



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 117924208 A

(43) 申请公布日 2024. 04. 26

(21) 申请号 202311746636.6

(22) 申请日 2019.01.18

(30) 优先权数据

62/619,643 2018.01.19 US

62/745,724 2018.10.15 US

(62) 分案原申请数据

201980009128.5 2019.01.18

(71) 申请人 赛特凯恩蒂克公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 C·庄 B·P·摩根 M·范德瓦尔

W·王 L·W·阿什克拉夫特

(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

11105

专利代理师 许斐斐

(51) Int.Cl.

C07D 271/06 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

C07D 231/14 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 413/04 (2006.01)

C07D 413/12 (2006.01)

C07D 417/12 (2006.01)

C07D 261/08 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

C07D 491/048 (2006.01)

C07D 403/12 (2006.01)

A61P 9/04 (2006.01)

A61P 9/10 (2006.01)

A61K 31/4245 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61K 31/501 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61K 31/433 (2006.01)

A61K 31/427 (2006.01)

A61K 31/497 (2006.01)

A61K 31/415 (2006.01)

A61K 31/5377 (2006.01)

A61K 31/454 (2006.01)

A61K 31/42 (2006.01)

A61K 31/496 (2006.01)

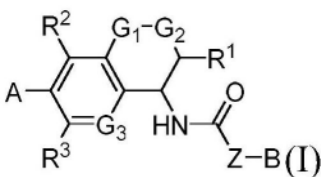
权利要求书2页 说明书259页

(54) 发明名称

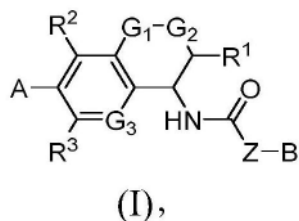
作为心肌节抑制剂的二氢苯并呋喃和茛菪类
似物

(57) 摘要

本发明提供式(I)化合物,或其药学上可接受的盐,其中A、Z、B、R¹、R²、R³、G₁、G₂及G₃如本文所定义。还提供包含式(I)化合物或其药学上可接受的盐的药学上可接受的组合物。还提供使用式(I)化合物或其药学上可接受的盐用于通过心肌节抑制治疗心脏病的方法。



1. 一种式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐,



其中:

G_1 是 $-\text{CR}^4\text{R}^5-$ 或 $-\text{O}-$;

G_2 是键或 $-\text{CR}^6\text{R}^7-$;

G_3 是 $-\text{CR}^8-$ 或 $-\text{N}-$;

R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 及 R^8 各自独立地是 H 、 C_1 - C_6 烷基、卤素或羟基;

R^2 是 H 、 C_2 - C_6 烷基、卤素或羟基;

Z 选自由以下组成的组: 键、 C_1 - C_6 烷基、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^9)-$ 、 $-\text{R}^x\text{O}-$ 、 $-\text{OR}^y-$ 及 $-\text{R}^z\text{S}-$;

R^9 是 H 、 C_1 - C_6 烷基或环烷基;

A 选自由以下组成的组: 经取代的 C_2 炔基、未经取代的 C_2 炔基、经取代的苯基、未经取代的苯基及包含至少一个环 N 原子的 5 元或 6 元杂芳基, 其中该 5 元或 6 元杂芳基未经取代或经一或多个 R^{10} 取代基取代;

每一 R^{10} 独立地选自由以下组成的组: 经取代或未经取代的 C_1 - C_6 烷基、经取代或未经取代的 C_2 - C_6 烯基、经取代或未经取代的 C_2 - C_6 炔基、经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环烷基及 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$;

B 选自由以下组成的组: H 、 C_1 - C_6 烷基、环烷基、芳基、杂环烷基及杂芳基, 其中 B 的该 C_1 - C_6 烷基、该环烷基、该芳基、该杂环烷基或该杂芳基未经取代或经一或多个 R^{11} 取代基取代;

每一 R^{11} 独立地选自由以下组成的组: 经取代或未经取代的杂环烷基、经取代或未经取代的杂芳基、经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的芳基、未经取代的 C_1 - C_6 烷基、经一或多个 R^{12} 取代基取代的 C_1 - C_6 烷基、经取代或未经取代的 C_2 - C_6 烯基、经取代或未经取代的 C_2 - C_6 炔基、卤素、 $-\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^c$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^d$ 、氧代及 $-\text{NR}^e\text{R}^f$;

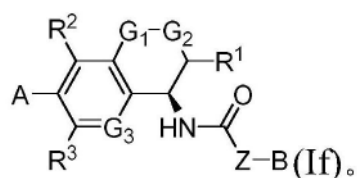
每一 R^{12} 独立地选自由以下组成的组: 卤素、 $-\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^g$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^h$ 及 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^i\text{R}^j$;

每一 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^f 、 R^g 、 R^h 、 R^i 及 R^j 独立地是 H 或 C_1 - C_6 烷基; 且

R^x 、 R^y 及 R^z 各自是 C_1 - C_6 烷基,

其中当 A 是未经取代的苯基或 5-三氟甲基-1,2,4-噁二唑基时, $-\text{Z}-\text{B}$ 部分不是 $-\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ 或 1-乙基-3-羟基-1,5-二氢-2H-吡咯-2-酮基。

2. 如权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中该式 (I) 化合物是式 (If) 化合物:



3. 如权利要求 1 或 2 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 及 R^8 各自是 H 。

4. 如权利要求1至3中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其中 G_1 是 $-\text{CR}^4\text{R}^5-$ 。
5. 如权利要求1至4中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其中 G_1 是 $-\text{CH}_2-$ 。
6. 如权利要求1至3中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其中 G_1 是 $-\text{O}-$ 。
7. 如权利要求1至6中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其中 G_2 是键。
8. 如权利要求1至6中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其中 G_2 是 $-\text{CR}^6\text{R}^7-$ 。
9. 如权利要求1至6中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其中 G_2 是 $-\text{CH}_2-$ 。
10. 如权利要求1至9中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其中 G_3 是 $-\text{CR}^8-$ 。

作为心肌节抑制剂的二氢苯并呋喃和茛类似物

[0001] 本申请是中国发明专利申请(申请日:2019年1月18日;申请号:201980009128.5(国际申请号:PCT/US2019/014344);发明名称:作为心肌节抑制剂的二氢苯并呋喃和茛类似物)的分案申请。

[0002] 相关申请的交叉参考

[0003] 本申请要求于2018年1月19日提交的题为“CARDIAC SARCOMERE INHIBITORS(心肌节抑制剂)”的美国临时申请62/

[0004] 619,643和于2018年10月15日提交的题为“CARDIAC SARCOMERE INHIBITORS(心肌节抑制剂)”的美国临时申请62/745,724的优先权,为了所有目的,通过引用将其全文引用作为参考。

技术领域

[0005] 本文提供杂环化合物、包含所述化合物的药物组合物及利用所述化合物治疗各种心脏疾病及病状的方法。

背景技术

[0006] 本公开是关于选择性地调节心肌节的某些化学实体,且具体而言是关于用于治疗各种心脏疾病及病状的某些化学实体、药物组合物及方法。

[0007] 心肌节是由调控心肌功能的收缩及结构蛋白网络构成。心肌节的组分呈现用于治疗各种心脏疾病及病状的靶标,这些靶标(例如)通过增加收缩性或促进完全松弛来分别调节收缩及舒张功能。心肌收缩的力量及速度是器官功能的主要决定因素且受肌动蛋白与肌凝蛋白的周期性相互作用调节。肌动蛋白及肌凝蛋白结合的调控由肌丝调控蛋白网络及细胞内 Ca^{2+} 水平决定。肌钙蛋白复合物及原肌凝蛋白是细丝蛋白,其管控肌动蛋白结合位点的可获得性,且必需及调控性轻链及肌凝蛋白结合蛋白C调节肌凝蛋白的位置及机械性质。

[0008] 心肌节的异常已鉴别为多种心脏疾病及病状(诸如肥厚性心肌病变(HCM)及射血分数保留型心力衰竭(HFpEF))的驱动原因。肌节蛋白质中的突变通过使心肌‘过度’或‘过低’收缩而引起疾病。可使用心肌节调节剂来重新平衡收缩性且使疾病过程停止或逆转。

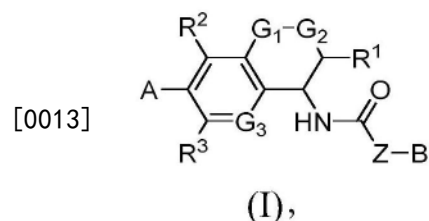
[0009] 当前靶向心肌节的药物(诸如强心药(增加心脏收缩能力的药物))对心脏组织的选择性较差,此导致公认的限制其使用的不良效应。这些不良效应包括由能量消耗速率增加所引起的细胞损害、松弛异常的恶化及可因变力性刺激心肌中胞质 Ca^{++} 及环AMP浓度增加所致的潜在致心率失常性副作用。鉴于当前药物的局限性,需要新的方法来改善HCM及HFpEF的心脏功能。

[0010] 仍亟需利用新的作用机制且在症状缓解、安全性及患者死亡率方面短期及长期具有更佳结果的药物。相对于当前剂具有改善的治疗指数的新药物将提供达成这些临床结果的手段。已将针对心肌节(例如,通过靶向心肌凝蛋白)的药物的选择性鉴别为达成此改善治疗指数的重要手段。本公开提供所述药物(具体而言心肌节抑制剂)及其使用方法。这些剂是心肌凝蛋白的选择性抑制抑制剂,其对平滑肌肌凝蛋白具有极少效应至无效应。这些

化合物的益处包括治疗指数更宽、对心脏松弛的影响较小、药物动力学更佳及安全性更佳。
 [0011] 本公开提供用于治疗心力衰竭(包括HCM及HFpEF)的化学实体、药物组合物及方法。这些组合物是心肌节的抑制剂,例如心肌凝蛋白的抑制剂。

发明内容

[0012] 在一方面中,提供式(I)化合物或其药学上可接受的盐:



[0014] 其中:

[0015] G_1 是 $-CR^4R^5-$ 或 $-O-$;

[0016] G_2 是键或 $-CR^6R^7-$;

[0017] G_3 是 $-CR^8-$ 或 $-N-$;

[0018] R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 及 R^8 各自独立地是H、 C_1-C_6 烷基、卤素或羟基;

[0019] R^2 是H、 C_2-C_6 烷基、卤素或羟基;

[0020] Z选自以下组成的组:键、 C_1-C_6 烷基、 $-O-$ 、 $-N(R^9)-$ 、 $-R^xO-$ 、 $-OR^y-$ 及 $-R^zS-$;

[0021] R^9 是H、 C_1-C_6 烷基或环烷基;

[0022] A选自以下组成的组:经取代的 C_2 炔基、未经取代的 C_2 炔基、经取代的苯基、未经取代的苯基及包含至少一个环N原子的5元或6元杂芳基,其中该5元或6元杂芳基未经取代或经一或多个 R^{10} 取代基取代;

[0023] 每一 R^{10} 独立地选自以下组成的组:经取代或未经取代的 C_1-C_6 烷基、经取代或未经取代的 C_2-C_6 烯基、经取代或未经取代的 C_2-C_6 炔基、经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环烷基及 $-C(O)OR^a$;

[0024] B选自以下组成的组:H、 C_1-C_6 烷基、环烷基、芳基、杂环烷基及杂芳基,其中B的该 C_1-C_6 烷基、该环烷基、该芳基、该杂环烷基或该杂芳基未经取代或经一或多个 R^{11} 取代基取代;

[0025] 每一 R^{11} 独立地选自以下组成的组:经取代或未经取代的杂环烷基、经取代或未经取代的杂芳基、经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的芳基、未经取代的 C_1-C_6 烷基、经一或多个 R^{12} 取代基取代的 C_1-C_6 烷基、经取代或未经取代的 C_2-C_6 烯基、经取代或未经取代的 C_2-C_6 炔基、卤素、 $-OR^b$ 、 $-C(O)R^c$ 、 $-C(O)OR^d$ 、氧代及 $-NR^eR^f$;

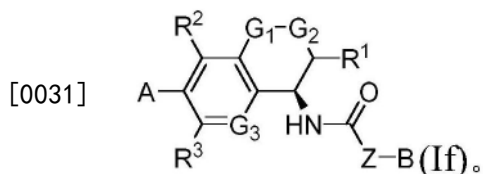
[0026] 每一 R^{12} 独立地选自以下组成的组:卤素、 $-OR^b$ 、 $-C(O)R^g$ 、 $-C(O)OR^h$ 及 $-C(O)NR^iR^j$;

[0027] 每一 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^f 、 R^g 、 R^h 、 R^i 及 R^j 独立地是H或 C_1-C_6 烷基;且

[0028] R^x 、 R^y 及 R^z 各自是 C_1-C_6 烷基,

[0029] 其中当A是未经取代的苯基或5-三氟甲基-1,2,4-噁二唑基时,-Z-B部分不是 $-OC(CH_3)_3$ 或1-乙基-3-羟基-1,5-二氢-2H-吡咯-2-酮基。

[0030] 在一些实施方案中,式(I)化合物是式(If)化合物:



[0032] 在式(I)或其任一变化形式、诸如式(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ii)、(Ij)或(Ik)或其药学上可接受的盐的一些实施方案中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 及 R^8 各自是H。

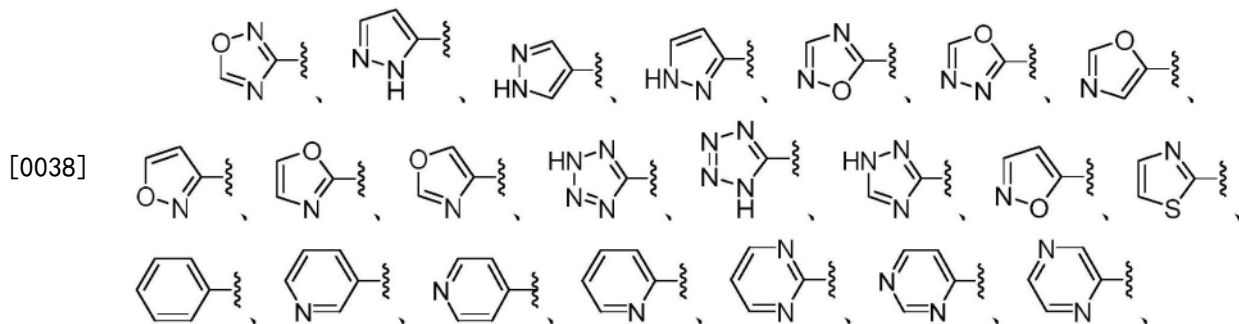
[0033] 在式(I)或其任一变化形式的一些实施方案中, G_1 是 $-CR^4R^5-$ 。在一些实施方案中, G_1 是 $-CH_2-$ 。在其他实施方案中, G_1 是 $-O-$ 。在一些实施方案中, G_2 是键。在一些实施方案中, G_2 是 $-CR^6R^7-$ 。在其他实施方案中, G_2 是 $-CH_2-$ 。在一些实施方案中, G_3 是 $-CR^8-$ 。在某些实施方案中, G_3 是 $-CH-$ 。在一些实施方案中, G_3 是 $-N-$ 。

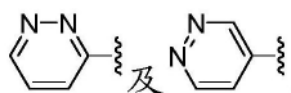
[0034] 在式(I)或其任一变化形式的一些实施方案中, R^1 、 R^2 及 R^3 各自是H。在一些实施方案中,Z是键。在一些实施方案中,Z是 $-O-$ 。在其他实施方案中,Z是 $-N(R^9)-$ 。

[0035] 在式(I)或其任一变化形式的一些实施方案中,A选自由以下组成的组:经取代的 C_2 炔基、未经取代的 C_2 炔基、经取代的苯基、未经取代的苯基及包含至少一个环N原子的5元或6元杂芳基,其中该5元或6元杂芳基未经取代或经一或多个 R^{10} 取代基取代;其中每一 R^{10} 独立地选自由以下组成的组:经取代或未经取代的 C_1-C_6 烷基、经取代或未经取代的 C_2-C_6 烯基、经取代或未经取代的 C_2-C_6 炔基、经取代或未经取代的 C_3-C_8 环烷基、经取代或未经取代的3元至12元杂环烷基及 $-C(O)OR^a$ 。在一些实施方案中,每一 R^{10} 独立地选自由以下组成的组:经取代或未经取代的 C_1-C_6 烷基、经取代或未经取代的 C_2-C_6 烯基、经取代或未经取代的 C_2-C_6 炔基、经取代或未经取代的 C_3-C_8 环烷基、经取代或未经取代的5元至6元杂环烷基及 $-C(O)OR^a$ 。

[0036] 在式(I)或其任一变化形式的一些实施方案中,A选自由以下组成的组:经取代的苯基、未经取代的苯基及包含至少一个环N原子的5元或6元杂芳基,其中该5元或6元杂芳基未经取代或经一或多个 R^{10} 取代基取代。在一些实施方案中,A选自由以下组成的组:苯基、吡唑基、噁唑基、噁二唑基、异噁唑基、四唑基、三唑基、噻唑基、嘧啶基、吡啶基、吡嗪基及哒嗪基,其各自未经取代或经一或多个 R^{10} 取代基取代。在式(I)或其任一变化形式或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,A是噁二唑基或异噁唑基,其各自未经取代或经一或多个 R^{10} 取代基取代。

[0037] 在式(I)或其任一变化形式的一些实施方案中,A选自由以下组成的组:



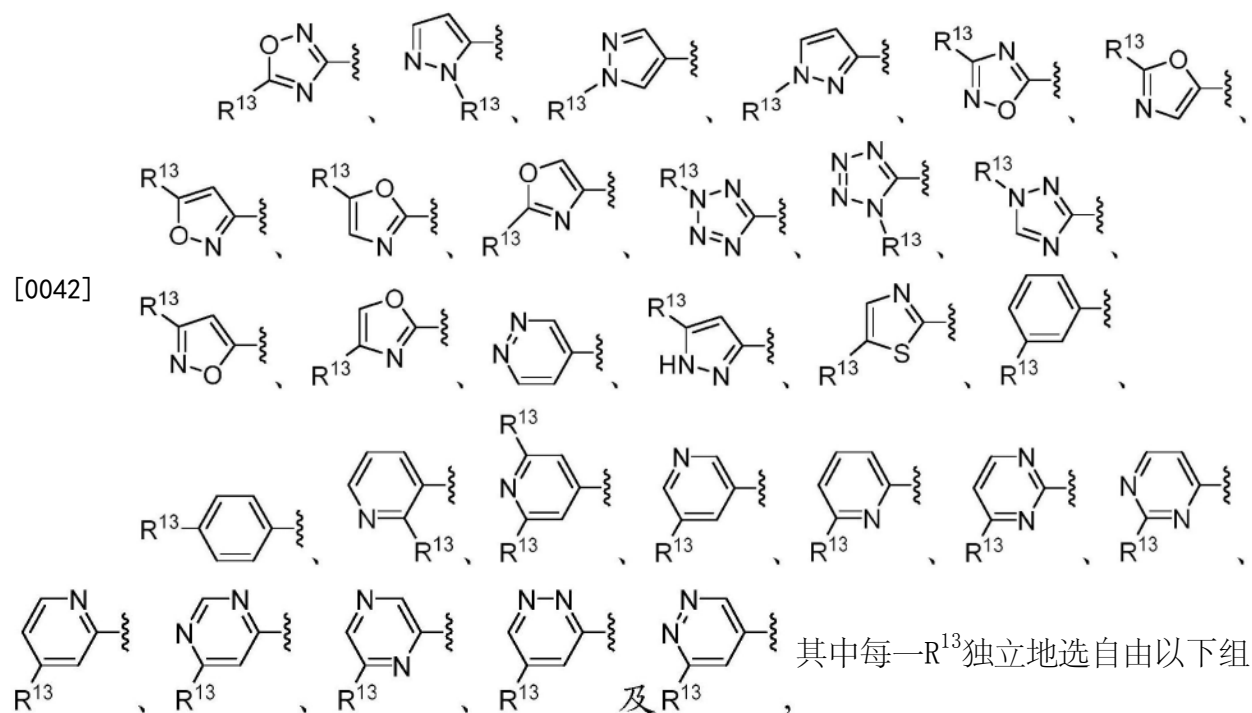
 其各自未经取代或经一或多个 R^{10} 取代基取代。在一些实施方案中, R^{10}

的每一 C_1 - C_6 烷基、环烷基或杂环烷基独立地未经取代或经一或多个独立地选自 $-OR^k$ 及 $-OC(O)R^m$ 组成的组的取代基取代,其中 R^k 及 R^m 各自独立地是H或 C_1 - C_6 烷基。在一些实施方案中,每一 R^{10} 独立地选自以下组成的组: $-C(O)OCH_3$ 、甲基、乙基、异丙基、二氟甲基、环丙基、环丁基及氧杂环丁基,其中 R^{10} 的每一甲基、乙基及异丙基独立地未经取代或经一或多个独立地选自 $-OCH_3$ 、 $-OH$ 及 $-OC(O)CH_3$ 组成的组的取代基取代。

[0039] 在式(I)或其任一变化形式的一些实施方案中,A是噁二唑基,其未经取代或经一个选自以下组成的组的取代基取代:甲基、经 $-OCH_3$ 、 $-OH$ 或 $-OC(O)CH_3$ 取代的甲基、乙基、经 $-OCH_3$ 、 $-OH$ 或 $-OC(O)CH_3$ 取代的乙基、异丙基、经 $-OCH_3$ 、 $-OH$ 或 $-OC(O)CH_3$ 取代的异丙基、二氟甲基、环丙基、环丁基、氧杂环丁基及 $-C(O)OCH_3$ 。在一些实施方案中,A是噁二唑基,其未经取代或经一个选自以下组成的组的取代基取代:甲基、乙基、异丙基、二氟甲基、环丙基及环丁基。

[0040] 在式(I)或其任一变化形式的一些实施方案中,A是异噁唑基,其未经取代或经一或多个选自甲基、乙基及二氟甲基组成的组的取代基取代。在一些实施方案中,A是异噁唑基,其未经取代或经一个选自甲基、乙基及二氟甲基组成的组的取代基取代。

[0041] 在式(I)或其任一变化形式的一些实施方案中,A选自以下组成的组:



H、经取代或未经取代的 C_1 - C_6 烷基、经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环烷基及 $-C(O)OR^a$;且 R^a 是H或 C_1 - C_6 烷基。在一些实施方案中,每一 R^{13} 独立地选自以下组成的组:H、 $-C(O)OCH_3$ 、甲基、乙基、异丙基、二氟甲基、环丙基、环丁基及氧杂环丁基,其中 R^{13} 的每一甲基、乙基及异丙基独立地未经取代或经一或多个独立地选自 $-OCH_3$ 、 $-OH$ 及 $-OC(O)CH$ 组成的组的取代基取代。

[0043] 在式(I)或其任一变化形式的一些实施方案中,B选自以下组成的组:H、 C_1 - C_6 烷

基、环烷基、芳基、杂环烷基及杂芳基,其中B的该C₁-C₆烷基、该环烷基、该芳基、该杂环烷基或该杂芳基未经取代或经一或多个R¹¹取代基取代;每一R¹¹独立地选自由以下组成的组:杂环烷基、杂芳基、环烷基、芳基、C₁-C₆烷基、卤素、氟烷基、-OR^b、-C(O)R^c、-C(O)OR^d、氧代及-NR^eR^f,其中R¹¹的每一杂环烷基及杂芳基未经取代或经一或多个选自由以下组成的组的取代基取代:C₁-C₆烷基、-C(O)Rⁿ、-C(O)OR^p及-C(O)NR^qR^r;且每一R^b、R^c、R^d、R^e、R^f、Rⁿ、R^p、R^q及R^r独立地是H或C₁-C₆烷基。在式(I)或其任一变化形式的一些实施方案中,B选自由以下组成的组:H、C₁-C₆烷基、C₃-C₈环烷基、C₆-C₁₂芳基、3元至12元杂环烷基及5元至10元杂芳基,其中B的该C₁-C₆烷基、该C₃-C₈环烷基、该C₆-C₁₂芳基、该3元至12元杂环烷基及该5元至10元杂芳基各自未经取代或经一或多个R¹¹取代基取代。在一些实施方案中,B未经取代或经一或多个R¹¹取代基取代;其中每一R¹¹独立地选自由以下组成的组:经取代或未经取代的3元至12元杂环烷基、经取代或未经取代的5元至10元杂芳基、经取代或未经取代的C₃-C₈环烷基、经取代或未经取代的C₆-C₁₂芳基、未经取代的C₁-C₆烷基、经一或多个R¹²取代基取代的C₁-C₆烷基、经取代或未经取代的C₂-C₆烯基、经取代或未经取代的C₂-C₆炔基、卤素、-OR^b、-C(O)R^c、-C(O)OR^d、氧代及-NR^eR^f。在一些实施方案中,B未经取代或经一或多个R¹¹取代基取代;其中每一R¹¹独立地选自由以下组成的组:3元至12元杂环烷基、5元至10元杂芳基、C₃-C₈环烷基、C₆-C₁₂芳基、C₁-C₆烷基、卤素、氟烷基、-OR^b、-C(O)R^c、-C(O)OR^d、氧代及-NR^eR^f,其中R¹¹的每一杂环烷基及杂芳基未经取代或经一或多个选自由以下组成的组的取代基取代:C₁-C₆烷基、-C(O)Rⁿ、-C(O)OR^p及-C(O)NR^qR^r;且每一R^b、R^c、R^d、R^e、R^f、Rⁿ、R^p、R^q及R^r独立地是H或C₁-C₆烷基。在一些实施方案中,R¹¹的每一杂环烷基或杂芳基包含1个、2个、3个、4个或5个选自由N、O及S组成的组的杂原子。在式(I)或其任一变化形式的一些实施方案中,B是未经取代或经一或多个R¹¹取代基取代的苯基。在一些实施方案中,B是未经取代或经一或多个R¹¹取代基取代的5元至6元杂环烷基。在其他实施方案中,B是未经取代或经一或多个R¹¹取代基取代的5元至6元杂芳基。

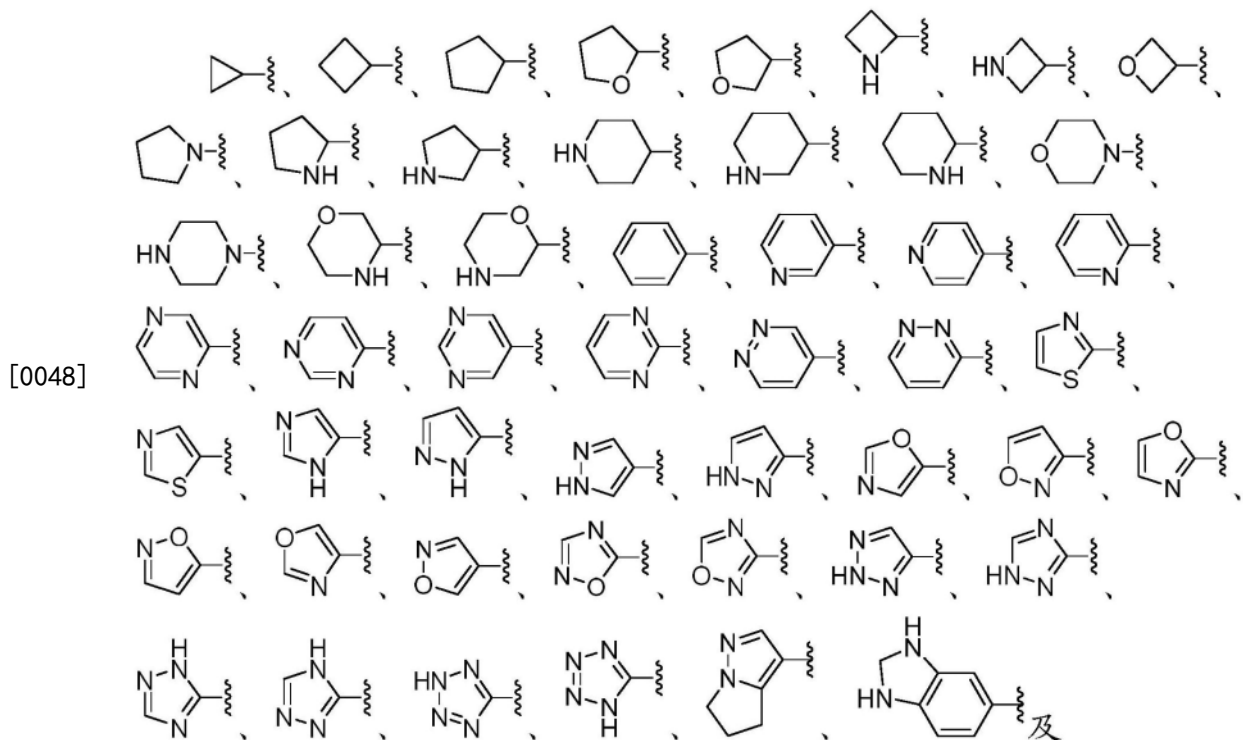
[0044] 在式(I)或其任一变化形式的一些实施方案中,B选自由以下组成的组:C₁-C₄烷基、C₃-C₅环烷基、6元至10元芳基(例如,6元至9元芳基)、含有至少一个环N或O原子的4元至6元杂环烷基、含有至少一个环N原子的5元或6元单环杂芳基及含有至少一个环N原子的8元或9元二环杂芳基,其各自经取代或未经取代。在一些实施方案中,B选自由以下组成的组:C₁-C₄烷基、C₃-C₅环烷基、6元至10元芳基(例如,6元至9元芳基)、包含至少一个环N或O原子的4元至6元杂环烷基、包含至少一个环N原子的5元或6元单环杂芳基或包含至少一个环N原子的8元或9元二环杂芳基,其各自未经取代或经一或多个R¹¹取代基取代;每一R¹¹独立地选自由以下组成的组:杂环烷基、杂芳基、环烷基、芳基、C₁-C₆烷基、卤素、氟烷基、-OR^b、-C(O)R^c、-C(O)OR^d、氧代及-NR^eR^f,其中R¹¹的每一杂环烷基及杂芳基未经取代或经一或多个选自由以下组成的组的取代基取代:C₁-C₆烷基、-C(O)Rⁿ、-C(O)OR^p及-C(O)NR^qR^r,且其中R¹¹的每一C₁-C₆烷基未经取代或经-OR^b取代;且每一R^b、R^c、R^d、R^e、R^f、Rⁿ、R^p、R^q及R^r独立地是H或C₁-C₆烷基。

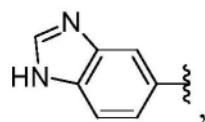
[0045] 在式(I)或其任一变化形式的一些实施方案中,B选自由以下组成的组:甲基、乙基、异丙基、异丁基、叔丁基、环丙基、环丁基、环戊基、苯基、二氢茛基、氮杂环丁基、氧杂环丁基、吡咯烷基、四氢呋喃基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、噻唑基、三唑基、咪唑基、吡唑基、四唑基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、吡嗪基、哒嗪基、嘧啶基、吡啶基、二氢茛基、吡咯并吡唑基及苯并咪唑基,其各自未经取代或经一或多个R¹¹取代基取代;每一R¹¹独立地选自由以下

组成的组：杂环烷基、杂芳基、环烷基、芳基、 C_1-C_6 烷基、卤素、氟烷基、 $-OR^b$ 、 $-C(O)R^c$ 、 $-C(O)OR^d$ 、氧代及 $-NR^eR^f$ ，其中 R^{11} 的每一杂环烷基及杂芳基未经取代或经一或多个选自以下组成的组的取代基取代： C_1-C_6 烷基、 $-C(O)R^n$ 、 $-C(O)OR^p$ 及 $-C(O)NR^qR^r$ ，且其中 R^{11} 的每一 C_1-C_6 烷基未经取代或经 $-OR^b$ 取代；且每一 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^f 、 R^n 、 R^p 、 R^q 及 R^r 独立地是H或 C_1-C_6 烷基。在一些实施方案中，每一 R^{11} 独立地选自以下组成的组：甲基、乙基、异丙基、环丙基、二氟甲基、三氟甲基、氧代、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)OtBu$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-Cl$ 、氧杂环丁基、噁二唑基及氮杂环丁基，其中 R^{11} 的每一噁二唑基及氮杂环丁基未经取代或经一或多个选自以下组成的组的取代基取代：乙基、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)OtBu$ 、 $-C(O)OCH_3$ 、 $-C(O)NHCH_3$ 、 $-C(O)NH_2$ 及 $-OCH_3$ ，且其中 R^{11} 的每一甲基、乙基及异丙基未经取代或经 $-OH$ 取代。

[0046] 在式(I)或其任一变化形式的一些实施方案中，B是甲基、吡唑基、噁唑基、四唑基、异噁唑基、噻唑基、咪唑基或吡啶基，其各自未经取代或经一或多个 R^{11} 取代基取代；每一 R^{11} 独立地选自以下组成的组：杂环烷基、杂芳基、卤素、 C_1-C_6 烷基、经一或两个 R^{12} 取代基取代的 C_1-C_6 烷基、环烷基、经一或两个 R^{12} 取代基取代的环烷基、氟烷基、 $-OR^b$ 、 $-C(O)R^c$ 、 $-C(O)OR^d$ 、氧代及 $-NR^eR^f$ ；每一 R^{12} 独立地选自以下组成的组：卤素、 $-OR^b$ 、 $-C(O)R^g$ 、 $-C(O)OR^h$ 及 $-C(O)NR^iR^j$ ；且每一 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 及 R^f 、 R^g 、 R^h 、 R^i 及 R^j 独立地是H或 C_1-C_6 烷基。在一些实施方案中，B是吡唑基、噁唑基、四唑基、异噁唑基、噻唑基、咪唑基或吡啶基，其各自未经取代或经一或多个 R^{11} 取代基取代；每一 R^{11} 独立地选自以下组成的组：杂环烷基、杂芳基、卤素、 C_1-C_6 烷基、经一或两个 R^{12} 取代基取代的 C_1-C_6 烷基、环烷基、经一或两个 R^{12} 取代基取代的环烷基、氟烷基、 $-OR^b$ 、氧代及 $-NR^eR^f$ ；每一 R^{12} 独立地选自以下组成的组：卤素、 $-OR^b$ 及 $-C(O)NR^iR^j$ ；且每一 R^b 、 R^e 、 R^f 、 R^i 及 R^j 独立地是H或 C_1-C_6 烷基。在一些实施方案中， R^b 是H。

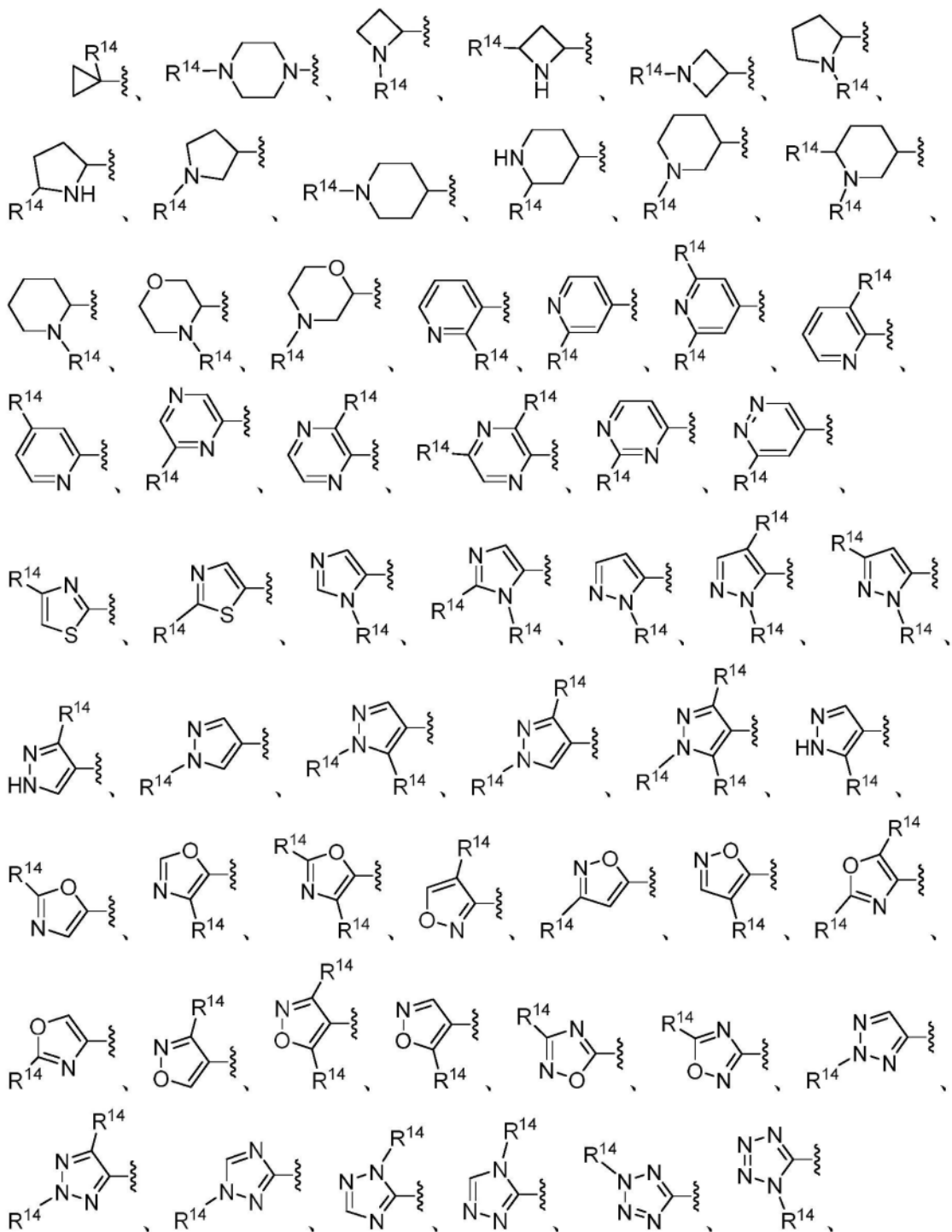
[0047] 在式(I)或其任一变化形式的一些实施方案中，B选自以下组成的组：

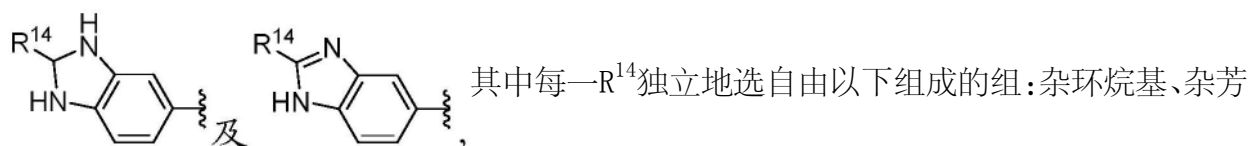




其各自未经取代或经一或多个 R^{11} 取代基取代；每一 R^{11} 独立地选自由以下组成的组：杂环烷基、杂芳基、卤素、 C_1 - C_6 烷基、经一或两个 R^{12} 取代基取代的 C_1 - C_6 烷基、环烷基、经一或两个 R^{12} 取代基取代的环烷基、氟烷基、 $-OR^b$ 、 $-C(O)R^c$ 、 $-C(O)OR^d$ 、氧代及 $-NR^eR^f$ ；每一 R^{12} 独立地选自由以下组成的组：卤素、 $-OR^b$ 、 $-C(O)R^g$ 、 $-C(O)OR^h$ 及 $-C(O)NR^iR^j$ ；且每一 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 及 R^f 、 R^g 、 R^h 、 R^i 及 R^j 独立地是H或 C_1 - C_6 烷基。

[0049] 在式(I)或其任一变化形式的一些实施方案中,B选自由以下组成的组:





[0051] 一些实施方案中提供选自由表1化合物组成的组的化合物或其药学上可接受的盐。

[0052] 一些方面中提供药物组合物，其含有式(I)化合物或其任一变化形式或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的赋形剂。

[0053] 一些方面中提供治疗有需要的受试者的心脏病的方法，该方法包括向该受试者给予式(I)化合物或其任一变化形式、或其药学上可接受的盐、或含有式(I)化合物或其任一变化形式的药物组合物。在一些实施方案中，心脏病是肥厚性心肌病变(HCM)。在一些实施方案中，HCM是阻塞性或非阻塞性的或是由肌节和/或非肌节突变引起。在一些实施方案中，心脏病是射血分数保留型心力衰竭(HFpEF)。在一些实施方案中，心脏病选自由以下组成的组：舒张功能障碍、原发性或继发性限制型心肌病变、心肌梗塞及心绞痛以及左心室流出道阻塞。在一些实施方案中，心脏病是高血压性心脏病、先天性心脏病、心脏缺血、冠状动脉性心脏病、糖尿病性心脏病、充血性心力衰竭、右心衰竭、心肾综合征或浸润性心肌病变。在一些实施方案中，心脏病是由于衰老所致心脏老化和/或舒张功能障碍的病状或与其有关的病状。在一些实施方案中，心脏病是左心室肥大和/或左心室向心性重塑的病状或与其有关的病状。

[0054] 其他方面中提供治疗有需要的受试者的与HCM相关的疾病或病状的方法，其中该方法涉及向该受试者给予式(I)化合物或其任一变化形式、或其药学上可接受的盐、或含有式(I)化合物或其任一变化形式的药物组合物。在一些实施方案中，该疾病或病状选自由以下组成的组：法布瑞氏病(Fabry's Disease)、达农病(Danon Disease)、线粒体心肌病变及努南综合征(N Noonan Syndrome)。

[0055] 一些方面中提供治疗有需要的受试者的与继发性左心室壁增厚相关的疾病或病状的方法，其中该方法涉及向该受试者给予式(I)化合物或其任一变化形式、或其药学上可接受的盐、或含有式(I)化合物或其任一变化形式的药物组合物。在一些实施方案中，该疾病或病状选自由以下组成的组：

[0056] 高血压、心脏瓣膜疾病(主动脉瓣狭窄、二尖瓣逆流)、代谢综合征(糖尿病、肥胖症)、末期肾病、硬皮症、睡眠呼吸中止、淀粉样变性、法布瑞氏病、弗里德赖希共济失调(Friedreich Ataxia)、达农病、努南综合征及庞贝氏病(Pompe disease)。

[0057] 其他方面中提供治疗与小左心室腔及腔闭塞、高动力性左心室收缩、心肌缺血或心脏纤维化相关的疾病或病状的方法。还提供治疗肌营养不良症(例如，杜兴氏肌营养不良症(Duchenne muscular dystrophy))或糖原贮积病的方法。

[0058] 还提供抑制心肌节的方法，其中该方法涉及使心肌节与式(I)化合物或其任一变

化形式、或其药学上可接受的盐、或含有式 (I) 化合物或其任一变化形式的药物组合物接触。

具体实施方式

[0059] 定义

[0060] 如本说明书中所使用,除非在使用其的上下文中另有指示,否则以下词语及短语通常意欲具有如下文所述的含义。

[0061] 在整个本申请案中,除非上下文另有指示,否则对式 (I) 化合物的提及包括本文所定义式 (I) 的所有亚组 (诸如式 (Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ii)、(Ij) 及 (Ik)), 包括本文所定义和/或所阐述的所有亚结构、亚类、偏好、实施方案、实例及具体化合物。对式 (I) 化合物及其亚组 (诸如式 (Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ii)、(Ij) 及 (Ik)) 的提及包括其离子形式、多晶型、假多晶型、非晶型、溶剂合物、共晶、螯合物、异构体、互变异构体、氧化物 (例如, N-氧化物、S-氧化物)、酯、前药、同位素和/或经保护形式。在一些实施方案中,对式 (I) 化合物及其亚组 (诸如式 (Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ii)、(Ij) 及 (Ik)) 的提及包括其多晶型、溶剂合物、共晶、异构体、互变异构体和/或氧化物。在一些实施方案中,对式 (I) 化合物及其亚组 (诸如式 (Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ii)、(Ij) 及 (Ik)) 的提及包括其多晶型、溶剂合物和/或共晶。在一些实施方案中,对式 (I) 化合物及其亚组 (诸如式 (Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ii)、(Ij) 及 (Ik)) 的提及包括其异构体、互变异构体和/或氧化物。在一些实施方案中,对式 (I) 化合物及其亚组 (诸如式 (Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ii)、(Ij) 及 (Ik)) 的提及包括其溶剂合物。类似地,术语“盐”包括化合物的盐的溶剂合物。

[0062] “烷基”涵盖具有指示数目的碳原子 (例如1至20个碳原子或1至8个碳原子或1至6个碳原子) 的直链及支链碳链。举例而言, C_{1-6} 烷基涵盖1至6个碳原子的直链及支链烷基二者。当命名具有具体碳数目的烷基残基时,具有该碳数目的所有几何支链及直链形式均意欲涵盖在内;因此,例如,“丙基”包括正丙基及异丙基;且“丁基”包括正丁基、仲丁基、异丁基及叔丁基。烷基的实例包括 (但不限于) 甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、2-戊基、3-戊基、异戊基、新戊基、己基、2-己基、3-己基及3-甲基戊基。

[0063] 当给出值范围 (例如, C_{1-6} 烷基) 时,该范围内的每一值以及所有中间范围均包括在内。举例而言,“ C_{1-6} 烷基”包括 C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 、 C_6 、 C_{1-6} 、 C_{2-6} 、 C_{3-6} 、 C_{4-6} 、 C_{5-6} 、 C_{1-5} 、 C_{2-5} 、 C_{3-5} 、 C_{4-5} 、 C_{1-4} 、 C_{2-4} 、 C_{3-4} 、 C_{1-3} 、 C_{2-3} 及 C_{1-2} 烷基。

[0064] “烯基”是指具有指示数目的碳原子 (例如,2至8个或2至6个碳原子) 及至少一个碳-碳双键的不饱和支链或直链烷基。该基团可关于所述一个或多个双键呈顺式或反式构型 (Z或E构型)。烯基包括 (但不限于) 乙烯基、丙烯基 (例如,丙-1-烯-1-基、丙-1-烯-2-基、丙-2-烯-1-基 (烯丙基)、丙-2-烯-2-基) 及丁烯基 (例如,丁-1-烯-1-基、丁-1-烯-2-基、2-甲基-丙-1-烯-1-基、丁-2-烯-1-基、丁-2-烯-1-基、丁-2-烯-2-基、丁-1,3-二烯-1-基、丁-1,3-二烯-2-基)。

[0065] “炔基”是指具有指示数目的碳原子 (例如,2至8个或2至6个碳原子) 及至少一个碳-碳三键的不饱和支链或直链烷基。炔基包括 (但不限于) 乙炔基、丙炔基 (例如,丙-1-炔-

1-基、丙-2-炔-1-基)及丁炔基(例如,丁-1-炔-1-基、丁-1-炔-3-基、丁-3-炔-1-基)。

[0066] “环烷基”指示具有指示数目的碳原子(例如3至10个、或3至8个、或3至6个环碳原子)的非芳香族、完全饱和碳环。环烷基可为单环或多环(例如,二环、三环)。环烷基的实例包括环丙基、环丁基、环戊基及环己基,以及桥接及笼形环基团(例如,降莰烷、二环[2.2.2]辛烷)。另外,多环环烷基的一个环可为芳香族,条件是该多环环烷基经由非芳香族碳结合至母体结构。举例而言,1,2,3,4-四氢萘-1-基(其中该部分经由非芳香族碳原子结合至母体结构)是环烷基,而1,2,3,4-四氢萘-5-基(其中该部分经由芳香族碳原子结合至母体结构)则不视为环烷基。由稠合至芳香族环的环烷基组成的多环环烷基的实例阐述于下文中。

[0067] “环烯基”指示含有指示数目的碳原子(例如,3至10个、或3至8个、或3至6个环碳原子)及至少一个碳-碳双键的非芳香族碳环。环烯基可为单环或多环(例如,二环、三环)。环烯基的实例包括环丙烯基、环丁烯基、环戊烯基、环戊二烯基及环己烯基,以及桥接及笼形环基团(例如,二环[2.2.2]辛烯)。另外,多环环烯基的一个环可为芳香族,条件是该多环环烯基经由非芳香族碳原子结合至母体结构。举例而言,茚-1-基(其中该部分经由非芳香族碳原子结合至母体结构)视为环烯基,而茚-4-基(其中该部分经由芳香族碳原子结合至母体结构)则不视为环烯基。由稠合至芳香族环的环烯基组成的多环环烯基的实例阐述于下文中。

[0068] “芳基”指示具有指示数目的碳原子(6至12个或6至10个碳原子)的芳香族碳环。芳基可为单环或多环(例如,二环、三环)。在一些情况下,多环芳基的两个环均为芳香族(例如,萘基)。在其他情况下,多环芳基可包括稠合至芳香族环的非芳香族环,条件是该多环芳基经由芳香族环中的原子结合至母体结构。因此,1,2,3,4-四氢萘-5-基(其中该部分经由芳香族碳原子结合至母体结构)视为芳基,而1,2,3,4-四氢萘-1-基(其中该部分经由非芳香族碳原子结合至母体结构)则不视为芳基。类似地,1,2,3,4-四氢喹啉-8-基(其中该部分经由芳香族碳原子结合至母体结构)视为芳基,而1,2,3,4-四氢喹啉-1-基(其中该部分经由非芳香族氮原子结合至母体结构)则不视为芳基。然而,术语“芳基”不涵盖如本文所定义的“杂芳基”或与其重叠,不管连接点如何(例如,喹啉-5-基及喹啉-2-基二者均为杂芳基)。在一些情况下,芳基是苯基或萘基。在某些情况下,芳基是苯基。包含稠合至非芳香族环的芳香族碳环的芳基的其他实例阐述于下文中。

[0069] “杂芳基”指示由一或多个选自N、O及S的杂原子(例如,1个、2个、3个或4个杂原子)构成且其余环原子为碳的含有指示数目的原子(例如,5元至12元或5元至10元杂芳基)的芳香族环。杂芳基不含毗邻S及O原子。在一些实施方案中,杂芳基中S及O原子的总数目不超过2。在一些实施方案中,杂芳基中S及O原子的总数目不超过1。除非另有指示,否则杂芳基可在化合价允许时由碳或氮原子结合至母体结构。举例而言,“吡啶基”包括2-吡啶基、3-吡啶基及4-吡啶基,且“吡咯基”包括1-吡咯基、2-吡咯基及3-吡咯基。

[0070] 在一些情况下,杂芳基为单环。实例包括吡咯、吡唑、咪唑、三唑(例如,1,2,3-三唑、1,2,4-三唑、1,2,4-三唑)、四唑、呋喃、异噁唑、噁唑、噁二唑(例如,1,2,3-噁二唑、1,2,4-噁二唑、1,3,4-噁二唑)、噻吩、异噻唑、噻唑、噻二唑(例如,1,2,3-噻二唑、1,2,4-噻二唑、1,3,4-噻二唑)、吡啶、哒嗪、嘧啶、吡嗪、三嗪(例如,1,2,4-三嗪、1,3,5-三嗪)及四嗪。

[0071] 在一些情况下,多环杂芳基的两个环均为芳香族。实例包括吡啶、异吡啶、吡唑、苯并咪唑、苯并三唑、苯并呋喃、苯并噁唑、苯并异噁唑、苯并噁二唑、苯并噻吩、苯并噻唑、苯

并异噻唑、苯并噻二唑、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶、1H-吡唑并[3,4-b]吡啶、3H-咪唑并[4,5-b]吡啶、3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶、1H-吡咯并[3,2-b]吡啶、1H-吡唑并[4,3-b]吡啶、1H-咪唑并[4,5-b]吡啶、1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶、1H-吡咯并[2,3-c]吡啶、1H-吡唑并[3,4-c]吡啶、3H-咪唑并[4,5-c]吡啶、3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶、1H-吡咯并[3,2-c]吡啶、1H-吡唑并[4,3-c]吡啶、1H-咪唑并[4,5-c]吡啶、1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶、呋喃并[2,3-b]吡啶、噁唑并[5,4-b]吡啶、异噁唑并[5,4-b]吡啶、[1,2,3]噁二唑并[5,4-b]吡啶、呋喃并[3,2-b]吡啶、噁唑并[4,5-b]吡啶、异噁唑并[4,5-b]吡啶、[1,2,3]噁二唑并[4,5-b]吡啶、呋喃并[2,3-c]吡啶、噁唑并[5,4-c]吡啶、异噁唑并[5,4-c]吡啶、[1,2,3]噁二唑并[5,4-c]吡啶、呋喃并[3,2-c]吡啶、噁唑并[4,5-c]吡啶、异噁唑并[4,5-c]吡啶、[1,2,3]噁二唑并[4,5-c]吡啶、噻吩并[2,3-b]吡啶、噻唑并[5,4-b]吡啶、异噻唑并[5,4-b]吡啶、[1,2,3]噻二唑并[5,4-b]吡啶、噻吩并[3,2-b]吡啶、噻唑并[4,5-b]吡啶、异噻唑并[4,5-b]吡啶、[1,2,3]噻二唑并[4,5-b]吡啶、噻吩并[2,3-c]吡啶、噻唑并[5,4-c]吡啶、异噻唑并[5,4-c]吡啶、[1,2,3]噻二唑并[5,4-c]吡啶、噻吩并[3,2-c]吡啶、噻唑并[4,5-c]吡啶、异噻唑并[4,5-c]吡啶、[1,2,3]噻二唑并[4,5-c]吡啶、喹啉、异喹啉、噌啉、喹唑啉、喹喔啉、酞嗪、二氮杂萘(例如,1,8-二氮杂萘、1,7-二氮杂萘、1,6-二氮杂萘、1,5-二氮杂萘、2,7-二氮杂萘、2,6-二氮杂萘)、咪唑并[1,2-a]吡啶、1H-吡唑并[3,4-d]噻唑、1H-吡唑并[4,3-d]噻唑及咪唑并[2,1-b]噻唑。

[0072] 在其他情况下,多环杂芳基可包括稠合至杂芳基环的非芳香族环(例如,环烷基、环烯基、杂环烷基、杂环烯基),条件是该多环杂芳基经由芳香族环中的原子结合至母体结构。举例而言,4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-2-基(其中该部分经由芳香族碳原子结合至母体结构)视为杂芳基,而4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-5-基(其中该部分经由非芳香族碳原子结合至母体结构)则不视为杂芳基。由稠合至非芳香族环的杂芳基环组成的多环杂芳基的实例阐述于下文中。

[0073] “杂环烷基”指示由一或多个选自N、O及S的杂原子(例如,1个、2个、3个或4个杂原子)构成且其余环原子为碳的具有指示数目的原子(例如,3元至10元或3元至7元杂环烷基)的非芳香族完全饱和环。杂环烷基可为单环或多环(例如,二环、三环)。杂环烷基的实例包括环氧乙基、氮丙啶基、氮杂环丁基、吡咯烷基、咪唑烷基、吡唑烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基及硫吗啉基。实例包括硫吗啉S-氧化物及硫吗啉S,S-二氧化物。另外,多环杂环烷基的一个环可为芳香族(例如,芳基或杂芳基),条件是该多环杂环烷基经由非芳香族碳或氮原子结合至母体结构。举例而言,1,2,3,4-四氢喹啉-1-基(其中该部分经由非芳香族氮原子结合至母体结构)视为杂环烷基,而1,2,3,4-四氢喹啉-8-基(其中该部分经由芳香族碳原子结合至母体结构)则不视为杂环烷基。由稠合至芳香族环的杂环烷基组成的多环杂环烷基的实例阐述于下文中。

[0074] “杂环烯基”指示由一或多个选自N、O及S的杂原子(例如,1个、2个、3个或4个杂原子)构成且其余环原子为碳的具有指示数目的原子(例如,3元至10元或3元至7元杂环烷基)及自相应杂环烷基的毗邻碳原子、毗邻氮原子或毗邻碳及氮原子去除一分子氢衍生的至少一个双键的非芳香族环。杂环烯基可为单环或多环(例如,二环、三环)。杂环烯基的实例包括二氢呋喃基(例如,2,3-二氢呋喃基、2,5-二氢呋喃基)、二氢噻吩基(例如,2,3-二氢噻吩基、2,5-二氢噻吩基)、二氢吡咯基(例如,2,3-二氢-1H-吡咯基、2,5-二氢-1H-吡咯基)、二

氢咪唑基(例如,2,3-二氢-1H-咪唑基、4,5-二氢-1H-咪唑基)、吡喃基、二氢吡喃基(例如,3,4-二氢-2H-吡喃基、3,6-二氢-2H-吡喃基)、四氢吡啶基(例如,1,2,3,4-四氢吡啶基、1,2,3,6-四氢吡啶基)及二氢吡啶(例如,1,2-二氢吡啶、1,4-二氢吡啶)。另外,多环杂环烯基的一个环可为芳香族(例如,芳基或杂芳基),条件是該多环杂环烯基经由非芳香族碳或氮原子结合至母体结构。举例而言,1,2-二氢喹啉-1-基(其中该部分经由非芳香族氮原子结合至母体结构)视为杂环烯基,而1,2-二氢喹啉-8-基(其中该部分经由芳香族碳原子结合至母体结构)则不视为杂环烯基。由稠合至芳香族环的杂环烯基组成的多环杂环烯基的实例阐述于下文中。

[0075] 由稠合至非芳香族环(例如,环烷基、环烯基、杂环烷基、杂环烯基)的芳香族环(例如,芳基或杂芳基)组成的多环的实例包括茛基、2,3-二氢-1H-茛基、1,2,3,4-四氢萘基、苯并[1,3]二氧杂环戊烯基、四氢喹啉基、2,3-二氢苯并[1,4]二氧杂环己烯基、二氢吲哚基、异二氢吲哚基、2,3-二氢-1H-吲唑基、2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑基、2,3-二氢苯并呋喃基、1,3-二氢异苯并呋喃基、1,3-二氢苯并[c]异噁唑基、2,3-二氢苯并[d]异噁唑基、2,3-二氢苯并[d]噁唑基、2,3-二氢苯并[b]噁吩基、1,3-二氢苯并[c]噁吩基、1,3-二氢苯并[c]异噁唑基、2,3-二氢苯并[d]异噁唑基、2,3-二氢苯并[d]噁唑基、5,6-二氢-4H-环戊二烯并[d]噁唑基、4,5,6,7-四氢苯并[d]噁唑基、5,6-二氢-4H-吡咯并[3,4-d]噁唑基、4,5,6,7-四氢噁唑并[5,4-c]吡啶基、二氢吲哚-2-酮、二氢吲哚-3-酮、异二氢吲哚-1-酮、1,2-二氢吲唑-3-酮、1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮、苯并呋喃-2(3H)-酮、苯并呋喃-3(2H)-酮、异苯并呋喃-1(3H)-酮、苯并[c]异噁唑-3(1H)-酮、苯并[d]异噁唑-3(2H)-酮、苯并[d]噁唑-2(3H)-酮、苯并[b]噁吩-2(3H)-酮、苯并[b]噁吩-3(2H)-酮、苯并[c]噁吩-1(3H)-酮、苯并[c]异噁唑-3(1H)-酮、苯并[d]异噁唑-3(2H)-酮、苯并[d]噁唑-2(3H)-酮、4,5-二氢吡咯并[3,4-d]噁唑-6-酮、1,2-二氢吡唑并[3,4-d]噁唑-3-酮、喹啉-4(3H)-酮、喹唑啉-4(3H)-酮、喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮、喹喔啉-2(1H)-酮、喹喔啉-2,3(1H,4H)-二酮、噌啉-4(3H)-酮、吡啶-2(1H)-酮、嘧啶-2(1H)-酮、嘧啶-4(3H)-酮、哒嗪-3(2H)-酮、1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2(3H)-酮、1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2(3H)-酮、1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2(3H)-酮、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2(3H)-酮、1,2-二氢吡唑并[3,4-d]噁唑-3-酮及4,5-二氢吡咯并[3,4-d]噁唑-6-酮。如本文所论述,每一环是否视为芳基、杂芳基、环烷基、环烯基、杂环烷基或杂环烯基是由该部分经由其与母体结构结合的原子决定的。

[0076] “卤素”或“卤代”是指氟、氯、溴或碘。

[0077] 除非另有指示,否则本文所揭示和/或所阐述化合物包括所有可能的对映异构体、非对映异构体、内消旋异构体及其他立体异构形式,包括其外消旋混合物、光学纯形式及中间体混合物。对映异构体、非对映异构体、内消旋异构体及其他立体异构形式可使用手性合成子或手性试剂来制备,或使用常用技术来拆分。除非另有指定,否则当本文所揭示和/或所阐述化合物含有烯炔双键或其他几何不对称性中心时,这些化合物意欲包括E及Z异构体二者。当本文所述化合物含有能够互变异构化的部分时,且除非另有指定,否则这些化合物意欲包括所有可能的互变异构体。

[0078] “保护基团”具有在有机合成中常用与其相关的含义,亦即如下基团:选择性地阻断多官能化合物中的一或多个反应性位点,从而使得可在另一未经保护的反应性位点上选择性地实施化学反应且使得在选择性反应完成之后可容易地去除该基团。多种保护基团揭

示于(例如)T.H.Greene及P.G.M.Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第3版, John Wiley & Sons, New York (1999) 中。举例而言, “羟基保护形式”含有至少一个经羟基保护基团保护的羟基。同样, 胺及其他反应性基团可类似地经保护。

[0079] 术语“药学上可接受的盐”是指本文中的任一化合物的盐, 其已知为无毒且常用于医药学文献中。在一些实施方案中, 化合物的药学上可接受的盐保留本文所述化合物的生物有效性且在生物学上或其他方面是合意的。药学上可接受的盐的实例可参见Berge等人, *Pharmaceutical Salts*, *J. Pharmaceutical Sciences*, 1977年1月, 66(1), 1-19。药学上可接受的酸加成盐可利用无机酸及有机酸来形成。可自其衍生盐的无机酸包括(例如) 盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸及磷酸。可自其衍生盐的有机酸包括(例如) 乙酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、乳酸、草酸、苹果酸、马来酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、肉桂酸、苦杏仁酸、甲磺酸、乙磺酸、2-羟基乙基磺酸、对甲苯磺酸、硬脂酸及水杨酸。药学上可接受的碱加成盐可利用无机碱及有机碱来形成。可自其衍生盐的无机碱包括(例如) 钠、钾、锂、铵、钙、镁、铁、锌、铜、锰及铝。可自其衍生盐的有机碱包括(例如) 伯、仲和叔胺; 经取代胺, 包括天然经取代胺; 环状胺; 及碱性离子交换树脂。有机碱的实例包括异丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺及乙醇胺。在一些实施方案中, 药学上可接受的碱加成盐选自铵盐、钾盐、钠盐、钙盐及镁盐。

[0080] 若本文所述化合物获得为酸加成盐, 则可通过碱化酸式盐的溶液来获得游离碱。相反地, 若化合物是游离碱, 则可根据用于自碱化合物制备酸加成盐的常用程序(例如, 参见Berge等人, *Pharmaceutical Salts*, *J. Pharmaceutical Sciences*, 1977年1月, 66(1), 1-19), 通过将游离碱溶解于适宜有机溶剂中且利用酸处理该溶液来产生加成盐、具体而言药学上可接受的加成盐。本领域技术人员应认识到可用于制备药学上可接受的加成盐的各种合成方法。

[0081] “溶剂合物”是由溶剂与化合物的相互作用形成。适宜溶剂包括(例如) 水及醇(例如, 乙醇)。溶剂合物包括具有任一化合物对水比率的水合物, 诸如一水合物、二水合物及半水合物。

[0082] 术语“经取代”意指所指定基团或部分具有一或多个包括(但不限于) 诸如以下取代基的取代基: 烷氧基、酰基、酰氧基、羰基烷氧基、酰基氨基、氨基、氨基酰基、氨基羰基氨基、氨基羰基氧基、环烷基、环烯基、芳基、杂芳基、芳基氧基、氰基、叠氮基、卤素、羟基、硝基、羧基、硫醇基、硫代烷基、环烷基、环烯基、烷基、烯基、炔基、杂环基、芳烷基、氨基磺酰基、磺酰基氨基、磺酰基、氧代、羰基亚烷基烷氧基, 等等。术语“未经取代”意指所指定基团不具有取代基。倘若使用术语“经取代”来描述结构系统, 则取代意欲发生在该系统上化合价容许的任一位置处。当基团或部分具有一个以上取代基时, 应理解这些取代基可彼此相同或不同。在一些实施方案中, 经取代的基团或部分具有1至5个取代基。在一些实施方案中, 经取代的基团或部分具有1个取代基。在一些实施方案中, 经取代的基团或部分具有2个取代基。在一些实施方案中, 经取代的基团或部分具有3个取代基。在一些实施方案中, 经取代的基团或部分具有4个取代基。在一些实施方案中, 经取代的基团或部分具有5个取代基。

[0083] “任选的”或“任选”意指随后所描述的事件或情况可发生或可不发生, 且该描述包括其中发生该事件或情况的情形及其中不发生该事件或情况的情形。举例而言, “任选经取代的烷基”涵盖如本文所定义的“烷基”及“经取代的烷基”二者。关于含有一或多个取代基

的任一基团,本领域技术人员应理解所述基团不意欲引入立体上不合实际、合成上不可行和/或固有不稳定的任何取代或取代模式。亦应理解,倘若基团或部分任选经取代,则本公开包括其中该基团或部分经取代的实施方案及其中该基团或部分未经取代的实施方案二者。

[0084] 本文所揭示和/或所阐述化合物可是经富集的同位素形式,例如富含 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 和/或 ^{14}C 的含量。在一个实施方案中,该化合物含有至少一个氘原子。所述氘化形式可通过(例如)美国专利第5,846,514号及第6,334,997号中所阐述的程序来制得。所述氘化化合物可改善本文所揭示和/或所阐述化合物的功效且延长其作用持续时间。可使用各种方法、诸如以下文献中所阐述的那些方法来合成经氘取代的化合物:Dean,D.,Recent Advances in the Synthesis and Applications of Radiolabeled Compounds for Drug Discovery and Development,Curr.Pharm.Des.,2000;6(10);Kabalka,G.等人,The Synthesis of Radiolabeled Compounds via Organometallic Intermediates,Tetrahedron,1989,45(21),6601-21;及Evans,E.,Synthesis of radiolabeled compounds,J.Radioanal.Chem.,1981,64(1-2),9-32。

[0085] 术语“药学上可接受的载体”或“药学上可接受的赋形剂”包括任何及所有溶剂、分散介质、包衣、抗菌剂及抗真菌剂、等渗剂及吸收延迟剂,等等。用于医药学活性物质的所述介质及试剂的使用为本领域中所熟知。本发明涵盖任何常用介质或剂于药物组合物中的用途,但如其与活性成分不相容则例外。补充性活性成分亦可并入至药物组合物中。

[0086] 术语“患者”、“个体”和“受试者”是指动物,诸如哺乳动物、鸟或鱼。在一些实施方案中,患者或个体是哺乳动物。哺乳动物包括(例如)小鼠、大鼠、狗、猫、猪、绵羊、马、牛及人类。在一些实施方案中,患者或受试者是人类,例如已为或将为治疗、观察或实验对象的人类。本文所述的化合物、组合物及方法可用于人类疗法及兽医应用二者中。

[0087] 如本文所用,术语“治疗性”是指调节心肌节的能力。如本文所用,“调节”是指相对于不存在化学实体下的活性,作为对如本文所述化学实体的存在的直接或间接反应的活性变化。该变化可为活性增加或活性降低,且可是由于化学实体与靶标的直接相互作用或由于化学实体与一或多种进而影响靶标活性的其他因素的相互作用所致。举例而言,化学实体的存在可(例如)通过直接结合至靶标、通过(直接或间接)使另一因素增加或降低靶标活性或通过(直接或间接)增加或降低细胞或生物体中所存在靶标的量来增加或降低靶标活性。

[0088] 术语“治疗有效量”或“有效量”是指如本文所定义在向需要此治疗的患者给予时足以影响治疗的本文所揭示和/或所阐述化合物的量。化合物的治疗有效量可为足以治疗对心肌节的调节有反应的疾病的量。治疗有效量将取决于(例如)所治疗的受试者及疾病状况、受试者的体重及年龄、疾病状况的严重程度、具体化合物、欲遵循的给药方案、给予时间、给予方式而变化,所有这些因素可由本领域技术人员容易地确定。可以实验方式(例如通过分析化学实体的血液浓度)或以理论方式(例如通过计算生物利用度)来确定治疗有效量。

[0089] “治疗(treatment)”(及诸如“治疗(treat、treated、treating)”等相关术语)包括以下中的一或多者:预防疾病或病症(亦即,使疾病或病症的临床症状不发展);抑制疾病或病症;使疾病或病症的临床症状的发展减缓或停止;和/或使疾病或病症减轻(亦即,使临床

症状缓解或消退)。该术语涵盖患者已经历该疾病或病症的情形,以及当前并未经历该疾病或病症但预期发生的情形。该术语涵盖病状或病症的完全及部分降低或预防以及疾病或病症的临床症状的完全或部分降低二者。因此,本文所阐述和/或所揭示的化合物可预防现有疾病或病症恶化、有助于管控该疾病或病症或降低或消除该疾病或病症。当以预防性方式使用时,本文所揭示和/或所阐述的化合物可预防疾病或病症发展或减轻可发展的疾病或病症的程度。

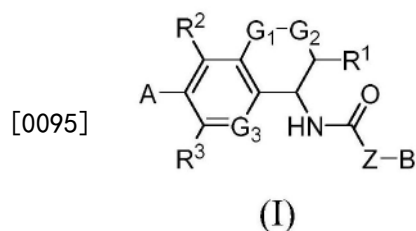
[0090] “ATP酶”是指水解ATP的酶。ATP酶包括包含分子马达(诸如肌凝蛋白)的蛋白质。

[0091] 如本文所用,“选择性结合”或“选择性地结合”是指相对于其他类型,优先结合至一种类型的肌肉或肌肉纤维中的靶蛋白。举例而言,若与慢速肌肉纤维(slow muscle fiber)或肌节的肌钙蛋白复合物中的肌钙蛋白C或与心肌节的肌钙蛋白复合物中的肌钙蛋白C相比,化合物优先结合快速骨骼肌纤维(fast skeletal muscle fiber)或肌节的肌钙蛋白复合物中的肌钙蛋白C,则该化合物选择性地结合至快速骨骼肌钙蛋白C。

[0092] 化合物

[0093] 化合物及其盐(诸如药学上可接受的盐)详细阐述于本文中,包括发明内容及权利要求中。还提供本文所述所有化合物(包括任何及所有立体异构体,包括几何异构体(顺式/反式)、E/Z异构体、对映异构体、非对映异构体)及其任何比率的混合物(包括外消旋混合物)、本文所述化合物的盐及溶剂合物的用途,以及制备所述化合物的方法。本文所述的任一化合物亦可称为药物。

[0094] 在一方面中,提供式(I)化合物:



[0096] 或其盐,其中

[0097] G_1 是 $-CR^4R^5-$ 或 $-O-$;

[0098] G_2 是键或 $-CR^6R^7-$;

[0099] G_3 是 $-CR^8-$ 或 $-N-$;

[0100] R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 及 R^8 各自独立地是H、 C_1-C_6 烷基、卤素或羟基;

[0101] R^2 是H、 C_2-C_6 烷基、卤素或羟基;

[0102] Z选自由以下组成的组:键、 C_1-C_6 烷基、 $-O-$ 、 $-N(R^9)-$ 、 $-R^xO-$ 、 $-OR^y-$ 及 $-R^zS-$;

[0103] R^9 是H、 C_1-C_6 烷基或环烷基;

[0104] A选自由以下组成的组:经取代的 C_2 炔基、未经取代的 C_2 炔基、经取代的苯基、未经取代的苯基及包含至少一个环N原子的5元或6元杂芳基,其中该5元或6元杂芳基未经取代或经一或多个 R^{10} 取代基取代;

[0105] 每一 R^{10} 独立地选自由以下组成的组:经取代或未经取代的 C_1-C_6 烷基、经取代或未经取代的 C_2-C_6 烯基、经取代或未经取代的 C_2-C_6 炔基、经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环烷基及 $-C(O)OR^a$;

[0106] B选自由以下组成的组:H、 C_1-C_6 烷基、环烷基、芳基、杂环烷基及杂芳基,其中B的该

C₁-C₆烷基、该环烷基、该芳基、该杂环烷基或该杂芳基未经取代或经一或多个R¹¹取代基取代；

[0107] 每一R¹¹独立地选自以下组成的组：经取代或未经取代的杂环烷基、经取代或未经取代的杂芳基、经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的芳基、未经取代的C₁-C₆烷基、经一或多个R¹²取代基取代的C₁-C₆烷基、经取代或未经取代的C₂-C₆烯基、经取代或未经取代的C₂-C₆炔基、卤素、-OR^b、-C(O)R^c、-C(O)OR^d、氧代及-NR^eR^f；

[0108] 每一R¹²独立地选自以下组成的组：卤素、-OR^b、-C(O)R^g、-C(O)OR^h及-C(O)NRⁱR^j；

[0109] 每一R^a、R^b、R^c、R^d、R^e、R^f、R^g、R^h、Rⁱ及R^j独立地是H或C₁-C₆烷基；且

[0110] R^x、R^y及R^z各自是C₁-C₆烷基，

[0111] 其中当A是未经取代的苯基或5-三氟甲基-1,2,4-噁二唑基时，-Z-B部分不是-OC(CH₃)₃或1-乙基-3-羟基-1,5-二氢-2H-吡咯-2-酮基。

[0112] 在式(I)的一些实施方案中，R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷及R⁸各自独立地是H。在式(I)的一些实施方案中，R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷及R⁸中的至少一者不是H。

[0113] 在本文所述式(I)的一些变化形式中，G₁是-CR⁴R⁵-。在一些实施方案中，R⁴及R⁵中的一者是H、C₁-C₆烷基、卤素或羟基且另一者是C₁-C₆烷基、卤素或羟基。在一些实施方案中，R⁴及R⁵中的一者是H，且另一者是C₁-C₆烷基、卤素或羟基。在一些实施方案中，R⁴及R⁵二者均是H，使得G₁是-CH₂-。在本文所述式(I)的一些实施方案中，G₁是-O-。

[0114] 在式(I)的一些实施方案中，G₂是键。在一些实施方案中，G₂是-CR⁶R⁷-。在一些实施方案中，R⁶及R⁷中的一者是H、C₁-C₆烷基、卤素或羟基且另一者是C₁-C₆烷基、卤素或羟基。在一些实施方案中，R⁶及R⁷中的一者是H，且另一者是C₁-C₆烷基、卤素或羟基。在一些实施方案中，R⁶及R⁷二者均是H，使得G₂是-CH₂-。

[0115] 在式(I)的一些实施方案中，G₃是-CR⁸-，其中R⁸是C₁-C₆烷基、卤素或羟基。在一些实施方案中，R⁸是H，使得G₃是-CH-。在一些实施方案中，G₃是-N-。

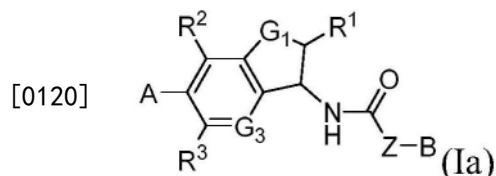
[0116] 在式(I)的一些实施方案中，G₁是-CR⁴R⁵-且G₂是键。在某些实施方案中，G₁是-CH₂-且G₂是键。在一些实施方案中，G₁是-CR⁴R⁵-且G₂是-CR⁶R⁷-。在某些实施方案中，G₁及G₂各自是-CH₂-。在一些实施方案中，G₁是-O-且G₂是键。在一些实施方案中，G₁是-O-且G₂是-CR⁶R⁷-。在某些实施方案中，G₁是-O-且G₂是-CH₂-。在一些实施方案中，G₁是-CR⁴R⁵-，G₂是键，且G₃是-CR⁸-。在某些实施方案中，G₁是-CH₂-，G₂是键，且G₃是-CH-。在一些实施方案中，G₁是-CR⁴R⁵-，G₂是-CR⁶R⁷-，且G₃是-CR⁸-。在某些实施方案中，G₁及G₂各自是-CH₂-，且G₃是-CH-。在一些实施方案中，G₁是-O-，G₂是键，且G₃是-CR⁸-。在某些实施方案中，G₁是-O-，G₂是键，且G₃是-CH-。在一些实施方案中，G₁是-O-，G₂是-CR⁶R⁷-，且G₃是-CR⁸-。在某些实施方案中，G₁是-O-，G₂是-CH₂-，且G₃是-CH-。在一些实施方案中，G₁是-CR⁴R⁵-，G₂是键，且G₃是-N-。在某些实施方案中，G₁是-CH₂-，G₂是键，且G₃是-N-。在一些实施方案中，G₁是-CR⁴R⁵-，G₂是-CR⁶R⁷-，且G₃是-N-。在某些实施方案中，G₁及G₂各自是-CH₂-且G₃是-N-。在一些实施方案中，G₁是-O-，G₂是键，且G₃是-N-。在一些实施方案中，G₁是-O-，G₂是-CR⁶R⁷-，且G₃是-N-。在某些实施方案中，G₁是-O-，G₂是-CH₂-，且G₃是-N-。

[0117] 在式(I)的一些实施方案中，R¹及R³各自独立地是H、C₁-C₆烷基、卤素或羟基，且R²是H。在一些实施方案中，R¹及R³中的一者是H且另一者是C₁-C₆烷基、卤素或羟基，且R²是H、C₂-C₆烷基、卤素或羟基。在一些实施方案中，R¹及R³各自是H，且R²是C₂-C₆烷基、卤素或羟基。在

一些实施方案中, R^1 、 R^2 及 R^3 中的至少一者是H。在一些实施方案中, R^1 、 R^2 及 R^3 中的至少一者不是H。在一些实施方案中, R^1 、 R^2 及 R^3 各自是H。

[0118] 在一些实施方案中, 当任一具体基团经取代时, 所指示的基团经一或多个选自由以下组成的组的取代基取代: 氧代、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、卤素、-CN、-OR^{A1}、-SR^{A1}、-NR^{A2}R^{A3}、-NO₂、-C=NH(OR^{A1})、-C(O)R^{A1}、-OC(O)R^{A1}、-C(O)OR^{A1}、-C(O)NR^{A2}R^{A3}、-OC(O)NR^{A2}R^{A3}、-NR^{A1}C(O)R^{A2}、-NR^{A1}C(O)OR^{A2}、-NR^{A1}C(O)NR^{A2}R^{A3}、-S(O)R^{A1}、-S(O)₂R^{A1}、-NR^{A1}S(O)R^{A2}、-C(O)NR^{A1}S(O)R^{A2}、-NR^{A1}S(O)₂R^{A2}、-C(O)NR^{A1}S(O)₂R^{A2}、-S(O)NR^{A2}R^{A3}、-S(O)₂NR^{A2}R^{A3}、-P(O)(OR^{A2})(OR^{A3})、 C_3 - C_6 环烷基、3元至12元杂环基、5元至10元杂芳基、 C_6 - C_{14} 芳基、-(C_1 - C_3 亚烷基)CN、-(C_1 - C_3 亚烷基)OR^{A1}、-(C_1 - C_3 亚烷基)SR^{A1}、-(C_1 - C_3 亚烷基)NR^{A2}R^{A3}、-(C_1 - C_3 亚烷基)CF₃、-(C_1 - C_3 亚烷基)NO₂、-C=NH(OR^{A1})、-(C_1 - C_3 亚烷基)C(O)R^{A1}、-(C_1 - C_3 亚烷基)OC(O)R^{A1}、-(C_1 - C_3 亚烷基)C(O)OR^{A1}、-(C_1 - C_3 亚烷基)C(O)NR^{A2}R^{A3}、-(C_1 - C_3 亚烷基)OC(O)NR^{A2}R^{A3}、-(C_1 - C_3 亚烷基)NR^{A1}C(O)R^{A2}、-(C_1 - C_3 亚烷基)NR^{A1}C(O)OR^{A2}、-(C_1 - C_3 亚烷基)NR^{A1}C(O)NR^{A2}R^{A3}、-(C_1 - C_3 亚烷基)S(O)R^{A1}、-(C_1 - C_3 亚烷基)S(O)₂R^{A1}、-(C_1 - C_3 亚烷基)NR^{A1}S(O)R^{A2}、-C(O)(C_1 - C_3 亚烷基)NR^{A1}S(O)R^{A2}、-(C_1 - C_3 亚烷基)NR^{A1}S(O)₂R^{A2}、-(C_1 - C_3 亚烷基)C(O)NR^{A1}S(O)₂R^{A2}、-(C_1 - C_3 亚烷基)S(O)NR^{A2}R^{A3}、-(C_1 - C_3 亚烷基)S(O)₂NR^{A2}R^{A3}、-(C_1 - C_3 亚烷基)P(O)(OR^{A2})(OR^{A3})、-(C_1 - C_3 亚烷基)(C_3 - C_6 环烷基)、-(C_1 - C_3 亚烷基)(3元至12元杂环基)、-(C_1 - C_3 亚烷基)(5元至10元杂芳基)及-(C_1 - C_3 亚烷基)(C_6 - C_{14} 芳基), 其中该一或多个取代基各自独立地未经取代或经一或多个选自由以下组成的组的其他取代基取代: 卤素、氧代、-OR^{A4}、-NR^{A4}R^{A5}、-C(O)R^{A4}、-CN、-S(O)R^{A4}、-S(O)₂R^{A4}、-P(O)(OR^{A4})(OR^{A5})、-(C_1 - C_3 亚烷基)OR^{A4}、-(C_1 - C_3 亚烷基)NR^{A4}R^{A5}、-(C_1 - C_3 亚烷基)C(O)R^{A4}、-(C_1 - C_3 亚烷基)S(O)R^{A4}、-(C_1 - C_3 亚烷基)S(O)₂R^{A4}、-(C_1 - C_3 亚烷基)P(O)(OR^{A4})(OR^{A5})、 C_3 - C_8 环烷基、 C_1 - C_6 烷基及经氧代、-OH或卤素取代的 C_1 - C_6 烷基; 其中每一R^{A1}独立地是氢、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_6 环烷基、 C_6 - C_{14} 芳基、5元至6元杂芳基或3元至6元杂环基, 其中该 C_1 - C_6 烷基、该 C_2 - C_6 烯基、该 C_2 - C_6 炔基、该 C_3 - C_6 环烷基、该 C_6 - C_{14} 芳基、该5元至6元杂芳基及该3元至6元杂环基独立地未经取代或经以下取代: 卤素、氧代、-CN、-OR^{A6}、-NR^{A6}R^{A7}、-P(O)(OR^{A6})(OR^{A7})、苯基、经卤素取代的苯基、 C_1 - C_6 烷基或经卤素、-OH或氧代取代的 C_1 - C_6 烷基; R^{A2}及R^{A3}各自独立地是氢、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_6 环烷基、 C_6 - C_{14} 芳基、5元至6元杂芳基或3元至6元杂环基, 其中该 C_1 - C_6 烷基、该 C_2 - C_6 烯基、该 C_2 - C_6 炔基、该 C_3 - C_6 环烷基、该 C_6 - C_{14} 芳基、该5元至6元杂芳基及该3元至6元杂环基各自独立地未经取代或经以下取代: 卤素、氧代、-CN、-OR^{A6}、-NR^{A6}R^{A7}、 C_1 - C_6 烷基或经卤素、-OH或氧代取代的 C_1 - C_6 烷基; 且R^{A4}、R^{A5}、R^{A6}及R^{A7}各自独立地是氢、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、经一或多个卤素取代的 C_1 - C_6 烷基、经一或多个卤素取代的 C_2 - C_6 烯基或经一或多个卤素取代的 C_2 - C_6 炔基。

[0119] 在另一方面中, 式(I)化合物是式(Ia)化合物:



[0121] 或其盐, 其中A、B、G₁、G₃及Z是如针对式(I)或其任一变化形式或实施方案所定义。

[0122] 在式(Ia)的一些实施方案中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及 R^8 各自独立地是H。在式(Ia)的一些实施方案中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及 R^8 中的至少一者不是H。

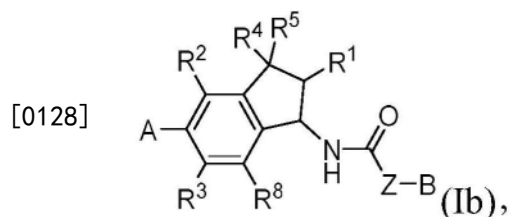
[0123] 在本文所述式 (Ia) 的一些变化形式中, G_1 是 $-CR^4R^5-$ 。在一些实施方案中, R^4 及 R^5 中的一者是 H 、 C_1-C_6 烷基、卤素或羟基且另一者是 C_1-C_6 烷基、卤素或羟基。在一些实施方案中, R^4 及 R^5 中的一者是 H , 且另一者是 C_1-C_6 烷基、卤素或羟基。在一些实施方案中, R^4 及 R^5 二者均是 H , 使得 G_1 是 $-CH_2-$ 。在本文所述式 (Ia) 的一些实施方案中, G_1 是 $-O-$ 。

[0124] 在式 (Ia) 的一些实施方案中, G_3 是 $-CR^8-$, 其中 R^8 是 C_1-C_6 烷基、卤素或羟基。在一些实施方案中, R^8 是 H , 使得 G_3 是 $-CH-$ 。在一些实施方案中, G_3 是 $-N-$ 。

[0125] 在式 (I) 或 (Ia) 的一些实施方案中, G_1 是 $-CR^4R^5-$ 且 G_3 是 $-CR^8-$ 。在某些实施方案中, G_1 是 $-CH_2-$ 且 G_3 是 $-CH-$ 。在一些实施方案中, G_1 是 $-CR^4R^5-$ 且 G_3 是 $-N-$ 。在一些实施方案中, G_1 是 $-O-$ 且 G_3 是 $-CR^8-$ 。在某些实施方案中, G_1 是 $-O-$ 且 G_3 是 $-CH-$ 。在一些实施方案中, G_1 是 $-O-$ 且 G_3 是 $-N-$ 。

[0126] 在式 (Ia) 的一些实施方案中, R^1 及 R^3 各自独立地是 H 、 C_1-C_6 烷基、卤素或羟基, 且 R^2 是 H 。在一些实施方案中, R^1 及 R^3 中的一者是 H 且另一者是 C_1-C_6 烷基、卤素或羟基, 且 R^2 是 H 、 C_2-C_6 烷基、卤素或羟基。在一些实施方案中, R^1 及 R^3 中的一者是 H 且另一者是 C_1-C_6 烷基、卤素或羟基, 且 R^2 是 H 、 C_2-C_6 烷基、卤素或羟基。在一些实施方案中, R^1 、 R^2 及 R^3 中的至少一者是 H 。在一些实施方案中, R^1 、 R^2 及 R^3 中的至少一者不是 H 。在一些实施方案中, R^1 、 R^2 及 R^3 各自是 H 。

[0127] 在另一方面中, 式 (I) 化合物是式 (Ib) 化合物:

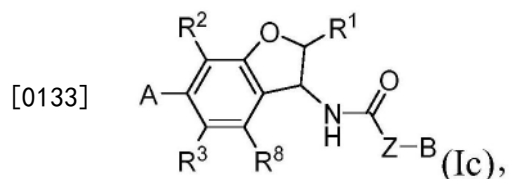


[0129] 或其盐, 其中 A 、 Z 、 B 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及 R^8 是如针对式 (I) 或其任一变化形式或实施方案所定义。

[0130] 在式 (Ib) 的一些实施方案中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及 R^8 各自独立地是 H 。在式 (Ib) 的一些实施方案中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及 R^8 中的至少一者不是 H 。在一些实施方案中, R^4 及 R^5 中的一者是 H 、 C_1-C_6 烷基、卤素或羟基且另一者是 C_1-C_6 烷基、卤素或羟基。在一些实施方案中, R^4 及 R^5 中的一者是 H , 且另一者是 C_1-C_6 烷基、卤素或羟基。在一些实施方案中, R^4 及 R^5 二者均是 H , 使得 G_1 是 $-CH_2-$ 。在一些实施方案中, R^8 是 C_1-C_6 烷基、卤素或羟基。在一些实施方案中, R^8 是 H 。

[0131] 在式 (Ib) 的一些实施方案中, R^1 及 R^3 各自独立地是 H 、 C_1-C_6 烷基、卤素或羟基, 且 R^2 是 H 。在一些实施方案中, R^1 及 R^3 中的一者是 H 且另一者是 C_1-C_6 烷基、卤素或羟基, 且 R^2 是 H 、 C_2-C_6 烷基、卤素或羟基。在一些实施方案中, R^1 及 R^3 中的一者是 H 且另一者是 C_1-C_6 烷基、卤素或羟基, 且 R^2 是 H 、 C_2-C_6 烷基、卤素或羟基。在一些实施方案中, R^1 、 R^2 及 R^3 中的至少一者是 H 。在一些实施方案中, R^1 、 R^2 及 R^3 中的至少一者不是 H 。在一些实施方案中, R^1 、 R^2 及 R^3 各自是 H 。

[0132] 在另一方面中, 式 (I) 化合物是式 (Ic) 化合物:

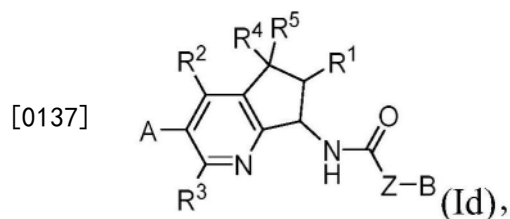


[0134] 或其盐, 其中 A 、 Z 、 B 、 R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^8 是如针对式 (I) 或其任一变化形式或实施方案所

定义。

[0135] 在式 (Ic) 的一些实施方案中, R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^8 各自独立地是 H。在式 (Ic) 的一些实施方案中, R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^8 中的至少一者不是 H。在式 (Ic) 的一些实施方案中, R^1 及 R^3 各自独立地是 H、 C_1 - C_6 烷基、卤素或羟基, 且 R^2 是 H。在一些实施方案中, R^1 及 R^3 中的一者是 H 且另一者是 C_1 - C_6 烷基、卤素或羟基, 且 R^2 是 H、 C_2 - C_6 烷基、卤素或羟基。在一些实施方案中, R^1 及 R^3 中的一者是 H 且另一者是 C_1 - C_6 烷基、卤素或羟基, 且 R^2 是 H、 C_2 - C_6 烷基、卤素或羟基。在一些实施方案中, R^1 、 R^2 及 R^3 中的至少一者是 H。在一些实施方案中, R^1 、 R^2 及 R^3 中的至少一者不是 H。在一些实施方案中, R^1 、 R^2 及 R^3 各自是 H。在一些实施方案中, R^8 是 C_1 - C_6 烷基、卤素或羟基。在一些实施方案中, R^8 是 H。

[0136] 在另一方面中, 式 (I) 化合物是式 (Id) 化合物:



[0138] 或其盐, 其中 A、Z、B、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及 R^5 是如针对式 (I) 或其任一变化形式或实施方案所定义。

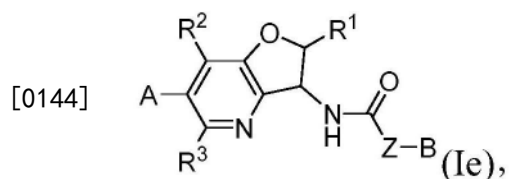
[0139] 在式 (Id) 的一些实施方案中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及 R^5 各自独立地是 H。

[0140] 在式 (Id) 的一些实施方案中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及 R^5 中的至少一者不是 H。

[0141] 在式 (Id) 的一些实施方案中, R^4 及 R^5 中的一者是 H、 C_1 - C_6 烷基、卤素或羟基且另一者是 C_1 - C_6 烷基、卤素或羟基。在一些实施方案中, R^4 及 R^5 中的一者是 H, 且另一者是 C_1 - C_6 烷基、卤素或羟基。在一些实施方案中, R^4 及 R^5 二者均是 H。

[0142] 在式 (Id) 的一些实施方案中, R^1 及 R^3 各自独立地是 H、 C_1 - C_6 烷基、卤素或羟基, 且 R^2 是 H。在一些实施方案中, R^1 及 R^3 中的一者是 H 且另一者是 C_1 - C_6 烷基、卤素或羟基, 且 R^2 是 H、 C_2 - C_6 烷基、卤素或羟基。在一些实施方案中, R^1 及 R^3 中的一者是 H 且另一者是 C_1 - C_6 烷基、卤素或羟基, 且 R^2 是 H、 C_2 - C_6 烷基、卤素或羟基。在一些实施方案中, R^1 、 R^2 及 R^3 中的至少一者是 H。在一些实施方案中, R^1 、 R^2 及 R^3 中的至少一者不是 H。在一些实施方案中, R^1 、 R^2 及 R^3 各自是 H。

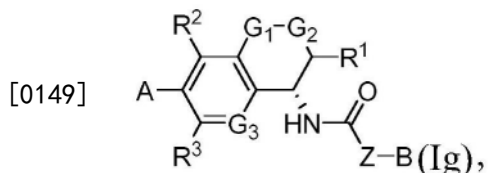
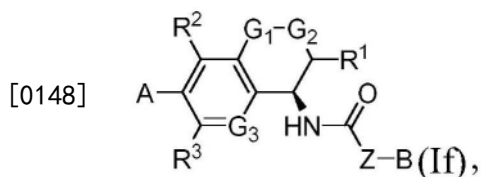
[0143] 在另一方面中, 式 (I) 化合物是式 (Ie) 化合物:



[0145] 或其盐, 其中 A、Z、B、 R^1 、 R^2 及 R^3 是如针对式 (I) 或其任一变化形式或实施方案所定义。

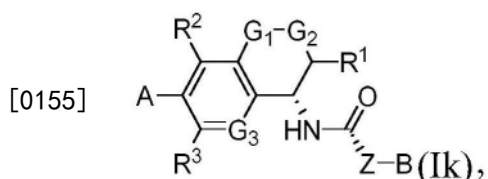
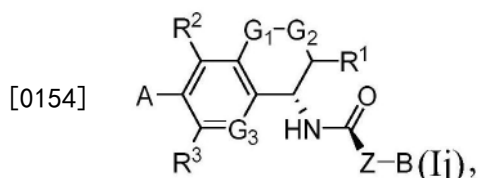
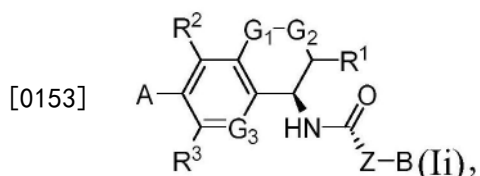
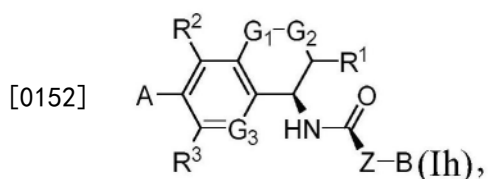
[0146] 在式 (Ie) 的一些实施方案中, R^1 、 R^2 及 R^3 各自是 H。在一些实施方案中, R^1 及 R^3 各自独立地是 H、 C_1 - C_6 烷基、卤素或羟基, 且 R^2 是 H。在一些实施方案中, R^1 及 R^3 中的一者是 H 且另一者是 C_1 - C_6 烷基、卤素或羟基, 且 R^2 是 H、 C_2 - C_6 烷基、卤素或羟基。在一些实施方案中, R^1 及 R^3 中的一者是 H 且另一者是 C_1 - C_6 烷基、卤素或羟基, 且 R^2 是 H、 C_2 - C_6 烷基、卤素或羟基。在一些实施方案中, R^1 、 R^2 及 R^3 中的至少一者是 H。在一些实施方案中, R^1 、 R^2 及 R^3 中的至少一者不是 H。

[0147] 在另一方面中,式(I)化合物是式(I_f)或(I_g)的化合物:



[0150] 或其盐,其中A、Z、B、R¹、R²、R³、G₁、G₂及G₃是如针对式(I)或其任一变化形式或实施方案所定义。

[0151] 在另一方面中,式(I)化合物是式(I_h)、(I_i)、(I_j)或(I_k)的化合物:



[0156] 或其盐,其中A、Z、B、R¹、R²、R³、G₁、G₂及G₃是如针对式(I)或其任一变化形式或实施方案所定义。

[0157] 在式(I)、(I_a)、(I_b)、(I_c)、(I_d)、(I_e)、(I_f)、(I_g)、(I_h)、(I_i)、(I_j)或(I_k)的一些实施方案中,Z是键。在一些实施方案中,Z是C₁-C₆烷基。在一些实施方案中,Z是亚甲基。在一些实施方案中,Z是亚乙基或亚丙基。在一些实施方案中,Z是-O-。在这些实施方案中的一些中,Z是-N(R⁹)-,其中R⁹是H、C₁-C₆烷基或环烷基。在这些实施方案中的一些中,Z是-N(R⁹)-,其中R⁹是H、C₁-C₆烷基或C₃-C₈环烷基。在一些实施方案中,Z是-NH-。在一些实施方案中,Z是-N(CH₃)-。在一些实施方案中,Z是-R^xO-、-OR^y-或-R^zS-,其中R^x、R^y及R^z各自是C₁-C₆烷基。在一些实施方案中,Z是-CH₂O-。在一些实施方案中,Z是-OCH₂-。在一些实施方案中,Z是-CH₂CH₂O-、-CH₂CH₂CH₂O-、-OCH₂CH₂-或-OCH₂CH₂CH₂-。在一些实施方案中,Z是-CH₂S-、-

$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}^-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}^-$ 、 $-\text{SCH}_2^-$ 、 $-\text{SCH}_2\text{CH}_2^-$ 或 $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2^-$ 。

