(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 116322683 A
(43)申请公布日 2023.06.23

(21)申请号 202180068054.X
(22)申请日 2021.08.06
(66)本国优先权数据
PCT/CN2020/107800 2020.08.07 CN
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2023.04.03
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/CN2021/111236 2021.08.06
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2022/028586 EN 2022.02.10
(71)申请人 科越医药(苏州)有限公司
地址 215000 江苏省苏州市苏州工业园区星湖街218号生物医药产业园一期A4楼507单元
(72)发明人 潘公华 朱细华 朱英杰
(74)专利代理机构 北京市柳沈律师事务所 11105
专利代理师 刘香宜
(51)Int.Cl.
A61K 31/445(2006.01)

权利要求书9页 说明书186页 附图7页

(54)发明名称

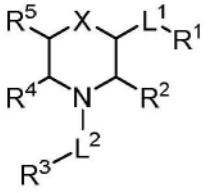
作为C5AR抑制剂的化合物

(57)摘要

本发明大体涉及C5a受体抑制剂、其组合物、其使用方法及其制备方法。

CN 116322683 A

1.式(I)化合物，



(I),

或立体异构体、互变异构体或上述任一个的药学上可接受的盐，其中：

X为-O-或-CHR^{6}-，

条件是当X为-O-时，则L^{1}为*-C(O)NH-**且L^{2}为-C(O)-；

R^{1}为C_{3-12}环烷基、3-至12-元杂环基、5-至12-元杂芳基或C_{6-14}芳基，其各自独立地任选取代有一个或多个R^{11}，

其中各个R^{11}独立地为氧代、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、卤素、-CN、-OR^{1a}、-SR^{1a}、-NR^{1a}R^{1b}、-NO_2、-C(O)R^{1a}、-OC(O)R^{1a}、-C(O)OR^{1a}、-C(O)NR^{1a}R^{1b}、-OC(O)NR^{1a}R^{1b}、-NR^{1a}C(O)R^{1b}、-NR^{1a}C(O)OR^{1b}、-S(O)R^{1a}、-S(O)$_2$R^{1a}、-NR^{1a}S(O)R^{1b}、-C(O)NR^{1a}S(O)R^{1b}、-NR^{1a}S(O)$_2$R^{1b}、-C(O)NR^{1a}S(O)$_2$R^{1b}、-S(O)NR^{1a}R^{1b}、-S(O)$_2$NR^{1a}R^{1b}、-P(O)R^{1a}R^{1b}、C_{3-6}环烷基、3-至12-元杂环基、5-至12-元杂芳基、C_{6-14}芳基、-(C_{1-6}亚烷基)NR^{1a}R^{1b}、-(C_{1-6}亚烷基)C_{3-6}环烷基、-(C_{1-6}亚烷基)3-至12-元杂环基、-(C_{1-6}亚烷基)5-至12-元杂芳基、或-(C_{1-6}亚烷基)C_{6-14}芳基，其各自独立地任选取代有一个或多个选自以下的取代基：C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、卤素、羟基、C_{1-6}烷氧基和-CN，

其中R^{1a}和R^{1b}各自独立地为H、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-12}环烷基、3-至12-元杂环基、5-至12-元杂芳基、或C_{6-14}芳基，或

R^{1a}和R^{1b}与它们连接的氮原子一起形成3-至12-元杂环基，其任选取代有一个或多个选自以下的取代基：C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、卤素、羟基、C_{1-6}烷氧基和-CN；

R^{2}为C_{3-12}环烷基、3-至12-元杂环基或C_{6-14}芳基，其各自独立地任选取代有一个或多个-Q-W，其中：

Q为C_{1-6}亚烷基、-(N-L^{3}-R^{Q})-或-O-，

其中R^{Q}为H、C_{1-6}烷基、5-至12-元杂芳基或C_{6-14}芳基，且

L^{3}为-C(O)-、*-C(O)O-CH_2-**、或键，其中*指示与N的连接点且**指示与R^{Q}的连接点，W为H、C_{3-12}环烷基、3-至12-元杂环基、5-至12-元杂芳基或C_{6-14}芳基，其各自独立地任选取代有一个或多个R^{7}；

R^{3}为H、C_{3-12}环烷基、3-至12-元杂环基、5-至12-元杂芳基或C_{6-14}芳基，其中所述C_{3-12}环烷基、3-至12-元杂环基、5-至12-元杂芳基和C_{6-14}芳基各自独立地任选取代有一个或多个R^{31}，

其中各个R^{31}独立地为氧代、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、卤素、-CN、-OR^{3a}、-SR^{3a}、-NR^{3a}R^{3b}、-NO_2、-C(O)R^{3a}、-OC(O)R^{3a}、-C(O)OR^{3a}、-C(O)NR^{3a}R^{3b}、-OC(O)NR^{3a}R^{3b}、-NR^{3a}C(O)R^{3b}、-NR^{3a}C(O)OR^{3b}、-S(O)R^{3a}、-S(O)$_2$R^{3a}、-NR^{3a}S(O)R^{3b}、-C(O)NR^{3a}S(O)R^{3b}、-NR^{3a}S(O)$_2$R^{3b}、-C(O)NR^{3a}S(O)$_2$R^{3b}、-S(O)NR^{3a}R^{3b}、-S(O)$_2$NR^{3a}R^{3b}、-P(O)R^{3a}R^{3b}、C_{3-6}环烷基、3-至12-元杂环基、5-至12-元杂芳基、C_{6-14}芳基、-(C_{1-6}亚烷基)NR^{3a}R^{3b}、-(C_{1-6}亚烷基)C_{3-6}环烷基、-(C_{1-6}亚烷基)3-至12-元杂环基、-(C_{1-6}亚烷基)5-至12-元杂芳基、或-(C_{1-6}亚烷基)C_{6-14}芳基，其各自独立地任选取代有一个或多个选自以下的取代基：C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、卤素、羟基、C_{1-6}烷氧

基和-CN,

其中R^{3a}和R^{3b}各自独立地为H、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-12}环烷基、3-至12-元杂环基、5-至12-元杂芳基或C_{6-14}芳基,或

R^{3a}和R^{3b}与它们连接的氮原子一起形成3-至12-元杂环基,其任选取代有一个或多个选自以下的取代基:C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、卤素、羟基、C_{1-6}烷氧基和-CN;且

R^4、R^5和R^6各自独立地为H、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、卤素、-CN、羟基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-6}环烷基、3-至12-元杂环基、5-至12-元杂芳基或C_{6-14}芳基,其中所述C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-6}环烷基、3-至12-元杂环基、5-至12-元杂芳基和C_{6-14}芳基各自独立地任选取代有一个或多个选自以下的取代基:C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、卤素、羟基、C_{1-6}烷氧基和-CN,且其中,

R^4和R^5或R^5和R^6可与它们连接的碳原子一起形成环B,其独立地任选取代有一个或多个R^8,其中环B为C_{3-12}环烷基或3-至12-元杂环基,且

R^4可与其连接的碳原子、该碳原子相邻的氮原子、L^2和R^3的一部分一起形成6-至8-元杂环基;

各个R^7独立地为氧代、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、卤素、-CN、$-OR^{7a}$、$-SR^{7a}$、$-NR^{7a}R^{7b}$、$-NO_2$、$-C(O)R^{7a}$、$-OC(O)R^{7a}$、$-C(O)OR^{7a}$、$-C(O)NR^{7a}R^{7b}$、$-OC(O)NR^{7a}R^{7b}$、$-NR^{7a}C(O)R^{7b}$、$-NR^{7a}C(O)OR^{7b}$、$-S(O)R^{7a}$、$-S(O)_2R^{7a}$、$-NR^{7a}S(O)R^{7b}$、$-C(O)NR^{7a}S(O)R^{7b}$、$-NR^{7a}S(O)_2R^{7b}$、$-C(O)NR^{7a}S(O)_2R^{7b}$、$-S(O)NR^{7a}R^{7b}$、$-S(O)_2NR^{7a}R^{7b}$、$-P(O)R^{7a}R^{7b}$、C_{3-6}环烷基、3-至12-元杂环基、5-至12-元杂芳基、C_{6-14}芳基、-(C_{1-6}亚烷基)$NR^{7a}R^{7b}$、-(C_{1-6}亚烷基)C_{3-6}环烷基、-(C_{1-6}亚烷基)3-至12-元杂环基、-(C_{1-6}亚烷基)5-至12-元杂芳基、或-(C_{1-6}亚烷基)C_{6-14}芳基,其各自独立地任选取代有一个或多个选自以下的取代基:C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、卤素、羟基、C_{1-6}烷氧基和-CN,其中

R^{7a}和R^{7b}各自独立地为H、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-12}环烷基、3-至12-元杂环基、5-至12-元杂芳基或C_{6-14}芳基,或

R^{7a}和R^{7b}与它们连接的氮原子一起形成3-至12-元杂环基,其任选取代有一个或多个选自以下的取代基:C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、卤素、羟基、C_{1-6}烷氧基和-CN;

各个R^8独立地为氧代、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、卤素、-CN、$-OR^{8a}$、$-SR^{8a}$、$-NR^{8a}R^{8b}$、$-NO_2$、$-C(O)R^{8a}$、$-OC(O)R^{8a}$、$-C(O)OR^{8a}$、$-C(O)NR^{8a}R^{8b}$、$-OC(O)NR^{8a}R^{8b}$、$-NR^{8a}C(O)R^{8b}$、$-NR^{8a}C(O)OR^{8b}$、$-S(O)R^{8a}$、$-S(O)_2R^{8a}$、$-NR^{8a}S(O)R^{8b}$、$-C(O)NR^{8a}S(O)R^{8b}$、$-NR^{8a}S(O)_2R^{8b}$、$-C(O)NR^{8a}S(O)_2R^{8b}$、$-S(O)NR^{8a}R^{8b}$、$-S(O)_2NR^{8a}R^{8b}$、$-P(O)R^{8a}R^{8b}$、C_{3-6}环烷基、3-至12-元杂环基、5-至12-元杂芳基、C_{6-14}芳基、-(C_{1-6}亚烷基)$NR^{8a}R^{8b}$、-(C_{1-6}亚烷基)C_{3-6}环烷基、-(C_{1-6}亚烷基)3-至12-元杂环基、-(C_{1-6}亚烷基)5-至12-元杂芳基、或-(C_{1-6}亚烷基)C_{6-14}芳基,其各自独立地任选取代有一个或多个选自以下的取代基:C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、卤素、羟基、C_{1-6}烷氧基和-CN,其中

R^{8a}和R^{8b}各自独立地为H、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-12}环烷基、3-至12-元杂环基、5-至12-元杂芳基或C_{6-14}芳基,或

R^{8a}和R^{8b}与它们连接的氮原子一起形成3-至12-元杂环基,其任选取代有一个或多个选自以下的取代基:C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、卤素、羟基、C_{1-6}烷氧基和-CN;

L^1为*-C(O)NH-**、键、-C(O)-、*-CH_2-NH-**、或*-C(O)NH-CH_2-**,其中*指示与哌啶碳

原子的连接点且**指示与R^1的连接点；

L^2为-C(O)-、键、-CH_2-、-S(O)$_2$-、或#-S(O)$_2$-CH_2-##，其中#指示与氮原子的连接点且##指示与R^3的连接点，

条件是当X为-CHR^6-且R^4、R^5和R^6都为H时，则适用以下条件至少之一：

(1)L^1为键、-C(O)-、*-CH_2-NH-**、或*-C(O)NH-CH_2-**，

(2)L^2为键、-CH_2-、-S(O)$_2$-、或#-S(O)$_2$-CH_2-##，且

(3)R^2为取代有一个或多个-Q-W的苯基，其中Q为-(N-L^3-R^Q)-且R^Q为5-至12-元杂芳基或C_{6-14}芳基。

2.权利要求1所述的化合物，或立体异构体、互变异构体或上述任一个的药学上可接受的盐，其中R^4和R^5与它们连接的碳原子一起形成环B，其任选取代有一个或多个R^8。

3.权利要求1或2所述的化合物，或立体异构体、互变异构体或上述任一个的药学上可接受的盐，其中环B为C_{3-12}环烷基，其任选取代有一个或多个R^8。

4.权利要求3所述的化合物，或立体异构体、互变异构体或上述任一个的药学上可接受的盐，其中环B为环戊基，其任选取代有一个或多个R^8。

5.权利要求1或2所述的化合物，或立体异构体、互变异构体或上述任一个的药学上可接受的盐，其中环B为3-至12-元杂环基，其任选取代有一个或多个R^8。

6.权利要求5所述的化合物，或立体异构体、互变异构体或上述任一个的药学上可接受的盐，其中环B为四氢呋喃基，其任选取代有一个或多个R^8。

7.权利要求5所述的化合物，或立体异构体、互变异构体或上述任一个的药学上可接受的盐，其中B为吡咯烷基，其任选取代有一个或多个R^8。

8.权利要求1-7任一项的化合物，或立体异构体、互变异构体或上述任一个的药学上可接受的盐，其中各个R^8独立地为C_{1-6}烷基、C_{3-6}环烷基、3-至12-元杂环基、或-C(O)R^{8a}，其各自独立地任选取代有一个或多个卤素。

9.权利要求1所述的化合物，或立体异构体、互变异构体或上述任一个的药学上可接受的盐，其中R^4为H。

10.权利要求1或9所述的化合物，或立体异构体、互变异构体或上述任一个的药学上可接受的盐，其中R^5为H或羟基。

11.权利要求1-10的化合物，或立体异构体、互变异构体或上述任一个的药学上可接受的盐，其中X为-CHR^6-，其中R^6为H。

12.权利要求1所述的化合物，或立体异构体、互变异构体或上述任一个的药学上可接受的盐，其中R^4与其连接的碳原子、该碳原子相邻的氮原子、L^2和R^3的一部分一起形成6-至8-元杂环基。

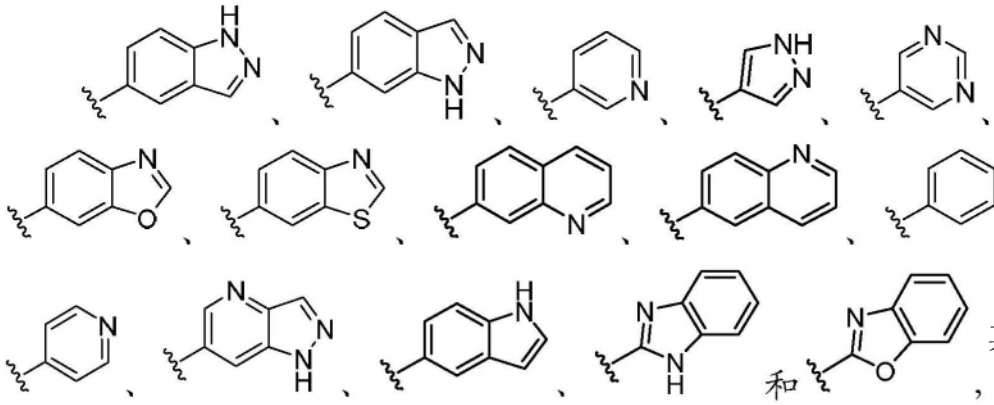
13.权利要求1-12任一项的化合物，或立体异构体、互变异构体或上述任一个的药学上可接受的盐，其中R^1为C_{6-14}芳基，其任选取代有一个或多个R^{11}。

14.权利要求13所述的化合物，或立体异构体、互变异构体或上述任一个的药学上可接受的盐，其中R^1为苯基，其任选取代有一个或多个R^{11}。

15.权利要求1-12任一项的化合物，或立体异构体、互变异构体或上述任一个的药学上可接受的盐，其中R^1为5-至12-元杂芳基，其任选取代有一个或多个R^{11}。

16.权利要求15所述的化合物，或立体异构体、互变异构体或上述任一个的药学上可接

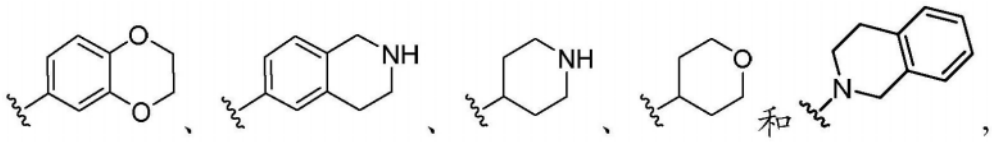
受的盐,其中R^1选自:



其各自独立地任选取代有一个或多个R^{11}。

17.权利要求1-12任一项的化合物,或立体异构体、互变异构体或上述任一个的药学上可接受的盐,其中R^1为3-至12-元杂环基,其任选取代有一个或多个R^{11}。

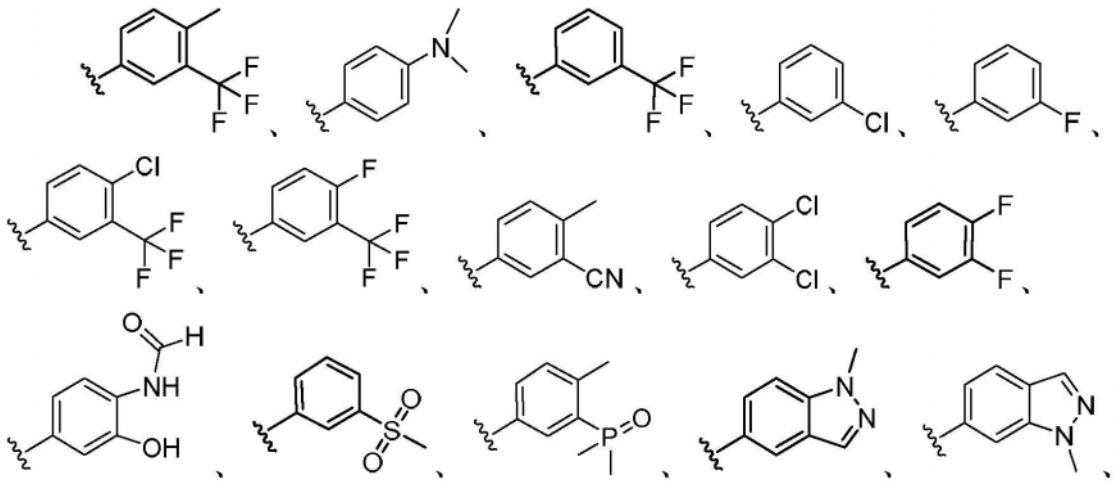
18.权利要求17所述的化合物,或立体异构体、互变异构体或上述任一个的药学上可接受的盐,其中R^1选自:

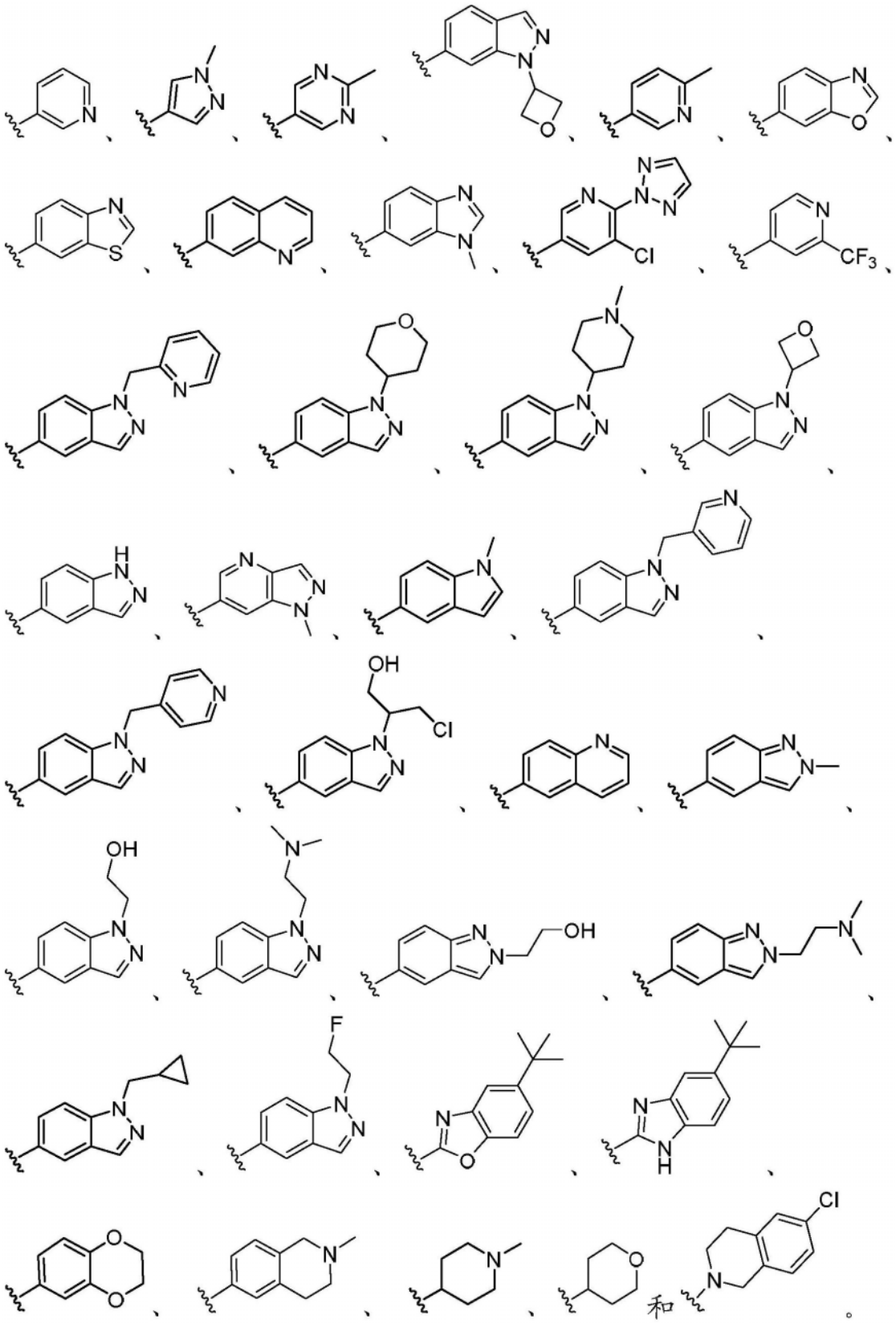


其各自独立地任选取代有一个或多个R^{11}。

19.权利要求1-18任一项的化合物,或立体异构体、互变异构体或上述任一个的药学上可接受的盐,其中各个R^{11}独立地为C_{1-6}烷基、$-NR^{1a}R^{1b}$、卤素、-CN、$-OR^{1a}$、$-NR^{1a}C(O)R^{1b}$、$-S(O)_2R^{1a}$、$-P(O)R^{1a}R^{1b}$、3-至12-元杂环基、5-至12-元杂芳基、-(C_{1-6}亚烷基)5-至12-元杂芳基、-(C_{1-6}亚烷基)$NR^{1a}R^{1b}$、或-(C_{1-6}亚烷基)C_{3-6}环烷基,其各自独立地任选取代有一个或多个选自以下的取代基:C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、卤素、羟基、C_{1-6}烷氧基和-CN。

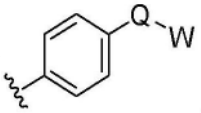
20.权利要求1-12任一项的化合物,或立体异构体、互变异构体或上述任一个的药学上可接受的盐,其中R^1选自:





21.权利要求1-20任一项的化合物,或立体异构体、互变异构体或上述任一个的药学上可接受的盐,其中R^2为C_{6-14}芳基,其任选取代有一个或多个-Q-W。

22.权利要求21所述的化合物,或立体异构体、互变异构体或上述任一个的药学上可接受的盐,其中R^2为苯基,其任选取代有一个或多个-Q-W。

23.权利要求22所述的化合物，或立体异构体、互变异构体或上述任一个的药学上可接受的盐，其中R^2为。

24.权利要求1-23任一项的化合物，或立体异构体、互变异构体或上述任一个的药学上可接受的盐，其中Q为C_{1-6}亚烷基。

25.权利要求24所述的化合物，或立体异构体、互变异构体或上述任一个的药学上可接受的盐，其中Q为$-CH_2-$。

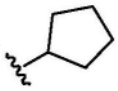
26.权利要求1-23任一项的化合物，或立体异构体、互变异构体或上述任一个的药学上可接受的盐，其中Q为-O-。

27.权利要求1-23任一项的化合物，或立体异构体、互变异构体或上述任一个的药学上可接受的盐，其中Q为$-(N-L^3-R^Q)-$。

28.权利要求27所述的化合物，或立体异构体、互变异构体或上述任一个的药学上可接受的盐，其中R^Q为H。

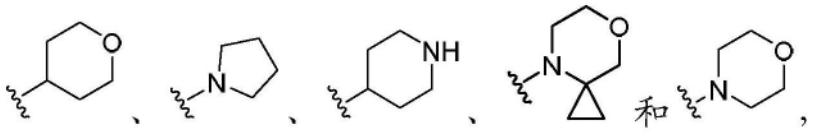
29.权利要求27所述的化合物，或立体异构体、互变异构体或上述任一个的药学上可接受的盐，其中R^Q为5-至12-元杂芳基或C_{6-14}芳基。

30.权利要求1-29任一项的化合物，或立体异构体、互变异构体或上述任一个的药学上可接受的盐，其中W为C_{3-12}环烷基，其任选取代有一个或多个R^7。

31.权利要求30所述的化合物，或立体异构体、互变异构体或上述任一个的药学上可接受的盐，其中W为，其任选取代有一个或多个R^7。

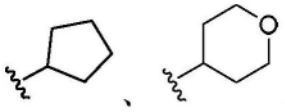
32.权利要求1-29任一项的化合物，或立体异构体、互变异构体或上述任一个的药学上可接受的盐，其中W为3-至12-元杂环基，其任选取代有一个或多个R^7。

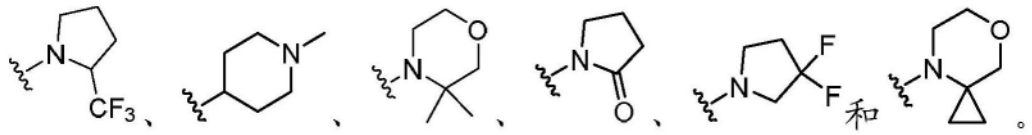
33.权利要求32所述的化合物，或立体异构体、互变异构体或上述任一个的药学上可接受的盐，其中W选自：



其各自独立地任选取代有一个或多个R^7。

34.权利要求1-33任一项的化合物，或立体异构体、互变异构体或上述任一个的药学上可接受的盐，其中各个R^7独立地为氧代、C_{1-6}烷基或卤素，其中所述C_{1-6}烷基任选取代有一个或多个卤素。

35.权利要求1-29任一项的化合物，或立体异构体、互变异构体或上述任一个的药学上可接受的盐，其中W选自、



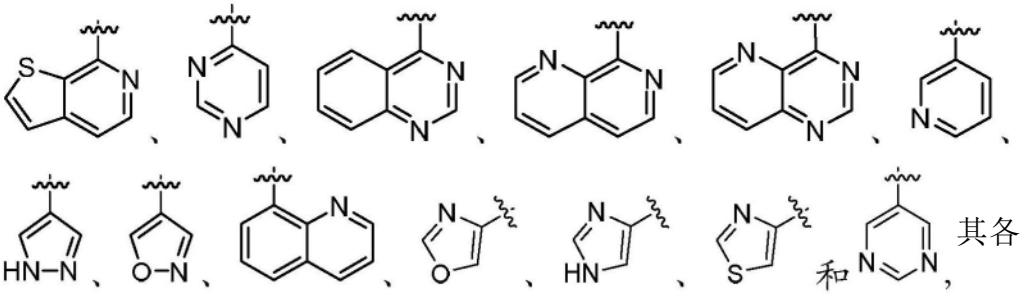
。

36.权利要求1-35任一项的化合物，或立体异构体、互变异构体或上述任一个的药学上可接受的盐，其中R^3为C_{6-14}芳基，其独立地任选取代有一个或多个R^{31}。

37.权利要求36所述的化合物，或立体异构体、互变异构体或上述任一个的药学上可接受的盐，其中R^3为苯基，其任选取代有一个或多个R^{31}。

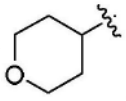
38.权利要求1-35任一项的化合物，或立体异构体、互变异构体或上述任一个的药学上可接受的盐，其中R^3为5-至12-元杂芳基，其独立地任选取代有一个或多个R^{31}。

39.权利要求38所述的化合物，或立体异构体、互变异构体或上述任一个的药学上可接受的盐，其中R^3选自：



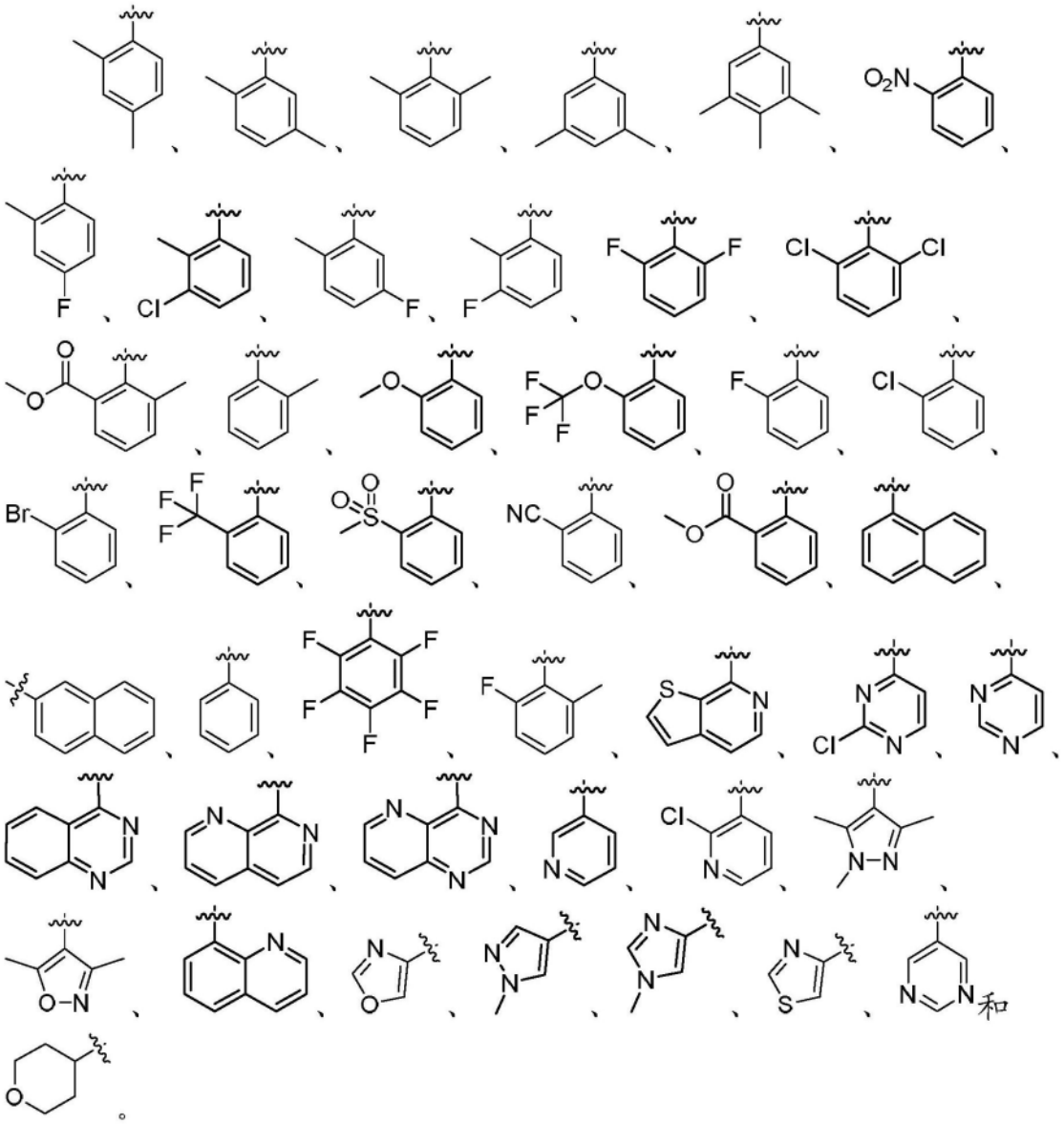
其各自独立地任选取代有一个或多个R^{31}。

40.权利要求1-35任一项的化合物，或立体异构体、互变异构体或上述任一个的药学上可接受的盐，其中R^3为3-至12-元杂环基，其独立地任选取代有一个或多个R^{31}。

41.权利要求40所述的化合物，或立体异构体、互变异构体或上述任一个的药学上可接受的盐，其中R^3为，其独立地任选取代有一个或多个R^{31}。

42.权利要求1-41任一项的化合物，或立体异构体、互变异构体或上述任一个的药学上可接受的盐，其中各个R^{31}独立地为C_{1-6}烷基、-CN、$-NO_2$、卤素、$-OR^{3a}$、$-C(O)OR^{3a}$、或$-S(O)_2R^{3a}$，其各自独立地任选取代有一个或多个选自以下的取代基：C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、卤素、羟基、C_{1-6}烷氧基和-CN。

43.权利要求1-35任一项的化合物，或立体异构体、互变异构体或上述任一个的药学上可接受的盐，其中R^3选自：



44.权利要求1-43任一项的化合物，或立体异构体、互变异构体或上述任一个的药学上可接受的盐，其中L^1为*-C(O)NH-**。

45.权利要求1-43任一项的化合物，或立体异构体、互变异构体或上述任一个的药学上可接受的盐，其中L^1为键。

46.权利要求1-43任一项的化合物，或立体异构体、互变异构体或上述任一个的药学上可接受的盐，其中L^1为-C(O)-。

47.权利要求1-43任一项的化合物，或立体异构体、互变异构体或上述任一个的药学上可接受的盐，其中L^1为*-C(O)NH-CH_2-**。

48.权利要求1-43任一项的化合物，或立体异构体、互变异构体或上述任一个的药学上可接受的盐，其中L^1为*-C(O)NH-CH_2-**。

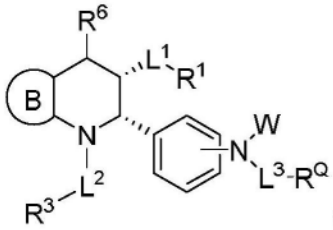
49.权利要求1-48任一项的化合物，或立体异构体、互变异构体或上述任一个的药学上可接受的盐，其中L^2为-C(O)-。

50.权利要求1-48任一项的化合物，或立体异构体、互变异构体或上述任一个的药学上可接受的盐，其中L^2为键。

51.权利要求1-48任一项的化合物，或立体异构体、互变异构体或上述任一个的药学上可接受的盐，其中L^2为-S(O)$_2$-。

52.权利要求1-48任一项的化合物，或立体异构体、互变异构体或上述任一个的药学上可接受的盐，其中L^2为#-S(O)$_2$-CH_2-##。

53.权利要求1所述的化合物，其中所述化合物为式(VIII)，



(VIII)。

54.化合物，其选自表1中的化合物，或上述任一个的药学上可接受的盐。

55.药物组合物，其包含权利要求1-54任一项的化合物，或立体异构体、互变异构体或上述任一个的药学上可接受的盐，和药学上可接受的载体或赋形剂。

56.试剂盒，其包含权利要求1-54任一项的化合物，或立体异构体、互变异构体或上述任一个的药学上可接受的盐。

57.抑制C5a受体的方法，包括将C5a受体与权利要求1-54任一项的化合物，或立体异构体、互变异构体或上述任一个的药学上可接受的盐接触。

58.在受试者中治疗补体途径介导的疾病的方法，包括向所述受试者给药治疗有效量的权利要求1-54任一项的化合物，或立体异构体、互变异构体或上述任一个的药学上可接受的盐。

59.权利要求58所述的方法，其中所述疾病为炎性疾病、心血管或脑血管疾病或自身免疫性疾病。

60.权利要求59所述的方法，其中所述疾病为自身免疫性疾病。

61.权利要求58-60任一项所述的方法，其中所述疾病或障碍至少选自：黄斑变性(MD)、年龄相关的黄斑变性(AMD)、缺血再灌注损伤、关节炎、类风湿性关节炎、狼疮、溃疡性结肠炎、中风、术后全身炎症综合征、哮喘、过敏性哮喘、慢性阻塞性肺疾病(COPD)、阵发性睡眠性血红蛋白尿(PNH)综合征、自身免疫性溶血性贫血(AIHA)、戈谢病、重症肌无力、视神经脊髓炎(NMO)、多发性硬化、移植肾功能延迟恢复、抗体-介导的排斥、非典型溶血性尿毒综合征(aHUS)、视网膜中央静脉闭塞(CRVO)、视网膜中央动脉阻塞(CRAO)、大疱性表皮松解、败血症、脓毒性休克、器官移植、炎症(包括，但不限于，与心肺转流术手术和肾透析相关的炎症)、C3肾小球病、膜性肾病、IgA肾病、肾小球性肾炎(包括，但不限于，抗中性粒细胞胞浆抗体(ANCA)-介导的肾小球性肾炎、狼疮性肾炎、及其组合)、ANCA-介导的血管炎、志贺毒素诱导的HUS、和抗磷脂抗体-诱导的妊娠丢失、移植物抗宿主疾病(GVHD)、大疱性类天疱疮、化脓性汗腺炎、疱疹样皮炎、斯维特综合征、坏疽性脓皮症、掌跖脓疱病和脓疱性牛皮癣、类风湿性嗜中性皮病、角层下脓疱性皮肤病、肠道相关皮肤病-关节炎综合征、中性粒细胞性小汗腺炎、线状IgA病、或其任何组合。

作为C5AR抑制剂的化合物

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2020年8月7日提交的第PCT/CN2020/107800号PCT国际申请的优先权，其公开内容通过引用整体并入本文。

技术领域

[0003] 本发明涉及C5a受体抑制剂、其组合物、其使用方法，及其制备方法。

背景技术

[0004] C5a是由补体蛋白C5的蛋白水解产生的74个氨基酸的肽。C5a水平的增加与诸如自身免疫性疾病和炎性疾病的疾病相关。C5a的作用被认为是通过其与C5a受体(C5aR)的结合来介导的。因此，需要抑制C5aR活性从而抑制C5a与C5aR结合的治疗。本发明提供了作为C5aR抑制剂的化合物。

[0005] 附图简述

[0006] 图1A显示了C5aR化合物对食蟹猴中C5a诱导的中性粒细胞减少症的影响的实验设计。

[0007] 图1B显示了化合物47和49在食蟹猴的人C5a诱导的中性粒细胞减少模型中的体内拯救效果。

[0008] 图2A显示了C5aR化合物对人C5aR敲入小鼠中C5a诱导的中性粒细胞减少症的影响的实验设计。

[0009] 图2B显示了化合物49在人C5aR敲入小鼠中的人C5a诱导的中性粒细胞减少症模型中的体内拯救效果。

[0010] 图3显示了C5a诱导的食蟹猴全血中粒细胞上的CD11b上调被口服预给药的化合物47和49以10mg/kg阻断。

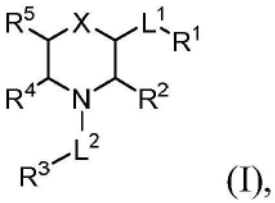
[0011] 图4显示通过口服预给药，在小鼠全血中的中性粒细胞上，C5a诱导的中性粒细胞上的CD11b上调被化合物49阻断。

[0012] 图5显示通过口服预给药，在人C5aR敲入小鼠全血中的中性粒细胞上，C5a诱导的中性粒细胞上的CD11b上调被化合物47和89阻断。

[0013] 图6显示通过口服预给药，在人C5aR敲入小鼠全血中的中性粒细胞上，C5a诱导的中性粒细胞上的CD11b上调被化合物47和49阻断。

发明内容

[0014] 在一方面，提供了式(I)化合物：

[0015] 
(I),

[0016] 或立体异构体、互变异构体或上述任一个的药学上可接受的盐，其中R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、X、L^1和L^2如本文所公开。

[0017] 另一方面，提供了一种药物组合物，其包含本文所述的化合物和药学上可接受的载体或赋形剂。还提供了包含本文所述化合物的试剂盒。

[0018] 在另一个方面，提供了一种在有需要的个体中治疗C5a介导的疾病的方法，包括给予该个体治疗有效量的如本文所述的化合物或其药学上可接受的盐。还提供了如本文所述的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗C5a介导的疾病的药物中的用途。

[0019] 发明详述

[0020] 以下说明阐述了本发明的示例性实施方案。然而，应当认识到，这种描述并不旨在限制本发明的范围，而是作为示例性实施方案的描述而提供。

[0021] 定义

[0022] 如本说明书中所用，以下词语、短语和符号通常旨在具有如下所述的含义，除非其使用的上下文另有说明。

[0023] 术语“约”是指规定值的±1％、±3％、±5％或±10％的变化。例如，在一些实施方案中，“约50”可以包括从45到55的范围。这里提到的“约”值或参数包括(和描述)针对该值或参数本身的实施方案。例如，涉及“约X”的描述包括“X”的描述。

[0024] 单数形式“一”、“一个”和“该”包括复数指代，除非上下文另有明确规定。因此，例如，提及“该化合物”包括多种这样的化合物，并且包括提及一种或多种本领域技术人员已知的化合物及其等同物。

[0025] “烷基”是指无支链的或支链的饱和烃链。如本文所述，烷基具有1至10个碳原子(即，C_{1-10}烷基或C_1-C_{10}烷基)，1至8个碳原子(即，C_{1-8}烷基或C_1-C_8烷基)，1至6个碳原子(即，C_{1-6}烷基或C_1-C_6烷基)，或1至4个碳原子(即，C_{1-4}烷基或C_1-C_4烷基)。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、异丁基、叔丁基、戊基、2-戊基、异戊基、新戊基、己基、2-己基、3-己基和3-甲基戊基。当具有特定碳数的烷基残基由化学名命名或由分子式确定时，可以包括具有该碳数的所有位置异构体；因此，例如，“丁基”包括正丁基(即-$(CH_2)_3CH_3$)，仲丁基(即，-$CH(CH_3)CH_2CH_3$)，异丁基(即，-$CH_2CH(CH_3)_2$)和叔丁基(即，-$C(CH_3)_3$)；且“丙基”包括正丙基(即，-$(CH_2)_2CH_3$)和异丙基(即，-$CH(CH_3)_2$)。

[0026] “亚烷基”是指本文定义的二价烷基。

[0027] “卤代烷基”是指如上定义的直链或支链烷基，其中一个或多个氢原子被卤素取代。例如，当残基被多于一个的卤素取代时，可以使用对应于连接的卤素部分数量的前缀来指代。二卤代烷基和三卤代烷基是指被两个(“二”)或三个(“三”)卤素基团取代的烷基，它们可以是但不一定是相同的卤素。卤代烷基的例子包括二氟甲基(-CHF_2)和三氟甲基(-CF_3)。

[0028] “杂烷基”是指其中一个或多个碳原子(和任何相关的氢原子)各自独立地被相同或不同的杂原子取代的烷基。术语“杂烷基”包括含有碳和杂原子的直链或支链饱和链。举例来说，1、2或3个碳原子可以独立地被相同或不同的杂原子基团取代。杂原子基团包括但不限于，-NH-、-O-、-S-、-S(O)-、-$S(O)_2$-等。如本文所用，杂烷基包括1至8个碳原子，或1至4个碳原子；和1至3个杂原子基团、1至2个杂原子基团或1个杂原子基团。

[0029] “杂亚烷基”是指本文定义的二价杂烷基。

[0030] “烷氧基”是指基团“-O-烷基”。烷氧基的实例包括，但不限于，甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、叔丁氧基、仲丁氧基、正戊氧基、正己氧基和1,2-二甲基丁氧基。

[0031] “烯基”是指包含至少一个碳-碳双键且具有2至20个碳原子的烷基(即，C_{2-20}烯基或C_2-C_{20}烯基)，2至8个碳原子(即，C_{2-8}烯基或C_2-C_8烯基)，2至6个碳原子(即，C_{2-6}烯基或C_2-C_6烯基)或2至4个碳原子(即，C_{2-4}烯基或C_2-C_4烯基)。烯基的实例包括，但不限于，乙烯基、丙烯基和丁二烯基(例如，1,2-丁二烯基和1,3-丁二烯基)。

[0032] “炔基”是指包含至少一个碳-碳叁键且具有2至20个碳原子的烷基(即，C_{2-20}炔基或C_2-C_{20}炔基)，2至8个碳原子(即，C_{2-8}炔基或C_2-C_8炔基)，2至6个碳原子(即，C_{2-6}炔基或C_2-C_6炔基)或2至4个碳原子(即，C_{2-4}炔基或C_2-C_4炔基)。术语“炔基”还包括具有一个叁键和一个双键的那些基团。

[0033] “芳基”是指具有单环(例如单个环)或多环(例如双环或三环)的芳族碳环基团，包括稠合体系。如本文所用，芳基具有6至20个环碳原子(即C_{6-20}芳基或C_6-C_{20}芳基)、6至12个碳环原子(即C_{6-12}芳基或C_6-C_{12}芳基)、或6至10个碳环原子(即C_{6-10}芳基或C_6-C_{10}芳基)。芳基的例子包括但不限于苯基、萘基、芴基和蒽基。然而，芳基不包括或以任何方式与下面定义的杂芳基重叠。如果一个或多个芳基与杂芳基稠合，得到的环系统是杂芳基。如果一个或多个芳基与杂环基稠合，得到的环系统是杂环基。

[0034] “环烷基”是指具有单环或多环的饱和或部分不饱和的环状烷基，包括稠环、桥环和螺环体系。术语“环烷基”包括环烯基(即具有至少一个双键的环状基团)和具有至少一个sp^3碳原子的碳环稠环系统(即至少一个非芳环)。如本文所用，环烷基具有3至20个环碳原子(即C_{3-20}环烷基或C_3-C_{20}环烷基)，3至12个环碳原子(即C_{3-12}环烷基或C_3-C_{12}环烷基)，3至10个环碳原子(即C_{3-10}环烷基或C_3-C_{10}环烷基)，3至8个环碳原子(即C_3-$_8$环烷基或C_3-C_8环烷基)，或3至6个环碳原子(即C_{3-6}环烷基或C_3-C_6环烷基)。单环基包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基。此外，术语“环烷基”意在包括任何可以稠合到芳基环上的非芳环，而不考虑与分子其余部分的连接。此外，当在同一碳原子上有两个取代位置时，环烷基还包括“螺环烷基”。

[0035] “杂芳基”是指具有单环、多环或多稠环的芳基，其具有一个或多个独立选自氮、氧和硫的环杂原子。如本文所用，杂芳基包括1至20个环碳原子(即C_{1-20}杂芳基)、3至12个环碳原子(即C_{3-12}杂芳基)、或3至8个碳环原子(即C_{3-8}杂芳基)和1至5个环杂原子、1至4个环杂原子、1至3个环杂原子、1至2个环杂原子或1个环杂原子，其独立选自氮、氧和硫。在某些情况下，杂芳基包括5至14元环系统、5至12元环系统、5至10元环系统、5至7元环系统或5至6元环系统，各自独立地具有1至4个环杂原子、1至3个环杂原子、1至2个环杂原子或1个环杂原子，其独立选自氮、氧和硫。任何含有至少一个杂原子的具有单个或多个稠环的芳环都被认为是杂芳基，而与分子的其余部分的连接无关(即通过任何一个稠环)。杂芳基不包含或与如上定义的芳基重叠。

[0036] “杂环基”是指饱和或部分不饱和的环烷基，具有一个或多个独立选自氮、氧和硫的环杂原子。术语“杂环基”包括杂环烯基(即具有至少一个双键的杂环基)、桥连杂环基、稠合杂环基和螺杂环基。杂环基可以是单环或多环，其中多环可以是稠合的、桥连的或螺环的，并且可以包含一个或多个(例如1至3个)氧代(=O)或N-氧化物(N^+-O-)部分。任何含有

至少一个杂原子的非芳环都被认为是杂环基，无论其连接方式如何(即可以通过碳原子或杂原子连接)。此外，术语杂环基旨在包括任何含有至少一个杂原子的非芳环，该环可以稠合到芳基或杂芳基环上，而不考虑与分子其余部分的连接。如本文所用，杂环基具有2至20个环碳原子(即C_{2-20}或C_2-C_{20}杂环基)，2至12个环碳原子(即C_{2-12}或C_2-C_{12}杂环基)，2至10个环碳原子(即C_{2-10}或C_2-C_{10}杂环基)，2至8个环碳原子(即C_{2-8}或C_2-C_8杂环基)，3至12个环碳原子(即C_{3-12}或C_3-C_{12}杂环基)，3至8个环碳原子(即，C_{3-8}或C_3-C_8杂环基)，或3至6个环碳原子(即，C_{3-6}或C_3-C_6杂环基)；具有1至5个环杂原子、1至4个环杂原子、1至3个环杂原子、1至2个环杂原子或1个环杂原子，其独立选自氮、硫或氧。在某些情况下，杂环基包括3至14元环系统、3至12元环系统、5至10元环系统、5至7元环系统或5至6元环系统，各自独立地具有1至4个环杂原子、1至3个环杂原子、1至2个环杂原子或1个环杂原子，其独立选自氮、硫或氧。

[0037] “Oxo”是指=O。

[0038] “卤素”或“卤代”包括氟、氯、溴和碘。

[0039] 术语“任选”或“任选地”是指随后描述的事件或情况可能发生或可能不发生。术语“任选取代的”是指指定原子或基团上的任何一个或多个(例如1-5、1-4、1-3、1-2、2-5、2-4、2-3、3-5或3-4个)氢原子可以被或不被药物化学中常用的取代原子或基团取代。每个取代基可以相同或不同。

[0040] 本文所用的“个体”是哺乳动物，包括人类。在一些实施例中，个体包括猪、牛、猫、犬、灵长类、啮齿类或人类。在一些实施例中，个体是人类。

[0041] 如本文所用，“处理”或“治疗”是获得有益或所需结果(包括临床结果)的方法。为了本发明的目的，有益的或期望的结果包括但不限于以下的一种或多种：减少由疾病或障碍引起的一种或多种症状，减少疾病或障碍的程度，稳定疾病或障碍(例如，预防或延迟疾病或障碍的恶化)，延迟疾病或障碍的发生或复发，延迟或减缓疾病或障碍的进展，改善疾病或障碍状态，提供疾病或障碍的缓解(部分或全部)，降低治疗疾病或障碍所需的一种或多种其他药物的剂量，增强用于治疗疾病或障碍的另一种药物的效果，延缓疾病或障碍的进展，提高患者的生活质量，和/或延长患者的生存期。“治疗”还包括减少疾病或障碍的病理后果。本发明的方法考虑了治疗的这些方面中的任何一个或多个。

[0042] 本文使用的术语“治疗有效量”是指足以治疗特定病症、状况或疾病，例如改善、减轻、减轻和/或延迟其一种或多种症状的化合物或组合物的量。关于癌症或其他不需要的细胞增殖，治疗有效量包括足以引起肿瘤缩小和/或降低肿瘤生长速率(例如抑制肿瘤生长)或防止或延迟其他不需要的细胞增殖的量。在一些实施方案中，治疗有效量是足以延缓发育的量。在一些实施方案中，治疗有效量是足以预防或延迟发生和/或复发的量。治疗有效量可以一次或多次给药。

[0043] 如本文所用，术语“载体”是指相对无毒的化合物或试剂，其促进化合物并入细胞或组织中。

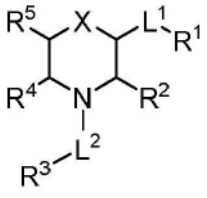
[0044] 如本文所用，“药学上可接受的”或“药理学上可接受的”是指并非生物学上或其他方面不良的材料，例如，可将该材料掺入向患者施用的药物组合物中，而不会引起任何显著的不良生物效应或以有害方式与包含该材料的组合物的任何其他组分相互作用。药学上可接受的载体或赋形剂优选满足毒理学和生产测试的要求标准和/或包括在由美国食品和药物管理局汇编的非活性成分指南中。

[0045] “药学上可接受的盐”是保留游离(非盐)化合物的至少一些生物活性的那些盐,其不是生物学上或其他方面不期望的,并且其可以作为药物或药剂给予个体。药学上可接受的盐可以是药学上可接受的酸加成盐。药学上可接受的酸加成盐的例子包括但不限于硫酸盐、焦硫酸盐、硫酸氢盐、亚硫酸盐、亚硫酸氢盐、硝酸盐、磷酸盐、磷酸一氢盐、磷酸二氢盐、偏磷酸盐、焦磷酸盐、氯化物、溴化物、碘化物、乙酸盐、三氟乙酸盐、丙酸盐、辛酸盐、异丁酸盐、草酸盐、丙二酸盐、琥珀酸盐、辛二酸盐、癸二酸盐、富马酸盐、马来酸盐、扁桃酸盐、苯甲酸盐、氯苯甲酸盐、甲基苯甲酸盐、二硝基苯甲酸盐、邻苯二甲酸盐、苯磺酸盐、甲苯磺酸盐、苯乙酸盐、柠檬酸盐、乳酸盐、苹果酸盐、酒石酸盐、甲磺酸盐等。也考虑了氨基酸的盐,例如精氨酸盐、葡萄糖酸盐和半乳糖醛酸盐。药学可接受的盐可以是药学可接受的碱加成盐。衍生自无机碱的药学上可接受的碱加成盐包括,但不限于,钠、钾、锂、铵、钙、镁、铁、锌、铜、锰、铝盐等。衍生自有机碱的药学上可接受的碱加成盐包括,但不限于,异丙胺、三甲基胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺、乙醇胺、二乙醇胺、2-二甲基氨基乙醇、2-二乙基氨基乙醇、二环己基胺、赖氨酸、精氨酸、组氨酸、咖啡因、普鲁卡因、N,N-二苄基乙二胺、氯普鲁卡因、海巴明、胆碱、甜菜碱、乙二胺、亚乙基二苯胺、N-甲基葡糖胺、葡糖胺、甲基葡糖胺、可可碱、嘌呤、哌嗪、哌啶和N-乙基哌啶。

[0046] 本文所用术语“赋形剂”是指可用于生产药物或药剂(例如含有本发明化合物作为活性成分的片剂)的惰性或非活性物质。术语赋形剂可包括各种物质,包括但不限于用作粘合剂、崩解剂、包衣、压缩/封装助剂、霜剂或洗剂、润滑剂、肠胃外给药溶液、咀嚼片材料、甜味剂或调味剂、悬浮剂/胶凝剂或湿法制粒剂的任何物质。粘合剂包括例如卡波姆、聚维酮、黄原胶等;包衣包括例如醋酸邻苯二甲酸纤维素、乙基纤维素、结冷胶、麦芽糖糊精、肠溶包衣等;压缩/包封助剂包括例如碳酸钙、葡萄糖、果糖dc(dc=“可直接压缩”)、蜂蜜dc、乳糖(无水或一水合物;任选与阿斯巴甜、纤维素或微晶纤维素组合)、淀粉dc、蔗糖等;崩解剂包括例如交联羧甲基纤维素钠、结冷胶、淀粉羟乙酸钠等;乳霜或乳液包括例如麦芽糖糊精、角叉菜胶等;润滑剂包括例如硬脂酸镁、硬脂酸、硬脂酰富马酸钠等;咀嚼片的材料包括,例如,葡萄糖、果糖dc、乳糖(一水合物,任选与阿斯巴甜或纤维素组合)等;悬浮剂/胶凝剂包括例如角叉菜胶、淀粉羟乙酸钠、黄原胶等;甜味剂包括,例如,阿斯巴甜、葡萄糖、果糖dc、山梨醇、蔗糖dc等;湿法制粒剂包括例如碳酸钙、麦芽糖糊精、微晶纤维素等。

[0047] 化合物

[0048] 在一方面,本文提供式(I)化合物:

[0049] 

(I),

[0050] 或立体异构体、互变异构体或上述任一个的药学上可接受的盐,其中:

[0051] X为-O-或-CHR^{6}-,

[0052] 条件是当X为-O-时,则L^{1}为*-C(O)NH-**且L^{2}为-C(O)-;

[0053] R^{1}为C_{3-12}环烷基、3-至12-元杂环基、5-至12-元杂芳基或C_{6-14}芳基,其各自独立地任选取代有一个或多个R^{11},

[0054] 其中各个R^{11}独立地为氧代、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、卤素、-CN、$-OR^{1a}$、$-SR^{1a}$、$-NR^{1a}R^{1b}$、$-NO_2$、$-C(O)R^{1a}$、$-OC(O)R^{1a}$、$-C(O)OR^{1a}$、$-C(O)NR^{1a}R^{1b}$、$-OC(O)NR^{1a}R^{1b}$、$-NR^{1a}C(O)R^{1b}$、$-NR^{1a}C(O)OR^{1b}$、$-S(O)R^{1a}$、$-S(O)_2R^{1a}$、$-NR^{1a}S(O)R^{1b}$、$-C(O)NR^{1a}S(O)R^{1b}$、$-NR^{1a}S(O)_2R^{1b}$、$-C(O)NR^{1a}S(O)_2R^{1b}$、$-S(O)NR^{1a}R^{1b}$、$-S(O)_2NR^{1a}R^{1b}$、$-P(O)R^{1a}R^{1b}$、C_{3-6}环烷基、3-至12-元杂环基、5-至12-元杂芳基、C_{6-14}芳基、$-(C_{1-6}$亚烷基$)NR^{1a}R^{1b}$、$-(C_{1-6}$亚烷基$)C_{3-6}$环烷基、$-(C_{1-6}$亚烷基)3-至12-元杂环基、$-(C_{1-6}$亚烷基)5-至12-元杂芳基、或$-(C_{1-6}$亚烷基$)C_{6-14}$芳基，其各自独立地任选取代有一个或多个选自以下的取代基：C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、卤素、羟基、C_{1-6}烷氧基和-CN，

[0055] 其中R^{1a}和R^{1b}各自独立地为H、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-12}环烷基、3-至12-元杂环基、5-至12-元杂芳基或C_{6-14}芳基，或

[0056] R^{1a}和R^{1b}与它们连接的氮原子一起形成3-至12-元杂环基，其任选取代有一个或多个选自以下的取代基：C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、卤素、羟基、C_{1-6}烷氧基和-CN；

[0057] R^2为C_{3-12}环烷基、3-至12-元杂环基或C_{6-14}芳基，其各自独立地任选取代有一个或多个-Q-W，其中：

[0058] Q为C_{1-6}亚烷基、$-(N-L^3-R^Q)-$或-O-，

[0059] 其中R^Q为H、C_{1-6}烷基、5-至12-元杂芳基或C_{6-14}芳基，且L^3为-C(O)-、*-C(O)O-CH_2-**、或键，其中*指示与N的连接点且**指示与R^Q的连接点，

[0060] W为H、C_{3-12}环烷基、3-至12-元杂环基、5-至12-元杂芳基或C_{6-14}芳基，其各自独立地任选取代有一个或多个R^7；

[0061] R^3为H、C_{3-12}环烷基、3-至12-元杂环基、5-至12-元杂芳基或C_{6-14}芳基，其中所述C_{3-12}环烷基、3-至12-元杂环基、5-至12-元杂芳基和C_{6-14}芳基各自独立地任选取代有一个或多个R^{31}，

[0062] 其中各个R^{31}独立地为氧代、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、卤素、-CN、$-OR^{3a}$、$-SR^{3a}$、$-NR^{3a}R^{3b}$、$-NO_2$、$-C(O)R^{3a}$、$-OC(O)R^{3a}$、$-C(O)OR^{3a}$、$-C(O)NR^{3a}R^{3b}$、$-OC(O)NR^{3a}R^{3b}$、$-NR^{3a}C(O)R^{3b}$、$-NR^{3a}C(O)OR^{3b}$、$-S(O)R^{3a}$、$-S(O)_2R^{3a}$、$-NR^{3a}S(O)R^{3b}$、$-C(O)NR^{3a}S(O)R^{3b}$、$-NR^{3a}S(O)_2R^{3b}$、$-C(O)NR^{3a}S(O)_2R^{3b}$、$-S(O)NR^{3a}R^{3b}$、$-S(O)_2NR^{3a}R^{3b}$、$-P(O)R^{3a}R^{3b}$、C_{3-6}环烷基、3-至12-元杂环基、5-至12-元杂芳基、C_{6-14}芳基、$-(C_{1-6}$亚烷基$)NR^{3a}R^{3b}$、$-(C_{1-6}$亚烷基$)C_{3-6}$环烷基、$-(C_{1-6}$亚烷基)3-至12-元杂环基、$-(C_{1-6}$亚烷基)5-至12-元杂芳基、或$-(C_{1-6}$亚烷基$)C_{6-14}$芳基，其各自独立地任选取代有一个或多个选自以下的取代基：C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、卤素、羟基、C_{1-6}烷氧基和-CN，

[0063] 其中R^{3a}和R^{3b}各自独立地为H、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-12}环烷基、3-至12-元杂环基、5-至12-元杂芳基或C_{6-14}芳基，或

[0064] R^{3a}和R^{3b}与它们连接的氮原子一起形成3-至12-元杂环基，其任选取代有一个或多个选自以下的取代基：C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、卤素、羟基、C_{1-6}烷氧基和-CN；且

[0065] R^4、R^5和R^6各自独立地为H、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、卤素、-CN、羟基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-6}环烷基、3-至12-元杂环基、5-至12-元杂芳基或C_{6-14}芳基，其中所述C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-6}环烷基、3-至12-元杂环基、5-至12-元杂芳基和C_{6-14}芳基各自独立地任选取代有一个或多个选自以下的取代基：C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、卤素、羟基、C_{1-6}烷氧基和-CN，且其中，

[0066] R^4和R^5或R^5和R^6可与它们连接的碳原子一起形成环B，其独立地任选取代有一个或多个R^8，其中环B为C_{3-12}环烷基或3-至12-元杂环基，且

[0067] R^4可与其连接的碳原子、该碳原子相邻的氮原子、L^2和R^3的一部分一起形成6-至8-元杂环基；

[0068] 各个R^7独立地为氧代、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、卤素、-CN、$-OR^{7a}$、$-SR^{7a}$、$-NR^{7a}R^{7b}$、$-NO_2$、$-C(O)R^{7a}$、$-OC(O)R^{7a}$、$-C(O)OR^{7a}$、$-C(O)NR^{7a}R^{7b}$、$-OC(O)NR^{7a}R^{7b}$、$-NR^{7a}C(O)R^{7b}$、$-NR^{7a}C(O)OR^{7b}$、$-S(O)R^{7a}$、$-S(O)_2R^{7a}$、$-NR^{7a}S(O)R^{7b}$、$-C(O)NR^{7a}S(O)R^{7b}$、$-NR^{7a}S(O)_2R^{7b}$、$-C(O)NR^{7a}S(O)_2R^{7b}$、$-S(O)NR^{7a}R^{7b}$、$-S(O)_2NR^{7a}R^{7b}$、$-P(O)R^{7a}R^{7b}$、C_{3-6}环烷基、3-至12-元杂环基、5-至12-元杂芳基、C_{6-14}芳基、$-(C_{1-6}$亚烷基$)NR^{7a}R^{7b}$、$-(C_{1-6}$亚烷基$)C_{3-6}$环烷基、$-(C_{1-6}$亚烷基$)$3-至12-元杂环基、$-(C_{1-6}$亚烷基$)$5-至12-元杂芳基、或$-(C_{1-6}$亚烷基$)C_{6-14}$芳基，其各自独立地任选取代有一个或多个选自以下的取代基：C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、卤素、羟基、C_{1-6}烷氧基和-CN，其中

[0069] R^{7a}和R^{7b}各自独立地为H、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-12}环烷基、3-至12-元杂环基、5-至12-元杂芳基或C_{6-14}芳基，或

[0070] R^{7a}和R^{7b}与它们连接的氮原子一起形成3-至12-元杂环基，其任选取代有一个或多个选自以下的取代基：C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、卤素、羟基、C_{1-6}烷氧基和-CN；

[0071] 各个R^8独立地为氧代、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、卤素、-CN、$-OR^{8a}$、$-SR^{8a}$、$-NR^{8a}R^{8b}$、$-NO_2$、$-C(O)R^{8a}$、$-OC(O)R^{8a}$、$-C(O)OR^{8a}$、$-C(O)NR^{8a}R^{8b}$、$-OC(O)NR^{8a}R^{8b}$、$-NR^{8a}C(O)R^{8b}$、$-NR^{8a}C(O)OR^{8b}$、$-S(O)R^{8a}$、$-S(O)_2R^{8a}$、$-NR^{8a}S(O)R^{8b}$、$-C(O)NR^{8a}S(O)R^{8b}$、$-NR^{8a}S(O)_2R^{8b}$、$-C(O)NR^{8a}S(O)_2R^{8b}$、$-S(O)NR^{8a}R^{8b}$、$-S(O)_2NR^{8a}R^{8b}$、$-P(O)R^{8a}R^{8b}$、C_{3-6}环烷基、3-至12-元杂环基、5-至12-元杂芳基、C_{6-14}芳基、$-(C_{1-6}$亚烷基$)NR^{8a}R^{8b}$、$-(C_{1-6}$亚烷基$)C_{3-6}$环烷基、$-(C_{1-6}$亚烷基$)$3-至12-元杂环基、$-(C_{1-6}$亚烷基$)$5-至12-元杂芳基、或$-(C_{1-6}$亚烷基$)C_{6-14}$芳基，其各自独立地任选取代有一个或多个选自以下的取代基：C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、卤素、羟基、C_{1-6}烷氧基和-CN，其中

[0072] R^{8a}和R^{8b}各自独立地为H、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-12}环烷基、3-至12-元杂环基、5-至12-元杂芳基或C_{6-14}芳基，或

[0073] R^{8a}和R^{8b}与它们连接的氮原子一起形成3-至12-元杂环基，其任选取代有一个或多个选自以下的取代基：C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、卤素、羟基、C_{1-6}烷氧基和-CN；

[0074] L^1为*-C(O)NH-**、键、-C(O)-、*-CH_2-NH-**、或*-C(O)NH-CH_2-**，其中*指示与哌啶碳原子的连接点且**指示与R^1的连接点；

[0075] L^2为-C(O)-、键、-CH_2-、$-S(O)_2$-、或#-$S(O)_2$-CH_2-##，其中#指示与氮原子的连接点且##指示与R^3的连接点，

[0076] 条件是当X为$-CHR^6$-且R^4、R^5和R^6都为H时，则适用以下条件至少之一：

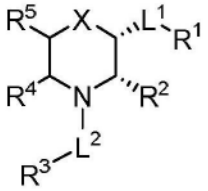
[0077] (1)L^1为键、-C(O)-、*-CH_2-NH-**、或*-C(O)NH-CH_2-**，

[0078] (2)L^2为键、-CH_2-、$-S(O)_2$-、或#-$S(O)_2$-CH_2-##，且

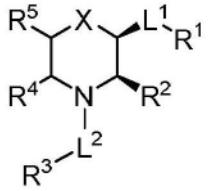
[0079] (3)R^2为取代有一个或多个-Q-W的苯基，其中Q为$-(N-L^3-R^Q)$-且R^Q为5-至12-元杂芳基或C_{6-14}芳基。

[0080] 在式(I)化合物、或立体异构体、互变异构体或上述任一个的药学上可接受的盐的一些实施方案中，所述化合物为式(I-a)或式(I-b)，其中R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、X、L^1和L^2如本文对

式(I)所详述。在一些实施方案中,所述化合物为式(I-a)。在一些实施方案中,所述化合物为式(I-b)。

[0081] 

(I-a)



(I-b)

[0082] 在此所述的具体值为式(I)化合物或其任何适用的变体的值,如式(I-a)、(I-b)、(II)、(II-a)-(II-b)、(III)、(III-a)、(III-b)、(IV)、(IV-a)、(IV-b)、(V)、(V-a)-(V-k)、(VI)、(VI-a)、(VI-b)、(VII)、(VII-a)和(VII-b)中的任一个。应当理解,可以组合两个或更多个值。因此,应当理解,式(I)化合物的任何变量或其任何变体可以与式(I)化合物的任何其他变量或其任何变体组合,就好像变量的每一种组合都被具体和单独列出一样。

[0083] 在式(I)化合物或其任何适用的变体、或立体异构体、互变异构体或上述任一个的药学上可接受的盐的一些实施方案中,X为-O-。在一些实施方案中,X为-CHR^6-。

[0084] 在式(I)化合物或其任何适用的变体、或立体异构体、互变异构体或上述任一个的药学上可接受的盐的一些实施方案中,L^{1}为*-C(O)NH-**。在一些实施方案中,L^{1}为键。在一些实施方案中,L^{1}为-C(O)-。在一些实施方案中,L^{1}为*-CH_2-NH-**。在一些实施方案中,L^{1}为*-C(O)NH-**、键、-C(O)-或*-C(O)NH-CH_2-**。在一些实施方案中,L^{1}为键、-C(O)-或*-C(O)NH-CH_2-**。在一些实施方案中,L^{1}为*-C(O)NH-**、键、-C(O)-或*-C(O)NH-CH_2-**。

[0085] 在式(I)化合物或其任何适用的变体、或立体异构体、互变异构体或上述任一个的药学上可接受的盐的一些实施方案中,L^{2}为-C(O)-。在一些实施方案中,L^{2}为键。在一些实施方案中,L^{2}为-$S(O)_2$-。在一些实施方案中,L^{2}为-CH_2-。在一些实施方案中,L^{2}为#-$S(O)_2$-CH_2-##。在一些实施方案中,L^{2}为-C(O)-、键、-$S(O)_2$-、或#-$S(O)_2$-CH_2-##。在一些实施方案中,L^{2}为键、-$S(O)_2$-、-CH_2-或*-$S(O)_2$-CH_2-**。在一些实施方案中,L^{2}为键、-$S(O)_2$-、或#-$S(O)_2$-CH_2-##。

[0086] 在式(I)化合物或其任何适用的变体、或立体异构体、互变异构体或上述任一个的药学上可接受的盐的一些实施方案中,L^{1}为*-C(O)NH-**、键、或*-CH_2-NH-**;且L^{2}为-C(O)-、键、-$S(O)_2$-、-CH_2-、或#-$S(O)_2$-CH_2-##。在一些实施方案中,L^{1}为*-C(O)NH-**、键、-C(O)-或*-C(O)NH-CH_2-**;且L^{2}为-C(O)-、键、-$S(O)_2$-、或#-$S(O)_2$-CH_2-##。在一些实施方案中,L^{1}为*-C(O)NH-**且L^{2}为键。在一些实施方案中,L^{1}为*-C(O)NH-**且L^{2}为-$S(O)_2$-。在一些实施方案中,L^{1}为*-C(O)NH-**且L^{2}为#-$S(O)_2$-CH_2-##。在一些实施方案中,L^{1}为*-C(O)NH-**且L^{2}为-C(O)-。在一些实施方案中,L^{1}为键且L^{2}为-C(O)-。在一些实施方案中,L^{1}为*-CH_2-NH-**且L^{2}为-C(O)-。在一些实施方案中,L^{1}为-C(O)-且L^{2}为-C(O)-。

[0087] 在式(I)化合物或其任何适用的变体、或立体异构体、互变异构体或上述任一个的药学上可接受的盐的一些实施方案中,R^{4}为H。在一些实施方案中,R^{4}为C_{1-6}烷基。在一些实施方案中,R^{4}为C_{2-6}烯基。在一些实施方案中,R^{4}为卤素。在一些实施方案中,R^{4}为-CN。在一些实施方案中,R^{4}为羟基。在一些实施方案中,R^{4}为C_{1-6}烷氧基。在一些实施方案中,R^{4}为C_{3-6}环烷基。在一些实施方案中,R^{4}为3-至12-元杂环基。在一些实施方案中,R^{4}为5-至12-元杂芳基。在一些实施方案中,R^{4}为C_{6-14}芳基。

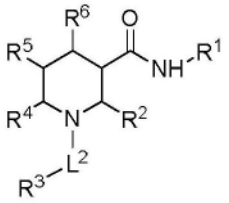
[0088] 在式(I)化合物或其任何适用的变体、或立体异构体、互变异构体或上述任一个的药学上可接受的盐的一些实施方案中，R^5为H。在一些实施方案中，R^5为C_{1-6}烷基。在一些实施方案中，R^5为C_{2-6}烯基。在一些实施方案中，R^5为卤素。在一些实施方案中，R^5为-CN。在一些实施方案中，R^5为羟基。在一些实施方案中，R^5为C_{1-6}烷氧基。在一些实施方案中，R^5为C_{3-6}环烷基。在一些实施方案中，R^5为3-至12-元杂环基。在一些实施方案中，R^5为5-至12-元杂芳基。在一些实施方案中，R^5为C_{6-14}芳基。在一些实施方案中，R^5为H或羟基。

[0089] 在式(I)化合物或其任何适用的变体、或立体异构体、互变异构体或上述任一个的药学上可接受的盐的一些实施方案中，R^6为H。在一些实施方案中，R^6为C_{1-6}烷基。在一些实施方案中，R^6为C_{2-6}烯基。在一些实施方案中，R^6为卤素。在一些实施方案中，R^6为-CN。在一些实施方案中，R^6为羟基。在一些实施方案中，R^6为C_{1-6}烷氧基。在一些实施方案中，R^6为C_{3-6}环烷基。在一些实施方案中，R^6为3-至12-元杂环基。在一些实施方案中，R^6为5-至12-元杂芳基。在一些实施方案中，R^6为C_{6-14}芳基。在一些实施方案中，X为$-CHR^6-$；且R^6为H。

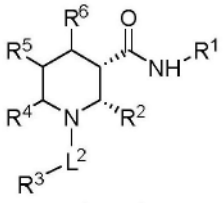
[0090] 在式(I)化合物或其任何适用的变体、或立体异构体、互变异构体或上述任一个的药学上可接受的盐的一些实施方案中，R^4为H；R^5为H或羟基；X为$-CHR^6-$；且R^6为H。在一些实施方案中，R^4为H；R^5为H；X为$-CHR^6-$；且R^6为H。在一些实施方案中，R^4为H；R^5为H；X为$-CHR^6-$；R^6为H；且L^1为键、-C(O)-、*-CH_2-NH-**、或*-C(O)NH-CH_2-**。在一些实施方案中，R^4为H；R^5为H；X为$-CHR^6-$；R^6为H；且L^1为键、-C(O)-或*-C(O)NH-CH_2-**。在一些实施方案中，R^4为H；R^5为H；X为$-CHR^6-$；R^6为H；且L^2为键、$-CH_2-$、$-S(O)_2-$、或#-$S(O)_2$-CH_2-##。在一些实施方案中，R^4为H；R^5为H；X为$-CHR^6-$；R^6为H；且L^2为键、$-S(O)_2-$、或#-$S(O)_2$-CH_2-##。在一些实施方案中，R^4为H；R^5为H；X为$-CHR^6-$；R^6为H；且R^2为取代有一个或多个-Q-W的苯基，其中Q为-(N-L^3-R^Q)-且R^Q为5-至12-元杂芳基或C_{6-14}芳基。

[0091] 在式(I)化合物、或立体异构体、互变异构体或上述任一个的药学上可接受的盐的一些实施方案中，所述化合物为式(II)、(II-a)或(II-b)，其中R^1、R^2、R^3、R^4、R^5和R^6如本文对式(I)所详述；且L^2为键、$-CH_2-$、$-S(O)_2-$、或#-$S(O)_2$-CH_2-##。在一些实施方案中，L^2为键、$-S(O)_2-$、或#-$S(O)_2$-CH_2-##。在一些实施方案中，L^2为键。在一些实施方案中，L^2为$-CH_2-$。在一些实施方案中，L^2为$-S(O)_2-$。在一些实施方案中，L^2为#-$S(O)_2$-CH_2-##。在一些实施方案中，所述化合物为式(II)。在一些实施方案中，所述化合物为式(II-a)。在一些实施方案中，所述化合物为式(II-b)。

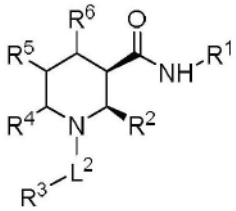
[0092]



(II)



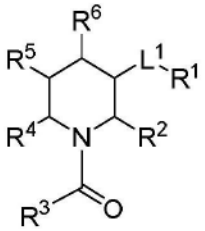
(II-a)



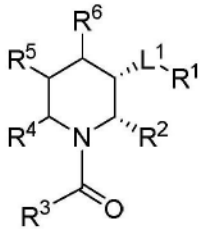
(II-b)

[0093] 在式(I)化合物、或立体异构体、互变异构体或上述任一个的药学上可接受的盐的一些实施方案中，所述化合物为式(III)、(III-a)或(III-b)，其中R^1、R^2、R^3、R^4、R^5和R^6如本文对式(I)所详述；且L^1为键、-C(O)-、*-CH_2-NH-**、或*-C(O)NH-CH_2-**。在一些实施方案中，L^1为键、-C(O)-或*-C(O)NH-CH_2-**。在一些实施方案中，L^1为键。在一些实施方案中，L^1为-C(O)-。在一些实施方案中，L^1为*-CH_2-NH-**。在一些实施方案中，L^1为*-C(O)NH-

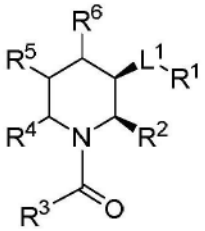
CH_2-**。在一些实施方案中，所述化合物为式(III)。在一些实施方案中，所述化合物为式(III-a)。在一些实施方案中，所述化合物为式(III-b)。

[0094] 

(III)

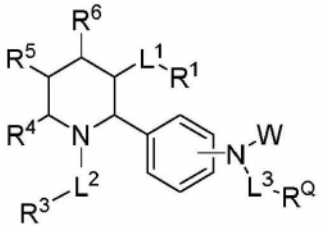


(III-a)

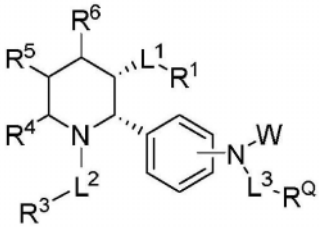


(III-b)

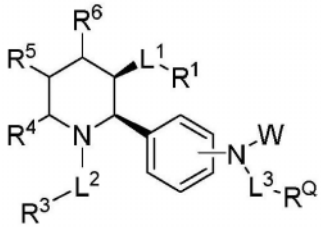
[0095] 在式(I)化合物、或立体异构体、互变异构体或上述任一个的药学上可接受的盐的一些实施方案中，所述化合物为式(IV)、(IV-a)或(IV-b)，其中R^1、R^3、R^4、R^5、R^6、W、L^1和L^2如本文对式(I)所详述；且R^Q为5-至12-元杂芳基或C_{6-14}芳基。在一些实施方案中，所述化合物为式(IV)。在一些实施方案中，所述化合物为式(IV-a)。在一些实施方案中，所述化合物为式(IV-b)。

[0096] 

(IV)



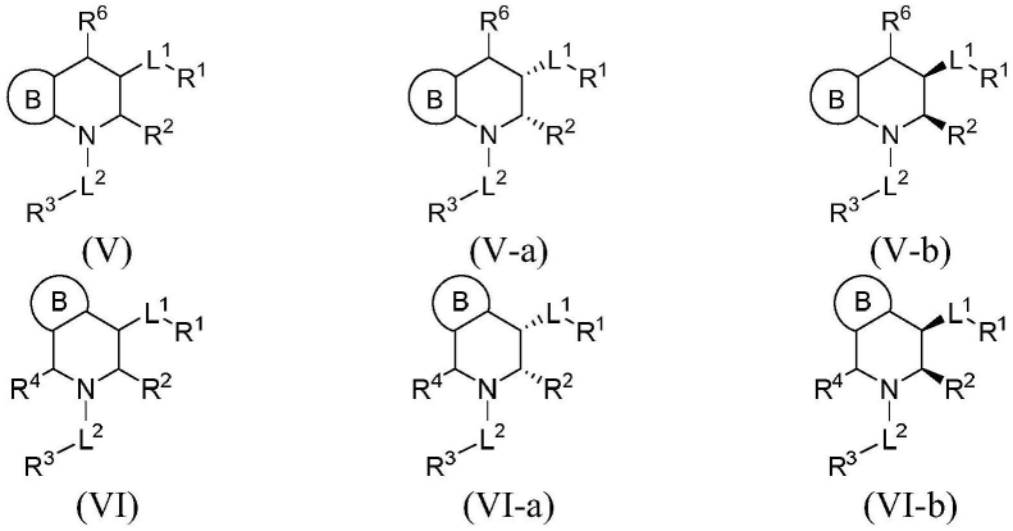
(IV-a)

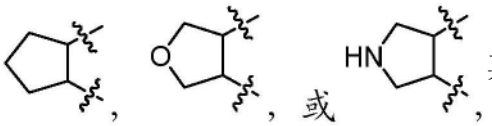


(IV-b)

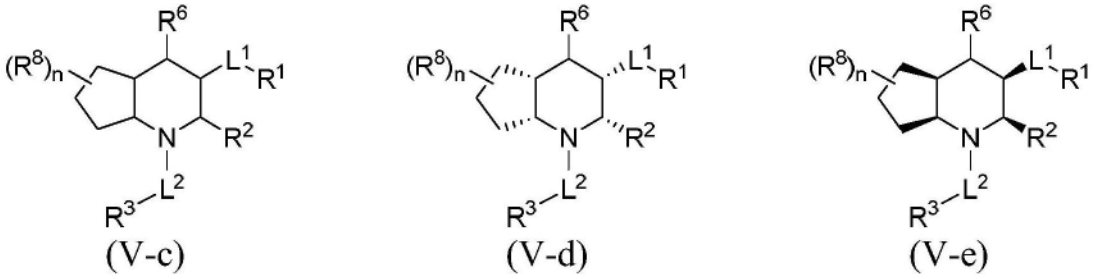
[0097] 在式(I)化合物或其任何适用的变体、或立体异构体、互变异构体或上述任一个的药学上可接受的盐的一些实施方案中，R^4和R^5与它们连接的碳原子一起形成环B，其任选取代有一个或多个R^8，其中环B为C_{3-12}环烷基、3-至12-元杂环基、5-至12-元杂芳基或C_{6-14}芳基。在一些实施方案中，R^5和R^6与它们连接的碳原子一起形成环B，其任选取代有一个或多个R^8，其中环B为C_{3-12}环烷基、3-至12-元杂环基、5-至12-元杂芳基或C_{6-14}芳基。

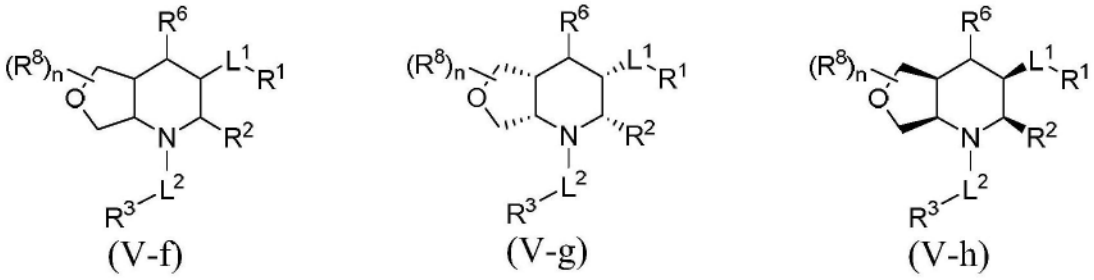
[0098] 在式(I)化合物、或立体异构体、互变异构体或上述任一个的药学上可接受的盐的一些实施方案中，所述化合物为式(V)、(V-a)、(V-b)、(VI)、(VI-a)或(VI-b)，其中R^1、R^2、R^3、R^4，R^6、L^1和L^2如本文对式(I)所详述。在一些实施方案中，L^1为*-C(O)NH-**且L^2为-C(O)-。在一些实施方案中，所述化合物为式(V)。在一些实施方案中，所述化合物为式(V-a)。在一些实施方案中，所述化合物为式(V-b)。在一些实施方案中，所述化合物为式(VI)。在一些实施方案中，所述化合物为式(VI-a)。在一些实施方案中，所述化合物为式(VI-b)。

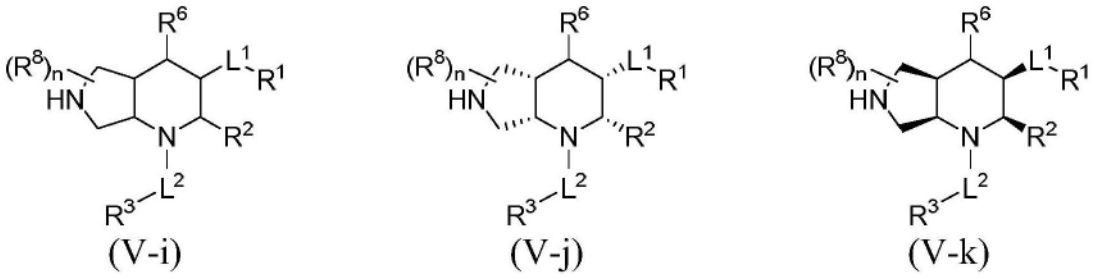
[0099] 

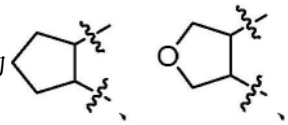
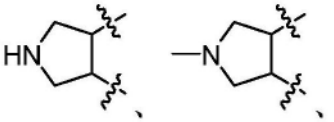
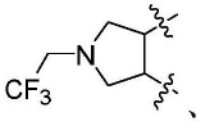
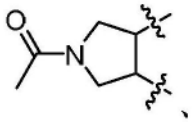
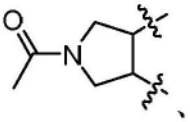
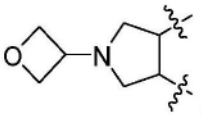
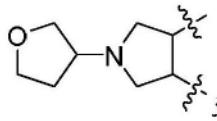
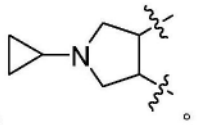
[0100] 在式(I)化合物或其任何适用的变体、或立体异构体、互变异构体或上述任一个的药学上可接受的盐的一些实施方案中，环B为C_{3-12}环烷基，其任选取代有一个或多个R^8。在一些实施方案中，环B为C_{3-6}环烷基，其任选取代有一个或多个R^8。在一些实施方案中，环B为环丙基，环丁基，环戊基，或环己基，其各自独立地任选取代有一个或多个R^8。在一些实施方案中，环B为环戊基，其任选取代有一个或多个R^8。在一些实施方案中，环B为3-至12-元杂环基，其任选取代有一个或多个R^8。在一些实施方案中，环B为3-至6-元杂环基，其任选取代有一个或多个R^8。在一些实施方案中，环B为四氢呋喃基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、或硫吗啉基，其各自独立地任选取代有一个或多个R^8。在一些实施方案中，环B为四氢呋喃基或吡咯烷基，其各自独立地任选取代有一个或多个R^8。在一些实施方案中，环B为C_{3-12}环烷基或3-至12-元杂环基，其各自任选取代有一个或多个R^8。在一些实施方案中，环B为环戊基、四氢呋喃基、或吡咯烷基，其各自独立地任选取代有一个或多个R^8。在一些实施方案中，环B为四氢呋喃基，其任选取代有一个或多个R^8。在一些实施方案中，环B为吡咯烷基，其任选取代有一个或多个R^8。在一些实施方案中，环B为，其各自独立地任选取代有一个或多个R^8。

[0101] 在式(I)化合物、或立体异构体、互变异构体或上述任一个的药学上可接受的盐的一些实施方案中，所述化合物为式(V-c)、(V-d)、(V-e)、(V-f)、(V-g)、(V-h)、(V-i)、(V-j)或(V-k)，其中R^1、R^2、R^3、R^6、R^8、L^1和L^2如本文对式(I)所详述且n为0、1、2或3。在一些实施方案中，所述化合物为式(V-c)。在一些实施方案中，所述化合物为式(V-d)。在一些实施方案中，所述化合物为式(V-e)。在一些实施方案中，所述化合物为式(V-f)。在一些实施方案中，所述化合物为式(V-g)。在一些实施方案中，所述化合物为式(V-h)。在一些实施方案中，所述化合物为式(V-i)。在一些实施方案中，所述化合物为式(V-j)。在一些实施方案中，所述化合物为式(V-k)。

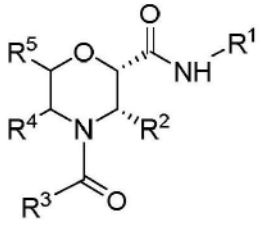
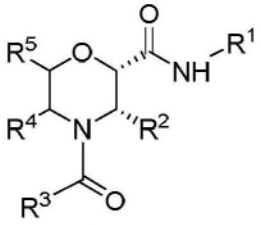
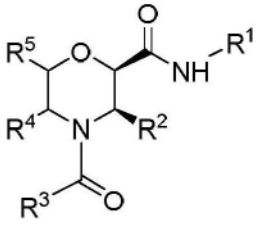
[0102] 
(V-c) (V-d) (V-e)


(V-f) (V-g) (V-h)

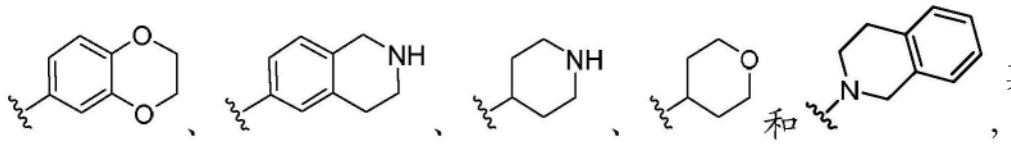
[0103] 
(V-i) (V-j) (V-k)

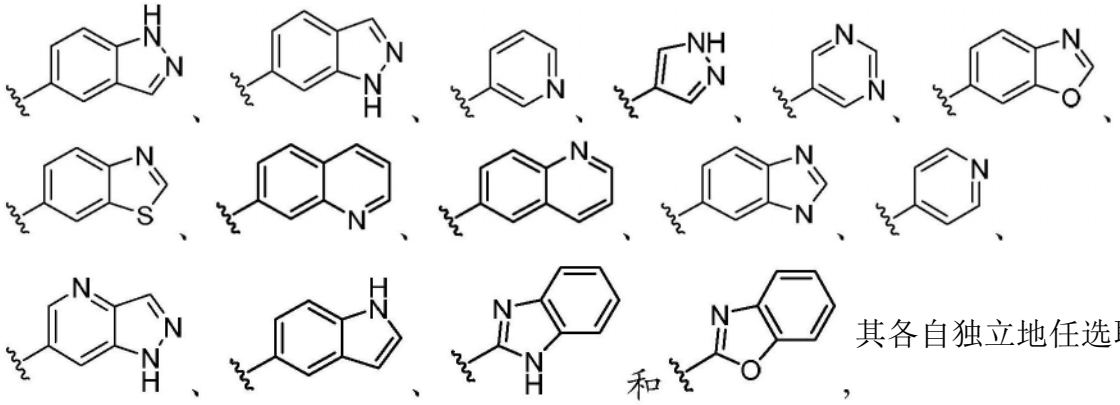
[0104] 在式(I)化合物或其任何适用的变体、或立体异构体、互变异构体或上述任一个的药学上可接受的盐的一些实施方案中，各个R^8独立地为C_{1-6}烷基、C_{3-6}环烷基、3-至12-元杂环基、或-C(O)R^{8a}，其各自独立地任选取代有一个或多个选自以下的取代基：C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、卤素、羟基、C_{1-6}烷氧基和-CN。在一些实施方案中，各个R^8独立地为C_{1-6}烷基、C_{3-6}环烷基、3-至12-元杂环基、或-C(O)R^{8a}，其各自独立地任选取代有一个或多个卤素。在一些实施方案中，环B为、、、、、、、、、或。

[0105] 在式(I)化合物、或立体异构体、互变异构体或上述任一个的药学上可接受的盐的一些实施方案中，所述化合物为式(VII)、(VII-a)或(VII-b)，其中R^1、R^2、R^3、R^4和R^5如本文对式(I)所详述。在一些实施方案中，所述化合物为式(VII)。在一些实施方案中，所述化合物为式(VII-a)。在一些实施方案中，所述化合物为式(VII-b)。

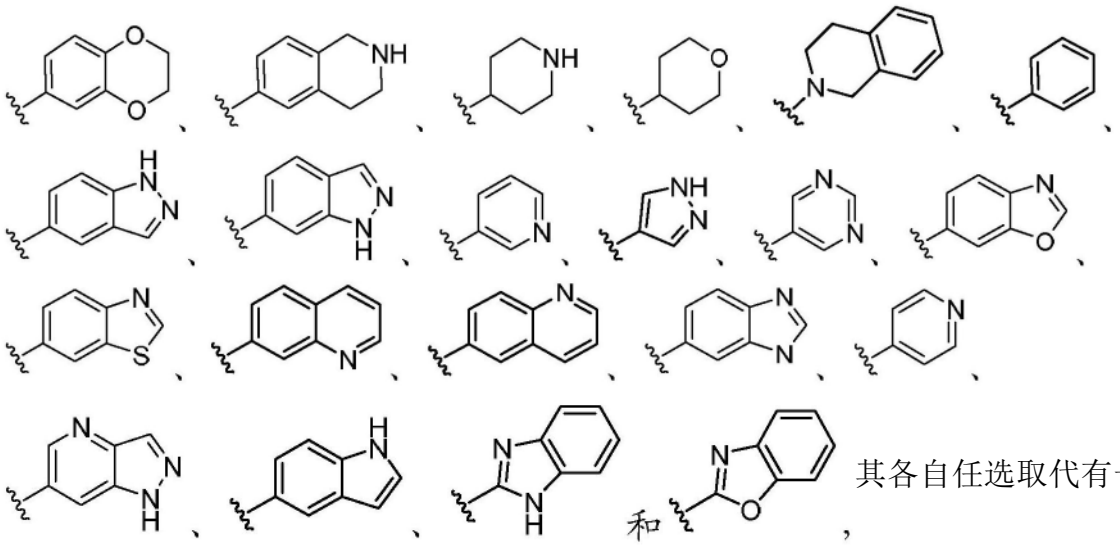
[0106] 
(VII)

(VII-a)

(VII-b)

