴吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮
269		4	5	363	((1S,4R,6R)-6-((5-溴吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)(3-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)甲酮
270		4	3	200	(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((5-氯吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮
271		7	8	452	((1S,4R,6R)-6-((5-氯吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)(3-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)甲酮
272		23	11	1400	(2-(5-氟嘧啶-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮
273		44	16	3800	(3-氟-2-(5-氟嘧啶-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮

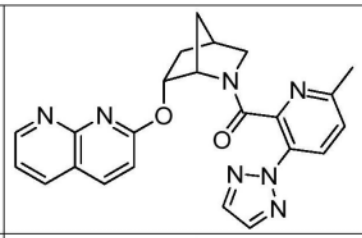
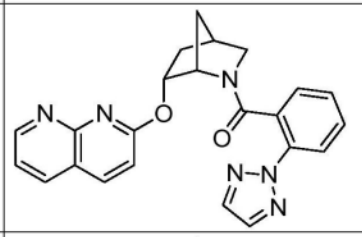
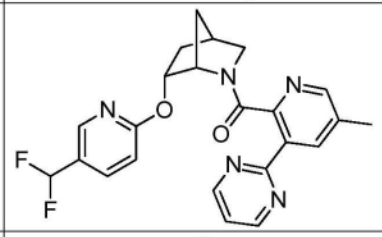
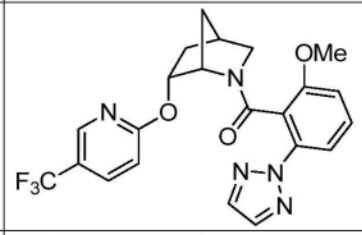
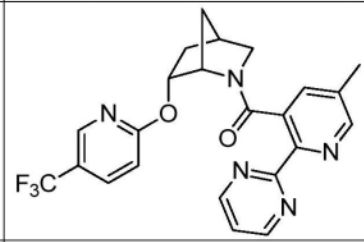
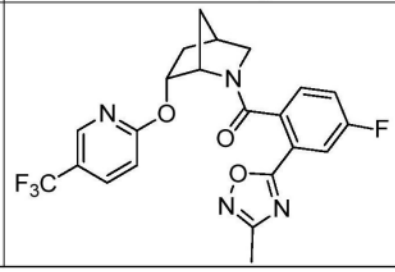
[2196]

274		11	8	534	(3-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮
275		8	5	175	(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮
276		2700		>10000	(3-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)((1R,4S,6S)-6-((5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮
277		17	15	998	(4-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮
278		14	7	243	(5-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮
279		11	13	177	(2-氟-6-(嘧啶-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮

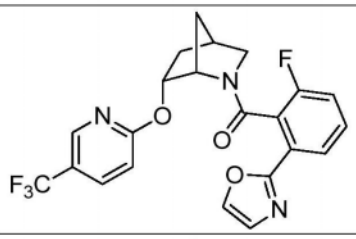
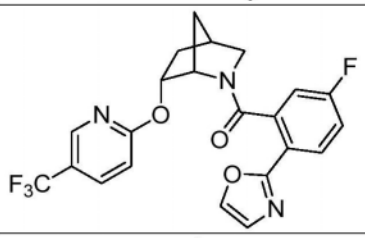
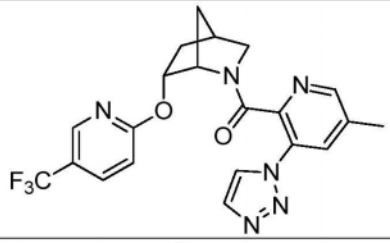
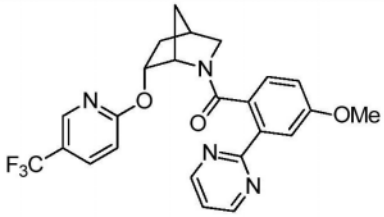
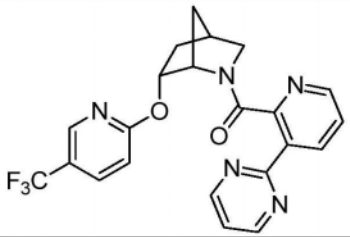
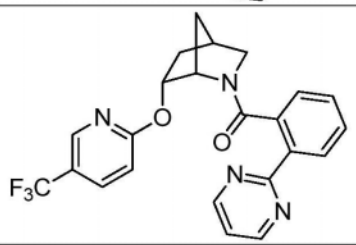
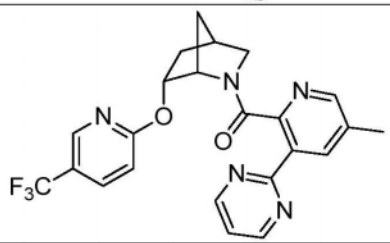
[2197]

280		7	4	189	(2-(嘧啶-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)氨基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮
281		5	19	336	((1S,4R,6R)-6-((3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)(3-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)甲酮
282		81	65	>10000	(5-甲基-3-(嘧啶-2-基)吡啶-2-基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)甲酮
283		21	27	>10000	((1S,4R,6R)-6-((3-氟-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛-2-基)(5-甲基-3-(嘧啶-2-基)吡啶-2-基)甲酮
284		45	47	5600	((1S,4R,6R)-6-((5-氯嘧啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)(3-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)甲酮
285		117	215	6000	((1S,4R,6R)-6-((5-氯嘧啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)(6-甲基-3-(嘧啶-2-基)吡啶-2-基)甲酮