[0158] 在式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ii)、(Ij)或(Ik)的一些实施方案中,A选自由以下组成的组:经取代的 C_2 炔基、未经取代的 C_2 炔基、经取代的苯基、未经取代的苯基及包含至少一个环N原子的5元或6元杂芳基,其中该5元或6元杂芳基未经取代或经一或多个 R^{10} 取代基取代;其中每一 R^{10} 独立地选自由以下组成的组:经取代或未经取代的 C_1 - C_6 烷基、经取代或未经取代的 C_2 - C_6 烯基、经取代或未经取代的 C_2 - C_6 炔基、经取代或未经取代的 C_3 - C_8 环烷基、经取代或未经取代的3元至12元杂环烷基及 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 。在一些实施方案中,每一 R^{10} 独立地选自由以下组成的组:经取代或未经取代的 C_1 - C_6 烷基、经取代或未经取代的 C_2 - C_6 烯基、经取代或未经取代的 C_2 - C_6 炔基、经取代或未经取代的 C_3 - C_8 环烷基、经取代或未经取代的5元至6元杂环烷基及 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 。在一些实施方案中,每一 R^{10} 独立地选自由以下组成的组:未经取代的 C_1 - C_6 烷基、经一或多个选自D、卤素、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OC}_1$ - C_6 烷基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OC}_1$ - C_6 烷基及 C_3 - C_8 环烷基的基团取代的 C_1 - C_6 烷基、未经取代的 C_2 - C_6 烯基、经一或多个选自D、卤素、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OC}_1$ - C_6 烷基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OC}_1$ - C_6 烷基及 C_3 - C_8 环烷基的基团取代的 C_2 - C_6 烯基、未经取代的 C_2 - C_6 炔基、经一或多个选自D、卤素、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OC}_1$ - C_6 烷基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OC}_1$ - C_6 烷基及 C_3 - C_8 环烷基的基团取代的 C_2 - C_6 炔基、未经取代的 C_3 - C_8 环烷基、经一或多个 C_1 - C_6 烷基取代的 C_3 - C_8 环烷基、未经取代的5元至6元杂环烷基、经一或多个 C_1 - C_6 烷基取代的5元至6元杂环烷基及 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$,其中 R^a 是H或 C_1 - C_6 烷基。

[0159] 在式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ii)、(Ij)或(Ik)的一些实施方案中,A是未经取代的 C_2 炔基或经取代的 C_2 炔基。在一些实施方案中,A是未经取代的 C_2 炔基,使得A是乙炔。在其他实施方案中,A是经 C_1 - C_6 烷基或 C_3 - C_8 环烷基取代的 C_2 炔基。

[0160] 在式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ii)、(Ij)或(Ik)的一些实施方案中,A选自由以下组成的组:经取代的苯基、未经取代的苯基及包含至少一个环N原子的5元或6元杂芳基,其中该5元或6元杂芳基未经取代或经一或多个 R^{10} 取代基取代。

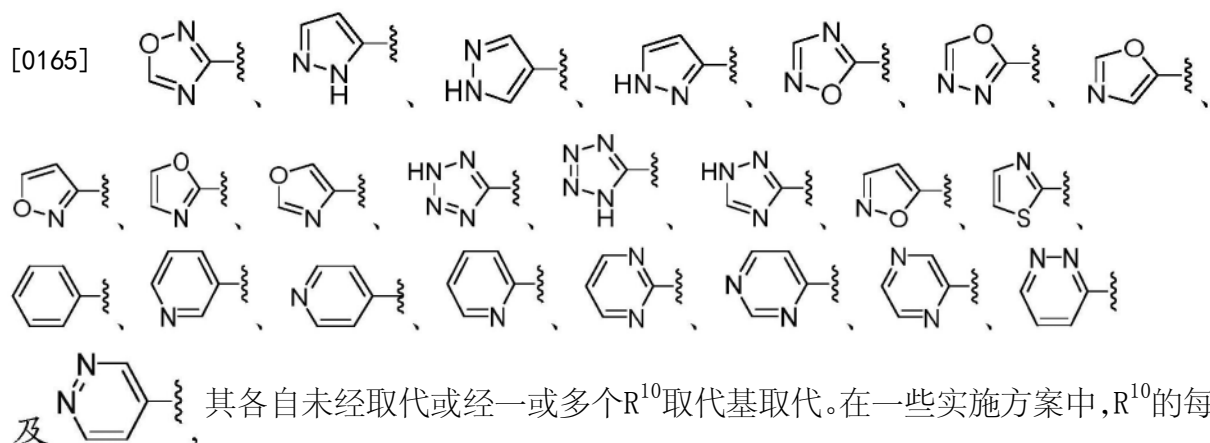
[0161] 在式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ii)、(Ij)或(Ik)的一些实施方案中,A是苯基,其未经取代或经一或多个选自由以下组成的组的取代基取代:经取代或未经取代的 C_1 - C_6 烷基、经取代或未经取代的 C_2 - C_6 烯基、经取代或未经取代的 C_2 - C_6 炔基、经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环烷基及 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$,其中 R^a 是H或 C_1 - C_6 烷基。在一些实施方案中,A是未经取代的苯基。在一些实施方案中,A是未经取代的苯基且Z是键、 C_1 - C_6 烷基、 $-\text{N}(\text{R}^9)-$ 、 $-\text{R}^x\text{O}-$ 、 $-\text{OR}^y-$ 及 $-\text{R}^z\text{S}-$,其中 R^x 、 R^y 及 R^z 各自是 C_1 - C_6 烷基。在一些实施方案中,A是苯基,其中该苯基经一或多个选自由以下组成的组的取代基取代:未经取代的 C_1 - C_6 烷基、经一或多个选自D、卤素、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OC}_1$ - C_6 烷基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OC}_1$ - C_6 烷基及 C_3 - C_8 环烷基的基团取代的 C_1 - C_6 烷基、未经取代的 C_2 - C_6 烯基、经一或多个选自D、卤素、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OC}_1$ - C_6 烷基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OC}_1$ - C_6 烷基及 C_3 - C_8 环烷基的基团取代的 C_2 - C_6 烯基、未经取代的 C_2 - C_6 炔基、经一或多个选自D、卤素、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OC}_1$ - C_6 烷基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OC}_1$ - C_6 烷基及 C_3 - C_8 环烷基的基团取代的 C_2 - C_6 炔基、未经取代的 C_3 - C_8 环烷基、经一或多个 C_1 - C_6 烷基取代的 C_3 - C_8 环烷基、未经取代的5元至6元杂环烷基、经一或多个 C_1 - C_6 烷基取代的5元至6元杂环烷基及 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$,其中 R^a 是H或 C_1 - C_6 烷基。在一些实施方案中,A是苯基,其经一或多个经取代或未经取代的 C_1 - C_6 烷基取代。在一些实施方案中,A是苯基,其经 C_1 - C_6 烷基取代,该 C_1 - C_6 烷基不经进一步取代。在一些实施方案中,A是苯基,其经 C_1 - C_6 烷基取代,该 C_1 - C_6 烷基经进一步取代。

在一些实施方案中,A是苯基,其经C₁-C₆烷基取代,其中该C₁-C₆烷基不经卤素进一步取代。
在一些实施方案中,A是苯基,其经甲基取代。

[0162] 在式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ii)、(Ij)或(Ik)的一些实施方案中,A是包含至少一个环N原子的5元或6元杂芳基。在一些实施方案中,该5元或6元杂芳基未经取代或经一或多个选自以下组成的组的取代基取代:经取代或未经取代的C₁-C₆烷基、经取代或未经取代的C₂-C₆烯基、经取代或未经取代的C₂-C₆炔基、经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环烷基及-C(O)OR^a,其中R^a是H或C₁-C₆烷基。在一些实施方案中,该C₁-C₆烷基、该C₂-C₆烯基、该C₂-C₆炔基、该环烷基或该杂环烷基经一或多个选自以下的基团取代:卤素、-OR^a、-OC(O)R^a、环烷基、杂环烷基,其中R^a是H或C₁-C₆烷基。在一些实施方案中,A是5元或6元杂芳基,其中该5元或6元杂芳基经一或多个选自以下组成的组的取代基取代:未经取代的C₁-C₆烷基、经一或多个选自D、卤素、-C(O)OH、-C(O)OC₁-C₆烷基、-OH、-OC₁-C₆烷基及C₃-C₈环烷基的基团取代的C₁-C₆烷基、未经取代的C₂-C₆烯基、经一或多个选自D、卤素、-C(O)OH、-C(O)OC₁-C₆烷基、-OH、-OC₁-C₆烷基及C₃-C₈环烷基的基团取代的C₂-C₆烯基、未经取代的C₂-C₆炔基、经一或多个选自D、卤素、-C(O)OH、-C(O)OC₁-C₆烷基、-OH、-OC₁-C₆烷基及C₃-C₈环烷基的基团取代的C₂-C₆炔基、未经取代的C₃-C₈环烷基、经一或多个C₁-C₆烷基取代的C₃-C₈环烷基、未经取代的5元至6元杂环烷基、经一或多个C₁-C₆烷基取代的5元至6元杂环烷基及-C(O)OR^a,其中R^a是H或C₁-C₆烷基。

[0163] 在式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ii)、(Ij)或(Ik)的一些实施方案中,A选自由以下组成的组:苯基、吡唑基、噁唑基、噁二唑基、异噁唑基、四唑基、三唑基、噻唑基、嘧啶基、吡啶基、吡嗪基及哒嗪基,其各自未经取代或经一或多个R¹⁰取代基取代,其中每一R¹⁰独立地选自由以下组成的组:经取代或未经取代的C₁-C₆烷基、经取代或未经取代的C₂-C₆烯基、经取代或未经取代的C₂-C₆炔基、经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环烷基及-C(O)OR^a,其中R^a是H或C₁-C₆烷基。在一些实施方案中,该C₁-C₆烷基、该C₂-C₆烯基、该C₂-C₆炔基、该环烷基或该杂环烷基经一或多个选自以下的基团取代:卤素、-OR^a、-OC(O)R^a、环烷基、杂环烷基,其中R^a是H或C₁-C₆烷基。在式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ii)、(Ij)或(Ik)的一些实施方案中,A是噁二唑基或异噁唑基,其各自未经取代或经一或多个R¹⁰取代基取代。在一些实施方案中,A是苯基、吡唑基、噁唑基、噁二唑基、异噁唑基、四唑基、三唑基、噻唑基、嘧啶基、吡啶基、吡嗪基及哒嗪基,其各自经一或多个选自以下组成的组的取代基取代:未经取代的C₁-C₆烷基、经一或多个选自D、卤素、-C(O)OH、-C(O)OC₁-C₆烷基、-OH、-OC₁-C₆烷基及C₃-C₈环烷基的基团取代的C₁-C₆烷基、未经取代的C₂-C₆烯基、经一或多个选自D、卤素、-C(O)OH、-C(O)OC₁-C₆烷基、-OH、-OC₁-C₆烷基及C₃-C₈环烷基的基团取代的C₂-C₆烯基、未经取代的C₂-C₆炔基、经一或多个选自D、卤素、-C(O)OH、-C(O)OC₁-C₆烷基、-OH、-OC₁-C₆烷基及C₃-C₈环烷基的基团取代的C₂-C₆炔基、未经取代的C₃-C₈环烷基、经一或多个C₁-C₆烷基取代的C₃-C₈环烷基、未经取代的5元至6元杂环烷基、经一或多个C₁-C₆烷基取代的5元至6元杂环烷基及-C(O)OR^a,其中R^a是H或C₁-C₆烷基。

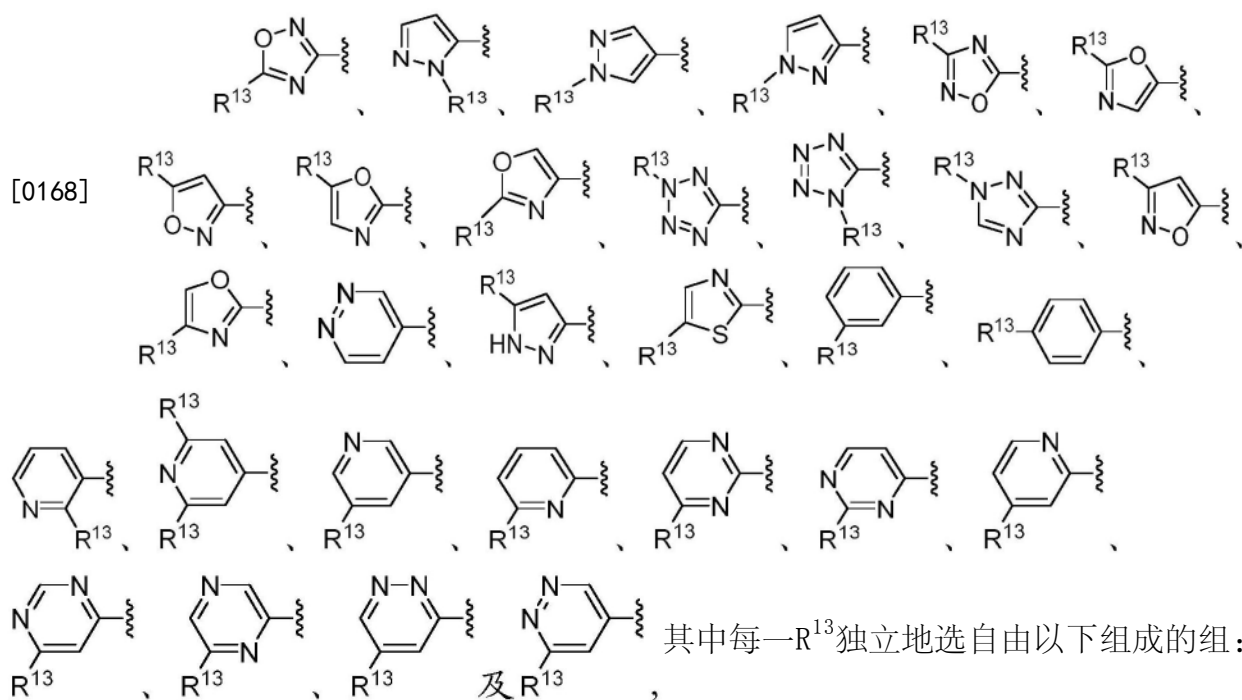
[0164] 在式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ii)、(Ij)或(Ik)的一些实施方案中,A选自由以下组成的组:



C_1 - C_6 烷基独立地未经取代或经一或多个独立地选自 $-OR^k$ 及 $-OC(O)R^m$ 组成的组的取代基取代,其中 R^k 及 R^m 各自独立地是H或 C_1 - C_6 烷基。在一些实施方案中,每一 R^{10} 独立地选自以下组成的组: $-C(O)OCH_3$ 、甲基、乙基、异丙基、二氟甲基、环丙基、环丁基及氧杂环丁基,其中 R^{10} 的每一甲基、乙基及异丙基独立地未经取代或经一或多个独立地选自 $-OCH_3$ 、 $-OH$ 及 $-OC(O)CH_3$ 组成的组的取代基取代。在一些实施方案中, R^{10} 是甲基或 $-CD_3$ 。

[0166] 在式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ii)、(Ij)或(Ik)的一些实施方案中,A是噁二唑基,其未经取代或经一个选自以下组成的组的取代基取代:甲基、经 $-OCH_3$ 、 $-OH$ 或 $-OC(O)CH_3$ 取代的甲基、乙基、经 $-OCH_3$ 、 $-OH$ 、 $-C(O)OCH_3$ 或 $-OC(O)CH_3$ 取代的乙基、乙烯基、异丙基、经 $-OCH_3$ 、 $-OH$ 或 $-OC(O)CH_3$ 取代的异丙基、二氟甲基、环丙基、环丁基、氧杂环丁基、乙酰基及 $-C(O)OCH_3$ 。在一些实施方案中,A是异噁唑基,其未经取代或经一或多个选自自由甲基、乙基及二氟甲基组成的组的取代基取代。在一些实施方案中,A是异噁唑基,其未经取代或经一个选自自由甲基、乙基及二氟甲基组成的组的取代基取代。

[0167] 在式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ii)、(Ij)或(Ik)的一些实施方案中,A选自以下组成的组:



H、经取代或未经取代的 C_1-C_6 烷基、经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环烷基及 $-C(O)OR^a$ ；且 R^a 是H或 C_1-C_6 烷基。在一些实施方案中，该 C_1-C_6 烷基、该 C_2-C_6 烯基、该 C_2-C_6 炔基、该环烷基或该杂环烷基经一或多个选自以下的基团取代：卤素、 $-OR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)R^a$ 、环烷基、杂环烷基，其中 R^a 是H或 C_1-C_6 烷基。在一些实施方案中，每一 R^{13} 独立地选自由以下组成的组：H、 $-C(O)OCH_3$ 、甲基、乙基、异丙基、二氟甲基、环丙基、环丁基及氧杂环丁基，其中 R^{13} 的每一甲基、乙基及异丙基独立地未经取代或经一或多个独立地选自由 $-OCH_3$ 、 $-OH$ 及 $-OC(O)CH_3$ 组成的组的取代基取代。在一些实施方案中， R^{13} 是甲基或 $-CD_3$ 。

[0169] 在式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ii)、(Ij)或(Ik)的一些实施方案中，A是未经取代或经甲基取代的苯基。在一些实施方案中，A是未经取代或经一或两个甲基取代的吡啶。在一些实施方案中，A是未经取代或经甲基取代的吡嗪。在一些实施方案中，A是未经取代或经甲基取代的嘧啶。在一些实施方案中，A是未经取代或经甲基取代的哒嗪。在一些实施方案中，A是未经取代或经甲基取代的吡唑。在一些实施方案中，A是未经取代或经甲基取代的噁唑。在一些实施方案中，A是未经取代或经甲基取代的噁二唑。在一些实施方案中，A是未经取代或经甲基取代的四唑。在一些实施方案中，A是未经取代或经甲基取代的三唑。在一些实施方案中，A是经甲基、乙基或 CF_2 取代的异噁唑。在一些实施方案中，A是经甲基、乙基、 CF_2 、 CD_3 、环丙基、异丙基、环丁基、氧杂环丁烷或 $C(O)OCH_3$ 取代的噁二唑，其各自任选进一步经取代。在一些实施方案中，A是经甲基取代的噁二唑，其中该甲基任选经甲氧基、 OH 或 $-OC(O)CH_3$ 进一步取代。在一些实施方案中，A是经乙基取代的噁二唑，其中该乙基任选经甲氧基、 OH 或 $-OC(O)CH_3$ 进一步取代。在一些实施方案中，A是经异丙基取代的噁二唑，其中该异丙基任选经 OH 或 $-OC(O)CH_3$ 进一步取代。在一些实施方案中，A是经甲基、乙基、 CD_3 、 CF_2 或环丙基取代的噁二唑。在一些实施方案中，A是经乙基或 CF_2 取代的噁二唑。

[0170] 在式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ii)、(Ij)或(Ik)的一些实施方案中，B选自由以下组成的组：H、 C_1-C_6 烷基、环烷基、芳基、杂环烷基及杂芳基，其中B的该 C_1-C_6 烷基、该环烷基、该芳基、该杂环烷基或该杂芳基未经取代或经一或多个 R^{11} 取代基取代；每一 R^{11} 独立地选自由以下组成的组：杂环烷基、杂芳基、环烷基、芳基、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷基- OH 、卤素、氟烷基、 $-OR^b$ 、 $-C(O)R^c$ 、 $-C(O)OR^d$ 、氧代及 $-NR^eR^f$ ，其中 R^{11} 的每一杂环烷基及杂芳基未经取代或经一或多个选自以下组成的组的取代基取代： C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷基- OH 、 $-C(O)R^n$ 、 $-C(O)OR^p$ 及 $-C(O)NR^qR^r$ ；且每一 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^f 、 R^n 、 R^p 、 R^q 及 R^r 独立地是H或 C_1-C_6 烷基。

[0171] 在式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ii)、(Ij)或(Ik)的一些实施方案中，B选自由以下组成的组：H、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_8 环烷基、 C_6-C_{12} 芳基、3元至12元杂环烷基及5元至10元杂芳基，其中B的该 C_1-C_6 烷基、该 C_3-C_8 环烷基、该 C_6-C_{12} 芳基、该3元至12元杂环烷基及该5元至10元杂芳基各自未经取代或经一或多个 R^{11} 取代基取代。在一些实施方案中，B未经取代或经一或多个 R^{11} 取代基取代；其中每一 R^{11} 独立地选自由以下组成的组：经取代或未经取代的3元至12元杂环烷基、经取代或未经取代的5元至10元杂芳基、经取代或未经取代的 C_3-C_8 环烷基、经取代或未经取代的 C_6-C_{12} 芳基、未经取代的 C_1-C_6 烷基、经一或多个 R^{12} 取代基取代的 C_1-C_6 烷基、经取代或未经取代的 C_2-C_6 烯基、经取代或未经取代的 C_2-C_6 炔基、卤素、 $-OR^b$ 、 $-C(O)R^c$ 、 $-C(O)OR^d$ 、氧代及 $-NR^eR^f$ 。在一些实施方案中，B未经取代或经一或多

个 R^{11} 取代基取代;其中每一 R^{11} 独立地选自由以下组成的组:3元至12元杂环烷基、5元至10元杂芳基、 C_3 - C_8 环烷基、 C_6 - C_{12} 芳基、 C_1 - C_6 烷基、卤素、氟烷基、 $-OR^b$ 、 $-C(O)R^c$ 、 $-C(O)OR^d$ 、氧代及 $-NR^eR^f$,其中 R^{11} 的每一杂环烷基及杂芳基未经取代或经一或多个选自由以下组成的组的取代基取代: C_1 - C_6 烷基、 $-C(O)R^n$ 、 $-C(O)OR^p$ 及 $-C(O)NR^qR^r$;且每一 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^f 、 R^n 、 R^p 、 R^q 及 R^r 独立地是H或 C_1 - C_6 烷基。在一些实施方案中, R^{11} 的每一杂环烷基或杂芳基包含1个、2个、3个、4个或5个选自由N、O及S组成的组的杂原子。在式(I)或其任一变化形式的一些实施方案中,B是未经取代或经一或多个 R^{11} 取代基取代的苯基。在一些实施方案中,B是未经取代或经一或多个 R^{11} 取代基取代的5元至6元杂环烷基。在其他实施方案中,B是未经取代或经一或多个 R^{11} 取代基取代的5元至6元杂芳基。

[0172] 在式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ii)、(Ij)或(Ik)的一些实施方案中,B选自由以下组成的组:环烷基、芳基、杂环烷基及杂芳基,其各自经取代或未经取代。在一些实施方案中,该环烷基、该芳基、该杂环烷基或该杂芳基未经取代或经一或多个 R^{11} 取代基取代;每一 R^{11} 独立地选自由以下组成的组:杂环烷基、杂芳基、环烷基、芳基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷基-OH、卤素、氟烷基、 $-OR^b$ 、 $-C(O)R^c$ 、 $-C(O)OR^d$ 、氧代及 $-NR^eR^f$,其中 R^{11} 的每一杂环烷基及杂芳基未经取代或经一或多个选自由以下组成的组的取代基取代: C_1 - C_6 烷基、 $-C(O)R^n$ 、 $-C(O)OR^p$ 及 $-C(O)NR^qR^r$;且每一 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^f 、 R^n 、 R^p 、 R^q 及 R^r 独立地是H或 C_1 - C_6 烷基。

[0173] 在式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ii)、(Ij)或(Ik)的一些实施方案中,B选自由以下组成的组: C_1 - C_4 烷基、 C_3 - C_5 环烷基、6元至10元芳基(例如,6元至9元芳基)、包含至少一个环N或O原子的4元至6元杂环烷基、包含至少一个环N原子的5元或6元单环杂芳基及包含至少一个环N原子的8元或9元二环杂芳基,其各自经取代或未经取代。在一些实施方案中,该 C_1 - C_4 烷基、该 C_3 - C_5 环烷基、该6元至10元芳基(例如,6元至9元芳基)、该4元至6元杂环烷基、该5元或6元单环杂芳基或该8元或9元二环杂芳基未经取代或经一或多个 R^{11} 取代基取代;每一 R^{11} 独立地选自由以下组成的组:杂环烷基、杂芳基、环烷基、芳基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷基-OH、卤素、氟烷基、 $-OR^b$ 、 $-C(O)R^c$ 、 $-C(O)OR^d$ 、氧代及 $-NR^eR^f$,其中 R^{11} 的每一杂环烷基及杂芳基未经取代或经一或多个选自由以下组成的组的取代基取代: C_1 - C_6 烷基、 $-C(O)R^n$ 、 $-C(O)OR^p$ 及 $-C(O)NR^qR^r$;且每一 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^f 、 R^n 、 R^p 、 R^q 及 R^r 独立地是H或 C_1 - C_6 烷基。

[0174] 在式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ii)、(Ij)或(Ik)的一些实施方案中,B选自由以下组成的组:甲基、乙基、异丙基、异丁基、叔丁基、环丙基、环丁基、环戊基、苯基、二氢茛基、氮杂环丁基、氧杂环丁基、吡咯烷基、四氢呋喃基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、噻唑基、三唑基、咪唑基、吡唑基、四唑基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、吡嗪基、哒嗪基、嘧啶基、吡啶基、二氢茛基、吡咯并吡唑基及苯并咪唑基,其各自未经取代或经一或多个 R^{11} 取代基取代;每一 R^{11} 独立地选自由以下组成的组:杂环烷基、杂芳基、环烷基、芳基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷基-OH、卤素、氟烷基、 $-OR^b$ 、 $-C(O)R^c$ 、 $-C(O)OR^d$ 、氧代及 $-NR^eR^f$,其中 R^{11} 的每一杂环烷基及杂芳基未经取代或经一或多个选自由以下组成的组的取代基取代: C_1 - C_6 烷基、 $-C(O)R^n$ 、 $-C(O)OR^p$ 及 $-C(O)NR^qR^r$;且每一 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^f 、 R^n 、 R^p 、 R^q 及 R^r 独立地是H或 C_1 - C_6 烷基。在一些实施方案中,每一 R^{11} 独立地选自由以下组成的组:甲基、乙基、异丙基、环丙基、二氟甲基、三氟甲基、氧代、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)OtBu$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-Cl$ 、氧杂环丁基、噁二唑基及

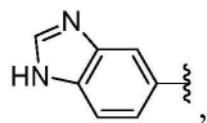
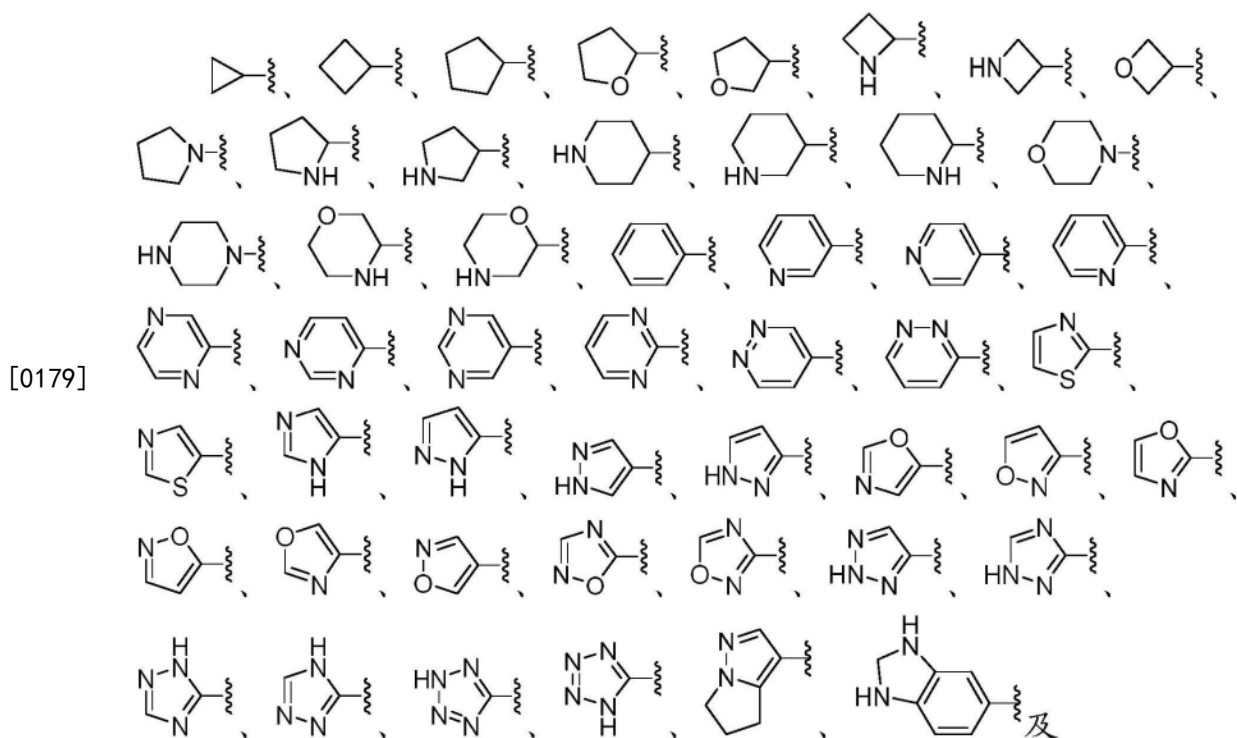
氮杂环丁基,其中 R^{11} 的每一噁二唑基及氮杂环丁基未经取代或经一或多个选自以下组成的组的取代基取代:乙基、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)OtBu$ 、 $-C(O)OCH_3$ 、 $-C(O)NHCH_3$ 、 $-C(O)NH_2$ 及 $-OCH_3$ 。

[0175] 在式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ii)、(Ij)或(Ik)的一些实施方案中,B是经 $-OR^b$ 取代的 C_1-C_6 烷基,其中 R^b 是H或 C_1-C_6 烷基。在一些实施方案中,B是任选经 $-OR^b$ 取代的 C_1-C_6 烷基,且Z是 $-O-$ 或 $-N(R^9)-$ 。在一些实施方案中,B是经 $-OH$ 取代的 C_1-C_6 烷基。在一些实施方案中,B是经 $-OH$ 取代的 C_1-C_6 烷基,且Z是 $-O-$ 。在一些实施方案中,B是经 $-OH$ 取代的 C_1-C_6 烷基,且Z是 $-N(R^9)-$ 。在一些实施方案中,B是甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基,其各自任选经 $-OH$ 取代。

[0176] 在式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ii)、(Ij)或(Ik)的一些实施方案中,B是甲基、吡唑基、噁唑基、四唑基、异噁唑基、噻唑基、咪唑基或吡啶基,其各自未经取代或经一或多个 R^{11} 取代基取代;每一 R^{11} 独立地选自以下组成的组:杂环烷基、杂芳基、卤素、烷基、烷基-OH、环烷基、氟烷基、 $-OR^b$ 、 $-C(O)R^c$ 、 $-C(O)OR^d$ 、氧代及 $-NR^eR^f$;且每一 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 及 R^f 独立地是H或 C_1-C_6 烷基。

[0177] 在式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ii)、(Ij)或(Ik)的一些实施方案中,B是吡唑基、噁唑基、四唑基、异噁唑基或吡啶基,其各自未经取代或经一或多个 C_1-C_6 烷基取代基取代。

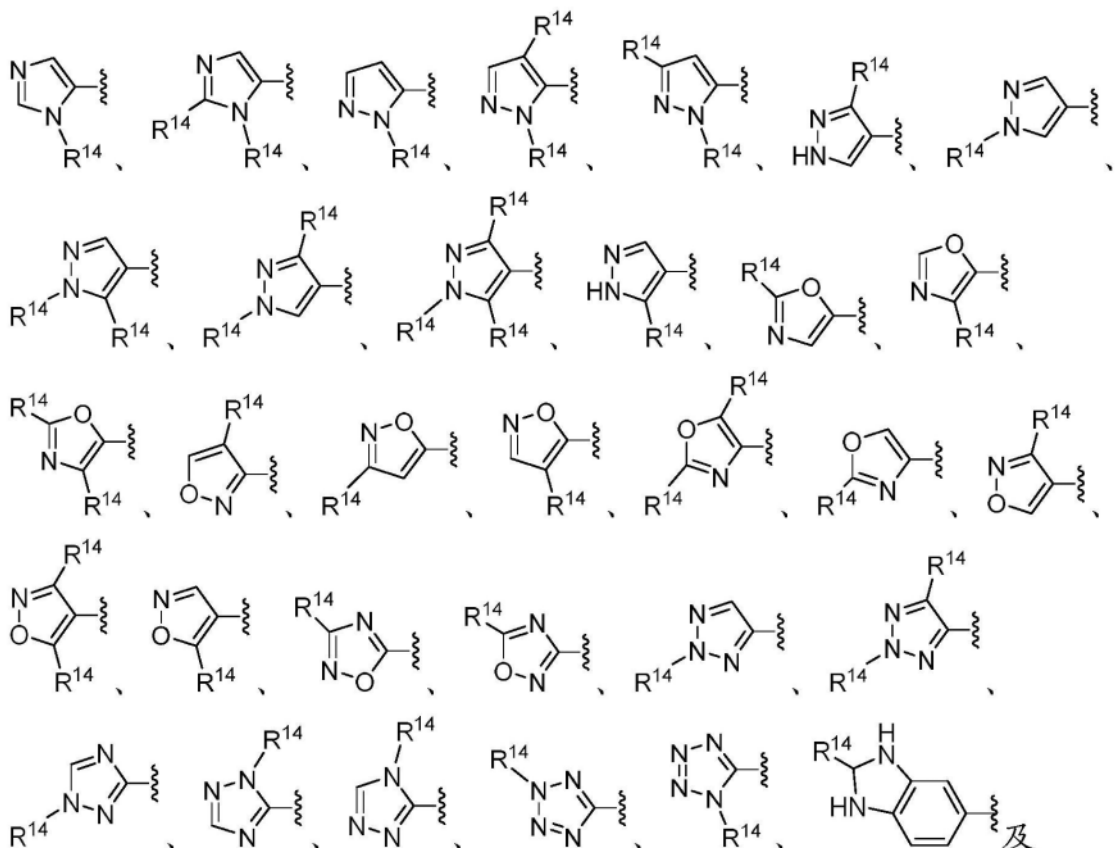
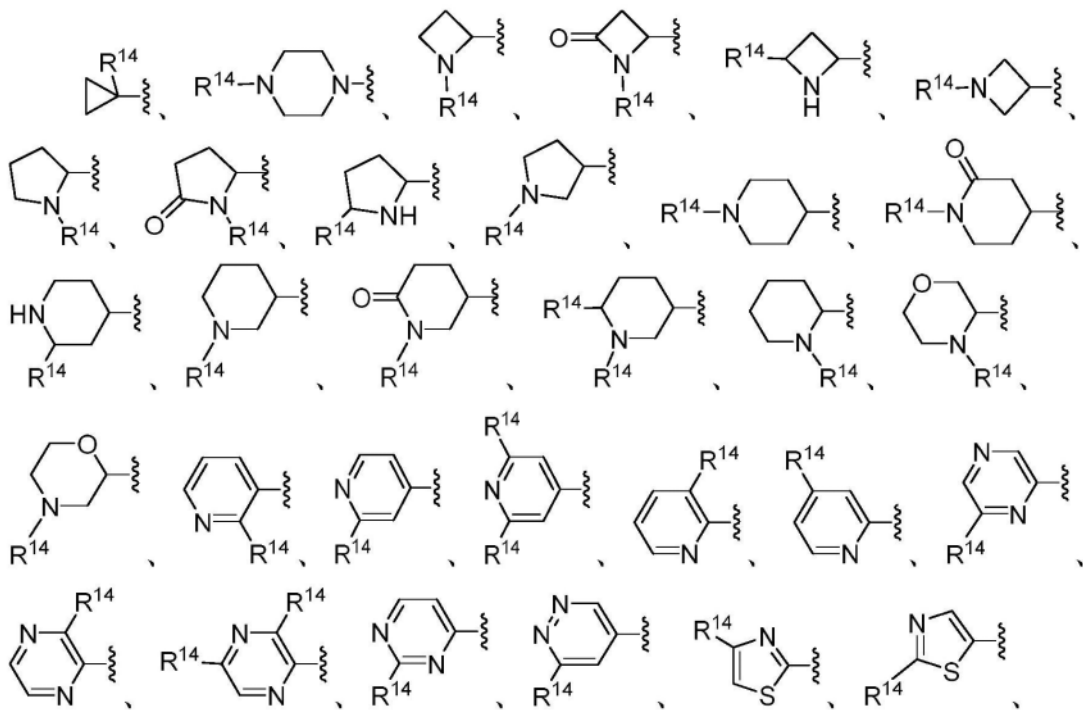
[0178] 在式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ii)、(Ij)或(Ik)的一些实施方案中,B选自以下组成的组:

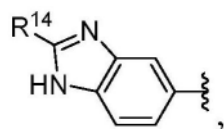


其各自未经取代或经一或多个 R^{11} 取代基取代;每一 R^{11} 独立地选自以下组成的组:杂环烷基、杂芳基、卤素、烷基、经 $-OH$ 取代的烷基、环烷基、氟烷基、 $-OR^b$ 、 $-C(O)R^c$ 、 $-C(O)OR^d$ 、氧代及 $-NR^eR^f$;且每一 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 及 R^f 独立地是H或 C_1-C_6 烷基。在一些实施方案中,B

经一或多个 R^{11} 取代基取代,其中每一 R^{11} 独立地选自由以下组成的组:杂环烷基;杂芳基;卤素;未经取代的 C_1 - C_6 烷基;未经取代的 C_2 - C_6 烯基;经卤素、-OH、-OC $_1$ - C_6 烷基、-C(O)OH或-C(O)OC $_1$ - C_6 烷基取代的 C_1 - C_6 烷基; C_3 - C_8 环烷基;-OR^b; -C(O)R^c; -C(O)OR^d;氧代;及-NR^eR^f,其中每一R^b、R^c、R^d、R^e及R^f独立地是H或 C_1 - C_6 烷基。

[1080] 在式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ii)、(Ij)或(Ik)的一些实施方案中,B选自以下组成的组:





其中每一 R^{14} 独立地选自由以下组成的组:氢、杂环烷基、杂芳基、环烷基、芳

基、 C_1 - C_6 烷基、经-OH取代的 C_1 - C_6 烷基、卤素、氟烷基、 $-OR^b$ 、 $-C(O)R^c$ 、 $-C(O)OR^d$ 、氧代及 $-NR^eR^f$,其中每一杂环烷基及杂芳基未经取代或经一或多个选自由以下组成的组的取代基取代: C_1 - C_6 烷基、 $-C(O)R^n$ 、 $-C(O)OR^p$ 及 $-C(O)NR^qR^r$;且每一 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^f 、 R^n 、 R^p 、 R^q 及 R^r 独立地是H或 C_1 - C_6 烷基。

[0182] 在式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ii)、(Ij)或(Ik)的一些实施方案中,B是H。在一些实施方案中,B是甲基。在一些实施方案中,B是 CD_3 。在一些实施方案中,B是 CF_2 。在一些实施方案中,B是苯基。在一些实施方案中,B是未经取代或任选经甲基、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)OCH_3$ 、 $-C(O)OC(CH_3)_3$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHCH_3$ 或氧代取代的氮杂环丁烷。在一些实施方案中,B是经氧代取代的苯并咪唑。在一些实施方案中,B是环丁基。在一些实施方案中,B是环戊基。在一些实施方案中,B是环丙基。在一些实施方案中,B是未经取代或任选经甲氧基取代的乙基。在一些实施方案中,B是经两个甲基取代的咪唑。在一些实施方案中,B是经噁二唑取代的二氢茚,所述噁二唑进一步经乙基取代。在一些实施方案中,B是未经取代或任选经甲氧基取代的异丁基。在一些实施方案中,B是未经取代或任选经OH取代的异丙基。在一些实施方案中,B是经一或两个甲基或异丙基取代的异噁唑。在一些实施方案中,B是经甲基取代的异噁唑。在一些实施方案中,B是未经取代或任选经 CF_2 、环丙基、甲氧基、氧杂环丁烷或氮杂环丁烷取代的甲基,其中该氮杂环丁烷进一步经 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)OC(CH_3)_3$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHCH_3$ 或 $-C(O)OCH_3$ 取代。在一些实施方案中,B是经环丙基取代的甲基或经甲基取代的环丙基。在一些实施方案中,B是未经取代或任选经 $-C(O)CH_3$ 或 $-C(O)OC(CH_3)_3$ 取代的吗啉。在一些实施方案中,B是经甲基取代的噁二唑。在一些实施方案中,B是经一或两个甲基或环丙基取代的噁唑。在一些实施方案中,B是氧杂环丁烷。在一些实施方案中,B是经甲基取代的哌嗪。在一些实施方案中,B是未经取代或任选经一或多个选自甲基、氧代、 $-C(O)CH_3$ 及 $-C(O)OC(CH_3)_3$ 的基团取代的哌啶。在一些实施方案中,B是未经取代或任选经一或两个甲基取代的吡嗪。在一些实施方案中,B是未经取代或任选经一或多个选自甲基、乙基及 CF_3 的基团取代的吡唑。在一些实施方案中,B是经一或两个甲基取代的吡唑。在一些实施方案中,B是未经取代或任选经甲基取代的哒嗪。在一些实施方案中,B是未经取代或任选经氨基、羟基、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 或一或多个甲基取代的吡啶。在一些实施方案中,B是经甲基取代的吡啶。在一些实施方案中,B是未经取代或任选经甲基取代的嘧啶。在一些实施方案中,B是未经取代或任选经甲基、氧代、 $-C(O)CH_3$ 或 $-C(O)OC(CH_3)_3$ 取代的吡咯烷。在一些实施方案中,B是吡咯并吡唑。在一些实施方案中,B是叔丁基。在一些实施方案中,B是四氢呋喃。在一些实施方案中,B是经甲基取代的四唑。在一些实施方案中,B是未经取代或任选经氯或甲基取代的噻唑。在一些实施方案中,B是经一或多个选自甲基及乙基的基团取代的三唑。

[0183] 在式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ii)、(Ij)或(Ik)中的任一者的一些实施方案中,A是包含至少一个环N原子的5元杂芳基,其中该5元杂芳基未经取代或经一或多个如本文所定义的 R^{10} 取代基取代,且B选自由以下组成的组:H、 C_1 - C_6 烷基、环烷基、芳基、杂环烷基及杂芳基,其中B的该 C_1 - C_6 烷基、该环烷基、该芳基、该杂环烷基或该杂

芳基未经取代或经一或多个如本文所定义的 R^{11} 取代基取代。在一些实施方案中,A是未经取代或经取代的吡唑、噁唑、噁唑、四唑、三唑、异噁唑或噁二唑;Z是键、 $-NR^9-$ 、 $-O-$ 、 $-R^xO-$ 或 $-OR^y-$,其中 R^9 是H、 C_1-C_6 烷基或环烷基,且 R^x 及 R^y 各自独立地是 C_1-C_6 烷基;且B是 C_1-C_6 烷基、环烷基、芳基、杂环烷基及杂芳基,其中B的该 C_1-C_6 烷基、该环烷基、该芳基、该杂环烷基或该杂芳基未经取代或经一或多个如本文所定义的 R^{11} 取代基取代。在一些实施方案中,A是未经取代或经取代的吡唑、噁唑、噁唑、四唑、三唑、异噁唑或噁二唑,Z是键、 $-NR^9-$ 、 $-O-$ 、 $-R^xO-$ 或 $-OR^y-$,其中 R^9 是H、 C_1-C_6 烷基或环烷基,且 R^x 及 R^y 各自独立地是 C_1-C_6 烷基;且B是未经取代或经取代的甲基、乙基、异丙基、异丁基、叔丁基、环丙基、环丁基、环戊基、苯基、二氢茛基、氮杂环丁基、氧杂环丁基、吡咯烷基、四氢呋喃基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、噻唑基、三唑基、咪唑基、吡唑基、四唑基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、吡嗪基、哒嗪基、嘧啶基、吡啶基、二氢茛基、吡咯并吡唑基及苯并咪唑基。

[0184] 在式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ii)、(Ij)或(Ik)中的任一者的一些实施方案中,A选自吡唑、噁唑、噁唑、四唑、三唑、异噁唑及噁二唑,其各自未经取代或经一或多个选自由以下组成的组的取代基取代:经取代或未经取代的 C_1-C_6 烷基、经取代或未经取代的 C_2-C_6 烯基、经取代或未经取代的 C_2-C_6 炔基、经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环烷基及 $-C(O)OR^a$,其中 R^a 是H或 C_1-C_6 烷基;Z是键、 $-NH-$ 、 $-NCH_3-$ 、 $-O-$ 、 $-CH_3O-$ 或 $-OCH_3-$;且B选自甲基、乙基、异丙基、异丁基、叔丁基、环丙基、环丁基、环戊基、苯基、二氢茛基、氮杂环丁基、氧杂环丁基、吡咯烷基、四氢呋喃基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、噻唑基、三唑基、咪唑基、吡唑基、四唑基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、吡嗪基、哒嗪基、嘧啶基、吡啶基、二氢茛基、吡咯并吡唑基及苯并咪唑基,其各自未经取代或经一或多个选自以下的基团取代:杂环烷基、杂芳基、环烷基、芳基、 C_1-C_6 烷基、卤素、氟烷基、 $-OR^b$ 、 $-C(O)R^c$ 、 $-C(O)OR^d$ 、氧代及 $-NR^eR^f$,其中每一 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 及 R^f 独立地是H或 C_1-C_6 烷基。在这些实施方案中的一些中,A的该 C_1-C_6 烷基、该 C_2-C_6 烯基、该 C_2-C_6 炔基、该环烷基或该杂环烷基经一或多个选自以下的基团取代:卤素、 $-OR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、环烷基、杂环烷基,其中 R^a 是H或 C_1-C_6 烷基。

[0185] 在式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ii)、(Ij)或(Ik)中的任一者的一些实施方案中,A是噁二唑,其任选由经取代或未经取代的 C_1-C_6 烷基、经取代或未经取代的 C_2-C_6 烯基、经取代或未经取代的 C_2-C_6 炔基、经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环烷基或 $-C(O)OR^a$ 取代,其中 R^a 是H或 C_1-C_6 烷基;Z是键、 $-NR^9-$ 、 $-O-$ 、 $-R^xO-$ 或 $-OR^y-$,其中 R^9 是H、 C_1-C_6 烷基或环烷基,且 R^x 及 R^y 各自独立地是 C_1-C_6 烷基;且B是H、 C_1-C_6 烷基、环烷基、芳基、杂环烷基及杂芳基,其中B的该 C_1-C_6 烷基、该环烷基、该芳基、该杂环烷基或该杂芳基未经取代或经一或多个如本文所定义的 R^{11} 取代基取代。在式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ii)、(Ij)或(Ik)中的任一者的一些实施方案中,A是经 C_1-C_6 烷基取代的噁二唑,其任选进一步经卤素、 $-OR^a$ 或 $-C(O)OR^a$ 取代,其中 R^a 是H或 C_1-C_6 烷基;Z是键、 $-NR^9-$ 或 $-O-$,其中 R^9 是H、 C_1-C_6 烷基或环烷基;且B是环丙基、环丁基、环戊基、苯基、二氢茛基、氮杂环丁基、氧杂环丁基、吡咯烷基、四氢呋喃基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、噻唑基、三唑基、咪唑基、吡唑基、四唑基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、吡嗪基、哒嗪基、嘧啶基、吡啶基、二氢茛基、吡咯并吡唑基或苯并咪唑基,其各自未经取代或经一或多个如本文所定义的 R^{11} 取代基取代。在一些实施方案中,A是经 C_1-C_6 烷基取代的噁二唑,其任选进一步经卤素、 $-OR^a$ 或 $-C(O)OR^a$ 取代,其中 R^a 是H或 C_1-C_6 烷基;Z是键、 $-NH-$ 、 $-O-$ 、 $-OCH_2-$ 或 $-CH_2O-$,其

中 R^9 是H、 C_1-C_6 烷基或环烷基；且B是H、 C_1-C_6 烷基、环烷基、芳基、杂环烷基及杂芳基，其中B的该 C_1-C_6 烷基、该环烷基、该芳基、该杂环烷基或该杂芳基未经取代或经一或多个如本文所定义的 R^{11} 取代基取代。在一些实施方案中，A是经甲基、 $-CD_3$ 、 $-CF_2$ 、乙基、异丙基、环丙基或环丁基取代的噁二唑；Z是键、 $-NR^9$ 、 $-O$ 、 $-OCH_2$ 或 $-CH_2O$ ，其中 R^9 是H、 C_1-C_6 烷基或环烷基；且B是任选经一或多个选自 C_1-C_6 烷基、环烷基、 OR^b 及 $-NR^eR^f$ 的基团取代的芳基或杂芳基，其中 R^b 、 R^e 及 R^f 各自独立地是H或 C_1-C_6 烷基。在一些实施方案中，A是经甲基、 $-CD_3$ 、 $-CF_2$ 、乙基、异丙基、环丙基或环丁基取代的噁二唑；Z是键、 $-NH$ 、 $-N(CH_3)$ 、 $-O$ 、 $-OCH_2$ 或 $-CH_2O$ ；且B是 C_1-C_6 烷基或环烷基，其各自未经取代或经卤素取代。在一些实施方案中，A是经甲基、 $-CD_3$ 、 $-CF_2$ 、乙基、 $-CH_2OCH_3$ 、异丙基、环丙基或环丁基取代的噁二唑；Z是 $-O$ 、 $-OCH_2$ 或 $-CH_2O$ ；且B是 C_1-C_6 烷基、环烷基或杂环烷基，其中该 C_1-C_6 烷基未经取代或经卤素取代。在一些实施方案中，A是经甲基、 $-CD_3$ 、 $-CF_2$ 、乙基、异丙基、环丙基或环丁基取代的噁二唑；Z是键、 $-NH$ 、 $-N(CH_3)$ 、 $-O$ 、 $-OCH_2$ 或 $-CH_2O$ ；且B是任选经一或多个选自 C_1-C_6 烷基、环烷基、 OR^b 及 $-NR^eR^f$ 的基团取代的芳基或杂芳基，其中 R^b 、 R^e 及 R^f 各自独立地是H或 C_1-C_6 烷基。在一些实施方案中，A是经甲基、 $-CD_3$ 、 $-CF_2$ 、乙基、异丙基、环丙基或环丁基取代的噁二唑；Z是键、 $-NH$ 、 $-N(CH_3)$ 、 $-O$ 、 $-OCH_2$ 或 $-CH_2O$ ；且B是任选经一或多个选自 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 环烷基、 OH 及 $-NH_2$ 的基团取代的芳基或杂芳基。在一些实施方案中，A是经甲基、 $-CD_3$ 、 $-CF_2$ 、乙基、异丙基、环丙基或环丁基取代的噁二唑；Z是键、 $-NH$ 、 $-N(CH_3)$ 、 $-O$ 、 $-OCH_2$ 或 $-CH_2O$ ；且B是任选经一或多个选自 C_1-C_6 烷基、环烷基、 OR^b 及 $-NR^eR^f$ 的基团取代的芳基或杂芳基，其中 R^b 、 R^e 及 R^f 各自独立地是H或 C_1-C_6 烷基。在一些实施方案中，A是经甲基、 $-CD_3$ 、 $-CF_2$ 、乙基、异丙基、环丙基或环丁基取代的噁二唑；Z是键、 $-NH$ 、 $-N(CH_3)$ 、 $-O$ 、 $-OCH_2$ 或 $-CH_2O$ ；且B是甲基、 CD_3 、 CF_2 、苯基；未经取代或任选经甲基、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)OCH_3$ 、 $-C(O)OC(CH_3)_3$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHCH_3$ 或氧代取代的氮杂环丁烷；经氧代取代的苯并咪唑；环丁基；环戊基；环丙基；未经取代或任选经甲氧基取代的乙基；经两个甲基取代的咪唑；经噁二唑取代的二氢茚，所述噁二唑进一步经乙基取代；未经取代或任选经甲氧基取代的异丁基；未经取代或任选经 OH 取代的异丙基；经一或两个甲基或异丙基取代的异噁唑；经甲基取代的异噁唑；未经取代或任选经 CF_2 、环丙基、甲氧基、氧杂环丁烷或氮杂环丁烷取代的甲基，其中该氮杂环丁烷进一步经 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)OC(CH_3)_3$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHCH_3$ 或 $-C(O)OCH_3$ 取代；经环丙基取代的甲基或经甲基取代的环丙基；未经取代或任选经 $-C(O)CH_3$ 或 $-C(O)OC(CH_3)_3$ 取代的吗啉；经甲基取代的噁二唑；经一或两个甲基或环丙基取代的噁唑；氧杂环丁烷；经甲基取代的哌嗪；未经取代或任选经一或多个选自甲基、氧代、 $-C(O)CH_3$ 及 $-C(O)OC(CH_3)_3$ 的基团取代的哌啶；未经取代或任选经一或两个甲基取代的吡嗪；未经取代或任选经一或多个选自甲基、乙基及 CF_3 的基团取代的吡唑；经一或两个甲基取代的吡唑；未经取代或任选经甲基取代的哒嗪；未经取代或任选经氨基、羟基、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 或一或多个甲基取代的吡啶；经甲基取代的吡啶；未经取代或任选经甲基取代的嘧啶；未经取代或任选经甲基、氧代、 $-C(O)CH_3$ 或 $-C(O)OC(CH_3)_3$ 取代的吡咯烷；吡咯并吡唑；叔丁基；四氢呋喃；经甲基取代的四唑；未经取代或任选经氯或甲基取代的噻唑；或经一或多个选自甲基及乙基的基团取代的三唑。

[0186] 在一些实施方案中，A是经甲基取代的噁二唑，其中该甲基任选进一步经甲氧基、 OH 或 $-OC(O)CH_3$ 取代；Z是键、 $-NR^9$ 或 $-O$ ，其中 R^9 是H、 C_1-C_6 烷基或环烷基；且B是H、 C_1-C_6 烷基、环烷基、芳基、杂环烷基及杂芳基，其中B的该 C_1-C_6 烷基、该环烷基、该芳基、该杂环烷基

或该杂芳基未经取代或经一或多个如本文所定义的 R^{11} 取代基取代。在一些实施方案中,A是经甲基取代的噁二唑;Z是键、-NH-或-O-;且B是 C_1-C_6 烷基、环烷基、芳基及杂芳基,其中该 C_1-C_6 烷基、该环烷基、该芳基、该杂环烷基各自未经取代或经一或多个选自如本文所定义的基团取代。在一些实施方案中,A是经乙基取代的噁二唑,其中该乙基任选进一步经甲氧基、OH或-OC(O)CH₃取代;Z是键、-NH-或-O-,且B是H、 C_1-C_6 烷基、环烷基、芳基、杂环烷基及杂芳基,其中B的该 C_1-C_6 烷基、该环烷基、该芳基、该杂环烷基或该杂芳基未经取代或经一或多个如本文所定义的 R^{11} 取代基取代。在一些实施方案中,A是经乙基取代的噁二唑;Z是键,且B是未经取代的5元至6元杂芳基或经一或多个如本文所定义的 R^{11} 取代基取代的5元至6元杂芳基。在一些实施方案中,A是经- CF_2 取代的噁二唑,Z是键、-NH-或-O-,且B是H、 C_1-C_6 烷基、环烷基、芳基、杂环烷基及杂芳基,其中B的该 C_1-C_6 烷基、该环烷基、该芳基、该杂环烷基或该杂芳基未经取代或经一或多个如本文所定义的 R^{11} 取代基取代。在一些实施方案中,A是经- CF_2 取代的噁二唑,Z是键,且B是未经取代的5元至6元杂芳基或经一或多个如本文所定义的 R^{11} 取代基取代的5元至6元杂芳基。在一些实施方案中,A是经异丙基取代的噁二唑,Z是键、-NH-或-O-;且B是H、 C_1-C_6 烷基、环烷基、芳基、杂环烷基及杂芳基,其中B的该 C_1-C_6 烷基、该环烷基、该芳基、该杂环烷基或该杂芳基未经取代或经一或多个如本文所定义的 R^{11} 取代基取代。在一些实施方案中,A是经异丙基取代的噁二唑,Z是键,且B是未经取代的5元至6元杂芳基或经一或多个如本文所定义的 R^{11} 取代基取代的5元至6元杂芳基。在一些实施方案中,A是经环丙基取代的噁二唑,Z是键、-NH-或-O-;且B是H、 C_1-C_6 烷基、环烷基、芳基、杂环烷基及杂芳基,其中B的该 C_1-C_6 烷基、该环烷基、该芳基、该杂环烷基或该杂芳基未经取代或经一或多个如本文所定义的 R^{11} 取代基取代。在一些实施方案中,A是经-C(O)OR^a取代的噁二唑,其中R^a是H或 C_1-C_6 烷基;Z是键、-NH-或-O-;且B是H、 C_1-C_6 烷基、环烷基、芳基、杂环烷基及杂芳基,其中B的该 C_1-C_6 烷基、该环烷基、该芳基、该杂环烷基或该杂芳基未经取代或经一或多个如本文所定义的 R^{11} 取代基取代。在一些实施方案中,A是经氧杂环丁基取代的噁二唑;Z是键、-NH-或-O-;且B是H、 C_1-C_6 烷基、环烷基、芳基、杂环烷基及杂芳基,其中B的该 C_1-C_6 烷基、该环烷基、该芳基、该杂环烷基或该杂芳基未经取代或经一或多个如本文所定义的 R^{11} 取代基取代。在一些实施方案中,A是经环丁基取代的噁二唑;Z是键、-NH-或-O-;且B是H、 C_1-C_6 烷基、环烷基、芳基、杂环烷基及杂芳基,其中B的该 C_1-C_6 烷基、该环烷基、该芳基、该杂环烷基或该杂芳基未经取代或经一或多个如本文所定义的 R^{11} 取代基取代。在一些实施方案中,A是5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基、5-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基或5-异丙基-1,2,4-噁二唑-3-基;Z是键,且B是经一或多个 C_1-C_6 烷基取代的5元至6元杂芳基。

[0187] 在式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ii)、(Ij)或(Ik)中的任一者的一些实施方案中,A是任选由经取代或未经取代的 C_1-C_6 烷基、经取代或未经取代的 C_2-C_6 烯基、经取代或未经取代的 C_2-C_6 炔基、经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环烷基或-C(O)OR^a取代的噁唑,其中R^a是H或 C_1-C_6 烷基;Z是键、-NR⁹-、-O-、-R^xO-或-OR^y-,其中R⁹是H、 C_1-C_6 烷基或环烷基,且R^x及R^y各自独立地是 C_1-C_6 烷基;且B是H、 C_1-C_6 烷基、环烷基、芳基、杂环烷基及杂芳基,其中B的该 C_1-C_6 烷基、该环烷基、该芳基、该杂环烷基或该杂芳基未经取代或经一或多个如本文所定义的 R^{11} 取代基取代。在式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ii)、(Ij)或(Ik)中的任一者的一些实施方案中,A是任选由经取代或未经取代的 C_1-C_6 烷基、经取代或未经取代的 C_2-C_6 烯基、经取代或未经取代的 C_2-C_6

炔基、经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环烷基或-C(O)OR^a取代的噁唑，其中R^a是H或C₁-C₆烷基；Z是键、-O-或-NH-；且B是环丙基、环丁基、环戊基、苯基、二氢茛基、氮杂环丁基、氧杂环丁基、吡咯烷基、四氢呋喃基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、噻唑基、三唑基、咪唑基、吡唑基、四唑基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、吡嗪基、哒嗪基、嘧啶基、吡啶基、二氢茛基、吡咯并吡唑基或苯并咪唑基，其各自未经取代或经一或多个如本文所定义的R¹¹取代基取代。在一些实施方案中，A是经甲基、乙基、CF₂或异丙基取代的噁唑；Z是键、-NH-或-O-；且B是H、C₁-C₆烷基、环烷基、芳基、杂环烷基及杂芳基，其中B的该C₁-C₆烷基、该环烷基、该芳基、该杂环烷基或该杂芳基未经取代或经一或多个如本文所定义的R¹¹取代基取代。在式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ii)、(Ij)或(Ik)中的任一者的一些实施方案中，A是任选由经取代或未经取代的C₁-C₆烷基、经取代或未经取代的C₂-C₆烯基、经取代或未经取代的C₂-C₆炔基、经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环烷基或-C(O)OR^a取代的异噁唑，其中R^a是H或C₁-C₆烷基；Z是键、-NR⁹-或-O-，其中R⁹是H、C₁-C₆烷基或环烷基；且B是H、C₁-C₆烷基、环烷基、芳基、杂环烷基及杂芳基，其中B的该C₁-C₆烷基、该环烷基、该芳基、该杂环烷基或该杂芳基未经取代或经一或多个如本文所定义的R¹¹取代基取代。在式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ii)、(Ij)或(Ik)中的任一者的一些实施方案中，A是任选由经取代或未经取代的C₁-C₆烷基、经取代或未经取代的C₂-C₆烯基、经取代或未经取代的C₂-C₆炔基、经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环烷基或-C(O)OR^a取代的异噁唑，其中R^a是H或C₁-C₆烷基；Z是键、-O-或-NH-；且B是环丙基、环丁基、环戊基、苯基、二氢茛基、氮杂环丁基、氧杂环丁基、吡咯烷基、四氢呋喃基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、噻唑基、三唑基、咪唑基、吡唑基、四唑基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、吡嗪基、哒嗪基、嘧啶基、吡啶基、二氢茛基、吡咯并吡唑基或苯并咪唑基，其各自未经取代或经一或多个C₁-C₆烷基取代。在一些实施方案中，A是经甲基、乙基、CF₂或异丙基取代的异噁唑；Z是键、-NH-、-N(CH₃)-、-O-、-OCH₂-或-CH₂O-；且B是H、C₁-C₆烷基、环烷基、芳基、杂环烷基及杂芳基，其中B的该C₁-C₆烷基、该环烷基、该芳基、该杂环烷基或该杂芳基未经取代或经一或多个如本文所定义的R¹¹取代基取代。在一些实施方案中，A是经甲基取代的四唑；Z是键、-NH-、-N(CH₃)-、-O-、-OCH₂-或-CH₂O-；且B是H、C₁-C₆烷基、环烷基、芳基、杂环烷基及杂芳基，其中B的该C₁-C₆烷基、该环烷基、该芳基、该杂环烷基或该杂芳基未经取代或经一或多个如本文所定义的R¹¹取代基取代。在式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ii)、(Ij)或(Ik)中的任一者的一些实施方案中，A是经甲基取代的四唑；Z是键、-NH-、-N(CH₃)-、-O-、-OCH₂-或-CH₂O-；且B是环丙基、环丁基、环戊基、苯基、二氢茛基、氮杂环丁基、氧杂环丁基、吡咯烷基、四氢呋喃基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、噻唑基、三唑基、咪唑基、吡唑基、四唑基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、吡嗪基、哒嗪基、嘧啶基、吡啶基、二氢茛基、吡咯并吡唑基或苯并咪唑基，其各自未经取代或经一或多个C₁-C₆烷基取代。

[0188] 在式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ii)、(Ij)或(Ik)中的任一者的一些实施方案中，A是包含至少一个环N原子的6元杂芳基，其中该6元杂芳基未经取代或经一或多个如本文所定义的R¹⁰取代基取代，且B选自由以下组成的组：H、C₁-C₆烷基、环烷基、芳基、杂环烷基及杂芳基，其中B的该C₁-C₆烷基、该环烷基、该芳基、该杂环烷基或该杂芳基未经取代或经一或多个如本文所定义的R¹¹取代基取代。在一些实施方案中，A是未经取代或经取代的吡啶、吡嗪、嘧啶或哒嗪；Z是键、-NR⁹-、-O-、-R^xO-或-OR^y-，其中R⁹是H、C₁-C₆烷

基或环烷基,且 R^x 及 R^y 各自独立地是 C_1 - C_6 烷基;且B是 C_1 - C_6 烷基、环烷基、芳基、杂环烷基及杂芳基,其中B的该 C_1 - C_6 烷基、该环烷基、该芳基、该杂环烷基或该杂芳基未经取代或经一或多个如本文所定义的 R^{11} 取代基取代。在一些实施方案中,A是未经取代或经取代的吡啶、吡嗪、嘧啶或哒嗪;Z是键、-NH-、-N(CH₃)-、-O-、-OCH₂-或-CH₂O-;且B是 C_1 - C_6 烷基、环烷基、芳基、杂环烷基及杂芳基,其中B的该 C_1 - C_6 烷基、该环烷基、该芳基、该杂环烷基或该杂芳基未经取代或经以下取代:甲基、乙基、异丙基、异丁基、叔丁基、环丙基、环丁基、环戊基、苯基、二氢茛基、氮杂环丁基、氧杂环丁基、吡咯烷基、四氢呋喃基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、噻唑基、三唑基、咪唑基、吡唑基、四唑基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、吡嗪基、哒嗪基、嘧啶基、吡啶基、二氢茛基、吡咯并吡唑基及苯并咪唑基。在一些实施方案中,A是未经取代或经取代的吡啶、吡嗪、嘧啶或哒嗪;Z是键、-NH-、-N(CH₃)-、-O-、-OCH₂-或-CH₂O-;且B是甲基;CD₃;CF₂;苯基;未经取代或任选经甲基、-C(O)CH₃、-C(O)OCH₃、-C(O)OC(CH₃)₃、-C(O)NH₂、-C(O)NHCH₃或氧代取代的氮杂环丁烷;经氧代取代的苯并咪唑;环丁基;环戊基;环丙基;未经取代或任选经甲氧基取代的乙基;经两个甲基取代的咪唑;经噁二唑取代的二氢茛,所述噁二唑进一步经乙基取代;未经取代或任选经甲氧基取代的异丁基;未经取代或任选经OH取代的异丙基;经一或两个甲基或异丙基取代的异噁唑;经甲基取代的异噁唑;未经取代或任选经CF₂、环丙基、甲氧基、氧杂环丁烷或氮杂环丁烷取代的甲基,其中该氮杂环丁烷进一步经-C(O)CH₃、-C(O)OC(CH₃)₃、-C(O)NH₂、-C(O)NHCH₃或-C(O)OCH₃取代;经环丙基取代的甲基或经甲基取代的环丙基;未经取代或任选经-C(O)CH₃或-C(O)OC(CH₃)₃取代的吗啉;经甲基取代的噁二唑;经一或两个甲基或环丙基取代的噁唑;氧杂环丁烷;经甲基取代的哌嗪;未经取代或任选经一或多个选自甲基、氧代、-C(O)CH₃及-C(O)OC(CH₃)₃的基团取代的哌啶;未经取代或任选经一或两个甲基取代的吡嗪;未经取代或任选经一或多个选自甲基、乙基及CF₃的基团取代的吡唑;经一或两个甲基取代的吡唑;未经取代或任选经甲基取代的哒嗪;未经取代或任选经氨基、羟基、-NH₂、-OH或一或多个甲基取代的吡啶;经甲基取代的吡啶;未经取代或任选经甲基取代的嘧啶;未经取代或任选经甲基、氧代、-C(O)CH₃或-C(O)OC(CH₃)₃取代的吡咯烷;吡咯并吡唑;叔丁基;四氢呋喃;经甲基取代的四唑;未经取代或任选经氯或甲基取代的噻唑;或经一或多个选自甲基及乙基的基团取代的三唑。

[0189] 在一些实施方案中,A是任选经甲基取代的苯基;Z是键、-NH-、-N(CH₃)-、-O-、-OCH₂-或-CH₂O-;且B是 C_1 - C_6 烷基、环烷基、芳基、杂环烷基及杂芳基,其中B的该 C_1 - C_6 烷基、该环烷基、该芳基、该杂环烷基或该杂芳基未经取代或经一或多个如本文所定义的 R^{11} 取代基取代。在一些实施方案中,A是任选经一或两个甲基取代的吡啶基;Z是键、-NH-、-N(CH₃)-、-O-、-OCH₂-或-CH₂O-;且B是 C_1 - C_6 烷基、环烷基、芳基、杂环烷基及杂芳基,其中B的该 C_1 - C_6 烷基、该环烷基、该芳基、该杂环烷基或该杂芳基未经取代或经一或多个如本文所定义的 R^{11} 取代基取代。在一些实施方案中,A是任选经甲基取代的嘧啶基;Z是键、-NH-、-N(CH₃)-、-O-、-OCH₂-或-CH₂O-;且B是 C_1 - C_6 烷基、环烷基、芳基、杂环烷基及杂芳基,其中B的该 C_1 - C_6 烷基、该环烷基、该芳基、该杂环烷基或该杂芳基未经取代或经一或多个如本文所定义的 R^{11} 取代基取代。在一些实施方案中,A是任选经甲基取代的嘧啶基;Z是键、-NH-、-N(CH₃)-、-O-、-OCH₂-或-CH₂O-;且B是任选经一或多个如本文所定义的 R^{11} 取代基取代的芳基或杂芳基。在一些实施方案中,A是任选经甲基取代的嘧啶基;Z是键、-NH-、-N(CH₃)-、-O-、-OCH₂-或-CH₂O-;且B是任选经一或多个选自由以下组成的组的取代基取代的芳基或杂芳基: C_1 - C_6 烷基、卤素、-

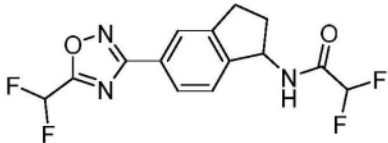
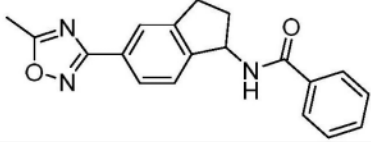
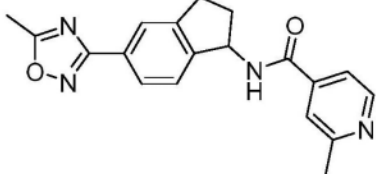
OR^b 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^c$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^d$ 、氧代及 $-\text{NR}^e\text{R}^f$, 其中 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 及 R^f 独立地是H或 C_1 - C_6 烷基。在一些实施方案中,A是未经取代或经甲基取代的嘧啶基;Z是键、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{OCH}_2-$ 或 $-\text{CH}_2\text{O}$;且B是经甲基取代的吡唑基。在一些实施方案中,A是任选经甲基取代的吡嗪基;Z是键、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{OCH}_2-$ 或 $-\text{CH}_2\text{O}$;且B是 C_1 - C_6 烷基、环烷基、芳基、杂环烷基及杂芳基,其中B的该 C_1 - C_6 烷基、该环烷基、该芳基、该杂环烷基或该杂芳基未经取代或经一或多个如本文所定义的 R^{11} 取代基取代。在一些实施方案中,A是任选经甲基取代的哒嗪基;Z是键、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{OCH}_2-$ 或 $-\text{CH}_2\text{O}$;且B是 C_1 - C_6 烷基、环烷基、芳基、杂环烷基及杂芳基,其中B的该 C_1 - C_6 烷基、该环烷基、该芳基、该杂环烷基或该杂芳基未经取代或经一或多个如本文所定义的 R^{11} 取代基取代。

[0190] 在式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ii)、(Ij)或(Ik)的一些实施方案中,A是未经取代或经甲基取代的苯基;未经取代或经一或两个甲基取代的吡啶;未经取代或经甲基取代的吡嗪;未经取代或经甲基取代的嘧啶;未经取代或经甲基取代的哒嗪;未经取代或经甲基取代的吡唑;未经取代或经甲基取代的噻唑;未经取代或经甲基取代的噁唑;未经取代或经甲基取代的四唑;未经取代或经甲基取代的三唑;经甲基、乙基或 CF_2 取代的异噁唑;经甲基、乙基、 CF_2 、 CD_3 、环丙基、异丙基、环丁基、氧杂环丁烷或 $\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$ 取代的噁二唑,其各自任选进一步经取代;经甲基取代的噁二唑,其中该甲基任选进一步经甲氧基、OH或 $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ 取代;经乙基取代的噁二唑,其中该乙基任选进一步经甲氧基、OH或 $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ 取代;经异丙基取代的噁二唑,其中该异丙基任选进一步经OH或 $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ 取代;经甲基、乙基、 CD_3 、 CF_2 或环丙基取代的噁二唑;或经乙基或 CF_2 取代的噁二唑,Z是键、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{OCH}_2-$ 或 $-\text{CH}_2\text{O}-$,且B是H;甲基; CD_3 ; CF_2 ;苯基;未经取代或任选经甲基、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$ 或氧代取代的氮杂环丁烷;经氧代取代的苯并咪唑;环丁基;环戊基;环丙基;未经取代或任选经甲氧基取代的乙基;经两个甲基取代的咪唑;经噁二唑取代的二氢茚,所述噁二唑进一步经乙基取代;未经取代或任选经甲氧基取代的异丁基;未经取代或任选经OH取代的异丙基;经一或两个甲基或异丙基取代的异噁唑;经甲基取代的异噁唑;未经取代或任选经 CF_2 、环丙基、甲氧基、氧杂环丁烷或氮杂环丁烷取代的甲基,其中该氮杂环丁烷进一步经 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$ 取代;经环丙基取代的甲基或经甲基取代的环丙基;未经取代或任选经 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ 取代的吗啉;经甲基取代的噁二唑;经一或两个甲基或环丙基取代的噁唑;氧杂环丁烷;经甲基取代的哌嗪;未经取代或任选经一或多个选自甲基、氧代、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 及 $-\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ 的基团取代的哌嗪;未经取代或任选经一或两个甲基取代的吡嗪;未经取代或任选经一或多个选自甲基、乙基及 CF_3 的基团取代的吡唑;经一或两个甲基取代的吡唑;未经取代或任选经甲基取代的哒嗪;未经取代或任选经氨基、羟基、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{OH}$ 或一或多个甲基取代的吡啶;经甲基取代的吡啶;未经取代或任选经甲基取代的嘧啶;未经取代或任选经甲基、氧代、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ 取代的吡咯烷;吡咯并吡唑;叔丁基;四氢呋喃;经甲基取代的四唑;未经取代或任选经氯或甲基取代的噻唑;或经一或多个选自甲基及乙基的基团取代的三唑。

[0191] 在一些实施方案中,本文提供表1中所述的化合物及其盐。

[0192] 表1.

[0193]

化合物编号	结构	名称
1		N-(5-(5-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-2,2-二氟乙酰胺
2		N-(5-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)苯甲酰胺
3		2-甲基-N-(5-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)异烟酰胺

化合物编号	结构	名称
4		N-(5-(5-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)苯甲酰胺
5		N-(5-(5-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-2-甲基异烟酰胺
6		N-(5-(5-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-甲基-1H-咪唑-5-甲酰胺
7		N-(5-(5-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺
8		2-氯-N-(5-(5-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)噻唑-5-甲酰胺
9		N-(5-(5-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-2-甲基噻唑-5-甲酰胺
10		N-(5-(5-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-2-甲基噻唑-5-甲酰胺
11		N-(5-(5-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)噻唑-5-甲酰胺
12		N-(5-(5-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-4-甲基噻唑-5-甲酰胺
13		1-(5-(5-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-3-苯基脲

[0194]

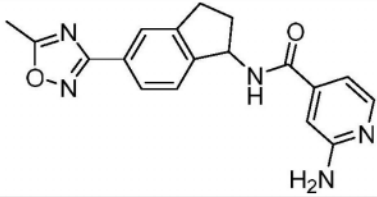
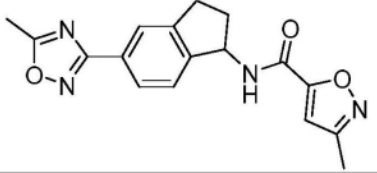
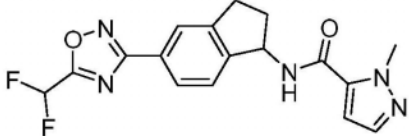
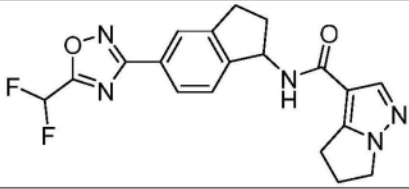
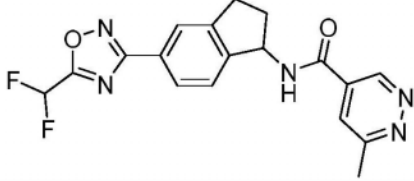
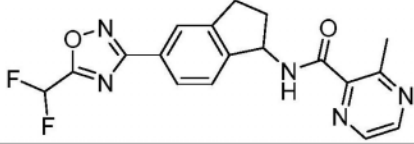
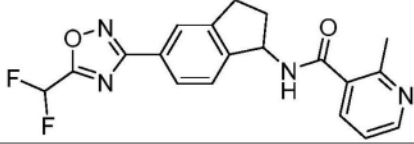
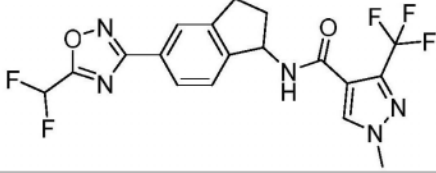
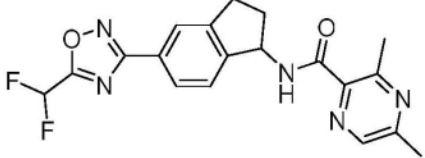
化合物编号	结构	名称
14		1-(5-(5-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-3-异丙基脲
15		N-(6-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)苯甲酰胺
16		(5-(5-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)氨基甲酸叔丁基酯
17		N-(3-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶-7-基)苯甲酰胺
18		2-甲基-N-(6-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)异烟酰胺
19		N-(5-(5-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-2,4-二甲基噁唑-5-甲酰胺
20		N-(5-(5-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-2-乙基-5-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺
21		4-环丙基-N-(5-(5-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)噁唑-5-甲酰胺
22		N-(5-(5-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-2,5-二甲基噁唑-4-甲酰胺
23		N-(5-(5-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-6-甲基吡啶-2-甲酰胺

[0195]

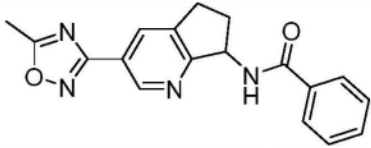
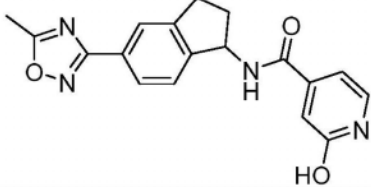
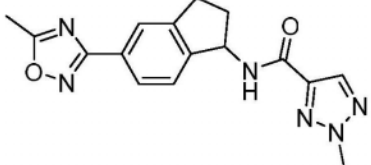
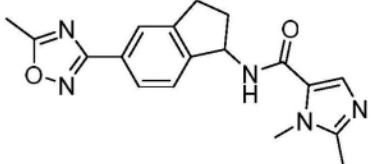
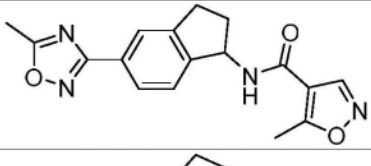
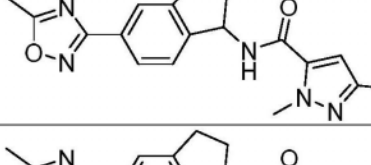
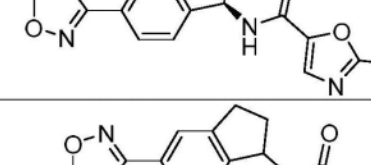
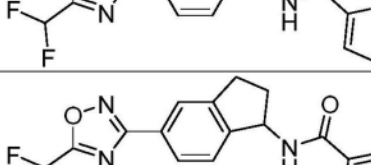
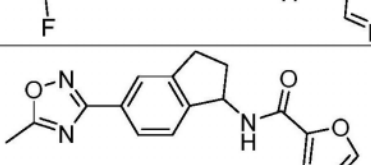
[0196]

化合物编号	结构	名称
24		N-(5-(5-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-2,6-二甲基异烟酰胺
25		N-(5-(5-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-3-乙基-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺
26		N-(5-(5-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-2-甲基嘧啶-4-甲酰胺
27		N-(5-(5-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺
28		N-(5-(5-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺
29		N-(5-(5-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-乙基-1H-吡唑-5-甲酰胺
30		N-(5-(5-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺
31		(R)-2-甲基-N-(5-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)异烟酰胺
32		(R)-N-(5-(5-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-2-甲基异烟酰胺

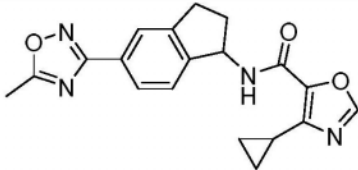
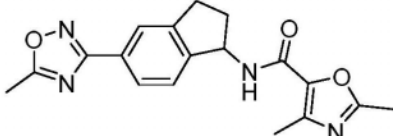
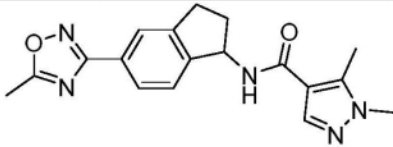
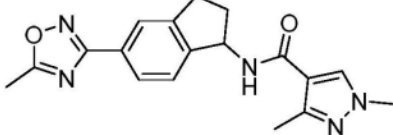
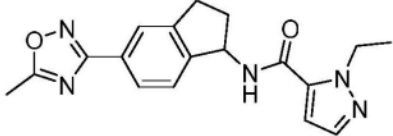
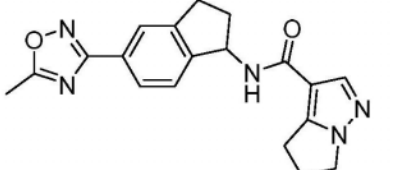
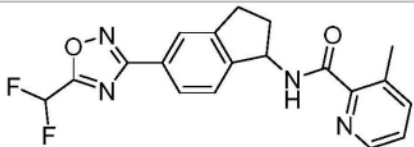
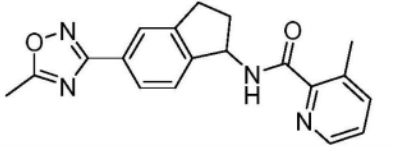
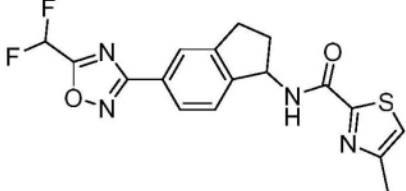
[0197]

化合物编号	结构	名称
33		2-氨基-N-(5-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)异烟酰胺
34		3-甲基-N-(5-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)异噁唑-5-甲酰胺
35		N-(5-(5-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺
36		N-(5-(5-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑-3-甲酰胺
37		N-(5-(5-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-6-甲基喹嗪-4-甲酰胺
38		N-(5-(5-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-3-甲基吡嗪-2-甲酰胺
39		N-(5-(5-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-2-甲基烟酰胺
40		N-(5-(5-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺
41		N-(5-(5-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-3,5-二甲基吡嗪-2-甲酰胺

[0198]

化合物编号	结构	名称
42		N-(3-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶-7-基)苯甲酰胺
43		2-羟基-N-(5-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)异烟酰胺
44		2-甲基-N-(5-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺
45		1,2-二甲基-N-(5-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-1H-咪唑-5-甲酰胺
46		5-甲基-N-(5-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)异噁唑-4-甲酰胺
47		1,3-二甲基-N-(5-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-1H-吡唑-5-甲酰胺
48		(R)-2-甲基-N-(5-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)噁唑-5-甲酰胺
49		N-(5-(5-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-1H-吡唑-5-甲酰胺
50		N-(5-(5-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-1H-吡唑-4-甲酰胺
51		4-甲基-N-(5-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)噁唑-5-甲酰胺

[0199]

化合物编号	结构	名称
52		4-环丙基-N-(5-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)噁唑-5-甲酰胺
53		2,4-二甲基-N-(5-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)噁唑-5-甲酰胺
54		1,5-二甲基-N-(5-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1H-吡唑-4-甲酰胺
55		1,3-二甲基-N-(5-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1H-吡唑-4-甲酰胺
56		1-乙基-N-(5-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1H-吡唑-5-甲酰胺
57		N-(5-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑-3-甲酰胺
58		N-(5-(5-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-3-甲基吡啶-2-甲酰胺
59		3-甲基-N-(5-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)吡啶-2-甲酰胺
60		N-(5-(5-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-4-甲基噻唑-2-甲酰胺

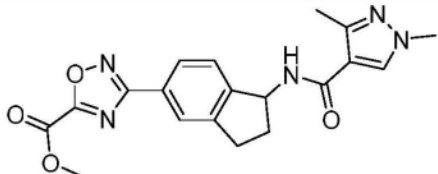
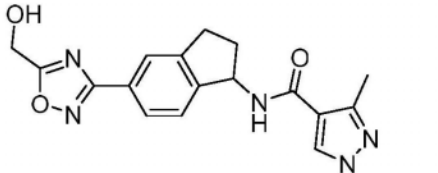
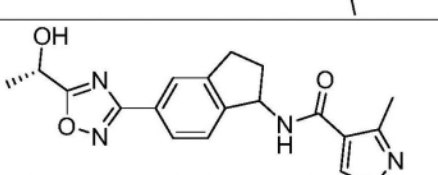
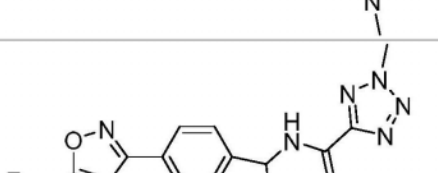
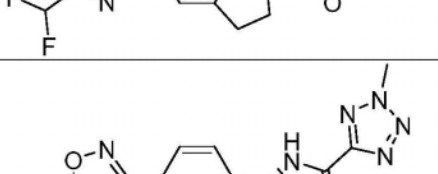
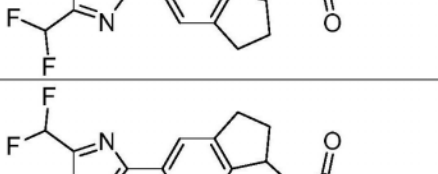
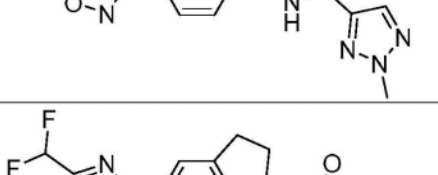
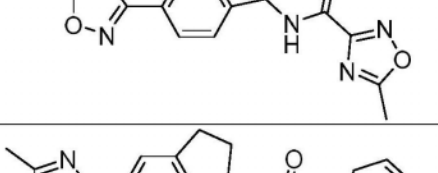
[0200]

化合物编号	结构	名称
61		N-(5-(5-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1,2-二甲基-1H-咪唑-5-甲酰胺
62		1-(5-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-3-(吡啶-3-基)脲
63		4-甲基-N-(5-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)噻唑-2-甲酰胺
64		2-甲基-N-(5-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-2H-四唑-5-甲酰胺
65		1-甲基-N-(5-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1H-吡唑-5-甲酰胺
66		(R)-1-甲基-N-(5-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1H-吡唑-4-甲酰胺
67		N-(5-(5-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-4-甲基吡啶-2-甲酰胺
68		4-甲基-N-(5-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)吡啶-2-甲酰胺
69		N-(5-(5-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-3-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺

[0201]

化合物编号	结构	名称
70		3-甲基-N-(5-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-1H-吡唑-4-甲酰胺
71		(R)-N-(5-(5-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-3-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺
72		(R)-N-(5-(5-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-5-甲基异噁唑-4-甲酰胺
73		N-(5-(5-环丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺
74		乙酸(3-(1-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-甲酰氨基)-2,3-二氢-1H-茛-5-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基酯
75		N-(5-(5-异丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺
76		N-(5-(5-(甲氧基甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺
77		(1S)-乙酸 1-(3-(1-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-甲酰氨基)-2,3-二氢-1H-茛-5-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基酯

[0202]

化合物编号	结构	名称
78		3-(1-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)-2,3-二氢-1H-茚-5-基)-1,2,4-噁二唑-5-甲酸甲基酯
79		N-(5-(5-(羟基甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺
80		N-(5-(5-((S)-1-羟基乙基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺
81		N-(5-(5-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-2-甲基-2H-四唑-5-甲酰胺
82		(R)-N-(5-(5-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-2-甲基-2H-四唑-5-甲酰胺
83		N-(5-(5-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺
84		N-(5-(5-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺
85		1-(5-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-3-(吡啶-4-基)脲

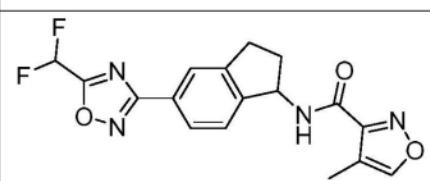
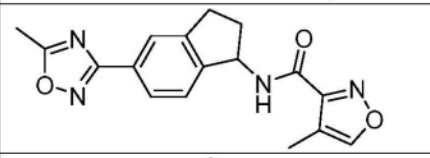
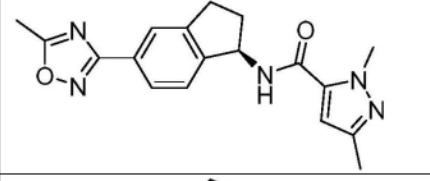
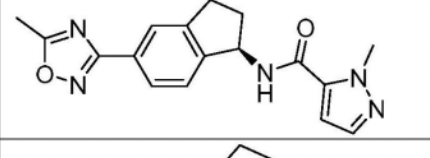
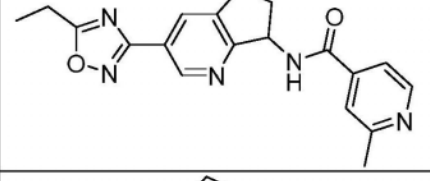
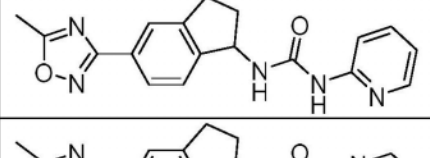
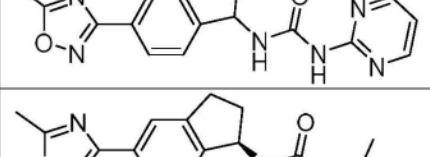
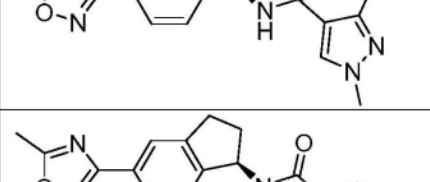
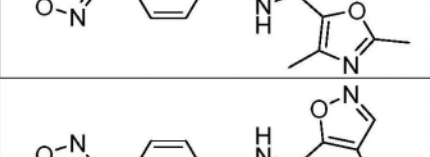
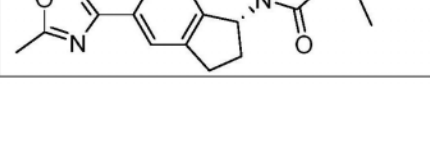
[0203]

化合物编号	结构	名称
86		1-(5-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-3-(吡嗪-2-基)脲
87		5-甲基-N-(5-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺
88		4-甲基-N-(5-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)异噁唑-5-甲酰胺
89		3-甲基-N-(5-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)异噁唑-4-甲酰胺
90		(R)-N-(5-(5-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺
91		(R)-N-(5-(5-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺
92		(R)-N-(5-(5-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺
93		(R)-N-(5-(5-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-4-甲基异噁唑-5-甲酰胺
94		N-(3-(5-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶-7-基)苯甲酰胺

[0204]

化合物编号	结构	名称
95		N-(5-(5-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-2-羟基异烟酰胺
96		1-(5-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-3-(嘧啶-5-基)脲
97		1-(5-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-3-(吡啶-3-基)脲
98		1-(5-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-3-(嘧啶-4-基)脲
99		2-氨基-N-(5-(5-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)异烟酰胺
100		(R)-N-(5-(5-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-2-甲基噁唑-5-甲酰胺
101		(R)-N-(5-(5-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺
102		N-(5-(5-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-3-甲基异噁唑-5-甲酰胺
103		N-(5-(5-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-4-甲基异噁唑-5-甲酰胺

[0205]

化合物编号	结构	名称
104		N-(5-(5-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-4-甲基异噁唑-3-甲酰胺
105		4-甲基-N-(5-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)异噁唑-3-甲酰胺
106		(R)-1,3-二甲基-N-(5-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-1H-吡唑-5-甲酰胺
107		(R)-1-甲基-N-(5-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-1H-吡唑-5-甲酰胺
108		N-(3-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶-7-基)-2-甲基异烟酰胺
109		1-(5-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-3-(吡啶-2-基)脲
110		1-(5-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-3-(嘧啶-2-基)脲
111		(R)-1,3-二甲基-N-(5-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-1H-吡唑-4-甲酰胺
112		(R)-2,4-二甲基-N-(5-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)异噁唑-5-甲酰胺
113		(R)-4-甲基-N-(5-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)异噁唑-5-甲酰胺

[0206]

化合物编号	结构	名称
114		(R)-N-(5-(5-(甲氧基甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-4-甲基异噁唑-5-甲酰胺
115		(R)-N-(5-(5-环丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-4-甲基异噁唑-5-甲酰胺
116		(R)-N-(5-(5-异丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-4-甲基异噁唑-5-甲酰胺
117		(R)-4-甲基-N-(5-(5-(氧杂环丁-3-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)异噁唑-5-甲酰胺
118		N-(5-(5-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺
119		1-甲基-N-(5-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺
120		1-甲基-N-(5-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲酰胺
121		1-甲基-N-(6-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-1H-吡唑-5-甲酰胺
122		(S)-1-甲基-N-(6-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-1H-吡唑-5-甲酰胺

[0207]

化合物编号	结构	名称
123		N-(6-(5-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺
124		(S)-N-(6-(5-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺
125		(R)-N-(5-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺
126		N-((R)-5-(5-((S)-1-甲氧基乙基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-4-甲基异噁唑-5-甲酰胺
127		N-(5-(5-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-甲酰胺
128		3-甲基-N-(5-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1,2,4-噁二唑-5-甲酰胺
129		N-(5-(5-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-3-甲基异噁唑-4-甲酰胺
130		2-甲基-N-(5-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)异烟酰胺
131		(R)-2-甲基-N-(5-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)异烟酰胺

[0208]

化合物编号	结构	名称
132		N-(5-(3-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-2-甲基异烟酰胺
133		(R)-N-(5-(3-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-2-甲基异烟酰胺
134		2-甲基-N-(5-(2-甲基噁唑-5-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)异烟酰胺
135		(R)-2-甲基-N-(5-(2-甲基噁唑-5-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)异烟酰胺
136		(R)-2-甲基-N-(5-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-2H-四唑-5-甲酰胺
137		2-甲基-N-(5-(5-甲基异噁唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)异烟酰胺
138		(R)-2-甲基-N-(5-(5-甲基异噁唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)异烟酰胺
139		(R)-2-甲基-N-(5-(5-甲基噁唑-2-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)异烟酰胺
140		2-甲基-N-(5-(5-甲基噁唑-2-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)异烟酰胺

[0209]

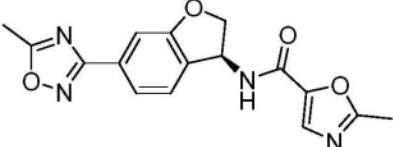
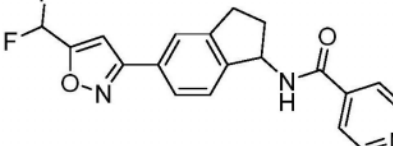
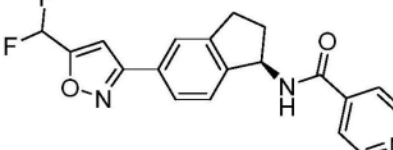
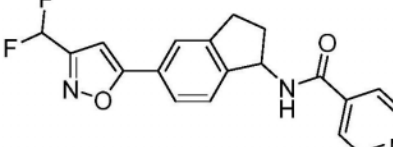
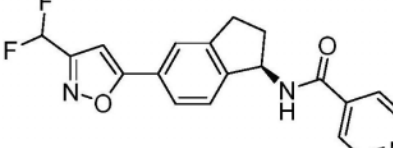
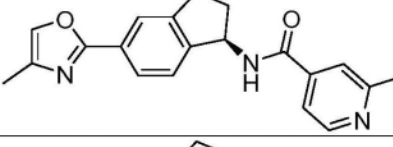
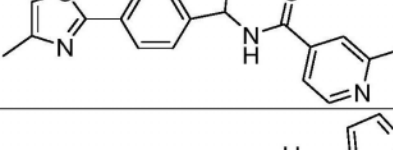
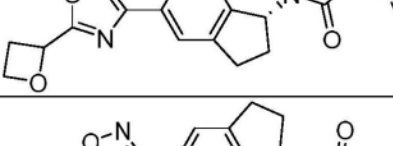
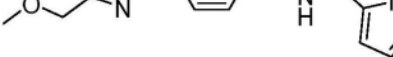
化合物编号	结构	名称
141		(R)-N-(5-(5-环丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-2-甲基-2H-四唑-5-甲酰胺
142		(R)-N-(5-(5-异丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-2-甲基-2H-四唑-5-甲酰胺
143		(R)-N-(5-(5-环丁基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-2-甲基-2H-四唑-5-甲酰胺
144		(R)-N-(5-(5-(甲氧基甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-2-甲基-2H-四唑-5-甲酰胺
145		2-甲基-N-(5-(2-甲基噁唑-4-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)异烟酰胺
146		(R)-2-甲基-N-(5-(2-甲基噁唑-4-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)异烟酰胺
147		(R)-2-甲基-N-(5-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)异烟酰胺
148		2-甲基-N-(5-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)异烟酰胺
149		(S)-2-甲基-N-(5-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)异烟酰胺

[0210]

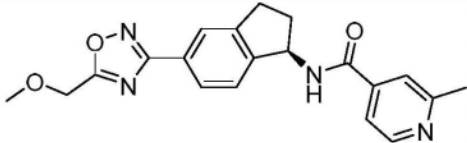
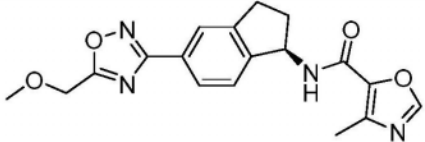
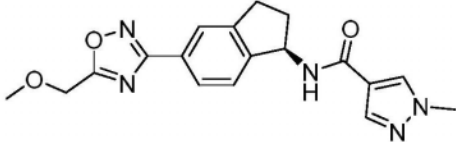
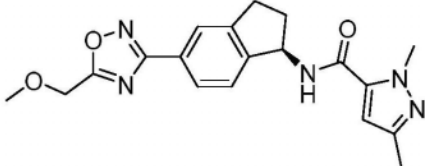
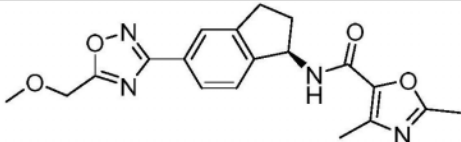
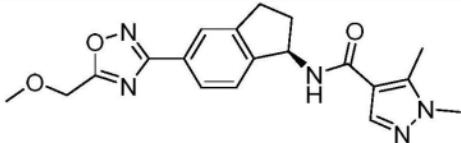
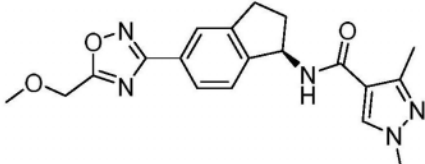
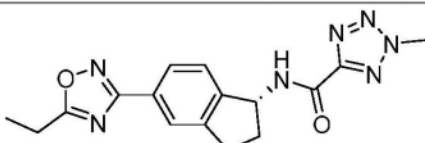
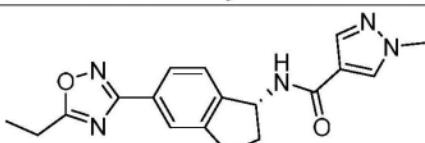
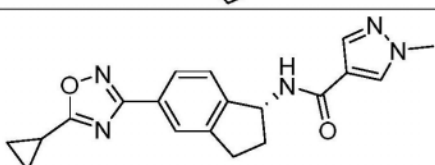
化合物编号	结构	名称
150		(R)-N-(5-(5-环丁基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺
151		(R)-N-(5-(5-环丁基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺
152		(R)-N-(5-(5-异丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺
153		(R)-N-(5-(5-环丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺
154		(R)-N-(5-(5-环丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺
155		1,3-二甲基-N-(6-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-1H-吡唑-5-甲酰胺
156		(S)-1,3-二甲基-N-(6-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-1H-吡唑-5-甲酰胺
157		1,3-二甲基-N-(6-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