[0107] 在式(I)化合物或其任何适用的变体、或立体异构体、互变异构体或上述任一个的药学上可接受的盐的一些实施方案中，R^4与其连接的碳原子、该碳原子相邻的氮原子、L^2和R^3的一部分一起形成6-至8-元杂环基。在一些实施方案中，R^4与其连接的碳原子、该碳原子相邻的氮原子、L^2和R^3的一部分一起形成6-元杂环基。在一些实施方案中，R^4与其连接的碳原子、该碳原子相邻的氮原子、L^2和R^3的一部分一起形成7-元杂环基。在一些实施方案中，R^4与其连接的碳原子、该碳原子相邻的氮原子、L^2和R^3的一部分一起形成8-元杂环基。

[0108] 在式(I)化合物或其任何适用的变体、或立体异构体、互变异构体或上述任一个的药学上可接受的盐的一些实施方案中，R^1为C_{3-12}环烷基，其任选取代有一个或多个R^{11}。在一些实施方案中，R^1为3-至12-元杂环基，其任选取代有一个或多个R^{11}。在一些实施方案中，R^1选自，其各自独立地任选取代有一个或多个R^{11}。在一些实施方案中，R^1为5-至12-元杂芳基，其任选取代有一个或多个R^{11}。在一些实施方案中，R^1选自

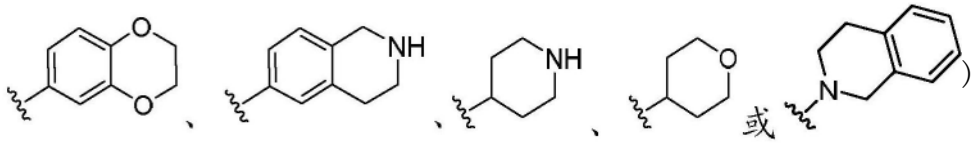


其各自独立地任选取代有一个或多个R^{11}。在一些实施方案中，R^1为C_{6-14}芳基，其任选取代有一个或多个R^{11}。在一些实施方案中，R^1为苯基，其任选取代有一个或多个R^{11}。在一些实施方案中，R^1为-(C_{1-6}亚烷基)C_{3-12}环烷基，其任选取代有一个或多个R^{11}。在一些实施方案中，R^1为-(C_{1-6}亚烷基)3-至12-元杂环基，其任选取代有一个或多个R^{11}。在一些实施方案中，R^1为-(C_{1-6}亚烷基)5-至12-元杂芳基，其任选取代有一个或多个R^{11}。在一些实施方案中，R^1为-(C_{1-6}亚烷基)C_{6-14}芳基，其任选取代有一个或多个R^{11}。在一些实施方案中，R^1为3-至12-元杂环基、C_{6-14}芳基，或5-至12-元杂芳基，其各自任选取代有一个或多个R^{11}。在一些实施方案中，R^1选自

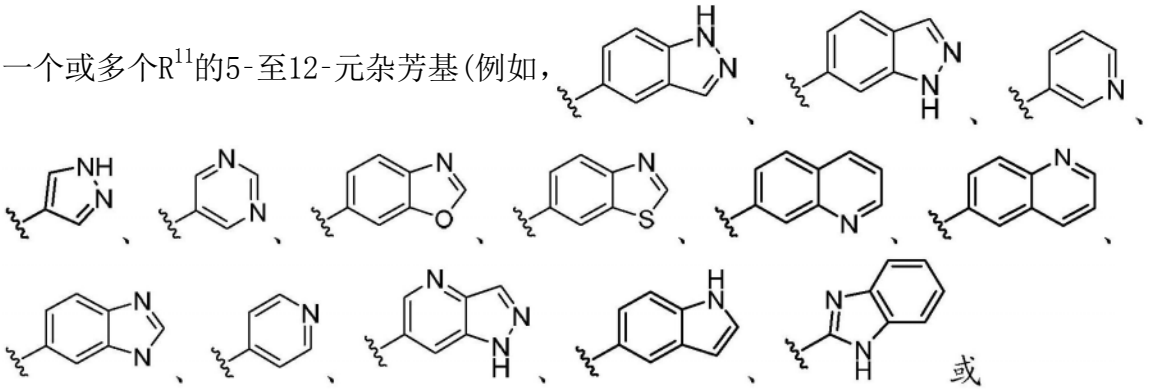


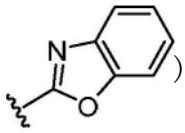
其各自任选取代有一个或多个R^{11}。

[0109] 在式(I)化合物或其任何适用的变体、或立体异构体、互变异构体或上述任一个的药学上可接受的盐的一些实施方案中，各个R^{11}独立地为C_{1-6}烷基、-$NR^{1a}R^{1b}$、卤素、-CN、-OR^{1a}、-$NR^{1a}C(O)R^{1b}$、-$S(O)_2R^{1a}$、-$P(O)R^{1a}R^{1b}$、3-至12-元杂环基、5-至12-元杂芳基、-(C_{1-6}亚烷基)5-至12-元杂芳基、-(C_{1-6}亚烷基)$NR^{1a}R^{1b}$、或-(C_{1-6}亚烷基)C_{3-6}环烷基，其各自独立地任选取代有一个或多个选自以下的取代基：C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、卤素、羟基、C_{1-6}烷氧基和-CN。在一些实施方案中，各个R^{11}独立地为C_{1-6}烷基、-$NR^{1a}R^{1b}$、卤素、-CN、-OR^{1a}、-$NR^{1a}C(O)R^{1b}$、-$S(O)_2R^{1a}$、或-$P(O)R^{1a}R^{1b}$，其各自独立地任选取代有一个或多个卤素。在一些实施方案中，各个R^{11}独立地为C_{1-6}烷基、3-至12-元杂环基、卤素、5-至12-元杂芳基、-(C_{1-6}亚烷基)5-至12-元杂芳基、-(C_{1-6}亚烷基)$NR^{1a}R^{1b}$、-(C_{1-6}亚烷基)C_{3-6}环烷基，其各自独立地任选取代有一个或多个选自以下的取代基：卤素、C_{1-6}烷基和羟基。在一些实施方案中，各个R^{11}独立地为C_{1-6}烷基或卤素。在一些实施方案中，R^1为任选取代有一个或多个R^{11}的3-至12-元杂环基(例如，

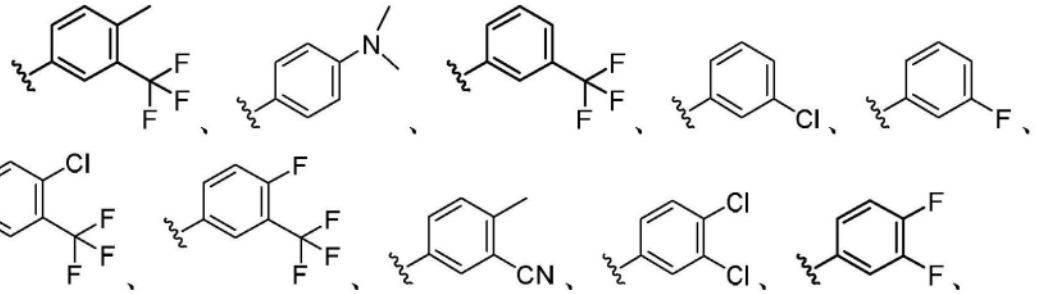


)，其中各个R^{11}独立地为C_{1-6}烷基或卤素。在一些实施方案中，R^1为任选取代有一个或多个R^{11}的C_{6-14}芳基(例如，苯基)，其中各个R^{11}独立地为C_{1-6}烷基、-$NR^{1a}R^{1b}$、卤素、-CN、-OR^{1a}、-$NR^{1a}C(O)R^{1b}$、-$S(O)_2R^{1a}$、或-$P(O)R^{1a}R^{1b}$，其各自独立地为任选取代有一个或多个卤素。在一些实施方案中，R^1为任选取代有一个或多个R^{11}的5-至12-元杂芳基(例如，

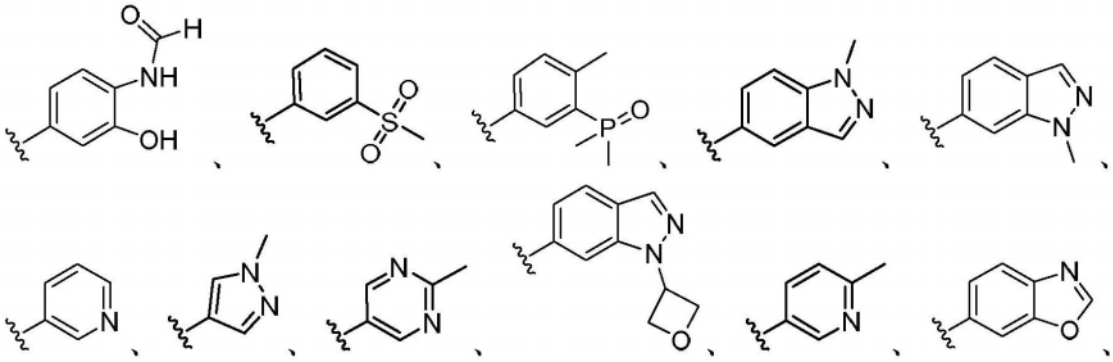


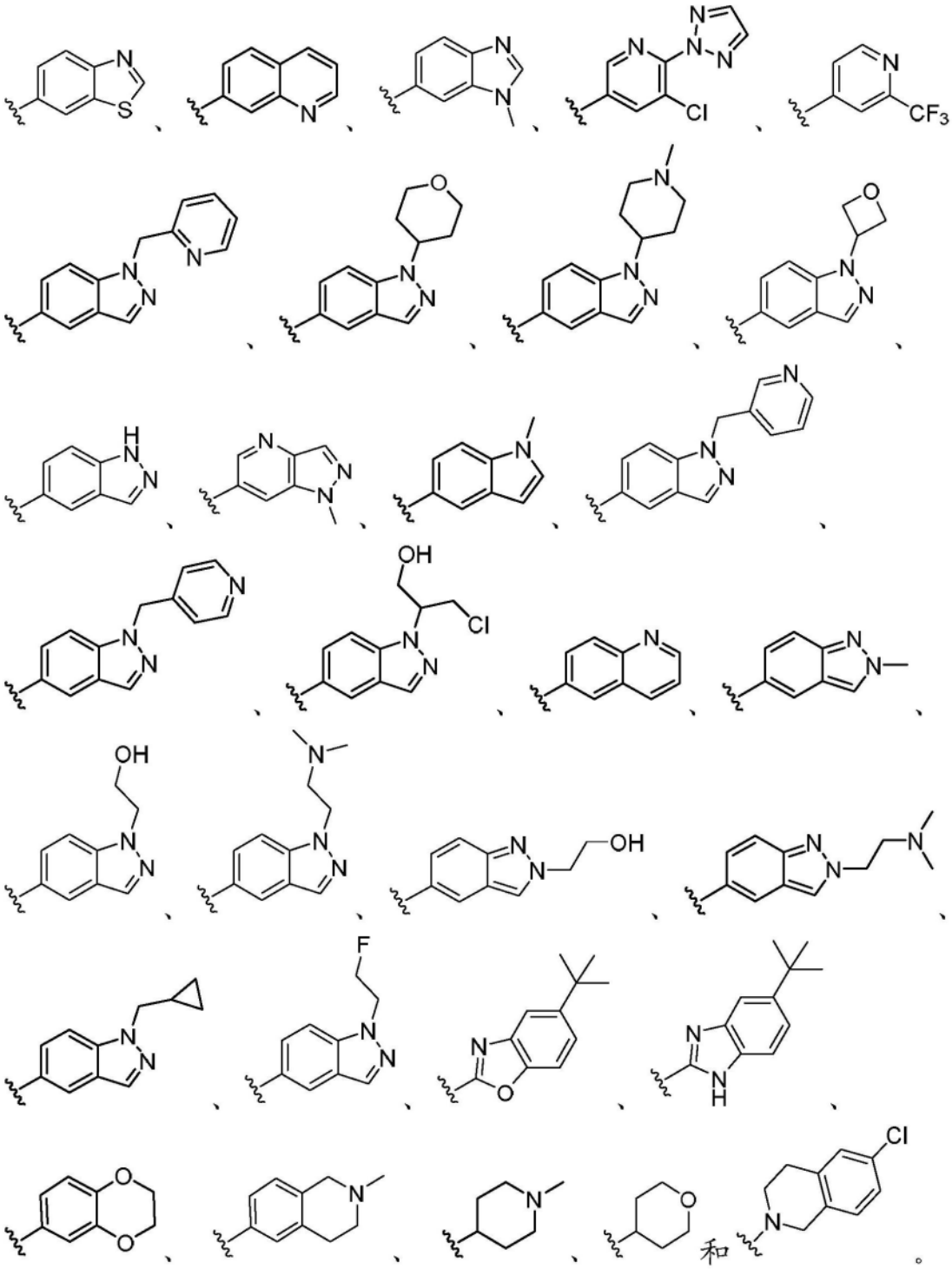
)，其中各个R^{11}独立地为C_{1-6}烷基、3-至12-元杂环基、卤素、5-至12-元杂芳基、-(C_{1-6}亚烷基)5-至12-元杂芳基、-(C_{1-6}亚烷基)$NR^{1a}R^{1b}$、-(C_{1-6}亚烷基)C_{3-6}环烷基，其各自独立地任选取代有一个或多个选自以下的取代基：卤素、C_{1-6}烷基和羟基。

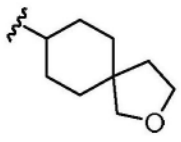
[0110] 在式(I)化合物或其任何适用的变体、或立体异构体、互变异构体或上述任一个的药学上可接受的盐的一些实施方案中，R^1选自：

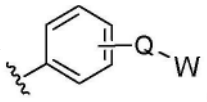
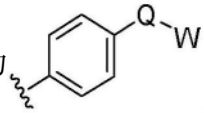


[0111]

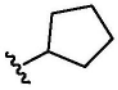
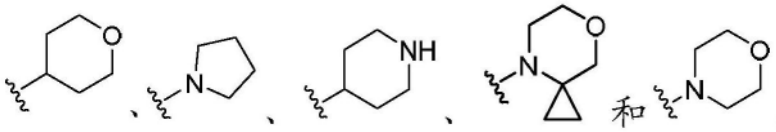
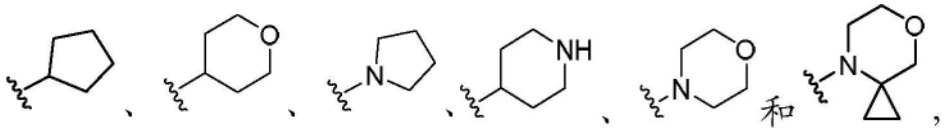


[0112] 

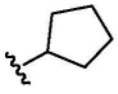
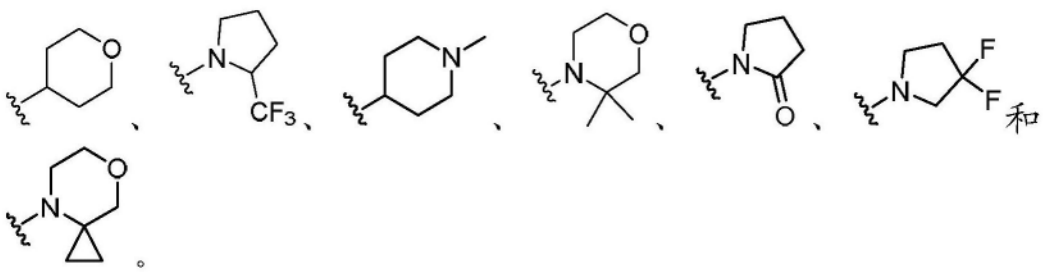
[0113] 在式(I)化合物或其任何适用的变体、或立体异构体、互变异构体或上述任一个的药学上可接受的盐的一些实施方案中，R^2为C_{3-12}环烷基，其独立地任选取代有一个或多个-Q-W。在一些实施方案中，R^2为3-至12-元杂环基，其任选取代有一个或多个-Q-W。在一些实施方案中，R^2为  其任选取代有一个或多个-Q-W。在一些实施方案中，R^2为C_{6-14}芳基，其任选取代有一个或多个-Q-W。在一些实施方案中，R^2为苯基，其任选取代有一个或

多个-Q-W。在一些实施方案中，R^2为。在一些实施方案中，R^2为。

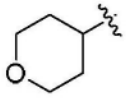
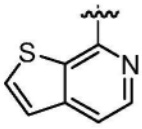
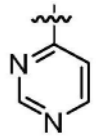
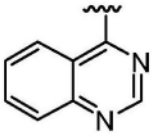
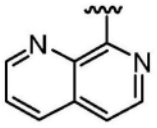
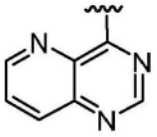
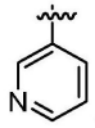
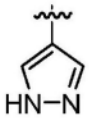
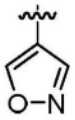
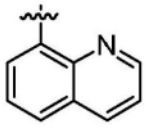
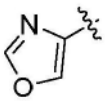
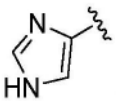
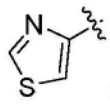
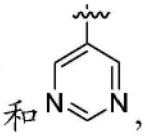
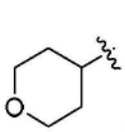
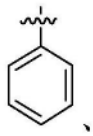
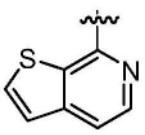
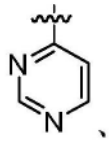
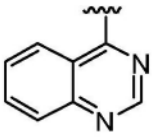
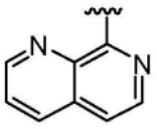
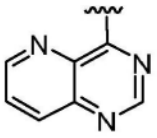
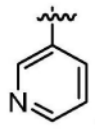
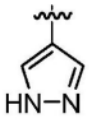
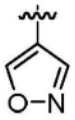
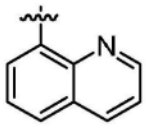
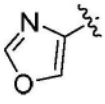
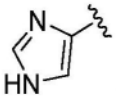
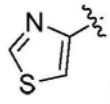
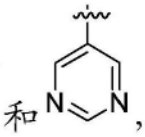
[0114] 在式(I)化合物或其任何适用的变体、或立体异构体、互变异构体或上述任一个的药学上可接受的盐的一些实施方案中，Q为C_{1-6}亚烷基。在一些实施方案中，Q为$-CH_2-$。在一些实施方案中，Q为-O-。在一些实施方案中，Q为$-(N-L^3-R^Q)-$。在一些实施方案中，Q为$-NR^Q-$，其中R^Q为H或C_{1-6}烷基。在一些实施方案中，Q为$-NR^Q-$。在一些实施方案中，Q为$-NR^Q-$，其中R^Q为H。在一些实施方案中，Q为$-(N-L^3-R^Q)-$，其中R^Q为5-至12-元杂芳基或C_{6-14}芳基。

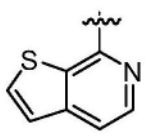
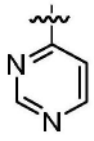
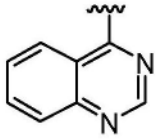
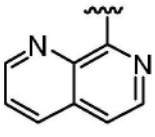
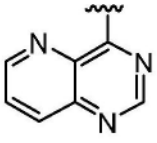
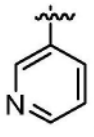
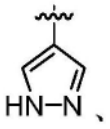
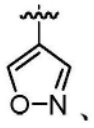
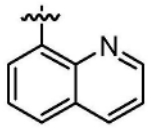
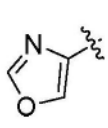
[0115] 在式(I)化合物或其任何适用的变体、或立体异构体、互变异构体或上述任一个的药学上可接受的盐的一些实施方案中，W为C_{3-12}环烷基，其独立地任选取代有一个或多个R^7。在一些实施方案中，W为C_{3-6}环烷基，其任选取代有一个或多个R^7。在一些实施方案中，W为，其任选取代有一个或多个R^7。在一些实施方案中，W为3-至12-元杂环基，其任选取代有一个或多个R^7。在一些实施方案中，W选自，其各自独立地任选取代有一个或多个R^7。在一些实施方案中，W为5-至12-元杂芳基，其任选取代有一个或多个R^7。在一些实施方案中，W为C_{6-14}芳基，其任选取代有一个或多个R^7。在一些实施方案中，W选自，其各自独立地任选取代有一个或多个R^7。

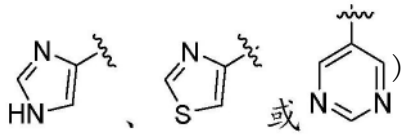
[0116] 在式(I)化合物或其任何适用的变体、或立体异构体、互变异构体或上述任一个的药学上可接受的盐的一些实施方案中，各个R^7独立地为氧代、C_{1-6}烷基或卤素，其中所述C_{1-6}烷基任选取代有一个或多个选自以下的取代基：C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、卤素、羟基、C_{1-6}烷氧基和-CN。在一些实施方案中，各个R^7独立地为氧代、C_{1-6}烷基或卤素，其中所述C_{1-6}烷基任选取代有一个或多个卤素。

[0117] 在式(I)化合物或其任何适用的变体、或立体异构体、互变异构体或上述任一个的药学上可接受的盐的一些实施方案中，W选自、。

[0118] 在式(I)化合物或其任何适用的变体、或立体异构体、互变异构体或上述任一个的药学上可接受的盐的一些实施方案中，R^3为H。在一些实施方案中，R^3为3-至12-元杂环基、5-

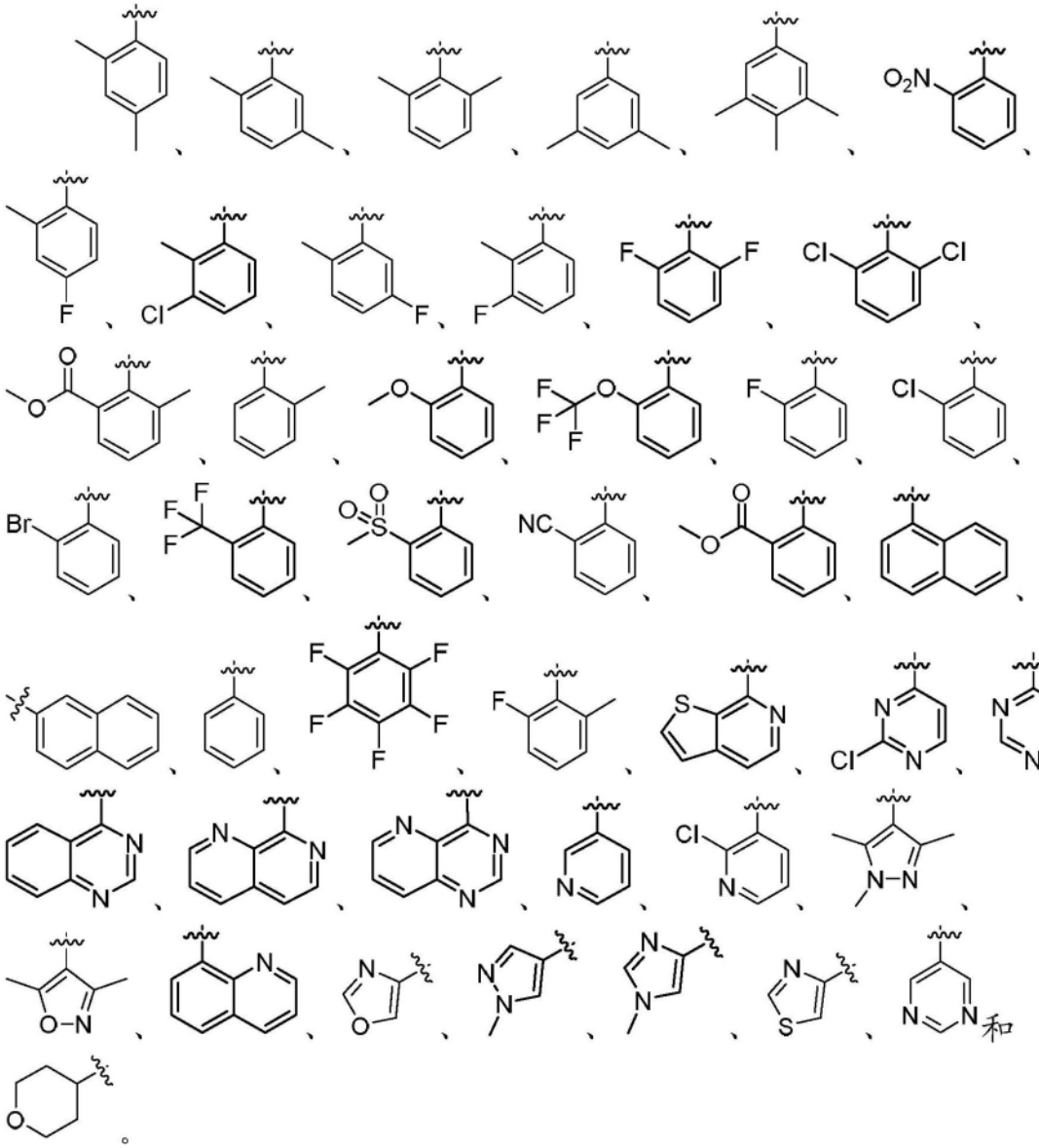
至12-元杂芳基或C_{6-14}芳基，其各自独立地任选取代有一个或多个R^{31}。在一些实施方案中，R^3为C_{6-14}芳基，其任选取代有一个或多个R^{31}。在一些实施方案中，R^3为苯基，其任选取代有一个或多个R^{31}。在一些实施方案中，R^3为3-至12-元杂环基，其任选取代有一个或多个R^{31}。在一些实施方案中，R^3为，其任选取代有一个或多个R^{31}。在一些实施方案中，5-至12-元杂芳基，其任选取代有一个或多个R^{31}。在一些实施方案中，R^3选自、、、、、、、、、、、和，其各自独立地任选取代有一个或多个R^{31}。在一些实施方案中，R^3选自、、、、、、、、、、、、、和，其各自独立地任选取代有一个或多个R^{31}。

[0119] 在式(I)化合物或其任何适用的变体、或立体异构体、互变异构体或上述任一个的药学上可接受的盐的一些实施方案中，各个R^{31}独立地为C_{1-6}烷基、-CN、$-NO_2$、卤素、$-OR^{3a}$、$-C(O)OR^{3a}$、或$-S(O)_2R^{3a}$，其各自独立地任选取代有一个或多个选自以下的取代基：C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、卤素、羟基、C_{1-6}烷氧基和-CN。在一些实施方案中，各个R^{31}独立地为C_{1-6}烷基、-CN、$-NO_2$、卤素、$-OR^{3a}$、$-C(O)OR^{3a}$、或$-S(O)_2R^{3a}$，其各自独立地任选取代有一个或多个卤素。在一些实施方案中，各个R^{31}独立地为C_{1-6}烷基或卤素。在一些实施方案中，R^3为任选取代有一个或多个R^{31}的C_{6-14}芳基(例如，苯基)，其中各个R^{31}独立地为C_{1-6}烷基、-CN、$-NO_2$、卤素、$-OR^{3a}$、$-C(O)OR^{3a}$、或$-S(O)_2R^{3a}$，其各自独立地任选取代有一个或多个卤素。在一些实施方案中，R^3为任选取代有一个或多个R^{31}的5-至12-元杂芳基(例如，、、、、、、、、、、

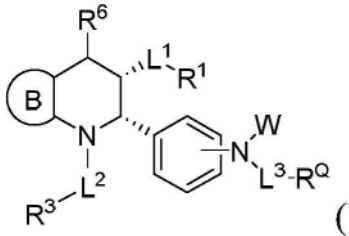


)，其中各个R^{31}独立地为C_{1-6}烷基或卤素。

[0120] 在式(I)化合物或其任何适用的变体、或立体异构体、互变异构体或上述任一个的药学上可接受的盐的一些实施方案中，R^3选自：

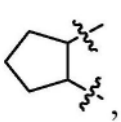
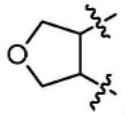
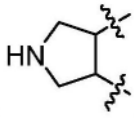
[0121] 

[0122] 在式(I)化合物、或立体异构体、互变异构体或上述任一个的药学上可接受的盐的一些实施方案中，所述化合物为式(VIII)，

[0123] 

(VIII),

[0124] 其中R^1、R^3、R^6、B、W、L^1、L^2、L^2和R^Q如本文对式(I)所详述。在一些实施方案中，环B为

C_{3-12}环烷基，其任选取代有一个或多个R^8。在一些实施方案中，环B为C_{3-6}环烷基，其任选取代有一个或多个R^8。在一些实施方案中，环B为环丙基、环丁基、环戊基、或环己基，其各自独立地任选取代有一个或多个R^8。在一些实施方案中，环B为环戊基，其任选取代有一个或多个R^8。在一些实施方案中，环B为3-至12-元杂环基，其任选取代有一个或多个R^8。在一些实施方案中，环B为3-至6-元杂环基，其任选取代有一个或多个R^8。在一些实施方案中，环B为四氢呋喃基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、或硫吗啉基，其各自独立地任选取代有一个或多个R^8。在一些实施方案中，环B为四氢呋喃基或吡咯烷基，其各自独立地任选取代有一个或多个R^8。在一些实施方案中，环B为C_{3-12}环烷基或3-至12-元杂环基，其各自任选取代有一个或多个R^8。在一些实施方案中，环B为环戊基、四氢呋喃基、或吡咯烷基，其各自独立地任选取代有一个或多个R^8。在一些实施方案中，环B为四氢呋喃基，其任选取代有一个或多个R^8。在一些实施方案中，环B为吡咯烷基，其任选取代有一个或多个R^8。在一些实施方案中，环B为，，或，其各自独立地任选取代有一个或多个R^8。

[0125] 应理解，一个部分的每个描述、变体、实施方案或方面可与其它部分的每个描述、变体、实施方案或方面组合，如同描述的各个和每个组合被具体和单独列出。例如，本文提供的关于式(I)的R^1的每一个描述、变体、实施方案或方面可以与R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、L^1和L^2的每一个描述、变体、实施方案或方面组合，就好像每一个组合都被具体和单独列出一样。还应理解，式(I)的所有描述、变体、实施方案或方面，在适用的情况下，同样适用于本文详述的其它式(例如，式(I-a)、(I-b)、(II)、(II-a)-(II-b)、(III)、(III-a)、(III-b)、(IV)、(IV-a)、(IV-b)、(V)、(V-a)-(V-k)、(VI)、(VI-a)、(VI-b)、(VII)、(VII-a)、(VII-b))和(VIII)中的任何一个，就好像每个描述、变化、实施方案或方面都是为所有式单独列出的一样。

[0126] 本发明提供的示例性化合物示于表1。在一些实施方案中，提供了选自表1化合物的化合物，或立体异构体、互变异构体或上述任一个的药学上可接受的盐。在一些实施方案中，提供了选自表1化合物的化合物，或其药学上可接受的盐。

[0127] 表1

[0128]

化合物#	名称	化合物#	名称
1	(2R,3S)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)-1-(噻吩并[2,3-c]吡啶-7-基)哌啶-3-甲酰胺	2	(2R,3S)-1-(2-氯嘧啶-4-基)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)哌啶-3-甲酰胺
3	(2R,3R)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)-1-(嘧啶-4-基)哌啶-3-甲酰胺	4	(2R,3S)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)-1-(嘧啶-4-基)哌啶-3-甲酰胺
5	(2R,3S)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)-1-(喹唑啉-4-基)哌啶-3-甲酰胺	6	(2R,3S)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)-1-(1,7-萘啶-8-基)哌啶-3-甲酰胺
7	(2R,3R)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)-1-(吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)哌啶-3-甲酰胺	8	(2R,3S)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-((3,5-二甲基异噁唑-4-基)磺酰基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)哌啶-3-甲酰胺
9	(2R,3S)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-((2,4-二甲基苯基)磺酰基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)哌啶-3-甲酰胺	10	(2R,3S)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-((2,5-二甲基苯基)磺酰基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)哌啶-3-甲酰胺
11	(2R,3S)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-((2,6-二甲基苯基)磺酰基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)哌啶-3-甲酰胺	12	(2R,3S)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-((3,5-二甲基苯基)磺酰基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)哌啶-3-甲酰胺
13	(2R,3S)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-(均三甲苯基磺酰基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)哌啶-3-甲酰胺	14	(2R,3S)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)-1-((2-硝基苯基)磺酰基)哌啶-3-甲酰胺
15	(2R,3S)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-((4-氟-2-甲基苯基)磺酰基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)哌啶-3-甲酰胺	16	(2R,3S)-1-((3-氯-2-甲基苯基)磺酰基)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)哌啶-3-甲酰胺
17	(2R,3S)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-((5-氟-2-甲基苯基)磺酰基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)哌啶-3-甲酰胺	18	(2R,3S)-1-((3-氟-2-甲基苯基)磺酰基)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)哌啶-3-甲酰胺

[0129]

19	(2R,3S)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-((2,6-二氟苯基)磺酰基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)哌啶-3-甲酰胺	20	(2R,3S)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-((2,6-二氯苯基)磺酰基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)哌啶-3-甲酰胺
21	2-(((2R,3S)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-3-((4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)氨基甲酰基)哌啶-1-基)磺酰基)-3-甲基苯甲酸甲酯	22	(2R,3S)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)-1-(邻甲苯基磺酰基)哌啶-3-甲酰胺
23	(2R,3S)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-((2-甲氧基苯基)磺酰基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)哌啶-3-甲酰胺	24	(2R,3S)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)-1-((2-(三氟甲氧基)苯基)磺酰基)哌啶-3-甲酰胺
25	(2R,3S)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-((2-氟苯基)磺酰基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)哌啶-3-甲酰胺	26	(2R,3S)-1-((2-氯苯基)磺酰基)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)哌啶-3-甲酰胺
27	(2R,3S)-1-((2-溴苯基)磺酰基)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)哌啶-3-甲酰胺	28	(2R,3S)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)-1-((2-(三氟甲基)苯基)磺酰基)哌啶-3-甲酰胺
29	(2R,3S)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)-1-((2-(甲基磺酰基)苯基)磺酰基)哌啶-3-甲酰胺	30	(2R,3S)-1-((2-氰基苯基)磺酰基)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)哌啶-3-甲酰胺
31	2-(((2R,3S)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-3-((4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)氨基甲酰基)哌啶-1-基)磺酰基)苯甲酸甲酯	32	(2R,3S)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)-1-(萘-2-基磺酰基)哌啶-3-甲酰胺
33	(2R,3S)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)-1-(萘-1-基磺酰基)哌啶-3-甲酰胺	34	(2R,3S)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)-1-(苯基磺酰基)哌啶-3-甲酰胺
35	(2R,3S)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)-1-(吡啶-3-基磺酰基)哌啶-3-甲酰胺	36	(2R,3S)-1-((2-氯吡啶-3-基)磺酰基)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)哌啶-3-甲酰胺
37	(2R,3S)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)-1-((全氟苯基)磺酰基)哌啶-3-甲酰胺	38	(2R,3S)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)-1-((1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)磺酰基)哌啶-3-甲酰胺

[0130]

39	(2R,3S,4aS,7aS)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)八氢-1H-吡咯并[3,4-b]吡啶-3-甲酰胺	40	(2R,3S)-1-(苄基磺酰基)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)哌啶-3-甲酰胺
41	顺式-4-(4-(环戊基氨基)苯基)-7-氟-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)-6-氧代-1,2,3,4,6,11,12,12a-八氢苯并[e]吡啶并[1,2-a]氮杂环庚三烯-3-甲酰胺	42	2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-5-羟基-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)哌啶-3-甲酰胺
43	顺式-4-(4-(环戊基氨基)苯基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)-6-氧代-1,3,4,6,11,11a-六氢-2H-吡啶并[1,2-b]异喹啉-3-甲酰胺	44	(3S,4R)-4-(4-(环戊基氨基)苯基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)-6-氧代-1,2,3,4,6,11,12,12a-八氢苯并[e]吡啶并[1,2-a]氮杂环庚三烯-3-甲酰胺
45	(3R,4S)-4-(4-(环戊基氨基)苯基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)-6-氧代-1,2,3,4,6,11,12,12a-八氢苯并[e]吡啶并[1,2-a]氮杂环庚三烯-3-甲酰胺	46	顺式-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(3-(三氟甲基)苯基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺
47	(2R,3S,4aR,7aR)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺	48	(2S,3R,4aS,7aS)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺
49	(2R,3S,4aR,7aR)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺	50	(2R,3S,4aR,7aR)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(1-甲基-1H-吲唑-6-基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺
51	(2R,3S,4aR,7aR)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-N-(4-(二甲基氨基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺	52	(2R,3S,4aR,7aR)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺
53	(2R,3S,4aR,7aR)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰	54	(2R,3S,4aR,7aR)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰

[0131]

	基)-N-(1-甲基哌啶-4-基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺		基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺
55	顺式-N-(3-氯苯基)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺	56	顺式-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(3-氟苯基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺
57	顺式-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(吡啶-3-基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺	58	顺式-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(2-甲基嘧啶-5-基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺
59	顺式-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-吲唑-6-基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺	60	顺式-N-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺
61	顺式-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-N-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺	62	顺式-N-(3-氰基-4-甲基苯基)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺
63	顺式-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(6-甲基吡啶-3-基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺	64	顺式-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-N-(3,4-二氯苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺
65	顺式-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-N-(3,4-二氟苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺	66	顺式-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(1-甲基-1H-吲唑-6-基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺
67	顺式-N-(苯并[d]噁唑-6-基)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺	68	顺式-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(4-甲酰胺基-3-羟基苯基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺
69	顺式-N-(苯并[d]噻唑-6-基)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺	70	顺式-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(3-(甲基磺酰基)苯基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺
71	顺式-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-N-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己	72	(顺式-3-(6-氯-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-羰基)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)八

[0132]

	二烯-6-基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺		氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-1-基)(2-氟-6-甲基苯基)甲酮
73	顺式-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(喹啉-7-基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺	74	顺式-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺
75	顺式-N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺	76	顺式-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-N-(3-(二甲基磷酰基)-4-甲基苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺
77	顺式-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺	78	顺式-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(1-甲基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-6-基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺
79	顺式-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺	80	(2R,3S,4aR,7aR)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(1-(吡啶-2-基甲基)-1H-吲唑-5-基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺
81	(2R,3S,4aR,7aR)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吲唑-5-基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺	82	(2R,3S,4aR,7aR)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吲唑-5-基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺
83	(2R,3S,4aR,7aR)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-吲唑-5-基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺	84	(2R,3S,4aR,7aR)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(1H-吲唑-5-基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺
85	(2R,3S,4aR,7aR)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺	86	(2R,3S,4aR,7aR)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(1-(吡啶-3-基甲基)-1H-吲唑-5-基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺

[0133]

87	(2R,3S,4aR,7aR)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(1-(吡啶-4-基甲基)-1H-吲唑-5-基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺	88	顺式-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)-2-(4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺
89	(2R,3S,4aR,7aR)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)-2-(4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺	90	顺式-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(喹啉-7-基)-2-(4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺
91	(2S,3R,4aS,7aS)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)-2-(4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺	92	(2R,3S,4aR,7aR)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(1-(吡啶-2-基甲基)-1H-吲唑-5-基)-2-(4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺
93	(2R,3S,4aR,7aR)-N-(1-(1-氯-3-羟基丙-2-基)-1H-吲唑-5-基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-2-(4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺	94	(2R,3S,4aR,7aR)-N-(4-(二甲基氨基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-2-(4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺
95	(2R,3S,4aR,7aR)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(喹啉-6-基)-2-(4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺	96	(2R,3S,4aR,7aR)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(1H-吲唑-5-基)-2-(4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺
97	(2R,3S,4aR,7aR)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(2-甲基-2H-吲唑-5-基)-2-(4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺	98	(2R,3S,4aR,7aR)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-2-(4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺
99	(2R,3S,4aR,7aR)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-吲唑-5-基)-2-(4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺	100	(2R,3S,4aR,7aR)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吲唑-5-基)-2-(4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺
101	(2R,3S,4aR,7aR)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(1-(吡啶-4-基甲基)-1H-吲唑-5-基)-2-(4-((四氢-	102	(2R,3S,4aR,7aR)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(1-(2-羟基乙基)-1H-吲唑-5-基)-2-(4-((四氢-2H-吡喃-4-

[0134]

	2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺		基)氨基)苯基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺
103	(2R,3S,4aR,7aR)-N-(1-(2-(二甲基氨基)乙基)-1H-吲唑-5-基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-2-(4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺	104	(2R,3S,4aR,7aR)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(2-(2-羟基乙基)-2H-吲唑-5-基)-2-(4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺
105	(2R,3S,4aR,7aR)-N-(2-(2-(二甲基氨基)乙基)-2H-吲唑-5-基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-2-(4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺	106	(2R,3S,4aR,7aR)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吲唑-5-基)-2-(4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺
107	(2R,3S,4aR,7aR)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(1-(吡啶-3-基甲基)-1H-吲唑-5-基)-2-(4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺	108	(2R,3S,4aR,7aR)-N-(1-(环丙基甲基)-1H-吲唑-5-基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-2-(4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺
109	(2R,3S,4aR,7aR)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(1-(2-氟乙基)-1H-吲唑-5-基)-2-(4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺	110	顺式-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)-1-(噁唑-4-羰基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺
111	顺式-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)-1-(四氢-2H-吡喃-4-羰基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺	112	顺式-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-(1-甲基-1H-吡唑-4-羰基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺
113	顺式-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-(1-甲基-1H-咪唑-4-羰基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺	114	顺式-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)-1-(噻唑-4-羰基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺
115	顺式-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)-1-(嘧啶-5-羰基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺	116	(2R,3S,4aR,7aR)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)-2-(4-(((R)-2-(三氟甲基)吡咯烷-1-基)甲基)苯基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺
117	顺式-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)-2-(4-((1-甲基哌啶-4-基)氨基)苯基)八	118	顺式-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(4-甲基-

[0135]

	氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺		3-(三氟甲基)苯基)八氢呋喃并[3,4-b]吡啶-3-甲酰胺
119	(2R,3S,4aR,7aS)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)八氢呋喃并[3,4-b]吡啶-3-甲酰胺	120	(2S,3R,4aS,7aR)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)八氢呋喃并[3,4-b]吡啶-3-甲酰胺
121	顺式-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)八氢呋喃并[3,4-b]吡啶-3-甲酰胺	122	(2R,3S,4aR,7aS)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(1-甲基-1H-吲唑-6-基)八氢呋喃并[3,4-b]吡啶-3-甲酰胺
123	(2R,3S,4aR,7aS)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(1-甲基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-6-基)八氢呋喃并[3,4-b]吡啶-3-甲酰胺	124	(2R,3S,4aR,7aS)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-N-(4-(二甲基氨基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)八氢呋喃并[3,4-b]吡啶-3-甲酰胺
125	(2S,3R,4aS,7aR)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-N-(4-(二甲基氨基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)八氢呋喃并[3,4-b]吡啶-3-甲酰胺	126	(2R,3S,4aR,7aS)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)八氢呋喃并[3,4-b]吡啶-3-甲酰胺
127	顺式-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-(4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)八氢呋喃并[3,4-b]吡啶-3-甲酰胺	128	顺式-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(吡啶-3-基)-2-(4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)八氢呋喃并[3,4-b]吡啶-3-甲酰胺
129	顺式-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-苯基-2-(4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)八氢呋喃并[3,4-b]吡啶-3-甲酰胺	130	顺式-N-(3-(二甲基磷酰基)-4-甲基苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-2-(4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)八氢呋喃并[3,4-b]吡啶-3-甲酰胺
131	顺式-N-(苯并[d]噁唑-6-基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-2-(4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)八氢呋喃并[3,4-b]吡啶-3-甲酰胺	132	顺式-N-(3-氰基-4-甲基苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-2-(4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)八氢呋喃并[3,4-b]吡啶-3-甲酰胺
133	顺式-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(2-甲基嘧啶-5-基)-2-(4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)八氢呋喃并[3,4-b]吡啶-3-甲酰胺	134	顺式-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)-2-(4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)八氢呋喃并[3,4-b]吡啶-3-甲酰胺

[0136]

135	顺式-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)-2-(4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)八氢呋喃并[3,4-b]吡啶-3-甲酰胺	136	顺式-N-(4-(二甲基氨基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-2-(4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)八氢呋喃并[3,4-b]吡啶-3-甲酰胺
137	(2R,3S,4aR,7aS)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(1-(2-羟基乙基)-1H-吲唑-5-基)八氢呋喃并[3,4-b]吡啶-3-甲酰胺	138	(2R,3S,4aR,7aS)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(1H-吲唑-5-基)八氢呋喃并[3,4-b]吡啶-3-甲酰胺
139	(2R,3S,4aR,7aS)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)八氢呋喃并[3,4-b]吡啶-3-甲酰胺	140	(2S,3R,4aS,7aR)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)八氢呋喃并[3,4-b]吡啶-3-甲酰胺
141	顺式-2-(4-((3,3-二甲基吗啉代)甲基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)八氢呋喃并[3,4-b]吡啶-3-甲酰胺	142	(2R,3S,4aR,7aS)-2-(4-((3,3-二甲基吗啉代)甲基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)八氢呋喃并[3,4-b]吡啶-3-甲酰胺
143	顺式-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-6-甲基-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)八氢-1H-吡咯并[3,4-b]吡啶-3-甲酰胺	144	顺式-2-(4-(环戊基(甲基)氨基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-6-甲基-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)八氢-1H-吡咯并[3,4-b]吡啶-3-甲酰胺
145	(2R,3S,4aS,7aS)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)-6-(2,2,2-三氟乙基)八氢-1H-吡咯并[3,4-b]吡啶-3-甲酰胺	146	(2R,3S,4aS,7aS)-6-乙酰基-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)八氢-1H-吡咯并[3,4-b]吡啶-3-甲酰胺
147	顺式-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺	148	(2R,3S,4aR,7aR)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)-2-(4-((2-氧代吡咯烷-1-基)甲基)苯基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺
149	(2R,3S,4aR,7aR)-2-(4-((3,3-二氟吡咯烷-1-基)甲基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(1-甲基-1H-	150	(2R,3S,4aR,7aR)-2-(4-((3,3-二甲基吗啉代)甲基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(1-甲基-1H-吲唑-5-

[0137]

	吲唑-5-基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺		基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺
151	(2R,3S,4aR,7aR)-2-(4-((7-氧杂-4-氮杂螺[2.5]辛-4-基)甲基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺	152	(2R,3S)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)-6-(氧杂环丁烷-3-基)八氢-1H-吡咯并[3,4-b]吡啶-3-甲酰胺
153	(2R,3S)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-6-环丙基-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)八氢-1H-吡咯并[3,4-b]吡啶-3-甲酰胺	154	(2R,3S)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)-6-(四氢呋喃-3-基)八氢-1H-吡咯并[3,4-b]吡啶-3-甲酰胺
155	顺式-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺	156	(2R,3S)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-5-羟基-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)哌啶-3-甲酰胺
157	(2S,3R,4aS,7aS)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺	158	顺式-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)-2-(4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺
159	(2R,3S)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苄基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)哌啶-3-甲酰胺	160	((2R,3R)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-3-(((4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)氨基)甲基)哌啶-1-基)(2-氟-6-甲基苯基)甲酮
161	(2R,3S)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)-1-(吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)哌啶-3-甲酰胺	162	(2R,3S)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)-1-(吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌啶-3-甲酰胺
163	环戊基(4-((2R,3S)-3-((4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)氨基甲酰基)-1-(喹唑啉-4-基)哌啶-2-基)苯基)氨基甲酸苄基酯	164	环戊基(4-((2R,3S)-3-((4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)氨基甲酰基)-1-(1,7-萘啶-8-基)哌啶-2-基)苯基)氨基甲酸苄基酯
165	环戊基(4-((2R,3S)-3-((4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)氨基甲酰基)-1-(吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基)哌啶-2-基)苯基)氨基甲酸苄基酯	166	环戊基(4-((2R,3S)-3-((4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)氨基甲酰基)-1-(吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)哌啶-2-基)苯基)氨基甲酸苄基酯

[0138]

167	环戊基(4-((2R,3S)-3-((4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)氨基甲酰基)-1-(吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌啶-2-基)苯基)氨基甲酸苄基酯	168	(2R,3S)-2-(4-(环戊基(1,7-萘啶-8-基)氨基)苯基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)哌啶-3-甲酰胺
169	(2R,3S)-2-(4-(环戊基(噻唑并[4,5-c]吡啶-4-基)氨基)苯基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)哌啶-3-甲酰胺	170	(2S,3S)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)-2-(2-氧杂螺[4.5]癸-8-基)哌啶-3-甲酰胺
171	(2R,3R)-2-(4-(环戊基(1,7-萘啶-8-基)氨基)苯基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)哌啶-3-甲酰胺	172	(2R,3S)-2-(4-(环戊基(吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基)氨基)苯基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)哌啶-3-甲酰胺
173	(2R,3S)-2-(4-(环戊基(噻吩并[2,3-c]吡啶-7-基)氨基)苯基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)哌啶-3-甲酰胺	174	(2R,3R)-2-(4-(环戊基(吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)苯基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)哌啶-3-甲酰胺
175	(2R,3S)-2-(4-(环戊基(异喹啉-1-基)氨基)苯基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)哌啶-3-甲酰胺	176	(2R,3S)-2-(4-(环戊基(吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)苯基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)哌啶-3-甲酰胺
177	(2R,3S)-2-(4-(环戊基(喹唑啉-4-基)氨基)苯基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)哌啶-3-甲酰胺	178	(2R,3S)-2-(4-(环戊基(吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基)苯基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)哌啶-3-甲酰胺
179	(2R,3S)-2-(4-(环戊基(酞嗪-1-基)氨基)苯基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)哌啶-3-甲酰胺	180	((2R,3S)-3-(6-(叔丁基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)哌啶-1-基)(2-氟-6-甲基苯基)甲酮
181	((2R,3S)-3-(5-(叔丁基)苯并[d]噁唑-2-基)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)哌啶-1-基)(2-氟-6-甲基苯基)甲酮	182	((2R,3S,4aR,7aR)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-基)(6-甲基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)甲酮
183	(2R,3S,4aR,7aR)-2-(4-(环戊基(甲基)氨基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺	184	顺式-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺
185	(2R,3S,4aR,7aR)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苄	186	6-((2R,3S,4aR,7aR)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-

[0139]

	基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺		甲酰胺基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁酯
187	顺式-3-(4-(环戊基氨基)苯基)-4-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)吗啉-2-甲酰胺	188	(2R,3S)-2-(4-(N-环戊基-2-氟-6-甲基苯甲酰胺基)苯基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)哌啶-3-甲酰胺
188	(2R,3S)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)-1-(喹啉-8-羰基)哌啶-3-甲酰胺	189	顺式-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(1-甲基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-6-基)八氢呋喃并[3,4-b]吡啶-3-甲酰胺
190	(2R,3S)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-(3,5-二甲基异噁唑-4-羰基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)哌啶-3-甲酰胺	200	(2R,3S)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)哌啶-3-甲酰胺
201	顺式-2-(4-(环戊基(甲基)氨基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺	202	6-顺式-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁酯
203	顺式-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)-2-(2-氧杂螺[4.5]癸-8-基)哌啶-3-甲酰胺	204	顺式-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-5-羟基-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)哌啶-3-甲酰胺
205	顺式-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)-2-(4-(((R)-2-(三氟甲基)吡咯烷-1-基)甲基)苯基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺	206	顺式-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)-6-(2,2,2-三氟乙基)八氢-1H-吡咯并[3,4-b]吡啶-3-甲酰胺

[0140] 还提供了本文公开的化合物的盐，例如药学上可接受的盐。本发明还包括所述化合物的任何或所有立体化学形式，包括任何对映异构体或非对映异构体形式，以及任何互变异构体或其他形式。因此，如果对于给定化合物描述了特定的立体化学形式，例如特定的对映异构体形式或非对映异构体形式，那么应当理解，本文描述了任何或所有立体化学形式，包括任何对映异构体或非对映异构体形式，以及任何相同化合物的任何互变异构体或其它形式。在本文描述的任何化合物可能存在互变异构形式的情况下，即使可能仅明确描述了一种或一些互变异构形式，也意指每个和各个互变异构形式。在溶液中或当根据本文所述的方法使用时，具体描述的互变异构形式可能为或可能不为主要形式。

[0141] 本发明还涉及本文所述化合物的同位素标记和/或同位素富集的形式。本文的化合物可能在构成此类化合物的一个或多个原子处含有非天然比例的原子同位素。在一些实施方案中，化合物为同位素标记的，诸如同位素标记的式(IA)的化合物或在本文中所描述的其变体，其中一个或多个原子的一部分被相同元素的同位素代替。可结合到本发明化合物中的示例性同位素包括氢、碳、氮、氧、磷、硫、氯的同位素，诸如^{2}H、^{3}H、^{11}C、^{13}C、$^{14}C$$^{13}N$、$^{15}O$、$^{17}O$、$^{32}P$、$^{35}S$、$^{18}F$、$^{36}Cl$。某些同位素标记的化合物(例如3H和14C)可用于化合物或底物组织分布研究。较重同位素诸如氘(2H)的结合可以提供某些治疗优势，这些优势源于更高的代谢

稳定性，例如，增加的体内半衰期或减少的剂量需求，因此在某些情况下可能为优选的。本发明的同位素标记的化合物通常可以通过本领域技术人员已知的标准方法和技术或通过与所附实施例中描述的那些相似的程序，用适当的同位素标记的试剂代替相应的非标记试剂来制备。

[0142] 本文提供的化合物的溶剂化物或其盐也是预期的。溶剂化物含有化学计量或非化学计量的溶剂，通常在结晶过程中形成。当溶剂是水时形成水合物，或者当溶剂是醇时形成醇化物。

[0143] 本文详述的化合物在一个方面可以是纯化形式，并且本文详述了包含纯化形式的化合物的组合物。提供了包含本文详述的化合物或其盐的组合物，例如基本上纯的化合物的组合物。在一些实施方案中，含有本文详述的化合物或其盐的组合物是基本上纯的形式。除非另有说明，“基本上纯”是指包含不超过35％杂质的组合物，其中杂质表示除了构成组合物大部分的化合物或其盐之外的化合物。在一些实施方案中，提供了基本上纯的化合物或其盐的组合物，其中该组合物包含不超过25％、20％、15％、10％或5％的杂质。在一些实施方案中，提供了基本上纯的化合物或其盐的组合物，其中该组合物包含或不超过3％、2％、1％或0.5％的杂质。

[0144] 组合物

[0145] 在另一个方面，本文提供了一种药物组合物，其包含本文公开的化合物或任何前述化合物的立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐，以及药学上可接受的载体或赋形剂。在一些实施方案中，药物组合物以任何合适的形式和通过任何合适的途径给药，例如通过肠内给药(例如，口服给药、舌下给药或直肠给药)或胃肠外给药(例如，静脉注射、肌肉注射、皮下注射、静脉输注或吸入/吹入)。

[0146] 在某些实施方案中，药物组合物以任何方式配制，包括使用一种或多种生理学上可接受的载体，包括促进活性化合物加工成药物组合物的赋形剂和/或助剂。在一些实施方案中，合适的制剂取决于所选择的给药途径。在各种实施方案中，适当使用任何技术、载体和赋形剂。

[0147] 在一些实施方案中，本文公开的化合物或组合物通过肠内给药进行给药。肠内给药的示例性途径包括但不限于口服给药、舌下给药和直肠给药(例如，通过直肠)。在一些实施例中，肠内给药包括口服给药。在一些实施例中，肠内给药包括舌下给药。在一些实施例中，肠内给药包括直肠给药。

[0148] 在一些实施方案中，本文公开的化合物或组合物通过肠胃外给药来给药。胃肠外给药的示例性途径包括但不限于静脉注射、肌肉注射、皮下注射、静脉输注和吸入/吹入。在一些实施方案中，胃肠外给药包括静脉注射。在一些实施方案中，胃肠外给药包括肌内注射。在一些实施方案中，肠胃外给药包括皮下注射。在一些实施方案中，胃肠外给药包括静脉输注。在一些实施例中，肠胃外给药包括吸入/吹入。

[0149] 在一些实施方案中，本文公开的化合物或组合物通过吸入或吹入给药。用于吸入和/或吹入的制剂的示例性类型包括但不限于用于吸入器或吹入器的喷雾剂、气雾剂、雾剂、胶囊、粉剂或药筒以及用于雾化的溶液/悬浮液。

[0150] 使用方法

[0151] 另一方面，提供了体外或体内抑制C5a受体配体(例如，C5a)与C5a受体结合的方

法，该方法包括将C5a受体与有效量的本文公开的化合物或组合物接触。在一些实施方案中，C5a受体配体(例如C5a)与C5a受体的结合被抑制至少约99％，至少约98％，至少约97％，至少约96％，至少约95％，至少约90％，至少约80％，至少约70％，至少约60％，至少约50％，至少约40％，至少约30％，或至少约20％。在一些实施方案中，提供了体外或体内抑制结合受体的方法，该方法包括将C5a受体与有效量的本文公开的化合物或组合物接触。

[0152] 本文所述的化合物或其盐可与其它治疗形式(例如抗炎疗法)联合使用。可以与本发明方法联合使用的抗炎疗法的例子包括，例如，使用类固醇药物的疗法，以及使用非类固醇药物的疗法。

[0153] 另一方面，提供了一种在有需要的受试者中治疗C5a介导的疾病的方法，该方法包括向受试者施用治疗有效量的本文公开的化合物或组合物。在一些实施方案中，所述疾病是炎性疾病、心血管或脑血管疾病或自身免疫性疾病。

[0154] 在一些实施方案中，所述疾病为自身免疫性疾病。自身免疫性疾病的实例包括，但不限于，类风湿性关节炎，系统性红斑狼疮，Guillain-Barre综合征，胰腺炎，狼疮性肾炎，狼疮性肾小球性肾炎，牛皮癣，克罗恩病，血管炎，肠易激综合征，皮肌炎，多发性硬化，支气管哮喘，天疱疮，类天疱疮，硬皮病，重症肌无力，自身免疫性溶血性和血小板减少性状态、古德帕斯丘综合征(以及相关的肾小球肾炎和肺出血)、免疫血管炎、组织移植排斥和移植器官的超急性排斥。

[0155] 在一些实施方案中，所述病症为炎性病症或相关病症。炎性疾病和相关病症的实例包括但不限于中性粒细胞减少症、脓毒症、脓毒性休克、阿尔茨海默病、多发性硬化、中风、炎性肠病(IBD)、与严重烧伤、肺损伤和缺血-再灌注损伤相关的炎症、骨关节炎以及急性(成人)呼吸窘迫综合征(ARDS)、慢性阻塞性肺病(COPD)、全身性炎症反应综合征(SIRS)、特应性皮炎、银屑病、慢性荨麻疹和多器官功能障碍综合征(MODS)。还包括与胰岛素依赖型糖尿病(包括糖尿病性视网膜病)、狼疮性肾病、海曼肾炎、膜性肾炎和其它形式的肾小球肾炎、接触敏感性反应和由血液与人造表面接触引起的炎症相关的病理后遗症，所述炎症可引起补体激活，例如，在血液体外循环期间(例如，在血液透析期间或通过心肺机，例如，与血管外科手术如冠状动脉旁路移植术或心脏瓣膜置换相关的)，或者与其它人造血管或容器表面(例如，心室辅助装置、人造心脏机器、输液管、储血袋、血浆置换、血小板单采术等)接触相关的。

[0156] 在一些实施例中，所述病症为与缺血/再灌注损伤相关的病症。与缺血/再灌注损伤相关的疾病的例子包括但不限于由移植引起的疾病，包括实体器官移植，以及诸如缺血再灌注损伤、缺血性结肠炎和心脏缺血的综合征。

[0157] 在一些实施方案中，所述疾病为年龄相关的黄斑变性。

[0158] 在一些实施方案中，所述疾病为心血管或脑血管疾病。心血管或脑血管疾病的例子包括但不限于心肌梗塞、冠状动脉血栓形成、血管闭塞、手术后血管再闭塞、动脉粥样硬化、创伤性中枢神经系统损伤和缺血性心脏病。在一个实施方案中，可将有效量的本发明化合物给予有心肌梗塞或血栓形成风险的患者(即，具有一种或多种公认的心肌梗塞或血栓形成风险因素的患者，所述风险因素例如但不限于肥胖、吸烟、高血压、高胆固醇血症、心肌梗塞或血栓形成的既往或遗传史)以降低心肌梗塞或血栓形成的风险。

[0159] 在一些实施方案中，所述疾病为血管炎性疾病。血管炎性疾病的实例包括但不限

于韦格纳肉芽肿病、显微镜下多血管炎、Churg-Strauss综合征、Henoch-Schonlein紫癜、结节性多动脉炎、快速进行性肾小球肾炎(RPGN)、冷球蛋白血症、巨细胞动脉炎(GCA)、贝切特病和高安氏动脉炎(TAK)。

[0160] 在一些实施方案中,所述疾病选自:黄斑变性(MD)、年龄相关的黄斑变性(AMD)、缺血再灌注损伤、关节炎、类风湿性关节炎、狼疮、溃疡性结肠炎、中风、术后全身炎症综合征、哮喘、过敏性哮喘、慢性阻塞性肺疾病(COPD)、阵发性睡眠性血红蛋白尿(PNH)综合征、自身免疫性溶血性贫血(AIHA)、戈谢病、重症肌无力、视神经脊髓炎、(NMO)、多发性硬化、移植肾功能延迟恢复、抗体-介导的排斥、非典型溶血性尿毒综合征(aHUS)、视网膜中央静脉闭塞(CRVO)、视网膜中央动脉阻塞(CRAO)、大疱性表皮松解、败血症、脓毒性休克、器官移植、炎症(包括、但不限于、与心肺转流术手术和肾透析相关的炎症)、C3肾小球病、膜性肾病、IgA肾病、肾小球性肾炎(包括、但不限于、抗中性粒细胞胞浆抗体(ANCA)-介导的肾小球性肾炎、狼疮性肾炎、及其组合)、ANCA-介导的血管炎、志贺毒素诱导的HUS、和抗磷脂抗体-诱导的妊娠丢失、移植物抗宿主疾病(GVHD)、大疱性类天疱疮、化脓性汗腺炎、疱疹样皮炎、斯维特综合征、坏疽性脓皮症、掌跖脓疱病和脓疱性牛皮癣、类风湿性嗜中性皮病、角层下脓疱性皮肤病、肠道相关皮肤病-关节炎综合征、中性粒细胞性小汗腺炎、线状IgA病、或其任何组合。

[0161] 在一些实施方案中,所述疾病为HIV感染或AIDS。

[0162] 在一些实施方案中,所述化合物或其盐减少受试者中由人C5a诱导的中性粒细胞减少症。在一些实施方案中,所述化合物或其盐通过减少至少10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%或90%的中性粒细胞计数来减少受试者中由人C5a诱导的中性粒细胞减少症。在一些实施方案中,受试者是人C5aR敲入小鼠。在一些实施方案中,受试者是食蟹猴。在一些实施方案中,受试者是人。在一些实施方案中,通过玻璃体内注射人C5a来诱导人C5a诱导的中性粒细胞减少症。在一些实施方案中,人C5a诱导的中性粒细胞减少症是通过口服人C5a来诱导的。

[0163] 在一些实施方案中,所述化合物或其盐阻断免疫细胞上人C5a诱导的CD11b上调。在一些实施例中,免疫细胞是粒细胞。在一些实施方案中,免疫细胞是嗜中性粒细胞。在一些实施方案中,所述化合物或其盐通过减少由粒细胞表达的CD11b的至少10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%或90%来减少受试者中由人C5a诱导的CD11b上调。在一些实施方案中,所述化合物或其盐通过减少由嗜中性粒细胞表达的CD11b的至少10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%或90%来减少受试者中由人C5a诱导的CD11b上调。在一些实施方案中,受试者是人C5aR敲入小鼠。在一些实施方案中,受试者是食蟹猴。在一些实施方案中,受试者是人。在一些实施方案中,通过玻璃体内注射人C5a来诱导人C5a诱导的CD11b上调。在一些实施方案中,人C5a诱导的CD11b上调是通过口服人C5a来诱导的。

[0164] 给药

[0165] 本申请药物组合物的剂量和所需药物浓度可根据设想的特定用途而变化。确定合适的剂量或给药途径完全在普通技术人员的技能范围内。动物实验为确定人类治疗的有效剂量提供了可靠的指导。有效剂量的种间类推可以按照Mordenti,J.and Chappell,W.“The Use ofInterspecies Scaling in Toxicokinetics,”In Toxicokinetics and New Drug Development,Yacobi et al.,Eds,Pergamon Press,New York,1989年,第42-46页所列的

原则进行。

[0166] 通常，在本发明的方法中可向受试者(在一些实施方案中为人类)施用的剂量范围为每千克受试者体重0.5ng至约50mg。而精确的给药剂量将根据许多因素而变化，这些因素包括但不限于受试者的类型和所治疗的疾病状态的类型、受试者的年龄和给药途径。在一些实施方案中，化合物的剂量将在每千克受试者体重约1μg至约10mg之间变化。在其他实施方案中，剂量将在受试者每千克体重约3μg至约1mg之间变化。

[0167] 本文公开的化合物或组合物可根据有效给药方案给予个体所需的一段时间或持续时间，例如至少约1个月、至少约2个月、至少约3个月、至少约6个月或至少约12个月或更长时间，在一些变型中可持续个体的一生。在一种变化中，该化合物以每日或间歇方案给药。该化合物可以在一段时间内连续给予个体(例如，至少每天一次)。给药频率也可以少于每天一次，例如大约每周给药一次。给药频率可以是每天多于一次，例如每天两次或三次。给药频率也可以是间歇的，包括“休药期”(例如，每天给药一次，持续7天，然后连续7天不给药，重复任何14天的时间段，例如约2个月、约4个月、约6个月或更长)。在本文公开的方法的一些实施方案中，本文公开的化合物或组合物一天给药四次、一天三次、一天两次或一天一次。

[0168] 制品和试剂盒

[0169] 在另一方面，提供了在合适包装中包含本文所述的化合物或本文所述的组合物的制品。在一些实施方案中，制品用于本文所述的任何方法中。合适的包装在本领域中是已知的，包括例如小瓶、容器、安瓿、瓶子、广口瓶、软包装等。制品可以进一步灭菌和/或密封。

[0170] 在另一方面，提供了包含本文所述化合物或本文所述组合物的试剂盒。该试剂盒可用于本文所述的任何一种或多种用途，因此，可包含用于治疗本文公开的任何疾病的说明书。每种成分(如果有一种以上的成分)可以包装在单独的容器中，或者在交叉反应性和保质期允许的情况下，一些成分可以合并在一个容器中。

实施例

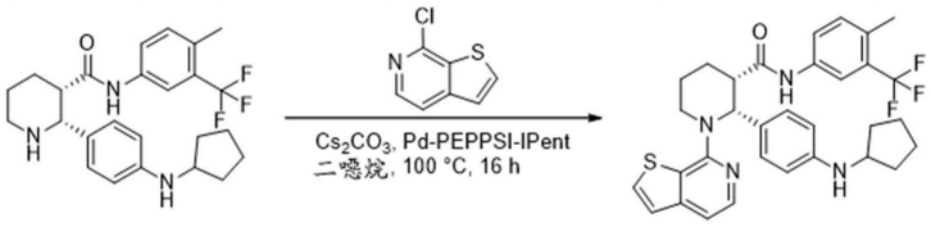
[0171] 应理解，本发明仅通过示例方式进行，本领域技术人员可在不脱离本发明精神和范围的情况下，对部件的组合和布置进行多种变更。

[0172] 可使用本领域技术人员已知的标准合成技术来合成本文所述的式(I)化合物或任何子式化合物。例如，可通过对本领域技术人员显而易见的修改，例如，通过适当保护干扰基团，通过利用除所述试剂之外的本领域已知的其它合适试剂，或通过对反应条件、试剂和起始材料进行常规修改，来成功地进行根据本发明的非示例性化合物的合成。或者，本文公开的或本领域已知的其他反应将被认为适用于制备本发明的其他化合物。

[0173] 当期望获得化合物的特定对映体时，这可使用任何合适的分离或拆分对映体的常规程序从对映体的相应混合物中实现。因此，例如，非对映体衍生物可以通过对映体混合物，例如外消旋体和合适的手性化合物的反应来生产。然后可以通过任何方便的方法分离非对映异构体，例如通过结晶，并回收所需的对映异构体。在另一种拆分方法中，可以使用手性高效液相色谱分离外消旋体。或者，如果需要，可以通过在所述方法之一中使用合适的手性中间体来获得特定的对映体。

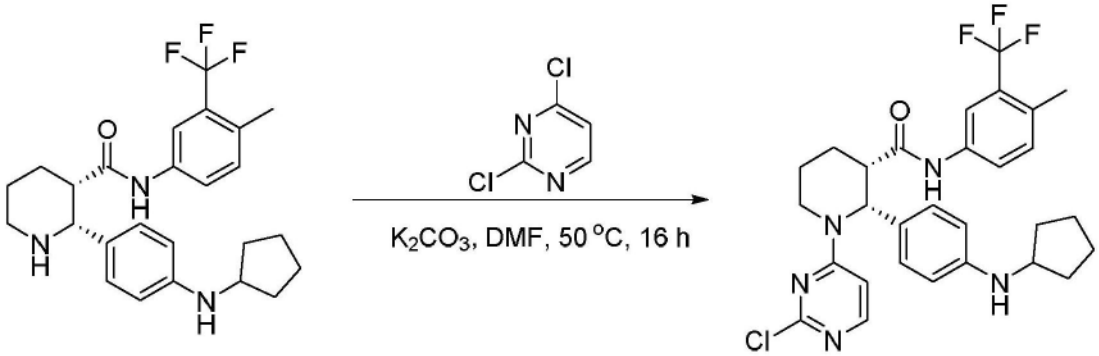
[0174] 合成实施例

[0175] 实施例S1:合成(2R,3S)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)-1-(噻吩并[2,3-c]吡啶-7-基)哌啶-3-甲酰胺(化合物编号1)

[0176] 

[0177] 向(2R,3S)-2-[4-(环戊基氨基)苯基]-N-[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]哌啶-3-甲酰胺(50mg,95.39μmol),7-氯噻吩并[2,3-c]吡啶(32.36mg,190.79μmol)和Cs_2CO_3(93.24mg,286.18μmol)在二噁烷(1mL)中的混合物中添加Pd-PEPPSI-IPent(7.57mg,9.54μmol)。将混合物填充N_2,然后在100℃搅拌16h。将混合物与之前的批次(38.16μmol和95.39μmol)混合且通过硅藻土垫过滤且用EtOAc(20mL)冲洗。将滤液浓缩以得到粗产物(250mg),其为棕色油状物。粗产物通过快速硅胶色谱法纯化(ISCO®;4g SepaFlash®硅胶快速柱,0～10%二氯甲烷:甲醇梯度的洗脱液@25mL/min)以得到粗产物(70mg),其进一步通过制备型HPLC纯化(柱:Xtimate C18 10μ250mm x50mm;流动相:[水(0.04%NH_3H_2O+10mM NH_4HCO_3)-ACN];B%:70%-100%,8min)以得到粗物质。粗产物再次通过制备型TLC纯化(二氯甲烷:甲醇=10:1)以得到(2R,3S)-2-[4-(环戊基氨基)苯基]-N-[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]-1-噻吩并[2,3-c]吡啶-7-基-哌啶-3-甲酰胺(5mg,7.95μmol,8.33%产率,92%纯度),其为灰白色固体。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ1.23-1.48(m,6H),1.66-1.77(m,6H),1.87-2.04(m,4H),2.30-2.47(m,6H),3.27(br d,J=4.0Hz,1H),3.58-3.76(m,3H),3.98-4.05(m,1H),6.07(br s,1H),6.49(d,J=8.5Hz,2H),7.10(d,J=8.5Hz,2H),7.20(d,J=8.5Hz,1H),7.25(s,1H),7.30-7.41(m,2H),7.66(d,J=5.5Hz,2H),7.80(br d,J=7.8Hz,1H),8.13(d,J=5.5Hz,1H),10.14(br s,1H)。LC-MS:(ES)m/z 579.2($M+H^+$)。

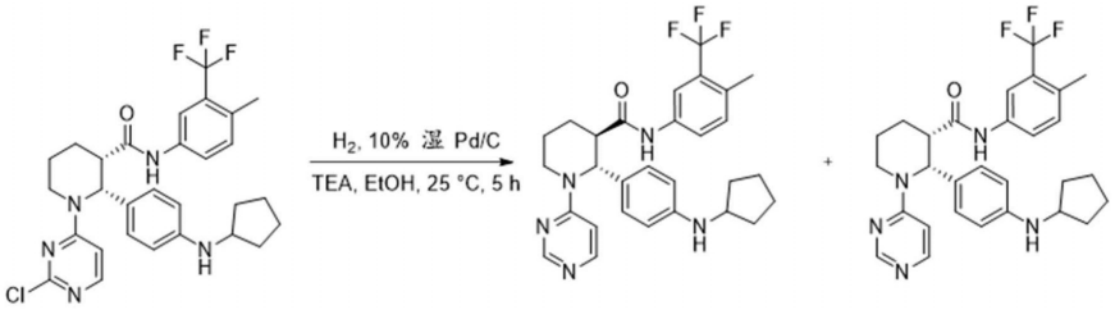
[0178] 实施例S2:合成(2R,3S)-1-(2-氯嘧啶-4-基)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)哌啶-3-甲酰胺(化合物编号2)

[0179] 

[0180] 将(2R,3S)-2-[4-(环戊基氨基)苯基]-N-[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]哌啶-3-甲酰胺(300mg,572.37μmol)、2,4-二氯嘧啶(170.54mg,1.14mmol)和K_2CO_3(237.32mg,1.72mmol)在DMF(3mL)中的混合物在50℃搅拌16h。合并的有机层用盐水(15mL x 4)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤且浓缩以得到粗产物(450mg),其为棕色胶状物。粗产物用MeCN(2.5mL)稀释,过滤,且通过制备型HPLC纯化(柱:Xtimate C18 10μ250mm x 50mm;流动相:[水(0.04%NH_3H_2O+10mM NH_4HCO_3)-ACN];B%:70%-100%,8min)。化合物(2R,3S)-1-(2-氯

嘧啶-4-基)-2-[4-(环戊基氨基)苯基]-N-[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]哌啶-3-甲酰胺(150mg,255.36μmol,44.61%产率,95%纯度)作为灰白色固体获得。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ1.35-1.47(m,2H),1.53-1.75(m,8H),1.91-2.34(m,6H),2.42(d,J=1.5Hz,3H),2.97-3.08(m,1H),3.21-3.34(m,1H),3.71(quin,J=6.1Hz,1H),4.08(br s,1H),6.08(br s,1H),6.39-6.53(m,3H),7.09-7.23(m,3H),7.51(dd,J=8.3,2.0Hz,1H),7.58(s,1H),7.88(br s,1H),8.03(d,J=6.0Hz,1H)。LC-MS:(ES)m/z 558.2($M+H^+$)。

[0181] 实施例S3:合成(2R,3R)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)-1-(嘧啶-4-基)哌啶-3-甲酰胺和(2R,3S)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)-1-(嘧啶-4-基)哌啶-3-甲酰胺(化合物编号3和4)

[0182] 

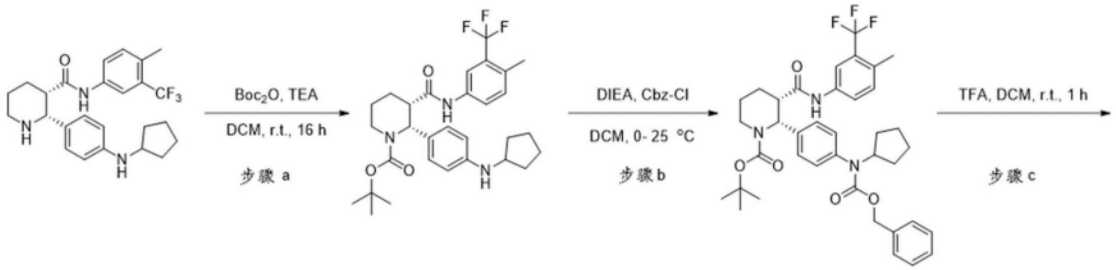
[0183] 在Ar气氛向(2R,3S)-1-(2-氯嘧啶-4-基)-2-[4-(环戊基氨基)苯基]-N-[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]哌啶-3-甲酰胺(150mg,268.80μmol)和TEA(27.20mg,268.80μmol,37.41μL)在EtOH(15mL)中的混合物中添加Pd/C(10%湿基)(60mg,10%纯度)。将悬浮液脱气且用H_2吹洗3次。将混合物通过硅藻土垫过滤,且将滤液浓缩以得到粗产物(150mg),其为灰色胶状物。粗产物与之前的批次合并(50mg,89.6μmol),用MeOH(3mL)稀释,过滤,且通过制备型HPLC纯化。白色固体产物(100mg)通过制备型HPLC(柱:Xtimate C18 10μ250mm x50mm;流动相:[水(0.04%NH_3H_2O+10mM NH_4HCO_3)-ACN];B%:65%-95%,8min)纯化获得。然后将固体进一步通过快速硅胶色谱法纯化(ISCO®;12g SepaFlash®硅胶快速柱,0~100%乙酸乙酯/石油醚梯度的洗脱液@30mL/min)以得到两种化合物。

[0184] (2R,3R)-2-[4-(环戊基氨基)苯基]-N-[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]-1-嘧啶-4-基-哌啶-3-甲酰胺(5mg,9.55μmol,3.55%产率,100%纯度)分离为灰色固体。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ0.79-1.06(m,1H),0.79-1.06(m,1H),0.79-1.06(m,2H),1.18-1.35(m,3H),1.39-1.50(m,2H),1.64-1.82(m,6H),1.94-2.08(m,3H),2.32(br dd,J=13.8,4.3Hz,1H),2.42(s,3H),3.21(td,J=12.7,4.3Hz,1H),3.33(br d,J=3.5Hz,1H),3.71-3.81(m,1H),4.05(br d,J=9.8Hz,1H),6.35(br s,1H),6.53-6.63(m,3H),6.95(d,J=8.5Hz,2H),7.20(d,J=8.3Hz,1H),7.55(br d,J=8.3Hz,1H),7.72(s,1H),8.26(d,J=6.3Hz,1H),8.66-8.77(m,2H)。LC-MS:(ES)m/z 524.3($M+H^+$)。

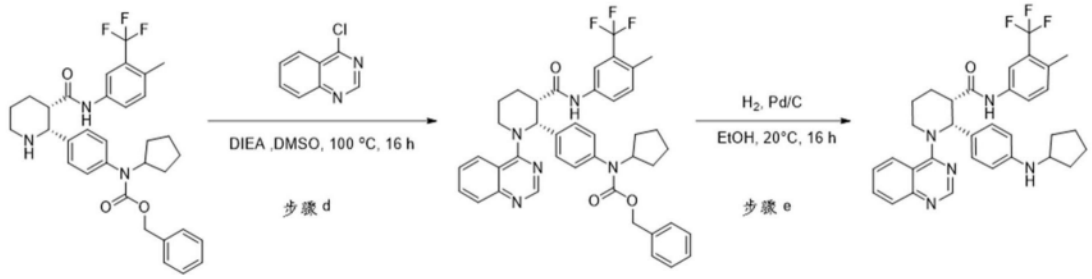
[0185] (2R,3S)-2-[4-(环戊基氨基)苯基]-N-[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]-1-嘧啶-4-基-哌啶-3-甲酰胺(40mg,76.40μmol,28.42%产率,100%纯度)作为白色固体获得。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ1.43(br d,J=4.8Hz,2H),1.54-1.73(m,6H),1.92-2.02(m,3H),2.11(br d,J=10.0Hz,1H),2.26(qd,J=13.0,4.5Hz,1H),2.42(d,J=1.3Hz,3H),3.00(dt,J=12.9,4.5Hz,1H),3.22(td,J=13.4,3.4Hz,1H),3.71(quin,J=6.1Hz,1H),4.01(br d,J=13.6Hz,1H),6.27(br s,1H),6.44-6.57(m,3H),7.10-7.24(m,3H),7.51-7.66(m,2H),8.03

(br s,1H),8.19(d,J=6.3Hz,1H),8.64(s,1H)。LC-MS:(ES)m/z 524.3($M+H^+$)。

[0186] 实施例S4:合成环戊基(4-((2R,3S)-3-((4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)氨基甲酰基)-1-(喹唑啉-4-基)哌啶-2-基)苯基)氨基甲酸苄基酯(化合物编号5)



[0187]



[0188] 步骤a)向(2R,3S)-2-[4-(环戊基氨基)苯基]-N-[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]哌啶-3-甲酰胺(5g,9.54mmol)和碳酸叔丁氧基羰基叔丁基酯(2.08g,9.54mmol,2.19mL)在DCM(50mL)中的混合物中添加TEA(1.93g,19.08mmol,2.66mL)。溶液在25℃搅拌16h。反应混合物添加至30mL H_2O且用DCM(50mL x 2)萃取。合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥且过滤。将滤液真空蒸发以得到粗产物。粗产物通过柱色谱纯化(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=100/0至3:1)以得到(2R,3S)-2-[4-(环戊基氨基)苯基]-3-[[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(4.2g,7.70mmol,80.69%产率),其为淡黄色固体。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ1.22-1.52(14H,m)1.53-1.66(2H,m)1.67-1.87(4H,m)1.89-2.02(1H,m)2.32(3H,br d,J=1.22Hz)2.77 -3.00(2H,m)3.56(1H,t,J=6.16Hz)3.83(1H,br d,J=11.00Hz)5.28-5.76(2H,m)6.35(2H,d,J=8.80Hz)6.96(2H,br d,J=8.31Hz)7.28(1H,d,J=8.31Hz)7.54(1H,br s)7.81(1H,br s)10.17(1H,br s)。LC-MS:

[0189] (ES)m/z 546.3($M+H^+$)。

[0190] 步骤b)在0℃向(2R,3S)-2-[4-(环戊基氨基)苯基]-3-[[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(2g,3.30mmol)和DIEA(1.28g,9.90mmol,1.72mL)在DCM(20mL)中的混合物中添加CbzCl(1.13g,6.60mmol,937.95μL)。然后将混合物在25℃搅拌12h。之前的反应混合物(100mg批次)与该批次合并。合并的混合物通过添加H_2O(20mL)淬灭且用DCM(30mL)萃取。有机相真空浓缩分离以得到粗产物。粗产物通过快速硅胶色谱法纯化(ISCO®;40g SepaFlash®硅胶快速柱,0～30%乙酸乙酯/石油醚梯度的洗脱液@40mL/min)。所需化合物(2R,3S)-2-[4-[苄基氧基羰基(环戊基)氨基]苯基]-3-[[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.9g,100%纯度)作为白色固体获得。^1H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ1.27-1.55(m,15H),1.56-1.72(m,1H),1.75-2.01(m,4H),2.05-2.21(m,1H),2.38(d,J=1.51Hz,3H),3.06(ddd,J=12.99,6.21,3.89Hz,1H),3.18(br s,1H),4.04(br dd,J=13.68,3.39Hz,1H),4.40-4.54(m,1H),4.99-5.06(m,2H),5.70(br s,1H),7.05(d,J=8.28Hz,2H),7.14(br s,2H),7.18-7.29(m,4H),7.39(br d,J=8.28Hz,

2H),7.46(br d,J=7.78Hz,1H),7.75(d,J=1.51Hz,1H)。LC-MS:(ES)m/z 680.3($M+H^+$)。

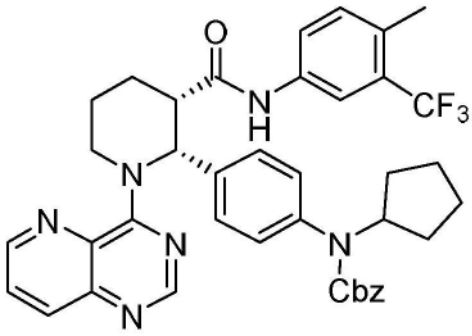
[0191] 步骤c)向(2R,3S)-2-[4-[苄基氧基羰基(环戊基)氨基]苯基]-3-[[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(0.3g,441.33μmol)在DCM(3mL)中的混合物中添加TFA(1.54g,13.51mmol,1mL)。然后将混合物在25℃搅拌1h。反应混合物用DCM(10mL)稀释且通过添加饱和Na_2CO_3溶液至pH=9～10淬灭。将分离的有机相干燥,过滤且真空浓缩以得到所需产物N-环戊基-N-[4-[(2R,3S)-3-[[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基]-2-哌啶基]苯基]氨基甲酸苄基酯(0.24g,401.62μmol,91.00%产率,97%纯度),其为灰白色固体。^1H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ1.19-1.43(m,7H),1.71-1.82(m,2H),1.99-2.20(m,3H),2.36(d,J=1.22Hz,3H),2.79-2.95(m,2H),3.36(br d,J=11.49Hz,1H),4.08(d,J=3.42Hz,1H),4.45(quin,J=8.07Hz,1H),4.97(s,2H),7.07(br d,J=8.31Hz,4H),7.15-7.26(m,4H),7.39(d,J=8.31Hz,3H),7.72(d,J=1.96Hz,1H)。LC-MS:(ES)m/z 580.3($M+H^+$)。

[0192] 步骤d)将N-环戊基-N-[4-[(2R,3S)-3-[[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基]-2-哌啶基]苯基]氨基甲酸苄基酯(150mg,258.78μmol)、4-氯喹唑啉(60mg,364.54μmol)和DIEA(100.33mg,776.33μmol,135.22μL)在DMSO(0.5mL)中的混合物在100℃搅拌16小时。反应混合物用H_2O(20mL)稀释且用EtOAc 60mL(30mL x 2)萃取。合并的有机层用无水Na_2SO_4干燥,过滤且在减压下浓缩以得到残余物。残余物通过快速硅胶色谱法纯化(ISCO®;12g SepaFlash®硅胶快速柱,0～100%乙酸乙酯/石油醚梯度的洗脱液@35mL/min)以得到粗物质N-环戊基-N-[4-[(2R,3S)-3-[[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基]-1-喹唑啉-4-基-2-哌啶基]苯基]氨基甲酸苄基酯(94mg,99.61μmol,38.49%产率,75%纯度),其为淡黄色固体。粗物质进一步通过制备型HPLC纯化(碱性条件)柱:Xtimate C18 10μ250mm x50mm;流动相:[水($0.04\%NH_3H_2O$+10mM $NH4HCO_3$)-ACN];B%:80%-100%,8min)以得到化合物N-环戊基-N-[4-[(2R,3S)-3-[[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基]-1-喹唑啉-4-基-2-哌啶基]苯基]氨基甲酸苄基酯(77mg,105.53μmol,79.46%产率,97%纯度),其为白色固体。^1HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ1.33-1.44(m,2H),1.49(br s,4H),1.82-1.96(m,3H),2.14-2.24(m,1H),2.30-2.41(m,1H),2.44(d,J=1.25Hz,3H),3.40 -3.53(m,2H),4.08(br d,J=13.05Hz,1H),4.44-4.57(m,1H),5.09(s,2H),6.30(br d,J=4.02Hz,1H),7.09(d,J=8.53Hz,2H),7.16(br s,2H),7.20-7.26(m,4H),7.46-7.58(m,3H),7.64(br d,J=8.28Hz,1H),7.76-7.84(m,2H),7.94(dd,J=8.28,5.02Hz,2H),8.41(br s,1H),8.78(s,1H)。LC-MS:(ES)m/z 708.3($M+H^+$)。

[0193] 步骤e)将N-环戊基-N-[4-[(2R,3S)-3-[[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基]-1-喹唑啉-4-基-2-哌啶基]苯基]氨基甲酸苄基酯(50mg,70.64μmol)和Pd/C(湿)(20mg,10%纯度)在EtOH(20mL)中的混合物脱气且用H_2(15psi)吹洗3次。然后将混合物在20℃在H_2气氛搅拌16h。将反应混合物过滤且在减压下浓缩以得到残余物。残余物通过制备型HPLC纯化(碱性条件,柱:Xtimate C18 10μ250mm x50mm;流动相:[水($0.04\%NH_3.H_2O$+10mM NH_4HCO_3)-ACN];B%:70%-100%,8min)以得到(2R,3S)-2-[4-(环戊基氨基)苯基]-N-[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]-1-喹唑啉-4-基-哌啶-3-甲酰胺(7mg,11.84μmol,16.76%产率,97%纯度),其为白色固体。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ1.40-1.50(m,2H),1.58-1.66(m,2H),1.68-1.76(m,2H),1.87(br d,J=13.21Hz,1H),1.96-2.01(m,2H),2.10-2.18(m,1H),

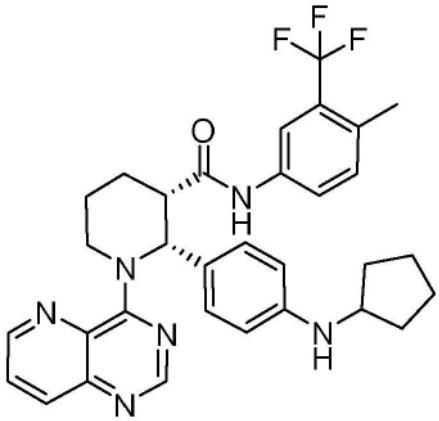
2.30-2.39(m,1H),2.43(s,3H),3.32(dt,J＝12.04,4.00Hz,1H),3.47 -3.60(m,1H),3.71-3.79(m,1H),4.09(br d,J＝13.21Hz,1H),6.23(br d,J＝4.16Hz,1H),6.54(d,J＝8.80Hz,2H),7.20(d,J＝8.31Hz,1H),7.30(d,J＝8.56Hz,2H),7.43(t,J＝7.58Hz,1H),7.63(br d,J＝8.31Hz,1H),7.73(t,J＝7.70Hz,1H),7.77(s,1H),7.87(d,J＝8.80Hz,2H),8.70(s,1H),8.78(br s,1H)。LC-MS:(ES)m/z 574.3($M+H^+$)。

[0194] 实施例S5:合成环戊基(4-((2R,3S)-3-((4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)-氨基甲酰基)-1-(吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)哌啶-2-基)苯基)氨基甲酸苄基酯(化合物编号166)

[0195] 

[0196] 标题化合物以类似于实施例S4的方式合成。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ1.31-1.43(m,2H),1.50(br d,J＝4.02Hz,4H),1.77-2.02(m,6H),2.21(br d,J＝13.30Hz,1H),2.36-2.54(m,4H),3.11(br s,1H),3.34(br s,1H),4.43-4.58(m,1H),5.03-5.13(m,2H),7.07(d,J＝8.53Hz,2H),7.13(br s,2H),7.18-7.26(m,4H),7.50(br d,J＝7.78Hz,2H),7.61-7.75(m,2H),7.81(s,1H),8.19(br d,J＝8.03Hz,1H),8.44(br s,1H),8.69(s,1H),8.80(br d,J＝2.51Hz,1H)。LC-MS:(ES)m/z 709.3($M+H^+$)。

[0197] 实施例S6:合成(2R,3S)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)-1-(吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)哌啶-3-甲酰胺(化合物编号161)

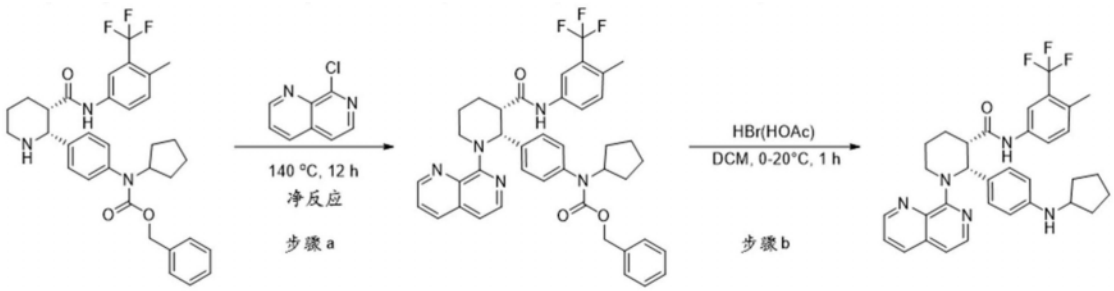
[0198] 

[0199] 标题化合物以类似于S4中化合物的方式合成:

[0200] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ1.40(dt,J＝12.30,6.15Hz,2H),1.47-1.57(m,2H),1.60-1.70(m,2H),1.78-1.92(m,3H),1.92-2.10(m,2H),2.23-2.36(m,1H),2.38(s,3H),3.14 -3.21(m,1H),3.33(br t,J＝12.67Hz,1H),3.58 -3.70(m,1H),5.12(br d,J＝6.53Hz,1H),5.44(br s,1H),6.45(d,J＝8.28Hz,2H),7.22(d,J＝8.53Hz,2H),7.32(br d,J＝8.53Hz,2H),7.66(br d,J＝8.28Hz,1H),7.77(dd,J＝8.53,4.02Hz,1H),7.89(s,1H),8.12(d,J＝8.53Hz,1H),8.58(s,1H),8.80(dd,J＝4.14,1.63Hz,1H),9.74(br s,1H)。LC-

MS:(ES)m/z 575.3(M+H$^+$)。

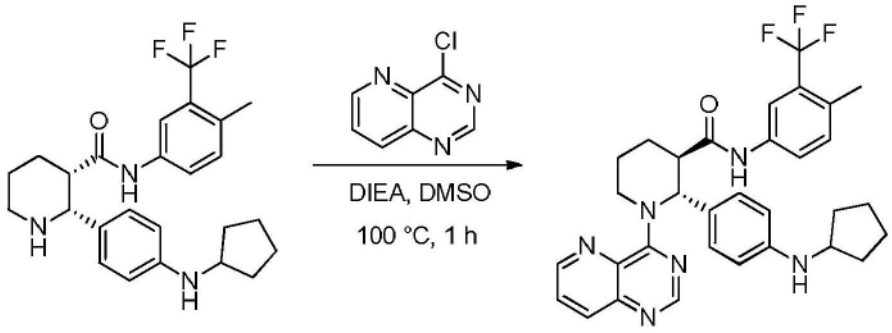
[0201] 实施例S7:合成(2R,3S)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)-1-(1,7-萘啶-8-基)哌啶-3-甲酰胺(化合物编号6)

[0202] 

