(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 108516974 A
(43)申请公布日 2018.09.11

(21)申请号 201810393664.7

(22)申请日 2014.02.28

(30)优先权数据
61/771,655 2013.03.01 US
61/857,636 2013.07.23 US

(62)分案原申请数据
201480020587.0 2014.02.28

(71)申请人 吉利德科学公司
地址 美国加利福尼亚州

(72)发明人 G·布里吉斯 E·加纳雷斯
周建宏 M·格劳普 Y·E·胡
J·O·林克 柳琪 陆亚凡
R·D·赛图 S·D·施罗德
J·R·索默泽 W·C·特斯
J·R·张 S·E·拉泽维斯

(74)专利代理机构 北京市金杜律师事务所 11256
代理人 陈文平 侯宝光

(51)Int.Cl.
C07D 471/04(2006.01)
C07D 401/14(2006.01)
C07D 401/12(2006.01)
C07D 403/14(2006.01)
C07D 519/00(2006.01)
C07D 491/048(2006.01)
C07D 491/052(2006.01)
C07D 413/14(2006.01)
C07D 401/04(2006.01)
A61K 31/4439(2006.01)
A61K 31/517(2006.01)
A61K 31/4427(2006.01)
A61K 31/444(2006.01)
A61K 31/496(2006.01)
A61K 45/06(2006.01)
A61P 31/18(2006.01)

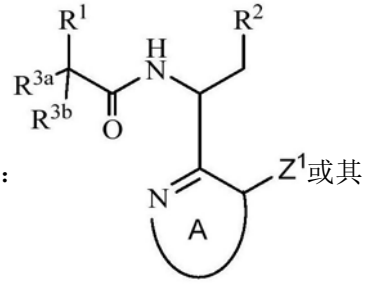
权利要求书27页 说明书298页

(54)发明名称

用于治疗HIV的酰胺化合物

(57)摘要

式I的化合物：

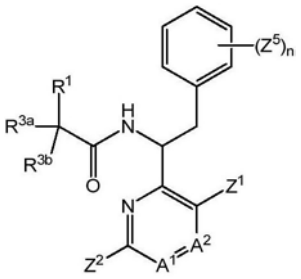


I

或其盐被公开。也公开的是包含式I的化合物的药物组合物，用于制备式I的化合物的方法，用于制备式I的化合物的中间体和用于治疗逆转录病毒科病毒的感染(包括由HIV病毒导致的感染)的治疗方法。

CN 108516974 A

1.式IIId的化合物：



IIId

其中

A^1是CH,C-Z^3,或氮；

A^2是CH或氮；

R^1是6-12元芳基,5-12元杂芳基,或3-12元杂环,其中R^1的任意6-12元芳基,5-12元杂芳基,或3-12元杂环任选地用1、2、3、4或5个Z^4基团取代,其中所述Z^4基团是相同或不同的；

各R^{3a}和R^{3b}独立地是H或(C_1-C_3)烷基；

Z^1是6-12元芳基,5-14元杂芳基,或3-14元杂环,其中Z^1的任意6-12元芳基,5-14元杂芳基,或3-14元杂环任选地用1、2、3、4或5个Z^{1a}或Z^{1b}取代,其中所述Z^{1a}和Z^{1b}基团是相同或不同的；

各Z^{1a}独立地是(C_3-C_7)碳环,5-12元杂芳基,3-12元杂环,卤素,-CN,-OR^{n1},-OC(O)R^{p1},-OC(O)$NR^{q1}R^{r1}$,-SR^{n1},-S(O)R^{p1},-S(O)$_2$OH,-S(O)$_2R^{p1}$,-S(O)$_2NR^{q1}R^{r1}$,-$NR^{q1}R^{r1}$,-$NR^{n1}COR^{p1}$,-$NR^{n1}CO_2R^{p1}$,-$NR^{n1}CONR^{q1}R^{r1}$,-NR^{n1}S(O)$_2R^{p1}$,-NR^{n1}S(O)$_2OR^{p1}$,-NR^{n1}S(O)$_2NR^{q1}R^{r1}$,-C(O)R^{n1},-C(O)OR^{n1},-C(O)$NR^{q1}R^{r1}$和-S(O)$_2NR^{n1}COR^{p1}$,其中Z^{1a}的任意(C_3-C_7)碳环,5-12元杂芳基和3-12元杂环任选地用1、2、3、4或5个Z^{1c}或Z^{1d}基团取代,其中所述Z^{1c}和Z^{1d}基团是相同或不同的；

各Z^{1b}独立地是(C_1-C_8)烷基,其任选地用1、2、3、4或5个卤素取代,所述卤素是相同或不同的；

各Z^{1c}独立地是卤素,-CN,-OH,-NH_2,-C(O)$NR^{q2}R^{r2}$,或(C_1-C_8)杂烷基；

各Z^{1d}独立地是(C_1-C_8)烷基或(C_1-C_8)卤代烷基；

各R^{n1}独立地是H,(C_1-C_8)烷基,(C_3-C_7)碳环,3-7元杂环,或5-6元单环-杂芳基,其中R^{n1}的任意(C_3-C_7)碳环,3-7元杂环,或5-6元单环-杂芳基任选地用1、2、3、4或5个Z^{1c}或Z^{1d}基团取代,其中所述Z^{1c}和Z^{1d}基团是相同或不同的,和其中R^{n1}的任意(C_1-C_8)烷基任选地用1、2、3、4或5个Z^{1c}基团取代,其中所述Z^{1c}基团是相同或不同的；

各R^{p1}独立地是(C_1-C_8)烷基,(C_3-C_7)碳环,3-7元杂环,或5-6元单环-杂芳基,其中R^{p1}的任意(C_3-C_7)碳环,3-7元杂环,或5-6元单环-杂芳基任选地用1、2、3、4或5个Z^{1c}或Z^{1d}基团取代,其中所述Z^{1c}和Z^{1d}基团是相同或不同的,和其中R^{p1}的任意(C_1-C_8)烷基任选地用1、2、3、4或5个Z^{1c}基团取代,其中所述Z^{1c}基团是相同或不同的；

各R^{q1}和R^{r1}独立地是H,(C_1-C_8)烷基,(C_3-C_7)碳环,3-7元杂环,或5-6元单环-杂芳基,其中R^{q1}或R^{r1}的任意(C_3-C_7)碳环,3-7元杂环,或5-6元单环-杂芳基任选地用1、2、3、4或5个Z^{1c}或Z^{1d}基团取代,其中所述Z^{1c}和Z^{1d}基团是相同或不同的和其中R^{q1}或R^{r1}的任意(C_1-C_8)烷基任选地用1、2、3、4或5个Z^{1c}基团取代,其中所述Z^{1c}基团是相同或不同的,或R^{q1}和R^{r1}与它们所连

接的氮一起形成5,6或7-元杂环,其中所述5,6或7-元杂环任选地用1、2、3、4或5个Z^{1c}或Z^{1d}基团取代,其中所述Z^{1c}和Z^{1d}基团是相同或不同的;

各R^{q2}和R^{r2}独立地是H,(C_1-C_8)烷基,(C_3-C_7)碳环,或R^{q2}和R^{r2}与它们所连接的氮一起形成5,6,或7-元杂环;

Z^2是(C_2-C_8)烯基,(C_2-C_8)炔基,6-12元芳基,5-12元C-连接的-杂芳基,3-12元C-连接的-杂环,$-C(O)R^{n3}$,或$-C(O)NR^{q3}R^{r3}$,其中Z^2的任意6-12元芳基,5-12元C-连接的-杂芳基,或3-12元C-连接的-杂环任选地用1、2、3、4或5个Z^{2b}或Z^{2c}基团取代,其中所述Z^{2b}和Z^{2c}基团是相同或不同的和其中Z^2的任意(C_2-C_8)烯基或(C_2-C_8)炔基任选地用1,2,3,4,或5个Z^{2c}基团取代,其中所述Z^{2c}基团是相同或不同的;

各R^{n3}独立地是H或(C_1-C_4)烷基;

各R^{q3}和R^{r3}独立地是H或(C_1-C_4)烷基;

各Z^{2b}独立地是氧代,(C_1-C_4)烷基,(C_1-C_4)杂烷基或(C_1-C_4)卤代烷基;

各Z^{2c}独立地是氧代,卤素,$-CN$,$-OR^{n4}$,$-OC(O)R^{p4}$,$-OC(O)NR^{q4}R^{r4}$,$-SR^{n4}$,$-S(O)R^{p4}$,$-S(O)_2OH$,$-S(O)_2R^{p4}$,$-S(O)_2NR^{q4}R^{r4}$,$-NR^{q4}R^{r4}$,$-NR^{n4}COR^{p4}$,$-NR^{n4}CO_2R^{p4}$,$-NR^{n4}CONR^{q4}R^{r4}$,$-NR^{n4}S(O)_2R^{p4}$,$-NR^{n4}S(O)_2OR^{p4}$,$-NR^{n4}S(O)_2NR^{q4}R^{r4}$,$-NO_2$,$-C(O)R^{n4}$,$-C(O)OR^{n4}$,或$-C(O)NR^{q4}R^{r4}$;

各R^{n4}独立地是H,(C_1-C_4)烷基,(C_1-C_4)卤代烷基,或(C_1-C_4)杂烷基;

各R^{p4}独立地是(C_1-C_8)烷基,(C_1-C_4)卤代烷基,或(C_1-C_4)杂烷基;

各R^{q4}和R^{r4}独立地是H,(C_1-C_4)烷基,(C_1-C_4)卤代烷基,或(C_1-C_4)杂烷基;

各Z^3独立地是(C_1-C_4)杂烷基;

各Z^4独立地是氧代,(C_1-C_8)烷基,(C_3-C_7)碳环,卤素,$-CN$,$-OR^{n5}$,$-NR^{q5}R^{r5}$,$-NR^{n5}COR^{p5}$,$-NR^{n5}CO_2R^{p5}$,$-C(O)R^{n5}$,$-C(O)OR^{n5}$,或$-C(O)NR^{q5}R^{r5}$,其中Z^4的任意(C_3-C_7)碳环或(C_1-C_8)烷基任选地用1、2、3、4或5个Z^{4a}基团取代,其中所述Z^{4a}基团是相同或不同的;

各Z^{4a}独立地是卤素,$-CN$,或$-OR^{n6}$;

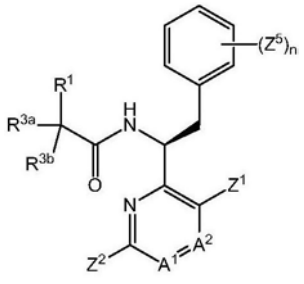
各R^{n5},R^{p5},R^{q5},R^{r5}和R^{n6}独立地是H或(C_1-C_4)烷基;

各Z^5独立地是卤素,其可以是相同或不同的;并且

n是0,1,2,或3;

或其药学上可接受的盐。

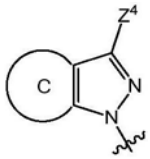
2.权利要求1的化合物,或其药学上可接受的盐,其是式IIIe的化合物:



IIIe

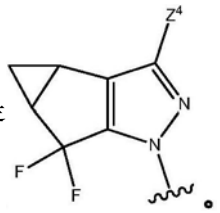
或其药学上可接受的盐。

3.权利要求1-2的任一项的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R^1是

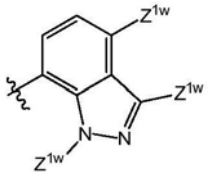


其中

C与它所连接的2个碳原子一起形成3-7元单环-碳环或5-9元双环-碳环，其中C的任意3-7元单环-碳环或5-9元双环-碳环任选地用1、2、3、4或5个Z^4基团取代，其中所述Z^4基团是相同或不同的。

4.权利要求1-3的任一项的化合物，或其药学上可接受的盐，其中R^1是  。

5.权利要求1-4的任一项的化合物，或其药学上可接受的盐，其中Z^1是



其中各Z^{1w}独立地是Z^{1a}，Z^{1b}，或H。

6.权利要求5的化合物，或其药学上可接受的盐，

其中：

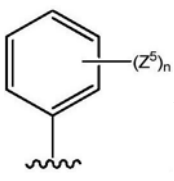
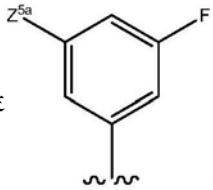
各Z^{1a}独立地是卤素，-CN，$-OR^{n1}$，$-NR^{n1}S(O)_2R^{p1}$，$-NR^{n1}S(O)_2NR^{q1}R^{r1}$，$-NR^{q1}R^{r1}$，$-NR^{n1}COR^{p1}$，$-NR^{n1}CONR^{q1}R^{r1}$，或$-NR^{n1}CO_2R^{p1}$；

各Z^{1b}独立地是(C_1-C_8烷基)，其中所述(C_1-C_8烷基)任选地用1，2，或3个卤素取代，所述卤素是相同或不同的；并且

Z^{1w}的至少一个是Z^{1a}或Z^{1b}。

7.权利要求6的化合物，或其药学上可接受的盐，其中Z^{1w}的至少2个独立地是Z^{1a}。

8.权利要求6或7的化合物，或其药学上可接受的盐，其中各Z^{1a}独立地是卤素，$-NR^{n1}S(O)_2R^{p1}$，或$-NR^{n1}S(O)_2NR^{q1}R^{r1}$。

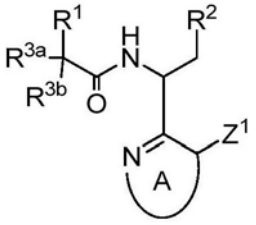
9.权利要求1-8的任一项的化合物，或其药学上可接受的盐，其中所述结构部分  是  其中Z^{5a}是H或卤素。

10.权利要求1-9的任一项的化合物，或其药学上可接受的盐，其中A^1是CH。

11.权利要求1-9的任一项的化合物，或其药学上可接受的盐，其中A^1是C-Z^3。

12.权利要求1-11的任一项的化合物，或其药学上可接受的盐，其中A^2是CH。

13.式III的化合物：



III

其中

A是6-元单环-杂芳基，其具有一个或两个氮原子，其中所述6-元单环-杂芳基用在所显示的位置的一个Z^1基团取代，用一个Z^2基团取代和任选地用1或2个Z^3基团取代，其中所述Z^3基团是相同或不同的；

R^1是6-12元芳基，5-12元杂芳基，或3-12元杂环，其中R^1的任意6-12元芳基，5-12元杂芳基，或3-12元杂环任选地用1、2、3、4或5个Z^4基团取代，其中所述Z^4基团是相同或不同的；

R^2是任选地用1、2、3、4或5个卤素取代的苯基，所述卤素是相同或不同的；

各R^{3a}和R^{3b}独立地是H或(C_1-C_3)烷基；

Z^1是6-12元芳基，5-14元杂芳基，或3-14元杂环，其中Z^1的任意6-12元芳基，5-14元杂芳基，或3-14元杂环任选地用1、2、3、4或5个Z^{1a}或Z^{1b}取代，其中所述Z^{1a}和Z^{1b}基团是相同或不同的；

各Z^{1a}独立地是(C_3-C_7)碳环，5-12元杂芳基，3-12元杂环，卤素，-CN，$-OR^{n1}$，$-OC(O)R^{p1}$，$-OC(O)NR^{q1}R^{r1}$，$-SR^{n1}$，$-S(O)R^{p1}$，$-S(O)_2OH$，$-S(O)_2R^{p1}$，$-S(O)_2NR^{q1}R^{r1}$，$-NR^{q1}R^{r1}$，$-NR^{n1}COR^{p1}$，$-NR^{n1}CO_2R^{p1}$，$-NR^{n1}CONR^{q1}R^{r1}$，$-NR^{n1}S(O)_2R^{p1}$，$-NR^{n1}S(O)_2OR^{p1}$，$-NR^{n1}S(O)_2NR^{q1}R^{r1}$，$-C(O)R^{n1}$，$-C(O)OR^{n1}$，$-C(O)NR^{q1}R^{r1}$和$-S(O)_2NR^{n1}COR^{p1}$，其中$Z^{1a}$的任意$(C_3-C_7)$碳环，5-12元杂芳基和3-12元杂环任选地用1、2、3、4或5个Z^{1c}或Z^{1d}基团取代，其中所述Z^{1c}和Z^{1d}基团是相同或不同的；

各Z^{1b}独立地是(C_1-C_8)烷基，其任选地用1、2、3、4或5个卤素取代，所述卤素是相同或不同的；

各Z^{1c}独立地是卤素，-CN，-OH，$-NH_2$，$-C(O)NR^{q2}R^{r2}$，或(C_1-C_8)杂烷基；

各Z^{1d}独立地是(C_1-C_8)烷基或(C_1-C_8)卤代烷基；

各R^{n1}独立地是H，(C_1-C_8)烷基，(C_3-C_7)碳环，3-7元杂环，或5-6元单环-杂芳基，其中R^{n1}的任意(C_3-C_7)碳环，3-7元杂环，或5-6元单环-杂芳基任选地用1、2、3、4或5个Z^{1c}或Z^{1d}基团取代，其中所述Z^{1c}和Z^{1d}基团是相同或不同的和其中R^{n1}的任意(C_1-C_8)烷基任选地用1、2、3、4或5个Z^{1c}基团取代，其中所述Z^{1c}基团是相同或不同的；

各R^{p1}独立地是(C_1-C_8)烷基，(C_3-C_7)碳环，3-7元杂环，或5-6元单环-杂芳基，其中R^{p1}的任意(C_3-C_7)碳环，3-7元杂环，或5-6元单环-杂芳基任选地用1、2、3、4或5个Z^{1c}或Z^{1d}基团取代，其中所述Z^{1c}和Z^{1d}基团是相同或不同的和其中R^{p1}的任意(C_1-C_8)烷基任选地用1、2、3、4或5个Z^{1c}基团取代，其中所述Z^{1c}基团是相同或不同的；

各R^{q1}和R^{r1}独立地是H，(C_1-C_8)烷基，(C_3-C_7)碳环，3-7元杂环，或5-6元单环-杂芳基，其中R^{q1}或R^{r1}的任意(C_3-C_7)碳环，3-7元杂环，或5-6元单环-杂芳基任选地用1、2、3、4或5个Z^{1c}或Z^{1d}基团取代，其中所述Z^{1c}和Z^{1d}基团是相同或不同的和其中R^{q1}或R^{r1}的任意(C_1-C_8)烷基任选地用1、2、3、4或5个Z^{1c}基团取代，其中所述Z^{1c}基团是相同或不同的，或R^{q1}和R^{r1}与它们所连接的氮一起形成5，6或7-元杂环，其中所述5，6或7-元杂环任选地用1、2、3、4或5个Z^{1c}或Z^{1d}

基团取代，其中所述Z^{1c}和Z^{1d}基团是相同或不同的；

各R^{q2}和R^{r2}独立地是H，(C_1-C_8)烷基，(C_3-C_7)碳环，或R^{q2}和R^{r2}与它们所连接的氮一起形成5，6，或7-元杂环；

Z^2是(C_2-C_8)烯基，(C_2-C_8)炔基，6-12元芳基，5-12元C-连接的-杂芳基，3-12元C-连接的-杂环，$-C(O)R^{n3}$，或$-C(O)NR^{q3}R^{r3}$，其中Z^2的任意6-12元芳基，5-12元C-连接的-杂芳基，或3-12元C-连接的-杂环任选地用1、2、3、4或5个Z^{2b}或Z^{2c}基团取代，其中所述Z^{2b}和Z^{2c}基团是相同或不同的和其中Z^2的任意(C_2-C_8)烯基或(C_2-C_8)炔基任选地用1，2，3，4，或5个Z^{2c}基团取代，其中所述Z^{2c}基团是相同或不同的；

各R^{n3}独立地是H或(C_1-C_4)烷基；

各R^{q3}和R^{r3}独立地是H或(C_1-C_4)烷基；

各Z^{2b}独立地是氧代，(C_1-C_4)烷基，(C_1-C_4)杂烷基，或(C_1-C_4)卤代烷基；

各Z^{2c}独立地是氧代，卤素，-CN，$-OR^{n4}$，$-OC(O)R^{p4}$，$-OC(O)NR^{q4}R^{r4}$，$-SR^{n4}$，$-S(O)R^{p4}$，$-S(O)_2OH$，$-S(O)_2R^{p4}$，$-S(O)_2NR^{q4}R^{r4}$，$-NR^{q4}R^{r4}$，$-NR^{n4}COR^{p4}$，$-NR^{n4}CO_2R^{p4}$，$-NR^{n4}CONR^{q4}R^{r4}$，$-NR^{n4}S(O)_2R^{p4}$，$-NR^{n4}S(O)_2OR^{p4}$，$-NR^{n4}S(O)_2NR^{q4}R^{r4}$，$-NO_2$，$-C(O)R^{n4}$，$-C(O)OR^{n4}$，或$-C(O)NR^{q4}R^{r4}$；

各R^{n4}独立地是H，(C_1-C_4)烷基，(C_1-C_4)卤代烷基，或(C_1-C_4)杂烷基；

各R^{p4}独立地是(C_1-C_8)烷基，(C_1-C_4)卤代烷基，或(C_1-C_4)杂烷基；

各R^{q4}和R^{r4}独立地是H，(C_1-C_4)烷基，(C_1-C_4)卤代烷基，或(C_1-C_4)杂烷基；

各Z^3独立地是(C_1-C_4)杂烷基或卤素；

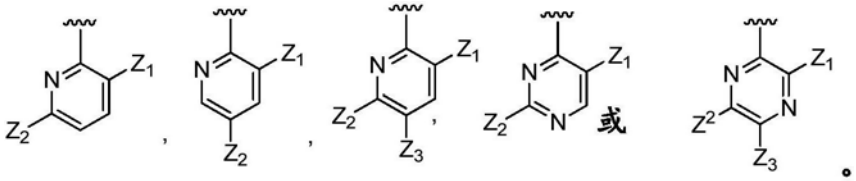
各Z^4独立地是氧代，(C_1-C_8)烷基，(C_3-C_7)碳环，卤素，-CN，$-OR^{n5}$，$-NR^{q5}R^{r5}$，$-NR^{n5}COR^{p5}$，$-NR^{n5}CO_2R^{p5}$，$-C(O)R^{n5}$，$-C(O)OR^{n5}$，或$-C(O)NR^{q5}R^{r5}$，其中Z^4的任意(C_3-C_7)碳环或(C_1-C_8)烷基任选地用1、2、3、4或5个Z^{4a}基团取代，其中所述Z^{4a}基团是相同或不同的；

各Z^{4a}独立地是卤素，-CN，或$-OR^{n6}$；并且

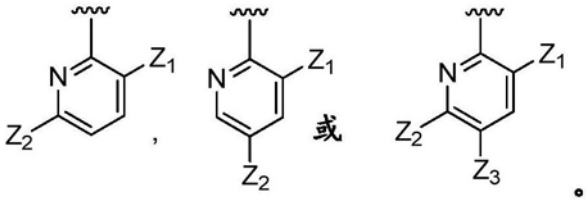
各R^{n5}，R^{p5}，R^{q5}，R^{r5}和R^{n6}独立地是H或(C_1-C_4)烷基；

或其药学上可接受的盐。

14.权利要求13的化合物，或其药学上可接受的盐，其中A是：



15.权利要求13的化合物，或其药学上可接受的盐，其中A是：



16.权利要求1-15的任一项的化合物，或其药学上可接受的盐，其中各Z^3，当存在时，独立地是甲氧基，二甲基氨基，或甲基氨基。

17.权利要求1-16的任一项的化合物，或其药学上可接受的盐，其中R^{3a}和R^{3b}各是H。

18.权利要求1-16的任一项的化合物，或其药学上可接受的盐，其中R^{3a}是甲基和R^{3b}是H。

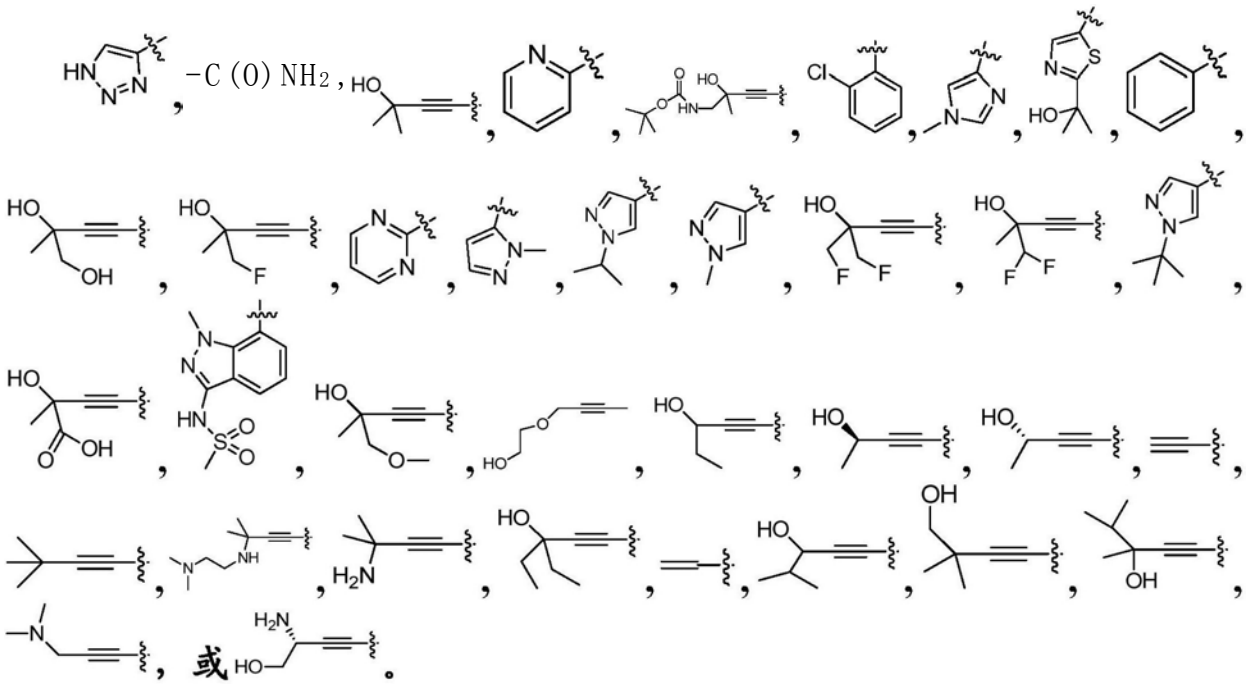
19.权利要求1-18的任一项的化合物，或其药学上可接受的盐，其中Z^2是(C_2-C_8)炔基，苯基，5-6元C-连接的-单环-杂芳基，8-10元C-连接的-双环-杂芳基，8-10元C-连接的-双环-杂环，或$-C(O)NR^{q3}R^{r3}$，其中Z^2的任意苯基，5-6元C-连接的-单环-杂芳基，8-10元C-连接的-双环-杂芳基，或8-10元C-连接的-双环-杂环任选地用1，2，或3个Z^{2b}或Z^{2c}基团取代和其中Z^2的任意(C_2-C_8)炔基任选地用1，2，或3个Z^{2c}基团取代。

20.权利要求1-18的任一项的化合物，或其药学上可接受的盐，其中Z^2是(C_2-C_8)炔基，任选地用1，2，或3个Z^{2c}基团取代。

21.权利要求1-20的任一项的化合物，或其药学上可接受的盐，其中各Z^{2c}独立地是卤素，$-OR^{n4}$，$NR^{q4}R^{r4}$，$-NR^{n4}CO_2R^{p4}$，$-C(O)OR^{n4}$，或$-C(O)NR^{q4}R^{r4}$。

22.权利要求1-20的任一项的化合物，或其药学上可接受的盐，其中各Z^{2c}独立地是卤素或$-OR^{n4}$。

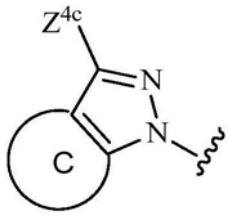
23.权利要求1-18的任一项的化合物，或其药学上可接受的盐，其中任选地用1，2，3，4，或5个Z^{2b}或Z^{2c}基团取代的Z^2是



或。

24.权利要求1-2和5-23的任一项的化合物，或其药学上可接受的盐，其中R^1是8-12元双环-杂芳基或8-12元三环-杂芳基，其中R^1的任意8-12元双环-杂芳基或8-12元三环-杂芳基任选地用1，2，3，4，或5个Z^4基团取代。

25.权利要求1-2和5-23的任一项的化合物，或其药学上可接受的盐，其中R^1具有下述式IId：



IId

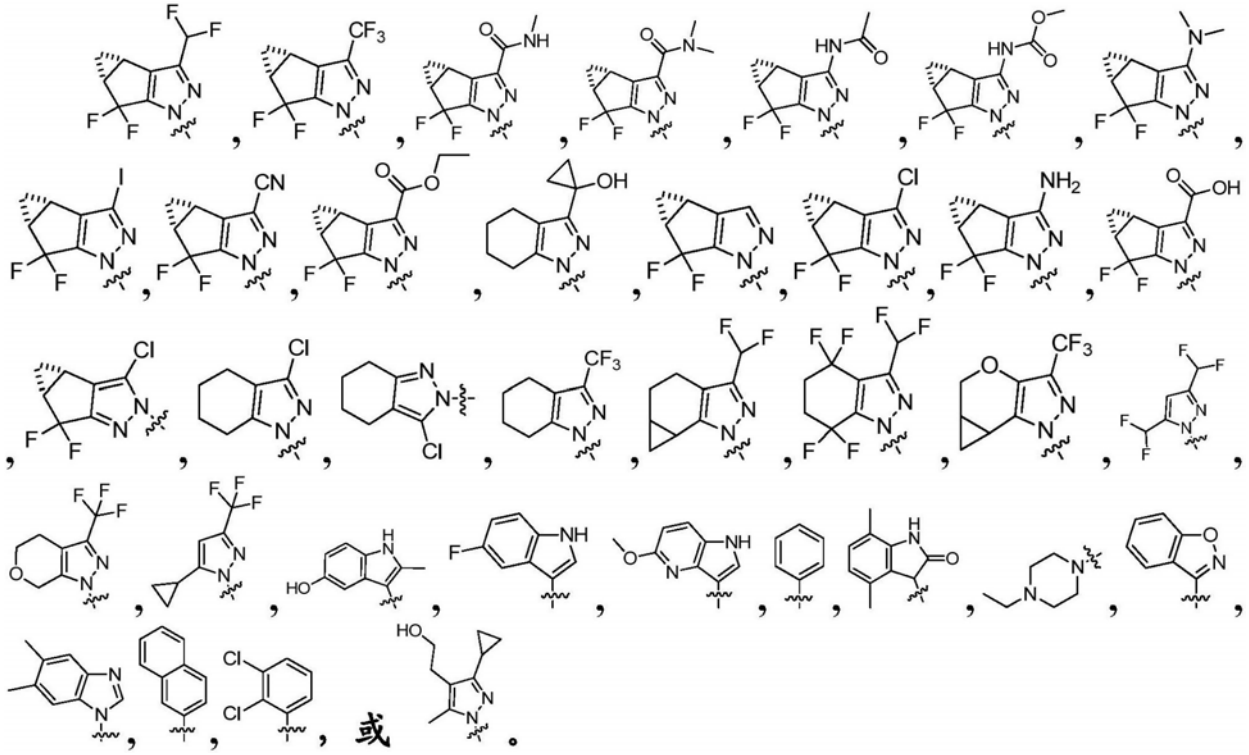
其中:

C与它所连接的2个碳原子一起形成3-7元单环-碳环,5-9元双环-碳环,3-7元单环-杂环,或5-9元双环杂环,其中C的任意3-7元单环-碳环,5-9元双环-碳环,3-7元单环-杂环或5-9元双环杂环任选地用1、2、3、4或5个Z^4基团取代,其中所述Z^4基团是相同或不同的;并且

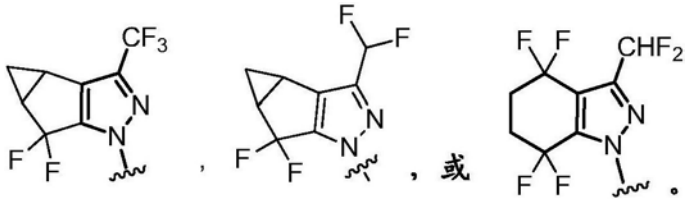
各Z^{4c}独立地选自H或Z^4,其中所述Z^4基团是相同或不同的。

26.权利要求1-25的任一项的化合物,或其药学上可接受的盐,其中各Z^4独立地是(C_1-C_4)烷基或卤素,其中Z^4的任意(C_1-C_4)烷基任选地用1、2、3、4或5个卤素取代。

27.权利要求1-2和5-23的任一项的化合物,或其药学上可接受的盐,其中任选地用1,2,3,4,或5个Z^4基团取代的R^1是



28.权利要求1-2和5-23的任一项的化合物,或其药学上可接受的盐,其中任选地用1,2,3,4,或5个Z^4基团取代的R^1是



29.权利要求1-4和9-28的任一项的化合物,或其药学上可接受的盐,其中Z^1是苯基,5-6元单环-杂芳基,8-10元双环-杂芳基,8-10元双环-杂环,或9-12元三环-杂环,其中Z^1的任意苯基,5-6元单环-杂芳基,8-10元双环-杂芳基,8-10元双环-杂环,或9-12元三环-杂环任选地用1,2,3,4,或5个Z^{1a}或Z^{1b}基团取代。

30.权利要求1-4和9-28的任一项的化合物,或其药学上可接受的盐,其中Z^1是8-10元双环-杂芳基或8-10元双环-杂环,其中任意8-10元双环-杂芳基或8-10元双环-杂环在所述环系统中具有3-9个碳原子和1-5个杂原子和其中Z^1的任意8-10元双环-杂芳基或8-10元双

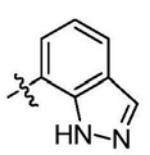
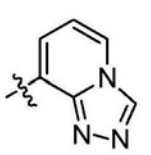
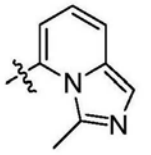
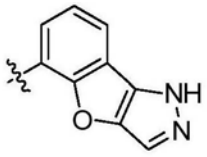
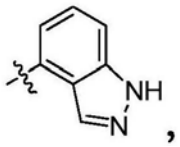
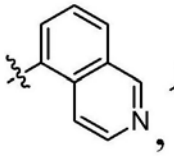
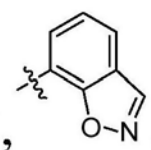
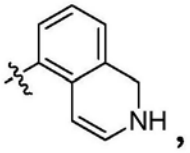
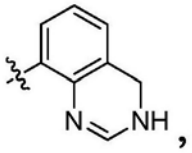
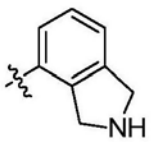
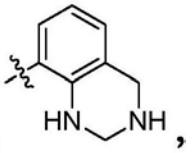
环-杂环任选地用1,2,3,4,或5个Z^{1a}或Z^{1b}基团取代。

31.权利要求1-5和9-30的任一项的化合物,或其药学上可接受的盐,其中各Z^{1a}独立地是氧代,(C_3-C_7)碳环,卤素,-CN,-O-(C_1-C_8)烷基,$-NR^{q1}R^{r1}$,$-NR^{n1}COR^{p1}$,$-NR^{n1}CO_2R^{p1}$,$-NR^{n1}CONR^{q1}R^{r1}$,$-NR^{n1}S(O)_2R^{p1}$,$-NR^{n1}S(O)_2NR^{q1}R^{r1}$,或$-C(O)NR^{q1}R^{r1}$。

32.权利要求1-31的任一项的化合物,或其药学上可接受的盐,其中各Z^{1b}独立地是甲基或二氟甲基。

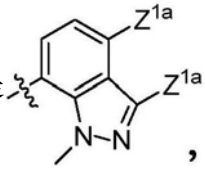
33.权利要求1-32的任一项的化合物,或其药学上可接受的盐,其中Z^1用2个Z^{1a}基团取代,其中各Z^{1a}独立地是$-NR^{n1}S(O)_2R^{p1}$,$-NR^{n1}S(O)_2NR^{q1}R^{r1}$,或卤素。

34.权利要求1-28的任一项的化合物,或其药学上可接受的盐,其中Z^1是











或


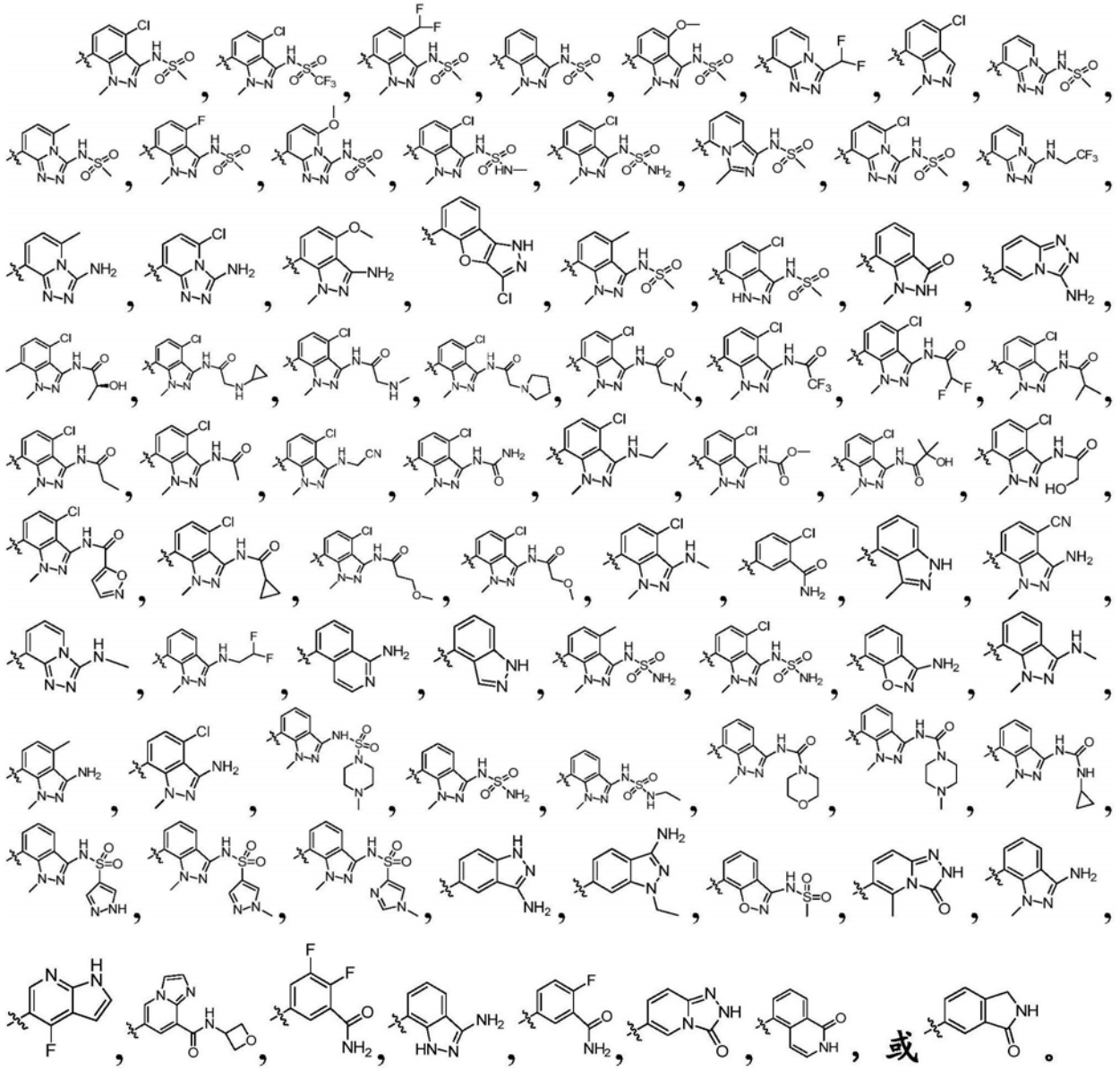
任选地用1、2、3、4或5个Z^{1a}或Z^{1b}取代。

35.权利要求1-28的任一项的化合物,或其药学上可接受的盐,其中Z^1是



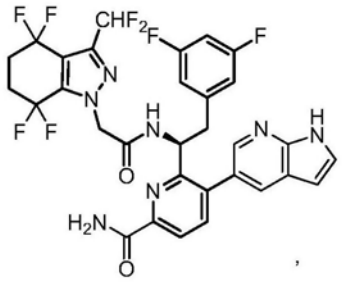
其中各Z^{1a}独立地是卤素,$-NR^{n1}S(O)_2R^{p1}$或$-NR^{n1}S(O)_2NR^{q1}R^{r1}$。

36.权利要求1-28的任一项的化合物,或其药学上可接受的盐,其中任选地用1,2,3,4,或5个Z^{1a}或Z^{1b}基团取代的Z^1是

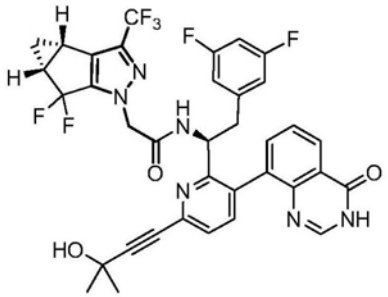


或 。

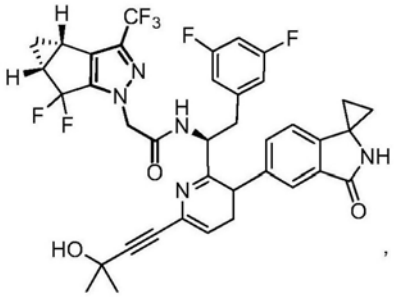
37.化合物或其药学上可接受的盐,其是



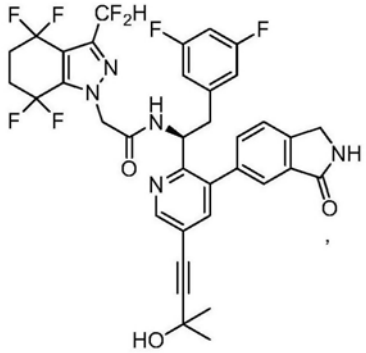
,



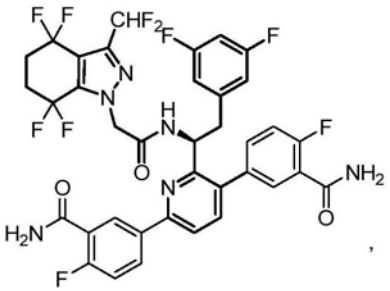
,



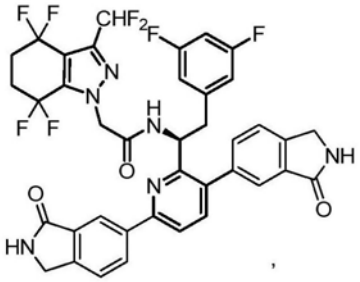
,



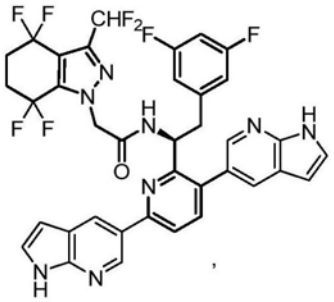
,



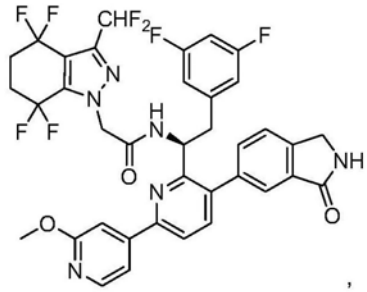
,



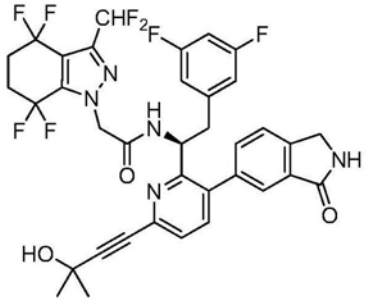
,



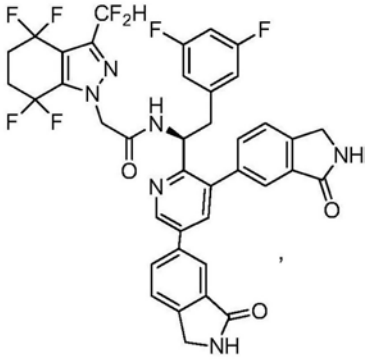
,



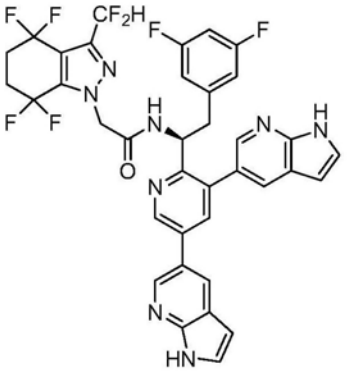
,



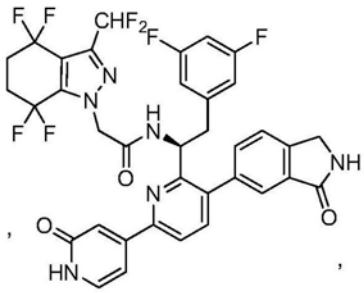
,



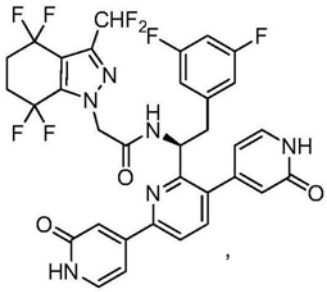
,



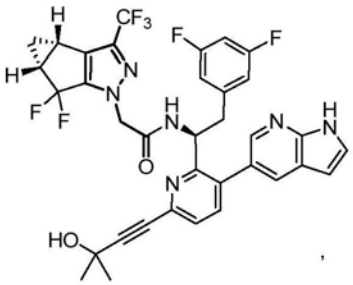
,



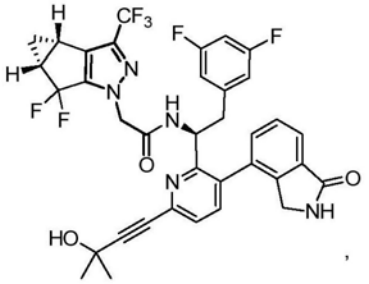
,



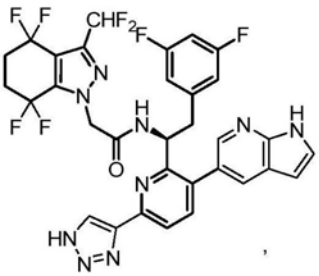
,



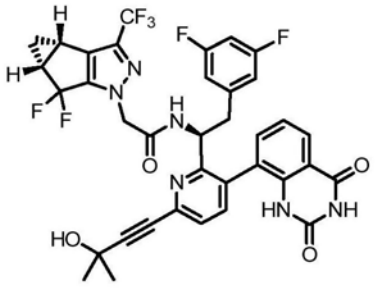
,



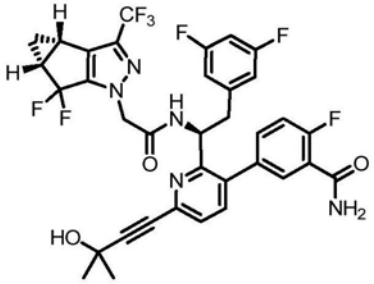
,



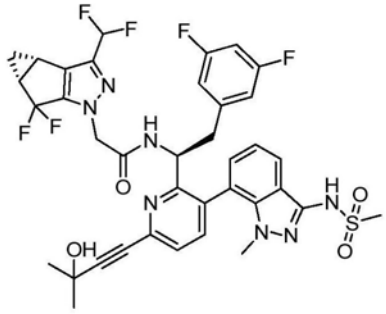
,



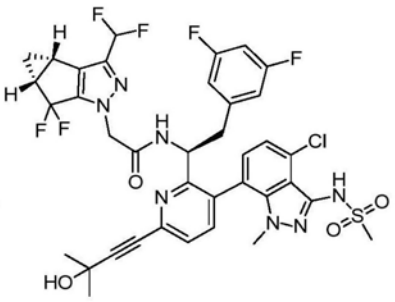
,



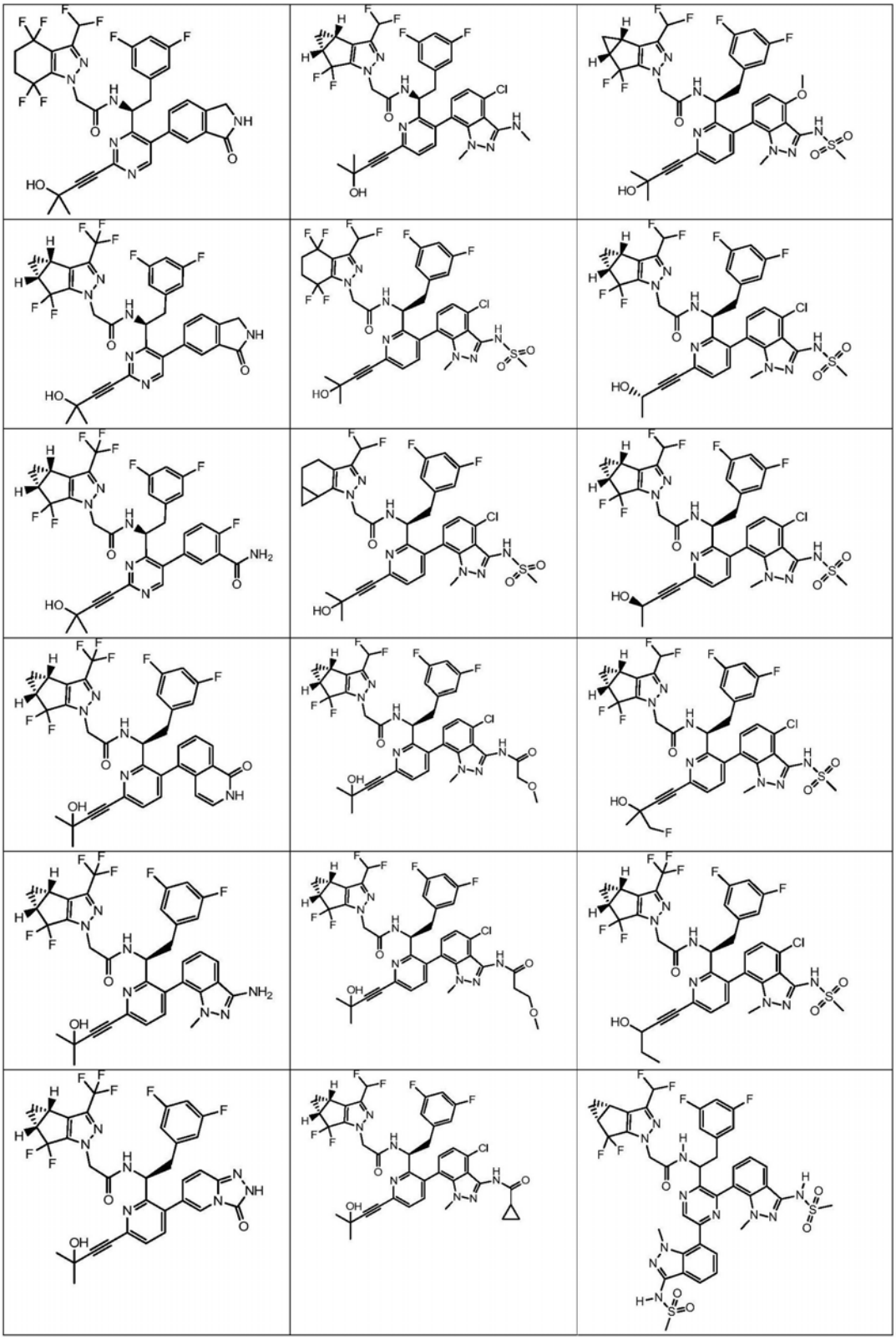
,

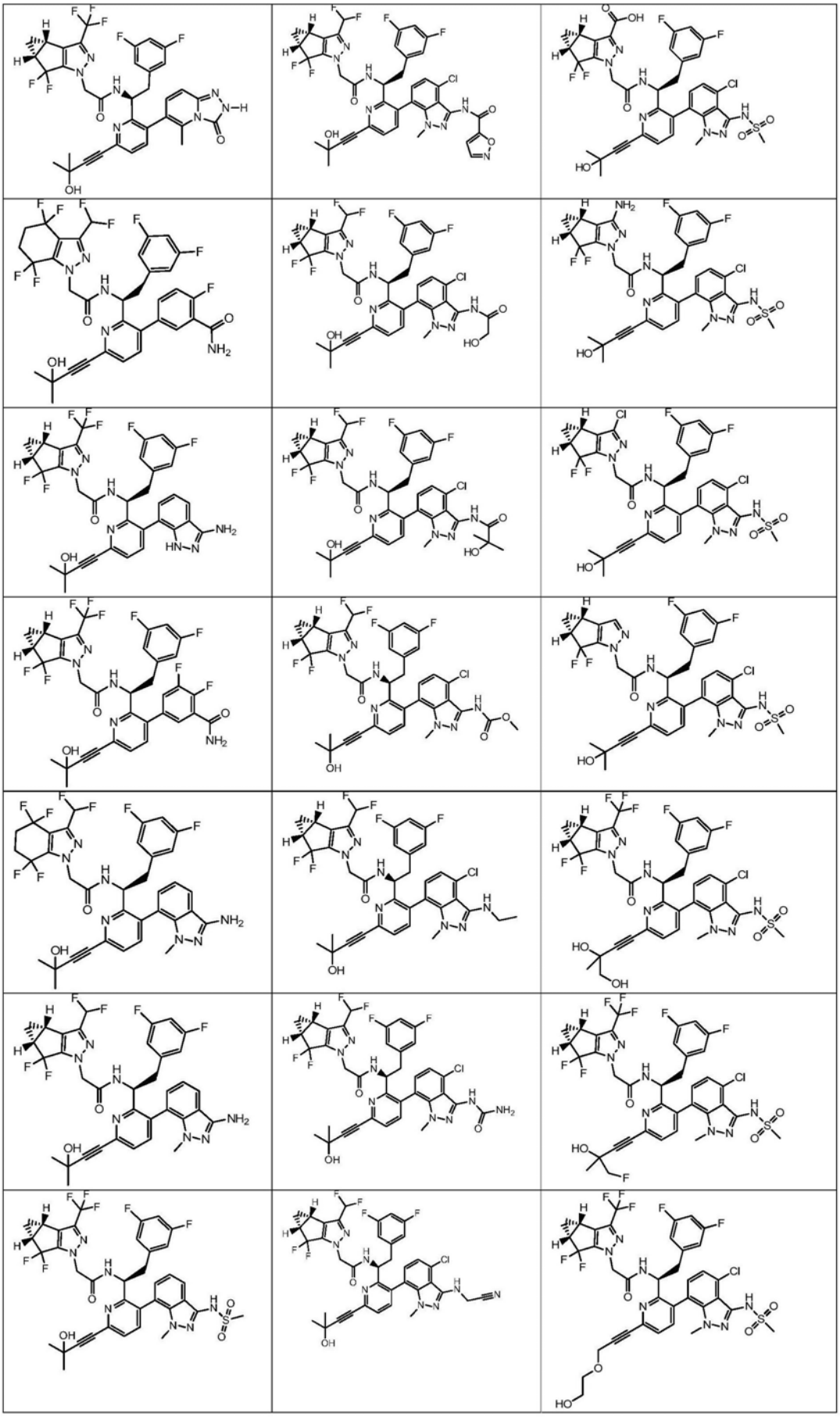


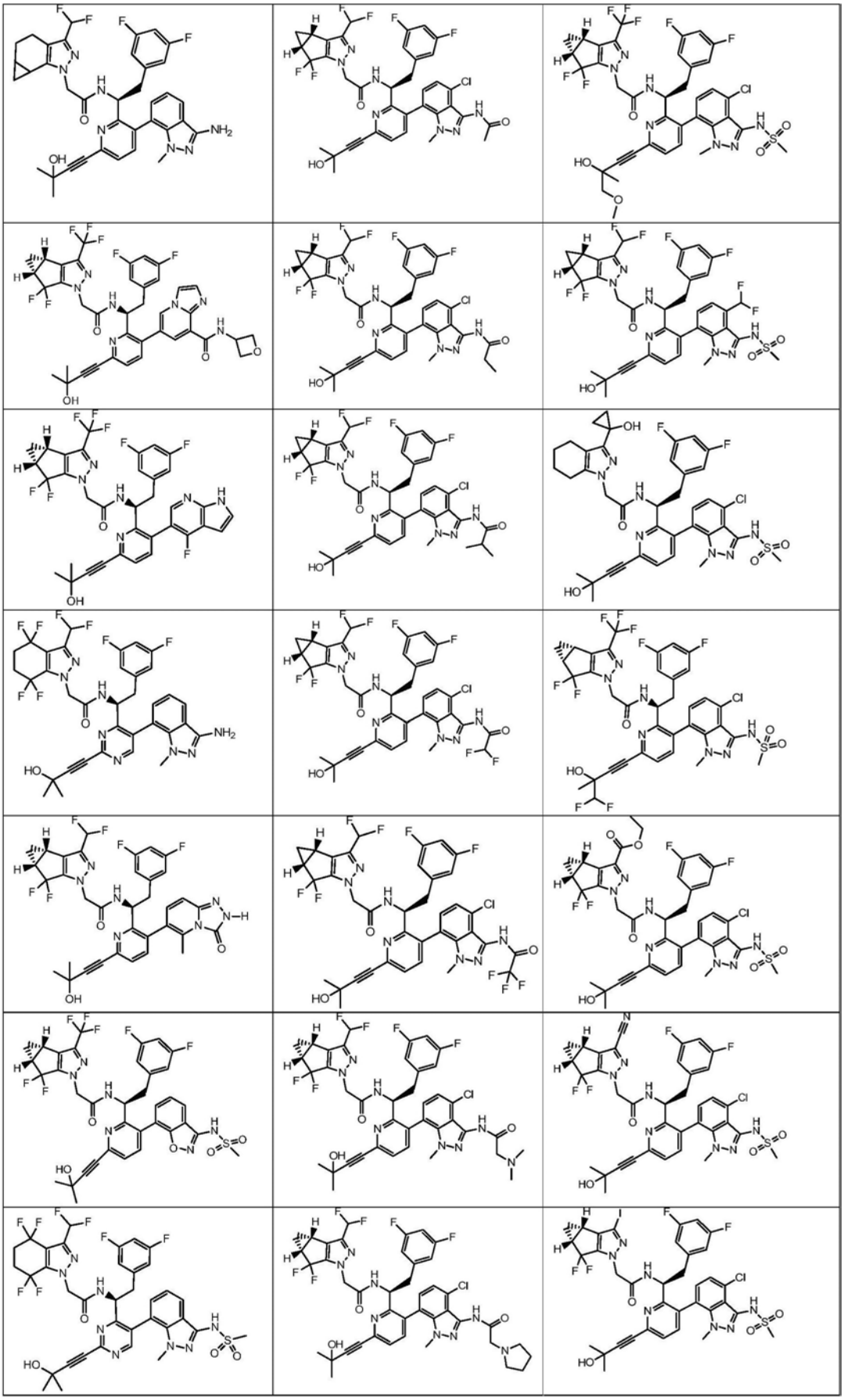
,

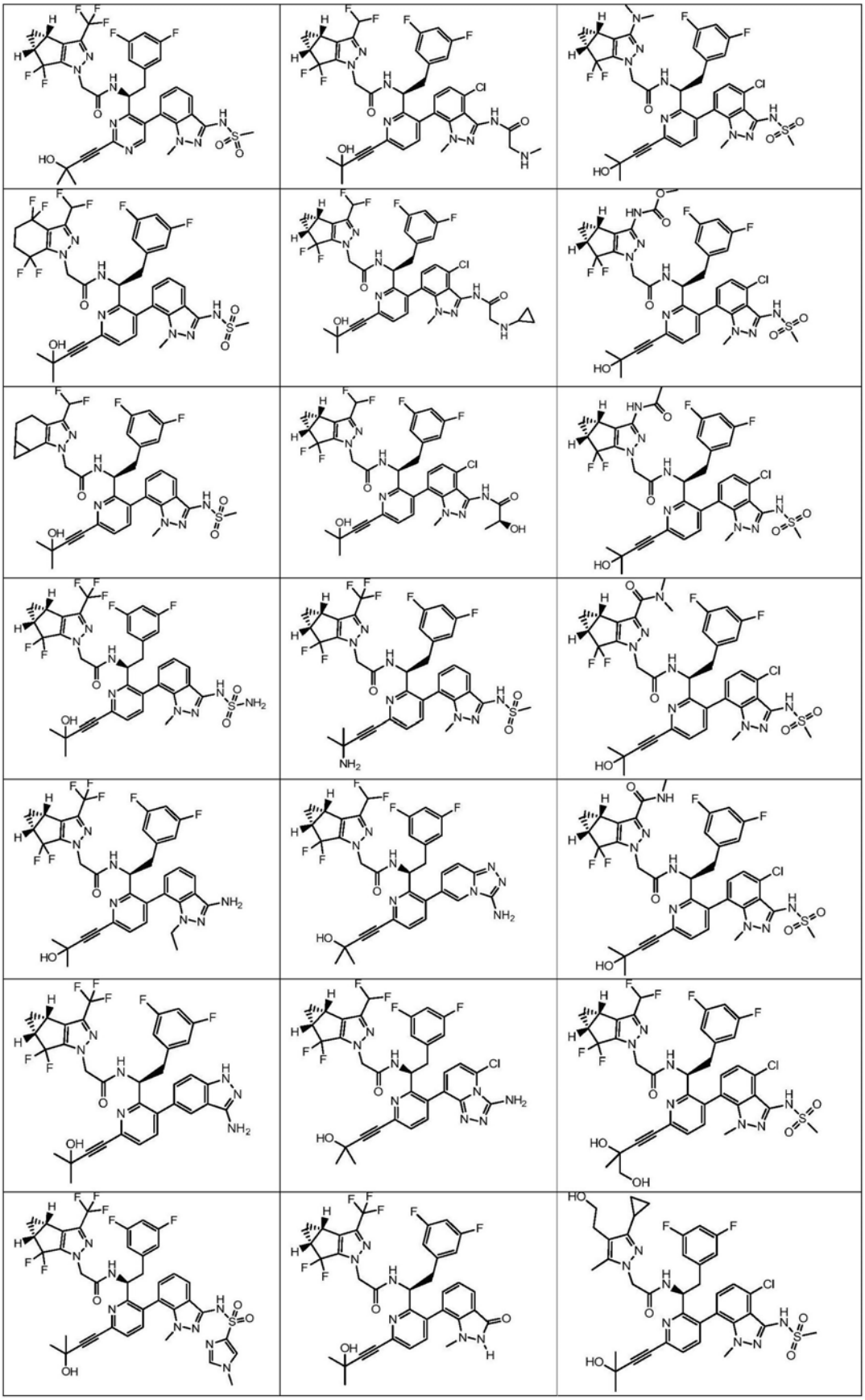


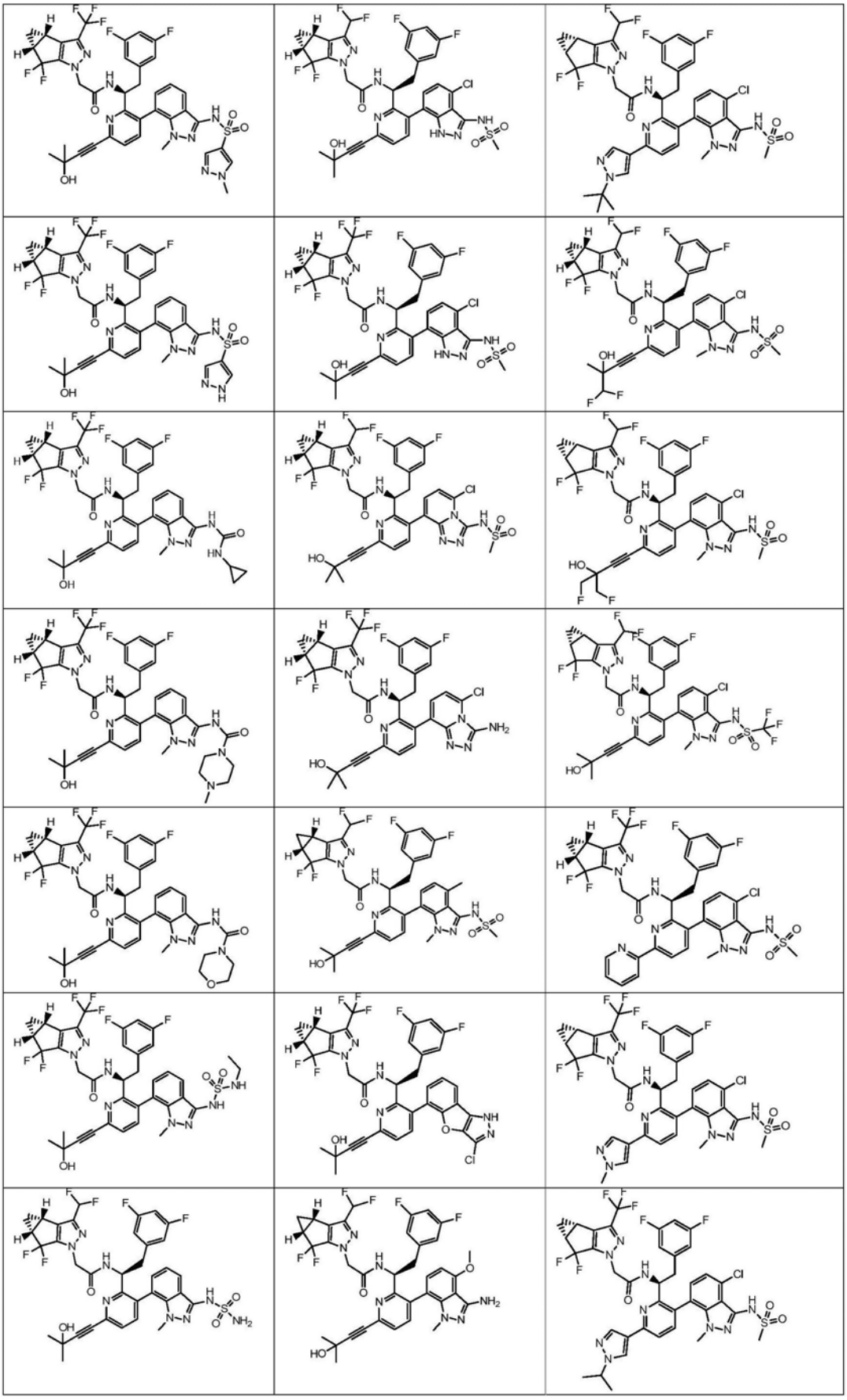
,

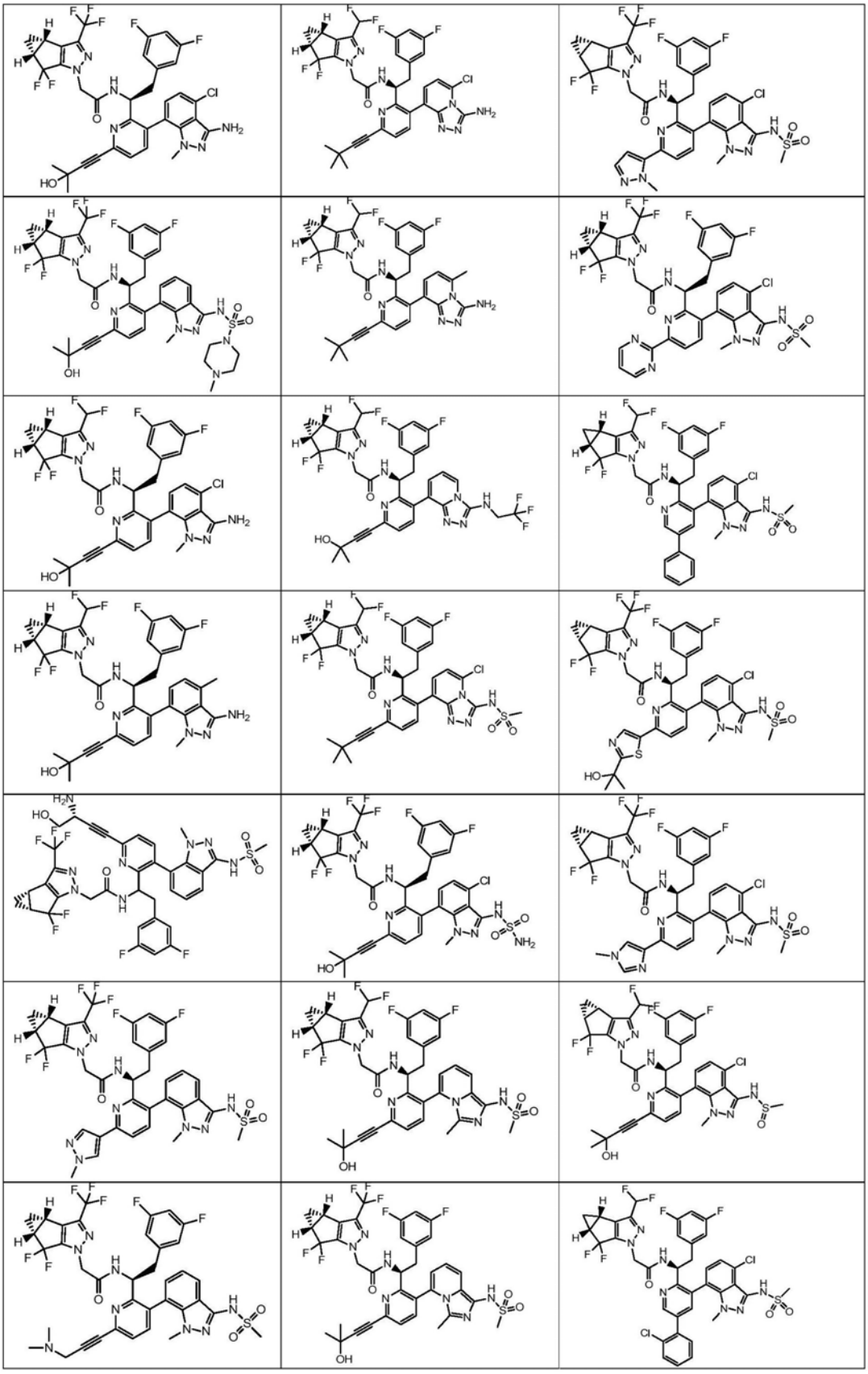


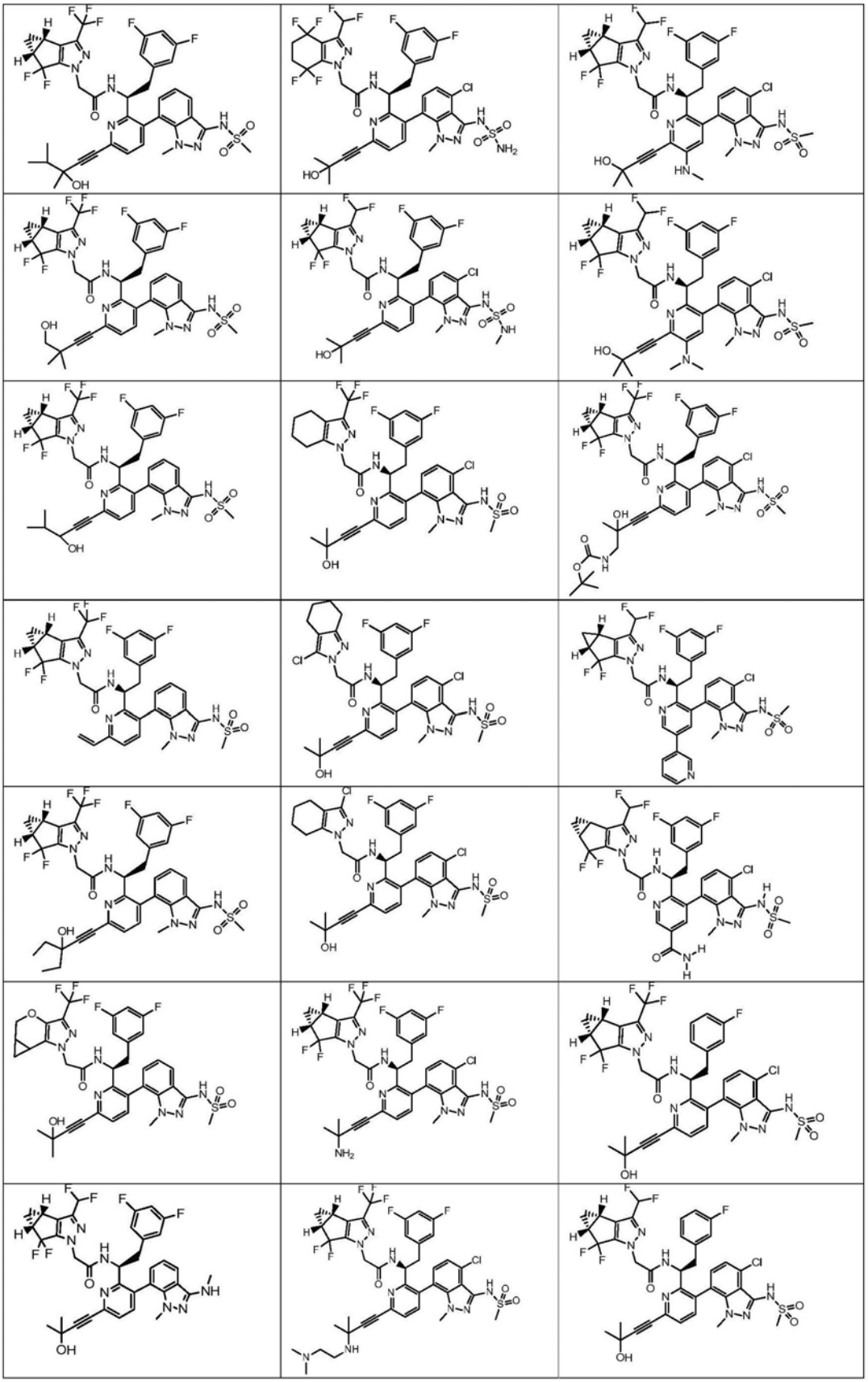


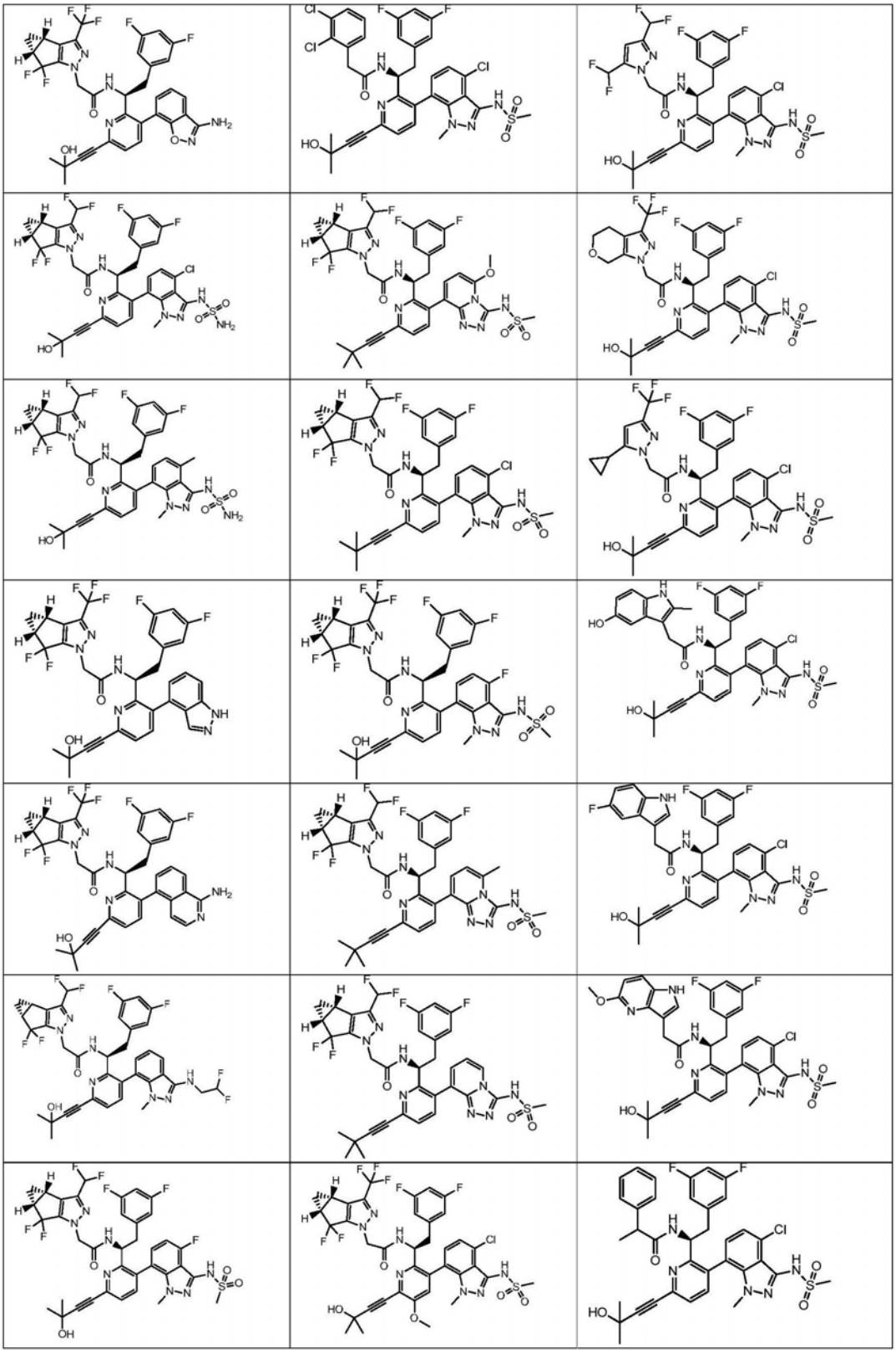


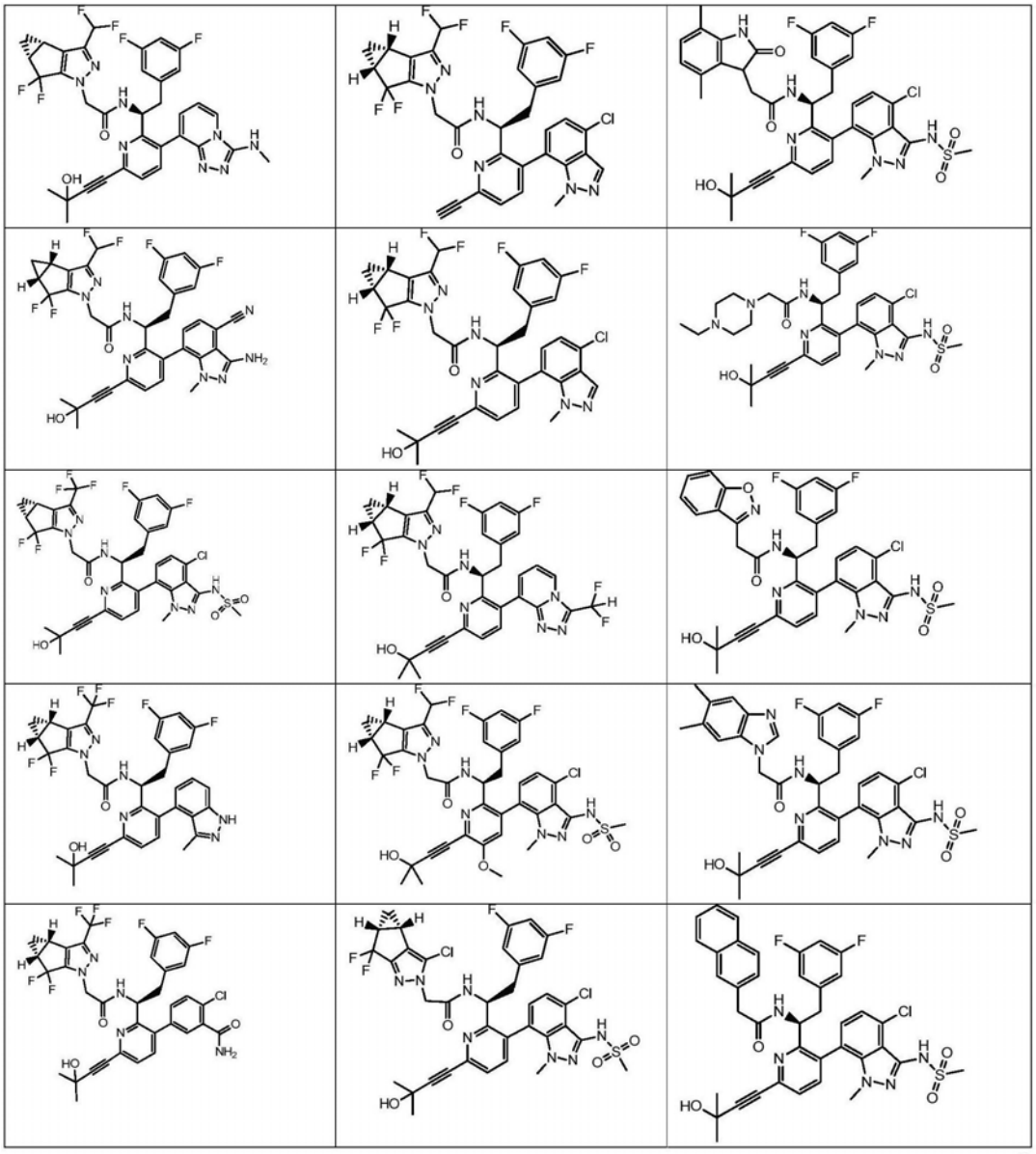




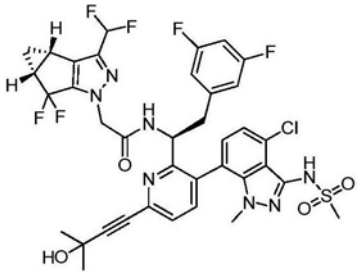






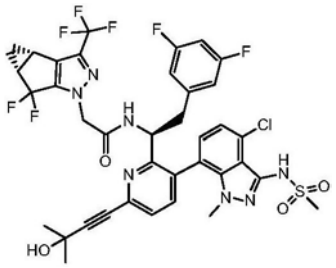


38.下式的化合物：



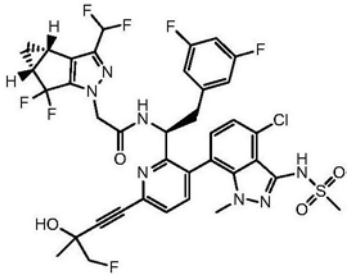
或其药学上可接受的盐。

39.下式的化合物：



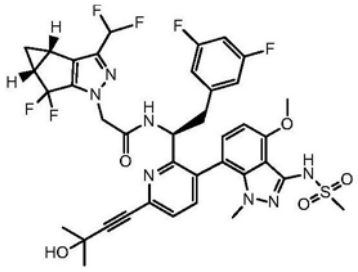
或其药学上可接受的盐。

40.下式的化合物：



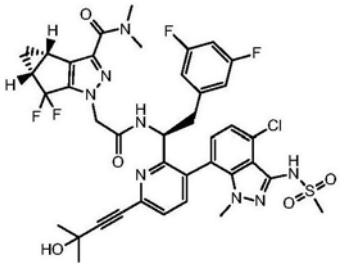
或其药学上可接受的盐。

41.下式的化合物：



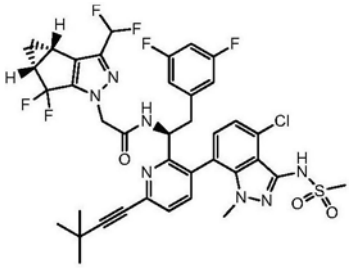
或其药学上可接受的盐。

42.下式的化合物：



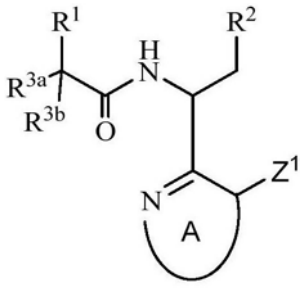
或其药学上可接受的盐。

43.下式的化合物：



或其药学上可接受的盐。

44.式I的化合物：



I

其中：

A是6-元单环-杂芳基，其具有一个或两个氮原子，其中所述6-元单环-杂芳基用在所显示的位置的一个Z^1基团取代，用一个Z^2基团取代和任选地用一个或多个(例如，1或2个)Z^3基团取代；

R^1是6-12元芳基，5-12元杂芳基或3-12元杂环，其中R^1的任意6-12元芳基，5-12元杂芳基或3-12元杂环任选地用一个或多个(例如，1、2、3、4或5个)Z^4基团取代；

R^2是苯基，5-元单环-杂芳基，6-元单环-杂芳基或(C_3-C_7)碳环，其中R^2的任意苯基，5-元单环-杂芳基，6-元单环-杂芳基或(C_3-C_7)碳环任选地用一个或多个(例如，1、2、3、4或5个)Z^5基团取代；

各个R^{3a}和R^{3b}独立地选自H，卤素，(C_1-C_3)烷基和(C_1-C_3)卤代烷基，或R^{3a}选自H，(C_1-C_3)烷基和(C_1-C_3)卤代烷基和R^{3b}选自-OH和-CN；

Z^1选自6-12元芳基，5-14元杂芳基和3-14元杂环，其中Z^1的任意6-12元芳基，5-14元杂芳基和3-14元杂环任选地用一个或多个(例如，1、2、3、4或5个)Z^{1a}或Z^{1b}取代；

各Z^{1a}独立地选自(C_3-C_7)碳环，6-12元芳基，5-12元杂芳基，3-12元杂环，卤素，-CN，$-OR^{n1}$，$-OC(O)R^{p1}$，$-OC(O)NR^{q1}R^{r1}$，$-SR^{n1}$，$-S(O)R^{p1}$，$-S(O)_2OH$，$-S(O)_2R^{p1}$，$-S(O)_2NR^{q1}R^{r1}$，$-NR^{q1}R^{r1}$，$-NR^{n1}COR^{p1}$，$-NR^{n1}CO_2R^{p1}$，$-NR^{n1}CONR^{q1}R^{r1}$，$-NR^{n1}S(O)_2R^{p1}$，$-NR^{n1}S(O)_2OR^{p1}$，$-NR^{n1}S(O)_2NR^{q1}R^{r1}$，$NO_2$，$-C(O)R^{n1}$，$-C(O)OR^{n1}$，$-C(O)NR^{q1}R^{r1}$和$-S(O)_2NR^{n1}COR^{p1}$，其中$Z^{1a}$的任意$(C_3-C_7)$碳环，6-12元芳基，5-12元杂芳基和3-12元杂环任选地用一个或多个(例如，1、2、3、4或5个)Z^{1c}或Z^{1d}基团取代；

各Z^{1b}独立地选自(C_1-C_8)烷基，(C_2-C_8)烯基和(C_2-C_8)炔基，其中Z^{1b}的任意(C_1-C_8)烷基，(C_2-C_8)烯基和(C_2-C_8)炔基任选地用一个或多个(例如，1、2、3、4或5个)Z^{1c}基团取代；

各Z^{1c}独立地选自(C_3-C_7)碳环，苯基，5-6元单环-杂芳基，3-7元杂环，卤素，-CN，$-OR^{n2}$，$-OC(O)R^{p2}$，$-OC(O)NR^{q2}R^{r2}$，$-SR^{n2}$，$-S(O)R^{p2}$，$-S(O)_2OH$，$-S(O)_2R^{p2}$，$-S(O)_2NR^{q2}R^{r2}$，$-NR^{q2}R^{r2}$，$-NR^{n2}COR^{p2}$，$-NR^{n2}CO_2R^{p2}$，$-NR^{n2}CONR^{q2}R^{r2}$，$-NR^{n2}S(O)_2R^{p2}$，$-NR^{n2}S(O)_2OR^{p2}$，$-NR^{n2}S(O)_2NR^{q2}R^{r2}$，$NO_2$，$-C(O)R^{n2}$，$-C(O)OR^{n2}$，$-C(O)NR^{q2}R^{r2}$，卤代苯基，5-6元卤代杂芳基，3-7元卤代杂环和(C_1-C_8)杂烷基；

各Z^{1d}独立地选自(C_1-C_8)烷基，(C_2-C_8)烯基，(C_2-C_8)炔基和(C_1-C_8)卤代烷基；

各R^{n1}独立地选自H，(C_1-C_8)烷基，(C_2-C_8)烯基，(C_2-C_8)炔基，(C_3-C_7)碳环，3-7元杂环，5-6元单环-杂芳基和苯基，其中R^{n1}的任意(C_3-C_7)碳环，3-7元杂环，5-6元单环-杂芳基和苯基任选地用一个或多个(例如，1、2、3、4或5个)Z^{1c}或Z^{1d}基团取代和其中R^{n1}的任意(C_1-C_8)烷基，

(C_2-C_8)烯基和(C_2-C_8)炔基任选地用一个或多个(例如,1、2、3、4或5个)Z^{1c}基团取代;

各R^{p1}独立地选自(C_1-C_8)烷基,(C_2-C_8)烯基,(C_2-C_8)炔基,(C_3-C_7)碳环,3-7元杂环,5-6元单环-杂芳基和苯基,其中R^{p1}的任意(C_3-C_7)碳环,3-7元杂环,5-6元单环-杂芳基和苯基任选地用一个或多个(例如,1、2、3、4或5个)Z^{1c}或Z^{1d}基团取代和其中R^{p1}的任意(C_1-C_8)烷基,(C_2-C_8)烯基和(C_2-C_8)炔基任选地用一个或多个(例如,1、2、3、4或5个)Z^{1c}基团取代;

R^{q1}和R^{r1}各自独立地选自H,(C_1-C_8)烷基,(C_2-C_8)烯基,(C_2-C_8)炔基,(C_3-C_7)碳环,3-7元杂环,5-6元单环-杂芳基和苯基,其中R^{q1}或R^{r1}的任意(C_3-C_7)碳环,3-7元杂环,5-6元单环-杂芳基和苯基任选地用一个或多个(例如,1、2、3、4或5个)Z^{1c}或Z^{1d}基团取代和其中R^{q1}或R^{r1}的任意(C_1-C_8)烷基,(C_2-C_8)烯基和(C_2-C_8)炔基任选地用一个或多个(例如,1、2、3、4或5个)Z^{1c}基团取代,或R^{q1}和R^{r1}与它们所连接的氮一起形成5,6或7-元杂环,其中所述5,6或7-元杂环任选地用一个或多个(例如,1、2、3、4或5个)Z^{1c}或Z^{1d}基团取代;

各R^{n2}独立地选自H,(C_1-C_8)烷基,(C_2-C_8)烯基,(C_2-C_8)炔基,(C_3-C_7)碳环,3-7元杂环,5-6元单环-杂芳基,苯基,卤代苯基,5-6元单环-卤代杂芳基,3-7元卤代杂环,(C_1-C_8)卤代烷基和(C_1-C_8)杂烷基;

各R^{p2}独立地选自(C_1-C_8)烷基,(C_2-C_8)烯基,(C_2-C_8)炔基,(C_3-C_7)碳环,3-7元杂环,5-6元单环-杂芳基,苯基,卤代苯基,5-6元单环-卤代杂芳基,3-7元卤代杂环,(C_1-C_8)卤代烷基和(C_1-C_8)杂烷基;

R^{q2}和R^{r2}各自独立地选自H,(C_1-C_8)烷基,(C_2-C_8)烯基,(C_2-C_8)炔基,(C_3-C_7)碳环,3-7元杂环,5-6元单环-杂芳基,苯基,卤代苯基,5-6元单环-卤代杂芳基,3-7元卤代杂环,(C_1-C_8)卤代烷基和(C_1-C_8)杂烷基,或R^{q2}和R^{r2}与它们所连接的氮一起形成5,6或7-元杂环;

Z^2选自(C_2-C_8)烯基,(C_2-C_8)炔基,6-12元芳基,5-12元C-连接的-杂芳基,3-12元C-连接的-杂环,$-C(O)R^{n3}$和$-C(O)NR^{q3}R^{r3}$,其中Z^2的任意6-12元芳基,5-12元C-连接的-杂芳基和3-12元C-连接的-杂环任选地用一个或多个(例如,1、2、3、4或5个)Z^{2b}或Z^{2c}基团取代和其中Z^2的任意(C_2-C_8)烯基和(C_2-C_8)炔基任选地用一个或多个(例如,1,2,3,4,或5个)Z^{2c}基团取代;

各Z^{2a}独立地选自(C_3-C_7)碳环,6-12元芳基,5-12元杂芳基,3-12元杂环,卤素,$-CN$,$-OR^{n4}$,$-OC(O)R^{p4}$,$-OC(O)NR^{q4}R^{r4}$,$-SR^{n4}$,$-S(O)R^{p4}$,$-S(O)_2OH$,$-S(O)_2R^{p4}$,$-S(O)_2NR^{q4}R^{r4}$,$-NR^{q4}R^{r4}$,$-NR^{n4}COR^{p4}$,$-NR^{n4}CO_2R^{p4}$,$-NR^{n4}CONR^{q4}R^{r4}$,$-NR^{n4}S(O)_2R^{p4}$,$-NR^{n4}S(O)_2OR^{p4}$,$-NR^{n4}S(O)_2NR^{q4}R^{r4}$,$NO_2$,$-C(O)R^{n4}$,$-C(O)OR^{n4}$和$-C(O)NR^{q4}R^{r4}$,其中$Z^{2a}$的任意$(C_3-C_7)$碳环,6-12元芳基,5-12元杂芳基和3-12元杂环任选地用一个或多个(例如,1、2、3、4或5个)Z^{2b}或Z^{2c}基团取代;

各Z^{2b}独立地选自(C_1-C_4)烷基,(C_1-C_4)杂烷基和(C_1-C_4)卤代烷基;

各Z^{2c}独立地选自卤素,$-CN$,$-OR^{n4}$,$-OC(O)R^{p4}$,$-OC(O)NR^{q4}R^{r4}$,$-SR^{n4}$,$-S(O)R^{p4}$,$-S(O)_2OH$,$-S(O)_2R^{p4}$,$-S(O)_2NR^{q4}R^{r4}$,$-NR^{q4}R^{r4}$,$-NR^{n4}COR^{p4}$,$-NR^{n4}CO_2R^{p4}$,$-NR^{n4}CONR^{q4}R^{r4}$,$-NR^{n4}S(O)_2R^{p4}$,$-NR^{n4}S(O)_2OR^{p4}$,$-NR^{n4}S(O)_2NR^{q4}R^{r4}$,$NO_2$,$-C(O)R^{n4}$,$-C(O)OR^{n4}$和$-C(O)NR^{q4}R^{r4}$;

各R^{n3}独立地选自H,(C_1-C_4)烷基,(C_2-C_4)烯基,(C_3-C_7)碳环,3-12元杂环,5-12元杂芳基和6-12元芳基,其中R^{n3}的任意(C_3-C_7)碳环,3-12元杂环,5-12元杂芳基和6-12元芳基任选地用一个或多个(例如,1、2、3、4或5个)Z^{2b}或Z^{2c}基团取代和其中R^{n3}的任意(C_1-C_4)烷基,(C_2-C_4)烯基和(C_2-C_4)炔基任选地用一个或多个(例如,1、2、3、4或5个)Z^{2a}基团取代;

R^{q3}和R^{r3}各自独立地选自H,(C_1-C_4)烷基,(C_2-C_4)烯基,(C_3-C_7)碳环,3-12元杂环,5-12元

杂芳基和6-12元芳基，其中R^{q3}或R^{r3}的任意(C_3-C_7)碳环，3-12元杂环，5-12元杂芳基和6-12元芳基任选地用一个或多个(例如，1、2、3、4或5个)Z^{2b}或Z^{2c}基团取代和其中R^{q3}或R^{r3}的任意(C_1-C_4)烷基和(C_2-C_4)烯基任选地用一个或多个(例如，1、2、3、4或5个)Z^{2a}基团取代，或R^{q3}和R^{r3}与它们所连接的氮一起形成杂环或杂芳基，其中所述杂环或杂芳基任选地用一个或多个(例如，1、2、3、4或5个)Z^{2b}或Z^{2c}基团取代；

各R^{n4}独立地选自H，(C_1-C_4)烷基，(C_2-C_8)烯基，(C_2-C_8)炔基，(C_1-C_4)卤代烷基和(C_1-C_4)杂烷基；

各R^{p4}独立地选自(C_1-C_8)烷基，(C_2-C_4)烯基，(C_2-C_4)炔基，(C_1-C_4)卤代烷基和(C_1-C_4)杂烷基；

R^{q4}和R^{r4}各自独立地选自H，(C_1-C_4)烷基，(C_2-C_4)烯基，(C_2-C_4)炔基，(C_1-C_4)卤代烷基和(C_1-C_4)杂烷基；

各Z^3独立地选自卤素，(C_1-C_4)烷基，-OH，-CN，(C_1-C_4)杂烷基和(C_1-C_4)卤代烷基；

各Z^4独立地选自(C_1-C_8)烷基，(C_2-C_8)烯基，(C_2-C_8)炔基，(C_3-C_7)碳环，卤素，-CN，$-OR^{n5}$，$-OC(O)R^{p5}$，$-OC(O)NR^{q5}R^{r5}$，$-SR^{n5}$，$-S(O)R^{p5}$，$-S(O)_2OH$，$-S(O)_2R^{p5}$，$-S(O)_2NR^{q5}R^{r5}$，$-NR^{q5}R^{r5}$，$-NR^{n5}COR^{p5}$，$-NR^{n5}CO_2R^{p5}$，$-NR^{n5}CONR^{q5}R^{r5}$，$-NR^{n5}S(O)_2R^{p5}$，$-NR^{n5}S(O)_2OR^{p5}$，$-NR^{n5}S(O)_2NR^{q5}R^{r5}$，$NO_2$，$-C(O)R^{n5}$，$-C(O)OR^{n5}$和$-C(O)NR^{q5}R^{r5}$，其中$Z^4$的任意$(C_3-C_7)$碳环任选地用一个或多个(例如，1、2、3、4或5个)Z^{4a}或Z^{4b}基团取代和其中Z^4的任意(C_1-C_8)烷基，(C_2-C_8)烯基和(C_2-C_8)炔基任选地用一个或多个(例如，1、2、3、4或5个)Z^{4a}基团取代；

各Z^{4a}独立地选自卤素，-CN，$-OR^{n6}$，$-OC(O)R^{p6}$，$-OC(O)NR^{q6}R^{r6}$，$-SR^{n6}$，$-S(O)R^{p6}$，$-S(O)_2OH$，$-S(O)_2R^{p6}$，$-S(O)_2NR^{q6}R^{r6}$，$-NR^{q6}R^{r6}$，$-NR^{n6}COR^{p6}$，$-NR^{n6}CO_2R^{p6}$，$-NR^{n6}CONR^{q6}R^{r6}$，$-NR^{n6}S(O)_2R^{p6}$，$-NR^{n6}S(O)_2OR^{p6}$，$-NR^{n6}S(O)_2NR^{q6}R^{r6}$，$NO_2$，$-C(O)R^{n6}$，$-C(O)OR^{n6}$和$-C(O)NR^{q6}R^{r6}$；

各Z^{4b}独立地选自(C_1-C_4)烷基，(C_2-C_4)烯基，(C_2-C_4)炔基和(C_1-C_4)卤代烷基；

各R^{n5}独立地选自H，(C_1-C_4)烷基，(C_1-C_4)卤代烷基，(C_1-C_4)杂烷基，(C_2-C_4)烯基和(C_2-C_4)炔基；

各R^{p5}独立地选自(C_1-C_4)烷基，(C_1-C_4)卤代烷基，(C_1-C_4)杂烷基，(C_2-C_4)烯基和(C_2-C_4)炔基；

R^{q5}和R^{r5}各自独立地选自H，(C_1-C_4)烷基，(C_1-C_4)卤代烷基，(C_1-C_4)杂烷基，(C_2-C_4)烯基和(C_2-C_4)炔基；

各R^{n6}独立地选自H，(C_1-C_4)烷基，(C_1-C_4)卤代烷基，(C_1-C_4)杂烷基，(C_2-C_4)烯基和(C_2-C_4)炔基；

各R^{p6}独立地选自(C_1-C_4)烷基，(C_1-C_4)卤代烷基，(C_1-C_4)杂烷基，(C_2-C_4)烯基和(C_2-C_4)炔基；

R^{q6}和R^{r6}各自独立地选自H，(C_1-C_4)烷基，(C_1-C_4)卤代烷基，(C_1-C_4)杂烷基，(C_2-C_4)烯基和(C_2-C_4)炔基；

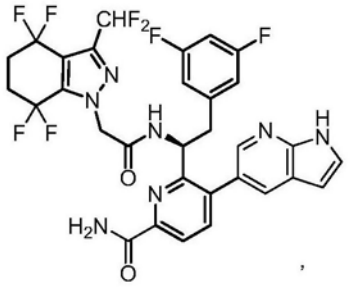
各Z^5独立地选自(C_1-C_6)烷基，卤素，-CN和$-OR^{n7}$，

其中Z^5的任意(C_1-C_6)烷基任选地用一个或多个(例如，1、2、3、4或5个)卤素取代；并且

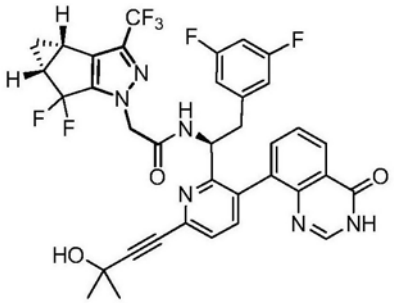
各R^{n7}独立地选自H，(C_1-C_3)烷基，(C_1-C_3)卤代烷基和(C_3-C_7)碳环；

或其药学上可接受的盐。

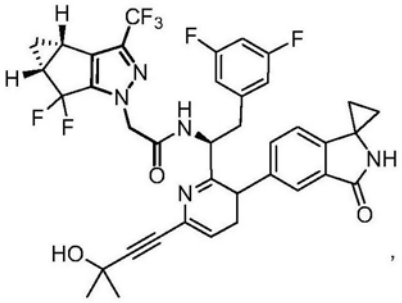
45.权利要求44的化合物，或其药学上可接受的盐，所述化合物是：



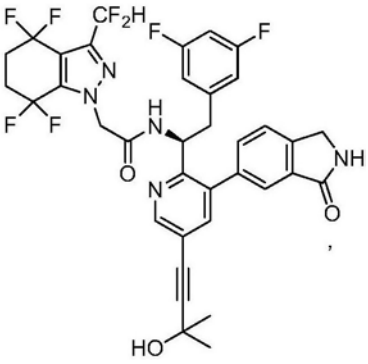
,



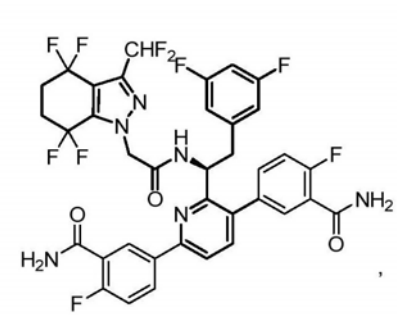
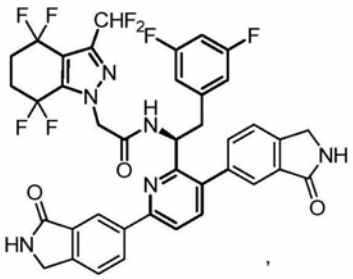
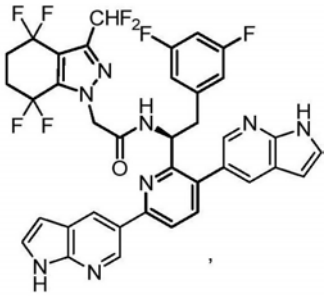
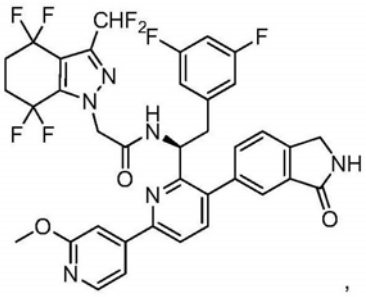
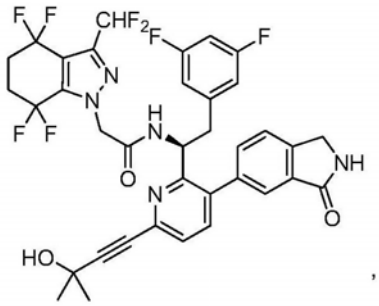
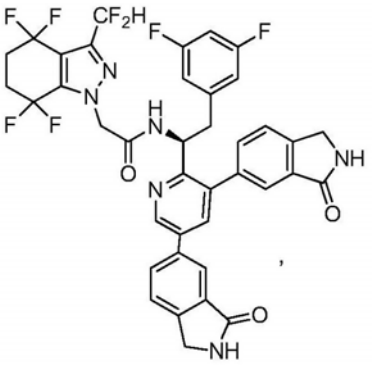
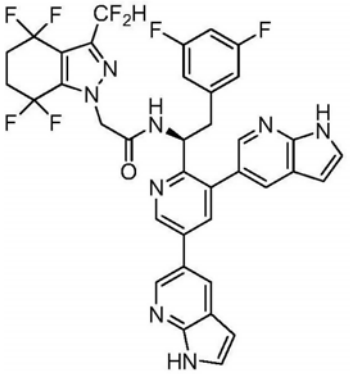
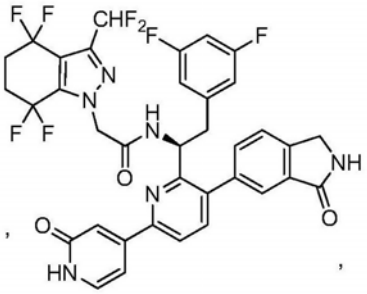
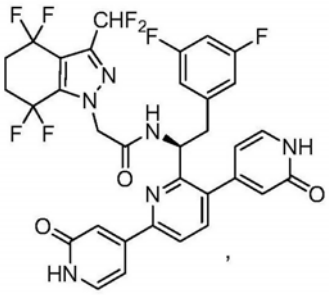
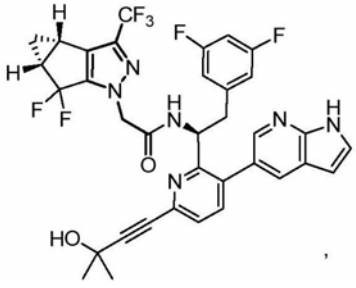
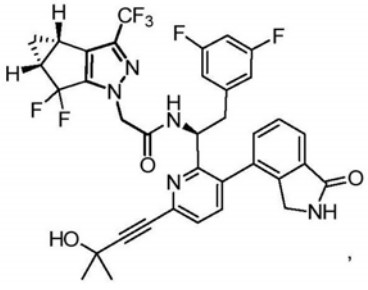
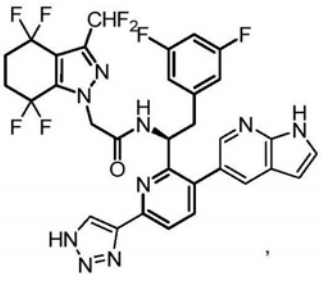
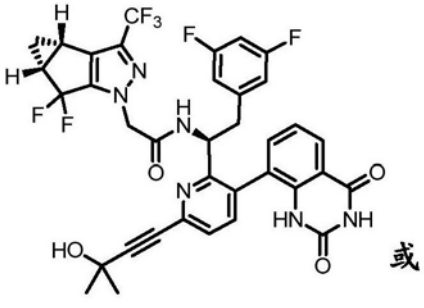
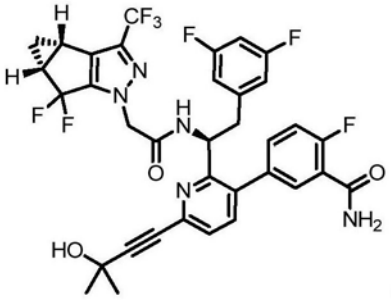
,



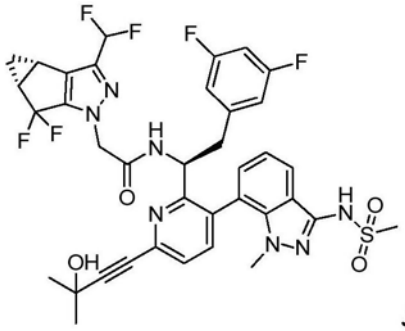
,



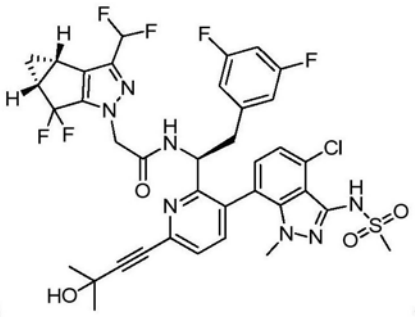
,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

或

。

46.权利要求44的化合物,或其药学上可接受的盐,所述化合物是:



或



。

47.药物组合物,其包含权利要求1-46任意一项的化合物,或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体。

48.药物组合物,其包含权利要求1-46任意一项的化合物,或其药学上可接受的盐和额外的治疗剂,其中所述额外的治疗剂是抑制HIV蛋白酶的化合物,逆转录酶的HIV非核苷抑制剂,逆转录酶的HIV核苷抑制剂,逆转录酶的HIV核苷酸抑制剂,HIV整合酶抑制剂,gp41抑制剂,CXCR4抑制剂,gp120抑制剂,CCR5抑制剂,病毒壳体聚合抑制剂,或非催化部位HIV整合酶部位抑制剂和其组合。

49.用于在有需要的患者中治疗HIV感染的方法,所述方法包括将治疗有效量的任意一项的化合物权利要求1-46,或其药学上可接受的盐给药至所述患者。

50.用于在有需要的患者中治疗HIV感染的方法,所述方法包括将与治疗有效量的额外的治疗剂组合的治疗有效量的权利要求1-46任意一项的化合物,或其药学上可接受的盐给药至所述患者,其中所述额外的治疗剂是抑制HIV蛋白酶的化合物,逆转录酶的HIV非核苷抑制剂,逆转录酶的HIV核苷抑制剂,逆转录酶的HIV核苷酸抑制剂,HIV整合酶抑制剂,gp41抑制剂,CXCR4抑制剂,gp120抑制剂,CCR5抑制剂,病毒壳体聚合抑制剂,或非催化部位HIV整合酶部位抑制剂和其组合。

51.权利要求1-46任意一项的化合物,或其药学上可接受的盐,其用于医药治疗。

52.权利要求1-46任意一项的化合物,或其药学上可接受的盐,其用于HIV病毒感染的所述预防性或治疗性处理。

53.权利要求1-46任意一项的化合物,或其药学上可接受的盐在制备药物中的用途,所述药物用于在哺乳动物中治疗HIV病毒感染。

54.如本文描述的化合物或方法。

用于治疗HIV的酰胺化合物

[0001] 本申请为国际申请PCT/US2014/019663进入中国国家阶段的中国专利申请(申请号为201480020587.0,申请日为2014年2月28日,发明名称为“用于治疗HIV的酰胺化合物”)的分案申请。

[0002] 相关申请的交叉引用

[0003] 本申请要求2013年三月一日提交的美国临时专利申请序列号61/771655,和2013年7月23日提交的美国临时专利申请序列号61/857636的优先权的利益,其各自的公开内容在此通过引用整体引入本文。

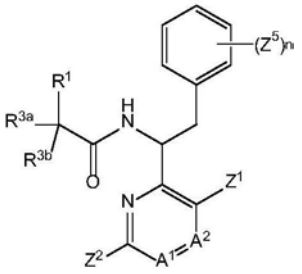
背景技术

[0004] 包含所述逆转录病毒科家族的正单链RNA病毒包括,所述亚科正反转录亚科(Orthoretrovirinae)和属α逆转录病毒,β逆转录病毒,γ逆转录病毒,δ逆转录病毒,ε逆转录病毒,慢病毒属和泡沫病毒属的那些病毒,其导致许多人类和动物疾病。在所述慢病毒属中,HIV-1感染在人中导致T辅助细胞枯竭和免疫功能紊乱,产生免疫缺陷和对机会性感染的易感性。采用高度活性的抗逆转录病毒药疗法/治疗(HAART)治疗HIV-1感染已经被证明在减少病毒载量和显著延缓疾病进展中是有效的(Hammer,S.M.,等人;JAMA 2008,300:555-570)。然而,这些治疗能导致出现耐受目前疗法/治疗的HIV毒株(Taiwo,B.,International Journal of Infectious Diseases2009,13:552-559;史密斯,R.J.,等人,Science 2010,327:697-701(Smith,R.J.,等人,Science 2010,327:697-701))。因此,迫切需要发现新的抗逆转录病毒药物,其有效对抗新出现的耐药HIV变种。

[0005] 发明概述

[0006] 本文提供的是化合物和方法,其用于治疗HIV(也即,人类免疫缺陷病毒)感染。

[0007] 一个实施方案提供式IIId的化合物:

[0008] 

IIId

[0009] 其中

[0010] A^1是CH,C-Z^3,或氮;

[0011] A^2是CH或氮;

[0012] R^1是6-12元芳基,5-12元杂芳基,或3-12元杂环,其中R^1的任意6-12元芳基,5-12元杂芳基,或3-12元杂环任选地用1、2、3、4或5个Z^4基团取代,其中所述Z^4基团是相同或不同的;

[0013] 各R^{3a}和R^{3b}独立地是H或(C_1-C_3)烷基;

[0014] Z^1是6-12元芳基,5-14元杂芳基,或3-14元杂环,其中Z^1的任意6-12元芳基,5-14元杂芳基,或3-14元杂环任选地用1、2、3、4或5个Z^{1a}或Z^{1b}取代,其中所述Z^{1a}和Z^{1b}基团是相同或不同的;

[0015] 各Z^{1a}独立地是(C_3-C_7)碳环,5-12元杂芳基,3-12元杂环,卤素,$-CN$,$-OR^{n1}$,$-OC(O)R^{p1}$,$-OC(O)NR^{q1}R^{r1}$,$-SR^{n1}$,$-S(O)R^{p1}$,$-S(O)_2OH$,$-S(O)_2R^{p1}$,$-S(O)_2NR^{q1}R^{r1}$,$-NR^{q1}R^{r1}$,$-NR^{n1}COR^{p1}$,$-NR^{n1}CO_2R^{p1}$,$-NR^{n1}CONR^{q1}R^{r1}$,$-NR^{n1}S(O)_2R^{p1}$,$-NR^{n1}S(O)_2OR^{p1}$,$-NR^{n1}S(O)_2NR^{q1}R^{r1}$,$-C(O)R^{n1}$,$-C(O)OR^{n1}$,$-C(O)NR^{q1}R^{r1}$和$-S(O)_2NR^{n1}COR^{p1}$,其中$Z^{1a}$的任意$(C_3-C_7)$碳环,5-12元杂芳基和3-12元杂环任选地用1、2、3、4或5个Z^{1c}或Z^{1d}基团取代,其中所述Z^{1c}和Z^{1d}基团是相同或不同的;

[0016] 各Z^{1b}独立地是(C_1-C_8)烷基,其任选地用1、2、3、4或5个卤素取代,所述卤素是相同或不同的;

[0017] 各Z^{1c}独立地是卤素,$-CN$,$-OH$,$-NH_2$,$-C(O)NR^{q2}R^{r2}$,或(C_1-C_8)杂烷基;

[0018] 各Z^{1d}独立地是(C_1-C_8)烷基或(C_1-C_8)卤代烷基;

[0019] 各R^{n1}独立地是H,(C_1-C_8)烷基,(C_3-C_7)碳环,3-7元杂环,或5-6元单环-杂芳基,其中R^{n1}的任意(C_3-C_7)碳环,3-7元杂环,或5-6元单环-杂芳基任选地用1、2、3、4或5个Z^{1c}或Z^{1d}基团取代,其中所述Z^{1c}和Z^{1d}基团是相同或不同的和其中R^{n1}的任意(C_1-C_8)烷基任选地用1、2、3、4或5个Z^{1c}基团取代,其中所述Z^{1c}基团是相同或不同的;

[0020] 各R^{p1}独立地是(C_1-C_8)烷基,(C_3-C_7)碳环,3-7元杂环,或5-6元单环-杂芳基,其中R^{p1}的任意(C_3-C_7)碳环,3-7元杂环,或5-6元单环-杂芳基任选地用1、2、3、4或5个Z^{1c}或Z^{1d}基团取代,其中所述Z^{1c}和Z^{1d}基团是相同或不同的和其中R^{p1}的任意(C_1-C_8)烷基任选地用1、2、3、4或5个Z^{1c}基团取代,其中所述Z^{1c}基团是相同或不同的;

[0021] 各R^{q1}和R^{r1}独立地是H,(C_1-C_8)烷基,(C_3-C_7)碳环,3-7元杂环,或5-6元单环-杂芳基,其中R^{q1}或R^{r1}的任意(C_3-C_7)碳环,3-7元杂环,或5-6元单环-杂芳基任选地用1、2、3、4或5个Z^{1c}或Z^{1d}基团取代,其中所述Z^{1c}和Z^{1d}基团是相同或不同的和其中R^{q1}或R^{r1}的任意(C_1-C_8)烷基任选地用1、2、3、4或5个Z^{1c}基团取代,其中所述Z^{1c}基团是相同或不同的,或R^{q1}和R^{r1}与它们所连接的氮一起形成5,6或7-元杂环,其中所述5,6或7-元杂环任选地用1、2、3、4或5个Z^{1c}或Z^{1d}基团取代,其中所述Z^{1c}和Z^{1d}基团是相同或不同的;

[0022] 各R^{q2}和R^{r2}独立地是H,(C_1-C_8)烷基,(C_3-C_7)碳环,或R^{q2}和R^{r2}与它们所连接的氮一起形成5,6,或7-元杂环;

[0023] Z^2是(C_2-C_8)烯基,(C_2-C_8)炔基,6-12元芳基,5-12元C-连接的-杂芳基,3-12元C-连接的-杂环,$-C(O)R^{n3}$,或$-C(O)NR^{q3}R^{r3}$,其中Z^2的任意6-12元芳基,5-12元C-连接的-杂芳基,或3-12元C-连接的-杂环任选地用1、2、3、4或5个Z^{2b}或Z^{2c}基团取代,其中所述Z^{2b}和Z^{2c}基团是相同或不同的和其中Z^2的任意(C_2-C_8)烯基或(C_2-C_8)炔基任选地用1,2,3,4,或5个Z^{2c}基团取代,其中所述Z^{2c}基团是相同或不同的;

[0024] 各R^{n3}独立地是H或(C_1-C_4)烷基;

[0025] 各R^{q3}和R^{r3}独立地是H或(C_1-C_4)烷基;

[0026] 各Z^{2b}独立地是氧代,(C_1-C_4)烷基,(C_1-C_4)杂烷基或(C_1-C_4)卤代烷基;

[0027] 各Z^{2c}独立地是氧代,卤素,$-CN$,$-OR^{n4}$,$-OC(O)R^{p4}$,$-OC(O)NR^{q4}R^{r4}$,$-SR^{n4}$,$-S(O)R^{p4}$,$-S(O)_2OH$,$-S(O)_2R^{p4}$,$-S(O)_2NR^{q4}R^{r4}$,$-NR^{q4}R^{r4}$,$-NR^{n4}COR^{p4}$,$-NR^{n4}CO_2R^{p4}$,$-NR^{n4}CONR^{q4}R^{r4}$,$-NR^{n4}S$

(O)$_2$R^{p4},-NR^{n4}S(O)$_2$OR^{p4},-NR^{n4}S(O)$_2$NR^{q4}R^{r4},-NO$_2$,-C(O)R^{n4},-C(O)OR^{n4},或-C(O)NR^{q4}R^{r4};

[0028] 各R^{n4}独立地是H,(C$_1$-C$_4$)烷基,(C$_1$-C$_4$)卤代烷基,或(C$_1$-C$_4$)杂烷基;

[0029] 各R^{p4}独立地是(C$_1$-C$_8$)烷基,(C$_1$-C$_4$)卤代烷基,或(C$_1$-C$_4$)杂烷基;

[0030] 各R^{q4}和R^{r4}独立地是H,(C$_1$-C$_4$)烷基,(C$_1$-C$_4$)卤代烷基,或(C$_1$-C$_4$)杂烷基;

[0031] 各Z^{3}独立地是(C$_1$-C$_4$)杂烷基;

[0032] 各Z^{4}独立地是氧代,(C$_1$-C$_8$)烷基,(C$_3$-C$_7$)碳环,卤素,-CN,-OR^{n5},-NR^{q5}R^{r5},-NR^{n5}COR^{p5},-NR^{n5}CO$_2$R^{p5},-C(O)R^{n5},-C(O)OR^{n5},或-C(O)NR^{q5}R^{r5},其中Z^{4}的任意(C$_3$-C$_7$)碳环或(C$_1$-C$_8$)烷基任选地用1、2、3、4或5个Z^{4a}基团取代,其中所述Z^{4a}基团是相同或不同的;

[0033] 各Z^{4a}独立地是卤素,-CN,或-OR^{n6};

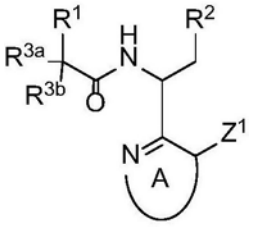
[0034] 各R^{n5},R^{p5},R^{q5},R^{r5}和R^{n6}独立地是H或(C$_1$-C$_4$)烷基;

[0035] 各Z^{5}独立地是卤素,其可以是相同或不同的;并且

[0036] n是0,1,2,或3;

[0037] 或其药学上可接受的盐。

[0038] 一个实施方案提供式III的化合物:

[0039] 

III

[0040] 其中

[0041] A是6-元单环-杂芳基,其具有一个或两个氮原子,其中所述6-元单环-杂芳基用在所显示的位置的一个Z^{1}基团取代,用一个Z^{2}基团取代和任选地用1或2个Z^{3}基团取代,其中所述Z^{3}基团是相同或不同的;

[0042] R^{1}是6-12元芳基,5-12元杂芳基,或3-12元杂环,其中R^{1}的任意6-12元芳基,5-12元杂芳基,或3-12元杂环任选地用1、2、3、4或5个Z^{4}基团取代,其中所述Z^{4}基团是相同或不同的;

[0043] R^{2}是任选地用1、2、3、4或5个卤素取代的苯基,其是相同或不同的;

[0044] 各R^{3a}和R^{3b}独立地是H或(C$_1$-C$_3$)烷基;

[0045] Z^{1}是6-12元芳基,5-14元杂芳基,或3-14元杂环,其中Z^{1}的任意6-12元芳基,5-14元杂芳基,或3-14元杂环任选地用1、2、3、4或5个Z^{1a}或Z^{1b}取代,其中所述Z^{1a}和Z^{1b}基团是相同或不同的;

[0046] 各Z^{1a}独立地是(C$_3$-C$_7$)碳环,5-12元杂芳基,3-12元杂环,卤素,-CN,-OR^{n1},-OC(O)R^{p1},-OC(O)NR^{q1}R^{r1},-SR^{n1},-S(O)R^{p1},-S(O)$_2$OH,-S(O)$_2$R^{p1},-S(O)$_2$NR^{q1}R^{r1},-NR^{q1}R^{r1},-NR^{n1}COR^{p1},-NR^{n1}CO$_2$R^{p1},-NR^{n1}CONR^{q1}R^{r1},-NR^{n1}S(O)$_2$R^{p1},-NR^{n1}S(O)$_2$OR^{p1},-NR^{n1}S(O)$_2$NR^{q1}R^{r1},-C(O)R^{n1},-C(O)OR^{n1},-C(O)NR^{q1}R^{r1}和-S(O)$_2$NR^{n1}COR^{p1},其中Z^{1a}的任意(C$_3$-C$_7$)碳环,5-12元杂芳基和3-12元杂环任选地用1、2、3、4或5个Z^{1c}或Z^{1d}基团取代,其中所述Z^{1c}和Z^{1d}基团是相同或不同的;

[0047] 各Z^{1b}独立地是(C$_1$-C$_8$)烷基,其任选地用1、2、3、4或5个卤素取代,所述卤素是相同

或不同的；

[0048] 各Z^{1c}独立地是卤素，-CN，-OH，$-NH_2$，-C(O)$NR^{q2}R^{r2}$，或(C_1-C_8)杂烷基；

[0049] 各Z^{1d}独立地是(C_1-C_8)烷基或(C_1-C_8)卤代烷基；

[0050] 各R^{n1}独立地是H，(C_1-C_8)烷基，(C_3-C_7)碳环，3-7元杂环，或5-6元单环-杂芳基，其中R^{n1}的任意(C_3-C_7)碳环，3-7元杂环，或5-6元单环-杂芳基任选地用1、2、3、4或5个Z^{1c}或Z^{1d}基团取代，其中所述Z^{1c}和Z^{1d}基团是相同或不同的和其中R^{n1}的任意(C_1-C_8)烷基任选地用1、2、3、4或5个Z^{1c}基团取代，其中所述Z^{1c}基团是相同或不同的；

[0051] 各R^{p1}独立地是(C_1-C_8)烷基，(C_3-C_7)碳环，3-7元杂环，或5-6元单环-杂芳基，其中R^{p1}的任意(C_3-C_7)碳环，3-7元杂环，或5-6元单环-杂芳基任选地用1、2、3、4或5个Z^{1c}或Z^{1d}基团取代，其中所述Z^{1c}和Z^{1d}基团是相同或不同的和其中R^{p1}的任意(C_1-C_8)烷基任选地用1、2、3、4或5个Z^{1c}基团取代，其中所述Z^{1c}基团是相同或不同的；

[0052] 各R^{q1}和R^{r1}独立地是H，(C_1-C_8)烷基，(C_3-C_7)碳环，3-7元杂环，或5-6元单环-杂芳基，其中R^{q1}或R^{r1}的任意(C_3-C_7)碳环，3-7元杂环，或5-6元单环-杂芳基任选地用1、2、3、4或5个Z^{1c}或Z^{1d}基团取代，其中所述Z^{1c}和Z^{1d}基团是相同或不同的和其中R^{q1}或R^{r1}的任意(C_1-C_8)烷基任选地用1、2、3、4或5个Z^{1c}基团取代，其中所述Z^{1c}基团是相同或不同的，或R^{q1}和R^{r1}与它们所连接的氮一起形成5，6或7-元杂环，其中所述5，6或7-元杂环任选地用1、2、3、4或5个Z^{1c}或Z^{1d}基团取代，其中所述Z^{1c}和Z^{1d}基团是相同或不同的；

[0053] 各R^{q2}和R^{r2}独立地是H，(C_1-C_8)烷基，(C_3-C_7)碳环，或R^{q2}和R^{r2}与它们所连接的氮一起形成5，6，或7-元杂环；

[0054] Z^2是(C_2-C_8)烯基，(C_2-C_8)炔基，6-12元芳基，5-12元C-连接的-杂芳基，3-12元C-连接的-杂环，-C(O)R^{n3}，或-C(O)$NR^{q3}R^{r3}$，其中Z^2的任意6-12元芳基，5-12元C-连接的-杂芳基，或3-12元C-连接的-杂环任选地用1、2、3、4或5个Z^{2b}或Z^{2c}基团取代，其中所述Z^{2b}和Z^{2c}基团是相同或不同的和其中Z^2的任意(C_2-C_8)烯基或(C_2-C_8)炔基任选地用1，2，3，4，或5个Z^{2c}基团取代，其中所述Z^{2c}基团是相同或不同的；

[0055] 各R^{n3}独立地是H或(C_1-C_4)烷基；

[0056] 各R^{q3}和R^{r3}独立地是H或(C_1-C_4)烷基；

[0057] 各Z^{2b}独立地是氧代，(C_1-C_4)烷基，(C_1-C_4)杂烷基，或(C_1-C_4)卤代烷基；

[0058] 各Z^{2c}独立地是氧代，卤素，-CN，-OR^{n4}，-OC(O)R^{p4}，-OC(O)$NR^{q4}R^{r4}$，-SR^{n4}，-S(O)R^{p4}，-S(O)$_2$OH，-S(O)$_2R^{p4}$，-S(O)$_2NR^{q4}R^{r4}$，-$NR^{q4}R^{r4}$，-$NR^{n4}COR^{p4}$，-$NR^{n4}CO_2R^{p4}$，-$NR^{n4}CONR^{q4}R^{r4}$，-NR^{n4}S(O)$_2R^{p4}$，-NR^{n4}S(O)$_2OR^{p4}$，-NR^{n4}S(O)$_2NR^{q4}R^{r4}$，-NO_2，-C(O)R^{n4}，-C(O)OR^{n4}，或-C(O)$NR^{q4}R^{r4}$；

[0059] 各R^{n4}独立地是H，(C_1-C_4)烷基，(C_1-C_4)卤代烷基，或(C_1-C_4)杂烷基；

[0060] 各R^{p4}独立地是(C_1-C_8)烷基，(C_1-C_4)卤代烷基，或(C_1-C_4)杂烷基；

[0061] 各R^{q4}和R^{r4}独立地是H，(C_1-C_4)烷基，(C_1-C_4)卤代烷基，或(C_1-C_4)杂烷基；

[0062] 各Z^3独立地是(C_1-C_4)杂烷基或卤素；

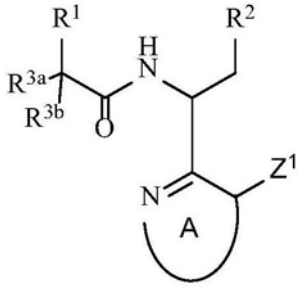
[0063] 各Z^4独立地是氧代，(C_1-C_8)烷基，(C_3-C_7)碳环，卤素，-CN，-OR^{n5}，-$NR^{q5}R^{r5}$，-$NR^{n5}COR^{p5}$，-$NR^{n5}CO_2R^{p5}$，-C(O)R^{n5}，-C(O)OR^{n5}，或-C(O)$NR^{q5}R^{r5}$，其中Z^4的任意(C_3-C_7)碳环或(C_1-C_8)烷基任选地用1、2、3、4或5个Z^{4a}基团取代，其中所述Z^{4a}基团是相同或不同的；

[0064] 各Z^{4a}独立地是卤素，-CN，或-OR^{n6}；并且

[0065] 各R^{n5}，R^{p5}，R^{q5}，R^{r5}和R^{n6}独立地是H或(C_1-C_4)烷基；

[0066] 或其药学上可接受的盐。

[0067] 一个实施方案提供式I的化合物：

[0068] 

I

[0069] 其中：

[0070] A是6-元单环-杂芳基，其具有一个或两个氮原子，其中所述6-元单环-杂芳基用在所显示的位置的一个Z^1基团取代，用一个Z^2基团取代和任选地用一个或多个(例如，1或2个)Z^3基团取代；

[0071] R^1是6-12元芳基，5-12元杂芳基或3-12元杂环，其中R^1的任意6-12元芳基，5-12元杂芳基或3-12元杂环任选地用一个或多个(例如，1、2、3、4或5个)Z^4基团取代；

[0072] R^2是苯基，5-元单环-杂芳基，6-元单环-杂芳基或(C_3-C_7)碳环，其中R^2的任意苯基，5-元单环-杂芳基，6-元单环-杂芳基或(C_3-C_7)碳环任选地用一个或多个(例如，1、2、3、4或5个)Z^5基团取代；

[0073] 各个R^{3a}和R^{3b}独立地选自H，卤素，(C_1-C_3)烷基和(C_1-C_3)卤代烷基，或R^{3a}选自H，(C_1-C_3)烷基和(C_1-C_3)卤代烷基和R^{3b}选自-OH和-CN；

[0074] Z^1选自6-12元芳基，5-14元杂芳基和3-14元杂环，其中Z^1的任意6-12元芳基，5-14元杂芳基和3-14元杂环任选地用一个或多个(例如，1、2、3、4或5个)Z^{1a}或Z^{1b}取代；

[0075] 各Z^{1a}独立地选自(C_3-C_7)碳环，6-12元芳基，5-12元杂芳基，3-12元杂环，卤素，-CN，$-OR^{n1}$，$-OC(O)R^{p1}$，$-OC(O)NR^{q1}R^{r1}$，$-SR^{n1}$，$-S(O)R^{p1}$，$-S(O)_2OH$，$-S(O)_2R^{p1}$，$-S(O)_2NR^{q1}R^{r1}$，$-NR^{q1}R^{r1}$，$-NR^{n1}COR^{p1}$，$-NR^{n1}CO_2R^{p1}$，$-NR^{n1}CONR^{q1}R^{r1}$，$-NR^{n1}S(O)_2R^{p1}$，$-NR^{n1}S(O)_2OR^{p1}$，$-NR^{n1}S(O)_2NR^{q1}R^{r1}$，$NO_2$，$-C(O)R^{n1}$，$-C(O)OR^{n1}$，$-C(O)NR^{q1}R^{r1}$和$-S(O)_2NR^{n1}COR^{p1}$，其中$Z^{1a}$的任意$(C_3-C_7)$碳环，6-12元芳基，5-12元杂芳基和3-12元杂环任选地用一个或多个(例如，1、2、3、4或5个)Z^{1c}或Z^{1d}基团取代；

[0076] 各Z^{1b}独立地选自(C_1-C_8)烷基，(C_2-C_8)烯基和(C_2-C_8)炔基，其中Z^{1b}的任意(C_1-C_8)烷基，(C_2-C_8)烯基和(C_2-C_8)炔基任选地用一个或多个(例如，1、2、3、4或5个)Z^{1c}基团取代；

[0077] 各Z^{1c}独立地选自(C_3-C_7)碳环，苯基，5-6元单环-杂芳基，3-7元杂环，卤素，-CN，$-OR^{n2}$，$-OC(O)R^{p2}$，$-OC(O)NR^{q2}R^{r2}$，$-SR^{n2}$，$-S(O)R^{p2}$，$-S(O)_2OH$，$-S(O)_2R^{p2}$，$-S(O)_2NR^{q2}R^{r2}$，$-NR^{q2}R^{r2}$，$-NR^{n2}COR^{p2}$，$-NR^{n2}CO_2R^{p2}$，$-NR^{n2}CONR^{q2}R^{r2}$，$-NR^{n2}S(O)_2R^{p2}$，$-NR^{n2}S(O)_2OR^{p2}$，$-NR^{n2}S(O_2NR^{q2}R^{r2}$，$NO_2$，$-C(O)R^{n2}$，$-C(O)OR^{n2}$，$-C(O)NR^{q2}R^{r2}$，卤代苯基，5-6元卤代杂芳基，3-7元卤代杂环和(C_1-C_8)杂烷基；

[0078] 各Z^{1d}独立地选自(C_1-C_8)烷基，(C_2-C_8)烯基，(C_2-C_8)炔基和(C_1-C_8)卤代烷基；

[0079] 各R^{n1}独立地选自H，(C_1-C_8)烷基，(C_2-C_8)烯基，(C_2-C_8)炔基，(C_3-C_7)碳环，3-7元杂环，5-6元单环-杂芳基和苯基，其中R^{n1}的任意(C_3-C_7)碳环，3-7元杂环，5-6元单环-杂芳基

和苯基任选地用一个或多个(例如,1、2、3、4或5个)Z^{1c}或Z^{1d}基团取代和其中R^{n1}的任意(C_1-C_8)烷基,(C_2-C_8)烯基和(C_2-C_8)炔基任选地用一个或多个(例如,1、2、3、4或5个)Z^{1c}基团取代;

[0080] 各R^{p1}独立地选自(C_1-C_8)烷基,(C_2-C_8)烯基,(C_2-C_8)炔基,(C_3-C_7)碳环,3-7元杂环,5-6元单环-杂芳基和苯基,其中R^{p1}的任意(C_3-C_7)碳环,3-7元杂环,5-6元单环-杂芳基和苯基任选地用一个或多个(例如,1、2、3、4或5个)Z^{1c}或Z^{1d}基团取代和其中R^{p1}的任意(C_1-C_8)烷基,(C_2-C_8)烯基和(C_2-C_8)炔基任选地用一个或多个(例如,1、2、3、4或5个)Z^{1c}基团取代;

[0081] R^{q1}和R^{r1}各自独立地选自H,(C_1-C_8)烷基,(C_2-C_8)烯基,(C_2-C_8)炔基,(C_3-C_7)碳环,3-7元杂环,5-6元单环-杂芳基和苯基,其中R^{q1}或R^{r1}的任意(C_3-C_7)碳环,3-7元杂环,5-6元单环-杂芳基和苯基任选地用一个或多个(例如,1、2、3、4或5个)Z^{1c}或Z^{1d}基团取代和其中R^{q1}或R^{r1}的任意(C_1-C_8)烷基,(C_2-C_8)烯基和(C_2-C_8)炔基任选地用一个或多个(例如,1、2、3、4或5个)Z^{1c}基团取代,或R^{q1}和R^{r1}与它们所连接的氮一起形成5,6或7-元杂环,其中所述5,6或7-元杂环任选地用一个或多个(例如,1、2、3、4或5个)Z^{1c}或Z^{1d}基团取代;

[0082] 各R^{n2}独立地选自H,(C_1-C_8)烷基,(C_2-C_8)烯基,(C_2-C_8)炔基,(C_3-C_7)碳环,3-7元杂环,5-6元单环-杂芳基,苯基,卤代苯基,5-6元单环-卤代杂芳基,3-7元卤代杂环,(C_1-C_8)卤代烷基和(C_1-C_8)杂烷基;

[0083] 各R^{p2}独立地选自(C_1-C_8)烷基,(C_2-C_8)烯基,(C_2-C_8)炔基,(C_3-C_7)碳环,3-7元杂环,5-6元单环-杂芳基,苯基,卤代苯基,5-6元单环-卤代杂芳基,3-7元卤代杂环,(C_1-C_8)卤代烷基和(C_1-C_8)杂烷基;

[0084] R^{q2}和R^{r2}各自独立地选自H,(C_1-C_8)烷基,(C_2-C_8)烯基,(C_2-C_8)炔基,(C_3-C_7)碳环,3-7元杂环,5-6元单环-杂芳基,苯基,卤代苯基,5-6元单环-卤代杂芳基,3-7元卤代杂环,(C_1-C_8)卤代烷基和(C_1-C_8)杂烷基,或R^{q2}和R^{r2}与它们所连接的氮一起形成5,6或7-元杂环;

[0085] Z^2选自(C_2-C_8)烯基,(C_2-C_8)炔基,6-12元芳基,5-12元C-连接的-杂芳基,3-12元C-连接的-杂环,$-C(O)R^{n3}$和$-C(O)NR^{q3}R^{r3}$,其中Z^2的任意6-12元芳基,5-12元C-连接的-杂芳基和3-12元C-连接的-杂环任选地用一个或多个(例如,1、2、3、4或5个)Z^{2b}或Z^{2c}基团取代和其中Z^2的任意(C_2-C_8)烯基和(C_2-C_8)炔基任选地用一个或多个(例如,1,2,3,4,或5个)Z^{2c}基团取代;

[0086] 各Z^{2a}独立地选自(C_3-C_7)碳环,6-12元芳基,5-12元杂芳基,3-12元杂环,卤素,$-CN$,$-OR^{n4}$,$-OC(O)R^{p4}$,$-OC(O)NR^{q4}R^{r4}$,$-SR^{n4}$,$-S(O)R^{p4}$,$-S(O)_2OH$,$-S(O)_2R^{p4}$,$-S(O)_2NR^{q4}R^{r4}$,$-NR^{q4}R^{r4}$,$-NR^{n4}COR^{p4}$,$-NR^{n4}CO_2R^{p4}$,$-NR^{n4}CONR^{q4}R^{r4}$,$-NR^{n4}S(O)_2R^{p4}$,$-NR^{n4}S(O)_2OR^{p4}$,$-NR^{n4}S(O)_2NR^{q4}R^{r4}$,$NO_2$,$-C(O)R^{n4}$,$-C(O)OR^{n4}$和$-C(O)NR^{q4}R^{r4}$,其中$Z^{2a}$的任意$(C_3-C_7)$碳环,6-12元芳基,5-12元杂芳基和3-12元杂环任选地用一个或多个(例如,1、2、3、4或5个)Z^{2b}或Z^{2c}基团取代;

[0087] 各Z^{2b}独立地选自(C_1-C_4)烷基,(C_1-C_4)杂烷基和(C_1-C_4)卤代烷基;

[0088] 各Z^{2c}独立地选自卤素,$-CN$,$-OR^{n4}$,$-OC(O)R^{p4}$,$-OC(O)NR^{q4}R^{r4}$,$-SR^{n4}$,$-S(O)R^{p4}$,$-S(O)_2OH$,$-S(O)_2R^{p4}$,$-S(O)_2NR^{q4}R^{r4}$,$-NR^{q4}R^{r4}$,$-NR^{n4}COR^{p4}$,$-NR^{n4}CO_2R^{p4}$,$-NR^{n4}CONR^{q4}R^{r4}$,$-NR^{n4}S(O)_2R^{p4}$,$-NR^{n4}S(O)_2OR^{p4}$,$-NR^{n4}S(O)_2NR^{q4}R^{r4}$,$NO_2$,$-C(O)R^{n4}$,$-C(O)OR^{n4}$和$-C(O)NR^{q4}R^{r4}$;

[0089] 各R^{n3}独立地选自H,(C_1-C_4)烷基,(C_2-C_4)烯基,(C_3-C_7)碳环,3-12元杂环,5-12元杂芳基和6-12元芳基,其中R^{n3}的任意(C_3-C_7)碳环,3-12元杂环,5-12元杂芳基和6-12元芳基

任选地用一个或多个(例如,1、2、3、4或5个)Z^{2b}或Z^{2c}基团取代和其中R^{n3}的任意(C_1-C_4)烷基,(C_2-C_4)烯基和(C_2-C_4)炔基任选地用一个或多个(例如,1、2、3、4或5个)Z^{2a}基团取代;

[0090] R^{q3}和R^{r3}各自独立地选自H,(C_1-C_4)烷基,(C_2-C_4)烯基,(C_3-C_7)碳环,3-12元杂环,5-12元杂芳基和6-12元芳基,其中R^{q3}或R^{r3}的任意(C_3-C_7)碳环,3-12元杂环,5-12元杂芳基和6-12元芳基任选地用一个或多个(例如,1、2、3、4或5个)Z^{2b}或Z^{2c}基团取代和其中R^{q3}或R^{r3}的任意(C_1-C_4)烷基和(C_2-C_4)烯基任选地用一个或多个(例如,1、2、3、4或5个)Z^{2a}基团取代,或R^{q3}和R^{r3}与它们所连接的氮一起形成杂环或杂芳基,其中所述杂环或杂芳基任选地用一个或多个(例如,1、2、3、4或5个)Z^{2b}或Z^{2c}基团取代;

[0091] 各R^{n4}独立地选自H,(C_1-C_4)烷基,(C_2-C_8)烯基,(C_2-C_8)炔基,(C_1-C_4)卤代烷基和(C_1-C_4)杂烷基;

[0092] 各R^{p4}独立地选自(C_1-C_8)烷基,(C_2-C_4)烯基,(C_2-C_4)炔基,(C_1-C_4)卤代烷基和(C_1-C_4)杂烷基;

[0093] R^{q4}和R^{r4}各自独立地选自H,(C_1-C_4)烷基,(C_2-C_4)烯基,(C_2-C_4)炔基,(C_1-C_4)卤代烷基和(C_1-C_4)杂烷基;

[0094] 各Z^3独立地选自卤素,(C_1-C_4)烷基,-OH,-CN,(C_1-C_4)杂烷基和(C_1-C_4)卤代烷基;

[0095] 各Z^4独立地选自(C_1-C_8)烷基,(C_2-C_8)烯基,(C_2-C_8)炔基,(C_3-C_7)碳环,卤素,-CN,-OR^{n5},-OC(O)R^{p5},-OC(O)$NR^{q5}R^{r5}$,-SR^{n5},-S(O)R^{p5},-S(O)$_2$OH,-S(O)$_2R^{p5}$,-S(O)$_2NR^{q5}R^{r5}$,-$NR^{q5}R^{r5}$,-$NR^{n5}COR^{p5}$,-$NR^{n5}CO_2R^{p5}$,-$NR^{n5}CONR^{q5}R^{r5}$,-NR^{n5}S(O)$_2R^{p5}$,-NR^{n5}S(O)$_2OR^{p5}$,-NR^{n5}S(O)$_2NR^{q5}R^{r5}$,NO_2,-C(O)R^{n5},-C(O)OR^{n5}和-C(O)$NR^{q5}R^{r5}$,其中Z^4的任意(C_3-C_7)碳环任选地用一个或多个(例如,1、2、3、4或5个)Z^{4a}或Z^{4b}基团取代和其中Z^4的任意(C_1-C_8)烷基,(C_2-C_8)烯基和(C_2-C_8)炔基任选地用一个或多个(例如,1、2、3、4或5个)Z^{4a}基团取代;

[0096] 各Z^{4a}独立地选自卤素,-CN,-OR^{n6},-OC(O)R^{p6},-OC(O)$NR^{q6}R^{r6}$,-SR^{n6},-S(O)R^{p6},-S(O)$_2$OH,-S(O)$_2R^{p6}$,-S(O)$_2NR^{q6}R^{r6}$,-$NR^{q6}R^{r6}$,-$NR^{n6}COR^{p6}$,-$NR^{n6}CO_2R^{p6}$,-$NR^{n6}CONR^{q6}R^{r6}$,-NR^{n6}S(O)$_2R^{p6}$,-NR^{n6}S(O)$_2OR^{p6}$,-NR^{n6}S(O)$_2NRq^6R^{r6}$,NO_2,-C(O)R^{n6},-C(O)OR^{n6}和-C(O)$NR^{q6}R^{r6}$;

[0097] 各Z^{4b}独立地选自(C_1-C_4)烷基,(C_2-C_4)烯基(C_2-C_4)炔基和(C_1-C_4)卤代烷基;

[0098] 各R^{n5}独立地选自H,(C_1-C_4)烷基,(C_1-C_4)卤代烷基,(C_1-C_4)杂烷基,(C_2-C_4)烯基和(C_2-C_4)炔基;

[0099] 各R^{p5}独立地选自(C_1-C_4)烷基,(C_1-C_4)卤代烷基,(C_1-C_4)杂烷基,(C_2-C_4)烯基和(C_2-C_4)炔基;

[0100] R^{q5}和R^{r5}各自独立地选自H,(C_1-C_4)烷基,(C_1-C_4)卤代烷基,(C_1-C_4)杂烷基,(C_2-C_4)烯基和(C_2-C_4)炔基;

[0101] 各R^{n6}独立地选自H,(C_1-C_4)烷基,(C_1-C_4)卤代烷基,(C_1-C_4)杂烷基,(C_2-C_4)烯基和(C_2-C_4)炔基;

[0102] 各R^{p6}独立地选自(C_1-C_4)烷基,(C_1-C_4)卤代烷基,(C_1-C_4)杂烷基,(C_2-C_4)烯基和(C_2-C_4)炔基;

[0103] R^{q6}和R^{r6}各自独立地选自H,(C_1-C_4)烷基,(C_1-C_4)卤代烷基,(C_1-C_4)杂烷基,(C_2-C_4)烯基和(C_2-C_4)炔基;

[0104] 各Z^5独立地选自(C_1-C_6)烷基,卤素,-CN和-OR^{n7},

[0105] 其中Z^5的任意(C_1-C_6)烷基任选地用一个或多个(例如,1、2、3、4或5个)卤素取代;

并且

[0106] 各R^{n7}独立地选自H,(C_1-C_3)烷基,(C_1-C_3)卤代烷基和(C_3-C_7)碳环;

[0107] 或其药学上可接受的盐。

[0108] 一个实施方案提供药物组合物,其包含式I的化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体。又一实施方案提供药物组合物,其包含如本文详述的化合物,包括式I,Ia,Ib,Ic,Id,Ie,If,Ig,III,IIIa,IIIb,IIIc,IIId,IIIe,IIIf,IIIg,IIIh,IIIi,IIIj和IIIk的任意一个的化合物,或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体。

[0109] 一个实施方案提供药物组合物,其包含式I的化合物或其药学上可接受的盐;和额外的治疗剂,其中所述额外的治疗剂是抑制HIV蛋白酶的化合物,逆转录酶的HIV非核苷抑制剂,逆转录酶的HIV核苷抑制剂,逆转录酶的HIV核苷酸抑制剂,HIV整合酶抑制剂,gp41抑制剂,CXCR4抑制剂,gp120抑制剂,CCR5抑制剂,病毒壳体聚合抑制剂,或非催化部位HIV整合酶抑制剂和其组合。又一实施方案提供药物组合物,其包含式I,Ia,Ib,Ic,Id,Ie,If,Ig,III,IIIa,IIIb,IIIc,IIId,IIIe,IIIf,IIIg,IIIh,IIIi,IIIj和IIIk的任一个的化合物,或其药学上可接受的盐;和额外的治疗剂,其中所述额外的治疗剂是抑制HIV蛋白酶的化合物,逆转录酶的HIV非核苷抑制剂,逆转录酶的HIV核苷抑制剂,逆转录酶的HIV核苷酸抑制剂,HIV整合酶抑制剂,gp41抑制剂,CXCR4抑制剂,gp120抑制剂,CCR5抑制剂,病毒壳体聚合抑制剂,或非催化部位HIV整合酶抑制剂和其组合。

[0110] 一个实施方案提供用于在哺乳动物(例如,人类)中治疗逆转录病毒科病毒的感染(例如,HIV病毒的感染)的方法,包括给药式I的化合物,或其药学上可接受的盐至所述哺乳动物。又一实施方案提供用于在哺乳动物(例如,人类)中治疗逆转录病毒科病毒的感染(例如,HIV病毒的感染)的方法,包括给药如本文详述的化合物,包括式I,Ia,Ib,Ic,Id,Ie,If,Ig,III,IIIa,IIIb,IIIc,IIId,IIIe,IIIf,IIIg,IIIh,IIIi,IIIj和IIIk的任意一个的化合物,或其药学上可接受的盐至所述哺乳动物。又一实施方案提供用于在有需要的患者中治疗HIV感染的方法,所述方法包括给药治疗有效量的如本文详述的化合物,或其药学上可接受的盐至所述患者。

[0111] 一个实施方案提供方法,其用于在哺乳动物(例如,人类)中抑制HIV病毒的增殖,治疗AIDS或延缓AIDS或ARC症状的发病,包括给药式I的化合物,或其药学上可接受的盐至所述哺乳动物。又一实施方案提供方法,其用于在哺乳动物(例如,人类)中抑制HIV病毒的增殖,治疗AIDS或延缓AIDS或ARC症状的发病,包括给药如本文详述的化合物,包括式I,Ia,Ib,Ic,Id,Ie,If,Ig,III,IIIa,IIIb,IIIc,IIId,IIIe,IIIf,IIIg,IIIh,IIIi,IIIj和IIIk的任意一个的化合物,或其药学上可接受的盐至所述哺乳动物。

[0112] 一个实施方案提供用于在哺乳动物(例如,人类)中治疗HIV感染的方法,包括给药式I的化合物,或其药学上可接受的盐至所述哺乳动物。又一实施方案提供用于在哺乳动物(例如,人类)中治疗HIV感染的方法,包括给药如本文详述的化合物,包括式I,Ia,Ib,Ic,Id,Ie,If,Ig,III,IIIa,IIIb,IIIc,IIId,IIIe,IIIf,IIIg,IIIh,IIIi,IIIj和IIIk的任意一个的化合物,或其药学上可接受的盐至所述哺乳动物。

[0113] 一个实施方案提供用于在哺乳动物(例如,人类)中治疗HIV感染的方法,包括将治疗有效量的式I的化合物,或其药学上可接受的盐给药至有需要的哺乳动物,所述式I的化合物,或其药学上可接受的盐与治疗有效量的一种或多种额外的治疗剂组合,所述额外的

治疗剂选自抑制HIV蛋白酶的化合物,逆转录酶的HIV非核苷抑制剂,逆转录酶的HIV核苷抑制剂,逆转录酶的HIV核苷酸抑制剂,HIV整合酶抑制剂,gp41抑制剂,CXCR4抑制剂,gp120抑制剂,CCR5抑制剂,病毒壳体聚合抑制剂和用于治疗HIV的其它药物和其组合。又一实施方案提供用于在哺乳动物(例如,人类)中治疗HIV感染的方法,包括将治疗有效量的式I,Ia,Ib,Ic,Id,Ie,If,Ig,III,IIIa,IIIb,IIIc,IIId,IIIe,IIIf,IIIg,IIIh,IIIi,IIIj和IIIk的任意一个的化合物,或其药学上可接受的盐给药至有需要的哺乳动物,所述化合物,或其药学上可接受的盐与治疗有效量的一种或多种额外的治疗剂组合,所述额外的治疗剂选自抑制HIV蛋白酶的化合物,逆转录酶的HIV非核苷抑制剂,逆转录酶的HIV核苷抑制剂,逆转录酶的HIV核苷酸抑制剂,HIV整合酶抑制剂,gp41抑制剂,CXCR4抑制剂,gp120抑制剂,CCR5抑制剂,病毒壳体聚合抑制剂和用于治疗HIV的其它药物和其组合。又一实施方案提供用于在有需要的患者中治疗HIV感染的方法,所述方法包括将治疗有效量的如本文描述的化合物,或其药学上可接受的盐给药至所述患者,所述化合物,或其药学上可接受的盐与治疗有效量的额外的治疗剂组合,其中所述额外的治疗剂是抑制HIV蛋白酶的化合物,逆转录酶的HIV非核苷抑制剂,逆转录酶的HIV核苷抑制剂,逆转录酶的HIV核苷酸抑制剂,HIV整合酶抑制剂,gp41抑制剂,CXCR4抑制剂,gp120抑制剂,CCR5抑制剂,病毒壳体聚合抑制剂,或非催化部位HIV整合酶部位抑制剂和其组合。

[0114] 一个实施方案提供用于在哺乳动物(例如,人类)中治疗HIV感染的方法,包括将治疗有效量的式I的化合物,或其药学上可接受的盐给药至有需要的哺乳动物,所述式I的化合物,或其药学上可接受的盐与治疗有效量的一种或多种额外的治疗剂组合,所述额外的治疗剂选自抑制HIV蛋白酶的化合物,逆转录酶的HIV非核苷抑制剂,逆转录酶的HIV核苷抑制剂,逆转录酶的HIV核苷酸抑制剂,HIV整合酶抑制剂,gp41抑制剂,CXCR4抑制剂,gp120抑制剂,CCR5抑制剂,病毒壳体聚合抑制剂和非催化部位HIV整合酶抑制剂和其组合。又一实施方案提供用于在哺乳动物(例如,人类)中治疗HIV感染的方法,包括将治疗有效量的如本文详述的化合物,包括式I,Ia,Ib,Ic,Id,Ie,If,Ig,III,IIIa,IIIb,IIIc,IIId,IIIe,IIIf,IIIg,IIIh,IIIi,IIIj和IIIk的任意一个的化合物,或其药学上可接受的盐给药至有需要的哺乳动物,所述化合物,或其药学上可接受的盐与治疗有效量的一种或多种额外的治疗剂组合,所述额外的治疗剂选自抑制HIV蛋白酶的化合物,逆转录酶的HIV非核苷抑制剂,逆转录酶的HIV核苷抑制剂,逆转录酶的HIV核苷酸抑制剂,HIV整合酶抑制剂,gp41抑制剂,CXCR4抑制剂,gp120抑制剂,CCR5抑制剂,病毒壳体聚合抑制剂和非催化部位HIV整合酶抑制剂和其组合。