[0211]

化合物编号	结构	名称
158		(S)-1,3-二甲基-N-(6-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-1H-吡唑-4-甲酰胺
159		2,4-二甲基-N-(6-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)噁唑-5-甲酰胺
160		(R)-2,4-二甲基-N-(6-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)噁唑-5-甲酰胺
161		(S)-2,4-二甲基-N-(6-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)噁唑-5-甲酰胺
162		1,5-二甲基-N-(6-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-1H-吡唑-4-甲酰胺
163		(S)-1,5-二甲基-N-(6-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-1H-吡唑-4-甲酰胺
164		(R)-4-甲基-N-(5-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺
165		(R)-N-(5-(5-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺
166		2-甲基-N-(6-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)噁唑-5-甲酰胺

化合物编号	结构	名称
167		(S)-2-甲基-N-(6-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)噁二唑-5-甲酰胺
168		N-(5-(5-(二氟甲基)异噁唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-2-甲基异烟酰胺
169		(R)-N-(5-(5-(二氟甲基)异噁唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-2-甲基异烟酰胺
170		N-(5-(3-(二氟甲基)异噁唑-5-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-2-甲基异烟酰胺
171		(R)-N-(5-(3-(二氟甲基)异噁唑-5-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-2-甲基异烟酰胺
172		(R)-2-甲基-N-(5-(4-甲基噁唑-2-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)异烟酰胺
173		2-甲基-N-(5-(4-甲基噁唑-2-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)异烟酰胺
174		1-甲基-N-(((1R)-5-(5-(氧杂环丁-2-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1H-吡唑-5-甲酰胺
175		(R)-N-(5-(5-(甲氧基甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺

[0213]

化合物编号	结构	名称
176		(R)-N-(5-(5-(甲氧基甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-2-甲基异烟酰胺
177		(R)-N-(5-(5-(甲氧基甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-4-甲基噁唑-5-甲酰胺
178		(R)-N-(5-(5-(甲氧基甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺
179		(R)-N-(5-(5-(甲氧基甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺
180		(R)-N-(5-(5-(甲氧基甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-2,4-二甲基噁唑-5-甲酰胺
181		(R)-N-(5-(5-(甲氧基甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺
182		(R)-N-(5-(5-(甲氧基甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺
183		(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-2-甲基-2H-四唑-5-甲酰胺
184		(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺
185		(R)-N-(5-(5-环丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺

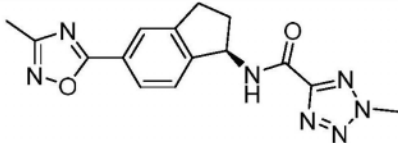
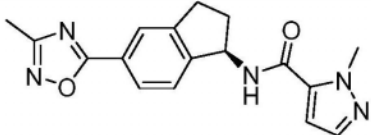
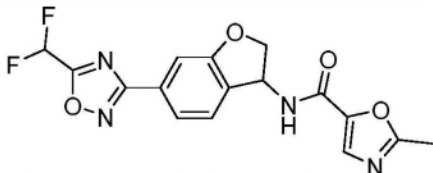
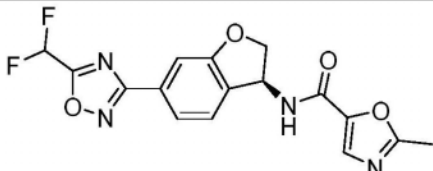
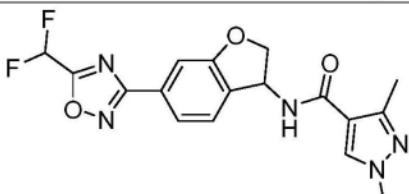
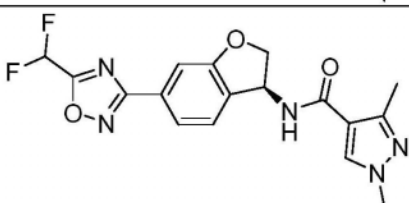
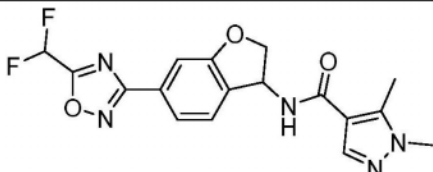
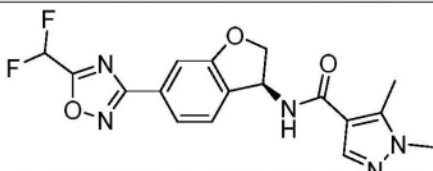
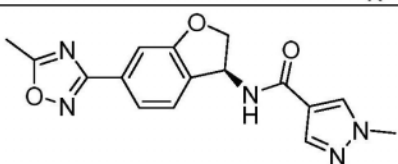
[0214]

化合物编号	结构	名称
186		(R)-N-(5-(5-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺
187		2-甲基-N-(6-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢吡喃并[3,2-b]吡啶-3-基)异烟酰胺
188		(S)-2-甲基-N-(6-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢吡喃并[3,2-b]吡啶-3-基)异烟酰胺
189		(R)-N-(5-(5-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-甲基-1H-四唑-5-甲酰胺
190		N-(6-(5-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺
191		(S)-N-(6-(5-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺
192		N-(6-(5-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-2,4-二甲基噁唑-5-甲酰胺
193		(S)-N-(6-(5-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-2,4-二甲基噁唑-5-甲酰胺

[0215]

化合物编号	结构	名称
194		(R)-1,3-二甲基-N-(5-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1H-吡唑-5-甲酰胺
195		N-(6-(5-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢吡喃并[3,2-b]吡啶-3-基)-2-甲基异烟酰胺
196		(S)-N-(6-(5-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢吡喃并[3,2-b]吡啶-3-基)-2-甲基异烟酰胺
197		N-(6-(5-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-2-甲基-2H-四唑-5-甲酰胺
198		(S)-N-(6-(5-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-2-甲基-2H-四唑-5-甲酰胺
199		2-甲基-N-(6-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-2H-四唑-5-甲酰胺
200		(S)-2-甲基-N-(6-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-2H-四唑-5-甲酰胺
201		(R)-1,3-二甲基-N-(5-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1H-吡唑-4-甲酰胺
202		(R)-2-甲基-N-(5-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)噁唑-5-甲酰胺

[0216]

化合物编号	结构	名称
203		(R)-2-甲基-N-(5-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-2H-四唑-5-甲酰胺
204		(R)-1-甲基-N-(5-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1H-吡唑-5-甲酰胺
205		N-(6-(5-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-2-甲基噁唑-5-甲酰胺
206		(S)-N-(6-(5-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-2-甲基噁唑-5-甲酰胺
207		N-(6-(5-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺
208		(S)-N-(6-(5-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺
209		N-(6-(5-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺
210		(S)-N-(6-(5-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺
211		(S)-1-甲基-N-(6-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

[0217]

化合物编号	结构	名称
212		1-甲基-N-(6-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-1H-吡唑-4-甲酰胺
213		(R)-N-(5-(3-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺
214		(R)-N-(5-(3-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺
215		(R)-N-(5-(3-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-2-甲基噁唑-5-甲酰胺
216		(R)-N-(5-(3-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-2-甲基-2H-四唑-5-甲酰胺
217		(R)-N-(5-(3-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺
218		(S)-N-(6-(5-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺
219		N-(6-(5-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺

[0218]

化合物编号	结构	名称
220		(R)-N-(6-(5-环丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺
221		N-(6-(5-环丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺
222		(S)-N-(6-(5-环丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺
223		N-(6-(5-(甲氧基甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺
224		(S)-N-(6-(5-(甲氧基甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺
225		(R)-N-(6-(5-(甲氧基甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺
226		N-(6-(5-(甲氧基甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺
227		(S)-N-(6-(5-(甲氧基甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺
228		(S)-N-(6-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺

化合物编号	结构	名称
229		N-(6-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺
230		N-(6-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺
231		(S)-N-(6-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺
232		N-(6-(5-环丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺
233		(S)-N-(6-(5-环丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺
234		N-(6-(5-环丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-2-甲基-2H-四唑-5-甲酰胺
235		(S)-N-(6-(5-环丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-2-甲基-2H-四唑-5-甲酰胺
236		(S)-N-(6-(5-环丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺
237		N-(6-(5-环丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺

[0219]

[0220]

化合物编号	结构	名称
238		(S)-N-(6-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺
239		N-(6-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺
240		(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺
241		(R)-N-(5-(5-环丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺
242		(R)-1-甲基-N-(5-(5-(甲基-d3)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1H-吡唑-5-甲酰胺
243		(R)-2-甲基-N-(5-(5-(甲基-d3)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-2H-四唑-5-甲酰胺
244		(R)-1-甲基-N-(5-(5-(甲基-d3)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1H-吡唑-4-甲酰胺
245		(R)-2-甲基-N-(5-(5-(甲基-d3)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)异烟酰胺
246		(R)-1,3-二甲基-N-(5-(5-(甲基-d3)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

[0221]

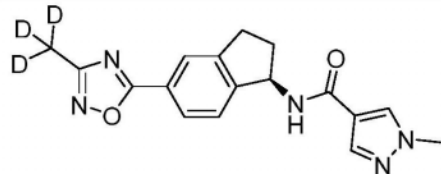
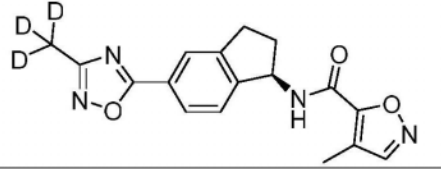
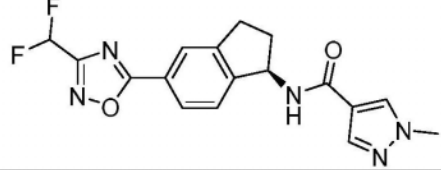
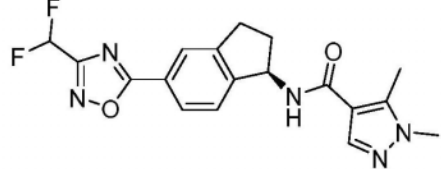
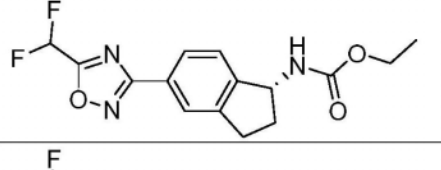
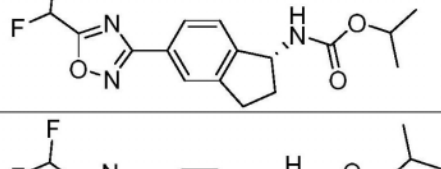
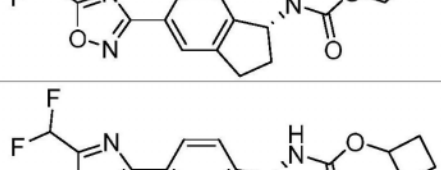
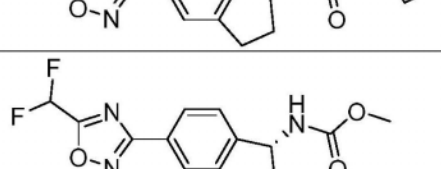
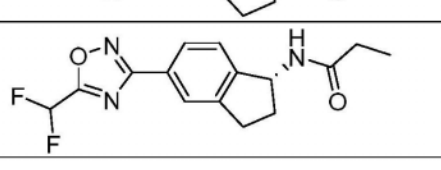
化合物编号	结构	名称
247		(R)-1,3-二甲基-N-(5-(5-(甲基-d3)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-1H-吡唑-5-甲酰胺
248		(R)-4-甲基-N-(5-(5-(甲基-d3)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)异噁唑-5-甲酰胺
249		(R)-2-甲基-N-(5-(5-(甲基-d3)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)噁唑-5-甲酰胺
250		(R)-1,5-二甲基-N-(5-(5-(甲基-d3)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-1H-吡唑-4-甲酰胺
251		(R)-4-甲基-N-(5-(5-(甲基-d3)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)噁唑-5-甲酰胺
252		(R)-2-甲基-N-(5-(5-甲基异噁唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-2H-四唑-5-甲酰胺
253		(R)-N-(5-(5-乙基异噁唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-2-甲基-2H-四唑-5-甲酰胺
254		(R)-N-(5-(3-乙基-1,2,4-噁二唑-5-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺
255		(R)-N-(5-(3-乙基-1,2,4-噁二唑-5-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺

化合物编号	结构	名称
256		(R)-N-(5-(3-乙基-1,2,4-噁二唑-5-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-2-甲基-2H-四唑-5-甲酰胺
257		(R)-N-(5-(3-乙基-1,2,4-噁二唑-5-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺
258		(R)-N-(5-(3-环丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺
259		(R)-N-(5-(3-环丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺
260		(R)-N-(5-(3-环丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-2-甲基-2H-四唑-5-甲酰胺
261		(R)-N-(5-(3-环丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺
262		(S)-1-甲基-N-(6-(5-(甲基-d3)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-1H-吡唑-5-甲酰胺
263		(R)-1-甲基-N-(5-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1H-吡唑-4-甲酰胺
264		(R)-1,5-二甲基-N-(5-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1H-吡唑-4-甲酰胺
265		(S)-1-甲基-N-(6-(5-(甲基-d3)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

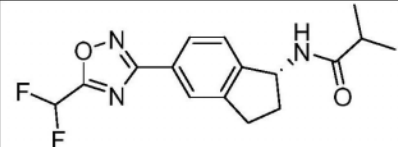
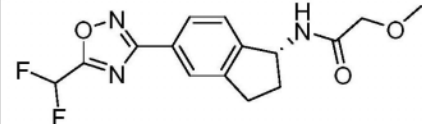
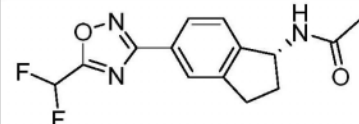
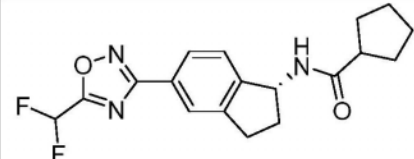
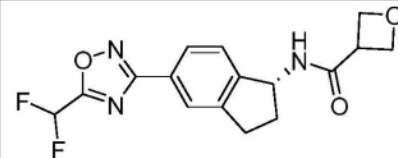
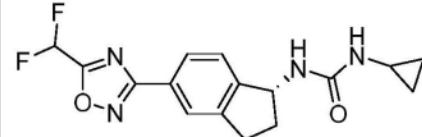
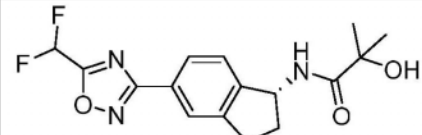
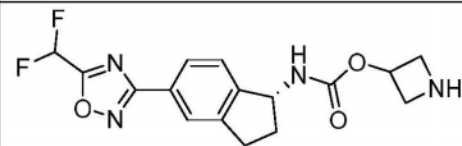
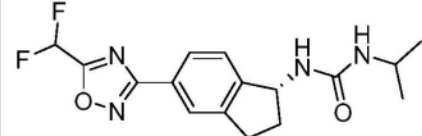
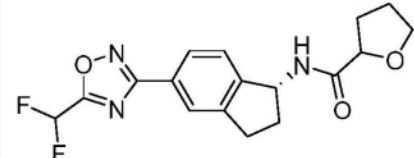
[0223]

化合物编号	结构	名称
266		(S)-1,3-二甲基-N-(6-(5-(甲基-d3)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-1H-吡唑-5-甲酰胺
267		(S)-2-甲基-N-(6-(5-(甲基-d3)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)噁唑-5-甲酰胺
268		(S)-2,4-二甲基-N-(6-(5-(甲基-d3)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)噁唑-5-甲酰胺
269		(S)-1,5-二甲基-N-(6-(5-(甲基-d3)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-1H-吡唑-4-甲酰胺
270		(S)-1,3-二甲基-N-(6-(5-(甲基-d3)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-1H-吡唑-4-甲酰胺
271		(S)-2-甲基-N-(6-(5-(甲基-d3)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-2H-四唑-5-甲酰胺
272		(R)-2-甲基-N-(5-(3-(甲基-d3)-1,2,4-噁二唑-5-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-2H-四唑-5-甲酰胺
273		(R)-1-甲基-N-(5-(3-(甲基-d3)-1,2,4-噁二唑-5-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1H-吡唑-5-甲酰胺

[0224]

化合物编号	结构	名称
274		(R)-1-甲基-N-(5-(3-(甲基-d3)-1,2,4-噁二唑-5-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-1H-吡唑-4-甲酰胺
275		(R)-4-甲基-N-(5-(3-(甲基-d3)-1,2,4-噁二唑-5-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)异噁唑-5-甲酰胺
276		(R)-N-(5-(3-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺
277		(R)-N-(5-(3-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺
278		(R)-(5-(5-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)氨基甲酸乙基酯
279		(R)-(5-(5-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)氨基甲酸异丙基酯
280		(R)-(5-(5-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)氨基甲酸异丁基酯
281		(R)-(5-(5-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)氨基甲酸环丁基酯
282		(R)-(5-(5-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)氨基甲酸甲基酯
283		(R)-N-(5-(5-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)丙酰胺

[0225]

化合物编号	结构	名称
284		(R)-N-(5-(5-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)异丁酰胺
285		(R)-N-(5-(5-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-2-甲氧基乙酰胺
286		(R)-N-(5-(5-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)乙酰胺
287		(R)-N-(5-(5-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)环戊烷甲酰胺
288		(R)-N-(5-(5-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)氧杂环丁烷-3-甲酰胺
289		(R)-1-环丙基-3-(5-(5-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)脲
290		(R)-N-(5-(5-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-2-羟基-2-甲基丙酰胺
291		(R)-(5-(5-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)氨基甲酸氮杂环丁-3-基酯
292		(R)-1-(5-(5-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-3-异丙基脲
293		N-((R)-5-(5-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)四氢呋喃-2-甲酰胺

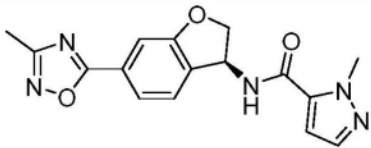
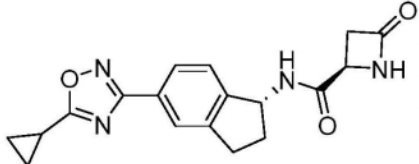
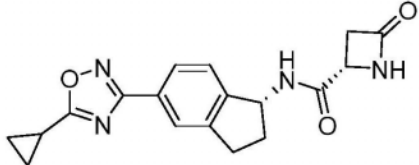
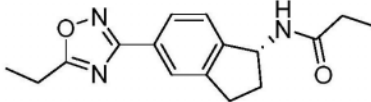
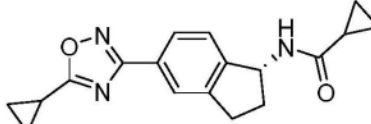
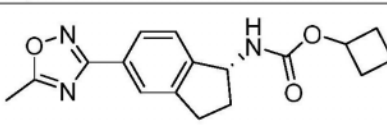
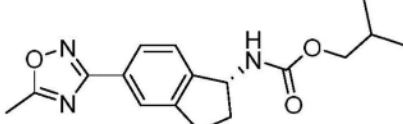
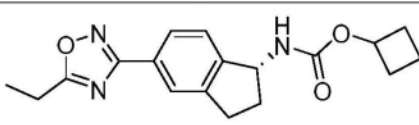
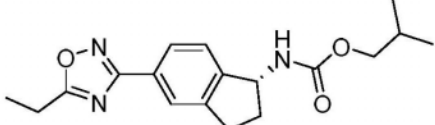
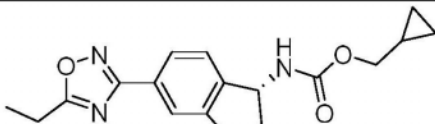
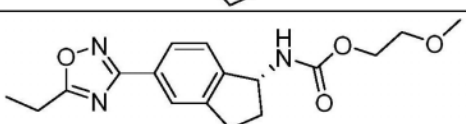
[0226]

化合物编号	结构	名称
294		N-((R)-5-(5-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)四氢呋喃-3-甲酰胺
295		(R)-1-(5-(5-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-3-甲基脲
296		(R)-1-(5-(5-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-3-乙基脲
297		(R)-1-环丁基-3-(5-(5-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)脲
298		(R)-1-环戊基-3-(5-(5-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)脲
299		(R)-3-(5-(5-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1,1-二甲脲
300		(R)-N-(5-(5-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)吡咯烷-1-甲酰胺
301		(R)-N-(5-(5-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)吗啉-4-甲酰胺
302		(R)-N-(5-(5-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-4-甲基哌嗪-1-甲酰胺
303		(R)-(5-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)氨基甲酸甲酯

[0227]

化合物编号	结构	名称
304		(R)-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)氨基甲酸甲基酯
305		(R)-(5-(5-环丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)氨基甲酸甲基酯
306		(R)-(5-(5-(甲氧基甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)氨基甲酸甲基酯
307		(R)-(5-(5-异丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)氨基甲酸甲基酯
308		(R)-(5-(5-(甲基-d3)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)氨基甲酸甲基酯
309		(R)-N-(5-(5-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)环丁烷甲酰胺
310		(R)-N-(5-(5-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)环丙烷甲酰胺
311		(S)-1-甲基-N-(6-(3-(甲基-d3)-1,2,4-噁二唑-5-基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-1H-吡唑-4-甲酰胺
312		(S)-1-甲基-N-(6-(3-(甲基-d3)-1,2,4-噁二唑-5-基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-1H-吡唑-5-甲酰胺
313		(S)-1-甲基-N-(6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

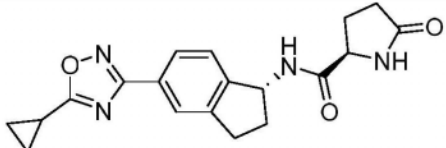
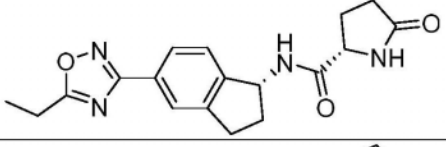
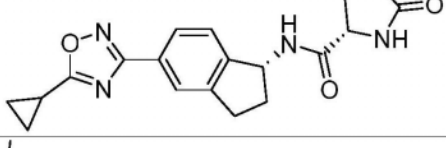
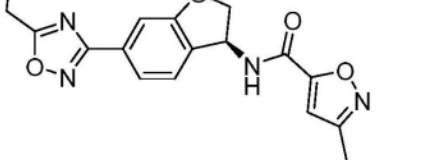
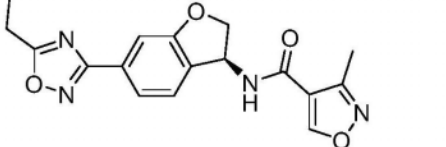
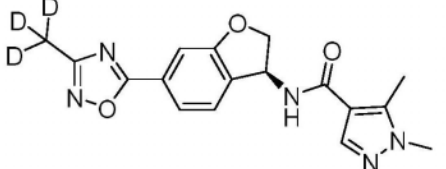
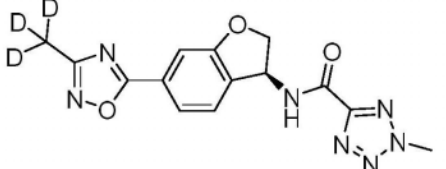
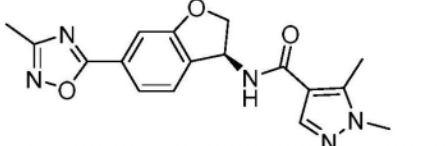
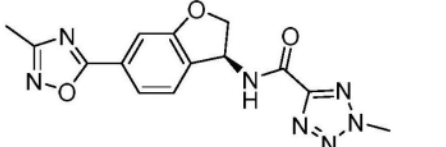
[0228]

化合物编号	结构	名称
314		(S)-1-甲基-N-(6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-1H-吡唑-5-甲酰胺
315		(R)-N-((R)-5-(5-环丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-4-氧代氮杂环丁烷-2-甲酰胺
316		(S)-N-((R)-5-(5-环丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-4-氧代氮杂环丁烷-2-甲酰胺
317		(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)丙酰胺
318		(R)-N-(5-(5-环丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)环丙烷甲酰胺
319		(R)-(5-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)氨基甲酸环丁基酯
320		(R)-(5-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)氨基甲酸异丁基酯
321		(R)-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)氨基甲酸环丁基酯
322		(R)-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)氨基甲酸异丁基酯
323		(R)-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)氨基甲酸环丙基甲基酯
324		(R)-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)氨基甲酸 2-甲氧基乙基酯

[0229]

化合物编号	结构	名称
325		(R)-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)氨基甲酸环戊基酯
326		(R)-(5-(5-环丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)氨基甲酸环丙基甲基酯
327		(R)-(5-(5-环丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)氨基甲酸2-甲氧基乙基酯
328		(R)-(5-(5-环丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)氨基甲酸环戊基酯
329		(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-1-甲基环丙烷-1-甲酰胺
330		(R)-N-(5-(5-环丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-1-甲基环丙烷-1-甲酰胺
331		(R)-1-乙酰基-N-((R)-5-(5-环丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)氮杂环丁烷-2-甲酰胺
332		(S)-1-乙酰基-N-((R)-5-(5-环丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)氮杂环丁烷-2-甲酰胺
333		(R)-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)氨基甲酸2,2-二氟乙基酯
334		(R)-(5-(5-环丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)氨基甲酸2,2-二氟乙基酯
335		(R)-N-((R)-5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-5-氧代吡咯烷-2-甲酰胺

[0230]

化合物编号	结构	名称
336		(R)-N-((R)-5-(5-环丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-5-氧代吡咯烷-2-甲酰胺
337		(S)-N-((R)-5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-5-氧代吡咯烷-2-甲酰胺
338		(S)-N-((R)-5-(5-环丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-5-氧代吡咯烷-2-甲酰胺
339		(S)-N-(6-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-3-甲基异噁唑-5-甲酰胺
340		(S)-N-(6-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-3-甲基异噁唑-4-甲酰胺
341		(S)-1,5-二甲基-N-(6-(3-(甲基-d3)-1,2,4-噁二唑-5-基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-1H-吡唑-4-甲酰胺
342		(S)-2-甲基-N-(6-(3-(甲基-d3)-1,2,4-噁二唑-5-基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-2H-四唑-5-甲酰胺
343		(S)-1,5-二甲基-N-(6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-1H-吡唑-4-甲酰胺
344		(S)-2-甲基-N-(6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-2H-四唑-5-甲酰胺

[0231]

化合物编号	结构	名称
345		(R)-(5-(5-乙基异噁唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)氨基甲酸甲基酯
346		(S)-3-甲基-N-(6-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)异噁唑-5-甲酰胺
347		(S)-3-甲基-N-(6-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)异噁唑-4-甲酰胺
348		(S)-(6-(5-环丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)氨基甲酸甲基酯
349		(S)-(6-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)氨基甲酸甲基酯
350		(R)-(5-(3-环丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)氨基甲酸甲基酯
351		(R)-N-((R)-5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-2-氧代哌啶-4-甲酰胺
352		N-((R)-5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-甲基-6-氧代哌啶-3-甲酰胺
353		N-((R)-5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-甲基哌啶-2-甲酰胺
354		N-((R)-5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-6-氧代哌啶-2-甲酰胺

[0232]

化合物编号	结构	名称
355		(S)-N-((R)-5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-2-氧代哌啶-4-甲酰胺
356		(R)-N-((R)-5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)吗啉-3-甲酰胺
357		(R)-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)氨基甲酸氧杂环丁-3-基酯
358		(R)-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)氨基甲酸氧杂环丁-3-基甲基酯
359		(R)-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)氨基甲酸 2-甲氧基-2-甲基丙基酯
360		(R)-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)氨基甲酸(1-乙酰基氮杂环丁-3-基)甲基酯
361		(R)-3-((((5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)氮乙酰基)氧基)甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸甲基酯
362		(R)-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)氨基甲酸(1-氮乙酰基氮杂环丁-3-基)甲基酯
363		(R)-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)氨基甲酸(1-(甲基氮乙酰基)氮杂环丁-3-基)甲基酯

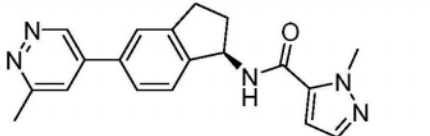
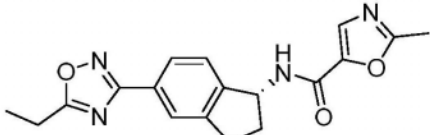
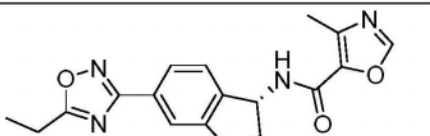
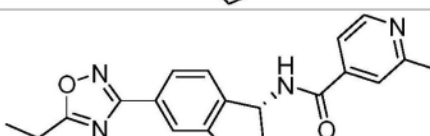
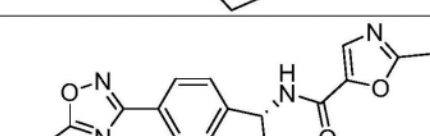
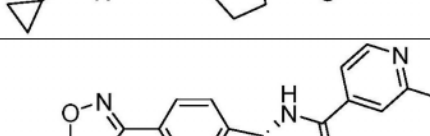
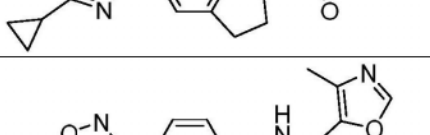
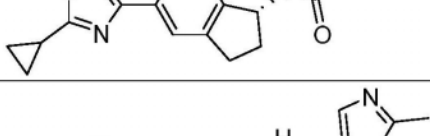
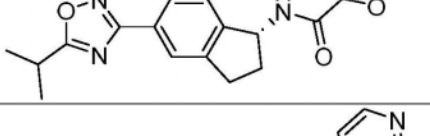
[0233]

化合物编号	结构	名称
364		(S)-2-甲基-N-(6-(5-甲基异噁唑-3-基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-2H-四唑-5-甲酰胺
365		(S)-N-(6-(5-乙基异噁唑-3-基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-2-甲基-2H-四唑-5-甲酰胺
366		(R)-1-甲基-N-(5-(吡啶-2-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1H-吡唑-5-甲酰胺
367		(R)-1-甲基-N-(5-(吡啶-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1H-吡唑-5-甲酰胺
368		(R)-1-甲基-N-(5-(吡嗪-2-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1H-吡唑-5-甲酰胺
369		(R)-1-甲基-N-(5-(吡嗪-4-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1H-吡唑-5-甲酰胺
370		(R)-1-甲基-N-(5-(噻唑-2-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1H-吡唑-5-甲酰胺
371		(R)-1-甲基-N-(5-(5-甲基噻唑-2-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1H-吡唑-5-甲酰胺
372		(R)-1-甲基-N-(5-苯基-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1H-吡唑-5-甲酰胺
373		(R)-1-甲基-N-(5-(间甲苯基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1H-吡唑-5-甲酰胺

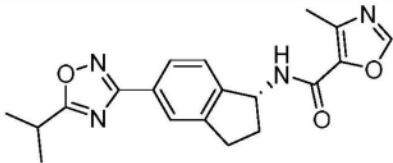
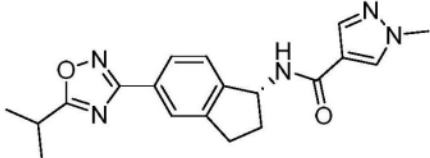
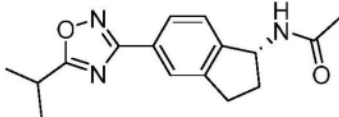
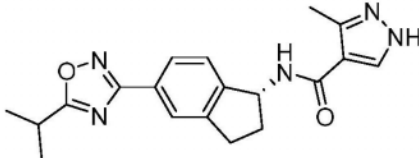
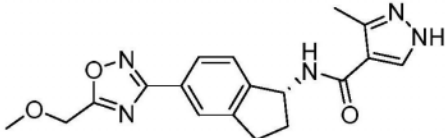
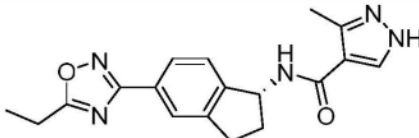
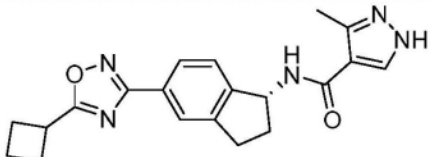
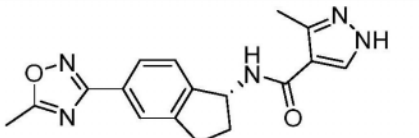
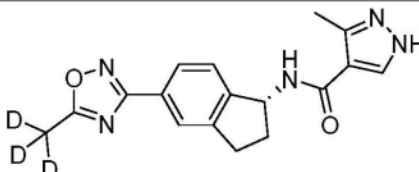
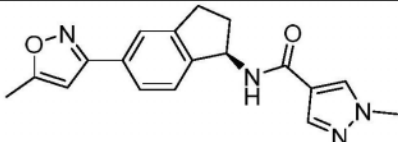
[0234]

化合物编号	结构	名称
374		(R)-1-甲基-N-(5-(对甲苯基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1H-吡唑-5-甲酰胺
375		(R)-1-甲基-N-(5-(6-甲基吡啶-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1H-吡唑-5-甲酰胺
376		(R)-1-甲基-N-(5-(5-甲基吡啶-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1H-吡唑-5-甲酰胺
377		(R)-1-甲基-N-(5-(6-甲基吡啶-2-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1H-吡唑-5-甲酰胺
378		(R)-1-甲基-N-(5-(4-甲基咪唑-2-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1H-吡唑-5-甲酰胺
379		(R)-1-甲基-N-(5-(2-甲基咪唑-4-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1H-吡唑-5-甲酰胺
380		(R)-1-甲基-N-(5-(4-甲基吡啶-2-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1H-吡唑-5-甲酰胺
381		(R)-1-甲基-N-(5-(6-甲基咪唑-4-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1H-吡唑-5-甲酰胺
382		(R)-1-甲基-N-(5-(6-甲基吡啶-2-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1H-吡唑-5-甲酰胺
383		(R)-1-甲基-N-(5-(5-甲基咪唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1H-吡唑-5-甲酰胺

[0235]

化合物编号	结构	名称
384		(R)-1-甲基-N-(5-(6-甲基哒嗪-4-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-1H-吡唑-5-甲酰胺
385		(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-2-甲基噁唑-5-甲酰胺
386		(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-4-甲基噁唑-5-甲酰胺
387		(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-2-甲基异烟酰胺
388		(R)-N-(5-(5-环丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-2-甲基噁唑-5-甲酰胺
389		(R)-N-(5-(5-环丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-2-甲基异烟酰胺
390		(R)-N-(5-(5-环丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-4-甲基噁唑-5-甲酰胺
391		(R)-N-(5-(5-异丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-2-甲基噁唑-5-甲酰胺
392		(R)-N-(5-(5-异丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-2-甲基异烟酰胺

[0236]

化合物编号	结构	名称
393		(R)-N-(5-(5-异丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-4-甲基噁唑-5-甲酰胺
394		(R)-N-(5-(5-异丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺
395		(R)-N-(5-(5-异丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)乙酰胺
396		(R)-N-(5-(5-异丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-3-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺
397		(R)-N-(5-(5-(甲氧基甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-3-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺
398		(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-3-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺
399		(R)-N-(5-(5-环丁基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-3-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺
400		(R)-3-甲基-N-(5-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-1H-吡唑-4-甲酰胺
401		(R)-3-甲基-N-(5-(5-(甲基-d3)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-1H-吡唑-4-甲酰胺
402		(R)-1-甲基-N-(5-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

[0237]

化合物编号	结构	名称
403		(R)-1-甲基-N-(5-(5-甲基异噁唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-1H-吡唑-5-甲酰胺
404		(R)-N-(5-(5-乙基异噁唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-2-甲基异烟酰胺
405		(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)乙酰胺
406		(R)-N-(5-(5-环丁基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)乙酰胺
407		(R)-N-(5-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)乙酰胺
408		(R)-N-(5-(5-(甲基-d3)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)乙酰胺
409		(R)-N-(5-(5-环丁基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-4-甲基噁唑-5-甲酰胺
410		(R)-N-(5-(5-环丁基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-2-甲基噁唑-5-甲酰胺
411		(R)-N-(5-(5-环丁基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺
412		(R)-N-(5-(5-环丁基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-2-甲基异烟酰胺

[0238]

化合物编号	结构	名称
413		(R)-N-(5-(5-乙基异噁唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺
414		(R)-N-(5-(5-乙基异噁唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺
415		(R)-N-(5-(5-乙基异噁唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-2-甲基噁唑-5-甲酰胺
416		(R)-2-甲基-N-(5-(5-甲基异噁唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)噁唑-5-甲酰胺
417		(R)-N-(5-(5-乙基异噁唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-4-甲基噁唑-5-甲酰胺
418		(R)-4-甲基-N-(5-(5-甲基异噁唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)噁唑-5-甲酰胺
419		(R)-N-(5-(5-环丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)乙酰胺
420		(R)-N-(5-(5-环丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-3-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺
421		(S)-N-(6-(5-乙基异噁唑-3-基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺
422		(S)-N-(6-(5-乙基异噁唑-3-基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-2-甲基噁唑-5-甲酰胺

[0239]

化合物编号	结构	名称
423		(S)-N-(6-(5-乙基异噁唑-3-基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺
424		(S)-N-(6-(5-乙基异噁唑-3-基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-4-甲基噁唑-5-甲酰胺
425		(S)-N-(6-(5-乙基异噁唑-3-基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-2-甲基异烟酰胺
426		(S)-1-甲基-N-(6-(5-甲基异噁唑-3-基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-1H-吡唑-4-甲酰胺
427		(S)-1-甲基-N-(6-(5-甲基异噁唑-3-基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-1H-吡唑-5-甲酰胺
428		(S)-2-甲基-N-(6-(5-甲基异噁唑-3-基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)噁唑-5-甲酰胺
429		(S)-4-甲基-N-(6-(5-甲基异噁唑-3-基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)噁唑-5-甲酰胺
430		(S)-2-甲基-N-(6-(5-甲基异噁唑-3-基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)异烟酰胺
431		(R)-N-(5-(5-乙基异噁唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-5-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺
432		(R)-5-甲基-N-(5-(5-甲基异噁唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

[0240]

化合物编号	结构	名称
433		(S)-N-(6-(5-乙基异噁唑-3-基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-5-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺
434		(S)-5-甲基-N-(6-(5-甲基异噁唑-3-基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-1H-吡唑-4-甲酰胺
435		(R)-2,2-二氟-N-(5-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)乙酰胺
436		(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-2,2-二氟乙酰胺
437		(R)-2,2-二氟-N-(5-(5-(甲氧基甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)乙酰胺
438		(R)-2,2-二氟-N-(5-(5-异丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)乙酰胺
439		(R)-N-(5-(5-环丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-2,2-二氟乙酰胺
440		(R)-N-(5-(5-环丁基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-2,2-二氟乙酰胺
441		(S)-N-(6-(5-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-2,2-二氟乙酰胺
442		(R)-2,2-二氟-N-(5-(5-(甲基-d3)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)乙酰胺

[0241]

化合物编号	结构	名称
443		(S)-N-(6-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酰胺
444		(S)-N-(6-(5-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酰胺
445		(S)-N-(6-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酰胺-2,2,2-d3
446		(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)乙酰胺-2,2,2-d3
447		(S)-N-(6-(5-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酰胺-2,2,2-d3
448		(R)-N-(5-(5-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-4-甲基噁唑-5-甲酰胺
449		(R)-4-甲基-N-(5-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)噁唑-5-甲酰胺
450		(S)-N-(6-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酰胺
451		(R)-N-(5-(环丙基乙炔基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺
452		(R)-1-甲基-N-(5-(丙-1-炔-1-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1H-吡唑-5-甲酰胺

[0242]

化合物编号	结构	名称
453		(S)-N-(6-(5-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-4-甲基噁唑-5-甲酰胺
454		(S)-4-甲基-N-(6-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)噁唑-5-甲酰胺
455		(S)-N-(6-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-4-甲基噁唑-5-甲酰胺
456		(S)-N-(6-(5-环丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-4-甲基噁唑-5-甲酰胺
457		(S)-N-(6-(5-环丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酰胺
458		(S)-N-(6-(5-环丁基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酰胺
459		(R)-1-甲基-N-(5-(5-(1-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-1H-吡唑-5-甲酰胺
460		N-((1R)-5-(5-(2,2-二甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺
461		(S)-N-(6-(5-(1-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酰胺

化合物编号	结构	名称
462		(S)-4-甲基-N-(6-(5-(1-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)噁唑-5-甲酰胺
463		(S)-N-(6-(5-环丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-2-甲基噁唑-5-甲酰胺
464		(S)-N-(6-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-2-甲基噁唑-5-甲酰胺
465		(R)-2-甲基-N-(5-(5-(1-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)噁唑-5-甲酰胺
466		(S)-2-甲基-N-(6-(5-(1-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)噁唑-5-甲酰胺
467		(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-2-(甲氧基甲基)噁唑-4-甲酰胺
468		(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-2-((甲基磺酰基)甲基)噁唑-4-甲酰胺
469		(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1H-吡唑-4-甲酰胺
470		(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-(氧杂环丁-3-基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

[0243]

[0244]

化合物编号	结构	名称
471		(R)-3-(4-((5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)氮基)甲酰基)-1H-吡唑-1-基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁基酯
472		(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-4-甲酰胺
473		(R)-2-(4-((5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)氮基)甲酰基)-1H-吡唑-1-基)乙酸甲基酯
474		(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-1-(2-羟基乙基)-1H-吡唑-4-甲酰胺
475		(R)-1-(2-氨基-2-氧代乙基)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-1H-吡唑-4-甲酰胺
476		(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

[0245]

化合物编号	结构	名称
477		(R)-1-(1-(2-乙酰基氮杂环丁-3-基)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-1H-吡唑-4-甲酰胺
478		(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-1-(1-(甲基磺酰基)氮杂环丁-3-基)-1H-吡唑-4-甲酰胺
479		(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-1-(1-(甲基氨甲酰基)氮杂环丁-3-基)-1H-吡唑-4-甲酰胺
480		(R)-3-(4-((5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)氮甲酰基)-1H-吡唑-1-基)氮杂环丁烷-1-甲酸甲基酯
481		(R)-1-(1-(氨甲酰基氮杂环丁-3-基)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

[0246]

化合物编号	结构	名称
482		5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-甲酰胺
483		5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-N-(2-甲基吡啶-4-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-甲酰胺
484		(R)-1-(氮杂环丁-3-基)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1H-吡唑-4-甲酰胺
485		1-(2,3-二羟基丙基)-N-((R)-5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1H-吡唑-4-甲酰胺
486		(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-5-甲氧基-1H-吡唑-4-甲酰胺
487		(R)-N-(5-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1H-吡唑-4-甲酰胺
488		(R)-N-(5-(5-异丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1H-吡唑-4-甲酰胺
489		(R)-N-(5-(5-环丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

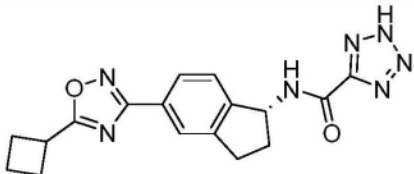
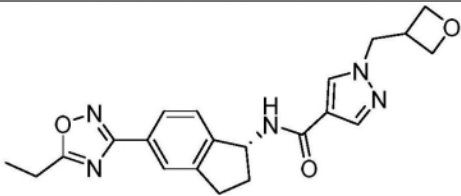
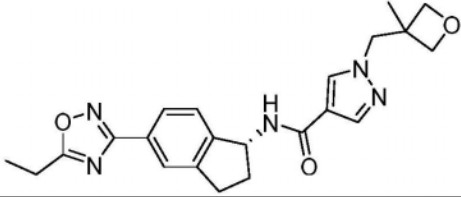
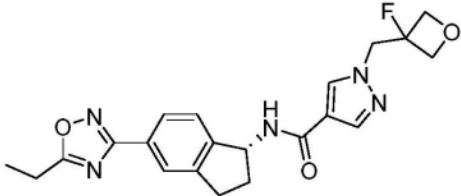
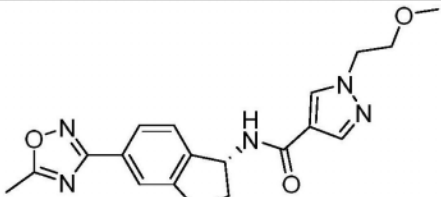
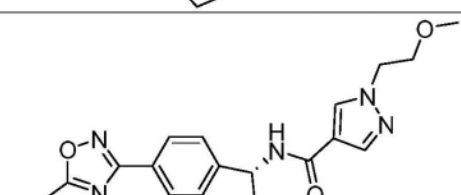
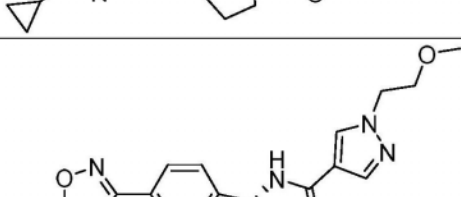
[0247]

化合物编号	结构	名称
490		(R)-N-(5-(5-(甲氧基甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-1H-吡唑-4-甲酰胺
491		(R)-N-(5-(5-(甲基-d3)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-1H-吡唑-4-甲酰胺
492		2-(3-((R)-1-(1-甲基-1H-吡唑-5-甲酰氨基)-2,3-二氢-1H-茛-5-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙酸乙基酯
493		2-(3-(1-(2-甲基噁唑-5-甲酰氨基)-2,3-二氢-1H-茛-5-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙酸乙基酯
494		(R)-乙酸 2-(4-((5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)氮甲酰基)-1H-吡唑-1-基)乙基酯
495		N-((1S,2S)-5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-羟基-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺
496		N-((1R)-5-(5-(1-羟基丙-2-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺

[0248]

化合物编号	结构	名称
497		N-((R)-5-(5-((R)-1-羟基丙-2-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺
498		N-((R)-5-(5-((S)-1-羟基丙-2-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺
499		(R)-N-(5-(5-异丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-2H-四唑-5-甲酰胺
500		(R)-2-苄基-N-(5-(5-异丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-2H-四唑-5-甲酰胺
501		(R)-2-苄基-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-2H-四唑-5-甲酰胺
502		(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-2H-四唑-5-甲酰胺
503		(R)-2-苄基-N-(5-(5-环丁基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-2H-四唑-5-甲酰胺
504		2-(3-((R)-1-(2-甲基-2H-四唑-5-甲酰氨基)-2,3-二氢-1H-茛-5-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙酸乙基酯

[0249]

化合物编号	结构	名称
505		(R)-N-(5-(5-环丁基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-2H-四唑-5-甲酰胺
506		(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-1-(氧杂环丁-3-基甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺
507		(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-1-((3-甲基氧杂环丁-3-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺
508		(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-1-(3-氟氧杂环丁-3-基甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺
509		(R)-1-(2-甲氧基乙基)-N-(5-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-1H-吡唑-4-甲酰胺
510		(R)-N-(5-(5-环丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-4-甲酰胺
511		(R)-N-(5-(5-异丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

[0250]

化合物编号	结构	名称
512		(R)-1-(2-甲氧基乙基)-N-(5-(5-(甲氧基甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1H-吡唑-4-甲酰胺
513		(R)-N-(5-(5-环丁基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-4-甲酰胺
514		(R)-1-(2-甲氧基乙基)-N-(5-(5-(甲基-d3)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1H-吡唑-4-甲酰胺
515		N-(6-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-1,2,3,4-四氢喹-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺
516		(S)-N-(6-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-1,2,3,4-四氢喹-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺
517		(R)-N-(6-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-1,2,3,4-四氢喹-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺
518		N-((1R)-5-(5-(1-羟基丙-2-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-2-甲基-2H-四唑-5-甲酰胺

[0251]

化合物编号	结构	名称
519		(R)-1-(2-(2-羟基乙基)-N-(5-(5-(甲基-d3)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-1H-吡唑-4-甲酰胺
520		(R)-1-(2-(2-羟基乙基)-N-(5-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-1H-吡唑-4-甲酰胺
521		(R)-N-(5-(5-环丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-1-(2-羟基乙基)-1H-吡唑-4-甲酰胺
522		(R)-1-(2-(2-羟基乙基)-N-(5-(5-异丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-1H-吡唑-4-甲酰胺
523		(R)-1-(2-(2-羟基乙基)-N-(5-(5-(甲氧基甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-1H-吡唑-4-甲酰胺
524		(R)-N-(5-(5-环丁基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-1-(2-羟基乙基)-1H-吡唑-4-甲酰胺
525		N-(6-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-1,2,3,4-四氢萘-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺
526		(R)-N-(6-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-1,2,3,4-四氢萘-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺

[0252]

化合物编号	结构	名称
527		(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-乙炔基-1H-吡唑-4-甲酰胺
528		(R)-N-(5-(5-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-(2-羟基乙基)-1H-吡唑-4-甲酰胺
529		(R)-N-(5-(5-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-4-甲酰胺
530		(R)-1-(2,2-二甲氧基乙基)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1H-吡唑-4-甲酰胺
531		2-(4-(((R)-5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)氮甲酰基)-1H-吡唑-1-基)丙酸
532		(R)-2-(4-((5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)氮甲酰基)-1H-吡唑-1-基)乙酸
533		N-((R)-5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-(1-(1-羟基丙-2-基)-1H-吡唑-4-甲酰胺
534		N-(7-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)色满-4-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺

[0253]

化合物编号	结构	名称
535		(R)-N-(7-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)色满-4-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺
536		N-(7-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)色满-4-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺
537		(R)-N-(7-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)色满-4-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺
538		N-((R)-5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-1-(2-羟基丙基)-1H-吡唑-4-甲酰胺
539		N-[(1R)-5-(5-乙基(1,2,4-噁二唑-3-基))二氢茛基][1-((2R)-2,3-二羟基丙基)吡唑-4-基]甲酰胺
540		N-[(1R)-5-(5-乙基(1,2,4-噁二唑-3-基))二氢茛基][1-((2S)-2,3-二羟基丙基)吡唑-4-基]甲酰胺
541		N-[(1R)-5-(5-乙基(1,2,4-噁二唑-3-基))二氢茛基][1-((2S)-2-羟基丙基)吡唑-4-基]甲酰胺

[0254]

化合物编号	结构	名称
542		N-[(1R)-5-(5-乙基(1,2,4-噁二唑-3-基))二氢茚基][1-((2R)-2-羟基丙基)吡唑-4-基]甲酰胺
543		乙酸 1-(3-((1R)-1-[(1-甲基吡唑-4-基)羰基氨基]二氢茚-5-基)(1,2,4-噁二唑-5-基))(1S)乙基酯
544		2-(3-((1R)-1-[(1-甲基吡唑-4-基)羰基氨基]二氢茚-5-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)乙酸甲基酯
545		N-[(1R)-5-(5-乙酰基(1,2,4-噁二唑-3-基))二氢茚基](1-甲基吡唑-4-基)甲酰胺
546		N-((1R)-5-[5-(2-甲氧基乙基)(1,2,4-噁二唑-3-基)]二氢茚基)(1-甲基吡唑-4-基)甲酰胺
547		N-[(1R)-5-(5-乙烯基(1,2,4-噁二唑-3-基))二氢茚基](1-甲基吡唑-4-基)甲酰胺
548		乙酸 2-(3-((1R)-1-[(1-甲基吡唑-4-基)羰基氨基]二氢茚-5-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基酯
549		N-((1R)-5-[5-(羟基乙基)(1,2,4-噁二唑-3-基)]二氢茚基)(1-甲基吡唑-4-基)甲酰胺
550		N-((1R)-5-[5-((1R)-1-羟基乙基)(1,2,4-噁二唑-3-基)]二氢茚基)(1-甲基吡唑-4-基)甲酰胺
551		N-((1R)-5-[5-(甲氧基乙基)(1,2,4-噁二唑-3-基)]二氢茚基)(1-甲基吡唑-4-基)甲酰胺

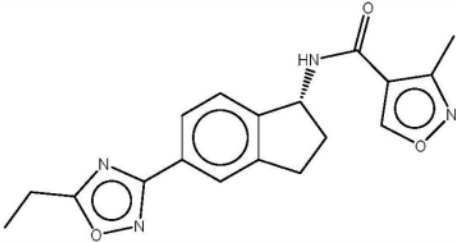
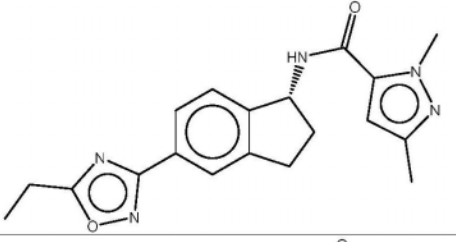
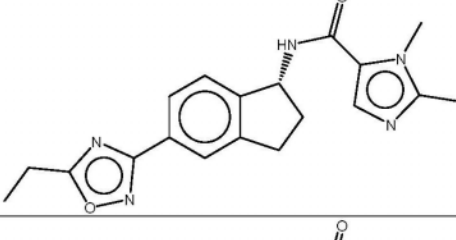
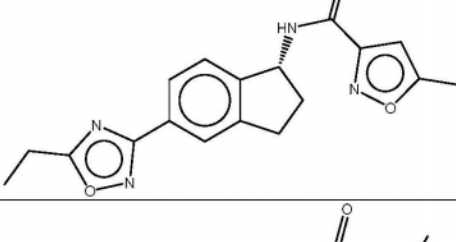
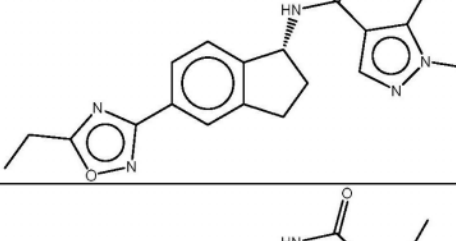
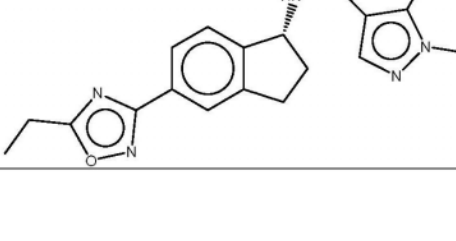
[0255]

化合物编号	结构	名称
552		N-((1R)-5-[5-(2-羟基乙基)(1,2,4-噁二唑-3-基)]二氢茚基)(1-甲基吡啶-4-基)甲酰胺
553		N-[(1R)-5-(5-乙基(1,2,4-噁二唑-3-基))二氢茚基][1-(2,3-二羟基丙基)吡啶-4-基]甲酰胺
554		(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-7-氟-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-甲基-1H-吡啶-4-甲酰胺
555		(R)-4-((5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)氮甲酰基)吡啶-2-甲酸乙基酯
556		(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-5-氟-2-甲基异烟酰胺
557		(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-2-甲氧基异烟酰胺
558		(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-甲酰胺

[0256]

化合物编号	结构	名称
559		(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-(2-羟基乙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-甲酰胺
560		N-((R)-5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-((R)-2-羟基丙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-甲酰胺
561		(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-2-甲基噁唑-4-甲酰胺
562		(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-4-氟-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺
563		(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺
564		(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-5-甲基异噁唑-4-甲酰胺
565		(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-3-甲基异噁唑-5-甲酰胺

[0257]

化合物编号	结构	名称
566		(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-3-甲基异噁唑-4-甲酰胺
567		(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺
568		(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1,2-二甲基-1H-咪唑-5-甲酰胺
569		(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-5-甲基异噁唑-3-甲酰胺
570		(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺
571		(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺

[0258]

化合物编号	结构	名称
572		(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-1-(2-羟基乙基)-5-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺
573		(R)-1-(2-乙氧基乙基)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-1H-吡唑-4-甲酰胺
574		(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-1-(2-甲氧基乙基)-5-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺
575		(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-1-(2-甲氧基乙基)-5-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺
576		N-((R)-5-(5-环丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-1-((R)-2-羟基丙基)-1H-吡唑-4-甲酰胺
577		(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-2-(羟基甲基)异烟酰胺
578		(R)-2-(二氟甲基)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)异烟酰胺

[0259]

化合物编号	结构	名称
579		(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-甲基-1H-咪唑-2-甲酰胺
580		(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-3-甲酰胺
581		(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)异噁唑-5-甲酰胺
582		(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)异噁唑-5-甲酰胺
583		(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)噁唑-5-甲酰胺
584		(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)噁唑-5-甲酰胺

[0260]

化合物编号	结构	名称
585		(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)异噁唑-3-甲酰胺
586		(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)异噁唑-3-甲酰胺
587		(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)噁唑-4-甲酰胺
588		(R)-N-(7-氯-5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺
589		(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺
590		(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-2-甲基噻唑-4-甲酰胺

[0261]

化合物编号	结构	名称
591		(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-2-苯基乙酰胺
592		(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-3-甲酰胺
593		(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)噁唑-2-甲酰胺
594		(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-6-甲基吡啶-2-甲酰胺
595		(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-2-甲基噻唑-5-甲酰胺
596		(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-(2-甲氧基乙基)-3-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺

[0262]

化合物编号	结构	名称
597		(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-(2-羟基乙基)-3-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺
598		(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-(3-甲氧基丙基)-5-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺
599		(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-(3-甲氧基丙基)-5-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺
600		(R)-N-(5-(5-环丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-(3-甲氧基丙基)-1H-吡唑-4-甲酰胺
601		(R)-N-(5-(5-环丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-(3-羟基丙基)-1H-吡唑-4-甲酰胺
602		(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-3-甲酰胺

[0263]

化合物编号	结构	名称
603		(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺
604		(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺
605		(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-(2-羟基乙基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺
606		(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-(2-甲氧基乙基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺
607		(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-(2-羟基乙基)-1H-吡唑-5-甲酰胺
608		(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-(2-羟基乙基)-1H-吡唑-3-甲酰胺
609		(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-7-羟基-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺

[0264]

化合物编号	结构	名称
610		(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-2-(2-羟基丙-2-基)异烟酰胺
611		(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-(3-羟基丙基)-5-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺
612		(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-(3-羟基丙基)-3-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺
613		(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-2-(羟基甲基)-1-甲基-1H-咪唑-5-甲酰胺
614		(R)-2-(5-((5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)氨基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)乙酸
615		(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1,2,5-噁二唑-3-甲酰胺

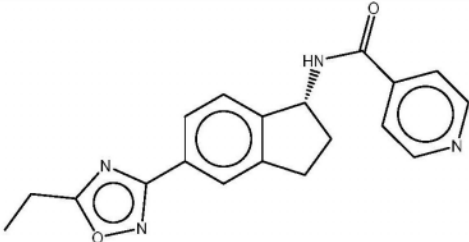
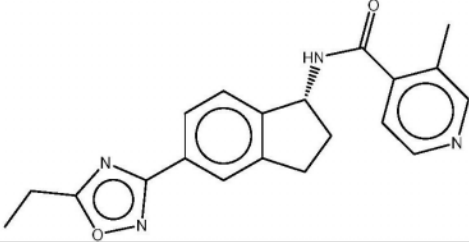
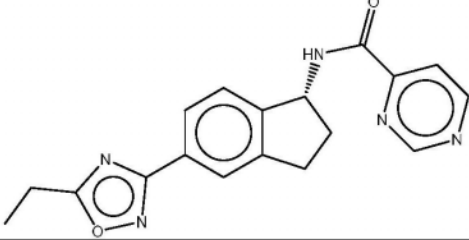
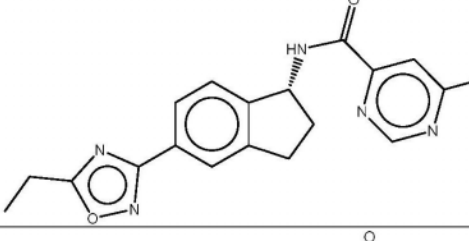
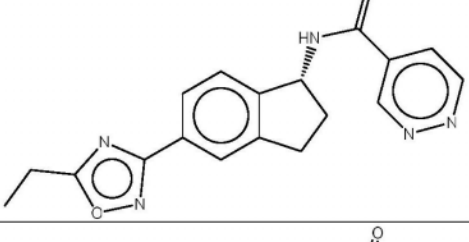
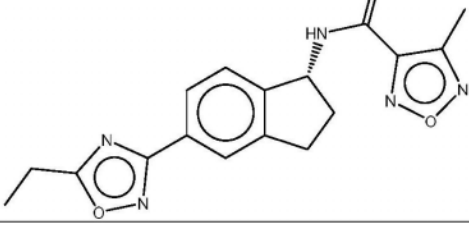
[0265]

化合物编号	结构	名称
616		(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺
617		(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺
618		(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺
619		(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-甲酰胺
620		(R)-3-氯-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺
621		(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1,5-二甲基-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺

[0266]

化合物编号	结构	名称
622		(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-5-甲基噁唑-4-甲酰胺
623		(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)吡啶-2-甲酰胺
624		(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)烟酰胺
625		(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-6-甲基烟酰胺
626		(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-5-甲基烟酰胺
627		(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-4-甲基烟酰胺

[0267]

化合物编号	结构	名称
628		(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)异烟酰胺
629		(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-3-甲基异烟酰胺
630		(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)嘧啶-4-甲酰胺
631		(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-6-甲基嘧啶-4-甲酰胺
632		(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)哒嗪-4-甲酰胺
633		(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-甲酰胺

[0268]

化合物编号	结构	名称
634		(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-3-羟基异噁唑-5-甲酰胺
635		(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-3-甲氧基异噁唑-5-甲酰胺
636		(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-5-甲基噁唑-2-甲酰胺
637		(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-3-甲基咪唑-4-甲酰胺
638		(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-2-羟基噁唑-5-甲酰胺
639		(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-4-(三氟甲基)噁唑-5-甲酰胺

[0269]

化合物编号	结构	名称
640		(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-5-甲基噻唑-2-甲酰胺
641		(R)-1-乙基-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺
642		(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-5-甲基吡啶-2-甲酰胺
643		(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-5-甲基咪唑-4-甲酰胺
644		(R)-N-(5-(5-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺
645		(R)-N-(5-(5-环丁基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺

[0270]

化合物编号	结构	名称
646		(R)-1-甲基-N-(5-(5-(甲基-d3)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺
647		(R)-2-氯-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)异烟酰胺
648		(R)-3-((5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)氨基)苯甲酸甲基酯
649		(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-2-氟-5-(羟基甲基)苯甲酰胺
650		(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-6-甲基哒嗪-4-甲酰胺
651		(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-5-(羟基甲基)-2-甲基苯甲酰胺

[0271]

化合物编号	结构	名称
652		(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-4-(羟基甲基)吡啶-2-甲酰胺
653		(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-3-(羟基甲基)苯甲酰胺
654		(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-2-氟-3-(羟基甲基)苯甲酰胺
655		(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-2-乙烯基异烟酰胺
656		(R)-N-(5-(5-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-(2-羟基乙基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺
657		(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-3-乙烯基苯甲酰胺
658		(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-3-甲酰基苯甲酰胺

[0272]

化合物编号	结构	名称
659		(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-3-(2-羟基乙基)苯甲酰胺
660		(R)-2-乙基-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)异烟酰胺
661		(R)-N-(5-(5-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-3-(羟基甲基)苯甲酰胺
662		(R)-N-(5-(5-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-2-氟-3-(羟基甲基)苯甲酰胺
663		(R)-N-(5-(5-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-2-氟-5-(羟基甲基)苯甲酰胺
664		(R)-N-(5-(5-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-2-(羟基甲基)异烟酰胺
665		(R)-N-(5-(5-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-2-(羟基甲基)异烟酰胺

[0273]

化合物编号	结构	名称
666		(R)-N-(5-(5-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-4-(羟基甲基)吡啶-2-甲酰胺
667		(R)-N-(5-(5-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-4-(羟基甲基)吡啶-2-甲酰胺
668		(R)-3-(羟基甲基)-N-(5-(5-(甲氧基甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)苯甲酰胺
669		(R)-3-(羟基甲基)-N-(5-(5-(甲氧基甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)苯甲酰胺
670		(R)-2-氟-3-(羟基甲基)-N-(5-(5-(甲氧基甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)苯甲酰胺
671		(R)-2-氟-5-(羟基甲基)-N-(5-(5-(甲氧基甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)苯甲酰胺
672		(R)-4-(羟基甲基)-N-(5-(5-(甲氧基甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)吡啶-2-甲酰胺

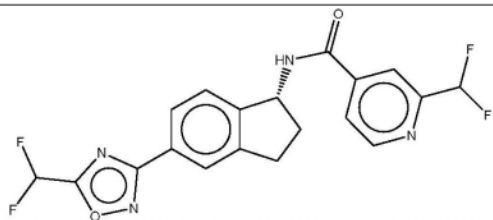
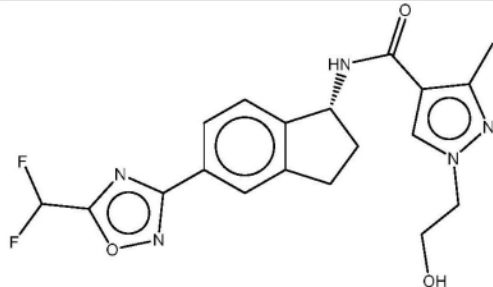
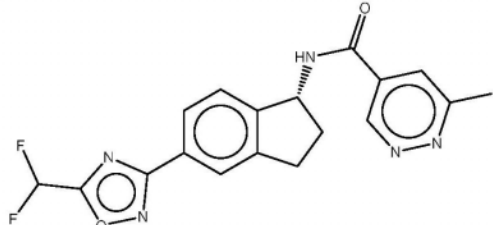
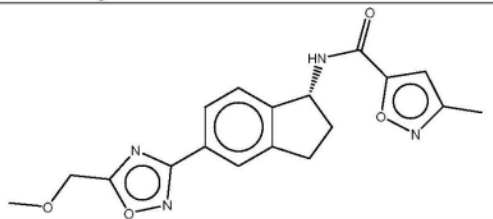
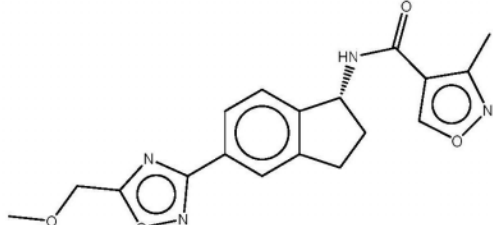
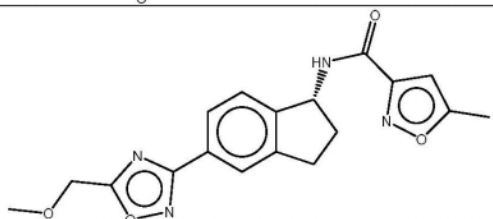
[0274]

化合物编号	结构	名称
673		(R)-4-(羟基甲基)-N-(5-(5-(甲氧基甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)吡啶-2-甲酰胺
674		(R)-N-(5-(5-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-3-羟基异噁唑-5-甲酰胺
675		(R)-N-(5-(5-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-1-(2-羟基乙基)-5-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺
676		(R)-N-(5-(5-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-2-甲基噻唑-5-甲酰胺
677		(R)-N-(5-(5-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-3-甲基异噁唑-4-甲酰胺
678		(R)-N-(5-(5-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-1,2-二甲基-1H-咪唑-5-甲酰胺

[0275]

化合物编号	结构	名称
679		(R)-N-(5-(5-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-3-甲基异噁唑-5-甲酰胺
680		(R)-N-(5-(5-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-3-甲氧基异噁唑-5-甲酰胺
681		(R)-N-(5-(5-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-5-甲基噁唑-2-甲酰胺
682		(R)-N-(5-(5-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-4-(三氟甲基)噁唑-5-甲酰胺
683		(R)-N-(5-(5-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-6-甲基嘧啶-4-甲酰胺
684		(R)-N-(5-(5-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-2-甲氧基异烟酰胺

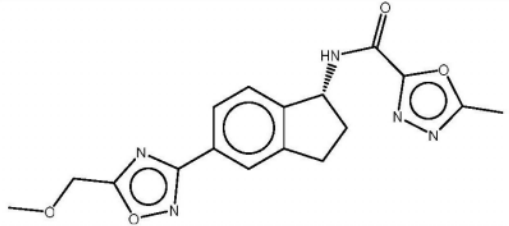
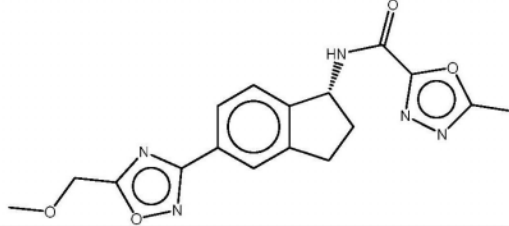
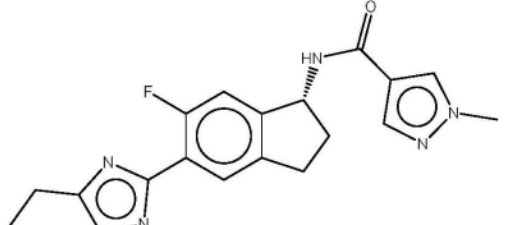
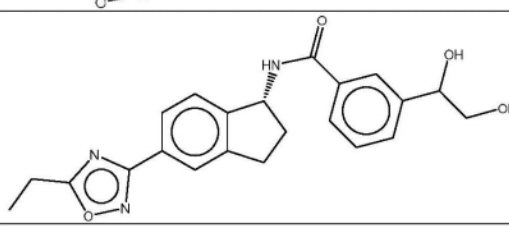
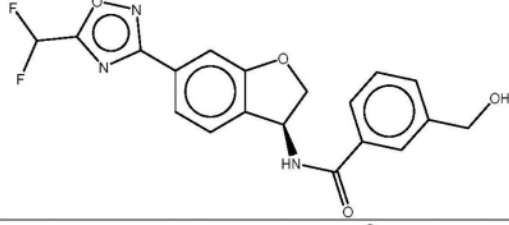
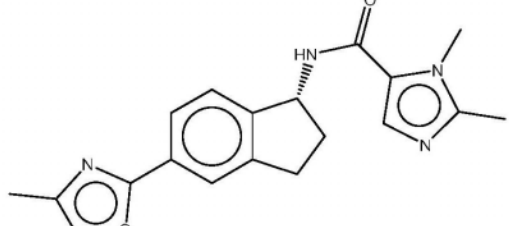
[0276]

化合物编号	结构	名称
685		(R)-2-(二氟甲基)-N-(5-(5-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)异烟酰胺
686		(R)-N-(5-(5-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-1-(2-羟基乙基)-3-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺
687		(R)-N-(5-(5-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-6-甲基哒嗪-4-甲酰胺
688		(R)-N-(5-(5-(甲氧基甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-3-甲基异噁唑-5-甲酰胺
689		(R)-N-(5-(5-(甲氧基甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-3-甲基异噁唑-4-甲酰胺
690		(R)-N-(5-(5-(甲氧基甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-5-甲基异噁唑-3-甲酰胺

[0277]

化合物编号	结构	名称
691		(R)-N-(5-(5-(甲氧基甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1,2-二甲基-1H-咪唑-5-甲酰胺
692		(R)-N-(5-(5-(甲氧基甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-甲酰胺
693		(R)-3-甲氧基-N-(5-(5-(甲氧基甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)异噁唑-5-甲酰胺
694		(R)-1-(2-羟基乙基)-N-(5-(5-(甲氧基甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-5-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺
695		(R)-1-(2-羟基乙基)-N-(5-(5-(甲氧基甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-3-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺
696		(R)-N-(5-(5-(甲氧基甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-2-甲基噻唑-5-甲酰胺

[0278]

化合物编号	结构	名称
697		(R)-N-(5-(5-(甲氧基甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺
698		(R)-N-(5-(5-(甲氧基甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺
699		(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-6-氟-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺
700		3-(1,2-二羟基乙基)-N-((R)-5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)苯甲酰胺
701		(S)-N-(6-(5-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-3-(羟基甲基)苯甲酰胺
702		(R)-1,2-二甲基-N-(5-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-1H-咪唑-5-甲酰胺

[0279]

化合物编号	结构	名称
703		(R)-5-甲基-N-(5-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺
704		(R)-1-(2-羟基乙基)-5-甲基-N-(5-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1H-吡唑-4-甲酰胺
705		(R)-6-甲基-N-(5-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)哒嗪-4-甲酰胺
706		(R)-3-(羟基甲基)-N-(5-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)苯甲酰胺
707		(S)-N-(6-(5-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-4-(羟基甲基)吡啶-2-甲酰胺
708		(S)-N-(6-(5-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-4-(羟基甲基)吡啶-2-甲酰胺

[0280]

化合物编号	结构	名称
709		(S)-N-(6-(5-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-2-(羟基甲基)异烟酰胺
710		(S)-N-(6-(5-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-2-(羟基甲基)异烟酰胺
711		(S)-3-(羟基甲基)-N-(6-(5-(甲氧基甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)苯甲酰胺
712		(S)-3-(羟基甲基)-N-(6-(5-(甲氧基甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)苯甲酰胺
713		(S)-4-(羟基甲基)-N-(6-(5-(甲氧基甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)吡啶-2-甲酰胺
714		(S)-2-(羟基甲基)-N-(6-(5-(甲氧基甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)异烟酰胺
715		N-((R)-5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-3-(1-羟基乙基)苯甲酰胺

[0281]

化合物编号	结构	名称
716		(R)-2-(二氟甲基)-N-(5-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)异烟酰胺
717		(S)-3-(羟基甲基)-N-(6-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)苯甲酰胺
718		(S)-4-(羟基甲基)-N-(6-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)吡啶-2-甲酰胺
719		(S)-2-(羟基甲基)-N-(6-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)异烟酰胺
720		(R)-4-乙酰基-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)吡啶-2-甲酰胺
721		N-((R)-5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-4-(1-羟基乙基)吡啶-2-甲酰胺

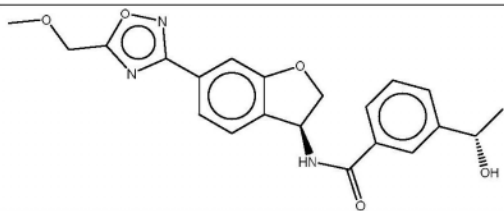
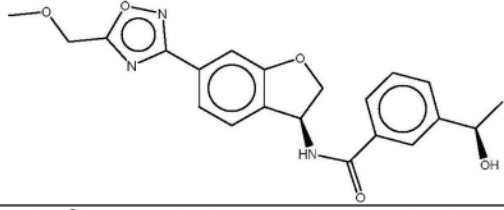
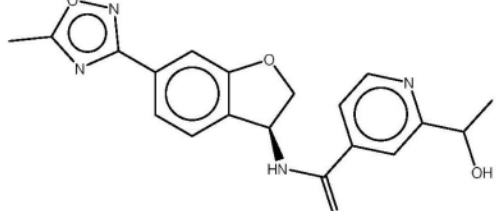
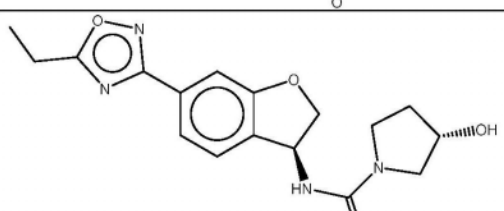
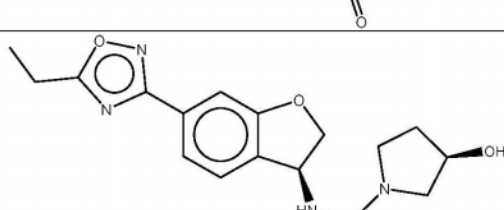
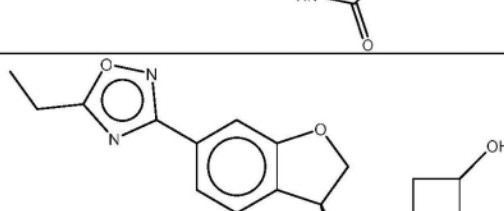
[0282]

化合物编号	结构	名称
722		3-(1-羟基乙基)-N-((R)-5-(5-(甲氧基甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)苯甲酰胺
723		(S)-N-((R)-5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-3-羟基吡咯烷-1-甲酰胺
724		(R)-N-((R)-5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-3-羟基吡咯烷-1-甲酰胺
725		3-((S)-1-羟基乙基)-N-((R)-5-(5-(甲氧基甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)苯甲酰胺
726		3-((R)-1-羟基乙基)-N-((R)-5-(5-(甲氧基甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)苯甲酰胺
727		(R)-2-(羟基甲基)-N-(5-(5-(甲氧基甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)异烟酰胺
728		3-((S)-1-羟基乙基)-N-((R)-5-(5-(甲氧基甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)苯甲酰胺

[0283]

化合物编号	结构	名称
729		3-((R)-1-羟基乙基)-N-((R)-5-(5-(甲氧基甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)苯甲酰胺
730		(R)-2-(二氟甲基)-N-(5-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)异烟酰胺
731		(R)-2-(二氟甲基)-N-(5-(5-(甲氧基甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)异烟酰胺
732		(R)-4-(二氟甲基)-N-(5-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)吡啶-2-甲酰胺
733		(R)-4-(二氟甲基)-N-(5-(5-(甲氧基甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)吡啶-2-甲酰胺
734		3-((S)-1-羟基乙基)-N-((S)-6-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)苯甲酰胺
735		3-((R)-1-羟基乙基)-N-((S)-6-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)苯甲酰胺

[0284]

化合物编号	结构	名称
736		3-((S)-1-羟基乙基)-N-((S)-6-(5-(甲氧基甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)苯甲酰胺
737		3-((R)-1-羟基乙基)-N-((S)-6-(5-(甲氧基甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)苯甲酰胺
738		2-(1-羟基乙基)-N-((S)-6-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)异烟酰胺
739		(S)-N-((S)-6-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-3-羟基吡咯烷-1-甲酰胺
740		(R)-N-((S)-6-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-3-羟基吡咯烷-1-甲酰胺
741		(S)-N-(6-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-3-羟基氮杂环丁烷-1-甲酰胺

[0285]

化合物编号	结构	名称
742		(S)-N-((S)-6-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-3-氟吡咯烷-1-甲酰胺
743		(R)-N-((S)-6-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-3-氟吡咯烷-1-甲酰胺
744		(S)-6-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)氨基甲酸2-羟基乙基酯
745		(S)-1-(6-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-3-(2-羟基乙基)脲
746		(S)-3-(6-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-1-(2-羟基乙基)-1-甲基脲

[0286] 在一些变化形式中,本文所述的任何化合物(诸如式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ii)、(Ij)或(Ik)的化合物或其任一变化形式)或表1化合物可氙化(例如,氢原子由氙原子置换)。在这些变化形式中的一些中,化合物在单一位点经氙化。在其他变化形式中,化合物在多个位点经氙化。氙化化合物可以与相应非氙化化合物的制备类似的方式自氙化起始材料来制备。亦可使用本领域中已知的其他方法用氙原子置换氢原子。

[0287] 本文所给出的任一式(诸如式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ii)、(Ij)或(Ik))意欲表示具有由结构式所示的结构化合物以及某些变化形式或形式。特定而言,本文所给出任一式的化合物可具有不对称中心,且因此以不同对映异构或非对映异构形式存在。通式化合物的所有光学异构体及立体异构体以及其任何比率的混合物均视为在该式的范围内。因此,本文所给出的任一式意欲表示外消旋物、一或多种对映异构形式、一或多种非对映异构形式、一或多种阻转异构形式及其任何比率的混合物。当表1化合物以具体立体化学构型示出时,本文还提供该化合物的任何替代立体化学构型,以及该化合物的立体异构体的任何比率的混合物。举例而言,当表1化合物具有呈“S”立体化学构型的立体中心时,本文还提供其中该立体中心呈“R”立体化学构型的该化合物的对映异构体。同样,当表1化合物具有呈“R”构型的立体中心时,本文还提供呈“S”立体化学构型的化合物的对映异构体。还提供具有“S”及“R”立体化学构型二者的化合物的混合物。另外,若表1化

合物具有两个或更多个立体中心,则还提供该化合物的任一对映异构体或非对映异构体。举例而言,若表1化合物含有分别具有“R”及“R”立体化学构型的第一立体中心及第二立体中心,则还提供第一及第二立体中心分别具有“S”及“S”立体化学构型、分别具有“S”及“R”立体化学构型及分别具有“R”及“S”立体化学构型的化合物的立体异构体。若表1化合物含有分别具有“S”及“S”立体化学构型的第一立体中心及第二立体中心,则还提供第一及第二立体中心分别具有“R”及“R”立体化学构型、分别具有“S”及“R”立体化学构型及分别具有“R”及“S”立体化学构型的化合物的立体异构体。若表1化合物含有分别具有“S”及“R”立体化学构型的第一立体中心及第二立体中心,则还提供第一及第二立体中心分别具有“R”及“S”立体化学构型、分别具有“R”及“R”立体化学构型及分别具有“S”及“S”立体化学构型的化合物的立体异构体。类似地,若表1化合物含有分别具有“R”及“S”立体化学构型的第一立体中心及第二立体中心,则还提供第一及第二立体中心分别具有“S”及“R”立体化学构型、分别具有“R”及“R”立体化学构型及分别具有“S”及“S”立体化学构型的化合物的立体异构体。此外,某些结构可作为几何异构体(亦即,顺式及反式异构体)、作为互变异构体或作为阻转异构体存在。另外,本文所给出的任一式意欲亦指所述化合物的水合物、溶剂合物及非晶形及多晶形式中的任一者及其混合物,即使所述形式并未明确地列示。在一些实施方案中,溶剂为水且溶剂合物为水合物。

[0288] 本文所详述化合物(包括中间体及最终化合物)的代表性实例示出于本文表格及别处中。应理解,在一方面中,这些化合物中的任一者可用于本文所详述方法中,包括可分离且向个体或受试者给予的中间体化合物(若适用)。

[0289] 如本领域技术人员所充分理解,即使并未示出盐,本文所示出的化合物亦可作为盐存在,且应理解本文所提供的组合物及方法囊括本文所示出化合物的所有盐及溶剂合物,以及化合物的非盐及非溶剂合物形式。在一些实施方案中,本文所提供化合物的盐是药学上可接受的盐。

[0290] 在一个变化形式中,本文化合物是经制备用于向个体或受试者给予的合成化合物。在另一变化形式中,提供含有呈实质上纯形式的化合物的组合物。在另一变化形式中,提供包含本文所详述化合物及药学上可接受的载体的药物组合物。在另一变化形式中,提供给予化合物的方法。纯化形式、药物组合物及给予化合物的方法适用于本文所详述的任一化合物或其形式。

[0291] 本文所提供的 G_1 、 G_2 、 G_3 、 Z 、 A 、 B 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^x 、 R^y 、 R^z 、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^f 、 R^g 、 R^h 、 R^i 、 R^j 、 R^n 、 R^p 、 R^q 及 R^r 的任一变化形式或实施方案可与 G_1 、 G_2 、 G_3 、 Z 、 A 、 B 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^x 、 R^y 、 R^z 、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^f 、 R^g 、 R^h 、 R^i 、 R^j 、 R^n 、 R^p 、 R^q 及 R^r 的每一其他变化形式或实施方案组合,如同单独且明确地阐述每一组合一般。

[0292] 本领域技术人员自以下详细说明将明了其他实施方案。

[0293] 如本文所用,当任何变量在化学式中出现一次以上时,其每次出现时的定义均独立于其在其他每种情况下出现时的定义。

[0294] 式(I)包括其所有子通式。举例而言,式(I)包括式(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ii)、(Ij)及(Ik)的化合物。

[0295] 本文(包括表1)中所提供的化合物名称是由 ChemBioDraw

Professional15.0.0.106提供。本领域技术人员应理解,可使用各种公认的命名系统及符号来命名或鉴别化合物。举例而言,可利用常见名称、系统或非系统名称来命名或鉴别化合物。化学领域中公认的命名系统及符号包括(例如)化学摘要服务社(Chemical Abstract Service,CAS)、ChemBioDraw Ultra及国际纯化学与应用化学联合会(International Union of Pure and Applied Chemistry,IUPAC)。

[0296] 组合物

[0297] 还提供组合物(诸如药物组合物),其包括本文所揭示和/或所阐述的化合物及一或多种其他医用剂、医药剂、辅料、载体、赋形剂,等等。适宜医用剂及医药剂包括本文所阐述的那些药物。在一些实施方案中,药物组合物包括药学上可接受的赋形剂或辅料及至少一种如本文所述的化学实体。药学上可接受的赋形剂的实例包括(但不限于)甘露醇、乳糖、淀粉、硬脂酸镁、糖精钠、滑石粉、纤维素、交联羧甲基纤维素钠、葡萄糖、明胶、蔗糖及碳酸镁。在一些实施方案中,提供组合物(诸如药物组合物),其含有一或多种本文所述的化合物或其药学上可接受的盐。

[0298] 在一些实施方案中,提供药学上可接受的组合物,其包含式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ii)、(Ij)或(Ik)的化合物或表1化合物或其药学上可接受的盐。在一些方面中,组合物可含有可用于制备本文所述化合物的合成中间体。本文所述的组合物可含有任何其他适宜活性剂或非活性剂。

[0299] 本文所述的任何组合物可是无菌的或含有无菌组分。灭菌可通过本领域中已知的方法来达成。本文所述的任何组合物可含有一或多种实质上纯的化合物或缀合物。

[0300] 还提供包装药物组合物,其包含如本文所述的药物组合物及使用该组合物治疗患有本文所述疾病或病状的患者说明书。

[0301] 使用方法

[0302] 本文的化合物及药物组合物可用于治疗或预防个体或受试者的疾病或病状。

[0303] 不受限于理论,据信本文所揭示的化合物及药物组合物通过抑制肌凝蛋白起作用。此抑制潜在地减少与肌动蛋白丝相互作用的独立肌凝蛋白头的数量,从而降低收缩量。降低心肌收缩对于治疗其中过度收缩是问题的心脏病可是重要的。在一些实施方案中,提供治疗或预防个体或受试者的心脏病的方法,其包括向有需要的个体或受试者给予式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ii)、(Ij)或(Ik)的化合物或表1化合物或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,提供治疗或预防有需要的受试者的心脏病的方法,其包括向该受试者给予治疗有效量的至少一种如本文所述的化学实体。在一些实施方案中,提供治疗有需要的受试者的心脏病的方法,其包括向该受试者给予治疗有效量的至少一种如本文所述的化学实体。在一些实施方案中,提供预防有需要的受试者的心脏病的方法,其包括向该受试者给予治疗有效量的至少一种如本文所述的化学实体。

[0304] 本文还提供式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ii)、(Ij)或(Ik)的化合物或表1化合物或其药学上可接受的盐的用途,其用于制造用于治疗受试者心脏病药物。在一些方面中,提供如本文所述的化合物或组合物,其用于通过疗法治疗人类或动物体的方法中。在一些实施方案中,本文提供式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、

(If)、(Ig)、(Ih)、(Ii)、(Ij) 或 (Ik) 的化合物或表1化合物或其药学上可接受的盐,其用于通过疗法治疗人类或动物体的方法中。在一些实施方案中,本文提供式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ii)、(Ij) 或 (Ik) 的化合物或表1化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗或预防心脏病。在一些实施方案中,本文提供式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ii)、(Ij) 或 (Ik) 的化合物或表1化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗心脏病。在一些实施方案中,本文提供式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ii)、(Ij) 或 (Ik) 的化合物或表1化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗已确立或诊断出的心脏病。在其他实施方案中,本文提供式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ii)、(Ij) 或 (Ik) 的化合物或表1化合物或其药学上可接受的盐,其用于预防心脏病。在一些实施方案中,本文提供式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ii)、(Ij) 或 (Ik) 的化合物或表1化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗与HCM相关的疾病或病状。在一些实施方案中,本文提供式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ii)、(Ij) 或 (Ik) 的化合物或表1化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗与继发性左心室壁增厚相关的疾病或病状。在一些实施方案中,本文提供式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ii)、(Ij) 或 (Ik) 的化合物或表1化合物或其药学上可接受的盐,其用于改善与心脏病相关的症状。在其他实施方案中,本文提供式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ii)、(Ij) 或 (Ik) 的化合物或表1化合物或其药学上可接受的盐,其用于降低与心脏病相关的症状的风险。在其他实施方案中,本文提供式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ii)、(Ij) 或 (Ik) 的化合物或表1化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗与以下相关的疾病或病状:小左心室腔、腔闭塞、高动力性左心室收缩、血液流出左心室阻塞、心脏肥大、心搏出量小、左心室松弛受损、高左心室充盈压、心肌缺血或心脏纤维化。在某些实施方案中,本文提供式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ii)、(Ij) 或 (Ik) 的化合物或表1化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗与小左心室腔及腔闭塞、高动力性左心室收缩、心肌缺血或心脏纤维化相关的疾病或病状。在一些实施方案中,本文提供式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ii)、(Ij) 或 (Ik) 的化合物或表1化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗肌营养不良症。在一些实施方案中,本文提供式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ii)、(Ij) 或 (Ik) 的化合物或表1化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗糖原贮积病。在其他实施方案中,本文提供式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ii)、(Ij) 或 (Ik) 的化合物或表1化合物或其药学上可接受的盐,其用于调节心肌节,诸如抑制心肌节。在其他实施方案中,本文提供式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ii)、(Ij) 或 (Ik) 的化合物或表1化合物或其药学上可接受的盐,其用于增强心肌凝蛋白。

[0305] 在一些实施方案中,受试者是哺乳动物。在一些实施方案中,受试者是小鼠、大鼠、狗、猫、猪、绵羊、马、牛或人类。在一些实施方案中,受试者是人类。在一些实施方案中,受试者患有已确立或诊断出的心脏病。在一些实施方案中,受试者患有已确立或诊断出的肥厚性心肌病变(HCM)。在一些实施方案中,受试者处于发生心脏病的风险。在一些实施方案中,受试者具有增加心脏病风险的突变。在一些实施方案中,受试者具有增加肥厚性心肌病变(HCM) 风险的突变。在一些实施方案中,突变是肌节突变。在一些实施方案中,突变是以下中

的突变:肌凝蛋白重链 β (MHC- β)、心肌肌钙蛋白T (cTnT)、原肌凝蛋白 α -1链 (TPM1)、心脏型肌凝蛋白结合蛋白C (MYBPC3)、心肌肌钙蛋白I (cTnI)、肌凝蛋白必需轻链 (ELC)、肌联蛋白 (TTN)、肌凝蛋白调控性轻链2心室/心肌同工型 (MLC-2)、心肌 α 肌动蛋白、肌肉LIM蛋白 (MLP) 或蛋白激酶AMP活化的非催化性亚基 γ 2 (PRKAG2)。在一些实施方案中,突变是MHC- β 中的突变。在一些实施方案中,受试者患有无确认的遗传病因的已确立或诊断出的肥厚性心肌病变。

[0306] 在一些实施方案中,受试者具有进行性症状的高风险。在一些实施方案中,受试者具有心房纤颤、心室快速性心律失常、中风和/或猝死的高风险。在一些实施方案中,受试者具有降低的运动能力。在一些实施方案中,降低的运动能力是与年龄匹配的对照群体相比。在一些实施方案中,受试者适于手术介入或经皮消融术以治疗心脏病。

[0307] 在一些实施方案中,心脏病是肥厚性心肌病变 (HCM)。在一些实施方案中,心脏病是阻塞性HCM。在一些实施方案中,心脏病是非阻塞性HCM。在一些实施方案中,HCM与肌节突变相关。在一些实施方案中,HCM与非肌节突变相关。在一些实施方案中,心脏病是由肌节和/或非肌节突变引起的阻塞性或非阻塞性HCM。在一些实施方案中,肌节突变是以下中的突变:肌凝蛋白重链 β (MHC- β)、心肌肌钙蛋白T (cTnT)、原肌凝蛋白 α -1链 (TPM1)、心脏型肌凝蛋白结合蛋白C (MYBPC3)、心肌肌钙蛋白I (cTnI)、肌凝蛋白必需轻链 (ELC)、肌联蛋白 (TTN)、肌凝蛋白调控性轻链2心室/心肌同工型 (MLC-2)、心肌 α 肌动蛋白或肌肉LIM蛋白 (MLP)。在一些实施方案中,肌节突变是MHC- β 中的突变。在一些实施方案中,非肌节突变是蛋白激酶AMP活化的非催化性亚基 γ 2 (PRKAG2) 中的突变。

[0308] 在一些实施方案中,本文提供治疗与HCM相关的疾病或病状的方法,其包括向有需要的个体或受试者给予式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ii)、(Ij) 或 (Ik) 的化合物或表1化合物或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,该疾病或病状是法布瑞氏病、达农病、线粒体心肌病变或努南综合征。

[0309] 本文还提供式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ii)、(Ij) 或 (Ik) 的化合物或表1化合物或其药学上可接受的盐的用途,其用于制造用于治疗与HCM相关的疾病或病状的药物。

[0310] 在一些实施方案中,心脏病是射血分数保留型心力衰竭 (HFpEF)。在一些实施方案中,心脏病是舒张功能障碍。在一些实施方案中,心脏病是心肌病变。在一些实施方案中,心脏病是原发性或继发性限制型心肌病变。在一些实施方案中,心脏病是由冠状动脉疾病引起的病状或症状。在一些实施方案中,心脏病是心肌梗塞或心绞痛。在一些实施方案中,心脏病是左心室流出道阻塞。在一些实施方案中,心脏病是高血压性心脏病。在一些实施方案中,心脏病是先天性心脏病。在一些实施方案中,心脏病是心脏缺血和/或冠状动脉性心脏病。在一些实施方案中,心脏病是糖尿病性心脏病。在其他实施方案中,心脏病是充血性心力衰竭。在一些实施方案中,心脏病是右心衰竭。在其他实施方案中,心脏病是心肾综合征。在一些实施方案中,心脏病是浸润性心肌病变。在一些实施方案中,心脏病是由于心脏老化或衰老所致舒张功能障碍的病状或与其有关的病状。在一些实施方案中,心脏病是左心室肥大和/或左心室向心性重塑的病状或与其有关的病状。

[0311] 在一些实施方案中,提供治疗个体或受试者的与继发性左心室壁增厚相关的疾病或病状的方法,其包括向有需要的个体或受试者给予式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、

(If)、(Ig)、(Ih)、(Ii)、(Ij) 或 (Ik) 的化合物或表1化合物或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,该疾病是高血压、心脏瓣膜疾病(主动脉瓣狭窄、二尖瓣逆流)、代谢综合征(糖尿病、肥胖症)、末期肾病、硬皮症、睡眠呼吸中止、淀粉样变性、法布瑞氏病、弗里德赖希共济失调、达农病、努南综合征或庞贝氏病。

[0312] 本文还提供式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ii)、(Ij) 或 (Ik) 的化合物或表1化合物或其药学上可接受的盐的用途,其用于制造用于治疗与继发性左心室壁增厚相关的疾病或病状的药物。

[0313] 在一些实施方案中,提供改善受试者的与心脏病相关的症状的方法,其包括向有需要的个体或受试者给予式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ii)、(Ij) 或 (Ik) 的化合物或表1化合物或其药学上可接受的盐,其中该症状是选自以下中的一或多者:心脏弹性差或降低、舒张期左心室松弛差或降低、左心房压异常(例如,异常高的左心房压)、阵发性或永久性心房纤颤、左心房及肺毛细血管楔压增加、左心室舒张压增加、晕厥、舒张期期间的心室松弛、心室纤维化、左心室肥大、左心室质量、左心室壁厚度增加、左心室中腔阻塞、二尖瓣收缩期前向运动增加、左心室流出道阻塞、胸痛、运动性呼吸困难、晕厥前状态、运动能力异常及疲劳。

[0314] 在一些实施方案中,提供降低受试者的与心脏病相关的症状风险的方法,其包括向有需要的个体或受试者给予式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ii)、(Ij) 或 (Ik) 的化合物或表1化合物或其药学上可接受的盐,其中该症状是选自以下中的一或多者:心脏性猝死、心脏弹性差或降低、舒张期左心室松弛差或降低、左心房压异常(例如,异常高的左心房压)、阵发性或永久性心房纤颤、左心房及肺毛细血管楔压增加、左心室舒张压增加、晕厥、舒张期期间的心室松弛、心室纤维化、左心室肥大、左心室质量、左心室壁厚度增加、左心室中腔阻塞、二尖瓣收缩期前向运动增加、左心室流出道阻塞、胸痛、运动性呼吸困难、晕厥前状态、运动能力异常及疲劳。

[0315] 在一些实施方案中,提供治疗个体或受试者的与小左心室腔、腔闭塞、高动力性左心室收缩、血液流出左心室阻塞、心脏肥大、心搏出量小、左心室松弛受损、高左心室充盈压、心肌缺血或心脏纤维化相关的疾病或病状的方法,其包括向有需要的个体或受试者给予式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ii)、(Ij) 或 (Ik) 的化合物或表1化合物或其药学上可接受的盐。

[0316] 在一些实施方案中,提供治疗个体或受试者的与小左心室腔及腔闭塞、高动力性左心室收缩、心肌缺血或心脏纤维化相关的疾病或病状的方法,其包括向有需要的个体或受试者给予式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ii)、(Ij) 或 (Ik) 的化合物或表1化合物或其药学上可接受的盐。