[0203] 步骤a)将N-环戊基-N-[4-[(2R,3S)-3-[[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基]-2-哌啶基]苯基]氨基甲酸苄基酯(0.2g,345.04μmol)和8-氯-1,7-萘啶(0.1g,607.56μmol)在二噁烷(1mL)中的溶液真空浓缩以得到残余物。残余物在140℃搅拌12h。残余物通过快速硅胶色谱法纯化(ISCO®;12g SepaFlash®硅胶快速柱,0～30%乙酸乙酯/石油醚梯度的洗脱液@18mL/min)以得到N-环戊基-N-[4-[(2R,3S)-3-[[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基]-1-(1,7-萘啶-8-基)-2-哌啶基]苯基]氨基甲酸苄基酯(65mg,91.84μmol,26.62%产率,100%纯度),其为淡黄色固体。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ1.24-1.32(m,2H),1.40(br d,J=4.40Hz,5H),1.75(br d,J=5.14Hz,2H),1.90(br dd,J=8.44,4.28Hz,1H),2.09-2.27(m,2H),2.31-2.37(m,1H),2.41(s,3H),3.61 -3.74(m,1H),3.87(br s,1H),4.32-4.46(m,1H),4.96(s,2H),6.09(br s,1H),6.85(d,J=8.31Hz,2H),7.05(br s,2H),7.20(br d,J=3.18Hz,3H),7.25-7.36(m,4H),7.66-7.77(m,2H),7.94(d,J=1.71Hz,1H),8.01(d,J=5.62Hz,1H),8.26(dd,J=8.31,1.71Hz,1H),9.02(dd,J=4.16,1.71Hz,1H)。LC-MS:(ES)m/z 708.3(M+H$^+$)。

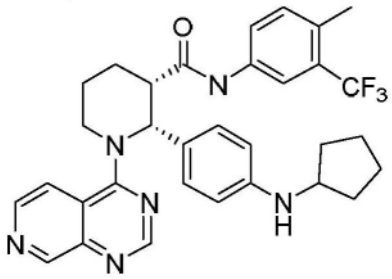
[0204] 步骤b)在0℃向N-环戊基-N-[4-[(2R,3S)-3-[[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基]-1-(1,7-萘啶-8-基)-2-哌啶基]苯基]氨基甲酸苄基酯(30mg,42.39μmol)在DCM(2mL)中的溶液中添加HBr(在HOAc中)(89.40mg,364.62μmol,60.00uL,33%纯度)。然后将混合物在20℃搅拌1h。反应混合物用DCM(4mL)稀释,通过饱和$NaHCO_3$溶液碱化至pH=9～10且用DCM(2x 3mL)萃取。将合并的有机层干燥,过滤且真空浓缩以得到残余物。残余物通过制备型TLC纯化(石油醚/EtOAc=3/2)以得到(2R,3S)-2-[4-(环戊基氨基)苯基]-N-[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]-1-(1,7-萘啶-8-基)哌啶-3-甲酰胺(8mg,12.83umol,30.27%产率,92%纯度),其为灰白色固体。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ1.35-1.47(m,2H),1.53-1.64(m,5H),1.90-2.02(m,3H),2.34-2.50(m,5H),3.34(br s,1H),3.68(quin,J=6.15Hz,1H),3.79 -3.91(m,1H),4.26(br d,J=12.80Hz,1H),6.45(d,J=8.53Hz,2H),6.85(s,1H),7.05(d,J=8.28Hz,2H),7.14(d,J=5.52Hz,1H),7.21(br d,J=8.28Hz,1H),7.55(dd,J=8.28,4.27Hz,1H),7.76(s,1H),7.87(br d,J=8.28Hz,1H),8.10(dd,J=8.28,1.51Hz,1H),8.24(d,J=5.52Hz,1H),8.77(dd,J=4.02,1.51Hz,1H),11.50(s,1H)。LC-MS:(ES)m/z 574.3(M+H$^+$)。

[0205] 实施例S8:(2R,3R)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)-1-(吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)哌啶-3-甲酰胺(化合物编号7)

[0206] 

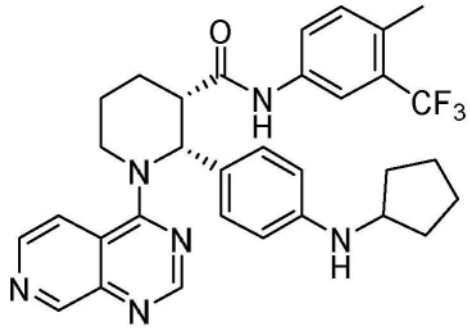
[0207] 将DIEA(116.18mg,898.95umol,156.58μL)添加至4-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶(74.42mg,449.48μmol)和(2R,3S)-2-[4-(环戊基氨基)苯基]-N-[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]哌啶-3-甲酰胺(150mg,299.65μmol)在DMSO(1mL)中的溶液中。溶液在100℃搅拌1h。反应混合物添加至2mL H_2O,且用DCM(5mL x 2)萃取。合并的有机相用无水Na_2SO_4干燥且过滤。将滤液真空蒸发以得到残余物。残余物通过柱色谱纯化(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=1/0至0:1)(板,石油醚/乙酸乙酯=1:1)。所得产物再次通过prep-TLC(石油醚/乙酸乙酯=1:1)纯化以得到化合物(2R,3R)-2-[4-(环戊基氨基)苯基]-N-[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]-1-吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基-哌啶-3-甲酰胺(18mg,28.82μmol,9.62%产率,92%纯度),其为黄色固体。^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ0.60-0.93(2H,m),1.06-1.43(6H,m),1.44-1.78(13H,m),1.80-2.05(3H,m),2.26-2.52(5H,m),3.37-3.55(2H,m),3.58 -3.71(1H,m),5.02(1H,br s),6.44(2H,br d,J=7.58Hz),6.89(2H,br s),7.10(1H,br d,J=8.31Hz),7.23-7.47(1H,m),7.51-7.70(3H,m),8.15(1H,br d,J=8.31Hz),8.70(2H,br s),10.42(1H,br s)。LC-MS:(ES)m/z 575.3($M+H^+$)。

[0208] 实施例S9:(2R,3S)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)-1-(吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌啶-3-甲酰胺(化合物编号162)

[0209] 

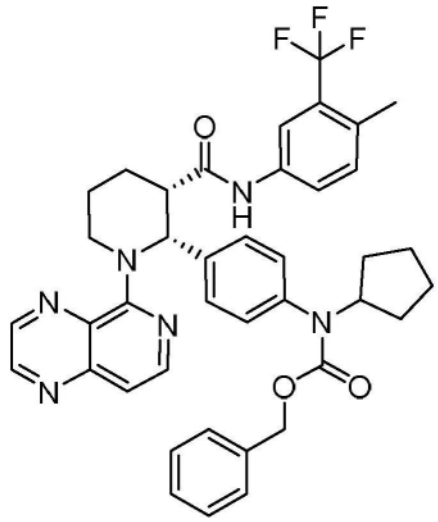
[0210] 标题化合物以类似于实施例S8的方式合成。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ1.47(br dd,J=12.55,6.53Hz,2H),1.61-1.66(m,2H),1.71-1.77(m,3H),1.86(br s,1H),1.95-2.06(m,2H),2.07-2.15(m,1H),2.31(br s,1H),2.43(d,J=1.00Hz,3H),3.35(br s,1H),3.64-3.83(m,2H),4.06-4.30(m,1H),6.34(br s,1H),6.59(br d,J=8.53Hz,2H),7.12(d,J=8.53Hz,2H),7.20-7.25(m,1H),7.67(br d,J=8.53Hz,1H),7.71(s,1H),7.76(br d,J=5.77Hz,1H),8.54-8.60(m,1H),8.82-8.87(m,1H),9.34-9.38(m,1H)。LC-MS:(ES)m/z575.3($M+H^+$)。

[0211] 实施例S10:合成环戊基(4-((2R,3S)-3-((4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)氨基甲酰基)-1-(吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌啶-2-基)苯基)氨基甲酸苄基酯(化合物167)

[0212] 

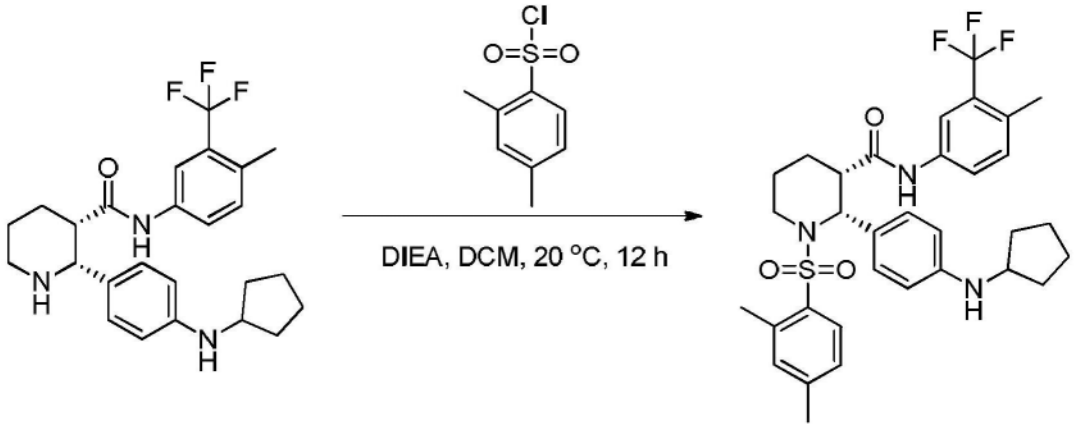
[0213] 标题化合物以类似于实施例S8的方式合成。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ1.35-1.46(m,2H),1.50(br s,4H),1.74-1.80(m,1H),1.88(br s,2H),1.96(br d,J=13.45Hz,1H),2.22(br d,J=13.21Hz,1H),2.32-2.41(m,1H),2.44(s,3H),3.35(dt,J=12.23,4.16Hz,1H),3.43 -3.53(m,1H),4.24(br d,J=13.21Hz,1H),4.45-4.57(m,1H),5.10(s,2H),6.52(br d,J=4.16Hz,1H),7.12(d,J=8.56Hz,2H),7.17(br s,2H),7.20-7.26(m,4H),7.52(d,J=8.31Hz,2H),7.62(br d,J=9.29Hz,1H),7.67(d,J=5.87Hz,1H),7.75(s,1H),8.06(s,1H),8.59(d,J=5.62Hz,1H),8.86(s,1H),9.36(s,1H)。LC-MS:(ES)m/z 709.3($M+H^+$)。

[0214] 实施例S11:合成环戊基(4-((2R,3S)-3-((4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)氨基甲酰基)-1-(吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基)哌啶-2-基)苯基)氨基甲酸苄基酯(化合物编号165)

[0215] 

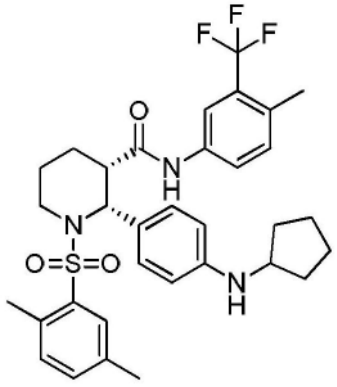
[0216] 标题化合物以类似于上述实施例的方式合成。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ1.30-1.36(m,2H),1.39-1.43(m,3H),1.79(br s,2H),1.87-2.16(m,4H),2.26-2.47(m,5H),3.30-3.36(m,1H),3.43 -3.55(m,1H),4.41(quin,J=8.38Hz,1H),4.50-4.62(m,1H),4.93-5.02(m,2H),6.76(br d,J=4.65Hz,1H),6.97(d,J=8.31Hz,2H),7.06(br s,2H),7.17(br d,J=2.93Hz,3H),7.23(d,J=8.56Hz,1H),7.27(d,J=5.87Hz,1H),7.50(d,J=8.31Hz,2H),7.57(br d,J=8.31Hz,1H),7.83(d,J=1.71Hz,1H),8.24(d,J=5.87Hz,1H),8.82(d,J=1.47Hz,1H),8.89(d,J=1.71Hz,1H)。LC-MS:(ES)m/z 709.3($M+H^+$)。

[0217] 实施例S12:合成(2R,3S)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-((2,4-二甲基苯基)磺酰基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)哌啶-3-甲酰胺(化合物编号9)

[0218] 

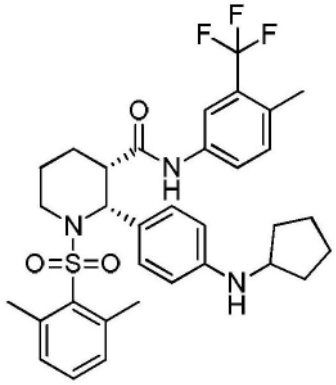
[0219] 在20℃向(2R,3S)-2-[4-(环戊基氨基)苯基]-N-[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]哌啶-3-甲酰胺(50mg,112.23μmol)和DIEA(21.76mg,168.35μmol,29.32μL)在DCM(1.5mL)中的混合物中滴加2,4-二甲基苯磺酰氯(20.67mg,101.01μmol,13.68μL)在DCM(0.5mL)中的溶液。然后将混合物在20℃搅拌12h。将混合物真空浓缩以得到粗产物。粗产物通过制备型HPLC纯化(柱:Agela ASB 150x25mmx5μm;流动相:[水(0.05%HCl)-ACN];B%:50%-80%,8min)以得到(2R,3S)-2-[4-(环戊基氨基)苯基]-1-(2,4-二甲基苯基)磺酰基-N-[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]哌啶-3-甲酰胺(15mg,24.44μmol,21.78%产率,100%纯度),其为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ1.53-1.63(m,3H),1.65-1.83(m,4H),1.84-1.98(m,3H),2.04-2.13(m,1H),2.14-2.28(m,1H),2.36(s,3H),2.39(s,3H),2.46(s,3H),3.00-3.12(m,1H),3.18(dt,J=12.74,4.67Hz,1H),3.67(quin,J=6.15Hz,1H),3.77(br d,J=11.29Hz,1H),5.38(br,d,J=5.27Hz,1H),6.66(br d,J=6.27Hz,2H),6.99-7.10(m,4H),7.14(d,J=8.28Hz,1H),7.42(br d,J=8.28Hz,1H),7.53(s,1H),7.67(br s,1H),7.79-7.88(m,1H)。LC-MS:(ES)m/z 614.3($M+H^+$)。

[0220] 实施例S13:合成(2R,3S)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-((2,5-二甲基苯基)磺酰基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)哌啶-3-甲酰胺(化合物编号10)

[0221] 

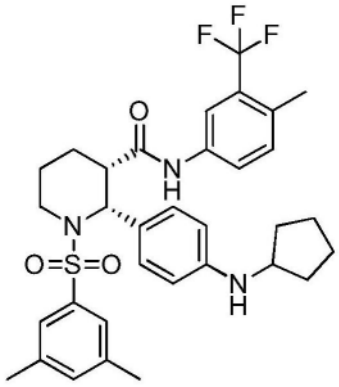
[0222] 标题化合物以类似于实施例S12的方式合成。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ1.46(2H,br s),1.79(11H,br s),1.95-2.12(2H,m),2.27(3H,s),2.39(6H,br d,J=19.32Hz),2.89(1H,br t,J=13.45Hz),3.13(1H,br s),3.58(1H,br s),3.76(1H,br d,J=14.18Hz),5.56(1H,br s),7.11(2H,br d,J=7.83Hz),7.19-7.25(2H,m),7.28(2H,brs),7.43(1H,br d,J=8.07Hz),7.63(1H,br s),7.79(1H,br s),8.00(1H,br s),10.99(1H,br s)。LC-MS:(ES)m/z 614.3($M+H^+$)。

[0223] 实施例S14:合成(2R,3S)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-((2,6-二甲基苯基)磺酰基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)哌啶-3-甲酰胺(化合物编号11)

[0224] 

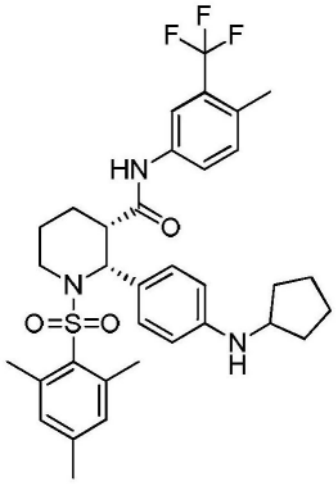
[0225] 标题化合物以类似于实施例S12的方式合成。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ1.35-1.57(m,5H),1.66(br s,2H),1.74-1.91(m,4H),2.16(br d,J=10.3Hz,1H),2.35(s,3H),2.56(s,6H),3.05 -3.15(m,1H),3.18 -3.32(m,2H),3.65(br s,1H),5.36(br s,1H),6.20-6.74(m,1H),6.77-7.20(m,2H),7.23(d,J=7.8Hz,2H),7.30(d,J=8.3Hz,1H),7.36-7.43(m,1H),7.54(br d,J=8.3Hz,1H),7.74(d,J=1.8Hz,1H),10.10(br s,1H)。LC-MS:(ES)m/z 614.4($M+H^+$)。

[0226] 实施例S15:合成(2R,3S)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-((3,5-二甲基苯基)磺酰基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)哌啶-3-甲酰胺(化合物编号12)

[0227] 

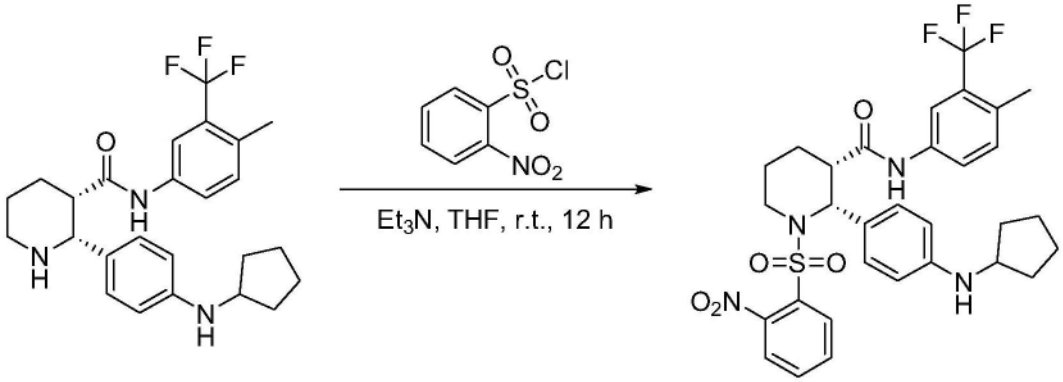
[0228] 标题化合物以类似于实施例S12的方式合成。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ1.59(br d,J=6.39Hz,5H),1.73-1.84(m,3H),1.86-2.04(m,4H),2.22(s,6H),2.39(s,3H),2.87 -3.02(m,2H),3.65(br t,J=5.73Hz,1H),3.82(br d,J=10.14Hz,1H),5.73(br s,1H),6.61(br s,2H),7.00-7.18(m,4H),7.27-7.34(m,1H),7.43(br d,J=7.72Hz,1H),7.53(br s,1H),7.96(br s,1H)。LC-MS:(ES)m/z 614.3($M+H^+$)。

[0229] 实施例S16:合成(2R,3S)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-(均三甲苯基磺酰基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)哌啶-3-甲酰胺(化合物编号13)

[0230] 

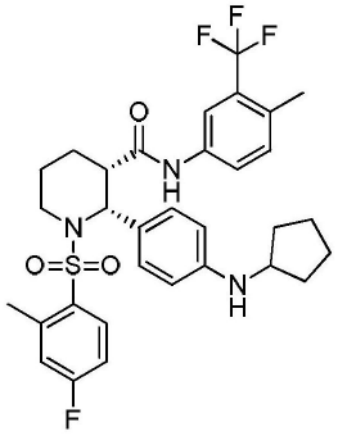
[0231] 标题化合物以类似于实施例S12的方式合成。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ1.62-1.74(m,4H),1.82(br s,2H),1.95(br d,J=6.75Hz,4H),2.24(br d,J=12.51Hz,1H),2.31(s,3H),2.39(s,3H),2.59(s,6H),3.20 -3.28(m,1H),3.42(br d,J=8.38Hz,2H),3.89(br t,J=6.63Hz,1H),4.82(br s,1H),5.48(br d,J=6.25Hz,1H),7.03(s,2H),7.21-7.31(m,3H),7.41(br d,J=8.25Hz,1H),7.53(br d,J=7.88Hz,2H),7.69(s,1H),10.06(s,1H)。LC-MS:(ES)m/z 628.3($M+H^+$)。

[0232] 实施例S17:合成(2R,3S)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)-1-((2-硝基苯基)磺酰基)哌啶-3-甲酰胺(化合物编号14)

[0233] 

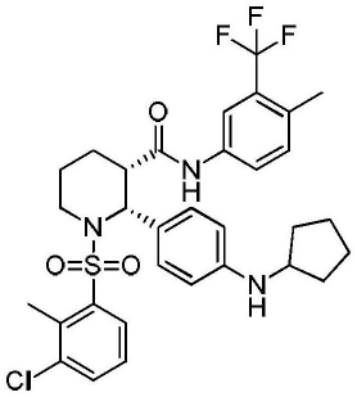
[0234] 标题化合物以类似于实施例S12的方式合成。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ1.49(br s,2H),1.71(br s,2H),1.77-1.87(m,6H),1.94-2.09(m,2H),2.41(s,3H),3.00-3.15(m,2H),3.59-3.70(m,1H),3.88(br d,J=11.74Hz,1H),5.71(br d,J=4.65Hz,1H),7.19(d,J=8.07Hz,1H),7.45(br s,3H),7.50(br d,J=7.83Hz,1H),7.60-7.75(m,4H),7.98(br d,J=7.34Hz,1H),8.15(br s,1H),11.06(br s,1H)。LC-MS:(ES)m/z 631.3($M+H^+$)。

[0235] 实施例S18:合成(2R,3S)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-((4-氟-2-甲基苯基)磺酰基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)哌啶-3-甲酰胺(化合物编号15)\

[0236] 

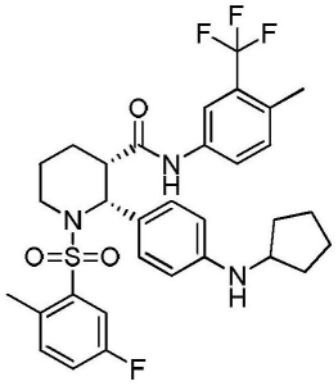
[0237] 标题化合物以类似于实施例S12的方式合成。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ1.49(br s,2H),1.82(br s,8H),2.01-2.14(m,2H),2.41(s,3H),2.50(s,3H),2.91-3.05(m,1H),3.18(br d,J＝4.52Hz,1H),3.61(br s,1H),3.78(br d,J＝11.29Hz,1H),5.54(br d,J＝4.52Hz,1H),6.94-7.02(m,2H),7.18(br d,J＝8.03Hz,3H),7.31(br s,1H),7.42(br d,J＝7.78Hz,1H),7.62(s,1H),7.81(br s,1H),7.91-8.04(m,1H),10.85(br s,1H)。LC-MS:(ES)m/z 618.3($M+H^+$)。

[0238] 实施例S19:合成(2R,3S)-1-((3-氯-2-甲基苯基)磺酰基)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)哌啶-3-甲酰胺(化合物编号16)

[0239] 

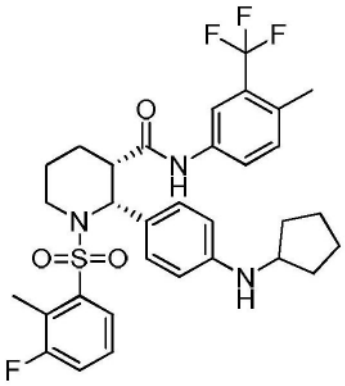
[0240] 标题化合物以类似于实施例S12的方式合成。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ1.51(br s,2H),1.74(br d,J＝10.80Hz,5H),1.83-1.95(m,3H),2.01-2.18(m,2H),2.40(br s,3H),2.51(s,3H),3.02 -3.22(m,2H),3.64(br t,J＝6.50Hz,1H),3.80(br d,J＝12.35Hz,1H),5.45(br d,J＝3.97Hz,1H),7.09(br s,4H),7.14-7.24(m,2H),7.38(br d,J＝8.38Hz,1H),7.48-7.59(m,2H),7.70(br s,1H),7.87(br d,J＝7.72Hz,1H)。LC-MS:(ES)m/z 634.2($M+H^+$)。

[0241] 实施例S20:合成(2R,3S)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-((5-氟-2-甲基苯基)磺酰基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)哌啶-3-甲酰胺(化合物编号17)

[0242] 

[0243] 标题化合物以类似于实施例S12的方式合成。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ1.59-1.75(m,5H),1.82(br s,2H),1.89-2.08(m,4H),2.23(qd,J=13.53,3.91Hz,1H),2.39(s,3H),2.51(s,3H),3.22(ddd,J=12.90,6.30,4.03Hz,1H),3.45(td,J=13.14,2.57Hz,1H),3.76(br d,J=11.98Hz,1H),3.83 -3.93(m,1H),5.58(d,J=6.36Hz,1H),7.19-7.29(m,4H),7.29-7.35(m,1H),7.42(dd,J=8.19,1.83Hz,1H),7.46-7.56(m,3H),7.71(d,J=1.96Hz,1H)。LC-MS:(ES)m/z 618.1(M+H$^+$)。

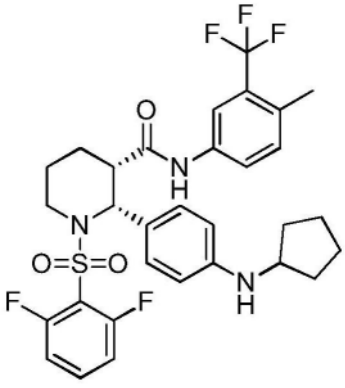
[0244] 实施例S21:合成(2R,3S)-1-((3-氟-2-甲基苯基)磺酰基)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)哌啶-3-甲酰胺(化合物编号18)

[0245] 

[0246] 标题化合物以类似于实施例S12的方式合成。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ1.60-2.02(m,10H),2.12(br s,2H),2.44(br s,6H),3.18(br s,2H),3.57-4.02(m,2H),5.54(br s,1H),7.27(br s,7H),7.45(br s,1H),7.62(br s,1H),7.70-8.13(m,1H)。LC-MS:(ES)m/z

[0247] 618.2(M+H$^+$)。

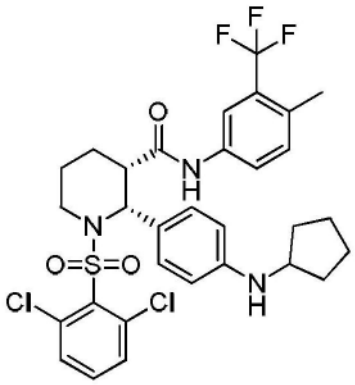
[0248] 实施例S22:合成(2R,3S)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-((2,6-二氟苯基)磺酰基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)哌啶-3-甲酰胺(化合物编号19)

[0249] 

[0250] 标题化合物以类似于实施例S12的方式合成。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ1.51-1.67(m,2H),1.73-1.94(m,8H),1.96-2.11(m,2H),2.38(s,3H),3.03(br s,1H),3.16(br t,J=12.96Hz,1H),3.63(br s,1H),4.04(br d,J=11.49Hz,1H),5.71(br d,J=4.40Hz,1H),6.84(br t,J=8.80Hz,2H),7.15(br d,J=7.58Hz,1H),7.18-7.26(m,2H),7.28-7.31(m,1H),7.38(br t,J=7.58Hz,2H),7.59(s,1H),7.98(br s,1H),10.12-11.64(m,1H)。LC-MS:(ES)m/z 622.3

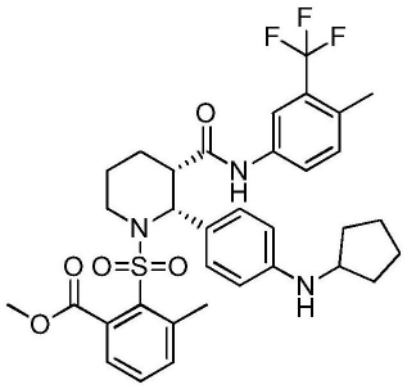
[0251] $(M+H^+)$。

[0252] 实施例S23:合成(2R,3S)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-((2,6-二氯苯基)磺酰基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)哌啶-3-甲酰胺(化合物编号20)

[0253] 

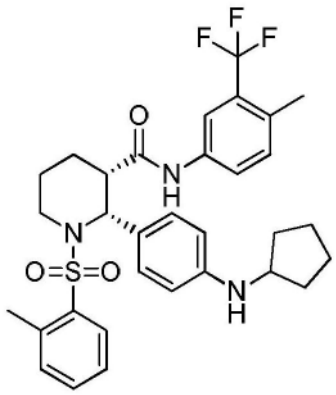
[0254] 标题化合物以类似于实施例S12的方式合成。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ1.50(br s,2H),1.65(br s,2H),1.77-1.94(m,6H),2.04(br d,J=16.54Hz,2H),2.40(br s,3H),3.09-3.27(m,2H),3.62(br s,1H),4.03(br d,J=13.67Hz,1H),5.57(br d,J=4.85Hz,1H),7.18(br d,J=7.94Hz,3H),7.25(br s,1H),7.30(s,1H),7.35-7.46(m,3H),7.60(s,1H),7.72(br s,1H),9.53-11.11(m,1H)。LC-MS:(ES)m/z 654.1$(M+H^+)$。

[0255] 实施例S24:合成2-(((2R,3S)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-3-((4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)氨基甲酰基)哌啶-1-基)磺酰基)-3-甲基苯甲酸甲酯(化合物编号21)

[0256] 

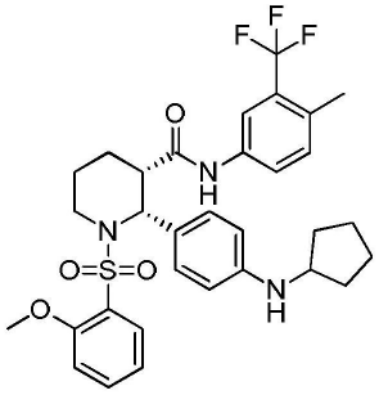
[0257] 标题化合物以类似于实施例S12的方式合成。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ1.59-1.73(m,5H),1.76-1.88(m,2H),1.89-2.03(m,4H),2.26(qd,J=13.55,4.02Hz,1H),2.39(d,J=1.51Hz,3H),2.56(s,3H),3.24(ddd,J=13.05,6.02,3.76Hz,1H),3.32 -3.37(m,1H),3.82-3.91(m,1H),3.95(s,4H),5.57(d,J=6.27Hz,1H),7.20-7.28(m,3H),7.34(d,J=7.03Hz,1H),7.41-7.50(m,4H),7.54-7.60(m,1H),7.75-7.79(m,1H),9.82(s,1H)。LC-MS:(ES)m/z 680.1(M+Na)。

[0258] 实施例S25:合成(2R,3S)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)-1-(邻甲苯基磺酰基)哌啶-3-甲酰胺(化合物编号22)

[0259] 

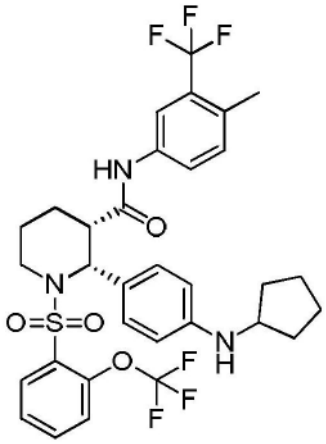
[0260] 标题化合物以类似于实施例S12的方式合成。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ1.56-1.89(11H,m)2.03(2H,br s)2.37(3H,s)2.46(3H,s)2.91(1H,br t,J=12.96Hz)3.15(1H,br s)3.57(1H,br s)3.79(1H,br d,J=12.23Hz)5.53(1H,br d,J=4.16Hz)7.15(3H,br d,J=6.36Hz)7.22(1H,s)7.34(2H,br d,J=7.34Hz)7.41(2H,br t,J=7.09Hz)7.63(1H,s)7.93(1H,br d,J=7.83Hz)8.06(1H,br s)11.12(1H,br s)。LC-MS:(ES)m/z 622.3(M+Na)。

[0261] 实施例S26:合成(2R,3S)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-((2-甲氧基苯基)磺酰基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)哌啶-3-甲酰胺(化合物编号23)

[0262] 

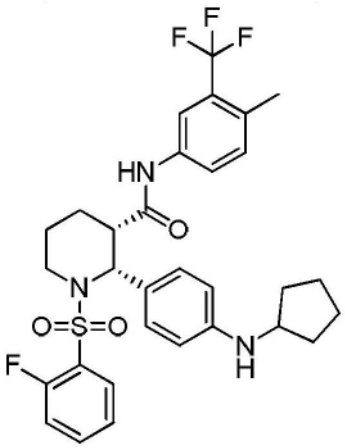
[0263] 标题化合物以类似于实施例S12的方式合成。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ1.64(td,J=12.84,5.14Hz,5H),1.81(br d,J=5.62Hz,2H),1.89-2.06(m,4H),2.11-2.25(m,1H),2.38(s,3H),3.14(ddd,J=12.96,6.24,3.79Hz,1H),3.44 -3.55(m,1H),3.78 -3.87(m,4H),3.99-4.09(m,1H),5.57(d,J=6.36Hz,1H),6.89-6.99(m,2H),7.15(br d,J=8.07Hz,2H),7.23(d,J=8.31Hz,1H),7.38-7.49(m,4H),7.69(d,J=1.96Hz,1H),7.78(d,J=8.07Hz,1H)。LC-MS:(ES)m/z 616.2($M+H^+$)。

[0264] 实施例S27:合成(2R,3S)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)-1-((2-(三氟甲氧基)苯基)磺酰基)哌啶-3-甲酰胺(化合物编号24)

[0265] 

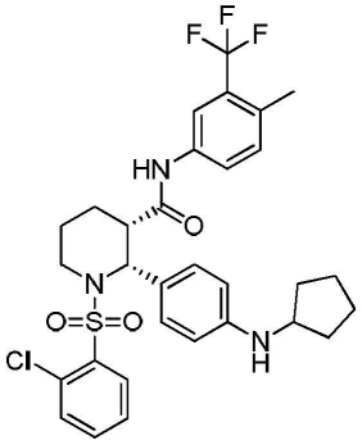
[0266] 标题化合物以类似于实施例S12的方式合成。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ1.48(2H,br s)1.72-2.07(11H,m)2.37(3H,br s)2.91-3.09(2H,m)3.58(1H,br s)3.88(1H,br d,J=12.47Hz)5.61(1H,br d,J=5.14Hz)7.14(1H,br d,J=8.07Hz)7.22(2H,br s)7.25-7.41(4H,m)7.45-7.53(1H,m)7.58(1H,s)7.73-7.87(2H,m)11.07(1H,br s)。LC-MS:(ES)m/z 670.2($M+H^+$)。

[0267] 实施例S28:合成(2R,3S)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-((2-氟苯基)磺酰基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)哌啶-3-甲酰胺(化合物编号25)

[0268] 

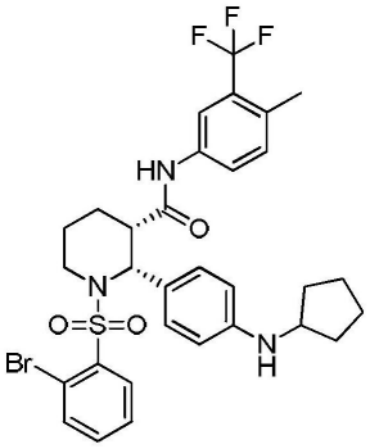
[0269] 标题化合物以类似于实施例S12的方式合成。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ1.60-2.07(12H,m)2.36(3H,s)2.91 -3.02(1H,m)3.09(1H,br t,J=12.96Hz)3.61(1H,quin,J=6.48Hz)3.89(1H,br d,J=11.00Hz)5.64(1H,br d,J=5.14Hz)6.90(2H,br s)7.01-7.19(6H,m)7.34-7.46(2H,m)7.54(1H,s)7.68(1H,br t,J=7.09Hz)7.87(1H,br s)。LC-MS:(ES)m/z 604.3($M+H^+$)。

[0270] 实施例S29:合成(2R,3S)-1-((2-氯苯基)磺酰基)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)哌啶-3-甲酰胺(化合物编号26)

[0271] 

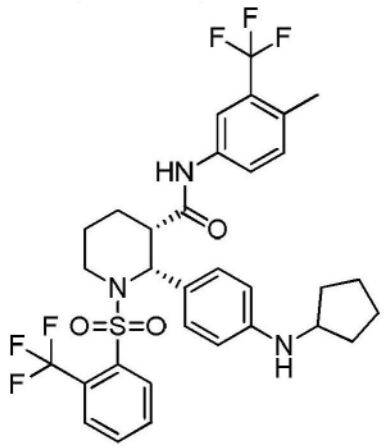
[0272] 标题化合物以类似于实施例S12的方式合成。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ1.38-1.61(2H,m)1.79(9H,br s)1.98(2H,br s)2.37(3H,s)3.01 -3.19(2H,m)3.59(1H,br s)3.85(1H,br d,J＝11.25Hz)5.59(1H,br d,J＝5.07Hz)7.15(1H,br d,J＝8.16Hz)7.21(1H,br s)7.26-7.34(3H,m)7.36-7.46(3H,m)7.59(1H,s)7.86(1H,br s)8.01(1H,br d,J＝7.94Hz)10.46-11.32(1H,m)。LC-MS:(ES)m/z 620.2($M+H^+$)。

[0273] 实施例S30:合成(2R,3S)-1-((2-溴苯基)磺酰基)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)哌啶-3-甲酰胺(化合物编号27)

[0274] 

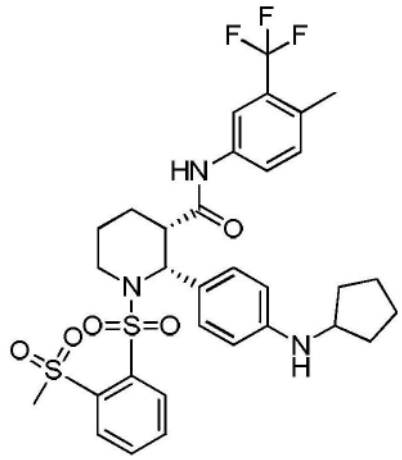
[0275] 标题化合物以类似于实施例S12的方式合成。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ1.60-1.73(m,5H),1.78-1.89(m,2H),1.90-2.03(m,4H),2.13-2.30(m,1H),2.38(d,J＝1.25Hz,3H),3.26 -3.31(m,1H),3.54(td,J＝13.30,2.51Hz,1H),3.78(br dd,J＝13.55,3.26Hz,1H),3.83 -3.93(m,1H),5.59(d,J＝6.27Hz,1H),7.22-7.29(m,3H),7.40-7.44(m,1H),7.44-7.53(m,4H),7.68-7.75(m,2H),8.11(dd,J＝7.53,2.01Hz,1H),9.98(s,1H)。LC-MS:(ES)m/z 664.3($M+H^+$)。

[0276] 实施例S31:合成(2R,3S)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)-1-((2-(三氟甲基)苯基)磺酰基)哌啶-3-甲酰胺(化合物编号28)

[0277] 

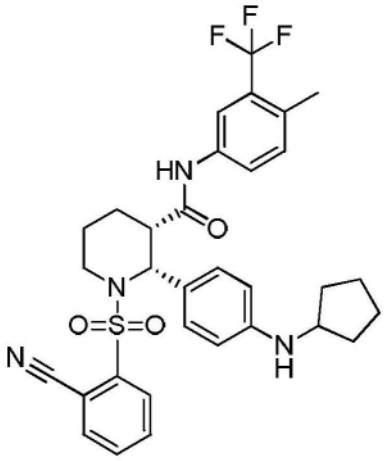
[0278] 标题化合物以类似于实施例S12的方式合成。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ1.59-1.75(m,5H),1.82(br s,2H),1.88-2.07(m,4H),2.12-2.27(m,1H),2.39(s,3H),3.23(ddd,J=12.90,6.17,3.91Hz,1H),3.41 -3.56(m,1H),3.81 -3.93(m,2H),5.64(d,J=6.11Hz,1H),7.21-7.31(m,3H),7.44(dd,J=8.19,1.83Hz,1H),7.50(br d,J=7.34Hz,2H),7.67-7.78(m,3H),7.89(br d,J=7.34Hz,1H),8.10(br d,J=7.09Hz,1H)。LC-MS:(ES)m/z 654.1(M+H$^+$)。

[0279] 实施例S32:合成(2R,3S)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)-1-((2-(甲基磺酰基)苯基)磺酰基)哌啶-3-甲酰胺(化合物编号29)

[0280] 

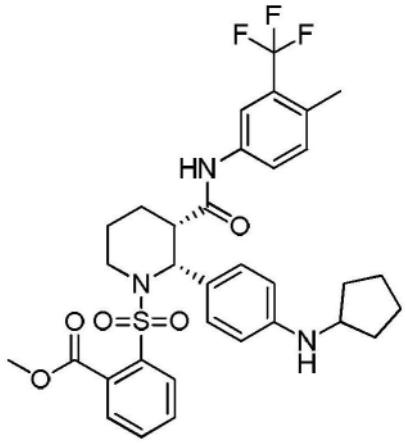
[0281] 标题化合物以类似于实施例S12的方式合成。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ1.63(br d,J=11.80Hz,4H),1.72-1.92(m,7H),1.95-2.11(m,1H),2.41(s,3H),2.70-2.81(m,1H),2.98(br t,J=12.80Hz,1H),3.62(s,3H),3.65 -3.71(m,1H),3.86(br d,J=11.54Hz,1H),6.15(d,J=4.52Hz,1H),7.19(d,J=8.28Hz,1H),7.49(br s,1H),7.53-7.58(m,1H),7.65(br d,J=8.28Hz,2H),7.83(d,J=2.01Hz,1H),7.88(quind,J=7.56,7.56,7.56,7.56,1.63Hz,2H),8.34(dd,J=7.53,1.51Hz,1H),8.50(dd,J=7.53,1.76Hz,1H),8.86(s,1H),11.10(s,1H)。LC-MS:(ES)m/z 664.4(M+H$^+$)。

[0282] 实施例S33:合成(2R,3S)-1-((2-氰基苯基)磺酰基)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)哌啶-3-甲酰胺(化合物编号30)

[0283] 

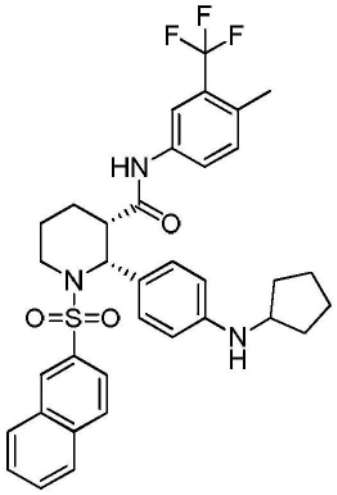
[0284] 标题化合物以类似于实施例S12的方式合成。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ1.07-1.26(1H,m)1.48(2H,br s)1.69-2.05(10H,m)2.40(3H,s)3.14(2H,br t,J＝11.03Hz)3.50-3.70(2H,m)5.98(1H,br d,J＝4.41Hz)7.18(1H,br d,J＝8.16Hz)7.25(1H,s)7.52(3H,br d,J＝8.16Hz)7.63-7.79(3H,m)7.89(1H,d,J＝7.50Hz)8.09(1H,br d,J＝7.50Hz)8.40(1H,s)10.22-11.57(1H,m)。LC-MS:(ES)m/z 611.3($M+H^+$)。

[0285] 实施例S34:合成2-(((2R,3S)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-3-((4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)氨基甲酰基)哌啶-1-基)磺酰基)苯甲酸甲酯(化合物编号31)

[0286] 

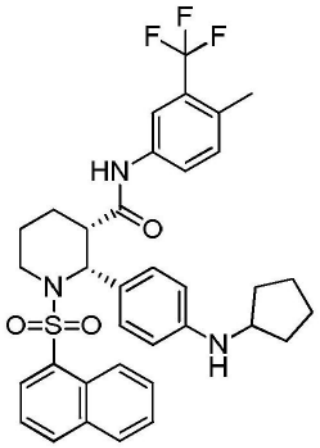
[0287] 标题化合物以类似于实施例S12的方式合成。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ1.39-1.54(m,1H),1.61-1.74(m,4H),1.77-2.02(m,6H),2.02-2.18(m,1H),2.40(d,J＝1.22Hz,3H),2.99(ddd,J＝12.84,5.62,3.79Hz,1H),3.20-3.29(m,1H),3.84-3.94(m,1H),3.97-4.05(m,4H),5.76(d,J＝5.62Hz,1H),7.25-7.31(m,3H),7.50-7.64(m,5H),7.65-7.71(m,1H),7.82(d,J＝2.20Hz,1H),7.93(d,J＝7.83Hz,1H),9.86(s,1H)。LC-MS:(ES)m/z 666.2(M+Na)。

[0288] 实施例S35:合成(2R,3S)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)-1-(萘-2-基磺酰基)哌啶-3-甲酰胺(化合物编号32)

[0289] 

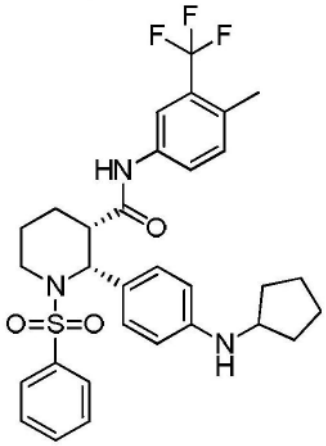
[0290] 标题化合物以类似于实施例S12的方式合成。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ1.46(1H,br s)1.61-1.96(13H,m)2.25(3H,s)2.71(1H,br d,J＝5.07Hz)2.95(1H,br t,J＝12.68Hz)3.54 -3.68(1H,m)3.96(1H,br d,J＝11.47Hz)6.06(1H,br s)6.99(1H,br d,J＝7.94Hz)7.16(2H,br d,J＝8.16Hz)7.25(1H,s)7.39(1H,br d,J＝7.94Hz)7.47-7.64(4H,m)7.81-7.92(3H,m)8.27(1H,br s)8.45(1H,br s)。LC-MS:(ES)m/z 636.3($M+H^+$)。

[0291] 实施例S36:合成(2R,3S)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)-1-(萘-1-基磺酰基)哌啶-3-甲酰胺(化合物编号33)

[0292] 

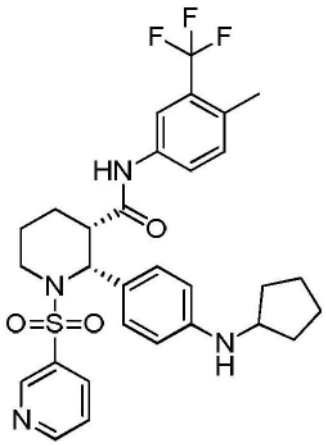
[0293] 标题化合物以类似于实施例S12的方式合成。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ1.46-1.73(m,5H),1.77-1.99(m,6H),2.14(qd,J＝13.37,3.42Hz,1H),2.39(s,3H),3.17(ddd,J＝12.90,6.17,3.91Hz,1H),3.40(td,J＝13.14,2.32Hz,1H),3.79(quin,J＝6.91Hz,1H),3.91(br dd,J＝13.57,3.06Hz,1H),5.72(d,J＝6.36Hz,1H),7.10(d,J＝8.56Hz,2H),7.25(d,J＝8.31Hz,1H),7.37(d,J＝8.56Hz,2H),7.43(dd,J＝8.31,1.71Hz,1H),7.51(t,J＝7.83Hz,1H),7.56-7.68(m,2H),7.71(d,J＝1.71Hz,1H),7.95(d,J＝7.83Hz,1H),8.10(d,J＝8.07Hz,1H),8.21(d,J＝7.34Hz,1H),8.58(d,J＝8.31Hz,1H),10.11(s,1H)。LC-MS:(ES)m/z 658.4(M+Na)。

[0294] 实施例S37:合成(2R,3S)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)-1-(苯基磺酰基)哌啶-3-甲酰胺(化合物编号34)

[0295] 

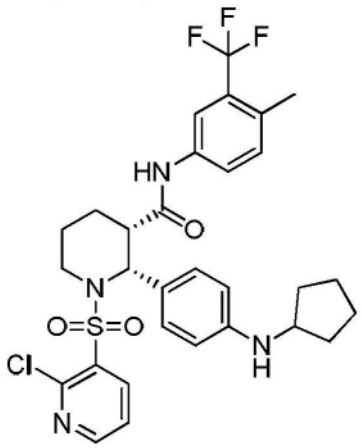
[0296] 标题化合物以类似于实施例S12的方式合成。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ1.41-1.55(m,2H),1.79(br d,J＝12.57Hz,6H),1.92(br s,4H),2.39(br s,3H),2.78 -3.03(m,2H),3.67(br s,1H),3.86(br d,J＝11.69Hz,1H),5.85(br s,1H),6.98(br s,2H),7.14(br s,3H),7.35-7.52(m,4H),7.60(br s,1H),7.68(br d,J＝7.06Hz,2H),8.09(br s,1H)。LC-MS:(ES)m/z 608.3(M+Na)。

[0297] 实施例S38:合成(2R,3S)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)-1-(吡啶-3-基磺酰基)哌啶-3-甲酰胺(化合物编号35)

[0298] 

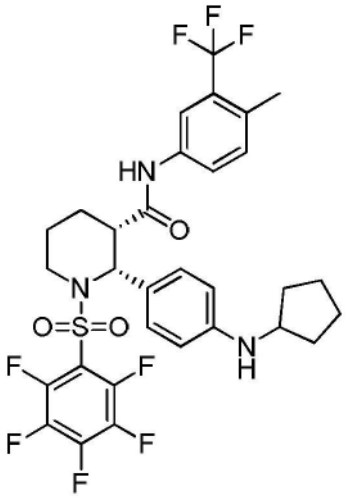
[0299] 标题化合物以类似于实施例S12的方式合成。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ1.55-1.75(4H,m)1.76-1.88(3H,m)1.88-2.15(5H,m)2.37(3H,s)3.14 -3.22(1H,m)3.31 -3.42(1H,m)3.80 -3.93(1H,m)4.01(1H,br d,J＝8.80Hz)5.70(1H,d,J＝6.60Hz)7.19-7.28(3H,m)7.40(1H,br d,J＝8.56Hz)7.46(2H,d,J＝8.31Hz)7.66(1H,dd,J＝8.07,5.14Hz)7.71(1H,s)8.25(1H,br d,J＝8.07Hz)8.67-8.76(2H,m)。LC-MS:(ES)m/z 587.1($M+H^+$)。

[0300] 实施例S39:合成(2R,3S)-1-((2-氯吡啶-3-基)磺酰基)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)哌啶-3-甲酰胺(化合物编号36)

[0301] 

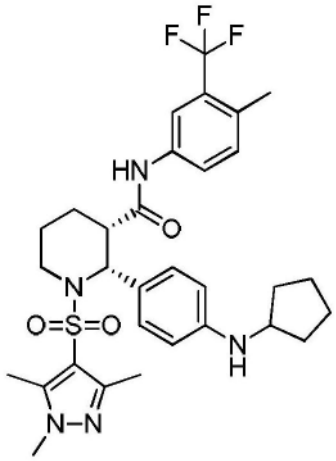
[0302] 标题化合物以类似于实施例S12的方式合成。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ1.59-1.75(m,5H),1.82(br d,J＝4.89Hz,2H),1.90-2.01(m,3H),2.06(br d,J＝13.45Hz,1H),2.16-2.30(m,1H),2.38(d,J＝1.22Hz,3H),3.25(ddd,J＝12.96,6.60,4.16Hz,1H),3.65(td,J＝13.27,2.81Hz,1H),3.80 -3.91(m,1H),3.99(br d,J＝10.27Hz,1H),5.53(d,J＝6.60Hz,1H),7.23(t,J＝8.80Hz,3H),7.37-7.43(m,1H),7.45-7.51(m,3H),7.68(d,J＝1.96Hz,1H),8.37-8.50(m,2H),10.08(s,1H)。LC-MS:(ES)m/z 621.3($M+H^+$)。

[0303] 实施例S40:合成(2R,3S)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)-1-((全氟苯基)磺酰基)哌啶-3-甲酰胺(化合物编号37)

[0304] 

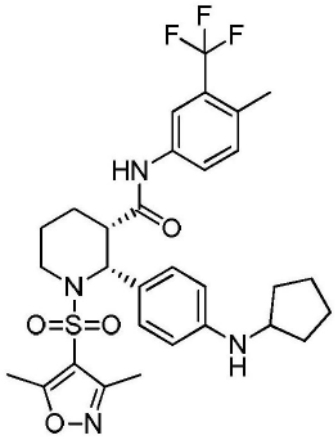
[0305] 标题化合物以类似于实施例S12的方式合成。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ1.53-1.71(4H,m)1.72-1.99(6H,m)2.05-2.16(2H,m)2.37(3H,s)3.17(1H,ddd,J＝12.72,6.36,3.67Hz)3.59(1H,br t,J＝12.84Hz)3.77 -3.87(1H,m)4.08-4.16(1H,m)5.63(1H,d,J＝6.60Hz)7.16(2H,br d,J＝8.31Hz)7.23(1H,d,J＝8.31Hz)7.38(1H,br d,J＝8.31Hz)7.46(2H,d,J＝8.56Hz)7.69(1H,d,J＝1.71Hz)。LC-MS:(ES)m/z 676.2($M+H^+$)。

[0306] 实施例S41:合成(2R,3S)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)-1-((1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)磺酰基)哌啶-3-甲酰胺(化合物编号38)

[0307] 

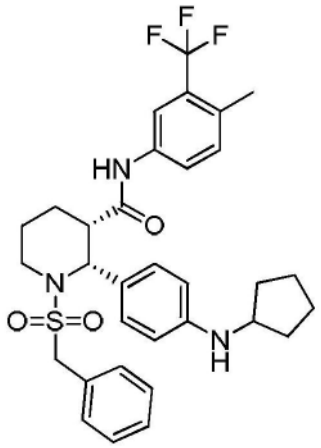
[0308] 标题化合物以类似于实施例S12的方式合成。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ1.53(br s,1H),1.64(br s,2H),1.72-2.09(m,9H),2.25(s,3H),2.34(s,3H),2.41(s,3H),2.96(br t,J=12.55Hz,1H),3.02 -3.13(m,1H),3.66(s,4H),3.77(br d,J=12.30Hz,1H),5.70(br d,J=4.27Hz,1H),7.17(br d,J=8.28Hz,1H),7.31(br d,J=8.28Hz,2H),7.42-7.49(m,2H),7.67(s,1H),8.09(br s,1H),11.20(br s,1H)。LC-MS:(ES)m/z 640.4(M+Na)。

[0309] 实施例S42:合成(2R,3S)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-((3,5-二甲基异噁唑-4-基)磺酰基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)哌啶-3-甲酰胺(化合物编号8)

[0310] 

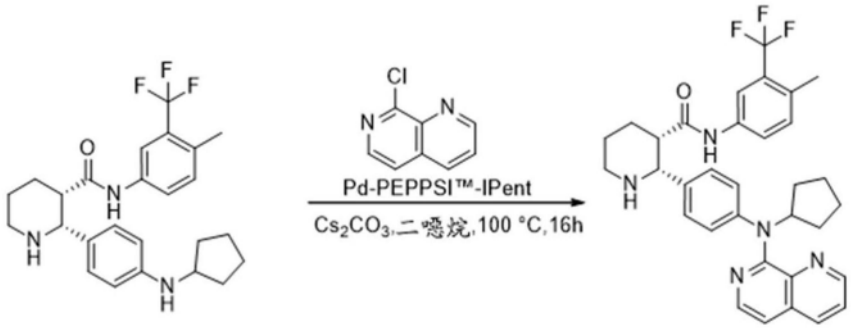
[0311] 标题化合物以类似于实施例S12的方式合成。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ1.58-1.74(m,5H),1.76-1.92(m,3H),1.92-2.04(m,2H),2.05-2.15(m,2H),2.21(s,3H),2.40(s,3H),2.47(s,3H),3.17(ddd,J=12.65,6.30,3.79Hz,1H),3.56(td,J=12.90,2.57Hz,1H),3.83 -3.97(m,2H),5.58(d,J=6.36Hz,1H),7.27(br d,J=8.07Hz,3H),7.42-7.47(m,1H),7.52(d,J=8.31Hz,2H),7.75(d,J=1.96Hz,1H)。LC-MS:(ES)m/z 627.2(M+Na)。

[0312] 实施例S43:合成(2R,3S)-1-(苄基磺酰基)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)哌啶-3-甲酰胺(化合物编号40)

[0313] 

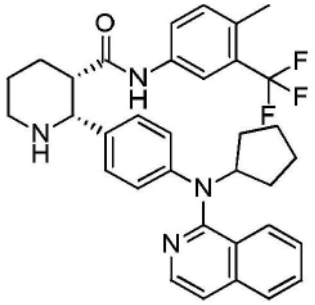
[0314] 标题化合物以类似于实施例S12的方式合成。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ1.57-1.74(m,5H),1.77-2.03(m,6H),2.12-2.25(m,1H),2.40(s,3H),3.09-3.17(m,1H),3.18-3.27(m,1H),3.55-3.65(m,1H),3.93(quin,J=6.97Hz,1H),4.10(br d,J=13.69Hz,1H),4.28(d,J=13.69Hz,1H),5.55(br d,J=5.87Hz,1H),7.23-7.31(m,3H),7.31-7.40(m,5H),7.44(br d,J=7.09Hz,1H),7.65(d,J=8.56Hz,2H),7.74(s,1H)。LC-MS:(ES)m/z 622.1(M+Na)。

[0315] 实施例S44:合成(2R,3S)-2-(4-(环戊基(1,7-萘啶-8-基)氨基)苯基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)哌啶-3-甲酰胺(化合物编号168)

[0316] 

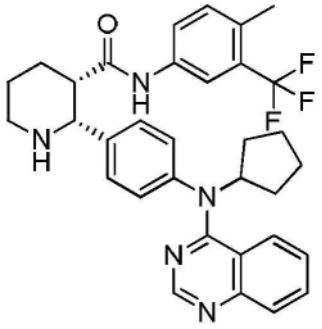
[0317] 将(2R,3S)-2-[4-(环戊基氨基)苯基]-N-[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]-哌啶-3-甲酰胺(150.00mg,286.18μmol)和8-氯-1,7-萘啶(70.65mg,429.27μmol)溶于二噁烷(6mL),将Pd-PEPPSI™-IPent(22.69mg,28.62μmol)和Cs_2CO_3(279.73mg,858.54μmol)添加至混合物。将混合物在100℃在N_2下搅拌16h。冷却至25℃后,将反应混合物过滤,将滤液真空蒸发以得到粗产物,其通过制备型HPLC纯化(柱:Agela ASB 150*25mm*5um;流动相:[水(0.05%HCl)-ACN];B%:30%-60%,8min)。从制备型HPLC所得的产物通过制备型TLC纯化(SiO_2,DCM:MeOH=10:1)以得到(2R,3S)-2-[4-[环戊基(1,7-萘啶-8-基)氨基]苯基]-N-[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]哌啶-3-甲酰胺(6mg,8.95μmol,3.13%产率,91%纯度,HCl),其为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ0.73-0.85(5H,m),1.13-1.34(12H,m),1.51-1.68(20H,m),1.79-1.89(3H,m),1.89-2.02(4H,m),2.16-2.24(2H,m),2.33(3H,s),2.80-2.91(2H,m),3.36(1H,br d,J=10.76Hz),3.92(1H,d,J=2.45Hz),4.91(1H,br s),6.86-6.93(2H,m),6.96(1H,d,J=5.38Hz),6.99-7.07(2H,m),7.10(2H,br d,J=8.31Hz),7.45(1H,br d,J=8.07Hz),7.59(1H,s)7.74(1H,d,J=7.09Hz),7.98(1H,br d,J=2.69Hz),8.09(1H,d,J=5.62Hz),10.75(1H,s)。LCMS:m/z 574.3($M+H^+$)。

[0318] 实施例S45:合成(2R,3S)-2-(4-(环戊基(异喹啉-1-基)氨基)苯基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)哌啶-3-甲酰胺(化合物编号175)

[0319] 

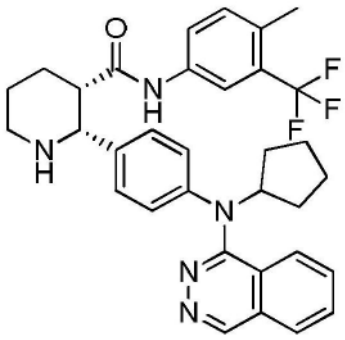
[0320] 标题化合物以类似于实施例S46的方式合成。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ1.43-1.73(1H,m)1.43-1.70(6H,m)1.85-2.03(1H,m)2.13(2H,br s)2.19-2.32(3H,m)2.41(3H,d,J=1.22Hz)3.23-3.28(2H,m)3.65(1H,br d,J=11.25Hz)4.61(1H,quin,J=7.40Hz)4.75(1H,d,J=3.18Hz)6.86(1H,t,J=7.83Hz)7.28(1H,d,J=8.31Hz)7.38-7.45(3H,m)7.47-7.55(2H,m)7.60(3H,d,J=8.07Hz)7.81-7.93(3H,m)。LC-MS:(ES)m/z 573.3($M+H^+$)。

[0321] 实施例S46:合成(2R,3S)-2-(4-(环戊基(喹唑啉-4-基)氨基)苯基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)哌啶-3-甲酰胺(化合物编号177)

[0322] 

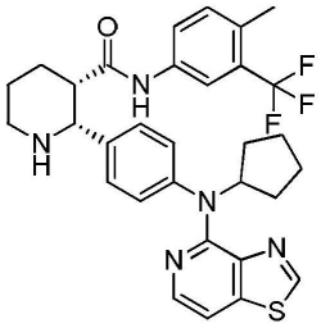
[0323] 标题化合物以类似于实施例S46的方式合成。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ1.38-1.50(m,2H),1.58(br d,J=4.02Hz,4H),1.72(br d,J=12.55Hz,2H),1.98-2.09(m,3H),2.32(br d,J=12.30Hz,1H),2.40(s,3H),2.91 -3.05(m,2H),3.49(br d,J=10.79Hz,1H),4.09(d,J=2.76Hz,1H),5.17-5.29(m,1H),6.56-6.62(m,1H),6.65-6.72(m,1H),7.12(br d,J=8.28Hz,3H),7.34-7.42(m,3H),7.52(br d,J=8.28Hz,1H),7.65-7.74(m,2H),8.75(s,1H),10.73(s,1H)。LC-MS:(ES)m/z 574.2($M+H^+$)。

[0324] 实施例S47:合成(2R,3S)-2-(4-(环戊基(酞嗪-1-基)氨基)苯基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)哌啶-3-甲酰胺(化合物编号179)

[0325] 

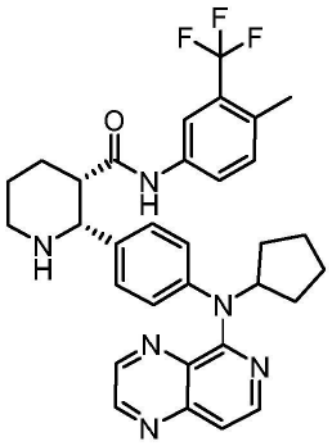
[0326] 标题化合物以类似于实施例S46的方式合成。^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ1.22-1.30(2H,m),1.80-1.98(7H,m),2.04(2H,br s),2.25(1H,br d,J=11.74Hz),2.39(3H,br s),2.90(2H,br s),3.42(1H,br d,J=11.98Hz),3.97(1H,br s),4.92(1H,br s),6.99(2H,br d,J=8.07Hz),7.10(1H,br d,J=8.31Hz),7.15-7.23(3H,m),7.49(3H,br dd,J=18.83,7.83Hz),7.60(1H,br s),7.71(1H,br d,J=7.83Hz),9.11(1H,s),10.73(1H,br s)。LCMS:m/z 574.3($M+H^+$)。

[0327] 实施例S48:合成(2R,3S)-2-(4-(环戊基(噻唑并[4,5-c]吡啶-4-基)氨基)苯基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)哌啶-3-甲酰胺(化合物编号169)

[0328] 

[0329] 标题化合物以类似于S46的方式合成。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ0.65-0.94(m,1H),1.41-1.62(m,6H),1.66-2.05(m,8H),2.22-2.35(m,1H),2.40(s,3H),2.91 -3.11(m,2H),3.48(br d,J=11.0Hz,1H),4.08(br s,1H),5.16-5.31(m,1H),7.08(d,J=8.3Hz,2H),7.14(d,J=8.3Hz,1H),7.23(d,J=5.5Hz,1H),7.30(d,J=8.3Hz,2H),7.55(dd,J=8.3,1.5Hz,1H),7.66(s,1H),8.09(d,J=5.5Hz,1H),8.21(s,1H),10.76(br s,1H)。LCMS:m/z 580.3($M+H^+$)。

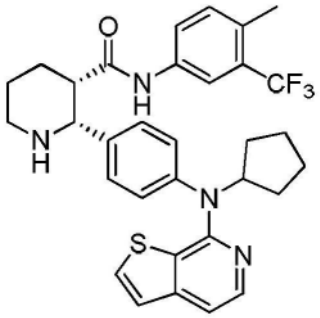
[0330] 实施例S49:合成(2R,3S)-2-(4-(环戊基(吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基)氨基)苯基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)哌啶-3-甲酰胺(化合物编号172)

[0331] 

[0332] 标题化合物以类似于S46的方式合成。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ1.36-1.56(m,2H),1.58-1.70(m,4H),1.86-1.94(m,1H),2.02-2.17(m,2H),2.19-2.25(m,2H),2.40(s,3H),3.19(br s,1H),3.60(br d,J=12.47Hz,1H),4.33-4.44(m,1H),4.47-4.54(m,2H),4.72(dd,J=4.03,2.08Hz,1H),6.74(dd,J=8.80,7.34Hz,2H),6.92(d,J=6.36Hz,1H),7.27(d,J=8.31Hz,1H),7.37(d,J=8.80Hz,2H),7.47-7.58(m,1H),7.67-7.72(m,1H),7.72(d,J=2.93Hz,1H),7.93(br d,J=8.31Hz,1H),10.14(br d,J=2.93Hz,1H)。LC-MS:

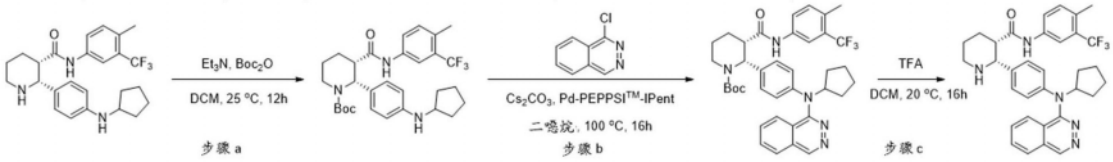
(ES)m/z 575.4(M+H$^+$)。

[0333] 实施例S50:合成(2R,3S)-2-(4-(环戊基(噻吩并[2,3-c]吡啶-7-基)氨基)苯基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)哌啶-3-甲酰胺(化合物编号173)

[0334] 

[0335] 标题化合物以类似于S46的方式合成。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ1.28-1.53(m,6H),1.72(br d,J=13.8Hz,2H),1.85-2.08(m,5H),2.27-2.43(m,5H),2.91 -3.08(m,2H),3.50(br d,J=10.0Hz,1H),4.12(d,J=2.5Hz,1H),5.10-5.26(m,1H),7.01(s,2H),7.05(d,J=5.5Hz,1H),7.14(d,J=8.5Hz,1H),7.23(d,J=8.3Hz,2H),7.36(d,J=8.3Hz,2H),7.56(br d,J=8.0Hz,1H),7.71(s,1H),8.07(d,J=5.5Hz,1H),10.77(s,1H)。LC-MS:(ES)m/z 579.23(M+H$^+$)。

[0336] 实施例S51:合成(2R,3S)-2-(4-(环戊基(酞嗪-1-基)氨基)苯基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)哌啶-3-甲酰胺(化合物编号179)

[0337] 

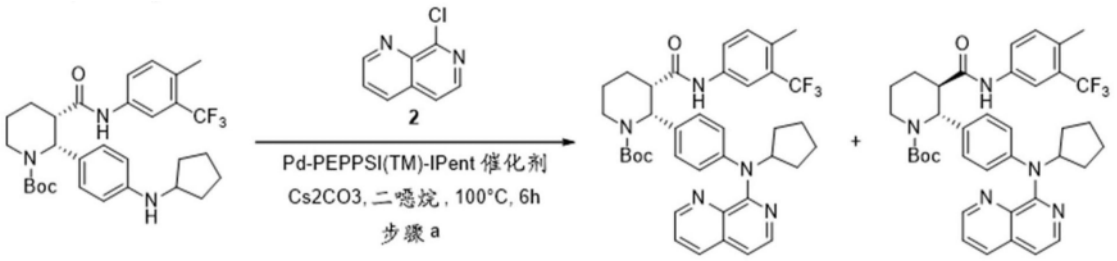
[0338] 步骤a)在25℃向(2R,3S)-2-[4-(环戊基氨基)苯基]-N-[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]哌啶-3-甲酰胺(1g,1.91mmol)和Et_3N(386.12mg,3.82mmol,531.11μL)在DCM(15mL)中的混合物中一次性添加Boc_2O(416.39mg,1.91mmol,438.31μL)。将混合物在25℃搅拌12小时。观察到浅棕色溶液。反应混合物用H_2O(20mL)淬灭且用EtOAc(2x 30mL)萃取。将合并的有机层干燥,过滤且真空浓缩以得到残余物。残余物通过快速硅胶色谱法纯化(ISCO®;4g SepaFlash®硅胶快速柱,0～30%乙酸乙酯/石油醚梯度洗脱@25mL/min)以得到目标产物(2R,3S)-2-[4-(环戊基氨基)苯基]-3-[[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(540mg,940.19μmol,49.28%产率,95%纯度),其为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ1.36-1.45(m,2H),1.48(s,9H),1.46-1.51(m,1H),1.52-1.75(m,5H),1.83(br d,J=13.30Hz,1H),1.90-1.99(m,3H),2.08-2.23(m,1H),2.39(d,J=1.51Hz,3H),2.85-3.03(m,2H),3.57-3.75(m,2H),3.95(br d,J=14.05Hz,1H),5.79(br d,J=5.27Hz,1H),6.43-6.50(m,2H),7.08-7.21(m,3H),7.38(dd,J=8.28,2.26Hz,1H),7.59(s,1H),8.00(br s,1H)。LC-MS:(ES)m/z 546.3(M+H$^+$)。

[0339] 步骤b)将(2R,3S)-2-[4-(环戊基氨基)苯基]-3-[[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(150mg,274.91μmol)和1-氯酞嗪(67.87mg,412.36μmol)溶于二噁烷(6mL),将Cs_2CO_3(268.71mg,824.73μmol)和Pd-PEPPSI™-IPent(21.80mg,27.49μmol)添加至混合物。将混合物在100℃在N_2下搅拌16h。将混合物过滤,将滤液真空蒸发以得

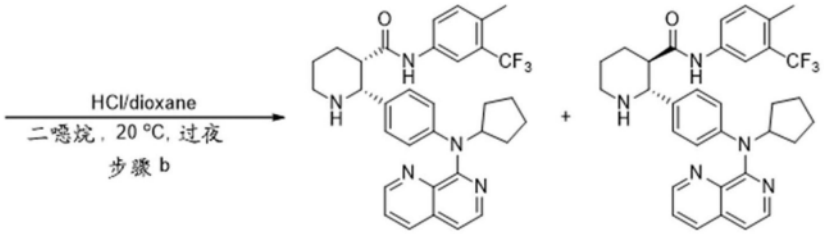
到粗产物。粗产物通过柱色谱(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯＝100/0至1:1)和制备型TLC(SiO_2,石油醚:乙酸乙酯＝1:1)纯化以得到目标产物(2R,3S)-2-[4-[环戊基(酞嗪-1-基)氨基]苯基]-3-[[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(12mg,17.81μmol,6.48％产率,100％纯度),其为黄色固体。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ1.19-1.33(6H,m)1.56(9H,br s)1.77-1.95(7H,m)2.14-2.23(1H,m)2.39(3H,s)2.82(1H,br t,J＝13.08Hz)2.89-3.00(1H,m)3.93(1H,br d,J＝12.23Hz)4.84(1H,br s)5.28(1H,s)5.78(1H,br s)6.92(2H,br d,J＝8.31Hz)7.11(1H,br d,J＝8.07Hz)7.25(2H,s)7.31(1H,br t,J＝7.83Hz)7.45(2H,br d,J＝8.31Hz)7.59(1H,t,J＝7.46Hz)7.64(1H,s)7.76(1H,d,J＝8.07Hz)8.17(1H,br d,J＝13.94Hz)9.15(1H,s)。LC-MS:(ES)m/z 674.3($M+H^+$)。

[0340] 步骤c)向(2R,3S)-2-[4-[环戊基(酞嗪-1-基)氨基]-苯基]-3-[[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(8mg,11.87μmol)在DCM(2mL)中的混合物中添加TFA(154.00mg,1.35mmol,0.1mL)。将混合物在25℃搅拌1h。观察到淡黄色溶液。反应混合物真空浓缩以得到残余物。残余物用DCM(10mL)稀释且通过添加饱和$NaHCO_3$溶液碱化至pH＝8～9,用盐水(2x 5mL)洗涤,干燥,过滤且真空浓缩以得到粗产物。粗产物用混合溶剂(0.5mL,石油醚/EtOAc＝10/1)洗涤且真空干燥以得到所需产物以得到目标产物(2R,3S)-2-[4-[环戊基(酞嗪-1-基)氨基]苯基]-N-[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]哌啶-3-甲酰胺(4.5mg,7.77μmol,65.41％产率,99％纯度),其为淡黄色固体。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ1.69(br s,2H),1.85-2.13(m,8H),2.17-2.32(m,2H),2.41(s,3H),2.86-2.98(m,2H),3.44(br d,J＝11.49Hz,1H),3.99(d,J＝2.69Hz,1H),4.93(br s,1H),5.24-5.49(m,1H),7.01(d,J＝8.31Hz,2H),7.12(d,J＝8.07Hz,1H),7.18-7.25(m,3H),7.28-7.37(m,1H),7.39-7.55(m,3H),7.63(s,1H),7.73(d,J＝8.07Hz,1H),9.12(s,1H),10.75(s,1H)。LC-MS:(ES)m/z 574.3($M+H^+$)。

[0341] 实施例S52:合成(2R,3R)-2-(4-(环戊基(1,7-萘啶-8-基)氨基)苯基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)哌啶-3-甲酰胺和(2R,3R)-2-(4-(环戊基(1,7-萘啶-8-基)氨基)苯基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)哌啶-3-甲酰胺(化合物编号168和171)



[0342]



[0343] 步骤a)将(2R,3S)-2-[4-(环戊基氨基)苯基]-3-[[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(200mg,366.55μmol)、8-氯-1,7-萘啶(75mg,455.67μmol)、

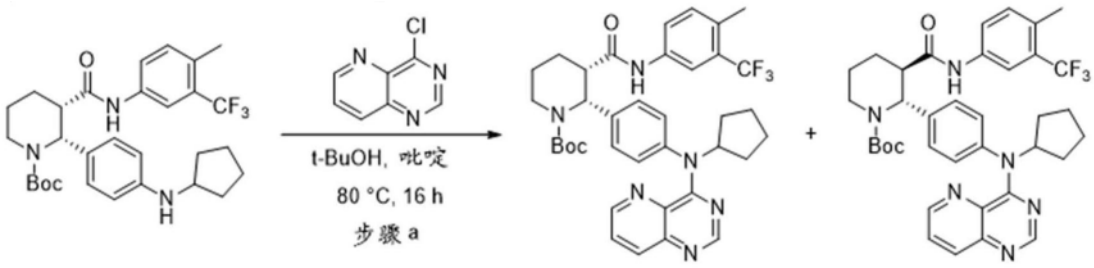
Pd-PEPPSI(TM)-IPent催化剂(29.09mg,36.66μmol)和Cs_2CO_3(358.28mg,1.10mmol)在二噁烷(4mL)中的混合物在100℃搅拌6h。观察到棕色悬浮液。反应混合物用H_2O(5mL)淬灭且用EtOAc(3x5mL)萃取。合并的有机层用盐水(3x3mL)洗涤,干燥且真空浓缩以得到粗产物。粗产物通过制备型TLC纯化。所需化合物(2R,3S)-2-[4-[环戊基(1,7-萘啶-8-基)氨基]苯基]-3-[[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(20mg,29.68μmol,6.67%产率,100%纯度)LC-MS:(ES)m/z 674.4($M+H^+$)和(2R,3R)-2-[4-[环戊基(1,7-萘啶-8-基)氨基]苯基]-3-[[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(20mg,29.68μmol,6.67%产率,100%纯度)作为淡黄色胶状物获得。LC-MS:(ES)m/z 674.4($M+H^+$)。

[0344] 步骤b)向(2R,3S)-2-[4-[环戊基(1,7-萘啶-8-基)氨基]苯基]-3-[[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(20mg,29.68μmol)在DCM(0.5mL)中的溶液中添加HCl/二噁烷(4M,74.21μL)。然后将混合物在25℃搅拌1h。将反应混合物真空浓缩以得到粗产物。粗物质用MTBE(3*1mL)洗涤且真空干燥以得到所需产物(HCl盐)。产物用H_2O(3mL)溶解且碱化至pH=9～10,然后将混合物用DCM(3*5mL)萃取。将合并的有机层干燥,过滤且真空浓缩以得到所需产物,为淡黄色胶状物,将其冻干。所需化合物(2R,3S)-2-[4-[环戊基(1,7-萘啶-8-基)氨基]苯基]-N-[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]哌啶-3-甲酰胺(8mg,13.95μmol,46.98%产率,100%纯度)作为黄色固体获得。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ1.63-1.71(m,2H),1.73-2.11(m,9H),2.27(br d,J=12.55Hz,1H),2.41(d,J=1.51Hz,3H),2.85-3.02(m,2H),3.43(br d,J=11.29Hz,1H),4.00(d,J=2.76Hz,1H),4.92-5.08(m,1H),6.99(d,J=8.53Hz,2H),7.04(d,J=5.77Hz,1H),7.10(dd,J=8.28,4.02Hz,1H),7.13(d,J=8.03Hz,1H),7.18(d,J=8.28Hz,2H),7.53(dd,J=8.28,2.01Hz,1H),7.67(d,J=1.76Hz,1H),7.82(dd,J=8.28,1.76Hz,1H),8.06(dd,J=4.27,1.76Hz,1H),8.17(d,J=5.77Hz,1H),10.83(s,1H)。LC-MS:(ES)m/z 574.4($M+H^+$)。

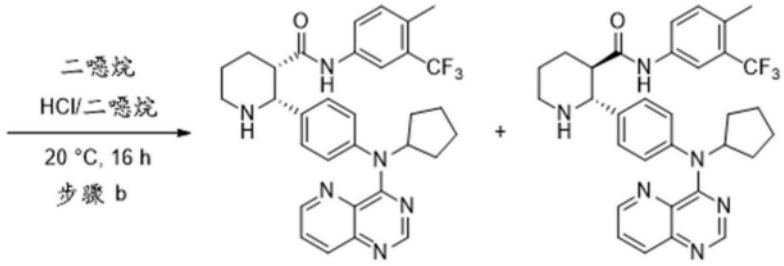
[0345] 步骤b)向(2R,3R)-2-[4-[环戊基(1,7-萘啶-8-基)氨基]苯基]-3-[[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(20.00mg,29.68μmol)在DCM(0.5mL)中的溶液中添加HCl/二噁烷(4M,0.1mL)。然后将混合物在25℃搅拌1h。将反应混合物真空浓缩以得到粗产物。粗产物用MTBE(3*1mL)洗涤且真空干燥以得到所需产物(HCl盐)。产物用H_2O(3mL)溶解且碱化至pH=9～10,然后将混合物用DCM(3*5mL)萃取。将合并的有机层干燥,过滤且真空浓缩以得到粗产物。产物进一步通过制备型TLC纯化(DCM/MeOH=10/1)。所需化合物(2R,3R)-2-[4-[环戊基(1,7-萘啶-8-基)氨基]苯基]-N-[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]哌啶-3-甲酰胺(6.8mg,11.62μmol,39.14%产率,98%纯度)作为黄色固体获得。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ1.61(br s,2H),1.68-1.81(m,2H),1.88-2.05(m,4H),2.15-2.37(m,4H),2.42(s,3H),2.56(br t,J=9.29Hz,1H),2.85(td,J=11.55,3.55Hz,1H),3.20(br d,J=11.49Hz,1H),3.90(d,J=10.03Hz,1H),4.91(br d,J=6.85Hz,1H),6.94(d,J=8.31Hz,2H),7.03(dd,J=8.19,4.03Hz,1H),7.07-7.16(m,2H),7.29-7.40(m,4H),7.57(s,1H),7.85(d,J=7.58Hz,1H),8.01(br d,J=3.42Hz,1H),8.19(d,J=5.62Hz,1H)。LCMS:m/z 574.4($M+H^+$)。

[0346] 实施例S53:合成(2R,3S)-2-(4-(环戊基(吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)苯基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)哌啶-3-甲酰胺和(2R,3R)-2-(4-(环戊基(吡啶并[3,2-d]

嘧啶-4-基)氨基)苯基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)哌啶-3-甲酰胺(化合物编号174和176)



[0347]



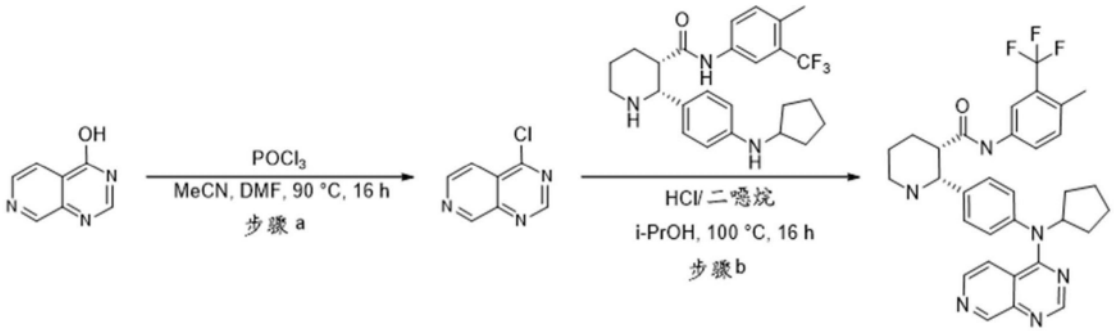
[0348] 步骤a)向(2R,3S)-2-[4-(环戊基氨基)苯基]-3-[[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(120mg,219.93μmol)在叔丁基醇(1mL)中的溶液中添加吡啶(17.40mg,219.93μmol,17.75μL)和4-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶(33.14mg,200.13μmol)。将混合物在80℃搅拌16小时。将反应混合物过滤且在减压下浓缩以得到残余物。残余物通过制备型TLC纯化以得到(2R,3S)-2-[4-[环戊基(吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基]苯基]-3-[[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(12mg,16.36μmol,7.44%产率,92%纯度),其为淡黄色固体(^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ1.49(s,9H),1.56-1.72(m,4H),1.92(br s,3H),1.98-2.06(m,3H),2.07-2.14(m,1H),2.15-2.27(m,1H),2.37-2.47(m,4H),2.93-3.01(m,1H),3.02-3.08(m,1H),4.06(br d,J=11.49Hz,1H),5.40-5.53(m,1H),5.91(br d,J=4.40Hz,1H),7.03(d,J=8.31Hz,2H),7.15(d,J=8.31Hz,1H),7.27-7.31(m,1H),7.39(d,J=8.31Hz,2H),7.50(br d,J=8.31Hz,1H),7.67(s,1H),7.97(dd,J=8.44,1.59Hz,1H),8.02(dd,J=3.91,1.47Hz,1H),8.67(s,1H)。LC-MS:(ES)m/z 675.3($M+H^+$))和(2R,3R)-2-[4-[环戊基(吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基]苯基]-3-[[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(53mg,76.98umol,35.00%产率,98%纯度),其为黄色固体(^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ1.52(s,9H),1.56-1.73(m,8H),1.81-1.94(m,1H),2.09(br d,J=5.87Hz,2H),2.41(br s,1H),2.45(s,3H),2.95(td,J=12.90,3.30Hz,1H),3.39(br s,1H),4.03-4.13(m,1H),5.51-5.62(m,1H),5.98(br s,1H),7.13-7.19(m,2H),7.25(d,J=8.31Hz,3H),7.42(dd,J=8.44,4.03Hz,1H),7.80-7.89(m,2H),8.03(dd,J=8.44,1.34Hz,1H),8.23(dd,J=3.91,1.47Hz,1H),8.70(s,1H),8.95(br s,1H)。LC-MS:(ES)m/z 675.3($M+H^+$))。

[0349] 步骤b)向(2R,3S)-2-[4-[环戊基(吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基]苯基]-3-[[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(12mg,17.78μmol)在二噁烷(1mL)中的溶液中添加HCl/二噁烷(4M,44.46μL)。将混合物在20℃搅拌16小时。将反应混合物过滤且在减压下浓缩以得到残余物。然后残余物用$NaHCO_3$水溶液(3ml)碱化,然后用DCM

50mL(25mL*2)萃取。合并的有机层用Na_2SO_4干燥,过滤且在减压下浓缩以得到产物。残余物通过制备型HPLC纯化(碱性条件,柱:Xtimate C1810μ250mm*50mm;流动相:[水(0.04%NH_3H_2O+10mM NH_4HCO_3)-ACN];B%:65%-95%,8分钟以得到(2R,3S)-2-[4-[环戊基(吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基]苯基]-N-[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]-哌啶-3-甲酰胺(5mg,8.61μmol,48.44%产率,99%纯度),其为淡黄色固体。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ1.44(br d,J=6.60Hz,2H),1.52-1.62(m,5H),1.90-2.09(m,4H),2.32(br d,J=12.23Hz,1H),2.39(s,3H),2.97(br t,J=11.74Hz,1H),3.03(br s,1H),3.49(br d,J=11.49Hz,1H),4.10(br d,J=2.20Hz,1H),5.38-5.51(m,1H),7.07(br d,J=8.07Hz,2H),7.13(br d,J=8.31Hz,1H),7.21(dd,J=8.19,4.28Hz,1H),7.32(br d,J=8.31Hz,2H),7.55(br d,J=8.31Hz,1H),7.72(s,1H),7.84-7.96(m,2H),8.66(s,1H),10.83(s,1H)。LC-MS:(ES)m/z 575.3($M+H^+$)。

[0350] 步骤b)向(2R,3R)-2-[4-[环戊基(吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基]苯基]-3-[[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(50mg,74.10μmol)在二噁烷(1mL)中的溶液中添加HCl/二噁烷(4M,185.25μL)。将混合物在20℃搅拌16小时。不再进一步监测。将反应混合物过滤且在减压下浓缩以得到残余物。然后残余物用aq.$NaHCO_3$(3ml)碱化,然后用DCM 50mL(25mL*2)萃取。合并的有机层用Na_2SO_4干燥,过滤且在减压下浓缩以得到残余物。残余物通过制备型HPLC纯化(碱性条件,柱:Xtimate C18 10μ250mm*50mm;流动相:[水(0.04%NH_3H_2O+10mM NH_4HCO_3)-ACN];B%:52%-82%,8min)以得到(2R,3R)-2-[4-[环戊基(吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基]苯基]-N-[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]哌啶-3-甲酰胺(22mg,37.90μmol,51.15%产率,99%纯度),其为淡黄色固体。^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ1.25-1.42(m,4H),1.51(br d,J=5.62Hz,2H),1.70(q,J=12.88Hz,2H),1.95-2.05(m,3H),2.06-2.15(m,1H),2.41(s,3H),2.43-2.50(m,1H),2.87-2.96(m,1H),3.23(br d,J=11.49Hz,1H),3.97(d,J=9.54Hz,1H),5.43-5.55(m,1H),7.05(d,J=8.31Hz,2H),7.14(dt,J=8.19,3.97Hz,2H),7.25(br s,1H),7.40-7.49(m,3H),7.55-7.61(m,1H),7.58(s,1H),7.85(br d,J=2.45Hz,1H),7.93(dd,J=8.44,1.34Hz,1H),8.61(s,1H)。LC-MS:(ES)m/z 575.3($M+H^+$)。

[0351] 实施例S54:合成(2R,3S)-2-(4-(环戊基(吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基)苯基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)哌啶-3-甲酰胺(化合物编号178)

[0352] 

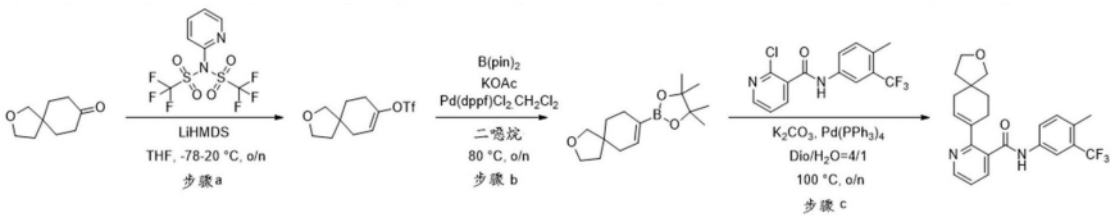
[0353] 步骤a)向吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-醇(50mg,339.83μmol)在MeCN(1mL)中的溶液中添加DMF(4.72mg,64.55μmol,4.97μL),然后添加$POCl_3$(2.57g,16.76mmol,1.56mL)。将混合物在90℃搅拌16小时。反应混合物在减压下浓缩以去除$POCl_3$。残余物用$NaHCO_3$水溶液10mL稀释且用EtOAc 60mL(30mL*2)萃取。合并的有机层用无水Na_2SO_4干燥,过滤且在减压下浓缩

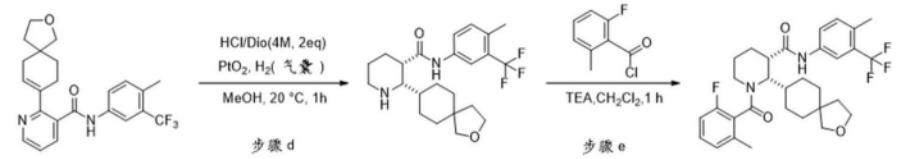
以得到纯的产物。化合物4-氯吡啶并[3,4-d]嘧啶(170mg)作为灰色固体获得。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.01(d,J=5.38Hz,1H),8.27(s,1H),8.69(d,J=5.38Hz,1H),9.11(s,1H)。LC-MS:(ES)m/z 166.0($M+H^+$)。

[0354] 步骤b)向(2R,3S)-2-[4-(环戊基氨基)苯基]-N-[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]哌啶-3-甲酰胺(150mg,336.69μmol)在异丙醇(1.2mL)中的溶液中添加HCl/二噁烷(4M,105.21μL),然后添加4-氯吡啶并[3,4-d]嘧啶(66.90mg,404.02μmol)。将混合物在100℃搅拌16小时。反应混合物用$NaHCO_3$水溶液6mL碱化且用EtOAc 50mL萃取。合并的有机层用无水Na_2SO_4干燥,过滤且在减压下浓缩以得到残余物。残余物通过制备型HPLC纯化(碱性条件,柱:Xtimate C18 10μ250mm*50mm;流动相:[水(0.04%NH_3H_2O+10mM NH_4HCO_3)-ACN];B%:70%-100%,8min)以得到(2R,3S)-2-[4-[环戊基(吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基]苯基]-N-[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]哌啶-3-甲酰胺(20mg,33.76μmol,10.03%产率,97%纯度),其为淡黄色固体。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ1.32-1.47(m,2H),1.51-1.62(m,4H),1.74(br d,J=12.80Hz,2H),1.98-2.06(m,3H),2.33(br d,J=11.80Hz,1H),2.39(br d,J=1.26Hz,3H),2.95-3.05(m,2H),3.52(br d,J=11.29Hz,1H),4.14(d,J=3.01Hz,1H),5.21-5.31(m,1H),6.02(d,J=6.02Hz,1H),7.13-7.21(m,3H),7.45(d,J=8.28Hz,2H),7.53(d,J=2.01Hz,1H),7.69(dd,J=8.28,1.76Hz,1H),7.86(d,J=6.02Hz,1H),8.81(s,1H),9.13(s,1H),10.74(s,1H)。LC-MS:(ES)m/z 575.3($M+H^+$)。

[0355] 实施例S55:合成(2S,3S)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)-2-(2-氧杂螺[4.5]癸-8-基)哌啶-3-甲酰胺(化合物编号170)

[0356]





[0357] 步骤a)在-78℃向2-氧杂螺[4.5]癸-8-酮(300mg,1.95mmol,422.39μL)在THF(12mL)中的溶液中添加LiHMDS(2M在THF/庚烷中)(2M,1.26mL)。搅拌30分钟后,添加1,1,1-三氟-N-苯基-N-(三氟甲基磺酰基)甲磺酰胺(1.04g,2.92mmol)在THF(6mL)中的溶液。将混合物在20℃搅拌15.5小时。添加饱和$NaHCO_3$水溶液(20ml),然后用EtOAc(80ml)稀释。有机层用Na_2SO_4干燥,过滤且溶剂在减压下去除以得到残余物。残余物通过柱色谱纯化(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=15/1至10:1)以得到三氟甲磺酸2-氧杂螺[4.5]癸-7-烯-8-基酯(430mg,1.50mmol,77.21%产率),其为黄色油状物。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ1.73-1.84(m,4H),2.23(br d,J=3.18Hz,2H),2.38-2.46(m,2H),3.55(d,J=1.47Hz,2H),3.91(t,J=7.09Hz,2H),5.75(t,J=4.03Hz,1H)LC-MS:

[0358] (ES)m/z 287.05($M+H^+$)。

[0359] 步骤b)5分钟后在三氟甲磺酸2-氧杂螺[4.5]癸-7-烯-8-基酯(430mg,1.50mmol)、

KOAc(294.83mg,3.00mmol)和4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(420mg,1.65mmol)在二噁烷(6mL)中的混合物中添加Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2(61.33mg,75.10μmol)。将混合物脱气且用N_2吹洗3次,然后将混合物在80℃在N_2气氛搅拌15h 55分钟。将反应混合物过滤且在减压下浓缩以得到残余物。残余物通过柱色谱纯化(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=20/1至10:1)。得到化合物4,4,5,5-四甲基-2-(2-氧杂螺[4.5]癸-7-烯-8-基)-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(304mg,1.15mmol,76.61%产率),其为黄色油状物。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ1.27(s,12H),1.55-1.63(m,2H),1.65-1.77(m,2H),2.10-2.14(m,2H),2.16-2.24(m,2H),3.51(s,2H),3.82-3.91(m,2H),6.49-6.55(m,1H)。LC-MS:(ES)m/z 265.2($M+H^+$)。

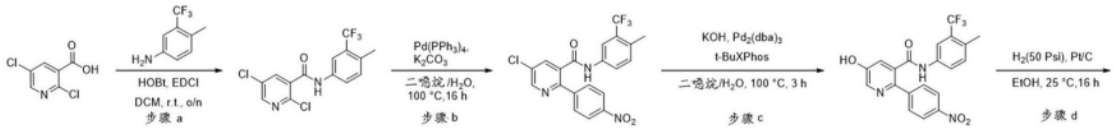
[0360] 步骤c)将2-氯-N-[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]吡啶-3-甲酰胺(130mg,413.11μmol)、4,4,5,5-四甲基-2-(2-氧杂螺[4.5]癸-7-烯-8-基)-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(140mg,529.97μmol)、Pd(PPh_3)$_4$(95.47mg,82.62μmol)和K_2CO_3(2M,619.66μL)在二噁烷(3mL)中的混合物脱气且用N_2吹洗3次,然后将混合物在100℃在N_2气氛搅拌16h。反应混合物用H_2O 10mL稀释且用EtOAc 50mL萃取。合并的有机层用无水Na_2SO_4干燥,过滤且在减压下浓缩以得到残余物。残余物通过柱色谱纯化(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=1/1至0:1)以得到N-[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]-2-(2-氧杂螺[4.5]癸-7-烯-8-基)吡啶-3-甲酰胺(153mg,粗物质),其为无色胶状物。LC-MS:(ES)m/z 417.2($M+H^+$)。

[0361] 步骤d)将N-[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]-2-(2-氧杂螺[4.5]癸-7-烯-8-基)吡啶-3-甲酰胺(150mg,360.20μmol)、HCl/二噁烷(4M,180.10μL)和PtO_2(16.36mg,72.04μmol)在MeOH(10mL)中的混合物脱气且用H_2(15psi)(726.09μg,360.20μmol)吹洗3次,然后将混合物在20℃在H_2气氛搅拌3h。将反应混合物过滤且在减压下浓缩以得到残余物。残余物通过制备型HPLC纯化(中性条件,柱:Waters Xbridge Prep OBD C18 150*30 10μ;流动相:[水(10mM NH_4HCO_3)-ACN];B%:35%-65%,11min)以得到N-[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]-2-(2-氧杂螺[4.5]癸-8-基)哌啶-3-甲酰胺(70mg,148.41μmol,41.20%产率,90%纯度),其为白色固体。^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ0.88-1.17(m,2H),1.22-1.43(m,3H),1.46-1.65(m,4H),1.76-1.91(m,5H),2.17(br d,J=13.55Hz,1H),2.44(s,4H),2.67-2.77(m,2H),3.29(br d,J=11.29Hz,1H),3.39 -3.46(m,1H),3.55(q,J=8.53Hz,1H),3.83(dt,J=18.07,7.28Hz,2H),7.23(d,J=8.28Hz,1H),7.70(s,1H),7.77(br d,J=8.28Hz,1H),11.21(br s,1H)。LC-MS:(ES)m/z 425.3($M+H^+$)。

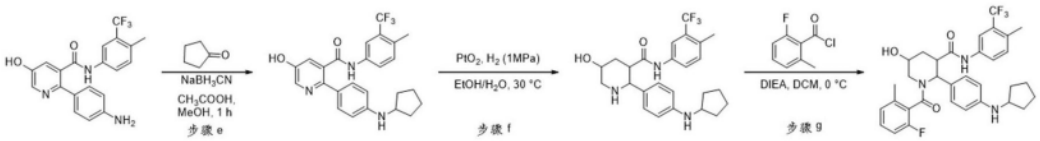
[0362] 步骤e)在0℃向N-[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]-2-(2-氧杂螺[4.5]癸-8-基)哌啶-3-甲酰胺(50mg,117.79μmol)在DCM(6mL)中的溶液中添加DIEA(53.28mg,412.25μmol,71.81μL),然后滴加2-氟-6-甲基-苯甲酰氯(60.98mg,353.36μmol)在DCM(1mL)。将混合物在0℃搅拌2小时。反应混合物通过添加H_2O 5mL淬灭,然后用DCM 40mL(20mL*2)萃取。合并的有机层用无水Na_2SO_4干燥,过滤且在减压下浓缩以得到残余物。残余物与之前批次(15mg)合并,通过制备型HPLC纯化(HCl条件,柱:Agela ASB 150*25mm*5μm;流动相:[水(0.05%HCl)-ACN];B%:60%-90%,8分钟)。化合物1-(2-氟-6-甲基-苯甲酰基)-N-[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]-2-(2-氧杂螺[4.5]癸-8-基)哌啶-3-甲酰胺(50mg,96%纯度)作为白色固体获得。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ1.04-1.59(m,5H),1.64-1.82(m,6H),1.88(br d,J=13.30Hz,1H),2.00-2.17(m,2H),2.29-2.41(m,3H),2.44(s,3H),2.75-2.86(m,1H),3.03-

3.18(m,1H),3.38 -3.45(m,1H),3.49 -3.59(m,1H),3.73 -3.85(m,2H),4.98-5.08(m,1H),7.04(q,J=9.03Hz,1H),7.11-7.22(m,1H),7.31-7.41(m,2H),7.63-7.73(m,1H),7.96(s,1H),10.31(br d,J=9.54Hz,1H)。LC-MS:(ES)m/z 561.3($M+H^+$)。

[0363] 实施例S56:合成2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-5-羟基-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)哌啶-3-甲酰胺(化合物编号42)



[0364]



[0365] 步骤a)在0℃向2,5-二氯吡啶-3-甲酸(5g,26.04mmol,31.27μL)、4-甲基-3-(三氟甲基)苯胺(4.33g,24.74mmol,3.55mL)在DCM(75mL)中的混合物中相继添加EDCI(5.99g,31.25mmol)和HOBt(1.06g,7.81mmol)。然后将混合物在15℃搅拌12h。将混合物真空浓缩以得到残余物。残余物用EtOAc(100mL)溶解且用饱和$NaHCO_3$溶液(2x10mL)洗涤,然后通过添加HCl(4M)两次酸化至pH=4～5,干燥,过滤且真空浓缩以得到所需产物2,5-二氯-N-[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]吡啶-3-甲酰胺(7.4g,21.20mmol,81.39%产率,100%纯度),其为淡黄色固体。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ2.49(d,J=1.22Hz,3H),7.32(d,J=8.31Hz,1H),7.75(dd,J=8.19,1.83Hz,1H),7.82(d,J=1.71Hz,1H),8.15(d,J=2.69Hz,1H),8.39(br s,1H),8.45(d,J=2.69Hz,1H)。LC-MS:(ES)m/z 349.0($M+H^+$)。

[0366] 步骤b)在15℃向2,5-二氯-N-[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]吡啶-3-甲酰胺(1g,2.86mmol,31.27μL)、(4-硝基苯基)硼酸(573.74mg,3.44mmol,3.55mL)在二噁烷(16mL)中的混合物中相继添加$Pd(PPh_3)_4$(330.98mg,286.42μmol)和K_2CO_3(2M,4.30mL)。然后将混合物在100℃搅拌12h。将混合物真空浓缩以得到残余物。残余物用EtOAc(100mL)溶解且用H_2O(2x5mL)洗涤,干燥,过滤且真空浓缩以得到粗产物。粗物质通过制备型HPLC纯化(柱:Boston Prime C18 150x30mm x 5μm;流动相:[水(0.04%NH_3H_2O+10mM NH_4HCO_3)-ACN];B%:55%-85%,8min)以得到5-氯-N-[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]-2-(4-硝基苯基)吡啶-3-甲酰胺(0.12g,269.86μmol,29.40%产率,98%纯度),其为淡黄色固体。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ2.45(s,3H),7.19(s,1H),7.25(d,J=8.53Hz,1H),7.44(br d,J=8.28Hz,1H),7.54(d,J=1.76Hz,1H),7.92(d,J=8.78Hz,2H),8.07(d,J=2.51Hz,1H),8.31(d,J=8.78Hz,2H),8.80(d,J=2.26Hz,1H)。LC-MS:(ES)m/z 436.1($M+H^+$)。

[0367] 步骤c)将5-氯-N-[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]-2-(4-硝基苯基)吡啶-3-甲酰胺(1.8g,4.13mmol)、$Pd_2(dba)_3$(189.12mg,206.52μmol)、t-Bu Xphos(175.40mg,413.05μmol)和KOH(695.29mg,12.39mmol)在二噁烷(40mL)/H_2O(20mL)中的混合物在100℃搅拌16h。将混合物用EtOAc(50mL)稀释且通过添加HCl(2N)酸化至pH=4～5。将混合物用EtOAc(2x20mL)萃取。合并的有机层用盐水(2x 20mL)洗涤,干燥,过滤且真空浓缩以得到残余物。残余物用混合溶剂(22mL,石油醚/EtOAc=10/1)研磨两次。滤饼用EtOAc(100mL)溶解且通过硅胶垫过滤。将滤液真空浓缩以得到纯的产物5-羟基-N-[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]-2-

(4-硝基苯基)吡啶-3-甲酰胺(1.7g,3.95mmol,95.66%产率,97%纯度),其为浅棕色固体。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ2.38(s,3H),7.38(d,J=8.31Hz,1H),7.42(d,J=2.69Hz,1H),7.66(br d,J=8.31Hz,1H),7.82(d,J=8.80Hz,2H),7.95(d,J=1.22Hz,1H),8.24(d,J=8.80Hz,2H),8.40(d,J=2.69Hz,1H),10.73(s,1H),10.76(s,1H)。LC-MS:(ES)m/z418.1(M+H^+)。

[0368] 步骤d)在N_2下向5-羟基-N-[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]-2-(4-硝基苯基)吡啶-3-甲酰胺(0.5g,1.20mmol)在EtOH(15mL)中的溶液中添加Pd/C(0.1g,10%纯度)。将悬浮液真空脱气且用H_2吹洗数次。将混合物在H_2(15psi)下在15℃搅拌16h。将混合物用MeOH(20mL)稀释且通过硅藻土垫过滤。将滤液真空浓缩以得到所需化合物2-(4-氨基苯基)-5-羟基-N-[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]吡啶-3-甲酰胺(0.41g,1.01mmol,83.93%产率,95%纯度),其为橙色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ2.38(br s,3H),5.22(br s,2H),6.49(d,J=8.56Hz,2H),7.21(d,J=2.69Hz,1H),7.30(d,J=8.56Hz,2H),7.37(br d,J=8.31Hz,1H),7.65(br d,J=8.07Hz,1H),7.99(s,1H),8.25(d,J=2.69Hz,1H),10.14(s,1H),10.49(s,1H)。LC-MS:(ES)m/z 388.1(M+H^+)。

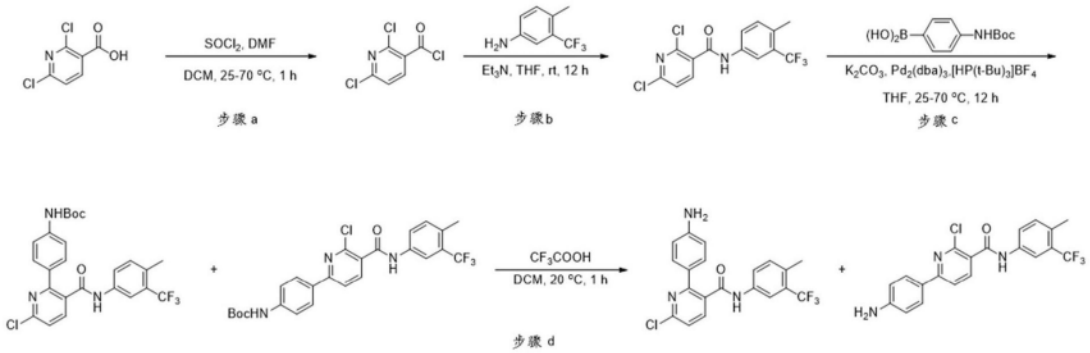
[0369] 步骤e)在0℃在N_2下,向2-(4-氨基苯基)-5-羟基-N-[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]吡啶-3-甲酰胺(410.00mg,1.06mmol)在MeOH(10mL)中的混合物中一次性添加环戊酮(89.03mg,1.06mmol,93.72μL)、HOAc(95.34mg,1.59mmol,90.80μL)和$NaBH_3CN$(266.05mg,4.23mmol)。将混合物在30℃搅拌16h。将混合物用EtOAc(25mL)稀释且碱化至pH=8~9且用EtOAc(3x 20mL)萃取。合并的有机层用盐水洗涤,干燥,过滤且真空浓缩以得到粗产物。粗产物通过硅胶柱色谱法纯化(用DCM/MeOH=100/1至10/1洗脱)以得到2-[4-(环戊基氨基)苯基]-5-羟基-N-[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]吡啶-3-甲酰胺(450mg,948.47μmol,89.61%产率,96%纯度),其为橙色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ1.39(dt,J=12.17,6.02Hz,2H),1.45-1.56(m,2H),1.58-1.70(m,2H),1.87(dq,J=12.23,6.03Hz,2H),2.38(s,3H),3.65(dq,J=12.17,5.97Hz,1H),5.72(d,J=6.60Hz,1H),6.49(d,J=8.80Hz,2H),7.21(d,J=2.69Hz,1H),7.31-7.41(m,3H),7.67(br d,J=8.31Hz,1H),7.97(d,J=1.71Hz,1H),8.25(d,J=2.69Hz,1H),10.14(s,1H),10.51(s,1H)。LC-MS:(ES)m/z 456.2(M+H^+)。

[0370] 步骤f)在N_2下向2-[4-(环戊基氨基)苯基]-5-羟基-N-[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]吡啶-3-甲酰胺(0.45g,987.99μmol)在EtOH(10mL)/H_2O(5mL)中的溶液中添加PtO_2(112.17mg,493.99μmol)。悬浮液真空脱气且用H_2吹洗数次。将该混合物在H_2(1MPa)下在30℃搅拌32h。将混合物用MeOH(20mL)稀释且通过硅藻土垫过滤。将滤液真空浓缩以得到粗物质。粗物质通过制备型HPLC纯化(柱:Venusil ASB Phenyl 150x 30mm x 5μm;流动相:[水(0.05%HCl)-ACN];B%:40%-70%,10min)以得到2-[4-(环戊基氨基)苯基]-5-羟基-N-[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]哌啶-3-甲酰胺(120mg,260.01μmol,30.00%产率),其为灰白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ1.31(td,J=11.80,6.24Hz,3H),1.49(br s,2H),1.60(br s,1H),1.81(dt,J=12.29,5.96Hz,2H),1.93-2.09(m,2H),2.34(br s,3H),2.79(br d,J=14.18Hz,2H),2.99(br d,J=12.47Hz,1H),3.53 -3.61(m,1H),3.64(br s,1H),3.85(br d,J=3.18Hz,1H),5.32(br d,J=6.60Hz,1H),5.44(br d,J=6.36Hz,1H),6.40(br d,J=8.31Hz,2H),7.02(br d,J=8.31Hz,2H),7.28(br d,J=8.56Hz,1H),7.44(br d,J=

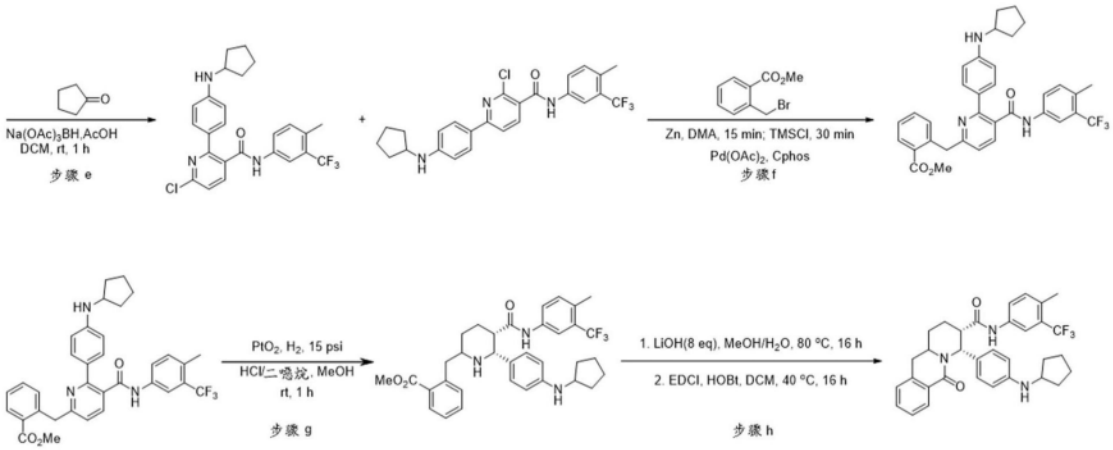
8.07Hz,1H),7.70(s,1H),10.33(s,1H)。LC-MS:(ES)m/z 462.3($M+H^+$)。

[0371] 步骤g)在0℃向2-[4-(环戊基氨基)苯基]-5-羟基-N-[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]哌啶-3-甲酰胺(10mg,19.93μmol)和DIEA(5.15mg,39.87μmol,6.94μL)在DCM(0.5mL)中的溶液中滴加2-氟-6-甲基-苯甲酰氯(3.27mg,18.94μmol)在DCM(0.2mL)中的溶液。将混合物在0℃搅拌10分钟。将混合物用DCM(120mL)稀释,用H_2O(2x10mL)洗涤,干燥,过滤且真空浓缩以得到粗产物。粗产物通过制备型HPLC纯化(柱:Venusil ASB Phenyl 150x30mm x 5μm;流动相:[水(0.05%HCl)-ACN];B%:45%-75%,9min)以得到2-[4-(环戊基氨基)苯基]-1-(2-氟-6-甲基-苯甲酰基)-5-羟基-N-[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]哌啶-3-甲酰胺(5mg,8.37μmol,41.97%产率,100%纯度),其为白色固体。^1H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ1.67(br s,4H),1.82(br d,J=4.02Hz,2H),1.99(brd,J=4.27Hz,2H),2.06(s,2H),2.12-2.26(m,1H),2.28-2.36(m,1H),2.36-2.48(m,5H),2.97(dd,J=12.80,11.04Hz,1H),3.24-3.30(m,1H),3.41-3.54(m,1H),3.71-3.87(m,1H),3.88-3.99(m,1H),6.44-6.52(m,1H),6.97-7.14(m,2H),7.19(d,J=7.78Hz,1H),7.25-7.43(m,4H),7.46-7.58(m,1H),7.72(dd,J=12.17,8.66Hz,2H),7.78-7.88(m,1H),10.26(d,J=10.79Hz,1H)。LC-MS:(ES)m/z 598.3($M+H^+$)。

[0372] 实施例S57:合成顺式-4-(4-(环戊基氨基)苯基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)-6-氧代-2,3,4,6,11,11a-六氢-1H-吡啶并[1,2-b]异喹啉-3-甲酰胺(化合物编号43)



[0373]



[0374] 步骤a)在25℃向2,6-二氯吡啶-3-甲酸(10g,52.08mmol)和DMF(380.70mg,5.21mmol,400.73μL)在DCM(20mL)中的混合物中一次性添加亚硫酰氯(30.98g,260.42mmol,18.89mL)。将混合物在70℃搅拌1h。反应混合物在减压下浓缩以得到粗物质2,6-二氯吡啶-3-碳酰氯(10.8g,粗物质),其为淡黄色固体。粗产物用于下一步而不用进一步纯化。LC-MS:(ES)m/z 206.1($M+H^+$)。

[0375] 步骤b)在0℃向2,6-二氯吡啶-3-碳酰氯(10.8g,51.32mmol)和4-甲基-3-(三氟甲基)苯胺(8.99g,51.32mmol,7.37mL)在THF(30mL)中的混合物中一次性添加Et_3N(7.79g,76.98mmol,10.71mL)。将混合物在25℃搅拌12h。将反应混合物过滤且在减压下浓缩以得到残余物。残余物通过柱色谱纯化(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=100/0至10:1)以得到粗产物。粗产物在25℃用EtOAc(10ml)和石油醚(50ml)研磨3h以得到目标产物2,6-二氯-N-[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]吡啶-3-甲酰胺(12.7g,36.38mmol,70.88%产率),其为白色固体。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ2.50(d,J=1.22Hz,3H),7.33(d,J=8.31Hz,1H),7.77(dd,J=8.07,1.96Hz,1H),7.83(d,J=1.71Hz,1H),8.21(d,J=2.45Hz,1H),8.26(br s,1H),8.49(d,J=2.69Hz,1H)。LC-MS:(ES)m/z 349.0($M+H^+$)。

[0376] 步骤c)在25℃在N_2下向[4-(叔丁氧基羰基氨基)苯基]硼酸(4.58g,19.33mmol)和2,6-二氯-N-[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]吡啶-3-甲酰胺(10g,23.20mmol)在THF(50mL)和H_2O(5mL)中的混合物中一次性添加$Pd_2(dba)_3$(885.20mg,966.68μmol)、三叔丁基鏻四氟硼酸盐(560.92mg,1.93mmol)和KF(3.37g,58.00mmol,1.36mL)。将混合物在70℃搅拌12小时。反应混合物在减压下浓缩以去除溶剂。残余物用盐水50mL稀释且用EtOAc 150mL(50mL x 3)萃取。合并的有机层用Na_2SO_4干燥,过滤且在减压下浓缩以得到残余物。残余物通过柱色谱纯化(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=100/1至5:1)以得到目标产物N-[4-[6-氯-3-[[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基]-2-吡啶基]苯基]氨基甲酸叔丁酯和N-[4-[6-氯-5-[[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]-氨基甲酰基]-2-吡啶基]苯基]氨基甲酸叔丁酯(混合物,7.5g),其为淡黄色固体。LC-MS:(ES)m/z 506.1($M+H^+$)。

[0377] 步骤d)在0℃向N-[4-[6-氯-5-[[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基]-2-吡啶基]苯基]氨基甲酸叔丁酯(14.82mmol)和N-[4-[6-氯-3-[[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基]-2-吡啶基]苯基]氨基甲酸叔丁酯在CH_2Cl_2(3mL)中的混合物中一次性添加CF_3COOH(9.24g,81.04mmol,6mL)。将混合物在25℃搅拌1小时。反应混合物在减压下浓缩以得到粗物质2-(4-氨基苯基)-6-氯-N-[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]吡啶-3-甲酰胺和6-(4-氨基苯基)-2-氯-N-[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]吡啶-3-甲酰胺(粗混合物7.45g),其为淡黄色油状物。粗物质用于下一步而不用进一步纯化。LC-MS:(ES)m/z 406.1($M+H^+$)。

[0378] 步骤e)在0℃在N_2下向环戊酮(3.11g,36.96mmol,3.27mL)和2-(4-氨基苯基)-6-氯-N-[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]吡啶-3-甲酰胺和6-(4-氨基苯基)-2-氯-N-[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]吡啶-3-甲酰胺(7.45g,混合物)在DCM(50mL)中的混合物中一次性添加AcOH(1.66g,27.72mmol,1.59mL)和$NaBH(OAc)_3$(3.92g,18.48mmol)。将混合物在30℃搅拌1小时。将反应混合物过滤且在减压下浓缩以得到残余物。粗产物通过制备型HPLC纯化:柱:SANPONT C18,250x50mm x 10μm,100A;流动相:[水(10mM NH_4HCO_3)-ACN];B%:60%-90%,25分钟以得到目标产物6-氯-2-[4-(环戊基氨基)苯基]-N-[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]吡啶-3-甲酰胺(3.51g,7.41mmol,40.07%产率),其为淡黄色固体。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ1.38-1.52(m,2H),1.60-1.67(m,2H),1.68-1.78(m,2H),2.01(dq,J=12.7,6.4Hz,2H),2.40(d,J=1.0Hz,3H),3.80(quin,J=6.2Hz,1H),3.97(br s,1H),6.60(d,J=8.6Hz,2H),7.17(d,J=8.3Hz,1H),7.22(s,1H),7.25(s,1H),7.26-7.33(m,2H),7.39(br d,J=8.3Hz,1H),7.50(d,J=8.6Hz,2H),8.07(d,J=8.3Hz,1H)。LC-MS:(ES)m/z 474.1($M+H^+$)。

[0379] 步骤f)向锌(363mg,5.55mmol)在DMA(20mL)中的溶液中滴加1,2-二溴乙烷

(63.42mg,337.61μmol,25.47μL),然后将混合物在65℃搅拌30分钟。然后将其冷却至25℃。在25℃滴加氯(三甲基)硅烷(27.51mg,253.21μmol,32.14μL)。将混合物在25℃搅拌30分钟。然后将2-(溴甲基)苯甲酸甲酯(1.0g,4.37mmol)在DMA(5mL)中的溶液滴加至混合物。将反应混合物在25℃搅拌1.5h。将6-氯-2-[4-(环戊基氨基)苯基]-N-[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]吡啶-3-甲酰胺(1g,2.11mmol)、$Pd(OAc)_2$(47.37mg,211.01μmol)和2-(2-二环已基磷烷基(phosphanyl)苯基)-N1,N1,N3,N3-四甲基-苯-1,3-二胺(92.13mg,211.01μmol)在DMA(6mL)中的溶液滴加至混合物。然后将混合物在25℃在N_2气氛下搅拌16h。反应混合物通过添加NH_4Cl水溶液50mL淬灭,然后用EtOAc 300mL(150mL x 2)萃取。合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤且在减压下浓缩以得到残余物。残余物通过快速硅胶色谱法纯化(ISCO®;20g SepaFlash®硅胶快速柱,0～25%乙酸乙酯/石油醚梯度的洗脱液@30mL/min)以得到2-[[6-[4-(环戊基氨基)苯基]-5-[[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基]-2-吡啶基]甲基]苯甲酸甲酯(1.27g,2.10mmol,99.35%产率,97%纯度),其为黄色固体。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ1.48(dt,J=12.17,6.02Hz,2H),1.62-1.68(m,2H),1.72-1.79(m,2H),1.99-2.06(m,2H),2.42(s,3H),3.79-3.84(m,1H),3.85(s,3H),4.66(s,2H),6.64(d,J=8.56Hz,2H),7.05(d,J=8.07Hz,1H),7.17(br d,J=11.25Hz,2H),7.30-7.44(m,4H),7.47-7.53(m,3H),7.97(dd,J=7.95,1.10Hz,1H),8.04(d,J=7.83Hz,1H)。LC-MS:(ES)m/z 588.24($M+H^+$)。

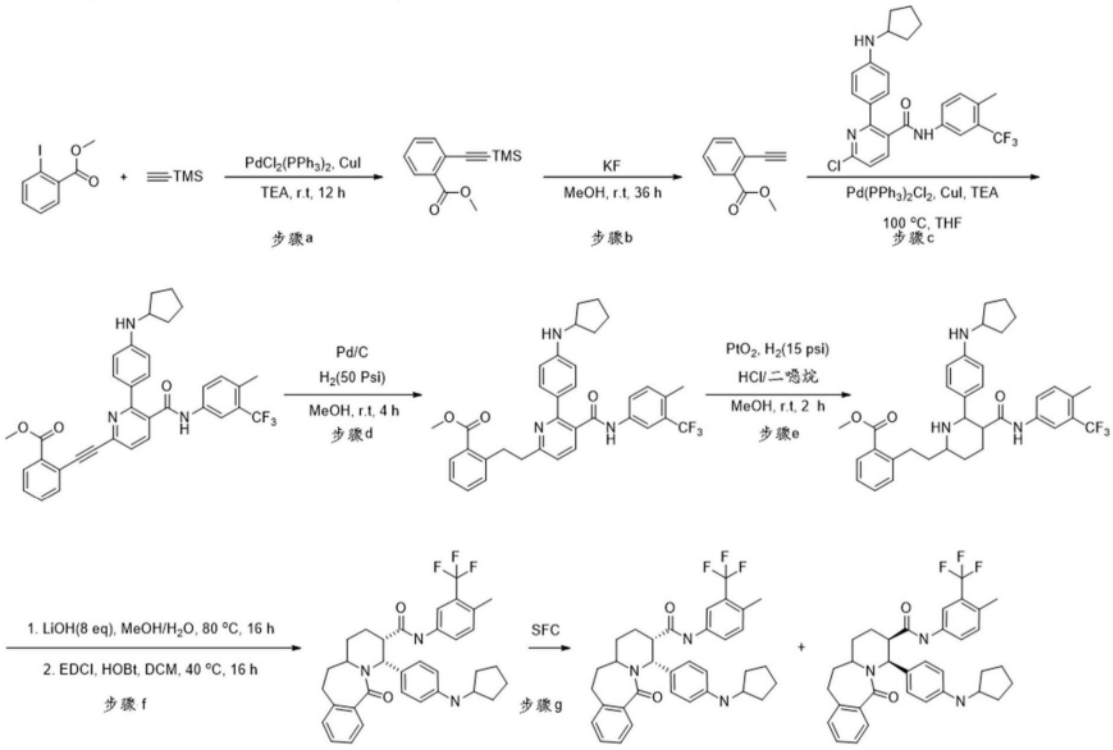
[0380] 步骤g)将2-[[6-[4-(环戊基氨基)苯基]-5-[[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基]-2-吡啶基]甲基]苯甲酸甲酯(500mg,850.88μmol)、PtO_2(101mg,444.78μmol)和HCl/二噁烷(4M,426.00μL)在MeOH(15mL)中的混合物脱气且用H_2(15psi)吹洗3次。然后将混合物在20℃在H_2气氛搅拌7h。将反应混合物过滤且在减压下浓缩以得到残余物。残余物通过制备型HPLC纯化(HCl条件,柱:Agela ASB 150x25mm x 5μm;流动相:[水(0.05%HCl)-ACN];B%:40%-70%,8min)以得到顺式-2-[[6-[4-(环戊基氨基)苯基]-5-[[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基]-2-哌啶基]甲基]苯甲酸甲酯(250mg,396.74μmol,46.63%产率,100%纯度,HCl),其为白色固体。^1H NMR(400MHz,甲醇-d4)1.59-1.75(m,4H),1.79-1.85(m,2H),1.88-1.99(m,2H),2.05-2.16(m,1H),2.20(br s,2H),2.40(s,3H),3.23(br s,1H),3.39(br dd,J=12.96,8.31Hz,1H),3.66(dd,J=12.96,5.62Hz,1H),3.87(br d,J=5.38Hz,1H),3.92-3.96(m,1H),3.97(s,3H),4.81(br s,1H),7.28(d,J=8.31Hz,1H),7.40-7.47(m,1H),7.47-7.54(m,2H),7.55-7.63(m,3H),7.77(br d,J=8.31Hz,2H),7.88(s,1H),8.01(d,J=7.83Hz,1H),10.18(s,1H)。LC-MS:(ES)m/z 594.3($M+H^+$)。

[0381] 步骤h)向顺式-2-[[6-[4-(环戊基氨基)苯基]-5-[[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基]-2-哌啶基]甲基]苯甲酸甲酯(200mg,317.39μmol,HCl)在MeOH(10mL)和H_2O(3mL)中的溶液中添加LiOH(60.81mg,2.54mmol)。将混合物在80℃搅拌16h。将反应浓缩且重溶于DCM(15mL)。然后添加EDCI(182.53mg,952.17μmol)、HOBt(42.89mg,317.39μmol)和4-甲基吗啉(122.00mg,1.21mmol,132.60μL)且将混合物在40℃搅拌16h。反应混合物在减压下浓缩以得到残余物。残余物通过快速硅胶色谱法纯化(ISCO®;20g SepaFlash®硅胶快速柱,0～36%乙酸乙酯/石油醚梯度的洗脱液@35mL/min)。化合物顺式-4-[4-(环戊基氨基)苯基]-N-[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]-6-氧代-1,2,3,4,11,11a-六氢苯并[b]-喹嗪-3-甲酰胺(150mg,240.37μmol,75.73%产率,90%纯度)作为白色固体获得。^1H NMR

(400MHz,甲醇-d_4)δ1.39-1.51(m,2H),1.54-1.64(m,2H),1.67-1.84(m,3H),1.88-2.11(m,6H),2.44(d,J=1.25Hz,3H),2.93-3.09(m,2H),3.72(quin,J=6.27Hz,1H),3.97-4.10(m,1H),6.05(d,J=4.02Hz,1H),6.55(d,J=8.53Hz,2H),7.06(d,J=8.53Hz,2H),7.25-7.39(m,3H),7.45-7.53(m,1H),7.62(dd,J=8.28,2.01Hz,1H),7.91-7.98(m,2H)。LC-MS:(ES)m/z 562.3($M+H^+$)。

[0382] 实施例S58:合成(3S,4R)-4-(4-(环戊基氨基)苯基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)-6-氧代-1,2,3,4,6,11,12,12a-八氢苯并[e]吡啶并[1,2-a]氮杂环庚三烯-3-甲酰胺和(3R,4S)-4-(4-(环戊基氨基)苯基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)-6-氧代-1,2,3,4,6,11,12,12a-八氢苯并[e]吡啶并[1,2-a]氮杂环庚三烯-3-甲酰胺(化合物编号44和45)

[0383]



[0384] 步骤a)在20℃在N_2下向2-碘代苯甲酸甲酯(900mg,3.43mmol,505.62μL)、CuI(32.71mg,171.73μmol,0.05eq)和二氯钯的混合物添加三苯基磷烷(120.53mg,171.73μmol)在TEA(40mL)中的溶液和乙炔基(三甲基)硅烷(337.33mg,3.43mmol,475.79μL)在TEA(5mL)中的溶液。将混合物过滤,用盐水洗涤,且用EtOAc(2×10mL)萃取。合并的萃取物用$MgSO_4$干燥且真空浓缩以得到残余物。残余物通过柱色谱纯化(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=100/1至10:1)以得到目标产物2-(2-三甲基甲硅烷基乙炔基)-苯甲酸甲酯(780mg,3.36mmol,97.74%产率),其为无色油状物。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ0.27(s,9H),3.83-3.98(m,4H),7.15(td,J=7.7,1.8Hz,1H),7.32-7.47(m,2H),7.58(d,J=7.8Hz,1H),7.79(dd,J=7.8,1.5Hz,1H),7.90(dd,J=7.8,0.8Hz,1H),7.99(d,J=7.8Hz,1H)。LC-MS:(ES)m/z 233.1($M+H^+$)。

[0385] 步骤b)在25℃在N_2下向2-(2-三甲基甲硅烷基乙炔基)苯甲酸甲酯(780mg,3.36mmol)在MeOH(3mL)中的混合物中一次性添加KF(390.06mg,6.71mmol,157.28μL)。将混合物在25℃搅拌36小时。反应混合物在减压下浓缩以去除MeOH(3mL)。残余物用EtOAc(20mL x 3)萃取。合并的有机层用0.1M HCl(15mL)和盐水(15mL x 3)洗涤,用Na_2SO_4干燥,然后过

滤且在减压下浓缩以得到残余物。残余物通过柱色谱纯化(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=100/0至20:1)以得到目标产物2-乙炔基苯甲酸甲酯(280.5mg,1.75mmol,52.17%产率),其为棕色油状物。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ3.40(s,1H),3.93(s,3H),7.37-7.43(m,1H),7.48(td,J=7.6,1.2Hz,1H),7.62(d,J=7.6Hz,1H),7.94(dd,J=7.7,0.9Hz,1H)。LC-MS:(ES)m/z 161.05($M+H^+$)。

[0386] 步骤c)向6-氯-2-[4-(环戊基氨基)苯基]-N-[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]吡啶-3-甲酰胺(1.4g,2.95mmol)和2-乙炔基苯甲酸甲酯(1.00g,6.24mmol)在THF(40mL)中的溶液中添加CuI(28.13mg,147.71μmol)、PPh_3(77.48mg,295.41μmol)和TEA(4.69g,46.34mmol,6.45mL),然后将混合物在25℃搅拌3分钟。添加$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(100mg,142.47μmol)且混合物在100℃在N_2气氛下加热16h。反应混合物在减压下浓缩以去除THF。残余物用H_2O(100mL)稀释且用EtOAc(300mL x 2)萃取。合并的有机层用无水Na_2SO_4干燥,然后过滤且在减压下浓缩以得到残余物。残余物通过快速硅胶色谱法纯化(ISCO®;24g SepaFlash®硅胶快速柱,0～30%乙酸乙酯/石油醚梯度的洗脱液@30mL/min)。化合物2-[2-[6-[4-(环戊基氨基)苯基]-5-[[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基]-2-吡啶基]乙炔基]苯甲酸甲酯(1.8g,2.71mmol,91.76%产率,90%纯度)作为棕色胶状物获得。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ1.48(dt,J=12.23,6.05Hz,2H),1.61-1.80(m,4H),1.98-2.05(m,2H),2.43(s,3H),3.79 -3.87(m,1H),3.99(s,3H),6.65(d,J=8.53Hz,2H),7.19(br d,J=8.28Hz,1H),7.33(s,1H),7.40-7.48(m,2H),7.52-7.57(m,2H),7.60(d,J=8.03Hz,1H),7.76(d,J=7.78Hz,1H),8.03(dd,J=7.91,1.13Hz,1H),8.21(d,J=8.03Hz,1H)。LC-MS:(ES)m/z 598.2($M+H^+$)。

[0387] 步骤d)向2-[2-[6-[4-(环戊基氨基)苯基]-5-[[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基]-2-吡啶基]乙炔基]苯甲酸甲酯(1.0g,1.67mmol)在MeOH(100mL)中的溶液中添加Pd/C(湿)(400mg,10%纯度)。将混合物脱气且用H_2(15psi)吹洗3次,然后将混合物在20℃在H_2气氛搅拌16h。将反应混合物过滤且在减压下浓缩以得到粗产物(1.1g)。向粗产物(1.1g)在MeOH(50mL)中的溶液中添加Pd/C(湿)(700mg,10%纯度)。将混合物脱气且用H_2(50psi)吹洗3次,然后将混合物在20℃在H_2气氛再搅拌4hr。将反应混合物过滤且在减压下浓缩以得到残余物。残余物通过快速硅胶色谱法纯化(ISCO®;20g SepaFlash®硅胶快速柱,0～25%乙酸乙酯/石油醚梯度的洗脱液@35mL/min)以得到2-[2-[6-[4-(环戊基氨基)苯基]-5-[[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基]-2-吡啶基]乙基]苯甲酸甲酯(785mg,1.25mmol,68.07%产率,96%纯度),其为淡黄色固体。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ1.48(dq,J=12.23,5.96Hz,2H),1.62-1.69(m,2H),1.71-1.81(m,2H),2.00-2.06(m,2H),2.42(s,3H),3.17 -3.26(m,2H),3.45(dd,J=9.29,6.53Hz,2H),3.80 -3.88(m,1H),3.92(s,3H),6.66(d,J=8.53Hz,2H),7.17-7.23(m,3H),7.28-7.34(m,3H),7.39-7.46(m,2H),7.51(d,J=8.53Hz,2H),7.93(d,J=7.78Hz,1H),8.09(d,J=8.03Hz,1H)。LC-MS:(ES)m/z 602.3($M+H^+$)。

[0388] 步骤e)将2-[2-[6-[4-(环戊基氨基)苯基]-5-[[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基]-2-吡啶基]乙基]苯甲酸甲酯(400mg,664.83μmol)、PtO_2(80.00mg,352.36μmol)和HCl/二噁烷(4M,334.00μL)在MeOH(10mL)中的混合物脱气且用H_2(15psi)吹洗3次,然后将混合物在20℃在H_2气氛搅拌4h。将反应混合物过滤且在减压下浓缩以得到残余物。残余物

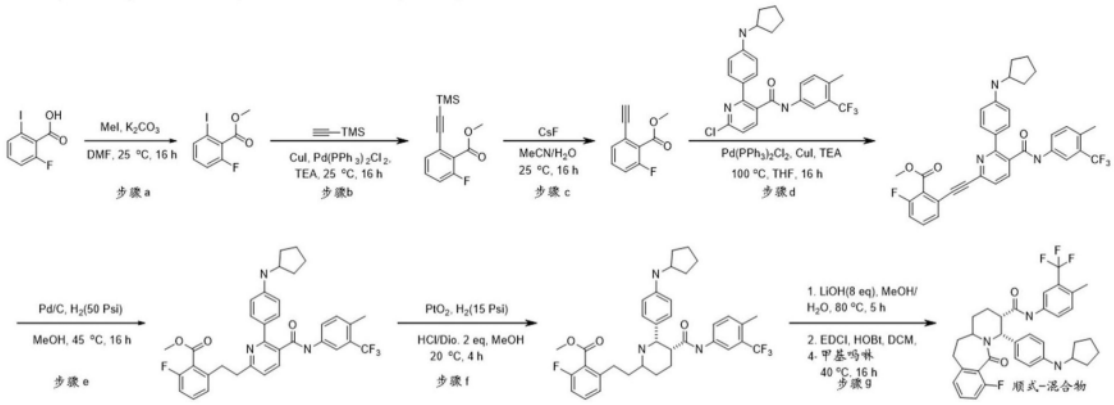
通过制备型HPLC纯化(HCl条件,柱:Agela ASB 150x 25mm x 5μm;流动相:[水(0.05%HCl)-ACN];B%:45%-75%,8min)。化合物顺式-2-[2-[6-[4-(环戊基氨基)苯基]-5-[[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基]-2-哌啶基]乙基]苯甲酸甲酯(HCl)(270mg.95%纯度)作为淡黄色固体获得。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ1.64(br d,J=3.18Hz,4H),1.80(br s,2H),1.87-1.98(m,2H),2.05-2.26(m,4H),2.26-2.35(m,2H),2.40(s,3H),2.97 -3.09(m,1H),3.21 -3.29(m,2H),3.48 -3.59(m,1H),3.90 -3.96(m,4H),4.80(br s,1H),7.27(d,J=8.31Hz,1H),7.32-7.39(m,1H),7.42(d,J=6.85Hz,1H),7.45-7.57(m,4H),7.77(br d,J=8.31Hz,2H),7.86(s,1H),7.94-7.99(m,1H),10.19(br s,1H)。LC-MS:(ES)m/z 608.3(M+H$^+$)。

[0389] 步骤f)向顺式-2-[2-[6-[4-(环戊基氨基)苯基]-5-[[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基]-2-哌啶基]乙基]苯甲酸甲酯(100mg,164.55μmol)在MeOH(1mL)和H_2O(0.3mL)中的溶液中添加LiOH(31.53mg,1.32mmol)。将混合物在80℃搅拌16h。将反应浓缩且重溶于DCM(1.5mL)。然后添加EDCI(94.64mg,493.66μmol)、HOBt(22.24mg,164.55μmol)和4-甲基吗啉(63.25mg,625.30μmol,68.75μL)且将混合物在40℃搅拌16h。反应混合物在减压下浓缩以得到残余物。残余物通过快速硅胶色谱法纯化(ISCO®;12g SepaFlash®硅胶快速柱,0～30%乙酸乙酯/石油醚梯度的洗脱液@35mL/min)以得到顺式-10-[4-(环戊基氨基)苯基]-N-[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]-12-氧代-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡啶并[1,2-b][2]苯并氮杂环庚三烯-9-甲酰胺(40mg,64.62μmol,39.27%产率,93%纯度),其为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ1.38(br d,J=6.60Hz,2H),1.52-1.61(m,2H),1.67-1.76(m,3H),1.88-1.99(m,4H),2.02-2.18(m,2H),2.33(s,3H),2.43-2.53(m,2H),2.60-2.73(m,1H),3.18(dt,J=11.55,5.84Hz,1H),3.58(br s,1H),3.63-3.71(m,1H),3.76(br dd,J=12.84,5.26Hz,1H),6.38(d,J=8.56Hz,2H),6.76(br d,J=6.11Hz,1H),7.01(br d,J=8.31Hz,1H),7.07(d,J=7.09Hz,1H),7.22-7.26(m,1H),7.28-7.35(m,2H),7.39(s,1H),7.50(d,J=8.56Hz,2H),7.66(d,J=7.34Hz,1H),8.80(br s,1H)。LC-MS:(ES)m/z 576.4(M+H$^+$)。

[0390] 步骤g)将顺式-10-[4-(环戊基氨基)苯基]-N-[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]-12-氧代-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡啶并[1,2-b][2]苯并氮杂环庚三烯-9-甲酰胺(15mg,26.06μmol)通过SFC分离(柱:DAICEL CHIRALCELOD-H(250mm x 30mm,5μm);流动相:[0.1%NH_3H_2O ETOH];B%:30%-30%,8min)以得到(9S,10R)-10-[4-(环戊基氨基)苯基]-N-[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]-12-氧代-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡啶并[1,2-b][2]苯并氮杂环庚三烯-9-甲酰胺(5mg,8.69μmol,33.33%产率,100%纯度)作为白色固体获得(^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ1.34-1.41(m,2H),1.53-1.60(m,2H),1.69-1.78(m,3H),1.88-1.98(m,4H),2.02-2.14(m,2H),2.32(s,3H),2.44-2.52(m,2H),2.63-2.75(m,1H),3.20(dt,J=11.86,5.81Hz,1H),3.39-3.60(m,1H),3.65(dt,J=12.41,6.14Hz,1H),3.72-3.82(m,1H),6.35(d,J=8.80Hz,2H),6.83(d,J=6.60Hz,1H),6.97(d,J=8.31Hz,1H),7.07(d,J=7.34Hz,1H),7.23-7.26(m,1H),7.28-7.35(m,2H),7.36(s,1H),7.52(d,J=8.56Hz,2H),7.68(dd,J=7.58,1.22Hz,1H),9.25(br s,1H)。LC-MS:(ES)m/z 576.3(M+H$^+$))和(9R,10S)-10-[4-(环戊基氨基)苯基]-N-[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]-12-氧代-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡啶并[1,2-b][2]苯并氮杂环庚三烯-9-甲酰胺(5mg,8.43μmol,32.33%产

率,97%纯度)作为白色固体获得(^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ1.37(dt,J=12.04,6.33Hz,2H),1.50-1.62(m,2H),1.68-1.76(m,3H),1.87-1.99(m,4H),2.01-2.14(m,2H),2.32(s,3H),2.44-2.53(m,2H),2.62-2.75(m,1H),3.21(dt,J=11.62,5.93Hz,1H),3.56(br s,1H),3.65(quin,J=6.24Hz,1H),3.77(br dd,J=12.84,5.26Hz,1H),6.36(d,J=8.56Hz,2H),6.83(d,J=6.60Hz,1H),6.98(d,J=8.31Hz,1H),7.07(d,J=7.58Hz,1H),7.22-7.26(m,1H),7.31(br dd,J=7.46,1.10Hz,2H),7.34-7.37(m,1H),7.52(d,J=8.56Hz,2H),7.68(dd,J=7.58,1.22Hz,1H),9.19(br s,1H)。LC-MS:(ES)m/z 576.3($M+H^+$))。

[0391] 实施例S59:合成顺式-4-(4-(环戊基氨基)苯基)-7-氟-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)-6-氧代-1,2,3,4,6,11,12,12a-八氢苯并[e]吡啶并[1,2-a]氮杂环庚三烯-3-甲酰胺(化合物编号41)

[0392] 

[0393] 步骤a)向2-氟-6-碘-苯甲酸(10g,37.59mmol)在DMF(100mL)中的溶液中添加K_2CO_3(7.79g,56.39mmol),然后添加MeI(8.28g,58.33mmol,3.63mL)。将混合物在20℃搅拌16h。反应混合物用H_2O 100mL稀释且用EtOAc 300mL(150mL x 2)萃取。合并的有机层用无水Na_2SO_4干燥,过滤且在减压下浓缩以得到残余物。残余物通过柱色谱纯化(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=20/1)以得到2-氟-6-碘-苯甲酸甲酯(10.4g,36.40mmol,96.81%产率,98%纯度),其为无色油状物。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ3.99(s,3H),7.09-7.16(m,2H),7.61-7.69(m,1H)。LC-MS:(ES)m/z 280.8($M+H^+$)。

[0394] 步骤b)向2-氟-6-碘-苯甲酸甲酯(11.1g,39.64mmol)在TEA(80mL)中的溶液中添加CuI(754.91mg,3.96mmol)和$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(2.78g,3.96mmol),然后滴加乙炔基(三甲基)硅烷(5.84g,59.46mmol,8.24mL)在TEA(20mL)中的溶液。将混合物在20℃在N_2气氛下搅拌16h。反应混合物用H_2O 100mL稀释且用EtOAc 500mL(250mL x 2)萃取。合并的有机层用无水Na_2SO_4干燥,过滤且在减压下浓缩以得到残余物。残余物通过柱色谱纯化(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=20/1)。化合物2-氟-6-(2-三甲基甲硅烷基乙炔基)苯甲酸甲酯(9.9g,36.78mmol,92.78%产率,93%纯度)作为浅棕色油状物获得。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ0.25(s,8H),3.95(s,3H),7.09(ddd,J=9.35,7.89,1.59Hz,1H),7.28-7.39(m,2H)。LC-MS:(ES)m/z 251.1($M+H^+$)。

[0395] 步骤c)向2-氟-6-(2-三甲基甲硅烷基乙炔基)苯甲酸甲酯(3g,11.98mmol)在MeCN(80mL)和H_2O(20mL)中的溶液中添加CsF(7.28g,47.93mmol,1.77mL)。将混合物在20℃搅拌16h。反应混合物在减压下浓缩以去除MeCN。残余物用乙酸乙酯(250mL x 2)萃取。合并的有机层用无水Na_2SO_4干燥,过滤,且在减压下浓缩以得到残余物。残余物通过柱色谱纯化

(SiO2,石油醚/乙酸乙酯＝30/1,plate 2)以得到2-乙炔基-6-氟-苯甲酸甲酯(1.9g,10.56mmol,88.10％产率,99％纯度),其为浅棕色油状物。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ3.29(s,1H),3.97(s,3H),7.10-7.17(m,1H),7.33-7.43(m,2H)。LC-MS:(ES)m/z 179.1($M+H^+$)。

[0396] 步骤d)向2-乙炔基-6-氟-苯甲酸甲酯(857.12mg,4.81mmol)和6-氯-2-[4-(环戊基氨基)苯基]-N-[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]吡啶-3-甲酰胺(760mg,1.60mmol)在THF(50mL)中的溶液中添加CuI(30.54mg,160.37μmol)、PPh_3(42.06mg,160.37μmol)和TEA(2.55g,25.16mmol,3.50mL),然后将混合物在20℃搅拌3分钟。向该混合物添加$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(112.56mg,160.37μmol)且混合物在100℃在N_2气氛下加热16h。反应混合物在减压下浓缩以去除THF。残余物用H_2O 100mL稀释且用EtOAc(300mL x 2)萃取。合并的有机层用无水Na_2SO_4干燥,过滤且在减压下浓缩以得到残余物。残余物通过快速硅胶色谱法纯化(ISCO®;12g

[0397] SepaFlash®硅胶快速柱,0～30％乙酸乙酯/石油醚梯度的洗脱液@30mL/min)以得到2-[2-[6-[4-(环戊基氨基)苯基]-5-[[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基]-2-吡啶基]乙炔基]-3-氟-苯甲酸酯(720mg,1.09mmol,67.83％产率,93％纯度),其为棕色固体。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ1.44-1.54(m,2H),1.61-1.69(m,2H),1.70-1.81(m,2H),1.98-2.12(m,2H),2.43(s,3H),3.77 -3.88(m,1H),4.02(s,3H),6.65(d,J＝8.56Hz,2H),7.15-7.26(m,3H),7.33(s,1H),7.44(td,J＝8.01,5.50Hz,2H),7.48-7.55(m,4H),8.19(d,J＝8.07Hz,1H)。LC-MS:(ES)m/z 616.2($M+H^+$)。

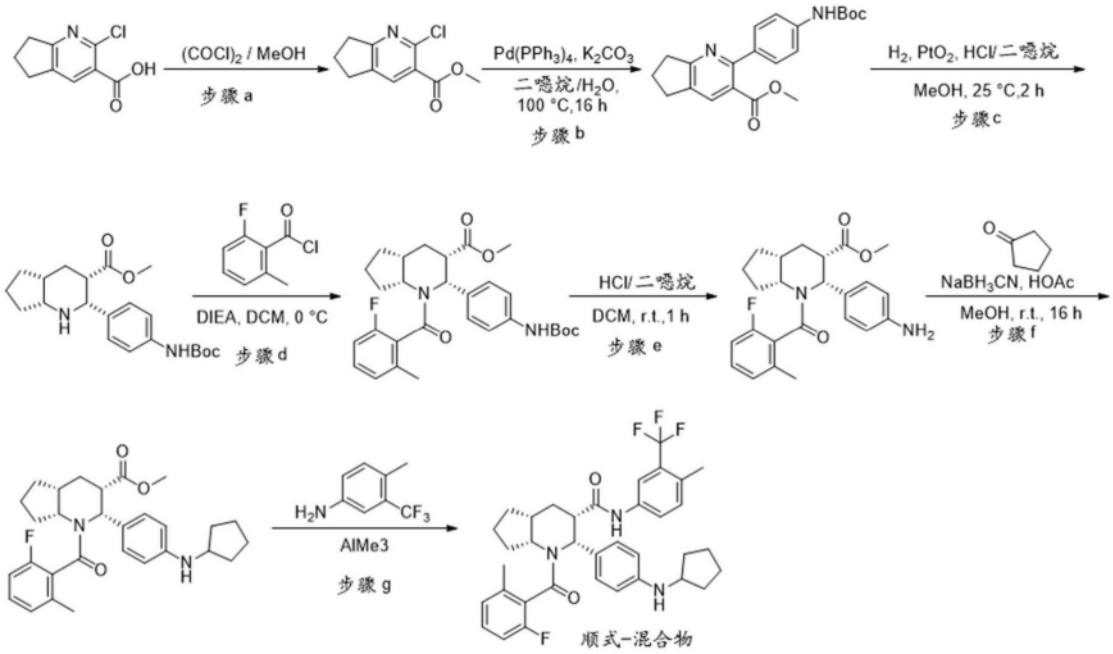
[0398] 步骤e)向2-[2-[6-[4-(环戊基氨基)苯基]-5-[[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基]-2-吡啶基]乙炔基]-3-氟-苯甲酸甲酯(700mg,1.14mmol)在MeOH(30mL)中的溶液中添加Pd/C(湿)(100mg,10％纯度)。将混合物脱气且用H_2(50psi)吹洗3次,然后将混合物在45℃在H_2气氛搅拌4h。残余物通过快速硅胶色谱法纯化(ISCO®;12g SepaFlash®硅胶快速柱,0～30％乙酸乙酯/石油醚梯度的洗脱液@35mL/min)以得到2-[2-[6-[4-(环戊基氨基)苯基]-5-[[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基]-2-吡啶基]乙基]-3-氟-苯甲酸甲酯(590mg,904.55μmol,79.55％产率,95％纯度),其为黄色固体。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ1.43-1.53(m,2H),1.62-1.69(m,2H),1.71-1.80(m,2H),2.00-2.05(m,2H),2.42(s,3H),3.19(s,4H),3.69 -3.77(m,1H),3.79 -3.88(m,1H),3.94(s,3H),6.66(d,J＝8.56Hz,2H),6.99(t,J＝8.93Hz,1H),7.07(dd,J＝17.12,7.83Hz,2H),7.16-7.24(m,2H),7.28-7.36(m,2H),7.42(br d,J＝8.31Hz,1H),7.51(d,J＝8.56Hz,2H),8.06(d,J＝8.07Hz,1H)。LC-MS:(ES)m/z 620.3($M+H^+$)。

[0399] 步骤f)将2-[2-[6-[4-(环戊基氨基)苯基]-5-[[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基]-2-吡啶基]乙基]-3-氟-苯甲酸甲酯(580mg,936.02μmol)、PtO_2(106.28mg,468.01μmol)和HCl/二噁烷(4M,470.24μL)在MeOH(20mL)中的混合物脱气且用H_2(15psi)吹洗3次,然后将混合物在20℃在H_2气氛搅拌4hr。将反应混合物过滤且在减压下浓缩以得到残余物。残余物用$NaHCO_3$(10ml)水溶液碱化,然后用DCM 80mL(40mL x 2)萃取。合并的有机层用无水Na_2SO_4干燥,过滤,且在减压下浓缩以得到粗产物。粗产物通过快速硅胶色谱法纯化(ISCO®;12g SepaFlash®硅胶快速柱,0～2％乙酸乙酯/石油醚梯度的洗脱液@35mL/min)以得到2-[2-[6-[4-(环戊基氨基)苯基]-5-[[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基]-2-哌啶基]乙基]-3-氟-苯甲酸甲酯(520mg,粗物质),其为棕色胶状物。粗产物进一步通过制备型HPLC

纯化(HCl条件;柱:Xtimate C18 150*40mm*10μm;流动相:[水(0.05%HCl)-ACN];B%:30%-60%,8min)以得到2-[2-[6-[4-(环戊基氨基)苯基]-5-[[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基]-2-哌啶基]乙基]-6-氟-苯甲酸甲酯(147mg,210.90μmol,43.99%产率,95%纯度,HCl),其为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ1.45(br d,J=3.67Hz,2H),1.57-1.78(m,6H),1.85-2.05(m,2H),2.12(br s,3H),2.34(br s,3H),2.65-2.87(m,2H),3.22 -3.36(m,2H),3.73-3.81(m,2H),3.90(s,3H),4.67(br d,J=9.78Hz,1H),7.18-7.35(m,4H),7.46-7.61(m,4H),7.98(s,1H),8.36(br d,J=10.76Hz,1H),9.71(br s,1H),10.85(s,1H)。LC-MS:(ES)m/z 626.3($M+H^+$)。

[0400] 步骤g)向2-[2-[6-[4-(环戊基氨基)苯基]-5-[[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基]-2-哌啶基]乙基]-6-氟-苯甲酸甲酯(150mg,239.73μmol)在MeOH(3mL)和H_2O(1mL)中的溶液中添加LiOH(45.93mg,1.92mmol)。将混合物在80℃搅拌4h。将反应浓缩且重溶于DCM(5mL)。然后添加EDCI(137.87mg,719.20μmol)、HOBt(32.39mg,239.73μmol)和4-甲基吗啉(92.14mg,910.99μmol,100.16μL)且将混合物在40℃搅拌16h。混合物在减压下浓缩以去除DCM。残余物用H_2O 10mL稀释且用DCM 50mL(25mL x 2)萃取。合并的有机层用无水Na_2SO_4干燥,过滤且在减压下浓缩以得到残余物。将结晶的固体收集,然后从MeCN重结晶。晶体用MeCN 2mL洗涤,过滤且滤饼真空干燥以得到10-[4-(环戊基氨基)苯基]-1-氟-N-[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]-12-氧代-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡啶并[1,2-b][2]苯并氮杂环庚三烯-9-甲酰胺(45mg,74.29μmol,30.99%产率,98%纯度),其为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ1.35(br s,2H),1.44-1.55(m,2H),1.56-1.68(m,3H),1.70-1.91(m,5H),2.08-2.18(m,1H),2.21-2.33(m,2H),2.34(br s,3H),2.53-2.61(m,2H),2.89-2.98(m,1H),3.57(sxt,J=6.11Hz,1H),3.65 -3.76(m,1H),5.47(d,J=6.36Hz,1H),6.07(d,J=7.09Hz,1H),6.35(d,J=8.56Hz,2H),7.00(d,J=7.34Hz,1H),7.13(t,J=9.17Hz,1H),7.21(d,J=8.56Hz,2H),7.29(d,J=8.31Hz,1H),7.38(td,J=7.89,5.75Hz,1H),7.50(br d,J=8.07Hz,1H),7.76(d,J=1.71Hz,1H),10.23(s,1H)。LC-MS:(ES)m/z 594.4($M+H^+$)。

[0401] 实施例S60:合成顺式-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺(化合物编号193)

[0402] 

[0403] 步骤a)向2-氯-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酸(485mg,2.45mmol)在DCM(20mL)中的混合物中添加草酰氯(467.26mg,3.68mmol,322.25μL)和DMF(17.94mg,245.42μmol,18.88μL)。然后将混合物在25℃搅拌15分钟。在真空蒸发溶剂。然后添加甲醇(7.92g,247.12mmol,10mL)。将反应混合物在25℃再搅拌15分钟。在真空蒸发溶剂以得到2-氯-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酸甲酯(500mg,粗物质),其为棕色油状物。LC-MS:(ES)m/z 212($M+H^+$)。

[0404] 步骤b)将$Pd(PPh_3)_4$(545.99mg,472.49μmol)添加至2-氯-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酸甲酯(500mg,2.36mmol)、[4-(叔丁氧基羰基氨基)苯基]硼酸(840.06mg,3.54mmol)和K_2CO_3(979.54mg,7.09mmol)在二噁烷/H_2O=1:1(20mL)中的混合物中。将混合物在100℃在N_2下搅拌3h。反应混合物用EtOAc(30mL x 2)萃取。合并的有机相用盐水(30mL)洗涤,用无水$MgSO_4$干燥且过滤。将滤液真空蒸发至残余物。残余物通过柱色谱纯化(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=100/0至3:1)以得到2-[4-(叔丁氧基羰基氨基)苯基]-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酸甲酯(480mg,粗物质),其为白色固体。LC-MS:(ES)m/z 369.2($M+H^+$)。

[0405] 步骤c)将PtO_2(11.83mg,52.11μmol)添加至2-[4-(叔丁氧基羰基氨基)苯基]-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酸甲酯(480mg,1.30mmol)和HCl(在H_2O中)(12M,217.14μL)在EtOH(10mL)中的溶液中。然后将混合物在25℃在H_2(15psi)下搅拌16h。将反应混合物过滤。将滤液真空蒸发。然后向混合物添加10mL H_2O,用Na_2CO_3溶液碱化且用EtOAc(30mL x 2)萃取。合并的有机相用盐水(20mL)洗涤,用无水$MgSO_4$干燥且过滤。将滤液真空蒸发以得到顺式-2-[4-(叔丁氧基羰基氨基)苯基]-2,3,4,4a,5,6,7,7a-八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酸甲酯(450mg,997.40μmol,76.56%产率,83%纯度),其为黄色油状物。^1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ1.35-1.52(12H,m)1.54-1.90(6H,m)2.00-2.09(1H,m)2.81-2.97(1H,m)3.15(1H,br d,J=5.62Hz)3.21 -3.29(3H,m)3.86(1H,br d,J=5.14Hz)7.16(2H,br d,J=8.07Hz)7.23-7.37(2H,m)9.19(1H,br s)。LC-MS:(ES)m/z 375.2($M+H^+$)。

[0406] 步骤d)将2-氟-6-甲基-苯甲酰氯(172.14mg,997.40μmol)添加至顺式-2-[4-(叔

丁氧基羰基氨基)苯基]-2,3,4,4a,5,6,7,7a-八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酸甲酯(450.00mg,997.40μmol)和TEA(201.85mg,1.99mmol,277.65μL)在DCM(10mL)中的溶液中。将混合物在25℃搅拌1h。反应混合物用1N HCl(10mL)、H_2O(10mL)、盐水(10mL)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥且过滤。将滤液真空蒸发以得到残余物。残余物通过柱色谱纯化(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=100/0至3:1)以得到顺式-2-[4-(叔丁氧基羰基氨基)苯基]-1-(2-氟-6-甲基-苯甲酰基)-2,3,4,4a,5,6,7,7a-八氢-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酸甲酯(440mg,766.95μmol,76.89%产率,89%纯度),其为白色固体。LC-MS:(ES)m/z 511.2($M+H^+$)。

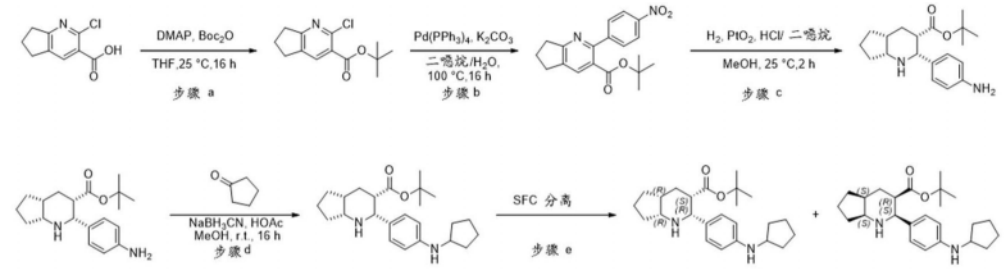
[0407] 步骤e)将HCl/二噁烷(4M,215.43μL)添加至顺式-2-[4-(叔丁氧基羰基氨基)苯基]-1-(2-氟-6-甲基-苯甲酰基)-2,3,4,4a,5,6,7,7a-八氢-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酸甲酯(440mg,766.95μmol)在DCM(10mL)中的溶液中。然后溶液在25℃搅拌1h。在真空蒸发溶剂以得到顺式-2-(4-氨基苯基)-1-(2-氟-6-甲基-苯甲酰基)-2,3,4,4a,5,6,7,7a-八氢环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酸甲酯(390mg,粗物质,HCl),其为棕色油状物。LC-MS:(ES)m/z 411.2($M+H^+$)。

[0408] 步骤f)向环戊酮(73.40mg,872.60μmol,77.26μL)在DCM(10mL)中的溶液中添加顺式-2-(4-氨基苯基)-1-(2-氟-6-甲基-苯甲酰基)-2,3,4,4a,5,6,7,7a-八氢-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酸甲酯(358.18mg,872.60μmol,HCl)、CH_3COOH(157.20mg,2.62mmol,149.71μL)和HCl/二噁烷(4M,283.59μL),然后添加$NaBH(OAc)_3$(277.41mg,1.31mmol)。将混合物在25℃搅拌16h。反应混合物用Na_2CO_3溶液碱化且用DCM(30mL x 2)萃取。合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤,且在减压下浓缩以得到粗产物。粗产物通过制备型HPLC纯化(柱:Agela ASB 150x25mm x 5μm;流动相:[水(0.05%HCl)-ACN];B%:42%-72%,8min)以得到顺式-2-[4-(环戊基氨基)苯基]-1-(2-氟-6-甲基-苯甲酰基)-2,3,4,4a,5,6,7,7a-八氢环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酸甲酯(200mg,417.89μmol,47.89%产率,100%纯度),其为淡黄色固体。^1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ0.96-1.21(3H,m),1.23-1.46(4H,m),1.47-1.59(3H,m),1.59-1.72(3H,m),1.74-1.95(3H,m),1.95-2.11(2H,m),2.23-2.36(3H,m),2.88-3.04(1H,m),3.50-3.71(4H,m),5.53-5.61(1H,m),6.38-6.44(1H,m),6.48(2H,dd,J=8.91,2.38Hz),6.99(1H,d,J=8.53Hz),7.04-7.16(2H,m),7.30-7.40(1H,m)。LC-MS:(ES)m/z 479.2($M+H^+$)。

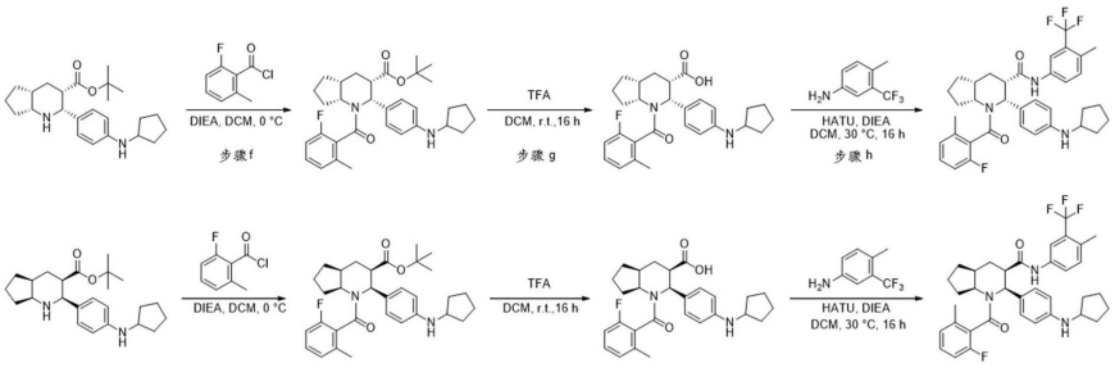
[0409] 步骤g)将$AlMe_3$(在甲苯中)(2M,156.71μL)添加至4-甲基-3-(三氟甲基)苯胺(82.34mg,470.12μmol)在DCE(6mL)中的溶液中。将混合物在25℃搅拌20分钟。然后将顺式-2-[4-(环戊基氨基)苯基]-1-(2-氟-6-甲基-苯甲酰基)-2,3,4,4a,5,6,7,7a-八氢环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酸甲酯(150mg,313.42μmol)添加至混合物。将混合物在85℃搅拌3h。反应混合物用饱和$NaHCO_3$溶液碱化。然后将混合物用EtOAc(50mL x 2)萃取。合并的有机相用盐水(50mL)洗涤,用无水$MgSO_4$干燥且过滤。将滤液真空蒸发以得到粗产物。粗产物通过制备型HPLC纯化(柱:Xtimate C18 10μ250mm x 50mm;流动相:[水(0.04%NH_3H_2O+10mM NH_4HCO_3)-ACN];B%:80%-100%,8min),然后进一步通过制备型HPLC纯化(柱:AgelaASB 150x 25mm x 5μm;流动相:[水(0.05%HCl)-ACN];B%:55%-85%,8min)以得到顺式-2-[4-(环戊基氨基)苯基]-1-(2-氟-6-甲基-苯甲酰基)-N-[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]-2,3,4,4a,5,6,7,7a-八氢环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺(58mg,92.36umol,99%纯度),其为白色固体。(^1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ1.07-1.30(3H,m)1.50-1.61(5H,m)1.63-1.76(4H,

m)1.88(3H,br d,J＝7.28Hz)1.93-2.08(2H,m)2.09-2.19(2H,m)2.30-2.44(6H,m)2.99-3.09(1H,m)3.60-3.78(1H,m)6.47-6.59(1H,m)6.90-7.00(2H,m)7.05-7.18(2H,m)7.28-7.41(2H,m)7.52(2H,dd,J＝16.56,8.53Hz)7.64-7.75(1H,m)7.89(1H,dd,J＝14.81,1.76Hz)10.15(1H,br d,J＝8.78Hz)。LC-MS:(ES)m/z 622.3($M+H^+$)。

[0410] 实施例S61:合成(2R,3S,4aR,7aR)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺(化合物编号48)



[0411]



[0412] 步骤a)将DMAP(247.29mg,2.02mmol)添加至2-氯-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酸(800mg,4.05mmol)和碳酸叔丁氧基羰基叔丁基酯(1.77g,8.10mmol,1.86mL)在THF(20mL)中的溶液中。溶液在15℃搅拌16h。反应混合物用EtOAc(30mL x 2)萃取。合并的有机相用无水Na_2SO_4干燥且过滤。将滤液真空蒸发以得到残余物。残余物通过柱色谱纯化(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯＝100:0至3:1)以得到化合物2-氯-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酸叔丁酯(900mg,3.55mmol,87.62％产率,100％纯度),其为白色固体。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ1.58(9H,s),2.15(2H,quin,J＝7.58Hz),2.92(2H,t,J＝7.46Hz),3.00(2H,t,J＝7.70Hz),7.83(1H,s)。LC-MS:(ES)m/z 254.0($M+H^+$)。

[0413] 步骤b)将$Pd(PPh_3)_4$(409.90mg,354.72μmol)添加至2-氯-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酸叔丁酯(900.00mg,3.55mmol)、(4-硝基苯基)硼酸(769.75mg,4.61mmol)和K_2CO_3(1.47g,10.64mmol)在二噁烷/H_20＝1:1(30mL)中的混合物中。将混合物在100℃在N_2下搅拌16h。反应混合物用EtOAc(30mL x 2)萃取。合并的有机相用盐水(30mL)洗涤,用无水$MgSO_4$干燥且过滤。将滤液真空蒸发至残余物。残余物通过柱色谱纯化(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯＝100/0至3:1)以得到2-(4-硝基苯基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酸叔丁酯(935mg,2.75mmol,77.44％产率,100％纯度),其为黄色固体。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ1.29(9H,s),2.20(2H,quin,J＝7.46Hz),2.98 -3.11(4H,m),7.63(2H,br d,J＝7.58Hz),7.94(1H,s),8.27(2H,br d,J＝7.58Hz)。LC-MS:

[0414] (ES)m/z 341.1($M+H^+$)。

[0415] 步骤c)在N_2下向2-(4-硝基苯基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酸叔丁酯(1.1g,3.23mmol)在MeOH(30mL)中的溶液中添加PtO_2(366.93mg,1.62mmol)和HCl/二噁烷(4M,1.62mL)。悬浮液真空脱气且用H_2吹洗数次。将混合物在H_2(15psi)下在20℃搅拌2小时。LCMS显示检测到～80％的所需产物。将混合物用MeOH稀释且通过硅藻土垫过滤且真空浓缩以得到残余物。残余物用DCM(50mL)稀释且碱化至pH＝9～10。将分离的有机层干燥,过滤且真空浓缩以得到残余物。粗残余物通过柱色谱纯化(SiO_2,用DCM/MeOH/$NH_3\cdot H_2O$＝100/1/0.01至10/1/0.01洗脱)以得到顺式-2-(4-氨基苯基)-2,3,4,4a,5,6,7,7a-八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酸叔丁酯(0.6g,1.90mmol,66.67％产率,100％纯度),其为浅棕色胶状物。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ1.18(s,9H),1.49-1.65(m,3H),1.68-1.82(m,2H),1.83-1.94(m,1H),1.99-2.09(m,2H),2.10-2.19(m,1H),2.80(q,J＝6.02Hz,1H),3.34(td,J＝6.34,2.89Hz,1H),3.45 -3.66(m,2H),3.93(d,J＝5.52Hz,1H),6.63(d,J＝8.53Hz,2H),7.15(d,J＝8.28Hz,2H)。LC-MS:(ES)m/z 317.2($M+H^+$)。

[0416] 步骤d)在0℃在N_2下向顺式-2-(4-氨基苯基)-2,3,4,4a,5,6,7,7a-八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酸叔丁酯(520.00mg,1.64mmol)在MeOH(10mL)中的混合物中一次性添加环戊酮(179.70mg,2.14mmol,189.16μL)、HOAc(197.36mg,3.29mmol,187.96μL)和$NaBH_3CN$(516.32mg,8.22mmol)。将混合物在30℃搅拌16h。将混合物用DCM(30mL)稀释且碱化至pH＝8～9且用DCM(3x 30mL)萃取。合并的有机层用盐水洗涤,干燥,过滤且真空浓缩以得到所需化合物2-[4-(环戊基氨基)苯基]-2,3,4,4a,5,6,7,7a-八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酸叔丁酯(0.6g,1.50mmol,91.15％产率,96％纯度)作为浅棕色胶状物获得。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ1.10-1.24(m,9H),1.39-1.47(m,2H),1.58-1.64(m,2H),1.66-1.77(m,4H),1.82-1.90(m,2H),1.98-2.11(m,6H),2.16-2.22(m,1H),2.78(q,J＝6.11Hz,1H),3.27 -3.35(m,1H),3.78(quin,J＝6.17Hz,1H),3.92(d,J＝5.62Hz,1H),6.54(d,J＝8.31Hz,2H),7.13(d,J＝8.31Hz,2H)。LC-MS:(ES)m/z 385.3($M+H^+$)。

[0417] 步骤e)外消旋化合物顺式-2-[4-(环戊基氨基)苯基]-2,3,4,4a,5,6,7,7a-八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酸叔丁酯(850.00mg,2.21mmol)通过SFC分离.(柱:REGIS(s,s)WHELK-O1(250mm x 30mm,5μm);流动相:[0.1％$NH_3\cdot H_2O$ ETOH];B％:30％-30％,8min)。化合物(2S,3R,4aS,7aS)-2-[4-(环戊基氨基)苯基]-2,3,4,4a,5,6,7,7a-八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酸叔丁酯(峰1显示在SFC谱上,0.37g,923.67μmol,41.79％产率,96％纯度)作为淡黄色胶状物获得。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ1.16(s,9H),1.36-1.47(m,2H),1.48-1.64(m,5H),1.67-1.81(m,4H),1.82-1.89(m,1H),1.94-2.06(m,4H),2.07-2.16(m,1H),3.78(quin,J＝6.24Hz,1H),3.91(d,J＝5.87Hz,1H),5.31(s,1H),6.54(d,J＝8.56Hz,2H),7.13(d,J＝8.31Hz,2H)。LC-MS:(ES)m/z 385.3($M+H^+$)。化合物(2R,3S,4aR,7aR)-2-[4-(环戊基氨基)苯基]-2,3,4,4a,5,6,7,7a-八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酸叔丁酯(峰2显示在SFC谱上,0.39g,953.31μmol,43.13％产率,94％纯度)作为淡黄色胶状物获得。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ1.17(s,9H),1.36-1.45(m,2H),1.50-1.63(m,5H),1.67-1.81(m,4H),1.83-1.92(m,1H),1.95-2.07(m,4H),2.08-2.16(m,1H),2.78(q,J＝6.11Hz,1H),3.30(dt,J＝6.48,3.36Hz,1H),3.78(quin,J＝6.17Hz,1H),3.92(d,J＝5.87Hz,1H),6.54(d,J＝8.31Hz,2H),7.14(d,J＝8.31Hz,2H)。LC-MS:(ES)m/z 385.3($M+H^+$)。

[0418] 步骤f)在0℃向(2S,3R,4aS,7aS)-2-[4-(环戊基氨基)苯基]-2,3,4,4a,5,6,7,

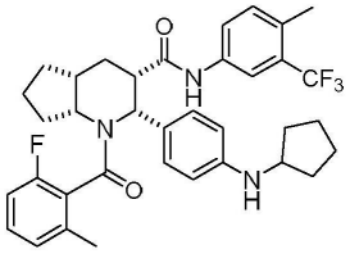
7a-八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酸叔丁酯(0.25g,650.10μmol)和DIEA(168.04mg,1.30mmol,226.47μL)在DCM(10mL)中的溶液中滴加2-氟-6-甲基-苯甲酰氯(106.59mg,617.60μmol)在DCM(3mL)中的溶液。将混合物在0℃搅拌10分钟。将混合物用DCM(10mL)稀释,用H_2O(2x 2mL)洗涤,干燥,过滤且真空浓缩以得到粗产物。粗产物通过快速硅胶色谱法纯化(ISCO®;12g SepaFlash®硅胶快速柱,0～20%乙酸乙酯/石油醚梯度的洗脱液@30mL/min)以得到目标化合物(2R,3S,4aR,7aR)-2-[4-(环戊基氨基)苯基]-1-(2-氟-6-甲基-苯甲酰基)-2,3,4,4a,5,6,7,7a-八氢环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酸叔丁酯(100%纯度),其为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ1.06-1.21(m,4H),1.26-1.37(m,9H),1.38-1.46(m,2H),1.47-1.57(m,3H),1.59-1.69(m,2H),1.71-2.05(m,6H),2.18-2.35(m,3H),2.75-2.93(m,1H),3.47 -3.71(m,2H),5.52(br d,J=6.27Hz,1H),6.29-6.40(m,1H),6.43-6.53(m,2H),6.98-7.21(m,4H),7.33(q,J=7.45Hz,1H)。LC-MS:(ES)m/z

[0419] 521.3($M+H^+$)。

[0420] 步骤g)在10℃向(2R,3S,4aR,7aR)-2-[4-(环戊基氨基)苯基]-1-(2-氟-6-甲基-苯甲酰基)-2,3,4,4a,5,6,7,7a-八氢环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酸叔丁酯(0.28g,537.76μmol)在DCM(6mL)中的溶液中添加TFA(2.31g,20.26mmol,1.50mL)。将混合物在25℃搅拌16h。将混合物真空浓缩以得到残余物。将HCl/二噁烷(4M,1mL)添加至残余物且将混合物真空浓缩以得到粗物质。粗物质在15℃用MTBE(6mL)研磨0.5h。将悬浮液过滤。滤饼真空干燥以得到纯的产物(2R,3S,4aR,7aR)-2-[4-(环戊基氨基)苯基]-1-(2-氟-6-甲基-苯甲酰基)-2,3,4,4a,5,6,7,7a-八氢环戊二烯并-[b]吡啶-3-甲酸(0.23g,485.18μmol,63.16%产率,98%纯度),其为灰白色固体。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ0.67(br s,1H),1.14(br s,1H),1.37(br d,J=10.76Hz,2H),1.61-1.69(m,2H),1.74-2.19(m,11H),2.28-2.37(m,3H),2.85-3.07(m,1H),3.56-3.80(m,3H),6.54-6.65(m,1H),6.90-6.99(m,1H),7.04(d,J=7.58Hz,1H),7.30(br s,1H),7.36-7.46(m,4H)。LC-MS:(ES)m/z 465.2($M+H^+$)。

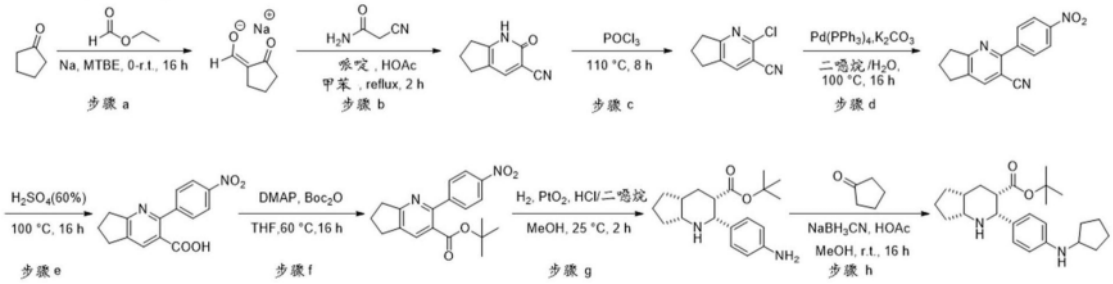
[0421] 步骤h)将(2R,3S,4aR,7aR)-2-[4-(环戊基氨基)苯基]-1-(2-氟-6-甲基-苯甲酰基)-2,3,4,4a,5,6,7,7a-八氢环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酸(0.1g,215.25μmol)、HATU(98.21mg,258.30μmol)和DIEA(69.55mg)在DCM(2mL)中的混合物在10℃搅拌0.5h。然后添加4-甲基-3-(三氟甲基)苯胺(45.24mg,258.30μmol,37.08μL)且将混合物在30℃再搅拌16h。将批次(0.12g)的混合物与该批次合并。合并的混合物用DCM(10mL)稀释,用HCl(1M,2x0.25mL)洗涤,然后通过添加饱和$NaHCO_3$溶液碱化至pH=8～9。将有机层干燥,过滤且真空浓缩以得到粗物质。粗物质通过快速硅胶色谱法纯化(ISCO®;12g SepaFlash®硅胶快速柱,0～16%乙酸乙酯/石油醚梯度的洗脱液@30mL/min)以得到目标化合物(2R,3S,4aR,7aR)-2-[4-(环戊基氨基)苯基]-1-(2-氟-6-甲基-苯甲酰基)-N-[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]-2,3,4,4a,5,6,7,7a-八氢环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺(160mg,98%纯度),其为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ1.09-1.26(m,2H),1.28-1.43(m,4H),1.46-1.55(m,3H),1.56-1.69(m,3H),1.79-1.98(m,4H),2.04(br d,J=8.03Hz,1H),2.18(s,1H),2.30(s,2H),2.33-2.40(m,3H),2.89-2.98(m,1H),3.53-3.74(m,2H),5.46-5.53(m,1H),6.41(d,J=8.53Hz,2H),6.44-6.53(m,1H),7.07-7.17(m,2H),7.25(d,J=8.78Hz,1H),7.29-7.41(m,3H),7.65-7.80(m,1H),7.92(dd,J=8.78,2.01Hz,1H),10.34(d,J=13.55Hz,1H)。LC-MS:(ES)m/z 622.3($M+H^+$)。

[0422] 实施例S62:合成(2S,3R,4aS,7aS)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺(化合物编号47)

[0423] 

[0424] 标题化合物以类似于实施例S62的方式合成。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ1.01-1.24(m,2H),1.25-1.42(m,4H),1.43-1.54(m,3H),1.55-1.67(m,3H),1.78-1.96(m,4H),1.99-2.08(m,1H),2.17(s,1H),2.27-2.32(m,2H),2.32-2.38(m,3H),2.88 -3.01(m,1H),3.53 -3.73(m,2H),5.51(br s,1H),6.41(d,J=8.28Hz,2H),6.47(dd,J=12.80,5.77Hz,1H),7.05-7.17(m,2H),7.24(d,J=8.78Hz,1H),7.28-7.39(m,3H),7.66-7.79(m,1H),7.91(dd,J=8.78,2.01Hz,1H),10.34(d,J=13.55Hz,1H)。LC-MS:(ES)m/z 622.3(M+H$^+$)。

[0425] 实施例S63:合成顺式-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺(化合物编号147)

[0426] 

[0427] 步骤a)在0℃向填充有细切的钠(27.33g,1.19mol,28.18mL)在MTBE(1.5L)中的溶液的烧瓶滴加环戊酮(50g,594.41mmol,52.63mL)和甲酸乙酯(46.23g,624.14mmol,50.20mL)在MTBE(500mL)中的溶液。将混合物在10℃搅拌16h。将沉淀过滤,用MTBE洗涤且干燥以得到所需化合物[(Z)-(2-氧代亚环戊基)甲氧基]钠(22g,164.05mmol,27.60%产率),其为黄色固体。^{1}H NMR(400MHz,D_2O)δ1.61(2H,quin,J=7.52Hz)2.09(2H,t,J=7.83Hz)2.23(2H,t,J=7.21Hz)8.24(1H,s)8.54(1H,s)。

[0428] 步骤b)向(2-氧代亚环戊基)甲氧基钠(22g,164.05mmol)在甲苯(600mL)中的混合物中添加2-氰基乙酰胺(30.34g,360.90mmol)。然后添加HOAc(1M,73.82mL)和哌啶(1M,73.82mL)在DCM(73mL)中的溶液。将混合物在120℃搅拌16h。反应混合物添加至500mL H_2O且用DCM(500mL x 2)萃取。水相用4M HCl酸化且用DCM(500mL x 2)萃取。合并的有机相用无水Na_2SO_4干燥,过滤且真空浓缩以得到目标化合物2-氧代-1,5,6,7-四氢环戊二烯并[b]

吡啶-3-甲腈(3g,粗物质),其为黄色固体。

[0429] 步骤c)将2-氧代-1,5,6,7-四氢环戊二烯并[b]吡啶-3-甲腈(17g,106.14mmol)添加至$POCl_3$(99.00g,645.67mmol,60mL)。将混合物在110℃搅拌16h。将大多数$POCl_3$真空蒸发以得到粗产物。粗产物添加至50mL H_2O和50mL DCM中,然后将混合物在20℃搅拌1h。溶液通过饱和$NaHCO_3$溶液碱化且用DCM(400mL x 3)萃取。合并的有机相用无水Na_2SO_4干燥且通过100g硅胶垫过滤。将滤液真空蒸发以得到2-氯-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]-吡啶-3-甲腈(16g),其为淡黄色固体。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ2.16-2.25(2H,m),2.96(2H,t,J=7.61Hz),3.06(2H,t,J=7.83Hz),7.74(1H,s)。

[0430] 步骤d)将K_2CO_3(36.03g,260.67mmol)在H_2O(100mL)中的溶液添加至2-氯-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲腈(16g,86.89mmol)、(4-硝基苯基)硼酸(18.86g,112.96mmol)和$Pd(PPh_3)_4$(10.04g,8.69mmol)在二噁烷(100mL)中的混合物中。将混合物在100℃在N_2下搅拌16h。所得混合物用DCM(500mL x 2)萃取。合并的有机相用盐水(500mL)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤且真空蒸发以得到粗产物。粗产物在20℃用EtOAc(50mL)研磨5分钟。将悬浮液过滤。滤饼用EtOAc 50(mL)洗涤且真空干燥以得到化合物2-(4-硝基苯基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲腈(14g,52.78mmol,60.74%产率),其为淡黄色固体。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ2.27(2H,quin,J=7.65Hz),3.08(2H,t,J=7.40Hz),3.17(2H,t,J=7.78Hz),7.89(1H,s),8.04-8.10(2H,m),8.33-8.41(2H,m)。LC-MS:(ES)m/z 266.1($M+H^+$)。

[0431] 步骤e)向2-(4-硝基苯基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲腈(10g,37.70mmol)添加H_2SO_4(110.92g,1.13mol,60.28mL)在H_2O(60mL)中的溶液。将混合物在110℃搅拌16h。将反应冷却至20℃,且通过5M NaOH碱化至pH=5。然后形成白色固体。将固体过滤,用150mL H_2O洗涤且真空蒸发以得到2-(4-硝基苯基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酸(10g,35.18mmol,93.32%产率),其为白色固体。^1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ2.09(2H,quin,J=7.52Hz),2.97(4H,br t,J=7.58Hz),7.70(2H,d,J=8.56Hz),8.00(1H,s),8.24(2H,d,J=8.56Hz),13.13(1H,br s)。

[0432] 步骤f)将碳酸叔丁氧基羰基叔丁基酯(15.36g,70.36mmol,16.16mL)添加至2-(4-硝基苯基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酸(10g,35.18mmol)和DMAP(4.30g,35.18mmol)在THF(100mL)中的混合物中。溶液在60℃搅拌3h。添加另一部分碳酸叔丁氧基羰基叔丁基酯(7.68g,35.18mmol,8.08mL)和DMAP(2.15g,17.59mmol)且将混合物在60℃再搅拌16h。添加另一部分碳酸叔丁氧基羰基叔丁基酯(7.68g,35.18mmol,8.08mL)和DMAP(2.15g,17.59mmol)且在60℃搅拌3h。反应混合物添加至100mL H_2O且用EtOAc(100mL x 2)萃取。合并的有机相用盐水洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤且真空蒸发以得到残余物。残余物通过柱色谱纯化(SiO_2,石油醚/Et-OAc=100:0至3:1)以得到2-(4-硝基苯基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]-吡啶-3-甲酸叔丁酯(11.3g,33.20mmol,94.37%产率),其为淡黄色固体。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ1.29(9H,s),2.20(2H,quin,J=7.64Hz),2.98 -3.13(4H,m),7.63(2H,d,J=8.56Hz),7.94(1H,s),8.27(2H,d,J=8.80Hz)。LC-MS:(ES)m/z 341.1($M+H^+$)。

[0433] 步骤g)将PtO_2(1.33g,5.88mmol,0.5eq)添加至2-(4-硝基苯基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酸叔丁酯(4g,11.75mmol)和HCl/二噁烷(4M,5.88mL)在MeOH

(100mL)中的溶液中。溶液在20℃在H_2(15psi)下搅拌2h。将反应混合物过滤且将滤液真空蒸发以得到粗产物。粗产物添加至30mL H_2O且用饱和$NaHCO_3$溶液碱化。将混合物用DCM(40mL x 2)萃取。合并的有机层用盐水洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤且真空浓缩以得到残余物。残余物通过柱色谱纯化(SiO_2,DCM:MeOH=100/0至100/1)以得到化合物顺式-2-(4-氨基苯基)-2,3,4,4a,5,6,7,7a-八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酸叔丁酯(1.5g,4.65mmol,39.53%产率,98%纯度),其为黄色油状物。^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ1.09(9H,s),1.52-1.81(7H,m),1.91-2.00(2H,m),2.01-2.08(1H,m),2.70(1H,q,J=5.95Hz),3.20(1H,td,J=6.54,2.81Hz),3.48(2H,br s),3.82(1H,d,J=5.62Hz),6.55(2H,d,J=8.31Hz),7.06(2H,d,J=8.56Hz)。LC-MS:(ES)m/z 317.2($M+H^+$)。

[0434] 步骤h)在0℃向顺式-2-(4-氨基苯基)-2,3,4,4a,5,6,7,7a-八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酸叔丁酯(1.5g,4.74mmol)和环戊酮(518.35mg,6.16mmol,545.64μL)在MeOH(30mL)中的混合物中添加HOAc(569.31mg,9.48mmol,542.20μL)和$NaBH_3CN$(893.64mg,14.22mmol)。然后将混合物在20℃搅拌16h。反应混合物用$NaHCO_3$溶液碱化且用DCM(50mLx 2)萃取。合并的有机层用盐水(40mL)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤且在减压下浓缩以得到粗产物。粗产物通过制备型HPLC纯化(柱:YMC-Triart Prep C18 150x 40mm x 7μm;流动相:[水(0.1%TFA)-ACN];B%:20%-50%,10min)。纯的级分用$NaHCO_3$溶液碱化且用DCM(500mL x 2)萃取。合并的有机层用盐水(300mL)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤且在减压下浓缩以得到化合物顺式-2-[4-(环戊基氨基)苯基]-2,3,4,4a,5,6,7,7a-八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酸叔丁酯(1.2g,3.12mmol,65.83%产率,100%纯度),其为淡黄色固体。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δpm 1.09-1.22(9H,m),1.33(2H,br dd,J=8.80,3.91Hz),1.39-1.79(10H,m),1.85-2.10(7H,m),2.11-2.25(1H,m),2.83(1H,q,J=5.54Hz),3.49(1H,br s),3.66(1H,quin,J=6.11Hz),4.16(1H,br d,J=5.14Hz),6.44(2H,d,J=8.56Hz),7.14(2H,d,J=8.56Hz)。LC-MS:(ES)m/z 385.3($M+H^+$)。