[0115] 一个实施方案提供式I的化合物,或其药学上可接受的盐,其用于医药治疗(例如,用于在哺乳动物(例如,人类)中治疗逆转录病毒科病毒的感染(例如,HIV病毒的感染)或HIV病毒的增殖或AIDS或延缓AIDS或ARC症状的发病)。又一实施方案提供如本文详述的化合物,包括式I,Ia,Ib,Ic,Id,Ie,If,Ig,III,IIIa,IIIb,IIIc,IIId,IIIe,IIIf,IIIg,IIIh,IIIi,IIIj和IIIk的任意一个的化合物,或其药学上可接受的盐,其用于医药治疗(例如,用于在哺乳动物(例如,人类)中治疗逆转录病毒科病毒的感染(例如,HIV病毒的感染)或HIV病毒的增殖或AIDS或延缓AIDS或ARC症状的发病)。

[0116] 一个实施方案提供式I的化合物,或其药学上可接受的盐,其用于制备药物,所述药物用于在哺乳动物(例如,人类)中治疗逆转录病毒科病毒的感染(例如,HIV病毒的感染)

或HIV病毒的增殖或AIDS或延缓AIDS或ARC症状的发病。又一实施方案提供如本文详述的化合物，包括式I，Ia，Ib，Ic，Id，Ie，If，Ig，III，IIIa，IIIb，IIIc，IIId，IIIe，IIIf，IIIg，IIIh，IIIi，IIIj和IIIk的任意一个的化合物，或其药学上可接受的盐，其用于制备药物，所述药物用于在哺乳动物(例如，人类)中治疗逆转录病毒科病毒的感染(例如，HIV病毒的感染)或HIV病毒的增殖或AIDS或延缓AIDS或ARC症状的发病。

[0117] 一个实施方案提供式I的化合物，或其药学上可接受的盐，其用于预防性或治疗性处理逆转录病毒科病毒或HIV病毒的增殖或AIDS或用于治疗性处理延缓AIDS或ARC症状的发病。又一实施方案提供如本文详述的化合物，包括式I，Ia，Ib，Ic，Id，Ie，If，Ig，III，IIIa，IIIb，IIIc，IIId，IIIe，IIIf，IIIg，IIIh，IIIi，IIIj和IIIk的任意一个的化合物，或其药学上可接受的盐，其用于预防性或治疗性处理逆转录病毒科病毒或HIV病毒的增殖或AIDS或用于治疗性处理延缓AIDS或ARC症状的发病。

[0118] 一个实施方案提供式I的化合物，或其药学上可接受的盐，其用于预防性或治疗性处理逆转录病毒科病毒感染(例如，HIV病毒感染)。又一实施方案提供如本文详述的化合物，包括式I，Ia，Ib，Ic，Id，Ie，If，Ig，III，IIIa，IIIb，IIIc，IIId，IIIe，IIIf，IIIg，IIIh，IIIi，IIIj和IIIk的任意一个的化合物，或其药学上可接受的盐，其用于预防性或治疗性处理逆转录病毒科病毒感染(例如，HIV病毒感染)。

[0119] 一个实施方案提供式I的化合物，或其药学上可接受的盐在制备药物中的用途，所述药物用于在哺乳动物(例如，人类)中的逆转录病毒科病毒感染(例如，HIV病毒感染)。又一实施方案提供如本文详述的化合物，包括式I，Ia，Ib，Ic，Id，Ie，If，Ig，III，IIIa，IIIb，IIIc，IIId，IIIe，IIIf，IIIg，IIIh，IIIi，IIIj和IIIk的任意一个的化合物，或其药学上可接受的盐，其用于制备药物，所述药物用于在哺乳动物(例如，人类)中的逆转录病毒科病毒感染(例如，HIV病毒感染)。

[0120] 一个实施方案提供本文公开的方法和中间体，所述方法和中间体用于制备式I的化合物或其盐。又一实施方案提供本文公开的方法和中间体，所述方法和中间体用于制备式I，Ia，Ib，Ic，Id，Ie，If，Ig，III，IIIa，IIIb，IIIc，IIId，IIIe，IIIf，IIIg，IIIh，IIIi，IIIj和IIIk的任意一个的化合物，或其盐。

[0121] 其它实施方案，目的，特征和优势将在随后的实施方案的详细的描述中被展示，和部分根据所述描述将是显而易见的，或可以通过实践所述要求保护的发明而被了解到。这些目的和优势将被通过在书面描述和其中的权利要求中特别地被指出的方法和组合物实现和获得。已经进行上述的概要，伴有的理解是，上述的概要应被考虑为本文公开的某些实施方案的简短的和一般的概要，提供上述的概要仅仅为了读者的益处和便利，并且不意欲以任意方式限定范围，或等价物的范围，针对前述所述所附权利要求被法律许可地授予权利。

[0122] 详细的描述

[0123] 下面的公开内容应被认为是所要求保护的主题的例示，而并非意在将所附权利要求限制为所说明的具体实施例。贯穿本公开内容使用的标题仅被提供用于方便，并且不被解释为以任何方式限制权利要求。根据任何标题所示的实施方案可以与根据任何其他标题所示的实施方案进行组合。

[0124] 定义

[0125] 除非另有定义，本文使用的所有技术和科学术语具有与本领域普通技术人员通常所理解的相同的含义。在化学基团的前或后的破折号是为了方便起见；可采用或不采用一个或多个破折号示出化学基团，而不会失去它们的普通含义。通过在一个结构中穿过线描绘的波浪线表示基团的连接点。虚线表示任选的键。前缀，如“C_{u-v}”或(C_u-C_v)表示具有u到v个碳原子的随后的基团。例如，“C_{1-6}烷基”表示具有1至6个碳原子的烷基。

[0126] 除非另有说明，本文所用的下列术语和短语旨在具有以下含义：

[0127] 当本文使用商品名时，申请人意图独立地包括商品名产品和商品名产品的活性药物成分。

[0128] “烷基”是直链或支链饱和的烃。例如，烷基可以具有1至8个碳原子(也即，(C_1-C_8)烷基)或1至6碳原子(也即，(C_1-C_6烷基)或1至4个碳原子(也即，(C_1-C_4)烷基)。适宜的烷基的实例包括，但是不限于，甲基(Me，-CH_3)，乙基(Et，-CH_2CH_3)，1-丙基(n-Pr，n-丙基，-$CH_2CH_2CH_3$)，2-丙基(i-Pr，i-丙基，-$CH(CH_3)_2$)，1-丁基(n-Bu，n-丁基，-$CH_2CH_2CH_2CH_3$)，2-甲基-1-丙基(i-Bu，i-丁基，-$CH_2CH(CH_3)_2$)，2-丁基(s-Bu，s-丁基，-$CH(CH_3)CH_2CH_3$)，2-甲基-2-丙基(t-Bu，叔-丁基，-$C(CH_3)_3$)，1-戊基(n-戊基，-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$)，2-戊基(-$CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$)，3-戊基(-$CH(CH_2CH_3)_2$)，2-甲基-2-丁基(-$C(CH_3)_2CH_2CH_3$)，3-甲基-2-丁基(-$CH(CH_3)CH(CH_3)_2$)，3-甲基-1-丁基(-$CH_2CH_2CH(CH_3)_2$)，2-甲基-1-丁基(-$CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$)，1-己基(-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$)，2-己基(-$CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$)，3-己基(-$CH(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$)，2-甲基-2-戊基(-$C(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$)，3-甲基-2-戊基(-$CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$)，4-甲基-2-戊基(-$CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)_2$)，3-甲基-3-戊基(-$C(CH_3)(CH_2CH_3)_2$)，2-甲基-3-戊基(-$CH(CH_2CH_3)CH(CH_3)_2$)，2,3-二甲基-2-丁基(-$C(CH_3)_2CH(CH_3)_2$)，3,3-二甲基-2-丁基(-$CH(CH_3)C(CH_3)_3$和辛基(-$(CH_2)_7CH_3$)。

[0129] “烯基”是直链或支链烃，其具有至少一个碳-碳，sp^2双键。例如，烯基基团可以具有2至8个碳原子(也即，C_2-C_8烯基)，或2至6个碳原子(也即，C_2-C_6烯基)。适宜的烯基基团的实例包括，但是不限于，乙烯或乙烯基(-CH＝CH_2)，烯丙基(-CH_2CH＝CH_2)和5-己烯基(-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH$＝CH_2)。

[0130] “炔基”是直链或支链烃，其具有至少一个碳-碳，sp三键。例如，炔基基团可以具有2至8个碳原子(也即，C_2-C_8炔，)或2至6个碳原子(也即，C_2-C_6炔基)。适宜的炔基基团的实例包括，但是不限于，乙炔基团(-C≡CH)，炔丙基(-CH_2C≡CH)，等。

[0131] 如本文所用的所述术语“卤代”或“卤素”意指氟，氯，溴和碘。

[0132] 如本文所用的所述术语“卤代烷基”意指如本文所定义的烷基，其中所述烷基的一个或多个氢原子各自独立地被替换为卤代取代基。例如，(C_1-C_6)卤代烷基是(C_1-C_6)烷基其中所述(C_1-C_6)烷基的一个或多个的氢原子已被替换为卤代取代基。卤代烷基的实例包括但是不限于氟甲基，氟氯甲基，二氟甲基，二氟氯甲基，三氟甲基，1,1,1，三氟乙基和五氟乙基。

[0133] 如本文所用的所述术语“杂烷基”意指如本文所定义的烷基，其中所述烷基的一个或多个碳原子是被替换为O，S，或NRq，(或如果被替换的所述碳原子是末端碳，其具有OH，SH或$N(R^q)_2$)其中各R^q独立地是H或(C_1-C_6)烷基。例如，(C_1-C_8)杂烷基包括一个至八个碳和一个或多个杂原子(例如，O，S，NR^q，OH，SH或$N(R^q)_2$)的杂烷基。从而，例如，C_1杂烷基涵盖，例如，-CH_2-NH_2。杂烷基的实例包括但是不限于甲氧基甲基，乙氧基甲基，甲氧基，2-羟基乙基

和N,N'-二甲基丙基胺。

[0134] 如本文所用的术语“芳基”指的是单个(单一)的所有碳芳族环或多个稠合的所有碳环系统,其中环中的至少一个是芳族的。例如,在某些实施方案中,芳基具有6至20个碳原子,6至14个碳原子,或6至12个碳原子。芳基包括苯基。芳基还包括多个稠环系统(如包含2,3或4个环的环系统),其具有约9至20个碳原子,其中至少一个环是芳族的,并且其中所述其它环可以是芳族或非芳族的(即碳环)。这样的多个稠环系统在多个稠环系统的任何碳环部分上任选被一个或多个(例如,1,2或3个)氧代基取代。当化合价要求允许时,所述多个稠环系统的环可以通过稠合,螺和桥键连接到彼此。但是应该理解的是,多个稠环系统的连接点,如上述定义,可以是在环系统,包括环的芳族或碳环部分中的任何位置。也应当理解的是,当提及到一定原子范围元的芳基(例如,6-12元芳基),该原子范围为芳基的总环原子。例如,6-元芳基会包括苯基和10-元芳基会包括萘基和1,2,3,4-四氢萘基。非限制性芳基基团的实例包括,但是不限于,苯基,茚基,萘基,1,2,3,4-四氢萘基,蒽基,等。

[0135] 如本文所用的术语“杂芳基”是指单个芳族环,其在环中具有至少一个碳以外的原子,其中所述原子选自氧,氮和硫;“杂芳基”还包括多个稠环系统,其具有至少一个这样的芳族环,其中多个稠环系统被进一步描述如下。因此,“杂芳基”包括单个芳族环,其具有从约1至6个碳原子和约1-4个杂原子,其选自氧,氮和硫组成的组。硫和氮原子也可以存在于氧化形式,条件是所述环为芳族的。示例性杂芳基环系统包括但不限于吡啶基,嘧啶基,噁唑基或呋喃基。“杂芳基”还包括多个稠环系统(如包含2,3或4个环的环系统),其中杂芳基,如上所定义的,与选自杂芳基(以形成例如1,8-萘啶基),杂环,(以形成例如1,2,3,4-四氢-1,8-萘啶基),碳环(以形成例如5,6,7,8-四氢喹啉基)和芳基(形成例如吲唑基)的一个或多个环稠合,以形成所述多个稠环系统。因此,杂芳基(单个芳族环或多个稠环系统)在杂芳基环之内具有约1-20个碳原子和约1-6个杂原子。这样的多个稠环系统在稠环的碳环或杂环部分上可任选被一个或多个(例如,1,2,3或4个)氧代基团取代。当化合价要求允许时,所述多个稠环系统的环可以通过稠合,螺和桥键连接到彼此。但是应当理解,多个稠环系统的各个环可以以相对于彼此的任何顺序进行连接。也可以理解的是,多个稠环系统(如上针对杂芳基定义的)的连接点可以是在多个稠环系统,包括多个稠环系统的杂芳基,杂环,芳基或碳环部分的任何位置。也可以理解的是,杂芳基或杂芳基多个稠环系统的连接点可以是在杂芳基或杂芳基多个稠环系统的任何合适的原子,其包括碳原子和杂原子(如,氮)。也可以理解的是,当提及某个原子范围元的杂芳基(例如,5-14元杂芳基),该原子范围针对杂芳基的总环原子,并包含碳原子和杂原子。例如,5-元杂芳基会包括噻唑基和10-元杂芳基会包括喹啉基。示例性杂芳基包括但是不限于吡啶基,吡咯基,吡嗪基,嘧啶基,哒嗪基,吡唑基,噻吩基,吲哚基,咪唑基,噁唑基,异噁唑基,噻唑基,呋喃基,噁二唑基,噻二唑基,喹啉基,异喹啉基,苯并噻唑基,苯并噁唑基,吲唑基,喹喔啉基,喹唑啉基,5,6,7,8-四氢异喹啉基苯并呋喃基,苯并咪唑基,硫茚基,吡咯并[2,3-b]吡啶基,喹唑啉基-4(3H)-酮,三唑基,4,5,6,7-四氢-1H-吲唑和3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑。

[0136] 如本文所用的术语“C-连接的杂芳基”(碳连接的杂芳基)是指在杂芳基的碳原子连接至式I的化合物的剩余部分(例如,Z^2的C-连接的杂芳基通过C-连接的杂芳基的碳原子键合至式I的A环)的杂芳基。

[0137] 如本文所用的术语“杂环基”或“杂环”是指单个的饱和或部分不饱和的环,其在环

中具有至少一个碳以外的原子，其中所述原子选自氧，氮和硫；该术语还包括多个稠环系统，其具有至少一个这样的饱和或部分不饱和的环，所述多个稠环系统被进一步描述如下。因此，该术语包括单个的饱或部分不饱和的环(例如，3，4，5，6或7元环)，其在环中具有约1至6个碳原子和选自约1至3个杂原子，其选自氧，氮和硫。该环可以被一个或多个(例如，1，2或3个)氧代基团取代，硫和氮原子也可以存在于它们的氧化形式。示例性的杂环包括但不限于氮杂环丁烷基，四氢呋喃基和哌啶基。术语“杂环”还包括多个稠环系统(如包含2，3或4个环的环系统)，其中单个的杂环环(如上定义的)可以与杂环中的一个或多个基团(以形成例如1，8-十氢萘啶基)，碳环(以形成例如十氢喹啉基)和芳基稠合，以形成多个稠环系统。因此，杂环(单个的饱和或单个部分不饱和的环或多个稠环系统)在杂环环中具有约2-20个碳原子和1-6个杂原子。这样的多个稠环系统在多个稠环的碳环或杂环部分上可任选被一个或多个(例如，1，2，3或4个)氧代基团取代。当化合价要求允许时，所述多个稠环系统的环可以通过稠合，螺和桥键连接到彼此。应当理解的是，多个稠环系统的各个环可以以相对于彼此的任何顺序进行连接。也是可以理解的是，多个稠环系统(如上针对杂环定义的)的连接点可以是在多个稠环系统，包括杂环，芳基和碳环部分的任何位置。也可以理解的是，杂环或杂环多个稠环系统的连接点可以是在杂环或杂环多个稠环系统的任何合适的原子，其包括碳原子和杂原子(如，氮)。也是可以理解的是，当提及一定原子范围元的杂环(例如，3-14元杂环)时，原子范围为针对杂环的总环原子并包含碳原子和杂原子。例如，3-元杂环会包括氮丙啶基和10-元杂环会包括1，2，3，4-四氢喹啉基。示例性杂环包括，但是不限于氮丙啶基，氮杂环丁烷基，吡咯烷基，哌啶基，高哌啶基，吗啉基，硫吗啉基，哌嗪基，四氢呋喃基，二氢噁唑基，四氢吡喃基，四氢噻喃基，1，2，3，4-四氢喹啉基，苯并噁嗪基，二氢噁唑基，色满基，1，2-二氢吡啶基，2，3-二氢苯并呋喃基，1，3-苯并间二氧杂环戊烯基，1，4-苯并二噁烷基，螺[环丙烷-1，1’-异吲哚啉基]-3’-酮，异吲哚啉基-1-酮，2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷基，咪唑烷-2-酮和吡咯烷-2-酮。

[0138] 如本文所用的术语“C-连接的-杂环”(碳连接的杂环)是指一种“杂环，其可以是在杂环的碳原子连接至式I化合物的剩余部分(例如，Z^2的C-连接的-杂环通过C-连接的-杂环的碳原子键合至式I的A环)。

[0139] 所述术语“碳环”或“碳环基”意指单一饱和的(也即，环烷基)或单一部分不饱和的(例如，环烯基，环链二烯基，等)所有碳环，其具有3至7个碳原子(也即，(C_3-C_7)碳环)。所述术语“碳环”或“碳环基”也包括多个稠合的，饱和的和部分不饱和的所有碳环系统(例如，包含2，3或4个碳环的环系统)。相应地，碳环包括多个环(multicyclic)碳环比如双环碳环(例如，双环碳环具有约6至12个碳原子比如二环[3.1.0]己烷和二环[2.1.1]己烷)和多环碳环(例如三环和四环的碳环，其具有至多约20个碳原子)。当化合价要求允许时，所述多个稠环系统的环可以通过稠合，螺和桥键连接到彼此。例如，多个环碳环可以经由单个碳原子连接至彼此以形成螺连接(例如，螺环戊烷，螺[4，5]癸烷，等)，经由2个相邻的碳原子连接至彼此以形成稠合的连接(例如，碳环比如十氢萘，降冬青油(norsabinane)烷，降长松针烷(norcarane))或经由2个非相邻的碳原子连接至彼此以形成桥连的连接(例如，降莰烷，二环[2.2.2]辛烷，等)。所述“碳环”或“碳环基”还能够任选地用一个或多个(例如，1，2或3个)氧代基团取代。非限制性单环碳环的实例包括环丙基，环丁基，环戊基，1-环戊-1-烯基，1-环戊-2-烯基，1-环戊-3-烯基，环己基，1-环己-1-烯基，1-环己-2-烯基和1-环己-3-烯基。

[0140] 如本文所用的所述术语“卤代苯基”意指苯基，其中所述苯基的一个或多个(例如，1、2、3、4或5个)氢原子各自独立地被替换为卤代取代基。卤代苯基的实例包括但是不限于氟苯基，2,3-二氯苯基，3-溴-4-氟苯基和五氟苯基。

[0141] 如本文所用的所述术语“卤代杂芳基”意指杂芳基，其中所述杂芳基的一个或多个(例如，1、2、3、4或5个)氢原子各自独立地被替换为卤代取代基。卤代杂芳基的实例包括但是不限于2-氟呋喃基，2,3-二氯吡啶基和8-氯-3-氟喹啉基。

[0142] 如本文所用的所述术语“卤代杂环”意指杂环，其中所述杂环的一个或多个(例如，1、2、3、4或5个)氢原子各自独立地被替换为卤代取代基。卤代杂芳基的实例包括但是不限于2-氟哌啶基，2-氯-3-氟哌嗪基和3-溴吡咯烷基。

[0143] 本领域技术人员将认识到，式I的化合物的取代基和其它部分应被选择，以便提供是足够稳定的化合物，以提供可配制在可接受的稳定的药物组合物中的药学上有用的化合物。具有这种稳定性的式I的化合物被认为落入本发明的范围之内。类似地，本领域的技术人员将认识到，本文详述的化合物的取代基和其它部分，包括式I，Ia，Ib，Ic，Id，Ie，If，Ig，III，IIIa，IIIb，IIIc，IIId，IIIe，IIIf，IIIg，IIIh，IIIi，IIIj和IIIk的任意一个的化合物的取代基和其它部分，或其药学上可接受的盐的取代基和其它部分应当被选择，以提供是足够稳定的以提供药学上有用的化合物的化合物，所述药学上有用的化合物可被配制入可接受的稳定的药物组合物。具有这种稳定性的本文详述的化合物被认为落入本发明的范围之内。

[0144] 用于结合数量的修饰语“大约”是包含所述值，并且具有由上下文(例如，包括与特定数量的测量相关的误差度)规定的含义。词语“大约”也可被象征性地在化学计量的上下文中表示为“～”(例如，～50mg或pH～7)。

[0145] 术语“治疗”或“治疗”，在它涉及的疾病或病症的范围内，包括预防所述疾病或或病症发生，抑制所述疾病或病症，消除所述疾病或病症，和/或减轻所述疾病或病症的一种或多种症状。

[0146] 在一个实施方案中，“治疗”或“治疗”包括以下的一种或多种：a)抑制疾病或病症(例如，减少从疾病或病症产生的一种或多种症状，和/或减少疾病或病症的程度)；b)减缓或阻止一种或多种与所述疾病或病症相关的症状的发展(例如，稳定疾病或病症，延缓疾病或病症的恶化或发展)；和c)缓解疾病或病症，例如，使临床症状消退，改善疾病状态，延缓疾病的发展，增加了生活质量，和/或延长存活。

[0147] 立体异构体

[0148] 本文所用的立体化学定义和惯例一般遵循S.P.Parker，编辑，McGraw-Hill Dictionary of ChemicalTerms(1984)McGraw-Hill Book公司，纽约；和Eliel，E.和Wilen，S.，Stereochemistry of Organic Compound(1994)John Wiley&Sons，Inc.，纽约。

[0149] 术语“手性”是指具有不可重叠的镜像配偶体的性质的分子，而术语“非手性”指其镜像配偶体可重叠的分子。

[0150] 术语“立体异构体”是指具有相同化学组成，但原子或基团在空间中的排列不同的化合物。

[0151] “非对映体”指具有两个或更多的手性中心或轴的立体异构体，其分子不是彼此的镜像。非对映体通常具有不同的物理性质，例如，熔点，沸点，光谱性质和反应性。非对映体

的混合物可通过高分辨分析操作如电泳和色谱法分离。

[0152] “对映体”是指化合物的两种立体异构体，它们是彼此为不可重叠的镜像。

[0153] 本文公开的化合物可以具有手性中心，例如，手性碳原子。这些化合物因此包括所有立体异构体的外消旋混合物，立体异构体包括对映体，非对映体，和阻转异构体。此外，本文公开的化合物包括在任何或所有不对称的，手性原子的富集或拆分的光学异构体。同样地，本文所公开的组合物还包括在本文公开的化合物的所有立体异构的外消旋混合物，立体异构体包括对映体，非对映体，和阻转异构体。此外，本文公开的化合物和组合物包括在任何或所有不对称的，手性原子富集或拆分的光学异构体。换言之，从描绘显而易见的手性中心是作为手性异构体或外消旋混合物被提供的。外消旋和非对映体的混合物，以及分离或合成的，基本上无其对映体或非对映体配偶体的单独的光学异构体，都在本发明的范围之内。通过公知的技术，如，例如，与光学活性助剂，例如，酸或碱形成的非对映体的盐的分离，随后通过转化回光学活性物质，可将外消旋混合物分离成其单独的基本上旋光纯的异构体。也可通过立体特异性反应，从所需的起始物质的适当立体异构体开始，合成所需的光学异构体。

[0154] 本发明包括任何和所有的立体化学形式，包括描述的化合物的任何对映体或非对映体的形式和几何异构体，或它们的混合物。除非立体化学在化学结构或名称中明确指出，该结构或名称旨在包括所描绘的化合物的所有可能的立体异构体，包括几何异构体。包含本发明的化合物的组合物也意欲是，诸如基本上纯的化合物，包括其特定的立体化学形式，包括特定的几何异构体的组合物。包含任何比例的本发明化合物的混合物的组合物也包括在本发明中，包括任何比例的本发明化合物的两种或多种立体化学形式的混合物，从而使得外消旋的，非外消旋的，对映体富集的和非消旋(scalemic)的化合物的混合物，或它们的混合物被包括。

[0155] 应当理解，对于本文公开的化合物，当键以非立体化学方式(例如，扁平的)被绘制时，该键连接的原子包括所有立体化学的可能性。也是可以理解的是，当键以立体的方式被绘制(例如，粗体，粗体楔，虚线或虚线楔)时，立体化学键连接的原子具有所示的立体化学，除非另有说明。因此，在一个实施方案中，本文公开的化合物是大于50％的单一对映体。在另一个实施方案中，本文中公开的化合物为至少80％的单一对映体。在另一个实施方案中，本文中公开的化合物为至少90％的单一对映体。在另一个实施方案中，本文中公开的化合物为至少98％的单一对映体。在另一个实施方案中，本文中公开的化合物为至少99％的单一对映体。在另一个实施方案中，本文公开的化合物是大于50％的非单一对映体。在另一个实施方案中，本文中公开的化合物为至少80％的单一非对映体。在另一个实施方案中，本文中公开的化合物为至少90％的单一非对映体。在另一个实施方案中，本文中公开的化合物为至少98％的单一非对映体。在另一个实施方案中，本文中公开的化合物为至少99％的单一非对映体。

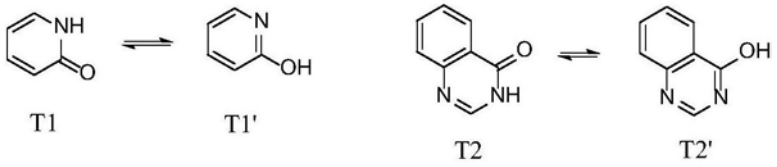
[0156] 因此，在一个实施方案中，本文所公开的组合物是大于50％的单一对映体。在另一个实施方案中，本文所公开的组合物为至少80％的单一对映体。在另一个实施方案中，本文所公开的组合物为至少90％的单一对映体。在另一个实施方案中，本文所公开的组合物为至少98％的单一对映体。在另一个实施方案中，本文所公开的组合物为至少99％的单一对映体。在另一个实施方案中，本文所公开的组合物是大于50％的单一非对映体。在另一个实

施方案中，本文所公开的组合物为至少80％的单一非对映体。在另一个实施方案中，本文所公开的组合物为至少90％的单一非对映体。在另一个实施方案中，本文所公开的组合物为至少98％的单一非对映体。在另一个实施方案中，本文所公开的组合物为至少99％的单一非对映体。

[0157] 在某些实施方案中，本文公开的化合物显示影响围绕单键的轴向旋转速度的空间位阻导致的阻转同分异构现象。在某些情况下，所得到的构象异构体是由如NMR和HPLC的表征技术观察为不同的实体。在某些实施方案中，本文公开的化合物作为阻转异构体的混合物存在。本文所提供的合成实施例中记载了，这种阻转异构体的混合物已被观察到。然而，阻转异构体的检测是取决于因素如温度，溶剂，纯化的条件和光谱技术的时间刻度。本文中所呈现的特征数据可能不代表平衡状态，其取决于纯化，分离，处理，所用的溶剂和温度条件。

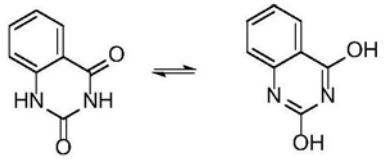
[0158] 互变异构体

[0159] 本文公开的化合物还可以在某些情况下，以互变异构体的形式存在。虽然可能只描述了一个非定域的共振结构，所有这些形式都在本发明的范围内。例如，针对噁唑，嘧啶，咪唑，胍，脒，和四唑系统，可以存在烯胺互变异构体，及其所有可能的互变异构形式都在本发明的范围之内。另一个非限制性的实例包括杂芳基的酮-烯醇互变异构体。这种互变异构体由T1/T1'，T2/T2'和T3/T3'举例说明。所有这样的互变异构形式也在本发明的范围之内。



T1 T1' T2 T2'

[0160]



T3 T3'

[0161] 保护基团

[0162] “保护基”指的是屏蔽或改变官能团的性质或化合物作为一个整体的特性的化合物的结构部分。用于保护/去保护的化学保护基团和策略是现有技术公知的。参见例如，Protective Groups in Organic Chemistry，Theodora W.Greene，John Wiley&Sons，Inc.，纽约，1991。保护基团通常被用于掩蔽某些官能团的反应性，以协助在期望的化学反应中的效率，比如，以有序和计划的方式形成和破坏化学键。化合物的官能团的保护改变除了保护的官能团的反应性以外的其他物理性能，如极性，亲脂性(疏水性)，和可以通过普通的分析工具来测量的其它性质。化学保护的中间体本身可以是生物活性或无活性的。

[0163] 盐和水合物。

[0164] “药学上可接受的盐”是指化合物的盐，其是药学上可接受的并且具有(或可转换成一种形式，其具有)母体化合物的所需药理学活性。药学上可接受的盐，通常认为是安全的和适于使用而没有过度的毒性，刺激，过敏反应等，具有合理的利益/风险比。本文所公开的化合物的“药学上可接受的盐”的实例的包括由合适的碱衍生的盐，所述碱例如碱金属

(例如钠),碱土金属(例如,镁),铵和NX_4^+(其中X是C_1-C_4烷基)。氮原子或氨基的药学上可接受的盐包括有机羧酸和无机酸的盐,有机羧酸如乙酸,苯甲酸,樟脑磺酸,柠檬酸,葡庚糖酸,葡糖酸,乳酸,富马酸,酒石酸,马来酸,丙二酸,苹果酸,扁桃酸,羟乙磺酸,乳糖酸,琥珀酸,2-萘磺酸,油酸,棕榈酸,丙酸,硬脂酸,和三甲基乙酸;有机磺酸,如甲磺酸,乙磺酸,苯磺酸和对甲苯磺酸;和无机酸,例如盐酸,氢溴酸,硫酸,硝酸,磷酸和氨基磺酸。羟基的化合物的药学上可接受的盐包括所述化合物的阴离子与合适的阳离子例如Na^+和NX_4^+(其中X独立地选自H或C_1-C_4烷基)的组合。药学上可接受的盐还包括当母体化合物中存在的酸性的质子被替换为金属离子,例如碱金属离子,碱土离子,或铝离子时形成的盐;或与有机碱如二乙醇胺,三乙醇胺,N-甲基葡糖胺等形成的配位化合物。也包括在这个定义中的是,铵和取代的或季铵化的铵盐。代表性的非限制性的药学上可接受的盐的列表可以在以下中找到:S.M.Berge等人,J.Pharma Sci.,66(1),1-19(1977)和Remington:The Science and Practice of Pharmacy,R.Hendrickson,编辑,第21版,Lippincott,Williams&Wilkins,Philadelphia,PA,(2005),在p.732,表38-5,这两者通过引用并入本文。

[0165] 对于治疗用途,本文公开的化合物的活性成分的盐通常是药学上可接受的,也就是说,它们将是从生理上可接受的酸或碱衍生的盐。然而,不是药学上可接受的酸或碱的盐也可用于,例如,在本文公开的式I的化合物或另一种化合物的制备或纯化中。所有的盐,无论是否是来自于生理上可接受的酸或碱,都在本发明的范围之内。

[0166] 金属的盐通常是由金属氢氧化物与本文所揭示的化合物反应来制备。以这种方式制备的金属盐的实例是含有Li^+,Na^+和K^+的盐。低水溶性金属盐可以从更可溶盐的溶液中通过添加合适的金属化合物而沉淀。

[0167] 另外,某些有机和无机酸,例如,氯化氢(HCl),溴化氢(BrH),硫酸(H_2SO_4),磷酸(H_3PO_4)或有机磺酸与碱性中心,如胺的酸加成可以形成盐。最后,应该理解的是,本文的组合物包括非离子化、以及两性离子形式,及作为水合物中的与化学计量的水的组合的本文中公开的化合物。

[0168] 通常,结晶产生本发明的化合物的溶剂化物。如本文所用的术语“溶剂化物”是指聚集体,其包含本发明的化合物的一个或多个分子与溶剂的一个或多个分子。溶剂可以是水,在这种情况下,溶剂化物可以是水合物。或者,溶剂可以是有机溶剂。因此,本发明的化合物可以作为水合物存在,包括单水合物,二水合物,半水合物,倍半水合物,三水合物,四水合物等,以及相应的溶剂化形式。本发明的化合物可以是真正的溶剂化物,而在其他情况下,本发明的化合物可以仅仅保留外来的水或是水加一些外来溶剂的混合物。

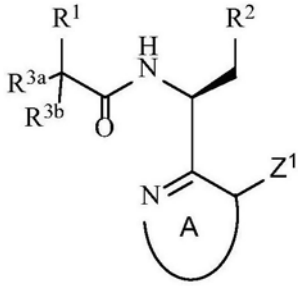
[0169] 同位素

[0170] 本领域技术人员理解的是,本发明还包括要求保护的任何化合物,所述化合物可在任何或所有原子富集超过天然存在的同位素比率的一种或多种同位素,例如但不限于氘(^{2}H或D)。作为一个非限制性的例子,在某些实施方案中,$-CH_3$基团被替换为$-CD_3$。

[0171] 为所述发明的所述实施方案中残基,取代基和范围在以下列出的特定的值仅用于说明;它们不排除其他定义的值或在为基团和取代基定义的范围内其他值。

[0172] 式I的化合物。

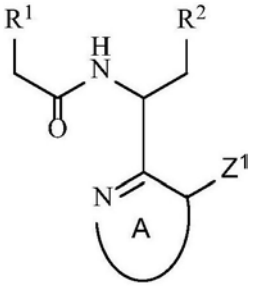
[0173] 特定的组的式I的化合物是式Ia的化合物。

[0174] 

Ia

[0175] 或其药学上可接受的盐。

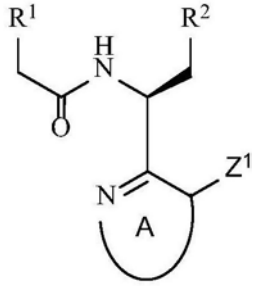
[0176] 又一特定的组的式I的化合物是式Ib的化合物。

[0177] 

Ib

[0178] 或其药学上可接受的。

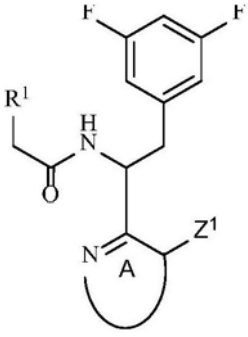
[0179] 又一特定的组的式I的化合物是式Ic的化合物。

[0180] 

Ic

[0181] 或其药学上可接受的。

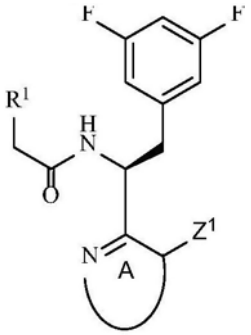
[0182] 又一特定的组的式I的化合物是式Id的化合物。

[0183] 

Id

[0184] 或其药学上可接受的。

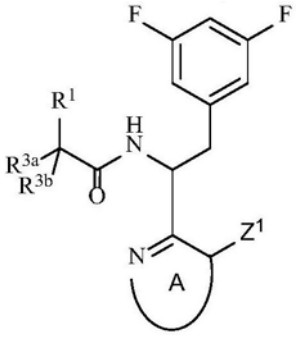
[0185] 又一特定的组的式I的化合物是式Ie的化合物。

[0186] 

Ie

[0187] 或其药学上可接受的。

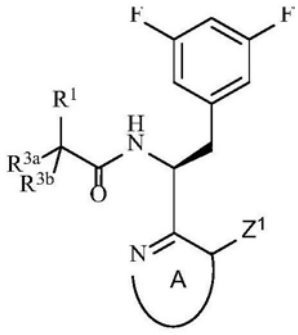
[0188] 又一特定的组的式I的化合物是式If的化合物。

[0189] 

If

[0190] 或其药学上可接受的。

[0191] 又一特定的组的式I的化合物是式Ig的化合物。

[0192] 

Ig

[0193] 或其药学上可接受的。

[0194] 以下列出的特定的值是式I的化合物以及所有有关的式(例如,式Ia,Ib,Ic,Id,Ie,If,Ig)的值。应该理解的是,两个或更多个值可以组合。从而,应该理解的是,式I的化合物的任意变量可以是与式I的化合物的任意其它变量相组合,如同变量的各个和每个组合是特别和单独地列出的。例如,应该理解的是,本文详述的式I的化合物的R^1的任意特定的值可以是与所述变量A,Z^1,R^2,R^{3a}或R^{3b}的一种或多种的任意其它特定的值相组合,如同各个和每个组合是特别和单独地列出的。

[0195] 式I化合物的列出的特定的值可以同样应用于式III和所有有关的式(例如,式

IIIa,IIIb,IIIc,IIId,IIIe,IIIf,IIIg,IIIh,IIIi,IIIj和IIIk)的化合物,条件是所述应用是可行的。例如,式I的环A的特定的值可以同样应用于式III的环A,条件是所述式III的环A在其范围中涵盖所述特定的值。也理解的是,式I的化合物的变量的任意组合可以同样应用于式III和所有有关的式(例如,式IIIa,IIIb,IIIc,IIId,IIIe,IIIf,IIIg,IIIh,IIIi,IIIj和IIIk)的化合物,条件是所述应用是可行的,如同各个和每个组合是特别和单独地列出的。例如,环A和Z^1的特定的值可以同样应用于式III的所述A-Z^1结构部分,条件是式III的A-Z^1结构部分的范围涵盖所述特定的值。

[0196] 特定的组的式I的化合物是化合物,其中各R^{3a}和R^{3b}独立地选自H,卤素,(C_1-C_3)烷基和(C_1-C_3)卤代烷基。

[0197] 特定的组的式I的化合物是化合物,其中各R^{3a}和R^{3b}独立地选自H,(C_1-C_3)烷基和(C_1-C_3)卤代烷基。

[0198] 特定的组的式I的化合物是化合物,其中各R^{3a}和R^{3b}独立地选自H和(C_1-C_3)烷基。

[0199] 特定的组的式I的化合物是化合物,其中各R^{3a}和R^{3b}独立地选自H,甲基和乙基。

[0200] 特定的组的式I的化合物是化合物,其中各R^{3a}和R^{3b}独立地选自H和甲基。

[0201] 特定的组的式I的化合物是化合物,其中R^{3a}是H和R^{3b}是(C_1-C_3)烷基。

[0202] 特定的组的式I的化合物是化合物,其中R^{3a}是H和R^{3b}是甲基或乙基。

[0203] 特定的组的式I的化合物是化合物,其中R^{3a}是H和R^{3b}是甲基。

[0204] R^{3a}和R^{3b}的特定的值是H。

[0205] R^2的特定的值是苯基或5-元单环-杂芳基,其中R^2的任意苯基或5-元单环-杂芳基任选地用一个或多个(例如,1、2、3、4或5个)Z^5基团取代。

[0206] R^2的特定的值是苯基或5-元单环-杂芳基,其中R^2的任意苯基或5-元单环-杂芳基是用一个或多个(例如,1、2、3、4或5个)Z^5基团取代。

[0207] R^2的特定的值是苯基,其任选地用一个或多个(例如,1、2、3、4或5个)Z^5基团取代。

[0208] R^2的特定的值是苯基,其用一个或多个(例如,1、2、3、4或5个)Z^5基团取代。

[0209] Z^5的特定的值是卤素。

[0210] Z^5的特定的值是氟。

[0211] R^2的特定的值是3,5-二氟苯基。

[0212] A的特定的值是吡啶基,嘧啶基,吡嗪基或哒嗪基,其中A的任意吡啶基,嘧啶基,吡嗪基或哒嗪基是用在所显示的位置的一个Z^1基团取代,用一个Z^2基团取代和任选地用一个或多个(例如,1或2个)Z^3基团取代。

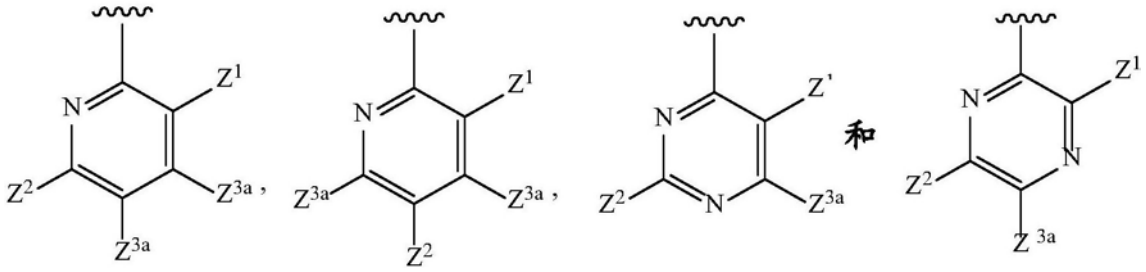
[0213] A的特定的值是吡啶基,嘧啶基,吡嗪基或哒嗪基,其中A的任意吡啶基,嘧啶基,吡嗪基或哒嗪基是用在所显示的位置的一个Z^1基团取代和用一个Z^2基团取代。

[0214] A的特定的值是吡啶基,其中A的任意吡啶基是用在所显示的位置的一个Z^1基团取代,用一个Z^2基团取代和任选地用一个或多个(例如,1或2个)Z^3基团取代。

[0215] A的特定的值是吡啶基,其中A的任意吡啶基是用在所显示的位置的一个Z^1基团取代和用一个Z^2基团取代

[0216] A的特定的值选自:

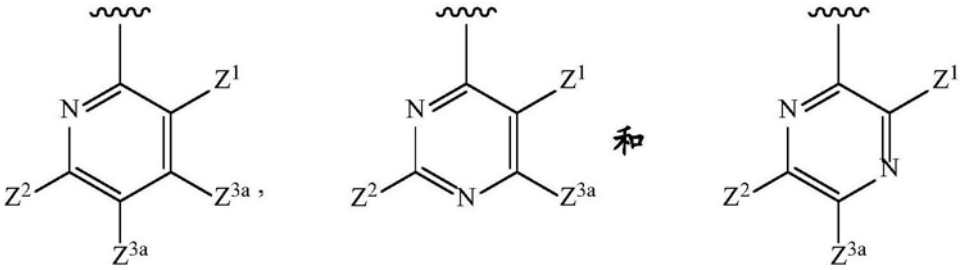
[0217]



[0218] 其中各Z^{3a}独立地选自H和Z^3。

[0219] A的特定的值选自:

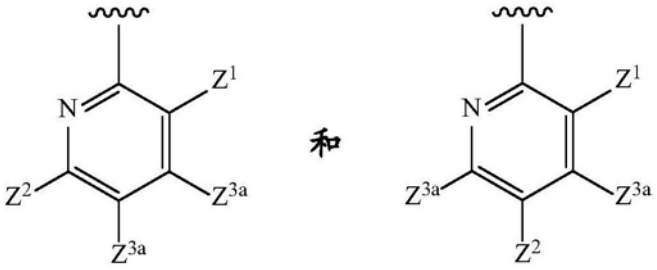
[0220]



[0221] 其中各Z^{3a}独立地选自H和Z^3。

[0222] A的特定的值选自:

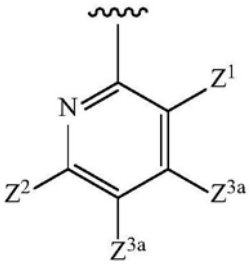
[0223]



[0224] 其中各Z^{3a}独立地选自H和Z^3。

[0225] A的特定的值是:

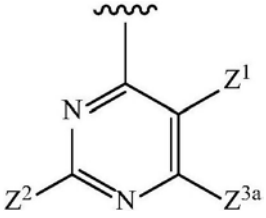
[0226]



[0227] 其中各Z^{3a}独立地选自H和Z^3。

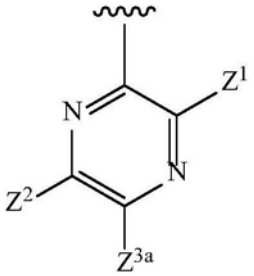
[0228] A的特定的值是:

[0229]



[0230] 其中各Z^{3a}独立地选自H和Z^3。

[0231] A的特定的值是:

[0232] 

[0233] 其中各Z^{3a}独立地选自H和Z^3。

[0234] Z^{3a}的特定的值是H。

[0235] Z^1的特定的值选自苯基,5-14元杂芳基和3-14元杂环,其中Z^1的任意苯基,5-14元杂芳基和3-14元杂环任选地用一个或多个(例如,1、2、3、4或5个)Z^{1a}或Z^{1b}基团取代。

[0236] Z^1的特定的值选自苯基,5-12元杂芳基和3-12元杂环,其中Z^1的任意苯基,5-12元杂芳基和3-12元杂环任选地用一个或多个(例如,1、2、3、4或5个)Z^{1a}或Z^{1b}基团取代。

[0237] Z^1的特定的值选自苯基,5-14元杂芳基和3-14元杂环,其中Z^1的任意苯基,5-14元杂芳基和3-14元杂环任选地用一个或多个(例如,1、2、3、4或5个)Z^{1a}基团取代。

[0238] Z^1的特定的值选自苯基,5-12元杂芳基和3-12元杂环,其中Z^1的任意苯基,5-12元杂芳基和3-12元杂环任选地用一个或多个(例如,1、2、3、4或5个)Z^{1a}基团取代。

[0239] Z^1的特定的值选自苯基,5-6元单环-杂芳基,8-10元双环-杂芳基,8-10元双环-杂环和9-12元三环-杂环其中Z^1的任意苯基,5-6元单环-杂芳基,8-10元双环-杂芳基,8-10元双环-杂环和9-12元三环-杂环任选地用一个或多个(例如,1、2、3、4或5个)Z^{1a}或Z^{1b}基团取代。

[0240] Z^1的特定的值选自苯基,5-6元单环-杂芳基,8-10元双环-杂芳基,8-10元双环-杂环和9-12元三环-杂环其中Z^1的任意苯基,5-6元单环-杂芳基,8-10元双环-杂芳基,8-10元双环-杂环和9-12元三环-杂环任选地用一个或多个(例如,1、2、3、4或5个)Z^{1a}基团取代。

[0241] Z^1的特定的值选自苯基,5-6元单环-杂芳基,8-10元双环-杂芳基,8-10元双环-杂环和9-12元三环-杂环,其中所述5-6元单环-杂芳基,8-10元双环-杂芳基,8-10元双环-杂环和9-12元三环-杂环在所述环系统中具有1-11个碳原子和1-5个杂原子和其中Z^1的任意苯基,5-6元单环-杂芳基,8-10元双环-杂芳基,8-10元双环-杂环和9-12元三环-杂环任选地用一个或多个(例如,1、2、3、4或5个)Z^{1a}或Z^{1b}基团取代。

[0242] Z^1的特定的值选自苯基,5-6元单环-杂芳基,8-10元双环-杂芳基,8-10元双环-杂环和9-12元三环-杂环,其中所述5-6元单环-杂芳基,8-10元双环-杂芳基,8-10元双环-杂环和9-12元三环-杂环在所述环系统中具有1-11个碳原子和1-5个杂原子和其中Z^1的任意苯基,5-6元单环-杂芳基,8-10元双环-杂芳基,8-10元双环-杂环和9-12元三环-杂环任选地用一个或多个(例如,1、2、3、4或5个)Z^{1a}基团取代。

[0243] Z^1的特定的值选自苯基,5-6元单环-杂芳基,8-10元双环-杂芳基,8-10元双环-杂环和9-12元三环-杂环,其中所述5-6元单环-杂芳基,8-10元双环-杂芳基,8-10元双环-杂环和9-12元三环-杂环在所述环系统中具有4-11个碳原子和1-3个杂原子和其中Z^1的任意苯基,5-6元单环-杂芳基,8-10元双环-杂芳基,8-10元双环-杂环和9-12元三环-杂环任选地用一个或多个(例如,1、2、3、4或5个)Z^{1a}或Z^{1b}基团取代。

[0244] Z^1的特定的值选自苯基,5-6元单环-杂芳基,8-10元双环-杂芳基,8-10元双环-杂

环和9-12元三环-杂环，其中所述5-6元单环-杂芳基，8-10元双环-杂芳基，8-10元双环-杂环和9-12元三环-杂环在所述环系统中具有4-11个碳原子和1-3个杂原子和其中Z^1的任意苯基，5-6元单环-杂芳基，8-10元双环-杂芳基，8-10元双环-杂环和9-12元三环-杂环任选地用一个或多个(例如，1、2、3、4或5个)Z^{1a}基团取代。

[0245] Z^1的特定的值选自8-10元双环-杂芳基和8-10元双环-杂环，其中Z^1的8-10元双环-杂芳基和8-10元双环-杂环中的任一个任选地用一个或多个Z^{1a}或Z^{1b}基团取代。

[0246] Z^1的特定的值选自8-10元双环-杂芳基和8-10元双环-杂环，其中Z^1的8-10元双环-杂芳基和8-10元双环-杂环中的任一个任选地用一个或多个Z^{1a}基团取代。

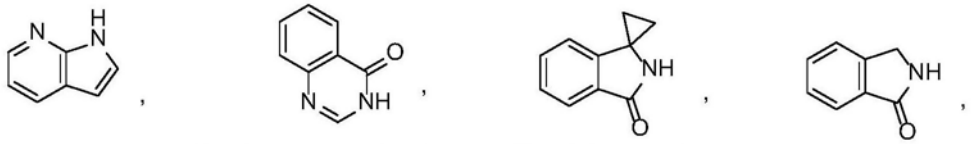
[0247] Z^1的特定的值选自8-10元双环-杂芳基和8-10元双环-杂环，其中所述8-10元双环-杂芳基和8-10元双环-杂环在所述环系统中具有3-9个碳原子和1-5个杂原子和其中Z^1的任意8-10元双环-杂芳基和8-10元双环-杂环任选地用一个或多个Z^{1a}或Z^{1b}基团取代。

[0248] Z^1的特定的值选自8-10元双环-杂芳基和8-10元双环-杂环，其中所述8-10元双环-杂芳基和8-10元双环-杂环在所述环系统中具有3-9个碳原子和1-5个杂原子和其中Z^1的任意8-10元双环-杂芳基和8-10元双环-杂环任选地用一个或多个Z^{1a}基团取代。

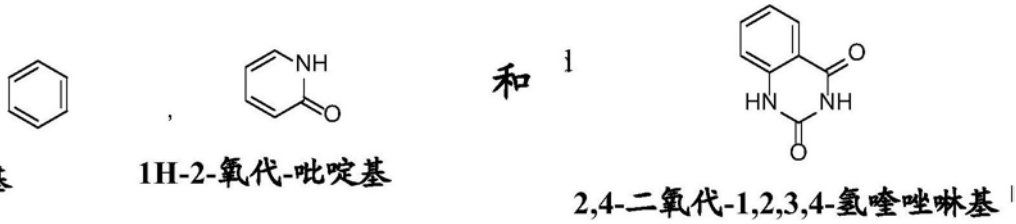
[0249] Z^1的特定的值选自苯基，1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基，1-氧代异二氢吲哚基，4-氧代-3,4-二氢喹唑啉基，3-氧代螺[环丙烷-1,1'-异二氢吲哚]-基，1H-2-氧代-吡啶基和2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢喹唑啉基，其中Z^1的任意苯基，1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基，1-氧代异二氢吲哚基，4-氧代-3,4-二氢喹唑啉基，3-氧代螺[环丙烷-1,1'-异二氢吲哚]-基，1H-2-氧代-吡啶基和2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢喹唑啉基任选地用一个或多个(例如，1、2、3、4或5个)Z^{1a}或Z^{1b}基团取代。Z^1的特定的值是1H-吲唑-7-基，其中Z^1任选地用一个或多个Z^{1a}或Z^{1b}基团取代。

[0250] Z^1的特定的值选自苯基，1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基，1-氧代异二氢吲哚基，4-氧代-3,4-二氢喹唑啉基，3-氧代螺[环丙烷-1,1'-异二氢吲哚]-基，1H-2-氧代-吡啶基和2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢喹唑啉基，如通过下述式所示的；

[0251]

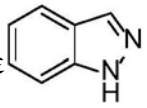
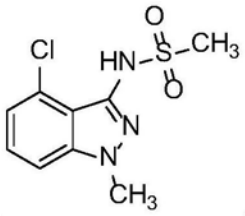
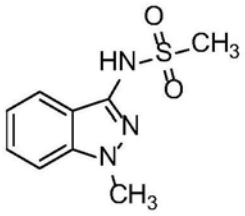


1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基　4-氧代-3,4-二氢喹唑啉基　3-氧代螺[环丙烷-1,1'-异二氢吲哚]-基　1-氧代异二氢吲哚基



苯基　1H-2-氧代-吡啶基　和　2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢喹唑啉基

[0252] 其中Z^1的任意苯基，1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基，1-氧代异二氢吲哚基，4-氧代-3,4-二氢喹唑啉基，3-氧代螺[环丙烷-1,1'-异二氢吲哚]-基，1H-2-氧代-吡啶基和2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢喹唑啉基任选地用一个或多个(例如，1、2、3、4或5个)Z^{1a}或Z^{1b}基团取代。Z^1

的特定的值是  。Z^1的特定的值是  或  。

[0253] Z^1的特定的值选自苯基，1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基，1-氧代异二氢吲哚基，3-氧代螺[环丙烷-1,1'-异二氢吲哚]-基，吡啶基和喹唑啉基，其中Z^1的任意苯基，1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基，1-氧代异二氢吲哚基，3-氧代螺[环丙烷-1,1'-异二氢吲哚]-基，吡啶基和喹唑啉基任选地用一个或多个(例如，1、2、3、4或5个)Z^{1a}或Z^{1b}基团取代。

[0254] Z^1的特定的值选自苯基，1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基，1-氧代异二氢吲哚基，4-氧代-3,4-二氢喹唑啉基，3-氧代螺[环丙烷-1,1'-异二氢吲哚]-基，1H-2-氧代-吡啶基和2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢喹唑啉基，其中Z^1的任意苯基，1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基，1-氧代异二氢吲哚基，4-氧代-3,4-二氢喹唑啉基，3-氧代螺[环丙烷-1,1'-异二氢吲哚]-基，1H-2-氧代-吡啶基和2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢喹唑啉基任选地用一个或多个(例如，1、2、3、4或5个)Z^{1a}基团取代。

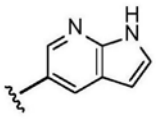
[0255] Z^1的特定的值选自苯基，1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基，1-氧代异二氢吲哚基，3-氧代螺[环丙烷-1,1'-异二氢吲哚]-基，吡啶基和喹唑啉基，其中Z^1的任意苯基，1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基，1-氧代异二氢吲哚基，3-氧代螺[环丙烷-1,1'-异二氢吲哚]-基，吡啶基和喹唑啉基任选地用一个或多个(例如，1、2、3、4或5个)Z^{1a}基团取代。

[0256] Z^1的特定的值选自苯基，1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基，1-氧代异二氢吲哚-5-基，1-氧代异二氢吲哚-4-基，4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-8-基，3'-氧代螺[环丙烷-1,1'-异二氢吲哚]-5'-基，1H-2-氧代-吡啶-4-基和2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢喹唑啉-8-基，其中Z^1的任意苯基，1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基，1-氧代异二氢吲哚-5-基，1-氧代异二氢吲哚-4-基，4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-8-基，3'-氧代螺[环丙烷-1,1'-异二氢吲哚]-5'-基，1H-2-氧代-吡啶-4-基和2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢喹唑啉-8-基任选地用一个或多个(例如，1、2、3、4或5个)Z^{1a}或Z^{1b}基团取代。

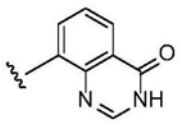
[0257] Z^1的特定的值选自苯基，1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基，1-氧代异二氢吲哚-5-基，1-氧代异二氢吲哚-4-基，3'-氧代螺[环丙烷-1,1'-异二氢吲哚]-5'-基，吡啶-4-基和喹唑啉-8-基，其中Z^1的任意苯基，1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基，1-氧代异二氢吲哚-5-基，1-氧代异二氢吲哚-4-基，3'-氧代螺[环丙烷-1,1'-异二氢吲哚]-5'-基，吡啶-4-基和喹唑啉-8-基任选地用一个或多个(例如，1、2、3、4或5个)Z^{1a}或Z^{1b}基团取代。

[0258] Z^1的特定的值选自苯基，1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基，1-氧代异二氢吲哚-5-基，1-氧代异二氢吲哚-4-基，4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-8-基，3'-氧代螺[环丙烷-1,1'-异二氢吲哚]-5'-基，1H-2-氧代-吡啶-4-基和2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢喹唑啉-8-基，如通过下述式所示的；

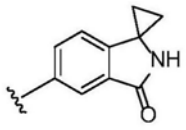
[0259]



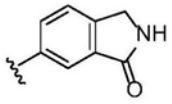
1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基



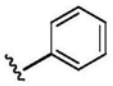
4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-8-基



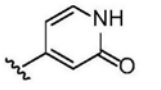
3-氧代螺[环丙烷-1,1'-异二氢吲哚]-5-基



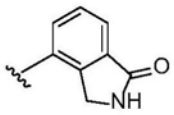
1-氧代异二氢吲哚-6-基



苯基

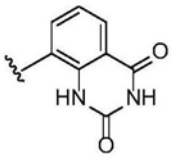


1H-2-氧代-吡啶-4-基

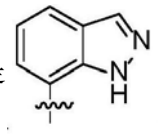
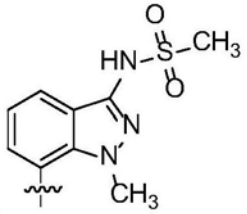


1-氧代异二氢吲哚-4-基

和



2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢喹唑啉-8-基

[0260] 其中Z^1的任意苯基,1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基,1-氧代异二氢吲哚-5-基,1-氧代异二氢吲哚-4-基,4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-8-基,3'-氧代螺[环丙烷-1,1'-异二氢吲哚]-5'-基,1H-2-氧代-吡啶-4-基和2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢喹唑啉-8-基任选地用一个或多个(例如,1、2、3、4或5个)Z^{1a}或Z^{1b}基团取代。Z^1的特定的值是  。Z^1的特定的值是 或  。

[0261] Z^1的特定的值选自苯基,1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基,1-氧代异二氢吲哚-5-基,1-氧代异二氢吲哚-4-基,4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-8-基,3'-氧代螺[环丙烷-1,1'-异二氢吲哚]-5'-基,1H-2-氧代-吡啶-4-基和2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢喹唑啉-8-基,其中Z^1的任意苯基,1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基,1-氧代异二氢吲哚-5-基,1-氧代异二氢吲哚-4-基,4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-8-基,3'-氧代螺[环丙烷-1,1'-异二氢吲哚]-5'-基,1H-2-氧代-吡啶-4-基和2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢喹唑啉-8-基任选地用一个或多个(例如,1、2、3、4或5个)Z^{1a}基团取代。

[0262] Z^1的特定的值选自苯基,1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基,1-氧代异二氢吲哚-5-基,1-氧代异二氢吲哚-4-基,3'-氧代螺[环丙烷-1,1'-异二氢吲哚]-5'-基,吡啶-4-基和喹唑啉-8-基,其中Z^1的任意苯基,1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基,1-氧代异二氢吲哚-5-基,1-氧代异二氢吲哚-4-基,3'-氧代螺[环丙烷-1,1'-异二氢吲哚]-5'-基,吡啶-4-基和喹唑啉-8-基任选地用一个或多个(例如,1、2、3、4或5个)Z^{1a}基团取代。

[0263] 特定的组的式I的化合物是化合物,其中Z^1不用Z^{1b}取代。

[0264] 各Z^{1a}的特定的值独立地选自卤素,$-OR^{n1}$和$-C(O)NR^{q1}R^{r1}$。

[0265] 各Z^{1a}的特定的值独立地选自卤素和$-C(O)NR^{q1}R^{r1}$。

[0266] 各R^{n1},R^{q1}和R^{r1}的特定的值各是H。

[0267] 各Z^{1a}的特定的值独立地选自卤素,-OH和$-C(O)NH_2$。

[0268] 各Z^{1a}的特定的值独立地选自氟，-OH和-C(O)NH_2。

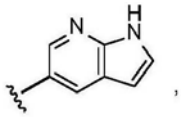
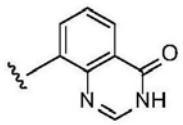
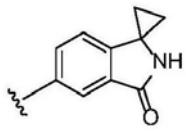
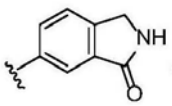
[0269] R_{q1}和R_{r1}的特定的值是H。

[0270] 各Z^{1a}的特定的值独立地选自卤素和-$NR^{n1}S(O)_2R^{p1}$。

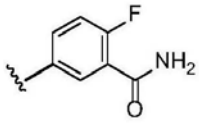
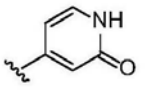
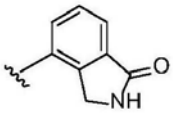
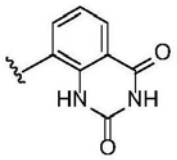
[0271] 各Z^{1b}的特定的值是(C_1-C_8)烷基，其可以是相同或不同的。

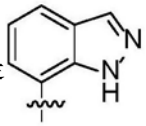
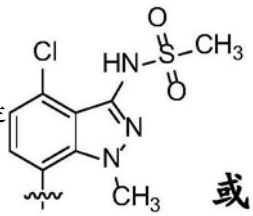
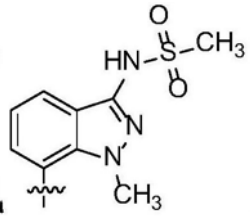
[0272] 在某些实施方案中，各Z^{1a}独立地选自卤素和-$NR^{n1}S(O)_2R^{p1}$和各Z^{1b}是(C_1-C_8)烷基，其可以是相同或不同的。

[0273] Z^1的特定的值选自：

[0274]




和


[0275] Z^1的特定的值是  。Z^1的特定的值是  或  。

[0276] Z^2的特定的值选自(C_2-C_8)炔基，6-12元芳基，5-12元C-连接的-杂芳基，3-12元C-连接的-杂环和-C(O)$NR^{q3}R^{r3}$，其中Z^2的任意6-12元芳基，5-12元C-连接的-杂芳基和3-12元C-连接的-杂环任选地用一个或多个(例如，1、2、3、4或5个)Z^{2b}或Z^{2c}基团取代和其中Z^2的任意(C_2-C_8)炔基任选地用一个或多个(例如，1、2、3、4或5个)Z^{2c}基团取代。

[0277] Z^2的特定的值选自(C_2-C_8)炔基，6-12元芳基，5-12元C-连接的-杂芳基，3-12元C-连接的-杂环和-C(O)$NR^{q3}R^{r3}$，其中Z^2的任意6-12元芳基，5-12元C-连接的-杂芳基和3-12元C-连接的-杂环任选地用一个或多个(例如，1、2、3、4或5个)Z^{2c}基团取代和其中Z^2的任意(C_2-C_8)炔基任选地用一个或多个(例如，1、2、3、4或5个)Z^{2c}基团取代。

[0278] Z^2的特定的值选自(C_2-C_8)炔基，苯基，5-6元C-连接的-单环-杂芳基，8-10元C-连接的-双环-杂芳基，8-10元C-连接的-双环-杂环和-C(O)$NR^{q3}R^{r3}$，其中Z^2的任意苯基，5-6元C-连接的-单环-杂芳基，8-10元C-连接的-双环-杂芳基和8-10元C-连接的-双环-杂环任选地用一个或多个(例如，1、2、3、4或5个)Z^{2b}或Z^{2c}基团取代和其中Z^2的任意(C_2-C_8)炔基任选地用一个或多个(例如，1、2、3、4或5个)Z^{2c}基团取代。

[0279] Z^2的特定的值选自(C_2-C_8)炔基，苯基，5-6元C-连接的-单环-杂芳基，8-10元C-连接的-双环-杂芳基，8-10元C-连接的-双环-杂环和-C(O)$NR^{q3}R^{r3}$，其中Z^2的任意苯基，5-6元C-连接的-单环-杂芳基，8-10元C-连接的-双环-杂芳基和8-10元C-连接的-双环-杂环任选地用一个或多个(例如，1、2、3、4或5个)Z^{2c}基团取代和其中Z^2的任意(C_2-C_8)炔基任选地用一个或多个(例如，1、2、3、4或5个)Z^{2c}基团取代。

[0280] Z^2的特定的值选自(C_2-C_8)炔基，苯基，5-6元C-连接的-单环-杂芳基，8-10元C-连接的-双环-杂芳基，8-10元C-连接的-双环-杂环和-C(O)$NR^{q3}R^{r3}$，其中所述5-6元C-连接的-单环-杂芳基，8-10元C-连接的-双环-杂芳基和8-10元C-连接的-双环-杂环在所述环系统中具有1-9个碳原子和1-4个杂原子和其中Z^2的任意苯基，5-6元C-连接的-单环-杂芳基，8-10元C-连接的-双环-杂芳基，8-10元和C-连接的-双环-杂环任选地用一个或多个(例如，1、2、3、4或5个)Z^{2b}或Z^{2c}基团取代和其中Z^2的任意(C_2-C_8)炔基任选地用一个或多个(例如，1、2、3、4或5个)Z^{2c}基团取代。

[0281] Z^2的特定的值选自(C_2-C_8)炔基，苯基，5-6元C-连接的-单环-杂芳基，8-10元C-连接的-双环-杂芳基，8-10元C-连接的-双环-杂环和-C(O)$NR^{q3}R^{r3}$，其中所述5-6元C-连接的-单环-杂芳基，8-10元C-连接的-双环-杂芳基和8-10元C-连接的-双环-杂环在所述环系统中具有1-9个碳原子和1-4个杂原子和其中Z^2的任意苯基，5-6元C-连接的-单环-杂芳基，8-10元C-连接的-双环-杂芳基，8-10元和C-连接的-双环-杂环任选地用一个或多个(例如，1、2、3、4或5个)Z^{2c}基团取代和其中Z^2的任意(C_2-C_8)炔基任选地用一个或多个(例如，1、2、3、4或5个)Z^{2c}基团取代。

[0282] Z^2的特定的值选自4-甲基戊炔基(pentynyl)，苯基，吡啶基，1H-2-氧代-吡啶基，三唑基，1-氧代异二氢吲哚基，1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基和-C(O)$NR^{q3}R^{r3}$，其中Z^2的任意苯基，吡啶基，1H-2-氧代-吡啶基，三唑基，1-氧代异二氢吲哚基和1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基任选地用一个或多个(例如，1、2、3、4或5个)Z^{2b}或Z^{2c}基团取代和其中Z^2的任意4-甲基戊炔基任选地用一个或多个(例如，1、2、3、4或5个)Z^{2c}基团取代。

[0283] Z^2的特定的值选自4-甲基戊炔基，苯基，吡啶基，1H-2-氧代-吡啶基，三唑基，1-氧代异二氢吲哚基，1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基和-C(O)$NR^{q3}R^{r3}$，其中Z^2的任意苯基，吡啶基，2-氧代吡啶基，三唑基，1-氧代异二氢吲哚基和1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基任选地用一个或多个(例如，1、2、3、4或5个)Z^{2c}基团取代和其中Z^2的任意4-甲基戊炔基任选地用一个或多个(例如，1、2、3、4或5个)Z^{2c}基团取代。

[0284] Z^2的特定的值选自4-甲基戊炔-1-基，苯基，吡啶-4-基，1H-2-氧代-吡啶-2-基，三唑-4-基，1-氧代异二氢吲哚-6-基，1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基和-C(O)$NR^{q3}R^{r3}$，其中Z^2的任意苯基，吡啶-4-基，1H-2-氧代-吡啶-2-基，三唑-4-基，1-氧代异二氢吲哚-6-基和1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基任选地用一个或多个(例如，1、2、3、4或5个)Z^{2b}或Z^{2c}基团取代和其中Z^2的任意4-甲基戊炔-1-基任选地用一个或多个(例如，1、2、3、4或5个)Z^{2c}基团取代。

[0285] Z^2的特定的值选自4-甲基戊炔-1-基，苯基，吡啶-4-基，1H-2-氧代-吡啶-2-基，三唑-4-基，1-氧代异二氢吲哚-6-基，1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基和-C(O)$NR^{q3}R^{r3}$，其中Z^2的任意苯基，吡啶-4-基，1H-2-氧代-吡啶-2-基，三唑-4-基，1-氧代异二氢吲哚-6-基和1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基任选地用一个或多个(例如，1、2、3、4或5个)Z^{2c}基团取代和其中Z^2的任意4-甲基戊炔-1-基任选地用一个或多个(例如，1、2、3、4或5个)Z^{2c}基团取代。

[0286] 特定的组的式I的化合物是化合物，其中各Z^2不用Z^{2b}取代。

[0287] 特定的组的式I的化合物是化合物，其中各Z^2任选地用一个或多个Z^{2c}基团取代。

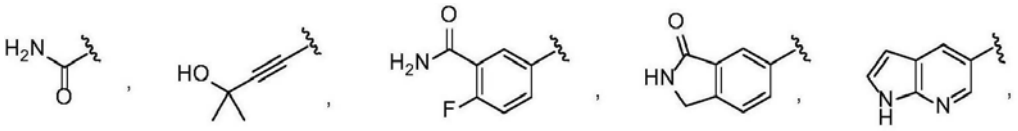
[0288] 各Z^{2c}的特定的值独立地选自卤素，-OR_{n4}和-C(O)$NR_{q4}R_{r4}$。

[0289] 特定的组的式I的化合物是化合物，其中R^{n4}是H或甲基和R^{q4}和R^{r4}各是H。

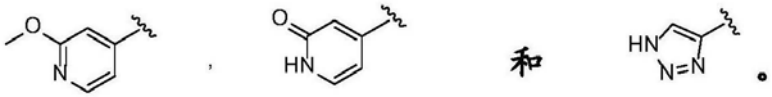
[0290] R^{n4}的特定的值是H或甲基。

[0291] 各R^{q4}和R^{r4}的特定的值是H。

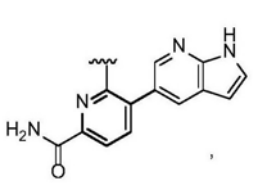
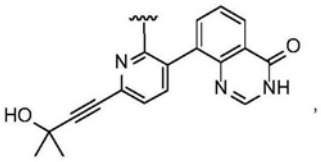
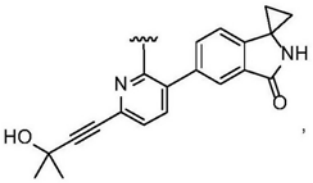
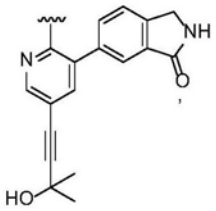
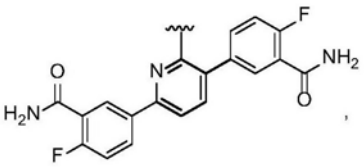
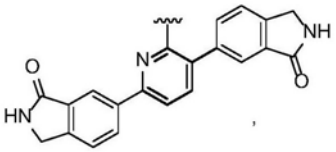
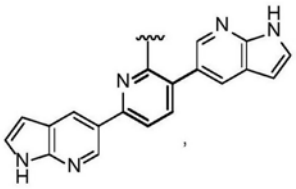
[0292] Z^2的特定的值选自：



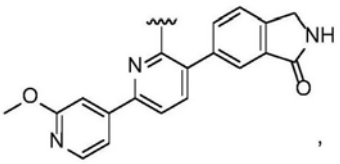
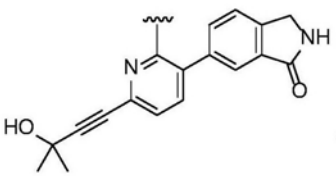
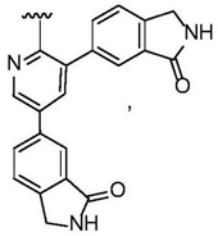
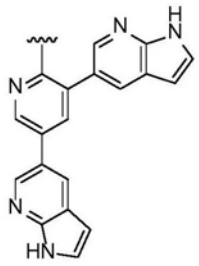
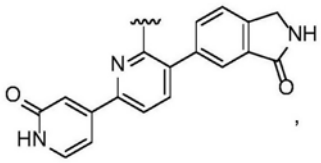
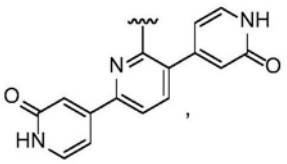
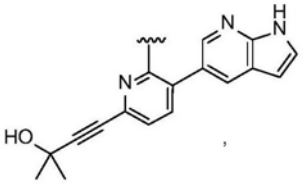
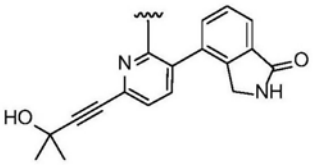
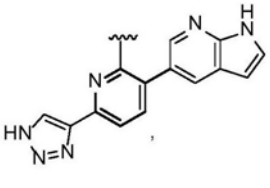
[0293]



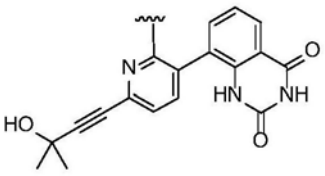
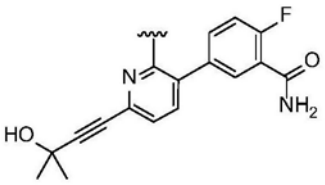
[0294] A-Z^1的特定的值选自：

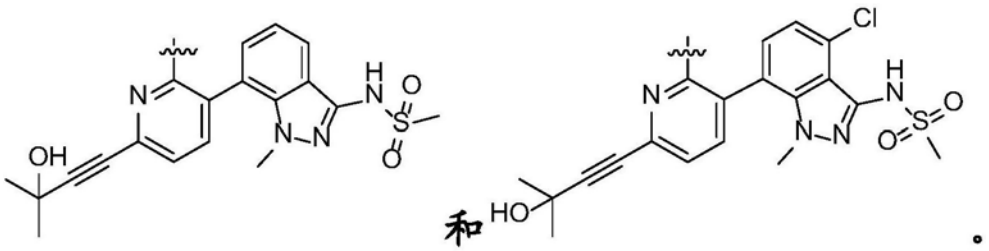
[0295]

[0296]


和


[0297] A-Z^1的特定的值选自:

[0298] 

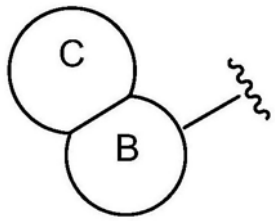
[0299] R^1的特定的值是5-12元杂芳基，其中R^1的任意5-12元杂芳基任选地用一个或多个(例如，1，2，3，4，或5个)Z^4基团取代。

[0300] R^1的特定的值是8-12元双环-杂芳基或8-12元三环-杂芳基，其中R^1的任意8-12元双环-杂芳基或8-12元三环-杂芳基任选地用一个或多个(例如，1，2，3，4，或5个)Z^4基团取代。

[0301] R^1的特定的值是8-12元双环-杂芳基或8-12元三环-杂芳基，其中所述8-12元双环-杂芳基或8-12元三环-杂芳基在所述环系统中具有4-10个碳原子和1-5个杂原子和其中R^1的任意8-12元双环-杂芳基或8-12元三环-杂芳基任选地用一个或多个(例如，1，2，3，4，或5个)Z^4基团取代。

[0302] R^1的特定的值是8-12元双环-杂芳基或8-12元三环-杂芳基，其中所述8-12元双环-杂芳基或8-12元三环-杂芳基含有至少一个部分不饱和的环和其中R^1的任意8-12元双环-杂芳基或8-12元三环-杂芳基任选地用一个或多个(例如，1、2、3、4或5个)Z^4基团取代。

[0303] R^1的特定的值具有下述式IIa：

[0304] 

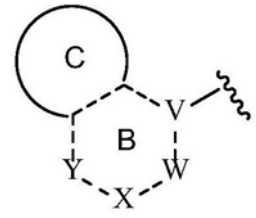
IIa

[0305] 其中：

[0306] C与它所连接的环B的2个碳原子一起形成3-7元单环-碳环，5-8元双环-碳环，3-7元单环-杂环或5-8元双环杂环，其中C的任意3-7元单环-碳环，5-8元双环-碳环，3-7元单环-杂环或5-8元双环杂环任选地用一个或多个(例如1、2、3、4或5个)Z^4基团取代；并且

[0307] B是5或6元单环-杂芳基，其具有1，2或3个氮原子，其中B任选地用一个或多个或(例如1、2、3、4或5个)Z^4基团取代。

[0308] R^1的特定的值具有下述IIb：

[0309] 

IIb

[0310] 其中:

[0311] C与它所连接的环B的2个碳原子一起形成3-7元单环-碳环,5-8元双环-碳环,3-7元单环-杂环或5-8元双环杂环,其中C的任意3-7元单环-碳环,5-8元双环-碳环,3-7元单环-杂环或5-8元双环杂环任选地用一个或多个(例如1、2、3、4或5个)Z^4基团取代;并且

[0312] B是5或6元单环-杂芳基,其具有1,2或3个氮原子;

[0313] V是C或N;

[0314] W是CZ^{4c},NZ^{4c}或N;

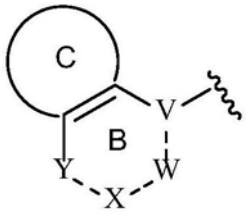
[0315] X是CZ^{4c},NZ^{4c}或N;

[0316] Y是CZ^{4c},N或不存在;

[0317] 所述虚线键选自单键和双键,其中所述虚线键,V,W,X和Y被选择,使得所述5或6元单环-杂芳基B是芳族的;并且

[0318] 各Z^{4c}独立地选自H或Z^4。

[0319] R^1的特定的值具有下述式IIc:

[0320] 

IIc

[0321] 其中:

[0322] C与它所连接的环B的2个碳原子一起形成3-7元单环-碳环,5-8元双环-碳环,3-7元单环-杂环或5-8元双环杂环,其中C的任意3-7元单环-碳环,5-8元双环-碳环,3-7元单环-杂环或5-8元双环杂环任选地用一个或多个(例如1、2、3、4或5个)Z^4基团取代;并且

[0323] B是5或6元单环-杂芳基,其具有1,2或3个氮原子;

[0324] V是C或N;

[0325] W是CZ^{4c}或N;

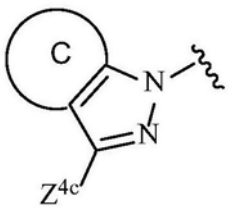
[0326] X是CZ^{4c},NZ^{4c}或N;

[0327] Y是CZ^{4c},N或不存在;

[0328] 所述虚线键选自单键和双键,其中所述虚线键,V,W,X和Y被选择,使得所述5或6元单环-杂芳基B是芳族的;并且

[0329] 各Z^{4c}独立地选自H或Z^4。

[0330] R^1的特定的值具有下述R^1具有下述式IId:

[0331] 

IId

[0332] 其中:

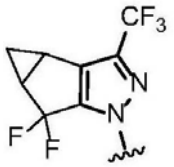
[0333] C与它所连接的2个碳原子一起形成3-7元单环-碳环,5-9元双环-碳环,3-7元单环-杂环或5-9元双环杂环,其中C的任意3-7元单环-碳环,5-9元双环-碳环,3-7元单环-杂环或5-9元双环杂环任选地用一个或多个(例如1、2、3、4或5个)Z^4基团取代;并且

[0334] 各Z^{4c}独立地选自H或Z^4。

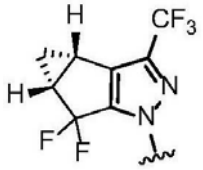
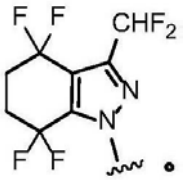
[0335] 各Z^4的特定的值独立地选自(C_1-C_6)烷基和卤素,其中Z^4的任意(C_1-C_6)烷基任选地用一个或多个(例如,1,2,3,4,或5个)卤素取代。

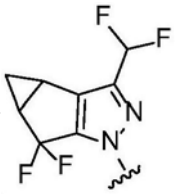
[0336] 各Z^4的特定的值独立地选自氟,三氟甲基和二氟甲基。

[0337] R^1的特定的值选自:

[0338]  和 。

[0339] R^1的特定的值选自:

[0340]  和  。

[0341] R^1的特定的值是  。 R^1的特定的值是 。

[0342] R^1的特定的值是8-12元双环-杂芳基或8-12元三环-杂芳基,其中所述8-12元双环-杂芳基或8-12元三环-杂芳基在所述环系统中具有4-9个碳原子和1-5个杂原子和其中R^1的任意8-12元双环-杂芳基或8-12元三环-杂芳基任选地用一个或多个(例如,1、2、3、4或5个)Z^4基团取代。

[0343] R^1的特定的值是8-12元双环-杂芳基,其中所述8-12元双环-杂芳基在所述环系统中具有6-9个碳原子和1-3个杂原子和其中R^1的任意8-12元双环-杂芳基任选地用一个或多个(例如,1、2、3、4或5个)Z^4基团取代。

[0344] R^1的特定的值是8-12元双环-杂芳基或8-12元三环-杂芳基,其中所述8-12元双环-杂芳基或8-12元三环-杂芳基在所述环系统中具有6-9个碳原子和1-3个杂原子和其中R^1的任意8-12元双环-杂芳基或8-12元三环-杂芳基任选地用一个或多个(例如,1、2、3、4或5个)Z^4基团取代。

[0345] R^1的特定的值选自吲哚基和4,5,6,7-四氢-吲唑基,其中R^1的任意吲哚基和4,5,6,7-四氢-吲唑基任选地用一个或多个(例如,1、2、3、4或5个)Z^4基团取代。

[0346] R^1的特定的值选自吲哚基,4,5,6,7-四氢-吲唑基,3b,4,4a,5-四氢-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑和1,4,5,5a,6,6a-六氢环丙烯并[g]吲唑,其中R^1的任意吲哚基,4,5,6,7-四氢-吲唑基,3b,4,4a,5-四氢-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑和1,

4,5,5a,6,6a-六氢环丙烯并[g]吲唑任选地用一个或多个(例如,1、2、3、4或5个)Z^4基团取代。

[0347] R^1的特定的值选自吲哚-3-基和4,5,6,7-四氢-1H-吲唑-1-基,其中R^1的任意吲哚-3-基和4,5,6,7-四氢-1H-吲唑-1-基任选地用一个或多个(例如,1、2、3、4或5个)Z^4基团取代。

[0348] R^1的特定的值选自吲哚-3-基,4,5,6,7-四氢-1H-吲唑-1-基,3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基和1,4,5,5a,6,6a-六氢环丙烯并[g]吲唑-1-基,其中R^1的任意吲哚-3-基,4,5,6,7-四氢-1H-吲唑-1-基,3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基和1,4,5,5a,6,6a-六氢环丙烯并[g]吲唑-1-基任选地用一个或多个(例如,1、2、3、4或5个)Z^4基团取代。

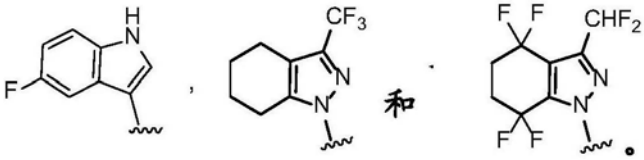
[0349] 各Z^4的特定的值独立地选自(C_1-C_6)烷基和卤素,其中Z^4的任意(C_1-C_6)烷基任选地用一个或多个(例如,1、2、3、4或5个)卤素取代。

[0350] 各Z^4的特定的值独立地选自(C_1-C_6)烷基,-CN和卤素,其中Z^4的任意(C_1-C_6)烷基任选地用一个或多个(例如,1、2、3、4或5个)卤素取代。

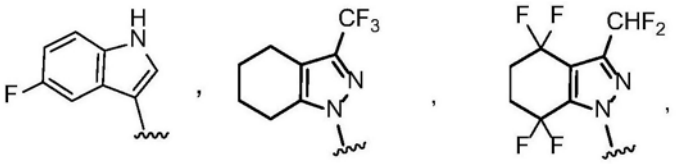
[0351] 各Z^4的特定的值独立地选自氟,三氟甲基和二氟甲基。

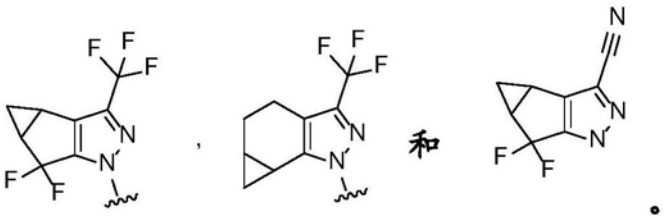
[0352] 各Z^4的特定的值独立地选自氟,三氟甲基,-CN和二氟甲基。

[0353] R^1的特定的值选自:

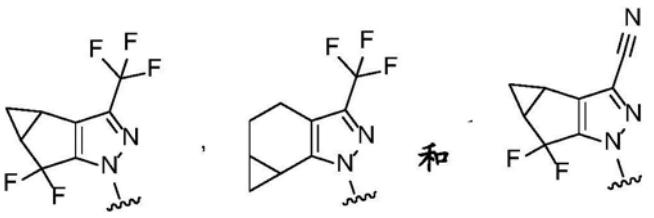
[0354] 

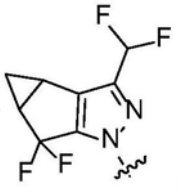
[0355] R^1的特定的值选自:



[0356] 

[0357] R^1的特定的值选自:

[0358] 

[0359] R^1的特定的值是  。R^1的特定的值是 。

[0360] 在式I的一个变化中，A是吡啶基，嘧啶基，吡嗪基或哒嗪基；和R^1是5-12元杂芳基，任选地用1、2、3、4或5个Z^4基团取代，Z^4基团可以是相同或不同的。在又一变化中，A是吡啶基，嘧啶基，吡嗪基或哒嗪基；和R^1是8-12元双环-杂芳基或8-12元三环-杂芳基，其中R^1的任意8-12元双环-杂芳基或8-12元三环-杂芳基任选地用1，2，3，4，或5个Z^4基团取代。在又一变化中，A是吡啶基，嘧啶基，吡嗪基或哒嗪基；R^1是8-12元双环-杂芳基或8-12元三环-杂芳基，其中R^1的任意8-12元双环-杂芳基或8-12元三环-杂芳基任选地用1，2，3，4，或5个Z^4基团取代；和各Z^4独立地是氟，三氟甲基，或二氟甲基。

[0361] 在式I的一个变化中，A是吡啶基；和R^1是8-12元双环-杂芳基或8-12元三环-杂芳基，其中R^1的任意8-12元双环-杂芳基或8-12元三环-杂芳基任选地用1，2，3，4，或5个Z^4基团取代。

[0362] 在式I的一个变化中，A是吡啶基，嘧啶基，吡嗪基或哒嗪基；和R^2是3,5-二氟苯基。在又一变化中，A是吡啶基；和R^2是3,5-二氟苯基。在又一变化中，A是嘧啶基；和R^2是3,5-二氟苯基。在又一变化中，A是吡嗪基；和R^2是3,5-二氟苯基。在又一变化中，A是哒嗪基；和R^2是3,5-二氟苯基。

[0363] 在式I的一个变化中，A是吡啶基，嘧啶基，吡嗪基或哒嗪基；和Z^1是苯基，5-6元单环-杂芳基，8-10元双环-杂芳基，8-10元双环-杂环，或9-12元三环-杂环其中Z^1的任意苯基，5-6元单环-杂芳基，8-10元双环-杂芳基，8-10元双环-杂环，或9-12元三环-杂环任选地用1、2、3、4或5个Z^{1a}基团取代。在又一变化中，A是吡啶基，嘧啶基，吡嗪基或哒嗪基；和Z^1是苯基，任选地用1、2、3、4或5个Z^{1a}基团取代。在又一变化中，A是吡啶基，嘧啶基，吡嗪基或哒嗪基；和Z^1是5-6元单环-杂芳基或8-10元双环-杂芳基，其中Z^1的任意5-6元单环-杂芳基或8-10元双环-杂芳基任选地用1、2、3、4或5个Z^{1a}基团取代。在又一变化中，A是吡啶基，嘧啶基，吡嗪基或哒嗪基；和Z^1是8-10元双环-杂环或9-12元三环-杂环其中Z^1的任意8-10元双环-杂环或9-12元三环-杂环任选地用1、2、3、4或5个Z^{1a}基团取代。

[0364] 在式I的一个变化中，A是吡啶基；和Z^1是苯基，5-6元单环-杂芳基，8-10元双环-杂芳基，8-10元双环-杂环，或9-12元三环-杂环其中Z^1的任意苯基，5-6元单环-杂芳基，8-10元双环-杂芳基，8-10元双环-杂环，或9-12元三环-杂环任选地用1、2、3、4或5个Z^{1a}基团取代。在又一变化中，A是吡啶基；和Z^1是苯基，任选地用1、2、3、4或5个Z^{1a}基团取代。在又一变化中，A是吡啶基；和Z^1是5-6元单环-杂芳基或8-10元双环-杂芳基，其中Z^1的任意5-6元单环-杂芳基或8-10元双环-杂芳基任选地用1、2、3、4或5个Z^{1a}基团取代。在又一变化中，A是吡啶基；和Z^1是8-10元双环-杂环或9-12元三环-杂环其中Z^1的任意8-10元双环-杂环或9-12元三环-杂环任选地用1、2、3、4或5个Z^{1a}基团取代。

[0365] 在式I的一个变化中，A是吡啶基，嘧啶基，吡嗪基或哒嗪基；和Z^2是(C_2-C_8)炔基，6-12元芳基，5-12元C-连接的-杂芳基，3-12元C-连接的-杂环，或$-C(O)NR^{q3}R^{r3}$，其中Z^2的任意6-12元芳基，5-12元C-连接的-杂芳基，或3-12元C-连接的-杂环任选地用1、2、3、4或5个Z^{2b}或Z^{2c}基团取代和其中Z^2的任意(C_2-C_8)炔基任选地用1、2、3、4或5个Z^{2c}基团取代。在又一变

化中，A是吡啶基；和Z^2是(C_2-C_8)炔基，6-12元芳基，5-12元C-连接的-杂芳基，3-12元C-连接的-杂环，或-C(O)$NR^{q3}R^{r3}$，其中Z^2的任意6-12元芳基，5-12元C-连接的-杂芳基，或3-12元C-连接的-杂环任选地用1、2、3、4或5个Z^{2b}或Z^{2c}基团取代和其中Z^2的任意(C_2-C_8)炔基任选地用1、2、3、4或5个Z^{2c}基团取代。在又一变化中，A是嘧啶基；和Z^2是(C_2-C_8)炔基，6-12元芳基，5-12元C-连接的-杂芳基，3-12元C-连接的-杂环，或-C(O)$NR^{q3}R^{r3}$，其中Z^2的任意6-12元芳基，5-12元C-连接的-杂芳基，或3-12元C-连接的-杂环任选地用1、2、3、4或5个Z^{2b}或Z^{2c}基团取代和其中Z^2的任意(C_2-C_8)炔基任选地用1、2、3、4或5个Z^{2c}基团取代。在又一变化中，A是吡嗪基；和Z^2是(C_2-C_8)炔基，6-12元芳基，5-12元C-连接的-杂芳基，3-12元C-连接的-杂环，或-C(O)$NR^{q3}R^{r3}$，其中Z^2的任意6-12元芳基，5-12元C-连接的-杂芳基，或3-12元C-连接的-杂环任选地用1、2、3、4或5个Z^{2b}或Z^{2c}基团取代和其中Z^2的任意(C_2-C_8)炔基任选地用1、2、3、4或5个Z^{2c}基团取代。在又一变化中，A是哒嗪基；和Z^2是(C_2-C_8)炔基，6-12元芳基，5-12元C-连接的-杂芳基，3-12元C-连接的-杂环，或-C(O)$NR^{q3}R^{r3}$，其中Z^2的任意6-12元芳基，5-12元C-连接的-杂芳基，或3-12元C-连接的-杂环任选地用1、2、3、4或5个Z^{2b}或Z^{2c}基团取代和其中Z^2的任意(C_2-C_8)炔基任选地用1、2、3、4或5个Z^{2c}基团取代。

[0366] 在式I的一个变化中，A是吡啶基，其用一个Z^1结构部分取代，用一个Z^2结构部分取代和无(零)Z^3结构部分；和Z^2是(C_2-C_8)炔基或芳基，其Z^2可以是任选地取代的，如通过式I所提供的。在又一变化中，A是吡啶基，其用一个Z^1结构部分取代，用一个Z^2结构部分取代和无(零)Z^3结构部分；和Z^2是(C_2-C_8)炔基，其Z^2可以是任选地取代的，如通过式I所提供的。在特别的变化中，A是吡啶基，其在吡啶基环的氮原子的α位用一个Z^1结构部分取代，用一个Z^2结构部分取代和无(零)Z^3结构部分，其中Z^2是(C_2-C_8)炔基，其Z^2可以是任选地取代的，如通过式I所提供的。

[0367] 在式I的一个变化中，R^1是5-12元杂芳基，其任选地用1、2、3、4或5个Z^4基团取代，Z^4基团可以是相同或不同的；和Z^1是苯基，5-6元单环-杂芳基，8-10元双环-杂芳基，8-10元双环-杂环，或9-12元三环-杂环其中Z^1的任意苯基，5-6元单环-杂芳基，8-10元双环-杂芳基，8-10元双环-杂环，或9-12元三环-杂环任选地用1、2、3、4或5个Z^{1a}基团取代。在又一变化中，R^1是8-12元双环-杂芳基或8-12元三环-杂芳基，其中R^1的任意8-12元双环-杂芳基或8-12元三环-杂芳基任选地用1，2，3，4，或5个Z^4基团取代；和Z^1是苯基，5-6元单环-杂芳基，8-10元双环-杂芳基，8-10元双环-杂环，或9-12元三环-杂环其中Z^1的任意苯基，5-6元单环-杂芳基，8-10元双环-杂芳基，8-10元双环-杂环，或9-12元三环-杂环任选地用1、2、3、4或5个Z^{1a}基团取代。

[0368] 在式I的一个变化中，R^1是8-12元双环-杂芳基或8-12元三环-杂芳基，其中R^1的任意8-12元双环-杂芳基或8-12元三环-杂芳基任选地用1，2，3，4，或5个Z^4基团取代；和Z^1是8-10元双环-杂芳基或8-10元双环-杂环其中Z^1的任意8-10元双环-杂芳基或8-10元双环-杂环任选地用1、2、3、4或5个Z^{1a}基团取代。

[0369] 在式I的一个变化中，R^1是5-12元杂芳基，其任选地用1、2、3、4或5个Z^4基团取代，Z^4基团可以是相同或不同的；和Z^2是(C_2-C_8)炔基，6-12元芳基，5-12元C-连接的-杂芳基，3-12元C-连接的-杂环，或-C(O)$NR^{q3}R^{r3}$，其中Z^2的任意6-12元芳基，5-12元C-连接的-杂芳基，或3-12元C-连接的-杂环任选地用1、2、3、4或5个Z^{2b}或Z^{2c}基团取代和其中Z^2的任意(C_2-C_8)炔基任选地用1、2、3、4或5个Z^{2c}基团取代。在又一变化中，R^1是8-12元双环-杂芳基或8-12元三

环-杂芳基其中R^1的任意8-12元双环-杂芳基或8-12元三环-杂芳基任选地用1,2,3,4,或5个Z^4基团取代;和Z^2是(C_2-C_8)炔基,6-12元芳基,5-12元C-连接的-杂芳基,3-12元C-连接的-杂环,或-C(O)$NR^{q3}R^{r3}$,其中Z^2的任意6-12元芳基,5-12元C-连接的-杂芳基,或3-12元C-连接的-杂环任选地用1、2、3、4或5个Z^{2b}或Z^{2c}基团取代和其中Z^2的任意(C_2-C_8)炔基任选地用1、2、3、4或5个Z^{2c}基团取代。

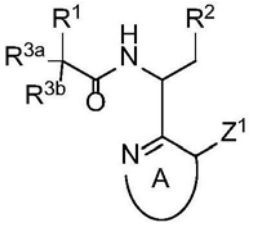
[0370] 在式I的一个变化中,Z^1是苯基,5-6元单环-杂芳基,8-10元双环-杂芳基,8-10元双环-杂环,或9-12元三环-杂环其中Z^1的任意苯基,5-6元单环-杂芳基,8-10元双环-杂芳基,8-10元双环-杂环,或9-12元三环-杂环任选地用1、2、3、4或5个Z^{1a}基团取代;和Z^2是(C_2-C_8)炔基,6-12元芳基,5-12元C-连接的-杂芳基,3-12元C-连接的-杂环,或-C(O)$NR^{q3}R^{r3}$,其中Z^2的任意6-12元芳基,5-12元C-连接的-杂芳基,或3-12元C-连接的-杂环任选地用1、2、3、4或5个Z^{2b}或Z^{2c}基团取代和其中Z^2的任意(C_2-C_8)炔基任选地用1、2、3、4或5个Z^{2c}基团取代。

[0371] 在式I的一个变化中,Z^1是双环-杂芳基,其任选地用1、2、3、4或5个Z^{1a}基团取代;和Z^2是(C_2-C_8)炔基,其任选地用1、2、3、4或5个Z^{2c}基团取代。

[0372] 在式I的一个变化中,R^1是5-12元杂芳基;Z^1是苯基,5-6元单环-杂芳基,8-10元双环-杂芳基,8-10元双环-杂环,或9-12元三环-杂环其中Z^1的任意苯基,5-6元单环-杂芳基,8-10元双环-杂芳基,8-10元双环-杂环,或9-12元三环-杂环任选地用1、2、3、4或5个Z^{1a}基团取代;和Z^2是(C_2-C_8)炔基,6-12元芳基,5-12元C-连接的-杂芳基,3-12元C-连接的-杂环,或-C(O)$NR^{q3}R^{r3}$,其中Z^2的任意6-12元芳基,5-12元C-连接的-杂芳基,或3-12元C-连接的-杂环任选地用1、2、3、4或5个Z^{2b}或Z^{2c}基团取代和其中Z^2的任意(C_2-C_8)炔基任选地用1、2、3、4或5个Z^{2c}基团取代。

[0373] 式III的化合物。

[0374] 本公开内容提供式III的化合物:

[0375] 

III

[0376] 其中

[0377] A是6-元单环-杂芳基,其具有一个或两个氮原子,其中所述6-元单环-杂芳基用在所显示的位置的一个Z^1基团取代,用一个Z^2基团取代和任选地用1或2个Z^3基团取代,其中所述Z^3基团是相同或不同的;

[0378] R^1是6-12元芳基,5-12元杂芳基,或3-12元杂环,其中R^1的任意6-12元芳基,5-12元杂芳基,或3-12元杂环任选地用1、2、3、4或5个Z^4基团取代,其中所述Z^4基团是相同或不同的;

[0379] R^2是任选地用1、2、3、4或5个卤素取代的苯基,其是相同或不同的;

[0380] 各R^{3a}和R^{3b}独立地是H或(C_1-C_3)烷基;

[0381] Z^1是6-12元芳基,5-14元杂芳基,或3-14元杂环,其中Z^1的任意6-12元芳基,5-14元

杂芳基，或3-14元杂环任选地用1、2、3、4或5个Z^{1a}或Z^{1b}取代，其中所述Z^{1a}和Z^{1b}基团是相同或不同的；

[0382] 各Z^{1a}独立地是(C_3-C_7)碳环，5-12元杂芳基，3-12元杂环，卤素，-CN，$-OR^{n1}$，$-OC(O)R^{p1}$，$-OC(O)NR^{q1}R^{r1}$，$-SR^{n1}$，$-S(O)R^{p1}$，$-S(O)_2OH$，$-S(O)_2R^{p1}$，$-S(O)_2NR^{q1}R^{r1}$，$-NR^{q1}R^{r1}$，$-NR^{n1}COR^{p1}$，$-NR^{n1}CO_2R^{p1}$，$-NR^{n1}CONR^{q1}R^{r1}$，$-NR^{n1}S(O)_2R^{p1}$，$-NR^{n1}S(O)_2OR^{p1}$，$-NR^{n1}S(O)_2NR^{q1}R^{r1}$，$-C(O)R^{n1}$，$-C(O)OR^{n1}$，$-C(O)NR^{q1}R^{r1}$和$-S(O)_2NR^{n1}COR^{p1}$，其中$Z^{1a}$的任意$(C_3-C_7)$碳环，5-12元杂芳基和3-12元杂环任选地用1、2、3、4或5个Z^{1c}或Z^{1d}基团取代，其中所述Z^{1c}和Z^{1d}基团是相同或不同的；

[0383] 各Z^{1b}独立地是(C_1-C_8)烷基，其任选地用1、2、3、4或5个卤素取代，所述卤素是相同或不同的；

[0384] 各Z^{1c}独立地是卤素，-CN，-OH，$-NH_2$，$-C(O)NR^{q2}R^{r2}$，或(C_1-C_8)杂烷基；

[0385] 各Z^{1d}独立地是(C_1-C_8)烷基或(C_1-C_8)卤代烷基；

[0386] 各R^{n1}独立地是H，(C_1-C_8)烷基，(C_3-C_7)碳环，3-7元杂环，或5-6元单环-杂芳基，其中R^{n1}的任意(C_3-C_7)碳环，3-7元杂环，或5-6元单环-杂芳基任选地用1、2、3、4或5个Z^{1c}或Z^{1d}基团取代，其中所述Z^{1c}和Z^{1d}基团是相同或不同的和其中R^{n1}的任意(C_1-C_8)烷基任选地用1、2、3、4或5个Z^{1c}基团取代，其中所述Z^{1c}基团是相同或不同的；

[0387] 各R^{p1}独立地是(C_1-C_8)烷基，(C_3-C_7)碳环，3-7元杂环，或5-6元单环-杂芳基，其中R^{p1}的任意(C_3-C_7)碳环，3-7元杂环，或5-6元单环-杂芳基任选地用1、2、3、4或5个Z^{1c}或Z^{1d}基团取代，其中所述Z^{1c}和Z^{1d}基团是相同或不同的和其中R^{p1}的任意(C_1-C_8)烷基任选地用1、2、3、4或5个Z^{1c}基团取代，其中所述Z^{1c}基团是相同或不同的；

[0388] 各R^{q1}和R^{r1}独立地是H，(C_1-C_8)烷基，(C_3-C_7)碳环，3-7元杂环，或5-6元单环-杂芳基，其中R^{q1}或R^{r1}的任意(C_3-C_7)碳环，3-7元杂环，或5-6元单环-杂芳基任选地用1、2、3、4或5个Z^{1c}或Z^{1d}基团取代，其中所述Z^{1c}和Z^{1d}基团是相同或不同的和其中R^{q1}或R^{r1}的任意(C_1-C_8)烷基任选地用1、2、3、4或5个Z^{1c}基团取代，其中所述Z^{1c}基团是相同或不同的，或R^{q1}和R^{r1}与它们所连接的氮一起形成5，6或7-元杂环，其中所述5，6或7-元杂环任选地用1、2、3、4或5个Z^{1c}或Z^{1d}基团取代，其中所述Z^{1c}和Z^{1d}基团是相同或不同的；

[0389] 各R^{q2}和R^{r2}独立地是H，(C_1-C_8)烷基，(C_3-C_7)碳环，或R^{q2}和R^{r2}与它们所连接的氮一起形成5，6，或7-元杂环；

[0390] Z^2是(C_2-C_8)烯基，(C_2-C_8)炔基，6-12元芳基，5-12元C-连接的-杂芳基，3-12元C-连接的-杂环，$-C(O)R^{n3}$，或$-C(O)NR^{q3}R^{r3}$，其中Z^2的任意6-12元芳基，5-12元C-连接的-杂芳基，或3-12元C-连接的-杂环任选地用1、2、3、4或5个Z^{2b}或Z^{2c}基团取代，其中所述Z^{2b}和Z^{2c}基团是相同或不同的和其中Z^2的任意(C_2-C_8)烯基或(C_2-C_8)炔基任选地用1，2，3，4，或5个Z^{2c}基团取代，其中所述Z^{2c}基团是相同或不同的；

[0391] 各R^{n3}独立地是H或(C_1-C_4)烷基；

[0392] 各R^{q3}和R^{r3}独立地是H或(C_1-C_4)烷基；

[0393] 各Z^{2b}独立地是氧代，(C_1-C_4)烷基，(C_1-C_4)杂烷基，或(C_1-C_4)卤代烷基；

[0394] 各Z^{2c}独立地是氧代，卤素，-CN，$-OR^{n4}$，$-OC(O)R^{p4}$，$-OC(O)NR^{q4}R^{r4}$，$-SR^{n4}$，$-S(O)R^{p4}$，$-S(O)_2OH$，$-S(O)_2R^{p4}$，$-S(O)_2NR^{q4}R^{r4}$，$-NR^{q4}R^{r4}$，$-NR^{n4}COR^{p4}$，$-NR^{n4}CO_2R^{p4}$，$-NR^{n4}CONR^{q4}R^{r4}$，$-NR^{n4}S(O)_2R^{p4}$，$-NR^{n4}S(O)_2OR^{p4}$，$-NR^{n4}S(O)_2NR^{q4}R^{r4}$，$-NO_2$，$-C(O)R^{n4}$，$-C(O)OR^{n4}$，或$-C(O)NR^{q4}R^{r4}$；

[0395] 各R^{n4}独立地是H，(C_1-C_4)烷基，(C_1-C_4)卤代烷基，或(C_1-C_4)杂烷基；

[0396] 各R^{p4}独立地是(C_1-C_8)烷基，(C_1-C_4)卤代烷基，或(C_1-C_4)杂烷基；

[0397] 各R^{q4}和R^{r4}独立地是H，(C_1-C_4)烷基，(C_1-C_4)卤代烷基，或(C_1-C_4)杂烷基；

[0398] 各Z^3独立地是(C_1-C_4)杂烷基或卤素；

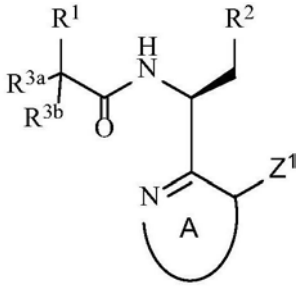
[0399] 各Z^4独立地是氧代，(C_1-C_8)烷基，(C_3-C_7)碳环，卤素，-CN，$-OR^{n5}$，$-NR^{q5}R^{r5}$，$-NR^{n5}COR^{p5}$，$-NR^{n5}CO_2R^{p5}$，$-C(O)R^{n5}$，$-C(O)OR^{n5}$，或$-C(O)NR^{q5}R^{r5}$，其中Z^4的任意(C_3-C_7)碳环或(C_1-C_8)烷基任选地用1、2、3、4或5个Z^{4a}基团取代，其中所述Z^{4a}基团是相同或不同的；

[0400] 各Z^{4a}独立地是卤素，-CN，或$-OR^{n6}$；并且

[0401] 各R^{n5}，R^{p5}，R^{q5}，R^{r5}和R^{n6}独立地是H或(C_1-C_4)烷基；

[0402] 或其药学上可接受的盐。

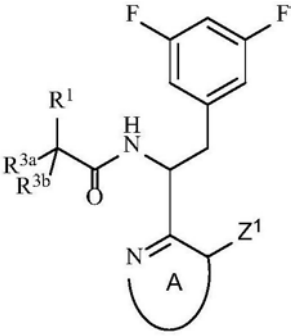
[0403] 在某些实施方案中，式III的化合物是式IIIa的化合物。

[0404] 

IIIa

[0405] 或其药学上可接受的盐。

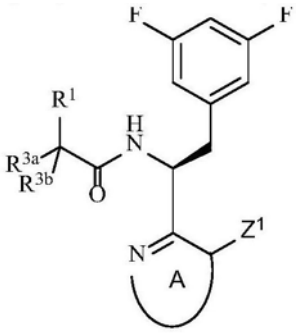
[0406] 在某些实施方案中，式III的化合物是式IIIb的化合物。

[0407] 

[0408] **IIIb**

[0409] 或其药学上可接受的。

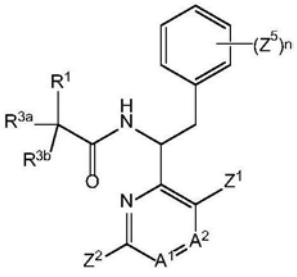
[0410] 在某些实施方案中，式III的化合物是式IIIc的化合物。

[0411] 

IIIc

[0412] 或其药学上可接受的。

[0413] 本公开内容提供式IIId的化合物：

[0414] 

IIId

[0415] 其中

[0416] A^1是CH,C-Z^3,或氮；

[0417] A^2是CH或氮；

[0418] R^1是6-12元芳基,5-12元杂芳基,或3-12元杂环,其中R^1的任意6-12元芳基,5-12元杂芳基,或3-12元杂环任选地用1、2、3、4或5个Z^4基团取代,其中所述Z^4基团是相同或不同的；

[0419] 各R^{3a}和R^{3b}独立地是H或(C_1-C_3)烷基；

[0420] Z^1是6-12元芳基,5-14元杂芳基,或3-14元杂环,其中Z^1的任意6-12元芳基,5-14元杂芳基,或3-14元杂环任选地用1、2、3、4或5个Z^{1a}或Z^{1b}取代,其中所述Z^{1a}和Z^{1b}基团是相同或不同的；

[0421] 各Z^{1a}独立地是(C_3-C_7)碳环,5-12元杂芳基,3-12元杂环,卤素,-CN,$-OR^{n1}$,$-OC(O)R^{p1}$,$-OC(O)NR^{q1}R^{r1}$,$-SR^{n1}$,$-S(O)R^{p1}$,$-S(O)_2OH$,$-S(O)_2R^{p1}$,$-S(O)_2NR^{q1}R^{r1}$,$-NR^{q1}R^{r1}$,$-NR^{n1}COR^{p1}$,$-NR^{n1}CO_2R^{p1}$,$-NR^{n1}CONR^{q1}R^{r1}$,$-NR^{n1}S(O)_2R^{p1}$,$-NR^{n1}S(O)_2OR^{p1}$,$-NR^{n1}S(O)_2NR^{q1}R^{r1}$,$-C(O)R^{n1}$,$-C(O)OR^{n1}$,$-C(O)NR^{q1}R^{r1}$和$-S(O)_2NR^{n1}COR^{p1}$,其中$Z^{1a}$的任意$(C_3-C_7)$碳环,5-12元杂芳基和3-12元杂环任选地用1、2、3、4或5个Z^{1c}或Z^{1d}基团取代,其中所述Z^{1c}和Z^{1d}基团是相同或不同的；

[0422] 各Z^{1b}独立地是(C_1-C_8)烷基,其任选地用1、2、3、4或5个卤素取代,所述卤素是相同或不同的；

[0423] 各Z^{1c}独立地是卤素,-CN,-OH,$-NH_2$,$-C(O)NR^{q2}R^{r2}$,或(C_1-C_8)杂烷基；

[0424] 各Z^{1d}独立地是(C_1-C_8)烷基或(C_1-C_8)卤代烷基；

[0425] 各R^{n1}独立地是H,(C_1-C_8)烷基,(C_3-C_7)碳环,3-7元杂环,或5-6元单环-杂芳基,其

中R^{n1}的任意(C_3-C_7)碳环，3-7元杂环，或5-6元单环-杂芳基任选地用1、2、3、4或5个Z^{1c}或Z^{1d}基团取代，其中所述Z^{1c}和Z^{1d}基团是相同或不同的和其中R^{n1}的任意(C_1-C_8)烷基任选地用1、2、3、4或5个Z^{1c}基团取代，其中所述Z^{1c}基团是相同或不同的；

[0426] 各R^{p1}独立地是(C_1-C_8)烷基，(C_3-C_7)碳环，3-7元杂环，或5-6元单环-杂芳基，其中R^{p1}的任意(C_3-C_7)碳环，3-7元杂环，或5-6元单环-杂芳基任选地用1、2、3、4或5个Z^{1c}或Z^{1d}基团取代，其中所述Z^{1c}和Z^{1d}基团是相同或不同的和其中R^{p1}的任意(C_1-C_8)烷基任选地用1、2、3、4或5个Z^{1c}基团取代，其中所述Z^{1c}基团是相同或不同的；

[0427] 各R^{q1}和R^{r1}独立地是H，(C_1-C_8)烷基，(C_3-C_7)碳环，3-7元杂环，或5-6元单环-杂芳基，其中R^{q1}或R^{r1}的任意(C_3-C_7)碳环，3-7元杂环，或5-6元单环-杂芳基任选地用1、2、3、4或5个Z^{1c}或Z^{1d}基团取代，其中所述Z^{1c}和Z^{1d}基团是相同或不同的和其中R^{q1}或R^{r1}的任意(C_1-C_8)烷基任选地用1、2、3、4或5个Z^{1c}基团取代，其中所述Z^{1c}基团是相同或不同的，或R^{q1}和R^{r1}与它们所连接的氮一起形成5，6或7-元杂环，其中所述5，6或7-元杂环任选地用1、2、3、4或5个Z^{1c}或Z^{1d}基团取代，其中所述Z^{1c}和Z^{1d}基团是相同或不同的；

[0428] 各R^{q2}和R^{r2}独立地是H，(C_1-C_8)烷基，(C_3-C_7)碳环，或R^{q2}和R^{r2}与它们所连接的氮一起形成5，6，或7-元杂环；

[0429] Z^2是(C_2-C_8)烯基，(C_2-C_8)炔基，6-12元芳基，5-12元C-连接的-杂芳基，3-12元C-连接的-杂环，$-C(O)R^{n3}$，或$-C(O)NR^{q3}R^{r3}$，其中Z^2的任意6-12元芳基，5-12元C-连接的-杂芳基，或3-12元C-连接的-杂环任选地用1、2、3、4或5个Z^{2b}或Z^{2c}基团取代，其中所述Z^{2b}和Z^{2c}基团是相同或不同的和其中Z^2的任意(C_2-C_8)烯基或(C_2-C_8)炔基任选地用1，2，3，4，或5个Z^{2c}基团取代，其中所述Z^{2c}基团是相同或不同的；

[0430] 各R^{n3}独立地是H或(C_1-C_4)烷基；

[0431] 各R^{q3}和R^{r3}独立地是H或(C_1-C_4)烷基；

[0432] 各Z^{2b}独立地是氧代，(C_1-C_4)烷基，(C_1-C_4)杂烷基或(C_1-C_4)卤代烷基；

[0433] 各Z^{2c}独立地是氧代，卤素，$-CN$，$-OR^{n4}$，$-OC(O)R^{p4}$，$-OC(O)NR^{q4}R^{r4}$，$-SR^{n4}$，$-S(O)R^{p4}$，$-S(O)_2OH$，$-S(O)_2R^{p4}$，$-S(O)_2NR^{q4}R^{r4}$，$-NR^{q4}R^{r4}$，$-NR^{n4}COR^{p4}$，$-NR^{n4}CO_2R^{p4}$，$-NR^{n4}CONR^{q4}R^{r4}$，$-NR^{n4}S(O)_2R^{p4}$，$-NR^{n4}S(O)_2OR^{p4}$，$-NR^{n4}S(O)_2NR^{q4}R^{r4}$，$-NO_2$，$-C(O)R^{n4}$，$-C(O)OR^{n4}$，或$-C(O)NR^{q4}R^{r4}$；

[0434] 各R^{n4}独立地是H，(C_1-C_4)烷基，(C_1-C_4)卤代烷基，或(C_1-C_4)杂烷基；

[0435] 各R^{p4}独立地是(C_1-C_8)烷基，(C_1-C_4)卤代烷基，或(C_1-C_4)杂烷基；

[0436] 各R^{q4}和R^{r4}独立地是H，(C_1-C_4)烷基，(C_1-C_4)卤代烷基，或(C_1-C_4)杂烷基；

[0437] 各Z^3独立地是(C_1-C_4)杂烷基；

[0438] 各Z^4独立地是氧代，(C_1-C_8)烷基，(C_3-C_7)碳环，卤素，$-CN$，$-OR^{n5}$，$-NR^{q5}R^{r5}$，$-NR^{n5}COR^{p5}$，$-NR^{n5}CO_2R^{p5}$，$-C(O)R^{n5}$，$-C(O)OR^{n5}$，或$-C(O)NR^{q5}R^{r5}$，其中Z^4的任意(C_3-C_7)碳环或(C_1-C_8)烷基任选地用1、2、3、4或5个Z^{4a}基团取代，其中所述Z^{4a}基团是相同或不同的；

[0439] 各Z^{4a}独立地是卤素，$-CN$，或$-OR^{n6}$；

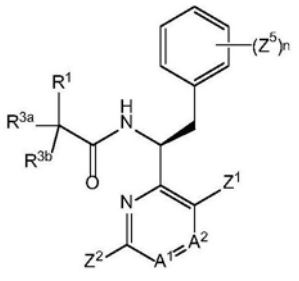
[0440] 各R^{n5}，R^{p5}，R^{q5}，R^{r5}和R^{n6}独立地是H或(C_1-C_4)烷基；

[0441] 各Z^5独立地是卤素，其可以是相同或不同的；并且

[0442] n是0，1，2，或3；

[0443] 或其药学上可接受的盐。

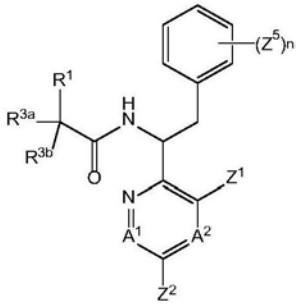
[0444] 在某些实施方案中，式IIId的化合物是式IIIe的化合物。

[0445] 

IIIe

[0446] 或其药学上可接受的盐。

[0447] 本公开内容提供式IIIf的化合物：

[0448] 

IIIf

[0449] 其中

[0450] A^1是CH,C-Z^3,或氮；

[0451] A^2是CH或氮；

[0452] R^1是6-12元芳基,5-12元杂芳基,或3-12元杂环,其中R^1的任意6-12元芳基,5-12元杂芳基,或3-12元杂环任选地用1、2、3、4或5个Z^4基团取代,其中所述Z^4基团是相同或不同的；

[0453] 各R^{3a}和R^{3b}独立地是H或(C_1-C_3)烷基；

[0454] Z^1是6-12元芳基,5-14元杂芳基,或3-14元杂环,其中Z^1的任意6-12元芳基,5-14元杂芳基,或3-14元杂环任选地用1、2、3、4或5个Z^{1a}或Z^{1b}取代,其中所述Z^{1a}和Z^{1b}基团是相同或不同的；

[0455] 各Z^{1a}独立地是(C_3-C_7)碳环,5-12元杂芳基,3-12元杂环,卤素,-CN,$-OR^{n1}$,$-OC(O)R^{p1}$,$-OC(O)NR^{q1}R^{r1}$,$-SR^{n1}$,$-S(O)R^{p1}$,$-S(O)_2OH$,$-S(O)_2R^{p1}$,$-S(O)_2NR^{q1}R^{r1}$,$-NR^{q1}R^{r1}$,$-NR^{n1}COR^{p1}$,$-NR^{n1}CO_2R^{p1}$,$-NR^{n1}CONR^{q1}R^{r1}$,$-NR^{n1}S(O)_2R^{p1}$,$-NR^{n1}S(O)_2OR^{p1}$,$-NR^{n1}S(O)_2NR^{q1}R^{r1}$,$-C(O)R^{n1}$,$-C(O)OR^{n1}$,$-C(O)NR^{q1}R^{r1}$和$-S(O)_2NR^{n1}COR^{p1}$,其中$Z^{1a}$的任意$(C_3-C_7)$碳环,5-12元杂芳基和3-12元杂环任选地用1、2、3、4或5个Z^{1c}或Z^{1d}基团取代,其中所述Z^{1c}和Z^{1d}基团是相同或不同的；

[0456] 各Z^{1b}独立地是(C_1-C_8)烷基,其任选地用1、2、3、4或5个卤素取代,所述卤素是相同或不同的；

[0457] 各Z^{1c}独立地是卤素,-CN,-OH,$-NH_2$,$-C(O)NR^{q2}R^{r2}$,或(C_1-C_8)杂烷基；

[0458] 各Z^{1d}独立地是(C_1-C_8)烷基或(C_1-C_8)卤代烷基；

[0459] 各R^{n1}独立地是H,(C_1-C_8)烷基,(C_3-C_7)碳环,3-7元杂环,或5-6元单环-杂芳基,其中R^{n1}的任意(C_3-C_7)碳环,3-7元杂环,或5-6元单环-杂芳基任选地用1、2、3、4或5个Z^{1c}或Z^{1d}

基团取代，其中所述Z^{1c}和Z^{1d}基团是相同或不同的和其中R^{n1}的任意(C_1-C_8)烷基任选地用1、2、3、4或5个Z^{1c}基团取代，其中所述Z^{1c}基团是相同或不同的；

[0460] 各R^{p1}独立地是(C_1-C_8)烷基，(C_3-C_7)碳环，3-7元杂环，或5-6元单环-杂芳基，其中R^{p1}的任意(C_3-C_7)碳环，3-7元杂环，或5-6元单环-杂芳基任选地用1、2、3、4或5个Z^{1c}或Z^{1d}基团取代，其中所述Z^{1c}和Z^{1d}基团是相同或不同的和其中R^{p1}的任意(C_1-C_8)烷基任选地用1、2、3、4或5个Z^{1c}基团取代，其中所述Z^{1c}基团是相同或不同的；

[0461] 各R^{q1}和R^{r1}独立地是H，(C_1-C_8)烷基，(C_3-C_7)碳环，3-7元杂环，或5-6元单环-杂芳基，其中R^{q1}或R^{r1}的任意(C_3-C_7)碳环，3-7元杂环，或5-6元单环-杂芳基任选地用1、2、3、4或5个Z^{1c}或Z^{1d}基团取代，其中所述Z^{1c}和Z^{1d}基团是相同或不同的和其中R^{q1}或R^{r1}的任意(C_1-C_8)烷基任选地用1、2、3、4或5个Z^{1c}基团取代，其中所述Z^{1c}基团是相同或不同的，或R^{q1}和R^{r1}与它们所连接的氮一起形成5，6或7-元杂环，其中所述5，6或7-元杂环任选地用1、2、3、4或5个Z^{1c}或Z^{1d}基团取代，其中所述Z^{1c}和Z^{1d}基团是相同或不同的；

[0462] 各R^{q2}和R^{r2}独立地是H，(C_1-C_8)烷基，(C_3-C_7)碳环，或R^{q2}和R^{r2}与它们所连接的氮一起形成5，6，或7-元杂环；

[0463] Z^2是(C_2-C_8)烯基，(C_2-C_8)炔基，6-12元芳基，5-12元C-连接的-杂芳基，3-12元C-连接的-杂环，$-C(O)R^{n3}$，或$-C(O)NR^{q3}R^{r3}$，其中Z^2的任意6-12元芳基，5-12元C-连接的-杂芳基，或3-12元C-连接的-杂环任选地用1、2、3、4或5个Z^{2b}或Z^{2c}基团取代，其中所述Z^{2b}和Z^{2c}基团是相同或不同的和其中Z^2的任意(C_2-C_8)烯基或(C_2-C_8)炔基任选地用1，2，3，4，或5个Z^{2c}基团取代，其中所述Z^{2c}基团是相同或不同的；

[0464] 各R^{n3}独立地是H或(C_1-C_4)烷基；

[0465] 各R^{q3}和R^{r3}独立地是H或(C_1-C_4)烷基；

[0466] 各Z^{2b}独立地是氧代，(C_1-C_4)烷基，(C_1-C_4)杂烷基或(C_1-C_4)卤代烷基；

[0467] 各Z^{2c}独立地是氧代，卤素，$-CN$，$-OR^{n4}$，$-OC(O)R^{p4}$，$-OC(O)NR^{q4}R^{r4}$，$-SR^{n4}$，$-S(O)R^{p4}$，$-S(O)_2OH$，$-S(O)_2R^{p4}$，$-S(O)_2NR^{q4}R^{r4}$，$-NR^{q4}R^{r4}$，$-NR^{n4}COR^{p4}$，$-NR^{n4}CO_2R^{p4}$，$-NR^{n4}CONR^{q4}R^{r4}$，$-NR^{n4}S(O)_2R^{p4}$，$-NR^{n4}S(O)_2OR^{p4}$，$-NR^{n4}S(O)_2NR^{q4}R^{r4}$，$-NO_2$，$-C(O)R^{n4}$，$-C(O)OR^{n4}$，或$-C(O)NR^{q4}R^{r4}$；

[0468] 各R^{n4}独立地是H，(C_1-C_4)烷基，(C_1-C_4)卤代烷基，或(C_1-C_4)杂烷基；

[0469] 各R^{p4}独立地是(C_1-C_8)烷基，(C_1-C_4)卤代烷基，或(C_1-C_4)杂烷基；

[0470] 各R^{q4}和R^{r4}独立地是H，(C_1-C_4)烷基，(C_1-C_4)卤代烷基，或(C_1-C_4)杂烷基；

[0471] 各Z^3独立地是(C_1-C_4)杂烷基；

[0472] 各Z^4独立地是氧代，(C_1-C_8)烷基，(C_3-C_7)碳环，卤素，$-CN$，$-OR^{n5}$，$-NR^{q5}R^{r5}$，$-NR^{n5}COR^{p5}$，$-NR^{n5}CO_2R^{p5}$，$-C(O)R^{n5}$，$-C(O)OR^{n5}$，或$-C(O)NR^{q5}R^{r5}$，其中Z^4的任意(C_3-C_7)碳环或(C_1-C_8)烷基任选地用1、2、3、4或5个Z^{4a}基团取代，其中所述Z^{4a}基团是相同或不同的；

[0473] 各Z^{4a}独立地是卤素，$-CN$，或$-OR^{n6}$；

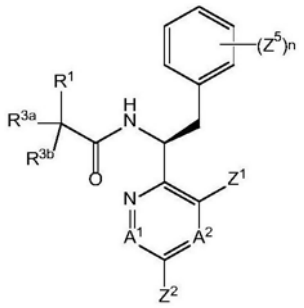
[0474] 各R^{n5}，R^{p5}，R^{q5}，R^{r5}和R^{n6}独立地是H或(C_1-C_4)烷基；

[0475] 各Z^5独立地是卤素，其可以是相同或不同的；并且

[0476] n是0，1，2，或3；

[0477] 或其药学上可接受的盐。

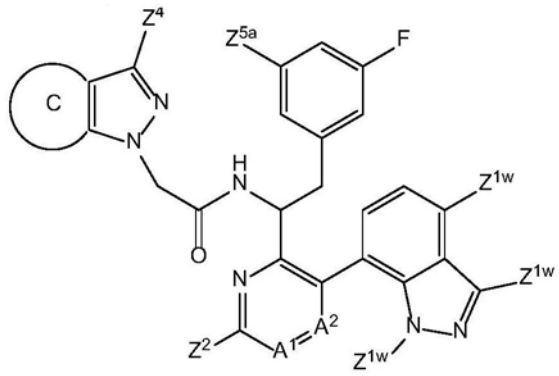
[0478] 在某些实施方案中，式IIIf的化合物是式IIIg的化合物。

[0479] 

IIIg

[0480] 或其药学上可接受的盐。

[0481] 本公开内容提供式IIIh的化合物：

[0482] 

IIIh

[0483] 其中

[0484] A^1是CH,C-Z^3,或氮；

[0485] A^2是CH或氮；

[0486] C与它所连接的2个碳原子一起形成3-7元单环-碳环或5-9元双环-碳环,其中C的任意3-7元单环-碳环或5-9元双环-碳环任选地用1、2、3、4或5个Z^4基团取代,其中所述Z^4基团是相同或不同的；

[0487] 各Z^{1w}独立地是Z^{1a},Z^{1b}或H；

[0488] 各Z^{1a}独立地是(C_3-C_7)碳环,5-12元杂芳基,3-12元杂环,卤素,-CN,-OR^{n1},-OC(O)R^{p1},-OC(O)$NR^{q1}R^{r1}$,-SR^{n1},-S(O)R^{p1},-S(O)$_2$OH,-S(O)$_2R^{p1}$,-S(O)$_2NR^{q1}R^{r1}$,-$NR^{q1}R^{r1}$,-$NR^{n1}COR^{p1}$,-$NR^{n1}CO_2R^{p1}$,-$NR^{n1}CONR^{q1}R^{r1}$,-NR^{n1}S(O)$_2R^{p1}$,-NR^{n1}S(O)$_2OR^{p1}$,-NR^{n1}S(O)$_2NR^{q1}R^{r1}$,-C(O)R^{n1},-C(O)OR^{n1},-C(O)$NR^{q1}R^{r1}$和-S(O)$_2NR^{n1}COR^{p1}$,其中Z^{1a}的任意(C_3-C_7)碳环,5-12元杂芳基和3-12元杂环任选地用1、2、3、4或5个Z^{1c}或Z^{1d}基团取代,其中所述Z^{1c}和Z^{1d}基团是相同或不同的；

[0489] 各Z^{1b}独立地是(C_1-C_8)烷基,其任选地用1、2、3、4或5个卤素取代,所述卤素是相同或不同的；

[0490] 各Z^{1c}独立地是卤素,-CN,-OH,-NH_2,-C(O)$NR^{q2}R^{r2}$,或(C_1-C_8)杂烷基；

[0491] 各Z^{1d}独立地是(C_1-C_8)烷基或(C_1-C_8)卤代烷基；

[0492] 各R^{n1}独立地是H,(C_1-C_8)烷基,(C_3-C_7)碳环,3-7元杂环,或5-6元单环-杂芳基,其中R^{n1}的任意(C_3-C_7)碳环,3-7元杂环,或5-6元单环-杂芳基任选地用1、2、3、4或5个Z^{1c}或Z^{1d}

基团取代，其中所述Z^{1c}和Z^{1d}基团是相同或不同的和其中R^{n1}的任意(C_1-C_8)烷基任选地用1、2、3、4或5个Z^{1c}基团取代，其中所述Z^{1c}基团是相同或不同的；

[0493] 各R^{p1}独立地是(C_1-C_8)烷基，(C_3-C_7)碳环，3-7元杂环，或5-6元单环-杂芳基，其中R^{p1}的任意(C_3-C_7)碳环，3-7元杂环，或5-6元单环-杂芳基任选地用1、2、3、4或5个Z^{1c}或Z^{1d}基团取代，其中所述Z^{1c}和Z^{1d}基团是相同或不同的和其中R^{p1}的任意(C_1-C_8)烷基任选地用1、2、3、4或5个Z^{1c}基团取代，其中所述Z^{1c}基团是相同或不同的；

[0494] 各R^{q1}和R^{r1}独立地是H，(C_1-C_8)烷基，(C_3-C_7)碳环，3-7元杂环，或5-6元单环-杂芳基，其中R^{q1}或R^{r1}的任意(C_3-C_7)碳环，3-7元杂环，或5-6元单环-杂芳基任选地用1、2、3、4或5个Z^{1c}或Z^{1d}基团取代，其中所述Z^{1c}和Z^{1d}基团是相同或不同的和其中R^{q1}或R^{r1}的任意(C_1-C_8)烷基任选地用1、2、3、4或5个Z^{1c}基团取代，其中所述Z^{1c}基团是相同或不同的，或R^{q1}和R^{r1}与它们所连接的氮一起形成5，6或7-元杂环，其中所述5，6或7-元杂环任选地用1、2、3、4或5个Z^{1c}或Z^{1d}基团取代，其中所述Z^{1c}和Z^{1d}基团是相同或不同的；

[0495] 各R^{q2}和R^{r2}独立地是H，(C_1-C_8)烷基，(C_3-C_7)碳环，或R^{q2}和R^{r2}与它们所连接的氮一起形成5，6，或7-元杂环；

[0496] Z^2是(C_2-C_8)烯基，(C_2-C_8)炔基，6-12元芳基，5-12元C-连接的-杂芳基，3-12元C-连接的-杂环，$-C(O)R^{n3}$，或$-C(O)NR^{q3}R^{r3}$，其中Z^2的任意6-12元芳基，5-12元C-连接的-杂芳基，或3-12元C-连接的-杂环任选地用1、2、3、4或5个Z^{2b}或Z^{2c}基团取代，其中所述Z^{2b}和Z^{2c}基团是相同或不同的和其中Z^2的任意(C_2-C_8)烯基或(C_2-C_8)炔基任选地用1，2，3，4，或5个Z^{2c}基团取代，其中所述Z^{2c}基团是相同或不同的；

[0497] 各R^{n3}独立地是H或(C_1-C_4)烷基；

[0498] 各R^{q3}和R^{r3}独立地是H或(C_1-C_4)烷基；

[0499] 各Z^{2b}独立地是氧代，(C_1-C_4)烷基，(C_1-C_4)杂烷基或(C_1-C_4)卤代烷基；

[0500] 各Z^{2c}独立地是氧代，卤素，$-CN$，$-OR^{n4}$，$-OC(O)R^{p4}$，$-OC(O)NR^{q4}R^{r4}$，$-SR^{n4}$，$-S(O)R^{p4}$，$-S(O)_2OH$，$-S(O)_2R^{p4}$，$-S(O)_2NR^{q4}R^{r4}$，$-NR^{q4}R^{r4}$，$-NR^{n4}COR^{p4}$，$-NR^{n4}CO_2R^{p4}$，$-NR^{n4}CONR^{q4}R^{r4}$，$-NR^{n4}S(O)_2R^{p4}$，$-NR^{n4}S(O)_2OR^{p4}$，$-NR^{n4}S(O)_2NR^{q4}R^{r4}$，$-NO_2$，$-C(O)R^{n4}$，$-C(O)OR^{n4}$，或$-C(O)NR^{q4}R^{r4}$；

[0501] 各R^{n4}独立地是H，(C_1-C_4)烷基，(C_1-C_4)卤代烷基，或(C_1-C_4)杂烷基；

[0502] 各R^{p4}独立地是(C_1-C_8)烷基，(C_1-C_4)卤代烷基，或(C_1-C_4)杂烷基；

[0503] 各R^{q4}和R^{r4}独立地是H，(C_1-C_4)烷基，(C_1-C_4)卤代烷基，或(C_1-C_4)杂烷基；

[0504] Z^3独立地是(C_1-C_4)杂烷基；

[0505] 各Z^4独立地是氧代，(C_1-C_8)烷基，(C_3-C_7)碳环，卤素，$-CN$，$-OR^{n5}$，$-NR^{q5}R^{r5}$，$-NR^{n5}COR^{p5}$，$-NR^{n5}CO_2R^{p5}$，$-C(O)R^{n5}$，$-C(O)OR^{n5}$，或$-C(O)NR^{q5}R^{r5}$，其中Z^4的任意(C_3-C_7)碳环或(C_1-C_8)烷基任选地用1、2、3、4或5个Z^{4a}基团取代，其中所述Z^{4a}基团是相同或不同的；

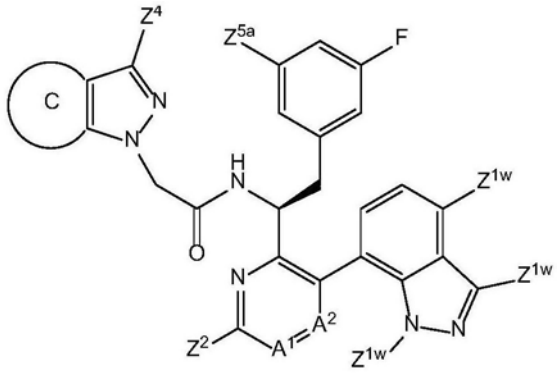
[0506] 各Z^{4a}独立地是卤素，$-CN$，或$-OR^{n6}$；

[0507] 各R^{n5}，R^{p5}，R^{q5}，R^{r5}和R^{n6}独立地是H或(C_1-C_4)烷基；并且

[0508] Z^{5a}是H或卤素；

[0509] 或其药学上可接受的盐。

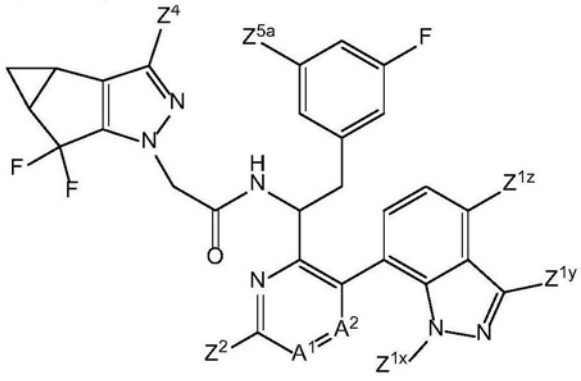
[0510] 在某些实施方案中，式IIIh的化合物是式IIIi的化合物。

[0511] 

IIIi

[0512] 或其药学上可接受的盐。

[0513] 本公开内容提供式IIIj的化合物：

[0514] 

IIIj

[0515] 其中

[0516] A^1是CH,C-Z^3,或氮；

[0517] A^2是CH或氮；

[0518] Z^{1x}是H或(C_1-C_8)烷基；

[0519] Z^{1y}是$-NR^{n1}S(O)_2R^{p1}$,$-NR^{n1}S(O)_2NR^{q1}R^{r1}$,$-NR^{q1}R^{r1}$,$-NR^{n1}COR^{p1}$,$-NR^{n1}CONR^{q1}R^{r1}$,或$-NR^{n1}CO_2R^{p1}$；

[0520] Z^{1z}是H,卤素,-CN,$-OR^{n1}$,(C_1-C_8)烷基,其中所述(C_1-C_8)烷基任选地用1,2,或3个卤素取代,所述卤素是相同或不同的；

[0521] 各R^{n1}独立地是H或(C_1-C_8)烷基；

[0522] 各R^{p1}独立地是(C_1-C_8)烷基；

[0523] 各R^{q1}和R^{r1}独立地是H或(C_1-C_8)烷基；

[0524] Z^3是(C_1-C_4)杂烷基；

[0525] Z^2是(C_2-C_8)炔基,任选地用1,2,3,4,或5个Z^{2c}基团取代,其中所述Z^{2c}基团是相同或不同的;其中Z^{2c}独立地是卤素,$-OR^{n4}$,$-NR^{n4}CO_2R^{p4}$,$-C(O)OR^{n4}$,或$-NR^{q4}R^{r4}$；

[0526] 各R^{n4}独立地是H或(C_1-C_4)烷基；

[0527] 各R^{p4}独立地是(C_1-C_4)烷基；

[0528] 各R^{q4}和R^{r4}独立地是H,(C_1-C_4)烷基,或(C_1-C_4)杂烷基；

[0529] Z^4是氢,(C_1-C_8)烷基,卤素,-CN,$C(O)R^{n5}$,$-C(O)OR^{n5}$,$-C(O)NR^{q5}R^{r5}$,$-NR^{n5}COR^{p5}$,-

$NR^{q5}R^{r5}$，或(C_3-C_7)碳环，其中Z^4的任意(C_3-C_7)碳环或(C_1-C_8)烷基任选地用卤素或羟基取代；

[0530] 各R^{n5}独立地是H或(C_1-C_4)烷基；

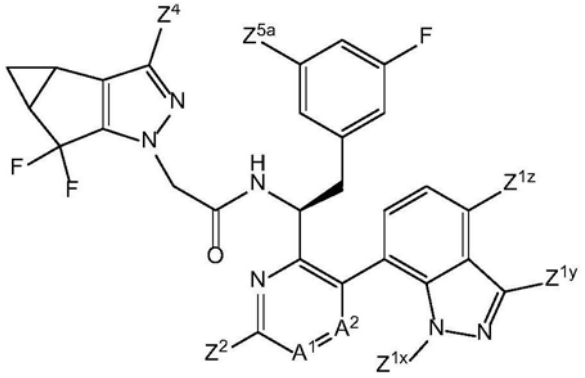
[0531] 各R^{p5}独立地是H或(C_1-C_4)烷基；

[0532] 各R^{q5}和R^{r5}独立地是H或(C_1-C_4)烷基；并且

[0533] Z^{5a}是H或卤素；

[0534] 或其药学上可接受的盐。

[0535] 在某些实施方案中，式IIIj的化合物是式IIIk的化合物。

[0536] 

IIIk

[0537] 或其药学上可接受的盐。

[0538] 以下列出的特定的值是式III的化合物以及所有有关的式(例如，式IIIa，IIIb，IIIc，IIId，IIIe，IIIf，IIIg，IIIh，IIIi，IIIj和IIIk)的值，条件是所述值是可行的。例如，以下描述的应用于式III的值同样应用于式III的所有有关的式(例如，式IIIa，IIIb，IIIc，IIId，IIIe，IIIf，IIIg，IIIh，IIIi，IIIj和IIIk)，其允许存在这种变量。应该理解的是，两个或更多个值可以组合。从而，应该理解的是，式III的化合物的任意变量可以是与式III的化合物的任意其它变量相组合，如同变量的各个和每个组合是特别和单独地列出的。例如，应该理解的是，本文详述的式III的化合物的任意R^1的特定的值可以与式III的变量A，Z^1，R^2，R^{3a}或R^{3b}的一种或多种的任意其它特定的值相组合，如同各个和每个组合是特别和单独地列出的。

[0539] 在式III的某些实施方案中，A^1是CH。在某些实施方案中，A^1是$C-Z^3$。在某些实施方案中，A^1是氮。

[0540] 在式III的某些实施方案中，A^2是CH。在某些实施方案中，A^2是氮。

[0541] 在式III的某些实施方案中，A^1是CH；和A^2是CH。在某些实施方案中，A^1是$C-Z^3$；和A^2是CH。在某些实施方案中，A^1是氮；和A^2是CH。

[0542] 在式III的某些实施方案中，A^1是CH；和A^2是氮。在某些实施方案中，A^1是$C-Z^3$；和A^2是氮。在某些实施方案中，A^1是氮；和A^2是氮。

[0543] 在式III的某些实施方案中，Z^5是F。在式III的某些实施方案中，n是1。在某些实施方案中，n是2。在式III的某些实施方案中，n是1和Z^5是F。在某些实施方案中，n是2和各Z^5是F。

[0544] 在式III的某些实施方案中，Z^{5a}是H。在某些实施方案中，Z^{5a}是F。

[0545] 在式III的某些实施方案中，各Z^{1w}独立地是Z^{1a}或Z^{1b}，其中所述Z^{1a}和Z^{1b}基团可以是相同或不同的。在某些实施方案中，各Z^{1w}独立地是(C_1-C_8)烷基，卤素，或$-NR^{n1}S(O)_2R^{p1}$，其可

以是相同或不同的。

[0546] 在式III的某些实施方案中，Z^{1x}是H。在某些实施方案中，Z^{1x}是(C_1-C_8)烷基。在某些实施方案中，Z^{1x}是(C_1-C_4)烷基。在某些实施方案中，Z^{1x}是(C_1-C_3)烷基。在某些实施方案中，Z^{1x}是甲基。

[0547] 在式III的某些实施方案中，Z^{1y}是$-NR^{n1}S(O)_2R^{p1}$，$-NR^{n1}S(O)_2NR^{q1}R^{r1}$，或$-NR^{q1}R^{r1}$。在某些实施方案中，$Z^{1y}$是$-NR^{n1}S(O)_2R^{p1}$或$-NR^{n1}S(O)_2NR^{q1}R^{r1}$。在某些实施方案中，$Z^{1y}$是$-NR^{n1}S(O)_2R^{p1}$。在某些实施方案中，$Z^{1y}$是$-NR^{n1}S(O)_2NR^{q1}R^{r1}$。在某些实施方案中，$Z^{1y}$是$-NR^{q1}R^{r1}$。

[0548] 在式III的某些实施方案中，Z^{1z}是H或卤素。在某些实施方案中，Z^{1z}是H。在某些实施方案中，Z^{1z}是卤素。在某些实施方案中，Z^{1z}是Cl。在某些实施方案中，Z^{1z}是F。在某些实施方案中，Z^{1z}是Br。

[0549] 在式III的某些实施方案中，Z^{1y}是$-NR^{n1}S(O)_2R^{p1}$或$-NR^{n1}S(O)_2NR^{q1}R^{r1}$和$Z^{1z}$是卤素。在某些实施方案中，$Z^{1y}$是$-NR^{n1}S(O)_2R^{p1}$和$Z^{1z}$是卤素。在某些实施方案中，$Z^{1x}$是($C_1$-$C_4$)烷基；$Z^{1y}$是$-NR^{n1}S(O)_2R^{p1}$或$-NR^{n1}S(O)_2NR^{q1}R^{r1}$；和$Z^{1z}$是卤素。在某些实施方案中，$Z^{1x}$是($C_1$-$C_4$)烷基；$Z^{1y}$是$-NR^{n1}S(O)_2R^{p1}$；和$Z^{1z}$是卤素。

[0550] 在式III的某些实施方案中，A是吡啶基，嘧啶基，吡嗪基，或哒嗪基，其中A的任意吡啶基，嘧啶基，吡嗪基或哒嗪基是用在所显示的位置的一个Z^1基团取代，用一个Z^2基团取代和任选地用1或2个Z^3基团取代。在某些实施方案中，A是吡啶基，嘧啶基，吡嗪基，或哒嗪基，其中A的任意吡啶基，嘧啶基，吡嗪基或哒嗪基是用在所显示的位置的一个Z^1基团取代，用一个Z^2基团取代和任选地用1个Z^3基团取代。

[0551] 在某些实施方案中，A是吡啶基，嘧啶基，吡嗪基或哒嗪基，其中A的任意吡啶基，嘧啶基，吡嗪基或哒嗪基是用在所显示的位置的一个Z^1基团取代和用一个Z^2基团取代。在一个方面，A不用Z^3基团取代。

[0552] 在某些实施方案中，A是吡啶基，其中A的任意吡啶基是用在所显示的位置的一个Z^1基团取代，用一个Z^2基团取代和任选地用1或2个Z^3基团取代。在某些实施方案中，A是吡啶基，其中A的任意吡啶基是用在所显示的位置的一个Z^1基团取代，用一个Z^2基团取代和任选地用1个Z^3基团取代。

[0553] 在某些实施方案中，A是吡啶基，其中A的任意吡啶基是用在所显示的位置的一个Z^1基团取代和用一个Z^2基团取代。在一个方面，所述Z^2基团连接在所述吡啶基基团的氮的α位。在进一步的方面中，A不用Z^3基团取代。

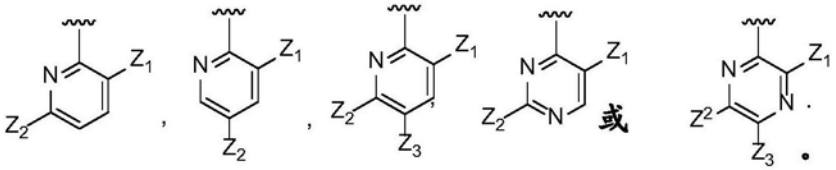
[0554] 在某些实施方案中，A是嘧啶基，其中A的任意吡啶基是用在所显示的位置的一个Z^1基团取代，用一个Z^2基团取代和任选地用1或2个Z^3基团取代。在某些实施方案中，A是嘧啶基，其中A的任意吡啶基是用在所显示的位置的一个Z^1基团取代，用一个Z^2基团取代和任选地用1个Z^3基团取代。

[0555] 在某些实施方案中，A是嘧啶基，其中A的任意吡啶基是用在所显示的位置的一个Z^1基团取代和用一个Z^2基团取代。在一个方面，A不用Z^3基团取代。

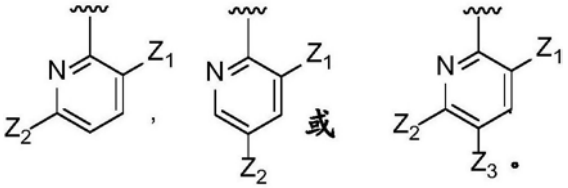
[0556] 在某些实施方案中，A是吡嗪基，其中A的任意吡啶基是用在所显示的位置的一个Z^1基团取代，用一个Z^2基团取代和任选地用1或2个Z^3基团取代。在某些实施方案中，A是吡嗪基，其中A的任意吡啶基是用在所显示的位置的一个Z^1基团取代，用一个Z^2基团取代和任选地用1个Z^3基团取代。

[0557] 在某些实施方案中，A是吡嗪基，其中A的任意吡啶基是用在所显示的位置的一个Z^1基团取代和用一个Z^2基团取代。在一个方面，A不用Z^3基团取代。

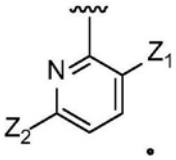
[0558] 在某些实施方案中，A是：

[0559] 

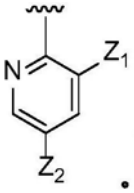
[0560] 在某些实施方案中，A是：

[0561] 

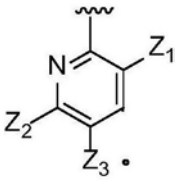
[0562] 在某些实施方案中，A是：

[0563] 

[0564] 在某些实施方案中，A是：

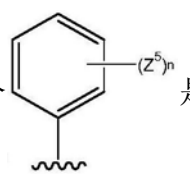
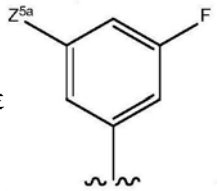
[0565] 

[0566] 在某些实施方案中，A是：

[0567] 

[0568] 在式III的某些实施方案中，R^2是苯基，其任选地用1，2，或3个卤素取代，卤素可以是相同或不同的。在某些实施方案中，R^2是苯基，其任选地用1或2个卤素取代，卤素可以是相同或不同的。在某些实施方案中，R^2是苯基，其任选地用2个卤素取代，卤素可以是相同或不同的。在某些实施方案中，R^2是苯基，其任选地用1个卤素取代。

[0569] 在某些实施方案中，R^2是3,5-二氟苯基或3-氟苯基。在某些实施方案中，R^2是3,5-二氟苯基。在某些实施方案中，R^2是3-氟苯基。

[0570] 在某些实施方案中，所述结构部分  是  其中Z^{5a}是H或卤素。

[0571] 在式III的某些实施方案中，各Z^3，当存在时，独立地是甲氧基，二甲基氨基，或甲

基氨基。在某些实施方案中，Z^3，当存在时，是甲氧基。在某些实施方案中，Z^3，当存在时，是二甲基氨基。在某些实施方案中，Z^3，当存在时，是甲基氨基。在某些实施方案中，Z^3，当存在时，是卤素。在某些实施方案中，Z^3，当存在时，是氟。在某些实施方案中，Z^3，当存在时，是氯。在某些实施方案中，Z^3，当存在时，是溴。

[0572] 在式III的某些实施方案中，各R^{3a}和R^{3b}各是H。在某些实施方案中，R^{3a}是甲基和R^{3b}是H。

[0573] 在式III的某些实施方案中，Z^2是(C_2-C_8)炔基，6-12元芳基，5-12元C-连接的-杂芳基，3-12元C-连接的-杂环，或-C(O)$NR^{q3}R^{r3}$，其中Z^2的任意6-12元芳基，5-12元C-连接的-杂芳基，或3-12元C-连接的-杂环任选地用1、2、3、4或5个Z^{2b}或Z^{2c}基团取代和其中Z^2的任意(C_2-C_8)炔基任选地用1、2、3、4或5个Z^{2c}基团取代。

[0574] 在某些实施方案中，Z^2是(C_2-C_8)炔基，6-12元芳基，5-12元C-连接的-杂芳基，3-12元C-连接的-杂环，或-C(O)$NR^{q3}R^{r3}$，其中Z^2的任意6-12元芳基，5-12元C-连接的-杂芳基，或3-12元C-连接的-杂环任选地用1、2、3、4或5个Z^{2c}基团取代和其中Z^2的任意(C_2-C_8)炔基任选地用1、2、3、4或5个Z^{2c}基团取代。

[0575] 在某些实施方案中，Z^2是(C_2-C_8)炔基，苯基，5-6元C-连接的-单环-杂芳基，8-10元C-连接的-双环-杂芳基，8-10元C-连接的-双环-杂环，或-C(O)$NR^{q3}R^{r3}$，其中Z^2的任意苯基，5-6元C-连接的-单环-杂芳基，8-10元C-连接的-双环-杂芳基，或8-10元C-连接的-双环-杂环任选地用1、2、3、4或5个Z^{2b}或Z^{2c}基团取代和其中Z^2的任意(C_2-C_8)炔基任选地用1、2、3、4或5个Z^{2c}基团取代。

[0576] 在某些实施方案中，Z^2是(C_2-C_8)炔基，苯基，5-6元C-连接的-单环-杂芳基，8-10元C-连接的-双环-杂芳基，8-10元C-连接的-双环-杂环，或-C(O)$NR^{q3}R^{r3}$，其中Z^2的任意苯基，5-6元C-连接的-单环-杂芳基，8-10元C-连接的-双环-杂芳基，或8-10元C-连接的-双环-杂环任选地用1、2、3、4或5个Z^{2c}基团取代和其中Z^2的任意(C_2-C_8)炔基任选地用1、2、3、4或5个Z^{2c}基团取代。

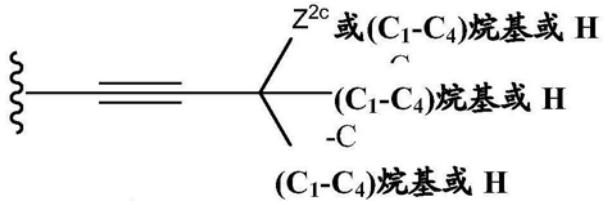
[0577] 在某些实施方案中，Z^2是(C_2-C_8)炔基，苯基，5-6元C-连接的-单环-杂芳基，8-10元C-连接的-双环-杂芳基，8-10元C-连接的-双环-杂环，或-C(O)$NR^{q3}R^{r3}$，其中所述5-6元C-连接的-单环-杂芳基，8-10元C-连接的-双环-杂芳基，或8-10元C-连接的-双环-杂环在所述环系统中具有1-9个碳原子和1-4个杂原子和其中Z^2的任意苯基，5-6元C-连接的-单环-杂芳基，8-10元C-连接的-双环-杂芳基，8-10元和C-连接的-双环-杂环任选地用1、2、3、4或5个Z^{2b}或Z^{2c}基团取代和其中Z^2的任意(C_2-C_8)炔基任选地用1、2、3、4或5个Z^{2c}基团取代。