[0317] 本文还提供式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ii)、(Ij) 或 (Ik) 的化合物或表1化合物或其药学上可接受的盐的用途,其用于制造用于治疗与小左心室腔及腔闭塞、高动力性左心室收缩、心肌缺血或心脏纤维化相关的疾病或病状的药物。

[0318] 在一些实施方案中,提供治疗个体或受试者的肌营养不良症(例如,杜兴氏肌营养不良症)的方法,其包括向有需要的个体或受试者给予式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ii)、(Ij) 或 (Ik) 的化合物或表1化合物或其药学上可接受的盐。本文还提供式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ii)、(Ij) 或 (Ik) 的化合物或表

1化合物或其药学上可接受的盐的用途,其用于制造用于治疗肌营养不良症(例如,杜兴氏肌营养不良症)的药物。

[0319] 在一些实施方案中,提供治疗个体或受试者的糖原贮积病的方法,其包括向有需要的个体或受试者给予式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ii)、(Ij)或(Ik)的化合物或表1化合物或其药学上可接受的盐。本文还提供式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ii)、(Ij)或(Ik)的化合物或表1化合物或其药学上可接受的盐的用途,其用于制造用于治疗糖原贮积病的药物。

[0320] 还提供用于调节个体或受试者心肌节的方法,该方法包括向有需要的个体或受试者给予治疗有效量的至少一种如本文所述的化学实体。在一些实施方案中,提供抑制心肌节的方法,其包括使心肌节与至少一种如本文所述的化学实体(诸如式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ii)、(Ij)或(Ik)的化合物或表1化合物或其药学上可接受的盐)接触。另外,本文提供至少一种如本文所述的化学实体(诸如式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ii)、(Ij)或(Ik)的化合物或表1化合物或其药学上可接受的盐)的用途,其用于制造用于抑制个体或受试者的心肌节的药物。

[0321] 还提供用于增强个体或受试者心肌凝蛋白的方法,该方法包括向有需要的个体或受试者给予治疗有效量的至少一种如本文所述的化学实体(诸如式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ii)、(Ij)或(Ik)的化合物或表1化合物或其药学上可接受的盐)。另外,本文提供至少一种如本文所述的化学实体(诸如式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ii)、(Ij)或(Ik)的化合物或表1化合物或其药学上可接受的盐)的用途,其用于制造用于增强个体或受试者的心肌凝蛋白的药物。

[0322] 在一些实施方案中,本文所提供的方法进一步包括监测治疗的有效性。指标的实例包括(但不限于)以下中的一或多者的改善:纽约心脏学会(New York Heart Association, NYHA)功能分类、运动能力、心脏弹性、舒张期左心室松弛、左心房压、阵发性或永久性心房纤颤、左心房及肺毛细血管楔压、左心室舒张压、晕厥、舒张期期间的心室松弛、心室纤维化、左心室肥大、左心室质量、左心室壁厚度、左心室中腔阻塞二尖瓣收缩期前向运动、左心室流出道阻塞、胸痛、运动性呼吸困难、晕厥前状态、运动能力异常及疲劳。这些指标可通过本领域中已知的技术来监测,包括自我报告;ECG,包括移动式ECG;超声波心动描记术;心脏MRI;CT;活检;心肺运动测试(CPET);及活动记录检查。

[0323] 在一些实施方案中,化合物降低心肌细胞的收缩率。在一些实施方案中,化合物将心肌细胞的收缩率降低大于40%,诸如大于45%、50%、60%、70%、80%或90%。在一些实施方案中,化合物将心肌细胞的收缩率降低40%-90%,诸如40%-80%、40-70%、50%-90%、50%-80%或50%-70%。在一些实施方案中,化合物并不显著改变心肌细胞中的钙瞬变。在一些实施方案中,化合物降低心肌细胞中的ATP酶活性。测量收缩率、ATP酶活性及钙瞬变的方法为本领域中所已知,例如通过钙标记、电生理记录及显微成像。在一些实施方案中,化合物并不显著抑制或诱导细胞色素P450(CYP)蛋白质。

[0324] 在一些实施方案中,在治疗之前,受试者的左心室壁较正常厚。在一些实施方案中,在治疗之前,受试者的左心室壁厚度大于15mm,诸如大于18mm、20mm、22mm、25mm或30mm。在一些实施方案中,在治疗后,左心室壁厚度降低大于5%,诸如大于8%、10%、12%、15%、20%或30%。左心室壁厚度可通过本领域中已知的方法来测量,诸如通过超声波心动描记

术、CT扫描或心脏MRI。

[0325] 在一些实施方案中,受试者在治疗之前具有异常心脏纤维化。在一些实施方案中,在治疗后,异常心脏纤维化降低大于5%,诸如大于8%、10%、12%、15%、20%或30%。心脏纤维化可通过本领域中已知的方法来测量,诸如通过活检或心脏MRI。

[0326] 在一些实施方案中,受试者在治疗之前具有降低的运动能力。在一些实施方案中,在治疗后,受试者的运动能力增加大于5%,诸如大于8%、10%、12%、15%、20%或30%。在一些实施方案中,通过心肺运动测试 (CPET) 来测量运动能力。CPET测量氧消耗(最大 VO_2)的变化。测量CPET及最大 VO_2 的方法为本领域中所熟知(Malhotra等人,JACC:Heart Failure, 2016,4(8):607-616;Guazzi等人,J Amer College Cardiol,2017,70(13):1618-1636;Rowin等人,JACC:Cardiovasc Imaging,2017,10(11):1374-1386)。在一些实施方案中,在治疗后,最大 VO_2 改善超过 1mL/kg/m^2 ,诸如超过 1.2mL/kg/m^2 、 1.4mL/kg/m^2 、 1.5mL/kg/m^2 、 1.7mL/kg/m^2 、 2mL/kg/m^2 、 2.2mL/kg/m^2 、 2.5mL/kg/m^2 、 3mL/kg/m^2 、 3.2mL/kg/m^2 或 3.5mL/kg/m^2 。

[0327] 在一些实施方案中,在治疗之前,受试者的纽约心脏学会 (NYHA) 功能分类为II、III或IV。在一些实施方案中,在治疗之前,受试者的纽约心脏学会 (NYHA) 功能分类为III或IV。在一些实施方案中,在治疗之前,受试者的纽约心脏学会 (NYHA) 功能分类为IV。在一些实施方案中,在治疗后,受试者保持相同的NYHA功能类别或具有降低的NYHA功能类别。

[0328] 在一些实施方案中,在治疗后,最大 VO_2 改善超过 1mL/kg/m^2 ,诸如超过 1.2mL/kg/m^2 、 1.4mL/kg/m^2 、 1.5mL/kg/m^2 、 1.7mL/kg/m^2 或 2mL/kg/m^2 ,且受试者具有降低的NYHA功能类别。在一些实施方案中,在治疗后,最大 VO_2 改善超过 2.5mL/kg/m^2 、 3mL/kg/m^2 、 3.2mL/kg/m^2 或 3.5mL/kg/m^2 ,且受试者保持相同的NYHA功能类别或具有降低的NYHA功能类别。

[0329] 在一些实施方案中,在治疗后,受试者的日常功能和/或活动量得以改善。可(例如)通过日志或活动记录检查(诸如FitBit或FitBit样监测器)来测量改善的日常功能和/或活动量。

[0330] 在一些实施方案中,受试者在治疗后具有以下中的一或多个:呼吸短促减少、胸痛减少、心理失常负担(诸如心房纤颤及心室性心理失常)减少、心力衰竭发病率降低及心室流出阻塞减少。

[0331] 剂量

[0332] 本文所揭示和/或所阐述的化合物及组合物是以治疗有效剂量给予,例如足以提供对疾病状态治疗的剂量。虽然尚未对本文所述化学实体的人类剂量水平进行最佳化,但通常日剂量是在约 0.01mg/kg 体重至 100mg/kg 体重范围内;在一些实施方案中,在约 0.05mg/kg 体重至 10.0mg/kg 体重范围内,且在一些实施方案中,在约 0.10mg/kg 体重至 1.4mg/kg 体重范围内。因此,对于向70kg人给予,在一些实施方案中,剂量范围将为约 0.7mg/天 至 7000mg/天 ;在一些实施方案中,为约 3.5mg/天 至 700.0mg/天 ,且在一些实施方案中,为约 7mg/天 至 100.0mg/天 。所给予化学实体的量将取决于(例如)所治疗的受试者及疾病状态、病痛的严重程度、给予方式及时间表以及开方医师的判断。举例而言,各自取决于化合物药物动力学,用于经口给予的例示性剂量范围为约 5mg/天 至约 500mg/天 ,且例示性静脉内给予剂量为约 5mg/天 至约 500mg/天 。

[0333] 日剂量是一天中所给予的总量。可以以下方式给予日剂量(但不限于此):每天、每

隔一天、每周、每2周、每月或以不同间隔。在一些实施方案中,日剂量的给予时段范围为1天至受试者一生。在一些实施方案中,每天一次给予日剂量。在一些实施方案中,日剂量是以多个分开剂量来给予,诸如以2个、3个或4个分开剂量。在一些实施方案中,日剂量是以2个分开剂量来给予。

[0334] 本文所揭示和/或所阐述化合物及组合物的给予可经由任何接受的治疗剂给予模式,包括(但不限于)经口、舌下、皮下、非经肠、静脉内、鼻内、局部、经皮、腹膜内、肌内、肺内、经阴道、经直肠或眼内给予。在一些实施方案中,该化合物或组合物是以经口或静脉内方式给予。在一些实施方案中,本文所揭示和/或所阐述的化合物或组合物是以经口方式给予。

[0335] 药学上可接受的组合物包括固体、半固体、液体及气溶胶剂型,诸如片剂、胶囊、粉末、液体、悬浮液、栓剂及气溶胶形式。本文所揭示和/或所阐述的化合物亦可以持续或受控释放剂型(例如,受控/持续释放丸剂、贮库型注射、渗透泵或经皮(包括电转运)贴剂形式)给予,以用于以预定速率延长、定时和/或脉冲给予。在一些实施方案中,组合物是以适于单一给予精确剂量的单位剂型提供。

[0336] 本文所揭示和/或所阐述的化合物可单独给予或与一或多种常用医药载体或赋形剂(例如,甘露醇、乳糖、淀粉、硬脂酸镁、糖精钠、滑石粉、纤维素、交联羧甲基纤维素钠、葡萄糖、明胶、蔗糖、碳酸镁)组合给予。若期望,则药物组合物亦可含有少量无毒辅助性物质,诸如润湿剂、乳化剂、增溶剂、pH缓冲剂,等等(例如,乙酸钠、柠檬酸钠、环糊精衍生物、去水山梨醇单月桂酸酯、三乙醇胺乙酸酯、三乙醇胺油酸酯)。通常,取决于预期给予模式,药物组合物将含有约0.005重量%至95重量%或约0.5重量%至50重量%的本文所揭示和/或所阐述的化合物。本领域技术人员已知或将明了制备所述剂型的实际方法;例如,参见 Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania。

[0337] 在一些实施方案中,组合物将采取丸剂或片剂的形式,且因此组合物可含有本文所揭示和/或所阐述的化合物以及以下中的一或多者:稀释剂(例如,乳糖、蔗糖、磷酸二钙)、润滑剂(例如,硬脂酸镁)和/或粘合剂(例如,淀粉、阿拉伯树胶、聚乙烯基吡咯烷酮、明胶、纤维素、纤维素衍生物)。其他固体剂型包括包封于明胶胶囊中的粉末、粒剂(marume)、溶液或悬浮液(例如,于碳酸丙二酯、植物油或甘油三酯中)。

[0338] 医药学上可给予的液体组合物可(例如)通过将本文所揭示和/或所阐述的化合物及任选的医药添加剂于载体(例如,水、盐水、水性右旋糖、甘油、二醇、乙醇或诸如此类)中溶解、分散或悬浮等以形成溶液或悬浮液来制备。可注射物可作为液体溶液或悬浮液、作为乳液以常用形式,或以适于在注射之前溶解或悬浮于液体中的固体形式来制备。所述非经肠组合物中所含化合物的百分比取决于(例如)化合物的物理性质、化合物的活性及受试者的需要。然而,可采用0.01%至10%的溶液中活性成分百分比,且若组合物是固体,则可更高,其随后将稀释至另一浓度。在一些实施方案中,组合物将在溶液中包含约0.2%至2%的本文所揭示和/或所阐述的化合物。

[0339] 本文所揭示和/或所阐述化合物的药物组合物单独或与惰性载体(诸如乳糖)组合亦可作为用于雾化器的气溶胶或溶液向呼吸道给予,或作为微细粉末用于吹入。在此一情形下,药物组合物的颗粒直径可小于50微米,或在一些实施方案中,小于10微米。

[0340] 另外,药物组合物可包括本文所揭示和/或所阐述的化合物及一或多种其他医用剂、医药剂、辅料,等等。适宜医用剂及医药剂包括本文所阐述的那些剂。

[0341] 试剂盒

[0342] 还提供含有本文所提供的任一化合物或药物组合物的制品及试剂盒。该制品可包含具有标签的容器。适宜容器包括(例如)瓶、小瓶及试管。容器可自多种材料(诸如玻璃或塑胶)形成。容器可容纳本文所提供的药物组合物。容器上的标签可指示药物组合物用于预防、治疗或抑制本文所述的病状,且亦可指示体内或体外使用的说明书。

[0343] 在一方面中,本文提供含有本文所述化合物或组合物以及使用说明书的试剂盒。这些试剂盒可含有用于治疗有需要的个体或受试者的心脏病的说明书。试剂盒可另外含有可用于给予化合物或组合物的任何材料或器材,诸如小瓶、注射器或IV袋。试剂盒亦可含有无菌包装。

[0344] 组合

[0345] 本文所阐述和/或所揭示的化合物及组合物可单独给予或与可用于治疗上文所提及的病症、疾病或病状的其他疗法和/或治疗剂组合给予。

[0346] 本文所阐述和/或所揭示的化合物及组合物可与一或多种其他疗法组合以治疗心脏病(诸如HCM或HFpEF)。在一些实施方案中,该一或多种疗法包括通过下调心脏的神经激素刺激来阻滞心力衰竭进展且试图防止心脏重塑的疗法(例如,ACE抑制剂、血管紧张素受体阻断剂(ARB)、 β -阻断剂、醛固酮受体拮抗剂或神经肽链内切酶抑制剂)。在一些实施方案中,该一或多种疗法包括通过刺激心脏收缩性来改善心脏功能的疗法(例如,正性肌力剂,诸如 β -肾上腺素性激动剂杜丁胺(dobutamine)或磷酸二酯酶抑制剂甲氰吡酮(milrinone))。在其他实施方案中,该一或多种疗法包括降低心脏前负荷(例如,利尿剂,诸如呋塞米(furosemide))或后负荷(任一类别的血管舒张剂,包括(但不限于)钙通道阻断剂、磷酸二酯酶抑制剂、内皮素受体拮抗剂、肾素抑制剂或平滑肌肌凝蛋白调节剂)的疗法。

[0347] 本文所阐述和/或所揭示的化合物及组合物可与一或多种其他疗法组合以治疗HCM或HFpEF。在一些实施方案中,化合物及组合物可与 β -阻断剂、维拉帕米(verapamil)和/或丙吡胺(disopyramide)组合。

[0348] 一般合成方法

[0349] 现将通过参考下文的其一般制备的说明性合成方案及随后的具体实例来阐述式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ii)、(Ij)及(Ik)的化合物。本领域技术人员应认识到,为获得本文中的各种化合物,可适当地选择起始材料,使得最终期望的取代基若适当将在经保护或不经保护的情形下在整个反应方案中携带以产生期望产物。或者,可需要或期望在最终期望取代基的位置采用适宜基团,该适宜基团可在整个反应方案中携带且若适当经期望取代基置换。另外,本领域技术人员应认识到,保护基团可用于保护某些官能基(氨基、羧基或侧链基团)免受反应条件,且所述基团在适当时在标准条件下去除。除非另有指定,否则变量是如上文关于式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ii)、(Ij)及(Ik)所定义。

[0350] 倘若期望获得化合物的特定对映异构体,则此可使用用于分离或拆分对映异构体的任何适宜常用程序自相应对映异构体混合物来完成。因此,举例而言,非对映异构衍生物可通过使对映异构体混合物(例如外消旋物)与适当手性化合物反应来产生。接着,可通过

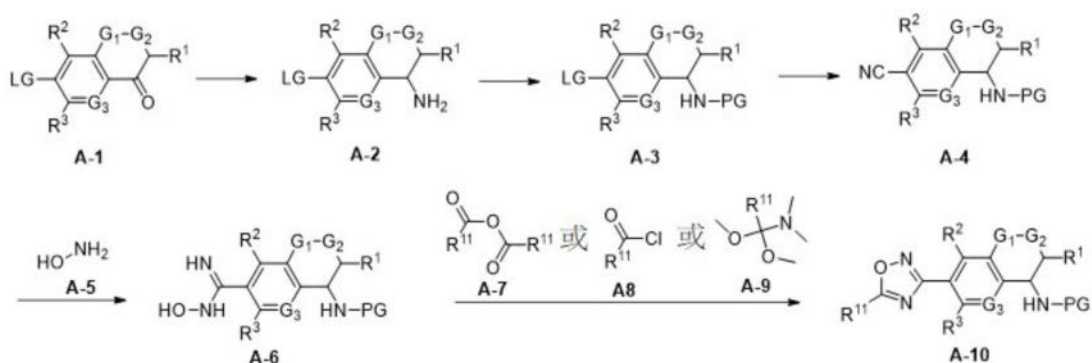
任何便捷手段(例如通过结晶)来分离非对映异构体,且回收期望对映异构体。在另一拆分方法中,可使用手性高效液相色谱分离外消旋物。或者,若期望,则可在所述方法中的一者中通过使用适当手性中间体来获得特定对映异构体。

[0351] 倘若期望获得化合物的特定异构体或以其他方式纯化反应产物,则亦可针对中间体或终产物使用色谱、再结晶及其他常用分离程序。

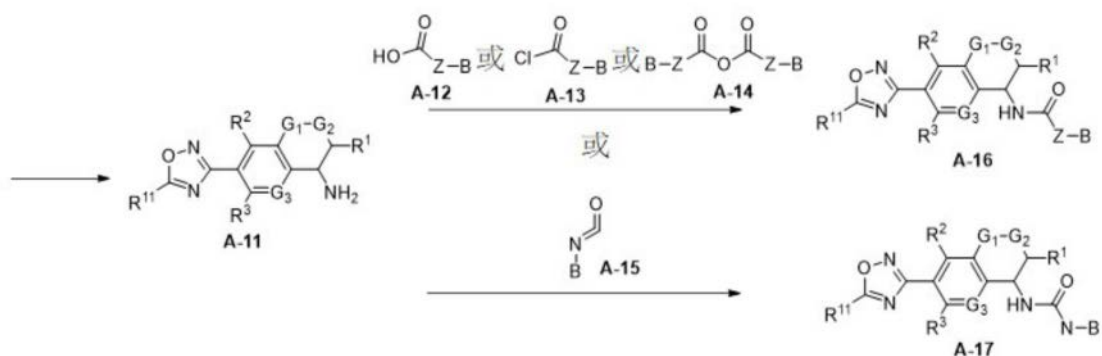
[0352] 制备本文所述化合物的一般方法示出于下文的例示方法中。本文所提供方案中的可变基团是如针对式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ii)、(Ij)及(Ik)或其任一变化形式所定义。本文所述的其他化合物可通过类似方法来制备。

[0353] 在一些实施方案中,本文所提供的化合物可根据方案A来合成。

[0354] 方案A



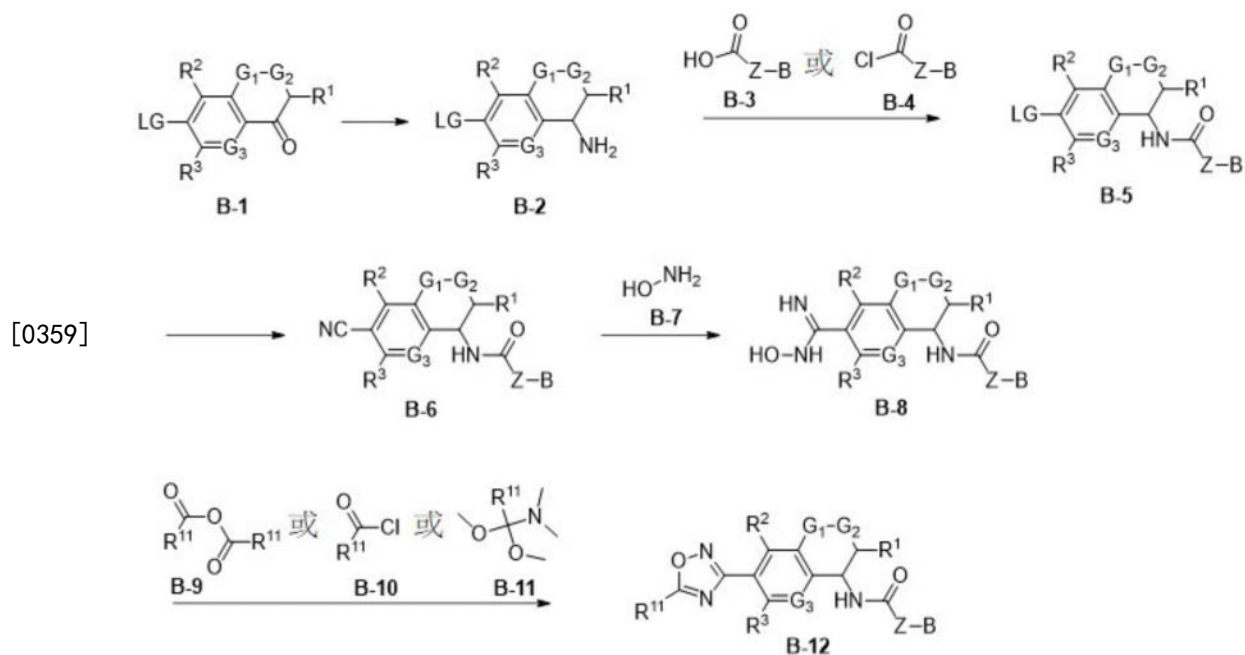
[0355]



[0356] 其中 G_1 、 G_2 、 G_3 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^{11} 、Z及B是如针对式(I)或本文所详述的其任一变化形式所定义, LG是离去基且PG是保护基团。

[0357] 在一些实施方案中,本文所提供的化合物可根据方案B来合成。

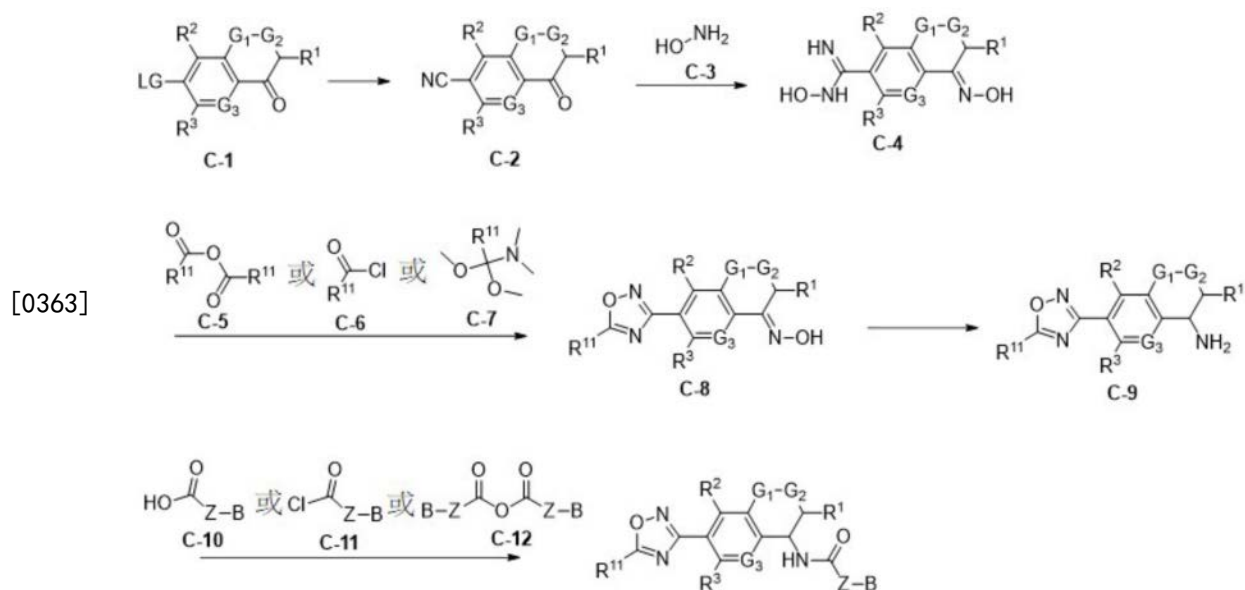
[0358] 方案B



[0360] 其中 G_1 、 G_2 、 G_3 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^{11} 、 Z 及 B 是如针对式(I)或本文所详述的其任一变化形式所定义,且 LG 是离去基。

[0361] 在一些实施方案中,本文所提供的化合物可根据方案C来合成。

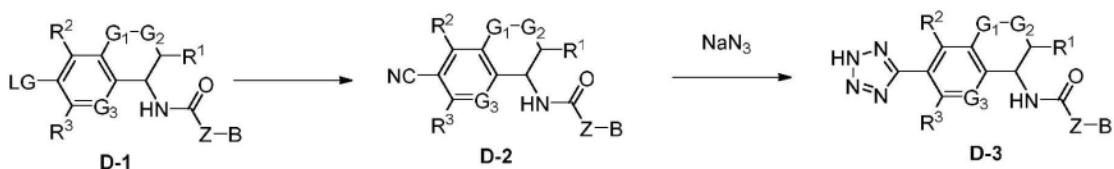
[0362] 方案C



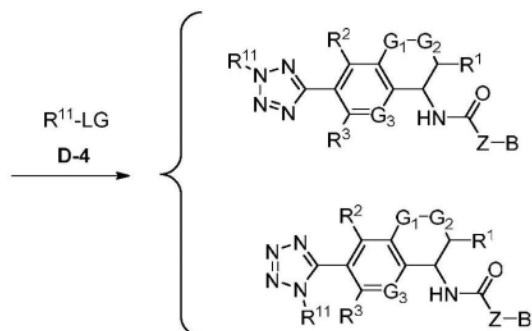
[0364] 其中 G_1 、 G_2 、 G_3 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^{11} 、 Z 及 B 是如针对式(I)或本文所详述的其任一变化形式所定义,且 LG 是离去基。

[0365] 在一些实施方案中,本文所提供的化合物可根据方案D来合成。

[0366] 方案D



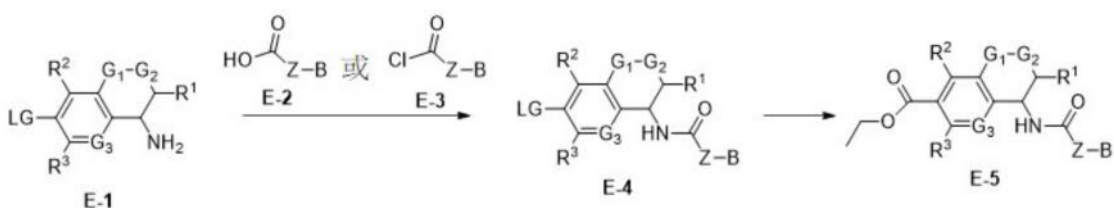
[0367]



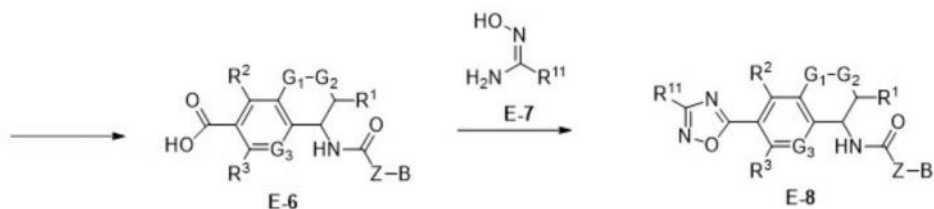
[0368] 其中 G_1 、 G_2 、 G_3 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^{11} 、 Z 及 B 是如针对式(I)或本文所详述的其任一变化形式所定义,且 LG 是离去基。

[0369] 在一些实施方案中,本文所提供的化合物可根据方案E1、E2、E3及E4中的任一者来合成。

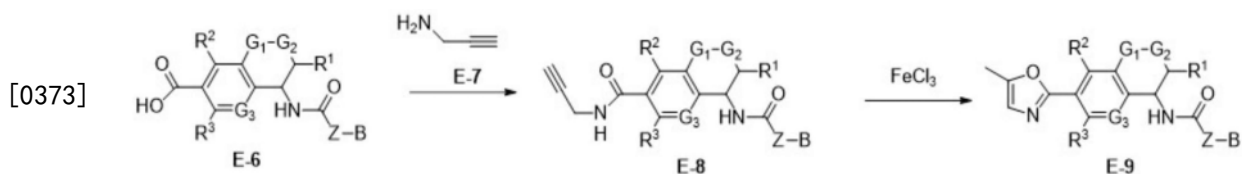
[0370] 方案E1



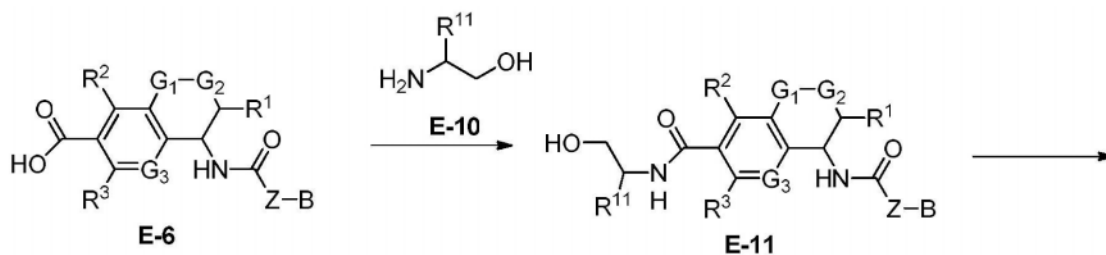
[0371]



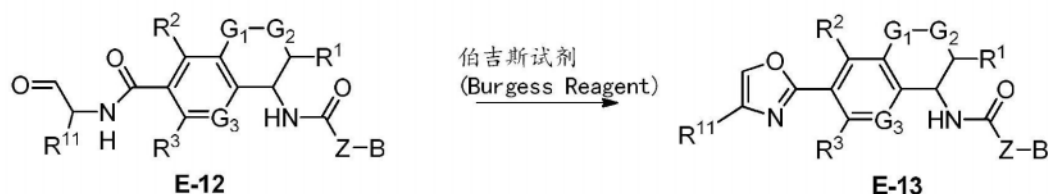
[0372] 方案E2



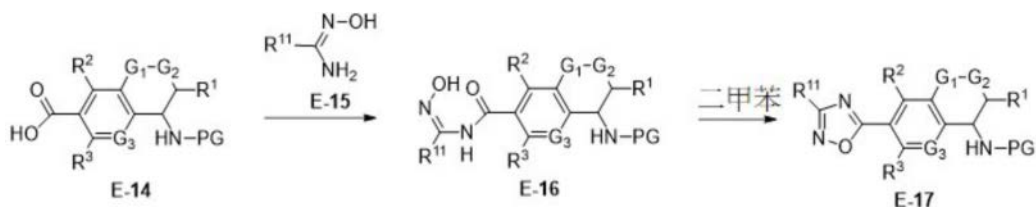
[0374] 方案E3



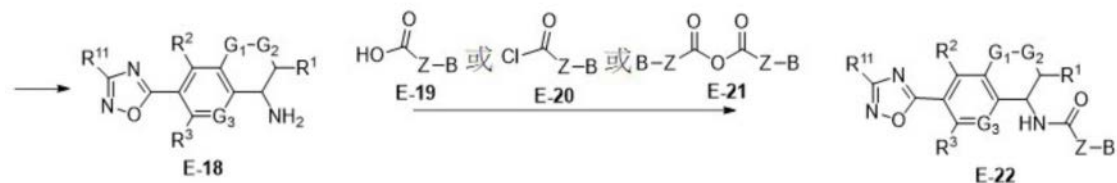
[0375]



[0376] 方案E4



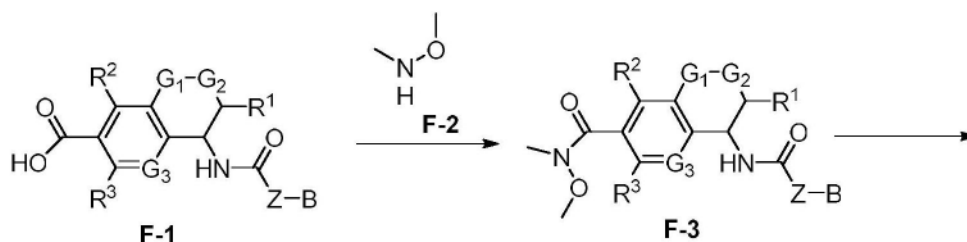
[0377]



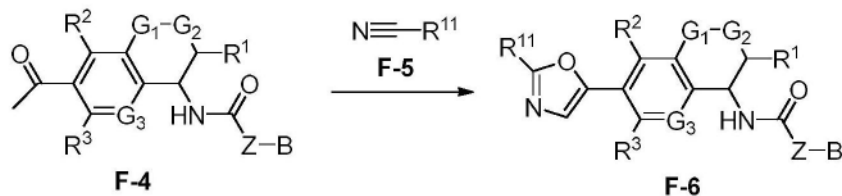
[0378] 其中 G_1 、 G_2 、 G_3 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^{11} 、 Z 及 B 是如针对式(I)或本文所详述的其任一变化形式所定义, LG 是离去基且 PG 是保护基团。

[0379] 在一些实施方案中, 本文所提供的化合物可根据方案F1、F2及F3中的任一者来合成。

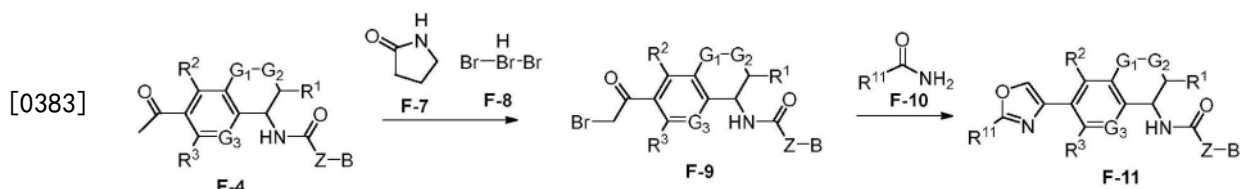
[0380] 方案F1



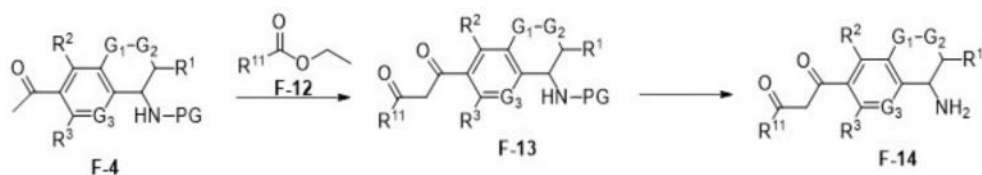
[0381]



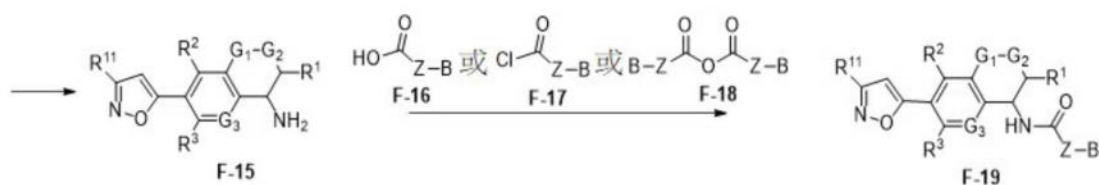
[0382] 方案F2



[0384] 方案F3



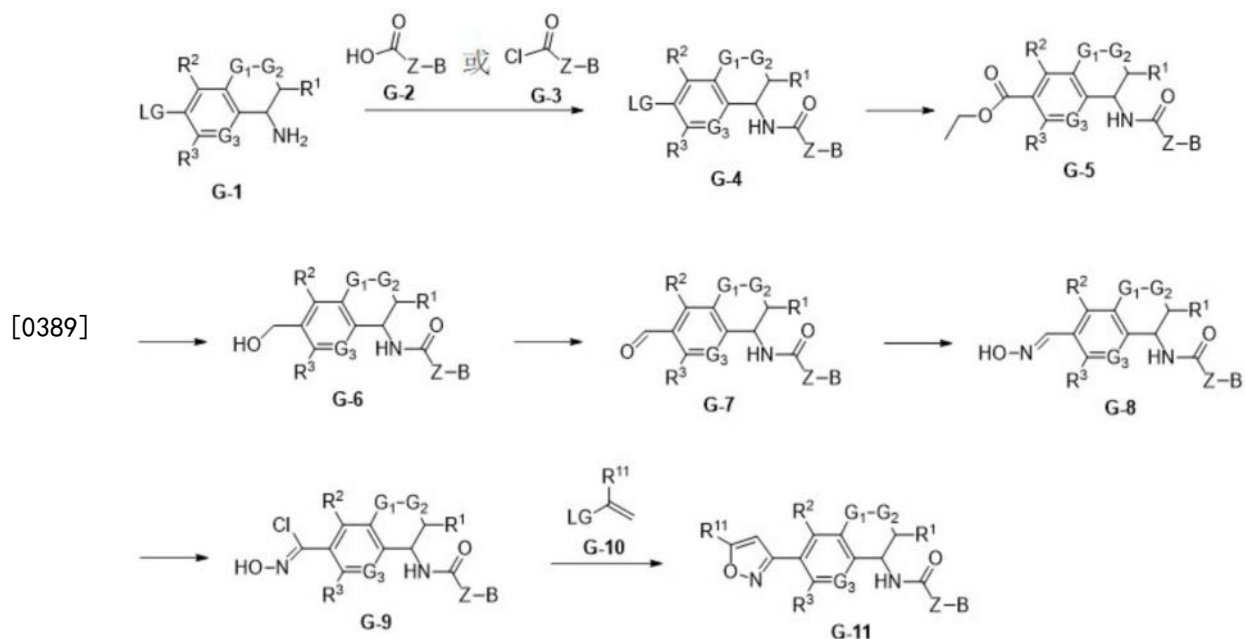
[0385]



[0386] 其中 G_1 、 G_2 、 G_3 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^{11} 、 Z 及 B 是如针对式(I)或本文所详述的其任一变化形式所定义,且PG是保护基团。

[0387] 在一些实施方案中,本文所提供的化合物可根据方案G来合成。

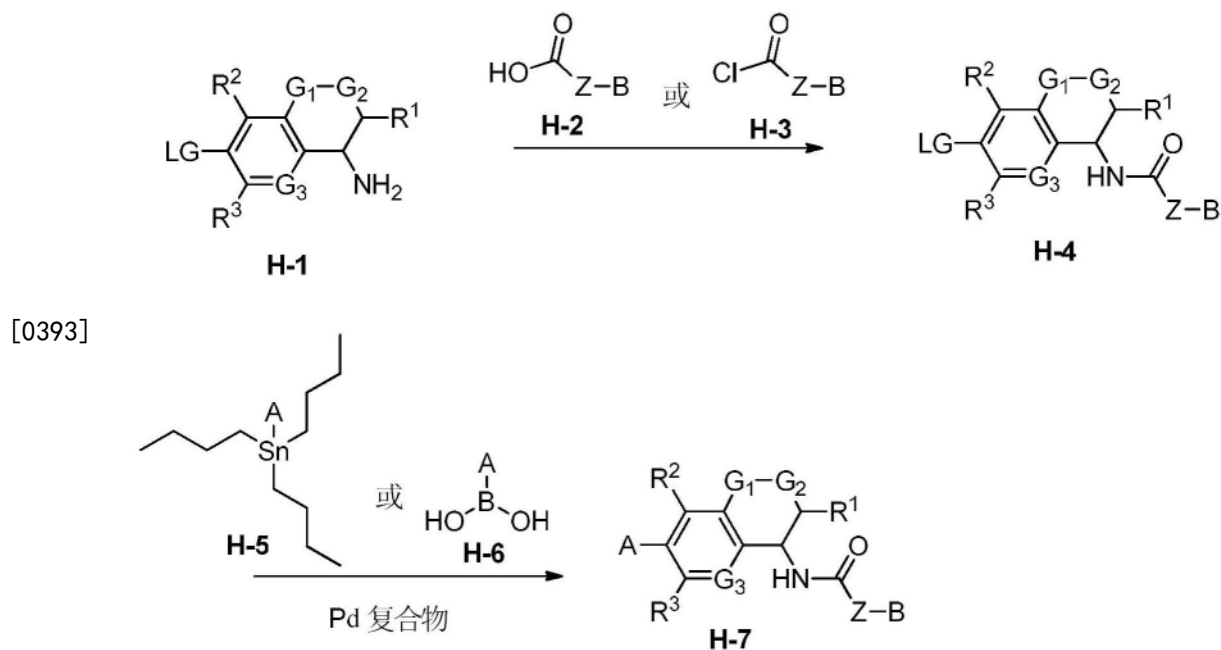
[0388] 方案G



[0390] 其中G₁、G₂、G₃、R¹、R²、R³、R¹¹、Z及B是如针对式(I)或本文所详述的其任一变化形式所定义,且LG是离去基。

[0391] 在一些实施方案中,本文所提供的化合物可根据方案H来合成。

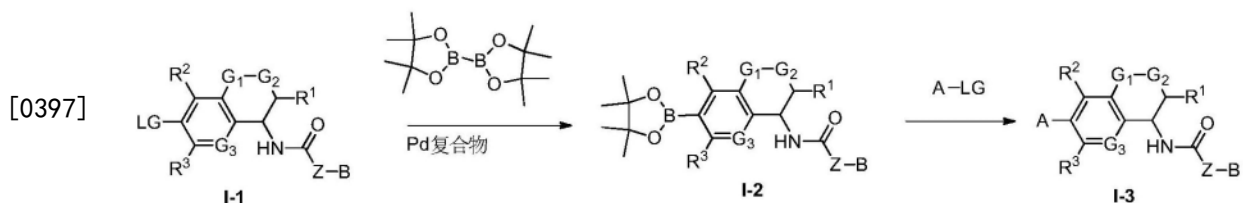
[0392] 方案H



[0394] 其中G₁、G₂、G₃、R¹、R²、R³、Z、A及B是如针对式(I)或本文所详述的其任一变化形式所定义,且LG是离去基。

[0395] 在一些实施方案中,本文所提供的化合物可根据方案I来合成。

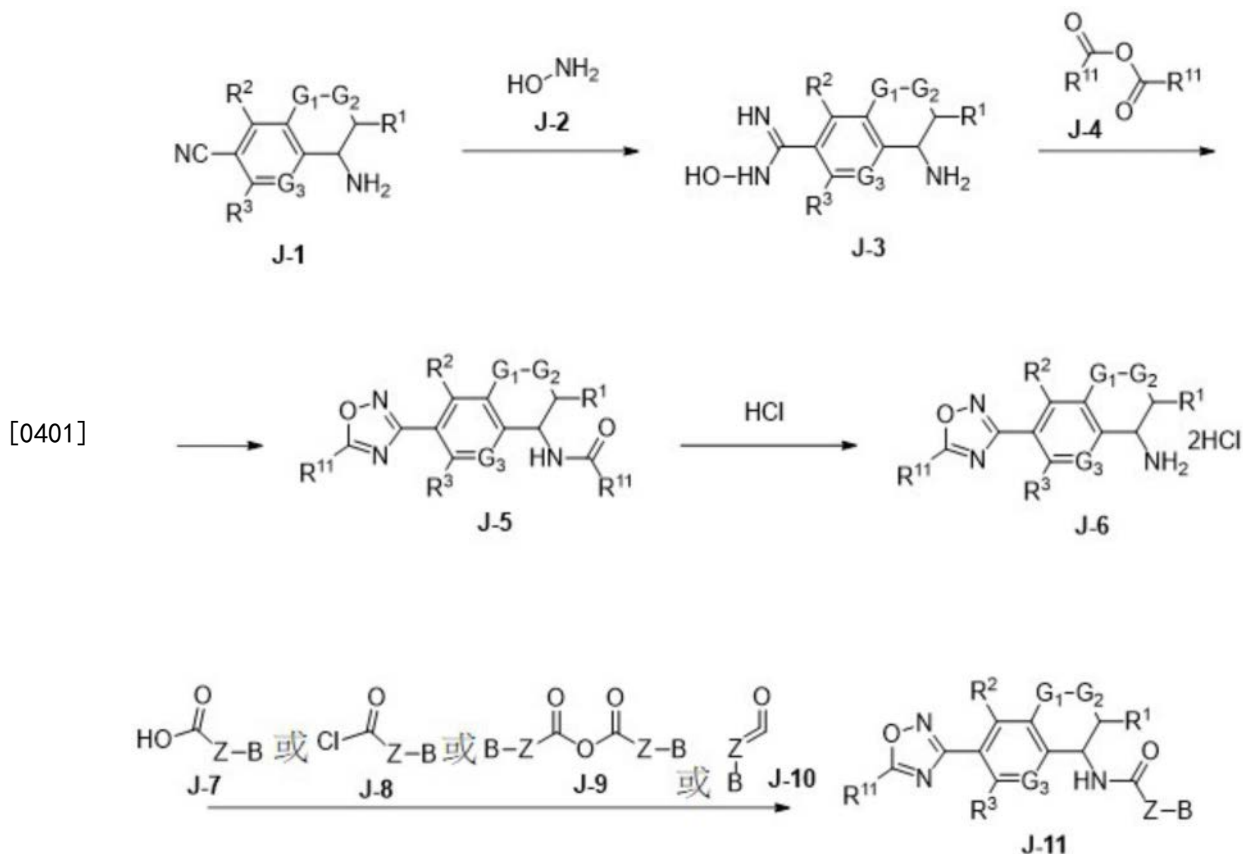
[0396] 方案I



[0398] 其中 G_1 、 G_2 、 G_3 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 Z 、 A 及 B 是如针对式(I)或本文所详述的其任一变化形式所定义,且 LG 是离去基。

[0399] 在一些实施方案中,本文所提供的化合物可根据方案J来合成。

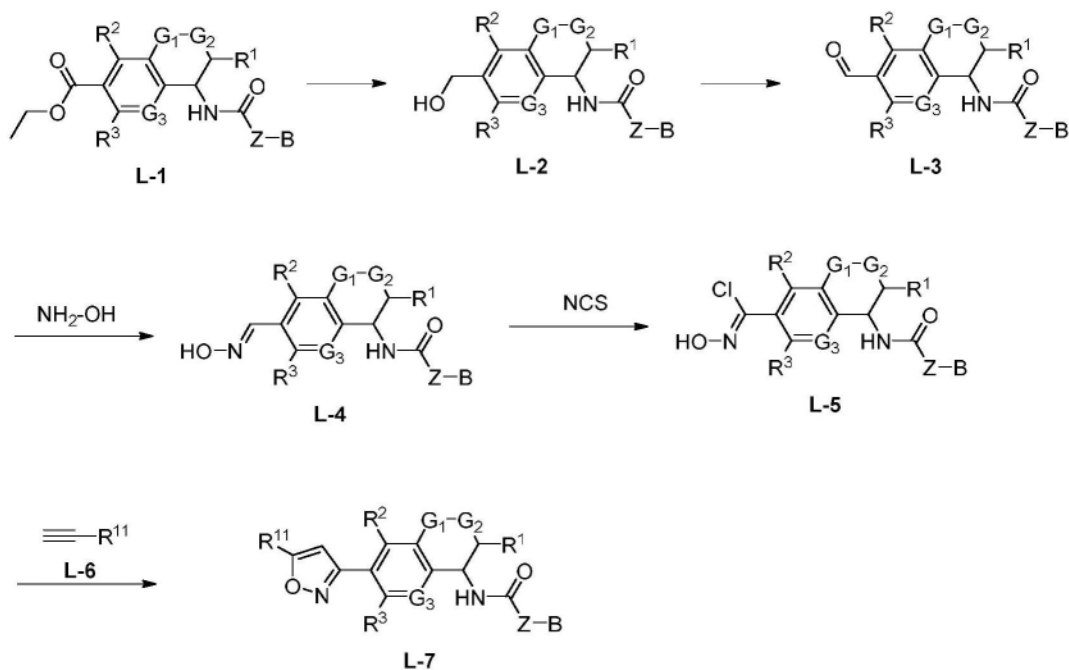
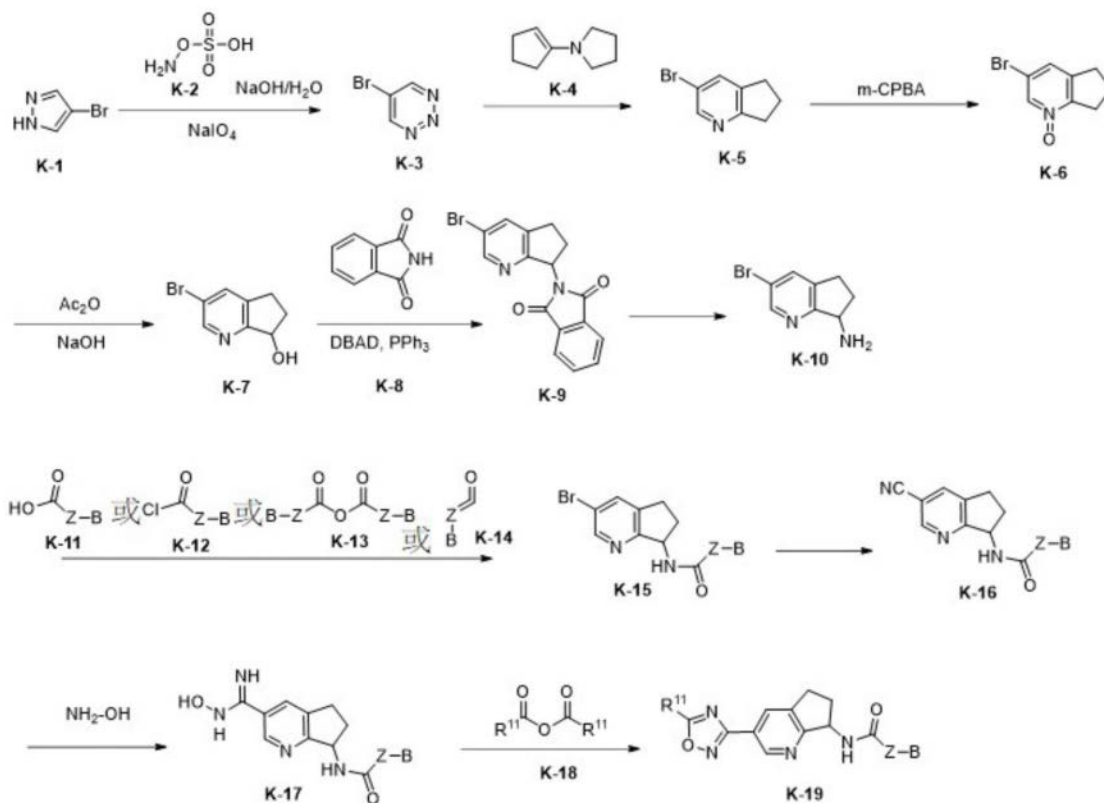
[0400] 方案J

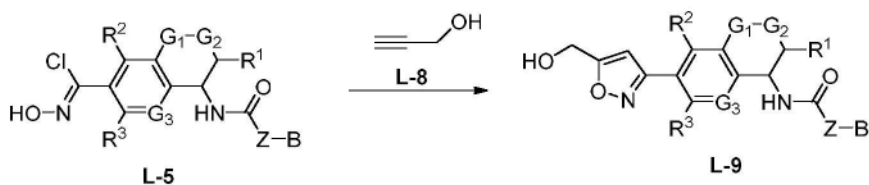


[0402] 其中 G_1 、 G_2 、 G_3 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 Z 、 B 及 R^{11} 是如针对式(I)或本文所详述的其任一变化形式所定义。

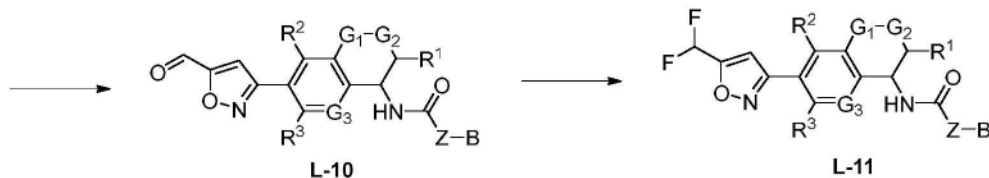
[0403] 在一些实施方案中,本文所提供的化合物可根据方案K来合成。

[0404] 方案K





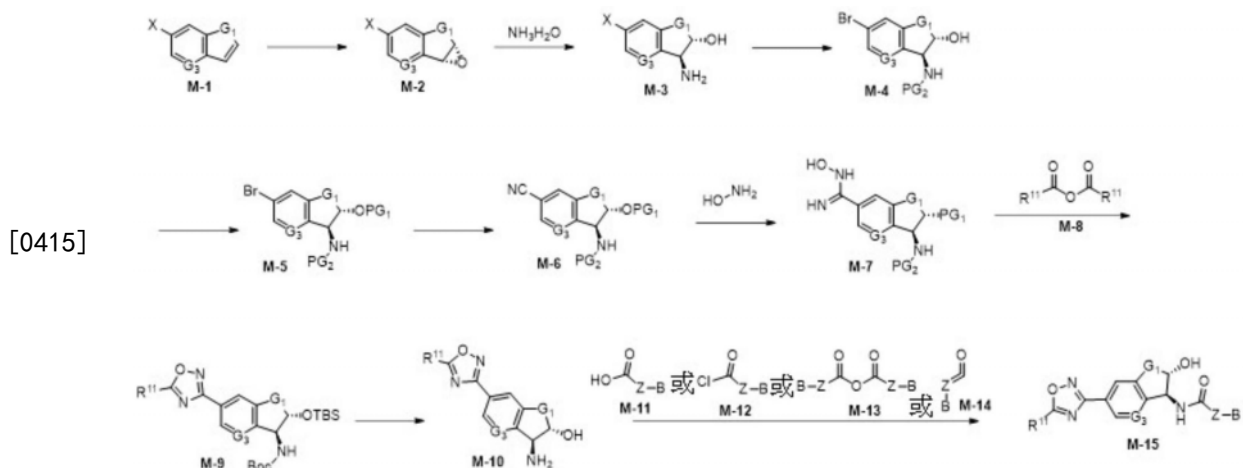
[0411]



[0412] 其中 G_1 、 G_2 、 G_3 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 Z 、 B 及 R^{11} 是如针对式(I)或本文所详述的其任一变化形式所定义。

[0413] 在一些实施方案中,本文所提供的化合物可根据方案M来合成。

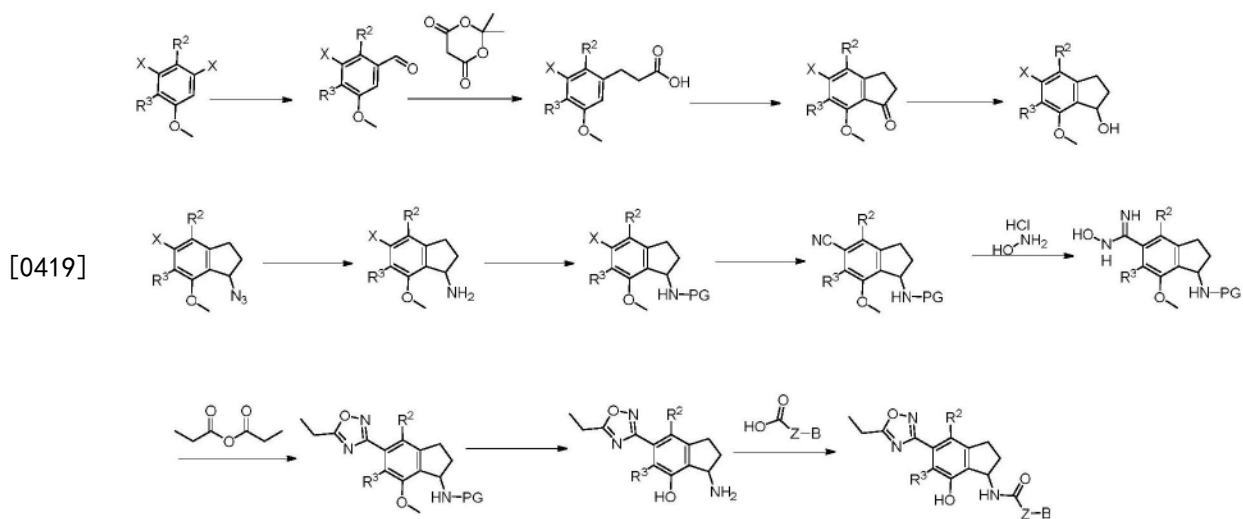
[0414] 方案M



[0416] 其中 G_1 、 G_3 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 Z 、 B 及 R^{11} 是如针对式(I)或本文所详述的其任一变化形式所定义。

[0417] 在一些实施方案中,本文所提供的化合物可根据方案N1及N2来合成。

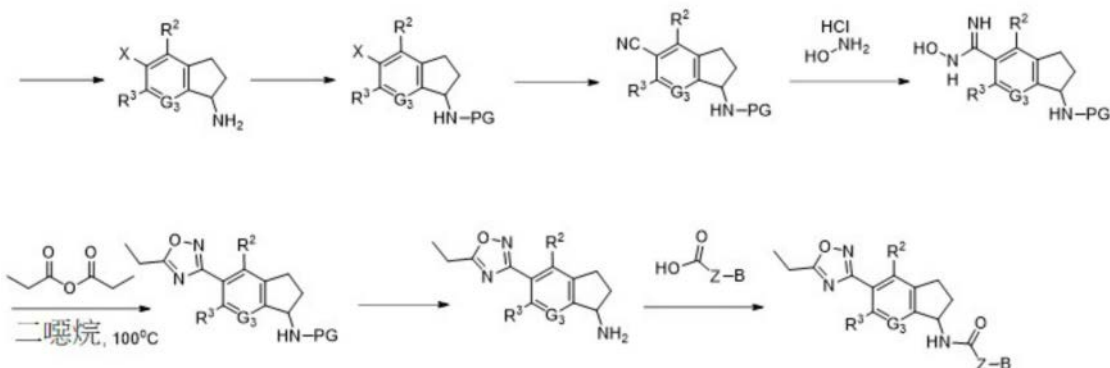
[0418] 方案N1



[0420] 方案N2



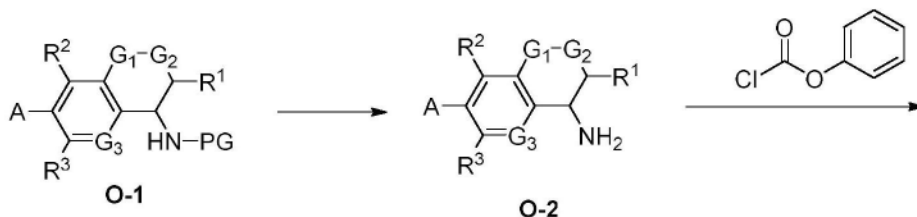
[0421]



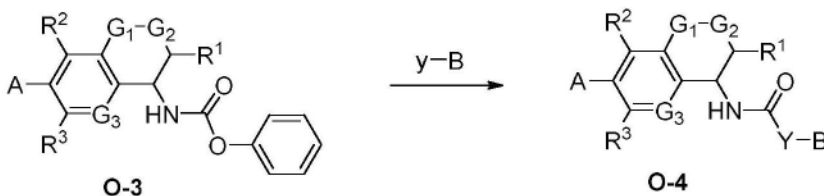
[0422] 其中 G_3 、 R^2 、 R^3 、 Z 及 B 是如针对式(I)或本文所详述的任一变化形式所定义, X 是卤素, 且 PG 是保护基团。

[0423] 在一些实施方案中, 本文所提供的化合物可根据方案0来合成。

[0424] 方案0



[0425]



[0426] 其中 G_1 、 G_2 、 G_3 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 A 及 B 是如针对式(I)或本文所详述的任一变化形式所定义, PG 是保护基团, y 是 $HO-$ 、 $HN(R^9)-$ 或 HOR^y- , 且 Y 是 $-O-$ 、 $-N(R^9)-$ 或 $-OR^y-$ 。

[0427] 下文实例部分中提供具体非限制性实施例。

[0428] 实施例

[0429] 提供以下实施例以说明(但不限制)本文所提供的组合物、用途及方法。使用上文所阐述的一般方法来制备化合物。

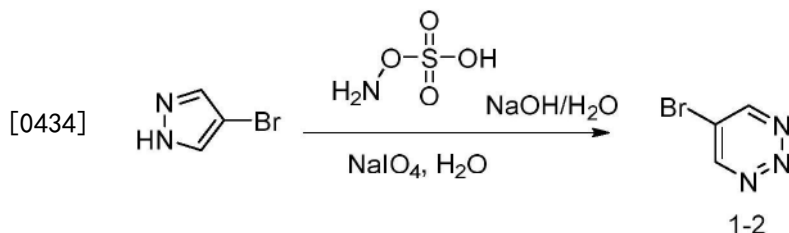
[0430] 在整篇实施例中使用以下缩写: TEA(三甲胺)、DCM(二氯甲烷)、 $(Boc)_2O$ (二碳酸二-叔丁基酯)、EA(乙酸乙酯)、PE(石油醚)、DMF(N,N -二甲基甲酰胺)、DIEA(N -乙基- N -异丙基丙-2-胺)、HATU(1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐)、H0At(1-羟基-7-氮杂苯并三唑)、H0Bt(羟基苯并三唑)、EDCI(1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺)、MeOH(甲醇)、EtOH(乙醇)、iPrOH(丙-2-醇)、ACN(乙腈)、TFA(三氟乙酸)、DPPA(叠氮磷酸二苯酯)、DBU(1,8-二氮杂二环(5.4.0)十一-7-烯)、THF(四氢

呋喃)、PPh₃ (三苯基磷烷)、SM (起始材料)、Hex (己烷)、NCS (N-氯琥珀酰亚胺)、r.t. (室温)、DCE (二氯乙烷)、FA (甲酸)、CHCl₃ (氯仿)、BnBr (苄基溴)、HCl (盐酸)、equiv (当量) 及DSC (碳酸双(2,5-二氧化吡咯烷-1-基)酯)。

[0431] 实施例1

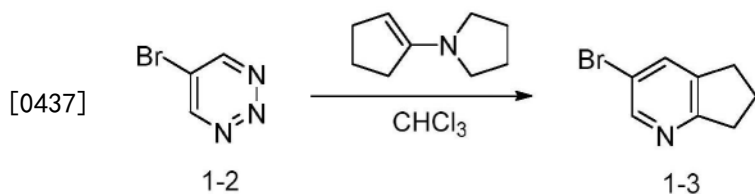
[0432] 化合物17的合成

[0433] 1. 中间体1-2的合成:



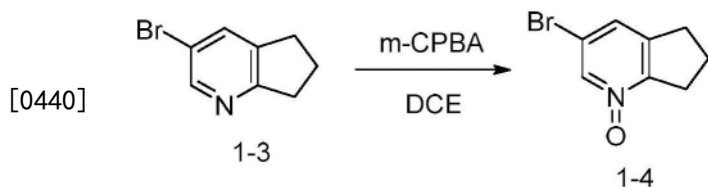
[0435] 向4-溴-1H-吡唑 (50g, 340mmol, 1.0当量) 于氢氧化钠 (3.7N, 555mL) 中的溶液添加(氨基氧基)磺酸 (116g, 1.0mol, 3.0当量)。将混合物搅拌30min且用DCM (500mL) 萃取。将有机层用盐水 (200mL) 洗涤两次, 经无水硫酸钠干燥, 在减压下浓缩, 且倾倒入DCM (400mL) 及水 (200mL) 中。在0℃下向所得溶液添加NaIO₄ (147g, 685mmol, 2.0当量)。将混合物搅拌过夜, 用DCM (500mL) 稀释, 用盐水 (200mL) 洗涤两次, 经无水硫酸钠干燥且在减压下浓缩, 得到25g呈棕色油状物的5-溴-1,2,3-三嗪。

[0436] 2. 中间体1-3的合成:



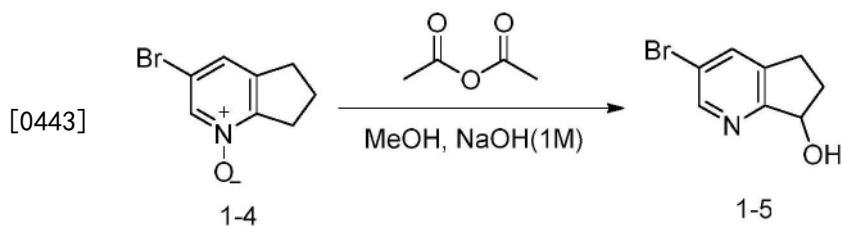
[0438] 向5-溴-1,2,3-三嗪 (25g, 156mmol, 1.0当量) 于CHCl₃ (500mL) 中的溶液添加1-(环戊-1-烯-1-基)吡咯烷 (25.8g, 188mmol, 1.1当量)。将混合物在45℃下搅拌1h, 用DCM (500mL) 稀释, 用盐水 (300mL) 洗涤两次, 经无水硫酸钠干燥, 在减压下浓缩且通过硅胶色谱 (EA/PE, 10/90) 进行纯化, 获得11g (36%) 呈棕色固体的3-溴-5H,6H,7H-环戊二烯并[b]吡啶。

[0439] 3. 中间体1-4的合成:



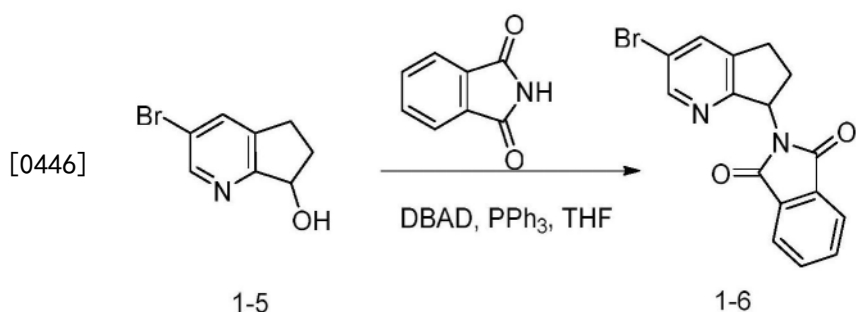
[0441] 向3-溴-5H,6H,7H-环戊二烯并[b]吡啶 (11.9g, 60.0mmol, 1.0当量) 于DCE (120mL) 中的溶液添加m-CPBA (20.7g, 120mmol, 2.0当量)。将混合物在70℃下搅拌过夜, 冷却至室温, 用DCM (200mL) 稀释, 用饱和碳酸氢钠溶液 (200mL) 洗涤两次, 经无水硫酸钠干燥, 在减压下浓缩且通过硅胶色谱 (MeOH/DCM, 10/90) 进行纯化, 得到12g (93%) 呈灰白色固体的3-溴-5H,6H,7H-环戊二烯并[b]吡啶-1-鎓-1-醇盐。

[0442] 4. 中间体1-5的合成:



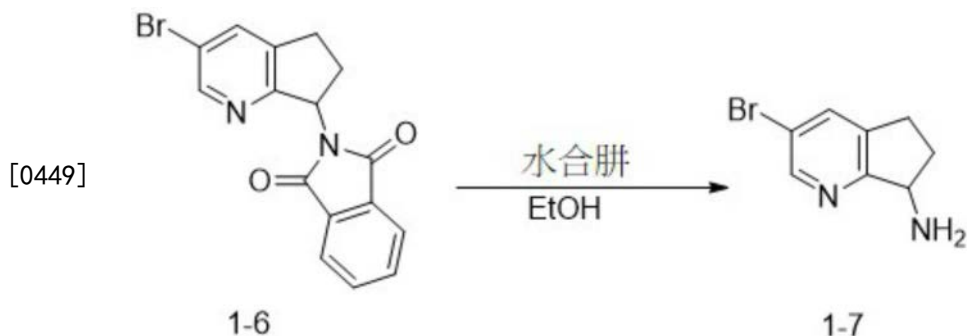
[0444] 将3-溴-5H,6H,7H-环戊二烯并[b]吡啶-1-鎓-1-醇盐(12.2g, 57.0mmol, 1.0当量)于乙酸酐(30mL)中的溶液在110℃下搅拌3h,冷却至室温,在减压下浓缩,且倾倒入NaOH溶液(1N, 30mL)及MeOH(30mL)中。将混合物在室温下搅拌过夜,用EA(300mL)稀释,用盐水(100mL)洗涤两次,经无水硫酸钠干燥,在减压下浓缩且通过硅胶色谱(EA/PE, 50/50)进行纯化,得到5.7g(47%)呈棕色固体的3-溴-5H,6H,7H-环戊二烯并[b]吡啶-7-醇。

[0445] 5. 中间体1-6的合成:



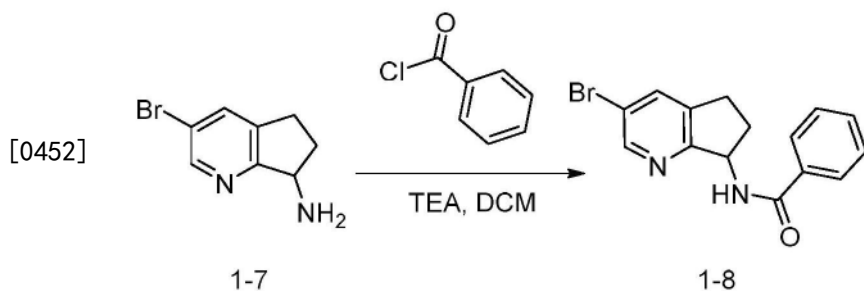
[0447] 在氮气下向3-溴-5H,6H,7H-环戊二烯并[b]吡啶-7-醇(5.8g, 27.1mmol, 1.0当量)于THF(100mL)中的溶液添加2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮(4.4g, 29.9mmol, 1.1当量)、PPh₃(8.9g, 34.0mmol, 1.25当量)及DBAD(7.52g, 32.7mmol, 1.21当量)。将混合物搅拌3h,用EA(300mL)稀释,用盐水(100mL)洗涤两次,经无水硫酸钠干燥,在减压下浓缩且通过硅胶色谱(EA/PE, 10/90)进行纯化,得到7.3g(79%)呈棕色固体的2-[3-溴-5H,6H,7H-环戊二烯并[b]吡啶-7-基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮。

[0448] 6. 中间体1-7的合成:



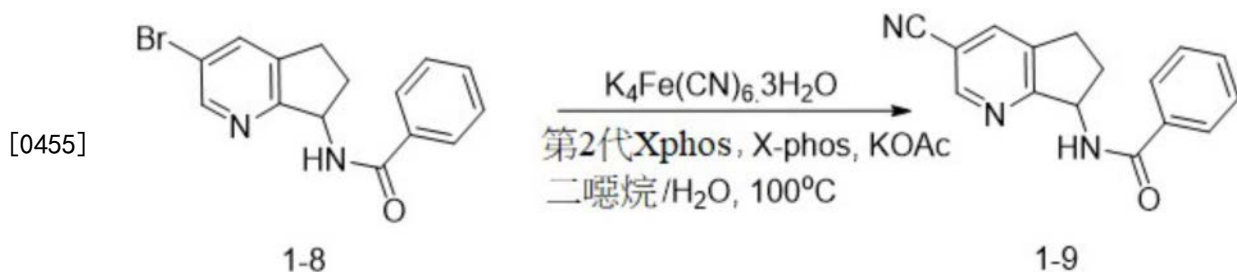
[0450] 向2-[3-溴-5H,6H,7H-环戊二烯并[b]吡啶-7-基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮(7.6g, 22.2mmol, 1.0当量)于乙醇(80mL)中的溶液添加水合肼(4.4g, 88.7mmol, 4.0当量)。将混合物在80℃下搅拌2h,冷却至室温,在减压下浓缩且通过硅胶色谱(MeOH/DCM, 15/85)进行纯化,得到1.5g(32%)呈棕色固体的3-溴-5H,6H,7H-环戊二烯并[b]吡啶-7-胺。

[0451] 7. 中间体1-8的合成:



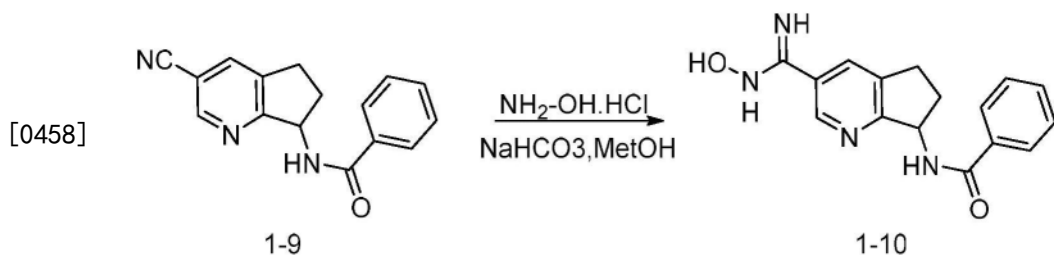
[0453] 向冷却至0℃的3-溴-5H,6H,7H-环戊二烯并[b]吡啶-7-胺(480mg,2.3mmol,1.0当量)于DCM(10mL)中的溶液添加苯甲酰氯(317mg,2.3mmol,1.0当量)及TEA(114mg,1.1mmol,0.05当量)。将混合物搅拌30min,用EA(100mL)稀释,用盐水(30mL)洗涤两次,经无水硫酸钠干燥,在减压下浓缩且通过硅胶色谱(EA/PE,30/70)进行纯化,得到240mg(34%)呈白色固体的N-[3-溴-5H,6H,7H-环戊二烯并[b]吡啶-7-基]苯甲酰胺。

[0454] 8. 中间体1-9的合成:



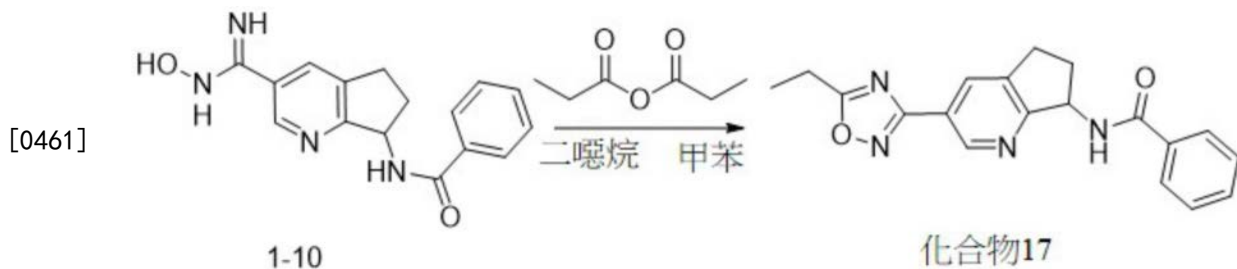
[0456] 在氮气下向N-[3-溴-5H,6H,7H-环戊二烯并[b]吡啶-7-基]苯甲酰胺(230mg,0.7mmol,1.0当量)于二噁烷(6mL)及水(6mL)的混合物中的溶液添加 $\text{FeK}_4(\text{CN})_6 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (376mg,1.2当量)、第2代Xphos(112mg,0.2当量)、X-phos(72mg,0.2当量)及KOAc(214mg,2.2mmol,3.0当量)。将混合物在90℃下搅拌过夜,冷却至室温,用EA(50mL)稀释,用盐水(20mL)洗涤两次,经无水硫酸钠干燥,在减压下浓缩且通过硅胶色谱(EA/PE,30/70)进行纯化,得到100mg(52%)呈灰白色固体的N-[3-氰基-5H,6H,7H-环戊二烯并[b]吡啶-7-基]苯甲酰胺。

[0457] 9. 中间体1-10的合成:



[0459] 向N-[3-氰基-5H,6H,7H-环戊二烯并[b]吡啶-7-基]苯甲酰胺(100mg,0.38mmol,1.00当量)于MeOH(8mL)中的溶液添加盐酸羟胺(79mg,1.15mmol,3.0当量)及碳酸氢钠(128mg,1.5mmol,4.0当量)。将混合物在80℃下搅拌2h且在减压下浓缩,得到110mg呈灰白色固体的N-[3-(N-羟基甲脒基)-5H,6H,7H-环戊二烯并[b]吡啶-7-基]苯甲酰胺。

[0460] 10. 化合物17的合成:



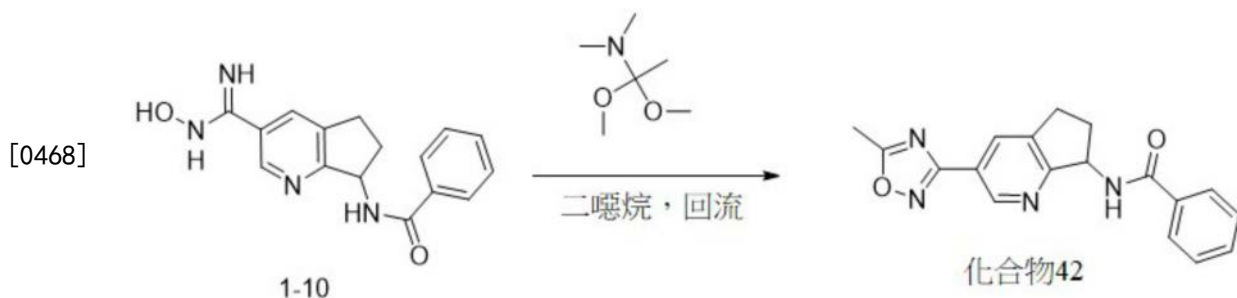
[0462] 向N-[3-(N-羟基甲脒基)-5H,6H,7H-环戊二烯并[b]吡啶-7-基]苯甲酰胺(100mg, 0.34mmol, 1.0当量)于二噁烷(8mL)中的溶液添加丙酸丙酰基酯(0.8mL)。将混合物在90℃下搅拌2h,且在减压下浓缩。将混合物再溶解于甲苯(3mL)中且在150℃下加热2h。接着使混合物冷却至室温,在减压下浓缩,且通过制备型HPLC利用以下条件进行纯化:(2号-分析型HPLC-SHIMADZU(HPLC-10)):柱,XBridge Shield RP18 OBD柱,5 μ m,19*150mm;移动相,水(0.05% NH₃H₂O)及ACN(在8min内24.0% ACN直至54.0% ACN);检测器,UV 220nm。此产生5.9mg(5%)呈白色固体的N-(3-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶-7-基)苯甲酰胺(化合物17)。LRMS(ES)m/z 335(M+H)⁺。¹H-NMR:(CDCl₃, ppm):8.93(m, 1H), 8.85(m, 1H), 8.19(m, 1H), 7.86(m, 2H), 7.46(m, 3H), 5.55(m, 1H), 3.01(m, 4H), 2.53(m, 1H), 2.02(m, 1H), 1.31(m, 3H)。

[0463] 以下化合物是通过与针对化合物17所述的方法类似的方法来制备:

[0464]	化合物编号	LRMS(ES) m/z
[0465]	108	M+H=350

[0466] 实施例2

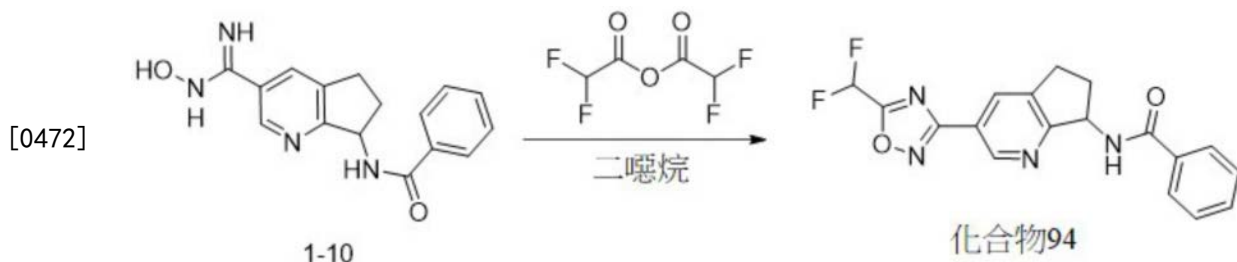
[0467] 化合物42的合成



[0469] 向N-[3-(N-羟基甲脒基)-5H,6H,7H-环戊二烯并[b]吡啶-7-基]苯甲酰胺(80mg, 0.27mmol, 1.0当量)于二噁烷(6mL)中的溶液添加(1,1-二甲氧基乙基)二甲胺(144mg, 1.08mmol, 4.0当量)。将混合物在90℃下搅拌2h,在减压下浓缩,且通过制备型HPLC利用以下条件进行纯化:(柱,X-Bridge,C18,Shield RP,19*150mm 5 μ m;移动相,具有0.05% NH₃H₂O的水及ACN(在8min内20.0% ACN直至48.0% ACN);检测器,UV 210/254nm。此纯化得到7.6mg(9%)呈白色固体的N-(3-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶-7-基)苯甲酰胺(化合物42)。LRMS(ES)m/z321(M+H)⁺。¹H-NMR:(300MHz,甲醇-d₄, ppm) δ 9.02-8.95(m, 1H), 8.33-8.26(m, 1H), 7.92-7.82(m, 2H), 7.57-7.45(m, 1H), 7.44(dd, J=8.3, 6.5Hz, 2H), 5.62(t, J=8.5Hz, 1H), 3.22-2.93(m, 2H), 2.82-2.64(m, 1H), 2.65(s, 3H), 2.11(dq, J=12.8, 9.0Hz, 1H)。

[0470] 实施例3

[0471] 化合物94的合成

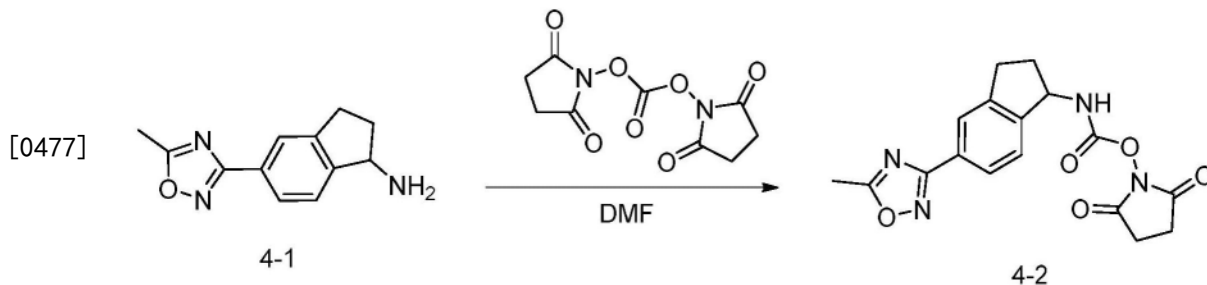


[0473] 向N-[3-(N-羟基甲脒基)-5H,6H,7H-环戊二烯并[b]吡啶-7-基]苯甲酰胺(60mg, 0.2mmol, 1.0当量)于二噁烷(5mL)中的溶液添加2,2-二氟乙酸2,2-二氟乙酰基酯(53mg, 0.3mmol, 1.5当量)。将混合物在60℃下搅拌2h,在减压下浓缩,且通过制备型HPLC利用以下条件进行纯化: (柱,X-Bridge,C18,Shield RP,19*150mm 5 μ m;移动相,具有0.05% NH₃H₂O的水及ACN(在8min内27.0% ACN直至57.0% ACN);检测器,UV 210/254nm。此纯化得到7.5mg(10%)呈白色固体的N-(3-(5-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶-7-基)苯甲酰胺(化合物94)。LRMS (ES) m/z/357; ¹H-NMR: (300MHz, 甲醇-d₄, ppm) δ 9.09-9.01 (m, 1H), 8.37 (dt, J=2.0, 1.0Hz, 1H), 7.93-7.82 (m, 2H), 7.58-7.35 (m, 3H), 5.63 (t, J=8.5Hz, 1H), 3.25-2.95 (m, 3H), 2.74 (dtd, J=12.9, 8.1, 2.9Hz, 1H), 2.13 (dq, J=12.8, 9.1Hz, 1H)。

[0474] 实施例4

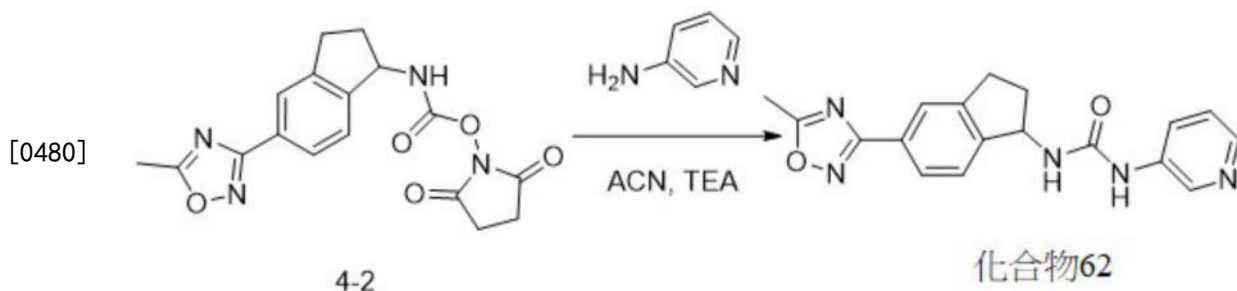
[0475] 化合物62的合成

[0476] 1. 中间体4-2的合成:



[0478] 向5-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-胺(200mg, 0.93mmol, 1.00当量)于DMF(10mL)中的溶液添加DSC(432mg, 1.69mmol, 1.82当量)。在室温下搅拌2h且在60℃下搅拌4h后,用EA(60mL)稀释所得溶液。将混合物用水(30mL)洗涤两次且用盐水(30mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥且在减压下浓缩,得到260mg呈黄色固体的N-[5-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氨基甲酸2,5-二氧化吡咯烷-1-基酯。此黄色固体不经进一步纯化即用于下一步骤中。LRMS (ES) m/z 357 (M+H)。

[0479] 2. 化合物62的合成:



[0481] 向N-[5-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氨基甲酸2,5-二氧代吡咯烷-1-基酯(60mg, 0.17mmol, 1.00当量)于ACN(5mL)中的溶液添加吡啶-3-胺(40mg, 0.43mmol, 2.52当量)及TEA(100mg, 0.99mmol, 5.87当量)。将混合物在80℃下搅拌4h,在真空下浓缩,且通过制备型HPLC利用以下条件进行纯化:(2号-分析型HPLC-SHIMADZU(HPLC-10)):柱,XBridge Shield RP18 OBD柱,5 μ m,19*150mm;移动相,水(0.05%NH₃·H₂O)及ACN(在8min内20.0% ACN直至50.0% ACN);检测器,UV 254nm。此产生10mg(18%)呈白色固体的1-(5-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-3-(吡啶-3-基)脲(化合物62)。LRMS(ES)m/z 336(M+H)。¹H-NMR:(400MHz,DMSO-d₆,ppm) δ 8.64(s,1H),8.56(s,1H),8.13(d,J=4.6Hz,1H),7.93(ddd,J=8.4,2.7,1.5Hz,1H),7.89-7.81(m,2H),7.44(d,J=7.8Hz,1H),7.27(dd,J=8.4,4.6Hz,1H),6.78(d,J=8.1Hz,1H),5.24(q,J=8.0Hz,1H),2.99(dd,J=8.1,5.1Hz,1H),2.88(q,J=8.0Hz,1H),2.64(s,3H),2.49(m,1H),1.92-1.77(m,1H)。

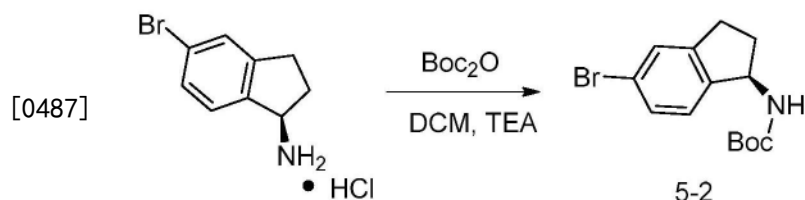
[0482] 以下化合物是通过与针对化合物62所述的方法类似的方法来制备:

化合物编号	LRMS(ES)m/z	化合物编号	LRMS(ES)m/z
31	M+H=335.1	86	M+H=335
33	M+H=336	87	M+H=326
34	M+H=325	88	M+H=325
43	M+H=337	89	M+H=325
44	M+H=325	96	M+H=337
45	M+H=338	97	M+H=337
46	M+H=325	98	M+H=337
47	M+H=338	105	M+H=325
48	M+H=325	106	M+H=338
63	M+H=341	107	M+H=324
64	M+H=326	109	M+H=336
65	M+H=324	110	M+H=337
66	M+H=324.1	111	M+H=338
85	M+H=336	112	M+H=339

[0484] 实施例5

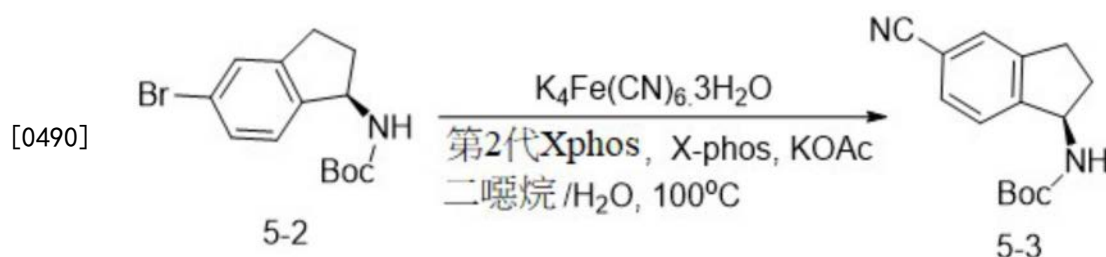
[0485] 化合物100的合成

[0486] 1. 中间体5-2的合成:



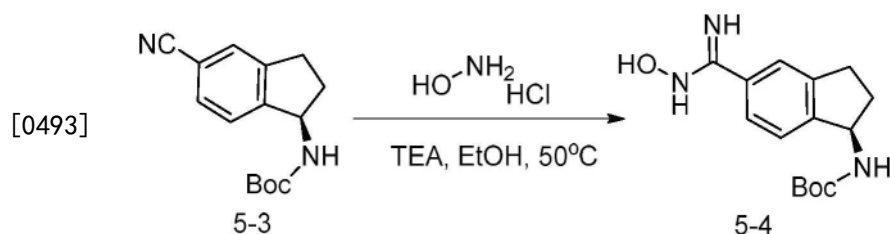
[0488] 在0℃下经1h的时段向(1R)-5-溴-2,3-二氢-1H-茚-1-胺盐酸盐(44.4g, 178.8mmol, 1当量)于DCM(330mL)中的溶液逐滴添加TEA(39.8g, 393.3mmol, 2.2当量)及于DCM(120mL)中的(Boc)₂O(42.9g, 196.3mmol, 1.1当量)的溶液。将混合物在室温下搅拌3h。添加水(500mL), 且将混合物用DCM(500mL)萃取两次。将合并的有机层用NH₄Cl水溶液(500mL)洗涤两次且用盐水(500mL)洗涤两次, 经无水硫酸钠干燥且在减压下浓缩, 获得57.4g(92%)呈白色固体的N-[(1R)-5-溴-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氨基甲酸叔丁基酯。

[0489] 2. 中间体5-3的合成:



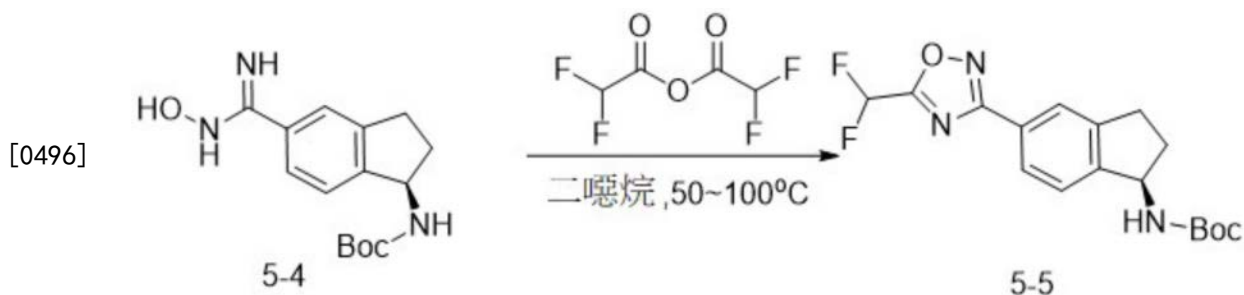
[0491] 在氮气下向N-[(1R)-5-溴-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氨基甲酸叔丁基酯(57.4g, 184mmol, 1.0当量)于二噁烷(285mL)及水(285mL)的混合物中的溶液添加乙酸钾(36.0g, 367mmol, 2.0当量)、K₄Fe(CN)₆·3H₂O(31.1g, 73.5mmol, 0.4当量)、XPhos(1.3g, 2.8mmol, 0.015当量)及第2代XPhos前催化剂(2.2g, 2.8mmol, 0.015当量)。将混合物在100℃下搅拌2h, 冷却至室温, 且过滤以去除固体。将水层用EA(500mL)萃取两次。使合并的有机层经Na₂SO₄干燥, 在减压下浓缩且与乙酸乙酯及己烷的混合物(300mL, 1/10)一起研磨, 获得42g(88%)呈浅黄色固体的N-[(1R)-5-氰基-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氨基甲酸叔丁基酯。LRMS(ES)m/z 203(M+H-56)。

[0492] 3. 中间体5-4的合成:



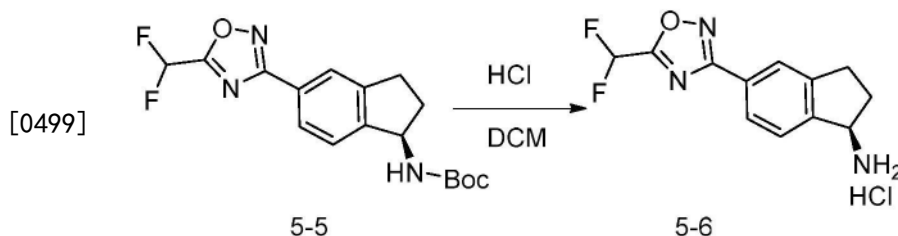
[0494] 向N-[(1R)-5-氰基-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氨基甲酸叔丁基酯(42.2g, 163.4mmol, 1当量)于乙醇(420mL)中的溶液添加羟胺盐酸盐(22.7g, 326.7mmol, 2.0当量)及TEA(33.1g, 326.7mmol, 2.0当量)。将混合物在50℃下搅拌4h, 在减压下浓缩, 溶解于EA(1L)中, 用水洗涤, 经Na₂SO₄干燥且在减压下浓缩, 获得54.6g(98%)呈灰白色固体的N-[(1R)-5-(N-羟基甲脒基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氨基甲酸叔丁基酯。LRMS(ES)m/z 292(M+H)。

[0495] 4. 中间体5-5的合成:



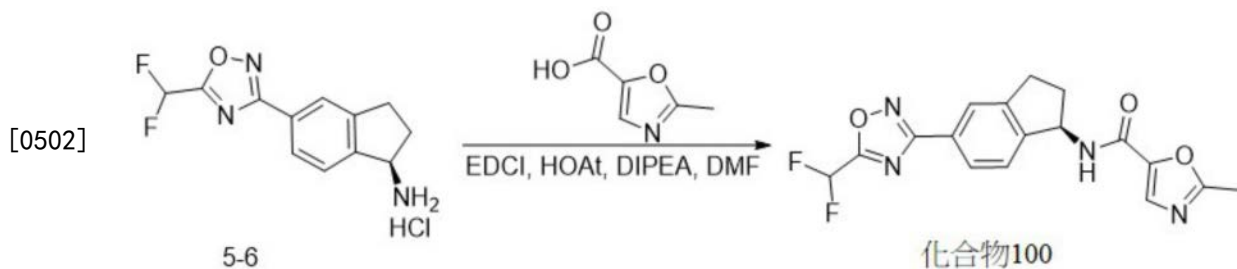
[0497] 向N-[(1R)-5-(N-羟基甲脒基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氨基甲酸叔丁基酯(54.6g, 187.4mmol, 1当量)于二噁烷(500mL)中的溶液添加2,2-二氟乙酸2,2-二氟乙酰基酯(34.2g, 196.8mmol, 1.05当量)。将混合物在50℃下搅拌1h且在100℃下搅拌2h。接着使溶液冷却至室温且倾倒入水(500mL)中。将水层用EA(500mL)萃取两次。将合并的有机层用盐水(1L)洗涤,经Na₂SO₄干燥且在减压下浓缩,获得53.2g(73%)呈白色固体的N-[(1R)-5-[5-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基]-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氨基甲酸叔丁基酯。LRMS(ES)m/z 295(M+H-56)。

[0498] 5. 中间体5-6的合成:



[0500] 向N-[(1R)-5-[5-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基]-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氨基甲酸叔丁基酯(53.2g, 151.4mmol, 1当量)于DCM(375mL)中的溶液添加HCl(4M于二噁烷中, 125mL, 4.1mol, 27.2当量)。将混合物在室温下搅拌3h且用乙酸乙酯(300mL)稀释。收集沉淀物且在高真空下干燥,获得44g(94%)呈灰白色固体的(1R)-5-[5-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基]-2,3-二氢-1H-茚-1-胺盐酸盐。LRMS(ES)m/z 235(M+H-17)。

[0501] 6. 化合物100的合成:



[0503] 向2-甲基-1,3-噁唑-5-甲酸(10.0g, 78.3mmol, 1.0当量)于DMF(220mL)中的溶液添加HOAt(16.0g, 117.4mmol, 1.5当量)、EDCI(22.5g, 117.4mmol, 1.5当量)及DIEA(40.5g, 313.1mmol, 4.0当量)。将混合物搅拌15min且添加(1R)-5-[5-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基]-2,3-二氢-1H-茚-1-胺盐酸盐(22.6g, 78.3mmol, 1.05当量)。使混合物继续搅拌过夜。添加冰水(700mL),且将混合物再搅拌1h。收集沉淀物,溶解于EA(500mL)中,经Na₂SO₄干燥且在减压下浓缩。使残余物与EA及PE的混合物(700mL, 1/20)一起研磨,获得26g浅棕色固体。将此批次与使用相同程序制得的另一批次(自24.33mmol胺获得7.5g)合并。将合并的产