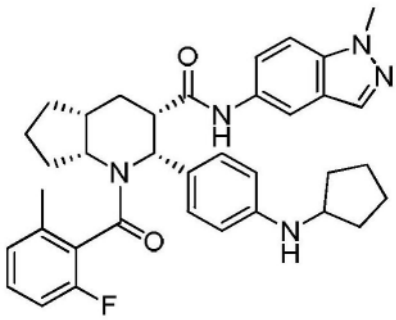
[0435] 步骤i)在0℃向顺式-2-[4-(环戊基氨基)苯基]-2,3,4,4a,5,6,7,7a-八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酸叔丁酯(800mg,2.08mmol)和DIEA(537.73mg,4.16mmol,724.70μL)在DCM(30mL)中的溶液中滴加2-氟-6-甲基-苯甲酰氯(359.03mg,2.08mmol)在DCM(10mL)中的溶液。将混合物在0℃搅拌1h。向反应混合物添加20mL H_2O且用DCM(2x 30mL)萃取。合并的有机层用盐水洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤且真空蒸发以得到残余物。残余物通过柱色谱纯化(SiO_2,石油醚/EtOAc=100/0至3/1)以得到化合物顺式-2-[4-(环戊基氨基)苯基]-1-(2-氟-6-甲基-苯甲酰基)-2,3,4,4a,5,6,7,7a-八氢环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酸叔丁酯(1g,1.92mmol,92.32%产率),其为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ0.81-0.97(3H,m),0.99-1.19(2H,m),1.28-1.38(9H,m),1.39-1.50(4H,m),1.58-1.76(5H,m),1.92-2.10(6H,m),2.28-2.40(3H,m),2.68-2.99(1H,m),3.43-3.80(3H,m),6.32-6.52(2H,m),6.57(1H,dd,J=14.55,5.26Hz),6.86-6.94(1H,m),6.96-7.01(1H,m)7.16-7.23(1H,m)7.30(1H,d,J=8.31Hz)。LC-MS:(ES)m/z 521.3($M+H^+$)。

[0436] 步骤j)将顺式-2-[4-(环戊基氨基)苯基]-1-(2-氟-6-甲基-苯甲酰基)-2,3,4,4a,5,6,7,7a-八氢环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酸叔丁酯(1g,1.92mmol)溶于DCM(20mL)。然后添加TFA(6.48g,56.87mmol,4.21mL)。将混合物在15℃搅拌16h。反应混合物真空蒸发以去除大部分溶剂。然后添加20mL H_2O。然后将混合物用EtOAc(30mL x 2)萃取。合并的有机层

用盐水(30mL)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤且滤液在减压下浓缩以得到顺式-2-[4-(环戊基氨基)苯基]-1-(2-氟-6-甲基-苯甲酰基)-2,3,4,4a,5,6,7,7a-八氢环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酸(850mg,1.83mmol,95.27%产率),其为淡黄色固体。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ 0.75-1.01(1H,m),1.13-1.31(2H,m),1.36-1.53(2H,m),1.58-2.06(12H,m),2.20(1H,br d,J=12.30Hz),2.27-2.39(3H,m),2.93 -3.25(1H,m),3.62 -3.75(1H,m),3.77-3.96(2H,m),6.65-6.78(1H,m),6.92-7.11(2H,m),7.29-7.38(2H,m),7.46-7.62(2H,m),10.57(1H,br s)。LC-MS:(ES)m/z 465.3($M+H^+$)。

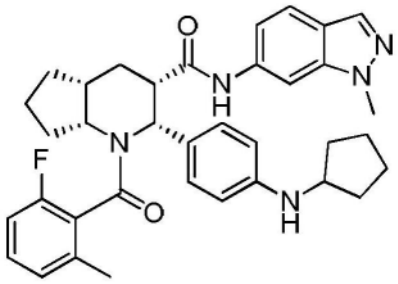
[0437] 步骤k)向顺式-2-[4-(环戊基氨基)苯基]-1-(2-氟-6-甲基-苯甲酰基)-2,3,4,4a,5,6,7,7a-八氢环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酸(20mg,43.05μmol)在DCM(0.5mL)中的溶液中添加HATU(20mg,52.60μmol)和DIEA(14.10mg,109.08umol,19μL)。将混合物在30℃搅拌0.5h。然后添加the 1-甲基吲唑-5-胺(8.24mg,55.97μmol,5.36μL)且将混合物在30℃再搅拌15.5小时。将反应混合物过滤且在减压下浓缩以得到残余物。残余物通过制备型HPLC纯化(HCl条件,柱:Agela DuraShell C18 150x 25mm x 5μm;流动相:[水(0.05%HCl)-ACN];B%:35%-65%,8min)以得到2-[4-(环戊基氨基)苯基]-1-(2-氟-6-甲基-苯甲酰基)-N-(1-甲基吲唑-5-基)-2,3,4,4a,5,6,7,7a-八氢环戊二烯并[b]-吡啶-3-甲酰胺(13mg,19.60μmol,45.52%产率,95%纯度,HCl),其为淡黄色固体。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ 1.23-1.40(m,3H),1.68(br s,2H),1.83(br s,3H),1.91-2.04(m,3H),2.05-2.15(m,2H),2.17-2.21(m,1H),2.42(s,2H),3.19-3.27(m,1H),3.78-4.00(m,2H),4.02-4.06(m,3H),6.53-6.71(m,1H),7.05(br t,J=8.56Hz,1H),7.11-7.21(m,1H),7.34-7.51(m,5H),7.86-7.98(m,4H)。LC-MS:(ES)m/z 594.3($M+H^+$)。

[0438] 实施例S64:合成(2R,3S,4aR,7aR)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺(化合物编号49)

[0439] 

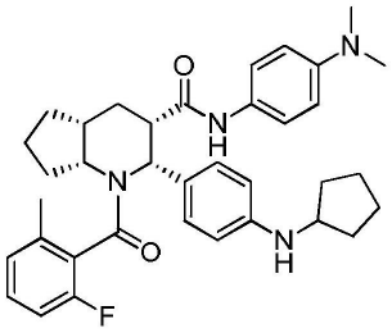
[0440] 标题化合物以类似于实施例S63的方式合成。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ1.20-1.47(3H,m),1.48-1.89(10H,m),1.90-2.05(2H,m),2.06-2.16(2H,m),2.17-2.35(2H,m),2.37-2.49(2H,m),3.19-3.29(1H,m),3.76-4.01(2H,m),4.02-4.10(3H,m),6.54-6.74(1H,m),7.01-7.11(1H,m),7.11-7.23(1H,m),7.34-7.56(5H,m),7.81-8.01(4H,m)。LC-MS:(ES)m/z 594.3($M+H^+$)。

[0441] 实施例S65:(2R,3S,4aR,7aR)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(1-甲基-1H-吲唑-6-基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺(化合物编号66)

[0442] 

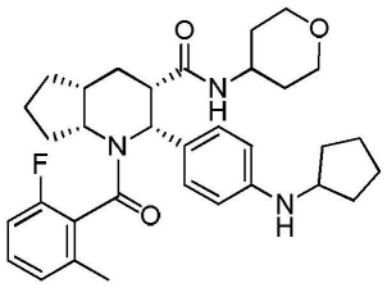
[0443] 标题化合物以类似于实施例S63的方式合成。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ1.23-1.47(3H,m),1.50-1.90(10H,m),1.90-2.04(2H,m),2.05-2.39(4H,m),2.44(2H,s),3.22-3.31(1H,m),3.80-4.05(5H,m),6.58-6.77(1H,m),7.02-7.26(3H,m),7.37-7.42(1H,m),7.43-7.51(2H,m),7.63-7.72(1H,m),7.89-8.06(4H,m)。LC-MS:(ES)m/z 594.3($M+H^+$)。

[0444] 实施例S66:(2R,3S,4aR,7aR)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-N-(4-(二甲基氨基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺(化合物编号51)

[0445] 

[0446] 标题化合物以类似于实施例S63的方式合成。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ1.15-1.40(m,4H),1.48-1.58(m,1H),1.66-1.77(m,5H),1.85(br s,2H),1.94-2.12(m,4H),2.17-2.31(m,2H),2.41(s,2H),3.19-3.27(m,7H),3.74-4.01(m,2H),6.55-6.70(m,1H),7.02-7.11(m,1H),7.11-7.21(m,1H),7.34-7.45(m,3H),7.53-7.61(m,2H),7.67-7.81(m,2H),7.84-7.92(m,2H)。LC-MS:(ES)m/z583.4($M+H^+$)。

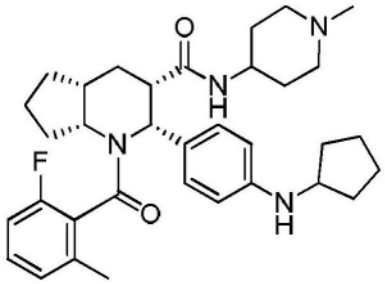
[0447] 实施例S67:合成(2R,3S,4aR,7aR)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺(化合物编号52)

[0448] 

[0449] 标题化合物以类似于实施例S63的方式合成。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ1.10-1.62(m,7H),1.64-1.91(m,9H),1.94-2.09(m,4H),2.10-2.25(m,2H),2.36(s,2H),2.92 -3.04(m,1H),3.34 -3.51(m,2H),3.70-4.05(m,5H),6.44-6.60(m,1H),6.90-7.07(m,1H),7.09-7.19(m,1H),7.23-7.37(m,1H),7.38-7.49(m,2H),7.78-7.92(m,2H)。LC-MS:(ES)m/z 548.3($M+H^+$)。

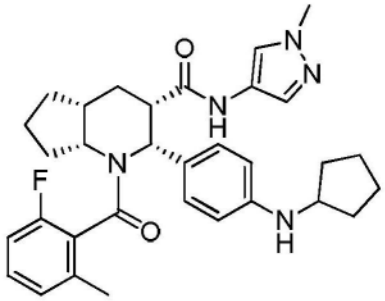
[0450] 实施例S68:合成(2R,3S,4aR,7aR)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯

甲酰基)-N-(1-甲基哌啶-4-基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺(化合物编号53)

[0451] 

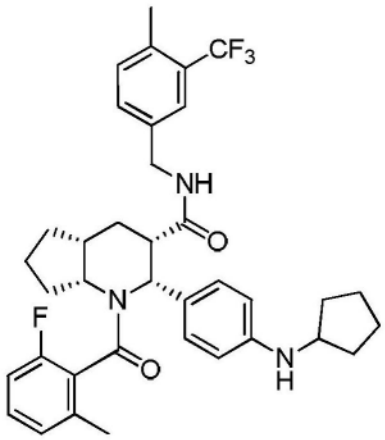
[0452] 标题化合物以类似于实施例S63的方式合成。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ1.04-1.37(m,3H),1.39-1.60(m,2H),1.61-1.81(m,7H),1.87(br d,J=9.03Hz,3H),1.95-2.08(m,5H),2.14-2.25(m,2H),2.32-2.44(m,2H),2.76-2.90(m,3H),2.93 -3.17(m,3H),3.32-3.65(m,3H),3.70-4.11(m,3H),6.48-6.63(m,1H),6.96-7.08(m,1H),7.10-7.20(m,1H),7.28-7.42(m,1H),7.44-7.54(m,2H),7.75-7.91(m,2H)。LC-MS:(ES)m/z 561.3($M+H^+$)。

[0453] 实施例S69:合成(2R,3S,4aR,7aR)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺(化合物编号54)

[0454] 

[0455] 标题化合物以类似于实施例S63的方式合成。LC-MS:(ES)m/z 544.3($M+H^+$)。

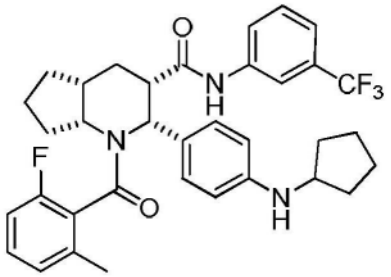
[0456] 实施例S70:(2R,3S,4aR,7aR)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苄基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺(化合物编号185)

[0457] 

[0458] 标题化合物以类似于实施例S64的方式合成。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ0.98-1.34(m,3H),1.40-1.48(m,1H),1.71(br s,6H),1.87(br s,2H),1.93-2.11(m,4H),2.17(td,J=12.80,6.78Hz,1H),2.27(s,1H),2.37(s,2H),2.44(br s,3H),3.04(br dd,J=9.66,

4.89Hz,1H),3.70-4.02(m,2H),4.24-4.52(m,2H),6.57-6.73(m,1H),7.05(t,J＝8.91Hz,1H),7.11-7.19(m,1H),7.23-7.42(m,5H),7.44-7.55(m,1H),7.67-7.84(m,2H),8.77-8.96(m,1H)。LC-MS:(ES)m/z 636.4($M+H^+$)。

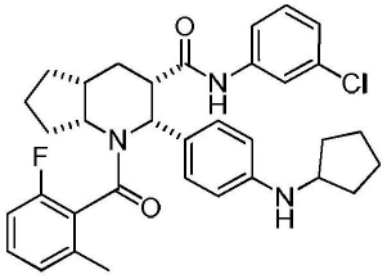
[0459] 实施例S71:顺式-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(3-(三氟甲基)苯基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺(化合物编号46)



[0460] 标题化合物以类似于实施例S63的方式合成。^1H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ1.26-1.35(m,3H),1.66(br s,2H),1.74-1.85(m,3H),1.98(br t,J＝16.14Hz,2H),2.06-2.14(m,1H),2.17-2.27(m,2H),2.41(s,2H),3.19(dt,J＝10.52,5.26Hz,1H),3.75 -3.97(m,2H),6.53-6.67(m,1H),7.05(td,J＝8.68,3.91Hz,1H),7.10-7.22(m,2H),7.25(br d,J＝8.56Hz,1H),7.34-7.41(m,2H),7.42-7.51(m,1H),7.56-7.72(m,1H),7.79(d,J＝8.56Hz,2H),7.89-8.00(m,1H),10.28(br d,J＝4.65Hz,1H)。LC-MS:(ES)m/z 608.3($M+H^+$)。

[0461] 实施例S72:合成顺式-N-(3-氯苯基)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺(化合物编号55)

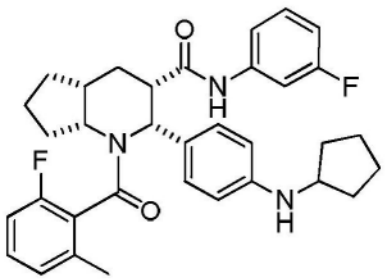
[0462]



[0463] 标题化合物以类似于实施例S63的方式合成。^1H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ1.12-1.36(3H,m)1.37-1.80(10H,m)1.86-2.22(5H,m)2.23-2.42(3H,m)2.96 -3.10(1H,m)3.65-3.89(2H,m)6.50-6.58(2H,m)6.97-7.16(3H,m)7.17-7.24(1H,m)7.25-7.45(4H,m)7.56-7.68(1H,m)。LC-MS:(ES)m/z 574.2($M+H^+$)。

[0464] 实施例S73:合成顺式-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(3-氟苯基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺(化合物编号56)

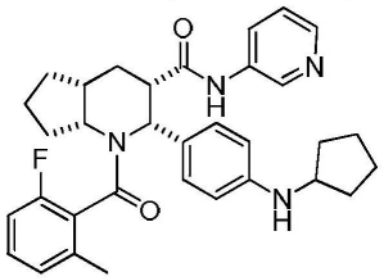
[0465]



[0466] 标题化合物以类似于实施例S63的方式合成。^1H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ1.19-

1.48(m,3H),1.56-1.77(m,6H),1.78-1.91(m,2H),1.92-2.11(m,4H),2.14-2.29(m,2H),2.33-2.43(m,2H),3.03-3.25(m,1H),3.72-4.03(m,2H),6.49-6.76(m,1H),6.77-6.98(m,1H),7.02-7.31(m,4H),7.33-7.54(m,4H),7.66-7.87(m,2H).LC-MS:(ES)m/z 558.4(M+H$^+$)。

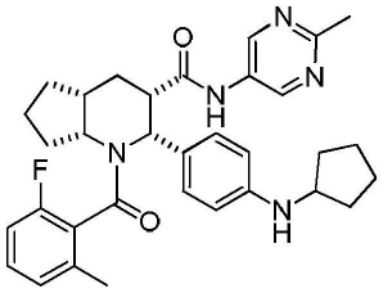
[0467] 实施例S74:合成顺式-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(吡啶-3-基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺(化合物编号57)

[0468] 

[0469] 标题化合物以类似于实施例S63的方式合成。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ1.44-1.52(m,4H),1.56-1.64(m,4H),1.71(br d,J=5.62Hz,4H),1.94-2.07(m,4H),2.13-2.22(m,2H),2.27(s,1H),2.39(s,2H),3.05 -3.17(m,1H),3.69 -3.78(m,2H),6.53-6.64(m,4H),7.01-7.08(m,1H),7.14(dd,J=11.00,7.83Hz,1H),7.33-7.41(m,3H),7.45(d,J=8.56Hz,1H),7.92-8.05(m,1H),8.23(ddd,J=8.93,4.77,1.22Hz,1H),8.63-8.72(m,1H)。LC-MS:(ES)m/z

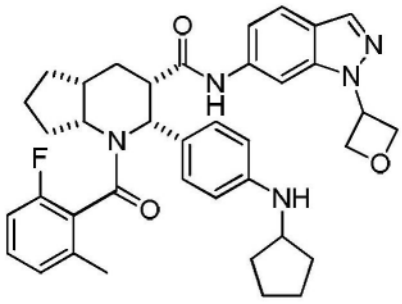
[0470] 541.3(M+H$^+$)。

[0471] 实施例S75:合成顺式-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(2-甲基嘧啶-5-基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺(化合物编号58)

[0472] 

[0473] 标题化合物以类似于实施例S63的方式合成。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ1.16-1.42(m,3H),1.71(br s,6H),1.85(br s,3H),1.95-2.04(m,3H),2.12-2.28(m,3H),2.39-2.42(m,2H),2.72-2.82(m,3H),3.12 -3.30(m,1H),3.82-4.08(m,2H),6.64-6.78(m,1H),7.04-7.22(m,2H),7.34-7.52(m,3H),7.82-7.94(m,2H),9.05-9.29(m,2H)。LC-MS:(ES)m/z 556.4(M+H$^+$)。

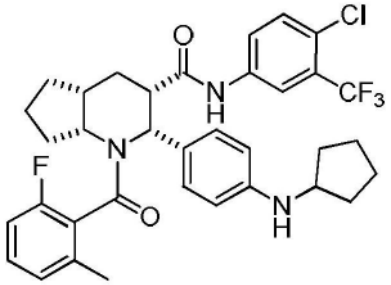
[0474] 实施例S76:合成顺式-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-吲唑-6-基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺(化合物编号59)

[0475] 

[0476] 标题化合物以类似于实施例S63的方式合成。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ1.14-1.52(4H,m),1.61-1.92(9H,m),1.92-2.27(6H,m),2.28-2.54(3H,m),3.11 -3.31(1H,m),3.78-4.16(4H,m),5.09-5.29(1H,m),6.57-6.78(1H,m),7.03-7.25(3H,m),7.36-7.54(3H,m),7.61-7.78(2H,m),7.89-8.13(3H,m)。LC-MS:(ES)m/z

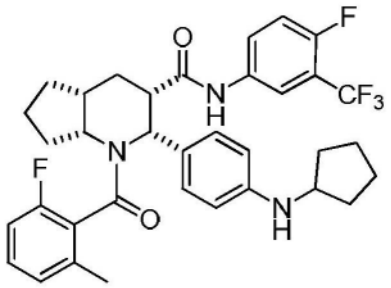
[0477] 636.3(M+H$^+$)。

[0478] 实施例S77:合成顺式-N-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺(化合物编号60)

[0479] 

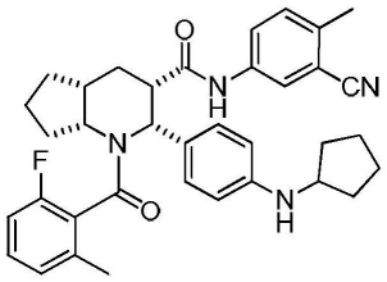
[0480] 标题化合物以类似于实施例S63的方式合成。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ1.35(br s,3H),1.56-1.71(m,6H),1.79(br d,J=5.62Hz,3H),1.93-2.11(m,4H),2.21(s,1H),2.40(s,2H),3.15(br dd,J=10.15,5.50Hz,1H),3.75 -3.94(m,2H),6.52-6.67(m,1H),7.05(br t,J=8.56Hz,2H),7.15(br dd,J=17.00,7.46Hz,2H),7.33-7.42(m,1H),7.47-7.57(m,1H),7.63-7.76(m,3H),8.00-8.10(m,1H)。LC-MS:(ES)m/z 642.3(M+H$^+$)。

[0481] 实施例S78:合成顺式-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-N-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺(化合物编号61)

[0482] 

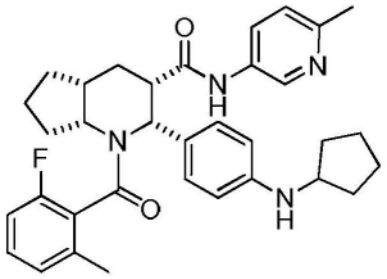
[0483] 标题化合物以类似于实施例S63的方式合成。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ1.19-1.39(m,3H),1.54-1.76(m,6H),1.83(br s,3H),1.91-2.04(m,2H),2.04-2.15(m,2H),2.16-2.30(m,2H),2.40(s,2H),3.15 -3.25(m,1H),3.76-4.01(m,2H),6.53-6.69(m,1H),7.02-7.10(m,1H),7.11-7.20(m,1H),7.27(q,J=9.70Hz,1H),7.33-7.43(m,3H),7.62-7.77(m,1H),7.81-7.90(m,2H),7.94-8.08(m,1H),10.32(s,1H)。LC-MS:(ES)m/z 626.3(M+H$^+$)。

[0484] 实施例S79:合成顺式-N-(3-氰基-4-甲基苯基)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺(化合物编号62)

[0485] 

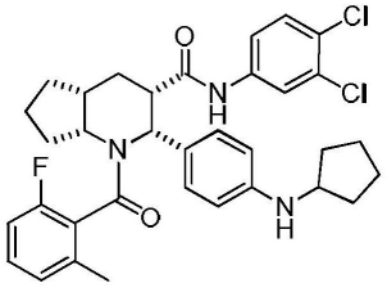
[0486] 标题化合物以类似于实施例S63的方式合成。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ1.30-1.69(8H,m),1.74-1.98(5H,m),1.99-2.13(2H,m),2.16(1H,s),2.29(1H,s),2.30-2.38(3H,m),2.96(1H,br s),3.57-3.82(2H,m),4.53(3H,br s),6.39-6.52(2H,m),6.90-6.98(1H,m),6.99-7.07(1H,m),7.10-7.30(3H,m),7.34(1H,d,J=8.56Hz),7.42-7.53(1H,m),7.70-7.81(1H,m)。LC-MS:(ES)m/z 579.3($M+H^+$)。

[0487] 实施例S80:合成顺式-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(6-甲基吡啶-3-基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺(化合物编号63)

[0488] 

[0489] 标题化合物以类似于实施例S63的方式合成。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ1.05-1.36(m,3H),1.47-1.57(m,1H),1.63-1.92(m,8H),1.99(br s,2H),2.07-2.21(m,2H),2.22-2.31(m,2H),2.41(s,2H),2.69-2.76(m,3H),3.25 -3.30(m,1H),3.76-4.04(m,2H),6.67-6.81(m,1H),7.03-7.11(m,1H),7.13-7.22(m,1H),7.33-7.44(m,1H),7.45-7.53(m,2H),7.84-7.96(m,3H),8.37-8.51(m,1H),9.14-9.29(m,1H)。LC-MS:(ES)m/z 555.3($M+H^+$)。

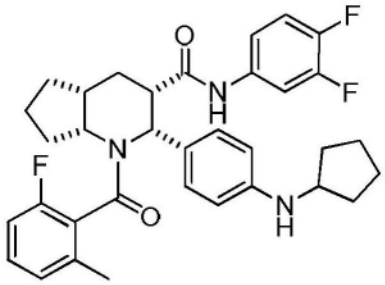
[0490] 实施例S81:合成顺式-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-N-(3,4-二氯苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺(化合物编号64)

[0491] 

[0492] 标题化合物以类似于实施例S63的方式合成。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ1.28-1.33(m,3H),1.53-1.71(m,6H),1.72-1.85(m,3H),1.92-2.10(m,4H),2.17-2.25(m,2H),2.39(s,2H),3.07 -3.19(m,1H),3.72 -3.96(m,2H),6.48-6.68(m,1H),6.96-7.20(m,4H),7.29-7.46(m,3H),7.67(br d,J=8.31Hz,2H),7.77-7.89(m,1H)。LC-MS:(ES)m/z 608.3(M

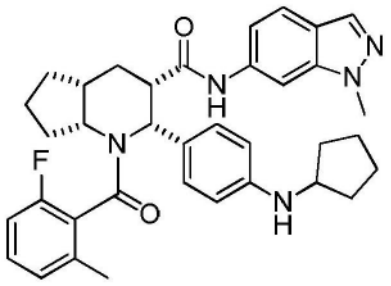
+H+)。

[0493] 实施例S82:合成顺式-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-N-(3,4-二氟苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺(化合物编号65)

[0494] 

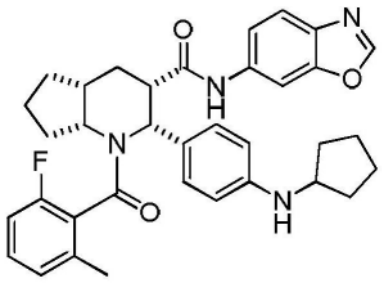
[0495] 标题化合物以类似于实施例S63的方式合成。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ1.18-1.58(m,3H),1.64-1.78(m,6H),1.84(br s,3H),1.93-2.10(m,4H),2.14-2.27(m,2H),2.38-2.43(m,2H),3.11 -3.24(m,1H),3.76-4.02(m,2H),6.48-6.68(m,1H),7.04-7.24(m,4H),7.34-7.47(m,3H),7.50-7.66(m,1H),7.67-7.91(m,2H)。LC-MS:(ES)m/z 576.3(M+H+)。

[0496] 实施例S83:合成顺式-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(1-甲基-1H-吲唑-6-基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺(化合物编号66)

[0497] 

[0498] 标题化合物以类似于实施例S63的方式合成。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ1.18-1.41(m,3H),1.55-1.75(m,6H),1.82(br d,J=6.11Hz,3H),1.89-2.02(m,2H),2.07-2.16(m,2H),2.17-2.35(m,2H),2.42(s,2H),3.21-3.29(m,1H),3.77-3.96(m,2H),3.97-4.03(m,3H),6.51-6.76(m,1H),6.99-7.23(m,3H),7.32-7.49(m,3H),7.62-7.73(m,1H),7.85-8.03(m,4H)。LC-MS:(ES)m/z 594.4(M+H+)。

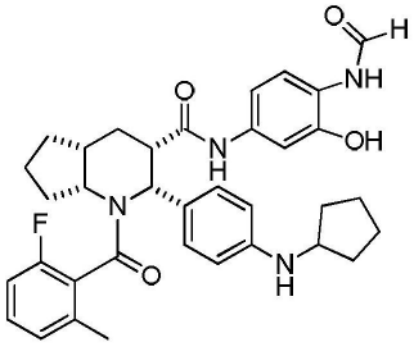
[0499] 实施例S84:合成顺式-N-(苯并[d]噁唑-6-基)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺(化合物编号67)

[0500] 

[0501] 标题化合物以类似于实施例S63的方式合成。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ1.16-1.35(m,2H),1.37-1.52(m,4H),1.53-1.64(m,3H),1.70(br d,J=5.87Hz,3H),1.89-2.08(m,3H),2.12-2.24(m,2H),2.27(s,1H),2.37-2.45(m,2H),3.04-3.18(m,1H),3.65-3.93(m,2H),6.49-6.68(m,3H),7.01-7.22(m,2H),7.29-7.51(m,4H),7.55-7.73(m,1H),7.93-8.13

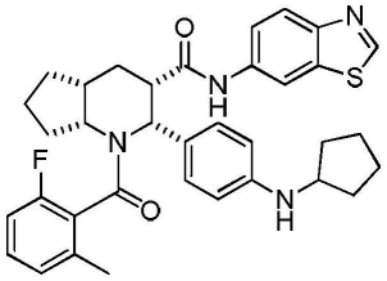
(m,1H),8.31-8.42(m,1H)。LC-MS:(ES)m/z 581.4($M+H^+$)。

[0502] 实施例S85:合成顺式-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(4-甲酰胺基-3-羟基苯基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺(化合物编号68)

[0503] 

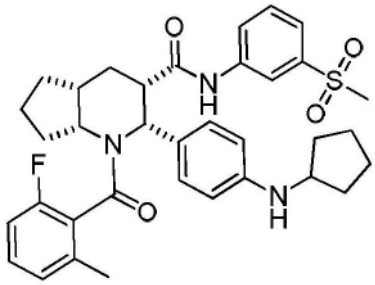
[0504] 标题化合物以类似于实施例S63的方式合成。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ1.22-1.38(m,2H),1.50-1.76(m,7H),1.78-1.90(m,3H),1.92-2.13(m,4H),2.15-2.31(m,2H),2.37-2.47(m,2H),3.11-3.22(m,1H),3.76-4.01(m,2H),6.49-6.66(m,1H),6.77-6.95(m,1H),7.02-7.09(m,1H),7.10-7.25(m,2H),7.32-7.46(m,3H),7.71-7.93(m,3H),8.19-8.26(m,1H),9.93-9.99(m,1H)。LC-MS:(ES)m/z 599.3($M+H^+$)。

[0505] 实施例S88:合成顺式-N-(苯并[d]噻唑-6-基)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺(化合物编号69)

[0506] 

[0507] 标题化合物以类似于实施例S63的方式合成。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ1.27-1.40(m,3H),1.58-1.74(m,6H),1.82(br s,3H),1.96(br s,2H),2.07-2.14(m,2H),2.17(s,1H),2.20-2.37(m,1H),2.42(s,2H),3.19 -3.28(m,1H),3.77-4.01(m,2H),6.55-6.70(m,1H),6.91-7.22(m,3H),7.32-7.59(m,4H),7.85-8.01(m,3H),8.28-8.46(m,1H),9.10-9.21(m,1H)。LC-MS:(ES)m/z 597.3($M+H^+$)。

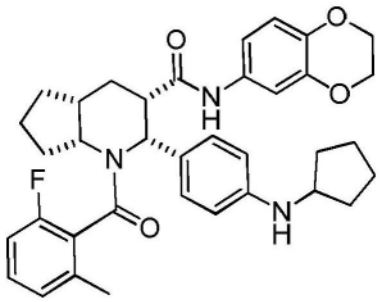
[0508] 实施例S87:合成顺式-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(3-(甲基磺酰基)苯基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺(化合物编号70)

[0509] 

[0510] 标题化合物以类似于实施例S63的方式合成。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ1.21-1.38(m,2H),1.63-1.79(m,7H),1.81-1.88(m,2H),1.92-2.12(m,5H),2.14-2.31(m,2H),2.37-

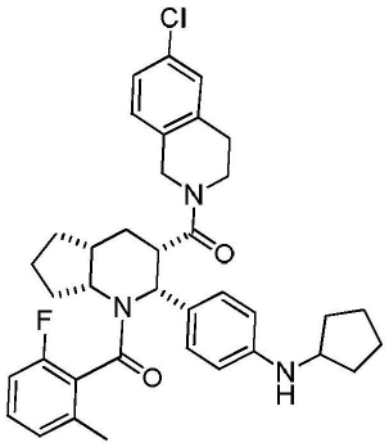
2.44(m,2H),3.05-3.16(m,3H),3.19 -3.28(m,1H),3.75-4.02(m,2H),5.94-6.14(m,0.3H),6.52-6.68(m,0.7H),7.04-7.20(m,2H),7.36-7.49(m,3H),7.53-7.71(m,3H),7.75-7.92(m,2H),8.11-8.29(m,1H),10.31-10.47(m,1H)。LC-MS:(ES)m/z 618.2($M+H^+$)。

[0511] 实施例S88:合成顺式-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-N-(2,3-二氢苯并[b][1,4]-二氧杂环己二烯-6-基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺(化合物编号71)

[0512] 

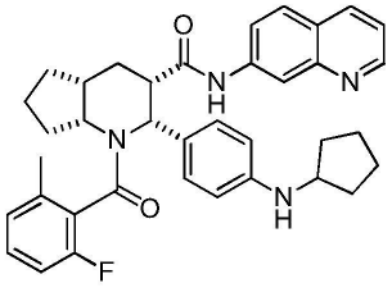
[0513] 标题化合物以类似于实施例S63的方式合成。^1H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ1.20-1.40(m,2H),1.42-1.62(m,2H),1.62-1.92(m,8H),1.93-2.10(m,4H),2.17(s,1H),2.19-2.48(m,3H),3.04 -3.20(m,1H),3.72 -3.87(m,1H),3.93-4.02(m,1H),4.09-4.27(m,4H),6.46-6.64(m,1H),6.68-6.75(m,1H),6.80-6.96(m,1H),7.01-7.05(m,1H),7.05-7.27(m,2H),7.31-7.45(m,2H),7.79-7.91(m,2H)。LC-MS:(ES)m/z 598.4($M+H^+$)。

[0514] 实施例S89:合成顺式-3-(6-氯-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-羰基)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-1-基)(2-氟-6-甲基苯基)-甲酮(化合物编号72)

[0515] 

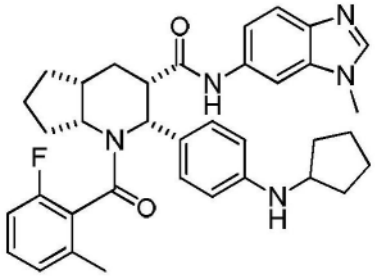
[0516] 标题化合物以类似于实施例S63的方式合成。^1H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ1.18-1.59(m,3H),1.70(br d,J=4.16Hz,6H),1.79-1.91(m,3H),1.92-2.05(m,3H),2.11-2.33(m,2H),2.38-2.55(m,2H),2.94-3.19(m,1H),3.43-3.83(m,2H),3.85-4.12(m,3H),4.54-4.86(m,3H),4.94-5.07(m,1H),6.32-6.59(m,1H),6.60-6.85(m,1H),6.95-7.45(m,8H),7.56-7.91(m,1H)。LC-MS:(ES)m/z 614.3($M+H^+$)。

[0517] 实施例S90:合成顺式-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(喹啉-7-基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺(化合物编号73)

[0518] 

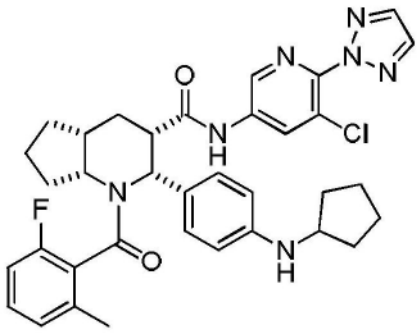
[0519] 标题化合物以类似于实施例S63的方式合成。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ1.13-1.48(3H,m),1.49-1.87(10H,m),1.89-2.10(3H,m),2.12-2.29(3H,m),2.30-2.53(3H,m),3.34-3.41(1H,m),3.78-4.07(2H,m),6.66-6.84(1H,m),7.03-7.24(2H,m),7.26-7.54(3H,m),7.82-7.98(4H,m),8.16-8.31(1H,m),8.81-9.09(3H,m)。LC-MS:(ES)m/z 591.5($M+H^+$)。

[0520] 实施例S91:合成顺式-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺(化合物编号74)

[0521] 

[0522] 标题化合物以类似于实施例S63的方式合成。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ1.18-1.45(4H,m),1.47-1.89(10H,m),1.99(2H,br s),2.09-2.26(2H,m),2.26-2.50(3H,m),3.12-3.29(1H,m),3.74-3.96(2H,m),3.97-4.15(3H,m),6.62-6.78(1H,m),7.03-7.24(4H,m),7.34-7.45(1H,m),7.57-7.70(1H,m),7.72-7.88(3H,m),8.27-8.43(1H,m),9.25(1H,br s)。LC-MS:(ES)m/z 594.3($M+H^+$)。

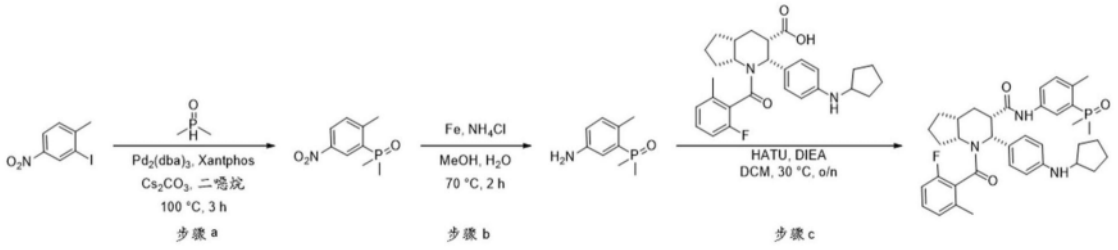
[0523] 实施例S92:合成顺式-N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺(化合物编号75)

[0524] 

[0525] 标题化合物以类似于实施例S63的方式合成。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ1.17-1.38(3H,m),1.54-1.84(10H,m),1.87-2.27(6H,m),2.39(2H,s),3.17-3.26(1H,m),3.73-3.97(2H,m),6.53-6.70(1H,m),6.96-7.18(2H,m),7.20-7.31(2H,m),7.31-7.40(1H,m),7.74-7.83(2H,m),8.04(2H,br d,J=7.09Hz),8.35-8.50(1H,m)。LC-MS:(ES)m/z 642.5($M+H^+$)。

[0526] 实施例S93:合成顺式-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-N-(3-(二甲基磷酰基)-4-甲基

苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺(化合物编号76)

[0527] 

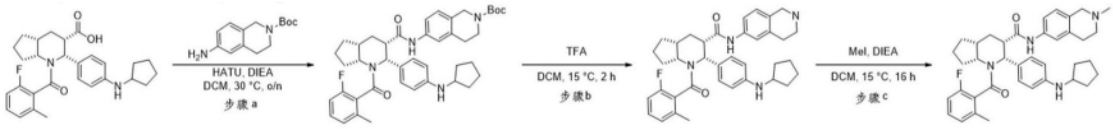
[0528] 步骤a)将2-碘-1-甲基-4-硝基-苯(0.5g,1.90mmol)、甲基膦酰基(phosphonoyl)甲烷(296.73mg,3.80mmol)、$Pd_2(dba)_3$(87.03mg,95.00μmol)、Xantphos(109.99mg,190.00μmol)和Cs_2CO_3(929.03mg,2.85mmol)在二噁烷(3mL)中的溶液在90℃搅拌3h。混合物通过添加H_2O(10mL)淬灭且用EtOAc(2x 10mL)萃取。将合并的有机层干燥,过滤且真空浓缩以得到粗产物。粗产物通过快速硅胶色谱法纯化(ISCO®;12g SepaFlash®硅胶快速柱,0～30%乙酸乙酯/石油醚梯度的洗脱液@25mL/min,然后0～0.05%MeOH/DCM梯度)以得到2-二甲基磷酰基-1-甲基-4-硝基-苯(0.2g,881.93μmol,46.42%产率,94%纯度),其为浅橙色固体。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ1.87(s,3H),1.90(s,3H),2.82(s,3H),7.47(dd,J=8.31,3.67Hz,1H),8.25(dd,J=8.44,1.59Hz,1H),8.46(dd,J=13.45,2.20Hz,1H)。LC-MS:(ES)m/z 214.1($M+H^+$)。

[0529] 步骤b)向2-二甲基磷酰基-1-甲基-4-硝基-苯(0.2g,938.22μmol)和NH_4Cl(100.37mg,1.88mmol)在MeOH(8mL)/H_2O(1.5mL)中的混合物中添加Fe(209.58mg,3.75mmol)。然后将混合物在70℃搅拌16h。将混合物用MeOH(30mL)稀释且通过硅藻土垫过滤。将滤液真空浓缩以得到粗产物。粗产物通过制备型TLC纯化(DCM/MeOH=8/1)以得到3-二甲基磷酰基-4-甲基-苯胺(0.1g,491.30μmol,52.37%产率,90%纯度),其为黄色半固体。LC-MS:(ES)m/z 184.2($M+H^+$)。

[0530] 步骤c)将顺式-2-[4-(环戊基氨基)苯基]-1-(2-氟-6-甲基-苯甲酰基)-2,3,4,4a,5,6,7,7a-八氢环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酸(30mg,64.58μmol)、HATU(29.46mg,77.49μmol)和DIEA(20.86mg,161.44μmol,28.12μL)在DCM(0.75mL)中的溶液在30C搅拌0.5h。然后添加3-二甲基磷酰基-4-甲基-苯胺(15.77mg,77.49μmol)且将混合物在30℃再搅拌16h。将混合物真空浓缩以得到粗产物。粗产物通过制备型HPLC纯化(柱:Venusil ASB Phenyl 150x30mm x 5μm;流动相:[水(0.05%HCl)-ACN];B%:37%-67%,10min)。化合物顺式-2-[4-(环戊基氨基)苯基]N-(3-二甲基磷酰基-4-甲基-苯基)-1-(2-氟-6-甲基-苯甲酰基)-2,3,4,4a,5,6,7,7a-八氢环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺(25mg,36.78umol,56.95%产率,98%纯度,HCl)作为淡黄色固体获得。^1H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ1.21-1.38(m,2H),1.51-1.60(m,1H),1.69-1.78(m,4H),1.85(br s,7H),1.99-2.14(m,3H),2.17-2.32(m,2H),2.37-2.46(m,2H),2.48-2.68(m,3H),3.15-3.25(m,1H),3.76-4.02(m,2H),6.55-6.80(m,1H),6.94-7.10(m,1H),7.11-7.20(m,1H),7.29(br d,J=8.28Hz,1H),7.33-7.41(m,1H),7.45(br d,J=8.28Hz,2H),7.55-7.71(m,1H),7.76-7.97(m,3H)。LC-MS:(ES)m/z 630.3($M+H^+$)。

[0531] 实施例S94:合成顺式-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺(化合物编号

77)

[0532] 

[0533] 步骤a)将顺式-2-[4-(环戊基氨基)苯基]-1-(2-氟-6-甲基-苯甲酰基)-2,3,4,4a,5,6,7,7a-八氢环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酸(0.1g,182.96μmol)、HATU(83.48mg,219.56μmol)和DIEA(59.12mg,457.41μmol,79.67μL)在DCM(1mL)中的溶液在30℃搅拌0.5h。然后添加6-氨基-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-甲酸叔丁酯(54.52mg,219.56μmol)且将混合物在30℃再搅拌16h。将混合物真空浓缩以得到粗物质。粗物质通过硅胶柱色谱法纯化以得到顺式-6-[[2-[4-(环戊基氨基)苯基]-1-(2-氟-6-甲基-苯甲酰基)-2,3,4,4a,5,6,7,7a-八氢环戊二烯并[b]吡啶-3-羰基]氨基]-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-甲酸叔丁酯(60mg,82.89μmol,45.31%产率,96%纯度),其为淡黄色固体。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ1.23-1.39(m,3H),1.46-1.50(m,13H),1.55-1.64(m,3H),1.66-1.77(m,3H),1.96-2.04(m,2H),2.06-2.22(m,2H),2.27(s,1H),2.33-2.44(m,2H),2.71-2.83(m,2H),2.97 -3.12(m,1H),3.56 -3.64(m,2H),3.68 -3.87(m,2H),4.49(br s,2H),6.51-6.62(m,3H),6.99-7.08(m,2H),7.10-

[0534] 7.17(m,1H),7.18-7.29(m,2H),7.30-7.34(m,1H),7.39(d,

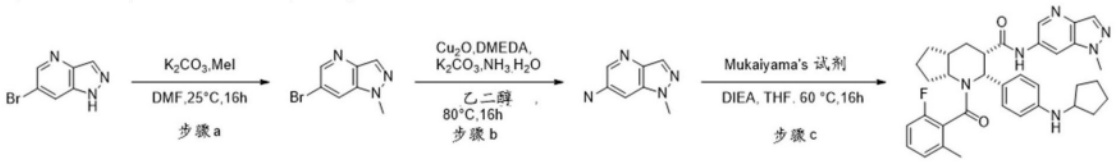
[0535] J=8.53Hz,1H),7.45(d,J=8.78Hz,1H)。LC-MS:(ES)m/z 695.5(M+H^{+})。

[0536] 步骤b)向顺式-6-[[2-[4-(环戊基氨基)苯基]-1-(2-氟-6-甲基-苯甲酰基)-2,3,4,4a,5,6,7,7a-八氢环戊二烯并[b]吡啶-3-羰基]氨基]-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-甲酸叔丁酯(55mg,79.15μmol)在DCM(2mL)中的溶液中添加TFA(264.69mg,2.32mmol,171.87μL)。然后将混合物在15℃搅拌2h。将混合物真空浓缩以得到粗物质。粗物质溶于DCM(20mL)且通过添加饱和$NaHCO_3$溶液碱化至pH=8～9。将分离的有机层干燥,过滤且真空浓缩以得到所需产物顺式-2-[4-(环戊基氨基)苯基]-1-(2-氟-6-甲基-苯甲酰基)-N-(1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-2,3,4,4a,5,6,7,7a-八氢环戊二烯并[b]-吡啶-3-甲酰胺(48mg,75.06μmol,94.83%产率,93%纯度),其为白色固体。^{1}HNMR(400MHz,甲醇-d_4)δ1.27-1.37(m,3H),1.49(br d,J=6.85Hz,3H),1.58-1.64(m,3H),1.68-1.75(m,3H),1.97-2.06(m,3H),2.12-2.22(m,2H),2.28(s,1H),2.40(s,2H),2.79(br d,J=4.89Hz,3H),2.97 -3.11(m,4H),3.69 -3.79(m,2H),3.84 -3.95(m,3H),6.54-6.62(m,3H),6.94-7.08(m,2H),7.12-7.21(m,2H),7.22-7.29(m,1H),7.35-7.42(m,2H),7.46(d,J=8.80Hz,1H)。LC-MS:(ES)m/z 595.5(M+H^{+})。

[0537] 步骤c)向顺式-2-[4-(环戊基氨基)苯基]-1-(2-氟-6-甲基-苯甲酰基)-N-(1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-2,3,4,4a,5,6,7,7a-八氢环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺(34mg,57.17μmol)和DIEA(14.78mg,114.33μmol,19.91μL)在DCM(2mL)中的溶液中滴加MeI(6.49mg,45.73μmol,2.85μL)在DCM(1mL)中的溶液。然后将混合物在15℃搅拌16h。将混合物真空浓缩以得到残余物。残余物通过制备型TLC纯化(DCM/MeOH=10/1)以得到顺式-2-[4-(环戊基氨基)苯基]-1-(2-氟-6-甲基-苯甲酰基)-N-(2-甲基-3,4-二氢-1H-异喹啉-6-基)-2,3,4,4a,5,6,7,7a-八氢环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺(3mg,4.53umol,7.92%产率,92%纯度),其为灰白色固体。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ1.48(br d,J=9.54Hz,3H),1.56-

1.66(m,4H),1.68-1.77(m,3H),1.91-2.07(m,4H),2.10-2.23(m,2H),2.27(s,1H),2.33-2.45(m,3H),2.46-2.51(m,3H),2.72-2.81(m,2H),2.91(q,J=7.09Hz,2H),3.03(br d,J=10.76Hz,1H),3.53 -3.62(m,2H),3.67 -3.89(m,2H),6.50-6.61(m,3H),6.89-7.04(m,2H),7.05-7.20(m,2H),7.21-7.27(m,1H),7.29-7.38(m,2H),7.44(d,J=8.80Hz,1H)。LC-MS:(ES)m/z 609.4($M+H^+$)。

[0538] 实施例S95:合成顺式-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(1-甲基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-6-基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺(化合物编号78)

[0539] 

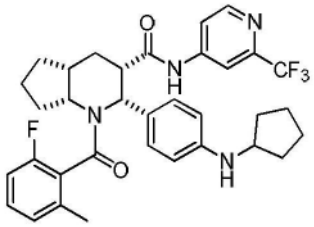
[0540] 步骤a)将K_2CO_3(1.40g,10.10mmol)和MeI(716.79mg,5.05mmol,314.38μL)添加至6-溴-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶(0.5g,2.52mmol)在DMF(10mL)中的溶液中。将混合物在25℃搅拌16h。向反应混合物添加H_2O(20mL)且用EtOAc(30mL x 2)萃取。合并的有机层用盐水(25mL)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤,然后将滤液真空蒸发以得到残余物。残余物通过柱色谱纯化(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=100/0至3/1)以得到化合物6-溴-1-甲基-吡唑并[4,3-b]吡啶(180mg,840.38μmol,33.28%产率,99%纯度),其为淡黄色固体。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ4.07(3H,s)7.94(1H,d,J=1.51Hz)8.20(1H,s)8.60(1H,d,J=1.76Hz)。LCMS:m/z 214.0($M+H^+$)。

[0541] 步骤b)将$NH_3 \cdot H_2O$(2.10g,16.81mmol,2.31mL,28%纯度)和Cu_2O(60.13mg,420.19μmol,42.95μL)添加至K_2CO_3(116.15mg,840.38μmol)、DMEDA(37.04mg,420.19μmol,45.23μL)和6-溴-1-甲基-吡唑并[4,3-b]吡啶(180mg,840.38μmol)在乙二醇(10mL)中的混合物中。将混合物在80℃搅拌16h。向反应混合物添加H_2O(10mL)且用DCM:MeOH=10:1(20mL x 2)萃取。合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤,然后将滤液真空蒸发以得到粗产物。粗产物通过制备型TLC纯化(plate:DCM:CH_3OH=15:1)以得到化合物1-甲基吡唑并[4,3-b]吡啶-6-胺(40mg,261.87μmol,31.16%产率,97%纯度),其为淡黄色固体。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ3.96(3H,s)6.84(1H,d,J=1.25Hz)8.04(1H,s)8.13(1H,br s)。LCMS:m/z 149.2($M+H^+$)。

[0542] 步骤c)将2-[4-(环戊基氨基)苯基]-1-(2-氟-6-甲基-苯甲酰基)-2,3,4,4a,5,6,7,7a-八氢环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酸(20mg,43.05μmol)和1-甲基吡唑并[4,3-b]吡啶-6-胺(7.65mg,51.66μmol)溶于THF(2mL)。然后添加2-氯-1-甲基-吡啶-1-鎓碘化物(16.50mg,64.58μmol)和DIEA(16.69mg,129.15μmol,22.50μL)。将混合物在60℃搅拌16h。在真空蒸发溶剂以得到粗产物。粗产物通过制备型HPLC纯化(柱:Venusil ASB Phenyl150x 30mm x 5μm;流动相:[水(0.05%HCl)-ACN];B%:45%-75%,9min)以得到顺式-2-[4-(环戊基氨基)苯基]-1-(2-氟-6-甲基-苯甲酰基)-N-(1-甲基吡唑并[4,3-b]吡啶-6-基)-2,3,4,4a,5,6,7,7a-八氢环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺(8.5mg,13.47μmol,31.28%产率,100%纯度,HCl),其为黄色固体。^1H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ1.15-1.44(3H,m)1.46-2.08(13H,m)2.11-2.40(4H,m)2.44(2H,s)3.80-4.08(2H,m)4.11-4.19(3H,m)6.66-6.84(1H,m)7.00-7.14

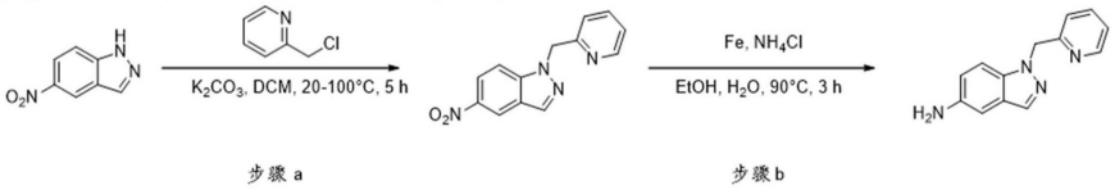
(1H,m)7.15-7.30(1H,m)7.36-7.45(1H,m)7.48(2H,d,J＝8.53Hz)7.88-8.01(2H,m)8.15-8.28(1H,m)8.63-8.86(2H,m)。LCMS:m/z 595.5(M+H+)。

[0543] 实施例S96:合成顺式-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺(化合物编号79)

[0544] 

[0545] 标题化合物以类似于实施例S95的方式合成。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ1.23-1.34(m,2H),1.51-1.61(m,1H),1.67(br s,5H),1.82(br s,3H),1.86-2.00(m,3H),2.01-2.12(m,2H),2.12-2.21(m,2H),2.22-2.30(m,1H),2.35-2.44(m,2H),3.19 -3.28(m,1H),3.74-4.02(m,2H),6.54-6.70(m,1H),7.01-7.09(m,1H),7.11-7.19(m,1H),7.31-7.43(m,3H),7.66-7.78(m,1H),7.82-7.91(m,2H),8.04-8.15(m,1H),8.41-8.57(m,1H)。LC-MS:(ES)m/z 609.3(M+H$^+$)。

[0546] 实施例S97:合成(2R,3S,4aR,7aR)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(1-(吡啶-2-基甲基)-1H-吲唑-5-基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺(化合物编号80)

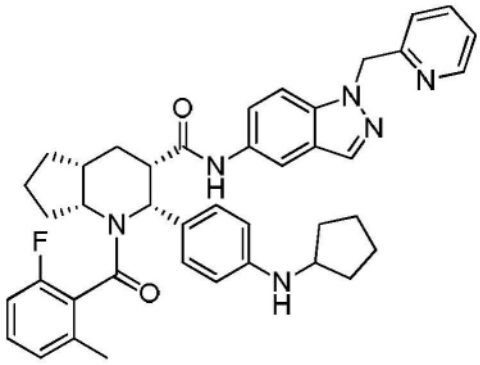
[0547] 

[0548] 步骤a)在20℃在N_2下向5-硝基-1H-吲唑(2g,12.26mmol)和2-(氯甲基)吡啶(2.41g,14.71mmol,HCl)在DMF(10mL)中的混合物中添加K_2CO_3(4.24g,30.65mmol)。将混合物在100℃搅拌5h。反应混合物在EtOAc 100mL和H_2O 100mL之间分配。分离有机相,干燥,过滤且在减压下浓缩以得到残余物。残余物通过柱色谱纯化(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯＝1/1至1/1)。化合物5-硝基-1-(2-吡啶基甲基)吲唑(640mg,2.37mmol,19.30%产率,94%纯度)作为黄色固体获得。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δppm 5.75(s,2H),7.00(d,J＝7.83Hz,1H),7.20(dd,J＝6.97,5.26Hz,1H),7.52(d,J＝9.05Hz,1H),7.60(td,J＝7.70,1.71Hz,1H),8.22(dd,J＝9.29,2.20Hz,1H),8.25(d,J＝0.73Hz,1H),8.56(d,J＝4.16Hz,1H),8.72(d,J＝1.71Hz,1H)LCMS:(ES)m/z

[0549] 255.1(M+H$^+$)。

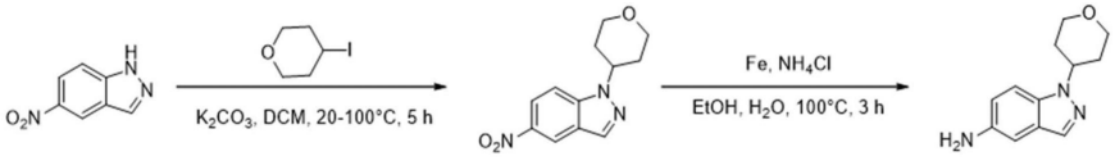
[0550] 步骤b)将5-硝基-1-(2-吡啶基甲基)吲唑(400mg,1.57mmol)、Fe(702.88mg,12.59mmol)和NH_4Cl(42.08mg,786.65μmol)在EtOH(10mL)和H_2O(2.5mL)中的混合物脱气且用N_2吹洗3次,然后将混合物在90℃在N_2气氛下搅拌3h,过滤,然后浓缩以得到所需产物。化合物1-(2-吡啶基甲基)吲唑-5-胺(350mg,1.56mmol,99.20%产率)作为黄色固体获得。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 5.62-5.76(m,2H)6.76-6.87(m,2H)6.96(d,J＝1.55Hz,1H)7.13-7.25(m,2H)7.54(td,J＝7.72,1.61Hz,1H)7.88(s,1H)8.58(d,J＝4.53Hz,1H)LCMS:(ES)m/z

[0551] 225.4(M+H$^+$)。

[0552] 

[0553] 标题化合物以类似于实施例S95的方式合成。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δppm 1.25-1.41(m,4H)1.69(br s,3H)1.85(br s,4H)1.91-2.03(m,4H)2.06-2.23(m,4H)2.24-2.37(m,4H)2.44(s,2H)3.21-3.29(m,1H)3.69(br t,J=12.05Hz,2H)3.80-4.02(m,2H)4.13(br d,J=7.28Hz,2H)4.73-4.85(m,1H)6.57-6.72(m,1H)7.04-7.12(m,1H)7.14-7.23(m,1H)7.35-7.46(m,4H)7.58-7.64(m,1H)7.90(br d,J=8.78Hz,2H)7.95-7.98(m,2H)。LCMS:(ES)m/z 664.3(M+H$^+$)。

[0554] 实施例S98:合成(2R,3S,4aR,7aR)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吲唑-5-基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺(化合物编号81)

[0555] 

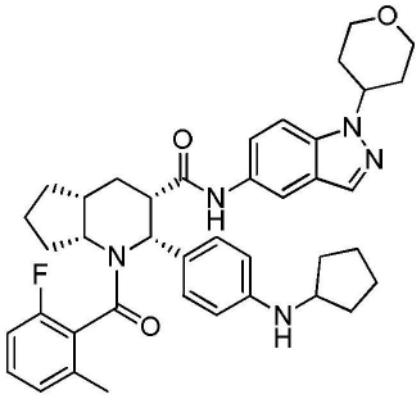
步骤a 步骤b

[0556] 步骤a)在0℃在N_2下向5-硝基-1H-吲唑(2g,12.26mmol)和1-甲基哌啶-4-醇(2.12g,18.39mmol,2.15mL)、PPh_3(4.82g,18.39mmol)在THF(20mL)中的混合物中添加DIAD(1.96M在甲苯中)(1.9M,9.68mL)。将混合物在25℃搅拌16h。将反应溶剂浓缩以得到残余物。残余物通过制备型HPLC纯化:柱:Welch Xtimate C18 150*40mm*10μm;流动相:[水(10mM NH_4HCO_3)-ACN];B%:36%-46%,8分钟以得到1-(1-甲基-4-哌啶基)-5-硝基-吲唑(900mg,3.46mmol,28.20%产率,100%纯度)作为淡黄色固体获得。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 1.98-2.05(m,3H)2.15-2.27(m,2H)2.35-2.51(m,5H)3.06(br d,J=12.05Hz,2H)4.46(tt,J=11.61,4.20Hz,1H)7.53(d,J=9.29Hz,1H)8.21(s,1H)8.25(dd,J=9.16,2.13Hz,1H)8.72(d,J=2.01Hz,1H)

[0557] LCMS:(ES)m/z 261.3(M+H$^+$)。

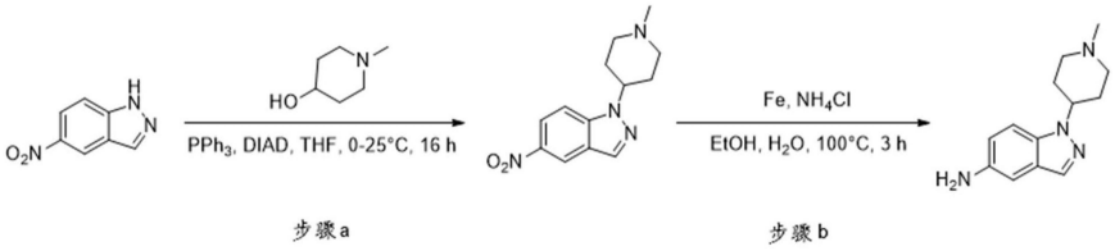
[0558] 步骤b)将1-(1-甲基-4-哌啶基)-5-硝基-吲唑(400mg,1.54mmol),NH_4Cl(41.10mg,768.37μmol)和Fe(686.55mg,12.29mmol)在EtOH(10mL)和H_2O(2.5mL)中的混合物脱气且用N_2吹洗3次,然后将混合物在90℃在N_2气氛下搅拌3h,过滤,然后浓缩以得到所需产物。化合物1-(1-甲基-4-哌啶基)吲唑-5-胺(300mg,1.30mmol,84.76%产率)作为黄色固体获得。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 2.15(br s,1H)2.26-2.41(m,4H)2.44(br s,3H)3.14(br s,2H)3.40 -3.76(m,1H)4.41(br s,1H)6.86(dd,J=8.91,2.13Hz,1H)6.95(d,J=

1.76Hz,1H)7.31(d,J＝8.78Hz,1H)7.78(s,1H)LC-MS:(ES)m/z 231.3($M+H^+$)。

[0559] 

[0560] 标题化合物以类似于实施例S95的方式合成。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δppm 1.21-1.33(m,2H)1.49-1.59(m,1H)1.70(br s,6H)1.85(br s,3H)1.98(br d,J＝17.57Hz,3H)2.08-2.17(m,2H)2.17-2.24(m,2H)2.28(br d,J＝13.55Hz,3H)2.44(s,2H)2.47-2.56(m,2H)2.92 -3.04(m,4H)3.25(br dd,J＝10.16,5.90Hz,2H)3.72(brd,J＝12.80Hz,2H)3.78-3.88(m,1H)3.93-4.02(m,1H)6.58-6.74(m,1H)7.04-7.12(m,1H)7.14-7.23(m,1H)7.37-7.50(m,4H)7.57-7.67(m,1H)7.88-8.05(m,4H)LCMS:(ES)m/z 677.4($M+H^+$)。

[0561] 实施例S99:合成(2R,3S,4aR,7aR)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吲唑-5-基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺(化合物编号82)

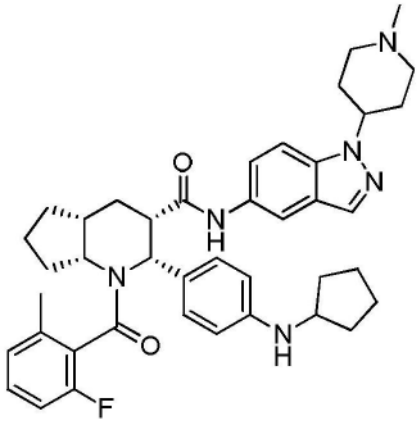
[0562] 

[0563] 步骤a)在0℃在N_2下向5-硝基-1H-吲唑(2g,12.26mmol)和1-甲基哌啶-4-醇(2.12g,18.39mmol,2.15mL)、PPh_3(4.82g,18.39mmol)在THF(20mL)中的混合物中添加DIAD(1.96M在甲苯中)(1.9M,9.68mL)。将混合物在25℃搅拌16h。将反应溶剂浓缩以得到残余物。残余物通过制备型HPLC纯化:柱:Welch Xtimate C18 150*40mm*10μm;流动相:[水(10mM NH_4HCO_3)-ACN];B%:36%-46%,8分钟以得到1-(1-甲基-4-哌啶基)-5-硝基-吲唑(900mg,3.46mmol,28.20%产率,100%纯度)作为淡黄色固体获得。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 1.98-2.05(m,3H)2.15-2.27(m,2H)2.35-2.51(m,5H)3.06(br d,J＝12.05Hz,2H)4.46(tt,J＝11.61,4.20Hz,1H)7.53(d,J＝9.29Hz,1H)8.21(s,1H)8.25(dd,J＝9.16,2.13Hz,1H)8.72(d,J＝2.01Hz,1H)

[0564] LCMS:(ES)m/z 261.3($M+H^+$)。

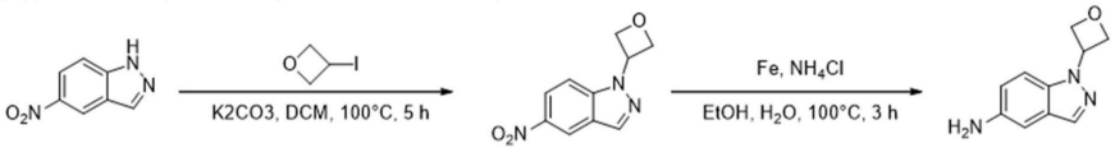
[0565] 步骤b)将1-(1-甲基-4-哌啶基)-5-硝基-吲唑(400mg,1.54mmol),NH_4Cl(41.10mg,768.37μmol)和Fe(686.55mg,12.29mmol)在EtOH(10mL)和H_2O(2.5mL)中的混合物脱气且用N_2吹洗3次,然后将混合物在90℃在N_2气氛下搅拌3h,过滤,然后浓缩以得到所需产物。化合物1-(1-甲基-4-哌啶基)吲唑-5-胺(300mg,1.30mmol,84.76%产率)作为黄色固体获得。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 2.15(br s,1H)2.26-2.41(m,4H)2.44(br s,3H)3.14

(br s,2H)3.40 -3.76(m,1H)4.41(br s,1H)6.86(dd,J=8.91,2.13Hz,1H)6.95(d,J=1.76Hz,1H)7.31(d,J=8.78Hz,1H)7.78(s,1H)LC-MS:(ES)m/z 231.3($M+H^+$)。

[0566] 

[0567] 标题化合物以类似于实施例S95的方式合成。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δppm 1.21-1.33(m,2H)1.49-1.59(m,1H)1.70(br s,6H)1.85(br s,3H)1.98(br d,J=17.57Hz,3H)2.08-2.17(m,2H)2.17-2.24(m,2H)2.28(br d,J=13.55Hz,3H)2.44(s,2H)2.47-2.56(m,2H)2.92 -3.04(m,4H)3.25(br dd,J=10.16,5.90Hz,2H)3.72(brd,J=12.80Hz,2H)3.78-3.88(m,1H)3.93-4.02(m,1H)6.58-6.74(m,1H)7.04-7.12(m,1H)7.14-7.23(m,1H)7.37-7.50(m,4H)7.57-7.67(m,1H)7.88-8.05(m,4H)LCMS:(ES)m/z 677.4($M+H^+$)。

[0568] 实施例S100:合成(2R,3S,4aR,7aR)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-吲唑-5-基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺(化合物编号83)

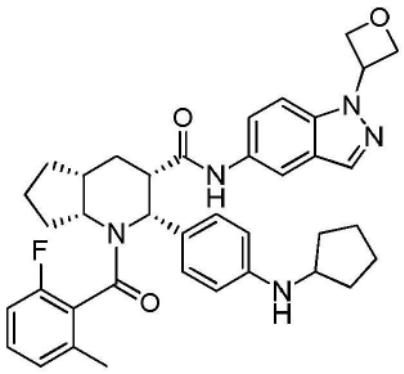
[0569] 

步骤a 步骤b

[0570] 步骤a)在20℃在N_2下向5-硝基-1H-吲唑(2g,12.26mmol)和3-碘代氧杂环丁烷(2.71g,14.71mmol)在DMF(10mL)中的混合物中添加K_2CO_3(3.39g,24.52mmol)。将混合物在100℃搅拌5h。反应混合物在EtOAc 100mL和H_2O 100mL之间分配。分离有机相,干燥,过滤且在减压下浓缩以得到残余物。残余物通过制备型HPLC纯化:(柱:YMC-Triart Prep C18 150*40mm*7μm;流动相:[水(0.04%NH_3H_2O+10mM NH_4HCO_3)-ACN];B%:32%-42%,10min)The化合物5-硝基-1-(氧杂环丁烷-3-基)吲唑(350mg,1.56mmol,98%纯度)作为黄色固体获得。^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 5.13-5.23(m,2H),5.30(t,J=6.65Hz,2H),5.76-5.92(m,1H),7.61(d,J=9.29Hz,1H),8.26-8.37(m,2H),8.76(d,J=2.01Hz,1H)LCMS:(ES)m/z 220.1($M+H^+$)。

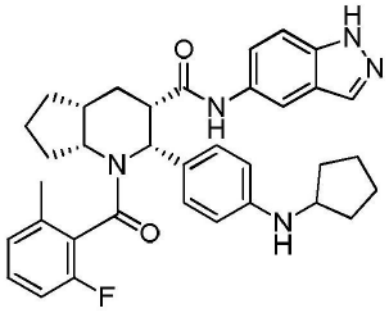
[0571] 步骤b)将5-硝基-1-(氧杂环丁烷-3-基)吲唑(400mg,1.82mmol),NH_4Cl(48.81mg,912.43μmol)和Fe(815.27mg,14.60mmol)在EtOH(10mL)和H_2O(2.5mL)中的混合物脱气且用N_2吹洗3次,然后将混合物在90℃在N_2气氛下搅拌3h。过滤,然后浓缩以得到所需产物。化合物1-(氧杂环丁烷-3-基)吲唑-5-胺(335mg,1.77mmol,97.02%产率)作为黄色固体获得。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 5.07-5.18(m,2H)5.28(br t,J=6.40Hz,2H)5.72(quin,J=

6.90Hz,1H)6.90(br d,J＝8.78Hz,1H)6.96(s,1H)7.37(br d,J＝8.78Hz,1H)7.88(s,1H)。LCMS:(ES)m/z 190.1($M+H^+$)。

[0572] 

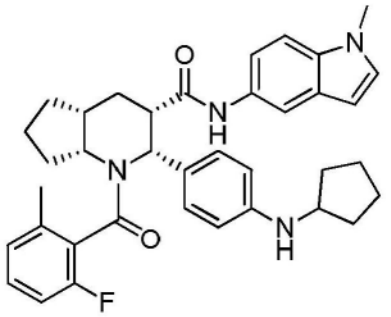
[0573] 标题化合物以类似于实施例S95的方式合成。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δppm 1.31(br s,2H)1.42-1.66(m,6H)1.73(br s,2H)1.97(br d,J＝11.29Hz,3H)2.08-2.27(m,3H)2.30(s,1H)2.39-2.46(m,2H)3.10(br s,1H)3.76(br s,2H)5.07-5.25(m,6H)5.96(br d,J＝6.27Hz,1H)6.58-6.67(m,3H)7.04-7.19(m,2H)7.41-7.60(m,4H)7.86-8.11(m,2H)LCMS:(ES)m/z 636.3($M+H^+$)。

[0574] 实施例S101:合成(2R,3S,4aR,7aR)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(1H-吲唑-5-基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺(化合物编号84)

[0575] 

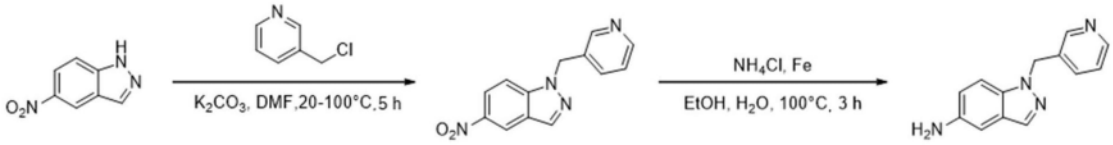
[0576] 标题化合物以类似于实施例S95的方式合成。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δppm 1.24-1.43(m,3H)1.70(br d,J＝4.52Hz,6H)1.85(br s,4H)1.93-2.07(m,3H)2.07-2.18(m,2H)2.37 -2.54(m,3H)3.18 -3.30(m,1H)3.73 -3.92(m,1H)3.93-4.06(m,1H)6.57-6.73(m,1H)7.03-7.12(m,1H)7.13-7.22(m,1H)7.34-7.57(m,6H)7.89-7.99(m,3H)8.00-8.04(m,1H)LCMS:(ES)m/z 580.3($M+H^+$)。

[0577] 实施例S102:合成(2R,3S,4aR,7aR)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺(化合物编号85)

[0578] 

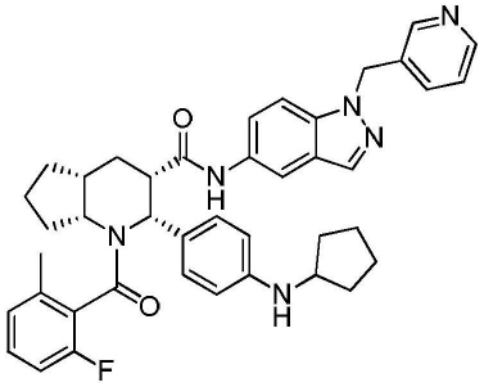
[0579] 标题化合物以类似于实施例S95的方式合成。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δppm 1.32(br d,J=13.05Hz,4H)1.44-1.56(m,2H)1.67(br s,6H)1.82(br s,4H)1.89-2.06(m,3H)2.11(s,1H)2.20-2.29(m,2H)2.35-2.51(m,2H)3.19(br d,J=14.56Hz,1H)3.72 -3.79(m,1H)3.93(s,1H)6.34-6.40(m,1H)6.56-6.70(m,1H)7.04 -7.25(m,6H)7.26-7.34(m,1H)7.36-7.44(m,1H)7.56-7.67(m,1H)7.80(br s,2H)LCMS:(ES)m/z 593.3(M+H$^+$)。

[0580] 实施例S103:合成(2R,3S,4aR,7aR)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(1-(吡啶-3-基甲基)-1H-吲唑-5-基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺(化合物编号86)

[0581] 

[0582] 步骤a)在20℃在N_2下向5-硝基-1H-吲唑(2g,12.26mmol)和3-(氯甲基)-吡啶(2.41g,14.71mmol,HCl)在DMF(10mL)中的混合物中添加K_2CO_3(5.08g,36.78mmol)。将混合物在100℃搅拌5h。反应混合物在EtOAc 100mL和H_2O 100mL之间分配。分离有机相,干燥,过滤且在减压下浓缩以得到残余物。残余物通过制备型HPLC纯化:柱:Welch Xtimate C18 150*40mm*10μm;流动相:[水(10mM NH_4HCO_3)-ACN];B%:31%-51%,8分钟以得到5-硝基-1-(3-吡啶基甲基)吲唑(300mg,1.18mmol,9.62%产率)作为黄色固体获得。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 5.49-5.79(m,2H)7.25-7.31(m,2H)7.46(d,J=9.03Hz,1H)7.51-7.58(m,1H)8.26-8.33(m,2H)8.57-8.65(m,2H)8.77(d,J=1.76Hz,1H)LCMS:(ES)m/z 255.1(M+H$^+$)。

[0583] 步骤b)将5-硝基-1-(3-吡啶基甲基)吲唑(300mg,1.18mmol),NH_4Cl(31.56mg,589.99μmol)和Fe(527.16mg,9.44mmol)在EtOH(10mL)和H_2O(2.5mL)中的混合物脱气且用N_2吹洗3次,然后将混合物在90℃在N_2气氛下搅拌3h,过滤,然后浓缩以得到所需产物。化合物1-(3-吡啶基甲基)-吲唑-5-胺(220mg,981.00μmol,83.14%产率)作为黄色固体获得。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 5.55(s,2H)6.85(dd,J=8.78,2.01Hz,1H)6.96(d,J=1.76Hz,1H)7.13-7.25(m,2H)7.44(br d,J=8.03Hz,1H)7.85(s,1H)8.50-8.53(m,1H)8.56(d,J=1.51Hz,1H)LCMS:(ES)m/z 225.4(M+H$^+$)。

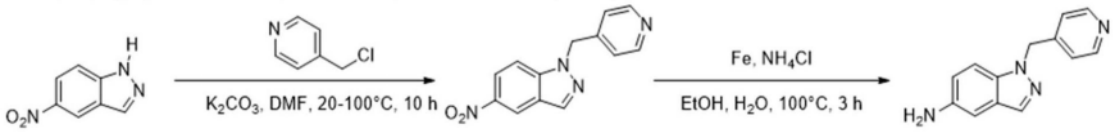
[0584] 

[0585] 标题化合物以类似于实施例S95的方式合成。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δppm 1.19-1.40(m,3H)1.45-1.63(m,2H)1.64-1.78(m,6H)1.84(br d,J=11.04Hz,3H)2.00(br s,2H)2.08 -2.18(m,2H)2.21-2.34(m,2H)2.44(s,2H)3.21 -3.27(m,1H)3.80-4.04(m,2H)

5.91-6.01(m,2H)6.58-6.75(m,1H)7.04-7.23(m,2H)7.38 -7.53(m,5H)7.58-7.66(m,1H)7.86(br t,J=6.78Hz,1H)7.92-8.00(m,2H)8.02-8.15(m,2H)8.35(t,J=8.03Hz,1H)8.78(br d,J=5.77Hz,1H)

[0586] LCMS:m/z 671.3($M+H^+$)。

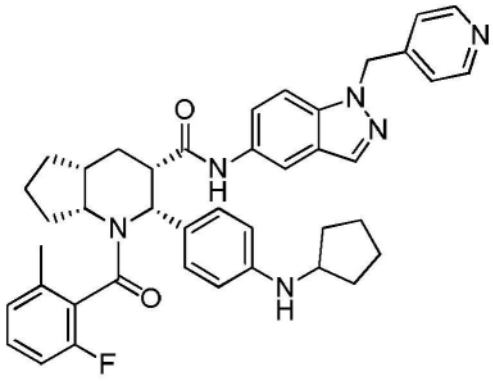
[0587] 实施例S104:合成(2R,3S,4aR,7aR)-2-[4-(环戊基氨基)苯基]-1-(2-氟-6-甲基-苯甲酰基)-N-[1-(4-吡啶基甲基)吲唑-5-基]-2,3,4,4a,5,6,7,7a-八氢环戊二烯并-[b]吡啶-3-甲酰胺(化合物编号87)

[0588] 

步骤a 步骤b

[0589] 步骤a)在20℃在N_2下向5-硝基-1H-吲唑(2g,12.26mmol)和4-(氯甲基)吡啶(2.41g,14.71mmol,HCl)在DMF(10mL)中的混合物中添加K_2CO_3(5.08g,36.78mmol)。将混合物在100℃搅拌5h。反应混合物在EtOAc 100mL和H_2O 100mL之间分配。分离有机相,干燥,过滤且在减压下浓缩以得到残余物。残余物通过制备型HPLC纯化:柱:Welch Xtimate C18 150*40mm*10μm;流动相:[水(10mM NH_4HCO_3)-ACN];B%:31%-51%,8分钟。5-硝基-1-(吡啶-4-基)-1H-吲唑(300mg,1.18mmol,9.62%产率)作为黄色固体获得。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 5.67(s,2H)7.04(d,J=6.02Hz,2H)7.38(d,J=9.29Hz,1H)8.25-8.33(m,2H)8.55-8.61(m,2H)8.79(d,J=2.01Hz,1H)LCMS:(ES)m/z 255.4($M+H^+$)。

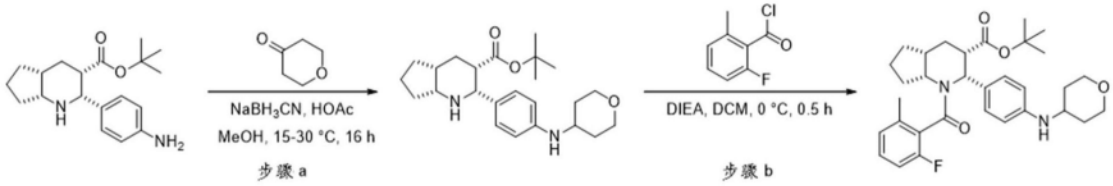
[0590] 步骤b)将5-硝基-1-(吡啶-4-基)-1H-吲唑(300mg,1.18mmol),NH_4Cl(31.56mg,589.99μmol)和Fe(527.16mg,9.44mmol)在EtOH(10mL)和H_2O(2.5mL)中的混合物脱气且用N_2吹洗3次,然后将混合物在90℃在N_2气氛下搅拌3h。过滤,然后浓缩以得到所需产物。化合物1-(吡啶-4-基)-1H-吲唑-5-胺(220mg,981.00μmol,83.14%产率)作为黄色固体获得。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 5.54(s,2H)6.84(dd,J=8.78,2.01Hz,1H)6.97(d,J=1.51Hz,1H)6.99(d,J=5.77Hz,2H)7.10(d,J=8.78Hz,1H)7.88(d,J=0.75Hz,1H)8.51(d,J=5.77Hz,2H)LCMS:(ES)m/z 225.4($M+H^+$)。

[0591] 

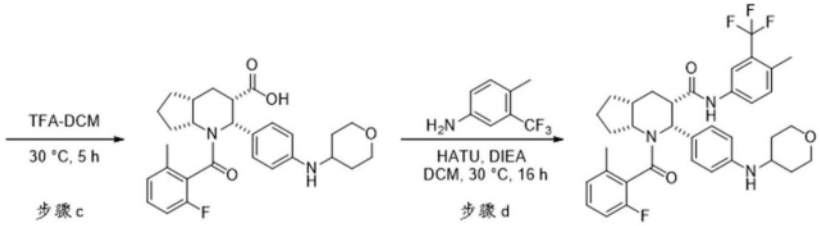
[0592] 标题化合物以类似于实施例S95的方式合成。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δppm 1.33(br d,J=18.57Hz,5H)1.50(s,1H)1.61(br d,J=4.77Hz,3H)1.68-1.77(m,3H)1.96-2.06(m,3H)2.10-2.26(m,3H)2.29(s,1H)2.37-2.48(m,2H)3.10(br s,1H)3.66 -3.81(m,2H)5.72(d,J=4.02Hz,2H)6.57-6.68(m,3H)7.05-7.17(m,4H)7.34-7.51(m,5H)7.85-8.00(m,

1H)8.07(d,J＝9.54Hz,1H)8.45(br s,2H)LCMS:(ES)m/z 671.4($M+H^+$)。

[0593] 实施例S105:合成顺式-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)-2-(4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺(化合物编号88)



[0594]



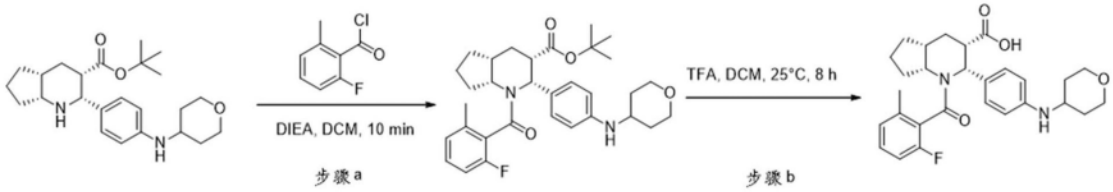
[0595] 步骤a)在15℃向顺式-2-(4-氨基苯基)-2,3,4,4a,5,6,7,7a-八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酸叔丁酯(0.1g,316.02μmol)在MeOH(1.5mL)中的混合物中一次性添加四氢吡喃-4-酮(34.80mg,347.62μmol,31.93μL)、HOAc(37.95mg,632.04μmol,36.15μL)和$NaBH_3CN$(119.15mg,1.90mmol)。将混合物在30℃搅拌16h。将混合物用DCM(15mL)稀释且碱化至pH＝8～9且用DCM(3x 10mL)萃取。合并的有机层用盐水洗涤,干燥,过滤且真空浓缩以得到粗物质。粗物质通过制备型HPLC纯化(柱:Waters Xbridge Prep OBD C18 150x 40mm x 10μm;流动相:[水(10mM NH_4HCO_3)-ACN];B%:20%-90%,20min)以得到顺式-2-[4-(四氢吡喃-4-基氨基)苯基]-2,3,4,4a,5,6,7,7a-八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酸叔丁酯(80mg,199.72μmol,68.38%产率),其为无色胶状物。LC-MS:(ES)m/z401.3($M+H^+$)。

[0596] 步骤b)在0℃向顺式-2-[4-(四氢吡喃-4-基氨基)苯基]-2,3,4,4a,5,6,7,7a-八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酸叔丁酯(80mg,199.72μmol)和DIEA(51.62mg,399.45μmol,69.58μL)在DCM(3mL)中的溶液中滴加2-氟-6-甲基-苯甲酰氯(34.47mg,199.72μmol)在DCM(2mL)中的溶液。将混合物在0℃搅拌10分钟。将混合物用DCM(20mL)稀释,用H_2O(2x 10mL)洗涤,干燥,过滤且真空浓缩以得到粗产物。粗产物通过快速硅胶色谱法纯化(ISCO®;4g SepaFlash®硅胶快速柱,0～50%乙酸乙酯/石油醚梯度的洗脱液@22mL/min)以得到顺式-1-(2-氟-6-甲基-苯甲酰基)-2-[4-(四氢吡喃-4-基氨基)苯基]-2,3,4,4a,5,6,7,7a-八氢环戊二烯并-[b]吡啶-3-甲酸叔丁酯(110mg,192.67μmol,96.47%产率,94%纯度),其为白色固体。LC-MS:(ES)m/z 537.3($M+H^+$)。

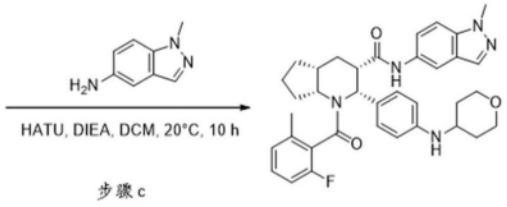
[0597] 步骤c)将顺式-1-(2-氟-6-甲基-苯甲酰基)-2-[4-(四氢吡喃-4-基-氨基)苯基]-2,3,4,4a,5,6,7,7a-八氢环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酸叔丁酯(98mg,182.61μmol)溶于DCM(5mL)。然后添加CF_3COOH(1.54g,13.51mmol,1mL)。将混合物在15℃搅拌16h。然后添加10mL H_2O。然后将混合物用EtOAc(15mL x 2)萃取。合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤且滤液在减压下浓缩以得到顺式-1-(2-氟-6-甲基-苯甲酰基)-2-[4-(四氢吡喃-4-基氨基)苯基]-2,3,4,4a,5,6,7,7a-八氢环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酸(85mg,168.03μmol,92.02%产率,95%纯度),其为白色固体。LC-MS:(ES)m/z 481.2($M+H^+$)。

[0598] 步骤d)将HATU(18.99mg,49.94μmol)和DIEA(13.45mg,104.04μmol,18.12μL)添加至顺式-1-(2-氟-6-甲基-苯甲酰基)-2-[4-(四氢吡喃-4-基氨基)苯基]-2,3,4,4a,5,6,7,7a-八氢环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酸(20mg,41.62μmol)和4-甲基-3-(三氟甲基)苯胺(8.75mg,49.94μmol,7.17μL)在DCM(0.5mL)中的混合物中。然后将混合物在30℃搅拌16h。反应混合物真空蒸发以得到粗产物。粗产物通过制备型HPLC纯化(柱:Venusil ASB Phenyl 150x30mm x 5μm;流动相:[水(0.05%HCl)-ACN];B%:60%-90%,9min)以得到顺式-1-(2-氟-6-甲基-苯甲酰基)-N-[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]-2-[4-(四氢吡喃-4-基氨基)苯基]-2,3,4,4a,5,6,7,7a-八氢环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺(6mg,8.45μmol,20.32%产率,95%纯度,HCl),其为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ1.18-1.40(3H,m),1.41-1.91(8H,m),1.94-2.12(2H,m),2.13-2.30(2H,m),2.32-2.48(6H,m),3.09-3.22(1H,m),3.38(2H,td,J=11.92,1.83Hz),3.62-3.82(1H,m),3.87-4.02(2H,m),6.47-6.64(1H,m),6.98-7.17(2H,m),7.21-7.42(4H,m),7.46-7.58(1H,m),7.72-7.84(2H,m),7.85-7.99(1H,m)。LC-MS:(ES)m/z 638.3($M+H^+$)。

[0599] 实施例S106:合成(2R,3S,4aR,7aR)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)-2-(4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)八氢-1H-环戊二烯并[b]-吡啶-3-甲酰胺(化合物编号89)



[0600]



[0601] 步骤a)在0℃向(2R,3S,4aR,7aR)-2-(4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酸叔丁酯(800mg,2.00mmol)和DIEA(516.26mg,3.99mmol,695.77μL)在DCM(15mL)中的溶液中添加2-氟-6-甲基-苯甲酰氯(327.46mg,1.90mmol),然后将反应混合物在0℃搅拌10分钟。反应混合物在25℃通过添加MeOH(5mL)淬灭,然后混合物在减压下浓缩以得到残余物。残余物通过柱色谱纯化(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=100/1至0/1)。化合物(2R,3S,4aR,7aR)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-2-(4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酸叔丁酯(1.06g,1.84mmol,91.97%产率,93%纯度)作为白色固体获得。^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 1.15-1.24(m,3H),1.33(s,4H),1.39(s,5H),1.40-1.54(m,5H),1.94-2.09(m,6H),2.33(d,J=7.63Hz,3H),3.47 -3.57(m,4H),3.98-4.03(m,2H),6.50-6.62(m,3H),6.91-6.96(m,1H),7.01(dd,J=7.57,3.19Hz,1H),7.19-7.25(m,1H),7.29(s,1H),7.34(d,J=8.63Hz,1H)。LC-MS:(ES)m/z

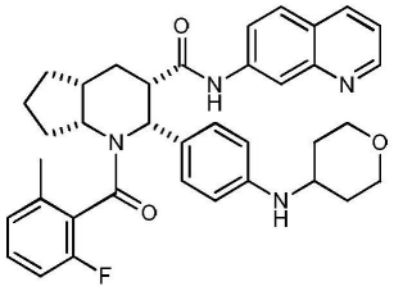
[0602] 537.3($M+H^+$)。

[0603] 步骤b)向(2R,3S,4aR,7aR)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-2-(4-((四氢-2H-吡喃-

4-基)氨基)苯基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酸叔丁酯(1.06g,1.98mmol)在DCM(5mL)中的溶液中添加TFA(7.70g,67.53mmol,5mL),然后将反应混合物在25℃搅拌8h。反应混合物在减压下浓缩以得到残余物。在25℃向残余物添加HCl/二噁烷持续10分钟。然后残余物在减压下浓缩以得到粗产物。化合物(2R,3S,4aR,7aR)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-2-(4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酸(930mg,1.74mmol,88.34%产率,97%纯度,HCl)作为黄色固体获得。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δppm 0.97-1.14(m,2H),1.20-1.41(m,2H),1.44-1.62(m,3H),1.69-1.87(m,3H),1.93-2.13(m,2H),2.20-2.33(m,3H),2.80-3.02(m,1H),3.27-3.40(m,2H),3.52-3.56(m,2H),3.59-3.70(m,1H),3.88(br d,J=11.51Hz,2H),6.42-6.48(m,1H),6.92-7.22(m,5H),7.29-7.41(m,3H)。LC-MS:(ES)m/z 481.2(M+H$^+$)。

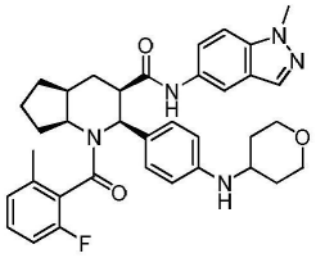
[0604] 步骤c)在25℃向(2R,3S,4aR,7aR)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-2-(4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酸、HATU(47.47mg,124.85μmol)和DIEA(40.34mg,312.13μmol,54.37μL)在DCM(3mL)中的溶液保持10分钟,然后添加1-甲基吲唑-5-胺(22.97mg,156.06μmol),然后将反应混合物在25℃搅拌2h。反应混合物在减压下浓缩以得到粗产物。粗产物通过制备型HPLC纯化。(柱:Phenomenex Gemini-NX 150*30mm*5μm;流动相:[水(0.05%HCl)-ACN];B%:30%-60%,7min)。化合物(2R,3S,4aR,7aR)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)-2-(4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺(17mg,25.52μmol,15.56%产率,97%纯度,HCl)作为淡黄色固体获得。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δppm1.21-1.33(m,2H),1.55(br t,J=10.51Hz,1H),1.66-1.92(m,6H),2.02-2.13(m,2H),2.15-2.35(m,2H),2.42(s,2H),3.18-3.30(m,2H),3.33-3.41(m,2H),3.67-3.84(m,2H),3.98(br d,J=11.88Hz,2H),4.03-4.07(m,3H),6.54-6.72(m,1H),7.06(t,J=8.69Hz,1H),7.14-7.21(m,1H),7.33-7.54(m,5H),7.84-7.99(m,4H)。LC-MS:(ES)m/z 610.3(M+H$^+$)。

[0605] 实施例S107:合成顺式-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(喹啉-7-基)-2-(4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺(化合物编号90)

[0606] 

[0607] 标题化合物以类似于实施例S106的方式合成。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ1.17-1.46(3H,m),1.47-1.93(8H,m),2.07-2.37(1H,m),2.10-2.22(1H,m),2.23-2.38(2H,m),2.45(2H,s),3.36-3.47(2H,m),3.67-3.89(2H,m),3.92-4.04(2H,m),6.67-6.91(1H,m),7.02-7.14(1H,m),7.15-7.24(1H,m),7.33-7.46(3H,m),7.85-8.02(4H,m),8.25-8.34(1H,m),8.88-9.15(3H,m)。LC-MS:(ES)m/z 607.4(M+H$^+$)。

[0608] 实施例S108:合成(2S,3R,4aS,7aS)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)-2-(4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)八氢-1H-环戊二烯并[b]-吡啶-3-甲酰胺(化合物编号91)

[0609] 

[0610] 步骤a)在N_2下向2-(4-硝基苯基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]-吡啶-3-甲酸叔丁酯(1.2g,3.53mmol)、HCl/二噁烷(4M,1.76mL)在MeOH(25mL)中的溶液中添加PtO_2(160.11mg,705.11μmol)。悬浮液真空脱气且用H_2吹洗数次。将混合物在H_2(15psi)下在20℃搅拌3h。之前的批次(4g)与该批次合并,然后在减压下浓缩以去除溶剂。残余物用饱和$NaHCO_3$(aq)100ml稀释且用EtOAc(100mL*3)萃取。将合并的有机层干燥,过滤且在减压下浓缩以得到残余物。残余物通过柱色谱纯化(SiO_2,DCM:甲醇=1/0至10/1)以得到2-(4-氨基苯基)-2,3,4,4a,5,6,7,7a-八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酸叔丁酯(2.4g),其为淡黄色胶状物。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 1.17(s,9H),1.45-1.63(m,3H),1.75-1.91(m,3H),1.99-2.20(m,3H),2.78(q,J=6.05Hz,1H),3.29(td,J=6.54,2.81Hz,1H),3.55(br s,2H),3.90(d,J=5.63Hz,1H),6.62(d,J=8.38Hz,2H),7.14(d,J=8.38Hz,2H)。LC-MS:(ES)m/z 317.2($M+H^+$)。