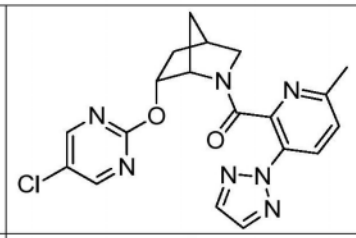
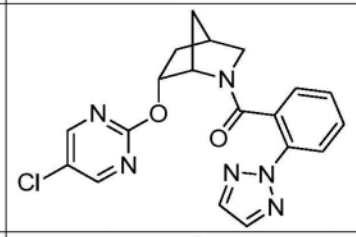
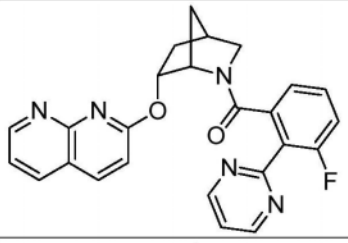
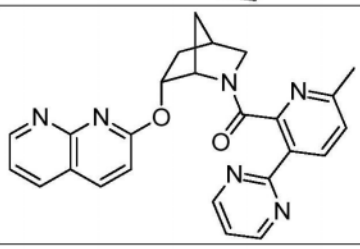
[2198]

286		822		3100	((1S,4R,6R)-6-((1,8-萘啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)(6-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)甲酮
287		155	226	2700	((1S,4R,6R)-6-((1,8-萘啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)甲酮
288		29	39	5100	((1S,4R,6R)-6-((5-(二氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)(5-甲基-3-(嘧啶-2-基)吡啶-2-基)甲酮
289		14	24	207	(2-甲氧基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮
290		97	188	>10000	(5-甲基-2-(嘧啶-2-基)吡啶-3-基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮
291		43	82	4200	(4-氟-2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮

[2199]

292		19	40	673	(2-氟-6-(噁唑-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮
293		16	26	535	(5-氟-2-(噁唑-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮
294		166	580	1400	(5-甲基-3-(1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-2-基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮
295		19	34	5800	(4-甲氧基-2-(嘧啶-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮
296		8	14	474	(3-(嘧啶-2-基)吡啶-2-基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮
297		10	10	606	(2-(嘧啶-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮
298		24	29	>10000	(5-甲基-3-(嘧啶-2-基)吡啶-2-基)((1S,4R,6R)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮

[2200]

299					((1S,4R,6R)-6-((5-氯嘧啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)(6-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)甲酮
300		92	112	3700	(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((1S,4R,6R)-6-((5-氯嘧啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮
301					((1S,4R,6R)-6-((1,8-萘啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)(3-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)甲酮
302					((1S,4R,6R)-6-((1,8-萘啶-2-基)氧基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)(6-甲基-3-(嘧啶-2-基)吡啶-2-基)甲酮