[0578] 在某些实施方案中，Z^2是(C_2-C_8)炔基，苯基，5-6元C-连接的-单环-杂芳基，8-10元C-连接的-双环-杂芳基，8-10元C-连接的-双环-杂环，或-C(O)$NR^{q3}R^{r3}$，其中所述5-6元C-连接的-单环-杂芳基，8-10元C-连接的-双环-杂芳基，或8-10元C-连接的-双环-杂环在所述环系统中具有1-9个碳原子和1-4个杂原子和其中Z^2的任意苯基，5-6元C-连接的-单环-杂芳基，8-10元C-连接的-双环-杂芳基，8-10元，或C-连接的-双环-杂环任选地用1、2、3、4或5个Z^{2c}基团取代和其中Z^2的任意(C_2-C_8)炔基任选地用1、2、3、4或5个Z^{2c}基团取代。

[0579] 在式III的某些实施方案中，Z^2是(C_2-C_8)炔基，任选地用1，2，3，4，或5个Z^{2c}基团取代。在某些实施方案中，Z^2是(C_2-C_8)炔基，任选地用1，2，3，或4个Z^{2c}基团取代。在某些实施方案中，Z^2是(C_2-C_8)炔基，任选地用1，2，或3个Z^{2c}基团取代。在某些实施方案中，Z^2是(C_2-C_8)炔

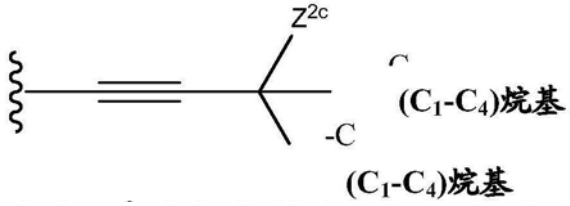
基，任选地用1或2个Z^{2c}基团取代。

[0580] 在某些实施方案中，Z^2C是下述式：

[0581] 

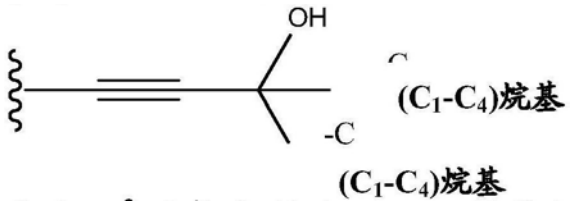
[0582] 其中Z^2的各个所述(C_1-C_4)烷基结构部分，如果存在，任选地用1，2或3个Z^{2c}基团取代，其中所述Z^{2b}基团可以是相同或不同的。

[0583] 在某些实施方案中，Z^2是下述式：

[0584] 

[0585] 其中Z^2的各个所述(C_1-C_4)烷基结构部分任选地用1，2或3个Z^{2c}基团取代，其中所述Z^{2b}基团可以是相同或不同的。

[0586] 在某些实施方案中，Z^2是下述式：

[0587] 

[0588] 其中Z^2的各个所述(C_1-C_4)烷基结构部分任选地用1，2或3个Z^{2c}基团取代，其中所述Z^{2b}基团可以是相同或不同的。

[0589] 在式III的某些实施方案中，Z^2是用1，2，3，或4个Z^{2b}或Z^{2c}基团取代，其中所述Z^{2b}和Z^{2c}基团可以是相同或不同的。在某些实施方案中，Z^2是用1，2，或3个Z^{2b}或Z^{2c}基团取代，其中所述Z^{2b}和Z^{2c}基团可以是相同或不同的。在某些实施方案中，Z^2是用1或2个Z^{2b}或Z^{2c}基团取代，其中所述Z^{2b}和Z^{2c}基团可以是相同或不同的。在某些实施方案中，Z^2是用1个Z^{2b}或Z^{2c}基团取代。

[0590] 在式III的某些实施方案中，Z^2任选地用1，2，或3个Z^{2b}或Z^{2c}基团取代，其中所述Z^{2b}和Z^{2c}基团可以是相同或不同的。在某些实施方案中，Z^2是用1个Z^{2b}或Z^{2c}基团取代。在某些实施方案中，Z^2是用2个Z^{2b}或Z^{2c}基团取代，其中所述Z^{2b}和Z^{2c}基团可以是相同或不同的。在某些实施方案中，Z^2是用3个Z^{2b}或Z^{2c}基团取代，其中所述Z^{2b}和Z^{2c}基团可以是相同或不同的。

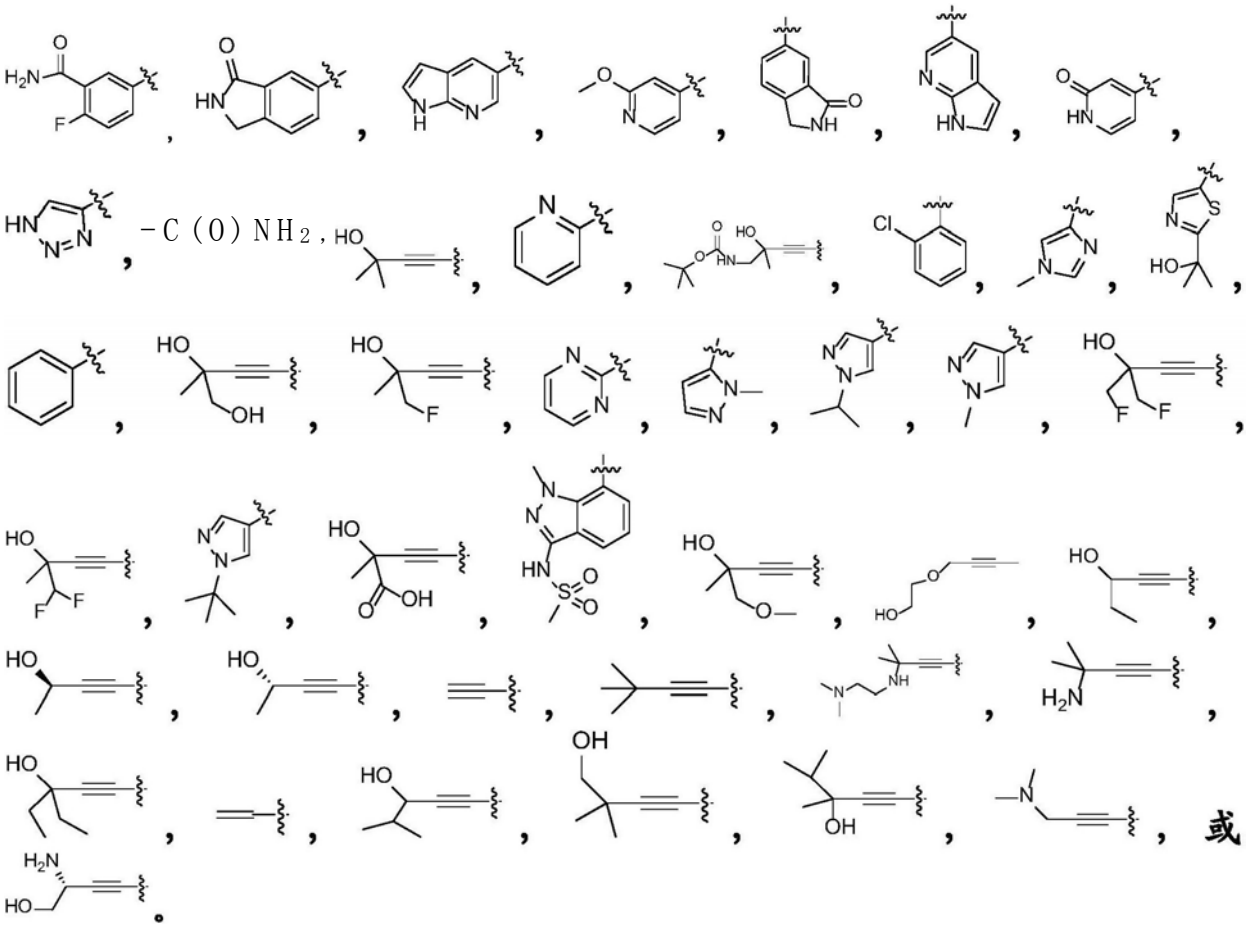
[0591] 在式III的某些实施方案中，Z^2是用1，2，3，或4个Z^{2c}基团取代，其中所述Z^{2c}基团可以是相同或不同的。在某些实施方案中，Z^2是用1，2，或3个Z^{2c}基团取代，其中所述Z^{2c}基团可以是相同或不同的。在某些实施方案中，Z^2是用1或2个Z^{2c}基团取代，其中所述Z^{2c}基团可以是相同或不同的。在某些实施方案中，Z^2是用1个Z^{2c}基团取代。

[0592] 在式III的某些实施方案中，Z^2任选地用1，2，或3个Z^{2c}基团取代，其中所述Z^{2c}基团可以是相同或不同的。在某些实施方案中，Z^2是用1个Z^{2c}基团取代。在某些实施方案中，Z^2是

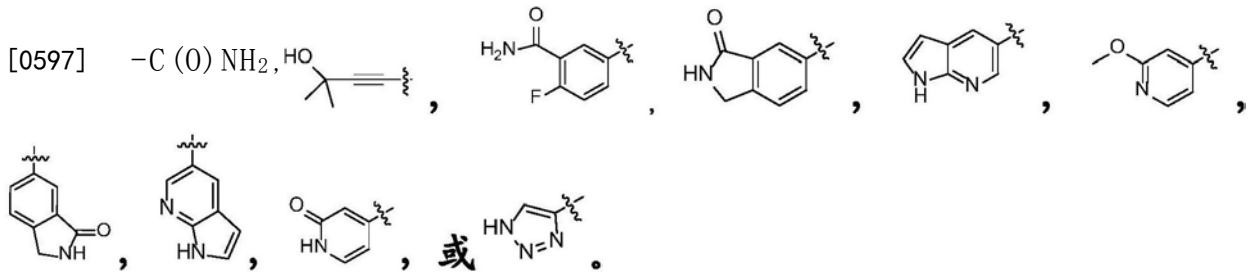
用2个Z^{2c}基团取代，其中所述Z^{2c}基团可以是相同或不同的。在某些实施方案中，Z^{2}是用3个Z^{2c}基团取代，其中所述Z^{2c}基团可以是相同或不同的。

[0593] 在某些实施方案中，各Z^{2c}独立地是卤素，$-OR^{n4}$，$NR^{q4}R^{r4}$，$-NR^{n4}CO_2R^{p4}$，$-C(O)OR^{n4}$，或$-C(O)NR^{q4}R^{r4}$。在某些实施方案中，各Z^{2c}独立地是卤素或$-OR^{n4}$。

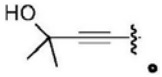
[0594] 在某些实施方案中，任选地用1，2，3，4，或5个Z^{2b}或Z^{2c}基团取代的Z^{2}是

[0595] 

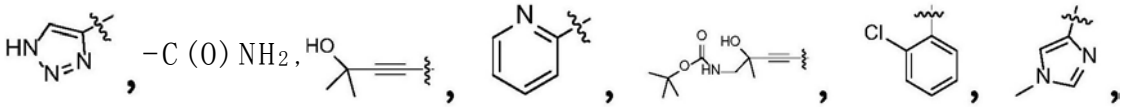
[0596] 在某些实施方案中，任选地用1，2，3，4，或5个Z^{2b}或Z^{2c}基团取代的Z^{2}是

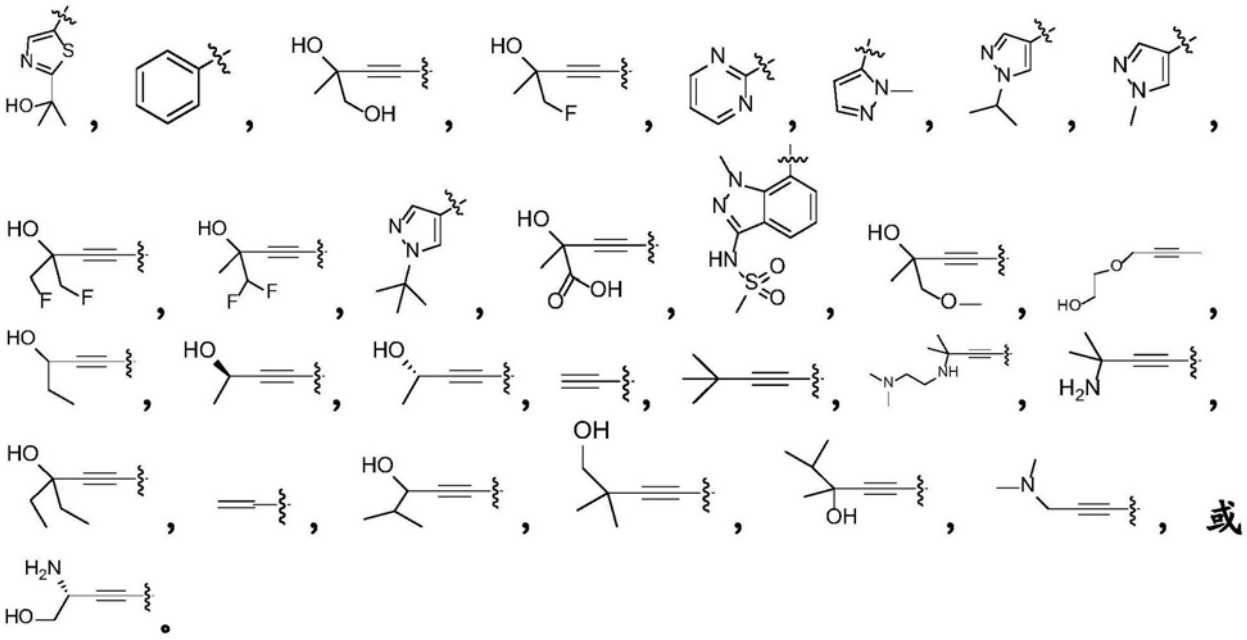
[0597] $-C(O)NH_2$， 

[0598] 在某些实施方案中，任选地用1，2，3，4，或5个Z^{2b}或Z^{2c}基团取代的Z^{2}是

[0599] 

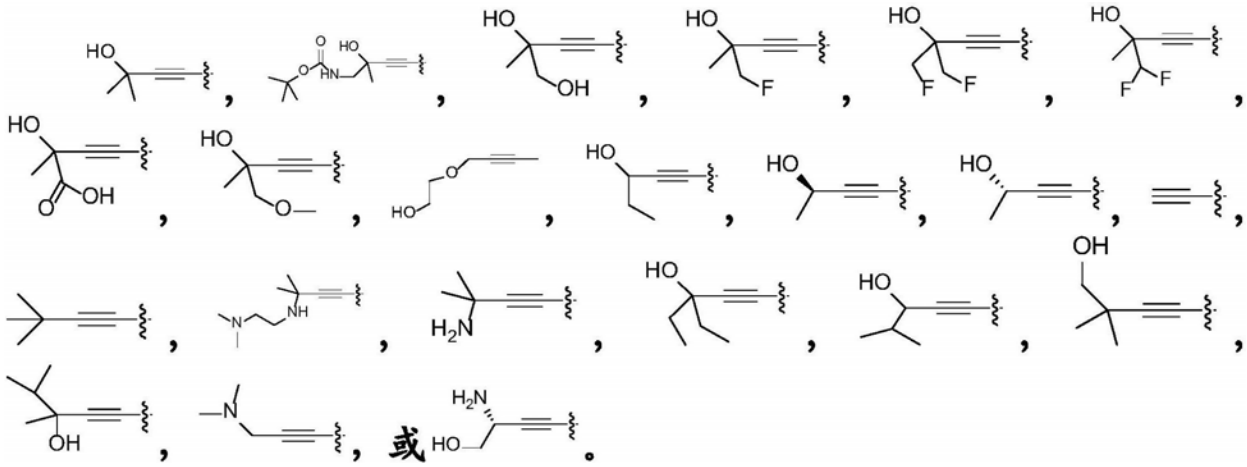
[0600] 在某些实施方案中，任选地用1，2，3，4，或5个Z^{2b}或Z^{2c}基团取代的Z^{2}是

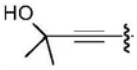
[0601] 



[0602] 在某些实施方案中，任选地用1，2，3，4，或5个Z^{2b}或Z^{2c}基团取代的Z^2是

[0603]



[0604] 在某些实施方案中，任选地用1，2，3，4，或5个Z^{2b}或Z^{2c}基团取代的Z^2是  。

[0605] 在式III的某些实施方案中，R^1是5-12元杂芳基，其中R^1的任意5-12元杂芳基任选地用1，2，3，4，或5个Z^4基团取代。

[0606] 在式III的某些实施方案中，R^1是8-12元双环-杂芳基或8-12元三环-杂芳基，其中R^1的任意8-12元双环-杂芳基或8-12元三环-杂芳基任选地用1，2，3，4，或5个Z^4基团取代。

[0607] 在某些实施方案中，R^1是8-12元三环-杂芳基，其中R^1的所述8-12元三环-杂芳基任选地用1，2，3，4，或5个Z^4基团取代。

[0608] 在某些实施方案中，R^1是8-12元双环-杂芳基或8-12元三环-杂芳基，其中所述8-12元双环-杂芳基或8-12元三环-杂芳基在所述环系统中具有4-10个碳原子和1-5个杂原子和其中R^1的任意8-12元双环-杂芳基或8-12元三环-杂芳基任选地用1，2，3，4，或5个Z^4基团取代。

[0609] 在某些实施方案中，R^1是8-12元双环-杂芳基或8-12元三环-杂芳基，其中所述8-12元双环-杂芳基或8-12元三环-杂芳基含有至少一个部分不饱和的环和其中R^1的任意8-

12元双环-杂芳基或8-12元三环-杂芳基任选地用1、2、3、4或5个Z^4基团取代。

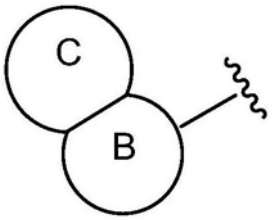
[0610] 在某些实施方案中，R^1是8-12元三环-杂芳基，其中所述8-12元三环-杂芳基含有至少一个部分不饱和的环和其中R^1的任意8-12元双环-杂芳基或8-12元三环-杂芳基任选地用1、2、3、4或5个Z^4基团取代。

[0611] 在式III的某些实施方案中，R^1是8-12元双环-杂芳基或8-12元三环-杂芳基，其中所述8-12元双环-杂芳基或8-12元三环-杂芳基在所述环系统中具有4-9个碳原子和1-5个杂原子和其中R^1的任意8-12元双环-杂芳基或8-12元三环-杂芳基任选地用1、2、3、4或5个Z^4基团取代。

[0612] 在某些实施方案中，R^1是8-12元双环-杂芳基，其中所述8-12元双环-杂芳基在所述环系统中具有6-9个碳原子和1-3个杂原子和其中R^1的任意8-12元双环-杂芳基任选地用1、2、3、4或5个Z^4基团取代。

[0613] 在某些实施方案中，R^1是8-12元双环-杂芳基或8-12元三环-杂芳基，其中所述8-12元双环-杂芳基或8-12元三环-杂芳基在所述环系统中具有6-9个碳原子和1-3个杂原子和其中R^1的任意8-12元双环-杂芳基或8-12元三环-杂芳基任选地用1、2、3、4或5个Z^4基团取代。

[0614] 在式III的某些实施方案中，R^1具有下述式IIa：

[0615] 

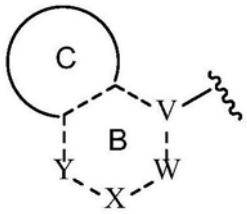
IIa

[0616] 其中：

[0617] C与它所连接的环B的2个碳原子一起形成3-7元单环-碳环，5-8元双环-碳环，3-7元单环-杂环，或5-8元双环杂环，其中C的任意3-7元单环-碳环，5-8元双环-碳环，3-7元单环-杂环或5-8元双环杂环任选地用1、2、3、4或5个Z^4基团取代，其中所述Z^4基团是相同或不同的；并且

[0618] B是5或6元单环-杂芳基，其具有1，2或3个氮原子，其中B任选地用1、2、3、4或5个Z^4基团取代，其中所述Z^4基团是相同或不同的。

[0619] 在式III的某些实施方案中，R^1具有下述式IIb：

[0620] 

IIb

[0621] 其中：

[0622] C与它所连接的环B的2个碳原子一起形成3-7元单环-碳环，5-8元双环-碳环，3-7

元单环-杂环，或5-8元双环杂环，其中C的任意3-7元单环-碳环，5-8元双环-碳环，3-7元单环-杂环或5-8元双环杂环任选地用1、2、3、4或5个Z^4基团取代，其中所述Z^4基团是相同或不同的；并且

[0623] B是5或6元单环-杂芳基，其具有1，2或3个氮原子；

[0624] V是C或N；

[0625] W是CZ^{4c}，NZ^{4c}或N；

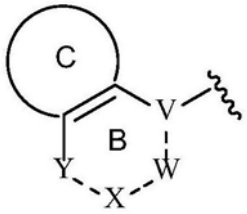
[0626] X是CZ^{4c}，NZ^{4c}或N；

[0627] Y是CZ^{4c}，N或不存在；

[0628] 所述虚线键选自单键和双键，其中所述虚线键，V，W，X和Y被选择，使得所述5或6元单环-杂芳基B是芳族的；并且

[0629] 各Z^{4c}独立地选自H或Z^4，其中所述Z^4基团是相同或不同的。

[0630] 在式III的某些实施方案中，R^1具有下述式IIc：

[0631] 

IIc

[0632] 其中：

[0633] C与它所连接的环B的2个碳原子一起形成3-7元单环-碳环，5-8元双环-碳环，3-7元单环-杂环，或5-8元双环杂环，其中C的任意3-7元单环-碳环，5-8元双环-碳环，3-7元单环-杂环或5-8元双环杂环任选地用1、2、3、4或5个Z^4基团取代，其中所述Z^4基团是相同或不同的；并且

[0634] B是5或6元单环-杂芳基，其具有1，2或3个氮原子；

[0635] V是C或N；

[0636] W是CZ^{4c}或N；

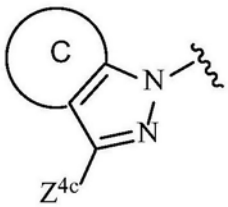
[0637] X是CZ^{4c}，NZ^{4c}或N；

[0638] Y是CZ^{4c}，N或不存在；

[0639] 所述虚线键选自单键和双键，其中所述虚线键，V，W，X和Y被选择，使得所述5或6元单环-杂芳基B是芳族的；并且

[0640] 各Z^{4c}独立地选自H或Z^4，其中所述Z^4基团是相同或不同的。

[0641] 在式III的某些实施方案中，R^1具有下述式IId：

[0642] 

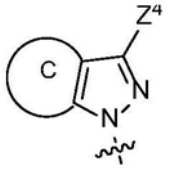
IId

[0643] 其中:

[0644] C与它所连接的2个碳原子一起形成3-7元单环-碳环,5-9元双环-碳环,3-7元单环-杂环,或5-9元双环杂环,其中C的任意3-7元单环-碳环,5-9元双环-碳环,3-7元单环-杂环或5-9元双环杂环任选地用1、2、3、4或5个Z^4基团取代,其中所述Z^4基团是相同或不同的;并且

[0645] 各Z^{4c}独立地选自H或Z^4,其中所述Z^4基团是相同或不同的。

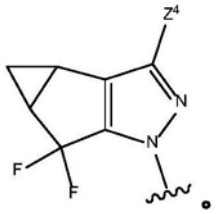
[0646] 在式III的某些实施方案中,R^1具有下述式:

[0647] 

[0648] 其中:

[0649] C与它所连接的2个碳原子一起形成3-7元单环-碳环或5-9元双环-碳环,其中C的任意3-7元单环-碳环或5-9元双环-碳环任选地用1、2、3、4或5个Z^4基团取代,其中所述Z^4基团是相同或不同的。

[0650] 在式III的某些实施方案中,R^1具有下述式:

[0651] 

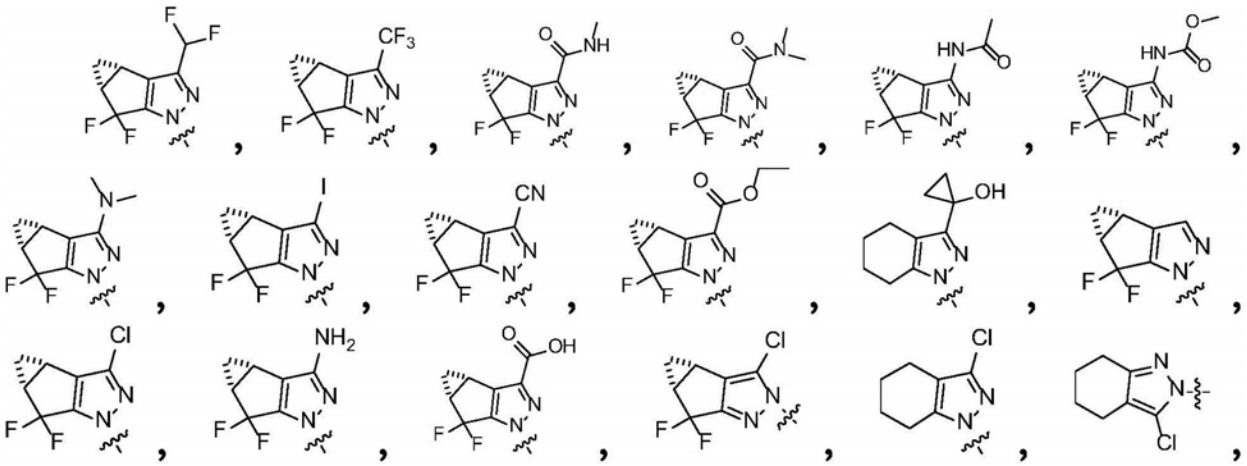
[0652] 在式III的某些实施方案中,C与它所连接的2个碳原子一起形成5-7元单环-碳环或5-7元双环-碳环,其中C的任意5-7元单环-碳环或5-7元双环-碳环任选地用1,2,3,或4个Z^4基团取代,其中所述Z^4基团是相同或不同的。

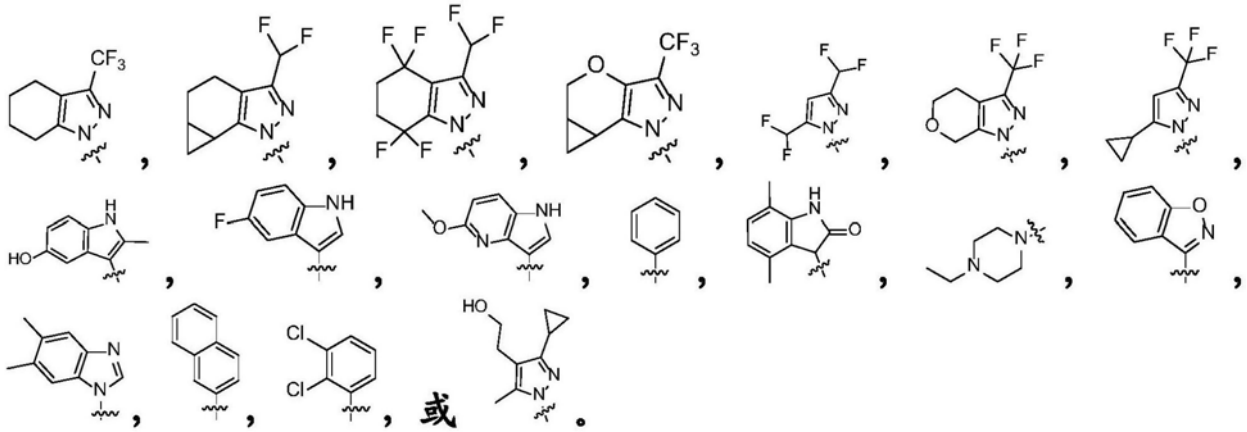
[0653] 在式III的某些实施方案中,各Z^4独立地是(C_1-C_8)烷基,(C_3-C_7)碳环,卤素,-CN,$-NR^{q5}R^{r5}$,$-NR^{n5}COR^{p5}$,$-NR^{n5}CO_2R^{p5}$,$-C(O)OR^{n5}$,或$-C(O)NR^{q5}R^{r5}$,其中Z^4的任意(C_3-C_7)碳环或(C_1-C_8)烷基任选地用1、2、3、4或5个Z^{4a}基团取代。

[0654] 在某些实施方案中,各Z^4独立地是(C_1-C_6)烷基或卤素,其中Z^4的任意(C_1-C_6)烷基任选地用1、2、3、4或5个卤素取代,卤素可以是相同或不同的。在某些实施方案中,各Z^4独立地是(C_1-C_4)烷基或卤素,其中Z^4的任意(C_1-C_6)烷基任选地用1、2、3、4或5个卤素取代,卤素可以是相同或不同的。在某些实施方案中,各Z^4独立地是(C_1-C_3)烷基或卤素,其中Z^4的任意(C_1-C_3)烷基任选地用1、2、3、4或5个卤素取代,卤素可以是相同或不同的。

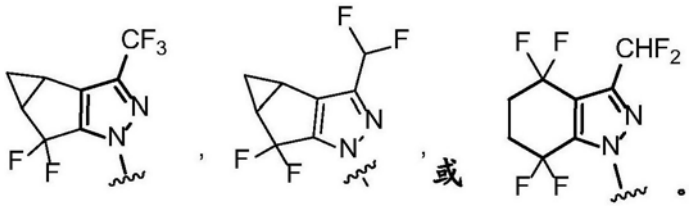
[0655] 在某些实施方案中,各Z^4独立地是氟,三氟甲基,或二氟甲基。

[0656] 在式III的某些实施方案中,任选地用1,2,3,4,或5个Z^4基团取代的R^1是

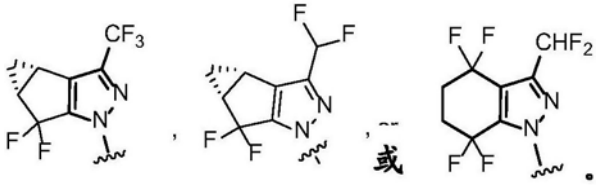
[0657] 

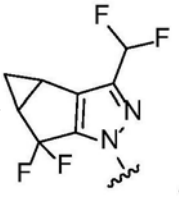
[0658] 

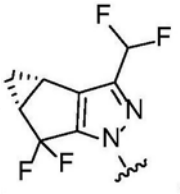
[0659] 在某些实施方案中，任选地用1，2，3，4，或5个Z^4基团取代的R^1是

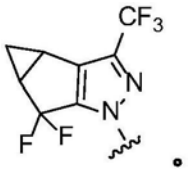
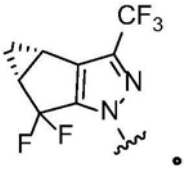
[0660] 

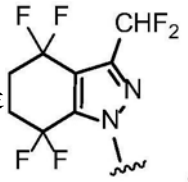
[0661] 在某些实施方案中，任选地用1，2，3，4，或5个Z^4基团取代的R^1是

[0662] 

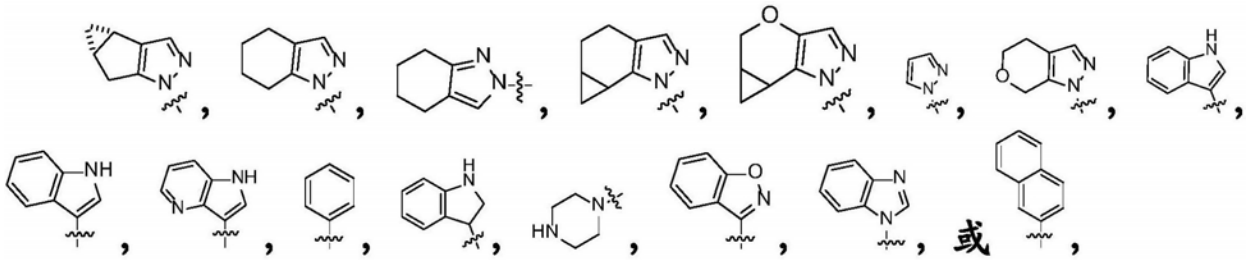
[0663] 在某些实施方案中，任选地用1，2，3，4，或5个Z^4基团取代的R^1是  在某

些实施方案中，任选地用1，2，3，4，或5个Z^4基团取代的R^1是  。

[0664] 在某些实施方案中，任选地用1，2，3，4，或5个Z^4基团取代的R^1是  。在某些实施方案中，任选地用1，2，3，4，或5个Z^4基团取代的R^1是  。

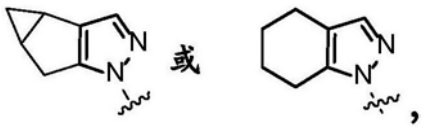
[0665] 在某些实施方案中，任选地用1，2，3，4，或5个Z^4基团取代的R^1是  。

[0666] 在某些实施方案中，R^1是

[0667] 

[0668] 其任选地用1、2、3、4或5个Z^4基团取代。

[0669] 在某些实施方案中，R^1是

[0670] 

[0671] 其任选地用1、2、3、4或5个Z^4基团取代。

[0672] 在式III的某些实施方案中，各Z^4独立地是(C_1-C_6)烷基或卤素，其中Z^4的任意(C_1-C_6)烷基任选地用1、2、3、4或5个卤素取代，卤素可以是相同或不同的。

[0673] 在某些实施方案中，各Z^4独立地是(C_1-C_6)烷基，-CN，或卤素，其中Z^4的任意(C_1-C_6)烷基任选地用1、2、3、4或5个卤素取代，卤素可以是相同或不同的。

[0674] 在某些实施方案中，各Z^4独立地是氟，三氟甲基，或二氟甲基。

[0675] 在某些实施方案中，各Z^4独立地是氟，三氟甲基，-CN，或二氟甲基。

[0676] 在式III的某些实施方案中，Z^1是苯基，5-14元杂芳基，或3-14元杂环，其中Z^1的任意苯基，5-14元杂芳基，或3-14元杂环任选地用1、2、3、4或5个Z^{1a}或Z^{1b}基团取代。

[0677] 在某些实施方案中，Z^1是苯基，5-12元杂芳基，或3-12元杂环，其中Z^1的任意苯基，

5-12元杂芳基，或3-12元杂环任选地用1、2、3、4或5个Z^{1a}或Z^{1b}基团取代。

[0678] 在某些实施方案中，Z^1是苯基，5-14元杂芳基，或3-14元杂环，其中Z^1的任意苯基，5-14元杂芳基，或3-14元杂环任选地用1、2、3、4或5个Z^{1a}基团取代。

[0679] 在某些实施方案中，Z^1是苯基，5-12元杂芳基，或3-12元杂环，其中Z^1的任意苯基，5-12元杂芳基，或3-12元杂环任选地用1、2、3、4或5个Z^{1a}基团取代。

[0680] 在某些实施方案中，Z^1是苯基，5-6元单环-杂芳基，8-10元双环-杂芳基，8-10元双环-杂环，或9-12元三环-杂环其中Z^1的任意苯基，5-6元单环-杂芳基，8-10元双环-杂芳基，8-10元双环-杂环，或9-12元三环-杂环任选地用1、2、3、4或5个Z^{1a}或Z^{1b}基团取代。

[0681] 在某些实施方案中，Z^1是苯基，5-6元单环-杂芳基，8-10元双环-杂芳基，8-10元双环-杂环，或9-12元三环-杂环其中Z^1的任意苯基，5-6元单环-杂芳基，8-10元双环-杂芳基，8-10元双环-杂环，或9-12元三环-杂环任选地用1、2、3、4或5个Z^{1a}基团取代。

[0682] 在某些实施方案中，Z^1是苯基，5-6元单环-杂芳基，8-10元双环-杂芳基，8-10元双环-杂环，或9-12元三环-杂环，其中所述5-6元单环-杂芳基，8-10元双环-杂芳基，8-10元双环-杂环，或9-12元三环-杂环在所述环系统中具有1-11个碳原子和1-5个杂原子，和其中Z^1的任意苯基，5-6元单环-杂芳基，8-10元双环-杂芳基，8-10元双环-杂环，或9-12元三环-杂环任选地用1、2、3、4或5个Z^{1a}或Z^{1b}基团取代。

[0683] 在某些实施方案中，Z^1是苯基，5-6元单环-杂芳基，8-10元双环-杂芳基，8-10元双环-杂环，或9-12元三环-杂环，其中所述5-6元单环-杂芳基，8-10元双环-杂芳基，8-10元双环-杂环，或9-12元三环-杂环在所述环系统中具有1-11个碳原子和1-5个杂原子，和其中Z^1的任意苯基，5-6元单环-杂芳基，8-10元双环-杂芳基，8-10元双环-杂环，或9-12元三环-杂环任选地用1、2、3、4或5个Z^{1a}基团取代。

[0684] 在某些实施方案中，Z^1是苯基，5-6元单环-杂芳基，8-10元双环-杂芳基，8-10元双环-杂环，或9-12元三环-杂环，其中所述5-6元单环-杂芳基，8-10元双环-杂芳基，8-10元双环-杂环，或9-12元三环-杂环在所述环系统中具有4-11个碳原子和1-3个杂原子，和其中Z^1的任意苯基，5-6元单环-杂芳基，8-10元双环-杂芳基，8-10元双环-杂环，或9-12元三环-杂环任选地用1、2、3、4或5个Z^{1a}或Z^{1b}基团取代。

[0685] 在某些实施方案中，Z^1是苯基，5-6元单环-杂芳基，8-10元双环-杂芳基，8-10元双环-杂环，或9-12元三环-杂环，其中所述5-6元单环-杂芳基，8-10元双环-杂芳基，8-10元双环-杂环，或9-12元三环-杂环在所述环系统中具有4-11个碳原子和1-3个杂原子，和其中Z^1的任意苯基，5-6元单环-杂芳基，8-10元双环-杂芳基，8-10元双环-杂环，或9-12元三环-杂环任选地用1、2、3、4或5个Z^{1a}基团取代。

[0686] 在某些实施方案中，Z^1是8-10元双环-杂芳基或8-10元双环-杂环，其中Z^1的8-10元双环-杂芳基或8-10元双环-杂环中的任一个任选地用1、2、3、4或5个Z^{1a}或Z^{1b}基团取代。

[0687] 在某些实施方案中，Z^1是8-10元双环-杂芳基或8-10元双环-杂环，其中Z^1的8-10元双环-杂芳基或8-10元双环-杂环中的任一个任选地用1、2、3、4或5个Z^{1a}基团取代。

[0688] 在某些实施方案中，Z^1是8-10元双环-杂芳基或8-10元双环-杂环，其中所述8-10元双环-杂芳基或8-10元双环-杂环在所述环系统中具有3-9个碳原子和1-5个杂原子，和其中Z^1的任意8-10元双环-杂芳基或8-10元双环-杂环任选地用1、2、3、4或5个Z^{1a}或Z^{1b}基团取代。

[0689] 在某些实施方案中，Z^1是8-10元双环-杂芳基或8-10元双环-杂环，其中所述8-10元双环-杂芳基或8-10元双环-杂环在所述环系统中具有3-9个碳原子和1-5个杂原子，和其中Z^1的任意8-10元双环-杂芳基或8-10元双环-杂环任选地用1、2、3、4或5个Z^{1a}基团取代。

[0690] 在式III的某些实施方案中，Z^1不用Z^{1b}取代。

[0691] 在式III的某些实施方案中，各Z^{1a}独立地是氧代，(C_3-C_7)碳环，卤素，-CN，-O-(C_1-C_8)烷基，$-NR^{q1}R^{r1}$，$-NR^{n1}COR^{p1}$，$-NR^{n1}CO_2R^{p1}$，$-NR^{n1}CONR^{q1}R^{r1}$，$-NR^{n1}S(O)_2R^{p1}$，$-NR^{n1}S(O)_2NR^{q1}R^{r1}$，或$-C(O)NR^{q1}R^{r1}$。

[0692] 在某些实施方案中，各Z^{1a}独立地是$-NR^{n1}S(O)_2R^{p1}$，$-NR^{n1}S(O)_2NR^{q1}R^{r1}$，或卤素。在某些实施方案中，各$Z^{1a}$独立地是卤素或$-NR^{n1}S(O)_2R^{p1}$。在某些实施方案中，各$Z^{1a}$独立地是卤素或$-NR^{n1}S(O)_2NR^{q1}R^{r1}$。

[0693] 在某些实施方案中，Z^1是用2个Z^{1a}基团取代，其中各Z^{1a}独立地是$-NR^{n1}S(O)_2R^{p1}$，$-NR^{n1}S(O)_2NR^{q1}R^{r1}$，或卤素。

[0694] 在某些实施方案中，各Z^{1a}独立地是卤素或$-NR^{n1}S(O)_2R^{p1}$和各Z^{1b}是(C_1-C_8)烷基，其可以是相同或不同的。

[0695] 在某些实施方案中，Z^{1a}是$-NR^{n1}S(O)_2R^{p1}$或$-NR^{n1}S(O)_2NR^{q1}R^{r1}$。在某些实施方案中，$Z^{1a}$是卤素。在某些实施方案中，$Z^{1a}$是$-NR^{q1}R^{r1}$，$-NR^{n1}COR^{p1}$，$-NR^{n1}CO_2R^{p1}$，或$-NR^{n1}CONR^{q1}R^{r1}$。

[0696] 在某些实施方案中，Z^{1a}是卤素，$-OR^{n1}$，或$-C(O)NR^{q1}R^{r1}$。

[0697] 在某些实施方案中，Z^{1a}是卤素或$-C(O)NR^{q1}R^{r1}$。

[0698] 在某些实施方案中，Z^{1a}是卤素，-OH，或$-C(O)NH_2$。

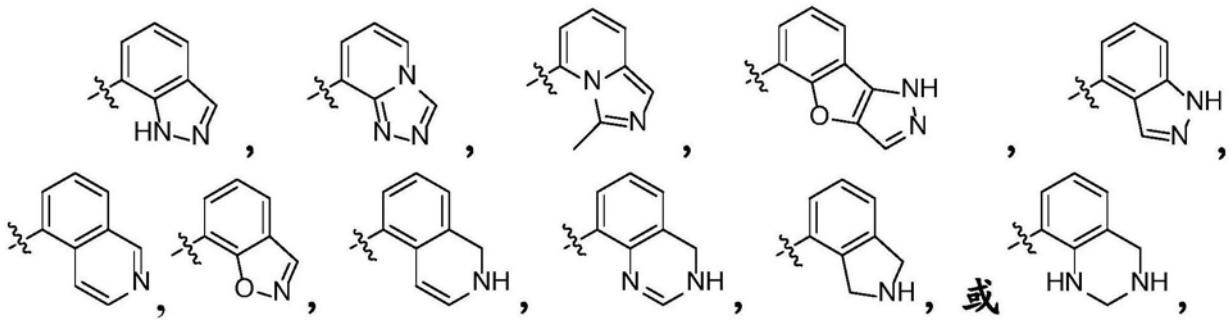
[0699] 在某些实施方案中，Z^{1a}是氟，-OH，或$-C(O)NH_2$。

[0700] 在某些实施方案中，各Z^{1b}是(C_1-C_8)烷基，其可以是相同或不同的。

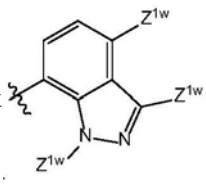
[0701] 在某些实施方案中，各Z^{1b}独立地是甲基或二氟甲基。

[0702] 在式III的某些实施方案中，Z^1是

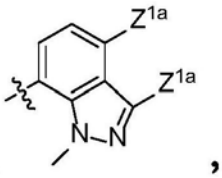
[0703]

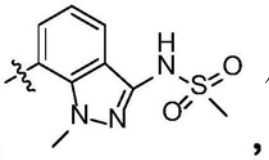


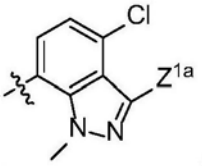
[0704] 任选地用1、2、3、4或5个Z^{1a}或Z^{1b}取代。

[0705] 在某些实施方案中，Z^1是  其中各Z^{1w}独立地是Z^{1a}，Z^{1b}，或H。在某些实施方案中，各Z^{1a}独立地是卤素，-CN，$-OR^{n1}$，$-NR^{n1}S(O)_2R^{p1}$，$-NR^{n1}S(O)_2NR^{q1}R^{r1}$，$-NR^{q1}R^{r1}$，$-NR^{n1}COR^{p1}$，$-NR^{n1}CONR^{q1}R^{r1}$，或$-NR^{n1}CO_2R^{p1}$；各$Z^{1b}$独立地是$(C_1-C_8$烷基)，其中所述$(C_1-C_8$烷基)任选地用1，2，或3个卤素取代，所述卤素是相同或不同的；和Z^{1w}的至少一个是Z^{1a}或Z^{1b}。在某

些实施方案中，Z^{1w}的至少2个独立地是Z^{1a}。在某些实施方案中，各Z^{1a}独立地是卤素，$-NR^{n1}S(0)_2R^{p1}$，或$-NR^{n1}S(0)_2NR^{q1}R^{r1}$。

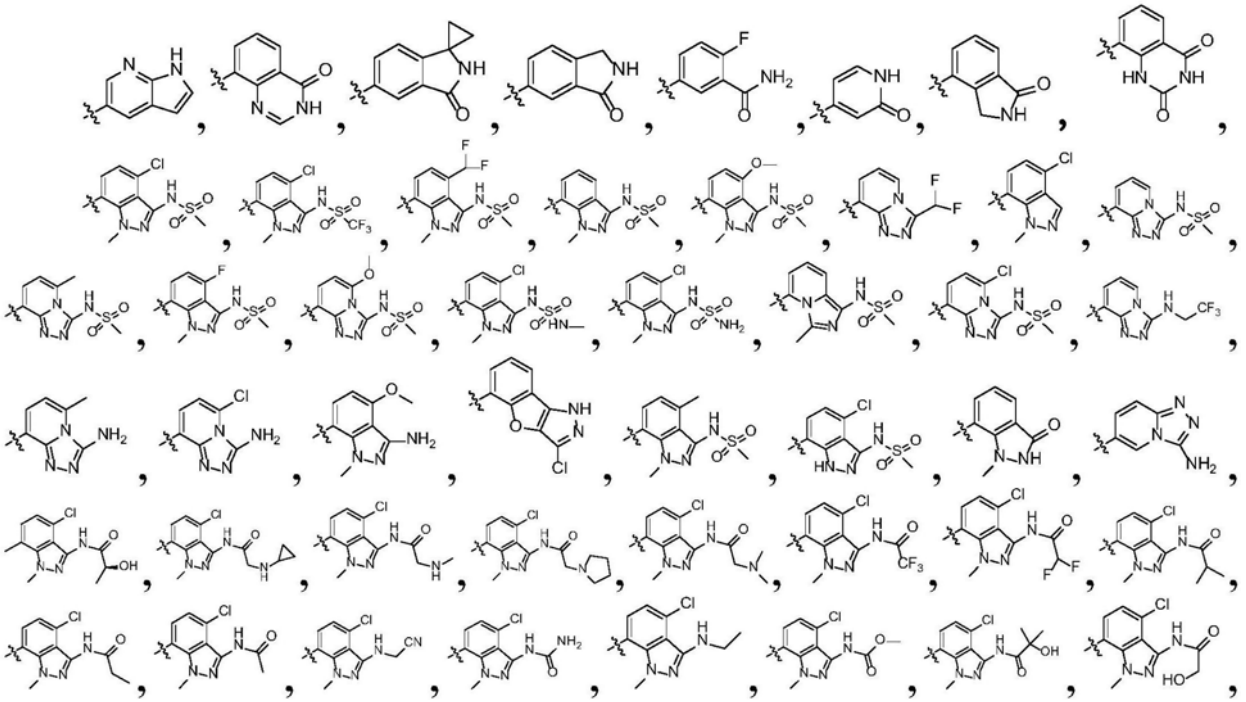
[0706] 在某些实施方案中，Z^1是  ，其中各Z^{1a}独立地是卤素，$-NR^{n1}S(0)_2R^{p1}$或$-NR^{n1}S(0)_2NR^{q1}R^{r1}$。

[0707] 在某些实施方案中，Z^1是  ，任选地用1,2,3,或4个Z^{1a}或Z^{1b}取代。

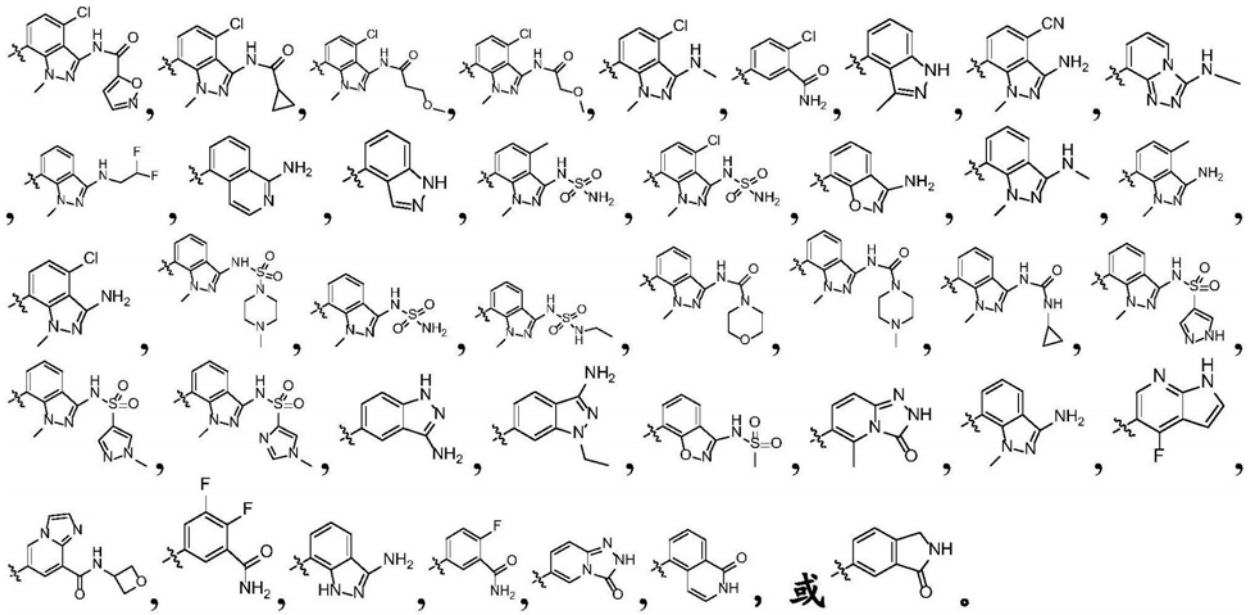
[0708] 在某些实施方案中，Z^1是  。

[0709] 在某些实施方案中，任选地用1,2,3,4,或5个Z^{1a}或Z^{1b}基团取代的Z^1是

[0710]

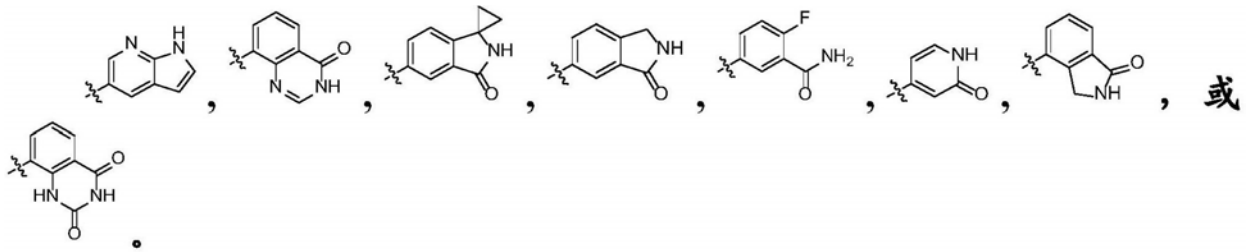


[0711]



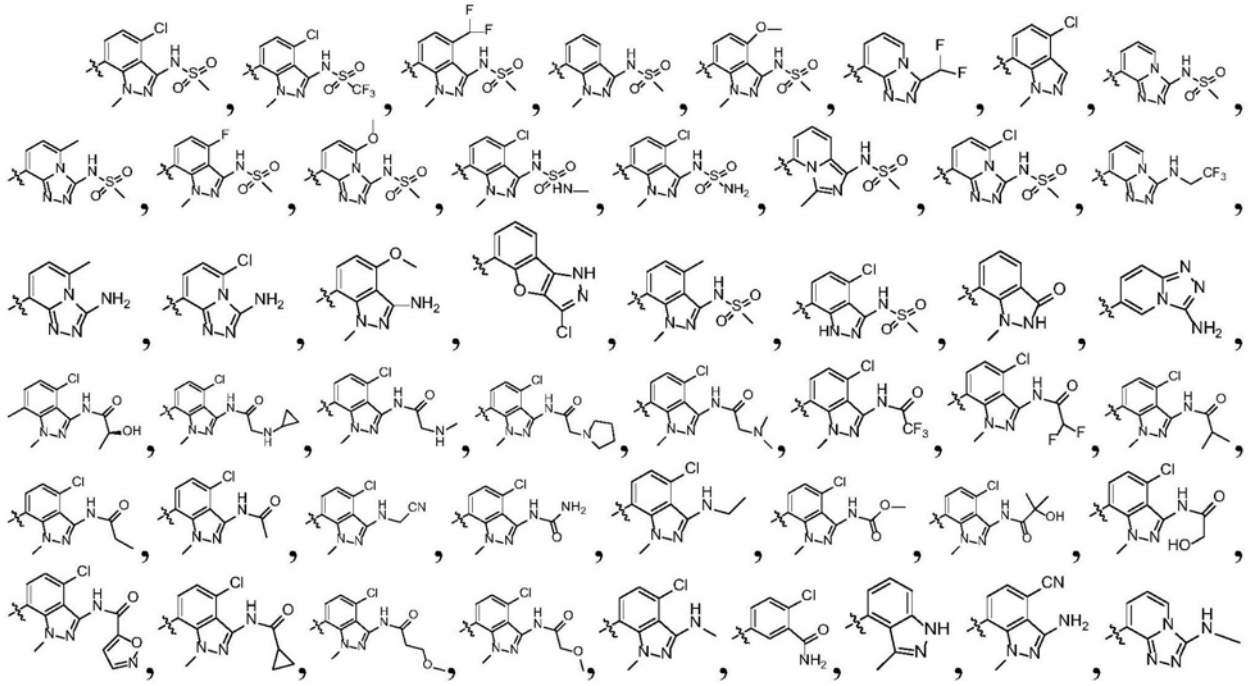
[0712] 在某些实施方案中，任选地用1，2，3，4，或5个Z^{1a}或Z^{1b}基团取代的Z^{1}是

[0713]

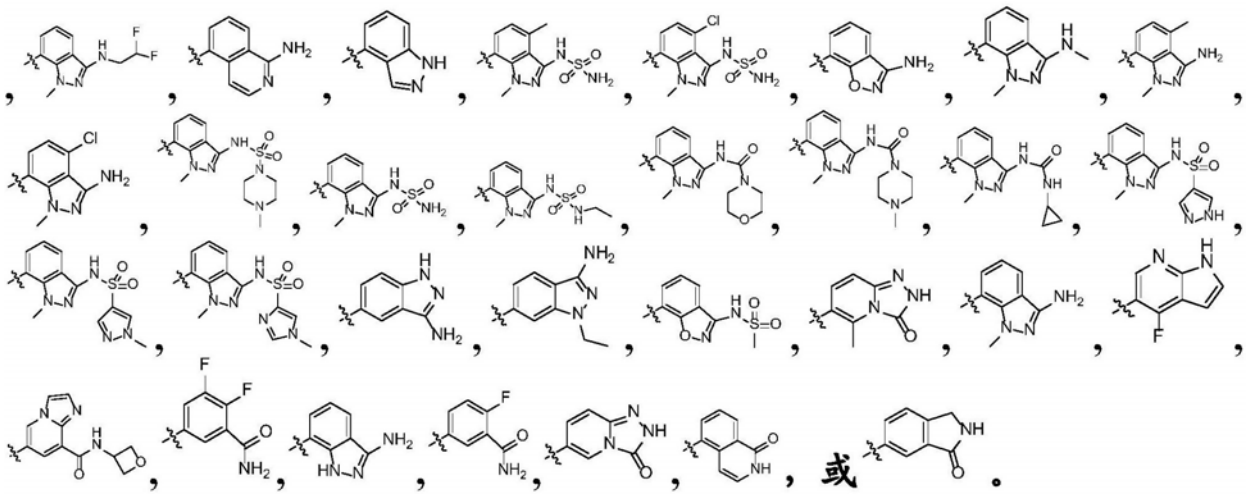


[0714] 在某些实施方案中，任选地用1，2，3，4，或5个Z^{1a}或Z^{1b}基团取代的Z^{1}是

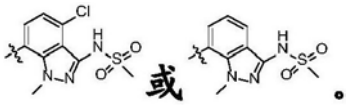
[0715]

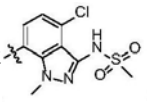


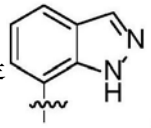
[0716]



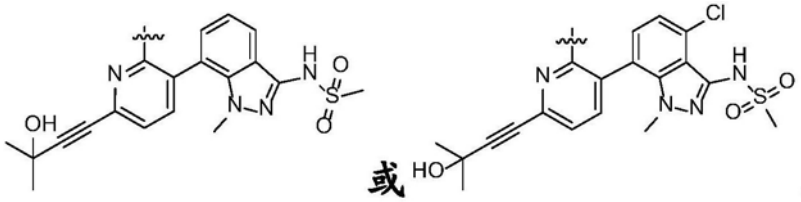
[0717] 在某些实施方案中，任选地用1,2,3,4,或5个Z^{1a}或Z^{1b}基团取代的Z^1是

[0718] 

[0719] 在某些实施方案中，任选地用1,2,3,4,或5个Z^{1a}或Z^{1b}基团取代的Z^1是  。

[0720] 在某些实施方案中，Z^1是  。

[0721] 在某些实施方案中，Z^2-A-Z^1是：

[0722] 

[0723] 在式III的一个变化中，A是吡啶基，嘧啶基，吡嗪基或哒嗪基；和R^1是5-12元杂芳基，任选地用1、2、3、4或5个Z^4基团取代，Z^4基团可以是相同或不同的。在又一变化中，A是吡啶基，嘧啶基，吡嗪基或哒嗪基；和R^1是8-12元双环-杂芳基或8-12元三环-杂芳基，其中R^1的任意8-12元双环-杂芳基或8-12元三环-杂芳基任选地用1,2,3,4,或5个Z^4基团取代。在又一变化中，A是吡啶基，嘧啶基，吡嗪基或哒嗪基；R^1是8-12元双环-杂芳基或8-12元三环-杂芳基，其中R^1的任意8-12元双环-杂芳基或8-12元三环-杂芳基任选地用1,2,3,4,或5个Z^4基团取代；和各Z^4独立地是氟，三氟甲基，或二氟甲基。

[0724] 在式III的一个变化中，A是吡啶基；和R^1是8-12元双环-杂芳基或8-12元三环-杂芳基，其中R^1的任意8-12元双环-杂芳基或8-12元三环-杂芳基任选地用1,2,3,4,或5个Z^4基团取代，Z^4基团可以是相同或不同的。

[0725] 在式III的一个变化中，A是吡啶基，嘧啶基，吡嗪基或哒嗪基；和R^2是3,5-二氟苯基。在又一变化中，A是吡啶基；和R^2是3,5-二氟苯基。在又一变化中，A是嘧啶基；和R^2是3,5-二氟苯基。在又一变化中，A是吡嗪基；和R^2是3,5-二氟苯基。在又一变化中，A是哒嗪基；和R^2

是3,5-二氟苯基。

[0726] 在式III的一个变化中,A是吡啶基,嘧啶基,吡嗪基或哒嗪基;和Z^1是苯基,5-6元单环-杂芳基,8-10元双环-杂芳基,8-10元双环-杂环,或9-12元三环-杂环其中Z^1的任意苯基,5-6元单环-杂芳基,8-10元双环-杂芳基,8-10元双环-杂环,或9-12元三环-杂环任选地用1、2、3、4或5个Z^{1a}基团取代,Z^{1a}基团可以是相同或不同的。在又一变化中,A是吡啶基,嘧啶基,吡嗪基或哒嗪基;和Z^1是苯基,任选地用1、2、3、4或5个Z^{1a}基团取代。在又一变化中,A是吡啶基,嘧啶基,吡嗪基或哒嗪基;和Z^1是5-6元单环-杂芳基或8-10元双环-杂芳基,其中Z^1的任意5-6元单环-杂芳基或8-10元双环-杂芳基任选地用1、2、3、4或5个Z^{1a}基团取代。在又一变化中,A是吡啶基,嘧啶基,吡嗪基或哒嗪基;和Z^1是8-10元双环-杂环或9-12元三环-杂环其中Z^1的任意8-10元双环-杂环或9-12元三环-杂环任选地用1、2、3、4或5个Z^{1a}基团取代。

[0727] 在式III的一个变化中,A是吡啶基;和Z^1是苯基,5-6元单环-杂芳基,8-10元双环-杂芳基,8-10元双环-杂环,或9-12元三环-杂环其中Z^1的任意苯基,5-6元单环-杂芳基,8-10元双环-杂芳基,8-10元双环-杂环,或9-12元三环-杂环任选地用1、2、3、4或5个Z^{1a}基团取代,Z^{1a}基团可以是相同或不同的。在又一变化中,A是吡啶基;和Z^1是苯基,任选地用1、2、3、4或5个Z^{1a}基团取代。在又一变化中,A是吡啶基;和Z^1是5-6元单环-杂芳基或8-10元双环-杂芳基,其中Z^1的任意5-6元单环-杂芳基或8-10元双环-杂芳基任选地用1、2、3、4或5个Z^{1a}基团取代。在又一变化中,A是吡啶基;和Z^1是8-10元双环-杂环或9-12元三环-杂环其中Z^1的任意8-10元双环-杂环或9-12元三环-杂环任选地用1、2、3、4或5个Z^{1a}基团取代。

[0728] 在式III的一个变化中,A是吡啶基,嘧啶基,吡嗪基或哒嗪基;和Z^2是(C_2-C_8)炔基,6-12元芳基,5-12元C-连接的-杂芳基,3-12元C-连接的-杂环,或$-C(O)NR^{q3}R^{r3}$,其中Z^2的任意6-12元芳基,5-12元C-连接的-杂芳基,或3-12元C-连接的-杂环任选地用1、2、3、4或5个Z^{2b}或Z^{2c}基团取代,Z^{2b}或Z^{2c}可以是相同或不同的和其中Z^2的任意(C_2-C_8)炔基任选地用1、2、3、4或5个Z^{2c}基团取代,Z^{2c}基团可以是相同或不同的。在又一变化中,A是吡啶基;和Z^2是(C_2-C_8)炔基,6-12元芳基,5-12元C-连接的-杂芳基,3-12元C-连接的-杂环,或$-C(O)NR^{q3}R^{r3}$,其中Z^2的任意6-12元芳基,5-12元C-连接的-杂芳基,或3-12元C-连接的-杂环任选地用1、2、3、4或5个Z^{2b}或Z^{2c}基团取代和其中Z^2的任意(C_2-C_8)炔基任选地用1、2、3、4或5个Z^{2c}基团取代。在又一变化中,A是嘧啶基;和Z^2是(C_2-C_8)炔基,6-12元芳基,5-12元C-连接的-杂芳基,3-12元C-连接的-杂环,或$-C(O)NR^{q3}R^{r3}$,其中Z^2的任意6-12元芳基,5-12元C-连接的-杂芳基,或3-12元C-连接的-杂环任选地用1、2、3、4或5个Z^{2b}或Z^{2c}基团取代和其中Z^2的任意(C_2-C_8)炔基任选地用1、2、3、4或5个Z^{2c}基团取代。在又一变化中,A是吡嗪基;和Z^2是(C_2-C_8)炔基,6-12元芳基,5-12元C-连接的-杂芳基,3-12元C-连接的-杂环,或$-C(O)NR^{q3}R^{r3}$,其中Z^2的任意6-12元芳基,5-12元C-连接的-杂芳基,或3-12元C-连接的-杂环任选地用1、2、3、4或5个Z^{2b}或Z^{2c}基团取代和其中Z^2的任意(C_2-C_8)炔基任选地用1、2、3、4或5个Z^{2c}基团取代。在又一变化中,A是哒嗪基;和Z^2是(C_2-C_8)炔基,6-12元芳基,5-12元C-连接的-杂芳基,3-12元C-连接的-杂环,或$-C(O)NR^{q3}R^{r3}$,其中Z^2的任意6-12元芳基,5-12元C-连接的-杂芳基,或3-12元C-连接的-杂环任选地用1、2、3、4或5个Z^{2b}或Z^{2c}基团取代和其中Z^2的任意(C_2-C_8)炔基任选地用1、2、3、4或5个Z^{2c}基团取代。

[0729] 在式III的一个变化中,A是吡啶基,其用一个Z^1结构部分取代,用一个Z^2结构部分

取代和无(零)Z^3结构部分;和Z^2是(C_2-C_8)炔基或芳基,其Z^2可以是任选地取代的,如通过式III所提供的。在又一变化中,A是吡啶基,其用一个Z^1结构部分取代,用一个Z^2结构部分取代和无(零)Z^3结构部分;和Z^2是(C_2-C_8)炔基,其Z^2可以是任选地取代的,如通过式III所提供的。在特别的变化中,A是吡啶基,其在吡啶基环的氮原子的α位用一个Z^1结构部分取代,用一个Z^2结构部分取代和无(零)Z^3结构部分,其中Z^2是(C_2-C_8)炔基,其Z^2可以是任选地取代的,如通过式III所提供的。

[0730] 在式III的一个变化中,R^1是5-12元杂芳基,其任选地用1、2、3、4或5个Z^4基团取代,Z^4基团可以是相同或不同的;和Z^1是苯基,5-6元单环-杂芳基,8-10元双环-杂芳基,8-10元双环-杂环,或9-12元三环-杂环其中Z^1的任意苯基,5-6元单环-杂芳基,8-10元双环-杂芳基,8-10元双环-杂环,或9-12元三环-杂环任选地用1、2、3、4或5个Z^{1a}基团取代,Z^{1a}基团可以是相同或不同的。在又一变化中,R^1是8-12元双环-杂芳基或8-12元三环-杂芳基,其中R^1的任意8-12元双环-杂芳基或8-12元三环-杂芳基任选地用1,2,3,4,或5个Z^4基团取代;和Z^1是苯基,5-6元单环-杂芳基,8-10元双环-杂芳基,8-10元双环-杂环,或9-12元三环-杂环其中Z^1的任意苯基,5-6元单环-杂芳基,8-10元双环-杂芳基,8-10元双环-杂环,或9-12元三环-杂环任选地用1、2、3、4或5个Z^{1a}基团取代。

[0731] 在式III的一个变化中,R^1是8-12元双环-杂芳基或8-12元三环-杂芳基,其中R^1的任意8-12元双环-杂芳基或8-12元三环-杂芳基任选地用1,2,3,4,或5个Z^4基团取代,Z^4基团可以是相同或不同的;和Z^1是8-10元双环-杂芳基或8-10元双环-杂环其中Z^1的任意8-10元双环-杂芳基或8-10元双环-杂环任选地用1、2、3、4或5个Z^{1a}基团取代,Z^{1a}基团可以是相同或不同的。

[0732] 在式III的一个变化中,R^1是5-12元杂芳基,其任选地用1、2、3、4或5个Z^4基团取代,Z^4基团可以是相同或不同的;和Z^2是(C_2-C_8)炔基,6-12元芳基,5-12元C-连接的-杂芳基,3-12元C-连接的-杂环,或-C(O)$NR^{q3}R^{r3}$,其中Z^2的任意6-12元芳基,5-12元C-连接的-杂芳基,或3-12元C-连接的-杂环任选地用1、2、3、4或5个Z^{2b}或Z^{2c}基团取代和其中Z^2的任意(C_2-C_8)炔基任选地用1、2、3、4或5个Z^{2c}基团取代,Z^{2c}基团可以是相同或不同的。在又一变化中,R^1是8-12元双环-杂芳基或8-12元三环-杂芳基其中R^1的任意8-12元双环-杂芳基或8-12元三环-杂芳基任选地用1,2,3,4,或5个Z^4基团取代;和Z^2是(C_2-C_8)炔基,6-12元芳基,5-12元C-连接的-杂芳基,3-12元C-连接的-杂环,或-C(O)$NR^{q3}R^{r3}$,其中Z^2的任意6-12元芳基,5-12元C-连接的-杂芳基,或3-12元C-连接的-杂环任选地用1、2、3、4或5个Z^{2b}或Z^{2c}基团取代和其中Z^2的任意(C_2-C_8)炔基任选地用1、2、3、4或5个Z^{2c}基团取代。

[0733] 在式III的一个变化中,Z^1是苯基,5-6元单环-杂芳基,8-10元双环-杂芳基,8-10元双环-杂环,或9-12元三环-杂环其中Z^1的任意苯基,5-6元单环-杂芳基,8-10元双环-杂芳基,8-10元双环-杂环,或9-12元三环-杂环任选地用1、2、3、4或5个Z^{1a}基团取代,Z^{1a}基团可以是相同或不同的;和Z^2是(C_2-C_8)炔基,6-12元芳基,5-12元C-连接的-杂芳基,3-12元C-连接的-杂环,或-C(O)$NR^{q3}R^{r3}$,其中Z^2的任意6-12元芳基,5-12元C-连接的-杂芳基,或3-12元C-连接的-杂环任选地用1、2、3、4或5个Z^{2b}或Z^{2c}基团取代,Z^{2b}或Z^{2c}可以是相同或不同的和其中Z^2的任意(C_2-C_8)炔基任选地用1、2、3、4或5个Z^{2c}基团取代,Z^{2c}基团可以是相同或不同的。

[0734] 在式III的一个变化中,Z^1是双环-杂芳基,其任选地用1、2、3、4或5个Z^{1a}基团取代,

Z^{1a}基团可以是相同或不同的;和Z^2是(C_2-C_8)炔基,其任选地用1、2、3、4或5个Z^{2c}基团取代,Z^{2c}基团可以是相同或不同的。

[0735] 在式III的一个变化中,R^1是5-12元杂芳基;Z^1是苯基,5-6元单环-杂芳基,8-10元双环-杂芳基,8-10元双环-杂环,或9-12元三环-杂环其中Z^1的任意苯基,5-6元单环-杂芳基,8-10元双环-杂芳基,8-10元双环-杂环,或9-12元三环-杂环任选地用1、2、3、4或5个Z^{1a}基团取代,Z^{1a}基团可以是相同或不同的;和Z^2是(C_2-C_8)炔基,6-12元芳基,5-12元C-连接的-杂芳基,3-12元C-连接的-杂环,或$-C(O)NR^{q3}R^{r3}$,其中Z^2的任意6-12元芳基,5-12元C-连接的-杂芳基,或3-12元C-连接的-杂环任选地用1、2、3、4或5个Z^{2b}或Z^{2c}基团取代,Z^{2b}或Z^{2c}可以是相同或不同的和其中Z^2的任意(C_2-C_8)炔基任选地用1、2、3、4或5个Z^{2c}基团取代,Z^{2c}基团可以是相同或不同的。

[0736] 在式III的某些实施方案中,

[0737] A是6-元单环-杂芳基,其具有一个或两个氮原子,其中所述6-元单环-杂芳基用在所显示的位置的一个Z^1基团取代,用一个Z^2基团取代和任选地用1或2个Z^3基团取代,Z^3基团可以是相同或不同的;

[0738] R^1是6-12元芳基,5-12元杂芳基,或3-12元杂环,其中R^1的任意6-12元芳基,5-12元杂芳基,或3-12元杂环任选地用1、2、3、4或5个Z^4基团取代,Z^4基团可以是相同或不同的;

[0739] R^2是任选地用1、2、3、4或5个卤素取代的苯基,卤素可以是相同或不同的;

[0740] 各R^{3a}和R^{3b}独立地是H或(C_1-C_3)烷基;

[0741] Z^1是6-12元芳基,5-14元杂芳基,或3-14元杂环,其中Z^1的任意6-12元芳基,5-14元杂芳基,或3-14元杂环任选地用1、2、3、4或5个Z^{1a}或Z^{1b}取代,Z^{1a}或Z^{1b}可以是相同或不同的;

[0742] 各Z^{1a}独立地是氧代,(C_3-C_7)碳环,卤素,-CN,$-O-(C_1-C_8)$烷基,$-OC(O)R^{p1}$,$-OC(O)NR^{q1}R^{r1}$,$-NR^{q1}R^{r1}$,$-NR^{n1}COR^{p1}$,$-NR^{n1}CO_2R^{p1}$,$-NR^{n1}CONR^{q1}R^{r1}$,$-NR^{n1}S(O)_2R^{p1}$,$-NR^{n1}S(O)_2NR^{q1}R^{r1}$,$-C(O)R^{n1}$,$-C(O)OR^{n1}$,或$-C(O)NR^{q1}R^{r1}$;

[0743] 各Z^{1b}独立地是(C_1-C_8)烷基,其任选地用1、2、3、4或5个卤素取代,卤素可以是相同或不同的;

[0744] 各R^{n1}独立地是H或(C_1-C_8)烷基;

[0745] 各R^{p1}独立地是(C_1-C_8)烷基,(C_3-C_7)碳环,3-7元杂环,或5-6元单环-杂芳基,其中R^{p1}的任意(C_3-C_7)碳环,3-7元杂环,或5-6元单环-杂芳基任选地用1、2、3、4或5个(C_1-C_8)烷基取代,(C_1-C_8)烷基可以是相同或不同的和其中R^{p1}的任意(C_1-C_8)烷基任选地用1、2、3、4或5个卤素,羟基,$-O(C_1-C_8)$烷基,或$-NR^{q2}R^{r2}$取代,卤素,羟基,$-O(C_1-C_8)$烷基,或$-NR^{q2}R^{r2}$可以是相同或不同的;

[0746] 各R^{q1}和R^{r1}独立地是H,(C_1-C_8)烷基,(C_3-C_7)碳环,或3-7-元杂环,其中R^{q1}或R^{r1}的任意(C_1-C_8)烷基任选地用1、2、3、4或5个卤素或-CN取代,卤素或-CN可以是相同或不同的,或R^{q1}和R^{r1}与它们所连接的氮一起形成5,6,或7-元杂环,其中所述5,6,或7-元杂环任选地用1、2、3、4或5个(C_1-C_8)烷基取代,(C_1-C_8)烷基可以是相同或不同的;

[0747] 各R^{q2}和R^{r2}独立地是H,(C_1-C_8)烷基,(C_3-C_7)碳环,或R^{q2}和R^{r2}与它们所连接的氮一起形成5,6,或7-元杂环;

[0748] Z^2是(C_2-C_8)烯基,(C_2-C_8)炔基,6-12元芳基,5-12元C-连接的-杂芳基,3-12元C-连接的-杂环,$-C(O)R^{n3}$,或$-C(O)NR^{q3}R^{r3}$,其中Z^2的任意6-12元芳基,5-12元C-连接的-杂芳基,

或3-12元C-连接的-杂环任选地用1、2、3、4或5个Z^{2b}或Z^{2c}基团取代，Z^{2b}或Z^{2c}可以是相同或不同的和其中Z^2的任意(C_2-C_8)烯基或(C_2-C_8)炔基任选地用1，2，3，4，或5个Z^{2c}基团取代，Z^{2c}基团可以是相同或不同的；

[0749] 各R^{n3}独立地是H或(C_1-C_4)烷基；

[0750] 各R^{q3}和R^{r3}独立地是H或(C_1-C_4)烷基；

[0751] 各Z^{2b}独立地是氧代，(C_1-C_4)烷基，(C_1-C_4)杂烷基或(C_1-C_4)卤代烷基；

[0752] 各Z^{2c}独立地是氧代，卤素，-CN，$-OR^{n4}$，$NR^{q4}R^{r4}$，$-NR^{n4}COR^{p4}$，$-NR^{n4}CO_2R^{p4}$，$-NR^{n4}S(O)_2R^{p4}$，$-C(O)R^{n4}$，$-C(O)OR^{n4}$或$-C(O)NR^{q4}R^{r4}$；

[0753] 各R^{n4}独立地是H，(C_1-C_4)烷基，或(C_1-C_4)杂烷基；

[0754] 各R^{p4}独立地是(C_1-C_8)烷基；

[0755] 各R^{q4}和R^{r4}独立地是H，(C_1-C_4)烷基，或(C_1-C_4)杂烷基；

[0756] 各Z^3独立地是(C_1-C_4)杂烷基或卤素；

[0757] 各Z^4独立地是氧代，(C_1-C_8)烷基，(C_3-C_7)碳环，卤素，-CN，$-OR^{n5}$，$-NR^{q5}R^{r5}$，$-NR^{n5}COR^{p5}$，$-NR^{n5}CO_2R^{p5}$，$-C(O)R^{n5}$，$-C(O)OR^{n5}$，或$-C(O)NR^{q5}R^{r5}$，其中Z^4的任意(C_3-C_7)碳环或(C_1-C_8)烷基任选地用1、2、3、4或5个Z^{4a}基团取代，Z^{4a}基团可以是相同或不同的；

[0758] 各Z^{4a}独立地是卤素，-CN，或$-OR^{n6}$；并且

[0759] 各R^{n5}，R^{p5}，R^{q5}，R^{r5}和R^{n6}独立地是H或(C_1-C_4)烷基。

[0760] 在式III的某些实施方案中，

[0761] A^1是CH，$C-Z^3$，或氮；

[0762] A^2是CH或氮；

[0763] R^1是6-12元芳基，5-12元杂芳基，或3-12元杂环，其中R^1的任意6-12元芳基，5-12元杂芳基，或3-12元杂环任选地用1、2、3、4或5个Z^4基团取代，Z^4基团可以是相同或不同的；

[0764] 各R^{3a}和R^{3b}独立地是H或(C_1-C_3)烷基；

[0765] Z^1是6-12元芳基，5-14元杂芳基，或3-14元杂环，其中Z^1的任意6-12元芳基，5-14元杂芳基，或3-14元杂环任选地用1、2、3、4或5个Z^{1a}或Z^{1b}取代，Z^{1a}或Z^{1b}可以是相同或不同的；

[0766] 各Z^{1a}独立地是氧代，(C_3-C_7)碳环，卤素，-CN，-O-(C_1-C_8)烷基，$-OC(O)R^{p1}$，$-OC(O)NR^{q1}R^{r1}$，$-NR^{q1}R^{r1}$，$-NR^{n1}COR^{p1}$，$-NR^{n1}CO_2R^{p1}$，$-NR^{n1}CONR^{q1}R^{r1}$，$-NR^{n1}S(O)_2R^{p1}$，$-NR^{n1}S(O)_2NR^{q1}R^{r1}$，$-C(O)R^{n1}$，$-C(O)OR^{n1}$，或$-C(O)NR^{q1}R^{r1}$；

[0767] 各Z^{1b}独立地是(C_1-C_8)烷基，其任选地用1、2、3、4或5个卤素取代，卤素可以是相同或不同的；

[0768] 各R^{n1}独立地是H或(C_1-C_8)烷基；

[0769] 各R^{p1}独立地是(C_1-C_8)烷基，(C_3-C_7)碳环，3-7元杂环，或5-6元单环-杂芳基，其中R^{p1}的任意(C_3-C_7)碳环，3-7元杂环，或5-6元单环-杂芳基任选地用1、2、3、4或5个(C_1-C_8)烷基取代，(C_1-C_8)烷基可以是相同或不同的，和其中R^{p1}的任意(C_1-C_8)烷基任选地用1、2、3、4或5个卤素，羟基，-O(C_1-C_8)烷基，或$-NR^{q2}R^{r2}$取代，卤素，羟基，-O(C_1-C_8)烷基，或$-NR^{q2}R^{r2}$可以是相同或不同的；

[0770] 各R^{q1}和R^{r1}独立地是H，(C_1-C_8)烷基，(C_3-C_7)碳环，或3-7-元杂环，其中R^{q1}或R^{r1}的任意(C_1-C_8)烷基任选地用1、2、3、4或5个卤素或-CN取代，卤素或-CN可以是相同或不同的，或R^{q1}和R^{r1}与它们所连接的氮一起形成5，6，或7-元杂环，其中所述5，6，或7-元杂环任选地用

1、2、3、4或5个(C_1-C_8)烷基取代，(C_1-C_8)烷基可以是相同或不同的；

[0771] 各R^{q2}和R^{r2}独立地是H，(C_1-C_8)烷基，(C_3-C_7)碳环，或R^{q2}和R^{r2}与它们所连接的氮一起形成5，6，或7-元杂环；

[0772] Z^2是(C_2-C_8)烯基，(C_2-C_8)炔基，6-12元芳基，5-12元C-连接的-杂芳基，3-12元C-连接的-杂环，$-C(O)R^{n3}$，或$-C(O)NR^{q3}R^{r3}$，其中Z^2的任意6-12元芳基，5-12元C-连接的-杂芳基，或3-12元C-连接的-杂环任选地用1、2、3、4或5个Z^{2b}或Z^{2c}基团取代，Z^{2b}或Z^{2c}可以是相同或不同的，和其中Z^2的任意(C_2-C_8)烯基或(C_2-C_8)炔基任选地用1，2，3，4，或5个Z^{2c}基团取代，Z^{2c}基团可以是相同或不同的；

[0773] 各R^{n3}独立地是H或(C_1-C_4)烷基；

[0774] 各R^{q3}和R^{r3}独立地是H或(C_1-C_4)烷基；

[0775] 各Z^{2b}独立地是氧代，(C_1-C_4)烷基，(C_1-C_4)杂烷基或(C_1-C_4)卤代烷基；

[0776] 各Z^{2c}独立地是氧代，卤素，$-CN$，$-OR^{n4}$，$NR^{q4}R^{r4}$，$-NR^{n4}COR^{p4}$，$-NR^{n4}CO_2R^{p4}$，$-NR^{n4}S(O)_2R^{p4}$，$-C(O)R^{n4}$，$-C(O)OR^{n4}$或$-C(O)NR^{q4}R^{r4}$；

[0777] 各R^{n4}独立地是H，(C_1-C_4)烷基，或(C_1-C_4)杂烷基；

[0778] 各R^{p4}独立地是(C_1-C_8)烷基；

[0779] 各R^{q4}和R^{r4}独立地是H，(C_1-C_4)烷基，或(C_1-C_4)杂烷基；

[0780] Z^3独立地是(C_1-C_4)杂烷基或卤素；

[0781] 各Z^4独立地是氧代，(C_1-C_8)烷基，(C_3-C_7)碳环，卤素，$-CN$，$-OR^{n5}$，$-NR^{q5}R^{r5}$，$-NR^{n5}COR^{p5}$，$-NR^{n5}CO_2R^{p5}$，$-C(O)R^{n5}$，$-C(O)OR^{n5}$，或$-C(O)NR^{q5}R^{r5}$，其中Z^4的任意(C_3-C_7)碳环或(C_1-C_8)烷基任选地用1、2、3、4或5个Z^{4a}基团取代，Z^{4a}基团可以是相同或不同的；

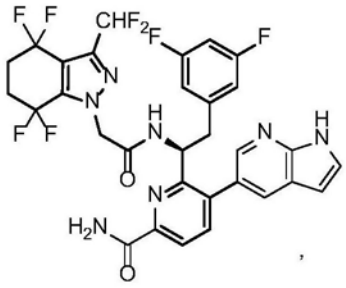
[0782] 各Z^{4a}独立地是卤素，$-CN$，或$-OR^{n6}$；并且

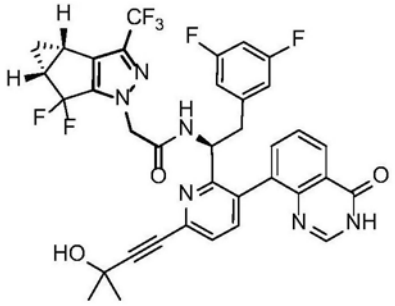
[0783] 各R^{n5}，R^{p5}，R^{q5}，R^{r5}和R^{n6}独立地是H或(C_1-C_4)烷基；

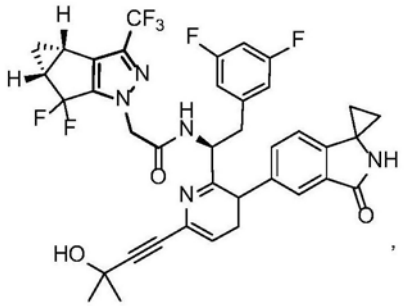
[0784] 各Z^5独立地是卤素，其可以是相同或不同的；并且n是0，1，2，或3。

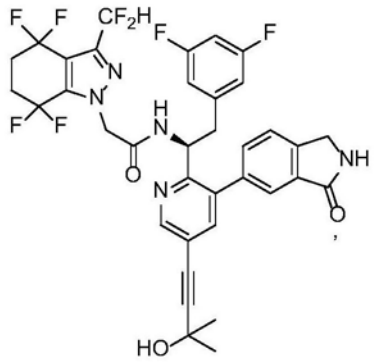
[0785] 在一个实施方案中所述式I的化合物选自：

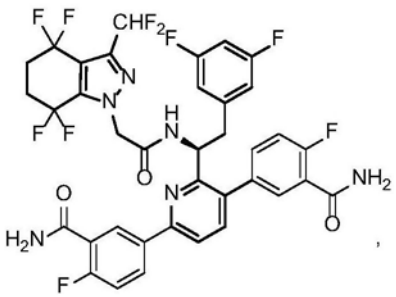
[0786]

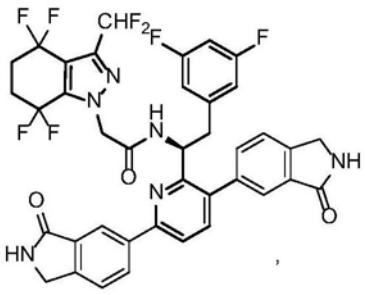


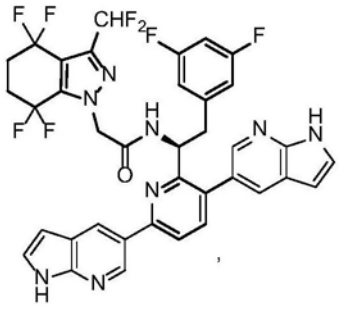




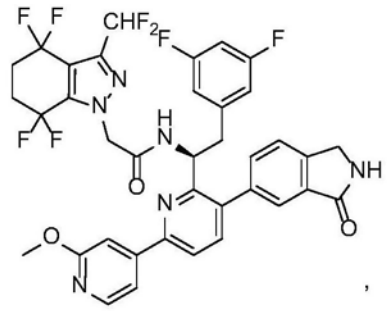


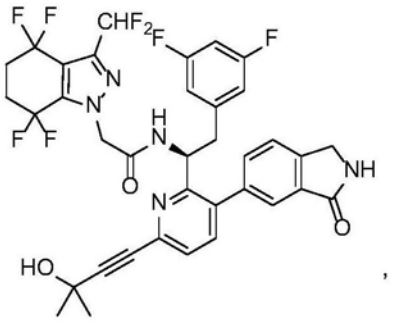


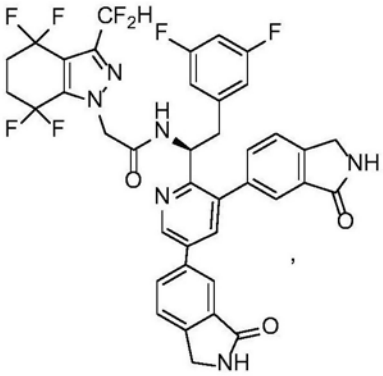


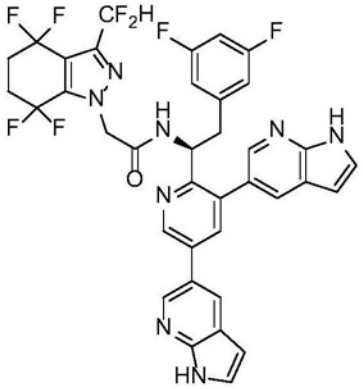


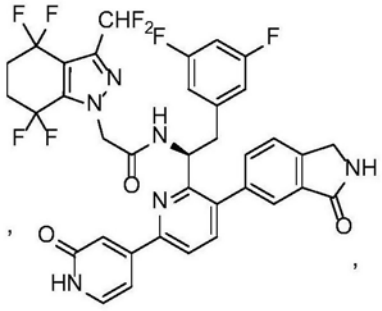
[0787]

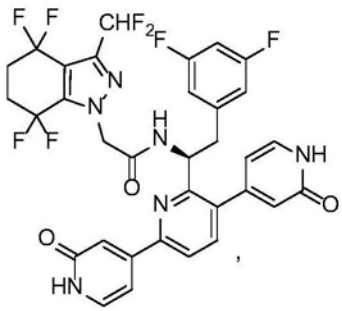


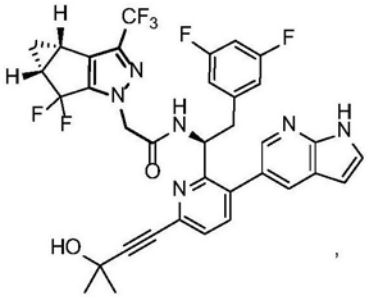


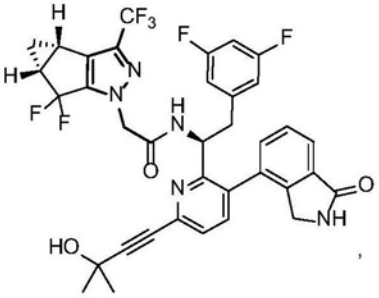


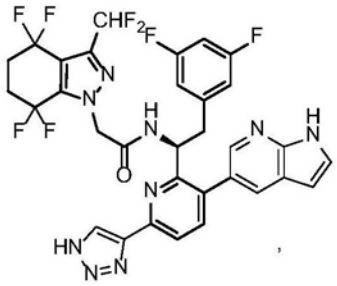


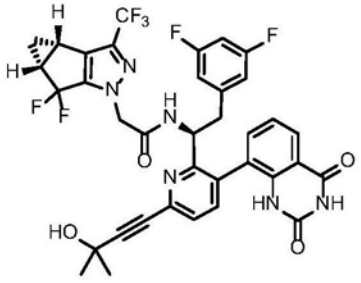




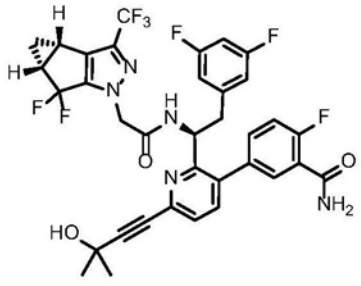






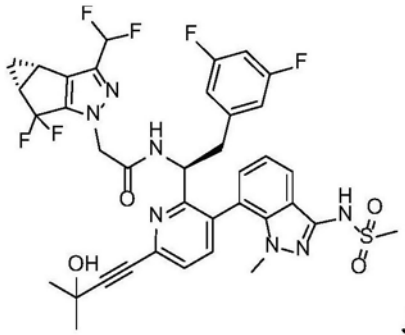
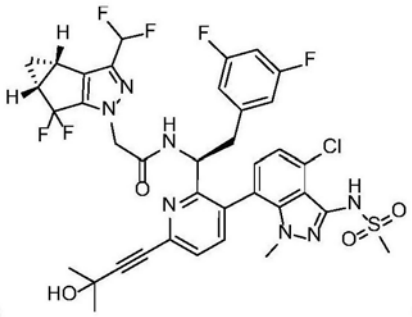


和



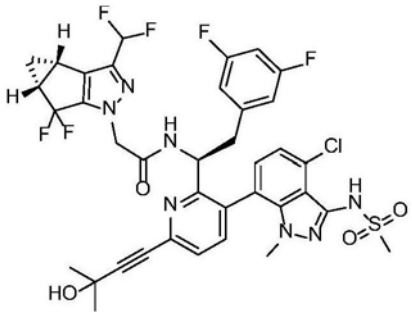
[0788] 和其药学上可接受的盐。

[0789] 在某些实施方案中,化合物是:

[0790]  或  。

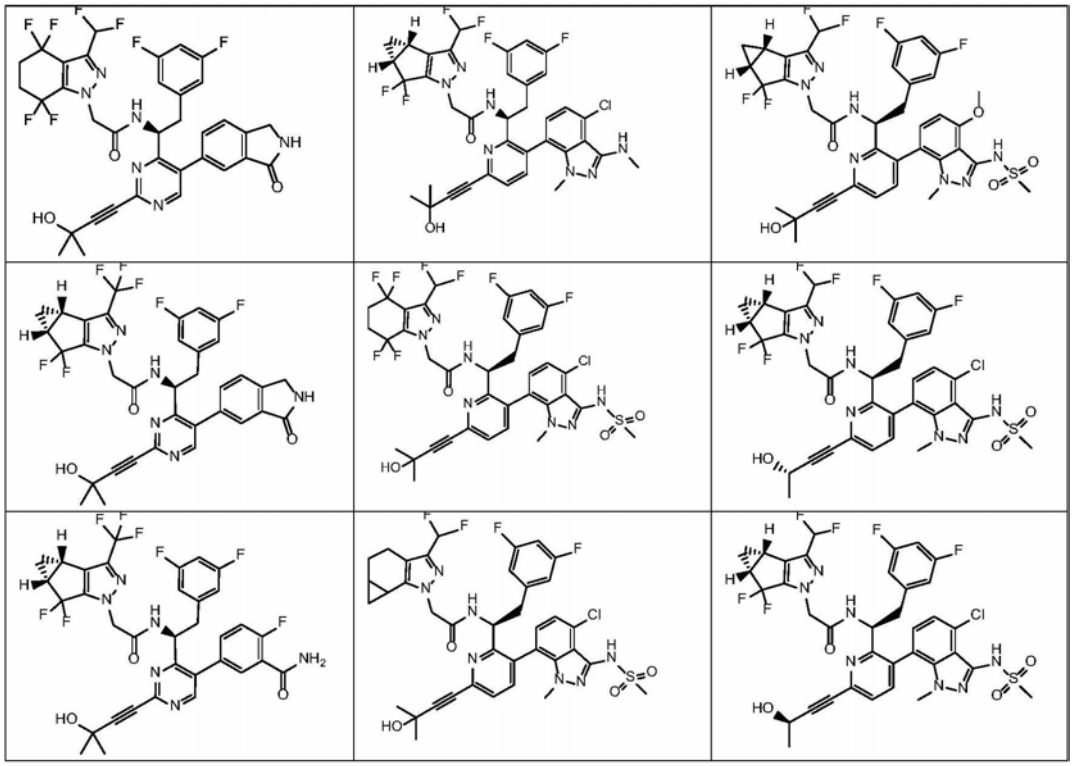
[0791] 或其药学上可接受的盐。

[0792] 在某些实施方案中，化合物是：

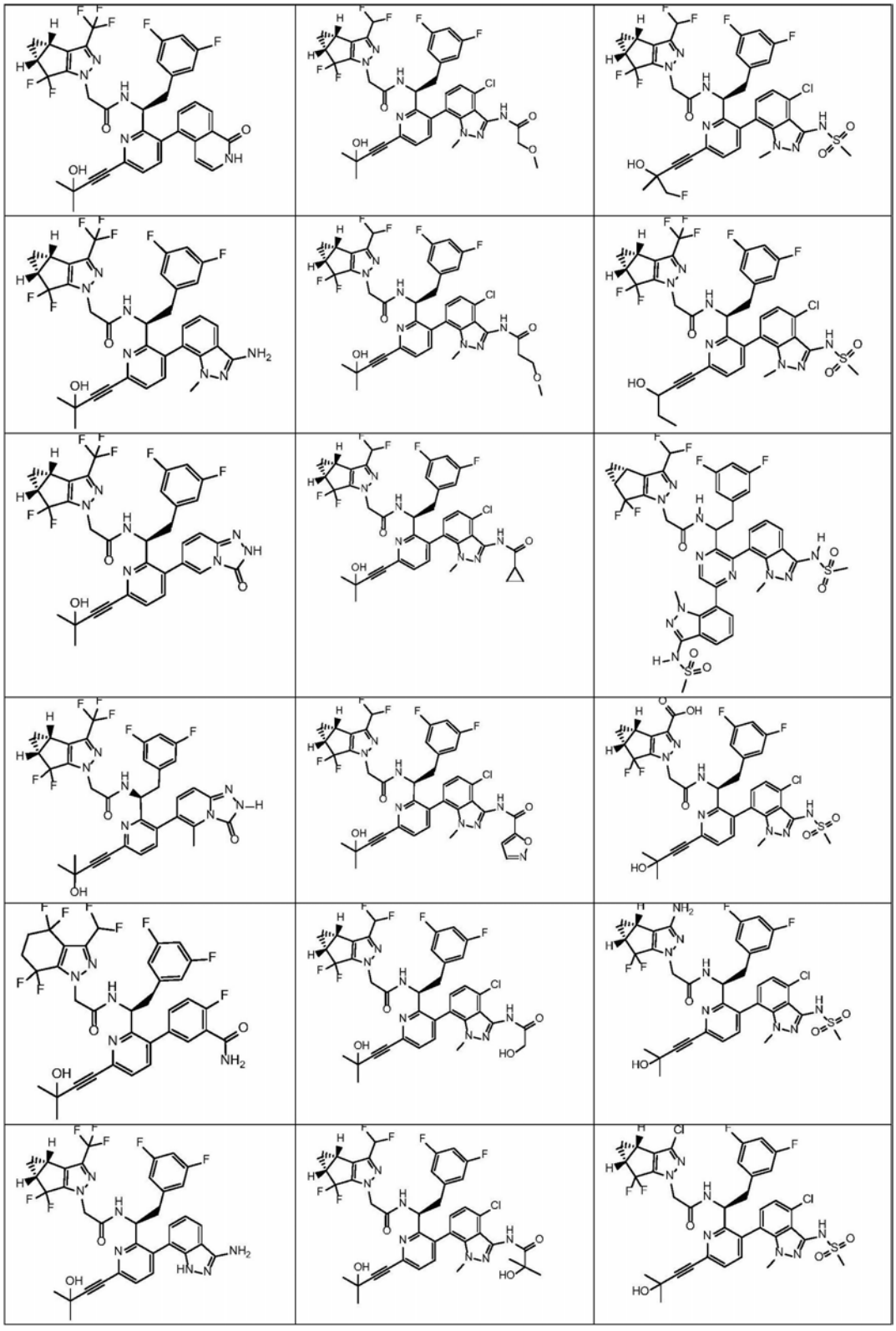
[0793] 

[0794] 或其药学上可接受的盐。

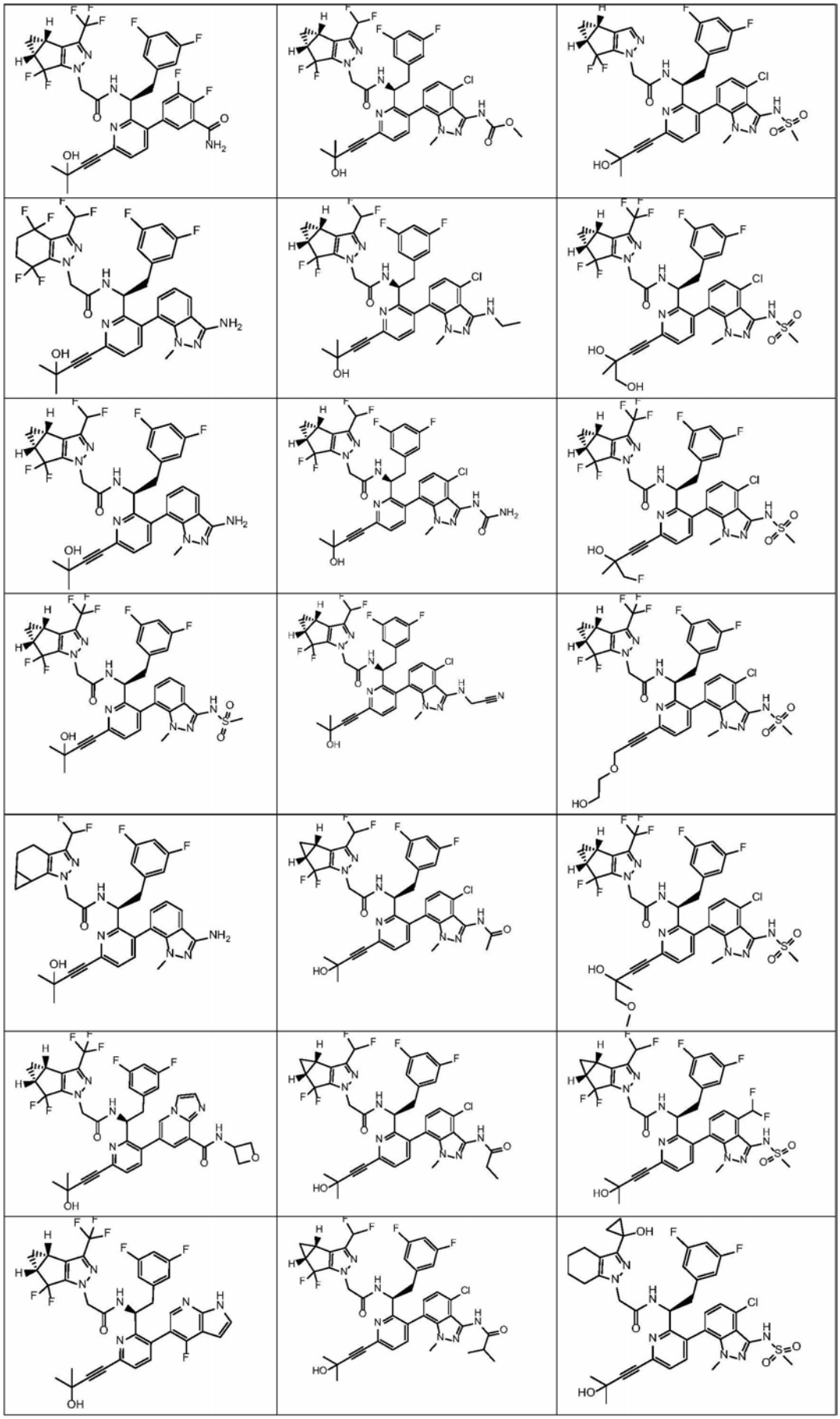
[0795] 在某些实施方案中，化合物或其药学上可接受的盐是：

[0796] 

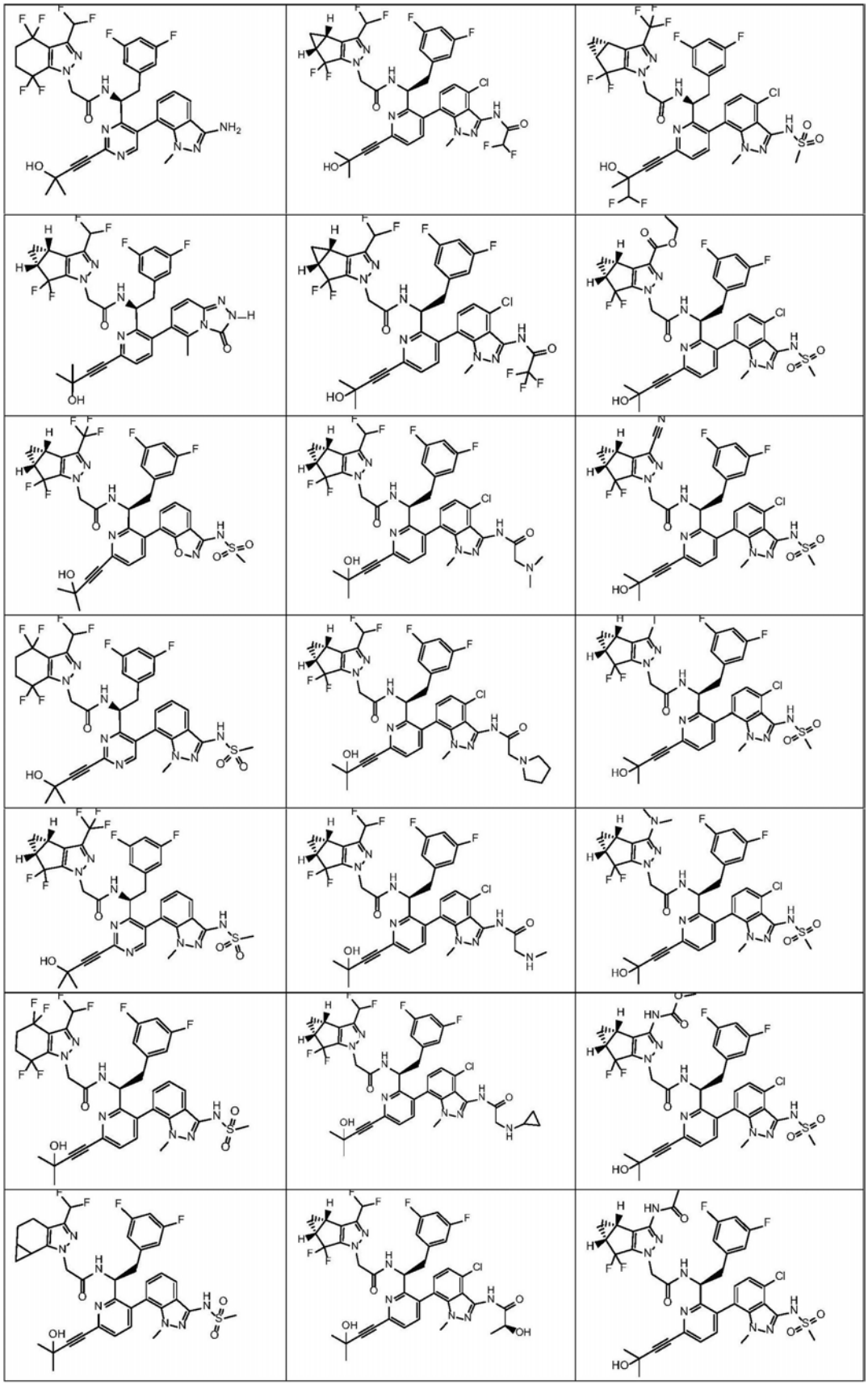
[0797]



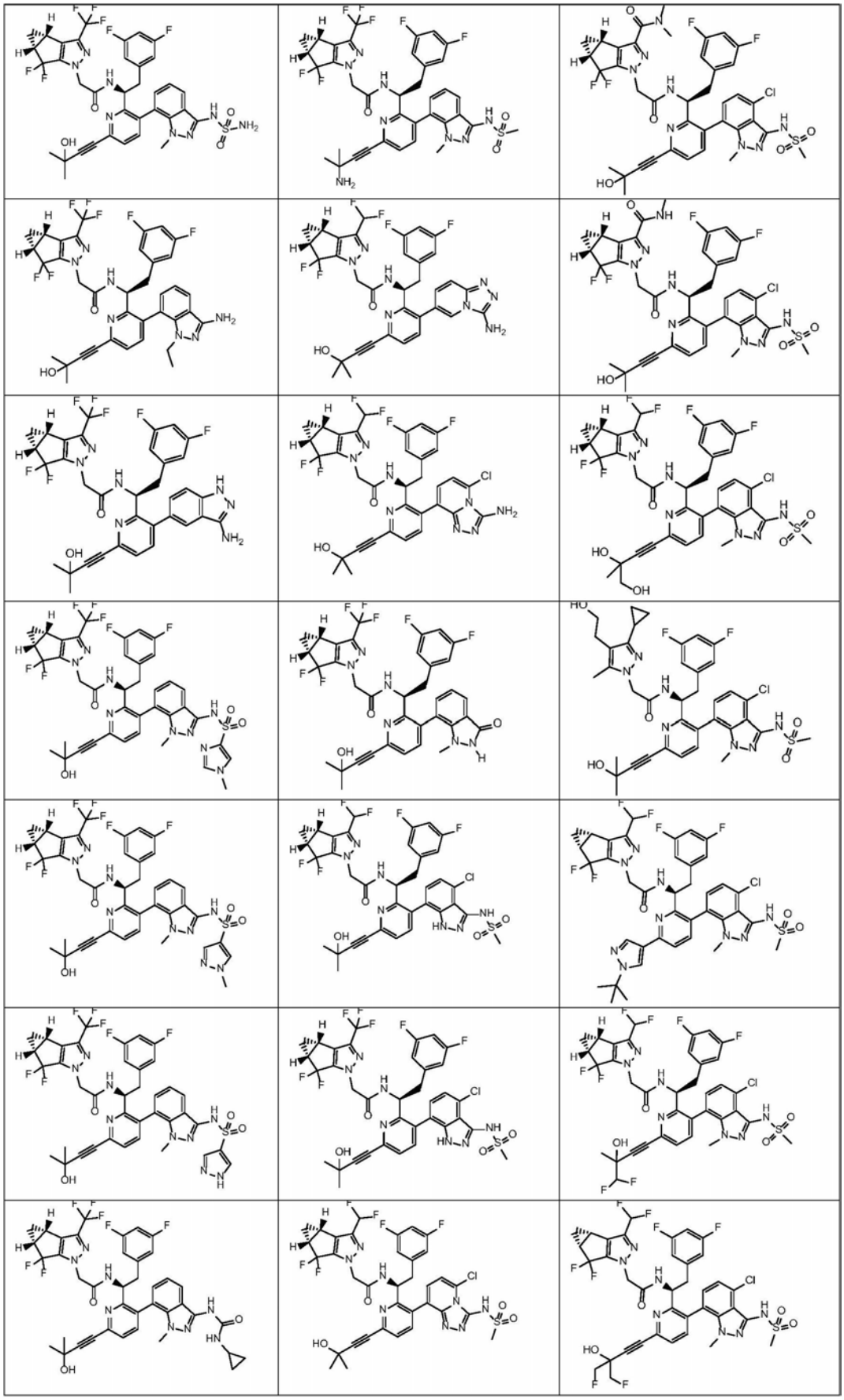
[0798]



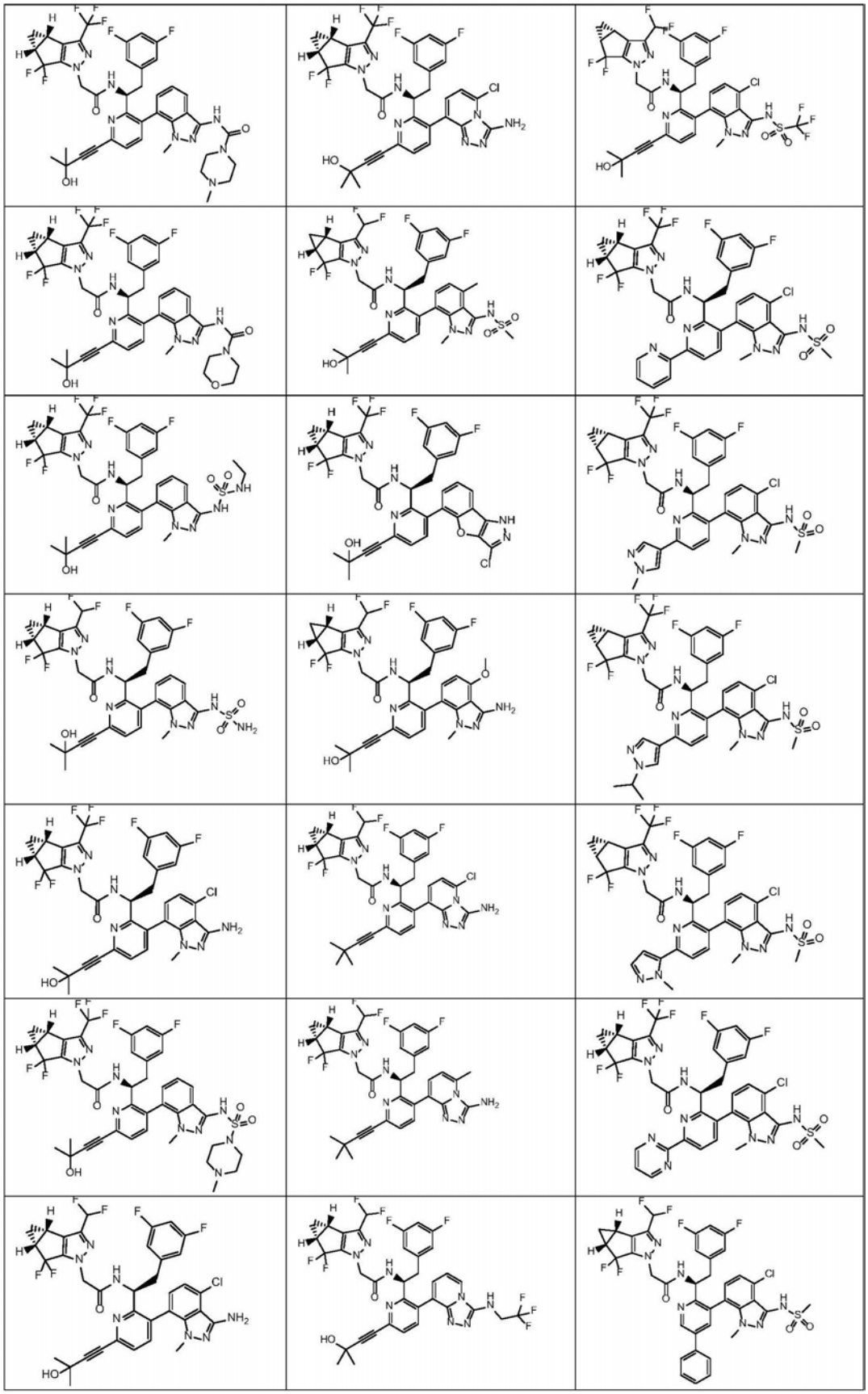
[0799]



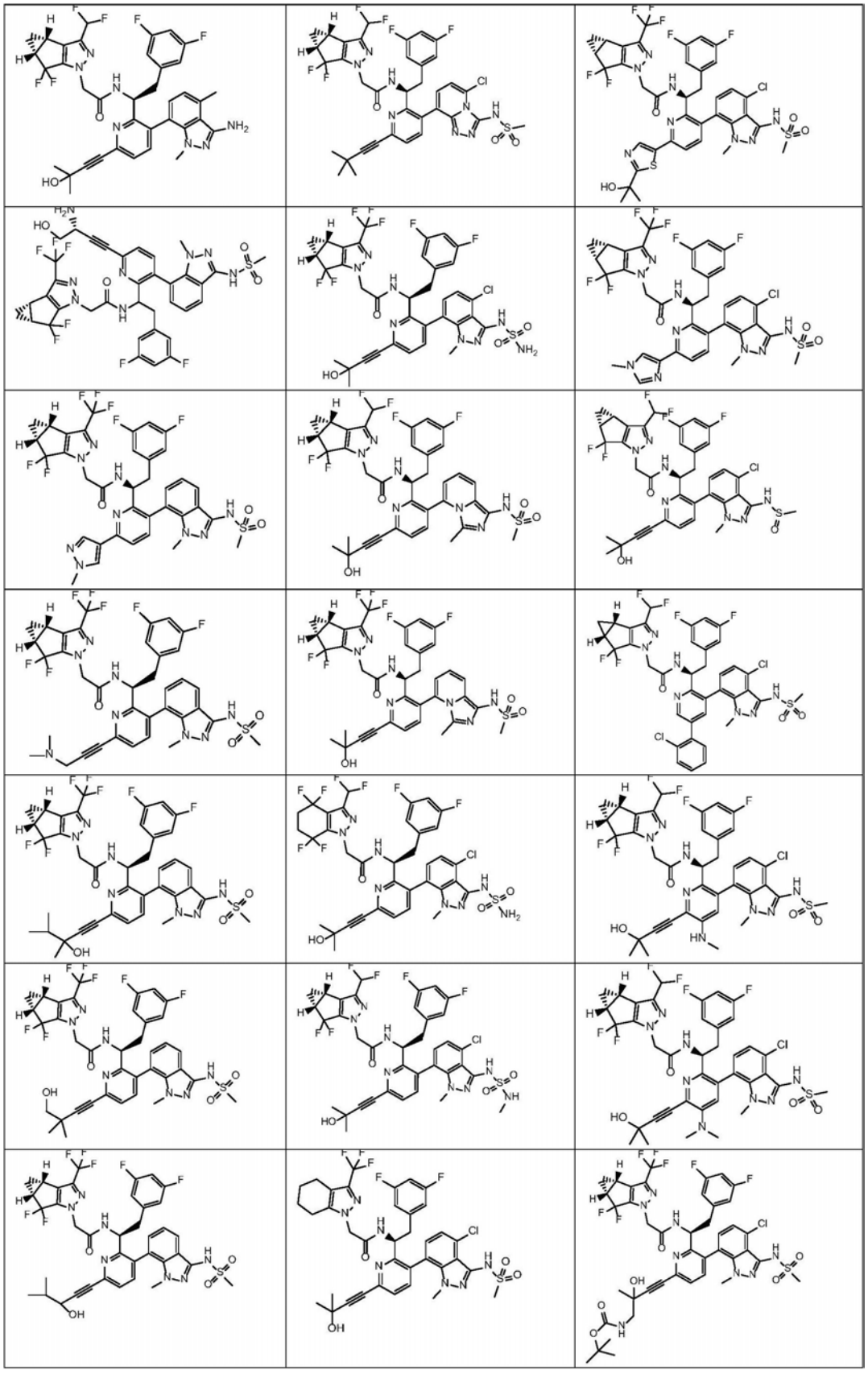
[0800]



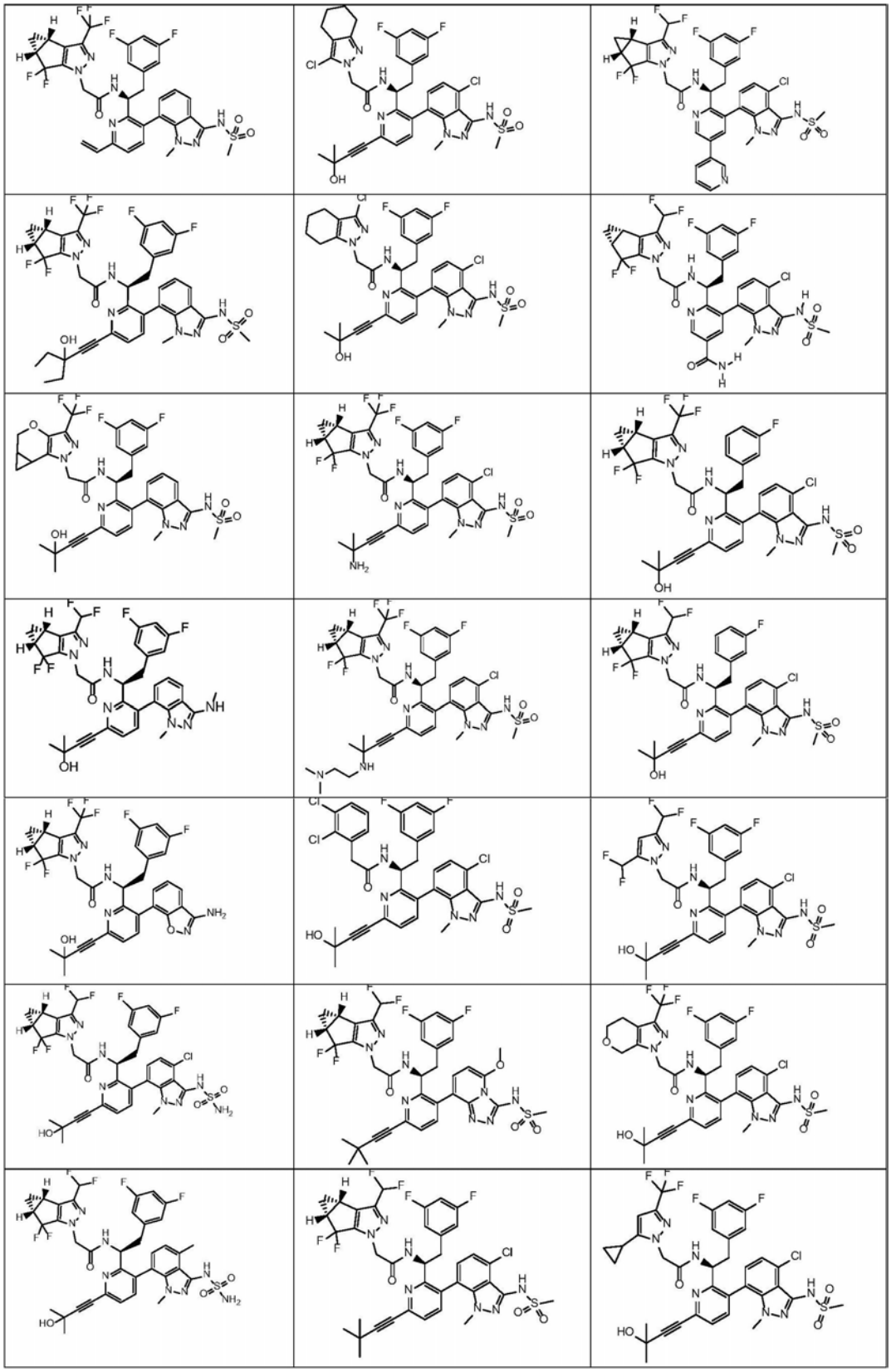
[0801]



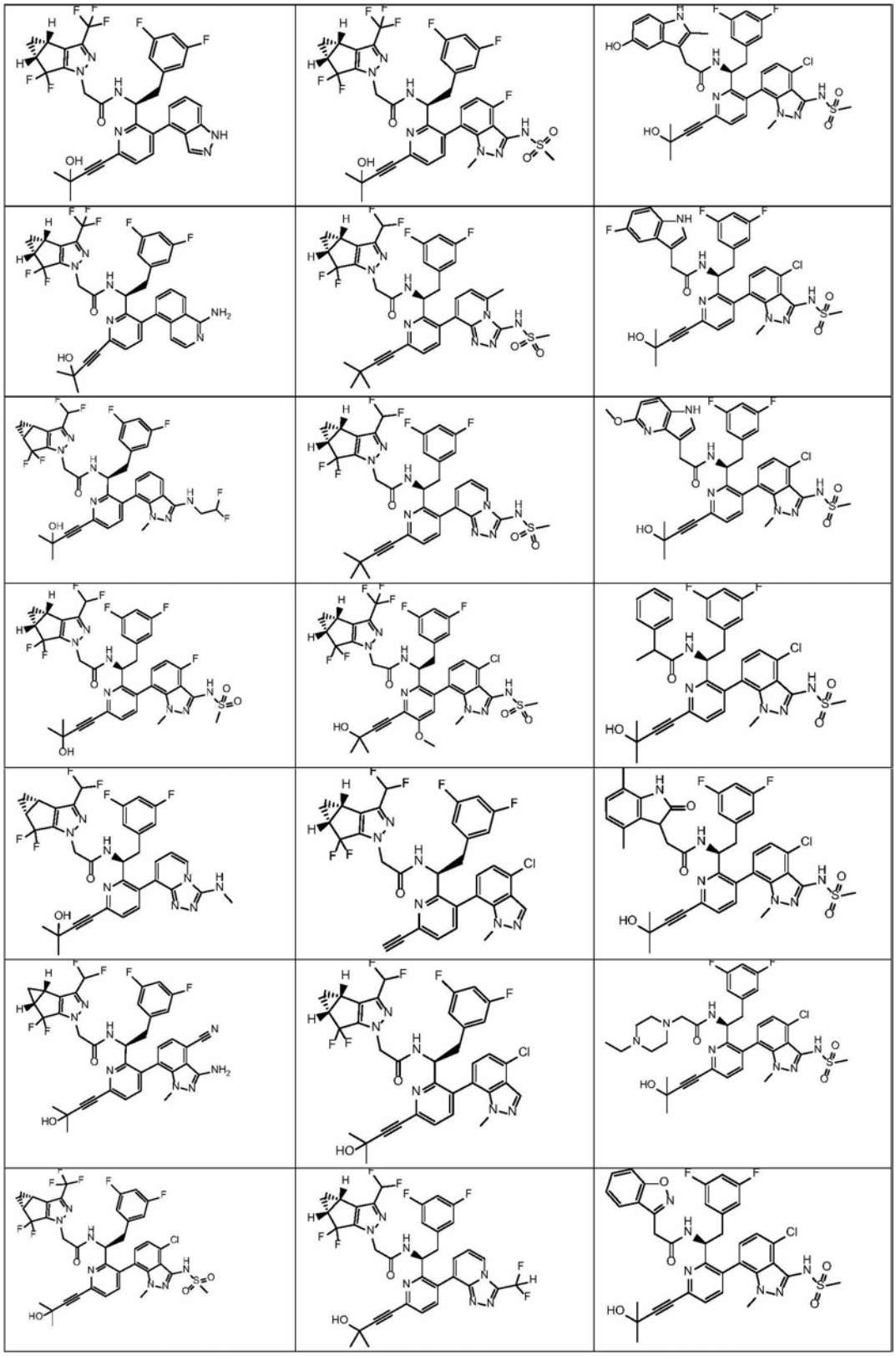
[0802]

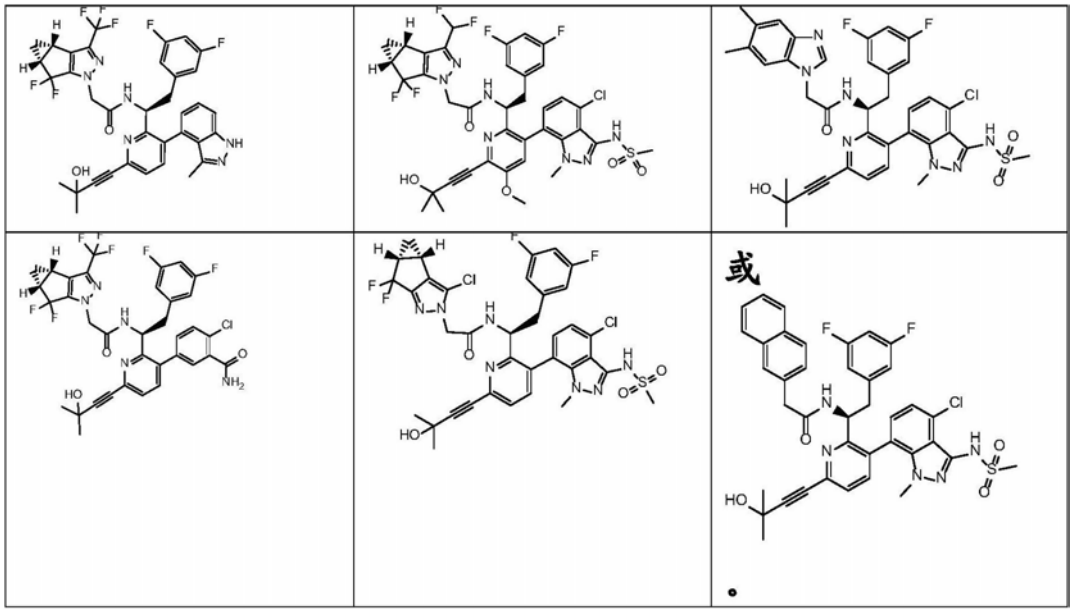


[0803]

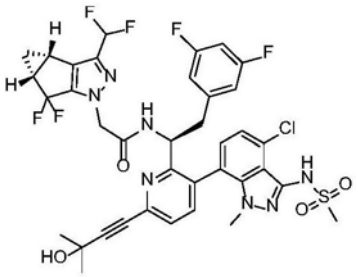


[0804]



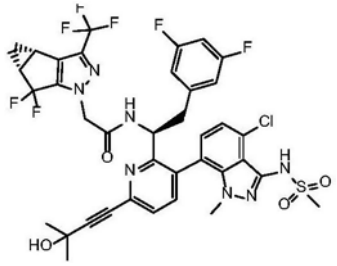
[0805] 

[0806] 在某些实施方案中,化合物是:

[0807] 

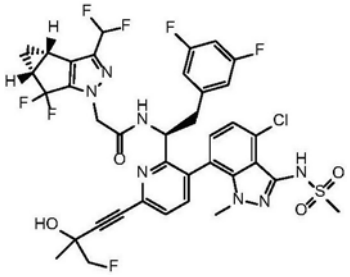
[0808] 或其药学上可接受的盐。

[0809] 在某些实施方案中,化合物是:

[0810] 

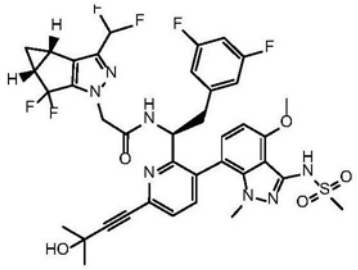
[0811] 或其药学上可接受的盐。

[0812] 在某些实施方案中,化合物是:

[0813] 

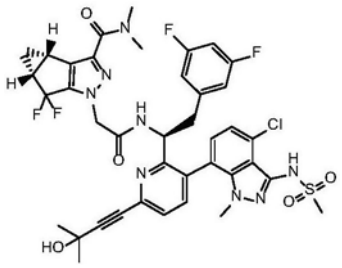
[0814] 或其药学上可接受的盐。

[0815] 在某些实施方案中,化合物是:

[0816] 

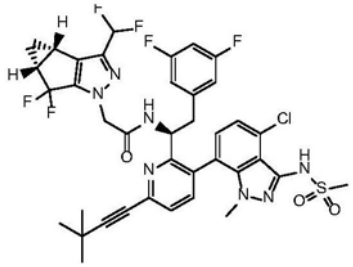
[0817] 或其药学上可接受的盐。

[0818] 在某些实施方案中，化合物是：

[0819] 

[0820] 或其药学上可接受的盐。

[0821] 在某些实施方案中，化合物是：

[0822] 

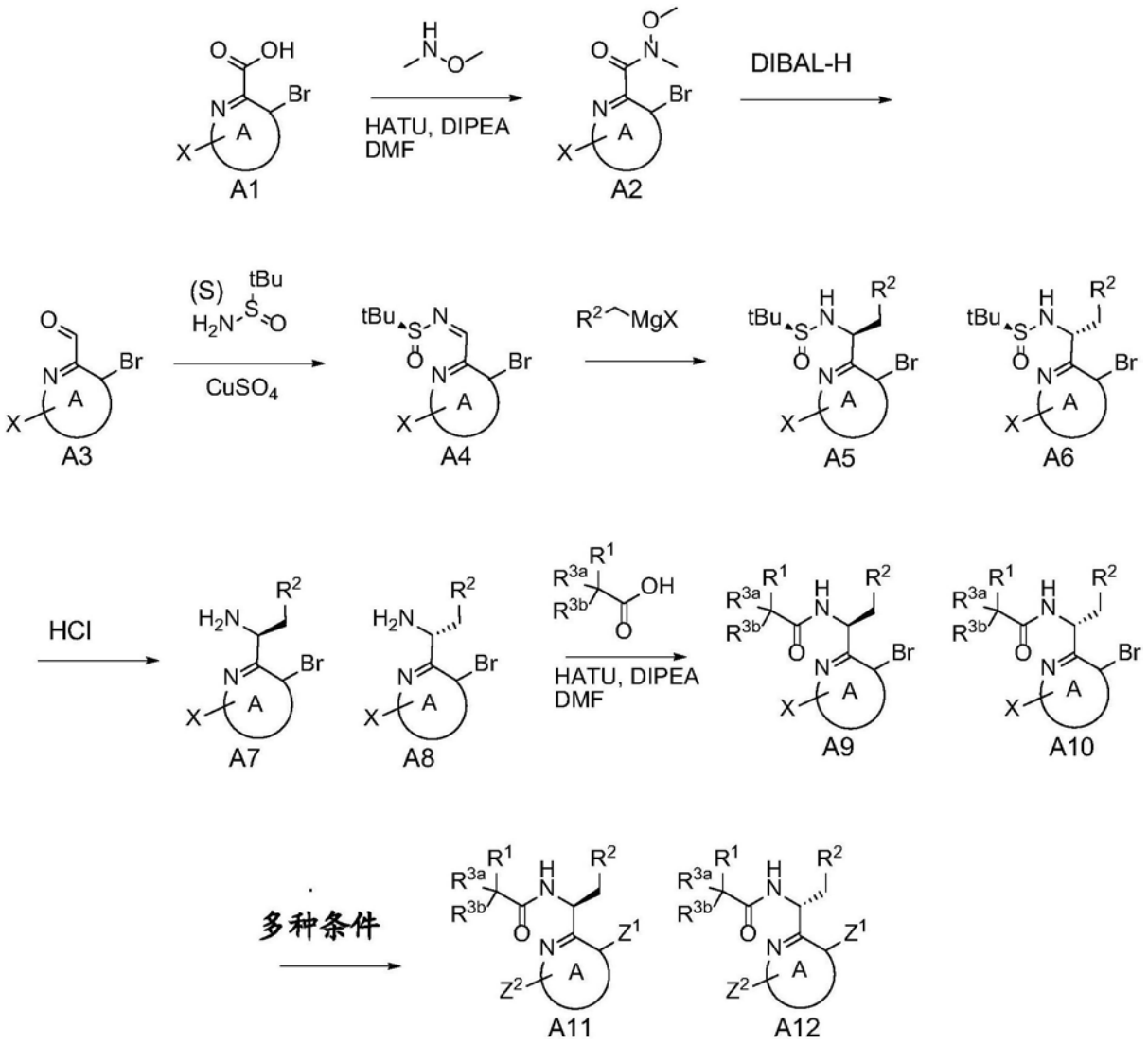
[0823] 或其药学上可接受的盐。

[0824] 一般的合成的方法

[0825] 下述方案描述用于制备式I的化合物的方法。下述方案类似地描述用于制备式III的化合物的方法。

[0826] 方案1

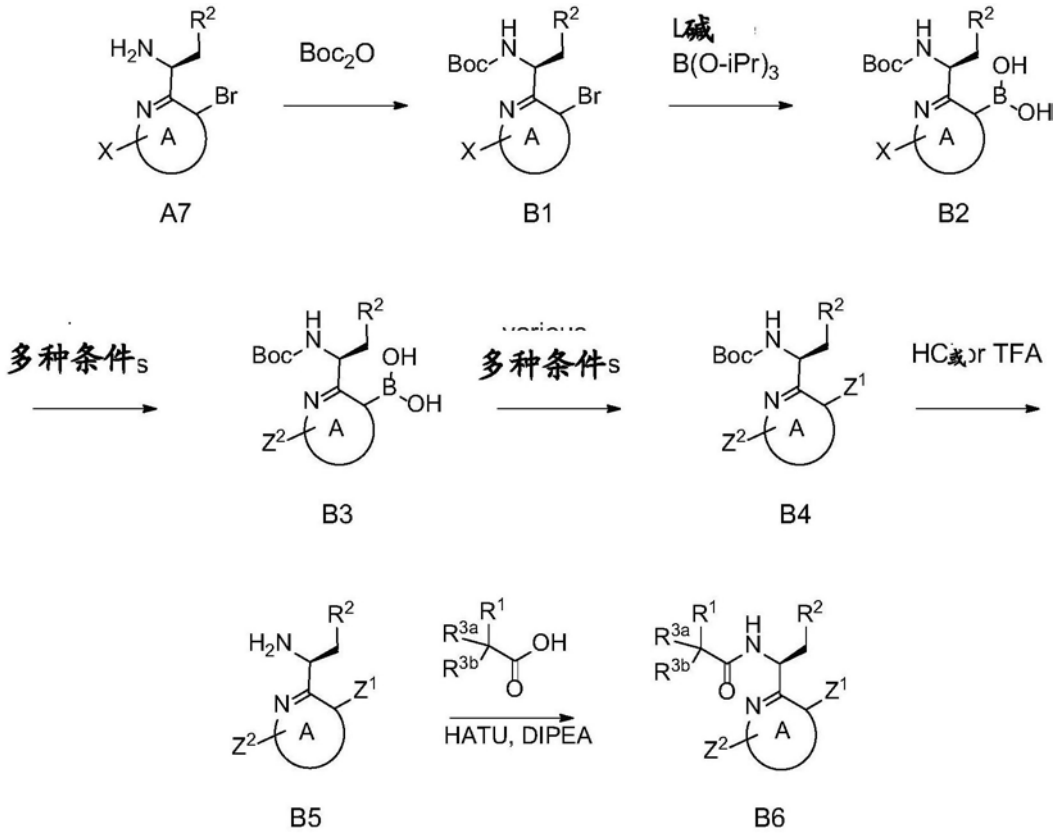
[0827]



[0828] 方案1描述一般的立体选择性的途径，其是用来制备式I的化合物。所述方案也是用来制备式III的化合物。式A1的杂芳基酸(其中X代表多样化的化学基团比如NH_2，SH，或卤素，其是适当地保护的)被转化为所述相应醛然后与手性助剂缩合以提供亲核试剂的立体选择性的加成。在方案1中描述的是，含有2个多样化的官能团(例如，X和Br)的杂芳基酸A1转化为相应醛。这之后是醛A3与(S)叔-丁烷亚磺酰胺的缩合和格氏试剂的加成，以提供A5和A6的混合物，其富含A5。这种混合物是通过柱色谱法在硅胶上分离的以提供纯的非对映体。所述助剂的除去提供胺A7和A8，其是偶联至多种羧酸以提供式A9和A10的杂芳基化合物。A9和A10的多样化是通过多种方法实现的，所述方法包括烷基化，酰化作用，氰化，亲核的芳族置换和金属催化的偶联反应比如Suzuki偶联，Buchwald-Hartwig类型偶联和Sonogashira偶联。

[0829] 方案2描述一般的立体选择性的途径，其可以是用来制备式I和III的化合物。

[0830] 方案2

[0831] 

[0832] 在方案2中描述的是胺A7的保护，成为化合物的式B1。这之后是Br转化为相应取代硼酸。官能团X和取代硼酸的多样化是通过多种方法实现的，所述方法包括烷基化，酰化作用，氰化，亲核的芳族置换和金属催化的偶联反应比如Suzuki偶联，Buchwald-Hartwig类型偶联和Sonogashira偶联以提供式B3和B4的化合物。脱保护之后是与多种羧酸形成酰胺，提供式I的化合物。

[0833] 联合疗法

[0834] 在一个实施方案中，所述发明提供用于治疗HIV感染的方法，包括将治疗有效量的本文公开的化合物，或其药学上可接受的盐给药至有需要的患者，所述本文公开的化合物，或其药学上可接受的盐与治疗有效量的一种或多种额外的治疗剂组合，额外的治疗剂是适于治疗HIV感染。

[0835] 如本文公开的化合物(例如，任意式I和III的化合物或其药学上可接受的盐)可以是与一种或多种额外的治疗剂相组合，其采用任意剂量量的所述化合物(例如，50mg至300mg的化合物)。

[0836] 在一个实施方案中提供的是，用于在具有所述感染或处于具有所述感染的风险的人类中治疗或预防HIV感染的方法，包括将以下给药至所述人类：治疗有效量的本文公开的化合物，或其药学上可接受的盐，所述本文公开的化合物，或其药学上可接受的盐与治疗有效量的一种或多种额外的治疗剂组合。

[0837] 在一个实施方案中，所述发明提供药物组合物，其包含本文公开的化合物，或其药学上可接受的盐，所述本文公开的化合物，或其药学上可接受的盐与至少一种额外的治疗剂和药学上可接受的载体组合。例如，与本文公开的化合物组合使用的所述治疗剂可以是任意抗-HIV药剂。

[0838] 在一个实施方案中提供的是组合药物试剂,其包含本文公开的化合物,或其药学上可接受的盐,所述本文公开的化合物,或其药学上可接受的盐与一种或多种额外的治疗剂组合。

[0839] 一个实施方案提供药物组合物,其包含本文公开的化合物,或其药学上可接受的盐,所述本文公开的化合物,或其药学上可接受的盐与至少一种额外的治疗剂和药学上可接受的载体组合。在一个实施方案中,所述额外的治疗剂可以是抗-HIV药剂。例如,在某些实施方案中,所述额外的治疗剂选自抑制HIV蛋白酶的化合物(HIV蛋白酶抑制剂),逆转录酶的HIV非核苷抑制剂,逆转录酶的HIV核苷抑制剂,逆转录酶的HIV核苷酸抑制剂,HIV整合酶抑制剂,HIV非催化部位(或变构的)整合酶抑制剂,进入抑制剂(Entry Inhibitor)(例如,CCR5抑制剂,gp41抑制剂(也即,融合抑制剂)和CD4连接抑制剂(attachment inhibitor)),CXCR4抑制剂,gp120抑制剂,G6PD和NADH-氧化酶抑制剂,病毒壳体聚合抑制剂或病毒壳体破坏化合物比如那些公开于US 2013/0165489(University of Pennsylvania)和WO 2013/006792(Pharma资源)的,药代动力学增强剂和用于治疗HIV的其它药物和其组合。

[0840] 在进一步的实施方案中,所述额外的治疗剂选自以下的一种或多种:

[0841] (1)HIV蛋白酶抑制剂选自氨普那韦,阿扎那韦,呋山那韦,茚地那韦,洛匹那韦,利托那韦,奈非那韦,沙奎那韦,替拉那韦,布瑞那韦,达芦那韦,TMC-126,TMC-114,莫折那韦(DMP-450),JE-2147(AG1776),L-756423,RO0334649,KNI-272,DPC-681,DPC-684,GW640385X,DG17,PPL-100,DG35和AG 1859;

[0842] (2)逆转录酶的HIV非核苷或非核苷酸抑制剂选自卡拉韦林,乙米韦林,地位韦啶,依法韦仑,奈韦拉平,(+)红厚壳属植物提取物(胡桐素)(calanolide A),依曲韦林,GW5634,DPC-083,DPC-961,DPC-963,MIV-150,TMC-120,利匹韦林,BILR 355BS,VRX 840773,来司韦林(UK-453061),RDEA806,KM023和MK-1439;

[0843] (3)逆转录酶的HIV核苷抑制剂选自齐多夫定,恩曲他滨,去羟肌苷,司他夫定,扎西他滨,拉米夫定,阿巴卡韦,氨多索韦,艾夫他滨,阿洛夫定,MIV-210,±-FTC,D-d4FC,恩曲他滨,叠氮膦(phosphazide),福齐夫定替酯,apricitibine(AVX754),氨多索韦,KP-1461,GS-9131(Gilead Sciences)和磷夫定酯(fosalvudine tidoxil)(之前为HDP 99.0003);

[0844] (4)逆转录酶的HIV核苷酸抑制剂选自替诺福韦,富马酸替诺福韦二吡呋酯(tenofovir disoproxil Fumarate),半富马酸替诺福韦二吡呋酯(tenofovir disoproxil hemifumarate),替诺福韦二吡呋(tenofovir disoproxil),富马酸替诺福韦艾拉酚胺(alafenamide),半富马酸替诺福韦艾拉酚胺,替诺福韦艾拉酚胺,GS-7340(Gilead Sciences),GS-9148(Gilead Sciences),阿德福韦,阿德福韦二匹伏酯(adefovir dipivoxil),CMX-001(Chimerix)或CMX-157(Chimerix);

[0845] (5)HIV整合酶抑制剂选自姜黄素,姜黄素的衍化物,菊苣酸,菊苣酸的衍化物,3,5-二咖啡酰奎宁酸,3,5-二咖啡酰奎宁酸的衍化物,金精三羧酸,金精三羧酸的衍化物,咖啡酸苯乙基酯,咖啡酸苯乙基酯的衍化物,酪氨酸磷酸化抑制剂(tyrphostin),酪氨酸磷酸化抑制剂(tyrphostin)的衍化物,槲皮素,槲皮素的衍化物,S-1360,AR-177,L-870812和L-870810,雷特格韦,BMS-538158,GSK364735C,BMS-707035,MK-2048,BA 011,艾维雷韦,

dolutegravir和GSK-744；

[0846] (6)HIV非催化部位，或变构的，整合酶抑制剂(NCINI)包括，但是不限于，BI-224436，CX0516，CX05045，CX14442，公开于以下的化合物：WO 2009/062285(Boehringer Ingelheim)，WO 2010/130034(Boehringer Ingelheim)，WO 2013/159064(Gilead Sciences)，WO 2012/145728(Gilead Sciences)，WO 2012/003497(Gilead Sciences)，WO 2012/003498(Gilead Sciences)，通过引用将前述各文献全部并入本文；

[0847] (7)gp41抑制剂选自恩夫韦肽，西夫韦肽(sifuvirtide)，艾博卫泰(albuvirtide)，FB006M和TRI-1144；

[0848] (8)所述CXCR4抑制剂AMD-070；

[0849] (9)所述进入抑制剂SP01A；

[0850] (10)所述gp120抑制剂BMS-488043；

[0851] (11)所述G6PD和NADH-氧化酶抑制剂免疫素(immunitin)；

[0852] (12)CCR5抑制剂选自阿拉韦罗，维立韦罗，马拉维若，cenicriviroc，PRO-140，INCB15050，PF-232798(Pfizer)和CCR5mAb004；

[0853] (13)CD4连接抑制剂选自伊巴珠单抗(TMB-355)和BMS-068(BMS-663068)；

[0854] (14)药代动力学增强剂选自可比司他(cobicistat)，利托那韦和SPI-452；并且

[0855] (15)用于治疗HIV的其它药物选自BAS-100，SPI-452，REP 9，SP-01A，TNX-355，DES6，ODN-93，ODN-112，VGV-1，PA-457(贝韦立马)，HRG214，VGX-410，KD-247，AMZ 0026，CYT 99007A-221HIV，DEBIO-025，BAY 50-4798，MDX010(伊匹木单抗)，PBS 119，ALG 889和PA-1050040(PA-040)。

[0856] 在某些实施方案中，本文公开的化合物，或其药学上可接受的盐，是与二，三，四种或更多种额外的治疗剂相组合。在某些实施方案中，本文公开的化合物，或其药学上可接受的盐，是与2个额外的治疗剂相组合。在其它实施方案中，本文公开的化合物，或其药学上可接受的盐，是与三种额外的治疗剂相组合。在进一步的实施方案中，本文公开的化合物，或其药学上可接受的盐，是与四种额外的治疗剂相组合。所述二，三四种或更多种额外的治疗剂可以是不同的治疗剂，其选自相同种类的治疗剂，或它们可以选自不同的种类的治疗剂。在特定的实施方案中，本文公开的化合物，或其药学上可接受的盐，是与逆转录酶的HIV核苷酸抑制剂和逆转录酶的HIV非核苷抑制剂相组合。在又一特定的实施方案中，本文公开的化合物，或其药学上可接受的盐，是与逆转录酶的HIV核苷酸抑制剂和抑制HIV蛋白酶的化合物相组合。在进一步的实施方案中，本文公开的化合物，或其药学上可接受的盐，是与逆转录酶的HIV核苷酸抑制剂，逆转录酶的HIV非核苷抑制剂和抑制HIV蛋白酶的化合物相组合。在额外的实施方案中，本文公开的化合物，或其药学上可接受的盐，是与逆转录酶的HIV核苷酸抑制剂，逆转录酶的HIV非核苷抑制剂和药代动力学增强剂相组合。

[0857] 在特定的实施方案中，本文公开的化合物，或其药学上可接受的盐，是与替诺福韦，富马酸替诺福韦二吡呋酯，半富马酸替诺福韦二吡呋酯，替诺福韦二吡呋，富马酸替诺福韦艾拉酚胺，半富马酸替诺福韦艾拉酚胺，或替诺福韦艾拉酚胺相组合。在又一特定的实施方案中，本文公开的化合物，或其药学上可接受的盐，是与富马酸替诺福韦二吡呋酯，半富马酸替诺福韦二吡呋酯，或替诺福韦艾拉酚胺相组合。在特定的实施方案中，本文公开的化合物，或其药学上可接受的盐，是与恩曲他滨(emtricitibine)，阿巴卡韦或拉米夫定相

组合。

[0858] 在特定的实施方案中，本文公开的化合物，或其药学上可接受的盐，是与以下中的一个：替诺福韦，富马酸替诺福韦二吡呋酯，半富马酸替诺福韦二吡呋酯，替诺福韦二吡呋，富马酸替诺福韦艾拉酚胺，半富马酸替诺福韦艾拉酚胺，或替诺福韦艾拉酚胺和以下中的一个相组合：恩曲他滨，阿巴卡韦或拉米夫定。在特定的实施方案中，本文公开的化合物，或其药学上可接受的盐，是与以下中的一个：富马酸替诺福韦二吡呋酯，半富马酸替诺福韦二吡呋酯，富马酸替诺福韦艾拉酚胺，或替诺福韦艾拉酚胺和以下中的一个相组合：恩曲他滨或阿巴卡韦。

[0859] 在某些实施方案中，本文公开的化合物，或其药学上可接受的盐，是与5-30mg富马酸替诺福韦艾拉酚胺，半富马酸替诺福韦艾拉酚胺，或替诺福韦艾拉酚胺和200mg恩曲他滨相组合。在某些实施方案中，本文公开的化合物，或其药学上可接受的盐，是与5-10；5-15；5-20；5-25；25-30；20-30；15-30；或10-30mg富马酸替诺福韦艾拉酚胺，半富马酸替诺福韦艾拉酚胺，或替诺福韦艾拉酚胺和200mg恩曲他滨相组合。在某些实施方案中，本文公开的化合物，或其药学上可接受的盐，是与10mg富马酸替诺福韦艾拉酚胺，半富马酸替诺福韦艾拉酚胺，或替诺福韦艾拉酚胺和200mg恩曲他滨相组合。在某些实施方案中，本文公开的化合物，或其药学上可接受的盐，是与25mg富马酸替诺福韦艾拉酚胺，半富马酸替诺福韦艾拉酚胺，或替诺福韦艾拉酚胺和200mg恩曲他滨相组合。如本文公开的化合物(例如，任意式I和III的化合物或其药学上可接受的盐)可以是与本文提供的试剂(药剂)相组合，其采用任意剂量量的所述化合物(例如，50mg至300mg的化合物)，如同剂量的各个组合是特别和单独地列出的。

[0860] 在某些实施方案中，本文公开的化合物，或其药学上可接受的盐，是与200-400mg富马酸替诺福韦二吡呋酯，半富马酸替诺福韦二吡呋酯，或替诺福韦二吡呋和200mg恩曲他滨相组合。在某些实施方案中，本文公开的化合物，或其药学上可接受的盐，是与200-250；200-300；200-350；250-350；250-400；350-400；300-400；或250-400mg富马酸替诺福韦二吡呋酯，半富马酸替诺福韦二吡呋酯，或替诺福韦二吡呋和200mg恩曲他滨相组合。在某些实施方案中，本文公开的化合物，或其药学上可接受的盐，是与300mg富马酸替诺福韦二吡呋酯，半富马酸替诺福韦二吡呋酯，或替诺福韦二吡呋和200mg恩曲他滨相组合。如本文公开的化合物(例如，任意式I和III的化合物或其药学上可接受的盐)可以是与本文提供的试剂(药剂)相组合，其采用任意剂量量的所述化合物(例如，50mg至300mg的化合物)，如同剂量的各个组合是特别和单独地列出的。

[0861] 在某些实施方案中，一种或多种的本文公开的化合物是与一种或多种其它活性的治疗剂相组合在单元的剂型中，所述单元的剂型用于同时或顺序给药至患者。在某些实施方案中提供的是，药物组合物，其包括与一种或多种其它活性的治疗剂相组合的一种或多种的本文公开的化合物。在某些实施方案中，本文公开的化合物是与一种或多种其它活性的治疗剂相组合在固体剂型中。所述联合疗法可以采用同时或顺序的方案被给药。当按顺序地给予时，所述组合可以采用两次或更多次给药被给药。

[0862] 在某些实施方案中，一种或多种的本文公开的化合物是与一种或多种其它活性的治疗剂共同-给药。本文公开的化合物与一种或多种其它活性的治疗剂的共同-给药一般地意指本文公开的化合物的和一种或多种其它活性的治疗剂的同时或顺序给药，使得治疗有

效量的本文公开的和一种或多种其它活性的治疗剂都是存在于所述患者的身体之内。

[0863] 在还又一实施方案中，本申请提供用于治疗HIV感染的方法，所述方法包括将治疗有效量的本文公开的化合物，或其药学上可接受的盐给药至有需要的患者，本文公开的化合物，或其药学上可接受的盐与治疗有效量的一种或多种额外的治疗剂、比如上文公开的那些组合。

[0864] 药物配制剂

[0865] 本文公开的化合物是采用常规载体(例如，非活性成分或赋形剂物质)配制，常规载体将依照普通的实践被选择。片剂将含有赋形剂，其包括助流剂，填料，粘合剂等。含水配制剂是制备成无菌形式和当预期用于通过非口服给药递送时一般地将是等渗的。所有配制剂将任选地含有赋形剂比如那些展示在所述Handbook of Pharmaceutical Excipients(1986)中的。赋形剂包括抗坏血酸和其它抗氧化剂，螯合试剂比如EDTA，碳水化合物比如糊精，羟基烷基纤维素，羟基烷基甲基纤维素，硬脂酸酸等。一个实施方案提供作为固体剂型的配制剂，包括固体口服的剂型。所述配制剂的pH范围从约3至约11，但是通常是约7至10。

[0866] 尽管可能的是单独给予所述活性成分，可以是优选的是，使它们呈现为药物配制剂(组合物)。本发明的所述配制剂，用于兽医的和用于人类使用，包含至少一种活性成分，如上所定义的，以及一种或多种可接受的载体和任选的其它治疗的成分。所述载体必须是“可接受的”，其意义是，是与所述配制剂的其它成分兼容的和对于其接受者是生理学无害的。

[0867] 所述配制剂包括那些适于上述的给药途径的配制剂。所述配制剂可以方便地是呈现为单元剂型和可以是通过在药剂学领域中熟知的任意方法制备。所述技术和配制剂一般地是发现的在Remington's Pharmaceutical Sciences(Mack公开Co.，Easton，PA)中。这种方法包括使所述活性成分与非活性成分(例如，载体，药物赋形剂，等)结合的步骤，非活性成分构成一种或多种附加成分。通常所述配制剂是如下制备：通过均匀地和密切地使所述活性成分与液体载体或细分的固体载体或两者结合和然后，如果必需，使所述产品成型。

[0868] 本文描述的配制剂，是适于口服给药，可以被呈现为离散的单元，其包括但是不限于胶囊，扁囊剂或片剂，各自含有预先确定的量的所述活性成分。

[0869] 本文公开的药物配制剂包含一种或多种本文公开的化合物以及一种或多种药学上可接受的载体或赋形剂和任选的其它治疗剂。含有所述活性成分的药物配制剂可以是处于任意形式，其适于预期的给药方法。当用于口服的使用时可以制备例如，片剂，含锭，锭剂，含水或油状物悬浮液，可分散粉剂或颗粒，乳剂，硬或软胶囊，糖浆剂或酏剂。预期用于口服使用的组合物可以是根据任意本领域已知方法制备，所述已知方法用于所述制备药物组合物和这种组合物可以含有一种或多种试剂，其包括甜味剂，矫味剂，着色剂和防腐剂，以便提供好吃的制剂。可接受的是片剂含有所述活性成分，其与非毒性药学上可接受的赋形剂混合，赋形剂是适于制备片剂。这些赋形剂可以是，例如，惰性稀释剂，比如钙或碳酸钠，乳糖，乳糖一水合物，交联羧甲纤维素钠，聚维酮，磷酸钙或钠；造粒和崩解剂，比如玉米淀粉，或藻酸；粘合剂，比如纤维素，微晶纤维素，淀粉，明胶或阿拉伯胶；和润滑剂，比如硬脂酸镁，硬脂酸酸或滑石。片剂可以是未经包衣的或可以是通过已知技术包衣，已知技术包括微胶囊封装以延缓在所述胃肠道中崩解和吸附和由此提供在更长时期内持续的作用。可以采用的是例如，时间延缓物质比如单独的或含有蜡的甘油单硬脂酸酯或甘油二硬脂酸