[0611] 步骤b)在0℃在N_2下向2-(4-氨基苯基)-2,3,4,4a,5,6,7,7a-八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酸叔丁酯(1.1g,3.48mmol)和四氢吡喃-4-酮(417.63mg,4.17mmol,383.14μL)在MeOH(15mL)中的混合物中添加$NaBH_3CN$(655.36mg,10.43mmol)。将混合物在20℃搅拌6h,然后将$NaBH_3CN$(436.90mg,6.95mmol)和AcOH(313.13mg,5.21mmol,298.22μL)添加至混合物,且在20℃再搅拌6h。之前的批次(1.5g)与该批次合并,且混合物在减压下浓缩以去除溶剂。残余物用饱和$NaHCO_3$(200ml)稀释且用EtOAc(200mL*2)萃取。将合并的有机层干燥,过滤且在减压下浓缩以得到2-[4-(四氢吡喃-4-基氨基)苯基]-2,3,4,4a,5,6,7,7a-八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酸叔丁酯(5g,粗物质),其为淡黄色油状物。粗物质通过柱色谱纯化(SiO_2,DCM:甲醇=1/0至10/1)以得到粗产物(3.6g,为淡黄色油状物),然后用1M HCl(aq)100mL稀释且用EtOAc(100mL*2)洗涤。向液体层添加饱和$NaHCO_3$(aq)(200ml),然后用EtOAc(100mL*3)萃取,将合并的有机层干燥,过滤,且在减压下浓缩以得到2-[4-(四氢吡喃-4-基氨基)苯基]-2,3,4,4a,5,6,7,7a-八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酸叔丁酯(2.0g,4.99mmol,40.00%产率)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 1.12-1.24(m,9H),1.39-1.59(m,5H),1.69-1.92(m,4H),2.00-2.06(m,3H),2.10-2.18(m,1H),2.76-2.83(m,1H),3.30(td,J=6.57,2.87Hz,1H),3.44 -3.56(m,3H),3.89 -3.96(m,1H),3.97-4.05(m,1H),3.97-4.05(m,1H),6.50-6.61(m,2H),7.16(d,J=8.44Hz,2H)。LC-MS:(ES)m/z 401.3($M+H^+$)。

[0612] 步骤c)将2-[4-(四氢吡喃-4-基氨基)苯基]-2,3,4,4a,5,6,7,7a-八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酸叔丁酯(2g,4.99mmol)通过Prep-SFC:柱:Phenomenex-纤维素-2(250mm*50mm,10μm)纯化;流动相:[0.1%$NH_3 \cdot H_2O$ EtOH];B%:45%-45%,8分钟以得到(2S,3R,4aS,7aS)-2-[4-(四氢吡喃-4-基氨基)苯基]-2,3,4,4a,5,6,7,7a-八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酸叔丁酯(850mg,2.12mmol,42.46%产率)(800mg,2.00mmol,40.00%

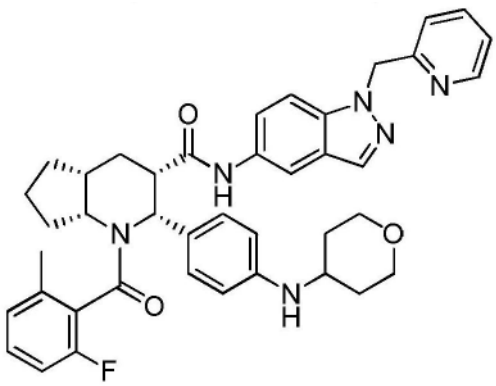
产率,100％ee),其为白色固体(^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm1.16(s,9H),1.35-1.46(m,2H),1.67-1.90(m,6H),1.98-2.14(m,5H),2.73-2.82(m,1H),3.28(td,J＝6.65,3.01Hz,1H),3.42 -3.54(m,3H),3.89(d,J＝6.02Hz,1H),3.95-4.04(m,2H),6.55(d,J＝8.53Hz,2H),7.14(d,J＝8.28Hz,2H)。LC-MS:(ES)m/z 401.3($M+H^+$))和(2R,3S,4aR,7aR)-2-[4-(四氢吡喃-4-基氨基)苯基]-2,3,4,4a,5,6,7,7a-八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酸叔丁酯(800mg,2.00mmol,40.06％产率,99％ee),其为白色固体(^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 1.16(s,9H),1.51-1.58(m,2H),1.67-1.90(m,6H),1.97-2.19(m,5H),2.72-2.82(m,1H),3.29(td,J＝6.65,2.76Hz,1H),3.41 -3.55(m,3H),3.90(d,J＝5.77Hz,1H),3.95-4.04(m,2H),6.55(d,J＝8.53Hz,2H),7.15(d,J＝8.28Hz,2H)。LC-MS:(ES)m/z 401.3($M+H^+$))。

[0613] 步骤d)在0℃在N_2下向(2S,3R,4aS,7aS)-2-[4-(四氢吡喃-4-基氨基)苯基]-2,3,4,4a,5,6,7,7a-八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酸叔丁酯(50.00mg,124.83μmol)和DIEA(32.27mg,249.65μmol,43.48μL)在DCM(3mL)中的混合物中添加2-氟-6-甲基-苯甲酰氯(20.47mg,118.59μmol)。将混合物在0℃搅拌10分钟。将反应混合物浓缩以得到残余物。残余物通过制备型TLC纯化(SiO_2,DCM:甲醇＝20:1)。(2S,3R,4aS,7aS)-1-(2-氟-6-甲基-苯甲酰基)-2-[4-(四氢吡喃-4-基氨基)苯基]-2,3,4,4a,5,6,7,7a-八氢环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酸叔丁酯(65mg,121.12umol,97.03％产率)作为无色油状物获得。LC-MS:(ES)m/z 537.3($M+H^+$)。

[0614] 步骤e)在25℃在N_2下向(2S,3R,4aS,7aS)-1-(2-氟-6-甲基-苯甲酰基)-2-[4-(四氢吡喃-4-基氨基)苯基]-2,3,4,4a,5,6,7,7a-八氢环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酸叔丁酯(65.00mg,121.12μmol)在DCM(5mL)中的混合物中添加TFA(3.20g,28.10mmol,2.08mL)。将混合物在25℃搅拌2.5h。将混合物浓缩以得到残余物,然后添加4M HCl/二噁烷(10mL),且在25℃搅拌10分钟,然后浓缩以得到所需产物。化合物(2S,3R,4aS,7aS)-1-(2-氟-6-甲基-苯甲酰基)-2-[4-(四氢吡喃-4-基氨基)苯基]-2,3,4,4a,5,6,7,7a-八氢环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酸(60mg,116.05μmol,95.82％产率,HCl)作为淡黄色油状物获得。LC-MS:(ES)m/z 481.2($M+H^+$)。

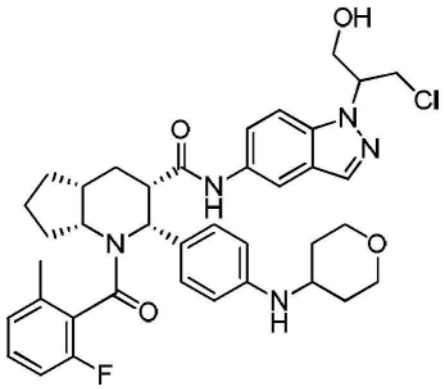
[0615] 步骤f)在20℃在N_2下向(2S,3R,4aS,7aS)-1-(2-氟-6-甲基-苯甲酰基)-2-[4-(四氢吡喃-4-基氨基)苯基]-2,3,4,4a,5,6,7,7a-八氢环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酸(60mg,116.05μmol,HCl)在DCM(3mL)中的混合物中添加DIEA(44.99mg,348.14μmol,60.64μL)和HATU(52.95mg,139.26μmol)。将混合物在20℃搅拌10分钟,然后添加1-甲基吲唑-5-胺(25.62mg,174.07μmol)且将混合物在20℃搅拌10小时。将混合物浓缩以得到残余物。残余物通过制备型HPLC纯化:柱:Phenomenex Gemini-NX 150*30mm*5μm;流动相:[水(0.05％HCl)-ACN];B％:18％-58％,10分钟。(2S,3R,4aS,7aS)-1-(2-氟-6-甲基-苯甲酰基)-N-(1-甲基吲唑-5-基)-2-[4-(四氢吡喃-4-基氨基)苯基]-2,3,4,4a,5,6,7,7a-八氢环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺(20mg,31.82μmol,27.42％产率,97％纯度)作为淡黄色固体获得。^{1}HNMR(400MHz,甲醇-d_4)δppm 1.32-1.50(m,2H),1.58-1.65(m,1H),1.67-1.95(m,6H),2.03-2.17(m,2H),2.17-2.31(m,2H),2.34-2.51(m,2H),3.22 -3.32(m,2H),3.35 -3.45(m,2H),3.70 -3.87(m,2H),4.00(br d,J＝11.88Hz,2H),4.03-4.09(m,3H),6.56-6.77(m,1H),7.03-7.14(m,1H),7.17-7.28(m,1H),7.35-7.55(m,5H),7.83-8.02(m,4H)。LC-MS:(ES)m/z 610.3($M+H^+$)。

[0616] 实施例S109:合成(2R,3S,4aR,7aR)-1-(2-氟-6-甲基-苯甲酰基)-N-[1-(2-吡啶基甲基)吲唑-5-基]-2-[4-(四氢吡喃-4-基氨基)苯基]-2,3,4,4a,5,6,7,7a-八氢环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺(化合物编号92)

[0617] 

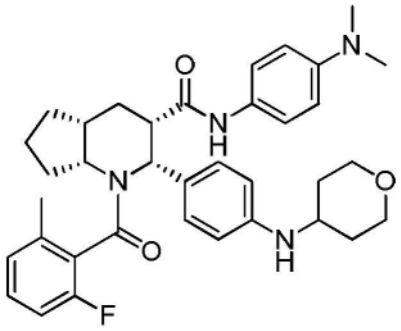
[0618] 标题化合物以类似于实施例S108的方式合成。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δppm 1.26-1.36(m,2H)1.45-1.65(m,2H)1.66-1.90(m,6H)2.00-2.17(m,2H)2.18-2.33(m,2H)2.43(s,2H)3.25(br dd,J=10.49,5.13Hz,1H)3.37 -3.53(m,2H)3.75 -3.84(m,1H)3.99(br d,J=9.30Hz,2H)5.93-6.08(m,2H)6.56-6.77(m,1H)7.03-7.12(m,1H)7.14-7.22(m,1H)7.36-7.72(m,6H)7.89-8.01(m,3H)8.02-8.20(m,2H)8.36-8.46(m,1H)8.82(br d,J=5.96Hz,1H)LC-MS:(ES)m/z 687.3($M+H^+$)。

[0619] 实施例S110:合成(2R,3S,4aR,7aR)-N-[1-[1-(氯甲基)-2-羟基-乙基]吲唑-5-基]-1-(2-氟-6-甲基-苯甲酰基)-2-[4-(四氢吡喃-4-基氨基)苯基]-2,3,4,4a,5,6,7,7a-八氢环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺(化合物编号93)

[0620] 

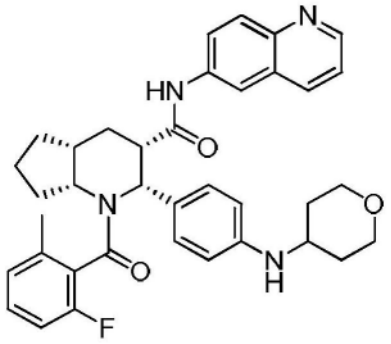
[0621] 标题化合物以类似于实施例S108的方式合成。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δppm 1.31(br s,4H)1.70(br d,J=11.44Hz,2H)1.75-1.85(m,3H)1.96(s,1H)2.04-2.15(m,2H)2.20(s,1H)2.26(br d,J=9.06Hz,1H)2.43(s,2H)3.15(s,2H)3.69 -3.88(m,2H)3.97-4.12(m,7H)6.54-6.71(m,1H)7.03-7.23(m,3H)7.36-7.45(m,4H)7.53-7.60(m,1H)7.92-7.96(m,2H)8.00-8.05(m,1H)LC-MS:(ES)m/z 688.3($M+H^+$)。

[0622] 实施例S111:合成(2R,3S,4aR,7aR)-N-(4-(二甲基氨基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-2-(4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺(化合物编号94)

[0623] 

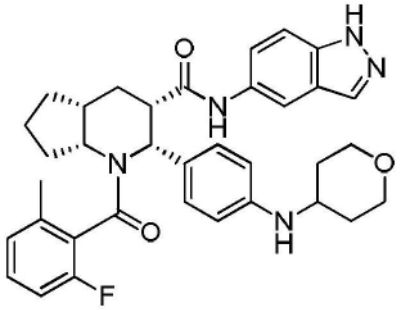
[0624] 标题化合物以类似于实施例S108的方式合成。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δppm 1.22-1.34(m,2H),1.54(br d,J＝12.96Hz,1H),1.68-1.91(m,6H),2.01-2.15(m,2H),2.18-2.31(m,2H),2.41(s,2H),3.31(dt,J＝3.27,1.60Hz,8H),3.37 -3.46(m,2H),3.73-4.05(m,4H),6.53-6.70(m,1H),7.01-7.20(m,2H),7.37-7.48(m,3H),7.52-7.65(m,2H),7.69-7.82(m,2H),7.84-7.94(m,2H)。LC-MS:(ES)m/z 599.3($M+H^+$)。

[0625] 实施例S112:合成(2R,3S,4aR,7aR)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(喹啉-6-基)-2-(4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺(化合物编号95)

[0626] 

[0627] 标题化合物以类似于实施例S108的方式合成。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δppm 1.33(br s,3H),1.62-1.86(m,6H),2.08-2.31(m,4H),2.45(s,2H),3.21 -3.27(m,1H),3.36 -3.55(m,2H),3.74-4.14(m,4H),6.59-6.87(m,1H),7.03-7.25(m,2H),7.34-7.59(m,3H),7.84-8.12(m,3H),8.18-8.36(m,2H),8.65-8.89(m,1H),8.96-9.21(m,2H)。LC-MS:(ES)m/z 607.3($M+H^+$)。

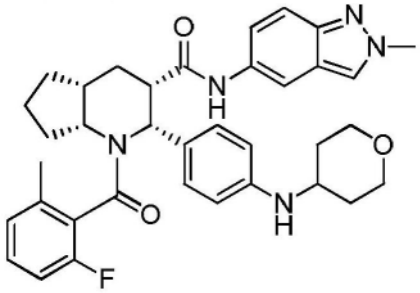
[0628] 实施例S113:(2R,3S,4aR,7aR)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(1H-吲唑-5-基)-2-(4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺(化合物编号96)

[0629] 

[0630] 标题化合物以类似于实施例S108的方式合成。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δppm

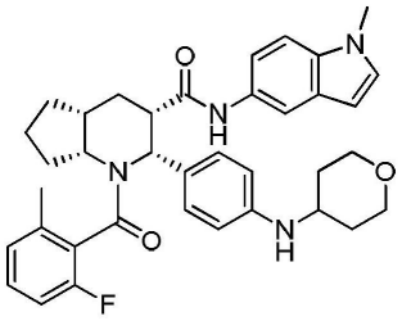
1.25-1.37(m,2H),1.56(br d,J＝13.63Hz,1H),1.66-1.87(m,6H),2.05-2.16(m,2H),2.17-2.30(m,2H),2.42(s,2H),3.24(br d,J＝5.00Hz,2H),3.37(br t,J＝11.44Hz,2H),3.74-4.04(m,4H),6.55-6.72(m,1H),7.04-7.23(m,2H),7.36-7.58(m,5H),7.88-7.98(m,2H),8.02-8.13(m,1H),8.22-8.30(m,1H)。LC-MS:(ES)m/z 596.3($M+H^+$)。

[0631] 实施例S114:(2R,3S,4aR,7aR)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(2-甲基-2H-吲唑-5-基)-2-(4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺(化合物编号97)

[0632] 

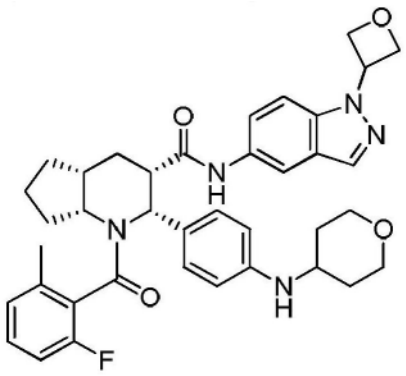
[0633] 标题化合物以类似于实施例S108的方式合成。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δppm 1.28(br d,J＝7.50Hz,2H),1.43-1.64(m,2H),1.66-1.91(m,6H),2.04-2.16(m,2H),2.18-2.31(m,2H),2.42(s,2H),3.18 -3.28(m,1H),3.34 -3.41(m,2H),3.72-4.04(m,4H),4.21-4.30(m,3H),6.55-6.71(m,1H),7.03-7.20(m,2H),7.35-7.49(m,4H),7.52-7.61(m,1H),7.87-7.96(m,2H),7.97-8.13(m,1H),8.30-8.40(m,1H)。LC-MS:(ES)m/z 610.3($M+H^+$)。

[0634] 实施例S115:(2R,3S,4aR,7aR)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-2-(4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺(化合物编号98)

[0635] 

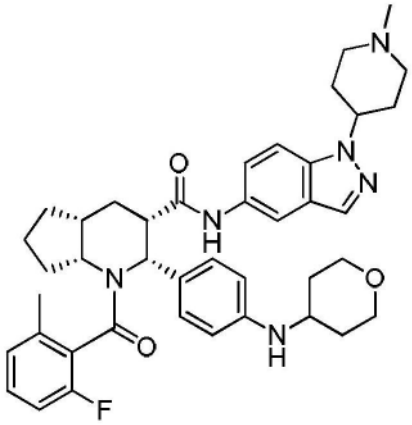
[0636] 标题化合物以类似于实施例S108的方式合成。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δppm 1.31(br d,J＝13.01Hz,2H),1.56-1.88(m,8H),2.04-2.14(m,2H),2.15-2.26(m,2H),2.39-2.44(m,2H),3.16 -3.26(m,1H),3.36 -3.42(m,2H),3.67 -3.84(m,5H),3.95(br s,2H),6.51-6.68(m,1H),7.03-7.19(m,4H),7.24-7.45(m,5H),7.53-7.78(m,1H),7.82-7.95(m,2H)。LC-MS:(ES)m/z 609.3($M+H^+$)。

[0637] 实施例S116:(2R,3S,4aR,7aR)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-吲唑-5-基)-2-(4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺(化合物编号99)

[0638] 

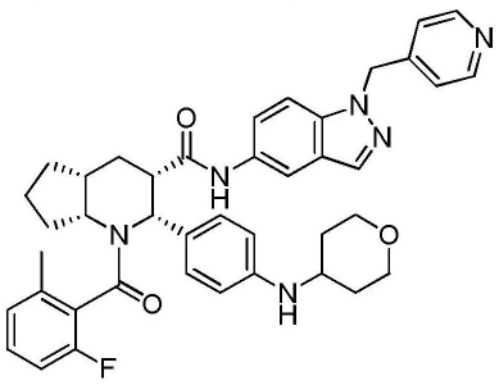
[0639] 标题化合物以类似于实施例S108的方式合成。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δppm 1.28(br d,J＝4.05Hz,2H),1.37-1.58(m,6H),1.70(br s,1H),1.95(br d,J＝11.44Hz,2H),2.12-2.31(m,3H),2.35-2.45(m,2H),3.09(br s,1H),3.40 -3.57(m,3H),3.75-4.00(m,3H),4.59(br s,1H),5.10-5.21(m,4H),5.85-6.01(m,1H),6.55-6.66(m,3H),6.97-7.19(m,2H),7.35-7.53(m,4H),7.82-8.13(m,2H)。LC-MS:(ES)m/z 652.3($M+H^+$)。

[0640] 实施例S117:(2R,3S,4aR,7aR)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吲唑-5-基)-2-(4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)八氢-1H-环戊二烯并[b]-吡啶-3-甲酰胺(化合物编号100)

[0641] 

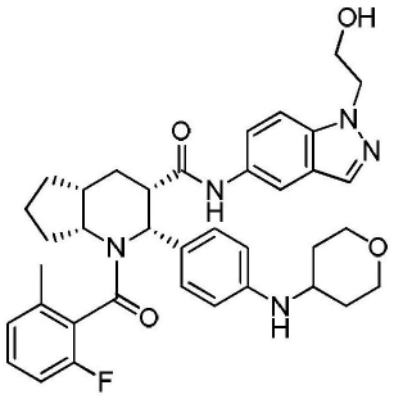
[0642] 标题化合物以类似于实施例S108的方式合成。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δppm 1.23-1.41(m,3H),1.55-1.85(m,7H),2.04-2.15(m,2H),2.26(br d,J＝13.83Hz,3H),2.42(s,3H),2.46-2.56(m,2H),2.95 -3.00(m,3H),3.23(br dd,J＝10.19,5.66Hz,1H),3.32 -3.42(m,4H),3.51 -3.90(m,5H),3.95(br s,2H),6.56-6.77(m,1H),6.97-7.26(m,3H),7.27-7.39(m,1H),7.45(d,J＝8.58Hz,2H),7.58-7.66(m,1H),7.87-8.03(m,4H)。LC-MS:(ES)m/z 693.4($M+H^+$)。

[0643] 实施例S118:(2R,3S,4aR,7aR)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(1-(吡啶-4-基甲基)-1H-吲唑-5-基)-2-(4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)八氢-1H-环戊二烯并[b]-吡啶-3-甲酰胺(化合物编号101)

[0644] 

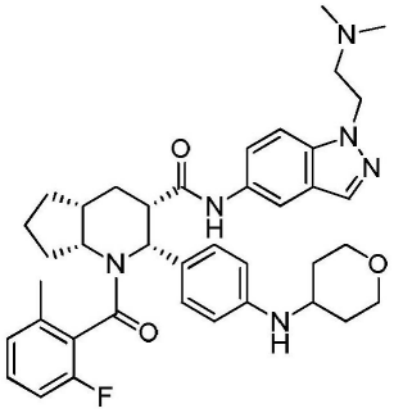
[0645] 标题化合物以类似于实施例S108的方式合成。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δppm 1.21-1.39(m,3H),1.48-1.90(m,8H),2.00-2.13(m,2H),2.14-2.27(m,2H),2.27-2.63(m,3H),3.23(dt,J＝10.73,5.36Hz,1H),3.33 -3.43(m,2H),3.68-4.02(m,4H),5.95-6.07(m,2H),6.57-6.79(m,1H),7.02-7.19(m,2H),7.36-7.54(m,4H),7.69-7.76(m,2H),7.88-8.01(m,2H),8.08(br s,1H),8.11-8.18(m,1H),8.75-8.79(m,2H)。LC-MS:(ES)m/z 687.3(M+H$^+$)。

[0646] 实施例S119:(2R,3S,4aR,7aR)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(1-(2-羟基乙基)-1H-吲唑-5-基)-2-(4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺(化合物编号102)

[0647] 

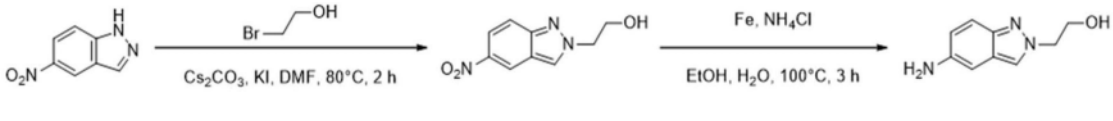
[0648] 标题化合物以类似于实施例S108的方式合成。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δppm 1.26-1.48(m,2H),1.53-1.62(m,1H),1.69-1.94(m,6H),2.03-2.15(m,2H),2.18-2.33(m,2H),2.44(s,2H),3.24(br d,J＝9.66Hz,2H),3.36 -3.50(m,2H),3.76-4.08(m,6H),4.40-4.56(m,2H),6.53-6.76(m,1H),7.05-7.25(m,2H),7.36-7.65(m,5H),7.87-8.08(m,4H)LC-MS:(ES)m/z 640.3(M+H$^+$)。

[0649] 实施例S120:(2R,3S,4aR,7aR)-N-(1-(2-(二甲基氨基)乙基)-1H-吲唑-5-基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-2-(4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)八氢-1H-环戊二烯并[b]-吡啶-3-甲酰胺(化合物编号103)

[0650] 

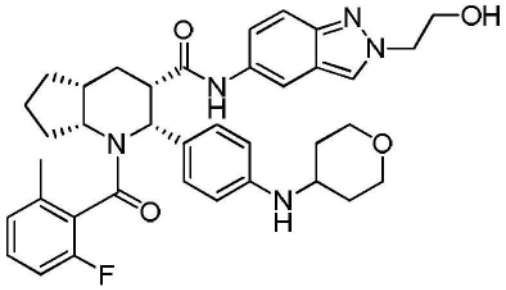
[0651] 标题化合物以类似于实施例S108的方式合成。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δppm 1.35(br s,2H),1.55(br s,1H),1.66-1.97(m,6H),2.13(br d,J=9.66Hz,2H),2.20-2.35(m,2H),2.40-2.52(m,2H),3.01(s,6H),3.25(br s,2H),3.36 -3.50(m,2H),3.66-4.18(m,6H),4.64-4.81(m,2H),6.44-6.81(m,1H),7.04-7.27(m,2H),7.35-7.77(m,5H),7.83-8.19(m,4H)LC-MS:(ES)m/z 667.4(M+H$^+$)。

[0652] 实施例S121:((2R,3S,4aR,7aR)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(2-(2-羟基乙基)-2H-吲唑-5-基)-2-(4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺(化合物编号104)

[0653] 

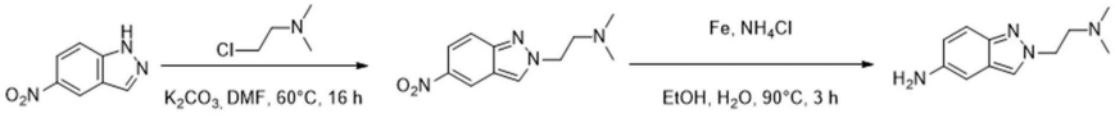
[0654] 步骤a)在20℃在N_2下向5-硝基-1H-吲唑(1.4g,8.58mmol)和2-溴乙醇(1.39g,11.16mmol,792.14μL)在DMF(15mL)中的溶液中添加Cs_2CO_3(5.59g,17.16mmol)和KI(142.46mg,858.19μmol)。将混合物在80℃搅拌2h。反应混合物在减压下浓缩以得到残余物。残余物通过柱色谱纯化(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=100/1至0/1)。化合物2-(5-硝基吲唑-2-基)乙醇(520mg,2.51mmol,29.25%产率)作为黄色固体获得。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 2.88(br s,1H),4.19(br s,2H),4.57-4.73(m,2H),7.76(d,J=9.38Hz,1H),8.13(dd,J=9.51,2.13Hz,1H),8.31(s,1H),8.75(d,J=2.13Hz,1H)LC-MS:(ES)m/z 208.1(M+H$^+$)。

[0655] 步骤b)向2-(5-硝基吲唑-2-基)乙醇(470mg,2.27mmol)在EtOH(10mL)和H_2O(2mL)中的溶液中添加Fe(1.01g,18.15mmol)和NH_4Cl(60.67mg,1.13mmol)。将混合物在100℃搅拌3小时。将反应混合物过滤且滤液在减压下浓缩以得到残余物。残余物通过柱色谱纯化(SiO_2,DCM:甲醇=100/1至10/1)。化合物2-(5-氨基吲唑-2-基)乙醇(310mg,1.75mmol,77.12%产率,100%纯度)作为淡黄色固体获得。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 3.44 -3.69(m,2H),4.06-4.13(m,2H),4.44-4.50(m,2H),6.78(d,J=1.51Hz,1H),6.85(dd,J=9.03,2.01Hz,1H),7.54(d,J=9.03Hz,1H),7.70(s,1H)LC-MS:(ES)m/z 178.1(M+H$^+$)。

[0656] 

[0657] 标题化合物以类似于实施例S108的方式合成。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δppm 1.24-1.33(m,2H),1.56(br d,J=15.77Hz,1H),1.68-1.93(m,6H),2.02-2.16(m,2H),2.17-2.29(m,2H),2.42(s,2H),3.18 -3.30(m,2H),3.34 -3.43(m,2H),3.75-4.10(m,6H),4.54-4.70(m,2H),6.56-6.74(m,1H),7.03-7.20(m,2H),7.36-7.67(m,5H),7.88-8.01(m,2H),8.10-8.24(m,1H),8.57(br s,1H)。LC-MS:(ES)m/z 640.3(M+H$^+$)。

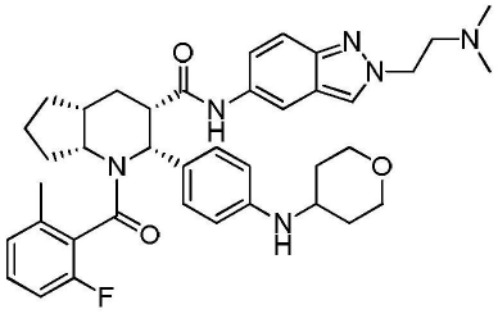
[0658] 实施例S122:(2R,3S,4aR,7aR)-N-(2-(2-(二甲基氨基)乙基)-2H-吲唑-5-基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-2-(4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)八氢-1H-环戊二烯并[b]-吡啶-3-甲酰胺(化合物编号105)

[0659] 

步骤 a 步骤 b

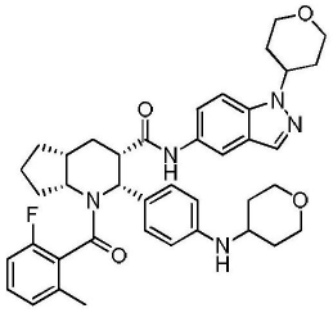
[0660] 步骤a)向5-硝基-1H-吲唑(1.65g,10.10mmol)在DMF(20mL)中的溶液中添加K_2CO_3(4.33g,31.32mmol),30分钟后,添加2-氯-N,N-二甲基-乙胺(2.33g,16.16mmol,HCl)。将混合物在60℃搅拌16h显示检测到所需产物。反应混合物用H_2O 20mL稀释且用EA 100mL(50mL*2)萃取。合并的有机层用盐水20mL洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤且在减压下浓缩以得到残余物。残余物通过制备型HPLC纯化。(柱:Welch Xtimate C18 150*40mm*10μm;流动相:[水(10mM NH_4HCO_3)-CAN];B%:39%-47%,7.2min)。化合物N,N-二甲基-2-(5-硝基吲唑-2-基)乙胺(0.42g,1.79mmol,17.72%产率,100%纯度)作为黄色固体获得。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δppm 2.27-2.34(m,6H),2.98(t,J=6.40Hz,2H),4.64(t,J=6.53Hz,2H),7.73(d,J=9.29Hz,1H),8.10(dd,J=9.54,2.26Hz,1H),8.66(s,1H),8.81(d,J=1.76Hz,1H)。LC-MS:(ES)m/z 235.1(M+H$^+$)。

[0661] 步骤b)将N,N-二甲基-2-(5-硝基吲唑-2-基)乙胺(0.4g,1.71mmol)、Fe(534mg,9.56mmol)和NH_4Cl(32mg,598.23μmol)在EtOH(10mL)和H_2O(2.5mL)中的溶液脱气且用N_2吹洗3次,然后将混合物在90℃在N_2气氛下搅拌3h。反应混合物在减压下浓缩以去除EtOH和H_2O。残余物在减压下浓缩以得到残余物。残余物通过快速硅胶色谱法纯化(ISCO®;12g SepaFlash®硅胶快速柱,0～10%乙酸乙酯/石油醚梯度的洗脱液@35mL/min)。化合物2-[2-(二甲基氨基)乙基]吲唑-5-胺(310mg,1.50mmol,99%纯度)作为棕色胶状物获得。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 2.30(s,6H),2.89(t,J=6.75Hz,2H),4.45(t,J=6.82Hz,2H),6.77(d,J=2.00Hz,1H),6.82(dd,J=9.01,2.13Hz,1H),7.55(d,J=9.13Hz,1H),7.74(s,1H)。LC-MS:(ES)m/z 205.1(M+H$^+$)。

[0662] 

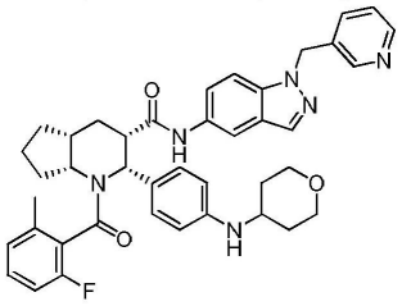
[0663] 标题化合物以类似于实施例S108的方式合成。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δppm 1.26-1.36(m,2H),1.53-1.59(m,1H),1.70-1.90(m,6H),2.04-2.14(m,2H),2.18-2.32(m,2H),2.42(s,2H),2.98-3.05(m,6H),3.14-3.29(m,2H),3.33-3.42(m,2H),3.76-4.04(m,6H),4.74(br s,2H),6.56-6.71(m,1H),6.99-7.18(m,2H),7.23-7.58(m,5H),7.89-8.04(m,3H),8.24-8.36(m,1H)。LC-MS:(ES)m/z 667.4($M+H^+$)。

[0664] 实施例S123:(2R,3S,4aR,7aR)-1-(2-氟-6-甲基-苯甲酰基)-2-[4-(四氢吡喃-4-基氨基)苯基]-N-(1-四氢吡喃-4-基吲唑-5-基)-2,3,4,4a,5,6,7,7a-八氢-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺(化合物编号106)

[0665] 

[0666] 标题化合物以类似于实施例S108的方式合成。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δppm 1.26-1.42(m,3H)1.47-1.56(m,1H)1.70(br d,J=8.94Hz,2H)1.75-1.85(m,3H)1.94(br d,J=12.99Hz,2H)2.08-2.16(m,2H)2.20(s,1H)2.25-2.33(m,3H)2.40-2.50(m,2H)3.14-3.28(m,2H)3.38(br s,2H)3.69(br t,J=12.10Hz,3H)3.79-3.89(m,1H)3.96-4.15(m,5H)6.56-6.70(m,1H)7.01-7.23(m,3H)7.36-7.45(m,4H)7.58-7.64(m,1H)7.88-7.98(m,4H)LC-MS:(ES)m/z 680.3($M+H^+$)。

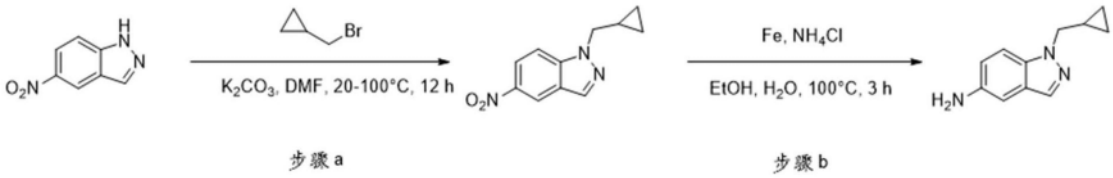
[0667] 实施例S124:合成(2R,3S,4aR,7aR)-1-(2-氟-6-甲基-苯甲酰基)-N-[1-(3-吡啶基甲基)吲唑-5-基]-2-[4-(四氢吡喃-4-基氨基)苯基]-2,3,4,4a,5,6,7,7a-八氢环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺(化合物编号107)

[0668] 

[0669] 标题化合物以类似于实施例S108的方式合成。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δppm

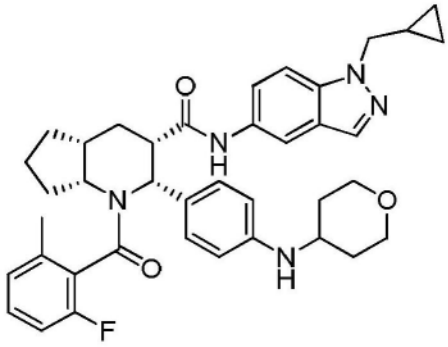
1.24-1.37(m,3H)1.57(br d,J＝17.64Hz,1H)1.65-1.80(m,4H)1.82-1.89(m,2H)2.06-2.17(m,2H)2.18-2.29(m,2H)2.39-2.47(m,2H)3.20 -3.27(m,1H)3.35 -3.46(m,2H)3.69-3.90(m,2H)3.97(br s,2H)5.91(br d,J＝3.46Hz,2H)6.57-6.72(m,1H)6.58-6.72(m,1H)7.01-7.11(m,1H)7.14-7.21(m,1H)7.37-7.52(m,4H)7.61-7.70(m,1H)7.91-7.98(m,2H)7.99-8.08(m,2H)8.08-8.14(m,1H)8.38-8.45(m,1H)8.75-8.83(m,2H)。LC-MS:(ES)m/z 687.3($M+H^+$)。

[0670] 实施例S125:合成(2R,3S,4aR,7aR)-N-[1-(环丙基甲基)吲唑-5-基]-1-(2-氟-6-甲基-苯甲酰基)-2-[4-(四氢吡喃-4-基氨基)苯基]-2,3,4,4a,5,6,7,7a-八氢-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺(化合物编号108)

[0671] 

[0672] 步骤a)在20℃在N_2下向溴甲基环丙烷(1.99g,14.71mmol,1.41mL)和5-硝基-1H-吲唑(2.00g,12.26mmol)在DMF(10mL)中的混合物中添加K_2CO_3(5.08g,36.78mmol)。将混合物在100℃搅拌12h。反应混合物在EtOAc 100mL和H_2O 100mL之间分配。分离有机相,干燥,过滤且在减压下浓缩以得到残余物。残余物通过制备型HPLC纯化(柱:YMC-Triart Prep C18 150*40mm*7μm;流动相:[水(0.04%NH_3H_2O+10mM NH_4HCO_3)-ACN];B%:40%-70%,10min)以得到1-(环丙基甲基)-5-硝基-吲唑(1.3g,5.98mmol,48.81%产率),其为黄色固体。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 0.36-0.51(m,2H)0.54-0.69(m,2H)1.29-1.44(m,1H)4.32(d,J＝7.03Hz,2H)7.49(d,J＝9.29Hz,1H)8.21(s,1H)8.27(d,J＝9.29Hz,1H)8.73(s,1H)LCMS:(ES)m/z 218.3($M+H^+$)。

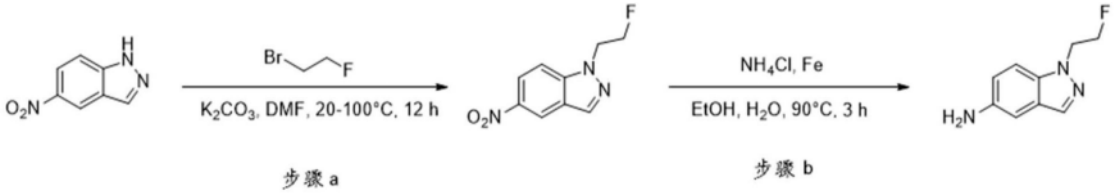
[0673] 步骤b)将1-(环丙基甲基)-5-硝基-吲唑(500mg,2.30mmol,1eq)、Fe(1.03g,18.41mmol,8eq)和NH_4Cl(61.56mg,1.15mmol,0.5eq)在EtOH(10mL)and H_2O(2.5mL)中的混合物脱气且用N_2吹洗3次,然后将混合物在90℃在N_2气氛下搅拌3h。过滤,然后浓缩以得到所需产物。1-(环丙基-甲基)吲唑-5-胺(400mg,2.14mmol,92.81%产率)作为黄色固体获得。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 0.33-0.48(m,2H)0.50-0.64(m,2H)1.23-1.40(m,1H)3.09(br s,3H)4.22(d,J＝6.78Hz,2H)6.90(br d,J＝8.53Hz,1H)6.98(s,1H)7.26-7.31(m,1H)7.81(s,1H)LCMS:(ES)m/z 188.3($M+H^+$)。

[0674] 

[0675] 标题化合物以类似于实施例S108的方式合成。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δppm 0.42(br d,J＝5.02Hz,2H)0.56(br d,J＝8.28Hz,2H)1.26-1.48(m,5H)1.51-1.89(m,8H)2.12

(br d,J＝8.28Hz,2H)2.20(s,1H)2.28(s,1H)2.44(s,2H)3.13-3.30(m,1H)3.77(br d,J＝7.03Hz,2H)3.98(br s,3H)4.26-4.33(m,2H)6.54-6.72(m,1H)7.00-7.32(m,3H)7.37-7.48(m,4H)7.52-7.58(m,1H)7.90-7.99(m,4H)LCMS:(ES)m/z 687.3($M+H^+$)。

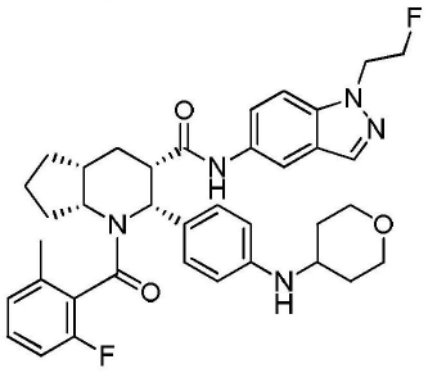
[0676] 实施例S126:合成(2R,3S,4aR,7aR)-N-[1-(2-氟乙基)吲唑-5-基]-1-(2-氟-6-甲基-苯甲酰基)-2-[4-(四氢吡喃-4-基氨基)苯基]-2,3,4,4a,5,6,7,7a-八氢环戊二烯并-[b]吡啶-3-甲酰胺(化合物编号109)

[0677] 

步骤a 步骤b

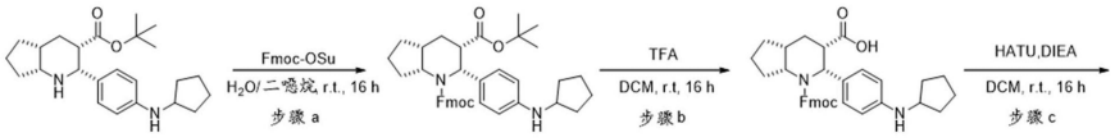
[0678] 步骤a)在20℃在N_2下向1-溴-2-氟-乙烷(1.87g,14.71mmol)和5-硝基-1H-吲唑(2.00g,12.26mmol)在DMF(10mL)中的混合物中添加K_2CO_3(3.39g,24.52mmol)。将混合物在100℃搅拌12h。反应混合物在EtOAc 100mL和H_2O 100mL之间分配。分离有机相,干燥,过滤且在减压下浓缩以得到残余物。残余物通过制备型HPLC纯化(柱:WelchXtimate C18 150*40mm*10μm;流动相:[水(10mM NH_4HCO_3)-ACN];B%:35%-55%,8min)以得到1-(2-氟乙基)-5-硝基-吲唑(1.4g,6.69mmol,54.59%产率),其为黄色固体。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 4.69-4.75(m,1H)4.78(t,J＝4.64Hz,1H)4.82-4.87(m,1H)4.96(t,J＝4.64Hz,1H)7.56(d,J＝9.29Hz,1H)8.28(d,J＝0.75Hz,1H)8.32(dd,J＝9.16,2.13Hz,1H)8.76(d,J＝1.51Hz,1H)LCMS:(ES)m/z 210.6($M+H^+$)。

[0679] 步骤b)将1-(2-氟乙基)-5-硝基-吲唑(400mg,1.91mmol)、NH_4Cl(51.14mg,956.13μmol)和Fe(854.32mg,15.30mmol)在EtOH(10mL)和H_2O(2.5mL)中的混合物脱气且用N_2吹洗3次,然后将混合物在90℃在N_2气氛下搅拌3h,过滤,然后浓缩以得到所需产物。1-(2-氟乙基)吲唑-5-胺(300mg,1.67mmol,87.55%产率)作为黄色固体获得。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 4.58(t,J＝4.89Hz,1H)4.64(t,J＝4.89Hz,1H)4.77(t,J＝5.02Hz,1H)4.88(t,J＝5.02Hz,1H)6.86-6.96(m,2H)7.29(d,J＝8.78Hz,1H)7.83(s,1H)LCMS:(ES)m/z 180.1($M+H^+$)。

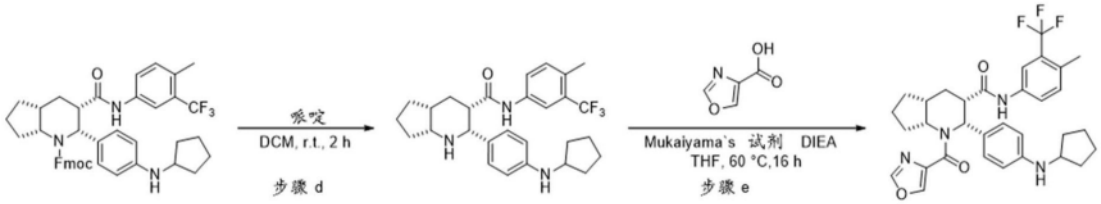
[0680] 

[0681] 标题化合物以类似于实施例S108的方式合成。^1H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δppm 1.30-1.48(m,3H)1.52-1.65(m,2H)1.67-1.77(m,3H)1.78-1.88(m,3H)2.06-2.17(m,2H)2.20(s,1H)2.24-2.37(m,1H)2.43-2.48(m,2H)3.22-3.28(m,1H)3.35-3.42(m,2H)3.72-4.01(m,4H)4.62-4.79(m,4H)6.56-6.70(m,1H)7.01-7.11(m,1H)7.14-7.21(m,1H)7.37-7.46(m,4H)7.51-7.58(m,1H)7.92-8.02(m,4H)LCMS:(ES)m/z 643.3($M+H^+$)。

[0682] 实施例S127:合成顺式-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)-1-(噁唑-4-羰基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺(化合物编号110)



[0683]



[0684] 步骤a)将$NaHCO_3$(290.54mg,3.46mmol,134.51μL)在H_2O(20mL)中的溶液添加至顺式-2-[4-(环戊基氨基)苯基]-2,3,4,4a,5,6,7,7a-八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酸叔丁酯(700mg,1.73mmol)在二噁烷(20mL)中的溶液中且添加Fmoc-OSu(583.34mg,1.73mmol)。将混合物在15℃搅拌16h。反应混合物用EtOAc(30mL x 2)萃取。合并的有机相用盐水洗涤,用无水Na_2SO_4干燥且过滤。将滤液真空蒸发以得到残余物。残余物通过柱色谱纯化(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=100/0至3/1)以得到化合物顺式-2-[4-(环戊基氨基)苯基]-2,3,4,4a,5,6,7,7a-八氢环戊二烯并[b]吡啶-1,3-二甲酸3-叔丁基1-(9H-芴-9-基甲基)酯(1g,1.65mmol,95.30%产率,100%纯度),其为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ 0.94(1H,br s)1.23(8H,s)1.40(5H,dt,J=12.11,5.87Hz)1.47-1.80(8H,m)1.87(3H,br s)2.68(1H,br s)3.55-3.84(2H,m)4.25-4.37(1H,m)4.43-4.68(2H,m)5.48(2H,d,J=6.53Hz)6.36(2H,br d,J=7.78Hz)6.77(2H,br d,J=7.53Hz)7.23-7.47(4H,m)7.64(2H,br d,J=7.03Hz)7.83-7.93(2H,m)。LC-MS:(ES)m/z 607.4($M+H^+$)。

[0685] 步骤b)将顺式-2-[4-(环戊基氨基)苯基]-2,3,4,4a,5,6,7,7a-八氢环戊二烯并[b]吡啶-1,3-二甲酸3-叔丁基1-(9H-芴-9-基甲基)酯(1g,1.65mmol)溶于DCM(20mL)。然后添加CF_3COOH(1.88g,16.48mmol,1.22mL)。且将混合物在15℃搅拌2h。混合物真空蒸发以得到粗产物。向粗产物添加H_2O(20mL),用EtOAc(30mL x 2)萃取。合并的有机相用盐水洗涤,用无水Na_2SO_4干燥且过滤。将滤液真空蒸发以得到化合物顺式-2-[4-(环戊基氨基)苯基]-1-(9H-芴-9-基甲氧基-羰基)-2,3,4,4a,5,6,7,7a-八氢环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酸(900mg,1.63mmol,99.17%产率),其为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ0.78(1H,br s),1.31-1.67(6H,m),1.68-2.12(10H,m),2.80(1H,br s),3.62-4.05(2H,m),4.23(1H,br s),4.47-4.80(2H,m),537-5.96(1H,m),6.99-7.20(4H,m),7.25-7.41(4H,m),7.53(2H,br d,J=7.34Hz),7.72(2H,br d,J=7.34Hz),9.43(1H,br s)。LC-MS:(ES)m/z 551.3($M+H^+$)。

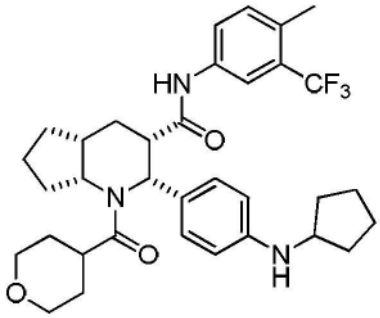
[0686] 步骤c)将顺式-2-[4-(环戊基氨基)苯基]-1-(9H-芴-9-基甲氧基羰基)-2,3,4,4a,5,6,7,7a-八氢环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酸(0.9g,1.63mmol)和4-甲基-3-(三氟甲基)苯胺(343.50mg,1.96mmol,281.56μL)溶于DCM(20mL)。然后添加DIEA(528.05mg,4.09mmol,711.66uL,2.5eq)和HATU(745.70mg,1.96mmol,1.2eq)。将混合物在20℃搅拌16h。反应混合物添加至H_2O(20mL)且用DCM(20mL x 2)萃取。合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥且过滤。将滤液真空蒸发以得到残余物。残余物通过柱色谱纯化(SiO_2,石油醚/

乙酸乙酯＝100/0至2/1)以得到化合物顺式-2-[4-(环戊基氨基)苯基]-3-[[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基]-2,3,4,4a,5,6,7,7a-八氢-环戊二烯并[b]吡啶-1-甲酸9H-芴-9-基甲基酯(1g,1.41mmol,86.44％产率,100％纯度),其为白色固体。^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ1.34-1.51(5H,m),1.53-1.75(8H,m),1.79-2.02(5H,m),2.41(3H,br s),2.77(1H,br s),3.51 -3.77(2H,m),4.25(2H,br s)4.50-4.70(2H,m),5.42-5.88(1H,m),6.40(2H,d,J＝8.53Hz),6.88-7.10(2H,m),7.17(1H,br d,J＝8.03Hz),7.28-7.60(8H,m),7.73(2H,br d,J＝6.02Hz)。LC-MS:(ES)m/z 708.3($M+H^+$)。

[0687] 步骤d)将顺式-2-[4-(环戊基氨基)苯基]-3-[[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基]-2,3,4,4a,5,6,7,7a-八氢环戊二烯并[b]吡啶-1-甲酸9H-芴-9-基甲基酯(1g,1.41mmol)溶于DCM(10mL)。然后添加哌啶(862.20mg,10.13mmol,1mL)。将混合物在20℃搅拌2h。然后添加另一部分哌啶(862.20mg,10.13mmol,1mL)且将混合物在20℃再搅拌1h。反应混合物用H_2O 10mL稀释且用DCM(10mL x 2)萃取。合并的有机层用盐水10mL洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤且在减压下浓缩以得到残余物。残余物通过柱色谱纯化(SiO_2,DCM:甲醇＝100/0至100/1)以得到顺式-2-[4-(环戊基氨基)苯基]-N-[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]-2,3,4,4a,5,6,7,7a-八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺(550mg,1.09mmol,76.97％产率,96％纯度),其为淡黄色固体。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ1.32-1.45(2H,m),1.59-1.94(1H,m),1.94(1H,dt,J＝12.65,6.27Hz),2.04-2.16(1H,m),2.17-2.34(2H,m),2.38(3H,d,J＝1.22Hz),2.76-2.83(1H,m),3.40(1H,br t,J＝4.03Hz),3.58(1H,br s),3.64-3.74(1H,m),3.89(1H,d,J＝2.69Hz),6.49(2H,d,J＝8.56Hz),7.06(2H,d,J＝8.56Hz),7.10-7.17(1H,m),7.55(1H,dd,J＝8.31,1.71Hz),7.64(1H,d,J＝1.96Hz)11.17(1H,s)。LC-MS:(ES)m/z 486.3($M+H^+$)。

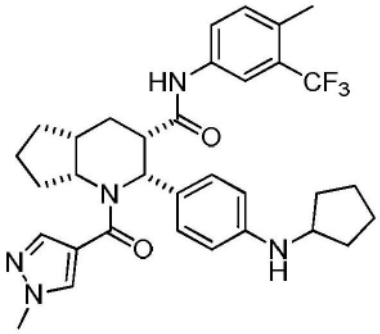
[0688] 步骤e)将顺式-2-[4-(环戊基氨基)苯基]-N-[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]-2,3,4,4a,5,6,7,7a-八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺(30mg,61.78μmol)和噁唑-4-甲酸(6.99mg,61.78μmol)溶于THF(1mL)。然后添加2-氯-1-甲基-吡啶-1-鎓碘化物(23.68mg,92.67μmol)和DIEA(23.95mg,185.34μmol,32.28μL)。将混合物在60℃搅拌16h。在真空蒸发溶剂以得到粗产物。粗产物通过制备型HPLC纯化(柱:Venusil ASB Phenyl 150x30mm x 5μm;流动相:[水(0.05％HCl)-ACN];B％:50％-80％,9min)以得到化合物顺式-2-[4-(环戊基氨基)苯基]-N-[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]-1-(噁唑-4-羰基)-2,3,4,4a,5,6,7,7a-八氢环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺(13mg,18.81μmol,30.44％产率,84％纯度),其为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ1.29-1.45(1H,m),1.49-1.75(9H,m),1.77-2.15(1H,m),1.77-2.15(8H,m),2.30(1H,br s),2.43(4H,d,J＝1.25Hz),3.09-3.25(1H,m),3.92(1H,br t,J＝6.90Hz),4.76-4.88(1H,m),6.55(1H,br s),7.22-7.33(3H,m),7.56(1H,br d,J＝8.28Hz),7.66(2H,brs),7.86(1H,d,J＝2.26Hz),8.29(1H,s),8.40(1H,br s),10.12(1H,br s)。LC-MS:(ES)m/z 581.3($M+H^+$)。

[0689] 实施例S128:合成顺式-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)-1-(四氢-2H-吡喃-4-羰基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺(化合物编号111)

[0690] 

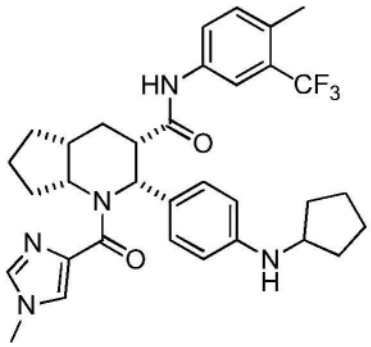
[0691] 标题化合物以类似于实施例S127的方式合成。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ1.67(br s,5H),1.81(br d,J=12.55Hz,6H),1.93-2.11(m,5H),2.25-2.61(m,7H),3.00 -3.27(m,2H),3.46 -3.62(m,2H),3.90(br d,J=7.78Hz,1H),3.98(br s,2H),4.17-4.49(m,1H),4.51-4.80(m,1H),6.25(br d,J=5.77Hz,1H),7.23-7.29(m,1H),7.30-7.45(m,3H),7.46-7.58(m,2H),7.59-7.76(m,2H),7.79-7.91(m,1H),10.01-10.32(m,1H)。LC-MS:(ES)m/z 598.4($M+H^+$)。

[0692] 实施例S129:合成顺式-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-(1-甲基-1H-吡唑-4-羰基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺(化合物编号112)

[0693] 

[0694] 标题化合物以类似于实施例S127的方式合成。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ0.78(2H,br s),1.28-1.33(2H,m),1.42-1.52(5H,m),1.67-1.78(5H,m),2.12-2.25(2H,m),2.31(3H,d,J=1.22Hz),2.90 -3.00(1H,m),3.60(1H,quin,J=6.24Hz),3.72(3H,s),4.22-4.32(1H,m),4.50(1H,br s),5.17-5.25(1H,m),6.46(2H,d,J=8.56Hz),6.85(2H,d,J=8.56Hz),7.18(1H,d,J=8.31Hz),7.44-7.53(1H,m),7.57(1H,s),7.72(1H,d,J=1.71Hz),7.76(1H,s)。LC-MS:(ES)m/z 594.3($M+H^+$)。

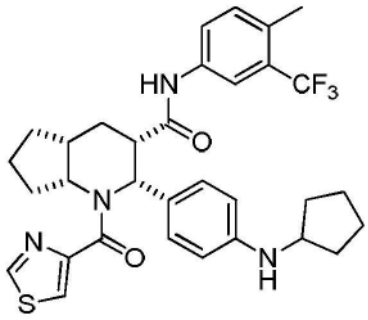
[0695] 实施例S130:合成顺式-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-(1-甲基-1H-咪唑-4-羰基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺(化合物编号113)

[0696] 

[0697] 标题化合物以类似于实施例S127的方式合成。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ0.65-

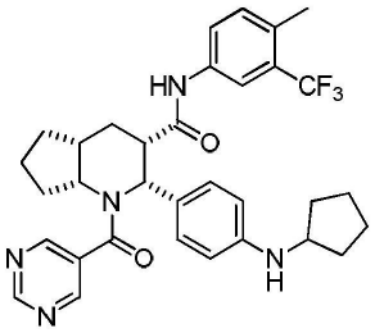
0.90(6H,m),1.19(7H,br s),1.78-1.91(4H,m),1.96-2.15(3H,m),2.30(3H,d,J＝0.98Hz),2.98(1H,br s),3.54-3.62(1H,m),3.66(3H,s),4.50(1H,s),4.56-4.71(1H,m),6.32-6.46(3H,m),7.04(1H,br s),7.17(1H,d,J＝8.31Hz),7.38(1H,br s),7.45(1H,br d,J＝8.31Hz),7.58(1H,br s)7.71(1H,s)。LC-MS:(ES)m/z 594.4($M+H^+$)。

[0698] 实施例S131:合成顺式-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)-1-(噻唑-4-羰基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺(化合物编号114)

[0699] 

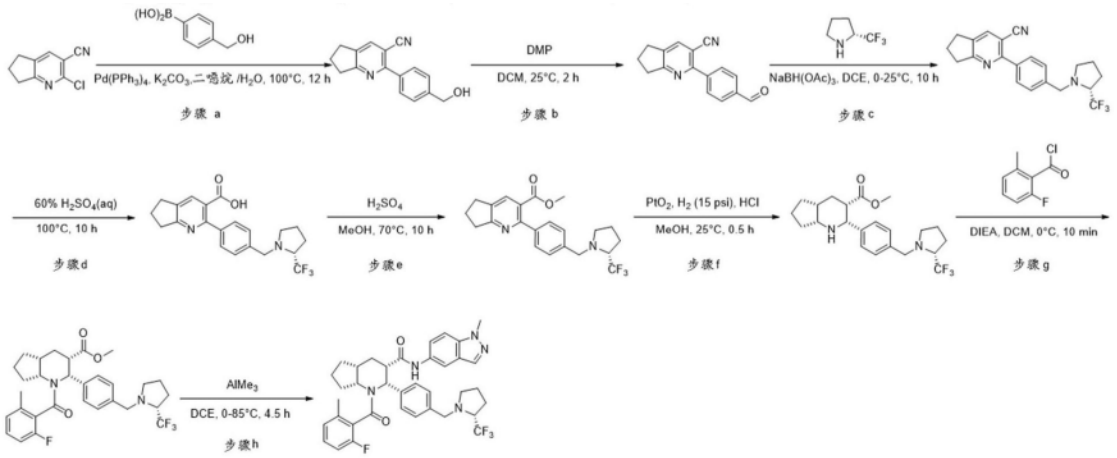
[0700] 标题化合物以类似于实施例S127的方式合成。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ1.21-1.63(13H,m),1.76-2.20(5H,m),2.30(3H,d,J＝1.47Hz),2.99(1H,br s),3.17 -3.27(2H,m),3.60(1H,br t,J＝6.11Hz),4.14(1H,br s),6.41(3H,br s),7.15(3H,br d,J＝8.31Hz),7.42(1H,br d,J＝7.34Hz),7.68(1H,br s),8.95(1H,d,J＝1.96Hz)。LC-MS:(ES)m/z 597.3($M+H^+$)。

[0701] 实施例S132:合成顺式-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)-1-(嘧啶-5-羰基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺(化合物编号115)

[0702] 

[0703] 标题化合物以类似于实施例S127的方式合成。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ1.29-1.42(1H,m),1.44-1.64(4H,m),1.71(7H,br s),1.86(4H,br s),2.01(4H,br s),2.42(5H,s),3.19 -3.27(2H,m),3.97(1H,br s),7.30(1H,d,J＝8.03Hz),7.43(3H,br d,J＝7.28Hz),7.55(2H,br d,J＝6.78Hz),7.61-7.96(3H,m),10.10(1H,br s)。LC-MS:(ES)m/z 592.3($M+H^+$)。

[0704] 实施例S133:合成(2R,3S,4aR,7aR)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)-2-(4-(((R)-2-(三氟甲基)吡咯烷-1-基)甲基)苯基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺(化合物编号116)

[0705] 

[0706] 步骤a)2-氯-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲腈(1g,5.60mmol)、[4-(羟基甲基)苯基]硼酸(1.11g,7.28mmol)、$Pd(PPh_3)_4$(646.94mg,559.85μmol)和K_2CO_3(2.32g,16.80mmol)在二噁烷(15mL)和H_2O(15mL)中的溶液,然后将反应混合物在100℃搅拌12h。反应混合物在减压下浓缩以得到残余物。残余物用EtOAc(100ml)过滤且滤液在减压下浓缩以得到粗产物。向粗产物添加H_2O(20mL)且用HCl酸化至pH=5,然后用DCM(50mL*2)萃取。然后水相用饱和Na_2CO_3(aq)(50ml)调节至pH=8且用DCM(50mL*2)萃取。合并的有机层用Na_2SO_4干燥,过滤且在减压下浓缩以得到所需产物。化合物2-[4-(羟基甲基)苯基]-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲腈(1.2g,4.70mmol,83.92%产率,98%纯度)作为白色固体获得。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 2.14-2.31(m,3H),3.04(t,J=7.58Hz,2H),3.14(t,J=7.83Hz,2H),4.76(s,2H),7.48(d,J=8.31Hz,2H),7.77-7.91(m,3H)。LC-MS:(ES)m/z 251.1($M+H^+$)。

[0707] 步骤b)在0℃在N_2下向2-[4-(羟基甲基)苯基]-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]-吡啶-3-甲腈(600mg,2.40mmol)在DCM(20mL)中的混合物中添加DMP(1.53g,3.60mmol,1.11mL)。将混合物在25℃搅拌2h。反应混合物通过添加$Na_2S_2O_3$(aq)20mL在25℃淬灭,然后用$NaHCO_3$(aq)20mL稀释且用DCM(20mL*3)萃取。合并的有机层用Na_2SO_4干燥,过滤且在减压下浓缩以得到所需产物。化合物2-(4-甲酰基苯基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲腈(590mg,2.26mmol,94.18%产率,95%纯度)作为淡黄色固体获得。LC-MS:(ES)m/z 249.1($M+H^+$)。

[0708] 步骤c)在0℃在N_2下向2-(4-甲酰基苯基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲腈(380mg,1.53mmol)和(2R)-2-(三氟甲基)吡咯烷(425.85mg,3.06mmol)在DCE(10mL)中的混合物中添加$NaBH(OAc)_3$(973.15mg,4.59mmol)。将混合物在25℃搅拌10h。反应混合物通过添加饱和$Na_2S_2O_3$溶液20mL在25℃淬灭,然后用饱和$NaHCO_3$溶液(20mL)稀释且用DCM(20mL*3)萃取。将合并的有机层干燥,过滤且在减压下浓缩以得到残余物。残余物通过柱色谱纯化(SiO_2,DCM:甲醇=100/1至5/1)且2-[4-[[(2R)-2-(三氟甲基)吡咯烷-1-基]甲基]苯基]-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲腈(300mg,807.76umol,52.78%产率)作为淡黄色固体获得。^1H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δppm 0.85-0.92(m,1H)1.27(br s,1H)1.73-1.92(m,1H)1.75-1.92(m,2H)1.96-2.09(m,2H)2.24(quin,J=7.64Hz,2H)2.35-2.46(m,1H)3.00 -3.06(m,2H)3.11 -3.21(m,2H)3.26 -3.34(m,1H)3.69(d,J=13.45Hz,1H)4.26(d,J=13.69Hz,1H)7.48(d,J=8.07Hz,2H)7.67-7.95(m,3H)。.LC-MS:(ES)m/z 372.2(M+H

$^{+}$)。

[0709] 步骤d)2-[4-[[(2R)-2-(三氟甲基)吡咯烷-1-基]甲基]苯基]-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲腈(280mg,753.91μmol)在H_2SO_4(3mL)和H_2O(3mL)中的溶液,然后将反应混合物在100℃搅拌10h。反应用饱和$NaHCO_3$溶液调节至pH=4且将反应混合物冻干。然后添加MeOH(20mL),添加过滤以得到滤液。滤液在减压下浓缩以去除MeOH以得到粗产物。化合物2-[4-[[(2R)-2-(三氟甲基)-吡咯烷-1-基]甲基]苯基]-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酸(500mg,粗物质,包含Na_2SO_4)作为黄色固体获得。LC-MS:(ES)m/z 391.2($M+H^+$)。

[0710] 步骤e)在25℃然后向2-[4-[[(2R)-2-(三氟甲基)吡咯烷-1-基]甲基]苯基]-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酸(400mg,1.02mmol)在MeOH(10mL)中的溶液添加H_2SO_4(20.51mg,204.92μmol,11.15μL,98%纯度),然后将反应混合物在70℃搅拌10h。反应混合物在EtOAc(100mL)和饱和$NaHCO_3$(aq)(100mL)之间分配。分离有机相,干燥,过滤且在减压下浓缩以得到粗物质。得到化合物2-[4-[[(2R)-2-(三氟甲基)吡咯烷-1-基]甲基]苯基]-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酸甲酯(201mg,粗物质),其为黄色油状物。LC-MS:(ES)m/z 405.2($M+H^+$)。

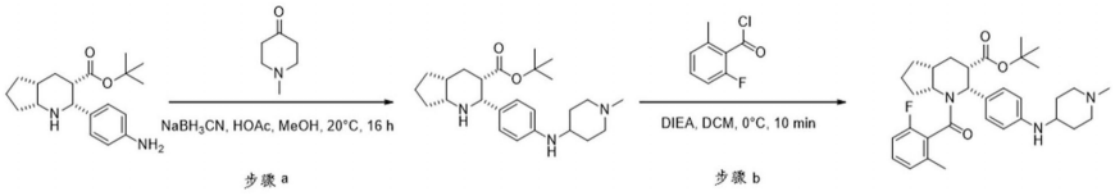
[0711] 步骤f)向2-[4-[[(2R)-2-(三氟甲基)吡咯烷-1-基]甲基]苯基]-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酸甲酯(180mg,445.08μmol)在MeOH(10mL)中的溶液中添加HCl(4M,222.54μL),然后添加PtO_2(30.32mg,133.52μmol)。然后将反应混合物在H_2(15psi)下在25℃搅拌0.5h。将反应混合物过滤且滤液在减压下浓缩以得到粗产物。粗产物通过制备型TLC纯化(SiO_2,DCM:MeOH=20:1)。化合物2-[4-[[(2R)-2-(三氟甲基)吡咯烷-1-基]甲基]苯基]-2,3,4,4a,5,6,7,7a-八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酸甲酯(100mg,粗物质)作为淡黄色油状物获得。LC-MS:(ES)m/z 411.2($M+H^+$)。

[0712] 步骤g)在0℃在N_2下向2-[4-[[(2R)-2-(三氟甲基)吡咯烷-1-基]甲基]苯基]-2,3,4,4a,5,6,7,7a-八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酸甲酯(99mg,241.19μmol)和2-氟-6-甲基-苯甲酰氯(49.95mg,289.42μmol)在DCM(3mL)中的混合物中添加DIEA(62.34mg,482.37μmol,84.02μL)。将混合物在0℃搅拌10分钟。将反应浓缩以得到残余物。残余物通过制备型TLC纯化(SiO2,DCM:MeOH=20:1)。化合物1-(2-氟-6-甲基-苯甲酰基)-2-[4-[[(2R)-2-(三氟甲基)吡咯烷-1-基]甲基]苯基]-2,3,4,4a,5,6,7,7a-八氢环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酸甲酯(130mg,粗物质)作为无色油状物获得。LC-MS:(ES)m/z 547.3($M+H^+$)。

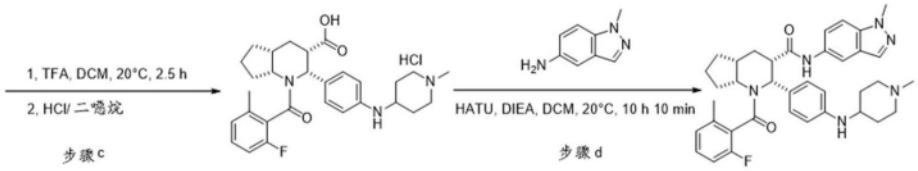
[0713] 步骤h)在0℃向1-甲基吲唑-5-胺(43.75mg,297.30μmol)在DCE(1mL)中的溶液中添加$Al(CH_3)_3$(在甲苯中)(2M,178.38μL)。搅拌30分钟后,添加1-(2-氟-6-甲基-苯甲酰基)-2-[4-[[(2R)-2-(三氟甲基)吡咯烷-1-基]甲基]苯基]-2,3,4,4a,5,6,7,7a-八氢环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酸甲酯(65mg,118.92μmol)在DCE(1mL)中的溶液。将混合物在85℃搅拌4h。将反应浓缩以得到残余物。残余物通过制备型HPLC纯化(柱:Phenomenex Gemini-NX 80*40mm*3μm;流动相:[水(0.05%NH_3H_2O+10mM NH_4HCO_3)-CA N];B%:60%-90%,8min)。1-(2-氟-6-甲基-苯甲酰基)-N-(1-甲基吲唑-5-基)-2-[4-[[(2R)-2-(三氟甲基)吡咯烷-1-基]甲基]苯基]-2,3,4,4a,5,6,7,7a-八氢环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺(10mg,14.81μmol,12.45%产率,98%纯度)作为白色固体获得。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δppm 1.15-1.38(m,2H),1.39-1.62(m,2H),1.64-1.84(m,3H),1.87-2.32(m,6H),2.34-2.49(m,3H),2.80-2.92(m,1H),3.16(br dd,J=9.79,5.52Hz,1H),3.34(br s,2H),3.48 -3.67(m,1H),3.72-3.97

(m,1H),3.98-4.17(m,4H),6.65-6.84(m,1H),7.01-7.21(m,2H),7.29(br d,J=8.28Hz,2H),7.34-7.58(m,3H),7.63-7.87(m,2H),7.93(d,J=11.80Hz,1H)。LC-MS:(ES)m/z 662..3($M+H^+$)。

[0714] 实施例S134:合成顺式-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)-2-(4-((1-甲基哌啶-4-基)氨基)苯基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺(化合物编号117)



[0715]



[0716] 步骤a)在20℃在N_2下向2-(4-氨基苯基)-2,3,4,4a,5,6,7,7a-八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酸叔丁酯(150mg,474.03μmol)和1-甲基哌啶-4-酮(64.37mg,568.83μmol,66.15μL)在MeOH(5mL)中的混合物中添加AcOH(28.47mg,474.03μmol,27.11μL)和$NaBH_3CN$(89.37mg,1.42mmol),将混合物在20℃搅拌16h。反应混合物在减压下浓缩以去除溶剂。残余物用饱和$NaHCO_3$(aq)(20mL)稀释且用EtOAc(20mL*2)萃取。将合并的有机层干燥,过滤且在减压下浓缩以得到残余物。残余物通过制备型TLC纯化(SiO_2,DCM:甲醇:$NH_3\cdot H_2O$=10:1:0.1)以得到2-[4-[(1-甲基-4-哌啶基)氨基]苯基]-2,3,4,4a,5,6,7,7a-八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酸叔丁酯(75mg,172.27umol,36.34%产率,95%纯度),其为淡黄色油状物。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 1.18(s,9H),1.39-1.64(m,6H),1.72-1.95(m,10H),1.99-2.09(m,5H),2.11-2.20(m,3H),2.31(s,3H),2.76-2.88(m,3H),3.22-3.38(m,2H),3.91(d,J=5.50Hz,1H),6.54(d,J=8.63Hz,2H),7.14(d,J=8.38Hz,2H)。LC-MS:(ES)m/z 414.3($M+H^+$)。

[0717] 步骤b)在0℃在N_2下向2-[4-[(1-甲基-4-哌啶基)氨基]苯基]-2,3,4,4a,5,6,7,7a-八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酸叔丁酯(70mg,169.25μmol)和DIEA(43.75mg,338.50μmol,58.96μL)在DCM(3mL)中的混合物中添加2-氟-6-甲基-苯甲酰氯(27.75mg,160.79μmol)。将混合物在0℃搅拌10分钟。将反应混合物浓缩以得到残余物。残余物通过制备型TLC纯化(SiO_2,DCM:甲醇:$NH_3\cdot H_2O$=10:1:0.1)以得到1-(2-氟-6-甲基-苯甲酰基)-2-[4-[(1-甲基-4-哌啶基)氨基]苯基]-2,3,4,4a,5,6,7,7a-八氢环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酸叔丁酯(64mg,116.42μmol,68.79%产率,100%纯度),其为无色油状物。LC-MS:(ES)m/z 550.3($M+H^+$)。

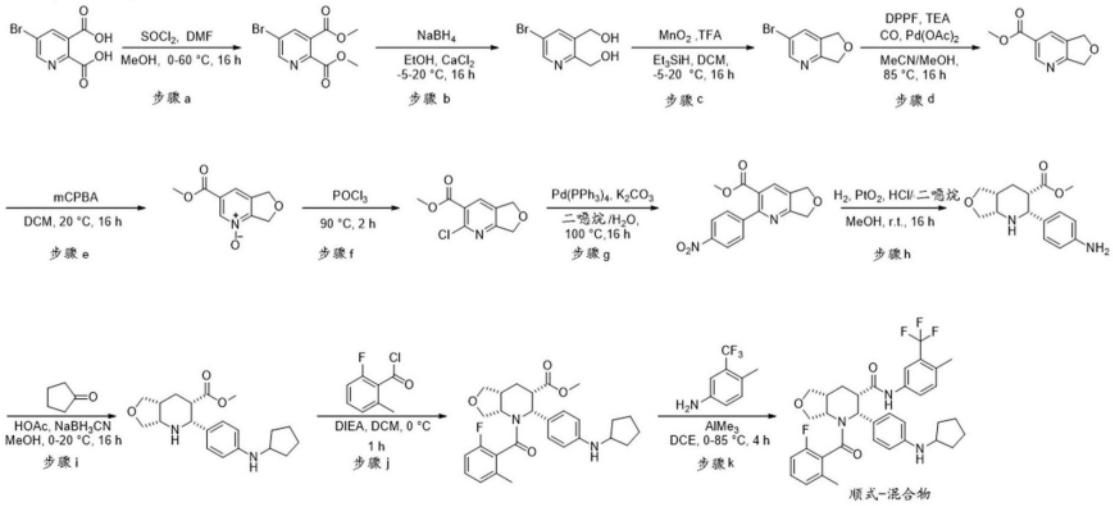
[0718] 步骤c)在20℃在N_2下向1-(2-氟-6-甲基-苯甲酰基)-2-[4-[(1-甲基-4-哌啶基)氨基]苯基]-2,3,4,4a,5,6,7,7a-八氢环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酸叔丁酯(64mg,116.42μmol)在DCM(5mL)中的混合物中添加TFA(3.08g,27.01mmol,2mL)。将混合物在20℃搅拌

2.5h。将混合物浓缩以得到残余物，然后添加10mL(4M HCl/二噁烷)，且在20℃搅拌10分钟，然后浓缩以得到1-(2-氟-6-甲基-苯甲酰基)-2-[4-[(1-甲基-4-哌啶基)氨基]苯基]-2,3,4,4a,5,6,7,7a-八氢环戊二烯并-[b]吡啶-3-甲酸(60mg,113.19μmol,97.22%产率,HCl)，其为淡黄色油状物。LC-MS:(ES)m/z 494.3($M+H^+$)。

[0719] 步骤d)在20℃在N_2下向1-(2-氟-6-甲基-苯甲酰基)-2-[4-[(1-甲基-4-哌啶基)氨基]苯基]-2,3,4,4a,5,6,7,7a-八氢环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酸(60mg,113.19μmol,HCl)在DCM(3mL)中的混合物中添加HATU(51.65mg,135.83μmol)和DIEA(43.89mg,339.58μmol,59.15μL)。将混合物在20℃搅拌10分钟，然后添加1-甲基吲唑-5-胺(24.99mg,169.79μmol)且将混合物在20℃搅拌10小时。将混合物浓缩以得到残余物。残余物通过制备型HPLC纯化(柱:Phenomenex Gemini-NX 150*30mm*5μm;流动相:[水(0.05%HCl)-ACN];B%:18%-58%,10分钟以得到1-(2-氟-6-甲基-苯甲酰基)-N-(1-甲基吲唑-5-基)-2-[4-[(1-甲基-4-哌啶基)氨基]苯基]-2,3,4,4a,5,6,7,7a-八氢环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺(20mg,30.34μmol,26.80%产率,100%纯度,HCl)，其为棕色固体。^1H NMR(400MHz,甲醇-d_4) δppm 1.18-1.45(m,3H),1.48-1.64(m,2H),1.78(br s,1H),2.01-2.16(m,4H),2.22-2.35(m,3H),2.44(s,2H),2.88(s,3H),3.04 -3.16(m,2H),3.18 -3.28(m,1H),3.51 -3.70(m,3H),3.77 -3.96(m,2H),4.05-4.11(m,3H),6.58-6.74(m,1H),7.03-7.22(m,2H),7.36-7.58(m,5H),7.75-8.11(m,4H)。LC-MS:

[0720] (ES)m/z 623.3($M+H^+$)。

[0721] 实施例S135:合成顺式-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)八氢呋喃并[3,4-b]吡啶-3-甲酰胺(化合物编号118)

[0722] 

[0723] 步骤a)在0℃向5-溴吡啶-2,3-二甲酸(50g,203.24mmol)在MeOH(500mL)中的溶液中添加$SOCl_2$(145.08g,1.22mol,88.46mL)和DMF(2.97g,40.65mmol,3.13mL)。将混合物在60℃搅拌16h。反应混合物在减压下浓缩以得到残余物。残余物通过柱色谱纯化(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯＝10/1至4/1)以得到化合物5-溴吡啶-2,3-二甲酸二甲酯(47.5g,173.31mmol,85.28%产率,100%纯度)，其为淡黄色固体。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6) δppm 4.53(br s,2H),4.64(d,J＝4.89Hz,2H),5.17(br s,1H),5.43(br t,J＝5.50Hz,1H),7.94-8.02(m,1H),8.50(d,J＝2.20Hz,1H)。LC-MS:(ES)m/z 273.9($M+H^+$)。

[0724] 步骤b)在-5℃向5-溴吡啶-2,3-二甲酸二甲酯(42g,153.25mmol)在EtOH(500mL)

中的溶液缓慢添加$NaBH_4$(28.99g,766.23mmol)。然后在-5℃缓慢滴加$CaCl_2$(15.31g,137.92mmol)在EtOH(150mL)中的溶液。将混合物在20℃搅拌16h。混合物通过缓慢添加2N HCl水溶液(500mL,pH～2-3)淬灭。搅拌2h后,将混合物浓缩以得到残余物。饱和碳酸氢钠水溶液溶液添加至残余物直到pH=7。水性混合物用EtOAc 900mL(450mL x 2)萃取。合并的有机层用Na_2SO_4干燥,过滤且在减压下浓缩以得到粗产物。粗产物通过柱色谱纯化(SiO_2,DCM:甲醇:$NH_3 \cdot H_2O$=50:1:0.1至10:1:0.1,板2)以得到[5-溴-2-(羟基甲基)-3-吡啶基]甲醇(22g,100.90mmol,65.84%产率),其为淡黄色固体。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ4.53(s,2H),4.64(s,2H),7.99(d,J=1.71Hz,1H),8.50(d,J=2.20Hz,1H)。LC-MS:(ES)m/z 217.9($M+H^+$)。

[0725] 步骤c)在-5℃向[5-溴-2-(羟基甲基)-3-吡啶基]甲醇(21g,96.31mmol)在DCM(500mL)中的溶液中添加MnO_2(41.87g,481.55mmol),然后添加TFA(164.72g,1.44mol,106.96mL)。然后经15分钟滴加三乙基硅烷(50.39g,433.39mmol,69.22mL)。然后将混合物在0℃搅拌1h。将混合物在20℃搅拌14h 45分钟。将50ml H_2O添加至反应混合物,然后过滤且在减压下浓缩以得到残余物。残余物用$NaHCO_3$(200mL)水溶液碱化至pH～7-8且用DCM(500mL x 2)萃取。合并的有机层用无水Na_2SO_4干燥,过滤且在减压下浓缩以得到残余物。残余物通过柱色谱纯化(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=3/1至0/1,板2)以得到3-溴-5,7-二氢呋喃并[3,4-b]吡啶(4.7g,22.56mmol,23.42%产率,96%纯度),其为白色固体。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ5.02(d,J=1.71Hz,2H),5.15(d,J=0.73Hz,2H),7.69(s,1H),8.54(d,J=0.98Hz,1H)。LC-MS:(ES)m/z 200.0($M+H^+$)。

[0726] 步骤d)将3-溴-5,7-二氢呋喃并[3,4-b]吡啶(5.7g,28.50mmol)、DPPF(4.74g,8.55mmol)、TEA(8.65g,85.49mmol,11.90mL)和$Pd(OAc)_2$(959.62mg,4.27mmol)在MeOH(20mL)和MeCN(50mL)中的混合物脱气且用CO(50psi)吹洗3次,然后将混合物在80℃在CO气氛搅拌32h。将反应混合物过滤且在减压下浓缩以得到残余物。残余物通过柱色谱纯化(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=3/1至3/2)以得到5,7-二氢呋喃并[3,4-b]吡啶-3-甲酸甲酯(4.3g,23.04mmol,80.85%产率,96%纯度),其为淡黄色固体。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ3.97(s,3H),5.12(t,J=1.83Hz,2H),5.21(s,2H),8.17(s,1H),9.12(s,1H)。LC-MS:(ES)m/z180.1($M+H^+$)。

[0727] 步骤e)在0℃向5,7-二氢呋喃并[3,4-b]吡啶-3-甲酸甲酯(4.3g,24.00mmol)在DCM(70mL)中的溶液中添加m-CPBA(9.01g,44.40mmol,85%纯度)。将混合物在20℃搅拌16h。反应混合物在0℃通过添加Na_2SO_3(10%)45mL淬灭,然后用DCM(100mL x 2)萃取。合并的有机层用$NaHCO_3$水溶液40mL洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤且在减压下浓缩以得到残余物1-氧化-5,7-二氢呋喃并[3,4-b]吡啶-1-鎓-3-甲酸甲酯(4.8g,粗物质),其为淡黄色固体,其用于下一步而不用进一步纯化。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ3.98(s,3H),5.24-5.30(m,4H),7.74(s,1H),8.70(s,1H)。LC-MS:(ES)m/z 196.1($M+H^+$)。

[0728] 步骤f)将1-氧化-5,7-二氢呋喃并[3,4-b]吡啶-1-鎓-3-甲酸甲酯(2g,8.20mmol)添加至$POCl_3$(27.90g,181.93mmol,16.91mL)。将混合物在90℃搅拌2h。反应混合物在减压下浓缩以去除$POCl_3$。残余物用$NaHCO_3$水溶液(80mL)碱化且用EtOAc(150mL x 2)萃取。合并的有机层用无水Na_2SO_4干燥,过滤且在减压下浓缩以得到残余物。残余物通过快速硅胶色谱法纯化(ISCO®;20gSepaFlash®硅胶快速柱,0～20%乙酸乙酯/石油醚梯度的洗脱液@

35mL/min)以得到2-氯-5,7-二氢呋喃并[3,4-b]吡啶-3-甲酸甲酯(750mg,3.44mmol,41.97%产率,98%纯度),其为淡黄色固体。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ3.97(s,3H),5.07(t,J=1.83Hz,2H),5.18(s,2H),8.05(s,1H)。LC-MS:(ES)m/z 214.1($M+H^+$)。

[0729] 步骤g)将2-氯-5,7-二氢呋喃并[3,4-b]吡啶-3-甲酸甲酯(2.1g,9.83mmol)、(4-硝基苯基)硼酸(2.95g,17.70mmol)、$Pd(PPh_3)_4$(1.14g,983.07μmol)和K_2CO_3(2M,17.20mL)在二噁烷(50mL)中的混合物脱气且用N_2吹洗3次,然后将混合物在100℃在N_2气氛下搅拌16h。反应混合物在减压下浓缩以去除二噁烷,然后用EtOAc 160mL(80mL x 2)萃取。合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤且在减压下浓缩以得到残余物。残余物通过柱色谱纯化(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=5/1至2/1,板2)以得到2-(4-硝基苯基)-5,7-二氢呋喃并[3,4-b]吡啶-3-甲酸甲酯(2.6g,6.93mmol,70.47%产率,80%纯度),其为浅棕色固体。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ3.74(s,3H),5.16(d,J=1.47Hz,2H),5.28(s,2H),7.67-7.69(m,2H),8.11(s,1H),8.32(d,J=8.80Hz,2H)。LC-MS:(ES)m/z 301.1($M+H^+$)。

[0730] 步骤h)将2-(4-硝基苯基)-5,7-二氢呋喃并[3,4-b]吡啶-3-甲酸甲酯(1.68g,4.76mmol)、PtO_2(431.98mg,1.90mmol)和HCl/二噁烷(4M,2.38mL)在MeOH(50mL)中的混合物脱气且用H_2(15psi)吹洗3次,然后将混合物在20℃在H_2气氛搅拌4h。将反应混合物过滤且在减压下浓缩以得到残余物。残余物用$NaHCO_3$水溶液10mL碱化且用DCM(50mL x2)萃取。合并的有机层用无水Na_2SO_4干燥,过滤且在减压下浓缩以得到粗产物。与之前批次合并的粗产物通过柱色谱纯化(SiO_2,DCM:甲醇:$NH_3\cdot H_2O$=100:1:0.1-20:1:0.1)以得到顺式-2-(4-氨基苯基)-1,2,3,4,4a,5,7,7a-八氢呋喃并[3,4-b]吡啶-3-甲酸甲酯(90%纯度)(1.67g),其为淡黄色胶状物。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ2.12-2.20(m,2H),2.21-2.28(m,1H),2.87-2.93(m,1H),3.38(s,3H),3.50 -3.55(m,2H),3.70 -3.81(m,2H),3.85 -3.93(m,1H),3.96-4.04(m,2H),6.61-6.67(m,2H),7.05-7.13(m,2H)。LC-MS:(ES)m/z 277.2($M+H^+$)。

[0731] 步骤i)在0℃向顺式-2-(4-氨基苯基)-1,2,3,4,4a,5,7,7a-八氢呋喃并-[3,4-b]吡啶-3-甲酸甲酯(800mg,2.90mmol)和环戊酮(304.00mg,3.61mmol,320.00μL)在MeOH(20mL)中的溶液中添加CH_3COOH(208.63mg,3.47mmol,198.69μL,1.2eq)和$NaBH_3CN$(727.73mg,11.58mmol)。将混合物在20℃搅拌16h。将另一部分$NaBH_3CN$(181.93mg,2.90mmol)和CH_3COOH(105.00mg,1.75mmol,100μL)添加至混合物,然后在20℃再搅拌4h。反应混合物在减压下浓缩以得到残余物。残余物用$NaHCO_3$水溶液(10mL)碱化且用DCM(50mL x 2)萃取。合并的有机层用无水Na_2SO_4干燥,过滤且在减压下浓缩以得到残余物。残余物通过柱色谱纯化(SiO_2,DCM:甲醇=100/1,板2)以得到顺式-2-[4-(环戊基氨基)苯基]-1,2,3,4,4a,5,7,7a-八氢呋喃并[3,4-b]吡啶-3-甲酸甲酯(820mg,2.14mmol,74.01%产率,90%纯度),其为淡黄色胶状物。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ1.44(br dd,J=11.74,6.11Hz,2H),1.59-1.64(m,2H),1.69-1.73(m,2H),1.95-2.06(m,3H),2.11-2.19(m,2H),2.20-2.28(m,1H),2.89(q,J=5.95Hz,1H),3.37(s,3H),3.51 -3.55(m,1H),3.73 -3.80(m,3H),3.86 -3.92(m,1H),3.96-4.04(m,2H),6.51-6.57(m,2H),7.11(d,J=8.56Hz,2H)。LC-MS:(ES)m/z

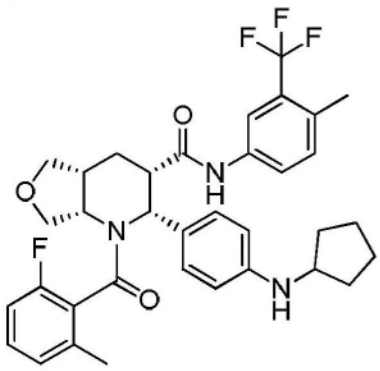
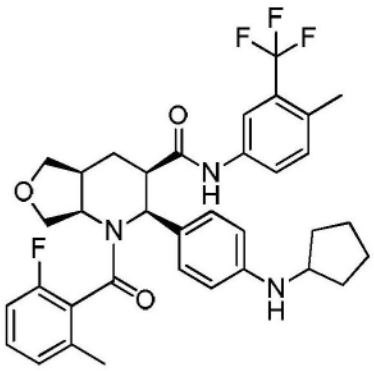
[0732] 345.2($M+H^+$)。

[0733] 步骤j)向顺式-2-[4-(环戊基氨基)苯基]-1,2,3,4,4a,5,7,7a-八氢呋喃并[3,4-b]吡啶-3-甲酸甲酯(200mg,580.64μmol)在DCM(10mL)中的溶液中添加DIEA(262.65mg,2.03mmol,353.98μL),然后滴加2-氟-6-甲基-苯甲酰氯(100.21mg,580.64μmol)在DCM

(1mL)中的溶液。将混合物在0℃搅拌3h。反应混合物通过添加H_2O(10mL)淬灭,然后用DCM(30mL x 2)萃取。合并的有机层用无水Na_2SO_4干燥,过滤且在减压下浓缩以得到残余物。残余物通过柱色谱纯化(SiO_2,DCM:甲醇=50/1,板2)以得到粗产物。粗产物进一步通过制备型HPLC纯化(HCl条件;柱:Phenomenex Gemini-NX 150x 30mm x 5μm;流动相:[水(0.05%HCl)-ACN];B%:25%-55%,7min)。洗脱液用$NaHCO_3$水溶液(10mL)碱化且用EtOAc(50mL x 2)萃取。合并的有机层用无水Na_2SO_4干燥,过滤且在减压下浓缩以得到纯的产物顺式-2-[4-(环戊基氨基)苯基]-1-(2-氟-6-甲基-苯甲酰基)-3,4,4a,5,7,7a-六氢-2H-呋喃并[3,4-b]吡啶-3-甲酸甲酯(110mg,224.32umol,38.63%产率,98%纯度),其为淡黄色固体。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ0.82-0.93(m,2H),1.45(ddd,J=19.45,13.05,6.15Hz,3H),1.62(br d,J=5.27Hz,2H),1.68-1.76(m,2H),2.02(br dd,J=12.92,6.15Hz,2H),2.29-2.38(m,3H),2.85 -3.06(m,1H),3.08 -3.18(m,1H),3.31(br t,J=8.53Hz,1H),3.43(s,1H),3.68(s,1H),3.71 -3.74(m,2H),3.74 -3.86(m,2H),3.91-4.10(m,1H),4.16-4.29(m,1H),4.95-5.03(m,1H),6.30-6.40(m,1H),6.49-6.60(m,2H),6.63 -6.81(m,1H),6.92-7.07(m,1H),6.92-7.07(m,1H),7.15-7.26(m,2H)。LC-MS:(ES)m/z 481.3($M+H^+$)。

[0734] 步骤k)在0℃向4-甲基-3-(三氟甲基)苯胺(111.57mg,624.26μmol,91.45μL)在DCE(1mL)中的溶液中添加$Al(CH_3)_3$(在甲苯中)(2M,364.15μL),20分钟后,添加顺式-2-[4-(环戊基氨基)苯基]-1-(2-氟-6-甲基-苯甲酰基)-3,4,4a,5,7,7a-六氢-2H-呋喃并[3,4-b]吡啶-3-甲酸甲酯(100mg,208.09μmol)在DCE(1mL)中的溶液。将混合物在85℃搅拌3hr 40分钟。反应混合物用$NaHCO_3$水溶液8mL稀释且用DCM 80mL(40mL x2)萃取。合并的有机层用无水Na_2SO_4干燥,过滤且在减压下浓缩以得到残余物。残余物通过柱色谱纯化(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=200/1)以得到粗产物。粗产物进一步通过制备型HPLC纯化(HCl条件,柱:Phenomenex Gemini-NX 150x 30mm x 5μm;流动相:[水(0.05%HCl)-ACN];B%:35%-65%,7min)以得到顺式-2-[4-(环戊基氨基)苯基]-1-(2-氟-6-甲基-苯甲酰基)-N-[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]-3,4,4a,5,7,7a-六氢-2H-呋喃并[3,4-b]吡啶-3-甲酰胺(40mg,59.38μmol,28.54%产率,98%纯度,HCl),其为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ1.27-1.42(m,2H),1.57-1.73(m,4H),1.81(br s,2H),1.91-2.07(m,3H),2.08-2.21(m,1H),2.25-2.47(m,5H),2.66(s,1H),3.11 -3.26(m,1H),3.44 -3.74(m,1H),3.75 -3.95(m,2H),3.98-4.13(m,1H),4.20-4.33(m,1H),6.29-6.52(m,1H),6.73-6.88(m,1H),6.94(br d,J=8.07Hz,1H),7.00-7.44(m,5H),7.46-7.60(m,1H),7.65-7.87(m,1H),9.66-9.82(m,0.4H),10.25(s,0.3H)。LC-MS:(ES)m/z 624.3($M+H^+$)。