物溶解于DCM及MeOH的混合物(500mL, 10/1)中, 浓缩至约100mL体积且用己烷(1L) 稀释。收集沉淀物且干燥, 获得32.8g呈灰白色固体的(R)-N-(5-(5-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-2-甲基噁唑-5-甲酰胺(化合物100)。LRMS (ES) m/z 361 (M+H)。¹H-NMR: (400MHz, 氯仿-d, ppm) δ 8.03 (s, 1H), 8.02-7.97 (m, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.49 (d, J=7.9Hz, 1H), 6.88 (t, J=52.2Hz, 1H), 6.42 (d, J=8.7Hz, 1H), 5.74 (q, J=8.0Hz, 1H), 3.14 (ddd, J=16.2, 8.9, 3.6Hz, 1H), 3.02 (dt, J=16.4, 8.3Hz, 1H), 2.76 (dtd, J=13.0, 7.9, 3.6Hz, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.01 (dq, J=13.0, 8.5Hz, 1H)。

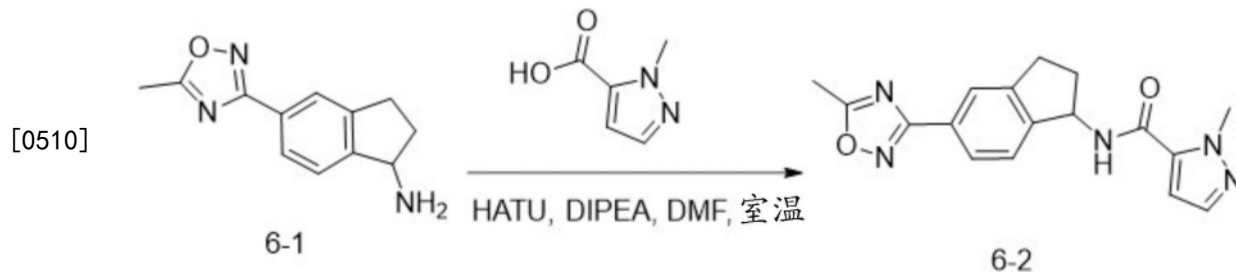
[0504] 以下化合物是通过与针对化合物100所述的方法类似的方法来制备:

[0505]	化合物编号	LRMS (ES) m/z	化合物编号	LRMS (ES) m/z
	32	M+H=371	99	M+H=372
	61	M+H=374	101	M+H=374
[0506]	83	M+H=361	102	M+H=359
	84	M+NH ₄ =379	103	M+H=359
	95	M+H=373	104	M+H=361

[0507] 实施例6

[0508] 化合物107的合成

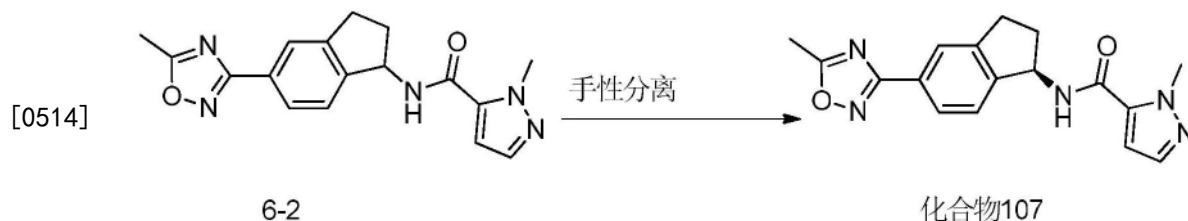
[0509] 1. 中间体6-2的合成:



[0511] 向1-甲基-1H-吡唑-5-甲酸(205mg, 1.6mmol, 1.0当量)于DMF(6mL)中的溶液添加DIEA(630mg, 3.00当量)及HATU(928mg, 2.44mmol, 1.50当量)。将混合物搅拌15min且添加5-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-

[0512] 1H-茚-1-胺(350mg, 1.63mmol, 1.00当量)。接着将混合物搅拌过夜, 用EA(100mL)稀释, 用盐水(100mL)洗涤三次, 在减压下浓缩且通过硅胶色谱(EA/PE, 1/3)进行纯化, 获得390mg(74%)呈白色固体的1-甲基-N-[5-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]-1H-吡唑-5-甲酰胺。LRMS (ES) m/z 324 (M+H)。

[0513] 2. 化合物107的合成:



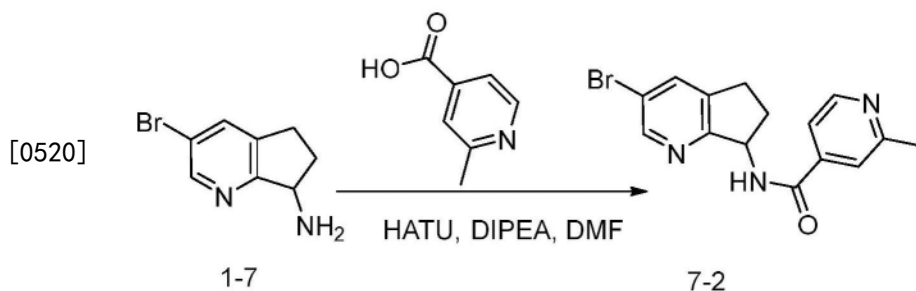
[0515] 通过手性制备型HPLC利用以下条件来纯化外消旋混合物(390mg)。

[0516] (制备型HPLC-009):柱,Chiralpak ID-2,2*25cm,5 μ m;移动相,己烷及乙醇(保持25.0%乙醇20min);检测器,UV 220/254nm。此分离得到114.5mg(29%)呈白色固体的(R)-1-甲基-N-(5-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1H-吡唑-5-甲酰胺(化合物107)。LRMS(ES)m/z 324(M+H)⁺。¹H-NMR:(DMSO,400MHz,ppm): δ 8.84-8.82(1H,d,J=8.0),7.89-7.86(2H,m),7.45-7.38(2H,m),6.92(1H,s),5.60-5.53(1H,dd,J=8.4,16.8),4.11(3H,s),3.10-3.04(1H,m),2.97-2.89(1H,m),2.65(3H,s),2.50(1H,m),2.07-1.97(1H,m)

[0517] 实施例7

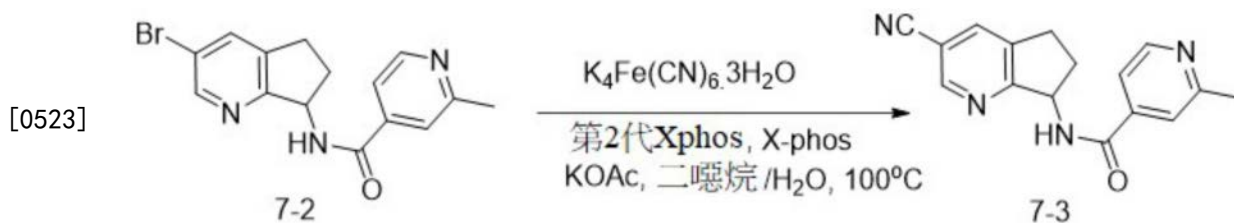
[0518] 化合物108的合成

[0519] 1.中间体7-2的合成:



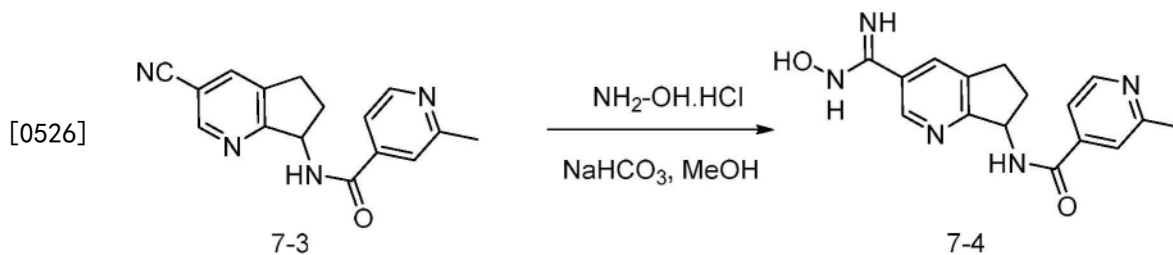
[0521] 向3-溴-5H,6H,7H-环戊二烯并[b]吡啶-7-胺(480mg,2.25mmol,1.0当量)于DMF(10mL)中的溶液添加2-甲基吡啶-4-甲酸(620mg,4.5mmol,2.0当量)、HATU(1.3g,3.4mmol,1.5当量)及DIEA(876mg,6.8mmol,3.0当量)。将混合物搅拌2h,用EA(100mL)稀释,用盐水(30mL)洗涤两次,经无水硫酸钠干燥,在减压下浓缩且通过硅胶色谱(EA/PE,70/30)进行纯化,得到460mg(61%)呈棕色固体的N-[3-溴-5H,6H,7H-环戊二烯并[b]吡啶-7-基]-2-甲基吡啶-4-甲酰胺。

[0522] 2.中间体7-3的合成:



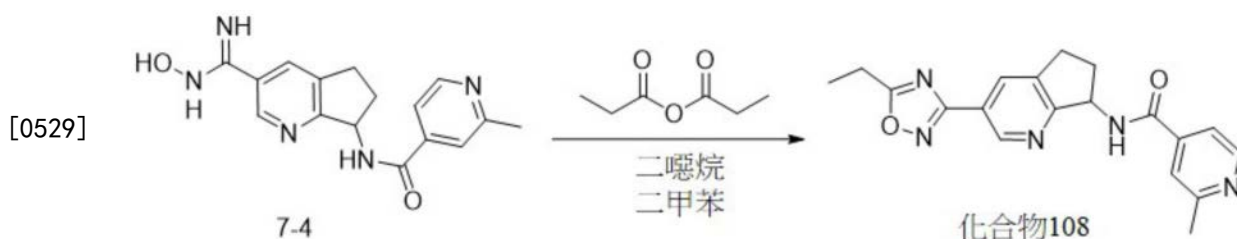
[0524] 在氮气下向N-[3-溴-5H,6H,7H-环戊二烯并[b]吡啶-7-基]-2-甲基吡啶-4-甲酰胺(450mg,1.4mmol,1.0当量)于二噁烷(5mL)中的溶液添加K₄Fe(CN)₆·3H₂O(586mg,1.4mmol,1.0当量)、X-phos(67mg,0.14mmol,0.1当量)、第2代Xphos(105mg,0.14mmol,0.1当量)、KOAc(266mg,2.7mmol,2.0当量)及水(5mL)。将混合物在80℃下搅拌6h,冷却至室温,用EA(100mL)稀释,用盐水(30mL)洗涤两次,经无水硫酸钠干燥,在减压下浓缩且通过硅胶色谱(EA/PE,99/1)进行纯化,得到40mg(11%)呈棕色固体的N-[3-氰基-5H,6H,7H-环戊二烯并[b]吡啶-7-基]-2-甲基吡啶-4-甲酰胺。

[0525] 3.中间体7-4的合成:



[0527] 向N-[3-氰基-5H,6H,7H-环戊二烯并[b]吡啶-7-基]-2-甲基吡啶-4-甲酰胺(40mg,0.14mmol,1.0当量)于MeOH(6mL)中的溶液添加羟胺盐酸盐(20mg,0.3mmol,2.0当量)及碳酸氢钠(36mg,0.4mmol,3.0当量)。将混合物在80℃下搅拌5h,冷却至室温且在减压下浓缩,得到50mg呈白色固体的N-[3-(N-羟基甲脒基)-5H,6H,7H-环戊二烯并[b]吡啶-7-基]-2-甲基吡啶-4-甲酰胺。

[0528] 4.化合物108的合成:

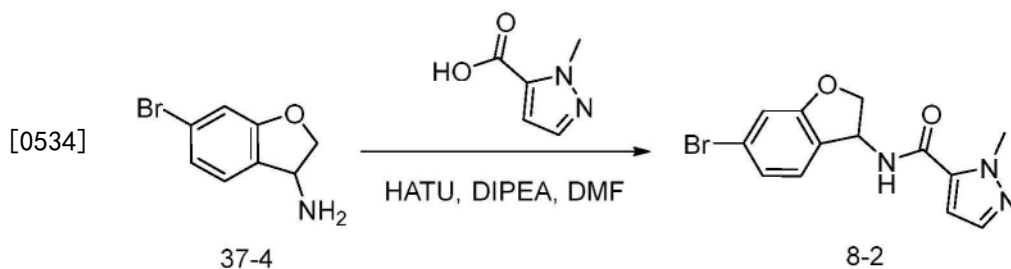


[0530] 向N-[3-(N-羟基甲脒基)-5H,6H,7H-环戊二烯并[b]吡啶-7-基]-2-甲基吡啶-4-甲酰胺(45mg,0.14mmol,1.0当量)于二噁烷(5mL)中的溶液添加丙酸丙酰基酯(56mg,0.4mmol,3.0当量)。将混合物在90℃下搅拌2h,冷却至室温且在减压下浓缩。接着添加二甲苯(5mL),且将混合物加热至150℃持续2h,冷却至室温,在减压下浓缩,且通过制备型HPLC利用以下条件进行纯化:(柱,X-Bridge,C18,Shield RP,19*150mm 5 μ m;移动相,具有0.05% NH₃H₂O的水及ACN(在8min内20.0% ACN直至40.0% ACN,在5min内直至100.0% ACN,在1min内下降至0% ACN);检测器,UV 210/254nm。此纯化得到12.3mg(24%)呈白色固体的N-(3-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶-7-基)-2-甲基异烟酰胺(化合物108)。LRMS(ES)m/z 350(M+H)⁺。¹H-NMR:(300MHz,DMSO-d₆,ppm): δ 9.09(d,J=8.4Hz,1H),8.94(d,J=1.9Hz,1H),8.55(dd,J=5.2,0.8Hz,1H),8.21(d,J=1.9Hz,1H),7.68-7.60(m,1H),7.56(dd,J=5.1,1.6Hz,1H),5.54(q,J=8.5Hz,1H),3.14-2.98(m,2H),3.02-2.84(m,2H),2.62-2.48(m,1H),2.49(s,3H),2.01(dq,J=12.6,9.0Hz,1H),1.31(t,J=7.6Hz,3H)。

[0531] 实施例8

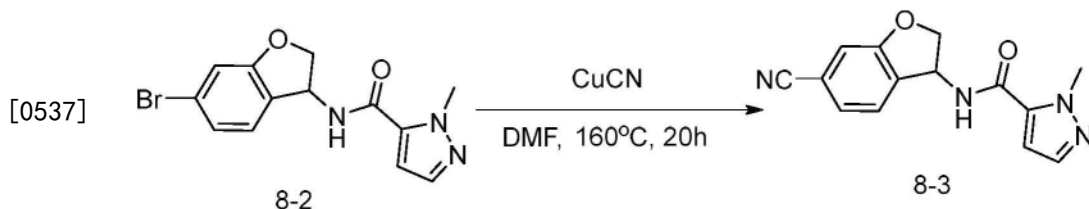
[0532] 化合物122的合成

[0533] 1.中间体8-2的合成:



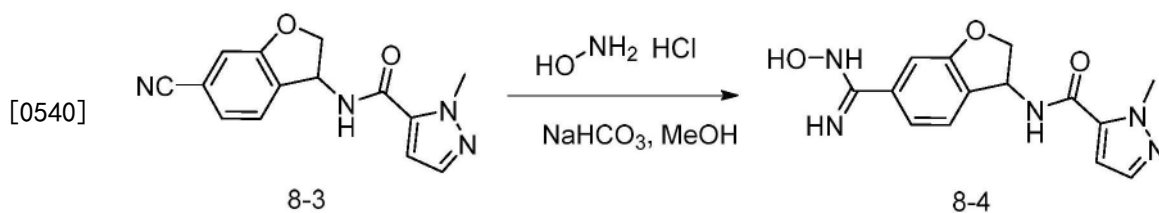
[0535] 向1-甲基-1H-吡唑-5-甲酸(592mg, 479mmol, 1.0当量)于DMF(10mL)中的溶液添加DIEA(1.8g, 13.9mmol, 3.0当量)及HATU(2.7g, 7.1mmol, 1.5当量)。将混合物搅拌15min且添加6-溴-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-胺(1g, 4.7mmol, 1.0当量)。接着将混合物搅拌过夜,用EA(200mL)稀释,用盐水(200mL)洗涤三次,在减压下浓缩且通过硅胶色谱(EA/PE, 1/1)进行纯化,获得1.3g(86%)呈灰白色固体的N-(6-溴-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺。

[0536] 2. 中间体8-3的合成:



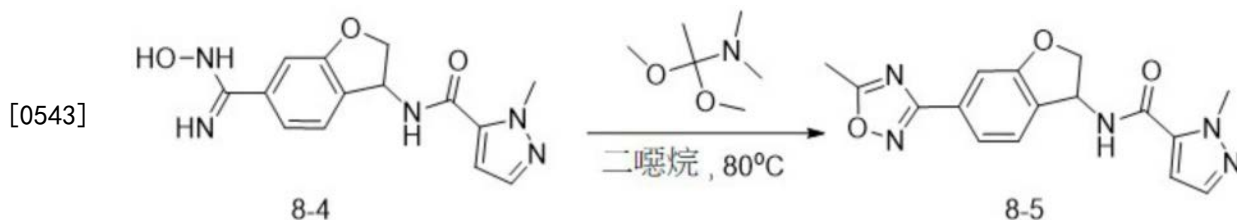
[0538] 向N-(6-溴-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺(1.4g, 4.4mmol, 1.0当量)于DMF(10mL)中的溶液添加CuCN(587mg, 6.6mmol, 1.5当量)。将混合物在160℃下搅拌2天,用EA(200mL)稀释,用盐水(200mL)洗涤三次,在减压下浓缩且通过硅胶色谱(EA/PE, 1/2)进行纯化,获得530mg(45%)呈灰白色固体的N-(6-氰基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺。

[0539] 3. 中间体8-4的合成:



[0541] 向N-(6-氰基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺(530mg, 2.0mmol, 1.0当量)于MeOH(8mL)中的溶液添加碳酸氢钠(250mg, 1.5当量)及盐酸羟胺(164mg, 2.4mmol, 1.2当量)。将混合物在60℃下加热2h且在减压下浓缩,获得580mg呈浅黄色固体的N-[6-(N-羟基甲脒基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-基]-1-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺。此浅黄色固体不经进一步纯化即用于下一步骤。

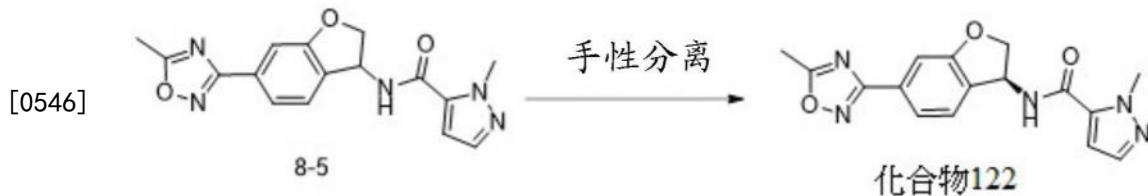
[0542] 4. 中间体8-5的合成:



[0544] 向N-[6-(N-羟基甲脒基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-基]-1-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺(190mg, 0.6mmol, 1.0当量)于二噁烷(5mL)中的溶液添加(1,1-二甲氧基乙基)二甲胺(168mg, 1.3mmol, 2.0当量)。将混合物在80℃下搅拌2h,在减压下浓缩,且通过制备型HPLC使用以下条件进行纯化:(2号-分析型HPLC-SHIMADZU(HPLC-10)):柱,XBridge Shield RP18 OBD柱,5μm,19*150mm;移动相,水(0.05% NH₃·H₂O)及ACN(在8min内25.0%ACN直至45.0% ACN);检测器,UV 220nm。此纯化提供133mg呈白色固体的1-甲基-N-[6-(5-甲基-1,

2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-基]-1H-吡唑-5-甲酰胺。LRMS (ES) m/z 326 (M+H)。¹H-NMR: (CD₃OD, 400MHz, ppm): δ 7.67-7.65 (1H, d, J=8.0), 7.54-7.45 (3H, m), 6.82 (1H, m), 5.89-5.85 (1H, m), 4.86-4.84 (1H, m), 4.51-4.48 (1H, dd, J=5.2, 9.6), 4.17 (3H, s), 2.66 (3H, s)

[0545] 5. 化合物122的合成:



[0547] 通过手性制备型HPLC利用以下条件来纯化外消旋混合物 (95mg): (制备型HPLC-004): 柱, CHIRAL ART Cellulose-SB, 2*25cm, 5 μ m; 移动相, 己烷及乙醇 (在9min内保持50.0%乙醇); 检测器, UV 254/220nm。此纯化产生28.3mg (30%) 呈白色固体的 (S)-1-甲基-N-(6-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-1H-吡唑-5-甲酰胺 (化合物122)。LRMS (ES) m/z 326 (M+H)。¹H-NMR: (CD₃OD, 300MHz, ppm): δ 7.62-7.59 (1H, dd, J=1.2, 7.8), 7.49-7.40 (3H, m), 6.77-6.76 (1H, d, J=2.1), 5.84-5.79 (1H, dd, J=4.8, 8.7), 4.80-4.77 (1H, m), 4.47-4.42 (1H, dd, J=4.8, 9.9), 4.11 (3H, s), 2.61 (3H, s)

[0548] 以下化合物是通过与针对化合物122所述的方法类似的方法来制备:

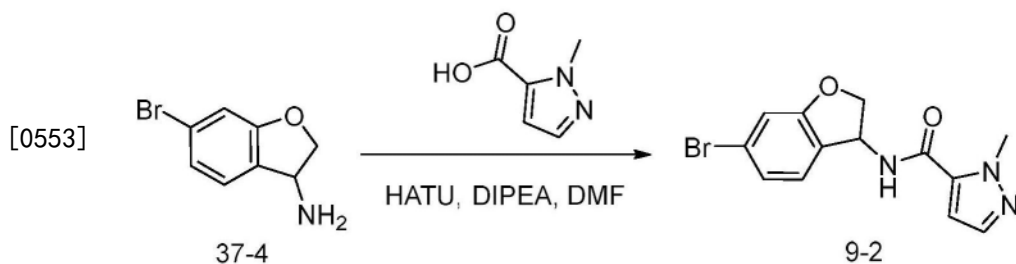
[0549]

化合物编号	LRMS (ES) m/z
15	M+H=322
18	M+H=337
121	M+H=326
123	M+H=362

[0550] 实施例9

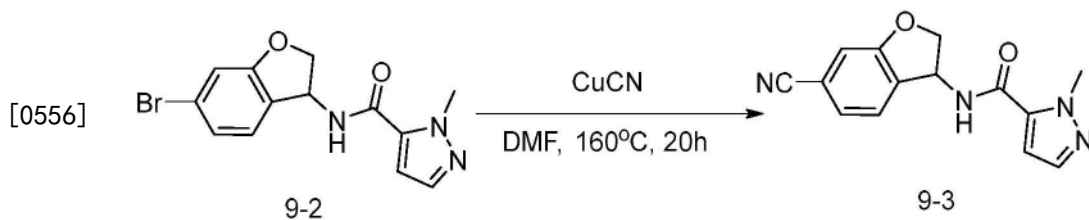
[0551] 化合物124的合成

[0552] 1. 中间体9-2的合成:



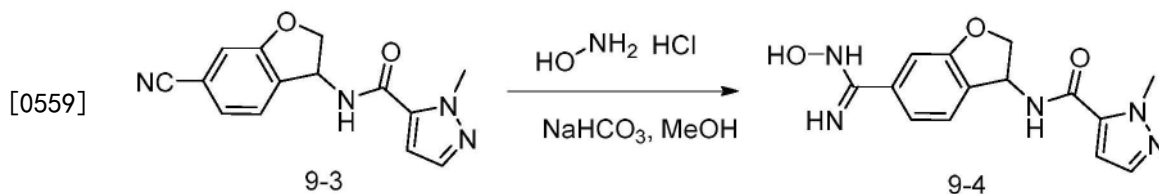
[0554] 向1-甲基-1H-吡唑-5-甲酸 (592mg, 4.7mmol, 1.0当量) 于DMF (10mL) 中的溶液添加 DIEA (1.8g, 13.9mmol, 3.0当量) 及HATU (2.7g, 7.1mmol, 1.5当量)。将混合物搅拌15min且接着添加6-溴-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-胺 (1g, 4.7mmol, 1.0当量)。接着将混合物搅拌过夜, 用乙酸乙酯 (200mL) 稀释, 用盐水 (200mL) 洗涤三次, 在减压下浓缩且通过硅胶色谱 (EA/PE, 1/1) 进行纯化, 获得1.3g (86%) 呈灰白色固体的N-(6-溴-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺。

[0555] 2. 中间体9-3的合成:



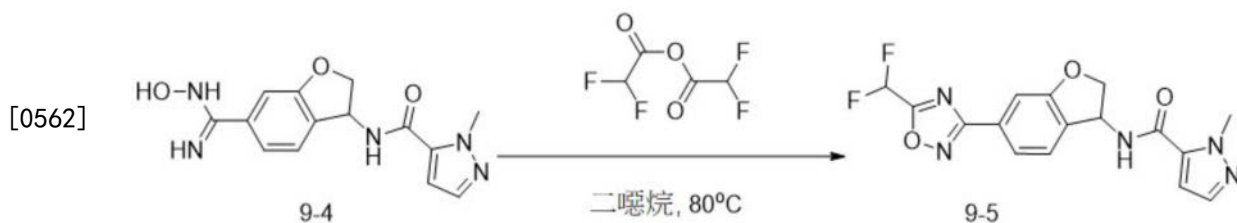
[0557] 向N-(6-溴-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺(1.4g, 4.4mmol, 1.0当量)于DMF(10mL)中的溶液添加CuCN(587mg, 6.6mmol, 1.5当量)。将混合物在160℃下搅拌2天,用EA(200mL)稀释,用盐水(200mL)洗涤三次,在减压下浓缩且通过硅胶色谱(EA/PE, 1/2)进行纯化,获得530mg(45%)呈灰白色固体的N-(6-氰基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺。

[0558] 3. 中间体9-4的合成:



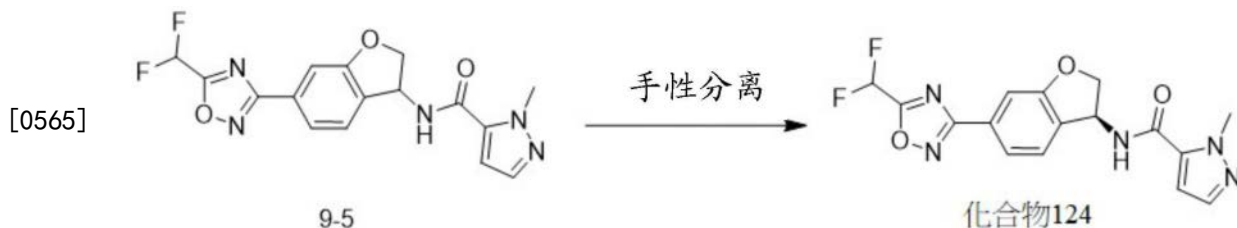
[0560] 向N-(6-氰基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺(530mg, 2.0mmol, 1.0当量)于MeOH(8mL)中的溶液添加碳酸氢钠(250mg, 1.5当量)及盐酸羟胺(164mg, 2.4mmol, 1.2当量)。将混合物在60℃下加热2h且在减压下浓缩,获得580mg呈浅黄色固体的N-[6-(N-羟基甲脒基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-基]-1-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺。此浅黄色固体不经进一步纯化即用于下一步骤。

[0561] 4. 中间体9-5的合成:



[0563] 向N-[6-(N-羟基甲脒基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-基]-1-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺(190mg, 0.6mmol, 1.0当量)于二噁烷(5mL)中的溶液逐滴添加2,2-二氟乙酸2,2-二氟乙酰基酯(220mg, 1.3mmol, 2.0当量)。在80℃下搅拌2h后,将所得混合物在减压下浓缩且通过制备型HPLC利用以下条件进行纯化:(2号-分析型HPLC-SHIMADZU(HPLC-10)):柱,XBridge Shield RP180BD柱,5μm,19*150mm;移动相,水(0.05% NH₃H₂O)及ACN(在8min内33.0% ACN直至55.0% ACN);检测器,UV 220nm。此纯化提供130mg呈白色固体的N-[6-[5-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基]-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-基]-1-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺。LRMS (ES)m/z 362(M+H)。

[0564] 5. 化合物124的合成:

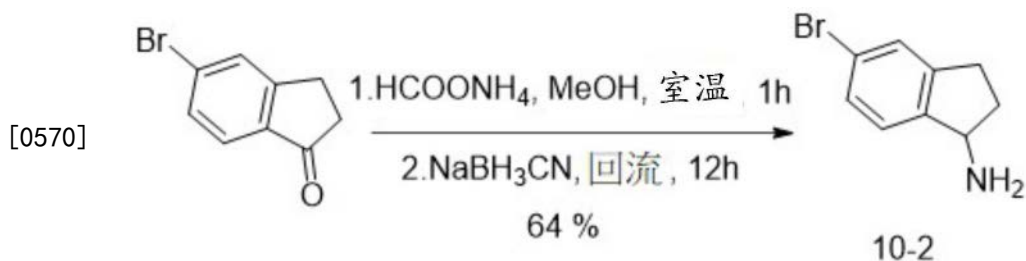


[0566] 通过手性制备型HPLC使用以下条件纯化外消旋混合物(85mg): (制备型HPLC-004): 柱, CHIRAL ART Cellulose-SB, 2*25cm, 5 μ m; 移动相, 己烷及乙醇(在8min内保持35.0%乙醇); 检测器, UV 254/220nm。此纯化提供26.8mg (32%) 呈白色固体的(S)-N-(6-(5-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺(化合物124)。LRMS(ES) m/z 362(M+H)⁺。¹H-NMR: (CD₃OD, 300MHz, ppm): δ 7.70-7.67(1H, dd, J=1.5, 7.8), 7.54-7.50(2H, m), 7.41-7.40(1H, m), 7.34-7.00(1H, t, J=51.9), 6.77-6.76(1H, d, J=2.1), 5.86-5.81(1H, dd, J=5.1, 9), 4.86-4.79(1H, m), 4.49-4.44(1H, dd, J=5.1, 9.9), 4.11(3H, s)。

[0567] 实施例10

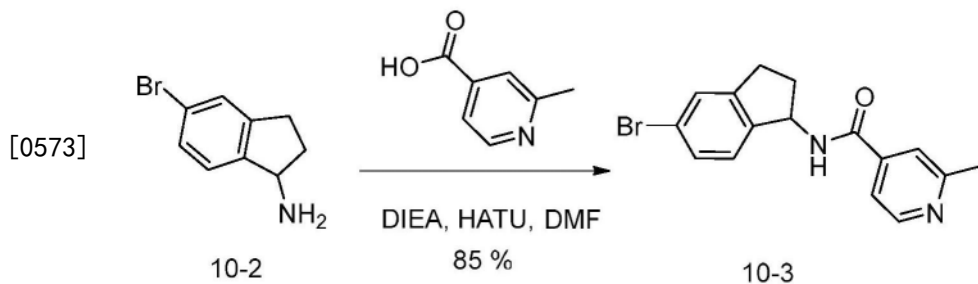
[0568] 化合物139的合成

[0569] 1. 中间体10-2的合成:



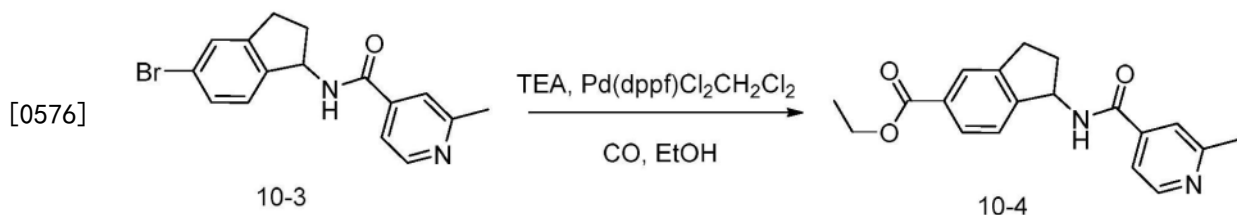
[0571] 向5-溴-2,3-二氢-1H-茛-1-酮(100g, 474mmol, 1.00当量)于甲醇(1.5L)中的溶液添加甲酸铵(300g, 4.76mol, 10.0当量)。搅拌1h后, 添加NaBH₃CN(90g, 1.43mol, 3.02当量)。将混合物在60℃下加热2h, 在减压下浓缩且通过硅胶色谱(EA/PE, 1/10)进行纯化, 得到64g (64%) 呈棕色固体的5-溴-2,3-二氢-1H-茛-1-胺。

[0572] 2. 中间体10-3的合成:



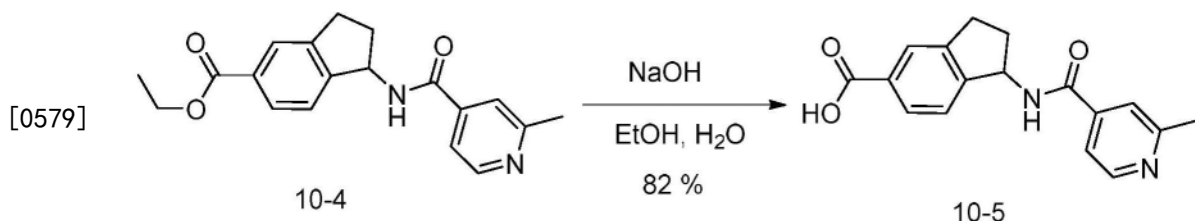
[0574] 向2-甲基吡啶-4-甲酸(1.95g, 14.2mmol, 1.00当量)于DMF(20mL)中的溶液添加DIEA(5.5g, 42.6mmol, 3.00当量)及HATU(8.1g, 21.3mmol, 1.50当量)。在室温下搅拌15min后, 添加5-溴-2,3-二氢-1H-茛-1-胺(3.0g, 14.2mmol, 1.00当量)且将溶液搅拌3h。用NH₄Cl水溶液稀释所得溶液且用EA萃取。使合并的有机层经无水硫酸钠干燥, 在减压下浓缩且通过硅胶柱(EA/PE=2/1)进行纯化, 得到4g (85%) 呈黄色固体的N-(5-溴-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-2-甲基吡啶-4-甲酰胺。

[0575] 3. 中间体10-4的合成:



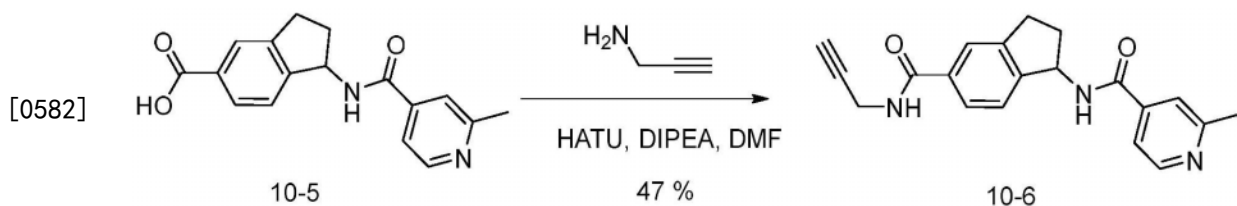
[0577] 向N-(5-溴-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-2-甲基吡啶-4-甲酰胺(4.28g, 13.0mmol, 1.00当量)于乙醇(120mL)及DMSO(12mL)的混合物中的溶液添加TEA(3.9g, 38.6mmol, 3.00当量)及Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(1.06g, 1.3mmol, 0.1当量)。接着向此混合物装填CO(20atm)。将混合物在CO下在120℃下搅拌2天,吹扫以释放CO,倾倒至水中,且用EA萃取三次。将合并的有机层在减压下浓缩且通过硅胶色谱(EA/PE, 3/2)进行纯化,得到3.5g(83%)呈黄色固体的1-(2-甲基吡啶-4-酰氨基)-2,3-二氢-1H-茚-5-甲酸乙基酯。

[0578] 4. 中间体10-5的合成:



[0580] 向1-(2-甲基吡啶-4-酰氨基)-2,3-二氢-1H-茚-5-甲酸乙基酯(1.2g, 3.70mmol, 1.00当量)于乙醇(10mL)中的溶液添加于水(2mL)中的氢氧化钠(300mg, 7.50mmol, 2.03当量)。在室温下搅拌12h后,利用HCl(1N)将溶液pH调整至4至5。通过过滤收集固体且在烘箱中干燥,得到0.9g(82%)呈白色固体的1-(2-甲基吡啶-4-酰氨基)-2,3-二氢-1H-茚-5-甲酸。

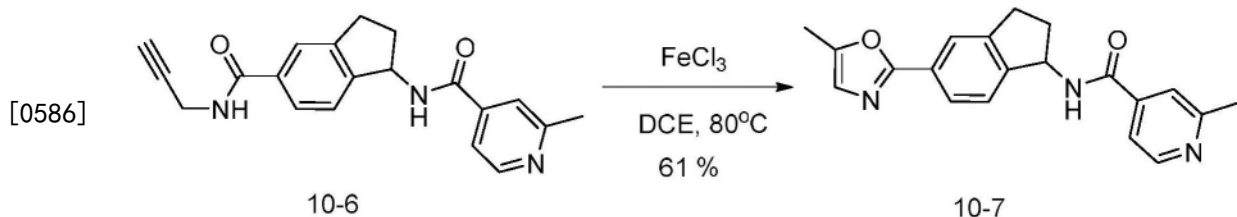
[0581] 5. 中间体10-6的合成:



[0583] 向1-(2-甲基吡啶-4-酰氨基)-2,3-二氢-1H-茚-5-甲酸(300mg, 1.01mmol, 1.00当量)于DMF(5mL)中的溶液添加DIEA(523mg, 4.05当量)及HATU(578mg, 1.52mmol, 1.50当量)。在室温下搅拌15min后,添加丙-2-炔-1-胺(167mg, 3.03mmol, 3.00当量)。将混合物继续搅拌2h且通过Combi-Flash利用C18柱进行纯化:移动相,移动相A:水(于H₂O中的0.05%

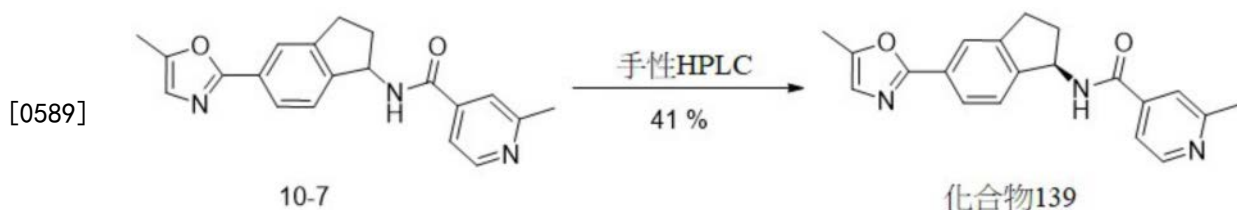
[0584] NH₄HCO₃),移动相B:ACN;流速:50mL/min;梯度:在26min内5%B至70%B;检测器,UV 254nm。此产生160mg(47%)呈白色固体的2-甲基-N-[5-[(丙-2-炔-1-基)氨甲酰基]-2,3-二氢-1H-茚-1-基]吡啶-4-甲酰胺。

[0585] 6. 中间体10-7的合成:



[0587] 向2-甲基-N-[5-[(丙-2-炔-1-基)氨基甲酰基]-2,3-二氢-1H-茚-1-基]吡啶-4-甲酰胺 (150mg, 0.45mmol, 1.00当量) 于DCE (5mL) 中的溶液添加FeCl₃ (37mg, 0.23mmol, 0.50当量)。将混合物在80℃下搅拌2天, 在减压下浓缩, 且通过Combi-Flash利用C18柱进行纯化: 移动相, 移动相A: 水 (于H₂O中的0.05% NH₄HCO₃), 移动相B: ACN; 流速: 50mL/min; 梯度: 在36min内5% B至70% B; 检测器, UV 254nm。此产生91.7mg (61%) 呈白色固体的2-甲基-N-[5-(5-甲基-1,3-噁唑-2-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]吡啶-4-甲酰胺。

[0588] 7. 化合物139的合成:



[0590] 通过手性制备型HPLC来纯化外消旋混合物 (80mg)。柱: Chiralpak IB, 2*25cm, 5μm; 移动相A: 己烷-HPLC, 移动相B: EtOH-HPLC; 流速: 20mL/min; 梯度: 在8min内30B至30B; 220/254nm; RT1: 5.20; RT2: 6.55。此产生32.4mg (41%) 呈白色固体的(R)-2-甲基-N-(5-(5-甲基噁唑-2-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)异烟酰胺 (化合物139)。LRMS (ES) m/z 334 (M+H)。¹H-NMR: (CD₃OD, 300MHz, ppm): δ 8.55-8.53 (1H, d, J=5.4), 7.88-7.83 (2H, m), 7.70 (1H, s), 7.63-7.61 (1H, d, J=5.1), 7.43-7.41 (1H, d, J=7.8), 6.90 (1H, s), 5.71-5.65 (1H, t, J=7.8), 3.20-3.10 (1H, m), 3.08-2.94 (1H, m), 2.70-2.60 (4H, m), 2.41 (3H, s), 2.15-2.05 (1H, m)。

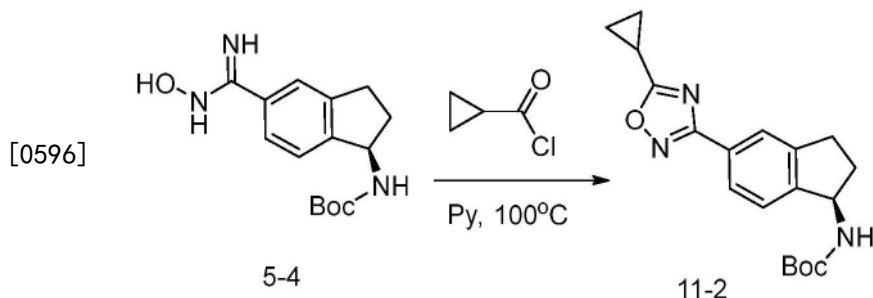
[0591] 以下化合物是通过与针对化合物139所述的方法类似的方法来制备:

化合物编号	LRMS (ES) m/z
140	M+H=334

[0593] 实施例11

[0594] 化合物141的合成

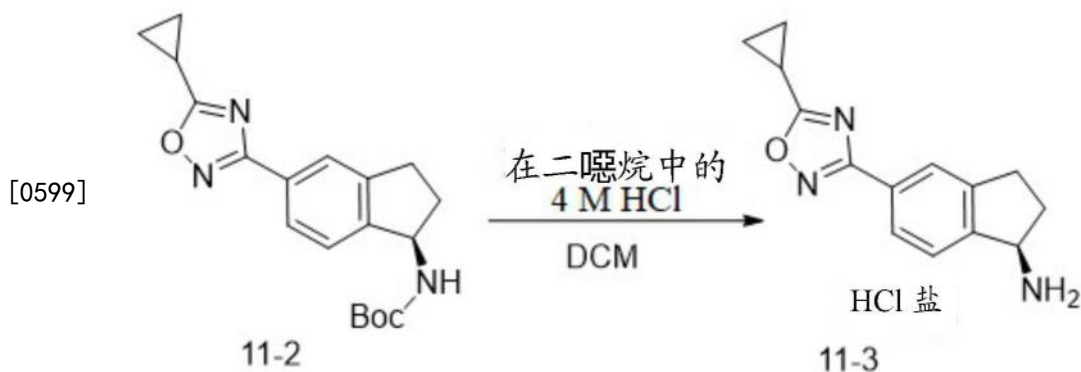
[0595] 1. 中间体11-2的合成:



[0597] 向N-[(1R)-5-(N-羟基甲脒基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氨基甲酸叔丁基酯 (22g,

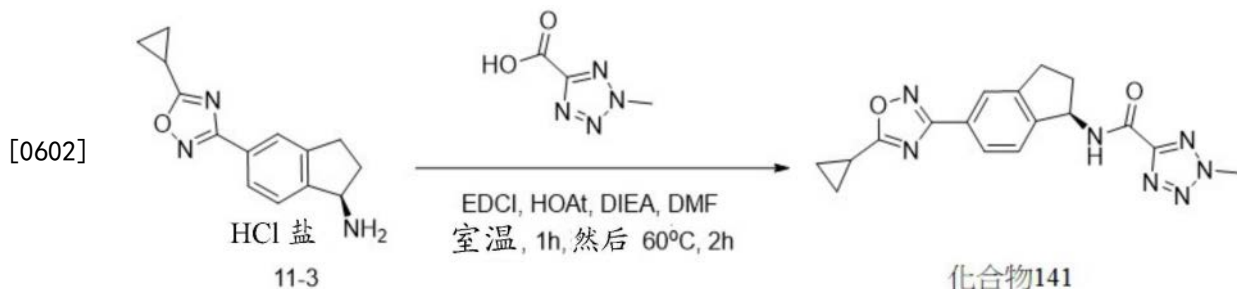
75.5mmol, 1.0当量) 于吡啶 (350mL) 中的溶液添加环丙烷甲酰氯 (8.7g, 82.8mmol, 1.1当量)。将混合物加热至60℃持续2h, 之后加热至100℃过夜。接着使混合物冷却至室温, 在减压下浓缩且通过硅胶色谱 (EA/PE, 15/85) 进行纯化, 获得15g (58%) 呈白色固体的N-[(1R)-5-(5-环丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氨基甲酸叔丁基酯。LRMS (ES) m/z 286 (M+H-56)。

[0598] 2. 中间体11-3的合成:



[0600] 向N-[(1R)-5-(5-环丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氨基甲酸叔丁基酯 (2.9g, 8.4mmol, 1.0当量) 于DCM (42mL) 中的溶液添加HCl (4M于二噁烷中, 21mL, 10.0当量)。将混合物搅拌过夜且收集沉淀物并干燥, 获得2.9g呈白色固体的(1R)-5-(5-环丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-胺二盐酸盐。LRMS (ES) m/z 225 (M+H-17)。

[0601] 3. 化合物141的合成:



[0603] 向2-甲基-2H-1,2,3,4-四唑-5-甲酸 (5g, 39.1mmol, 2.3当量) 于DMF (150mL) 中的溶液添加HOAt (6g, 44.1mmol, 2.5当量)、EDCI (8g, 41.7mmol, 2.5当量)、DIEA (11.3g, 87.4mmol, 5.0当量) 及(1R)-5-(5-环丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-胺盐酸盐 (4.8g, 17.3mmol, 1.0当量)。将混合物在室温下搅拌1h, 加热至60℃持续4h, 冷却至室温, 用EA (300mL) 稀释, 用水 (100mL) 及盐水 (100mL) 洗涤两次, 经无水硫酸钠干燥, 在减压下浓缩且通过硅胶色谱 (DCM/MeOH, 95/5) 进行纯化, 获得中间产物。接着使此中间产物与己烷及EA的混合物 (15/1) 一起研磨, 获得4.75g (88%) 呈灰色固体的产物。将此批次与先前批次 (自11.6g胺获得6.5g) 合并。将混合物溶解于DCM (120mL) 中且在搅拌下逐滴添加至正己烷 (1.5L) 中。收集沉淀物且干燥, 得到10.8g呈灰白色固体的(R)-N-[(5-(5-环丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-2-甲基-2H-四唑-5-甲酰胺 (化合物141)。LRMS (ES) m/z 352 (M+H)。¹H-NMR: (400MHz, 氯仿-d, ppm) δ 7.95 (s, 1H), 7.91 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.43 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.33 (d, J=8.7Hz, 1H), 5.78 (q, J=7.9Hz, 1H), 4.44 (s, 3H), 3.11 (ddd, J=16.2, 8.8, 3.8Hz, 1H), 2.98 (dt, J=16.2, 8.1Hz, 1H), 2.75 (dtd, J=12.0, 7.8, 3.9Hz, 1H),

2.25 (ddd, J=9.6, 7.4, 4.1Hz, 1H), 2.03 (dq, J=12.9, 8.2Hz, 1H), 1.45-1.19 (m, 4H)。

[0604] 以下化合物是通过与针对化合物141所述的方法类似的方法来制备：

[0605]

化合物编号	LRMS (ES) m/z	化合物编号	LRMS (ES) m/z
82	M+H=362.1	518	M+H=370.1
90	M+H=374.1	519	M+H=357.1
91	M+H=374.1	520	M+H=354.1
92	M+H=360.1	521	M+H=380.2
93	M+H=461.1	522	M+H=382.1
113	M+H=325.1	523	M+H=384.1
114	M+H=355.1	524	M+H=394.2
115	M+H=351.1	553	M+H=398.2
116	M+H=353.1	555	M+H=407.1
117	M+H=367.1	556	M+H=367.1
125	M+H=376.1	557	M+H=365.1
126	M+H=369.1	558	M+H=365.1
136	M+H=326.1	559	M+H=395.1
144	M+H=356.1	560	M+H=409.1
150	M+H=378.2	561	M+H=339.1
151	M+H=378.2	563	M+H=352.1
152	M+H=366.2	564	M+H=339.1
153	M+H=364.2	565	M+H=339.1
154	M+H=364.2	566	M+H=339.1
164	M+H=325.2	567	M+H=352.2
165	M+H=361.1	568	M+H=352.1
174	M+H=366.2	569	M+H=339.1
175	M+H=354.1	570	M+H=352.3

[0606]

化合物编号	LRMS (ES) m/z	化合物编号	LRMS (ES) m/z
176	M+H=365.1	571	M+H=352
177	M+H=355.1	573	M+H=396.2
178	M+H=354.2	574	M+H=396.2
179	M+H=368.2	575	M+H=396.2
180	M+H=369.1	578	M+H=385.2
181	M+H=368.2	579	M+H=338
182	M+H=368.2	580	M+H=352
185	M+H=350.1	581	M+H=325
186	M+H=360.1	582	M+H=325
189	M-H=360	583	M+H=325
194	M+H=338	584	M+H=325
201	M+H=338	585	M+H=325
202	M+H=325	586	M+H=325
203	M-H=324	587	M+H=325
204	M+H=324	589	M+H=365.1
240	M+H=338.1	590	M+H=355.2
241	M+H=350.1	591	M+H=348.2
242	M+H=327.1	592	M+H=338
243	M+H=329.1	593	M+H=325
245	M+H=338.1	594	M+H=349
246	M+H=341.1	595	M+H=355
247	M+H=341.1	596	M+H=396.2
248	M+H=328.1	597	M+H=382.2
249	M+H=328.1	598	M+H=410.2
250	M+H=341.1	599	M+H=410.2
251	M+H=328.1	600	M+H=408.2
281	M+H=350.1	601	M+H=394.2
283	M+H=308.1	602	M+H=382.2
284	M+H=322.1	603	M+H=351.1
285	M+H=324.1	604	M+H=351.2
286	M+H=294.1	605	M+H=395.2
287	M+H=348.1	606	M+H=409.2
288	M+H=336.1	607	M+H=368.2
290	M+H=338.1	608	M+H=368.2
293	M+H=350.1	609	M+H=354
294	M+H=350.1	610	M+H=393.2
308	M+H=277.1	611	M+H=396.2
309	M+H=334.1	612	M+H=396.2
310	M+H=320.1	613	M+H=368.1
315	M+H=339.1	614	M+H=409.1
316	M+H=339.1	615	M+H=326

[0607]

化合物编号	LRMS (ES) m/z	化合物编号	LRMS (ES) m/z
317	M+H=286.1	616	M+H=339
318	M+H=286.1	617	M+H=340
329	M+H=312.2	618	M+H=340
330	M+H=324.2	619	M+H=356
331	M+H=367.2	620	M+H=359
332	M+H=367.2	621	M+H=353
336	M+H=353.2	622	M+H=339
337	M+H=341.1	623	M+H=335
338	M+H=353.2	624	M+H=335
351	M+H=355.1	625	M+H=349
352	M+H=369.2	626	M+H=349
353	M+H=355.1	627	M+H=349
354	M+H=355.1	628	M+H=335
355	M+H=355.1	629	M+H=349
356	M+H=343.2	630	M+H=336
357	M+H=330.1	631	M+H=350
385	M+H=339.1	632	M+H=336
386	M+H=339.1	633	M+H=340
387	M+H=349.1	634	M+H=341
388	M+H=351.1	635	M+H=355
389	M+H=361.1	636	M+H=339
390	M+H=351.1	637	M+H=350
391	M+H=353.1	638	M+H=341
392	M+H=363.1	639	M+H=393
393	M+H=353.1	640	M+H=355
394	M+H=352.1	641	M+H=379.2
395	M+H=286.1	642	M+H=349
396	M+H=352.1	643	M+H=350
397	M+H=354.1	644	M+H=387.1
398	M+H=338.1	645	M+H=391.2
399	M+H=364.1	646	M+H=354.2
400	M+H=324.1	647	M+H=369.1
401	M+H=327.1	648	M+H=392.1
405	M+H=272.1	650	M+H=350
406	M+H=298.1	655	M+H=361.2
407	M+H=258.1	656	M+H=417.1
408	M+H=261.1	657	M+H=360.2
409	M+H=365.1	658	M+H=362.1
410	M+H=365.1	660	M+H=363.1
411	M+H=364.1	661	M+H=386
412	M+H=375.1	662	M+H=404

[0608]

化合物编号	LRMS (ES) m/z	化合物编号	LRMS (ES) m/z
419	M+H=284.1	663	M+H=404
420	M+H=350.1	664	M+H=387
435	M+H=294.1	665	M+H=387
436	M+H=308.1	666	M+H=387
437	M+H=324.1	667	M+H=387
438	M+H=322.1	668	M+H=380
439	M+H=320.1	669	M+H=380
440	M+H=334.1	670	M+H=398
442	M+H=297.1	671	M+H=398
446	M+H=275.2	672	M+H=381
448	M+H=361.1	673	M+H=381
449	M+H=325.1	674	M+H=363
459	M+H=364.2	675	M+H=404
460	M+H=378.2	676	M+H=377
465	M+H=365.1	677	M+H=361
467	M+H=369.1	678	M+H=374
468	M+H=417.1	679	M+H=361
469	M+H=324.1	680	M+H=377
470	M+H=380.1	681	M+H=361
471	M+H-tBu=423.1	682	M+H=415
472	M+H=382.2	683	M+H=372
473	M+H=396.1	684	M+H=387
475	M+H=381.2	685	M+H=407
476	M+H=396.2	686	M+H=404
477	M+H=421.1	687	M+H=372
478	M+H=457.1	688	M+H=355
479	M+H=436.2	689	M+H=355
480	M+H=436.2	690	M+H=355
481	M+H=422.2	691	M+H=356
484	M+H=379.2	692	M+H=356
485	M+H=398.2	693	M+H=371
486	M+H=354.1	694	M+H=398
487	M+H=310.1	695	M+H=398
488	M+H=338.1	696	M+H=371
489	M+H=336.1	697	M+H=356
490	M+H=340.1	698	M+H=356
491	M+H=313.1	702	M+H=338
492	M+H=410.1	703	M+H=326
493	M+H=411.1	704	M+H=368
495	M+H=410.1	705	M+H=336
496	M+H=368.1	706	M+H=350

[0609]

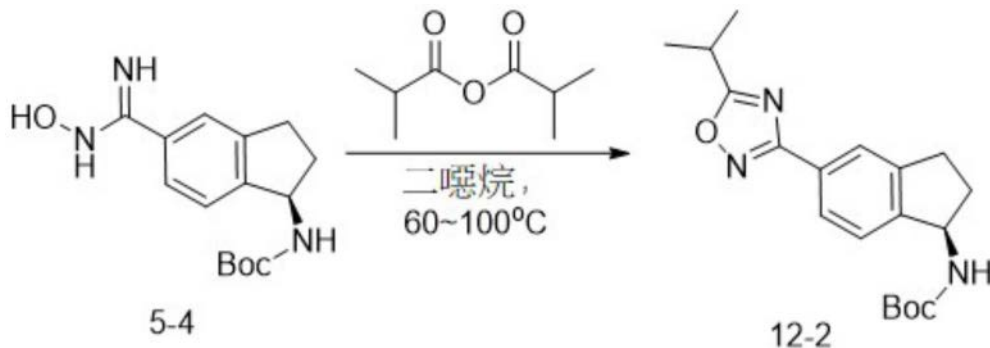
化合物编号	LRMS (ES) m/z	化合物编号	LRMS (ES) m/z
497	M+H=368.1	715	M+H=378.1
498	M+H=368.1	716	M+H=371
499	M+H=340.1	720	M+H=377
500	M+H=430.1	721	M+H=379
501	M+H=416.1	722	M+H=394
502	M+H=326.1	725	M+H=364
503	M+H=442.2	726	M+H=364
504	M+H=412.2	728	M+H=394
505	M+H=352.1	729	M+H=394
506	M+H=394.1	730	M+H=371
507	M+H=408.2	731	M+H=401
508	M+H=412.1	732	M+H=371
509	M+H=368.1	733	M+H=401
510	M+H=394.2	734	M+H=366
511	M+H=396.2	735	M+H=366
512	M+H=398.2	736	M-H=394
513	M+H=408.2	737	M+H=396
514	M+H=371.1	738	M+H=367

[0610] 实施例12

[0611] 化合物142的合成

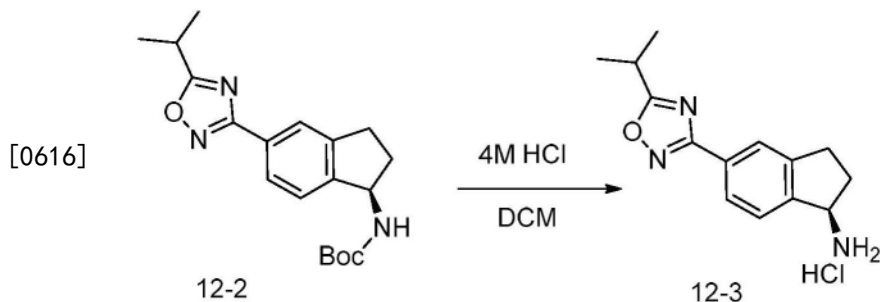
[0612] 1. 中间体12-2的合成:

[0613]



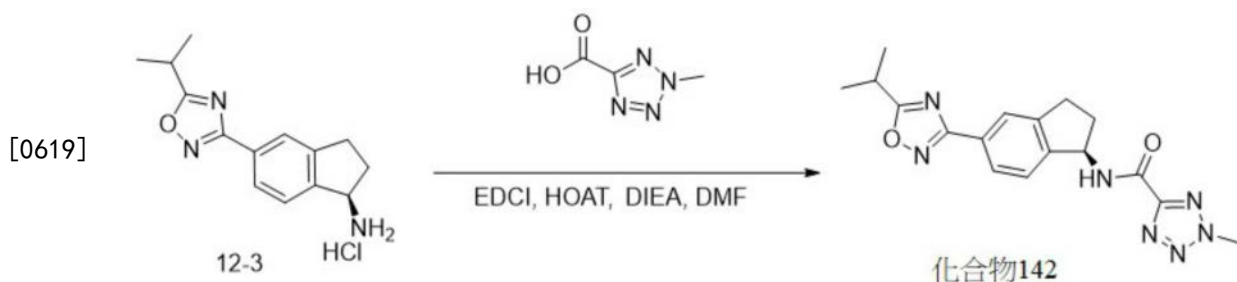
[0614] 向N-[(1R)-5-(N-羟基甲脒基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氨基甲酸叔丁基酯(50.0g, 172mmol, 1.00当量)于二噁烷(500mL)中的溶液添加2-甲基丙酸2-甲基丙酰基酯(28.5g, 180mmol, 1.1当量)。将混合物在60℃下搅拌1h,之后在100℃下搅拌6h,冷却至室温,用EA(500mL)稀释,用水(300mL)及盐水(500mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,在减压下浓缩且通过硅胶色谱(EA/PE, 1/9)进行纯化,获得47g(79%)呈白色固体的N-[(1R)-5-[5-(丙-2-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氨基甲酸叔丁基酯。

[0615] 2. 中间体12-3的合成:



[0617] 向N-[(1R)-5-[5-(丙-2-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氨基甲酸叔丁基酯(21.2g, 61.7mmol, 1.0当量)于DCM(400mL)中的溶液添加盐酸(4M于二噁烷中, 155mL, 10.0当量)。将混合物在室温下搅拌过夜且收集固体并干燥, 得到16.3g (83%) 呈白色固体的(1R)-5-[5-(丙-2-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]-2,3-二氢-1H-茚-1-胺盐酸盐。

[0618] 3. 化合物142的合成:



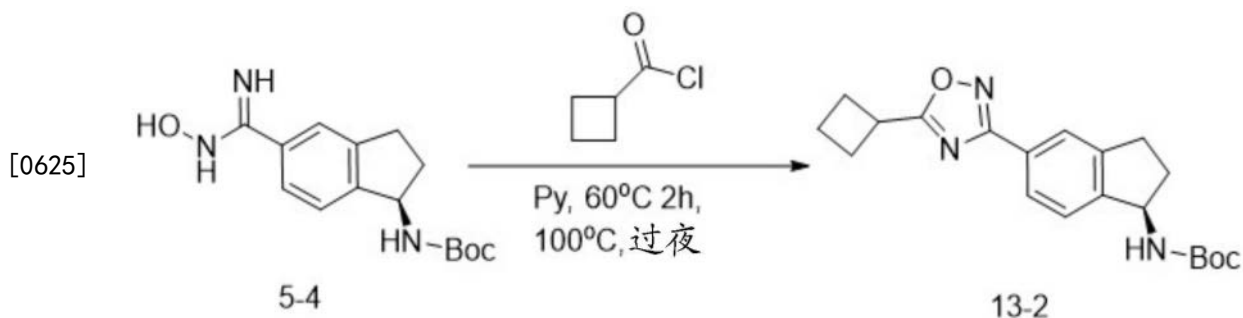
[0620] 向2-甲基-2H-1,2,3,4-四唑-5-甲酸(37.8g, 295mmol, 1.5当量)于DMF(500mL)中的溶液添加HOAt(40.1g, 295mmol, 1.5当量)、EDCI(56.7g, 296mmol, 1.50当量)、DIEA(102g, 785mmol, 4.0当量)及(1R)-5-[5-(丙-2-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]-2,3-二氢-1H-茚-1-胺盐酸盐(55.0g, 197mmol, 1.0当量)。将混合物在40℃下搅拌2h且与使用相同程序制得的4个其他批次合并(起始材料胺的3.6mmol、35.7mmol、197mmol及197mmol规模)以用于进一步处理。向合并的溶液添加水。通过过滤收集沉淀物, 用更多水洗涤且再溶解于DCM中。用水及饱和 NH_4Cl 溶液洗涤该DCM溶液, 经无水硫酸钠干燥且在减压下浓缩, 得到210g呈灰白色固体的(R)-N-(5-(5-异丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-2-甲基-2H-四唑-5-甲酰胺(化合物142)。LRMS(ES) m/z 354(M+H)。 $^1\text{H-NMR}$: (300MHz, 氯仿-d, ppm) δ

[0621] 7.97(d, $J=1.4\text{Hz}$, 1H), 7.93(dd, $J=7.9, 1.1\text{Hz}$, 1H), 7.42(d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 7.30(d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 5.77(q, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 4.42(s, 3H), 3.26(hept, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 3.10(ddd, $J=16.2, 8.7, 3.9\text{Hz}$, 1H), 2.97(dt, $J=16.1, 8.0\text{Hz}$, 1H), 2.83-2.65(m, 1H), 2.02(dt, $J=13.0, 8.1\text{Hz}$, 1H), 1.44(d, $J=7.0\text{Hz}$, 6H)。

[0622] 实施例13

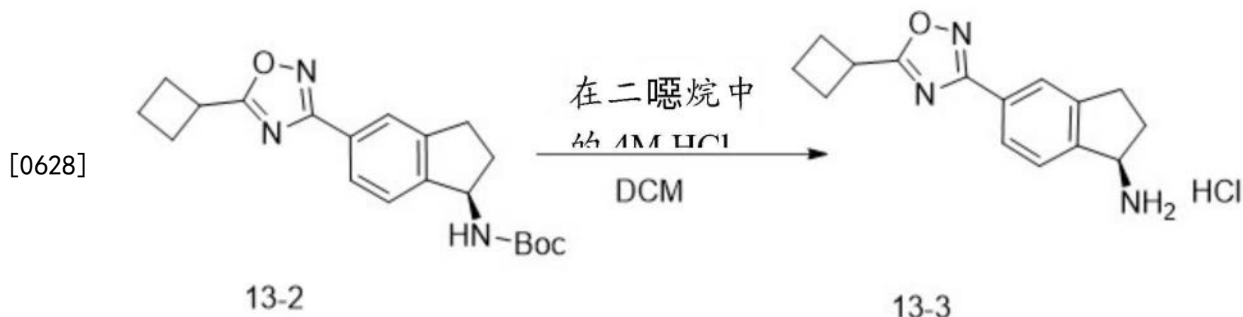
[0623] 化合物143的合成

[0624] 1. 中间体13-2的合成:



[0626] 向N-[(1R)-5-(N-羟基甲脒基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氨基甲酸叔丁基酯(4g, 13.7mmol, 1.0当量)于吡啶(80mL)中的溶液添加环丁烷甲酰氯(2g, 16.9mmol, 1.2当量)。将混合物加热至60°C持续3h,且接着加热至100°C持续过夜。接着使反应物冷却至室温,在减压下浓缩且通过硅胶色谱(EA/PE, 5/95)进行纯化,获得3.3g (68%)呈灰白色固体的N-[(1R)-5-(5-环丁基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氨基甲酸叔丁基酯。

[0627] 2. 中间体13-3的合成:



[0629] 向N-[(1R)-5-(5-环丁基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氨基甲酸叔丁基酯(3g, 8.4mmol, 1.0当量)于二氯甲烷(60mL)中的溶液添加盐酸(4M于二噁烷中, 21mL, 10.0当量)。将混合物在室温下搅拌过夜且收集沉淀物并干燥,获得2g (81%)呈白色固体的(1R)-5-(5-环丁基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-胺盐酸盐。

[0630] 3. 化合物143的合成:

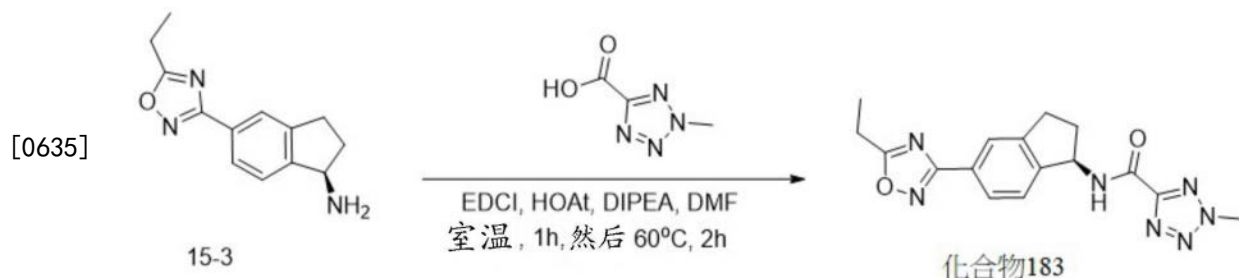


[0632] 向2-甲基-2H-1,2,3,4-四唑-5-甲酸(1.0g, 7.8mmol, 1.3当量)于DMF(100mL)中的溶液添加(1R)-5-(5-环丁基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-胺盐酸盐(1.8g, 6.2mmol, 1.0当量)、HOAt(1.5g, 11.0mmol, 1.8当量)、EDCI(2.1g, 11.0mmol, 1.8当量)及DIEA(4.0g, 31.0mmol, 5.0当量)。将混合物搅拌30min且添加EA(100mL)及水(100mL)。将水层用EA(50mL)萃取三次。使合并的有机层经无水硫酸钠干燥,在减压下浓缩,且通过C18柱以ACN:H₂O(35:65)作为洗脱剂进行纯化,获得946mg (42%)呈白色固体的(R)-N-((5-(5-环丁基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-2-甲基-2H-四唑-5-甲酰胺(化合物143)。LRMS(ES) m/z 366.0(M+H)⁺。¹H-NMR: (300MHz, 甲醇-d₄, ppm): δ8.01-7.88(m, 2H), 7.44(d, J=7.9Hz, 1H), 5.74(t, J=8.0Hz, 1H), 4.45(s, 3H), 3.97-3.79(m, 1H), 3.26-3.09(m,

1H), 3.00 (dd, J=16.1, 8.4Hz, 1H), 2.75-2.45 (m, 5H), 2.32-2.05 (m, 3H)。

[0633] 实施例14

[0634] 化合物183的合成

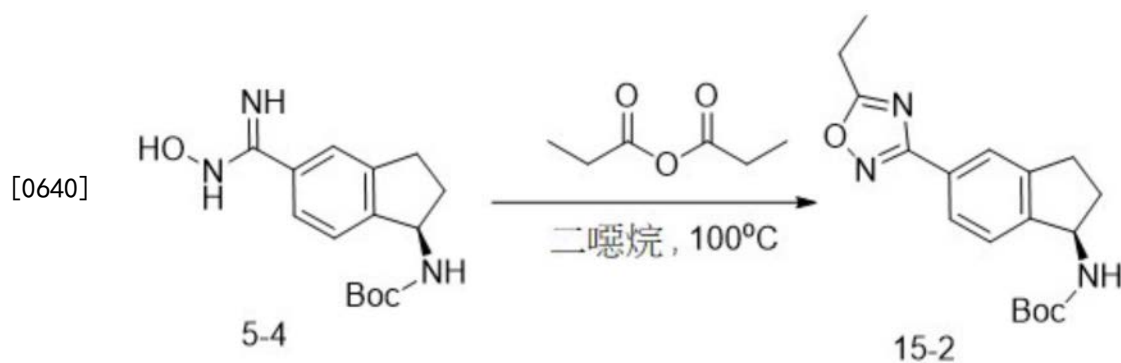


[0636] 向2-甲基-2H-1,2,3,4-四唑-5-甲酸 (5g, 39.0mmol, 1.00当量) 于DMF (150mL) 中的溶液添加HOAt (9.6g, 70.5mmol, 1.8当量)、EDCI (13.5g, 70.4mmol, 1.0当量)、DIEA (19.2g, 148.2mmol, 3.80当量) 及于DMF (50mL) 中的 (1R)-5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-胺 (9.0g, 39.0mmol, 1.0当量) 的溶液。将混合物在60°C下搅拌3h, 冷却至室温, 且倾倒至DCM (1L) 及水 (1L) 中。将水层用DCM (500mL) 萃取五次。将合并的有机层用饱和 NH_4Cl 溶液 (500mL) 洗涤五次, 经无水硫酸钠干燥, 在减压下浓缩且通过硅胶色谱 (EA/PE, 2/3) 进行纯化, 获得8.7g (66%) 呈白色固体的 (R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-2-甲基-2H-四唑-5-甲酰胺 (化合物183)。LRMS (ES) m/z 340 (M+H)。 ^1H -NMR: ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.42 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.89-7.76 (m, 2H), 7.34 (d, J=7.9Hz, 1H), 5.58 (q, J=8.2Hz, 1H), 4.41 (s, 3H), 3.14-2.80 (m, 4H), 2.47-2.38 (m, 1H), 2.13 (dq, J=12.5, 8.7Hz, 1H), 1.31 (t, J=7.5Hz, 3H)。

[0637] 实施例15

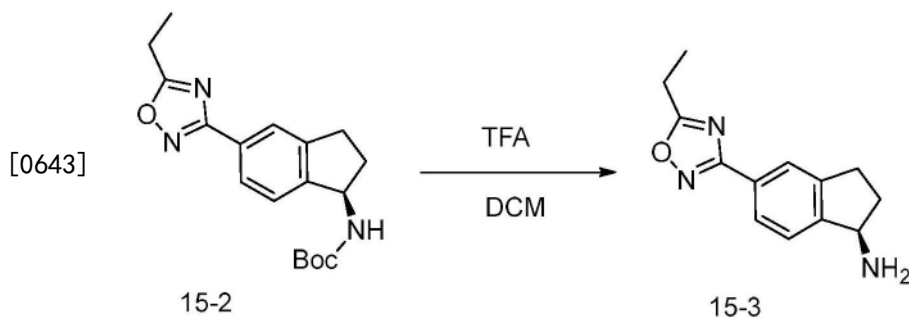
[0638] 化合物184的合成

[0639] 1. 中间体15-2的合成:



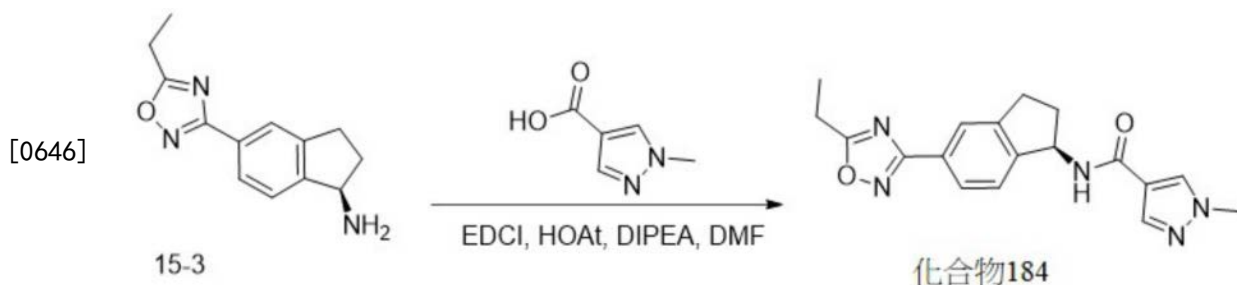
[0641] 向N-[(1R)-5-(N-羟基甲脒基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氨基甲酸叔丁基酯 (16g, 54.9mmol, 1.0当量) 于二噁烷 (300mL) 中的溶液添加丙酸丙酰基酯 (8.4g, 64.5mmol, 1.2当量)。将混合物在105°C下搅拌8h, 冷却至室温, 在减压下浓缩且通过硅胶色谱 (EA/PE, 1/9) 进行纯化, 获得17.5g (97%) 呈白色固体的N-[(1R)-5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氨基甲酸叔丁基酯。

[0642] 2. 中间体15-3的合成:



[0644] 向N-[(1R)-5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氨基甲酸叔丁基酯(17.6g, 53.4mmol, 1.0当量)于DCM(120mL)中的溶液添加TFA(24mL)。将混合物在室温下搅拌过夜且在减压下浓缩。接着将混合物倾倒入乙醇(50mL)及水(5mL)中,且利用氢氧化钠溶液(2N)将pH调整至12。接着将混合物用二氯甲烷(200mL)萃取三次。使合并的有机层经无水硫酸钠干燥且在减压下浓缩,获得11.2g呈棕色油状物的(1R)-5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-胺。

[0645] 3. 化合物184的合成:

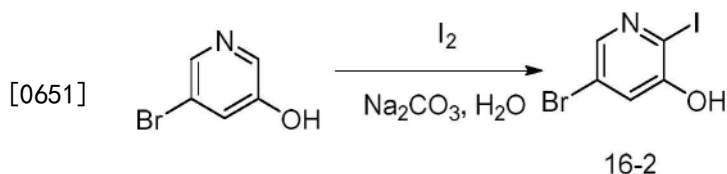


[0647] 向1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸(6.1g, 48.4mmol, 1.0当量)于DMF(300mL)中的溶液添加DIEA(12.6g, 97.5mmol, 2.0当量)、HOAt(19.8g, 145.8mmol, 3.0当量)及EDCI(28g, 146.1mmol, 3.0当量)。将混合物搅拌15min,且接着添加(1R)-5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-胺(11.2g, 48.9mmol, 1.0当量)。接着将混合物搅拌3h,用DCM稀释,用 NH_4Cl 溶液洗涤三次,经硫酸钠干燥,在减压下浓缩且通过硅胶色谱(EA/PE, 74/26)进行纯化,获得中间产物。使中间产物与EA及PE的混合物(1/10)一起研磨,得到14.5g(88%)呈白色固体的(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺(化合物184)。LRMS(ES) m/z 338(M+H)。 $^1\text{H-NMR}$: (DMSO, 300MHz, ppm): δ 8.41(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 8.16(1H, s), 7.91-7.79(3H, m), 7.34(1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 5.53(1H, q, $J=8.3\text{Hz}$), 3.84(3H, s), 3.13-2.81(4H, m), 2.44(1H, dd, $J=7.9, 4.7\text{Hz}$), 1.95(1H, m), 1.33(3H, t, $J=7.5\text{Hz}$)。

[0648] 实施例16

[0649] 化合物196的合成

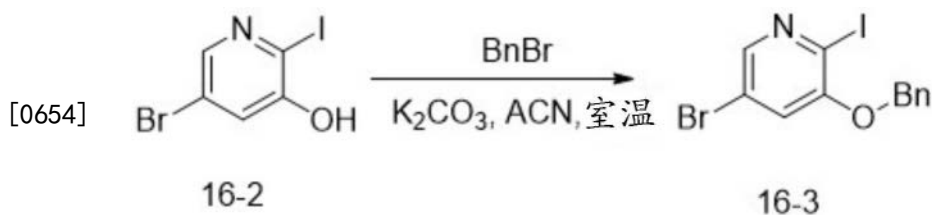
[0650] 1. 中间体16-2的合成:



[0652] 在3h的时段内分多次向5-溴吡啶-3-醇(25g, 144mmol, 1.0当量)于水(500mL)中的

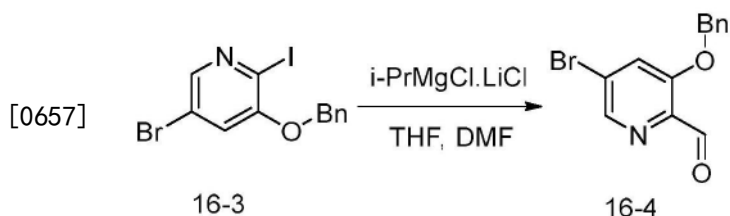
溶液添加碳酸钠(45.9g, 434mmol, 3.0当量)及I₂(36.6g, 144mmol, 1.00当量)。将混合物搅拌1h且利用盐酸(2N)使pH为7。收集所得沉淀物且干燥,得到39g(91%)呈白色固体的5-溴-2-碘吡啶-3-醇。

[0653] 2. 中间体16-3的合成:



[0655] 在0℃下在搅拌下向5-溴-2-碘吡啶-3-醇(39.5g, 132mmol, 1.1当量)于ACN(600mL)中的溶液逐滴添加碳酸钾(54.5g, 396mmol, 3.0当量)及BnBr(23.6g, 138mmol, 1.05当量)。将混合物在室温下搅拌5.5h,冷却至0℃,且在0℃下逐滴添加水淬灭。通过过滤收集固体且与5%于PE(100mL)中的EA一起研磨,得到44.4g(86%)呈白色固体的3-(苄基氧基)-5-溴-2-碘吡啶。

[0656] 3. 中间体16-4的合成:



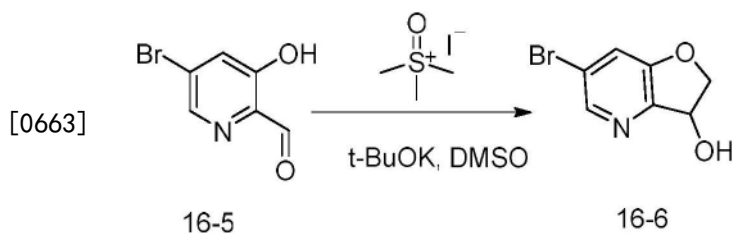
[0658] 向冷却至-20℃的3-(苄基氧基)-5-溴-2-碘吡啶(40g, 103mmol, 1.0当量)于THF(1L)中的溶液逐滴添加i-PrMgCl.LiCl(1.3M于THF中, 87mL, 103mmol, 1.1当量)。将混合物在-20℃下搅拌2h且添加DMF(11.2g, 154mmol, 1.5当量)。将混合物在室温下搅拌2h,冷却回至-20℃,且用NH₄Cl水溶液淬灭。将所得溶液用EA(500mL)萃取两次。将合并的有机层用盐水(500mL)洗涤两次,经无水硫酸钠干燥,在减压下浓缩且通过硅胶色谱(EA/PE, 1/10)进行纯化,获得28g(93%)呈灰白色固体的3-(苄基氧基)-5-溴吡啶-2-甲醛。

[0659] 4. 中间体16-5的合成:



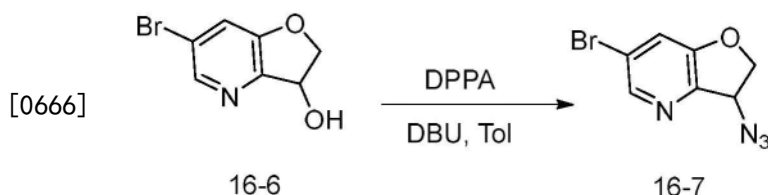
[0661] 向冷却至0℃的3-(苄基氧基)-5-溴吡啶-2-甲醛(27g, 92.4mmol, 1.0当量)于DCM(600mL)中的溶液添加FeCl₃(30g, 185mmol, 2.00当量)。将混合物在室温下搅拌2h,倾倒至水(1L)中,且用DCM(500mL)萃取三次。将合并的有机层用盐水(500mL)洗涤三次,经无水硫酸钠干燥,在减压下浓缩且通过硅胶色谱(EA/PE, 1/10)进行纯化,获得11g(59%)呈浅黄色固体的5-溴-3-羟基吡啶-2-甲醛。

[0662] 5. 中间体16-6的合成:



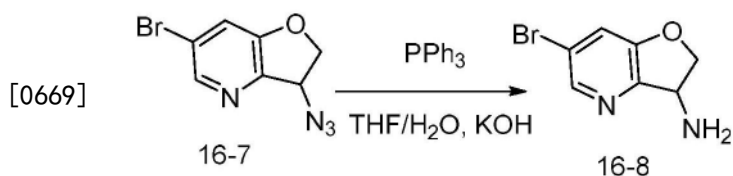
[0664] 在20min的时段内分多次向5-溴-3-羟基吡啶-2-甲醛(11g, 54.5mmol, 1.0当量)于DMSO(200mL)中的溶液添加三甲基碘代氧化硫(trimethyl(oxo)-6-sulfanylium iodide)(30g, 136mmol, 2.5当量)及t-BuOK(15.3g, 136mmol, 2.5当量)。将混合物在室温下搅拌1h, 冷却至0℃, 且在0℃下用饱和NH₄Cl溶液(300mL)淬灭。将所得溶液用EA(100mL)萃取四次。将合并的有机层用盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 在减压下浓缩且通过硅胶色谱(EA/PE, 1/3)进行纯化, 获得7.6g(65%)呈黄色固体的6-溴-2H,3H-呋喃并[3,2-b]吡啶-3-醇。

[0665] 6. 中间体16-7的合成:



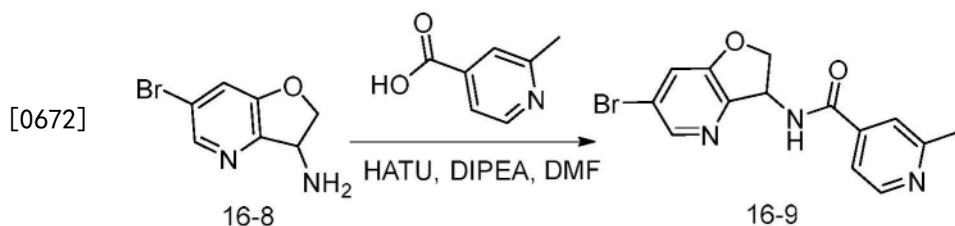
[0667] 在20min的时段内向冷却至0℃的6-溴-2H,3H-呋喃并[3,2-b]吡啶-3-醇(4.1g, 18.8mmol, 1.0当量)于甲苯(85mL)中的溶液逐滴添加DPPA(5.7g, 20.6mmol, 1.1当量)及DBU(3.1g, 20.6mmol, 1.1当量)。在室温下搅拌1h后, 将所得溶液用EA(150mL)稀释, 用水(100mL)洗涤两次且用盐水(100mL)洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 在减压下浓缩且通过硅胶色谱(EA/PE, 1/9)进行纯化, 获得1.6g(35%)呈无色油状物的3-叠氮基-6-溴-2H,3H-呋喃并[3,2-b]吡啶。

[0668] 7. 中间体16-8的合成:



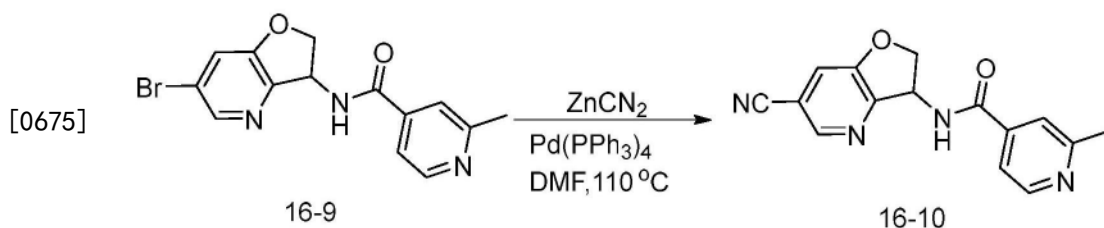
[0670] 向3-叠氮基-6-溴-2H,3H-呋喃并[3,2-b]吡啶(1.0g, 4.2mmol, 1.0当量)于THF(22mL)中的溶液添加PPh₃(1.3g, 5.0mmol, 1.2当量)及于水(5.5mL)中的氢氧化钾(583mg, 10.4mmol, 2.5当量)的溶液。将混合物在室温下搅拌1h, 之后在55℃下搅拌4h, 冷却至室温, 且用氢氧化钠(2N, 20mL)稀释。将所得溶液用EA(50mL)萃取三次。使合并的有机层经无水硫酸钠干燥, 在减压下浓缩且通过硅胶色谱(EA)进行纯化, 获得1.0g呈黄色油状物的6-溴-2H,3H-呋喃并[3,2-b]吡啶-3-胺。

[0671] 8. 中间体16-9的合成:



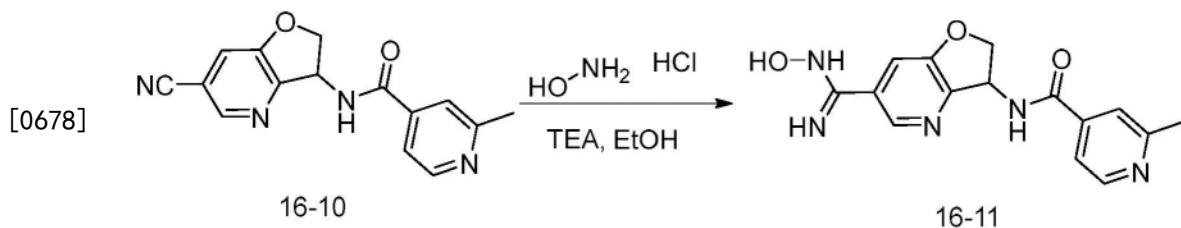
[0673] 向2-甲基吡啶-4-甲酸(306mg, 2.3mmol, 1.3当量)于DMF(5mL)中的溶液添加HATU(981mg, 2.6mmol, 1.5当量)及DIEA(666mg, 5.2mmol, 3.0当量)。将混合物搅拌5min,之后添加6-溴-2H,3H-呋喃并[3,2-b]吡啶-3-胺(370mg, 1.7mmol, 1.0当量)。接着将混合物搅拌2h且倾倒入EA及水中。将水层用EA(100mL)萃取两次。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,在减压下浓缩且通过制备型TLC(MeOH/DCM, 1/10)进行纯化,获得440mg(77%)呈黄色固体的N-[6-溴-2H,3H-呋喃并[3,2-b]吡啶-3-基]-2-甲基吡啶-4-甲酰胺。

[0674] 9. 中间体16-10的合成:



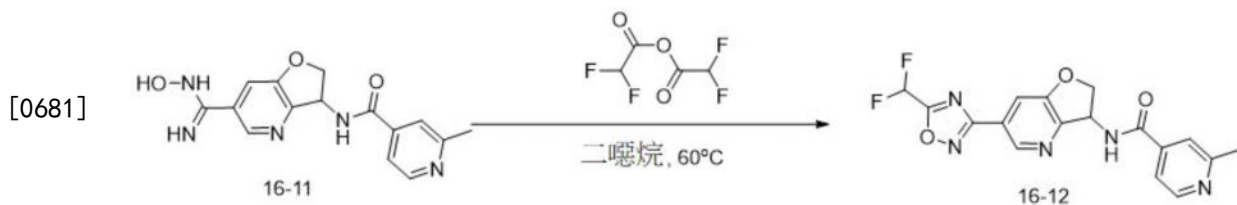
[0676] 向N-[6-溴-2H,3H-呋喃并[3,2-b]吡啶-3-基]-2-甲基吡啶-4-甲酰胺(700mg, 2.1mmol, 1.0当量)于DMF(20mL)中的溶液添加Zn(CN)₂(243mg, 2.1mmol, 1.0当量)及Pd(PPh₃)₄(242mg, 0.2mmol, 0.1当量)。将混合物在110°C下搅拌过夜,冷却至室温,用EA(80mL)稀释,用水(40mL)洗涤两次且用盐水(40mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,在减压下浓缩且通过硅胶色谱(MeOH/DCM, 1/15)进行纯化,获得400mg(68%)呈浅黄色固体的N-[6-氰基-2H,3H-呋喃并[3,2-b]吡啶-3-基]-2-甲基吡啶-4-甲酰胺。

[0677] 10. 中间体16-11的合成:



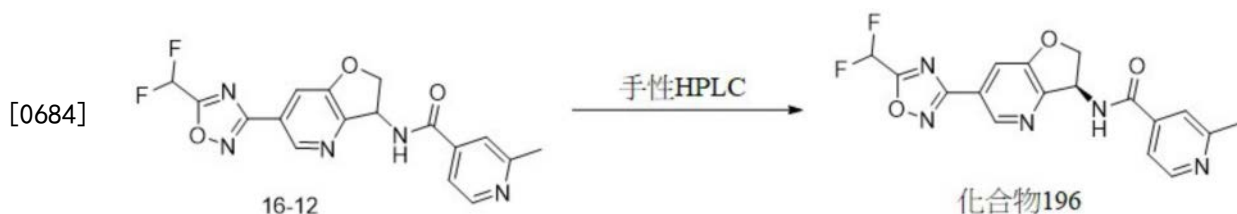
[0679] 向N-[6-氰基-2H,3H-呋喃并[3,2-b]吡啶-3-基]-2-甲基吡啶-4-甲酰胺(50mg, 0.18mmol, 1.00当量)于乙醇(5mL)中的溶液添加NH₂OH·HCl(25mg, 0.36mmol, 2.3当量)及TEA(55mg, 0.54mmol, 3.05当量)。将混合物在75°C下搅拌2h且在减压下浓缩,得到50mg呈黄色固体的N-[6-(N-羟基甲脒基)-2H,3H-呋喃并[3,2-b]吡啶-3-基]-2-甲基吡啶-4-甲酰胺。

[0680] 11. 中间体16-12的合成:



[0682] 向N-[6-(N-羟基甲脒基)-2H,3H-呋喃并[3,2-b]吡啶-3-基]-2-甲基吡啶-4-甲酰胺(300mg, 0.96mmol, 1.0当量)于二噁烷(10mL)中的溶液添加2,2-二氟乙酸2,2-二氟乙酰基酯(416mg, 2.39mmol, 2.5当量)。将混合物在60°C下搅拌1.5h,在减压下浓缩,且通过快速制备型HPLC利用以下条件进行纯化:(CombiFlash-1):柱,C18硅胶;移动相,在10min内使水(0.5% NH_4HCO_3)/ACN=95/5增加至水(0.5% NH_4HCO_3)/ACN=75/25;检测器,UV 254nm。此纯化得到120mg (30%)呈白色固体的N-[6-[5-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基]-2H,3H-呋喃并[3,2-b]吡啶-3-基]-2-甲基吡啶-4-甲酰胺。LRMS (ES) m/z 374 (M+H)。 ^1H -NMR:(400MHz, 甲醇- d_4 , ppm): δ 8.82 (d, $J=1.7\text{Hz}$, 1H), 8.54 (d, $J=5.3\text{Hz}$, 1H), 7.87 (d, $J=1.7\text{Hz}$, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.64-7.57 (m, 1H), 7.24 (t, $J=51.8\text{Hz}$, 1H), 5.86 (dd, $J=9.2$, 5.7Hz, 1H), 5.05 (t, $J=9.6\text{Hz}$, 1H), 4.60 (dd, $J=10.1$, 5.7Hz, 1H), 2.59 (s, 3H)。

[0683] 12.化合物196的合成:



[0685] 通过手性制备型HPLC利用以下条件来纯化N-[6-[5-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基]-2H,3H-呋喃并[3,2-b]吡啶-3-基]-2-甲基吡啶-4-甲酰胺(90mg, 0.24mmol, 1.00当量):(制备型HPLC-009):柱,CHIRALPAK IA, 2.12*15cm, 5 μm ;移动相,己烷及乙醇(在13min内保持50.0%乙醇);检测器,UV 220/254nm。此纯化产生37.4mg (42%)呈白色固体的(S)-N-(6-(5-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢呋喃并[3,2-b]吡啶-3-基)-2-甲基异烟酰胺(化合物196)。LRMS (ES) m/z 374 (M+H)。 ^1H -NMR:(400MHz, 甲醇- d_4 , ppm): δ 8.82 (d, $J=1.7\text{Hz}$, 1H), 8.54 (d, $J=5.3\text{Hz}$, 1H), 7.87 (d, $J=1.7\text{Hz}$, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.64-7.57 (m, 1H), 7.24 (t, $J=51.8\text{Hz}$, 1H), 5.86 (dd, $J=9.2$, 5.7Hz, 1H), 5.05 (t, $J=9.6\text{Hz}$, 1H), 4.60 (dd, $J=10.1$, 5.7Hz, 1H), 2.59 (s,

[0686] 3H)。

[0687] 以下化合物是通过与针对化合物196所述的方法类似的方法来制备:

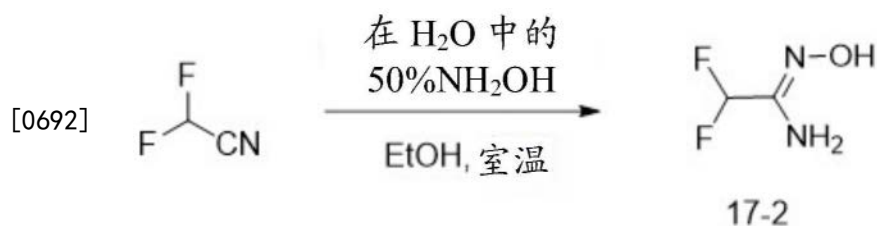
[0688]

化合物编号	LRMS (ES) m/z
187	M+H=338
188	M+H=338
196	M+H=374

[0689] 实施例17

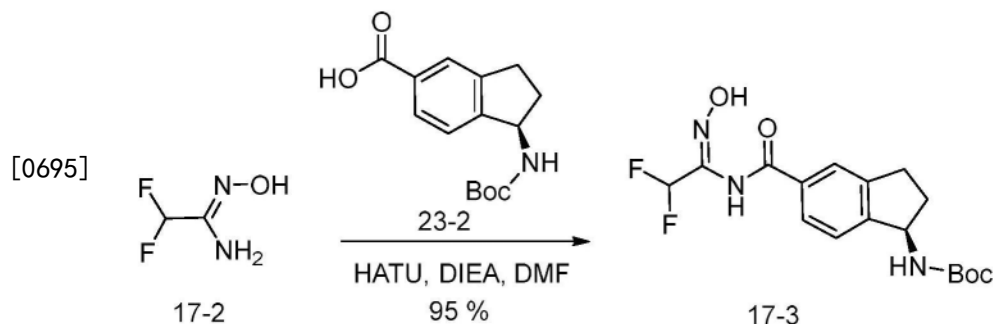
[0690] 化合物217的合成

[0691] 1.中间体17-2的合成:



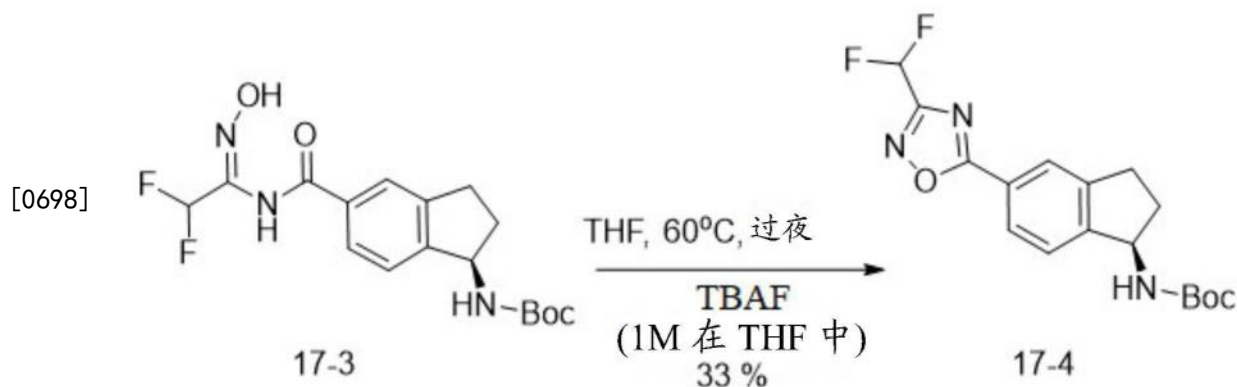
[0693] 向冷却至 -10°C 的 2,2-二氟乙腈 (25g, 325mmol, 1.00 当量) 于乙醇 (100mL) 中的溶液添加 NH_2OH (23g, 349mmol, 1.1 当量, 50 重量% 于水中)。将混合物在室温下搅拌过夜, 在减压下浓缩, 且与 THF 一起共沸两次, 得到 37g 呈绿色液体的 (Z)-2,2-二氟-N'-羟基乙脒。

[0694] 2. 中间体 17-3 的合成:



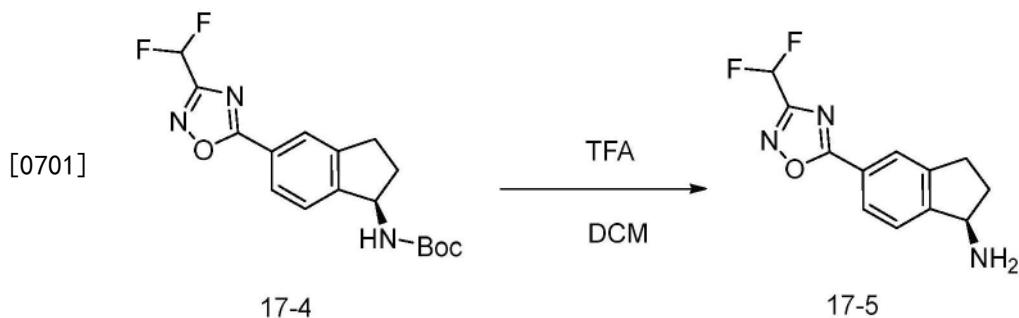
[0696] 向 (1R)-1-[[(叔丁氧基) 羰基]氨基]-2,3-二氢-1H-茚-5-甲酸 (2.0g, 7.2mmol, 1.0 当量) 于 DMF (20mL) 中的溶液添加 DIEA (2.8g, 21.7mmol, 3.0 当量)、HATU (4.11g, 10.8mmol, 1.50 当量) 及 (Z)-2,2-二氟-N'-羟基乙脒 (2.38g, 21.6mmol, 3.0 当量)。将混合物搅拌 2h 且倾倒入饱和 NH_4Cl 溶液 (200mL) 中。将所得溶液用 DCM (200mL) 萃取两次。将合并的有机层在减压下浓缩且通过硅胶色谱 (EA/PE, 3/2) 进行纯化, 得到 2.52g (95%) 呈棕色固体的 N-[(1R)-5-[[(1Z)-2,2-二氟-1-(羟基亚氨基) 乙基]氨基甲酰基]-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氨基甲酸叔丁基酯。

[0697] 3. 中间体 17-4 的合成:



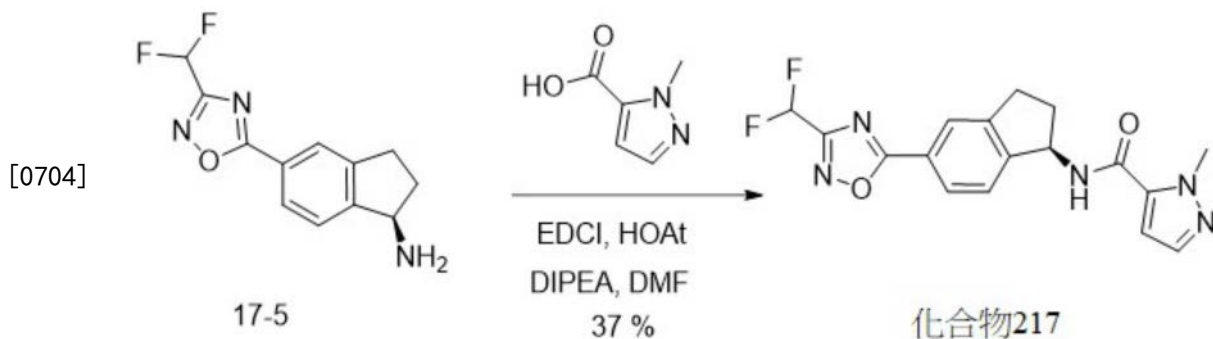
[0699] 向 N-[(1R)-5-[[(1Z)-2,2-二氟-1-(羟基亚氨基) 乙基]氨基甲酰基]-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氨基甲酸叔丁基酯 (1.53g, 4.1mmol, 1.0 当量) 于 THF (70mL) 中的溶液添加 TBAF (1M 于 THF 中, 8.3mL, 2.0 当量)。将混合物在 60°C 下搅拌过夜, 冷却至室温, 在减压下浓缩且通过硅胶色谱 (EA/PE, 1/3) 进行纯化, 得到 490mg (33%) 呈浅橙色固体的 N-[(1R)-5-[3-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氨基甲酸叔丁基酯。

[0700] 4. 中间体 17-5 的合成:



[0702] 向N-[(1R)-5-[3-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氨基甲酸叔丁基酯(490mg, 1.4mmol, 1.0当量)于DCM(5mL)中的溶液添加TFA(1mL)。将混合物搅拌1h,在减压下浓缩且再溶解于THF及水中。利用NaOH(2N)将溶液的pH调整至12且用EA萃取四次。使合并的有机层经无水Na₂SO₄干燥且在真空下浓缩,得到500mg呈绿色油状物的(1R)-5-[3-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-胺。

[0703] 5.化合物217的合成



[0705] 向1-甲基-1H-吡唑-5-甲酸(30mg, 0.24mmol, 1.0当量)于DMF(4mL)中的溶液添加DIEA(62mg, 0.48mmol, 2.00当量)、EDCI(138mg, 0.72mmol, 3.00当量)及HOAt(98mg, 0.72mmol, 3.00当量)。将混合物搅拌5min且添加(1R)-5-[3-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-胺(60mg, 0.24mmol, 1.0当量)。将混合物搅拌1h,过滤以去除固体沉淀物,且通过制备型HPLC利用以下条件进行纯化:(2号-分析型HPLC-SHIMADZU(HPLC-10)):柱,XBridge Shield RP18 OBD柱,5 μ m,19*150mm;移动相,水(0.05% NH₃H₂O)及ACN(在8min内35.0% ACN直至55.0% ACN);检测器,UV 220nm。此纯化得到31.4mg(37%)呈白色固体的(R)-N-(5-[3-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺(化合物217)。LRMS(ES) m/z 360 (M+H)⁺。¹H-NMR:(CD₃OD, 300MHz, δ ppm): δ 8.10-8.07(2H, m), 7.56-7.48(2H, m), 7.25-6.90(1H, t, J=52.2), 6.84(1H, s), 5.72-5.67(1H, t, J=8.1), 4.19(3H, s), 3.25-3.10(1H, m), 3.07-2.99(1H, m), 2.75-2.59(1H, m), 2.21-2.02(1H, m)。

[0706] 以下化合物是通过与针对化合物217所述的方法类似的方法来制备:

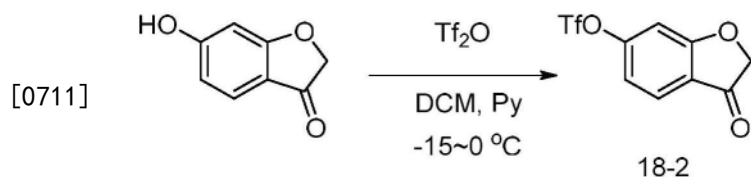
[0707]

化合物编号	LRMS(ES) m/z
213	M+H=374
215	M+H=361
216	M+H=362

[0708] 实施例18

[0709] 化合物222的合成

[0710] 1. 中间体18-2的合成:



[0712] 向6-羟基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-酮(100g, 666.7mmol, 1.0当量)于DCM(2.5L)中的溶液添加吡啶(158g, 2.0mol, 3.0当量)。将混合物冷却至-10℃, 且经2h的时段逐滴添加三氟甲烷磺酸(三氟甲烷)磺酰基酯(300g, 1.1mol, 1.6当量)于DCM(0.5L)中的溶液。接着将混合物在0℃至4℃下搅拌3h, 用水(1L)淬灭, 且用二氯甲烷(300mL)萃取三次。将合并的有机层用柠檬酸(1N, 500mL)洗涤两次, 用饱和碳酸氢钠(500mL)及盐水(500mL)洗涤, 经无水硫酸钠干燥且在减压下浓缩, 获得194.5g呈黑色固体的三氟甲烷磺酸3-氧代-2,3-二氢-1-苯并呋喃-6-基酯。该黑色固体不经进一步纯化即用于下一步骤。LRMS (ES) m/z 285 (M+H)。

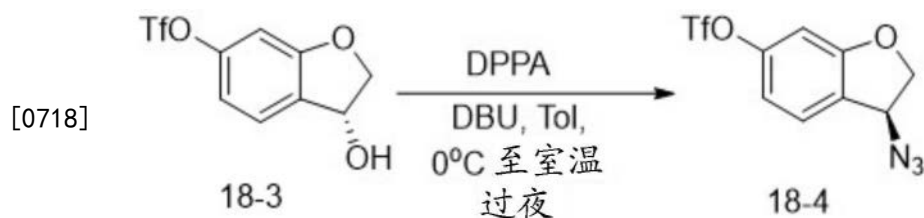
[0713] 2. 中间体18-3的合成:

[0714] (S,S)-N-(对甲苯磺酰基)-



[0716] 向于RB烧瓶中的冷却至0℃的甲酸(107.3g, 2.3mol, 3.5当量)逐滴添加TEA(76g, 751.1mmol, 2.3当量)且搅拌30min的时段。向此混合物添加三氟甲烷磺酸3-氧代-2,3-二氢-1-苯并呋喃-6-基酯(194.5g, 666.7mmol, 1.0当量)于DCM(4L)中的溶液及(S,S)-N-(对甲苯磺酰基)-1,2-二苯基乙烷二胺(氯)(对异丙甲苯)钌(II)(6.45g, 10.1mmol, 0.015当量)。将混合物搅拌过夜且添加额外量的(S,S)-N-(对甲苯磺酰基)-1,2-二苯基乙烷二胺(氯)(对异丙甲苯)钌(II)(2g, 3.2mmol, 0.05当量)。将混合物再搅拌1天, 倾倒至水中, 搅拌30min, 且过滤以去除固体副产物。将水层用DCM(1L)萃取两次。将合并的有机层用盐水(1L)洗涤, 经无水硫酸钠干燥且在减压下浓缩, 获得208g呈深棕色油状物的(3R)-三氟甲烷磺酸3-羟基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-6-基酯。该深棕色油状物不经进一步纯化即用于下一步骤中。LRMS (ES) m/z 267 (M+H)。

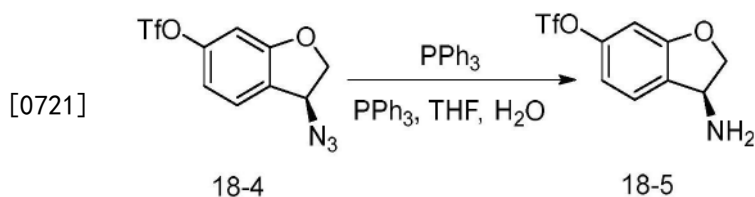
[0717] 3. 中间体18-4的合成:



[0719] 经50min的时段向冷却至0℃的(3R)-三氟甲烷磺酸3-羟基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-6-基酯(208g, 665.5mmol, 1.0当量)于甲苯(2.5L)中的溶液逐滴添加DPPA(228.8g, 831.9mmol, 1.25当量)及DBU(151.7g, 998.249mmol, 1.50当量)。将混合物搅拌过夜, 倾倒至

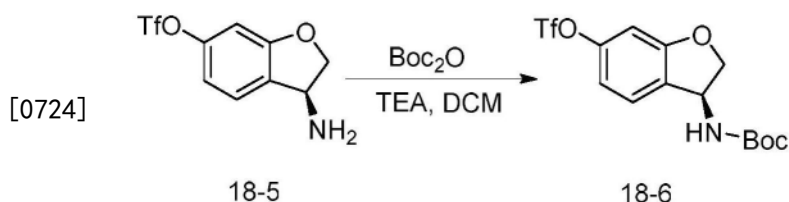
EA (2L) 及水 (1L) 中, 搅拌 30min 且用 EA (500mL) 萃取三次。将合并的有机层用盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 在减压下浓缩且通过硅胶色谱 (EA/PE, 5/95) 进行纯化, 获得 162g 呈黄色油状物的 (3S) - 三氟甲烷磺酸 3-叠氮基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-6-基酯。

[0720] 4. 中间体 18-5 的合成:



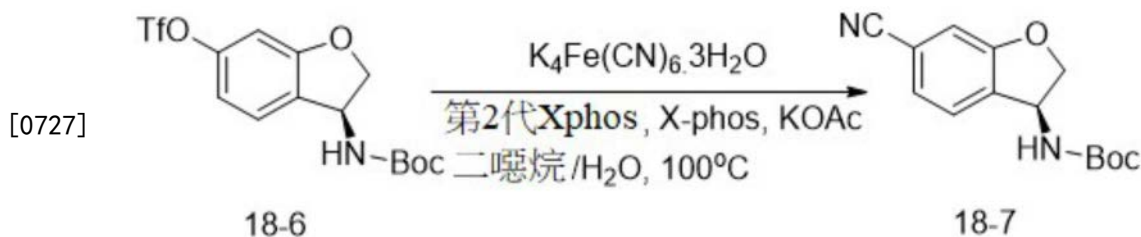
[0722] 向 (3S) - 三氟甲烷磺酸 3-叠氮基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-6-基酯 (162.4g, 525.2mmol, 1.0 当量) 于 THF (1.5L) 中的溶液缓慢添加 PPh₃ (165.2g, 629.9mmol, 1.2 当量)。将混合物搅拌 30min, 倾倒入水 (300mL) 中, 加热至 50℃ 持续 4h, 用 EA (800mL) 稀释, 用水 (300mL) 洗涤三次, 经无水硫酸钠干燥且在减压下浓缩, 获得 338.5g 呈深红色油状物的 (3S) - 三氟甲烷磺酸 3-氨基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-6-基酯, 其不经进一步纯化即用于下一步骤。LRMS (ES) m/z 267 (M+H-17)。

[0723] 5. 中间体 18-6 的合成:



[0725] 向冷却至 0℃ 的 (3S) - 三氟甲烷磺酸 3-氨基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-6-基酯 (338g, 来自先前步骤的深红色油状物, 0.52mol, 1.0 当量) 于 DCM (3L) 中的溶液逐滴添加 TEA (158g, 1.6mol, 3.0 当量) 及于 DCM (500mL) 中的 Boc₂O (228g, 1.0mol, 2.0 当量) 的溶液。将混合物在室温下搅拌过夜, 用水 (2L) 洗涤两次, 经无水硫酸钠干燥, 在减压下浓缩且通过硅胶色谱 (DCM/PE, 4/6) 进行纯化, 获得 101.2g 呈白色固体的 N-[(3S)-6-[(三氟甲烷)磺酰基氧基]-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-基]氨基甲酸叔丁基酯。LRMS (ES) m/z 328 (M+H-56)。

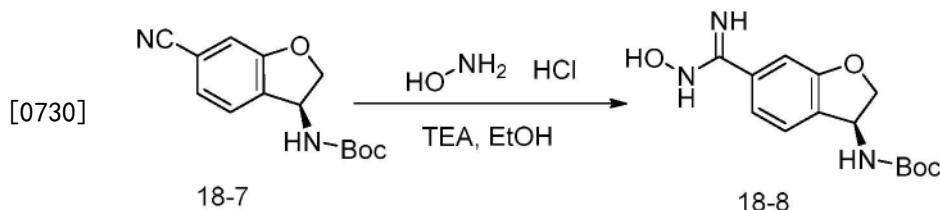
[0726] 6. 中间体 18-7 的合成:



[0728] 在氮气下向 N-[(3S)-6-[(三氟甲烷)磺酰基氧基]-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-基]氨基甲酸叔丁基酯 (62.3g, 162.5mmol, 1.0 当量) 于二噁烷 (620mL) 中的溶液添加 K₄Fe(CN)₆·3H₂O (34.3g, 81.3mmol, 0.5 当量)、第 2 代 XPhos 前催化剂 (1.9g, 2.4mmol, 0.015 当量)、X-Phos (1.2g, 2.4mmol, 0.015 当量)、KOAc (31.9g, 325.0mmol, 2.0 当量) 及水 (620mL)。将混合物在 100℃ 下搅拌 4h, 冷却至室温, 且与其他批次合并 (总计 100g 三氟甲磺酸酯起始材料)。将所得溶液倾倒入 EA (1L) 及盐水 (500mL) 中, 且通过过滤去除固体。将水层用乙酸乙酯 (600mL) 萃取三次。将合并的有机层用盐水 (600mL) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 在减压下浓缩

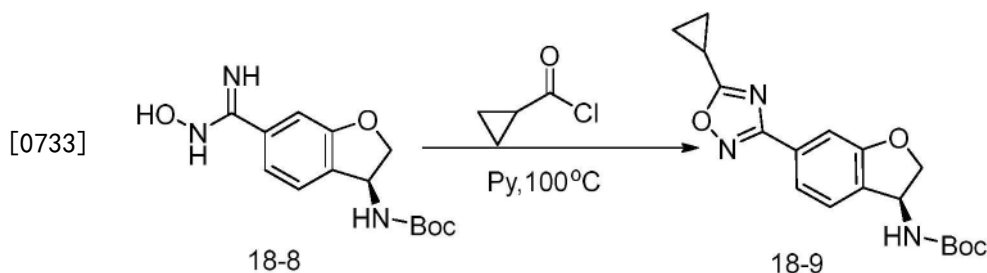
且通过硅胶色谱(EA/PE, 15/85)进行纯化, 获得中间产物。利用EtOH及水的混合物(3/2)纯化中间产物, 在过滤及干燥之后获得45g(经6个步骤, 23%)呈白色固体的N-[(3S)-6-氰基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-基]氨基甲酸叔丁基酯。LRMS(ES) m/z 261 (M+H)。手性_SFC: 98.6% ee., CHIRALPAK AD-H(4.6*100mm, 5 μ m)。

[0729] 7. 中间体18-8的合成:



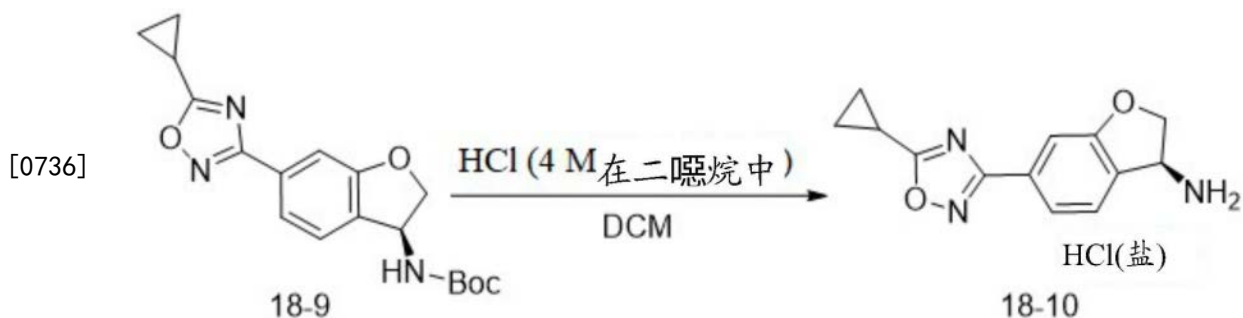
[0731] 向N-[(3S)-6-氰基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-基]氨基甲酸叔丁基酯(11g, 42.3mmol, 1.0当量)于乙醇(240mL)中的溶液添加羟胺盐酸盐(5.8g, 84.0mmol, 2.0当量)及TEA(10.7g, 105.7mmol, 2.5当量)。将混合物在55℃下搅拌4h, 冷却至室温, 与先前批次(300mg, 1.2mmol 脒起始材料)合并并且在减压下浓缩。将混合物溶解于EA(500mL)中, 用水(200mL)及盐水(200mL)洗涤两次, 经无水硫酸钠干燥且在减压下浓缩, 获得12.8g呈白色固体的N-[(3S)-6-(N-羟基甲脒基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-基]氨基甲酸叔丁基酯。该白色固体产物不经进一步纯化即直接用于下一步骤。LRMS(ES) m/z 294 (M+H)。

[0732] 8. 中间体18-9的合成:



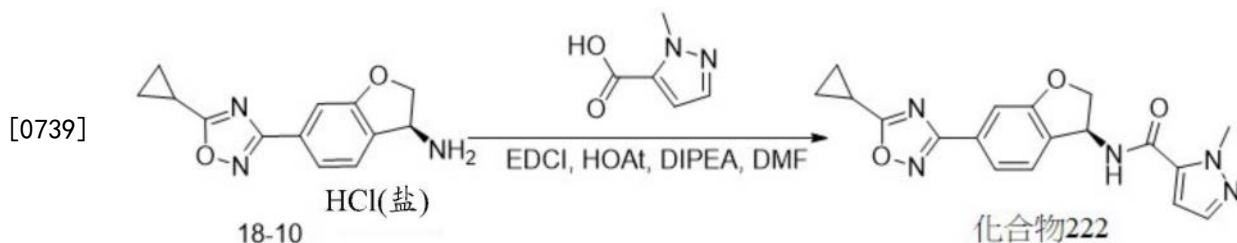
[0734] 向N-[(3S)-6-(N-羟基甲脒基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-基]氨基甲酸叔丁基酯(16g, 54.6mmol, 1.0当量)于吡啶(200mL)中的溶液添加环丙烷甲酰氯(6.3g, 59.8mmol, 1.1当量)。将混合物在100℃下搅拌2h, 冷却至室温, 在减压下浓缩, 溶解于EA(500mL)中, 且倾倒入饱和NH₄Cl溶液(500mL)中。将水层用EA(500mL)萃取四次且将合并的有机层用NH₄Cl溶液(500mL)洗涤四次, 经无水硫酸钠干燥, 在减压下浓缩且通过硅胶色谱(EA/PE, 1/3)进行纯化, 获得17g(91%)呈浅黄色固体的N-[(3S)-6-(5-环丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-基]氨基甲酸叔丁基酯。LRMS(ES) m/z 288 (M+H-56)。

[0735] 9. 中间体18-10的合成:



[0737] 向N-[(3S)-6-(5-环丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-基]氨基甲酸叔丁基酯(17g, 49.5mmol, 1.0当量)于DCM(500mL)中的溶液添加盐酸(4M于二噁烷中, 125mL, 10.0当量)。将混合物在室温下搅拌过夜且用EA及PE的混合物(1.1L, 1/10)稀释。收集固体且干燥, 获得13.5g (97%) 呈白色固体的(3S)-6-(5-环丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-胺盐酸盐。LRMS (ES) m/z 227 (M+H-17)。

[0738] 10. 化合物222的合成:



[0740] 向1-甲基-1H-吡唑-5-甲酸(8.2g, 64.9mmol, 1.3当量)于DMF(200mL)中的溶液添加(3S)-6-(5-环丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-胺盐酸盐(14g, 50.1mmol, 1.0当量)、HOAt(10.9g, 79.9mmol, 1.6当量)、EDCI(15.4g, 80.1mmol, 1.6当量)及DIEA(32.3g, 249.5mmol, 5.0当量)。将混合物在室温下搅拌过夜且倾倒入DCM(200mL)及水(200mL)中。将水层用DCM(200mL)萃取五次。将合并的有机层用饱和 NH_4Cl 溶液(200mL)洗涤六次, 经无水硫酸钠干燥, 在减压下浓缩且与ACN一起研磨, 获得12.2g (69%) 呈白色固体的(S)-N-((6-(5-环丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲酰胺(化合物222)。LRMS (ES) m/z 352 (M+H)。 $^1\text{H-NMR}$: (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm) δ 9.12 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.56 (dd, $J=7.8, 1.4\text{Hz}$, 1H), 7.51 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.46 (d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 7.38 (d, $J=1.3\text{Hz}$, 1H), 6.92 (d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 5.82 (td, $J=8.3, 5.1\text{Hz}$, 1H), 4.85 (t, $J=9.4\text{Hz}$, 1H), 4.46 (dd, $J=9.7, 5.2\text{Hz}$, 1H), 4.10 (s, 3H), 2.41 (tt, $J=8.2, 4.8\text{Hz}$, 1H), 1.35-1.25 (m, 2H), 1.25-1.15 (m, 2H)。

[0741] 以下化合物是通过与针对化合物222所述的方法类似的方法来制备:

化合物编号	LRMS (ES) m/z	化合物编号	LRMS (ES) m/z
155	M+H=340	239	M-H=338
156	M+H=340	262	M-H=329
157	M+H=340	265	M+H=329
158	M+H=340	266	M+H=343
159	M+H=341	267	M+H=330

[0742]

[0743]

化合物编号	LRMS (ES) m/z	化合物编号	LRMS (ES) m/z
160	M+H=341	268	M+H=344
161	M+H=341	269	M+H=343
162	M+H=340	270	M+H=343
163	M+H=340	271	M+H=331
166	M+H=327	339	M+H=341
167	M+H=327	340	M+H=341
190	M+H=376	346	M+H=327
191	M+H=376	347	M+H=327
192	M+H=377	402	M+H=323
193	M+H=377	403	M+H=323
197	M-H=362	404	M+H=348
198	M-H=362	441	M-H-330.1
199	M-H=326	443	M+H=274.1
200	M-H=326	444	M+H=296.1
205	M+H=363	445	M+H=277.1
206	M+H=363	447	M+H=299.1
207	M+H=376	450	M+Na=282
208	M+H=376	453	M+H=363.1
209	M+H=376	454	M+H=327.1
210	M+H=376	455	M+H=341
211	M-H=324	456	M+H=353.1
212	M-H=324	457	M+H=286
218	M+H=362	458	M+H=300
219	M-H=360	461	M+H=300
220	M+H=352	462	M+H=367
221	M+H=352	463	M+H=353
223	M+H=356	464	M+H=341
224	M+H=356	466	M+H=367

[0744]

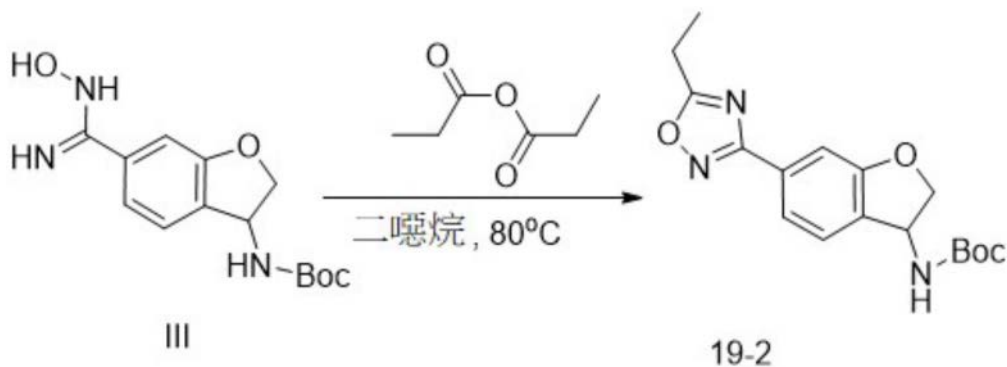
化合物编号	LRMS (ES) m/z	化合物编号	LRMS (ES) m/z
225	M+H=370	701	M+H=388
226	M+H=370	707	M+H=389
227	M+H=370	708	M+H=389
229	M-H=338	709	M+H=389
230	M+H=354	710	M+H=389
231	M+H=354	711	M+H=382
232	M+H=366	712	M+H=382
233	M+H=366	713	M+H=383
234	M-H=352	714	M+H=383
235	M+H=354	717	M+H=352
236	M+H=352	718	M+H=353
237	M+H=352	719	M+H=353

[0745] 实施例19

[0746] 化合物228的合成

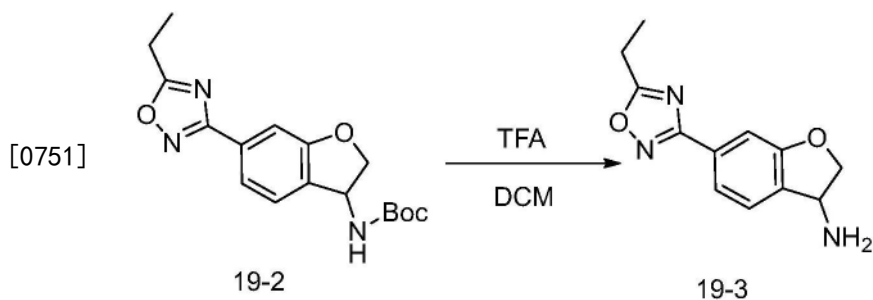
[0747] 1. 中间体19-2的合成:

[0748]



[0749] 向N-[6-(N-羟基甲脒基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-基]氨基甲酸叔丁基酯(3g, 10.2mmol, 1.0当量)于二噁烷(30mL)中的溶液添加丙酸丙酰基酯(2.7g, 20.5mmol, 2.0当量)。将混合物在80℃下搅拌7h,冷却至室温,且倾倒入EA(100mL)及水(100mL)中。用乙酸乙酯(100mL)萃取水层。使合并的有机层经无水硫酸钠干燥,在减压下浓缩且通过硅胶色谱(EA/PE, 1/3)进行纯化,获得1.9g (56%)呈灰白色固体的N-[6-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-基]氨基甲酸叔丁基酯。

[0750] 2. 中间体19-3的合成:



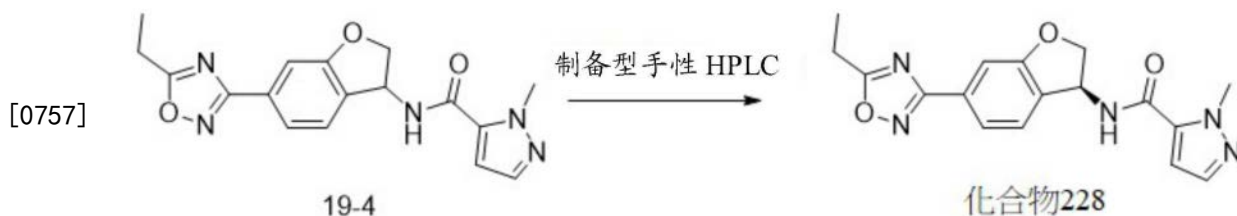
[0752] 向N-[6-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-基]氨基甲酸叔丁基酯(1.9g, 5.7mmol, 1.0当量)于DCM(30mL)中的溶液添加TFA(5mL)。将混合物搅拌1h,在减压下浓缩,且溶解于水(100mL)中。接着利用饱和碳酸氢钠溶液将混合物的pH调整至7且用乙酸乙酯(100mL)萃取两次。使合并的有机层经无水硫酸钠干燥且在减压下浓缩,获得1.3g(98%)呈棕色油状物的6-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-胺。

[0753] 3. 中间体19-4的合成:



[0755] 向6-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-胺(100mg, 0.4mmol, 1.0当量)于DMF(10mL)中的溶液添加1-甲基-1H-吡唑-5-甲酸(54.5mg, 0.4mmol, 1.0当量)、HOAt(176.6mg, 1.0mmol, 3.0当量)、EDCI(249mg, 1.3mmol, 3.0当量)及DIEA(112mg, 0.9mmol, 2.0当量)。将混合物搅拌2h且通过制备型HPLC利用以下条件进行直接纯化:(2号-分析型HPLC-SHIMADZU(HPLC-10)):柱,XBridge Shield RP18 OBD柱,5 μ m,19*150mm;移动相,水(0.05% NH₃H₂O)及ACN(在8min内30.0% ACN直至50.0% ACN);检测器,UV 220nm。此纯化获得90mg(61%)呈白色固体的N-[6-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-基]-1-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺。

[0756] 4. 化合物228的合成:



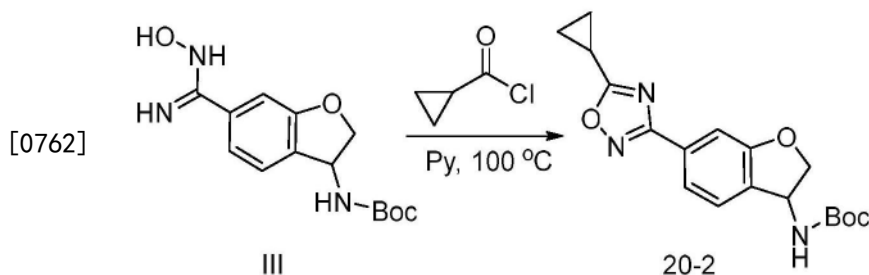
[0758] 通过手性制备型HPLC利用以下条件来纯化N-[6-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-基]-1-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺(80mg, 0.2mmol, 1.0当量):(制备型HPLC-009):柱,CHIRAL ART Cellulose-SB,250*20mm I.D.;移动相,己烷及乙醇(在9min内保持50.0%乙醇);检测器,UV 254/220nm。此纯化得到32.7mg(41%)呈白色固体的(S)-

N-(6-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺(化合物228)。LRMS (ES) m/z 340 (M+H)⁺。¹H-NMR: (300MHz, DMSO-d₆, ppm): δ 9.09 (d, J=7.7Hz, 1H), 7.56 (dd, J=7.7, 1.4Hz, 1H), 7.48 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.39 (dd, J=13.0, 1.7Hz, 2H), 6.87 (d, J=2.1Hz, 1H), 5.78 (td, J=8.2, 5.2Hz, 1H), 4.80 (t, J=9.3Hz, 1H), 4.41 (dd, J=9.8, 5.3Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 2.97 (q, J=7.6Hz, 2H), 1.30 (t, J=7.6Hz, 3H)。

[0759] 实施例20

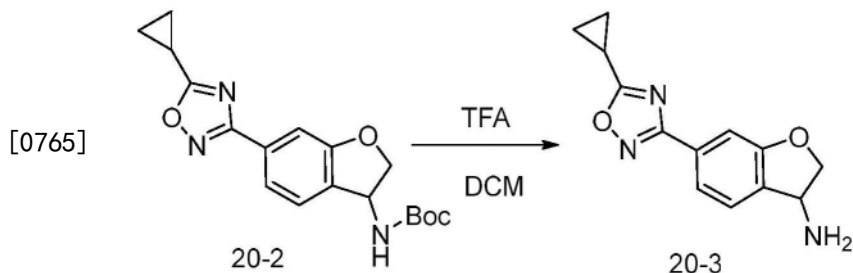
[0760] 化合物236的合成

[0761] 1. 中间体20-2的合成:



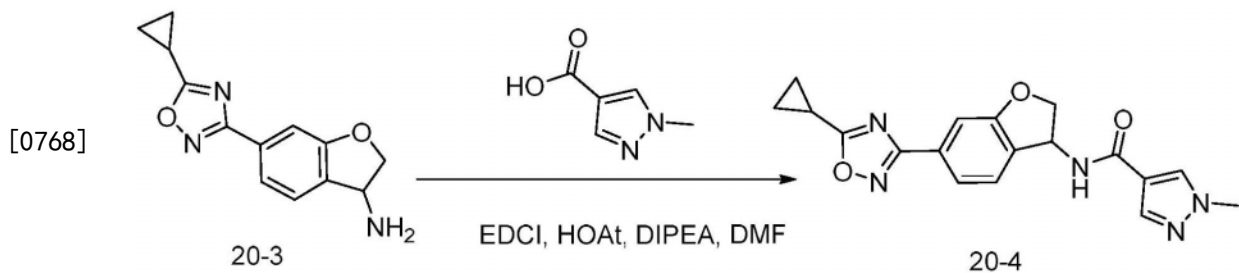
[0763] 在氮气下向N-[6-(N-羟基甲脒基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-基]氨基甲酸叔丁酯(3g, 10.2mmol, 1.0当量)于吡啶(50mL)中的溶液添加环丙烷甲酰氯(1.3g, 12.4mmol, 1.2当量)。将混合物在100℃下搅拌6h, 冷却至室温, 在减压下浓缩且通过硅胶色谱(EA/PE, 1/9)进行纯化, 获得1.47g (42%) 呈白色固体的N-[6-(5-环丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-基]氨基甲酸叔丁酯。

[0764] 2. 中间体20-3的合成:



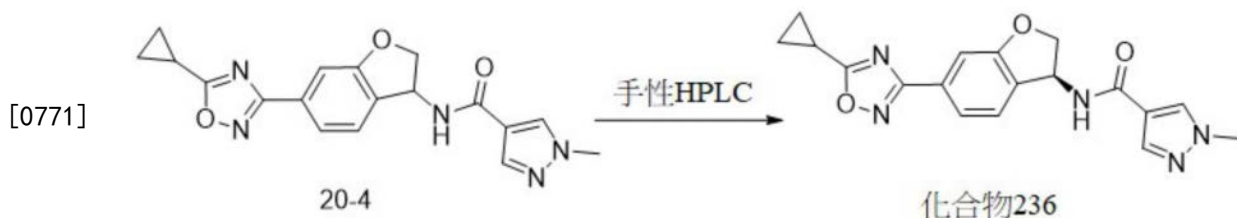
[0766] 向N-[6-(5-环丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-基]氨基甲酸叔丁酯(1.47g, 4.3mmol, 1.0当量)于DCM(25mL)中的溶液添加TFA(5mL)。将混合物在室温下搅拌2h, 且接着冷却至0℃。接着利用饱和NaHCO₃溶液将混合物的pH调整至9且用乙酸乙酯(50mL)萃取五次。使合并的有机层经无水硫酸钠干燥且在减压下浓缩, 获得1g呈灰白色固体的6-(5-环丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-胺。该灰白色固体不经进一步纯化即直接用于下一步骤中。

[0767] 3. 中间体20-4的合成:



[0769] 向1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸(78mg, 0.6mmol, 1.0当量)于DMF(4mL)中的溶液添加HOAt(101mg, 0.7mmol, 1.2当量)、EDCI(142mg, 0.7mmol, 1.2当量)、DIEA(160mg, 1.2mmol, 2.0当量)及6-(5-环丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-胺(150mg, 0.6mmol, 1.0当量)。将混合物在室温下搅拌过夜且通过快速制备型HPLC利用以下条件进行纯化:(CombiFlash-1):柱,C18硅胶;移动相,在15min内H₂O(0.5% NH₄HCO₃)/ACN=90/10增加至H₂O(0.5% NH₄HCO₃)/ACN=70/30;检测器,UV 254nm。此纯化产生120mg呈白色固体的N-[6-(5-环丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-基]-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺。LRMS(ES)m/z 352(M+H)⁺。¹H-NMR:(400MHz, 甲醇-d₄, ppm): δ 8.06(s, 1H), 7.90(d, J=0.9Hz, 1H), 7.60(dd, J=7.8, 1.4Hz, 1H), 7.48(d, J=7.8Hz, 1H), 7.43(d, J=1.4Hz, 1H), 5.83(dd, J=8.6, 4.7Hz, 1H), 4.82(dd, J=9.9, 8.6Hz, 1H), 4.44(dd, J=9.9, 4.8Hz, 1H), 3.90(s, 3H), 2.32(tt, J=8.2, 5.0Hz, 1H), 1.29(dt, J=7.7, 2.6Hz, 2H), 1.25(dt, J=5.1, 3.0Hz, 2H)。

[0770] 4. 化合物236的合成:

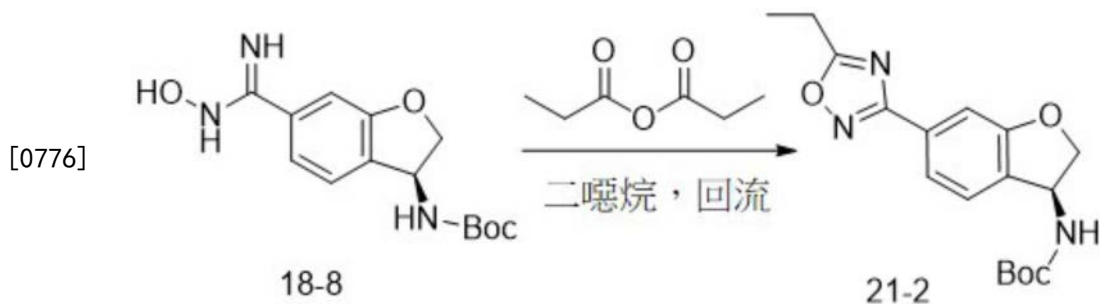


[0772] 通过手性制备型HPLC利用以下条件来纯化N-[6-(5-环丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-基]-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺(90mg, 0.3mmol, 1.0当量):(制备型HPLC-009):柱, Chiralpak IA, 2*25cm, 5 μ m;移动相, 己烷及乙醇(在15min内保持50.0%乙醇);检测器, UV 220/254nm, R_t=1.569min。此产生37.8mg(42%)呈白色固体的(S)-N-[6-(5-环丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基]-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺(化合物236)。LRMS(ES)m/z 352(M+H)⁺。¹H-NMR:(400MHz, 甲醇-d₄, ppm): δ 8.06(s, 1H), 7.90(d, J=0.9Hz, 1H), 7.60(dd, J=7.8, 1.4Hz, 1H), 7.48(d, J=7.8Hz, 1H), 7.43(d, J=1.4Hz, 1H), 5.83(dd, J=8.6, 4.7Hz, 1H), 4.82(dd, J=9.9, 8.6Hz, 1H), 4.44(dd, J=9.9, 4.8Hz, 1H), 3.90(s, 3H), 2.32(tt, J=8.2, 5.0Hz, 1H), 1.29(dt, J=7.7, 2.6Hz, 2H), 1.25(dt, J=5.1, 3.0Hz, 2H)。

[0773] 实施例21

[0774] 化合物238的合成

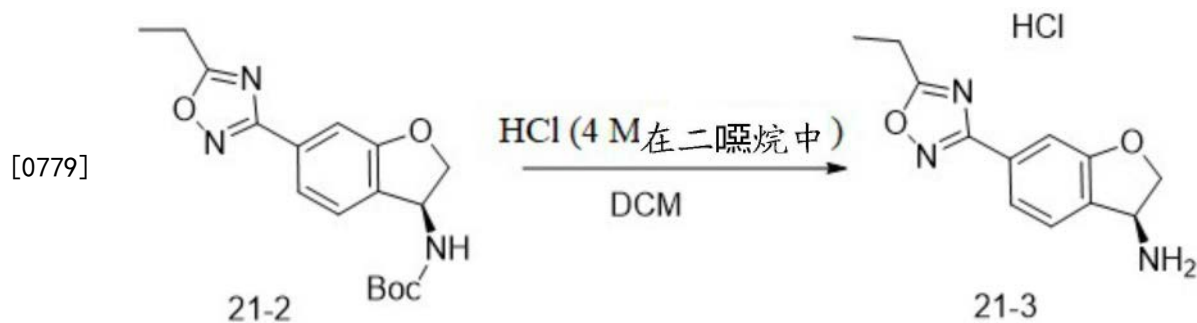
[0775] 1. 中间体21-2的合成:



[0777] 向N-[(3S)-6-(N-羟基甲脒基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-基]氨基甲酸叔丁基酯

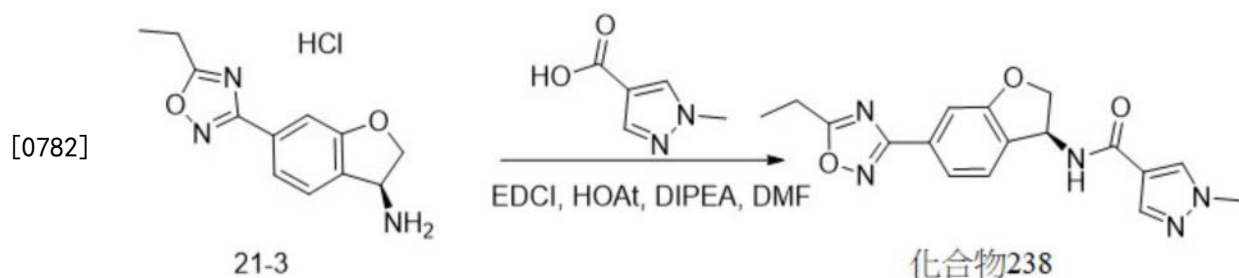
(24.7g, 84.2mmol, 1.0当量)于二噁烷(700mL)中的溶液添加丙酸丙酰基酯(16.4g, 126.0mmol, 1.5当量)。将混合物在60℃下搅拌2h,用EA(500mL)稀释,用水(200mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,在减压下浓缩且通过硅胶色谱(EA/PE, 7/93)进行纯化,获得18.4g (66%)呈白色粉末的N-[(3S)-6-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-基]氨基甲酸叔丁基酯。

[0778] 2. 中间体21-3的合成:



[0780] 向N-[(3S)-6-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-基]氨基甲酸叔丁基酯(16.3g, 49.2mmol, 1.0当量)于DCM(350mL)中的溶液添加盐酸(4M于二噁烷中, 122mL)。将混合物在室温下搅拌过夜且用PE(100mL)稀释。收集固体且干燥,获得13.0g呈灰白色固体的(3S)-6-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-胺盐酸盐。

[0781] 3. 化合物238的合成:

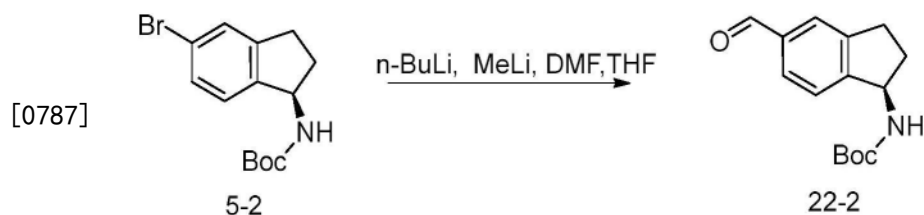


[0783] 向(3S)-6-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-胺盐酸盐(9.0g, 33.6mmol, 1.0当量)于DMF(200mL)中的溶液添加HOAt(5.5g, 40.4mmol, 1.2当量)、DIEA(13.0g, 100.6mmol, 3.0当量)、EDCI(7.7g, 40.2mmol, 1.2当量)及1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸(4.4g, 34.9mmol, 1.04当量)。将混合物在室温下搅拌过夜,用EA(300mL)稀释,用水(200mL)洗涤三次,经无水硫酸钠干燥且在减压下浓缩。将来自以上程序的产物与先前批次(2.4g胺起始材料)合并且利用DCM/PE进行纯化,在过滤及干燥之后获得12.0g呈白色固体的(S)-N-(6-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺(化合物238)。LRMS (ES) m/z 340 (M+H)⁺。¹H-NMR: (400MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 8.71 (d, J = 7.6Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.57 (dd, J = 7.7, 1.4Hz, 1H), 7.47 (d, J = 7.7Hz, 1H), 7.38 (d, J = 1.4Hz, 1H), 5.76 (td, J = 8.3, 5.3Hz, 1H), 4.80 (t, J = 9.3Hz, 1H), 4.39 (dd, J = 9.7, 5.2Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.99 (q, J = 7.5Hz, 2H), 1.32 (t, J = 7.6Hz, 3H)。

[0784] 实施例22

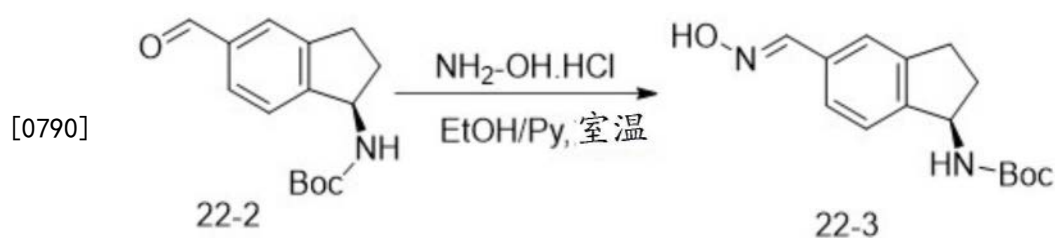
[0785] 化合物253的合成

[0786] 1. 中间体22-2的合成:



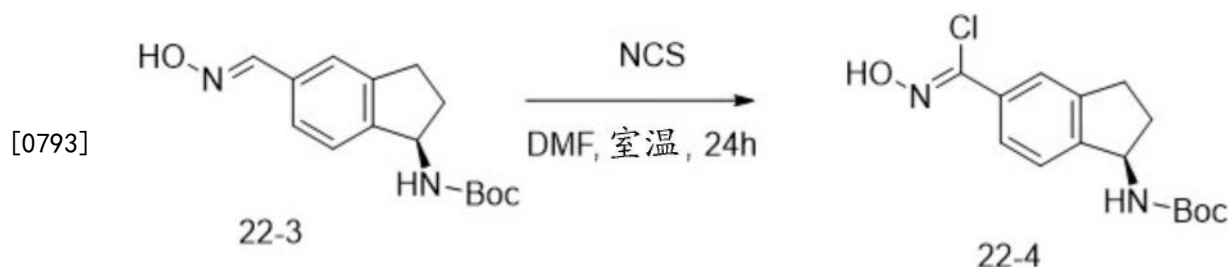
[0788] 在氩气下在-78℃下向冷却至-78℃的N-[(1R)-5-溴-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氨基甲酸叔丁基酯(2g, 6.4mmol, 1.0当量)于THF(30mL)中的溶液逐滴添加MeLi(4.8mL, 1.6M)。将混合物在-78℃下搅拌15min且逐滴添加n-BuLi(5.2mL, 2.5M)。接着将混合物在-78℃下搅拌1h且逐滴添加DMF(1.43g, 19.2mmol, 3.0当量)。将溶液在-78℃下搅拌1h,用饱和NH₄Cl溶液(5mL)淬灭,且在真空下浓缩。通过硅胶色谱(EA/PE, 1/10)来纯化残余物,获得1.5g(90%)呈黄色固体的N-[(1R)-5-甲酰基-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氨基甲酸叔丁基酯。

[0789] 2. 中间体22-3的合成:



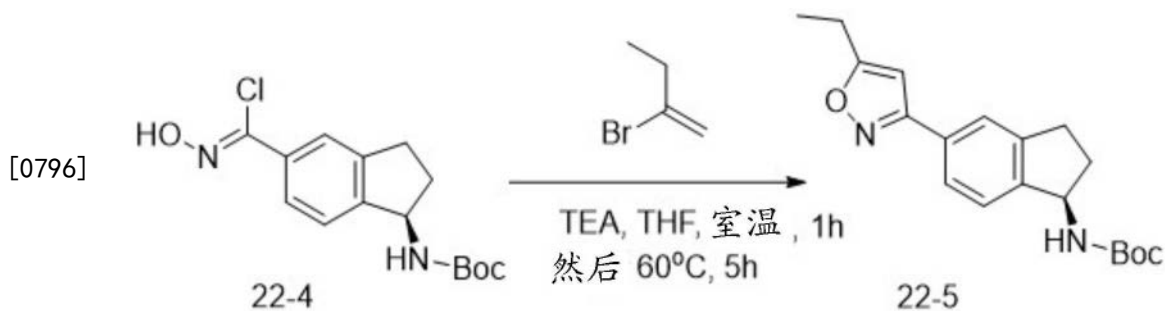
[0791] 向N-[(1R)-5-甲酰基-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氨基甲酸叔丁基酯(1.6g, 6.1mmol, 1.0当量)于乙醇及吡啶的混合物(21mL, 2/1)中的溶液添加NH₂OH·HCl(509mg, 1.2当量)。将混合物在室温下搅拌2h且在减压下浓缩,获得1.7g呈白色固体的N-[(1R)-5-[(1E)-(羟基亚氨基)甲基]-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氨基甲酸叔丁基酯。

[0792] 3. 中间体22-4的合成:



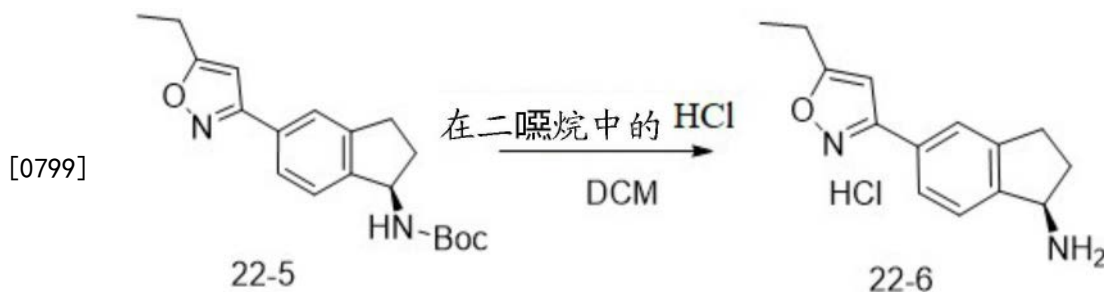
[0794] 向N-[(1R)-5-[(1E)-(羟基亚氨基)甲基]-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氨基甲酸叔丁基酯(1.7g, 6.1mmol, 1.0当量)于DMF(15mL)中的溶液添加NCS(977mg, 7.3mmol, 1.2当量)。将混合物在室温下搅拌过夜,用EA(50mL)稀释,用饱和NH₄Cl溶液(50mL)洗涤两次,经无水硫酸钠干燥且在真空下浓缩,获得1.8g(95%)呈棕色油状物的N-[(1R)-5-[(1Z)-氯(羟基亚氨基)甲基]-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氨基甲酸叔丁基酯。

[0795] 4. 中间体22-5的合成:



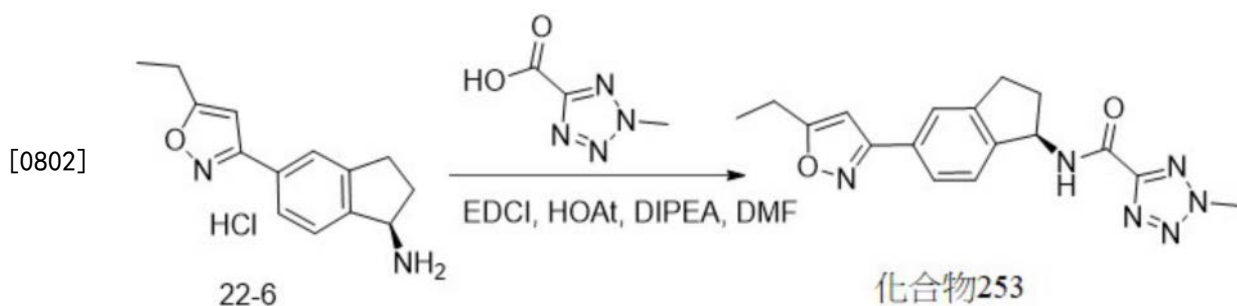
[0797] 向2-溴丁-1-烯(2g, 14.8mmol, 1.0当量)于THF(30mL)中的溶液添加N-[(1R)-5-[(1Z)-氯(羟基亚氨基)甲基]-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氨基甲酸叔丁基酯(955mg, 3.1mmol, 1.1当量)及TEA(1.3g, 12.9mmol, 2.1当量)。将混合物在室温下搅拌1h, 加热至60°C持续5h, 冷却至室温, 用EA(200mL)稀释, 用饱和NH₄Cl溶液(100mL)洗涤两次, 经无水硫酸钠干燥, 在减压下浓缩且通过硅胶色谱(EA/PE, 1/10)进行纯化, 获得1.1g(23%)呈黄色固体的N-[(1R)-5-(5-乙基-1,2-噁唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氨基甲酸叔丁基酯。

[0798] 5. 中间体22-6的合成:



[0800] 向N-[(1R)-5-(5-乙基-1,2-噁唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氨基甲酸叔丁基酯(1.08g, 3.3mmol, 1.0当量)于DCM(15mL)中的溶液添加盐酸(4M于二噁烷中, 15mL, 18.2当量)。将混合物在室温下搅拌2h且在减压下浓缩, 获得870mg呈灰白色固体的(1R)-5-(5-乙基-1,2-噁唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-胺盐酸盐。

[0801] 6. 化合物253的合成:



[0803] 向(1R)-5-(5-乙基-1,2-噁唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-胺盐酸盐(625mg, 2.4mmol, 1.0当量)于DMF(20mL)中的溶液添加2-甲基-2H-1,2,3,4-四唑-5-甲酸(606mg, 4.7mmol, 2.0当量)、EDCI(909mg, 4.7mmol, 2.0当量)、HOAt(643mg, 4.7mmol, 2.0当量)及DIEA(1.53g, 11.9mmol, 5.0当量)。将混合物在室温下搅拌2h, 加热至60°C持续2h, 冷却至室温, 且倾倒至EA(100mL)及水(100mL)中。将水层用乙酸乙酯(100mL)萃取两次。将合并的有机层用饱和NH₄Cl溶液(50mL)洗涤两次, 经无水硫酸钠干燥, 在减压下浓缩, 且通过快速制

备型HPLC利用以下条件进行纯化：(IntelFlash-1)：柱，C18硅胶；移动相，在10min内ACN/H₂O=1:3增加至ACN/H₂O=1:2；检测器，UV 254nm。此纯化产生758mg (82%) 呈灰白色固体的(R)-N-(5-(5-乙基异噁唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-2-甲基-2H-四唑-5-甲酰胺(化合物253)。LRMS (ES) m/z 338 (M+H)⁺。¹H-NMR: (300MHz, DMSO-d₆, ppm) δ9.38 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.74-7.59 (m, 2H), 7.29 (d, J=7.9Hz, 1H), 6.79-6.71 (m, 1H), 5.56 (q, J=8.1Hz, 1H), 4.41 (s, 3H), 3.04 (ddd, J=16.0, 8.9, 3.3Hz, 1H), 2.96-2.69 (m, 3H), 2.41 (td, J=8.1, 3.6Hz, 1H), 2.21-2.01 (m, 1H), 1.23 (t, J=7.6Hz, 3H)。

[0804] 以下化合物是通过与针对化合物253所述的方法类似的方法来制备：

化合物编号	LRMS (ES) m/z	化合物编号	LRMS (ES) m/z
137	M+H=334	416	M+H=324
138	M+H=334	417	M+H=338
252	M+H=325	418	M+H=324
413	M+H=337	431	M+H=337
414	M+H=337	432	M+H=323
415	M+H=338		

[0806] 实施例23

[0807] 化合物414的合成



[0809] 向1-甲基-1H-吡唑-5-甲酸(166mg, 1.3mmol, 1.7当量)于DMF (4mL) 中的溶液添加DIEA (566mg, 4.4mmol, 5.8当量)、EDCI (337mg, 1.7mmol, 2.3当量) 及HOAt (238mg, 1.8mmol, 2.3当量)。将混合物在室温下搅拌5min且添加盐酸(1R)-5-(5-乙基-1,2-噁唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-胺(200mg, 0.8mmol, 1.00当量)。接着将混合物在室温下搅拌2h且过滤以去除固体。通过制备型HPLC利用以下条件来纯化滤液：(2号-分析型HPLC-SHIMADZU (HPLC-10))：柱，XBridge Shield RP18 OBD柱，5μm, 19*150mm；移动相，水(10MMOL/L NH₄HCO₃) 及ACN(在8min内38.0% ACN直至52.0% ACN)；检测器，UV 254nm。此纯化得到111.4mg (38%) 呈白色固体的(R)-N-(5-(5-乙基异噁唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺(化合物414)。LRMS (ES) m/z 337 (M+H)⁺。¹H-NMR: (300MHz, CD₃OD, ppm) : δ7.76-7.63 (m, 2H), 7.49-7.34 (m, 2H), 6.81 (d, J=2.1Hz, 1H), 6.57 (d, J=1.0Hz, 1H), 5.64 (t, J=8.0Hz, 1H), 4.17 (d, J=1.1Hz, 3H), 3.13 (m, 1H), 2.98 (m, 1H), 2.91-2.77 (m, 2H), 2.71-2.54

(m, 1H), 2.06 (m, 1H), 1.35 (t, J=7.6Hz, 3H)。

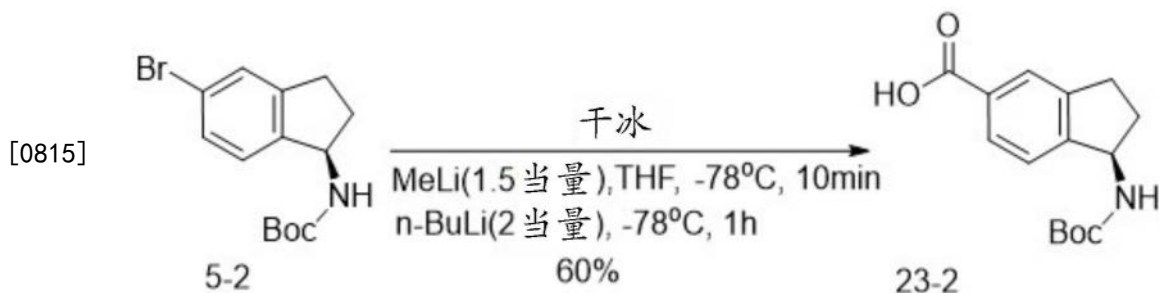
[0810] 以下化合物是通过与针对化合物414所述的方法类似的方法来制备：

化合物编号	LRMS (ES) m/z	化合物编号	LRMS (ES) m/z
137	M+H=334	415	M+H=338
138	M+H=334	416	M+H=324
252	M+H=335	417	M+H=338
253	M+H=339	418	M+H=324
413	M+H=337	432	M+H=323

[0812] 实施例24

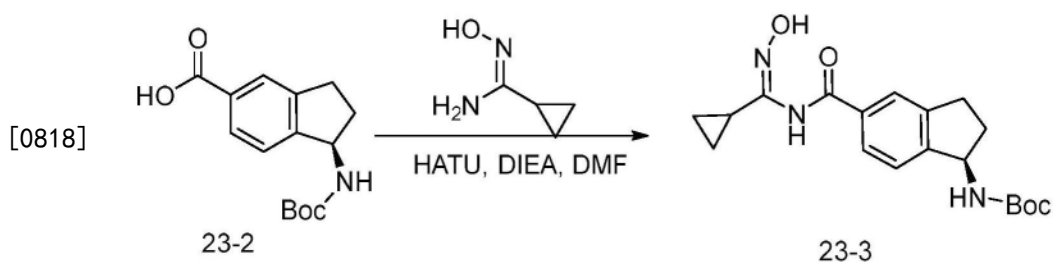
[0813] 化合物261的合成

[0814] 1. 中间体23-2的合成：



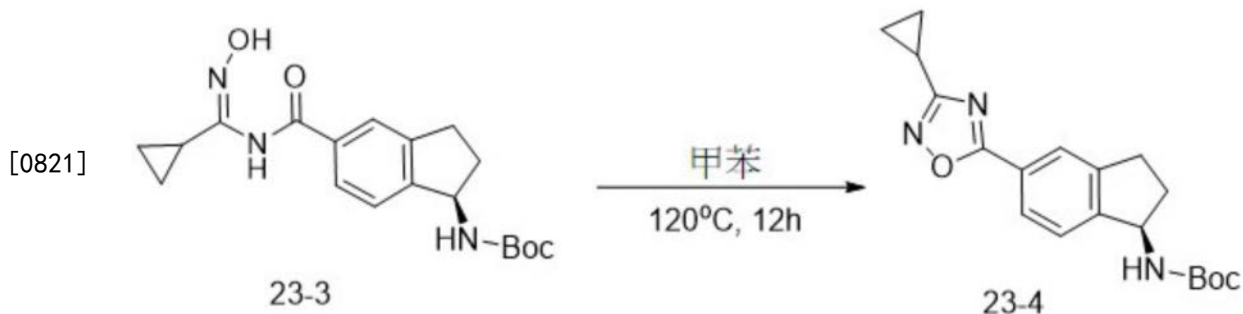
[0816] 向冷却至-78℃的N-[(1R)-5-溴-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氨基甲酸叔丁基酯(10g, 32.2mmol, 1.0当量)于THF(300mL)中的溶液逐滴添加MeLi(30.1mL, 1.6M, 1.5当量)。将混合物在-78℃下搅拌10min, 且在-78℃下逐滴添加n-BuLi(25.7mL, 2.5M, 2.0当量)。将混合物在-78℃下再搅拌1小时且添加干冰(30g)。接着将混合物在-78℃下搅拌30min, 且通过在-78℃下缓慢添加饱和NH₄Cl溶液(30mL)淬灭。使所得溶液升温至室温且用EA(400mL)萃取两次。将合并的有机层在减压下浓缩且与EA、PE及乙醚的混合物(1/20/10)一起研磨, 得到6.2g(70%)呈白色固体的(1R)-1-[[叔丁氧基羰基]氨基]-2,3-二氢-1H-茚-5-甲酸。

[0817] 2. 中间体23-3的合成：



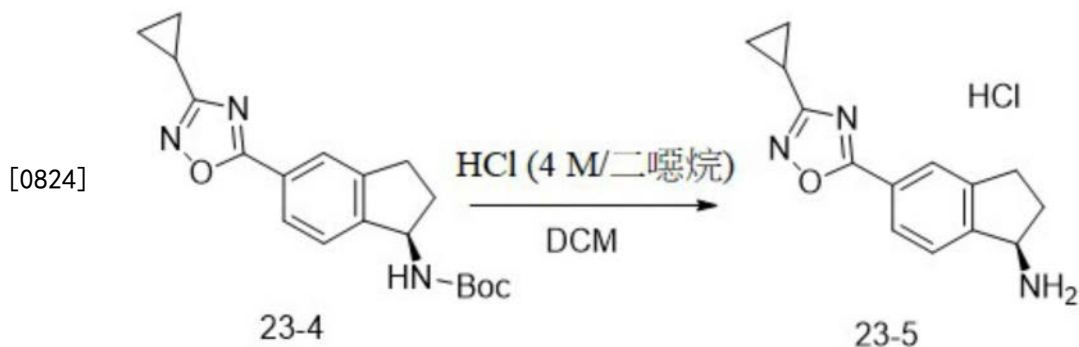
[0819] 向(1R)-1-[[叔丁氧基羰基]氨基]-2,3-二氢-1H-茚-5-甲酸(1.5g, 5.4mmol, 1.0当量)于DMF(20mL)中的溶液添加DIEA(2.1g, 16.3mmol, 3.0当量)及HATU(3.1g, 8.2mmol, 1.5当量)。将混合物搅拌5min, 且添加(Z)-N-羟基环丙-1-甲脒(542mg, 5.4mmol, 1.0当量)。接着将混合物搅拌2h, 用DCM(200mL)稀释, 用饱和NH₄Cl溶液(200mL)洗涤三次, 在减压下浓缩且通过硅胶色谱(EA/PE, 14/86)进行纯化, 获得800mg(41%)呈灰白色固体的N-[(1R)-5-[[[(1Z)-环丙基(羟基亚氨基)甲基]氨基甲酰基]-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氨基甲酸叔丁基酯。

[0820] 3. 中间体23-4的合成:



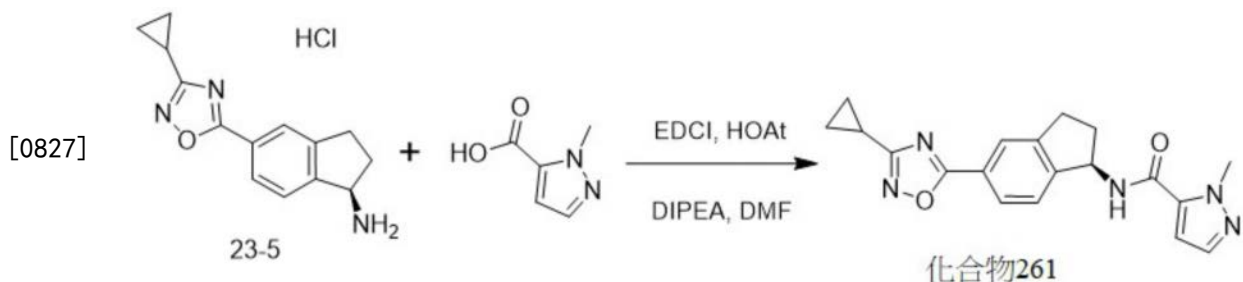
[0822] 将N-[(1R)-5-[(1Z)-环丙基(羟基亚氨基)甲基]氨基甲酸叔丁基酯]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氨基甲酸叔丁基酯(680mg, 1.9mmol, 1.0当量)于甲苯(10mL)中的溶液加热至100°C过夜, 冷却至室温, 在减压下浓缩且通过硅胶色谱(EA/PE, 1/9)进行纯化, 获得540mg (84%) 呈浅黄色固体的N-[(1R)-5-(3-环丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氨基甲酸叔丁基酯。

[0823] 4. 中间体23-5的合成:



[0825] 向N-[(1R)-5-(3-环丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氨基甲酸叔丁基酯(490mg, 1.4mmol, 1.0当量)于DCM(5mL)中的溶液添加盐酸(4M于二噁烷中, 10mL)。将混合物搅拌过夜且浓缩, 得到660mg呈浅黄色固体的(1R)-5-(3-环丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-胺盐酸盐。

[0826] 5. 化合物261的合成:



[0828] 向1-甲基-1H-吡唑-5-甲酸(26mg, 0.2mmol, 1.2当量)于DMF(4mL)中的溶液添加DIEA(80mg, 0.62mmol, 3.50当量)、HOAt(60mg, 0.4mmol, 2.3当量)及EDCI(84mg, 0.4mmol, 2.3当量)。将混合物搅拌5min且添加(1R)-5-(3-环丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-胺盐酸盐(50mg, 0.2mmol, 1.0当量)。接着将混合物搅拌2h且通过快速制备型HPLC利用以下条件进行纯化:(CombiFlash-1):柱,C18硅胶;移动相,ACN/H₂O(0.05%NH₄HCO₃);检测器,UV 254nm。此纯化得到20.8mg (33%) 呈白色固体的(R)-N-(5-(3-环丙基-1,2,4-噁

二唑-5-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺(化合物261)。LRMS (ES) m/z 350 (M+H)。 $^1\text{H-NMR}$: (CD_3OD , 300MHz, ppm): δ 7.99-7.88 (2H, m), 7.49-7.39 (2H, m), 6.79 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 5.63 (1H, t, $J=8.1\text{Hz}$), 4.14 (3H, s), 3.20-2.88 (2H, m), 2.61 (1H, m), 2.08 (2H, m), 1.07 (4H, m)

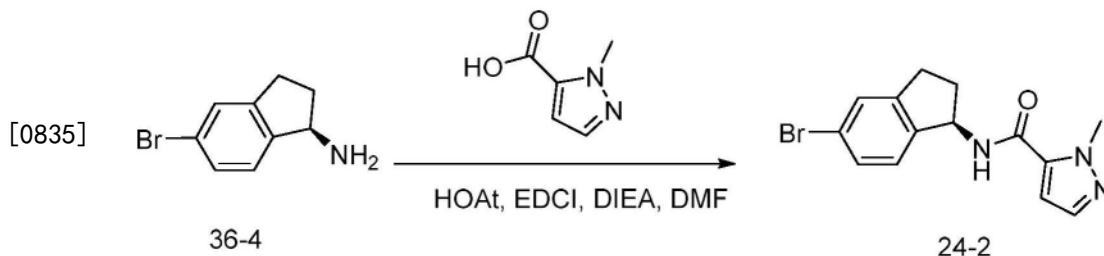
[0829] 以下化合物是通过与针对化合物261所述的方法类似的方法来制备:

[0830]	化合物编号	LRMS (ES)	化合物编号	LRMS (ES)
		m/z		m/z
[0831]	254	M+H=338	275	M+H=328
	255	M+H=352	276	M+H=360
	256	M+H=340	277	M+H=374
	257	M+H=338	311	M+H=329
	258	M+H=350	312	M+H=329
	259	M+H=364	313	M+H=326
	260	M+H=352	314	M+H=326
	263	M+H=324	341	M+H=343
	264	M+H=338	342	M+H=331
	272	M+H=329	343	M+H=340
	273	M+H=327	344	M+H=328
	274	M+H=327		

[0832] 实施例25

[0833] 化合物372的合成

[0834] 1. 中间体24-2的合成:



[0836] 向(1R)-5-溴-2,3-二氢-1H-茛-1-胺盐酸盐(3.0g, 12.1mmol, 1.00当量)于DMF(60mL)中的溶液添加1-甲基-1H-吡唑-5-甲酸(1.65g, 13.1mmol, 1.08当量)、HOAt(2.5g, 18.37mmol, 1.52当量)、EDCI(3.5g, 18.3mmol, 1.51当量)及DIEA(6.3g, 48.8mmol, 4.04当量)。将混合物在室温下搅拌过夜,用EA(200mL)稀释,用水(100mL)及盐水(100mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,在真空下浓缩,且通过硅胶色谱(EA/PE, 19/81)进行纯化,获得固体,将其与PE一起研磨,得到2.67g (69%)呈灰白色固体的N-[(1R)-5-溴-2,3-二氢-1H-茛-1-基]-1-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺。LRMS (ES) m/z 320 (M+H)。LC-MS: (ES, m/z): [M+H] $^{+}$ 320 322

[0837] 2. 化合物372的合成:



[0839] 向N-[(1R)-5-溴-2,3-二氢-1H-茚-1-基]-1-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺(100mg, 0.31mmol, 1.00当量)于二噁烷(5mL)中的溶液添加苯基硼酸(57mg, 0.47mmol, 1.50当量)、Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(26mg, 0.03mmol, 0.10当量)、Cs₂CO₃(204mg, 0.63mmol, 2.00当量)及水(0.5mL)。在80℃下搅拌3h后,用EA(20mL)稀释所得溶液且过滤以去除固体。将有机层分离,用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,在减压下浓缩,且通过制备型TLC(PE/EA, 1/1)进行纯化。通过快速制备型HPLC利用以下条件进一步纯化此产物(67mg): (CombiFlash-1):柱, C18硅胶;移动相,在10min内水(0.5% NH₄HCO₃)/ACN=95/5增加至水(0.5% NH₄HCO₃)/ACN=90/10;检测器, UV 254nm。此产生46.7mg (47%) 呈白色固体的(R)-1-甲基-N-[(5-苯基-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1H-吡唑-5-甲酰胺(化合物372)。LRMS (ES) m/z 318 (M+H)。

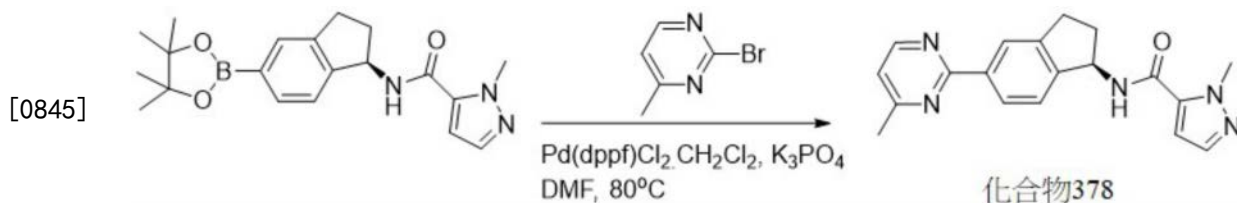
[0840] ¹H-NMR: (400MHz, DMSO-d₆, ppm): δ8.76 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.65-7.57 (m, 2H), 7.53 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.50-7.39 (m, 4H), 7.38-7.26 (m, 2H), 6.91 (d, J=2.1Hz, 1H), 5.54 (q, J=8.1Hz, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.04 (ddd, J=15.9, 8.9, 3.2Hz, 1H), 2.90 (dt, J=16.1, 8.4Hz, 1H), 2.48-2.43 (m, 1H), 1.99 (dq, J=12.5, 8.7Hz, 1H)

[0841] 以下化合物是通过与针对化合物372所述的方法类似的方法来制备:

化合物编号	LRMS (ES)	化合物编号	LRMS (ES)
	m/z		m/z
373	M+H=332	375	M+H=333.1
374	M+H=332	376	M+H=333

[0843] 实施例26

[0844] 化合物378的合成



[0846] 在氮气下向1-甲基-N-[(1R)-5-(四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]-1H-吡唑-5-甲酰胺(100mg, 0.27mmol, 1.00当量)于DMF(4mL)中的溶液添加Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(44mg, 0.05mmol, 0.20当量)、K₃PO₄(116mg, 0.55mmol, 2.00当量)及2-溴-4-甲基嘧啶(94mg, 0.54mmol, 2.00当量)。将混合物在80℃下搅拌2h,冷却至室温,用EA(10mL)稀释,用水(10mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,在减压下浓缩,且通过硅胶色谱(EA/PE, 1/1)进行纯化以获得产物,其通过制备型HPLC利用以下条件进行进一步纯化:(2号-分

析型HPLC-SHIMADZU (HPLC-10)): 柱, XBridge Shield RP18 OBD柱, 5 μ m, 19*150mm; 移动相, 水(10MMOL/L NH_4HCO_3 +0.1% $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$)及ACN(在8min内31.0% ACN直至44.0% ACN); 检测器, UV 220nm。此产生17.6mg (19%) 呈白色固体的(R)-1-甲基-N-(5-(4-甲基嘧啶-2-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1H-吡唑-5-甲酰胺(化合物378)。LRMS (ES) m/z 334(M+H)。 ^1H -NMR: (300MHz, 甲醇- d_4 , ppm): δ 8.65(d, $J=5.1\text{Hz}$, 3H), 8.28(s, 4H), 7.50-7.38(m, 4H), 7.23(s, 1H), 6.83(d, $J=2.1\text{Hz}$, 2H), 5.66(s, 1H), 4.18(s, 7H), 2.59(s, 7H), 0.20(s, 1H)。

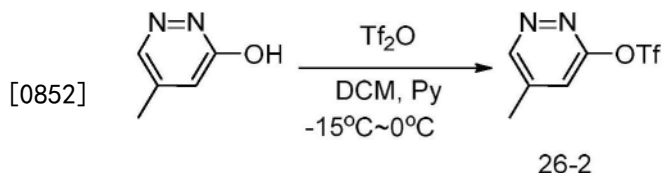
[0847] 以下化合物是通过与针对化合物378所述的方法类似的方法来制备:

化合物编号	LRMS (ES) m/z	化合物编号	LRMS (ES) m/z
[0848] 377	M+H=333	381	M+H=334
379	M+H=334	384	M+H=334
380	M+H=333		

[0849] 实施例27

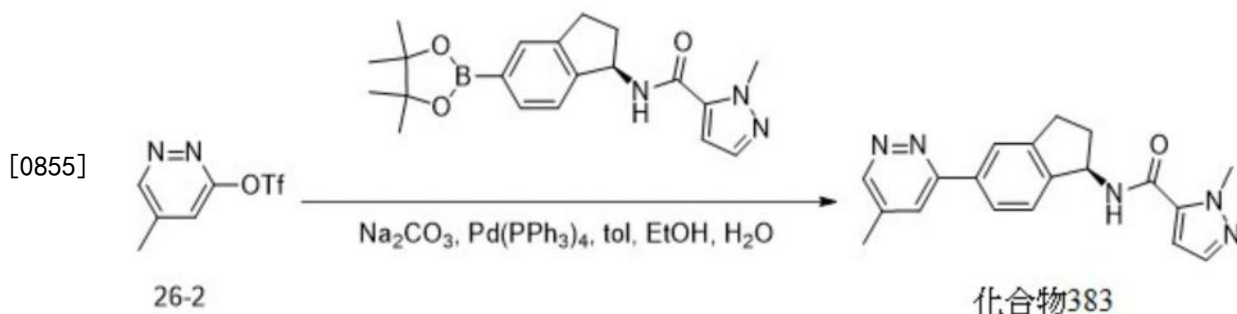
[0850] 化合物383的合成

[0851] 1. 中间体26-2的合成:



[0853] 在-15℃下在搅拌下向冷却至-15℃的5-甲基吡唑-3-醇(500mg, 4.54mmol, 1.00当量)于DCM(10mL)中的溶液逐滴添加吡啶(1.1g, 13.9mmol, 3.06当量)及于DCM(5mL)中的三氟甲烷磺酸(三氟甲烷)磺酰基酯(2.0g, 7.09mmol, 1.56当量)的溶液。在氮气下在-15℃-0℃下搅拌2h后, 用水(20mL)使反应物淬灭。将所得溶液分离且将水层用DCM(20mL)萃取两次。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤, 经无水硫酸镁干燥, 在减压下浓缩且通过硅胶色谱(EA/PE, 16/84)进行纯化, 得到400mg (36%) 呈无色油状物的三氟甲烷磺酸5-甲基吡唑-3-基酯。

[0854] 2. 化合物383的合成:



[0856] 向1-甲基-N-[(1R)-5-(四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]-1H-吡唑-5-甲酰胺(100mg, 0.27mmol, 1.00当量)于甲苯(9mL)中的溶液添加三氟甲烷磺酸5-甲基吡唑-3-基酯(80mg, 0.33mmol, 1.21当量)、乙醇(3mL)、Pd(PPh₃)₄(47mg, 0.04mmol, 0.15当量)及于水(1.5mL)中的碳酸钠(318mg, 3.00mmol, 11.0当量)的溶液。在80℃下搅拌3h后, 用30mL EA稀释所得溶液。将混合物用水(20mL)及盐水(20mL)洗涤, 经无水

硫酸钠干燥,且在真空下浓缩。通过制备型TLC(EA)、之后制备型HPLC,利用以下条件来纯化产物:(2号-分析型HPLC-SHIMADZU(HPLC-10)):柱,XBridge Shield RP18 OBD柱,5 μ m,19*150mm;移动相,水(10mmol/L NH_4HCO_3 +0.1% $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$)及ACN(在8min内25.0% ACN直至38.0% ACN);检测器,UV 220nm。此产生7.9mg (9%)呈白色固体的(R)-1-甲基-N-(5-(5-甲基喹啉-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1H-吡唑-5-甲酰胺(化合物383)。LRMS(ES)m/z 334 (M+H)。 $^1\text{H-NMR}$: (300MHz, 甲醇- d_4 , ppm) δ 9.01 (d, J=1.9Hz, 1H), 8.04-7.99 (m, 1H), 7.99-7.95 (m, 1H), 7.91 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.51-7.42 (m, 2H), 6.83 (d, J=2.1Hz, 1H), 5.68 (t, J=7.8Hz, 1H), 4.18 (s, 3H), 3.18 (ddd, J=15.9, 9.1, 3.5Hz, 1H), 3.01 (dd, J=16.0, 8.3Hz, 1H), 2.65 (dtd, J=12.6, 7.9, 3.5Hz, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.09 (dq, J=12.8, 8.6Hz, 1H)。

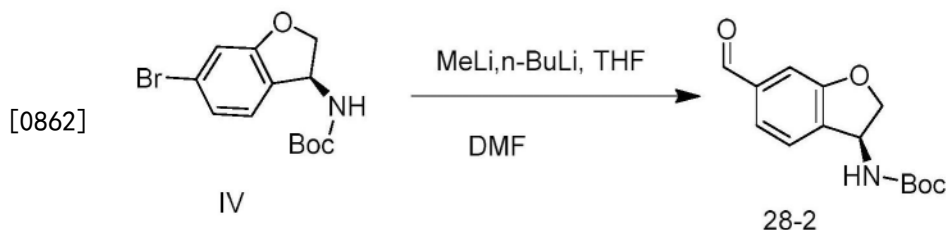
[0857] 以下化合物是通过与针对化合物383所述的方法类似的方法来制备:

[0858]	化合物编号	LRMS (ES) m/z
	382	M+H=334

[0859] 实施例28

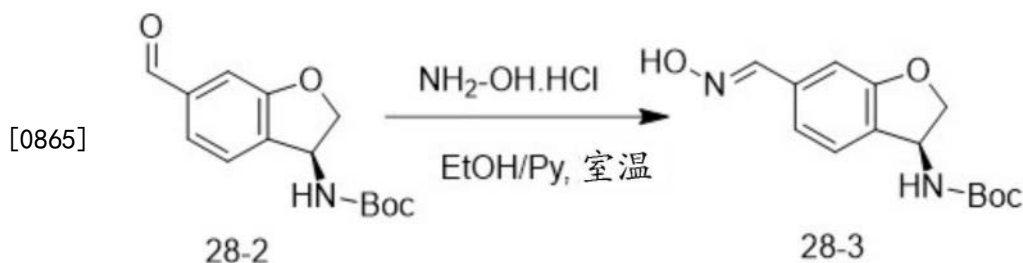
[0860] 化合物423的合成

[0861] 1. 中间体28-2的合成:



[0863] 在氮气下向冷却至-78℃的N-[(3S)-6-溴-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-基]氨基甲酸叔丁基酯(1.7g, 5.4mmol, 1.0当量)于THF(20mL)中的溶液添加MeLi(5.07mL, 1.50当量)。将混合物在-78℃下搅拌10min且添加n-BuLi(2.5M, 4.32mL, 2.0当量)。接着将混合物在-78℃下搅拌30min且添加DMF(1.19g, 16.3mmol, 3.0当量)。接着将混合物在-78℃下再搅拌1小时且用饱和 NH_4Cl 溶液淬灭。将所得溶液用EA(300mL)萃取三次。将合并的有机层用饱和 NH_4Cl 溶液(200mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,在减压下浓缩且与正己烷(30mL)一起研磨,得到1.32g (93%)呈浅黄色固体的N-[(3S)-6-甲酰基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-基]氨基甲酸叔丁基酯。

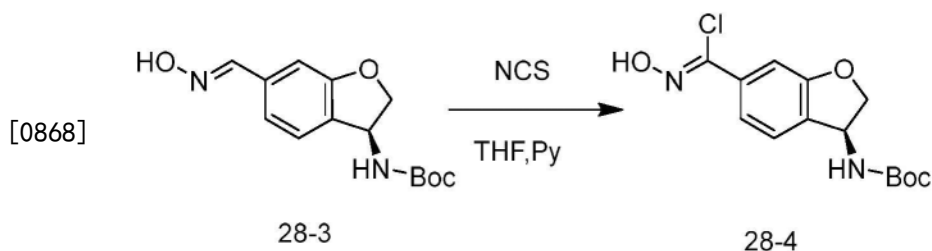
[0864] 2. 中间体28-3的合成:



[0866] 向N-[(3S)-6-甲酰基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-基]氨基甲酸叔丁基酯(5.8g, 22.0mmol, 1.0当量)于乙醇(100mL)及吡啶(50mL)的混合物中的溶液添加羟胺盐酸盐(1.83g, 26.3mmol, 1.2当量)。将混合物搅拌3h,在减压下浓缩,且倾倒至水中。将水溶液用EA萃取两次。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥且浓缩,得到6.0g呈白色固体

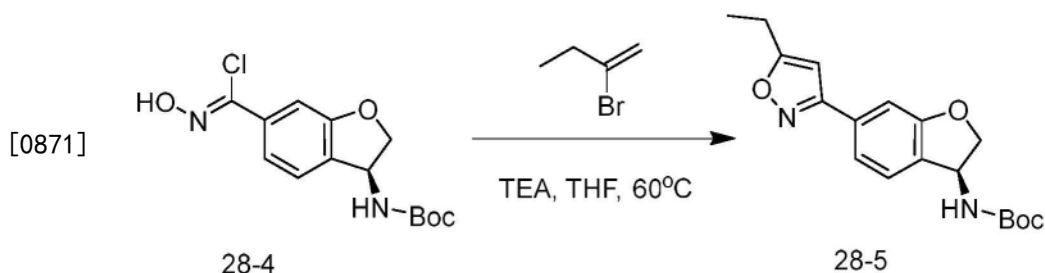
的N-[(3S)-6-[(1E)-(羟基亚氨基)甲基]-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-基]氨基甲酸叔丁基酯。

[0867] 3. 中间体28-4的合成:



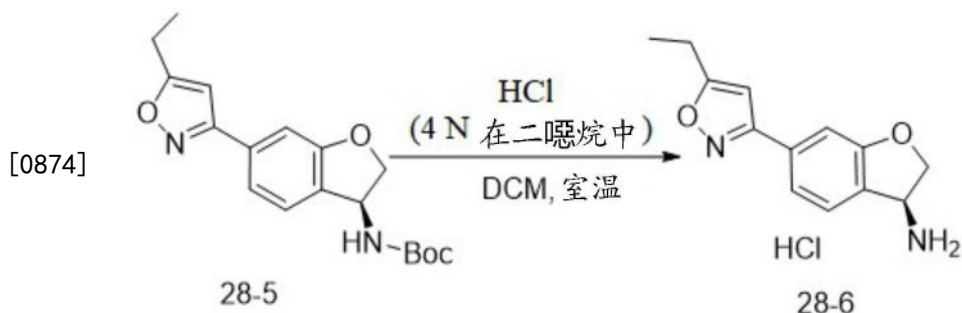
[0869] 向N-[(3S)-6-[(1E)-(羟基亚氨基)甲基]-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-基]氨基甲酸叔丁基酯(6.0g, 21.5mmol, 1.0当量)于THF(120mL)中的溶液添加吡啶(1.36g, 17.1mmol, 0.98当量)及NCS(5.17mg, 38.7mmol, 1.8当量)。将所得溶液搅拌过夜, 用EA稀释, 用水洗涤, 经无水硫酸钠干燥且在减压下浓缩, 得到9.1g呈白色固体的N-[(3S)-6-[(1Z)-氯(羟基亚氨基)甲基]-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-基]氨基甲酸叔丁基酯。

[0870] 4. 中间体28-5的合成:



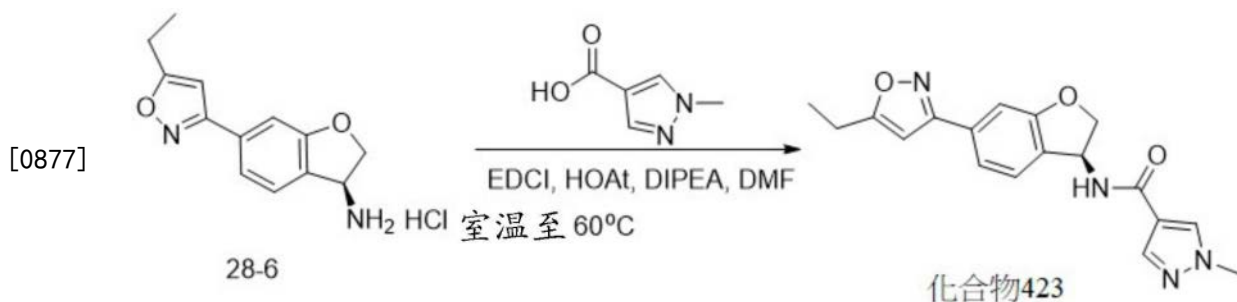
[0872] 向N-[(3S)-6-[(1Z)-氯(羟基亚氨基)甲基]-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-基]氨基甲酸叔丁基酯(3.6g, 11.6mmol, 1.0当量)于THF(80mL)中的溶液添加TEA(4.3g, 42.9mmol, 5.0当量)及2-溴丁-1-烯(1.74g, 12.9mmol, 1.5当量)。将所得溶液在室温下搅拌2h, 在60°C下加热2h, 倾倒入水中, 且用EA萃取两次。将合并的有机层用NH₄Cl水溶液洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 在减压下浓缩且通过硅胶色谱(EA/PE, 1/9)进行纯化, 得到424mg(11%)呈白色固体的N-[(3S)-6-(5-乙基-1,2-噁唑-3-基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-基]氨基甲酸叔丁基酯。

[0873] 5. 中间体28-6的合成:



[0875] 向N-[(3S)-6-(5-乙基-1,2-噁唑-3-基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-基]氨基甲酸叔丁基酯(420mg, 1.3mmol, 1.0当量)于DCM(20mL)中的溶液添加盐酸(4M于二噁烷中, 3.2mL, 10.0当量)。将所得溶液在室温下搅拌过夜。通过过滤收集固体, 得到275mg(81%)呈浅黄色固体的(3S)-6-(5-乙基-1,2-噁唑-3-基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-胺盐酸盐。

[0876] 6. 化合物423的合成:



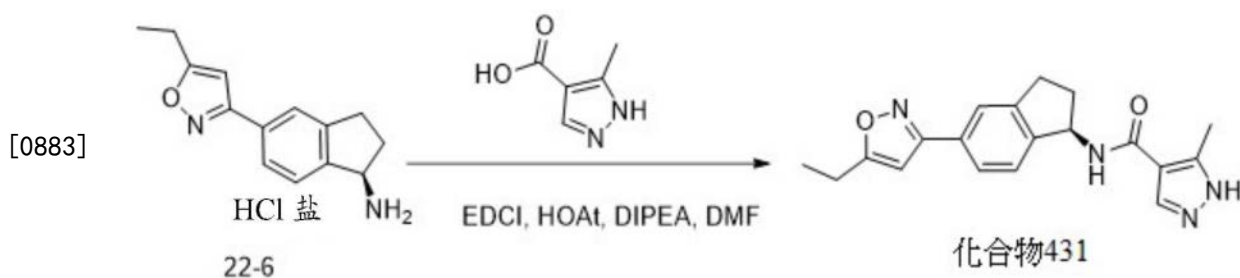
[0878] 向 (3S)-6-(5-乙基-1,2-噁唑-3-基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-胺盐酸盐 (65mg, 0.24mmol, 1.0当量) 于DMF (2mL) 中的溶液添加1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸 (37mg, 0.29mmol, 1.2当量)、EDCI (56mg, 0.29mmol, 1.2当量)、HOAt (40mg, 0.29mmol, 1.20当量) 及DIEA (94mg, 0.73mmol, 3.0当量)。将混合物在室温下搅拌过夜且与先前批次 (0.21mmol及1.16mmol胺起始材料) 合并。将所得溶液倾倒入水 (10mL) 中, 且用EA (10mL) 萃取三次。使合并的有机层经无水硫酸钠干燥, 在减压下浓缩, 且通过C-18柱色谱 ($H_2O/ACN=45/55$) 进行纯化, 得到 111mg 呈白色固体的 (S)-N-(6-(5-乙基异噁唑-3-基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺 (化合物423)。LRMS (ES) m/z 339 (M+H)。 1H -NMR: (400MHz, $DMSO-d_6$, ppm): δ 8.68 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.88 (d, $J=0.8$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J=1.6$ Hz, 2H), 7.33 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 6.82 (t, $J=0.9$ Hz, 1H), 5.81-5.70 (m, 1H), 4.80 (dd, $J=9.7, 8.8$ Hz, 1H), 4.38 (dd, $J=9.7, 5.0$ Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.81 (qd, $J=7.6, 0.9$ Hz, 2H), 1.28 (t, $J=7.6$ Hz, 3H)。

[0879] 以下化合物是通过与针对化合物423所述的方法类似的方法来制备:

化合物编号	LRMS (ES) m/z	化合物编号	LRMS (ES) m/z
421	M+H=339	427	M+H=325
422	M+H=340	428	M+H=326
424	M+H=340	429	M+H=326
425	M+H=350	430	M+H=336
426	M+Na=347	434	M+H=325

[0881] 实施例29

[0882] 化合物431的合成

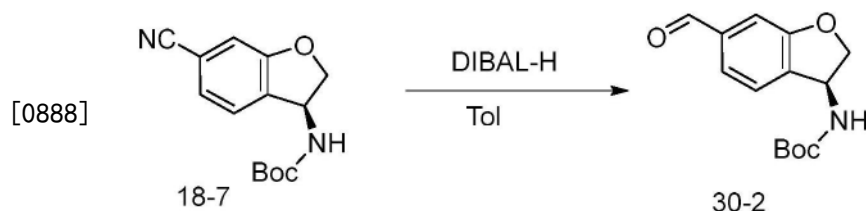


[0884] 向5-甲基-1H-吡唑-4-甲酸(73mg, 0.58mmol, 1.50当量)于DMF(2mL)中的溶液添加HOAt(105mg, 0.8mmol, 2.0当量)、EDCI(148mg, 0.8mmol, 2.00当量)、DIEA(249mg, 1.9mmol, 5.0当量)及(R)-5-(5-乙基异噁唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-胺盐酸盐(102.5mg, 0.4mmol, 1.00当量)。将混合物在室温下搅拌过夜且通过制备型HPLC利用以下条件进行纯化:(2号-分析型HPLC-SHIMADZU(HPLC-10):柱,X-Bridge Shield RP18 OBD柱,5 μ m,19*150mm;移动相,水(10mmol/L NH_4HCO_3)及ACN(在8min内30.0% ACN直至45.0% ACN;检测器,UV 254nm.)。此纯化获得28.5mg(22%)呈白色固体的(R)-N-(5-(5-乙基异噁唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-5-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺(化合物431)。LRMS(ES) m/z 337 ($M+H$)。 $^1\text{H-NMR}$:(400MHz, 甲醇- d_4) δ 7.96(s, 1H), 7.74(s, 1H), 7.71-7.65(m, 1H), 7.40(d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 6.58(t, $J=0.9\text{Hz}$, 1H), 5.65(t, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 3.19-3.07(m, 1H), 3.05-2.93(m, 1H), 2.86(qd, $J=7.4, 0.9\text{Hz}$, 2H), 2.64(ddd, $J=12.7, 7.9, 3.2\text{Hz}$, 1H), 2.56(s, 3H), 2.05(dq, $J=12.8, 8.7\text{Hz}$, 1H), 1.37(t, $J=7.6\text{Hz}$, 3H)。

[0885] 实施例30

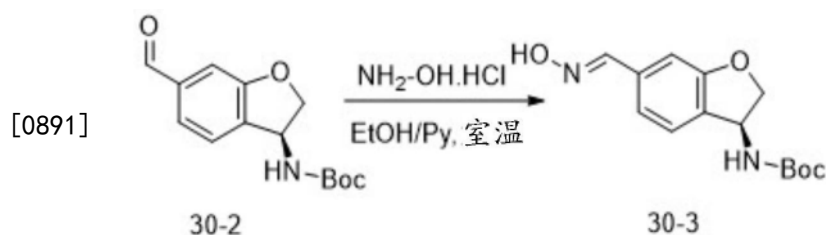
[0886] 化合物433的合成

[0887] 1. 中间体30-2的合成:



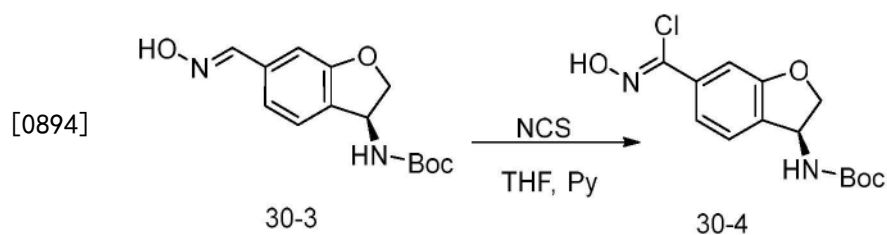
[0889] 在氮气下向冷却至0℃的N-[(3S)-6-氰基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-基]氨基甲酸叔丁基酯(6.4g, 24.6mmol, 1.0当量)于甲苯(100mL)中的溶液逐滴添加DIBAL-H(43.9mL, 2.20当量)。将混合物在0℃下搅拌2h,用冰水(10mL)及NaOH溶液(10%, 10mL)淬灭,且过滤以去除固体。使滤液经无水硫酸钠干燥且在减压下浓缩,得到5.8g呈浅黄色固体的N-[(3S)-6-甲酰基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-基]氨基甲酸叔丁基酯,其不经进一步纯化即用于下一步骤中。