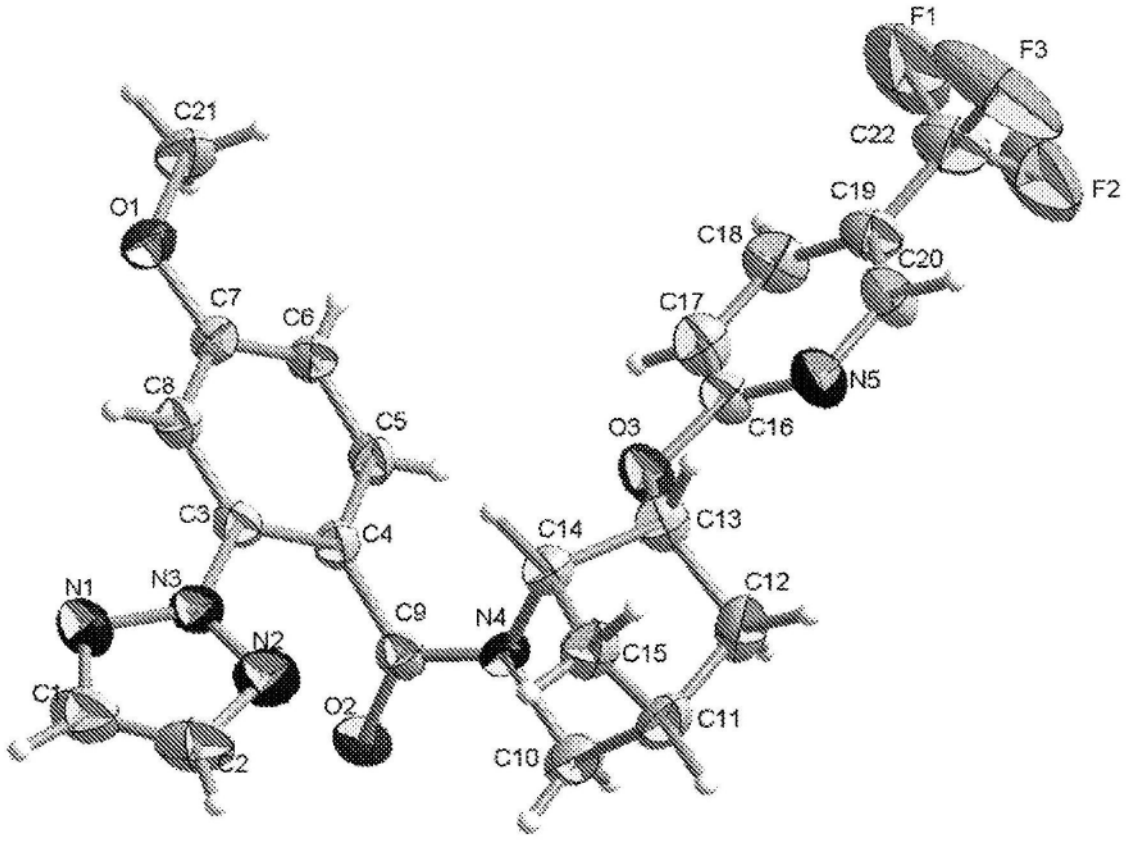

F1
F3
C21
C22
F2
O1
C19
C18
C20
C7
C6
C17
C8
N5
C5
O3
C16
C3
C4
C14
C13
N1
N3
C12
C9
N4
N2
C15
C1
O2
C11
C2
C10

图1

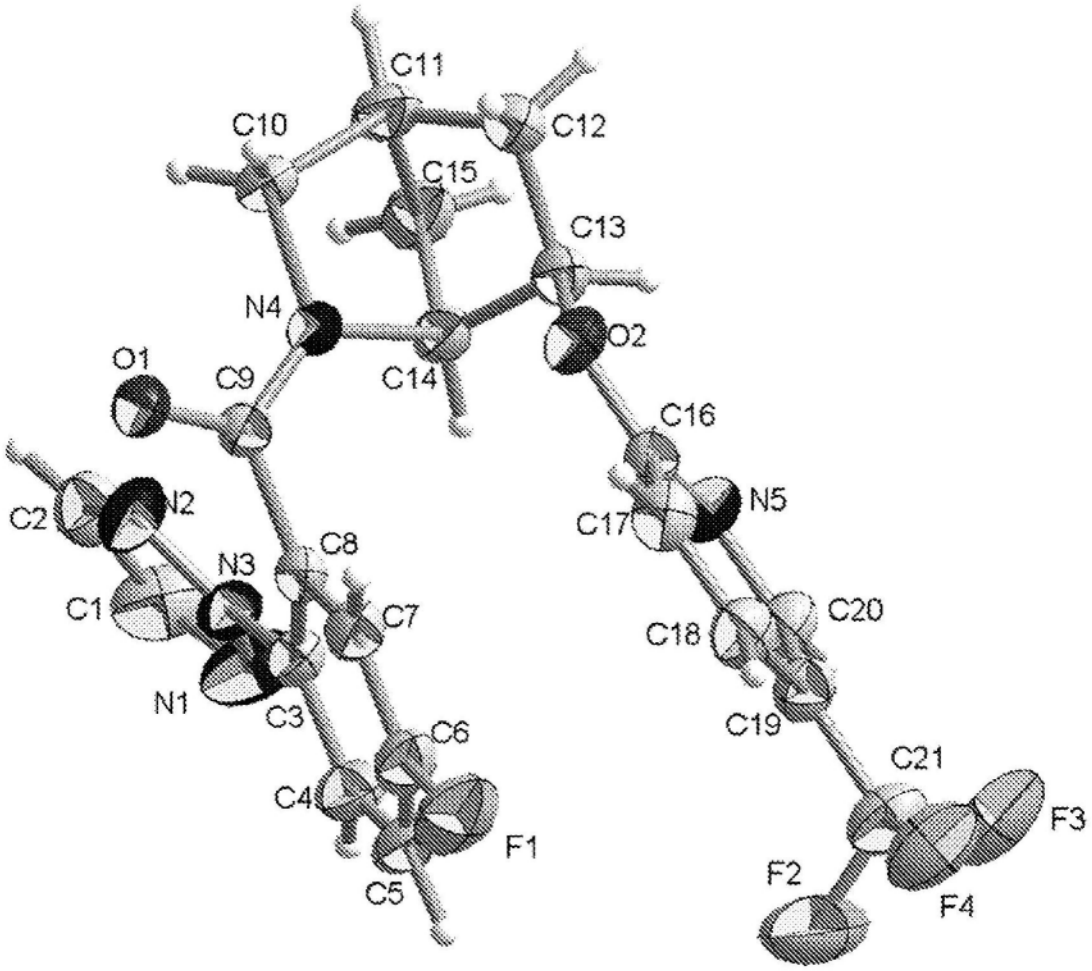

C11
C10
C12
C15
C13
N4
O2
O1
C9
C14
C16
N2
C2
N5
C17
C8
N3
C1
C7
C18
C20
N1
C3
C6
C19
C21
C4
F3
F1
F2
C5
F4

图2