酯。

[0870] 与所述非活性成分相组合以产生剂型的活性成分的量将变化，其取决于治疗的所述主体和所述特别的给药的模式。例如，在某些实施方案中，用于口服给药至人类的剂型含有大约1至1000mg的活性的物质，其采用以下配制：适当的和方便的量的载体物质(例如，非活性成分或赋形剂物质)。在某些实施方案中，剂型(例如，用于口服给药至人类)含有：10mg至1000mg或50mg至1000mg或100mg至1000mg或200mg至1000mg或300mg至1000mg或10mg至800mg或10mg至600mg或10mg至500mg或10mg至400mg或10mg至300mg或50mg至800mg或100mg至600mg或150mg至500mg或200mg至400mg或50mg至500mg或10mg至300mg或50mg至300mg或10mg至200mg或50mg至200mg或100mg至300mg或100mg至200mg或200mg至300mg的活性的物质(例如，任意式I或III的化合物)。在某些实施方案中，用于口服给药至人类的剂型含有至少任意的10，25，50，100，150，200，250或300mg和不超过500或800或1000mg的活性的物质(例如，至少50mg至不超过500mg)。在某些实施方案中，用于口服给药至人类的剂型含有至少任意的10，25，50，100，150，200，250或300mg或不超过500或800或1000mg的活性的物质。在某些实施方案中，用于口服给药至人类的剂型含有任意的10，25，50，100，150，200，250，300，350，400，450，500，550，600，650，700，750，800，850，900，950，或1000mg的活性的物质。应该理解的是，在本文提供的量中的剂型可以按照本文提供的给药方案被给药至患者(例如，有需要的人类)，比如每天一次，两次或三次给药。在一个方面，给药方案提供每天给药至少10mg和不超过1,000mg的活性的物质(例如，任意式I或III的化合物)和应该理解的是，所述量可以是提供在任意适宜的剂型和量(例如，每天两次500mg或每天一次1,000mg会提供相同量的1,000mg/天给药)中。所述发明包涵将化合物(例如，任意式I或III的化合物)的剂型每天一次给药至个体(例如，有需要的人类)，剂型含有至少50mg和不超过300mg的化合物。在某些实施方案中，所述载体物质变化为从约5至约95％的所述总和组合物(重量：重量)。

[0871] 应理解，除了上文特别地提及的所述成分，本发明的所述配制剂可以包括在有关配制剂类型方面在本领域中常规的其它试剂，例如那些适于口服给药的配制剂可以包括矫味剂。

[0872] 所述发明进一步提供兽医的组合物，其包含至少一种如上所定义的活性成分以及兽医的载体。

[0873] 兽医的载体是用于给药组合物目的的物质，和可以是固体，液体或气体的物质，其另外在所述兽医的领域中是惰性或可接受的和是与所述活性成分兼容的。这些兽医的组合物可以通过口服，经肠胃外或通过任意其它期望的途径给予。

[0874] 活性成分的有效的给药至少取决于治疗的病症的性质，毒性，所述化合物是否是预防地使用的(较低剂量)，递送的方法，和所述药物配制剂和将由临床医师使用常规给药按比例上升研究决定。

[0875] 给药的途径

[0876] 一种或多种本文公开的化合物(本文称为活性成分)是通过适于将被治疗的病症的任意途径给予。适宜的途径包括口服的，直肠的，鼻的，局部的(包括颊的和舌下的)，阴道的和肠胃外(包括皮下的，肌内的，静脉内的，真皮内的，鞘内的和硬膜外)，等。将被认识到的是，优选的途径可以随例如接受者的病症变化。本文公开的化合物的优势是，它们是经口

生物可利用的和可以是经口给药的。

[0877] 给药方案

[0878] 所述化合物,比如任意式I和III的化合物,可以按照有效的给药方案被给药至个体,持续期望的时间时期或持续时间,比如至少约一个月,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。在一个变化中,所述化合物采用每天或间歇的计划被给药,持续个体的生命的持续时间。

[0879] 任意式I和III的化合物的剂量或给药频率可以在所述治疗过程中被调节,例如,基于给药医师的判断。

[0880] 所述化合物可以以有效量被给药至个体(例如,人类)。在一个方面,所述化合物被每天一次给药。在一个方面,所述化合物被每天两次给药。在一个方面,所述化合物被每天三次给药。应该理解的是,所述化合物可以以本文提供的任意剂量量被给药,比如会提供至少10mg/天给药和不超过1,000mg/天给药的剂量量。每天一次口服的给药被包涵,比如通过给药含有50mg至300mg的化合物的剂型。

[0881] 可以使用描述如下的试验A决定所述发明的化合物的抗病毒的性质。

[0882] 试验A:在MT4细胞中抗病毒的测定

[0883] 为了所述抗病毒的测定,在具有10%FBS的培养基中需要以实现最终的有效的1X试验浓度的3-倍系列稀释化合物的40μL的浓度被加入至384-孔板的各孔(10个浓度),一式四份。MT-4细胞是然后与在0.003的m.o.i的HIV-IIIb混合,持续1小时,在该时间之后,35μL的病毒/细胞混合物(2000个细胞)是立即加入至各孔,各孔含有40μL的稀释化合物。所述板是然后在37℃温育,持续5天。在5天的温育之后,25μL的2X浓缩的细胞Titer-Glo™ Reagent(目录#G7571,Promega Biosciences,Inc.,Madison,WI)被加入至各孔,各孔含有MT-4细胞。细胞裂解是通过温育在室温进行,持续10min和然后化学发光被读取。EC50值被计算为化合物浓度,所述浓度导致在发光信号中50%减少,测量HIV-1的复制。病毒-诱导的细胞杀死的百分比抑制计算自在2μM和0.2μM药物浓度的剂量响应曲线,示于下表。

[0884] 试验B:细胞毒性测定

[0885] 化合物细胞毒性和所述相应CC50值是使用与描述于抗病毒的测定(试验A)相同的方案决定的,除了未感染的细胞被使用。

[0886] 化合物的本发明表明抗病毒的活性(试验A),如在下表中所描述的。以下显示的是在2μM和0.2μM药物浓度的存在下CC50和病毒-诱导的细胞杀死的百分比抑制的相应值。

[0887]

化合物	%抑制，在 2 μM	%抑制，在 0.2 μM	CC50 (nM)
1B	77	17	8569
2	90	79	14347
3D	82	82	4149
4H	74	8	22793
5G	58	3	>53192
6	73	5	>53192
7	92	8	5664
8C	86	6	21955
9B	95	92	14557
10B	85	1	>53192
11	66	3	>53192
12	58	1	>53192
13	0	--	>53192
14E	89	87	6824
15	94	93	10261
16C	65	23	3670
17	80	95	12556
18	90	96	6934
19G	93	97	19626
20	80	96	11162
21H	92	92	7628
22C	92	92	4949
23B	88	83	7619
24B	83	78	5921
25	89	89	9139

[0888]

26	100	84	10014
27G	89	89	10412
28	84	71	12175
29B	81	80	15266
30	91	1	8582
31	89	89	8034
32	84	84	9177
33F	93	93	12867
34	78	78	8758
35D	91	28	14204
36C	92	88	3150
37F	90	90	6352
38	96	96	13516
39C	91	7	26475
40	87	87	8719
41	98	98	7631
42	100	100	11765
43	100	100	15419
44	94	94	6816
45G	92	92	10401
46	89	87	10490
47	100	100	21441
48	88	88	23969
49	87	87	23967
50	96	95	11736
51	95	95	11128
52	93	92	31753
53	92	92	8026
54	98	98	8076

[0889]

55C	92	92	9559
56F	97	97	18961
57	93	93	7634
58G	95	95	8440
59B	94	94	22443
60	96	86	14337
61B	96	96	14309
62	100	100	5695
63	91	91	8888
64	98	98	7696
65	100	85	19301
66	97	97	6956
67I	94	94	21471
68G	96	96	9638
69	77	77	718
70	94	94	9976
71	87	87	9509
72	87	85	5865
73	86	86	4494
74D	99	99	6905
75	93	92	>40267
76F	98	98	22571
77E	97	96	11804
78	98	98	14418
79	100	100	4716
80	100	96	8579
81	100	100	12466
82	99	99	9698
83	94	94	9935

[0890]

84	100	100	8734
85	96	96	7850
86	99	99	6471
87	96	95	6803
88	100	100	8488
89	95	95	7773
90D	97	97	7620
91E	100	100	9382
92	100	100	6244
93	92	92	4809
94	100	100	7577
95	93	93	6513
96	100	100	6998
97	100	100	7596
98	100	100	8410
99B	100	100	6366
100	99	99	5136
101	95	95	6526
102	100	100	5815
103	100	100	6792
104	100	100	7463
105E	74	--	31484
106E	96	95	12404
107B	95	95	5303
108C	94	94	>53076
109	97	97	29567
110E	98	15	>53192
111	90	89	9593
112D	97	97	13891

[0891]

113D	97	--	1092
114G	100	100	14834
115C	91	84	9313
116A	93	62	10484
117F	100	93	27833
118	96	96	23924
119C	99	99	9242
120H	88	51	11699
121	98	46	9184
122	88	88	9072
123	90	90	7904
124	97	97	9145
125D	97	96	13628
126	92	92	15507
127	92	92	8762
128B	94	93	4181
129	82	54	12115
130	85	80	23158
131E	96	95	22533
132C	92	92	24161
133	90	90	16784
134	83	82	28027
135B	93	93	14242
136D	--	--	7427
137C	100	93	7881
138	83	61	33392
139B	94	94	15437
140M	98	98	20364
141D	100	100	19761

[0892]

142	92	92	12621
143	98	98	11253
144	95	95	16236
145	99	99	8687
146I	--	--	33468
147	--	--	>53192
148B	83	83	23264
149	86	86	26728
150	87	87	28895
151	92	92	25316
152	89	89	11872
153	98	98	18649
154	97	97	12488
155I	99	99	26782
156E	78	78	25584
157G	87	87	10904
158G	71	71	26745
159	95	95	27427
160	100	100	20477
161	84	84	21843
162	81	81	22412
163	86	79	8853
164	97	96	40504
165	72	72	5456
166	92	92	24421
167	93	93	34110
168B	90	90	>53192
169	92	92	12421
170	88	88	16958

[0893]

171D	--	--	>42470
172	--	--	61
173	92	92	>43678
174	85	85	>53192
175	95	95	>46082
176	100	100	17402
177D	100	100	>53192
178	100	95	13999
179	100	100	15481
180C	100	100	21252
181C	100	100	>53192
182L	100	100	9829
183F	84	84	12400
184	90	90	7694
185C	89	89	18160
186D	87	87	1517
187G	84	84	19776
188	92	92	26275
189	88	88	17249
190	98	98	13907
191	91	91	10142
192	98	95	28776
193	92	92	23055
194	99	84	21268
195	90	88	11235
196	92	76	10783
197	63	--	15373
198	98	64	23690
199	95	95	22472

[0894]

200	90	89	12230

[0895] 上面的数据表示每个化合物每个测定的历经时间的平均值。对于某些化合物，多种测定已在项目的整个期间中进行。因此，在表中列出的数据包括优先权文件中报道的数据，以及从在干预期间运行的测定的数据。在上述表中，抑制百分比值已被标准化为100％，其中抑制百分比的计算将导致大于100的值。

[0896] 在一个实施方案中，所述化合物在2μM显示>10％的抑制。在一个实施方案中，化合物在2μM显示>30％的抑制。在一个实施方案中，化合物在2μM显示>50％抑制。在一个实施方式中，化合物在2μM显示>70％的抑制。在一个实施方案中，化合物在2μM显示>75％的抑制。在一个实施方案中，化合物在2μM显示>80％的抑制。在一个实施方案中，所述化合物在2μM表现出>85％的抑制。在一个实施方案中，化合物在2μM显示>90％的抑制。在一个实施方案中，化合物在2μM显示>95％的抑制，可以理解的是，本文公开的化合物可以是根据他们的如上所述％抑制进行分组。

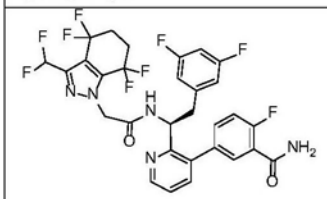
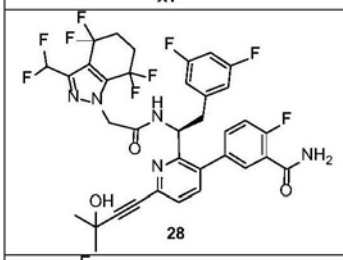
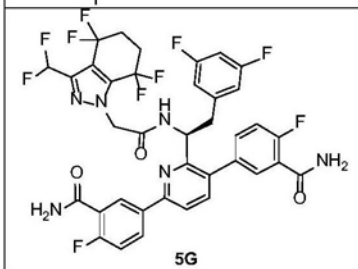
[0897] 在一个实施方案中，所述化合物在0.2μM显示>10％的抑制。在一个实施方案中，化合物在0.2μM显示>30％的抑制。在一个实施方案中，化合物在0.2μM显示>50％抑制。在一个实施方案中，化合物在0.2μM显示>70％的抑制。在一个实施方案中，化合物在0.2μM显示>75％的抑制。在一个实施方案中，化合物在0.2μM显示>80％的抑制。在一个实施方案中，所述化合物在0.2μM表现出>85％的抑制。在一个实施方案中，化合物在0.2μM显示>90％的抑制。在一个实施方案中，化合物在0.2μM显示>95％的抑制，可以理解的是，本文公开的化合物可以是根据他们的如上所述％抑制分组。

[0898] 在一个变化中，化合物是本文提供的任何式的化合物，其中，化合物在2μM具有对病毒诱导的细胞杀死的从85％至100％的抑制。在一个变型中，化合物是本文提供的任何式的化合物，其中所述化合物在0.2μM表现出对病毒诱导的细胞杀死的从85％-100％的抑制。在其它的实施方案中，化合物是本文提供的任何式的化合物，其中化合物在2μM或0.2μM展示对病毒诱导的细胞杀死的50-100，60-100，70-100，80-100，或者90-100％抑制。

[0899] 应当理解，％抑制可以通过本领域中已知的技术来评价。在一个具体的变型中，化合物是本文提供的任何式的化合物，其中化合物在2μM或0.2μM表现出对病毒诱导的细胞的杀死的85％-110％的抑制，如由在上面讨论的试验A和试验B部分中提供的方法所测定的。

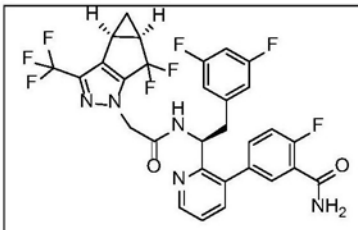
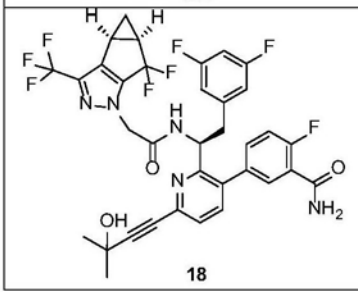
[0900] 与以前发表的化合物(WO2013/006738)相比，也针对某些化合物计算抑制百分比，并且其被显示在以下。在2μM和0.2μM对病毒诱导的细胞杀死的百分比抑制由在如上所述测试A和测试B部分中所提供的方法测量。

[0901]

化合物	响应，在 2 μM	响应，在 0.2 μM
 X1	94	21
 28	84	71
 5G	58	3

化合物	响应，在 2 μM	响应，在 0.2 μM

[0902]

 X2	91	65
 18	90	96

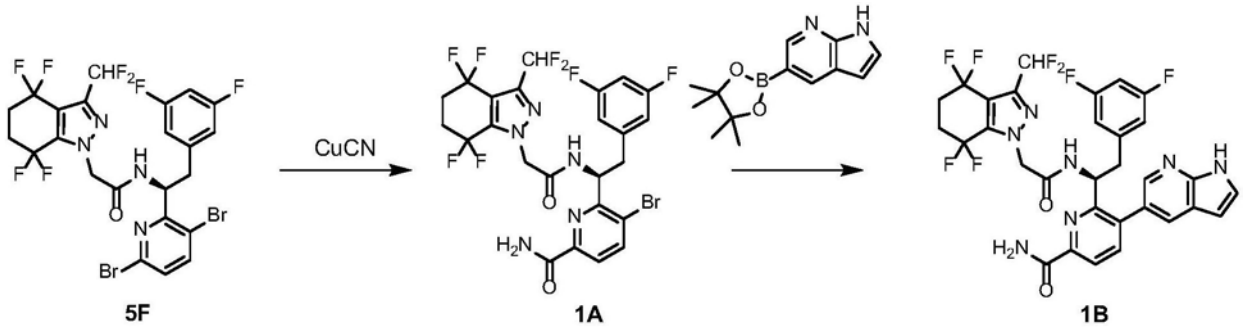
[0903] 观察的所述特定的药理学响应可以根据和取决于以下而变化:选择的特别的活性的化合物和是否存在药物载体和/或药学上活性的化合物,以及采用的配制剂的类型和给药的模式和在结果中这种期望的变化或差异被预期与本发明的实践一直。

[0904] 本文提供的所述实例描述,本文公开的化合物以及用来制备所述化合物的中间体的合成。应该理解的是,本文描述的个体的步骤可以被组合。也应该理解的是,单独的批次

的化合物可以被组合和然后被用于在随后的合成的步骤中。

[0905] 实例1。

[0906]



[0907] (S)-5-溴-6-(1-(2-(3-(二氟甲基)-4,4,7,7-四氟-4,5,6,7-四氢-1H-吲唑-1-基)乙酰氨基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)吡啶酰胺(1A)的合成：

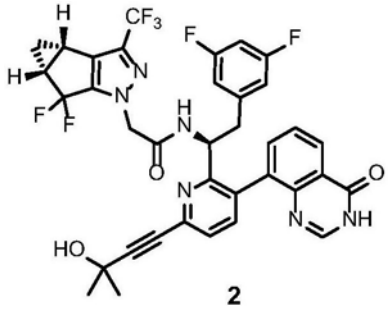
[0908] 化合物5F(100mg,0.15mmol)和CuCN(16mg,0.18mmol)是溶于0.3mL的DMF。所述反应混合物被加热在100℃,过夜。在冷却至室温之后它被采用水稀释和采用EtOAc萃取。所述有机相被干燥(Na_2SO4),过滤和浓缩。所述粗制物质在反相HPLC上被纯化,采用乙腈和水(含有0.1%TFA)洗脱,提供(S)-N-(1-(3-溴-6-氰基吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-(3-(二氟甲基)-4,4,7,7-四氟-4,5,6,7-四氢-1H-吲唑-1-基)乙酰胺和所述标题产品(1A)。MS(m/z)640.05$[M+H]^+$。

[0909] (S)-6-(1-(2-(3-(二氟甲基)-4,4,7,7-四氟-4,5,6,7-四氢-1H-吲唑-1-基)乙酰氨基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)吡啶酰胺(1B)的合成：

[0910] 所述标题化合物(1B)是根据为了合成实例4的化合物4H呈现的方法而被制备,运用5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶和1A。^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ9.00(d,J=8.5Hz,1H),8.12(d,J=7.9Hz,1H),8.01(s,1H),7.92-7.77(m,2H),7.56(d,J=3.5Hz,1H),6.97-6.53(m,3H),6.26(d,J=6.1Hz,2H),5.53(m,1H),5.11(s,2H),3.07(m,2H),2.63-2.25(m,4H).MS(m/z)678.08$[M+H]^+$。

[0911] 实例2。

[0912]



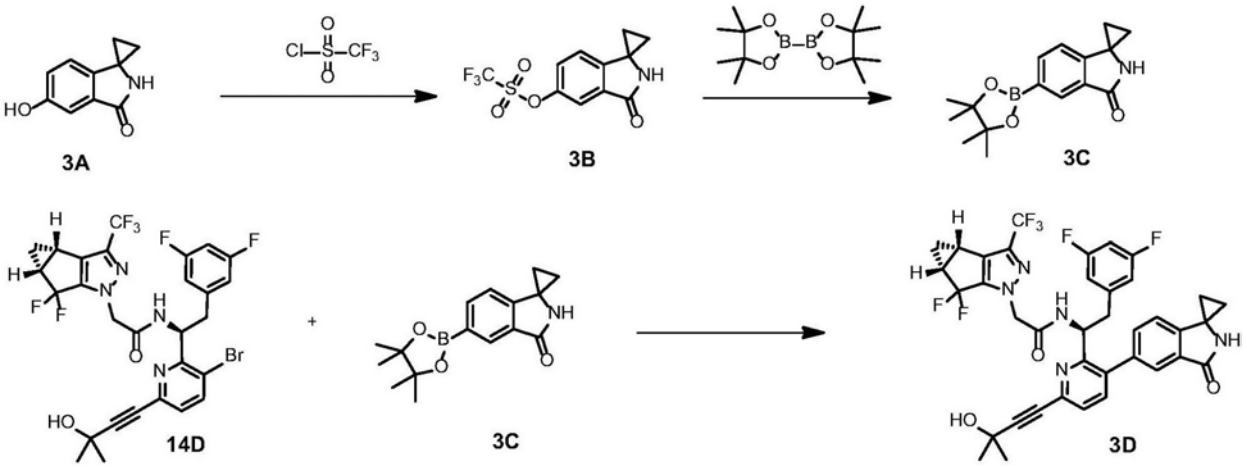
[0913] 2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)-N-((S)-2-(3,5-二氟苯基)-1-(6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)-3-(4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-8-基)吡啶-2-基)乙基)乙酰胺(2)的合成：

[0914] 所述标题化合物(2)是根据为了合成实例4的化合物4H呈现的方法而被制备,运用(4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-8-基)取代硼酸和14D。^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.27(m,1H),7.82(m,1H),7.75(m,1H),7.50(s,1H),7.44(m,2H),6.86(m,1H),6.61(m,2H),6.32(m,1H),6.15

(m,2H),5.21(m,1H),4.76(s,2H),3.11(m,2H),2.92(m,2H),2.48(m,4H),1.62(d,J＝6.6Hz,6H),1.33(m,1H),1.12(m,1H).MS(m/z)725.14[M+H]$^+$。

[0915] 实例3。

[0916]



[0917] 3'-氧代螺[环丙烷-1,1'-异二氢吲哚]-5'-基三氟甲磺酸酯(3B)的合成：

[0918] 化合物3A(1g,5.7mmol,根据呈现在Tetrahedron Letters 50(2009)1267-1269中的方法制备),DCM(20mL)和Et_3N(0.9mL,6.8mmol)的混合物冷却至0℃,使用冰/水浴。三氟甲磺酰氯(0.91mL,8.5mmol)是经由注射器逐滴加入的。所述混合物然后被搅拌,持续1h在环境温度中。更多三氟甲磺酰氯(0.8mL)被加入和所述混合物在环境温度被搅拌,持续又一小时。然后采用DCM(150mL)稀释和采用1.0N HCI(50mL),饱和的碳酸氢钠水溶液(1X 50mL)和饱和的氯化钠水溶液(1X 50mL)洗涤。有机层在$MgSO_4$上被干燥,通过C盐过滤·(R)·,和真空浓缩,得到所述标题产品(3B)。MS(m/z)308.29[M+H]$^+$。

[0919] 5'-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)螺[环丙烷-1,1'-异二氢吲哚]-3'-酮(3C)的合成：

[0920] 在微波管中填充3B(200mg,0.65mmol),二(频哪醇基)二硼(330mg,1.3mmol)和乙酸钾(191mg,1.95mmol),[1,1′-二(二苯基膦基)二茂铁]二氯钯(II)(14mg,0.02mmol)和1,4-二氧六环(8mL)所述混合物被加热多至150℃,持续20min,在微波合成器中。完成之后所述溶液被稀释在EtOAc中和有机层是采用水和饱和的NaCl溶液洗涤,采用$MgSO_4$干燥和在真空中浓缩,得到所述标题化合物作为暗褐色固体。半量的所述产品通过硅胶色谱法被纯化,硅胶色谱法采用EtOAc/己烷洗脱,提供所述标题产品。MS(m/z)286.23[M+H]$^+$。

[0921] 2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)-N-((S)-2-(3,5-二氟苯基)-1-(6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)-3-(3'-氧代螺[环丙烷-1,1'-异二氢吲哚]-5'-基)吡啶-2-基)乙基)乙酰胺(3D)的合成：

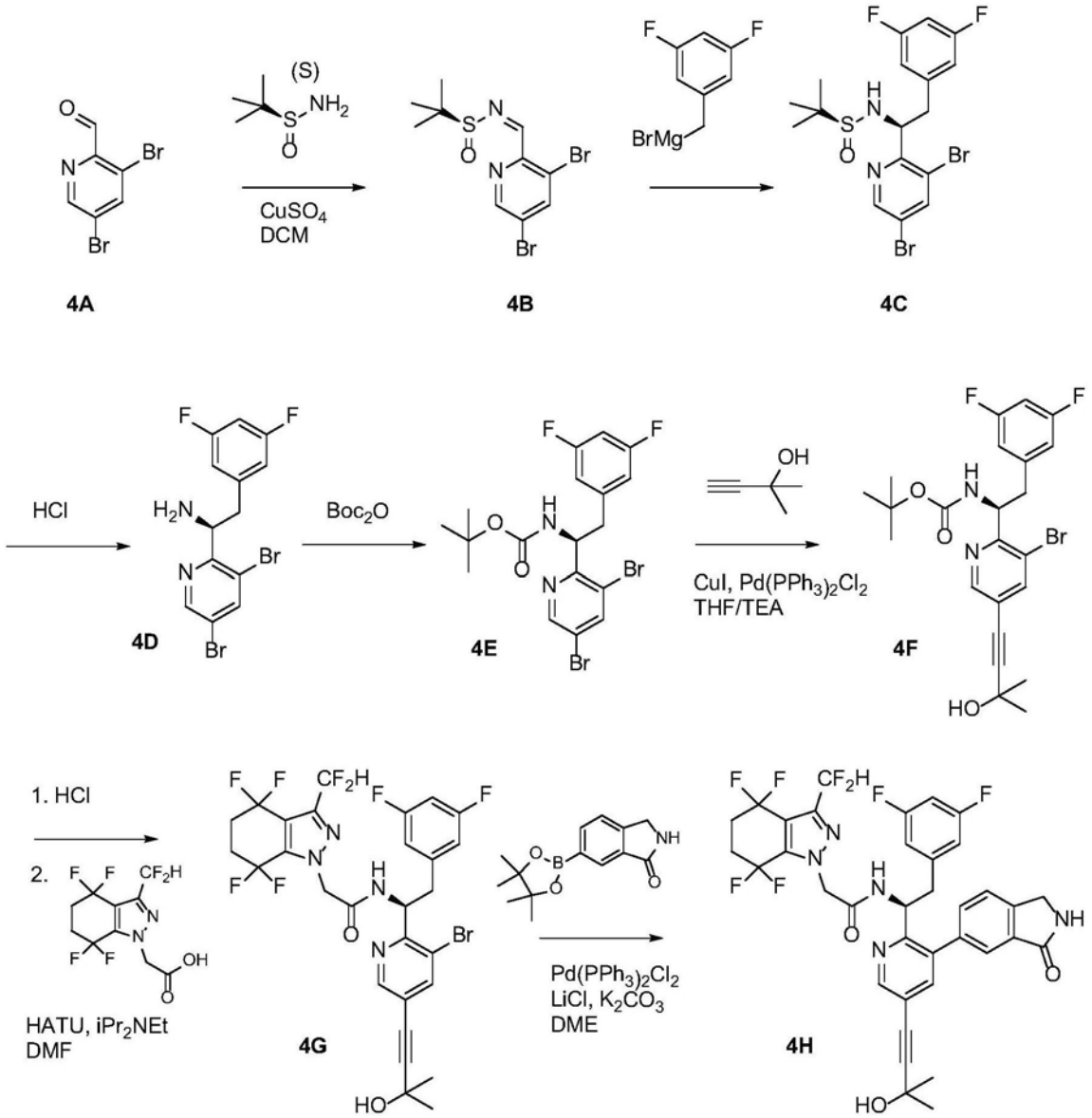
[0922] 在微波管中填充14D(33mg,0.05mmol),3C(21mg,0.075mmol),LiCl(6mg,0.15mmol),K_2CO_3(21mg,0.15mmol),$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(3mg)和Pd(dppf)Cl_2(3mg)。向混合物中加入1mL的DME和0.2mL的H_2O。所述混合物被加热多至165℃,持续12min,在微波合成器中。在冷却和过滤通过注射器滤器之后,在反相HPLC上纯化,采用乙腈和水(含有0.1％TFA)洗脱,提供所述标题产品。^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.77(d,J＝8.4Hz,1H),7.55(d,J＝8.0Hz,1H),

7.46(d,J＝8.0Hz,1H),7.40(d,J＝7.8Hz,1H),7.32-7.16(m,2H),6.64(t,J＝9.2Hz,1H),6.24(d,J＝6.5Hz,2H),5.39(t,J＝7.3Hz,1H),4.86(s,2H),3.08-2.92(m,2H),2.58-2.31(m,2H),1.62(s,6H),1.60-1.33(m,5H),1.12(m,1H)。

[0923] MS(m/z)738.15[M+H]$^+$。

[0924] 实例4。

[0925]



[0926] (S)-N-((3,5-二溴吡啶-2-基)亚甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(4B)的合成：

[0927] 向在DCM(30mL)中的3,5-二溴甲吡啶醛(1.9g0,7.17mmol)加入(S)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(870mg,7.17mmol)和$CuSO_4$(2.29g,14.3mmol)。所述反应混合物被搅拌,持续15h。固体是通过C盐过滤。所述溶剂在真空中被除去和所述残余物通过柱色谱法在二氧化硅上被纯化,以提供2.6g的所述标题化合物。MS(m/z)368.9[M+H]$^+$。

[0928] (S)-N-((S)-1-(3,5-二溴吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(4C)的合成：

[0929] (S)-N-((3,5-二溴吡啶-2-基)亚甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(2.6g,7.1mmol)

被溶于THF(24mL)和冷却至-78℃。(3,5-二氟苄基)溴化镁(34mL,0.25M在Et_2O中)是逐滴加入的。所述反应被搅拌在-78℃,持续3hr然后使其温热至0℃和猝灭。所述反应是在EtOAc和NH_4Cl水溶液间分配。所述有机物被分离,干燥和在真空中除去。所述残余物通过柱色谱法在二氧化硅上被纯化,以提供所述标题化合物。MS(m/z)496.6$[M+H]^+$。

[0930] (S)-1-(3,5-二溴吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙胺(4D)的合成:

[0931] 向溶于DCM(3mL)的(S)-N-((S)-1-(3,5-二溴吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(650mg)加入在二氧六环(4mL)中的4N HCl。反应被搅拌,持续2hr,在环境温度。溶剂在真空中被除去和所述粗制期望的产品没有进一步纯化而被使用。MS(m/z)393.0$[M+H]^+$。

[0932] (S)-叔-丁基1-(3,5-二溴吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基氨基甲酸酯(4E)的合成:

[0933] (S)-1-(3,5-二溴吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙胺(780mg,1.84mmol)是与在DCM(9mL)中的二-叔-丁基二碳酸酯(400mg,1.84mmol)和TEA(515μL,3.7mmol)相合并。反应被搅拌,持续2hr,在环境温度。所述反应是在EtOAc和H_2O间分配。所述有机物被分离,干燥和在真空中除去。所述残余物通过柱色谱法在二氧化硅上被纯化,以提供所述标题化合物。MS(m/z)492.9$[M+H]^+$。

[0934] (S)-叔-丁基1-(3-溴-5-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基氨基甲酸酯(4F)的合成:

[0935] 向在THF(18mL)中的(S)-叔-丁基1-(3,5-二溴吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基氨基甲酸酯(140mg,0.29mmol)加入2-甲基丁-3-炔-2-醇(42μL,0.43mmol),TEA(0.9mL),$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(30mg)和CuI(16mg)。反应在环境温度被搅拌,持续2hr,和然后在EtOAc和H_2O间分配。所述有机物被分离,干燥和在真空中除去。所述残余物通过柱色谱法在二氧化硅上被纯化,以提供所述标题化合物,其为混合物,所述混合物具有4E,其在随后的步骤中被使用。MS(m/z)496.7$[M+H]^+$。

[0936] (S)-N-(1-(3-溴-5-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-(3-(二氟甲基)-4,4,7,7-四氟-4,5,6,7-四氢-1H-吲唑-1-基)乙酰胺(4G)的合成:

[0937] 获自所述先前的步骤的(S)-叔-丁基1-(3-溴-5-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基氨基甲酸酯和(S)-叔-丁基1-(3,5-二溴吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基氨基甲酸酯(105mg)的混合物被溶于DCM(3mL)和用在二氧六环(4mL)中的4N HCl处理。反应被搅拌,持续2hr然后溶剂在真空中除去。所述残余物通过柱色谱法在二氧化硅上被纯化,以提供18mg的(S)-4-(6-(1-氨基-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-5-溴吡啶-3-基)-2-甲基丁-3-炔-2-醇(MS(m/z)395.0$[M+H]^+$)。向在DMF(1mL)中的(S)-4-(6-(1-氨基-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-5-溴吡啶-3-基)-2-甲基丁-3-炔-2-醇(18mg,0.046mmol)加入2-(3-(二氟甲基)-4,4,7,7-四氟-4,5,6,7-四氢-1H-吲唑-1-基)乙酸(15mg,0.05mmol),iPr_2NEt(17μL,0.1mmol)和HATU(26mg,0.07mmol)。反应被搅拌30min和然后在EtOAc和H_2O间分配。所述有机物被分离,干燥和在真空中除去。所述粗制产品直接在随后的反应中被使用。MS(m/z)679.2$[M+H]^+$。

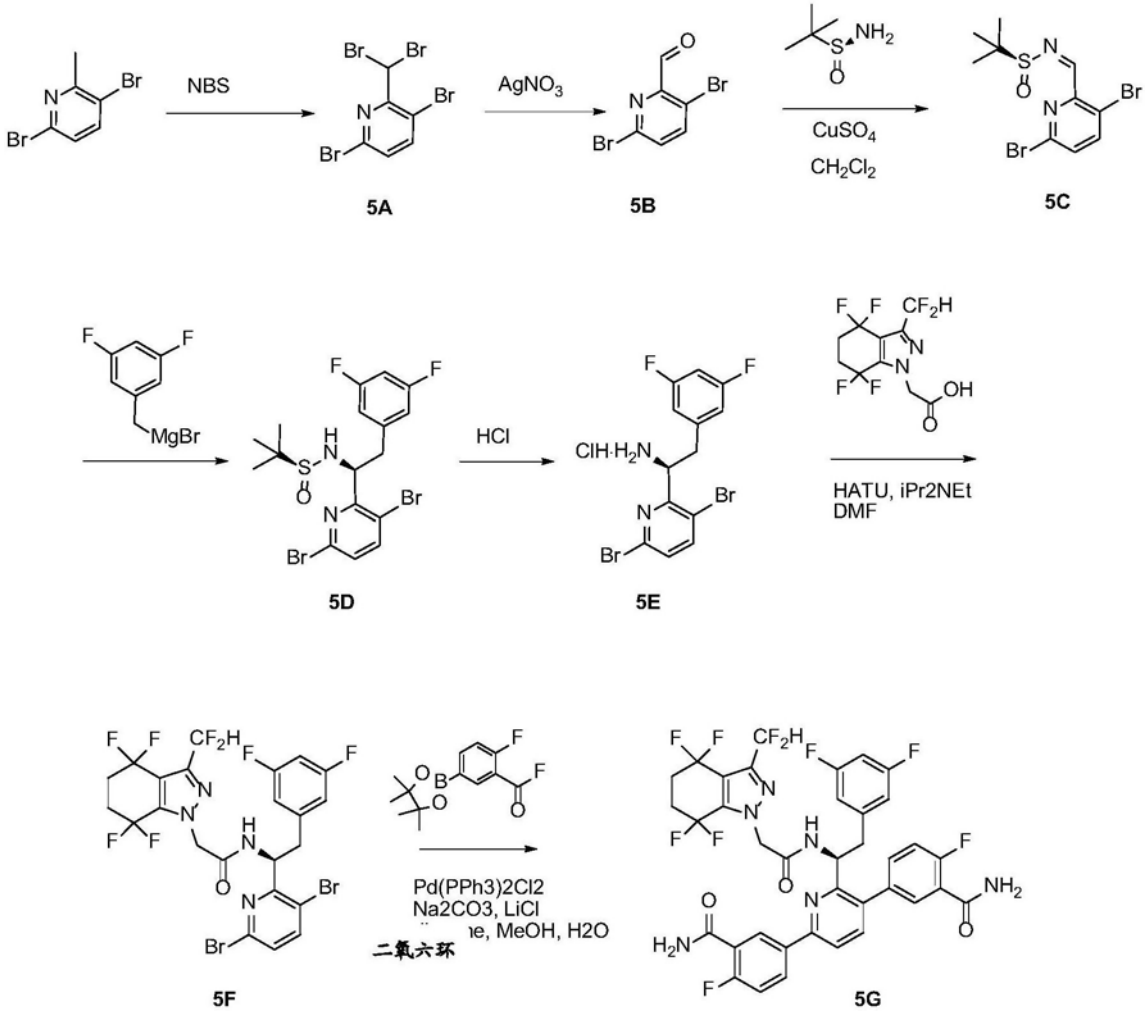
[0938] (S)-2-(3-(二氟甲基)-4,4,7,7-四氟-4,5,6,7-四氢-1H-吲唑-1-基)-N-(2-(3,

5-二氟苯基)-1-(5-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔基)-3-(3-氧代异二氢吲哚-5-基)吡啶-2-基)乙基)乙酰胺(4H)的合成：

[0939] 向在DME(0.7mL)中的(S)-N-(1-(3-溴-5-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-(3-(二氟甲基)-4,4,7,7-四氟-4,5,6,7-四氢-1H-吲唑-1-基)乙酰胺(16mg,0.02mmol)加入6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异二氢吲哚-1-酮(7mg,0.03mmol),$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(2mg),LiCl(1mg)和2M K_2CO_3水溶液(30μL)。所述反应在微波反应器中被加热至150℃,持续20min。所述反应通过RP HPLC被纯化,以提供所希望的产品。^1H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.69(d,1H),7.62-7.49(m,2H),7.43(s,1H),7.28(s,1H),6.98-6.58(m,4H),6.26(d,2H),5.34(d,2H),5.18(s,1H),5.05(s,2H),4.48(s,2H),3.02(t,J＝7.5Hz,3H),2.49(s,7H),1.56(s,5H)。MS(m/z)732.1$[M+H]^+$。

[0940] 实例5。

[0941]



[0942] 3,6-二溴-2-(二溴甲基)吡啶(5A)的合成：

[0943] 向3,6-二溴-2-甲基吡啶(5.2g,21mmol)在CCl_4(50mL)中的溶液加入N-溴代琥珀酰亚胺(7.57g,42mmol)和2,2'-偶氮二(2-甲基丙腈)(0.70g,4.3mmol)。所述混合物在80℃被加热,过夜和冷却至室温。所述固体通过过滤被除去和所述滤液在减压下被浓缩。所述产品(5A)是在快速色谱法之后获得的,快速色谱法采用0-10百分比EtOAc在己烷(7.36g)中洗

脱。MS(m/z):409.66[M+H]$^+$

[0944] 3,6-二溴甲吡啶醛(5B)的合成：

[0945] 硝酸银(7.6g,45mmol)在水(24mL)中的溶液被逐滴加入至5A(7.36g,18mmol)在回流的EtOH(90mL)中的溶液。所述混合物在80℃被搅拌,持续5小时。在所述混合物冷却至室温之后,它被采用水稀释(100mL),采用EtOAc萃取(3次),采用Na_2SO_4干燥,过滤和在减压下浓缩。所述粗制产品(5B,4.6G)是直接用于随后的步骤。MS(m/z):265.96。[M+H]$^+$

[0946] (S,Z)-N-((3,6-二溴吡啶-2-基)亚甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(5C)的合成：

[0947] 所述标题化合物(5C)是根据为了合成实例4的化合物4B呈现的方法而被制备,运用5B。MS(m/z)368.86[M+H]$^+$

[0948] (S)-N-((S)-1-(3,6-二溴吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(5D)的合成：

[0949] 所述标题化合物(5D)是根据为了合成实例4的化合物4C呈现的方法而被制备,运用5C。MS(m/z)496.99[M+H]$^+$

[0950] (S)-1-(3,6-二溴吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙胺盐酸化物(5E)的合成：

[0951] 所述标题化合物(5E)是根据为了合成实例4的化合物4D呈现的方法而被制备,运用5D。MS(m/z)393.29[M+H]$^+$

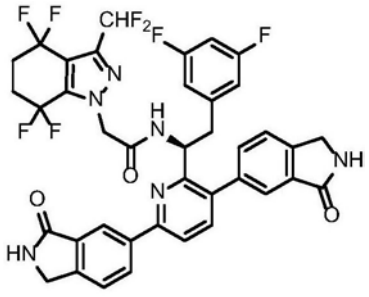
[0952] (S)-N-(1-(3,6-二溴吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-(3-(二氟甲基)-4,4,7,7-四氟-4,5,6,7-四氢-1H-吲唑-1-基)乙酰胺(5F)的合成：

[0953] 所述标题化合物(5F)是根据为了合成实例10的化合物10A呈现的方法而被制备,运用5E。MS(m/z)676.96[M+H]$^+$。

[0954] (S)-5,5'-(6-(1-(2-(3-(二氟甲基)-4,4,7,7-四氟-4,5,6,7-四氢-1H-吲唑-1-基)乙酰氨基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)吡啶-2,5-二基)二(2-氟苯甲酰胺)(5G)的合成：

[0955] 在微波管中加入5F(100mg,0.15mmol),(3-氨基甲酰基-4-氟苯基)取代硼酸(81mg,0.45mmol),LiCl(19mg,0.45mmol),Na_2CO_3(50mg,0.6mmol)和5mg的$Pd(PPh_3)_2Cl_2$。向混合物中加入1.4mL的1,4-二氧六环/甲醇/H_2O(5/1/1)。所述混合物被加热多至170℃,持续15min,在微波合成器中。在冷却和过滤通过注射器滤器之后,在反相HPLC上纯化,采用乙腈和水(含有0.1％TFA)洗脱,提供所述标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.90(d,J＝8.6Hz,1H),8.74(dd,J＝7.2,2.4Hz,1H),8.51-8.30(m,1H),7.91(d,J＝8.1Hz,1H),7.64(d,J＝8.1Hz,1H),7.41(m,2H),7.23(dd,J＝10.7,8.5Hz,1H),7.02-6.49(m,2H),6.35(d,J＝6.2Hz,2H),5.45(m,1H),5.16-5.02(m,2H),3.23-2.97(m,2H),2.49(m,4H).MS(m/z)793.19[M+H]$^+$。

[0956] 实例6。

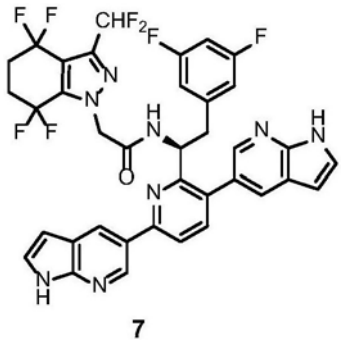
[0957] 

6

[0958] (S)-N-(1-(3,6-二(3-氧代异二氢吲哚-5-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-(3-(二氟甲基)-4,4,7,7-四氟-4,5,6,7-四氢-1H-吲唑-1-基)乙酰胺(6)的合成：

[0959] 所述标题化合物(6)是根据为了合成实例5的化合物5G呈现的方法而被制备，运用6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异二氢吲哚-1-酮和5F。1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.84(d,J＝8.1Hz,1H),8.72(s,1H),8.49(d,J＝7.9Hz,1H),7.98(d,J＝8.1Hz,2H),7.72(dd,J＝23.8,8.0Hz,2H),7.60(d,J＝7.9Hz,1H),7.49(d,J＝8.0Hz,1H),7.39(s,1H),6.97-6.57(m,2H),6.33(m,2H),5.49(m,2H),5.10(s,2H),4.57(s,2H),4.49(s,2H),3.24-2.95(m,2H),2.47(m,4H).MS(m/z)781.02$[M+H]^+$。

[0960] 实例7。

[0961] 

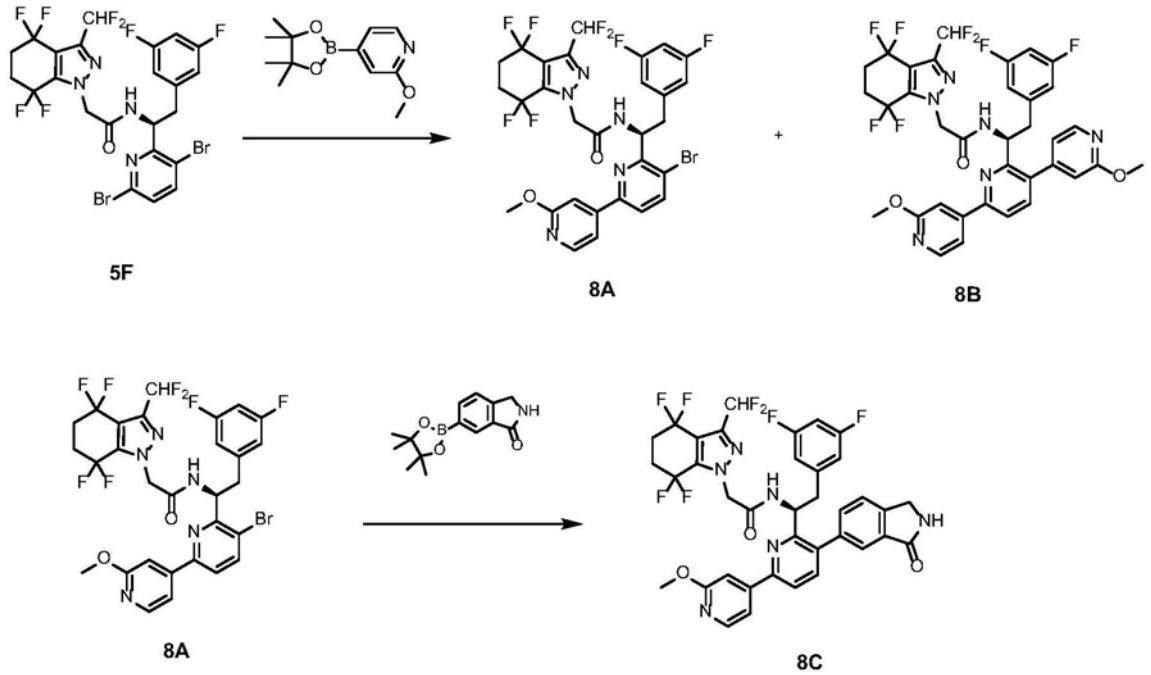
7

[0962] (S)-N-(1-(3,6-二(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-(3-(二氟甲基)-4,4,7,7-四氟-4,5,6,7-四氢-1H-吲唑-1-基)乙酰胺(7)的合成：

[0963] 所述标题化合物(7)是根据为了合成实例5的化合物5G呈现的方法而被制备，运用65-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶和5F。^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ9.23-9.17(m,2H),9.04(d,J＝8.1Hz,1H),8.03(m,3H),7.75(d,J＝8.1Hz,1H),7.61(dd,J＝7.3,3.5Hz,2H),6.93-6.52(m,4H),6.34(d,J＝6.2Hz,2H),5.45(m,1H),5.10(m,2H),3.27-3.06(m,2H),2.48(m,4H).MS(m/z)751.22$[M+H]^+$。

[0964] 实例8。

[0965]



[0966] (S)-N-(1-(5-溴-2'-甲氧基-[2,4'-联吡啶]-6-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-(3-(二氟甲基)-4,4,7,7-四氟-4,5,6,7-四氢-1H-吲唑-1-基)乙酰胺(8A)和(S)-N-(1-(2',5'-二(甲氧基-[2,4'-联吡啶]-6-基))-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-(3-(二氟甲基)-4,4,7,7-四氟-4,5,6,7-四氢-1H-吲唑-1-基)乙酰胺(8B)的合成：

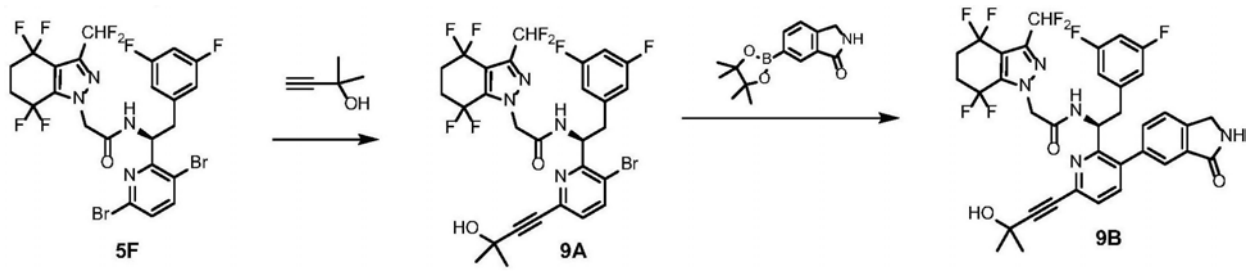
[0967] 所述标题化合物(8A和8B)是根据为了合成实例5的化合物5G呈现的方法而被制备,运用2-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶(2当量)和5F。

[0968] (S)-2-(3-(二氟甲基)-4,4,7,7-四氟-4,5,6,7-四氢-1H-吲唑-1-基)-N-(2-(3,5-二氟苯基)-1-(2'-甲氧基-5-(3-氧代异二氢吲哚-5-基)-[2,4'-联吡啶]-6-基)乙基)乙酰胺(8C)的合成：

[0969] 所述标题化合物(8C)是根据为了合成实例4的化合物4H呈现的方法而被制备,运用8A。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.85(d,J=8.1Hz,1H),8.33(d,J=5.7Hz,1H),8.06(d,J=8.0Hz,1H),7.91(d,J=5.7Hz,1H),7.82(s,1H),7.74(d,J=8.0Hz,1H),7.61(d,J=6.3Hz,1H),7.53(d,J=7.8Hz,1H),7.38(s,1H),6.91-6.44(m,2H),6.29(d,J=6.3Hz,2H),5.51(dd,J=14.8,8.2Hz,1H),5.18-4.98(m,2H),4.50(s,2H),4.09(s,3H),3.12(m,2H),2.49(m,4H).MS(m/z)757.25$[M+H]^+$。

[0970] 实例9。

[0971]



[0972] (S)-N-(1-(3-溴-6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯

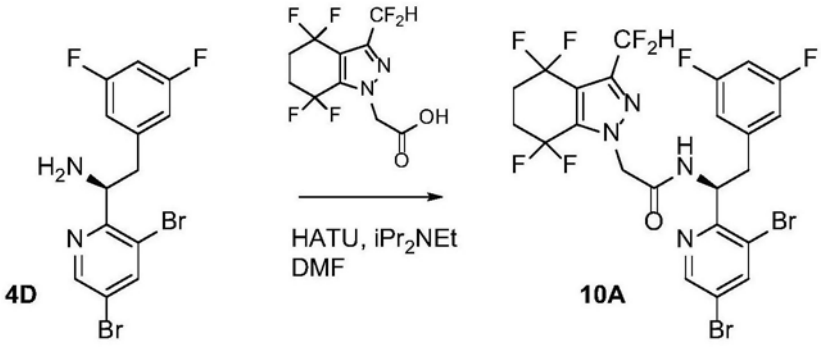
基)乙基)-2-(3-(二氟甲基)-4,4,7,7-四氟-4,5,6,7-四氢-1H-吲唑-1-基)乙酰胺(9A)的合成：

[0973] 所述标题化合物(9A)是根据为了合成实例4的化合物4F呈现的方法而被制备，运用2-甲基丁-3-炔-2-醇和5F。MS(m/z)681.17[M+H]$^+$。

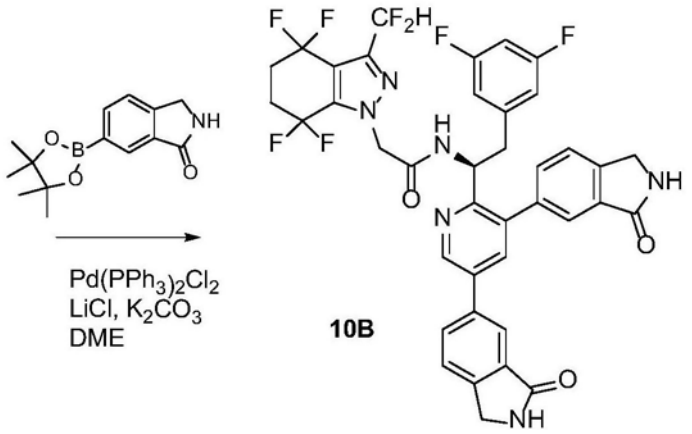
[0974] (S)-2-(3-(二氟甲基)-4,4,7,7-四氟-4,5,6,7-四氢-1H-吲唑-1-基)-N-(2-(3,5-二氟苯基)-1-(6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)-3-(3-氧代异二氢吲哚-5-基)吡啶-2-基)乙基)乙酰胺(9B)的合成：

[0975] 所述标题化合物(9B)是根据为了合成实例4的化合物4H呈现的方法而被制备，运用9A。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ7.63-7.53(m,2H),7.50-7.40(m,2H),7.30(s,1H),6.95-6.56(m,2H),6.28(d,J＝6.3Hz,2H),5.39(t,J＝7.4Hz,1H),5.05(s,2H),4.48(s,2H),3.13-2.91(m,2H),2.66-2.35(m,4H),1.61(s,6H).MS(m/z)732.23[M+H]$^+$。

[0976] 实例10。



[0977]



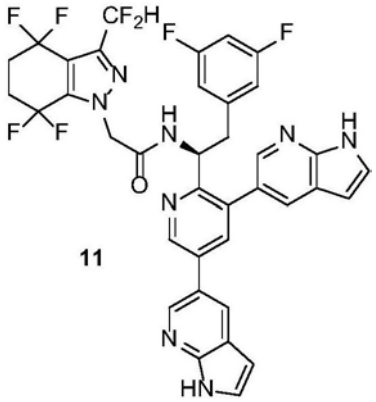
[0978] (S)-N-(1-(3,5-二溴吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-(3-(二氟甲基)-4,4,7,7-四氟-4,5,6,7-四氢-1H-吲唑-1-基)乙酰胺(10A)的合成：

[0979] 向溶于DMF(10mL)的(S)-1-(3,5-二溴吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙胺(380mg,0.97mmol)加入iPr_2NEt(350μL,2mmol)和2-(3-(二氟甲基)-4,4,7,7-四氟-4,5,6,7-四氢-1H-吲唑-1-基)乙酸(293mg,0.97mmol)。HATU(442mg,1.16mmol)被加入和反应被搅拌，持续30min。反应是在EtOAc和H_2O间分配。有机物被分离，干燥和在真空中除去。残余物通过柱色谱法在二氧化硅上被纯化，以提供所述标题化合物。MS(m/z)677.1[M+H]$^+$。

[0980] (S)-N-(1-(3,5-二(3-氧代异二氢吲哚-5-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-(3-(二氟甲基)-4,4,7,7-四氟-4,5,6,7-四氢-1H-吲唑-1-基)乙酰胺(10B)的合成：

[0981] 向在DME(0.8mL)和DMF(0.2mL)中的(S)-N-(1-(3,5-二溴吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-(3-(二氟甲基)-4,4,7,7-四氟-4,5,6,7-四氢-1H-吲唑-1-基)乙酰胺(50mg,0.074mmol)加入6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异二氢吲哚-1-酮(48mg,0.19mmol),$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(5mg),LiCl(2mg)和2M K_2CO_3水溶液(110μL)。反应在微波反应器中被加热至150℃,持续20min。反应通过RP HPLC被纯化,以提供所希望的产品。^1H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ9.02(d,1H),8.11(d,1H),7.97(dd,1.7Hz,1H),7.89(d,1H),7.72(d,1H),7.67-7.48(m,3H),7.42(d,1H),6.70-6.61(m,2H),6.37-6.30(m,2H),5.44(t,1H),5.07(s,2H),4.51(d,4H),3.18-3.01(m,3H),2.50(dd,4H)。MS(m/z)798.1$[M+H]^+$。

[0982] 实例11。

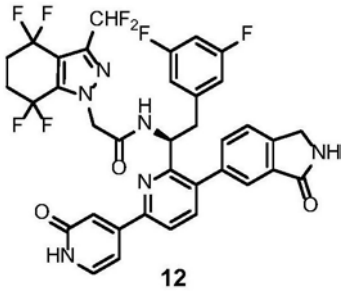
[0983] 

11

[0984] (S)-N-(1-(3,5-二(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-(3-(二氟甲基)-4,4,7,7-四氟-4,5,6,7-四氢-1H-吲唑-1-基)乙酰胺(11)的合成:

[0985] 所述标题化合物是根据为了合成实例10的10B呈现的方法而被制备,运用10A和5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶。^1H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ9.10(s,1H),8.62(s,1H),8.56(s,1H),8.14(s,1H),8.05-7.94(m,2H),7.58(dd,2H),6.99-6.61(m,4H),6.36(d,2H),5.47-5.27(m,2H),5.15-5.00(m,2H),3.24-3.01(m,3H),2.66-2.32(m,5H)。MS(m/z)751.1$[M+H]^+$。

[0986] 实例12。

[0987] 

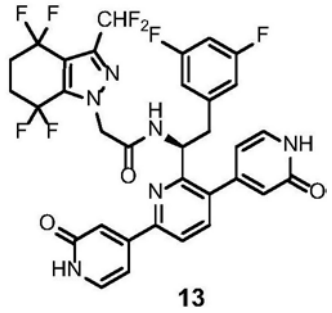
12

[0988] (S)-2-(3-(二氟甲基)-4,4,7,7-四氟-4,5,6,7-四氢-1H-吲唑-1-基)-N-(2-(3,5-二氟苯基)-1-(2'-氧代-5-(3-氧代异二氢吲哚-5-基)-1',2'-二氢-[2,4'-联吡啶]-6-基)乙基)乙酰胺(12)的合成:

[0989] 在微波管中填充在1,4-二氧六环(4N,0.3mL)和乙醇(0.3mL)中的(S)-2-(3-(二氟甲基)-4,4,7,7-四氟-4,5,6,7-四氢-1H-吲唑-1-基)-N-(2-(3,5-二氟苯基)-1-(2'-甲氧基-5-(3-氧代异二氢吲哚-5-基)-[2,4'-联吡啶]-6-基)乙基)乙酰胺(8C,5mg),HCl。所述

混合物被加热多至100℃，持续20min，在微波合成器中。在冷却之后，在冷却之后，所述溶剂被除去和残余物在反相HPLC上被纯化，采用乙腈和水(含有0.1％TFA)洗脱，提供所述标题产品。^{1}H NMR(400MHz，CD_3OD)δ8.88(m，1H)，7.96(d，J＝8.0Hz，1H)，7.73(d，J＝8.0Hz，1H)，7.60(m，2H)，7.53(m，1H)，7.43(s，1H)，7.37(s，1H)，7.27(d，J＝6.8Hz，1H)，6.96-6.53(m，2H)，6.30(d，J＝6.2Hz，2H)，5.49(m，1H)，5.09(s，2H)，4.49(s，2H)，3.12(m，2H)，2.48(m，4H)。MS(m/z)742.99$[M+H]^+$。

[0990] 实例13。

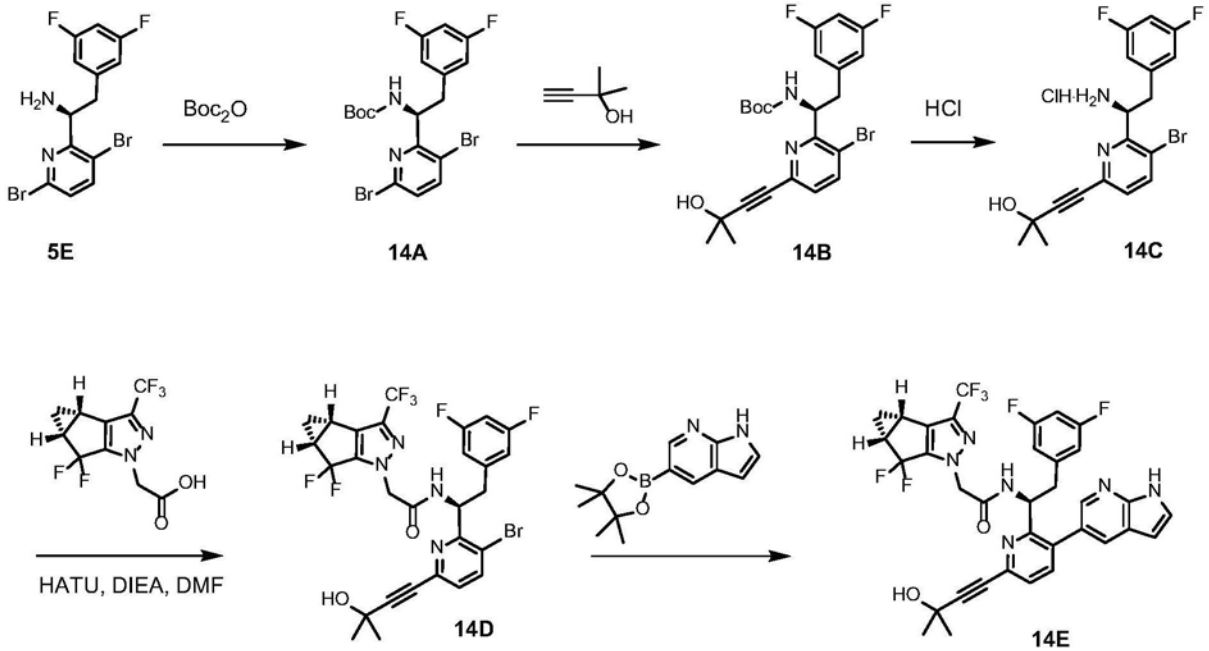
[0991] 

13

[0992] (S)-2-(3-(二氟甲基)-4,4,7,7-四氟-4,5,6,7-四氢-1H-吲唑-1-基)-N-(2-(3,5-二氟苯基)-1-(2,2″-二氧代-1,1″,2,2″-四氢-[4,2':5',4″-三联吡啶]-6'-基)乙基)乙酰胺(13)的合成:

[0993] 所述标题化合物(13)是根据为了合成实例12的化合物12呈现的方法而被制备，运用8B。^{1}H NMR(400MHz，CD_3OD)δ8.95(d，J＝7.8Hz，1H)，7.95(d，J＝8.1Hz，1H)，7.71(d，J＝8.1Hz，1H)，7.60(d，J＝6.8Hz，1H)，7.43(d，J＝7.2Hz，1H)，7.25(d，J＝6.9Hz，1H)，6.98-6.61(m，2H)，6.45(d，J＝6.3Hz，2H)，6.33(d，J＝6.6Hz，1H)，6.19(s，1H)，5.51(m，1H)，5.08(m，2H)，3.15(m，2H)，2.49(m，4H).MS(m/z)705.00$[M+H]^+$。

[0994] 实例14。

[0995] 

5E 14A 14B 14C

HATU, DIEA, DMF

14D 14E

[0996] (S)-叔-丁基1-(3,6-二溴吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基氨基甲酸酯(14A)

的合成：

[0997] 所述标题化合物是根据为了合成实例4的化合物4E呈现的方法而被制备，运用5E。

[0998] (S)-叔-丁基(1-(3-溴-6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)氨基甲酸酯(14B)的合成：

[0999] 所述标题化合物(14B)是根据为了合成实例4的化合物4F呈现的方法而被制备，运用2-甲基丁-3-炔-2-醇和(S)-叔-丁基(1-(3,6-二溴吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)氨基甲酸酯。MS(m/z)496.90[M+H]$^+$。

[1000] (S)-4-(6-(1-氨基-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-5-溴吡啶-2-基)-2-甲基丁-3-炔-2-醇化合物与2-甲基丁-3-炔-2-醇(1:1)盐酸化物(14C)的合成：

[1001] 所述标题化合物(14C)是根据为了合成实例4的化合物4G呈现的方法而被制备，运用14B。MS(m/z)397.09[M+H]$^+$。

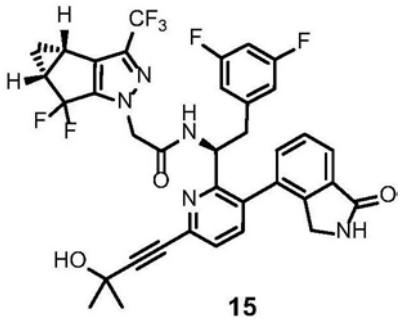
[1002] N-((S)-1-(3-溴-6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺(14D)的合成：

[1003] 所述标题化合物(14D)是根据为了合成实例4的化合物4G呈现的方法而被制备，运用2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)乙酸和14C。MS(m/z)659.23[M+H]$^+$。

[1004] 2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)-N-((S)-2-(3,5-二氟苯基)-1-(6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)-3-(1-氧代异二氢吲哚-4-基)吡啶-2-基)乙基)乙酰胺(14E)的合成：

[1005] 所述标题化合物(14E)是根据为了合成实例4的化合物4H呈现的方法而被制备，运用5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶和14D。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.92(d,J＝8.7Hz,1H),8.00(s,2H),7.85(s,1H),7.59(m,2H),7.48(d,J＝7.9Hz,1H),6.77-6.56(m,2H),6.28(d,J＝6.3Hz,2H),5.33(m,1H),4.87(s,2H),3.17-2.99(m,4H),2.48(m,4H),1.6(s,6H),1.40(m,1H),1.10(m,1H).MS(m/z)697.28[M+H]$^+$。

[1006] 实例15。

[1007] 

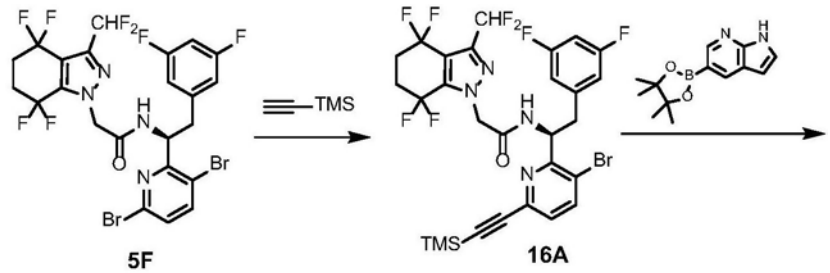
15

[1008] 2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)-N-((S)-2-(3,5-二氟苯基)-1-(6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)-3-(1-氧代异二氢吲哚-4-基)吡啶-2-基)乙基)乙酰胺(15)的合成：

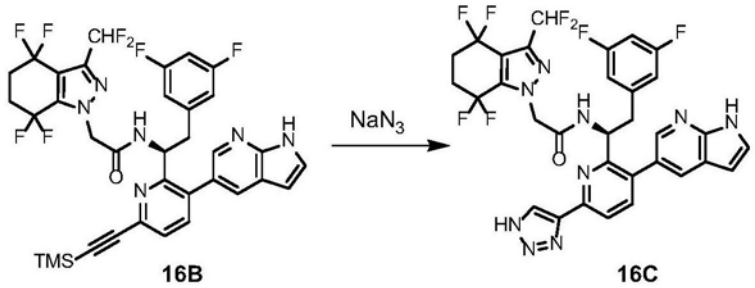
[1009] 所述标题化合物(15)是根据为了合成实例4的化合物4H呈现的方法而被制备，运用14D和2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮-4-取代硼酸频哪醇酯。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ7.82(m,

1H),7.53(m,4H),6.78(m,1H),6.30(m,2H),5.35(m,1H),4.83(m,2H),4.17(m,2H),3.16-3.04(m,1H),2.98(m,1H),2.48(m,2H),1.53(s,6H),1.43(m,1H),1.08(m,1H).MS(m/z)712.18[M+H]$^+$。

[1010] 实例16。



[1011]



[1012] (S)-N-(1-(3-溴-6-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-(3-(二氟甲基)-4,4,7,7-四氟-4,5,6,7-四氢-1H-吲唑-1-基)乙酰胺(16A)的合成:

[1013] 所述标题化合物(16A)是根据为了合成实例4的化合物4F呈现的方法而被制备,运用乙炔基三甲基硅烷和5F。MS(m/z)694.59[M+H]$^+$。

[1014] (S)-N-(1-(3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-6-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-(3-(二氟甲基)-4,4,7,7-四氟-4,5,6,7-四氢-1H-吲唑-1-基)乙酰胺(16B)的合成:

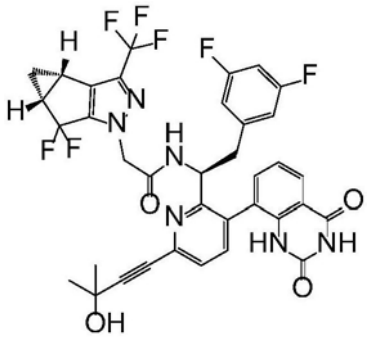
[1015] 所述标题化合物(16B)是根据为了合成实例4的化合物4H呈现的方法而被制备,运用5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶和16A。MS(m/z)731.22[M+H]$^+$。

[1016] (S)-N-(1-(3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-6-(1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-(3-(二氟甲基)-4,4,7,7-四氟-4,5,6,7-四氢-1H-吲唑-1-基)乙酰胺(16C)的合成:

[1017] 化合物16B(75mg,0.1mmol),NaN_3(13mg,0.2mmol)和NH_4Cl(5mg,0.1mmol)被溶于DMF(0.5mL)和在100℃搅拌,持续过夜。反应混合物是冷却至室温和采用水稀释和采用EtOAc萃取。所述有机相被干燥(Na_2SO_4),过滤和浓缩。所述粗制物质在反相HPLC上被纯化,采用乙腈和水(含有0.1%TFA)洗脱,提供所述标题产品。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ9.01(d,J=7.7Hz,1H),8.54(s,1H),7.99(m,3H),7.73(d,J=8.0Hz,1H),7.59(d,J=3.5Hz,1H),6.97-6.55(m,3H),6.31(d,J=6.3Hz,2H),5.45(m,1H),5.11(s,2H),3.13(m,2H),2.49(m,

4H).MS(m/z)702.02[M+H]$^+$。

[1018] 实例17。

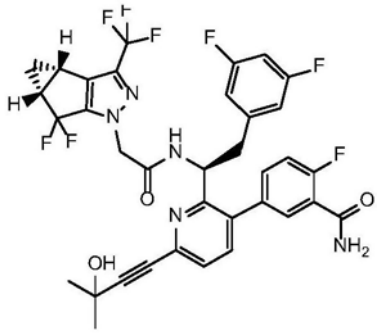
[1019] 

17

[1020] 2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)-N-((S)-2-(3,5-二氟苯基)-1-(3-(2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢喹唑啉-8-基)-6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔基)吡啶-2-基)乙基)乙酰胺(17)的合成：

[1021] 所述标题化合物是根据为了合成实例4的化合物4F呈现的方法而被制备，运用8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮和14D。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ11.36(d,1H),10.12(d,1H),8.87(m,1H),7.98(d,1H),7.75-6.70(m,7H),6.47-6.57(m,2H),4.74-4.50(m,2H),3.01-2.90(m,2H),2.48-2.60(m,2H),1.49(s,6H),1.45-1.24(m,1H),0.96(m,1H)。MS(m/z)741.1[M+H]$^+$。

[1022] 实例18。

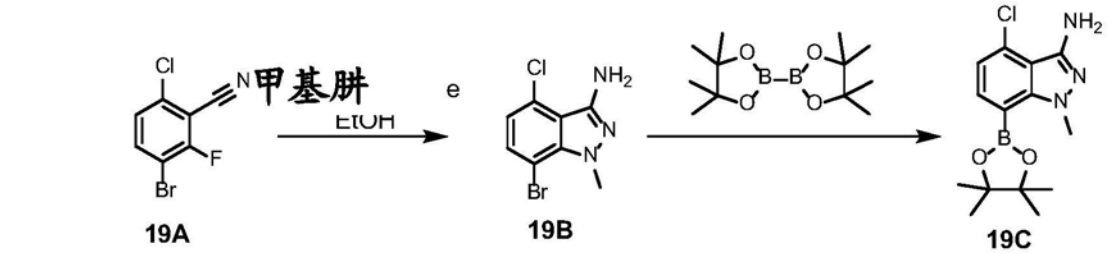
[1023] 

18

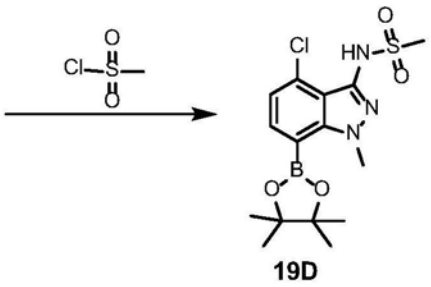
[1024] 5-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰氨基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-2-氟苯甲酰胺(18)的合成：

[1025] 所述标题化合物是根据为了合成实例4的化合物4F呈现的方法而被制备，运用(3-氨基甲酰基-4-氟苯基)取代硼酸和14D。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ9.08(d,1H),7.79-7.14(m,8H),6.92(m,1H),6.62(d,2H),5.12(m,1H),4.77-4.83(m,2H),3.01(m,2H),2.55(m,1H),1.51(s,6H),1.38(m,1H),0.98(m,1H)。MS(m/z)718.2[M+H]$^+$。

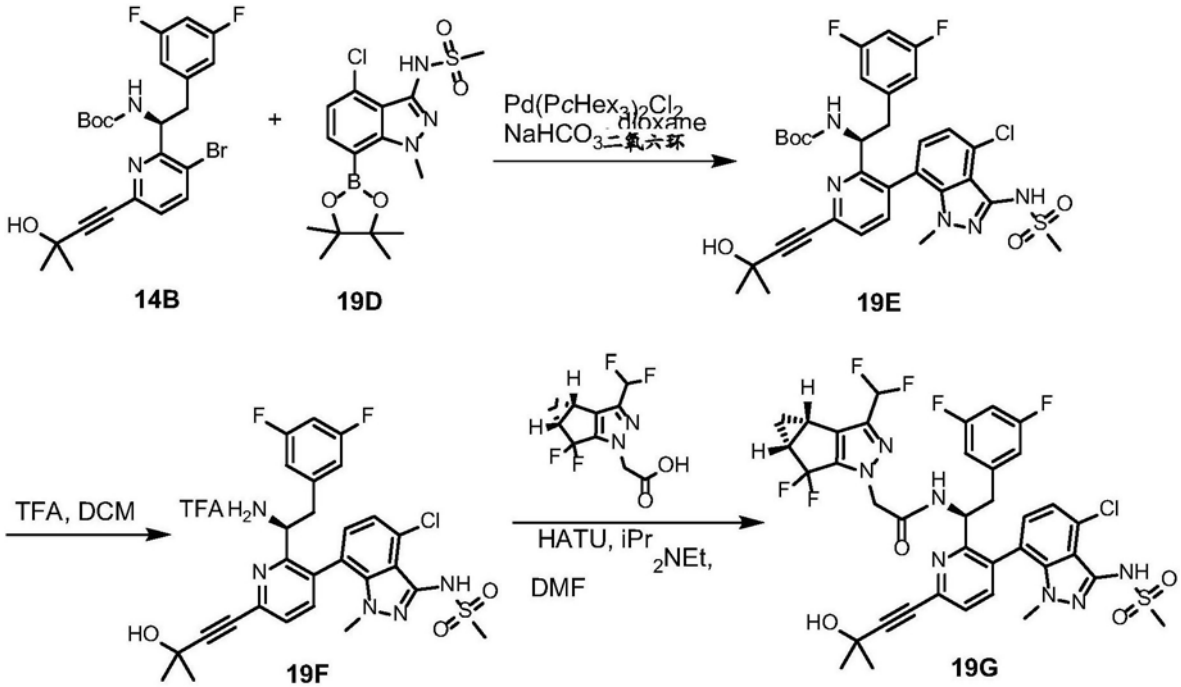
[1026] 实例19。



[1027]



[1028]



[1029] 7-溴-4-氯-1-甲基-1H-吲唑-3-胺(19B)的合成：

[1030] 向在EtOH(100mL)中的3-溴-6-氯-2-氟苄腈(10g，42.7mmol)加入甲基肼(9ml，171mmol)。反应混合物在110℃被搅拌，持续4小时。反应被允许缓慢地在4小时内冷却，然后所述固体被滤出和没有进一步纯化而被使用，以提供7g的所述标题化合物(包括次要的量的所述其它区域异构体)。MS(m/z)262.0[M+H]$^+$。

[1031] 4-氯-1-甲基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吲唑-3-胺(19C)的合成：

[1032] 向在二氧六环(40mL)和DMF(25ml)中的7-溴-4-氯-1-甲基-1H-吲唑-3-胺(3g，11.5mmol)加入二(频哪醇基)二硼烷(8.8g，34.6mmol)，乙酸钾(3.4g，34.6mmol)和反式-二氯双(三苯基膦)钯(II)(486.35mg，0.69mmol)。反应混合物在130℃被搅拌，持续3小时。反应被冷却，采用EtOAc稀释和然后所述固体采用C盐被滤出和硅胶洗脱，采用EtOAc。所述混合物被浓缩和通过快速柱色谱法纯化，以提供1.8g的所述标题化合物。MS(m/z)308.3[M+H

]+。

[1033] N-(4-氯-1-甲基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吲唑-3-基)甲磺酰胺(19D)的合成：

[1034] 向在DCM(30mL)中的7-溴-4-氯-1-甲基-1H-吲唑-3-胺(2.6g,8.5mmol)加入N,N-二异丙基乙胺(5.9ml,33.8mmol)然后反应是在冰浴中冷却和甲磺酰氯(2ml,25.4mmol)被加入。反应混合物在0℃被搅拌,持续20分(分钟)。反应是采用水稀释和采用DCM萃取2X(次)。有机层采用硫酸钠干燥和浓缩。所述所得混合物被分散在EtOH(30ml)和8mL的10N NaOH被加入。反应之后是LC/MS和一旦完成(10分)反应是采用水稀释和采用浓缩的HCl猝灭,达到pH 2。所述混合物采用DCM被萃取3X(次)。有机层采用硫酸钠干燥和浓缩,直到固体开始析出。所述混合物然后是在盐水/冰浴中冷却,持续20分和过滤以回收期望的2个批次和没有进一步纯化而被使用,以提供2.1g的所述标题化合物。MS(m/z)386.4[M+H]+。

[1035] (S)-叔-丁基1-(3-(4-氯-1-甲基-3-(甲基磺酰氨基)-1H-吲唑-7-基)-6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基氨基甲酸酯(19E)的合成：

[1036] 向在二氧六环(5mL)和DMF(0.3ml)中的N-(4-氯-1-甲基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吲唑-3-基)甲磺酰胺(39mg,0.1mmol)加入14B(50mg,0.1mmol),1N碳酸氢钠(0.9ml,0.9mmol)和二氯双(三环己基膦)钯(II)(1.9mg,0.003mmol)。反应混合物在140℃被搅拌,持续4小时。反应被冷却,采用EtOAc和盐水稀释。所述混合物被采用EtOAc萃取2X(次),有机层采用硫酸钠干燥,被浓缩和通过快速柱色谱法纯化,以提供30mg的所述标题化合物。MS(m/z)674.7[M+H]+。

[1037] (S)-N-(7-(2-(1-氨基-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔基)吡啶-3-基)-4-氯-1-甲基-1H-吲唑-3-基)甲磺酰胺TFA盐(19F)的合成：

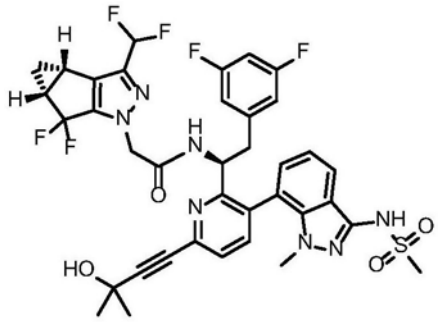
[1038] 向在DCM(4mL)中的(S)-叔-丁基1-(3-(4-氯-1-甲基-3-(甲基磺酰氨基)-1H-吲唑-7-基)-6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基氨基甲酸酯(30mg,0.04mmol)加入TFA(2ml)。反应混合物在RT被搅拌,持续0.5小时。反应被浓缩和没有进一步纯化而被使用,以提供所述标题化合物。MS(m/z)574.4[M+H]+。

[1039] (S)-N-(1-(3-(4-氯-1-甲基-3-(甲基磺酰氨基)-1H-吲唑-7-基)-6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(二氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺(19G)的合成：

[1040] 所述标题化合物(19G)是根据为了合成实例4的化合物4G呈现的方法而被制备,运用2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(二氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)乙酸和(S)-N-(7-(2-(1-氨基-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔基)吡啶-3-基)-4-氯-1-甲基-1H-吲唑-3-基)甲磺酰胺,以提供20mg的所述标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.69(t,1H),7.69(dd,1H),7.53(dd,1H),7.17(s,1H),7.06(d,1H),6.88-6.52(m,2H),6.44-6.33(m,2H),5.28(d,1H),5.02-4.92(m,1H),4.78-4.64(m,2H),3.33(s,3H),3.24(d,3H),3.19-3.08(m,2H),3.05-2.92(m,2H),2.44(ddd,2H),1.64(d,6H),1.38(dt,1H),1.02(s,1H)。

[1041] MS(m/z)820.8[M+H]+。

[1042] 实例20。

[1043] 

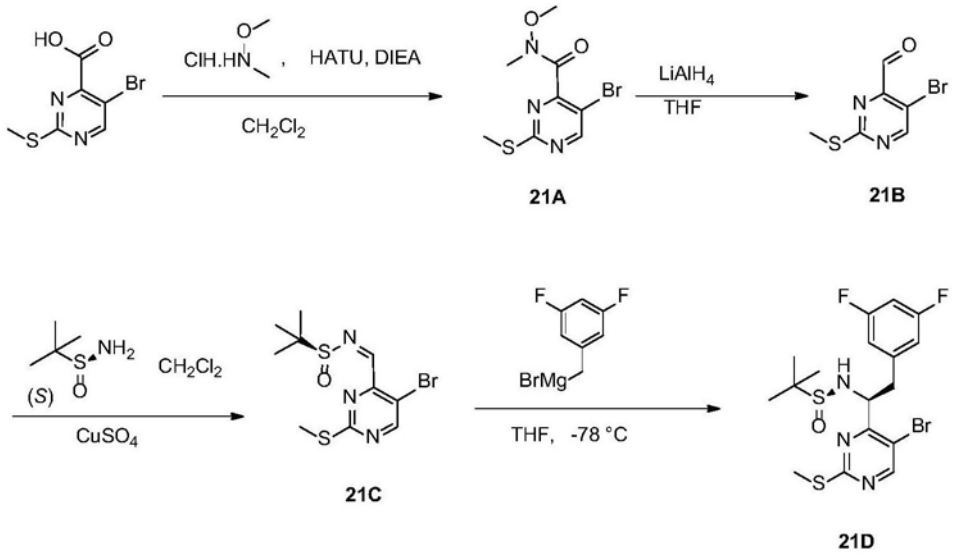
20

[1044] (S)-N-(1-(3-(1-甲基-3-(甲基磺酰氨基)-1H-吲唑-7-基)-6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(二氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺(20)的合成：

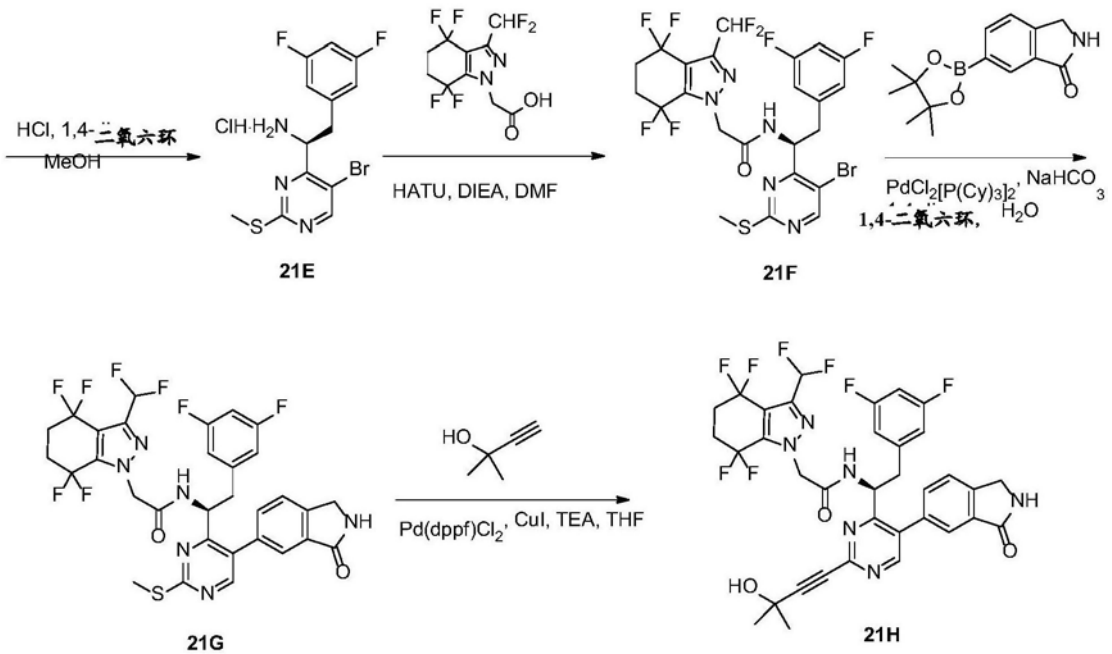
[1045] 所述标题化合物是根据为了合成化合物19G呈现的方法而制备，运用N-(1-甲基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吲唑-3-基)甲磺酰胺和化合物14B.^{1}H NMR(400MHz，甲醇-d_4)δ8.69(t,1H)，7.88-7.80(dd,1H)，7.69(dd,1H)，7.53(dd,1H)，7.20(s,1H)，7.09(d,1H)，6.88-6.52(m,2H)，6.38-6.27(m,2H)，5.35(m,1H)，5.02-4.95(m,1H)，4.80-4.65(m,2H)，3.33(s,3H)，3.19-3.08(m,4H)，3.05-2.92(m,2H)，2.44(m,2H)，1.64(d,6H)，1.38(m,1H)，1.02(m,1H)。

[1046] MS(m/z)786.1[M+H]$^{+}$。

[1047] 实例21。



[1048]



[1049] 5-溴-N-甲氧基-N-甲基-2-(甲硫基)嘧啶-4-甲酰胺(21A)的合成：

[1050] 向5-溴-2-(甲硫基)嘧啶-4-羧酸(5g,20mmol),N,O-二甲基盐酸羟胺(2.9g,30mmol)和HATU(9.1g,24mmol)在100mL的CH_2Cl_2中的在0℃的混合物加入N,N-二异丙基乙胺(17.4mL,100mmol)。反应混合物在0℃被允许搅拌,持续30min和然后采用CH_2Cl_2稀释。它采用水和半盐水被洗涤。有机层被分离,采用$MgSO_4$干燥,过滤和浓缩。所述粗制产品通过硅胶色谱法被纯化,提供所述标题化合物21A。MS(m/z)292.16$[M+H]^+$。

[1051] 5-溴-2-(甲硫基)嘧啶-4-甲醛(21B)的合成：

[1052] 5-溴-N-甲氧基-N-甲基-2-(甲硫基)嘧啶-4-甲酰胺(21A,8.2g,28mmol)在THF(120mL)中的溶液在-78℃被逐滴加入至氢化铝锂(1.06g,28mmol)和THF(120mL)的悬浮液。在加入完成之后所述混合物被搅拌,持续10分。H_2O(1.06mL),15％含水NaOH溶液(1.06mL)和H_2O(3.18mL)是在0℃很缓慢地依次加入至所述混合物。所得沉淀物被过滤和采用THF洗涤。所述滤液被真空浓缩,提供粗制的所述标题化合物。MS(m/z):233.14,$[M+H]^+$。

[1053] (S)-N-((5-溴-2-(甲硫基)嘧啶-4-基)亚甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(21C)的合成：

[1054] 硫酸铜(II)(无水的,8.9g,56mmol)被加入至5-溴-2-(甲硫基)嘧啶-4-甲醛(21B,～28mmol)和(S)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(3.4g,28mmol)在CH_2Cl_2(100mL)中的溶液。所述悬浮液在室温被搅拌,持续3天。反应被过滤和采用CH_2Cl_2(3x20ml)洗涤。所述滤液被浓缩。所述粗制产品通过硅胶色谱法被纯化,以产生所述标题化合物21C。MS(m/z)337.7$[M+H]^+$

[1055] (S)-N-((S)-1-(5-溴-2-(甲硫基)嘧啶-4-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(21D)的合成：

[1056] 向冷却至-78℃的在THF(18mL)中的(S)-N-((5-溴-2-(甲硫基)嘧啶-4-基)亚甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(21C,2.97g,8.8mmol)的溶液逐滴加入3,5-二氟苄基溴化镁(53mL,0.25M在醚中,13.3mmol)。在-78℃10搅拌持续min之后,NH_4Cl(饱和水溶液)(10ml)被加入至反应和被温热多至环境温度。采用EtOAc萃取和有机层采用Na_2SO_4干燥。所述溶剂被除去和残余物通过硅胶色谱法被纯化,以产生1.44g的所述标题化合物21D MS(m/z)465.87$[M+H]^+$

[1057] (S)-1-(5-溴-2-(甲硫基)嘧啶-4-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙胺盐酸化物(21E)的合成：

[1058] 化合物21D(8g,17.23mmol)被溶于35mL的甲醇和冷却至0℃。向它之中加入4N HCl/1,4-二氧六环(10.7mL)。反应混合物被允许搅拌,持续20分和向它之中加入二乙基醚。所得沉淀物通过真空过滤收集然后干燥,提供所述标题产品21E。MS(m/z)362.02$[M+H]^+$。

[1059] (S)-N-(1-(5-溴-2-(甲硫基)嘧啶-4-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-(3-(二氟甲基)-4,4,7,7-四氟-4,5,6,7-四氢-1H-吲唑-1-基)乙酰胺(21F)的合成：

[1060] 2-(3-(二氟甲基)-4,4,7,7-四氟-4,5,6,7-四氢-1H-吲唑-1-基)乙酸(604mg,2mmol),化合物21E(793mg,2mmol)和HATU(912mg,2.4mmol)在10mL的DMF中的混合物冷却至0℃。向它之中逐滴加入N,N-二异丙基乙胺(1.05mL,6mmol)。反应混合物在0℃被允许搅拌,持续10分然后缓慢地将它倾倒入冰水,同时搅拌。所得沉淀物通过真空过滤收集然后干燥,提供所述标题产品21F。MS(m/z)644.22$[M+H]^+$。

[1061] (S)-2-(3-(二氟甲基)-4,4,7,7-四氟-4,5,6,7-四氢-1H-吲唑-1-基)-N-(2-(3,5-二氟苯基)-1-(2-(甲硫基)-5-(3-氧代异二氢吲哚-5-基)嘧啶-4-基)乙基)乙酰胺(21G)的合成：

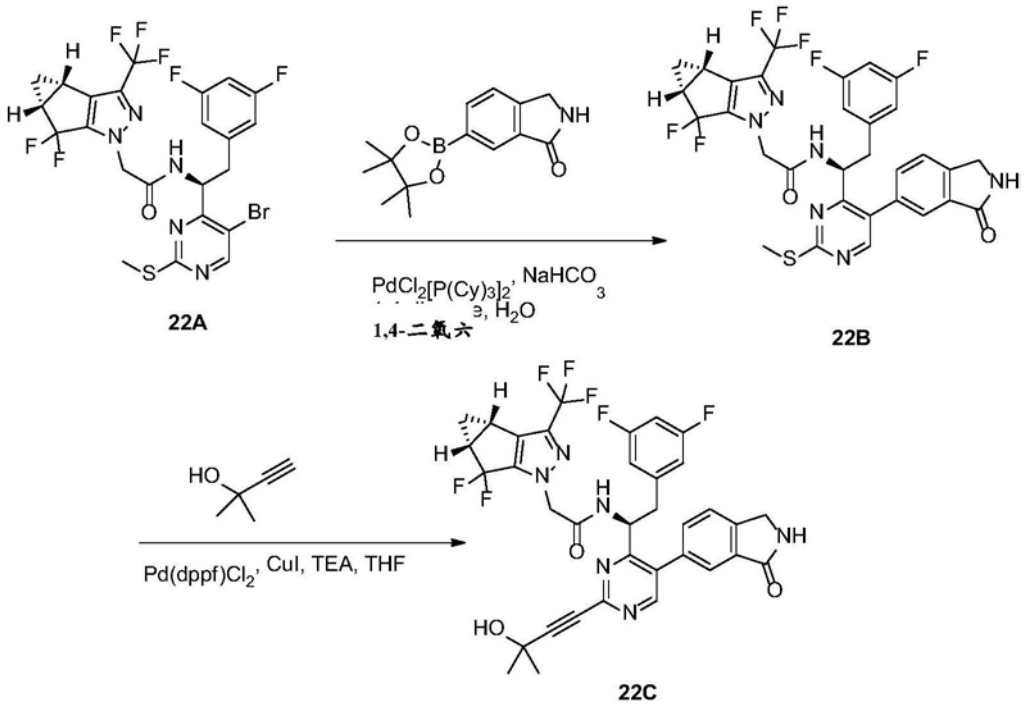
[1062] 在微波管中填充化合物21F(300mg,0.47mmol),6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异二氢吲哚-1-酮(181mg,0.7mmol)和$PdCl_2[P(Cy)_3]_2$(17mg,0.023mmol)。向混合物中加入10mL的1,4-二氧六环和1.4mL的碳酸氢钠含水溶液(1M)。所述混合物被加热至155℃,持续25min,在微波合成器中。在冷却至室温之后,将它在EtOAc和水间分配。有机层被分离和采用盐水洗涤,然后采用$MgSO_4$干燥,过滤和浓缩。残余物通过硅胶色谱法被纯化,提供所述标题化合物21G。MS(m/z)697.32$[M+H]^+$)。

[1063] (S)-2-(3-(二氟甲基)-4,4,7,7-四氟-4,5,6,7-四氢-1H-吲唑-1-基)-N-(2-(3,5-二氟苯基)-1-(2-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)-5-(3-氧代异二氢吲哚-5-基)嘧啶-4-基)乙基)乙酰胺(21H)的合成：

[1064] 向固体CuI(3.3mg,0.017mmol),$Pd(dppf)Cl_2$(7mg,0.009mmol),2-甲基丁-3-炔-

2-醇(22mg,0.26mmol)和化合物21G(60mg,0.086mmol)的混合物加入THF(1mL)和Et_3N(0.06mL,0.4mmol)。反应混合物在微波中在160℃被加热,持续20min。在冷却至室温之后它被采用EtOAc稀释。向它之中加入Si-硫醇(130mg,1.37mmol/g)和所述混合物在40℃被搅拌,持续1小时。然后它被过滤和所述滤液是采用10%含水NH_4OH,水和盐水洗涤。有机层在$MgSO_4$上被干燥,过滤,浓缩和通过反相HPLC纯化,提供所述标题化合物(21H)。^1H NMR(400MHz,甲醇-d4):δ9.09(d),8.54(s),7.64(dd),7.58(dd),7.40(d),6.78(t),6.67(tt),6.43-6.20(m),5.40(q),4.50(s),3.05(d),2.50(tdd),1.62(s)。MS(m/z):732.99$[M+H]^+$。

[1065] 实例22。

[1066] 

[1067] N-((S)-1-(5-溴-2-(甲硫基)嘧啶-4-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺(22A)的合成:

[1068] 所述标题化合物(22A)是根据为了合成实例21的化合物21F呈现的方法而被制备,运用2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)乙酸和化合物21E。MS(m/z)624.13$[M+H]^+$。

[1069] 2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)-N-((S)-2-(3,5-二氟苯基)-1-(2-(甲硫基)-5-(3-氧代异二氢吲哚-5-基)嘧啶-4-基)乙基)乙酰胺(22B)的合成:

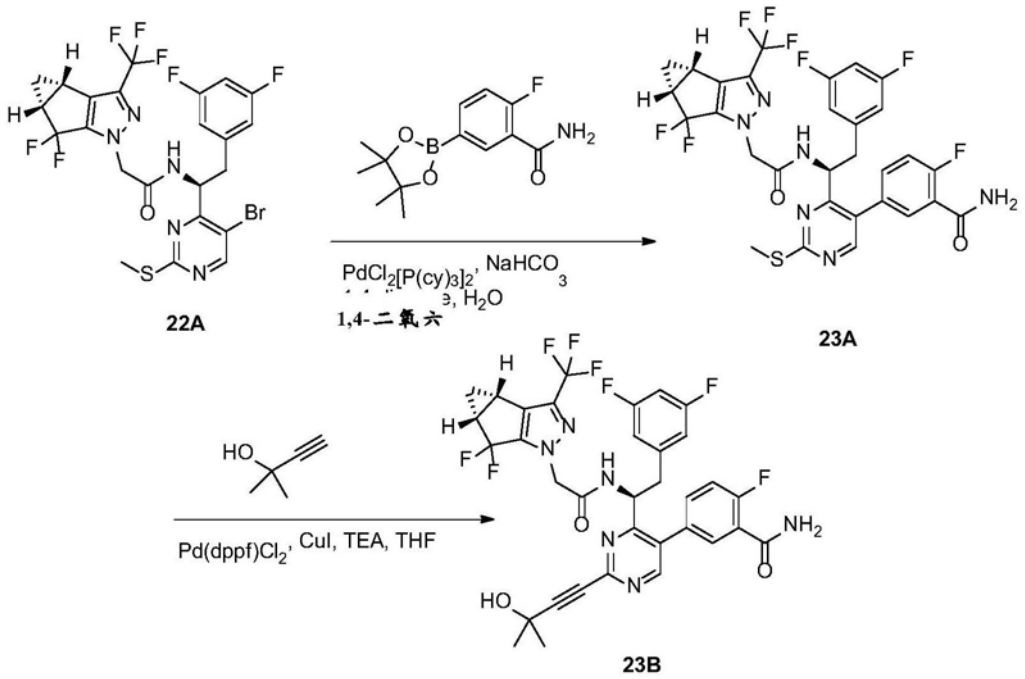
[1070] 所述标题化合物(22B)是根据为了合成实例21的化合物21G呈现的方法而被制备,运用化合物22A和6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异二氢吲哚-1-酮。MS(m/z)677.05$[M+H]^+$。

[1071] 2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)-N-((S)-2-(3,5-二氟苯基)-1-(2-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)-5-(3-氧代异二氢吲哚-5-基)嘧啶-4-基)乙基)乙酰胺(22C)的合成:

[1072] 所述标题化合物(22C)是根据为了合成实例21的化合物21H呈现的方法而被制备,

运用化合物22B和2-甲基丁-3-炔-2-醇。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4):δ9.05(d),8.53(s),7.63(dd),7.58(dd),7.37(d),6.75-6.55(m),6.41-6.21(m),5.41(q),4.85(s),4.50(s),3.05(dd),2.48-2.45(m),1.62(s),1.38(q),1.18-0.97(m,1H)。MS(m/z)713.01[M+H]$^+$。

[1073] 实例23。

[1074] 

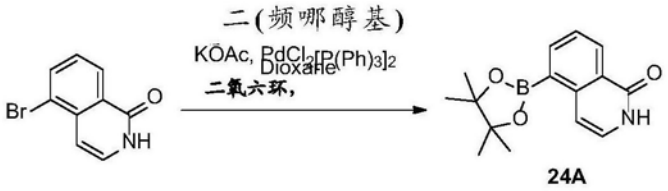
[1075] 5-(4-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰氨基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-基)-2-氟苯甲酰胺(23A)的合成:

[1076] 所述标题化合物(23A)是根据为了合成实例21的化合物21G呈现的方法而被制备,运用化合物22A和2-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯甲酰胺。MS(m/z)683.06[M+H]$^+$。

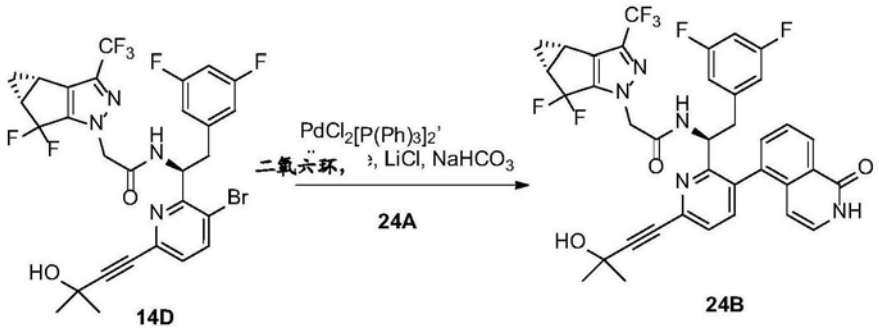
[1077] 5-(4-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰氨基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)嘧啶-5-基)-2-氟苯甲酰胺(23B)的合成:

[1078] 所述标题化合物(23B)是根据为了合成实例21的化合物21H呈现的方法而被制备,运用化合物23A和2-甲基丁-3-炔-2-醇。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d$_4$):δ9.09(t),8.51(d),7.46(ddq),7.27(ddd),6.69(tt),6.40(h),5.36(q),4.84(s),3.10-3.01(m),2.48-2.45(m),1.61(s),1.38(q),1.07(dd)。MS(m/z)719.06[M+H]$^+$。

[1079] 实例24。



24A

[1080] 

14D 24B

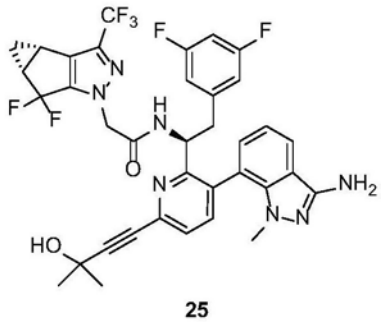
[1081] 5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异喹啉-1(2H)-酮(24A)的合成:

[1082] 向在二氧六环(1mL)中的5-溴异喹啉-1(2H)-酮(40mg,0.18mmol)加入二(频哪醇基)二硼(63mg,0.25mmol)和$PdCl_2[P(Ph)_3]_2$(6mg,0.01mmol)。反应混合物被密封和加热至100℃,持续1h。反应冷却至室温和进行随后的反应。MS(m/z)272.3$[M+H]^+$。

[1083] 2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)-N-((S)-2-(3,5-二氟苯基)-1-(6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)-3-(1-氧代-1,2-二氢异喹啉-5-基)吡啶-2-基)乙基)乙酰胺(24B)的合成:

[1084] 向含有24A(0.18mmol)的反应小瓶加入14D(50mg,0.07mmol),$PdCl_2[P(Ph)_3]_2$(5mg,0.01mmol),LiCl(11mg,0.22mmol)和1M $NaHCO_3$水溶液(0.22mL,0.22mmol)。反应混合物被密封和在微波反应器中加热至160℃,持续20min。冷却之后,反应混合物是采用EtOAc稀释和采用三部分的盐水洗涤。有机层被采用Na_2SO_4干燥,过滤,真空浓缩和通过反相HPLC纯化,以提供所述标题化合物24B作为阻转异构体的混合物。MS(m/z)724.2$[M+H]^+$。HPLC保留时间6.95min和7.09min(2-98%乙腈:水,其含有0.1%三氟乙酸,8.5min梯度,在Phenomonex Kinetex C18柱上)。

[1085] 实例25。

[1086] 

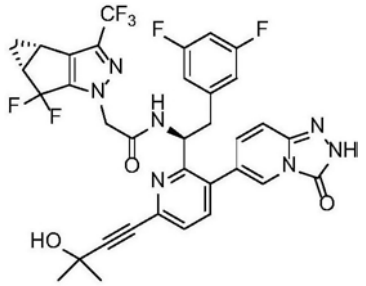
25

[1087] N-((S)-1-(3-(3-氨基-1-甲基-1H-吲唑-7-基)-6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺(25)的合成:

[1088] 所述标题化合物(25)是根据为了合成实例33的化合物33F呈现的方法而制备,标

题化合物(25)作为阻转异构体的混合物,运用2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)乙酸和37A。^{1}H NMR(400MHz,cd_3od)δ9.04-8.52(m),7.7-7.61(m),7.52(dd),7.17(d),7.04(t),7.00-6.90(m),6.77-6.66(m),6.60(t),6.489(d),6.40-6.25(m),5.32-5.25(m),5.11-5.04(m),4.80-4.79(m),3.22-3.06(m),2.96-2.85(m),2.52-2.46(m),1.64(s),1.43-1.39(m),1.14-1.07(m)。MS(m/z)726.2$[M+H]^+$。

[1089] 实例26。

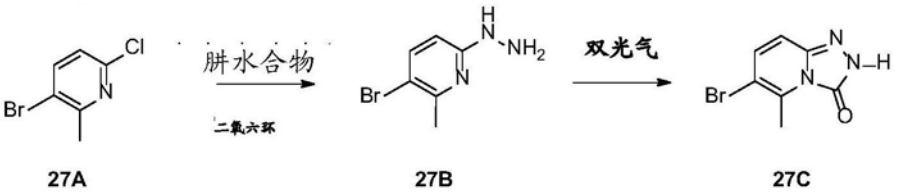
[1090] 

26

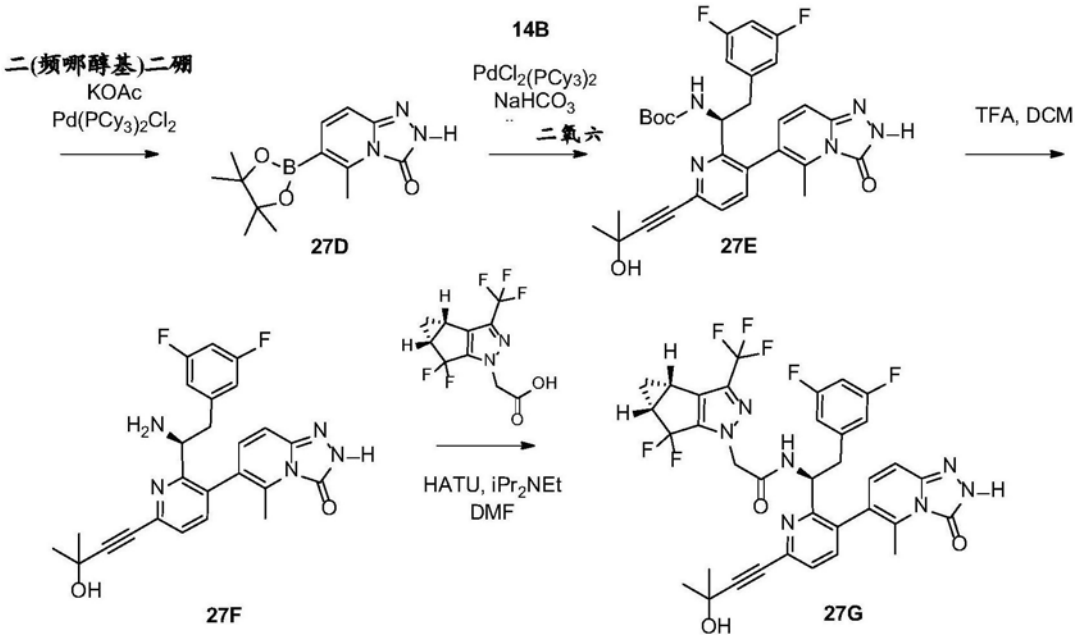
[1091] 2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)-N-((S)-2-(3,5-二氟苯基)-1-(6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)-3-(3-氧代-2,3-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)吡啶-2-基)乙基)乙酰胺(26)的合成:

[1092] 所述标题化合物(26)是根据为了合成实例24的化合物24B呈现的方法而被制备,运用6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮MS(m/z)714.1$[M+H]^+$。HPLC保留时间6.58min(2-98%乙腈:水,其含有0.1%三氟乙酸,8.5min梯度,在Phenomonex Kinetex C18柱上)。

[1093] 实例27。



[1094]



[1095] 3-溴-6-肼基-2-甲基吡啶(27B)的合成：

[1096] 向在二氧六环(4.5ml)中的3-溴-6-氯-2-甲基吡啶(1.53g,7.41mmol)加入肼水合物(1.8ml,37mmol)。反应在微波反应器中在160℃被加热,持续55min。在冷却至环境温度之后,反应混合物是在EtOAc和饱和的NaCl水溶液间分配。有机物被分离和在真空中被蒸发。所述产品被直接用于下述步骤。MS(m/z)202.0[M+H]$^+$。

[1097] 6-溴-5-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(27C)的合成：

[1098] 3-溴-6-肼基-2-甲基吡啶(4.55g,22.52mmol)被溶于DCE(35ml),向其中加入三氯甲基氯甲酸酯(2.72ml,22.52mmol)。反应在环境温度被搅拌,持续1h。己烷(15ml)被加入和固体被过滤,以提供所希望的产品。所述洗脱液被减少体积和第二次收获的沉淀物被分离。所述合并的固体被使用,没有进一步纯化。MS(m/z)228.0[M+H]$^+$。

[1099] 5-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(27D)的合成：

[1100] 6-溴-5-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(3.62g,15.87mmol)是在二氧六环(80ml)中与二(频哪醇基)二硼(6.05g,23.81mmol),KOAc(3.12g,31.75mmol)和$PdCl_2(PCy_3)_2$(0.23g,0.32mmol)相混合。氩被鼓泡入反应溶液,持续15min。反应然后是加热至85℃,持续15h。额外的$PdCl_2(PCy_3)_2$(250mg)被加入和所述温度被升至125℃。加热持续15h。在冷却至环境温度之后,反应是在EtOAc和水间分配。有机物被分离,干燥和在真空中除去。残余物被悬浮在EtOAc中(50ml)和产生的固体被过滤,以提供所述标题化合物。MS(m/z)276.2[M+H]$^+$。

[1101] (S)-叔-丁基(2-(3,5-二氟苯基)-1-(6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)-3-(5-甲

基-3-氧代-2,3-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)吡啶-2-基)乙基)氨基甲酸酯(27E)的合成：

[1102] 在微波中反应容器，14B(66mg，0.13mmol)和5-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(55mg，0.2mmol)被溶于二氧六环(2mL)和用含水1M $NaHCO_3$(0.4mL)和$PdCl_2(PCy_3)_2$(10mg)处理。所述混合物被加热至150℃，持续20min。在冷却至环境温度之后，反应是在EtOAc和水间分配。有机物被分离，干燥和在真空中除去和残余物通过柱色谱法在二氧化硅上被纯化以提供所述标题化合物作为阻转异构体的混合物。MS(m/z)563.8$[M+H]^+$。

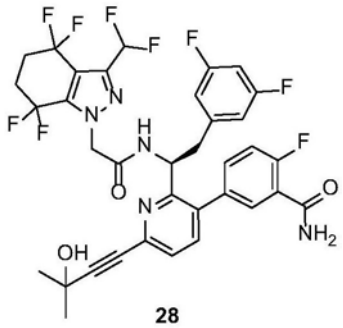
[1103] (S)-6-(2-(1-氨基-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-5-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(27F)的合成：

[1104] 所述标题化合物(27F)是根据为了合成在实例19中的19F呈现的方法而被制备，作为阻转异构体的混合物，运用27E。MS(m/z)464.1$[M+H]^+$。

[1105] 2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)-N-((S)-2-(3,5-二氟苯基)-1-(6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)-3-(5-甲基-3-氧代-2,3-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)吡啶-2-基)乙基)乙酰胺(27G)的合成：

[1106] 所述标题化合物(27G)是根据为了合成在实例37中的37E呈现的方法而制备，作为阻转异构体的混合物，运用27F和2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)乙酸。^1H NMR(400MHz，甲醇-d_4)δ8.75(dd)，7.44-7.54(m)，6.83-6.92(m)，6.68-6.80(m)，6.47-6.56(dd)，5.98(d)，5.16-5.24(m)，3.13-3.26(m)，3.03-3.08(m)，2.45-2.51(m)，2.37(s)，2.11(s)，1.36-1.43(m)，1.05-1.15(m)。MS(m/z)728.0$[M+H]^+$。

[1107] 实例28。

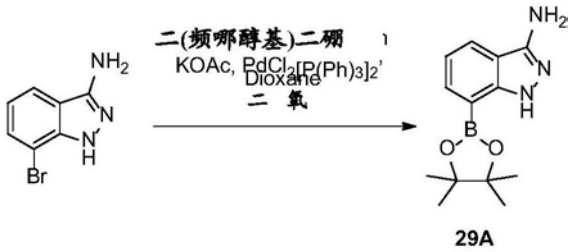
[1108] 

28

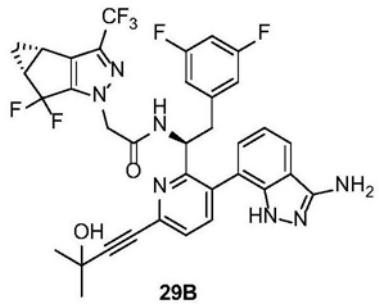
[1109] (S)-5-(2-(1-(2-(3-(二氟甲基)-4,4,7,7-四氟-4,5,6,7-四氢-1H-吲唑-1-基)乙酰氨基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-2-氟苯甲酰胺(28)的合成：

[1110] 所述标题化合物(28)是根据为了合成实例33的化合物33F呈现的方法而被制备，运用(3-氨基甲酰基-4-氟苯基)取代硼酸和2-(3-(二氟甲基)-4,4,7,7-四氟-4,5,6,7-四氢-1H-吲唑-1-基)乙酸。^1H NMR(400MHz，cd3od)δ8.88(d)，7.55(d)，7.50-7.36(m)，7.32(s)，7.23(dd)，6.94(d)，6.82(d)，6.72-6.62(m)，6.40-6.31(m)，5.40-5.32(m)，5.22(s)，5.06(s)，4.36-4.29(m)，3.75-3.57(m)，3.14-2.98(m)，2.66-2.42(m)，1.62(s)。MS(m/z)738.2$[M+H]^+$。

[1111] 实例29。



[1112]



[1113] 7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吲唑-3-胺(29A)的合成：

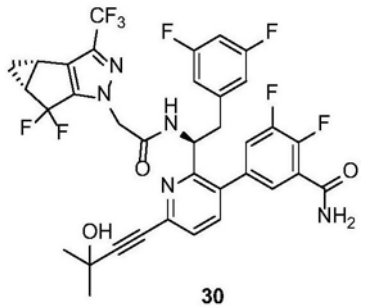
[1114] 向在二氧六环(3mL)中的7-溴-1H-吲唑-3-胺(75mg,0.35mmol)加入二(频哪醇基)二硼(126mg,0.5mmol)和$PdCl_2[P(Ph)_3]2$(12mg,0.01mmol)。反应混合物被密封和加热至100℃,持续16h。反应冷却至室温和进行随后的反应。MS(m/z)260.2$[M+H]^+$。

[1115] N-((S)-1-(3-(3-氨基-1H-吲唑-7-基)-6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺(29B)的合成：

[1116] 所述标题化合物(29)是根据为了合成实例24的化合物24B呈现的方法而被制备，运用29A。MS(m/z)712.4$[M+H]^+$。PLC保留时间6.02min(2-98%乙腈:水,其含有0.1%三氟乙酸,8.5min梯度,在Phenomonex Kinetex C18柱上)。

[1117] 实例30。

[1118]

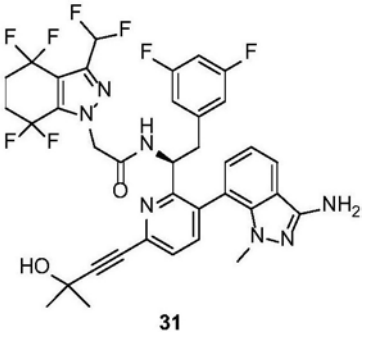


[1119] 5-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰氨基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-2,3-二氟苯甲酰胺(30)的合成：

[1120] 所述标题化合物(30)是根据为了合成实例33的化合物33F呈现的方法而被制备，运用5-溴-2,3-二氟苯甲酰胺和2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)乙酸。^1H NMR(400MHz,cd_3od)δ8.80(d),7.71-7.65(m),7.60-7.50(m),7.49-7.40(m),7.25-7.18(m),7.17-7.10(m),6.79-6.65

(m),6.43-6.31(m),5.33(m,1H),5.03(s),4.33-4.30(m),3.20-3.00(m),2.59-2.45(m),1.65-1.55(m),1.49-1.37(m),1.15-1.04(m)。MS(m/z)736.1[M+H]$^+$。

[1121] 实例31。

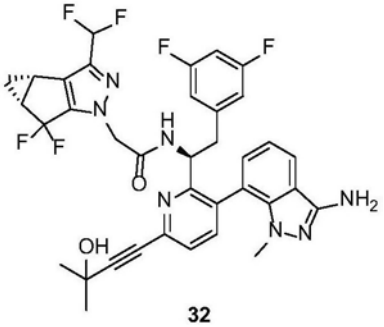
[1122] 

31

[1123] (S)-N-(1-(3-(3-氨基-1-甲基-1H-吲唑-7-基)-6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-(3-(二氟甲基)-4,4,7,7-四氟-4,5,6,7-四氢-1H-吲唑-1-基)乙酰胺(31)的合成：

[1124] 所述标题化合物(31)是根据为了合成实例33的化合物33F呈现的方法而制备，作为阻转异构体的混合物，运用37A和2-(3-(二氟甲基)-4,4,7,7-四氟-4,5,6,7-四氢-1H-吲唑-1-基)乙酸。^{1}H NMR(400MHz,cd_3od)δ8.85(m),7.87-7.85(m),7.70(d),7.54-7.46(d),7.33(d),7.25-7.15(m),6.81-6.71(m),6.40-6.32(m),5.35-5.24(m),5.03-4.98(m),3.19(s),3.08-2.95(m),2.61-2.40(m),1.64(s)。MS(m/z)746.2[M+H]$^+$。

[1125] 实例32。

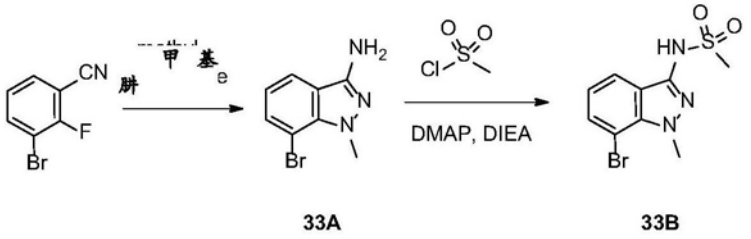
[1126] 

32

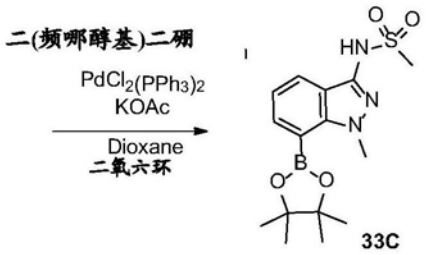
[1127] N-((S)-1-(3-(3-氨基-1-甲基-1H-吲唑-7-基)-6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-3-(二氟甲基)-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺(32)的合成：

[1128] 所述标题化合物(32)是根据为了合成实例33的化合物33F呈现的方法而制备，作为阻转异构体的混合物，运用37A。^{1}H NMR(400MHz,cd_3od)δ8.68(d),7.89-7.79(m),7.74-7.65(m),7.59-7.48(m),7.29(d),7.16-7.11(m),6.79-6.60(m),6.39(d),6.35-6.28(m),5.27-5.22(m),5.06-4.95(m),4.73(d),3.16(s),3.13-3.03(m),3.02-2.84(m),2.50-2.39(m),1.64(s),1.42-1.34(m),1.03(s)。MS(m/z)708.2[M+H]$^+$。

[1129] 实例33。

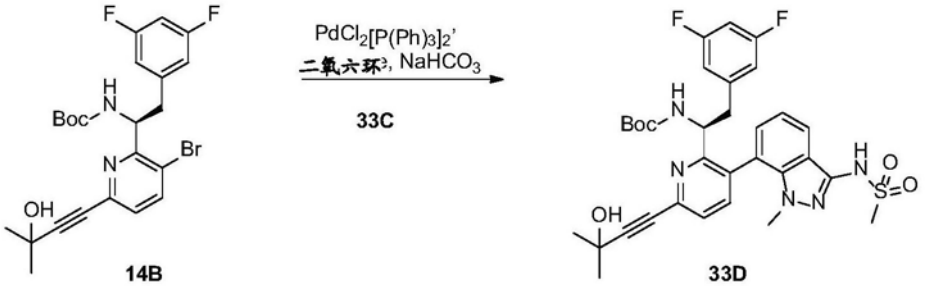


33A 33B

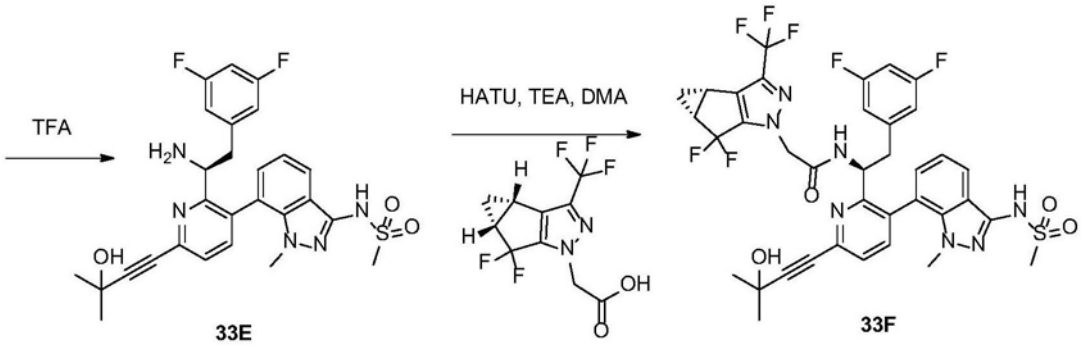


33C

[1130]



14B 33C 33D



33E 33F

[1131] 7-溴-1-甲基-1H-吲唑-3-胺(33A)的合成：

[1132] 在微波小瓶中3-溴-2-氟苄腈(2g,10mmol)乙醇(10mL)的溶液是用甲基肼(2.1mL,40mmol)处理,被密封和在微波反应器中加热至120℃,持续35分。反应被真空浓缩和所述粗制产品采用EtOAc(30mL)溶解和采用水(30mL),然后2M NaCl(aq,30mL)洗涤。有机物采用Na_2SO_4干燥,过滤和浓缩。产品通过二氧化硅色谱法被纯化,得到所述标题化合物。MS(m/z)227.1$[M+H]^+$。

[1133] N-(7-溴-1-甲基-1H-吲唑-3-基)甲磺酰胺(33B)的合成：

[1134] 向搅拌的33A(500mg,2.21mmol),4-二甲基氨基吡啶(13.5mg,0.11mmol)和N,N-二异丙基乙胺(714.6mg,5.53mmol)在DCM(20ml)中的溶液在0℃逐滴加入甲磺酰氯(532.0mg,4.64mmol)。反应被温热至RT和搅拌,持续2h。反应是采用水洗涤,采用Na_2SO_4干燥,过滤和浓缩。所述粗制产品采用EtOH(10mL)溶解和用8N NaOH(1.65ml)处理。反应混合物在60℃被加热,持续0.5h。所述乙醇在真空下被除去,采用1.0HCl使pH至～2然后,采用EtOAc萃取。有机物采用Na_2SO_4干燥,过滤和浓缩。所述产品通过二氧化硅色谱法被纯化,得到所述标题化合

物。MS(m/z)305.9[M+H]$^+$。

[1135] N-(1-甲基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吲唑-3-基)甲磺酰胺(33C)的合成：

[1136] 向在二氧六环(15mL)中的33B(1.2g,3.9mmol)加入二(频哪醇基)二硼(1.9mg,5.5mmol)和$PdCl_2[P(Ph)_3]_2$(138mg,0.19mmol)。反应混合物被密封和加热至100℃,持续1h。反应冷却至rt和通过C盐过滤,使用乙酸乙酯以冲洗所述垫。收集的有机相被真空浓缩和通过硅胶色谱法纯化,得到所述标题化合物。MS(m/z)352.1[M+H]$^+$。

[1137] (S)-叔-丁基(2-(3,5-二氟苯基)-1-(6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)-3-(1-甲基-3-(甲基磺酰氨基)-1H-吲唑-7-基)吡啶-2-基)乙基)氨基甲酸酯(33D)的合成：

[1138] 向在二氧六环(12mL)中的14B(250mg,0.5mmol)加入N-(1-甲基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吲唑-3-基)甲磺酰胺(33C,253mg,0.72mmol),$PdCl_2[P(Ph)_3]_2$(35mg,0.05mmol)和1M $NaHCO_3$水溶液(1.5mL,1.5mmol)。反应混合物被密封和在微波反应器中加热至150℃,持续20min。冷却之后,反应混合物是采用EtOAc稀释和采用三部分的盐水洗涤。有机层被采用Na_2SO_4干燥,过滤,真空浓缩和通过硅胶柱色谱法纯化,采用0-100％在己烷中的EtOAc洗脱,得到所述标题化合物33D作为阻转异构体的混合物。

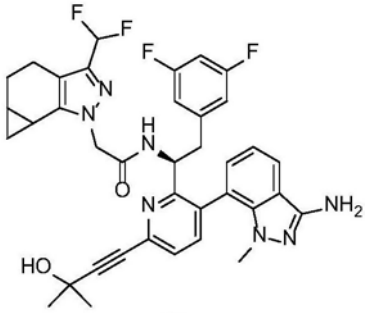
[1139] (S)-N-(7-(2-(1-氨基-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)甲磺酰胺(33E)的合成：

[1140] 向33D(47mg,0.07mmol)在DCM中的溶液加入在二氧六环(0.7mL,2.9mmol)中的4M HCl。反应混合物在室温被搅拌持续0.5小时。完全除去Boc保护基团之后,反应被真空浓缩,得到所述标题化合物33E作为阻转异构体的混合物。

[1141] 2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)-N-((S)-2-(3,5-二氟苯基)-1-(6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)-3-(1-甲基-3-(甲基磺酰氨基)-1H-吲唑-7-基)吡啶-2-基)乙基)乙酰胺(33F)的合成：

[1142] 向33E(70mg)在DMA(3mL)中的溶液加入三乙基胺(0.046mL,0.32mmol),之后加入2-((3bS,4aR)-3-(三氟甲基)-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)乙酸(31mg,0.1mmol)和HATU(46mg,0.12mmol)。在搅拌持续30分之后,反应混合物被过滤和通过反相HPLC纯化,以提供所述产品33F作为阻转异构体的混合物。^{1}H NMR(400MHz,cd_3od)δ7.83(dd),7.72-7.64(m),7.50-7.55(m),7.32-7.07(m),6.78-6.70(m),6.52-6.48(m),6.33-6.31(m),5.35-5.28(m),5.05-4.37(m),3.56(s),3.21-3.09(m),3.00-2.90(m),2.54-2.40(m),1.64(s),1.50-1.39(m),1.10-0.88(m)。MS(m/z)804.1[M+H]$^+$。

[1143] 实例34。

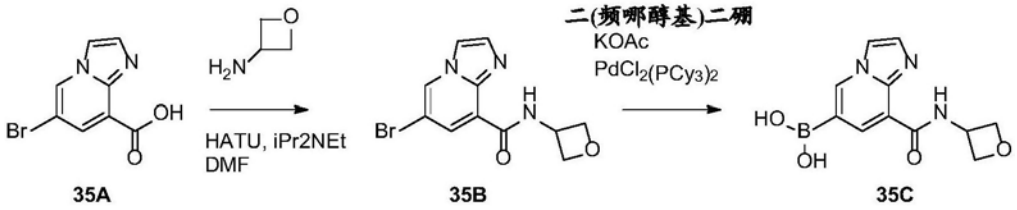
[1144] 

34

[1145] N-((S)-1-(3-(3-氨基-1-甲基-1H-吲唑-7-基)-6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-(3-(二氟甲基)-5,5a,6,6a-四氢环丙烯并[g]吲唑-1(4H)-基)乙酰胺(34)的合成：

[1146] 所述标题化合物(34)是根据为了合成实例33的化合物33F呈现的方法而被制备，作为阻转异构体的混合物，运用37A和2-(3-(二氟甲基)-5,5a,6,6a-四氢环丙烯并[g]吲唑-1(4H)-基)乙酸(WO2013006738)。^{1}H NMR(400MHz,cd_3od)δ7.91-7.86(m),7.71(dd),7.54(dd),7.22-7.17(m),6.87-6.69(m),6.66-6.56(m),6.41-6.30(m),5.35-5.25(m),5.08-4.97(m),4.90-4.71(m),4.36-4.29(m),3.76-3.66(m),3.65-3.57(m),3.18-3.13(m),3.07(dt),3.01-2.90(m),2.75-2.64(m),2.21-2.04(m),1.76-1.61(m),1.10-1.03(m),1.00-0.90(m),0.75-0.70(m),0.69-0.62(m)。MS(m/z)686.2[M+H]$^+$。

[1147] 实例35。

[1148] 

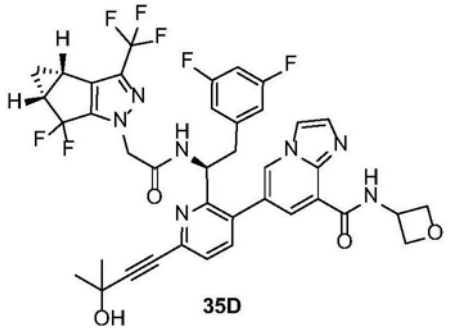
35A 35B 35C

[1149] 6-溴-N-(环氧丙烷-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酰胺(35B)的合成：

[1150] 6-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-8-羧酸盐酸化物(235mg,0.85mmol)和HATU(386.16mg,1.02mmol)在DMF(4ml)中被组合和用iPr_2NEt(0.37ml,2.12mmol)处理。3-Oxet胺(oxetamine)盐酸化物(92.31mg,0.85mmol)被加入和反应在环境温度搅拌，持续1h。水(2ml)被加入和固体被沉淀。所述固体通过过滤被收集，以提供所希望的产品。MS(m/z)296.0[M+H]$^+$。

[1151] (8-(环氧丙烷-3-基氨基甲酰基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)取代硼酸(35C)的合成：

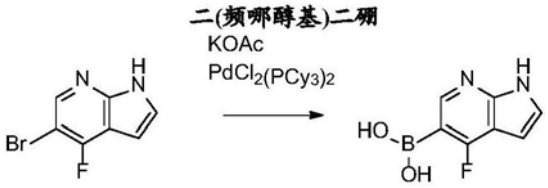
[1152] 所述标题化合物(35C)是根据为了合成在实例27中的27D呈现的方法而被制备，运用35B，其中所述取代硼酸酯被水解和所述相应取代硼酸被分离。MS(m/z)262.1[M+H]$^+$。

[1153] 

[1154] 6-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰氨基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-N-(环氧丙烷-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酰胺(35D)的合成：

[1155] 所述标题化合物(35D)是根据为了合成在实例27中的27G呈现的方法而被制备，运用14B和35C。^{1}H NMR(400MHz，甲醇-d_4)δ9.15(d)，8.80(d)，8.27(d)，8.11(d)，7.84-7.69(m)，7.65(dd)，7.53(dd)，6.89-6.64(m)，6.53-6.37(m)，5.34-5.13(m)，4.73-4.49(m)，4.49-4.34(m)，3.96-3.58(m)，3.25-3.03(m)，2.59-2.36(m)，1.51-1.29(m)，1.18-0.95(m)。MS(m/z)796.2[M+H]$^+$。

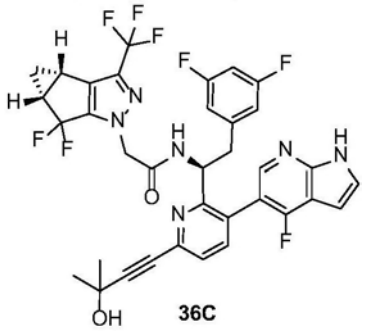
[1156] 实例36。

[1157] 

36A 36B

[1158] (4-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)取代硼酸(36B)的合成：

[1159] 在微波容器中，5-溴-4-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(100mg，0.47mmol)是在二氧六环(4.5ml)中与二(频哪醇基)二硼(177mg，0.7mmol)，KOAc(91mg，0.93mmol)和$PdCl_2(PCy_3)_2$(34mg)相混合。氩被鼓泡入反应溶液，持续15min。反应在微波反应器中在155℃被加热，持续15min。在冷却至环境温度之后，反应是在EtOAc和水间分配。有机物被分离，干燥和在真空中除去以提供所述标题化合物。MS(m/z)181.1[M+H]$^+$。

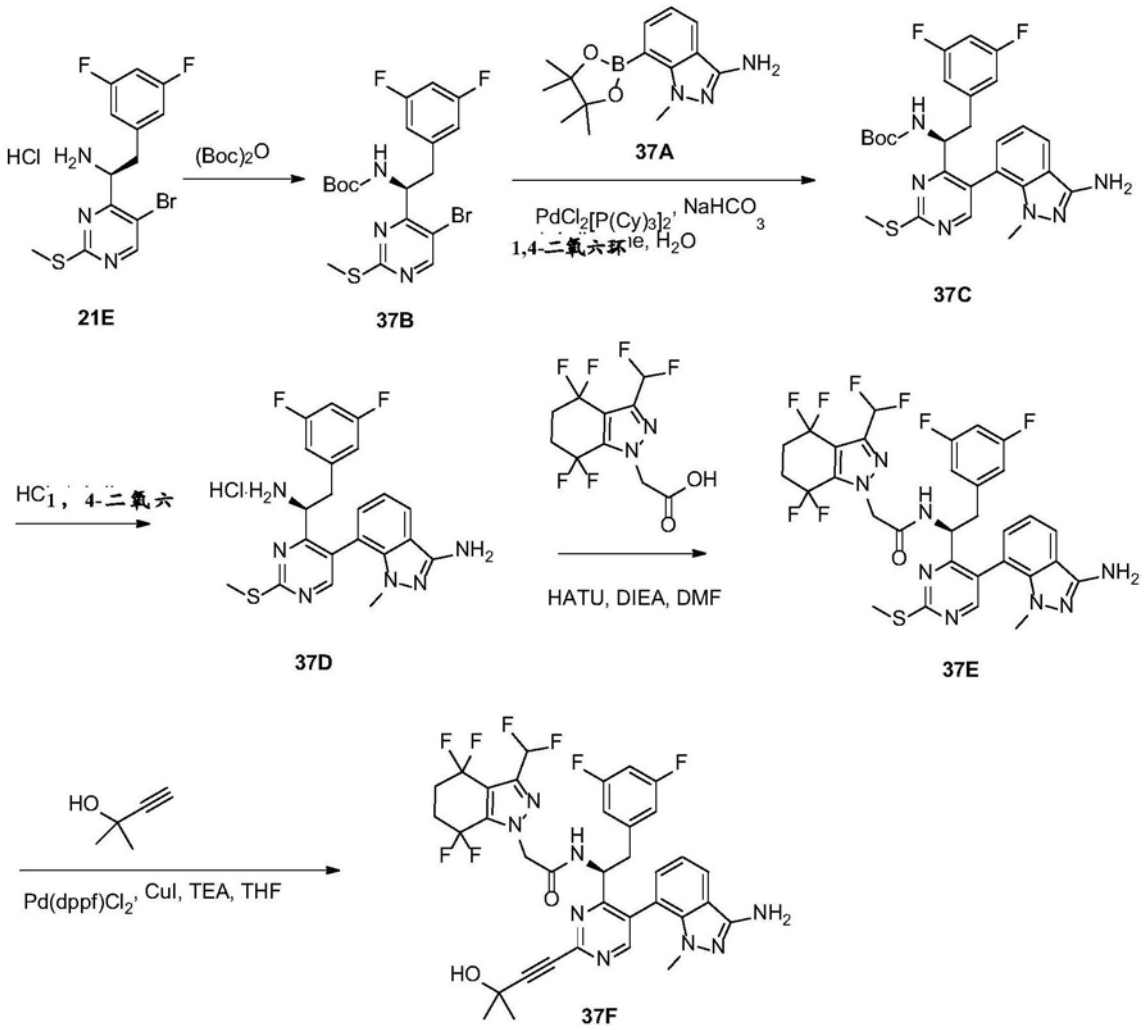
[1160] 

[1161] 2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)-N-((S)-2-(3,5-二氟苯基)-1-(3-(4-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)乙基)乙酰胺(36C)的合成：

[1162] 所述标题化合物(36C)是根据为了合成在实例27中的27G呈现的方法而被制备,运用14B和36B。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.71(s),7.63(s),7.53-7.42(m),6.64(s),6.57(s),6.32(s),3.14-2.97(m),2.56-2.40(m),1.62(s),1.42-1.34(m),1.16-1.04(m)。MS(m/z)715.1[M+H]$^+$。

[1163] 实例37。

[1164]



[1165] 1-甲基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吲唑-3-胺(37A)的合成:

[1166] 所述标题化合物(37A)是根据为了合成实例39的化合物39B呈现的方法而被制备,运用33A。MS(m/z)274.2[M+H]$^+$。

[1167] (S)-叔-丁基(1-(5-溴-2-(甲硫基)嘧啶-4-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)氨基甲酸酯(37B)的合成:

[1168] 向在二氯甲烷(3ml)中的化合物21E(310mg,0.78mmol)加入三乙基胺(217μL,1.56mmol)和二-叔-丁基二碳酸酯(170mg,0.78mmol)。所述混合物在环境温度被搅拌,持续一个小时然后真空浓缩。

[1169] 所述残余物通过硅胶色谱法被纯化,提供所述标题化合物(37B)。MS(m/z)459.86[M+H]$^+$。

[1170] (S)-叔-丁基(1-(5-(3-氨基-1-甲基-1H-吲唑-7-基)-2-(甲硫基)嘧啶-4-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)氨基甲酸酯(37C)的合成：

[1171] 所述标题化合物(37C)是根据为了合成实例21的化合物21G呈现的方法而被制备，作为阻转异构体的混合物，运用化合物37B和37A。MS(m/z)526.81[M+H]$^+$。

[1172] (S)-7-(4-(1-氨基-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-胺盐酸化物(37D)的合成：

[1173] 化合物37C(78mg,0.15mmol)被溶于2mL的1,4-二氧六环和冷却至0℃。向它之中加入4N HCl/1,4-二氧六环(2mL)。反应混合物在室温被搅拌，持续7小时。所述溶剂被除去和干燥，提供所述标题化合物37D作为阻转异构体的混合物。MS(m/z)427.01[M+H]$^+$。

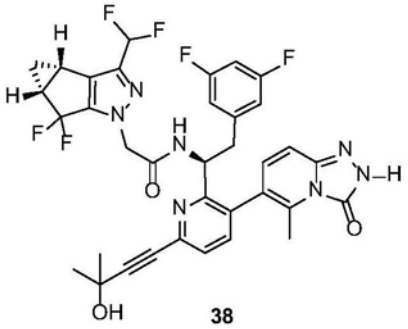
[1174] (S)-N-(1-(5-(3-氨基-1-甲基-1H-吲唑-7-基)-2-(甲硫基)嘧啶-4-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-(3-(二氟甲基)-4,4,7,7-四氟-4,5,6,7-四氢-1H-吲唑-1-基)乙酰胺(37E)的合成：

[1175] 2-(3-(二氟甲基)-4,4,7,7-四氟-4,5,6,7-四氢-1H-吲唑-1-基)乙酸(44mg,0.14mmol)，化合物37D(69mg,0.15mmol)和HATU(68mg,0.18mmol)在1.5mL的DMF的混合物冷却至0℃。向它之中加入N,N-二异丙基乙胺(0.1mL,0.6mmol)。反应混合物在0℃被允许搅拌持续5分然后在EtOAc和5％含水LiCl溶液间分配。有机层被分离，采用盐水洗涤和浓缩。残余物被通过反相HPLC纯化)，提供所述标题产品37E作为阻转异构体的混合物。MS(m/z)710.95[M+H]$^+$。

[1176] (S)-N-(1-(5-(3-氨基-1-甲基-1H-吲唑-7-基)-2-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)嘧啶-4-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-(3-(二氟甲基)-4,4,7,7-四氟-4,5,6,7-四氢-1H-吲唑-1-基)乙酰胺(37F)的合成：

[1177] 所述标题化合物(37F)是根据为了合成实例21的化合物21H呈现的方法而被制备，作为阻转异构体的混合物，运用化合物37E和2-甲基丁-3-炔-2-醇。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ9.01(d),8.69(d),7.88-7.78(m),7.70-7.41(m),7.40-7.28(m),7.10(dt),6.96-6.52(m),6.35(d),5.41-5.23(m),5.15-5.05(m),5.04-4.91(m),3.45-3.47(m),3.20(s),3.13-2.83(m),2.62-2.35(m),1.62(s)。MS(m/z)747.03[M+H]+。

[1178] 实例38。

[1179] 

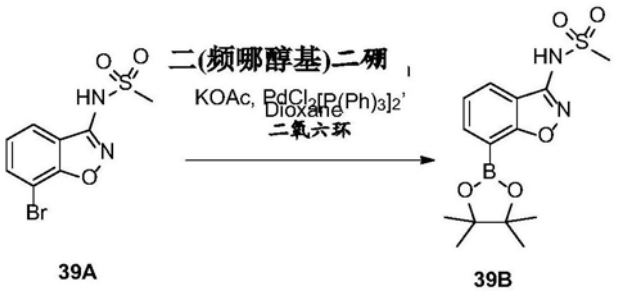
38

[1180] 2-((3bS,4aR)-3-(二氟甲基)-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)-N-((S)-2-(3,5-二氟苯基)-1-(6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)-3-(5-甲基-3-氧代-2,3-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)吡啶-2-基)乙基)乙酰胺(38)的合成：

[1181] 所述标题化合物(38)是根据为了合成在实例27中的27G呈现的方法而被制备，作

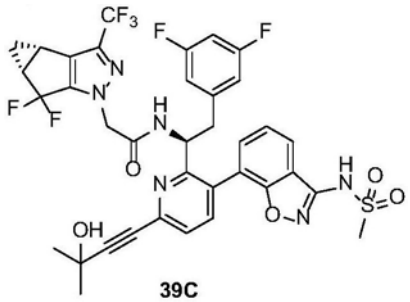
为阻转异构体的混合物，运用27F和2-((3bS,4aR)-3-(二氟甲基)-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)乙酸。HPLC保留时间6.48min和6.58min对应于各阻转异构体(2-98％乙腈:水，其含有0.1％三氟乙酸，8.5min梯度，在Phenomonex Kinetex C18柱4.6x 100mm上)。MS(m/z)710.1[M+H]$^+$。

[1182] 实例39。

[1183] 

[1184] N-(7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯并[d]异噁唑-3-基)甲磺酰胺(39B)的合成：

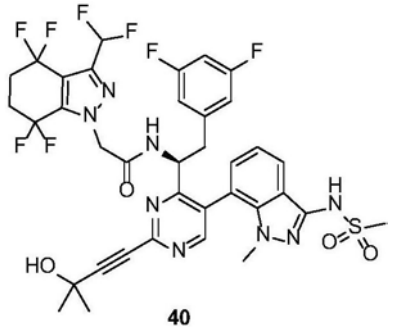
[1185] 向在二氧六环(3mL)中的39A(制备类似于33B的实例33，运用7-溴苯并[d]异噁唑-3-胺而不是7-溴-1-甲基-1H-吲唑-3-胺)(87mg，0.3mmol)加入二(频哪醇基)二硼(107mg，0.4mmol)和$PdCl_2[P(Ph)_3]_2$(21mg，0.03mmol)。反应混合物被密封和加热至100℃，持续16h。反应冷却至室温和进行随后的反应。MS(m/z)260.2[M+H]$^+$。

[1186] 

[1187] 2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)-N-((S)-2-(3,5-二氟苯基)-1-(6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)-3-(3-(甲基磺酰氨基)苯并[d]异噁唑-7-基)吡啶-2-基)乙基)乙酰胺(39C)的合成：

[1188] 所述标题化合物(39C)是根据为了合成实例33的化合物33F呈现的方法而被制备，运用39B和2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)乙酸。MS(m/z)791.1[M+H]$^+$。HPLC保留时间7.25min(2-98％乙腈:水，其含有0.1％三氟乙酸，8.5min梯度，在Phenomonex Kinetex C18柱上)。

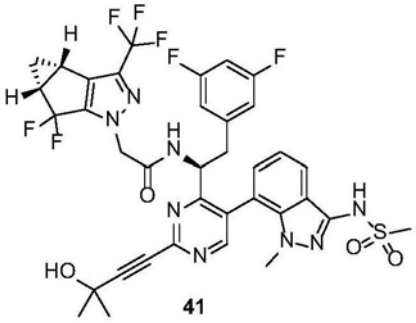
[1189] 实例40。

[1190] 

[1191] (S)-2-(3-(二氟甲基)-4,4,7,7-四氟-4,5,6,7-四氢-1H-吲唑-1-基)-N-(2-(3,5-二氟苯基)-1-(2-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)-5-(1-甲基-3-(甲基磺酰氨基)-1H-吲唑-7-基)嘧啶-4-基)乙基)乙酰胺(40)的合成：

[1192] 所述标题化合物(40)是根据为了合成实例37的化合物37F呈现的方法而被制备，作为阻转异构体的混合物，运用化合物37B和N-(1-甲基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吲唑-3-基)甲磺酰胺(化合物33C)。^{1}H NMR(400MHz，甲醇-d_4)：δ8.73(d)，7.90(ddd)，7.48-7.40(m)，7.25(dd)，7.18(dd)，7.04-6.53(m)，6.44-6.25(m)，5.42-5.38(m)，5.09-4.88(m)，3.41(s)，3.19(s)，3.14-2.90(m)，2.63-2.20(m)，1.64(d)。MS(m/z)824.90$[M+H]^+$

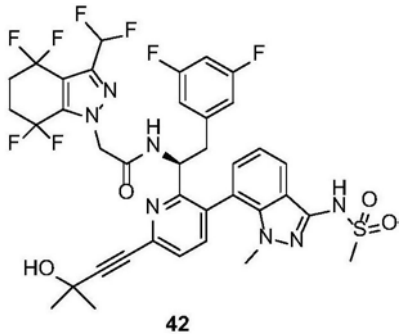
[1193] 实例41

[1194] 

[1195] 2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)-N-((S)-2-(3,5-二氟苯基)-1-(2-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)-5-(1-甲基-3-(甲基磺酰氨基)-1H-吲唑-7-基)嘧啶-4-基)乙基)乙酰胺(41)的合成：

[1196] 所述标题化合物(41)是根据呈现的方法为了合成实例23的化合物23B而被制备，作为阻转异构体的混合物，运用化合物22A和N-(1-甲基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吲唑-3-基)甲磺酰胺(33C)。^{1}H NMR(400MHz，甲醇-d_4)δ9.12-8.90(m)，8.73(dd)，7.90(dd)，7.42(d)，7.24(t)，7.17(t)，6.87-6.68(m)，6.61(t)，6.37(dd)，5.47-5.35(m)，5.02(q)，4.85-4.46(m)，3.40(d)，3.19(d)，3.12(dd)，3.07-2.83(m)，2.62-2.33(m)1.64(d)，1.48-1.31(m)，1.16-0.95(m)。MS(m/z)804.85$[M+H]^+$。

[1197] 实例42。

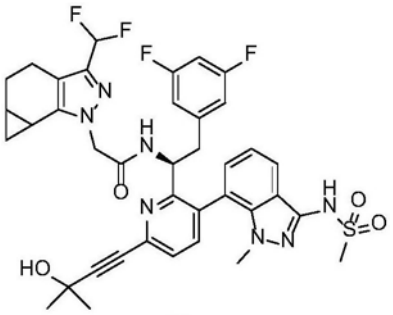
[1198] 

[1199] (S)-2-(3-(二氟甲基)-4,4,7,7-四氟-4,5,6,7-四氢-1H-吲唑-1-基)-N-(2-(3,5-二氟苯基)-1-(6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)-3-(1-甲基-3-(甲基磺酰氨基)-1H-吲唑-7-基)吡啶-2-基)乙基)乙酰胺(42)的合成：

[1200] 所述标题化合物(42)是根据为了合成实例33的化合物33F呈现的方法而被制备，

作为阻转异构体的混合物，运用2-(3-(二氟甲基)-4,4,7,7-四氟-4,5,6,7-四氢-1H-吲唑-1-基)乙酸。^{1}H NMR(400MHz,cd_3od)δ8.80(d),7.82(d),7.75-7.69(m),7.59-7.51(m),7.40-7.20(m),7.19-7.05(m),6.80(d),6.60-6.52(m),6.30(d),5.08-4.97(m),4.90-4.71(m),3.34(s),3.25-3.00(m),2.90-2.75(m),2.76-2.64(m),2.25-2.00(m,5H),1.64(s)。MS(m/z)824.2$[M+H]^+$。

[1201] 实例43。

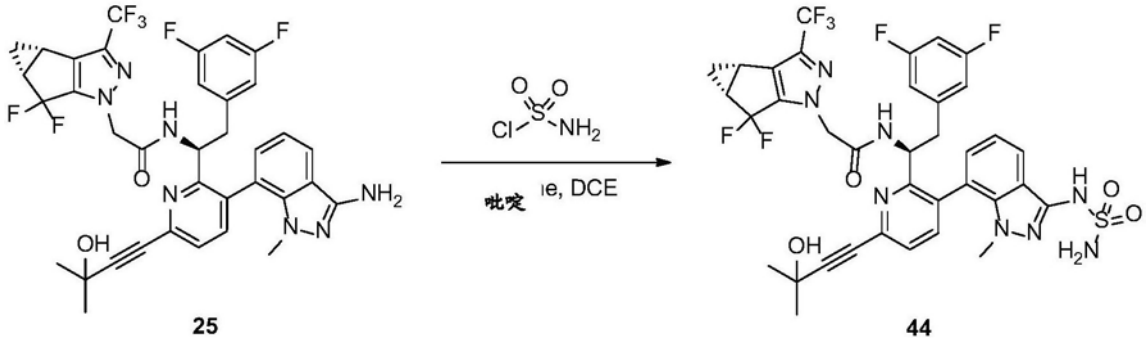
[1202] 

43

[1203] 2-(3-(二氟甲基)-5,5a,6,6a-四氢环丙烯并[g]吲唑-1(4H)-基)-N-((S)-2-(3,5-二氟苯基)-1-(6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)-3-(1-甲基-3-(甲基磺酰氨基)-1H-吲唑-7-基)吡啶-2-基)乙基)乙酰胺(43)的合成：

[1204] 所述标题化合物(43)是根据为了合成实例33的化合物33F呈现的方法而被制备，作为阻转异构体的混合物，运用20C和2-(3-(二氟甲基)-5,5a,6,6a-四氢环丙烯并[g]吲唑-1(4H)-基)乙酸。^{1}H NMR(400MHz,cd_3od)δ7.80(d),7.45(d),7.51(d),7.25-7.20(m,1H),6.80-6.52(m),6.45(d),5.35-5.25(m),5.08-4.97(m),4.90-4.71(m),3.34(s),3.25-3.02(m),2.98-2.64(m,),2.75-2.35(m),2.25-2.00(m),1.80-1.70(m),1.64(d),1.00-0.90(m),0.65-0.58(m)。MS(m/z)764.2$[M+H]^+$。

[1205] 实例44。

[1206] 

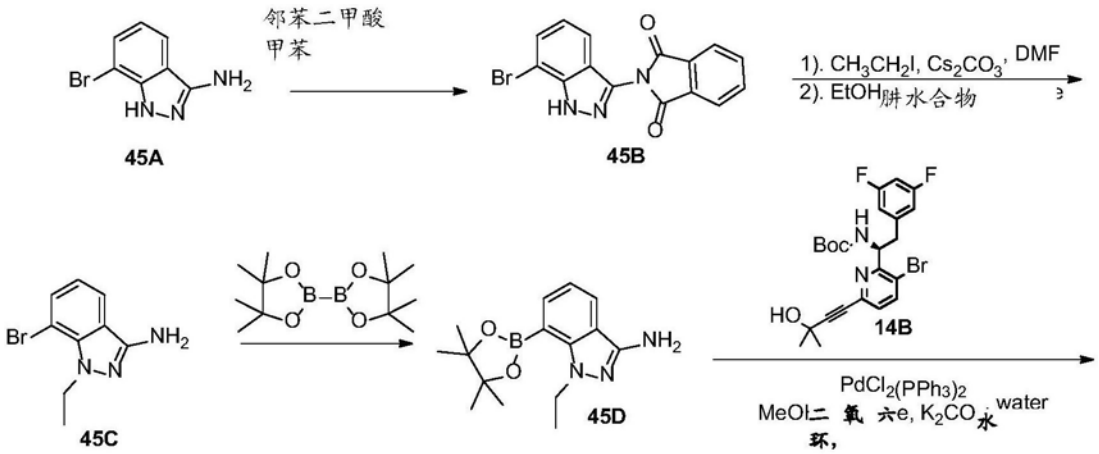
25 44

[1207] 2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)-N-((S)-2-(3,5-二氟苯基)-1-(6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)-3-(1-甲基-3-(氨磺酰基氨基)-1H-吲唑-7-基)吡啶-2-基)乙基)乙酰胺(44)的合成：

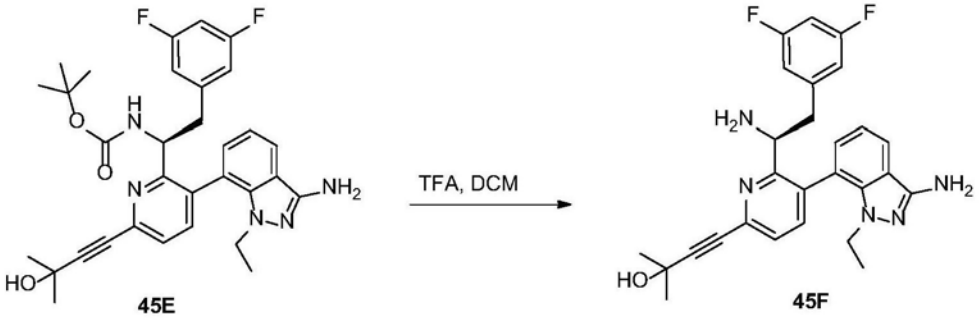
[1208] 向搅拌的25(31mg,0.04mmol)和吡啶(0.024mL,0.03mmol)在二氯乙烷(0.5mL)中的溶液加入氨磺酰氯(12mg,0.1mmol)在二氯乙烷(～0.2mL)中的溶液。反应在60℃被加热，持续1h。冷却之后，反应混合物被真空浓缩，采用EtOAc稀释和采用水然后1M HCl洗涤。有机