[0890] 2. 中间体30-3的合成:



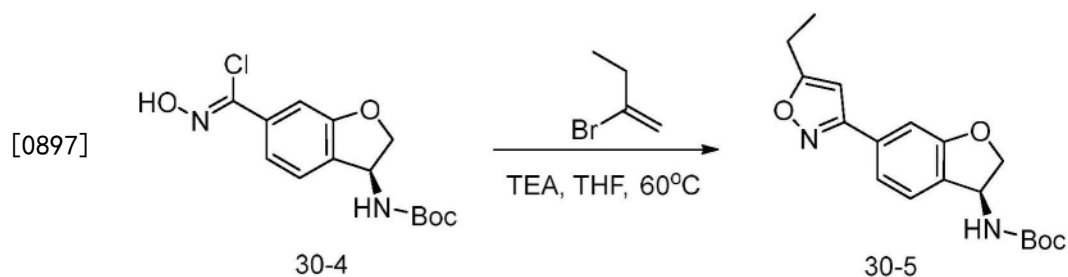
[0892] 向N-[(3S)-6-甲酰基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-基]氨基甲酸叔丁基酯(5.8g, 22.0mmol, 1.0当量)于乙醇及Py的混合物(100mL/50mL)中的溶液添加羟胺盐酸盐(1.83g, 26.3mmol, 1.2当量)。将混合物在室温下搅拌3h,在真空下浓缩至约20mL体积,且倾倒至EA(40mL)及水(40mL)中。将水层用乙酸乙酯(50mL)萃取三次。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤且在真空下浓缩,得到6.0g呈白色固体的N-[(3S)-6-[(1E)-(羟基亚氨基)甲基]-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-基]氨基甲酸叔丁基酯,其不经进一步纯化即用于下一步骤中。

[0893] 3. 中间体30-4的合成:



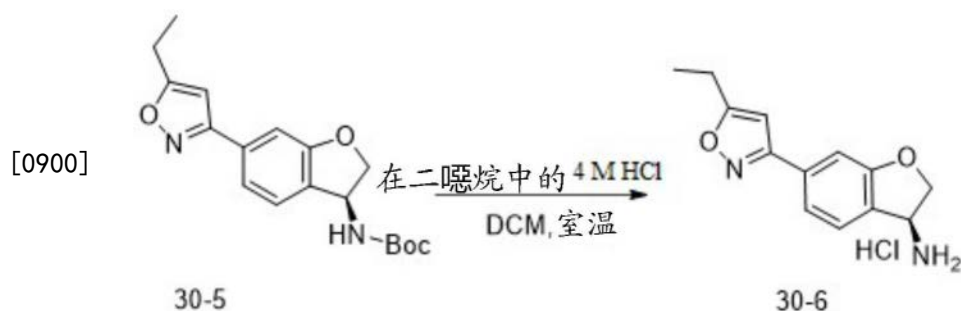
[0895] 向N-[(3S)-6-[(1E)-(羟基亚氨基)甲基]-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-基]氨基甲酸叔丁基酯(6.0g, 21.5mmol, 1.0当量)于THF(10mL)中的溶液添加吡啶(1.4g, 17.1mmol, 0.8当量)及NCS(5.2g, 38.7mmol, 1.80当量)。将混合物在室温下搅拌过夜且浓缩至干燥, 获得9.1g呈白色固体的N-[(3S)-6-[(1Z)-氯(羟基亚氨基)甲基]-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-基]氨基甲酸叔丁基酯, 其不经进一步纯化即用于下一步骤中。

[0896] 4. 中间体30-5的合成:



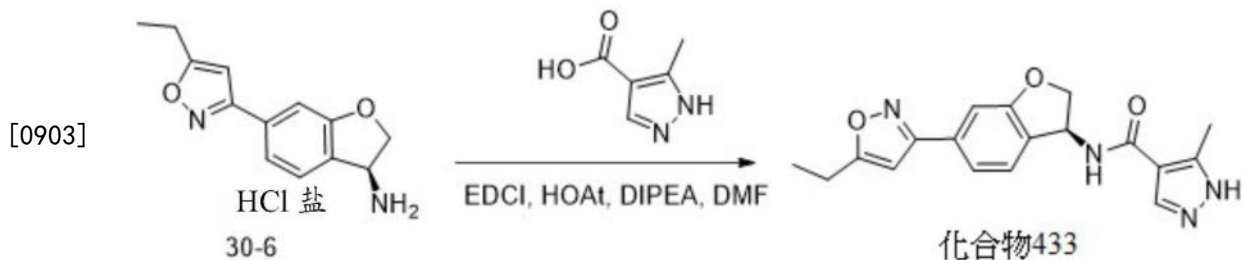
[0898] 向N-[(3S)-6-[(1Z)-氯(羟基亚氨基)甲基]-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-基]氨基甲酸叔丁基酯(3.6g, 11.6mmol, 1.0当量)于THF(80mL)中的溶液添加TEA(4.3g, 42.9mmol, 5.0当量)及2-溴丁-1-烯(1.7g, 12.9mmol, 1.5当量)。将混合物在室温下搅拌2h, 加热至60°C持续2h, 且倾倒至EA(100mL)及水(100mL)中。将水层用乙酸乙酯(50mL)萃取三次。使合并的有机层经无水硫酸钠干燥, 在减压下浓缩, 且通过C18柱利用H₂O:ACN(50:50)作为洗脱剂进行纯化, 得到424mg(11%)呈白色固体的N-[(3S)-6-(5-乙基-1,2-噁唑-3-基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-基]氨基甲酸叔丁基酯。

[0899] 5. 中间体30-6的合成:



[0901] 向N-[(3S)-6-(5-乙基-1,2-噁唑-3-基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-基]氨基甲酸叔丁基酯(420mg, 1.8mmol, 1.0当量)于DCM(20mL)中的溶液添加盐酸(4M于二噁烷中, 3.2mL, 10.0当量)。将混合物在室温下搅拌过夜且通过过滤收集固体, 得到275mg呈浅黄色固体的(3S)-6-(5-乙基-1,2-噁唑-3-基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-胺盐酸盐, 其不经进一步纯化即用于下一步骤中。

[0902] 6. 化合物433的合成:

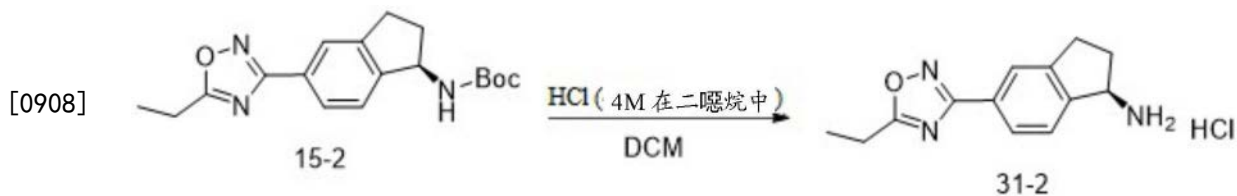


[0904] 向(3S)-6-(5-乙基-1,2-噁唑-3-基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-胺盐酸盐(70mg, 0.3mmol, 1.0当量)于DMF(2mL)中的溶液添加5-甲基-1H-吡唑-4-甲酸(40mg, 0.3mmol, 1.2当量)、EDCI(60mg, 0.3mmol, 1.2当量)、HOAt(43mg, 0.3mmol, 1.2当量)及DIEA(101mg, 3.00当量)。将混合物搅拌过夜,用水(20mL)稀释,且用EA(20mL)萃取三次。使合并的有机层经无水硫酸钠干燥,在减压下浓缩,且通过制备型HPLC利用以下条件进行纯化:(2号-分析型HPLC-SHIMADZU(HPLC-10)):柱,XBridge Prep C18 OBD柱,5 μ m,19*150mm;移动相,水(10MMOL/L NH_4HCO_3)及ACN(在8min内29.0% ACN直至43.0% ACN);检测器,UV 254nm。该纯化得到60.3mg(68%)呈白色固体的(S)-N-(6-(5-乙基异噁唑-3-基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-5-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺(化合物433)。LRMS(ES)m/z 339(M+H)⁺。¹H-NMR:(400MHz, DMSO-d₆, ppm): δ 12.87(s, 1H), 8.52(d, J=7.5Hz, 1H), 7.92(s, 1H), 7.48-7.38(m, 2H), 7.32(s, 1H), 6.82(d, J=1.0Hz, 1H), 5.77(d, J=8.1Hz, 1H), 4.81(t, J=9.2Hz, 1H), 4.37(dd, J=9.6, 5.4Hz, 1H), 2.86-2.75(m, 2H), 2.46(s, 2H), 2.38(s, 1H), 1.28(t, J=7.6Hz, 3H)。

[0905] 实施例31

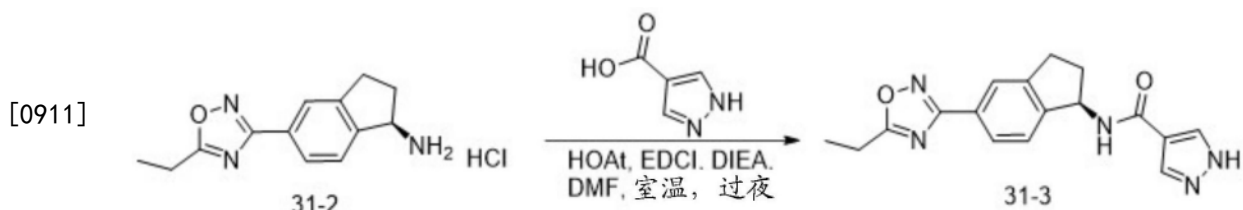
[0906] 化合物474的合成

[0907] 1. 中间体31-2的合成:



[0909] 在室温下向N-[(1R)-5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氨基甲酸叔丁基酯(23g, 70mmol, 1当量)于DCM中的溶液添加HCl(4M于二噁烷中, 174.8mL, 698.3mmol, 10当量)。将混合物在室温下搅拌过夜且用EA(500mL)稀释。通过过滤收集沉淀固体,用PE(200mL)洗涤两次,且在高真空下干燥,得到呈白色固体的(1R)-5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-胺盐酸盐(16g, 86%)。

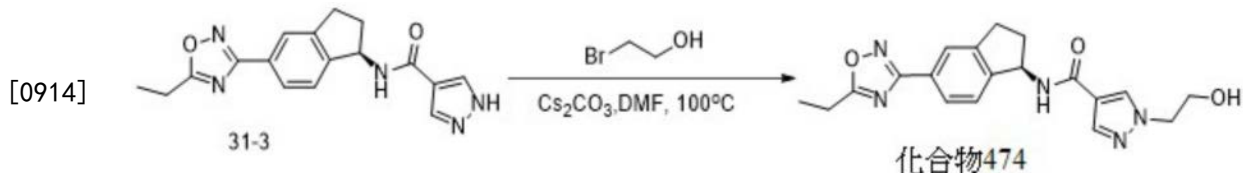
[0910] 2. 中间体31-3的合成:



[0912] 在室温下向(1R)-5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-胺盐酸盐(15g, 56.5mmol, 1.0当量)及1H-吡唑-4-甲酸(6.4g, 57.1mmol, 1.0当量)于DMF(300mL)中的溶液分多次添加HOAt(11.5g, 84.5mmol, 1.5当量)、DIEA(29.2g, 225.9mmol, 4.0当量)及

EDCI (16.2g, 84.5mmol, 1.5当量)。在室温下搅拌过夜后,在0℃下在搅拌下缓慢添加水(450mL)。通过过滤收集沉淀固体,用水(150mL)洗涤两次且在真空下干燥,得到呈灰白色固体的(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-1H-吡唑-4-甲酰胺(14g, 76.7%)。

[0913] 3. 化合物474的合成:



[0915] 在氮气气氛下在室温下向(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-1H-吡唑-4-甲酰胺(11.2g, 34.67mmol, 1当量)及Cs₂CO₃(22.8g, 70.1mmol, 2.0当量)于DMF(200mL)中的混合物逐滴添加2-溴乙-1-醇(5.2g, 41.3mmol, 1.2当量)。在氮气气氛下在100℃下搅拌1.5h后,将所得混合物过滤,用水(1L)稀释且用EA(600mL)萃取三次。将合并的有机层用盐水(600mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,在减压下浓缩且通过硅胶柱色谱(PE/EA10/90)进行纯化,得到呈灰白色固体的产物(8.3g, 92%纯度)。将该灰白色固体与先前批次(化合物474, 1.8g, 92%纯度)合并且通过反相纯化,得到呈白色固体的产物(8.1g, 98%纯度, 92.4% ee)。接着将其于THF/EA的混合物(1/2)中搅拌且过滤,得到呈白色固体的(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-1-(2-羟基乙基)-1H-吡唑-4-甲酰胺(化合物474)(5.36g, 99.6% ee)。LRMS (ES) m/z 368 (M+H)。LC-MS: (ES, m/z): [M+H]⁺368。¹H-NMR: (400MHz, DMSO-d₆, ppm) δ8.46 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.86 (d, J=7.7Hz, 1H), 7.36 (d, J=7.9Hz, 1H), 5.56 (q, J=8.3Hz, 1H), 4.94 (t, J=5.3Hz, 1H), 4.15 (t, J=5.4Hz, 2H), 3.73 (q, J=5.4Hz, 2H), 3.03 (m, 3H), 2.92 (dt, J=16.4, 8.5Hz, 1H), 2.57-2.34 (m, 1H), 1.99 (dt, J=12.5, 8.9Hz, 1H), 1.35 (t, J=7.6Hz, 3H)。

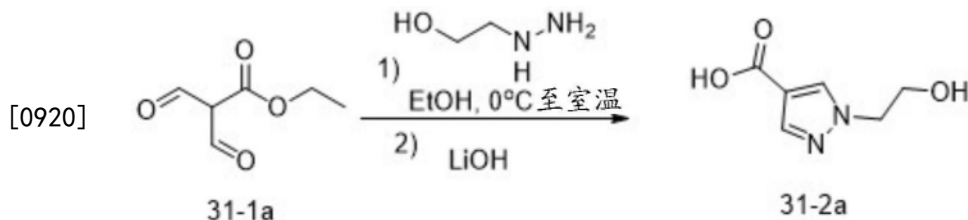
[0916] 以下化合物是通过与针对化合物474所述的方法类似的方法来制备:

[0917]

化合物编号	LRMS (ES) m/z
539	M+H=398
540	M+H=398

[0918] 化合物474的替代合成

[0919] 1. 中间体31-2a的合成:



[0921] 在0℃下向2-甲酰基-3-氧代丙酸乙基酯(25.3g, 144.1mmol, 1.09当量)于EtOH(100mL)中的溶液添加于EtOH(50.0mL)中的2-胍基乙-1-醇(96%纯, 12.4g, 156mmol, 1.00当量)。将混合物在室温下搅拌过夜,添加LiOH(7.5g, 312.5mmol),加热至回流过夜,冷却至室温且添加MTBE(400mL)。收集固体且干燥。接着将固体转移至于冰浴中的500mL RB。向此

混合物添加HCl (6N) 直至其达到pH 1为止,且继续在0℃下搅拌30min,之后过滤。收集固体且干燥,获得(18.8g, 120.4mmol, 77.1%)呈浅黄色固体的1-(2-羟基乙基)-1H-吡唑-4-甲酸。LRMS (ES) m/z 157.1 (M+H)。¹H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 12.26 (s, 1H), 8.18 (d, $J=0.7$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J=0.7$ Hz, 1H), 4.92 (t, $J=5.3$ Hz, 1H), 4.17 (t, $J=5.5$ Hz, 2H), 3.77-3.70 (m, 2H)。

[0922] 2. 化合物474的合成:



[0924] 在室温下向1-(2-羟基乙基)-1H-吡唑-4-甲酸(15.0g, 96.1mmol, 1.05当量)、(R)-5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-胺盐酸盐(24.3g, 91.5mmol, 1.0当量)、HOBt (0.62g, 4.6mmol, 9.05mmol)、N-甲基吗啉(32.4g, 320.2mmol, 3.5当量)于EtOH (200mL)中的溶液添加EDCI (19.3g, 100.6mmol, 1.10当量)。接着将混合物加热至45℃过夜,添加水(700mL),将加热关闭搅拌1h且过滤。用额外水(200mL)洗涤固体且干燥,获得呈灰白色固体的(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-1-(2-羟基乙基)-1H-吡唑-4-甲酰胺(化合物474) (32.9g, 89.5mmol)。LRMS (ES) m/z

[0925] 368.2 (M+H)。¹H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.45 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 8.21 (d, $J=0.7$ Hz, 1H), 7.94-7.88 (m, 2H), 7.85 (dd, $J=7.8, 1.5$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 5.56 (q, $J=8.3$ Hz, 1H), 4.94 (t, $J=5.3$ Hz, 1H), 4.15 (t, $J=5.4$ Hz, 2H), 3.72 (q, $J=5.4$ Hz, 2H), 3.11-2.86 (m, 4H), 2.43-2.51 (m, 1H), 1.98 (dq, $J=12.5, 9.0$ Hz, 1H), 1.35 (t, $J=7.6$ Hz, 3H)。

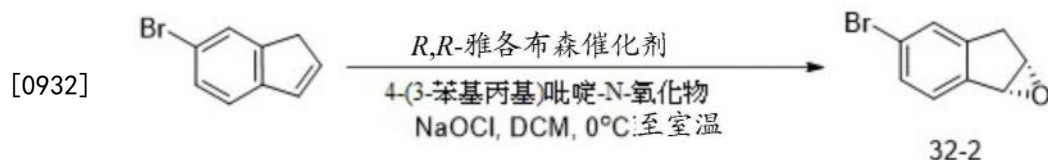
[0926] 以下化合物是通过与针对化合物474的替代合成所述的方法类似的方法来制备:

化合物编号	LRMS (ES) m/z	化合物编号	LRMS (ES) m/z
572	M+H=382.2	653	M+H=364.2
576	M+H=394.1	654	M+H=382.2
577	M+H=365.1	659	M+H=378.2
649	M+H=382.2	700	M+H=394.1
651	M+H=378.2	727	M+H=381.1
652	M+H=365.2		

[0929] 实施例32

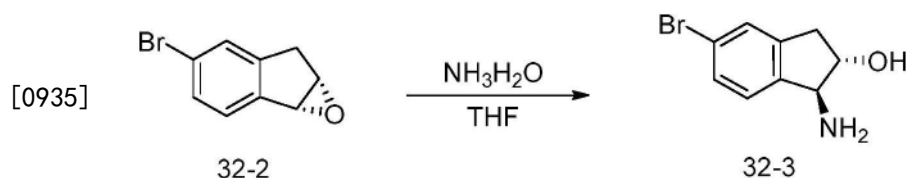
[0930] 化合物495的合成

[0931] 1. 中间体32-2的合成:



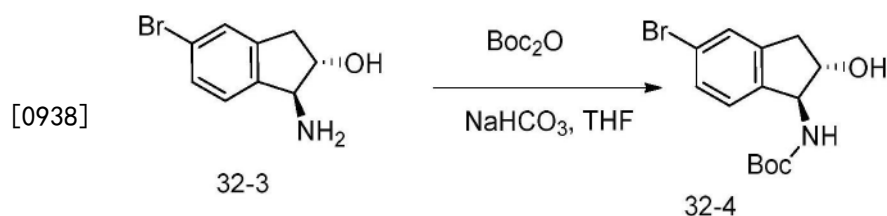
[0933] 在氮气下向冷却至0℃的4-(3-苯丙基)吡啶-N-氧化物(230mg, 0.02当量)于DCM(20mL)中的溶液逐滴添加R,R-雅各布森催化剂(R,R-Jacobsen catalyst)(200mg, 0.07当量)及次氯酸钠(8%至10%水溶液, 21.9g, 1.7当量)。将混合物在0℃下搅拌15min且在0℃下逐滴添加6-溴-1H-茚(3.0g, 15.4mmol, 1.00当量)于DCM(20mL)中的溶液, 之后添加次氯酸钠(8%至10%水溶液, 21.9g, 1.7当量)。接着将混合物在0℃下搅拌1h且在室温下搅拌2.5h, 倾倒入水(100mL)及DCM(50mL)中, 且过滤以去除固体。将水层用DCM(100mL)萃取两次。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 在减压下浓缩且通过硅胶色谱(EA/PE, 1/3)进行纯化, 得到700mg(22%)(1aS, 6bR)-4-溴-1aH, 2H, 6bH-茚并[1,2-b]环氧乙烯(oxirene)及(1aR, 6aS)-4-溴-1a, 6a-二氢-6H-茚并[1,2-b]环氧乙烯的混合物。

[0934] 2. 中间体32-3的合成:



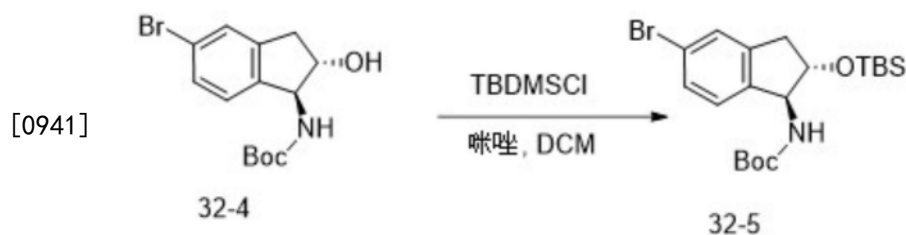
[0936] 向(1aR, 6aS)-4-溴-1a, 6a-二氢-6H-茚并[1,2-b]环氧乙烯(700mg, 3.32mmol, 1.0当量)于THF(7mL)中的溶液添加氢氧化铵(25%约28%, 7mL)。将混合物在80℃下搅拌过夜且在减压下浓缩, 得到760mg呈棕色固体的(1S, 2S)-1-氨基-5-溴-2,3-二氢-1H-茚-2-醇。

[0937] 3. 中间体32-4的合成:



[0939] 向(1S, 2S)-1-氨基-5-溴-2,3-二氢-1H-茚-2-醇(760mg, 3.3mmol, 1.0当量)于THF(6mL)中的溶液逐滴添加碳酸氢钠(844mg, 10.0mmol, 3.0当量)及于THF(4mL)中的(Boc)₂O(876mg, 4.01mmol, 1.2当量)的溶液。将混合物搅拌3h, 倾倒入水(50mL)中, 且用EA(80mL)萃取两次。将合并的有机层用盐水(80mL)洗涤, 经无水硫酸钠干燥且在减压下浓缩, 得到1.1g呈黄色固体的N-[(1S, 2S)-5-溴-2-羟基-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氨基甲酸叔丁基酯。

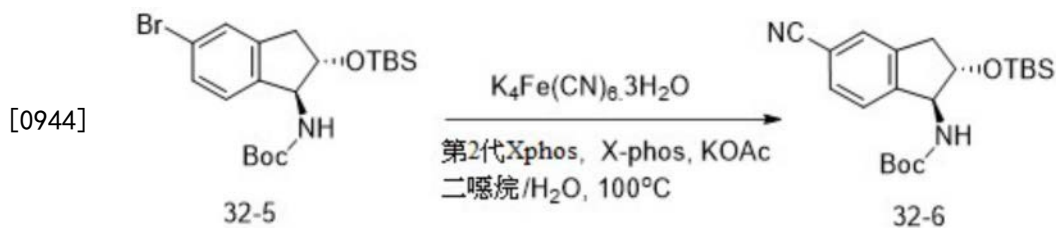
[0940] 4. 中间体32-5的合成:



[0942] 向N-[(1S, 2S)-5-溴-2-羟基-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氨基甲酸叔丁基酯(1.1g,

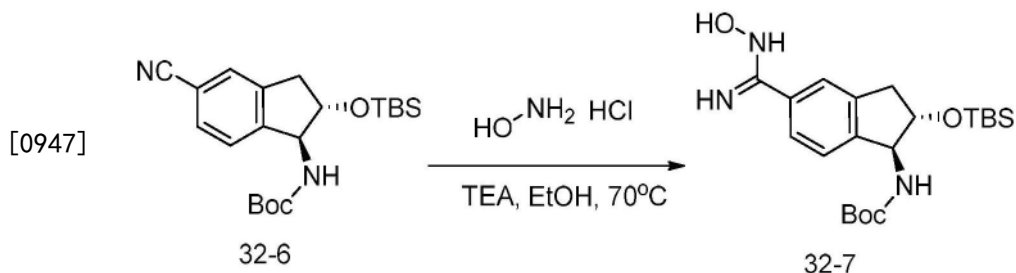
3.4mmol, 1.0当量)于DCM(10mL)中的溶液添加咪唑(0.46g, 2.0当量)及叔丁基(氯)二甲基硅烷(530mg, 3.52mmol, 1.5当量)。将混合物搅拌3h, 倾倒入水(80mL)中, 且用EA(80mL)萃取两次。将合并的有机层用盐水(80mL)洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 在减压下浓缩且通过硅胶色谱(EA/PE, 3/97)进行纯化, 得到0.95g (64%) 呈浅黄色固体的N-[(1S, 2S)-5-溴-2-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氨基甲酸叔丁基酯。

[0943] 5. 中间体32-6的合成:



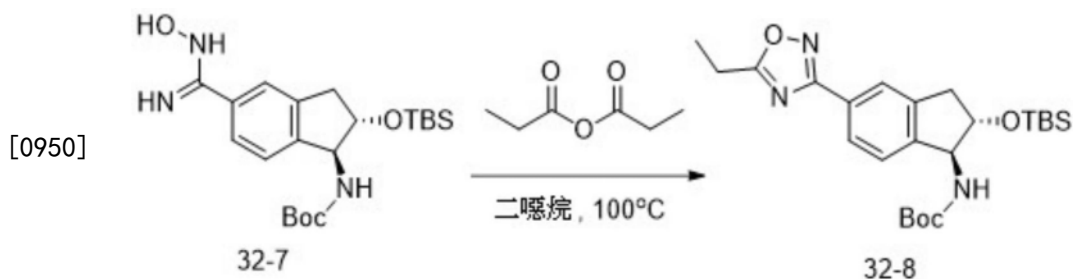
[0945] 在氮气下向N-[(1S, 2S)-5-溴-2-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氨基甲酸叔丁基酯(950mg, 2.15mmol, 1.00当量)于二噁烷及水的混合物(30mL, 1/1)中的溶液添加KOAc(422mg, 4.3mmol, 2.0当量)、X-phos(103mg, 0.22mmol, 0.10当量)、第2代Xphos(169mg, 0.21mmol, 0.10当量)及 $K_4Fe(CN)_6 \cdot 3H_2O$ (909mg, 2.15mmol, 1.0当量)。将混合物在90℃下搅拌3h, 冷却至室温, 倾倒入水(100mL)中, 且用EA(100mL)萃取两次。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤两次, 经无水硫酸钠干燥, 在减压下浓缩且通过硅胶色谱(EA/PE, 8/92)进行纯化, 得到644mg (77%) 呈浅黄色泡沫状物的N-[(1S, 2S)-2-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-氰基-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氨基甲酸叔丁基酯。

[0946] 6. 中间体32-7的合成:



[0948] 向N-[(1S, 2S)-2-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-氰基-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氨基甲酸叔丁基酯(520mg, 1.34mmol, 1.0当量)于乙醇(10mL)中的溶液添加TEA(271mg, 2.68mmol, 2.0当量)及羟胺盐酸盐(139mg, 2.0mmol, 1.5当量)。将混合物在70℃下搅拌3h, 冷却至室温且在减压下浓缩, 得到560mg呈白色固体的N-[(1S, 2S)-2-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-(N-羟基甲脒基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氨基甲酸叔丁基酯。

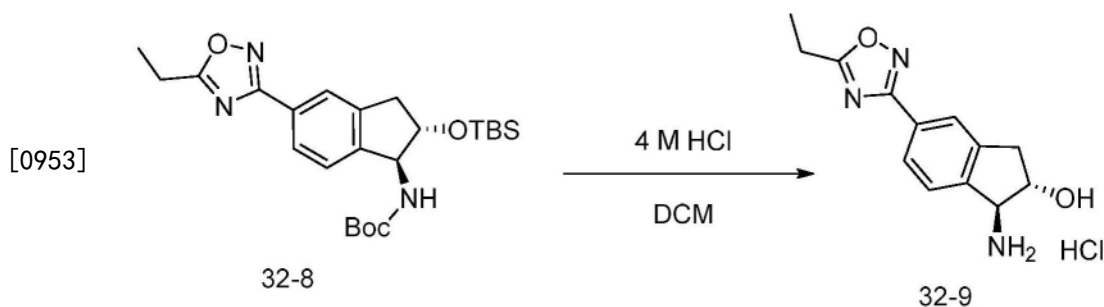
[0949] 7. 中间体32-8的合成:



[0951] 向N-[(1S, 2S)-2-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-(N-羟基甲脒基)-2,3-二

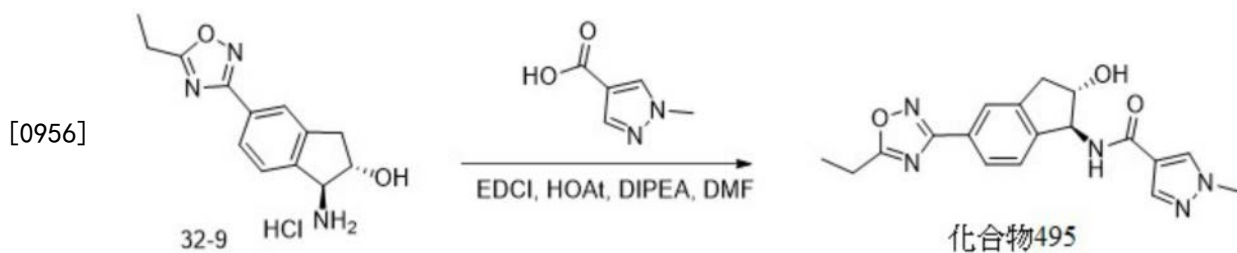
氢-1H-茛-1-基]氨基甲酸叔丁基酯(560mg, 1.33mmol, 1.0当量)于二噁烷(11mL)中的溶液添加丙酸丙酰基酯(190mg, 1.46mmol, 1.1当量)。将混合物在50℃下搅拌1h且在100℃下搅拌过夜, 冷却至室温, 在减压下浓缩且通过硅胶色谱(EA/PE, 9/91)进行纯化, 得到460mg (75%) 呈白色固体的N-[(1S, 2S)-2-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-(5-乙基-1, 2, 4-噁二唑-3-基)-2, 3-二氢-1H-茛-1-基]氨基甲酸叔丁基酯。

[0952] 8. 中间体32-9的合成:



[0954] 向N-[(1S, 2S)-2-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-(5-乙基-1, 2, 4-噁二唑-3-基)-2, 3-二氢-1H-茛-1-基]氨基甲酸叔丁基酯(460mg, 1.0mmol, 1.0当量)于DCM(5mL)中的溶液添加盐酸(4M于二噁烷中, 10mL)。将混合物搅拌过夜且在减压下浓缩, 得到280mg (99%) 呈灰白色固体的(1S, 2S)-1-氨基-5-(5-乙基-1, 2, 4-噁二唑-3-基)-2, 3-二氢-1H-茛-2-醇盐酸盐。

[0955] 9. 化合物495的合成:

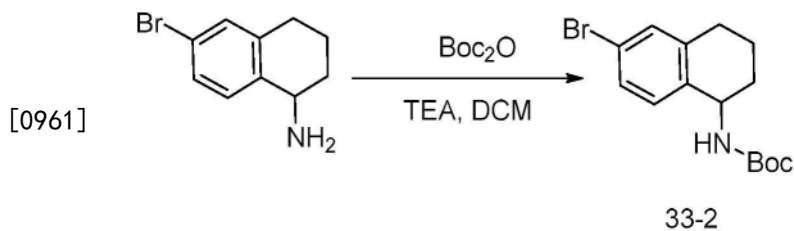


[0957] 向1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸(60mg, 0.48mmol, 1.2当量)于DMF(2mL)中的溶液添加EDCI(38mg, 0.20mmol, 2.0当量)、DIEA(64mg, 0.50mmol, 5.0当量)、HOAt(108mg, 0.79mmol, 2.00当量)及(1S, 2S)-1-氨基-5-(5-乙基-1, 2, 4-噁二唑-3-基)-2, 3-二氢-1H-茛-2-醇盐酸盐(112mg, 0.4mmol, 1.0当量)。将混合物搅拌2h且通过制备型HPLC利用以下条件进行纯化:(2号-分析型HPLC-SHIMADZU(HPLC-10)):柱,XBridge Prep C18 OBD柱, 5 μ m, 19*150mm; 移动相, 水(10MMOL/L NH₄HCO₃)及ACN(在8min内21.0% ACN直至33.0% ACN); 检测器, UV 254nm。此产生48mg (34%) 呈白色固体的N-((1S, 2S)-5-(5-乙基-1, 2, 4-噁二唑-3-基)-2-羟基-2, 3-二氢-1H-茛-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺(化合物495)。LRMS (ES) m/z 354 (M+H)。¹H-NMR: 1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.43 (d, J=8.5Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.86 (d, J=5.5Hz, 2H), 7.26 (d, J=8.0Hz, 1H), 5.44 (d, J=5.8Hz, 1H), 5.28 (t, J=7.9Hz, 1H), 4.40 (q, J=7.1Hz, 1H), 3.88 (d, J=1.7Hz, 3H), 3.27 (dd, J=15.6, 7.3Hz, 1H), 3.07-2.96 (m, 2H)。

[0958] 实施例33

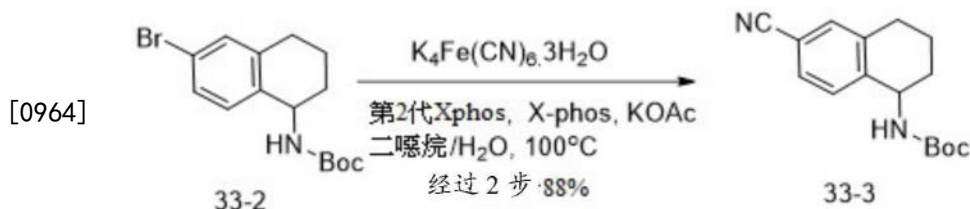
[0959] 化合物517的合成

[0960] 1. 中间体33-2的合成:



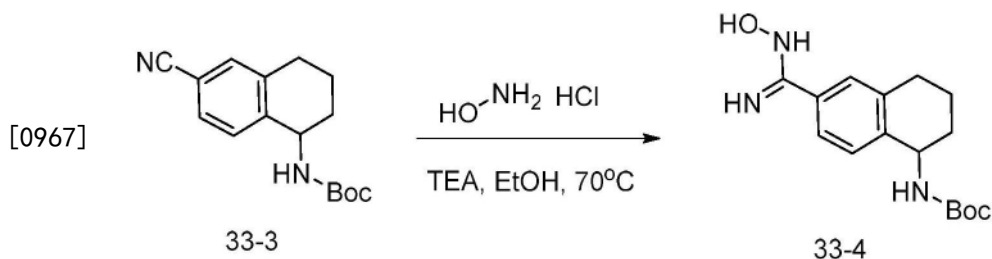
[0962] 在氩气气氛下分多次向冷却至0℃的6-溴-1,2,3,4-四氢萘-1-胺(1g, 4.44mmol, 1.0当量)及TEA(0.9g, 8.9mmol, 2.0当量)于DCM(10mL)中的搅拌混合物添加(Boc)₂O(1.4g, 6.42mmol, 1.45当量)。将混合物搅拌1h,用DCM稀释,用盐水洗涤三次,经无水硫酸钠干燥且在减压下浓缩,得到1.5g呈浅黄色固体的N-(6-溴-1,2,3,4-四氢萘-1-基)氨基甲酸叔丁基酯。

[0963] 2. 中间体33-3的合成:



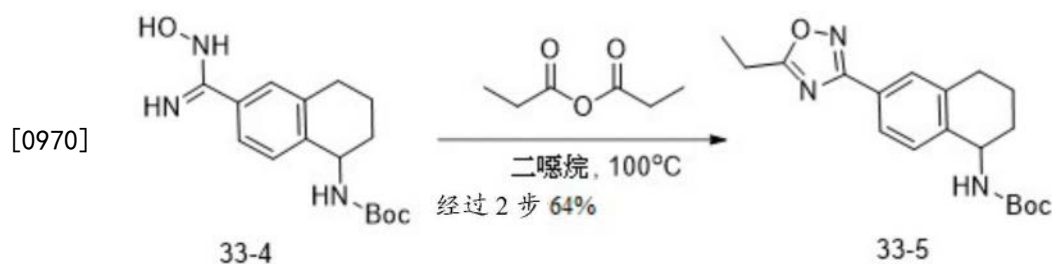
[0965] 在氮气下向N-(6-溴-1,2,3,4-四氢萘-1-基)氨基甲酸叔丁基酯(1.6g, 4.92mmol, 1.00当量)于二噁烷及水的混合物(32mL, 1/1)中的溶液添加K₄Fe(CN)₆·3H₂O(2.1g, 4.98mmol, 1.0当量)、X-phos(234mg, 0.49mmol, 0.1当量)、第2代Xphos(386mg, 0.49mmol, 0.1当量)及K₄Fe(CN)₆·3H₂O(2.1g, 4.98mmol, 1.0当量)。将混合物在80℃下搅拌2h,冷却至室温,倾倒入水(100mL)中,且用EA(50mL)萃取两次。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤两次,经无水硫酸钠干燥,在减压下浓缩且通过硅胶色谱(EA/PE, 1/10)进行纯化,得到1.06g(79%)呈白色固体的N-(6-氰基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)氨基甲酸叔丁基酯。

[0966] 3. 中间体33-4的合成:



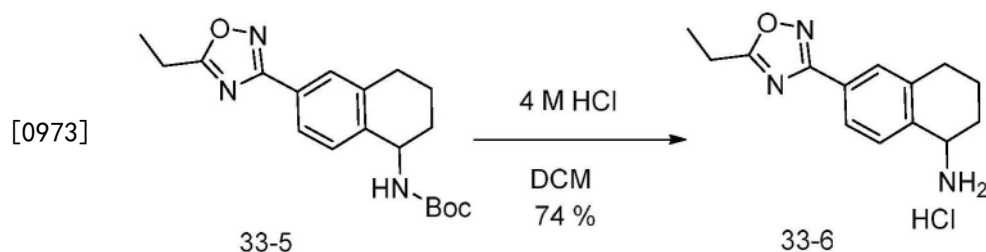
[0968] 向N-(6-氰基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)氨基甲酸叔丁基酯(1.01g, 3.71mmol, 1.00当量)于乙醇(10mL)中的溶液添加TEA(750mg, 7.42mmol, 2.0当量)及羟胺盐酸盐(384mg, 5.57mmol, 1.5当量)。将混合物在70℃下搅拌3h,冷却至室温,用EA(50mL)稀释,用盐水(100mL)洗涤两次,经无水硫酸钠干燥且在减压下浓缩,得到1.2g呈浅黄色固体的N-[6-(N-羟基甲脒基)-1,2,3,4-四氢萘-1-基]氨基甲酸叔丁基酯。

[0969] 4. 中间体33-5的合成:



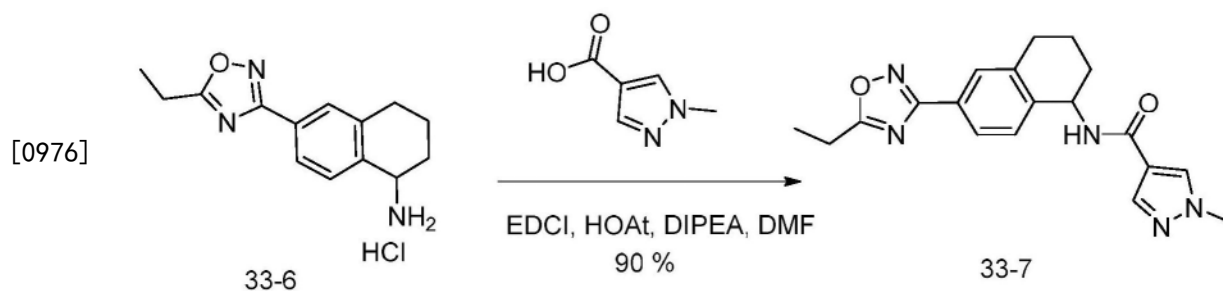
[0971] 向N-[6-(N-羟基甲脒基)-1,2,3,4-四氢萘-1-基]氨基甲酸叔丁基酯(1.1g, 3.60mmol, 1.00当量)于二噁烷(30mL)中的溶液添加丙酸丙酰基酯(703mg, 5.40mmol, 1.5当量)。将混合物在50°C下搅拌1h且在100°C下搅拌过夜,冷却至室温,用EA(50mL)稀释,用盐水(100mL)洗涤两次,经无水硫酸钠干燥,在减压下浓缩且通过硅胶色谱(EA/PE, 1/8)进行纯化,得到860mg(70%)呈白色固体的N-[6-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-1,2,3,4-四氢萘-1-基]氨基甲酸叔丁基酯。

[0972] 5. 中间体33-6的合成:



[0974] 向N-[6-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-1,2,3,4-四氢萘-1-基]氨基甲酸叔丁基酯(860mg, 2.50mmol, 1.00当量)于DCM(5mL)中的溶液添加盐酸(4M于二噁烷中, 10mL)。将混合物搅拌过夜且收集固体并干燥,得到520mg(74%)呈白色固体的盐酸6-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-1,2,3,4-四氢萘-1-胺。

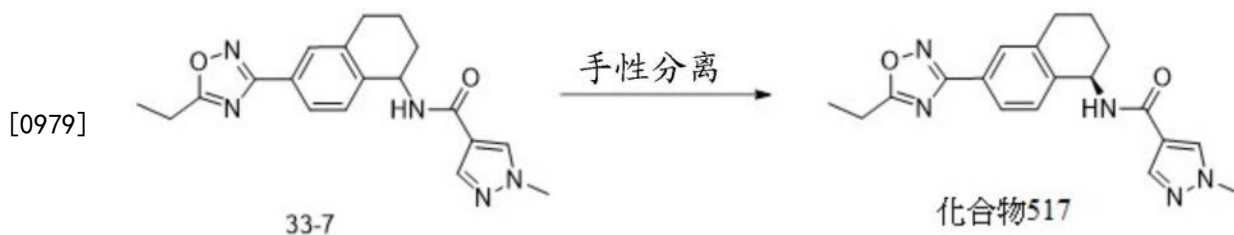
[0975] 6. 中间体33-7的合成:



[0977] 向1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸(93mg, 0.74mmol, 1.38当量)于DMF(3.5mL)中的溶液添加DIEA(398mg, 3.08mmol, 5.7当量)、HOAt(168mg, 1.23mmol, 2.3当量)及EDCI(237mg, 1.23mmol, 2.28当量)。将混合物搅拌5min且添加盐酸6-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-1,2,3,4-四氢萘-1-胺(150mg, 0.54mmol, 1.0当量),并将混合物搅拌1.5h且随后通过制备型HPLC利用以下条件进行纯化:(2号-分析型HPLC-SHIMADZU(HPLC-10)):柱,XBridge Prep C18 OBD柱,5 μ m,19*150mm;移动相,水(10MMOL/L NH_4HCO_3)及ACN(在8min内25.0% ACN直至55.0% ACN);检测器,UV 220nm。此纯化产生170mg(90%)呈白色固体的N-[6-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-1,2,3,4-四氢萘-1-基]-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺。LRMS(ES)m/z 352 (M+H)。¹H-NMR: 1H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 8.43(d, J=8.8Hz, 1H), 8.19(s, 1H), 7.90(d, J=

0.7Hz, 1H), 7.78 (m, 2H), 7.34 (dd, $J=8.5, 0.9$ Hz, 1H), 5.23 (d, $J=6.1$ Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.01 (q, $J=7.6$ Hz, 2H), 2.87 (s, 2H), 2.03-1.93 (m, 2H), 1.80 (d, $J=6.9$ Hz, 2H), 1.34 (t, $J=7.6$ Hz, 3H)。

[0978] 7. 化合物517的合成:



[0980] 通过手性制备型HPLC利用以下条件来纯化外消旋混合物 (90mg): (制备型HPLC-009): 柱, Chiralpak ID-2, 2*25cm, 5 μ m; 移动相, 己烷及乙醇 (在20min内保持25.0%乙醇); 检测器, UV 220nm/254nm。此纯化得到33.3mg (37%) 呈白色固体的 (R)-N-(6-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-1,2,3,4-四氢萘-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺 (化合物517)。LRMS (ES) m/z 352 (M+H)。 $^1\text{H-NMR}$: (CD_3OD , 400MHz, ppm): δ 8.10 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.83 (d, $J=7.1$ Hz, 2H), 7.39 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 5.35 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.06-2.85 (m, 4H), 2.16 (d, $J=14.2$ Hz, 1H), 2.06 (s, 1H), 1.93 (q, $J=9.1, 8.4$ Hz, 2H), 1.44 (t, $J=7.6$ Hz, 3H)。

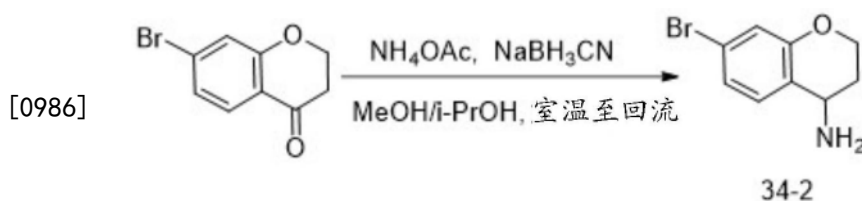
[0981] 以下化合物是通过与针对化合物517所述的方法类似的方法来制备:

化合物编号	LRMS (ES) m/z
[0982] 516	M+H=352
525	M+H=352
526	M+H=352

[0983] 实施例34

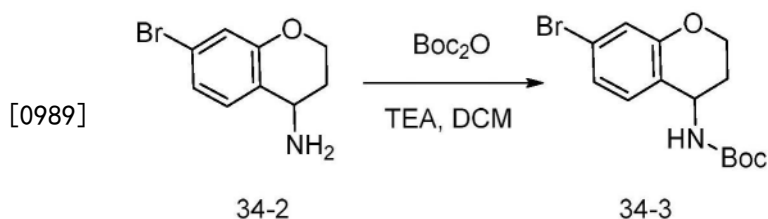
[0984] 化合物538

[0985] 1. 中间体34-2的合成:



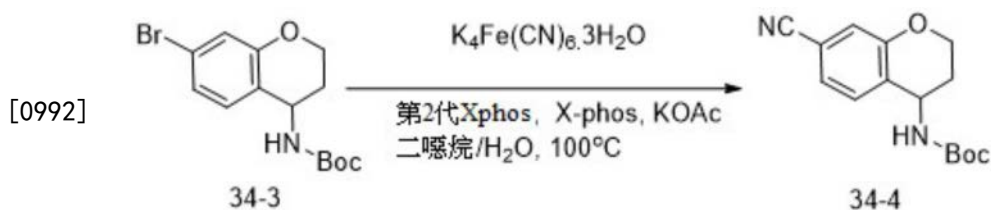
[0987] 向7-溴-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-酮 (4.0g, 17.6mmol, 1.0当量) 及 NH_4OAc (27.2g, 353mmol, 20.0当量) 于MeOH (40mL) 及i-PrOH (50mL) 的混合物中的溶液添加 NaBH_3CN (5.5g, 87.5mmol, 5.0当量)。将混合物在室温下搅拌4h且在80 $^\circ\text{C}$ 下搅拌12h, 且浓缩至约10mL。接着利用饱和 NaHCO_3 溶液将混合物的pH调整至8至9且与EA (100mL) 及水 (100mL) 混合。将所得溶液分离且将水相用EA (100mL) 萃取四次。将合并的有机层用盐水 (100mL) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥且在减压下浓缩, 得到5.2g呈浅黄色油状物的7-溴-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-胺。

[0988] 2. 中间体34-3的合成:



[0990] 经45min的时段向冷却至 -5°C 的7-溴-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-胺(4.0g, 17.5mmol, 1.0当量)于DCM(30mL)中的溶液逐滴添加TEA(3.5g, 35.1mmol, 2.0当量)及于DCM(10mL)中的 $(\text{Boc})_2\text{O}$ (4.6g, 21.1mmol, 1.2当量)的溶液。将混合物在室温下搅拌2h,用DCM(50mL)稀释,用水(50mL)及盐水(30mL)洗涤两次,经无水硫酸钠干燥,在减压下浓缩且与己烷一起研磨,得到(7.2g, 99%)呈白色固体的N-(7-溴-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基)氨基甲酸叔丁基酯。

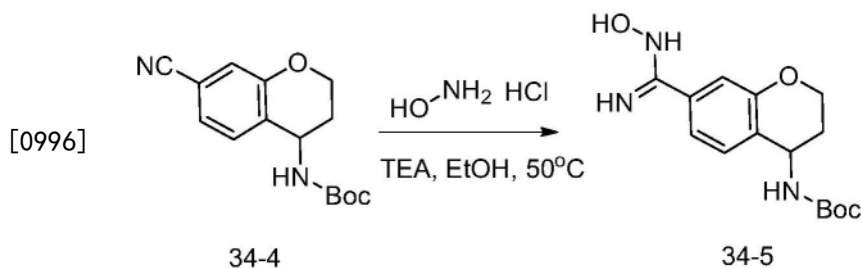
[0991] 3. 中间体34-4的合成:



[0993] 在氮气下向N-(7-溴-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基)氨基甲酸叔丁基酯(7.2g, 21.9mmol, 1.0当量)于二噁烷及水的混合物(20mL, 1/1)中的溶液添加 $\text{K}_4\text{Fe}(\text{CN})_6 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (0.7g, 1.63mmol, 0.3当量)、X-phos(0.1g, 0.11mmol, 0.02当量)、第2代X-Phos前催化剂(0.1g, 0.11mmol, 0.02当量)及乙酸钾(4.4g, 44.8mmol, 2.04当量)。将混合物在 100°C 下搅拌2h,冷却至室温,过滤以去除固体,倾倒至水(100mL)中,且用EA(50mL)萃取两次。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤两次,经无水硫酸钠干燥,在减压下浓缩且通过硅胶色谱(EA/PE, 1/10)进行纯化,得到3.0g(50%)呈白色固体的N-(7-氰基-

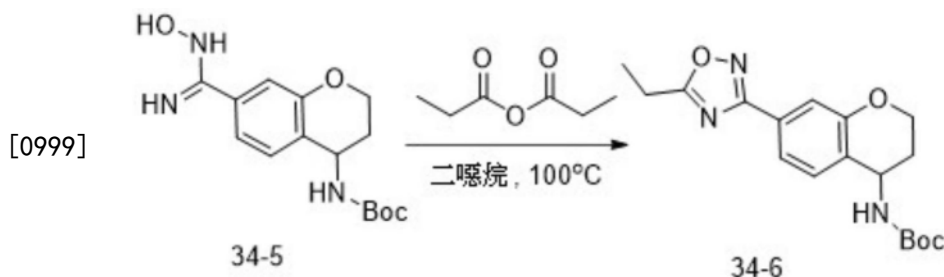
[0994] 3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基)氨基甲酸叔丁基酯。

[0995] 4. 中间体34-5的合成:



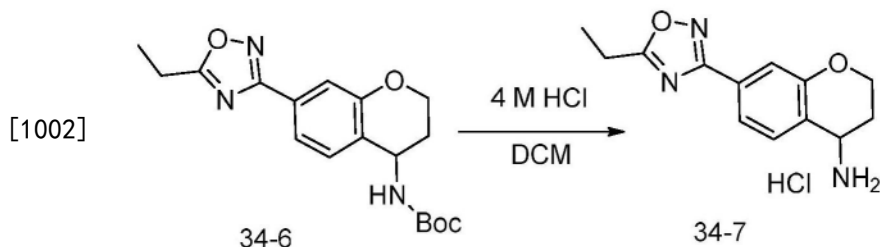
[0997] 向N-(7-氰基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基)氨基甲酸叔丁基酯(2.0g, 7.29mmol, 1.0当量)于乙醇(20mL)中的溶液添加TEA(1.5g, 14.6mmol, 2.0当量)及羟胺盐酸盐(1.0g, 14.6mmol, 2.0当量)。将混合物在 50°C 下搅拌4h,冷却至室温,用EA(120mL)稀释,用盐水(10mL)洗涤两次,经无水硫酸钠干燥且在减压下浓缩,得到2.15g呈浅黄色油状物的N-[7-(N-羟基甲脒基)-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]氨基甲酸叔丁基酯。

[0998] 5. 中间体34-6的合成:



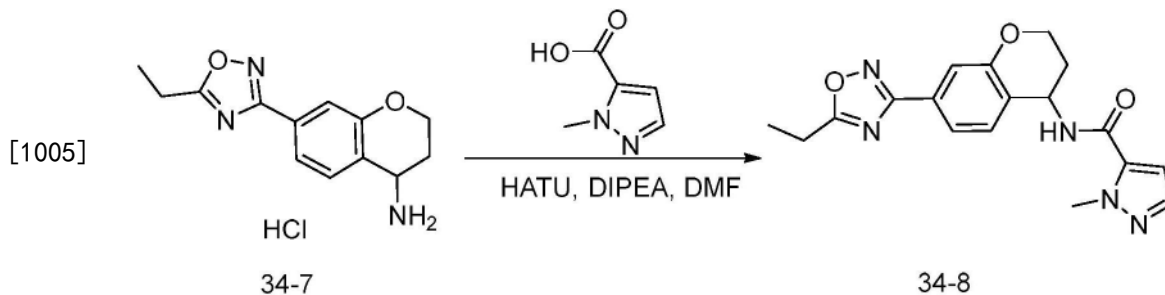
[1000] 向N-[7-(N-羟基甲脒基)-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]氨基甲酸叔丁基酯(1.0g, 3.3mmol, 1当量)于二噁烷(10ml)中的溶液添加丙酸丙酰基酯(466mg, 3.8mmol, 1.1当量)。将混合物在50°C下搅拌1h且在100°C下搅拌2h, 冷却至室温, 用EA(100mL)稀释, 用盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 在减压下浓缩且通过硅胶色谱(EA/PE, 1/3)进行纯化, 得到630mg (56%) 呈白色固体的N-[7-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]氨基甲酸叔丁基酯。

[1001] 6. 中间体34-7的合成:



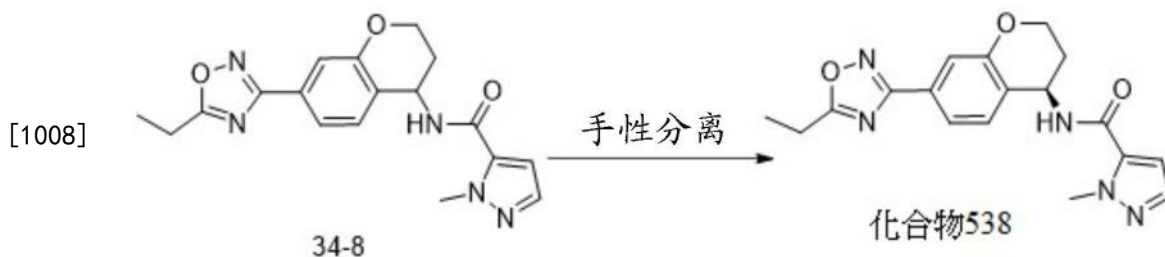
[1003] 向N-[7-(N-羟基甲脒基)-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]氨基甲酸叔丁基酯(350mg, 1.14mmol, 1.0当量)于DCM(3mL, 47.2mmol, 41.4当量)中的溶液添加HCl(4M于二噁烷中, 1mL)。将混合物在室温下搅拌5小时, 用EA稀释且搅拌20min。通过过滤收集固体产物且在高真空下干燥, 得到400mg呈白色固体的7-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-胺。

[1004] 7. 中间体34-8的合成:



[1006] 向1-甲基-1H-吡唑-5-甲酸(46.6mg, 0.37mmol, 1.3当量)于DMF(1ml)中的溶液添加HATU(140mg, 0.37mmol, 1.3当量)、DIEA(147mg, 1.14mmol, 4.0当量)及7-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-胺盐酸盐(80mg, 0.28mmol, 1.0当量)。将混合物搅拌过夜且通过制备型HPLC利用以下条件进行纯化:(2号-分析型HPLC-SHIMADZU(HPLC-10)):柱,XBridge Prep C18 OBD柱, 5 μ m, 19*150mm; 移动相, 水(10MMOL/L NH_4HCO_3)及ACN(在8min内34.0% ACN直至47.0% ACN); 检测器, UV 220nm。此纯化产生170mg (90%) 呈白色固体的N-[6-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-1,2,3,4-四氢萘-1-基]-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺。LRMS (ES) m/z 354 (M+H)。

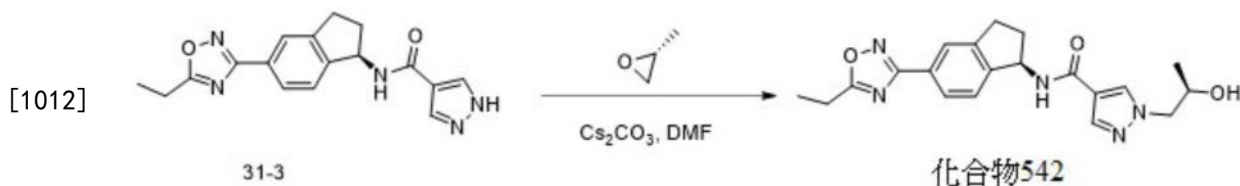
[1007] 8. 化合物538的合成:



[1009] 通过手性HPLC利用以下条件纯化N-[7-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]-1-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺的外消旋混合物(40mg, 0.11mmol, 1.0当量): (柱: 修复型手性IC (Repaired Chiral IC); 柱尺寸: (R,R) WHELK-014 0.46*10cm; 3.5 μ m; 移动相: 己烷 (0.1% DEA): EtOH=80:20; 仪器: LC-79; 检测器: UV-254nm)。此纯化提供呈白色固体的(R)-N-[7-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)色满-4-基]-1-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺(化合物538) (15.1mg, 38%)。LRMS (ES) m/z 354 (M+H)⁺。¹H-NMR: (400MHz, 氯仿-d, ppm) δ 7.68-7.58 (m, 2H), 7.47 (d, J=2.1Hz, 1H), 7.37 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.51 (d, J=2.1Hz, 1H), 6.22 (d, J=7.8Hz, 1H), 5.37 (q, J=6.2Hz, 1H), 4.37 (ddd, J=10.4, 6.7, 3.2Hz, 1H), 4.32-4.21 (m, 1H), 4.26 (s, 3H), 2.99 (q, J=7.6Hz, 2H), 2.43-2.30 (m, 1H), 2.20 (dtd, J=13.9, 6.5, 3.0Hz, 1H), 1.47 (t, J=7.6Hz, 3H)。

[1010] 实施例35

[1011] 化合物542的合成



[1013] 在氩气氛下在室温下向N-[(1R)-5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]-1H-吡唑-4-甲酰胺(1.5g, 4.6mmol, 1当量)及 Cs_2CO_3 (3.0g, 9.2mmol, 2eq)于DMF (20mL)中的搅拌溶液添加(2R)-2-甲基环氧乙烷(0.4g, 6.9mmol, 1.5当量; J&K Scientific, 批号352062)。在氩气氛下将所得混合物在80℃下搅拌2h。用乙酸乙酯(100mL)稀释所得混合物且用 NH_4Cl (饱和) (100mL $\times$ 3)洗涤。将有机相在减压下浓缩以得到产物(1.48g, 47.3% ee)。将此产物与使用相同程序制得的先前批次(680mg)合并。通过于ACN/EtOH的混合物(60mL, 2/1)中搅拌且过滤使其纯化, 得到呈灰白色固体的N-[(1R)-5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]-1-[(2R)-2-羟基丙基]-1H-吡唑-4-甲酰胺(1.2g, 97% ee)。LRMS (ES) m/z 382 (M+H)⁺;¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 8.46 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.88 (m, 3H), 7.38 (d, J=7.8Hz, 1H), 5.57 (dd, J=8.1, 16.2Hz, 1H), 4.96 (d, J=4.5Hz, 1H), 4.03 (m, 3H), 3.01 (m, 4H), 2.46 (m, 1H), 2.09-1.89 (m, 1H), 1.36 (t, J=6.0Hz, 3H), 1.06 (d, J=6.0Hz, 3H)。

[1014] 实施例36

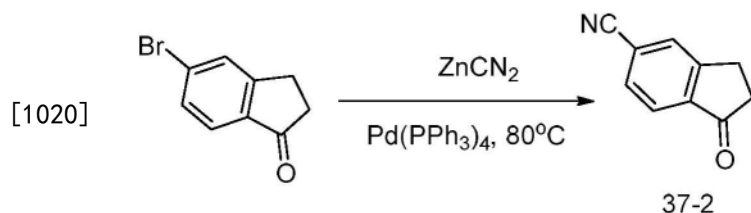
[1015] 化合物541的合成

[1016] 通过与针对化合物541所述的方法类似的方法, 使用(2S)-2-甲基环氧乙烷代替(2R)-2-甲基环氧乙烷来制备化合物541。LRMS (ES) m/z 382 (M+H)⁺。

[1017] 实施例37

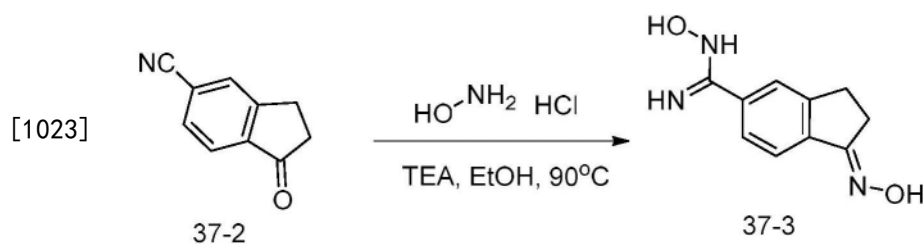
[1018] 中间体I

[1019] 1. 中间体37-2的合成:



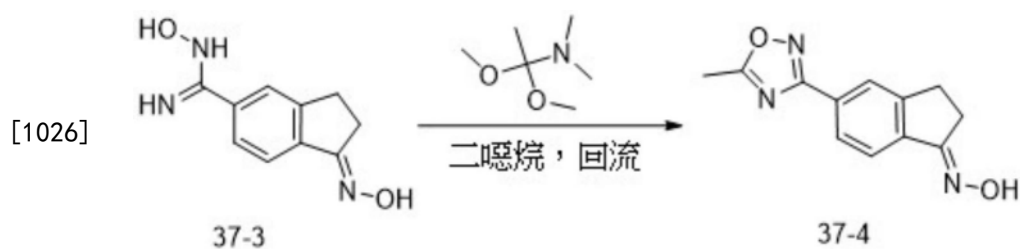
[1021] 向5-溴-2,3-二氢-1H-茚-1-酮(80g, 381mmol, 1.00当量)于DMF(500mL)中的溶液添加 $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (27.8g, 237.61mmol, 0.63当量)及 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (15.8g, 13.67mmol, 0.036当量)。于油浴中在80℃下搅拌过夜之后,使混合物冷却且将固体过滤出。用乙酸乙酯及水的混合物(800mL, 1/1)稀释滤液。将有机层分离,且将水层用乙酸乙酯(400mL)萃取两次。使合并的有机层经无水硫酸钠干燥且在减压下浓缩。通过硅胶色谱(EA/PE)纯化残余物以获得产物。将此产物与PE/EA的混合物(80mL, 10/1)一起研磨,得到48.3g(81%)呈黄色固体的1-氧代-2,3-二氢-1H-茚-5-甲腈。

[1022] 2. 中间体37-3的合成:



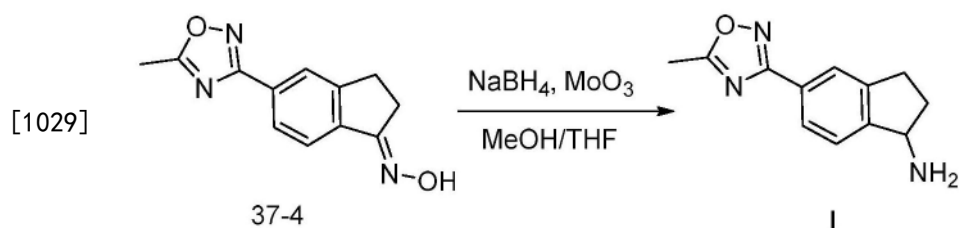
[1024] 向1-氧代-2,3-二氢-1H-茚-5-甲腈(61.5g, 392mmol, 1.00当量)于乙醇(1.5L)中的溶液添加 $\text{HO-NH}_2 \cdot \text{HCl}$ (81.1g, 1.2mol, 3.00当量)及TEA(158.3g, 1.6mol, 4.00当量)。在85℃下搅拌2.5h后,使所得混合物冷却至室温且在减压下浓缩。通过硅胶色谱(DCM/MeOH)纯化残余物,获得80g(99%)呈黄色固体的(1Z)-N-羟基-1-(羟基亚氨基)-2,3-二氢-1H-茚-5-甲腈。

[1025] 3. 中间体37-4的合成:



[1027] 向(1Z)-N-羟基-1-(羟基亚氨基)-2,3-二氢-1H-茚-5-甲腈(30g, 146mmol, 1.00当量)于二噁烷(60mL)中的溶液添加(1,1-二甲氧基乙基)二甲胺(20g, 150mmol, 1.00当量)。在90℃下搅拌过夜之后,将所得混合物在减压下浓缩。通过硅胶色谱(EA/PE)纯化残余物,获得22g(66%)呈棕色固体的N-[(1Z)-5-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-亚基]羟胺。

[1028] 4. 中间体I的合成:

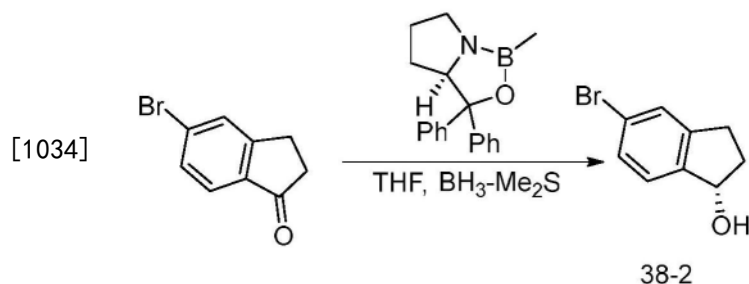


[1030] 向N-[(1E)-5-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-亚基]羟胺(15.6g, 68.1mmol, 1.00当量)于MeOH及THF的混合物(300/300mL)中的溶液分多次添加MoO₃(19.8g, 138mmol, 2.00当量)及NaBH₄(10.4g, 273.68mmol, 4.00当量)。在室温下搅拌过夜之后,通过添加NH₄Cl(水溶液)(50mL)使反应物淬灭且在减压下浓缩。通过硅胶色谱(DCM/MeOH)纯化残余物以获得产物。将此产物与EA:PE(1/10)一起研磨,获得11g(75%)呈灰白色固体的5-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-胺(中间体I)。LRMS(ES) m/z 199(M-17)。¹H-NMR:(DMSO, 300MHz, ppm): δ7.99(2H, s), 7.66(1H, m), 6.49(2H, s), 4.56-4.51(1H, t, J=7.2), 3.16-3.00(1H, m), 2.92-2.82(1H, m), 2.66(3H, s), 2.44-2.43(1H, m), 1.99-1.80(1H, m)

[1031] 实施例38

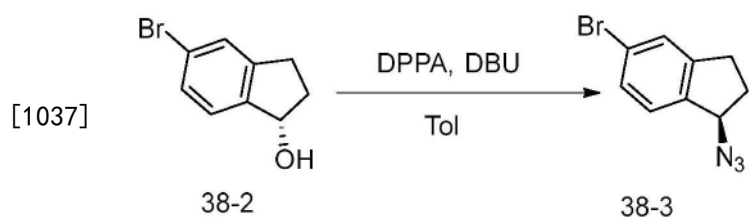
[1032] 中间体II

[1033] 1. 中间体38-2的合成:



[1035] 在氮气下向5-溴-2,3-二氢-1H-茛-1-酮(50g, 237mmol, 1.00当量)于THF(400mL)中的溶液添加(3R)-1-甲基-3,3-二苯基-六氢吡咯并[1,2-c][1,3,2]噁唑硼烷((3R)-1-methyl-3,3-diphenyl-hexahydropyrrolo[1,2-c][1,3,2]oxazaborole)(1M于PhMe中)(37mL, 0.15当量)。此后在-10℃下在搅拌下经1h逐滴添加硼烷甲硫醚(10M于THF中)(32.2g, 1.4当量)。在-10℃下搅拌3小时后,通过缓慢添加水(200mL)使反应物淬灭。将所得溶液用EA(200mL)萃取三次。将合并的有机层用盐水(300mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥且在减压下浓缩。通过硅胶(装填有于PE中的1% TEA)色谱(EA/PE, 1/3)纯化残余物以获得产物。将此产物与己烷(300mL)一起研磨,得到38g(75%)呈浅黄色固体的(1S)-5-溴-2,3-二氢-1H-茛-1-醇。LRMS(ES) m/z 339(M-17)。

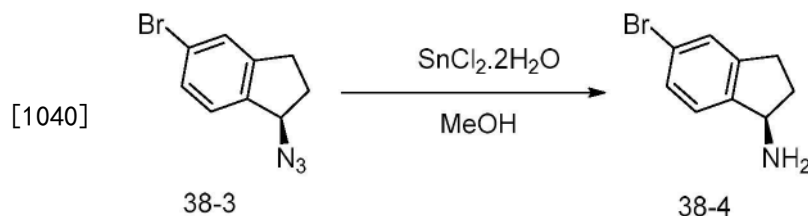
[1036] 2. 中间体38-3的合成:



[1038] 在氮气下向(1S)-5-溴-2,3-二氢-1H-茛-1-醇(42g, 197mmol, 1.00当量)于甲苯

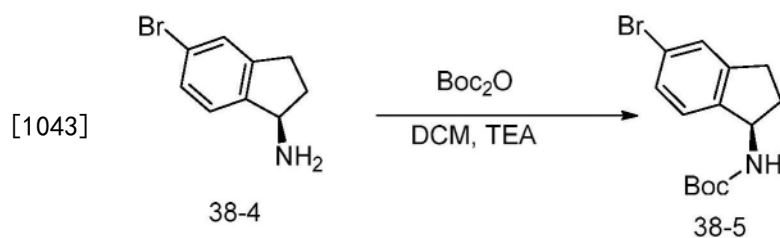
(500mL) 中的溶液添加DPPA (74.29g, 269.95mmol, 1.37当量)。在0℃下在搅拌下向此混合物经1h逐滴添加DBU (45g, 295mmol, 1.50当量)。在0℃至15℃下搅拌3h后, 将混合物用EA (400mL) 稀释, 用水 (400mL) 洗涤三次, 经无水硫酸钠干燥且在减压下浓缩。通过硅胶 (装填有于PE中的1% TEA) 色谱 (PE) 纯化残余物, 获得44.4g (95%) 呈深棕色油状物的 (1R) -1-叠氮基-5-溴-2,3-二氢-1H-茚。该深棕色油状物不经进一步纯化即用于下一步骤。LRMS (ES) m/z 195, 197 (M-42)。

[1039] 3. 中间体38-4的合成:



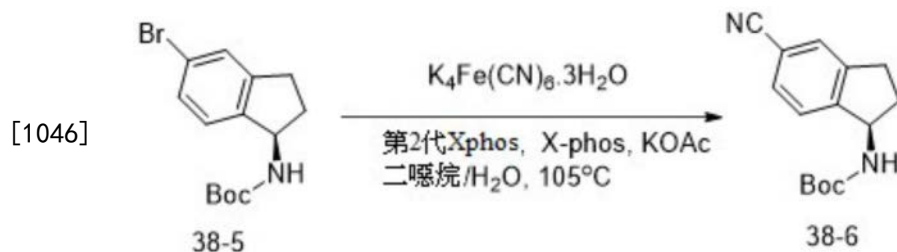
[1041] 向 (1R) -1-叠氮基-5-溴-2,3-二氢-1H-二氢茚 (44.3g, 186mmol, 1.00当量) 于MeOH (600mL) 中的溶液小心地添加SnCl₂·2H₂O (76g, 337mmol, 1.81当量)。在室温下搅拌过夜之后, 将混合物用EA (500mL) 及NaOH (2N, 700mL) 稀释, 在室温下搅拌1h且过滤。将滤液分离且用EA (300mL) 萃取水层。将合并的有机层用HCl (1N, 500mL) 萃取两次, 且将水层合并。利用氢氧化钠 (饱和) 将水层的pH调整至11且用EA (300mL) 萃取三次。使合并的有机层经无水硫酸钠干燥且在减压下浓缩, 获得31.8g (80%) 呈黄色油状物的 (1R) -5-溴-2,3-二氢-1H-茚-1-胺。LRMS (ES) m/z 195, 197 (M-16)。

[1042] 4. 中间体38-5的合成:



[1044] 在-5℃下经45m的时段向 (1R) -5-溴-2,3-二氢-1H-茚-1-胺 (31.8g, 150mmol, 1.00当量) 于DCM (500mL) 中的溶液逐滴添加TEA (22.7g, 224.76mmol, 1.5当量) 及于DCM (150mL) 中的 (Boc)₂O (39.2g, 180mmol, 1.20当量) 的溶液。接着使混合物升温至室温, 在室温下搅拌2h, 用DCM (200mL) 稀释, 用水 (500mL) 及盐水 (200mL) 洗涤两次, 经无水硫酸钠干燥且在减压下浓缩。将产物与己烷 (300mL) 一起研磨, 获得38.7g呈白色固体的 (83%) N-[(1R) -5-溴-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氨基甲酸叔丁基酯。LRMS (ES) m/z 256, 258 (M+H-56)。

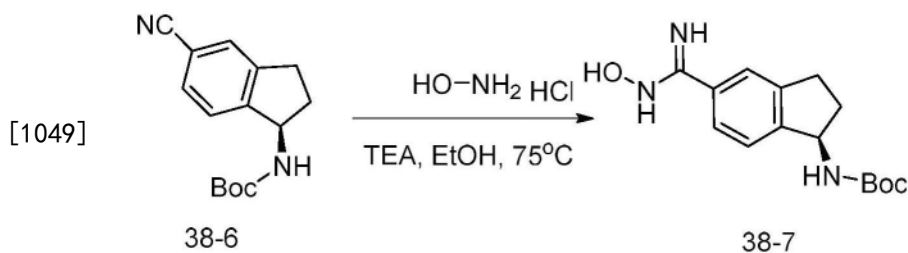
[1045] 5. 中间体38-6的合成:



[1047] 在氮气下向N-[(1R) -5-溴-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氨基甲酸叔丁基酯 (25.5g,

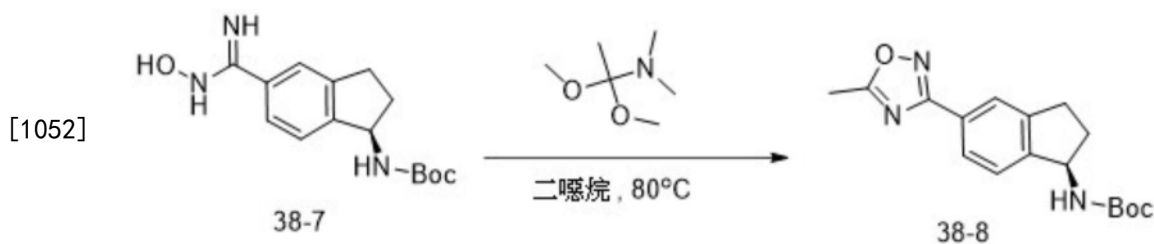
81.7mmol, 1.00当量)于二噁烷(270mL)中的溶液添加 $K_4Fe(CN)_6 \cdot 3H_2O$ (17.3g, 41mmol, 0.50当量)、第2代XPhos前催化剂(965mg, 1.23mmol, 0.02当量)、X-phos(584mg, 1.22mmol, 0.01当量)及于水(270mL)中的KOAce(16.0g, 163mmol, 2.00当量)的溶液。在105℃下搅拌5h后,用EA(500mL)稀释所得溶液。通过过滤去除固体。将滤液分离且将水层用EA(300mL)萃取两次。将合并的有机层用盐水(300mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥且在减压下浓缩。通过硅胶色谱(EA/PE, 15/85)纯化残余物,获得20g(94%)呈白色固体的N-[(1R)-5-氰基-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氨基甲酸叔丁基酯。LRMS(ES)m/z 259(M+H)。

[1048] 6. 中间体38-7的合成:



[1050] 在 N_2 下向羟胺盐酸盐(18.7g, 269mmol, 2.0当量)于EtOH(600g, 13.0mol, 96当量)中的溶液添加TEA(27.4g, 271mmol, 2.00当量)及N-[(1R)-5-氰基-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氨基甲酸叔丁基酯(35g, 135.5mmol, 1.00当量)。在75℃下搅拌2h后,将所得混合物在减压下浓缩,得到45g呈灰白色固体的N-[(1R)-5-(N-羟基甲脒基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氨基甲酸叔丁基酯。该灰白色固体不经进一步纯化即用于下一步骤中。LRMS(ES)m/z 292(M+H)。

[1051] 7. 中间体38-8的合成:



[1053] 在氮气下向N-[(1R)-5-(N-羟基甲脒基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氨基甲酸叔丁基酯(5g, 17.2mmol, 1.00当量)于二噁烷(30mL)中的溶液添加(1,1-二甲氧基乙基)二甲胺(4.6g, 34.2mmol, 2.00当量)。在80℃下搅拌2h后,将混合物用水(30mL)稀释且用EA(50mL)萃取三次。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤三次,经无水硫酸钠干燥且在减压下浓缩。将产物与EA及己烷的混合物一起研磨,得到2.8g(52%)呈浅黄色固体的N-[(1R)-5-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氨基甲酸叔丁基酯。LRMS(ES)m/z 316(M+H)。

[1054] 8. 中间体II的合成:



[1056] 向N-[(1R)-5-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氨基甲酸叔丁基酯(2.8g, 9.0mmol, 1.00当量)于DCM(30mL)中的溶液添加三氟乙酸(5mL)。在室温下搅

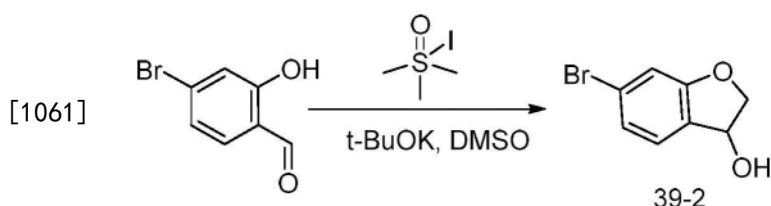
拌4h后,将所得混合物在减压下浓缩。将残余物溶解于EA (20mL) 及水 (5mL) 的混合物中。利用碳酸钠(饱和)将溶液的pH调整至10且在减压下浓缩。通过硅胶柱利用DCM/MeOH(10/1)作为洗脱剂纯化残余物,得到1.1g (56%) 呈白色固体的(1R) -5-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-胺(中间体II)。LRMS (ES) m/z 199 (M-16)。¹H-NMR:

[1057] (400MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 7.85-7.76 (m, 2H), 7.49 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 4.22 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 2.91 (ddd, $J=16.0, 8.7, 2.8$ Hz, 1H), 2.75 (dt, $J=16.4, 8.7$ Hz, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.36 (dtd, $J=12.3, 7.5, 2.8$ Hz, 1H), 2.17 (s, 2H), 1.62 (ddt, $J=12.3, 9.4, 8.6$ Hz, 1H)。

[1058] 实施例39

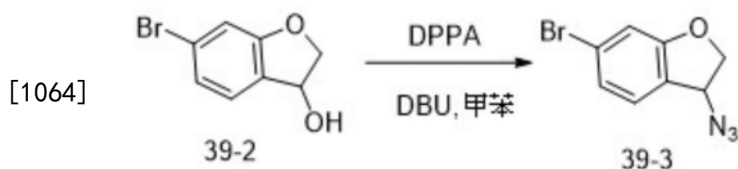
[1059] 中间体III

[1060] 1. 中间体39-2的合成:



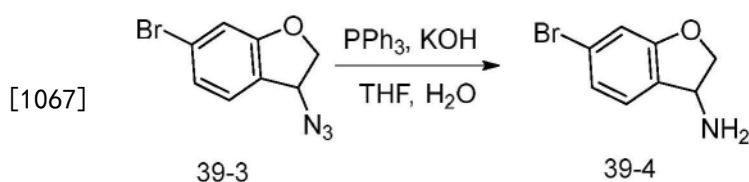
[1062] 向4-溴-2-羟基苯甲醛(31.5g, 156mmol, 1.00当量)于DMSO (500mL) 中的溶液添加S,S-二甲基甲烷亚磺酰碘(41.3g, 188mmol, 1.20当量)。将混合物冷却至0℃且在0℃下经15min的时段分多次添加t-BuOK (21.0g, 187mmol, 1.20当量)。接着将混合物升温至室温。在室温下搅拌1.5h后,将所得溶液用水(500mL)稀释且用EA (400mL) 萃取四次。将合并的有机层用盐水(400mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥且在减压下浓缩以获得物质。将此物质与先前批次(相同规模)合并且通过硅胶色谱(EA/PE, 1/4)进行纯化,获得51.7g呈白色固体的6-溴-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-醇。将产物保持在N₂下。

[1063] 2. 中间体39-3的合成:



[1065] 在N₂下在0℃下经30min的时段向6-溴-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-醇(30g, 140mmol, 1.00当量)于甲苯(480mL)中的溶液逐滴添加DPPA(42.2g, 153mmol, 1.10当量)及于甲苯(20mL)中的DBU(23.3g, 153mmol, 1.10当量)的溶液。在15℃下搅拌3.5h后,将所得溶液用EA (500mL) 稀释,用盐水(300mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,在减压下浓缩且通过硅胶色谱(EA/PE, 1/9)进行纯化,获得30g (90%) 呈浅黄色油状物的3-叠氮基-6-溴-2,3-二氢-1-苯并呋喃。

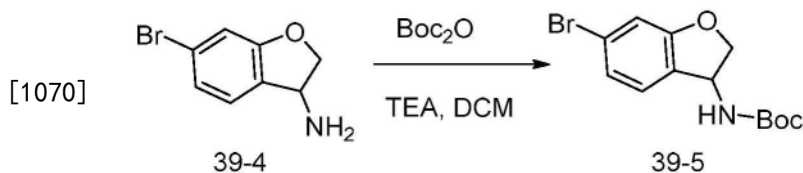
[1066] 3. 中间体39-4的合成:



[1068] 在室温下向3-叠氮基-6-溴-2,3-二氢-1-苯并呋喃(28g, 117mmol, 1.00当量)于

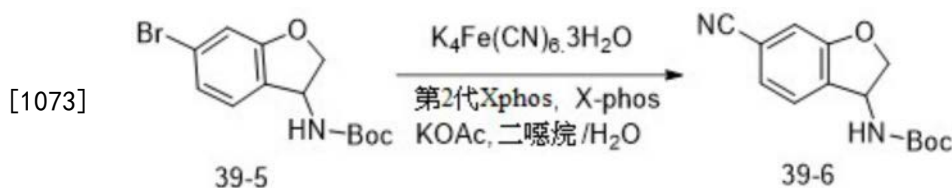
THF (400mL) 中的溶液添加 PPh_3 (45.8g, 175mmol, 1.50当量)。搅拌1h后, 将混合物倾倒至氢氧化钾 (16.3g, 291mmol, 2.49当量) 于水 (100mL) 中的溶液中且再搅拌3h。接着将混合物加热至55℃持续2h, 冷却至室温, 且用EA (500mL) 及盐水 (200mL) 稀释。将水层用EA (300mL) 萃取两次。将合并的有机层用盐水 (300mL) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 在减压下浓缩且通过硅胶色谱 (MeOH/EA, 1/9) 进行纯化, 获得18g呈黄色油状物的6-溴-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-胺。

[1069] 4. 中间体39-5的合成:



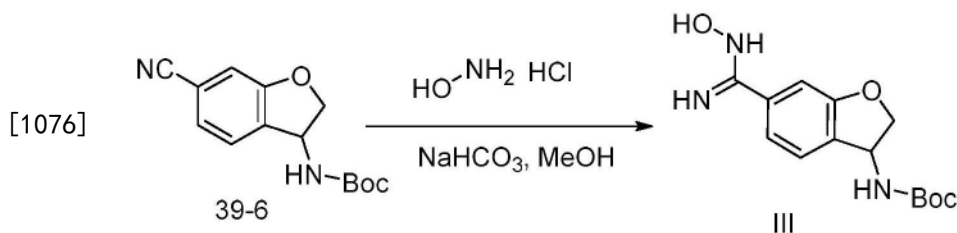
[1071] 在 N_2 下向冷却至0℃的6-溴-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-胺 (18.1g, 84.6mmol, 1.00当量) 于DCM (200mL) 中的溶液逐滴添加TEA (17.1g, 169mmol, 2.00当量) 及于DCM (200mL) 中的 $(\text{Boc})_2\text{O}$ (18.4g, 84.3mmol, 1.00当量) 的溶液。接着将混合物在室温下搅拌4h, 用DCM (400mL) 稀释, 用水 (400mL) 及盐水 (400mL) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 在减压下浓缩且通过硅胶色谱 (EA/PE, 6/94) 进行纯化, 获得18.4g (69%) 呈灰白色固体的N-(6-溴-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-基) 氨基甲酸叔丁基酯。

[1072] 5. 中间体39-6的合成:



[1074] 在氮气下向N-(6-溴-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-基) 氨基甲酸叔丁基酯 (17.4g, 55.3mmol, 1.00当量) 于二噁烷 (260mL) 中的溶液添加 $\text{FeK}_4(\text{CN})_6 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (11.7g, 27.7mmol, 0.50当量)、X-phos (400mg, 0.84mmol, 0.02当量)、第2代Xphos前催化剂 (650mg, 0.83mmol, 0.01当量) 及于水 (260mL) 中的KOAc (11g, 112mmol, 2.03当量) 的溶液。在80℃下搅拌4h后, 用EA (500mL) 稀释所得溶液且过滤以去除固体。将水层用EA (300mL) 萃取三次。将合并的有机层用盐水 (300mL) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 在减压下浓缩且通过硅胶色谱 (EA/PE, 19/81) 进行纯化, 获得14.3g (99%) 呈灰白色固体的N-(6-氰基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-基) 氨基甲酸叔丁基酯。

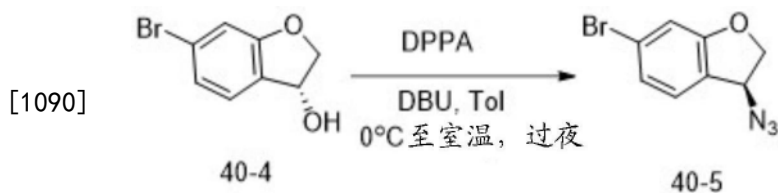
[1075] 6. 中间体III的合成:



[1077] 向N-(6-氰基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-基) 氨基甲酸叔丁基酯 (13.3g, 51.1mmol, 1.00当量) 于MeOH (270mL) 中的溶液添加 $\text{HONH}_2 \cdot \text{HCl}$ (7.06g, 102mmol, 2.00当量) 及碳酸氢钠 (13g, 155mmol, 3.03当量)。在80℃下搅拌4h后, 将固体过滤出且将滤液在减压下浓缩, 获得

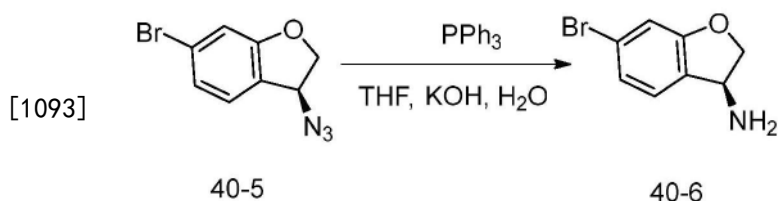
CHIRALPAK AD-H 4.6*100mm, 5 μ m)。

[1089] 4. 中间体40-5的合成:



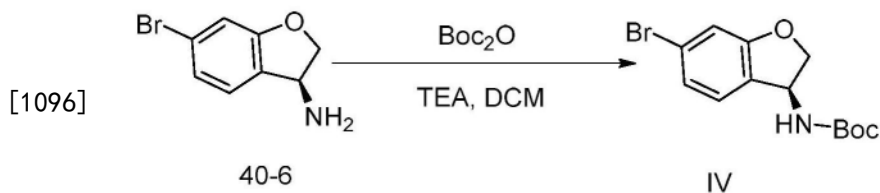
[1091] 向冷却至0℃的(3R)-6-溴-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-醇(13.4g, 62.3mmol, 1.0当量)于甲苯(250mL)中的溶液逐滴添加DPPA(20.6g, 74.8mmol, 1.2当量)及于甲苯(50mL)中的DBU(14.2g, 93.3mmol, 1.50当量)的溶液。将混合物搅拌过夜, 倾倒入EA(500mL)中, 用水(250mL)洗涤两次且用盐水(250mL)洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 在减压下浓缩且通过硅胶色谱(EA/PE, 5/95)进行纯化, 获得10.4g呈黄色油状物的(3S)-3-叠氮基-6-溴-2,3-二氢-1-苯并呋喃。

[1092] 5. 中间体40-6的合成:



[1094] 向(3S)-3-叠氮基-6-溴-2,3-二氢-1-苯并呋喃(10.4g, 43.5mmol, 1.0当量)于THF(150mL)中的溶液添加PPh₃(22.8g, 86.8mmol, 2.0当量)及于水(40mL)中的氢氧化钾(6.1g, 108mmol, 2.5当量)的溶液。将混合物在50℃下搅拌1h且在室温下搅拌过夜。将水层用EA(100mL)萃取三次。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 在减压下浓缩且通过硅胶色谱(EA)进行纯化, 获得10.6g呈黄色油状物的(3S)-6-溴-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-胺。

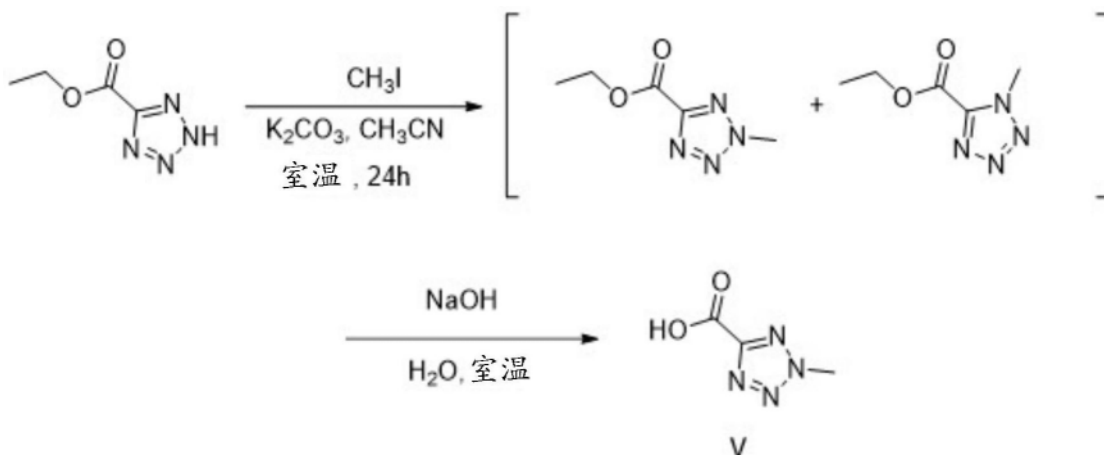
[1095] 6. 中间体IV的合成:



[1097] 在30min的时段内向冷却至0℃的(3S)-6-溴-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-胺(10.6g, 49.7mmol, 1.0当量)于DCM(200mL)中的溶液逐滴添加TEA(10.0g, 99.2mmol, 2.0当量)及于DCM(50mL)中的Boc₂O(11.9g, 54.6mmol, 1.1当量)的溶液。将混合物在室温下搅拌过夜, 倾倒入水(300mL)中, 且用DCM(300mL)萃取三次。将合并的有机层用盐水(500mL)洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 在减压下浓缩且通过硅胶色谱(EA/PE, 60/40)进行纯化以获得中间产物, 将其自乙醇/水(5/4)滴定, 得到9.2g(97% ee)呈白色固体的N-[(3S)-6-溴-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-基]氨基甲酸叔丁基酯(中间体IV)。LRMS(ES) m/z 258, 260 (M+H-56)。¹H-NMR: (300MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 7.53(d, J=7.6Hz, 1H), 7.25-7.16(m, 1H), 7.05(d, J=1.7Hz, 1H), 7.03(d, J=1.7Hz, 1H), 5.21(d, J=7.7Hz, 1H), 4.66(t, J=9.2Hz, 1H), 4.23(dd, J=9.6, 5.4Hz, 1H), 1.38(s, 9H)。

[1098] 实施例41

[1099] 中间体V

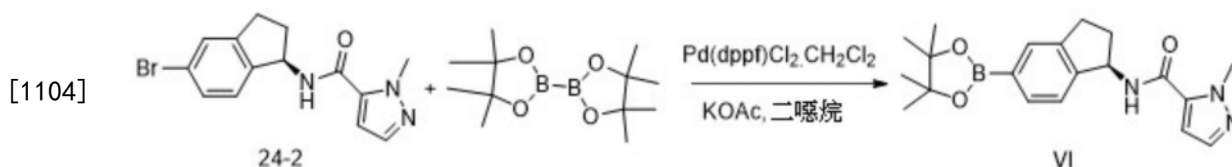


[1100]

[1101] 向2H-1,2,3,4-四唑-5-甲酸乙基酯(100g,704mmol,1.0当量)于ACN(750mL)中的搅拌溶液添加 K_2CO_3 (214g,1.5mol,2.2当量)。将混合物搅拌15min后,添加MeI(210g,1.47mol,2.1当量),且将混合物搅拌14h。接着将混合物过滤且将滤饼用ACN(300mL)洗涤三次。在室温下将合并的滤液与NaOH(4N,220mL,845mmol,1.2当量)的水溶液合并并且搅拌1h。接着通过旋转蒸发去除ACN且利用HCl(6N)将水溶液的pH调整至1至2。向此混合物添加足够的EA以溶解沉淀物。分离各相且将水层用EA(1L)萃取四次。使合并的有机层经无水 Na_2SO_4 干燥且在减压下浓缩。将该物质悬浮于DCM(165mL)中且搅拌1h。通过过滤收集固体,用DCM(30mL)洗涤三次且在真空下干燥,得到呈白色固体的2-甲基-2H-1,2,3,4-四唑-5-甲酸(27g,30%)(中间体V)。

[1102] 实施例41

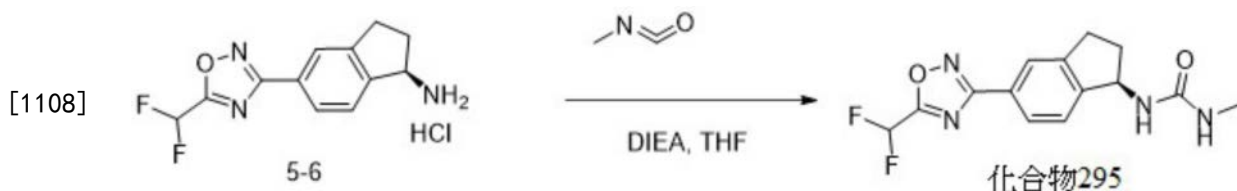
[1103] 中间体VI



[1105] 在氮气下向N-[(1R)-5-溴-2,3-二氢-1H-茚-1-基]-1-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺(1.6g,5.00mmol,1.00当量)于二噁烷(40mL)中的溶液添加Pd(dppf) $Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (200mg,0.61mmol,0.05当量)、KOAc(1.2g,12.2mmol,2.50当量)及4,4,5,5-四甲基-2-(四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(1.52g,5.99mmol,1.20当量)。将混合物在70℃下搅拌2h,冷却至室温,过滤以去除固体,用EA(50mL)稀释,用水(50mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,在减压下浓缩,且通过硅胶色谱(EA/PE,13/87)进行纯化,得到2.05g呈灰白色固体的1-甲基-N-[(1R)-5-(四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]-1H-吡唑-5-甲酰胺(中间体VI)。

[1106] 实施例42

[1107] 化合物295的合成



[1109] 在室温下向中间体5-6 (40mg, 0.14mmol, 1.0当量) 于THF (1.0mL) 中的悬浮液添加 DIEA (46 μ L, 0.28mmol, 2.0当量) 及异氰酸甲酯 (15.9mg, 0.28mmol, 2.0当量)。将混合物在40℃下搅拌3h, 浓缩, 且与MeOH一起研磨, 得到14.4mg呈固体的 (R)-1-(5-(5-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-3-甲基脲 (化合物295)。LRMS (ES) m/z 309.1 (M+H)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.94-7.87 (m, 2H), 7.55 (t, $J=52\text{Hz}$, 1H), 7.42-7.38 (m, 1H), 6.37 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 5.75 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 5.18 (q, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 3.03-2.95 (m, 1H), 2.90-2.80 (m, $J=16.4$, 1H), 2.62 (d, $J=4.7\text{Hz}$, 3H), 2.48-2.39 (m, 1H), 1.83-1.71 (m, 1H)。

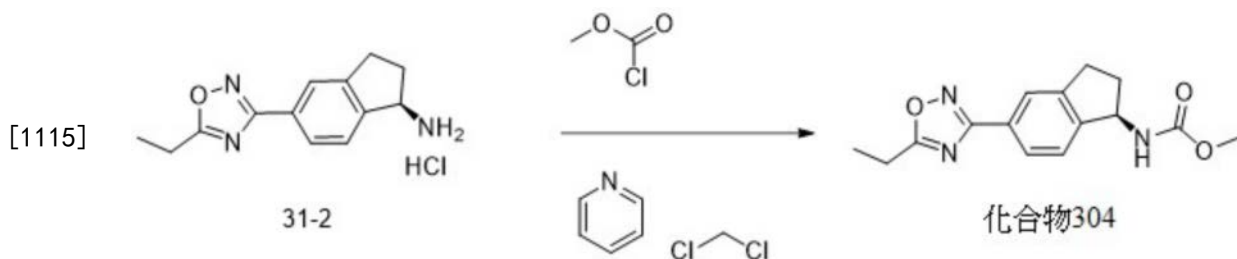
[1110] 以下化合物是通过与针对化合物295所述的方法类似的方法来制备:

化合物编号	LRMS (ES) m/z
289	M+H=335.1
292	M+H=337.1

295	M+H=309.1
296	M+H=323.1
297	M+H=349.1
298	M+H=363.1

[1113] 实施例43

[1114] 化合物304的合成



[1116] 在0℃下向中间体31-2 (1.04g, 3.9mmol, 1.0当量) 于DCM (10.0mL) 中的悬浮液添加吡啶 (6.2g, 78.3mmol, 20.0当量) 及氯甲酸甲酯 (0.44g, 4.7mmol, 1.2当量)。将混合物在室温下搅拌3h, 用EA稀释, 用水、 NH_4Cl 水溶液及盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 浓缩, 且在硅胶上使用EA/HE (20% - 100%) 作为洗脱剂进行纯化以获得固体。将该固体与乙腈一起研磨, 得到1.03g呈固体的 (R)-1-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基) 氨基甲酸甲酯 (化合物304)。LRMS (ES) m/z 288.2 (M+H)。 ^1H NMR (400MHz, 二氯甲烷- d_2) δ 8.00-7.92 (m, 2H), 7.45 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 5.33-5.24 (m, 1H), 5.03 (br, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.13-2.88 (m, 4H), 2.72-2.59 (m, 1H), 1.94-1.84 (m, 1H), 1.46 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 3H)。

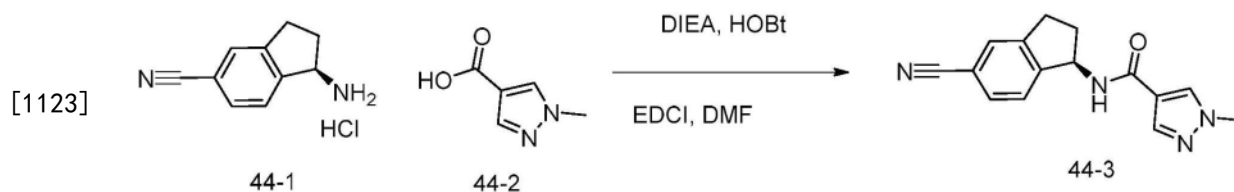
[1117] 以下化合物是通过与针对化合物305所述的方法类似的方法来制备：

化合物编号	LRMS (ES) m/z	化合物编号	LRMS (ES) m/z
278	M+H=324	325	M+H=342.2
279	M+H=338.1	326	M+H=340.2
280	M+H=352.1	327	M+H=344.2
282	M+H=310.1	328	M+H=354.2
291	M+H=351.1	333	M+H=338.1
303	M+H=274.1	334	M+H=350.1
304	M+H=288.1	345	M+H=341.1
305	M+H=300.1	348	M+H=302
306	M+H=304.1	349	M+H=290
307	M+H=302.1	350	M+H=300
319	M+H=314.1	358	M+H=344.1
320	M+H=316.1	359	M+H=360.2
321	M+H=328.1	360	M+H=385.2
322	M+H=330.1	361	M+H=401.1
323	M+H=328.2	362	M+H=386.1
324	M+H=332.1	363	M+H=400.1

[1120] 实施例44

[1121] 化合物551的合成

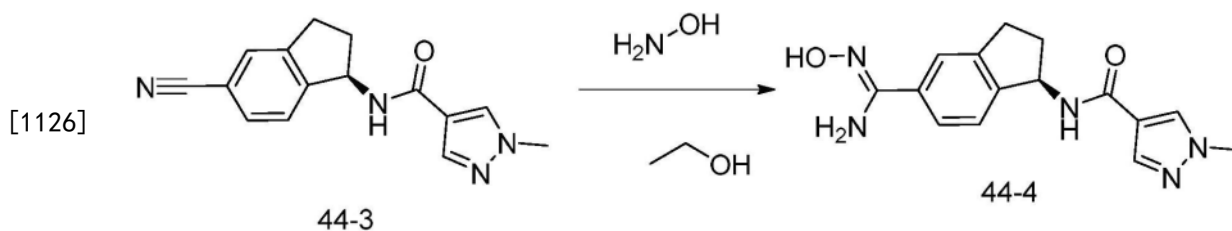
[1122] 1. 中间体44-3的合成：



[1124] 向1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸(2.3g, 18.2mmol, 1.2当量)、HOBT(2.1g, 15.1mmol, 1.0当量)及EDCI(5.8g, 30.3mmol, 2.0当量)于DMF(10mL)中的混合物添加DIEA(7.5mL, 45.4mmol, 3.0当量)。将混合物搅拌10min, 之后添加(R)-1-氨基-2,3-二氢-1H-茚-5-甲腈4-甲苯磺酸酯(5.0g, 15.1mmol, 1.0当量), 且继续搅拌过夜。向此混合物添加水(60.0mL)。收集固体, 用更多的水(20.0mL)洗涤且干燥, 获得3.5g(86%)呈灰白色固体的(R)-N-(5-氰基-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺(44-3)。LRMS(ES) 267.1(M+H)。¹H

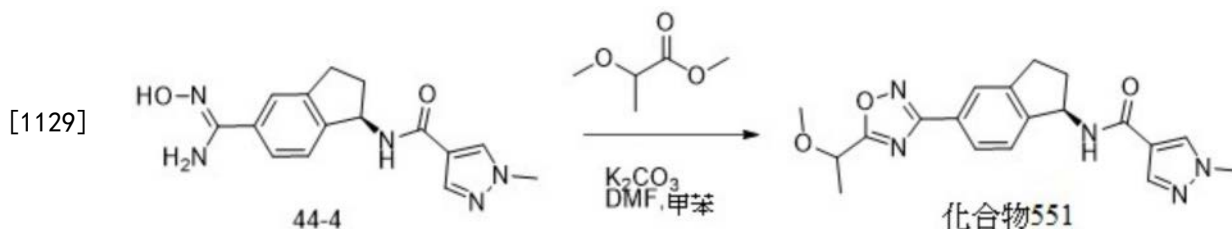
NMR (400MHz, 二氯甲烷- d_2) δ 7.86 (s, 1H), 7.74 (d, $J=0.8$ Hz, 1H), 7.60-7.48 (m, 2H), 7.48-7.42 (m, 1H), 6.06 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 5.69 (q, $J=8.3$ Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.15-2.90 (m, 2H), 2.74-2.64 (m, 1H), 2.03-1.90 (m, 1H)。

[1125] 2. 中间体44-4的合成:



[1127] 向(R)-N-(5-氰基-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺(3.0g, 11.3mmol, 1.0当量)于EtOH(20.0mL)中的悬浮液添加羟胺(50%w/w, 4.0mL)。将混合物加热至80℃持续3h且浓缩至干燥,得到3.3g(98%)呈灰白色固体的(R,Z)-N-(5-(N'-羟基甲脒基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺(44-4)。LRMS (ES) m/z 300.1 (M+H)。

[1128] 3. 化合物551的合成:



[1130] 向(R,Z)-N-(5-(N'-羟基甲脒基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺(140mg, 0.47mmol, 1.0当量)于甲苯及DMF的混合物(5.0mL, 9/1)中的悬浮液添加2-甲氧基乙酸甲基酯(165.8mg, 1.4mmol, 3.0当量)。将混合物密封,加热至120℃过夜,冷却至室温且将固体过滤出。将滤液浓缩且利用制备型HPLC用以下条件进行纯化:(Agilent 1100系列)柱,Phenomex Genmuni, 5 μ m, 21.5*150mm;移动相,水(0.1HCOOH)及ACN(在8min内35.0% ACN直至55.0% ACN)。此纯化得到85mg(49%)N-((1R)-5-(5-(1-甲氧基乙基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺(化合物551)。LRMS (ES) m/z 368.1 (M+H)。¹H NMR (400MHz, 二氯甲烷- d_2) δ 8.01 (s, 1H), 7.96 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.46 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.20 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 5.68 (q, $J=8.1$ Hz, 1H), 4.73 (q, $J=6.7$ Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.47 (s, 3H), 3.15-3.04 (m, 1H), 3.04-2.92 (m, 1H), 2.76-2.62 (m, 1H), 2.05-1.89 (m, 1H), 1.66 (d, $J=6.7$ Hz, 3H)。

[1131] 以下化合物是通过与针对化合物551所述的方法类似的方法来制备:

[1132]	化合物编号	LRMS (ES)	化合物编号	LRMS (ES)
		m/z		m/z

[1133]

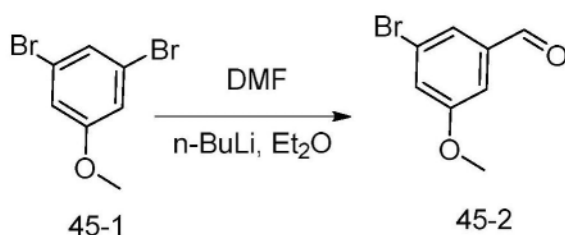
543	M+H= 396.1	548	M+H= 396.1
544	M+H= 382.1	549	M+H= 354.1
545	M+H= 352.1	550	M+H= 354.1
546	M+H= 368.1	551	M+H= 368.1
547	M+H= 336.1	552	M+H= 354.1

[1134] 实施例45

[1135] 化合物609的合成

[1136] 1. 中间体45-2的合成:

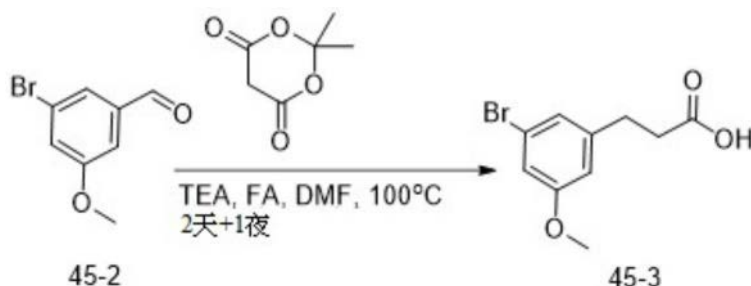
[1137]



[1138] 在氮气下在 -78°C 下向冷却至 -78°C 且搅拌20min的1,3-二溴-5-甲氧基苯(24.5g, 92.13mmol, 1当量)于 Et_2O (400mL)中的溶液逐滴添加n-BuLi(2.5mol/L于THF中, 44mL, 1.20当量)。将反应混合物在 -78°C 下继续搅拌1h, 之后逐滴添加DMF(8.1g, 110.55mmol, 1.2当量)。在 -78°C 下搅拌45min后, 用水(200mL)小心地使反应物淬灭且用EtOAc(500mL)萃取两次。将合并的有机层在减压下浓缩以获得混合物, 将其与己烷(200mL)一起进一步研磨, 得到呈白色固体的3-溴-5-甲氧基苯甲醛(45-2)(14.5g, 73.2%)。

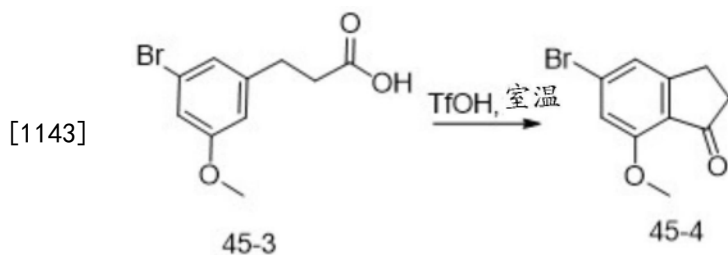
[1139] 2. 中间体45-3的合成:

[1140]



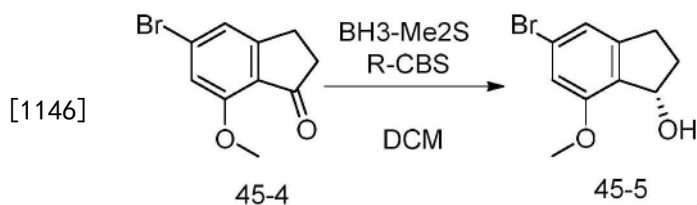
[1141] 在 0°C 下向甲酸(10.8g, 233.95mmol, 3当量)逐滴添加TEA(9.5g, 93.58mmol, 1.2当量)。在室温下搅拌30min后, 向此混合物逐滴添加于DMF(75mL)中的3-溴-5-甲氧基苯甲醛(16.77g, 77.98mmol, 1当量)及2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮(11.2g, 77.71mmol, 1.00当量)。将反应混合物在 100°C 下搅拌50h, 冷却至 0°C , 用浓HCl(20mL)淬灭, 且用水(500mL)稀释。将混合物用DCM(300mL)萃取三次。将合并的有机层用NaOH(1N, 500mL)洗涤两次。将水相合并, 利用浓HCl酸化至pH 2, 且用EtOAc(300mL)萃取两次。将合并的有机层用盐水(500mL)洗涤两次, 经无水 Na_2SO_4 干燥且在减压下浓缩, 获得呈黄色油状物的3-(3-溴-5-甲氧基苯基)丙酸(45-3)(13g, 64.34%)。

[1142] 3. 中间体45-4的合成:



[1144] 将3-(3-溴-5-甲氧基苯基)丙酸(30g, 115.79mmol, 1当量)于三氟甲磺酸(90mL)中的溶液在室温下搅拌2h。通过在0℃下添加冰水(1000mL)使反应物淬灭,且用EtOAc(500mL)萃取三次。将合并的有机层用NaHCO₃(500mL)洗涤两次,经无水Na₂SO₄干燥,在减压下浓缩,且通过反相快速色谱利用以下条件进行纯化:柱,C18硅胶;移动相,于水中的ACN,在40min内35%至65%梯度;检测器,UV 254nm,获得1.6g呈白色固体的5-溴-7-甲氧基-2,3-二氢-1H-茛-1-酮(45-4)。

[1145] 4. 中间体45-5的合成:



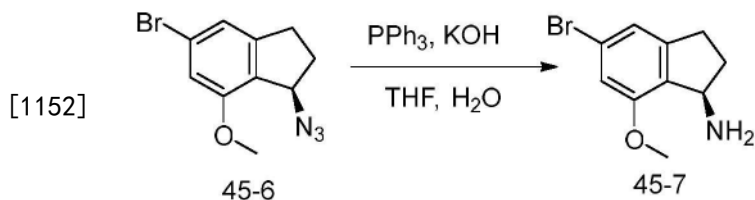
[1147] 在-10℃下向5-溴-7-甲氧基-2,3-二氢-1H-茛-1-酮(1.68g, 6.97mmol, 1当量)于THF(60mL)中的溶液添加R-CBS(1mol/L于甲苯中, 1.185mL, 1.19mmol, 0.17当量)。向在-10℃下搅拌10min的此溶液添加BH₃-Me₂S(10mol/L, 1.18mL, 11.8mmol, 1.70当量)。将混合物在室温下搅拌1h,用冰水(10mL)淬灭,且用EA(100mL)萃取两次。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,在减压下浓缩且通过反相快速色谱使用ACN及水作为洗脱剂进行纯化,得到680mg(40%)呈白色固体的(1S)-5-溴-7-甲氧基-2,3-二氢-1H-茛-1-醇(45-5)。

[1148] 5. 中间体45-6的合成:



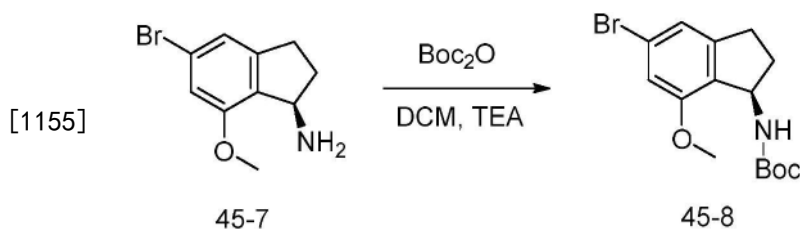
[1150] 在0℃下向(1S)-5-溴-7-甲氧基-2,3-二氢-1H-茛-1-醇(650mg, 2.67mmol, 1.0当量)于甲苯(10mL)中的溶液逐滴添加DBU(1221.2mg, 8.02mmol, 3当量)及DPPA(1471.7mg, 5.35mmol, 2.0当量)。搅拌10h后,用水(10mL)使反应物淬灭且用EtOAc(30mL)萃取三次。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,在减压下浓缩且通过硅胶柱色谱利用PE/EtOAc(3:1)洗脱进行纯化,得到530mg(74%)呈淡黄色油状物的(1R)-1-叠氮基-5-溴-7-甲氧基-2,3-二氢-1H-茛(45-6)。

[1151] 6. 中间体45-7的合成:



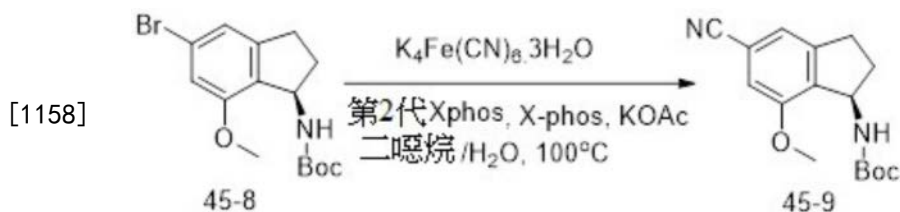
[1153] 向(1R)-1-叠氮基-5-溴-7-甲氧基-2,3-二氢-1H-茚(550mg, 2.05mmol, 1.0当量)于THF(6mL)中的溶液逐滴添加 PPh_3 (645.7mg, 1.2eq)及于水(1.5mL)中的KOH(287.7mg, 5.13mmol, 2.5当量)。将混合物在室温下搅拌1h,且在50℃下搅拌过夜。将所得混合物在减压下浓缩,获得1.5g含有(1R)-5-溴-7-甲氧基-2,3-二氢-1H-茚-1-胺(45-7)的混合物。

[1154] 7. 中间体45-8的合成:



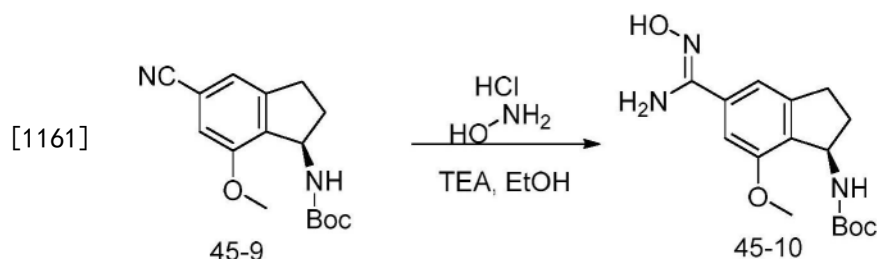
[1156] 向(1R)-5-溴-7-甲氧基-2,3-二氢-1H-茚-1-胺(1.5g来自先前步骤的混合物)于DCM(6mL)中的溶液添加TEA(601.8mg, 5.95mmol, 3.0当量)及 Boc_2O (649.0mg, 2.97mmol, 1.50当量)。在室温下搅拌2h后,将混合物在减压下浓缩且通过反相快速色谱利用以下条件进行纯化:柱,C18硅胶;移动相,于水中的ACN,在30min内30%至70%梯度;检测器,UV 254nm,得到330mg呈灰白色固体的N-[(1R)-5-溴-7-甲氧基-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氨基甲酸叔丁基酯(45-8)。

[1157] 8. 中间体45-9的合成:



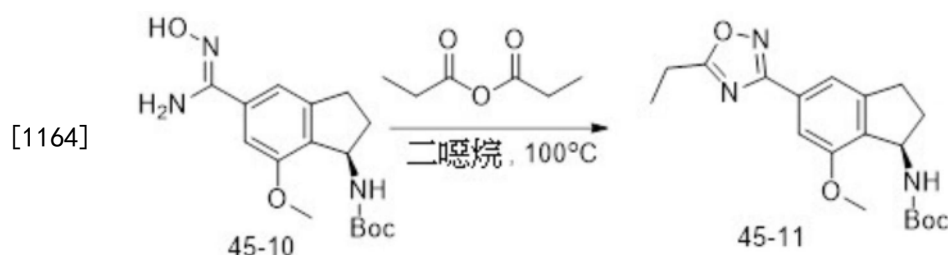
[1159] 在氮气气氛下向N-[(1R)-5-溴-7-甲氧基-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氨基甲酸叔丁基酯(320mg, 0.94mmol, 1当量)于二噁烷(4mL)及水(1mL)中的溶液添加 $\text{K}_4\text{Fe(CN)}_6 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (197.5mg, 0.47mmol, 0.50当量)、第2代X-PHOS(14.7mg, 0.02mmol, 0.02当量)及X-Phos(8.9mg, 0.02mmol, 0.02当量)。将混合物在100℃下搅拌8h,冷却至室温,用水(20mL)稀释,且用EA(20mL)萃取三次。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经硫酸钠干燥,浓缩且通过硅胶利用PE/EA(10/1)洗脱进行纯化,得到190mg(74%)呈白色固体的(R)-(5-氰基-7-甲氧基-2,3-二氢-1H-茚-1-基)氨基甲酸叔丁基酯(45-9)。

[1160] 9. 中间体45-10的合成:



[1162] 向N-[(1R)-5-氰基-7-甲氧基-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氨基甲酸叔丁基酯(180mg, 0.62mmol, 1.0当量)于EtOH(3mL)中的溶液添加TEA(126.3mg, 1.25mmol, 2.0当量)及羟胺盐酸盐(86.3mg, 1.24mmol, 2.0当量)。将混合物在60℃下搅拌过夜且在减压下浓缩,获得300mg呈灰白色固体的N-[(1R)-5-(N-羟基甲脒基)-7-甲氧基-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氨基甲酸叔丁基酯(45-10)。

[1163] 10. 中间体45-11的合成:



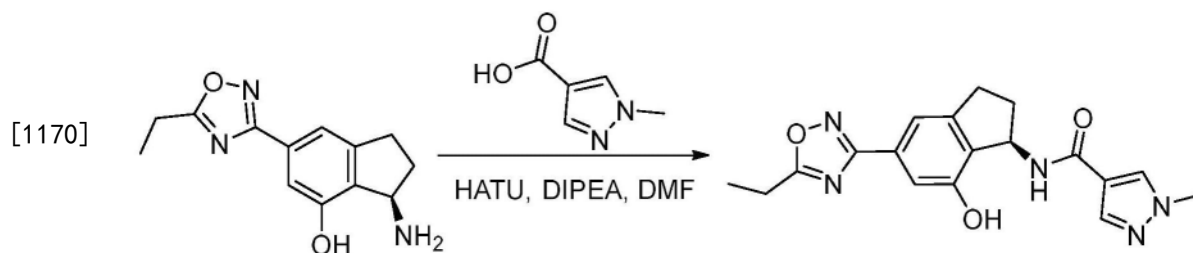
[1165] 向N-[(1R)-5-(N-羟基甲脒基)-7-甲氧基-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氨基甲酸叔丁基酯(270mg, 0.84mmol, 1.0当量)于二噁烷(3mL)中的溶液添加丙酸丙酰基酯(108.2mg, 0.83mmol, 1.0当量)。将混合物在50℃下搅拌1h且在100℃下搅拌7h,冷却至室温,在减压下浓缩且通过硅胶柱色谱利用PE/EtOAc(9:1)洗脱进行纯化,得到170mg(56%)呈白色固体的N-[(1R)-5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-7-甲氧基-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氨基甲酸叔丁基酯(45-11)。

[1166] 11. 中间体45-12的合成:



[1168] 在0℃下向N-[(1R)-5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-7-甲氧基-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氨基甲酸叔丁基酯(160mg, 0.45mmol, 1.0当量)于DCM(3.0mL)中的溶液逐滴添加三溴硼烷(2.23mL, 2.23mmol, 5.01当量)。将混合物在室温下搅拌80h,冷却至0℃,用MeOH(1mL)淬灭,在减压下浓缩,且通过制备型HPLC利用以下条件进行纯化:(2号SHIMADZU(HPLC-01)):柱,X Bridge Prep OBD C-18柱,30*150mm 5μm;移动相,水(10MMOL/L NH4HCO3)及ACN(在8min内34%相B直至52%相B);检测器254nm,得到30mg(20%)呈白色固体的N-[(1R)-5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-7-羟基-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氨基甲酸叔丁基酯(45-12)。

[1169] 12. 化合物609的合成:



[1171] 向1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸(21.9mg, 0.17mmol, 2.0当量)于DCM(0.5mL)中的溶液添加HOAt(13.0mg, 0.10mmol, 1.1当量)、EDCI(18.3mg, 0.10mmol, 1.1当量)及DIEA(22.5mg, 0.17mmol, 2当量)。将混合物在室温下搅拌5min, 之后添加N-[(1R)-5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-7-羟基-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氨基甲酸叔丁基酯(30mg, 0.09mmol, 1.0当量)。将混合物在室温下搅拌2h且通过制备型HPLC利用以下条件进行纯化:(2号SHIMADZU(HPLC-01)):柱,X Bridge Prep OBD C18柱,30*150mm 5 μ m;移动相,水(10MMOL/L NH₄HCO₃)及ACN(在8min内26%相B直至45%相B);检测器,UV。获得25mg产物。通过手性制备型HPLC利用以下条件(制备型HPLC)纯化粗产物:柱,CHIRALPAK IE,2*25cm,5 μ m;移动相,己烷:DCM=3:1(于MeOH中的10mM NH₃)及EtOH(保持50%EtOH/HE达16min),得到11.1mg(36%)呈白色固体的N-[(1R)-5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-7-羟基-2,3-二氢-1H-茛-1-基]-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺(化合物609)。LRMS(ES)m/z 354(M+H)⁺。¹H NMR(300MHz, 氯仿-d) δ 9.62(br, 1H), 7.90(br, 1H), 7.75(br, 1H), 7.50(br, 2H), 6.30(br, 1H), 5.49br, 1H), 3.95(s, 3H), 3.27-3.19(m, 1H), 2.99(m, 3H), 2.72(s, 1H), 2.15(s, 1H), 1.46(br, 3H)。

[1172] 以下化合物是通过与针对化合物609所述的方法类似的方法来制备:

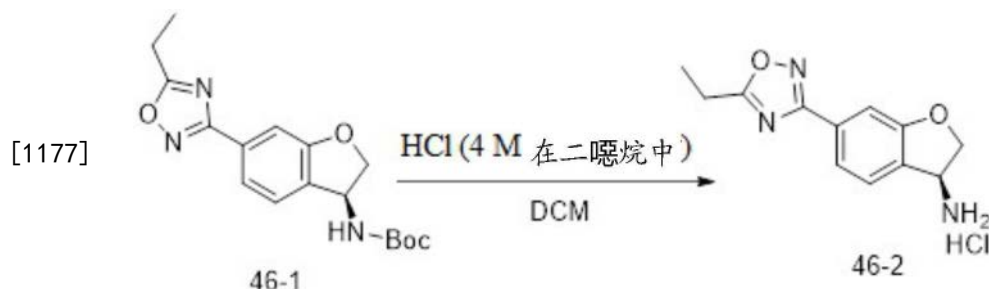
[1173]

化合物编号	LRMS(ES)m/z
562	M+H=356
588	M+H=372
699	M+H=356

[1174] 实施例46

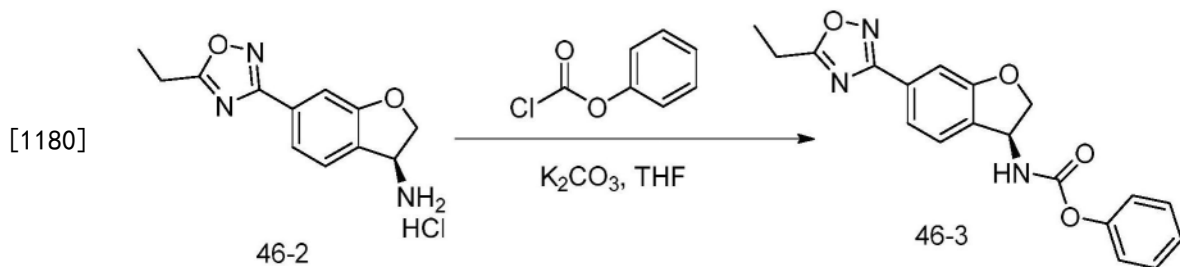
[1175] 化合物744的合成

[1176] 1. 中间体46-2的合成:



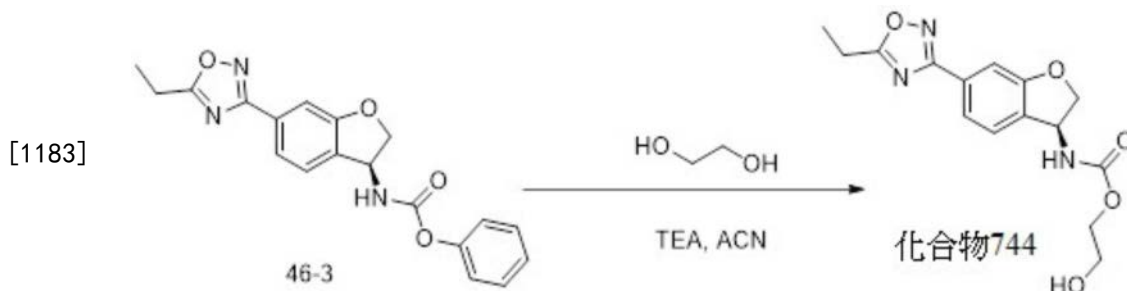
[1178] 在室温下向N-[(3S)-6-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1-苯并咪喃-3-基]氨基甲酸叔丁基酯(900mg, 2.716mmol, 1当量)于DCM(10mL)中的搅拌溶液逐滴添加HCl(4M于二噁烷中, 10mL, 329.119mmol, 121.2当量)。将混合物在室温下搅拌1h且在减压下浓缩, 得到739mg呈灰白色固体的(3S)-6-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1-苯并咪喃-3-胺盐酸盐。

[1179] 2. 中间体46-3的合成:



[1181] 在0℃下向(3S)-6-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-胺盐酸盐(700.0mg, 2.62mmol, 1.0当量)于THF(50.0mL)中的搅拌溶液逐滴添加K₂CO₃(722.8mg, 5.2mmol, 2.0当量)及氯甲酸苯酯(450.33mg, 2.876mmol, 1.10当量)。将所得混合物在室温下搅拌4h且用水稀释。将沉淀物过滤出,用EtOAc(10mL)洗涤三次。将水层用EtOAc(50mL)萃取两次。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,浓缩,且在硅胶上利用PE/EA(4/1)洗脱进行纯化,得到0.88g(96%)呈白色固体的N-[(3S)-6-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-基]氨基甲酸苯基酯。LRMS(ES) m/z 352 (M+H)。

[1182] 3. 化合物744的合成:



[1184] 在室温下向N-[(3S)-6-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-基]氨基甲酸苯基酯(80.0mg, 0.23mmol, 1.0当量)于ACN(4.0mL)中的搅拌溶液逐滴添加乙二醇(17.0mg, 0.27mmol, 1.2当量)及TEA(46.1mg, 0.456mmol, 2.0当量)。将所得混合物在65℃下搅拌4h,冷却至室温,且通过制备型HPLC利用以下条件进行纯化:(柱:Xselect CSH OBD柱30*150mm5μm,n;移动相A:水(10MMOL/L NH₄HCO₃+0.1% NH₃·H₂O),移动相B:ACN;流速:60mL/min;梯度:在9min内18B至38B),得到26.5mg(36%)呈白色固体的N-[(3S)-6-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-基]氨基甲酸2-羟基乙基酯(化合物744)(26.5mg, 36.45%)。LRMS(ES) m/z 320 (M+H)。¹H NMR((300MHz, DMSO) δ7.94(s, 1H), 7.56(d, J=7.4Hz, 1H), 7.48(s, 1H), 7.35(s, 1H), 5.38(d, J=6.5Hz, 1H), 4.74(s, 1H), 4.31(d, J=9.8Hz, 1H), 4.02(s, 2H), 3.55(s, 2H), 3.00(q, J=7.5Hz, 2H), 1.33(t, J=7.6Hz, 3H)。

[1185] 以下化合物是通过与针对化合物744所述的方法类似的方法来制备:

[1186]

化合物编号	LRMS (ES) m/z	化合物编号	LRMS (ES) m/z
299	M+H=323.1	740	M+H=345
300	M+H=349.1	741	M+H=331
301	M+H=365.1	742	M+H=347
302	M+H=378.1	743	M+H=347
723	M+H=343.1	744	M+H=320
724	M+H=343.1	745	M+H=319
739	M+H=345	746	M+H=333

[1187] 生物实施例B-1

[1188] 肌原纤维分析

[1189] 为评估在天然肌节的背景中化合物对全长心肌凝蛋白的ATP酶活性的效应,实施剥皮的肌原纤维分析。通过在清洁剂(诸如triton X-100)存在下使牛心脏左心室组织均质化来获得牛心脏肌原纤维。此处理去除膜及大部分可溶性细胞质蛋白,但完整地保留心肌节肌动球蛋白构造。肌原纤维制剂保留以 Ca^{2+} 调控方式水解ATP的能力。在活化至最大速率的界定分数(亦即,25%、75%)的 Ca^{2+} 浓度下分析所述肌原纤维制剂在化合物存在及不存在下的ATP酶活性。使用丙酮酸激酶及乳酸脱氢酶(PK/LDH)偶合酶系统评价小分子试剂的抑制牛心脏肌原纤维的ATP酶活性稳态的能力。此分析通过氧化NADH将肌凝蛋白产生的ADP再生成为ATP,从而在340nm处产生吸光度变化。在测试小分子试剂之前,评价牛心脏肌原纤维的钙反应性,且选择达成肌原纤维系统的50% (pCa_{50}) 或75% (pCa_{75}) 活化的钙浓度作为用于评价小分子试剂的抑制活性的最终条件。所有酶活性均是在含有12mM PIPES(哌嗪-N, N'-双(2-乙磺酸)、2mM氯化镁的pH 6.8缓冲溶液(PM12缓冲液)中测量。最终分析条件为1mg/mL牛心脏肌原纤维、4U/mL丙酮酸激酶、6U/mL乳酸脱氢酶、50 μM ATP、0.1mg/mL BSA(牛血清白蛋白)、10ppm消泡剂、1mM DTT、0.5mM NADH、1.5mM PEP、0.6mM EGTA及足以达成肌原纤维ATP酶活性的50%或75%活化的量的 CaCl_2 。所测试化合物的结果提供于表A中。所测试的化合物是根据本文所述的合成程序来制备。

[1190] 表A

[1191]

化合物 编号	CDMF75 IC ₁₅ (μM)	CDMF75 IC ₅₀ (μM)	化合物 编号	CDMF75 IC ₁₅ (μM)	CDMF75 IC ₅₀ (μM)
1	4.5	21.7	374	1.7	6.4
2	0.6	2.0	375	10.6	>39.2
3	1.8	7.0	376	3.9	18.5
4	0.43	1.6	377	4.5	17.8
5	1.14	5.1	378	2.1	12.2
6	0.7	3.4	379	39.2	>39.2
7	1.1	4.8	380	2.2	10.3
8	0.4	1.4	381	39.2	>39.2
9	1.4	6.7	382	2.7	10.1
10	1.0	3.4	383	3.4	11.6
11	0.8	3.4	384	39.2	>39.2
12	0.6	2.0	385	0.5	1.7
13	0.5	22.1	386	0.3	0.8
14	39.2	>39.2	387	0.5	1.3
15	0.6	2.0	388	0.9	2.8
16	8.9	>39.2	389	0.6	1.9
17	2.3	11.3	390	0.4	1
18	1.1	6.8	391	1.3	4.6
19	1.3	4.6	392	0.9	2.7
20	2.3	>39.2	393	0.4	1.2
21	0.7	2.9	394	1.2	4.1

[1192]

化合物 编号	CDMF75 IC ₁₅ (μM)	CDMF75 IC ₅₀ (μM)	化合物 编号	CDMF75 IC ₁₅ (μM)	CDMF75 IC ₅₀ (μM)
22	5.5	28.2	395	3.1	13.5
23	5.8	31.4	396	0.4	1.6
24	2.1	8.0	397	0.9	3.2
25	3.9	16.5	398	0.4	1.2
26	7.8	30.5	399	0.3	1
27	0.8	3.3	400	0.8	2.8
28	0.8	3.4	401	0.9	3.0
29	1.2	5.3	402	1	3.8
30	0.8	2.3	403	0.4	1.2
31	1.0	3.6	404	0.4	1.2
32	0.6	2.3	405	0.6	2.3
33	1.3	4.3	406	1.9	7.7
34	2.1	8.1	407	3.2	13.8
35	0.5	1.6	408	2.8	12.8
36	0.9	4.7	409	0.2	0.7
37	2.1	9.7	410	0.9	3.5
38	2.2	9.5	411	0.7	3.2
39	31.0	>39.2	412	0.5	1.8
40	3.9	16.2	413	0.4	1.5
41	6.6	>39.2	414	0.2	0.6
42	7.2	31.6	415	0.5	1.7
43	4.3	14.1	416	1.2	4.2
44	3.3	12.3	417	0.2	0.6
45	2.1	7.6	418	0.3	1.2
46	1.2	4.2	419	1.2	4.7
47	1.4	5.0	420	0.4	1.4
48	1.4	4.9	421	0.3	0.8
49	9.8	>39.2	422	0.4	1.5

[1193]

化合物 编号	CDMF75 IC ₁₅ (μM)	CDMF75 IC ₅₀ (μM)	化合物 编号	CDMF75 IC ₁₅ (μM)	CDMF75 IC ₅₀ (μM)
50	1.5	5.2	423	0.3	1.2
51	1.2	3.6	424	0.2	0.6
52	1.6	4.9	425	0.3	1.2
53	2.5	8.8	426	0.8	2.6
54	2.2	7.8	427	0.5	1.6
55	2.0	6.8	428	1.0	3.4
56	2.5	8.5	429	0.5	1.5
57	2.8	8.9	430	1.0	3.2
58	4.8	21.0	431	0.3	0.9
59	5.7	28.2	432	0.8	2.5
60	2.3	8.3	433	0.3	0.9
61	1.1	3.5	434	0.7	2.4
62	1.5	8.7	435	2.6	11.3
63	2.3	10.1	436	0.6	2.1
64	1.2	5.1	437	8.8	34.4
65	0.8	3.0	438	3.7	15.8
66	1.2	4.5	439	1.1	4.8
67	0.9	4.7	440	2.7	10.7
68	1.6	6.1	441	3.4	13.9
69	0.6	2.3	442	2.5	12.6
70	1.4	4.8	443	0.7	2.6
71	0.4	1.2	444	1.6	7.9
72	0.3	1.0	445	0.8	3.0
73	0.7	2.5	446	0.7	2.6
74	22.3	>39.2	447	1.8	9.3
75	0.9	3.1	448	0.3	0.9
76	1.7	6.1	449	0.5	1.5
77	4.9	26.0	450	3.2	12.4

[1194]

化合物 编号	CDMF75 IC ₁₅ (μM)	CDMF75 IC ₅₀ (μM)	化合物 编号	CDMF75 IC ₁₅ (μM)	CDMF75 IC ₅₀ (μM)
78	2.6	13.6	451	2.3	7.7
79	4.6	22.7	452	4.3	20.3
80	27.5	>39.2	453	0.2	0.7
81	1.1	3.7	454	0.5	1.8
82	0.5	2.0	455	0.2	0.7
83	1.9	7.8	456	0.3	1.1
84	2.7	10.8	457	1.2	5.3
85	5.5	24.1	458	2.0	9.2
86	4.1	14.9	459	0.4	1.2
87	3.7	15.7	460	1.3	5.5
88	0.7	2.5	461	1.3	6.5
89	1.0	3.3	462	0.4	1.4
90	0.4	1.9	463	0.7	2.4
91	0.5	1.8	464	0.4	1.4
92	0.3	0.8	465	0.7	2.6
93	0.2	0.9	466	0.8	2.9
94	5.2	26.6	467	2.1	8.4
95	1.9	8.0	468	6.6	39.2
96	3.0	13.4	469	0.3	1.1
97	2.0	7.8	470	4.4	16.8
98	13.1	>39.2	471	1.9	7.1
99	0.6	2.6	472	0.8	3.1
100	0.7	3.0	473	1.1	3.8
101	0.3	1.1	474	0.6	2.2
102	1.6	5.8	475	0.9	3.8
103	0.7	2.2	476	4.2	19.5
104	1.7	6.3	477	8.5	39.2
105	2.2	8.9	478	2.9	11.9

[1195]

化合物 编号	CDMF75 IC ₁₅ (μM)	CDMF75 IC ₅₀ (μM)	化合物 编号	CDMF75 IC ₁₅ (μM)	CDMF75 IC ₅₀ (μM)
106	0.8	2.8	479	4.5	23.1
107	0.5	1.7	480	6.6	39.2
108	5.2	24	481	1.9	7.8
109	1.9	7.1	482	3.9	15.9
110	39.2	>39.2	483	2.0	6.8
111	1.1	3.7	484	39.2	39.2
112	1.5	5.2	485	1.2	4.1
113	0.3	1.3	486	4.1	24.3
114	0.5	2.0	487	0.9	3.4
115	0.3	0.9	488	1.1	4.3
116	0.3	1.5	489	0.6	2.2
117	1.9	10.1	490	1.6	6.9
118	19.3	>39.2	491	1.0	3.7
119	39.2	>39.2	492	1.1	4.0
120	2.4	9.8	493	5.6	21.4
121	1.0	3.1	494	2.4	10.0
122	0.5	1.8	495	10.0	39.2
123	0.5	1.7	496	7.1	34.3
124	0.3	0.9	497	7.4	39.2
125	1.6	6.2	498	7.9	34.7
126	1.6	5.7	499	2.4	39.2
127	1.7	7.7	500	1.0	6.5
128	2.6	12.2	501	0.3	1.1
129	0.5	1.5	502	2.0	8.0
130	2.5	10.3	503	0.8	3.4
131	1.4	5.4	504	4.4	16.6
132	4.3	17.7	505	6.5	29.2
133	1.5	5.7	506	4.5	20.0

[1196]

化合物 编号	CDMF75 IC ₁₅ (μM)	CDMF75 IC ₅₀ (μM)	化合物 编号	CDMF75 IC ₁₅ (μM)	CDMF75 IC ₅₀ (μM)
134	39.2	>39.2	507	32.6	39.2
135	39.2	>39.2	508	2.6	11.3
136	0.8	2.8	509	3.2	12.8
137	1.2	4.9	510	1.9	7.9
138	0.8	2.9	511	3.0	14.0
139	3.6	17.3	512	4.5	18.2
140	7.6	>39.2	513	2.2	10.9
141	0.3	0.9	514	2.7	11.0
142	0.5	2.4	515	4.3	19.5
143	0.3	1.0	516	39.2	39.2
144	0.6	2.3	517	2.2	9.7
145	39.2	>39.2	518	27.8	39.2
146	21.2	>39.2	519	1.9	8.7
147	1.3	6.2	520	1.8	8.1
148	2.9	13.5	521	1.2	5.0
149	39.2	>39.2	522	2.0	9.1
150	0.3	1.2	523	2.9	13.3
151	0.5	2.0	524	1.7	7.3
152	0.6	2.2	525	0.7	2.5
153	0.5	1.9	526	0.4	1.3
154	0.4	1.5	527	0.3	1.1
155	1.0	4.1	528	1.1	4.9
156	1.1	4.7	529	1.8	6.8
157	1.4	5.9	530	2.6	8.9
158	0.7	2.8	531	4.1	25.1
159	1.9	8.4	532	1.1	5.5
160	6.5	31.3	533	1.5	8.7
161	1.1	4.4	534	2.2	13.5

[1197]

化合物 编号	CDMF75 IC ₁₅ (μM)	CDMF75 IC ₅₀ (μM)	化合物 编号	CDMF75 IC ₁₅ (μM)	CDMF75 IC ₅₀ (μM)
162	1.6	6.4	535	1.0	5.8
163	0.8	3.1	536	1.1	3.5
164	8.2	>39.2	537	0.4	1.8
165	4.6	23.5	538	0.7	3.3
166	2.0	7.0	539	1.3	6.0
167	1.0	3.8	540	0.7	2.9
168	1.1	3.8	541	1.2	5.2
169	0.5	1.8	542	0.9	3.5
170	3.8	15.9	543	4.6	17.3
171	1.7	6.9	544	34.9	39.2
172	8.1	>39.2	545	3.2	13.1
173	39.2	>39.2	546	15.5	39.2
174	1.1	3.8	547	0.4	1.5
175	0.4	1.4	548	11.8	39.2
176	1.2	4.5	549	39.2	39.2
177	0.5	1.8	550	13.1	39.2
178	1.9	6.8	551	3.6	14.6
179	0.7	2.2	552	13.7	39.2
180	1.7	5.8	553	1.2	5.1
181	1.1	4.0	554	0.4	1.5
182	1.0	4.1	555	1.0	3.5
183	0.3	0.9	556	1.4	7.6
184	0.4	1.4	557	0.4	1.4
185	0.8	2.7	558	2.0	8.3
186	0.7	2.4	559	1.4	5.7
187	11.5	>39.2	560	1.3	4.7
188	5.3	23.6	561	1.4	7.0
189	1.4	5.1	562	0.3	1.0

[1198]

化合物 编号	CDMF75 IC ₁₅ (μM)	CDMF75 IC ₅₀ (μM)	化合物 编号	CDMF75 IC ₁₅ (μM)	CDMF75 IC ₅₀ (μM)
190	0.6	2.0	563	0.4	1.2
191	0.3	0.9	564	0.2	0.6
192	1.0	3.8	565	0.3	1.1
193	0.5	2.1	566	0.2	0.8
194	0.7	2.6	567	0.3	1.0
195	10.1	>39.2	568	0.4	1.6
196	4.5	17.4	569	0.7	2.8
197	3.2	12.4	570	0.4	1.4
198	2.0	7.2	571	0.4	1.3
199	6.0	24.1	572	0.5	1.8
200	2.6	11.3	573	0.9	4.1
201	1.4	5.4	574	1.0	4.2
202	2.6	10.5	575	1.1	4.2
203	1.0	3.6	576	3.5	15.2
204	0.5	1.8	577	0.4	1.3
205	1.1	4.0	578	0.4	1.2
206	0.7	2.3	579	1.2	5.1
207	1.0	3.6	580	3.1	17.6
208	0.5	1.6	581	0.4	1.4
209	0.9	3.3	582	0.4	1.3
210	0.5	1.6	583	0.4	1.3
211	0.8	2.8	584	0.3	1.2
212	1.7	6.0	585	0.5	2.5
213	1.2	4.7	586	0.5	2.3
214	1.3	4.9	587	2.5	12.9
215	3.0	12.4	588	1.2	4.3
216	1.3	4.9	589	0.7	2.3
217	0.6	1.9	590	1.4	6.8

[1199]

化合物 编号	CDMF75 IC ₁₅ (μM)	CDMF75 IC ₅₀ (μM)	化合物 编号	CDMF75 IC ₁₅ (μM)	CDMF75 IC ₅₀ (μM)
218	0.5	1.6	591	4.4	9.8
219	0.7	2.5	592	2.7	10.9
220	38.3	>39.2	593	0.5	2.1
221	0.6	2.0	594	1.4	5.8
222	0.3	1.0	595	0.3	1.0
223	1.3	4.2	596	0.8	2.5
224	0.6	2.1	597	0.5	1.9
225	39.2	39.2	598	3.9	15.7
226	1.2	4.0	599	0.9	3.2
227	0.7	2.2	600	3.5	16.5
228	0.3	0.8	601	1.6	7.3
229	0.5	1.4	602	4.1	16.9
230	0.6	1.8	603	0.3	1.0
231	0.3	1.0	604	0.3	0.9
232	0.7	2.4	605	0.8	3.4
233	0.3	1.1	606	4.6	22.6
234	1.9	8.0	607	2.9	15.4
235	1.2	4.8	608	1.2	4.6
236	0.5	1.8	609	0.3	0.9
237	1.1	3.6	610	2.0	8.6
238	0.3	1.0	611	0.7	2.5
239	0.7	2.1	612	0.7	2.1
240	0.3	0.8	613	0.4	1.4
241	0.2	0.8	614	3.4	14.7
242	0.5	1.5	615	0.4	1.4
243	1.3	4.7	616	4.5	22.9
244	1.6	5.4	617	0.3	1.2
245	1.0	3.4	618	0.3	1.1

[1200]

化合物 编号	CDMF75 IC ₁₅ (μM)	CDMF75 IC ₅₀ (μM)	化合物 编号	CDMF75 IC ₁₅ (μM)	CDMF75 IC ₅₀ (μM)
246	1.1	3.5	619	0.6	2.5
247	0.8	2.6	620	0.2	0.6
248	0.4	1.5	621	1.6	6.1
249	1.4	5.2	622	0.9	3.6
250	1.0	3.6	623	0.4	1.6
251	0.5	1.5	624	0.4	1.5
252	0.4	1.5	625	0.8	3.0
253	0.3	0.8	626	0.5	1.6
254	1.3	4.9	627	3.5	15.0
255	0.8	2.6	628	0.3	1.0
256	0.5	1.7	629	2.1	9.4
257	0.4	1.0	630	0.5	1.8
258	1.5	5.7	631	0.5	1.8
259	0.8	3.0	632	0.5	1.5
260	0.4	1.4	633	0.2	0.8
261	0.4	1.2	634	0.5	2.1
262	0.7	1.9	635	0.3	1.1
263	2.8	10.5	636	0.6	2.2
264	1.8	6.6	637	3.1	11.6
265	1.0	3.4	638	1.0	3.9
266	0.9	2.7	639	0.3	1.1
267	1.2	4.4	640	0.5	2.1
268	1.9	5.1	641	1.4	5.7
269	1.1	3.5	642	1.4	5.8
270	0.9	3.1	643	0.6	2.1
271	4.3	17.1	644	1.5	5.9
272	1.2	4.3	645	1.6	7.0
273	0.7	2.4	646	2.2	9.0

[1201]

化合物 编号	CDMF75 IC ₁₅ (μM)	CDMF75 IC ₅₀ (μM)	化合物 编号	CDMF75 IC ₁₅ (μM)	CDMF75 IC ₅₀ (μM)
274	4.0	15.0	647	0.3	0.9
275	0.8	2.9	648	0.4	1.3
276	2.6	10.1	649	0.9	3.4
277	1.4	5.4	650	0.6	2.2
278	1.3	5.2	651	4.6	22.6
279	22.4	>39.2	652	0.5	1.5
280	0.7	2.7	653	0.2	0.7
281	0.9	>39.2	654	0.6	2.2
282	0.5	1.9	655	0.6	1.9
283	9.6	>39.2	656	1.9	8.1
284	38.5	>39.2	657	0.3	0.7
285	9.3	>39.2	658	0.3	0.9
286	2.1	10.2	659	0.5	1.7
287	39.2	>39.2	660	0.6	2.0
288	10.6	>39.2	661	0.3	1.1
289	39.2	>39.2	662	1.6	7.2
290	39.2	>39.2	663	2.3	19.6
291	17.3	>39.2	664	0.5	1.9
292	39.2	>39.2	665	0.4	1.8
293	20.4	>39.2	666	0.8	3.4
294	15.6	>39.2	667	0.9	3.7
295	4.9	>39.2	668	0.6	2.2
296	5.8	>39.2	669	0.5	2.3
297	39.2	>39.2	670	5.8	26.6
298	39.2	>39.2	671	6.5	30.2
299	6.7	30.9	672	3.2	13.7
300	12.3	>39.2	673	2.8	13.0
301	9.5	>39.2	674	1.9	7.4

[1202]

化合物 编号	CDMF75 IC ₁₅ (μM)	CDMF75 IC ₅₀ (μM)	化合物 编号	CDMF75 IC ₁₅ (μM)	CDMF75 IC ₅₀ (μM)
302	39.2	>39.2	675	0.8	2.7
303	0.6	2.7	676	0.5	1.8
304	0.2	0.7	677	0.3	0.9
305	0.3	1.2	678	0.7	2.3
306	0.9	3.7	679	0.8	3.0
307	0.6	2.9	680	0.5	1.7
308	0.7	2.8	681	1.3	5.9
309	39.2	>39.2	682	0.4	1.6
310	2.9	11.3	683	1.1	4.6
311	1.8	6.3	684	1.1	5.0
312	0.7	2.4	685	0.7	2.6
313	1.6	6.5	686	0.9	3.1
314	0.7	2.4	687	1.0	4.4
315	6.1	26.4	688	1.7	6.8
316	15.6	>39.2	689	0.6	2.1
317	2.7	12.1	690	4.4	21.3
318	2.2	9.3	691	1.5	5.8
319	1.3	5.3	692	1.0	4.6
320	0.7	3.1	693	0.9	3.7
321	0.4	1.3	694	1.8	7.0
322	0.3	0.9	695	2.1	7.8
323	0.3	0.9	696	1.1	4.2
324	0.8	3.2	697	0.9	3.7
325	0.5	1.9	698	0.9	3.5
326	0.6	2.4	699	1.7	7.5
327	1.8	8.2	700	0.7	2.6
328	1.2	>39.2	701	0.3	1.1
329	1.7	7.0	702	2.6	11.7

[1203]

化合物 编号	CDMF75 IC ₁₅ (μM)	CDMF75 IC ₅₀ (μM)	化合物 编号	CDMF75 IC ₁₅ (μM)	CDMF75 IC ₅₀ (μM)
330	3.8	17.7	703	1.7	6.2
331	20.0	>39.2	704	2.6	11.4
332	39.2	>39.2	705	4.9	28.1
333	0.3	0.9	706	0.6	2.5
334	0.6	1.9	707	0.9	3.6
335	19.1	>39.2	708	0.6	2.8
336	30.9	>39.2	709	0.6	2.3
337	24.7	>39.2	710	0.4	1.9
338	39.2	>39.2	711	0.8	2.8
339	0.4	1.2	712	0.5	2.4
340	0.3	0.7	713	2.7	11.0
341	1.9	7.3	714	1.4	5.5
342	8.0	>39.2	715	0.4	1.5
343	1.8	6.6	716	1.4	5.9
344	8.6	>39.2	717	0.4	1.8
345	0.2	0.8	718	1.1	5.2
346	0.9	3.2	719	0.8	3.7
347	0.5	1.6	720	2.3	10.4
348	0.5	1.8	721	1.5	6.7
349	0.3	0.9	722	1.4	5.6
350	0.5	2.1	723	4.4	20.3
351	18.8	>39.2	724	1.7	6.8
352	13.0	>39.2	725	0.6	2.9
353	29.0	>39.2	726	1.2	6.0
354	34.1	>39.2	727	1.2	4.1
355	2.9	10.9	728	0.8	3.8
356	13.4	>39.2	729	2.6	13.2
357	0.5	1.7	730	0.7	3.2

[1204]

化合物 编号	CDMF75 IC ₁₅ (μM)	CDMF75 IC ₅₀ (μM)	化合物 编号	CDMF75 IC ₁₅ (μM)	CDMF75 IC ₅₀ (μM)
358	0.6	2.2	731	1.1	5.3
359	2.3	9.5	732	0.7	3.4
360	21.6	>39.2	733	1.5	8.9
361	23.7	>39.2	734	0.8	4.1
362	1.9	6.6	735	1.6	8.5
363	4.7	21.1	736	1.2	5.4
364	1.6	6.8	737	2.4	14.9
365	0.6	2.2	738	2.1	9.5
366	8.6	>39.2	739	5.4	24.2
367	13.9	>39.2	740	1.9	6.9
368	17.6	>39.2	741	1.9	10.5
369	39.2	>39.2	742	3.4	16.6
370	3.8	19.1	743	7.4	36.7
371	0.7	2.9	744	0.3	1.3
372	3.5	15.7	745	0.8	3.8
373	0.9	3.2	746	4.6	21.3

[1205] 生物实施例B-2

[1206] 肌细胞分析

[1207] (i) 成年大鼠心室肌细胞的制备。

[1208] 将成年雄性Sprague-Dawley大鼠麻醉且快速切除心脏,冲洗且对升主动脉插入套管。在心脏上以60cm H₂O的灌注压起始连续逆行灌注。首先用具有以下组成的标称不含Ca²⁺的改性Krebs溶液灌注心脏:113mM NaCl、4.7mM KCl、0.6mM KH₂PO₄、0.6mM Na₂HPO₄、1.2mM MgSO₄、12mM NaHCO₃、10mM KHCO₃、30mM牛磺酸、5.5mM葡萄糖及10mM Hepes (全部Sigma)。此介质不再循环且用95% O₂/5% CO₂混合物连续充气。大约3分钟后,用补充有胶原酶(Worthington)及12.5μM最终钙浓度的改性Krebs缓冲液灌注心脏。在心脏外观出现变白且柔软之后,将心脏自套管移除。去除心房及血管,且用镊子将心室轻轻地切成更小块。通过重复吸量管研磨使组织均质化,且通过10%小牛血清(BCS)停止胶原酶反应,沉降且重新悬浮于含有5% BCS及12.5μM CaCl₂的灌注缓冲液中。通过逐步添加CaCl₂溶液至最终浓度为1.2mM使肌细胞具有钙耐受性。接着洗涤细胞且重新悬浮于台氏缓冲液(Tyrodé's buffer) (137mM NaCl、3.7mM KCl、0.5mM MgCl₂、11mM葡萄糖、4mM Hepes及1.2mM CaCl₂, pH

[1209] 7.4) 中。将细胞在37℃下保持60min,之后起始实验且在分离5小时内使用。仅在细胞首先通过QC标准时(通过展示对标准品(>基础的150%)及异丙肾上腺素(ISO; >基础的

250%)处理的收缩反应),才使用细胞制剂。另外,在化合物之后续实验中,仅使用基础收缩率介于3%与8%的间的细胞。

[1210] (ii)成年心室肌细胞收缩性实验。

[1211] 将于台氏缓冲液中的肌细胞等分试样置于配有加热台的灌注室(系列20RC-27NE; Warner Instruments)中。使肌细胞附着,将室加热至37℃,且用37℃台氏缓冲液灌注细胞。利用铂电极以1Hz(高于阈值20%)电场刺激肌细胞。仅使用具有清晰条纹且在起搏前静止的细胞用于收缩性实验。为测定基础收缩率,经由40×物镜对肌细胞进行成像。使用可变框速率(60Hz-240Hz)电荷耦合装置照相机,使图像数字化且以240Hz的取样速度展示在电脑屏幕上(IonOptix Milton,MA)。一旦细胞收缩随时间稳定,则将测试化合物(0.01μM-15μM)灌注至肌细胞的室中5分钟。接着使用边缘检测记录肌细胞的收缩率以及收缩及松弛速度。

[1212] (iii)收缩性分析。

[1213] 每种化合物测试五种或更多种来自两种或更多种不同肌细胞制剂的单个肌细胞。对于每一细胞,将基线(定义为化合物输注前1分钟)及化合物添加后(定义为开始化合物灌注后5分钟)的20个或更多个收缩性瞬变取平均值且进行比较。使用IonWizard软体(IonOptix)分析这些平均瞬变以确定舒张长度及缩短分数的变化。缩短分数计算为:(静息长度-峰值收缩长度)除以静息长度。自基线的缩短分数变化百分比计算为:(给药后缩短分数/基础缩短分数)*100。自基线的缩短分数降低百分比计算为:(100-自基线的缩短分数百分比变化)。亦测定最大收缩及松弛速度(μm/sec)。将来自单个细胞的结果取平均值且计算SEM。

[1214] 化合物对肌细胞的缩短分数(FS)的效应示于表B中。

[1215] 表B

[1216]

化合物编号	浓度(μM)	FS%(自基线的降低%) ± SEM	所测试的细胞数
5	10	73.2 ±7.1	5
31	10	23.3 ±18.9	15
82	10	89.6 ±5.7	5
100	5	54.7 ±9.8	5
116	10	72.5 ±9.5	8
124	10	84.6 ±9.8	6
142	5	67.8 ±5.4	5
184	5	67.4 ±5.8	5
474	10	75.2 ±3.7	5
542	10	68.4 ±8.5	5

[1217] $FS\% = \text{每一细胞 (基线后峰高百分比/基线前峰高百分比)} \times 100$ 的平均值生物实施例B-3

[1218] 大鼠心脏收缩性的急性药效学效应的超声波心动描记术评价

[1219] 在处于异氟醚(1-3%)麻醉下的雄性Sprague Dawley大鼠中通过超声波心动描记术实施体内心脏功能的评价。在通过连续IV输注或口服强饲给予化合物之前、期间及之后,在胸骨旁长轴视图中获取左心室的2-D M模式图像。通过M模式图像分析利用以下计算来确定体内缩短分数: $(\text{舒张末期直径} - \text{收缩末期直径}) / \text{舒张末期直径} \times 100$ 。对于连续IV输注实验,在化合物输注之前以1分钟间隔拍摄三个给药前基线M模式图像。将化合物配制于50%丙二醇(PG):16% Captisol:10%二甲基乙酰胺(DMA)中,且经由颈静脉导管以1mL/kg/h的速率递送。在输注期间,以5分钟间隔拍摄M模式图像。当缩短分数达到自基线降低60%时停止输注。取血液样品以测定化合物的血浆浓度。将数据报告为预计 IC_{50} 值,其是缩短分数为给药前基线收缩率的50%时的浓度。 IC_{50} 结果汇总于表C中。

[1220] 表C

[1221]

化合物编号	IC_{50} (平均值 $\pm$ S.D., μ M)
124	0.7 ± 0.02
141	1.5 ± 0.05
144	3.4 ± 0.12
142	2.7 ± 0.12
238	5.7 ± 0.31
184	7.2 ± 0.20
183	1.2 ± 0.02
253	1.7 ± 0.08
304	1.7 ± 0.06
222	1.1 ± 0.03
236	11.4 ± 0.6
211	5.4 ± 0.25
365	4.6 ± 0.17
387	2.4 ± 0.08
100	8.1 ± 0.26
420	2.1 ± 0.05
388	5.4 ± 0.10
434	9.3 ± 0.15
433	4.3 ± 0.11
158	1.1 ± 0.03
538	10.9 ± 0.37

[1222] 对于经口给药研究,在化合物给予前以1分钟间隔拍摄三个给药前基线M模式图

像。将化合物配制于0.5%羟丙基甲基纤维素2910 (HPMC

[1223] 2910):0.1% Tween 80悬浮液中,且通过口服强饲作为单一剂量(5mL/kg)递送。在24小时时段内的选定时间点对大鼠进行轻度麻醉以进行M模式超声波心动描记术。评估每一化合物的不同剂量水平。化合物在评估的最高剂量下对心脏缩短分数的效应在表D中呈现为基线缩短分数(=100%)的降低百分比。

[1224] 表D

化合物 编号	剂量 (mg/kg)	FS 给药后 1 h-2 h 的(自 基线的降低%) (平均值± S.D.)	FS 给药后 4 h 的(自基线 的降低%) (平均值± S.D.)
238	2	52 ± 10	59 ± 6
183	2	42 ± 16	15 ± 13
184	2	43 ± 9	31 ± 9
253	6	56 ± 9	33 ± 7
142	6	40 ± 9	18 ± 11
100	6	60 ± 4	40 ± 3
387	6	59 ± 24	50 ± 18
[1225] 82	10	65 ± 6	55 ± 8
474	6	64 ± 8	27 ± 6
542	4.5	71 ± 1	54 ± 7
489	6	65 ± 6	35 ± 6
565	8	55 ± 13	43 ± 13
577	4	67 ± 6	34 ± 11
589	6	73 ± 12	46 ± 3
617	6	64 ± 4	37 ± 7
664	6	65 ± 4	38 ± 5
697	10	70 ± 2	45 ± 3
709	8	68 ± 2	31 ± 3
727	8	63 ± 1	33 ± 1

[1226] 与超声波心动描记术测量并行进行,取血液样品以测定相应化合物血浆浓度。表E中的数据汇总预计的IC₅₀及IC₁₀值,其分别为缩短分数是给药前基线收缩率的50%及10%时的浓度。

[1227] 表E

[1228]	化合物编号	IC ₅₀ (μ M)	IC ₁₀ (μ M)
[1229]	238	4.9	0.9
	183	0.9	0.2
	184	7.9	0.8
	253	1.3	0.3
	142	2.9	0.7
	100	9.1	2.3
	387	1.6	0.4
	82	4.9	1.5
	474	1.4	0.2
	542	3.5	0.9
	489	2.4	0.7
	565	37	11
	577	0.7	0.1
	589	1.6	0.3
	617	1.2	0.3
	664	3.3	1.2
	697	8.3	3.3
	709	4.3	1.5
	727	4.7	1.2

[1230] 生物实施例B-4

[1231] HCM小鼠模型的纵向超声波心动描记术评价

[1232] 使用先前报导的家族性肥厚性心肌病变的小鼠模型通过超声波心动描记术实施体内心脏功能的随时间评价,该小鼠模型是通过在 α 心肌凝蛋白重链(MHC)基因的残基403处的精氨酸至谷氨酰胺突变(R403Q)产生(Geisterfer-Lowrance等人,Science.1996年5月3日;272(5262):731-4)。在此小鼠模型中,心脏功能障碍、纤维化及心脏肥大(包括心室壁厚度)的测量值随年龄增加(Geisterfer-Lowrance,上文文献;Jiang等人,Science.2013,342(6154):111-4)。

[1233] R403Q小鼠接受配制于饲料中的媒介物或化合物142达24周。每4周实施纵向超声波心动描记术测量。利用处于异氟醚(1-3%)麻醉下的小鼠进行超声波心动描记术测量。在短轴视图中获取左心室的2-D M模式图像。通过M模式图像分析利用以下计算来确定体内缩短分数:((舒张末期直径-收缩末期直径)/舒张末期直径 $\times$ 100)。利用化合物142治疗减弱在未治疗的R403Q小鼠中观察到的随年龄隔膜及左心室后壁厚度的增加。

[1234] 生物实施例B-5

[1235] 心脏肥大的大鼠模型中的纤维化降低

[1236] 使用Dahl盐敏感 (DSS) 大鼠 (亦即先前报导的高血压诱发的射血分数保留型心力衰竭大鼠模型) 实施纤维化降低的评价 (Fillmore等人, Mol Med. 2018, 24(1):3; Dahl等人, J Exp Med. 1962, 115:1173-90)。喂食高盐饮食的DSS大鼠展示进行性心血管功能障碍, 包括增加的收缩压、舒张功能障碍、心脏肥大及心脏纤维化 (Fillmore, 上文文献; Dahl, 上文文献; Sakata等人, J Am Coll Cardiol. 2001年1月; 37(1):293-9; Kim-Mitsuyama等人, Hypertens Res. 2004年10月; 27(10):771-9)。

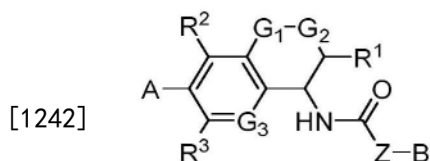
[1237] DSS大鼠接受配制于低盐或高盐饲料中的媒介物或化合物142达6周。对血管周围及间质心脏组织样品进行成像且分析心脏纤维化%。利用化合物142治疗减弱喂食高盐饮食的DSS大鼠中的纤维化增加。

[1238] 尽管对本文所述的化合物、用途及方法的前述书面说明使得本领域技术人员能够制备且使用本文所述的化合物、用途及方法, 但本领域技术人员应理解且了解本文的具体实施方案、方法及实施例的变化形式、组合及等效形式的存在。因此, 本文所提供的化合物、用途及方法不应受上述实施方案、方法或实施例限制, 而是涵盖在本文所提供的化合物、用途及方法的范围及精神内的所有实施方案及方法。

[1239] 本文所揭示的所有参考文献均是以全文引用的方式并入。

[1240] 本申请具体涉及以下实施方案:

[1241] 1. 一种式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐,



(I),

[1243] 其中:

[1244] G₁是-CR⁴R⁵-或-O-;

[1245] G₂是键或-CR⁶R⁷-;

[1246] G₃是-CR⁸-或-N-;

[1247] R¹、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷及R⁸各自独立地是H、C₁-C₆烷基、卤素或羟基;

[1248] R²是H、C₂-C₆烷基、卤素或羟基;

[1249] Z选自由以下组成的组: 键、C₁-C₆烷基、-O-、-N(R⁹)-、-R^xO-、-OR^y-及-R^zS-;

[1250] R⁹是H、C₁-C₆烷基或环烷基;

[1251] A选自由以下组成的组: 经取代的C₂炔基、未经取代的C₂炔基、经取代的苯基、未经取代的苯基及包含至少一个环N原子的5元或6元杂芳基, 其中该5元或6元杂芳基未经取代或经一或多个R¹⁰取代基取代;

[1252] 每一R¹⁰独立地选自由以下组成的组: 经取代或未经取代的C₁-C₆烷基、经取代或未经取代的C₂-C₆烯基、经取代或未经取代的C₂-C₆炔基、经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环烷基及-C(O)OR^a;

[1253] B选自由以下组成的组: H、C₁-C₆烷基、环烷基、芳基、杂环烷基及杂芳基, 其中B的该C₁-C₆烷基、该环烷基、该芳基、该杂环烷基或该杂芳基未经取代或经一或多个R¹¹取代基取

代;

[1254] 每一 R^{11} 独立地选自由以下组成的组:经取代或未经取代的杂环烷基、经取代或未经取代的杂芳基、经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的芳基、未经取代的 C_1 - C_6 烷基、经一或多个 R^{12} 取代基取代的 C_1 - C_6 烷基、经取代或未经取代的 C_2 - C_6 烯基、经取代或未经取代的 C_2 - C_6 炔基、卤素、 $-OR^b$ 、 $-C(O)R^c$ 、 $-C(O)OR^d$ 、氧代及 $-NR^eR^f$;

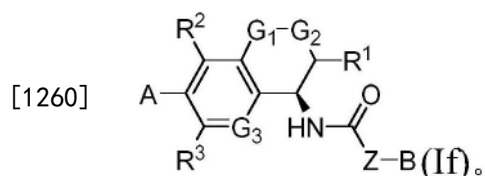
[1255] 每一 R^{12} 独立地选自由以下组成的组:卤素、 $-OR^b$ 、 $-C(O)R^g$ 、 $-C(O)OR^h$ 及 $-C(O)NR^iR^j$;

[1256] 每一 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^f 、 R^g 、 R^h 、 R^i 及 R^j 独立地是H或 C_1 - C_6 烷基;且

[1257] R^x 、 R^y 及 R^z 各自是 C_1 - C_6 烷基,

[1258] 其中当A是未经取代的苯基或5-三氟甲基-1,2,4-噁二唑基时,-Z-B部分不是-OC(CH₃)₃或1-乙基-3-羟基-1,5-二氢-2H-吡咯-2-酮基。

[1259] 2.如实施方案1的化合物或其药学上可接受的盐,其中该式(I)化合物是式(If)化合物:



[1261] 3.如实施方案1或2的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 及 R^8 各自是H。

[1262] 4.如实施方案1至3中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其中 G_1 是 $-CR^4R^5-$ 。

[1263] 5.如实施方案1至4中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其中 G_1 是 $-CH_2-$ 。

[1264] 6.如实施方案1至3中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其中 G_1 是 $-O-$ 。

[1265] 7.如实施方案1至6中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其中 G_2 是键。

[1266] 8.如实施方案1至6中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其中 G_2 是 $-CR^6R^7-$ 。

[1267] 9.如实施方案1至6中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其中 G_2 是 $-CH_2-$ 。

[1268] 10.如实施方案1至9中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其中 G_3 是 $-CR^8-$ 。

[1269] 11.如实施方案1至9中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其中 G_3 是 $-CH-$ 。

[1270] 12.如实施方案1至9中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其中 G_3 是 $-N-$ 。

[1271] 13.如实施方案1至12中任一项的化合物,其中 R^1 、 R^2 及 R^3 各自是H。

[1272] 14.如实施方案1至13中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其中Z是键。

[1273] 15.如实施方案1至13中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其中Z是 $-O-$ 。

[1274] 16.如实施方案1至13中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其中Z是 $-N(R^9)-$ 。

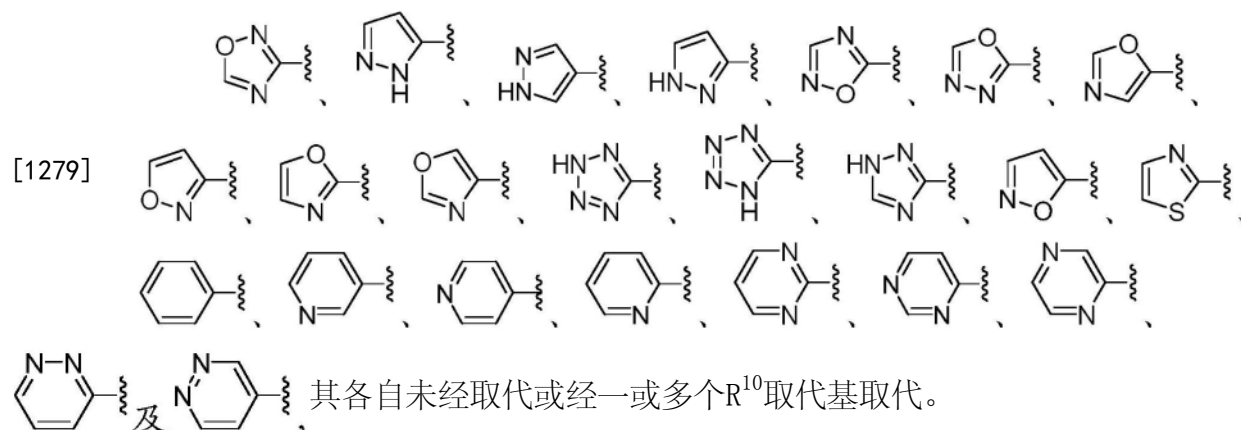
[1275] 17.如实施方案1至13中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其中A选自由以下组成的组:经取代的苯基、未经取代的苯基及包含至少一个环N原子的5元或6元杂芳基,其中该5元或6元杂芳基未经取代或经一或多个 R^{10} 取代基取代。

[1276] 18.如实施方案1至17中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其中A选自由以下组成的组:苯基、吡啶基、噁唑基、噁二唑基、异噁唑基、四唑基、三唑基、噻唑基、嘧啶基、吡啶基、吡嗪基及哒嗪基,其各自未经取代或经一或多个 R^{10} 取代基取代。

[1277] 19.如实施方案1至18中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其中A是噁二唑

基或异噁唑基,其各自未经取代或经一或多个 R^{10} 取代基取代。

[1278] 20.如实施方案1至17中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其中A选自由以下组成的组:



[1280] 21.如实施方案1至20中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^{10} 的每一 C_1 - C_6 烷基、环烷基或杂环烷基独立地未经取代或经一或多个独立地选自由 $-OR^k$ 及 $-OC(O)R^m$ 组成的组的取代基取代,其中 R^k 及 R^m 各自独立地是H或 C_1 - C_6 烷基。

[1281] 22.如实施方案1至20中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其中每一 R^{10} 独立地选自由以下组成的组: $-C(O)OCH_3$ 、甲基、乙基、异丙基、二氟甲基、环丙基、环丁基及氧杂环丁基,

[1282] 其中 R^{10} 的每一甲基、乙基及异丙基独立地未经取代或经一或多个独立地选自由 $-OCH_3$ 、 $-OH$ 及 $-OC(O)CH_3$ 组成的组的取代基取代。

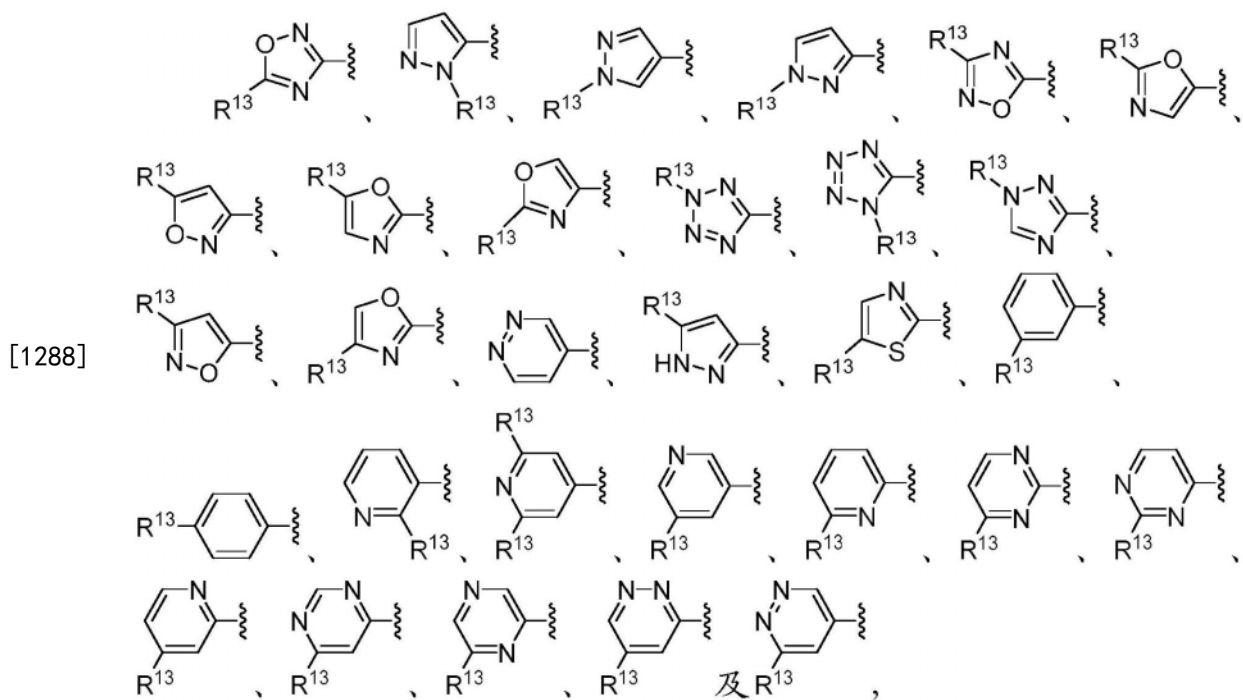
[1283] 23.如实施方案1至17中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其中A是噁二唑基,其未经取代或经一个选自由以下组成的组的取代基取代:甲基、经 $-OCH_3$ 、 $-OH$ 或 $-OC(O)CH_3$ 取代的甲基、乙基、经 $-OCH_3$ 、 $-OH$ 或 $-OC(O)CH_3$ 取代的乙基、异丙基、经 $-OCH_3$ 、 $-OH$ 或 $-OC(O)CH_3$ 取代的异丙基、二氟甲基、环丙基、环丁基、氧杂环丁基及 $-C(O)OCH_3$ 。

[1284] 24.如实施方案1至17中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其中A是噁二唑基,其未经取代或经一个选自由以下组成的组的取代基取代:甲基、乙基、异丙基、二氟甲基、环丙基及环丁基。

[1285] 25.如实施方案1至17中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其中A是异噁唑基,其未经取代或经一或多个选自由甲基、乙基及二氟甲基组成的组的取代基取代。

[1286] 26.如实施方案1至17中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其中A是异噁唑基,其未经取代或经一个选自由甲基、乙基及二氟甲基组成的组的取代基取代。

[1287] 27.如实施方案1至17中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其中A选自由以下组成的组:



[1289] 其中每一 R^{13} 独立地选自由以下组成的组: H、经取代或未经取代的 C_1 - C_6 烷基、经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环烷基及 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$; 且 R^a 是H或 C_1 - C_6 烷基。

[1290] 28. 如实施方案27的化合物或其药学上可接受的盐, 其中每一 R^{13} 独立地选自由以下组成的组: H 、 $-C(O)OCH_3$ 、甲基、乙基、异丙基、二氟甲基、环丙基、环丁基及氧杂环丁基,

[1291] 其中R¹³的每一甲基、乙基及异丙基独立地未经取代或经一或多个独立地选自-OCH₃、-OH及-OC(O)CH₃组成的组的取代基取代。

[1292] 29. 如实施方案1至28中任一一项的化合物或其药学上可接受的盐,其中B选自由以下组成的组:H、C₁-C₆烷基、环烷基、芳基、杂环烷基及杂芳基,其中B的该C₁-C₆烷基、该环烷基、该芳基、该杂环烷基或该杂芳基未经取代或经一或多个R¹¹取代基取代;

[1293] 每一R¹¹独立地选自由以下组成的组:杂环烷基、杂芳基、环烷基、芳基、C₁-C₆烷基、卤素、氟烷基、-OR^b、-C(O)R^c、-C(O)OR^d、氧代及-NR^eR^f,其中R¹¹的每一杂环烷基及杂芳基未经取代或经一或多个选自由以下组成的组的取代基取代:C₁-C₆烷基、-C(O)Rⁿ、-C(O)OR^p及-C(O)NR^qR^r;且

[1294] 每一R^b、R^c、R^d、R^e、R^f、Rⁿ、R^p、R^q及R^r独立地是H或C₁-C₆烷基。

[1295] 30. 如实施方案1至28中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其中B选自由以下组成的组: C_1 - C_4 烷基、 C_3 - C_5 环烷基、6元至10元芳基、包含至少一个环N或O原子的4元至6元杂环烷基、包含至少一个环N原子的5元或6元单环杂芳基及包含至少一个环N原子的8元或9元二环杂芳基,其各自经取代或未经取代。

[1296] 31. 如实施方案1至28中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其中B选自由以下组成的组: C_1-C_4 烷基、 C_3-C_5 环烷基、6元至10元芳基、包含至少一个环N或O原子的4元至6元杂环烷基、包含至少一个环N原子的5元或6元单环杂芳基或包含至少一个环N原子的8元或9元二环杂芳基,其各自未经取代或经一或多个 R^{11} 取代基取代;

[1297] 每一R¹¹独立地选自由以下组成的组:杂环烷基、杂芳基、环烷基、芳基、C₁-C₆烷基、卤素、氟烷基、-OR^b、-C(O)R^c、-C(O)OR^d、氧代及-NR^eR^f,其中R¹¹的每一杂环烷基及杂芳基未

经取代或经一或多个选自自由以下组成的组的取代基取代： C_1-C_6 烷基、 $-C(O)R^n$ 、 $-C(O)OR^p$ 及 $-C(O)NR^qR^r$ ，且其中 R^{11} 的每一 C_1-C_6 烷基未经取代或经 $-OR^b$ 取代；且

[1298] 每一 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^f 、 R^n 、 R^p 、 R^q 及 R^r 独立地是H或 C_1-C_6 烷基。

[1299] 32. 如实施方案1至28中任一项的化合物或其药学上可接受的盐，其中B选自自由以下组成的组：甲基、乙基、异丙基、异丁基、叔丁基、环丙基、环丁基、环戊基、苯基、二氢茛基、氮杂环丁基、氧杂环丁基、吡咯烷基、四氢呋喃基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、噻唑基、三唑基、咪唑基、吡唑基、四唑基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、吡嗪基、哒嗪基、嘧啶基、吡啶基、二氢茛基、吡咯并吡唑基及苯并咪唑基，其各自未经取代或经一或多个 R^{11} 取代基取代；

[1300] 每一 R^{11} 独立地选自自由以下组成的组：杂环烷基、杂芳基、环烷基、芳基、 C_1-C_6 烷基、卤素、氟烷基、 $-OR^b$ 、 $-C(O)R^c$ 、 $-C(O)OR^d$ 、氧代及 $-NR^eR^f$ ，其中 R^{11} 的每一杂环烷基及杂芳基未经取代或经一或多个选自自由以下组成的组的取代基取代： C_1-C_6 烷基、 $-C(O)R^n$ 、 $-C(O)OR^p$ 及 $-C(O)NR^qR^r$ ，且其中 R^{11} 的每一 C_1-C_6 烷基未经取代或经 $-OR^b$ 取代；且

[1301] 每一 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^f 、 R^n 、 R^p 、 R^q 及 R^r 独立地是H或 C_1-C_6 烷基。

[1302] 33. 如实施方案1至32中任一项的化合物或其药学上可接受的盐，其中每一 R^{11} 独立地选自自由以下组成的组：甲基、乙基、异丙基、环丙基、二氟甲基、三氟甲基、氧代、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)OtBu$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-Cl$ 、氧杂环丁基、噁二唑基及氮杂环丁基，其中 R^{11} 的每一噁二唑基及氮杂环丁基未经取代或经一或多个选自自由以下组成的组的取代基取代：

[1303] 乙基、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)OtBu$ 、 $-C(O)OCH_3$ 、 $-C(O)NHCH_3$ 、 $-C(O)NH_2$ 及 $-OCH_3$ ，且其中 R^{11} 的每一甲基、乙基及异丙基未经取代或经 $-OH$ 取代。

[1304] 34. 如实施方案1至28中任一项的化合物或其药学上可接受的盐，其中B是甲基、吡唑基、噁唑基、四唑基、异噁唑基、噻唑基、咪唑基或吡啶基，其各自未经取代或经一或多个 R^{11} 取代基取代；

[1305] 每一 R^{11} 独立地选自自由以下组成的组：杂环烷基、杂芳基、卤素、 C_1-C_6 烷基、经一或两个 R^{12} 取代基取代的 C_1-C_6 烷基、环烷基、经一或两个 R^{12} 取代基取代的环烷基、氟烷基、 $-OR^b$ 、 $-C(O)R^c$ 、 $-C(O)OR^d$ 、氧代及 $-NR^eR^f$ ；

[1306] 每一 R^{12} 独立地选自自由以下组成的组：卤素、 $-OR^b$ 、 $-C(O)R^g$ 、 $-C(O)OR^h$ 及 $-C(O)NR^iR^j$ ；且

[1307] 每一 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 及 R^f 、 R^g 、 R^h 、 R^i 及 R^j 独立地是H或 C_1-C_6 烷基。

[1308] 35. 如实施方案1至28中任一项的化合物或其药学上可接受的盐，其中B是吡唑基、噁唑基、四唑基、异噁唑基、噻唑基、咪唑基或吡啶基，其各自未经取代或经一或多个 R^{11} 取代基取代；

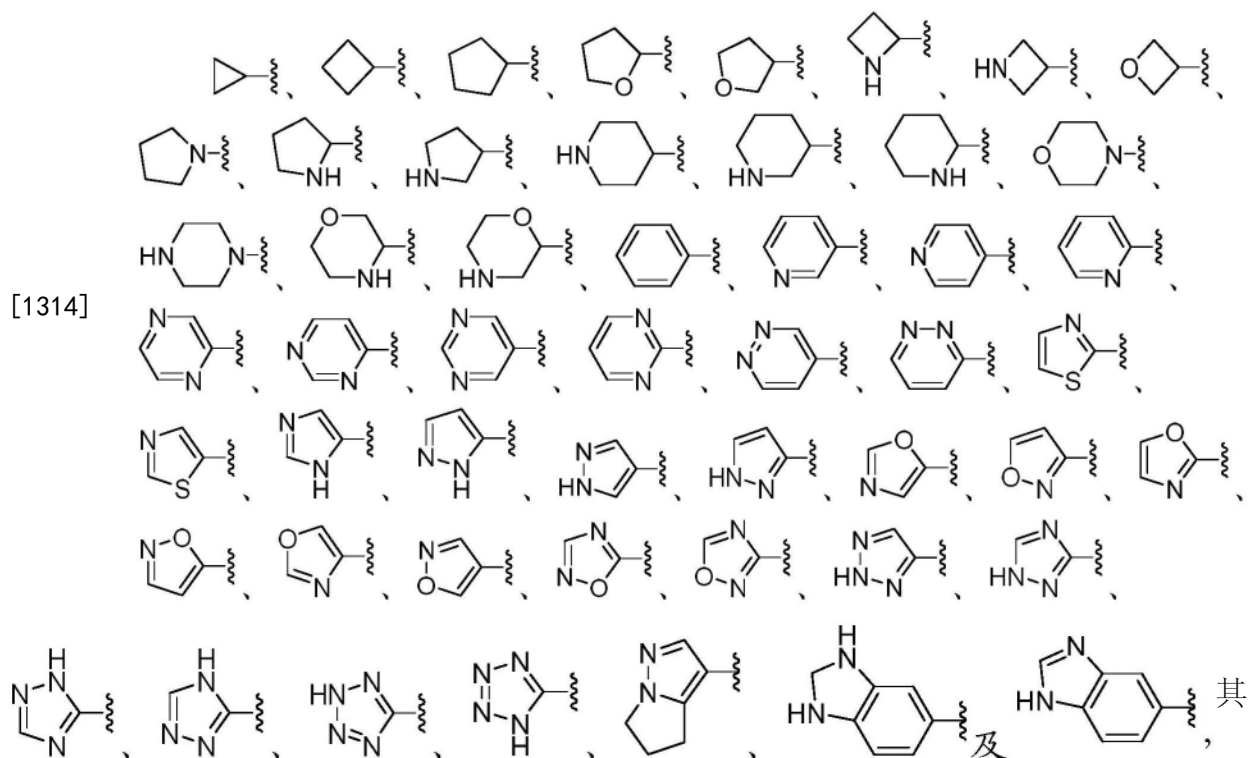
[1309] 每一 R^{11} 独立地选自自由以下组成的组：杂环烷基、杂芳基、卤素、 C_1-C_6 烷基、经一或两个 R^{12} 取代基取代的 C_1-C_6 烷基、环烷基、经一或两个 R^{12} 取代基取代的环烷基、氟烷基、 $-OR^b$ 、氧代及 $-NR^eR^f$ ；

[1310] 每一 R^{12} 独立地选自自由以下组成的组：卤素、 $-OR^b$ 及 $-C(O)NR^iR^j$ ；且

[1311] 每一 R^b 、 R^e 、 R^f 、 R^i 及 R^j 独立地是H或 C_1-C_6 烷基。

[1312] 36. 如实施方案35的化合物或其药学上可接受的盐，其中 R^b 是H。

[1313] 37. 如实施方案1至28中任一项的化合物或其药学上可接受的盐，其中B选自自由以下组成的组：



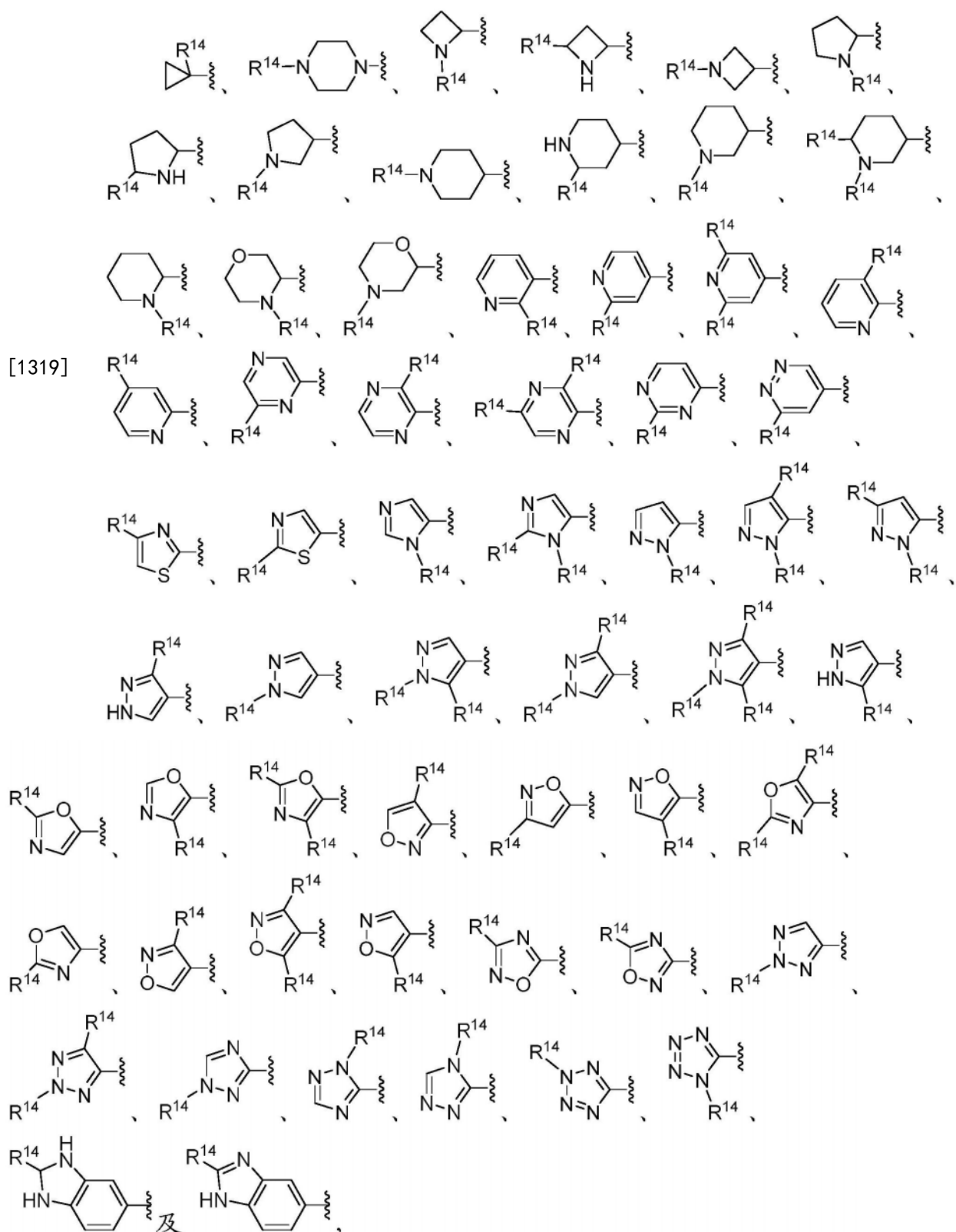
各自未经取代或经一或多个R¹¹取代基取代；

[1315] 每一R¹¹独立地选自由以下组成的组:杂环烷基、杂芳基、卤素、C₁-C₆烷基、经一或两个R¹²取代基取代的C₁-C₆烷基、环烷基、经一或两个R¹²取代基取代的环烷基、氟烷基、-OR^b、-C(O)R^c、-C(O)OR^d、氧代及-NR^eR^f;

[1316] 每一R¹²独立地选自由以下组成的组: 卤素、-OR^b、-C(O)R^g、-C(O)OR^h及-C(O)NRⁱR^j;
且

[1317] 每一R^b、R^c、R^d、R^e及R^f、R^g、R^h、Rⁱ及R^j独立地是H或C₁-C₆烷基。

[1318] 38. 如实施方案1至28中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其中B选自由以下组成的组:



[1320] 其中每一R¹⁴独立地选自由以下组成的组：杂环烷基、杂芳基、环烷基、经一或两个R¹²取代基取代的环烷基、芳基、C₁-C₆烷基、经一或两个R¹²取代基取代的C₁-C₆烷基、卤素、氟烷基、-OR^b、-C(O)R^c、-C(O)OR^d、氧代及-NR^eR^f，其中R¹⁴的每一杂环烷基及杂芳基未经取代或经一或多个选自由以下组成的组的取代基取代：C₁-C₆烷基、-C(O)Rⁿ、-C(O)OR^p及-C(O)NR^qR^r；

- [1321] 每一 R^{12} 独立地选自由以下组成的组：卤素、 $-OR^b$ 、 $-C(O)R^g$ 、 $-C(O)OR^h$ 及 $-C(O)NR^iR^j$ ；
且
- [1322] 每一 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^f 、 R^g 、 R^h 、 R^i 及 R^j 、 R^n 、 R^p 、 R^q 及 R^r 独立地是H或 C_1-C_6 烷基。
- [1323] 39.一种化合物，其选自由表1的化合物或其药学上可接受的盐组成的组。
- [1324] 40.一种药物组合物，其包含如实施方案1至39中任一项的化合物或其药学上可接受的盐，及药学上可接受的赋形剂。
- [1325] 41.一种治疗有需要的受试者的心脏病的方法，其包括向该受试者给予如实施方案1至39中任一项的化合物或其药学上可接受的盐，或如实施方案40的药物组合物。
- [1326] 42.如实施方案41的方法，其中该心脏病是肥厚性心肌病变(HCM)。
- [1327] 43.如实施方案42的方法，其中该HCM是阻塞性或非阻塞性的或与肌节和/或非肌节突变相关。
- [1328] 44.如实施方案41的方法，其中该心脏病是射血分数保留型心力衰竭(HFpEF)。
- [1329] 45.如实施方案41的方法，其中该心脏病选自由以下组成的组：舒张功能障碍、原发性或继发性限制型心肌病变、心肌梗塞及心绞痛、左心室流出道阻塞、高血压性心脏病、先天性心脏病、心脏缺血、冠状动脉性心脏病、糖尿病性心脏病、充血性心力衰竭、右心衰竭、心肾综合征及浸润性心肌病变。
- [1330] 46.如实施方案41的方法，其中该心脏病是一或多种选自由以下组成的组的病状或与其有关：心脏老化、由于衰老所致的舒张功能障碍、左心室肥大及左心室向心性重塑。
- [1331] 47.一种治疗有需要的受试者的与HCM相关的疾病或病状的方法，其包括向该受试者给予如实施方案1至39中任一项的化合物或其药学上可接受的盐，或如实施方案40的药物组合物。
- [1332] 48.如实施方案47的方法，其中该疾病或病状选自由以下组成的组：法布瑞氏病、达农病、线粒体心肌病变及努南综合征。
- [1333] 49.一种治疗有需要的受试者的与继发性左心室壁增厚相关的疾病或病状的方法，其包括向该受试者给予如实施方案1至39中任一项的化合物或其药学上可接受的盐，或如实施方案40的药物组合物。
- [1334] 50.如实施方案49的方法，其中该疾病或病状选自由以下组成的组：高血压、心脏瓣膜疾病(主动脉瓣狭窄、二尖瓣逆流)、代谢综合征(糖尿病、肥胖症)、末期肾病、硬皮症、睡眠呼吸中止、淀粉样变性、法布瑞氏病、弗里德赖希共济失调、达农病、努南综合征及庞贝氏病。
- [1335] 51.一种治疗有需要的受试者的与小左心室腔及腔闭塞、高动力性左心室收缩、心肌缺血或心脏纤维化相关的疾病或病状的方法，其包括向该受试者给予如实施方案1至39中任一项的化合物或其药学上可接受的盐，或如实施方案40的药物组合物。
- [1336] 52.一种治疗有需要的受试者的选自肌营养不良症及糖原贮积病的疾病或病状的方法，其包括向该受试者给予如实施方案1至39中任一项的化合物或其药学上可接受的盐，或如实施方案40的药物组合物。
- [1337] 53.一种抑制心肌节的方法，其包括使该心肌节与如实施方案1至39中任一项的化合物或其药学上可接受的盐或如实施方案40的药物组合物接触。