[0735] 实施例S136:合成(2R,3S,4aR,7aS)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)八氢呋喃并[3,4-b]吡啶-3-甲酰胺和(2S,3R,4aS,7aR)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)八氢呋喃并[3,4-b]吡啶-3-甲酰胺(化合物编号119和120)

[0736]  

[0737] 将顺式-2-[4-(环戊基氨基)苯基]-1,2,3,4,4a,5,7,7a-八氢呋喃并[3,4-b]吡啶-3-甲酸甲酯(800mg,2.32mmol)通过SFC分离(柱:DAICEL CHIRALPAK IG(250mm x 30mm x 10μm);流动相:[0.1%$NH_3 \cdot H_2O$ETOH];B%:40%-40%,8min)。化合物(2R,3S,4aR,7aS)-2-[4-(环戊基氨基)苯基]-1,2,3,4,4a,5,7,7a-八氢呋喃并[3,4-b]吡啶-3-甲酸甲酯(峰1在SFC谱上,245mg,704.17umol,30.32%产率,99%纯度)作为淡黄色固体获得。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ1.39-1.50(m,2H),1.54-1.66(m,2H),1.66-1.77(m,2H),1.95-2.06(m,2H),2.12-2.19(m,2H),2.20-2.29(m,1H),2.89(q,J=5.79Hz,1H),3.51-3.57(m,1H),3.72-3.82(m,3H),3.86-3.93(m,1H),3.96-4.04(m,2H),6.54(d,J=8.56Hz,2H),7.11(d,J=8.56Hz,2H)。LC-MS:(ES)m/z 345.2($M+H^+$)。化合物(2S,3R,4aS,7aR)-2-[4-(环戊基氨基)苯基]-1,2,3,4,4a,5,7,7a-八氢呋喃并[3,4-b]吡啶-3-甲酸甲酯(峰2,310mg,890.99umol,38.36%产率,99%纯度)作为淡黄色固体获得。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ1.45(dt,J=12.41,6.14Hz,2H),1.54-1.65(m,2H),1.66-1.77(m,2H),2.00(dt,J=12.47,6.24Hz,2H),2.16(q,J=5.87Hz,2H),2.22-2.31(m,1H),2.89(q,J=5.87Hz,1H),3.38(s,3H),3.51-3.57(m,1H),3.71-3.81(m,3H),3.86-3.93(m,1H),3.97-4.04(m,2H),6.54(d,J=8.56Hz,2H),7.11(d,J=8.56Hz,2H)。LC-MS:(ES)m/z 345.2($M+H^+$)。

[0738] 标题化合物以与实施例S135类似的方式获得。

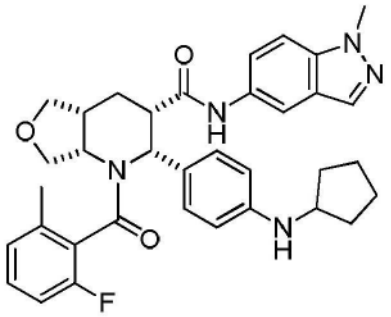
[0739] (2R,3S,4aR,7aS)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)八氢呋喃并[3,4-b]吡啶-3-甲酰胺。

[0740] ^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ1.39(s,1H),1.68(br s,4H),1.83(br s,2H),1.93-2.05(m,3H),2.08-2.27(m,1H),2.34-2.47(m,5H),2.77(br d,J=7.09Hz,1H),3.12-3.26(m,1H),3.34-3.58(m,1H),3.63-3.79(m,1H),3.81-3.97(m,2H),3.98-4.12(m,1H),4.20-4.39(m,1H),5.04-5.33(m,1H),6.39-6.54(m,0.5H),6.68-6.77(m,0.5H),6.88-7.18(m,4H),7.20-7.25(m,1H),7.26-7.50(m,3H),7.51-7.65(m,1H),7.70-7.83(m,1H),9.76-9.90(m,0.3H),10.29(s,0.2H)。m/z 624.4($M+H^+$)。

[0741] (2S,3R,4aS,7aR)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)八氢呋喃并[3,4-b]吡啶-3-甲酰胺。

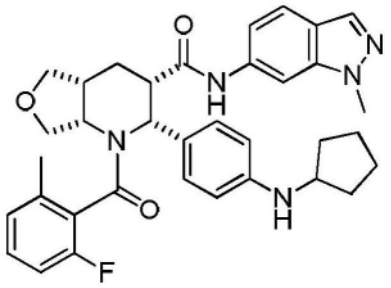
[0742] ^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δppm 1.39(s,1H),1.68(br s,4H),1.83(br s,2H),1.87-2.07(m,4H),2.07-2.30(m,1H),2.34-2.56(m,5H),2.58-2.93(m,1H),3.12-3.27(m,1H),3.68-3.81(m,1H),3.82-3.97(m,2H),3.97-4.13(m,1H),4.18-4.36(m,1H),5.07-5.28(m,1H),6.28-6.57(m,1H),6.67-6.95(m,1H),6.97-7.44(m,7H),7.45-7.66(m,1H),7.69-7.88(m,1H),9.74-9.96(m,0.4H),10.29(s,0.2H);LC-MS:(ES)m/z 624.4($M+H^+$)。

[0743] 实施例S137:合成(2R,3S,4aR,7aS)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)八氢呋喃并[3,4-b]吡啶-3-甲酰胺(化合物编号126)

[0744] 

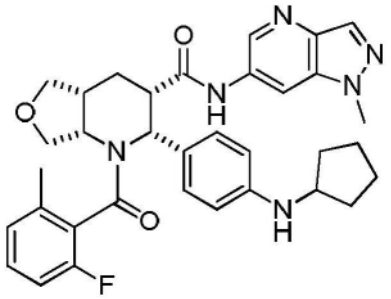
[0745] 标题化合物以类似于实施例S135和S136的方式合成。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ 1.59-1.76(m,4H),1.82(br s,2H),1.94(br d,J=16.06Hz,2H),2.03-2.10(m,1H),2.11-2.31(m,1H),2.45(d,J=13.05Hz,2H),2.53-2.85(m,1H),3.19 -3.28(m,1H),3.34 -3.59(m,1H),3.69 -3.82(m,1H),3.85 -3.97(m,2H),3.98-4.05(m,4H),4.06-4.14(m,1H),4.21-4.35(m,1H),6.34-6.78(m,1H),7.02-7.23(m,3H),7.23-7.35(m,2H),7.36-7.54(m,3H),7.62(d,J=7.78Hz,1H),7.78-7.96(m,2H)。LC-MS:(ES)m/z 596.3($M+H^+$)。

[0746] 实施例S138:合成(2R,3S,4aR,7aS)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(1-甲基-1H-吲唑-6-基)八氢呋喃并[3,4-b]吡啶-3-甲酰胺(化合物编号122)

[0747] 

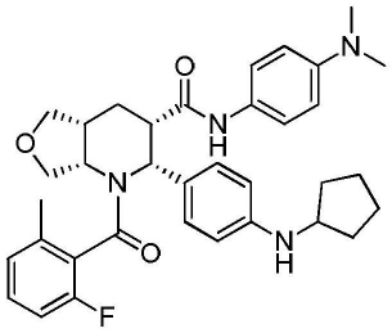
[0748] 标题化合物以类似于实施例S135和S136的方式合成。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ 1.66(br s,4H),1.82(br s,2H),1.97(br s,2H),2.03-2.11(m,1H),2.15-2.31(m,1H),2.46(d,J=14.92Hz,2H),2.56-2.84(m,1H),3.20-3.29(m,1H),3.35-3.59(m,1H),3.69-3.84(m,1H),3.84-3.93(m,3H),3.93-4.05(m,3H),4.05-4.15(m,1H),4.21-4.35(m,1H),6.33-6.76(m,1H),6.90-7.07(m,2H),7.07-7.34(m,4H),7.35-7.62(m,2H),7.64-7.70(m,1H),7.77-7.95(m,2H)。LC-MS:(ES)m/z 596.3($M+H^+$)。

[0749] 实施例S139:合成(2R,3S,4aR,7aS)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(1-甲基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-6-基)八氢呋喃并[3,4-b]吡啶-3-甲酰胺(化合物编号123)

[0750] 

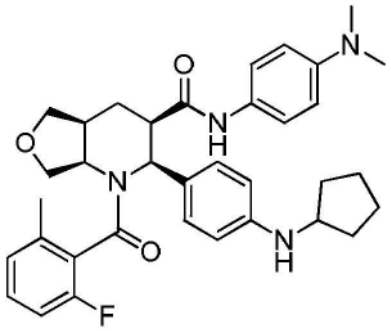
[0751] 标题化合物以类似于实施例S135和S136的方式合成。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ 1.69(br s,4H),1.84(br s,2H),1.97(br s,2H),2.06-2.15(m,1H),2.19-2.36(m,1H),2.43-2.52(m,2H),2.53-2.89(m,1H),3.33-3.41(m,2H),3.69-4.06(m,4H),4.06-4.11(m,2H),4.12-4.19(m,2H),4.23-4.35(m,1H),4.99-5.23(m,1H),6.43-6.79(m,1H),7.05-7.17(m,2H),7.18-7.34(m,2H),7.38-7.50(m,2H),7.84(br d,J＝8.56Hz,1H),8.20-8.30(m,1H),8.39-8.89(m,2H)。LC-MS:(ES)m/z 597.3(M+H$^+$)。

[0752] 实施例S140:合成(2R,3S,4aR,7aS)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-N-(4-(二甲基氨基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)八氢呋喃并[3,4-b]吡啶-3-甲酰胺(化合物编号124)

[0753] 

[0754] 标题化合物以类似于实施例S135和S136的方式合成。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ ppm 1.39(s,1H),1.71(br s,4H),1.86(br s,2H),1.92-2.06(m,3H),2.07-2.49(m,3H),2.50-2.83(m,1H),3.23(s,3H),3.27(s,3H),3.34 -3.53(m,1H),3.64-4.13(m,4H),4.19-4.47(m,1H),5.12(d,J＝6.1Hz,1H),6.31-6.78(m,1H),6.96-7.15(m,2H),7.17-7.34(m,2H),7.34-7.63(m,5H),7.64-7.81(m,2H);LC-MS:(ES)m/z 585.4(M+H$^+$)。

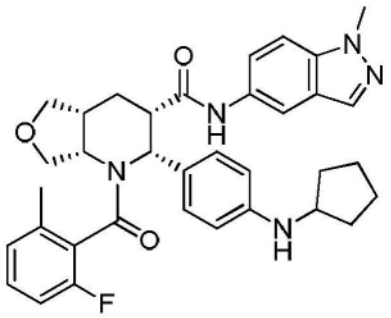
[0755] 实施例S141:合成(2S,3R,4aS,7aR)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-N-(4-(二甲基-氨基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)八氢呋喃并[3,4-b]吡啶-3-甲酰胺(化合物编号125)

[0756] 

[0757] 标题化合物以类似于实施例S135和S136的方式合成。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ ppm 1.39(s,1H),1.71(br s,4H),1.85(br s,2H),1.92-2.06(m,3H),2.08-2.50(m,3H),2.51-2.83(m,1H),3.22(s,3H),3.27(s,3H),3.32 -3.52(m,1H),3.67-4.14(m,4H),4.16-

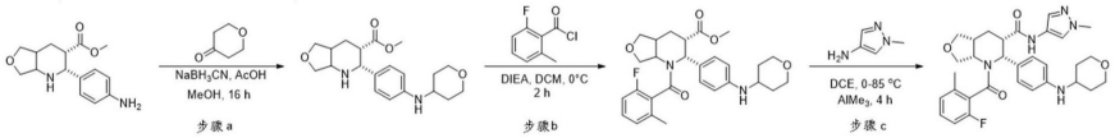
4.48(m,1H),4.97-5.35(m,1H),6.30-6.79(m,1H),6.94-7.16(m,2H),7.17-7.30(m,2H),7.30-7.63(m,5H),7.63-7.81(m,2H);LC-MS:(ES)m/z 585.4($M+H^+$)。

[0758] 实施例S142:合成(2R,3S,4aR,7aS)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)八氢呋喃并[3,4-b]吡啶-3-甲酰胺(化合物编号126)

[0759] 

[0760] 标题化合物以类似于实施例S135和S136的方式合成。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ ppm 1.42-1.50(m,3H),1.57-1.63(m,2H),1.71(br d,J=5.52Hz,2H),1.89-2.02(m,3H),2.14-2.21(m,1H),2.29-2.54(m,3H),3.05 -3.18(m,1H),3.70 -3.77(m,2H),3.99-4.04(m,4H),4.19-4.35(m,1H),4.91-4.97(m,2H),6.40(t,J=8.16Hz,1H),6.55-6.59(m,2H),6.72-6.82(m,1H),7.05-7.25(m,3H),7.36-7.45(m,3H),7.79-7.95(m,2H)。LC-MS:(ES)m/z 596.3($M+H^+$)。

[0761] 实施例S143:合成顺式-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-(4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)八氢呋喃并[3,4-b]吡啶-3-甲酰胺(化合物编号127)

[0762] 

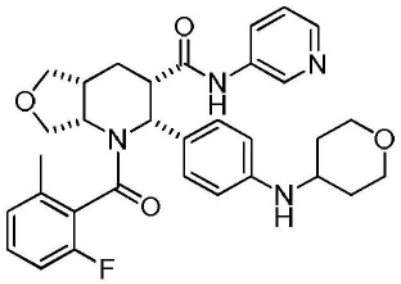
[0763] 步骤a)在0℃向顺式-2-(4-氨基苯基)-1,2,3,4,4a,5,7,7a-八氢呋喃并-[3,4-b]吡啶-3-甲酸甲酯(780mg,2.82mmol)和四氢吡喃-4-酮(352.78mg,3.52mmol,323.65μL)在MeOH(20mL)中的溶液中添加CH_3COOH(254.26mg,4.23mmol,242.15μL)和$NaBH_3CN$(886.90mg,14.11mmol)。将混合物在20℃搅拌16h。16h后,将$NaBH_3CN$(200mg,3.18mmol)和CH_3COOH(52.50mg,874.24μmol,50μL)添加至反应混合物,且将其在20℃再搅拌16h。反应混合物在减压下浓缩以得到残余物。残余物用$NaHCO_3$水溶液(10mL)碱化且用DCM(50mL x 2)萃取。合并的有机层用无水Na_2SO_4干燥,过滤且在减压下浓缩以得到纯的产物。残余物通过柱色谱纯化(SiO_2,DCM:甲醇=100/1)以得到顺式-2-[4-(四氢吡喃-4-基氨基)苯基]-1,2,3,4,4a,5,7,7a-八氢呋喃并[3,4-b]吡啶-3-甲酸甲酯(330mg,732.43μmol,25.95%产率,80%纯度),其为淡黄色胶状物。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ1.35-1.49(m,1H),1.35-1.49(m,1H),1.95-2.05(m,2H),2.14(q,J=5.95Hz,2H),2.18-2.27(m,1H),2.83-2.91(m,1H),3.35(s,3H),3.41-3.54(m,5H),3.68-3.78(m,2H),3.86(t,J=8.31Hz,1H),3.93-4.01(m,4H),6.53(d,J=8.56Hz,2H),6.60(d,J=8.31Hz,1H),7.06-7.13(m,2H)。LC-MS:(ES)m/z 361.2($M+H^+$)。

[0764] 步骤b)向顺式-2-[4-(四氢吡喃-4-基氨基)苯基]-1,2,3,4,4a,5,7,7a-八氢呋喃

并[3,4-b]吡啶-3-甲酸甲酯(399mg,1.11mmol)在DCM(15mL)中的溶液中添加DIEA(500.72mg,3.87mmol,674.83μL),然后滴加2-氟-6-甲基-苯甲酰氯(200.60mg,1.16mmol)在DCM(5mL)。将混合物在0℃搅拌3h。反应混合物通过添加H_2O(10mL)淬灭,然后用DCM(30mL x 2)萃取。合并的有机层用无水Na_2SO_4干燥,过滤且在减压下浓缩以得到残余物。残余物通过柱色谱纯化(SiO_2,DCM:甲醇=50/1)以得到顺式-1-(2-氟-6-甲基-苯甲酰基)-2-[4-(四氢吡喃-4-基氨基)苯基]-3,4,4a,5,7,7a-六氢-2H-呋喃并[3,4-b]吡啶-3-甲酸甲酯(510mg,821.64umol,74.22%产率,80%纯度),其为白色固体。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ1.47(br d,J=9.54Hz,2H),1.54(s,1H),2.02(br s,2H),2.15-2.39(m,5H),2.84-3.06(m,1H),3.07-3.33(m,1H),3.43-3.58(m,5H),3.61-3.89(m,4H),3.95-4.06(m,3H),6.32-6.42(m,1H),6.51-6.58(m,1H),6.59-6.67(m,1H),6.72-6.81(m,1H),6.92-7.08(m,2H),7.17-7.27(m,2H)。LC-MS:(ES)m/z 497.3($M+H^+$)。

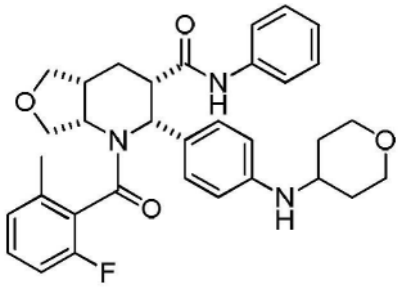
[0765] 步骤c)向1-甲基吡唑-4-胺(23.47mg,241.66μmol,11.03μL)在DCE(1.5mL)中的溶液中添加$Al(CH_3)_3$(2M,140.97μL),将混合物在30℃搅拌0.5h。然后添加顺式-1-(2-氟-6-甲基-苯甲酰基)-2-[4-(四氢吡喃-4-基氨基)苯基]-3,4,4a,5,7,7a-六氢-2H-呋喃并[3,4-b]吡啶-3-甲酸甲酯(40mg,80.55μmol)在DCE(1mL)中的溶液且在85℃搅拌3.5h。反应混合物用$NaHCO_3$水溶液(8mL)稀释且用DCM(30mL x 2)萃取。合并的有机层用无水Na_2SO_4干燥,过滤且在减压下浓缩以得到残余物。残余物通过制备型HPLC纯化(HCl条件,柱:Phenomenex Gemini-NX 150x30mm x 5μm;流动相:[水(0.05%HCl)-ACN];B%:25%-55%,7min)以得到顺式-1-(2-氟-6-甲基-苯甲酰基)-N-(1-甲基吡唑-4-基)-2-[4-(四氢吡喃-4-基氨基)苯基]-3,4,4a,5,7,7a-六氢-2H-呋喃并[3,4-b]吡啶-3-甲酰胺(12mg,20.06μmol,24.91%产率,100%纯度,HCl),其为黄色固体。^1H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ1.27-1.41(m,2H),1.69-1.80(m,2H),1.85(br s,1H),1.97-2.10(m,2H),2.14-2.29(m,1H),2.35-2.49(m,2H),2.52-2.84(m,1H),3.12-3.25(m,1H),3.34-3.45(m,2H),3.65-3.76(m,2H),3.80-3.90(m,3H),3.95-4.12(m,3H),4.18-4.44(m,1H),4.99-5.37(m,1H),6.32-6.77(m,1H),6.94-7.36(m,5H),7.37-7.50(m,2H),7.60-8.00(m,2H)。LC-MS:(ES)m/z 562.3($M+H^+$)。

[0766] 实施例S144:合成顺式-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(吡啶-3-基)-2-(4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)八氢呋喃并[3,4-b]吡啶-3-甲酰胺(化合物编号128)

[0767] 

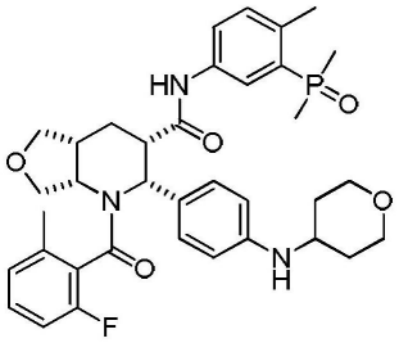
[0768] 标题化合物以类似于实施例S143的方式合成。^1H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ1.28-1.41(m,2H),1.71(br s,2H),1.86(br s,2H),2.00-2.12(m,1H),2.22-2.36(m,1H),2.40-2.51(m,2H),2.51-2.86(m,1H),3.37-3.47(m,2H),3.67-3.91(m,3H),3.97-4.13(m,3H),4.22-4.46(m,1H),4.96-5.36(m,1H),6.42-6.77(m,1H),6.97-7.32(m,4H),7.34-7.46(m,2H),7.79(br d,J=8.25Hz,1H),7.91-8.12(m,1H),8.31-8.65(m,2H),8.92-9.62(m,1H)。LC-MS:(ES)m/z 559.3($M+H^+$)。

[0769] 实施例S145:合成顺式-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-苯基-2-(4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)八氢呋喃并[3,4-b]吡啶-3-甲酰胺(化合物编号129)

[0770] 

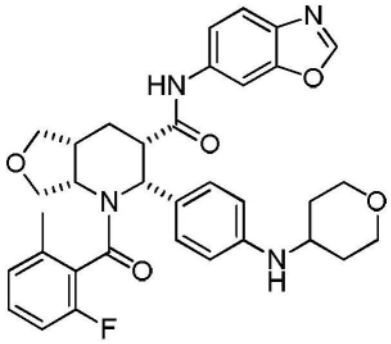
[0771] 标题化合物以类似于实施例S143的方式合成。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)1H NMR(400MHz,甲醇-d4)äppm 1.26-1.40(m,2H),1.67-1.87(m,3H),1.99-2.05(m,1H),2.12-2.24(m,1H),2.44(d,J=12.13Hz,2H),2.51-2.82(m,1H),3.13-3.27(m,1H),3.34-3.44(m,2H),3.50-3.91(m,3H),3.96-4.14(m,3H),4.20-4.46(m,1H),4.94-5.17(m,1H),6.27-6.76(m,1H),6.97-7.16(m,3H),7.18-7.32(m,5H),7.35-7.48(m,3H),7.73-7.83(m,1H)。LC-MS:(ES)m/z 558.3($M+H^+$)。

[0772] 实施例S146:合成顺式-N-(3-(二甲基磷酰基)-4-甲基苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-2-(4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)八氢呋喃并[3,4-b]吡啶-3-甲酰胺(化合物编号130)

[0773] 

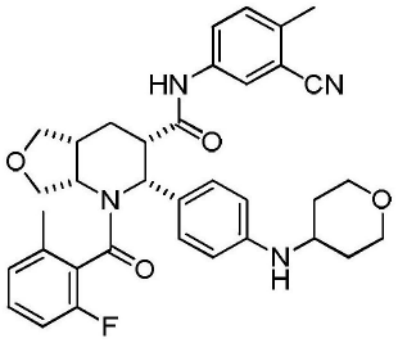
[0774] 标题化合物以类似于实施例S143的方式合成。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ1.27-1.41(m,5H),1.79-1.87(m,6H),1.98-2.09(m,2H),2.22(br dd,J=19.44,7.70Hz,1H),2.44(d,J=11.49Hz,2H),2.50-2.66(m,4H),2.78(br s,1H),3.22(br d,J=9.05Hz,1H),3.34-3.48(m,3H),3.66 -3.91(m,3H),3.94-4.12(m,3H),4.20-4.34(m,1H),5.08-5.38(m,1H),6.30-6.76(m,1H),7.00-7.17(m,3H),7.18-7.35(m,4H),7.38-7.48(m,1H),7.53-7.62(m,1H),7.75-7.87(m,1H)。LC-MS:(ES)m/z 648.4($M+H^+$)。

[0775] 实施例S147:合成顺式-N-(苯并[d]噁唑-6-基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-2-(4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)八氢呋喃并[3,4-b]吡啶-3-甲酰胺(化合物编号131)

[0776] 

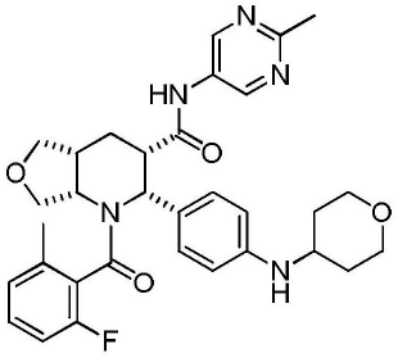
[0777] 标题化合物以类似于实施例S143的方式合成。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ1.36-1.44(m,3H),1.83-2.08(m,4H),2.12-2.26(m,2H),2.29-2.48(m,2H),3.05 -3.25(m,1H),3.41 -3.57(m,3H),3.83-4.10(m,4H),4.14-4.33(m,1H),5.16-5.37(m,1H),6.40(br d,J=7.83Hz,1H),6.47-6.79(m,3H),7.02-7.13(m,2H),7.13-7.30(m,1H),7.32-7.43(m,2H),7.53-7.68(m,2H),8.36-8.42(m,1H)。LC-MS:(ES)m/z 599.3($M+H^+$)。

[0778] 实施例S148:合成顺式-N-(3-氰基-4-甲基苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-2-(4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)八氢呋喃并[3,4-b]吡啶-3-甲酰胺(化合物编号132)

[0779] 

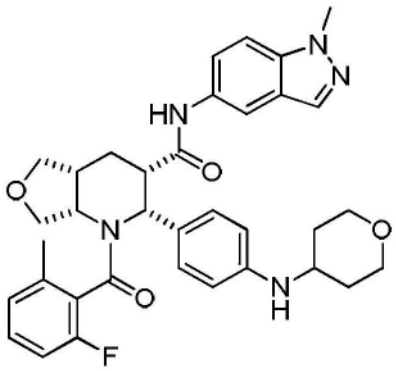
[0780] 标题化合物以类似于实施例S143的方式合成。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ1.31(br d,J=15.41Hz,1H),1.58(s,1H),1.61-1.75(m,2H),1.76-1.95(m,3H),2.06(br s,1H),2.28-2.53(m,5H),2.64-2.92(m,1H),3.34 -3.48(m,2H),3.61 -3.91(m,3H),3.93-4.11(m,3H),4.47-4.78(m,1H),5.21-5.31(m,1H),6.49-6.70(m,1H),7.01-7.14(m,3H),7.15-7.37(m,4H),7.45(br dd,J=16.51,8.19Hz,1H),7.52-7.69(m,1H),7.77-7.92(m,1H)。LC-MS:(ES)m/z597.4($M+H^+$)。

[0781] 实施例S149:合成顺式-(2R,3S,4aR,7aS)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(2-甲基-嘧啶-5-基)-2-(4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)八氢呋喃并[3,4-b]吡啶-3-甲酰胺(化合物编号133)

[0782] 

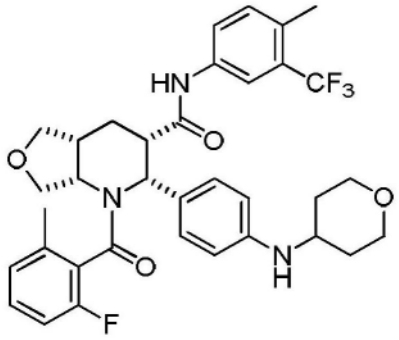
[0783] 标题化合物以类似于实施例S143的方式合成。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ1.25-1.42(m,2H),1.66-1.95(m,2H),1.97-2.06(m,1H),2.14-2.31(m,1H),2.34-2.62(m,3H),2.66-2.83(m,3H),3.35 -3.50(m,3H),3.71 -3.91(m,2H),3.95-4.14(m,3H),4.19-4.34(m,1H),5.03-5.19(m,1H),6.38-6.78(m,1H),7.01-7.16(m,2H),7.17-7.34(m,2H),7.35-7.53(m,1H),7.80(br d,J=6.85Hz,1H),8.83(br s,1H),9.02-9.15(m,1H)。LC-MS:(ES)m/z 574.4(M+H$^+$)。

[0784] 实施例S150:合成顺式-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)-2-(4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)八氢呋喃并[3,4-b]吡啶-3-甲酰胺(化合物编号134)

[0785] 

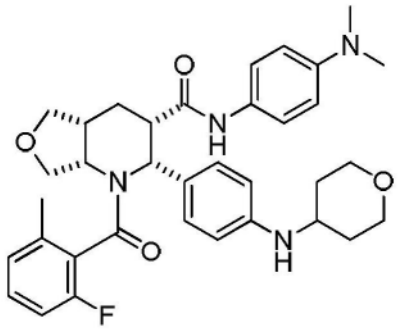
[0786] 标题化合物以类似于实施例S143的方式合成。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ1.25-1.42(m,2H),1.56-1.96(m,6H),1.99-2.27(m,2H),2.29-2.54(m,2H),2.62 -3.10(m,1H),3.56 -3.92(m,4H),3.93-4.12(m,6H),5.13-5.38(m,1H),6.45-6.76(m,1H),7.01-7.20(m,3H),7.20-7.31(m,2H),7.31-7.38(m,1H),7.39-7.53(m,2H),7.60-7.99(m,3H)。LC-MS:(ES)m/z 612.4(M+H$^+$)。

[0787] 实施例S151:合成顺式-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)-2-(4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)八氢呋喃并[3,4-b]吡啶-3-甲酰胺(化合物编号135)

[0788] 

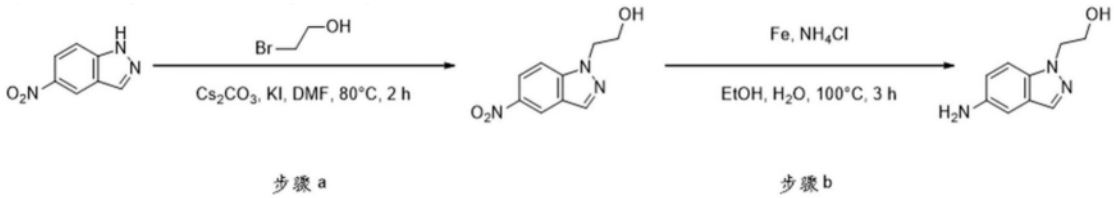
[0789] 标题化合物以类似于实施例S143的方式合成。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ1.27-1.34(m,2H),1.59-1.75(m,2H),1.76-1.92(m,2H),1.99-2.10(m,2H),2.36-2.46(m,5H),3.11 -3.27(m,1H),3.34-3.44(m,3H),3.62 -3.91(m,3H),3.93-4.13(m,3H),4.20-4.34(m,1H),5.05-5.38(m,1H),6.27-6.77(m,1H),6.89-7.26(m,5H),7.26-7.43(m,3H),7.43-7.63(m,1H),7.70-7.88(m,1H)。LC-MS:(ES)m/z 640.3($M+H^+$)。

[0790] 实施例S152:合成顺式-N-(4-(二甲基氨基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-2-(4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)八氢呋喃并[3,4-b]吡啶-3-甲酰胺(化合物编号136)

[0791] 

[0792] 标题化合物以类似于实施例S143的方式合成。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ1.26-1.43(m,2H),1.57-1.77(m,2H),1.79-1.95(m,2H),1.97-2.32(m,3H),2.38-2.47(m,2H),2.49-2.82(m,1H),3.22(s,3H),3.26(s,3H),3.36-3.47(m,2H),3.59-3.92(m,2H),3.95-4.13(m,3H),4.19-4.33(m,1H),4.89-5.11(m,1H),6.29-6.78(m,1H),6.85-7.00(m,1H),7.01-7.16(m,2H),7.16-7.24(m,1H),7.25-7.50(m,4H),7.53-7.60(m,1H),7.65-7.78(m,2H),9.89-10.02(m,0.2H),10.40(s,0.3H)。LC-MS:(ES)m/z 601.3($M+H^+$)。

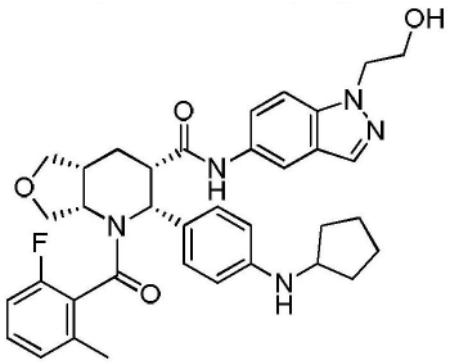
[0793] 实施例S153:合成(2R,3S,4aR,7aS)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(1-(2-羟基乙基)-1H-吲唑-5-基)八氢呋喃并[3,4-b]吡啶-3-甲酰胺(化合物编号137)

[0794] 

[0795] 步骤a)在20℃在N_2下向5-硝基-1H-吲唑(1.4g,8.58mmol)和2-溴乙醇(1.39g,11.16mmol,792.14μL)在DMF(15mL)中的溶液中添加Cs_2CO_3(5.59g,17.16mmol)、KI(142.46mg,858.19μmol)。将混合物在80℃搅拌2h。反应混合物在减压下浓缩以得到残余

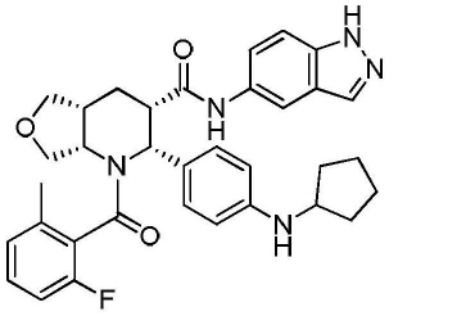
物。残余物通过柱色谱纯化(SiO2,石油醚/乙酸乙酯＝100/1至0/1板1)。化合物2-(5-硝基吲唑-1-基)乙醇(1g,4.83mmol,56.24％产率)作为黄色固体获得。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 2.58(t,J＝5.82Hz,1H),4.13-4.26(m,2H),4.46-4.64(m,2H),7.56(d,J＝9.26Hz,1H),8.26(s,1H),8.31(dd,J＝9.26,2.00Hz,1H),8.76(d,J＝2.00Hz,1H)。LC-MS:(ES)m/z208.1($M+H^+$)。

[0796] 步骤b)将2-(5-硝基吲唑-1-基)乙醇(0.9g,4.34mmol)、铁(1.94g,34.75mmol)和NH_4Cl(116.18mg,2.17mmol)在EtOH(20mL)和H_2O(4mL)中的溶液脱气且用N_2吹洗3次,然后在N_2气氛将混合物在100℃搅拌3h。将反应混合物过滤且滤液在减压下浓缩以得到残余物。残余物通过快速硅胶色谱法纯化(ISCO®;12g SepaFlash®硅胶快速柱,洗脱液of 0～3％DCM:甲醇@30mL/min)。化合物2-(5-氨基吲唑-1-基)乙醇(700mg,3.95mmol,90.94％产率,100％纯度)作为淡黄色固体获得。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 3.56(br s,2H),4.07-4.14(m,2H),4.40-4.46(m,2H),6.91(dd,J＝8.78,2.01Hz,1H),6.96(d,J＝1.76Hz,1H),7.29(s,1H),7.83(s,1H).LC-MS:(ES)m/z 178.1($M+H^+$)。

[0797] 

[0798] 标题化合物以类似于实施例S143的方式合成。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δppm 1.68(br s,4H),1.82(br s,2H),1.94(br s,2H),2.02-2.17(m,2H),2.32-2.51(m,2H),2.55-2.85(m,1H),3.26(br d,J＝9.03Hz,2H),3.33 -3.40(m,1H),3.70 -3.83(m,1H),3.86 -3.99(m,4H),4.00-4.12(m,1H),4.24-4.52(m,3H),6.45-6.76(m,1H),7.02-7.18(m,3H),7.21-7.31(m,2H),7.33-7.53(m,3H),7.54-7.66(m,1H),7.82-7.97(m,2H)。LC-MS:(ES)m/z 626.3($M+H^+$)。

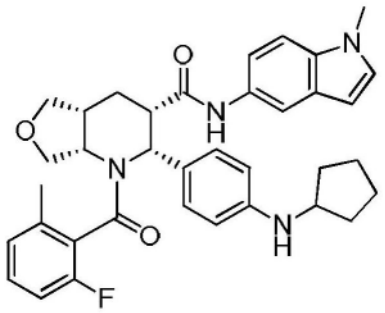
[0799] 实施例S154:合成(2R,3S,4aR,7aS)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(1H-吲唑-5-基)八氢呋喃并[3,4-b]吡啶-3-甲酰胺(化合物编号138)

[0800] 

[0801] 标题化合物以类似于实施例S143的方式合成。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δppm 1.67(br d,J＝3.76Hz,4H),1.82(br s,2H),1.96(s,2H),2.08-2.32(m,2H),2.45(d,J＝12.05Hz,2H),2.65-2.84(m,1H),3.23(br s,2H),3.32 -3.37(m,2H),3.67 -3.96(m,3H),

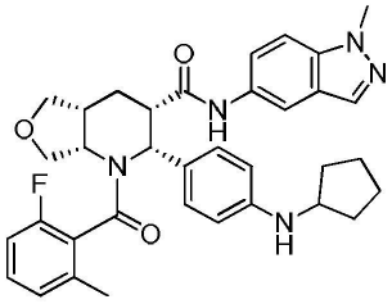
4.03-4.34(m,1H),5.18(br d,J＝6.27Hz,1H),6.46-6.77(m,1H),7.07-7.16(m,2H),7.27(dd,J＝8.41,1.88Hz,2H),7.41-7.45(m,2H),7.65(br d,J＝2.51Hz,1H),7.82(d,J＝8.78Hz,1H),7.92-8.00(m,2H)。LC-MS:(ES)m/z 582.3($M+H^+$)。

[0802] 实施例S155:合成(2R,3S,4aR,7aS)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)八氢呋喃并[3,4-b]吡啶-3-甲酰胺(化合物编号139)

[0803] 

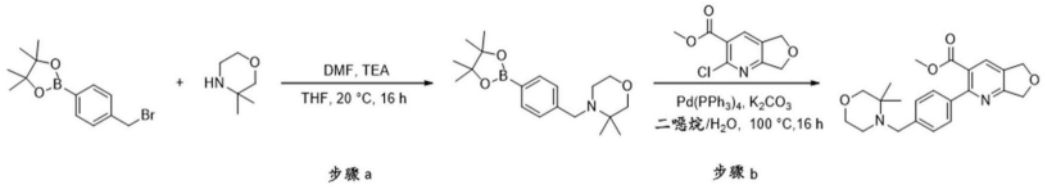
[0804] 标题化合物以类似于实施例S143的方式合成。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δppm 1.64-1.72(m,4H),1.81(br s,2H),1.95-2.06(m,3H),2.14-2.29(m,1H),2.42-2.45(m,1H),2.60(br d,J＝17.88Hz,1H),3.13 -3.25(m,2H),3.35 -3.49(m,1H),3.73 -3.81(m,4H),3.89-4.11(m,3H),4.22-4.30(m,1H),6.28-6.49(m,1H),6.71-6.97(m,2H),7.03-7.16(m,4H),7.19-7.32(m,4H),7.39-7.42(m,1H),7.73-7.84(m,1H)。LC-MS:(ES)m/z 595.3($M+H^+$)。

[0805] 实施例S156:合成(2S,3R,4aS,7aR)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)八氢呋喃并[3,4-b]吡啶-3-甲酰胺(化合物编号140)

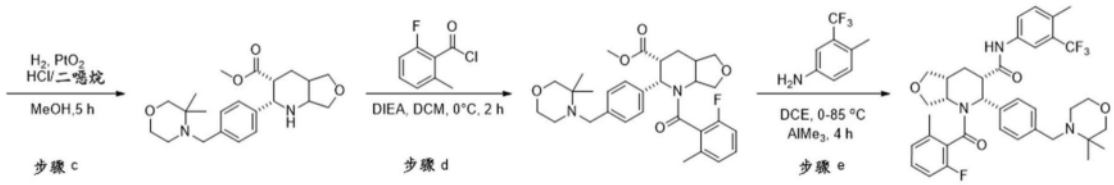
[0806] 

[0807] 标题化合物以类似于实施例S143的方式合成。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δppm 1.69(br s,4H),1.84(br s,2H),1.99-2.32(m,4H),2.47(d,J＝11.80Hz,2H),2.64-2.90(m,1H),3.14 -3.31(m,2H),3.38 -3.61(m,1H),3.90(br dd,J＝9.03,4.77Hz,1H),4.02-4.08(m,4H),4.09-4.21(m,1H),4.26-4.46(m,1H),4.98-5.27(m,1H),6.32-6.80(m,1H),7.04-7.24(m,4H),7.26-7.36(m,2H),7.38-7.68(m,4H),7.79-7.98(m,3H)。LC-MS:(ES)m/z 596.3($M+H^+$)。

[0808] 实施例S157:合成顺式-2-(4-((3,3-二甲基吗啉代)甲基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)八氢呋喃并[3,4-b]吡啶-3-甲酰胺(化合物编号141)



[0809]



[0810] 步骤a)将2-[4-(溴甲基)苯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂-硼杂环戊烷(0.9g,3.03mmol)、3,3-二甲基吗啉(523.52mg,4.55mmol)和TEA(1.23g,12.12mmol,1.69mL)在THF(12mL)和DMF(1mL)中的混合物脱气且用N_2吹洗3次,然后将混合物在N_2气氛在20℃搅拌16h。反应混合物在减压下浓缩以去除THF。残余物用盐水(10mL)稀释且用乙酸乙酯(50mL)萃取。合并的有机层用无水Na_2SO_4干燥,过滤且在减压下浓缩以得到残余物。残余物通过柱色谱纯化(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=5/1)以得到3,3-二甲基-4-[[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基]甲基]吗啉(585mg,1.68mmol,55.36%产率,95%纯度),其为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ1.12(s,6H),1.35(s,12H),2.35-2.42(m,2H),3.40(s,2H),3.53(br s,2H),3.60 -3.65(m,2H),7.36(d,J=7.83Hz,2H),7.76(d,J=7.83Hz,2H)。LC-MS:(ES)m/z 332.3($M+H^+$)。

[0811] 步骤b)将2-氯-5,7-二氢呋喃并[3,4-b]吡啶-3-甲酸甲酯(400mg,1.87mmol)、3,3-二甲基-4-[[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基]甲基]吗啉(744.34mg,2.25mmol)、$Pd(PPh_3)_4$(216.38mg,187.25μmol)和K_2CO_3(2M,3.28mL)在二噁烷(10mL)中的混合物脱气且用N_2吹洗3次,然后将混合物在100℃在N_2气氛搅拌16h。反应混合物在减压下浓缩以去除二噁烷,然后用EtOAc 160mL(80mL x 2)萃取。合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤且在减压下浓缩以得到残余物。残余物通过快速硅胶色谱法纯化(ISCO®;20g SepaFlash®硅胶快速柱,0～30%乙酸乙酯/石油醚梯度的洗脱液@35mL/min)以得到化合物2-[4-[(3,3-二甲基吗啉-4-基)甲基]苯基]-5,7-二氢呋喃并[3,4-b]吡啶-3-甲酸甲酯(860mg,1.80mmol,96.07%产率,80%纯度),其为淡黄色胶状物。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ1.14(s,6H),2.37-2.44(m,2H),3.38 -3.43(m,2H),3.58(br s,2H),3.61 -3.67(m,2H),3.71(s,3H),5.14(t,J=1.63Hz,2H),5.24(s,2H),7.41-7.48(m,4H),7.97(s,1H)。LC-MS:(ES)m/z 383.2($M+H^+$)。

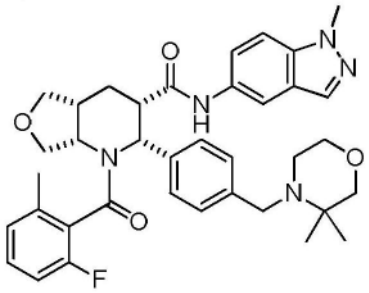
[0812] 步骤c)向2-[4-[(3,3-二甲基吗啉-4-基)甲基]苯基]-5,7-二氢呋喃并[3,4-b]吡啶-3-甲酸甲酯(0.8g,1.78mmol)和HCl/二噁烷(4M,889.00μL)在MeOH(15mL)中的溶液中添加PtO_2(121.12mg,533.40μmol)。然后将混合物脱气且用H_2(15psi)吹洗3次,然后将混合物在20℃在H_2气氛搅拌3h。将反应混合物过滤且在减压下浓缩以得到残余物。残余物用$NaHCO_3$水溶液10mL碱化且用DCM 100mL(50mL x 2)萃取。合并的有机层用无水Na_2SO_4干燥,过滤且在减压下浓缩以得到粗产物。残余物通过柱色谱纯化(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=100/1至10/1,板2)以得到顺式-2-[4-[(3,3-二甲基吗啉-4-基)甲基]苯基]-1,2,3,4,4a,5,7,7a-八氢呋喃并[3,4-b]吡啶-3-甲酸甲酯(430mg,996.14μmol,56.03%产率,90%纯度),其为

淡黄色胶状物。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ1.13(s,6H),2.14(dt,J=14.07,4.28Hz,1H),2.25-2.36(m,2H),2.37-2.44(m,2H),2.91-2.99(m,1H),3.32 -3.33(m,3H),3.37(s,2H),3.48 -3.54(m,3H),3.58 -3.63(m,2H),3.73(t,J=8.50Hz,1H),3.78(dd,J=9.51,1.50Hz,1H),3.83 -3.89(m,1H),3.96(dd,J=9.51,5.13Hz,1H),4.05(d,J=5.13Hz,1H),7.24-7.32(m,4H)。LC-MS:(ES)m/z 389.4($M+H^+$)。

[0813] 步骤d)向顺式-2-[4-[(3,3-二甲基吗啉-4-基)甲基]苯基]-1,2,3,4,4a,5,7,7a-八氢呋喃并[3,4-b]吡啶-3-甲酸甲酯(400mg,1.03mmol)在DCM(15mL)中的溶液中添加DIEA(399.20mg,3.09mmol,538.00μL),然后在0℃添加2-氟-6-甲基-苯甲酰氯(213.23mg,1.24mmol)在DCM(2mL)。将混合物在0℃搅拌2h。将反应混合物过滤且在减压下浓缩以得到残余物。残余物通过快速硅胶色谱法纯化(ISCO®;12g SepaFlash®硅胶快速柱,0～3%乙酸乙酯/石油醚梯度的洗脱液@30mL/min)以得到顺式-2-[4-[(3,3-二甲基吗啉-4-基)甲基]苯基]-1-(2-氟-6-甲基-苯甲酰基)-3,4,4a,5,7,7a-六氢-2H-呋喃并[3,4-b]吡啶-3-甲酸甲酯(280mg,97%纯度),其为淡黄色胶状物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ0.95-1.08(m,6H),1.24(s,1H),1.73-1.96(m,1H),2.18-2.38(m,4H),2.58-2.86(m,1H),3.00 -3.10(m,1H),3.11 -3.22(m,1H),3.27(br d,J=7.38Hz,2H),3.30 -3.33(m,3H),3.36 -3.40(m,1H),3.41-3.55(m,4H),3.57 -3.68(m,2H),3.69 -3.90(m,1H),4.70-4.94(m,1H),6.40-6.79(m,2H),7.06-7.21(m,3H),7.22-7.43(m,2H)LC-MS:(ES)m/z 525.3($M+H^+$)。

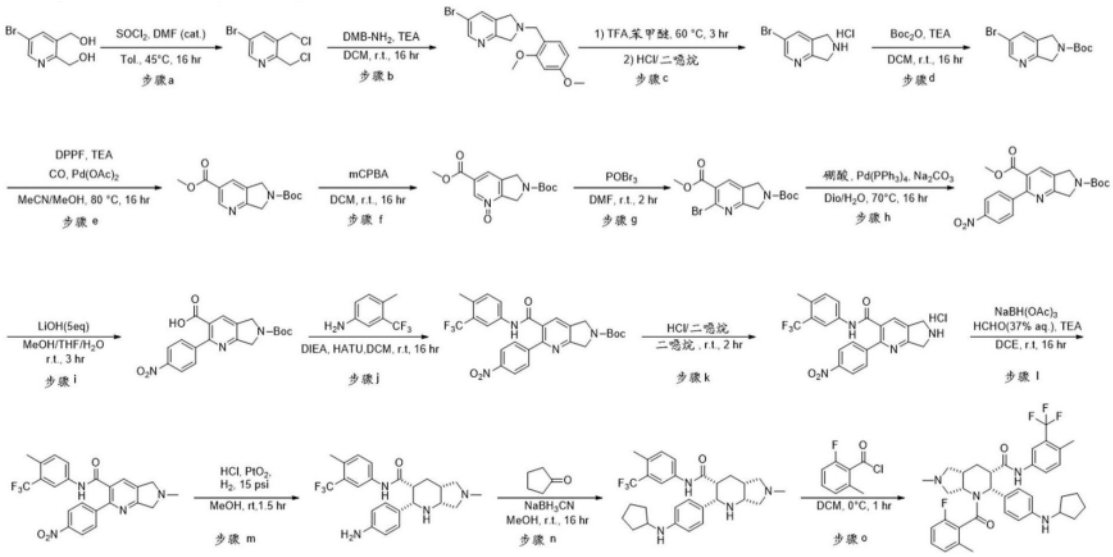
[0814] 步骤e)在0℃向4-甲基-3-(三氟甲基)苯胺(40.06mg,228.74μmol,32.84μL)在DCE(1.5mL)中的溶液中添加$Al(CH_3)_3$(在甲苯中)(2M,133.43μL),20分钟后,添加顺式-2-[4-[(3,3-二甲基吗啉-4-基)甲基]苯基]-1-(2-氟-6-甲基-苯甲酰基)-3,4,4a,5,7,7a-六氢-2H-呋喃并[3,4-b]吡啶-3-甲酸甲酯(40mg,76.25μmol)在DCE(1mL)。将混合物在85℃搅拌3h 40分钟。反应混合物用$NaHCO_3$水溶液8mL稀释且用DCM(30mL x 2)萃取。合并的有机层用无水Na_2SO_4干燥,过滤且在减压下浓缩以得到残余物。残余物通过制备型HPLC纯化(HCl条件;柱:Phenomenex Gemini-NX 150x 30mm x 5μm;流动相:[水(0.05%HCl)-ACN];B%:25%-55%,7min)以得到顺式-2-[4-[(3,3-二甲基吗啉-4-基)甲基]苯基]-1-(2-氟-6-甲基-苯甲酰基)-N-[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]-3,4,4a,5,7,7a-六氢-2H-呋喃并[3,4-b]吡啶-3-甲酰胺(30mg,44.93umol,58.93%产率,100%纯度),其为淡黄色固体。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ1.26-1.37(m,2H),1.45-1.51(m,3H),1.54-1.57(m,3H),1.99-2.10(m,1H),2.14-2.30(m,1H),2.38(s,1H),2.40-2.47(m,3H),2.51-2.83(m,1H),2.98-3.27(m,2H),3.33 -3.47(m,1H),3.55 -3.65(m,2H),3.69 -3.80(m,2H),3.83-4.14(m,4H),4.20-4.47(m,1H),4.59-4.72(m,1H),4.93-5.13(m,1H),6.31-6.76(m,1H),6.91-6.99(m,1H),7.01-7.16(m,1H),7.17-7.34(m,3H),7.35-7.42(m,1H),7.48(br d,J=6.78Hz,1H),7.53-7.92(m,3H)。LC-MS:(ES)m/z 668.4($M+H^+$)。

[0815] 实施例S158:合成(2R,3S,4aR,7aS)-2-(4-((3,3-二甲基吗啉代)甲基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)八氢呋喃并[3,4-b]吡啶-3-甲酰胺(化合物编号142)

[0816] 

[0817] 标题化合物以类似于实施例S143的方式合成。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δppm 1.31-1.40(m,1H),1.43-1.57(m,6H),1.97-2.34(m,3H),2.41-2.48(m,1H),2.54-2.84(m,1H),2.88 -3.15(m,1H),3.18 -3.28(m,1H),3.36 -3.66(m,3H),3.68 -3.80(m,2H),3.81-3.91(m,1H),3.94-4.06(m,5H),4.07-4.32(m,2H),4.58-4.72(m,1H),4.93-5.18(m,1H),6.32-6.77(m,1H),6.96-7.26(m,3H),7.28-7.55(m,5H),7.63-7.99(m,3H)。LC-MS:(ES)m/z 640.3($M+H^+$)。

[0818] 实施例S159:合成顺式-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-6-甲基-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)八氢-1H-吡咯并[3,4-b]吡啶-3-甲酰胺(化合物编号143)

[0819] 

[0820] 步骤a)在15℃向[5-溴-2-(羟基甲基)-3-吡啶基]甲醇(10g,45.86mmol)在甲苯(120mL)中的混合物中添加DMF(670.44mg,9.17mmol,705.73μL)和$SOCl_2$(43.65g,366.89mmol,26.62mL)。然后将混合物在45℃搅拌3h。将混合物真空浓缩以得到残余物。残余物用EtOAc(100mL)/H_2O(50mL)溶解。将混合物用EtOAc(2x 50mL)萃取。合并的有机层用饱和$NaHCO_3$(3x 50mL)、盐水(2x 30mL)洗涤,干燥,过滤且真空浓缩以得到所需化合物5-溴-2,3-二(氯甲基)吡啶(12g,44.72mmol,97.50%产率,95%纯度),其为棕色油状物。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ4.71(s,2H),4.77(s,2H),7.93(d,J=1.96Hz,1H),8.61(d,J=2.20Hz,1H)。LC-MS:(ES)m/z 253.9($M+H^+$)。

[0821] 步骤b)在0℃向5-溴-2,3-二(氯甲基)吡啶(12g,44.72mmol)和(2,4-二甲氧基苯基)甲胺(7.85g,46.95mmol,7.07mL)在DCM(150mL)中的溶液中添加DIEA(18.55g,143.53mmol,25mL)。然后将混合物在25℃搅拌16h。将混合物用DCM(50mL)稀释且用盐水

(2x50mL)洗涤,干燥,过滤且真空浓缩以得到残余物。残余物通过快速硅胶色谱法纯化(ISCO®;120g SepaFlash®硅胶快速柱,0～40%乙酸乙酯/石油醚梯度的洗脱液@85mL/min)以得到3-溴-6-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-5,7-二氢吡咯并[3,4-b]吡啶(11g,29.92mmol,66.92%产率,95%纯度),其为浅棕色胶状物。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ3.83(d,J=4.27Hz,6H),3.89(s,2H),3.97(s,4H),6.49(dq,J=4.42,2.29Hz,2H),7.23-7.27(m,1H),7.58(d,J=2.01Hz,1H),8.43(d,J=2.01Hz,1H)。LC-MS:(ES)m/z 351.1($M+H^+$)。

[0822] 步骤c)向3-溴-6-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-5,7-二氢吡咯并[3,4-b]吡啶(11g,29.92mmol)在TFA(95.29g,835.71mmol,61.88mL)中的混合物中添加苯甲醚(20.52g,189.77mmol,20.63mL)。然后将混合物在60℃搅拌2h。将混合物真空浓缩以得到残余物。将HCl/二噁烷(4M,80mL)添加至残余物且将混合物在20℃搅拌0.5h。然后将混合物浓缩以得到残余物。残余物在20℃用EtOAc(50mL)研磨15分钟。将悬浮液过滤且将滤饼干燥以得到所需化合物3-溴-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶(7.5g,27.03mmol,90.31%产率,98%纯度,2HCl),其为浅橙色固体。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ4.57(s,2H),4.72(s,2H),8.10(s,1H),8.66(s,1H)。LC-MS:(ES)m/z 199.1($M+H^+$)。

[0823] 步骤d)在0℃向3-溴-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶(7.5g,27.03mmol,2HCl)在DCM(80mL)中的溶液中添加TEA(13.67g,135.13mmol,18.81mL)和Boc_2O(8.85g,40.54mmol,9.31mL)。然后将混合物在20℃搅拌12h。将混合物过滤且滤饼用DCM(2x20mL)洗脱。滤液用盐水(3x30mL)洗涤,干燥,过滤且真空浓缩以得到残余物。残余物通过快速硅胶色谱法纯化(ISCO®;40g SepaFlash®硅胶快速柱,0～8%乙酸乙酯/石油醚梯度的洗脱液@40mL/min)以得到3-溴-5,7-二氢吡咯并[3,4-b]吡啶-6-甲酸叔丁酯(7.8g,25.55mmol,94.55%产率,98%纯度),其为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ1.52(s,9H),4.55-4.74(m,4H),7.63-7.77(m,1H),8.54(br s,1H)。LC-MS:(ES)m/z 299.1($M+H^+$)。

[0824] 步骤e)将3-溴-5,7-二氢吡咯并[3,4-b]吡啶-6-甲酸叔丁酯(7.8g,25.55mmol)、Pd(OAc)2(573.65mg,2.56mmol)、DPPF(2.83g,5.11mmol)和TEA(7.76g,76.65mmol,10.67mL)在MeCN(80mL)/MeOH(80mL)中的混合物在80℃在CO(50psi)下搅拌16h。将混合物用EtOAc(200mL)稀释且过滤。滤液用盐水(3x 50mL)洗涤,干燥,过滤且真空浓缩以得到粗产物。粗产物通过快速硅胶色谱法纯化(ISCO®;40g SepaFlash®硅胶快速柱,0～30%乙酸乙酯/石油醚梯度的洗脱液@40mL/min)以得到5,7-二氢吡咯并[3,4-b]吡啶-3,6-二甲酸6-叔丁基-3-甲基酯(6.6g,23.72mmol,92.81%产率,100%纯度)作为灰白色固体获得。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ1.46(s,9H),3.89(s,3H),4.53-4.72(m,4H),8.26(br d,J=8.07Hz,1H),8.96(s,1H)。LC-MS:(ES)m/z279.1($M+H^+$)。

[0825] 步骤f)在0℃向5,7-二氢吡咯并[3,4-b]吡啶-3,6-二甲酸6-叔丁基-3-甲基酯(6g,21.56mmol)在DCM(120mL)中的溶液中添加m-CPBA(9.30g,43.12mmol,80%纯度)。然后将混合物在25℃搅拌12h。将混合物用DCM(50mL)稀释且通过添加$Na_2S_2O_3$溶液(50mL)淬灭。搅拌10分钟后,分离的有机层用饱和$NaHCO_3$溶液(3x 50mL)洗涤,干燥,过滤且真空浓缩以得到1-氧化-5,7-二氢吡咯并[3,4-b]吡啶-1-鎓-3,6-二甲酸6-叔丁基-3-甲基酯(6.1g,19.69mmol,91.33%产率,95%纯度),其为淡黄色固体。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ1.52(s,9H),3.97(s,3H),4.74-4.88(m,4H),7.68-7.80(m,1H),8.71(s,1H)。LC-MS:(ES)m/z

[0826] 295.2(M+H$^+$)。

[0827] 步骤g)在0℃向1-氧化-5,7-二氢吡咯并[3,4-b]吡啶-1-鎓-3,6-二甲酸6-叔丁基-3-甲基酯(6g,19.16mmol)在DMF(180mL)中的溶液中添加$POBr_3$(8.24g,28.75mmol,2.92mL)。然后将混合物在25℃搅拌2h。将混合物用EtOAc(500mL)稀释且小心添加至$NaHCO_3$溶液(10%,400mL)。将混合物用EtOAc(2x 100mL)萃取。合并的有机层用盐水(3x 100mL)洗涤,干燥,过滤且真空浓缩以得到残余物。残余物通过快速硅胶色谱法纯化(ISCO®;80g SepaFlash®硅胶快速柱,0～25%乙酸乙酯/石油醚梯度的洗脱液@80mL/min)以得到2-溴-5,7-二氢吡咯并[3,4-b]吡啶-3,6-二甲酸6-叔丁基-3-甲基酯(0.7g,1.96mmol,10.23%产率,100%纯度),其为淡黄色胶状物。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ1.53(s,9H),3.95-4.00(m,3H),4.62-4.77(m,4H),7.90-8.05(m,1H)。LC-MS:(ES)m/z357.1(M+H$^+$)。

[0828] 步骤h)在25℃向-2-溴-5,7-二氢吡咯并[3,4-b]吡啶-3,6-二甲酸6-叔丁基-3-甲基酯(0.5g,1.40mmol)、(4-硝基苯基)硼酸(280.39mg,1.68mmol)和$Pd(PPh_3)_4$(323.51mg,279.96μmol)在二噁烷(16mL)中的混合物中添加Na_2CO_3溶液(2M,2.10mL)。然后将混合物在70℃搅拌12h。将混合物用EtOAc(50mL)/H_2O(50mL)稀释。将混合物用EtOAc(2x 20mL)萃取。合并的有机层用盐水(3x 15mL)洗涤,干燥,过滤且真空浓缩以得到残余物。残余物通过快速硅胶色谱法纯化ISCO®;12g SepaFlash®硅胶快速柱,0～25%乙酸乙酯/石油醚梯度的洗脱液@20mL/min)以得到2-(4-硝基苯基)-5,7-二氢吡咯并[3,4-b]吡啶-3,6-二甲酸6-叔丁基-3-甲基酯(0.42g,1.05mmol,70.00%产率),其为黄色固体。^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ1.54(d,J=5.02Hz,9H),3.74(d,J=4.77Hz,3H),4.72-4.87(m,4H),7.62-7.69(m,2H),8.06-8.17(m,1H),8.31(d,J=8.78Hz,2H)。LC-MS:(ES)m/z 400.1(M+H$^+$)。

[0829] 步骤i)在25℃向2-(4-硝基苯基)-5,7-二氢吡咯并[3,4-b]吡啶-3,6-二甲酸6-叔丁基3-甲基酯(0.23g,575.87μmol)在MeOH(5mL)/THF(2mL)中的混合物中添加LiOH·H_2O(120.83mg,2.88mmol,413.12μL)在H_2O(0.5mL)中的溶液。然后将混合物在25℃搅拌3h。将混合物真空浓缩以得到残余物。残余物用MTBE(30mL)稀释且通过添加柠檬酸水溶液酸化至pH=4～5。将混合物用EtOAc(2x 10mL)萃取。合并的有机层用无水Na_2SO_4干燥,过滤且真空浓缩以得到目标化合物6-叔丁氧基羰基-2-(4-硝基苯基)-5,7-二氢吡咯并[3,4-b]吡啶-3-甲酸(220mg,570.88μmol,99.13%产率),其为灰白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ1.48(d,J=4.27Hz,9H),4.66(br d,J=11.29Hz,2H),4.72(br d,J=12.30Hz,2H),7.77(dd,J=8.78,2.01Hz,2H),8.23(d,J=9.03Hz,1H),8.30(d,J=8.53Hz,2H)。LC-MS:(ES)m/z 386.1(M+H$^+$)。

[0831] 步骤j)向6-叔丁氧基羰基-2-(4-硝基苯基)-5,7-二氢吡咯并[3,4-b]吡啶-3-甲酸(200mg,518.98μmol,31.27μL)、HATU(236.80mg,622.78μmol)在DCM(5mL)中的混合物中相继添加DIEA(134.15mg,1.04mmol,180.79μL)、4-甲基-3-(三氟甲基)苯胺(109.08mg,622.78μmol,89.41μL)。然后将混合物在25℃搅拌12h。反应混合物用DCM(30mL)稀释且用H_2O(2x10mL)洗涤。将有机层干燥,过滤且真空浓缩以得到残余物。残余物通过快速硅胶色谱法纯化(ISCO®;4g SepaFlash®硅胶快速柱,0～35%乙酸乙酯/石油醚梯度的洗脱液@20mL/min)以得到3-[[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基]-2-(4-硝基苯基)-5,7-二

氢吡咯并[3,4-b]吡啶-6-甲酸叔丁酯(0.3g,497.69μmol,95.90％产率,90％纯度),其为淡黄色固体。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ1.54(d,J＝5.77Hz,9H),2.44(s,3H),2.79(s,7H),4.77(br d,J＝15.06Hz,4H),7.24(br d,J＝8.28Hz,1H),7.47(br dd,J＝19.95,7.65Hz,1H),7.56(br s,1H),7.87-7.98(m,3H),8.29(d,J＝8.78Hz,2H)。LC-MS:(ES)m/z 543.2($M+H^+$)。

[0832] 步骤k)向3-[[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基]-2-(4-硝基苯基)-5,7-二氢吡咯并[3,4-b]吡啶-6-甲酸叔丁酯(0.3g,497.69μmol)在二噁烷(3mL)中的混合物中添加HCl/二噁烷(4M,1.87mL)。然后将混合物在25℃搅拌2h。反应混合物真空浓缩以得到所需化合物N-[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]-2-(4-硝基苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-3-甲酰胺(0.22g,450.24μmol,90.47％产率,98％纯度,HCl),其为浅棕色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ2.38(d,J＝1.00Hz,3H),4.64(br s,2H),4.70(br s,2H),7.39(d,J＝8.53Hz,1H),7.62-7.68(m,1H),7.86-7.90(m,2H),7.91(d,J＝2.01Hz,1H),8.20(s,1H),8.30(d,J＝9.03Hz,2H),10.23(br s,2H),10.91(s,1H)。LC-MS:(ES)m/z 443.1($M+H^+$)。

[0833] 步骤l)向N-[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]-2-(4-硝基苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-3-甲酰胺(110mg,229.72μmol,HCl)和HCHO(在H_2O中)(55.93mg,689.15μmol,51.31μL)在DCE(5mL)中的溶液中相继添加TEA(46.49mg,459.43μmol,63.95μL)和$NaBH(OAc)_3$(146.06mg,689.15μmol)。然后将混合物在25℃搅拌12h。将混合物用DCM(30mL)稀释且碱化至pH＝8～9且用DCM(3x 20mL)萃取。将合并的有机层干燥,过滤且真空浓缩以得到所需化合物6-甲基-N-[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]-2-(4-硝基苯基)-5,7-二氢吡咯并[3,4-b]吡啶-3-甲酰胺(110mg,216.91μmol,94.42％产率,90％纯度),其为浅棕色固体。^{1}H NMR(400MHz,$DMSO-d_6$)δ2.38(d,J＝1.25Hz,3H),2.56(s,3H),3.96(s,2H),3.99(s,2H),7.38(d,J＝8.28Hz,1H),7.65(br d,J＝8.03Hz,1H),7.84-7.89(m,2H),7.91(d,J＝2.01Hz,1H),8.00(s,1H),8.25-8.30(m,2H),10.73(s,1H)。LC-MS:(ES)m/z 457.1($M+H^+$)。

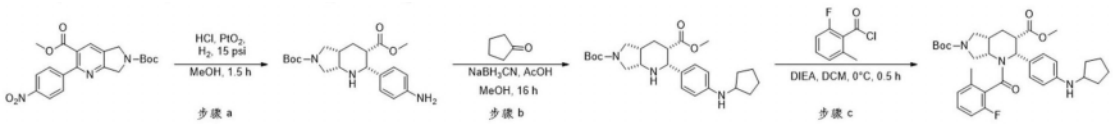
[0834] 步骤m)在N_2下向6-甲基-N-[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]-2-(4-硝基苯基)-5,7-二氢吡咯并[3,4-b]吡啶-3-甲酰胺(110mg,216.91μmol)在MeOH(8mL)中的溶液中相继添加HCl/二噁烷(4M,108.45μL)和PtO_2(24.63mg,108.45μmol)。悬浮液真空脱气且用H_2吹洗数次。将混合物在H_2(15psi)下在25℃搅拌1.5h。将混合物用MeOH(30mL)稀释且通过硅藻土垫过滤且将滤液真空浓缩以得到残余物。残余物用DCM(50mL)稀释且通过饱和$NaHCO_3$溶液碱化至pH＝9～10。将分离的有机层干燥,过滤且真空浓缩以得到所需化合物顺式-2-(4-氨基苯基)-6-甲基-N-[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4,4a,5,7,7a-八氢吡咯并[3,4-b]吡啶-3-甲酰胺(100mg,粗物质),其为浅棕色胶状物。^{1}H NMR(400MHz,$DMSO-d_6$)δ2.35(br s,4H),2.90(br s,3H),3.91-4.19(m,2H),4.60(br s,1H),6.57(br d,J＝6.78Hz,2H),7.18(br d,J＝7.78Hz,2H),7.32(br d,J＝7.28Hz,1H),7.40-7.55(m,1H),7.81-7.93(m,1H)。LC-MS:(ES)m/z 433.1($M+H^+$)。

[0835] 步骤n)在0℃在N_2下向顺式-2-(4-氨基苯基)-6-甲基-N-[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4,4a,5,7,7a-八氢吡咯并[3,4-b]吡啶-3-甲酰胺(90mg,166.48μmol)在MeOH(4.5mL)中的混合物中一次性添加环戊酮(16.80mg,199.78μmol,17.69μL)、HOAc(15.00mg,249.72μmol,14.28μL)和$NaBH_3CN$(31.39mg,499.44μmol)。将混合物在25℃搅拌16h。将混合物用DCM(30mL)稀释且通过饱和$NaHCO_3$溶液碱化至pH＝8～9且用DCM(3x 30mL)萃取。合并的有机层用盐水洗涤,干燥,过滤且真空浓缩以得到粗产物。粗产物通过硅胶柱色谱法纯化

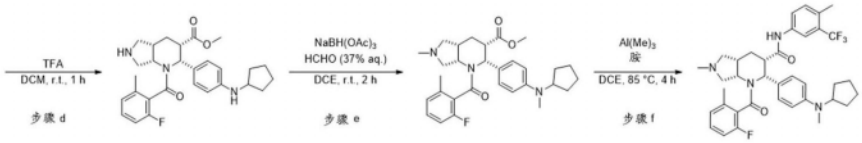
(用100/1/0.1至20/1/0.02的DCM/MeOH/$NH_3 \cdot H_2O$洗脱)以得到顺式-2-[4-(环戊基氨基)苯基]-6-甲基-N-[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4,4a,5,7,7a-八氢吡咯并[3,4-b]吡啶-3-甲酰胺(60mg,113.86μmol,68.39%产率,95%纯度),其为淡黄色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ1.28-1.39(m,2H),1.40-1.55(m,3H),1.56-1.66(m,2H),1.77-1.89(m,2H),1.92-1.99(m,1H),2.00-2.08(m,1H),2.26(s,3H),2.34-2.37(m,3H),2.57-2.69(m,3H),2.73-2.80(m,1H),3.52 -3.65(m,1H),3.80(br d,J=4.52Hz,1H),5.35(d,J=6.53Hz,1H),6.40(d,J=8.53Hz,2H),6.99-7.04(m,2H),7.28(d,J=8.53Hz,1H),7.58(br d,J=8.03Hz,1H),7.76(s,1H),11.29(br s,1H)。LC-MS:(ES)m/z 501.2($M+H^+$)。

[0836] 步骤o)在0℃向顺式-2-[4-(环戊基氨基)苯基]-6-甲基-N-[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]-,2,3,4,4a,5,7,7a-八氢吡咯并[3,4-b]吡啶-3-甲酰胺(60mg,119.86μmol)和DIEA(30.98mg,239.71μmol,41.75μL)在DCM(5mL)中的溶液中滴加2-氟-6-甲基-苯甲酰氯(20.69mg,119.86μmol)在DCM(3mL)中的溶液。将混合物在0℃搅拌20分钟。将混合物用DCM(30mL)稀释,用H_2O(2x 10mL)洗涤,干燥,过滤且真空浓缩以得到粗产物。粗产物通过制备型HPLC纯化(柱:Phenomenex Gemini-NX 150x 30mm x 5μm;流动相:[水(0.05%HCl)-ACN];B%:21%-41%,9min)以得到顺式-2-[4-(环戊基氨基)苯基]-1-(2-氟-6-甲基-苯甲酰基)-6-甲基-N-[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]-3,4,4a,5,7,7a-六氢-2H-吡咯并[3,4-b]吡啶-3-甲酰胺(20mg,29.12μmol,24.29%产率,98%纯度,HCl),其为淡黄色固体。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ1.44(br s,1H),1.67(br s,5H),1.76-2.06(m,5H),2.22-2.55(m,6H),2.62-2.99(m,3H),3.02 -3.25(m,3H),3.62(br s,1H),3.77-4.23(m,3H),5.24(br s,1H),6.32-6.81(m,1H),6.98(br s,1H),7.05-7.34(m,5H),7.35-7.81(m,3H),7.87(br s,1H),9.93-10.44(m,1H)。LC-MS:(ES)m/z 637.23($M+H^+$)。

[0837] 实施例S160:合成顺式-2-(4-(环戊基(甲基)氨基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-6-甲基-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)八氢-1H-吡咯并[3,4-b]吡啶-3-甲酰胺(化合物编号144)



[0838]



[0839] 步骤a)在N_2下向2-(4-硝基苯基)-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-3,6(7H)-二甲酸6-叔丁基-3-甲基酯(500mg,1.25mmol)在MeOH(25mL)中的溶液中相继添加HCl/二噁烷(4M,625.94μL)和PtO_2(142.14mg,625.94μmol)。悬浮液真空脱气且用H_2吹洗数次。将混合物在H_2(15psi)下在25℃搅拌1.5小时。将混合物用MeOH稀释且通过硅藻土垫过滤且将滤液真空浓缩以得到残余物。残余物用DCM(50mL)稀释且通过添加饱和$NaHCO_3$水溶液碱化至pH=9~10。将分离的有机层干燥,过滤且真空浓缩以得到粗产物。粗产物通过快速硅胶色谱法纯化(ISCO®;4g SepaFlash®硅胶快速柱,0~10%MeOH/DCM梯度的洗脱液@20mL/min)以得到顺式-2-(4-氨基苯基)-1,2,3,4,4a,5,7,7a-八氢吡咯并[3,4-b]吡啶-3,6-二甲酸6-叔丁

基3-甲基酯(0.2g,511.37μmol,40.85％产率,96％纯度),其为浅棕色胶状物。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ1.47(s,9H),2.23(br dd,J＝13.45,3.67Hz,3H),2.89(br d,J＝4.16Hz,1H),3.37 -3.51(m,6H),3.54 -3.66(m,2H),3.90(br d,J＝4.40Hz,1H),6.64(d,J＝8.31Hz,2H),7.03-7.15(m,2H)。LC-MS:(ES)m/z 376.3($M+H^+$)。

[0840] 步骤b)在0℃向顺式-2-(4-氨基苯基)-1,2,3,4,4a,5,7,7a-八氢吡咯并[3,4-b]吡啶-3,6-二甲酸6-叔丁基3-甲基酯(200mg,532.68μmol)在MeOH(8mL)中的混合物中一次形成添加环戊酮(53.77mg,639.21μmol,56.60μL)、HOAc(47.98mg,799.02μmol,45.70μL)和$NaBH_3CN$(100.42mg,1.60mmol)。将混合物在25℃搅拌16h。将混合物用DCM(30mL)稀释且碱化至pH＝8～9且用DCM(3x 30mL)萃取。合并的有机层用盐水洗涤,干燥,过滤且真空浓缩以得到所需化合物顺式-2-[4-(环戊基氨基)苯基]-1,2,3,4,4a,5,7,7a-八氢吡咯并[3,4-b]吡啶-3,6-二甲酸6-叔丁基-3-甲基酯(0.23g,492.59μmol,92.47％产率,95％纯度),其为淡黄色胶状物。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ1.48(s,9H),1.71(br d,J＝7.09Hz,2H),1.94-2.02(m,4H),2.12-2.28(m,5H),2.89(br d,J＝4.40Hz,1H),3.36-3.53(m,7H),3.55-3.65(m,1H),3.72-3.82(m,1H),3.89(br d,J＝4.89Hz,1H),6.55(d,J＝8.31Hz,2H),7.08-7.16(m,2H)。LC-MS:(ES)m/z 444.3($M+H^+$)。

[0841] 步骤c)在0℃向顺式-2-[4-(环戊基氨基)苯基]-1,2,3,4,4a,5,7,7a-八氢吡咯并[3,4-b]吡啶-3,6-二甲酸6-叔丁基-3-甲基酯(0.23g,492.59μmol)和DIEA(127.32mg,985.17μmol,171.60μL)在DCM(10mL)中的溶液中滴加2-氟-6-甲基-苯甲酰氯(80.76mg,467.96μmol)在DCM(5mL)中的溶液。将混合物在0℃搅拌20分钟。将混合物用DCM(30mL)稀释,用H_2O(2x10mL)洗涤,干燥,过滤且真空浓缩以得到粗产物。粗产物通过制备型HPLC纯化(柱:YMC Triart C18 150x25mm x 5μm;流动相:[水(10mM NH_4HCO_3)-ACN];B％:63％-93％,9.5min)以得到顺式-2-[4-(环戊基氨基)苯基]-1-(2-氟-6-甲基-苯甲酰基)-3,4,4a,5,7,7a-六氢-2H-吡咯并[3,4-b]吡啶-3,6-二甲酸6-叔丁基-3-甲基酯(0.16g,220.80μmol,32.00％产率,80％纯度),其为灰白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ1.13-1.37(m,9H),1.38-1.45(m,2H),1.49-1.69(m,3H),1.80-1.93(m,2H),2.16-2.36(m,4H),2.95-3.26(m,2H),3.58-3.70(m,3H),3.88-4.01(m,1H),5.63(br s,1H),6.40-6.53(m,2H),6.94(d,J＝8.56Hz,1H),7.09-7.22(m,2H),7.30-7.43(m,1H)。LC-MS:(ES)m/z 480.2($M+H^+$)。

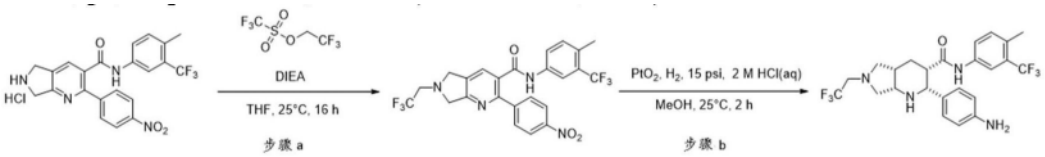
[0842] 步骤d)向顺式-2-[4-(环戊基氨基)苯基]-1-(2-氟-6-甲基-苯甲酰基)-3,4,4a,5,7,7a-六氢-2H-吡咯并[3,4-b]吡啶-3,6-二甲酸6-叔丁基-3-甲基酯(160.00mg,220.80μmol)在DCM(4mL)中的溶液中添加TFA(616.08mg,5.40mmol,400.05μL)。然后将混合物在25℃搅拌1h。将混合物真空浓缩以得到残余物。将残余物溶于DCM(30mL)且碱化至pH＝8～9。分离的有机层用无水Na_2SO_4干燥,过滤且真空浓缩以得到顺式-2-[4-(环戊基氨基)苯基]-1-(2-氟-6-甲基-苯甲酰基)-2,3,4,4a,5,6,7,7a-八氢吡咯并-[3,4-b]吡啶-3-甲酸甲酯(120mg,200.17μmol,90.66％产率,80％纯度),其为淡黄色胶状物。LC-MS:(ES)m/z 480.2($M+H^+$)。

[0843] 步骤e)向顺式-2-[4-(环戊基氨基)苯基]-1-(2-氟-6-甲基-苯甲酰基)-2,3,4,4a,5,6,7,7a-八氢吡咯并[3,4-b]吡啶-3-甲酸甲酯(110mg,229.37μmol)和HCHO(在H_2O中)(11.17mg,137.62μmol,10.25μL)在DCE(4mL)中的溶液中添加$NaBH(OAc)_3$(145.84mg,688.10μmol)。然后将混合物在25℃搅拌1h。将混合物用DCM(30mL)稀释且碱化至pH＝8～9

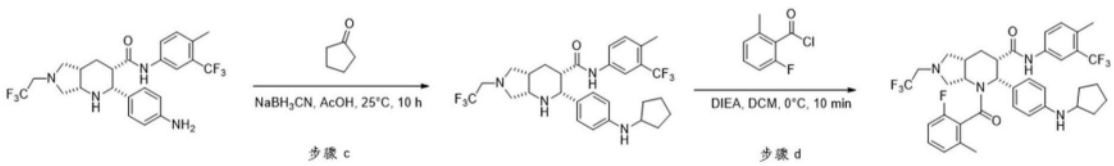
且用DCM(3x10mL)萃取。将合并的有机层干燥,过滤且真空浓缩以得到粗产物。粗产物通过制备型HPLC纯化(柱:Phenomenex Gemini-NX 150x30mm x 5μm;流动相:[水(0.1%TFA)-ACN];B%:6%-36%,10min)。将洗脱液碱化至pH=8~9且用DCM(3x20mL)萃取。将合并的有机层干燥,过滤且真空浓缩以得到顺式-2-[4-[环戊基(甲基)氨基]苯基]-1-(2-氟-6-甲基-苯甲酰基)-6-甲基-3,4,4a,5,7,7a-六氢-2H-吡咯并[3,4-b]吡啶-3-甲酸甲酯(60mg,117.01μmol,51.02%产率,99%纯度),其为白色固体。LC-MS:(ES)m/z 508.3($M+H^+$)。

[0844] 步骤f)在0℃向4-甲基-3-(三氟甲基)苯胺(51.75mg,295.49μmol,42.42μL)在DCE(1mL)中的溶液中添加$Al(CH_3)_3$(在甲苯中)(2M,177.29μL)。在25℃搅拌30分钟后,添加顺式-2-[4-[环戊基(甲基)氨基]苯基]-1-(2-氟-6-甲基-苯甲酰基)-6-甲基-3,4,4a,5,7,7a-六氢-2H-吡咯并[3,4-b]吡啶-3-甲酸甲酯(60mg,118.19μmol)在DCE(1mL)中的溶液。将混合物在85℃搅拌3h 30分钟。将混合物用DCM(30mL)稀释,且通过添加饱和$NaHCO_3$溶液(10mL)淬灭。在室温搅拌15分钟后,将混合物用DCM(3x10 mL)萃取。将合并的有机层干燥,过滤且真空浓缩以得到粗产物。粗物质通过制备型HPLC纯化(柱:Phenomenex Gemini-NX 150x30mm x 5μm;流动相:[水(0.05%HCl)-ACN];B%:13%-53%,10min)以得到目标化合物顺式-2-[4-[环戊基(甲基)氨基]苯基]-1-(2-氟-6-甲基-苯甲酰基)-6-甲基-N-[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]-3,4,4a,5,7,7a-六氢-2H-吡咯并[3,4-b]吡啶-3-甲酰胺(42mg,59.89μmol,50.67%产率,98%纯度,HCl),其为白色固体。^1H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ1 1.44-1.53(m,1H),1.61-2.06(m,7H),2.08-2.32(m,2H),2.33-2.47(m,5H),2.49(s,1H),2.73-2.80(m,1H),2.82-2.93(m,1H),3.01(br d,J=8.28Hz,1H),3.12(s,1H),3.18-3.23(m,2H),3.25(br d,J=2.76Hz,1H),3.31(s,2H),3.50-3.74(m,1H),3.84-4.01(m,1H),4.03-4.24(m,2H),5.28(br d,J=7.03Hz,1H),6.43-6.63(m,0.5H),6.68-6.78(m,0.5H),7.06(br t,J=8.41Hz,1H),7.12-7.19(m,1H),7.22-7.36(m,3H),7.37-7.54(m,2H),7.54-7.64(m,1H),7.65-7.73(m,1H),7.84-8.01(m,1H).LC-MS:(ES)m/z 651.4($M+H^+$)。

[0845] 实施例S161:合成(2R,3S,4aS,7aS)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)-6-(2,2,2-三氟乙基)八氢-1H-吡咯并[3,4-b]吡啶-3-甲酰胺(化合物编号145)



[0846]



[0847] 步骤a)在25℃在N_2下向N-[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]-2-(4-硝基苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-3-甲酰胺(120mg,232.87μmol,2HCl)在THF(5mL)中的混合物中添加三氟甲磺酸2,2,2-三氟乙基酯(108.10mg,465.74μmol)和DIEA(60.19mg,465.74μmol,81.12μL)。将混合物在25℃搅拌16h。然后浓缩以得到残余物。残余物通过制备型TLC纯化

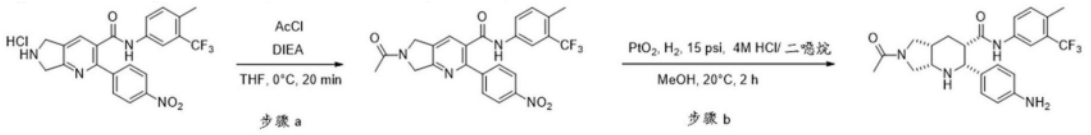
(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯＝1/1)。N-[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]-2-(4-硝基苯基)-6-(2,2,2-三氟乙基)-5,7-二氢吡咯并[3,4-b]吡啶-3-甲酰胺(120mg,228.83μmol,98.26％产率)作为白色固体获得。LC-MS:(ES)m/z525.1($M+H^+$)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm ppm 1.48-1.74(m,22H),2.45(br s,3H),3.35-3.62(m,2H),4.36(br s,4H),7.13(br s,1H),7.39(br s,1H),7.52(br s,1H),7.92(br s,3H),8.24-8.40(m,2H)。

[0848] 步骤b)在N_2下向N-[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]-2-(4-硝基苯基)-6-(2,2,2-三氟乙基)-5,7-二氢吡咯并[3,4-b]吡啶-3-甲酰胺(120mg,228.83μmol)、PtO_2(25.98mg,114.41μmol)在MeOH(5mL)中的溶液中添加HCl(aq)(2M,228.83μL)。悬浮液真空脱气且用H_2吹洗数次。将混合物在H_2(15psi)下在20℃搅拌2h。将混合物过滤且在减压下浓缩以得到残余物。残余物通过制备型TLC纯化(SiO_2,DCM:MeOH＝10:1)。2-(4-氨基苯基)-N-[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]-6-(2,2,2-三氟乙基)-1,2,3,4,4a,5,7,7a-八氢吡咯并[3,4-b]吡啶-3-甲酰胺(45mg,84.52μmol,36.94％产率,94％纯度)作为淡黄色油状物获得。LC-MS:(ES)m/z 501.2($M+H^+$)。

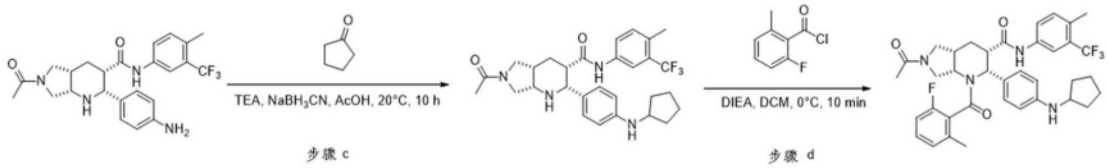
[0849] 步骤c)在20℃在N_2下向2-(4-氨基苯基)-N-[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]-6-(2,2,2-三氟乙基)-1,2,3,4,4a,5,7,7a-八氢吡咯并[3,4-b]吡啶-3-甲酰胺(45mg,89.91μmol)和环戊酮(9.08mg,107.90μmol,9.55μL)在MeOH(2mL)中的混合物中添加$NaBH_3CN$(16.95mg,269.74μmol)。然后将AcOH(10.80mg,179.83μmol,10.28μL)添加至混合物,将混合物在20℃搅拌10h。反应混合物在饱和$NaHCO_3$(aq)(20ml)和DCM(20mL)之间分配。分离有机相,干燥过滤且在减压下浓缩以得到残余物。残余物通过制备型TLC纯化(SiO_2,DCM:MeOH＝10:1)。2-[4-(环戊基氨基)苯基]-N-[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]-6-(2,2,2-三氟乙基)-1,2,3,4,4a,5,7,7a-八氢吡咯并[3,4-b]吡啶-3-甲酰胺(25mg,43.97umol,48.90％产率,100％纯度)作为淡黄色油状物获得。LC-MS:(ES)m/z 567.3($M+H^+$)。

[0850] 步骤d)在0℃在N_2下向2-[4-(环戊基氨基)苯基]-N-[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]-6-(2,2,2-三氟乙基)-1,2,3,4,4a,5,7,7a-八氢吡咯并[3,4-b]吡啶-3-甲酰胺(25mg,43.97μmol)、DIEA(11.36mg,87.94μmol,15.32μL)在DCM(1mL)中的混合物中添加2-氟-6-甲基-苯甲酰氯(7.59mg,43.97μmol)。将混合物在0℃搅拌10分钟,然后浓缩以得到残余物。残余物通过制备型HPLC纯化(柱:Phenomenex Gemini-NX 150*30mm*5μm;流动相:[水(0.05％HCl)-ACN];B％:36％-66％,7min)。2-[4-(环戊基氨基)苯基]-1-(2-氟-6-甲基-苯甲酰基)-N-[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]-6-(2,2,2-三氟乙基)-3,4,4a,5,7,7a-六氢-2H-吡咯并[3,4-b]吡啶-3-甲酰胺(3mg,4.05μmol,9.21％产率,100％纯度,HCl)作为淡黄色固体获得。LC-MS:(ES)m/z 705.3($M+H^+$)。^1H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δppm 1.28-1.48(m,5H),1.52(br d,J＝3.76Hz,1H),1.87-2.08(m,2H),2.21-2.34(m,4H),2.37-2.56(m,1H),2.37-2.56(m,4H),2.84-2.98(m,2H),3.09(br d,J＝2.76Hz,2H),3.19(br d,J＝10.29Hz,1H),3.26-3.31(m,1H),3.43 -3.54(m,1H),3.90-4.05(m,1H),4.64(d,J＝3.51Hz,1H),6.31-6.44(m,1H),6.47-6.58(m,1H),6.65-6.79(m,1H),7.25-7.38(m,3H),7.39-7.57(m,3H),7.83-7.94(m,1H)。

[0851] 实施例S162:合成(2R,3S,4aS,7aS)-6-乙酰基-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)八氢-1H-吡咯并[3,4-b]吡啶-3-甲酰胺(化合物编号146)



[0852]



[0853] 步骤a)在0℃在N_2下向N-[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]-2-(4-硝基苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-3-甲酰胺(100mg,194.06μmol,2HCl)、TEA(58.91mg,582.17μmol,81.03μL)在DCM(1mL)中的混合物中添加乙酰氯(30.47mg,291.09μmol,27.70μL)。将混合物在0℃搅拌20分钟。反应混合物在减压下浓缩以得到残余物。残余物通过制备型TLC纯化(SiO_2,DCM:MeOH=10:1)。6-乙酰基-N-[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]-2-(4-硝基苯基)-5,7-二氢吡咯并[3,4-b]吡啶-3-甲酰胺(85mg,175.47μmol,90.42%产率,100%纯度)作为淡黄色胶状物获得。LC-MS:(ES)m/z 485.1($M+H^+$)。

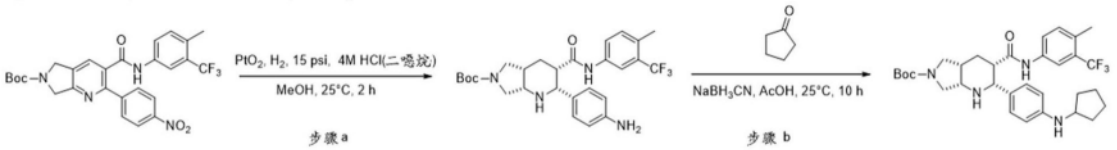
[0854] 步骤b)在N_2下,向6-乙酰基-N-[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]-2-(4-硝基苯基)-5,7-二氢吡咯并[3,4-b]吡啶-3-甲酰胺(85mg,175.47μmol)、PtO_2(19.92mg,87.73μmol)在MeOH(5mL)中的溶液中添加HCl/二噁烷(4M,87.73μL)。悬浮液真空脱气且用H_2吹洗数次。将混合物在H_2(15psi)下在20℃搅拌2h。显示检测到所需产物。将混合物过滤且在减压下浓缩以得到所需产物。6-乙酰基-2-(4-氨基苯基)-N-[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4,4a,5,7,7a-八氢吡咯并[3,4-b]吡啶-3-甲酰胺(80mg,粗物质)作为淡黄色油状物获得。LC-MS:(ES)m/z 461.2($M+H^+$)。

[0855] 步骤c)在20℃在N_2下向6-乙酰基-2-(4-氨基苯基)-N-[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4,4a,5,7,7a-八氢吡咯并[3,4-b]吡啶-3-甲酰胺(80mg,160.98μmol,HCl)和环戊酮(14.90mg,177.08μmol,15.68μL)在MeOH(2mL)中的混合物中添加TEA(32.58mg,321.96μmol,44.81μL)和AcOH(19.33mg,321.96μmol,18.41μL)。然后将$NaBH_3CN$(30.35mg,482.94μmol)添加至混合物且将混合物在20℃搅拌10h。反应混合物在饱和$NaHCO_3$(aq)(20ml)和DCM(20mL)之间分配。分离有机相,干燥过滤且在减压下浓缩以得到残余物。残余物通过制备型TLC纯化(SiO_2,DCM:MeOH=10:1,板1)。6-乙酰基-2-[4-(环戊基氨基)苯基]-N-[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4,4a,5,7,7a-八氢吡咯并[3,4-b]吡啶-3-甲酰胺(20mg,粗物质)作为淡黄色油状物获得。LC-MS:(ES)m/z 529.3($M+H^+$)。

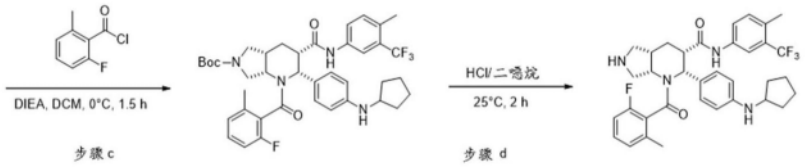
[0856] 步骤d)在0℃在N_2下向6-乙酰基-2-[4-(环戊基氨基)苯基]-N-[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4,4a,5,7,7a-八氢吡咯并[3,4-b]吡啶-3-甲酰胺(20mg,37.84μmol)、DIEA(9.78mg,75.67μmol,13.18μL)在DCM(1mL)中的混合物中添加2-氟-6-甲基-苯甲酰氯(6.53mg,37.84μmol)。将混合物在0℃搅拌10分钟,然后浓缩以得到残余物。残余物通过制备型HPLC纯化(柱:Phenomenex Gemini-NX 150*30mm*5μm;流动相:[水(0.05%H Cl)-ACN];B%:25%-55%,7min)。6-乙酰基-2-[4-(环戊基氨基)苯基]-1-(2-氟-6-甲基-苯甲酰基)-N-[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]-3,4,4a,5,7,7a-六氢-2H-吡咯并[3,4-b]吡啶-3-