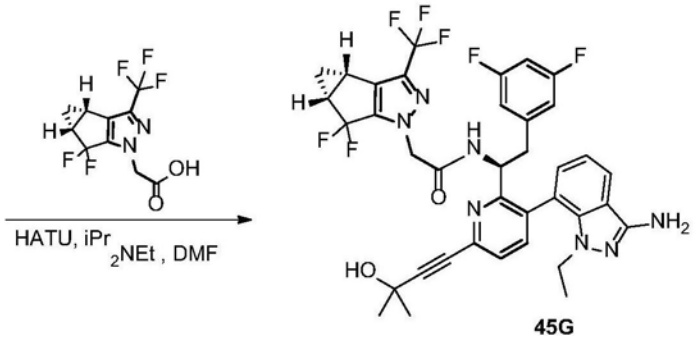
层采用Na_2SO_4干燥，过滤，真空浓缩和通过反相HPLC纯化以提供所述标题化合物44作为阻转异构体的混合物。^1H NMR(400MHz，cd_3od)δ8.86-6.25(m，8H)，5.38-4.97(m，1H)，4.85-4.73(m，2H)，3.26-3.06(m，1H)，3.04-2.90(m，2H)，2.63-2.37(m，2H)，1.69-1.56(m，6H)，1.52-1.32(m，1H)，1.19-0.98(m，1H)。MS(m/z)805.1$[M+H]^+$。

[1209] 实例45。



[1210]





[1211] 2-(7-溴-1H-吲唑-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(45B)的合成：

[1212] 向在甲苯(30mL)中的7-溴-1H-吲唑-3-胺(45A，1.2g，5.5mmol)加入邻苯二甲酸(990mg，6.0mmol)。所述烧瓶是配有迪-斯二氏疏水器和反应混合物在180℃被搅拌，持续12小时。反应被允许冷却，所述固体被滤出和没有进一步纯化而被使用，以提供所述标题化合物。MS(m/z)343.1$[M+H]^+$。

[1213] 7-溴-1-乙基-1H-吲唑-3-胺(45C)的合成：

[1214] 向在DMF(2mL)中的45B(100mg，0.3mmol)加入Cs_2CO_3(95.2mg，0.3mmol)和碘乙烷(0.028ml，0.35mmol)。反应混合物被搅拌，持续10分。反应混合物是采用EtOAc和盐水稀释，采用EtOAc萃取2X(次)，有机层采用硫酸钠干燥和浓缩。向所述粗制混合物中加入EtOH(2ml)和肼水合物(1ml)反应混合物被搅拌，持续30分。所述混合物被浓缩和通过快速柱色

谱法纯化，以提供所述标题化合物。MS(m/z)240.1[M+H]$^+$。

[1215] 1-乙基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吲唑-3-胺(45D)的合成：

[1216] 向在二氧六环(5mL)中的45C(80mg，0.3mmol)加入二(频哪醇基)二硼(84.6mg，0.3mmol)，乙酸钾(32.7mg，0.3mmol)和Pd(PCy$_3$)$_2$Cl$_2$(12.3mg，0.02mmol)。反应混合物在150℃在微波中被加热，持续30分。反应被冷却和所述固体被滤出。所述混合物被浓缩和通过快速柱色谱法纯化，以提供所述标题化合物。MS(m/z)288.2[M+H]$^+$。

[1217] (S)-叔-丁基(1-(3-(3-氨基-1-乙基-1H-吲唑-7-基)-6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)氨基甲酸酯(45E)的合成：

[1218] 向在二氧六环(4mL)和MeOH(0.75ml)中的45D(40mg，0.1mmol)加入14B(69mg，0.1mmol)，2M K_2CO_3(0.4ml)，LiCl(17.7mg，0.4mmol)和Pd(PPh$_3$)$_2$Cl$_2$(4.9mg，0.007mmol)。反应混合物在150℃在微波中被加热，持续30分。反应被冷却，采用EtOAc和盐水稀释和萃取2X(次)EtOAc。有机层采用硫酸钠干燥，浓缩和通过快速柱色谱法纯化，以提供所述标题化合物作为阻转异构体的混合物。MS(m/z)576.0[M+H]$^+$。

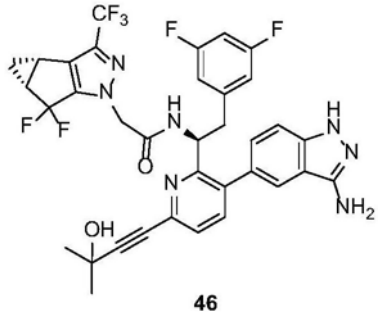
[1219] (S)-4-(5-(3-氨基-1-乙基-1H-吲唑-7-基)-6-(1-氨基-2-(3,5-二氟苯基)乙基)吡啶-2-基)-2-甲基丁-3-炔-2-醇(45F)的合成：

[1220] 所述标题化合物(45F)是根据为了合成实例19的化合物19F呈现的方法而被制备，作为阻转异构体的混合物，运用45E。MS(m/z)476.1[M+H]$^+$。

[1221] N-((S)-1-(3-(3-氨基-1-乙基-1H-吲唑-7-基)-6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺(45G)的合成：

[1222] 所述标题化合物(45G)是根据为了合成实例10的化合物10A呈现的方法而被制备，作为阻转异构体的混合物，运用45F和2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)乙酸。^{1}H NMR ^{1}H NMR(400MHz，甲醇-d$_4$)δ8.67(d)，7.87-7.75(m)，7.71(d)，7.59-7.50(m)，7.26-7.19(m)，7.18-7.12(m)，7.12-7.04(m)，6.76-6.63(m)，6.60(d)，6.47-6.41(m)，6.27(d)，5.11-5.01(m)，4.81(d)，4.72(d)，3.67-3.55(m)，3.51-3.43(m)，3.39-3.24(m)，3.15-3.10(m)，3.09-2.84(m)，2.56-2.40(m)，1.64(s)，1.45-1.33(m)，1.31-1.25(m)，1.14-1.03(m)，0.87(dt).MS(m/z)740.2[M+H]$^+$。

[1223] 实例46。

[1224] 

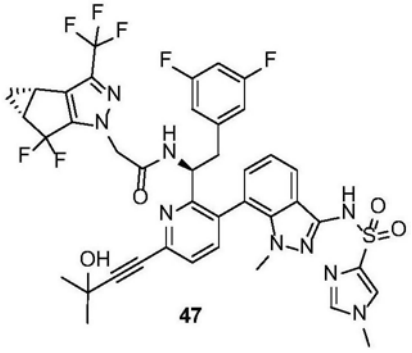
46

[1225] N-((S)-1-(3-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)-6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四

氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺(46)的合成：

[1226] 所述标题化合物(46)是根据为了合成实例33的化合物33F呈现的方法而被制备，运用5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吲唑-3-胺和2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)乙酸。^{1}H NMR(400MHz,cd_3od)δ8.99(d),7.62-7.54(m),7.51-7.40(m),7.33(d),6.72-6.62(m),6.29-6.22(m),5.53-5.43(m,),4.92(d),3.03(d),2.60-2.45(m),1.63(s),1.48-1.37(m),1.16-1.04(m)。MS(m/z)712.1[M+H]$^+$。

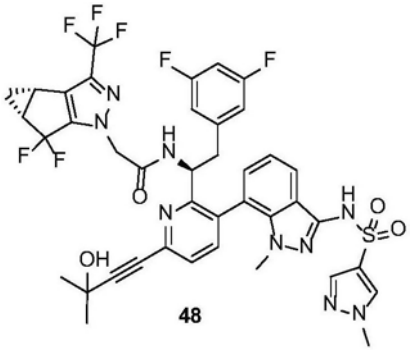
[1227] 实例47。

[1228] 

[1229] 2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)-N-((S)-2-(3,5-二氟苯基)-1-(6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)-3-(1-甲基-3-(1-甲基-1H-咪唑-4-磺酰氨基)-1H-吲唑-7-基)吡啶-2-基)乙基)乙酰胺(47)的合成：

[1230] 向N-((S)-1-(3-(3-氨基-1-甲基-1H-吲唑-7-基)-6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺(25,10mg,0.014mmol)在二氯甲烷(0.2mL)的中溶液加入吡啶(6.6μL,0.083mmol),之后加入1-甲基-1H-咪唑-4-磺酰氯(3.7mg,0.021mmol)。在搅拌持续1h之后,反应混合物被浓缩和通过反相HPLC纯化,以提供所述标题产品作为阻转异构体的混合物。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ7.75(dd),7.71-7.63(m),7.57-7.48(m),7.30(s),7.14-7.03(m),6.79-6.70(m),6.66-6.55(m),6.38-6.26(m),5.25(dd),4.96(dd),4.87-4.72(m),3.67(s),3.46(s),3.27(s),3.25-3.18(m),3.09-3.02(m),3.00-2.87(m),2.58-2.43(m),1.64(s),1.64(s),1.50-1.37(m),1.16-1.06(m)。MS(m/z)870.10[M+H]$^+$。

[1231] 实例48。

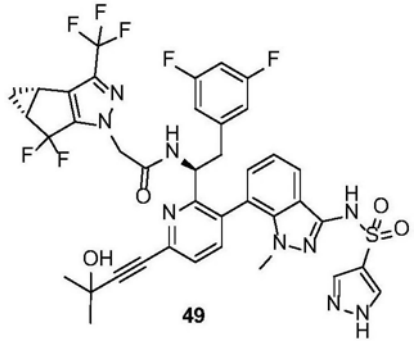
[1232] 

[1233] 2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环

戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)-N-((S)-2-(3,5-二氟苯基)-1-(6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)-3-(1-甲基-3-(1-甲基-1H-吡唑-4-磺酰氨基)-1H-吲唑-7-基)吡啶-2-基)乙基)乙酰胺(48)的合成：

[1234] 所述标题化合物(48)是根据为了合成实例47的化合物(47)呈现的方法而被制备，作为阻转异构体的混合物，运用1-甲基-1H-吡唑-4-磺酰氯。^{1}H NMR(400MHz，甲醇-d_4)δ7.95(s)，7.77-7.66(m)，7.61(s)，7.57-7.48(m)，7.24-7.18(m)，7.17-7.10(m)，7.07(dd)，6.78-6.68(m)，6.63(dd)，6.60-6.50(m)，6.40-6.26(m)，5.26(dd)，5.02(dd)，4.88-4.71(m)，3.83(s)，3.60(s)，3.29(s)，3.27-3.21(m)，3.09-3.01(m)，3.00-2.87(m)，2.58-2.39(m)，1.64(s)，1.49-1.36(m)，1.16-1.04(m)。MS(m/z)870.03[M+H]$^+$。

[1235] 实例49。

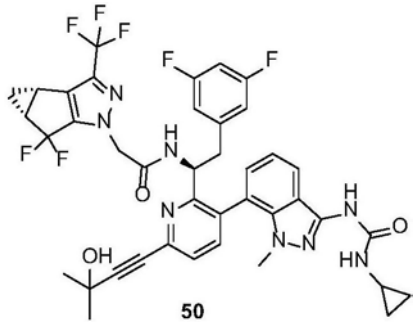
[1236] 

49

[1237] 2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)-N-((S)-2-(3,5-二氟苯基)-1-(6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)-3-(1-甲基-3-(1H-吡唑-4-磺酰氨基)-1H-吲唑-7-基)吡啶-2-基)乙基)乙酰胺(49)的合成：

[1238] 所述标题化合物(49)是根据为了合成实例47的化合物(47)呈现的方法而被制备，作为阻转异构体的混合物，运用1H-吡唑-4-磺酰氯。^{1}H NMR(400MHz，甲醇-d_4)δ8.74(d)，8.60(q)，7.91(s)，7.83(s)，7.76-7.63(m)，7.57-7.47(m)，7.21(dd)，7.13(dd)，7.03(dd)，6.79-6.68(m)，6.61-6.50(m)，6.46(dd)，6.38-6.25(m)，5.34-5.22(m)，5.05-4.94(m)，4.87-4.78(m)，3.28(s)，3.26-3.16(m)，3.15-3.07(m)，3.00-2.90(m)，2.58-2.43(m)，1.64(s)，1.64-1.64(m)，1.49-1.37(m)，1.17-1.07(m)。MS(m/z)856.03[M+H]$^+$。

[1239] 实例50。

[1240] 

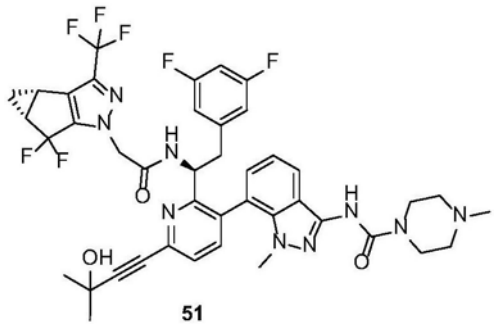
50

[1241] N-((S)-1-(3-(3-(3-环丙基脲基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)-6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺(50)的合

成：

[1242] 向N-((S)-1-(3-(3-氨基-1-甲基-1H-吲唑-7-基)-6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺(25,10mg,0.014mmol)和DIPEA(3.5μL,0.021mmol)在二氯甲烷(0.1mL)中的溶液加入三光气(4.5mg,0.015mmol)。在搅拌持续1分之后,环丙基胺(3.5μL,0.055mmol)被加入。在搅拌持续15分之后,反应混合物被浓缩和通过反相HPLC纯化,以提供所述标题产品作为阻转异构体的混合物。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ7.87(m),7.68(dd),7.53(dd),7.23(dd),7.13(dd),7.02(dd),6.77-6.68(m),6.63-6.54(m),6.49(dd),6.38-6.32(m),6.32-6.25(m),5.25(dd),5.01(t),4.79(t),3.26(s),3.25-3.19(m),3.14-3.04(m),3.00-2.89(m),2.73-2.64(m),2.56-2.41(m),1.64(s),1.64(s),1.49-1.36(m),1.17-1.04(m),0.81-0.71(m),0.61-0.51(m)。MS(m/z)809.12[M+H]$^+$。

[1243] 实例51。

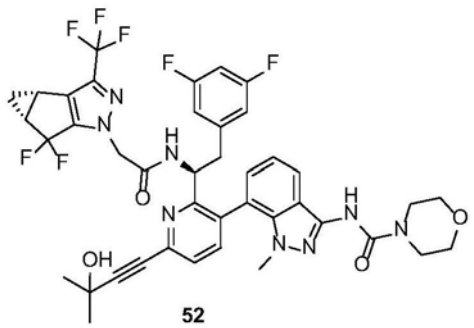
[1244] 

51

[1245] N-(7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰氨基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)-4-甲基哌嗪-1-甲酰胺(51)的合成：

[1246] 所述标题化合物(51)是根据为了合成实例50的化合物(50)呈现的方法而被制备,作为阻转异构体的混合物,运用1-甲基哌嗪。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ7.79-7.66(m),7.54(dd),7.23(dd),7.16(dd),7.09(dd),6.78-6.68(m),6.66-6.57(m),6.43-6.36(m),6.36-6.28(m),5.29(dd),5.02(dd),4.85-4.71(m),4.39(s),3.67-3.45(m),3.27-3.22(m),3.14-3.06(m),3.03-2.89(m),2.58-2.41(m),1.65(s),1.64(s),1.49-1.36(m),1.17-1.10(m),1.10-1.04(m)。MS(m/z)852.11[M+H]$^+$。

[1247] 实例52。

[1248] 

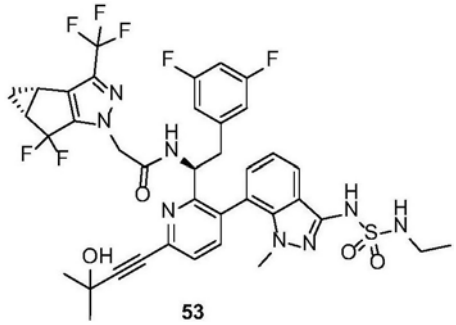
52

[1249] N-(7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-

环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰氨基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)吗啉-4-甲酰胺(52)的合成：

[1250] 所述标题化合物(52)是根据为了合成实例50的化合物(50)呈现的方法而被制备，作为阻转异构体的混合物，运用吗啉。^{1}H NMR(400MHz，甲醇-d_4)δ7.77-7.66(m)，7.54(dd)，7.22(dd)，7.15(dd)，7.08(dd)，6.77-6.69(m)，6.66-6.60(m)，6.58(dd)，6.42-6.36(m)，6.36-6.29(m)，5.32(dd)，5.03(dd)，4.85-4.79(m)，4.79-4.71(m)，3.74(dd)，3.61-3.53(m)，3.27-3.20(m)，3.15-3.07(m)，3.02(s)，3.00-2.90(m)，2.58-2.41(m)，1.65(s)，1.64(s)，1.49-1.35(m)，1.16-1.10(m)，1.10-1.04(m)。MS(m/z)839.13[M+H]$^+$。

[1251] 实例53。

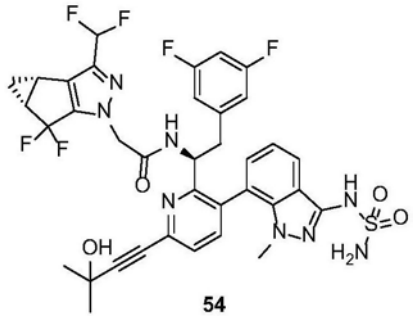
[1252] 

53

[1253] 2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)-N-((S)-2-(3,5-二氟苯基)-1-(3-(3-((N-乙基氨磺酰基)氨基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)-6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)乙基)乙酰胺(53)的合成：

[1254] 所述标题化合物(53)是根据为了合成实例44的化合物(44)呈现的方法而被制备，作为阻转异构体的混合物，运用乙基氨磺酰氯。^{1}H NMR(400MHz，甲醇-d_4)δ8.84-8.74(m)，7.95-7.85(m)，7.69(dd)，7.54(dd)，7.23(dd)，7.15(dd)，7.09(dd)，6.79-6.69(m)，6.66-6.56(m)，6.39-6.34(m)，6.34-6.26(m)，5.35-5.25(m)，5.07-4.98(m)，4.86-4.71(m)，3.23(m)，3.15-3.02(m)，3.00(s)，2.98-2.88(m)，2.58-2.40(m)，1.65(s)，1.64(s)，1.49-1.36(m)，1.12(t)，1.10-1.02(m)。MS(m/z)833.14[M+H]$^+$。

[1255] 实例54。

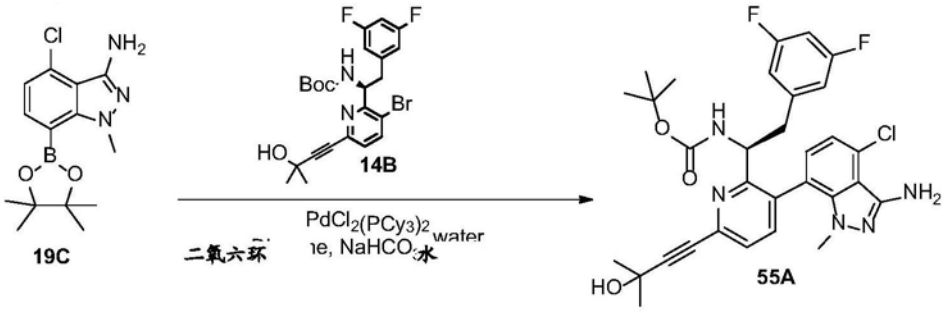
[1256] 

54

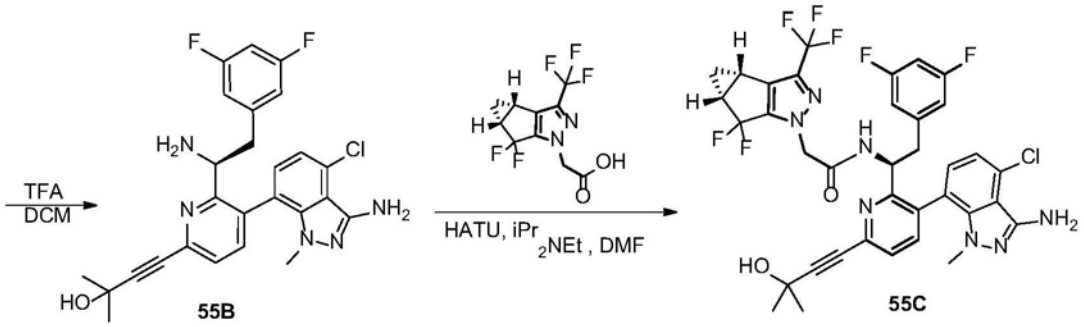
[1257] 2-((3bS,4aR)-3-(二氟甲基)-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)-N-((S)-2-(3,5-二氟苯基)-1-(6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)-3-(1-甲基-3-(氨磺酰基氨基)-1H-吲唑-7-基)吡啶-2-基)乙基)乙酰胺(54)的合成：

[1258] 所述标题化合物(54)是根据为了合成实例44的化合物44呈现的方法而被制备，作为阻转异构体的混合物，运用和2-((3bS,4aR)-3-(二氟甲基)-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)乙酸。^{1}H NMR(400MHz，cd_3od)δ8.75(d)，8.01-7.93(m)，7.72-7.63(m)，7.53(dd)，7.28-7.05(m)，6.87-6.51(m)，6.34(m)，5.35-5.25(m)，5.07-4.96(m)，4.80-4.65(m)，3.33(s)，3.24-2.88(m)，2.53-2.38(m)，1.64(d)，1.45-1.32(m)，1.13-0.99(m)。MS(m/z)787.1$[M+H]^+$。

[1259] 实例55。



[1260]



[1261] (S)-叔-丁基(1-(3-(3-氨基-4-氯-1-甲基-1H-吲唑-7-基)-6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)氨基甲酸酯(55A)的合成：

[1262] 向在二氧六环(100mL)中的19C(1.5g，4.8mmol)加入14B(1.6g，3.2mmol)，1N碳酸氢钠(8.4ml，8.4mmol)和$PdCl_2(PCy_3)_2$(238mg，0.3mmol)。反应混合物在125℃被搅拌，持续30分钟。反应被冷却，采用EtOAc和盐水稀释。所述混合物被采用EtOAc萃取2X(次)，有机层采用硫酸钠干燥，被浓缩和通过快速柱色谱法纯化，以提供所述标题化合物作为阻转异构体的混合物。MS(m/z)596.7$[M+H]^+$。

[1263] (S)-4-(6-(1-氨基-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-5-(3-氨基-4-氯-1-甲基-1H-吲唑-7-基)吡啶-2-基)-2-甲基丁-3-炔-2-醇(55B)的合成：

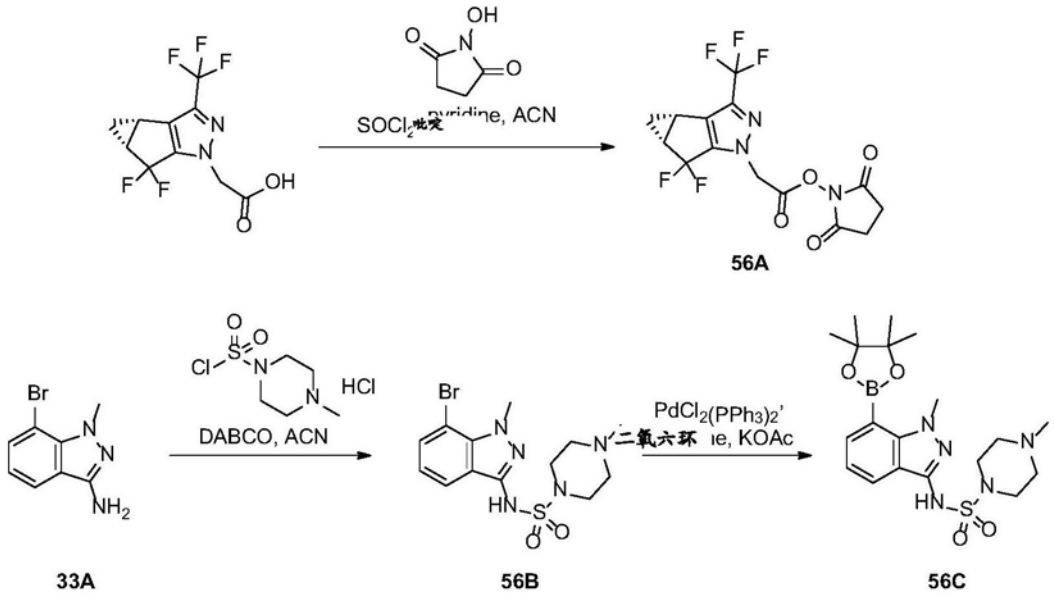
[1264] 所述标题化合物(55B)是根据为了合成实例19的化合物19F呈现的方法而被制备，作为阻转异构体的混合物，运用55A。MS(m/z)496.5$[M+H]^+$。

[1265] N-((S)-1-(3-(3-氨基-4-氯-1-甲基-1H-吲唑-7-基)-6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺(55C)的合成：

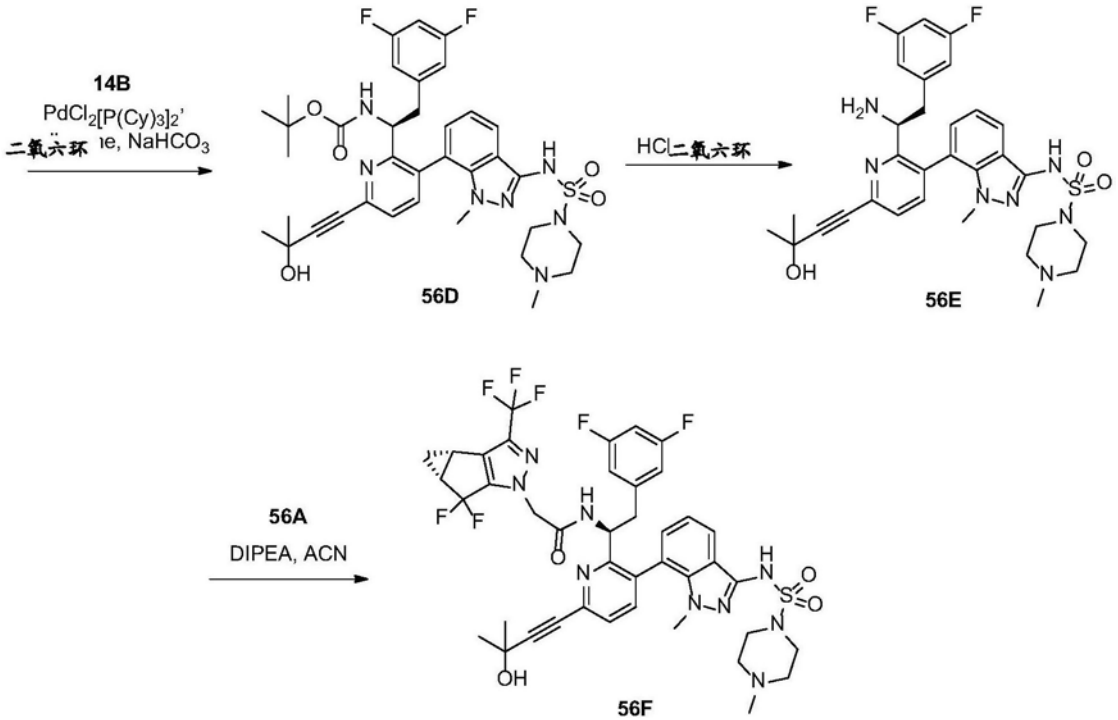
[1266] 所述标题化合物(55C)是根据为了合成实例10的化合物10A呈现的方法而被制备，作为阻转异构体的混合物，运用55B和2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)乙酸。^{1}H NMR(400MHz，甲醇-d_4)δ8.83-8.69(m)，7.65(d)，7.53(d)，7.13-7.06(m)，7.07-6.99(m)，6.96(d)，6.81-6.71(m)，

6.67-6.56(m),6.48-6.39(m),6.41-6.30(m),5.30-5.19(m),5.07-4.96(m),4.83-4.71(m),3.27-3.22(m),3.17(s),3.10(s),3.04-2.91(m),2.81(s),2.61-2.39(m),1.63(s),1.49-1.37(m),1.37-1.24(m),1.23-1.00(m)。MS(m/z)760.3[M+H]$^+$。

[1267] 实例56。



[1268]



[1269] 2,5-二氧代吡咯烷-1-基2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)乙酸酯(56A)的合成:

[1270] 在-5℃向搅拌的2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)乙酸(1.00g,3.54mmol),N-羟基琥珀酰亚胺(0.61g,5.32mmol)和吡啶(0.968mL,12.1mmol)的溶液逐滴加入亚硫酰氯(0.439mL,6.02mmol)。在-5℃搅拌持续20min之后,2.0M NaCl水溶液(10mL)被加入和所述产品是采用

2个部分的乙酸乙酯(12mL)萃取的。所述组合有机层被采用Na_2SO_4干燥，过滤，真空浓缩和通过硅胶柱色谱法纯化，得到所述标题化合物。^1H NMR(400MHz，DMSO-d_6)δ5.88-5.63(m，4H)，2.77-2.55(m，2H)，1.56-1.31(m，2H)，1.12-0.98(m，2H)。

[1271] N-(7-溴-1-甲基-1H-吲唑-3-基)-4-甲基哌嗪-1-磺酰胺(56B)的合成：

[1272] 向搅拌的7-溴-1-甲基-1H-吲唑-3-胺(33A，250mg，1.11mmol)和DABCO(310mg，2.77mmol)在乙腈中的溶液加入4-甲基哌嗪-1-磺酰氯HCl(650mg，2.77mmol)。在50℃搅拌持续3h之后，反应被浓缩，采用水稀释和采用乙酸乙酯萃取。有机层采用Na_2SO_4干燥，过滤，真空浓缩和通过硅胶柱色谱法纯化，得到所述标题化合物。MS(m/z)387.97$[M+H]^+$。

[1273] 4-甲基-N-(1-甲基-7-(4，4，5，5-四甲基-1，3，2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吲唑-3-基)哌嗪-1-磺酰胺(56C)的合成：

[1274] 所述标题化合物(56C)是根据为了合成实例19的化合物(19D)呈现的方法而被制备，运用N-(7-溴-1-甲基-1H-吲唑-3-基)-4-甲基哌嗪-1-磺酰胺(56B)。MS(m/z)436.18$[M+H]^+$。

[1275] (S)-叔-丁基(2-(3，5-二氟苯基)-1-(6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)-3-(1-甲基-3-(4-甲基哌嗪-1-磺酰氨基)-1H-吲唑-7-基)吡啶-2-基)乙基)氨基甲酸酯(56D)的合成：

[1276] 所述标题化合物(56D)是根据为了合成实例19的化合物(19E)呈现的方法而被制备，作为阻转异构体的混合物，运用4-甲基-N-(1-甲基-7-(4，4，5，5-四甲基-1，3，2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吲唑-3-基)哌嗪-1-磺酰胺(56C)。

[1277] (S)-N-(7-(2-(1-氨基-2-(3，5-二氟苯基)乙基)-6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)-4-甲基哌嗪-1-磺酰胺(56E)的合成：

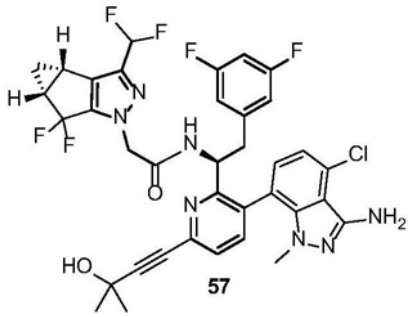
[1278] 所述标题化合物(56E)是根据为了合成实例14的化合物(14C)呈现的方法而被制备，作为阻转异构体的混合物，运用(S)-叔-丁基(2-(3，5-二氟苯基)-1-(6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)-3-(1-甲基-3-(4-甲基哌嗪-1-磺酰氨基)-1H-吲唑-7-基)吡啶-2-基)乙基)氨基甲酸酯(56D)。所得粗制产品是采用1M含水$NaHCO_3$被碱化至pH～8和采用乙酸乙酯萃取。有机层采用Na_2SO_4干燥，过滤，真空浓缩和被放入随后的步骤，没有进一步纯化。

[1279] 2-((3bS，4aR)-5，5-二氟-3-(三氟甲基)-3b，4，4a，5-四氢-1H-环丙烯并[3，4]环戊二烯并[1，2-c]吡唑-1-基)-N-((S)-2-(3，5-二氟苯基)-1-(6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)-3-(1-甲基-3-(4-甲基哌嗪-1-磺酰氨基)-1H-吲唑-7-基)吡啶-2-基)乙基)乙酰胺(56F)的合成：

[1280] 向粗制(S)-N-(7-(2-(1-氨基-2-(3，5-二氟苯基)乙基)-6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)-4-甲基哌嗪-1-磺酰胺(56E，62.9mg，0.101mmol假定100％纯度)和DIPEA(17.5μL，0.101mmol)在乙腈(2mL)中的溶液加入2，5-二氧代吡咯烷-1-基2-((3bS，4aR)-5，5-二氟-3-(三氟甲基)-3b，4，4a，5-四氢-1H-环丙烯并[3，4]环戊二烯并[1，2-c]吡唑-1-基)乙酸酯(56A，38.3mg，0.101mmol)。在搅拌持续1h之后，反应混合物被过滤和通过反相HPLC纯化，以提供所述标题产品作为阻转异构体的混合物。^1H NMR(400MHz，甲醇-d_4)δ8.01(dd)，7.87-7.77(m)，7.73-7.52(m)，7.28-7.15(m)，6.95(dd)，6.76-6.61(m)，6.46-6.41(m)，6.19-6.11(m)，5.24(dd)，5.03-4.90(m)，4.78(d)，3.91-3.67(m)，3.36(s)，3.13(dq)，3.00(s)，2.94-2.87(m)，2.75(dd)，2.70(s)，2.60-2.45

(m),1.65(s),1.64(s),1.49-1.38(m),1.15-0.94(m)。MS(m/z)888.35[M+H]$^+$。

[1281] 实例57。

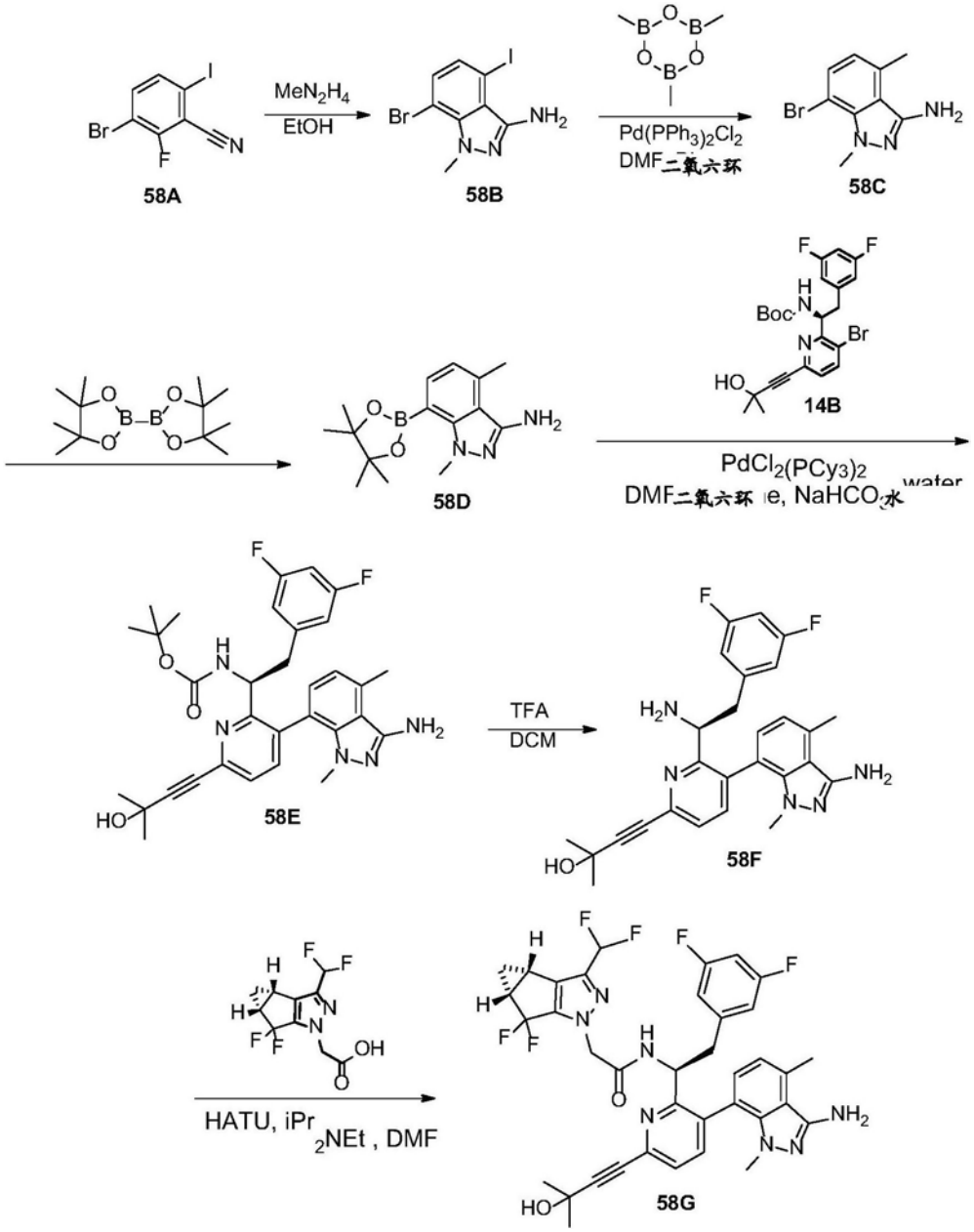
[1282] 

[1283] N-((S)-1-(3-(3-氨基-4-氯-1-甲基-1H-吲唑-7-基)-6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-3-(二氟甲基)-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺(57)的合成:

[1284] 所述标题化合物(57)是根据为了合成实例10的化合物10A呈现的方法而被制备,作为阻转异构体的混合物,运用55B和2-((3bS,4aR)-3-(二氟甲基)-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)乙酸。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ 8.02(s),7.54-7.37(m),7.10(d),7.07-6.99(m),6.75(d),6.72(t),6.67-6.56(m),6.51-6.44(m),6.25-6.13(m),6.02(d),5.56(q),5.01(td),4.75-4.69(m),3.08(s),2.98-2.86(m),2.80(s),2.55-2.39(m),1.71(s),1.42(q),1.22-1.14(m)。MS(m/z)742.8[M+H]$^+$。

[1285] 实例58。

[1286]



[1287] 7-溴-4-碘-1-甲基-1H-吲唑-3-胺(58B)的合成：

[1288] 所述标题化合物(58B)是根据为了合成实例19的化合物19B呈现的方法而被制备，运用58A。MS(m/z)352.4[M+H]$^+$。

[1289] 7-溴-1,4-二甲基-1H-吲唑-3-胺(58C)的合成：

[1290] 向在二氧六环(10mL)和DMF(10ml)中的58B(3.0g,8.5mmol)加入三甲基环硼氧烷(4.8ml,34.1mmol)，2M K_2CO_3水溶液(8.5ml)和Pd$(PPh_3)_2Cl_2$(600mg,0.8mmol)。反应混合物在160℃被搅拌持续5小时。反应被冷却，采用EtOAc和盐水稀释。所述混合物被采用EtOAc萃取2X(次)，有机层采用硫酸钠干燥，浓缩和通过快速柱色谱法纯化，以提供所述标题化合物。MS(m/z)240.1[M+H]$^+$。

[1291] 1,4-二甲基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吲唑-3-胺(58D)的合成：

[1292] 所述标题化合物(58D)是根据为了合成实例19的化合物19C呈现的方法而被制备，

运用58C。MS(m/z)288.2[M+H]$^+$。

[1293] (S)-叔-丁基(1-(3-(3-氨基-1,4-二甲基-1H-吲唑-7-基)-6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)氨基甲酸酯(58E)的合成：

[1294] 所述标题化合物(58E)是根据为了合成实例19的化合物19E呈现的方法而被制备，作为阻转异构体的混合物，运用58D。MS(m/z)576.2[M+H]$^+$。

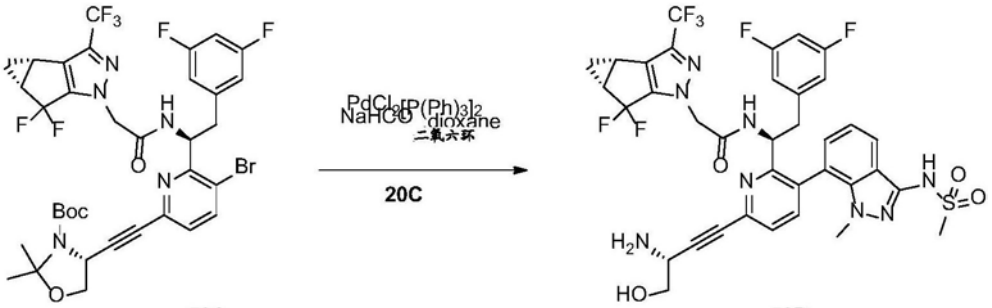
[1295] (S)-4-(5-(3-氨基-1,4-二甲基-1H-吲唑-7-基)-6-(1-氨基-2-(3,5-二氟苯基)乙基)吡啶-2-基)-2-甲基丁-3-炔-2-醇(58F)的合成：

[1296] 所述标题化合物(58F)是根据为了合成实例19的化合物19F呈现的方法而被制备，作为阻转异构体的混合物，运用58E。MS(m/z)476.1[M+H]$^+$。

[1297] N-((S)-1-(3-(3-氨基-1,4-二甲基-1H-吲唑-7-基)-6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-3-(二氟甲基)-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺(58G)的合成：

[1298] 所述标题化合物(58G)是根据为了合成实例10的化合物10A呈现的方法而被制备，作为阻转异构体的混合物，运用58F和2-((3bS,4aR)-3-(二氟甲基)-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)乙酸。^{1}H NMR(甲醇-d_4)δ:8.68-8.57(m),7.69-7.45(m),7.06(d),6.85(d),6.80(d),6.76-6.66(m),6.66-6.53(m),6.45(d),6.38(d),6.31(d),5.26(s),5.08-4.98(m),4.73(d),3.27-3.19(m),3.16(s),3.06(dd),2.91(dd),2.84(s),2.74-2.66(m),2.53-2.38(m),1.64(d),1.43-1.24(m),1.12-0.98(m)。MS(m/z)722.2[M+H]$^+$。

[1299] 实例59。

[1300] 

[1301] (R)-叔-丁基4-((5-溴-6-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰氨基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)吡啶-2-基)乙炔基)-2,2-二甲基噁唑烷-3-羧酸酯(59A)的合成：

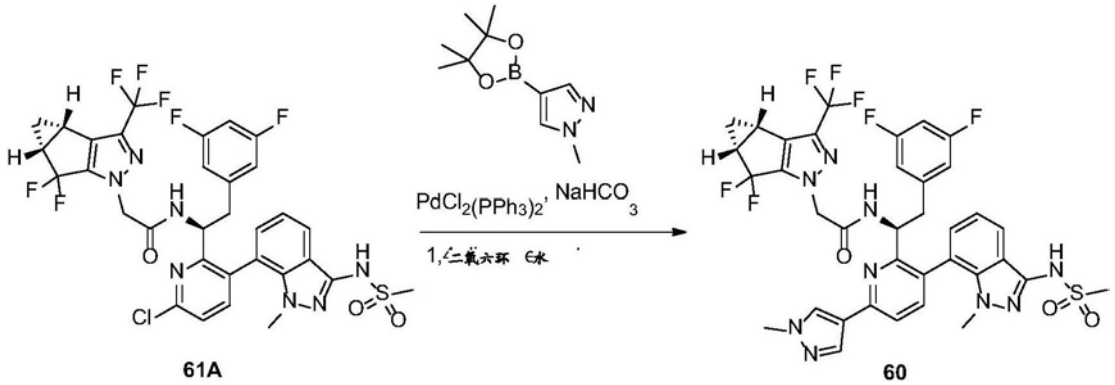
[1302] 所述标题化合物是类似于在实例14中化合物14D而被制备，运用(R)-叔-丁基4-乙炔基-2,2-二甲基噁唑烷-3-羧酸酯而不是2-甲基丁-3-炔-2-醇。MS(m/z)799[M-H]-。

[1303] N-((S)-1-(6-((R)-3-氨基-4-羟基丁-1-炔-1-基)-3-(1-甲基-3-(甲基磺酰氨基)-1H-吲唑-7-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺(59B)的合成：

[1304] 向59A(110mg,0.13mmol)在二氧六环(3mL)中的溶液加入20C(67mg,0.19mmol)，碳酸氢钠(1M,0.41mL)之后加入$PdCl_2[P(Ph)_3]_2$(4.8mg,0.06mmol)。反应是密封的和在微波反应器中在150℃加热，持续20min。冷却之后，反应混合物是首先采用EtOAc稀释和采用盐水

洗涤(2x 10mL)，采用Na_2SO_4干燥，过滤和浓缩。所述粗制物质通过反相HPLC纯化。含有所述产品的级分被汇集和用净TFA处理，得到所述标题化合物59B作为阻转异构体的混合物。^{1}H NMR(400MHz，cd_3od)δ7.89-7.73(m)，7.69-7.60(m)，7.32-7.27(m)，7.25-7.15(m)，7.10-7.07(m)，6.80-6.70(m)，6.69-6.47(m)，6.50(d)，6.40-6.28(m,)，5.32-5.25(m)，5.05-4.96(m)，4.80-4.72(d)，4.52-4.44(m)，4.09-3.98(m)，3.94-3.84(m)，3.21-3.08(m)，3.05-2.89(m)，2.59-2.37(m)，1.46-1.35(m)，1.11(s)，1.04(s)。MS(m/z)805.1$[M+H]^+$。

[1305] 实例60。

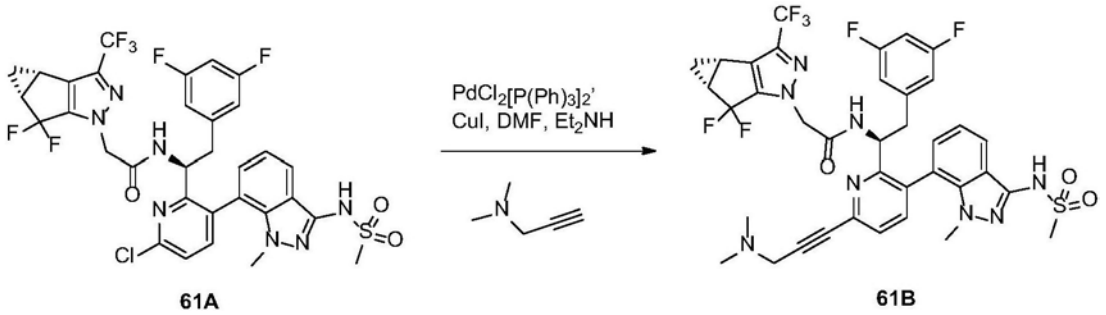
[1306] 

61A 60

[1307] 2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)-N-((S)-2-(3,5-二氟苯基)-1-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-(1-甲基-3-(甲基磺酰氨基)-1H-吲唑-7-基)吡啶-2-基)乙基)乙酰胺(60)的合成：

[1308] 在微波管中填充化合物61A(20mg，0.026mmol)，1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑(11mg，0.053mmol)和$PdCl_2[PPh_3]_2$(2mg，0.003mmol)。向混合物中加入0.5mL的1,4-二氧六环和0.1mL的碳酸氢钠水溶液(1M)。所述混合物被加热至120℃，持续4分，在微波合成器中。在冷却至室温之后，将它在EtOAc和水间分配。有机层被分离和采用盐水洗涤，然后采用$MgSO_4$干燥，过滤和浓缩。残余物被通过反相HPLC纯化，提供所述标题化合物60作为阻转异构体的混合物。^{1}H NMR(400MHz，甲醇-d_4)δ8.43-8.29(m)，8.28-8.09(m)，7.91-7.72(m)，7.76-7.58(m)，7.15-7.00(m)，6.82-6.68(m)，6.53(dd)，6.36-6.14(m)，5.39-5.18(m)，5.08-4.91(m)，4.84(d)，4.02(d)，3.38(s)，3.23-3.14(m)，3.14(s)，3.01(d)，2.93(dd)，2.63-2.30(m)，1.50-1.26(m)，1.17-0.79(m)。MS(m/z)：802.16$[M+H]^+$

[1309] 实例61。

[1310] 

61A 61B

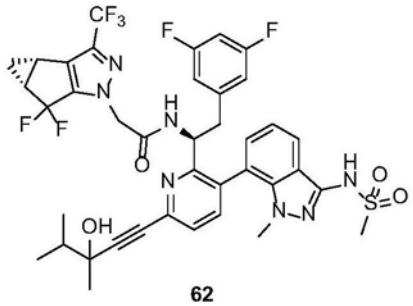
[1311] N-((S)-1-(6-氯-3-(1-甲基-3-(甲基磺酰氨基)-1H-吲唑-7-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺(61A)的合成。

[1312] 所述标题化合物(61A)是根据为了合成实例157的化合物157F呈现的方法而被制备,运用N-(1-甲基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吲唑-3-基)甲磺酰胺(33C)而不是19D。MS(m/z)756.1[M+H]$^+$。

[1313] 2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)-N-((S)-2-(3,5-二氟苯基)-1-(6-(3-(二甲基氨基)丙-1-炔-1-基)-3-(1-甲基-3-(甲基磺酰氨基)-1H-吲唑-7-基)吡啶-2-基)乙基)乙酰胺(61B)的合成:

[1314] 向含有在DMF(0.2mL)中的61A(20mg,0.026mmol)的反应小瓶加入N,N-二甲基丙-2-炔-1-胺(11mg,0.13mmol),$PdCl_2[P(Ph)_3]_2$(1.87mg,0.003mmol)和二乙胺(0.02mL,0.26mmol)。反应混合物是用氩气体冲洗的,持续5min然后被密封和在微波反应器中加热至125℃,持续15min。冷却之后,反应混合物被过滤和通过反相HPLC纯化,以提供所述标题产品作为阻转异构体的混合物。^{1}H NMRδ8.70(m),7.90-7.76(m),7.70(d),7.16(m),6.75(tt),6.57(dd),6.41-6.28(m),5.35-5.25(m),5.08-4.97(m),4.82-4.68(m),4.47(d),3.30-3.06(m),3.05-2.88(m),2.54-2.43(m),1.48-1.35(m),1.15-1.11(m),1.09-1.00(m)。MS(m/z)803.2[M+H]$^+$。

[1315] 实例62。

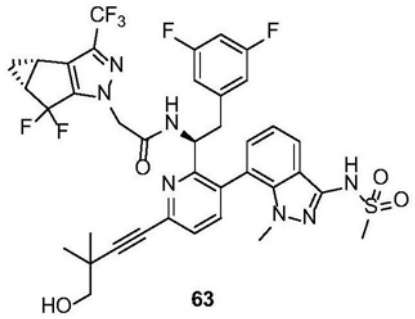
[1316] 

62

[1317] 2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)-N-((1S)-2-(3,5-二氟苯基)-1-(6-(3-羟基-3,4-二甲基戊-1-炔-1-基)-3-(1-甲基-3-(甲基磺酰氨基)-1H-吲唑-7-基)吡啶-2-基)乙基)乙酰胺(62)的合成:

[1318] 所述标题化合物(62)是根据为了合成实例61的化合物61呈现的方法而被制备,作为阻转异构体的混合物,运用3,4-二甲基戊-1-炔-3-醇。^{1}H NMR(400MHz,cd_3od)δ8.73(m),7.83-7.79(m),7.75-7.70(m),7.60-7.54(m),7.277.12(m),7.05(t),6.65(t),6.61(t),6.52(t),6.35-6.21(m),5.35-5.21(m),5.06-4.97(m),4.85-4.70(m),3.34(s),3.20-3.08(m),3.01-2.88(m),2.56-2.38(m),2.01-1.89(m),1.60-1.54(d),1.46-1.34(m),1.21-1.09(m),1.08-1.03(m)。MS(m/z)832.1[M+H]$^+$。

[1319] 实例63。

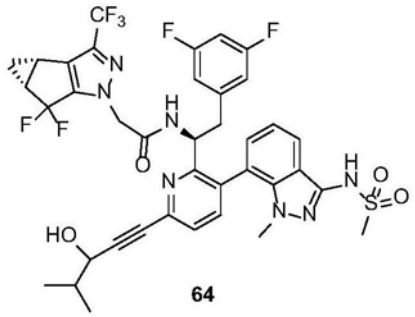
[1320] 

63

[1321] 2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)-N-((S)-2-(3,5-二氟苯基)-1-(6-(4-羟基-3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-3-(1-甲基-3-(甲基磺酰氨基)-1H-吲唑-7-基)吡啶-2-基)乙基)乙酰胺(63)的合成：

[1322] 所述标题化合物(63)是根据为了合成实例61的化合物61呈现的方法而被制备，作为阻转异构体的混合物，运用2,2-二甲基丁-3-炔-1-醇。^{1}H NMR(400MHz，cd_3od)δ8.65(d)，7.83(m)，7.66(dd)，7.51(dd)，7.08(dd)，6.73(tt)，6.50(dt)，6.38-6.26(m)，5.35-5.25(m)，4.98(t)，4.85-4.71(m)，3.57(s)，3.33(s)，3.15(d)，3.04-2.87(m)，2.54-2.43(m)，1.36(s)，1.12-1.02(m)。MS(m/z)818.2$[M+H]^+$。

[1323] 实例64。

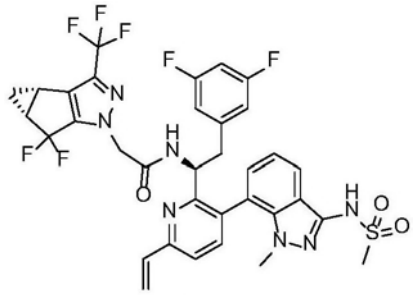
[1324] 

64

[1325] 2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)-N-((1S)-2-(3,5-二氟苯基)-1-(6-(3-羟基-4-甲基戊-1-炔-1-基)-3-(1-甲基-3-(甲基磺酰氨基)-1H-吲唑-7-基)吡啶-2-基)乙基)乙酰胺(64)的合成：

[1326] 所述标题化合物(64)是根据为了合成实例61的化合物61呈现的方法而被制备，作为阻转异构体的混合物，运用4-甲基戊-1-炔-3-醇。^{1}H NMR(400MHz，cd_3od)δ8.74(d)，8.67(d)，7.88-7.79(m)，7.75-7.66(m)，7.60-7.50(m)，7.14-7.05(m)，6.78-6.68(m)，6.53(ddt)，6.41-6.29(m)，5.31-5.25(m)，5.06-4.95(m)，4.78(d)，4.45-4.38(m)，3.34(s)，3.15(d)，3.03-2.88(m)，2.55-2.43(m)，2.06-1.91(m)，1.39(q)，1.18-1.10(m)，1.07(d)。MS(m/z)818.1[M+H]+。

[1327] 实例65。

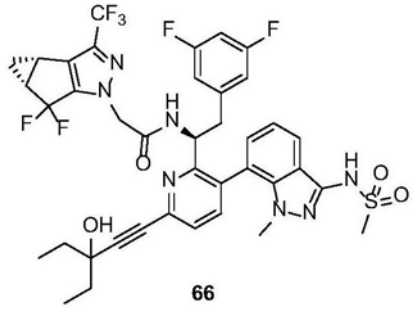
[1328] 

65

[1329] 2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)-N-((S)-2-(3,5-二氟苯基)-1-(3-(1-甲基-3-(1-甲基-1H-咪唑-4-磺酰氨基)-1H-吲唑-7-基)-6-乙烯基吡啶-2-基)乙基)乙酰胺(65)的合成：

[1330] 氩被鼓泡通过N-((S)-1-(6-氯-3-(1-甲基-3-(甲基磺酰氨基)-1H-吲唑-7-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺(61A,100mg,0.13mmol)，乙烯基三氟硼酸钾(35.4mg,0.26mmol)，二氯1,1'-二(二苯基膦基)二茂铁钯(II)二氯甲烷(10.8mg,0.01mmol)和三乙基胺(0.06ml,0.43mmol)在EtOH(2.6ml)中的溶液，持续5mins。反应在微波反应器中在150℃被加热，持续20mins。所述产品是固体，其加载于二氧化硅和通过硅胶色谱法纯化之后是通过反相HPLC再纯化，以提供所述标题产品作为阻转异构体的混合物。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ7.85-7.78(m),7.67-7.62(m),7.55-7.48(m),7.24-7.14(m),7.11-7.05(m),7.04-6.94(m),6.76-6.67(m),6.64-6.56(m),6.56-6.34(m),6.33-6.24(m),5.67-5.58(m),5.31-5.23(m),5.03-4.95(m),4.86-4.75(m),3.34(s),3.32-3.28(m),3.24-3.09(m),3.02-2.85(m),2.57-2.41(m),1.41(m),1.35-1.24(m),1.17-1.10(m),1.10-1.03(m)。MS(m/z)748.15[M+H]$^+$。

[1331] 实例66。

[1332] 

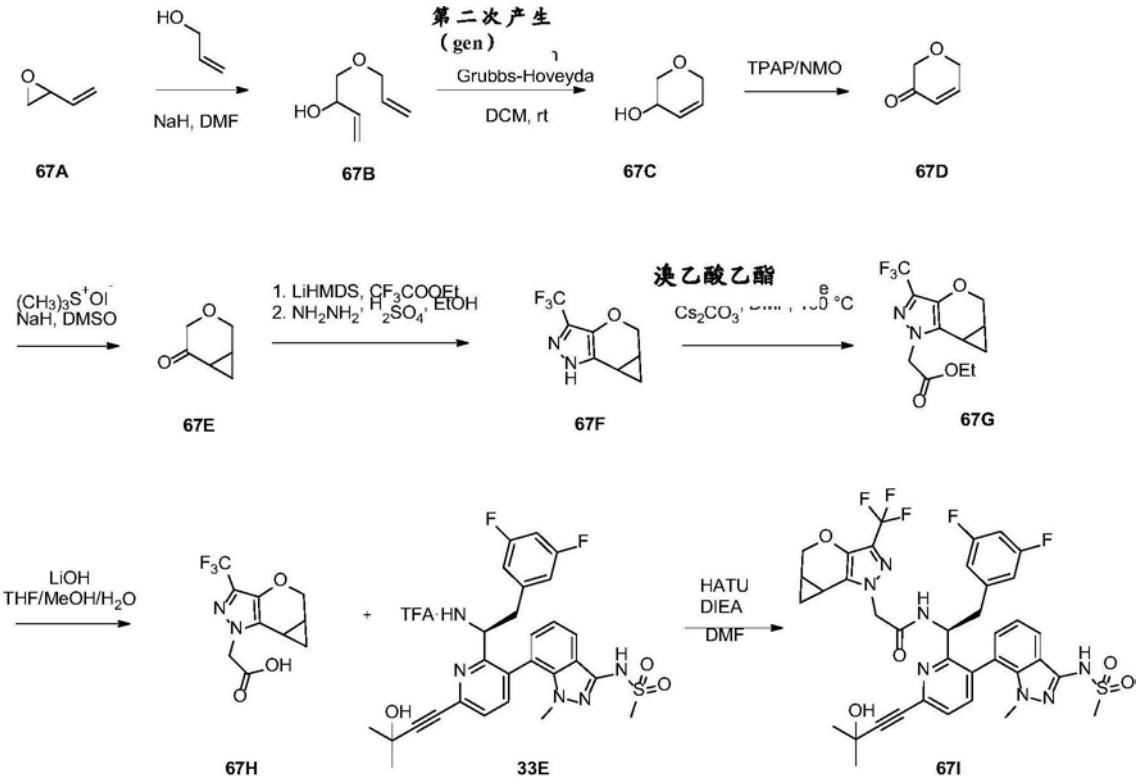
66

[1333] 2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)-N-((S)-2-(3,5-二氟苯基)-1-(6-(3-乙基-3-羟基戊-1-炔-1-基)-3-(1-甲基-3-(甲基磺酰氨基)-1H-吲唑-7-基)吡啶-2-基)乙基)乙酰胺(66)的合成：

[1334] 所述标题化合物(66)是根据为了合成实例61的化合物61呈现的方法而被制备，作为阻转异构体的混合物，运用3-乙基戊-1-炔-3-醇。^{1}H NMR(400MHz,cd_3od)δ7.83(td),7.74-7.65(m),7.54(dd),7.28-7.05(m),6.78-6.67(m),6.62(s),6.54(dd),6.35(ddd),5.00(t),5.32-5.25(m),4.84-4.70(m),3.34(s),3.15(d),3.03-2.88(m),2.55-2.42(m),1.93-1.73(m),1.41(dq),1.16(td),1.10-1.01(m)。MS(m/z)832.1[M+H]$^+$。

[1335] 实例67。

[1336]



[1337] 1-(烯丙基氧基)丁-3-烯-2-醇(67B)的合成：

[1338] 所述环氧化物67A(3.5g,50mmol)和烯丙基醇(5.8g,100mmol)在压力瓶中被溶于DMF(100mL)。在冷却至0℃之后,NaH(60％悬浮液在矿物油中,2.4g)被逐滴加入,在氩下搅拌,持续20min。所述瓶是密封的和在60℃加热过夜。反应在冰浴中冷却至0℃,采用100mL 2N HCl猝灭。所述含水层是采用醚(3X100mL)萃取3次。所述合并的醚是采用5％LiCl和盐水洗涤,采用Na_2SO_4干燥,过滤和在减压下浓缩。残余物被通过硅胶柱纯化,以产生所述标题化合物67B。^1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ6.00-5.74(m,2H),5.45-5.08(m,4H),4.31(tdd,J＝7.0,3.2,1.5Hz,1H),4.02(dt,J＝5.7,1.4Hz,2H),3.49(dd,J＝9.7,3.4Hz,1H),3.32(dd,J＝9.7,7.9Hz,1H),2.56(s,1H)。

[1339] 3,6-二氢-2H-吡喃-3-醇(67C)的合成：

[1340] 所述标题化合物(67C)是根据以下参考文献制备:Angew.Chem.Intl.Ed.2005,44,5306-5310。^1H NMR数据:1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ6.06-5.81(m,2H),4.19-3.99(m,2H),3.98-3.89(m,1H),3.86-3.66(m,2H),2.77-2.57(m,1H)。

[1341] 2H-吡喃-3(6H)-酮(67D)的合成：

[1342] 所述标题化合物(67D)是根据以下参考文献制备:Angew.Chem.Intl.Ed.2005,44,5306-5310。

[1343] 3-氧杂二环[4.1.0]庚烷-5-酮(67E)的合成：

[1344] 在室温向NaH(60％在矿物油中,0.19g)在DMSO(20mL)中的悬浮液加入三甲基碘化锍(1.75g,8mmol)。在搅拌持续15min之后,加入67D(0.6g,6mmol)在DMSO(5mL)中的溶液。在室温搅拌持续5min之后,反应混合物被采用乙酸乙酯稀释和采用5％LiCl水溶液洗涤。有机层被采用Na_2SO_4干燥,过滤,真空浓缩和通过硅胶柱色谱法纯化,得到所述标题化合物。^1H

NMR(400MHz,氯仿-d)δ4.22-4.03(m,2H),3.80(s,1H),3.76(d,J=6.0Hz,1H),1.95(ddd,J=9.8,7.5,4.7Hz,1H),1.85-1.71(m,2H),1.23(ddd,J=9.8,7.1,4.4Hz,1H)。

[1345] 3-(三氟甲基)-5,5a,6,6a-四氢-1H-环丙烯并[4,5]吡喃并[3,2-c]吡唑(67F)的合成:

[1346] 化合物67E(90mg,0.8mmol)和三氟乙酸乙酯(0.16g,1.2mmol)在醚中的溶液冷却至-78℃。LiHMDS(0.18g,1mmol)被以一个部分加入。所得混合物被在-78℃搅拌,持续2h。反应被倾倒入1N HCl水溶液和所述含水层采用醚萃取。有机层被采用Na_2SO_4干燥,过滤,真空浓缩,得到所述标题化合物,其被使用,没有进一步纯化。MS(m/z)209.06$[M+H]^+$。

[1347] 向来自最后步骤的粗制物在乙醇(20mL)中的溶液加入浓硫酸(0.5mL)和肼一水合物(1mL)。所得混合物在90℃被加热,持续5min。反应完成之后,所述挥发物在真空中被除去,得到所述标题化合物,其在随后的步骤中被使用。MS(m/z)205.18$[M+H]^+$。

[1348] 乙基2-(3-(三氟甲基)-5,5a,6,6a-四氢-1H-环丙烯并[4,5]吡喃并[3,2-c]吡唑-1-基)乙酸酯(67G)的合成:

[1349] 在0℃向化合物67F(100mg,0.49mmol)在DMF(2mL)中的溶液加入溴乙酸乙酯(98mg,0.59mmol)和碳酸铯(160mg,0.5mmol)。反应在50℃被加热过夜。冷却之后,所述混合物被通过反相HPLC纯化,得到所述标题化合物。MS(m/z)291.19$[M+H]^+$。

[1350] 2-(3-(三氟甲基)-5,5a,6,6a-四氢-1H-环丙烯并[4,5]吡喃并[3,2-c]吡唑-1-基)乙酸(67H)的合成:

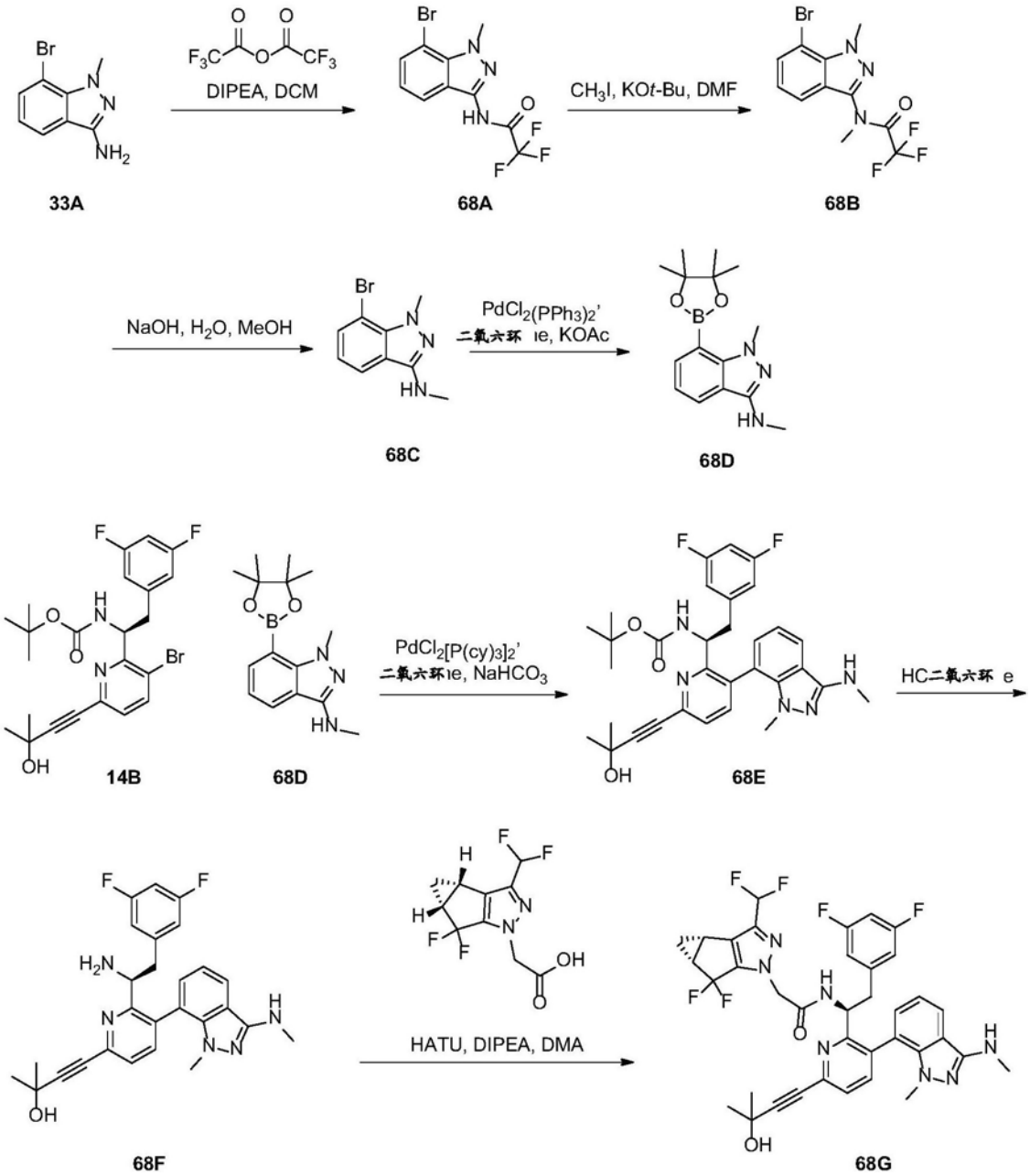
[1351] 在0℃向化合物67G(16mg,0.055mmol)在THF:水:MeOH(1mL:0.5mL:0.5mL)的混合物中的溶液加入固体LiOH一水合物(7mg,0.165mmol)。在室温搅拌持续10min之后,反应混合物被倾倒入EtOAc和所述有机物是采用2N HCl洗涤。有机层被采用Na_2SO_4干燥,过滤,真空浓缩,得到所述标题化合物,其在随后的步骤中被使用。MS(m/z)263.04$[M+H]^+$。

[1352] N-((S)-2-(3,5-二氟苯基)-1-(6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)-3-(1-甲基-3-(甲基磺酰氨基)-1H-吲唑-7-基)吡啶-2-基)乙基)-2-(3-(三氟甲基)-5,5a,6,6a-四氢-1H-环丙烯并[4,5]吡喃并[3,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺(67I)的合成:

[1353] 所述标题化合物(67I)是根据为了合成实例10的化合物10A呈现的方法而被制备,作为阻转异构体的混合物,运用2-(3-(三氟甲基)-5,5a,6,6a-四氢-1H-环丙烯并[4,5]吡喃并[3,2-c]吡唑-1-基)乙酸(67H)和化合物33E。^1H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ7.93-7.78(m),7.75-7.65(m),7.61-7.45(m),7.39-6.98(m),6.73(tq),6.68-6.56(m),6.34(tdd),5.43-4.93(m),4.83-4.71(m),4.30-3.97(m),3.22-3.00(m),3.02-2.76(m),2.10-1.70(m),1.16(dddd),0.86-0.64(m)。MS(m/z)784.34$[M+H]^+$。

[1354] 实例68

[1355]



[1356] N-(7-溴-1-甲基-1H-吲唑-3-基)-2,2,2-三氟乙酰胺(68A)的合成：

[1357] 在0℃向7-溴-1-甲基-1H-吲唑-3-胺(33A,500mg,2.21mmol)和N,N-二异丙基乙胺(0.578mL,3.32mmol)在二氯甲烷(5ml)中的溶液逐滴加入三氟乙酸酐(697mg,3.32mmol)。反应被温热至室温和搅拌,持续30min。反应混合物是采用水洗涤。所述含水层是采用二氯甲烷反萃取的。所述合并的有机层被采用Na_2SO_4干燥,过滤,真空浓缩和通过硅胶柱色谱法纯化,得到所述标题化合物。^1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.51(s,1H),7.87(d,1H),7.60(d,1H),7.01(t,1H),4.37(s,3H)。

[1358] N-(7-溴-1-甲基-1H-吲唑-3-基)-2,2,2-三氟-N-甲基乙酰胺(68B)的合成：

[1359] 向搅拌的N-(7-溴-1-甲基-1H-吲唑-3-基)-2,2,2-三氟乙酰胺(68A,100mg,0.31mmol)在DMF(0.6ml)中的溶液加入叔丁醇钾(36.6mg,0.33mmol)。反应被超声直到所述溶液变得均质和反应在室温被搅拌,持续30mins。向反应加入碘甲烷(29μL,0.47mmol)。在

搅拌持续1h之后，反应被采用乙酸乙酯稀释和采用水洗涤，之后采用0.5M NaCl水溶液洗涤。所述合并的有机层被采用Na_2SO_4干燥，过滤和真空浓缩。所述粗制产品在随后的步骤中被使用，没有进一步纯化。

[1360] 7-溴-N,1-二甲基-1H-吲唑-3-胺(68C)的合成：

[1361] 向N-(7-溴-1-甲基-1H-吲唑-3-基)-2,2,2-三氟-N-甲基乙酰胺(68B，104mg)在甲醇(3ml)中的溶液加入8M NaOH(46.6μl)。在搅拌之后，持续30mins，所述溶液被浓缩，采用乙酸乙酯萃取(4mL)和水(4mL)洗涤，之后采用2M NaCl水溶液(4mL)洗涤。有机层采用Na_2SO_4干燥，过滤和真空浓缩。所述粗制产品在随后的步骤中被使用，没有进一步纯化。MS(m/z)240.15$[M+H]^+$。

[1362] N,1-二甲基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吲唑-3-胺(68D)的合成：

[1363] 所述标题化合物(68D)是根据为了合成实例19的化合物19C呈现的方法而被制备，运用7-溴-N,1-二甲基-1H-吲唑-3-胺(68C)。MS(m/z)288.22$[M+H]^+$。

[1364] ((S)-叔-丁基(2-(3,5-二氟苯基)-1-(6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)-3-(1-甲基-3-(甲基氨基)-1H-吲唑-7-基)吡啶-2-基)乙基)氨基甲酸酯(68E)的合成：

[1365] 所述标题化合物(68E)是根据为了合成实例55的化合物55A呈现的方法而被制备，作为阻转异构体的混合物，运用N,1-二甲基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吲唑-3-胺(68D)。MS(m/z)576.06$[M+H]^+$。

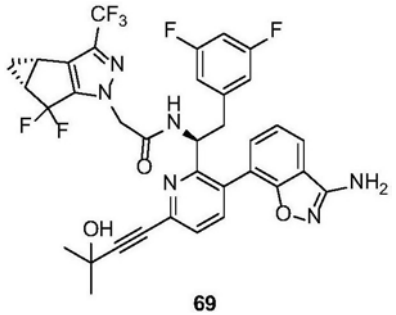
[1366] (S)-4-(6-(1-氨基-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-5-(1-甲基-3-(甲基氨基)-1H-吲唑-7-基)吡啶-2-基)-2-甲基丁-3-炔-2-醇(68F)的合成：

[1367] 所述标题化合物(68F)是根据为了合成实例14的化合物14C呈现的方法而被制备，作为阻转异构体的混合物，运用((S)-叔-丁基(2-(3,5-二氟苯基)-1-(6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)-3-(1-甲基-3-(甲基氨基)-1H-吲唑-7-基)吡啶-2-基)乙基)氨基甲酸酯(68E)。MS(m/z)476.13$[M+H]^+$。

[1368] 2-((3bS,4aR)-3-(二氟甲基)-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)-N-((S)-2-(3,5-二氟苯基)-1-(6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)-3-(1-甲基-3-(甲基氨基)-1H-吲唑-7-基)吡啶-2-基)乙基)乙酰胺(68G)的合成：

[1369] 所述标题化合物(68G)是根据为了合成实例33的化合物33F呈现的方法而被制备，运用(S)-4-(6-(1-氨基-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-5-(1-甲基-3-(甲基氨基)-1H-吲唑-7-基)吡啶-2-基)-2-甲基丁-3-炔-2-醇(68F)和2-((3bS,4aR)-3-(二氟甲基)-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)乙酸。^1H NMR(400MHz，甲醇-d_4)δ7.90-7.86(m)，7.86-7.80(m)，7.71(dd)，7.55(dd)，7.34(d)，7.22-7.12(m)，6.84-6.77(m)，6.77-6.70(m)，6.70-6.67(m)，6.66-6.62(m)，6.56(s)，6.54(s)，6.47-6.41(m)，6.36-6.29(m)，5.22(dd)，5.05(t)，4.76(d)，4.71(s)，3.30-3.22(m)，3.14-3.03(m)，3.03-2.91(m)，2.85(s)，2.46(ddt)，1.64(s)，1.44-1.33(m)，1.11-0.97(m)。MS(m/z)722.18$[M+H]^+$。

[1370] 实例69。

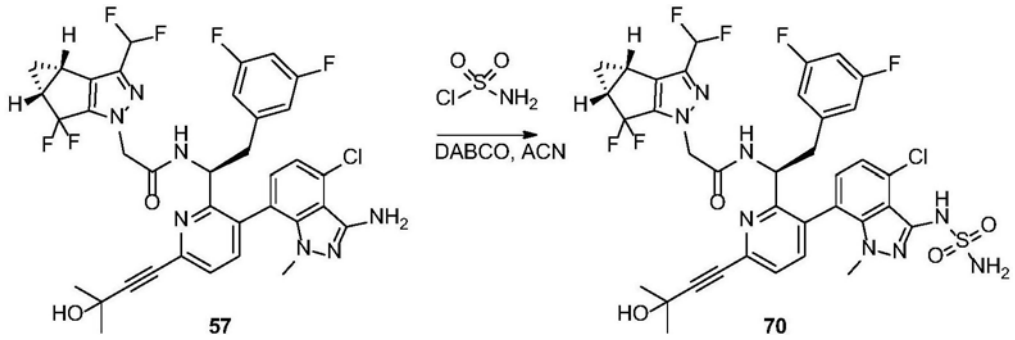
[1371] 

69

[1372] N-((S)-1-(3-(3-氨基苯并[d]异噁唑-7-基)-6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺(69)的合成：

[1373] 所述标题化合物(69)是根据为了合成实例33的化合物33F呈现的方法而被制备，作为阻转异构体的混合物，运用叔-丁基(7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯并[d]异噁唑-3-基)氨基甲酸酯和2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)乙酸。^{1}H NMR(400MHz,cd_3od)δ 7.80(dd),7.69(d),7.54-7.40(m),7.33(dt),6.57(ddd),6.36-6.27(m),5.31(t),4.82(s),3.13-2.96(m),2.52-2.43(m),1.63(s),1.45-1.35(m),1.15-1.07(m)。MS(m/z)713.3 $[M+H]^+$。

[1374] 实例70。

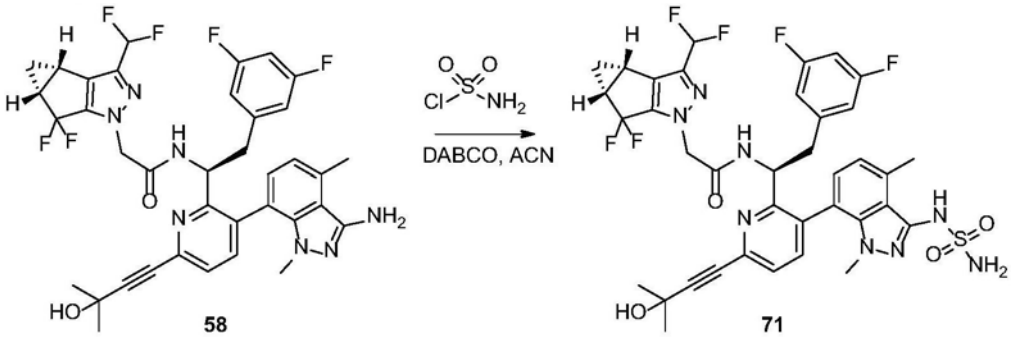
[1375] 

57 70

[1376] N-((S)-1-(3-(4-氯-1-甲基-3-(氨磺酰基氨基)-1H-吲唑-7-基)-6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-3-(二氟甲基)-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺(70)的合成：

[1377] 化合物57(20mg,0.03mmol)被溶于ACN(0.5ml)和在盐-冰浴中冷却至-10℃。反应溶液是用DABCO(6mg,0.05mmol)处理然后用氨磺酰氯(5mg,0.04mmol)在ACN(0.2ml)中的溶液处理和使其温热至环境温度。在1h之后，额外的等分试样的DABCO(2eq)和氨磺酰氯(1.5eq)被加入。在又一1.5hr之后，反应被采用KH_2PO_4缓冲剂稀释和在盐水和EtOAc间分配。有机物被分离，干燥和在真空中除去。残余物被通过反相HPLC纯化以提供所述标题化合物作为阻转异构体的混合物。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.69(d),7.68(dd),7.53(dd),7.19-7.10(m),7.06(d),6.87-6.52(m),6.49-6.31(m),5.35-5.22(m),5.05-4.94(m),4.79-4.65(m),3.24(dd),3.12(dd),3.04-2.91(m),2.45(ddt),1.64(d),1.44-1.32(m),1.12-0.99(m)。MS(m/z)820.9$[M+H]^+$。

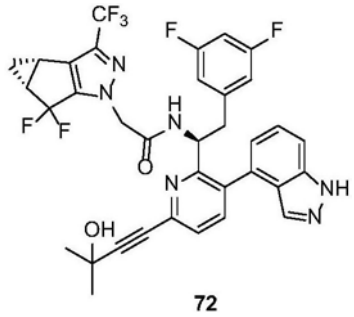
[1378] 实例71。

[1379] 

[1380] 2-((3bS,4aR)-3-(二氟甲基)-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)-N-((S)-2-(3,5-二氟苯基)-1-(3-(1,4-二甲基-3-(氨磺酰基氨基)-1H-吲唑-7-基)-6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)乙基)乙酰胺(71)的合成：

[1381] 所述标题化合物(71)是根据为了合成在实例70中的70呈现的方法而被制备，作为阻转异构体的混合物，运用化合物58。^{1}H NMR(400MHz，甲醇-d_4)δ8.71-8.54(m)，7.73-7.60(m)，7.57-7.45(m)，7.08(d)，7.00-6.89(m)，6.89-6.77(m)，6.77-6.64(m)，6.66-6.56(m)，6.54(s)，6.44(d)，6.41-6.33(m)，6.33-6.25(m)，5.40-5.29(m)，5.08-4.94(m)，4.75-4.67(m)，3.12-2.86(m)，2.86-2.74(m)，2.54-2.35(m)，1.44-1.29(m)，1.12-0.98(m)。MS(m/z)801.0$[M+H]^+$。

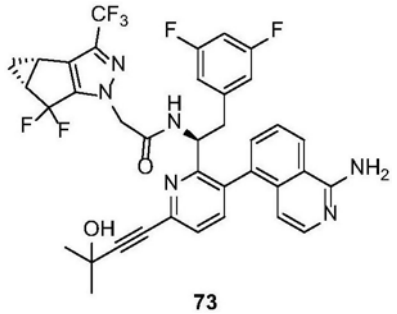
[1382] 实例72。

[1383] 

[1384] 2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)-N-((S)-2-(3,5-二氟苯基)-1-(6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)-3-(1H-吲唑-4-基)吡啶-2-基)乙基)乙酰胺(72)的合成：

[1385] 所述标题化合物(72)是根据为了合成实例33的化合物33F呈现的方法而被制备，运用4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吲唑和2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)乙酸。^{1}H NMR(400MHz，cd_3od)δ8.74(d)，8.61(m)，7.63(dd)，7.56-7.46(m)，7.39(dd)，7.32(dd)，6.99(d)，6.72(tt)，6.56-6.45(m)，6.31(d)，6.27-6.20(m)，5.44-5.34(m)，5.10-4.99(m)，4.93-4.83(m)，4.76(s)，3.18-3.04(m)，2.97-2.83(m)，2.58-2.42(m)，1.86(s)，1.67-1.57(m)，1.48-1.33(m)，1.15(s)，1.08(s)。MS(m/z)697.2$[M+H]^+$。

[1386] 实例73。

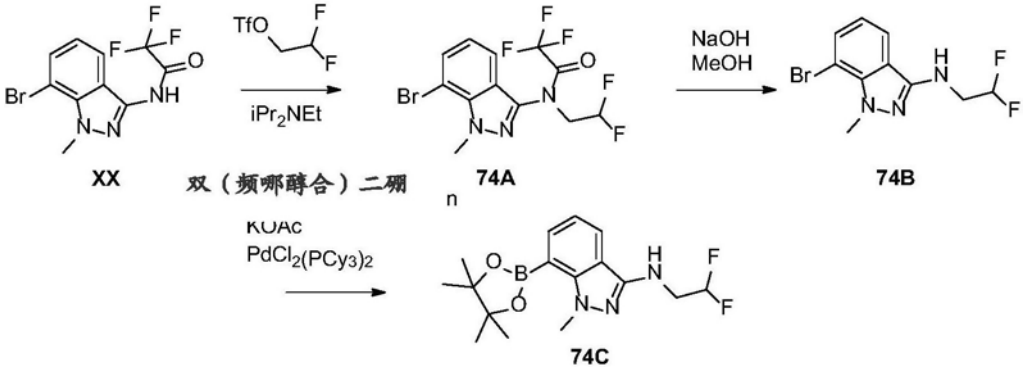
[1387] 

73

[1388] N-((S)-1-(3-(1-氨基异喹啉-5-基)-6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺(73)的合成：

[1389] 所述标题化合物(73)是根据为了合成实例33的化合物33F呈现的方法而被制备，作为阻转异构体的混合物，运用5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异喹啉-1-胺和2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)乙酸。^{1}H NMR(400MHz,cd_3od)δ8.89(d),8.76(d),8.47(d),7.90-7.84(m),7.81-7.73(m),7.68-7.50(m),7.32(dd),7.07(dd),6.81-6.69(m),6.63-6.53(m),6.48(dd),6.35-6.25(m),6.05(dd),5.07(td),4.86-4.71(m),3.25-3.09(m),3.03-2.92(m),2.55-2.45(m),1.65(s),1.48-1.38(m),1.16-1.07(m)。MS(m/z)723.3[M+H]$^+$。

[1390] 实例74。

[1391] 

XX 双（频哪醇合）二硼 74A 74B 74C

[1392] N-(7-溴-1-甲基-1H-吲唑-3-基)-N-(2,2-二氟乙基)-2,2,2-三氟乙酰胺(74A)的合成：

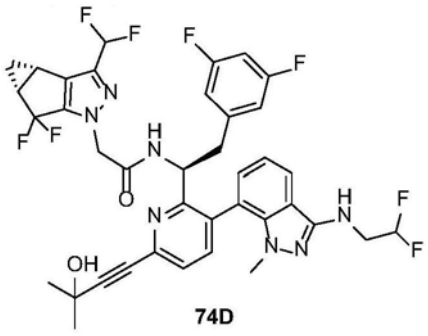
[1393] 向在DCE(2ml)中的N-(7-溴-1-甲基-1H-吲唑-3-基)-2,2,2-三氟乙酰胺(150mg,0.47mmol)加入iPr_2NEt(0.122ml,0.7mmol)之后加入2,2-二氟乙基三氟甲磺酸酯(100mg,0.47mmol)。反应在环境温度被搅拌15h。反应是在EtOAc和水间分配。有机物被分离，干燥和在真空中除去以提供所述标题化合物，其被直接使用在随后的反应中。MS(m/z)387.9[M+H]$^+$。

[1394] 7-溴-N-(2,2-二氟乙基)-1-甲基-1H-吲唑-3-胺(74B)的合成：

[1395] N-(7-溴-1-甲基-1H-吲唑-3-基)-N-(2,2-二氟乙基)-2,2,2-三氟乙酰胺(0.18g,0.47mmol)被溶于MeOH(2ml)和用含水NaOH(1M,3ml)处理。在10min之后，反应被中和和在EtOAc和20％含水KH_2PO_4间分配。有机物被分离，干燥和在真空中除去以提供所述标题化合物，其被直接使用在随后的反应中。MS(m/z)290.1[M+H]$^+$。

[1396] N-(2,2-二氟乙基)-1-甲基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吲唑-3-胺(74C)的合成：

[1397] 所述标题化合物(74C)是根据为了合成在实例27中的27D呈现的方法而被制备，运用74B。MS(m/z)338.1[M+H]$^+$。

[1398] 

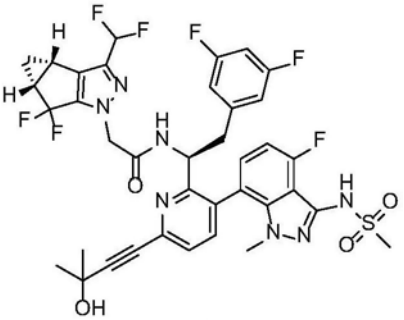
74D

[1399] N-((S)-1-(3-(3-((2,2-二氟乙基)氨基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)-6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-3-(二氟甲基)-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺(74D)的合成：

[1400] 所述标题化合物(36C)是根据为了合成在实例27中的27G呈现的方法而被制备，作为阻转异构体的混合物，运用14B和74C。^{1}H NMR(400MHz，甲醇-d_4)δ7.75(d)，7.67(dd)，7.52(dd)，7.18(d)，7.04(t)，6.95(t)，6.85-6.49(m)，6.39-6.26(m)，6.26-6.20(m)，6.12-6.04(m)，5.99-5.91(m)，5.32-5.22(m)，5.05(t)，4.74(s)，3.79-3.56(m)，3.23-3.11(m)，3.07(dd)，3.00-2.89(m)，2.88(s)，2.54-2.38(m)，1.64(s)，1.44-1.27(m)，1.13-0.94(m)。

[1401] MS(m/z)772.5[M+H]$^+$。

[1402] 实例75。

[1403] 

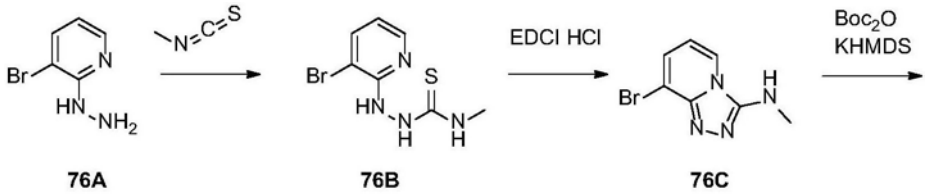
75

[1404] 2-((3bS,4aR)-3-(二氟甲基)-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)-N-((S)-2-(3,5-二氟苯基)-1-(3-(4-氟-1-甲基-3-(甲基磺酰氨基)-1H-吲唑-7-基)-6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)乙基)乙酰胺(75)的合成：

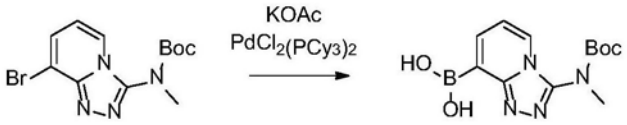
[1405] 所述标题化合物(75)是根据为了合成实例132的化合物132C呈现的方法而被制备，作为阻转异构体的混合物，运用2-((3bS,4aR)-3-(二氟甲基)-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)乙酸。^{1}H NMR(400MHz，cd_3od)δ8.68(dd)，7.72-7.65(m)，7.54(d)，7.51(d)，7.21(dd)，6.87-6.81(m)，6.80-6.71(m)，6.69(s)，6.66-6.59(m)，6.58(s)，6.55(s)，6.45-6.34(m)，5.35-5.27(m)，5.03-4.96(m)，4.88(s)，

4.77(s),4.72(d),3.27-3.08(m),3.03-2.92(m),2.56-2.37(m),1.94(s),1.64(d),1.44-1.26(m),1.13-1.06(m),1.05-0.98(m)。MS(m/z)804.1[M+H]$^+$。

[1406] 实例76。



[1407] 双(频哪醇合)二硼



[1408] 2-(3-溴吡啶-2-基)-N-甲基肼硫代酰胺(76B)的合成:

[1409] 3-溴-2-肼基吡啶(1500mg,7.98mmol)被溶于DCM(50ml)和用以下处理,逐滴加入在DCM中的甲基异硫氰酸酯(700mg,9.57mmol)。反应被加热至45℃和搅拌,持续2hr。在冷却至环境温度之后,所述固体被过滤以提供所述标题化合物。MS(m/z)261.0[M+H]$^+$。

[1410] 8-溴-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-胺(76C)的合成:

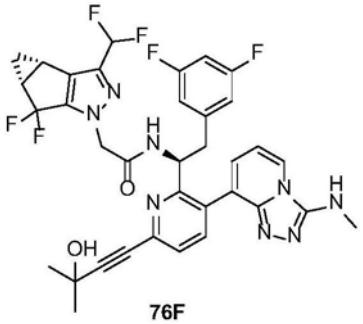
[1411] 2-(3-溴吡啶-2-基)-N-甲基肼硫代酰胺(1.6g,6.1mmol)是用在甲苯中的EDCI HCl(1.76g,9mmol)处理和加热至105℃。在1hr之后,所述热甲苯被倾析。向残余物加入H_2O(50ml)。所述浆料被混合彻底和加热至100℃,持续15min。在冷却至0℃之后,产生的固体被过滤以提供所述标题化合物。MS(m/z)227.1[M+H]$^+$。

[1412] 叔-丁基(8-溴-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)(甲基)氨基甲酸酯(76D)的合成:

[1413] 8-溴-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-胺(0.55g,2.42mmol)被溶于DMF(10ml)和用KHMDS(0.58g,2.91mmol)处理。二-叔-丁基二碳酸酯(0.79g,3.63mmol)然后被加入。反应在环境温度被搅拌,持续2d。反应是在EtOAc和水间分配。有机物被分离,干燥和在真空中除去和残余物通过柱色谱法在二氧化硅上被纯化以提供所述标题化合物。MS(m/z)326.9[M+H]$^+$。

[1414] (3-((叔-丁氧基羰基)(甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-8-基)取代硼酸(76E)的合成:

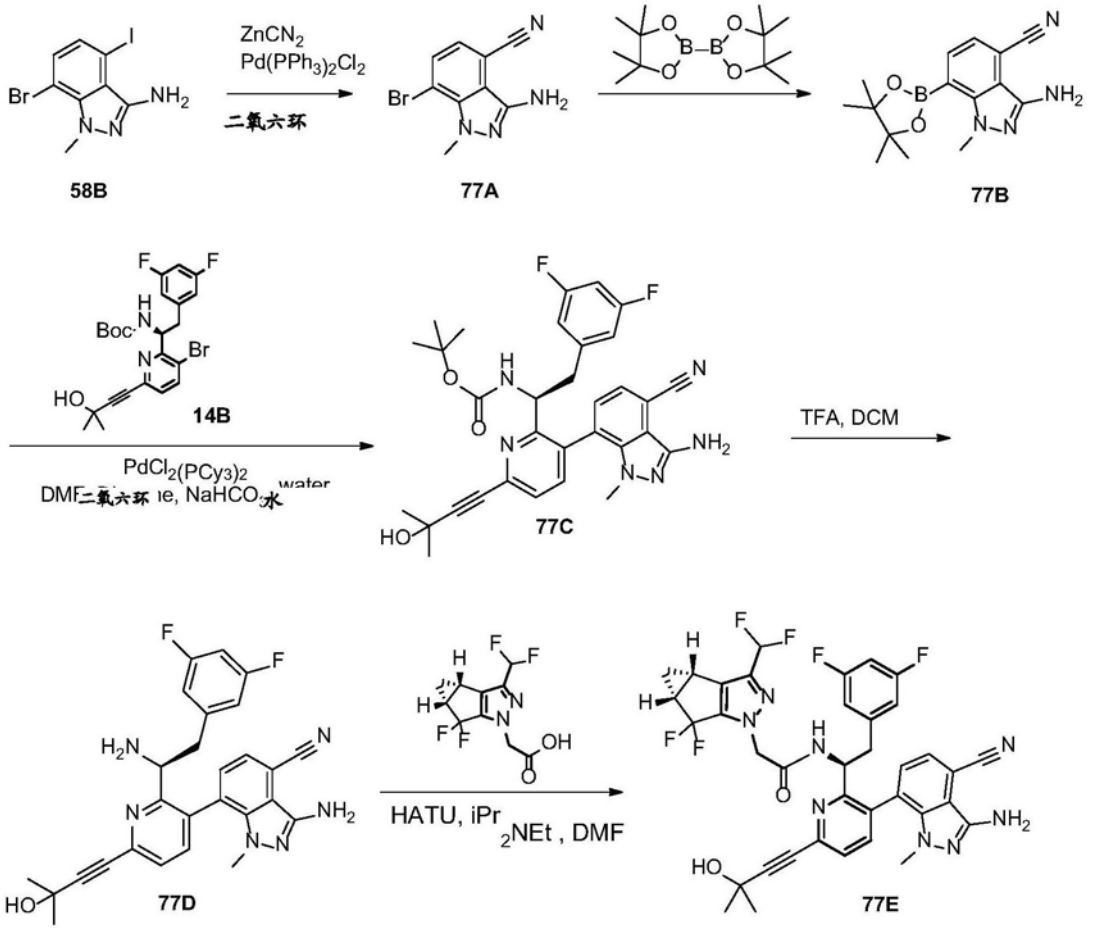
[1415] 叔-丁基(8-溴-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)(甲基)氨基甲酸酯(0.46g,1.41mmol)是在二氧六环中和DMF与二(频哪醇基)二硼(双(频哪醇合)二硼)(0.54g),KOAc(0.41g,0mol)和$PdCl_2(PCy_3)_2$(0.05g)相混合。氩被鼓泡入反应混合物,持续10min和然后加热至140℃,持续2h。反应是在EtOAc和水间分配。有机物被分离,干燥和在真空中除去以提供所述标题化合物作为副产品污染的粗制产品。所述物质被直接用于下述反应。MS(m/z)293.0[M+H]$^+$。

[1416] 

[1417] 2-((3bS,4aR)-3-(二氟甲基)-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)-N-((S)-2-(3,5-二氟苯基)-1-(6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)-3-(3-(甲基氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-8-基)吡啶-2-基)乙基)乙酰胺(76F)的合成：

[1418] 所述标题化合物(76F)是根据为了合成在实例27中的27G呈现的方法而被制备，运用14B和76E。^{1}H NMR(400MHz，甲醇-d_4)δ8.88(d)，8.22(d)，7.75(d)，7.56(d)，7.37(s)，7.18(t)，6.67(t)，6.70-6.59(m)，6.55-6.44(m)，5.31-5.17(m)，4.69(d)，3.23-3.08(m)，2.55-2.39(m)，1.63(s)，1.46-1.25(m)，1.08-1.00(m)。MS(m/z)709.2[M+H]$^+$。

[1419] 实例77。

[1420] 

[1421] 3-氨基-7-溴-1-甲基-1H-吲唑-4-腈(77A)的合成：

[1422] 向在二氧六环(32mL)和DMF(32ml)中的58B(3g，8.5mmol)加入锌(6.7g，102.3mmol)和Pd(PPh$_3$)$_2$Cl$_2$(600mg，0.9mmol)。反应混合物在160℃被搅拌和ZnCN$_2$(500mg，

4.3mmol)被加入至反应。在一小时之后又一等分试样的$ZnCN_2$(500mg,4.3mmol)被加入。反应被冷却,采用EtOAc和盐水稀释。所述混合物被采用EtOAc萃取2X(次),有机层采用硫酸钠干燥,被浓缩和通过快速柱色谱法纯化,以提供所述标题化合物。MS(m/z)251.1$[M+H]^+$。

[1423] 3-氨基-1-甲基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吲唑-4-腈(77B)的合成:

[1424] 所述标题化合物(77B)是根据为了合成实例19的化合物19C呈现的方法而被制备,运用77A。MS(m/z)299.3$[M+H]^+$。

[1425] (S)-叔-丁基(1-(3-(3-氨基-4-氰基-1-甲基-1H-吲唑-7-基)-6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)氨基甲酸酯(77C)的合成:

[1426] 所述标题化合物(77C)是根据为了合成实例19的化合物19E呈现的方法而被制备,作为阻转异构体的混合物,运用77B。MS(m/z)587.0$[M+H]^+$。

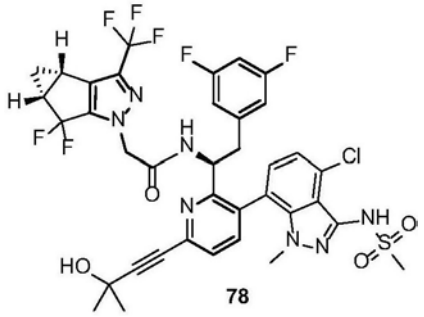
[1427] (S)-3-氨基-7-(2-(1-氨基-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-4-腈(77D)的合成:

[1428] 所述标题化合物(77D)是根据为了合成实例19的化合物19F呈现的方法而被制备,作为阻转异构体的混合物,运用77C。MS(m/z)487.2$[M+H]^+$。

[1429] N-((S)-1-(3-(3-氨基-4-氰基-1-甲基-1H-吲唑-7-基)-6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-3-(二氟甲基)-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺(77E)的合成:

[1430] 所述标题化合物(77E)是根据为了合成实例10的化合物10A呈现的方法而被制备,作为阻转异构体的混合物,运用77D和2-((3bS,4aR)-3-(二氟甲基)-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)乙酸。^{1}H NMR(氯仿-d)δ:7.54(t),7.52-7.45(m),7.33(d),7.19(t),6.85(t),6.71-6.62(m),6.49(d),6.24-6.17(m),6.15(d),5.47(d),4.99-4.88(m),4.78-4.68(m),3.12(s),3.03-2.94(m),2.92(s),2.56-2.39(m),1.72(s),1.42(q),1.21-1.10(m)MS(m/z)733.3$[M+H]^+$。

[1431] 实例78。

[1432] 

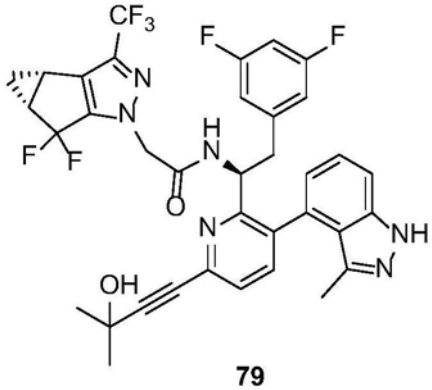
78

[1433] N-((S)-1-(3-(4-氯-1-甲基-3-(甲基磺酰氨基)-1H-吲唑-7-基)-6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺(78)的合成:

[1434] 所述标题化合物(78)是根据为了合成实例19的化合物19G呈现的方法而被制备,作为阻转异构体的混合物,运用2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)乙酸。^{1}H NMR(氯仿-d)δ:7.60-7.46(m),

7.32-7.24(m),7.24-7.15(m),6.92(d),6.71-6.62(m),6.48(s),6.27-6.17(m),6.08(d),5.55(d),4.98(q),4.79(d),4.73(d),3.56(d),3.40(d),3.27(s),3.07-2.91(m),2.66-2.40(m),1.71(s),1.44(q),1.28-1.15(m)。MS(m/z)838.9[M+H]$^+$。

[1435] 实例79。

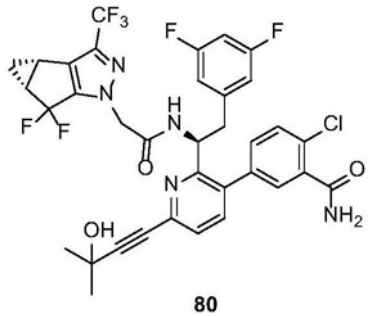
[1436] 

79

[1437] 2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)-N-((S)-2-(3,5-二氟苯基)-1-(6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)-3-(3-甲基-1H-吲唑-4-基)吡啶-2-基)乙基)乙酰胺(79)的合成:

[1438] 所述标题化合物(79)是根据为了合成实例20的化合物20F呈现的方法而被制备,作为阻转异构体的混合物,运用(3-氨基甲酰基-4-氯苯基)取代硼酸和2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)乙酸。^{1}H NMR(400MHz,cd3od)δ8.75(d),8.61(d),7.63(dd),7.56-7.46(m),7.39(dd),7.32(dd),6.99(d),6.72(tt),6.56-6.45(m),6.31(d),6.27-6.20(m),5.39(dt),5.10-4.99(m),4.76(s),3.18-3.04(m),2.97-2.83(m),2.58-2.42(m),1.86(s),1.64(d),1.60(s),1.48-1.33(m),1.18-1.11(m),1.11-1.03(m)。MS(m/z)711.7[M+H]$^+$。

[1439] 实例80。

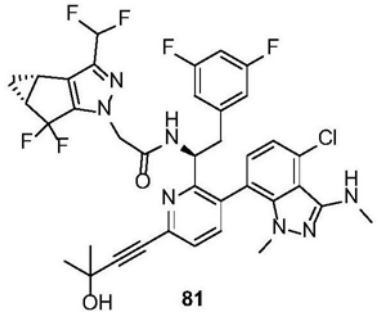
[1440] 

80

[1441] 2-氯-5-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰氨基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)苯甲酰胺(80)的合成:

[1442] 所述标题化合物(80)是根据为了合成实例33的化合物33F呈现的方法而被制备,运用(3-氨基甲酰基-4-氯苯基)取代硼酸和2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)乙酸。^{1}H NMR(400MHz,cd$_3$od)δ8.86(d),7.54(d),7.46(dd),7.17(d),7.07-6.99(m),6.70(tt),6.44-6.34(m),5.35(dd),4.84(d),3.19-3.00(m),2.57-2.42(m),1.62(s),1.46-1.36(m),1.15-1.06(m)。MS(m/z)736.0[M+H]$^+$。

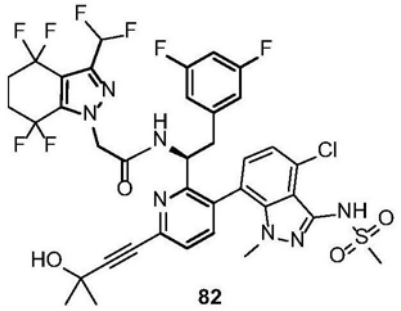
[1443] 实例81。

[1444] 

[1445] N-((S)-1-(3-(4-氯-1-甲基-3-(甲基氨基)-1H-吲唑-7-基)-6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-3-(二氟甲基)-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺(81)的合成：

[1446] 所述标题化合物(81)是根据为实例68呈现的方法而被制备，作为阻转异构体的混合物，运用7-溴-4-氯-1-甲基-1H-吲唑-3-胺(19B)以代替7-溴-1-甲基-1H-吲唑-3-胺(33A)。^{1}H NMR(400MHz，甲醇-d_4)δ7.90-7.86(m)，7.86-7.80(m)，7.71(dd)，7.55(dd)，7.34(d)，7.22-7.12(m)，6.84-6.77(m)，6.77-6.70(m)，6.70-6.67(m)，6.66-6.62(m)，6.56(s)，6.54(s)，6.47-6.41(m)，6.36-6.29(m)，5.22(dd)，5.05(t)，4.76(d)，4.71(s)，3.30-3.22(m)，3.14-3.03(m)，3.03-2.91(m)，2.85(s)，2.46(ddt)，1.64(s)，1.44-1.33(m)，1.11-0.97(m)。MS(m/z)756.14$[M+H]^+$。

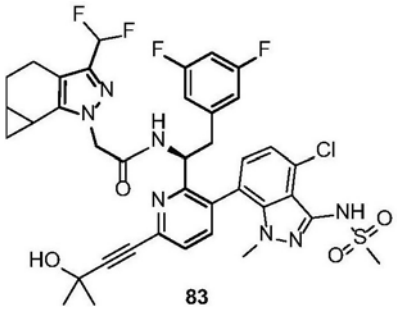
[1447] 实例82。

[1448] 

[1449] (S)-N-(1-(3-(4-氯-1-甲基-3-(甲基磺酰氨基)-1H-吲唑-7-基)-6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-(3-(二氟甲基)-4,4,7,7-四氟-4,5,6,7-四氢-1H-吲唑-1-基)乙酰胺(82)的合成：

[1450] 所述标题化合物(82)是根据为了合成实例19的化合物19G呈现的方法而被制备，作为阻转异构体的混合物，运用2-(3-(二氟甲基)-4,4,7,7-四氟-4,5,6,7-四氢-1H-吲唑-1-基)乙酸。^{1}H NMR(氯仿-d)δ:7.60-7.47(m)，7.31-7.16(m)，7.02-6.80(m)，6.72-6.59(m)，6.51-6.43(m)，6.27-6.12(m)，5.66-5.52(m)，5.08-4.97(m)，4.94(d)，3.40(s)，3.38(s)，3.28(t)，3.07(s)，3.01-2.89(m)，2.63-2.42(m)，2.03(s)，1.71(s)。MS(m/z)858.8$[M+H]^+$。

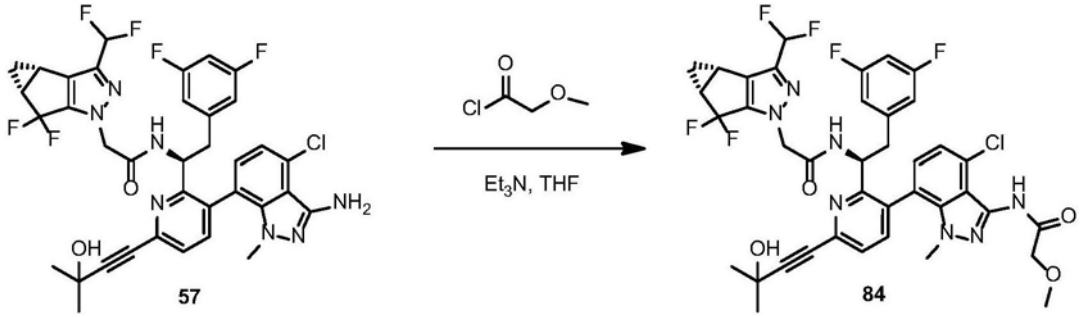
[1451] 实例83。

[1452] 

[1453] N-((S)-1-(3-(4-氯-1-甲基-3-(甲基磺酰氨基)-1H-吲唑-7-基)-6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-(3-(二氟甲基)-5,5a,6,6a-四氢环丙烯并[g]吲唑-1(4H)-基)乙酰胺(83)的合成：

[1454] 所述标题化合物(83)是根据为了合成实例19的化合物19G呈现的方法而被制备，作为阻转异构体的混合物，运用2-(3-(二氟甲基)-5,5a,6,6a-四氢环丙烯并[g]吲唑-1(4H)-基)乙酸。^{1}H NMR(氯仿-d)δ:7.55-7.43(m),7.38(d),7.29(d),7.18(d),6.96(dd),6.86(d),6.72(d),6.67-6.59(m),6.57(d),6.29(d),6.18(td),4.94(dq),4.84-4.79(m),4.76(s),3.39(d),3.30(s),3.24(s),3.07(d),3.01-2.89(m),2.89-2.74(m),2.63-2.47(m),2.29-2.08(m),1.82-1.62(m),1.71(d),1.05(td),0.96(td),0.74(q),0.65(q)。MS(m/z)798.9$[M+H]^+$。

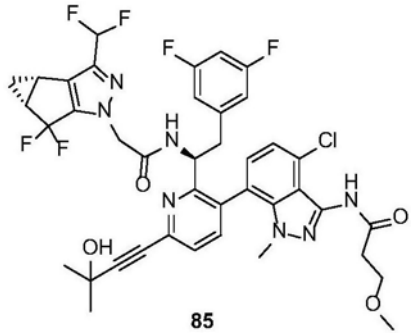
[1455] 实例84。

[1456] 

[1457] N-((S)-1-(3-(4-氯-3-(2-甲氧基乙酰氨基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)-6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-3-(二氟甲基)-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺(84)的合成：

[1458] 向含有在THF(0.25mL)中的57(13mg,0.017mmol)的反应小瓶加入2-甲氧基乙酰氯(2mg,0.019mmol)和三乙基胺(0.004mL,0.026mmol)。反应混合物在室温被搅拌直到所述多数的57被消耗。反应混合物被真空浓缩和溶于甲醇和用若干滴的2M NaOH处理，持续30min。反应混合物然后被采用TFA酸化和通过反相HPLC纯化，以提供所述标题化合物84作为阻转异构体的混合物。^{1}H NMR(400MHz,cd_3od)δ8.72-8.67(m),7.70(dd),7.54(dd),7.22-7.13(m),7.08(d),6.87-6.59(m),6.50-6.36(m),5.32-5.25(m),5.02-4.94(m),4.72(dd),4.14(d),3.56(s),3.34(s),3.15(dd),3.05-2.93(m),2.51-2.38(m),1.64(d),1.45-1.31(m),1.11-1.05(m),1.06-0.97(m)。MS(m/z)815.2$[M+H]^+$。

[1459] 实例85。

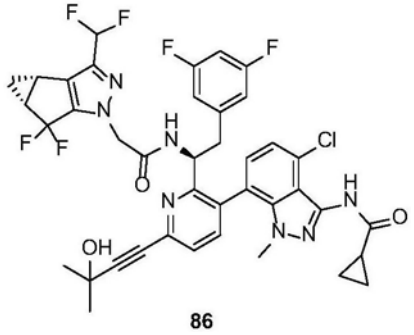
[1460] 

85

[1461] N-(4-氯-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-3-(二氟甲基)-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰氨基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)-3-甲氧基丙酰胺(85)的合成：

[1462] 所述标题化合物(85)是根据为了合成实例84的化合物84呈现的方法而被制备，作为阻转异构体的混合物，运用3-甲氧基丙酰氯。^{1}H NMR(400MHz，cd$_3$od)δ8.75-8.65(m)，7.69(dd)，7.53(dd)，7.21-7.12(m)，7.07(d)，6.87-6.52(m)，6.47-6.35(m)，5.35-5.25(m)，4.98(t)，4.79-4.63(m)，3.79-3.73(m)，3.39(s)，3.14(dd)，3.05-2.93(m)，2.76-2.68(m)，2.51-2.39(m)，1.64(d)，1.45-1.32(m)，1.11-1.05(m)，1.06-0.97(m)。MS(m/z)829.2[M+H]$^+$。

[1463] 实例86。

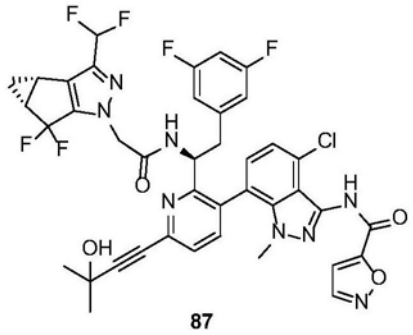
[1464] 

86

[1465] N-(4-氯-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-3-(二氟甲基)-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰氨基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)环丙烷甲酰胺(86)的合成：

[1466] 所述标题化合物(86)是根据为了合成实例84的化合物84呈现的方法而被制备，作为阻转异构体的混合物，运用环丙烷碳酰氯。^{1}H NMR(400MHz，cd$_3$od)δ8.75-8.52(m)，7.69(dd)，7.53(dd)，7.16(d)，7.06(d)，6.87-6.52(m)，6.46-6.35(m)，5.35-5.21(m)，4.98(t)，4.79-4.63(m)，3.14(dd)，3.00(d)，2.53-2.39(m)，1.90(s)，1.64(d)，1.45-1.32(m)，1.06-0.96(m)，0.90(s)。MS(m/z)811.2[M+H]$^+$。

[1467] 实例87。

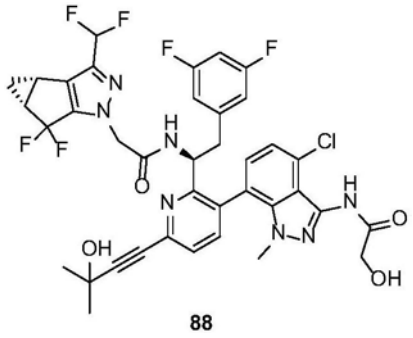
[1468] 

87

[1469] N-(4-氯-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-3-(二氟甲基)-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰氨基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)异噁唑-5-甲酰胺(87)的合成：

[1470] 所述标题化合物(87)是根据为了合成实例84的化合物84呈现的方法而被制备，作为阻转异构体的混合物，运用异噁唑-5-甲酰氯。^{1}H NMR(400MHz，cd_3od)δ8.71(t)，8.60(s)，7.72(dd)，7.55(dd)，7.24-7.07(m)，6.87-6.61(m)，6.60-6.37(m)，5.35-5.25(m)，5.00(t)，4.79-4.64(m)，3.37(s)，3.21-3.12(m)，3.08-2.95(m)，2.52-2.39(m)，1.92(d)，1.64(d)，1.42-132(m)，1.08(s)，1.02(s)。MS(m/z)838.1$[M+H]^+$。

[1471] 实例88。

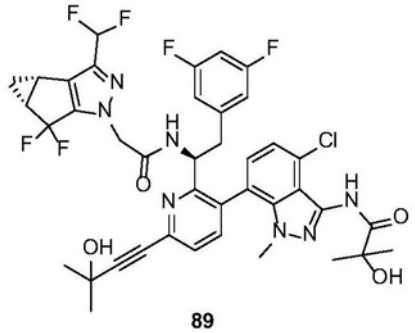
[1472] 

88

[1473] N-((S)-1-(3-(4-氯-3-(2-羟基乙酰氨基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)-6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-3-(二氟甲基)-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺(88)的合成：

[1474] 所述标题化合物(88)是根据为了合成实例84的化合物84呈现的方法而被制备，作为阻转异构体的混合物，运用2-氯-2-氧代乙酸乙酯。^{1}H NMR(400MHz，cd_3od)δ7.74-7.66(m)，7.54(dd)，7.23-7.13(m)，7.08(d)，6.87-6.58(m)，6.50-6.35(m)，5.25-5.31(m)，4.99(t)，4.76(d)，4.68(s)，4.21(d)，3.34(s)，3.30-3.11(m)，3.04-2.94(m)，2.51-2.38(m)，1.64(d)，1.45-1.33(m)，1.11-1.05(m)，1.06-0.97(m)。MS(m/z)802.1$[M+H]^+$。

[1475] 实例89。

[1476] 

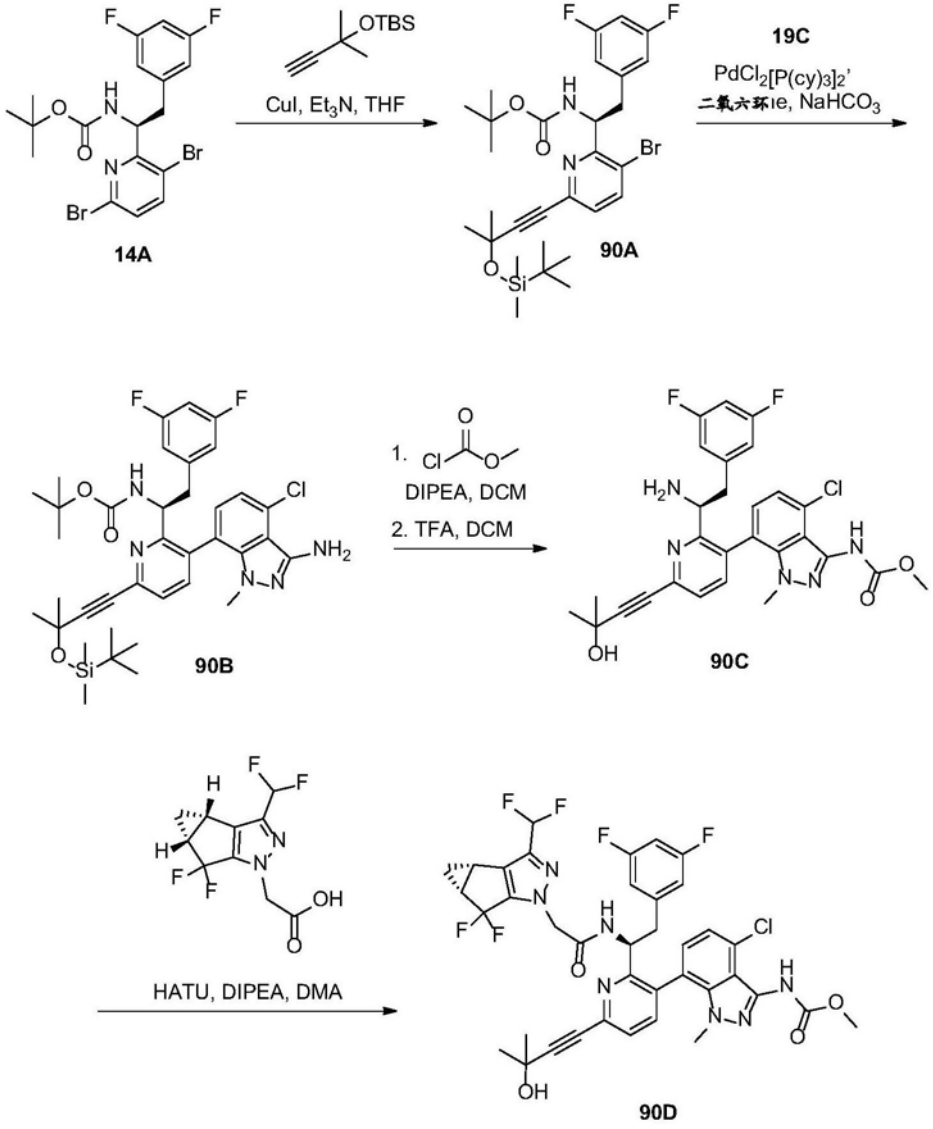
89

[1477] N-(4-氯-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-3-(二氟甲基)-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰氨基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)-2-羟基-2-甲基丙酰胺(89)的合成：

[1478] 所述标题化合物(89)是根据为了合成实例84的化合物84呈现的方法而被制备，作为阻转异构体的混合物，运用1-氯-2-甲基-1-氧代丙-2-基乙酸酯。^{1}H NMR(400MHz，cd_3od)δ 8.75-8.65(m)，7.70(t)，7.54(dd)，7.22-7.12(m)，7.07(d)，6.87-6.66(m)，6.49-6.36(m)，5.30-5.22(m)，4.99(t)，4.75(d,)，4.67(s)，3.35(s)，3.28-3.12(m)，3.04-2.93(m)，2.49-2.38(m)，1.64(d)，1.51(dd)，1.43-1.33(m)，1.08(s)，1.05-0.98(m)。MS(m/z)829.2[M+H]$^+$。

[1479] 实例90。

[1480]



[1481] (S)-叔-丁基(1-(3-溴-6-(3-((叔-丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-3-甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)氨基甲酸酯(90A)的合成：

[1482] 所述标题化合物(90A)是根据为了合成实例14的化合物(14B)呈现的方法而被制备，运用叔-丁基二甲基((2-甲基丁-3-炔-2-基)氧基)硅烷。MS(m/z)609.10[M+H]$^+$。

[1483] 合成(S)-叔-丁基(1-(3-(3-氨基-4-氯-1-甲基-1H-吲唑-7-基)-6-(3-((叔-丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-3-甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)氨基甲酸酯(90B)。

[1484] 所述标题化合物(90B)是根据为了合成实例19的化合物(19E)呈现的方法而被制备，作为阻转异构体的混合物，运用(S)-叔-丁基(1-(3-溴-6-(3-((叔-丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-3-甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)氨基甲酸酯(90A)和4-氯-1-甲基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吲唑-3-胺(19C)。MS(m/z)710.01[M+H]$^+$。

[1485] (S)-甲基(7-(2-(1-氨基-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-4-氯-1-甲基-1H-吲唑-3-基)氨基甲酸酯(90C)的合成：

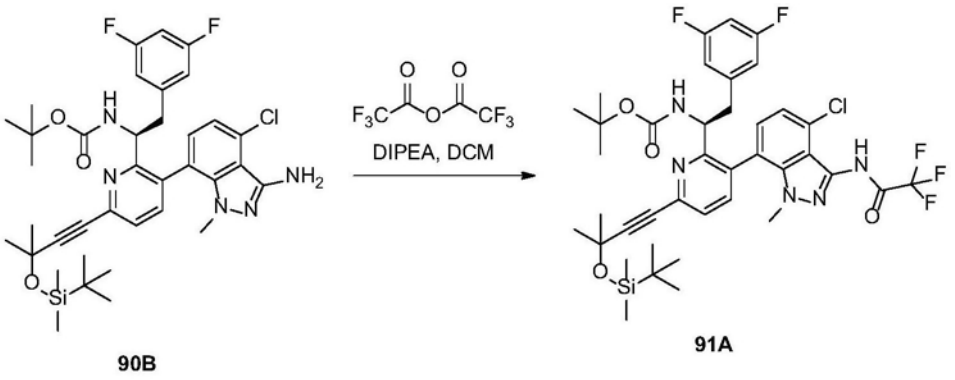
[1486] 向(S)-叔-丁基(1-(3-(3-氨基-4-氯-1-甲基-1H-吲唑-7-基)-6-(3-((叔-丁基二

甲基甲硅烷基)氧基)-3-甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)氨基甲酸酯(90B)(20mg,0.03mmol)和DIPEA(0.08μl,0.06mmol)在二氯甲烷(0.5ml)中的溶液加入甲基氯甲酸酯(3.27μl,0.04mmol)。在搅拌过夜之后,三氟乙酸(0.5ml)被加入和反应在室温被搅拌持续1小时。反应被浓缩,采用乙酸乙酯萃取和采用2M含水K_2CO_3碱化。有机层是采用0.5M NaCl洗涤和有机层采用Na_2SO_4干燥,过滤和浓缩。所述粗制产品作为阻转异构体的混合物进行随后的步骤,没有进一步纯化。MS(m/z)554.13$[M+H]^+$。

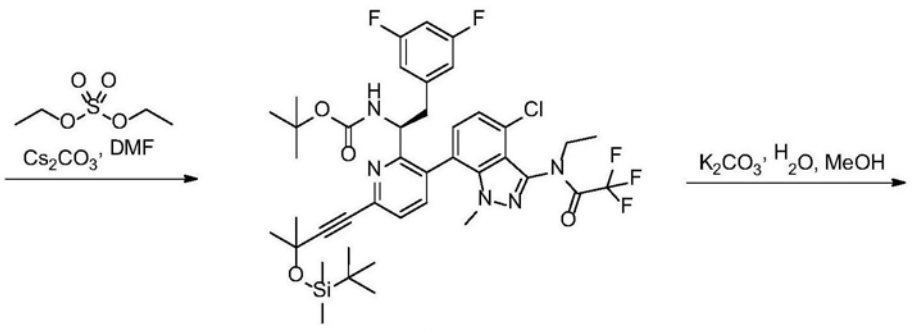
[1487] 甲基(4-氯-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-3-(二氟甲基)-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰氨基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)氨基甲酸酯(90D)的合成:

[1488] 所述标题化合物(90D)是根据为了合成实例33的化合物(33F)而呈现的方法被制备,作为阻转异构体的混合物,运用(S)-甲基(7-(2-(1-氨基-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-4-氯-1-甲基-1H-吲唑-3-基)氨基甲酸酯(90C)和2-((3bS,4aR)-3-(二氟甲基)-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)乙酸。^1H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.72(d),8.66(d),7.74-7.63(m),7.59-7.48(m),7.20-7.14(m),7.07(d),6.87-6.53(m),6.46-6.33(m),5.35-5.26(m),5.05-4.95(m),4.80-4.64(m),3.75(d),3.33(s),3.28-3.07(m),2.99(q),2.53-2.39(m),1.64(s),1.50-1.28(m),1.09(d),1.06-0.99(m)。MS(m/z)800.15$[M+H]^+$。

[1489] 实例91。

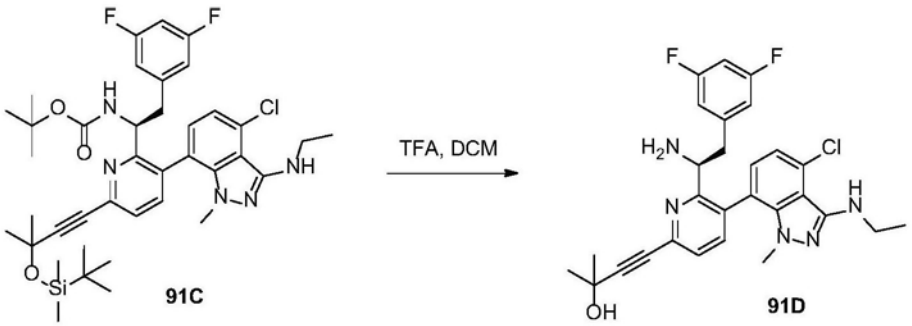


90B 91A

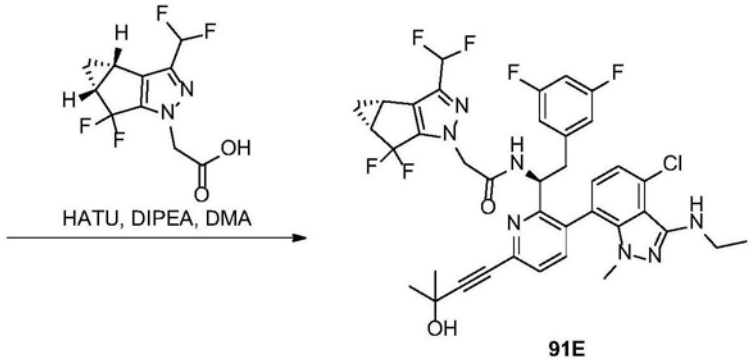


91B

[1490]



91C 91D



91E

[1491] 合成(S)-叔-丁基(1-(6-(3-((叔-丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-3-甲基丁-1-炔-1-基)-3-(4-氯-1-甲基-3-(2,2,2-三氟乙酰氨基)-1H-吲唑-7-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)氨基甲酸酯(91A)。

[1492] 向(S)-叔-丁基(1-(3-(3-氨基-4-氯-1-甲基-1H-吲唑-7-基)-6-(3-((叔-丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-3-甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)氨基甲酸酯(90B)(93mg,0.13mmol)在二氯甲烷(0.5ml)中的溶液加入DIPEA(34.14μl,0.2mmol),之后加入三氟乙酸酐(25.5μl,0.18mmol)。在室温搅拌持续1h之后,所述产品被采用二氯甲

烷和水萃取。有机层采用Na_2SO_4干燥，过滤，真空浓缩和通过硅胶色谱法纯化以提供所述标题化合物。MS(m/z)806.04[M+H]$^+$。

[1493] 合成(S)-叔-丁基(1-(6-(3-((叔-丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-3-甲基丁-1-炔-1-基)-3-(4-氯-3-(N-乙基-2,2,2-三氟乙酰氨基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)氨基甲酸酯(91B)。

[1494] 向(S)-叔-丁基(1-(6-(3-((叔-丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-3-甲基丁-1-炔-1-基)-3-(4-氯-1-甲基-3-(2,2,2-三氟乙酰氨基)-1H-吲唑-7-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)氨基甲酸酯(91A)(20mg,0.02mmol)在DMF(0.5ml)中的溶液加入碳酸铯(20.2mg,0.06mmol)，之后加入二乙基硫酸酯(4.6mg,0.03mmol)。在室温搅拌过夜之后，反应混合物被采用乙酸乙酯和水萃取。有机层采用Na_2SO_4干燥，过滤和真空浓缩。所述粗制产品进行随后的步骤，没有进一步纯化。

[1495] 合成(S)-叔-丁基(1-(6-(3-((叔-丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-3-甲基丁-1-炔-1-基)-3-(4-氯-3-(乙基氨基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)氨基甲酸酯(91C)。

[1496] 向(S)-叔-丁基(1-(6-(3-((叔-丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-3-甲基丁-1-炔-1-基)-3-(4-氯-3-(N-乙基-2,2,2-三氟乙酰氨基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)氨基甲酸酯(21mg)(91B)在甲醇(0.5mL)中的溶液加入2M含水K_2CO_3(0.25mL)。在室温搅拌持续2h之后，反应混合物被真空浓缩。所述混合物被采用乙酸乙酯和水萃取。有机层采用Na_2SO_4干燥，过滤和真空浓缩。所述粗制产品进行随后的步骤，没有进一步纯化。

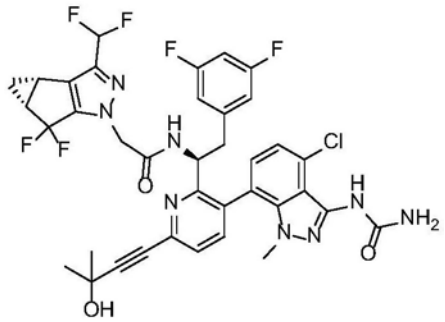
[1497] 合成(S)-4-(6-(1-氨基-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-5-(4-氯-3-(乙基氨基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)吡啶-2-基)-2-甲基丁-3-炔-2-醇(91D)。

[1498] 所述标题化合物(91D)是根据为了合成实例90的化合物(90C)呈现的方法而被制备，运用(S)-叔-丁基(1-(6-(3-((叔-丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-3-甲基丁-1-炔-1-基)-3-(4-氯-3-(乙基氨基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)氨基甲酸酯(91C)。MS(m/z)524.55[M+H]$^+$。

[1499] 合成N-((S)-1-(3-(4-氯-3-(乙基氨基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)-6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-3-(二氟甲基)-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺(91E)

[1500] 所述标题化合物(91E)是根据为了合成实例90的化合物(90D)呈现的方法而被制备，作为阻转异构体的混合物，运用(S)-4-(6-(1-氨基-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-5-(4-氯-3-(乙基氨基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)吡啶-2-基)-2-甲基丁-3-炔-2-醇(91D)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ7.73-7.60(m),7.58-7.48(m),7.12(d),7.04(d),6.93(d),6.85-6.79(m),6.78-6.71(m),6.71-6.66(m),6.67-6.58(m),6.58-6.53(m),6.49-6.32(m),6.32-6.28(m),5.26-5.20(m),5.04(t),4.80-4.67(m),4.10(q),3.42-3.28(m),3.27-3.17(m),3.17-3.05(m),3.05-2.91(m),2.82(s),2.53-2.40(m),2.01(s),1.64(s),1.41-1.21(m),0.96-0.82(m)。MS(m/z)770.15[M+H]$^+$。

[1501] 实例92。

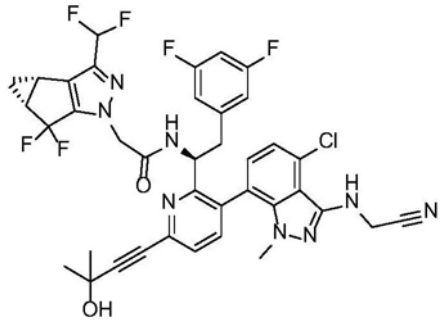
[1502] 

92

[1503] 合成N-((S)-1-(3-(4-氯-1-甲基-3-脲基-1H-吲唑-7-基)-6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-3-(二氟甲基)-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺(92)。

[1504] 向N-((S)-1-(3-(3-氨基-4-氯-1-甲基-1H-吲唑-7-基)-6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-3-(二氟甲基)-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺(57)(30mg,0.04mmol)在乙酸(0.4ml)中的溶液加入氰酸钾(3.9mg,0.049mmol)在水(0.05ml)中的溶液。在50℃搅拌持续2h之后,反应被浓缩和通过反相HPLC纯化,以提供所述标题产品作为阻转异构体的混合物。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.72(dd),7.69(dd),7.54(dd),7.22-7.10(m),7.04(d),6.88-6.52(m),6.47-6.32(m),5.31-5.22(m),5.03-4.92(m),4.76(s),4.72(d),3.28(s),3.18-3.10(m),3.04-2.94(m),2.94(s),2.53-2.40(m),1.64(s),1.46-1.25(m),1.12-1.05(m),1.05-0.99(m)。MS(m/z)785.15$[M+H]^+$。

[1505] 实例93。

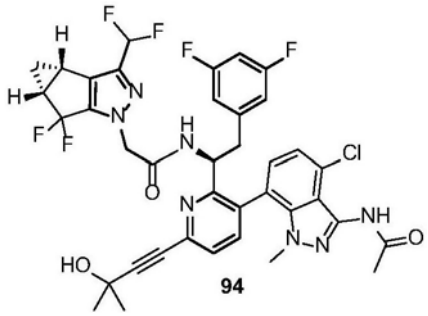
[1506] 

93

[1507] 合成N-((S)-1-(3-(4-氯-3-((氰基甲基)氨基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)-6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-3-(二氟甲基)-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺(93)。

[1508] 所述标题化合物(93)是根据为了合成实例91的化合物(91D)呈现的方法而被制备,作为阻转异构体的混合物,在所述合成化合物(91B)期间运用溴乙腈以代替二乙基硫酸酯。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.69(d),8.63-8.55(m),7.67(dd),7.56-7.48(m),7.11(d),6.99(d),6.86(dd),6.78-6.72(m),6.70(d),6.67-6.60(m),6.57(d),6.45-6.31(m),5.35-5.28(m),5.08-5.00(m),4.77(s),4.73(s),4.35-4.23(m),3.20(s),3.12(dd),3.05-2.92(m),2.89(s),2.54-2.39(m),1.64(s),1.44-1.30(m),1.12-1.07(m),1.07-1.01(m)。MS(m/z)828.18$[M+H]^+$。

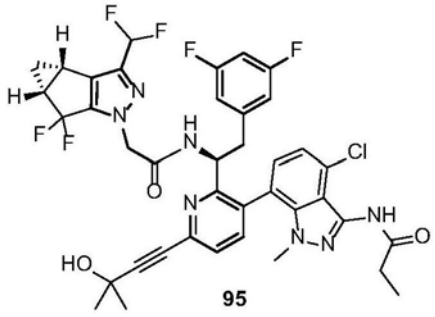
[1509] 实例94。

[1510] 

[1511] N-((S)-1-(3-(3-乙酰氨基-4-氯-1-甲基-1H-吲唑-7-基)-6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-3-(二氟甲基)-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺(94)的合成：

[1512] 所述标题化合物(94)是根据为了合成实例84化合物84呈现的方法而被制备，作为阻转异构体的混合物，运用乙酰氯。^{1}H NMR(氯仿-d)δ:7.63-7.57(m)，7.54-7.48(m)，7.25-7.22(m)，6.97(d)，6.70(t)，6.70-6.63(m)，6.48(t)，6.24(d)，6.19(d)，6.15(d)，5.63-5.55(m)，4.99(q)，4.76(d)，4.70(d)，3.29(s)，3.09-2.94(m)，2.55-2.40(m)，2.30(d)，1.72(d)，1.41(q)，1.21-1.12(m)。MS(m/z)784.9$[M+H]^+$。

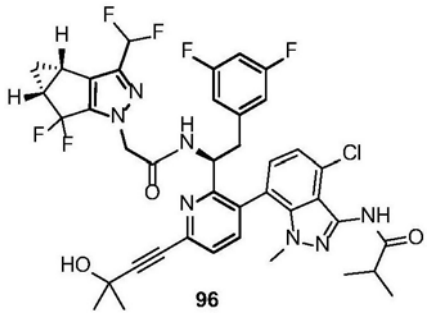
[1513] 实例95。

[1514] 

[1515] N-(4-氯-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-3-(二氟甲基)-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰氨基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)丙酰胺(95)的合成：

[1516] 所述标题化合物(95)是根据为了合成实例84的化合物84呈现的方法而被制备，作为阻转异构体的混合物，运用丙酰氯。^{1}H NMR(氯仿-d)δ:7.62-7.43(m)，7.35-7.17(m)，6.95(d)，6.71(t)，6.69-6.62(m)，6.53-6.44(m)，6.30-6.16(m)，6.12(d)，5.61-5.50(m)，4.96(q)，4.75(d)，4.70(d)，3.28(s)，3.07(s)，2.95(d)，2.56(qd)，2.61-2.36(m)，1.71(s)，1.41(q)，1.36-1.21(m)，1.20-1.08(m)。MS(m/z)798.9$[M+H]^+$。

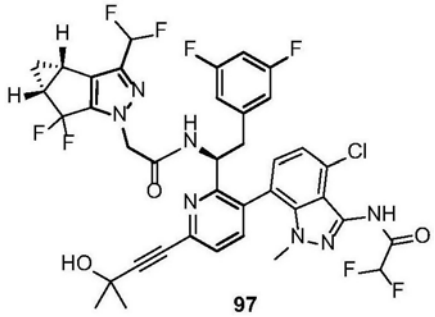
[1517] 实例96。

[1518] 

[1519] N-(4-氯-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-3-(二氟甲基)-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰氨基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)异丁酰胺(96)的合成：

[1520] 所述标题化合物(96)是根据为了合成实例84的化合物84呈现的方法而被制备，作为阻转异构体的混合物，运用异丁酰氯。^{1}H NMR(氯仿-d)δ:7.59-7.52(m)，7.48(dd)，7.31-7.23(m)，7.22(s)，6.94(d)，6.70(t)，6.69-6.61(m)，6.48(d)，6.22(d)，6.18(d)，6.11(d)，5.56(d)，4.96(q)，4.75(d)，4.69(d)，3.28(s)，3.15(s)，3.09(s)，2.96(d)，2.72(s)，2.55-2.40(m)，1.71(s)，1.41(q)，1.33(s)，1.21-1.13(m)。MS(m/z)813.1[M+H]$^+$。

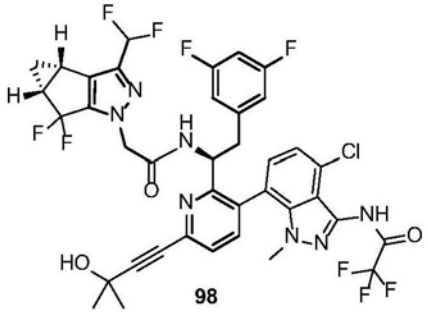
[1521] 实例97。

[1522] 

[1523] N-(4-氯-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-3-(二氟甲基)-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰氨基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)-2,2-二氟乙酰胺(97)的合成：

[1524] 所述标题化合物(97)是根据为了合成实例84的化合物84呈现的方法而被制备，作为阻转异构体的混合物，运用2,2-二氟乙酸酐。^{1}H NMR(氯仿-d)δ:8.80(d)，7.63-7.55(m)，7.54-7.46(m)，7.43-7.30(m)，7.30-7.23(m)，6.99(d)，6.71(t)，6.70-6.63(m)，6.53-6.46(m)，6.25(d)，6.19(d)，6.17-6.11(m)，6.04-5.95(m)，5.65-5.53(m)，4.98(q)，4.79-4.73(m)，4.69(d)，3.33(s)，3.12(s)，3.07-2.94(m)，2.60-2.34(m)，1.71(s)，1.41(q)，1.26(s)，1.23-1.12(m)MS(m/z)820.9[M+H]$^+$。

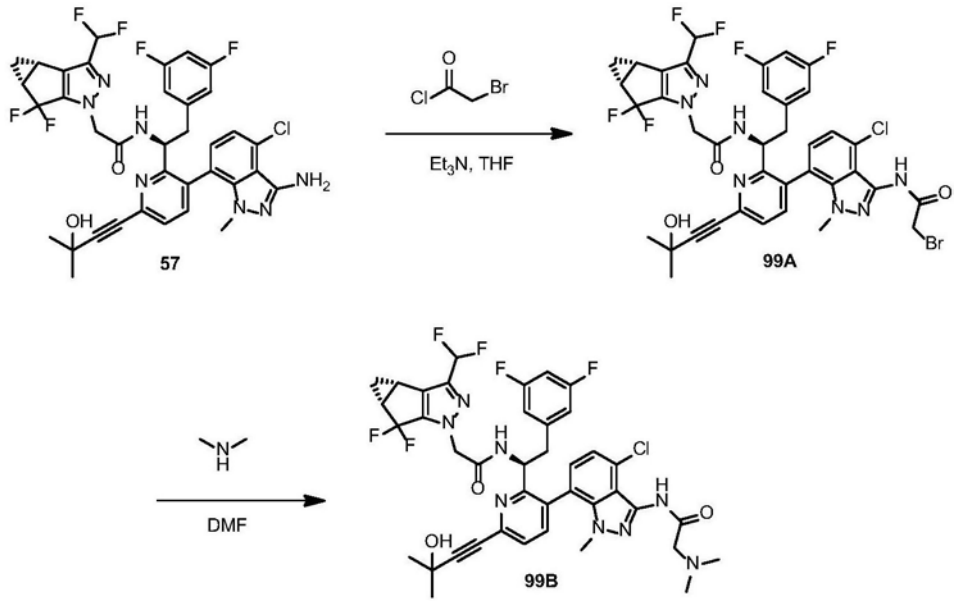
[1525] 实例98。

[1526] 

[1527] N-(4-氯-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-3-(二氟甲基)-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰氨基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)-2,2,2-三氟乙酰胺(98)的合成:

[1528] 所述标题化合物(98)是根据为了合成实例84的化合物84呈现的方法而被制备,作为阻转异构体的混合物,运用2,2,2-三氟乙酸酐。^{1}H NMR(氯仿-d)δ:8.77-8.72(m),8.69-8.63(m),7.56-7.43(m),7.31-7.19(m),7.18-7.06(m),7.01-6.95(m),6.71(t),6.70-6.61(m),6.52-6.45(m),6.24-6.16(m),6.11(d),5.60-5.52(m),4.93(q),4.75(d),4.69(d),3.32(s),3.10(s),3.01-2.91(m),2.57-2.38(m),2.23-2.02(m),1.72(s),1.47-1.37(m),1.25(s),1.22-1.12(m)。MS(m/z)838.8[M+H]$^+$。

[1529] 实例99。

[1530] 

[1531] 2-溴-N-(4-氯-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-3-(二氟甲基)-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰氨基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)乙酰胺(99A)的合成:

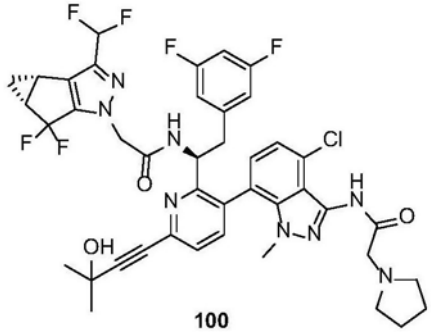
[1532] 向含有在THF(0.25mL)中的57(32mg,0.043mmol)的反应小瓶加入2-溴乙酰氯(7mg,0.047mmol)和三乙基胺(0.009mL,0.06mmol)。反应混合物在室温被搅拌直到所述多数的57被消耗。反应混合物被真空浓缩和进行随后的反应。MS(m/z)862.1[M+H]$^+$。

[1533] N-((S)-1-(3-(4-氯-3-(2-(二甲基氨基)乙酰氨基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)-6-

(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-3-(二氟甲基)-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺(99B)的合成：

[1534] 所述粗制99A物质被溶于DMF(0.1mL)和在室温用过量二甲胺处理，持续30min。反应混合物然后被采用TFA酸化和通过反相HPLC纯化，以提供所述标题化合物99B作为阻转异构体的混合物。^{1}H NMR(400MHz，cd$_3$od)δ8.90-8.69(m，1H)，7.73-7.65(m，1H)，7.59-7.49(m，1H)，7.23-7.06(m，1H)，6.89-6.59(m，2H)，6.53-6.29(m，3H)，5.03-4.93(m，1H)，4.80-4.68(m，2H)，4.28(s，2H)，3.38-2.96(m，9H)，2.91-2.73(m，2H)，2.61-2.33(m，2H)，1.64(s，6H)，1.43-1.28(m，1H)，1.15-0.98(m，1H)。MS(m/z)829.2[M+H]$^+$。

[1535] 实例100。

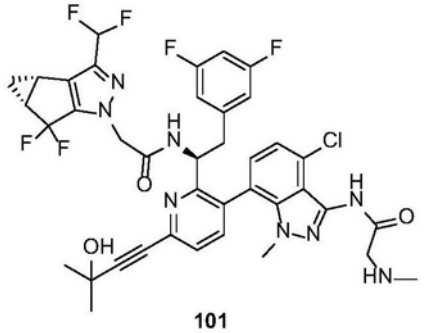
[1536] 

100

[1537] N-((S)-1-(3-(4-氯-1-甲基-3-(2-(吡咯烷-1-基)乙酰氨基)-1H-吲唑-7-基)-6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-3-(二氟甲基)-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺(100)的合成：

[1538] 所述标题化合物(100)是根据为了合成实例99的化合物99B呈现的方法而被制备，作为阻转异构体的混合物，运用吡咯烷。^{1}H NMR(400MHz，cd$_3$od)δ8.87-8.69(m)，7.73-7.68(m)，7.59-7.49(m)，7.20(s，)，7.10(s)，6.90-6.69(m)，6.45-6.32(m)，5.30-5.25(m)，5.03-4.98(m)，4.79-4.63(m)，4.37(s)，3.82-3.64(m)，3.35(s)，3.24-3.19(m)，3.01(s)，2.51-2.43(m，2H)，2.30-2.13(m)，1.64(d)，1.42-1.25(m)，1.10(s)，1.00(s)。MS(m/z)854.4[M+H]$^+$。

[1539] 实例101。

[1540] 

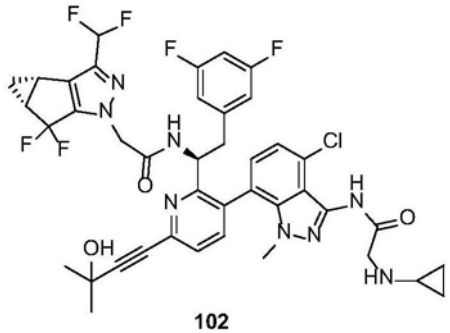
101

[1541] N-((S)-1-(3-(4-氯-1-甲基-3-(2-(甲基氨基)乙酰氨基)-1H-吲唑-7-基)-6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-3-(二氟甲基)-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰

胺(101)的合成：

[1542] 所述标题化合物(101)是根据为了合成实例99的化合物99B呈现的方法而被制备，作为阻转异构体的混合物，运用甲基胺。^{1}H NMR(400MHz，cd$_3$od)δ8.85-8.65(m)，7.79-7.62(m)，7.60-7.50(m)，7.21-7.15(m)，7.13-7.09(m)，6.91-6.50(m)，6.45-6.23(m)，5.32-5.21(m)，5.00-4.98(m)，4.82-4.68(m)，4.20-4.15(s)，4.14-4.08(s)，3.35(s)，3.13-3.08(m)，3.03-2.98(m)，2.81(s)，2.48-2.43(m)，1.64(d)，1.50-1.29(m)，1.12-1.05(m)，1.03-0.98(m)。MS(m/z)814.2[M+H]$^+$。

[1543] 实例102。

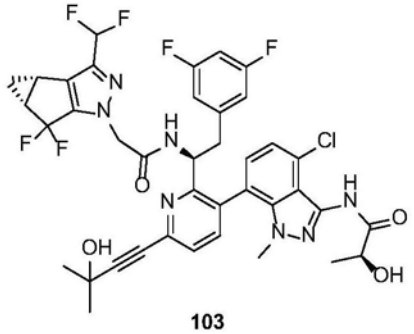
[1544] 

102

[1545] N-((S)-1-(3-(4-氯-3-(2-(环丙基氨基)乙酰氨基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)-6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-3-(二氟甲基)-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺(102)的合成：

[1546] 所述标题化合物(102)是根据为了合成实例99的化合物99B呈现的方法而被制备，作为阻转异构体的混合物，运用环丙基胺。^{1}H NMR(400MHz，cd$_3$od)δ8.74-8.69(m)，7.74-7.65(m)，7.59-7.49(m)，7.19(s)，7.12(s)6.91-6.53(m)，6.38(m)，5.35-5.20(m)，5.01-4.94(m)，4.79-4.64(m)，4.21(s)，3.35(s)，3.03-2.98(m)，2.91-2.86(m)，2.53-2.38(m)，1.64(s)，1.45-1.36(m)，1.11-0.70(m)。MS(m/z)840.2[M+H]$^+$。

[1547] 实例103。

[1548] 

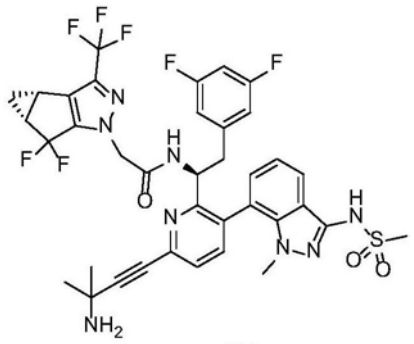
103

[1549] (S)-N-(4-氯-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-3-(二氟甲基)-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰氨基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)-2-羟基丙酰胺(103)的合成：

[1550] 所述标题化合物(103)是根据为了合成实例84的化合物84呈现的方法而被制备，作为阻转异构体的混合物，运用(S)-1-氯-1-氧代丙-2-基乙酸酯。^{1}H NMR(400MHz，cd3od)δ

8.72-8.64(m),7.70(dd),7.54(dd),7.22-7.12(m),7.07(d),6.87-6.66(m),6.50-6.36(m),5.30-5.259(m),4.99(t),4.75(d),4.68(s),4.38-4.28(m),3.33(s),3.26-3.12(m)),3.04-2.93(m),2.52-2.38(m),1.64(d),1.50(dd),1.43-1.31(m),1.10-1.05(m),1.04-0.98(m)。MS(m/z)815.2[M+H]$^+$。

[1551] 实例104。

[1552] 

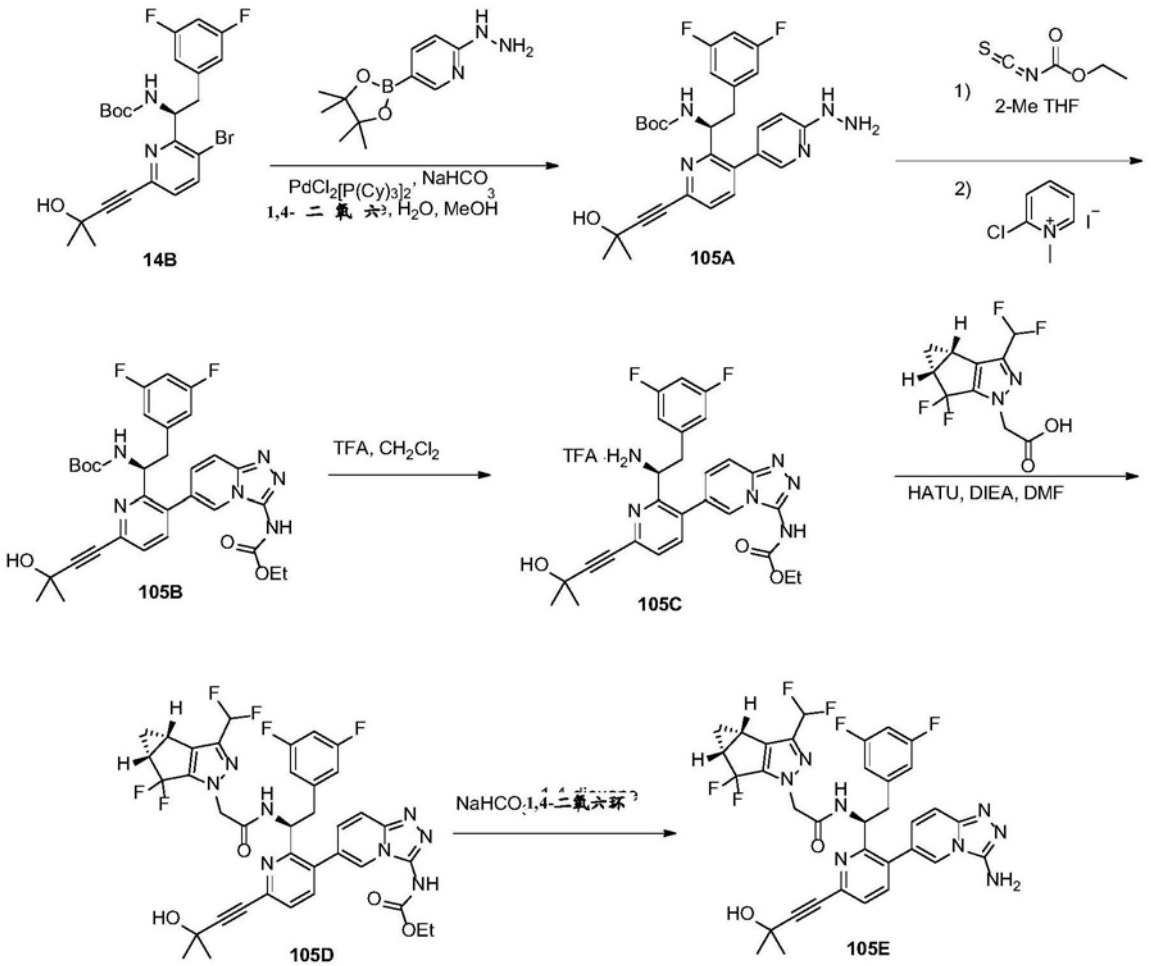
104

[1553] 合成N-((S)-1-(6-(3-氨基-3-甲基丁-1-炔-1-基)-3-(1-甲基-3-(甲基磺酰氨基)-1H-吲唑-7-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺(104)。

[1554] 所述标题化合物(104)是根据为了合成实例61的化合物(61)呈现的方法而被制备,作为阻转异构体的混合物,运用2-甲基丁-3-炔-2-胺。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ8.71(d),7.89-7.81(m),7.78(t),7.63(dd),7.27(dd),7.20(dd),7.10(dd),6.79-6.71(m),6.68-6.58(m),6.52(dd),6.40-6.27(m),5.33-5.24(m),5.02(q),4.80-4.68(m),3.32(s),3.28-3.20(m),3.18(s),3.16-3.10(m),3.04-2.91(m),2.58-2.40(m),1.83(s),1.47-1.36(m),1.15-1.10(m),1.08-1.02(m)。MS(m/z)803.13[M+H]$^+$。

[1555] 实例105。

[1556]



[1557] (S)-叔-丁基(2-(3,5-二氟苯基)-1-(6'-肼基-6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)-[3,3'-联吡啶]-2-基)乙基)氨基甲酸酯(105A)的合成：

[1558] 在微波管中填充化合物14B(50mg,0.1mmol),2-肼基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶(36mg,0.15mmol),碳酸钾(42mg,0.3mmol)和二氯双(三环己基膦)钯(II)(4mg,0.005mmol)。向混合物中加入1,4-二氧六环(2mL),水(0.5mL)和MeOH(0.3mL)。所述混合物在微波合成器中被加热至150℃,持续10分,。在冷却至室温之后,反应是在EtOAc和水间分配。有机层被分离和采用盐水洗涤,然后采用$MgSO_4$干燥,过滤和浓缩。残余物通过硅胶色谱法被纯化,提供所述标题化合物105A。MS(m/z):524.10$[M+H]^+$;

[1559] Boc-(S)-乙基(6-(2-(1-氨基-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)氨基甲酸酯(105B)的合成：

[1560] 向化合物105A(28mg,0.053mmol)在0.5mL 2-甲基四氢呋喃中的混合物反应加入乙氧基羰基异硫氰酸酯(7mg,0.053mmol)和反应被允许在室温搅拌,持续1min。所述溶剂在真空中被除去。残余物被溶于0.5mL的二氯甲烷和向它之中加入2-氯-1-甲基吡啶鎓碘化物(12mg,0.046mmol)之后加入三乙基胺(0.08mL,0.057mmol)。反应混合物在室温被搅拌,持续1min。所述溶剂在真空中被除去和残余物通过硅胶色谱法被纯化,提供所述标题化合物105B。MS(m/z):621.07$[M+H]^+$。

[1561] (S)-乙基(6-(2-(1-氨基-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)氨基甲酸酯(105C)的合成：

[1562] 化合物105B(14mg,0.023mmol)被溶于1mL的二氯甲烷和向它之中加入0.15mL的TFA。反应混合物在室温被搅拌持续40分。所述溶剂被除去,提供所述标题化合物105C作为TFA盐。MS(m/z):521.09[M+H]$^+$。

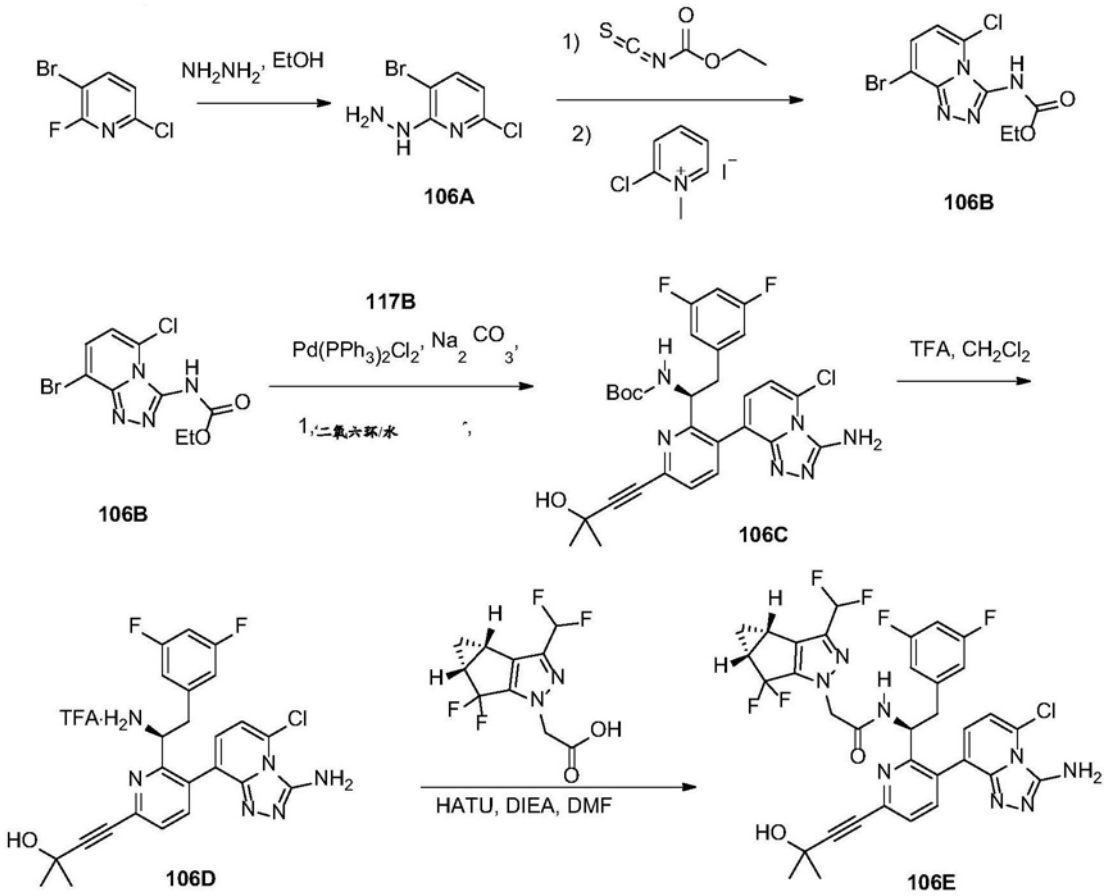
[1563] 乙基(6-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-3-(二氟甲基)-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰氨基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)氨基甲酸酯(105D)的合成:

[1564] 所述标题化合物(105D)是根据为了合成实例37的化合物37E呈现的方法而被制备,运用2-((3bS,4aR)-3-(二氟甲基)-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)乙酸和化合物105C。MS(m/z)767.18[M+H]$^+$。

[1565] N-((S)-1-(3-(3-氨基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-3-(二氟甲基)-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺(105E)的合成:

[1566] 化合物105D(15.3mg,0.05mmol)被溶于2mL的1,4-二氧六环和向它之中加入0.5mL的1M碳酸氢钠水溶液。反应混合物在微波中在140℃被加热持续1小时。所述溶剂被除去和残余物通过RP-HPLC被纯化,提供所述标题化合物105E。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4):δ8.08(s),7.81-7.60(m),7.57-7.38(m),6.77-6.70(m),6.61(t),6.52-6.35(m),5.36(t),4.81(d),3.15(d),2.59-2.27(m),1.63(s),1.48-1.20(m),1.10-0.78(m)。MS(m/z):695.30[M+H]$^+$。

[1567] 实例106。

[1568] 

[1569] 3-溴-6-氯-2-肼基吡啶(106A)的合成：

[1570] 向3-溴-6-氯-2-氟吡啶(6g,28.5mmol)在200mL乙醇中的混合物加入14mL的肼一水合物。反应混合物在室温被搅拌持续过夜和然后除去大部分所述溶剂。所述沉淀物通过真空过滤收集,提供所述标题化合物106A。MS(m/z):223.97[M+H]$^+$。

[1571] 乙基(8-溴-5-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)氨基甲酸酯(106B)的合成：

[1572] 所述标题化合物(106B)是根据为了合成的化合物105B实例105呈现的方法而被制备,运用化合物106A。MS(m/z)321.01[M+H]$^+$。

[1573] (S)-叔-丁基(1-(3-(3-氨基-5-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-8-基)-6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)氨基甲酸酯(106C)的合成：

[1574] 在微波管中填充化合物117B(48mg,0.1mmol),化合物106B(40mg,0.13mmol),碳酸钠(33mg,0.03mmol)和$PdCl_2[PPh_3]_2$(8mg,0.01mmol)。向混合物中加入2.5mL的1,4-二氧六环和0.5mL的水。所述混合物在微波合成器中被加热至170℃,持续20分。在冷却至室温之后,反应是在EtOAc和水间分配。有机层被分离和采用盐水洗涤,然后采用$MgSO_4$干燥,过滤和浓缩。残余物被通过反相HPLC纯化,提供所述标题化合物106C。MS(m/z):583.01[M+H]$^+$

[1575] (S)-4-(6-(1-氨基-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-5-(3-氨基-5-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-8-基)吡啶-2-基)-2-甲基丁-3-炔-2-醇(106D)的合成：

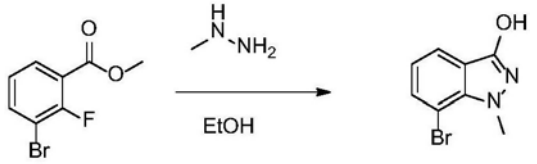
[1576] 所述标题化合物(106D)是根据为了合成实例105的化合物105C呈现的方法而被制备,运用化合物106C。MS(m/z)483.28[M+H]$^+$。

[1577] N-((S)-1-(3-(3-氨基-5-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-8-基)-6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-3-(二氟甲基)-

5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺(106E)的合成：

[1578] 所述标题化合物(106E)是根据为了合成实例37的化合物37E呈现的方法而被制备，运用2-((3bS,4aR)-3-(二氟甲基)-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)乙酸和化合物106D。^{1}H NMR(400MHz，甲醇-d_4)：δ8.79(d)，7.71(d)，7.52(d)，7.04(d)，6.69-6.63(m)，6.68(t)，6.59-6.36(m)，5.41-5.12(m)，4.75-4.48(m)，3.25-2.97(m)，2.55-2.35(m)，1.62(s)，1.38(q)，1.12-0.96(m)。MS(m/z)：729.24[M+H]$^+$。

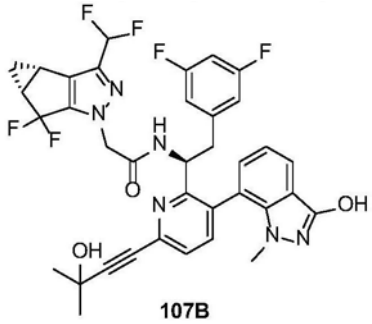
[1579] 实例107。

[1580] 

107A

[1581] 7-溴-1-甲基-1H-吲唑-3-醇(107A)的合成：

[1582] 向含有在乙醇(5mL)中的甲基3-溴-2-氟苯甲酸酯(1g，4.5mmol)的反应小瓶加入甲基肼(0.29mL，6mmol)。反应混合物被密封和加热至125℃过夜。冷却之后，反应混合物是用水处理和所得固体通过过滤被收集，得到所述标题产品107A。MS(m/z)229.1[M+2H]$^+$。

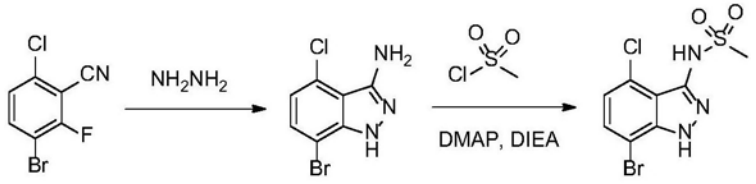
[1583] 

107B

[1584] 2-((3bS,4aR)-3-(二氟甲基)-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)-N-((S)-2-(3,5-二氟苯基)-1-(6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)-3-(1-甲基-3-氧代-2,3-二氢-1H-吲唑-7-基)吡啶-2-基)乙基)乙酰胺(107B)的合成：

[1585] 所述标题化合物(107B)是根据为了合成实例117的化合物117F呈现的方法而被制备，作为阻转异构体的混合物，运用107A和117B。^{1}H NMR(400MHz，cd_3od)δ8.61(d)，7.79-7.63(m)，7.52(dd)，7.28-7.21(m)，7.12(t)，7.02(t)，6.76-6.67(m)，6.66-6.54(m)，6.40(d)，6.34-6.27(m)，5.26(t)，5.17-5.07(m)，4.83-4.74(m)，3.24(dd)，3.12-2.88(m)，2.75(s)，2.55-2.42(m)，1.64(s)，1.45-1.35(m)，1.14-1.06(m)。MS(m/z)727.1[M+H]$^+$。

[1586] 实例108。

[1587] 

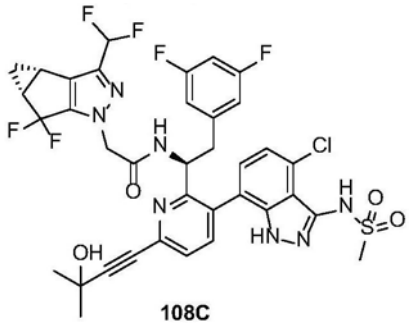
108A 108B

[1588] 7-溴-4-氯-1H-吲唑-3-胺(108A)的合成：

[1589] 在微波小瓶中3-溴-2-氟苄腈(1g,4.26mmol)的乙醇(5mL)溶液是用肼(0.85mL,17mmol)处理,在微波反应器中被密封和加热至120℃,持续35分。反应被真空浓缩和所述粗制产品采用EtOAc(30mL)溶解和采用水(30mL)然后用2M NaCl(aq,30mL)洗涤。有机物采用Na_2SO_4干燥,过滤和浓缩。产品通过二氧化硅色谱法被纯化,得到所述标题化合物。MS(m/z)247.1$[M+H]^+$。

[1590] N-(7-溴-4-氯-1H-吲唑-3-基)甲磺酰胺(108B)的合成：

[1591] 在0℃向搅拌的108A(161mg,0.65mmol),4-二甲基氨基吡啶(4mg,0.03mmol)和N,N-二异丙基乙胺(0.28mL,1.6mmol)在DCM(5ml)中的溶液逐滴加入甲磺酰氯(156mg,1.3mmol)。在加入之后所述冰浴被立即除去和反应被温热至室温和搅拌,持续2h。反应是采用水洗涤,采用Na_2SO_4干燥,过滤和浓缩。所述粗制产品采用EtOH(10mL)溶解和用8N NaOH(3.3ml)处理。反应混合物在60℃被加热,持续0.5h。所述乙醇在真空下被除去,采用1.0HCl使pH至～2然后,采用EtOAc萃取。有机物采用Na_2SO_4干燥,过滤和浓缩。所述产品通过二氧化硅色谱法被纯化,得到所述标题化合物。MS(m/z)325.9$[M+H]^+$。

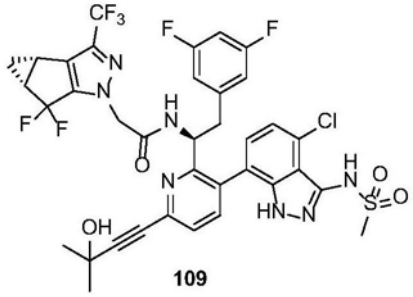
[1592] 

108C

[1593] N-((S)-1-(3-(4-氯-3-(甲基磺酰氨基)-1H-吲唑-7-基)-6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-3-(二氟甲基)-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺(108C)的合成：

[1594] 所述标题化合物(108C)是根据为了合成实例117的化合物117F呈现的方法而被制备,运用108B和117B。MS(m/z)807.1$[M+H]^+$。HPLC保留时间6.96min(2-98％乙腈:水,其含有0.1％三氟乙酸,8.5min梯度,在Phenomonex Kinetex C18柱上)。

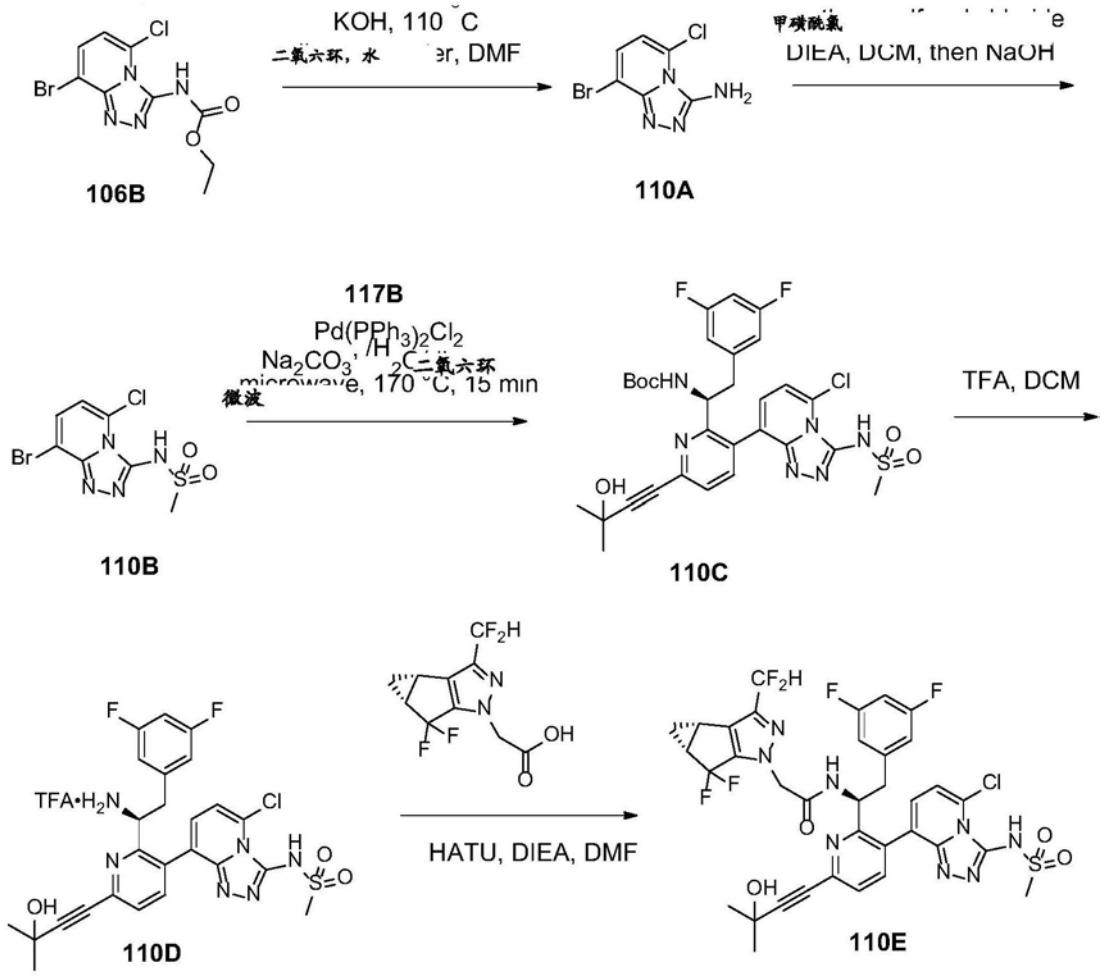
[1595] 实例109。

[1596] 

[1597] N-((S)-1-(3-(4-氯-3-(甲基磺酰氨基)-1H-吲唑-7-基)-6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺(109)的合成：

[1598] 所述标题化合物(109)是根据为了合成实例117的化合物117F呈现的方法而被制备，运用108B，117B和2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)乙酸。MS(m/z)824.2[M+H]$^+$。HPLC保留时间7.16min(2-98％乙腈:水，其含有0.1％三氟乙酸，8.5min梯度，在Phenomonex Kinetex C18柱上)。

[1599] 实例110。

[1600] 

[1601] 8-溴-5-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-胺(110A)的合成：

[1602] 向化合物106B(2.1g，6.6mmol)在二氧六环(90mL)，水(15mL)和DMF(9mL)的混合物中的溶液加入KOH(0.37g，6.6mmol)。所述混合物被在110℃加热过夜。在真空中移除挥发物

之后，残余物被通过硅胶柱纯化，以产生所述标题化合物110A。MS(m/z)248.95[M+H]$^+$。

[1603] N-(8-溴-5-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)甲磺酰胺(110B)的合成：

[1604] 向化合物110A(80mg，0.3mmol)在DCM中(5mL)的溶液加入DIEA(0.42g，3mmol)和甲磺酰氯(0.19g，2mmol)。在室温搅拌持续5min之后，所述挥发物在真空中被除去。残余物被溶于THF(2mL)，MeOH(2mL)和2N NaOH(2mL)的混合物和搅拌，持续15min。在移除挥发物之后，残余物被通过反相HPLC纯化，以产生所述标题化合物。MS(m/z)326.82[M+H]$^+$。

[1605] (S)-叔-丁基(1-(3-(5-氯-3-(甲基磺酰氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-8-基)-6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)氨基甲酸酯(110C)的合成：

[1606] 所述标题化合物(110C)是根据为了合成实例117的化合物117D呈现的方法而被制备，运用化合物110B和117B。MS(m/z)661.02[M+H]$^+$。

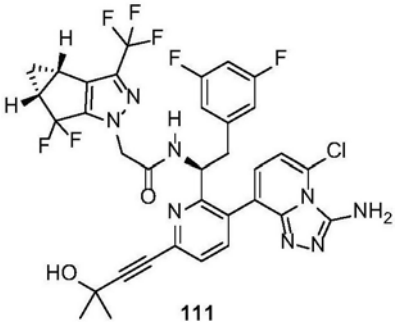
[1607] (S)-N-(8-(2-(1-氨基-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-5-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)甲磺酰胺TFA盐(110D)的合成：

[1608] 所述标题化合物(110D)是根据为了合成实例19的化合物19F呈现的方法而被制备，运用化合物110C。MS(m/z)561.00[M+H]$^+$。

[1609] N-((S)-1-(3-(5-氯-3-(甲基磺酰氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-8-基)-6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-3-(二氟甲基)-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺(110E)的合成：

[1610] 所述标题化合物(110E)是根据为了合成实例10的化合物10A呈现的方法而被制备，运用化合物110D和2-((3bS,4aR)-3-(二氟甲基)-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)乙酸。HPLC保留时间6.63min(2-98％乙腈:水，其含有0.1％三氟乙酸，8.5min梯度，在Phenomonex Kinetex C18柱上4.6x 100mm)。MS(m/z)807.16[M+H]$^+$。

[1611] 实例111。

[1612] 

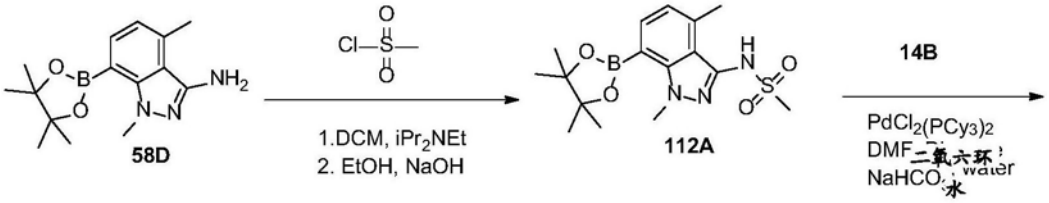
111

[1613] N-((S)-1-(3-(3-氨基-5-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-8-基)-6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺(111)的合成：

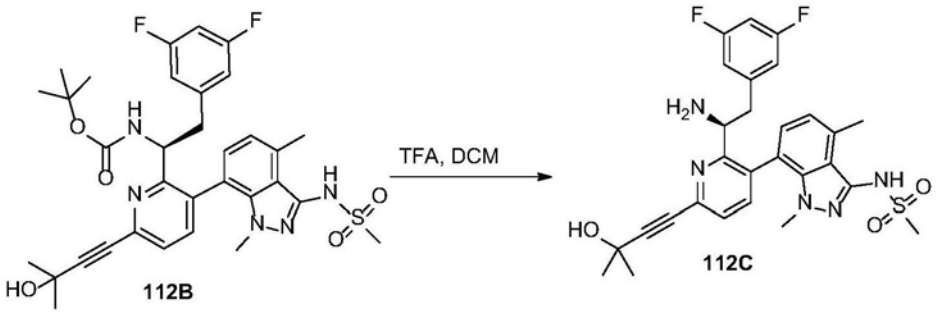
[1614] 所述标题化合物(111)是根据为了合成实例106的化合物106E呈现的方法而被制备，运用2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)乙酸和106D。^{1}H NMR(400MHz，甲醇-d_4)：δ8.83(d)，7.72(d)，7.51

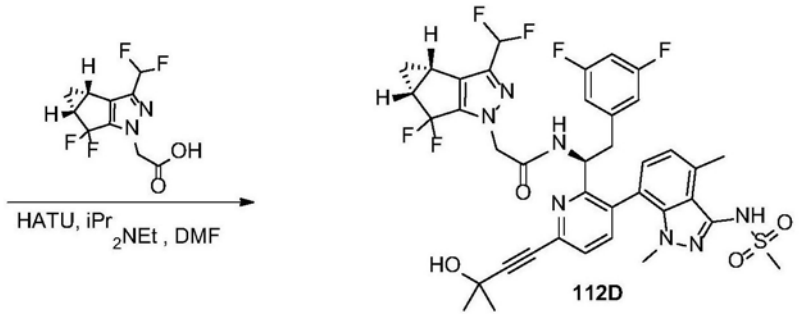
(d),6.98(d),6.64(t),6.58-6.44(m),5.41-5.18(m),4.74(s),3.27-2.96(m),2.67-2.18(m),1.62(s),1.40(q),1.17-0.99(m)。MS(m/z):747.30[M+H]$^+$

[1615] 实例112。



[1616]





[1617] N-(1,4-二甲基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吲唑-3-基)甲磺酰胺(112A)的合成：

[1618] 所述标题化合物(112A)是根据为了合成实例19的化合物19D呈现的方法而被制备，运用58D。MS(m/z)366.1[M+H]$^+$。

[1619] (S)-叔-丁基(2-(3,5-二氟苯基)-1-(3-(1,4-二甲基-3-(甲基磺酰氨基)-1H-吲唑-7-基)-6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)乙基)氨基甲酸酯(112B)的合成：

[1620] 所述标题化合物(112B)是根据为了合成实例19的化合物19E呈现的方法而被制备，作为阻转异构体的混合物，运用112A。MS(m/z)654.4[M+H]$^+$。

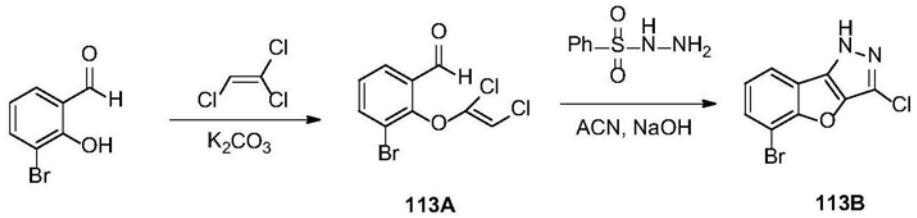
[1621] (S)-N-(7-(2-(1-氨基-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-1,4-二甲基-1H-吲唑-3-基)甲磺酰胺(112C)的合成：

[1622] 所述标题化合物(112C)是根据为了合成实例19的化合物19F呈现的方法而被制备，作为阻转异构体的混合物，运用112B。MS(m/z)554.2[M+H]$^+$。

[1623] 2-((3bS,4aR)-3-(二氟甲基)-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)-N-((S)-2-(3,5-二氟苯基)-1-(3-(1,4-二甲基-3-(甲基磺酰氨基)-1H-吲唑-7-基)-6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)乙基)乙酰胺(112D)的合成：

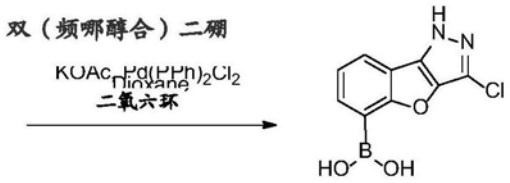
[1624] 所述标题化合物(112D)是根据为了合成实例10的化合物10A呈现的方法而被制备,作为阻转异构体的混合物,运用112C和2-((3bS,4aR)-3-(二氟甲基)-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)乙酸。^{1}H NMR(氯仿-d)δ:8.16-8.10(m),8.00(d),7.76(d),7.58(d),7.38(d),7.06(dd),6.86(dd),6.67(t),6.64(dt),6.51-6.41(m),6.38(d),6.24(dd),6.13(dd),5.62(q),5.06(q),4.78(d),4.69(s),3.35(s),3.32(s),3.29(s),3.11(s),3.10-2.91(m),2.87-2.78(m),2.55-2.34(m),1.71(s),1.45-1.34(m),1.20-1.07(m)MS(m/z)800.6[M+H]$^+$。

[1625] 实例113。



113A 113B

[1626]



113C

[1627] (Z)-3-溴-2-((1,2-二氯乙烯基)氧基)苯甲醛(113A)的合成:

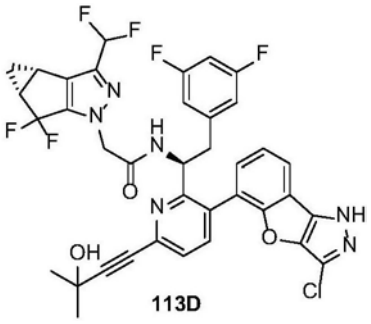
[1628] 在60℃在N_2下三氯乙烯(2.68mL,30mmol)在30min期间内被逐滴加入采用K_2CO_3(4.1g,30mmol)在DMF(8mL)中悬浮的3-溴-2-羟基苯甲醛(2g,9.9mmol)的溶液。反应被搅拌,持续15h然后冷却至室温和在150mL的乙酸乙酯和100mL的水间分配。所述有机相是采用盐水100mL洗涤,采用硫酸钠干燥,过滤和浓缩。所述粗制物质通过硅胶被纯化,得到所述标题化合物。

[1629] 5-溴-3-氯-1H-苯并呋喃并[3,2-c]吡唑苯甲醛(113B)的合成:

[1630] 在室温所有苯磺酰基酰肼(0.57g,3.3mmol)被一次加入所述113A(0.9g,3.0mmol)在乙腈(13mL)中的溶液。在搅拌持续2h之后,含水2M NaOH(3mL,6mmol)在10min之内被逐滴加入。所述溶液被加热至50℃和搅拌,持续1h。在冷却至室温之后,所述溶剂在真空下被除去。残余物是在20mL EtOAc和15mL H_2O间分配。有机层在$MgSO_4$上被干燥,过滤和溶剂在真空下被除去产生所述标题化合物113B。

[1631] (3-氯-1H-苯并呋喃并[3,2-c]吡唑-5-基)取代硼酸(113C)的合成:

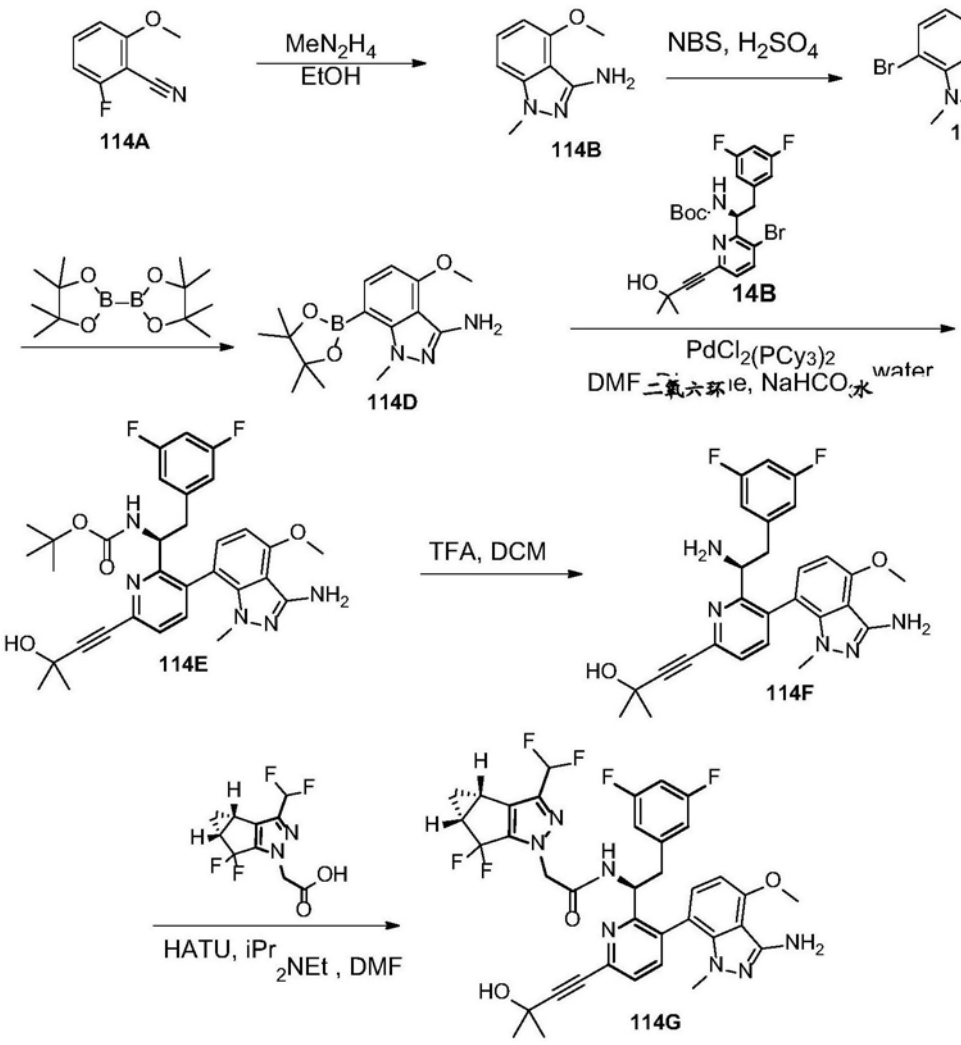
[1632] 向在二氧六环(5mL)中的113B(200mg,0.73mmol)加入二(频哪醇基)二硼(262mg,1mmol),乙酸钾(0.144g,1mmol)和$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(26mg,0.03mmol)。反应混合物被密封和加热至100℃,持续1h。反应冷却至室温和进行随后的反应。MS(m/z)237.1[M+H]$^+$。

[1633] 

[1634] N-((S)-1-(3-(3-氯-1H-苯并呋喃并[3,2-c]吡唑-5-基)-6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺(113D)的合成：

[1635] 所述标题化合物(113D)是根据为了合成实例33的化合物33F呈现的方法而被制备，运用113C和2-((3bS,4aR)-3-(二氟甲基)-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)乙酸。^{1}H NMR(400MHz,cd_3od)δ8.88-8.60(m,1H),7.80(d),7.70(d),7.51(d),7.35(t),6.44-6.17(m),5.50-5.27(m),4.80-4.74(m),3.12-2.72(m),2.55-2.48(m),1.64(s),1.45-1.35(m),1.14-1.06(m)。MS(m/z)772.2$[M+H]^+$。

[1636] 实例114。

[1637] 

[1638] 4-甲氧基-1-甲基-1H-吲唑-3-胺(114B)的合成：

[1639] 所述标题化合物(114B)是根据为了合成实例19的化合物19B呈现的方法而被制备，运用114A。MS(m/z)178.1[M+H]$^+$。

[1640] 7-溴-4-甲氧基-1-甲基-1H-吲唑-3-胺(114C)的合成：

[1641] 采用114B(3.7g，20.9mmol)和H_2SO_4(35mL)填充烧瓶和在冰浴中冷却至0℃。然后NBS(1.9g，10mmol)被加入。反应混合物被允许温热至室温和采用冰水稀释和过滤以除去固体。所述母液是采用饱和的$NaHCO_3$碱化和采用EtOAc萃取2X(次)。有机层采用硫酸钠干燥，浓缩和通过快速柱色谱法纯化，以提供所述标题化合物。MS(m/z)256.2[M+H]$^+$。

[1642] 4-甲氧基-1-甲基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吲唑-3-胺(114D)的合成：

[1643] 所述标题化合物(114D)是根据为了合成实例19的化合物19C呈现的方法而被制备，运用114C。MS(m/z 304.2[M+H]$^+$。

[1644] (S)-叔-丁基(1-(3-(3-氨基-4-甲氧基-1-甲基-1H-吲唑-7-基)-6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)氨基甲酸酯(114E)的合成：

[1645] 所述标题化合物(114E)是根据为了合成实例19的化合物19E呈现的方法而被制备，作为阻转异构体的混合物，运用114D。MS(m/z 592.1[M+H]$^+$。

[1646] (S)-4-(6-(1-氨基-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-5-(3-氨基-4-甲氧基-1-甲基-1H-吲唑-7-基)吡啶-2-基)-2-甲基丁-3-炔-2-醇(114F)的合成：

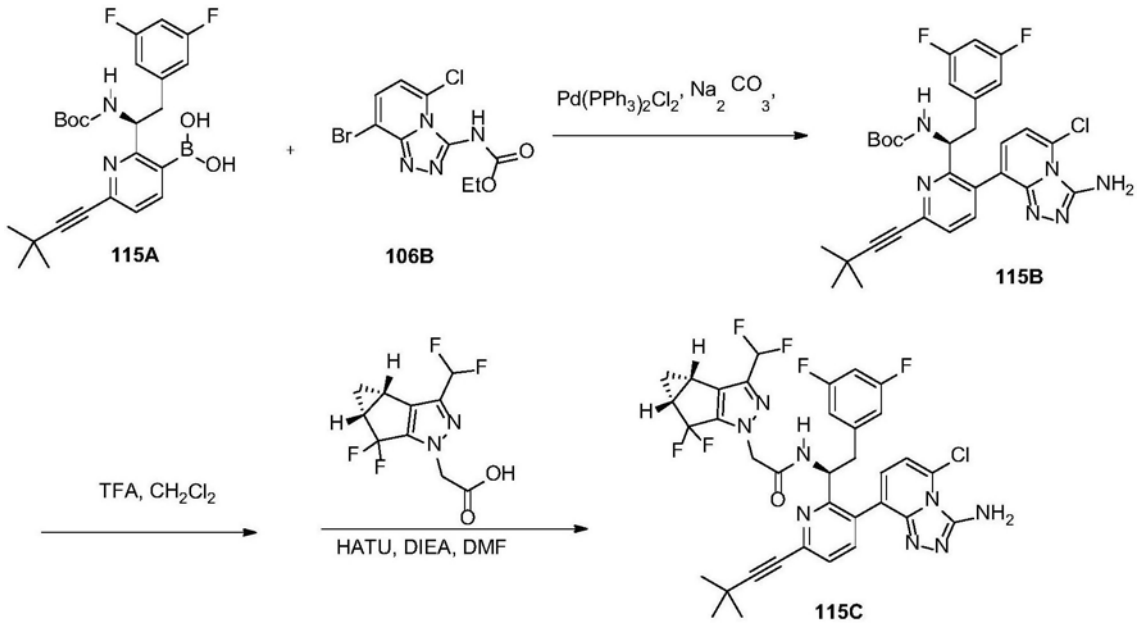
[1647] 所述标题化合物(114F)是根据为了合成实例19的化合物19F呈现的方法而被制备，作为阻转异构体的混合物，运用114E。MS(m/z)492.2[M+H]$^+$。

[1648] N-((S)-1-(3-(3-氨基-4-甲氧基-1-甲基-1H-吲唑-7-基)-6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-3-(二氟甲基)-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺(114G)的合成：

[1649] 所述标题化合物(114G)是根据为了合成实例10的化合物10A呈现的方法而被制备，作为阻转异构体的混合物，运用114F和2-((3bS,4aR)-3-(二氟甲基)-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)乙酸。^{1}H NMR(甲醇-d_4)δ:8.72-8.62(m)，7.66(dd)，7.51(dd)，7.19(d)，6.87-6.65(m)，6.65-6.51(m)，6.44(d)，6.40-6.30(m)，5.34-5.26(m)，5.11-4.99(m)，4.79-4.71(m)，4.02(d)，3.28-3.22(m)，3.14(d)，3.07(dd)，3.02-2.90(m)，2.83(s)，2.53-2.35(m)，1.63(d)，1.38(q)，1.11-0.99(m)。MS(m/z)738.6[M+H]$^+$。

[1650] 实例115。

[1651]



[1652] (S)-(2-(1-((叔-丁氧基羰基)氨基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)取代硼酸(115A)的合成：

[1653] 所述标题化合物(115A)是根据为了合成实例117的化合物117B呈现的方法而被制备，运用(S)-(6-溴-2-(1-((叔-丁氧基羰基)氨基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)吡啶-3-基)取代硼酸(117A)和3,3-二甲基丁-1-炔。MS(m/z):459.22[M+H]$^+$。

[1654] (S)-叔-丁基(1-(3-(3-氨基-5-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-8-基)-6-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)氨基甲酸酯(115B)的合成：

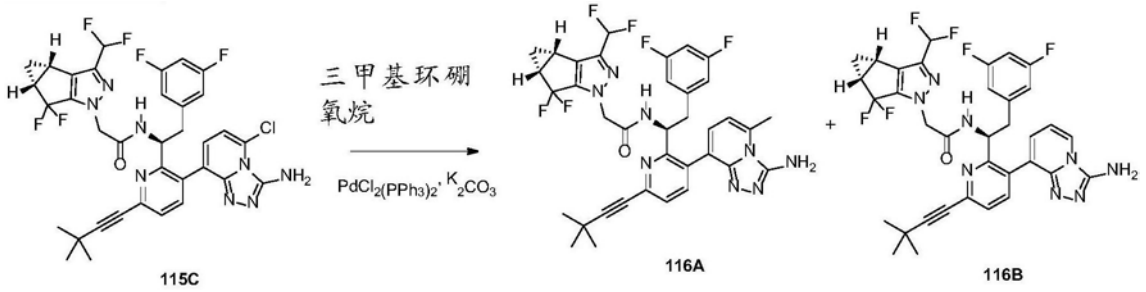
[1655] 所述标题化合物(115B)是根据为了合成实例106的化合物106C呈现的方法而被制备，运用化合物115A和化合物106B。MS(m/z):581.14[M+H]$^+$。

[1656] N-((S)-1-(3-(3-氨基-5-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-8-基)-6-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-3-(二氟甲基)-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺(115C)的合成：

[1657] 所述标题化合物(115C)是根据为了合成实例37的化合物37E呈现的方法而被制备，运用2-((3bS,4aR)-3-(二氟甲基)-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)乙酸和化合物115B。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4):δ8.74(d),7.68(d),7.45(d),7.03(d),6.69-6.62(m),6.65(t),6.59-6.45(m),5.36-5.14(m),4.69(s),3.23-3.05(m),2.59-2.22(m),1.39(s),1.41-1.28(m),1.13-0.83(m)。MS(m/z):727.41[M+H]$^+$。

[1658] 实例116。

[1659]



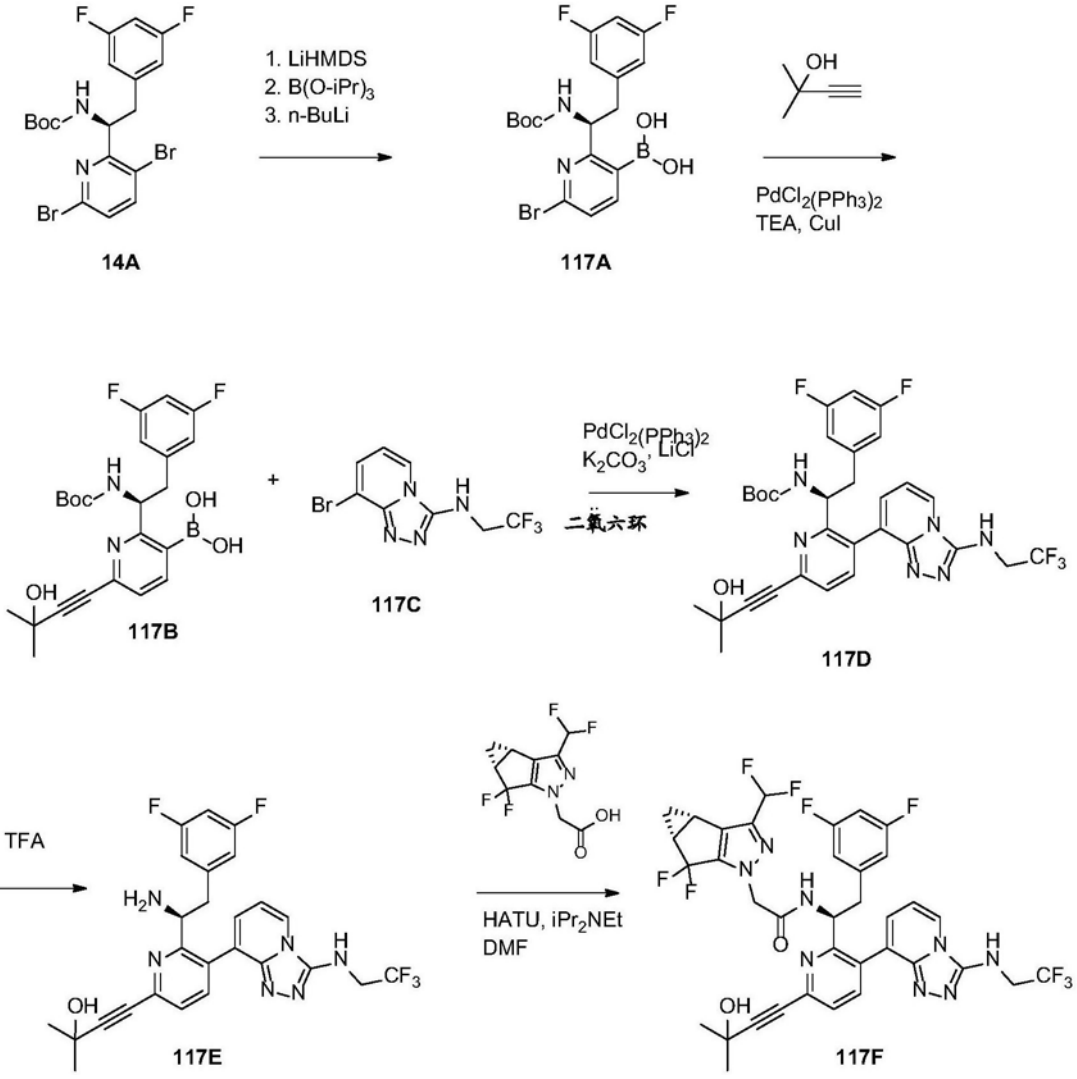
[1660] N-((S)-1-(3-(3-氨基-5-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-8-基)-6-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-3-(二氟甲基)-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺(116A)的合成:

[1661] 在微波管中填充化合物115C(15mg,0.02mmol),三甲基环硼氧烷(9μL,0.06mmol),碳酸钾(8.5mg,0.06mmol)和$PdCl_2[PPh_3]_2$(1.5mg,0.002mmol)。向混合物中加入1mL的1,4-二氧六环和0.1mL的水。所述混合物在微波合成器中被加热至160℃,持续20分。在冷却至室温之后,将它在EtOAc和水间分配。有机层被分离和采用盐水洗涤,然后采用$MgSO_4$干燥,过滤和浓缩。残余物被通过反相HPLC纯化,提供所述标题化合物116A。^1H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.82(d),7.67(d),7.47(d),6.87(dd),6.72-6.65(m),6.68(t),6.58-6.45(m),5.26-5.11(m),4.70(s),3.25-3.05(m),2.99(d),2.58-2.32(m),1.39(s),1.39-1.37(m),1.14-0.88(m)。MS(m/z)707.30$[M+H]^+$。

[1662] 化合物116B被获得作为副产物。MS(m/z):693.23$[M+H]^+$。

[1663] 实例117。

[1664]



[1665] (S)-(6-溴-2-(1-((叔-丁氧基羰基)氨基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)吡啶-3-基)取代硼酸(117A)的合成：

[1666] 在0℃向(S)-叔-丁基(1-(3,6-二溴吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)氨基甲酸酯(14A)(6.2g,12.6mmol)在2-甲基四氢呋喃(25ml)中的溶液逐滴加入在THF(12.6ml)中的1M LiHMDS。在室温搅拌持续20分之后,反应被真空浓缩,溶于甲苯(30mL),真空浓缩和再溶于2-MeTHF(25ml)。在-78℃向所得溶液被加入三异丙基硼酸酯(7.11ml,37.8mmol)之后是在15分之内逐滴加入在己烷(20ml)中的1M n-丁基锂。在搅拌持续5分之后,反应是逐渐地温热至0℃和采用4M含水NH_4Cl(75mL)猝灭。额外的2-MeTHF(25mL)被加入和有机层采用Na_2SO_4干燥,过滤和真空浓缩。所述粗制产品进行随后的步骤,没有进一步纯化。MS(m/z)456.87$[M+H]^+$。

[1667] (S)-(2-(1-((叔-丁氧基羰基)氨基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)取代硼酸(117B)的合成：

[1668] (S)-(6-溴-2-(1-((叔-丁氧基羰基)氨基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)吡啶-3-基)取代硼酸(117A)(5.76g,12.6mmol),2-甲基-3-丁炔-2-醇(2.44ml,25.2mmol)和三乙基胺(7.0ml,50.4mmol)在四氢呋喃(21ml中)的溶液是采用氩脱气。向反应加入CuI(72mg,0.38mmol)和$PdCl_2(PPh_3)_2$(2.65g,0.38mmol)和所得混合物在室温被搅拌持续1h。反应被真

空浓缩和采用乙酸乙酯和水萃取。有机层采用Na_2SO_4干燥，过滤，在真空中浓缩和纯化通过二氧化硅色谱法，得到所述标题化合物。MS(m/z)460.11[M+H]$^+$。

[1669] 8-溴-N-(2,2,2-三氟乙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-胺(117C)的合成：

[1670] 所述标题化合物(117C)是根据为了合成在实例76中的76C呈现的方法而被制备，运用3-溴-2-肼基吡啶和1,1,1-三氟-2-异硫氰酸根合乙烷。MS(m/z)295.0[M+H]$^+$。

[1671] (S)-叔-丁基(2-(3,5-二氟苯基)-1-(6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)-3-(3-((2,2,2-三氟乙基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-8-基)吡啶-2-基)乙基)氨基甲酸酯(117D)的合成：

[1672] 在微波小瓶中，(S)-(2-(1-((叔-丁氧基羰基)氨基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)取代硼酸(117B,30mg,0.07mmol)是在二氧六环(1ml)中与8-溴-N-(2,2,2-三氟乙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-胺(117C,19mg,0.07mmol)，$PdCl_2(PPh_3)_2$(2mg,5mol％)，K_2CO_3(65mL的2M水溶液)和LiCl(1mg)相混合。氩被鼓泡入反应溶液，持续5min。反应在微波反应器中在155℃被加热，持续15min。在冷却至环境温度之后，反应是在EtOAc和水间分配。有机物被分离，干燥和在真空中除去和残余物通过柱色谱法在二氧化硅上被纯化以提供所述标题化合物(117D)。MS(m/z)631.0[M+H]$^+$。

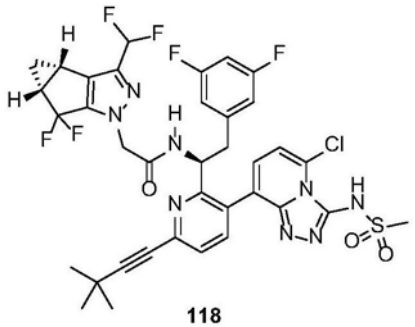
[1673] (S)-4-(6-(1-氨基-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-5-(3-((2,2,2-三氟乙基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-8-基)吡啶-2-基)-2-甲基丁-3-炔-2-醇(117E)的合成：

[1674] 所述标题化合物(117E)是根据为了合成实例19的化合物19F呈现的方法而被制备，运用化合物117D。

[1675] 2-((3bS,4aR)-3-(二氟甲基)-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)-N-((S)-2-(3,5-二氟苯基)-1-(6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)-3-(3-((2,2,2-三氟乙基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-8-基)吡啶-2-基)乙基)乙酰胺(117F)的合成：

[1676] 所述标题化合物(117F)是根据为了合成实例37的化合物37E呈现的方法而被制备，运用化合物117E。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.85(d),8.34(d),7.76(d),7.56(d),7.38(s),7.23(t),6.67(t),6.66-6.58(m),6.51-6.45(m),5.30-5.12(m),4.69(s),4.33-4.18(m),3.27-3.04(m),2.53-2.36(m),2.00(d),1.43-1.26(m),1.03(s)。MS(m/z)777.1[M+H]$^+$。

[1677] 实例118。

[1678] 

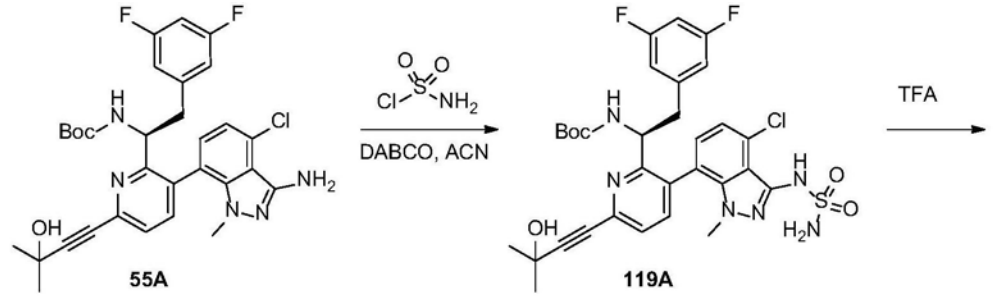
118

[1679] N-((S)-1-(3-(5-氯-3-(甲基磺酰氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-8-基)-6-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-3-(二氟甲基)-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰

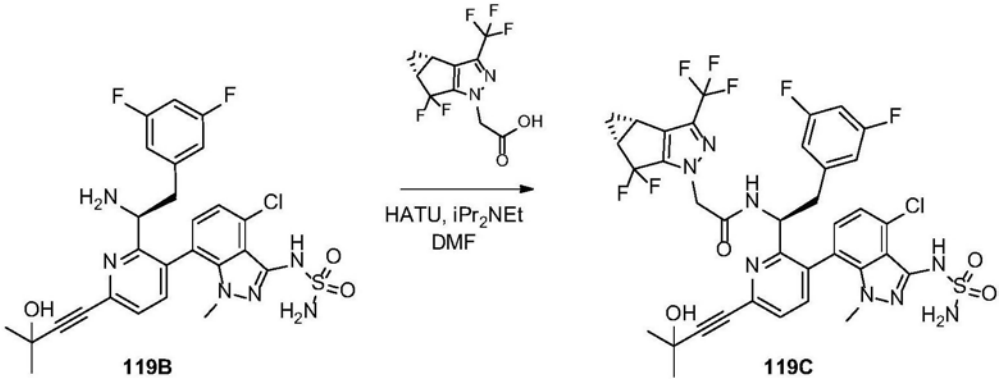
胺(118)的合成：

[1680] 所述标题化合物(118)是根据为了合成实例19的化合物19D呈现的方法而被制备，运用化合物115C。^{1}H NMR(400MHz，甲醇-d_4)δ8.67(d)，7.69(d)，7.42(d)，7.09-6.97(m)，6.89(d)，6.70(t)，6.63(t)，6.53-6.41(m)，5.37-5.19(m)，4.72(s)，3.22-3.00(m)，3.11(s)，2.56-2.35(m)，1.39(s)，1.39-1.33(m)，1.13-0.91(m)。MS(m/z)：805.78$[M+H]^+$。

[1681] 实例119。



[1682]



[1683] (S)-叔-丁基(1-(3-(4-氯-1-甲基-3-(氨磺酰基氨基)-1H-吲唑-7-基)-6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)氨基甲酸酯(119A)的合成：

[1684] 所述标题化合物(119A)是根据为了合成在实例70中的70呈现的方法而被制备，作为阻转异构体的混合物，运用55A。MS(m/z)675.0$[M+H]^+$。

[1685] 119B的合成：

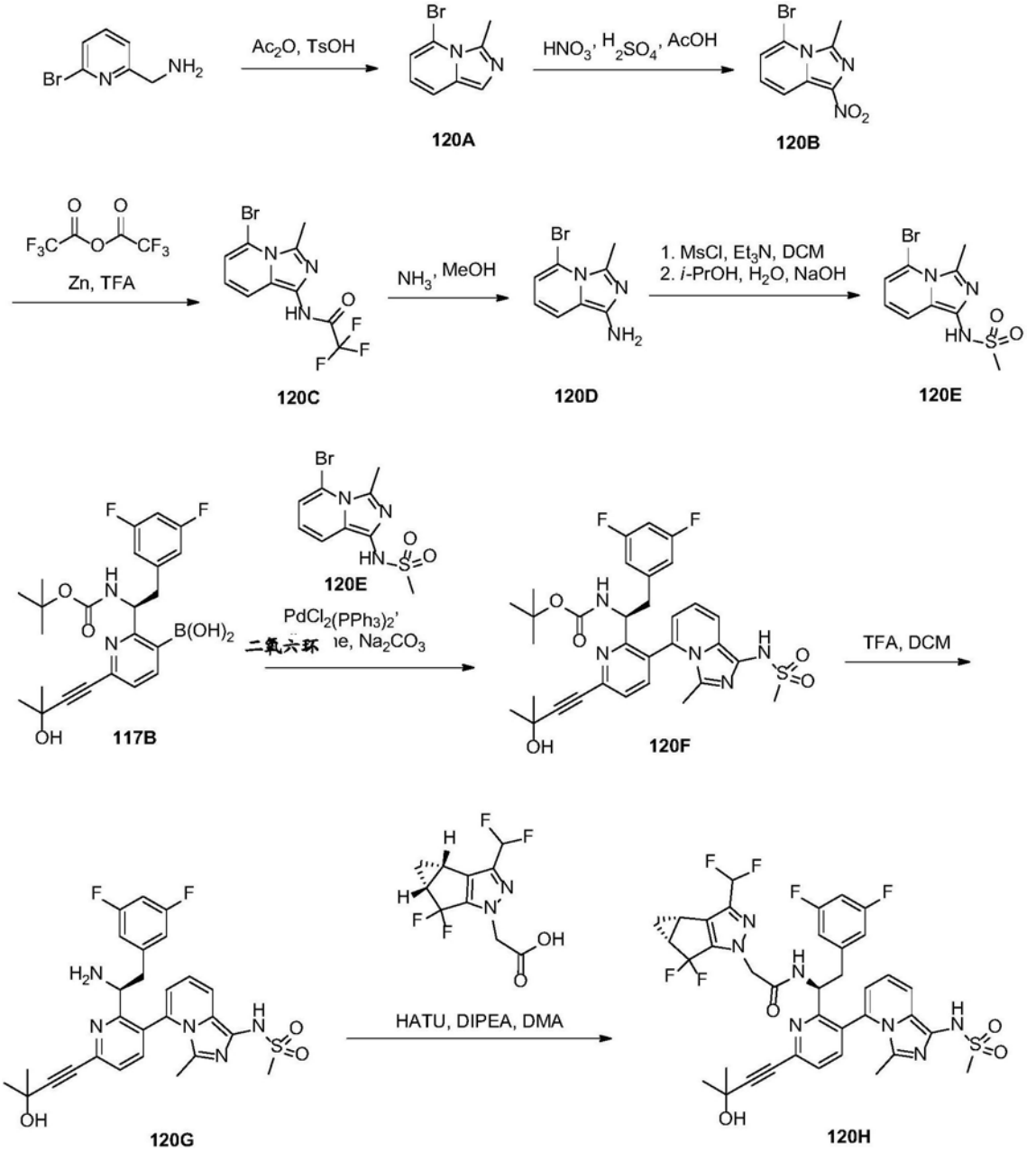
[1686] 所述标题化合物(119B)是根据为了合成在实例19中19F呈现的方法而被制备，作为阻转异构体的混合物，运用119A。MS(m/z)575.2$[M+H]^+$。

[1687] N-((S)-1-(3-(4-氯-1-甲基-3-(氨磺酰基氨基)-1H-吲唑-7-基)-6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺(119C)的合成：

[1688] 所述标题化合物(119C)是根据为了合成在实例10中的10A呈现的方法而被制备，作为阻转异构体的混合物，运用119B和2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)乙酸。^{1}H NMR(400MHz，甲醇-d_4)δ8.76(d)，7.68(dd)，7.53(dd)，7.14(q)，7.05(d)，6.82-6.69(m)，6.69-6.57(m)，6.46-6.40(m)，6.40-6.30(m)，5.33-5.21(m)，5.05-4.92(m)，4.81-4.76(m)，3.52-3.43(m)，3.29-3.20(m)，3.12(dd)，3.06-2.92(m)，2.60-2.40(m)，1.49-1.31(m)，1.25(dd)，1.17-1.03(m)。MS(m/z)：839.8$[M+H]^+$。

[1689] 实例120。

[1690]



[1691] 5-溴-3-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶(120A)的合成：

[1692] 在0℃6-(溴吡啶-2-基)甲基胺(4.0g,21.4mmol)被逐滴加入至乙酸酸酐(10ml)。反应被温热至室温和向反应加入p-甲苯磺酸(4.07g,20.4mmol)。反应在微波反应器中在140℃被加热,持续25分。反应被真空浓缩,所述粗制产品是分散在水中,采用1N含水NaOH将pH调节至～9和采用乙酸乙酯萃取两次。有机层采用Na_2SO_4干燥,过滤,真空浓缩和通过硅胶色谱法纯化,得到所述标题化合物。MS(m/z)213.06$[M+H]^+$。

[1693] 5-溴-3-甲基-1-硝基咪唑并[1,5-a]吡啶(120B)的合成：

[1694] 向5-溴-3-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶(120A)(3.0g,14.2mmol)在乙酸(15ml)中逐滴加入70％HNO_3(0.82ml)和浓H_2SO_4(0.82ml)在乙酸(8ml)中的溶液。在反应期间放热是产生的。在室温搅拌持续45min之后,所得溶液被加入至搅拌的冰和盐水(150mL)的混合物。向所

述冰冷的溶液加入8M含水NaOH(4.3mL)。所述黄色沉淀物被过滤和采用水洗涤。所述粗制产品进行随后的步骤,没有进一步纯化。MS(m/z)255.95[M+H]$^+$。

[1695] N-(5-溴-3-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)-2,2,2-三氟乙酰胺(120C)的合成:

[1696] 向5-溴-3-甲基-1-硝基咪唑并[1,5-a]吡啶(120B)(0.30g,1.17mmol)和三氟乙酸酸酐(0.5ml,3.51mmol)在三氟乙酸(4.2ml)中的溶液加入部分锌粉(0.15g,2.34mmol)。反应产生剧烈放热。完成之后,反应被真空浓缩和采用EtOAc和饱和的含水$NaHCO_3$萃取。有机层采用Na_2SO_4干燥,过滤,真空浓缩和通过硅胶色谱法纯化,硅胶色谱法洗脱采用乙酸乙酯和己烷,得到所述标题化合物。MS(m/z)322.018[M+H]$^+$。

[1697] 5-溴-3-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-胺(120D)的合成:

[1698] N-(5-溴-3-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)-2,2,2-三氟乙酰胺(120C)(50mg,0.16mmol)在甲醇(1ml)中的7N氨中的溶液在微波反应器中在70℃被加热,持续30分。反应被真空浓缩。所得粗制混合物被悬浮在EtOAc中,真空浓缩和在真空下干燥。所述粗制产品进行随后的步骤,没有进一步纯化。MS(m/z)228.12[M+H]$^+$。

[1699] N-(5-溴-3-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲磺酰胺(120E)的合成:

[1700] 向5-溴-3-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-胺(120D)(35mg)和三乙基胺(48ul,0.34mmol)在二氯甲烷(0.5ml)中的溶液加入甲磺酰氯(24μl,0.31mmol)。在室温搅拌持续30分之后,在THF(0.250mL)中的2M甲基胺被加入,和反应被真空浓缩。所述粗制产品被溶于2-丙醇(2.0mL)和向反应加入1.0M含水NaOH(2.0mL)。在室温搅拌持续1.5h之后,反应被采用AcOH(180uL)酸化,和所得混合物被真空浓缩。所述混合物被采用乙酸乙酯和水萃取。有机层采用Na_2SO_4干燥,过滤,真空浓缩和通过硅胶色谱法纯化,得到所述标题化合物。MS(m/z)305.88[M+H]$^+$。

[1701] (S)-叔-丁基(2-(3,5-二氟苯基)-1-(6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)-3-(3-甲基-1-(甲基磺酰氨基)咪唑并[1,5-a]吡啶-5-基)吡啶-2-基)乙基)氨基甲酸酯(120F)的合成:

[1702] N-(5-溴-3-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲磺酰胺(120E)(50mg,0.16mmol),(S)-(2-(1-((叔-丁氧基羰基)氨基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)取代硼酸(117B)(90.8mg,0.20μmol)和二氯双(三苯基膦)钯(II)(11.5mg,0.016mmol)在二氧六环(1.2ml)中的溶液是用氩吹扫的。向反应加入1M含水Na_2CO_3(0.4ml),溶液是用氩吹扫的和在微波反应器中加热,在120℃持续30mins。向所得溶液被加入在盐水(10mL)中的5%AcOH和是采用EtOAc萃取两次。有机层采用Na_2SO_4干燥,过滤,真空浓缩和通过硅胶色谱法纯化,得到所述标题化合物作为阻转异构体的混合物。MS(m/z)639.94[M+H]$^+$。

[1703] (S)-N-(5-(2-(1-氨基-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-3-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲磺酰胺(120G)的合成:

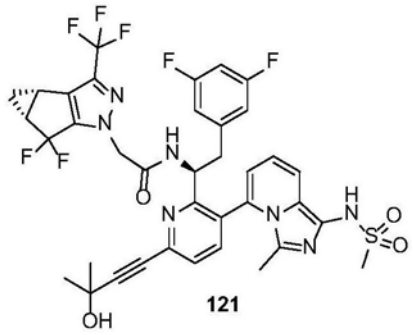
[1704] (S)-叔-丁基(2-(3,5-二氟苯基)-1-(6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)-3-(3-甲基-1-(甲基磺酰氨基)咪唑并[1,5-a]吡啶-5-基)吡啶-2-基)乙基)氨基甲酸酯(120F)(75mg,0.12mmol)被溶于DCM(1.0mL)和TFA(0.5mL)和在室温搅拌,持续30mins。所得溶液被真空浓缩和采用乙酸乙酯和饱和的含水$NaHCO_3$之后是水萃取。有机层采用Na_2SO_4干燥,过滤和真空浓缩。所述粗制产品作为阻转异构体的混合物进行随后的步骤,没有进一步纯化。MS

(m/z)540.12[M+H]$^+$。

[1705] 2-((3bS,4aR)-3-(二氟甲基)-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)-N-((S)-2-(3,5-二氟苯基)-1-(6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)-3-(3-甲基-1-(甲基磺酰氨基)咪唑并[1,5-a]吡啶-5-基)吡啶-2-基)乙基)乙酰胺(120H)的合成：

[1706] 所述标题化合物(120H)是根据为了合成实例33的化合物(33F)呈现的方法而被制备，作为阻转异构体的混合物，运用(S)-N-(5-(2-(1-氨基-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-3-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲磺酰胺(120G)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ8.88-8.81(m),8.75(d),7.84(dd),7.70-7.53(m),6.90(dd),6.83-6.74(m),6.73-6.65(m),6.58(dd),6.54-6.46(m),5.99(dd),5.31-5.22(m),5.01-4.92(m),4.74-4.61(m),3.41-3.28(m),3.24-3.12(m),3.10-2.99(m),2.53-2.39(m),1.87(s),1.65(s),1.64(s),1.43-1.33(m),1.11-1.04(m),1.05-0.97(m)。MS(m/z)786.13[M+H]$^+$。

[1707] 实例121。

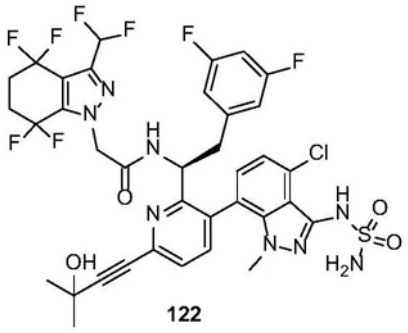
[1708] 

121

[1709] 2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)-N-((S)-2-(3,5-二氟苯基)-1-(6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)-3-(3-甲基-1-(甲基磺酰氨基)咪唑并[1,5-a]吡啶-5-基)吡啶-2-基)乙基)乙酰胺(121)的合成：

[1710] 所述标题化合物(121)是根据为了合成实例33的化合物(33F)呈现的方法而被制备，作为阻转异构体的混合物，运用(S)-N-(5-(2-(1-氨基-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-3-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲磺酰胺(120G)和2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)乙酸。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.97(d),8.83(d),7.84(dd),7.70(dd),7.65-7.52(m),6.96-6.86(m),6.84-6.74(m),6.70-6.62(m),6.62-6.55(m),6.54-6.43(m),5.99(dd),5.32-5.22(m),5.01-4.89(m),4.81-4.66(m),3.51-3.36(m),3.26-3.15(m),3.14-2.97(m),2.55-2.43(m),1.88(s),1.65(s),1.64(s),1.46(s),1.45-1.36(m),1.13(s),1.09-1.04(m)。MS(m/z)804.15[M+H]$^+$。

[1711] 实例122。

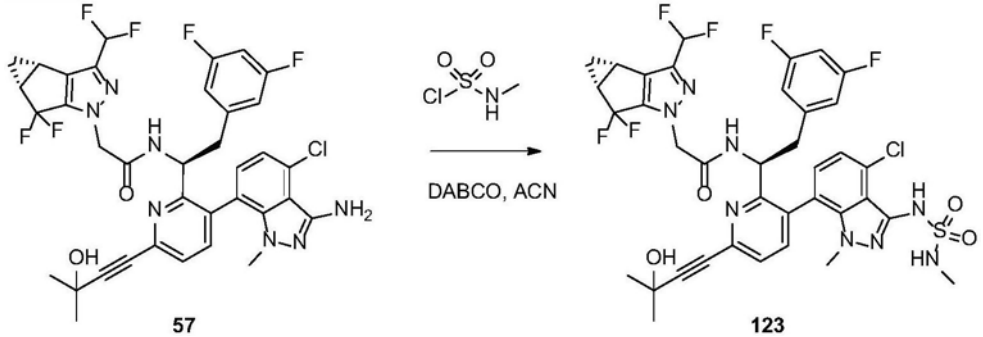
[1712] 

122

[1713] (S)-N-(1-(3-(4-氯-1-甲基-3-(氨磺酰基氨基)-1H-吲唑-7-基)-6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-(3-(二氟甲基)-4,4,7,7-四氟-4,5,6,7-四氢-1H-吲唑-1-基)乙酰胺(122)的合成：

[1714] 所述标题化合物(122)是根据为了合成在实例10中的10A呈现的方法而被制备，作为阻转异构体的混合物，运用119B和2-(3-(二氟甲基)-4,4,7,7-四氟-4,5,6,7-四氢-1H-吲唑-1-基)乙酸。^{1}H NMR(400MHz，甲醇-d_4)δ8.91-8.81(m)，7.69(dd)，7.53(dd)，7.22-7.12(m)，7.06(d)，6.98-6.59(m)，6.50-6.32(m)，5.36-5.24(m)，4.99(d)，3.34(s)，3.24(dd)，3.14(dd)，3.02(s)，2.97(dd)，2.66-2.38(m)，1.63(s)。MS(m/z)：859.3[M+H]$^+$。

[1715] 实例123。

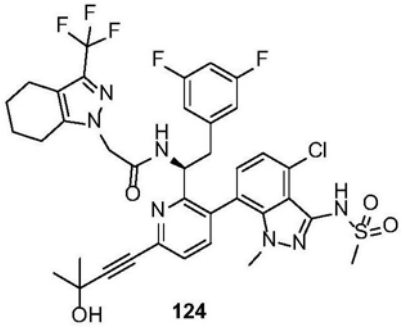
[1716] 

57 123

[1717] N-((S)-1-(3-(4-氯-1-甲基-3-((N-甲基氨磺酰基)氨基)-1H-吲唑-7-基)-6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-3-(二氟甲基)-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺(123)的合成：

[1718] 所述标题化合物(123)是根据为了合成在实例70中的70呈现的方法而被制备，作为阻转异构体的混合物，运用57和甲基氨磺酰氯。^{1}H NMR(400MHz，甲醇-d_4)δ8.75-8.67(m)，7.68(d)，7.57-7.51(m)，7.15(d)，7.06(d)，6.86-6.52(m)，6.48-6.29(m)，5.33-5.23(m)，4.96(q)，4.80-4.64(m)，3.21-3.05(m)，3.05-2.89(m)，2.78(s)，2.72(s)，2.55-2.39(m)，1.64(s)，1.48-1.28(m)，1.11-0.95(m)。MS(m/z)835.8[M+H]$^+$。

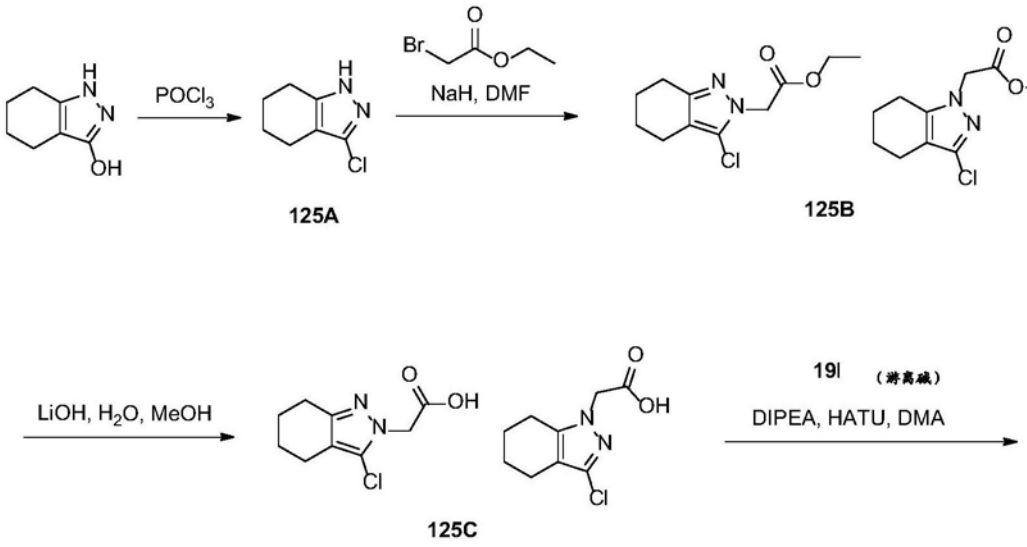
[1719] 实例124。

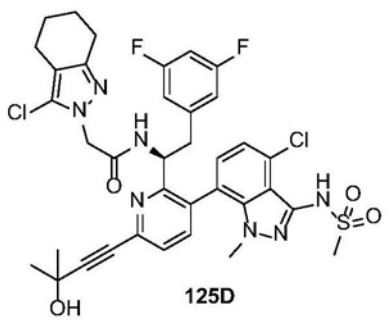
[1720] 

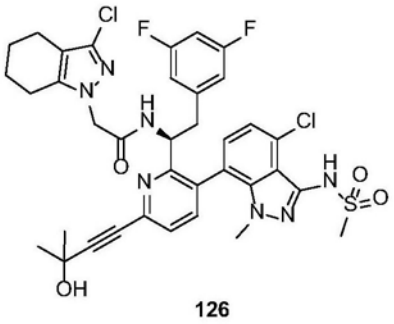
[1721] (S)-N-(1-(3-(4-氯-1-甲基-3-(甲基磺酰氨基)-1H-吲唑-7-基)-6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-(3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氢-1H-吲唑-1-基)乙酰胺(124)的合成：

[1722] 所述标题化合物(124)是根据为了合成实例10的化合物10A呈现的方法而被制备，作为阻转异构体的混合物，运用(S)-N-(7-(2-(1-氨基-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-4-氯-1-甲基-1H-吲唑-3-基)甲磺酰胺(19F)和2-(3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氢-1H-吲唑-1-基)乙酸。^{1}H NMR(400MHz，甲醇-d_4)8.68(t)，7.71(dd)，7.54(dd)，7.25-7.14(m)，7.11(d)，6.80-6.73(m)，6.69-6.60(m)，6.53(dd)，6.46-6.36(m)，5.29-5.22(m)，5.04-4.96(m)，4.91-4.75(m)，4.72(d)，4.67(d)，4.17(s)，3.58(s)，3.33(s)，3.26(s)，3.23(s)，3.15(dd)，3.04(s)，3.02-2.94(m)，2.65-2.43(m)，2.40-2.28(m)，1.85-1.69(m)，1.64(s)，1.64(s)。MS(m/z)804.18$[M+H]^+$。

[1723] 实例125和126。

[1724] 





[1725] 3-氯-4,5,6,7-四氢-1H-吲唑(125A)的合成:

[1726] 4,5,6,7-四氢-1H-吲唑-3-醇(0.41g,3.0mmol)在三氯磷酸盐或酯(1.5ml)中的溶液在微波反应器中在氩下在225℃被加热,持续15分。反应被真空浓缩和仔细地在0℃采用1.0N含水NaOH猝灭和采用二氯甲烷萃取。有机层采用Na_2SO_4干燥,过滤,真空浓缩和通过硅胶色谱法纯化,得到所述标题化合物。MS(m/z)157.14$[M+H]^+$。

[1727] 合成乙基2-(3-氯-4,5,6,7-四氢-2H-吲唑-2-基)乙酸酯和乙基2-(3-氯-4,5,6,7-四氢-1H-吲唑-1-基)乙酸酯(125B)1:5的混合物:

[1728] 向3-氯-4,5,6,7-四氢-1H-吲唑(125A)在DMF(1.6ml)中的溶液逐滴加入NaH(60%w/矿物油)(74.9mg,1.95mmol)。在室温搅拌持续15mins之后,在0℃逐滴加入乙基溴乙酸酯(0.22ml,1.95mmol)。反应被温热至室温和搅拌,持续2h。反应是采用水猝灭和采用乙酸乙酯萃取。有机层是采用水洗涤。有机层采用Na_2SO_4干燥,过滤,真空浓缩和通过硅胶色谱法纯化,得到所述标题化合物作为乙基2-(3-氯-4,5,6,7-四氢-2H-吲唑-2-基)乙酸酯和乙基2-(3-氯-4,5,6,7-四氢-1H-吲唑-1-基)乙酸酯1:5的混合物(125B)。MS(m/z)243.11$[M+H]^+$。

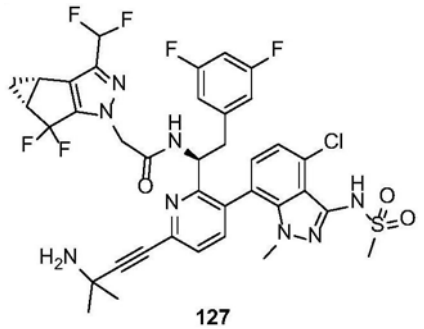
[1729] 合成2-(3-氯-4,5,6,7-四氢-2H-吲唑-2-基)乙酸和2-(3-氯-4,5,6,7-四氢-1H-吲唑-1-基)乙酸(125C)1:5的混合物:

[1730] 向在甲醇(250μl)中的乙基2-(3-氯-4,5,6,7-四氢-2H-吲唑-2-基)乙酸酯和乙基2-(3-氯-4,5,6,7-四氢-1H-吲唑-1-基)乙酸酯(125B)1:5的混合物(15mg,61.8μmol)加入2M含水LiOH(62μl)。在50℃反应被加热,持续1.5h。所述混合物被真空浓缩,采用2-甲基四氢呋喃(2mL)和0.1N HCl(1.3mL)萃取。有机层采用Na_2SO_4干燥,过滤和真空浓缩。所述粗制产品进行随后的步骤,没有进一步纯化。MS(m/z)215.14$[M+H]^+$。

[1731] (S)-N-(1-(3-(4-氯-1-甲基-3-(甲基磺酰氨基)-1H-吲唑-7-基)-6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-(3-氯-4,5,6,7-四氢-2H-吲唑-2-基)乙酰胺(125D)的和(S)-N-(1-(3-(4-氯-1-甲基-3-(甲基磺酰氨基)-1H-吲唑-7-基)-6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-(3-氯-4,5,6,7-四氢-1H-吲唑-1-基)乙酰胺(126)的合成。

[1732] 所述标题化合物(125D和126)是根据为了合成实例33的化合物33F呈现的方法而制备为阻转异构体混合物,运用所述游离碱形式的(S)-N-(7-(2-(1-氨基-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-4-氯-1-甲基-1H-吲唑-3-基)甲磺酰胺(19F)和2-(3-氯-4,5,6,7-四氢-2H-吲唑-2-基)乙酸和2-(3-氯-4,5,6,7-四氢-1H-吲唑-1-基)乙酸(125C)的1:5混合物。所述区域异构体通过反相HPLC被分离以提供所述标题产物。(125D):^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ8.56-8.45(m),7.70(dd),7.53(dd),7.27-7.14(m),7.10(d),6.79-6.71(m),6.66-6.59(m),6.53-6.47(m),6.44-6.33(m),5.32-5.22(m),5.05-4.92(m),4.71(d),4.67(s),3.36(s),3.25(s),3.23(s),3.21-3.16(m),3.16-3.07(m),3.03(s),3.01-2.90(m),2.64-2.53(m),2.44-2.30(m),1.76(dd),1.64(s),1.64(s)。MS(m/z)770.24$[M+H]^+$。(126):^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ7.71(dd),7.53(dd),7.27-7.14(m),7.11(d),6.82-6.7(m),6.68-6.60(m),6.54(d),6.47-6.34(m),5.26(dd),5.00(t),4.60(s),4.55(s),3.34(s),3.26(s),3.23(s),3.25-3.19(m),3.17-3.10(m),3.03(s),3.02-2.92(m),2.47-2.27(m),1.85-1.67(m),1.64(s),1.64(s)。MS(m/z)770.24$[M+H]^+$。

[1733] 实例127。

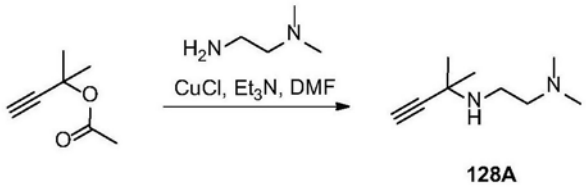
[1734] 

127

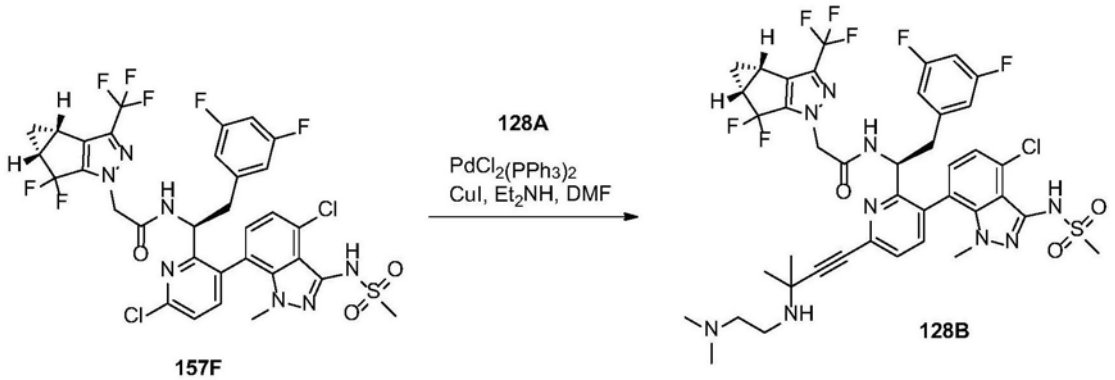
[1735] N-((S)-1-(6-(3-氨基-3-甲基丁-1-炔-1-基)-3-(4-氯-1-甲基-3-(甲基磺酰氨基)-1H-吲唑-7-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-3-(二氟甲基)-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺(127)的合成：

[1736] 所述标题化合物(127)是根据为了合成实例142的化合物142呈现的方法而被制备，作为阻转异构体的混合物，运用2-甲基丁-3-炔-2-胺。^{1}H NMR(400MHz，cd$_3$od)δ8.79(t)，7.79(d)，7.76(d)，7.64(d)，7.61(d)，7.22-7.15(m)，7.08(d)，6.82-6.75(m)，6.70-6.63(m)，6.45-6.40(m)，6.40-6.35(m)，5.30-5.21(m)，5.04-4.95(m)，4.78(s)，4.75(d)，3.32(s)，3.26(s)，3.23(s)，3.20-3.13(m)，3.06-2.95(m)，2.94(s)，2.50(ddt)，1.82(s)，1.82(s)，1.48-1.28(m)，1.14(dd)，1.09-1.00(m)。MS(m/z)838.3[M+H]$^+$。

[1737] 实例128。



128A

[1738] 

157F 128B

[1739] N1,N1-二甲基-N2-(2-甲基丁-3-炔-2-基)乙烷-1,2-二胺(128A)的合成：

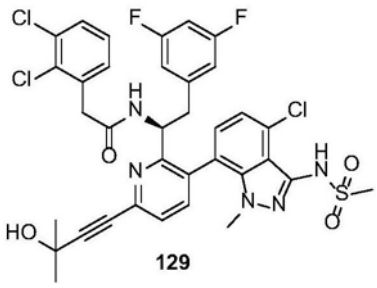
[1740] 氩被鼓泡通过2-甲基丁-3-炔-2-基乙酸酯(15.96mg，126.5μmol)，氯化铜(0.75mg，7.59μmol)，三乙基胺(17.63μl，126.5μmol)和N,N-二甲基乙二胺(20.73μl，189.74μmol)在DMF(0.2ml)中的溶液。反应在微波反应器中在110℃被加热，持续5min。反应冷却至室温和进行随后的反应。

[1741] N-((S)-1-(6-(3-氨基-3-甲基丁-1-炔-1-基)-3-(4-氯-1-甲基-3-(甲基磺酰氨基)-1H-吲唑-7-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-3-(二氟甲基)-

5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺(128B)的合成：

[1742] 向反应加入在DMF(0.2mL)中的157F(20mg,25.3μmol),CuI(1mg,5.06μmol)和$PdCl2(PPh_3)_2$(3.55mg,5.06μmol)。氩被鼓泡通过反应和二乙胺(39μl,379μmol)被加入。反应在微波反应器中在125℃被加热,持续15mins。所述过量胺在真空下被除去和所述产品是通过反相HPLC纯化,所述标题产品128B作为阻转异构体的混合物。^1H NMR(400MHz,cd_3od)δ8.76(t),7.76(d),7.73(d),7.64(d),7.61(d),7.21-7.16(m),7.07(d),6.82-6.74(m),6.69-6.62(m),6.45-6.40(m),6.37(ddd),5.30-5.24(m),4.99(dd),4.78(s),4.76(d),3.60-3.48(m),3.32(s),3.26(s),3.23(s),3.18-3.11(m),3.01(s),2.97(s),2.58-2.42(m),1.77(s),1.48-1.37(m),1.13(tt),1.10-1.03(m)。MS(m/z)908.3$[M+H]^+$。

[1743] 实例129。

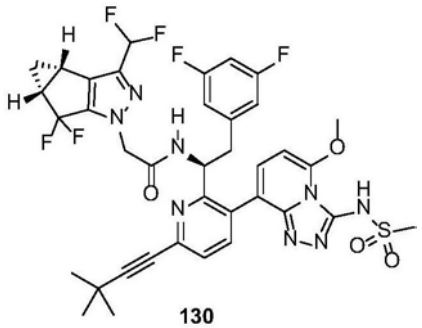
[1744] 

129

[1745] (S)-N-(1-(3-(4-氯-1-甲基-3-(甲基磺酰氨基)-1H-吲唑-7-基)-6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-(2,3-二氯苯基)乙酰胺(129)的合成：

[1746] 所述标题化合物(129)是根据在合成在实例10中的10A中呈现的所述方法而被制备,作为阻转异构体的混合物,运用19F和2-(2,3-二氯苯基)乙酸。^1H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ7.70(dd),7.53(dd),7.44(dd),7.39(dd),7.28-7.05(m),6.80-6.69(m),6.68-6.61(m),6.60(d),6.48-6.36(m),5.35-5.20(m),5.06-4.92(m),3.67(s),3.62(s),3.22(s),3.20-3.11(m),3.07(s),3.00(dd),1.64(s)。MS(m/z)762.3$[M+H]^+$。

[1747] 实例130。

[1748] 

130

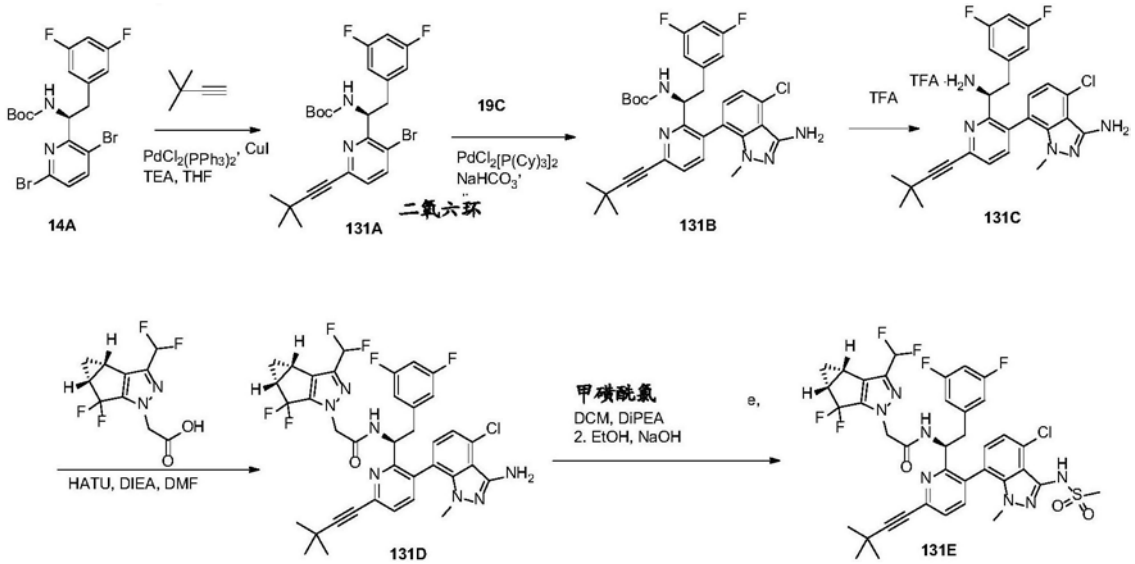
[1749] 2-((3bS,4aR)-3-(二氟甲基)-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)-N-((S)-2-(3,5-二氟苯基)-1-(6-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-3-(5-甲氧基-3-(甲基磺酰氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-8-基)吡啶-2-基)乙基)乙酰胺(130)的合成：

[1750] 向溶于0.5mL的二氯甲烷的化合物115C(15mg,0.2mmol)加入三乙基胺(37μL,0.2mmol)之后加入甲磺酰氯(8μL,0.1mmol)。反应混合物被允许在室温搅拌持续30分。反应

被采用二氯甲烷和水稀释。有机层被分离，采用硫酸钠干燥，过滤和浓缩。残余物被溶于1mL的甲醇和向它之中加入0.1mL的15％NaOH水溶液。所述混合物在40℃被搅拌，持续过夜然后在60℃被搅拌，持续7小时。所述溶剂被除去和残余物通过RP-HPLC被纯化，提供所述标题化合物130。^{1}H NMR(400MHz，甲醇-d_4)δ7.68(d)，7.43(d)，7.22-7.11(m)，6.70(t)，6.63(t)，6.53-6.43(m)，6.27(d)，5.28(t)，4.71(s)，4.12(s)，3.26-2.89(m)，3.18(s)，2.52-2.40(m)，1.40-1.31(m)，1.39(s)，1.09-1.00(m)。MS(m/z)：801.65[M+H]$^+$。

[1751] 实例131。

[1752]



[1753] (S)-叔-丁基(1-(3-溴-6-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)氨基甲酸酯(131A)的合成：

[1754] 所述标题化合物(131A)是根据为了合成实例4的所述化合物4F呈现的方法制备，运用化合物14A和3,3-二甲基丁-1-炔。MS(m/z)494.92[M+H]$^+$。

[1755] (S)-叔-丁基(1-(3-(3-氨基-4-氯-1-甲基-1H-吲唑-7-基)-6-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)氨基甲酸酯(131B)的合成：

[1756] 所述标题化合物(131B)是根据为了合成实例19的化合物19E呈现的方法而被制备，作为阻转异构体的混合物，运用化合物131A和化合物19C。MS(m/z)594.44[M+H]$^+$。

[1757] (S)-7-(2-(1-氨基-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-4-氯-1-甲基-1H-吲唑-3-胺(131C)的合成：

[1758] 所述标题化合物(131C)是根据为了合成实例105化合物105C呈现的方法而被制备，作为阻转异构体的混合物，运用化合物131B。MS(m/z)494.26[M+H]$^+$。

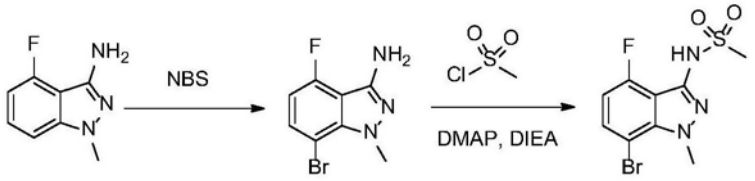
[1759] N-((S)-1-(3-(3-氨基-4-氯-1-甲基-1H-吲唑-7-基)-6-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-3-(二氟甲基)-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺(131D)的合成：

[1760] 所述标题化合物131D是根据为了合成实例37的化合物37E呈现的方法而被制备，作为阻转异构体的混合物，运用2-((3bS,4aR)-3-(二氟甲基)-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)乙酸和化合物131C。MS(m/z)740.35[M+H]$^+$。

[1761] N-((S)-1-(3-(4-氯-1-甲基-3-(甲基磺酰氨基)-1H-吲唑-7-基)-6-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-3-(二氟甲基)-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺(131E)的合成：

[1762] 所述标题化合物(131E)是根据为了合成实例19的化合物19D呈现的方法而被制备，运用化合物131D。^{1}H NMR(400MHz，甲醇-d_4)δ7.67-7.63(m)，7.49-7.44(m)，7.17(d)，7.06(d)，6.90-6.47(m)，6.79(t)，6.47-6.20(m)，5.33-5.23(m)，4.95(t)，4.79-4.49(m)，3.33(s)，3.24(d)，3.13(dd)，3.05-2.83(m)，3.00(s)，2.58-2.14(m)，1.43-1.31(m)，1.41(s)，1.13-0.93(m)。MS(m/z)：818.15$[M+H]^+$。

[1763] 实例132。

[1764] 

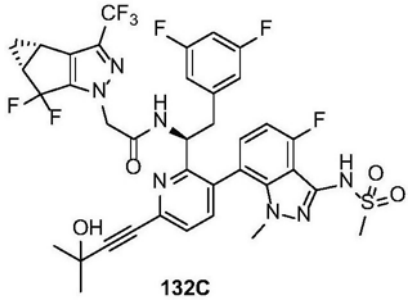
132A 132B

[1765] 7-溴-4-氟-1-甲基-1H-吲唑-3-胺(132A)的合成：

[1766] 4-氟-1-甲基-1H-吲唑-3-胺(4.3g，26mmol)在浓硫酸(26ml)中的溶液冷却至0℃然后以三部分N-溴代琥珀酰亚胺(4.64g，26mmol)处理。反应被允许缓慢地达到室温和搅拌，持续15h。反应是仔细地采用水猝灭，过滤，和所述滤液被中和。所述中和的溶液然后是采用乙酸乙酯萃取，采用硫酸钠干燥，过滤和浓缩。所述粗制物质通过硅胶色谱法被纯化，得到所述标题化合物。MS(m/z)246.1$[M+H]^+$。

[1767] N-(7-溴-4-氟-1-甲基-1H-吲唑-3-基)甲磺酰胺(132B)的合成：

[1768] 所述标题化合物是类似于实例108的108B而制备的，起始自132A。MS(m/z)320.3$[M-H]^-$。

[1769] 

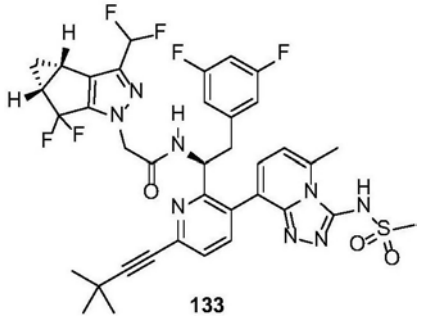
132C

[1770] 2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)-N-((S)-2-(3,5-二氟苯基)-1-(3-(4-氟-1-甲基-3-(甲基磺酰氨基)-1H-吲唑-7-基)-6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)乙基)乙酰胺(132C)的合成：

[1771] 所述标题化合物(132C)是根据为了合成实例117的化合物117F呈现的方法而被制备，作为阻转异构体的混合物，运用132B，117B和2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)乙酸。^{1}H NMR(400MHz，cd_3od)δ8.80-8.75(m)，7.70(d)，7.65-7.59(m)，7.52(d)，7.35-7.30(m)，7.22-7.17(m)，

7.11-7.06(m),6.75-6.70(m),6.49-6.44(m),6.23-6.16(m),5.52-5.47(m),5.00-4.95(m),4.86(d),3.26(t),3.02-2.97(m),2.52-2.47(m),1.63(s),1.45-1.36(m),1.33-1.27(m),1.15-1.10(m)。MS(m/z)822.1[M+H]$^+$。

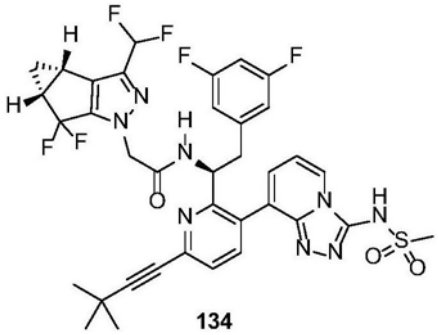
[1772] 实例133。

[1773] 

[1774] 2-((3bS,4aR)-3-(二氟甲基)-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)-N-((S)-2-(3,5-二氟苯基)-1-(6-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-3-(5-甲基-3-(甲基磺酰氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-8-基)吡啶-2-基)乙基)乙酰胺(133)的合成：

[1775] 所述标题化合物(133)是根据为了合成实例19的化合物19D呈现的方法而被制备，运用化合物116A。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4):δ7.66(d),7.41(dd),7.02-6.90(m),6.71(t),6.63(t),6.56-6.37(m),5.41-5.23(m),4.74(d),3.23-2.75(m),3.06(s),2.92(s),2.46(ddd),1.45-1.32(m),1.39(s),1.11-1.01(m)。MS(m/z):785.31[M+H]$^+$。

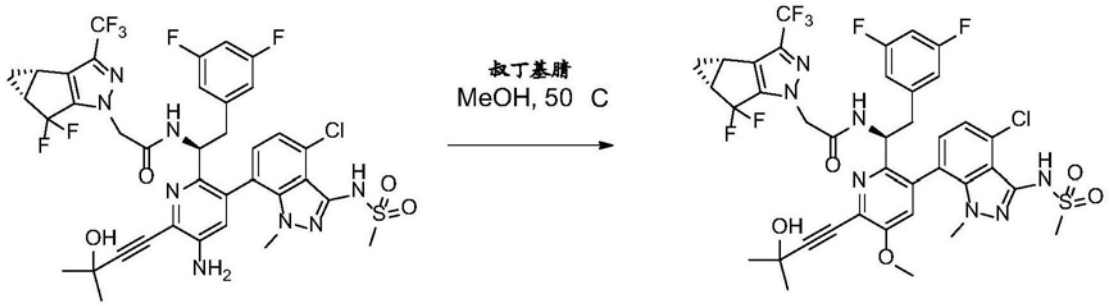
[1776] 实例134。

[1777] 

[1778] 2-((3bS,4aR)-3-(二氟甲基)-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)-N-((S)-2-(3,5-二氟苯基)-1-(6-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-3-(3-(甲基磺酰氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-8-基)吡啶-2-基)乙基)乙酰胺(134)的合成：

[1779] 所述标题化合物(134)是根据为了合成实例19的化合物19D呈现的方法而被制备，运用化合物116B。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.69(d),8.04(dd),7.71(d),7.43(d),7.21-7.12(m),6.91(t),6.70(t),6.62(t),6.50-6.41(m),5.41-5.26(m),4.74(s),3.25-3.10(m),3.06(s),2.55-2.36(m),1.43-1.21(m),1.40(s),1.14-0.96(m)。MS(m/z):771.12[M+H]$^+$。

[1780] 实例135。

[1781] 

135A 135B

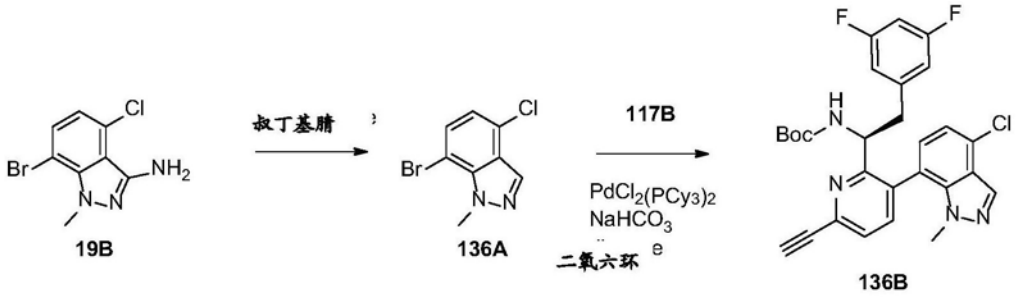
[1782] N-((S)-1-(5-氨基-3-(4-氯-1-甲基-3-(甲基磺酰氨基)-1H-吲唑-7-基)-6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺(135A)的合成：

[1783] 所述标题化合物(135A)可以是以类似于为了合成实例139的化合物139A呈现的方法制备，运用2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)乙酸和化合物182H。MS(m/z):853.26[M+H]$^+$。

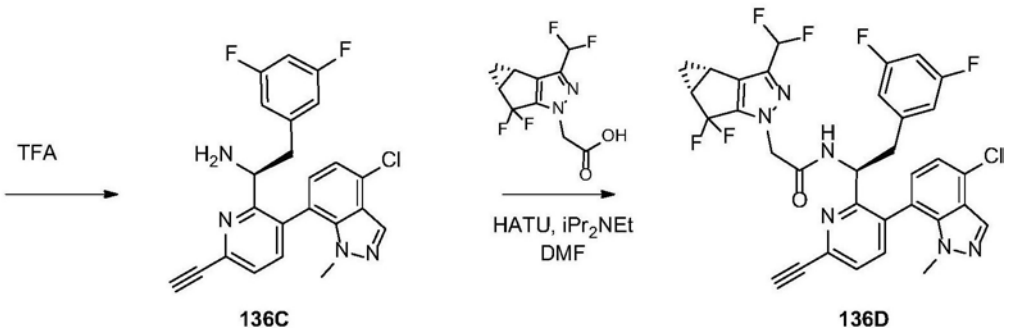
[1784] N-((S)-1-(3-(4-氯-1-甲基-3-(甲基磺酰氨基)-1H-吲唑-7-基)-6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)-5-甲氧基吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺(135B)的合成：

[1785] 向化合物135A(25mg,0.029mmol)在MeOH(1mL)中的溶液加入叔-丁基亚硝酸酯(15mg,0.15mmol)。所得溶液在50℃被加热，持续2h。所述挥发物在真空中被除去和残余物被通过反相HPLC纯化，以产生所述标题化合物作为阻转异构体的混合物。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.73(dd),7.69(dd),7.53(dd),7.34(d),7.22-7.10(m),7.05(dd),6.76(t),6.52-6.23(m),4.82-4.67(m),3.87(d),3.37(s),3.24(d),3.17-3.04(m),2.97(q),2.49(s),1.71-1.55(m),1.49-1.31(m),1.07(s).MS(m/z)868.24[M+H]$^+$。

[1786] 实例136。



[1787]



[1788] 7-溴-4-氯-1-甲基-1H-吲唑(136A)的合成：

[1789] 化合物19B(150mg,0.58mmol)被溶于Me-THF和用叔-丁基亚硝酸酯(0.21ml,1.73mmol)处理。反应被加热至75℃持续2h。反应被采用EtOAc和饱和的NaCl水溶液稀释。有机物被分离,干燥和在真空中除去和残余物通过柱色谱法在二氧化硅上被纯化以提供所述标题化合物(136A)。MS(m/z)247.0[M+H]$^+$。

[1790] (S)-叔-丁基(1-(3-(4-氯-1-甲基-1H-吲唑-7-基)-6-乙炔基吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)氨基甲酸酯(136B)的合成：

[1791] 在微波小瓶中,在二氧六环(1ml)中(S)-(2-(1-((叔-丁氧基羰基)氨基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)取代硼酸(117B,35mg,0.08mmol)是与7-溴-4-氯-1-甲基-1H-吲唑(136A,19mg,0.08mmol),$PdCl_2(PCy_3)_2$(6mg)和$NaHCO_3$(228μL的1M水溶液)相混合。氩被鼓泡入反应溶液,持续5min。反应在微波反应器中在155℃被加热,持续15min。在冷却至环境温度之后,反应是在EtOAc和水间分配。有机物被分离,干燥和在真空中除去和残余物通过柱色谱法在二氧化硅上被纯化以提供所述标题化合物(136B)。MS(m/z)523.2[M+H]$^+$。

[1792] N-((S)-1-(3-(4-氯-1-甲基-1H-吲唑-7-基)-6-乙炔基吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-3-(二氟甲基)-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺(136C)的合成：

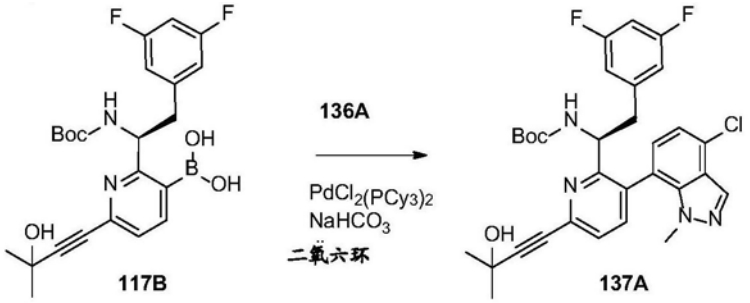
[1793] 所述标题化合物(136C)是根据为了合成实例19的化合物19F呈现的方法而被制备,运用化合物136B。MS(m/z):423.1[M+H]$^+$。

[1794] N-((S)-1-(3-(4-氯-1-甲基-1H-吲唑-7-基)-6-乙炔基吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-3-(二氟甲基)-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺(136D)的合成：

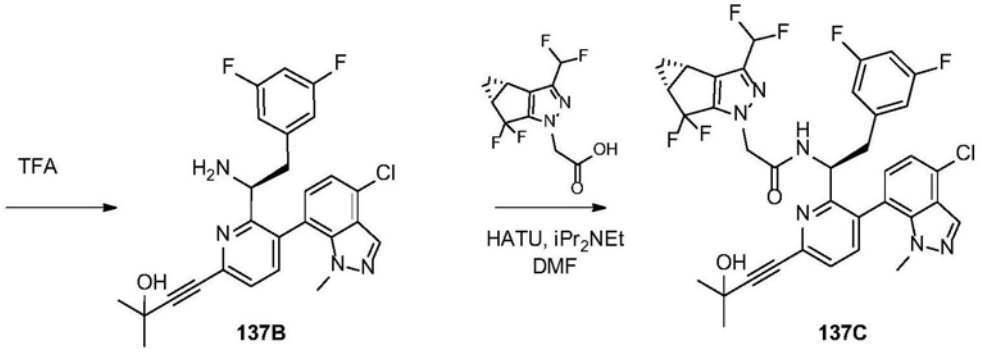
[1795] 所述标题化合物(136D)是根据为了合成实例10的化合物10A呈现的方法而被制备,运用化合物136C和2-((3bS,4aR)-3-(二氟甲基)-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙

烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)乙酸。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.89(d),8.23(s),7.87(t),7.66(dd),7.43(d),7.29(d),7.07-6.99(m),6.98-6.96(m),6.94(t),5.25-5.11(m),4.90-4.62(m),3.27-2.97(m),2.61-2.49(m),1.44-1.30(m),0.95-0.84(m)。MS(m/z):669.1[M+H]$^+$。

[1796] 实例137。



[1797]



[1798] (S)-叔-丁基(1-(3-(4-氯-1-甲基-1H-吲唑-7-基)-6-乙炔基吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)氨基甲酸酯(137A)的合成：

[1799] 在微波小瓶中,在二氧六环(1ml)中(S)-(2-(1-((叔-丁氧基羰基)氨基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)取代硼酸(117B,35mg,0.08mmol)是与7-溴-4-氯-1-甲基-1H-吲唑(136A,19mg,0.08mmol),$PdCl_2(PPh_3)_2$(5mg)和K_2CO_3(95μL的2M水溶液)相混合。氩被鼓泡入反应溶液,持续5min。反应在微波反应器中在115℃被加热,持续15min。在冷却至环境温度之后,反应是在EtOAc和水间分配。有机物被分离,干燥和在真空中除去和残余物通过柱色谱法在二氧化硅上被纯化以提供所述标题化合物作为阻转异构体的混合物。MS(m/z)581.0[M+H]$^+$。

[1800] (S)-4-(6-(1-氨基-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-5-(4-氯-1-甲基-1H-吲唑-7-基)吡啶-2-基)-2-甲基丁-3-炔-2-醇(137B)的合成：

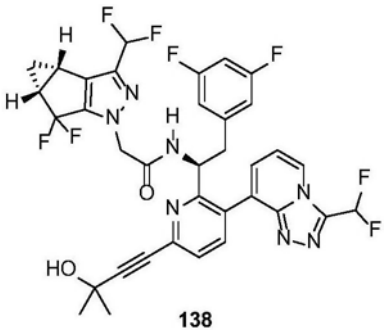
[1801] 所述标题化合物(137B)是根据为了合成实例19的化合物19F呈现的方法而被制备,作为阻转异构体的混合物,运用化合物137A。MS(m/z):481.1[M+H]$^+$。

[1802] N-((S)-1-(3-(4-氯-1-甲基-1H-吲唑-7-基)-6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-3-(二氟甲基)-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺(137C)的合成：

[1803] 所述标题化合物(137C)是根据为了合成实例10的化合物10A呈现的方法而被制备,作为阻转异构体的混合物,运用化合物137B和2-((3bS,4aR)-3-(二氟甲基)-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)乙酸。^{1}H NMR(400MHz,

甲醇-d_4)δ8.75-8.70(m),8.70-8.62(m),8.10-8.05(m),7.69(dd),7.53(dd),7.18(s),7.08(d),6.89-6.52(m),6.42(d),6.39-6.30(m),5.31-5.20(m),5.04-4.91(m),4.70(d),3.48(t),3.40(s),3.19-3.07(m),3.04(s),2.96(dd),2.54-2.38(m),1.64(d),1.44-1.27(m),1.14-0.96(m)。MS(m/z):727.1[M+H]$^+$。

[1804] 实例138。

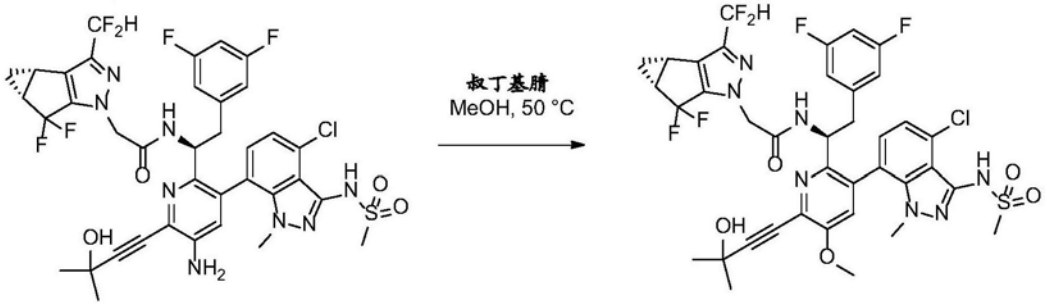
[1805] 

138

[1806] 2-((3bS,4aR)-3-(二氟甲基)-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)-N-((S)-1-(3-(3-(二氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-8-基)-6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)乙酰胺(138)的合成:

[1807] 所述标题化合物(138)是根据为了合成实例106的化合物106E呈现的方法而被制备,运用化合物117B和8-溴-5-氯-3-(二氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.61(dd),7.78(dd),7.55(d),7.48(t),7.46-7.37(m),7.33-7.18(m),6.83-6.74(m),6.67(t),6.62-6.47(m),6.46-6.35(m),5.38-5.03(m),4.75-4.57(m),3.26-3.17(m),3.17-2.98(m),2.44(ddd),1.61(d),1.42-1.30(m),1.06-0.96(m,1H)。MS(m/z):730.22[M+H]$^+$。

[1808] 实例139。

[1809] 

139A 139B

[1810] N-((S)-1-(5-氨基-3-(4-氯-1-甲基-3-(甲基磺酰氨基)-1H-吲唑-7-基)-6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-3-(二氟甲基)-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺(139A)的合成:

[1811] 所述标题化合物(139A)是根据为了合成实例19的化合物19G呈现的方法而被制备,作为阻转异构体的混合物,运用化合物182H。MS(m/z):835.67[M+H]$^+$。

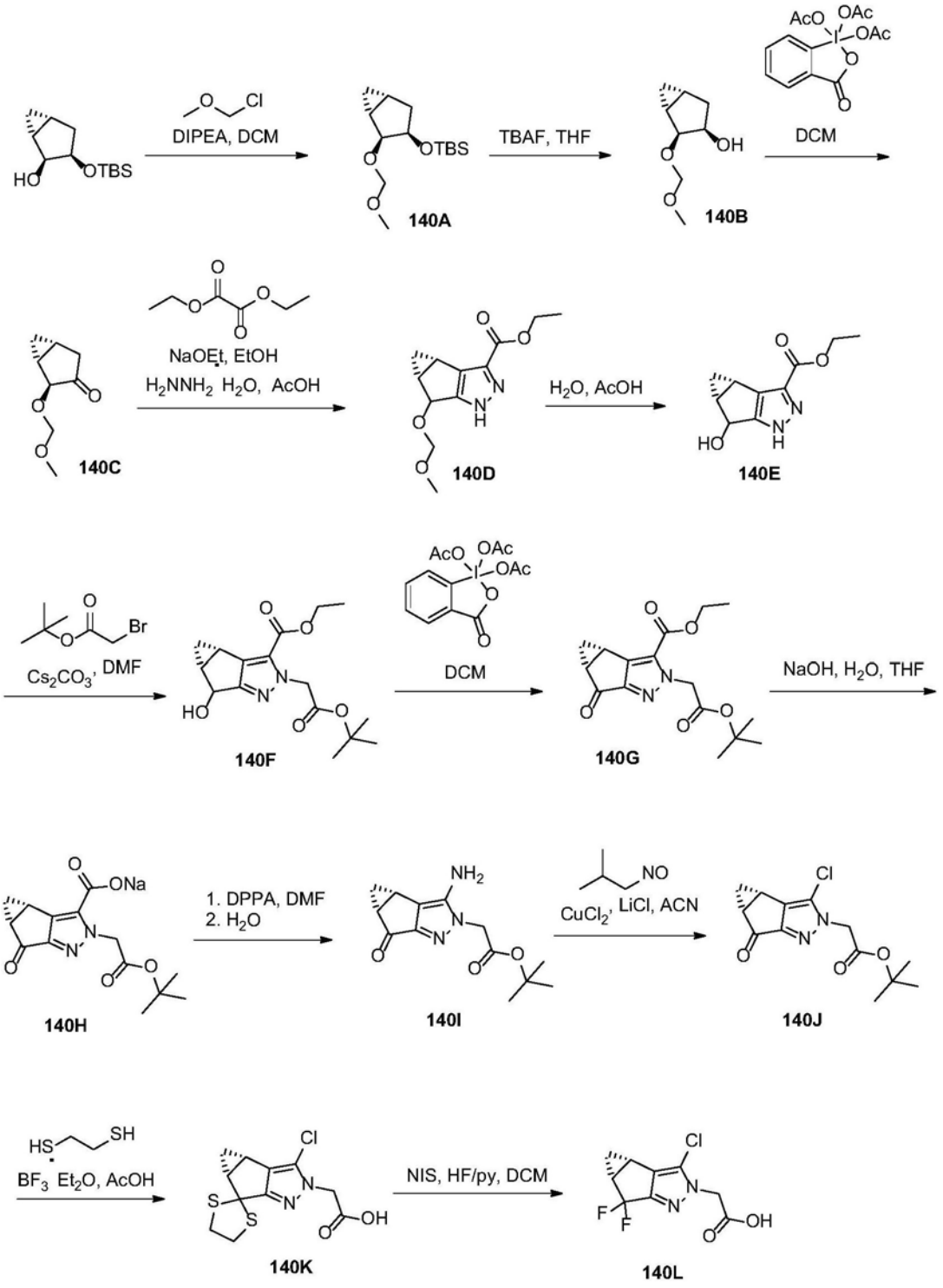
[1812] N-((S)-1-(3-(4-氯-1-甲基-3-(甲基磺酰氨基)-1H-吲唑-7-基)-6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)-5-甲氧基吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-3-(二

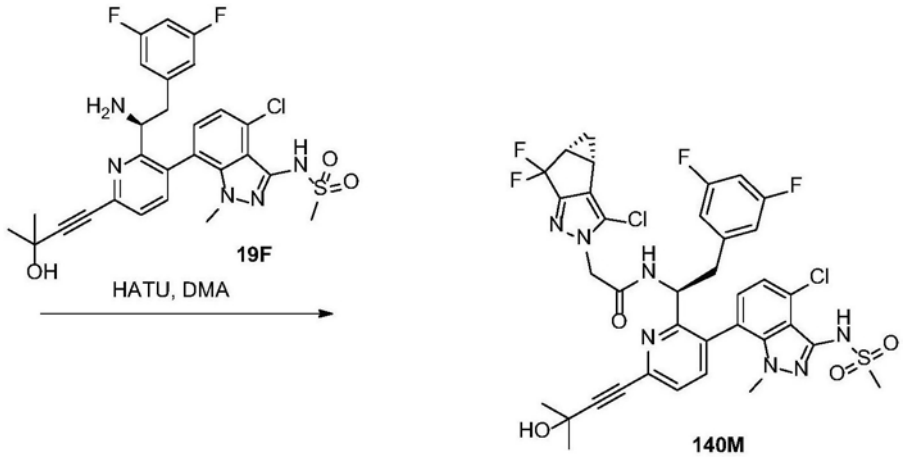
氟甲基)-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺(139B)的合成：

[1813] 所述标题化合物(139B)是根据为了合成实例135的化合物135A呈现的方法而被制备，作为阻转异构体的混合物，运用化合物139A。^{1}H NMR(400MHz，甲醇-d_4)δ8.62(t)，7.75-7.47(m)，7.34(d)，7.21-6.96(m)，6.90-6.64(m)，6.53-6.21(m)，4.78-4.60(m)，3.86(d)，3.36(s)，3.24(d)，3.15-3.07(m)，3.01-2.90(m)，2.61-2.35(m)，1.64(d)，1.37(q)，1.28(d)，1.03(d).MS(m/z)850.52$[M+H]^+$。

[1814] 实例140。

[1815]



[1816] 

[1817] 叔-丁基(((1R,2S,3R,5R)-2-(甲氧基甲氧基)二环[3.1.0]己烷-3-基)氧基)二甲基硅烷(140A)的合成：

[1818] 在0℃向(1R,2S,3R,5R)-3-((叔-丁基二甲基甲硅烷基)氧基)二环[3.1.0]己烷-2-醇(10.4g,45.6mmol,先前在JACS,2007,129,4456-4462)中报告的合成,DIPEA(31.7ml,182.4mmol)和DMAP(556mg,4.56mmol)在二氯甲烷(90mL)中的溶液加入氯甲基甲基醚(14.6ml,182.4mmol)。所述混合物被温热至室温和搅拌过夜。所得溶液被真空浓缩和采用EtOAc和水萃取两次。所述合并的有机层在$MgSO_4$上被干燥,过滤和真空浓缩。所述粗制产品进行随后的步骤,没有进一步纯化。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ4.09-3.99(m,1H),2.50-2.38(m,1H),2.05-1.96(m,2H),1.84-1.76(m,1H),1.57(s,1H),1.31-1.14(m,2H),1.06-0.99(m,1H),0.95-0.81(m,10H),0.07(dd,6H)。

[1819] (1R,2S,3R,5R)-2-(甲氧基甲氧基)二环[3.1.0]己烷-3-醇(140B)的合成：

[1820] 向叔-丁基(((1R,2S,3R,5R)-2-(甲氧基甲氧基)二环[3.1.0]己烷-3-基)氧基)二甲基硅烷(140A)(12.4g)在THF(100ml)中的粗制溶液加入在THF(64mL)中的1M氟化四丁基铵。在室温搅拌持续2h之后,所述混合物被部分真空浓缩和采用EtOAc和水萃取两次。所述合并的有机层是采用盐水洗涤,采用$MgSO_4$干燥,过滤和真空浓缩。所得混合物是在25％EtOAc和己烷中制浆的,过滤固体,和所述滤液通过硅胶色谱法被纯化,得到所述标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ4.85-4.73(m,2H),4.01-3.92(m,1H),3.87-3.74(m,1H),3.47-3.41(m,3H),2.16-2.06(m,1H),1.73-1.61(m,1H),1.52-1.35(m,2H),0.53-0.42(m,1H),0.19-0.11(m,1H)。

[1821] (1R,2S,5R)-2-(甲氧基甲氧基)二环[3.1.0]己烷-3-酮(140C)的合成：

[1822] 在-15℃向(1R,2S,3R,5R)-2-(甲氧基甲氧基)二环[3.1.0]己烷-3-醇(140B)(5.8g,36.7mmol)和$NaHCO_3$(4.62g,55.1mmol)在二氯甲烷(75ml)中的混合物加入多份Dess-Martin高碘试剂(periodinane)(17.1g,40.37mmol)。所述混合物被缓慢地温热至室温和搅拌,持续1h。完成之后,反应冷却至0℃和1M含水$NaHCO_3$(150ml)被加入。所述溶液被搅拌直到产生的气体停止,和有机层被分离。所述含水层是采用二氯甲烷反萃取两次,有机层被合并,采用Na_2SO_4干燥,过滤和真空浓缩。所得混合物是在25％Et_2O和己烷中制浆的,过滤固体,和所述滤液被真空浓缩然后,通过硅胶色谱法纯化,得到所述标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ4.89-4.62(m,2H),3.66(s,1H),3.45-3.35(m,3H),2.81-2.69(m,1H),2.19-2.08(m,1H),1.73-1.54(m,2H),1.03-0.92(m,1H),-0.00--0.11(m,1H)。

[1823] (3bS,4aR)-乙基5-(甲氧基甲氧基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-3-羧酸酯(140D)的合成：

[1824] 在0℃向(1R,2S,5R)-2-(甲氧基甲氧基)二环[3.1.0]己烷-3-酮(140C)(4.4g,28.2mmol)在乙醇(28ml)中的溶液加入21％NaOEt在EtOH(11.0ml,29.6mmol)中的溶液。在室温搅拌持续5分之后,草酸二乙酯(4.02ml,29.6mmol)被加入,和反应在70℃被搅拌,持续45分。完成之后,所述混合物被真空浓缩,溶于乙酸(15ml)和水(2ml),和肼水合物(2.82g,56.4mmol)是在0℃缓慢地加入的。反应在微波反应器中在120℃被加热,持续10分。所述混合物被真空浓缩和采用2-甲基四氢呋喃和水萃取两次。有机层被合并和采用水洗涤。有机层采用Na_2SO_4干燥,过滤,浓缩和通过硅胶色谱法纯化,得到所述标题化合物。MS(m/z)252.84$[M+H]^+$。

[1825] (3bS,4aR)-乙基5-羟基-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-3-羧酸酯(140E)的合成：

[1826] (3bS,4aR)-乙基5-(甲氧基甲氧基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-3-羧酸酯(140D)(1.2g,4.76mmol)在1:1AcOH:H_2O(5ml)中的溶液在微波反应器中在130℃被加热,持续10分。所得混合物被真空浓缩和采用EtOAc和水萃取三次。所述合并的有机层采用Na_2SO_4干燥,过滤,真空浓缩和部分通过硅胶色谱法纯化,硅胶色谱法洗脱采用乙酸乙酯和己烷。MS(m/z)208.98$[M+H]^+$。

[1827] (3bS,4aR)-乙基2-(2-(叔-丁氧基)-2-氧代乙基)-5-羟基-3b,4,4a,5-四氢-2H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-3-羧酸酯(140F)的合成：

[1828] 向(3bS,4aR)-乙基5-羟基-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-3-羧酸酯(140E)(990mg)在DMF中(10ml)的溶液加入碳酸铯(2.32g,7.14mmol)之后加入叔-丁基溴乙酸酯(0.70ml,4.76mmol)。在加热之后在45℃反应,持续1h,所得混合物是采用EtOAc和水萃取。有机层采用Na_2SO_4干燥,过滤,真空浓缩和通过硅胶色谱法纯化,得到所述标题化合物。MS(m/z)322.83$[M+H]^+$。

[1829] (3bS,4aR)-乙基2-(2-(叔-丁氧基)-2-氧代乙基)-5-氧代-3b,4,4a,5-四氢-2H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-3-羧酸酯(140G)的合成：

[1830] 向(3bS,4aR)-乙基2-(2-(叔-丁氧基)-2-氧代乙基)-5-羟基-3b,4,4a,5-四氢-2H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-3-羧酸酯(140F)(0.27g,0.83mmol)在DCM中(10ml)的溶液加入Dess Martin高碘试剂(0.34g,0.91mmol)。在室温搅拌持续3h之后,混合物是固体,其加载于硅胶和通过硅胶色谱法纯化,得到所述标题化合物。MS(m/z)320.74$[M+H]^+$。

[1831] (3bS,4aR)-2-(2-(叔-丁氧基)-2-氧代乙基)-5-氧代-3b,4,4a,5-四氢-2H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-3-羧酸钠(140H)的合成：

[1832] 向(3bS,4aR)-乙基2-(2-(叔-丁氧基)-2-氧代乙基)-5-氧代-3b,4,4a,5-四氢-2H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-3-羧酸酯(140G)(0.22g,0.69mmol)在THF(2ml)中的溶液加入0.25M含水NaOH(1.87ml)。反应在60℃被加热,持续1.5h。完成之后,反应被真空浓缩和在真空下干燥。所述粗制产品进行随后的步骤,没有进一步纯化。MS(m/z)291.04$[M-H]^-$。

[1833] 叔-丁基2-((3bS,4aR)-3-氨基-5-氧代-3b,4,4a,5-四氢-2H-环丙烯并[3,4]环戊

二烯并[1,2-c]吡唑-2-基)乙酸酯(140I)的合成：

[1834] 所述标题化合物(140I)是根据为了合成实例148的化合物(148B)呈现的方法而被制备，运用(3bS,4aR)-2-(2-(叔-丁氧基)-2-氧代乙基)-5-氧代-3b,4,4a,5-四氢-2H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-3-羧酸钠(140H)。MS(m/z)263.86[M+H]$^+$。

[1835] 叔-丁基2-((3bS,4aR)-3-氯-5-氧代-3b,4,4a,5-四氢-2H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-2-基)乙酸酯(140J)的合成：

[1836] 所述标题化合物(140J)是根据为了合成实例149的化合物(149)呈现的方法而被制备，运用叔-丁基2-((3bS,4aR)-3-氨基-5-氧代-3b,4,4a,5-四氢-2H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-2-基)乙酸酯(140I)。MS(m/z)282.73[M+H]$^+$。

[1837] 2-((3bS,4aR)-3-氯-4,4a-二氢螺[环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-5,2'-[1,3]二硫杂环戊烷]-2(3bH)-基)乙酸(140K)的合成：

[1838] 向叔-丁基2-((3bS,4aR)-3-氯-5-氧代-3b,4,4a,5-四氢-2H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-2-基)乙酸酯(140J)(19mg,0.07mmol),1,2-乙烷双硫醇(11.3μl,0.13mmol)和乙酸(19.2μl,0.34mmol)在二氯甲烷中(400μl)的溶液加入三氟化硼二乙基醚合物(20.7μl,0.17mmol)。在室温搅拌持续2h之后，所述混合物是干燥加载于二氧化硅和通过硅胶色谱法纯化，得到所述标题化合物作为部分纯化产品。MS(m/z)302.93[M+H]$^+$。

[1839] 2-((3bS,4aR)-3-氯-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氢-2H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-2-基)乙酸(140L)的合成：

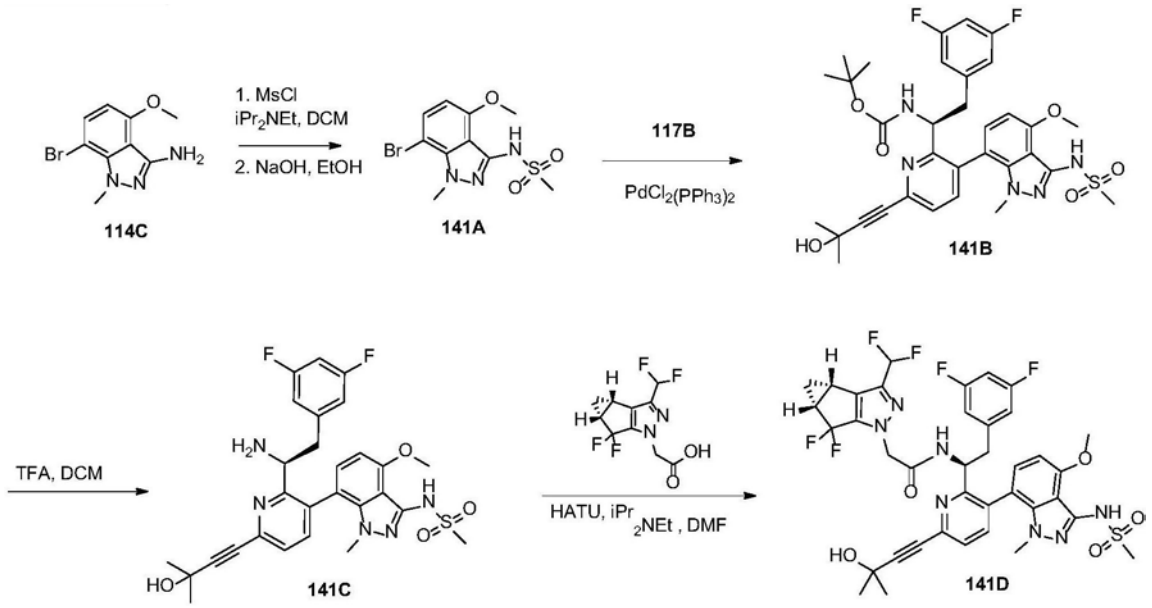
[1840] 在-78℃向N-碘琥珀酰亚胺(27.9mg,0.12mmol)在二氯甲烷(0.10ml)中的溶液逐滴加入70％在吡啶中的HF(0.10ml)。在搅拌持续15分之后，140K(15mg,0.05mmol)在二氯甲烷(0.10ml)中的悬浮液被加入和在1h之内反应是逐渐地温热至0℃。所述混合物被采用2-甲基四氢呋喃和水萃取。有机层是采用盐水洗涤，采用Na_2SO_4干燥，过滤和真空浓缩。所述产品通过制备型TLC洗脱被纯化，得到所述标题化合物。MS(m/z)249.05[M+H]$^+$。

[1841] N-((S)-1-(3-(4-氯-1-甲基-3-(甲基磺酰氨基)-1H-吲唑-7-基)-6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-3-氯-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氢-2H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-2-基)乙酰胺(140M)的合成：

[1842] 所述标题化合物(140M)是根据为了合成实例33的化合物(33F)呈现的方法而被制备，作为阻转异构体的混合物，运用19F和2-((3bS,4aR)-3-氯-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氢-2H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-2-基)乙酸(140L)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ 8.75(t),7.71(dd),7.54(dd),7.27-7.15(m),7.10(d),6.81-6.72(m),6.69-6.59(m),6.50(d),6.46-6.36(m),5.30-5.21(m),5.05-4.95(m),4.81(s),4.77(s),3.35(s),3.26(s),3.28-3.21(m),3.23(s),3.19-3.12(m),3.03(s),3.04-2.97(m),2.45-2.32(m),1.94(s),1.64(s),1.64(s),1.42-1.25(m),1.01-0.96(m),0.96-0.92(m)。MS(m/z)804.14[M+H]$^+$。

[1843] 实例141。

[1844]



[1845] N-(7-溴-4-甲氧基-1-甲基-1H-吲唑-3-基)甲磺酰胺(141A)的合成：

[1846] 所述标题化合物(141A)是根据为了合成实例19的化合物19D呈现的方法而被制备，运用114C。MS(m/z)334.1[M+H]$^+$。

[1847] (S)-叔-丁基(2-(3,5-二氟苯基)-1-(6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)-3-(4-甲氧基-1-甲基-3-(甲基磺酰氨基)-1H-吲唑-7-基)吡啶-2-基)乙基)氨基甲酸酯(141B)的合成：

[1848] 在微波小瓶中，(117B，30mg，0.07mmol)是与(141A，65mg，0.2mmol)，$PdCl_2(PPh_3)_2$(5mg，0.007mmol)和K_2CO_3(0.2mL的2M水溶液)在二氧六环(1.5ml)和DMF(0.1ml)中相混合。氮被鼓泡入反应溶液，持续5min。反应在微波反应器中在120℃被加热，持续15min。在冷却至环境温度之后，反应是在EtOAc和盐水间分配。有机物被分离，干燥和在真空中除去和残余物通过柱色谱法在二氧化硅上被纯化以提供所述标题化合物作为阻转异构体的混合物。MS(m/z)670.3[M+H]$^+$。

[1849] (S)-N-(7-(2-(1-氨基-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-4-甲氧基-1-甲基-1H-吲唑-3-基)甲磺酰胺(141C)的合成：

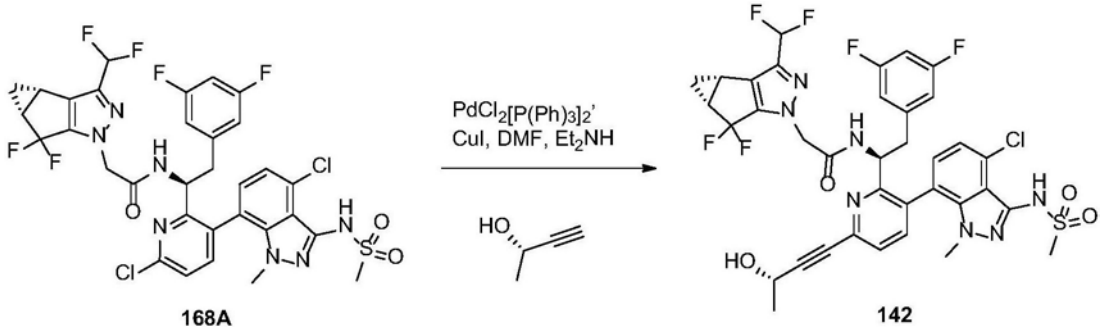
[1850] 所述标题化合物(141C)是根据为了合成实例19的化合物19F呈现的方法而被制备，作为阻转异构体的混合物，运用141B。MS(m/z)570.1[M+H]$^+$。

[1851] 2-((3bS,4aR)-3-(二氟甲基)-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)-N-((S)-2-(3,5-二氟苯基)-1-(6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)-3-(4-甲氧基-1-甲基-3-(甲基磺酰氨基)-1H-吲唑-7-基)吡啶-2-基)乙基)乙酰胺(141D)的合成：

[1852] 所述标题化合物(141D)是根据为了合成实例10的化合物10A呈现的方法而被制备，作为阻转异构体的混合物，运用141C和2-((3bS,4aR)-3-(二氟甲基)-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)乙酸。^{1}H NMR(氯仿-d)δ：7.91-7.84(m)，7.64(dd)，7.54-7.42(m)，7.34-7.28(m)，6.70(t)，6.68-6.61(m)，6.55-6.53(m)，6.52-6.44(m)，6.30-6.24(m)，6.24-6.15(m)，5.74-5.66(m)，5.12-5.01(m)，4.78

(d),4.71(d),4.03(s),3.99(s),3.39(d),3.25(s),3.07(s),3.06-2.91(m),2.81-2.54(m),2.54-2.36(m),1.71(s),1.41(dd),1.30-1.22(m),1.22-1.10(m)。MS(m/z)816.5[M+H]$^+$。

[1853] 实例142。

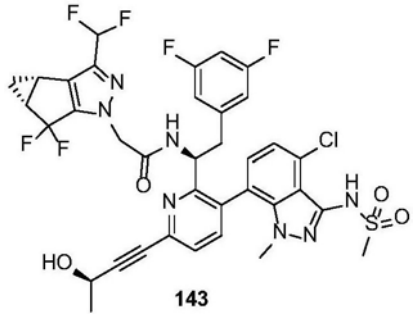
[1854] 

168A 142

[1855] N-((S)-1-(3-(4-氯-1-甲基-3-(甲基磺酰氨基)-1H-吲唑-7-基)-6-((S)-3-羟基丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-3-(二氟甲基)-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺(142)的合成:

[1856] 向含有在DMF(1mL)中的168A(20mg,0.027mmol)的反应小瓶加入(S)-丁-3-炔-2-醇(0.012mL,0.13mmol),$PdCl_2[P(Ph)_3]_2$(1.9mg,0.003mmol)和二乙胺(0.02mL,0.27mmol)。反应混合物是用氩气体冲洗的,持续5min然后被密封和在微波反应器中加热至125℃,持续20min。冷却之后,反应混合物被过滤和通过反相HPLC纯化,以提供所述标题化合物142作为阻转异构体的混合物。^{1}H NMR(400MHz,cd_3od)1H NMR(400MHz,cd3od)δ8.62(dd),7.70(dd),7.54(dd),7.16(s),7.07(d),6.88-6.52(m),6.44-6.33(m),5.31-5.23(m),5.02-4.92(m),4.82-4.64(m),3.33(s),3.24(d),3.18-3.08(m),3.04-2.91(m),2.53-2.39(m),1.57(dd),1.42-1.32(m),1.11-1.08(m),1.07-0.99(m)。MS(m/z)806.1[M+H]$^+$。

[1857] 实例143。

[1858] 

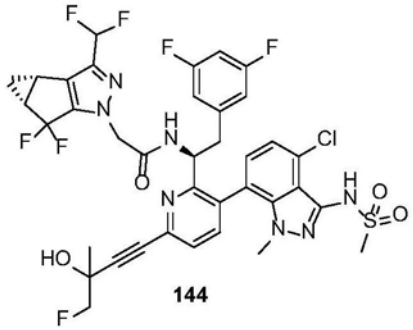
143

[1859] N-((S)-1-(3-(4-氯-1-甲基-3-(甲基磺酰氨基)-1H-吲唑-7-基)-6-((R)-3-羟基丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-3-(二氟甲基)-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺(143)的合成:

[1860] 所述标题化合物(143)是根据为了合成实例142的化合物142呈现的方法而被制备,作为阻转异构体的混合物,运用(R)-丁-3-炔-2-醇。^{1}H NMR(400MHz,cd_3od)δ8.63(dd),7.70(dd),7.54(dd),7.16(s),7.06(d),6.88-6.52(m),6.44-6.33(m),5.30-5.25(m),5.02-4.92(m),4.83-4.64(m),3.33(s),3.24(d),3.18-3.08(m),3.04-2.91(m),2.50-2.39

(m),1.57(dd),1.38(m),1.05(s),1.03(s)。MS(m/z)806.1[M+H]$^+$。

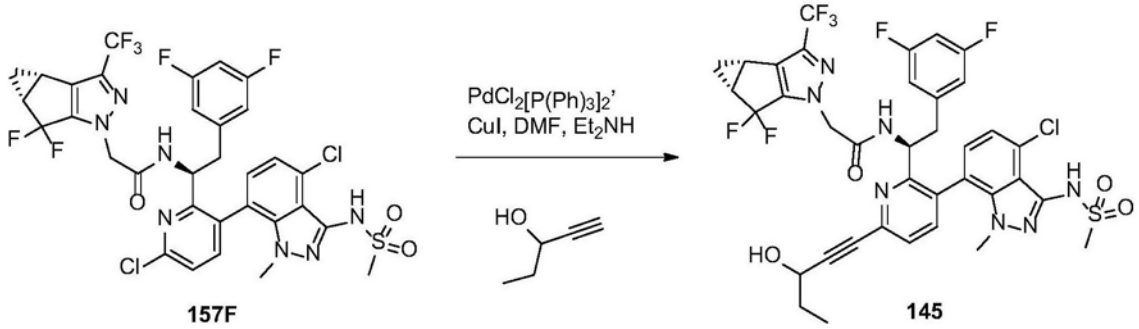
[1861] 实例144。

[1862] 

[1863] N-((1S)-1-(3-(4-氯-1-甲基-3-(甲基磺酰氨基)-1H-吲唑-7-基)-6-(4-氟-3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-3-(二氟甲基)-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺(144)的合成:

[1864] 所述标题化合物(144)是根据为了合成实例142的化合物142呈现的方法而被制备,作为阻转异构体的混合物,运用1-氟-2-甲基丁-3-炔-2-醇。^{1}H NMR(400MHz,cd_3od)δ8.69(t),7.71(dd),7.56(dd),7.17(s),7.07(d),6.87-6.52(m),6.44-6.34(m),5.33-5.23(m),5.03-4.94(m),4.78-4.63(m),4.50(d),4.38(d),3.24(d),3.19-3.08(m),3.05-2.92(m),2.44(ddd),1.63(dd),1.39(dd),1.08(s),1.02(s)。MS(m/z)839.1[M+H]$^+$。

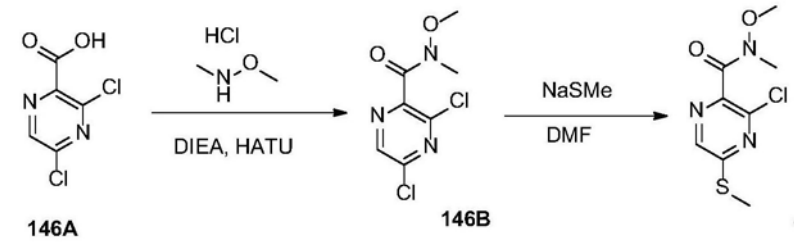
[1865] 实例145。

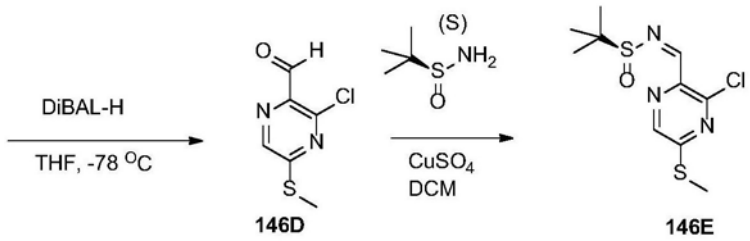
[1866] 

[1867] N-((1S)-1-(3-(4-氯-1-甲基-3-(甲基磺酰氨基)-1H-吲唑-7-基)-6-(3-羟基戊-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺(145)的合成:

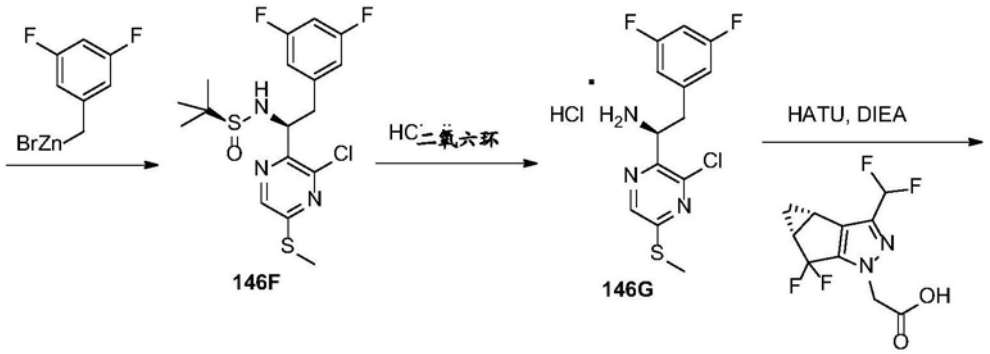
[1868] 向含有在DMF(1mL)中的157F(20mg,0.025mmol)的反应小瓶加入戊-1-炔-3-醇(0.011g,0.13mmol),$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(1.7mg,0.003mmol)和二乙胺(0.02mL,0.25mmol)。反应混合物是用氩气体冲洗的,持续5min然后被密封和在微波反应器中加热至125℃,持续20min。冷却之后,反应混合物被过滤和通过反相HPLC纯化,所述标题化合物145作为阻转异构体的混合物。^{1}H NMR(400MHz,cd_3od)δ8.72(dd),7.70(dd),7.54(dd),7.16(d),7.06(d),6.81-6.71(m),6.66-6.59(m),6.46-6.34(m),5.35-5.20(m),5.03-4.93(m),4.81-4.70(m),4.61-4.52(m),3.34(s),3.24(d),3.20-3.11(m),3.05-2.93(m),2.52-2.43(m),1.96-1.79(m),1.41(dt),1.13(td)。MS(m/z)840.0[M+H]$^+$。

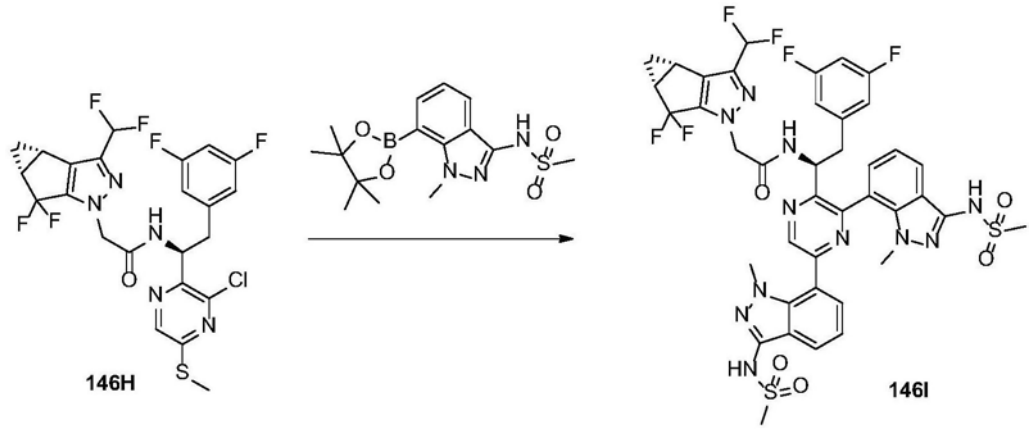
[1869] 实例146。





[1870]





[1871] 3,5-二氯-N-甲氧基-N-甲基吡嗪-2-甲酰胺(146B)的合成：

[1872] 向146A(10g,51.82mmol)和HATU(21.67g,57mmol)在DMF中(50mL)的溶液,DIEA(19.86mL,114mmol)加入至所述溶液。在30分之后,N,O-二甲基羟基胺盐酸化物(6.09g,62.18mmol)被加入至所述溶液。所述混合物被搅拌,持续过夜。300mL的水被加入和采用EtOAc萃取三次(100mL)。所述粗制产品被通过快速柱纯化以提供所希望的产品。MS(m/z)236[M+H]$^+$。

[1873] 3-氯-N-甲氧基-N-甲基-5-(甲硫基)吡嗪-2-甲酰胺(146C)的合成：

[1874] 向在DMF(10mL)中的146B(2g,8.47mmol),1当量的甲硫醇钠的溶液加入至所述溶液。在5小时之后,0.5当量的甲硫醇钠被加入至所述悬浮液。反应被搅拌过夜然后采用

EtOAc稀释和采用$NaHCO_3$(aq)和盐水洗涤。有机层被浓缩和通过快速柱纯化以提供所述标题化合物。MS(m/z)248$[M+H]^+$。

[1875] 3-氯-5-(甲硫基)吡嗪-2-甲醛(146D)的合成：

[1876] 在-78℃向在THF中的146C(750mg,3.03mmol),DIBAL-H(3.33mL,3.33mmol)在甲苯中的溶液缓慢地加入至所述溶液。然后,它在-78℃被搅拌,持续2小时。4mL的1N HCl(aq)被加入至所述溶液和温热至0℃。所述混合物在0℃被搅拌,持续20分然后采用EtOAc萃取两次。有机层被干燥和浓缩和使用,没有进一步纯化。MS(m/z)189$[M+H]^+$。

[1877] (S,Z)-N-((3-氯-5-(甲硫基)吡嗪-2-基)亚甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(146E)的合成：

[1878] 所述标题化合物(146E)是根据为了合成的化合物21C实例21呈现的方法而被制备,运用146D。MS(m/z)292$[M+H]^+$。

[1879] (S)-N-((S)-1-(3-氯-5-(甲硫基)吡嗪-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(146F)的合成：

[1880] 所述标题化合物(146F)是根据为了合成实例182的化合物182D呈现的方法而被制备,运用146E。MS(m/z)420$[M+H]^+$。

[1881] (S)-1-(3-氯-5-(甲硫基)吡嗪-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙胺盐酸化物(146G)的合成：

[1882] 所述标题化合物(146G)是根据为了合成实例21的化合物21E呈现的方法而被制备,运用146F。MS(m/z)316$[M+H]^+$。

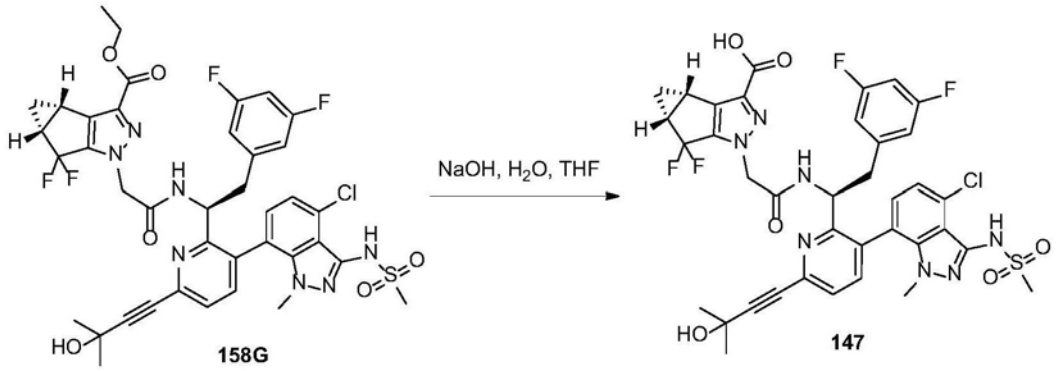
[1883] N-((S)-1-(3-氯-5-(甲硫基)吡嗪-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-3-(二氟甲基)-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺(146H)的合成：

[1884] 所述标题化合物(146H)是根据为了合成实例10的化合物10A呈现的方法而被制备,运用146G和2-((3bS,4aR)-3-(二氟甲基)-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)乙酸。MS(m/z)562$[M+H]^+$。

[1885] N-((S)-1-(3,5-二(1-甲基-3-(甲基磺酰氨基)-1H-吲唑-7-基)吡嗪-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-3-(二氟甲基)-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺(146I)的合成：

[1886] 所述标题化合物(146I)是根据为了合成实例19的化合物19E呈现的方法而被制备,作为阻转异构体的混合物,运用33B和146H。^1H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ9.15(d),8.91(s),7.93(t),7.63(d),7.35-7.25(m),7.23-7.1(m),6.85-6.75(m),6.74-6.6(m),6.6-6.50(m),6.4-6.32(m),5.75-5.6(m),5.10-5.25(m),4.71(s),3.65(s),3.56(s),3.10-3.25(m),2.92(s),2.60-2.40(m),1.45-1.30(m),1.1-0.80(m)。MS(m/z)928$[M+H]^+$。