甲酰胺(3mg,4.15μmol,10.97%产率,97%纯度,HCl)作为淡黄色固体获得。LC-MS:(ES)m/z 665.3(M+H$^+$)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δppm 1.26-1.61(m,6H),1.90-2.05(m,2H),2.07-2.22(m,3H),2.26(d,J=16.06Hz,3H),2.30-2.39(m,1H),2.39-2.50(m,4H),2.51-2.65(m,1H),2.91-3.20(m,2H),3.66 -3.83(m,2H),3.89-4.04(m,2H),4.05-4.21(m,1H),4.69(br s,1H),6.26-6.60(m,1H),6.72(br s,1H),7.26-7.39(m,3H),7.40-7.56(m,3H),7.58-8.09(m,2H)。

[0857] 实施例S163:合成(2R,3S,4aS,7aS)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)八氢-1H-吡咯并[3,4-b]吡啶-3-甲酰胺(化合物编号39)



[0858]



[0859] 步骤a)在N_2下向3-[[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基]-2-(4-硝基苯基)-5,7-二氢吡咯并[3,4-b]吡啶-6-甲酸叔丁酯(50mg,92.17μmol)、PtO_2(10.46mg,46.08μmol)在MeOH(5mL)中的溶液中添加HCl/二噁烷(4M,46.08μL)。悬浮液真空脱气且用H_2吹洗数次。将混合物在H_2(15psi)下在20℃搅拌2h。将混合物过滤且在减压下浓缩以得到残余物。残余物通过柱色谱纯化(SiO_2,二氯甲烷:甲醇=1/0至10/1).2-(4-氨基苯基)-3-[[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基]-1,2,3,4,4a,5,7,7a-八氢吡咯并[3,4-b]吡啶-6-甲酸叔丁酯(100mg,粗物质)作为淡黄色油状物获得。LC-MS:(ES)m/z 519.3(M+H$^+$)。

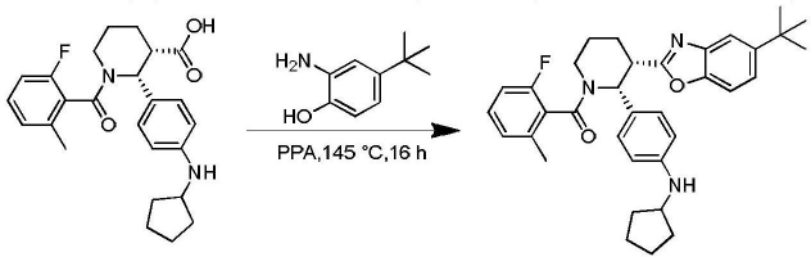
[0860] 步骤b)在20℃在N_2下向2-(4-氨基苯基)-3-[[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基]-1,2,3,4,4a,5,7,7a-八氢吡咯并[3,4-b]吡啶-6-甲酸叔丁酯(40mg,77.14μmol)和环戊酮(7.14mg,84.85μmol,7.51μL)在MeOH(2mL)中的混合物中添加$NaBH_3CN$(14.54mg,231.41μmol)。然后AcOH(9.26mg,154.27μmol,8.82μL)添加至混合物且将混合物在20℃搅拌10h。反应混合物在饱和$NaHCO_3$(aq)(20ml)和DCM(20mL)之间分配。分离有机相,干燥过滤且在减压下浓缩以得到残余物。残余物通过制备型TLC纯化(SiO_2,EtOAc:MeOH=50:1)。2-[4-(环戊基氨基)苯基]-3-[[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基]-1,2,3,4,4a,5,7,7a-八氢吡咯并[3,4-b]吡啶-6-甲酸叔丁酯(25mg,粗物质)作为淡黄色油状物获得。LC-MS:(ES)m/z 587.3(M+H$^+$)。

[0861] 步骤c)在0℃在N_2下向2-[4-(环戊基氨基)苯基]-3-[[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基]-1,2,3,4,4a,5,7,7a-八氢吡咯并[3,4-b]吡啶-6-甲酸叔丁酯(25mg,42.61μmol)、DIEA(11.01mg,85.22μmol,14.84μL)在DCM(1mL)中的混合物中添加2-氟-6-甲基-苯甲酰氯(7.35mg,42.61μmol)。将混合物在0℃搅拌1.5h。然后将混合物浓缩以得到粗产物。粗物质通过制备型HPLC纯化(柱:Venusil ASB Phenyl 150*30mm*5μm;流动相:[水

(0.05%HCl)-ACN];B%:25%-55%,12.5min)。2-[4-(环戊基氨基)苯基]-1-(2-氟-6-甲基-苯甲酰基)-3-[[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基]-3,4,4a,5,7,7a-六氢-2H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-甲酸叔丁酯(15mg,19.76umol,17.85%产率,HCl)作为淡黄色固体获得。LC-MS:(ES)m/z 723.4($M+H^+$)。

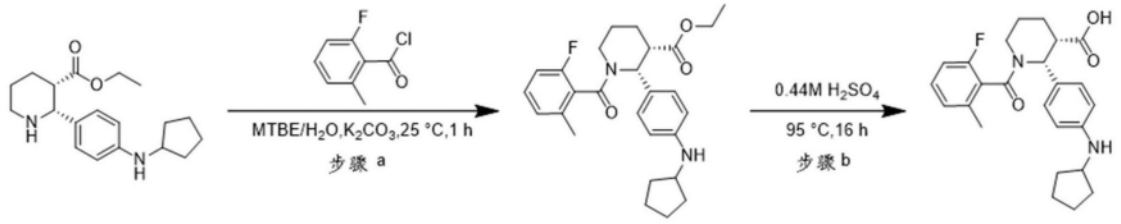
[0862] 步骤d)将2-[4-(环戊基氨基)苯基]-1-(2-氟-6-甲基-苯甲酰基)-3-[[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基]-3,4,4a,5,7,7a-六氢-2H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-甲酸叔丁酯(15mg,20.75μmol)在HCl/二噁烷(4M,15.00mL)中的溶液在20℃搅拌2h。然后将混合物浓缩以得到粗产物且通过制备型HPLC纯化(柱:Venusil ASB Phenyl 150*30mm*5μm;流动相:[水(0.05%HCl)-ACN];B%:25%-55%,12min)。2-[4-(环戊基氨基)苯基]-1-(2-氟-6-甲基-苯甲酰基)-N-[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]-2,3,4,4a,5,6,7,7a-八氢吡咯并[3,4-b]吡啶-3-甲酰胺(7mg,10.62μmol,43.75%产率,100%纯度,HCl)作为淡黄色固体获得。^1H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δppm 1.33(br s,4H),1.50(br d,J=6.08Hz,2H),1.87-2.08(m,2H),2.26(d,J=13.83Hz,3H),2.33-2.51(m,5H),2.55-2.69(m,1H),2.92(br s,1H),3.07-3.17(m,1H),3.48 -3.65(m,1H),3.76 -3.84(m,1H),3.84 -3.99(m,2H),4.33(br s,1H),4.78(br s,1H),6.23-6.38(m,1H),6.44-6.62(m,1H),6.68-6.79(m,1H),7.23-7.39(m,3H),7.40-7.53(m,3H),7.64-7.90(m,1H)。LC-MS:(ES)m/z 623.3($M+H^+$)。

[0863] 实施例S164:合成((2R,3S)-3-(5-(叔丁基)苯并[d]噁唑-2-基)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)哌啶-1-基)(2-氟-6-甲基苯基)甲酮(化合物编号181)

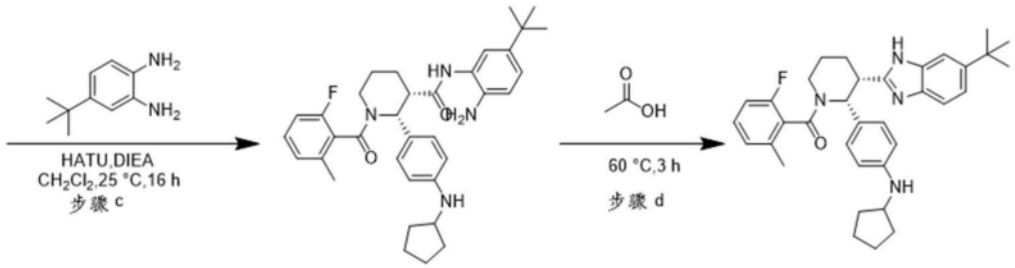
[0864] 

[0865] (2R,3S)-2-[4-(环戊基氨基)苯基]-1-(2-氟-6-甲基-苯甲酰基)哌啶-3-甲酸(500mg,1.18mmol)和2-氨基-4-叔丁基-苯酚(389.23mg,2.36mmol)在PPA(3mL)中的混合物。将混合物在145℃搅拌16h。将反应混合物冷却至20℃,用饱和$NaHCO_3$溶液碱化,然后将混合物用乙酸乙酯(50mL x2)萃取。合并的有机相用盐水(50mL)洗涤,用无水$MgSO_4$干燥且过滤。将滤液真空蒸发以得到残余物。残余物通过柱色谱纯化(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=100/0至3:1)。所得产物通过制备型HPLC纯化(柱:Agela ASB 150*25mm*5μm;流动相:[水(0.05%HCl)-ACN];B%:55%-85%,8min)以得到[(2R,3S)-3-(5-叔丁基-1,3-苯并噁唑-2-基)-2-[4-(环戊基氨基)苯基]-1-哌啶基]-(2-氟-6-甲基-苯基)-甲酮(45mg,80.46μmol,6.83%产率,99%纯度),其为白色固体。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ1.36(9H,s),1.46(1H,br d,J=6.60Hz),1.55(3H,br s),1.80-1.99(9H,m),2.02(3H,s),2.30-2.45(2H,m),3.06-3.23(1H,m),3.41(1H,br d,J=12.47Hz),3.74(1H,br d,J=6.36Hz),3.97-4.11(1H,m),6.74-6.85(1H,m),6.87-7.00(2H,m),7.14-7.23(1H,m),7.33-7.39(1H,m),7.39-7.44(1H,m),7.44-7.55(2H,m),7.59(1H,br s),7.66-7.75(1H,m)。LCMS:m/z 554.4($M+H^+$)。

[0866] 实施例S165:合成((2R,3S)-3-(6-(叔丁基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)哌啶-1-基)(2-氟-6-甲基苯基)甲酮(化合物编号180)



[0867]



[0868] 步骤a)将K_2CO_3(3.84g,27.81mmol)溶于H_2O(30mL)。冷却至25℃后,添加MTBE(40mL),然后添加(2R,3S)-2-[4-(环戊基氨基)苯基]哌啶-3-甲酸乙酯(4.4g,13.90mmol,L-DTTA)。将混合物在25℃搅拌0.5h。将2-氟-6-甲基-苯甲酰氯(719.92mg,4.17mmol)溶于MTBE(40mL)且滴加至混合物。然后将混合物在25℃搅拌0.5h。反应混合物用MTBE(40mL*2)萃取,合并的有机相用盐水(40mL)洗涤且用无水$MgSO_4$干燥。然后将混合物过滤。将滤液真空蒸发以得到残余物。残余物通过柱色谱纯化(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=100/0至3:1)(石油醚:乙酸乙酯=3:1)以得到(2R,3S)-2-[4-(环戊基氨基)苯基]-1-(2-氟-6-甲基-苯甲酰基)哌啶-3-甲酸乙酯(1.7g,3.76mmol,27.02%产率),其为白色固体。LC-MS:

[0869] (ES)m/z 453.3($M+H^+$)。

[0870] 步骤b)将(2R,3S)-2-[4-(环戊基氨基)苯基]-1-(2-氟-6-甲基-苯甲酰基)哌啶-3-甲酸乙酯(1.7g,3.76mmol)添加至H_2SO_4(0.44M,15.39mL)。将混合物在95℃搅拌16h。将反应混合物冷却至20℃,用饱和$NaHCO_3$溶液碱化,然后将混合物用乙酸乙酯(50mL*2)萃取。合并的有机相用盐水(50mL)洗涤,用无水$MgSO_4$干燥且过滤。将滤液真空蒸发以得到(2R,3S)-2-[4-(环戊基氨基)苯基]-1-(2-氟-6-甲基-苯甲酰基)哌啶-3-甲酸(1.5g,3.22mmol,85.60%产率,91%纯度),其为白色固体。LCMS:m/z

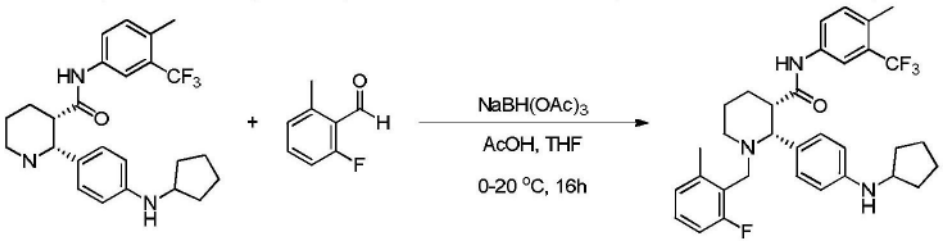
[0871] 425.2($M+H^+$)。

[0872] 步骤c)向(2R,3S)-2-[4-(环戊基氨基)苯基]-1-(2-氟-6-甲基-苯甲酰基)哌啶-3-甲酸(700mg,1.50mmol)和4-叔丁基苯-1,2-二胺(246.46mg,1.50mmol)在DCM(10mL)中的混合物中添加HATU(570.56mg,1.50mmol)和DIEA(775.75mg,6.00mmol,1.05mL)。将混合物在25℃搅拌16h。反应混合物在减压下浓缩以得到残余物。残余物通过柱色谱纯化(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=100/0至1:1)以得到(2R,3S)-N-(2-氨基-5-叔丁基-苯基)-2-[4-(环戊基氨基)苯基]-1-(2-氟-6-甲基-苯甲酰基)哌啶-3-甲酰胺(0.8g,981.19μmol,65.39%产率,70%纯度),其为棕色油状物。LCMS:m/z 571.3($M+H^+$)。

[0873] 步骤d)将(2R,3S)-N-(2-氨基-5-叔丁基-苯基)-2-[4-(环戊基氨基)苯基]-1-(2-氟-6-甲基-苯甲酰基)哌啶-3-甲酰胺(800mg,981.19μmol)溶于CH_3COOH(11.76g,195.83mmol,11.20mL)。溶液在60℃搅拌3h。在真空蒸发溶剂以得到粗产物。粗产物通过制备型HPLC纯化(柱:Agela ASB 150*25mm*5μm;流动相:[水(0.05%HCl)-ACN];B%:32%-

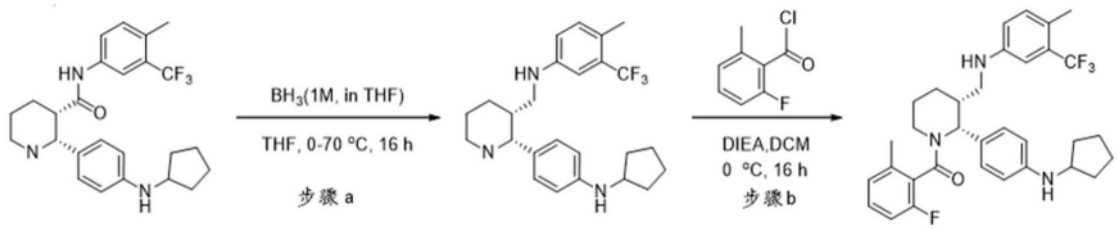
62%,8min)以得到[(2R,3S)-3-(6-叔丁基-1H-苯并咪唑-2-基)-2-[4-(环戊基氨基)苯基]-1-哌啶基]-(2-氟-6-甲基-苯基)甲酮(35mg,63.32μmol,6.45%产率,100%纯度),其为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ1.25(2H,s),1.30(10H,d,J=3.42Hz),1.43(7H,br d,J=10.52Hz),1.56-1.77(7H,m),1.89-2.02(3H,m),2.34(3H,s),2.52-2.66(2H,m),3.96-4.10(1H,m),6.59(1H,br t,J=6.11Hz),7.03-7.10(2H,m),7.15-7.22(2H,m),7.27-7.37(2H,m),7.54-7.60(2H,m),7.61-7.67(1H,m)。LCMS:m/z 553.4(M+H$^+$)。

[0874] 实施例S166:合成(2R,3S)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苄基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)哌啶-3-甲酰胺(化合物编号159)

[0875] 

[0876] 在0℃向(2R,3S)-2-[4-(环戊基氨基)苯基]-N-[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]哌啶-3-甲酰胺(100mg,224.46μmol)和2-氟-6-甲基-苯甲醛(46.51mg,336.69μmol)在THF(5mL)中的溶液中添加NaBH(OAc)$_3$(95.14mg,448.91μmol)和AcOH(13.48mg,224.46μmol,12.84μL)。将混合物在20℃搅拌16小时。反应混合物通过添加$NaHCO_3$水溶液(10mL)淬灭,然后用DCM(30mL*2)萃取。合并的有机层用无水Na_2SO_4干燥,过滤且在减压下浓缩以得到残余物。残余物通过制备型HPLC纯化(HCl条件,柱:Agela ASB 150*25mm*5μm;流动相:[水(0.05%HCl)-ACN];B%:55%-85%,8min)以得到(2R,3S)-2-[4-(环戊基氨基)苯基]-1-[(2-氟-6-甲基-苯基)甲基]-N-[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]哌啶-3-甲酰胺(80mg,140.93μmol,62.79%产率,100%纯度),其为淡黄色固体。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ1.65(br s,4H),1.80(br s,2H),1.98(br d,J=9.29Hz,3H),2.18-2.37(m,3H),2.41(s,3H),2.45(s,3H),3.26-3.30(m,1H),3.41-3.53(m,1H),3.55-3.63(m,1H),3.87-3.96(m,1H),4.21(br d,J=13.69Hz,1H),4.33-4.41(m,1H),5.01(br s,1H),7.10-7.20(m,2H),7.27-7.46(m,4H),7.69(br dd,J=15.28,8.44Hz,3H),7.91(s,1H)。LC-MS:(ES)m/z 568.3(M+H$^+$)。

[0877] 实施例S167:合成((2R,3R)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-3-(((4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)氨基)甲基)哌啶-1-基)(2-氟-6-甲基苯基)甲酮(化合物编号160)

[0878] 

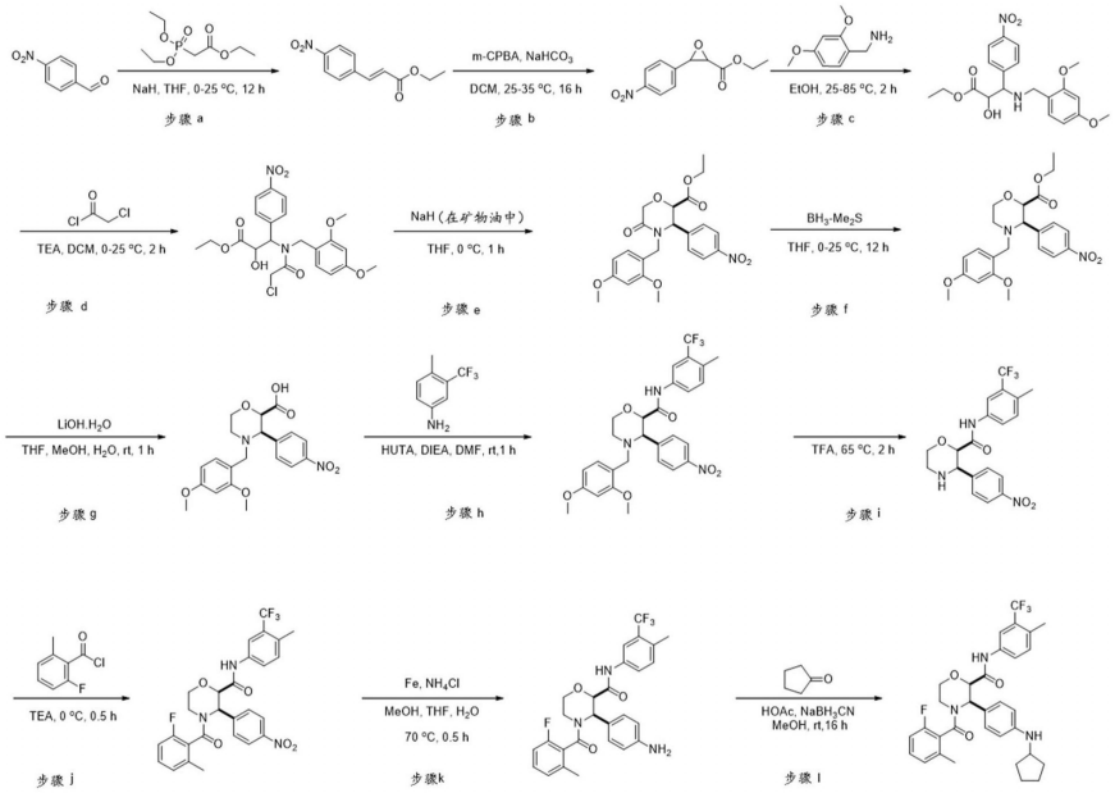
[0879] 步骤a)在0℃在N_2气氛下向(2R,3S)-2-[4-(环戊基氨基)苯基]-N-[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]哌啶-3-甲酰胺(200mg,448.91μmol)在THF(10mL)中的溶液中添加BH_3(在THF中)(1M,1.80mL)。将混合物在N_2下在70℃搅拌16h。反应混合物通过添加MeOH 10mL淬灭,然后添加3N HCl,搅拌且回流1h,然后用$NaHCO_3$水溶液(20mL)稀释且用乙酸乙酯(40mL*2)萃取。合并的有机层用无水Na_2SO_4干燥,过滤且在减压下浓缩以得到残余物。残余物通过制备型HPLC纯化(中性条件,柱:Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40mm*10μm;流动相:[水

(0.04%$NH_3 \cdot H_2O$+10mM NH_4HCO_3)-ACN];B%:60%-90%,10min)以得到N-[[(2R,3R)-2-[4-(环戊基氨基)苯基]-3-哌啶基]甲基]-4-甲基-3-(三氟甲基)苯胺(50mg,114.71μmol,25.55%产率,99%纯度),其为淡黄色胶状物。LC-MS:(ES)m/z 432.3($M+H^+$)。

[0880] 步骤b)向N-[[(2R,3R)-2-[4-(环戊基氨基)苯基]-3-哌啶基]-甲基]-4-甲基-3-(三氟甲基)苯胺(50mg,115.87μmol)在DCM(2mL)中的溶液中添加DIEA(29.95mg,231.73μmol,40.36μL),然后在0℃滴加2-氟-6-甲基-苯甲酰氯(20.00mg,115.87μmol,1eq)在DCM(1mL)中的溶液。将混合物在0℃搅拌1h。反应混合物通过添加H_2O(1mL)淬灭,然后用DCM 20mL(10mL*2)萃取。合并的有机层用无水Na_2SO_4干燥,过滤且在减压下浓缩以得到残余物。残余物通过制备型HPLC纯化(HCl条件,柱:Agela DuraShell C18 150*25mm*5μm;流动相:[水(0.05%HCl)-ACN];B%:55%-82%,7min)以得到[(2R,3R)-2-[4-(环戊基氨基)苯基]-3-[[4-甲基-3-(三氟甲基)苯胺基]甲基]-1-哌啶基]-(2-氟-6-甲基-苯基)甲酮(35mg,55.04μmol,47.50%产率,95%纯度,HCl),其为白色固体。^1H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ1.69-1.77(m,4H),1.87(s,2H),1.85-1.89(m,1H),1.97-2.06(m,4H),2.39(br d,J=17.85Hz,5H),2.48-2.62(m,1H),3.07-3.26(m,2H),3.33-3.46(m,2H),3.99(quin,J=6.91Hz,1H),6.21(dd,J=8.93,6.24Hz,1H),6.87-7.07(m,2H),7.09-7.24(m,2H),7.26-7.44(m,4H),7.52(t,J=8.44Hz,2H),7.84(dd,J=16.87,8.56Hz,2H)。LC-MS:(ES)m/z 568.4($M+H^+$)。

[0881] 实施例S168:合成顺式-3-(4-(环戊基氨基)苯基)-4-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)吗啉-2-甲酰胺(化合物编号187)

[0882]



[0883] 步骤a)在0℃向NaH(3.97g,99.26mmol,60%纯度)在THF(200mL)中的混合物中缓慢添加4-硝基苯甲醛(10g,66.17mmol)在THF(50mL)中的溶液。将反应混合物在0℃搅拌20分钟。以小份添加2-二乙氧基磷酰基乙酸乙酯(14.83g,66.17mmol,13.13mL)。将反应混合物在25℃再搅拌12小时。反应混合物在25℃通过添加NH_4Cl淬灭,然后用水(50mL)稀释且用

EtOAc 300mL(100mL x 3)萃取。合并的有机层用Na_2SO_4干燥,过滤且在减压下浓缩以得到残余物。残余物通过柱色谱纯化(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=100/0至10:1)以得到(E)-3-(4-硝基苯基)丙-2-烯酸乙基酯(7g,31.64mmol,47.82%产率),其为淡黄色固体。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6):δ1.24(t,J=7.1Hz,3H),4.18(q,J=7.1Hz,2H),6.82(d,J=16.1Hz,1H),7.72(d,J=16.1Hz,1H),7.98(d,J=8.8Hz,2H),8.20(d,J=9.0Hz,2H)。

[0884] 步骤b)在25℃向(E)-3-(4-硝基苯基)丙-2-烯酸乙基酯(7g,31.64mmol)在DCM(160mL)中的溶液中添加$NaHCO_3$(饱和水溶液)(160mL)和m-CPBA(20.48g,94.93mmol,80%纯度)。然后将混合物在35℃搅拌16h。混合物通过添加饱和$Na_2S_2O_3$溶液(150mL)淬灭且用DCM(3x 50mL)萃取,且将合并的有机层干燥,过滤且真空浓缩以得到粗物质。粗物质通过快速硅胶色谱法纯化(ISCO®;40g SepaFlash®硅胶快速柱,0~10%乙酸乙酯/石油醚梯度的洗脱液@40mL/min)以得到3-(4-硝基苯基)氧杂环丙烷-2-甲酸乙酯(4g,16.86mmol,53.29%产率),其为黄色胶状物。^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ1.35(t,J=7.2Hz,3H),3.50(d,J=1.5Hz,1H),4.21(d,J=1.5Hz,1H),4.25-4.39(m,2H),7.49(d,J=8.5Hz,2H),8.19-8.28(m,2H)。

[0885] 步骤c)在25℃向3-(4-硝基苯基)氧杂环丙烷-2-甲酸乙酯(0.8g,3.37mmol)在EtOH(4mL)中的溶液中添加(2,4-二甲氧基苯基)甲胺(563.91mg,3.37mmol,508.03μL)。然后将混合物在85℃搅拌12h。将混合物真空浓缩以得到粗物质。粗物质通过快速硅胶色谱法纯化(ISCO®;40gSepaFlash®硅胶快速柱,0~30%乙酸乙酯/石油醚梯度的洗脱液@45mL/min)以得到3-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基氨基]-2-羟基-3-(4-硝基苯基)丙酸乙酯(0.3g,741.82μmol,22.00%产率),其为淡黄色固体。LC-MS:

[0886] (ES)m/z 405.2($M+H^+$)。

[0887] 步骤d)在0℃向3-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基氨基]-2-羟基-3-(4-硝基苯基)丙酸乙酯(0.3g,741.82μmol)和TEA(82.57mg,816.00μmol,113.58μL)在DCM(5mL)中的溶液中添加2-氯乙酰氯(83.78mg,741.82μmol,59.00μL)。然后将混合物在25℃搅拌2h。将混合物用DCM(20mL)稀释,用H_2O(2x 20mL)、盐水(2x 20mL)洗涤,干燥,过滤且真空浓缩以得到粗物质3-[(2-氯乙酰基)-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]氨基]-2-羟基-3-(4-硝基苯基)丙酸乙酯(0.36g,粗物质),其为淡黄色胶状物。粗产物直接用于下一步而不用进一步纯化。LC-MS:(ES)m/z 481.2($M+H^+$)。

[0888] 步骤e)在0℃向3-[(2-氯乙酰基)-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]氨基]-2-羟基-3-(4-硝基苯基)丙酸乙酯(0.36g,748.60μmol)在THF(30mL)中的溶液中添加NaH(60%分散体在矿物油中)(31mg,775.07μmol,60%纯度)。然后将混合物在0℃搅拌1h。将混合物小心倒入饱和NH_4Cl溶液(30mL)且用EtOAc(2x 20mL)萃取。合并的分离有机相用盐水洗涤,干燥,过滤且真空浓缩以得到粗物质。粗物质通过快速硅胶色谱法纯化(ISCO®;12g SepaFlash®硅胶快速柱,0~60%乙酸乙酯/石油醚梯度的洗脱液@20mL/min)以得到顺式-4-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-3-(4-硝基苯基)-5-氧代-吗啉-2-甲酸乙酯(0.19g,427.51μmol,57.11%产率),其为淡黄色胶状物。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ1.07(t,J=7.1Hz,3H),3.76(s,3H),3.79 -3.87(m,4H),3.93-4.09(m,2H),4.42(d,J=16.9Hz,1H),4.64(d,J=3.4Hz,1H),4.68(d,J=16.9Hz,1H),4.86(d,J=3.4Hz,1H),5.01(d,J=14.4Hz,1H),6.39(d,J=2.2Hz,1H),6.46(dd,J=8.3,2.2Hz,1H),7.20(d,J=8.3Hz,1H),7.39(d,J=8.6Hz,2H),

8.18(d,J＝8.8Hz,2H)。LC-MS:(ES)m/z 445.2($M+H^+$)。

[0889] 步骤f)在0℃向顺式-4-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-3-(4-硝基苯基)-5-氧代-吗啉-2-甲酸乙酯(0.16g,360.01μmol)在THF(2mL)中的溶液中添加BH_3-Me_2S(10M,108.00μL)。然后将混合物在25℃搅拌12h。将混合物用H_2O(10mL)小心淬灭且用EtOAc(2x 20mL)萃取。合并的分离有机相用盐水洗涤,干燥,过滤且真空浓缩以得到粗物质。粗物质通过快速硅胶色谱法纯化(ISCO®;4g SepaFlash®硅胶快速柱,0～50％乙酸乙酯/石油醚梯度的洗脱液@20mL/min)以得到目标产物顺式-4-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-3-(4-硝基苯基)吗啉-2-甲酸乙酯(125mg,290.39μmol,80.66％产率),其为淡黄色胶状物。^{1}H NMR(400MHz,乙腈-d_3)δ0.88(t,J＝7.1Hz,3H),2.42(d,J＝12.7Hz,1H),2.72-2.81(m,1H),3.15(d,J＝13.4Hz,1H),3.49(d,J＝13.7Hz,1H),3.74(s,3H),3.75 -3.82(m,4H),3.86(q,J＝7.1Hz,2H),4.14-4.25(m,2H),4.61(d,J＝3.7Hz,1H),6.50-6.57(m,2H),7.31(d,J＝8.1Hz,1H),7.70(d,J＝8.6Hz,2H),8.17(d,J＝8.8Hz,2H)。LC-MS:(ES)m/z 431.2($M+H^+$)。

[0890] 步骤g)向顺式-4-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-3-(4-硝基苯基)吗啉-2-甲酸乙酯(417mg,968.75μmol)在THF(2.5mL)/MeOH(2.5mL)/H_2O(1mL)中的溶液中添加LiOH.H_2O(60.98mg,1.45mmol,726.57μL)。然后将混合物在25℃搅拌1h。将混合物用盐水(1mL)小心淬灭且通过添加HCl(2M)酸化至pH＝4～5,然后用EtOAc(5x 10mL)萃取。合并的分离有机相用盐水(3x 5mL)洗涤,干燥,过滤且真空浓缩以得到顺式-4-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-3-(4-硝基苯基)吗啉-2-甲酸(380mg,944.34μmol,97.48％产率),其为黄色固体。^{1}H NMR(400MHz,乙腈-d_3)δ2.73(br d,J＝13.1Hz,1H),3.03(t,J＝10.5Hz,1H),3.45(br d,J＝13.1Hz,1H),3.70(s,3H),3.74-3.83(m,4H),3.97-4.06(m,1H),4.14-4.23(m,1H),4.64(br s,1H),5.02(br s,1H),6.51(d,J＝2.3Hz,1H),6.55(dd,J＝8.3,2.5Hz,1H),7.49(d,J＝8.5Hz,1H),7.86(br d,J＝8.5Hz,2H),8.23(d,J＝9.0Hz,2H)。

[0891] 步骤h)向顺式-4-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-3-(4-硝基苯基)吗啉-2-甲酸(385mg,956.77μmol)、4-甲基-3-(三氟甲基)苯胺(217.85mg,1.24mmol,178.57μL)和DIEA(370.97mg,2.87mmol,499.95μL)在DMF(5mL)中的溶液中添加HATU(545.69mg,1.44mmol)。然后将混合物在25℃搅拌1h。将混合物用H_2O(3mL)小心淬灭且用EtOAc(2x10mL)萃取。合并的分离有机相用盐水洗涤,干燥,过滤且真空浓缩以得到粗产物。粗产物通过制备型TLC纯化以得到顺式-4-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-N-[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]-3-(4-硝基苯基)吗啉-2-甲酰胺(510mg,911.48umol,95.27％产率),其为淡黄色胶状物。^{1}H NMR(400MHz,乙腈-d_3)δ2.36(d,J＝1.2Hz,3H),2.48(dd,J＝12.8,2.3Hz,1H),2.79-2.86(m,1H),3.11(d,J＝13.7Hz,1H),3.58(d,J＝13.7Hz,1H),3.73(s,3H),3.80(s,3H),3.91(td,J＝11.6,3.2Hz,1H),4.24(dd,J＝11.4,3.1Hz,1H),4.34(d,J＝3.4Hz,1H),4.62(d,J＝3.7Hz,1H),6.50-6.57(m,2H),7.21(d,J＝8.1Hz,1H),7.34(d,J＝8.1Hz,1H),7.41-7.51(m,1H),7.64-7.76(m,3H),8.12(d,J＝8.8Hz,2H),8.77(s,1H)。LC-MS:(ES)m/z 560.2($M+H^+$)。

[0892] 步骤i)将顺式-4-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-N-[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]-3-(4-硝基苯基)吗啉-2-甲酰胺(0.19g,339.57μmol)在TFA(4mL)中的混合物在65℃搅拌2h。将混合物用DCM(6mL)稀释且通过添加饱和$NaHCO_3$溶液碱化至pH＝8～9。分离有机层以得到顺式-N-[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]-3-(4-硝基苯基)吗啉-2-甲酰胺(假设以定量产

量(139.01mg)获得)在DCM(6mL)中的溶液,且有机相直接用于下一步。

[0893] 步骤j)在0℃向顺式-N-[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]-3-(4-硝基苯基)吗啉-2-甲酰胺(139.01mg,339.58μmol)在DCM(6mL)中的溶液中添加TEA(51.54mg,509.37umol,70.90μL)和2-氟-6-甲基-苯甲酰氯(58.61mg,339.58μmol)。然后将混合物在0℃搅拌0.5h。将混合物用DCM(20mL)稀释,用盐水(2x10mL)洗涤,干燥,过滤且真空浓缩以得到粗物质。粗物质通过快速硅胶色谱法纯化(ISCO®;4gSepaFlash®硅胶快速柱,0～10%MeOH/DCM梯度的洗脱液@18mL/min)以得到顺式-4-(2-氟-6-甲基-苯甲酰基)-N-[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]-3-(4-硝基苯基)吗啉-2-甲酰胺(160mg,269.85μmol,79.47%产率,92%纯度),其为淡黄色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ1.86-2.02(m,3H),2.33-2.43(m,5H),3.11-3.22(m,1H),3.29-3.45(m,1H),3.73-3.90(m,2H),4.15-4.28(m,1H),4.65-4.83(m,1H),6.26(br s,1H),6.96-7.19(m,3H),7.28-7.40(m,2H),7.68(br d,J=7.78Hz,1H),7.85(d,J=2.01Hz,1H),7.92(dd,J=17.82,8.78Hz,2H),8.12-8.23(m,2H),9.86(br d,J=14.81Hz,1H)。LC-MS R_t(保留时间):0.93min;MS:(ES)m/z 546.2($M+H^+$)。

[0894] 步骤k)向顺式-4-(2-氟-6-甲基-苯甲酰基)-N-[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]-3-(4-硝基苯基)吗啉-2-甲酰胺(120mg,219.99μmol)和NH_4Cl(11.77mg,219.99μmol)在MeOH(2.5mL)/THF(2.5mL)/H_2O(1mL)中的混合物中添加Fe(73.71mg,1.32mmol)。然后将混合物在70℃搅拌0.5h。将混合物用EtOAc(20mL)稀释且通过添加饱和$NaHCO_3$溶液碱化至pH=8～9。分离的有机相用盐水洗涤,干燥,过滤且真空浓缩以得到粗物质顺式-3-(4-氨基苯基)-4-(2-氟-6-甲基-苯甲酰基)-N-[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]吗啉-2-甲酰胺(100mg,180.41μmol,82.01%产率,93%纯度),其为淡黄色固体。LC-MS:(ES)m/z 516.2($M+H^+$)。

[0895] 步骤l)在25℃在N_2下向顺式-3-(4-氨基苯基)-4-(2-氟-6-甲基-苯甲酰基)-N-[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]吗啉-2-甲酰胺(100mg,193.99μmol)在MeOH(3mL)中的混合物中一次性添加环戊酮(19.58mg,232.78μmol,20.61μL)、HOAc(11.65mg,193.99μmol,11.09μL)和$NaBH_3CN$(30.48mg,484.97μmol)。将混合物在25℃搅拌16h。反应混合物用H_2O(10mL)淬灭且用DCM(3x15mL)萃取。合并的有机层用盐水(2x5mL)洗涤,干燥,过滤且真空浓缩以得到粗物质。粗物质通过制备型HPLC纯化(柱:Agela Durashell C18 150x30 5u;流动相:[水(0.05%HCl)-ACN];B%:42%-72%,8min)以得到目标产物顺式-3-[4-(环戊基氨基)苯基]-4-(2-氟-6-甲基-苯甲酰基)-N-[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]吗啉-2-甲酰胺(0.1g,171.35μmol)(45mg,98%纯度),其为淡黄色固体。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ1.29-1.48(m,3H),1.63-1.74(m,3H),1.87-2.00(m,2H),2.01-2.09(m,3H),2.35-2.49(m,4H),3.12(br d,J=13.80Hz,1H),3.38 -3.53(m,1H),3.56 -3.76(m,2H),3.81-4.00(m,1H),4.16(br d,J=11.04Hz,1H),4.35-4.49(m,1H),4.52-4.58(m,1H),4.63(dd,J=14.05,3.01Hz,1H),4.92(d,J=3.51Hz,1H),6.36-6.42(m,1H),6.50(d,J=8.53Hz,1H),6.82-6.99(m,2H),6.99-7.16(m,2H),7.18-7.25(m,1H),7.32(td,J=7.97,6.15Hz,1H),7.37-7.51(m,1H),7.52-7.59(m,1H),7.69(br d,J=8.03Hz,1H),8.13-8.45(m,1H)。LC-MS:(ES)m/z 584.3($M+H^+$)。

[0896] 生物实施例

[0897] 实施例B1:抑制C5a-C5aR结合

[0898] U937细胞最初获自美国典型培养物保藏中心(ATCC),并用人C5a受体(C5aR)转染。

U937/C5aR细胞在37℃，5％CO_2下在补充有10％FBS(Gibco)和350μg/ml遗传霉素(Gibco)的RPMI1640(Gibco)中培养，并且每3天传代一次以保持密度范围为$1x10^5$至$2x10^6$细胞/ml。

[0899] 根据制造商(Thermo Scientific，A39257)提供的程序进行人C5a生物素化。将180μl超纯H_2O立即加入1mg小瓶中，制备10mM磺基-NHS-LC-生物素溶液。将12μl 10mM生物素试剂加入200μg人C5a溶液中，轻轻吸移3秒，并在冰上孵育2小时。Amicon ultra-0.5离心过滤装置(Millipore，UFC5003BK)在使用前立即用Milli-Q H_2O预漂洗，以14000g离心5分钟。将多达500μl的样品(用PBS稀释)加入装置并加盖。该装置以14000g旋转约5分钟。向过滤装置中加入250μl PBS，在14000g下旋转5min，并重复洗涤6次。将过滤装置与微量离心管分离，倒置在干净的微量离心管中，以1000g旋转2分钟，将浓缩的样品从装置转移到管中。

[0900] 收集U937/C5aR细胞并用PBS洗涤两次，将细胞以$3x10^6$细胞/ml的密度悬浮在PBS+0.1％BSA缓冲液中。将100μl细胞悬液加入96孔微孔板。将稀释在测定缓冲液中的50μl化合物和50μl生物素化的配体人C5a(30nM)依次加入相应的孔中，将平板在冰上孵育120分钟，然后在4℃下以1000rpm离心3-5分钟。除去上清液，用预冷的PBS洗涤细胞两次。将100μl FITC缀合的链霉亲和素加入到细胞中，在冰上再孵育30分钟，然后在4℃下以1000rpm离心3-5分钟。除去上清液，用预冷的PBS洗涤细胞两次。加入150μl PBS以悬浮细胞，并通过FACS(Beckman，Cytoflex)检测信号。IC_{50}值通过GraphPad Prism软件计算，并在表B1中提供。

[0901] 表B1

[0902]

化合物编号/名称	IC_{50} (nM)	化合物编号/名称	IC_{50} (nM)
2	+	28	+
4	+	29	+
5	+++	30	+
6	++	32	+
7	+	33	+
8	+	34	+
9	+	35	+
10	++	36	++
11	++	38	+
13	+	40	++++
14	+	41	++
15	+	42	++++
16	+	44	+++
17	++	46	+++
18	+	47	+++
19	+	49	++++
20	+	50	++++
22	++	51	++++
23	+	52	+
24	+	54	+++
25	++	55	+++
26	+	56	++++
27	+	57	+++

[0903]

化合物编号/名称	IC_{50} (nM)
58	+++
59	+++
60	+
61	+
62	+++
63	++++
64	++
65	+++
66	++++
67	++++
68	+
69	+++
70	++
71	++++
73	+++
74	+
76	+
77	+
78	+++
79	+
83	+
84	++++
88	+++
89	++++
90	+++
92	+
94	++++
95	++
96	++++
97	++
98	++++
99	+
102	+
103	+
104	+
105	+
107	+
109	++
110	+++
111	+++

化合物编号/名称	IC_{50} (nM)
113	+
114	++++
115	+++
118	++++
119	++++
121	+++
122	+
123	+++
124	+++
126	++++
126	++++
129	+
134	+
135	+++
136	+
138	+++
139	++++
141	+++
142	+
144	+++
144	++
147	++++
155	++
158	++++
161	+++
162	+++
166	+
170	++
180	+
184	+
187	+++
188	++++
189	+++
190	++
200	−
201	−
202	−

[0904] -:迁移测定中IC_{50}>5000nM;或Ca2+通量测定中IC_{50}>10000nM

[0905] +:迁移测定中5000nM≥IC_{50}≥2000nM(化合物在2000nM显示弱活性,抑制百分比小于50%)或10000nM≥IC_{50}≥2000nM

[0906] ++:500nM≤IC_{50}<2000nM;

[0907] +++:50nM≤IC_{50}<500nM;

[0908] ++++:IC_{50}<50nM.

[0909] 实施例B2:通过细胞迁移试验测定C5a-C5aR结合的抑制

[0910] 通过使用具有3.0μm孔的聚碳酸酯膜(Corning)进行迁移测定。收集U937/C5aR细胞并用PBS洗涤两次;细胞以6×10^6细胞/毫升的密度悬浮在汉克氏平衡盐溶液(HBSS)+1%FBS缓冲液中。将细胞与化合物预混合并加入到插入孔中,将配体人C5a和化合物依次加入到孔底部,轻轻混合,在37℃,5%CO_2下孵育30分钟。将插板放入孔底,在37℃,5%CO_2下迁移180分钟。轻轻取出插入孔,加入50μl CellTiter-Glo(Promega),在室温下轻轻摇动5min,将150μl混合物转移至黑板上,用酶标仪(BioTek)读取发光强度。IC50值由GraphPad Prism软件计算并在表B2中提供。

[0911] 表B2

[0912]

化合物名称	化合物编号	IC_{50} (nM)
(2R,3S)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)-1-(喹唑啉-4-基)哌啶-3-甲酰胺	5	+++
(2R,3S)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)-1-(喹啉-8-羰基)哌啶-3-甲酰胺	188	++++
(2R,3S)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基) -1-(吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌啶-3-甲酰胺	162	++
环戊基(4-((2R,3S)-3-((4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)氨基甲酰基)-1-(1,7-萘啶-8-基)哌啶-2-基)苯基)氨基甲酸苄基酯	164	+

[0913]

(2R,3S)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)-1-((全氟苯基)磺酰基)哌啶-3-甲酰胺	37	–
(2R,3S)-2-(4-(环戊基(1,7-萘啶-8-基)氨基)苯基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)哌啶-3-甲酰胺	168	–
顺式-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)-2-(2-氧杂螺[4.5]癸-8-基)哌啶-3-甲酰胺	203	++
顺式-3-(4-氨基苯基)-4-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)吗啉-2-甲酰胺	187	+++
顺式-4-(4-(环戊基氨基)苯基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)-6-氧代-2,3,4,6,11,11a-六氢-1H-吡啶并[1,2-b]异喹啉-3-甲酰胺	43	–
(3S,4R)-4-(4-(环戊基氨基)苯基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)-6-氧代-1,2,3,4,6,11,12,12a-八氢苯并[e]吡啶并[1,2-a]氮杂环庚三烯-3-甲酰胺	44	++++
顺式-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺	193	+++
(2R,3S,4aR,7aR)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺	47	++++
顺式-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)八氢呋喃并[3,4-b]吡啶-3-甲酰胺	118	++++
(2R,3S,4aR,7aS)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)八氢呋喃并[3,4-b]吡啶-3-甲酰胺	119	++++
顺式-4-(4-(环戊基氨基)苯基)-7-氟-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)-6-氧代-1,2,3,4,6,11,12,12a-八氢苯并[e]吡啶并[1,2-a]氮杂环庚三烯-3-甲酰胺	41	+++
(2R,3S,4aR,7aR)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基) -N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺	54	+++
顺式-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺	77	–

[0914]

顺式-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(吡啶-3-基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺	57	+++
顺式-N-(3-氰基-4-甲基苯基)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺	62	+++
顺式-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺	147	+++
(2R,3S,4aR,7aR)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺	49	++++
顺式-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(1-甲基-1H-吲唑-6-基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺	66	++++
(2R,3S,4aR,7aR)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(1-甲基-1H-吲唑-6-基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺	50	++++
顺式-N-(苯并[d]噁唑-6-基)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺	67	+++
顺式-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(3-(三氟甲基)苯基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺	46	+++
顺式-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(3-(甲基磺酰基)苯基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺	70	++
顺式-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)-1-(四氢-2H-吡喃-4-羰基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺	111	+++
顺式-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)-1-(噁唑-4-羰基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺	110	+++
顺式-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)-1-(噻唑-4-羰基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺	114	+++

[0915]

顺式-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)-1-(嘧啶-5-羰基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺	115	+++
顺式-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(1-甲基- 1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-6-基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺	78	++++
顺式-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-5-羟基-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)哌啶-3-甲酰胺	204	+++
顺式-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)-2-(4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺	88	++++
顺式-2-(4-(环戊基(甲基)氨基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-6-甲基-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)八氢-1H-吡咯并[3,4-b]吡啶-3-甲酰胺	144	+++
顺式-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(喹啉-7-基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺	73	+++
顺式-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-吲唑-6-基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺	59	+++
顺式-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(喹啉-7-基)-2-(4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺	90	+++
顺式-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)八氢呋喃并[3,4-b]吡啶-3-甲酰胺	121	+++
(2R,3S,4aR,7aS)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)八氢呋喃并[3,4-b]吡啶-3-甲酰胺	126	++++
顺式-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(1-甲基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-6-基)八氢呋喃并[3,4-b]吡啶-3-甲酰胺	189	+++
顺式-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)-2-(4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺。	158	++++
(2R,3S,4aR,7aR)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)-2-(4-((四氢-2H-吡喃-4-	89	++++

[0916]

基)氨基)苯基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺		
顺式-2-(4-((3,3-二甲基吗啉代)甲基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基) -N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)八氢呋喃并[3,4-b]吡啶-3-甲酰胺	141	++
(2R,3S,4aR,7aR)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-N-(4-(二甲基氨基)苯基) -1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺	51	++++
(2R,3S,4aR,7aR)-N-(4-(二甲基氨基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-2-(4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺	94	++++
(2R,3S,4aR,7aS)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-N-(4-(二甲基氨基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)八氢呋喃并[3,4-b]吡啶-3-甲酰胺	124	+++
(2R,3S,4aR,7aR)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(1H-吲唑-5-基)-2-(4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺	96	+++
(2R,3S,4aR,7aR)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-2-(4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺。	98	++++
(2R,3S,4aR,7aS)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(1H-吲唑-5-基)八氢呋喃并[3,4-b]吡啶-3-甲酰胺	138	++
(2R,3S,4aR,7aS)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)八氢呋喃并[3,4-b]吡啶-3-甲酰胺	139	+++
顺式-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)-2-(4-(((R)-2-(三氟甲基)吡咯烷-1-基)甲基)苯基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺	205	++++
((2R,3S)-3-(5-(叔丁基)苯并[d]噁唑-2-基)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)哌啶-1-基)(2-氟-6-甲基苯基)甲酮	181	–
((2R,3S)-3-(6-(叔丁基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)哌啶-1-基)(2-氟-6-甲基苯基)甲酮	180	++++

[0917] -:迁移测定中IC_{50}>5000nM;或Ca2+通量测定中IC_{50}>10000nM

[0918] +:迁移测定中5000nM≥IC_{50}≥2000nM(化合物在2000nM显示弱活性,抑制百分比小

于50%)或10000nM≥IC_{50}≥2000nM

[0919] ++:500nM≤IC_{50}<2000nM;

[0920] +++:50nM≤IC_{50}<500nM;

[0921] ++++:IC_{50}<50nM.

[0922] 实施例B3:钙动员

[0923] 用PBS洗涤U937/C5aR细胞或HEK293/C5aR细胞,并以1×10^6细胞/ml的密度悬浮在生长培养基中。将20μl细胞悬液接种到384孔板中,培养过夜。用Echo将250nl化合物溶液转移到细胞板上,孵育60分钟。向细胞中加入Fluo-4 Direct TM染料,并在37℃±5%CO_2下培养50分钟,在室温下培养10分钟。将细胞板放入FLIPRTETRA(Molecular Devices)中。将10μl浓度为5倍EC80的激动剂人C5a转移到细胞板上。读取荧光信号,数据由GraphPad Prism计算并显示在表B3中。

[0924] 表B3

[0925]

化合物名称	化合物编号	IC_{50} (nM)
(2R,3R)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)-1-(嘧啶-4-基)哌啶-3-甲酰胺	3	+
(2R,3S)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)-1-(嘧啶-4-基)哌啶-3-甲酰胺	4	+
(2R,3S)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-((2,6-二甲基苯基)磺酰基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)哌啶-3-甲酰胺	11	+
(2R,3S)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-(3,5-二甲基异噁唑-4-羰基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)哌啶-3-甲酰胺	190	+
(2R,3S)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)-1-(喹唑啉-4-基)哌啶-3-甲酰胺	5	+

[0926]

(2R,3S)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)-1-(喹啉-8-羰基)哌啶-3-甲酰胺	188	+++
(2R,3S)-1-(2-氯嘧啶-4-基)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)哌啶-3-甲酰胺	2	+
(2R,3S)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)-1-(吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)哌啶-3-甲酰胺	161	+
(2R,3R)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)-1-(吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)哌啶-3-甲酰胺	7	+
(2R,3S)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基) -1-(吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌啶-3-甲酰胺	162	+
环戊基(4-((2R,3S)-3-((4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)氨基甲酰基)-1-(吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)哌啶-2-基)苯基)氨基甲酸苄基酯	166	+
(2R,3S)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)-1-(1,7-萘啶-8-基)哌啶-3-甲酰胺	6	+
环戊基(4-((2R,3S)-3-((4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)氨基甲酰基)-1-(1,7-萘啶-8-基)哌啶-2-基)苯基)氨基甲酸苄基酯	164	+
环戊基(4-((2R,3S)-3-((4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)氨基甲酰基)-1-(吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基)哌啶-2-基)苯基)氨基甲酸苄基酯	165	+
环戊基(4-((2R,3S)-3-((4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)氨基甲酰基)-1-(喹唑啉-4-基)哌啶-2-基)苯基)氨基甲酸苄基酯	163	+
环戊基(4-((2R,3S)-3-((4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)氨基甲酰基)-1-(吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌啶-2-基)苯基)氨基甲酸苄基酯	167	+
(2R,3S)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-((2,4-二甲基苯基)磺酰基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)哌啶-3-甲酰胺	9	+
(2R,3S)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-((2,5-二甲基苯基)磺酰基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)哌啶-3-甲酰胺	10	–

[0927]

(2R,3S)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-((3,5-二甲基苯基)磺酰基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)哌啶-3-甲酰胺	12	−
(2R,3S)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-(均三甲苯基磺酰基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)哌啶-3-甲酰胺	13	+
(2R,3S)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-((4-氟-2-甲基苯基)磺酰基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)哌啶-3-甲酰胺	15	+
(2R,3S)-1-((3-氯-2-甲基苯基)磺酰基)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)哌啶-3-甲酰胺	16	−
(2R,3S)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-((5-氟-2-甲基苯基)磺酰基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)哌啶-3-甲酰胺	17	+
(2R,3S)-1-((3-氟-2-甲基苯基)磺酰基)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)哌啶-3-甲酰胺	18	−
(2R,3S)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-((2,6-二氟苯基)磺酰基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)哌啶-3-甲酰胺	19	+
(2R,3S)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-((2,6-二氯苯基)磺酰基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)哌啶-3-甲酰胺	20	−
2-(((2R,3S)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-3-((4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)氨基甲酰基)哌啶-1-基)磺酰基)-3-甲基苯甲酸甲酯	21	−
(2R,3S)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)-1-(邻甲苯基磺酰基)哌啶-3-甲酰胺	22	−
(2R,3S)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-((2-甲氧基苯基)磺酰基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)哌啶-3-甲酰胺	23	+
(2R,3S)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)-1-((2-(三氟甲氧基)苯基)磺酰基)哌啶-3-甲酰胺	24	−
(2R,3S)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-((2-氟苯基)磺酰基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)哌啶-3-甲酰胺	25	−

[0928]

(2R,3S)-1-((2-氯苯基)磺酰基)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)哌啶-3-甲酰胺	26	−
(2R,3S)-1-((2-溴苯基)磺酰基)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)哌啶-3-甲酰胺	27	+
(2R,3S)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)-1-((2-(三氟甲基)苯基)磺酰基)哌啶-3-甲酰胺	28	+
(2R,3S)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)-1-((2-(甲基磺酰基)苯基)磺酰基)哌啶-3-甲酰胺	29	+
(2R,3S)-1-((2-氰基苯基)磺酰基)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)哌啶-3-甲酰胺	30	+
(2R,3S)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)-1-((2-硝基苯基)磺酰基)哌啶-3-甲酰胺	14	+
2-(((2R,3S)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-3-((4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)氨基甲酰基)哌啶-1-基)磺酰基)苯甲酸甲酯	31	+
(2R,3S)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)-1-(萘-2-基磺酰基)哌啶-3-甲酰胺	32	+
(2R,3S)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)-1-(萘-1-基磺酰基)哌啶-3-甲酰胺	33	+
(2R,3S)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)-1-(苯基磺酰基)哌啶-3-甲酰胺	34	−
(2R,3S)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)-1-(吡啶-3-基磺酰基)哌啶-3-甲酰胺	35	−
(2R,3S)-1-((2-氯吡啶-3-基)磺酰基)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)哌啶-3-甲酰胺	36	+
(2R,3S)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)-1-((全氟苯基)磺酰基)哌啶-3-甲酰胺	37	+

[0929]

(2R,3S)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)-1-((1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)磺酰基)哌啶-3-甲酰胺	38	−
(2R,3S)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-((3,5-二甲基异噁唑-4-基)磺酰基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)哌啶-3-甲酰胺	8	+
(2R,3S)-1-(苄基磺酰基)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)哌啶-3-甲酰胺	40	+
(2R,3S)-2-(4-(环戊基(1,7-萘啶-8-基)氨基)苯基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)哌啶-3-甲酰胺	168	+
(2R,3R)-2-(4-(环戊基(1,7-萘啶-8-基)氨基)苯基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)哌啶-3-甲酰胺	171	+
(2R,3S)-2-(4-(环戊基(噻吩并[2,3-c]吡啶-7-基)氨基)苯基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)哌啶-3-甲酰胺	173	+
(2R,3S)-2-(4-(环戊基(异喹啉-1-基)氨基)苯基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)哌啶-3-甲酰胺	175	+
(2R,3S)-2-(4-(环戊基(喹唑啉-4-基)氨基)苯基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)哌啶-3-甲酰胺	177	+
(2R,3S)-2-(4-(环戊基(酞嗪-1-基)氨基)苯基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)哌啶-3-甲酰胺	179	+
(2R,3S)-2-(4-(环戊基(噻唑并[4,5-c]吡啶-4-基)氨基)苯基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)哌啶-3-甲酰胺	169	+
(2R,3S)-2-(4-(环戊基(吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基)氨基)苯基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)哌啶-3-甲酰胺	172	+
(2R,3S)-2-(4-(环戊基(吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)苯基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)哌啶-3-甲酰胺	176	+
(2R,3R)-2-(4-(环戊基(吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)苯基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)哌啶-3-甲酰胺	174	+

[0930]

(2R,3S)-2-(4-(环戊基(吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基)苯基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)哌啶-3-甲酰胺	178	+
顺式-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)-2-(2-氧杂螺[4.5]癸-8-基)哌啶-3-甲酰胺	203	+
(2R,3S)-2-(4-(N-环戊基-2-氟-6-甲基苯甲酰胺基)苯基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)哌啶-3-甲酰胺	188	+
顺式-3-(4-氨基苯基)-4-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)吗啉-2-甲酰胺	187	+
顺式-4-(4-(环戊基氨基)苯基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)-6-氧代-2,3,4,6,11,11a-六氢-1H-吡啶并[1,2-b]异喹啉-3-甲酰胺	43	+
(3S,4R)-4-(4-(环戊基氨基)苯基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)-6-氧代-1,2,3,4,6,11,12,12a-八氢苯并[e]吡啶并[1,2-a]氮杂环庚三烯-3-甲酰胺	44	++
(3R,4S)-4-(4-(环戊基氨基)苯基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)-6-氧代-1,2,3,4,6,11,12,12a-八氢苯并[e]吡啶并[1,2-a]氮杂环庚三烯-3-甲酰胺	45	+
顺式-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺	193	++++
(2R,3S,4aR,7aR)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺	47	++++
(2S,3R,4aS,7aS)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺	48	+
(2R,3S)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)哌啶-3-甲酰胺	200	+
顺式-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)八氢呋喃并[3,4-b]吡啶-3-甲酰胺	118	+++
(2R,3S,4aR,7aS)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)八氢呋喃并[3,4-b]吡啶-3-甲酰胺	119	+++
顺式-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)-6-(2,2,2-	206	+

[0931]

三氟乙基)八氢-1H-吡咯并[3,4-b]吡啶-3-甲酰胺		
顺式-4-(4-(环戊基氨基)苯基)-7-氟-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)-6-氧代-1,2,3,4,6,11,12,12a-八氢苯并[e]吡啶并[1,2-a]氮杂环庚三烯-3-甲酰胺	41	+
(2R,3S,4aR,7aR)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺	52	+
(2R,3S,4aR,7aR)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(1-甲基哌啶-4-基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺	53	+
(2R,3S,4aR,7aR)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基) -N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺	54	+
顺式-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺	79	+
顺式-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺	77	+
(2R,3S,4aR,7aR)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苄基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺	185	+
顺式-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(3-氟苯基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺	56	+++
顺式-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(吡啶-3-基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺	57	+
顺式-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(2-甲基嘧啶-5-基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺	58	+++
顺式-N-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺	60	+++
顺式-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-N-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺	61	+

[0932]

顺式-N-(3-氰基-4-甲基苯基)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺	62	+++
顺式-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(6-甲基吡啶-3-基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺	63	++
顺式-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-N-(3,4-二氯苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺	64	+
顺式-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-N-(3,4-二氟苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺	65	+++
顺式-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(1-甲基- 1H-吲唑-5-基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺	147	+++
(2R,3S,4aR,7aR)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺	49	++++
顺式-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(1-甲基-1H-吲唑-6-基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺	66	++++
(2R,3S,4aR,7aR)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(1-甲基-1H-吲唑-6-基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺	50	++
顺式-N-(苯并[d]噁唑-6-基)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺	67	+++
顺式-N-(苯并[d]噻唑-6-基)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺	69	+
顺式-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-N-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己二烯-6-基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺	71	+
顺式-3-(6-氯-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-羰基)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-1-基)(2-氟-6-甲基苯基)甲酮	72	+
顺式-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(3-(三氟甲基)苯基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺	46	+++

[0933]

顺式-N-(3-氯苯基)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺	55	++
顺式-2-(4-(环戊基(甲基)氨基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺	201	+
6-顺式-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁酯	202	+
顺式-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺	184	+
顺式-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-N-(3-(二甲基磷酰基)-4-甲基苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺	76	+
顺式-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(3-(甲基磺酰基)苯基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺	70	+
顺式-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)-1-(四氢-2H-吡喃-4-羰基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺	111	+
顺式-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-(1-甲基-1H-吡唑-4-羰基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺	112	−
顺式-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)-1-(噁唑-4-羰基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺	110	−
顺式-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-(1-甲基-1H-咪唑-4-羰基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺	113	−
顺式-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)-1-(噻唑-4-羰基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺	114	−
顺式-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)-1-(嘧啶-5-羰基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺	115	−
顺式-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(4-甲酰胺基-3-羟基苯基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺	68	++

	顺式-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(1-甲基- 1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-6-基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺	78	++
	顺式-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-5-羟基-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)哌啶-3-甲酰胺	204	+
	顺式-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)-2-(4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺	88	++++
	顺式-N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺	75	−
	顺式-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺	74	−
	顺式-2-(4-(环戊基(甲基)氨基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-6-甲基-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)八氢-1H-吡咯并[3,4-b]吡啶-3-甲酰胺	144	+
[0934]	顺式-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(喹啉-7-基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺	73	+++
	顺式-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-吲唑-6-基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺	59	++
	顺式-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(喹啉-7-基)-2-(4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺	90	+++
	顺式-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)八氢呋喃并[3,4-b]吡啶-3-甲酰胺	121	+++
	(2R,3S,4aR,7aS)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)八氢呋喃并[3,4-b]吡啶-3-甲酰胺	126	+
	顺式-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(1-甲基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-6-基)八氢呋喃并[3,4-b]吡啶-3-甲酰胺	189	+
	顺式-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)-2-(4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺	158	+++

[0935]

(2R,3S,4aR,7aR)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)-2-(4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺	89	++
顺式-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)-2-(4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)八氢呋喃并[3,4-b]吡啶-3-甲酰胺	135	++
顺式-N-(4-(二甲基氨基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-2-(4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)八氢呋喃并[3,4-b]吡啶-3-甲酰胺	136	+
顺式-2-(4-((3,3-二甲基吗啉代)甲基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基) -N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)八氢呋喃并[3,4-b]吡啶-3-甲酰胺	141	+
(2R,3S,4aR,7aR)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-N-(4-(二甲基氨基)苯基) -1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺	51	++
(2R,3S,4aR,7aR)-N-(4-(二甲基氨基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-2-(4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺。	94	+
顺式-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)-2-(4-((1-甲基哌啶-4-基)氨基)苯基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺	117	+
顺式-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-苯基-2-(4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)八氢呋喃并[3,4-b]吡啶-3-甲酰胺	129	+
顺式-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(吡啶-3-基)-2-(4-((四氢-2H-吡喃-4 -基)氨基)苯基)八氢呋喃并[3,4-b]吡啶-3-甲酰胺	128	+
顺式-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-(4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)八氢呋喃并[3,4-b]吡啶-3-甲酰胺	127	+
(2R,3S,4aR,7aS)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-N-(4-(二甲基氨基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)八氢呋喃并[3,4-b]吡啶-3-甲酰胺	124	+
(2R,3S,4aR,7aR)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(1H-吲唑-5-基)-2-(4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺	96	+

[0936]

(2R,3S,4aR,7aR)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-2-(4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺	98	++
(2R,3S,4aR,7aS)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(1H-吲唑-5-基)八氢呋喃并[3,4-b]吡啶-3-甲酰胺	138	+
(2R,3S,4aR,7aS)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)八氢呋喃并[3,4-b]吡啶-3-甲酰胺	139	+
((2R,3S)-3-(5-(叔丁基)苯并[d]噁唑-2-基)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)哌啶-1-基)(2-氟-6-甲基苯基)甲酮	181	+
((2R,3S)-3-(6-(叔丁基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)哌啶-1-基)(2-氟-6-甲基苯基)甲酮	180	+
(2R,3S)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苄基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)哌啶-3-甲酰胺	159	+
((2R,3R)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-3-(((4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)氨基)甲基)哌啶-1-基)(2-氟-6-甲基苯基)甲酮	160	+

[0937] -:迁移测定中IC_{50}>5000nM;或Ca2+通量测定中IC_{50}>10000nM

[0938] +:迁移测定中5000nM≥IC_{50}≥2000nM(化合物在2000nM显示弱活性,抑制百分比小于50%)或10000nM≥IC_{50}≥2000nM

[0939] ++:500nM≤IC_{50}<2000nM;

[0940] +++:50nM≤IC_{50}<500nM;

[0941] ++++:IC_{50}<50nM.

[0942] 实施例B4:所选化合物的体内表征

[0943] 化合物47、49和89用于其活性的体内表征。化合物的名称如表B4所示。

[0944] 表B4

[0945]

化合物编号	化合物名称

[0946]

47	(2R,3S,4aR,7aR)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺
49	(2R,3S,4aR,7aR)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺
89	(2R,3S,4aR,7aR)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)-2-(4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)八氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲酰胺

[0947] 食蟹猴模型中C5a诱导的中性粒细胞减少

[0948] 为了研究化合物在非人灵长类动物模型中的功效，在食蟹猴模型中研究了人C5a(hC5a)诱导的中性粒细胞减少症。静脉注射hC5a诱导血管壁上粘附分子的上调，导致血流中的中性粒细胞减少并附着在血管壁上。给猴子预先施用载体或特定化合物，4小时后，施用hC5a(10μg/kg，ACROBiosystems)，1分钟后定量外周血中的中性粒细胞。实验设计如图1A所示。

[0949] 图1B显示，与作为阴性对照的载体相比，化合物47和49在食蟹猴中有效地挽救了由人C5a诱导的中性粒细胞减少症。计算C5a注射后(241分钟)收集的血液中的中性粒细胞数量相对于C5a注射前(239分钟)收集的样品的百分比变化。每种化合物的血浆浓度计算为2只猴子注射C5a前的平均浓度。

[0950] 在人C5aR敲入小鼠模型中C5a诱导的中性粒细胞减少症

[0951] 为了在动物模型中研究化合物的功效，通过用人C5aR编码序列替换小鼠C5aR的编码区来创建人C5aR敲入小鼠。静脉注射hC5a诱导血管壁上粘附分子的上调，导致血流中的中性粒细胞减少并附着在血管壁上。给人C5aR敲入小鼠预先施用载体或特定化合物，2小时后，施用人C5a(20μg/kg，ACROBiosystems)，1分钟后定量外周血中的中性粒细胞。实验设计如图2A所示。

[0952] 图2B显示化合物#49在0.3mg/kg和3mg/kg有效地拯救了由人C5a在人C5aR敲入小鼠中诱导的中性粒细胞减少症。相对于C5a注射前(119分钟)采集的样本，C5a注射后(121分钟)采集的血液中的中性粒细胞数量的百分比变化。每种化合物的血浆浓度是3只小鼠注射C5a前的平均浓度。

[0953] 中性粒细胞CD11b FACS测试

[0954] 在指定的时间点从食蟹猴/huC5aR敲入小鼠收集外周血液样品。将100μl等分试样与一系列C5a浓度混合，并在37℃下孵育30分钟。将血液在湿冰上冷却至少3min，加入抗CD11b单克隆抗体(BD Biosciences)并在4℃孵育60min。通过加入红细胞裂解缓冲液(Solarbio)裂解红细胞，并在冰上孵育10分钟，用预冷的PBS洗涤白细胞两次，并用2％PFA/PBS缓冲液悬浮。通过流式细胞术根据中性粒细胞的前向/侧向散射特性对其进行分类，并通过FACS(Beckman)读取细胞上抗CD11b染色的平均荧光强度。

[0955] 图3显示，通过口服预给药10mg/kg的化合物47和49，阻断了C5a诱导的食蟹猴全血

中离体粒细胞的CD11b上调。化合物47和49的EC50值分别为2.759×10-7M和2.559×10-7M。CD11b信号的百分比通过公式%＝(MFI[C5a conc.]-MFI[C5a＝0])/(MFI[max]-MFI[C5a＝0])×100%计算。每个数据点是2只猴子的平均值。每种化合物的血浆浓度是2只猴子注射C5a前的平均浓度。

[0956] 图4显示在给药后2小时和12小时，在小鼠全血中以0.3mg/kg和3mg/kg的剂量口服预给药化合物49阻断了对中性粒细胞的CD11b上调。在指定的时间点(化合物给药后2小时或12小时)收集全血，并在体外进一步用人C5a刺激。加入CD11b FACS抗体，并在4℃下孵育60分钟，然后裂解红细胞。CD11b信号的百分比通过公式%＝(MFI[C5aconc.]-MFI[C5a＝0])/(MFI[max]-MFI[C5a＝0])×100%计算。每个数据点是3只个体小鼠的平均±SD。

[0957] 图5显示在给药后2小时，在小鼠全血中以0.3mg/kg和3mg/kg的剂量口服预给药化合物47和89阻断了对中性粒细胞的CD11b上调。在给予化合物后2小时收集全血，并在体外进一步用人C5a刺激。加入CD11bFACS抗体，并在4℃下孵育60分钟，然后裂解红细胞。CD11b信号的百分比通过公式%＝(MFI[C5aconc.]-MFI[C5a＝0])/(MFI[max]-MFI[C5a＝0])×100%计算。每个数据点是2只个体小鼠的平均值。

[0958] 图6显示在给药后2小时，在小鼠全血中以0.3mg/kg和3mg/kg的剂量口服预给药化合物47和49阻断了对中性粒细胞的CD11b上调。在给予化合物后2小时收集全血，并在体外进一步用人C5a刺激。加入CD11bFACS抗体，并在4℃下孵育60分钟，然后裂解红细胞。CD11b信号的百分比通过公式%＝(MFI[C5aconc.]-MFI[C5a＝0])/(MFI[max]-MFI[C5a＝0])×100%计算。每个数据点是2只个体小鼠的平均±SD。

[0959] 本说明书中提及的所有出版物，包括专利、专利申请和科学文章，均出于各种目的以引用方式全文并入本文，其程度如同每个单独的出版物，包括专利、专利申请或科学文章，均具体且单独地指示以引用方式并入本文。

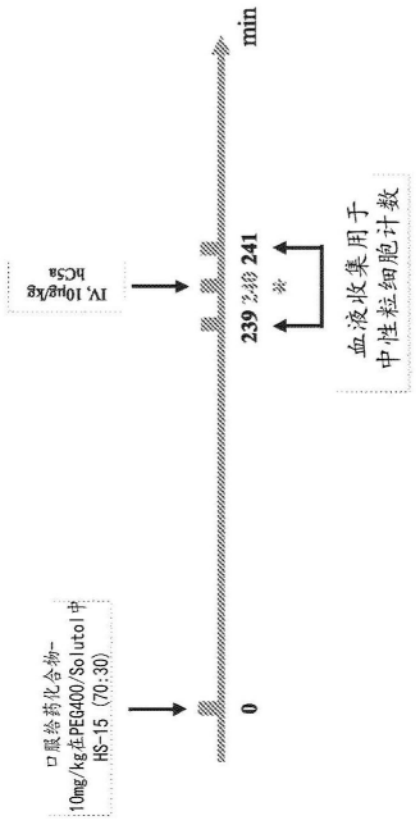

口服给药化合物-
10mg/kg在PEG400/Solutol中
HS-15 (70:30)
0
239 241
min
血液收集用于
中性粒细胞计数
IV, 10μg/kg
hC5a

图1A

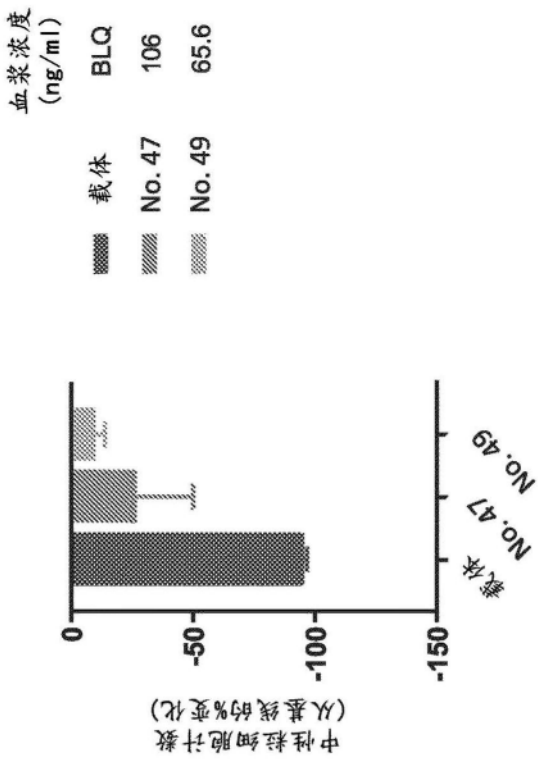

血浆浓度
(ng/ml)
载体 BLQ
No. 47 106
No. 49 65.6
中性粒细胞计数
(从基线的%变化)
0
-50
-100
-150
载体
No. 47
No. 49

图1B

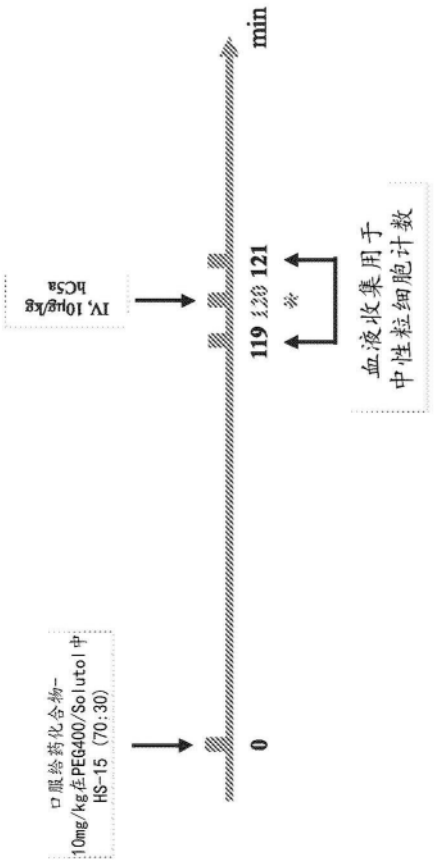

口服给药化合物-
10mg/kg在PEG400/Solutol中
HS-15 (70:30)
IV, 10μg/kg
hCSa
0
119 121
min
血液收集用于
中性粒细胞计数

图2A

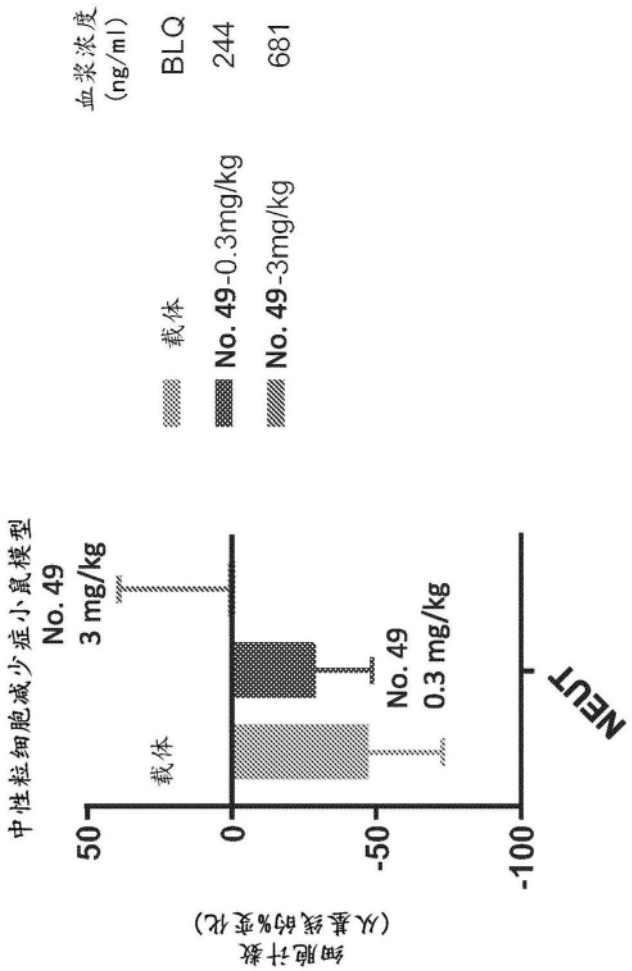
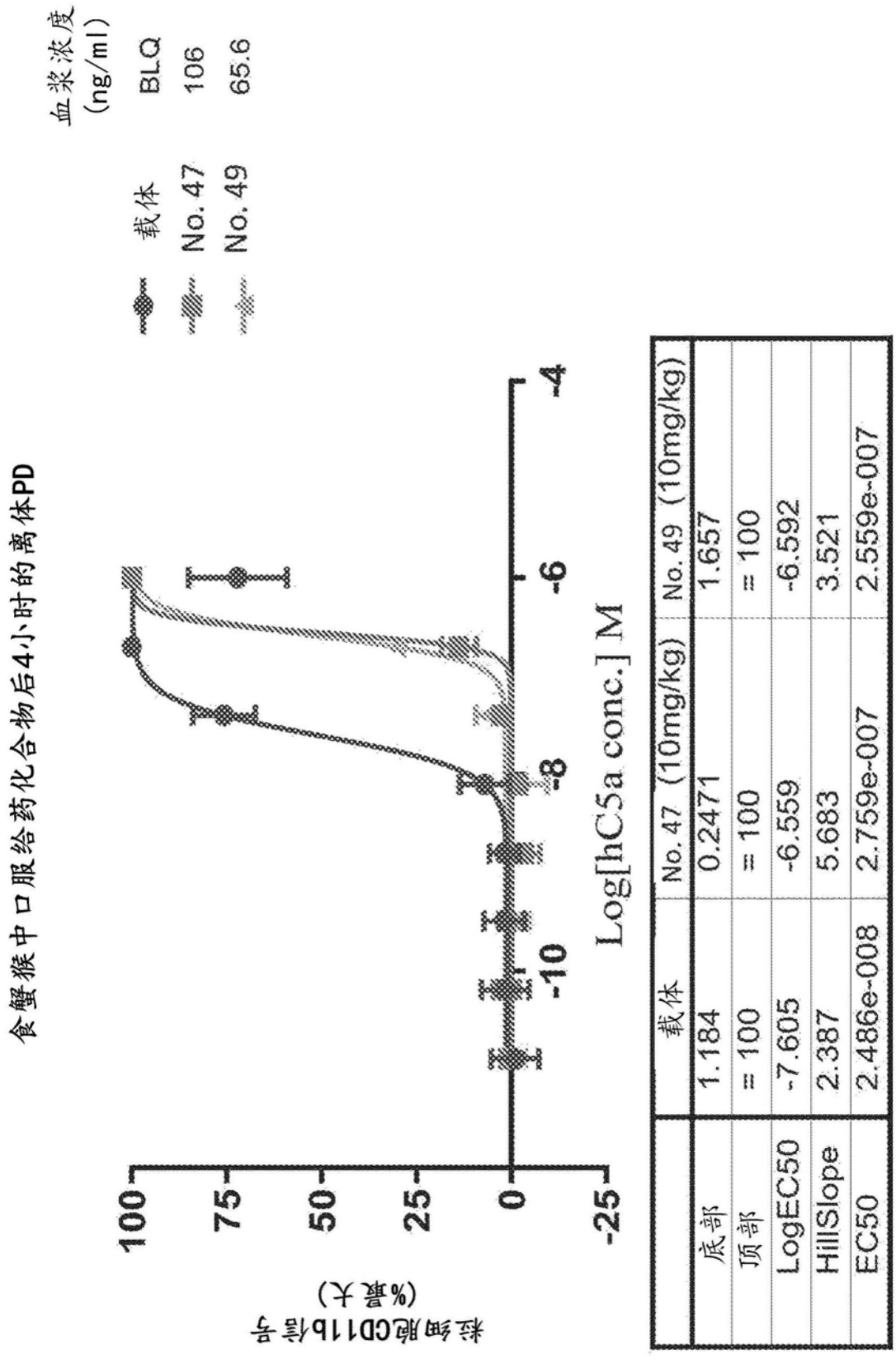
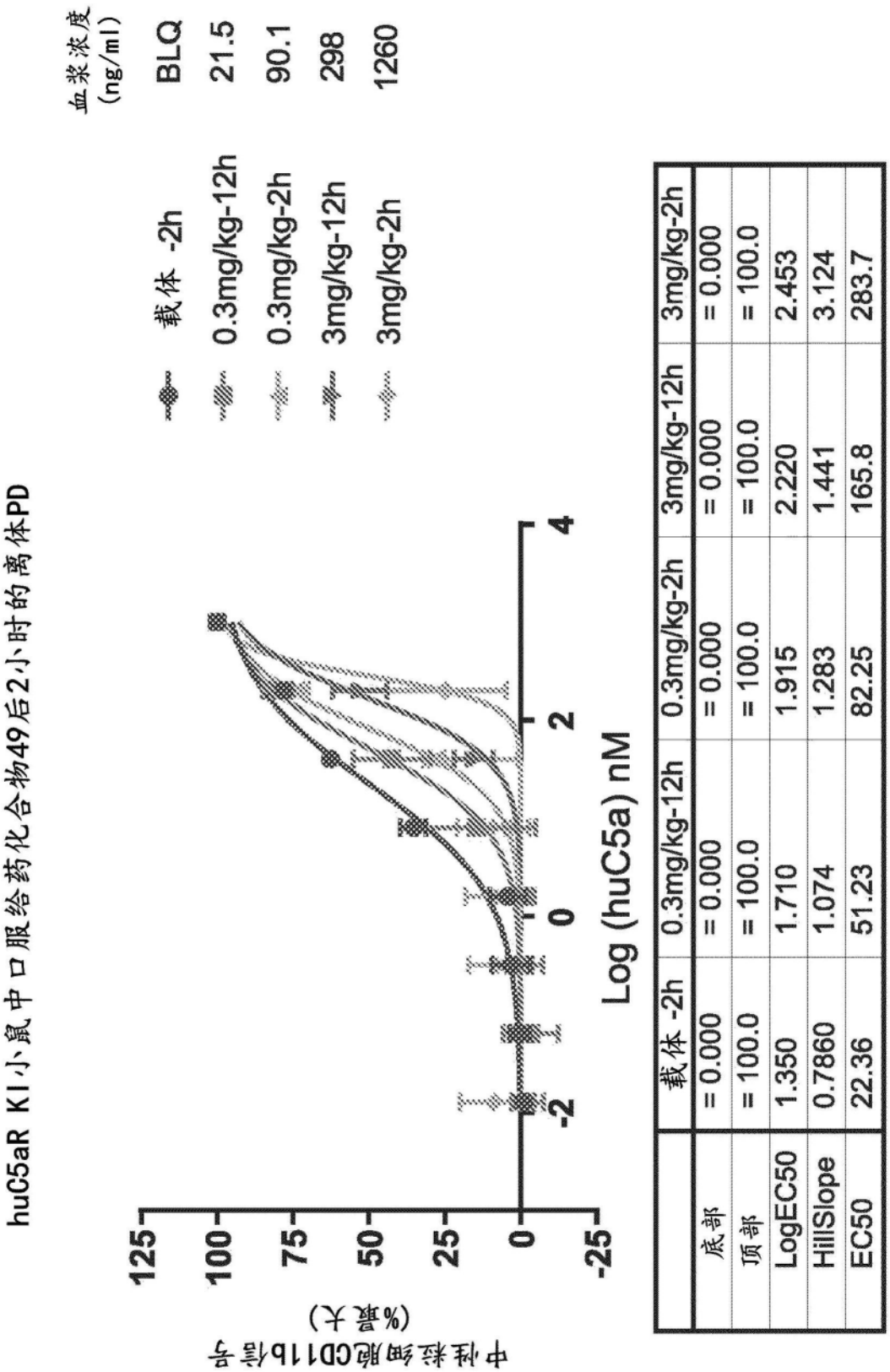

血浆浓度
(ng/ml)
BLQ
244
681
载体
No. 49-0.3mg/kg
No. 49-3mg/kg
中性粒细胞减少症小鼠模型
No. 49
3 mg/kg
载体
No. 49
0.3 mg/kg
NEUT
50
0
-50
-100
细胞计数
(从基线的%变化)

图2B



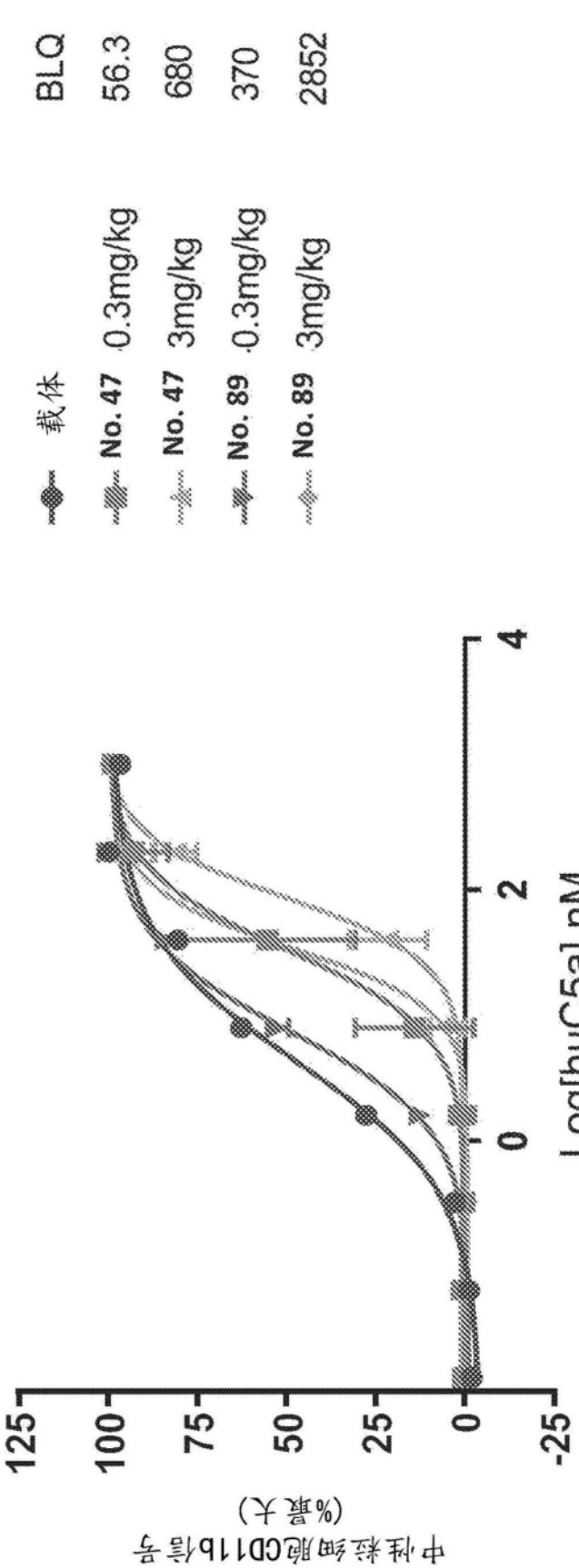
	载体	No.47 (10mg/kg)	No.49 (10mg/kg)
底部	1.184	0.2471	1.657
顶部	= 100	= 100	= 100
LogEC50	-7.605	-6.559	-6.592
HillSlope	2.387	5.683	3.521
EC50	2.486e-008	2.759e-007	2.559e-007

图3



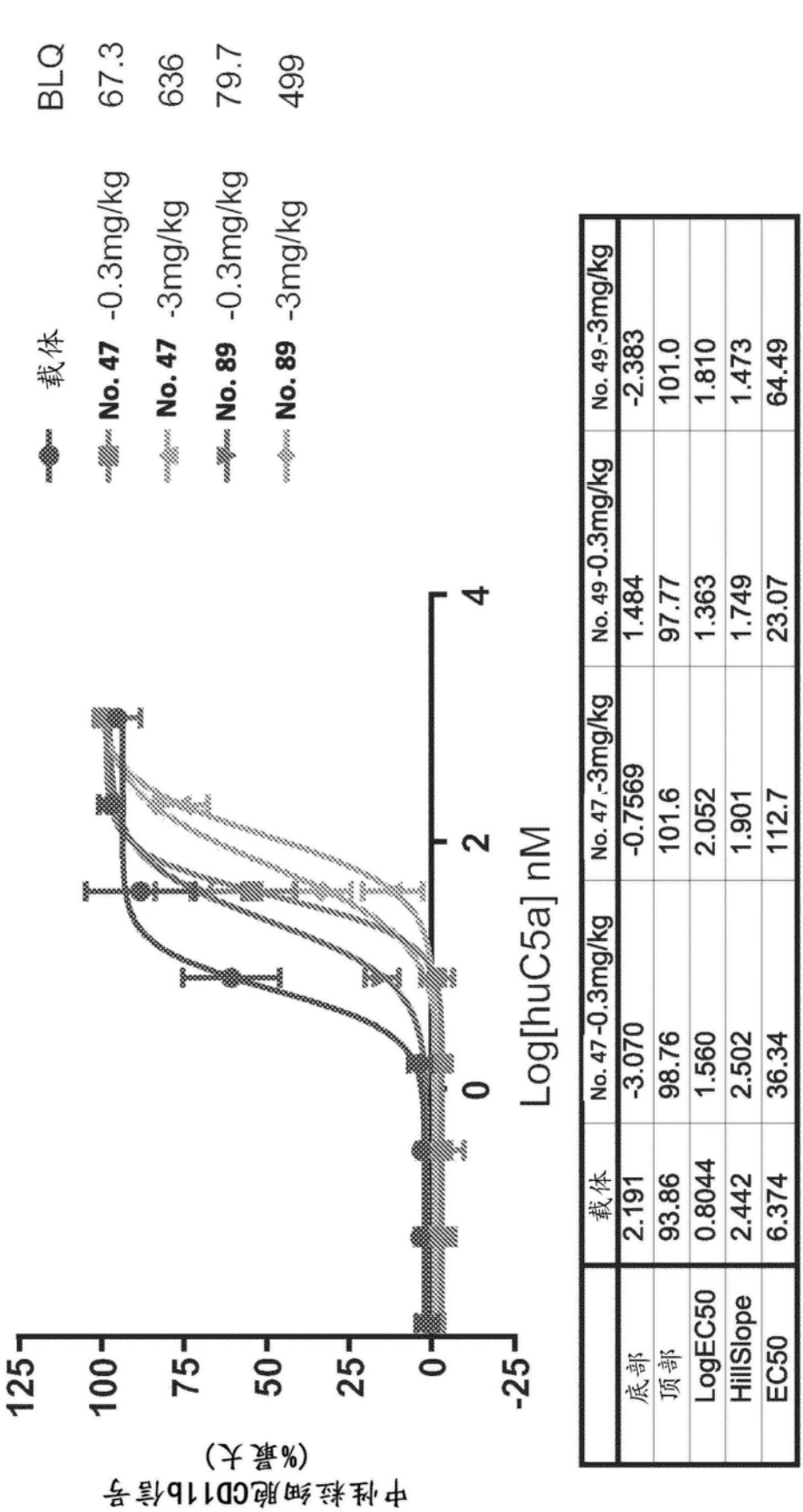
	载体 -2h	0.3mg/kg-12h	0.3mg/kg-2h	3mg/kg-12h	3mg/kg-2h
底部	= 0.000	= 0.000	= 0.000	= 0.000	= 0.000
顶部	= 100.0	= 100.0	= 100.0	= 100.0	= 100.0
LogEC50	1.350	1.710	1.915	2.220	2.453
HillSlope	0.7860	1.074	1.283	1.441	3.124
EC50	22.36	51.23	82.25	165.8	283.7

图4



	载体	No. 47,-0.3mg/kg	No. 47,-3mg/kg	No. 89 -0.3mg/kg	No. 89 -3mg/kg
底部	-4.287	0.2208	0.8107	-0.9966	-0.6209
顶部	99.21	100.7	101.7	99.57	98.62
LogEC50	0.6310	1.526	1.947	0.8731	1.537
HillSlope	0.8515	1.323	1.683	1.141	1.803
EC50	4.276	33.58	88.42	7.466	34.43

图5



	载体	No. 47 -0.3mg/kg	No. 47 -3mg/kg	No. 49 -0.3mg/kg	No. 49 -3mg/kg
底部	2.191	-3.070	-0.7569	1.484	-2.383
顶部	93.86	98.76	101.6	97.77	101.0
LogEC50	0.8044	1.560	2.052	1.363	1.810
HillSlope	2.442	2.502	1.901	1.749	1.473
EC50	6.374	36.34	112.7	23.07	64.49

图6