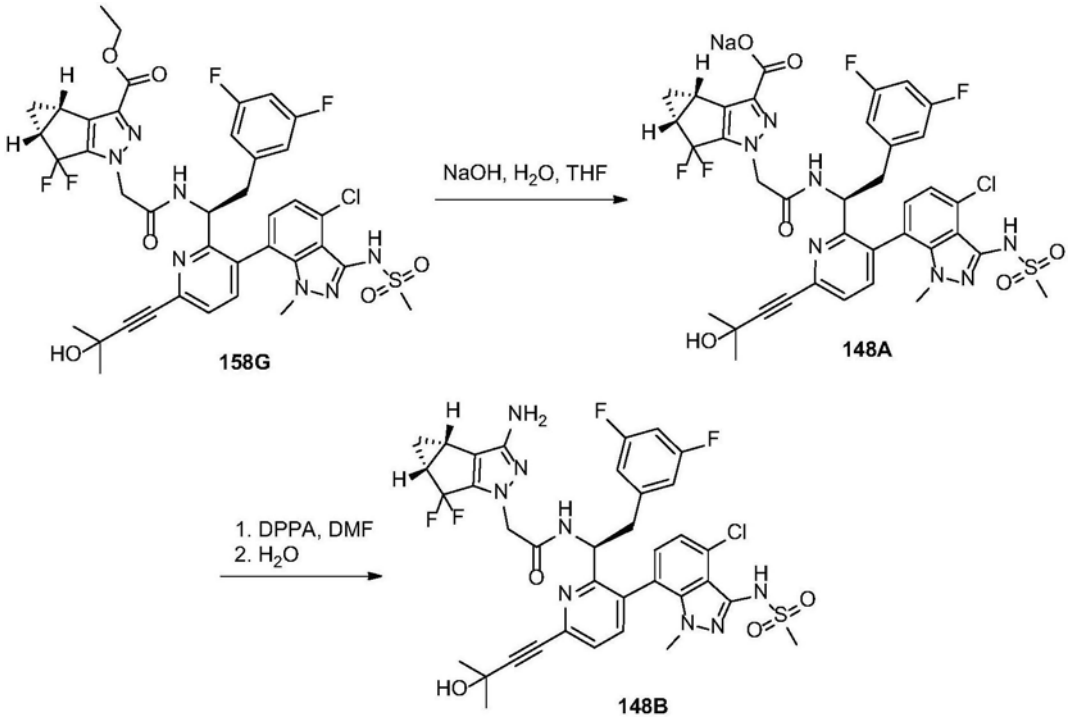
[1887] 实例147。

[1888] 

[1889] (3bS,4aR)-1-(2-(((S)-1-(3-(4-氯-1-甲基-3-(甲基磺酰氨基)-1H-吲唑-7-基)-6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)氨基)-2-氧代乙基)-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-3-羧酸(147)的合成：

[1890] 158G(0.41g,0.49mmol)在THF(0.5ml)中的溶液是用1M NaOH(2ml)处理。反应在室温被搅拌持续1.5h。所述溶液采用AcOH被酸化至～pH＝4和采用2-MeTHF(2x 5mL)和水(5mL)萃取。有机物采用Na_2SO_4干燥，过滤和浓缩。所述粗制物质被通过反相HPLC纯化以提供所述产品147作为阻转异构体的混合物。^1H NMR(400MHz,cd_3od)δ,8.69(d),7.69(d),7.53(dd),7.19(d),7.06(d),6.81-6.71(m),6.63(t),6.46-6.35(m),5.32-5.23(m),5.03-4.93(m),4.85-4.80(m),4.72(s),3.36(s),3.26(s),3.23(s),3.22-3.09(m),3.05-2.92(m),2.63-2.51(m),2.50-2.39(m),1.65(s),1.64(s),1.49-1.35(m),1.15-1.07(m),1.08-0.97(m)。MS(m/z)814.1$[M+H]^+$。

[1891] 实例148。

[1892] 

[1893] (3bS,4aR)-1-(2-(((S)-1-(3-(4-氯-1-甲基-3-(甲基磺酰氨基)-1H-吲唑-7-基)-6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)氨基)-2-氧代乙基)-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-3-羧酸钠

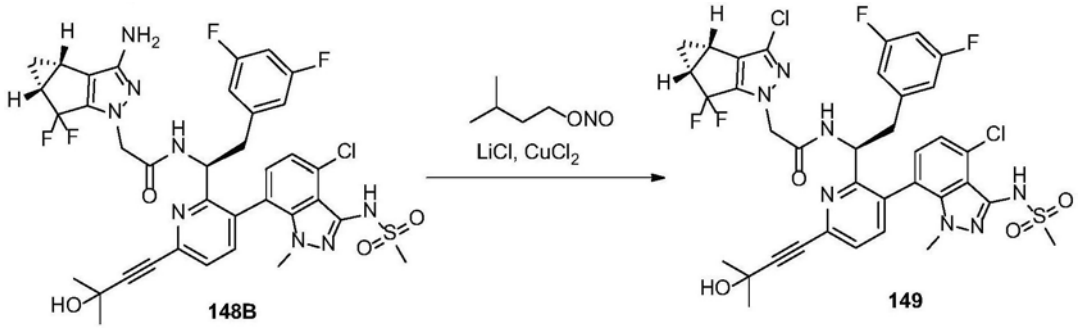
(148A)的合成：

[1894] 向158G(0.22g,0.26mmol)在THF(0.65ml)中的溶液加入1M NaOH(0.65ml)。反应在室温被搅拌持续1.5h。所述溶液被采用AcOH酸化至～pH＝4和采用2-MeTHF(2x 5mL)和盐水(5mL)萃取。有机层是采用$NaHCO_3$(10mL)洗涤。有机物采用Na_2SO_4干燥，过滤和浓缩。所述产品进行随后的步骤，没有进一步纯化。MS(m/z)814.1$[M+H]^+$。

[1895] 2-((3bS,4aR)-3-氨基-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)-N-((S)-1-(3-(4-氯-1-甲基-3-(甲基磺酰氨基)-1H-吲唑-7-基)-6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)乙酰胺(148B)的合成：

[1896] 向148A(110mg,0.13mmol)在DMF(1.0ml)中的溶液加入二苯基磷酰基叠氮化物(28.35μl,0.13mmol)。反应在室温被搅拌，持续45min。所述溶液冷却至0℃和逐滴加入水(0.75mL)。所得溶液是密封的和在微波反应器中在130℃加热，持续15min。所述粗制物质用TFA(20μl)处理和通过制备型HPLC纯化以提供所述产品148B作为阻转异构体的混合物。^1H NMR(400MHz,cd_3od)δ8.72-8.59(m),7.75-7.65(m),7.53(dd),7.22-7.15(m),7.09(d),6.83-6.72(m),6.67-6.60(m),6.46-6.33(m),5.28(dd),4.96(t),4.90-4.70(m),4.69-4.52(m),3.35(s),3.26(s),3.25-3.22(m),3.20(s),3.17-3.10(m),3.04-2.91(m),2.51-2.33(m),1.65(s),1.47-1.31(m),1.15-1.06(m),1.03(m)。MS(m/z)785.2$[M+H]^+$。

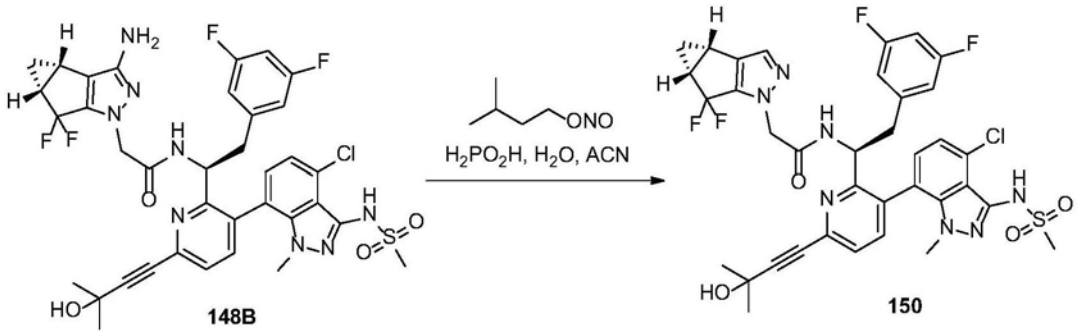
[1897] 实例149。

[1898] 

[1899] N-((S)-1-(3-(4-氯-1-甲基-3-(甲基磺酰氨基)-1H-吲唑-7-基)-6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-3-氯-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺(149)的合成：

[1900] 148B(19.1mg,0.02mmol)，磨碎的氯化锂(5.16mg,0.12mmol)和氯化铜(6.54mg,0.05mmol)在ACN(1ml)中的溶液被超声，持续5min。异亚硝酸异戊酯(6.51μl,0.05mmol)被加入和反应被超声，持续额外的5min然后搅拌，持续45min。所述粗制物质被通过制备型HPLC纯化以提供所希望的产品149作为阻转异构体的混合物。^1H NMR(400MHz,cd_3od)δ8.67(d),8.62(d),7.69(dd),7.53(dd),7.19(s),7.07(d),6.82-6.72(m),6.68-6.58(m),6.47-6.32(m),5.27(m),5.03-4.92(m),4.69-4.67(m),4.64(d),3.34(s),3.26(s),3.24(s),3.18-3.08(m),3.05-2.92(m),2.53-2.30(m),1.64(s),1.45-1.27(m),1.13-1.07(m),1.08-1.01(m)。MS(m/z)804.1$[M+H]^+$。

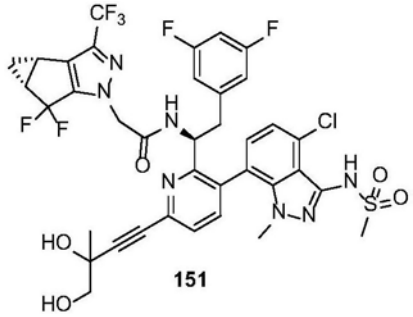
[1901] 实例150。

[1902] 

[1903] N-((S)-1-(3-(4-氯-1-甲基-3-(甲基磺酰氨基)-1H-吲唑-7-基)-6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺(150)的合成：

[1904] 向148B(10mg,0.01mmol)在ACN(0.2ml)中和50％次磷酸在水中(50μl)的溶液加入异亚硝酸异戊酯(3.41μl,0.03mmol)。反应混合物在室温被搅拌,持续30min。所述粗制物质被通过制备型HPLC纯化以提供所述标题产品150作为阻转异构体的混合物。^{1}H NMR(400MHz,cd$_3$od)δ8.48(d),8.41(d),7.74-7.63(m),7.54(d),7.51(d),7.34(s),7.31(s),7.17(s),7.07(d),6.81-6.72(m),6.66-6.58(m),6.45-6.33(m),5.34-5.26(m),5.02-4.93(m),4.74(d),4.69(d),3.33(s),3.26(s),3.24(s),3.14-3.06(m),3.03-2.91(m),2.46-2.33(m),1.65(s),1.39-1.28(m),1.03(s),1.00-0.93(m)。MS(m/z)770.1[M+H]$^+$。

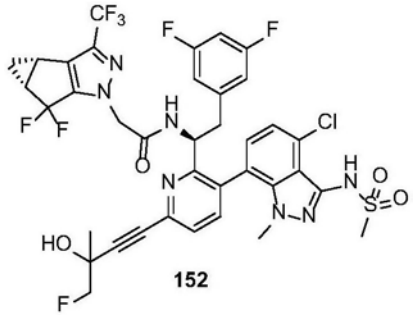
[1905] 实例151。

[1906] 

[1907] N-((1S)-1-(3-(4-氯-1-甲基-3-(甲基磺酰氨基)-1H-吲唑-7-基)-6-(3,4-二羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺(151)的合成：

[1908] 所述标题化合物(151)是根据为了合成实例145的化合物145呈现的方法而被制备,作为阻转异构体的混合物,运用2-甲基丁-3-炔-1,2-二醇。^{1}H NMR(400MHz,cd$_3$od)δ8.78(d),7.70(dd),7.62-7.52(m),7.16(s),7.05(d),6.81-6.72(m),6.65-6.60(m),6.44-6.30(m),5.28(d),4.97(d),4.84-4.70(m),3.66(d),3.33(s),3.24(d),3.14(dd),3.07-2.92(m),2.86(s),2.53-2.42(m),1.59(d),1.47-1.36(m),1.29(t),1.19-1.10(m),1.09-1.04(m)。MS(m/z)854.1[M+H]$^+$。

[1909] 实例152。

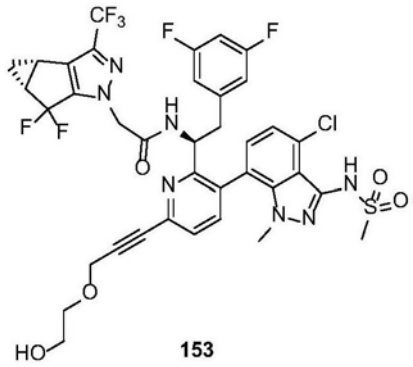
[1910] 

152

[1911] N-((1S)-1-(3-(4-氯-1-甲基-3-(甲基磺酰氨基)-1H-吲唑-7-基)-6-(4-氟-3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺(152)的合成：

[1912] 所述标题化合物(152)是根据为了合成实例145的化合物145呈现的方法而被制备，作为阻转异构体的混合物，运用1-氟-2-甲基丁-3-炔-2-醇。^{1}H NMR(400MHz，cd$_3$od)δ 7.71(dd)，7.64-7.51(m)，7.22-7.12(m)，7.06(d)，6.81-6.71(m)，6.68-6.58(m)，6.44-6.33(m)，5.30-5.21(m)，4.98(t)，4.85-4.70(m)，4.50(d)，4.38(d)，3.24(d)，3.20-3.11(m)，3.06-2.93(m)，2.56-2.43(m)，1.62(s)，1.47-1.27(m)，1.16-1.10(m)，1.09-1.04(s)。MS(m/z)858.0[M+H]$^+$。

[1913] 实例153。

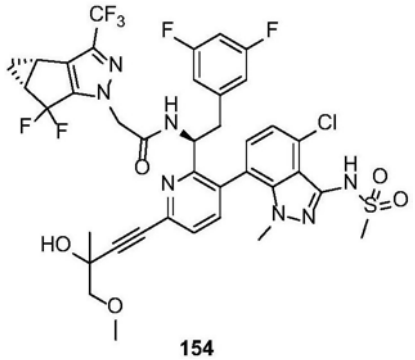
[1914] 

153

[1915] N-((S)-1-(3-(4-氯-1-甲基-3-(甲基磺酰氨基)-1H-吲唑-7-基)-6-(3-(2-羟基乙氧基)丙-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺(153)的合成：

[1916] 所述标题化合物(153)是根据为了合成实例145的化合物145呈现的方法而被制备，作为阻转异构体的混合物，运用2-(丙-2-炔-1-基氧基)乙醇。^{1}H NMR(400MHz，cd$_3$od)δ 8.67(d)，7.71(dd)，7.62-7.52(m)，7.17(d)，7.07(d)，6.81-6.71(m)，6.68-6.60(m)，6.45-6.34(m)，5.29-5.24(m)，4.98(q)，4.84-4.70(m)，4.54(d)，3.86-3.80(m)，3.80-3.66(m)，3.36-3.31(m)，3.28-3.09(m)，2.98(d)，2.52-2.44(m)，1.40(q)，1.16-1.11(m)，1.10-1.05(m)。MS(m/z)854.2[M+H]$^+$。

[1917] 实例154。

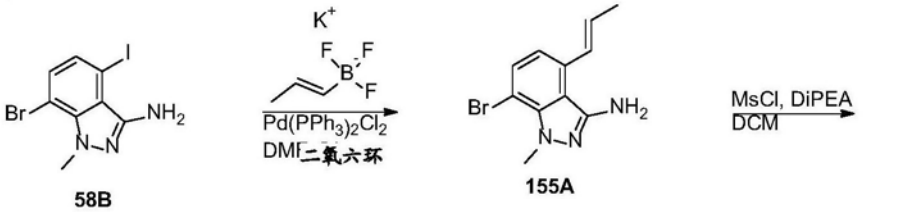
[1918] 

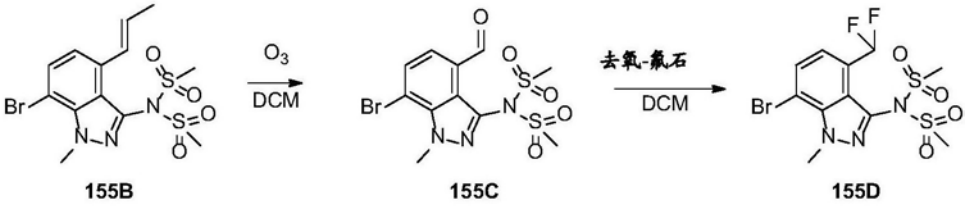
154

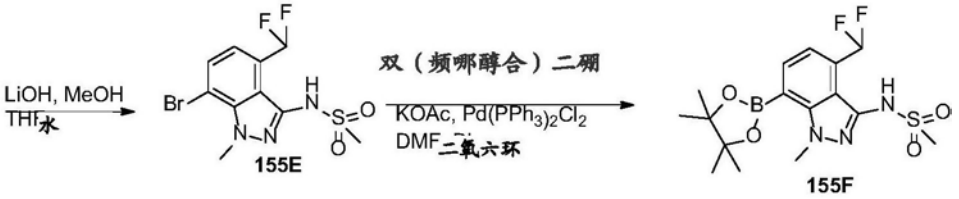
[1919] N-((1S)-1-(3-(4-氯-1-甲基-3-(甲基磺酰氨基)-1H-吲唑-7-基)-6-(3-羟基-4-甲氧基-3-甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺(154)的合成：

[1920] 所述标题化合物(154)是根据为了合成实例145的化合物145呈现的方法而被制备，作为阻转异构体的混合物，运用1-甲氧基-2-甲基丁-3-炔-2-醇。^{1}H NMR(400MHz，cd_3od)δ8.67(d)，7.71(dd)，7.62-7.52(m)，7.17(d)，7.07(d)，6.81-6.71(m)，6.64(d)，6.45-6.34(m)，5.26(s)，4.98(q)，4.84-4.70(m)，4.62(s)，4.54(d)，3.86-3.80(m)，3.80-3.66(m)，3.34(s)，3.28-3.09(m)，2.98(d)，2.48(dd)，1.40(q)，1.14(m)，1.07(m).MS(m/z)869.1[M+H]$^{+}$。

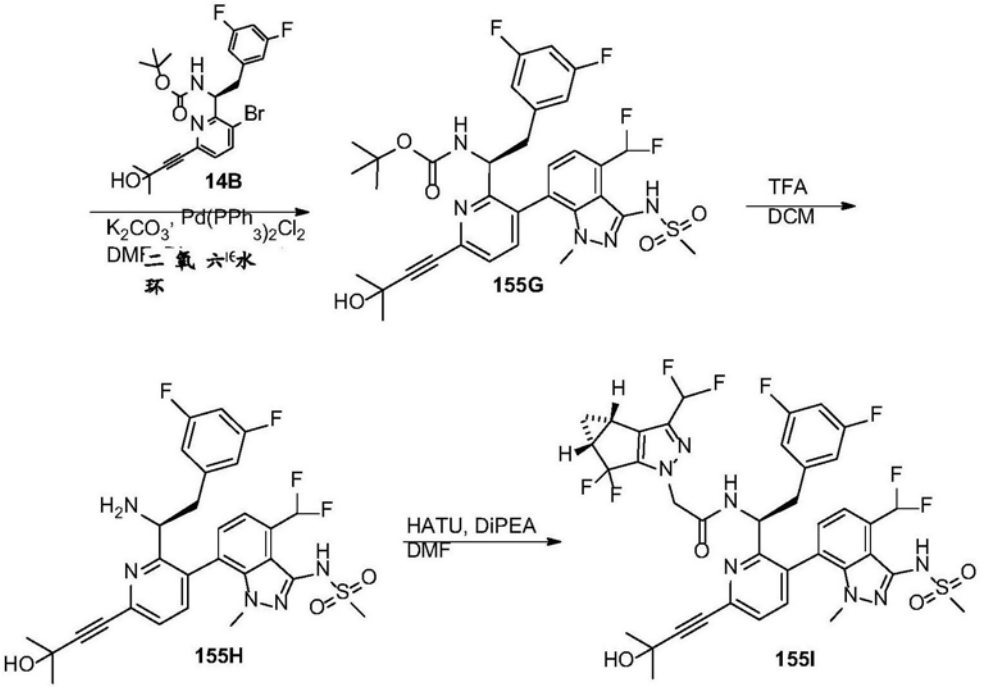
[1921] 实例155。







[1922]



[1923] (E)-7-溴-1-甲基-4-(丙-1-烯-1-基)-1H-吲唑-3-胺(155A)的合成：

[1924] 向在二氧六环(40mL)和DMF(40ml)中的58B(7.4g,21.0mmol)加入三氟(丙-1-烯-1-基)硼酸钾(3.7g,25.2mmol),2M K_2CO_3水溶液(21.0ml)和$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(740.0mg,1.1mmol)。在100℃反应混合物被搅拌,持续2小时。反应被冷却,采用EtOAc和盐水稀释。所述混合物被采用EtOAc萃取2X(次),有机层采用硫酸钠干燥,被浓缩和通过快速柱色谱法纯化,以提供所述标题化合物。MS(m/z)266.3$[M+H]^+$。

[1925] (E)-N-(7-溴-1-甲基-4-(丙-1-烯-1-基)-1H-吲唑-3-基)-N-(甲磺酰基)甲磺酰胺(155B)的合成：

[1926] 向在DCM(100mL)中的155A(3.7g,13.9mmol)加入N,N-二异丙基乙胺(9.7ml,

55.6mmol)然后反应是在冰浴中冷却和甲磺酰氯(3.2ml,41.7mmol)被加入。反应混合物在0℃被搅拌,持续30分。反应是采用水稀释和采用DCM萃取2X(次)。有机层采用硫酸钠干燥和浓缩。所述混合物被通过快速柱色谱法纯化,以提供所述标题化合物。MS(m/z)421.9[M+H]$^+$。

[1927] N-(7-溴-4-甲酰基-1-甲基-1H-吲唑-3-基)-N-(甲磺酰基)甲磺酰胺(155C)的合成:

[1928] 圆底采用155B(2.7g,6.4mmol)和DCM(100mL)填充。所述混合物冷却至-78℃和臭氧被鼓泡入反应。一旦所述转化完成,在搅拌下DMS被加入以淬灭反应,持续30分。向所述搅拌混合物加入饱和的硫代硫酸钠溶液和所述混合物被允许温热至室温和搅拌又一30分。所述层被分离和所述水层是再次采用DCM萃取的。所述合并的有机层采用硫酸钠干燥和浓缩。残余物被溶于DCM和之后加入己烷。所述混合物被过滤以提供所述标题化合物。MS(m/z)410.0[M+H]$^+$。

[1929] N-(7-溴-4-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)-N-(甲磺酰基)甲磺酰胺(155D)的合成:

[1930] 155C(650mg,1.6mmol)和DCM(100mL)加入特氟隆烧瓶。所述混合物冷却至0℃和去氧-氟石(0.4ml,2.4mmol)被加入反应和然后所述混合物被允许温热至室温。所述混合物被搅拌,持续8小时和被检查。又一当量的去氧-氟石被加入和所述混合物被搅拌过夜。所述混合物是采用水稀释和采用DCM萃取2X(次)。有机层是采用硫酸钠干燥和浓缩。残余物被溶于DCM之后加入己烷。所述混合物被过滤以提供所述标题化合物。MS(m/z)431.9[M+H]$^+$。

[1931] N-(7-溴-4-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)甲磺酰胺(155E)的合成:

[1932] 向155D(5.9g,13.7mmol),THF(50ml)和MeOH(20ml)加入LiOH(10ml)和水(10ml)的饱和的溶液。所述混合物被搅拌,持续10分,然后采用水稀释和EtOAc萃取2X(次)。有机层采用硫酸钠干燥和浓缩。残余物被溶于DCM之后加入己烷。所述混合物被过滤以提供所述标题化合物。MS(m/z)354.6[M+H]$^+$。

[1933] N-(4-(二氟甲基)-1-甲基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吲唑-3-基)甲磺酰胺(155F)的合成:

[1934] 所述标题化合物(155F)是根据为了合成实例19的化合物19C呈现的方法而被制备,运用155E。MS(m/z)402.3[M+H]$^+$。

[1935] (S)-叔-丁基(1-(3-(4-(二氟甲基)-1-甲基-3-(甲基磺酰氨基)-1H-吲唑-7-基)-6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)氨基甲酸酯(155G)的合成:

[1936] 向在二氧六环(8mL)和DMF(2ml)中的14B(100mg,0.2mmol)加入2N K_2CO_3(0.2ml)和$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(7.1mg,0.01mmol)。反应混合物在110℃被搅拌,然后溶于二氧六环(4ml)和DMF(2ml)的155F(170mg,0.4mml)是通过注射器较慢加入反应。在8小时之后反应被冷却,采用EtOAc和盐水稀释。所述混合物被采用EtOAc萃取2X(次),有机层采用硫酸钠干燥,被浓缩和通过快速柱色谱法纯化,以提供所述标题化合物作为阻转异构体的混合物。MS(m/z)689.8[M+H]$^+$。

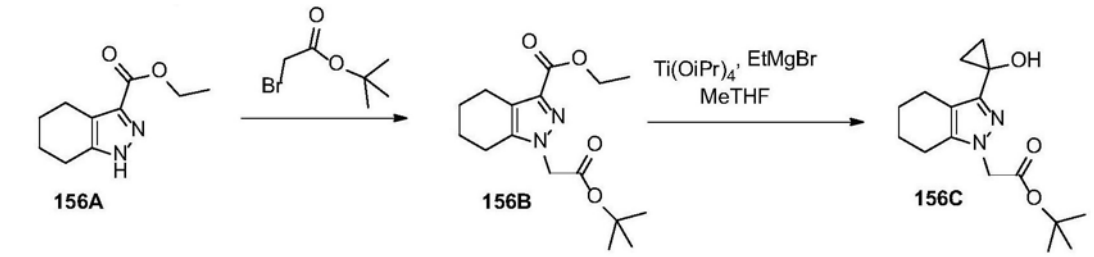
[1937] (S)-N-(7-(2-(1-氨基-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-4-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)甲磺酰胺(155H)的合成:

[1938] 所述标题化合物(155H)是根据为了合成实例19的化合物19F呈现的方法而被制备,作为阻转异构体的混合物,运用155G。MS(m/z)590.1[M+H]$^+$。

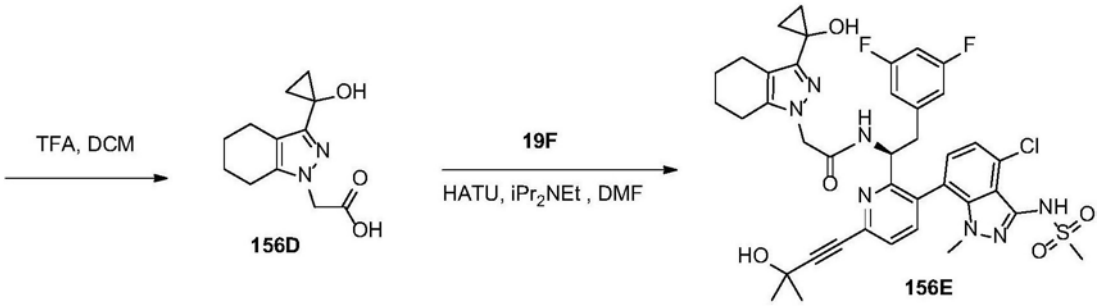
[1939] N-((S)-1-(3-(4-(二氟甲基)-1-甲基-3-(甲基磺酰氨基)-1H-吲唑-7-基)-6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-3-(二氟甲基)-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺(155I)的合成:

[1940] 所述标题化合物(155I)是根据为了合成实例10的化合物10A呈现的方法而被制备,作为阻转异构体的混合物,运用155H和2-((3bS,4aR)-3-(二氟甲基)-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)乙酸。^{1}H NMR(氯仿-d)δ:7.60(dd),7.53(dd),7.49-7.38(m),7.30-7.19(m),7.14(s),6.83-6.78(m),6.70(t),6.69-6.62(m),6.34(d),6.25-6.14(m),4.95(q),4.75-4.69(m),3.59-3.42(m),3.35(s),3.01-2.88(m),2.56-2.36(m),1.72(s),1.46-1.37(m),1.19-1.09(m)。MS(m/z)836.2[M+H]$^+$。

[1941] 实例156。



[1942]



[1943] 乙基1-(2-(叔-丁氧基)-2-氧代乙基)-4,5,6,7-四氢-1H-吲唑-3-羧酸酯(156B)的合成:

[1944] 向在MeTHF(100mL)和DMF(5ml)中的156A(2g,10.3mmol)加入Cs_2CO_3(4.0g,12.3mmol)和叔-丁基2-溴乙酸酯(2.3ml,15.5mmol)。反应混合物被搅拌,持续4小时。固体被过滤,所述洗脱液被浓缩和通过快速柱色谱法纯化,以提供所述标题化合物。MS(m/z)309.6[M+H]$^+$。

[1945] 叔-丁基2-(3-(1-羟基环丙基)-4,5,6,7-四氢-1H-吲唑-1-基)乙酸酯(156C)的合成:

[1946] 向在MeTHF(20mL)中的156B(300mg,1.0mmol)加入异丙醇钛(iv)(2.9ml,9.73mmol)。向所述搅拌混合物缓慢地加入3M EtMgBr(3.2ml)。反应混合物被搅拌,持续1小时。反应是采用EtOAc和盐水稀释。所述混合物被采用EtOAc萃取2X(次),有机层采用硫酸钠干燥,被浓缩和通过快速柱色谱法纯化,以提供所述标题化合物。MS(m/z)293.0[M+H]$^+$。

[1947] 2-(3-(1-羟基环丙基)-4,5,6,7-四氢-1H-吲唑-1-基)乙酸(156D)的合成：

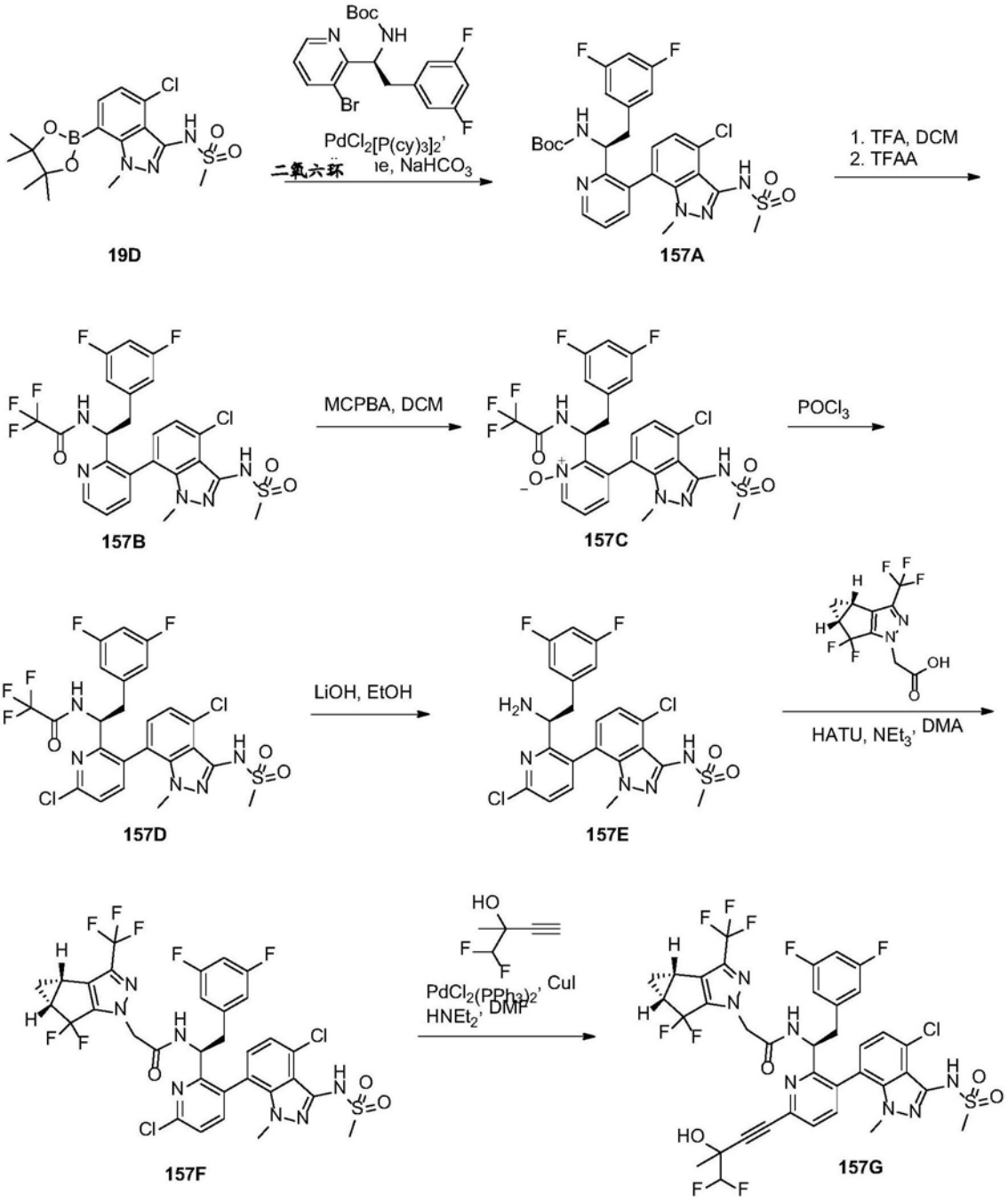
[1948] 向在DCM(2mL)中的156C(20mg,0.07mmol)加入TFA(0.5ml)。反应混合物在RT被搅拌,持续0.5小时。反应被浓缩和然后采用1N HCl稀释和采用DCM萃取2X(次)。所述水层被冻干以提供所述标题化合物。MS(m/z)237.1[M+H]$^+$。

[1949] (S)-N-(1-(3-(4-氯-1-甲基-3-(甲基磺酰氨基)-1H-吲唑-7-基)-6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-(3-(1-羟基环丙基)-4,5,6,7-四氢-1H-吲唑-1-基)乙酰胺(156E)的合成：

[1950] 所述标题化合物(156E)是根据为了合成实例10的化合物10A呈现的方法而被制备,作为阻转异构体的混合物,运用156D和19F。^{1}H NMR(甲醇-d_4)δ:7.76-7.68(m),7.53(dd),7.25-7.14(m),6.64(tt),6.39(dd),5.27(dd),4.64(d),3.28-3.21(m),3.21-3.10(m),3.04(s),2.98(dd),2.67-2.55(m),2.47-2.37(m),1.86-1.69(m),1.64(s),1.10-0.97(m)。MS(m/z)792.3[M+H]$^+$。

[1951] 实例157。

[1952]



[1953] (S)-叔-丁基(1-(3-(4-氯-1-甲基-3-(甲基磺酰氨基)-1H-吲唑-7-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)氨基甲酸酯(157A)的合成：

[1954] (S)-叔-丁基(1-(3-溴吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)氨基甲酸酯(1.0g，2.42mmol)，N-(4-氯-1-甲基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吲唑-3-基)甲磺酰胺(19D,1.12g,2.90mmol)和$PdCl_2[P(cy)_3]_2$(89.0mg,0.121mmol)被悬浮在1,4-二氧六环(12mL)和1.0M含水$NaHCO_3$(4mL)中。反应混合物通过鼓泡氩被脱气，持续5分然后被密封和在微波反应器中在150℃加热持续15分。冷却之后，反应混合物是采用水稀释和采用三部分的EtOAc萃取的。所述合并的有机层被采用Na_2SO_4干燥，过滤，真空浓缩和通过硅胶柱色谱法纯化，得到所述标题化合物157A。MS(m/z)591.72$[M+H]^+$。

[1955] (S)-N-(1-(3-(4-氯-1-甲基-3-(甲基磺酰氨基)-1H-吲唑-7-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2,2,2-三氟乙酰胺(157B)的合成：

[1956] 向在DCM(5mL)中的(S)-叔-丁基(1-(3-(4-氯-1-甲基-3-(甲基磺酰氨基)-1H-吲唑-7-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)氨基甲酸酯(157A,3.39g,5.73mmol)加入三氟乙酸(5mL)。反应混合物在室温被搅拌持续2.5小时。完全除去Boc保护基团之后，三氟乙酸酐(2.02mL,14.31mmol)被加入。反应混合物在室温被搅拌持续30分。完成之后，反应混合物是通过C盐过滤，真空浓缩，被放入EtOAc中和仔细地采用1M含水$NaHCO_3$中和直到所述含水层是在pH 10。有机层被收集和采用EtOAc再一次萃取所述含水层。所述合并的有机层被采用Na_2SO_4干燥，过滤，真空浓缩和通过硅胶柱色谱法纯化，得到所述标题化合物157B。MS(m/z)588.14$[M+H]^+$。

[1957] (S)-3-(4-氯-1-甲基-3-(甲基磺酰氨基)-1H-吲唑-7-基)-2-(2-(3,5-二氟苯基)-1-(2,2,2-三氟乙酰氨基)乙基)吡啶1-氧化物(157C)的合成：

[1958] 向(S)-N-(1-(3-(4-氯-1-甲基-3-(甲基磺酰氨基)-1H-吲唑-7-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2,2,2-三氟乙酰胺(157B,8.0g,13.61mmol)在DCM中(70mL)的溶液在15分时期之内以4部分加入MCPBA(3.659g,16.33mmol)。反应混合物在室温被搅拌持续16小时。完成之后，反应是采用1M含水$NaHSO_3$和饱和的含水$NaHCO_3$猝灭。有机层被收集和采用DCM萃取所述含水层额外的时间。所述合并的有机层被采用Na_2SO_4干燥，过滤，真空浓缩和通过硅胶柱色谱法纯化，得到所述标题化合物157C。MS(m/z)604.10$[M+H]^+$。

[1959] (S)-N-(1-(6-氯-3-(4-氯-1-甲基-3-(甲基磺酰氨基)-1H-吲唑-7-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2,2,2-三氟乙酰胺(157D)的合成：

[1960] (S)-3-(4-氯-1-甲基-3-(甲基磺酰氨基)-1H-吲唑-7-基)-2-(2-(3,5-二氟苯基)-1-(2,2,2-三氟乙酰氨基)乙基)吡啶1-氧化物(157C,1.0g,1.66mmol)是被放入$POCl_3$(2.32mL,24.84mmol)中。反应混合物在115℃被加热持续2小时。冷却之后，反应被真空浓缩，被放入DCM中和采用饱和的含水$NaHCO_3$剧烈地搅拌，持续1小时。有机层被收集，和所述含水层是采用DCM萃取额外的时间。所述合并的有机层被采用Na_2SO_4干燥，过滤，真空浓缩和通过硅胶柱色谱法纯化，得到所述标题化合物157D。MS(m/z)622.13$[M+H]^+$。

[1961] (S)-N-(7-(2-(1-氨基-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-氯吡啶-3-基)-4-氯-1-甲基-1H-吲唑-3-基)甲磺酰胺(157E)的合成：

[1962] 向(S)-N-(1-(6-氯-3-(4-氯-1-甲基-3-(甲基磺酰氨基)-1H-吲唑-7-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2,2,2-三氟乙酰胺(157D,870mg,1.40mmol)在EtOH(16mL)中的溶液加入2M含水LiOH(7.0mL,13.98mmol)。反应在130℃被加热持续10分。冷却之后，反应混合物被采用2N含水HCl酸化直到在pH 5。反应混合物然后被真空浓缩和被放入EtOAc中。向所述溶液被加入饱和的含水$NaHCO_3$直到所述含水层是在pH 10。有机层被收集，和采用EtOAc萃取所述含水层额外的时间。所述合并的有机层被采用Na_2SO_4干燥，过滤，真空浓缩和使用，没有进一步纯化。MS(m/z)526.06$[M+H]^+$。

[1963] N-((S)-1-(6-氯-3-(4-氯-1-甲基-3-(甲基磺酰氨基)-1H-吲唑-7-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺(157F)的合成：

[1964] 向粗制(S)-N-(7-(2-(1-氨基-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-氯吡啶-3-基)-4-氯-

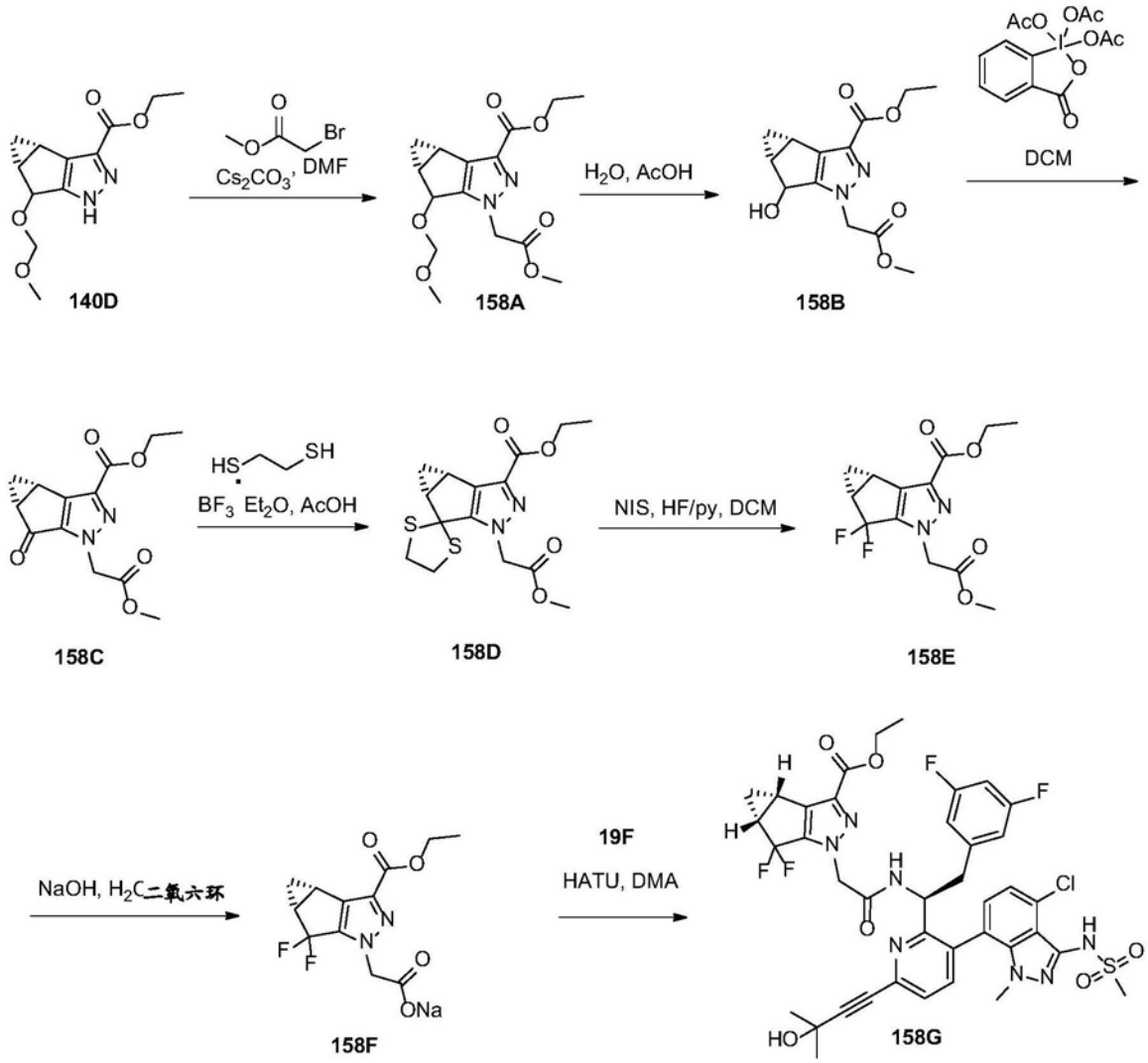
1-甲基-1H-吲唑-3-基)甲磺酰胺(157E,400mg,0.76mmol)在DMA中(6mL)的溶液加入NEt_3(0.32mL,2.28mmol),2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)乙酸(160.6mg,0.61mmol),然后加入HATU(173.4mg,0.46mmol)。反应混合物在室温被搅拌持续15分,然后额外的HATU(86.7mg,0.23mmol)被加入。反应混合物在室温被搅拌持续额外的15分。完成之后,反应混合物被真空浓缩和通过硅胶柱色谱法纯化,得到所述标题化合物157F。MS(m/z)790.12$[M+H]^+$。

[1965] N-((1S)-1-(3-(4-氯-1-甲基-3-(甲基磺酰氨基)-1H-吲唑-7-基)-6-(4,4-二氟-3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺(157G)的合成:

[1966] N-((S)-1-(6-氯-3-(4-氯-1-甲基-3-(甲基磺酰氨基)-1H-吲唑-7-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺(157F,20mg,0.025mmol),1,1-二氟-2-甲基丁-3-炔-2-醇(15.2mg,0.126mmol),$PdCl_2(PPh_3)_2$(1.8mg,0.003mmol)和CuI(0.5mg,0.003mmol)是被放入DMF中(0.25mL)。向反应混合物中加入二乙胺(26μL,0.253mmol),和反应混合物通过鼓泡氩被脱气,持续5分然后被密封和在微波反应器中在125℃加热持续30分。冷却之后,反应混合物被过滤和通过反相HPLC纯化,得到所述标题化合物157G作为阻转异构体的混合物。^1H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.88-8.78(m),7.74(dd),7.60(dd),7.24-7.13(m),7.10-7.05(m),6.77(t),6.64(t),6.46-6.33(m),5.82(t),5.35-5.23(m),5.00(q),4.82(s),4.79(s),4.76(s),3.34(s),3.26(s),3.23(s),3.20-3.10(m),3.07-2.93(m),2.58-2.37(m),1.63(s),1.50-1.34(m),1.18-1.11(m),1.10-1.01(m)。MS(m/z)874.07$[M+H]^+$。

[1967] 实例158。

[1968]



[1969] (3bS,4aR)-乙基1-(2-甲氧基-2-氧代乙基)-5-(甲氧基甲氧基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-3-羧酸酯(158A)的合成：

[1970] 在0℃向(3bS,4aR)-乙基5-(甲氧基甲氧基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-3-羧酸酯(140D)(3.3g,13.1mmol)在DMF中(12ml)的溶液逐滴加入叔丁醇钾(1.61g,14.39mmol)。向反应加入2-甲基四氢呋喃(12ml)之后是逐滴加入甲基溴乙酸酯(1.36ml,14.4mmol)。在逐渐地温热至室温和搅拌持续1h之后，反应是采用EtOAc和水萃取。有机层是采用水洗涤。有机物层采用Na_2SO_4干燥，过滤和真空浓缩。所述粗制产品进行随后的步骤，没有进一步纯化。MS(m/z)324.96$[M+H]^+$。

[1971] (3bS,4aR)-乙基5-羟基-1-(2-甲氧基-2-氧代乙基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-3-羧酸酯(158B)的合成：

[1972] 向(3bS,4aR)-乙基1-(2-甲氧基-2-氧代乙基)-5-(甲氧基甲氧基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-3-羧酸酯(158A)(4.2g)在乙酸(15ml)中的溶液加入水(30ml)。在回流搅拌2h之后，反应被真空浓缩。所得混合物被采用二氧六环(40ml)稀释和真空浓缩。所述粗制产品被溶于二氯甲烷(20ml)，采用Na_2SO_4干燥，过滤和真空浓缩。所述粗制产品进行随后的步骤，没有进一步纯化。MS(m/z)281.02$[M+H]^+$。

[1973] (3bS,4aR)-乙基1-(2-甲氧基-2-氧代乙基)-5-氧代-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-3-羧酸酯(158C)的合成：

[1974] 向156B(3.63g,12.95mmol)在DCM(30mL)中的溶液加入Dess-Martin高碘试剂(4.87g,12.95mmol)。反应在室温被搅拌过夜。反应混合物是通过C盐过滤,固体加载于二氧化硅和通过硅胶色谱法纯化,得到所述标题化合物。MS(m/z)278.9[M+H]$^+$。

[1975] (3bS,4aR)-乙基1-(2-甲氧基-2-氧代乙基)-1,3b,4,4a-四氢螺[环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-5,2'-[1,3]二硫杂环戊烷]-3-羧酸酯(158D)的合成：

[1976] 向158C(0.69g,2.61mmol),1,2-乙烷双硫醇(0.44ml,5.22mmol),乙酸(0.75ml,13.06mmol)在DCM中(10ml)的溶液加入三氟化硼二乙基醚合物(0.81ml,6.53mmol)。反应在室温被搅拌,持续2天。反应混合物被浓缩,固体加载于二氧化硅和纯化通过二氧化硅色谱法,得到所述标题化合物158D。MS(m/z)354.9[M+H]$^+$。

[1977] (3bS,4aR)-乙基5,5-二氟-1-(2-甲氧基-2-氧代乙基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-3-羧酸酯(158E)的合成：

[1978] 在-78℃向N-碘琥珀酰亚胺,98％(1.35g,6.0mmol)在DCM(5ml)中的悬浮液逐滴加入70％在吡啶中(5ml)的HF。在搅拌持续15min之后加入在DCM(5ml)中的158D(0.85g,2.39mmol)和反应被缓慢地温热至-30℃和在该温度搅拌,持续1h。所得溶液是仔细地倾倒至含有1.0N $NaHCO_3$的冰。所述产品是采用乙酸乙酯萃取,采用$NaHSO_3$,盐水和水洗涤。所述合并的有机层采用Na_2SO_4干燥,过滤和浓缩。所述粗制物质通过二氧化硅色谱法被纯化,得到所述标题化合物158E。MS(m/z)300.9[M+H]$^+$。

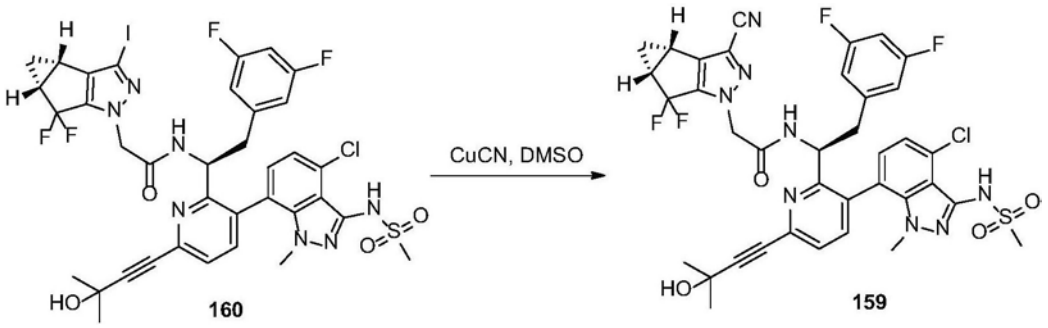
[1979] 2-((3bS,4aR)-3-(乙氧基羰基)-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)乙酸钠(158F)的合成：

[1980] 向158E(0.16g,532.87μmol)在二氧六环中(3ml)的溶液逐滴加入1M NaOH(0.55ml)。反应在室温被搅拌持续0.5h。额外的0.500mL的1M NaOH被加入和搅拌,持续额外的0.5h。反应被浓缩,采用DMA(3mL)稀释和浓缩,直到干燥。所述粗制产品进行随后的步骤,没有进一步纯化。MS(m/z)286.9[M+H]$^+$。

[1981] (3bS,4aR)-乙基1-(2-(((S)-1-(3-(4-氯-1-甲基-3-(甲基磺酰氨基)-1H-吲唑-7-基)-6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)氨基)-2-氧代乙基)-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-3-羧酸酯(158G)的合成：

[1982] 向19F(305.45mg,532.1μmol)和158F(164mg,532.1μmol)在DMA中(2mL)的溶液加入HATU(212.31mg,558.7μmol)。反应在室温被搅拌持续0.5h。反应被采用0.1M NaCl(10mL)稀释和采用乙酸乙酯萃取(2x10mL)。所述合并的有机层是采用水(20mL)洗涤,采用Na_2SO_4干燥,过滤和浓缩。所述粗制物质通过二氧化硅色谱法被纯化,得到所述标题化合物158G作为阻转异构体的混合物。^{1}H NMR(400MHz,cd_3od)δ8.77(d),8.75-8.68(m),8.43(dd),7.70(t),7.57-7.48(m),7.22-7.15(m),7.06(d),6.81-6.72(m),6.68-6.59(m),6.41(dd),5.30-5.19(m),4.99(q),4.82(d),4.73(s),4.42-4.31(m),3.36(s),3.34-3.27(m),3.25(s),3.22(s),3.17(dd),3.04-2.97(m),2.96(s),2.63-2.39(m),1.65(s),1.64(s),1.49-1.32(m),1.14-1.07(m),1.07-0.99(m)。MS(m/z)842.2[M+H]$^+$。

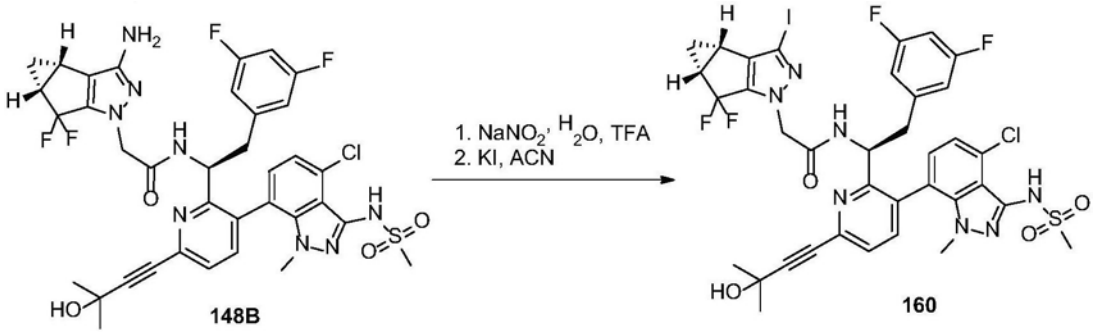
[1983] 实例159。

[1984] 

[1985] N-((S)-1-(3-(4-氯-1-甲基-3-(甲基磺酰氨基)-1H-吲唑-7-基)-6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-3-氰基-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺(159)的合成：

[1986] 向160(11mg,12.2μmol)在DMSO(0.2ml)中的溶液加入氰化亚铜(2.7mg,30.7μmol)。反应混合物被密封和加热至180℃,持续0.5h。反应在rt被冷却,采用乙酸乙酯稀释和采用水洗涤。所述有机相然后是采用Na_2SO_4干燥,过滤和浓缩。所述粗制物质被通过制备型HPLC纯化以提供所述产品159作为阻转异构体的混合物。^1H NMR(400MHz,cd_3od)δ8.87-8.78(m),7.73-7.66(m),7.58-7.48(m),7.18(s),7.07(d),6.81-6.71(m),6.68-6.58(m),6.48-6.32(m),5.32-5.20(m),5.03-4.91(m),4.80(d),3.34(s),3.25(s),3.24(s),3.15(dd),3.06-2.93(m),2.63-2.47(m),1.64(s),1.45(dd),1.19-1.14(m),1.11-1.06(m)。MS(m/z)795.1$[M+H]^+$。

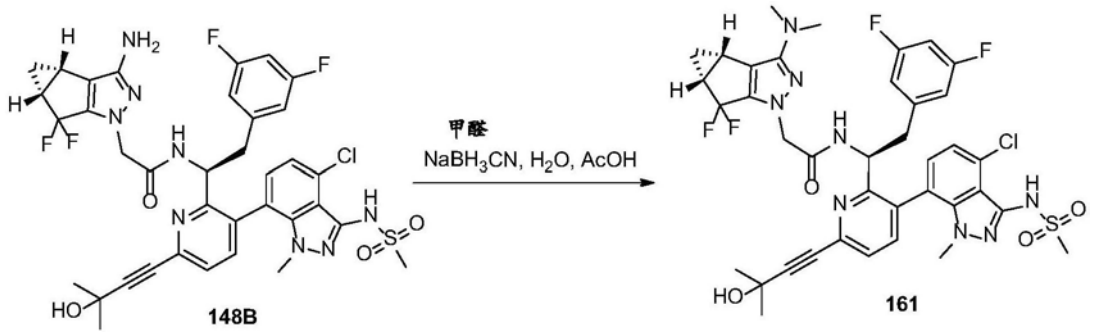
[1987] 实例160。

[1988] 

[1989] N-((S)-1-(3-(4-氯-1-甲基-3-(甲基磺酰氨基)-1H-吲唑-7-基)-6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-碘-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺(160)的合成：

[1990] 向148B(75mg,95.5μmol)在三氟乙酸(0.5ml)和水(0.2mL中的溶液加入亚硝酸钠(1M在水中,0.3mL)之后在室温被搅拌,持续15min。反应混合物然后是用碘化钾(238mg,1.4mmol),乙腈(0.8mL)处理和搅拌,持续额外的1.5h。反应是采用1M $NaHCO_3$碱化,采用1M $NaHSO_3$猝灭和采用乙酸乙酯萃取(20mL)。所述有机相然后是采用Na_2SO_4干燥,过滤和浓缩。所述粗制物质被通过制备型HPLC纯化以提供所述产品160作为阻转异构体的混合物。^1H NMR(400MHz,cd_3od)δ7.75-7.63(m),7.58-7.48(m),7.18(s),7.12-7.02(m),6.82-6.72(m),6.68-6.58(m),6.46-6.32(m),5.32-5.22(m),4.96(t),4.76-4.56(m),3.34(s),3.30-3.22(m),3.26(s),3.25(s),3.20-3.06(m),3.04-2.91(m),2.51-2.35(m),2.30-2.16(m),2.03(),1.65(s),1.42-1.27(m),1.10-1.04(m),1.04-0.99(m)。MS(m/z)896.0$[M+H]^+$。

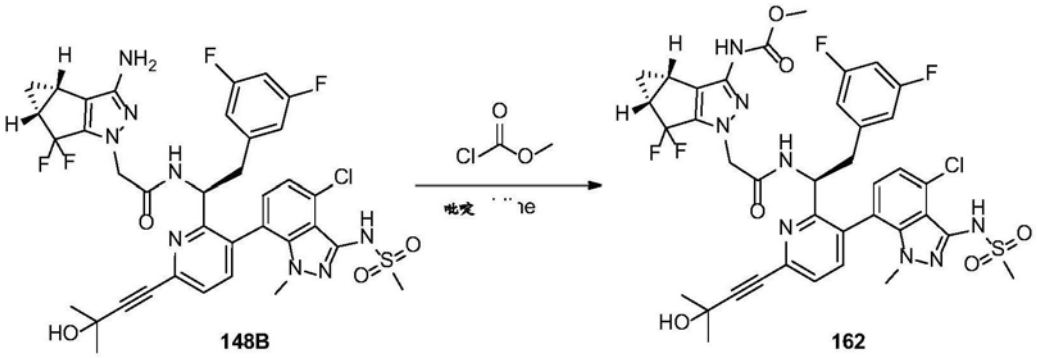
[1991] 实例161。

[1992] 

[1993] N-((S)-1-(3-(4-氯-1-甲基-3-(甲基磺酰氨基)-1H-吲唑-7-基)-6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-3-(二甲基氨基)-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺(161)的合成：

[1994] 向148B(10mg,12.7μmol)在乙酸(0.1ml)和甲醛(35％在水中,6.7μl,63.6μmol)中的溶液加入氰基硼氢化钠(1.7mg,26.7μmol)之后在rt被搅拌,持续16h。反应混合物被采用ACN稀释和通过制备型HPLC纯化以提供所述产品161作为阻转异构体的混合物。^{1}H NMR(400MHz,cd$_3$od)δ7.74-7.64(m),7.58-7.48(m),7.16(q),7.07(d),6.82-6.72(m),6.68-6.56(m),6.45-6.30(m),5.28(dd),4.95(t),4.51(d),4.47(d),3.33(s),3.26(s),3.25(s),3.27-3.18(m),3.09(dd),2.98(s),2.92(s),2.92(s),2.49-2.40(m),2.40-2.28(m),1.65(s),1.41-1.29(m),1.09-0.98(m)。MS(m/z)813.2[M+H]$^+$。

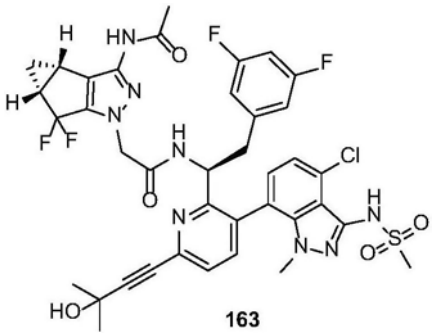
[1995] 实例162。

[1996] 

[1997] 甲基((3bS,4aR)-1-(2-(((S)-1-(3-(4-氯-1-甲基-3-(甲基磺酰氨基)-1H-吲唑-7-基)-6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)氨基)-2-氧代乙基)-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-3-基)氨基甲酸酯(162)的合成：

[1998] 向148B(6mg,7.64μmol)在DCM中(0.1ml)的溶液加入吡啶(3.08μl,38.21μmol)之后加入氯甲酸甲基酯(0.7mg,7.18μmol)然后在rt搅拌,持续30min。反应被浓缩和所述产品被通过制备型HPLC纯化以提供所述产品162作为阻转异构体的混合物。^{1}H NMR(400MHz,cd$_3$od)δ7.72-7.65(m),7.54(d),7.51(d),7.17(s),7.06(d),6.81-6.73(m),6.67-6.59(m),6.44-6.33(m),5.27(dd),4.96(t),4.59(d),4.54(d),3.76(s),3.75(s),3.34(s),3.26(s),3.23(s),3.15-3.07(m),3.04-2.91(m),2.61(s),2.37-2.22(m),1.64(s),1.37-1.25(m),1.06-0.99(m),0.99-0.93(m)。MS(m/z)843.2[M+H]$^+$。

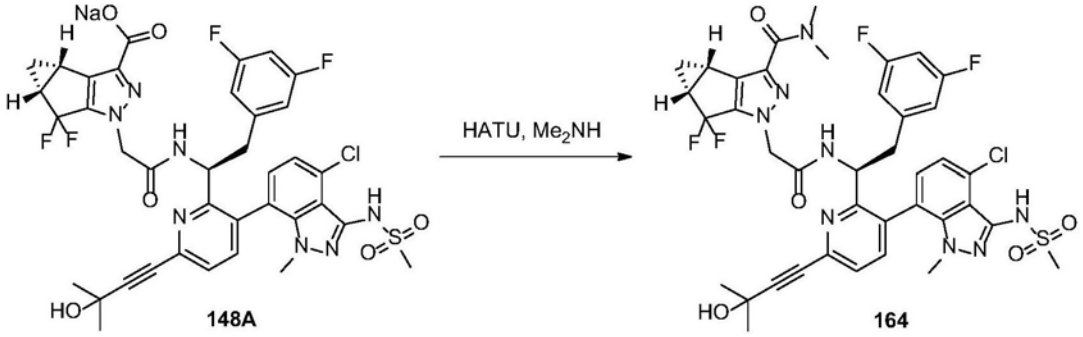
[1999] 实例163。

[2000] 

[2001] 2-((3bS,4aR)-3-乙酰氨基-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)-N-((S)-1-(3-(4-氯-1-甲基-3-(甲基磺酰氨基)-1H-吲唑-7-基)-6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)乙酰胺(163)的合成：

[2002] 所述标题化合物(163)是根据为了合成实例162的化合物162呈现的方法而被制备，作为阻转异构体的混合物，运用乙酰氯。^{1}H NMR(400MHz，cd_3od)δ7.69(t)，7.54(d)，7.51(d)，6.80-6.74(m)，6.67-6.60(m)，6.44-6.33(m)，5.27(dd)，4.96(t)，4.61(s)，4.56(d)，3.34(s)，3.26(s)，3.23(s)，3.16-3.07(m)，3.02-2.92(m)，2.68-2.56(m)，2.34-2.23(m)，2.12(s)，2.11(s)，1.64(s)，1.36-1.25(m)，1.03-0.98(m)，0.98-0.92(m)。MS(m/z)827.1[M+H]$^+$。

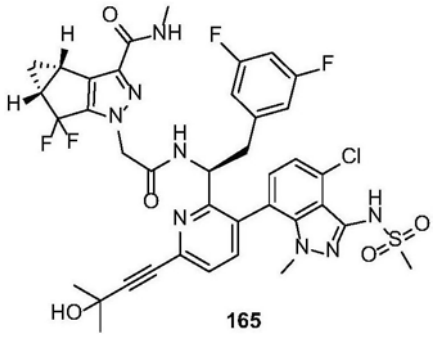
[2003] 实例164。

[2004] 

[2005] (3bS,4aR)-1-(2-(((S)-1-(3-(4-氯-1-甲基-3-(甲基磺酰氨基)-1H-吲唑-7-基)-6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)氨基)-2-氧代乙基)-5,5-二氟-N,N-二甲基-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-3-甲酰胺(164)的合成：

[2006] 向148A(6mg，7.18μmol)在DMA中(100μl)的溶液加入HATU(2.73mg，7.18μmol)在DMA中(50μl)的溶液之后加入二甲胺(2M在THF中，50μl，0.1mmol)，然后在rt搅拌，持续16h。反应混合物被浓缩，过滤和通过反相HPLC纯化以提供所述产品164作为阻转异构体的混合物。^{1}H NMR(400MHz，cd_3od)δ8.64(d)，8.59(d)，7.76-7.65(m)，7.54(d)，7.51(d)，7.16(s)，7.08(d)，6.80-6.72(m)，6.66-6.60(m)，6.44(d)，6.42-6.34(m)，5.28(dd)，4.98(t)，4.78(s)，4.73(d)，3.34(s)，3.33(s)，3.28(s)，3.25(s)，3.23(s)，3.15-3.07(m)，3.09(s)，3.07(s)，3.03-2.92(m)，2.57-2.38(m)，1.66-1.61(m)，1.43-1.26(m)，1.13-1.07(m)，1.03(dt)。MS(m/z)841.1[M+H]$^+$。

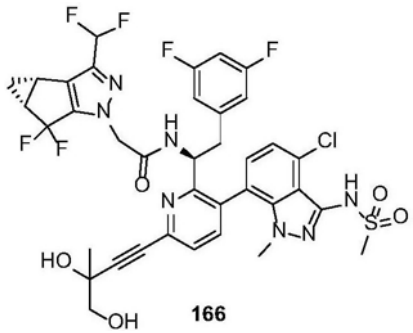
[2007] 实例165。

[2008] 

[2009] (3bS,4aR)-1-(2-(((S)-1-(3-(4-氯-1-甲基-3-(甲基磺酰氨基)-1H-吲唑-7-基)-6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)氨基)-2-氧代乙基)-5,5-二氟-N-甲基-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-3-甲酰胺(165)的合成：

[2010] 所述标题化合物(165)是根据为了合成实例164的化合物164呈现的方法而被制备，作为阻转异构体的混合物，运用甲基胺。^{1}H NMR(400MHz，cd_3od)δ8.65-8.60(m)，7.18-7.07(m)，6.79-6.61(m)，7.73-7.65(m)，7.54(d)，7.51(d)，7.17(s)，7.08(d)，6.81-6.71(m)，6.65-6.57(m)，6.45(d)，6.42-6.34(m)，5.29(dd)，4.97(t)，4.78(s)，4.72(d)，3.34(s)，3.25(s)，3.21(s)，3.24-3.11(m)，3.02-2.93(m)，2.88(s)，2.87(s)，2.69-2.52(m)，2.51-2.36(m)，1.64(s)，1.45-1.24(m)，1.10-1.02(m)，1.02-0.95(m)。MS(m/z)827.2[M+H]$^+$。

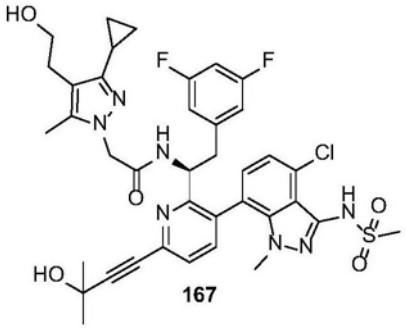
[2011] 实例166。

[2012] 

[2013] N-((1S)-1-(3-(4-氯-1-甲基-3-(甲基磺酰氨基)-1H-吲唑-7-基)-6-(3,4-二羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-3-(二氟甲基)-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺(166)的合成：

[2014] 所述标题化合物(166)是根据为了合成实例142的化合物142呈现的方法而被制备，作为阻转异构体的混合物，运用2-甲基丁-3-炔-1,2-二醇。^{1}H NMR(400MHz，cd_3od)1H NMR(400MHz，甲醇-d4)δ8.68(d)，7.70(dd)，7.62-7.52(m)，7.17(s)，7.06(d)，6.88-6.66(m)，6.65-6.52(m)，6.44-6.32(m)，5.00-4.93(m)，4.78-4.64(m)，3.67(s)，3.24(d)，3.02-2.92(m)，2.49-2.42(m)，1.59(s)，1.40-1.34(m)，1.12-1.07(m)，1.05-0.98(s)。MS(m/z)837.9[M+H]$^+$。

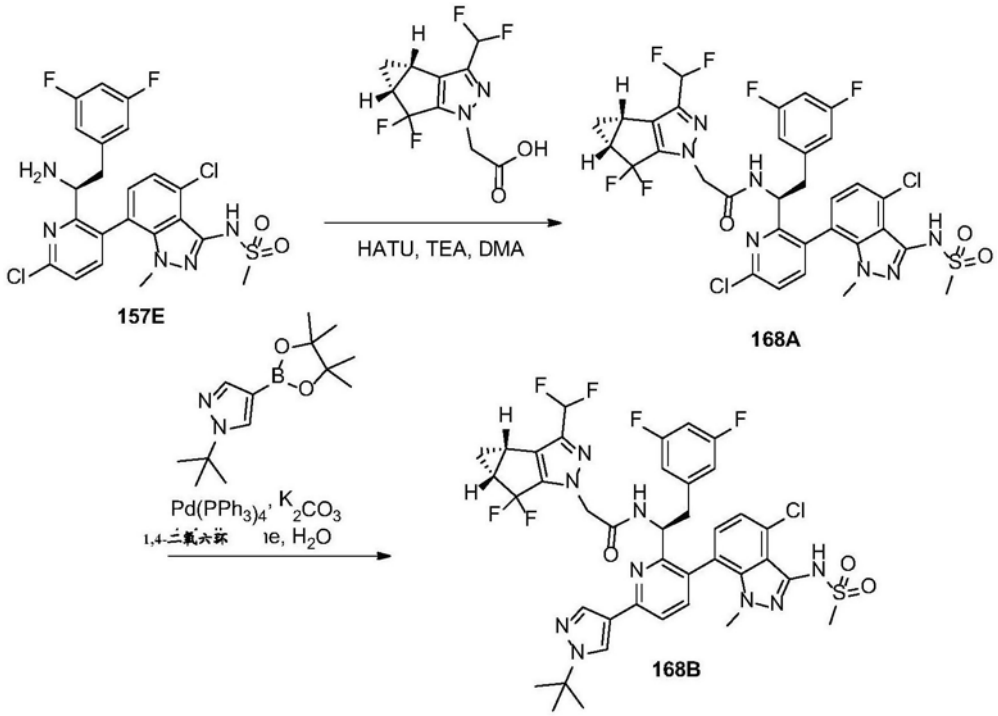
[2015] 实例167。

[2016] 

[2017] (S)-N-(1-(3-(4-氯-1-甲基-3-(甲基磺酰氨基)-1H-吲唑-7-基)-6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-(3-环丙基-4-(2-羟基乙基)-5-甲基-1H-吡唑-1-基)乙酰胺(167)的合成：

[2018] 所述标题化合物(167)是根据合成在实例10中的10A中呈现的所述方法而被制备，作为阻转异构体的混合物，运用19F和2-(3-环丙基-4-(2-羟基乙基)-5-甲基-1H-吡唑-1-基)乙酸(如描述于US2012045761而制备)。^{1}H NMR(400MHz，甲醇-d_4)δ7.71(dd)，7.53(dd)，7.27-7.15(m)，7.12(d)，6.80-6.70(m)，6.69-6.58(m)，6.55(d)，6.44-6.29(m)，5.33-5.22(m)，5.03-4.93(m)，4.73-4.52(m)，3.69-3.53(m)，3.32(s)，3.27-3.21(m)，3.17-3.08(m)，3.05(s)，2.99-2.85(m)，2.76-2.60(m)，2.11(s)，2.01(s)，1.88-1.78(m)，1.64(s)，0.93-0.86(m)，0.79-0.70(m)。MS(m/z)780.8[M+H]$^+$。

[2019] 实例168。

[2020] 

[2021] N-((S)-1-(6-氯-3-(4-氯-1-甲基-3-(甲基磺酰氨基)-1H-吲唑-7-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-3-(二氟甲基)-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺(168A)的合成：

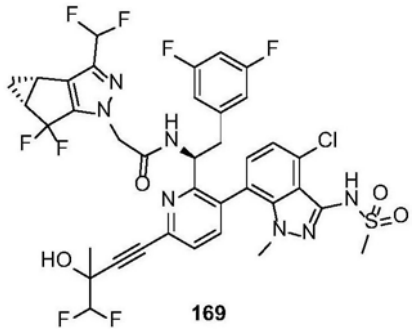
[2022] 所述标题化合物(168A)是根据为了合成实例157的化合物157F呈现的方法而被制备，运用2-((3bS,4aR)-3-(二氟甲基)-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊

二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)乙酸。MS(m/z)772.03[M+H]+。

[2023] N-((S)-1-(6-(1-(叔-丁基)-1H-吡唑-4-基)-3-(4-氯-1-甲基-3-(甲基磺酰氨基)-1H-吲唑-7-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-3-(二氟甲基)-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺(168B)的合成：

[2024] N-((S)-1-(6-氯-3-(4-氯-1-甲基-3-(甲基磺酰氨基)-1H-吲唑-7-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-3-(二氟甲基)-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺(168A,20mg,0.026mmol),1-叔-丁基吡唑-4-取代硼酸,频哪醇酯(7.77mg,0.031mmol),Pd(PPh3)4(1.50mg,0.001mmol)和K2CO3(10.7mg,0.078mmol)被悬浮在1,4-二氧六环(0.2mL)中。向所述悬浮液加入水(0.05mL)。所得反应混合物通过鼓泡氩被脱气,持续60秒然后被密封和在110℃被放热地加热持续3.5小时。完成之后,反应混合物被过滤,真空浓缩,被放入DMF中和通过反相HPLC纯化,得到所述标题化合物168B作为阻转异构体的混合物。1H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ8.51(s),8.50(s),8.25(s),8.22(d),7.70(t),7.68-7.60(m),7.17(s),7.08(s),7.06(s),6.87-6.51(m),6.46-6.33(m),5.34-5.24(m),4.98(dd),4.81(s),4.79(s),4.77(s),3.38(s),3.26(s),3.24(s),3.22-3.17(m),3.04(s),2.98(dd),2.53-2.36(m),1.70(s),1.46-1.27(m),1.08(m),1.00(m)。MS(m/z)860.21[M+H]+。

[2025] 实例169。

[2026] 

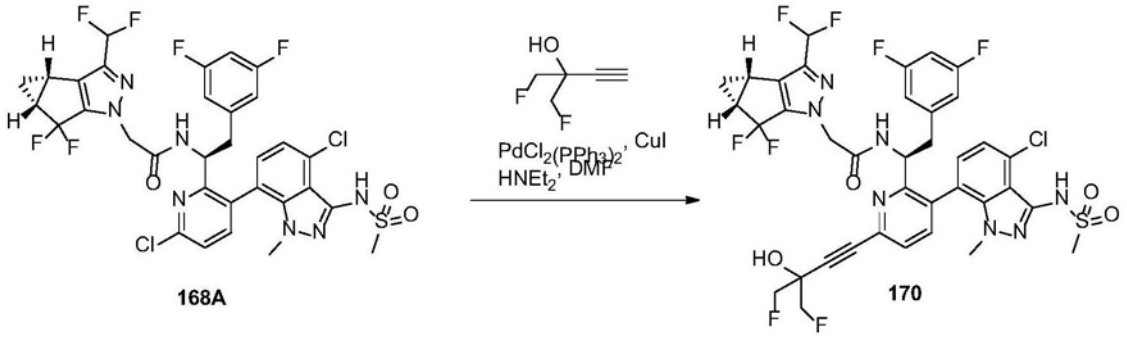
169

[2027] N-((1S)-1-(3-(4-氯-1-甲基-3-(甲基磺酰氨基)-1H-吲唑-7-基)-6-(4,4-二氟-3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-3-(二氟甲基)-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺(169)的合成：

[2028] 所述标题化合物(169)是根据为了合成实例142的化合物142呈现的方法而被制备,作为阻转异构体的混合物,运用1,1-二氟-2-甲基丁-3-炔-2-醇。1H NMR(400MHz,cd3od)δ8.73(t),7.77-7.68(d),7.64-7.59(m),7.22-7.13(m),7.07(dd),6.87-6.51(m),6.46-6.34(m),5.82(t),5.37-5.21(m),5.04-4.93(m),4.78-4.63(m),3.24(d),3.05-2.93(m),2.45(m),1.63(s),1.47-1.32(m),1.08(s),1.01(s)。MS(m/z)857.1[M+H]+。

[2029] 实例170。

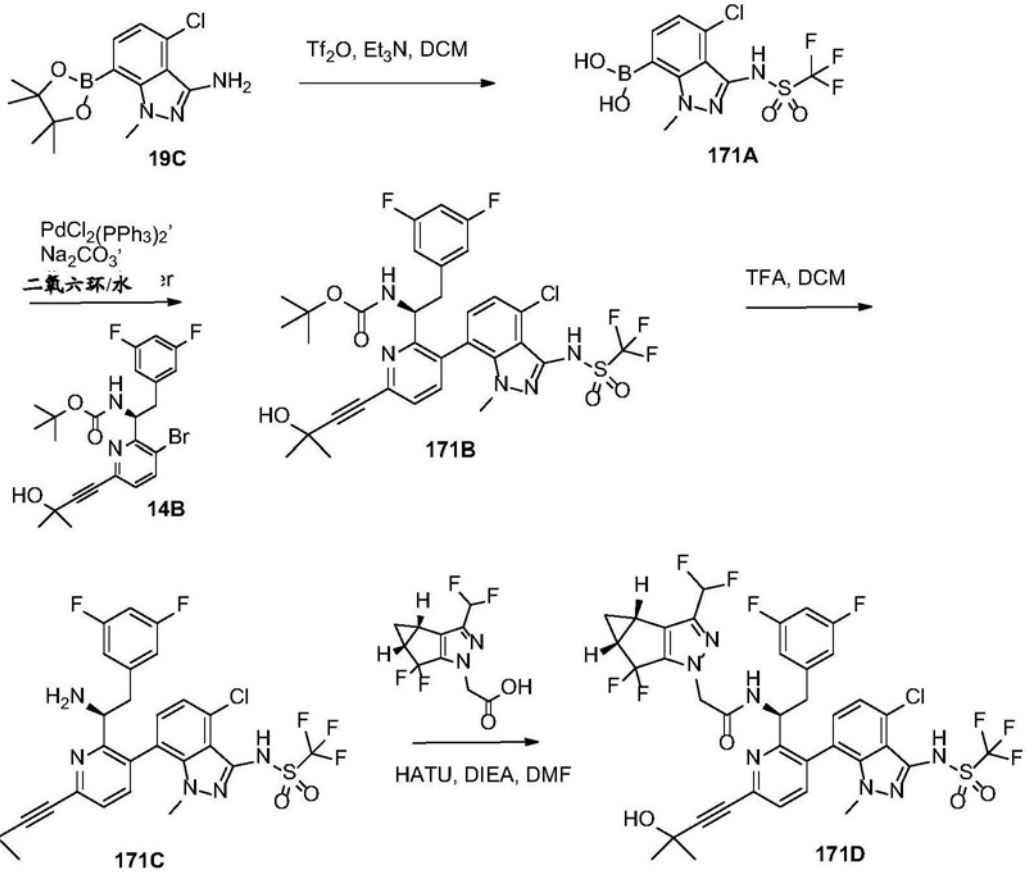
[2030]



[2031] N-((S)-1-(3-(4-氯-1-甲基-3-(甲基磺酰氨基)-1H-吲唑-7-基)-6-(4-氟-3-(氟甲基)-3-羟基丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-3-(二氟甲基)-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺(170)的合成：

[2032] N-((S)-1-(6-氯-3-(4-氯-1-甲基-3-(甲基磺酰氨基)-1H-吲唑-7-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-3-(二氟甲基)-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺(168A,20mg,0.025mmol),1-氟-2-(氟甲基)丁-3-炔-2-醇(15.5mg,0.129mmol),$PdCl_2(PPh_3)_2$(1.8mg,0.003mmol)和CuI(0.5mg,0.003mmol)被悬浮在DMF中(0.25mL)。向反应混合物中加入二乙胺(27μL,0.259mmol),和反应混合物通过鼓泡氩被脱气,持续5分然后被密封和在微波反应器中在125℃加热持续30分。冷却之后,反应混合物被过滤和通过反相HPLC纯化。含有所述产品的级分被汇集和冻干,得到所述标题化合物170作为阻转异构体的混合物。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.72(t),7.74(dd),7.61(dd),7.22-7.14(m),7.09(s),7.07(s),6.87-6.53(m),6.46-6.35(m),5.35-5.26(m),4.99(q),4.76(s),4.72(s),4.70(s),4.66(d),4.54(d),3.33(s),3.26(s),3.23(s),3.18-3.09(m),3.05-2.91(m),2.54-2.37(m),1.45-1.33(m),1.09(s),1.02(s)。MS(m/z)856.09$[M+H]^+$。

[2033] 实例171。

[2034] 

[2035] (4-氯-1-甲基-3-(三氟甲基磺酰氨基)-1H-吲唑-7-基)取代硼酸(171A)的合成：

[2036] 4-氯-1-甲基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吲唑-3-胺(19C)(0.20g,0.65mmol)被溶于二氯甲烷(10mL)和三乙基胺(0.36mL,2.6mmol)。所述混合物冷却至0℃和逐滴加入三氟甲磺酸酸酐(0.55g,1.95mmol)。在搅拌持续30分之后,反应是采用水(10mL)猝灭和采用二氯甲烷(3x 20mL)萃取。所述合并的萃取物是采用盐水洗涤和在真空下蒸发的。残余物被溶于乙醇(10mL)和冷却至0℃。逐滴加入50％含水KOH溶液(0.2mL)和继续搅拌30分。所述混合物被采用1N含水HCl酸化。所述形成的沉淀物被过滤和干燥,得到所述标题化合物。MS(m/z)358.0[M+H]$^+$。

[2037] (S)-叔-丁基(1-(3-(4-氯-1-甲基-3-(三氟甲基磺酰氨基)-1H-吲唑-7-基)-6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)氨基甲酸酯(171B)的合成：

[2038] (4-氯-1-甲基-3-(三氟甲基磺酰氨基)-1H-吲唑-7-基)取代硼酸(171A,26mg,0.073mmol),(S)-叔-丁基(1-(3-溴-6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)氨基甲酸酯(14B,36mg,0.073mmol)和$PdCl_2(PPh_3)_2$(5.1mg,0.007mmol)被悬浮在1,4-二氧六环(1mL)和1.0M含水$NaHCO_3$(1mL)中。在微波反应器中反应混合物在150℃被加热持续15分。在冷却之后,反应混合物被采用EtOAc稀释(50mL),采用水和盐水洗涤,真空浓缩和通过硅胶柱色谱法纯化,洗脱采用20-100％在己烷中的EtOAc,得到所述标题化合物。MS(m/z)728.3[M+H]$^+$。

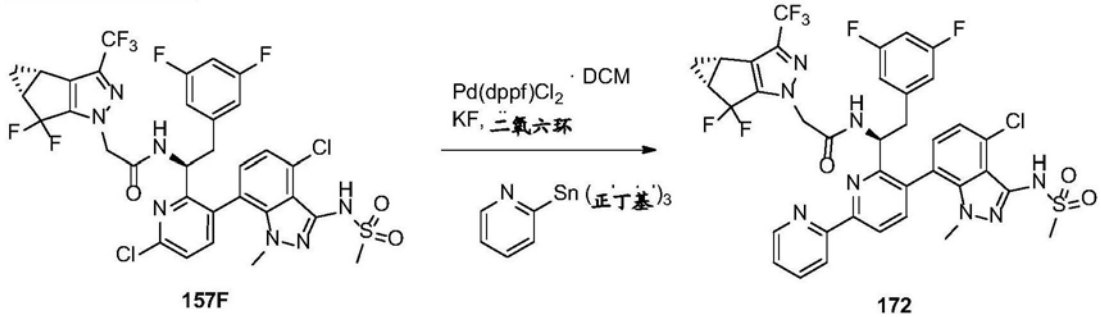
[2039] (S)-N-(7-(2-(1-氨基-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-4-氯-1-甲基-1H-吲唑-3-基)-1,1,1-三氟甲磺酰胺(171C)的合成：

[2040] 向(S)-叔-丁基(1-(3-(4-氯-1-甲基-3-(三氟甲基磺酰氨基)-1H-吲唑-7-基)-6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)氨基甲酸酯(171B,43mg,0.059mmol)在DCM中(1mL)的溶液加入三氟乙酸(1mL)。反应混合物在室温被搅拌持续3小时和然后真空浓缩和采用甲苯(20mL)共沸一次,得到所述标题化合物。MS(m/z)628.2[M+H]$^+$。

[2041] N-((S)-1-(3-(4-氯-1-甲基-3-(三氟甲基磺酰氨基)-1H-吲唑-7-基)-6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-3-(二氟甲基)-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺(171D)的合成:

[2042] 向粗制(S)-N-(7-(2-(1-氨基-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-((2-羟基乙基)(甲基)氨基)吡啶-3-基)-4-氯-1-甲基-1H-吲唑-3-基)甲磺酰胺(171C,44mg,0.059mmol)在DMF(1mL)中的溶液加入2-((3bS,4aR)-3-(二氟甲基)-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)乙酸(15.6mg,0.059mmol)和HATU(27mg,0.071mmol)之后加入二异丙基乙胺(31μL,0.177mmol)。在环境温度搅拌持续2个小时之后,反应混合物被过滤和通过反相HPLC纯化,以提供所述标题化合物作为阻转异构体的混合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.11(d),8.95(d),7.87(d),7.83(d),7.51(d),7.26(d),7.19(s),7.12-6.74(m),6.62-6.56(m),6.49-6.35(m),4.95(q),4.79-4.54(m),3.26(s),3.06(s),3.31-2.92(m),2.58-2.38(m),1.52(s),1.42-1.30(m),0.95-0.78(m)。MS(m/z)874.2[M+H]$^+$。

[2043] 实例172。

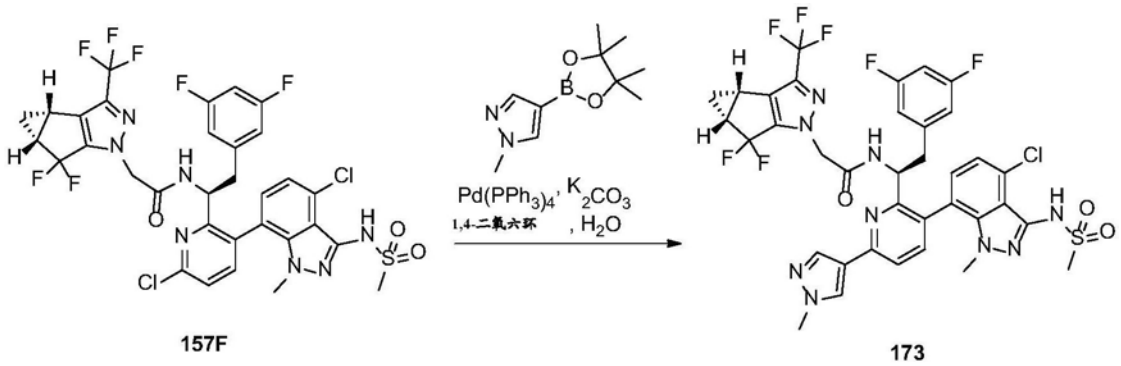
[2044] 

157F 172

[2045] N-((S)-1-(5-(4-氯-1-甲基-3-(甲基磺酰氨基)-1H-吲唑-7-基)-[2,2'-联吡啶]-6-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺(172)的合成:

[2046] 向含有在二氧六环(0.25mL)中的157F(20mg,0.025mmol)的反应小瓶加入2-(三丁基甲锡烷基)吡啶(0.01mL,0.027mmol),Pd(dppf)Cl_2·DCM(1.2mg,0.001mmol)和KF(4mg,0.75mmol)。反应混合物是用氩气体冲洗的,持续5min然后被密封和在微波反应器中加热至135℃,持续30min。冷却之后,反应混合物被过滤和通过反相HPLC纯化,以提供所述标题化合物172作为阻转异构体的混合物。^{1}H NMR(400MHz,cd_3od)δ9.90-9.8(m),8.80-8.76(m),8.74-8.70(m,),8.52-8.45(m),7.98-7.88(m,1H),7.30-7.04(m,),6.82-6.71(m),6.51-6.34(m),5.45-5.35(m),5.14-5.05(m),4.98-4.86(m),3.35(s),3.21-3.00(m),2.60-2.38(m),1.42-1.22(m),1.19-1.09(m,),1.06-1.00(m)。MS(m/z)833.2[M+H]$^+$。

[2047] 实例173。

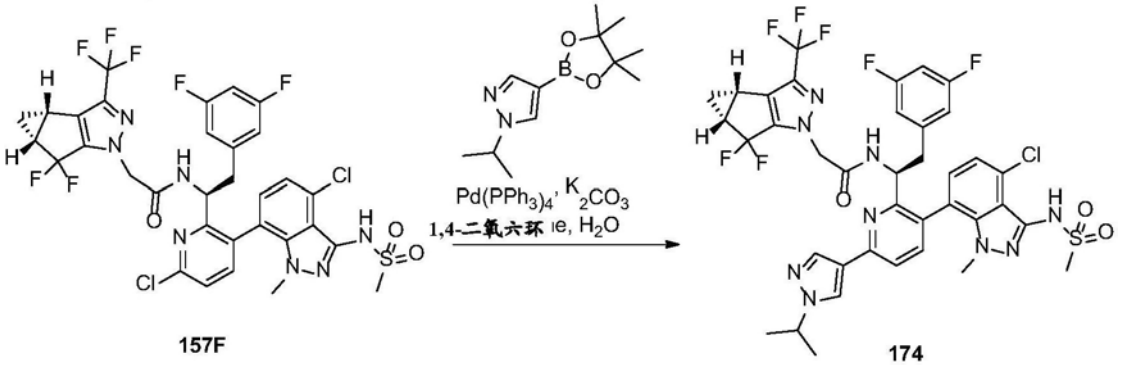
[2048] 

157F 173

[2049] N-((S)-1-(3-(4-氯-1-甲基-3-(甲基磺酰氨基)-1H-吲唑-7-基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺(173)的合成:

[2050] N-((S)-1-(6-氯-3-(4-氯-1-甲基-3-(甲基磺酰氨基)-1H-吲唑-7-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺(157F,20mg,0.025mmol),1-甲基吡唑-4-取代硼酸(3.8mg,0.030mmol),$Pd(PPh_3)_4$(1.5mg,0.001mmol)和K_2CO_3(10.5mg,0.076mmol)被悬浮在1,4-二氧六环(0.2mL)中。向所述悬浮液加入水(0.05mL)。所得反应混合物通过鼓泡氩被脱气,持续60秒然后被密封和在110℃被放热地加热持续2小时。完成之后,反应混合物被过滤,真空浓缩,被放入DMF中和通过反相HPLC纯化,得到所述标题化合物173作为阻转异构体的混合物。^1H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.39(s),8.35(s),8.23(s),8.20(s),7.71-7.60(m),7.15(s),7.06(d),6.76(tt),6.63(tt),6.49-6.41(m),6.41-6.34(m),5.24(dd),4.99(dd),4.03(s),4.02(s),3.46-3.41(m),3.39(s),3.26(s),3.24(s),3.23-3.17(m),3.07-2.95(m),2.59-2.38(m),1.49-1.34(m),1.17-1.11(m),1.09-1.03(m)。MS(m/z)836.16$[M+H]^+$。

[2051] 实例174。

[2052] 

157F 174

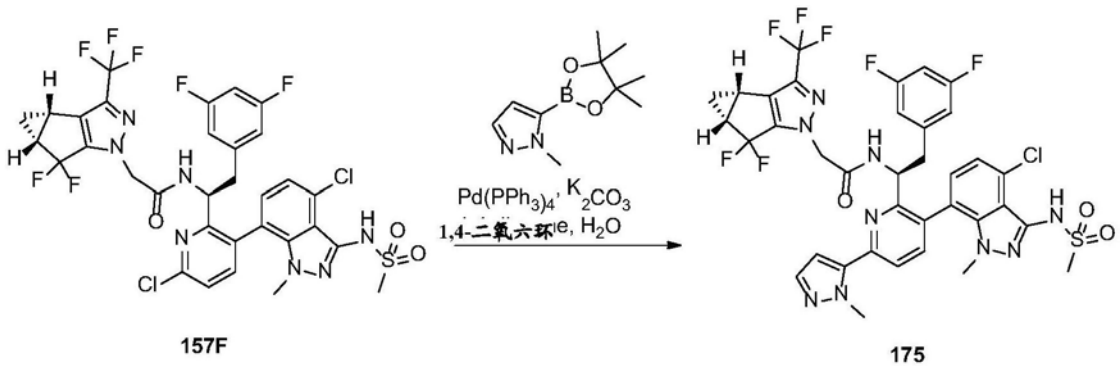
[2053] N-((S)-1-(3-(4-氯-1-甲基-3-(甲基磺酰氨基)-1H-吲唑-7-基)-6-(1-异丙基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺(174)的合成:

[2054] 所述标题化合物(174)是根据为了合成实例173的化合物173呈现的方法而被制备,作为阻转异构体的混合物,运用1-异丙基吡唑-4-取代硼酸,频哪醇酯。^1H NMR(400MHz,

甲醇-d_4)δ8.46(s),8.44(s),8.24(s),8.22(s),7.72-7.60(m),7.16(s),7.06(d),6.76(tt),6.68-6.57(m),6.49-6.42(m),6.41-6.33(m),5.26(dd),4.99(dd),4.86(s),4.70-4.58(m),3.47-3.40(m),3.39(s),3.37-3.34(m),3.26(s),3.24(s),3.23-3.16(m),3.09-2.93(m),2.59-2.37(m),1.61(d),1.49-1.34(m),1.17-1.11(m),1.09-1.02(m)。MS(m/z)864.20[M+H]$^+$。

[2055] 实例175。

[2056]



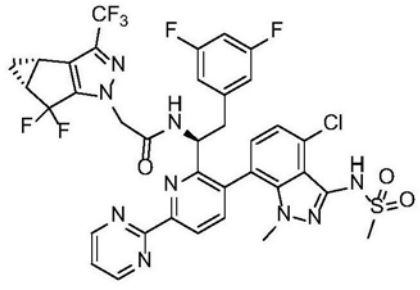
157F 175

[2057] N-((S)-1-(3-(4-氯-1-甲基-3-(甲基磺酰氨基)-1H-吲唑-7-基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺(175)的合成:

[2058] 所述标题化合物(175)是根据为了合成实例173的化合物173呈现的方法而被制备,作为阻转异构体的混合物,运用1-甲基-1H-吡唑-5-取代硼酸频哪醇酯。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ7.87-7.78(m),7.59(d),7.31(d),7.20(d),7.11(d),6.90(d),6.88(d),6.79(tt),6.63(tt),6.55-6.51(m),6.47-6.37(m),5.40(dd),5.07(dd),4.78(s),4.77(s),4.43(s),4.34(s),3.39(s),3.25(s),3.24-3.21(m),3.15-3.12(m),3.11-3.02(m),2.59-2.35(m),1.47-1.33(m),1.15-1.08(m),1.06-0.98(m)。MS(m/z)836.15[M+H]$^+$。

[2059] 实例176。

[2060]



176

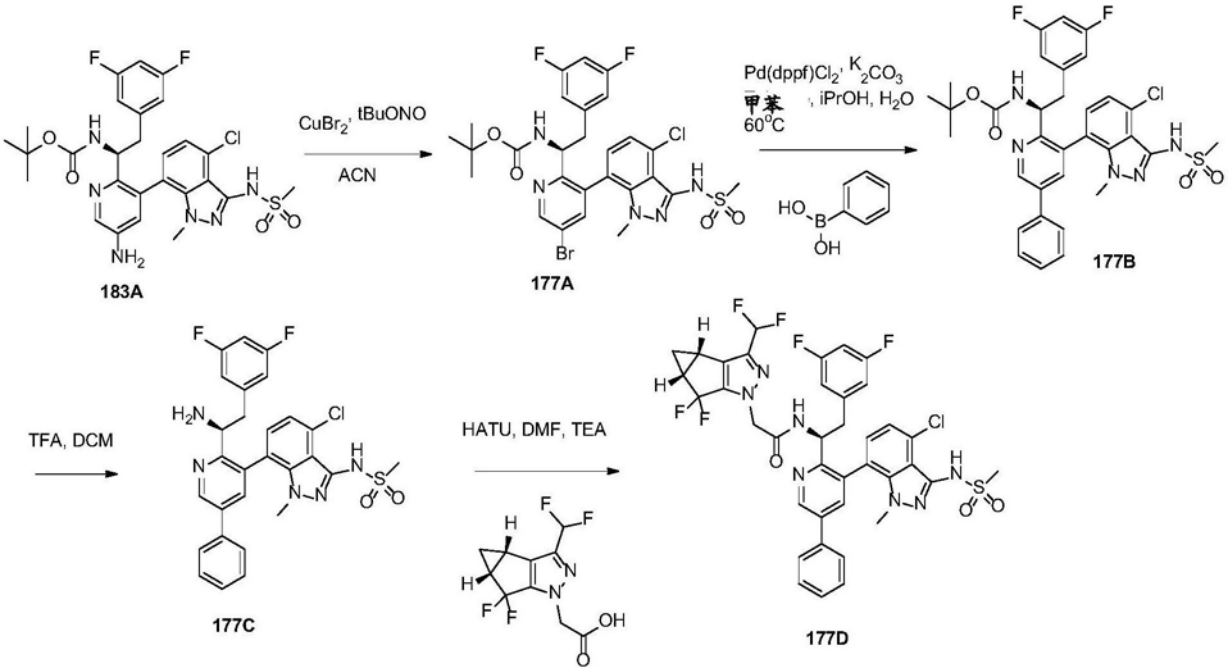
[2061] N-((S)-1-(3-(4-氯-1-甲基-3-(甲基磺酰氨基)-1H-吲唑-7-基)-6-(嘧啶-2-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺(176)的合成:

[2062] 所述标题化合物(176)是根据为了合成实例172的化合物172呈现的方法而被制备,作为阻转异构体的混合物,运用2-(三丁基甲锡烷基)嘧啶。^{1}H NMR(400MHz,cd_3od)δ9.90-9.86(m),9.84-9.80(m),8.80-8.75(m,1H),8.74(d),8.47(d),7.92(t),7.25-7.12

(m),6.80-6.50(m),6.45-6.40(m),5.45-5.38(m),5.15-5.05(m),4.90-4.81(m),3.37(s),3.18-3.04(m),2.50-2.39(m),1.44-1.25(m),1.15-1.09(m),1.08-0.97(m)。MS(m/z)835.1[M+H]$^+$。

[2063] 实例177。

[2064]



[2065] (S)-叔-丁基(1-(5-溴-3-(4-氯-1-甲基-3-(甲基磺酰氨基)-1H-吲唑-7-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)氨基甲酸酯(177A)的合成:

[2066] 化合物183A(0.500g,0.82mmol)被加入至搅拌的t-BuONO(0.15mL,1.24mmol)和$CuBr_2$(0.276g,1.24mmol)在乙腈中的悬浮液,采用冰浴,所述悬浮液被允许温热至室温和搅拌过夜。含水氯化铵被加入。所述混合物是采用EtOAc萃取。有机层被采用$MgSO_4$干燥,浓缩的和通过硅胶柱纯化,提供所述标题化合物作为阻转异构体的混合物(177A)。MS(m/z)670[M+H]$^+$。

[2067] (S)-叔-丁基(1-(3-(4-氯-1-甲基-3-(甲基磺酰氨基)-1H-吲唑-7-基)-5-苯基吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)氨基甲酸酯(177B)的合成:

[2068] 化合物177A(31.3mg,0.047mmol),苯基硼酸酸(bronic acid)(6.3mg,0.051mmol),K_2CO_3(39mg,0.28mmol)和Pd(dppf)Cl_2(14mg,0.019mmol)是混合一起。甲苯(1mL),iPrOH(0.5mL)和水(1mL)被加入。所述小瓶是紧密封端,在60℃搅拌持续30分。反应混合物被采用EtOAc稀释,采用盐水洗涤,采用$MgSO_4$干燥和浓缩。所述粗制品被通过硅胶柱纯化,提供所述标题化合物作为阻转异构体的混合物(177B)。MS(m/z)668[M+H]$^+$。

[2069] (S)-N-(7-(2-(1-氨基-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-5-苯基吡啶-3-基)-4-氯-1-甲基-1H-吲唑-3-基)甲磺酰胺(177C)的合成:

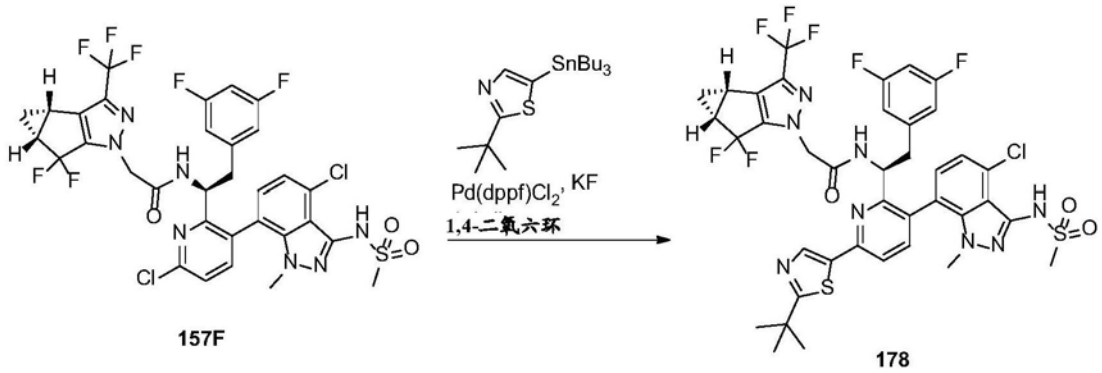
[2070] 化合物177B(21.7mg,0.032mmol)被溶于DCM(1mL)。TFA(0.5mL)被加入。所述作为结果的溶液在环境温度被搅拌,持续2小时。反应被浓缩,提供标题化合物作为阻转异构体的混合物(177C)。MS(m/z)568[M+H]$^+$。

[2071] N-((S)-1-(3-(4-氯-1-甲基-3-(甲基磺酰氨基)-1H-吲唑-7-基)-5-苯基吡啶-2-

基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-3-(二氟甲基)-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺(177D)的合成:

[2072] 化合物177C(18.4mg,0.032mmol)和2-((3bS,4aR)-3-(二氟甲基)-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)乙酸(8.6mg,0.032mmol)被溶于DMF(1mL)。TEA(23uL,0.162mmol)和HATU(18.5mg,0.049mmol)被加入。完成之后,几滴的1M HCl被加入。反应被通过HPLC纯化,提供所述标题化合物作为阻转异构体的混合物(177D)。^{1}H NMR(400MHz,乙腈-d3)δ9.04(dd),7.99(dd),7.82-7.73(m),7.69(d),7.59-7.43(m),7.34(d),7.29-7.18(m),7.15(d),6.90(d),6.85-6.73(m),6.69-6.58(m),6.49-6.36(m),5.30(q),4.96(q),4.69(d),3.33(s),3.28(s),3.27(s),3.20-2.91(m),2.58-2.40(m),1.40(q),1.09-0.97(m)。MS(m/z)814[M+H]$^+$。

[2073] 实例178。

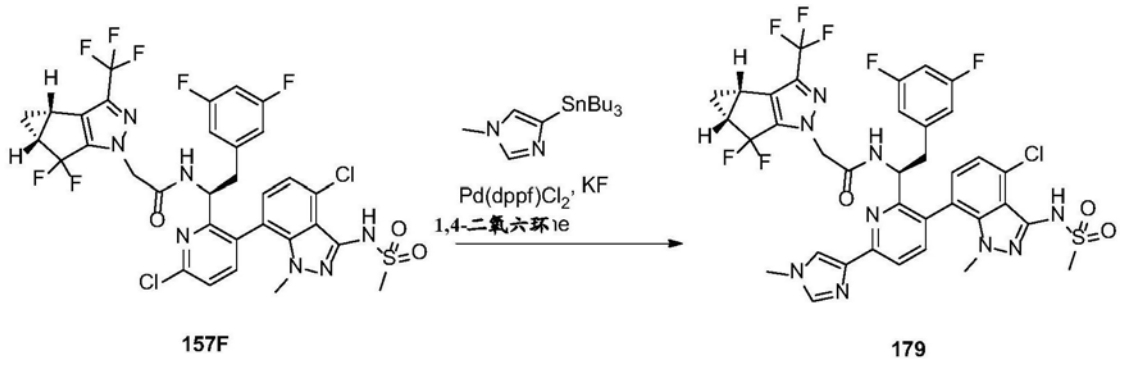
[2074] 

[2075] N-((S)-1-(6-(2-(叔-丁基)噻唑-5-基)-3-(4-氯-1-甲基-3-(甲基磺酰氨基)-1H-吲唑-7-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺(178)的合成:

[2076] N-((S)-1-(6-氯-3-(4-氯-1-甲基-3-(甲基磺酰氨基)-1H-吲唑-7-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺(157F,20mg,0.025mmol),2-(叔-丁基)-5-(三丁基甲锡烷基)噻唑(12.03mg,0.028mmol),Pd(dppf)Cl_2(1.1mg,0.001mmol)和KF(4.4mg,0.076mmol)被悬浮在1,4-二氧六环(0.25mL)中。所得反应混合物通过鼓泡氩被脱气,持续60秒然后被密封和在微波反应器中在130℃加热持续30分。冷却之后,反应混合物被过滤,真空浓缩,被放入DMF中和通过反相HPLC纯化,得到所述标题化合物178作为阻转异构体的混合物。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.40(s),7.91(dd),7.76(d),7.74(d),7.20-7.13(m),7.08(d),6.77(tt),6.65(tt),6.55-6.47(m),6.45-6.38(m),5.20(dd),5.02(dd),4.80(s),3.41(s),3.26(s),3.25(s),3.09-2.98(m),2.95(s),2.60-2.39(m),1.71(s),1.70(s),1.69(s),1.48-1.34(m),1.17-1.11(m),1.09-1.03(m)。MS(m/z)897.04[M+H]$^+$。

[2077] 实例179。

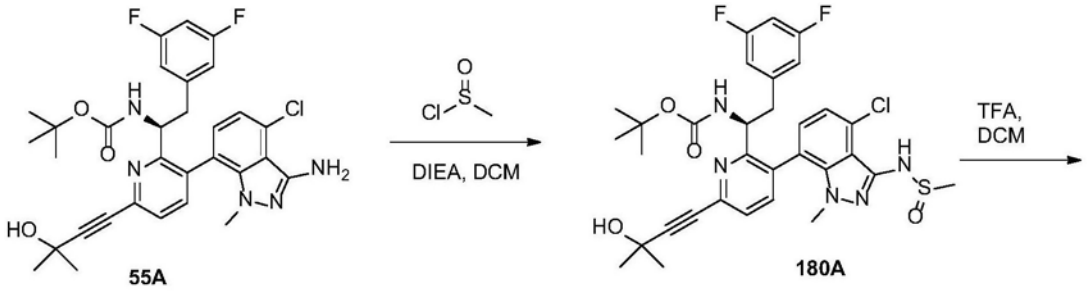
[2078]



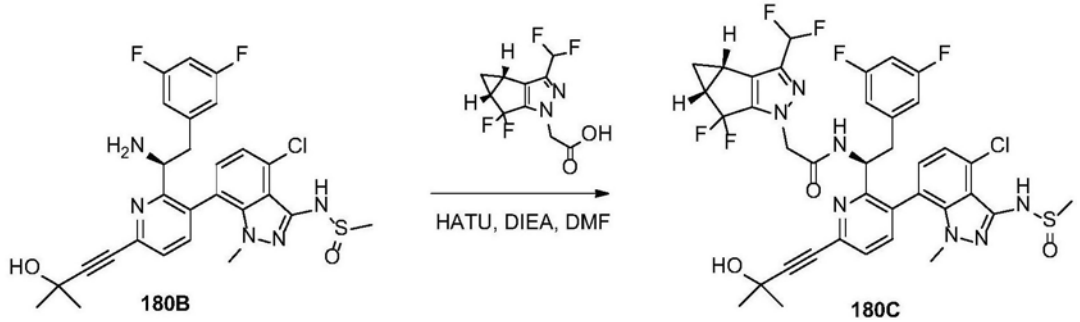
[2079] N-((S)-1-(3-(4-氯-1-甲基-3-(甲基磺酰氨基)-1H-吲唑-7-基)-6-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺(179)的合成：

[2080] 所述标题化合物(179)是根据为了合成实例178的化合物178呈现的方法而被制备，作为阻转异构体的混合物，运用1-甲基-4-(三丁基甲锡烷基)-1H-咪唑。^{1}H NMR(400MHz，甲醇-d_4)δ8.89(s)，8.84(s)，8.29(s)，8.25(s)，7.94-7.82(m)，7.19(s)，7.07(d)，6.78(tt)，6.64(tt)，6.48-6.41(m)，6.37(dd)，5.35(dd)，5.05(dd)，4.81(s)，4.77(s)，4.05(s)，4.04(s)，3.36(s)，3.27(s)，3.25(s)，3.23-3.18(m)，3.12-2.98(m)，2.59-2.41(m)，1.48-1.37(m)，1.33-1.26(m)，1.16-1.10(m)，1.09-1.03(m)。MS(m/z)836.15[M+H]$^+$。

[2081] 实例180。



[2082]



[2083] 叔-丁基((1S)-1-(3-(4-氯-1-甲基-3-(甲基亚磺酰氨基)-1H-吲唑-7-基)-6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)氨基甲酸酯(180A)的合成：

[2084] (S)-叔-丁基(1-(3-(3-氨基-4-氯-1-甲基-1H-吲唑-7-基)-6-(3-羟基-3-甲基

丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)氨基甲酸酯(55A,61mg,0.102mmol)被溶于二氯甲烷(2mL)和二异丙基乙胺(0.071mL,0.409mmol)。所述混合物冷却至0℃和逐滴加入甲烷亚硫酰氯(30.3mg,0.307mmol)。在环境温度搅拌过夜之后反应混合物被采用乙酸乙酯稀释(50mL),采用水和盐水洗涤和在真空下蒸发。在硅胶上纯化得到所述标题化合物。MS(m/z)658.3[M+H]$^+$。

[2085] N-(7-(2-((S)-1-氨基-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-4-氯-1-甲基-1H-吲唑-3-基)甲烷亚磺酰胺(180B)的合成:

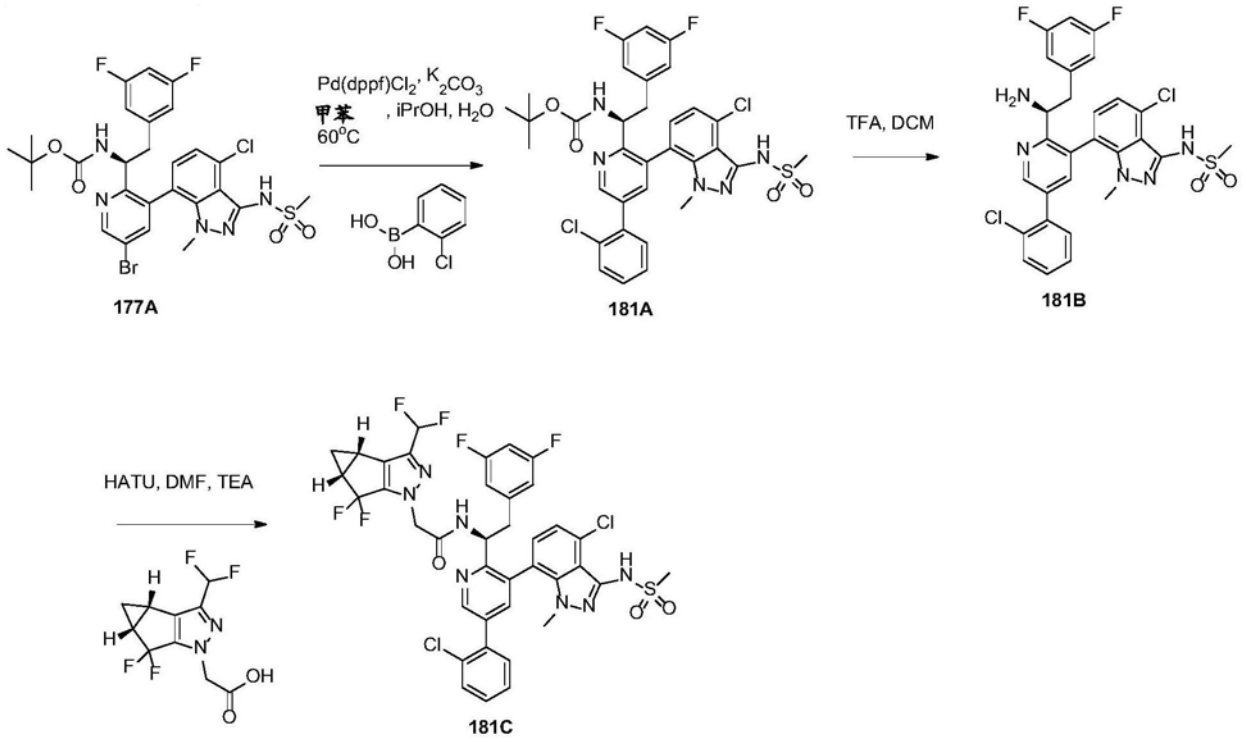
[2086] 向叔-丁基((1S)-1-(3-(4-氯-1-甲基-3-(甲基亚磺酰氨基)-1H-吲唑-7-基)-6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)氨基甲酸酯(180A,50mg,0.076mmol)在DCM中(1mL)的溶液加入三氟乙酸(1mL)。反应混合物在室温被搅拌持续3小时和然后真空浓缩和采用甲苯(20mL)共沸一次,得到所述标题化合物。MS(m/z)558.2[M+H]$^+$。

[2087] N-((1S)-1-(3-(4-氯-1-甲基-3-(甲基亚磺酰氨基)-1H-吲唑-7-基)-6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-3-(二氟甲基)-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺(180C)的合成:

[2088] 向粗制N-(7-(2-((S)-1-氨基-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-4-氯-1-甲基-1H-吲唑-3-基)甲烷亚磺酰胺(180B,52mg,0.076mmol)在DMF(1mL)中的溶液加入2-((3bS,4aR)-3-(二氟甲基)-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)乙酸(20mg,0.076mmol)和HATU(34.7mg,0.091mmol)之后加入二异丙基乙胺(66μL,0.38mmol)。在环境温度搅拌持续2个小时之后,反应混合物被过滤和通过反相HPLC纯化,以提供所述标题化合物作为非对映体和阻转异构体的混合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.99-8.60(m),7.85-7.70(m),7.55(d),7.05-6.70(m),6.56-6.28(m),4.93-4.49(m),3.30-2.59(m),2.96(s),2.65(s),2.48-2.30(m),1.72-1.66(m),1.42-1.30(m),0.95-0.78(m)。MS(m/z)804.2[M+H]$^+$。

[2089] 实例181。

[2090]



[2091] (S)-叔-丁基(1-(3-(4-氯-1-甲基-3-(甲基磺酰氨基)-1H-吲唑-7-基)-5-(2-氯苯基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)氨基甲酸酯(181A)的合成：

[2092] 所述标题化合物作为阻转异构体的混合物(181A)是根据为了合成实例177的化合物177B呈现的方法而被制备，运用化合物177A和2-氯苯基硼酸酸。MS(m/z)702[M+H]$^+$。

[2093] (S)-N-(7-(2-(1-氨基-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-5-(2-氯苯基)吡啶-3-基)-4-氯-1-甲基-1H-吲唑-3-基)甲磺酰胺(181A)的合成：

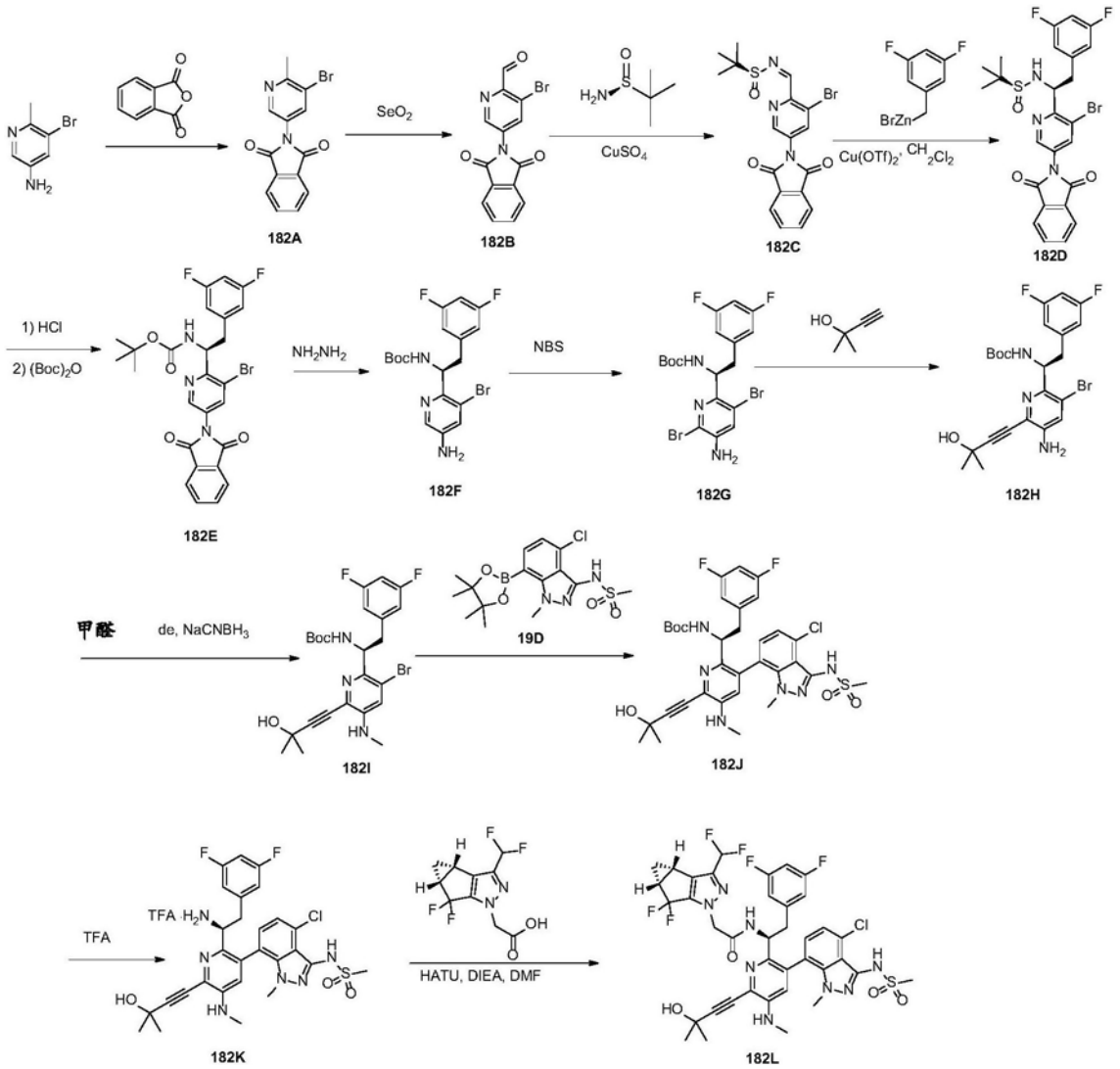
[2094] 所述标题化合物作为阻转异构体的混合物(181B)是根据为了合成实例177的化合物177C呈现的方法而被制备，运用化合物181A。MS(m/z)602[M+H]$^+$。

[2095] N-((S)-1-(3-(4-氯-1-甲基-3-(甲基磺酰氨基)-1H-吲唑-7-基)-5-(2-氯苯基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-3-(二氟甲基)-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺(181C)的合成：

[2096] 所述标题化合物作为阻转异构体的混合物(181C)是根据为了合成实例177的化合物177D呈现的方法而被制备，运用化合物181B和2-((3bS,4aR)-3-(二氟甲基)-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)乙酸。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ9.82(s),9.75(s),9.07(d),8.94(d),8.87(dd),7.97(d),7.90(d),7.69-7.39(m),7.23-6.74(m),6.54(d),6.44(d),5.03(q),4.90-4.53(m),3.32(s),3.23-2.89(m),2.60-2.37(m),1.47-1.30(m),0.83(s)。MS(m/z)848[M+H]$^+$。

[2097] 实例182。

[2098]



[2099] 2-(5-溴-6-甲基吡啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(182A)的合成：

[2100] 苯二甲酸酐(3.7g,25mmol),5-溴-6-甲基吡啶-3-胺(3.9g,20.85mmol)和乙酸钠(1.5g,25mmol)在冰乙酸(44ml)中的混合物被回流过夜。在冷却至室温之后,所述沉淀物通过真空过滤收集和采用水洗涤。然后它在高真空下被干燥,提供所述标题化合物182A。MS(m/z)318.91[M+H]$^+$。

[2101] 3-溴-5-(1,3-二氧代异二氢吲哚-2-基)甲吡啶醛(182B)的合成：

[2102] 向微波管加入化合物182A(1.5g,4.73mmol)和二氧化硒(682mg,6.15mmol)。向它之中加入14mL的1,2-二甲氧基乙烷和所述微波管是密封的。反应混合物在130℃加热浴中被加热持续20小时。反应混合物被冷却和固体被滤出。所述滤液被浓缩,提供所述标题化合物182B。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ10.04(s,1H),8.95(d,J＝1.9Hz,1H),8.41(d,J＝1.7Hz,1H),8.07-7.84(m,4H)。

[2103] (S,Z)-N-((3-溴-5-(1,3-二氧代异二氢吲哚-2-基)吡啶-2-基)亚甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(182C)的合成：

[2104] 硫酸铜(II)(无水的,5.8g,36.2mmol)被加入至3-溴-5-(1,3-二氧代异二氢吲哚-2-基)甲吡啶醛(182B,6g,18mmol)和(S)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(2.2g,18mmol)在CH_2Cl_2

(60mL)中的溶液。反应混合物在环境温度被搅拌,持续2小时和然后过滤和采用CH_2Cl_2洗涤。所述滤液被浓缩和残余物通过硅胶色谱法被纯化,硅胶色谱法洗脱采用EtOAc和二氯甲烷,以产生所述标题化合物182C。MS(m/z)433.87[M+H]$^+$。

[2105] (S)-N-((S)-1-(3-溴-5-(1,3-二氧代异二氢吲哚-2-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(182D)的合成:

[2106] 在0℃向化合物(182C,3.7g,8.5mmol)和$Cu(OTf)_2$(154mg,0.4mmol)在二氯甲烷中(30ml)的溶液逐滴加入(3,5-二氟苄基)溴化锌(0.5M在THF中,25.5ml,12.8mmol)。反应在室温搅拌持续一个小时。氯化铵(aq,100ml)被加入至反应和所述混合物被采用二氯甲烷(2x100ml)萃取。有机层采用Na_2SO_4干燥,过滤和浓缩。反应混合物通过硅胶色谱法然后通过反相HPLC被纯化,提供所述标题化合物182D。MS(m/z)563.83[M+H]$^+$。

[2107] (S)-叔-丁基1-(3-溴-5-(1,3-二氧代异二氢吲哚-2-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基氨基甲酸酯(182E)的合成:

[2108] 化合物182D(2.6g,4.6mmol)被溶于40mL的甲醇和冷却至0℃。向它之中加入4N HCl/1,4-二氧六环(4.6ml)。反应混合物被允许在室温搅拌持续10分和浓缩的,提供产品(S)-2-(6-(1-氨基-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-5-溴吡啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮盐酸化物。在0℃向所述上述HCl盐(~4.6mmol)和二-叔-丁基二碳酸酯(1g,4.6mmol)在50mL的CH_2Cl_2中的混合物加入三乙基胺(1.28mL,9.2mmol)。反应混合物被搅拌,持续过夜和真空浓缩。所述残余物是在EtOAc和水间分配。有机层是采用盐水洗涤,采用$MgSO_4$干燥,过滤和浓缩。然后它在硅胶上被色谱法纯化,以产生所述标题化合物182E。MS(m/z)559.71[M+H]$^+$。

[2109] (S)-叔-丁基(1-(5-氨基-3-溴吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)氨基甲酸酯(182F)的合成:

[2110] 向化合物182E(1.5g,2.7mmol)在27mL的乙醇中的混合物加入,0.9mL的肼一水合物和在室温搅拌持续2小时。更多乙醇被加入至反应混合物。所述沉淀物被滤出和所述滤液被浓缩。残余物被采用乙酸乙酯稀释和采用水和然后采用饱和的氯化钠溶液洗涤。有机层被采用无水的硫酸镁干燥和在减压下浓缩。残余物经历硅胶柱色谱法,得到所述标题化合物182F。MS(m/z)427.83[M+H]$^+$。

[2111] (S)-叔-丁基(1-(5-氨基-3,6-二溴吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)氨基甲酸酯(182G)的合成:

[2112] 化合物182F(960mg,2.24mmol)在20mL的乙腈中的溶液冷却至0℃和用作为在20mL乙腈中的溶液的N-溴代琥珀酰亚胺(399mg,2.24mmol)处理。反应混合物是采用EtOAc和饱和的含水NaHCO3分配的。有机层被分离和采用盐水洗涤,然后采用MgSO4干燥和真空浓缩。残余物通过硅胶色谱法被纯化,提供所述标题化合物182G。MS(m/z):507.52[M+H]$^+$。

[2113] (S)-叔-丁基(1-(5-氨基-3-溴-6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)氨基甲酸酯(182H)的合成:

[2114] 所述标题化合物(182H)是根据为了合成实例4的化合物4F呈现的方法而被制备,运用化合物182G。MS(m/z)511.87[M+H]$^+$。

[2115] (S)-叔-丁基(1-(3-溴-6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)-5-(甲基氨基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)氨基甲酸酯(182I)的合成:

[2116] 化合物182H(200mg,0.39mmol)被溶于2mL的乙腈,向它之中加入甲醛(0.1mL,37%

在H_2O中)和乙酸(0.2mL,4mmol)之后是缓慢加入氰基硼氢化钠溶液(1.2mL,1M在THF中)。反应混合物被允许在室温搅拌持续3小时和通过加入碳酸氢钠水溶液猝灭。对它采用乙酸乙酯萃取。有机层是采用水洗涤,采用Na_2SO_4干燥和在减压下浓缩。所述粗制产品通过RP-HPLC被纯化,提供所述标题化合物182I。MS(m/z):525.99$[M+H]^+$。

[2117] (S)-叔-丁基(1-(3-(4-氯-1-甲基-3-(甲基磺酰氨基)-1H-吲唑-7-基)-6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)-5-(甲基氨基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)氨基甲酸酯(182J)的合成:

[2118] 所述标题化合物(182J)是根据为了合成实例19的化合物19E呈现的方法而被制备,作为阻转异构体的混合物,运用化合物182I和化合物19D。MS(m/z)703.35$[M+H]^+$。

[2119] (S)-N-(7-(2-(1-氨基-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)-5-(甲基氨基)吡啶-3-基)-4-氯-1-甲基-1H-吲唑-3-基)甲磺酰胺(182K)的合成:

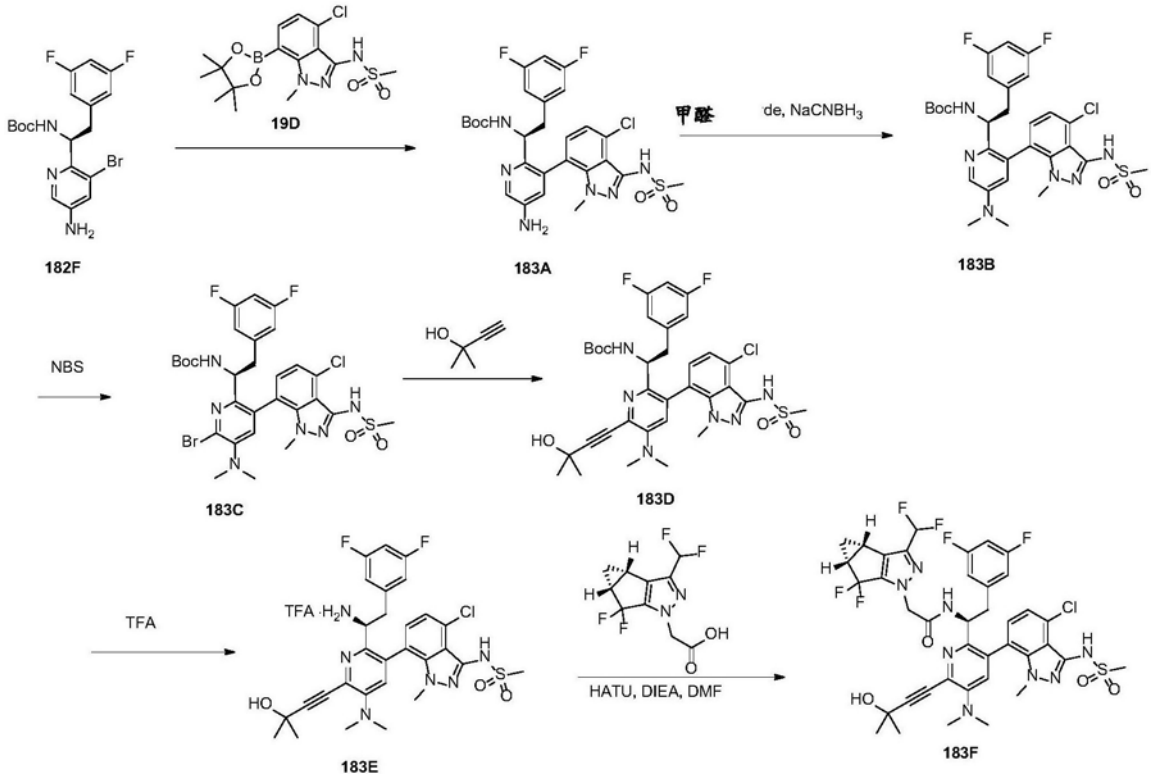
[2120] 所述标题化合物(182K)是根据为了合成实例105的化合物105C呈现的方法而被制备,作为阻转异构体的混合物,运用化合物182J。MS(m/z)603.17$[M+H]^+$。

[2121] N-((S)-1-(3-(4-氯-1-甲基-3-(甲基磺酰氨基)-1H-吲唑-7-基)-6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)-5-(甲基氨基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-3-(二氟甲基)-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺(182L)的合成:

[2122] 所述标题化合物(182L)是根据为了合成实例37的化合物37E呈现的方法而被制备,作为阻转异构体的混合物,运用2-((3bS,4aR)-3-(二氟甲基)-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)乙酸和化合物182K。^1H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ7.00(d),6.82(d),6.76(tt),6.70(t),6.43-6.30(m),6.24(d),4.78-4.56(m),3.39(s),3.22(s),3.16-2.99(m),2.98-2.88(m),2.84(s),2.52-2.31(m),1.66(d),1.49-1.21(m),1.12-0.86(m)。MS(m/z)849.90$[M+H]^+$。

[2123] 实例183。

[2124]



[2125] (S)-叔-丁基(1-(5-氨基-3-(4-氯-1-甲基-3-(甲基磺酰氨基)-1H-吲唑-7-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)氨基甲酸酯(183A)的合成：

[2126] 所述标题化合物(183A)是根据为了合成实例19的化合物19E呈现的方法而被制备，作为阻转异构体的混合物，运用化合物182F和化合物19D。MS(m/z)606.88[M+H]$^+$。

[2127] (S)-叔-丁基(1-(3-(4-氯-1-甲基-3-(甲基磺酰氨基)-1H-吲唑-7-基)-5-(二甲基氨基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)氨基甲酸酯(183B)的合成：

[2128] 所述标题化合物(183B)是根据为了合成实例182的化合物182I呈现的方法而被制备，作为阻转异构体的混合物，运用化合物183A。MS(m/z)635.48[M+H]$^+$。

[2129] (S)-叔-丁基(1-(6-溴-3-(4-氯-1-甲基-3-(甲基磺酰氨基)-1H-吲唑-7-基)-5-(二甲基氨基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)氨基甲酸酯(183C)的合成：

[2130] 所述标题化合物(183C)是根据为了合成实例182的化合物182G呈现的方法而被制备，作为阻转异构体的混合物，运用化合物183B。MS(m/z)714.81[M+H]$^+$。

[2131] (S)-叔-丁基(1-(3-(4-氯-1-甲基-3-(甲基磺酰氨基)-1H-吲唑-7-基)-5-(二甲基氨基)-6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)氨基甲酸酯(183D)的合成：

[2132] 所述标题化合物(183D)是根据为了合成实例4的化合物4F呈现的方法而被制备，作为阻转异构体的混合物，运用化合物183C。MS(m/z)717.62[M+H]$^+$。

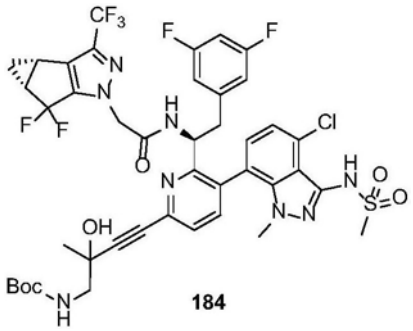
[2133] (S)-N-(7-(2-(1-氨基-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-5-(二甲基氨基)-6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-4-氯-1-甲基-1H-吲唑-3-基)甲磺酰胺(183E)的合成：

[2134] 所述标题化合物(183E)是根据为了合成实例105的化合物105C呈现的方法而被制备，作为阻转异构体的混合物，运用化合物183D。MS(m/z)617.09[M+H]$^+$。

[2135] N-((S)-1-(3-(4-氯-1-甲基-3-(甲基磺酰氨基)-1H-吲唑-7-基)-5-(二甲基氨基)-6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-3-(二氟甲基)-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺(183F)的合成：

[2136] 所述标题化合物(183F)是根据为了合成实例37的化合物37E呈现的方法而被制备，作为阻转异构体的混合物，运用2-((3bS,4aR)-3-(二氟甲基)-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)乙酸和化合物183E。^{1}H NMR(400MHz，甲醇-d_4)δ7.26-7.10(m)，7.03(d)，6.76(t)，6.69(t)，6.60(t)，6.52-6.33(m)，6.32(d)，4.85-4.78(m)，4.78-4.60(m)，3.37(s)，3.23(d)，3.10(dd)，2.99(d)，2.98-2.74(m)，2.45(ddd)，1.66(s)，1.48-1.30(m)，1.17-0.92(m)。)。MS(m/z):863.19$[M+H]^+$。

[2137] 实例184。

[2138] 

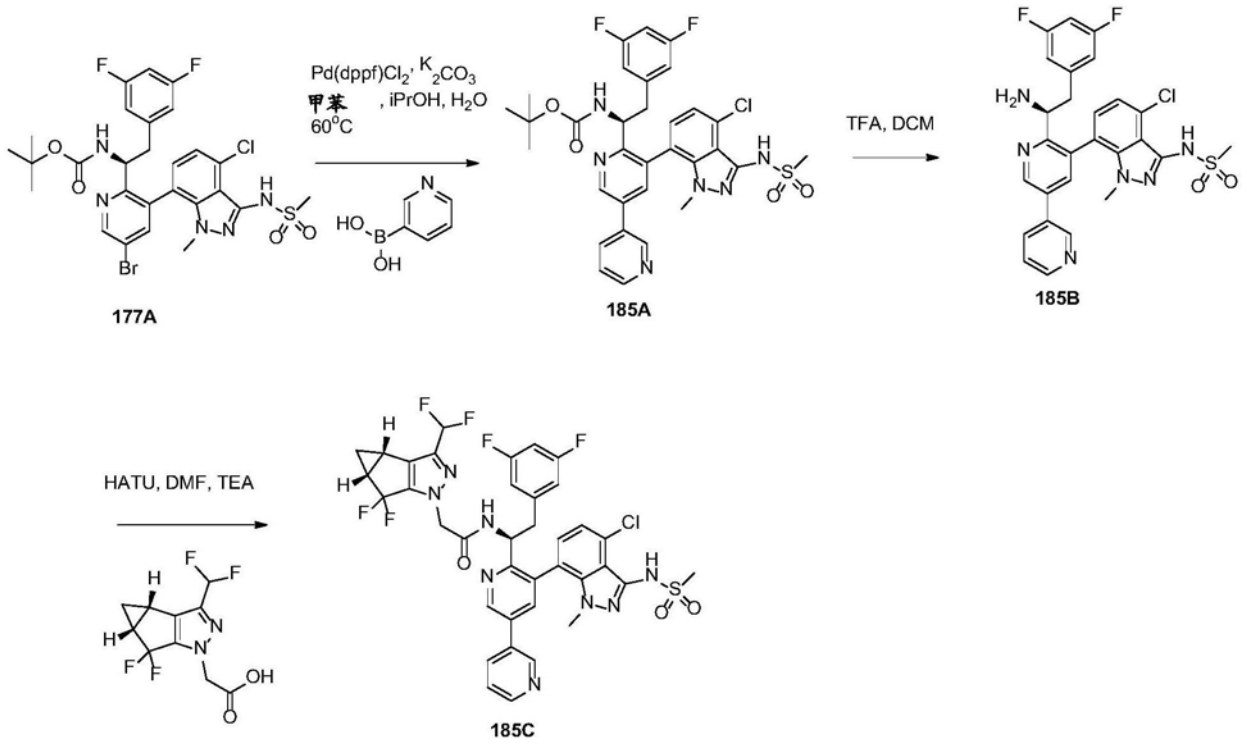
184

[2139] 叔-丁基(4-(5-(4-氯-1-甲基-3-(甲基磺酰氨基)-1H-吲唑-7-基)-6-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰氨基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)吡啶-2-基)-2-羟基-2-甲基丁-3-炔-1-基)氨基甲酸酯(184)的合成：

[2140] 所述标题化合物(184)是根据为了合成实例145的化合物145呈现的方法而被制备，作为阻转异构体的混合物，运用叔-丁基(2-羟基-2-甲基丁-3-炔-1-基)氨基甲酸酯。MS(m/z)953.9$[M+H]^+$。HPLC保留时间7.54min和7.69min(2-98％乙腈:水，其含有0.1％三氟乙酸，8.5min梯度，在Phenomonex Kinetex C18柱上)。

[2141] 实例185。

[2142]



[2143] (S)-叔-丁基(1-(5-(4-氯-1-甲基-3-(甲基磺酰氨基)-1H-吲唑-7-基)-[3,3'-联吡啶]-6-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)氨基甲酸酯(185A)的合成：

[2144] 所述标题化合物作为阻转异构体的混合物(185A)是根据为了合成实例177的化合物177B呈现的方法而被制备，运用化合物177A和3-吡啶硼酸酸。MS(m/z)669[M+H]$^+$。

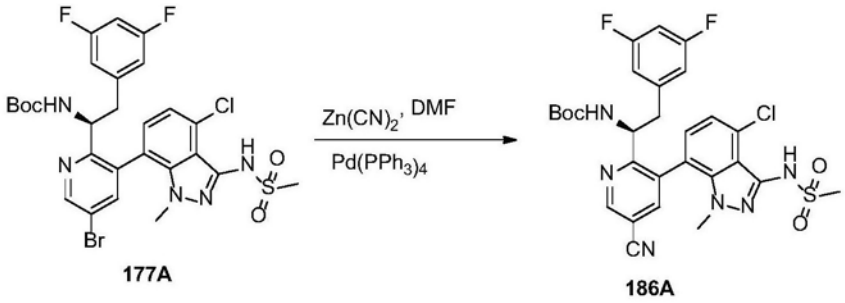
[2145] (S)-N-(7-(6-(1-氨基-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-[3,3'-联吡啶]-5-基)-4-氯-1-甲基-1H-吲唑-3-基)甲磺酰胺(185B)的合成：

[2146] 所述标题化合物作为阻转异构体的混合物(185B)是根据为了合成实例177的化合物177C呈现的方法而被制备，运用化合物185A。MS(m/z)569[M+H]$^+$。

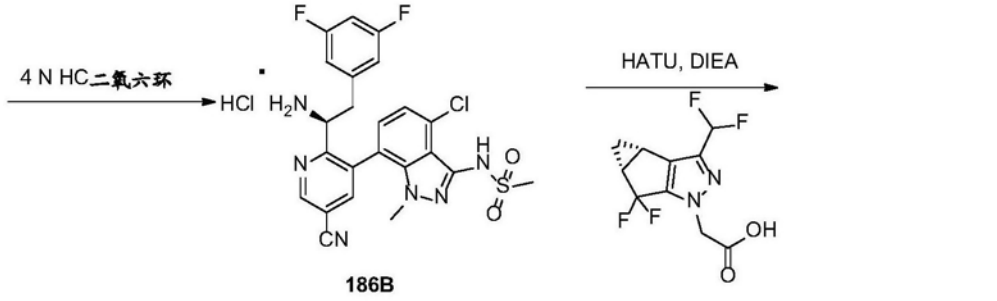
[2147] N-((S)-1-(5-(4-氯-1-甲基-3-(甲基磺酰氨基)-1H-吲唑-7-基)-[3,3'-联吡啶]-6-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-3-(二氟甲基)-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺(185C)的合成：

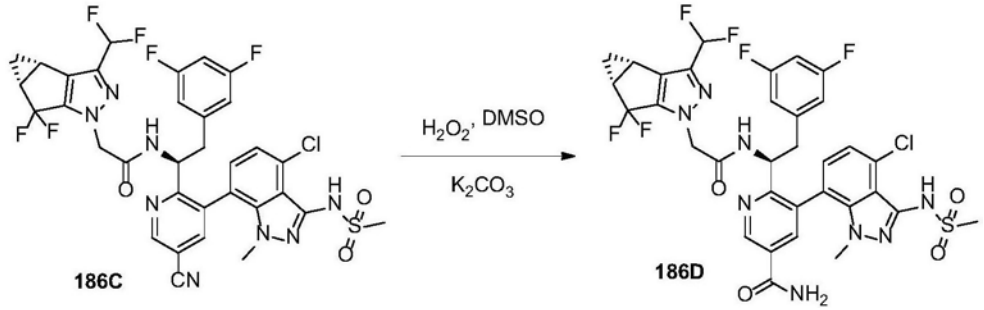
[2148] 所述标题化合物作为阻转异构体的混合物(185C)是根据为了合成实例177的化合物177D呈现的方法而被制备，运用化合物185B。^{1}H NMR(400MHz，乙腈-d3)δ9.07(t)，8.96(dd)，8.66(dd)，8.15-8.06(m)，8.03(dd)，7.56-7.44(m)，7.35(d)，7.28(d)，7.22(d)，7.16(dd)，6.93-6.87(m)，6.86-6.72(m)，6.69-6.57(m)，6.48-6.34(m)，5.37-5.29(q)，4.98(q)，4.78-4.59(m)，3.36-2.91(m)，2.49(dtd)，1.41(p)，1.05(t)。MS(m/z)815[M+H]$^+$。

[2149] 实例186。



[2150]





[2151] (S)-叔-丁基(1-(3-(4-氯-1-甲基-3-(甲基磺酰氨基)-1H-吲唑-7-基)-5-氰基吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)氨基甲酸酯(186A)的合成：

[2152] 向177A(140mg,0.21mmol)在无水的/脱气DMF(1.5ml)中的悬浮液是用Zn(CN)$_2$(14.7mg,0.125mmol)和四(三苯基膦)钯(0)(24.1mg,0.021mmol)处理。在氮气氛下所述混合物在90℃被加热,持续16小时。反应混合物被允许冷却至环境温度和倾倒入EtOAc(50ml)。有机层是采用盐水洗涤,干燥($MgSO_4$)和在减压下浓缩。残余物在快速柱上被纯化以提供所述标题化合物作为阻转异构体的混合物。MS(m/z)617$[M+H]^+$。

[2153] (S)-N-(7-(2-(1-氨基-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-5-氰基吡啶-3-基)-4-氯-1-甲基-1H-吲唑-3-基)甲磺酰胺盐酸化物(186B)的合成：

[2154] 所述标题化合物(186B)是根据为了合成实例21的化合物21E呈现的方法而被制备,作为阻转异构体的混合物,运用186A。MS(m/z)517$[M+H]^+$。

[2155] N-((S)-1-(3-(4-氯-1-甲基-3-(甲基磺酰氨基)-1H-吲唑-7-基)-5-氰基吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-3-(二氟甲基)-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺(186C)的合成：

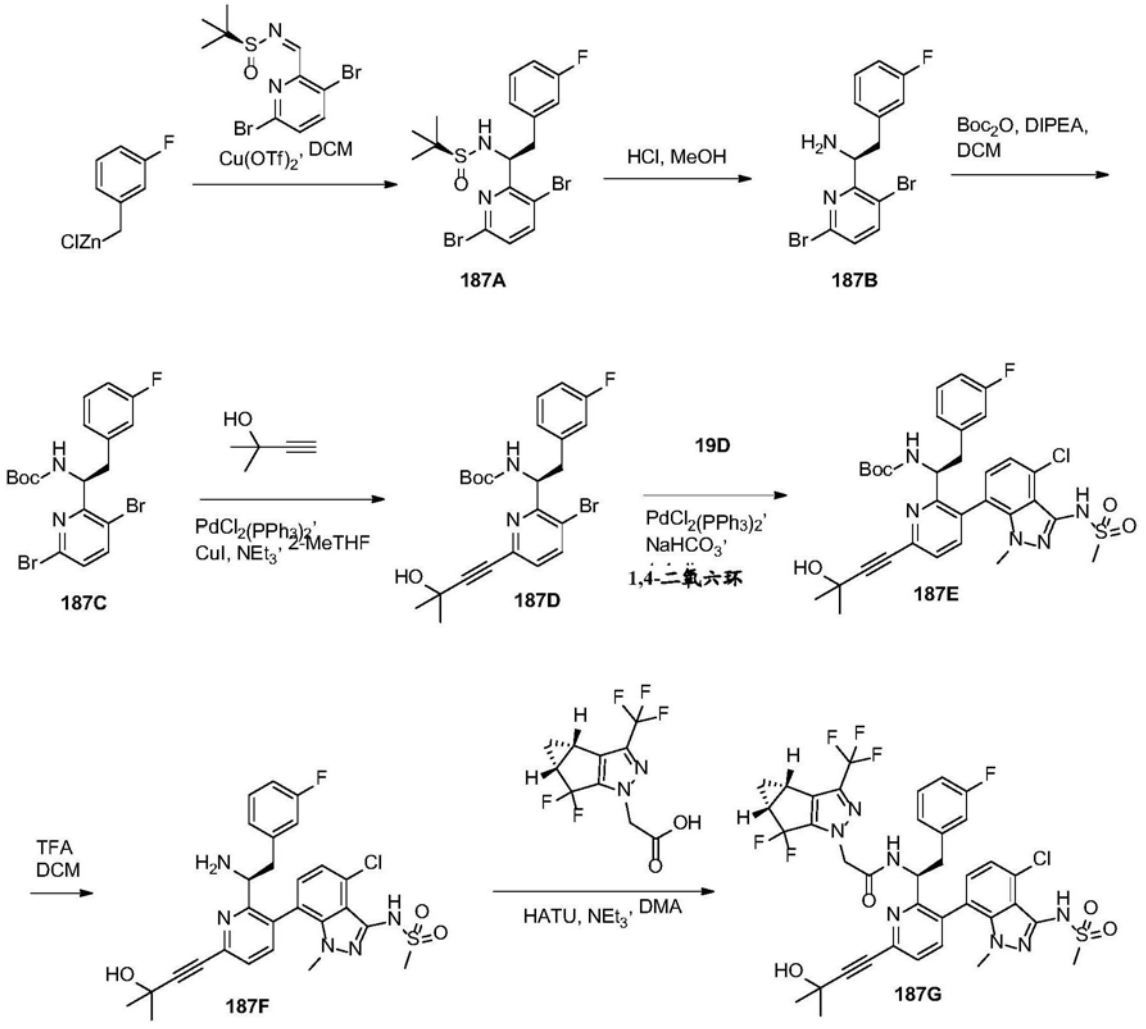
[2156] 所述标题化合物(186C)是根据为了合成实例10的化合物10A呈现的方法而被制备,作为阻转异构体的混合物,运用186B和2-((3bS,4aR)-3-(二氟甲基)-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)乙酸。MS(m/z)763$[M+H]^+$。

[2157] 5-(4-氯-1-甲基-3-(甲基磺酰氨基)-1H-吲唑-7-基)-6-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-3-(二氟甲基)-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰氨基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)烟酰胺(186D)的合成：

[2158] 向186C(21mg,0.028mmol)和K_2CO_3(38mg,0.28mmol)在DMSO中的悬浮液,将H_2O_2(30wt.%在H_2O中,0.028mL,0.28mmol)缓慢地加入至所述悬浮液。在10分之后,所述混合物被过滤和通过反相HPLC纯化以提供所述标题化合物作为阻转异构体的混合物。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)1H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ9.26(t),8.73(t),8.14(dd),7.31-7.14(m),7.09(d),6.77(tt),6.72(t),6.68-6.59(m),6.49-6.30(m),5.35-5.25(m),5.08-5.00(m),4.78-4.68(m),3.25(d),3.18-3.09(m),3.05-2.93(m),2.65(s),2.44(ddd),1.39(dq),1.01(h)。MS(m/z)781[M+H]$^+$。

[2159] 实例187。

[2160]



[2161] (S)-N-((S)-1-(3,6-二溴吡啶-2-基)-2-(3-氟苯基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(187A)的合成：

[2162] 向(S,Z)-N-((3,6-二溴吡啶-2-基)亚甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(1.0g,2.717mmol)和Cu(OTf)$_2$(49.1mg,0.136mmol)在DCM中(10mL)的溶液在7分钟之内在0℃逐滴加入3-氟苄基氯化锌(0.5M在THF中,7.6mL,3.803mmol)。反应混合物在0℃被搅拌持续1小

时，然后采用饱和的含水NH_4Cl猝灭和采用EtOAc稀释。有机层被收集，和所述含水层采用EtOAc萃取额外的时间。所述合并的有机层被采用Na_2SO_4干燥，过滤，浓缩和通过硅胶柱色谱法纯化以提供所述标题化合物187A。MS(m/z)476.93，478.84，480.79$[M+H]^+$。

[2163] (S)-1-(3,6-二溴吡啶-2-基)-2-(3-氟苯基)乙胺(187B)的合成：

[2164] 向(S)-N-((S)-1-(3,6-二溴吡啶-2-基)-2-(3-氟苯基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(187A，714.2mg，1.493mmol)在MeOH(3.7mL)中的溶液加入HCl(4M在1,4-二氧六环中，3.7mL，14.93mmol)。反应混合物在室温被搅拌持续30分。完成之后，反应混合物被真空浓缩以提供所述标题化合物187B，其被使用的没有纯化。MS(m/z)373.08，374.92，376.86$[M+H]^+$。

[2165] (S)-叔-丁基(1-(3,6-二溴吡啶-2-基)-2-(3-氟苯基)乙基)氨基甲酸酯(187C)的合成：

[2166] 向(S)-1-(3,6-二溴吡啶-2-基)-2-(3-氟苯基)乙胺(187B，558.62mg，1.493mmol)在DCM中的溶液加入DIPEA(0.52mL，2.987mmol)。反应混合物冷却至0℃，然后Boc_2O(358.6mg，1.643mmol)被加入。反应混合物被温热至室温和在室温搅拌持续2.5小时。完成之后，反应混合物被真空浓缩和通过硅胶柱色谱法纯化以提供所述标题化合物187C。MS(m/z)472.71，474.68，476.68$[M+H]^+$。

[2167] (S)-叔-丁基(1-(3-溴-6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3-氟苯基)乙基)氨基甲酸酯(187D)的合成：

[2168] (S)-叔-丁基(1-(3,6-二溴吡啶-2-基)-2-(3-氟苯基)乙基)氨基甲酸酯(187C，200.0mg，0.422mmol)在2-MeTHF中的溶液通过鼓泡氩被脱气，持续60秒。向所述脱气溶液加入NEt_3(0.18mL，1.268mmol)和2-甲基-3-丁炔-2-醇(62μL，0.633mmol)之后加入CuI(2.4mg，0.013mmol)和$PdCl_2(PPh_3)_2$(8.9mg，0.013mmol)。反应混合物在室温被搅拌持续30分。完成之后，反应混合物是采用水稀释和采用EtOAc萃取三次。所述合并的有机层被采用Na_2SO_4干燥，过滤，真空浓缩和通过硅胶柱色谱法纯化以提供所述标题化合物187D。MS(m/z)476.91，478.83$[M+H]^+$。

[2169] 合成(S)-叔-丁基(1-(3-(4-氯-1-甲基-3-(甲基磺酰氨基)-1H-吲唑-7-基)-6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3-氟苯基)乙基)氨基甲酸酯(187E)：

[2170] (S)-叔-丁基(1-(3-溴-6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3-氟苯基)乙基)氨基甲酸酯(187D，189.7mg，0.397mmol)，N-(4-氯-1-甲基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吲唑-3-基)甲磺酰胺(19D，214.6mg，0.556mmol)和$PdCl_2(PPh_3)_2$(27.9mg，0.04mmmol)是被放入1,4-二氧六环(10mL)和$NaHCO_3$(1M在水中，1.19mL，1.19mmol)中。所得溶液通过鼓泡氩被脱气，持续5分，然后反应烧瓶是密封的和在微波反应器中反应在150℃加热持续20分。冷却之后，反应混合物被过滤，真空浓缩和通过硅胶柱色谱法纯化以提供所述标题化合物187E作为阻转异构体的混合物。MS(m/z)655.92$[M+H]^+$。

[2171] (S)-N-(7-(2-(1-氨基-2-(3-氟苯基)乙基)-6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-4-氯-1-甲基-1H-吲唑-3-基)甲磺酰胺(187F)的合成：

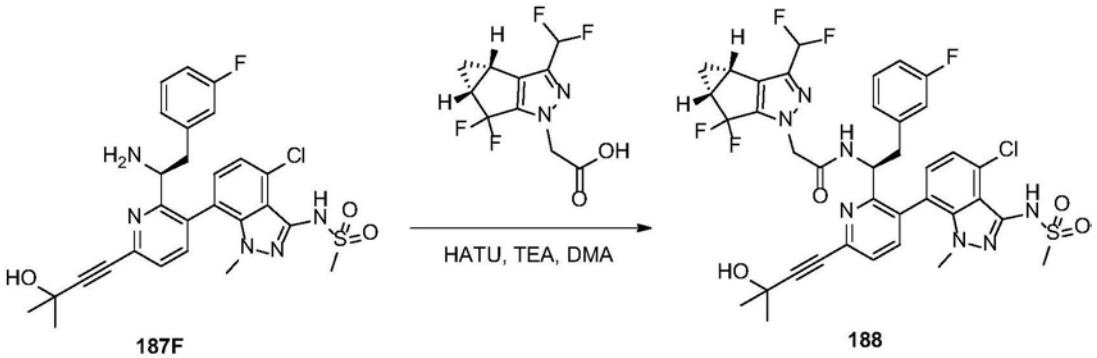
[2172] 向(S)-叔-丁基(1-(3-(4-氯-1-甲基-3-(甲基磺酰氨基)-1H-吲唑-7-基)-6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3-氟苯基)乙基)氨基甲酸酯(187E，257.3mg，

0.392mmol)在DCM中(4mL)的溶液加入TFA(4mL)。反应混合物在室温被搅拌持续1小时15分。完成之后,反应混合物被真空浓缩以提供所述标题化合物187F作为阻转异构体的混合物,其被使用,没有进一步纯化。MS(m/z)556.15[M+H]$^+$。

[2173] N-((S)-1-(3-(4-氯-1-甲基-3-(甲基磺酰氨基)-1H-吲唑-7-基)-6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3-氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺(187G)的合成:

[2174] 在室温向(S)-N-(7-(2-(1-氨基-2-(3-氟苯基)乙基)-6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-4-氯-1-甲基-1H-吲唑-3-基)甲磺酰胺(187F,218.0mg,0.392mmol)在DMA中(3mL)的溶液加入NEt_3(0.16mL,1.176mmol),2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)乙酸(77.5mg,0.274mmol),然后加入HATU(104.4mg,0.274mmol)。反应混合物在室温被搅拌持续15分。完成之后,反应混合物被过滤和通过反相HPLC纯化。含有所述产品的级分被汇集和冻干,得到所述标题化合物187G作为阻转异构体的混合物。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.80-8.70(m),7.65(dd),7.51(dd),7.22-7.11(m),6.99(d),6.96-6.89(m),6.77(t),6.60-6.46(m),6.15-6.07(m),5.37-5.25(m),5.02-4.93(m),4.84(s),4.80(s),4.78(s),4.74(s),3.26(s),3.23(s),3.21-3.11(m),3.04-2.94(m),2.82(s),2.61-2.39(m),1.65(s),1.50-1.35(m),1.19-1.12(m),1.11-1.02(m)。MS(m/z)820.12[M+H]$^+$。

[2175] 实例188。

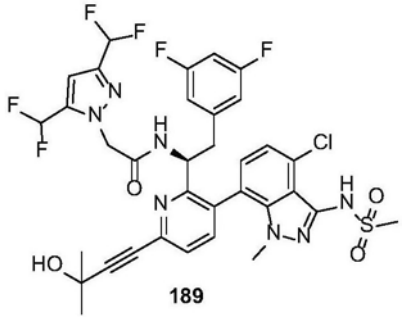
[2176] 

187F 188

[2177] N-((S)-1-(3-(4-氯-1-甲基-3-(甲基磺酰氨基)-1H-吲唑-7-基)-6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3-氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-3-(二氟甲基)-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺(188)的合成:

[2178] 所述标题化合物(188)是根据为了合成实例187的化合物187G呈现的方法而被制备,作为阻转异构体的混合物,运用2-((3bS,4aR)-3-(二氟甲基)-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)乙酸。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.72-8.62(m),7.65(dd),7.57-7.44(m),7.33(dd),7.22-7.11(m),6.99(d),6.98-6.65(m),6.61-6.46(m),6.14(d),6.13(d),5.31(dd),4.96(dd),4.79(s),4.74(s),4.72(s),4.68(s),3.26(s),3.22(s),3.20-3.11(m),3.04-2.92(m),2.83(s),2.55-2.39(m),1.65(s),1.45-1.32(m),1.15-1.07(m),1.07-0.98(m)。MS(m/z)802.15[M+H]$^+$。

[2179] 实例189。

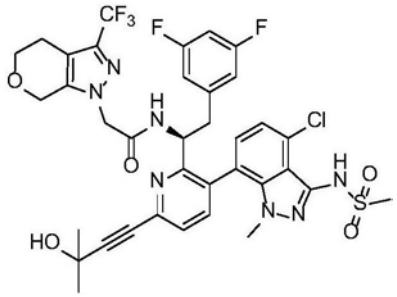
[2180] 

189

[2181] (S)-2-(3,5-二(二氟甲基)-1H-吡唑-1-基)-N-(1-(3-(4-氯-1-甲基-3-(甲基磺酰氨基)-1H-吲唑-7-基)-6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)乙酰胺(189)的合成：

[2182] 所述标题化合物(189)是根据在合成在实例10中的10A中呈现的所述方法而被制备，作为阻转异构体的混合物，运用19F和2-(3,5-二(二氟甲基)-1H-吡唑-1-基)乙酸。^{1}H NMR(400MHz，甲醇-d_4)δ7.70(dd)，7.53(dd)，7.18(q)，7.07(d)，7.01-6.56(m)，6.42(d)，6.40-6.31(m)，5.26(dd)，5.04-4.86(m)，3.25(s)，3.21(s)，3.15(dd)，3.04-2.93(m)，1.64(s)。MS(m/z)783.1[M+H]$^+$。

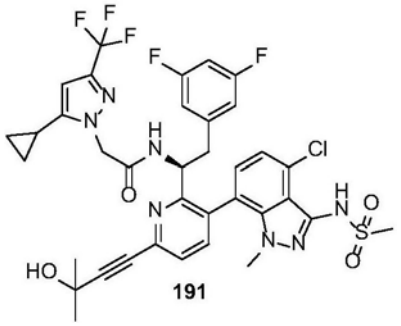
[2183] 实例190。

[2184] 

[2185] (S)-N-(1-(3-(4-氯-1-甲基-3-(甲基磺酰氨基)-1H-吲唑-7-基)-6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-(3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡喃并[3,4-c]吡唑-1(7H)-基)乙酰胺(190)的合成：

[2186] 所述标题化合物(190)是根据在合成在实例10中的10A中呈现的所述方法而被制备，作为阻转异构体的混合物，运用19F和2-(3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡喃并[3,4-c]吡唑-1(7H)-基)乙酸。^{1}H NMR(400MHz，甲醇-d_4)δ7.71(dd)，7.53(dd)，7.17(q)，7.09(d)，6.82-6.69(m)，6.68-6.59(m)，6.42(dd)，5.28-5.19(m)，5.01-4.92(m)，4.69(t)，4.52(s)，3.92-3.78(m)，3.25(d)，3.20-3.09(m)，3.01(s)，2.96(dd)，2.73-2.59(m)，1.64(s)。MS(m/z)807.0[M+H]$^+$。

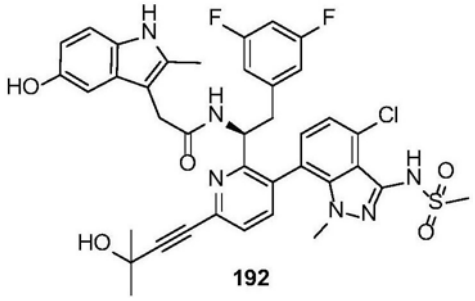
[2187] 实例191。

[2188] 

[2189] (S)-N-(1-(3-(4-氯-1-甲基-3-(甲基磺酰氨基)-1H-吲唑-7-基)-6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-(5-环丙基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)乙酰胺(191)的合成：

[2190] 所述标题化合物(191)是根据在合成在实例10中的10A中呈现的所述方法而被制备，作为阻转异构体的混合物，运用19F和2-(5-环丙基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)乙酸。^{1}H NMR(400MHz，甲醇-d_4)δ7.71(dd)，7.53(dd)，7.27(d)，7.17(d)，7.10(d)，6.80-6.72(m)，6.67-6.58(m)，6.52(d)，6.45-6.33(m)，6.24(s)，6.19(s)，5.37-5.22(m)，5.05-4.95(m)，4.90(d)，3.23(d)，3.21-3.08(m)，3.05(s)，3.03-2.93(m)，1.64(s)，1.59-1.47(m)，1.04-0.90(m)，0.69-0.55(m)。MS(m/z)791.0[M+H]$^+$。

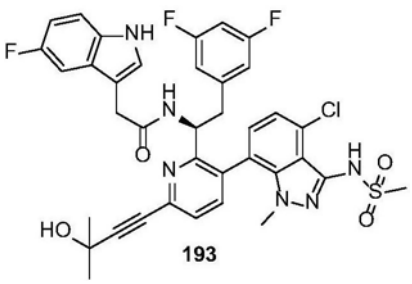
[2191] 实例192。

[2192] 

[2193] (S)-N-(1-(3-(4-氯-1-甲基-3-(甲基磺酰氨基)-1H-吲唑-7-基)-6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-(5-羟基-2-甲基-1H-吲哚-3-基)乙酰胺(192)的合成：

[2194] 所述标题化合物(192)是根据在合成在实例10中的10A中呈现的所述方法而被制备，作为阻转异构体的混合物，运用19F和2-(5-羟基-2-甲基-1H-吲哚-3-基)乙酸。^{1}H NMR(400MHz，甲醇-d_4)δ7.63(dd)，7.46(dd)，7.13-7.03(m)，7.03-6.92(m)，6.74-6.54(m)，6.46(d)，6.35(d)，6.26(d)，5.29-5.18(m)，5.04-4.89(m)，3.47(d)，3.43(s)，3.22(d)，3.18-3.08(m)，2.97(s)，2.95-2.75(m)，2.31(s)，2.28(s)，1.65(s)。MS(m/z)761.5[M+H]$^+$。

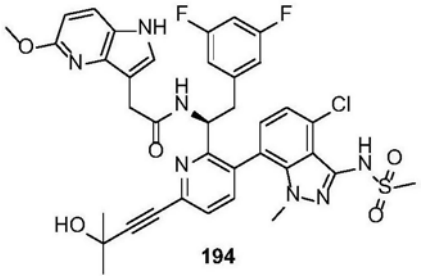
[2195] 实例193。

[2196] 

[2197] (S)-N-(1-(3-(4-氯-1-甲基-3-(甲基磺酰氨基)-1H-吲唑-7-基)-6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-(5-氟-1H-吲哚-3-基)乙酰胺(193)的合成：

[2198] 所述标题化合物(193)是根据在合成在实例10中的10A中呈现的所述方法而被制备，作为阻转异构体的混合物，运用19F和2-(5-氟-1H-吲哚-3-基)乙酸。^{1}H NMR(400MHz，甲醇-d_4)δ7.63(d)，7.53-7.43(m)，7.34-7.24(m)，7.18-7.06(m)，7.02(dd)，6.91-6.77(m)，6.74-6.64(m)，6.64-6.56(m)，6.49(d)，6.43-6.30(m)，5.26-5.16(m)，5.05-4.95(m)，3.64-3.39(m)，3.24(s)，3.23(s)，3.14-2.80(m)，1.64(s)。MS(m/z)749.5[M+H]$^+$。

[2199] 实例194。

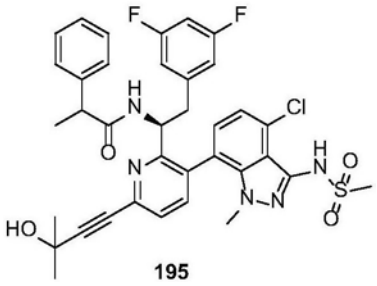
[2200] 

194

[2201] (S)-N-(1-(3-(4-氯-1-甲基-3-(甲基磺酰氨基)-1H-吲唑-7-基)-6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-(5-甲氧基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)乙酰胺(194)的合成：

[2202] 所述标题化合物(194)是根据在合成在实例10中的10A中呈现的所述方法而被制备，作为阻转异构体的混合物，运用19F和2-(5-甲氧基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)乙酸。^{1}H NMR(400MHz，甲醇-d_4)δ8.32-8.20(m)，7.77-7.59(m)，7.56-7.49(m)，7.17(dd)，7.09-6.97(m)，6.94(d)，6.72(d)，6.57-6.48(m)，6.38(d)，6.29(d)，5.29-5.17(m)，5.12-5.00(m)，4.18-4.14(m)，4.03(d)，3.69-3.45(m)，3.29-3.18(m)，3.20-3.03(m)，3.03-2.90(m)，1.65(s)。MS(m/z)762.3[M+H]$^+$。

[2203] 实例195。

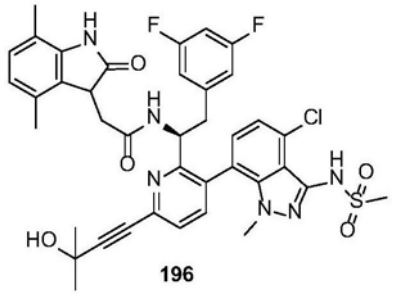
[2204] 

195

[2205] N-((S)-1-(3-(4-氯-1-甲基-3-(甲基磺酰氨基)-1H-吲唑-7-基)-6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-苯基丙酰胺(195)的合成：

[2206] 所述标题化合物(195)是根据在合成在实例10中的10A中呈现的所述方法而被制备，作为阻转异构体的混合物，运用19F和2-苯基丙酸。^{1}H NMR(400MHz，甲醇-d_4)δ7.71(dd)，7.63-7.42(m)，7.37-7.05(m)，6.81-6.72(m)，6.69(d)，6.67-6.52(m)，6.49(d)，6.47-6.39(m)，6.35-6.24(m)，5.28-5.22(m)，5.08-5.00(m)，5.00-4.95(m)，3.72-3.49(m)，3.39(s)，3.29-3.22(m)，3.18-2.95(m)，2.91(s)，2.88-2.84(m)，2.81(s)，1.64(s)，1.35(dd)，1.32-1.19(m)。MS(m/z)706.8[M+H]$^+$。

[2207] 实例196。

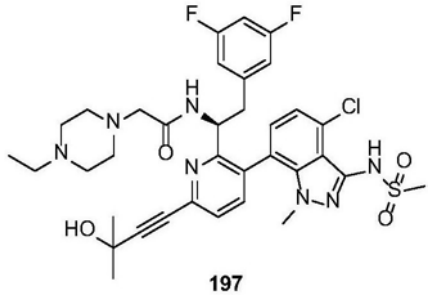
[2208] 

196

[2209] N-((S)-1-(3-(4-氯-1-甲基-3-(甲基磺酰氨基)-1H-吲唑-7-基)-6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-(4,7-二甲基-2-氧代二氢吲哚-3-基)乙酰胺(196)的合成：

[2210] 所述标题化合物(196)是根据在合成在实例10中的10A中呈现的所述方法而被制备，作为阻转异构体的混合物，运用19F和2-(4,7-二甲基-2-氧代二氢吲哚-3-基)乙酸。^{1}H NMR(400MHz，甲醇-d_4)δ7.69-7.61(m)，7.61-7.41(m)，7.16(d)，7.12-7.06(m)，7.03(d)，6.89-6.76(m)，6.76-6.68(m)，6.67(d)，6.64-6.54(m)，6.49(d)，6.43-6.36(m)，6.34(d)，5.18(s)，5.14-5.06(m)，4.83-4.75(m)，3.67-3.57(m)，3.57-3.43(m)，3.36(s)，3.25(dd)，3.21-3.11(m)，3.10-2.97(m)，2.97-2.68(m)，2.35-2.06(m)，1.71-1.59(m)。MS(m/z)776.1[M+H]$^+$。

[2211] 实例197。

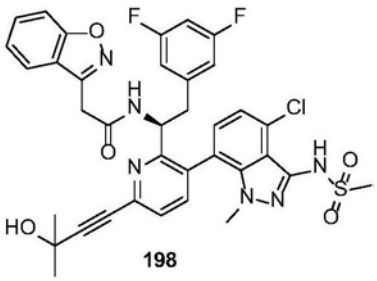
[2212] 

197

[2213] (S)-N-(1-(3-(4-氯-1-甲基-3-(甲基磺酰氨基)-1H-吲唑-7-基)-6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-(4-乙基哌嗪-1-基)乙酰胺(197)的合成：

[2214] 所述标题化合物(197)是根据在合成在实例10中的10A中呈现的所述方法而被制备，作为阻转异构体的混合物，运用19F和2-(4-乙基哌嗪-1-基)乙酸。^{1}H NMR(400MHz，甲醇-d_4)δ7.75(dd)，7.54(dd)，7.35(d)，7.27(d)，7.20(d)，6.82(d)，6.80-6.73(m)，6.69-6.62(m)，6.50-6.37(m)，5.47-5.39(m)，5.07(dd)，3.40(s)，3.27(s)，3.23-2.87(m)，1.63(s)，1.35(td)。MS(m/z)729.0[M+H]$^+$。

[2215] 实例198。

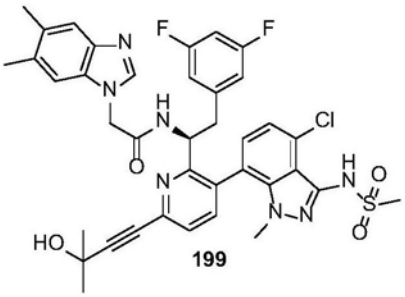
[2216] 

198

[2217] (S)-2-(苯并[d]异噁唑-3-基)-N-(1-(3-(4-氯-1-甲基-3-(甲基磺酰氨基)-1H-吲唑-7-基)-6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)乙酰胺(198)的合成：

[2218] 所述标题化合物(198)是根据在合成在实例10中的10A中呈现的所述方法而被制备，作为阻转异构体的混合物，运用19F和2-(苯并[d]异噁唑-3-基)乙酸。^{1}H NMR(400MHz，甲醇-d_4)δ7.72-7.63(m)，7.60(d)，7.59-7.49(m)，7.37-7.30(m)，7.31-7.24(m)，7.16(d)，7.11(d)，7.00(d)，6.74-6.66(m)，6.58(d)，6.47-6.38(m)，5.30-5.22(m)，5.07-4.95(m)，3.93-3.76(m)，3.24(s)，3.21-3.10(m)，3.08-2.93(m)，1.65(s)。MS(m/z)733.2[M+H]$^+$。

[2219] 实例199。

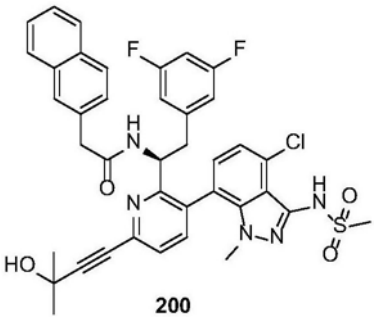
[2220] 

199

[2221] (S)-N-(1-(3-(4-氯-1-甲基-3-(甲基磺酰氨基)-1H-吲唑-7-基)-6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-(5,6-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)乙酰胺(199)的合成：

[2222] 所述标题化合物(199)是根据在合成在实例10中的10A中呈现的所述方法而被制备，作为阻转异构体的混合物，运用19F和2-(5,6-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)乙酸。^{1}H NMR(400MHz，甲醇-d_4)δ9.19(s)，9.07(s)，7.74(dd)，7.63-7.50(m)，7.49-7.33(m)，7.27(s)，7.24-6.99(m)，6.74-6.56(m)，6.47-6.34(m)，5.38-5.29(m)，5.22-4.91(m)，4.03(s)，3.25(d)，3.23-3.19(m)，3.14(s)，3.09-2.95(m)，2.52-2.38(m)，1.65(s)。MS(m/z)761.1[M+H]$^+$。

[2223] 实例200。

[2224] 

200

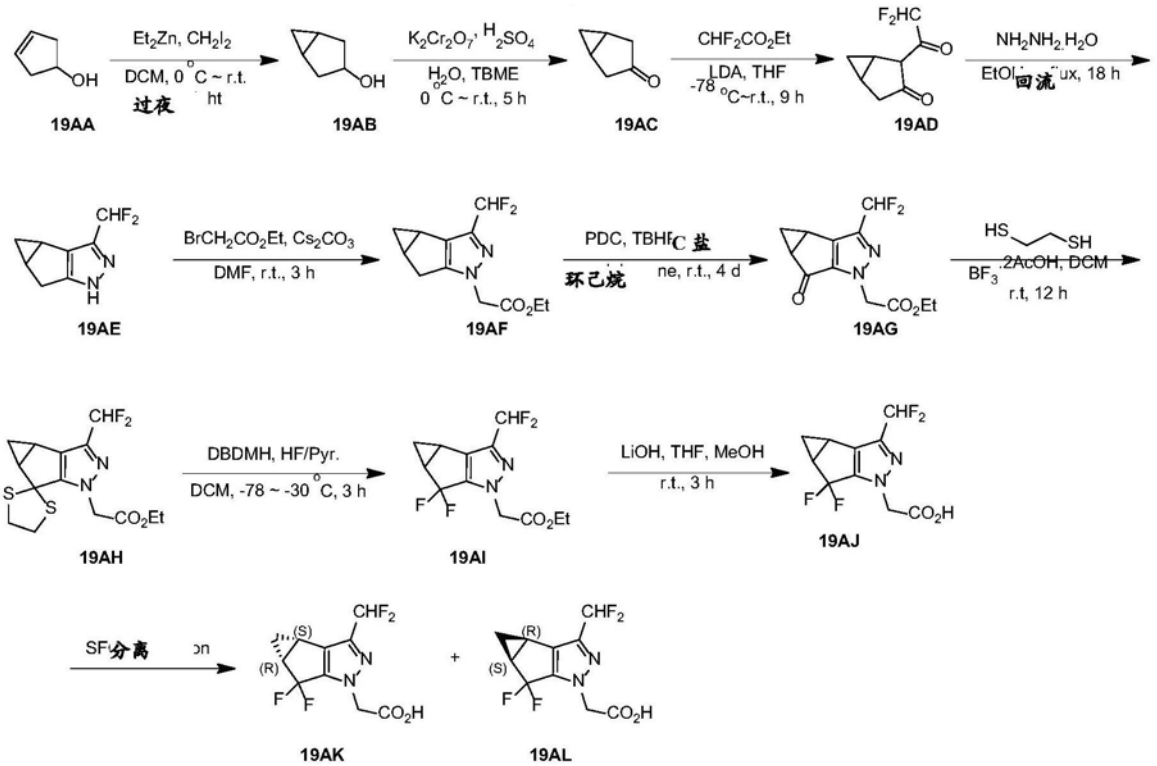
[2225] (S)-N-(1-(3-(4-氯-1-甲基-3-(甲基磺酰氨基)-1H-吲唑-7-基)-6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-(萘-2-基)乙酰胺(200)的合成：

[2226] 所述标题化合物(200)是根据在合成在实例10中的10A中呈现的所述方法而被制备，作为阻转异构体的混合物，运用19F和2-(萘-2-基)乙酸。^{1}H NMR(400MHz，甲醇-d_4)δ 7.86-7.69(m)，7.69-7.62(m)，7.59(s)，7.55-7.49(m)，7.50-7.37(m)，7.34(d)，7.25-7.19(m)，7.10(dd)，6.99(d)，6.84(d)，6.71-6.62(m)，6.60-6.57(m)，6.55(dd)，6.47-6.34(m)，5.24-5.16(m)，5.02(t)，3.64-3.44(m)，3.24(s)，3.20(s)，3.18-3.11(m)，3.10(d)，3.03-2.93(m)，1.64(s)。MS(m/z)742.8[M+H]$^+$。

[2227] 实例201。

[2228] 大等级/规模制备的(S)-N-(1-(3-(4-氯-1-甲基-3-(甲基磺酰氨基)-1H-吲唑-7-基)-6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(二氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺(19G)。

[2229]



[2230] 二环[3.1.0]己烷-3-醇(19AB)的合成：

[2231] 在N_2下在0-5℃Et_2Zn(1M在己烷中，2.37L，2.37mol)被逐滴加入化合物19AA(100g，1.19mol)在DCM中(800ml)的溶液。所述混合物在0-5℃被搅拌，持续30min，然后在1h中在0-5℃逐滴加入在DCM(200ml)中的$CH2I_2$(636g，2.37mol)。所得混合物在室温被搅拌过夜。所述混合物缓慢地加入冰-冷NH_4Cl水溶液(1.5L)。所述混合物被过滤。所述水相是采用DCM(2L x 3)萃取。所述合并的有机层在$MgSO_4$上被干燥，真空浓缩，得到粗制残余物，其被通过蒸馏纯化(20mmHg，80℃-82℃)，得到化合物19AB。^{1}H NMR:(400MHz，$CDCl_3$)δ4.35(t，J＝6.4Hz，1H)，2.10-2.06(m，2H)，1.70(d，J＝14.0Hz，2H)，1.65(s，1H)，1.27-1.24(m，2H)，

0.52-0.47(m,2H)。

[2232] 二环[3.1.0]己烷-3-酮(19AC)的合成：

[2233] 向在H_2O(2L)中的$K_2Cr_2O_7$(240g,0.82mol)，在室温逐滴加入H_2SO_4(240g,2.45mol)的溶液。所述混合物在室温被搅拌持续1h。所述系统冷却至0℃，在TBME(2L)中的化合物19AB(100g,1.02mol)被逐滴加入。反应混合物在室温被搅拌持续4h。有机层被分离。所述含水层是采用TBME(1L x 3)萃取的。所述合并的有机层在$MgSO_4$上被干燥，过滤，真空浓缩，得到所述粗制产品，其被通过蒸馏纯化(20mmHg，60℃-62℃)，得到化合物19AC。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ2.57-2.52(m,2H)，2.13-2.08(m,2H)，1.50-1.47(m,2H)，0.88-0.85(m,1H)，0.08--0.01(m,1H)。

[2234] 2-(2,2-二氟乙酰基)二环[3.1.0]己烷-3-酮(19AD)的合成：

[2235] 向所述化合物19AC(100g,1.04mol)在THF(1L)中的溶液，在N_2下在2h期间内逐滴加入LDA(700ml,1.05mol,1.5M在THF中)。所得混合物在-78℃被搅拌1h。在1h期间内逐滴加入在THF(500ml)中的乙基二氟乙酸酯(142g,1.14mol)和反应在-78℃被搅拌1h。反应被温热至室温和搅拌，持续4h。反应是通过含水1N HCl(1.5L)猝灭和然后在EA(1.0L)和含水柠檬酸(300ml)间分配。有机层被分离和采用盐水洗涤。溶剂在真空中被除去，得到化合物19AD，其是用于随后的步骤没有进一步纯化。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ6.17(t,J＝53.6Hz,1H)，2.78-2.73(m,1H)，2.44-2.39(m,1H)，2.25-2.24(m,1H)，1.70-1.69(m,1H)，1.22-1.14(m,1H)，0.31-0.27(m,1H)。

[2236] 3-(二氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑(19AE)的合成：

[2237] 在室温$N_2H_4.H_2O$(104g,2.08mol)在30min中被逐滴加入至所述化合物19AD(380g,2.08mol)在EtOH(4L)中的溶液，所述混合物被搅拌回流过夜。所述混合物被真空浓缩然后通过硅胶柱色谱法纯化(PE:EA＝10:1-5:1)，得到化合物19AE。MS(m/z):171.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ6.74(t,J＝55.6Hz,1H)，2.99-2.94(m,1H)，2.82-2.78(m,1H)，2.13-2.07(m,2H)，1.14-1.08(m,1H)，0.30-0.27(m,1H)。

[2238] 乙基2-(3-(二氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)乙酸酯(19AF)的合成：

[2239] 在室温向化合物19AE(201g,1.18mol)在DMF中(2L)的溶液，乙基溴乙酸酯(207g,1.24mol)和Cs_2CO_3(404g,1.24mol)被以一个部分加入。所述混合物在室温被搅拌持续3h。所述混合物被倾倒入H_2O(4L)和然后采用EA(2L x 3)萃取。所述合并有机相是采用盐水洗涤(2L x3)，采用$MgSO_4$干燥和真空浓缩。所述粗制产品被通过硅胶柱色谱法纯化(PE:EA＝20:1-8:1)至获得N1和N2烷基化异构体的混合物。从PE/EA(10/1)的额外纯化提供化合物19AF。MS(m/z):257.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ6.61(t,J＝55.2Hz,1H)，4.70(dd,J＝17.2,11.2Hz,2H)，4.23(q,J＝7.2Hz,2H)，2.91(dd,J＝16.0,6.0Hz,1H)，2.72(d,J＝16.4Hz,1H)，2.17-2.09(m,1H)，1.28(t,J＝7.2Hz,3H)，1.10-1.07(m,1H)，0.33-0.30(m,1H)。

[2240] 乙基2-(3-(二氟甲基)-5-氧代-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)乙酸酯(19AG)的合成：

[2241] 化合物19AF(102g,0.39mol)和C盐545(390g)被加入至环己烷(3.5L)和所述混合物在10℃被搅拌。PDC(599g,1.59mol)被以一个部分加入之后在30min中在10℃逐滴加入

TBHP(289ml,1.59mol)。反应被缓慢地温热至室温和搅拌,持续4天。反应是通过C盐过滤和滤饼是采用EtOAc(600ml)洗涤。所述合并的有机层被采用饱和的含水$Na_2S_2O_3$(1000ml)搅拌,持续1h。有机层被分离和用半饱和的$FeSO_4$(300ml)处理,采用盐水洗涤和采用Na_2SO_4干燥。溶剂在真空中被除去,得到粗制产品,其是额外地从PE(300ml)纯化,得到化合物19AG。MS(m/z):271.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ6.67(t,J=54.8Hz,1H),4.94(s,2H),4.23(q,J=7.2Hz,2H),2.79-2.78(m,1H),2.59-2.56(m,1H),1.70-1.65(m,2H),1.28(t,J=6.8Hz,3H)。

[2242] 乙基2-(3-(二氟甲基)-4,4a-二氢螺[环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-5,2'-[1,3]二硫杂环戊烷]-1(3bH)-基)乙酸酯(19AH)的合成:

[2243] 向在DCM(2.0L)中的化合物19AG(148.5g,0.55mol)以一个部分加入乙烷-1,2-二硫醇(88.0g,0.94mol)和所述溶液在室温被搅拌。BF_3.2AcOH(175.8g,0.94mol)被加入至以上溶液。反应在室温被搅拌持续12h。所述系统冷却至0℃和采用饱和的含水$NaHCO_3$(1000ml)猝灭。有机层被分离,采用盐水洗涤(500ml)和采用Na_2SO_4干燥。溶剂在真空中被除去和残余物被通过硅胶柱色谱法纯化(PE:EtOAc=30:1-10:1)以提供化合物19AH。MS(m/z):347.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ6.61(t,J=55.0Hz,1H),4.90(dd,J=17.2,10.8Hz,2H),4.21(q,J=4.8Hz,2H),3.51-3.45(m,4H),2.60-2.58(m,1H),2.43-2.42(m,1H),1.29-1.23(m,4H),0.63-0.61(m,1H)。

[2244] 乙基2-(3-(二氟甲基)-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)乙酸酯(19AI)的合成:

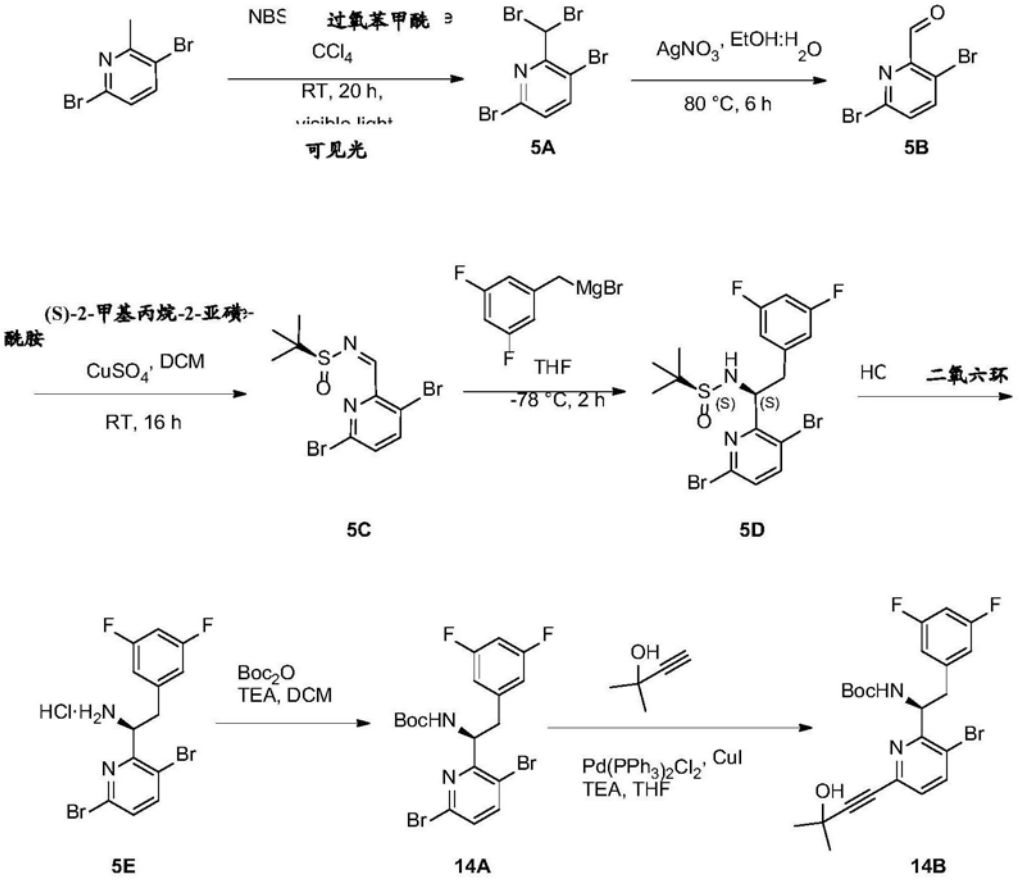
[2245] DBDMH(99g,0.35mol)在无水DCM(120mL)中的溶液在特氟隆瓶中冷却至-78℃。HF/Py(120mL)在30min期间内被逐滴加入。反应在-78℃被搅拌,持续30min。然后在15min期间内在-78℃逐滴加入化合物19AH(40g,0.12mol)在无水DCM(80mL)中的溶液。所得混合物在这种温度被搅拌,持续30min,然后缓慢地温热至-30℃和搅拌,持续1.5h。反应混合物是缓慢地倾倒入含水$NaHCO_3$(500mL)和采用EA(500mLx3)萃取的。所述合并的有机层是采用10%含水Na_2S2O3(500mL),盐水(500mL)洗涤和采用$Na2SO_4$干燥。溶剂在真空中被除去,提供所述粗制产品,其是进一步通过柱色谱法(PE:EA=80:1至50:1)纯化,得到化合物19AI。MS(m/z):293.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ6.63(t,J=54.8Hz,1H),4.83(s,2H),4.24(q,J=7.2Hz,2H),2.48-2.45(m,2H),1.38-1.36(m,1H),1.28(t,J=7.2Hz,3H),1.13-1.12(m,1H)。

[2246] 2-(3-(二氟甲基)-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)乙酸(19AJ)的合成:

[2247] 向化合物19AI(50g,171mmol)在THF(87.5mL)和MeOH(350mL)中的溶液加入所述LiOH(6.2g,257mmol)在H_2O(350mL)中的溶液。所述混合物在20℃被搅拌持续3h。所述混合物被浓缩以除去大部分的THF和MeOH,所述含水物被通过1N HCl酸化,以调节pH至2-3,然后采用EA(600mLx2)萃取。所述有机相被分离和合并,采用Na_2SO_4干燥,过滤和在真空中浓缩,得到化合物19AJ。

[2248] 2-((3bS,4aR)-3-(二氟甲基)-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)乙酸(19AK)和2-((3bR,4aS)-3-(二氟甲基)-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)乙酸(19AL):

[2249] 化合物19AJ被通过SFC(ChiralPak IC-10u,300×50mm I.D.,流动相:CO_2/异丙醇(0.1%$NH_3.H_2O$),35%梯度,200mL/min流速,38℃柱温度,测定在220nm)分离,得到化合物19AK(79.3g)和19AL(80.8g)。19AK:MS(m/z):265.0[M+H]$^+$;^{1}H NMR:(400MHz,DMSO-d_6)δ13.43(br,1H),7.04(t,J=54.0Hz,1H),4.99-4.87(m,2H),2.62-2.57(m,2H),1.46-1.41(m,1H),0.96(s,1H)。19AL:MS(m/z):265.0[M+H]$^+$;^{1}H NMR:(400MHz,DMSO-d_6)δ13.42(br,1H),7.04(t,J=54.0Hz,1H),4.99-4.88(m,2H),2.63-2.51(m,2H),1.46-1.41(m,1H),0.97(s,1H)。

[2250] 

[2251] 3,6-二溴-2-(二溴甲基)吡啶(5A)的合成:

[2252] 向搅拌的3,6-二溴-2-甲基吡啶(200.0g,797.06mmol)在CCl_4(4000mL)中的溶液,在室温加入过氧苯甲酰(192.89g,797.06mmol)之后NBS(565.0g,3188.0mmol)被加入。在加入完成之后,所得反应混合物在室温在白光(white light)400watt bulb的存在下被搅拌,持续20h。反应混合物在室温被搅拌持续20h。反应混合物被过滤和采用CCl_4(2x800mL)洗涤。所述滤液是在减压下蒸发的,其是进一步通过柱色谱法在硅胶上纯化,使用0-5%在己烷中的EA作为洗脱液,提供化合物5A。MS(m/z):409.66[M+H]$^+$。

[2253] 3,6-二溴甲吡啶醛(5B)的合成:

[2254] 向在80℃的化合物5A(100.0g,244.67mmol)在EtOH(1000mL)中的溶液,在1h中逐滴加入在相同温度的含水硝酸银(103.9g,611.6mmol,在300mL水中)。在加入是完全的之后,所得反应混合物被搅拌至回流,持续又一5h。反应混合物冷却至室温和过滤。所述滤液是在减压下蒸发的和所述作为结果的粗制品是采用水稀释(1000mL)。所述含水层是采用乙酸乙酯(3x 400mL)萃取。所述合并的有机层是采用水(2x400mL)洗涤,采用硫酸钠干燥和在

减压下蒸馏出，得到化合物5B。MS(m/z):265.96。$[M+H]^+$

[2255] (S,Z)-N-((3,6-二溴吡啶-2-基)亚甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(5C)的合成：

[2256] 在室温向搅拌的化合物5B(68.0g,256.7mmol)在DCM中(1400mL)的溶液，加入无水的硫酸铜(II)(102.3g,641.75mmol)之后加入(S)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(37.3g,308.0mmol)。所得悬浮液在室温被搅拌，持续16h。反应混合物被过滤和采用DCM(100mL)洗涤。所述洗脱液是在减压下蒸发的。所述作为结果的粗制化合物是从二乙基醚(300mL)重结晶的，以提供化合物5C。MS(m/z)368.86$[M+H]^+$

[2257] (S)-N-((S)-1-(3,6-二溴吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(5D)的合成：

[2258] 向搅拌的化合物5C(20.0g,54.33mmol)在无水THF(300mL)中的溶液，在1h中在-78℃逐滴加入在-78℃的3,5-二氟苄基溴化镁(260.8mL,0.2M在醚中,65.20mmol)溶液。在加入完成之后，所得反应混合物在-78℃被搅拌，持续1h。在相同温度反应混合物是采用含水NH_4Cl(200mL)猝灭。有机层被分离和含水层是采用EtOAc萃取(3x150mL)。所述合并的有机层是采用水(2x 200mL)和盐水洗涤，采用Na_2SO_4干燥。所述溶剂是在减压下蒸馏出和所述作为结果的粗制化合物通过柱色谱法在二氧化硅-凝胶上被纯化，使用0-18％在己烷中的EA作为洗脱液，以提供化合物5D。MS(m/z)496.99$[M+H]^+$

[2259] (S)-1-(3,6-二溴吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙胺盐酸化物(5E)的合成：

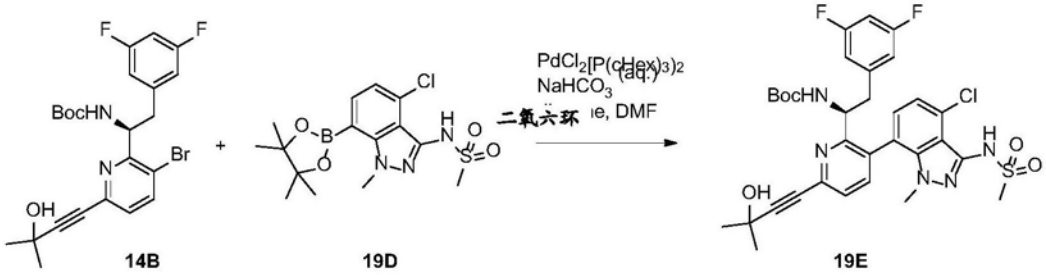
[2260] 在室温向化合物5D(53g,107mmol)在甲醇(100mL)中的溶液缓慢地加入在二氧六环中(30mL)的4N HCl。反应完成之后，所述挥发物在真空中被除去。所得固体被悬浮在醚中(200mL)和通过过滤收集以提供化合物5E。MS(m/z)393.17$[M+H]^+$

[2261] (S)-叔-丁基1-(3,6-二溴吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基氨基甲酸酯(14A)的合成：

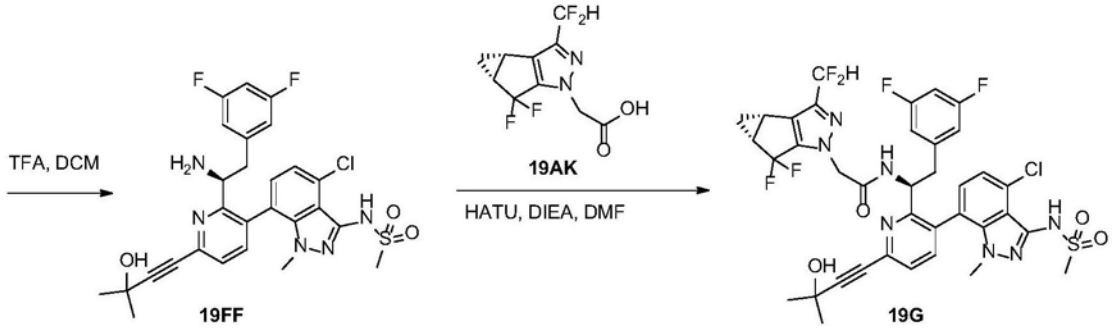
[2262] 在室温向化合物5E(5g,11.7mmol)在DCM(50mL)中的悬浮液加入二-叔-丁基二碳酸酯(3.1g,14mmol)和三乙基胺(2.4g,23mmol)。反应完成之后，所述挥发物在真空中被除去。所得残余物被溶于EtOAc和采用饱和的含水氯化铵和盐水洗涤。有机层采用硫酸钠干燥。所述溶剂是在减压下蒸馏出和所述作为结果的粗制化合物被通过柱色谱法在二氧化硅-凝胶上纯化，使用在己烷中的乙酸乙酯作为洗脱液以提供化合物14A。MS(m/z)492.96$[M+H]^+$

[2263] (S)-叔-丁基(1-(3-溴-6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)氨基甲酸酯(14B)的合成：

[2264] 化合物14A(570mg,1.16mmol)，3-甲基丁醇(179μL,1.74mmol)，CuI(6mg,0.03mmol)，$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(20mg,0.03mmol)和三乙基胺(0.5mL)在THF(2mL)中的溶液是采用氩脱气，持续15min。所得溶液然后是在35℃加热持续2h。反应完成之后，所述混合物被过滤通过C盐的垫和采用乙酸乙酯洗涤。所述合并的有机层是采用含水NH_4Cl，水和盐水洗涤，采用Na_2SO_4干燥。所述溶剂是在减压下蒸馏出和所述作为结果的粗制化合物被通过柱色谱法在二氧化硅-凝胶上纯化，使用在己烷中的乙酸乙酯作为洗脱液以提供化合物14B。MS(m/z)496.90$[M+H]^+$



[2265]



[2266] (S)-叔-丁基1-(3-(4-氯-1-甲基-3-(甲基磺酰氨基)-1H-吲唑-7-基)-6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基氨基甲酸酯(19E)的合成：

[2267] 向在二氧六环(150mL)和DMF(75ml)中的14B(4000mg,8.075mmol)的烧瓶加入N-(4-氯-1-甲基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吲唑-3-基)甲磺酰胺(3114mg,8.075mmol),1N碳酸氢钠(20.2ml,20.2mmol)和二氯双(三环己基膦)钯(II)(715.3mg,0.97mmol)。反应混合物被通过N_2脱气,持续30分和然后移除至在150℃的油浴,持续45分。反应冷却至室温和过滤。所述滤液被浓缩和溶于EtOAc(300mL)和采用盐水洗涤两次。有机层采用硫酸钠干燥,浓缩和通过柱色谱法在二氧化硅-凝胶上纯化,使用50-90％在己烷中的EtOAc作为洗脱液以提供19E。MS(m/z)674.7$[M+H]^+$。

[2268] (S)-N-(7-(2-(1-氨基-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔基)吡啶-3-基)-4-氯-1-甲基-1H-吲唑-3-基)甲磺酰胺TFA盐(19FF)的合成：

[2269] 向19E(1g,1.48mmol)的烧瓶,将10mL的40％的在二氯甲烷中的TFA加入至所述烧瓶。所述混合物是通过NaHCO3(aq)中和的和采用EtOAc萃取(200mL两次)。有机层被浓缩和干燥以提供0.85g的所希望的产品19FF,其没有进一步纯化而被使用。MS(m/z)574.4$[M+H]^+$。

[2270] (S)-N-(1-(3-(4-氯-1-甲基-3-(甲基磺酰氨基)-1H-吲唑-7-基)-6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(二氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺(19G)的合成：

[2271] 向在20mL DMF中的19FF(850mg,1.48mmol)和DIEA(0.5mL,2.96mmol)的烧瓶,在0℃将在10mL的DMF中的19AK(350mg,1.33mmol)和HATU(507mg,1.33mmol)缓慢地加入至所述混合物。所述混合物被采用EtOAc稀释(300mL)和采用$NaHCO_3$洗涤。有机层被浓缩和通过柱色谱法在二氧化硅-凝胶上纯化,使用50-80％在己烷中的EtOAc作为洗脱液以提供19G。MS(m/z)820.8$[M+H]^+$。

[2272] 实例202

[2273] 下述说明代表性的药物剂型，其含有式I的化合物('化合物X')，用于在人类中的治疗或预防性使用。

[2274]

(i) 片剂 1	mg/片
化合物 X=	100.0
乳糖	77.5
聚维酮	15.0
交联羧甲纤维素钠	12.0
微晶纤维素	92.5
硬脂酸镁	3.0
	300.0

[2275]

(ii) 片剂 2	mg/片
化合物 X=	20.0
微晶纤维素	410.0
淀粉	50.0
淀粉羟乙酸钠	15.0
硬脂酸镁	5.0
	500.0

[2276]

(iii)胶囊	mg/胶囊
化合物 X=	10.0
胶体二氧化硅	1.5
乳糖	465.5
预胶化淀粉	120.0
硬脂酸镁	3.0
	600.0

[2277]

(iv) 注射剂 1	(1 mg/ml)mg/ml
化合物 X= (游离酸形式)	1.0
磷酸氢二钠	12.0
磷酸二氢钠	0.7
氯化钠	4.5
1.0 N 氢氧化钠溶液	
(pH 调节至 7.0-7.5)	适量（q.s.）
注射用水	加至足量（q.s. ad）1 mL

[2278]

[2279]

(v) 注射剂 2 (10 mg/ml)	mg/ml
化合物 X= (游离酸形式)	10.0
磷酸二氢钠	0.3
磷酸氢二钠	1.1
聚乙二醇 400	200.0
1.0 N 氢氧化钠溶液 (pH 调节至 7.0-7.5)	适量
注射用水	加至足量（q.s. ad）1 mL

[2280]

(vi) 气溶胶	mg/罐（can）
化合物 X=	20.0
油酸	10.0
三氯单氟甲烷	5,000.0
二氯二氟甲烷	10,000.0
二氯四氟乙烷	5,000.0

[2281] 上述配制剂可以通过在所述药物领域中熟知常规方法获得。

[2282] 所有参考文献，包括出版物，专利和专利文件都通过引用并入本文，就好像通过引用单独并入一样。已经参照各种具体和优选的实施方案和技术说明本发明。然而，应该理解的是，在本发明的精神和范围之内可以进行许多变化和修改。

[2283] 将在本公开(特别是在以下权利要求的上下文中)的上下文中使用术语“一”和“一个”和“该(所述)”和类似的提及都被解释为既包括单数和复数，除非本文另有所示或与上下文明显矛盾。本文中所描述的所有方法可以以任何合适的顺序进行，除非本文另外说明或另外与上下文明显矛盾。本文所提供的任何和所有实例或示例性语言(例如，如(例如)，优选的，优选地)的使用，仅仅是为了进一步说明本公开的内容，并且不造成对权利要求的范围的限制。说明书中的任何语言不应被解释为表示任何未要求保护的元素在本公开内容的实践中是必要的。

[2284] 在本文中描述所要求保护的公开内容的替代实施例，包括发明人已知的用于实施要求保护的发明的最佳方式。这些中，所公开的实施方案的变化将在本领域的普通技术人员阅读前述公开内容后对于本领域的普通技术人员变得明显。发明人预期技术人员采用这些合适的变型(例如，改变或结合特征或实施方案)，并且发明人希望本发明也可以以不同于这里具体描述的方式被实施。

[2285] 因此，本发明包括所附权利要求中描述的主题的所有修改和等同物，如适用法律允许的。此外，在所有可能的变化中上述元素的任何组合由本发明所包括，除非本文另外指出或另外与上下文明显矛盾。

[2286] 个别数值的使用表示为近似值，如同值前面采用词语“约”或“近似”。同样，除非另外明确指出，否则，在本申请中规定的各种范围中的数值均表示为近似值，如同所述范围内

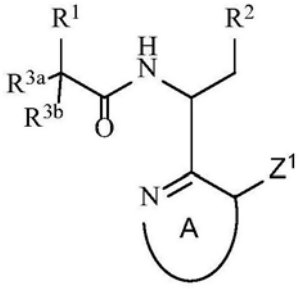
的最小值和最大值前面均采用词语“约”或“近似”。以这种方式，上述变型和下述范围可以被用于与范围内的值获得基本上相同的结果。如本文所用，“约”和“近似”当指的是一个数值时具有对于本技术领域普通技术人员而言普通和通常的含义，所述技术领域是所公开的主题最接近或与所讨论的范围或要素相关的技术领域。从严格的数值边界扩大的量取决于许多因素。例如，一些可以考虑的因素包括元素的临界状况和/或变化的给定数量将会对所要求保护的主题的性能的作用，以及本领域技术人员已知的其他考虑因素。如本文所使用的，为不同的数值使用不同的有效数字量不是意味着限制，如何使用“约”或“近似”将有助于拓宽一个特定数值或范围。另外，范围的公开旨在作为连续的范围，包括在最小至最大值之间的每一个值，加上由使用术语“约”或“近似”得到的范围的拓宽。因此，本文数值范围的提及仅旨在用作单独提及落在该范围内的每一个单独的值的速记方法，除非本文另外指出，并且每个单独的值被并入说明书中，就好像它在本文中被单独列举。在一个方面中，约数值包括与倾向于该值本身。例如，约x包括与倾向于x本身。

[2287] 应当理解的是，可以通过本文公开的任何数据来形成，或衍生自本文公开的任何数据的任何范围，比率和比率的范围代表本公开内容的进一步实施方案，并且都被包括作为公开内容的一部分，如同他们被明确提出。这包括，包括或不包括上限和/或下边界的可以形成的范围。因此，与特定范围，比率或比率范围最密切相关的领域的普通技术人员将理解，这样的值是毫无疑义地衍生自本文中所呈现的数据。

[2288] 实施方案

[2289] 以下提供的是某些实施方案。

[2290] 实施方案I-1.式I的化合物：

[2291] 

I

[2292] 其中：

[2293] A是6-元单环-杂芳基，其具有一个或两个氮原子，其中所述6-元单环-杂芳基用在所显示的位置的一个Z^1基团取代，用一个Z^2基团取代和任选地用一个或多个(例如，1或2个)Z^3基团取代；

[2294] R^1是6-12元芳基，5-12元杂芳基或3-12元杂环，其中R^1的任意6-12元芳基，5-12元杂芳基或3-12元杂环任选地用一个或多个(例如，1、2、3、4或5个)Z^4基团取代；

[2295] R^2是苯基，5-元单环-杂芳基，6-元单环-杂芳基或(C_3-C_7)碳环，其中R^2的任意苯基，5-元单环-杂芳基，6-元单环-杂芳基或(C_3-C_7)碳环任选地用一个或多个(例如，1、2、3、4或5个)Z^5基团取代；

[2296] 各个R^{3a}和R^{3b}独立地选自H，卤素，(C_1-C_3)烷基和(C_1-C_3)卤代烷基，或R^{3a}选自H，(C_1-C_3)烷基和(C_1-C_3)卤代烷基和R^{3b}选自-OH和-CN；

[2297] Z^1选自6-12元芳基，5-14元杂芳基和3-14元杂环，其中Z^1的任意6-12元芳基，5-14

元杂芳基和3-14元杂环任选地用一个或多个(例如,1、2、3、4或5个)Z^{1a}或Z^{1b}取代;

[2298] 各Z^{1a}独立地选自(C_3-C_7)碳环,6-12元芳基,5-12元杂芳基,3-12元杂环,卤素,-CN,$-OR^{n1}$,$-OC(O)R^{p1}$,$-OC(O)NR^{q1}R^{r1}$,$-SR^{n1}$,$-S(O)R^{p1}$,$-S(O)_2OH$,$-S(O)_2R^{p1}$,$-S(O)_2NR^{q1}R^{r1}$,$-NR^{q1}R^{r1}$,$-NR^{n1}COR^{p1}$,$-NR^{n1}CO_2R^{p1}$,$-NR^{n1}CONR^{q1}R^{r1}$,$-NR^{n1}S(O)_2R^{p1}$,$-NR^{n1}S(O)_2OR^{p1}$,$-NR^{n1}S(O)_2NR^{q1}R^{r1}$,$NO_2$,$-C(O)R^{n1}$,$-C(O)OR^{n1}$,$-C(O)NR^{q1}R^{r1}$和$-S(O)_2NR^{n1}COR^{p1}$,其中$Z^{1a}$的任意$(C_3-C_7)$碳环,6-12元芳基,5-12元杂芳基和3-12元杂环任选地用一个或多个(例如,1、2、3、4或5个)Z^{1c}或Z^{1d}基团取代;

[2299] 各Z^{1b}独立地选自(C_1-C_8)烷基,(C_2-C_8)烯基和(C_2-C_8)炔基,其中的Z^{1b}的任意(C_1-C_8)烷基,(C_2-C_8)烯基和(C_2-C_8)炔基任选地用一个或多个(例如,1、2、3、4或5个)Z^{1c}基团取代;

[2300] 各Z^{1c}独立地选自(C_3-C_7)碳环,苯基,5-6元单环-杂芳基,3-7元杂环,卤素,-CN,$-OR^{n2}$,$-OC(O)R^{p2}$,$-OC(O)NR^{q2}R^{r2}$,$-SR^{n2}$,$-S(O)R^{p2}$,$-S(O)_2OH$,$-S(O)_2R^{p2}$,$-S(O)_2NR^{q2}R^{r2}$,$-NR^{q2}R^{r2}$,$-NR^{n2}COR^{p2}$,$-NR^{n2}CO_2R^{p2}$,$-NR^{n2}CONR^{q2}R^{r2}$,$-NR^{n2}S(O)_2R^{p2}$,$-NR^{n2}S(O)_2OR^{p2}$,$-NR^{n2}S(O_2NR^{q2}R^{r2}$,$NO_2$,$-C(O)R^{n2}$,$-C(O)OR^{n2}$,$-C(O)NR^{q2}R^{r2}$,卤代苯基,5-6元卤代杂芳基,3-7元卤代杂环和(C_1-C_8)杂烷基;

[2301] 各Z^{1d}独立地选自(C_1-C_8)烷基,(C_2-C_8)烯基,(C_2-C_8)炔基和(C_1-C_8)卤代烷基;

[2302] 各R^{n1}独立地选自H,(C_1-C_8)烷基,(C_2-C_8)烯基,(C_2-C_8)炔基,(C_3-C_7)碳环,3-7元杂环,5-6元单环-杂芳基和苯基,其中R^{n1}的任意(C_3-C_7)碳环,3-7元杂环,5-6元单环-杂芳基和苯基任选地用一个或多个(例如,1、2、3、4或5个)Z^{1c}或Z^{1d}基团取代和其中R^{n1}的任意(C_1-C_8)烷基,(C_2-C_8)烯基和(C_2-C_8)炔基任选地用一个或多个(例如,1、2、3、4或5个)Z^{1c}基团取代;

[2303] 各R^{p1}独立地选自(C_1-C_8)烷基,(C_2-C_8)烯基,(C_2-C_8)炔基,(C_3-C_7)碳环,3-7元杂环,5-6元单环-杂芳基和苯基,其中R^{p1}的任意(C_3-C_7)碳环,3-7元杂环,5-6元单环-杂芳基和苯基任选地用一个或多个(例如,1、2、3、4或5个)Z^{1c}或Z^{1d}基团取代和其中R^{p1}的任意(C_1-C_8)烷基,(C_2-C_8)烯基和(C_2-C_8)炔基任选地用一个或多个(例如,1、2、3、4或5个)Z^{1c}基团取代;

[2304] R^{q1}和R^{r1}各自独立地选自H,(C_1-C_8)烷基,(C_2-C_8)烯基,(C_2-C_8)炔基,(C_3-C_7)碳环,3-7元杂环,5-6元单环-杂芳基和苯基,其中R^{q1}或R^{r1}的任意(C_3-C_7)碳环,3-7元杂环,5-6元单环-杂芳基和苯基任选地用一个或多个(例如,1、2、3、4或5个)Z^{1c}或Z^{1d}基团取代和其中R^{q1}或R^{r1}的任意(C_1-C_8)烷基,(C_2-C_8)烯基和(C_2-C_8)炔基任选地用一个或多个(例如,1、2、3、4或5个)Z^{1c}基团取代,或R^{q1}和R^{r1}与它们所连接的氮一起形成5,6或7-元杂环,其中所述5,6或7-元杂环任选地用一个或多个(例如,1、2、3、4或5个)Z^{1c}或Z^{1d}基团取代;

[2305] 各R^{n2}独立地选自H,(C_1-C_8)烷基,(C_2-C_8)烯基,(C_2-C_8)炔基,(C_3-C_7)碳环,3-7元杂环,5-6元单环-杂芳基,苯基,卤代苯基,5-6元单环-卤代杂芳基,3-7元卤代杂环,(C_1-C_8)卤代烷基和(C_1-C_8)杂烷基;

[2306] 各R^{p2}独立地选自(C_1-C_8)烷基,(C_2-C_8)烯基,(C_2-C_8)炔基,(C_3-C_7)碳环,3-7元杂环,5-6元单环-杂芳基,苯基,卤代苯基,5-6元单环-卤代杂芳基,3-7元卤代杂环,(C_1-C_8)卤代烷基和(C_1-C_8)杂烷基;

[2307] R^{q2}和R^{r2}各自独立地选自H,(C_1-C_8)烷基,(C_2-C_8)烯基,(C_2-C_8)炔基,(C_3-C_7)碳环,

3-7元杂环,5-6元单环-杂芳基,苯基,卤代苯基,5-6元单环-卤代杂芳基,3-7元卤代杂环,(C1-C8)卤代烷基和(C1-C8)杂烷基,或R^{q2}和R^{r2}与它们所连接的氮一起形成5,6或7-元杂环;

[2308] Z^2选自(C2-C8)烯基,(C2-C8)炔基,6-12元芳基,5-12元C-连接的-杂芳基,3-12元C-连接的-杂环,-C(O)R^{n3}和-C(O)$NR^{q3}R^{r3}$,其中Z^2的任意6-12元芳基,5-12元C-连接的-杂芳基和3-12元C-连接的-杂环任选地用一个或多个(例如,1、2、3、4或5个)Z^{2b}或Z^{2c}基团取代和其中Z^2的任意(C2-C8)烯基和(C2-C8)炔基任选地用一个或多个(例如,1,2,3,4,或5个)Z^{2c}基团取代;

[2309] 各Z^{2a}独立地选自(C3-C7)碳环,6-12元芳基,5-12元杂芳基,3-12元杂环,卤素,-CN,-OR^{n4},-OC(O)R^{p4},-OC(O)$NR^{q4}R^{r4}$,-SR^{n4},-S(O)R^{p4},-S(O)$_2$OH,-S(O)$_2R^{p4}$,-S(O)$_2NR^{q4}R^{r4}$,-$NR^{q4}R^{r4}$,-$NR^{n4}COR^{p4}$,-$NR^{n4}CO_2R^{p4}$,-$NR^{n4}CONR^{q4}R^{r4}$,-NR^{n4}S(O)$_2R^{p4}$,-NR^{n4}S(O)$_2OR^{p4}$,-NR^{n4}S(O)$_2NR^{q4}R^{r4}$,NO_2,-C(O)R^{n4},-C(O)OR^{n4}和-C(O)$NR^{q4}R^{r4}$,其中Z^{2a}的任意(C3-C7)碳环,6-12元芳基,5-12元杂芳基和3-12元杂环任选地用一个或多个(例如,1、2、3、4或5个)Z^{2b}或Z^{2c}基团取代;

[2310] 各Z^{2b}独立地选自(C1-C4)烷基,(C1-C4)杂烷基和(C1-C4)卤代烷基;

[2311] 各Z^{2c}独立地选自卤素,-CN,-OR^{n4},-OC(O)R^{p4},-OC(O)$NR^{q4}R^{r4}$,-SR^{n4},-S(O)R^{p4},-S(O)$_2$OH,-S(O)$_2R^{p4}$,-S(O)$_2NR^{q4}R^{r4}$,-$NR^{q4}R^{r4}$,-$NR^{n4}COR^{p4}$,-$NR^{n4}CO_2R^{p4}$,-$NR^{n4}CONR^{q4}R^{r4}$,-NR^{n4}S(O)$_2R^{p4}$,-NR^{n4}S(O)$_2OR^{p4}$,-NR^{n4}S(O)$_2NR^{q4}R^{r4}$,NO_2,-C(O)R^{n4},-C(O)OR^{n4}和-C(O)$NR^{q4}R^{r4}$;

[2312] 各R^{n3}独立地选自H,(C1-C4)烷基,(C2-C4)烯基,(C3-C7)碳环,3-12元杂环,5-12元杂芳基和6-12元芳基,其中的R^{n3}任意(C3-C7)碳环,3-12元杂环,5-12元杂芳基和6-12元芳基任选地用一个或多个(例如,1、2、3、4或5个)Z^{2b}或Z^{2c}基团取代和其中R^{n3}的任意(C1-C4)烷基,(C2-C4)烯基和(C2-C4)炔基任选地用一个或多个(例如,1、2、3、4或5个)Z^{2a}基团取代;

[2313] R^{q3}和R^{r3}各自独立地选自H,(C1-C4)烷基,(C2-C4)烯基,(C3-C7)碳环,3-12元杂环,5-12元杂芳基和6-12元芳基,其中R^{q3}或R^{r3}的任意(C3-C7)碳环,3-12元杂环,5-12元杂芳基和6-12元芳基任选地用一个或多个(例如,1、2、3、4或5个)Z^{2b}或Z^{2c}基团取代和其中R^{q3}或R^{r3}的任意(C1-C4)烷基和(C2-C4)烯基任选地用一个或多个(例如,1、2、3、4或5个)Z^{2a}基团取代,或R^{q3}和R^{r3}与它们所连接的氮一起形成杂环或杂芳基,其中所述杂环或杂芳基任选地用一个或多个(例如,1、2、3、4或5个)Z^{2b}或Z^{2c}基团取代;

[2314] 各R^{n4}独立地选自H,(C1-C4)烷基,(C2-C8)烯基,(C2-C8)炔基,(C1-C4)卤代烷基和(C1-C4)杂烷基;

[2315] 各R^{p4}独立地选自(C1-C8)烷基,(C2-C4)烯基,(C2-C4)炔基,(C1-C4)卤代烷基和(C1-C4)杂烷基;

[2316] R^{q4}和R^{r4}各自独立地选自H,(C1-C4)烷基,(C2-C4)烯基,(C2-C4)炔基,(C1-C4)卤代烷基和(C1-C4)杂烷基;

[2317] 各Z^3独立地选自卤素,(C1-C4)烷基,-OH,-CN,(C1-C4)杂烷基和(C1-C4)卤代烷基;

[2318] 各Z^4独立地选自(C1-C8)烷基,(C2-C8)烯基,(C2-C8)炔基,(C3-C7)碳环,卤素,-CN,-OR^{n5},-OC(O)R^{p5},-OC(O)$NR^{q5}R^{r5}$,-SR^{n5},-S(O)R^{p5},-S(O)$_2$OH,-S(O)$_2R^{p5}$,-S(O)$_2NR^{q5}R^{r5}$,-$NR^{q5}R^{r5}$,-$NR^{n5}COR^{p5}$,-$NR^{n5}CO_2R^{p5}$,-$NR^{n5}CONR^{q5}R^{r5}$,-NR^{n5}S(O)$_2R^{p5}$,-NR^{n5}S(O)$_2OR^{p5}$,-NR^{n5}S(O)$_2NR^{q5}R^{r5}$,NO_2,-C(O)R^{n5},-C(O)OR^{n5}和-C(O)$NR^{q5}R^{r5}$,其中Z^4的任意(C3-C7)碳环任选地用一个或多个(例如,1、2、3、4或5个)Z^{4a}或Z^{4b}基团取代和其中Z^4的任意(C1-C8)烷基,(C2-C8)烯基和(C2-C8)炔基任选地用一个或多个(例如,1、2、3、4或5个)Z^{4a}基团取代;

[2319] 各Z^{4a}独立地选自卤素，-CN，$-OR^{n6}$，$-OC(O)R^{p6}$，$-OC(O)NR^{q6}R^{r6}$，$-SR^{n6}$，$-S(O)R^{p6}$，$-S(O)_2OH$，$-S(O)_2R^{p6}$，$-S(O)_2NR^{q6}R^{r6}$，$-NR^{q6}R^{r6}$，$-NR^{n6}COR^{p6}$，$-NR^{n6}CO_2R^{p6}$，$-NR^{n6}CONR^{q6}R^{r6}$，$-NR^{n6}S(O)_2R^{p6}$，$-NR^{n6}S(O)_2OR^{p6}$，$-NR^{n6}S(O)_2NR^{q6}R^{r6}$，$NO_2$，$-C(O)R^{n6}$，$-C(O)OR^{n6}$和$-C(O)NR^{q6}R^{r6}$；

[2320] 各Z^{4b}独立地选自(C_1-C_4)烷基，(C_2-C_4)烯基(C_2-C_4)炔基和(C_1-C_4)卤代烷基；

[2321] 各R^{n5}独立地选自H，(C_1-C_4)烷基，(C_1-C_4)卤代烷基，(C_1-C_4)杂烷基，(C_2-C_4)烯基和(C_2-C_4)炔基；

[2322] 各R^{p5}独立地选自(C_1-C_4)烷基，(C_1-C_4)卤代烷基，(C_1-C_4)杂烷基，(C_2-C_4)烯基和(C_2-C_4)炔基；

[2323] R^{q5}和R^{r5}各自独立地选自H，(C_1-C_4)烷基，(C_1-C_4)卤代烷基，(C_1-C_4)杂烷基，(C_2-C_4)烯基和(C_2-C_4)炔基；

[2324] 各R^{n6}独立地选自H，(C_1-C_4)烷基，(C_1-C_4)卤代烷基，(C_1-C_4)杂烷基，(C_2-C_4)烯基和(C_2-C_4)炔基；

[2325] 各R^{p6}独立地选自(C_1-C_4)烷基，(C_1-C_4)卤代烷基，(C_1-C_4)杂烷基，(C_2-C_4)烯基和(C_2-C_4)炔基；

[2326] R^{q6}和R^{r6}各自独立地选自H，(C_1-C_4)烷基，(C_1-C_4)卤代烷基，(C_1-C_4)杂烷基，(C_2-C_4)烯基和(C_2-C_4)炔基；

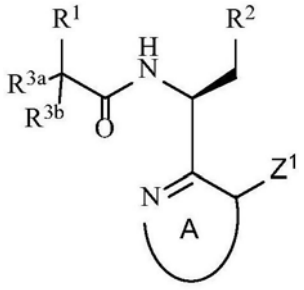
[2327] 各Z^5独立地选自(C_1-C_6)烷基，卤素，-CN和$-OR^{n7}$，

[2328] 其中Z^5的任意(C_1-C_6)烷基任选地用一个或多个(例如，1、2、3、4或5个)卤素取代；并且

[2329] 各R^{n7}独立地选自H，(C_1-C_3)烷基，(C_1-C_3)卤代烷基和(C_3-C_7)碳环；

[2330] 或其药学上可接受的盐。

[2331] 实施方案I-2.所述实施方案I-1的化合物，其是式Ia的化合物：

[2332] 

Ia

[2333] 或其药学上可接受的盐。

[2334] 实施方案I-3.所述实施方案I-1或实施方案I-I-2的化合物其中R^{3a}和R^{3b}各是H。

[2335] 实施方案I-4.实施方案I-1至I-3的任一项的化合物其中R^2是苯基或5-元单环-杂芳基，其中R^2的任意苯基或5-元单环-杂芳基任选地用一个或多个Z^5基团取代。

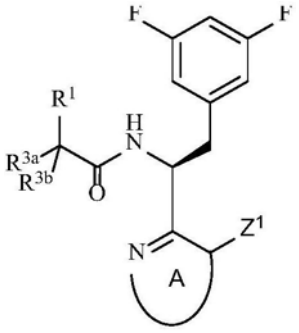
[2336] 实施方案I-5.实施方案I-1至I-3的任一项的化合物其中R^2是苯基，其任选地用一个或多个Z^5基团取代。

[2337] 实施方案I-6.实施方案I-1至I-5的任一项的化合物其中各Z^5是卤素。

[2338] 实施方案I-7.实施方案I-1至I-5的任一项的化合物其中各Z^5是氟。

[2339] 实施方案I-8.所述实施方案I-1或实施方案I-2的化合物其中R^2是3,5-二氟苯基。

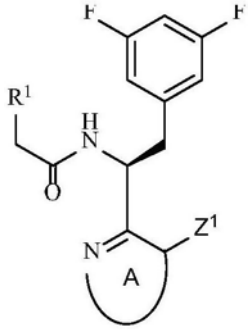
[2340] 实施方案I-9.所述实施方案I-1的化合物，其是式Ig的化合物：

[2341] 

Ig

[2342] 或其药学上可接受的盐。

[2343] 实施方案I-10.所述实施方案I-1的化合物,其是式Ie的化合物:

[2344] 

Ie

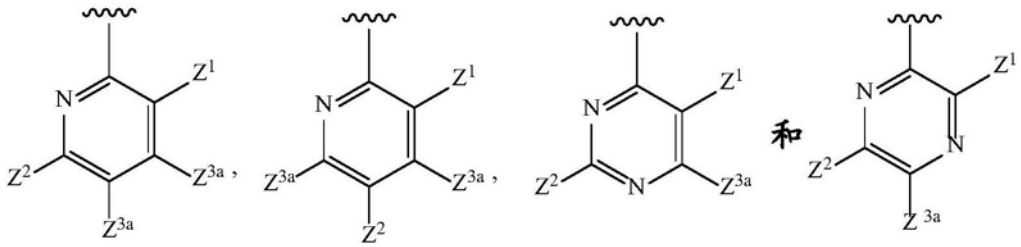
[2345] 或其药学上可接受的盐。

[2346] 实施方案I-11.实施方案I-1至I-10的任一项的化合物其中A是吡啶基,嘧啶基,吡嗪基或哒嗪基,其中A的任意吡啶基,嘧啶基,吡嗪基或哒嗪基是用在所显示的位置的一个Z^1基团取代,用一个Z^2基团取代和任选地用一个或多个Z^3基团取代。

[2347] 实施方案I-12.实施方案I-1至I-10的任一项的化合物其中A是吡啶基,其中A的任意吡啶基是用在所显示的位置的一个Z^1基团取代,用一个Z^2基团取代和任选地用一个或多个Z^3基团取代。

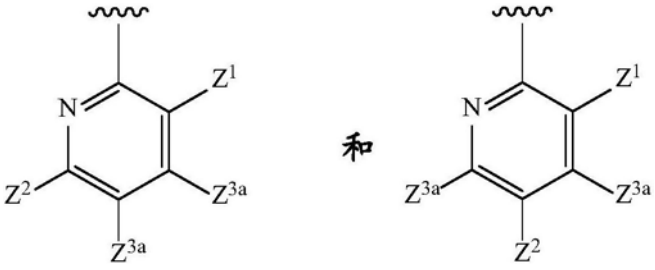
[2348] 实施方案I-13.实施方案I-1至I-12的任一项的化合物其中A是用在所显示的位置的一个Z^1基团取代和用一个Z^2基团取代。

[2349] 实施方案I-14.实施方案I-1至I-10的任一项的化合物其中A-Z^1选自:

[2350] 

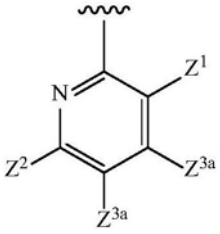
[2351] 其中各Z^{3a}独立地选自H和Z^3。

[2352] 实施方案I-15.实施方案I-1至I-10的任一项的化合物其中A-Z^1选自:

[2353]  和

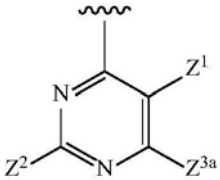
[2354] 其中各Z^{3a}独立地选自H和Z^3。

[2355] 实施方案I-16.实施方案I-1至I-10的任一项的化合物其中A-Z^1是：

[2356] 

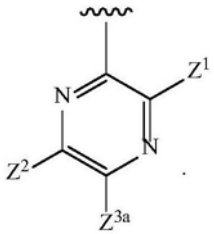
[2357] 其中各Z^{3a}独立地选自H和Z^3。

[2358] 实施方案I-17.实施方案I-1至I-10的任一项的化合物其中A-Z^1是：

[2359] 

[2360] 其中Z^{3a}选自H和Z^3。

[2361] 实施方案I-18.实施方案I-1至I-10的任一项的化合物其中A-Z^1是：

[2362] 

[2363] 其中Z^{3a}选自H和Z^3。

[2364] 实施方案I-19.实施方案I-14至I-18的任一项的化合物其中各Z^{3a}是H。

[2365] 实施方案I-20.实施方案I-1至I-19的任一项的化合物其中Z^1选自苯基，5-14元杂芳基和3-14元杂环，其中Z^1的任意苯基，5-14元杂芳基和3-14元杂环任选地用一个或多个Z^{1a}或Z^{1b}基团取代。

[2366] 实施方案I-21.实施方案I-1至I-19的任一项的化合物其中Z^1选自苯基，5-6元单环-杂芳基，8-10元双环-杂芳基，8-10元双环-杂环和9-12元三环-杂环其中Z^1的任意苯基，5-6元单环-杂芳基，8-10元双环-杂芳基，8-10元双环-杂环和9-12元三环-杂环任选地用一个或多个Z^{1a}或Z^{1b}基团取代。

[2367] 实施方案I-22.实施方案I-1至I-19的任一项的化合物其中Z^1选自苯基，5-6元单环-杂芳基，8-10元双环-杂芳基，8-10元双环-杂环和9-12元三环-杂环，其中所述5-6元单环-杂芳基，8-10元双环-杂芳基，8-10元双环-杂环和9-12元三环-杂环在所述环系统中具有1-11个碳原子和1-5个杂原子和其中Z^1的任意苯基，5-6元单环-杂芳基，8-10元双环-杂

芳基，8-10元双环-杂环和9-12元三环-杂环任选地用一个或多个Z^{1a}或Z^{1b}基团取代。

[2368] 实施方案I-23.实施方案I-1至I-19的任一项的化合物其中Z^1选自8-10元双环-杂芳基和8-10元双环-杂环，其中Z^1的8-10元双环-杂芳基和8-10元双环-杂环中的任一个任选地用一个或多个Z^{1a}或Z^{1b}基团取代。

[2369] 实施方案I-24.实施方案I-1至I-19的任一项的化合物其中Z^1选自8-10元双环-杂芳基和8-10元双环-杂环，其中所述8-10元双环-杂芳基和8-10元双环-杂环在所述环系统中具有3-9个碳原子和1-5个杂原子和其中Z^1的任意8-10元双环-杂芳基和8-10元双环-杂环任选地用一个或多个Z^{1a}或Z^{1b}基团取代。

[2370] 实施方案I-25.实施方案I-1至I-19的任一项的化合物其中Z^1选自苯基，1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基，1-氧代异二氢吲哚基，4-氧代-3,4-二氢喹唑啉基，3-氧代螺[环丙烷-1,1'-异二氢吲哚]-基，1H-2-氧代-吡啶基和2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢喹唑啉基，其中Z^1的任意苯基，1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基，1-氧代异二氢吲哚基，4-氧代-3,4-二氢喹唑啉基，3-氧代螺[环丙烷-1,1'-异二氢吲哚]-基，1H-2-氧代-吡啶基和2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢喹唑啉基任选地用一个或多个Z^{1a}或Z^{1b}基团取代。

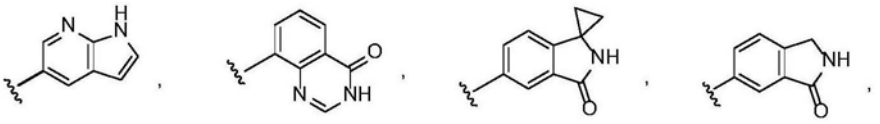
[2371] 实施方案I-26.实施方案I-1至I-19的任一项的化合物其中Z^1选自苯基，1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基，1-氧代异二氢吲哚-5-基，1-氧代异二氢吲哚-4-基，4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-8-基，3'-氧代螺[环丙烷-1,1'-异二氢吲哚]-5'-基，1H-2-氧代-吡啶-4-基和2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢喹唑啉-8-基，其中Z^1的任意苯基，1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基，1-氧代异二氢吲哚-5-基，1-氧代异二氢吲哚-4-基，4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-8-基，3'-氧代螺[环丙烷-1,1'-异二氢吲哚]-5'-基，1H-2-氧代-吡啶-4-基和2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢喹唑啉-8-基任选地用一个或多个Z^{1a}或Z^{1b}基团取代。

[2372] 实施方案I-27。实施方案I-1至I-26的任一项的化合物其中各Z^{1a}独立地选自卤素，$-OR^{n1}$，$NR^{q1}R^{r1}$和$-C(O)NR^{q1}R^{r1}$。

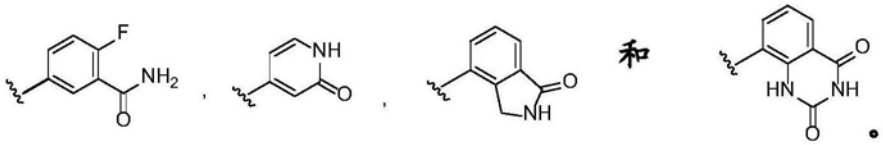
[2373] 实施方案I-28。实施方案I-1至I-26的任一项的化合物其中各Z^{1a}独立地选自卤素和$-C(O)NR^{q1}R^{r1}$。

[2374] 实施方案I-29。实施方案I-1至I-26的任一项的化合物其中R^{n1}，R^{q1}和R^{r1}各是H。

[2375] 实施方案I-30.实施方案I-1至I-19的任一项的化合物其中Z^1选自：



[2376]



[2377] 实施方案I-31.实施方案I-1至I-30的任一项的化合物其中Z^2选自(C_2-C_8)炔基，6-12元芳基，5-12元C-连接的-杂芳基，3-12元C-连接的-杂环和$-C(O)NR^{q3}R^{r3}$，其中Z^2的任意6-12元芳基，5-12元C-连接的-杂芳基和3-12元C-连接的-杂环任选地用一个或多个Z^{2b}或Z^{2c}基团取代和其中Z^2的任意(C_2-C_8)炔基任选地用一个或多个Z^{2c}基团取代。

[2378] 实施方案I-32.实施方案I-1至I-30的任一项的化合物其中Z^2选自(C_2-C_8)炔基,苯基,5-6元C-连接的-单环-杂芳基,8-10元C-连接的-双环-杂芳基,8-10元C-连接的-双环-杂环和-C(O)$NR^{q3}R^{r3}$,其中Z^2的任意苯基,5-6元C-连接的-单环-杂芳基,8-10元C-连接的-双环-杂芳基和8-10元C-连接的-双环-杂环任选地用一个或多个Z^{2b}或Z^{2c}基团取代和其中Z^2的任意(C_2-C_8)炔基任选地用一个或多个Z^{2c}基团取代。

[2379] 实施方案I-33.实施方案I-1至I-30的任一项的化合物其中Z^2选自(C_2-C_8)炔基,苯基,5-6元C-连接的-单环-杂芳基,8-10元C-连接的-双环-杂芳基,8-10元C-连接的-双环-杂环和-C(O)$NR^{q3}R^{r3}$,其中所述5-6元C-连接的-单环-杂芳基,8-10元C-连接的-双环-杂芳基和8-10元C-连接的-双环-杂环在所述环系统中具有1-9个碳原子和1-4个杂原子和其中Z^2的任意苯基,5-6元C-连接的-单环-杂芳基,8-10元C-连接的-双环-杂芳基,8-10元和C-连接的-双环-杂环任选地用一个或多个Z^{2b}或Z^{2c}基团取代和其中Z^2的任意(C_2-C_8)炔基任选地用一个或多个Z^{2c}基团取代。

[2380] 实施方案I-34.实施方案I-1至I-30的任一项的化合物其中Z^2选自4-甲基戊炔基,苯基,吡啶基,1H-2-氧代-吡啶基,三唑基,1-氧代异二氢吲哚基,1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基和-C(O)$NR^{q3}R^{r3}$,其中Z^2的任意苯基,吡啶基,2-氧代吡啶基,三唑基,1-氧代异二氢吲哚基和1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基任选地用一个或多个Z^{2b}或Z^{2c}基团取代和其中Z^2的任意4-甲基戊炔基任选地用一个或多个Z^{2c}基团取代。

[2381] 实施方案I-35.实施方案I-1至I-30的任一项的化合物其中Z^2选自4-甲基戊炔-1-基,苯基,吡啶-4-基,1H-2-氧代-吡啶-2-基,三唑-4-基,1-氧代异二氢吲哚-6-基,1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基和-C(O)$NR^{q3}R^{r3}$,其中Z^2的任意苯基,吡啶-4-基,2-羟基吡啶-2-基,三唑-4-基,1-氧代异二氢吲哚-6-基和1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基任选地用一个或多个Z^{2b}或Z^{2c}基团取代和其中Z^2的任意4-甲基戊炔-1-基任选地用一个或多个Z^{2c}基团取代。

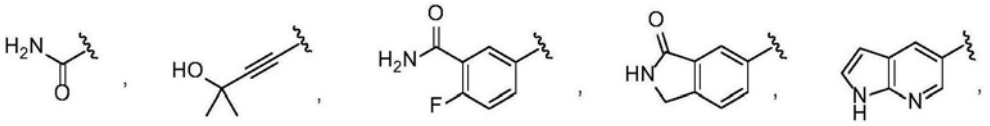
[2382] 实施方案I-36.实施方案I-1至I-35的任一项的化合物其中Z^2任选地用一个或多个Z^{2c}基团取代。

[2383] 实施方案I-37.实施方案I-1至I-36的任一项的化合物其中R^{q3}和R^{r3}各是H。

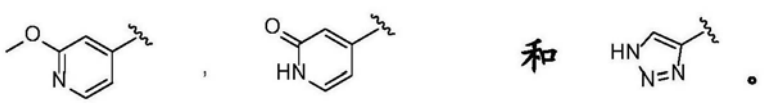
[2384] 实施方案I-38.实施方案I-1至I-37的任一项的化合物其中各Z^{2c}独立地选自卤素,-OR^{n4}和-C(O)$NR^{q4}R^{r4}$。

[2385] 实施方案I-39.实施方案I-1至I-38的任一项的化合物其中R^{n4}是H或甲基和R^{q4}和R^{r4}各是H。

[2386] 实施方案I-40.实施方案I-1至I-30的任一项的化合物其中Z^2选自:

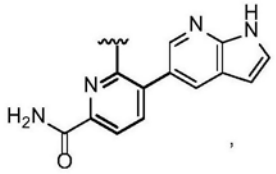


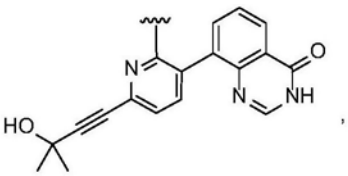
[2387]

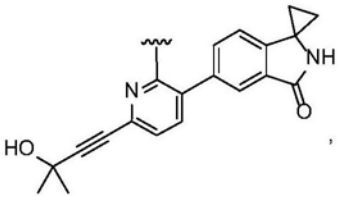


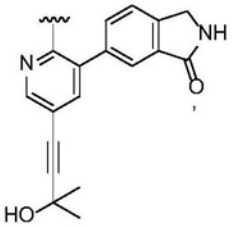
[2388] 实施方案I-41.实施方案I-1至I-10的任一项的化合物其中A-Z^1选自:

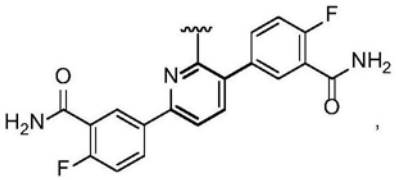
[2389]

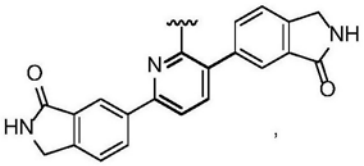


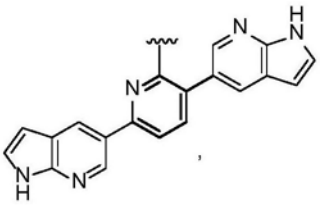




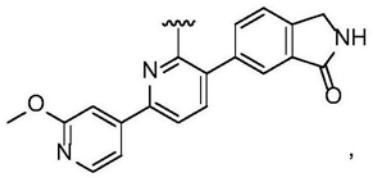
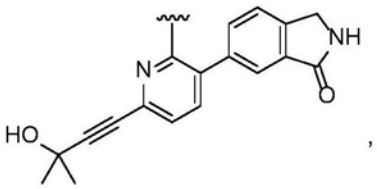
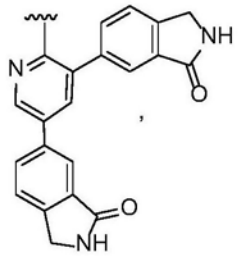
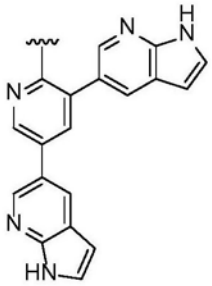
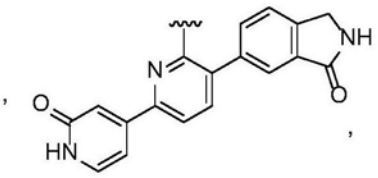
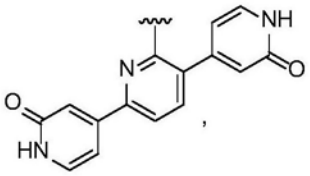
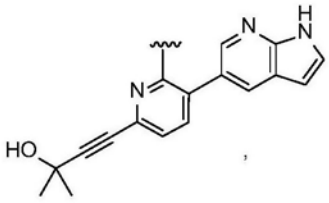
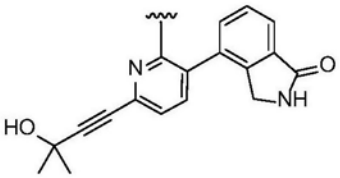
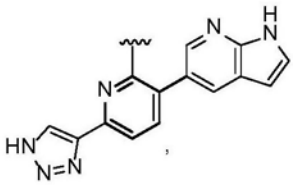
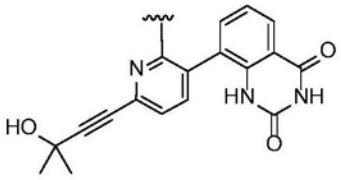
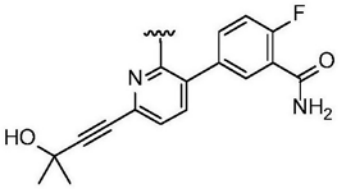








[2390]











和


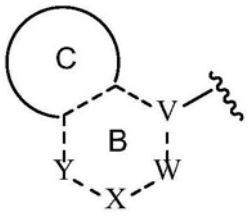
[2391] 实施方案I-42.实施方案I-1至I-41的任一项的化合物其中R^1是5-12元杂芳基,其中R^1的任意5-12元杂芳基任选地用一个或多个Z^4基团取代。

[2392] 实施方案I-43.实施方案I-1至I-41的任一项的化合物其中R^1是8-12元双环-杂芳基或8-12元三环-杂芳基,其中R^1的任意8-12元双环-杂芳基或8-12元三环-杂芳基任选地用一个或多个Z^4基团取代。

[2393] 实施方案I-44.实施方案I-1至I-41的任一项的化合物其中R^1是8-12元双环-杂芳基或8-12元三环-杂芳基,其中所述8-12元双环-杂芳基或8-12元三环-杂芳基在所述环系统中具有4-10个碳原子和1-5个杂原子和其中R^1的任意8-12元双环-杂芳基或8-12元三环-杂芳基任选地用一个或多个Z^4基团取代。

[2394] 实施方案I-45.实施方案I-1至I-41的任一项的化合物其中R^1是8-12元双环-杂芳基或8-12元三环-杂芳基,其中所述8-12元双环-杂芳基或8-12元三环-杂芳基含有至少一个部分不饱和的环和其中R^1的任意8-12元双环-杂芳基或8-12元三环-杂芳基任选地用一个或多个(例如,1、2、3、4或5个)Z^4基团取代。

[2395] 实施方案I-46.实施方案I-1至I-41的任一项的化合物其中R^1具有下述式IIb:

[2396] 

IIb

[2397] 其中:

[2398] C与它所连接的环B的2个碳原子一起形成3-7元单环-碳环,5-8元双环-碳环,3-7元单环-杂环或5-8元双环杂环,其中C的任意3-7元单环-碳环,5-8元双环-碳环,3-7元单环-杂环或5-8元双环杂环任选地用一个或多个(例如1、2、3、4或5个)Z^4基团取代;并且

[2399] B是5或6元单环-杂芳基,其具有1,2或3个氮原子;

[2400] V是C或N;

[2401] W是CZ^{4c},NZ^{4c}或N;

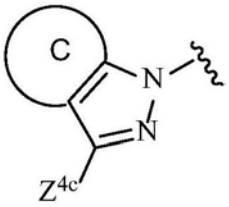
[2402] X是CZ^{4c},NZ^{4c}或N;

[2403] Y是CZ^{4c},N或不存在;

[2404] 所述虚线键选自单键和双键,其中所述虚线键,V,W,X和Y被选择,使得所述5或6元单环-杂芳基B是芳族的;并且

[2405] 各Z^{4c}独立地选自H或Z^4。

[2406] 实施方案I-47.实施方案I-1至I-41的任一项的化合物其中R^1具有下述式IId:

[2407] 

IId

[2408] 其中:

[2409] C与它所连接的2个碳原子一起形成3-7元单环-碳环,5-9元双环-碳环,3-7元单环-杂环或5-9元双环杂环,其中C的任意3-7元单环-碳环,5-9元双环-碳环,3-7元单环-杂环或5-9元双环杂环任选地用一个或多个(例如1、2、3、4或5个)Z^4基团取代;并且

[2410] 各Z^{4c}独立地选自H或Z^4。

[2411] 实施方案I-48.实施方案I-1至I-41的任一项的化合物其中R^1选自3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑基和4,5,6,7-四氢-吲唑基,其中R^1的任意3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑基和4,5,6,7-四氢-吲唑基任选地用一个或多个Z^4基团取代。

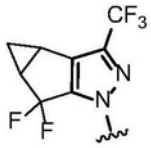
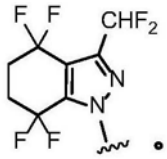
[2412] 实施方案I-49.实施方案I-1至I-41的任一项的化合物其中R^1选自3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基和4,5,6,7-四氢-吲唑-1-基,其中R^1的任意3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基和4,5,6,7-四氢-吲唑-1-基任选地用一个或多个Z^4基团取代。

[2413] 实施方案I-50.实施方案I-1至I-49的任一项的化合物其中各Z^4独立地选自(C_1-

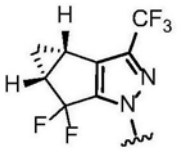
C_6)烷基和卤素,其中Z^4的任意(C_1-C_6)烷基任选地用一个或多个卤素取代。

[2414] 实施方案I-51.实施方案I-1至I-49的任一项的化合物其中各Z^4独立地选自氟,三氟甲基和二氟甲基。

[2415] 实施方案I-52.实施方案I-1至I-41的任一项的化合物其中R^1选自:

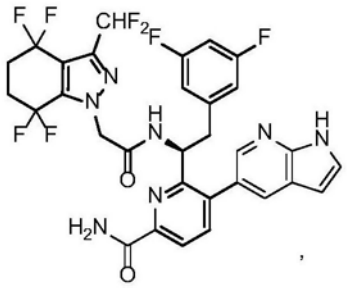
[2416]  和  。

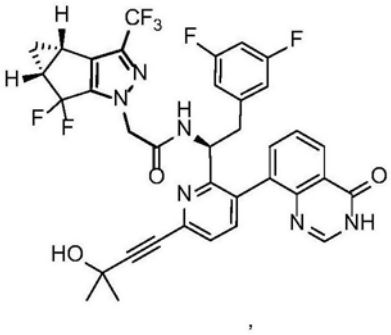
[2417] 实施方案I-53.实施方案I-1至I-41的任一项的化合物其中R^1选自:

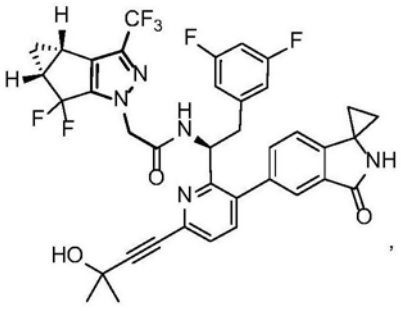
[2418]  和 。

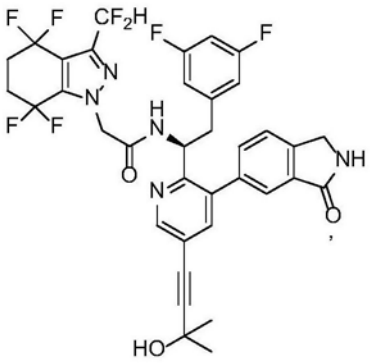
[2419] 实施方案I-54.所述实施方案I-1的化合物,选自:

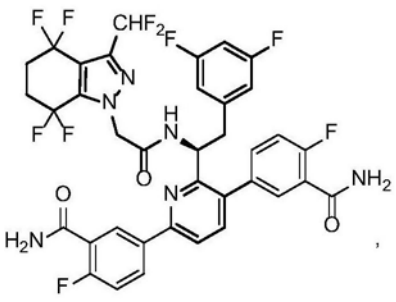
[2420]

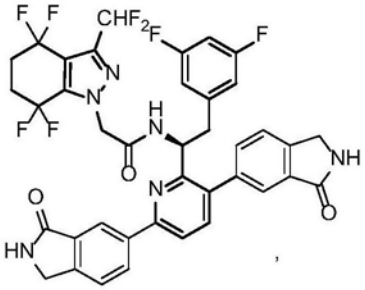
 ,

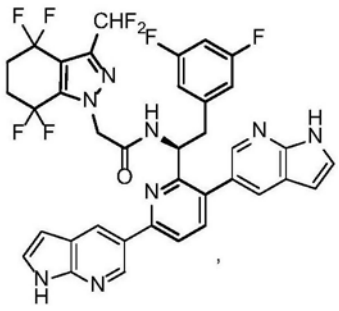
 ,

 ,

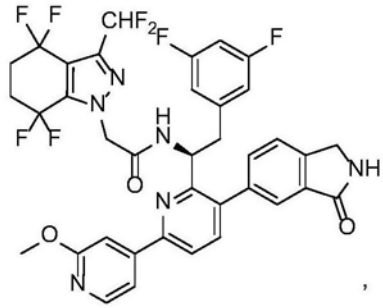
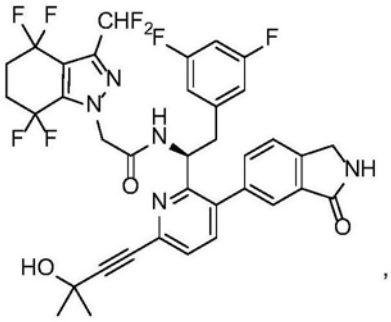
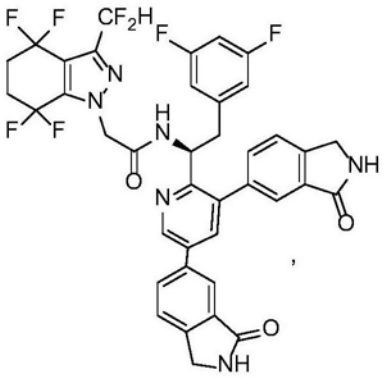
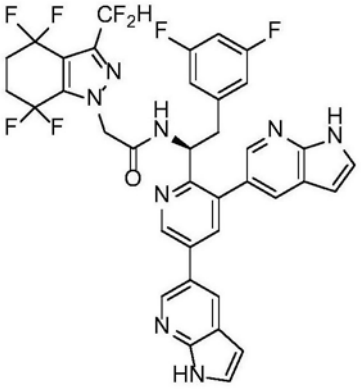
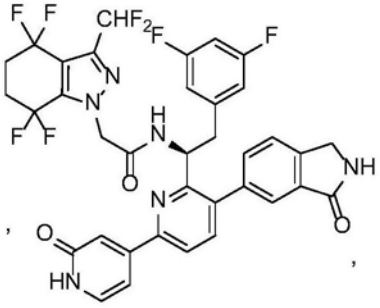
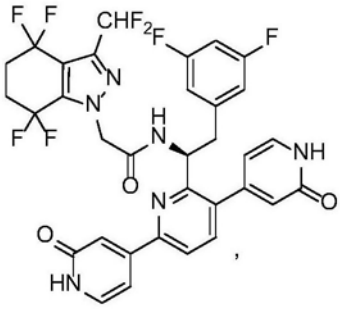
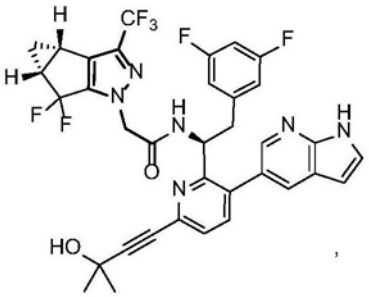
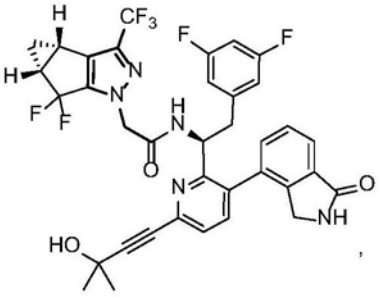
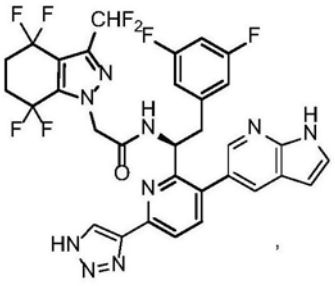
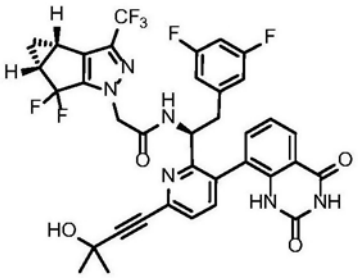
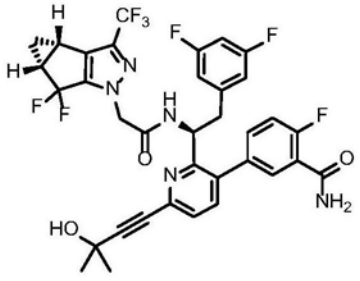
 ,

 ,

 ,

 ,

[2421]


,

,

,

,

,

,

,

,

,

和


[2422] 和其药学上可接受的盐。

[2423] 实施方案I-55.药物组合物,其包含如在实施方案I-1至I-54中任意一个所描述的式I的化合物,或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体。

[2424] 实施方案I-56.用于在哺乳动物中治疗逆转录病毒科病毒感染的方法,包括将治疗有效量的实施方案I-1至I-54的任意一个的化合物,或其药学上可接受的盐给药至所述

哺乳动物。

[2425] 实施方案I-57.权利要求56的所述方法其中所述逆转录病毒科病毒感染是HIV病毒感染。

[2426] 实施方案I-58.用于在哺乳动物中治疗HIV感染的方法,包括将治疗有效量的如在实施方案I-1至I-54的任意一个中所描述的式I的化合物,或其药学上可接受的盐给药至有需要的哺乳动物,所述式I的化合物,或其药学上可接受的盐与治疗有效量的一种或多种额外的治疗剂组合,所述额外的治疗剂选自抑制HIV蛋白酶的化合物,逆转录酶的HIV非核苷抑制剂,逆转录酶的HIV核苷抑制剂,逆转录酶的HIV核苷酸抑制剂,HIV整合酶抑制剂,gp41抑制剂,CXCR4抑制剂,gp120抑制剂,CCR5抑制剂,病毒壳体聚合抑制剂和用于治疗HIV的其它药物和其组合。

[2427] 实施方案I-59.实施方案I-1至I-54中的任意一个描述的式I化合物,或其药学上可接受的盐,其用于医药治疗。

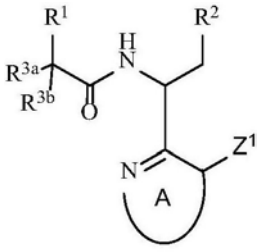
[2428] 实施方案I-60.实施方案I-1至I-54中的任意一个描述的式I化合物,或其药学上可接受的盐,其用于所述预防性或治疗性处理逆转录病毒科病毒感染或HIV病毒感染。

[2429] 实施方案I-61.实施方案I-1至I-54中的任意一个描述的式I化合物,或其药学上可接受的盐在制备药物中的用途,所述药物用于在哺乳动物中治疗逆转录病毒科病毒感染或HIV病毒感染。

[2430] 实施方案I-62.如本文描述的化合物或方法。

[2431] 以下也提供的是某些实施方案。

[2432] 实施方案II-1.式I的化合物:

[2433] 

I

[2434] 其中:

[2435] A是6-元单环-杂芳基,其具有一个或两个氮原子,其中所述6-元单环-杂芳基用在所显示的位置的一个Z^1基团取代,用一个Z^2基团取代和任选地用一个或多个(例如,1或2个)Z^3基团取代;

[2436] R^1是6-12元芳基,5-12元杂芳基或3-12元杂环,其中R^1的任意6-12元芳基,5-12元杂芳基或3-12元杂环任选地用一个或多个(例如,1、2、3、4或5个)Z^4基团取代;

[2437] R^2是苯基,5-元单环-杂芳基,6-元单环-杂芳基或(C_3-C_7)碳环,其中R^2的任意苯基,5-元单环-杂芳基,6-元单环-杂芳基或(C_3-C_7)碳环任选地用一个或多个(例如,1、2、3、4或5个)Z^5基团取代;

[2438] 各个R^{3a}和R^{3b}独立地选自H,卤素,(C_1-C_3)烷基和(C_1-C_3)卤代烷基,或R^{3a}选自H,(C_1-C_3)烷基和(C_1-C_3)卤代烷基和R^{3b}选自-OH和-CN;

[2439] Z^1选自6-12元芳基,5-14元杂芳基和3-14元杂环,其中Z^1的任意6-12元芳基,5-14元杂芳基和3-14元杂环任选地用一个或多个(例如,1、2、3、4或5个)Z^{1a}或Z^{1b}取代;

[2440] 各Z^{1a}独立地选自(C_3-C_7)碳环,6-12元芳基,5-12元杂芳基,3-12元杂环,卤素,-CN,$-OR^{n1}$,$-OC(O)R^{p1}$,$-OC(O)NR^{q1}R^{r1}$,$-SR^{n1}$,$-S(O)R^{p1}$,$-S(O)_2OH$,$-S(O)_2R^{p1}$,$-S(O)_2NR^{q1}R^{r1}$,$-NR^{q1}R^{r1}$,$-NR^{n1}COR^{p1}$,$-NR^{n1}CO_2R^{p1}$,$-NR^{n1}CONR^{q1}R^{r1}$,$-NR^{n1}S(O)_2R^{p1}$,$-NR^{n1}S(O)_2OR^{p1}$,$-NR^{n1}S(O)_2NR^{q1}R^{r1}$,$NO_2$,$-C(O)R^{n1}$,$-C(O)OR^{n1}$,$-C(O)NR^{q1}R^{r1}$和$-S(O)_2NR^{n1}COR^{p1}$,其中$Z^{1a}$的任意$(C_3-C_7)$碳环,6-12元芳基,5-12元杂芳基和3-12元杂环任选地用一个或多个(例如,1、2、3、4或5个)Z^{1c}或Z^{1d}基团取代;

[2441] 各Z^{1b}独立地选自(C_1-C_8)烷基,(C_2-C_8)烯基和(C_2-C_8)炔基,其中Z^{1b}的任意(C_1-C_8)烷基,(C_2-C_8)烯基和(C_2-C_8)炔基任选地用一个或多个(例如,1、2、3、4或5个)Z^{1c}基团取代;

[2442] 各Z^{1c}独立地选自(C_3-C_7)碳环,苯基,5-6元单环-杂芳基,3-7元杂环,卤素,-CN,$-OR^{n2}$,$-OC(O)R^{p2}$,$-OC(O)NR^{q2}R^{r2}$,$-SR^{n2}$,$-S(O)R^{p2}$,$-S(O)_2OH$,$-S(O)_2R^{p2}$,$-S(O)_2NR^{q2}R^{r2}$,$-NR^{q2}R^{r2}$,$-NR^{n2}COR^{p2}$,$-NR^{n2}CO_2R^{p2}$,$-NR^{n2}CONR^{q2}R^{r2}$,$-NR^{n2}S(O)_2R^{p2}$,$-NR^{n2}S(O)_2OR^{p2}$,$-NR^{n2}S(O_2NR^{q2}R^{r2}$,$NO_2$,$-C(O)R^{n2}$,$-C(O)OR^{n2}$,$-C(O)NR^{q2}R^{r2}$,卤代苯基,5-6元卤代杂芳基,3-7元卤代杂环和(C_1-C_8)杂烷基;

[2443] 各Z^{1d}独立地选自(C_1-C_8)烷基,(C_2-C_8)烯基,(C_2-C_8)炔基和(C_1-C_8)卤代烷基;

[2444] 各R^{n1}独立地选自H,(C_1-C_8)烷基,(C_2-C_8)烯基,(C_2-C_8)炔基,(C_3-C_7)碳环,3-7元杂环,5-6元单环-杂芳基和苯基,其中R^{n1}的任意(C_3-C_7)碳环,3-7元杂环,5-6元单环-杂芳基和苯基任选地用一个或多个(例如,1、2、3、4或5个)Z^{1c}或Z^{1d}基团取代和其中R^{n1}的任意(C_1-C_8)烷基,(C_2-C_8)烯基和(C_2-C_8)炔基任选地用一个或多个(例如,1、2、3、4或5个)Z^{1c}基团取代;

[2445] 各R^{p1}独立地选自(C_1-C_8)烷基,(C_2-C_8)烯基,(C_2-C_8)炔基,(C_3-C_7)碳环,3-7元杂环,5-6元单环-杂芳基和苯基,其中R^{p1}的任意(C_3-C_7)碳环,3-7元杂环,5-6元单环-杂芳基和苯基任选地用一个或多个(例如,1、2、3、4或5个)Z^{1c}或Z^{1d}基团取代和其中R^{p1}的任意(C_1-C_8)烷基,(C_2-C_8)烯基和(C_2-C_8)炔基任选地用一个或多个(例如,1、2、3、4或5个)Z^{1c}基团取代;

[2446] R^{q1}和R^{r1}各自独立地选自H,(C_1-C_8)烷基,(C_2-C_8)烯基,(C_2-C_8)炔基,(C_3-C_7)碳环,3-7元杂环,5-6元单环-杂芳基和苯基,其中R^{q1}或R^{r1}的任意(C_3-C_7)碳环,3-7元杂环,5-6元单环-杂芳基和苯基任选地用一个或多个(例如,1、2、3、4或5个)Z^{1c}或Z^{1d}基团取代和其中R^{q1}或R^{r1}的任意(C_1-C_8)烷基,(C_2-C_8)烯基和(C_2-C_8)炔基任选地用一个或多个(例如,1、2、3、4或5个)Z^{1c}基团取代,或R^{q1}和R^{r1}与它们所连接的氮一起形成5,6或7-元杂环,其中所述5,6或7-元杂环任选地用一个或多个(例如,1、2、3、4或5个)Z^{1c}或Z^{1d}基团取代;

[2447] 各R^{n2}独立地选自H,(C_1-C_8)烷基,(C_2-C_8)烯基,(C_2-C_8)炔基,(C_3-C_7)碳环,3-7元杂环,5-6元单环-杂芳基,苯基,卤代苯基,5-6元单环-卤代杂芳基,3-7元卤代杂环,(C_1-C_8)卤代烷基和(C_1-C_8)杂烷基;

[2448] 各R^{p2}独立地选自(C_1-C_8)烷基,(C_2-C_8)烯基,(C_2-C_8)炔基,(C_3-C_7)碳环,3-7元杂环,5-6元单环-杂芳基,苯基,卤代苯基,5-6元单环-卤代杂芳基,3-7元卤代杂环,(C_1-C_8)卤代烷基和(C_1-C_8)杂烷基;

[2449] R^{q2}和R^{r2}各自独立地选自H,(C_1-C_8)烷基,(C_2-C_8)烯基,(C_2-C_8)炔基,(C_3-C_7)碳环,3-7元杂环,5-6元单环-杂芳基,苯基,卤代苯基,5-6元单环-卤代杂芳基,3-7元卤代杂环,(C_1-C_8)卤代烷基和(C_1-C_8)杂烷基,或R^{q2}和R^{r2}与它们所连接的氮一起形成5,6或7-元杂环;

[2450] Z^2选自(C_2-C_8)烯基,(C_2-C_8)炔基,6-12元芳基,5-12元C-连接的-杂芳基,3-12元C-连接的-杂环,-C(O)R^{n3}和-C(O)$NR^{q3}R^{r3}$,其中Z^2的任意6-12元芳基,5-12元C-连接的-杂芳基和3-12元C-连接的-杂环任选地用一个或多个(例如,1、2、3、4或5个)Z^{2b}或Z^{2c}基团取代和其中Z^2的任意(C_2-C_8)烯基和(C_2-C_8)炔基任选地用一个或多个(例如,1,2,3,4,或5个)Z^{2c}基团取代;

[2451] 各Z^{2a}独立地选自(C_3-C_7)碳环,6-12元芳基,5-12元杂芳基,3-12元杂环,卤素,-CN,-OR^{n4},-OC(O)R^{p4},-OC(O)$NR^{q4}R^{r4}$,-SR^{n4},-S(O)R^{p4},-S(O)$_2$OH,-S(O)$_2R^{p4}$,-S(O)$_2NR^{q4}R^{r4}$,-$NR^{q4}R^{r4}$,-$NR^{n4}COR^{p4}$,-$NR^{n4}CO_2R^{p4}$,-$NR^{n4}CONR^{q4}R^{r4}$,-NR^{n4}S(O)$_2R^{p4}$,-NR^{n4}S(O)$_2$OR^{p4},-NR^{n4}S(O)$_2NR^{q4}R^{r4}$,NO_2,-C(O)R^{n4},-C(O)OR^{n4}和-C(O)$NR^{q4}R^{r4}$,其中Z^{2a}的任意(C_3-C_7)碳环,6-12元芳基,5-12元杂芳基和3-12元杂环任选地用一个或多个(例如,1、2、3、4或5个)Z^{2b}或Z^{2c}基团取代;

[2452] 各Z^{2b}独立地选自(C_1-C_4)烷基,(C_1-C_4)杂烷基和(C_1-C_4)卤代烷基;

[2453] 各Z^{2c}独立地选自卤素,-CN,-OR^{n4},-OC(O)R^{p4},-OC(O)$NR^{q4}R^{r4}$,-SR^{n4},-S(O)R^{p4},-S(O)$_2$OH,-S(O)$_2R^{p4}$,-S(O)$_2NR^{q4}R^{r4}$,-$NR^{q4}R^{r4}$,-$NR^{n4}COR^{p4}$,-$NR^{n4}CO_2R^{p4}$,-$NR^{n4}CONR^{q4}R^{r4}$,-NR^{n4}S(O)$_2R^{p4}$,-NR^{n4}S(O)$_2$OR^{p4},-NR^{n4}S(O)$_2NR^{q4}R^{r4}$,NO_2,-C(O)R^{n4},-C(O)OR^{n4}和-C(O)$NR^{q4}R^{r4}$;

[2454] 各R^{n3}独立地选自H,(C_1-C_4)烷基,(C_2-C_4)烯基,(C_3-C_7)碳环,3-12元杂环,5-12元杂芳基和6-12元芳基,其中R^{n3}的任意(C_3-C_7)碳环,3-12元杂环,5-12元杂芳基和6-12元芳基任选地用一个或多个(例如,1、2、3、4或5个)Z^{2b}或Z^{2c}基团取代和其中R^{n3}的任意(C_1-C_4)烷基,(C_2-C_4)烯基和(C_2-C_4)炔基任选地用一个或多个(例如,1、2、3、4或5个)Z^{2a}基团取代;

[2455] R^{q3}和R^{r3}各自独立地选自H,(C_1-C_4)烷基,(C_2-C_4)烯基,(C_3-C_7)碳环,3-12元杂环,5-12元杂芳基和6-12元芳基,其中R^{q3}或R^{r3}的任意(C_3-C_7)碳环,3-12元杂环,5-12元杂芳基和6-12元芳基任选地用一个或多个(例如,1、2、3、4或5个)Z^{2b}或Z^{2c}基团取代和其中R^{q3}或R^{r3}的任意(C_1-C_4)烷基和(C_2-C_4)烯基任选地用一个或多个(例如,1、2、3、4或5个)Z^{2a}基团取代,或R^{q3}和R^{r3}与它们所连接的氮一起形成杂环或杂芳基,其中所述杂环或杂芳基任选地用一个或多个(例如,1、2、3、4或5个)Z^{2b}或Z^{2c}基团取代;

[2456] 各R^{n4}独立地选自H,(C_1-C_4)烷基,(C_2-C_8)烯基,(C_2-C_8)炔基,(C_1-C_4)卤代烷基和(C_1-C_4)杂烷基;

[2457] 各R^{p4}独立地选自(C_1-C_8)烷基,(C_2-C_4)烯基,(C_2-C_4)炔基,(C_1-C_4)卤代烷基和(C_1-C_4)杂烷基;

[2458] R^{q4}和R^{r4}各自独立地选自H,(C_1-C_4)烷基,(C_2-C_4)烯基,(C_2-C_4)炔基,(C_1-C_4)卤代烷基和(C_1-C_4)杂烷基;

[2459] 各Z^3独立地选自卤素,(C_1-C_4)烷基,-OH,-CN,(C_1-C_4)杂烷基和(C_1-C_4)卤代烷基;

[2460] 各Z^4独立地选自(C_1-C_8)烷基,(C_2-C_8)烯基,(C_2-C_8)炔基,(C_3-C_7)碳环,卤素,-CN,-OR^{n5},-OC(O)R^{p5},-OC(O)$NR^{q5}R^{r5}$,-SR^{n5},-S(O)R^{p5},-S(O)$_2$OH,-S(O)$_2R^{p5}$,-S(O)$_2NR^{q5}R^{r5}$,-$NR^{q5}R^{r5}$,-$NR^{n5}COR^{p5}$,-$NR^{n5}CO_2R^{p5}$,-$NR^{n5}CONR^{q5}R^{r5}$,-NR^{n5}S(O)$_2R^{p5}$,-NR^{n5}S(O)$_2$OR^{p5},-NR^{n5}S(O)$_2NR^{q5}R^{r5}$,NO_2,-C(O)R^{n5},-C(O)OR^{n5}和-C(O)$NR^{q5}R^{r5}$,其中Z^4的任意(C_3-C_7)碳环任选地用一个或多个(例如,1、2、3、4或5个)Z^{4a}或Z^{4b}基团取代和其中Z^4的任意(C_1-C_8)烷基,(C_2-C_8)烯基和(C_2-C_8)炔基任选地用一个或多个(例如,1、2、3、4或5个)Z^{4a}基团取代;

[2461] 各Z^{4a}独立地选自卤素,-CN,-OR^{n6},-OC(O)R^{p6},-OC(O)$NR^{q6}R^{r6}$,-SR^{n6},-S(O)R^{p6},-S(O)$_2$OH,-S(O)$_2R^{p6}$,-S(O)$_2NR^{q6}R^{r6}$,-$NR^{q6}R^{r6}$,-$NR^{n6}COR^{p6}$,-$NR^{n6}CO_2R^{p6}$,-$NR^{n6}CONR^{q6}R^{r6}$,-NR^{n6}S

$(O)_2R^{p6}$,$-NR^{n6}S(O)_2OR^{p6}$,$-NR^{n6}S(O)_2NR^{q6}R^{r6}$,$NO_2$,$-C(O)R^{n6}$,$-C(O)OR^{n6}$和$-C(O)NR^{q6}R^{r6}$;

[2462] 各Z^{4b}独立地选自(C_1-C_4)烷基,(C_2-C_4)烯基(C_2-C_4)炔基和(C_1-C_4)卤代烷基;

[2463] 各R^{n5}独立地选自H,(C_1-C_4)烷基,(C_1-C_4)卤代烷基,(C_1-C_4)杂烷基,(C_2-C_4)烯基和(C_2-C_4)炔基;

[2464] 各R^{p5}独立地选自(C_1-C_4)烷基,(C_1-C_4)卤代烷基,(C_1-C_4)杂烷基,(C_2-C_4)烯基和(C_2-C_4)炔基;

[2465] R^{q5}和R^{r5}各自独立地选自H,(C_1-C_4)烷基,(C_1-C_4)卤代烷基,(C_1-C_4)杂烷基,(C_2-C_4)烯基和(C_2-C_4)炔基;

[2466] 各R^{n6}独立地选自H,(C_1-C_4)烷基,(C_1-C_4)卤代烷基,(C_1-C_4)杂烷基,(C_2-C_4)烯基和(C_2-C_4)炔基;

[2467] 各R^{p6}独立地选自(C_1-C_4)烷基,(C_1-C_4)卤代烷基,(C_1-C_4)杂烷基,(C_2-C_4)烯基和(C_2-C_4)炔基;

[2468] R^{q6}和R^{r6}各自独立地选自H,(C_1-C_4)烷基,(C_1-C_4)卤代烷基,(C_1-C_4)杂烷基,(C_2-C_4)烯基和(C_2-C_4)炔基;

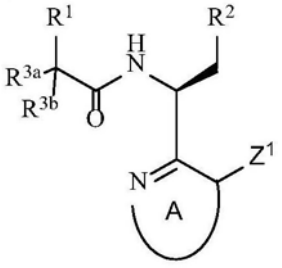
[2469] 各Z^5独立地选自(C_1-C_6)烷基,卤素,-CN和$-OR^{n7}$,

[2470] 其中Z^5的任意(C_1-C_6)烷基任选地用一个或多个(例如,1、2、3、4或5个)卤素取代;并且

[2471] 各R^{n7}独立地选自H,(C_1-C_3)烷基,(C_1-C_3)卤代烷基和(C_3-C_7)碳环;

[2472] 或其药学上可接受的盐。

[2473] 实施方案II-2.所述实施方案II-1的化合物,其是式Ia的化合物:

[2474] 

Ia

[2475] 或其药学上可接受的盐。

[2476] 实施方案II-3.所述实施方案II-1或实施方案II-2的化合物其中R^{3a}和R^{3b}各是H。

[2477] 实施方案II-4.实施方案II-1-3的任一项的化合物其中R^2是苯基或5-元单环-杂芳基,其中R^2的任意苯基或5-元单环-杂芳基任选地用一个或多个Z^5基团取代。

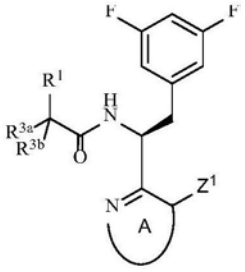
[2478] 实施方案II-5.实施方案II-1至II-3的任一项的化合物其中R^2是苯基,其任选地用一个或多个Z^5基团取代。

[2479] 实施方案II-6.实施方案II-1至II-5的任一项的化合物其中各Z^5是卤素。

[2480] 实施方案II-7.实施方案II-1至II-5的任一项的化合物其中各Z^5是氟。

[2481] 实施方案II-8.所述实施方案II-1或实施方案II-2的化合物其中R^2是3,5-二氟苯基。

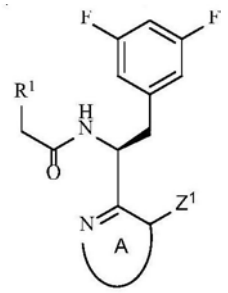
[2482] 实施方案II-9.所述实施方案II-1的化合物,其是式Ig的化合物:

[2483] 

Ig

[2484] 或其药学上可接受的盐。

[2485] 实施方案II-10.所述实施方案II-1的化合物,其是式Ie的化合物:

[2486] 

Ie

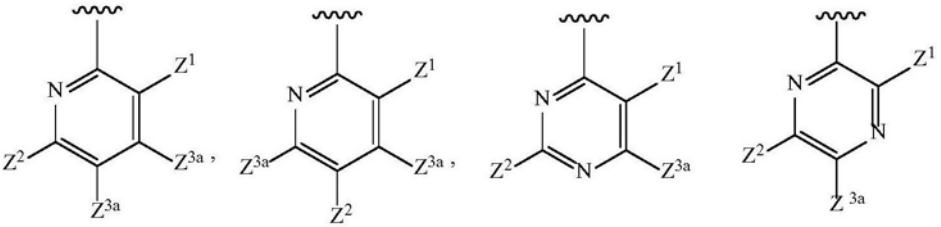
[2487] 或其药学上可接受的盐。

[2488] 实施方案II-11.实施方案II-1至II-10的任一项的化合物其中A是吡啶基,嘧啶基,吡嗪基或哒嗪基,其中A的任意吡啶基,嘧啶基,吡嗪基或哒嗪基是用在所显示的位置的一个Z^1基团取代,用一个Z^2基团取代和任选地用一个或多个Z^3基团取代。

[2489] 实施方案II-12.实施方案II-1至II-10的任一项的化合物其中A是吡啶基,其中A的任意吡啶基是用在所显示的位置的一个Z^1基团取代,用一个Z^2基团取代和任选地用一个或多个Z^3基团取代。

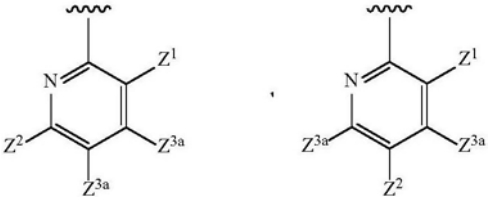
[2490] 实施方案II-13.实施方案II-1至II-12的任一项的化合物其中A是用在所显示的位置的一个Z^1基团取代和用一个Z^2基团取代。

[2491] 实施方案II-14.实施方案II-1至II-10的任一项的化合物其中A-Z^1选自:

[2492] 

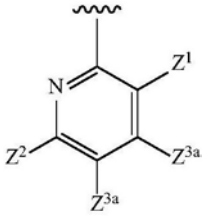
[2493] 其中各Z^{3a}独立地选自H和Z^3。

[2494] 实施方案II-15.实施方案II-1至II-10的任一项的化合物其中A-Z^1选自:

[2495] 

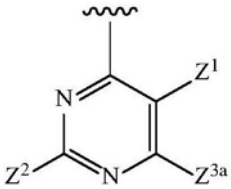
[2496] 其中各Z^{3a}独立地选自H和Z^3。

[2497] 实施方案II-16.实施方案II-1至II-10的任一项的化合物其中A-Z^1是：

[2498] 

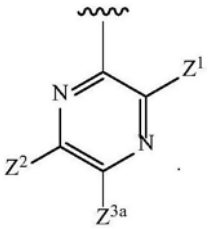
[2499] 其中各Z^{3a}独立地选自H和Z^3。

[2500] 实施方案II-17.实施方案II-1至II-10的任一项的化合物其中A-Z^1是：

[2501] 

[2502] 其中Z^{3a}选自H和Z^3。

[2503] 实施方案II-18.实施方案II-1至II-10的任一项的化合物其中A-Z^1是：

[2504] 

[2505] 其中Z^{3a}选自H和Z^3。

[2506] 实施方案II-19.实施方案II-14至II-18的任一项的化合物其中各Z^{3a}是H。

[2507] 实施方案II-20.实施方案II-1至II-19的任一项的化合物其中Z^1选自苯基，5-14元杂芳基和3-14元杂环，其中Z^1的任意苯基，5-14元杂芳基和3-14元杂环任选地用一个或多个Z^{1a}或Z^{1b}基团取代。

[2508] 实施方案II-21.实施方案II-1至II-19的任一项的化合物其中Z^1选自苯基，5-6元单环-杂芳基，8-10元双环-杂芳基，8-10元双环-杂环和9-12元三环-杂环其中Z^1的任意苯基，5-6元单环-杂芳基，8-10元双环-杂芳基，8-10元双环-杂环和9-12元三环-杂环任选地用一个或多个Z^{1a}或Z^{1b}基团取代。

[2509] 实施方案II-22.实施方案II-1至II-19的任一项的化合物其中Z^1选自苯基，5-6元单环-杂芳基，8-10元双环-杂芳基，8-10元双环-杂环和9-12元三环-杂环，其中所述5-6元单环-杂芳基，8-10元双环-杂芳基，8-10元双环-杂环和9-12元三环-杂环在所述环系统中具有1-11个碳原子和1-5个杂原子和其中Z^1的任意苯基，5-6元单环-杂芳基，8-10元双环-杂芳基，8-10元双环-杂环和9-12元三环-杂环任选地用一个或多个Z^{1a}或Z^{1b}基团取代。

[2510] 实施方案II-23.实施方案II-1至II-19的任一项的化合物其中Z^1选自8-10元双环-杂芳基和8-10元双环-杂环，其中Z^1的8-10元双环-杂芳基和8-10元双环-杂环中的任一个任选地用一个或多个Z^{1a}或Z^{1b}基团取代。

[2511] 实施方案II-24.实施方案II-1至II-19的任一项的化合物其中Z^1选自8-10元双环-杂芳基和8-10元双环-杂环，其中所述8-10元双环-杂芳基和8-10元双环-杂环在所述环系统中具有3-9个碳原子和1-5个杂原子和其中Z^1的任意8-10元双环-杂芳基和8-10元双

环-杂环任选地用一个或多个Z^{1a}或Z^{1b}基团取代。

[2512] 实施方案II-25.实施方案II-1至II-19的任一项的化合物其中Z^1选自苯基,1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基,1-氧代异二氢吲哚基,4-氧代-3,4-二氢喹唑啉基,3-氧代螺[环丙烷-1,1'-异二氢吲哚]-基,1H-2-氧代-吡啶基和2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢喹唑啉基,其中Z^1的任意苯基,1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基,1-氧代异二氢吲哚基,4-氧代-3,4-二氢喹唑啉基,3-氧代螺[环丙烷-1,1'-异二氢吲哚]-基,1H-2-氧代-吡啶基和2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢喹唑啉基任选地用一个或多个Z^{1a}或Z^{1b}基团取代。

[2513] 实施方案II-26.实施方案II-1至II-19的任一项的化合物其中Z^1选自苯基,1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基,1-氧代异二氢吲哚-5-基,1-氧代异二氢吲哚-4-基,4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-8-基,3'-氧代螺[环丙烷-1,1'-异二氢吲哚]-5'-基,1H-2-氧代-吡啶-4-基和2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢喹唑啉-8-基,其中Z^1的任意苯基,1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基,1-氧代异二氢吲哚-5-基,1-氧代异二氢吲哚-4-基,4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-8-基,3'-氧代螺[环丙烷-1,1'-异二氢吲哚]-5'-基,1H-2-氧代-吡啶-4-基和2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢喹唑啉-8-基任选地用一个或多个Z^{1a}或Z^{1b}基团取代。

[2514] 实施方案II-27.实施方案II-1至II-19的任一项的化合物其中Z^1是1H-吲唑-7-基,其中Z^1任选地用一个或多个Z^{1a}或Z^{1b}基团取代。

[2515] 实施方案II-28。实施方案II-1至II-27的任一项的化合物其中各Z^{1a}独立地选自卤素,$-OR^{n1}$,$NR^{q1}R^{r1}$和$-C(O)NR^{q1}R^{r1}$。

[2516] 实施方案II-29.实施方案II-1至II-27的任一项的化合物其中各Z^{1a}独立地选自卤素和$-NR^{n1}S(O)_2R^{p1}$。

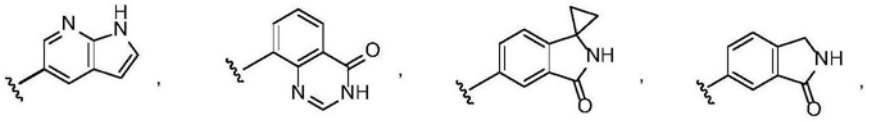
[2517] 实施方案II-30.实施方案II-1至II-27的任一项的化合物其中各Z^{1b}独立地选自(C_1-C_8)烷基。

[2518] 实施方案II-31.实施方案II-1至II-27的任一项的化合物其中各Z^{1a}独立地选自卤素和$-NR^{n1}S(O)_2R^{p1}$和各Z^{1b}独立地选自(C_1-C_8)烷基。

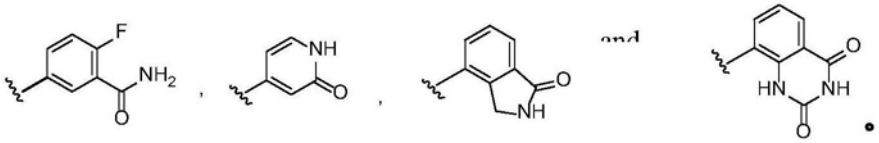
[2519] 实施方案II-32。实施方案II-1至II-27的任一项的化合物其中各Z^{1a}独立地选自卤素和$-C(O)NR^{q1}R^{r1}$。

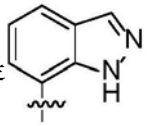
[2520] 实施方案II-33。实施方案II-1至II-27的任一项的化合物其中R^{n1},R^{q1}和R^{r1}各是H。

[2521] 实施方案II-34.实施方案II-1至II-19的任一项的化合物其中Z^1选自:

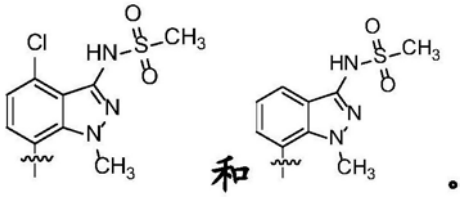


[2522]



[2523] 实施方案II-35.实施方案II-1至II-19的任一项的化合物其中Z^1是  。

[2524] 实施方案II-36.实施方案II-1至II-19的任一项的化合物其中Z^1选自

[2525] 

[2526] 实施方案II-37.实施方案II-1至II-36的任一项的化合物其中Z^2选自(C_2-C_8)炔基,6-12元芳基,5-12元C-连接的-杂芳基,3-12元C-连接的-杂环和-C(O)$NR^{q3}R^{r3}$,其中Z^2的任意6-12元芳基,5-12元C-连接的-杂芳基和3-12元C-连接的-杂环任选地用一个或多个Z^{2b}或Z^{2c}基团取代和其中Z^2的任意(C_2-C_8)炔基任选地用一个或多个Z^{2c}基团取代。

[2527] 实施方案II-38.实施方案II-1至II-36的任一项的化合物其中Z^2选自(C_2-C_8)炔基,苯基,5-6元C-连接的-单环-杂芳基,8-10元C-连接的-双环-杂芳基,8-10元C-连接的-双环-杂环和-C(O)$NR^{q3}R^{r3}$,其中Z^2的任意苯基,5-6元C-连接的-单环-杂芳基,8-10元C-连接的-双环-杂芳基和8-10元C-连接的-双环-杂环任选地用一个或多个Z^{2b}或Z^{2c}基团取代和其中Z^2的任意(C_2-C_8)炔基任选地用一个或多个Z^{2c}基团取代。

[2528] 实施方案II-39.实施方案II-1至II-36的任一项的化合物其中Z^2选自(C_2-C_8)炔基,苯基,5-6元C-连接的-单环-杂芳基,8-10元C-连接的-双环-杂芳基,8-10元C-连接的-双环-杂环和-C(O)$NR^{q3}R^{r3}$,其中所述5-6元C-连接的-单环-杂芳基,8-10元C-连接的-双环-杂芳基和8-10元C-连接的-双环-杂环在所述环系统中具有1-9个碳原子和1-4个杂原子和其中Z^2的任意苯基,5-6元C-连接的-单环-杂芳基,8-10元C-连接的-双环-杂芳基,8-10元和C-连接的-双环-杂环任选地用一个或多个Z^{2b}或Z^{2c}基团取代和其中Z^2的任意(C_2-C_8)炔基任选地用一个或多个Z^{2c}基团取代。

[2529] 实施方案II-40.实施方案II-1至II-36的任一项的化合物其中Z^2选自4-甲基戊炔基,苯基,吡啶基,1H-2-氧代-吡啶基,三唑基,1-氧代异二氢吲哚基,1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基和-C(O)$NR^{q3}R^{r3}$,其中Z^2的任意苯基,吡啶基,2-氧代吡啶基,三唑基,1-氧代异二氢吲哚基和1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基任选地用一个或多个Z^{2b}或Z^{2c}基团取代和其中Z^2的任意4-甲基戊炔基任选地用一个或多个Z^{2c}基团取代。

[2530] 实施方案II-41.实施方案II-1至II-36的任一项的化合物其中Z^2选自4-甲基戊炔-1-基,苯基,吡啶-4-基,1H-2-氧代-吡啶-2-基,三唑-4-基,1-氧代异二氢吲哚-6-基,1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基和-C(O)$NR^{q3}R^{r3}$,其中Z^2的任意苯基,吡啶-4-基,2-羟基吡啶-2-基,三唑-4-基,1-氧代异二氢吲哚-6-基和1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基任选地用一个或多个Z^{2b}或Z^{2c}基团取代和其中Z^2的任意4-甲基戊炔-1-基任选地用一个或多个Z^{2c}基团取代。

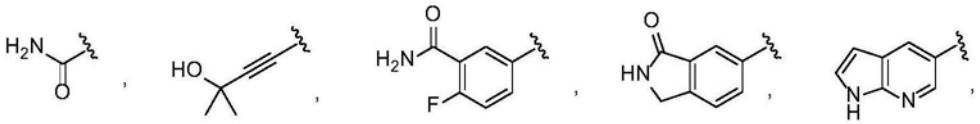
[2531] 实施方案II-42.实施方案II-1至II-41的任一项的化合物其中Z^2任选地用一个或多个Z^{2c}基团取代。

[2532] 实施方案II-43.实施方案II-1至II-42的任一项的化合物其中R^{q3}和R^{r3}各是H。

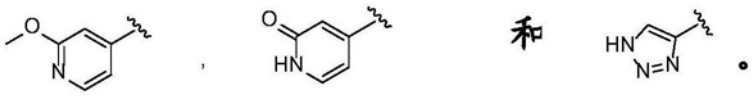
[2533] 实施方案II-44.实施方案II-1至II-43的任一项的化合物其中各Z^{2c}独立地选自卤素,-OR^{n4}和-C(O)$NR^{q4}R^{r4}$。

[2534] 实施方案II-45.实施方案II-1至II-44的任一项的化合物其中R^{n4}是H或甲基和R^{q4}和R^{r4}各是H。

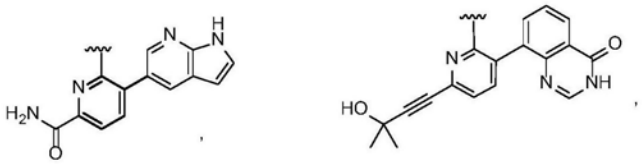
[2535] 实施方案II-46.实施方案II-1至II-36的任一项的化合物其中Z^2选自:



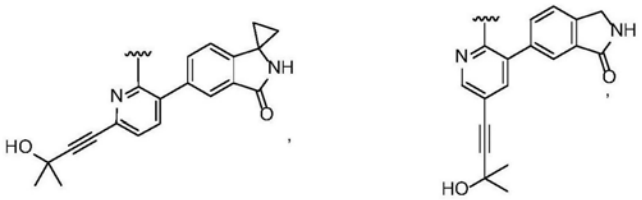
[2536]

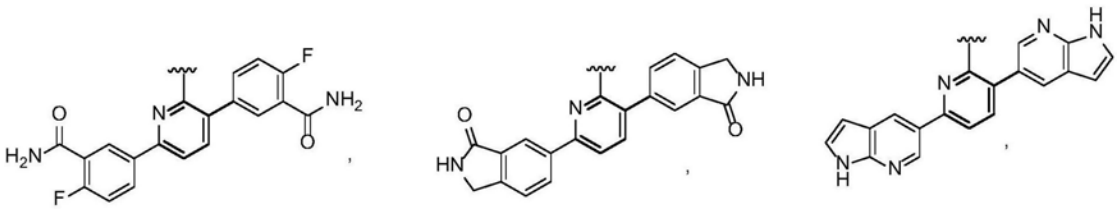


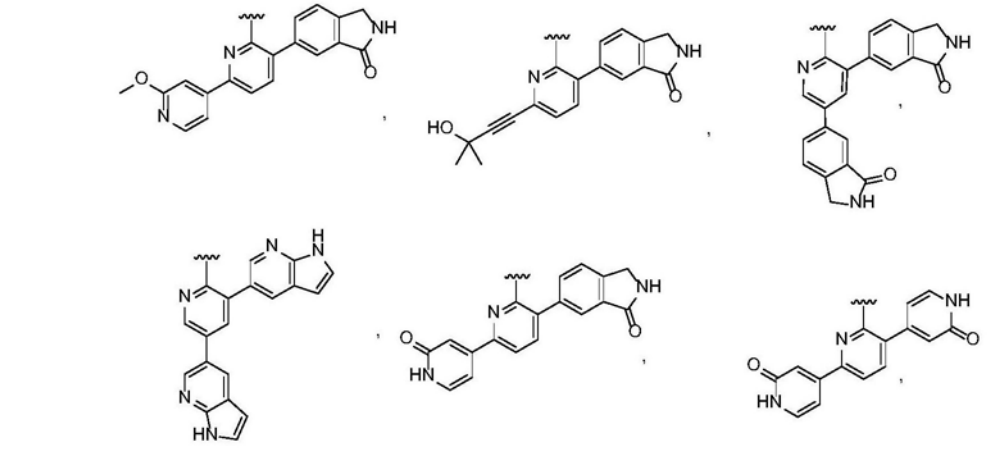
[2537] 实施方案II-47.实施方案II-1至II-10的任一项的化合物其中A-Z^1选自:



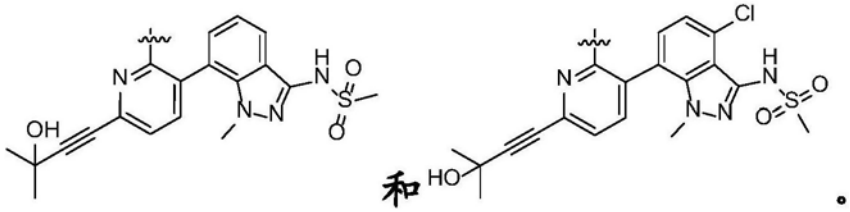
[2538]





[2539] 

[2540] 实施方案II-48.实施方案II-1至II-10的任一项的化合物其中A-Z^1选自:

[2541] 

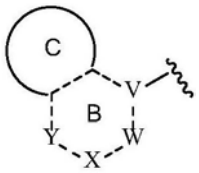
[2542] 实施方案II-49.实施方案II-1至II-48的任一项的化合物其中R^1是5-12元杂芳基,其中R^1的任意5-12元杂芳基任选地用一个或多个Z^4基团取代。

[2543] 实施方案II-50.实施方案II-1至II-48的任一项的化合物其中R^1是8-12元双环-杂芳基或8-12元三环-杂芳基,其中R^1的任意8-12元双环-杂芳基或8-12元三环-杂芳基任选地用一个或多个Z^4基团取代。

[2544] 实施方案II-51.实施方案II-1至II-48的任一项的化合物其中R^1是8-12元双环-杂芳基或8-12元三环-杂芳基,其中所述8-12元双环-杂芳基或8-12元三环-杂芳基在所述环系统中具有4-10个碳原子和1-5个杂原子和其中R^1的任意8-12元双环-杂芳基或8-12元三环-杂芳基任选地用一个或多个Z^4基团取代。

[2545] 实施方案II-52.实施方案II-1至II-48的任一项的化合物其中R^1是8-12元双环-杂芳基或8-12元三环-杂芳基,其中所述8-12元双环-杂芳基或8-12元三环-杂芳基含有至少一个部分不饱和的环和其中R^1的任意8-12元双环-杂芳基或8-12元三环-杂芳基任选地用一个或多个(例如,1、2、3、4或5个)Z^4基团取代。

[2546] 实施方案II-53.实施方案II-1至II-48的任一项的化合物其中R^1具有下述式IIb:

[2547] 

IIb

[2548] 其中:

[2549] C与它所连接的环B的2个碳原子一起形成3-7元单环-碳环,5-8元双环-碳环,3-7元单环-杂环或5-8元双环杂环,其中C的任意3-7元单环-碳环,5-8元双环-碳环,3-7元单环-杂环或5-8元双环杂环任选地用一个或多个(例如1、2、3、4或5个)Z^4基团取代;并且

[2550] B是5或6元单环-杂芳基,其具有1,2或3个氮原子;

[2551] V是C或N;

[2552] W是CZ^{4c},NZ^{4c}或N;

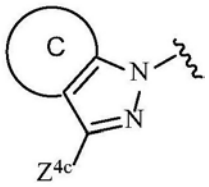
[2553] X是CZ^{4c},NZ^{4c}或N;

[2554] Y是CZ^{4c},N或不存在;

[2555] 所述虚线键选自单键和双键,其中所述虚线键,V,W,X和Y被选择,使得所述5或6元单环-杂芳基B是芳族的;并且

[2556] 各Z^{4c}独立地选自H或Z^4。

[2557] 实施方案II-54.实施方案II-1至II-48的任一项的化合物其中R^1具有下述式IId:

[2558] 

IId

[2559] 其中:

[2560] C与它所连接的2个碳原子一起形成3-7元单环-碳环,5-9元双环-碳环,3-7元单环-杂环或5-9元双环杂环,其中C的任意3-7元单环-碳环,5-9元双环-碳环,3-7元单环-杂环或5-9元双环杂环任选地用一个或多个(例如1、2、3、4或5个)Z^4基团取代;并且

[2561] 各Z^{4c}独立地选自H或Z^4。

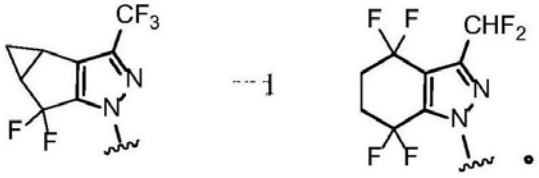
[2562] 实施方案II-55.实施方案II-1至II-48的任一项的化合物其中R^1选自3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑基和4,5,6,7-四氢-吲唑基,其中R^1的任意3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑基和4,5,6,7-四氢-吲唑基任选地用一个或多个Z^4基团取代。

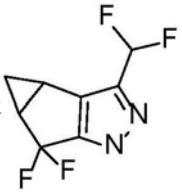
[2563] 实施方案56.实施方案II-1至II-48的任一项的化合物其中R^1选自3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基和4,5,6,7-四氢-吲唑-1-基,其中R^1的任意3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑-1-基和4,5,6,7-四氢-吲唑-1-基任选地用一个或多个Z^4基团取代。

[2564] 实施方案II-57.实施方案II-1至II-56的任一项的化合物其中各Z^4独立地选自(C_1-C_6)烷基和卤素,其中Z^4的任意(C_1-C_6)烷基任选地用一个或多个卤素取代。

[2565] 实施方案II-58.实施方案II-1至II-56的任一项的化合物其中各Z^4独立地选自氟,三氟甲基和二氟甲基。

[2566] 实施方案II-59.实施方案II-1至II-48的任一项的化合物其中R^1选自:

[2567] 

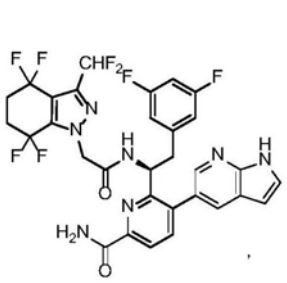
[2568] 实施方案II-60.实施方案II-1至II-48的任一项的化合物其中R^1是  。

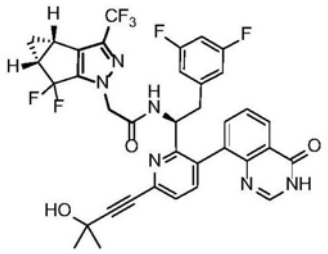
[2569] 实施方案II-61.实施方案II-1至II-48的任一项的化合物其中R^1选自:

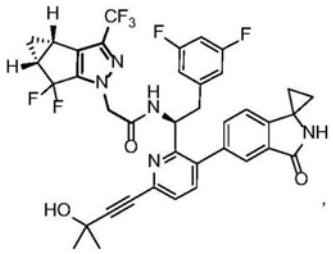
[2570]

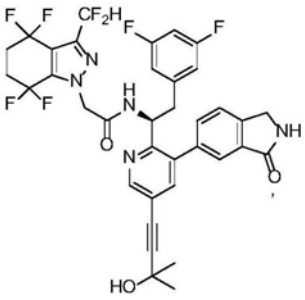
[2571] 实施方案II-62.实施方案II-1至II-48的任一项的化合物其中R^1是 。

[2572] 实施方案II-63.所述实施方案II-1的化合物,选自:

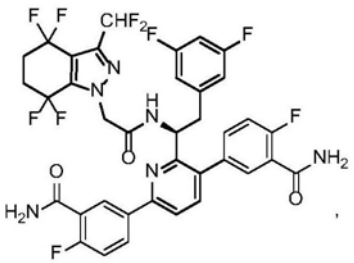


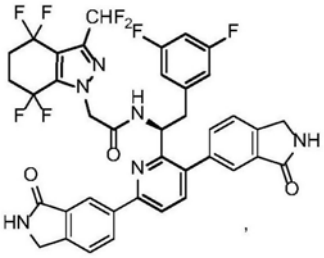


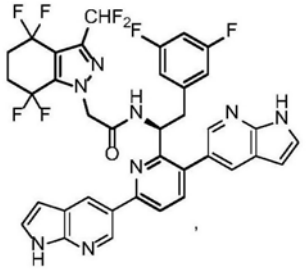


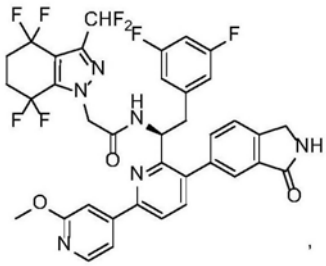


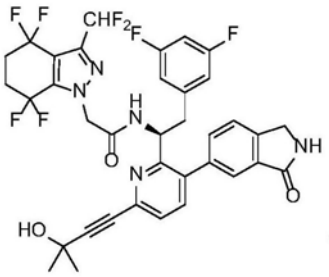
[2573]

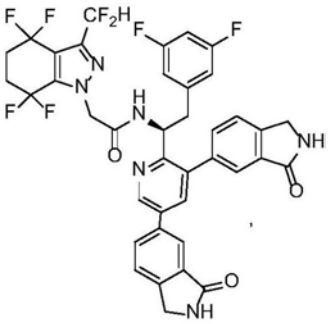


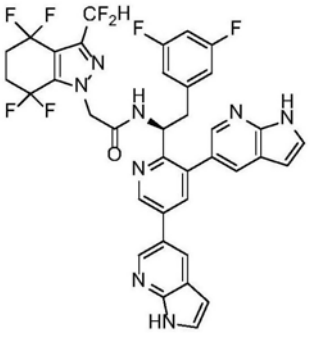


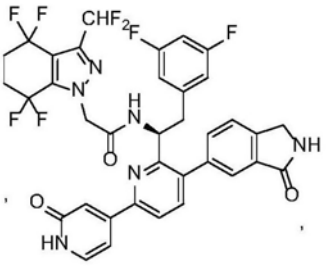


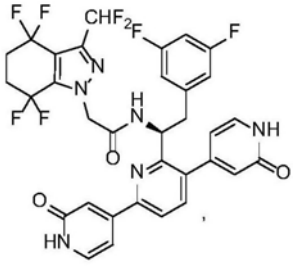


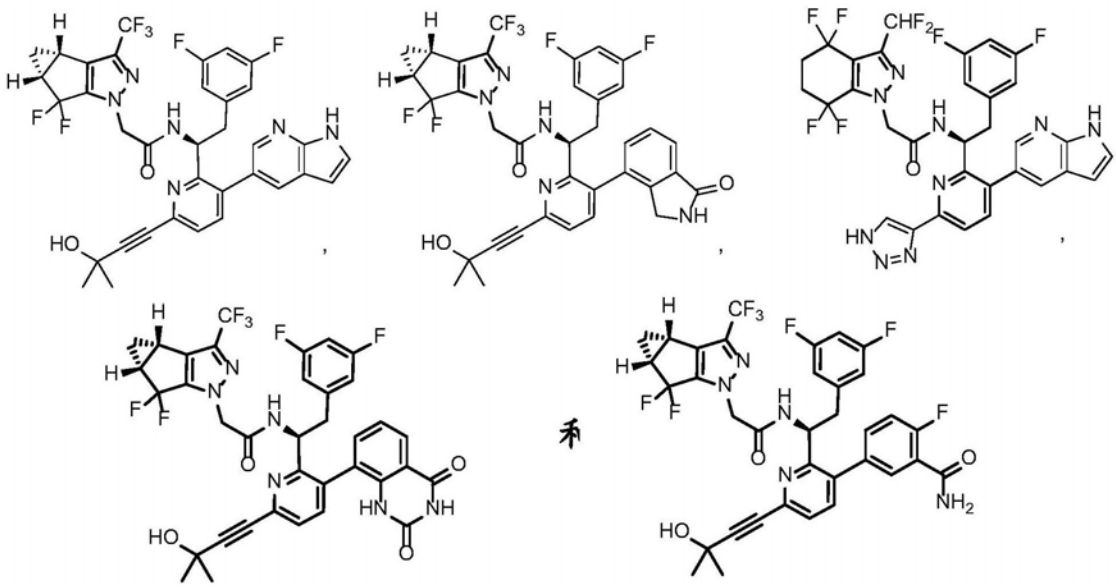






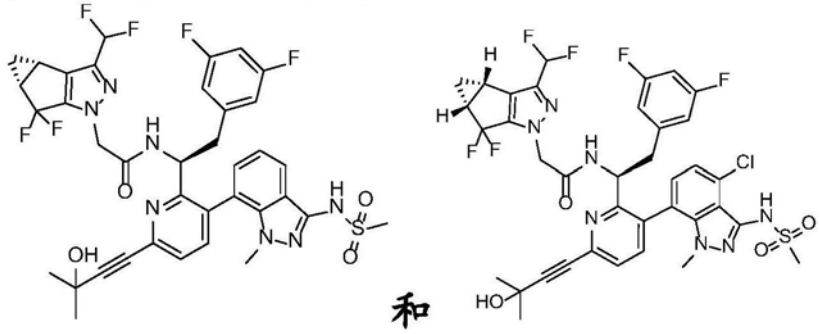




[2574] 

[2575] 和其药学上可接受的盐。

[2576] 实施方案II-64.所述实施方案II-1的化合物,选自:

[2577] 

[2578] 和其药学上可接受的盐。

[2579] 实施方案II-65.药物组合物,其包含如在实施方案II-1至II-64任意一个中所描述的式I的化合物,或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体。

[2580] 实施方案II-66.用于在哺乳动物中治疗逆转录病毒科病毒感染的方法,包括将治疗有效量实施方案II-1至II-64的任意一个的化合物,或其药学上可接受的盐给药至所述哺乳动物。

[2581] 实施方案II-67.所述实施方案II-66的方法其中所述逆转录病毒科病毒感染是HIV病毒感染。

[2582] 实施方案II-68.用于在哺乳动物中治疗HIV感染的方法,包括将治疗有效量的如在实施方案II-1至II-64任意一个中所描述的式I的化合物,或其药学上可接受的盐给药至有需要的哺乳动物,所述式I的化合物,或其药学上可接受的盐与治疗有效量的一种或多种额外的治疗剂组合,额外的治疗剂选自抑制HIV蛋白酶的化合物,逆转录酶的HIV非核苷抑制剂,逆转录酶的HIV核苷抑制剂,逆转录酶的HIV核苷酸抑制剂,HIV整合酶抑制剂,gp41抑制剂,CXCR4抑制剂,gp120抑制剂,CCR5抑制剂,病毒壳体聚合抑制剂和用于治疗HIV的其它药物和其组合。

[2583] 实施方案II-69.描述于实施方案II-1至II-44中任意一个的式I的化合物,或其药学上可接受的盐,其用于医药治疗。

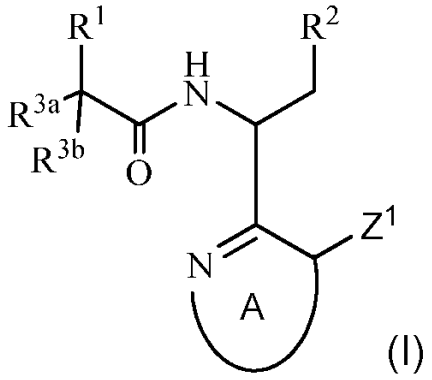
[2584] 实施方案II-70.描述于实施方案II-1至II-44中任意一个的式I的化合物或其药学上可接受的盐,其用于所述预防性或治疗性处理逆转录病毒科病毒感染或HIV病毒感染。

[2585] 实施方案II-71.描述于实施方案II-1至II-44中任意一个的式I的化合物或其药学上可接受的盐在制备药物中的用途,所述药物用于在哺乳动物中治疗逆转录病毒科病毒感染或HIV病毒感染。

[2586] 实施方案II-72.如本文描述的化合物或方法。

ABSTRACT

Compounds of formula (I) or salts thereof are disclosed. Also disclosed are pharmaceutical compositions comprising a compound of formula I, processes for preparing compounds of formula I, intermediates useful for preparing compounds of formula I and therapeutic methods for treating a Retroviridae viral infection including an infection caused by the HIV virus.



(I)